

## 테놀민 정에 대한 삼천당아테놀올 정의 생물학적동등성

조혜영 · 강현아 · 이 석 · 백승희 · 이용복<sup>#</sup>

전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소

(Received August 18, 2003; Revised September 30, 2003)

### Bioequivalence of Samchundang Atenolol Tablet to Tenolmin Tablet

Hea-Young Cho, Hyun-Ah Kang, Suk Lee, Seung-Hee Baek and Yong-Bok Lee<sup>#</sup>

*Institute of Bioequivalence and Bridging Study, College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea*

**Abstract** — Atenolol is a water soluble,  $\beta_1$  selective adrenoceptor antagonist used in the treatment of angina and hypertension. It is primarily eliminated renally with minimal hepatic metabolism. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of Samchundang Atenolol (Samchundang Pharmaceutical Co., Korea.) to Tenolmin(Hyundai Pharmaceutical Ind. Co., Korea). The atenolol release from the two atenolol tablets *in vitro* was tested using KP VII Apparatus II method with various different kinds of dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution and water). Twenty four normal male volunteers,  $22.83 \pm 1.99$  years in age and  $65.82 \pm 7.15$  kg in body weight, were divided into two groups and a randomized  $2 \times 2$  cross-over study was employed. After one tablet containing 50 mg of atenolol was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of atenolol in serum were determined using HPLC method with fluorescence detector. The dissolution profiles of two atenolol tablets were very similar at all dissolution media. Besides, the pharmacokinetic parameters such as  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  and  $T_{max}$  were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed  $AUC_t$  and  $C_{max}$  and untransformed  $T_{max}$ . The results showed that the differences in  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  and  $T_{max}$  between two tablets based on the Tenolmin were 3.74%, 4.38% and 17.77%, respectively. There were no sequence effects between two tablets in these parameters. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of  $\log(0.8)$  to  $\log(1.25)$  (e.g.,  $\log(0.98) \sim \log(1.11)$  and  $\log(0.95) \sim \log(1.15)$  for  $AUC_t$  and  $C_{max}$ , respectively), indicating that Samchundang Atenolol tablet is bioequivalent to Tenolmin tablet.

**Keywords** □ atenolol, samchundang atenolol, tenolmin, dissolution, bioequivalence, HPLC

이티놀올(atenolol)은 4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)phenylacetamide로 심장계에 존재하는  $\beta_1$ -수용체를 선택적으로 차단하여 심박출량, 심박동수를 감소시킴으로써 고혈압 또는 협심증 치료에 효과를 나타내는 제제이다. 아테놀올 50mg을 경구 투여 하였을 때 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 약 2~4시간이며 반감기는 평균 약 6~7시간으로 보고되어 있다.<sup>1,2)</sup>

국내에서는 현대약품공업 주식회사와 삼천당제약 주식회사가 "테놀민 정"과 "삼천당아테놀올 정"이라는 상품명으로 아테놀올 정제(아테놀올 50mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편, 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하거나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품을 성분

함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>3)</sup>에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 삼천당제약 주식회사에서 시판하고 있는 아테놀올 제제인 "삼천당아테놀올 정"이 현대약품공업 주식회사의 아테놀올 제제인 "테놀민 정"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성 시험 기준<sup>3)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 19~28세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 아테놀올의 혈청 중 약물농도-시간곡선하 면적( $AUC_t$ ), 최고 혈청 중 농도( $C_{max}$ )와 최고 혈청 중 농도 도달시간( $T_{max}$ )에 대하여  $T_{max}$ 를 제외한  $AUC_t$ 와  $C_{max}$ 는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, "삼천당아테놀올 정"과

<sup>#</sup>본 문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 062-530-2931 (팩스) 062-530-0106  
(E-mail) leeyb@chonnam.chonnam.ac.kr

"테놀민 정"에 대하여 대한약전 제 7개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 삼천당제약 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 "삼천당아테놀올 정"(제조번호: 3004, 사용기한: 2005. 4. 28), 대조약은 현대약품공업 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 "테놀민 정"(제조번호: 20053, 사용기한: 2005. 7. 19)으로 아테놀올을 50 mg 함유하는 정제이었다.

아테놀올과 내부표준물질로 사용한 핀돌롤은 Sigma사로부터, 메탄올(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, U.S.A.), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, Korea)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, U.S.A.)에서 통과시켜 18 M $\Omega$ -cm 이상인 것을 사용하였다. 수산화나트륨, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 황산 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

용출시험용 기기로는 용출기(DST-610/DST-600A, Lab Fine, Korea), 자외부 흡광광도계(PU-8700, Philips, U.S.A.)를 사용하였으며, 약물분석 기기로는 HPLC용 펌프(LC 10ADvp, Shimadzu, Tokyo, Japan),  $\mu$ -Bondapak C18(입자경 10  $\mu$ m, 3.9 mm $\times$ 300 mm, Waters Co., Milford, MA, U.S.A.), 형광 검출기( SPD 10Avp, Shimadzu, Tokyo, Japan), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, U.S.A.), 적분계(Model Class LC-10, Shimadzu, Japan), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, Korea), pH 측정기(Model 7, Corning Ltd., Halstead Essex England, England) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, U.S.A.)를 사용하였다.

### 비교용출시험

대조약 "테놀민 정"과 시험약 "삼천당아테놀올 정" 각 6정씩을 취하여 대한약전 제 7개정 용출시험법중 제 2법(패들법)에 따라 37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 제 1액(pH 1.2), pH 4.0 시험액, 제 2액(pH 6.8) 및 물 900 ml를 각각 사용하여 5, 10 및 15분에 용출액 5 ml를 채취하고 0.45  $\mu$ m 멤브레인 필터로 여과하여 검액으로 하였다. 표준액은 아테놀올 표준품 27.8 mg을 정밀하게 달아 메탄올 100 ml에 용해시켜 표준액으로 하였다. 표준액 및 검액을 가지고 시험액을 대조액으로 하여 파장 280 nm 부근의 흡수극대파장에서 흡광도를 측정하여 용출률을 산출하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>3)</sup>에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 35명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 24인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 65.82 $\pm$ 7.15 kg, 평균 나이는 만 22.83 $\pm$ 1.99세이었다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐 아니라 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 시험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

### 약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기 때 A군에는 대조약인 "테놀민 정"을, B군에는 시험약인 "삼천당아테놀올 정"을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(아테놀올 50 mg)로 하였다. 한편, 아테놀올의 최종상의 반감기는 평균 약 6~7시간으로 보고되어 있어<sup>1,2)</sup> 생물학적 동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 5일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter (JELCOTM, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, Italia)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1정씩을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12 및 24시간(총 12시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 즉시 혈청분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70 $^{\circ}$ C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원 산업의학과에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

### 혈청 중 아테놀올의 정량

혈청 중 아테놀올 정량은 이미 보고된 아테놀올 HPLC 분석법<sup>4,5)</sup>을 참고, 다소 수정하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 메탄올 : 0.1 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(85% ortho-phosphoric acid로 pH 3.5 조정)(30 : 70, v/v) 혼합용액을 사용하였으며 유속 1.0 ml/min, 주입량 20  $\mu$ l 및 형광 검출기(excitation: 224, emission: 300 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

아테놀올 표준품을 물에 녹여 농도를 1000 µg/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 blank 혈청으로 희석하여 아테놀올의 혈청 중 농도가 각각 10, 20, 50, 100, 200, 500 및 1000 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준 혈청액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청 500 µl에 내부표준물질로 0.05 M 황산용액에 녹인 핀돌롤(5 µg/ml) 100 µl와 탈이온수 1 ml 및 1 M NaOH 용액 500 µl를 가한 후 3초간 vortexing하였다. 여기에 4 ml<sup>2</sup> 에틸아세테이트를 가하고 2분간 vortexing하여 추출한 다음 3000 rpm에서 10분간 원심분리시켰다. 여기에서 유기층 3.5 ml를 취하여 깨끗한 시험관에 옮긴 다음 질소기류하에서 증발·건조시킨 후 잔사에 50% 메탄올 100 µl를 가하여 녹인 다음 이 용액 20 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 아테놀올의 피크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 뿐만 아니라 20, 100 및 500 ng/ml 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 추출율을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 500 µl를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 0.05 M 황산용액에 녹인 핀돌롤(5 µg/ml) 100 µl와 탈이온수 1 ml 및 1 M NaOH 500 µl를 가한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 아테놀올의 피크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 아테놀올의 농도를 산출하였다.

### 약물속도론적 파라미터의 분석 및 생물학적 동등성 평가

"테놀민 정" 및 "삼천당아테놀올 정"을 각각 1정씩 24명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해  $T_{max}$ 를 제외한  $AUC_t$ 와  $C_{max}$ 의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test<sup>6)</sup>를 이용하여 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때  $C_{max}$ 와  $T_{max}$ 는 실측치를 사용하였으며  $AUC_t$ 는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. "테놀민 정"에 대한 "삼천당아테놀올 정"의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성 시험 기준<sup>3)</sup>에 따라  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$  등을 평가하였다.

### 실험결과 및 고찰

#### 비교용출시험

약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 동등할 것 인지를 추정하고자 하였다. 즉, 동일성분을 동일량 함유하는 제제라 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 약물흡수의 전제조건이 되는 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약의 용출률을 비교하기 위하여 비교용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2에서는 10분 이내에 pH 4.0, pH 6.8과

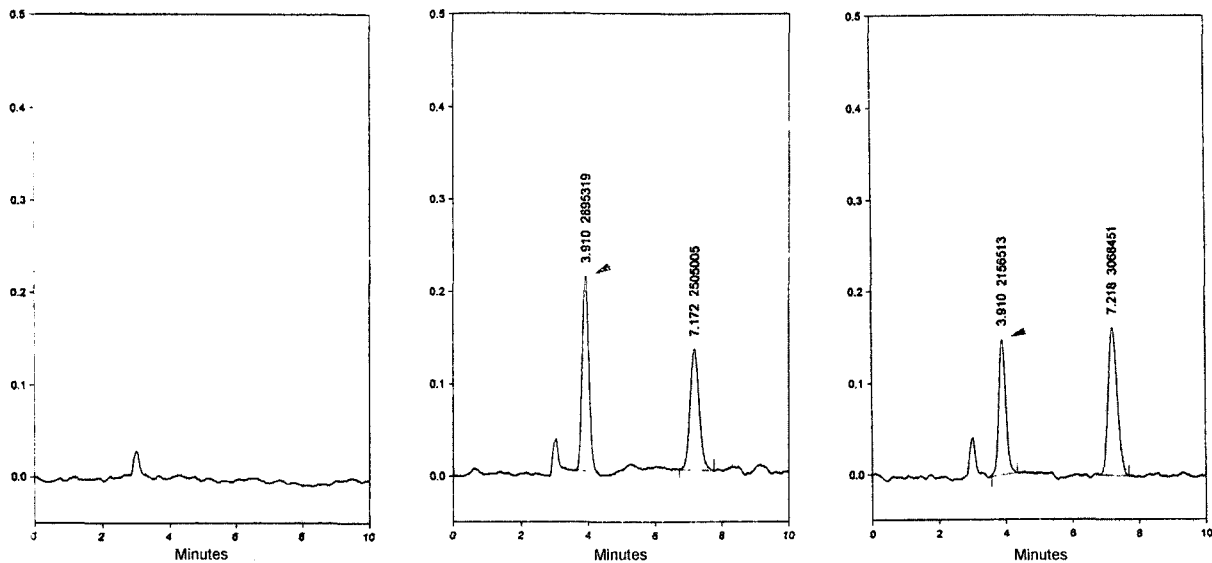


Fig. 1 - Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with atenolol (200 ng/ml) and internal standard (I.S., pindolol 1 µg/ml) and (C) serum sample at 1 hr after oral administration of 50 mg atenolol tablet.  $\blacktriangle$  = atenolol peak.

물에서는 15분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었다. 따라서, 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단하였다.

**혈청 중 아테놀롤 정량**

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 핀돌롤과 아테놀롤을 함께 가한 것 및 삼천당아테놀롤 정제 투여 후 1시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 1에 나타내었다. 아테놀롤 피이크의 출현시간은 약 3.9분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 7.0분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최소정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 10 ng/ml이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료 중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은 98.13±1.96이었다. 혈청 시료로부터 구한 아테놀롤의 검량선은 피이크 면적비(y)=0.0056×아테놀롤 농도(ng/ml, x)-0.0097(r=0.9999, p<0.01)로 10~1000 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 아테놀롤의 일내 및 일간 변동계수(C.V)는 모두 15% 이하로 나타났고, 20, 100 및 500 ng/ml의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 ±15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청 중 아테놀롤에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체 이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

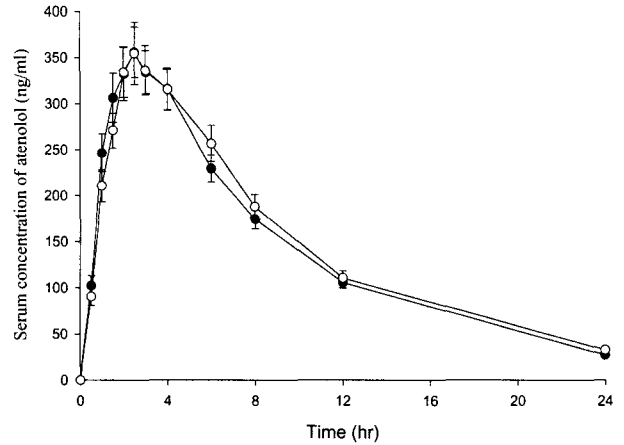
**혈청 중 아테놀롤 농도 추이**

시험약과 대조약으로 "삼천당아테놀롤 정"과 "테놀민 정"을 각각 1정씩 지원자 24명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 아테놀롤 평균농도를 Fig. 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청 중 약물농도-시간곡선으로부터 산

**Table I** – Precision and accuracy of the HPLC analysis for atenolol in human serum

Concentration (ng/ml)	Precision C.V. (%)		Accuracy (%; n=5)
	Intra-day C.V. (%) (n=5)	Inter-day C.V. (%) (5 days)	
10	12.04	10.57	104.86
20	7.64	12.72	98.86
50	3.87	6.76	101.69
100	5.64	7.91	96.56
200	1.51	9.94	99.44
500	0.88	8.57	100.42
1000	9.31	7.25	104.78

C.V. (Coefficient of Variation)=100×S.D./mean.



**Fig. 2** – Mean (±S.E., n=24) serum concentration-time curves of atenolol following oral administration of Tenolmin tablet (●) and Samchundang Atenolol tablet (○) at the atenolol dose of 50 mg.

출한 약물속도론적 파라미터(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>)를 Table II에 나타내었다. 대조약인 "테놀민 정"의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng·hr/ml)는 3387.36±886.77, 시험약인 "삼천당아테놀롤 정"은 3514.13±884.07로 대조약에 대한 평균치 차가 3.74%이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 393.14±133.54와 410.35±153.73로 4.38%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 2.58±0.88과 3.04±1.37으로 17.77%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

**평가항목에 대한 통계학적 고찰**

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

먼저 유의수준 α가 0.05일 때 T<sub>max</sub>와 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>값에 대한 F비(F<sub>G</sub>)가 F분석표의 한계값인 F(1,22)=4.301보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계는 log(0.98)~log(1.11) 및 log(0.95)~log(1.15)로 나타나 log(0.8)에서 log(1.25)이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T<sub>max</sub> 평균치 차의 90% 신뢰한계는 -3.31%~38.79%로서 ±20% 이내 이어야 한다는 조건을 만족시키지는 못하였지만 아테놀롤이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적 동등성 검정시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 "삼천당아테놀롤 정"은 대조약인 "테놀민 정"에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두

**Table II** – Bioavailability parameters values in normal and logarithmic scales for each volunteer obtained after oral administration of tenolmin tablet and samchundang atenolol tablet at the atenolol dose of 50 mg

Volunteer	Tenolmin tablet					Samchundang atenolol tablet				
	AUC <sub>t</sub> (ng · hr/ml)	Ln AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (ng/ml)	Ln C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (ng · hr/ml)	Ln AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (ng/ml)	Ln C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)
A1	5308.72	8.58	697.27	6.55	2.00	4950.17	8.51	782.09	6.66	2.50
A2	3026.48	8.02	367.81	5.91	2.50	3014.39	8.01	333.88	5.81	1.50
A3	3692.28	8.21	475.66	6.16	2.50	5136.08	8.54	484.77	6.18	2.50
A4	2588.59	7.86	224.95	5.42	3.00	3464.21	8.15	309.24	5.73	6.00
A5	3305.58	8.10	536.02	6.28	2.50	3694.80	8.21	669.59	6.51	2.50
A6	3918.24	8.27	416.20	6.03	4.00	3122.35	8.05	250.84	5.52	3.00
A7	2470.32	7.81	257.81	5.55	3.00	2671.23	7.89	275.49	5.62	2.50
A8	4444.97	8.40	504.24	6.22	3.00	3221.56	8.08	338.52	5.82	1.50
A9	2231.15	7.71	226.56	5.42	2.50	2761.75	7.92	246.56	5.51	4.00
A10	2832.40	7.95	380.31	5.94	3.00	2756.52	7.92	276.74	5.62	4.00
A11	4132.33	8.33	366.56	5.90	1.50	5780.96	8.61	541.20	6.29	6.00
A12	2171.40	7.68	169.06	5.13	4.00	2896.42	7.97	212.99	5.36	6.00
B1	2538.32	7.84	216.91	5.38	1.00	2624.82	7.87	331.56	5.80	2.00
B2	2725.50	7.91	297.09	5.69	3.00	3228.17	8.08	425.13	6.05	2.50
B3	1930.14	7.57	180.31	5.19	2.50	2158.38	7.68	215.84	5.37	2.00
B4	3723.41	8.22	421.02	6.04	1.50	4402.19	8.39	544.77	6.30	2.50
B5	3867.60	8.26	546.74	6.30	2.50	4500.00	8.41	515.84	6.25	2.50
B6	3590.40	8.19	433.16	6.07	2.50	3140.97	8.05	356.20	5.88	3.00
B7	3708.61	8.22	369.95	5.91	2.50	3708.45	8.22	424.41	6.05	1.50
B8	2500.98	7.82	404.59	6.00	1.00	2383.23	7.78	340.13	5.83	2.00
B9	4413.68	8.39	487.81	6.19	4.00	3638.88	8.20	682.81	6.53	2.00
B10	3794.99	8.24	427.81	6.06	2.50	4336.53	8.37	506.02	6.23	4.00
B11	4710.89	8.46	512.27	6.24	1.50	3664.11	8.21	364.95	5.90	4.00
B12	3669.76	8.21	515.13	6.24	4.00	3382.90	8.13	418.88	6.04	3.00
Mean	3387.36	8.09	393.14	5.91	2.58	3514.13	8.14	410.35	5.95	3.04
(S.D.)	886.77	0.27	133.54	0.38	0.88	884.07	0.24	153.73	0.36	1.37

**Table III** – Statistical results of bioequivalence evaluation between two atenolol tablets<sup>#</sup>

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	3.74%	4.38%	17.77%
F <sub>G</sub> <sup>a)</sup>	0.9744	0.4948	0.0556
Test/Reference point estimate	1.0427	1.0432	0.4583
Confidence interval (δ) <sup>b)</sup>	log0.98≤δ≤log1.11	log0.95≤δ≤log1.15	-3.31≤δ≤38.79

<sup>#</sup>T<sub>10</sub>: AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the T<sub>max</sub> values on the basis of untransformed data.

<sup>a)</sup>δ=0.05, F(1, 22)=4.301, <sup>b)</sup>δ=0.05.

제 1)는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 결론

삼천당 제약 주식회사에서 시판하고 있는 아테놀올 제제인 "삼천당아테놀올 정"이 기존의 아테놀올 제제인 현대약품공업 주식회사의 아테놀올 제제인 "테놀민 정"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>3)</sup>에 따라 건강한 성인 남자 19~27세) 24명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시판하여 얻은 아테놀올의 T<sub>max</sub>와 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 7개

정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 "테놀민 정"과 시험약인 "삼천당아테놀올 정"에 대하여 대한약전 VII에 수재된 제 2법(패들법)에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2에서는 10분 이내에 pH 4.0, pH 6.8 및 물에서는 15분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 "테놀민 정"의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng · hr/ml)는 3387.36 ± 886.77, 시험약인 "삼천당아테놀올 정"은 3514.13 ± 884.07로 대조약에 대한 평균치 차가 3.74%이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 393.14 ± 133.54와 410.35 ± 153.73으로 4.38%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 2.58 ± 0.88과 3.04 ± 1.37로 17.77%의 차이를 나타내

대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm 20\%$  이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. "테놀민 정"에 대한 "삼천당아테놀올 정"의 분산분석 결과, 로그변환한  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 에 대해 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 구간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각  $\log(0.98)\sim\log(1.11)$  및  $\log(0.95)\sim\log(1.15)$ 로 나타나  $\log(0.8)\sim\log(1.25)$  이어야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편,  $T_{max}(hr)$ 에 대한 90% 신뢰한계( $\delta$ , %)는  $-3.31\% \leq \delta \leq 38.79\%$ 로  $\pm 20\%$  이내 이어야 하는 조건을 만족시키지는 못하였지만 아테놀올이 응급이나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 "삼천당아테놀올 정"은 대조약인 "테놀민 정"에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목( $AUC_t$  및  $C_{max}$ )에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 삼천당제약 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소에서 수행되었으

며, 이에 감사드립니다.

### 문 헌

- 1) Tabacova, S. A. and Kimmel, C. A. : Atenolol: pharmacokinetic/dynamic aspects of comparative developmental toxicity. *Reprod Toxicol.* **16**(1), 1 (2002).
- 2) Parfitt, K. : Martindale - The complete Drug Reference 32nd ed., Pharmaceutical Press, London, p. 825 (1999).
- 3) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험 기준 (2002. 11. 22).
- 4) Cuadrado, A., Gascon, A. R., Hernandez, R. M., Castilla, A. M., Maza, A., Ocariz, A. L., Calvo, B. and Pedraz, J. L. : *In vitro* and *in vivo* equivalence of two oral atenolol tablet formulations. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **52**(5), 371 (2002).
- 5) Niopas, I., Daftsios A. C., Xanthakis, I., Nikolaidis, N. and Njau, S. N. : Bioequivalence of two tablet formulations of atenolol after single oral administration in healthy volunteers. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **50**(3), 243 (2000)
- 6) Statistical Solutions Ltd. : Equiv Test<sup>®</sup> 1.0, U.K. (1998).