

## 글루코파지 정(염산메트포르민 500 mg)에 대한 그리코민 정의 생물학적 동등성

조혜영 · 문재동\* · 이용복†

전남대학교 약학대학/약품개발연구소, \*전남대학교 의과대학  
(2002년 7월 11일 접수 · 2002년 8월 24일 승인)

### Bioequivalence of Glycomin Tablet to Glucophage Tablet (Metformin HCl 500 mg)

Hea-Young Cho, Jai-Dong Moon\* and Yong-Bok Lee†

College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development,  
Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

\*Medical School, Chonnam National University, Kwangju 501-757, Korea

(Received July 11, 2002 · Accepted August 24, 2002)

**ABSTRACT**—Metformin is an oral antihyperglycemic agent used in the therapy of noninsulin-dependent diabetes mellitus and does not cause hypoglycemia at the therapeutic dose. Its mechanism of action may involve an increased binding of insulin to its receptors and glucose uptake at the post-receptor level. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two metformin tablets, Glucophage (Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.) and Glycomin (Ilung Pharmaceuticals Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The metformin release from the two metformin tablets *in vitro* was tested using KP VII Apparatus II method with various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution and water). Twenty four normal male volunteers, 23.75±1.96 years in age and 68.77±10.41 kg in body weight, were divided into two groups with a randomized 2×2 cross-over study. After one tablet containing 500 mg as metformin was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of metformin in serum were determined using HPLC with UV detector. Besides, the dissolution profiles of two metformin tablets were very similar at all dissolution media. The pharmacokinetic parameters such as AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> were calculated. The ANOVA test was performed for the statistical analysis of the logarithmically transformed AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>, untransformed T<sub>max</sub>. The results showed that the differences in AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> between two tablets based on the Glucophage were 0.09%, 6.09% and -8.22%, 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(0.94)~log(1.09) and log(1.01)~log(1.15) for AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>, respectively), indicating that Glycomin tablet is bioequivalent to Glucophage tablet.

**Keywords**—Metformin, Glucophage, Glycomin, Logarithmic transformation, Bioequivalence, HPLC

염산메트포르민(metformin HCl)은 1,1-dimethylbiguanide hydrochloride로 인슐린 수용체의 활성이 저하되어 발생하는 인슐린 비의존성 제 2형 당뇨병 치료제로서 장관내에서의 포도당 흡수억제, 간에서의 포도당 합성억제, 말초조직에서의 포도당 대사 촉진작용등으로 직접적인 혈당강하 작용을 나타내는 제제이다. 염산메트포르민 500 mg을 경구투여 하였을 때 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 약 2.40±0.93시간이며, 반감기는 약 3.16±0.47시간으로 보고되어 있다.<sup>1)</sup>

국내에서는 주식회사 대웅제약과 일성신약 주식회사가 “글루코파지 정”과 “그리코민 정”이라는 상품명으로 염산메

트포르민 정제(염산메트포르민 500 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편, 제제학적으로 동등한 제제나 대체 가능한 제제의 시판을 위하여 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안정청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>2)</sup>에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 일성신약 주식회사가 시판하고 있는 염산메트포르민 제제인 “그리코민 정”이 주식회사 대웅제약의 염산메트포르민 제제인 “글루코파지 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험기준<sup>2)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 062)530-2931, E-mail : leeyb@chonnam.chonnam.ac.kr

19~27세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률을 시험을 시행하였다. 이후 얻어진 메트폴민의 혈청 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최고 혈청 중 농도( $C_{max}$ )와 최고 혈청 중 농도 도달시간( $T_{max}$ )에 대하여  $T_{max}$ 를 제외한 AUC와  $C_{max}$ 는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적 동등성을 비교 판정하였다. 아울러 “굴루코파지 정”과 “그리코민 정”에 대하여 대한약전 VII 용출시험법 중 제 2법(폐들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

## 시험방법

### 시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 일성신약 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 그리코민 정(제조번호: 0C0135, 유통기한: 2003. 1. 27), 대조약은 주식회사 대응제약(서울)에서 시판하고 있는 굴루코파지 정(제조번호: 011075, 유통기한: 2003. 1. 24)으로 모두 염산메트폴민을 500 mg 함유하는 정제이었다.

염산메트폴민 표준품은 일성신약으로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 염산펜폴민은 Sigma사(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국)로부터 구입하였다. HPLC용 아세토니트릴, 메탄올(이상 Fisher Scientific Co., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 서울)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 황산아연, 에틸렌글리콜 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

기기로는 용출기(DST-600, 화인기계, 안양, 한국), 자외선/가시부 분광광도계(Lambda 40 Perkin-Elmer, 미국), HPLC용 펌프(LC-10ADvp, Shimadzu, Tokyo, 일본), Nucleosil 100-5 SA column(입자경 5  $\mu$ m, 4.6 mm $\times$ 125 mm, MACHEREY-NAGEL GmbH & Co., Duren, 독일), UV 검출기( SPD 10Avp, Shimadzu, Tokyo, 일본), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(Model Class LC-10, Shimadzu, Tokyo, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국), pH 측정기(Model 7, Corning Ltd., Halstead Essex England, 영국) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

### 비교용출시험

대조약 “굴루코파지 정”과 시험약 “그리코민 정” 6정씩을 취하여 대한약전 VII 용출시험법중 제 2법(폐들법)에 따라 37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 수용성제제에 대한 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, 15, 30(제 2액), 45(pH 4.0 및 물) 및 60분(제 1액)에 용출액을 채취하고 0.45  $\mu$ m 멤브레인 필터로 여과시킨 다음 자외선/가시부 분광광도계(233 nm)를 사용하여 흡광도 측정법에 따라 용출률을 산출하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준2)에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 37명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사(전남대학교 의과대학/병원 문재동)의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정한 자 24인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 68.77 kg, 나이는 만 19~27세(평균 만 23.75세)이었다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

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

### 약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제제의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기때 A군에는 대조약인 “굴루코파지 정”을, B군에는 시험약인 “그리코민 정”을 투여하였고 제 II기때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(염산메트폴민 500 mg)으로 하였다. 한편, 염산메트폴민의 최종상의 반감기는 약 3.16 $\pm$ 0.47시간으로 보고되어 있어<sup>1)</sup> 생물학적 동등성 시험기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 6일로 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, 10,

12 및 24 시간째(총 13시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20분간 원심 분리한 후 즉시 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원 소회의실 및 산업의학과 외래에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

**혈청 중 메트폴민의 정량**

혈청 중 메트폴민 함량은 이미 보고된 메트폴민의 HPLC 분석법<sup>3)</sup>을 참고, 다소 수정하여 상기 기기 조건하 실온에서 분석하였다. 이동상으로는 아세트니트릴:물:메탄올=50:45:5(v/v/v)를 함유한 용매 1 liter 중에 12 mmol KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>를 가한 용액을 사용하였으며 유속 1.5 ml/min, 주입량 50 µl 및 UV 검출기(236 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

염산메트폴민 표준품을 50% 메탄올 용액에 녹여 메트폴민으로서 농도가 1000 µg/ml가 되도록 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 blank 혈청으로 희석하여 메트폴민의 혈청 중 농도가 각각 0, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000 및 2000 ng/ml 농도가 되도록 표준 혈청 시료를 만들었다. 각각의 표준 혈청 200 µl에 내부표준물질로 염산펜폴민을 사용하여 -20°C에 냉동 보관하였던 내부표준물질 수용액(펜폴민으로서 2 µg/ml)을 녹인 것 50 µl와 메탄올 100 ml에 0.5 g ZnSO<sub>4</sub>와 1 ml 에틸렌글리콜을 함유한 액 200 µl를 가하고 30초간 vortexing하였다. 이것을 10,000 g에서 10분간 원심분리시킨 후 상층 300 µl를 취하고 여기에 탈이온수 300 µl를 혼합한 액 50 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 메트폴민의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라 50, 200 및 1000 ng/ml 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 추출율을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 200 µl를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 염산펜폴민 수용액(펜폴민으로서 2 µg/ml) 50 µl를 가한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 메트폴민의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 메트폴민의 농도를 산출하였다.

**약물속도론적 파라미터의 분석**

“글루코파지 정” 및 “그리코민 정”을 각각 1정씩 24명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>를 구하였다. T<sub>max</sub>를 제외한 AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub>의 로그변환치를 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test<sup>4)</sup>를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산분석(ANOVA)을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때 C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 실측치를 사용하였으며 AUC<sub>t</sub>는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다.

**생물학적 동등성 평가**

“글루코파지 정”에 대한 “그리코민 정”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>2)</sup>에 따라 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 등을 평가하였다.

**결과 및 고찰**

**비교용출시험**

약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 즉, 동일성분을 동일량 함유하는 제제라 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 약물 흡수의 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 60분 이내에, pH 6.8에서는 30분 이내에, pH 4.0과 물에서는 45분 이내에 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 그 용출양상도 거의 차이가 없었으며 FDA guideline<sup>5)</sup>에 따라 계산한 물에서의 similarity factor(f<sub>2</sub>)가 84.78로 나타나 두 제제간의 용출은 차이가 나타나지 않는 것으로 판단되었다(Figure 1).

**혈청 중 메트폴민 정량**

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 염산펜폴민 수용액(펜폴민으로서 2 µg/ml)과 염산메트폴민을 함께 가한 것 및 염산메트폴민 정제 투여 후 90분째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 메트폴민 피이크의 출현시간은

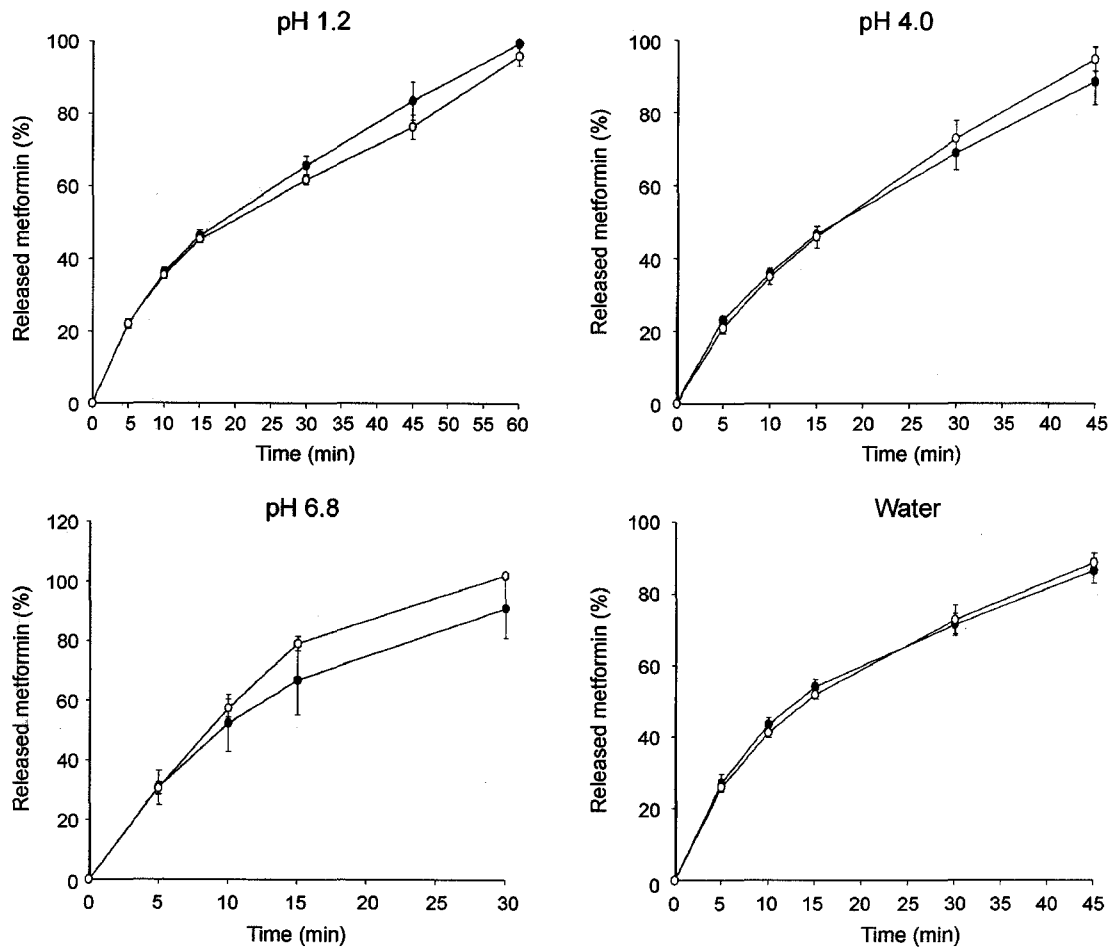


Figure 1—Dissolution profiles of metformin from Glucophage tablet (●) and Glycomin tablet (○) in various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution and water,  $n=6$ , mean  $\pm$  S.D.).

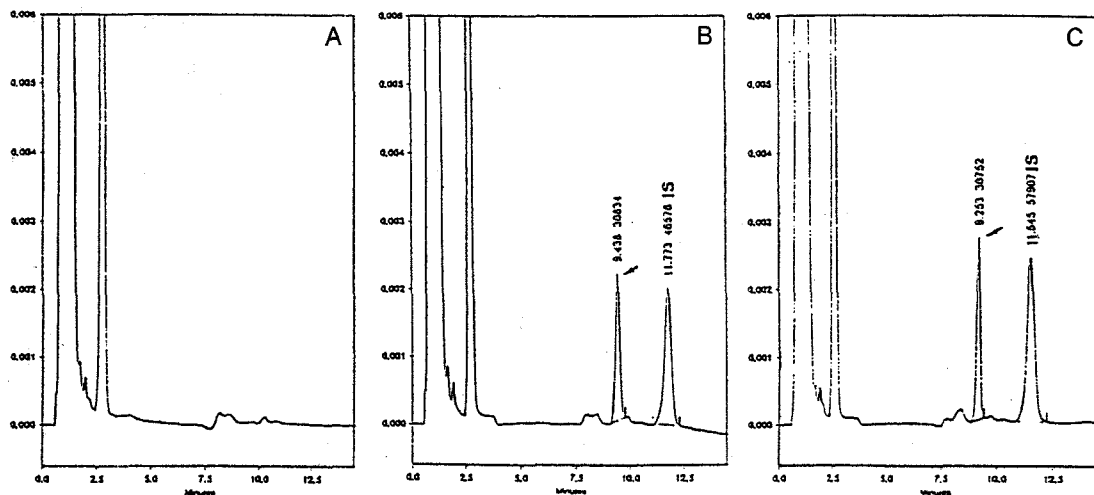


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with metformin (200 ng/ml) and internal standard (IS, phenformin 500 ng/ml) and (C) serum sample at 90 min after oral administration of 500 mg metformin HCl tablet. ✓ = metformin peak.

**Table I—Reproducibility Data for the HPLC Analysis of Metformin in Human Serum**

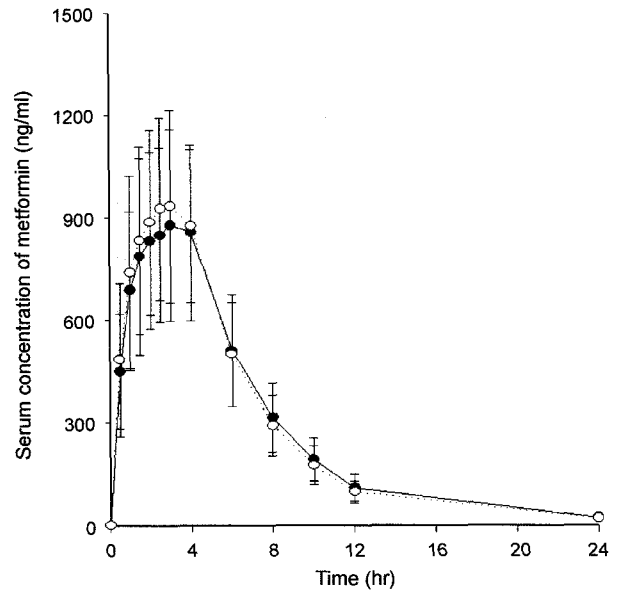
Concentration (ng/ml)	Intra-day C.V.(%) (n=5)	Inter-day C.V.(%) (n=5)
10	9.79	9.19
20	3.68	4.69
50	8.79	4.33
100	4.34	3.33
200	4.86	3.76
500	3.36	2.47
1000	2.25	4.30
2000	1.75	3.06

C.V. = 100×S.D./mean.

약 9.2분대, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 11.5분대였으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 정량한계는 약 10 ng/ml이었으며, 수용액 중 약물의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료 중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출 회수율(%)은 107.41±2.43이었다. 혈청 시료로부터 구한 메트폴민의 검량선은 피이크 면적비(y)=0.0031×메트폴민 농도(ng/ml, x)-0.0148(γ=0.9999, p<0.01)로 10~2000 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타냈다. 또한, 이 농도범위에 있어서 메트폴민의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 10% 이하로 나타났고(Table I), 50, 200 및 1000 ng/ml의 농도에서 5회 반복측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 ±10% 이내로 나타났다. 이로부터 혈청 중 메트폴민에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

**혈청 중 메트폴민 농도 추이**

시험약 “그리코민 정”과 대조약 “글루코파지 정”을 각각 1정씩 지원자 24명에게 경구투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 메트폴민 평균농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청 중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>)를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “글루코파지 정”의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng·hr/ml)는 6673.66±1844.11, 시험약인 “그리코민 정”은 6679.52±1741.45로 대조약에 대한 평균치 차가 0.09%이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 967.48±290.09와 1026.37±273.00으로 6.09%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 3.04±1.00과 2.79±0.98으로 -8.22%의 차이를 나타내 대조약에 대한



**Figure 3—Mean(±S.D., n=24) serum concentration-time curves of metformin following oral administration of Glucophage tablet (●) and Glycomin (○) tablet at the metformin HCl dose of 500 mg.**

시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 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 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub> 값에 대한 F비(FG)가 F 분석표의 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(0.94)~log(1.09) 및 log(1.01)~log(1.15)로 나타나 log(0.8)에서 log(1.25)이어야 한다는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T<sub>max</sub> 평균치 차의 90% 신뢰한계(δ, %)가 -22.61%≤δ≤6.17%로 ±20% 이내이어야 한다는 조건을 만족시키지는 못하였지만 염산메트폴민이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적 동등성 검정시 T<sub>max</sub>는 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “그리코민 정”은 대조약인 “글루코파지 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

**Table II—Bioavailability Parameters Values in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Glucophage and Glycomin Tablet at the Metformin Dose of 500 mg**

Volunteer	Glucophage Tablet					Glycomin Tablet				
	AUC <sub>t</sub> (ng · hr/ml)	Ln AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (ng · hr/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 · hr/ml)	Ln C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)
A-1	6787.14	8.82	1152.19	7.05	2.00	6129.53	8.72	959.94	6.87	2.50
A-2	6168.35	8.73	843.48	6.74	4.00	4862.37	8.49	724.77	6.59	4.00
A-3	2078.81	7.64	363.16	5.89	2.00	2847.32	7.95	488.97	6.19	3.00
A-4	6787.99	8.82	913.81	6.82	4.00	3744.52	8.23	858.00	6.75	1.50
A-5	6239.80	8.74	1113.81	7.02	2.50	6865.84	8.83	1034.45	6.94	2.50
A-6	6272.03	8.74	946.06	6.85	1.00	7029.89	8.86	1036.71	6.94	2.50
A-7	8154.21	9.01	1180.26	7.07	3.00	8232.89	9.02	1352.19	7.21	1.00
A-8	6572.16	8.79	1015.74	6.92	4.00	7173.65	8.88	1236.39	7.12	3.00
A-9	7999.16	8.99	1187.68	7.08	3.00	9766.56	9.19	1532.84	7.33	3.00
A-10	7726.68	8.95	1040.58	6.95	4.00	8756.86	9.08	1178.00	7.07	2.00
A-11	6206.45	8.73	1241.55	7.12	2.00	6903.37	8.84	1228.00	7.11	3.00
A-12	8541.59	9.05	1262.84	7.14	2.00	8935.80	9.10	1254.45	7.13	1.50
B-1	7465.37	8.94	1088.97	6.99	4.00	6877.89	8.84	924.45	6.83	4.00
B-2	5633.81	8.64	709.94	6.57	4.00	6630.87	8.80	908.00	6.81	4.00
B-3	3584.87	8.18	424.13	6.05	3.00	3964.87	8.29	612.19	6.42	1.50
B-4	10552.88	9.26	1379.61	7.23	4.00	9524.67	9.16	1398.32	7.24	2.00
B-5	10099.22	9.22	1619.29	7.39	1.50	8148.50	9.01	1543.16	7.34	1.50
B-6	5524.45	8.62	827.03	6.72	2.50	6035.92	8.71	886.39	6.79	3.00
B-7	7906.48	8.98	1018.00	6.93	4.00	6881.15	8.84	892.52	6.79	4.00
B-8	4701.39	8.46	635.42	6.45	4.00	6774.51	8.82	1129.29	7.03	3.00
B-9	5655.87	8.64	771.87	6.65	2.50	5538.75	8.62	734.13	6.60	4.00
B-10	6154.31	8.72	691.55	6.54	4.00	7039.47	8.86	922.84	6.83	4.00
B-11	7393.13	8.91	941.87	6.85	2.00	5733.64	8.65	879.61	6.78	4.00
B-12	5781.74	8.66	850.58	6.75	4.00	5909.61	8.68	917.35	6.82	2.50
Mean	6673.66	8.76	967.48	6.82	3.04	6679.52	8.77	1026.37	6.90	2.79
(S.D.)	(1844.11)	(0.33)	(290.09)	(0.35)	(1.00)	(1741.45)	(0.30)	(273.00)	(0.28)	(0.98)

**Table III—Statistical Results of Bioequivalence Test between Two Metformin Tablets<sup>#</sup>**

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	0.09%	6.09%	-8.22%
F <sub>G</sub> <sup>a)</sup>	0.0102	0.7369	3.8092
Test/Reference point estimate	1.0084	1.0772	-0.2500
Confidence interval <sup>b)</sup>	log0.94 ≤ δ ≤ log1.09	log1.01 ≤ δ ≤ log1.15	-22.61% ≤ δ ≤ 6.17%

<sup>#</sup>The 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>α=0.05, F(1, 22)=4.301, <sup>b)</sup>α=0.05.

**결 론**

일성신약 주식회사가 시판하고 있는 염산메트폴민 제제인 “그리코민 정”이 주식회사 대응제약의 염산메트폴민 제제인 “글루코파지 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>2)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 19~27세) 24명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 염산메트폴민의 T<sub>max</sub>와 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한 약전 VII 용출시험법 중 제 2법(폐들법)에 따라 비교용출시

험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “글루코파지 정”과 시험약인 “그리코민 정”에 대하여 대한약전 VII에 수재된 제 2법(폐들법)에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2에서는 60분 이내에, pH 6.8에서는 30분 이내에, pH 4.0과 물에서는 45분 이내에 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 그 용출양상도 유사하였다.
2. 대조약인 “글루코파지 정”의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng · hr/ml)는 6673.66±1844.11, 시험약인 “그리코민 정”은 6679.52±1741.45로 대조약에 대한 평균치 차가 0.09%이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 967.48±290.09와 1026.37±273.00으로 6.09%의 차이를 보였으며, T<sub>max</sub>(hr)는 3.04±1.00과 2.79±0.98로

-8.22%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm 20\%$  이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. “글루코파지 정”에 대한 “그리코민 정”의 분산분석 결과, 로그변환한  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 에 대해 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는  $\log(0.94)\sim\log(1.09)$  및  $\log(1.01)\sim\log(1.15)$ 로 나타나  $\log(0.8)$ 에서  $\log(1.25)$ 이어야 한다는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다. 한편,  $T_{max}(hr)$ 에 대한 90% 신뢰한계( $\delta, \%$ )는  $-22.61\% \leq \delta \leq 6.17\%$ 로  $\pm 20\%$  이내이어야 한다는 조건을 만족시키지는 못하였지만 염산메트포르민이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적 동등성 검정시  $T_{max}$ 는 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “그리코민 정”은 대조약인 “글루코파지 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단기준인 2항목( $AUC_t$  및  $C_{max}$ )에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 일성신약 주식회사와 2002년도 두뇌한국 21 사업 핵심분야의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

### 문 헌

- 1) G. Caille, Y. Lacasse, M. Raymond, H. Landriault, M. Perrotta, G. Picirilli, J. Thiffault and J. Spenard, Bioavailability of metformin in tablet form using a new high pressure liquid chromatography assay method, *Biopharm. Drug Disposit.*, **14**, 257-263 (1993).
- 2) 식품의약품안전청 고시 제 2001-57호, 생물학적 동등성 시험기준 (2001. 9. 5).
- 3) A.R. Bonfigli, S. Manfrini, F. Gregorio, R. Testa, I. Testa, G.D. Sio and G. Coppa, Determination of plasma metformin by a new cation-exchange HPLC technique, *Ther. Drug Monit.*, **21**, 330-334 (1999).
- 4) Statistical Solution Ltd., Equiv Test<sup>®</sup> 1.0, U.K. (1998).
- 5) Food and Drug Administration (FDA): Guidance for Industry; Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence study for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August (2000).