

아마릴 정(글리메피리드 2 mg)에 대한 글리메드 정의 생물학적 동등성

조혜영 · 박은자 · 강현아 · 백승희 · 이 석 · 김세미 · 문재동* · 이용복†
전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, *전남대학교 의과대학
(2004년 3월 20일 접수 · 2004년 4월 15일 승인)

Bioequivalence of Glimed Tablet to Amaryl Tablet (Glimepiride 2 mg)

Hea-Young Cho, Eun-Ja Park, Hyun-Ah Kang, Seung-Hee Baek, Suk Lee,
Se-Mi Kim, Jai-Dong Moon* and Yong-Bok Lee†

Institute of Bioequivalence and Bridging Study, College of Pharmacy, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea
*Medical School, Chonnam National University, Gwangju 501-757, Korea

(Received March 20, 2004 · Accepted April 15, 2004)

ABSTRACT—The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two glimepiride tablets, Amaryl® (Handok/Aventis Pharm. Co., Ltd.) and Glimed (Kuhn II Pharm. Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The glimepiride release from the two glimepiride formulations *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method with a variety of dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution, water and blend of PSB 80 into each dissolution medium). Twenty six healthy male subjects, 22.65 ± 2.19 years in age and 66.55 ± 8.85 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2 × 2 cross-over study was employed. After one tablet containing 2 mg as glimepiride was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of glimepiride in serum were determined using HPLC method with UV detector. The dissolution profiles of two formulations were 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, C_{max} and untransformed T_{max}. The results showed that the differences between two formulations based on the Amaryl were -3.70, -8.28 and 0.61% for AUC_t, C_{max} and T_{max}, respectively. There were no sequence effects between two formulations 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(0.84)~log(1.04) and log(0.82)~log(1.03) for AUC_t and C_{max}, respectively). Thus, the criteria of the KFDA guideline for the bioequivalence were satisfied, indicating Glimed tablet and Amaryl tablet were bioequivalent.

Key words—Glimepiride, Amaryl, Glimed, Bioequivalence, Dissolution, HPLC

글리메피리드(glimepiride, [1-[[p-[2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl)urea]는 설포요소계 경구용 혈당강하제로, 췌장에서 랑게르한스섬을 자극, 인슐린 분비를 유도할 뿐 아니라 인슐린 수용체 비의존적 경로를 통해 인슐린 저항을 개선시킴으로써 인슐린 분비를 크게 자극하지 않으면서도 우수한 혈당강하효과를 나타내는 제제이다. 또한 글리메피리드는 ATP-의존적 K-통로(channel)에 선택적으로 작용하므로 심혈관의 K-통로에는 영향이 적어 심혈관계와는 상호작용이 거의 나타나지 않는 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 글리메피리드는 경구투여시 위장관으로부터 100% 완벽하게 흡수되며, 최고혈중농도에 도달하는 시간은 약 2-3시간, 소

실상 반감기는 약 3.6 ± 1.4시간으로 보고되어 있다. 또한 글리메피리드는 정맥 또는 경구투여 후 산화적 전환반응에 의해 완전히 대사되며 주요한 대사물은 hydroxy-metabolite (M1)와 carboxy-metabolite(M2)이다. 글리메피리드가 M1이나 M2로 전환되는 데에는 사이토크롬(cytochrome, CYP) 2C9이 관련되어 있다고 보고되어 있다.^{3,4)}

국내에서는 주식회사 한독약품/아벤티스 파마에서 “아마릴 정”이라는 상품명으로 글리메피리드 2 mg 정제를 시판하고 있다. 한편, 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하여거나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁵⁾에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

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

따라서 본 연구에서는 건일제약 주식회사에서 발매하고자 하는 글리메피리드 제제인 “글리메드 정”이 기존의 글리메피리드 제제인 “아마릴 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁵⁾에 따라 건강한 성인 남자(평균연령 22.65세) 26명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 글리메피리드의 혈청 중 약물농도-시간곡선하 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 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, “글리메드 정”과 “아마릴 정”에 대하여 대한약전 제 8개정 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.

실험 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준⁶⁾ 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 건일제약 주식회사(서울)의 “글리메드 정”(제조번호: 시제제 001, 제조일자: 2003. 4. 7), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 주식회사 한독약품/아벤티스 파마(서울)에서 시판하고 있는 “아마릴 정”(제조번호: A035, 사용기한: 2006. 8. 27)으로 글리메피리드를 2mg 함유하는 정제이었다.

글리메피리드 표준품은 건일제약 주식회사로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 톨라자미드(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국), HPLC용 아세트니트릴(Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중의제약, 서울, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 디에칠에테르, 2,4-dinitrofluorobenzene(DNFB), 과염소산 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

용출시험용 기기로는 용출기(DST-600A, 화인기기, 서울, 한국)와 액체크로마토그래피(Hewlett packard, 미국)를 사용하였으며, 약물분석 기기로는 HPLC용 펌프(LC 10Avp, Shimadzu, Kyoto, 일본), Luna C18(입자경 5 μ m, 4.6 mm \times 250 mm, Phenomenex, Torrance, CA, 미국), UV 검출기(SPD 10Avp, Shimadzu, Kyoto, 일본), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(SCL-10Avp, Shimadzu,

Kyoto, 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 “아마릴 정 2mg”과 시험약 “글리메드 정 2mg” 각 12정씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 37 \pm 0.5°C에서 50 rpm으로 시험하였다. 시험약과 대조약은 난용성 약물로 용출액은 용출시험 조건에 따라 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물의 용출액, 그리고 각각의 용출액에 1.0 w/v%의 폴리소르베이트 80을 첨가한 액을 각각 900 ml씩 사용하여 시험하였다. 용출 개시 5, 10, 15, 30, 45, 90, 120, 180, 240 및 300분에 용출액을 취하고 여과시킨 다음 HPLC UV검출기(228 nm)를 사용하여 용출률을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁵⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 33명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 26인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 66.55 \pm 8.85 kg, 평균 나이는 만 22.65 \pm 2.19세이었다. 이들로부터 동의를 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 26명의 피험자를 군당 13인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기 때 A군에는 대조약인 “아마릴 정”을, B군에는 시험약인 “글리메드 정”을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(글리메피리드 2mg)으로 하였다. 한편, 글리메피리드의 최종상의 반감기는 평균 약 3.6 \pm 1.4시간으로 보고되어 있어^{3,4)} 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 3일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter (JELCO™, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 또는 손등의 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, 5, 6, 8 및 12시간째(총 12시점)에 약 8 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 즉시 혈청분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 80°C에서 보관하였다.

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

혈청 중 글리메피리드의 정량

혈청 중 글리메피리드 함량은 이미 보고된 글리메피리드 HPLC분석법⁷⁾을 참고하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 0.01 M 과염소산 용액:아세트니트릴=65:35(v/v)의 혼합용액을 사용하였으며 유속 1.0 ml/min, 주입량 50 µl 및 UV 검출기(350 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

글리메피리드 표준품을 에탄올에 녹여 농도를 100 µg/ml로 만든 후 실온 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈청으로 희석하여 글리메피리드의 혈청 중 농도가 각각 5, 10, 20, 50, 100, 200 및 500 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준 혈청액을 만들었다. 각각의 검량선용 표준 혈청 1.0 ml에 내부표준물질로 톨라자미드 수용액(500 ng/ml) 100 µl와 pH 1 완충액(0.04 N HCl과 0.02 M KCl의 동량 혼합액)을 가한 후 흔들어 섞었다. 여기에 디에틸 에테르 4 ml를 가하고 진탕 혼합하여, 3,000 rpm에서 10분간 원심분리시킨 후 상등액 3.5 ml를 취하여 깨끗한 시험관에 옮긴 다음 30°C 질소기류하에서 증발 건조시켰다. 잔사에 DNFB 용액(acetic acid n-butyl ester 10 ml에 DNFB 30 µl를 가한 액) 100 µl를 가하여 30초간 녹이고 이것을 100°C의 block heater에 20분간 방치한 다음 60°C 질소기류하에서 증발 건조시켰다. 이 잔사에 이동상 200 µl를 가하여 녹인 다음 이 용액 중 50 µl를 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 글리메피리드의 피이크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라 10, 50 및 100 ng/ml 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 상대추출율을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별

로 채취하여 영하 80°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 1.0 ml를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 톨라자미드 수용액(500 ng/ml) 100 µl를 가한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 글리메피리드의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 글리메피리드의 농도(ng/ml)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“아마릴 정” 및 “글리메드 정”을 각각 1정씩 26명의 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 Test⁸⁾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 면적 계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. “아마릴 정”에 대한 “글리메드 정”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁹⁾에 따라 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 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 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 6.8 + 폴리소르베이트 80에서는 10분 이내에, 물+폴리소르베이트 80에서는 60분 이내에 85% 이상 용출되었고, 두 제제의 용출 양상은 거의 차이가 없었으며 FDA guideline⁹⁾에 따라 계산한 물에서의 similarity factor(f_2)가 65.88로 나타나, 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단하였다(Figure 1).

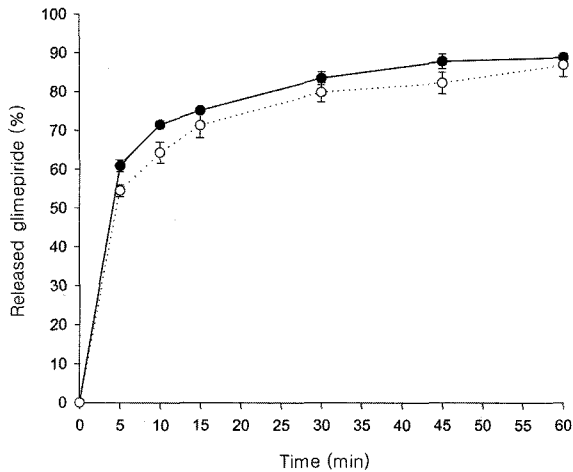


Figure 1—Dissolution profiles of glimepiride from Amaryl (●) and Glimed tablets (○) in water + 1.0% PSB 80 (n=12, mean ± S.D.).

혈청 중 글리메피리드 정량

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 톨라자미드와 글리메피리드를 함께 가한 것 및 글리메피리드 정제 투여 후 2시간제의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 글리메피리드 피이크의 출현시간은 약 10.5분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 7.0분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 5 ng/ml이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료 중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은 66.67 ± 4.46이었다. 혈청 시료로부터 구한

Table I—Reproducibility for the HPLC Analysis for Glimepiride in Human Serum

Concentration (ng/ml)	Precision C.V.(%)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day C.V.(% (n=5))	Inter-day C.V.(% (n=5))	
5	5.05	13.15	90.14
10	12.27	13.17	93.11
50	11.29	13.50	108.80
100	12.79	7.60	101.66

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

글리메피리드의 검량선은 피이크 면적비(y) = 0.0102 × 글리메피리드 농도(ng/ml, x) + 0.0050(r = 0.9999, p < 0.01)로 5~500 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 글리메피리드의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났고, 10, 50 및 100 ng/ml의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% , deviation)도 모두 ±15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청 중 글리메피리드에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체 이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청 중 글리메피리드 농도 추이

시험약과 대조약으로 “글리메드 정”과 “아마릴 정”을 각각 1정씩 지원자 26명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 글리메피리드 평균 농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터

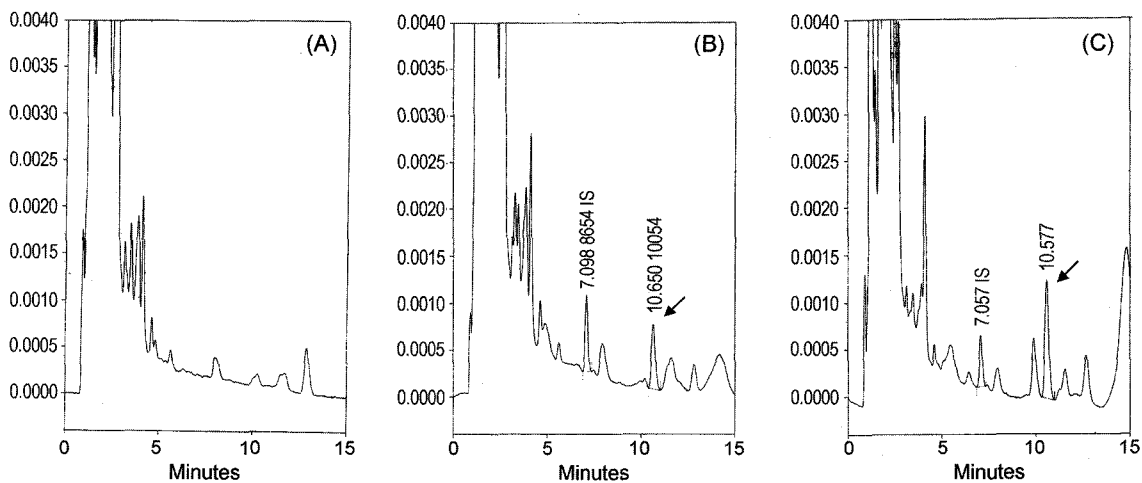


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with glimepiride (100 ng/ml) and internal standard (IS, tolazamide 50 ng/ml) and (C) serum sample at 2 hr after oral administration of 2 mg glimepiride tablet. ✓=glimepiride peak.

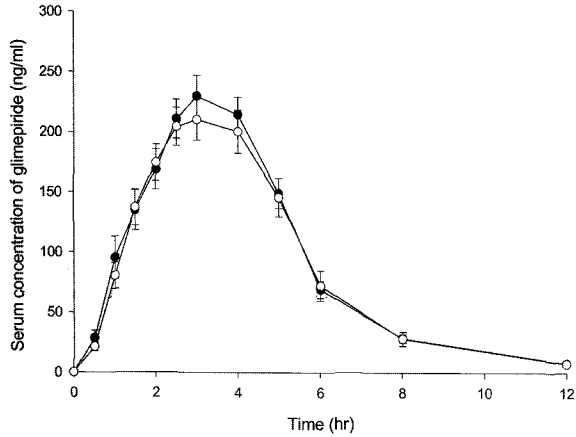


Figure 3—Mean (\pm S.E., n=26) serum concentration-time curves of glimepiride following oral administration of Amaryl (●) and Glimed tablets (○) at the glimepiride dose of 2 mg.

(AUC_t , C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “아마릴 정”의 평균 AUC_t (ng · hr/m)는 1058.16 ± 289.43 ,

시험약인 “글리메드 정”은 1019.06 ± 418.25 로 대조약에 대한 평균치 차가 -3.70% 이었고, C_{max} (ng/m)는 276.44 ± 82.06 과 253.54 ± 77.94 로 -8.28% 의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 3.13 ± 0.99 와 3.15 ± 1.00 으로 0.61% 의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

먼저 유의수준 α 가 0.05일 때 T_{max} 와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 값에 대한 F비(F_G)가 F분석표의 한계값인 $F(1,24) = 4.260$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max} 에 대한 90% 신뢰한계는 $\log(0.84) \sim \log(1.04)$ 및 $\log(0.82) \sim \log(1.03)$ 으로 나

Table II—Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Subject Obtained after Oral Administration of Amaryl and Glimed Tablets at the Glimepiride Dose of 2

Subjects	Amaryl Tablet					Glimed Tablet				
	AUC_t (ng · hr/m)	Ln AUC_t	C_{max} (ng/ml)	Ln C_{max}	T_{max} (hr)	AUC_t (ng · hr/m)	Ln AUC_t	C_{max} (ng/ml)	Ln C_{max}	T_{max} (hr)
A1	1273.58	7.15	360.90	5.89	2.50	512.19	6.24	173.76	5.16	2.50
A2	1437.64	7.27	337.24	5.82	3.00	928.50	6.83	217.60	5.38	5.00
A3	692.74	6.54	196.46	5.28	4.00	513.62	6.24	159.07	5.07	4.00
A4	1667.34	7.42	334.17	5.81	5.00	2488.12	7.82	443.18	6.09	4.00
A5	893.29	6.79	197.92	5.29	2.50	688.64	6.53	164.54	5.10	5.00
A6	1232.49	7.12	305.11	5.72	3.00	806.78	6.69	169.44	5.13	5.00
A7	966.86	6.87	311.62	5.74	2.50	768.25	6.64	244.13	5.50	2.50
A8	1194.27	7.09	291.36	5.67	4.00	1257.80	7.14	288.64	5.67	4.00
A9	918.97	6.82	269.76	5.60	2.00	672.81	6.51	200.54	5.30	2.50
A10	558.40	6.33	124.11	4.82	5.00	808.73	6.70	197.08	5.28	1.50
A11	982.77	6.89	330.86	5.80	3.00	1192.76	7.08	346.65	5.85	2.00
A12	842.28	6.74	259.27	5.56	3.00	673.70	6.51	128.96	4.86	4.00
A13	981.64	6.89	176.79	5.17	4.00	910.30	6.81	237.28	5.47	3.00
B1	874.72	6.77	218.46	5.39	3.00	1111.44	7.01	302.99	5.71	3.00
B2	1180.29	7.07	390.15	5.97	1.00	1345.32	7.20	283.51	5.65	1.50
B3	1028.21	6.94	308.06	5.73	4.00	1327.13	7.19	337.63	5.82	3.00
B4	551.88	6.31	124.75	4.83	2.50	630.12	6.45	176.60	5.17	2.50
B5	1383.71	7.23	310.71	5.74	3.00	1032.62	6.94	256.70	5.55	2.50
B6	1318.94	7.18	423.78	6.05	3.00	1280.24	7.15	357.18	5.88	2.50
B7	1470.70	7.29	325.65	5.79	2.00	1561.56	7.35	337.75	5.82	3.00
B8	829.42	6.72	192.50	5.26	2.50	907.27	6.81	215.45	5.37	2.50
B9	1164.76	7.06	313.93	5.75	4.00	1088.41	6.99	298.72	5.70	4.00
B10	1384.99	7.23	405.88	6.01	3.00	1266.51	7.14	313.75	5.75	4.00
B11	840.72	6.73	199.90	5.30	2.50	667.31	6.50	192.77	5.26	3.00
B12	718.26	6.58	197.53	5.29	2.50	1318.22	7.18	332.09	5.81	3.00
B13	1123.23	7.02	280.49	5.64	5.00	737.22	6.60	215.95	5.38	2.50
Mean	1058.16	6.93	276.44	5.57	3.13	1019.06	6.86	253.54	5.49	3.15
(S.D.)	289.43	0.29	82.06	0.33	0.99	418.25	0.37	77.94	0.31	1.00

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Glimepiride Tablets[#]

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	-3.70%	-8.28%	0.61%
F _G ^{a)}	1.0484	1.6376	3.3594
Test/Reference point estimate	0.9341	0.9200	0.0192
Confidence interval (δ) ^{b)}	log0.84 log1.04	log0.82 $\leq \delta \leq$ log1.03	-13.38 $\leq \delta \leq$ 14.60

[#]The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the T_{max} values on the basis of untransformed data.

^{a)} $\alpha=0.05$, F(1, 24)=4.260, ^{b)} $\alpha=0.05$.

나나 log(0.8)에서 log(1.25)이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였으며, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰한계도 -13.38%~14.60%로 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 조건을 만족하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “글리메드 정”은 대조약인 “아마릴 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max}) 및 참고값(T_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

건일제약 주식회사에서 발매하고자 하는 글리메피리드 제제인 “글리메드 정”이 기존의 글리메피리드 제제인 주식회사 한독약품/아벤티스 파마의 “아마릴 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁵⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~26세) 26명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 글리메피리드의 T_{max}와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “아마릴 정”과 시험약인 “글리메드 정”에 대하여 대한약전의 용출시험법 제 2법(패들법)에 따라 용출시험한 결과 pH 6.8 + 폴리소르베이트 80에서는 10분 이내에, 물 + 폴리소르베이트 80에서는 60분 이내에 85% 이상의 용출률을 나타내었고 두 제제의 용출양상도 거의 유사하였다.

2. 대조약인 “아마릴 정”의 평균 AUC_t(ng·hr/m)는 1058 \pm 289.43, 시험약인 “글리메드 정”은 1019.06 \pm 418.25로 대조약에 대한 평균치 차가 -3.70%이었고, C_{max}(ng/m)는 276.44 \pm 82.06과 253.54 \pm 77.94로 -8.28%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 3.13 \pm 0.99와 3.15 \pm 1.00으로 0.61%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$

이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전체 조건을 만족하였다.

3. “아마릴 정”에 대한 “글리메드 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(0.84)~log(1.04) 및 log(0.82)~log(1.03)로 나타나 log(0.8)~log(1.25)이어야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였고, T_{max}(hr)에 대한 90% 신뢰한계(δ , %)도 -13.38%~14.60%로 $\pm 20\%$ 이내이어야 하는 조건을 만족하였다.

이와 같이 시험약인 “글리메드 정”은 대조약인 “아마릴 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max}) 및 참고값(T_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 건일제약 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) M.-B. Massimo, Glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a review of the worldwide therapeutic experience, *Excerpta Medica Inc.*, 799-813 (2003).
- 2) S. Altinöz and D. Tekeli, Analysis of glimepiride by using derivative UV spectrophotometric method, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **24**, 507-515 (2001).
- 3) V. Malerczyk, M. Badian, A. Korn, K.-H. Lehr and W. Waldhausl, Dose linearity assessment of glimepiride (Amaryl[®]) tablets in healthy volunteers, *Drug Metabolism and Drug Interactions*, **11**(4), 341-357 (1994).
- 4) M. Badian, A. Korn, K.-H. Lehr, V. Malerczyk and W. Waldhausl, Absolute bioavailability of glimepiride (Amaryl[®]) after oral administration, *Drug Metabolism and Drug Interactions*, **11**(4), 331-339 (1994).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시

- 험 기준 (2002. 11. 22).
- 6) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리 기준 (2000. 1. 4).
- 7) K. H. Lehr and P. Damm, Simultaneous determination of the sulphonylurea glimepiride and its metabolites in human serum and urine by high-performance liquid chromatography after pre-column derivatization, *J. Chromatogr.*, **526**, 497-505 (1990).
- 8) Statistical Solutions Ltd., Equiv Test[®] 1.0, U.K. (1998).
- 9) 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).