

타이레놀이알서방정(아세트아미노펜 650 mg)에 대한 타이리콜이알정의 생물학적동등성

강현아* · 김동호* · 박선애* · 윤 화*** · 김경란* · 박은자* · 조혜영*** · 이용복***
*전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, **전남대학교 병원 임상시험센터
(2006년 5월 9일 접수 · 2006년 6월 2일 승인)

Bioequivalence of Tylicol ER Tablet to Tylenol® ER Tablet (Acetaminophen 650 mg)

Hyun-Ah Kang*, Dong-Ho Kim*, Sun-Ae Park*, Hwa Yun***, Kyung-Ran Kim*,
Eun-Ja Park*, Hea-Young Cho*** and Yong-Bok Lee***†

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

**Clinical Trial Center, Chonnam National University Hospital, Gwangju 501-757, Korea

(Received May 9, 2006 · Accepted June 2, 2006)

ABSTRACT – Acetaminophen (paracetamol), a para-aminophenol derivative, has analgesic and antipyretic properties and weak anti-inflammatory activity. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two acetaminophen tablets, Tylenol® ER (Janssen Korea Ltd.) and Tylicol ER (Hana Pharmaceutical Co., Ltd.), according to the guidelines of the Korea Food and Drug Administration (KFDA). The release of acetaminophen from the two acetaminophen formulations *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method with pH 1.2 buffer solution. Twenty six healthy male subjects, 22.8 ± 1.99 years in age and 65.6 ± 8.03 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After a single tablet containing 650 mg as acetaminophen was orally administered, blood samples were taken at predetermined time intervals and the concentrations of acetaminophen in serum were determined using HPLC with UV detector. The dissolution profiles of two formulations were similar in pH 1.2 buffer solution. 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 reference drug, Tylenol® ER, were 2.84, 1.89 and -1.36% 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 0.987~log 1.08 and log 0.944~log 1.17 for AUC_t and C_{max} , respectively). Thus, the criteria of the KFDA bioequivalence guideline were satisfied, indicating Tylicol ER tablet was bioequivalent to Tylenol® ER tablet.

Key words – Acetaminophen, Tylenol ER, Tylicol ER, Bioequivalence, HPLC

아세트아미노펜(acetaminophen, *N*-acetyl-*p*-aminophenol)은 비마약성 진통 해열제로서 다른 소염진통제와는 달리 중추에서 프로스타글란딘의 작용을 저해함으로써 진통작용을 나타내고 소염작용은 매우 약하며 시상하부의 체온조절중추에 직접 작용함으로써 해열작용을 나타내는 제제이다.^{1,2)} 아세트아미노펜은 경구투여 후 위장관에서 매우 잘 흡수되어 최고 혈장 중 농도 도달시간(T_{max})은 10-60분, 최종상 소실반감기는 1-3시간이며 대부분 간에서 대사되어 글루쿠론산과 황산 포함 형태로 뇨중 배설된다.¹⁾ 또한 건강한 성인에게 아세트아미노펜 서방성 제제를 경구투여하였을때 최고 혈청 중

농도 도달시간(T_{max})은 약 0.87시간, 최종상 소실반감기는 약 4시간으로 보고되어 있다.³⁾

국내에서는 주식회사 한국안센에서 “타이레놀이알서방정”이라는 상품명으로 아세트아미노펜 서방형 정제(아세트아미노펜 650 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하거나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁴⁾에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 하나제약 주식회사에서 발매하고

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

자 하는 아세트아미노펜 서방제제인 “타이리콜이알정”이 기존의 아세트아미노펜 서방제제인 “타이레놀이알서방정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁴⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19-26세) 26명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 아세트아미노펜의 혈청 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최고 혈청 중 농도(C_{max})와 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, “타이리콜이알정”과 “타이레놀이알서방정”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 의약품임상시험관리기준⁵⁾ 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 하나제약 주식회사(서울)의 “타이리콜이알정”(제조번호: 5001, 제조일자: 2005. 4. 15), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 주식회사 한국안센(서울)에서 시판하고 있는 “타이레놀이알서방정”(제조번호: 10067, 사용기한: 2007. 12. 27)으로 아세트아미노펜을 650 mg 함유하는 서방정제이다.

아세트아미노펜 표준품은 하나제약 주식회사로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 *p*-aminobenzoic acid (Shinyo Pure Chemicals Co., Ltd., Osaka, 일본), HPLC용 아세트니트릴(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 해파린(이상 중외제약, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 인산이수소칼륨, 에틸아세트이트 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험용 기기로는 용출시험기(Dissolution Tester DST-610, Lab Fine, 한국) 및 자외선 분광광도계(V-540, Jasco, 일본)를 사용하였으며, 혈중 약물농도 분석기기로는 Shimadzu LC 10ADvp System(Shimadzu, Kyoto, 일본), Luna C18 컬럼(입자경 5 μ m, 4.6 \times 250 mm I.D., Phenomenex, CA, 미국), UV 검출기(SPD 10A, Shimadzu, Kyoto, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국), pH 측정기(Model 7, Corning Ltd., Hal-

stead Essex England, 영국), 증발농축기(CVE200D), 냉각회수기(UT-80, 이상 모두 EYELA, Rikakikai Co., Tokyo, 일본) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

비교용출시험

대조약 “타이레놀이알서방정”과 시험약 “타이리콜이알정” 각 12정씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출 시험 조건에 따라 pH 1.2의 용출액을 900 mL 사용하여 용출 개시 15, 60 및 180분에 용출액을 채취하고 자외선 분광광도계(243 nm)를 사용하여 용출률을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁴⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 34명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 26명을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 65.6 \pm 8.03 kg, 평균 나이는 만 22.8 \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 26명의 피험자를 군당 13명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기때 A군에는 대조약인 “타이레놀이알서방정”을, B군에는 시험약인 “타이리콜이알정”을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(아세트아미노펜 650 mg)으로 하였다. 한편, 아세트아미노펜 서방성 제제의 최종상의 반감기는 약 4시간³⁾으로 보고되어 있어 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 7일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/mL) Angiocatheter(JELCOTM, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또

는 시험약 각각 1정씩을 240 mL의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 및 24시간째(총 12시점)에 약 5 mL의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3,000 rpm에서 20 분간 원심분리한 후 즉시 혈청분리관을 사용하여 혈청을 채 취하고 분석시까지 영하 80°C에서 보관하였다.

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

혈청 중 아세트아미노펜의 정량

혈청 중 아세트아미노펜의 정량은 이미 보고된 아세트아 미노펜의 HPLC분석법⁶⁾을 참고, 다소 수정하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 0.005 M 인산이수소칼륨액: 아세토니트릴=80:20(v/v) 혼합용액을 사용하였고, 유속 1.0 mL/min, 주입량 100 µL 및 UV 검출기(242 nm)를 이용하여 정량하였으며 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

아세트아미노펜 표준품을 물에 녹여 농도를 1000 µg/mL 로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공 혈청으로 희석하여 혈청 중 아세트아미노펜의 최종 농도가 각각 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50 및 100 µg/mL씩 되도록 검량선용 표준 혈청액을 조제하였다. 각각의 검량선 용 표준혈청 100 µL에 내부표준물질로 *p*-aminobenzoic acid 수용액(60 µg/mL) 25 µL, 물 0.2 mL 및 2.5 M 인산염 완 충액 0.1 mL를 넣고 에틸아세테이트 2.5 mL를 가한 후 30 초간 vortexing하였다. 이것을 3,000 rpm에서 15분간 원심분 리한 후 유기층을 취하여 새 시험관에 옮기고 55°C에서 증 발·건조시켰다. 이 잔사에 물 200 µL를 가하여 녹인 후 이 용액 중 100 µL를 취해 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻 은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 아세트아미노펜의 피 크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험 을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라, 0.01, 0.5, 5 및 50 µg/mL 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가 하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 상대추출률을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별 로 채취하여 -80°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하 여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 100 µL에 내부표준 물질로 *p*-aminobenzoic acid 수용액(60 µg/mL) 25 µL를 가 한 후 상기 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC에 주입하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표 준물질의 피크 면적에 대한 아세트아미노펜의 피크 면적비 를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 아세트 아미노펜의 농도(µg/mL)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“타이레놀이알서방정” 및 “타이리콜이알정”을 각각 1정씩 26명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선 으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max} 를 제외한 AUC 와 C_{max} 의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통 계처리용 프로그램인 Equiv Test⁷⁾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 사 용하였으며 AUC_t 는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최 중 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였 다. “타이리콜이알정”에 대한 “타이레놀이알서방정”의 생물학 적동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성 시험 기준⁴⁾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 전체조건이 되는 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약의 용출률을 비교하기 위하여 비교용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 아세트아미노펜 두 제제를 용출시험한 결과 pH 1.2에 서 180분 이내에 85% 이상 용출되었고, 두 제제의 용출 양 상은 거의 차이가 없었으며 FDA guideline⁸⁾에 따라 계산한 물에서의 similarity factor(f_2)가 78.8로 나타나, 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단하였다(Figure 1).

혈청 중 아세트아미노펜 정량

건강한 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 *p*-aminobenzoic acid와 아세트아미노펜을 함께 가한 것 및 타 이리콜이알정 투여 후 3시간째의 혈청을 본 시험방법에 따 라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타 내었다. 아세트아미노펜 피크의 출현시간은 약 4.6분, 내부 표준물질 피크의 출현시간은 약 5.9분이었으며 각 물질의 분 리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을

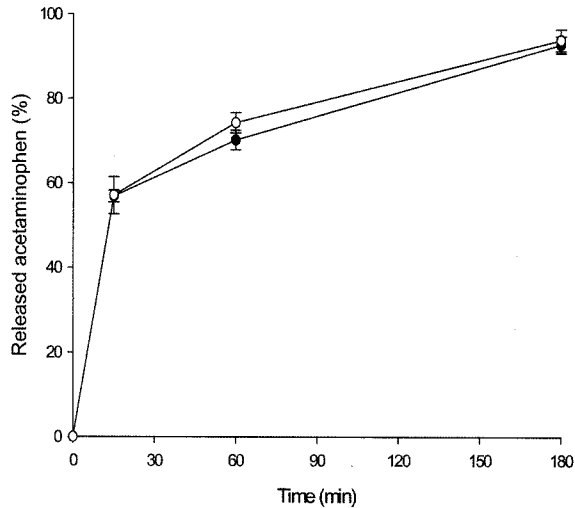


Figure 1—Dissolution profiles of acetaminophen from Tylenol® ER tablet (●) and Tylicol ER tablet (○) in pH 1.2 buffer solution (n=12, mean±S.D.).

때의 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 0.01 µg/mL이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피크 면적비에 대한 추출 시료 중 약물의 피크 면적비로부터 구한 상대 추출회수율(%)은 115±13.4이었다. 혈청 시료로부터 구한 아세트아미노펜의 검량선은 피크 면적비(y)=0.603 × 아세트아미노펜 농도(µg/mL, x)+0.147(r=0.9999, p<0.01)로 0.01~100 µg/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 아세트아미노펜의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났고 0.01, 0.5, 5

Table I—Reproducibility for the HPLC Analysis of Acetaminophen in Human Serum

Concentration (µg/mL)	Precision C.V.(%)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day C.V.(%)(n=5)	Inter-day C.V.(%)(n=5)	
0.01	0.914	0.709	99.8
0.5	5.81	2.97	92.1
5	4.10	3.95	102
50	5.28	7.64	98.8

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

및 50 µg/mL의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% , deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청 중 아세트아미노펜에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 적합한 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청 중 아세트아미노펜 농도 추이

시험약과 대조약으로 “타이리콜이알정”과 “타이레놀이알서방정”을 각각 1정씩 피험자 26명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 아세트아미노펜 평균 농도를 Figure 3에 나타내었으며, 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “타이레놀이알서방정”의 평균 AUC_t(µg·hr/mL)는 25.7±10.0, 시험약인 “타이리콜이알서방정”은 26.4±10.1으로 대조약에 대한 평균치 차가 2.84%이었고, C_{max}(µg/mL)

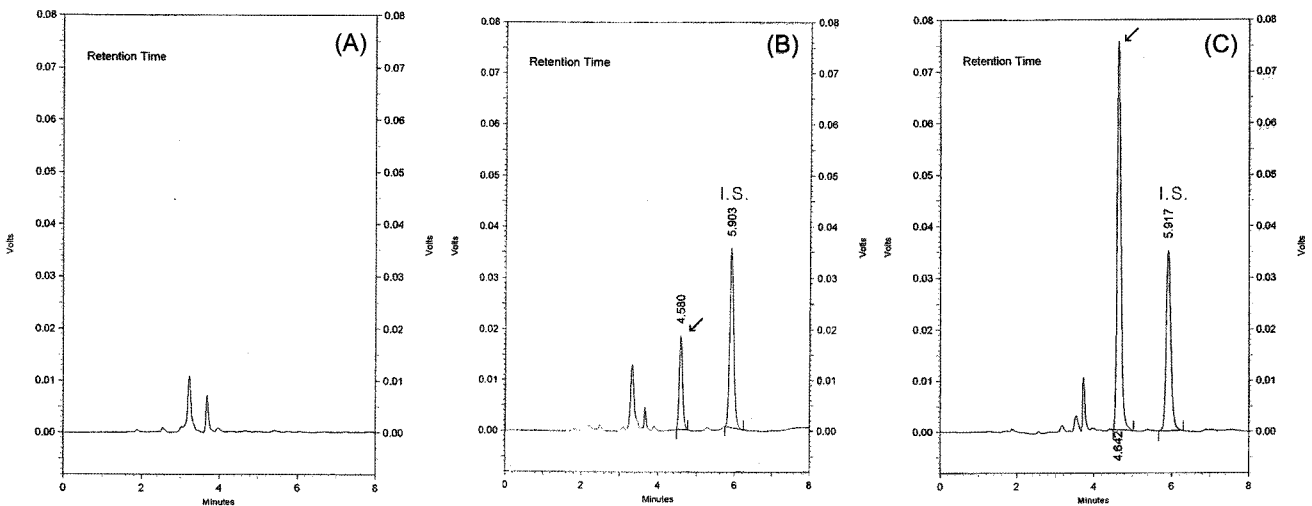


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with acetaminophen (0.5 µg/mL) and internal standard (I.S., p-aminobenzoic acid 15 µg/mL) and (C) serum sample (2.73 µg/mL) at 6 hr after oral administration of 650 mg acetaminophen extended release tablet. ✓ =acetaminophen peak.

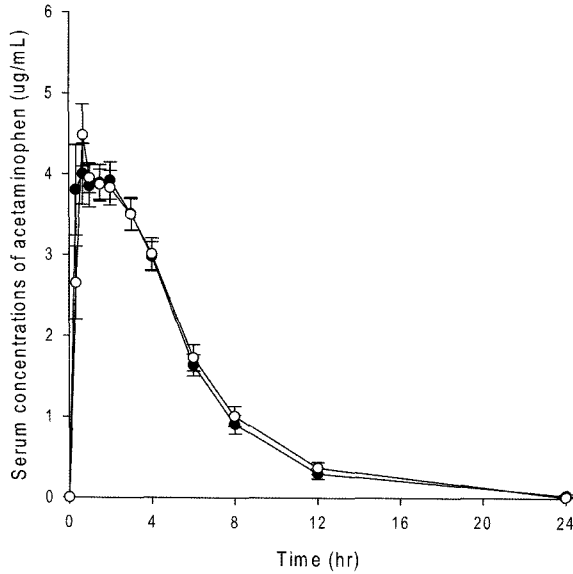


Figure 3—Mean serum concentration-time curves of acetaminophen following oral administration of Tylenol® ER tablet (●) and Tylicol ER tablet (○) at the dose of acetaminophen 650 mg (±S.E., n=26).

는 5.28 ± 2.27 과 5.38 ± 1.72 로 1.89%의 차이를 보였으며 $T_{max}(hr)$ 는 1.30 ± 1.02 와 1.28 ± 1.00 으로 -1.36%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전체 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 $F(1, 24) = 4.26$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max} 에 대한 90% 신뢰구간은 $\log(0.987) \sim \log(1.08)$ 및 $\log(0.944) \sim \log(1.17)$ 로 나타나 $\log(0.8)$ 에서 $\log(1.25)$ 이어야 한다는 생물학적동등성 시험 기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간은 $-25.1 \sim 22.4\%$ 로 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는

Table II—Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Tylenol® ER and Tylicol ER Tablets at the Acetaminophen Dose of 650 mg

Subjects	Tylenol® ER Tablet					Tylicol ER Tablet				
	AUC_t ($\mu g \cdot hr/mL$)	Ln AUC_t	C_{max} ($\mu g/mL$)	Ln C_{max}	T_{max} (hr)	AUC_t ($\mu g \cdot hr/mL$)	Ln AUC_t	C_{max} ($\mu g/mL$)	Ln C_{max}	T_{max} (hr)
A1	22.6	3.12	4.30	1.46	2	27.2	3.30	7.79	2.05	0.67
A2	18.5	2.92	3.57	1.27	1	25.2	3.23	5.97	1.79	0.33
A3	22.7	3.12	5.48	1.70	0.33	23.8	3.17	6.61	1.89	0.67
A4	13.7	2.62	2.40	0.88	2	16.3	2.79	4.31	1.46	0.67
A5	31.4	3.45	5.06	1.62	2	31.3	3.44	4.56	1.52	3
A6	27.1	3.30	4.09	1.41	2	32.5	3.48	9.46	2.25	0.67
A7	20.9	3.04	3.13	1.14	3	21.6	3.07	4.49	1.50	1
A8	20.0	3.00	4.93	1.60	0.33	22.2	3.10	9.47	2.25	0.33
A9	25.8	3.25	3.94	1.37	1	30.7	3.42	5.42	1.69	0.67
A10	24.8	3.21	6.30	1.84	0.33	22.9	3.13	6.94	1.94	0.33
A11	60.8	4.11	6.14	1.81	2	65.7	4.18	7.53	2.02	2
A12	15.4	2.74	2.95	1.08	2	15.5	2.74	5.35	1.68	0.67
A13	27.6	3.32	4.22	1.44	0.33	36.3	3.59	6.19	1.82	1.5
B1	21.7	3.08	5.87	1.77	0.67	22.7	3.12	4.63	1.53	1
B2	16.5	2.81	4.81	1.57	0.33	14.8	2.69	3.08	1.12	0.67
B3	43.1	3.76	8.43	2.13	0.67	32.0	3.47	3.90	1.36	3
B4	16.6	2.81	2.90	1.06	2	17.7	2.87	3.37	1.21	2
B5	16.1	2.78	4.83	1.57	0.67	17.5	2.86	4.54	1.51	0.67
B6	23.8	3.17	3.80	1.34	3	27.7	3.32	4.13	1.42	3
B7	40.9	3.71	8.75	2.17	0.33	36.3	3.59	5.15	1.64	2
B8	25.6	3.24	5.62	1.73	0.67	25.7	3.24	5.15	1.64	0.67
B9	28.5	3.35	8.51	2.14	0.33	20.3	3.01	4.24	1.44	1
B10	21.2	3.05	5.17	1.64	1	20.4	3.01	5.59	1.72	0.67
B11	23.5	3.16	3.84	1.35	4	26.8	3.29	3.66	1.30	4
B12	28.7	3.36	5.35	1.68	1.5	23.1	3.14	3.48	1.25	0.67
B13	30.2	3.41	12.8	2.55	0.33	30.6	3.42	4.87	1.58	1.5
Mean	25.7	3.19	5.28	1.59	1.30	26.4	3.22	5.38	1.64	1.28
(S.D.)	10.0	0.336	2.27	0.382	1.02	10.1	0.321	1.72	0.300	1.00

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Acetaminophen Extended Release Tablets[#]

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	2.84%	1.89%	-1.36%
F ₀ ^{a)}	0.113	0.162	0.373
Test/Reference point estimate	1.03	1.05	-0.0177
Confidence interval(δ) ^{b)}	$\log 0.987 \leq \delta \leq \log 1.08$	$\log 0.944 \leq \delta \leq \log 1.17$	$-25.1 \leq \delta \leq 22.4$

[#]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)=4.26, ^{b)} $\alpha=0.05$.

조건을 만족시키지는 못하였으나 아세트아미노펜이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니며 두 제제의 서방화 양식이 달랐기 때문에 사료되어 생물학적동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

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

결 론

하나제약 주식회사에서 발매하고자 하는 아세트아미노펜 서방성 제제인 “타이리콜이알정”이 기존의 아세트아미노펜 서방성 제제인 주식회사 한국안센의 “타이레놀이알서방정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁴⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~26세) 26명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 아세트아미노펜의 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 “타이레놀이알서방정”과 시험약인 “타이리콜이알정”에 대하여 대한약전 VIII에 수재된 제 2법(패들법)에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2에서 180분 이내에 85% 이상 용출되었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 “타이레놀이알서방정”의 평균 AUC_t($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)는 25.7 ± 10.0 , 시험약인 “타이리콜이알정”은 26.4 ± 10.1 로 대조약에 대한 평균치 차이가 2.84%이었고, C_{max}($\mu\text{g}/\text{mL}$)는 5.28 ± 2.27 과 5.38 ± 1.72 로 1.89%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 1.30 ± 1.02 와 1.28 ± 1.00 로 -1.36%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건

을 만족하였다.

3. “타이레놀이알서방정”에 대한 “타이리콜이알정”의 분산 분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 구간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각 $\log(0.987) \sim \log(1.08)$ 및 $\log(0.944) \sim \log(1.17)$ 로 나타나 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ 이어야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, T_{max}(hr)에 대한 90% 신뢰구간(δ , %)은 -25.1~22.4%로 단지 참고값으로만 사용하였다.

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

감사의 말씀

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

참고문헌

- 1) Martindale, The complete drug reference, 32 editions 1999, p. 72-75 (1999).
- 2) R.J. Flower and J.R. Vane, Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of acetaminophen (4-acetamidophenol), *Nature*, **240**, 410-411 (1972).
- 3) C.M. Stork, S. Rees, M.A. Howland, L. Kaplan, L. Goldfrank and R.S. Hoffman, Pharmacokinetics of extended relief vs regular release Tylenol in simulated human overdose, *Clin. Toxicol.*, **34**(2), 157-162 (1996).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험 기준 (2002. 11. 22).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준 (2000. 1. 4).
- 6) M.A. Campanero, B. Calahorra, E. Garcia-Quetglas, A. Lopez-Ocariz and J. Honorato, Rapid liquid chromatographic assay for the determination of acetaminophen in plasma

after propacetamol administration: application to pharmacokinetic studies, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **20**(1-2), 327-334 (1999).

7) Statistical Solutions Ltd., Equiv Test[®] 2.0, U.K. (2001).

8) 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).