

## 알레지온 정(염산에피나스틴 10 mg)에 대한 에스나핀 정 10밀리그램의 생물학적동등성

강현아 · 조혜영\* · 윤화 · 김세미 · 김동호 · 박선애 · 김환호 · 이용복†

전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소  
(2006년 11월 20일 접수 · 2006년 12월 13일 승인)

## Bioequivalence of S-napine Tablet 10 mg to Alesion Tablet (Epinastine HCl 10 mg)

Hyun-Ah Kang, Hea-Young Cho\*, Hwa Yoon, Se-Mi Kim, Dong-Ho Kim,  
Sun-Ae Park, Hwan-Ho Kim and Yong-Bok Lee†

College of Pharmacy and Institute of Bioequivalence and Bridging Study, Chonnam National University,  
300 Yongbong-Dong, Buk-Gu, Gwangju 500-757, Republic of Korea

\*General Pharmacology Team, Pharmacological Research Department, NITR, KFDA,  
194 Tongil-Ro, Eunpyeong-Gu, Seoul 122-704, Republic of Korea

(Received November 20, 2006 · Accepted December 13, 2006)

**ABSTRACT** – Epinastine is an antiallergic drug effective for bronchial asthma, allergic rhinitis, urticaria and dermatitis. Epinastine is topically active, direct H1-receptor antagonist and an inhibitor of the release of histamine from the mast cell. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two epinastine hydrochloride tablets, Alesion Tablet (Boehringer Ingelheim Korea Ltd.) and S-napine tablet 10 mg (Sam Chun Dang Pharm. Co., Ltd), according to the guidelines of the Korea Food and Drug Administration (KFDA). The release of epinastine from the two epinastine formulations *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method with various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution and water). Twenty six healthy male subjects,  $23.35 \pm 1.57$  years in age and  $66.29 \pm 10.61$  kg in body weight, were divided into two groups and a randomized  $2 \times 2$  cross-over study was employed. After two tablets containing 20 mg as epinastine hydrochloride was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of epinastine in serum were determined using HPLC with UV detector. The dissolution profiles of two formulations were similar at all dissolution media. In addition, 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, Alesion tablet, were 1.50, 1.46 and -13.48% 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 0.95–log 1.12 and log 0.93–log 1.10 for  $AUC_t$  and  $C_{max}$ , respectively). Thus, the criteria of the KFDA bioequivalence guideline were satisfied, indicating S-napine tablet 10 mg was bioequivalent to Alesion tablet.

**Key words** – Epinastine hydrochloride, Alesion, S-napine, Bioequivalence, HPLC

염산에피나스틴(epinastine HCl, (±)-3-amino-9,13b-dihydro-1H-dibenzp[c,f]imidazo[1,5α]azepine hydrochloride)은 후기 알레르기염증반응의 원인이 되는 leukotriene, platelet activating factor, eosinophil chemotactic factor 등의 화학적 매개체들의 생성 및 유리 억제 작용으로 기관지, 피부, 코 등 알레르기 반응 부위에서의 조직 손상, 과민반응, 염증 반응 등의 알레르기성 염증반응을 효과적으로 차단시키는 항알레르기 제제이다.<sup>1)</sup> 건강한 성인에게 에피나스틴 20 mg을 1회 경구투여 하였을 때 최고 혈청 중 농도 도달시간( $T_{max}$ )은  $2.23 \pm 0.98$

시간, 최고 혈청 중 농도( $C_{max}$ )는  $13.13 \pm 4.62$  ng/mL, 최종 상 소실반감기는  $7.41 \pm 2.86$ 시간으로 보고되어 있다.<sup>2,3)</sup>

국내에서는 한국베링거인겔하임(주)에서 “알레지온 정”이라는 상품명으로 염산에피나스틴 정제(염산에피나스틴 10 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하여나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>4)</sup>에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 삼천당제약 주식회사에서 발매하

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

고자 하는 염산에피나스틴 제제인 “에스나핀 정 10밀리그램”이 기존의 염산에피나스틴 제제인 “알레지온 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>4)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 20-27세) 26명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 염산에피나스틴의 혈청 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC<sub>t</sub>), C<sub>max</sub>와 최고 혈청 중 농도 도달시간(T<sub>max</sub>)에 대하여 T<sub>max</sub>를 제외한 AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub>는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, “에스나핀 정 10밀리그램”과 “알레지온 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 의약품임상시험관리기준<sup>5)</sup> 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 삼천당제약 주식회사(서울)의 “에스나핀 정 10밀리그램”(제조번호: P050316, 제조일시: 2005. 3. 25), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 한국베링거인겔하임(주)(서울)에서 시판하고 있는 “알레지온 정”(제조번호: 482543, 사용기한: 2007. 12. 2)으로 염산에피나스틴을 10 mg 함유하는 정제이다.

염산에피나스틴 표준품은 삼천당제약 주식회사로부터 제공 받았으며, 내부표준물질로 사용한 밤부테롤(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국), HPLC용 메탄올 및 아세트니트릴(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중의제약, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 MΩ-cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 인산 수소 칼륨 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험용 기기로는 용출시험기(Pharma Test PTWS-12E, Hamburg, 독일) 및 액체크로마토그래피(Hewlett Packard, CA, 미국)를 사용하였으며, 혈중약물농도분석 기기로는 Shimadzu LC 10AD System(Shimadzu, Kyoto, 일본), Nova-Pak C18 컬럼(입자경 4 μm, 3.9×150 mm I.D., Waters, Milford, MA, 미국), 자외선 검출기(SPD-10Avp, Shimadzu, Kyoto, 일본), 원심분리기(Eppendorf Centrifuge 5415C, Brinkman Instruments. Inc., Westbury, NY, 미국), pH 측

정기(Model 7, Corning Ltd., Halstead Essex England, 영국) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

### 비교용출시험

대조약 “알레지온 정”과 시험약 “에스나핀 정 10밀리그램” 각 12정씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법, 싱커사용)에 따라 37±0.5°C에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물의 용출액을 각각 900 mL씩 사용하여 용출 개시 5, 10, 15(pH 1.2, 4.0, 6.8 시험액) 및 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360분(물 시험액)에 용출액을 채취하고 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 후 HPLC UV 검출기(220 nm)를 사용하여 용출률을 산출하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>4)</sup>에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고로 통하여 모집하였다. 33명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교병원에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 26인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 66.29 ± 10.61 kg, 평균 나이는 만 23.35 ± 1.57세이었다. 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 13인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기 때 A군에는 대조약인 “알레지온 정”을, B군에는 시험약인 “에스나핀 정 10밀리그램”을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 표준지침<sup>2)</sup>에 따라 2정(염산에피나스틴 20 mg)으로 하였다. 한편, 염산에피나스틴의 최종상의 반감기는 약 7.41 ± 2.86시간<sup>2)</sup>으로 보고되어 있어 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 7일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/mL) Angioca-

theter(JELCO™, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 2정씩을 240 mL의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12 및 24시간째(총 12시점)에 약 5 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 전남대학교병원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

### 혈청 중 에피나스틴의 정량

혈청 중 에피나스틴 정량은 이미 보고된 에피나스틴 HPLC분석법<sup>2,6)</sup>을 참고하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 메탄올:아세트니트릴:20 mM 인산염 완충액=30:6:64(v/v/v, 인산으로 pH 3.5로 조정) 혼합용액을 사용하였고, 유속 0.8 mL/min, 주입량 50 µL 및 자외선 검출기(220 nm)를 이용하여 정량하였으며 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

염산에피나스틴 표준품을 물에 녹여 에피나스틴으로서의 농도가 1,000 µg/mL가 되도록 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈청으로 희석하여 에피나스틴의 혈청 중 농도가 각각 1, 2, 5, 10, 20, 50 및 100 ng/mL씩 되도록 검량선용 표준혈청시료를 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청 500 µL에 내부표준물질로 밤부테롤 수용액(100 ng/mL) 50 µL와 메탄올 200 µL를 가했다. 0.1 M 탄산나트륨 500 µL를 가한 후 3초간 잘 섞어 알칼리화한 다음 디클로로메탄 4 mL를 가하여 2분간 혼합하고 추출한 후 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 여기에서 유기층을 취하여 깨끗한 시험관에 옮긴 다음 0.025 M 황산액 200 µL를 가하여 1분간 혼합하여 역추출한 다음 3,000 rpm에서 5분동안 원심분리하였다. 상층 150 µL를 취하여 에펜도르프 튜브에 옮긴 다음, 이 최종시료 용액 중 50 µL를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 에피나스틴의 피이크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라, 5, 10 및 20 ng/mL 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 상대추출율을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -80°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 500 µL에 내부표준

물질로 밤부테롤 수용액(100 ng/mL) 50 µL를 가한 후 상기 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC에 주입하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 에피나스틴의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 에피나스틴의 농도(ng/mL)를 산출하였다.

### 약물속도론적 파라미터의 분석

“알레지온 정” 및 “에스나핀 정 10밀리그램”을 각각 2정씩 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 Test<sup>7)</sup>를 이용하여 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이 때,  $C_{max}$ 와  $T_{max}$ 는 실측치를 사용하였으며  $AUC_t$ 는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. “알레지온 정”에 대한 “에스나핀 정 10밀리그램”의 생물학적동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>4)</sup>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, 제제첨가제 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 염산에피나스틴 두 제제를 용출시험한 결과 pH 1.2에서는 10분 이내에, pH 4.0 및 6.8에서는 15분 이내에, 물에서는 120분 이내에 85% 이상 용출되었고, 두 제제의 용출 양상은 거의 차이가 없었으며 FDA guideline<sup>8)</sup>에 따라 계산한 물에서의 similarity factor( $f_2$ )가 71.26으로 나타나 두 제제간의 용출은 거의 차이가 없는 것으로 판단하였다. Figure 1에서는 두 제제간의 물에서의 용출양상 특성을 보여주고 있다.

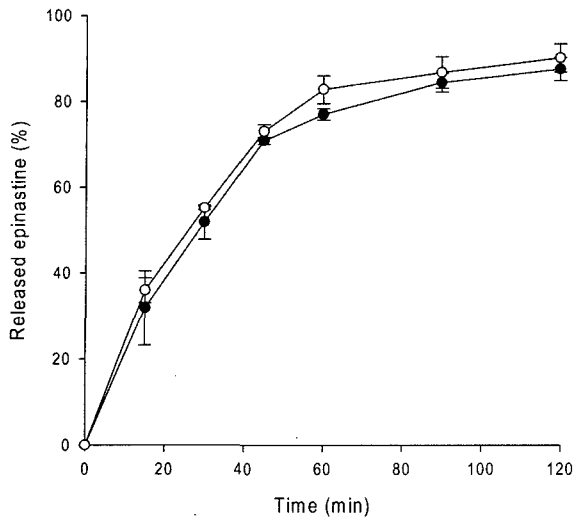


Figure 1—Dissolution profiles of epinastine from Alesion tablet (●) and S-napine tablet 10 mg (○) in water (n=12, mean±S.D.).

혈청 중 에피나스틴 정량

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 밤부테롤과 에피나스틴을 함께 가한 것 및 에스나핀 정 10밀리그램 2정 투여 후 3시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 에피나스틴 피이크의 출현시간은 약 9.5분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 6.6분이었으며 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 1 ng/mL이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피이크

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

Concentration (ng/mL)	Precision C.V.(%)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day C.V.(% (n=5))	Inter-day C.V.(% (n=5))	
1	11.63	4.04	114.47
5	12.52	2.67	106.23
20	3.16	6.09	106.07
100	9.44	7.65	108.14

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

면적비에 대한 추출 시료 중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은 117.33±8.56이었다. 혈청 시료로부터 구한 에피나스틴의 검량선은 피이크 면적비(y)=0.0262×에피나스틴 농도(ng/mL, x)-0.00299(r=0.9999, p<0.01)로 1~100 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 에피나스틴의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났고, 1, 5, 20 및 100 ng/mL의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% , deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청 중 에피나스틴에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 적합한 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청 중 에피나스틴 농도 추이

시험약과 대조약으로 “에스나핀 정 10밀리그램”과 “알레지온 정”을 각각 2정씩 피험자 26명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한

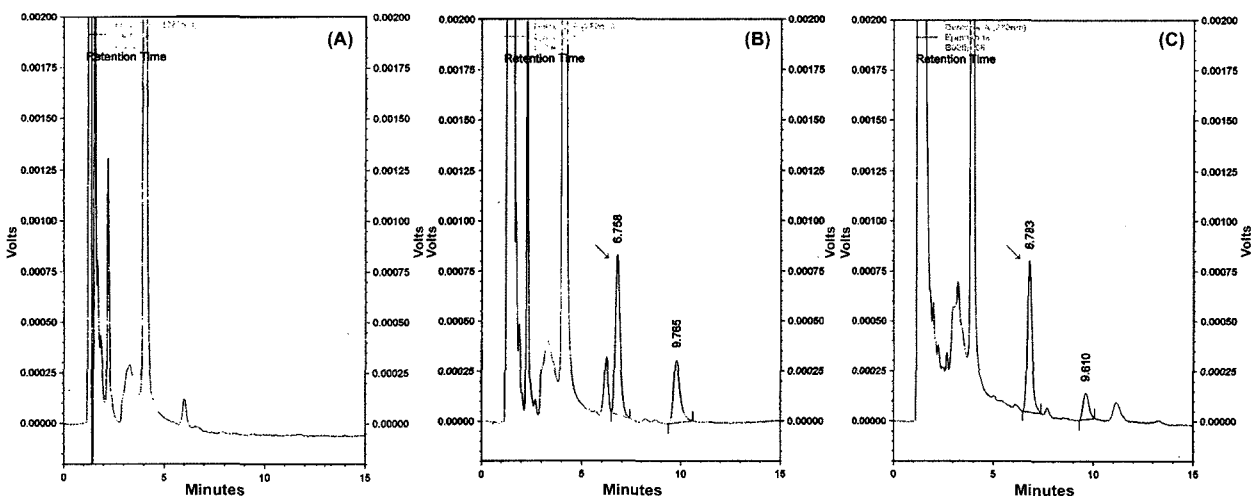
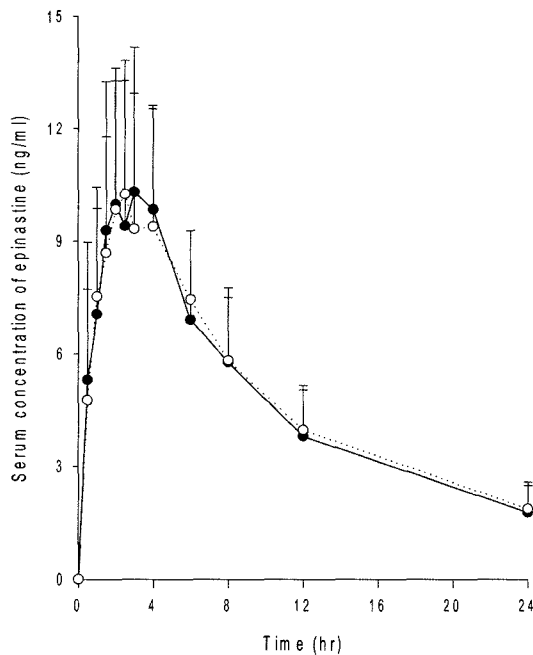


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with epinastine (20 ng/mL) and internal standard (I.S., bambuterol 10 ng/mL) and (C) serum sample (8.60 ng/mL) at 3 hr after oral administration of two 10 mg epinastine tablets. √=epinastine peak.



**Figure 3**—Mean serum concentration-time curves of epinastine following oral administration of Alesion tablet (●) and S-napine Tablet 10 mg (○) at the dose of epinastine hydrochloride 20 mg ( $\pm$ S.D., n=26).

혈청 중 에피나스틴 평균 농도를 Figure 3에 나타내었으며, 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ )를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “알레지온 정”의 평균  $AUC_t$ (ng·hr/mL)는  $115.21 \pm 34.30$ , 시험약인 “에스나핀 정 10밀리그램”은  $116.94 \pm 27.76$ 으로 대조약에 대한 평균치 차가 1.50%이었고,  $C_{max}$ (ng/mL)는  $11.62 \pm 3.63$ 과  $11.79 \pm 3.40$ 으로 1.46%의 차이를 보였으며  $T_{max}$ (hr)는  $2.71 \pm 1.27$ 과  $2.35 \pm 0.80$ 으로 -13.48%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  $\alpha$ 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.

**Table II**—Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Alesion Tablet and S-napine Tablet 10 mg at the Epinastine HCl Dose of 20 mg

Subjects	Alesion Tablet					S-napine Tablet 10 mg				
	$AUC_t$ (ng·hr/mL)	Ln $AUC_t$	$C_{max}$ (ng/mL)	Ln $C_{max}$	$T_{max}$ (hr)	$AUC_t$ (ng·hr/mL)	Ln $AUC_t$	$C_{max}$ (ng/mL)	Ln $C_{max}$	$T_{max}$ (hr)
A1	99.68	4.60	11.41	2.43	3.00	116.42	4.76	11.23	2.42	2.00
A2	85.51	4.45	7.87	2.06	1.00	90.34	4.50	8.35	2.12	3.00
A3	131.82	4.88	13.07	2.57	2.50	122.46	4.81	10.88	2.39	2.00
A4	143.66	4.97	14.23	2.66	3.00	103.48	4.64	7.52	2.02	1.50
A5	127.24	4.85	11.61	2.45	4.00	126.28	4.84	13.44	2.60	1.00
A6	228.59	5.43	25.42	3.24	3.00	181.96	5.20	18.64	2.93	4.00
A7	119.45	4.78	12.22	2.50	0.50	86.48	4.46	7.79	2.05	2.50
A8	114.35	4.74	12.81	2.55	1.50	105.81	4.66	9.60	2.26	2.50
A9	101.69	4.62	8.84	2.18	4.00	127.87	4.85	10.83	2.38	2.50
A10	117.02	4.76	10.09	2.31	1.00	119.48	4.78	11.62	2.45	2.50
A11	131.75	4.88	11.20	2.42	4.00	176.34	5.17	14.69	2.69	3.00
A12	105.61	4.66	10.61	2.36	2.00	92.88	4.53	13.40	2.60	0.50
A13	83.31	4.42	10.86	2.39	2.00	103.55	4.64	12.44	2.52	2.50
B1	148.44	5.00	10.82	2.38	6.00	121.22	4.80	9.81	2.28	1.50
B2	102.93	4.63	8.81	2.18	4.00	103.89	4.64	12.78	2.55	2.50
B3	106.04	4.66	7.34	1.99	2.00	107.55	4.68	7.49	2.01	3.00
B4	167.60	5.12	13.53	2.60	2.50	136.68	4.92	14.19	2.65	2.50
B5	63.19	4.15	9.26	2.23	4.00	98.37	4.59	9.56	2.26	3.00
B6	89.44	4.49	10.27	2.33	1.50	97.93	4.58	8.77	2.17	1.50
B7	90.67	4.51	10.58	2.36	4.00	95.05	4.55	11.82	2.47	2.00
B8	102.58	4.63	11.59	2.45	2.00	104.82	4.65	11.78	2.47	2.00
B9	129.69	4.87	12.04	2.49	2.50	136.20	4.91	13.11	2.57	2.50
B10	52.42	3.96	5.89	1.77	2.00	95.39	4.56	7.07	1.96	4.00
B11	129.91	4.87	16.91	2.83	1.50	103.91	4.64	14.37	2.67	2.00
B12	109.32	4.69	13.07	2.57	3.00	188.86	5.24	21.65	3.08	3.00
B13	113.47	4.73	11.77	2.47	4.00	97.30	4.58	13.58	2.61	2.00
Mean	115.21	4.71	11.62	2.41	2.71	116.94	4.74	11.79	2.43	2.35
(S.D.)	34.30	0.29	3.63	0.28	1.27	27.76	0.21	3.40	0.28	0.80

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Epinastine Tablets<sup>#</sup>

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	1.50%	1.46%	-13.48%
F <sub>G</sub> <sup>a)</sup>	0.954	0.204	1.823
Test/Reference point estimate	0.0323	0.0154	-0.3654
Confidence interval ( $\delta$ ) <sup>b)</sup>	$\log 0.95 \leq \delta \leq \log 1.12$	$\log 0.93 \leq \delta \leq \log 1.10$	$-33.46 \leq \delta \leq 6.51$

<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> $\alpha=0.05$ , F(1, 24)=4.26, <sup>b)</sup> $\alpha=0.05$ .

로그변환한 평균치 차의 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰 한계는  $\log(0.95)\sim\log(1.12)$  및  $\log(0.93)\sim\log(1.10)$ 으로 나타나  $\log(0.8)$ 에서  $\log(1.25)$ 이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T<sub>max</sub> 평균치 차의 90% 신뢰 구간은 -33.46~6.51%로 나타났으나 이는 에피나스틴이 응급 시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “에스나핀 정 10밀리그램”은 대조약인 “알레지온 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>) 및 참고값(T<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 결 론

삼천당제약 주식회사에서 발매하고자 하는 염산에피나스틴 제제인 “에스나핀 정 10밀리그램”이 기존의 염산에피나스틴 제제인 한국베링거인겔하임(주)의 “알레지온 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>4)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 20~27세) 26명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 에피나스틴의 T<sub>max</sub>와 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “알레지온 정”과 시험약인 “에스나핀 정 10밀리그램”에 대하여 대한약전 8개정에 수재된 제 2법에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2에서는 10분 이내에, pH 4.0 및 6.8에서는 15분 이내에, 물에서는 120분 이내에 85% 이상 용출되었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 “알레지온 정”의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng·hr/mL)는 115.21±34.30, 시험약인 “에스나핀 정 10밀리그램”은 116.94±27.76으로 대조약에 대한 평균치 차가 1.50%이었고, C<sub>max</sub>

(ng/mL)는 11.62±3.63과 11.79±3.40으로 1.46%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 2.71±1.27과 2.35±0.80으로 -13.48%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. “알레지온 정”에 대한 “에스나핀 정 10밀리그램”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대해 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 구간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰 한계는 각각  $\log(0.95)\sim\log(1.12)$  및  $\log(0.93)\sim\log(1.10)$ 으로 나타나  $\log(0.8)\sim\log(1.25)$ 이어야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, T<sub>max</sub>(hr)에 대한 90% 신뢰구간( $\delta$ , %)은 -33.46~6.51%로 단지 참고값으로만 사용하였다.

이와 같이 시험약인 “에스나핀 정 10밀리그램”은 대조약인 “알레지온 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>) 및 참고값(T<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 감사의 말씀

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

## 참고문헌

- 1) K. Tasaka, Epinastine: An update of its pharmacology, metabolism, clinical efficacy and tolerability in the treatment of allergic diseases, *Drugs Today*, **36**(11), 735-757 (2000).
- 2) 염산에피나스틴 제제의 생물학적동등성 표준지침, 식품의약품안전청 독성연구원 의약품동등성평가과 (2003. 1. 28.).
- 3) T. Ogiso, M. Katusani, H. Tanaka, M. Iwaki and T. Tanino, Pharmacokinetics of epinastine and a possible mechanism for double peaks in oral plasma concentration profiles, *Biol. Pharm. Bull.*, **24**(7), 790-794 (2001).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험

- 기준 (2002. 11. 22).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준 (2000. 1. 4).
  - 6) H. Ohtani, H. Kotaki, Y. Sawada and T. Iga, Quantitative determination of epinastine in plasma by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B*, **683**(2), 281-284 (1996).
  - 7) Statistical Solutions Ltd., Equiv Test<sup>®</sup> 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).