

레니텍® 정(말레인산 에날라프릴, 10 mg)에 대한 에나레이스 정의 생물학적 동등성

조성희 · 하용화 · 홍성제 · 서성훈 · 류재환* · 김동현** · 이경태†

경희대학교 약학대학, *경희의료원, **한국과학기술원 생체대사연구센터

(2003년 7월 11일 접수 · 2003년 9월 3일 승인)

Bioequivalence of Enalace™ Tablet to Renitec™ Tablet (Enalapril maleate 10 mg)

Sung-Hee Cho, Yong-Hwa Ha, Sung-Je Hong, Seong Hoon Seo, Jae-Hwan Rew*,
Dong-Hyun Kim** and Kyung-Tae Lee†

College of Pharmacy and *Medical Center, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

**Bioanalysis and Biotransformation Research Center, KIST, Seoul 130-650, Korea

(Received July 11, 2003 · Accepted September 3, 2003)

ABSTRACT—The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two enalapril maleate tablets, Renitec™ (MSD Korea Ltd.) and Enalace™ (Welfide Korea Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty-four normal male volunteers, 22.33±2.55 year in age and 66.54±8.30 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After two tablets containing 10 mg of enalapril maleate per tablet were orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and concentrations of enalapril in plasma were determined using LC-MS-MS. 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}, untransformed T_{max}. There were no sequence effects between two formulations in these parameters. The 90% confidence intervals for the log transformed data were acceptance range of log0.8 to log1.25(e.g., log1.02~log1.14 and log1.03~log1.19 for AUC_t and C_{max}, respectively). The major parameters, AUC_t and C_{max}, met the criteria of KFDA for bioequivalence indicating that Enalace™ tablet is bioequivalent to Renitec™ tablet.

Key words—Enalapril, Renitec, Enalace, Bioequivalence, LC-MS-MS

고혈압의 발생에 관여하는 주요 생리적 기전으로서 신장의 레닌(renin)-안지오텐신(angiotensin)-알도스테론(aldoosterone) 시스템이 크게 관여하고 있으며 레닌(renin)으로부터 생성된 안지오텐신(angiotensin)I은 안지오텐신전환효소(ACE)에 의해 안지오텐신(angiotensin)II로 바뀌에 따라 강력한 혈관 수축 작용 및 혈관계의 저항성 증가작용을 통해 혈압을 상승시키게 된다. 더욱이 안지오텐신(angiotensin)II에 의해 활성화되는 알도스테론(aldoosterone)은 혈류량을 증가시키고 체내 수분저류를 촉진시키게 됨에 따라 혈압 상승의 주요한 인자로 영향을 미치게 된다. 따라서 안지오텐신전환효소(ACE)를 억제하여 혈압상승의 주요한 인자들인 안지오텐신(angiotensin) II 및 알도스테론(aldoosterone)의 형성을 방지함으로써 고혈압을 치료할 수 있다. 말레인산 에날라프릴(enalapril maleate)은 (l-proline, 1-[N-(ethoxy-carbonyl)-3-phenylpropyl]-L-alanyl-(S)) maleate로 간의 대사계를 통해 에틸에스테르가 가수분해되어 활성대사체인 에날라프릴라트(enalaprilat)로 변환되어

안지오텐신전환효소(ACE) 억제를 통하여 고혈압을 치료하는 약리작용을 나타내고 있다.¹⁾ 비정상적인 신기능 및 혈액 동력학적 요소에 의해 발생하는 고혈압의 치료에서도 신맥관계 저항성의 감소를 통해 사용되고 있는 항고혈압제와 비교하여 말레인산 에날라프릴은 뚜렷한 장점을 갖고 있으며 항고혈압제 분야에서 중요한 위치를 점유하게된 제제이다. 말레인산 에날라프릴 10 mg 경구투여시 최고 혈중농도는 40~50 µg/ml, 최고 농도에 도달하는 시간은 약 1시간이며, 반감기는 에날라프릴은 2시간, 에날라프릴라트(enalaprilat)의 초기상 반감기는 약 2~6시간, 최종상 반감기는 36시간으로^{2,3)} 한국인에게는 평균 3.92시간으로 보고⁴⁾되어 있다.

따라서, 본 연구는 웰화이드코리아 주식회사의 에나레이스® 정이 기존의 레니텍® 정과 생체 이용율에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 식품의약품안전청이 고시한 제 2002-60호(2002. 11. 22) 생물학적동등성 시험기준⁵⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~28세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 에날라프릴의 혈장중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈장중 농도(C_{max})와 최고 혈장중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 로그변

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)961-0860, E-mail : ktlee@khu.ac.kr

환을 한 후 통계 검정을 통하여 생물학적으로 동등성을 비교 판정하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 수행하였다.

실험 방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 식품의약품안전청으로부터 조건부 허가를 받아 웰화이드코리아에서 자가제조하여 제조품목 허가증의 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 에나레이스® 정(제조번호: AE 0801, 유통기한: 2005. 2. 22, 말레인산 에날라프릴 10 mg), 대조약은 레니텍® 정(제조번호: B 5761, 유통기한: 2004. 10. 16, 말레인산 에날라프릴 10 mg)이라는 상품명으로 시판되고 있는 말레인산 에날라프릴 10 mg 함유 정제이었다.

에날라프릴 표준품은 웰화이드코리아로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 라미프릴(ramipril)은 Sigma Chemical Co.로부터 구입하였다. HPLC용 아세트니트릴, 메탄올(이상 Fisher Scientific Co.), 생리식염수 및 헤파린(이상 중의계약)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 약물분석 기기로는 Shimadzu HPLC systems LC-10A series (Kyoto, Japan)과 Applied Biosystems MDS SCIEX, API 2000 triple-quadrupole mass spectrometry(Concord, Canada)과 Hydrosphere C₁₈ HS-3C0-3(50×2.0 mm I.D., S-3 μ m, 12 nm, YMC, Kyoto, Japan) column, refrigerated multipurpose centrifuge(KUBOTA 5100, Japan), microtube centrifuge(Vision VS-1500, Korea)등을 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 제 2002-60호(2002. 11. 22) 생물학적동등성시험기준에 근거하여 지원자 모집공고를 통하여 만 19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액 질환의 병력이 없고 현재 타약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원신청서를 받아 지원자 26명을 모집하였다. 지원자 26명에 대한 건강진단은 경희의료원에서 실시하여 생물학적동등성시험기준의 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적 동등성 시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균체중은 66.54 kg, 나이는 만 19~28세(평균 22.33세)이었다. 이들로부터 참여 동

의서를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 10일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지시켰고, 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 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 레니텍® 정을, B군에는 시험약인 에나레이스® 정을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였다. 한편, 에날라프릴의 최종상의 반감기는 경구투여시 2시간으로 보고되어 있고²⁾ 그 대사체인 에날라프릴라트의 최종상 반감기가 36시간으로 보고되어 있어³⁾ 생물학적동등성시험기준의 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약 기간인 2주일의 휴약 기간을 두었다.

피험자들 모두에게 heparin-locked catheter를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 2정을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 피험자간 복약 시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 2분 간격으로 실시하였고, 채혈은 약물의 혈중 소실 반감기를 토대로 반감기의 3배 이상인 12시간 동안 실시하였다. 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6 및 12시간의 총 13시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 0.5 ml의 혈액을 빼내어 버리고 약 7 ml의 혈액을 채취하였다. 채혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3000 rpm에서 20분간 원심 분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장만을 플라스틱 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70°C의 초저온 냉동기에 넣어 분석시까지 보관하였다. 피험자들의 혈액채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 방에서 실시하며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다. 피험자의 입원, 채혈 및 휴식 등의 모든 일은 경희의료원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈장 중 에날라프릴의 정량

LC-MS-MS 조건-전 처리된 혈장시료는 다음의 LC-MS-MS 조건에서 정량하였다. 이동상으로는 10 mM 포름산 암모늄(pH 4.0)(완충액 A)와 90% 메탄올(완충액 B)로 구성

하였으며 완충액 B 22%로 시작하여 완충액 B를 2.2분 동안 90% 증가하여 0.8분 동안 유지시킨 후 2.5분 동안 처음 용매(완충액 B 22%)로 다시 평형상태를 유지시켰다. 컬럼은 Hydrosphere C₁₈ HS-3C0- 3(50×2.0 mm I.D., S-3 μm, 12 nm, YMC, Kyoto, Japan)를, 유속은 0.2 ml/min, gradient로, 피이크 검출은 triple-quadrupole mass spectrometry를 이용하여 MS/MS MRM(multiple reaction monitoring)방법으로 검출하고, 이온화는 터보 이온 스프레이를 이용한 electrospray ionization(ESI)을 하며, nebulizing gas와 turbo gas, 그리고 curtain gas는 질소 가스를 사용하였으며, 각각 35, 80, 그리고 40(임의단위)으로 설정하였다. Nebulizer의 온도는 450°C로 설정하였다. MRM mode를 이용한 에날라프릴과 내부표준물질 라미프릴(ramipril)의 검출은 4(임의단위), collision gas(질소가스)와 150 ms dwell time으로 분석하였

으며, 각각의 수소화된 분자 이온은 m/z 377과 417이며, collision energy를 27과 29로 하여 생성된 product ion은 m/z 234와 234를 모니터링하였다(Figure 1).

검량선 작성-말레인산 에날라프릴 표준품 10 mg을 디메틸설폭시드(dimethyl sulfoxide; DMSO)에 녹여 농도를 1000 μg/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장을 가하여 에날라프릴의 혈장 중 농도가 각각 1.0(정량한계 농도), 5.0, 20, 100, 300 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준 혈장액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준 혈장액 0.5 ml에 내부표준물질로 라미프릴(ramipril) (5 μg/ml) 5 μl를 첨가한 후 다음에 서술하는 시료추출법 및 분석 조건에 따라 분석하였다.

여기에서 얻은 내부표준물질 라미프릴(ramipril)의 피이크 면적에 대한 에날라프릴의 피이크 면적비를 구하여 검량선

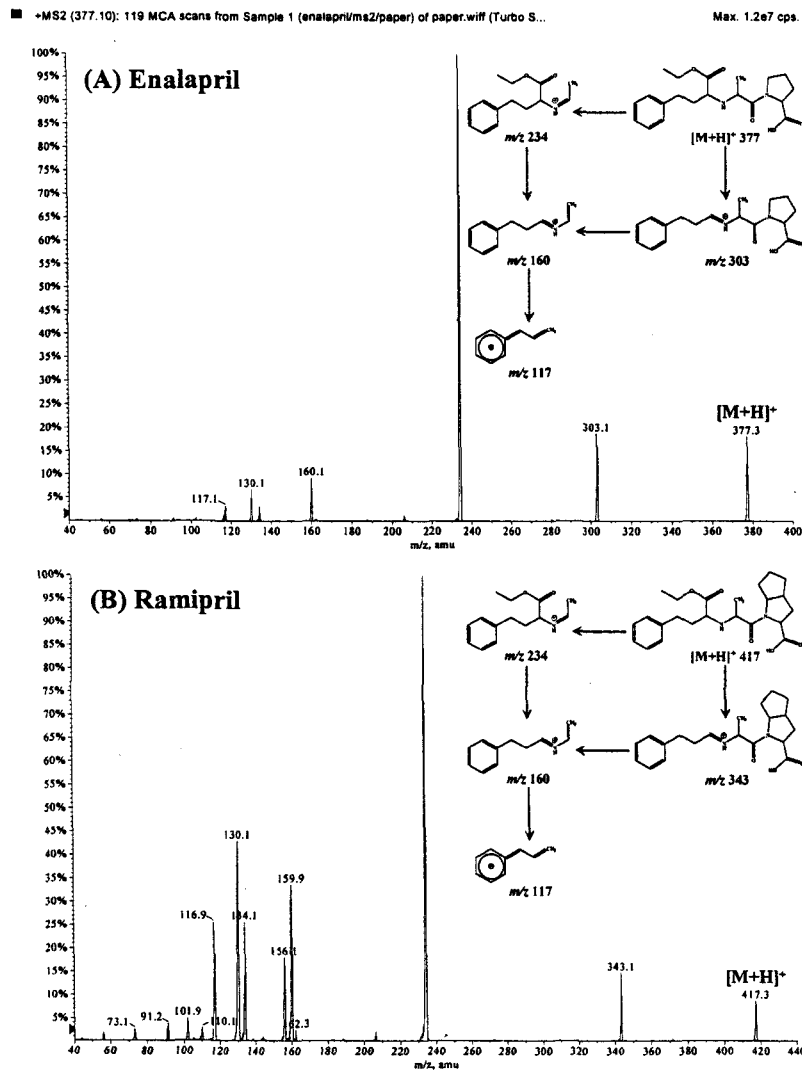


Figure 1-Product ion mass spectra of (A) enalapril, and (B) ramipril (IS) with each protonated molecule $[M+H]^+$ as precursor ion.

을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

혈장시료의 처리- 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈장 0.5 ml를 취하고 여기에 내부표준물질로 라미프릴(ramipril)(5 µg/ml) 5 µl와 85% 인산(H₃PO₄) 20 µl를 넣고 96-well type OASIS HLB 추출 카트리지를 통해서 다음과 같이 추출하였다. OASIS 카트리지를 1 ml의 메탄올을 흘려주고, 1 ml의 0.1% 초산으로 평형화한다. 시료를 가하고, 3 ml의 0.1% 초산으로 세척한 후, 에날라프릴과 내부표준물질 라미프릴(ramipril)을 1 ml의 메탄올로 흘려주고, 질소 가스 하에서 증발건조 하였다. 최종적으로 50 µl의 20%

아세트니트릴로 녹여 그 중 5 µl를 LC-MS-MS에 주입하였다.

혈장 중 농도계산-얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질 라미프릴(ramipril)의 피크 면적에 대한 에날라프릴의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선의 혈장 시료 중 에날라프릴의 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

레니텍® 정 및 에나레이스® 정을 각각 2정씩 24명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test를 이용하여 유의수준

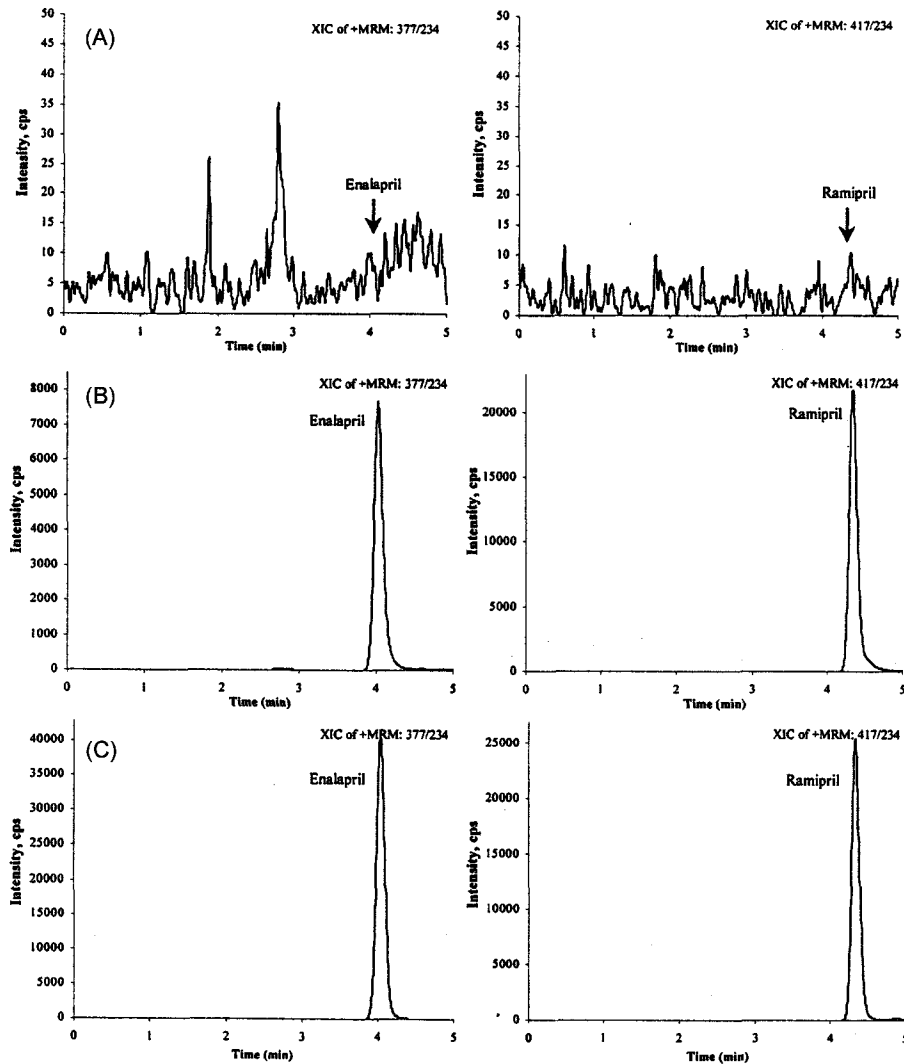


Figure 2-Multiple reaction monitoring chromatogram of (A) blank human plasma, (B) plasma spiked with enalapril maleate and internal standard (50 ng/ml) and (C) plasma from a volunteer 1.0 hr after an oral administration of 20 mg enalapril maleate.

$\alpha=0.05$ 에서 분산분석하였고, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준(식품의약품안전청 고시 제 2001-57호, 2001. 9. 5)에 따라서 AUC, C_{max} 및 T_{max} 등의 생물학적 동등성 여부를 평가하였다. 모든 측정치와 계산치는 평균± 표준편차로 나타내었다.

결과 및 고찰

혈장 중 에날라프릴의 정량

건강 성인의 대조혈장과 대조혈장에 내부표준물질인 라미프릴(ramipril)과 말레인산 에날라프릴을 함께 가한 것 및 말레인산 에날라프릴 정제 투여 후 1시간째의 혈장을 본 시험 방법에 따라 LC-MS-MS로 분석하여 얻은 크로마토그램은 Figure 2에 나타내었다. 에날라프릴 피이크의 유지시간은 약 4분, 내부표준물질 라미프릴(ramipril) 피이크의 유지시간은 약 4.3분이었으며 분석조건에서 에날라프릴 및 내부표준물질 라미프릴(ramipril)은 기타 혈장성분들과 잘 분리되었다.

공혈장시료, 5 µg/ml 내부표준물질 라미프릴(ramipril) 5 µl 를 가한 혈장시료, 1.0(정량한계 농도), 5.0, 20, 100, 300 ng/ml의 에날라프릴 표준액 각각에 5 µg/ml 내부표준물질 라미프릴(ramipril) 5 µl를 가한 혈장시료를 처리하여 LC-MS-MS로 분석하였을 때, 혈장시료로부터 구한 에날라프릴의 검량선의 계산식은 Y (에날라프릴/내부표준물질 라미프릴(ramipril) 피이크 면적의 비율)= $0.0128 \times$ 에날라프릴 농도 (ng/ml, x)+ 0.00123 ($r^2=0.9997$)로 1.0~300 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

정밀성은 에날라프릴과 내부표준물질 라미프릴(ramipril)의 피이크 면적비의 표준편차를 에날라프릴과 내부표준물질 라미프릴(ramipril)의 피이크 면적비의 평균값으로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 하루에 5번 시행하여 일내 정밀성(%C.V.로 표시)을 구하였고, 5일간 실험을 반복 시행하여 일간 정밀성(%C.V.로 표시)을 구하였다. 정확성은 검량선에 의하여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농도로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 감도(정량 한계)는 크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 3으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 구하였다. 이때 본 분석방법의 정밀성 %C.V.는 일내 정밀성이 15% 이하, 정량한계농도에서의 일내 정밀성은 20% 이하였고, 일간 정밀성은 15% 이하, 정량한계농도에서의 일간 정밀성은 20% 이하였으며, 정확성은 120% 이하, 정량한계농도에서의 정확성은 103.75%였으며, 정량한계는 1.0 ng/ml이었다(Table I). 이로부터 혈중 에날라프릴에 대한 본 LC-MS-MS 분석법은 인체에 대한 생체이용률시험에 이용될 수

Table I—Precision and Accuracy for the Determination of Enalapril in Human Plasma

Concentration (ng/ml)	Precision C.V.(%)		Accuracy (%) (n=5)
	Inter-day (n=5)	Intra-day (n=5)	
1.0	14.68±0.16	9.06±0.09	103.75
5.0	3.70±0.19	7.51±0.35	98.25
20.0	5.80±1.19	8.64±1.66	99.35
100.0	10.14±11.00	3.18±3.09	102.90
300.0	1.85±5.50	4.85±13.75	96.90

C.V. = $100 \times S.D./mean$.

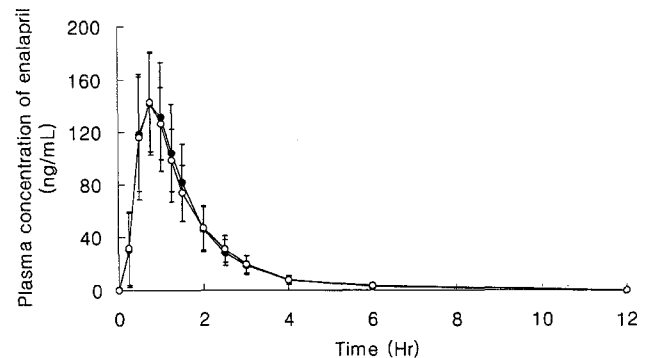


Figure 3—Mean (±S.D., n=24) plasma concentration-time curves of enalapril following oral administration of Renitec™ (○) and Enalace™ (●) tablets at the dose of 20 mg of enalapril maleate.

있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장 중 에날라프릴 농도 추이

시험약과 대조약으로 에나레이스® 정과 레니텍® 정을 각각 2정씩 지원자 24명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장중 평균 농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 레니텍® 정 의 평균 AUC (ng·hr/ml)는 217.67 ± 53.42 , 시험약인 에나레이스® 정은 232.15 ± 44.17 로 대조약에 대한 평균치 차가 6.65%이었고, C_{max} (ng/ml)는 146.60 ± 37.83 과 160.10 ± 31.51 로 9.20%의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 0.79 ± 0.20 과 0.72 ± 0.15 로 -9.21% 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전체 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

평가 항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC, C_{max} 및 T_{max} 값에

Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Enalace™ and Renitec™ Tablets at the Enalapril Dose of 20 mg

Volunteer	Age (yr)	Weight (kg)	Renitec™ Tablets			Enalace™ Tablets		
			AUC _t (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC _t (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)
A-1	26	58	202.16	167.10	0.5	233.44	214.00	0.5
A-2	23	71	383.71	267.10	1	305.45	219.40	0.5
A-3	20	75	202.76	124.90	1	219.91	149.90	0.75
A-4	19	63	156.84	99.90	0.75	191.84	142.10	0.75
A-5	28	78	197.19	147.60	1	196.43	128.80	0.75
A-6	20	59	230.89	153.80	0.75	232.50	150.70	0.75
A-7	22	70	206.68	104.60	1	210.04	136.60	0.75
A-8	28	65	123.23	73.80	1	167.40	93.70	1
A-9	20	90	151.68	117.10	0.5	175.29	161.60	0.5
A-10	22	63	229.48	178.00	0.5	263.19	183.50	0.75
A-11	22	58	163.97	150.70	0.5	201.39	195.20	0.75
A-12	26	68	239.78	158.50	0.75	227.19	125.70	1
B-1	22	63	202.84	146.80	0.75	208.45	129.60	0.5
B-2	21	57	230.46	131.20	1.25	184.76	117.90	0.75
B-3	23	65	189.28	135.80	1	198.77	170.20	0.75
B-4	24	78	248.14	168.70	0.75	295.28	189.00	0.75
B-5	20	71	225.43	154.60	0.5	265.11	196.80	0.5
B-6	22	66	190.65	108.50	0.75	272.63	190.50	0.75
B-7	22	70	235.52	121.00	1	291.99	163.20	0.75
B-8	22	73	219.89	171.80	0.75	274.42	149.90	0.75
B-9	20	56	330.11	194.40	0.75	321.82	179.60	1
B-10	20	57	21.950	135.80	0.75	188.98	136.60	0.5
B-11	20	63	206.22	158.50	0.75	206.66	156.20	0.75
B-12	24	60	237.65	149.10	0.75	238.79	162.40	0.75
Mean	22.33	66.54	217.67	146.60	0.79	232.15	160.10	0.72
(S.D.)	(2.55)	(8.30)	(53.42)	(37.83)	(0.20)	(44.17)	(31.51)	(0.15)

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Enalapril Tablets

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	6.65%	9.20%	-9.21%
F value ^a	1.671	0.056	0.030
F value ^b	2.291	0.297	0.081
Detectable difference (Δ) ^a	9.89%	13.08%	16.41%
Confidence interval (δ, %) ^a	0.86 < δ < 12.45	1.54 < δ < 16.86	-18.82 < δ < 0.40
Confidence interval ^b	1.02 < δ < 1.14	1.03 < δ < 1.19	0.83 < δ < 1.01

^aα=0.05, ^bα=0.05, The value was obtained from log transformed data.

대한 분산분석 결과 를 Table III에 나타내었다.

생물학적동등성시험기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 2002. 11. 22)에 따라 유의수준 α=0.05에서 분산분석한 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 1.02~1.14 및 1.03~1.19로 나타나 log0.8에서 log1.25이어야 한다

는 생물학적동등성시험기준⁵⁾을 만족하였다. 한편, 로그변환하지 않는 T_{max} 값에 대한 90% 신뢰한계도 -18.82~0.40%로 나타나 동기준을 만족하였을 뿐만 아니라 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}값의 최소검출차도 20% 이하로 나타났다(Table III). 이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 에나레이스® 정은 대조약인 레니텍® 정에 대하여 생물학적 동등성 시험의

판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max}) 및 참고값(T_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

웰화이드 코리아에서 발매하고자 하는 에날라프릴 제제인 에나레이스® 정이 기존의 에날라프릴 제제인 레니텍® 정과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청이 고시 제 2002-60호(2002. 11. 22) 생물학적동등성시험기준⁵⁾에 따라 건강한 성인(만 19세~28세) 24명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 에날라프릴의 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 레니텍® 정 의 평균 AUC_t(ng·hr/ml)는 217.67±53.42, 시험약인 에나레이스® 정은 232.15±44.17로 대조약에 대한 평균치 차가 6.65%이었고, C_{max}(ng/ml)는 146.60±37.83과 160.10±31.51로 9.20%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 0.79±0.20과 0.72±0.15로 -9.21% 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 레니텍® 정에 대한 에나레이스® 정 의 분산분석 결과, 유의수준 α=0.05에서 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 최소 검출차는 각각 9.89%, 13.08% 및 16.41%로 나타났으며 T_{max} 값에 대한 90% 신뢰한계는 -18.82% < δ < 0.40%로 나타났다.

3. 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해서 유의수준 α=0.05에서 분산분석한 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며 90% 신뢰한계는 각각 1.02~1.14 및 1.03~1.19로 나타나

log0.8~log1.25이어야 하는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 에나레이스® 정은 대조약인 레니텍® 정에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max}) 및 참고값(T_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 웰화이드코리아 주식회사의 지원을 받아 경희대학교에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) A.T. Peter and C.H. Rennie, Enalapril : A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure, *Drugs*, **31**, 198-248 (1986).
- 2) J.M. Rorbert, A.M. Peter and L.E. Henry, Enalapril clinical pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships, *Clin. Pharmacokinet.*, **25**, 274-282 (1993).
- 3) I.J. Jang, B.S. Jang, S.G. Shin, J.G. Shin, I.K. Rho, K.H. Lee and C.W. Park, Comparison of enalapril maleate tablets on bioavailability and the time course of inhibition of plasma angiotensin-converting enzyme, *Korean J. of Pharmacology*, **26**, 219-226 (1990).
- 4) W. Ribeiro, M.N. Muscara, A.R. Martins, H. Moreno Jr, G.B. Mendes and G. de Nucci, Bioequivalence study of two enalapril maleate tablet formulations in healthy male volunteers : pharmacokinetic versus pharmacodynamic approach, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **50**, 399-405 (1996).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호(2002. 11. 22). 생물학적동등성시험기준.