

시판 염산 딜티아젬 서방형 정제의 생물학적 동등성

이용복[†] · 고익배 · 서세민[†] · 윤형중[†]

전남대학교 약학대학, [†]전남대학교 병원 약제부, [†]한일약품공업 주식회사

Bioequivalence of Commercially available Sustained Release Tablets of Diltiazem Hydrochloride

Young-Bok Lee[†], Ik-Bae Koh, Se-Min Seo[†]
and Heong-Jung Yoon

College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwangju, 500-757, Korea.

[†]Department of Pharmacy, Chonnam National University Hospital, Kwangju, 501-190, Korea

[†]Hanil Pharmaceutical Ind Co., Ltd., Seoul, 133-112, Korea.

Bioequivalence(BE) test of commercially available sustained release tablets of diltiazem hydrochloride(DTZ) was performed to give some guidelines to BE test in Korea in case of which drugs with low oral bioavailability(BA) due to substantial first-pass hepatic loss form pharmacologically active metabolites. In such cases, the pharmacologic activity after oral administration is greater than anticipated from BA data, based on chemical assay of drug alone. Therefore, this paper explores the use and meaning of area under the plasma concentration-time(AUC) data of parent and its metabolites to access BA if sustained release tablets. Normal healthy male volunteers(n=14) were randomly divided into 2 groups, and sustained release reference(Herbesser[®]) and test(Herben[®]) tablets of DTZ-30mg were given orally by balanced two-period cross-over dosing schedule. The plasma concentration of DTZ and its active metabolite, desacetyldiltiazem(DAD), were determined by high performance liquid chromatography, and AUC_{DTZ}, AUC_{DAD}, AUC_{DTZ+DAD}, C_{max} and T_{max} were obtained. Analysis of variance(ANOVA) showed that AUC_{DTZ} and C_{max} passed the standard($\alpha=0.05$, $1-\beta \geq 0.8$, $\Delta \leq 0.2$) of BE test of Korea, but AUC_{DAD} was not satisfied from the standpoint of power. On the other hand, AUC_{DTZ+DAD} may be more available than AUC_{DAD} from the standpoint of statistics and pharmacologic equivalence.

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

이 논문은 한일약품공업(주) 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

서 론

딜티아젠(염산염, 이하 DTZ라 함)은 심장파혈관 평활근 세포막내로의 칼슘이온 유입통로를 차단함으로써 협심증, 고혈압, 부정맥 및 편두통과 같은 심·혈관계 질환치료에 널리 사용되는 칼슘길항제로서¹⁾ 서로 다른 결정형을 가지고 있어 서방형 제제화시 그 생체이용율이 문제시되고 있다.²⁾ 또한 DTZ는 사람과 동물의 간에서 대사되어 수많은 산성과 중성 및 염기성 대사체를 생성하는데³⁾⁻⁵⁾ 그 중 *desacetyldiltiazem*(이하 DAD라 함)도 약리효과를 갖고 있고⁶⁾ 그 간내 대사과정에서 연속적인 간초회통과효과(sequential hepatic first-pass effect)를 받아 간대사속도와 간에서 전신혈로의 유출속도가 같지 않아^{8, 9)} 장기투여시 대사체의 간내축적으로 인하여 예기치 않은 독작용을 일으킬 우려가 있어 투여계획 수립이 요구되고 있다.

한편, 생체이용율이란 치료상의 동등성을 보장하기 위해 흡수속도와 양의 두가지 측면에서 흡수의 효율성을 정량적으로 평가하고자 하는 것으로서 그에 관한 각국의 정의는 첫째, 생체내 어느 부위에서의 이용성을 문제로 삼는가? 와 둘째, 어떤 약물 분자종을 검토의 대상으로 하는가? 이 두 조건에 따라 그 내용이 변화하고 있다. 우리나라에서는 생체이용율이란 투여된 의약품의 유효성분량에 대한 전신순환혈에 이행한 약물량의 비율 및 약물의 이행속도라고 규정하여¹⁰⁾ 전신순환혈에서의 이용성을 기준으로 하고 있으며 검토대상 약물 분자종을 유효성분량으로 규정하고 있어 미변화체나 생체내 변화과정을 통한 대사체 모두 약리효과를 나타내는 경우 어떤 분자종을 검토의 대상으로

삼아야할지 그 규정이 모호하다. 특히, 생체이용율의 양과 속도는 그 자체로 편차가 있는 값이며 피험자간 및 피험자내 변동으로 인하여 제제간의 차를 검출하기 어려운 경우가 많다. 더우기, 생물학적 동등성 시험은 이러한 여러가지 변동요인을 고려한 통계해석방법을 사용하여 제제간의 생체이용율 차이가 없다는 것을 보이는 시험일 뿐만 아니라 동등하다는 것을 적극적으로 주장하는 시험으로 이는 과학적이거나 절대적 기준이라기 보다는 하나의 행정적 기준으로서 성격이 강하기 때문에 그 규정의 명확성을 필요로 하고 있다. 또한, 간초회통과효과가 커서 생체이용율이 낮은 약물들 중 많은 약물이 전신순환혈로 도입되기 전에 약리학적으로 활성인 대사체를 많이 생성하기 때문에 그러한 경우 경구투여후 얻은 약리 혹은 치료효과는 미변화체 약물 자체만의 분석에 의해 예견된 약리 혹은 치료효과보다도 훨씬 크다. 따라서, 실제로 이러한 경우에 있어서는 약리효과에 근거를 둔 생체이용율 평가가 화학적 분석 데이터에 근거한 것보다도 훨씬 더 큰 의미를 가지고 있다.^{11, 12)}

본 연구에서는 미변화체의 간초회통과효과가 크고 그 대사체도 약효를 나타내는 약물의 경우 그리고 이와 같은 약물이 서방형으로 제제화된 경우 약리 혹은 치료효과에 근거한 생체이용율 평가에 보다 접근된 방법으로 생물학적 동등성 시험의 지표를 제공할 목적으로 시판 서방형 DTZ를 건강한 남자 지원자에게 2기 2제 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻어진 DTZ와 DAD의 혈장중 농도-시간 곡선하 면적 각각과 그 합에 대해 분산분석을 시행하여 생물학적 동등성을 비교·평가하고자 하였다

실 험 방 법

1. 시료, 시약 및 기기

생물학적 동등성 시험 대조약으로는 Herbeser[®] 정(DTZ 30mg; Tanabe Seiyaku Co., lot No. 6Y319, Japan)을, 시험약으로는 Herben[®] 정(DTZ 30mg; Hanil Pharmaceutical Ind. Co., lot No. O88010, Korea)을 사용하였고 DTZ, DAD 염산염(이상 Tanabe Seiyaku Co., Japan), 이미프라민 염산염(Sigma Co., U.S.A.) triethylamine, ammonium bromide(이상 Aldrich Chemical Co. Inc., U.S.A)와 HPLC용 메탄올, 아세토니트릴(이상 E. Merck, German), t-butyl methyl ether(TBME, Aldrich Chemical Co. Inc., U.S.A) 등을 사용하였으며 분석기기로서 미량 원심분리기(H-31, Kokusan Co., Japan),

자외선/가시부 분광광도계(Kontron 930, Kontron Co., Switzerland), 용출시험장치(Dissolul-test, Prolabo Co., France) 및 HPLC(PU 4850, Pye-Unicam Co., U.K.) 등을 사용하였다.

2. 용출시험

미국 약전 제22 개정판 DTZ 정제에 대한 용출시험 항목¹³⁾에 따라 제2법(패들법) 사용하여 실험하였다.

3. 인체실험

본 실험에 참여한 지원자는 내과 의사의 검진 및 Table I에 표기한 혈액 임상화학적 검사를 실시하여, 타 질병이 있거나 본 실험에 참여 시키기가 부적합한 경우를 제외한 14명의

Table I. Tested items for the normal volunteers.

Tested Items	
Blood chemistry	Alkaline phosphste, SGOT, SGPT, BUN Creatinine, Fasting blood sugar, Total bilirubin, Direct bilirubin
Hematology	Hemoglobin, Hematocrit, Platelet, RBC count, HBs Ag
Urinalysis	Specific gravity, pH, Protein, Glucose, Ketone, Urobilinogen, Nitrate

건강한 남자 지원자(연령 20~25세, 평균 22.4세, 체중 56~74kg, 평균 62kg, 키 166~179cm, 평균 171cm)를 대상으로 하였으며, 이들 지원자에게는 본 실험에 대해 충분한 설명을

하고 서면상의 동의서를 받은 후, 무작위 추출하여 2군으로 나눈 다음 Table II에 표시한 2기 2제 교차시험 방법대로 인체실험을 실시하였다.

Table II. Dosing schedule for the balanced two-period cross-over test.

Group	Volunteer				Period	
1	(1)OKC	(2)PJH	(3)PKY	(4)YSC	A	B
	(5)CSS	(6)JUI	(7)SJK			
2	(8)NKH	(9)PSY	(10)LH	(11)YS	B	A
	(12)LKS	(13)OJK	(14)GMS			

A : Reference tablet(Herbesser[®]), B : Test tablet(Uerben[®])

모든 지원자는 각 실험시기 4일전부터 커피, 술 및 타 약물의 복용을 일체 금지시켰으며 실험기간 중에는 연구사의 지시에 따라 동일 식단의 식사 및 활동을 하게 하였고 각 실험시기 당일 아침에 절식케 하였다. 각 시기의 실험은 오전 9시에 시작하여 각 군 소속 지원자에게 물 200ml와 함께 대조약과 시험약을 각각 따로 복용시켰으며 약물투여 5시간째 점심식사를 하게 하였고 최종 채혈이 끝난 후 저녁식사를 하게 하였다. 제2기 실험은 제1기 실험 후 2주일의 휴약기간을 가진 다음 제1기의 실험방법과 동일하게 시행하였다.

혈액채취는 왼쪽 팔의 cephalic vein에 장치된 catheter(D & B-CATH[®], 18 gage, 동방의료양행)로부터 약물투여후 20, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480 및 720분째 혈액 약 5ml를 헤파린 처리된 시험관을 사용하여 취하였으며, 관 속에 남아있는 혈액은 헤파린액(20 IU/ml)을 사용하여 정맥내로 주입시켜 혈액 응고를 방지하였다. 채취된 혈액은 곧바로 원심분리하여 혈장을 분리하고 분리된 혈장은 약물농도 분석때까지 -20℃의 냉동고에 보관하였다.

4. DTZ와 DAD의 동시정량

혈장중 DTZ와 DAD의 농도는 Verghese 등¹⁴⁾과 Wiens¹⁵⁾의 HPLC 방법을 다소 수정한 이동⁸⁾의 방법에 따라 정량하였다.

5. 약물속도론적 분석 및 통계처리

시간 0부터 12시까지의 DTZ와 DAD의 혈장중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC⁰⁻¹²)은 trapezoidal 방법에 따라 구하였으며 최고 혈중농도(C_{max})와 최고 혈중농도 도달시간(T_{max})은 실제 측정치를 사용하였다. 한편, DTZ는 그 대사체인 DAD도 약리효과를 나타내고²⁾ DTZ는 그 대부분이 간에서 대사되어 DAD로 변화하므로^{8, 9)} 각 시기 동일 개체의 DTZ와 DAD의 AUC값을 합한 것은 AUC_{DTZ+DAD}라 하여 그 값도 전신순환혈로 이행한 약물량의 기준으로 삼아 생물학적 동등성을 검정하였고, C_{max}와 T_{max}는 전신순환혈로의 이행속도의 기준으로 삼아 생물학적 동등성을 검정하였다.

생물학적 동등성을 검정하기 위한 통계해석 방법으로는 분산분석(ANOVA test)을 시행하

결과 및 고찰

였으며 우리나라의 의약품 등 생물학적 동등성 시험 기준¹⁰⁾에 따라 $\alpha=0.05$ 로 하고 다음 1)~3)식에 의해 비심도(λ)와 최소검출자(Δ) 및 대조약에 대한 생체이용율차의 % 신뢰한계($\alpha, \%$)를 각각 구하여 시험약과 대조약 두 제제간의 생물학적 동등성을 판정하였다.

$$\lambda(\alpha, 1-\beta, 2(n-1)) = N \cdot \sigma^* / S \dots\dots\dots (1)$$

$$\Delta = s \cdot \lambda / U_s \cdot \sqrt{N} \dots\dots\dots (2)$$

$$\frac{\sigma \cdot t_{\alpha} \cdot \sqrt{N}}{U_s} \times 100 (\%) \quad \frac{\sigma + t_{\alpha} \cdot \sqrt{N}}{U_s} \times 100 \dots\dots\dots (3)$$

여기서, n은 1군의 피험자 수, σ^* 는 검출하여야 할 차(대조약의 생물학적 이용율 파라메타의 20%), s는 ANOVA표의 잔차의 평방근, μ_s 는 대조약의 생물학적 이용율 파라메타의 평균치, σ_s 는 생물학적 이용율 파라메타의 평균치의 차, t_{α} 는 t 분포표 값이다.

한편, 모든 측정치와 계산치는 산술평균±표준오차(S.E.)로 표시하였으며 AUC에 대한 유의상 검정은 paired t-test를, C_{max} 와 T_{max} 에 대한 유의성 검정은 Wilcoxon signed-rank test¹⁰⁾를 시행하였다.

1. 용출시험

미국 약전 제22 개정판 DTZ 정제에 대한 용출시험 항목¹³⁾에 따라 시험한 결과 45분제 용출율은 대조약이 $22.4 \pm 4.5\%$, 시험약이 $21.2 \pm 4.7\%$ 로 두 제제간의 용출을 차이는 없는 것으로 판정되었으나 용출율이 75% 이상이어야 하는 미국 약전 규정에는 부적합하였다. 이는 미국 약전 규정이 서방형 정제가 아닌 일반 정제에 해당하는 규정이기 때문으로 사료되었다.

2. DTZ와 DAD의 혈장중 약물농도 추이

DTZ 30mg 대조약과 시험약을 건강한 남자 지원자 14명에게 2기 2제 교차시험 방법에 따라 경구 투여한후 얻어진 혈장중 DTZ와 그 대사체인 DAD의 평균농도 추이를 각각 Fig.1과 Fig.2에 나타내었으며 이로부터 얻은 약물속도론적 파라메타를 Table III에 나타내었다. 이때 모든 AUC^{0-12} 는 시간 0부터 ∞ 까지의 모든 AUC 90% 이상을 차지하였으므로 그 값을 그대로 사용하였다.

Table III. Mean pharmacokinetic parameters for diltiazem and desacetyldiltiazem after a single 30mg oral dose as reference and test tablet to normal volunteers*.

Parameters	Reference Tablet	Test Tablet
$AUC_{DTZ}^{0-12}(\text{ng} \cdot \text{h/ml})$	244.1 ± 8.74	224.7 ± 9.52
$C_{max,DTZ}(\text{ng} \cdot \text{h/ml})$	37.0 ± 1.68	37.3 ± 1.68
$T_{max,DTZ}(\text{hr})$	2.4 ± 0.26	$1.7 \pm 0.19^\dagger$
$AUC_{DAD}^{0-12}(\text{ng} \cdot \text{h/ml})$	63.4 ± 4.07	61.0 ± 4.16
$AUC_{DTZ+DAD}^{0-12}(\text{ng} \cdot \text{h/ml})$	307.6 ± 7.68	285.7 ± 7.56

* Mean±S.E. (n=14)

† p<0.05 by Wilcoxon signed-rank test.

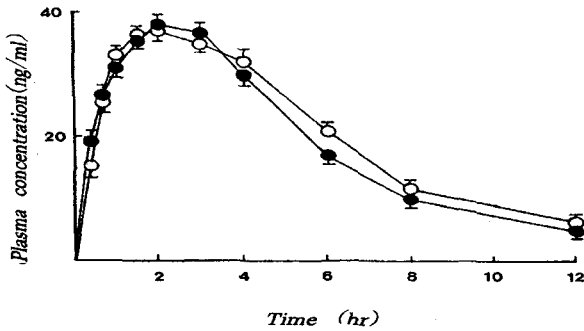


Fig. 1. Mean plasma concentration of diltiazem following oral administration (30 mg/body) to normal volunteers (n = 14). Vertical bar represents the standard error of the mean. Keys : -○-, reference tablet ; -●-, test tablet.

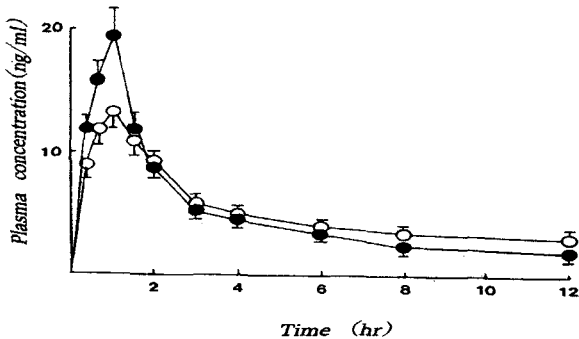


Fig. 2. Mean plasma concentration of desace-

tyldiltiazem following oral administration (30mg/body) of diltiazem to normal volunteers (n=14). Vertical bar represents the standard error of the mean.

Keys : -○-, reference tablet ; -●-, test tablet.

Table III에서 보듯이 DTZ와 DAD 및 DTZ와 DAD의 합에 대한 AUC와 DTZ에 대한 C_{max} 값에는 유의성있는 차이가 없었을 뿐 아니라 대조약과 시험약의 평균치 차이도 대조약에 대해 각각 7.95, 3.79, 7.12 및 0.81%로 나타나 생물학적 동등성 1차 판정기준에 적합하였으므로 전신순환혈로 이행한 약물량에 기준이 되는 이들 AUC와 전신순환혈로 이행속도의 기준이 되는 C_{max} 에 대해 분산분석에 의한 다음의 생물학적 동등성 검정을 행하였다. 한편, 전신순환혈로 이행되는 속도의 또 하나의 기준이 되는 T_{max} 는 대조약과 시험약 사이에 유의성(p<0.05) 있는 차이를 보였을 뿐 아니라 대조약을 기준으로 한 평균치 차이도 28.5%로 생물학적 동등성 1차 판정기준인 20%를 초과하였으므로 생물학적 동등성 감정에서 제외시켰다. 물론, 생물학적 동등성 시험에 있어서 전신순환혈로 이행되는 속도의 기준이 되는 C_{max} 와 T_{max} 가 모두 그 기준에 적합하면 좋겠지만 생물학적 동등성을 판정하는데 있어서 이들 파라메타 모두가 기준에 적합해야만 되는 것은 아니고 둘 중 어느 하나를 만족한 경우 시험자의 판단에 따라 동등성이 판정되어야 하리라 생각된다. 특히 C_{max} 와 T_{max} 는 시료채취 간격에 따른 편차가 커지고 주흡수 부위로 이행되는 생체내 조건에 따라 그 변화의 폭이 커지므로 전신순환혈로 이행되는 속도가 문제시되는 약물

시판 염산 딜티아젬 서방형 정제의 생물학적 동등성

에 대해서는 예상되는 C_{max} 와 T_{max} 부근에서의 시료채취 횟수를 더 늘리는 것이 필요하다고 사료된다.

3. 생물학적 동등성

대조약과 시험약의 생물학적 동등성을 평가

하기 위하여 각 실험시기에 각각의 지원자로 부터 얻은 AUC_{DTZ} , $AUC_{DTZ+DAD}$ 및 C_{max} 를 Table IV에 표시하였으며 이들로부터 계산된 생물학적 동등성 통계 평가표를 Table V에 나타내었다.

Table IV. Pharmacokinetic data of diltiazem of each volunteer in each period.

Group	Volunteer	Period I				Period II			
		AUC_{DTZ}	AUC_{DAT}	$AUC_{DTZ+DAD}$	C_{max}	AUC_{DTZ}	AUC_{DAT}	$AUC_{DTZ+DAD}$	C_{max}
1	OKC	243.7	71.5	315.2	46.4	179.6	90.4	270.0	20.4
	PJH	236.0	84.9	320.9	30.1	187.2	59.2	245.4	35.4
	PKY	290.7	54.4	345.1	39.1	269.6	44.9	314.5	46.7
	YSC	163.3	93.0	256.3	26.4	197.6	56.1	253.4	39.1
	CSS	320.5	54.0	374.5	38.3	207.2	41.2	248.4	39.1
	JUI	232.4	64.4	296.8	28.2	222.5	68.6	291.1	36.8
	SJK	250.9	56.6	307.5	37.9	240.7	60.7	301.4	42.0
2	NKH	284.1	33.6	317.7	42.8	255.4	38.2	293.6	44.3
	PSY	207.8	66.5	274.3	29.7	252.7	42.4	295.1	37.3
	L H	232.5	67.1	299.6	47.3	222.7	69.0	291.7	37.4
	Y C	177.1	82.4	259.5	33.2	239.3	67.6	306.9	44.1
	LKS	270.6	57.3	327.9	39.2	248.6	66.3	314.9	39.6
	OJK	242.5	66.4	308.9	34.2	240.1	58.4	298.5	31.4
	CMS	226.3	59.4	285.7	27.5	221.4	67.4	288.8	36.7

Table V. Statistical table for bioequivalence of pharmacokinetic parameters.

Test	Parameters				
	AUC_{DTZ}	AUC_{DAD}	$AUC_{DTZ+DAD}$	C_{max}	
F-test ($\alpha=0.05$)					
$F_{\alpha}(1, 12)$		0.138	0.379	0.022	0.082
$F_{\alpha, \beta, \gamma}(12, 12)$		1.907	2.408	1.114	1.213
$F_{\beta}(1, 12)$		1.571	1.791	4.048	1.510
$F_{\gamma}(1, 12)$		3.104	0.320	5.038 [†]	0.018
Noncentrality test					
λ		4.421	2.931	6.303	3.357
$1-\beta$		> 0.95	= 0.765	> 0.99	> 0.90
Δ (%)		13.971	20.297	9.723	18.801
Confidence level					
δ		1.91~17.81	-11.0~18.73	0.22~14.05	-10.78~12.40

[†]p>0.05 between reference tablet and test tablet.

Table V에서 보듯이 군간의 분산비(Fg)가 유의성 있는 차이를 보이지 않음으로써 이 실험제는 2기 2제 교차시험의 조건에 합당하였고 전신순환혈로 이행된 약물량의 기준이 되는 AUC_{DTZ} 와 전신순환혈로의 이행속도의 기준이 되는 C_{max} 가 생물학적 동등성 기준($\alpha=0.05$, $1-\beta \geq 0.8$, $\Delta \leq 0.2$)에 적합하였으므로 대조약과 시험약은 미변화체 약물인 DTZ를 기준으로 하였을 때 생물학적으로 동등한 것으로 판명되었다.

AUC_{DAD} 의 최소검출자가 20.3%로 나타남으로써 DTZ의 활성대사체인 DAD만으로 생물학적 동등성을 확보($\Delta \leq 0.2$)하기 위해서는 한군의 크기(n)를 8로 늘려 실험할 필요가 있음을 알았다. 실제 미변화체의 전신순환혈로의 이행량은 흡수량과 간내 대사량에 의해 결정되나 2기 2제 교차시험을 통해 군간 개체간의 분산비의 차이가 없음을 들어 개체간의 간내 대사량은 일정하다고 가정하여 전신흡수량을 반영하는 파라메타로 인식한다. 그러나, 대사체인 DAD를 기준으로 하면 비록 2기 2제 교차시험을 통해 군간 개체간의 분산비에 차이가 없음을 들어 통계학적으로는 개체간의 차이가 없는 것으로 나타나지만 그 값 자체가 DTZ의 흡수량 뿐만 아니라 간내 대사과정에 의해 적접 영향을 받으므로 DTZ보다는 더 큰 편차를 보이게 된다. 따라서, 이와같이 간대사율이 큰 약물인 경우 대사체만으로 생물학적 동등성을 판정하고자 하면, 그 실험군의 크기를 증가시켜야 하므로 더 많은 비용이 소모되어 바람직하지 않다고 사료된다.

한편, 전신순환혈로 이행된 약물량을 평가할 수 있는 또 파라메타인 $AUC_{DTZ+DAD}$ 는 AUC_{DTZ} 에

비해 양군간의 분산비 분포가 더욱 밀접해지고 그 검출력($1-\beta$)이 99% 이상으로 커지며 최소검출자도 작아진다. 이는 아마도 $AUC_{DTZ+DAD}$ 가 앞서 언급한 바대로 동일개체내의 전신흡수량과 간내 대사량을 모두 포함하는 파라메타이기 때문으로 사료되었다. 따라서, 혈장중 DTZ와 DAD의 농도합이 DTZ농도 자체보다도 약리효과에 보다 더 밀접한 상관성이 있다고 인정된다면 생물학적 동등성 시험 평가에 미변화체 뿐만 아니라 그 활성대사체의 AUC합을 사용하여 전신순환혈로 이용된 약물량의 지표로 삼는 것이 바람직하며, 이렇게 함으로써 한군의 크기를 줄여서 실험할 수 있어 비용절감에 일조할 수 있을 뿐 아니라 나아가 궁극적으로 각군의 AUC, C_{max} 및 T_{max} 등의 평균치로서의 생물학적 동등성이 아닌 개개인이 생물학적 동등성(individual bioequivalence)¹⁷⁾과 약리효과에 근거를 둔 생물학적 동등성¹⁸⁾ 확보에 일조할 수 있으리라 사료된다.

결론

건강한 남자 지원자 14명을 무작위로 2군으로 분류하여 2기 2제 교차시험법에 따라 시판염산딜티아젠프 서방형 정제의 생물학적 동등성을 DTZ와 활성대사체인 DAD의 혈장중 약물농도를 이용하여 평가한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 전신순환혈로 이용된 약물량의 기준이 되는 AUC_{DTZ} 와 전신순환혈로의 이행속도의 기준이 되는 C_{max} 가 생물학적 동등성 기준($\alpha=0.05$, $1-\beta \geq 0.8$, $\Delta \leq 0.2$)에 적합하

였으므로 대조약과 시험약은 미변화체 약물인 DTZ를 기준으로 하였을 때 생물학적으로 동등한 것으로 판명되었다.

2. DTZ의 활성대사체인 DAD만으로 양적인 측면의 생물학적 동등성을 확보($\Delta \leq 0.2$) 하기 위해서는 AUC_{DAD} 의 최소검출차가 20.3%로 나타남으로써 한 군의 크기(n)를 8로 늘려 실험할 필요가 있음을 알았다.
3. 전신순환혈로 이행된 약물량을 평가할 수 있는 또 다른 파라메타인 $AUC_{DAZ+DAD}$ 는 AUC_{DTZ} 에 비해 양 군간의 분산비 분포가 더욱 일정해 지고, 그 검출력($1-\beta$)인 99% 이상으로 커지며 최소검출차도 작아졌다. 이로부터 DTZ와 DAD의 농도 합이 DTZ농도 자체보다도 약리효과에 보다 더 밀접한 상관성이 있다고 인정된다면 생물학적 동등성 시험 평가에 미변화체 뿐만 아니라 그 활성대사체의 AUC 합을 사용하여 전신순환혈로 이행된 약물량의 지표로 삼는 것이 바람직하다고 사료되었다.

감사의 말씀

이 논문은 한일약품공업(주) 연구비 지원에 의하여 연구되었으며, 이에 감사드리는 바이다.

참고 문헌

- 1) Chaffman, M.M. and Brogden, R.N. : Diltiazem. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy, *Drugs*, 29, 387 (1989).
- 2) Kohno, K., Takeuchi Y., Etoh, A. and Noda, K. : Pharmacokinetics and bioavailability of diltiazem(CRD-401) in dog. *Drug Res.*, 27, 1424 (1977).
- 3) Sugihara, J., Sugawara, Y., Ando, H., Harigaya, S., Etoh A. and Kohno, K. : Studies on the metabolism of diltiazem in man, *J. Pharmacobio-Dyn*, 7, 24 (1984).
- 4) Sugawara, Y., Ohashi, M., Nakamura, S., Usuki, S. : Structures of new acidic and basic metabolites in rat, dog and man, *ibid*, 11, 211 (1988)
- 5) Sugawara, Y., Nakamura, S., Usuki, S., Ito, Y., Suzuki, T., Ohashi M. and Harigaya, S. : Metabolism of diltiazem. II. Metabolic profile in rat, dog and man, *ibid*, 11, 224 (1988).
- 6) Nakamura, S., Ito, Y., Fukushima, T., Sugawara, Y. and Ohashi, M. : Metabolism of diltiazem. III. Oxidative deamination of diltiazem in rat liver microsomes, *ibid*, 13, 612 (1990)
- 7) Yabana, H., Nagao, T. and Sato, M. : Cardiovascular effects of the metabolites of diltiazem in dogs. *J. Cradiovasc. Pharmacol.*, 7, 152 (1985).
- 8) Lee, Y.B., Koh I.B. and Lee, M.H. : The effects of phenobarbital pretreatment on the pharmacokinetics of diltiazem in rats., *J. Kor Pharm. Sci*, 22, 219 (1992).
- 9) Lee, Y.B., Koh, I.B., Shim, C.K., Kim, S.K. and Lee M.H. : Effect of phenobarbital on the metabolite kinetics of diltiazem in

- rats., *ibid.*, 22, 301 (1992).
- 10) 국립보건안전연구원 고시 제90-2호 : 의약품 등 생물학적 동등성 시험 기준, 국립보건안전연구원, 1990. 8. 28.
 - 11) Chan, K.K.H., Sawchuk, R.J., Thompson, T.A., Redalieu, Wagner, Jr., W.E., Lesher, A.R., Weeks, B.J., Hall, N.R., and Gerardin, A. : Bioequivalence of carbamazepine chewable and conventional tablets : Single-dose and steady-state studies, *J. Pharm. Sci.*, 74, 866 (1985).
 - 12) Smolen, V.F., Nurdock, H.R., Stolman, W. P., Clevenger, J.W., Combs, L.W. and Williams, E.J. : Pharmacological response data for comparative bioavailability studies for chlorpromazine oral dosage forms in humans. I. Pupilometry., *J. Clin. Pharmacol.*, 15, 734 (1975).
 - 13) Revision of Committee : *The United States Pharmacopeia* 22th ed., The United State Pharmacopeial Convention, Inc., Washington, D.C., P 449 (1990).
 - 14) Verghese, C., Smith, M.S., Aanosen, L., Pritchett, E.L.C. and Shand D.G. : High-performance liquid chromatographic analysis of diltiazem and its metabolite in plasma, *J. Chromatogr.*, 272, 149 (1983).
 - 15) Wiens, R.E., Runser, D.J., Lacz, J.P. and Dimmitt, D.C. : Quantitation of diltiazem and desacetyldiltiazem in dog plasma by high-performance liquid chromatography, *J. Pharm. Sci.*, 73, 688 (1984).
 - 16) Bolton, S. : *Pharmaceutical statistics—practical and clinical applications*—, Marcel Dekker, New York, p 394-399 (1984).
 - 17) Anderson, S. and Hauck, W.W. : Consideration of individual bioequivalence, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 18, 259 (1990).
 - 18) Rowland, M. : Bioavailability assessment and pharmacologic response : Impact of first-pass loss when both drug and metabolites are active, *ibid.*, 16, 573 (1988).