약제학회지(2003), 제 33 권 제 4 호
J. Kor. Pharm. Sci., Vol. 33, No. 4, 311-317 (2003)

스프렌딜 지속정(펠로디핀 5 mg)에 대한 스타핀 지속정의 생물학적동등성

조혜영 · 강현아 · 이 석 · 백승희 · 박은자 · 최후균* · 문재동** · 이용복†

*전남대학교 약학대학생물학적동등성 및 가교시험연구소, *조선대학교 약학대학, **전남대학교 의과대학*

(2003년 11월 9일 접수 · 2003년 12월 10일 승인)

Bioequivalence of Stapin ER Tablet to Splendil ER Tablet (Felodipine 5 mg)

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

College of Pharmacy, Institute of Bioequivalence and Bridging Study, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea
**College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea*
***Medical School, Chonnam National University, Gwangju 501-757, Korea*

(Received November 9, 2003 · Accepted December 10, 2003)

ABSTRACT–Felodipine is a calcium antagonist that lowers blood pressure by reducing peripheral resistance by means of a direct, selective action on smooth muscle in arterial resistance vessels. Furthermore, it have been approved for the effective in angina pectoris and cardiac failure. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two felodipine extended release (ER) tablets, Splendil (YuHan Corporation) and Stapin (Hana Pharmaceutical Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The felodipine release from the two felodipine formulations *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method at pH 6.5 buffer solution. Twenty six healthy male subjects, 22.73±1.78 years in age and 66.66±7.28 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After two tablets containing 5 mg as felodipine were orally administered, blood sample was taken at predetermined time intervals and the concentrations of felodipine in serum were determined using column-switching HPLC method with UV detector. The dissolution profiles of two formulations were similar at pH 6.5 buffer solution. 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 and C_{max} and untransformed T_{max}. The results showed that the differences between two formulations based on the Splendil were 2.53%, 1.32% and 18.32% 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(0.86)~log(1.20) and log(0.89)~log(1.23) for AUC_t and C_{max}, respectively). Thus, the criteria of the KFDA guidelines for the bioequivalence was satisfied, indicating Stapin ER tablet and Splendil ER tablet are bioequivalent.

Key words–Felodipine, Splendil, Stapin, Bioequivalence, Dissolution, Column-switching HPLC

펠로디핀(felodipine, ethyl methyl 4-(2,3-dichlorophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridine-3,5-dicarboxylate)은 di-hydropiridine 계열의 칼슘길항제로, 심장혈관계중에서 저항혈관이라고 불리우는 소동맥에 특이적으로 작용하여 말초혈관저항을 감소시킴으로서 심근수축력에 직접적인 영향을 미치지 않고 혈압을 강하시키는 효과를 나타낸다.[1] 또한, 완화한 나트륨 뇨배설 및 이뇨작용이 있어 체액저류를 일으키지 않고 24시간동안 효과적인 항협심증 효과를 나타내며, 베타차단제와의 병용시에도 용이한 효과를 발현하는 제제이다.[2] 펠로디핀은 경구투여후 위장관에서 완전히 흡수되나 다른 di-hydropiridine계 약물과 같이 초회통과효과를 받기 때문에 전신순환에 도달되는 약물양은 투여량의 약 15% 정도이며, 혈장단백결합률은 99% 이상으로 보고되어 있다.[3] 또한 펠로디핀을 경구투여 하였을 때 최고 혈중 농도에 도달하는 시간(T_{max})은 약 63.8분이며 최종상 반감기는 약 14.4시간으로 보고되어 있다.[1]

국내에서는 유한양행 주식회사에서 제조하여 한국아스트라제네카 주식회사에서 "스프렌딜 지속정"이라는 상품명으로 펠로디핀 정제(펠로디핀 5 mg)를 시판하고 있다. 한편, 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체가능한 제제의 시판을 위하거나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품을 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고

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

시한 생물학적동등성시험 기준[4]에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 하나제약 주식회사에서 발매하고자 하는 펠로디핀 제제인 "스타핀 지속정"이 기존의 펠로디핀 제제인 "스프렌딜 지속정"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험 기준[4]에 따라 건강한 성인 남자(만 19~25세) 26명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 펠로디핀의 혈청 중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC_t), 최고 혈청 중 농도(C_{max})와 최고 혈청 중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 T_{max}를 제외한 AUC_t와 C_{max}는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, "스타핀 지속정"과 "스프렌딜 지속정"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[5] 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 하나제약 주식회사(서울)의 "스타핀 지속정"(제조번호: 3001, 제조일자: 2003. 1. 3), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 유한양행 주식회사(서울)에서 제조하고 있는 "스프렌딜 지속정"(제조번호: 2013, 사용기한: 2005. 10. 6)으로 펠로디핀을 5 mg 함유하는 정제이었다.

펠로디핀 표준품은 하나제약으로부터 제공받았으며, HPLC용 아세토니트릴, 메탄올(이상 Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 톨루엔(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 MΩ-cm 이상인 것을 사용하였다. 인산일수소칼륨, 인산이수소칼륨 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

용출시험용 기기로는 용출기(DST-610, 화인기계, 한국), HPLC 측정기(M600 Multisolvent Delivery system, Waters, MA, 미국)를 사용하였으며, 약물분석 기기로는 Nanospace SI-2 series(Shiseido, 동경, 일본), HPLC용 펌프(3001 pumps), 전처리 컬럼으로 Capcell Pak MF Ph-1(20 mm×4 mm I.D.), 농축용 컬럼으로 Capcell Pak C_8 UG120(35 mm×2 mm I.D.), 분석용 컬럼으로 Capcell Pak C_8 UG120(250 mm×1.5 mm I.D.), UV-VIS 검출기(Model 3002), 자동 주입기(Model 3023 Autosampler), 스윗칭 밸브(High pressure six-way switching valve 3012, 이상 모두 Shiseido, 동경, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국), 원심분리형 농축기(CVE200D), 냉각회수기(UT-80, 이상 모두 Tokyo Rikakikai Co., 동경, 일본), pH 측정기(Model 7, Corning Ltd., Halstead Essex England, 영국) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

비교용출시험

대조약 "스프렌딜 지속정"과 시험약 "스타핀 지속정" 각 6정씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법중 제 2법(패들법)에 따라 37±0.5°C에서 100 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 pH 6.5 완충액 500 m*l*를 사용하여 1, 4 및 7시간 후에 용출액을 채취하고 여과시킨 다음 HPLC UV 검출기(362 nm)를 사용하여 용출률을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준[4]에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 38명의 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 66.66±7.28 kg, 평균 나이는 만 22.73±1.78세이었다. 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 동일한 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 "스프렌딜 지속정"을, B군에는 시험약인 "스타핀 지속정"을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 2정(펠로디핀 10 mg)으로 하였다. 한편, 펠로디핀의 최종

상의 반감기는 평균 약 14.4시간으로 보고되어 있어[1] 생물학적 동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 7일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/m*l*) Angiocatheter(JELCO™, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 2정씩을 240 m*l*의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 및 48시(총 13시점)에 약 8 m*l*의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 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 펠로디핀의 정량

혈청 중 펠로디핀 정량은 이미 보고된 펠로디핀 HPLC분석법[6,7]을 참고, 다소 수정하여 상기 기기 조건하에서 column-switching *HPLC* 방법(*Figure 1*)으로 실온에서 이동상으로는 전처리 및 농축용으로 25% 아세토니트릴-인산완충액(20 mM, pH 6.7)을, 분석용으로는 55% 아세토니트릴-인산완충액(20 mM, pH 6.7)을 사용였으며 유속은 전처리 및 농축용은 0.7 m*l*/min에서, 분석용은 0.12 m*l*/min 및 UV 검출기(240 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

펠로디핀 표준품 10 mg을 메탄올에 녹여 농도가 1000 μg/m*l*가 되도록 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈청으로 희석하여 펠로디핀의 혈청 중 농도가 각각 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 및 50 ng/m*l*의 농도가 되도록 표준혈청액을 만들었다.

1단계 : 이 표준혈청액 1 m*l*에 톨루엔 2 m*l*를 가하고 1분 30초간 섞은 다음 3000 rpm에서 10분간 원침시켜 상층(유기층) 1.8 m*l*를 새 시험관에 옮기고 이것을 35°C 질소기류하에서 증발·건조시켰다. 이 잔사에 전처리 이동상 [25% 아세토니트릴-인산완충액(20 mM, pH 6.7)] 200 μ*l*를 가하여 1분간 녹인 다음 12000 rpm에서 5분간 원침시켜 상층을 자동주입기의 바이알에 옮기고 전처리 컬럼에 80 μ*l*를 주입하고 전처리 이동상을 0.7 m*l*/min의 유속으로 흘려 검체 중의 펠로디핀을 분리하였다. 이때 농축용 컬럼과 분석컬럼은 분석용 이동상 [55% 아세토니트릴-인산완충액(20 mM, pH 6.7)]을 0.12 m*l*/min의 유속으로 흘려 평형상태를 유지토록 하였다.

2단계 : 스윗칭 밸브를 B위치로 전환하여 1단계에서 분리된 분석물질을 전처리 이동상을 0.7 m*l*/min의 유속으로 흘려보내 농축용 컬럼에 농축하였다.

3단계 : 스윗칭 밸브를 다시 A위치로 전환하면 농축용 컬럼에 농축된 분석물질이 분석용 이동상에 의해 분석컬럼으로 흘러들어 분리되었다. 이때, 전처리 컬럼은 세척액에 의해 재평형되어 다음번 시료가 주입될 수 있다. 얻은 크로마토그램으로부터 펠로디핀의 피이크 면적을 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 80°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청을 취하여 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 펠로디핀의 피이크 면적을 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈청 중 펠로디핀 농도(ng/m*l*)를 구하였다.

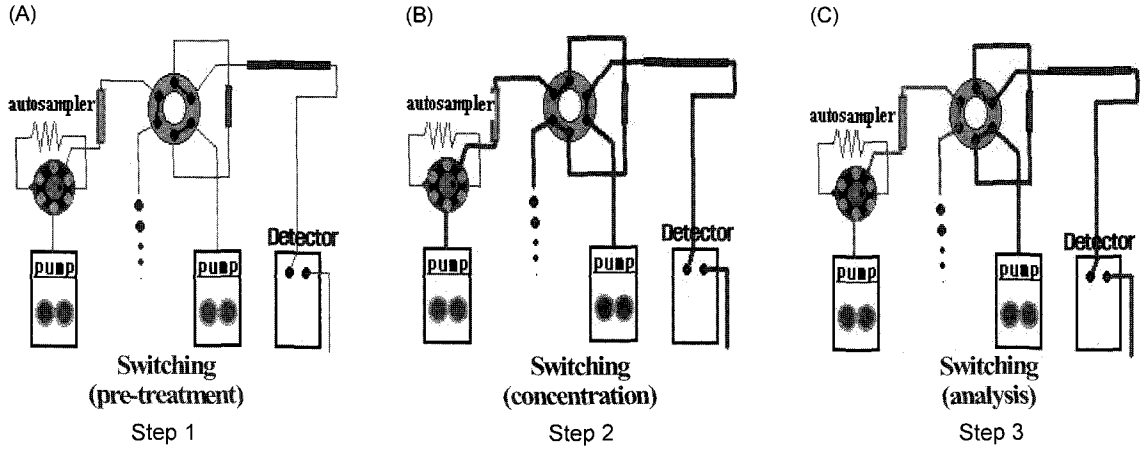

Figure 1–Triple column system for the column switching in semi-micro liquid chromatography. (A) Step 1 (position A), (B) Step 2 (position B) and (C) Step 3 (position A).

약물속도론적 파라미터의 분석 및 생물학적동등성 평가

"스프렌딜 지속정" 및 "스타핀 지속정"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_t와 C_{max}의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test[8]를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 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_t는 사다리꼴 면적 계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. "스프렌딜 지속정"에 대한 "스타핀 지속정"의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준[4]에 따라 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

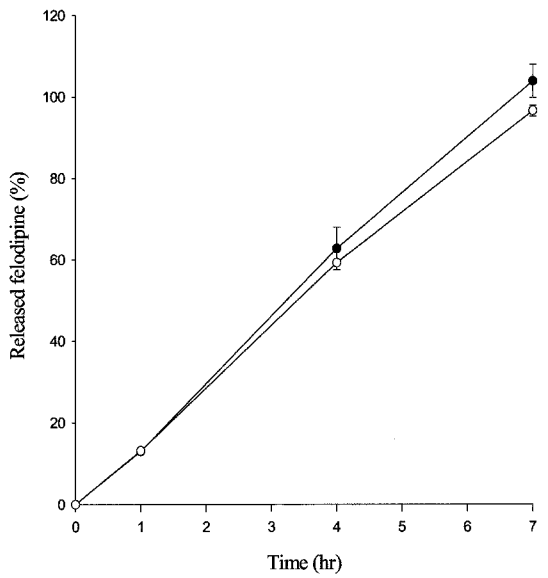

Figure 2–Dissolution profiles of felodipine from Splendil ER tablet(●) and Stapin ER tablet(○) in pH 6.5 buffer solution (n=6, mean±S.D.).

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 6.5 완충액에서 7시간 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었으며, FDA guideline[9]에 따라 계산한 similarity factor(f_2)가 69.04로 나타나 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단되었다(Figure 2).

혈청 중 펠로디핀 정량

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 펠로디핀을 가한 것 및 펠로디핀 정제 투여 후 4시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 column-switching HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 3에 나타내었다. 펠로디핀 피이크 유지시간은 16.5분대이었고, 분석조건에서 펠로디핀은 기타 혈청들과 잘 분리됨을 확인할 수 있었다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 0.1 ng/m*l*이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료 중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은 72.42±5.52였다. 혈청 시료로부터 구한 펠로디핀의 검량선은 피이크 면적(y)=4798.51×펠로디핀 농도(ng/m*l*, x)+536.52(r=0.9999, p<0.01)로 0.1~50 ng/m*l* 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도 범위에 있어서 펠로디핀의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이하로 나타났고, 0.5, 2 및 10 ng/m*l*의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 ±15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청 중 펠로디핀에 대한 상기 column-switching HPLC 분석법은 인체에 대한 생체 이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청 중 펠로디핀 농도 추이

시험약과 대조약으로 "스타핀 지속정"과 "스프렌딜 지속정"을 각각 2정씩 지원자 26명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 펠로디핀 평균농도를 Figure 4에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청 중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 "스프렌딜 지속정"의 평균 AUC_t(ng · hr/m*l*)는 61.55±26.20,

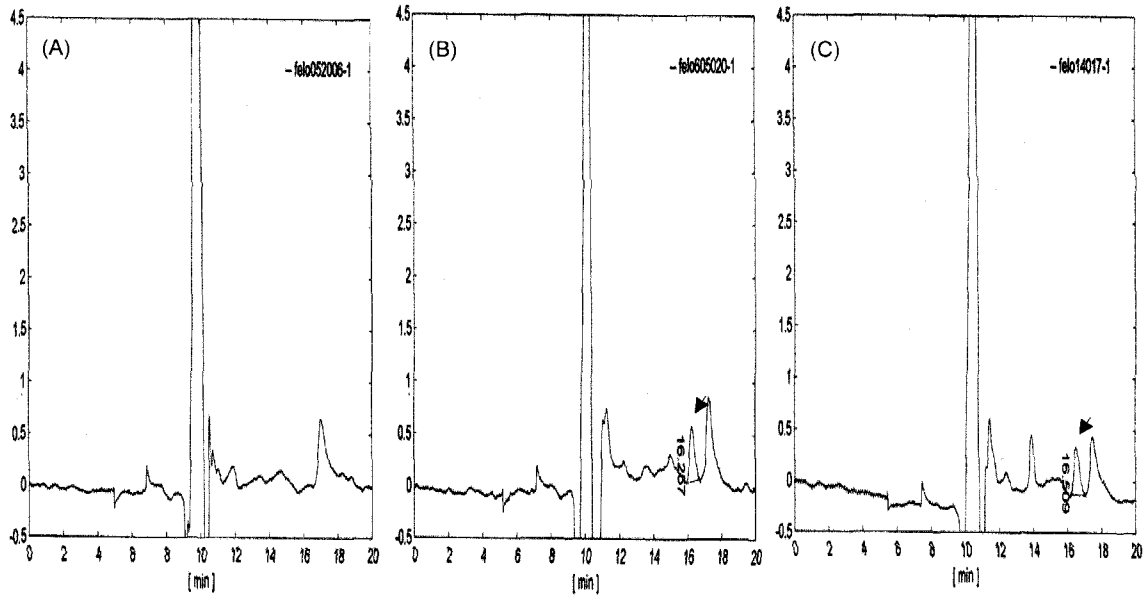

Figure 3–Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with felodipine (2 ng/ml) and (C) serum sample at 4 hr after oral administration of 10 mg felodipine tablets to a subject. ↙=felodipine peak.

Table I–*Reproducibility for the Column-Switching HPLC Analysis of Felodipine in Human Serum*

Concentration (ng/ml)	Precision C.V. (%)		Accuracy (%, n=5)
	Intra-day C.V.(%) (n=5)	Inter-day C.V.(%) (n=5)	
0.1	11.05	7.62	95.00
0.2	10.72	5.05	100.00
0.5	2.19	10.36	92.00
1	7.22	5.54	86.00
2	9.82	10.72	103.50
5	10.39	12.33	110.00
10	7.33	4.24	98.60
20	9.46	6.18	98.85
50	6.02	4.92	100.10

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

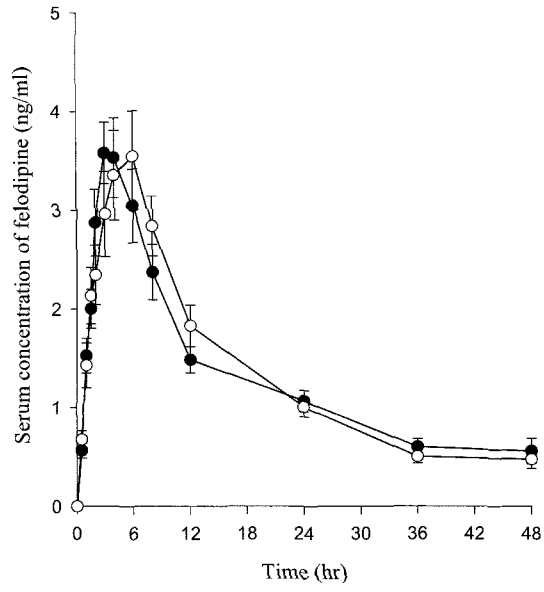

Figure 4–Mean (±S.E., n=26) serum concentration-time curves of felodipine following oral administration of Splendil ER tablets(●) and Stapin ER tablets(○) at the felodipine dose of 10 mg.

시험약인 "스타핀 지속정"은 63.11±27.57으로 대조약에 대한 평균치 차가 2.53%이었고, C_{max}(ng/ml)는 4.56±2.05와 4.62±2.29로 1.32%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 3.67±1.35와 4.35±2.13으로 18.32%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적동등성 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 α가 0.05일 때 T_{max}와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}값에 대한 F비(F_G)가 F분석표의 한계값인 F(1,24)=4.260보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 log(0.86)~log(1.20) 및 log(0.89)~log(1.23)으로 나타나 log(0.8)에서 log(1.25)이어야 한다는 생물학적동등성시

Table II–*Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Subjects Obtained after Oral Administration of Splendil ER and Stapin ER Tablets at the Felodipine Dose of 10 mg*

Subjects	Splendil ER Tablet					Stapin ER Tablet				
	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	52.68	3.96	4.87	1.58	3.00	50.75	3.93	3.58	1.28	3.00
A2	91.88	4.52	6.07	1.80	6.00	124.54	4.82	6.86	1.93	4.00
A3	30.65	3.42	3.35	1.21	3.00	34.46	3.54	2.30	0.83	3.00
A4	39.25	3.67	3.16	1.15	4.00	64.25	4.16	3.47	1.24	8.00
A5	65.13	4.18	6.02	1.80	4.00	40.39	3.70	3.84	1.35	3.00
A6	47.19	3.85	3.59	1.28	2.00	48.32	3.88	3.11	1.13	6.00
A7	35.90	3.58	3.31	1.20	3.00	100.12	4.61	7.87	2.06	3.00
A8	86.10	4.46	9.25	2.22	4.00	71.97	4.28	5.39	1.68	6.00
A9	59.76	4.09	5.59	1.72	3.00	58.30	4.07	4.58	1.52	8.00
A10	47.56	3.86	2.51	0.92	6.00	51.21	3.94	5.62	1.73	6.00
A11	26.59	3.28	1.98	0.68	4.00	63.33	4.15	2.71	1.00	2.00
A12	116.82	4.76	7.54	2.02	6.00	107.89	4.68	10.69	2.37	3.00
A13	63.60	4.15	2.80	1.03	1.50	29.50	3.38	2.71	1.00	2.00
B1	36.41	3.59	1.63	0.49	6.00	118.89	4.78	8.76	2.17	6.00
B2	138.01	4.93	9.07	2.20	2.00	87.80	4.48	7.79	2.05	1.50
B3	56.99	4.04	5.69	1.74	3.00	55.76	4.02	2.55	0.94	8.00
B4	90.79	4.51	3.49	1.25	4.00	57.63	4.05	4.58	1.52	4.00
B5	74.90	4.32	7.09	1.96	4.00	27.79	3.32	1.46	0.38	1.00
B6	70.90	4.26	5.87	1.77	2.00	101.66	4.62	3.70	1.31	6.00
B7	36.82	3.61	2.50	0.92	3.00	31.25	3.44	3.01	1.10	1.50
B8	53.18	3.97	4.03	1.39	3.00	46.03	3.83	4.38	1.48	4.00
B9	61.22	4.11	4.32	1.46	6.00	69.96	4.25	3.19	1.16	3.00
B10	59.85	4.09	4.03	1.39	3.00	47.51	3.86	2.59	0.95	6.00
B11	40.69	3.71	2.59	0.95	3.00	40.57	3.70	2.99	1.10	3.00
B12	58.72	4.07	4.13	1.42	4.00	57.04	4.04	5.65	1.73	6.00
B13	58.83	4.07	3.99	1.38	3.00	53.83	3.99	6.63	1.89	6.00
Mean	61.55	4.04	4.56	1.42	3.67	63.11	4.06	4.62	1.42	4.35
(S.D.)	26.20	0.40	2.05	0.45	1.35	27.57	0.42	2.29	0.48	2.13

Table III–*Statistical Results of Bioequivalence Evaluation Between Two Felodipine Formulations*[#]

	Parameters		
	AUC_t	C_{max}	T_{max}
Difference	2.53%	1.32%	18.32%
F_G[a)]	1.8338	1.2789	1.0872
Test/Reference point estimate	1.0169	0.9980	0.6731
Confidence interval (δ)[b)]	$\log 0.86 \leq \delta \leq \log 1.20$	$\log 0.89 \leq \delta \leq \log 1.23$	$-4.65 \leq \delta \leq 41.29$

[#]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)]α=0.05, F(1, 24)=4.260, [b)]α=0.05.

험 기준을 만족하였다. 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰한계는 –4.65%~41.29%로서 그 편차가 다소 차이가 있었으나 이는 스타핀 지속정과 스프렌딜 지속정이 서방성 제제로서 서방화 양식이 달랐기 때문으로 사료되었다. 또한, 펠로디핀이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 T_{max}는 생물학적동등성 검정시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 "스타핀 지속정"은 대조약인 "스프렌딜 지속정"에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 AUC_t 및 C_{max}에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

하나제약 주식회사에서 발매하고자 하는 펠로디핀 제제인 "스타핀 지속정"이 기존의 펠로디핀 제제인 유한양행 주식회사의 펠로디핀 제제인 "스프렌딜 지속정"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준[4]에 따라 건강한 성인 남자(만 19~25세) 26명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 펠로디핀의 T_{max}와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패

들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 "스프렌딜 지속정"과 시험약인 "스타핀 지속정"에 대하여 대한약전 VIII에 수재된 제 2법(패들법)에 따라 용출시험한 결과 pH 6.5 완충용액에서 7시간 이내에 대조약과 시험약 모두 85%이상의 용출률을 나타내었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 "스프렌딜 지속정"의 평균 AUC_t(ng · hr/m*l*)는 61.55±26.20, 시험약인 "스타핀 지속정"은 63.11±27.57으로 대조약에 대한 평균치 차가 2.53%이었고, C_{max}(ng/m*l*)는 4.56±2.05와 4.62±2.29로 1.32%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 3.67±1.35와 4.35±2.13으로 18.32%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. "스프렌딜 지속정"에 대한 "스타핀 지속정"의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해 유의수준 α=0.05에서 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각 log(0.86)~log(1.20) 및 log(0.89)~log(1.23)으로 나타나 log(0.8)~log(1.25)이어야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰한계(δ, %)는 –4.65%~41.29%로 그 편차가 다소 차이가 있었으나 이는 "스타핀 지속정"과 "스프렌딜 지속정"이 서방성 제제로서 서방화 양식이 달랐기 때문으로 사료되었다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 "스타핀 지속정"은 대조약인 "스프렌딜 지속정"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.

문 헌

1) B. Edgar, C. G. Regardh, G. Johnsson, L. Johansson, P. Lundborg, I. Lofberg and O. Ronn, Felodipine kinetics in healthy men, *Clin. Pharmacol. Ther.,* **38**, 205-211 (1985).
2) J.M. Petry, P.M. de Coster, J. Renhin, Hemodynamic effects of felodipine at rest and during exercise in exertional angina pectoris, *Am. J. Cardiol.*, **52**, 453-457 (1983).
3) Parfitt, K., Martindale - The complete Drug Reference 32nd ed., Pharmaceutical Press, London, p. 867 (1999).
4) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험 기준 (2002. 11. 22).
5) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준 (2000. 1. 4)
6) L. Weidolf, Bimodal column switching liquid chromatographic assay of six metabolites of [^{14}C] felodipine in rat urine, *J. Chromatogr. B,* **343**, 85-97 (1985).
7) P.A. Soons, M.C.M. Roosemalen and D.D. Breimer, Enantioselective determination of felodipine and other chiral dihydripyrine calcium entry blockers in human plasma, *J. Chromatogr. B*, **528**, 343-356 (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).