

스카드 정(말레인산암로디핀 6.42 mg)에 대한 에이핀 정의 생물학적 동등성

김성수 · 박완수 · 이현우 · 서지형 · 김용원 · 조성희 · 류재환* · 이경태†

경희대학교 약학대학, *경희의료원

(2005년 12월 31일 접수 · 2006년 2월 9일 승인)

Bioequivalence of A-PINE Tablet to SKAD Tablet (Amlodipine Maleate 6.42 mg)

Sung-Su Kim, Wan-Su Park, Heon-Woo Lee, Ji-Hyung Seo, Yong-Won Kim,
Sung-Hee Cho, Jae-Hwan Rew* and Kyung-Tae Lee†

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

(Received December 31, 2005 · Accepted February 9, 2006)

ABSTRACT – The purpose of this study was to evaluate the bioequivalence of two amlodipine maleate tablets, SKAD tablet (SK Pharma. Co., Ltd., Seoul, Korea, reference drug) and A-PINE tablet (Daewon Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea, test drug), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty-four healthy male volunteers, 22.79 ± 1.86 years in age and 70.08 ± 8.68 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 crossover study was employed. After a tablet containing 6.42 mg of amlodipine maleate was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals over a period of 144 hr and concentrations of amlodipine in plasma were monitored using LC-MS/MS. Pharmacokinetic parameters such as AUC_0-144 (the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 144 hr), C_{max} (maximum plasma drug concentration) and T_{max} (time to reach C_{max}) were calculated and analysis of variance (ANOVA) test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC_0-144 and C_{max} , and untransformed T_{max} . No significant sequence effect was found for all of the bioavailability parameters indicating that the crossover design was properly performed. The 90% confidence intervals of the AUC_0-144 ratio and the C_{max} ratio for A-PINE/SKAD were $\log 0.9429$ – $\log 1.1476$ and $\log 0.9146$ – $\log 1.1488$, respectively. Since these values were within the acceptable bioequivalence intervals of $\log 0.80$ – $\log 1.25$, recommended by KFDA, it was concluded that A-PINE tablet was bioequivalent to SKAD tablet, in terms of both rate and extent of absorption.

Key words – Amlodipine maleate, LC-MS/MS, Bioequivalence

암로디핀(Amlodipine, 3-Ethyl 5-methyl 2-(2-aminoenoxy-methyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methylpyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate)은 3세대 dihydro-pyridine계 칼슘길항제로서 고혈압 및 협심증을 비롯한 심혈관계 질환에 적용된다.¹⁾ 이 약물을 경구투여하였을 때 최고 혈중 농도에 도달하는 시간(T_{max})은 4.0~14.0시간 그리고 반감기는 18.9~63.4시간인 것으로 보고되어 있다.²⁻⁵⁾ 또한 약물의 97.5%가 혈장단백과 결합하며, 주로 간에서 대사되어 미변화체가 투여량의 10% 미만인 상태로 대부분이 뇨를 통하여 배설된다.¹⁾

국내에서는 SK 제약 주식회사에서 “스카드 정”이라는 상품명으로 말레인산암로디핀 정제(말레인산암로디핀 6.42 mg)를 시판하고 있다. 한편, 제제학적으로 동등한 제제나 제제

학적으로 대체가능한 제제의 시판을 위하거나 의사 또는 치과 의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 제 2002-60호(2002. 11. 22) 생물학적동등성시험기준⁶⁾에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 대원 제약에서 시판하고자 하는 말레인산암로디핀 제제인 “에이핀 정”이 기존의 말레인산암로디핀 제제인 “스카드 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 건강한 성인 남자(만 19~27세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 혈장 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC_0-144), 최고 혈장 중 농도(C_{max})와 최고 혈장 중 농도 도달 시간(T_{max})을 구하고 이 중 T_{max} 를 제외한 AUC_0-144 와 C_{max} 는 로그변환한 후 통계 검정과 분산 분석(ANOVA,

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

analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 진행되었다.

실험 방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 의약품입상시험관리기준⁷⁾ 제 36조 및 37조의 규정에 따라 대원제약에서 자가제조하여 제조품목 허가증의 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 “에이핀 정” (제조번호: F001, 제조일자: 2005. 04. 20), 대조약은 SK제약 주식회사에서 기준에 판매하고 있는 “스카드 정” (제조번호: 00304, 유통기한: 2006. 06.)으로서 두 제제 모두 말레인산암로디핀을 6.42 mg 함유하는 정제이었다.

말레인산암로디핀 표준품은 대원제약 주식회사로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 부스피론(buspiron, Sigma Chemical Co., St. Louis., MO, 미국), HPLC용 아세토니트릴, 초산에틸, 헥산(이상 Fisher Scientific Co., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 서울, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli-Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18.2 MΩ-cm로 통과시킨 것을 사용하였다.

약물분석 기기로는 Agilent 1100 series HPLC systems (Agilent Technologies Inc., Palo Alto, CA, 미국)에 API 2000 triple-quadrupole tandem mass spectrometer (Applied Biosystems/MDS SCIEX, Foster City, CA, 미국/Concord, Ontario, 캐나다)를 연결하여 사용하고, CAPCELL PAK MGII C₁₈(50×2.0 mm I.D., S-3 μm, Shiseido, Tokyo, 일본) 컬럼, multipurpose centrifuge(KUBOTA 5100, Osaka, 일본), microtube centrifuge(Vision VS-15000 CFN II, 경기도, 한국) 등을 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 제 2002-60호(2002. 11. 22) 생물학적동등성시험기준⁸⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인으로서 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 병적증상 또는 소견이 없으며 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 지원자들에 대한 건강진단은 서울시 동대문구 회기동 소재 경희의료원에서 실시하여 생물학적동등성시험기준의 선정기준에 모두 적합하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 건강하다고 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 70.08±8.68 kg, 평균 나이는 만 22.79±1.86세이었다. 이로부터 참가동의서를 받은 후 생물학적동등성시

험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 10일 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 2×2의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 A 및 B 2군으로 나누었다. 제 I기에서 A군에는 대조약인 “스카드 정”을, B군에는 시험약인 “에이핀 정”을 투약하였으며 제 II기에서는 그 반대로 투약하였다. 한편, 암로디핀의 반감기는 18.9~63.4시간으로 보고되어 있어^{2,5)} 생물학적동등성시험기준⁸⁾에 명시된 휴약기간의 산정기준에 따라 2주일간의 충분한 휴약기간을 두었다.

피험자들 모두에게 heparin-locked catheter를 팔 정맥부에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1정(말레인산암로디핀으로서 6.42 mg)을 240 mL의 물과 함께 복용시켰다. 피험자 간 복용 시간의 차이는 체혈시간을 고려하여 약 1분 간격으로 실시하였고, 체혈은 약물의 혈중 소실 반감기를 토대로 반감기의 3배 이상인 144시간 동안 실시하였다. 체혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120 및 144시간의 총 14시점에서 실시하였다. 체혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 0.5 mL의 혈액을 빼내어 버리고 약 5 mL의 혈액을 채취하였다. 체혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈장만을 플라스틱 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70°C의 초저온 냉동기에 넣어 분석 시까지 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 암로디핀의 정량

LC-MS/MS 조건- 전 처리된 혈장시료는 다음의 LC-MS/MS 조건에서 정량하였다. 이동상으로는 아세토니트릴과 0.1% 초산 용액의 50:50 혼합액을 사용하였으며 컬럼은 CAPCELL PAK MGII C₁₈(50×2.0 mm I.D., S-3 μm, Shiseido, Tokyo,

일본)이었다. 유속은 0.2 mL/min, 피이크 검출은 triple-quadrupole mass spectrometer를 이용하여 MRM(multiple reaction monitoring) 법으로 검출하고, 이온화는 터보 이온 스프레이를 이용한 electrospray ionization(ESI) 방식을 이용하였다. Nebulizing gas, turbo gas 및 curtain gas는 질소 가스를 사용하였으며, 각각 35, 80, 그리고 40(임의단위)로 설정하였다. Nebulizer의 온도는 320°C로 설정하였다. MRM mode를 이용한 암로디핀과 내부표준물질인 부스피론의 검출은 dwell time을 600 ms, collision gas(질소가스)를 4(임의단위)로 하여 분석하였으며, 각각의 protonated molecular ion은 m/z 409과 386으로 결정하였다. Collision energy를 각각 19와 43 가하여 생성된 product ion은 m/z 238과 122를 모니터링하였다(Figure 1).

검량선 작성- 말레인산암로디핀 표준품을 디메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide; DMSO)에 녹여 암로디핀으로서 10,000 µg/mL의 농도로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장 및 50% 아세트니트릴로 희석하여 암로디핀의 혈장 중 농도가 각각 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0,

5.0 및 10.0 ng/mL이 되도록 조제하여 검량선용 표준 혈장액으로 하였다. 내부표준물질로서 부스피론을 DMSO에 녹여 10,000 µg/mL의 농도로 만든 후 50% 아세트니트릴 용액으로 희석하여 최종 농도 50 ng/mL의 용액을 조제하였다. 조제된 검량선용 표준 혈장액과 내부표준물질 용액을 다음에 서술하는 시료추출법 및 분석조건에 따라 분석하였다.

여기에서 얻은 내부표준물질 부스피론의 피이크 면적에 대한 암로디핀의 피이크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5회 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 시행하여 일간 재현성을 구하였다.

혈장시료의 처리- 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 이 혈장 500 µl를 취하고 내부표준물질로 부스피론(50 ng/mL) 20 µl를 가한 뒤 추출용매(헥산:초산에틸=1:1) 1.3 mL을 가하였다. 1분간 잘 섞은 다음 10분간 10,000 rpm에서 원심분리하여 추출용매층 1 mL을 따로 취하여 질소 가스 하에서 증발건조하였다. 최종적으로 잔사를 100 µl의 이동상으로 녹여 그 중 10 µl를 LC-MS/MS에 주입하였다.

혈장 중 농도계산- 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질 부스피론의 피이크 면적에 대한 암로디핀의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선에 의해 혈장 시료 중 암로디핀의 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“스카드 정” 및 “에이핀 정”을 각각 1정씩 24명의 피험자에게 라틴 방격법을 이용한 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 혈장 중 약물농도시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test를 이용하여 유의수준(α)=0.05에서 분산분석하였고, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성 시험기준⁶⁾에 따라서 AUC, C_{max} 및 T_{max} 등의 생물학적동등성 여부를 평가하였다. 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

결과 및 고찰

혈장 중 암로디핀의 정량

건강 성인의 대조혈장과 대조혈장에 내부표준물질인 부스피론과 암로디핀을 함께 가한 것 및 말레인산암로디핀 정제 투여 후 1시간째의 혈장을 본 시험방법에 따라 LC-MS/MS로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 내부표준물질 부스피론 피이크의 유지시간은 약 0.8분, 암로

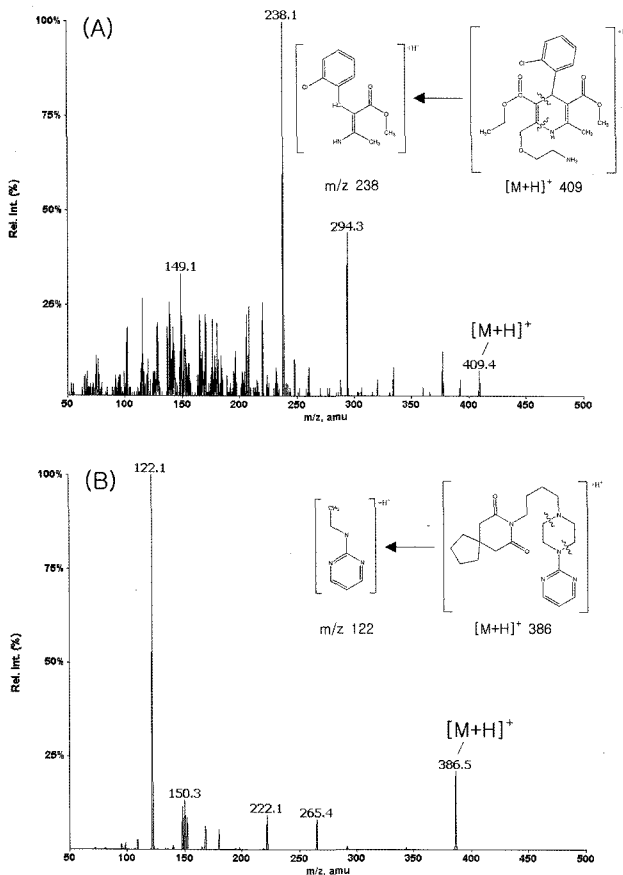


Figure 1-Product ion mass spectra of (A) amlodipine, and (B) buspirone (IS) with each protonated molecular [M+H]⁺ as precursor ion.

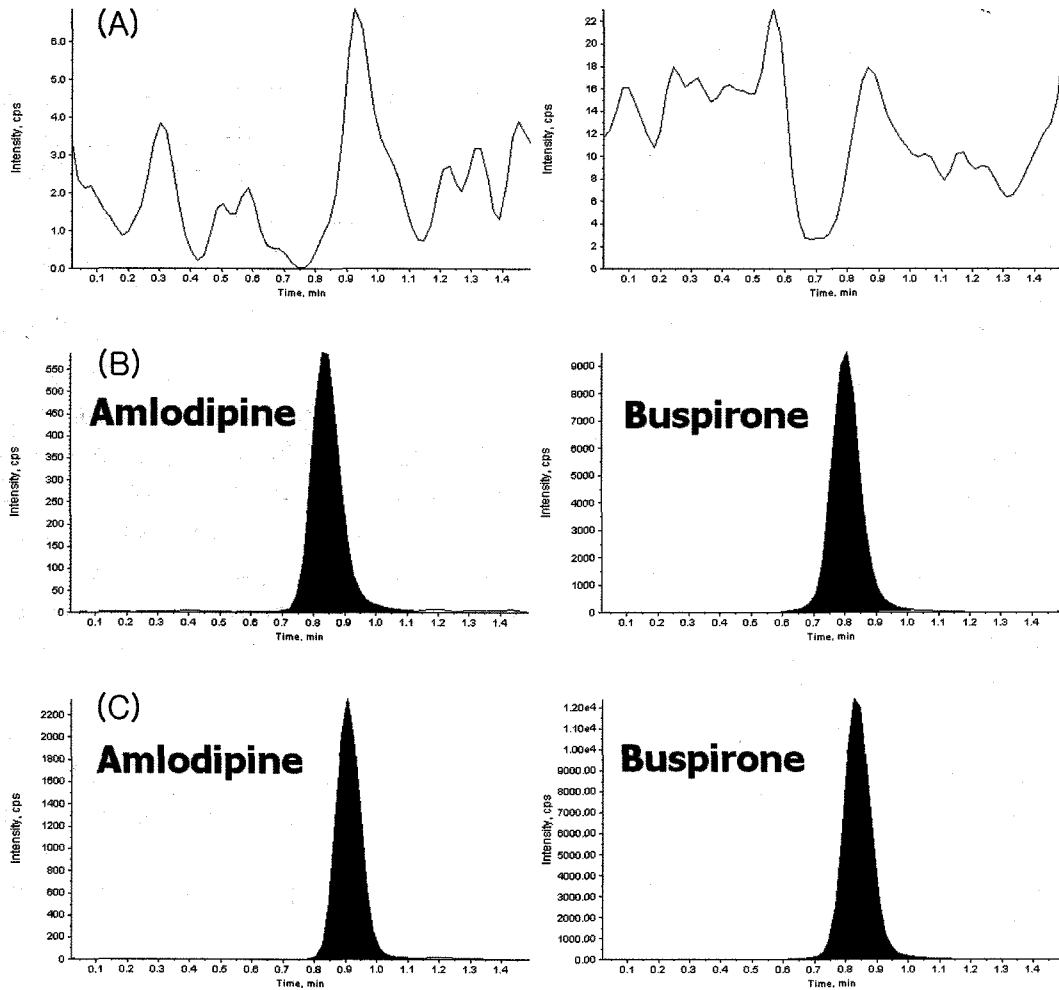


Figure 2—Multiple reaction monitoring chromatogram of (A) blank human plasma, (B) Plasma spiked with amlodipine (1 ng/mL) and internal standard (50 ng/mL, 20 μl) and (C) plasma from a volunteer 6 hr after an oral administration of 6.42 mg amlodipine maleate (The plasma concentration of amlodipine corresponds to 2.65 ng/mL).

디핀 피이크의 유지시간은 약 0.9분으로 기준에 보고된 실험조건^{2,8)}에 비해 짧았다.

혈장시료로부터 구한 혈장 중 암로디핀 농도에 대한 검량선의 계산식은 $Y = 0.0593X + 0.0006 (r^2 = 1)$ (Y = 암로디핀 내부표준물질 부스피론의 피이크 면적의 비율, X = 암로디핀 농도 (ng/mL))였으며 0.05~10 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

정밀성은 암로디핀과 내부표준물질 부스피론의 피이크 면적비의 표준편차를 암로디핀과 내부표준물질 부스피론의 피이크 면적비의 평균값으로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 하루에 5번 시행하여 일내 정밀성(% C.V로 표시)을 구하였고, 5일간 실험을 반복 시행하여 일간 정밀성(% C.V로 표시)을 구하였다. 정확성은 검량선에 의하여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농도로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 감도(정량 한계)는 크로마토그램상에서 신호대 잡음비

(signal to noise ratio)를 5로 하고 정밀성이 20% 이하, 정확성이 80~120%로 나타나야 한다는 조건을 만족하는 농도로 결정하였다. 이때 본 분석방법의 정밀성은 일내, 일간 모두 15% 이하, 정량한계농도에서의 정밀성은 20% 이하였고, 정확성은 일내, 일간 모두 85~115% 이내, 정량한계농도에서의 정확성은 80~120% 이내였으며, 정량한계는 0.05 ng/mL 이었다(Table I).

이로부터 혈중 암로디핀에 대한 본 LC-MS/MS 분석법은 인체에 대한 생체이용률시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 확인할 수 있었다.

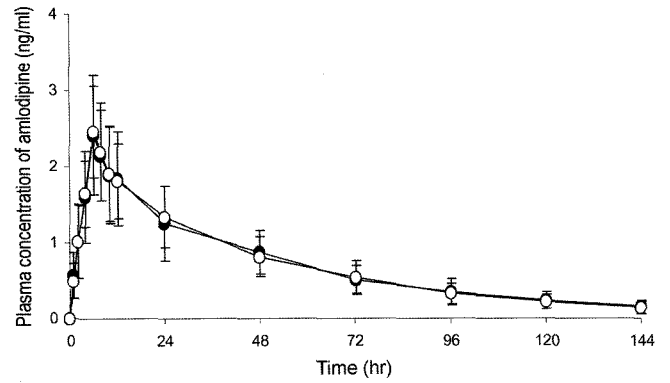
혈장 중 암로디핀 농도 추이

대조약과 시험약으로 “스카드 정”과 “에이핀 정”을 각각 1정씩 지원자 24명에게 경구 투여한 후 정해진 시간마다 채

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

Theoretical concentration (ng/mL)	Precision (%)		Accuracy (%)	
	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day
0.05	9.08	15.21	84.08	99.58
0.1	8.13	10.63	95.42	91.84
1	3.61	9.34	95.04	93.53
10	3.09	6.24	95.54	95.73

혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장 중 평균 약물 농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장 중 약물농도시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t , C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 두 제제의 평균 AUC_t 는 대조약인 “스카드 정”이 101.45 ± 34.42 ng·hr/mL, 시험약인 “에이핀 정”이 102.25 ± 27.43 ng·hr/mL로서 대조약에 대한

**Figure 3**—Mean (\pm S.D., $n=24$) plasma concentration-time curves of amlodipine following oral administration of SKAD (●) and A-PINE (○) tablets at the dose of 6.42 mg of amlodipine maleate

평균치 차가 0.79%이었고, C_{max} 는 각각 2.54 ± 0.72 ng/mL과 2.57 ± 0.64 ng/mL로서 1.18%의 차이를 보였으며 T_{max} 는 각각 6.67 ± 1.27 hr와 7.00 ± 1.56 hr로서 4.95%의 차이를 나타

Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of SKAD and A-PINE Tablets at the Amlodipine maleate dose of 6.42 mg

Volunteer	Age (yr)	Weight (kg)	SKAD tablet			A-PINE tablet		
			AUC_t (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_t (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
A1	23	65	157.01	3.50	8	79.14	1.74	6
A2	24	75	64.05	1.52	8	57.51	2.65	8
A3	24	77	38.64	1.27	10	54.11	1.87	10
A4	21	65	84.48	2.44	6	96.20	2.44	8
A5	21	70	106.88	2.92	6	138.94	3.37	6
A6	23	80	119.12	3.08	6	117.63	3.52	6
A7	26	62	130.56	2.68	6	113.56	2.52	6
A8	25	78	76.77	2.44	6	79.82	2.00	6
A9	19	77	114.76	2.69	6	101.18	2.75	10
A10	23	95	137.59	2.83	6	121.10	2.77	8
A11	23	67	111.76	2.55	6	126.99	3.09	6
A12	20	68	39.77	1.20	6	48.86	1.10	6
B1	23	68	103.66	2.65	6	111.52	2.51	6
B2	23	62	35.33	1.17	6	84.93	2.83	8
B3	24	65	84.42	2.37	8	81.53	1.97	6
B4	23	72	94.286	2.94	6	109.53	1.90	6
B5	20	85	104.17	2.04	6	98.79	2.61	6
B6	22	60	109.52	2.40	10	114.03	2.16	10
B7	21	58	166.71	4.22	6	140.16	3.48	10
B8	24	62	113.88	3.02	6	143.89	3.92	8
B9	23	73	130.71	2.52	6	144.99	2.88	6
B10	27	65	90.23	2.39	8	83.89	2.47	6
B11	23	68	132.55	3.09	6	98.87	2.56	6
B12	22	65	87.86	3.12	6	106.87	2.64	6
Mean	22.79	70.08	101.45	2.54	6.67	102.25	2.57	7.00
(S.D.)	(1.86)	(8.68)	(34.42)	(0.72)	(1.27)	(27.43)	(0.64)	(1.56)

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Amlodipine Maleate Tablets

Volunteer	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	0.79%	1.18%	4.95%
F value ^a	0.836	0.746	0
F value ^b	1.012	0.861	0
Detectable difference (Δ) ^a	14.99	17.39	14.99
Confidence interval (δ, %) ^a	-7.9944 < δ < 9.5592	-9.0394 < δ < 11.3326	-3.7787 < δ < 13.7787
Confidence interval ^b	0.9429 < δ < 1.1476	0.9146 < δ < 1.1488	0.9634 < δ < 1.1302

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

내 대조약에 대한 시험약의 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

기준에 보고된 한국인을 대상으로 한 아로디핀의 약물동태학적 파라미터³⁾와 비교하였을 때 T_{max}가 거의 동일하며 C_{max}, AUC_t는 약 70%로 나타났으나 오차범위를 고려할 때 유의할 만한 차이는 아닌 것으로 사료되며, 참고문헌에서 LC-MS를 사용한 반면 본 시험에서는 LC-MS/MS를 사용하였기 때문에 분석기기의 선택성 및 감도의 차이가 원인일 가능성이 있다.

평가 항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

생물학적동등성시험기준⁶⁾에 따라 유의수준(α)=0.05에서 분산분석한 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 로그 변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 log 0.9429~log 1.1476 및 log 0.9146~log 1.1488로 나타나 log 0.8에서 log 1.25 사이이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰한계는 log 0.9634~log 1.1302로 나타나 동기준을 만족하는 것으로 나타났다(Table III).

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “에이핀 정”은 대조약인 “스카드 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t, C_{max}) 및 참고값(T_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타났으며 따라서 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

대원제약 주식회사에서 발매하고자 하는 말레인산아로디핀 제제인 “에이핀 정”이 기존의 말레인산아로디핀 제제인 SK제약 주식회사의 “스카드 정”과 그 생체이용률에 있어서

통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품 안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁶⁾에 따라 건강한 성인남자(만 19~27세) 24명을 대상으로 2×2 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 아로디핀의 T_{max}와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 통계검정과 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 행하였다.

1. 두 제제의 평균 AUC_t는 대조약인 “스카드 정”이 101.45 ± 34.42 ng · hr/mL, 시험약인 “에이핀 정”이 102.25 ± 27.43 ng · hr/mL로서 대조약에 대한 평균치 차가 0.79%이었고, C_{max}는 각각 2.54 ± 0.72 ng/mL과 2.57 ± 0.64 ng/mL로서 1.18%의 차이를 보였으며 T_{max}는 각각 6.67 ± 1.27 hr와 7.00 ± 1.56 hr로서 4.95%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해서 분산분석한 결과, 각 비교항목에 있어 모두 유의수준(α)=0.05에서 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 log 0.9429~log 1.1476 및 log 0.9146~log 1.1488로 나타나 log 0.8에서 log 1.25 사이이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “에이핀 정”은 대조약인 “스카드 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

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

참고문헌

- 1) S.C. Sweetman(Ed.), Martindale, The Extra Pharmacopoeia,

- 33rd ed., Royal Pharmaceutical Society of Great Britain., **62** (2002).
- 2) M. Carvalho, C.H. Oliveira, G.D. Mendes, M. Sucupira, M.E. Moraes and G. De Nucci, Amlodipine bioequivalence study: Quantification by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry, *Biopharm. Drug. Dispos.*, **22**, 383-390 (2001).
 - 3) J.Y. Park, K.A. Kim, G.S. Lee, P.W. Park, S.L. Kim, Y.S. Lee, Y.W. Lee and E.K. Shin, Randomized, open-label, two-period crossover comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of two amlodipine formulations in healthy adult male Korean subjects, *Clin. Ther.*, **26**, 715-723 (2004).
 - 4) G. Bahrami and Sh. Mirzaeei, Simple and rapid HPLC method of determination of amlodipine in human serum with fluorescence detection and its use in pharmacokinetic studies, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **36**, 163-168 (2004).
 - 5) F. Abad-Santos, J. Novalbos, M.A. Galvez-Mugica, S. Gallego-Sandin, S. Almeida, F. Vallee and A.G. Garcia, Assessment of sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in a bioequivalence study, *Pharmacol. Res.*, **51**, 445-452 (2005).
 - 6) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호(2002. 11. 22), 생물학적 동등성시험기준
 - 7) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호(2000. 01. 04), 의약품 임상시험관리기준
 - 8) P. Massaroti, L.A. Moraes, M.A. Marchioretto, N.M. Cassiano, G. Bernasconi, S.A. Calafatti, F.A. Barros, E.C. Meurer and J. Pedrazzoli, Development and validation of a selective and robust LC-MS/MS method for quantifying amlodipine in human plasma, *Anal. Bioanal. Chem.*, **382**, 1049-1054 (2005).