

## 트리테이스프로텍트<sup>®</sup>정(라미프릴 10 mg)에 대한 라미프린<sup>®</sup>정의 생물학적동등성

오수연 · 조종태<sup>1</sup> · 김형건 · 김윤균<sup>†</sup>

단국대학교 의과대학 약리학교실, <sup>1</sup>단국대학교 의과대학 내과학교실  
(2007년 11월 13일 접수 · 2008년 1월 29일 승인)

### Bioequivalence of Ramiprin<sup>®</sup> tablet to Tritace Protect<sup>®</sup> tablet (Ramipril 10 mg)

Soo Yeon Oh, Jong Tae Cho<sup>1</sup>, Hyung-Gun Kim and Yoon Gyoon Kim<sup>†</sup>

Department of Pharmacology, College of Medicine, Dankook University, Chungnam 330-714, Korea  
<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dankook University, Chungnam 330-714, Korea

(Received November 13, 2007 · Accepted January 29, 2008)

**ABSTRACT** – To evaluate the bioequivalence of two ramipril formulations, a standard 2-way randomized cross-over study was conducted in twenty-six healthy male Korean volunteers. A single oral dose of 10 mg of test formulation Ramiprin<sup>®</sup> (tablet) or reference formulation Tritace Protect<sup>®</sup> (tablet) was administered with one-week washout period. Plasma concentrations of ramipril were assayed over a period of 12 hr with a well validated method using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The values of area under the plasma concentration-time curve, from time zero to last sampling time (AUC<sub>t</sub>) and from time zero to time infinity (AUC<sub>inf</sub>) were 77.45±44.78 and 78.96±45.64 for test, and 70.30±42.27 and 71.99±43.55 ng·hr/mL for reference formulation, respectively. Similarly, maximum concentration (C<sub>max</sub>) and elimination half-life (t<sub>1/2</sub>) were 65.61±19.96 ng/mL and 2.15±0.75 hr for test, and 63.63±25.50 ng/mL and 2.16±0.73 hr for reference formulations, respectively. Time to reach maximum concentration (T<sub>max</sub>) for the test and the reference, were 0.51±0.22 hr and 0.52±0.18 hr, respectively. The parametric 90% confidence intervals on the mean of the differences between the two formulations (test-reference) of the log-transformed values of AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> were 1.03 to 1.19 and 0.98 to 1.17, respectively. The overall results indicate that the two formulations are bioequivalent and can be prescribed interchangeably.

**Key words** – Ramipril, Pharmacokinetics, Bioequivalence, LC-MS/MS

라미프릴(ramipril, 2-[N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl-L-alanyl]- (1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3-3-0]-octane-3-carboxylic acid)은 엔지오텐신 변환효소 (angiotensin converting enzyme, ACE) 억제제로, 이전에 개발된 에날라프릴(enalapril)에 비해 장시간 효과를 나타내는 약물이다.<sup>1)</sup> 라미프릴은 임상적으로 여러 종류의 고혈압에 쓰이며, 심혈관계 증상 악화가 능성이 높은 고위험 환자군의 심근경색, 뇌졸중 및 심혈관계 관련 사망률을 크게 낮추는 것으로 보고되어 있다.<sup>2-4)</sup>

라미프릴의 흡수는 비교적 빠른 편이며, 흡수된 라미프릴은 대부분 간에서 대사(de-esterification)되어 활성대사체인 라미프릴렛(ramiprilat)을 생성한다.<sup>5)</sup> 정맥 투여 및 경구 투여 후 얻은 라미프릴의 AUC를 비교해 보았을 때 라미프릴의 생체이용률은 약 15%로 보고되었다.<sup>6)</sup> 경구 투여 후 미대사체로 배설되는 라미프릴의 양은 약 23%정도이며 대부분 라

미프릴렛과 라미프릴렛의 glucuronide 포함체로 배설되었다.<sup>5)</sup>

본 연구에서는 LC-MS/MS를 이용하여 라미프릴의 두 가지 제제인 한독약품의 “트리테이스프로텍트<sup>®</sup>정”을 대조약으로, (주)태평양제약의 “라미프린<sup>®</sup>정”을 시험약으로 하여 두 약물이 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험 기준<sup>7)</sup>에 따라 건강한 성인 남자를 대상으로 시험하였다. 두 라미프릴 제제의 혈장 중 농도 곡선하 면적(AUC<sub>t</sub>)과 최고 혈장 중 농도(C<sub>max</sub>)를 분산분석(ANOVA, analysis of variance) 및 90% 신뢰구간을 이용한 통계 검정을 통해 생물학적동등성을 비교, 판정하고자 하였다.

### 실험 방법

#### 재료 및 시약

시험에 사용된 약물은 라미프릴을 10 mg 함유한 정제로써, 시험약인 “라미프린<sup>®</sup>정(제조번호: J54707001, 사용기한:

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 041)550-3873, E-mail : kyg90@dankook.ac.kr

2007. 1. 17)”과 대조약인 “트리테이스프로텍트®정(제조번호 : 1419297, 사용기한: 2010. 5. 31)”은 (주)태평양제약으로부터 얻었다.

라미프릴 및 내부표준물질인 에날라프릴의 표준물질은 (주)태평양제약으로부터 얻었으며, HPLC 장치에 사용한 아세토니트릴과 메탄올 및 정제수는 Fisher Scientific Co.(Springfield, NJ, 미국)로부터 구입하여 사용하였으며, 기타 그 외의 시약들은 1등급 시약들을 사용하였다.

### 기기 및 장치

HPLC를 사용하여 혈중 약물 분석을 위해 펌프(Prostar 220, Varian, Palo Alto, CA, 미국), 자동주입기(Prostar 400, Varian, Palo Alto, CA, 미국) 등으로 구성된 HPLC system(Varian, Palo Alto, CA, 미국)를 사용하였으며, 검출기로는 1200L MS/MS(Varian, Palo Alto, CA, 미국)를, 데이터 처리는 Star Chromatography Workstation 6.0(Varian, Palo Alto, CA, 미국)을 이용하였다. 또한, 원심분리기(MF-300, 한일과학산업사, 인천, 한국), 탁상용 혼합기(Maxi Mix II, Thermolyne, Iowa, 미국)를 사용하였다.

### 피험자 선정 및 관리

피험자는 시험 당시 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성시험 기준<sup>7)</sup>에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성으로서 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원신청서를 받아 지원자 32인을 모집하였고, 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 26명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 나이는 만 23.9세 (21-27)이었으며, 평균 체중은 71.7 kg (60-95)이었다. 모든 지원자들에게 시험에 대한 목적, 방법, 이상약물반응 발생 가능성 및 이에 대한 대책 등을 설명하고 참가동의서를 받은 후 생물학적동등성 시험을 실시하였다.

모든 피험자들에게 시험 전 10일간, 시험기간 중 및 휴약기간 중에는 음주나 향생제 및 진통제를 포함한 일체의 약물의 복용을 금지시켰다. 시험 전 저녁부터 모두 동일하게 12시간을 이상을 절식시키고, 물 이외의 음료수는 제한하였다. 또한, 시험 당일 투약 후 4시간까지 절식하고 매 식사는 동일하게 제공하였으며, 제 2기에서도 동일하게 관리하였다.

### 약물 투약 및 혈액 채취

약물투약은 2시기 2제품의 라틴방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 26명의 피험자를 군당 13인씩 무작

위로 A, B 2군으로 나누고 제 1기 때 A군에는 대조약인 “트리테이스프로텍트®정”을 B군에는 시험약인 “라미프릴®정”을 투여하였고, 제 2기 때에는 그 반대로 투여하였다. 투여량은 각 제제 모두 1정(라미프릴로써 10 mg)으로 하였다. Lu<sup>8)</sup> 등에 의하면 건강한 성인 18명에게 라미프릴 10 mg을 단회 경구투여 시 라미프릴의 평균 C<sub>max</sub>는 42.34±13.27 ng/mL, T<sub>max</sub>는 0.53±0.14 hr, 반감기는 2.55±1.55 hr으로 나타났다. 위의 보고에서 확인한 라미프릴과 라미프릴렛의 반감기를 근거로 생물학적동등성시험기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 휴약기간을 7일로 하였다.

시험당일 피험자들의 상완 정맥부위에 heparin-locked(150 unit/mL) angio catheter(보인메디카, 구미, 한국)를 설치하고 blank 혈액으로 각각 10 mL 씩을 채혈한 후, 대조약 또는 시험약 각각 1정(라미프릴로써 10 mg)을 물 240 mL와 함께 투약하였다. 피험자 간 복용시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 2 min 간격으로 하였다. 채혈은 라미프릴제제의 혈중소실반감기(약 2.55 hr)을 토대로 반감기의 3배 이상인 12 hr동안 실시하였고, 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.16, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 및 12 hr의 총 14시점에서 실시하였다.

채취된 혈액은 vacutainer(보인메디카, 구미, 한국)로 옮기고, 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 micro tube에 옮겨 담고 분석 시까지 -70°C에서 보관하였다.

### 혈장 중 라미프릴의 정량

혈장 중 라미프릴의 농도를 측정하기 위하여 이미 보고된<sup>8,9)</sup> 분석법을 참조하여 생체시료를 분석하였다.

LC-MS/MS 조건 - 분석용 컬럼은 Xterra C<sub>18</sub>(입자경 5 μm, 2.1×50 mm, Waters, Milford, MA, 미국)를 이용하였으며 이동상으로는 0.1% formic acid 수용액과 acetonitrile의 혼합액(58:42, v/v)을, 유속은 210 μL/min, 주입량은 20 μL로 LC-MS/MS에 주입하였다. 라미프릴의 검출은 MS/MS MRM(multiple reaction monitoring)방법으로 검출하고, electrospray ionization(ESI)의 방법으로 이온화를 하였으며, nebulizing gas, turbo gas 및 sheath gas로는 질소를 이용하였고, collision gas로는 argon을 사용하였다. Nebulizer의 온도는 350°C로 설정하고, 압력은 20.3 psi로 전압은 1700 V에서 분석하였다. MRM mode로 라미프릴(m/z)은 342.2 → 112.1 (-24.5 eV), 에날라프릴(내부표준물질)(m/z)은 329.3 → 256.0 (-18.5 eV)을 모니터링 하였다.

검량선의 작성 - 검량선 작성을 위하여 라미프릴 표준품

을 50% 메탄올 수용액에 녹여 농도를 100 µg/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 라미프릴의 혈장 중 농도가 각각 0.2 (정량한계 농도), 2, 5, 20, 50, 100 및 200 ng/mL 농도가 되도록 혈장 시료를 만들었다. 각각의 표준혈장 200 µL에 내부표준물질로 에날라프릴 (1 µg/mL) 35 µL를 넣고 흔들어 섞은 뒤 500 µL의 acetonitrile을 가하고, 20초간 진탕한 후, 10분 동안 12,000 rpm에서 원심분리 시켰다. 상층액 500 µL를 분취하여 질소기류하에 건조시켰다. 남은 잔사에 50% 메탄올 수용액 300 µL로 재조성시킨 후 이중 20 µL의 상등액을 취하여 LC-MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 면적비에 대한 라미프릴의 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

**혈장 시료의 처리 및 혈중 농도의 계산** - 혈장 시료의 분석은 피험자로부터 시간별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후, 이 혈장 200 µL를 취하여 상기 검량선 작성을 위한 시료 처리법과 동일한 방법으로 시료를 처리하여 실시하였다. 이에 따라 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 라미프릴의 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈장 중 라미프릴의 농도를 산출하였다.

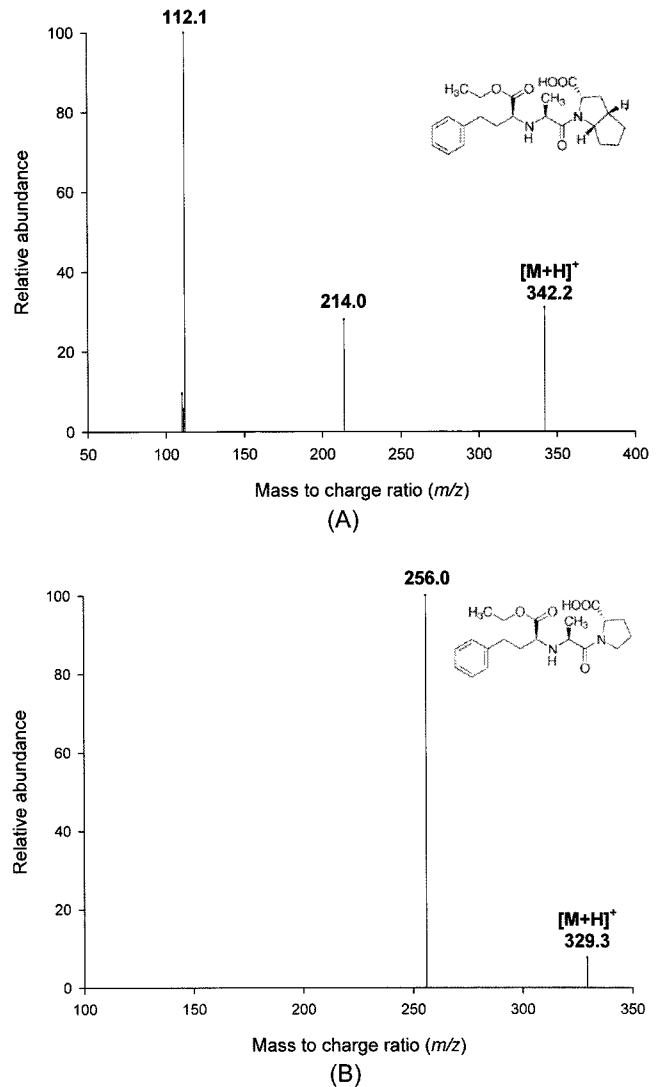
**약물속도론적 parameter의 분석 및 생물학적동등성 평가**

제 1기 및 제 2기 시험을 통해 얻은 피험자들의 대조약과 시험약의 시간대별 혈장 중 농도 데이터를 국립독성연구원로부터 제공받은 BA Calc 2002 프로그램을 이용하여 12 시간까지의 AUC<sub>0-12</sub>, 무한대까지의 혈장 중 농도 곡선하 면적 (AUC<sub>inf</sub>), C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>을 구한 후, 측정치와 계산치를 평균 ± 표준편차로 나타내었다. 생물학적동등성시험 기준<sup>7)</sup>에 의하여 두 제제의 동등성을 평가하고 T<sub>max</sub>를 제외한 파라미터들에 대해 로그 변환한 후, K-BE Test 2002<sup>10)</sup>를 이용하여 분산분석(ANOVA)을 실시하고 각 변동요인 간에 유의성 여부를 검토하였으며 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구함으로써 한독약품의 “트리테이스프로텍트®정”과 (주)태평양제약의 “라미프린®정”의 생물학적동등성 여부를 판정하였다.

**실험 결과 및 고찰**

**혈장 중 라미프릴의 정량**

라미프릴과 내부표준물질인 에날라프릴의 precursor ion은

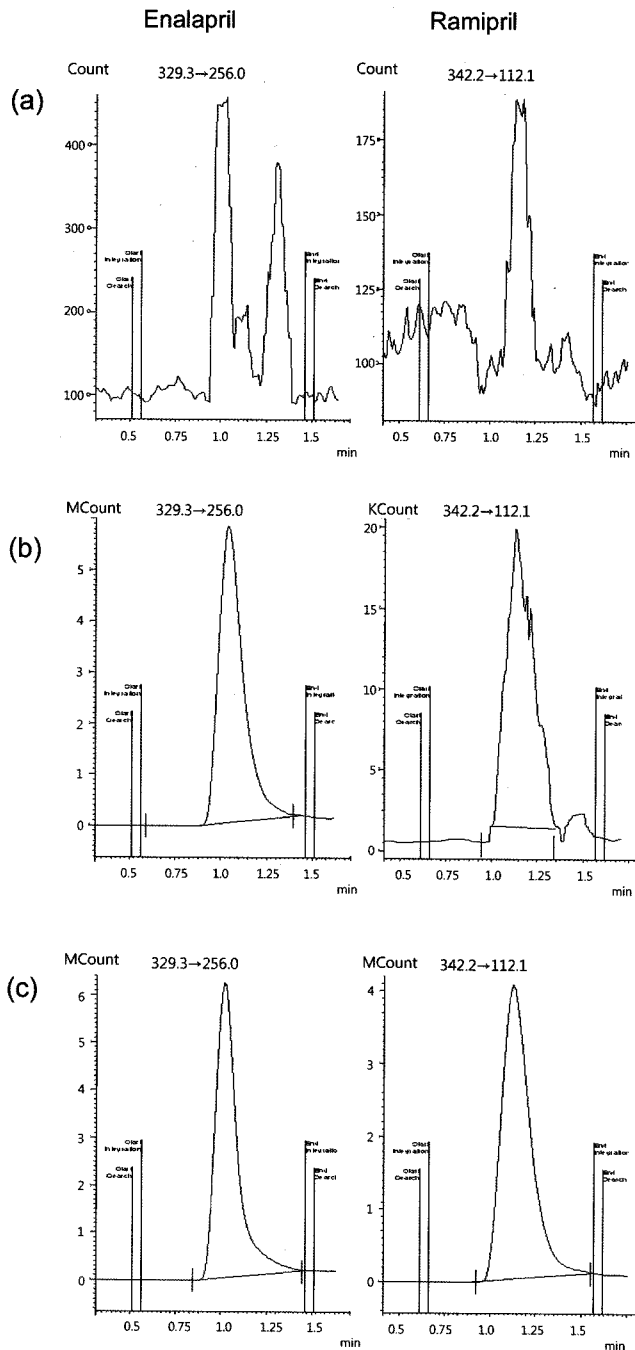


**Figure 1**—Product ion mass spectrum used in MRM for ramipril (A) and enalapril (B) determination.

positive ion mode에서 [M+H]<sup>+</sup>으로 검출되어, 라미프릴은 m/z 342.2 및 에날라프릴은 m/z 329.3의 ion을 precursor ion으로 선정하였다. 선정한 precursor ion의 product ion scan을 통하여 가장 많이 검출되는 라미프릴 및 에날라프릴의 product ion은 각각 m/z 112.1 및 m/z 256.0 (Figure 1)의 ion으로 선정하였다.

혈장 중의 라미프릴을 acetonitrile을 이용한 제단백법을 이용하여 추출하고, LC-MS/MS를 이용하여 분석한 결과 Figure 2과 같이 라미프릴은 약 1.15분, 내부표준물질인 에날라프릴은 약 1.05분에서 내부 간섭물질 없이 검출되었다.

공혈장, 0.2(정량한계 농도), 2, 5, 20, 50, 100 및 200 ng/mL의 혈장표준액을 분석하였을 때, y=0.0124x-0.00068 (r<sup>2</sup>=0.9998)로 0.2~200 ng/mL의 양호한 직선성을 나타내는



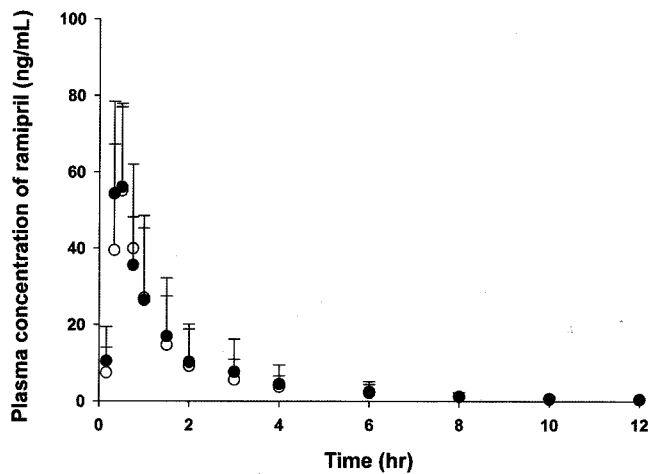
**Figure 2**—LC-MS/MS chromatograms of ramipril (MRM, 342.2 >112.1) and enalapril (MRM, 329.3>256.0). (a) Plasma blank, (b) LLOQ, 0.2 ng/mL, (c) concentration around C<sub>max</sub>.

검량선을 얻을 수 있었다. 또한, 동일 농도 범위에서 라미프릴과 내부표준물질의 피크면적비의 표준편차를 라미프릴과 내부표준물질의 피크면적비의 평균값으로 나눈 비의 백분율을 구함으로써 일간 정밀성과 일내 정밀성을 구하여 변동계수를 확인한 결과 모두 15% 이하임을 확인하였다. 정량한계는 신호 대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하여 검토한 결과

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

| Concentrations (ng/mL) | Precision C.V. (%) |                 | Accuracy (%; n=5) |
|------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|
|                        | Intra-day (n=5)    | Inter-day (n=5) |                   |
| 0.2                    | 11.6               | 9.5             | 103.4             |
| 2                      | 2.3                | 10.6            | 109.3             |
| 5                      | 4.0                | 1.9             | 102.7             |
| 20                     | 2.7                | 1.8             | 91.0              |
| 50                     | 2.1                | 1.8             | 104.3             |
| 100                    | 2.0                | 4.7             | 99.2              |
| 200                    | 2.7                | 1.4             | 102.7             |

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



**Figure 3**—Mean plasma concentration-time profile of ramipril after oral administration of Tritace Protect<sup>®</sup> tablets (○) and Ramiprin<sup>®</sup> tablets (●) at the dose of 10 mg of ramipril (n=26). Vertical bar represents S.D..

정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80-120%인 조건을 만족하는 농도로 하여 0.2 ng/mL로 정하였다.

혈장 중 라미프릴에 대한 본 LC-MS/MS 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다(Table I).

**혈장 중 라미프릴의 농도추이**

각 13명의 A군과 B군의 피험자에게 대조약 및 시험약을 각각 1정을 투여한 후 0.16시간부터 12시간까지 총 13시점에서 얻은 혈장 중 라미프릴의 평균 농도 추이를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 피험자로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>inf</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> 및 t<sub>1/2</sub>)의 평균값을 Table II에 나타내었다. 대조약 및 시험약의 AUC<sub>t</sub>의 평균값은 70.30±42.27 및 77.45±44.78 (ng·hr/mL)로 대조약에 비해 그 차이가 10.2% 였으며, AUC<sub>inf</sub>은 각각 71.99±43.55 및

**Table II—Pharmacokinetic Parameters of Ramipril after a Single 10 mg Oral Dose of Two Formulations (n = 26)**

| Volunteer | Tritace Protect® tablet        |                                  |                             |                          |                          | Ramiprin® tablet               |                                  |                             |                          |                          |
|-----------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
|           | AUC <sub>t</sub><br>(ng·hr/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng·hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>t</sub><br>(ng·hr/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng·hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| A1        | 113.47                         | 118.09                           | 102.32                      | 0.33                     | 4.0                      | 134.08                         | 143.07                           | 116.13                      | 0.33                     | 4.3                      |
| A2        | 77.64                          | 79.03                            | 68.38                       | 0.5                      | 2.2                      | 87.22                          | 88.34                            | 57.08                       | 0.5                      | 2.2                      |
| A3        | 36.24                          | 37.43                            | 19.96                       | 0.75                     | 2.4                      | 35.44                          | 36.57                            | 29.99                       | 0.75                     | 2.4                      |
| A4        | 20.08                          | 20.58                            | 26.25                       | 0.5                      | 0.9                      | 19.81                          | 20.84                            | 28.08                       | 0.33                     | 1.0                      |
| A5        | 33.82                          | 34.78                            | 27.89                       | 0.75                     | 3.3                      | 48.24                          | 48.93                            | 40.23                       | 0.5                      | 2.2                      |
| A6        | 83.65                          | 85.12                            | 81.33                       | 0.33                     | 2.4                      | 56.55                          | 57.15                            | 47.30                       | 0.33                     | 1.5                      |
| A7        | 76.45                          | 77.28                            | 73.19                       | 0.5                      | 1.7                      | 78.08                          | 78.65                            | 85.25                       | 0.33                     | 1.5                      |
| A8        | 55.78                          | 56.49                            | 69.64                       | 0.33                     | 2.1                      | 74.40                          | 75.28                            | 81.57                       | 0.5                      | 1.8                      |
| A9        | 57.90                          | 58.86                            | 74.90                       | 0.5                      | 1.3                      | 69.08                          | 69.67                            | 72.31                       | 0.5                      | 1.9                      |
| A10       | 58.88                          | 59.35                            | 58.78                       | 0.33                     | 1.5                      | 59.07                          | 59.59                            | 67.55                       | 0.33                     | 2.0                      |
| A11       | 24.69                          | 24.69                            | 34.52                       | 0.33                     | 1.4                      | 26.66                          | 30.85                            | 45.69                       | 0.33                     | 3.0                      |
| A12       | 71.29                          | 72.12                            | 108.63                      | 0.5                      | 1.8                      | 68.65                          | 70.51                            | 67.36                       | 0.33                     | 2.6                      |
| A13       | 49.81                          | 50.57                            | 49.85                       | 0.5                      | 2.3                      | 51.24                          | 51.85                            | 53.83                       | 0.5                      | 2.1                      |
| B1        | 65.59                          | 66.75                            | 78.25                       | 0.5                      | 3.3                      | 74.90                          | 75.47                            | 57.52                       | 0.5                      | 1.9                      |
| B2        | 54.25                          | 54.90                            | 55.84                       | 0.5                      | 2.2                      | 49.74                          | 49.74                            | 71.27                       | 0.33                     | 2.5                      |
| B3        | 56.45                          | 58.29                            | 70.80                       | 0.33                     | 2.3                      | 76.29                          | 78.11                            | 80.95                       | 0.33                     | 1.6                      |
| B4        | 72.11                          | 73.01                            | 66.81                       | 0.5                      | 1.9                      | 68.39                          | 69.54                            | 74.13                       | 0.5                      | 2.0                      |
| B5        | 47.16                          | 50.19                            | 42.46                       | 0.75                     | 3.4                      | 64.32                          | 64.97                            | 69.79                       | 0.5                      | 2.0                      |
| B6        | 95.32                          | 96.50                            | 81.08                       | 0.5                      | 2.0                      | 94.31                          | 95.02                            | 86.46                       | 0.33                     | 2.0                      |
| B7        | 84.51                          | 85.17                            | 71.68                       | 0.33                     | 1.6                      | 94.95                          | 95.43                            | 73.50                       | 0.5                      | 1.6                      |
| B8        | 51.05                          | 52.18                            | 48.58                       | 0.5                      | 2.4                      | 74.58                          | 76.95                            | 54.92                       | 0.75                     | 4.2                      |
| B9        | 76.11                          | 79.60                            | 51.00                       | 0.5                      | 2.7                      | 77.39                          | 78.52                            | 63.91                       | 0.5                      | 2.1                      |
| B10       | 236.90                         | 244.11                           | 119.66                      | 1                        | 2.0                      | 235.77                         | 239.96                           | 85.43                       | 1                        | 1.9                      |
| B11       | 128.40                         | 131.08                           | 90.58                       | 0.75                     | 1.6                      | 172.86                         | 174.68                           | 79.93                       | 1                        | 1.7                      |
| B11       | 37.23                          | 37.23                            | 47.31                       | 0.33                     | 1.2                      | 73.97                          | 75.14                            | 76.50                       | 0.5                      | 2.6                      |
| B13       | 63.08                          | 68.39                            | 34.79                       | 0.75                     | 2.2                      | 47.71                          | 48.16                            | 39.14                       | 1                        | 1.4                      |
| Mean      | 70.30                          | 71.99                            | 63.63                       | 0.52                     | 2.16                     | 77.45                          | 78.96                            | 65.61                       | 0.51                     | 2.15                     |
| S.D.      | 42.27                          | 43.55                            | 25.50                       | 0.18                     | 0.73                     | 44.78                          | 45.64                            | 19.96                       | 0.22                     | 0.75                     |

78.96±45.64(ng·hr/mL)로 두 제제의 차이가 9.7% 였다. 대조약 및 시험약의 C<sub>max</sub>의 평균값은 63.63±25.50 및 65.61±19.96(ng/mL)로 차이가 3.1% 이었으며, T<sub>max</sub>의 경우 대조약과 시험약은 각각 0.52±0.18 및 0.51±0.22 (hr)로 나타났다. 반감기(t<sub>1/2</sub>)의 평균값은 대조약이 2.16±0.73 (hr), 시험약이 2.15±0.75 (hr)이었다.

**평가항목에 대한 통계학적 고찰**

1기와 2기에 있어서 각 피험자의 AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>inf</sub> 및 C<sub>max</sub> 값에 대한 통계분석 결과를 Table III에 나타내었다.

AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>inf</sub>, C<sub>max</sub>에 대한 결과를 보면 유의수준 (α)=0.05일때, 군간 순서 효과 검정에 대한 F 값(F<sub>G</sub>)이 F 분석표의 한계값인 F(1, 24)=4.260 보다 작아 교차 시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 개체 내 변동에서 기간별(period effect) 변동의 경우 모두 유의적인 차이를 나타내지 않았으나, AUC와 AUC<sub>inf</sub>의 경우 제제별(formulation effect) 변동에서 F 값이 각각 5.274 및 4.800으로 F 분석표의 한계값인 4.260 보다 크게 나와 유의적인 차이가 있는 것으로 나타났다.

한편, 로그변환한 평균치 차의 AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>inf</sub> 및 C<sub>max</sub>에

**Table III**—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation for Ln-transformed  $AUC_b$ ,  $AUC_{inf}$  and  $C_{max}$ 

|             | Difference (%) | $F_G^{a)}$ | Point estimate | 90% C.I.  |
|-------------|----------------|------------|----------------|-----------|
| $AUC_t$     | 10.2           | 3.820      | 1.104          | 1.03~1.19 |
| $AUC_{inf}$ | 9.7            | 3.800      | 1.103          | 1.02~1.19 |
| $C_{max}$   | 3.1            | 1.362      | 1.071          | 0.98~1.17 |

<sup>a)</sup> $\alpha=0.05$ ,  $F(1,24)=4.260$

대한 90% 신뢰한계는 각각  $\log 1.03 \sim \log 1.19$ ,  $\log 1.02 \sim \log 1.19$  및  $\log 0.98 \sim \log 1.17$ 로 나타나 생물학적동등성시험 기준인  $\log 0.8$ 에서  $\log 1.25$ 이내인 조건을 만족하였다.

즉, 두 제제는 분산분석 결과 통계적으로 유의적인 차이를 나타내었으나, 생물학적동등성시험 기준에 의거한 90% 신뢰구간으로 판정하였을 때 두 제제는 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

## 결 론

두 종류의 라미프릴 제제인 (주)태평양제약의 “라미프린<sup>®</sup>정”과 한독약품의 “트리테이스프로텍트<sup>®</sup>정”이 그 생체이용률에 있어 생물학적으로 동등함을 평가하기 위해 건강한 성인 남자 26명을 대상으로 2×2 라틴방격법에 따라 라미프릴 1정(라미프릴로써 10 mg)을 경구 투여한 후, 12시간에 걸쳐 총 14시점에서 채혈하고 LC-MS/MS를 이용하여 혈장 중 약물의 농도를 측정하여 얻은 결론은 다음과 같다.

1. LC-MS/MS를 이용하여 혈장 중 라미프릴의 농도를 빠른 시간 내에 0.2 ng/mL(정량한계농도)까지 측정함으로써 생체이용률의 시험에 이용할 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성 및 정밀성을 갖는 분석조건을 확립할 수 있었다.

2. 두 약물의 분산분석 결과 로그변환한  $AUC_b$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$ 에 대한 결과를 보면 유의수준( $\alpha$ )=0.05에서 구간 순서 효과는 나타나지 않았으나, 개체 내 변동 중 제제간 변동을 살펴본 결과  $AUC_t$ 와  $AUC_{inf}$ 의 경우 두 제제가 유의적인 차이가 있는 것으로 나타났다. 그럼에도 불구하고 로그변환한  $AUC_b$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$ 의 90% 신뢰한계가 모두  $\log 0.8 \sim \log 1.25$  이내에 포함되어 생물학적동등성 시험기준을 만족하였다.

이상의 결과를 종합해보면 시험약인 “라미프린<sup>®</sup>정”은 대조약인 “트리테이스프로텍트<sup>®</sup>정”에 대하여 생물학적동등성 시험의 판단 기준인 2항목( $AUC_b$ ,  $C_{max}$ )에서 모두 동등한 것

으로 나타나 이 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 (주)태평양제약의 지원을 받아 단국대학교 의과대학 약리학교실에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

- 1) N. Bender, B. Rangoonwala, J. Rosenthal and D. Vasmant, Physicochemical and enzyme binding kinetic properties of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril and their clinical implications, *Clin. Physiol. Biochem.*, **8**(Suppl 1), 44-52 (1990).
- 2) V. R. Anderson, C. M. Perry and D. M. Robinson, Ramipril: a review of its use in preventing cardiovascular outcomes in high-risk patients, *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, **6**(6), 417-432 (2006).
- 3) M. J. Rokoss and K. K. Teo, Ramipril in the treatment of vascular diseases, *Expert Opin. Pharmacother.*, **6**(11), 1911-1919 (2005).
- 4) G. T. Warner and C. M. Perry, Ramipril: a review of its use in the prevention of cardiovascular outcomes, *Drugs*, **62**(9), 1381-1405 (2002).
- 5) S. Meisel, A. Shamiss and T. Rosenthal, Clinical pharmacokinetics of ramipril, *Clin. Pharmacokinet.*, **26**(1), 7-15 (1994).
- 6) J. M. van Griensven, R. C. Schoemaker, A. F. Cohen, H. G. Luus, M. Seibert-Grafe and H. J. Röthig, Pharmacokinetics, pharmacodynamics and bioavailability of the ACE inhibitor ramipril, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **47**(6), 513-518 (1995).
- 7) 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호(2005. 6. 7). 생물학적동등성시험 기준.
- 8) X. Y. Lu, J. Z. Shen-Tu and J. Liu, High-performance liquid chromatography-mass spectrometric analysis of ramipril and its active metabolite ramiprilat in human serum: application to a pharmacokinetic study in the Chinese volunteers, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **40**(2), 478-483 (2006).
- 9) Z. Zhu, A. Vachareau and L. Neirinck, Liquid chromatography-mass spectrometry method for determination of ramipril and its active metabolite ramiprilat in human plasma, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, **779**(2), 297-306 (2002).
- 10) K-BE Test 2002 for Window, Y. J. Lee, S. J. Jung and C. K. Shim, Version 1.2.1. (2002).