

박사르®정 4 밀리그램(라시디핀 4 mg)에 대한 라니디엠®정 4 밀리그램의 생물학적동등성

이윤영¹ · 김혜진¹ · 나숙희¹ · 조경희¹ · 장문선¹ · 박영준² · 이희주^{1†}

¹바이오코어(주), ²삼일제약(주)

(2010년 3월 5일 접수 · 2010년 4월 7일 수정 · 2010년 4월 13일 승인)

Bioequivalence of LANIDIEM® Tablet 4 mg to Vaxar® Tablet 4 mg(Lacidipine 4 mg)

Yun Young Lee¹, Hye Jin Kim¹, Sookie La¹, Kyung Hee Cho¹, Moon Sun Jang¹,
Young Joon Park² and Hee Joo Lee^{1†}

¹Department of Drug Development Service, BioCore Co., Ltd., Seoul 153-760, Korea

²Samil Pharm. Co., Ltd., Seoul 137-849, Korea

(Received March 5, 2010 · Revised April 7, 2010 · Accepted April 13, 2010)

ABSTRACT – A bioequivalence study of LANIDIEM® tablet 4 mg (Samil. Co., Ltd.) to Vaxar® tablet 4 mg (GlaxoSmithKline Co., Ltd.) was conducted according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Forty healthy male Korean volunteers were enrolled in the study and thirty six volunteers completed the study according to the protocol. Thirty six volunteers received each medicine at the lacidipine dose of 4 mg in a 2×2 crossover study. There was one week wash-out period between the doses. Plasma concentrations of lacidipine were monitored by a high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for over a period of 24 hours after drug administration. AUC_t (the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hr) was calculated by the linear trapezoidal rule method. C_{max} (maximum plasma drug concentration) and T_{max} (time to reach C_{max}) were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance was carried out using logarithmically transformed AUC_t and C_{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_t ratio and the C_{max} ratio for LANIDIEM® / Vaxar® were log 0.8102~log 1.0417 and log 0.8493~log 1.1439, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of log 0.80~log 1.25. Thus, our study demonstrated the bioequivalence of LANIDIEM® tablet 4 mg and Vaxar® tablet 4 mg with respect to the rate and extent of absorption.

Key words – Lacidipine, LANIDIEM® tablet, Vaxar® tablet, Bioequivalence, LC-MS/MS

라시디핀 (lacidipine: 4-[o-[(E)-2-Carboxyvinyl]phenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylic acid 4-tert-butyl-diethyl ester)은 디하이드로피리딘 칼슘채널 억제제로서 관상혈관 평활근의 이완 및 관상혈관의 확장을 유발하여 혈압을 떨어뜨리는 효과를 나타내며, 주로 경증 또는 중등도의 고혈압 환자에서 보편적으로 사용된다.¹⁾ 라시디핀은 간에서 완전히 대사가 이루어지며, 사이토크롬 P450 3A4(CYP3A4)에 의해서 약물학적으로 비활성 대사체인 피리딘 유사체 또는 카르복실산 유사체로 대사된다. 라시디핀의 혈장단백결합률은 90% 이상(>90-95%)으로 높으며, 경구투여시 생체이용률은 평균 10% 이하(범위 3-59%) 정도로 나타난다.²⁾ 친유성이 높은 라시디핀은 반감기가 7.0-10.8시간으로 길어서 체내에서 장시간 활성을 나타낸다.³⁻⁵⁾

국내의 라시디핀 제제는 삼일제약(주)의 “라니디엠®정” 및 (주)글락소스미스클라인의 “박사르®정”을 비롯한 다수의 제제가 사용되고 있는데, 처방된 라시디핀 제제를 성분, 함량 및 제형이 동일한 다른 제제로 대체하여 조제하기 위해서는 약사법 제 27조의 2에 근거, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁶⁾에 따라 생물학적동등성시험을 실시하여 대조약과 생물학적으로 동등하다는 것이 입증되어야 한다.

따라서, 이 연구에서는 삼일제약(주)의 “라니디엠®정”(라시디핀 4 mg)이 (주)글락소스미스클라인의 “박사르®정”(라시디핀 4 mg)과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험기준⁶⁾에 따라 건강한 성인 남성 지원자 36명에게 1정(라시디핀 4 mg)씩을 경구투여한 후 얻어진 혈액 시료 내의 라시디핀을 LC-MS/MS를 사용하여 분석하여 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC)과 최고 혈중 농도(C_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)2027-6200, E-mail : hjlee@bio-core.co.kr
DOI : 10.4333/KPS.2010.40.2.125

계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 받은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아 이루어졌다.

실험 방법

시약 및 기기

시험약으로 삼일제약주의 “라니디엠®정 4 밀리그램”(제조번호: 018957/1, 제조일자: 2008. 08. 18), 대조약으로 (주)글락소스미스클라인의 “박사르®정 4 밀리그램”(제조번호: M019, 사용기한: 2009. 05. 08)을 사용하였다.

라시디핀의 혈중 농도 분석 시험에 사용된 시약들로 라시디핀 표준품은 삼일제약주(안산, 한국)로부터 공급받았으며, 내부 표준물질인 펠로디핀 표준품은 하나제약주(화성, 한국)로부터 공급받았다(Figure 1). 이동상으로 사용된 아세트니트릴은 Fisher사(Springfield, NJ, 미국)의 HPLC급 시약을 구입하여 사용하였으며 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

약물분석기기로는 PerkinElmer사의 HPLC series 2000 시스템(Waltham, MA, 미국) 및 Applied Biosystems사의 API4000(Boston, MA, 미국)을 사용하였고, 분석컬럼은 Shiseido사의 Capcell PAK C18 UG 컬럼(150 mm×2.0 mm, 5 µm, Tokyo, 일본), 데이터 처리장치로는 Applied Biosystems사의 Analyst(Boston, MA, 미국)을 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 생물학적동등성시험 지원자 모집 공고를 통하여, 19~55세의 건강한 성인 남성으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액 질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원자 59명을 모집하였다.

지원자 59명에 대한 건강진단은 서울시 종로구 인사동

194-4번지 소재 하나로의료재단에서 실시하였다. 지원자들은 전문의의 문진과 내과적인 진찰을 받고 임상병리검사를 실시하였으며 이들 중 피험자 선정기준 및 제외기준에 따라 선정기준에 모두 적합하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 건강한 사람으로 판정된 40명을 피험자로 선정하였다. 선정된 피험자 중에 4명이 개인사유로 중도 포기하여 시험은 최종 36명으로 완료되었다. 본 시험의 피험자로 최종 선정된 사람들은 남성으로서 평균체중이 68.6±7.0 kg(55~88 kg), 평균연령이 24.2±1.7세(20~28세)이었다.

본 시험에 참여하는 지원자는 피험자에 대한 생물학적동등성시험 설명서에 의거한 설명회를 통하여 이 시험의 목적, 시험약의 특성, 시험내용, 주의사항 및 보상 내용에 대한 설명과 질의 응답을 거쳐 시험내용에 대해 충분히 숙지한 후 자발적인 의사에 따라 서면동의절차를 거쳐 본 시험에 참가하였다.

피험자 관리

모든 피험자에게는 시험 전 10일 이내 및 시험기간 중에는 음주나 다른 약물의 복용을 금하였다. 시험 전일 오후 6 시경에 피험자 전원을 소집하여 동일한 저녁 식사를 제공한 후 식사 종료 시점인 8시 이후부터 익일 투약 후 4시간까지는 금식하도록 하였으며 운동, 식사, 흡연, 음주 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 총 36명의 피험자들에게 시험내용과 주의사항을 다시 한번 주지시키고, 밤 10 시경에 취침하도록 하였다. 시험 당일 오전 6시경에 피험자 전원을 기상시켜 세면을 하고, 오전 7시경부터 시험 준비에 착수하였다. 투약 후 4시간까지는 일체의 음식을 먹지 못하게 하였다. 단, 물 섭취는 투약 전후 1시간 동안만 제한하였다. 피험자들은 투약 후 4시간째 채혈이 끝난 시점에서 동일한 식사를 하였고, 투약 후 10시간째에 다시 동일한 식사를 하였다. 이 때 투약 후부터 12시간 채혈 시까지 과격한 운동, 수면, 눕는 자세는 금지시켰다. 12시간째 채혈을 마친 뒤 피험자 전원을 하나로의료재단내에 투숙시키고 밤 10시경에 취침을 하도록 하였다. 둘째 날 아침 6시경에 기상시키고 7시 30분경부터 채혈준비를 하여 24시간째 채혈을 마친 후 담당의사에 의해 혈압, 맥박 기타 이상 유무를 확인하고, 피험자들에게 일주일 후 2기 시험을 완료할 때까지 술이나 약물 복용을 일체 금지한다는 주의사항을 다시 한 번 주지시킨 후 귀가시켰다. 시험 전 과정을 통하여 피험자 개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였으며, 채혈이 끝난 후에는 담당의사에 의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하였고 피험자 전원에게서 이상이 없음을 확인하였다.

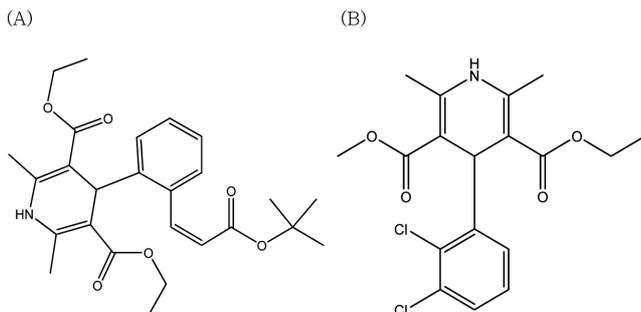


Figure 1—Chemical structures of (A) lacidipine and (B) felodipine.

약물투약 및 혈액 채취

2×2 라틴 방격법에 따른 교차 시험법으로 투약계획을 세우고 36명의 피험자를 임의로 A, B의 2군으로 분류한 후 제 1기 제 A군에는 대조약인 (주)글락소스미스클라인의 “박사르[®]정 4 밀리그램”을, 제 B군에는 시험약으로 삼일제약(주)의 “라니디엠[®]정 4 밀리그램”을 투여하였고, 제 2기에는 그 반대로 투여하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시험약 각 1정(라시디핀 4 mg)을 물 240 mL와 함께 단회 경구투여 하였다. 보고되어 있는 라시디핀의 혈중 소실반감기인 약 7.0-10.8시간^{3,5)}을 토대로 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호 생물학적동등성시험 기준⁶⁾ 18조 2항에 따라 채혈시간은 소실반감기의 3배 이상 또는 일정시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC_{0-∞})이 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC_{0-t})의 최소 80%이상에 해당되는 충분한 시간을 만족하는 24시간 동안으로 하였고, 채혈횟수는 약물투약 직전과 투약 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 및 24시간의 총 12시점에서 실시하였다. 휴약 기간은 투여된 약물이 완전히 체외로 배설될 수 있는 충분한 기간(투약 후부터 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상)으로 1주일로 하여 교차 시험을 행하였다.

투약 및 채혈은 하나로의료재단에서 시험담당자인 전문의의 감독하에 실시하였다. 피험자들의 상완 정맥부위에 22 gauge heparin-locked I.V. 카테터(녹십자 의료공업, 한국)를 설치하고 공혈액을 채혈한 다음 2분 간격으로 대조약 및 시험약을 투약하였다. 채혈 시 I.V. 카테터 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 mL의 혈액을 채취하여 버린 다음 약 10 mL의 혈액을 EDTA vacutainer에 채취하고, 다시 I.V. 카테터 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수 0.5 mL를 주입하였다. 채혈된 혈액의 응고

를 방지하고 혈구의 파괴를 막기 위해 vacutainer를 천천히 흔들어 섞고 잠시 방치한 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하였다. 그 후에 혈장만을 취하여 polypropylene 시험관에 옮겨 담고 영하 70°C에서 분석 시까지 차광 보관하였다. 채혈 장소는 일반인들의 출입을 제한하였고, 채혈 기구는 완전히 멸균된 1회용 기구를 사용하였다. 투약 및 채혈은 모두 차광하에 진행하였다.

피험자의 약물유해반응 및 중도 포기

삼일제약(주)의 “라니디엠[®]정 4 밀리그램”의 생물학적동등성시험 중 약물에 대한 유해반응은 발생하지 않았으며, 피험자로 선정된 40명 중 4명의 피험자(A15, B7, B9, B20)가 개인사유로 시험 참여를 중도 포기하여, 이를 제외한 36명의 피험자를 대상으로 시험을 완료하였다.

혈장 중 라시디핀의 정량

혈장 중 라시디핀 함량은 이미 보고된 라시디핀의 분석법^{5,7)}을 참고하여 검체 처리 후 LC-MS/MS를 이용하여 정량분석 하였으며 분석법에 대한 검증은 행한 후 시료를 분석하였다. 용리 이동상으로 0.01 M 아세트산 암모늄 용액: 아세토니트릴(10:90, v/v)을 사용하였다. 유속은 0.2 mL/min 이었으며, 피크 검출은 triple-quadrupole mass spectrometry를 이용하여 multiple reaction monitoring (MRM) 방법으로 검출하였고, ionization은 electrospray ionization (ESI) mode를 사용하였다. MRM mode를 이용한 라시디핀과 내부 표준물질인 펠로디핀의 검출은 500 ms dwell time으로 분석하였으며, 각각의 precursor ion의 m/z는 454와 382이며, product ion의 m/z는 380과 236으로 모니터링 하였다 (Figure 2).

검량선 작성을 위하여 라시디핀 표준물질을 메탄올에 녹

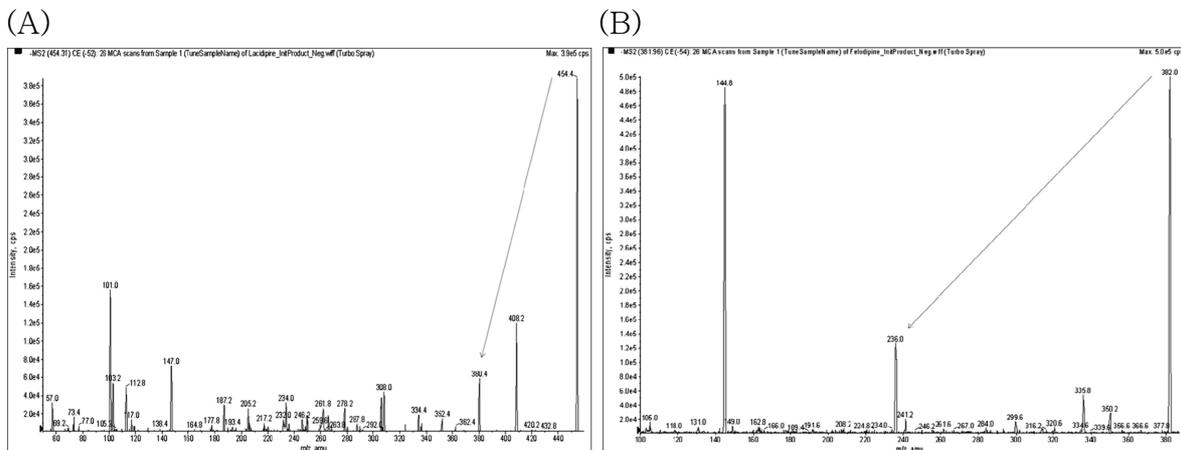


Figure 2—Product ion spectra of [M-H]⁻ ions of (A) lacidipine and (B) felodipine (IS).

여 농도를 1.0 mg/mL가 되도록 제조한 후 4°C에서 차광하여 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 혈장 중 약물 농도가 각각 0.05, 0.2, 0.5, 2, 5, 10 및 20 ng/mL가 되도록 표준혈장을 만들었다. 또한 내부표준물질인 펠로디핀은 메탄올에 녹여 1.0 mg/mL가 되도록 한 후 50% 아세토니트릴로 희석하여 300 µg/mL가 되도록 제조하였다. 표준혈장 0.2 mL에 내부표준물질용액(펠로디핀, 300 µg/mL) 30 µL를 가하고 여기에 아세토니트릴 500 µL를 가하여 1분 동안 진탕하여 혼합한 다음 13,000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 상정액을 취하여 깨끗한 test tube에 옮겨 45°C 질소기류하에서 증발 건조 시킨 다음, 잔사를 이동상 150 µL에 녹여 13,000 rpm에서 5분간 원심분리 하였다. 상정액을 12 µL를 취하여 LC-MS/MS에 주입하였다. 위 모든 과정은 빛에 의한 약물의 분해를 방지하기 위해 노란 불빛 아래에서 시행하였고, 모든 시료는 차광하여 보관하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 라시디핀의 피크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였다. 검량선 범위 내의 농도 중 정량한계를 포함한 4가지 농도를 선택하여 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 보관하였던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 다음 30초간 진탕하고 이 혈장 시료 0.2 mL를 취하여 표준혈장과 동일한 방법으로 전처리 한 후 LC-MS/MS에 주입하고 검량선으로부터 각 시료의 농도를 정량하였다.

생체이용률 파라미터의 산출 및 통계처리

생체이용률 파라미터는 생체이용률 파라미터 계산 프로그램인 BA Calc 2007을 이용하여 구하였다. 각 피험자의 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC)값은 약물투여 후 24시간까지의 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간곡선들로부터 사다리꼴 공식에 의해 구하였다. 최고 혈중 농도(C_{max})는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 가장 높은 혈장 중 농도를 읽은 값을 사용하였으며, T_{max} 는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 최고 혈장 중 약물농도에 도달하는 시간을 읽은 값을 사용하였다.

생물학적동등성시험기준⁶⁾에 따라 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교항목은 AUC_t 와 C_{max} 로 하였다. 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2007을 이용하여 각 파라미터들을 로그변환 한 값에 대하여 유의수준(α)=0.05에서 분산분석을 실시하여 군간 순서효과를 검증하였고 대조약과 시험약의 로그변환 한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구하였다.

결과 및 고찰

혈장 중 라시디핀의 정량

건강한 성인의 공혈장과 공혈장에 라시디핀과 내부표준물질을 함께 가한 것 및 라시디핀 4 mg 1정을 투여한 후 1.5 시간 후에 채혈한 혈장을 본 시험방법에 따라 전처리 한 후, LC-MS/MS로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 3에 나타내었다. 라시디핀 피크의 유지시간은 약 2.25분, 내부표준물질 펠로디핀 피크의 유지시간은 약 2.00분이었다.

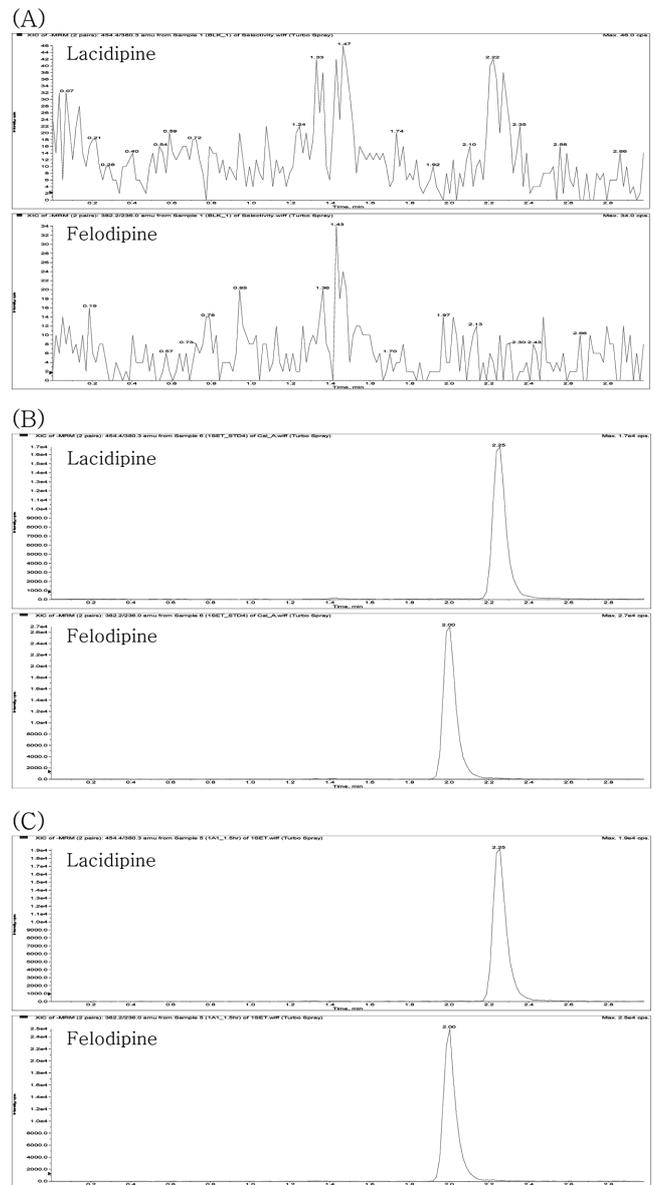


Figure 3—Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) blank human plasma spiked with lacidipine (2 ng/mL) and internal standard (IS, felodipine 300 µg/mL) and (C) plasma sample at 1.5 hr after oral administration of 4 mg dose of lacidipine.

Table I—Precision and Accuracy Data for the LC-MS/MS Analysis of Lacidipine in Human Plasma

Concentration (ng/mL)	Precision (Coefficient of Variation: %)		Accuracy (%)	
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)
0.05 (LLOQ)	8.8	16.8	88.0	103.6
0.5	0.9	3.2	94.6	97.6
5	3.3	2.2	96.6	99.6
20	4.2	7.0	98.4	102.9

LLOQ: Lower limit of quantification

정량한계는 ICH guideline⁸⁾에 준하여 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10이상으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 하여 0.05 ng/mL로 정하였다. 혈장 시료로부터 구한 라시디핀의 검량선의 계산식은 피크면적비(y)=0.521×농도(x)+0.00546 (r=0.9998, 가중치 1/x)로 0.05~20 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한 밸리데이션을 진행하였을 때 본 분석방법의 정밀성 C.V.%는 일내 정밀성이 4.2% 이하, 일간 정밀성이 7.0% 이하였고, 일내 정확성은 94.6~98.4%, 일간 정확성은 97.6~102.9% 이었으며, 정량한계농도에서의 일내 정밀성과 일간 정밀성은 8.8% 와 16.8%, 일내 정확성과 일간 정확성은 88.0% 와 103.6% 이었다(Table I).

이로부터 혈장 중 라시디핀에 대한 상기의 LC-MS/MS 분석법은 인체에 대한 생체 이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장 중 라시디핀의 농도 추이 및 생체이용률 파라미터 산출

피험자 36명에게 교차시험으로 대조약 및 시험약을 각각 경구투여한 후 두 제제로부터 구한 평균 혈장 중 라시디핀의 농도-시간 곡선을 Figure 4에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 있어서 두 제제의 생체이용률 파라미터의 실측치와 로그변환한 값을 정리하면 Table II와 같다. 대조약인 “박사르[®]정 4 밀리그램”의 평균 AUC_t(ng·hr/mL)는 6.89±4.16, 시험약인 “라니디엠[®]정 4 밀리그램”은 6.06±3.53로 대조약에 대한 평균치 차이가 -12.1%이었고, C_{max}(ng/mL)는 3.24±1.68과 2.98±1.33로 -8.0%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 1.23±0.99과 0.93±0.30로 -24.4%의 차이를 나타내었다. 또한 기준에 국외에서 보고³⁻⁵⁾된 라시디핀의 약물속도론적 파라미터와 비교하였을 때, 차이가 없는 것을 확인할 수 있었다.

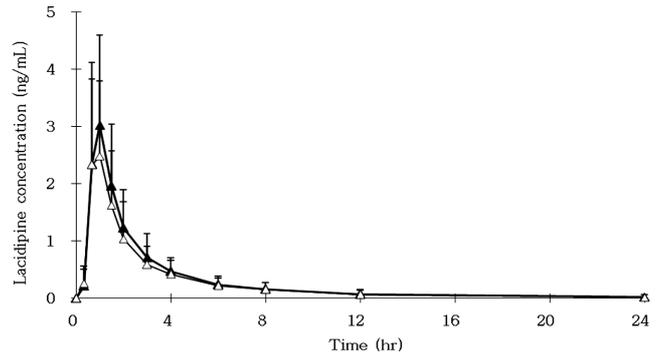


Figure 4—Mean (±S.D., n=36) plasma concentration-time curves of lacidipine following oral administration of Vaxar[®] tablet (▲) and LANIDIEM[®] tablet (△) at the lacidipine dose of 4 mg.

시험결과에 대한 통계처리 및 고찰

Table II에 나타난 각 피험자의 로그변환한 AUC_t값 및 C_{max}값에 대하여 분산분석을 행하여 얻은 통계검정결과를 Table III에 나타내었다. 이 통계처리 결과에서 알 수 있듯이 유의수준(α)=0.05에서 군간 순서 효과 검정에서 F값이 F분 석표의 한계값인 F(1,34)=4.130보다 작아 교차 시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 또한, 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 AUC_t는 log 0.8102~log 1.0417, C_{max}는 log 0.8493~log 1.1439로 log 0.8~log 1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준⁹⁾을 만족하였다. 이상의 결과로부터 시험약인 “라니디엠[®]정 4 밀리그램”은 대조약인 “박사르[®]정 4 밀리그램”에 대하여 평가 항목 AUC_t와 C_{max}에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

결 론

식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준⁹⁾에 따라 삼일제약(주)의 “라니디엠[®]정 4 밀리그램”을 시험약으로 하고 (주)글락소스미스클라인의 “박사르[®]정 4 밀리그램”을 대조약으로 하여 2×2 교차 시험법에 따라 건강한 성인 남성 지원자 36명에게 1정(라시디핀 4 mg)씩을 경구 투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 농도-시간곡선하 면적(AUC_t)과 최고 혈중 농도(C_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다.

두 가지 비교평가항목(AUC_t 및 C_{max})의 로그변환 한 값에 대하여 분산분석을 실시한 결과 각 비교항목에 있어 모두 유의수준(α)=0.05의 군간 순서효과 검정에서 F값이 F분 석표의 한계값 보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을

Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Vaxar[®] Tablet and LANIDIEM[®] Tablet at the Lacidipine Dose of 4 mg

Volunteer	Vaxar [®] tablet					LANIDIEM [®] tablet				
	AUC _t (ng·hr/mL)	Log AUC _t	C _{max} (ng/mL)	Log C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)	Log AUC _t	C _{max} (ng/mL)	Log C _{max}	T _{max} (hr)
A1	7.37	0.87	2.90	0.46	1.00	6.70	0.83	2.68	0.43	1.00
A2	3.13	0.50	2.27	0.36	1.00	4.17	0.62	3.55	0.55	0.67
A3	12.85	1.11	4.75	0.68	1.50	12.68	1.10	4.98	0.70	1.00
A4	3.22	0.51	2.03	0.31	0.67	3.20	0.51	2.44	0.39	0.67
A5	3.88	0.59	2.13	0.33	1.00	5.74	0.76	3.35	0.53	0.67
A6	3.64	0.56	1.56	0.19	1.50	3.12	0.49	2.36	0.37	1.00
A7	10.91	1.04	4.17	0.62	1.00	4.67	0.67	3.38	0.53	0.67
A8	10.23	1.01	3.58	0.55	1.00	4.58	0.66	2.47	0.39	0.67
A9	2.24	0.35	0.98	(0.01) ^a	1.50	2.71	0.43	1.45	0.16	1.00
A10	6.39	0.81	3.61	0.56	1.00	8.91	0.95	2.19	0.34	1.50
A11	8.59	0.93	3.55	0.55	1.00	7.35	0.87	4.01	0.60	0.67
A12	5.34	0.73	3.42	0.53	1.00	5.09	0.71	4.38	0.64	0.67
A13	15.10	1.18	5.79	0.76	1.00	10.66	1.03	4.18	0.62	1.00
A14	6.11	0.79	2.02	0.31	1.50	9.26	0.97	2.88	0.46	1.50
A16	3.43	0.54	2.06	0.31	1.00	6.71	0.83	3.71	0.57	0.67
A17	1.73	0.24	1.27	0.10	1.00	1.24	0.09	1.18	0.07	0.67
A18	2.29	0.36	1.61	0.21	0.67	1.88	0.27	0.81	(0.09) ^a	1.00
A19	1.81	0.26	0.74	(0.13) ^a	1.50	1.87	0.27	1.23	0.09	0.67
A20	5.92	0.77	1.99	0.30	6.00	5.83	0.77	3.09	0.49	1.00
B1	7.33	0.87	4.89	0.69	0.67	6.52	0.81	2.68	0.43	1.00
B2	5.89	0.77	3.37	0.53	1.00	3.24	0.51	2.20	0.34	1.00
B3	4.60	0.66	2.33	0.37	1.00	6.31	0.80	2.51	0.40	1.00
B4	6.96	0.84	5.37	0.73	0.67	4.21	0.62	3.01	0.48	0.67
B5	5.77	0.76	2.93	0.47	0.67	4.46	0.65	1.57	0.20	1.50
B6	0.90	(0.05) ^a	0.20	(0.70) ^a	4.00	4.17	0.62	1.59	0.20	2.00
B8	7.71	0.89	4.26	0.63	1.00	5.27	0.72	2.03	0.31	1.00
B10	6.92	0.84	2.82	0.45	0.67	7.03	0.85	2.46	0.39	1.00
B11	21.86	1.34	7.94	0.90	1.00	21.18	1.33	7.43	0.87	1.00
B12	7.32	0.86	3.56	0.55	1.00	4.94	0.69	2.98	0.47	0.67
B13	8.21	0.91	5.33	0.73	1.00	6.52	0.81	5.42	0.73	0.67
B14	8.84	0.95	4.34	0.64	1.00	5.55	0.74	2.07	0.32	1.00
B15	12.58	1.10	6.64	0.82	0.67	6.84	0.84	3.74	0.57	0.67
B16	6.45	0.81	3.03	0.48	1.00	4.71	0.67	2.57	0.41	1.00
B17	9.45	0.98	3.88	0.59	1.00	6.34	0.80	4.56	0.66	0.67
B18	7.28	0.86	2.30	0.36	1.00	7.63	0.88	2.37	0.37	1.00
B19	5.96	0.78	3.04	0.48	1.00	6.78	0.83	3.86	0.59	1.00
Mean	6.89	0.76	3.24	0.44	1.23	6.06	0.72	2.98	0.43	0.93
(S.D.)	4.16	0.29	1.68	0.30	0.99	3.53	0.23	1.33	0.20	0.30

^aRound bracket means minus value.

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

Statistical parameter	Parameters ($\alpha = 0.05$)	
	AUC _t	C _{max}
Difference	-12.1%	-8.0%
F value ^a	2.337	0.836
Test/Reference point estimate	0.918	0.985
90% confidence interval	log0.8102 ≤ δ ≤ log1.0417 log0.8493 ≤ δ ≤ log1.1439	

*The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of logarithmically transformed data.

^aF(1,34)=4.130

확인할 수 있었다. AUC_t의 경우 대조약과 시험약의 로그변환 한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8102~log 1.0417 이었고 C_{max}의 경우 대조약과 시험약의 로그변환 한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8493~log 1.1439로서 두 항목 모두 log 0.8에서 log 1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준⁶⁾을 충족시켰다.

이와 같이 시험약인 “라니디엠[®]정 4 밀리그램”은 대조약인 “박사르[®]정 4 밀리그램”에 대하여 생물학적 동등성의 판단 기준인 두 항목(AUC_t와 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 삼일제약주의 지원을 받아 바이오코이(주)에서 수행되었으며, 이에 감사 드립니다.

참고문헌

- 1) P. Tcherdakoff and the Investigators of Study LAC-05-91, French large-scale study evaluating the tolerability and efficacy of lacidipine, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **25**, S27-S32 (1995).
- 2) P.L. McCormack and A. J. Wagstaff, Lacidipine: a review of its use in the management of hypertension, *Drugs*, **63**, 2327-2356 (2003).
- 3) L. Squassante, E. Caveggon, S. Braggio, M. Pellegatti and P. Baroldi, A study of plasma disposition kinetics of lacidipine after single oral ascending doses, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **23**, S94-S97 (1994)
- 4) L. Da Ros, L. Squassante and S. Milleri, Dose linearity of lacidipine pharmacokinetics after single and repeated oral doses in healthy volunteers, *Clin. Pharmacokinet.*, **42**, 99-106 (2003).
- 5) J. Tang, R. Zhu, R. Zhao, G. Cheng and W. Peng, Ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of lacidipine in human plasma and its application in a pharmacokinetic study, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **47**, 923-928 (2008).
- 6) 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호, 생물학적동등성시험기준 (2005. 06. 07).
- 7) N.V.S. Ramakrishna, K.N. Vishwottam, S. Puran, S. Manoj, M. Santosh and M. Koteswara, Simple, sensitive and rapid liquid chromatographic/ electrospray ionization tandem mass spectrometric method for the quantification of lacidipine in human plasma, *J. Mass Spectrom.*, **39**, 824-832 (2004).
- 8) ICH guideline; Validation of analytical procedures: Methodology (1996).