

## 딜라트렌 정(카르베딜롤 25 mg)에 대한 카베롤 정의 생물학적 동등성

조혜영 · 이문석 · 박순철\* · 임동구 · 문재동\*\* · 이용복†

전남대학교 약학대학약품개발연구소

\*조선대학교 약학대학, \*\*전남대학교 의과대학

(2001년 10월 5일 접수)

### Bioequivalence of Carvelol Tablet to Dilatrend Tablet (Carvedilol 25 mg)

Hea-Young Cho, Moon-Seok Lee, Soon-Cheol Park\*, Dong-Koo Lim,  
Jai-Dong Moon\*\* and Yong-Bok Lee†

College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development,  
Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

\*College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

\*\*Medical School, Chonnam National University, Kwangju 501-757, Korea

(Received October 5, 2001)

**ABSTRACT**—Carvedilol is an antihypertensive and antianginal compound that combines nonselective beta-adrenoceptor blocking and vasodilation properties and is devoid of intrinsic sympathomimetic activity. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two carvedilol tablets, Dilatrend™ (Chong Kun Dang Pharmaceutical Co., Ltd.) and Carvelol™ (Dae Won Pharmaceutical Co., Ltd.), according to the prior and revised guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The carvedilol release from the two carvedilol tablets *in vitro* was tested using KP VII Apparatus II method with various different kinds of dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution, water and blend of PSB80 into water). Eighteen normal male volunteers, 24.22±1.86 years in age and 64.81±4.56 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one tablet containing 25 mg of carvedilol was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of carvedilol in serum were determined using HPLC method with fluorescence detector. The dissolution profiles of two carvedilol tablets were very similar at all dissolution media. Besides, the pharmacokinetic parameters such as AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using non-transformed and logarithmically transformed AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>. The results showed that the differences in AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> between two tablets based on the Dilatrend™ were 2.23%, -2.00% and 0.00%, respectively. Minimum detectable differences ( $\Delta$ ) at  $\alpha=0.05$  and  $1-\beta=0.8$  were less than 20% (e.g., 13.55% and 17.61% for AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>, respectively). The powers (1- $\beta$ ) at  $\alpha=0.05$ ,  $\Delta=0.2$  for AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> were 98.08% and 88.81%, respectively. The 90% confidence intervals were within  $\pm 20\%$  (e.g., -5.69~10.16 and -12.30~8.30 for AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>, respectively). There were no sequence effect between two tablets in logarithmically transformed AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed were within the acceptance range of log(0.8) to log(1.25) (e.g., 0.95~1.11 and 0.89~1.09 for AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>, respectively). Two parameters met the criteria of prior and revised KFDA guideline for bioequivalence, indicating that Carvelol™ tablet is bioequivalent to Dilatrend™ tablet.

**Keywords**—Carvedilol, Dilatrend™, Carvelol™, Bioequivalence, HPLC

카르베딜롤(carvedilol)은 1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]]amino]-2-propanol로 혈관 확장작용과  $\beta$ -차단 작용을 동시에 발현함으로써 말초저항을 감소시키고 말초혈류량과 신혈류량을 유지시켜 혈압 강하 효과가 우수한 반면, 각각의 단일 제제가 갖는 제반 부작용들을 상

쇄시켜주므로 본태성 고혈압 뿐 아니라 만성 안정형 협심증에도 우수한 치료 효과를 나타내는 제제이다.<sup>1)</sup> 카르베딜롤 경구투여시의 생체이용률은 약 25%이고 광범위하게 대사되며 그 대사체의 약 60%가 변으로 배설된다.<sup>2,3)</sup> 최고 혈청농도에 도달하는 시간은 1.47시간이며 생물학적 반감기는 약 7.06시간으로 보고되어 있다.<sup>2,3)</sup>

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

국내에서는 주식회사 종근당에서 “딜라트렌®정”이라는 상품명으로 카르베딜롤 정제(카르베딜롤 25 mg)를 제조하여 판

매하고 있다. 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>4)</sup>에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다.

본 연구에서는 대원제약 주식회사가 발매하고자 하는 카르베딜롤 제제인 “카베롤 정”이 기존의 카르베딜롤 제제인 “딜라트렌®정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험기준<sup>4)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(21-28세) 18명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 카르베딜롤의 혈청중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈청중 농도( $C_{max}$ )와 최고 혈청중 농도 도달시간( $T_{max}$ )에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하였을 뿐 아니라 새로 개정된 생물학적 동등성 시험기준<sup>5)</sup>에 따라 AUC와  $C_{max}$ 에 대하여 로그변환을 한 후 통계검정을 행하여 생물학적 동등성을 비교판정하였다. 아울러, 딜라트렌®정과 카베롤 정에 대하여 대한약전 VII 용출시험법 중 제 2법(폐쇄법)에 따라 비교용출 시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 수행하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로부터 조건부 허가를 받아 대원제약 주식회사(서울)에서 자가 제조하여 보건복지부장관의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 카베롤 정(제조번호: CVT-EX011, 제조일자: 2001. 7. 3, 카르베딜롤 25 mg), 대조약은 주식회사 종근당(서울)에서 시판하고 있는 딜라트렌®정(제조번호: DA002, 사용기한: 2004. 3. 9)으로서 카르베딜롤을 25 mg 함유하는 정제이었다.

카르베딜롤 표준품은 대원제약으로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 4-메칠프로프라놀롤 표준품은 Imperial Chemical Industries PLC로부터 구입하였다. Sodium borate (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, 미국), HPLC용 메탄올(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 서울)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 인산이수소칼륨, 디클로로메탄 및 기타 시약들은 1급 시약들을 사용하였다.

기기로는 용출기(KDT-6, 국제엔지니어링, 한국), 자외선/가시부 분광광도계(UV-2401PC, Shimadzu, Tokyo, 일본), HPLC용 펌프(LC-10AD, Shimadzu, Tokyo, 일본), Luna C<sub>18</sub>(2)(입자경 5  $\mu$ m, 250 $\times$ 4.6 mm, Phenomenex Co., CA, 미국), 형광 검출기(RF10AXL, Shimadzu, Tokyo, 일본), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(Model Class LC-10, Shimadzu, Tokyo, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

### 비교용출시험

대조약 딜라트렌®정과 시험약 카베롤 정 6정씩을 취하여 대한약전 VII 용출시험법중 제 2법(폐쇄법)에 따라 37 $\pm$ 0.5  $^{\circ}$ C에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 난용성제제에 대한 용출시험 조건에 따라 제 1액(pH 1.2), pH 4.0 시험액, 제 2액(pH 6.8), 물 및 물+PSB 80 900 ml를 각각 사용하여 5, 10, 15분(pH 1.2 및 pH 4.0 시험액), 30분(물+PSB 80), 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300분(pH 6.8 시험액) 및 360분(물)에 용출액을 채취하고 0.45  $\mu$ m 멤브레인 필터로 여과시킨 다음 자외선/가시부 분광광도계(240 nm)를 사용하여 흡광도측정법에 따라 용출률을 산출하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>4)</sup>에 근거하여 20~29세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고로 통하여 모집하였다. 54명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 중에서 18인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 64.81 kg, 나이는 21~28살(평균 24.22살)이었다. 이 들로부터 동의서를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐만 아니라 흡연도 제한시켰다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 시험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 휴식을 취하게 하였다.

### 약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제제의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 18명의 피험자를 군당 9인씩 임

의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 “딜라트렌®정”을, B군에는 시험약인 “카베를 정”를 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였다. 한편, 카르베딜롤의 최종상의 반감기는 경구투여시 약 7.1시간으로 보고되어 있어<sup>2,3)</sup> 생물학적 동등성 시험기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 1주일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter(JELCO™, 22G, Jonson&Jonson Medical, Pomezia, Italia)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1정씩을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 및 36 시간(총 12시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 즉시 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원 소강당에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

**혈청중 카르베딜롤의 정량**

혈청중 카르베딜롤 함량은 이미 보고된 카르베딜롤 HPLC 분석법<sup>6,7)</sup>을 참고, 다소 수정하여 상기 기기조건하 실온에서 이동상으로는 메탄올:50 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(pH 2.5)=60:40(v/v)을 사용하였으며 유속 1 ml/min, 주입량 20 µl 및 형광 검출기 (excitation: 285 nm, emission: 340 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

카르베딜롤 표준품 10 mg을 메탄올에 녹여 최종농도가 1000 µg/ml이 되도록 만든 후 냉장보관하였다. 이 용액을 검량선용 표준혈청으로 희석하여 혈청중 약물농도가 카르베딜롤로서 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 20.0 및 50.0 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준혈청액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청액 200 µl를 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 4-메칠프로프라놀롤 메탄올 용액(100 ng/ml) 50 µl, 0.1 M sodium borate액(pH 8.5) 200 µl를 가한 후 3초간 vortexing하고 1 ml의 디클로로메탄을 가하고 2분간 잘 섞은 다음 10,000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 여기에서 상층을 제거하고 남은 유층을 취한 후 0.05 M 황산 200 µl를 가한 다음 1분간 vortexing한 후 10,000 rpm에서 2분동안 원심분리하였다. 여기에서 상층(수층)을 새 시험관에 옮긴 다음 옮긴 수층에서 20 µl를 취해 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 카르베딜롤의 피이크 면적의 비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 4번 시행하여 일내 재현성을 구하였고

연속하여 4일간 실험을 행하여 일내 재현성을 구하였다. 또한, 0.1, 1, 5 및 20 ng/ml의 농도에서 10회 반복측정하여 분석의 정확성을 평가하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 200 µl를 취하여 시험관에 옮기고 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 카르베딜롤의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 카르베딜롤의 농도를 산출하였다.

**약물속도론적 파라미터의 분석**

딜라트렌®정 및 카베를 정을 각각 1정씩 18명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻은 각 제품의 혈청중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest<sup>®8)</sup>를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산분석하였고, 자유도(v)=16인 양측검정조건하에서 90% 신뢰한계를 구하였다. 또한, 개정된 생물학적 동등성 시험기준<sup>5)</sup>에 따라 AUC와 C<sub>max</sub> 같은 약물속도론적 파라미터에 대해서 로그변환을 한 후 통계처리하기 위한 프로그램인 Equiv Test<sup>9)</sup>을 이용하여 유의수준 α=0.05에서의 분산분석과 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때 C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다.

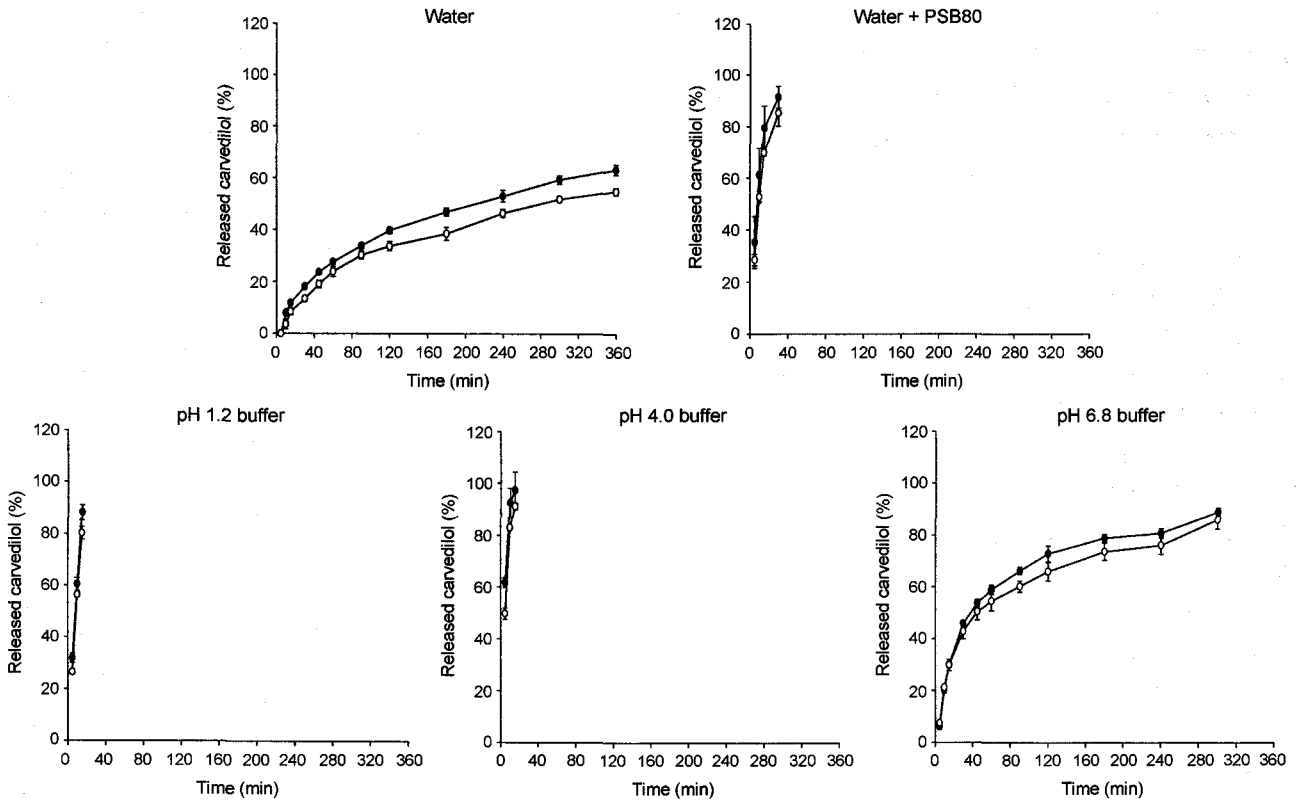
**생물학적 동등성 평가**

딜라트렌®정에 대한 카베를 정의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>4)</sup> 및 개정된 생물학적 동등성 시험기준<sup>5)</sup>에 따라 AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 등을 비교평가하였다.

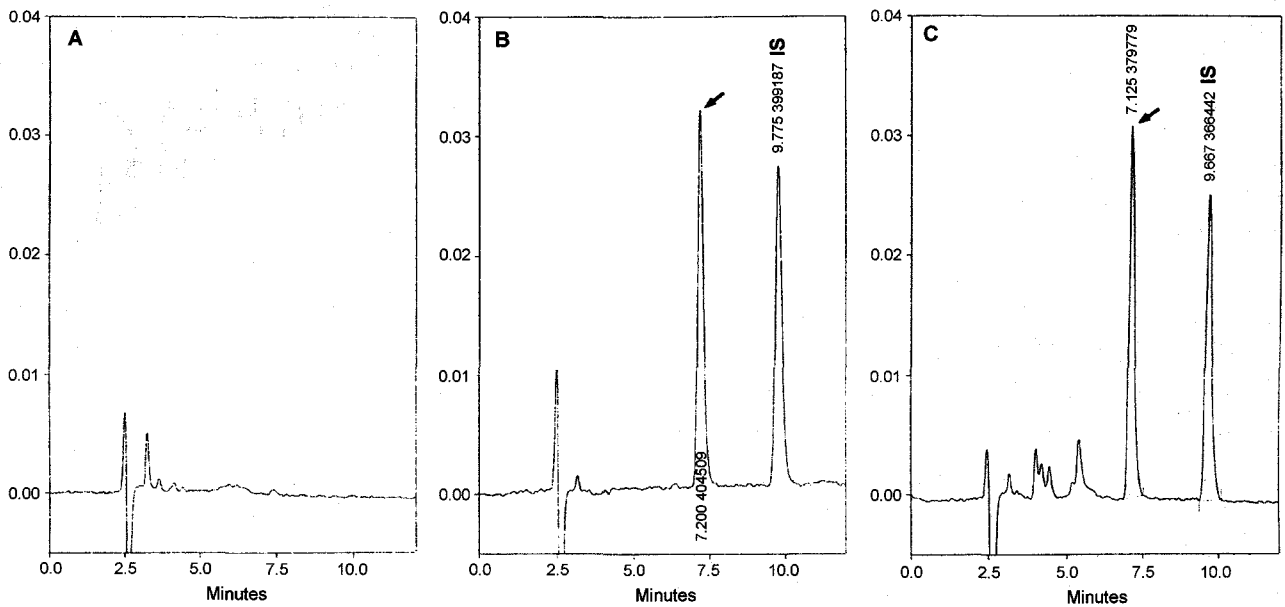
**결과 및 고찰**

**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 약물 흡수의 전제조건이 되는 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약의 용출률을 비교하기 위하여



**Figure 1**—Dissolution profiles of carvedilol from Dilatrend™ (●) and Carvelol™ (○) tablets in various dissolution media (n=6, mean ± S.D.)



**Figure 2**—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) human serum spiked with carvedilol (5 ng/ml) and internal standard (IS, 4-methylpropranolol 25 ng/ml) and (C) serum sample at 0.5 hr after oral administration of 25 mg carvedilol tablet. ✓ = carvedilol peak.

용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 기재된 패들법에

따라 용출시험한 결과를 Figure 1에 나타내었다. 카르베딜롤은 난용성제제로 물에서 6시간 동안의 평균용출률이 85%

미만으로 나타났으므로 물과 PSB80의 혼합액을 추가로 사용하여 용출시험을 행하였다. pH 1.2와 pH 4.0에서는 15분, pH 6.8에서는 300분, 물과 PSB80의 혼합액에서는 30분 이내에 대조약과 시험약 모두 80% 이상의 용출률을 나타내었고, 그 용출양상도 유사하였다.

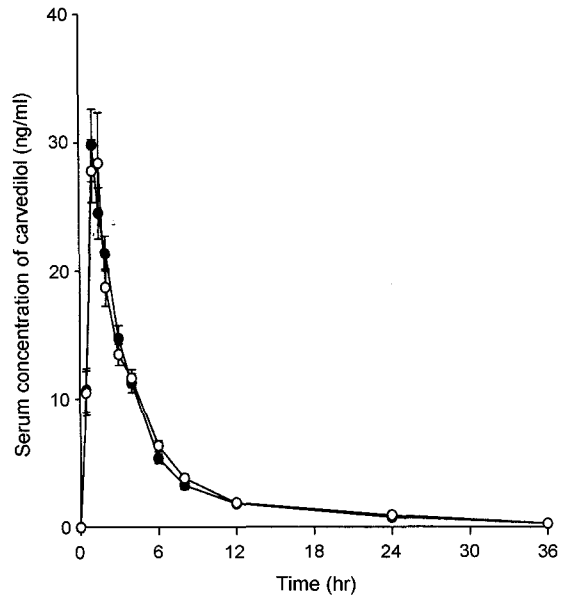
**혈청중 카르베딜롤 정량**

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 4-메칠프로프라놀롤과 카르베딜롤을 함께 가한 것 및 카르베딜롤 정제 투여 후 30분째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 카르베딜롤 피이크의 출현시간은 약 7.0분대, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 9.5분대이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 15% 이하로 하였을 때의 정량한계는 약 0.01 ng/ml이었으며, 수용액중 약물을 추출한 것의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은 87.73±8.12 이었다. 혈청시료로부터 구한 카르베딜롤의 검량선은 피이크 면적비(y)=0.1985×카르베딜롤 농도(ng/ml, x)+0.0271 (r=0.9999, p<0.01)로 0.05~50 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 카르베딜롤의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 대부분 10% 이하로 나타났고(Table I), 0.1, 1, 5 및 20 ng/ml의 농도에서 10회 반복측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 대부분 ±10% 이내로 나타났다. 이로부터 혈청중 카르베딜롤에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

**Table I—Reproducibility Data for the HPLC Analysis of Carvedilol in Human Serum**

Concentration (ng/ml)	Intra-day C.V. (%) (n=4)	Inter-day C.V. (%) (n=4)
0.05	10.40	6.07
0.1	6.58	9.77
0.2	6.29	8.03
0.5	9.66	5.56
1.0	7.43	6.14
2.0	11.21	6.19
5.0	8.80	6.22
10.0	3.08	9.83
20.0	1.70	6.22
50.0	6.06	4.86

C.V. = 100 × S.D./mean.



**Figure 3—Mean (±S.E., n=18) serum concentration-time curves of carvedilol following oral administration of Dilatrend™ (●) and Carvelol™ (○) tablets at the carvedilol dose of 25 mg.**

**혈청중 카르베딜롤농도 추이**

시험약과 대조약으로 카베롤 정과 딜라트렌®정을 각각 1정씩 지원자 18명에게 경구투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청중 평균농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>)를 Table II에 나타내었다. 대조약인 딜라트렌 정 의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng·hr/ml)는 125.28±25.83, 시험약인 카베롤 정은 128.08±24.49로 대조약에 대한 평균치 차가 2.23%이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 35.80±6.51과 35.08±5.74로 -2.00%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 1.25±0.31과 1.25±0.31로 0.00%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전체 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

**평가항목에 대한 통계학적 고찰**

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

먼저 유의수준 α가 0.05일 때 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 값에 대한 군간 순서효과 검정에 대한 F비(F<sub>g</sub>)가 F분석표의 한계 값인 F(1,16)=4.494보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대하여 유의수준 α=0.05, 자유도(v)=16,

**Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Dilatrend™ and Carvelol™ Tablet at the Carvedilol Dose of 25 mg**

Volunteer	Age (year)	Weight (kg)	Dilatrend™ Tablet			Carvelol™ Tablet		
			AUC <sub>t</sub> (ng · hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (ng · hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)
A-1	21	64.0	125.72	37.73	1.00	99.99	28.16	1.50
A-2	21	59.7	155.39	34.78	1.00	136.50	27.85	2.00
A-3	24	67.5	180.92	32.18	1.50	148.54	35.74	1.50
A-4	25	65.5	108.50	48.47	1.00	102.59	35.42	1.00
A-5	28	53.9	110.44	29.91	2.00	134.48	30.35	1.50
A-6	26	68.0	182.03	43.42	1.00	176.10	34.81	1.00
A-7	26	60.0	135.90	29.92	1.50	161.96	39.67	1.50
A-8	24	62.8	102.44	32.93	1.50	104.16	33.89	1.00
A-9	24	66.0	96.73	38.22	1.00	105.65	48.97	1.00
B-1	25	64.5	110.05	45.10	1.00	108.38	37.38	1.00
B-2	21	66.8	107.94	34.32	1.50	161.27	30.72	1.00
B-3	23	69.4	98.27	39.82	1.00	140.86	35.46	1.00
B-4	24	69.2	126.50	43.24	1.50	100.78	31.23	1.00
B-5	26	65.3	124.01	34.79	1.00	133.96	32.84	1.00
B-6	25	61.0	147.07	25.79	1.50	127.99	30.49	1.00
B-7	25	63.3	107.90	38.30	1.00	94.34	38.95	1.50
B-8	24	74.8	119.42	29.18	1.00	128.44	32.82	1.50
B-9	24	64.8	115.82	26.31	1.50	139.40	46.77	1.50
Mean	24.22	64.81	125.28	35.8	1.25	128.08	35.08	1.25
(S.D.)	(1.86)	(4.56)	(25.83)	(6.51)	(0.31)	(24.49)	(5.74)	(0.31)

**Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Carvedilol Tablets**

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	2.23%	-2.00%	0.00%
F value <sup>a</sup>	0.873	0.056	1.085
F value <sup>b</sup>	0.652	0.060	
Noncentrality (λ) <sup>c</sup>	4.41	3.39	2.47
Detectable difference (Δ) <sup>d</sup>	13.55%	17.61%	24.14%
Confidence interval (δ, %) <sup>e</sup>	-5.69 ≤ δ ≤ 10.16	-12.30 ≤ δ ≤ 8.30	-14.12 ≤ δ ≤ 14.12
Confidence interval <sup>f</sup>	0.95 ≤ δ ≤ 1.11	0.89 ≤ δ ≤ 1.09	

<sup>a</sup>α=0.05, F(1,16)=4.494, <sup>b</sup>α=0.05, The value was obtained from ln-transformed data.

<sup>c</sup>α=0.05, ν=16, δ=Mean × 0.2, <sup>d</sup>α=0.05, 1-β=0.8, <sup>e</sup>α=0.05.

<sup>f</sup>α=0.05, The value was obtained from ln-transformed data.

검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 각각 4.41 및 3.39이었으며 이를 가지고 유의수준 α=0.05, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 (검정에서의 검출력과 자유도(ν=16)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 각각 98.08% 및 88.81%이었으며, 유의수준=0.05, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 13.55%, 17.61%로 나타나, 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다. T<sub>max</sub>는 유의수준 α=0.05에서 대조약에 대한 비심도가 2.47, 최소검출차가 24.14%이고 검출력(1-β)도 0.8 이하이지만 이는 카르베딜롤이 응급시에 사용하는 약물이 아니므로 생물학적 동등성 평가시 T<sub>max</sub> 값은 참고값으로만 사용되기에 두 제제의 생물학적 동등성을 부

정하는 것은 아니라고 사료되었다. 또한, AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계(δ, %)는 -5.69% ≤ δ ≤ 10.16%, -12.30% ≤ δ ≤ 8.30% 및 -14.12% ≤ δ ≤ 14.12%로 나타나 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다.

아울러 개정된 생물학적 동등성 시험기준<sup>5)</sup>에 따라 분산분석 결과 구간 순서효과는 나타나지 않았으며, 로그변환한 평균치 차의 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계는 0.95~1.11 및 0.89~1.09로 나타나 log(0.8)에서 log(1.25)이어야 한다는 개정된 생물학적 동등성 시험기준도 만족하였다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “카베롤 정”은 대조약인 “딜라트렌®정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로

나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

### 결 론

대원제약 주식회사가 발매하고자 하는 카르베딜롤 제제인 “카베롤 정”이 기존의 카르베딜롤 제제인 “딜라트렌®정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>4)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(21-28세) 18명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 카르베딜롤의 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대하여 분산분석을 행하였을 뿐만 아니라 개정된 생물학적 동등성 시험기준<sup>5)</sup>에 따라 로그 변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대해서도 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 VII 용출시험법중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 딜라트렌®정과 시험약인 카베롤 정에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과 카르베딜롤은 난용성제제로 물에서 6시간 동안의 평균용출률이 85% 미만으로 나타났으며, pH 1.2와 pH 4.0에서는 15분, pH 6.8에서는 300분, 물과 PSB80의 혼합액에서는 30분 이내에 대조약과 시험약 모두 80% 이상의 용출률을 나타내었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 딜라트렌®정의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng·hr/ml)는 125.28 ± 25.83, 시험약인 카베롤 정은 128.08 ± 24.49로 대조약에 대한 평균치 차가 2.23%이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 35.80 ± 6.51과 35.08 ± 5.74로 -2.00%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 1.25 ± 0.31과 1.25 ± 0.31로 0.00%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. 딜라트렌®정에 대한 카베롤 정 의 분산분석 결과, 유의수준 α=0.05에서 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대한 검출력(1-β)은 98.08% 및 88.81%, 최소검출차는 각각 13.55%, 17.61%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다. 그러나, T<sub>max</sub>는 유의수준 α=0.05에서 대조약에 대한 비심도가 2.47, 최소검출차가 24.14%이고 검출력(1-β)도 0.8 이하로 나타났다. 한편, AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계(δ, %)는 각각 -5.69% ≤ δ ≤ 10.16%, -12.30% ≤ δ ≤ 8.30% 및 -14.12% ≤ δ ≤ 14.12%로 나타나 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다. 이때, T<sub>max</sub>에 대한 검출력은 생물학적 동등성 시험기준을 만족하지는 못하였지만 이는 카르베딜롤이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 약물이 아니므로 생물학적 동등성

평가지 T<sub>max</sub> 값은 단지 참고값으로만 사용되므로 두 제제의 생물학적 동등성을 부정하는 것은 아니라고 사료되었다.

4. 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대해서도 유의수준 α=0.05에서 분산분석한 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며 90% 신뢰한계는 각각 0.95~1.11 및 0.89~1.09로 나타나 log(0.8)~log(1.25)이어야 하는 개정된 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 카베롤 정은 대조약인 딜라트렌®정에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 대원제약 주식회사와 2001년도 두뇌한국 21사업 핵심분야의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사 드립니다.

### 문 헌

- 1) J. J. McPhillips, G. T. Schwerner, D. I. Scott, M. Zinny and K. Patterson, Effects of carvedilol on blood pressure in patients with mild to moderate hypertension, *Drugs*, **36**, 82-91 (1988).
- 2) G. Neugebauer, W. Akpan, E.v. Mollendorff, P. Neuber and K. Reiff, Pharmacokinetics and disposition of carvedilol in human, *J. Cardiovas. Pharmacol.*, **10**, S85-S88 (1987).
- 3) G. Neugebauer, M. Gabor and K. Reiff, Pharmacokinetics and bioavailability of carvedilol in patient with liver cirrhosis, *Drugs*, **36**, 148-154 (1988).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성 시험기준 (1998. 8. 26).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 2001-57호, 생물학적 동등성 시험기준 (2001. 9. 5).
- 6) K. Reiff, High-performance liquid chromatographic method for the determination of carvedilol and its desmethyl metabolite in body fluids, *J. Chromatogr.*, **413**, 355-362 (1987).
- 7) N. Hokama, N. Hobara, H. Kameya, S. Ohshiro and M. Sakanashi, Rapid and simple micro-determination of carvedilol in rat plasma by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B.*, **732**, 233-238 (1999).
- 8) 이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나한광, 정석재, 이민화, 심창구. K-BEtest®, 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램의 개발, *약제학회지*, **28**, 223-229 (1998).
- 9) Statistical Solutions Ltd., Equiv Test® 1.0, U.K. (1998).