

아달라트오로스정에 대한 한미니페디핀서방정의 생물학적 동등성 평가

고인자 · 지상철
성균관대학교 약학부

Bioequivalence of Hanmi Nifedipine SR Tablet to Adalat Oros Tablet

In-Ja Ko and Sang-Cheol Chi

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746 Korea

Nifedipine, one of calcium channel antagonists, has been used for the treatment of mild to moderate hypertension, angina pectoris, Raynaud's phenomenon and various other cardiovascular diseases. Because of its short biological half-life, several sustained-release (SR) formulations of nifedipine have been developed and used clinically. The bioequivalence of the two nifedipine SR preparations was evaluated according to the guidelines of KFDA. The test product was Hanmi Nifedipine SR tablet[®] made by Hanmi Pharm. Co. and the reference was Adalat Oros tablet[®] made by Bayer Korea. Thirty healthy male subjects were divided into two groups and a randomized 2x2 cross-over study was employed. After one SR tablet containing 33 mg of nifedipine was orally administered, blood sample was taken at predetermined time intervals and the concentrations of nifedipine in plasma were determined using a validated HPLC method with UV detector. Two pharmacokinetic parameters, AUC_t and C_{max}, were calculated and analyzed statistically for the evaluation of bioequivalence of the two products. Analysis of variance was carried out using logarithmically transformed parameter values. The 90% confidence intervals of the AUC_t and the C_{max} were log 0.81~log 1.19 and log 0.84~log 1.13, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals from log 0.8 to log 1.25 in KFDA guidelines. Thus, the criteria of the KFDA guidelines for the bioequivalence was satisfied, indicating that Hanmi Nifedipine SR tablet is bioequivalent to Adalat Oros tablet.

□ Keywords – Nifedipine, Bioequivalence, HPLC

니페디핀 [dimethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridine dicarboxylate]은 심장과 혈관 평활근 세포막의 L-type calcium channel을 통한 칼슘의 유입을 저해하는 칼슘 길항제로서, 관상동맥성 심장질환의 초기 및 장기치료(관부전증, 협심증, 심근경색 후 증후군, 휴식시의 협심증 및 Prinzmetal's angina), 본태성 및 이차성 고혈압 및 레이노증후군 등의 치료에 널리 사용되고 있다.^{1,2)} 니페디핀은 경구투여 후 공장에서 완전히 흡수되나, 초회통과효과를 받아 비교적 낮은 약 55내지 65%의 생체이용율을 나타낸다. 니페디핀을 함유하는 속방성 제제는 흡수가 빠르고 반감기가 짧아 1일 3-4회 투약해야 하는 번거로움과 경구

투여 후 나타나는 초기의 높은 혈중농도로 인한 부종, 두통, 현기증 및 홍조 등의 부작용이 빈번하게 발현하는데 이를 해결하기 위하여 새로운 방출 제어형인 서방성 정제가 개발되었다. 이 서방성 정제는 삼투압 방출 조절 장치를 이용하여 제제 설계되었으며 1일 1회 30 mg에서 60 mg을 경구 투여하며, 독성과 부작용을 감소시키는 반면 안정된 약물 농도와 일정한 임상적 결과로 치료 효과를 높이는 장점을 가지고 있다. 국내에서는 바이엘코리아가 “아달라트오로스정”이라는 제품명으로 판매하고 있는데, 제제학적으로 대체가능한 제제의 시판을 위하거나, 의사 또는 치과의사가 처방 전에 기재한 의약품의 성분, 함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조절할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준³⁾에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다. 따라서 본 연구에서는 한미약품(주)에서 발매하고자

교신저자: 지상철
성균관대학교 약학부
경기도 수원시 장안구 천천동 300
Tel: 031)290-7709, Fax: 031)290-7729
E-mail: scchi@skku.ac.kr

하는 니페디핀 서방성 제제인 “한미니페디핀서방정”이 기존의 니페디핀 서방성 제제인 바이엘코리아의 “아달라트오로스정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험 기준에 따라 건강한 성인 남자 30명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체 이용률 시험을 한 후, 얻어진 니페디핀의 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC_t) 및 최고 혈중 농도(C_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적동등성을 비교 판정하였다.

아울러 “한미니페디핀서방정”과 “아달라트오로스정”에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다.

본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험재료 및 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준 제 36조 및 제37조에 따라 한미약품(주)에서 자가 제조한 ‘한미니페디핀서방정’(제조번호: P30018-1573, 제조일자: 2003. 6. 10), 대조약은 바이엘코리아에서 기존에 판매하고 있는 ‘아달라트오로스정’(제조번호: BXA024X, 유효기간: 2005. 7. 5)으로서 두 제제 모두 니페디핀을 33 mg 함유하는 서방성 제제이었다. 니페디핀은 한미약품(주)으로부터 표준품을 얻어 사용하였으며 디아제팜은 미국 Sigma Chemical 사로부터, HPLC급 아세토니트릴은 미국 Fisher Scientific 사로부터 구입하여 사용하였다. 기타 시약은 모두 특급 시약을 사용하였으며 물은 실험실에서 역삼투수를 정제하여 제조하였다.

용출시험용 기기로는 용출기(Labfine, Model DST-810) 및 자외부 흡광광도계(Shimadzu, Model UV Mini 1240)를 사용하였으며 혈장중 약물의 분석에는 등속펌프(Hitachi, Model L-7100), 자동주입기(Hitachi, Model 7200), 검출기(Hitachi, Model L-7480) 및 시스템 매니저(Hitachi, Model D-7000)로 이루어진 HPLC 시스템을 사용하였다. 그외 Deep freezer (II Shin Lab, Model DF-8517), 원심분리기(비전과학, Model VS-5000), Vortex 혼합기(Thermolyne, Model MaxMix II), pH 측정기(Orion, Model 420A) 등을 사용하였다.

비교용출시험

시험약의 용출 정도는 의약품동등성시험관리규정(식약청 고시 제 2002-61호, 2002. 11. 22)에 따라 평가하였다. 즉 시험약 또는 대조약 6정을 취하여 대한약전

일반시험법 용출시험법중 제2법(패들법)과 회전검체통법에 따라 각각 50 및 100 rpm으로 시험하였다. 용출액으로 패들법에서는 pH 1.2 완충액, pH 4.0 완충액, pH 6.8 완충액, 물 및 폴리소르베이트 1.0% 함유 pH 6.8 완충액의 5가지로 하고 회전검체통법에서는 pH 6.8 액을 사용하였다. 규정된 시간에 따라 용출액을 채취하고 여과한 다음 파장 294 nm에서 흡광도를 측정하여 용출율을 계산하였다.

피험자 선정

피험자는 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 33명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였으며 모두 시험 참여에 서면으로 동의하였다. 이들 지원자는 삼성서울병원에서 건강진단을 실시하여 모두 건강인으로 판정되었으며 이 중에서 30명을 임의로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들은 평균체중 66.8 kg(52~88 kg), 평균연령 만 25.1세(21~30세)의 건강한 남성이었다.

피험자 관리

모든 지원자는 시험 전 10일 이내 및 시험기간 중에는 음주나 다른 일체의 약물 복용을 금하였다. 시험 전날 오후 6시에 피험자 전원에게 동일한 저녁 식사를 제공한 후 식사종료 시점인 오후 6시 30분 이후부터 익일 투약전까지는 물 이외의 어떠한 종류의 음식도 금하여 시험 당일엔 모두 공복상태로 시험에 임하도록 하였다. 저녁식사후 지정된 숙소로 이동하고 운동, 식사, 흡연, xanthine계 음료 및 음주 등을 제한 관리하며 휴식을 취하고 22시에 취침시켰다. 시험 당일 체혈장소에 오전 7시경에 도착하여 시험 준비에 착수하였다. 약물투약후 정해진 시간에 따라 채혈하였으며 4시간 및 10시간째 채혈이 끝난 직후 모든 피험자에게 점심식사 및 저녁식사를 제공하였다. 16시간째 채혈이 끝난 후 피험자들에게 주지사항을 교육시킨 후 임상시험센터의 피험자 대기실에서 휴식을 취한 후 익일 01시에 취침하도록 하였다. 시험 2일째 24 및 36시간째 채혈이 끝난 후 피험자들에게 주지사항을 교육시킨 후 귀가시켰다. 마지막 채혈인 시험 3일째 48시간째 채혈을 하고 담당의사에 의해 혈압, 맥박 및 기타 이상 유무를 확인하고, 피험자들에게 제II기 시험을 완료할 때까지 음주나 약물 복용을 일체 금지한다는 주의사항을 다시 한번 교육시킨 후 귀가시켰다. 시험 전 과정을 통하여 피험자 개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였다. 투약 및 채혈은 모두 삼성서울병원 임상시험센터에서 시험담당자인 전문의의 감독하에 실시하였다.

약물투약 및 혈액 채취

약물투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 30명의 피험자를 군당 15명씩 임의로 2군으로 나누고 제I군, 제II군에는 대조약인 ‘아달라트오로스정’을, 제II군에는 시험약인 ‘한미니페디핀서방정’을 투여하였고 제I군에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 시험약과 대조약 공히 1정(니페디핀으로서 33 mg)으로 하였다. 휴약기간은 생체이용률 실험에서 니페디핀의 반감기가 3.8-16.9시간으로 보고되어 있어⁴⁾ 충분한 시간을 두고자 본 시험에서는 7일로 하였다. 피험자들 모두에게 IV catheter를 팔 정맥부위에 설치하고 PRN adapter를 연결하고 대조약과 시험약을 240 ml의 물과 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 및 48 시간째에 10 ml의 혈액을 채취하여 헤파린 처리를 한 혈액용 플라스틱 튜브에 넣고 천천히 흔들어서 섞고 잠시 방치한 후 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장만을 취하여 에펜도프 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70°C에서 분석시까지 보관하였다.

혈장중 니페디핀의 정량

혈장중의 니페디핀의 함량 분석은 이미 그 분석방법의 유효성이 평가되어 보고된 HPLC 법⁵⁾을 사용하여 정량하였다.

혈장 1 ml에 내부표준물질 표준용액(디아제팜 50 ng/ml) 100 μ l를 가하고 흔들어 섞은 후 1.0 ml의 1 N 수산화나트륨 용액과 5 ml의 에테르를 가하고 1분동안 Vortex 혼합기로 진탕하여 추출하고 2,400 rpm으로 10분동안 원심분리시켰다. 다음 유기 용매층을 일회용 피펫으로 취하여 깨끗한 유리관으로 옮기고 질소기류하 30°C에서 증발시킨 후 HPLC 이동상 250 μ l로 reconstitution 시키고 30초간 Vortex 혼합기로 진탕혼합한 후, 8,500 rpm으로 5분 동안 원심분리하였다. 이 최종 시료 용액 중 100 μ l를 칼럼에 주입하였다.

분석에 사용한 HPLC 조건으로 이동상은 아세트니트릴, 메탄올, 물의 혼합액(35:19:46 V/V/V)을 사용하였으며 그 유속은 1.2 ml/min이었다. 칼럼은 Luna C₁₈ (5 μ m, 4.6 mm×250 mm, Phenomenex, U.S.A.)을 사용하였으며 검출파장은 240 nm이고 오븐온도는 40°C이었다.

공 혈장에 니페디핀 표준용액을 가하여 각각 3, 10, 30 및 100 ng/ml의 농도가 되도록 혈장시료를 만든 후 상기의 시료 추출법 및 분석조건에 따라 추출하고 분석하여 얻은 내부표준물질의 피이크 높이에 대한 니페디핀의 피이크 높이비를 가지고 니페디핀 농도에 대한 검량선을 작성하고 이 검량선으로부터 혈장 시료 중 니페디핀의 농도를 산출하였다. 상기와 같이 분석

할때 니페디핀이 광분해성이 크므로 모든 조작은 나트륨등 아래에서 수행하였다.

피험자 혈장시료중 니페디핀의 농도를 측정하기 전에 상기의 분석방법에 대하여 그 농도를 정확하게 측정할 수 있는 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성 및 감도 등을 확인하는 유효성 평가를 하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석 및 생물학적 동등성 평가

“아달라트오로스정”과 “한미니페디핀서방정”을 각각 1정씩 30명의 피험자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}를 구하였다. C_{max}와 T_{max}는 실측치를, AUC_t는 사다리꼴 면적 계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구하였다. 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max}를 제외한 AUC_t와 C_{max}의 로그변환치를 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램(K-BEtest[®])⁶⁾을 이용하여 유의수준(α)=0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다.

“아달라트오로스정”에 대한 “한미니페디핀서방정”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청의 생물학적 동등성시험기준³⁾에 따라 AUC_t와 C_{max}를 평가항목으로, T_{max}를 참고 파라미터로 하였다.

실험결과 및 고찰

비교용출시험

제제로부터 약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 용출시험을 하여 시험약 및 대조약이 생물학적으로 동등한지를 추정하고자 하였다. 즉, 같은 약물을 동일량 함유하는 제제라 할지라도 원료 및 부형제의 구입처 및 제조공정 등에 따라 용출율이 다르게 나타나 이것으로 인하여 생체이용률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약의 용출율을 시험약의 용출율과 비교하기 위하여 용출시험을 행하였으며 그 결과는 Fig. 1과 같다.

두 제제의 평균용출율을 비교하여 보면 pH 1.2의 용출액에서 120분에 대조약이 0.2%, 시험약이 1.1%이었으며, pH 4.0의 용출액에서 24시간에 대조약이 30.9%, 시험약이 36.9%이었다. pH 6.8의 용출액에서는 24시간에 대조약이 32.4%, 시험약이 38.1%이었으며, 물에서는 24시간에 대조약이 32.0%, 시험약이 37.7%이었다. 또한 폴리소르베이트 1.0% 함유 pH 6.8액의 용출액에서 24시간에 대조약이 84.5%, 시험약이 79.2%이었다. 이들 각 용출액의 경우에서 시험약의 용출율이

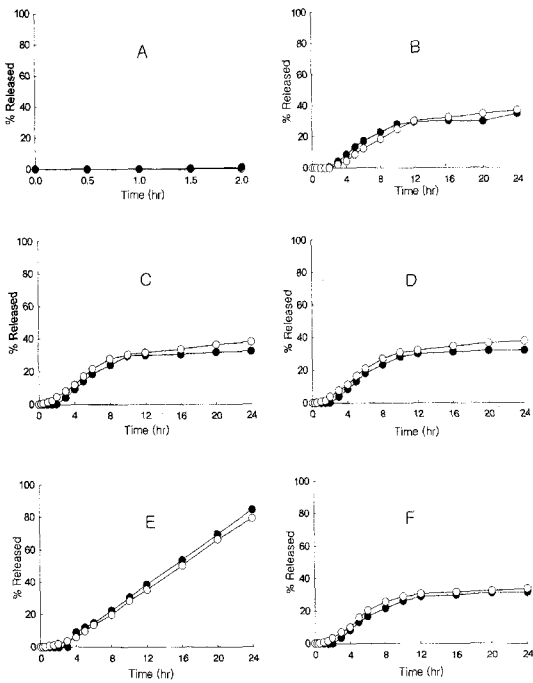


Fig. 1. Dissolution profiles of nifedipine from Adalat Oros tablet (●) and Hanmi Nifedipine SR tablet (○). (mean±S.D., n=12) Key: A; pH 1.2, B; pH 4.0, C; pH 6.8, D; water, E; pH 6.8+Tween 80 1%, F; rotating basket method (pH 6.8).

모두 대조약 용출율의 ±10%내이기 때문에 두 제제는 용출율이 동등하다고 판정되어 종합적으로 판단할 때 시험약은 대조약에 대하여 용출이 동등하다고 판

정되었다.

혈장중 니페디핀의 정량

본 시험방법과 같이 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 대표적인 크로마토그램은 Fig. 2와 같으며, 이 크로마토그램에서 알 수 있듯이 니페디핀과 내부표준물질은 혈장 성분들과 약물 대사산물들의 피이크로부터 잘 분리되었고 니페디핀과 내부표준물질의 유지시간은 각각 약 6분, 9분이었다. 신호대잡음 비 (signal-to-noise ratio)가 3을 기준으로 한 니페디핀 농도의 검출한계(limit of detection)는 0.1 ng/ml이었으며, 각 표준농도에서 얻은 니페디핀과 내부표준물질의 피이크 높이를 이에 상응하는 농도로 이동상에 직접 용해시켜 얻은 니페디핀과 내부표준물질의 피이크 높이에 비교하여 산출한 니페디핀과 내부표준물질의 평균 회수율은 각각 83.1%와 80.2%이었다. 혈장중 니페디핀의 농도가 3, 10, 30 및 100 ng/ml이 되도록 제조한 니페디핀 표준용액을 가지고 분석하여 검량선들을 산출하였으며, 검량선은 상관관계(r) 값이 0.996 이상으로 모두 양호한 직선성을 나타내었다. 혈장중 니페디핀의 HPLC 분석법에 대한 정확성은 1%deviation으로서, 정밀성은 %CV로서 Table 1에 나타난 바와 같다. 각 표준농도에서의 일일 정확성과 정밀성의 평균치는 각각 4.3%와 0.88%이었으며 최대치는 각각 8.23%와 1.74%를 나타내었다. 또한 각 표준농도에서의 일일 정확성과 정밀성의 평균치는 각각 6.14%과 6.49%이었으며 최대치는 각각 12.29%와 13.78%를 나타내었다. 이로부터 본 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체 이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와, 우수한 정확성

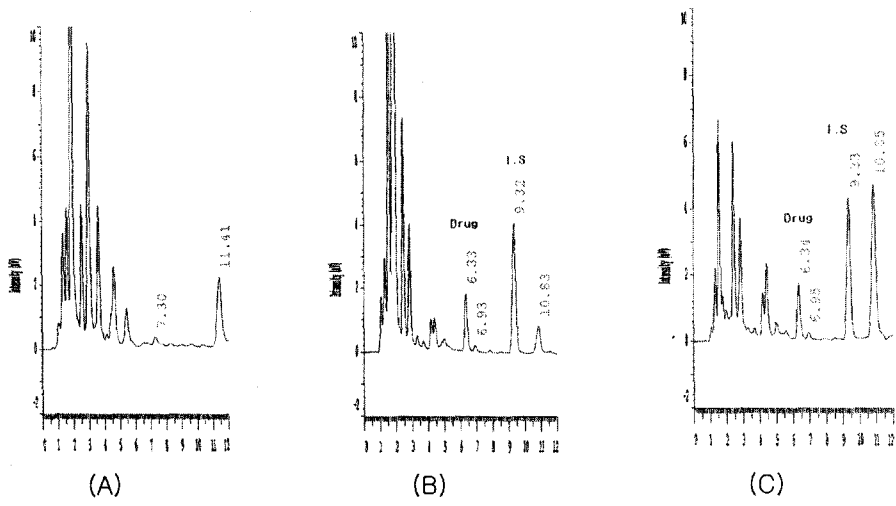


Fig. 2. Chromatograms of (A) blank human plasma (B) blank human plasma spiked with nifedipine (1 µg/ml) and the internal standard and (C) plasma sample after oral administration of a nifedipine SR tablet.

Table 1. Precision and accuracy for the HPLC analysis of nifedipine in human plasma (n=3)

| Standard Conc. (ng/ml) | %CV | | %DeviationI | |
|---------------------------|-----------|-----------|-------------|-----------|
| | Intra-day | Inter-day | Intra-day | Inter-day |
| 3 | 0.94% | 9.82% | 7.82% | 10.18% |
| 10 | 1.74% | 13.78% | 8.23% | 12.29% |
| 30 | 0.72% | 2.12% | 0.59% | 1.92% |
| 100 | 0.12% | 0.25% | 0.54% | 0.18% |
| Mean | 0.88% | 6.49% | 4.30% | 6.14% |

과 정밀성을 가지고 있음을 알 수 있었다.

혈장중 니페디핀 농도 추이

시험약과 대조약을 피험자 30명에게 경구투여한 후 정해진 시간에 따라 채혈하여 얻어진 평균 혈장중 니페디핀의 농도-시간 양상은 Fig. 3과 같다. 또한 각 피험자에 있어서 시험약과 대조약을 투여하여 얻은 이들 혈중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 등의 생물학적 동등성 파라메타는 Table 2와 같다. 즉, 대조약과 시험약의 AUC_t 는 각각 387.79과 365.66 ng·hr/ml로 대조약에 대한 평균치 차이가 5.71%이었고, C_{max} 는 각각 20.65와 20.20 ng/ml로 2.17%의 차이를 보였으며, T_{max} 는 각각 11.27과 10.37시간으로 7.99%의 차이를 나타내었다.

Table 2. Bioequivalence parameters for each volunteer obtained after oral administration of Adalat Oros tablet and Hanmi Nifedipine SR tablet

| Volunteer | Adalat Oros tablet | | | Hanmi Nifedipine SR 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) |
| A-1 | 148.091 | 8.188 | 24 | 350.137 | 21.928 | 8 |
| A-2 | 249.634 | 19.229 | 8 | 112.494 | 7.021 | 6 |
| A-3 | 648.635 | 25.592 | 24 | 763.514 | 28.679 | 24 |
| A-4 | 359.135 | 18.958 | 8 | 236.858 | 14.414 | 4 |
| A-5 | 355.891 | 16.254 | 4 | 372.535 | 27.194 | 4 |
| A-6 | 136.802 | 13.549 | 6 | 218.340 | 24.871 | 4 |
| A-7 | 580.074 | 25.904 | 16 | 274.388 | 14.766 | 12 |
| A-8 | 570.333 | 25.294 | 10 | 262.251 | 15.954 | 4 |
| A-9 | 166.618 | 11.602 | 10 | 105.190 | 9.597 | 6 |
| A-10 | 382.807 | 20.774 | 4 | 122.187 | 15.296 | 4 |
| A-11 | 307.717 | 11.411 | 16 | 512.140 | 21.945 | 16 |
| A-12 | 360.343 | 28.148 | 12 | 401.893 | 27.927 | 6 |
| A-13 | 794.396 | 34.133 | 16 | 585.866 | 28.197 | 24 |
| A-14 | 827.585 | 34.009 | 16 | 485.457 | 29.480 | 6 |
| A-15 | 311.628 | 15.194 | 6 | 114.558 | 8.482 | 3 |
| B-1 | 177.357 | 29.654 | 4 | 366.839 | 26.699 | 8 |
| B-2 | 1036.557 | 31.746 | 24 | 701.499 | 25.020 | 24 |
| B-3 | 286.788 | 12.222 | 2 | 237.528 | 12.883 | 6 |
| B-4 | 319.329 | 27.166 | 10 | 398.894 | 23.351 | 6 |
| B-5 | 60.287 | 9.027 | 8 | 136.224 | 18.906 | 6 |
| B-6 | 441.321 | 29.938 | 16 | 314.464 | 25.099 | 6 |
| B-7 | 42.010 | 11.013 | 4 | 29.916 | 4.599 | 4 |
| B-8 | 711.941 | 28.729 | 24 | 540.129 | 25.172 | 24 |
| B-9 | 455.930 | 21.048 | 16 | 404.997 | 19.501 | 10 |
| B-10 | 455.225 | 20.987 | 12 | 438.721 | 20.388 | 24 |
| B-11 | 420.183 | 17.025 | 6 | 344.234 | 14.181 | 12 |
| B-12 | 200.554 | 24.263 | 6 | 894.407 | 34.367 | 12 |
| B-13 | 41.277 | 6.375 | 6 | 164.660 | 14.398 | 6 |
| B-14 | 594.832 | 24.004 | 16 | 715.619 | 27.361 | 24 |
| B-15 | 190.382 | 17.772 | 4 | 363.919 | 18.441 | 8 |
| Mean | 387.789 | 20.652 | 11.267 | 365.662 | 20.204 | 10.367 |
| S.D. | 246.521 | 8.025 | 6.777 | 214.500 | 7.509 | 7.522 |

Table 3. Statistical results of bioequivalence evaluation between two nifedipine formulations at $\alpha=0.05^*$

| | Parameters | | |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| | AUC _t | C _{max} | T _{max} |
| Difference | 5.71% | 2.17% | 7.99% |
| F _α ^a | 0.128 | 0.028 | 0.139 |
| Test/Reference point estimate | 0.985 | 0.976 | - |
| Confidence interval(δ) | log 0.81 ≤ δ ≤ log 1.19 | log 0.84 ≤ δ ≤ log 1.13 | -23.16 < δ < 7.19 |

^aAUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of In-transformed data, and T_{max} values on the base of untransformed data.
^bF_{0.05(1,28)}=4.196

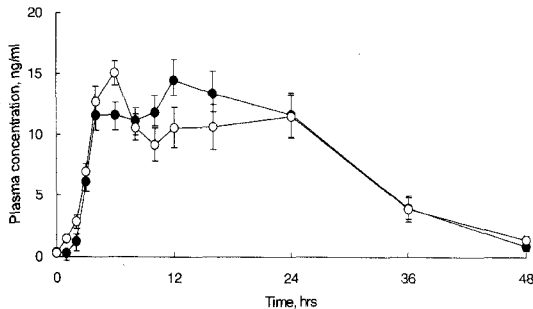


Fig. 3. Plasma concentration-time profiles of nifedipine following oral administration of Adalat Oros tablet (●) and Hanmi Nifedipine SR tablet (○) at the dose of 33 mg (Mean±S.E., n=30).

이들은 모두 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이가 대조약의 20% 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산 분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

Table 2에 나타난 각 피험자의 로그변환한 AUC_t 값 및 C_{max} 값, 또한 비변환 T_{max} 값에 대하여 유의수준 (α)=0.05에서 분산분석을 하여 얻은 통계검정결과를 Table 3에 나타내었다. 이 통계처리 결과에서 알 수 있듯이 3가지 파라미터의 균간 순서 효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 이중 평가파라미터인 AUC와 C_{max}의 분산 분석 결과를 보면 로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계가 log 0.81~log 1.19 및 log 0.84~log 1.13로 나타나 log 0.8~log 1.25 이어야 한다는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다.

이상의 시험결과에서와 같이 시험약인 ‘한미니페디핀서방정’은 대조약인 ‘아달라트오로스정’에 대하여 생물학적 동등성시험의 판단 기준인 2항목(AUC, C_{max})에서 동등한 것으로 나타나 종합적으로 판단할 때 시

험약인 ‘한미니페디핀서방정’은 대조약인 ‘아달라트오로스정’에 대하여 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결론

식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준에 따라 한미약품(주)의 ‘한미니페디핀서방정’을 시험약으로 하고 바이엘코리아의 ‘아달라트오로스정’을 대조약으로 하여 2x2 교차 시험법에 따라 건강한 성인 남성 지원자 30명에게 니페디핀 서방정 1정씩을 경구 투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도-시간 양상으로부터 산출한 AUC와 C_{max}의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다.

그 결과 AUC_t의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.81~log 1.19이었고 C_{max}의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.84~log 1.13로서 두 항목 모두 log 0.8~log 1.25 이어야 한다는 등의 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하여 시험약인 ‘한미니페디핀서방정’은 대조약인 ‘아달라트오로스정’에 대하여 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 한미약품(주)의 지원을 받아 성균관대학교 약학연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Grundy JS, Foster RT. The nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 28-48.
2. Murdoch D, Brogden RN. Sustained release nifedipine formulations. *Drugs* 1991; 41: 740-4.
3. 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호 생물학적동등성 시험기준, 2002. 11. 22.
4. Schall R, Muller FO, Hundt HKL, et al. Relative bio-

- availability of four controlled-release nifedipine products. *Biopharm Drug Dispos* 1994; 15: 493-4.
5. Miyazaki K, Kohri N, Arita T, *et al.* High-performance liquid chromatographic determination of nifedipine in plasma. *J Chromatogr* 1984; 310: 219-22.
6. Lee YJ, Kim YG, Lee MG, *et al.* Analysis of bioequivalence study using log-transformed model. *Yakhakhoeji* 2000; 44: 308-14.