약제학회지(2005), 제 35 권 제 3 호
J. Kor. Pharm. Sci., Vol. 35, No. 3, 187-192 (2005)

코디핀 정(염산베니디핀 4 mg)에 대한 베니핀 정의 생물학적동등성

박완수 · 조성희 · 이헌우 · 임호택 · 류재환* · 이미진** · 김동현** · 이경태†

*경희대학교 약학대학, *경희의료원, **한국과학기술원 생체대사연구센터*

(2005년 4월 9일 접수 · 2005년 5월 3일 승인)

Bioequivalence of Benipine Tablet to Codipine Tablet (Benidipine Hydrochloride 4 mg)

Wan-Su Park, Sung-Hee Cho, Heon-Woo Lee, Ho-Taek Im, Jae-Hwan Rew*, Mi-Jin Lee, Dong-Hyun Kim** and Kyung-Tae Lee†**

*College of Pharmacy and *Medical Center, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea*
***Bioanalysis and Biotransformation Research Center, KIST, Seoul 130-650, Korea*

(Received April 9, 2005 · Accepted May 3, 2005)

ABSTRACT – The purpose of the present study was designed to evaluate the bioequivalence of two benidipine hydrochloride tablets, Codipine (Youngjin Pharm. Co., Ltd.) and Benipine (Myungmoon Pharm. Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty-four normal male volunteers, 23.00±1.82 year in age and 70.08±9.59 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After two tablets containing 4 mg of benidipine hydrochloride were orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and concentrations of benidipine in plasma were determined using LC-MS/MS. Pharmacokinetic parameters such as AUC_t, C_{max} and T_{max} were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC_t and C_{max}. There were no sequence effects between two formulations in these parameters. The 90% confidence intervals for the log transformed data were acceptance range of log0.8 to log1.25 (e.g., log1.04~log1.24 and log0.91~log1.09 for AUC_t and C_{max}, respectively). The major parameters, AUC_t and C_{max}, met the criteria of KDFA for bioequivalence indicating that Benipine tablet is bioequivalent to Codipine tablet.

Key words – Benidipine, Codipine, Benipine, Bioequivalence, LC-MS/MS

염산베니디핀(benidipine hydrochloride,(±)-(*R**)-2,6-dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid (*R**)-1-benzyl-3-piperidinyl ester, methyl ester hydrochloride)은 디히드로피리딘(dihydropyridine)계 칼슘 통로 차단제로, 세포막의 막전위 의존성 칼슘 통로의 디히디로피리딘 수용체에 결합하여 세포 내로 칼슘이 유입되는 것을 억제하고, 말초혈관을 확장시킴으로서 혈압강하의 효과를 나타낸다.[1] 베니디핀은 (–)-알파, (+)-알파 이성체를 가지고 있으며, 간클리어런스는 (–)-알파체가 훨씬 크기 때문에 (+)-알파체의 혈중 농도가 훨씬 높게 나타나며 혈압 강하 효과 또한 (+)-알파체가 약 30-100배 큰 것으로 알려져 있다.[2] 베니디핀은 경구 투여 후 빠르게 흡수되며 염산베니디핀을 16 mg 경구 투여하였을 때 최고혈중농도(C_{max})는 10.54 ng/ml이고 최고 혈중농도 도달시간(T_{max})은 약 1.17시간이며, 반감기는 염산베니디핀을 24 mg 투여하였을 때 약 0.5 시간으로 보고되어 있다.[3] 또한 한국인에게서 염산베니디핀을 4, 8 mg 경구 투여하였을 때 최고혈중농도는 각각 1.98, 6.24 ng/ml이었다.[4]

따라서, 본 연구는 명문제약 주식회사에서 발매하고자 하는 염산베니디핀 제제인 "베니핀 정"이 기존의 염산베니디핀 제제인 "코디핀 정"과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 제 2002-60호(2002. 11. 22) 생물학적동등성시험기준[5]에 따라 건강한 성인 남자(만 20~26세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 베니디핀의 혈장중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC_t)과 최고 혈장 중 농도(C_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 로그변환을 한 후 통계 검정과 분산 분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

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

실험 방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준[6] 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 명문제약 주식회사의 "베니핀 정"(제조번호: 401, 유통기한: 2007. 06. 15), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 영진약품공업 주식회사에서 시판하고 있는 "코디핀 정"(제조번호: 3011, 유통기한: 2006. 10. 05)으로 염산베니디핀 4 mg 함유 정제이었다.

염산베니디핀 표준품은 명문제약 주식회사로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 니페디핀(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국), HPLC용 아세토니트릴, 메탄올(이상 Fisher Scientific Co., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 Choongwae Pharm. Co., Ltd, Seoul, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 MΩ-cm로 통과시킨 것을 사용하였다.

약물분석 기기로는 HPLC system LC-10A series(Shimadzu, Kyoto, 일본)와 API2000 triple-quadrupole mass spectrometry (Applieds Biosystems SCIEX, Concord, 캐나다)를 사용하였고, 칼럼은 Hydrosphere C18(50×2.0 mm, I.D., S-3 μm, YMC, Kyoto, 일본), refrigerated multipurpose centrifuge (KUBOTA 5100, Osaka, 일본), microtube centrifuge(Vision VS-15000 CFNII, Kyunggi-Do, 한국)등을 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 제 2002-60호(2002. 11 22) 생물학적동등성시험기준[5]에 근거하여 지원자 모집공고를 통하여 만 19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원신청서를 받아 지원자 26명을 모집하였다. 지원자 26명에 대한 건강진단은 서울시 동대문구 회기동 1번지 소재 경희의료원에서 실시하여 생물학적동등성시험기준의 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균체중은 70.08±9.59 kg, 나이는 만 23.00±1.82세이었다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 10일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지시켰고, 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 시험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 "코디핀 정"을, B군에는 시험약인 "베니핀 정"을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였다. 한편, 염산베니디핀의 최종상의 반감기는 약 0.5 시간으로 보고되어 있어[3] 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약 기간인 1주일의 휴약 기간을 두었다.

피험자들 모두에게 heparin-locked catheter(BD Angiocath PlusTM, 22G, Boin Medica, Kyungbuk, 한국)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 2정(염산베니디핀 8 mg)을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 피험자간 복약 시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 1분 간격으로 실시하였고, 채혈은 약물의 혈중 소실 반감기를 토대로 반감기의 3배 이상인 8시간 동안 실시하였다. 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5 3, 4, 6 및 8 시간의 총 13시점에서 실시하였다. 채혈 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. 채혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈장을 분리하였다. 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 베니디핀의 정량

혈장 중 베니디핀 함량은 검체를 처리한 후 LC-MS/MS를 이용하여 정량분석 하였으며 분석법에 대한 검증을 행한 후 시료를 분석하였다. 이동상으로는 5 mM 포름산 암모늄 완충액(pH 4.0):90% 아세토니트릴=10:90(v/v)을 사용하였으며, 칼럼은 Hydrosphere C18(50×2.0 mm, I.D., S-3 μm, YMC, Kyoto, 일본)을 사용하였다. 유속은 0.2 ml/min, 피이크 검출은 triple-quadrupole mass spectrometry를 이용하여 MS/MS MRM(multiple reaction monitoring)방법으로 검출

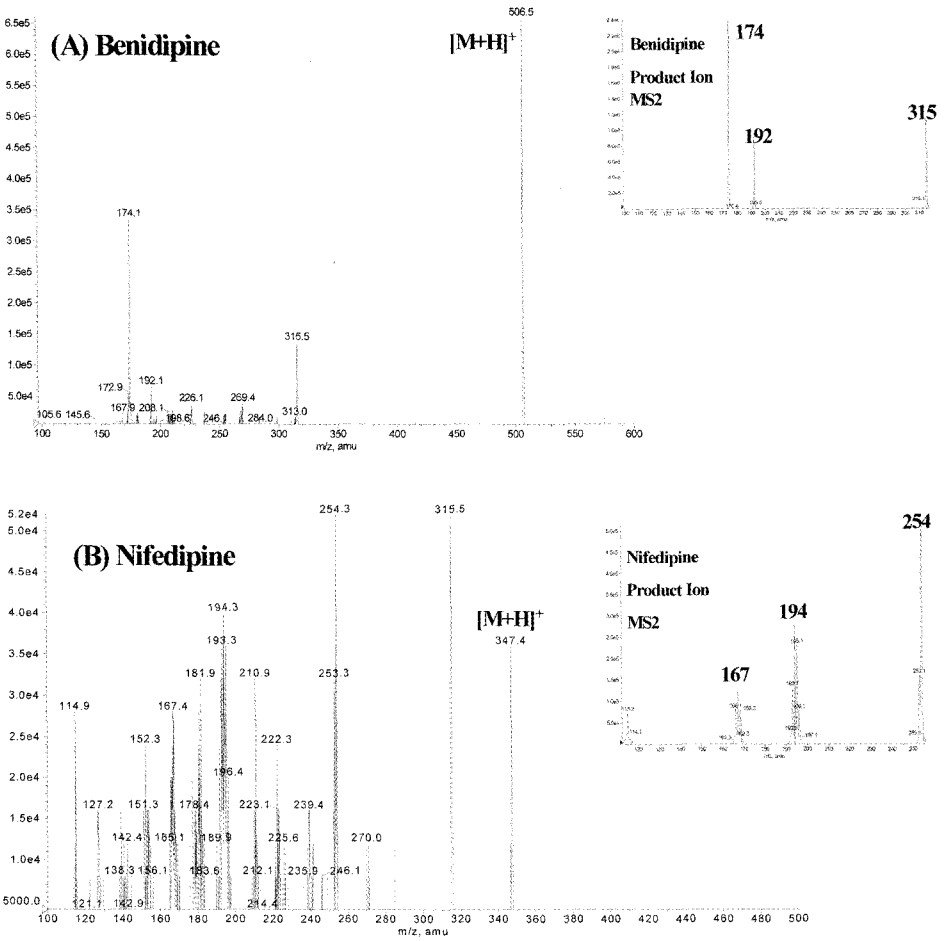

Figure 1–Product ion mass spectra of (A) benidipine and (B) nifedipine (internal standard) with each protonated moleculae $[M+H]^+$ as precursor ion.

하였고, 이온화는 터보이온스프레이를 이용한 electrospray ionization(ESI)을 하였으며, nebulizing gas와 turbospray gas, 그리고 curtain gas는 질소가스를 사용하였다. MRM mode를 이용한 베니디핀과 내부표준물질 니페디핀(nifedipine)의 검출은 각각 m/z 506과 347의 수소화된 분자이온을 검출하였으며, 생성된 product ion은 m/z 174와 254를 모니터링하였다(Figure 1).

염산베니디핀 표준품 1 mg을 디메칠설폭시드(dimethyl sulfoxide; DMSO)에 녹여 베니디핀으로서 1000 μg/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 베니디핀의 혈장 중 농도가 각각 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 및 10.0 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준혈장액을 만들었다. 각각의 표준혈장 1.0 ml에 내부표준물질로 니페디핀 용액(5 μg/ml) 10 μl를 가한 후 흔들어 섞었다. 여기에 500 μl의 50 mM 포름산 암모늄을 첨가하고 5 ml의 에텔을 가해서 1분간 흔들어 추출한 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심분리시켰다. 유기용매층을 취하여 시험관에 옮긴 다음 40°C 질소기류하에서 증발건고시켜 잔사를 30 μl의 5 mM 포름산 암모늄 완충액(pH 4.0):90% 아세토니트릴=60:40(v/v)으로 녹여서 30초간 혼합하고, 이 중 15 μl를 취하여 LC-MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 베니디핀의 피이크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

한편, 혈장시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈장시료를 실온에 방치하여 녹인 후 10초간 진탕한 다음 이 혈장 1.0 ml를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 니페디핀 용액(5 μg/ml) 10 μl를 가한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부 표준물질의 피이크 면적에 대한 베니디핀의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈장 시료 중 베니디핀의 농도(ng/ml)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

"베니핀 정" 및 "코디핀 정"을 각각 2정씩 24명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test를 이용하여 유의수준 (α)=0.05에서 분산분석을 실시하였고, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 2002. 11. 22)[5]에 따라서 AUC_t와 C_{max}의 생물학적동등성 여부를 평가하였다.

결과 및 고찰

혈장 중 베니디핀의 정량

건강 성인의 대조혈장과 대조혈장에 내부표준물질과 베니디핀을 함께 가한 것 및 베니디핀 정제 투여 후 1시간째의 혈장을 본 시험방법에 따라 LC-MS/MS로 분석하여 얻은 크로마토그램은 Figure 2에 나타내었다. 베니디핀 피이크의 유지시간은 약 2.3분, 내부표준물질 피이크의 유지시간은 약 2.4분이었으며 분석조건에서 베니디핀 및 내부표준물질은 기타 혈장성분들과 잘 분리되었다.

크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10 이상으로 하고 일내 및 일간 정밀성 및 정확성을 20% 미만으로 하였을 때 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 0.1 ng/ml이었으며(Table I), 혈장 시료로부터 구한 베니

Table I–*Precision and Accuracy for the Determination of Benidipine in Human Plasma*

Concentration (ng/ml)	Precision C.V. (%)		Accuracy (%, n=5)
	Inter-day (n=5)	Intra-day (n=5)	
0.1	11.89	8.05	103.69
0.2	5.51	12.73	101.13
0.5	7.12	7.99	95.56
1.0	8.99	10.00	93.19
2.0	7.92	12.05	105.79
5.0	9.03	13.76	99.79
10.0	6.90	6.39	92.24

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

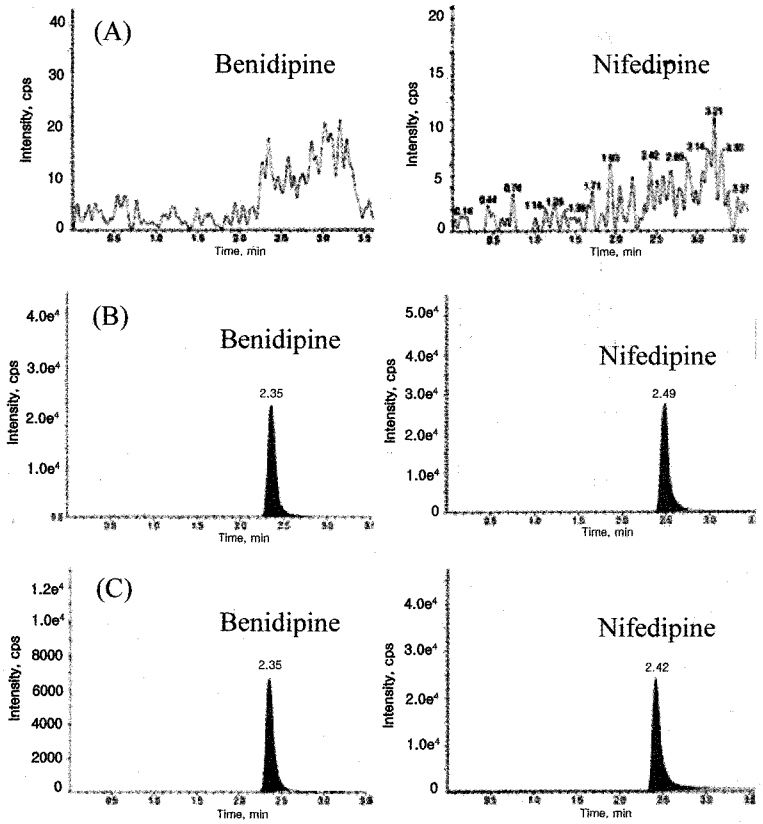

Figure 2–Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) plasma spiked with benidipine (10.0 ng/ml) and internal standard (IS, nifedipine 50 ng/ml) and (C) plasma from a volunteer 2.5 hr after oral administration of 8 mg benidipine tablets (The plasma concentration of benidipine correspond to 2.29 ng/ml).

디핀의 검량선의 계산식은 Y(베니디핀/내부표준물질 피이크 면적의 비율)=0.111×베니디핀 농도(ng/ml, X)−0.00315 (r^2=0.9985)로 0.1~10.0 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 베니디핀의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 범위내에 나타났고, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 및 10.0 ng/ml의 각 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈장 중 베니디핀에 대한 상기 LC-MS/MS 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

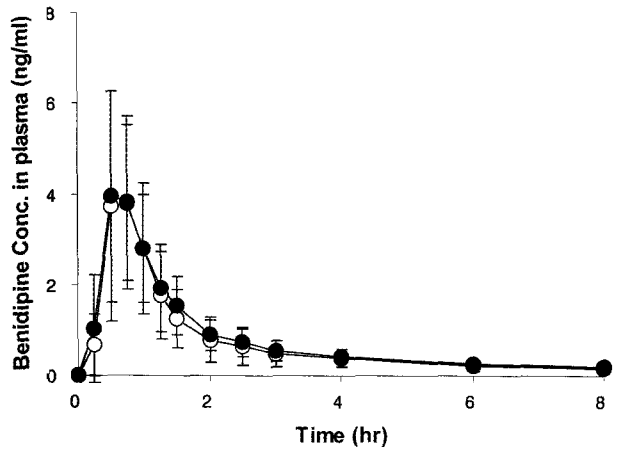

Figure 3–Mean (±S.D., n=24) plasma concentration-time curves of benidipine following oral adminstration of Codipine (○) and Benipine (●) tablets at the benidipine hydrochloride dose of 8 mg.

혈장 중 베니디핀 농도 추이

시험약과 대조약으로 "베니핀 정"과 "코디핀 정"을 각각 2정씩 지원자 24명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장중 평균농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를

Table II–*Bioavilability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Benipine and Codipine Tablets at the Benidipine Hydrochloride Dose of 8 mg*

Volunteer	Codipine Tablet					Benipine Tablet				
	AUC_t (ng · hr/ml)	Ln AUC_t	C_{max} (ng/ml)	Ln C_{max}	T_{max} (hr)	AUC_t (ng · hr/ml)	Ln AUC_t	C_{max} (ng/ml)	Ln C_{max}	T_{max} (hr)
A-1	5.20	0.72	5.65	0.75	0.75	5.51	0.74	4.61	0.66	0.75
A-2	13.07	1.12	7.92	0.90	0.50	7.89	0.90	9.19	0.96	0.50
A-3	5.93	0.77	2.97	0.47	0.75	6.72	0.83	2.73	0.44	0.50
A-4	3.34	0.52	2.80	0.45	1.00	3.04	0.48	2.55	0.41	1.00
A-5	3.26	0.51	2.66	0.43	0.75	4.98	0.70	2.62	0.42	0.75
A-6	3.83	0.58	3.33	0.52	0.75	2.93	0.47	2.51	0.40	1.00
A-7	8.25	0.92	6.80	0.83	0.75	9.51	0.98	7.70	0.89	0.75
A-8	8.17	0.91	7.20	0.86	0.50	7.64	0.88	7.15	0.85	0.50
A-9	9.26	0.97	6.54	0.82	0.50	10.96	1.04	6.66	0.82	0.50
A-10	5.99	0.78	4.19	0.62	0.75	6.11	0.79	4.46	0.65	0.75
A-11	5.37	0.73	3.79	0.58	0.75	4.69	0.67	4.26	0.63	0.50
A-12	5.47	0.74	3.47	0.54	1.00	6.62	0.82	5.60	0.75	0.75
B-1	7.66	0.88	6.17	0.79	0.75	7.90	0.90	5.54	0.74	0.50
B-2	5.80	0.76	4.76	0.68	0.50	9.02	0.96	6.95	0.84	0.50
B-3	5.37	0.73	3.56	0.55	0.50	6.78	0.83	4.91	0.69	0.50
B-4	4.56	0.66	5.00	0.70	0.50	10.21	1.01	5.86	0.77	0.75
B-5	3.10	0.49	3.02	0.48	0.50	3.58	0.55	2.53	0.40	0.50
B-6	2.90	0.46	3.13	0.50	0.75	4.02	0.60	3.69	0.57	0.50
B-7	7.52	0.88	4.87	0.69	0.50	8.07	0.91	4.95	0.70	0.50
B-8	3.29	0.52	3.75	0.57	0.75	4.85	0.69	2.28	0.36	0.75
B-9	9.52	0.98	9.77	0.99	0.50	7.64	0.88	7.04	0.85	0.75
B-10	3.10	0.49	3.49	0.54	0.50	5.10	0.71	2.14	0.33	1.00
B-11	2.58	0.41	1.83	0.26	0.50	3.68	0.57	2.60	0.42	0.5
B-12	7.76	0.89	4.89	0.69	0.50	7.16	0.86	4.38	0.64	0.5
Mean	5.85	0.73	4.65	0.63	0.65	6.44	0.78	4.71	0.63	0.65
(S.D.)	2.63	0.19	1.93	0.17	0.16	2.26	0.16	2.01	0.19	0.18

Table III–*Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Benidipine Tablets*

	Bioavailability Parameters (α=0.05)	
	AUC_t	C_{max}
Difference	10.09%	1.29%
F value[a)]	0.32	0.27
Test/Reference point estimate	1.14	1.00
Confidence interval	$1.04 \le \delta \le 1.24$	$0.91 \le \delta \le 1.09$

[#]The AUC_t and C_{max} values were obtained from log transformed data.
[a)]F(1,22)=4.301

Table II에 나타내었다. 대조약인 "코디핀 정"의 평균 AUC_t (ng · hr/ml)는 5.85±2.63, 시험약인 "베니핀 정"은 6.44±2.26으로 대조약에 대한 평균치 차가 10.09%, C_{max}(ng/ml)는 4.65±1.93과 4.71±2.01으로 1.29%의 차이를 보임으로서 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

평가 항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t와 C_{max}값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

생물학적동등성시험기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60 호, 2002. 11. 22)[5]에 따라 유의수준 α=0.05에서 분산분석한 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 로그변환환 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰구간은 log1.04~log1.24 및 log0.91~log1.09로 나타나 log0.8에서 log1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다.

이상의 실험결과를 종합해 보면, 시험약인 "베니핀 정"은 대조약인 "코디핀 정"에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

명문제약 주식회사에서 발매하고 있는 염산베니디핀 제제인 "베니핀 정"이 기존의 염산베니디핀 제제인 "코디핀 정"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청이 고시 제 2002-60호 (2002. 11. 22) 생물학적동등성시험기준[5]에 따라 건강한 성인(만 20세~26세) 24명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 베니디핀의 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 통계검정과 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 시행하였다.

1. 대조약인 "베니핀 정"의 평균 AUC_t(ng·hr/ml)는 5.85±2.63, 시험약인 "베니핀 정"은 6.44±2.26으로 대조약에 대한 평균치 차가 10.09%이었고, C_{max}(ng/ml)는 4.65±1.93과 4.71±2.01으로 1.29%의 차이를 보임으로 대조약에 대한 시험약의 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 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, 90% 신뢰한계는 각각 log1.04~log1.24 및 log0.91~log1.09로 나타나 log0.8~log1.25이어야 하는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 "베니핀 정"은 대조약인 "코디핀 정"에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

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

참고문헌

1) T. Moriyama and A. Karasawa, Cardiovascular effects of benidipine and amlodipine in isolated tissues and anesthetized dogs, *Biol. Pharm. Bull.*, **17**(11), 1468-1471 (1994).
2) K. Muto, T. Kuroda, H. Kawato, A. Karasawa, K. Kubo and N. Nakamizo, Synthesis and pharmacological activity of stereoisomers of 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrop- henyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid methyl 1-(phenylmethyl)-3-piperidinyl ester, *Arzneimittelforschung*, **38**(11A), 1662-1665 (1998).
3) H. Maier-Lenz, H. Rode, H. Lenau, G. Thieme, E. Wolke, H. Kobayashi, S. Kobayashi and T. Oka, Benidipine hydrochloride: a new calcium-channel blocker of the dihydropyridine type. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerance and dose finding in mild to moderate hypertension, *Arzneimittelforschung*, **38**(11A), 1757-1763 (1998).
4) W.K. Kang, H.Y. Yun and K.I. Kwon, Assessing the bioequivalence of 4- and 8-mg benidipine tablets in healthy volunteers after a single oral dose, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **30**(1), 85-90 (2005).
5) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험기준 (2002. 11. 22).
6) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준 (2000. 1. 4).