아디핀산 암로디핀 및 베실산 암로디핀의 약동학/ 약력학적 특성에 관한 비교 연구

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

전지영, 김정렬, 정재용, 오달석, 조주연, 유경상, 장인진, 신상구

=Abstract=

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparative Study of Amlodipine Adipate and Amlodipine Besylate

Ji-Young Jeon, Jung-Ryul Kim, Jae-Yong Chung, Dal-Seok Oh, Joo-Youn Cho,
Kyung-Sang Yu, In-Jin Jang, Sang-Goo Shin

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Unit,
Seoul National University, College of Medicine and Hospital, Seoul, Korea

Background: Amlodipine is a dihydropyridine calcium antagonist used for the treatment of hypertension and angina. Amlodipine adipate is a newly developed salt formulation of amlodipine. The purpose of this study was to compare the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of amlodipine adipate with those of conventional amlodipine besylate in healthy subjects.

Methods: The study was conducted as a single blinded, block dose randomized, two-way crossover design. Twenty-four subjects were enrolled, twelve subjects each for the 5 mg dose group and the 10 mg dose group. Subjects were administered single oral dose of amlodipine adipate and amlodipine besylate, in a randomized sequence, with two weeks washout period between the two treatments. Serial blood samples were collected till 120 hours after drug administration. Plasma concentrations of amlodipine were analyzed by liquid chromatography tandem mass spectrometry. Individual pharmacokinetic parameters were calculated by noncompartmental methods and the pharmacokinetic parameters were analyzed by analysis of variance. Ambulatory blood pressure and computerized impedance cardiography were measured till 24 hours after drug administration. The pharmacodynamic parameters were analyzed by repeated-measures analysis of variance.

Results: In the 5 mg dose group, the ratios of AUC_{last} and C_{max} of amlodipine adipate to amlodipine besylate were 0.93 and 0.89, respectively. In the 10 mg dose group, the ratios of AUC_{last} and C_{max} of amlodipine adipate to amlodipine besylate were 1.01 and 1.09, respectively. Regarding pharmacodynamic results, there were no significant differences in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulse rate, or in change of total peripheral resistance between amlodipine adipate and amlodipine besylate at doses of both 5 mg and 10 mg.

Conclusions: We concluded that amlodipine adipate and amlodipine besylate showed similar pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics.

Key words: Amlodipine adipate, Amlodipine besylate, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics

* 본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비 (06-2003-0440) 지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자: 장인진

소속: 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

주소: 서울시 종로구 연건동 28 (110-744) 전화번호: 02-740-8290, 팩스: 02-745-7996, E-mail: ijjang@snu.ac.kr

서 론

암로디핀은 디하이드로피리딘(dihydropyridine)계의 3세대 칼슘채널차단제(calcium channel blockers)로서 칼슘이온이 심장 및 말초혈관평활근의 세포막으로 유입되는 것을 차단하는 작용을 하여 혈압강하작용을 나타내는 고혈압 및 협심증 치료제이다.¹⁾ Nifedipine과 같은 초기의 칼슘채널 차단제들은 일반적으로 작용시간이 짧아 1일 2~3회 복용해야 했으나, 암로디핀은 혈중 반감기가 35~50시간으로 길어 1일 1회 복용이 가능하다는 장점을 가지고 있다.²⁻⁴⁾ 또한 약효지속 측면에서도 암로디핀의 최대효과가 투여 4~6시간 후에 나타나 24시간까지 작용이 유지된다고 알려져 있다.⁵⁾

암로디핀 자체로는 경구투여 시 생체이용률이 60~65% 정도로 낮기 때문에 흡수를 돕는 안정제(stabilizer)로 염(salt)을 부착한 암로디핀 염의 형태로 투여해야 한다.⁶⁾ 암로디핀 염은 위장관을 통해 흡수되어 체내에서 암로디핀과 염이 분리되고, 분리된 암로디핀이 혈압 강하 작용을 나타낸다. 암로디핀의 용해도를 증가시키기 위하여 베실산 염을 부착한 베실산 암로디핀(노바스크®, 한국화이자제약)이 최초로 개발되어 현재 사용되고 있다.⁷⁾ 국내 제약회사에서 암로디핀의 새로운 염을 개발하기 위해 연구한 결과, 아디핀산이 적합하다고 판단되었다.

약물의 염이 바뀔 경우 인체 내 약물의 흡수 정도가 달라질 가능성이 있고, 이러한 약동학적 변화에 의해 약물의 작용에도 차이가 발생할 수 있다. 동물에서 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀의 약물동태 비교 연구 결과,⁸⁾ 쥐(rat)에게 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀을 각각 정맥(1 mg/kg) 및 경구(10 mg/kg)로 투여하였을 때 약동학 파라미터는 두 제제간 유의한 차

이가 없었고 혈중 농도-시간 곡선이 유사한 양상을 보였으며, 비글견(beagle dog)에게 두 약제를 각각 1 정씩 투여하였을 때 두 제제간 주요 약동학 파라미터에 유의한 차이가 나타나지 않았다.

따라서 본 연구에서는 건강한 성인 남성을 대상으로 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀을 단회 교차 경구투여한 후 약동학적 특성과 약력학적 특성을 연구함으로써 인체에서 두 약물의 특성을 비교하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

시험약물의 흡수, 분포, 대사, 배설에 영향을 줄 수 있는 다른 약물을 복용하지 않는 건강한 성인 남성을 대상으로 문진, 혈압, 심전도 검사, 혈액 및 요검사 등을 시행한 후, 적합하다고 판단된 24명의 피험자가 연구에 참여하였다. 피험자들은 모두 연구의 목적, 내용 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 자의에 의해 참여 결정한 후 동의서에 서명하였다.

본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 얻은 후 시작되었고, 피험자의 자유의사에 의한 서면 동의서를 받았으며, 헬싱키 선언 및 KGCP (Korean good clinical practice) 규정에 따라 수행되었다.

2. 연구방법

1) 연구설계

본 연구는 시험약과 대조약을 단회 교차 투여하는 교차시험설계(crossover design)에 의하여 단일맹검(single-blind), 용량 블록 무작위설계

(dose block-randomized design)로 진행하였다. 피험자는 5 mg 또는 10 mg 용량군에 각각 12명씩 배정된 후, 동일 용량군 내에서 다시 무작위로 6명씩 2개의 투여군(대조약(reference drug)-시험약(test drug)군 (이하 RT군) 혹은 시험약-대조약군 (이하 TR군))으로 배정되었다. RT군의 피험자는 제1기에 대조약인 베실산 암로디핀 5 mg 또는 10 mg를 복용하고 휴약기를 가진 후, 제2기에 시험약인 아디핀산 암로디핀의 동일 용량을 복용하였다. TR군은 시험약과 대조약을 RT군과 반대의 순서로 투약하였다. 암로디핀의 혈중 반감기가 35~50시간임을 고려하여,² 첫번째 시기에 투여받은 약이 체내에서 충분히 소실될 수 있도록 2주일의 휴약기를 가진 후 두번째 시기에 약을 투여하였다.

피험자에게 투약 3일 전부터 카페인 함유 음료의 섭취, 음주, 흡연 그리고 심한 운동을 금지시켰다. 피험자는 투약 전날 오전 9시경에 입원하여, 투약 전날 밤 10시 이후 금식한 후 투약일 오전 9시경에 공복상태에서 시험약 또는 대조약을 물 240 mL와 함께 투약하였다. 투약 후 4시간 동안 공복 상태를 유지하도록 하였고, 임상연구 기간 동안에는 음주, 심한 운동 등을 금지시켰다.

안전성 평가는 피험자의 자발적인 보고와 문진 및 신체검사를 통해 시행하였고, 약동학적 특성 평가를 위해 투약 후 120시간까지 채혈을 하였다. 약력학적 특성 평가를 위해 투약 전 24시간부터 투약 후 24시간까지 ABP (ambulatory blood pressure) 모니터링을 시행하여 혈압과 맥박수를 측정하였고, 투약 전부터 투약 후 24시간까지 혈류역학적 파라미터들을 관찰하였다.

2) 약동학적 분석

약동학적 특성 평가를 위한 채혈은 약물 투여

전 상완정맥에 생리식염수로 채워 거치한 정맥내 카테터를 통해 투약직전, 투약 후 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 48, 72, 96, 120시간까지 약 8 mL의 혈액을 채취하였다. 채혈한 혈액은 즉시 원심분리한 후 3개의 폴리프로필렌 튜브(polypropylene tube)에 1 mL씩 분주하여 농도 측정시까지 -20℃에 냉동 보관하였다.

약동학 파라미터는 비구획 모델(noncompartmental model)로 측정이 가능한 마지막 채혈시점까지의 혈중농도-시간 곡선하 면적 (area under the concentration-time curve, AUC_{last}), 최고혈중농도 (C_{max}), 최고혈중농도 도달시간 (T_{max}), 소실반감기 ($t_{1/2}$)를 구하였다. 이때 C_{max} 와 T_{max} 는 관측된 값을 사용하였고, AUC_{last} 는 혈중농도-시간 곡선 그래프로부터 혈중 농도 상승 기간은 선형 사다리꼴 방식 계산법 (linear trapezoidal rule)에 의하여 계산하고, 혈중 농도 감소 기간은 대수 사다리꼴 방식 계산법 (the logarithmic trapezoidal rule)에 의하여 계산하였다. 또한 선형회귀분석법(linear regression)에 의해 $1/y$ 가중치(weight)를 준 후 log-linear plot에서 C_{max} 이후 농도 중 정량한계 이상의 마지막 농도 측정치를 포함하여 최소한 3개의 점을 사용하여 보정된 결정계수(adjusted r^2) 값이 최대가 되도록 직선화하여 소실속도상수(terminal elimination rate constant)를 구한 후, $\log_e 2$ 를 소실속도상수로 나누어 $t_{1/2}$ 를 산출하였다.

3) 혈장 암로디핀 농도 측정

혈장 시료로부터 암로디핀의 농도분석은 내부 표준물질(internal standard, IS)로 desipramine을 사용하여 liquid chromatography (LC)-tandem mass spectrometry (MS/MS)를 이용하였다.⁹ 혈장 400 μ L를 취하여 시험관에 옮기고 내부표준물질 desipramine (100 ng/mL) 50 μ L과 2M 수

산화나트륨(NaOH) 20 μ L를 가하여 30초간 vortexing한 후 유기용매혼합액 pentane/methylene chloride 2 mL를 가하여 vortexing하였다. 이후 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상층액을 취하여 새로운 폴리프로필렌 튜브에 넣고 진공 건조기(vacuum evaporator)로 건조시킨 후 acetonitrile : 10 mM formic acid in H₂O를 60:40 (v/v)으로 섞은 용액을 이동상으로 하여 유속 0.25 mL/min로 이동시켜 LC에 주입하였다. HPLC (High Performance Liquid Chromatography) 는 Gilson HPLC system (Wisconsin, USA), 컬럼은 Capcell PAK C₁₈ UG120 (5 μ m, 2.0 mm $\times$ 150 mm), 검출기로는 극자지질량분석기(triple quadruple mass spectrometer)를 이용하여 다중반응 모니터링(multiple reaction monitoring, MRM) 방법으로 검출하였다.

얻어진 크로마토그램에서 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 암로디핀의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 암로디핀의 농도를 구하였다.

4) 약력학적 분석

약력학적 특성 분석을 위해 ABP 모니터링을

투약 전 24시간부터 투약 후 24시간까지 48시간 동안 낮에는 30분 간격, 밤에는 1시간 간격으로 혈압과 맥박수를 측정하여 투약 전후의 변화율을 구하였다.

또한 혈류역학적 파라미터를 얻기 위해 computerized impedance cardiography를 이용하여 기저치(baseline)로 투약직전에 10분 이상 간격을 두고 2회 측정하여 평균값을 취하였고, 투약 후 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24시간에 측정하여 심박출량(cardiac output)과 총말초혈관저항(total peripheral resistance)을 구하였다. 투약 후 24시간까지의 효과-시간 곡선하 면적(area under the effect-time curve, AUEC)를 사다리꼴 방식 계산법으로 구하여 두 약제간 효과를 비교하였다.

5) 통계분석

약동학 및 약력학 파라미터 분석에는 SPSS 12.0(SPSS Korea, Seoul, Korea) 소프트웨어를 사용하여 유의수준 0.05에서 통계분석을 시행하였다.

아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀간의 약동학적 파라미터의 비교는 혼합모델(mixed model)을 이용한 분산분석(analysis of variance,

Table 1. Demographic data of study subjects

	5 mg		10 mg		Total (N=24)	P-value [‡]
	RT* (N=6)	TR [†] (N=6)	RT* (N=6)	TR [†] (N=6)		
Age (years)	22.5 $\pm$ 1.4	25.3 $\pm$ 0.5	24.0 $\pm$ 3.5	23.8 $\pm$ 2.1	23.9 $\pm$ 2.3	0.114
Height (cm)	175.0 $\pm$ 4.3	172.0 $\pm$ 6.5	174.7 $\pm$ 5.5	177.3 $\pm$ 4.6	174.8 $\pm$ 5.3	0.405
Weight (kg)	68.3 $\pm$ 4.6	62.3 $\pm$ 5.1	64.4 $\pm$ 6.7	71.0 $\pm$ 8.8	66.5 $\pm$ 7.0	0.165

Results are reported as mean $\pm$ SD

* Subjects in group RT were administered amlodipine besylate 5 mg or 10 mg and two weeks later same dose of amlodipine adipate

[†] Subjects in group TR were administered amlodipine adipate 5 mg or 10 mg and two weeks later same dose of amlodipine besylate

[‡] Kruskal-Wallis test

ANOVA)을 하였다. 이 때 AUC_{last} , C_{max} 를 로그 변환하여 베실산 암로디핀에 대한 아디핀산 암로디핀의 파라미터 비율에 대한 점추정치와 90% 신뢰구간을 구하였다. 또한 단회투여 후 투여용량에 따른 약동학적 선형성(pharmacokinetic dose linearity)을 선형회귀분석(linear regression analysis)을 사용하여 검정하였다.

약력학 파라미터는 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀 간의 차이를 검증하기 위하여 Wilcoxon signed rank test를 사용하였고, 투약 전후 시간에 따른 변화 양상의 약제간 차이를 반복측정분산분석(repeated-measures ANOVA)을 사용하여 통계적으로 검증하였다.

결 과

전체 피험자 24명의 연령은 23.9 ± 2.3 세(평균 $\pm$ 표준편차), 신장은 174.8 ± 5.3 cm, 체중은 66.5 ± 7.0 kg 이었다. 용량군 및 투여군별 피험자의 연령, 신장, 체중의 평균치는 Table 1에 나타내었다. 피험자들의 연령, 신장, 체중 등은 군간에 차이가 없었다.

1) 안전성 평가

연구기간 동안 24명의 피험자 중 10명에서 총 14건의 유해사례가 발생하였다. 그 중 어지러움 4건, 졸리움 1건, 피로감 1건 등의 6건 증상이 약물과 관련이 있다고 판단되었으나 모두 예측 가능한 유해사례였고, 경증이었으며 후유증 없이 자발적으로 소실되었다. 유해사례 발생률에 있어서 투여군 및 약제간의 유의한 차이는 보이지 않았다 (결과생략).

2) 약동학 평가

아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀 5 mg 과 10 mg 단회 경구투여 후 T_{max} 는 평균 6시간 정도로 모든 피험자에서 2~10시간 사이에 C_{max} 에 도달하였고, 시간에 따른 혈장 약물농도 추이는 두 약제간에 유사한 양상을 보였다(Fig. 1). 각 약동학 파라미터의 평균치는 Table 2에 나타내었다. 5 mg 용량에서의 AUC_{last} 는 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀에서 각각 121.2 ± 28.4 , 132.9 ± 33.6 ng·hr/mL (평균 $\pm$ 표준편차) 이었고, 각 개인에서 베실산 암로디핀에 대한 아디핀산 암로디핀의 산술평균 비는 0.93 ± 0.21 이

Fig. 1. Profile of plasma concentration after oral administration of amlodipine adipate or amlodipine besylate in 24 subjects (upper : 5 mg, lower : 10 mg)

Table 2. Pharmacokinetic parameters of amlodipine adipate and amlodipine besylate

Parameter	Dose (mg)	Amlodipine adipate	Amlodipine besylate	Ratio*
AUC _{last} (ng·hr/mL)	5	121.2 ± 28.4	132.9 ± 33.6	0.93 ± 0.21
	10	303.7 ± 106.3	299.2 ± 85.6	1.01 ± 0.14
C _{max} (ng/mL)	5	3.0 ± 0.5	3.5 ± 0.8	0.89 ± 0.20
	10	7.7 ± 2.1	7.1 ± 1.6	1.09 ± 0.21
T _{max} (hr)	5	6.5 ± 1.2	6.0 ± 1.2	—
	10	5.7 ± 1.4	6.3 ± 1.7	—
t _{1/2} (hr)	5	40.4 ± 12.2	38.7 ± 11.1	—
	10	34.2 ± 12.1	33.7 ± 13.6	—

Results are reported as mean ± SD

AUC_{last} : area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration

C_{max} : maximum observed concentration

T_{max} : time of maximum concentration observed

t_{1/2} : terminal half-life

*Arithmetic mean ratios of amlodipine adipate to amlodipine besylate

Table 3. Statistical analysis of the pharmacokinetic parameters of amlodipine adipate and amlodipine besylate

Parameter	Dose (mg)	Ratio*	90% CI†
AUC _{last} (ng·hr/mL)	5	0.91	0.82 - 1.01
	10	1.00	0.94 - 1.06
	Dose normalized	0.96	0.90 - 1.02
C _{max} (ng/mL)	5	0.87	0.78 - 0.97
	10	1.07	0.96 - 1.19
	Dose normalized	0.97	0.89 - 1.05

* Geometric mean ratios of amlodipine adipate to amlodipine besylate

† 90% CI for the geometric mean ratios, CI : Confidence interval

었다. 10 mg 용량에서의 AUC_{last}는 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀에서 각각 303.7 ± 106.3, 299.2 ± 85.6 ng·hr/mL이었고, 두 제제의 산술평균 비는 1.01 ± 0.14 이었다. 5 mg 용량에서의 C_{max}는 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀에서 각각 3.0 ± 0.5, 3.5 ± 0.8 ng/mL, 두 제제의 산술평균 비는 0.89 ± 0.20 이었고, 10

mg 용량에서의 C_{max}는 각각 7.7 ± 2.1, 7.1 ± 1.6 ng/mL, 두 제제의 산술평균 비는 1.09 ± 0.21 이었다. t_{1/2}는 5 mg 용량에서 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀이 각각 40.4 ± 12.2, 38.7 ± 11.1 hr 이었고, 10 mg 용량에서는 각각 34.2 ± 12.1, 33.7 ± 13.6 hr 이었다.

아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀의 약동

Fig. 2. Mean changes from baseline in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse rates after a single oral administration of amlodipine adipate or amlodipine besylate. Error bars represent the standard deviation. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PR, pulse rate. Day, 9:00 ~ 22:00; Night, 0:00 ~ 7:00; No statistically significant difference was observed between amlodipine adipate and amlodipine besylate by repeated-measures ANOVA

학적 파라미터를 비교하기 위해 주요 파라미터인 AUC_{last} 와 C_{max} 의 개인별 수치를 로그 변환하여 평균치 차의 90% 신뢰구간을 산출하였다. 그 결과 AUC_{last} 의 신뢰구간은 5 mg 용량에서 $\log 0.82 \sim \log 1.01$, 10 mg 용량에서 $\log 0.94 \sim \log 1.06$ 였고, C_{max} 의 신뢰구간은 5 mg 용량에서 $\log 0.78 \sim \log 0.97$, 10 mg 용량에서 $\log 0.96 \sim \log 1.19$ 였다(Table 3).

약동학적 선형성을 평가하기 위하여 투여용량에 따른 AUC_{last} 와 C_{max} 를 선형회귀분석을 시행한 결과, 용량에 비례하여 증가하는 양상을 보였다($P < 0.001$). 용량으로 보정한 AUC_{last} 는 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀이 각각 $27.3 \pm$

8.9 , $28.2 \pm 7.7 \text{ ng} \cdot \text{hr} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$, C_{max} 는 각각 0.68 ± 0.17 , $0.70 \pm 0.16 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ 이었다. 분산분석 결과 두 약제간 차이는 없었고, 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간은 AUC_{last} 가 $\log 0.9 \sim \log 1.02$, C_{max} 가 $\log 0.89 \sim \log 1.05$ 로 두 약제간 유사하였다(Table 3).

3) 약력학 평가

하루주기(circadian)로 낮과 밤의 혈압과 맥박수의 변화 양상이 다른 것을 고려하여¹⁰⁾ 투약 전과 후 24시간 동안 ABP 모니터링을 실시하여 측정된 혈압과 맥박수를 낮(9시~22시)과 밤(0시~7시)으로 구분하였다. 개인별로 투약 전과

Table 4. Hemodynamic parameters after a single oral administration of amlodipine adipate or amlodipine besylate

Parameter	Dose (mg)	Amlodipine adipate	Amlodipine besylate	P-value*
CO				
Baseline (L/min)	5	6.2 ± 0.8	6.4 ± 1.3	0.331
	10	6.5 ± 1.9	6.0 ± 1.8	0.086
Mean CO (L/min)	5	7.3 ± 1.4 [†]	7.8 ± 1.8 [†]	0.301
	10	6.6 ± 1.5	6.8 ± 1.9 [†]	0.519
TPR				
Baseline	5	1180 ± 158	1167 ± 290	0.753
(dyne/sec/cm ⁻⁵)	10	1220 ± 357	1347 ± 423	0.156
(Mean TPR)	5	1008 ± 190 [†]	954 ± 202 [†]	0.330
(dyne/sec/cm ⁻⁵)	10	1096 ± 282	1102 ± 331 [†]	0.850

Results are reported as mean ± SD

CO : cardiac output

TPR : total peripheral resistance

Mean = AUEC₀₋₂₄ (area under the effect-time curve from time zero to 24 hours) / 24

* Wilcoxon signed rank test

[†] Significantly different from baseline as determined by Wilcoxon signed rank test ($P < 0.01$)

* Significantly different from baseline as determined by Wilcoxon signed rank test ($P < 0.05$)

No statistically significant difference was observed between amlodipine adipate and amlodipine besylate by repeated-measures ANOVA

비교하여 투약 후의 혈압 및 맥박수의 변화율(%)을 계산한 후, 전체 피험자의 평균 변화율을 구하였다(Figure 2). 투약 전과 비교할 때 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀 투약 후 혈압은 감소하고, 맥박수는 증가하는 양상이었고, 혈압의 변화는 낮보다 밤에, 5 mg 용량군 보다 10 mg 용량군에서 혈압감소효과가 더 크게 나타나는 경향을 보였다. 맥박수의 증가 정도는 낮보다 밤에 더 크게 나타났다. 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀간에 혈압과 맥박수의 변화율은 유사한 경향을 보였다.

Cardiac impedance cardiography를 이용하여 구한 혈류역학적 파라미터인 심박출량과 총말초혈관저항의 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀의 투약 후 변화를 비교하기 위하여 AUEC를

구한 후 24시간 동안의 평균값을 구하였다(Table 4). 투약 전 기저치와 투약 후를 비교할 때, 두 약제 모두 투약 후 심박출량이 증가하고, 총말초혈관저항은 감소하는 양상이었으나 두 용량군간에 유의한 변화율의 차이는 관찰할 수 없었다. 또한 심박출량과 총말초혈관저항 모두 투약 전 기저치나 투약 후 평균값이 두 약제간에 유의한 차이가 없었다(Table 4).

반복측정분산분석법으로 투약 전후 시간에 따른 변화 양상을 분석하였을 때, 혈압, 맥박수, 심박출량, 총말초혈관저항 모두 투약전과 비교할 때 시간에 따라 변화하는 양상을 보였으나 그 변화 양상이 약제간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 암로디핀의 염을 베실산에서 아디핀산으로 변경한 제제와 기존의 제제를 24 명의 건강한 성인 남성에게 단회 교차 경구투여한 후 안전성을 검토하고, 두 약제가 유사한 약동학적 특성과 약력학적 특성을 보이는지 비교 평가하였다. 안전성 측면에서는 발생한 유해사례가 모두 경증이었고 후유증 없이 자발적으로 소실되었으므로 특이 사항이 발견되지 않았다. 또한 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀 투약 후 각각 7건씩의 유해사례가 발생하였는데 두 약제간의 안전성 차이는 발견되지 않았다.

아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀간의 약동학적 특성 비교를 위해 주요 약동학 파라미터인 AUC_{last} 와 C_{max} 를 로그변환하여 평균치 차의 90% 신뢰구간을 산출한 결과, 5 mg 용량군에서는 각각 $\log 0.82 \sim \log 1.01$, $\log 0.78 \sim \log 0.97$ 였고, 10 mg 용량군에서는 각각 $\log 0.94 \sim \log 1.06$, $\log 0.96 \sim \log 1.19$ 였다. 5 mg 용량군의 C_{max} 의 경우, 90% 신뢰구간이 $\log 0.78 \sim \log 0.97$ 로 아디핀산 암로디핀이 베실산 암로디핀에 비해 낮은 쪽으로 약간 벗어나 있었고, 혼합모델을 이용한 분산분석 결과에서도 두 약제간에 유의한 순서효과($P=0.044$), 약제효과($P=0.042$)가 있었다. 그 원인으로 한 용량군내에서 각 투여군 당 피험자 수가 6명으로 약동학적 동등성을 확인하기에는 피험자 수가 적었던 것으로 사료된다. 그러나 두 약제는 선형적인 약동학 특성을 보이므로 5 mg과 10 mg 용량군의 모든 피험자에서 용량으로 보정한 AUC_{last} 와 C_{max} 값을 구한 후 로그 변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구하면 각각 $\log 0.9 \sim \log 1.02$, $\log 0.89 \sim \log 1.05$ 로 두 약제간에 유사한 것을 확인하였다. 또한 두 약제의 AUC_{last} 와 C_{max} 의 개체간 변이가 20~30% 정도

로 기존에 알려져 있는 결과와 유사하였다.^{11,12)} 이외의 약동학 파라미터를 비교한 결과, T_{max} 는 평균 6시간(2~10시간)이었고 소실반감기는 33~40시간 정도로 두 용량군간, 약제간에 유사하였으며, 기존의 알려져 있는 결과와도 유사하였다.²⁾

약력학적 특성 비교를 위해 암로디핀 투약 후 혈압의 변화를 관찰한 결과, 낮과 밤의 활동량 및 자세 차이 등으로 인해 낮보다 밤에 혈압감소 효과가 더 큰 경향이 있었고, 10 mg 용량군이 5 mg 용량군에 비하여 혈압감소 효과가 더 크게 나타나는 경향을 볼 수 있었으나 변화 정도가 적었고 개체간 변이가 크게 나타났다. 혈류역학적 파라미터들을 관찰한 결과, 암로디핀의 작용에 의해 말초혈관이 확장되어 총말초혈관저항이 감소하고, 그로 인한 이차적인 반응으로 심박출량이 증가한다는 기존의 연구와 일치하였다.¹³⁻¹⁵⁾ 암로디핀 투약 후 심박출량과 총말초혈관저항의 변화 정도는 용량군간에 유의한 차이를 관찰할 수 없었으나, 용량군당 피험자 수가 12명으로 적었고 정상인에서 단회 투여였으므로 유의한 차이를 확인하지 못한 것으로 사료된다. 그러나 혈압, 맥박수, 심박출량, 총말초혈관저항의 투약 후 변화 양상이 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀간에 유사하였고, 투약 전후 시간에 따른 변화 양상이 약제간, 용량간에 유의한 차이가 없었다.

본 연구는 건강한 성인 남성을 대상으로 하여, 사람에서 최초로 아디핀산 암로디핀의 안전성을 확인하고, 기존의 제제인 베실산 암로디핀과 비교하여 유사한 약동학적 특성을 보이는 것을 확인하였다. 그뿐만 아니라 염이 다른 두 제제간에 유사한 약물의 작용을 보이는지 비교한 것에 의의를 둘 수 있다. 본 연구가 건강한 피험자를 대상으로 하였고, 단회투여임을 고려하면 전반적

으로 임상적으로 의미 있는 혈류역학적 변화를 관찰하는 것에는 한계가 있었으나, 암로디핀 투약 후 약력학적 파라미터의 변화양상이 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀 간에 유사한 것을 확인할 수 있었다. 이상의 연구 결과를 미루어 보아 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀은 유사한 약동학적 특성과 약력학적 특성을 보이는 것으로 평가된다.

참 고 문 헌

1. Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(12):2155-63.
2. Reid JL, Meredith PA, Donnelly R, Elliott HL. Pharmacokinetics of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12 Suppl 7: S22-6.
3. van Zwieten PA, Pfaffendorf M. Pharmacology of the dihydropyridine calcium antagonists: relationship between lipophilicity and pharmacodynamic responses. *J Hypertens Suppl* 1993;11(6):S3-8.
4. Scholz H. Pharmacological aspects of calcium channel blockers. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;10 Suppl 3:869-72.
5. Heynen G. [Amlodipine: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of a calcium antagonist with prolonged effect]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992;81(7):199-203.
6. Meredith PA, Elliott HL. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinet* 1992;22(1):22-31.
7. Davison E WJ, inventors. Pfizer Limited, applicant. Salts of amlodipine. European patent application 244944. Published November 11 1987.
8. CJ, Amlodipine adipate investigation brochure.
9. Carvalho M, Oliveira CH, Mendes GD, Sucupira M, Moraes ME, De Nucci G. Amlodipine bioequivalence study: quantification by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Biopharm Drug Dispos* 2001;22(9): 383-90.
10. White WB. Circadian variation of blood pressure and the assessment of antihypertensive therapy. *Blood Press Monit* 1999;4 Suppl 1:S3-6.
11. Elliott HL, Meredith PA, Reid JL, Faulkner JK. A comparison of the disposition of single oral doses of amlodipine in young and elderly subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12 Suppl 7:S64-6.
12. Faulkner JK, McGibney D, Chasseaud LF, Perry JL, Taylor IW. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22(1):21-5.
13. Alizade IG, Karayeva NT. The effects of amlodipine on cerebral circulatory values in patients with essential hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2001;1(1):14-6.
14. Michalewicz L, Messerli FH. Cardiac effects of calcium antagonists in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997;79(10A):39-46; discussion 47-8.
15. Silke B, Verma SP, Zezulka AV, et al. Haemodynamic and radionuclide effects of amlodipine in coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29(4):437-45.