Nifedipine 서방성 GITS 제형(아달라트 오로스®) 및 Rhotard 제형(하디핀®)의 약동학적 특성에 관한 연구†

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실, 전남의대 약리학교실¹

유경상, 배균섭, 조주연, 장인진, 임영채¹, 신상구

= Abstract =

Pharmacokinetic Evaluation of Two Controlled Release Formulations of Nifedipine : GITS (Adalat Oros®) and Rhotard (Hadipine®)

Kyung-Sang Yu, M.D., Kyun-Seop Bae, M.D., Joo-Youn Cho, Ph.D., In-Jin Jang, M.D.,
Youngchai Lim, M.D.,¹ Sang-Goo Shin, M.D.

Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine,
Chonnam National University Medical School¹, and Clinical Pharmacology Unit, SNU Hospital

Background : We evaluated the pharmacokinetic/pharmacodynamic characteristics of nifedipine GITS in healthy volunteers and compared the pharmacokinetic characteristics of nifedipine GITS formulation (Adalat Oros®) and Rhotard formulation (Hadipine®).

Methods : The trial was a single-blind, randomized, 2-way crossover, reference formulation-controlled study in 12 healthy volunteers. There was a period of at least 7 days separating each treatment period to allow adequate washout. During the first study period, six subjects received a single oral dose of Adalat Oros® after overnight fasting and blood samples were taken for up to 48 hours. Blood pressures and pulse rates were measured also. The other six subjects received Hadipine® and were studied in the same way. After 1 week, the 12 subjects received the other drug and were studied in the same manner. Plasma nifedipine levels were assayed by HPLC methods.

Results :

1) Safety : There were transient episodes of headache (four of Adalat Oros, five of Hadipine subjects), dizziness (one of Adalat Oros, two of Hadipine subjects) and palpitation (one of Hadipine subjects), but none were

† 본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비(06-98-001) 지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자 : 신상구

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

연락주소 : 서울특별시 종로구 연건동 28 (우 110-799)

전 화 : 02)740-8286, Fax : 02)745-7996

serious.

2) Pharmacokinetics : Hadipine, compared to Adalat Oros, showed an earlier Tmax (6.38 ± 1.39 vs. 16.50 ± 2.06 , mean $\pm$ SEM), higher Cmax (71.38 ± 15.14 vs. 38.56 ± 4.26), and a relatively greater fluctuation in plasma concentration profiles. After Hadipine administration, 5 out of the 12 subjects had a plasma nifedipine concentration of less than 10 ng/mL at 24 hours after drug administration, but after Adalat Oros, all of the 12 subjects had a concentration greater than 10 ng/mL at 24 hours after administration. T>10, the time that the plasma concentration exceeds 10 ng/mL, was significantly longer in Adalat Oros compared to Hadipine (30.93 ± 1.94 vs. 23.30 ± 2.72) ($p=0.017$).

The 90% CI (confidence interval) for the ratio of means with reference to Adalat Oros was 0.88~1.38 for AUC and 1.15~2.35 for Cmax, and neither was within the generally required range for bioequivalence (0.8~1.25). The 90% CI for the difference of means of Tmax with reference to Adalat Oros was 34.1~88.5%, which was also not within the required range of 80~120%.

3) Pharmacodynamics : The diastolic blood pressure showed a statistically significant decrease at 4~14 hours after drug administration, but there were no significant differences between the 2 formulations in these normotensive subjects.

Conclusion : Hadipine was expected to show a greater fluctuation in plasma concentrations after multiple dosing compared to Adalat Oros. Hadipine was shown not to be bioequivalent to Adalat Oros because of the significant differences in Cmax, Tmax and the large variation in Cmax values. Therefore, future studies in hypertensive patients will be needed to examine the differences in therapeutic effects.

KEY WORDS : Nifedipine · Controlled-release · GITS · Rhotard · Pharmacokinetics.

서 론

Nifedipine은 반감기가 1-2시간으로 작용이 짧은 1,4-dihydropyridine 칼슘 차단제의 원형으로써 심근 및 혈관평활근 세포의 L-형 칼슘통로를 통한 세포내 칼슘 유입을 차단하여 약리작용을 나타낸다. Nifedipine은 현재 경증 내지 중등도의 고혈압과 관상동맥의 수축에 의한 협심증(angina) 및 만성적인 안정성 협심증의 치료 등에 이용되고 있다¹⁾. 그러나 속방형의 일반제형에서는 빠른 흡수와 높은 최고농도, 짧은 반감기 등 약동학적 특성에 따른 과도한 혈관확장에 의한 빈맥, 홍조 및 두통과 같은 부작용이 흔히 나타나며 이는 특히 고혈압의 치료효과에 불리한 요소로 작용을 한다. 즉 과도한 혈관확장은 생리적 보상효과로 교감신경계 활성을 높여 빈맥과 강압효과의 감소를 보이게 된다. 같은 이유로 nifedipine의 강압효과

는 약물의 주입속도와 연관이 있어 보상효과를 일으키지 않는 정도의 느린 정맥주입시 빠른 정맥주입의 경우 보다 더 큰 강압효과를 보임이 알려져 있다²⁾. 또한 FDA 등에서는 고혈압 치료제의 peak/trough 강압효과의 비가 2 이하가 될 것을 요구하고 있어 nifedipine과 같이 작용이 짧은 약물의 경우 일반적인 속방형 제형은 이런 기준을 충족할 수가 없다^{3,4)}.

따라서 서방형과 같이 흡수를 조절하여 작용시간을 늘리는 제형이 요구되었고 특히 nifedipine의 경우 장흡수가 뛰어난 점, 위산이나 장내 세균 또는 장 소화효소에 안정한 점, 초회통과 효과가 비선형적이지 않은 점, 최저 유효농도가 10-25 $\mu\text{g/L}$ 로 낮은 점 등이 서방형으로 이용할 때 유리한 특성이라 할 수 있다⁵⁾. 서방형은 작용시간을 늘려 유리한 강압효과를 얻고 혈관확장과 관련된 부작용을 감소시키는 장점 외에도 투약 횟수를 줄여 환자 순응도를 높이고 일일 총 투여용

량을 줄이며 일정한 혈중 농도를 유지하여 강압효과를 일정수준으로 유지하는데 유리한 장점이 있다⁶⁾.

이러한 요구로 개발된 nifedipine GITS(gastrointestinal therapeutic system) 서방정제는 삼투압을 이용하여 펌프와 같은 작용으로 장내에서 zero order 로 약물을 방출하는 제형이다. 이 제형은 일반 서방형에 비해 dose dumping의 위험이 적고 일정한 혈중 농도를 유지하여 혈압조절과 부작용의 측면에서 유리한 점을 보인다. 약동학적으로는 6시간 이내에 plateau 농도에 도달하여 24시간 이상 그 농도를 유지하는 특성을 보인다⁶⁾.

본 연구에서는 nifedipine GITS 서방정인 아달라트 오로스® 정의 한국인에서 서방정 특성을 포함한 약동학적 특성을 파악하고 이런 특성을 GITS 형태가 아닌 Rhotard 형의 서방성 nifedipine 제형(하디핀®)과 비교·검토하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

공고를 통하여 모집한 건강한 성인 남성 자원자 중 12명을 대상으로 하였으며, 다음 조건에 부합하는 사람을 선정하였다: 1) 시험 참가에 앞서 시험의 목적, 내용, 위험성, 약제의 성상 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 서면 동의한 자원자 2) 연령이 20세 이상 40세 이하인 남성이면서 과거에 특별한 병력이 없고 시험 개시 전 1주일 이내에 타 약물을 복용치 않은 건강한 자원자로서 체중이 이상 체중(ideal body weight)의 15% 이내인 자 3) 시험개시 전 3주 이내의 건강검진(문진, 혈압, 12-lead 심전도, 혈액, 요검사 등 스크리닝 검진 항목)을 통하여 피험자로 적합하다고 판단된 자. 또한 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였다: ① Nifedipine을 포함한 칼슘길항제에 대한 과민성이 있는 사람 ② 수축기 혈압 100mmHg 미만인 경우 및 서맥 ③ 알리지성 질환 ④ 간질 ⑤ 위장관 질환 및 간 질환 ⑥ 위장관 절제

술 기왕력자(맹장수술은 제외) ⑦ 중양성 질환 ⑧ 정신 질환 ⑨ 시험 개시 예정일 전 1개월 이내에 1 pint 이상 공혈을 한 사람. ⑩ 시험 개시 예정일 전 2개월 이내에 타 약물의 임상시험에 참가한 사람 ⑪ 시험 개시 예정일 전 7일 이내에 약물을 복용한 사람 ⑫ 약물이나 알코올 중독자 ⑬ 연구자의 주관적 판단으로 연구에 부적당한 사람으로 인정되는 경우 ⑭ 시험 전 임상검사, 문진 및 건강검진에서 임상적으로 유의한 이상이 있는 자.

본 연구는 연구계획 및 피험자의 동의 취득 등에 관하여 서울대학교병원 임상시험 심사위원회(IRB)의 검토·승인 후 시행되었고, KGCP 규정을 준수하여 수행되었으며, IRB 승인 양식으로 모든 피험자에게 설명 후 서면 동의를 받았다.

2. 연구 방법

본 임상시험은 2-way 교차설계에 의한 단일맹검, 무작위, 비교제형 대조 시험으로 진행되었으며 전체 피험자 12명을 6명씩 2개 군으로 나누고, 1주 간격의 washout period를 두면서 시험약 및 비교약을 교차투여하여 진행하였다. 6명 피험자에게는 처음에 nifedipine GITS 제형(아달라트 오로스®, 바이엘 코리아) 30mg정을 1회 경구 투여한 후 48시간까지 채혈 및 혈압 측정 등을 시행하였으며, 1주 후 다른 nifedipine 서방정제인 Rhotard 제형(하디핀®, 일동 제약) 30mg정을 1회 경구 투여한 후 같은 방법으로 채혈 및 혈압 측정 등을 시행하였다. 다른 6명은 반대의 순서로 투약을 받았다. 본 임상시험은 nifedipine 제형에 따른 약동학, 약력학적 특성 등을 탐색하는 연구로서 연구의 성격이 통계적 가설을 검증하는 것이 아니기 때문에 연구 목적을 충족시키는 한도 내에서 최소한의 피험자 수로 진행하였다.

피험자는 투약 전날 오후 10시부터 투약 후 4시간 동안 공복 상태를 유지하였으며 투약 후 24시간 동안은 caffeine이나 알코올을 함유하는 음료의 섭취를 금하였다. 투약은 200mL의 물과 함께 복용케 하였으

며 투약 2시간 후 150mL의 물을 제공하고 투약 4시간 이후 중식을 제공하였다.

채혈 및 보관 : 투약 직전 상박 주전부에 heparin-locked (100unit/mL) 정맥내 catheter를 거치한 후 대조혈액 10mL을 취하고 투약 직후 20분, 40분 및 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 30, 36, 48시간에 각 8mL의 혈액을 채취하였다.

채혈액은 heparinized Vacutainer 튜브에 넣고, 30분 이내에 4℃, 3000rpm(1000g)에서 10분간 원심분리하여 혈장을 분리한 후, -20℃ 이하에서 혈장 내 nifedipine 농도 측정시까지 냉동보관하였다. 혈액과 혈장은 빛에의 노출을 차단하고 혈장의 처리는 나트륨등의 조명 하에서 시행하였다. 냉동보관 혈장도 빛을 차단하도록 하였다.

혈압 측정 : 투약 전 기저치로 피험자의 대조 수축기/이완기 혈압 및 맥박수를 좌위, 와위 및 기립 자세에서 각각 2회씩 측정하고, 투약 30분 및 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 36, 48시간 후에 자동 혈압계(OMRON M4)를 사용하여 혈압 및 맥박수의 변동을 경시적으로 측정하였다.

자타각증상 문진 : 투약에 따른 자타각증상 확인은 시험 종료시까지 피험자의 자발적인 보고 및 시험 담당자의 문진에 의하였다. 자·타각 증상 출현시 그 양상, 출현시기, 지속시간, 정도 및 인과 관계 등을 상세히 기록하였다.

혈중 nifedipine 농도의 측정 : 혈장 nifedipine의 농도는 reversed phase HPLC법으로 측정하였으며, internal standard로서 nisoldipine을 사용하였다⁷⁾.

약동학적 분석 : 제형에 따른 nifedipine의 약동학적 특성으로 기존의 일반 제형의 생물학적 동등성 검증에서 사용되는 파라미터인 AUC, Tmax, Cmax 등을 분석·비교하였다. 아울러 이러한 기존의 파라미터들에서는 서방제제가 갖는 특성을 충분히 반영해주지 못하기 때문에 다음과 같은 파라미터를 추가 검토하였다.

1) MRT(Mean Residence Time) :

AUMC/AUC

2) $T > 10$ (농도가 10ng/mL 이상 유지되는 시간)

혈압 변동의 분석 : 혈압 변동의 양상을 개인별, 제형별로 분석한 다음 통계적인 유의성을 검증하였다.

통계분석 : Nifedipine 두 제형간의 약동학적 특성(AUC, Cmax, Tmax 등)의 비교 분석은 동일 개체에서의 교차 시험임을 고려하여 paired t-test를 이용하였으며 각 평균의 ratio(로그 변환 후) 또는 차이의 90% 신뢰구간을 산출하여 분석하였다. 투여 후 수축기 및 이완기 혈압의 경시적인 변화는 repeated measures ANOVA로 분석하였다.

결 과

연구 대상의 인구학적 특성

총 17명의 자원자를 스크리닝 하였으며 이 중 5명은 탈락하고 12명이 시험을 시작하여 모두 완료하였는데 탈락자 중 3명은 임상 혈액 검사상 이상 소견을 보인 경우였고 다른 2명은 자원 탈락하였다. 피험자들의 평균 연령은 23.9 세(표준편차 1.2), 평균 체중은 67.1kg(표준편차 8.8), 평균 신장은 173.4cm(표준편차 6.4)이었다.

안전성 평가

시험 도중 문진상 자타각증상을 호소한 경우는 총 11회였다. 자각 증상 중 가장 빈도가 높았던 것은 두통으로서, 아달라트 오로스 투여군 중 4명, 그리고 하디핀 투여군 중 5명이 투약 당일에 호소하였다. 두통의 지속 시간이나 강도는 양 제형에서 대체로 비슷하였으나(아달라트 오로스 투여군 중 1명이 moderate, 나머지는 모두 mild degree), 두통의 시작 시간은 아달라트 오로스에서 투약 후 5-9시간, 하디핀에서는 투약 후 2-6시간으로 하디핀이 보다 빠른 양상을 보였다.

다음으로 흔했던 증상은 어지러움이었는데, 아달라트 오로스 투여군에서 1명, 그리고 하디핀 투여군 중 2명이 호소하였다. 어지러움은 두통과 동반된 경우도 있었으며, 시작 시간은 두통과 마찬가지로 하디핀 투여군에서 더 빠른 경향을 보였다.

하디핀 투여 후 한 명이 심계항진을 호소하였는데, 투약 후 6시간부터 7시간 동안 호소하였으며, 실제로 기저치에 비하여 빈맥이 이 당시 동반되어 있었다. 맥박수는 최고 107회까지 증가하였으며, 기립시에 보다 더 증가하는 양상을 보였으나, 혈압의 큰 변화는 동반되지 않았다.

이학적 검사상 이상 소견을 보인 경우는 없었고, 혈압 및 맥박수가 심하게 변화한 경우도 없었다. 좌위 혈압의 경시적 평균 변화는 Fig. 3과 같다. 평균 혈압 변화 중 가장 큰 수축기 혈압 감소는 하디핀 투여 후의 2시간째 좌위 혈압으로서 기저치에 비하여 7.9mmHg 감소하였다. 가장 큰 평균 이완기 혈압 감소는 아달라트 오로스 투여 후 6시간째의 좌위 혈압으로서 기저치에 비하여 8.6mmHg의 감소를 보였다.

약동학적 평가

혈중 약물농도 변화양상

전반적으로 아달라트 오로스는 10시간 이후 24시간까지 꾸준한 농도의 증가 또는 유지를 보임에 비하여, 하디핀은 상대적으로 빠른 농도의 상승 및 감소를 보였고, 하디핀 투여 피험자 중 6명에서는 일반 제형과 비슷한 빠른 흡수 및 빠른 소실의 양상을 보여서 이중 5명에서는 하디핀 투여 후 24시간째의 농도가 10ng/mL 이하로 감소하였다. 반면 아달라트 오로스 투여 후에는 24시간 후에도 피험자 모두 10ng/mL 이상의 농도를 유지하였다(Fig. 1).

평균 농도를 바탕으로 rule of superposition에 의하여 예측한 일일 일회 반복 투여시 예상 농도변화는 Fig. 2와 같다. 아달라트 오로스는 항정상태(steady-state)에서 34~44ng/mL의 농도 범위를 유지하는데 반하여 하디핀은 18~68ng/mL로서 상대적으로 큰 fluctuation을 나타내었다.

Fig. 1. Mean plasma concentrations of nifedipine after oral administration (mean±SEM). Levels were below limit of quantification (LOQ) for the following time points : 0.33, 0.67, 1, 1.5 h for Adalat Oros and 0.33, 48 h for Hadipine.

Fig. 2. Simulated plasma concentrations of multiple once-daily dosing based on mean concentrations. Time points other than 0, 2, 4, 6, ... hours were not used in the simulation.

약동학적 파라미터

Total AUC는 두 제형이 서로 유의하게 다르지 않았으며, 하디핀의 상대적 생체이용률(relative bioavailability)은 $108.2 \pm 12.7\%$ (mean±SEM)이었다(Table 1).

Table 1. Pharmacokinetic parameters after single oral administration of nifedipine

	Adalat Oros				Hadipine				90 % CI
	mean	SEM	min	max	mean	SEM	min	max	
AUC (total, ng-hr/ml)	886.73	88.77	517.49	1432.68	804.49	77.22	373.46	1207.05	[0.88,1.38] ³⁾ mean=1.11
Cmax(ng/ml)	38.56 ¹⁾	4.26	23.63	77.90	71.38 ¹⁾	15.14	32.32	218.71	[1.15,2.35] ³⁾ mean=1.64
Tmax(hr)	16.50 ²⁾	2.06	4	24	6.38 ²⁾	1.39	1.5	14	[34.1,88.5%] ⁴⁾ mean=61.2%
MRT(mean residence time, hr)	21.62 ²⁾	0.88	17.21	27.45	13.61 ²⁾	1.48	5.73	19.78	
Terminal half-life (hr)	6.00	0.70	1.52	9.91	6.51	0.72	2.47	10.48	
CL/F(oral clearance, L/hr)	41.68	4.20	23.03	63.77	42.40	5.08	24.85	80.33	
T>10 ⁵⁾	30.93 ²⁾	1.94	21.74	43.21	23.30 ²⁾	2.72	10.07	33.95	
C _{24h} /Cmax (%) ⁶⁾	84.87 ²⁾	5.28	48.74	100.01	41.03 ²⁾	8.92	2.01	96.53	

1) p=0.06 by paired t-test

2) Significantly different by paired t-test (p<0.05)

3) Confidence intervals for the ratio of means with reference to Adalat Oros (calculated after logarithmic transformation)

4) Confidence interval for the %difference of means with reference to Adalat Oros

5) Time that plasma concentration exceeds 10 ng/mL

6) The ratio of the concentration at 24h and Cmax

Cmax는 아달라트 오로스에서 38.56 ± 4.26 ng/mL, 하디핀에서 71.38 ± 15.14 ng/mL로서 하디핀에서 높은 경향을 보였으며(p=0.06), range도 아달라트 오로스에서 23.63~77.90 ng/mL, 하디핀에서는 32.32~218.71 ng/mL로서 하디핀에서는 6배 이상의 상당한 variability를 보였다.

Tmax는 아달라트 오로스에서 16.50 ± 2.06 hr, 하디핀에서 6.38 ± 1.39 hr로서 유의한 차이를 보였다. 또한 MRT는 아달라트 오로스에서 21.62 ± 0.88 hr, 하디핀에서 13.61 ± 1.48 hr로서 아달라트 오로

스 제형이 유의하게 길었다. Terminal half-life 및 oral clearance는 두 제형이 서로 유의한 차이를 보이지 않았다.

아달라트 오로스를 기준으로 한 AUC, Cmax 평균의 ratio에 대한 90% 신뢰구간은 AUC의 경우 0.88~1.38로서 일반적으로 bioequivalence에 적용되는 0.8~1.25의 범위에 속하지 않았다^{8,9)}. Cmax의 경우는 1.15~2.35으로서, 하디핀의 Cmax는 아달라트 오로스에 비하여 상당히 높은 값을 보였다. Tmax 평균의 차이에 대한 90% 신뢰구간은 34.1~88.5%로서 역시 일

Table 2. Previously reported pharmacokinetic parameters after single oral administration(GITS formulation, 30mg)

Reference	No. of subjects	Participant characteristics [age range]	Cmax (ng/mL)	Tmax(h)	AUC (ng-hr/mL) [time interval]	Terminal half-life (h)
Chung et al. ¹⁹⁾	16	normotensive	24	12	682	6.22
Unpublished observations*	12	normotensive, both sexes [34.2±7.7]	19.8 ±13.6	16.5 ±8.2	419±290 [0-36h]	
Unpublished observations*	12	normotensive, both sexes [34.2±7.7]	22 ±11	22.3 ±10.6	468±236 [0-36h]	
Grundy et al. ⁶⁾	18	normotensive, both sexes [70.0±4.6]	22.4 ±8.0	19.7 ±7.4	283±87 [0-24h]	
This study	12	normotensive, males [23.9±1.2]	38.56 ±4.26	16.50 ±2.06	560.55±57.70 [0-24h] 811.23±78.39 [0-36h] 886.73±88.77 [total]	6.00 ±0.70

*Cited from reference no. 6

반적으로 적용되는 $\pm 20\%$ 의 범위에 속하지 않았다^{8,9)}.

T>10 (혈중 nifedipine 농도가 10ng/mL 이상 유지되는 시간)은 아달라트 오로스에서는 30.93 ± 1.94 , 하디핀에서는 23.30 ± 2.72 로서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.017$).

Table 2에는 기존에 외국에서 보고된 GITS 30mg 제형에 대한 파라미터들이 요약되어 있다. 이와 비교하였을 때 한국인에서 시행한 본 연구 결과의 Cmax 및 AUC는 보다 큰 값을 나타내었다^{6,10)}.

약력학적 평가

각 제형 투여 후 좌위 혈압의 경시적 평균 변화는 Fig. 3과 같다. 혈압의 감소는 기저치의 15% 이내였으며, 투약 후 2~14시간(좌위 및 기립위), 4~12시간(와위)에 이완기 혈압이 기저치에 비하여 유의하

Fig. 3. Changes in mean blood pressure (sitting position) after oral administration of nifedipine (mean $\pm$ SEM)

게 감소하였으나, 전반적으로 제형간에 차이는 없었다

(repeated measures ANOVA, $p < 0.05$ for between subjects effects). 좌위, 와위 및 기립 자세의 측정치 모두 같은 결과를 나타내었다.

고 안

본 연구는 건강한 자원자 12명을 대상으로 하디핀® 30mg과 아달라트 오로스® 30mg을 1회 경구 투여한 후 nifedipine의 약동학적인 특성을 관찰한 임상 시험으로서 피험자들은 투약 전날 밤 동안 금식한 후 단일 맹검, 무작위, 2-way 교차 시험 방법으로 두 제형의 시험약물을 투여받았다.

시험약물의 평균 혈중 내 약물 농도는 Fig. 1과 같으며 두 제형은 매우 다른 양상을 보였다. 아달라트 오로스에서는 투약 이후 12시간 경에 plateau에 도달하기까지 서서히 증가하는 혈중 농도 시간 곡선을 보였다($T_{max} = 16.5$ 시간). 이에 반하여 하디핀은 $T_{max} = 6.4$ 시간에서 최고 혈중 농도를 보이는 침식성 매트릭스 제형의 특징을 보였다. 아달라트 오로스과 비교할 때 하디핀 복용 후의 혈중 nifedipine 농도는 C_{max} 도달 이후 급속히 감소하여 결과적으로 투약 12시간 후부터 24시간까지 아달라트 오로스보다 낮은 농도를 보임을 알 수 있었다. 상대적 생체이용률이나 경구 청소율은 차이가 없었다. 아달라트 오로스에서는 투여 후 24시간째 혈중 농도가 모든 피험자에서 10ng/mL 이상이었으나, 하디핀에서는 투여 후 24시간째에 12명 중 5명(41.7%)의 혈중 농도가 10ng/mL 이하였다. 생체이용률을 반영하는 AUC의 경우 하디핀과 아달라트 오로스간의 비율은 평균 1.08로 큰 차이를 보이지 않았는데, 90% 신뢰구간이 생물학적 동등성이 있다고 받아들일 수 있는 일반적인 기준인 0.80-1.25를 벗어나는 이유는 아마도 개체내, 개체간 변이가 크기 때문인 것으로 생각된다.

그러나 두 제형간의 중요한 차이점은 서로 다른 흡수 속도이다. 하디핀 투여 후에는 T_{max} 값에서 알 수 있듯이 nifedipine이 매우 빠르게 흡수되었고, 빠른 흡수 속도는 아달라트 오로스에 비하여 높은 C_{max}

를 유발하였다. 하디핀과 아달라트 오로스간의 C_{max} 비율에 대한 90% 신뢰구간 역시 생물학적 동등성이 있다고 인정할 수 있는 적용범위를 벗어났다. 하디핀 투여 후의 빠른 약물 흡수로 인하여, 투여 후 24시간째 예상되는 nifedipine 혈중 농도는 아달라트 오로스의 약 1/2에 해당하였다.

안전성 평가 결과 양 제형에서 두통, 어지러움 등의 증상이 나타났는데 아달라트 오로스 제형에서 하디핀에 비하여 증상의 시작 시간이 늦었으며 이는 혈중 농도 및 약동학적 분석 결과와 일치하는 소견이다. 그러나 증상의 정도나 빈도는 양 제형간에 뚜렷한 차이가 없었고, 심각한 경우는 없었다.

본 실험에서 얻은 약동학적 결과를 이용하여 steady state 상태를 예측한 결과 nifedipine 혈중 농도의 peak-to-trough fluctuation (PTF)은 Rhotard 제형이 nifedipine GITS보다 훨씬 클 것으로 예측된다. 혈압 변화는 두 제형간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 본 연구는 건강한 자원자에서 시행한 연구로서 대부분의 칼슘 차단제가 정상인에서 큰 혈압 변화를 일으키지 않음을 고려할 때 시험약에 의하여, 또는 시험약간에 차이를 보이지 않은 것은 당연한 현상으로 사료된다. 따라서 고혈압 환자를 대상으로 한 추후 연구를 통하여 두 제형간 강압효과 차이의 규명이 필요하리라 사료된다.

본 연구의 약동학적 결과 중 외국에서 보고된 약동학적 파라미터와 상당한 차이를 보이는 현상, 즉 서양인에 비하여 AUC 및 C_{max} 가 2배 가까이 큰 현상은 기존에 Nigerian, Caucasian 및 South Asian을 대상으로 한 유사 연구에서도 보고된 바 있으며¹¹⁾, nifedipine의 대사 효소인 CYP3A4/5 isoenzyme 활성도의 인종간 차이에 기인한 것으로 추정되나, 추후 연구를 통한 규명이 필요하다.

Nifedipine의 혈압강하 효과는 약물의 혈중 농도와 밀접한 관련이 있다¹²⁻¹⁴⁾. 즉 투약 후부터 다음 투약 시점 직전까지의 nifedipine 혈중 농도의 변동이 적을수록 보다 안정된 혈압 강하효과를 볼 수 있다. 다음 투약 직전의 시점 (여기서는 투약 24시간 후)에서

관찰되는 항고혈압제의 효과(trough)와 투약 직후부터 다음 투약 직전 시점까지의 사이에 관찰되는 최고 효과(peak)의 비로 정의되는 T/P 효과 비는 흔히 백분율로 나타내게 된다¹⁵⁾.

일반적으로 서방형 제제의 목적은 안정된 혈중 농도를 유지함으로써 투여 횟수 및 일일 용량을 최소화하여 환자의 복약 순응도를 높이고 약물의 독성을 낮추고 균일한 임상적 효과를 얻으려는 것이다. 또한 본태성 고혈압 치료의 목적은 심혈관계 합병증과 표적장기 손상의 빈도를 낮추고 그 발병을 지연시키는데 있다¹⁶⁾. 이러한 목적은 지속적으로 일정하게 24시간 동안 혈압을 조절함으로써 체위성 저혈압이나 허혈성 발작을 예방하고 혈압이 큰 폭으로 fluctuation하는 것을 최소화할 때 가장 잘 성취될 수 있다. 이러한 관점에서 FDA 등의 기관은 최소 trough/peak 효과의 비를 항고혈압 제제의 조건으로 제시하였다. 전형적인 제안은 trough 효과가 peak 효과의 1/2~2/3 보다 커야 한다는 것이다^{3,4)}. Nifedipine GITS의 trough/peak 효과의 비는 66~98.6%로 보고된 바 있고^{17,18)}, 이는 본 약동학 결과 중 24시간째 농도와 Cmax의 비(C_{24h}/C_{max})와도 일치하는 결과로 사료되며($84.9 \pm 5.3\%$), 하디핀의 경우 $41.0 \pm 8.9\%$ 로 큰 차이를 보였다. Zanchetti¹⁵⁾는 위약으로 보정된 아달라트 오로스 30mg의 평균 T/P 효과 비가 수축기에서 109%, 확장기에서 81%이었으며, 아달라트 오로스 60mg 투여시의 T/P 효과 비는 수축기에서 135%, 확장기에서 107% 라고 보고한 바 있다.

본 실험의 결과를 요약하면, nifedipine의 흡수 속도, Cmax, Tmax의 관점에서 볼 때 하디핀과 nifedipine GITS는 생물학적으로 동등하지 않은 서방형 제제이다. 하디핀 투여 후 불필요하게 높은 Cmax가 관찰되었으며, 24시간으로 되어있는 투약 간격의 후반 12시간 동안에는, 아달라트 오로스 투여시보다 뚜렷하게 낮은 혈중 농도를 보였다. 결과적으로 하디핀은 보다 일정치 않은 혈압 강하 효과, 즉 아달라트 오로스보다 낮은 T/P 효과비를 보일 가능성이 크므로 고혈압 환자를 대상으로 한 추후

연구를 통하여 두 제형간 강압효과 차이의 규명이 필요하리라 사료된다.

요 약

연구배경 :

Nifedipine 서방정인 GITS (Gastrointestinal Therapeutic System) 제형의 인체내 약물동태 특성을 검토하고 nifedipine 서방정 GITS 제형(아달라트 오로스[®])과 Rhotard 제형(하디핀[®])의 약동학적 특성을 비교 검토하였다.

방 법 :

12명의 건강한 성인 남성 자원자에서 단일맹검에 의한 무작위 투여, 비교제형 대조 2-way 교차투여 연구를 시행하였다. 각 제형을 일회 경구투여 후 48 시간까지 채혈 및 혈압 측정 등을 시행하였으며, 1주일의 washout period 후 다른 제형을 투약하고 같은 방법으로 채혈 및 혈압 측정 등을 시행하였다.

평가기준 :

유효성 : 혈중농도 변화양상, 약동학적 파라미터 및 혈압의 변화 양상을 비교하였다.

안전성 : 자타각증상, 혈압 및 맥박수, 이학적 검사 등으로 안전성을 평가하였다.

통계분석방법 : 개별 약동학 파라미터의 비교는 paired t-test를 이용하였고, 혈압의 경시적 변화 분석은 repeated measures ANOVA를 이용하였다.

결 과 :

안전성 : 두통, 어지러움, 심계항진 등의 증상이 일시적으로 있었으나 심각한 경우는 없었다.

약동학 : Hadipine은 Adalat Oros에 비하여 빠른 Tmax(6.38 ± 1.39 vs. 16.50 ± 2.06 , mean $\pm$ SEM), 높은 Cmax(71.38 ± 15.14 vs. 38.56 ± 4.26) 및 상대적으로 큰 혈중농도 fluctuation의 양상을 보였다. 5명에서는 하디핀 투여 후 24시간째의 농도가 10ng/mL 이하로 감소하였으나, 아달라트 오로스 투여 후에는 24시간 후에도 피험자 모두에서 10ng/mL 이상의 농도를 유지하였다. 유효혈중농도유지시간 (T

>10, 혈중 nifedipine 농도가 10ng/mL 이상 유지되는 시간)은 아달라트 오로스에서 30.93 ± 1.94 , 하디핀에서는 23.30 ± 2.72 로서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

아달라트 오로스를 기준으로 한 AUC, Cmax 평균의 ratio에 대한 90% 신뢰구간은 AUC의 경우 0.88~1.38로서 일반적으로 bioequivalence에 적용되는 0.8~1.25의 범위에 속하지 않았다. Cmax의 경우는 1.15~2.35으로서, 하디핀의 Cmax는 아달라트 오로스에 비하여 상당히 높은 값을 보였다. Tmax 평균의 차이에 대한 90% 신뢰구간은 34.1~88.5%로서 역시 일반적으로 적용되는 $\pm 20\%$ 의 범위에 속하지 않았다.

약력학: 이완기 혈압이 투약 후 2~14시간에 기저치에 비하여 유의하게 감소하였으나, 양 제형간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

결 론:

반복 투여시 Hadipine은 Adalat Oros에 비하여 혈중농도의 fluctuation이 매우 큰 양상을 보일 것으로 사료된다. Hadipine은 Adalat Oros와 약동학적으로 동등한 특성을 가진다고 볼 수 없었으며, 그 이유는 Cmax, Tmax의 유의한 차이 및 Hadipine Cmax의 큰 variation 등이다. 따라서 하디핀은 보다 일정치 않은 혈압 강하 효과, 즉 아달라트 오로스보다 낮은 T/P 효과비를 보일 가능성이 크므로 고혈압 환자를 대상으로 한 추후 연구를 통하여 두 제형간 강압효과 차이의 규명이 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Sorkin EM, Clissold SP, Brogden RN. *Nifedipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. Drugs* 1985;30:182-274
2. Devane JG, Mulligan S, Kavanagh M, et al. *New developments in sustained-release antihypertensive therapy: formulation and pharmacokinetic considerations. Am J Cardiol* 1992;69:23E-27E
3. Meredith PA, Elliot HL. *FDA guidelines on trough:peak ratios in the evaluation of antihypertensive agents. J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23 Suppl. 5:S26-30
4. Donnelly R, Elliott HL, Meredith PA. *Concentration-effect analysis of antihypertensive drug response. Focus on calcium antagonists. Clin Pharmacokinet* 1994;26(6):472-85
5. Kleinbloesem CH, van Brummelen P, van de Linde JA, et al. *Nifedipine: kinetics and dynamics in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther* 1984;35(6):742-9
6. Grundy JS, Foster RT. *The nifedipine gastrointestinal therapeutic system(GITS). Clin Pharmacokinet* 1996;30(1):28-51
7. Grundy JS, Kherani R, Foster RT. *Sensitive high-performance liquid chromatographic assay for nifedipine in human plasma utilizing ultraviolet detection. J Chromatogr B* 1994;654:146-151
8. Japanese NIHS Division of Drugs: *Guideline for bioequivalence Studies of Generic products. 1997*
9. U.S FDA CDER: *Guidance for industry. In vivo bioequivalence studies based on population and individual bioequivalence approaches. October 1997.*
10. Soons PA, Schoemaker HG, Cohen AF, et al. *Intraindividual variability in nifedipine pharmacokinetics and effects in healthy subjects. J Clin Pharmacol* 1992;32:324-331
11. Sowunmi A, Rashid TJ, Akinyinka OO, Renwick AG. *Ethnic differences in nifedipine kinetics*

- ics: comparisons between Nigerians, Caucasians and South Asians. Br J Clin Pharmacol* 1995;40(5):489-493
12. Taburet AM, Singalas E, olin JN, Banzet O, Thibonnier M, Corvol P. *Pharmacokinetic studies of nifedipine tablet. Correlation with antihypertensive effects. Hypertension* 1983; 5(suppl. II):II29-II33
 13. Corvol P, Marre M, Banzet O, Colin JN, Thibonnier M, Singlas E, Alexandre JM. *Acute antihypertensive effects and pharmacokinetic parameters of a new galenic form of nifedipine. Proceedings of the 5th International AdalatR Symposium, Berlin, May 12th -14th, 1982; Editors: M. Kaltenbach and H. N. Neufeld, Excerpta Medica Amsterdam* 1983; pp. 158-163
 14. Kleinbloesem CH, van Brummelen P, van de Linde JA, Voogd PJ, Breimer DD. *Nifedipine: Kinetics and dynamics in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther* 1984; 35:742-749
 15. Zanchetti A. *Trough: peak ratio of the blood pressure response to dihydropyridine calcium antagonists. J Hypertens* 1994;12(suppl 8): S97-S106
 16. Broden RX, McTavish D. *Nifedipine gastrointestinal therapeutic system(GITS). Drugs* 1995;50(3):495-512
 17. Frohlich ED, McLoughlin MJ, Losem CJ, et al. *Hemodynamic comparison of two nifedipine formulations in patients with essential hypertension. Am J Cardiol* 1991;68:1346-50
 18. Zanchetti A, Bianchi L, Amigoni S, et al. *Antihypertensive effects of nifedipine gastrointestinal therapeutic system on clinic and ambulatory blood pressure in essential hypertensives. J Hypertens* 1993;11 Suppl. 5: S334-5
 19. Chung M, Reitberg DP, Gaffney M, et al. *Clinical pharmacokinetics of nifedipine gastrointestinal therapeutic system. A controlled-release formulation of nifedipine. Am J Med* 1987;83 Suppl. 6B:10-4