

타가메트정(시메티딘 200 mg)에 대한 수루메틴정의 생물학적 동등성평가

이상봉 · 이경진* · 신영희#

경성대학교 약학대학, *Locus Discovery Inc.

(Received October 4, 2004; Revised October 14, 2004)

Bioequivalence of Thrumetin Tablet to Tagamet Tablet (Cimetidine 200 mg)

Sang-Bong Lee, Kyoung-Jin Lee* and Young-Hee Shin#

College of Pharmacy, Kyungsoong University, Busan 608-736, Korea

*Locus Discovery Inc. Blue Bell, PA 19422, USA

Abstract — The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two cimetidine tablets, Tagamet (Yuhan Pharm. Co., Ltd.) and Nex (Bi-nex Pharm. Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The cimetidine release from the two cimetidine tablets *in vitro* was tested using KP Apparatus I method with various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solutions and water). The dissolution profiles of two cimetidine tablets were very similar at all dissolution media. Twenty four healthy male volunteers were divided into two groups with a randomized 2×2 cross-over study. After four tablets (800 mg cimetidine) were orally administrated, blood was taken and the concentrations of cimetidine in serum were determined using HPLC with UV detector. The pharmacokinetic parameters such as AUC_t, C_{max} and T_{max} were determined. The result showed that the differences in AUC_t and C_{max} between two cimetidine tablets based on the Tagamet were -6.82% and -12.98%, respectively. There were no sequence effects between two tablets in these parameters. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of log(0.8) to log(1.25) (e.g., log(0.90)log(0.97) and log(0.82)log(0.93) for AUC_t and C_{max}, respectively), indicating that Thrumetin tablet was bioequivalent to Tagamet tablet.

Keywords □ cimetidine, tagamet, Thrumetin, bioequivalence, HPLC

시메티딘 (N"-cyano-N-methyl-N'-[2-[[5-methyl-1H-imidazole-4-yl)methyl]thio]ethyl]-guanidine)은 선택적 H₂-수용체 저해제로서 위·십이지장궤양, 위염, 역류성식도염 등에 널리 사용되는 제제이다.¹⁾ 건강한 성인에게 시메티딘 300 mg을 경구 투여하였을 때 C_{max}는 1.25~1.21 ug/ml, T_{max}는 1.52~1.96시간, 반감기는 2.63~2.76시간으로 보고되어 있으며,²⁾ 또한 시메티딘 800 mg을 경구 투여하였을 때의 반감기는 1.7±0.6 시간으로 보고되어 있다.³⁾

본 연구에서는 (주)바이넥스가 시판하고 있는 시메티딘 제제인 "수루메틴정"이 유한메디카의 시메티딘 제제인 "타가메트정"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험기준⁴⁾에 따라 건강한 성인 남자 24명을 대상으로 2×2 라틴 방격법에 따라 생체내이용률 시

험을 한 후, 얻어진 시메티딘의 혈중 약물 농도-시간 곡선 하 면적(AUC_t), 최고 혈중 농도(C_{max})와 최고 혈중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 T_{max}를 제외한 AUC_t와 C_{max}는 로그변환 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적 동등성을 판정하였다.

또한 "수루메틴정"과 "타가메트정"에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 1법(회전검체통법)에 따라 비교 용출시험을 하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행하였으며 피험자 전원의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 (주)바이넥스에서 시판하고 있는 "수루메틴정"(제조번호 CJ014), 대조약은 유한메디카에서 시판하고 있는 "타가메트정"(제조번호 36112)으로 각각 시메티딘을 200

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 051-620-4886 (팩스) 051-628-6540
(E-mail) yhshin@ks.ac.kr

mg 함유하는 정제였다. 시메티딘 표준품은 (주)바이넥스로 부터 공급 받았으며 내부 표준물질로 사용한 라니티딘과 인산이수소 칼륨은 Sigma Chemical Co.(St Louis, MO, 미국)로부터 구입하였다. HPLC용 이동상에 사용된 물은 Milli-Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 MΩ-cm로 여과한 것을 사용하였으며 아세트니트릴, 메탄올, 에틸아세테이트 등은 Merck사(Darmstadt, 독일)에서 구입하였다.

용출시험용 기기로는 용출기(Vankel VK7000, 독일) 자외선/가시부 분광광도계(Shimadzu UV1601, 일본)를 사용하였으며, HPLC 분석에 사용된 기기는 Model 3001 pump와 Model 3002 UV-Vis검출기가 장착된 Nanospace SI-1(Shiseido, Tokyo, Japan) 이었으며, 칼럼은 Phenomenex Synergi 4u POLAR-RP 80 Å (4.6×250 mm)을 사용하였다.

비교용출시험

대조약 "타가메트정" 과 시험약 "수루메틴정" 각 12정씩을 취하여 대한약전 용출시험법 중 제 1법(회전검체통법)에 따라 37 ± 0.5°C에서 100 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 제 1액(pH 1.2), pH 4.0 시험액, 제 2액(pH 6.8) 및 물 900 ml를 각각 사용하여 5, 10, 15, 30 및 45분에 용출액을 채취하여 218 nm에서 자외선/가시부 분광광도계를 사용하여 흡광도를 측정하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 29명의 지원자에 대하여 설명회를 가졌고, 이들을 대상으로 월레스기념 침례병원에서 전문의의 건강 진단을 실시한 결과 건강하다고 판정된 24인을 선정하여 동의서를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 투약 일주일 전부터 항생제 및 진통제를 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐 아니라 흡연 및 음주, xanthine계 음료 등도 제한하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 시험기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

채혈 및 피험자의 관리 등 모든 일은 월레스기념 침례병원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다. 약물 투약은 2×2 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 하고 24명의 피험자를 군당 12명씩 무작위로 A, B 2군으로 나누고 제 I기 때 A군에는 대조약인 "타가메트정"을, B군에는 시험약인 "수루메틴정"을 투여하였고 제 II기 때는 그 반대로 투약하였다.

또한 시메티딘의 반감기는 800 mg을 경구 투여시 1.7±0.6 시간으로 보고³⁾되어 있어 생물학적 동등성 시험 기준 제 18조 4항 휴약 기간의 산정기준에 따라 반감기의 5배 이상인 7일을 휴약 기간으로 하였다.

모든 피험자들의 상완 정맥 부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 대조약 또는 시험약 4정씩을 240 ml의 물과 함께 투약하였다. 채혈은 혈중소실반감기를 토대로 반감기의 3배 이상인 12시간 동안 실시하였고, 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 및 12시간의 총 12시점에서 실시하였다. 약 7 ml의 혈액을 취하여 vacutainer에 넣고 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈청을 취하여 혈청 분리관에 옮겨 담고 분석시까지 -70°C에 보관하였다. 채혈 및 휴식 등 모든 일은 월레스기념 침례병원에서 타인과 격리된 상태에서 진행되었다.

혈중 시메티딘의 정량

이동상으로는 아세트니트릴과 20 mM 인산이수소칼륨용액 17:83(v/v%)로 혼합한 용액에 2.5 g의 heptansulfonic acid를 첨가하여 사용하였으며 칼럼 온도 40°C, 유속은 1.2 ml/min, 주입량은 50 µl로 하여 파장 228 nm에서 측정하였다.^{5,6)}

시메티딘 표준액 100 µl를 취하여 시험관에 넣고 원심분리형 농축기에서 증발 건조시킨 후 blank 혈청 1 ml를 넣고 녹여서 혈청중 최종 약물농도가 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 4 ug/ml가 되도록 하여 검량선 작성 시료로 한다. 검량선 작성 시료 250 µl에 내부표준물질로 염산 라니티딘 탈이온수 용액(20 ug/ml) 50 µl를 가하여 1분간 vortexing한다. 여기에 2.5 M NaOH 20 µl, 탄산칼륨 포화액 100 µl를 가하여 1분간 vortexing 한 다음 에틸아세테이트 1.0 ml를 가하여 90초간 vortexing 한다. 이를 10,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 상등액을 새 vial에 취하여 질소기류하에서 용매를 제거한 후 증류수 200 µl에 용해하여 이 액 50 µl를 이용하여 HPLC로 분석한다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 시메티딘의 피크면적의 비를 구하여 검량선을 작성한다. 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구한다.

혈청 시료의 처리는 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 1분간 진탕한 다음 이 혈청 250 µl를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 염산 라니티딘 탈이온수 용액(20 ug/ml) 50 µl를 가하여 혼합한다. 여기에 2.5 M NaOH 20 µl, 탄산칼륨 포화액 100 µl를 가하여 1분간 vortexing 한 다음 에틸아세테이트 1.0 ml를 가하여 90초간 vortexing 한다. 이를 10,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 상등액을 새 vial에 취하여 질소기류하에서 용매를 제거한 후 증류수 200 µl에 용해하여 이 액 50 µl를 이용하여 HPLC로 분석하였다.

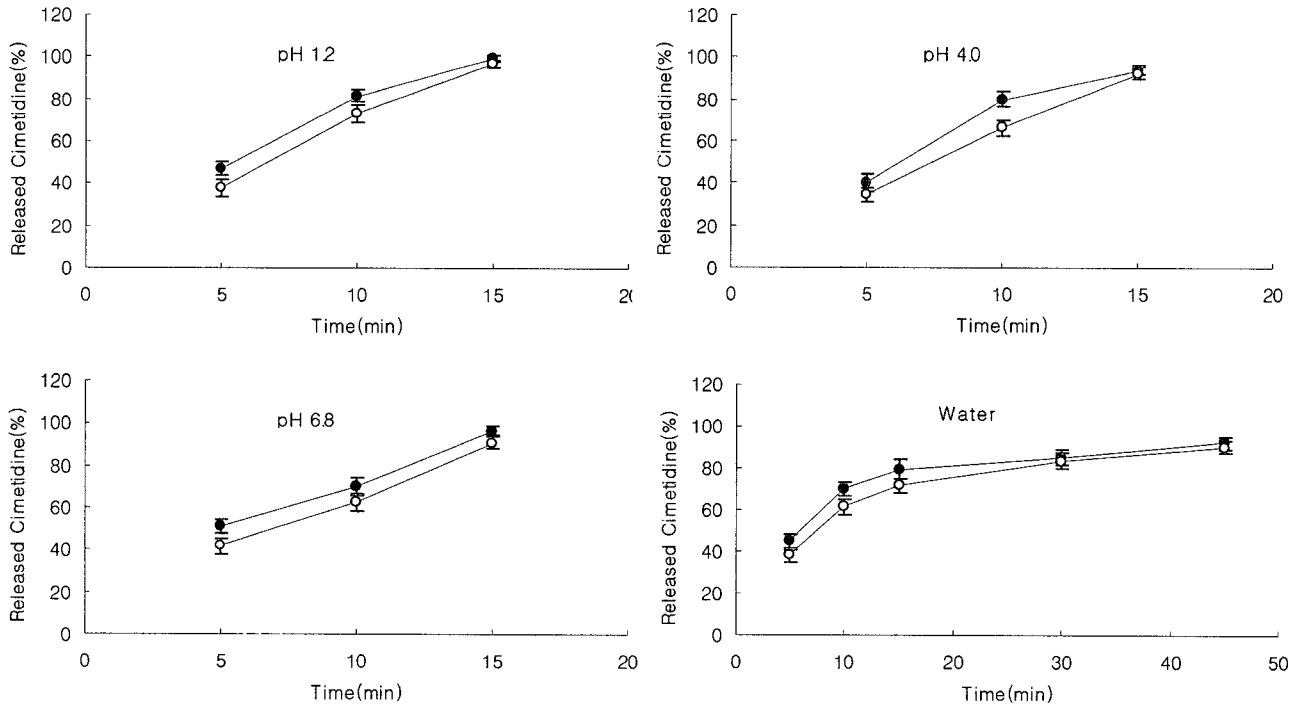


Fig. 1 – Dissolution profiles of cimetidine from Tagamet tablet (●) and Thrumetin tablet (○) in various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solutions and water; n=6, mean ± S.D.).

약물속도론적 파라미터의 분석

"타가메트정" 및 "수루메틴정"을 각각 4정(시메티딘 800 mg)씩 24명의 지원자에게 2×2 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻은 각각의 혈중 약물 농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t와 C_{max} 및 T_{max}를 구하였다. 여기서 T_{max}를 제외한 대조약과 시험약의 AUC_t와 C_{max}는 로그변환 후 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test⁷⁾를 이용하여 α(유의수준)=0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때 C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며, AUC_t는 사다리꼴면적계산 공식을 이용하여 최종채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구하여 사용하였다.

생물학적 동등성 평가

"타가메트정"에 대한 "수루메틴정"의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준에 따라 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

약물의 용출은 생체 이용률과 밀접한 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 동등할

것인지를 추정하고자 하였다. 시험약 '수루메틴정'과 대조약 '타가메트정'의 *in vitro* 용출 특성을 대한약전 용출시험법중 제 1법(회전검체통법)으로 비교한 결과 Fig. 1에서 나타난 바와 같이 pH 1.2, 4.0 및 6.8 용액에서 시험 15분 이내, 그리고 물에서는 45분 이내 85% 이상 용출되었고, 두 제제의 용출 양상은 유의성 있는 차이가 없었다.

혈중 시메티딘의 정량

건강한 성인의 대조 혈청에 내부표준 물질인 라니티딘을 가한 것 및 시메티딘정 투여 후 채취한 혈청을 본 분석시험방법에 따라 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 2에 나타내었다. 시메티딘 피크의 유지 시간은 약 7.5분, 라니티딘의 피크의 유지시간은 약 9.5분으로 시메티딘과 라니티딘은 기타 혈청성분들과 잘 분리되었다. 크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5로 하고 정밀성이 15% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 구하였다. 이때 본 분석방법의 정밀성 CV%는 일내 정밀성이 15% 이하, 정량한계농도에서의 일내 정밀성은 15% 이하였고, 일간 정밀성은 15% 이하, 정량한계농도에서의 일간 정밀성은 15% 이하였으며, 정확성은 85~115% 이내, 정량한계농도에서의 정확성은 90~110%였으며, 감도는 0.1 ug/ml이었다. 이로부터 혈청 중 시메티딘에 대한 상기 HPLC 분석법은 생물학적동등성시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

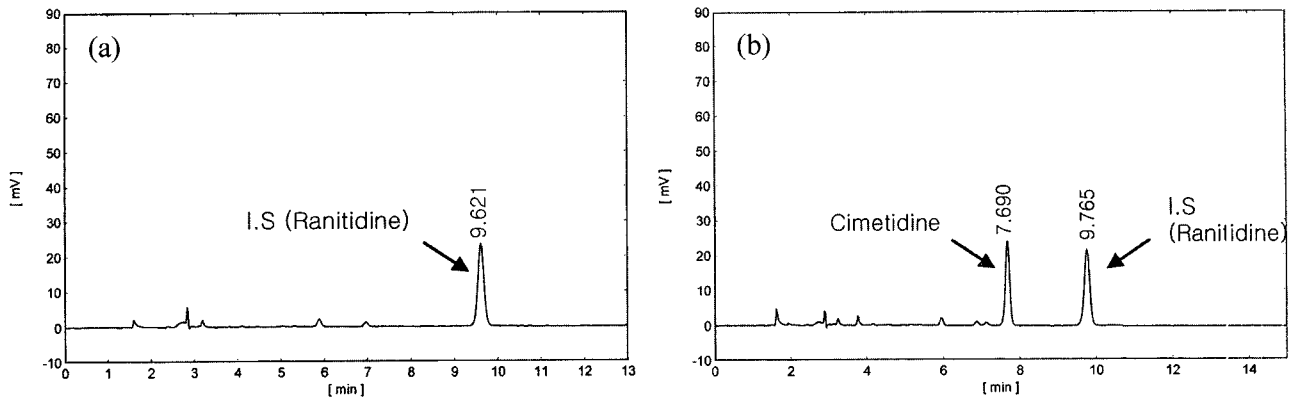


Fig. 2 – Chromatograms of (a) serum spiked with ranitidine (I.S., internal standard), (b) serum spiked with cimetidine and ranitidine.

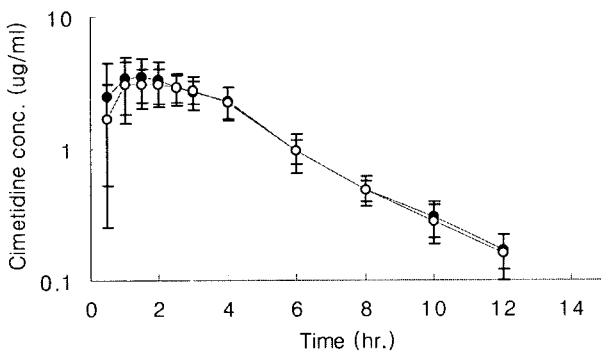


Fig. 3 – Serum concentration-time curves of cimetidine following oral administration of Tagamet tablet (●) and Thrumetin tablet (○) at the cimetidine dose of 800 mg (n=24, mean ± S.D.).

혈중 시메티딘의 농도 추이

"수루메틴정"과 "타가메트정"을 각각 4정 씩 24명의 지원자에게 경구 투여한 후 일정 시간 별로 채혈하여 얻은 두 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 평균 농도를 Fig. 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라메타인 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 를 Table II에 나타내었다. 대조약인 "타가메트정"의 평균 AUC_t (ug · hr/ml)는 16.84 ± 2.39 , 시험약인 "수루메틴정"의 평균 AUC_t 는 15.69 ± 2.52 으로 대조약에 대한 평균치 차가

-6.82%이었고, C_{max} (ug/ml)는 4.57 ± 1.16 와 3.98 ± 1.02 로 -12.98%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내 이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으며 이하 분산분석을 행하였다. 또한, T_{max} (hr)는 1.35 ± 1.02 과 2.04 ± 1.04 으로 39.99%의 차이를 나타내어 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하지 못하였으나 단지 참고사항으로 하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

유의수준 α 가 0.05일 때 로그변환한 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 F비(F_C)가 F 분석표의 한계값인 $F(1, 22)=4.30$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치의 차이 AUC_t 및 C_{max} 에 대한 90% 신뢰한계는 각각 $0.8951 \leq \delta \leq 0.9651$ 및 $0.8170 \leq \delta \leq 0.9256$ 로 $\log 0.8 \leq \delta \leq \log 1.25$ 의 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. T_{max} 의 경우는 $1.1838 \leq \delta \leq 1.7900$ 으로 조건을 만족시키지 못하였으나 참고사항으로 하였다.

이상의 시험결과를 종합해 볼 때 시험약인 "수루메틴정"은 대조약인 "타가메트정"에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 AUC_t 및 C_{max} 에서 모두 동등한 것으로 나타나 생물학적으로

Table I – Intra-day and inter-day imprecision of variable cimetidine concentration (mean values and S.D. are shown).

		Cimetidine concentration (ug/ml)					
		0.1	0.2	0.5	1	2	4
CV (%)	intra-day (n=5)	6.93	7.95	10.16	5.59	3.93	8.32
	inter-day (n=5)	6.38	5.58	3.63	5.50	3.46	3.62
Precision mean (%)	intra-day (n=5)	103.66	97.33	104.31	94.06	95.39	97.21
	S.D.	6.16	7.15	10.29	3.89	3.72	8.06
	inter-day (n=5)	114.20	101.51	109.51	98.72	101.02	103.08
	S.D.	6.35	5.25	3.87	5.35	3.47	3.72

Table II – Bioavailability parameters values in normal and logarithmic scales for each volunteer obtained after oral administration of tagamet and thrumetin tablet at the cimetidine dose of 800 mg

Volunteer	Tagamet tablet					Thrumetin tablet				
	AUC _t (ug · hr/ml)	ln AUC _t	C _{max} (ug/ml)	ln C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (ug · hr/ml)	ln AUC _t	C _{max} (ug/ml)	ln C _{max}	T _{max} (hr)
A-1	14.02	2.64	2.98	1.09	3.00	15.17	2.72	3.02	1.11	4.00
A-2	19.13	2.95	5.37	1.68	1.00	16.94	2.83	4.31	1.46	3.00
A-3	20.32	3.01	7.14	1.97	1.00	17.57	2.87	5.29	1.67	1.00
A-4	15.59	2.75	4.29	1.46	0.50	13.72	2.62	2.75	1.01	2.00
A-5	15.62	2.75	3.54	1.26	1.00	14.35	2.66	3.00	1.10	2.00
A-6	20.50	3.02	5.66	1.73	1.50	17.45	2.86	3.85	1.35	1.00
A-7	18.45	2.92	3.89	1.36	2.00	14.58	2.68	3.05	1.12	2.00
A-8	15.11	2.72	4.83	1.57	2.00	12.39	2.52	3.23	1.17	2.50
A-9	14.18	2.65	2.75	1.01	1.50	14.18	2.65	3.72	1.31	1.00
A-10	12.45	2.52	2.80	1.03	1.00	11.55	2.45	2.18	0.78	4.00
A-11	14.67	2.69	4.26	1.45	0.50	13.24	2.58	4.09	1.41	1.50
A-12	19.06	2.95	6.44	1.86	2.00	17.10	2.84	4.95	1.60	1.50
B-1	18.42	2.91	4.23	1.44	2.00	14.37	2.67	3.40	1.22	1.50
B-2	16.41	2.80	3.79	1.33	1.50	16.43	2.80	3.77	1.33	2.00
B-3	13.21	2.58	3.20	1.16	2.50	12.33	2.51	2.86	1.05	3.00
B-4	14.53	2.68	6.00	1.79	1.50	11.81	2.47	5.17	1.64	1.00
B-5	18.79	2.93	5.15	1.64	1.00	15.18	2.72	4.62	1.53	2.00
B-6	18.37	2.91	5.93	1.78	0.50	17.45	2.86	6.21	1.83	1.00
B-7	19.67	2.98	4.69	1.55	1.00	18.51	2.92	5.14	1.64	1.00
B-8	18.76	2.93	4.03	1.39	4.00	19.65	2.98	4.52	1.51	3.00
B-9	16.34	2.79	5.58	1.72	0.50	17.38	2.86	5.28	1.66	1.00
B-10	14.42	2.67	4.12	1.42	1.50	15.92	2.77	2.90	1.06	4.00
B-11	18.20	2.90	4.29	1.46	0.50	20.77	3.03	4.36	1.47	1.00
B-12	17.85	2.88	4.81	1.57	1.50	18.49	2.92	3.85	1.35	3.00
Mean	16.84	2.81	4.57	1.49	1.46	15.69	2.74	3.98	1.35	2.04
(S.D.)	(2.39)	(0.15)	(1.16)	(0.26)	(0.86)	(2.52)	(0.16)	(1.02)	(0.26)	(1.04)

Table III – Statistical results of bioequivalence test between two cimetidine tablet *

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	-6.815%	-12.982%	39.999%
F(1,16)	1.355	1.603	0.072
Test/Reference point estimate	0.929	0.869	1.455
Confidence interval (α=0.05)	log 0.8951 ≤ δ ≤ log 0.9651	log 0.8170 ≤ δ ≤ log 0.9256	log 1.1838 ≤ δ ≤ log 1.7900

*The AUC_t, C_{max} and T_{max} values were calculated on the basis of ln-transformed data.

동등하다고 판정되었다.

결 론

(주)바이넥스가 시판하고 있는 시메티딘 제제인 "수루메틴정"이 유행메타카의 시메티딘 제제인 "타가메트정"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험기준에 따라 건강한 성인 남자 24명을 대상으로 2×2 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 시메티딘의 혈중 약물 농도-시간 곡선하 면적(AUC_t), 최고 혈중 농도(C_{max})와 최고 혈중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 T_{max}

를 제외한 AUC_t와 C_{max}를 로그변환 후 통계검정과 분산분석을 하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 1법(회전검체통법)에 따라 비교 용출시험을 행한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 회전검체통법에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2, 4.0 및 pH 6.8에서는 15분 이내에, 물에서는 45분 이내에 대조약과 시험약 모두가 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 두 제제의 용출양상은 유의성 있는 차이가 없었다.

2. 대조약인 "타가메트정"의 평균 AUC_t(ug · hr/ml)는 16.84±2.39, 시험약인 "수루메틴정"의 평균 AUC_t는 15.69±2.52으로 대

조약에 대한 평균치 차가 -6.82%이었고, $C_{max}(ug/ml)$ 는 4.57 ± 1.16 와 3.98 ± 1.02 로 -12.98%의 차이를 보여 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내 이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족시켰다.

3. 대조약에 대한 시험약의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대해 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 구간 순서효과는 없었으며, 90% 신뢰한계는 각각 $0.8951 \leq \delta \leq 0.9651$ 및 $0.8170 \leq \delta \leq 0.9256$ 로 $\log 0.8 \leq \delta \leq \log 1.25$ 의 생물학적동등성시험기준을 만족시켰다.

이상의 시험결과를 종합해 볼 때 시험약인 "수루메틴정"은 대조약인 "타가메트정"에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 AUC_t 및 C_{max} 에서 모두 동등한 것으로 나타나 생물학적으로 동등하다고 판단되었다.

감사의 말씀

본 연구는 (주)바이넥스의 지원을 받아 경성대학교 약학대학 부설 약학연구소에서 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1) Burland, W. L., Duncan, W. A., Hesselbo, T., Mills, J. G.,

Sharpe, P. C., Haggie, S. J. and Wyllie, J. H. : Pharmacological evaluation of cimetidine, a new histamine H₂-receptor antagonist in healthy man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2**, 481 (1975).

2) Berardi, R. R., Cohen, I. A., Hyneck, M. L., Lockwood, G. F., Shukla, U. A., Sakmar, E., Wells, J. J. and Wagner, J. G. : Comparative bioavailability study of two tablet formulations of cimetidine. *Biopharm. Drug Dispos.* **5**(2), 169 (1984).

3) Grahn, A., von Bahr, C., Lindstrom, B. and Rosen, A. : Bioavailability and pharmacokinetics of cimetidine. *Eur. J. Pharmacol.* **16**, 335 (1979).

4) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적 동등성시험 기준, 식품의약품안전청 (2002, 11, 22).

5) Kelly, M. T., Mcquirk, D. and Bloomfield, F. J. : Determination of cimetidine in human plasma by high performance liquid chromatography following liquid-liquid extraction. *J. Chromatography, Biomedical Application* **668**, 117 (1995).

6) USP 24, <1090> *In Vivo* Bioequivalence Guidances, pp. 2069. Cimetidine Tablets-*In vivo* bioequivalence and *In vitro* dissolution testing.

7) Statistical Solutions Ltd., Equiv Test 2.0, U.K. (2001).