

큐란 정(염산라니티딘 150 mg)에 대한 수도염산라니티딘정의 생물학적동등성

이선녀* · 고연정* · 강승우* · 윤서현*** · 박무신*** · 이예리*** · 이경률*** · 이희주***†

*바이오코아주식회사, **서울의과학연구소, ***수도약품공업주식회사
(2006년 2월 7일 접수 · 2006년 4월 13일 재심사 · 2006년 5월 8일 승인)

Bioequivalence of Sudo™ Ranitidine Hydrochloride Tablet to Curan™ Tablet (Ranitidine Hydrochloride 150 mg)

Sun Neo Lee*, Youn Jung Ko*, Seong Woo Kang*, Seo-Hyun Yoon***, Moo-Sin Park***, Ye-Rie Lee***, Kyung Ryul Lee*** and Hee Joo Lee***†

*Department of Drug Development Service, BioCore Co., Ltd., Seoul 137-130, Korea

**Department of Pharmacokinetics, Seoul Medical Science Institute, Seoul Clinical Laboratories, Seoul 140-809, Korea

***Quality Control Department, SUDO Pharm. Ind. Co., Ltd., Gyeonggi 445-746, Korea

(Received February 7, 2006 · Revised April 13, 2006 · Accepted May 8, 2006)

ABSTRACT – A bioequivalence study of Sudo™ Ranitidine HCl tablet (Sudo Pharma. Ind. Co., Ltd.) to Curan™ tablet (Il Dong Pharma. Ind. Co., Ltd.) was conducted according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty four healthy male Korean volunteers received each medicine at the ranitidine hydrochloride dose of 150 mg in a 2×2 crossover study. There was a one week wash-out period between the doses. Plasma concentrations of ranitidine were monitored by a high-turbulent liquid chromatography (HTLC) for over a period of 12 hours after drug administration. AUC_t (the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 12 hr) was calculated by the linear trapezoidal rule method. C_{max} (maximum plasma drug concentration) and T_{max} (time to reach C_{max}) were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance was carried out using logarithmically transformed AUC_t and C_{max}. No significant sequence effect was found for all of the bioavailability parameters indicating that the crossover design was properly performed. The 90% confidence intervals of the AUC_t ratio and the C_{max} ratio for Sudo™ Ranitidine HCl/Curan™ were 0.92-1.00 and 0.90-1.03, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of 0.80-1.25. Thus, our study demonstrated the bioequivalence of Sudo™ Ranitidine HCl and Curan™ with respect to the rate and extent of absorption.

Key words – Ranitidine, Curan™, Sudo™ Ranitidine HCl, Bioequivalence, HTLC

라니티딘(ranitidine ; *N*-[2-[[5-(dimethylaminomethyl)-2-furyl]methylsulfanyl]ethyl]-*N*-methyl-2-nitro-ethene-1,1-diamine)은 위벽세포의 H₂-수용체에만 선택적으로 작용하는 위산 분비 억제제이다. 라니티딘은 imidazole ring이 아닌 aminomethyl furan을 가지고 있고 씨메티딘에 비교하여 6배의 위산분비 억제 효과를 가지고 있어 위궤양, 십이지장궤양, Zollinger-Elisser 증후군, 역류성식도염, 급성위염등의 치료에 사용되며, 성인에 대한 용량은 150 mg씩 1일 2회 또는 300 mg씩 1일 1회이다. 라니티딘은 십이지장궤양 환자에게 150 mg씩 1일 2회 투여시 24시간 평균산분비를 69%, 야간 산분비를 90% 억제시켜 준다.¹⁻²⁾ 라니티딘 300 mg을 건강한 성인에 경구투여시 C_{max}는 약 928 ng/mL, T_{max}는 약 2.4시

간, 혈중소실반감기는 2.3시간으로 보고되어 있다.¹⁾

국내의 라니티딘 제제는 수도약품공업주식회사의 “수도염산라니티딘 정” 및 일동제약주식회사의 “큐란 정”을 비롯한 다수의 제제가 사용되고 있는데, 처방된 라니티딘 제제를 성분, 함량 및 제형이 동일한 다른 제제로 대체하여 조제하기 위해서는 약사법 제 23조의 2에 근거, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준³⁾에 따라 생물학적 동등성 시험을 실시하여 대조약과 생물학적으로 동등하다는 것이 입증되어야 한다.

따라서 이 연구에서는 수도약품공업주식회사의 “라니티딘”(염산라니티딘 150 mg)이 일동제약주식회사의 “큐란 정”(염산라니티딘 150 mg)과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성 시험기준³⁾에 따라 건강한 성인 남성 지원자 24명에게 1정(염산라니티딘 150 mg)씩을 경구투여한 후, 각 피험자들의 혈

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)571-4431, E-mail : hjlee@bio-core.com

중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC)과 최고 혈중 농도(C_{max})등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 받은 후 시험계획서에 따라 수행되었다.

실험 방법

시약 및 기기

시험약으로 수도약품공업주식회사의 “수도염산라니티딘 정”(제조번호: 04090006, 사용기한: 2007. 05. 10), 대조약으로 일동제약주식회사의 “큐란 정”(제조번호: C01004, 사용기한: 2007. 01. 15)을 사용하였다.

라니티딘의 혈중 농도 분석 시험에 사용된 시약들로 염산라니티딘 표준품과 내부 표준물질인 니자티딘 표준품은 Sigma사(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. 이동상으로 사용된 아세토니트릴은 Fisher사(Fair Lawn, NJ, USA)의 HPLC급 시약을 구입하여 사용하였으며 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험에서는 용출기(DST-810, 600A, 화인기기, 안양, 한국)와 자외부 분광광도계(PU8730, Unicam, Cambridge, UK)를 사용하였다. 또한 약물분석기기로는 컬럼 오븐이 부착되어 있는 HPLC용 isocratic pump(HP1100 series G1310A, Agilent, USA), binary pump(HP1100 series G1312A, Agilent, USA), DAD 검출기(G1315A diode array detector, Agilent, USA), 자동주입기(G1313A autosampler, Agilent, USA) 및 탈기장치(G1322 vacuum degasser, Agilent, USA)를 사용하였고, 전처리 컬럼은 Cyclone^R C₁₈(50 mm×1.0 mm, Cohesive technologies Inc., Franklin, MA, USA), 분석컬럼은 Capcell PAK UG120V(150 mm×2.0 mm, 5 μm, Shiseido, Tokyo, Japan), 데이터 처리장치로는 Agilent사의 Chemstation을 사용하였다.

비교용출시험

“큐란 정”과 “수도염산라니티딘 정”의 비교용출시험을 생물학적동등성시험 대상 생산로트에 대하여 수행하였다. 대조약과 시험약을 각각 12정씩 취하여 대한약전 용출시험법 중 제 2법(매들법)에 따라 시험하였고, 시험액으로는 봉해시험법의 제 1액(pH 1.2),⁴⁾ 인산염 완충액(pH 4.0),⁵⁾ 봉해시험법의 제 2액(pH 6.8)⁴⁾과 정제수를 각각 사용하였다. 37±0.5°C에서 50 rpm으로 시험하여 용출 개시 5, 10, 15, 20 및 30분에 용출액을 채취하고 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과시킨

다음 자외부 파장 314 nm에서 흡광도를 측정하여 용출률을 계산하였다.

피험자 선정

피험자는 생물학적동등성시험 지원자 모집 공고를 통하여, 19~55세의 건강한 성인 남성으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액 질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원자 42명을 모집하였다.

지원자 42명에 대한 건강진단은 서울시 서초구 양재동 108-1번지 소재 비이의원에서 실시하였다. 지원자들은 전문의의 문진과 내과적인 진찰을 받고 임상병리검사를 실시하였으며 이들 중 피험자 선정기준 및 제외기준에 따라 선정기준에 모두 적합하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 본 시험의 피험자로 최종 선정된 사람들은 남성으로서 평균체중 66.1 kg(50~89 kg), 평균연령 22.1세(19~29세)이었다.

본 시험에 참여하는 지원자는 피험자에 대한 생물학적동등성시험 설명서에 의거한 설명회를 통하여 이 시험의 목적, 시험약의 특성, 시험내용, 주의사항 및 보상 내용에 대한 설명과 질의 응답을 거쳐 시험내용에 대해 충분히 숙지한 후 자발적인 의사에 따라 서면동의절차를 거쳐 본 시험에 참가하였다.

피험자 관리

모든 피험자에게는 시험 전 10일 이내 및 시험기간 중에는 음주나 다른 약물의 복용을 금하였다. 시험 전일 오후 7시경에 피험자 전원을 소집하여 동일한 저녁 식사를 제공한 후 식사 종료 시점인 8시 이후부터 익일 투약 후 4시간까지는 금식하도록 하였으며 운동, 식사, 흡연, 음주 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 총 24명의 피험자들에게 시험내용과 주의사항을 다시 한번 주지시키고, 밤 10시 경에 취침하도록 하였다. 시험 당일 비이의원에 오전 7시경에 도착하여 시험 준비에 착수하였다. 투약 후 4시간까지는 일체의 음식(식수 포함)을 먹지 못하게 하였고 피험자들은 4시간째 채혈이 끝난 시점에서 동일한 식사를 하였고, 10시간째 채혈이 끝난 시점에 다시 동일한 식사를 하였다. 이 때 투약 후부터 12시간 채혈 시까지 과격한 운동, 수면, 높은 자세는 금지시켰다. 12시간 마지막 채혈을 마친 뒤 일주일 후 피험자들에게 2기 시험을 완료할 때까지 술이나 약물 복용을 일체 금지한다는 주의사항을 다시 한번 주지시킨 후 귀가시켰다. 시험 전과정을 통하여 피험자 개개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였으며, 채혈이 끝난 후에는 담당의사에

의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하였고 피험자 전원에게서 이상이 없음을 확인하였다.

약물투약 및 혈액 채취

2×2 라틴 방격법에 따른 교차 시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 1, 2의 2군으로 분류한 후 제 1기 제 1군에는 대조약인 일동제약주식회사의 “큐란 정”을, 제 2군에는 시험약으로 수도약품공업주식회사의 “수도염산라니티딘 정”을 투여하였고, 제 2기에는 그 반대로 투여하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시험약 각 1정(염산라니티딘으로서 150 mg)을 물 240 mL와 함께 단회 경구투여 하였다. 보고되어 있는 라니티딘의 혈중 소실반감기인 약 2.3시간과 약 3.12시간^{1,2)}을 토대로 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호 생물학적동등성시험 기준³⁾ 18조 2항에 따라 채혈시간은 반감기의 3배 이상인 12시간 동안으로 하였고 채혈횟수는 약물투약 직전과 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10시간 및 12시간의 총 13시점에서 실시하였다. 휴약기간은 투여된 약물이 완전히 체외로 배설될 수 있는 충분한 기간(투약 후 부터 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상)으로 1주일로 하여 교차 시험을 행하였다.

투약 및 채혈은 비이의원에서 시험담당자인 전문의의 감독하에 실시하였다. 피험자들의 상완 정맥부위에 22 gauge heparin-locked I.V. 카테터(녹십자 의료공업, 한국)를 설치하고 공혈액을 채혈한 다음 2분 간격으로 대조약 및 시험약을 투약하였다. 채혈 시 I.V. 카테터 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 mL의 혈액을 채취하여 버린 다음 약 7 mL의 혈액을 heparinized vacutainer에 채취하고, 다시 I.V. 카테터 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수 0.5 mL를 주입하였다. 채혈된 혈액의 응고를 방지하고 혈구의 파괴를 막기 위해 vacutainer를 천천히 흔들어 섞고 잠시 방치한 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 다음 혈장만을 취하여 polypropylene 시험관에 옮겨 담고 영하 70°C에서 분석 시까지 보관하였다. 채혈 장소는 일반인들의 출입을 제한하였고, 채혈 기구는 완전히 멸균된 1회용 기구를 사용하였다.

혈장 중 라니티딘의 정량

혈장 중 라니티딘 함량은 검체 처리 후 HTLC/UV를 이용하여 정량분석 하였으며 분석법에 대한 검증은 행한 후 시료를 분석하였다. UV 검출기의 파장은 313 nm로 하였고, Turbo column에 시료를 주입하기 위한 이동상으로 암모니움

하이드로사이드로 pH 7.5를 맞춘 0.02 M 암모니움 아세테이트를 사용하였으며, 용리 이동상으로 0.05 M 인산염 완충액 : 아세토나이트릴(87:13, v/v)을 사용하였다. 유속은 시료 주입시에는 4.0 mL/min, 용리시에는 0.25 mL/min이었으며, 시료 주입량은 40 µL로 하여 전처리된 혈장시료를 정량하였다.

검량선 작성을 위하여 염산라니티딘 표준품을 탈이온수에 녹여 농도를 1 mg/mL가 되도록 제조한 후 차광하여 4°C에서 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 혈장 중 약물 농도가 각각 20, 50, 100, 200, 500, 1000 및 2000 ng/mL가 되도록 표준혈장을 만들었다. 또한 내부 표준물질인 니자티딘은 탈이온수에 녹여 1 mg/mL가 되도록 한 후 탈이온수로 100배 희석하여 1000 ng/mL가 되도록 제조하였다. 표준혈장 0.5 mL에 내부표준물질용액(nizatidine, 1000 ng/mL) 50 µL를 가하고 원심분리기를 이용하여 13000 rpm에서 10분간 원심분리 후 상층액을 취하여 HTLC/UV에 40 µL 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 라니티딘의 피크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 이 중 4농도를 선택하여 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 보관하였던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 다음 0.5분간 진탕하고 이 혈장 시료 0.5 mL를 취하여 표준혈장과 동일한 방법으로 전처리 한 후 HTLC에 주입하고 검량선으로부터 각 시료의 농도를 정량하였다.

생체이용률 파라미터의 산출 및 통계처리

생체이용률 파라미터는 생체이용률 파라미터 계산 프로그램인 BA Calc 2002⁴⁾를 이용하여 구하였다. 각 피험자의 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC)값은 약물투여 후 12시간까지의 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간곡선들로부터 사다리꼴 공식에 의해 구하였다. 최고 혈중 농도(C_{max})는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 가장 높은 혈장 중 농도를 읽은 값을 사용하였으며, T_{max}는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 최고 혈장 중 약물농도에 도달하는 시간을 읽은 값을 사용하였다.

생물학적동등성시험기준³⁾에 따라 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교항목은 AUC_{0-t}와 C_{max}로 하였다. 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2002⁵⁾를 이용하여 각 파라미터들을 로그변환한 값에 대하여 유의수준(α)=0.05에서 분산분석을 실시하여 군간 순서효과를 검증하였고 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

생물학적동등성시험을 실시하기에 앞서 대조약과 시험약의 비교용출시험을 행하여 두 약이 *in vitro*에서 동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 이는 동일 성분을 동일량 함유하는 제제라고 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 용출의 양상이 다르게 나타날 수 있으므로 시험약과 대조약의 *in vitro* 용출특성을 비교하기 위하여 용출시험을 행하였다. 대한약전의 용출시험법 제 2법인 패들법에 따라 시험한 결과 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물의 4가지 시험액에서 시험약과 대조약 모두 모

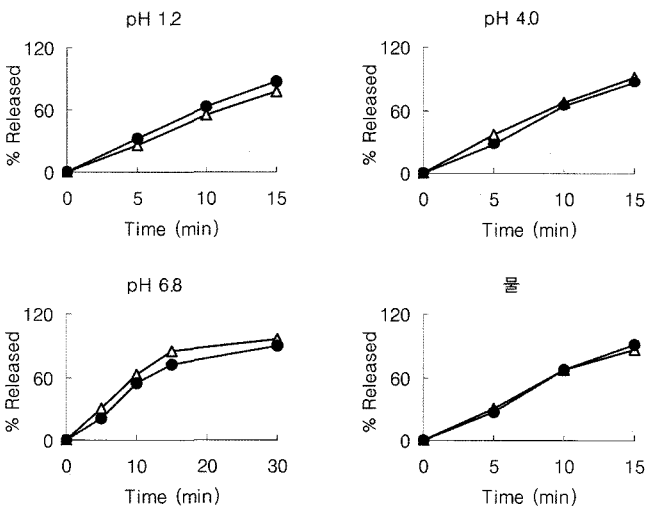


Figure 1—Dissolution profiles of ranitidine from Curan™ (●) and Sudo™ Ranitidine HCl (△) tablets in various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 and water, n=12, mean±S.D.).

든 시험액에서 식품의약품안전청이 고시한 의약품동등성시험 관리규정⁶⁾의 용출양상의 동등성 판정기준에 적합하여 두 제제 간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단되었다(Figure 1).

혈장 중 라니티딘의 정량

상기의 시험방법과 같이 검체를 처리하여 HTLC로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램은 Figure 2와 같았으며, 라니티딘 피크의 유지시간은 약 4.5분, 내부표준물질(니자티딘) 피크의 유지시간은 약 6.8분이었고, 분석조건에서 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 정량한계는 ICH guideline⁷⁾에 준하여 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 하여 20 ng/mL 로 정하였다. 혈장 시료로부터 구한 라니티딘의 검량선의 계산식은 농도비(y)=0.0009656×피크면적비(x)-0.001189(r=0.9997)로 20~2000 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한 validation을 진행하였을 때 본 분석방법의 정밀성 C.V.%는 일내 정밀성이 5.33% 이하, 일간 정밀성은 7.29% 이하, 정확성은 90.0~116%이었다(Table I).

Table I—Precision and Accuracy Data for the HTLC Analysis of Ranitidine in Human Plasma

Concentration (ng/mL)	Precision (Coefficient of Variation: %)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)	
20 (LOQ)	3.93	3.42	116
100 (low)	4.86	7.29	97.6
500 (medium)	4.04	2.37	90.0
2000 (high)	5.33	3.70	101

LOQ: Limit of quantitation

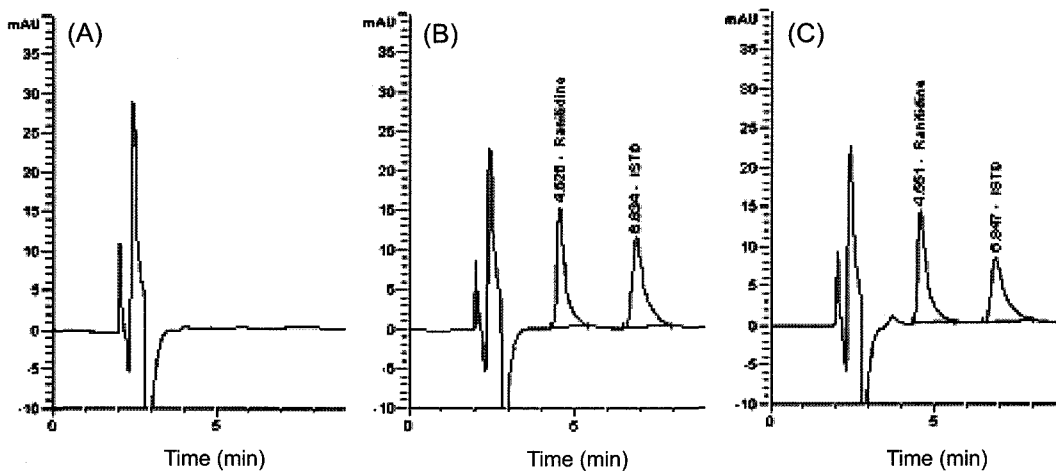


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) blank human plasma spiked with ranitidine (1000 ng/mL) and internal standard (IS, nizatidine 1000 ng/mL) and (C) plasma sample at 3.5 hr after oral administration of 150 mg ranitidine hydrochloride tablets (The plasma concentration of ranitidine corresponds to 856.41 ng/mL).

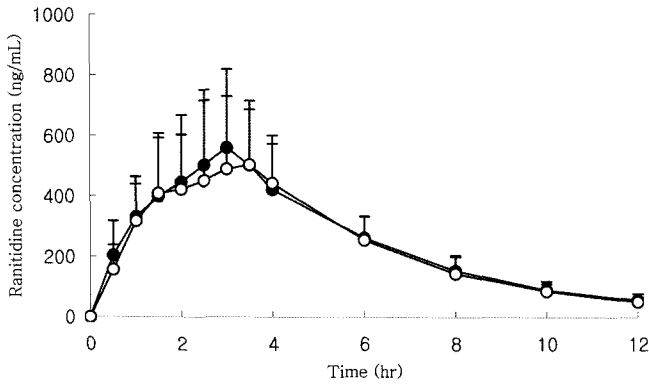


Figure 3—Mean (\pm S.D., n=24) plasma concentration-time curves of ranitidine following oral administration of Curan™ (●) and Sudo™ Ranitidine HCl (○) tablets at the ranitidine hydrochloride dose of 150 mg.

이로부터 혈장 중 라니티딘에 대한 상기의 HTLC 분석법은 인체에 대한 생체 이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장 중 라니티딘의 농도 추이 및 생체이용률 파라미터 산출

피험자 24명에게 교차시험으로 대조약 및 시험약을 각각 경구투여한 후 두 제제로부터 구한 평균 혈장 중 라니티딘의 농도-시간 곡선을 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 있어서 두 제제의 생체이용률 파라미터의 실측치와 로그변환한 값을 정리하면 Table II와 같다. 대조약인 “큐란정”의 평균 AUC_t (ng · hr/mL)는 3069 ± 621.6 , 시험약인 “수

Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Curan™ and Sudo™ Ranitidine Hydrochloride Tablets at the Ranitidine Hydrochloride Dose 150 mg

Volunteer	Curan™ Tablet					Sudo™ Ranitidine HCl Tablet				
	AUC_t (ng·hr/mL)	Log AUC_t	C_{max} (ng/mL)	Log C_{max}	T_{max} (hr)	AUC_t (ng·hr/mL)	Log AUC_t	C_{max} (ng/mL)	Log C_{max}	T_{max} (hr)
A-1	3323	3.52	545.7	2.74	4.0	3000	3.48	430.8	2.63	2.0
A-2	1813	3.26	331.6	2.52	2.0	1774	3.25	360.2	2.56	3.0
A-3	3470	3.54	906.0	2.96	1.5	3500	3.54	759.0	2.88	2.5
A-4	2634	3.42	377.9	2.58	6.0	2301	3.36	413.0	2.62	3.5
A-5	2792	3.45	670.2	2.83	1.5	2451	3.39	769.7	2.89	1.5
A-6	2900	3.46	642.5	2.81	1.5	2497	3.40	421.3	2.62	4.0
A-7	3722	3.57	858.0	2.93	3.0	3706	3.57	743.8	2.87	3.0
A-8	3583	3.55	733.6	2.87	3.5	3009	3.48	576.0	2.76	4.0
A-9	3042	3.48	766.2	2.88	3.0	3619	3.56	889.5	2.95	2.5
A-10	3639	3.56	918.6	2.96	3.0	3125	3.49	832.9	2.92	1.5
A-11	3089	3.49	767.2	2.88	4.0	2668	3.43	563.9	2.75	4.0
A-12	3637	3.56	853.9	2.93	3.0	3157	3.50	829.1	2.92	3.5
B-1	2082	3.32	377.3	2.58	6.0	1877	3.27	353.0	2.55	3.5
B-2	3490	3.54	856.4	2.93	3.5	3141	3.50	600.3	2.78	3.5
B-3	2561	3.41	607.2	2.78	1.5	2166	3.34	615.8	2.79	3.5
B-4	1850	3.27	467.4	2.67	1.5	2582	3.41	460.8	2.66	1.5
B-5	3792	3.58	659.2	2.82	4.0	3487	3.54	677.6	2.83	3.0
B-6	3180	3.50	531.0	2.73	3.5	3359	3.53	684.9	2.84	3.5
B-7	2523	3.40	625.7	2.80	3.0	2536	3.40	618.6	2.79	3.0
B-8	3125	3.49	770.2	2.89	1.5	2821	3.45	738.8	2.87	2.5
B-9	3591	3.56	823.9	2.92	3.5	3466	3.54	838.2	2.92	3.0
B-10	2345	3.37	443.4	2.65	3.0	2302	3.36	711.9	2.85	2.5
B-11	3882	3.59	1178	3.07	2.5	3600	3.56	1035	3.01	2.5
B-12	3581	3.55	1095	3.04	2.5	4629	3.67	1165	3.07	2.5
Mean	3069	3.48	700.3	2.82	3.0	2949	3.46	670.4	2.81	2.9
(S.D.)	621.6	0.10	220.2	0.15	1.3	667.4	0.10	207.7	0.14	0.8

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Ranitidine Tablets

Statistical parameter	Parameters ($\delta=0.05$)	
	AUC _t	C _{max}
Difference	-3.91%	-4.27%
Power (1- β)	>0.9	>0.9
F value ^a	0.031	0.174
Test/Reference point estimate	0.958	0.960
90% confidence interval	log 0.92 ≤ δ ≤ log 1.00	log 0.90 ≤ δ ≤ log 1.03

The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of logarithmically transformed data.

^aF(1,22)=4.301

도염산라니티딘 정”은 2949±667.4로 대조약에 대한 평균치 차가 -3.91%이었고, C_{max}(ng/mL)는 700.3±220.2과 670.4±207.7으로 -4.27%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 3.00±1.27과 2.90±0.77로 3.33%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이었다.

시험결과에 대한 통계처리 및 고찰

Table II에 나타낸 각 피험자의 로그변환한 AUC_t값 및 C_{max}값에 대하여 분산분석을 행하여 얻은 통계검정결과를 Table III에 나타내었다. 이 통계처리 결과에서 알 수 있듯이 유의수준(α)=0.05의 균간 순서 효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값인 F(1,22)=4.301보다 작아 교차 시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 또한, 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 AUC는 log 0.92~log 1.00, C_{max}는 log 0.90~log 1.03으로 log 0.8~log 1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준³⁾을 만족하였다. 이상의 결과로부터 시험약인 “수도염산라니티딘 정”은 대조약인 “큐란 정”에 대하여 평가항목 AUC_t와 C_{max}에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

본 분석법은 HTLC를 이용한 방법으로 특별한 전처리 과정 없이 간단한 처리만으로 시료 분석이 가능하여 분석시간을 단축하였다. 또한, 전처리의 간편화로 실험과정에서 발생할 수 있는 손실을 최소화하였으며, 유기용매 사용을 줄여 경제적이고 효율적인 실험이 가능하였다.

결 론

식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준³⁾에 따라 수도약품공업주식회사의 “수도염산라니티딘 정”을 시험약으로 하고 일동제약주식회사의 “큐란 정”을 대조약으로 하여 2×2 교차 시험법에 따라 건강한 성인 남성 지원자 24명에게 1정(염산라니티딘 150 mg)씩을 경구 투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 농도-시간곡

선하 면적(AUC_t)과 최고 혈중 농도(C_{max})등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다.

두 가지 비교평가항목(AUC_t 및 C_{max})의 로그변환한 값에 대하여 분산분석을 실시한 결과 각 비교항목에 있어 모두 유의수준(α)=0.05의 균간 순서효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값 보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. AUC_t의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.92에서 log 1.00이었고 C_{max}의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.90에서 log 1.03로서 두 항목 모두 log 0.8에서 log 1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준³⁾을 충족시켰다.

이와 같이 시험약인 “수도염산라니티딘 정”은 대조약인 “큐란 정”에 대하여 생물학적 동등성의 판단 기준인 두 항목(AUC와 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 수도약품공업주식회사의 지원을 받아 바이오코아주식회사에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) 일본의약품집 2293-2295 (1997).
- 2) S.A. Bawazir, M.W. Gouda, Y.M. El-Sayed, K.I. Al-Khamis, M.J. Al-Yamani, E.M. Niazzy and K.A. Al-Rashood, Comparative bioavailability of two tablet formulations of ranitidine hydrochloride in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **36**, 270-274 (1998).
- 3) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험기준 (2002. 11. 22).
- 4) 대한약전 제8개정 (2002).
- 5) 영국약전 (2002).

- 6) Y.J. Lee, Y.G. Kim, M.G. Lee, S.J. Chung, M.H. Lee and C.K. Shim, Analysis of bioequivalence study using log-transformed model, *Yakakhoji*, **44**, 308-314 (2000).
- 7) 식품의약품안전청 고시 제 2002-61호, 의약품동등성시험관리 규정 (2002. 11. 22).
- 8) ICH guideline; Validation of analytical procedures: Methodology.