

액시드 캡셀(니자티딘 150 mg)에 대한 넥스 캡셀의 생물학적 동등성

김지만 · 이상봉 · 전성실* · 신영희†
경성대학교 약학대학, *왈레스기념 침례병원
(2003년 12월 6일 접수 · 2004년 1월 13일 승인)

Bioequivalence of Nex capsule to Axid capsule (Nizatidine 150 mg)

Ji-Man Kim, Sang-Bong Lee, Seong-Sill Jeon* and Young-Hee Shin†

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

*Wallece Memorial Baptist Hospital, Busan 609-728, Korea

(Received December 6, 2003 · Accepted January 13, 2004)

ABSTRACT—The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two nizatidine capsules, Axid (Lilly Korea Pharm. Co., Ltd.) and Nex (Bi-nex Pharm. Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The nizatidine release from the two nizatidine capsules *in vitro* was tested using KP Apparatus method with various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solutions and water). The dissolution profiles of two nizatidine capsules were very similar at all dissolution media. Twenty four normal male volunteers were divided into two groups with a randomized 22 cross-over study. After two capsules (300 mg nizatidine) were orally administrated, blood was taken and the concentrations of nizatidine 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, C_{max} and T_{max} between two nizatidine capsules based on the Axid were -6.16%, -8.26% and -1.82%, respectively. There were no sequence effects between two capsules in these parameter. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of log(0.8) to log(1.25)(e.g., log(0.91)~log(0.97) and log(0.85)~log(0.99) for AUC_t and C_{max}, respectively), indicating that Nex capsule is bioequivalent to Axid capsule.

Key words—Nizatidine, Axid, Nex, Bioequivalence, HPLC

니자티딘 (N-[2-[[[2-[(dimethylamino)methyl]-4-thiazolyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine)은 선택적 H₂-수용체 저해제로서 위·십이지장궤양, 위염, 역류성 식도염 등에 널리 사용되는 제제이다. 니자티딘(150 mg)을 경구투여 하였을 때 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 약 1~3시간이며 반감기는 약 1.73시간으로 보고되어 있다.^{1,2)}

국내에서는 한국릴리주식회사에서 “액시드캡셀”이라는 상품명으로 니자티딘 캡셀제(니자티딘 150 mg)을 제조하여 시판하고 있다.

본 연구에서는 (주)바이넥스가 시판하고 있는 니자티딘 제제인 “넥스 캡셀”이 한국 릴리 주식회사의 니자티딘 제제인 “액시드 캡셀”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험기준³⁾에 따라 건강한 성인 남자 24명을 대상으로 2×2 라틴 방격법에 따라 생체내이용률 시험을 한 후, 얻어진 니자티딘의 혈

청 중 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 “넥스 캡셀”과 “액시드 캡셀”에 대하여 대한약전 제 7 개정 용출시험법 중 제 2 법인 페들법에 따라 비교 용출 시험을 하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행하였으며 피험자 전원의 동의를 받아서 이루어졌다.

시험 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 (주)바이넥스에서 시판하고 있는 “넥스 캡셀”(제조번호 0204003), 대조약은 한국 릴리 주식회사에서 시판하고 있는 “액시드 캡셀”(제조번호 295N1)로 각각 니자티딘을 150 mg 함유하는 캡셀제였다. 니자티딘 표준

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 051)620-4886, E-mail : yhshin@ks.ac.kr

품은 (주)바이넥스로부터 공급 받았으며 내부 표준물질로 사용한 라니티딘과 hexanesulfonate는 Sigma Chemical Co.(St Louis, MO, 미국)로부터 구입하였다. HPLC용 이동상에 사용된 물은 Milli-Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 여과한 것을 사용하였으며 아세토니트릴, 메탄올 등은 Merck사(Darmstadt, 독일)에서 구입하였다. *o*-phosphoric acid 등 기타 시약은 특급을 사용하였다. 또한 C18 cartridge는 Waters Oasis HLB 3 ml(Waters, Milford, MA, 미국)을 사용하였다.

용출시험용 기기로는 용출기(Vankel VK7000, 독일) 자외선/가시부 분광광도계(Shimadzu UV1601, 일본)를 사용하였으며, HPLC 분석에 사용된 기기는 Model 3001 pump와 Model 3002 UV-Vis 검출기가 장착된 Nanospace SI-1(Shiseido, Tokyo, 일본)이었으며, 칼럼은 Capcell Pak C18 MG (5 μ m particle size, 3.0 \times 150 mm, Shiseido, Tokyo, 일본)을 사용하였다.

비교용출시험

대조약 “액시드 캡셀”과 시험약 “넥스 캡셀” 각 6 캡셀씩을 취하여 대한약전 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C에서 50 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 310 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. 30명의 지원자에 대하여 설명회를 가졌고, 이들을 대상으로 왈레스 기념 침례병원에서 전문의의 건강진단을 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 왈레스 기념 침례병

원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다. 약물 투약은 2 \times 2 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 하고 24명의 피험자를 군당 12인씩 무작위로 A, B 2군으로 나누고 제 I기 때 A군에는 대조약인 “액시드 캡셀”을, B군에는 시험약인 “넥스 캡셀”을 투여하였고 제 II기 때는 그 반대로 투약하였다.

또한 니자티딘의 반감기는 경구 투여시 1.73시간으로 보고되어 있어 생물학적 동등성 시험 기준 제 18조 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 반감기의 5배 이상인 7일을 휴약기간으로 하였다.

모든 피험자들의 상완 정맥 부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 대조약 또는 시험약 2캡셀씩을 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 $^{\circ}$ C에 보관하였다. 채혈 및 휴식 등 모든 일은 왈레스기념 침례병원에서 타인과 격리된 상태에서 진행되었다.

혈청 중 니자티딘의 정량

이동상으로는 아세토니트릴과 5 mM hexanesulfonate(0.1% H₃PO₄)를 15:85(v/v%)로 혼합한 용액을 사용하였으며 칼럼 온도 40 $^{\circ}$ C, 유속은 0.5 ml/min, 주입량은 50 μ l로 하여 파장 320 nm에서 측정하였다.^{4,6)}

니자티딘 표준품을 메탄올에 녹여 100 μ g/ml로 만든 후 냉장고에 차광보존하고 이 용액을 100 μ l 취하여 시험관에 넣고 원심분리형 농축기에서 증발 건조시킨 후 대조혈청 1 ml를 넣고 녹여서 혈장 중 최종 약물 농도가 100, 200, 500, 1000, 2000 및 5000 ng/ml가 되도록하여 검량선 작성 시료로 하였다. 검량선 작성 시료 950 μ l에 내부표준물질로 염산 라니티딘 탈이온수 용액(5 μ g/ml) 100 μ l를 가하여 1분간 vortexing하여 이중 1000 μ l를 시료로 하였다.

혈청시료는 solid phase extraction 방법에 의하여 처리하여 HPLC로 분석하였다. 즉, solid phase extraction 추출은 우선 C18 cartridge(Waters Oasis HLB 3 ml, 60 mg packing)를 메탄올 2 ml로 세척한 후 차레로 물 2 ml로 세척하였고, 위에서 준비해 둔 시료 1000 μ l를 C18 cartridge에 가한 다음 5% 메탄올 1 ml로 세척한 후 아세토니트릴 2 ml로 추출하였다. 이를 질소 기류하에서 용매를 제거한 후 이동상 150 μ l로 reconstitution하여 이 액 50 μ l를 이용하여 HPLC로 분석하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 니자티딘의 피크면적의 비를 구하여 검량선을 작성

하였으며, 하루에 실험을 3번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 4일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

한편 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 1분간 진탕한 다음 이 혈장 950 μl를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 염산 라니티딘 탈이온수 용액(5 μg/ml) 100 μl를 가한 후 이 중 1000 μl를 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 의해 추출하여 분석하였다. 이 때 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 니자티딘의 피크 면적 비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 니자티딘의 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“액시드 캡셀” 및 “넥스 캡셀”을 각각 2 캡셀 씩 24명의 지원자에게 2×2 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻은 각각의 혈청 중 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 변동요인 간의 유의성 여부를 검토하고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때 C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며, AUC_t는 사다리꼴면적계

산 공식을 이용하여 최종채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구하여 사용하였다.

생물학적 동등성 평가

“액시드 캡셀”에 대한 “넥스 캡셀”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준에 따라 AUC, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

약물의 용출은 생체 이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2, 4.0에서는 10분 이내에 pH 6.8에서는 30분 이내에, 물에서는 45분 이내에 대조약과 시험약 모두가 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었으므로 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단하였다(Figure 1).

혈청 중 니자티딘의 정량

건강한 성인의 대조 혈청에 내부표준 물질인 라니티딘을

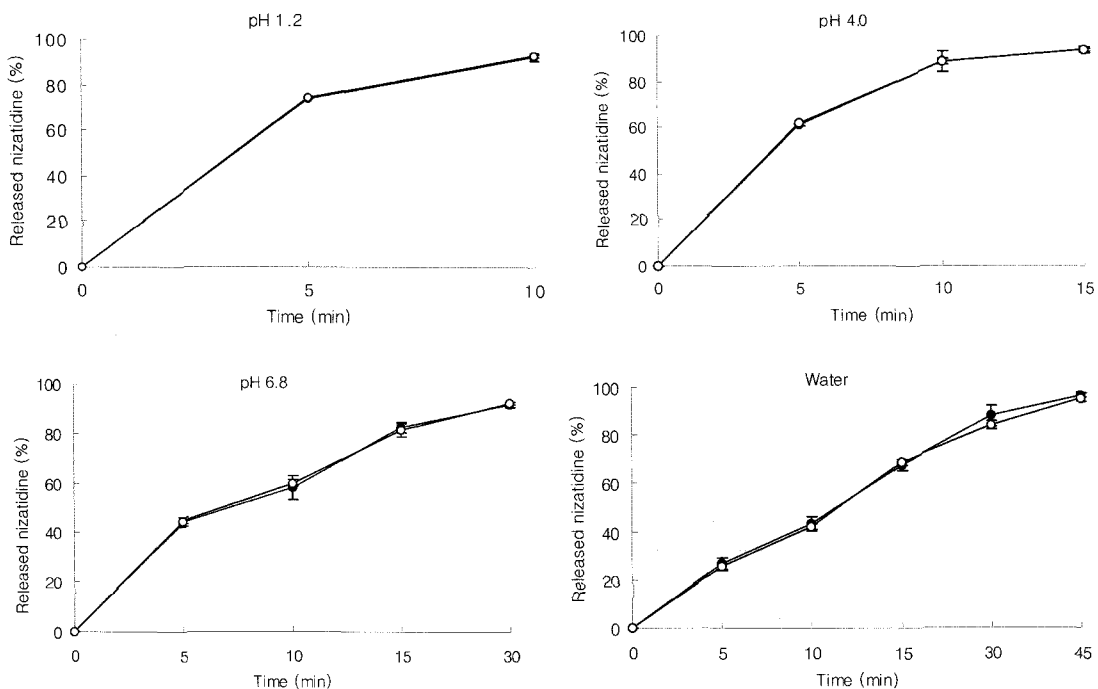


Figure 1—Dissolution profiles of nizatidine from Axiid capsule(●) and Nex capsule(○) in various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solutions and water, n=6, mean±S.D.).

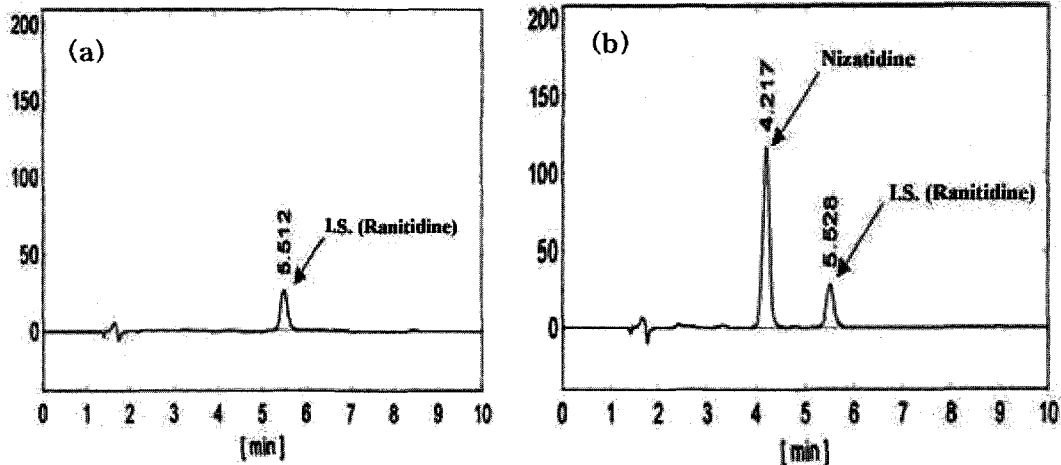


Figure 2—Chromatograms of (a) plasma spiked with ranitidine(I.S., internal standard) and (b) plasma spiked with nizatidine and ranitidine.

가한 것 및 니자티딘 캡셀 투여 후 0.5시간 채의 혈청을 분석방법에 따라 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 니자티딘 피크의 유지 시간은 약 4.2분, 라니티딘 피크의 유지 시간은 약 5.5분으로 분석조건에서 니자티딘과 라니티딘은 기타 혈청성분들과 잘 분리되었다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 15% 이하로 하였을 때의 정량한계(Limit of quantitation)는 약 100 ng/ml이었다. 본 분석법의 정밀성(CV%)은 일내 정밀성이 15% 이하, 정량한계농도에서의 일내 정밀성은 15% 이하였고, 일간 정밀성은 15% 이하, 정량한계농도에서의 일간 정밀성은 15% 이하였으며, 정확성은 85–115%, 정량한계농도에서의 정확성은 90–110%이었다(Table I). 이로부터 혈청 중 니자티딘에 대한 상기 HPLC 분석법은 생물학적동등성시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청중 니자티딘의 농도 추이

“넥스 캡셀”과 “액시드 캡셀”을 각각 2캡셀 씩 24명의 지원자에게 경구 투여한 후 일정 시간 별로 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 평균 농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을

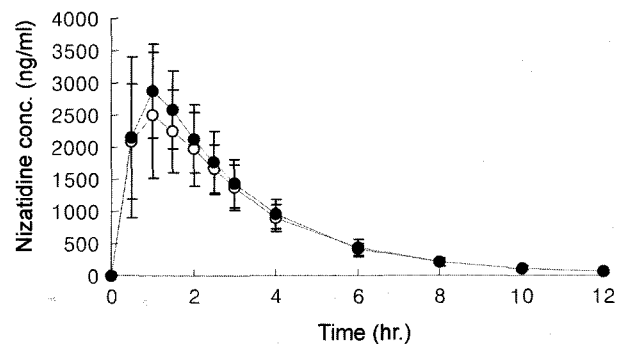


Figure 3—Serum concentration-time curves of nizatidine following oral administration of Axid capsule(●) and Nex capsule(○) at the nizatidine dose of 300 mg (n=24, mean±S.D.).

투여하여 얻은 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터인 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “액시드 캡셀”의 평균 AUC_t(ng·hr/ml)는 9322.55±1577.58, 시험약인 “넥스 캡셀”의 평균 AUC_t는 8748.61±1304.60으로 대조약에 대한 평균치 차가 -6.16%이었고, C_{max}(ng/ml)는 3333.21±754.14와 3057.90±773.78로 -8.26%의 차이를 보였으며, T_{max}(hr)는 1.10±0.55과 1.08±0.56으로 -1.82%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적

Table I—Intra-day and Inter-day Imprecision of Variable Nizatidine Concentration (Mean Values and S.D. are Shown)

		Nizatidine concentration (ng/mL)					
		100	200	500	1000	2000	5000
CV(%)	intra-day(n=3)	11.87	12.66	9.34	3.01	10.19	3.28
	inter-day(n=4)	3.78	9.97	4.75	4.54	6.63	4.95
Precision	Mean	100.00	107.10	101.82	101.20	97.40	100.30
	S.D.	8.37	11.10	7.17	4.11	8.41	4.72

Table II—Bioavailability Parameters Values in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Axid and Nex Capsule at the Nizatidine Dose of 300 mg

Volunteer	Axid capsule					Nex capsule				
	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	11140.04	9.32	4155.12	8.33	1.00	9864.89	9.20	3204.58	8.07	1.00
A-2	9588.48	9.17	3242.08	8.08	1.00	8398.46	9.04	2697.38	7.90	0.50
A-3	8582.73	9.06	4175.35	8.34	1.00	9142.84	9.12	4325.39	8.37	1.00
A-4	10090.79	9.22	4288.67	8.36	0.50	9356.42	9.14	3678.30	8.21	1.00
A-5	8523.60	9.05	2106.85	7.65	1.50	8498.09	9.05	2513.42	7.83	0.50
A-6	10191.96	9.23	4282.34	8.36	0.50	9965.14	9.21	2996.72	8.01	0.50
A-7	10068.37	9.22	3966.54	8.29	0.50	9329.59	9.14	2711.07	7.91	2.00
A-8	7034.66	8.86	3663.05	8.21	1.00	7147.94	8.87	2062.73	7.63	2.50
A-9	9272.24	9.13	2800.57	7.94	1.50	10514.30	9.26	3372.73	8.12	1.50
A-10	6041.64	8.71	1883.07	7.54	1.00	6243.22	8.74	1885.81	7.54	1.00
A-11	8567.27	9.06	3279.87	8.10	1.00	7793.57	8.96	2700.01	7.90	0.50
A-12	7253.96	8.89	3438.60	8.14	1.00	9167.69	9.12	3788.07	8.24	1.00
B-1	11135.99	9.32	3161.94	8.06	2.00	10111.24	9.22	4097.4	8.32	0.50
B-2	8092.17	9.00	3219.65	8.08	0.50	8324.16	9.03	2907.9	7.98	1.50
B-3	9711.60	9.18	3572.65	8.18	1.00	8791.28	9.08	2676.91	7.89	0.50
B-4	9599.45	9.17	3695.58	8.21	1.50	8061.79	8.99	3383.91	8.13	1.50
B-5	8167.96	9.01	2226.64	7.71	0.50	7118.21	8.87	2765.17	7.92	1.00
B-6	7709.76	8.95	1896.41	7.55	2.50	7319.62	8.90	2053.33	7.63	1.50
B-7	9915.43	9.20	3754.08	8.23	1.50	8262.78	9.02	3031.61	8.02	1.50
B-8	10622.44	9.27	4081.14	8.31	0.50	8891.90	11.40	3042.92	8.02	0.50
B-9	8835.22	9.09	2807.90	7.94	1.50	7545.96	8.93	3117.15	8.04	0.50
B-10	9266.41	9.13	2815.30	7.94	1.00	7815.97	8.96	2332.38	7.75	1.00
B-11	11040.22	9.31	4144.98	8.33	0.50	10442.78	9.25	5295.62	8.57	1.00
B-12	13288.85	9.49	3338.55	8.11	2.00	11858.83	9.38	2749.08	7.92	2.00
Mean	9322.55	9.14	3333.21	8.11	1.10	8748.61	9.08	3057.90	8.03	1.08
(S.D.)	(1577.58)	(7.36)	(754.14)	(6.63)	(0.55)	(1304.60)	(7.17)	(773.78)	(6.65)	(0.56)

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Test Between Two Nizatidine Capsules *

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	-6.16%	-8.26%	-1.82%
F (1, 22)	0.528	0.010	0.375
Test/Reference point estimate	0.941	0.917	0.971
Confidence interval (α=0.05)	log0.9126 ≤ δ ≤ log 0.9715	log 0.8480 ≤ δ ≤ log 0.9923	log 0.7557 ≤ δ ≤ log 1.2490

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

동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으며 이하 분산분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

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

유의수준 α가 0.05일 때 로그변환한 AUC_t, C_{max} 및

T_{max} 값에 대한 F비(F₀)가 F 분석표의 한계값인 F(1, 22) = 4.301 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치의 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 각각 log0.91 ≤ δ ≤ log0.97 및 log0.85 ≤ δ ≤ log0.99로 log0.8 ≤ δ ≤ log1.25의 생물학적동등성 시험기준을 만족하였다. 참고값인 T_{max}의 경우는 log0.7557 ≤ δ ≤ log

1.2490으로 조건을 만족시키지 못하였으나 T_{max} 는 단지 참고 사항으로 하였다.

이상의 시험결과를 종합해 볼 때 시험약인 “넥스 캡셀”은 대조약인 “액시드 캡셀”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 AUC_t 및 C_{max} 에서 모두 동등한 것으로 나타나 생물학적으로 동등하다고 판정되었다.

결 론

(주)바이넥스가 시판하고 있는 니자티딘 제제인 “넥스 캡셀”이 한국 릴리 주식회사의 니자티딘 제제인 “액시드 캡셀”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 니자티딘의 혈청 중 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_t 와 C_{max} 를 로그변환 후 통계검정과 분산분석을 하였다. 또한 대한약전 제 7개정 용출시험법 중 제 2법인 패들법에 따라 비교 용출시험을 행한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2, 4.0에서는 10분 이내에 pH 6.8에서는 30분 이내에, 물에서는 45분 이내에 대조약과 시험약 모두가 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었다.

2. 대조약인 “액시드 캡셀”의 평균 $AUC_t(\text{ng} \cdot \text{hr/ml})$ 는 9322.55 ± 1577.58 , 시험약인 “넥스 캡셀”의 평균 AUC_t 는 8748.61 ± 1304.60 으로 대조약에 대한 평균치 차가 -6.16% 이었고, $C_{max}(\text{ng/ml})$ 는 3333.21 ± 754.14 와 3057.90 ± 773.78 로 -8.26%의 차이를 보였으며, $T_{max}(\text{hr})$ 는 1.10 ± 0.55 과 1.08 ± 0.56 으로 -1.82%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. 대조약에 대한 시험약의 분산분석 결과, 로그변환한

AUC_t 및 C_{max} 에 대해 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 군간 순서효과는 없었으며, 90% 신뢰한계는 각각 $\log 0.91 \leq \delta \leq \log 0.97$ 및 $\log 0.85 \leq \delta \leq \log 0.99$ 로 $\log 0.8 \leq \delta \leq \log 1.25$ 의 생물학적동등성 시험기준을 만족시켰다.

이상의 시험결과를 종합해 볼 때 시험약인 “넥스 캡셀”은 대조약인 “액시드 캡셀”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.

문 헌

- 1) P. Vallani, M.B. Regazzi, M. Ercolini, M. Tizzoni and D. Savio, The effect of aging on the pharmacokinetic of nizatidine, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinetic. Spec.*, **3**, 205-210 (1991).
- 2) T.J. Sullivan, J.H. Reese, L. Jauregui, K. Miller, L. Levine and K.A. Bachman, Short Report: A comparative study of the interaction between antacid and H_2 -receptor antagonist, *Aliment Pharmacol. Ther.*, **8**, 123-126 (1994).
- 3) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험 기준, 식품의약품안전청(2002. 11. 22).
- 4) A. Tracqui, P. Kintz and P. Mangin, Determination of nizatidine and two of its main metabolites in human serum using high performance liquid chromatography, *J. Chromatography, Biomedical Application*, **529**, 369-376 (1990).
- 5) G. Carlucci, High performance liquid chromatographic assay for nizatidine, a new H_2 blocker, in human plasma and urine using disposable solid phase extraction column, *J. Chromatography, Biomedical Application*, **525**, 490-494 (1990).
- 6) J.M. Kim, S.B. Lee and Y.H. Shin, Simple high-performance liquid chromatographic determination of nizatidine in human serum. The 40th International Symposium of Korean Society of Life Science, p. 5 (2003).
- 7) Statistical Solutions Ltd., *Equiv Test 2.0*, U.K. (2001).