Nortriptyline 제제의 생물학적 동등성에 관한 연구

신재국 · 차인준 · 장인진^{1,2} · 정원석^{1,2} · 김용식¹ · 박찬웅¹ · 신상구^{1,2}

= Abstract =

Bioequivalence of Generic Nortriptyline Tablet

Jae-Gook Shin, In-Jun Cha, In-Jin Jang¹, Won-Seok Chong¹

Yong-Sik Kim², Chan-Wong Park¹, Sang-Goo Shin^{1,2}

Department of Pharmacology, Inje University, College of Medicine, Pusan, Korea

Department of Pharmacology¹ and Clinical Pharmacology Unit,²

Seoul National University, College of Medicine and Hospital, Seoul, Korea

Background : The determination of bioequivalence is imperative for the safe and effective use of every generic drug, especially for drugs of narrow therapeutic range such as nortriptyline. We examined the bioequivalence of generic nortriptyline tablet currently being marketed in Korea to the nortriptyline capsule (Parmellor®, Sandoz Co.) as a reference product.

Method : Two single doses of 50mg nortriptyline were administered to 12 male volunteers in a balanced, randomized crossover design. Blood samples were collected serially up to 72 hours and plasma concentration of nortriptyline was measured by high-performance liquid chromatography. Apparent concentration-time data were analyzed by non-compartmental method.

Results : Though statistically significant differences were detected when AUC and C_{max} were compared with the method of ANOVA, the mean differences were less than 20%. Using the criteria of 90% confidence interval for the assessment of bioequivalence, both the AUC (82.3-95.3% of reference product) and T_{max} (80.7-119.3%) of generic tablet were acceptable, and C_{max} ranged from 75.2% to 92.7% of reference.

Conclusion : These results suggest that tested generic product of nortriptyline delivers slightly less amount of drug to the systemic circulation compared to the reference product, but the clinical significance of the difference seems to be negligible.

KEY WORDS : Nortriptyline · Bioequivalence · Bioavailability · Pharmacokinetics.

인제대학교 의과대학 약리학교실, ¹⁾서울대학교 의과대학 약리학교실 및 ²⁾서울대학교병원 임상약리학 Unit

교신저자 : 신상구, 서울특별시 종로구 연건동 28, 110-799

서 론

생물학적 동등성(bioequivalence)은 화학적으로 동등한(chemically equivalent) 두 제제가 투여된 후 약효성분 혹은 치료유효성분이 동일한 양 및 속도로 체내 전신순환에 도달하는가를 평가하는 용어로서, 이는 두 제제를 동등한 치료 효과를 얻기 위해 상호교환하여 사용할 수 있는가를 간접적으로 평가하기 위해 필요한 개념이다¹⁾. 생물학적으로 동등하지 않은 제제를 교환하여 사용함으로써 발생하는 치료효과의 상이함과 부작용의 유발등과 같은 문제들은 생물학적 동등성 평가가 임상적으로 중요한 의미를 제공할 뿐만 아니라 법적규제의 대상이 되게 하였으며, 국내에서도 1988년 고시된 법안²⁾에 따라 새로운 제제의 약식 신약 시판승인(ANDA : abbreviated new drug application) 과정에서 반드시 이의 평가자료를 요구하고 있다.

Nortriptyline은 이차아민류의 삼환계 항우울제로서, 1957년 Kuhn³⁾에 의해 우울증치료제로 imipramine이 처음 사용된 후 대부분의 우울성질환에 이들 삼환계 항우울제가 일차 선택약물로 이용되고 있다. 그러나 원발성 우울증에 대한 삼환계 항우울제의 치료효과는 70% 정도로 개인차가 큰 것으로 보고되고 있으며⁴⁾ 이러한 원인으로는 우울증의 생화학적 병인론의 차이 또는 환자의 약물 복용 순응성(compliance)등이 거론되어 왔으나, 최근에는 약물의 초회통과효과(first-pass effect) 및 생체이용율(bioavailability)의 개인차와 대사속도 및 활성 대사물(active metabolite)의 생성속도 차이등과 같은 삼환계 항우울제의 체내 약물동태의 개인차에 기인하는 것으로 알려지고있다⁵⁾. 또한 삼환계 항우울제 투여후 혈장농도의 개인차이는 30배까지 보고되고 있으며⁶⁾ 체중당 일정량을 투여한 경우에도 5~10배의 변화폭을 보임이 알려져 있다. 한편 통상의 상용량 투여에서는 50%의 환자에서만 치료에 유효한 혈장농도가 유지되며 30%는 유효농도 범위이하, 20%의 환자에서는 독작용 출현 가능 농도 범위에 속하게 되어 약동학적 개인차가 치료실패와 독작용 출현의 중요인자로 추정되고

있다⁷⁾. 이와같이 삼환계 항우울제인 nortriptyline은 생체이용율에 개인차가 크며 치료지수(therapeutic index)가 비교적 낮아 제제간의 생물학적 동등성은 큰 임상적 의의를 지닐 수 있다.

현재 국내에는 원제조원이 아닌 외국 제약회사로부터의 원료공급에 의해 제조 판매되는 nortriptyline 제제가 있다. 따라서 본 연구에서는 화학적으로 동등한 국내시판 nortriptyline 정제에 대한 생물학적 동등성을 검토하고자 원제조원인 Sandoz사의 nortriptyline 캡셀제제(Parmellor[®])를 기준제제로하여 교차시험을 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 피험자 및 시험방법

본 연구의 피험자는 이상체중(ideal body weight)의 10% 내외인 정상 성인 남자(나이 23.5 ± 2.3 세, 체중 64.7 ± 4.8 kg; 평균 $\pm$ 표준편차) 12명을 대상으로 하였으며, 피험자는 시험전 혈액화학검사, 뇨검사 및 심전도 검사를 시행하여 정상 간, 심 및 신기능을 가진자를 대상으로 하였다. 모든 피험자는 시험개시전 본 연구의 내용 및 투약 후 나타날 수 있는 부작용등에 관하여 충분히 설명을 듣고 동의서(informed consent)에 서명후 시험에 참여하도록 하였다.

시험제제로는 국내 시판 nortriptyline 25mg 정제를, 기준제제로는 Sandoz사의 Parmellor[®] 25mg 캡셀제제를 사용하였으며 12명의 피험자를 무작위로 이등분하여 각 6명씩에게 2시기 2제품의 라틴 방격법(Latin square method)에 따른 교차시험 방법으로 각각 50mg 용량씩 투약하였으며, 이때 휴약기간(washout period)으로 3주일의 투약간격을 두었다. 피험자들은 시험전 1주일부터 음주 및 약물의 복용을 금하였으며 투약 10시간전부터 투약후 4시간동안은 공복상태를 유지토록 하였다. 투약직전 상박주전부에 헤파린(100unit/ml)이 채워진 정맥내 catheter를 거치한 후 투약직전, 30분, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 28, 32, 37, 48, 54, 60, 72시간에 정맥혈액을 7ml씩 채혈하였으며 채혈액은 4℃에서 1,000g로 15분간 원심분리하여 혈장을 분리한 후

약물농도 측정시까지 -20°C 에서 냉동보관하였다.

2. 혈장 Nortriptyline 농도의 측정

혈장 nortriptyline 농도는 현재까지 보고된 HPLC 방법들⁷⁻¹⁰⁾을 저자들이 일부 수정한 방법으로 측정하였다. Polypropylene 튜브에 2ml의 혈장, 50 μg 의 내부표준물질(internal standard; amitriptyline) 및 1.5N NaOH 용액 200 μl 를 각각 넣은 후 헥산에 녹인 2% isoamyl alcohol 용액 6ml를 가한 후 90분간 격렬하게 진탕하고 1,000g에서 15분간 원심분리하여 유기용매층 5ml를 취하였다. 이후 0.1N HCl 용액을 200 μl 첨가하여 30분간 진탕하고 원심분리

하여 유기용매층을 제거한 후 수용액층 100 μl 를 HPLC system(Gilson 302 pump, Gilson 116 UV detector, Rheodyne 7161 injector, Shimadzu CR 601 integrator로 구성)에 주입하였다.

Nortriptyline 농도측정을 위해 역상 μ -Bondapack C_{18} column(1.9 $\times$ 300mm, 5 μm)을 이용하였으며 이동상은 0.1M KH_2PO_4 와 acetonitrile (55 : 45)의 혼합액에 pentanesulfonic acid와 triethylamine을 각각 5mM 및 10mM 되게 섞은 후 phosphoric acid를 이용하여 pH 4.0으로 조절하여 사용하였다. 이동상의 유속은 1.5ml/min로 하였으며 분리된 nortriptyline 및 내부표준물질의 농도는 214nm 파장에서 UV detector로 검출하였으며 CR 601 integrator(Shimadzu)를 이용하여 구한 chromatogram은 Fig. 1과 같다.

상기 조건에서 nortriptyline과 내부표준물질의 측정한계는 0.5ng/ml이었으며 추출과정에서의 회수율은 약 70%였다.

3. 약동학적 분석

Nortriptyline의 소실속도상수(β)는 혈장농도-시간 곡선의 말단소실기 농도들의 선형회귀분석법에 의해 구하였으며 혈장농도 곡선하 면적(area under the concentration-time curve : AUC)은 linear/log-linear trapezoidal rule에 의해 산출하였다(AUC = $\text{AUC}^{72} + C_{72}/\beta$, 여기서 AUC^{72} 는 약물투여후 마지막 측정시간인 72시간까지의 AUC를 말하며 C_{72} 는 72시간째의 혈장농도이다). AUMC(area under the first moment curve)는 혈장농도에 시간을 곱한 값에 대한 면적으로 구하였다($\text{AUMC} = \int t \cdot C_p dt$). 약물투여후 최고 혈장농도($C_{\max}$) 및 최고 혈장농도에 도달하는 시간($T_{\max}$)은 개개 피험자에서 관찰된 값을 직접 사용하였다. 본 연구에서는 두 제제간의 흡수속도의 동등성을 검정하기 위해 상기의 $C_{\max}$ 및 $T_{\max}$ 외에 통계적 moment 경수인 MAT(mean absorption time)¹¹⁻¹³⁾ 및 Wagner-Nelson 법¹⁴⁾으로 구한 흡수속도상수(k_a)에 대해서도 통계적 고찰을 하였다. MAT는 다음과 같은 수식에 의해 산출하였다($\text{MAT} = \text{MRT}_{\text{po}} - \text{MRT}_{\text{iv}}$, 여기서 MRT_{po} 는 AUMC/AUC 로 산출되며 MRT_{iv} 는 log 혈장농도-

Fig. 1. HPLC chromatogram of extracted plasma after an oral administration of 50mg nortriptyline.

Fig. 2. Plasma concentration-time curves after single oral administration of 50mg dose of two nortriptyline preparations to twelve normal subjects. Symbols, (○) and (●), indicate the values for reference (Pamelor®) and test drug, respectively. Mean $\pm$ S.E. are plotted.

시간 곡선의 소실상에서 혈장농도가 1차 지수로 감소할 경우의 $1/\beta$ 에 해당한다).

결 과

4. 두 Nortriptyline 제제의 동등성검정을 위한 통계적 분석

두 제제간의 생물학적 동등성 검정은 경구투약후 체내전신순환에 도달하는 약물의 양과 속도를 나타내는 약동학적 경수인 AUC, C_{max} , T_{max} , MAT, k_a 에 있어서 시험제제와 기준제제의 경수 차이가 기준제제의 $\pm 20\%$ 이내에 존재하는가를 확인하고 분산분석(ANOVA)을 시행하여 두 제제간 차이의 통계적 유의성을 검정하였다. 분산분석을 통하여 α 유의수준 0.05, 검출력 0.8에서 기준제제의 $\pm 20\%$ 차이를 검정할 수 있는 시험제제인가를 평가하였으며 각 경수에 있어서 기준제제에 대한 시험제제의 95% 및 90% 신뢰구간을 산출하여 두 제제의 동등성 여부를 검토하였고, 신뢰구간의 상한값 혹은 하한값중 한개만 $\pm 20\%$ 를 초과하는 경우에는 Westlake¹⁵⁾의 방법에 따라 대칭적인 신뢰구간으로 변환하여 동등성을 평가하였다.

두 nortriptyline 제제 50mg을 12명의 피험자에게 각각 교차 경구투여후 시간경과에 따른 평균 혈장 약물농도 변화는 Fig. 2와 같으며 시험제제 및 기준제제는 공히 5.0 ± 0.6 (이하 평균 $\pm$ 표준편차) 시간에 각각 26.6 ± 9.0 ng/ml 및 31.7 ± 8.7 ng/ml의 최고 혈장농도를 보였다. 분산분석결과 AUC, C_{max} , T_{max} , MAT 및 k_a 의 비교항목에서 두 제제간에 순서 및 시기효과를 나타내지 않아 본 연구는 교차시험이 적절하게 이루어진 것으로 판단되었으며 Table 1의 결과는 α 유의수준 0.05에서 분산분석을 시행한 결과이다. AUC의 경우 기준제제에 비해 시험제제가 작은것으로 나타나($p < 0.05$) 각각 1109.3 ± 469.2 ng/ml $\cdot$ hr 및 985.1 ± 516.2 ng/ml $\cdot$ hr이었으며, C_{max} 에서도 시험제제가 낮아서($p < 0.01$) 각각 31.7 ± 8.7 ng/ml 및 26.6 ± 9.0 ng/ml이었다(Table 1). 그러나 기준제제와 시험제제의 AUC 및 C_{max} 의 차이는 각각 11.2% 및 16.0%로서 AUC와 C_{max} 모두

Table 1. Pharmacokinetic parameters of two nortriptyline preparations and confidence intervals of test compound

	Reference Compound	Test Compound	95 % Confidence Interval	90 % Confidence Interval	Statistical Significance
AUC(ng/ml · hr)	1109.3 ± 469.2**	985.1 ± 516.2	80.8 - 96.5 (82.3 - 117.7)*	82.3 - 95.3 (83.9 - 116.2)	P < 0.05
C _{max} (ng/ml)	31.7 ± 8.7	26.6 ± 9.0	83.2 - 94.8 (75.4 - 124.6)	75.2 - 92.7 (77.6 - 122.5)	P < 0.01
T _{max} (hr)	5.0 ± 0.6	5.0 ± 0.6	76.3 - 123.7 (76.3 - 123.7)	80.7 - 119.3 (80.7 - 119.3)	NS
MAT(hr)	2.3 ± 1.9	2.7 ± 2.3	-	-	NS
k _a (hr ⁻¹)	1.4 ± 0.8	1.1 ± 0.4	-	-	NS

*Numbers in parentheses indicate the values of symmetrical confidence intervals

**Mean ± S.D.

AUC : area under the concentration-time curve

C_{max} : peak concentration

T_{max} : time to peak concentration

MAT : mean absorption time

최소검출차가 20% 이내인 차이를 보였다. 나머지 경수인 T_{max}, MAT, k_a는 모두 두 제제간에 유의한 차이를 나타내지 않았다. 본 연구조건에서의 비교 항목중 AUC와 C_{max}의 경우, 유의수준 α=0.05에서 두 제제간에 20%의 차이를 인지할 수 있는 검출력 (1-β)은 각각 0.99 및 0.96이상이었으며, T_{max}의 경우는 α=0.1에서 0.74, 그리고 MAT 및 k_a의 경우는 α=0.1에서 0.2이하인 것으로 나타났다.

기준제제의 AUC, C_{max} 및 T_{max}에 대한 시험제제 경수들 백분율의 90% 및 95% 신뢰구간은 Table 1과 같으며 AUC의 경우는 90% 및 95% 신뢰구간 모두 기준제제의 ±20% 범위내에 속하였으며(82.3~95.3% 및 80.8~96.5%), T_{max}의 경우는 90% 신뢰구간에서 ±20% 이내의 범위에 속하였다. 90% 및 95% 신뢰구간의 하한치가 모두 20% 범위를 벗어나는 C_{max}의 경우 대칭형 신뢰구간으로 변환 시에도 동일한 결과를 보였다.

고 안

의약품의 생물학적 동등성(bioequivalence) 개념은 1945년 화학적 동등성(chemical equivalence)을 지닌 여러 제조원의 multivitamin 제제들이 생체내

로 동량 흡수되지 못함을 밝히므로써 시작되었다¹⁶⁾. 그러나 generic drug의 생물학적 동등성차에 의해 임상효과가 상이함은 1968년 처음 문제가 되었고, 미국 FDA에 의해 낮은 혈장농도를 보이는 chloramphenicol 캡셀제제의 시장수거가 첫번째 법적조치이었다. 이후 1960년대 말에서 70년대초에 걸쳐 오스트리아의 phenytoin 제제 중독사건, 영국의 digoxin 제제 중독사건등은 동등한 함량만으로는 임상효과의 동등성을 보장할 수 없음을 제시하는 예가 되었다¹⁷⁾. 이후 미국의 경우 1977년 generic drug의 시판허가 신청시 생물학적 동등성 검토결과 요구에 관한 연방규제안¹⁸⁾의 확정과 더불어 선진국들에서는 이미 generic drug의 시판허가 규제안으로 생물학적 동등성 검토를 요구하고 있다. 국내에서도 1988년 10월 28일자로 새로운 generic drug의 시판허가 규제안으로 ANDA(약식 신약시판 승인) 과정에서 생물학적 동등성 시험기준²⁾을 고시 시행하고 있으나 연구제정의 제한등으로 이 기준은 고시이후 시판허가될 의약품에만 적용하고 있다. 원제제에 대한 generic drug의 생물학적 동등성을 보장하기 위해 새로운 generic drug의 개발시는 제조원이나 제형에 의한 임상효과의 차이를 최소화하는 것이 바람직하며, 이를 위해서 흔히 혈장

약물농도-시간 변화의 검토를 시행하고 혈장 약물 농도의 측정에 난점이 있는 경우는 약리효과의 경시적인 변화를 검토하고 있다.

본 연구에서 시험약제 및 기준약제의 두 nortriptyline 제제 50mg을 12명에 교차투여하여 측정된 평균 혈장농도는 각각 26.6 및 31.7ng/ml이었으며 이는 Nordin등¹⁹⁾이 8명의 정상 성인에 동량을 투여하였을 때 측정된 평균 최고 혈장농도 28.7 ± 4.7 ng/ml와 비슷한 결과이다. 각 경수들의 분산분석 결과 개체간에는 통계적으로 유의한 차이가 있었으나 군 및 시기에 따른 유의한 통계적 차이는 없어서 본 연구에서 교차시험이 제대로 이루어졌음을 알 수 있다.

시험제제 투여후 생물학적 동등성을 검정하기 위해 흔히 비교되는 경수들(AUC, C_{max} , T_{max})의 평균치 차이는 모두 대조약제의 20% 이내로 생물학적 동등성에 대한 전제조건을 만족시켰으며(Table 1), 분산분석시 통계적으로 기준제제 약동학적 경수의 20% 차이를 검출할 수 있는 검출력은 T_{max} 의 0.74를 제외하고는 AUC, C_{max} 모두 0.8 이상을 만족하였고 T_{max} 의 경우 검출력 0.8 이상을 만족하는 실험조건을 위해 각 군당 12명씩으로 피험자 수를 늘리는 것이 바람직할 것으로 기대된다. 그러나 항우울제인 nortriptyline의 경우 우울증의 치료자체가 장기간의 약물투여를 요구하며 최고 치료효과는 약 2주후에 나타나므로²⁰⁾ 투약 효과의 특성상 최고 혈장농도에 도달하는 시간은 비교항목중 상대적으로 중요성이 미약하며 표 1에서와 같이 시험제제 및 기준제제에 평균 T_{max} 의 차이가 없는 것으로 나타나 전체적으로 볼 때 생물학적 동등성 평가를 위해 더 이상의 추가시험은 필요하지 않을 것으로 사료된다.

두 제제간의 AUC차에 대한 95% 신뢰구간은 $\pm 20\%$ 범위내에 속하였으며 T_{max} 의 경우는 90% 신뢰구간이 이를 만족하였다(Table 1). 그러나 C_{max} 의 경우는 90% 신뢰구간에서도 하한값이 기준제제의 75.24%로 나타나서 $\pm 20\%$ 범위를 초과하였으나 삼환계 항우울제의 치료특성상 흡수속도의 미미한 차이는 임상적으로 큰 문제가 되지 않을 것으로 사료되며, 실제 미국의 경우 생물학적 동

등성 평가의 판정기준이 약물에 따라서 유동적이어서 20% 이상의 차이가 나더라도 문제가 되지 않는 약물에 대해서는 $\pm 20\%$ 보다 더 완화된 90% 신뢰한계값을 수용하고 있다²¹⁾²²⁾.

최근 일부 연구자들에 의해 생물학적 동등성 평가에서 약물의 흡수속도를 나타내는 지표로 k_a 및 moment 경수인 MAT를 함께 이용하고자 하는 시도들이 있었다¹²⁾²³⁾. 따라서 본 연구에서 AUC, C_{max} 및 T_{max} 외에 보조적으로 MAT 및 k_a 값을 생물학적 동등성 평가의 비교항목으로 추가하였으나 MAT 및 k_a 에 대한 분산분석시 $\alpha=0.1$ 에서 검출력이 0.2이하이어서 nortriptyline의 생물학적 동등성 검사의 비교항목으로는 적합하지 않은 것으로 사료된다. 그 이유는 nortriptyline의 경우 18시간에서 56시간의 매우 긴 발감기를 가지는 약물로 보고되고 있고²⁰⁾, 이와같이 반감기가 긴 경우에는 MAT의 산출에 오차가 매우 커지기 때문이며¹¹⁾ 또한 1-compartment model을 따르는 약물에 적용되는 Wanger-Nelson¹⁴⁾ 법에 의한 k_a 산출도 nortriptyline이 1-compartment model을 명확하게 따르지 않음을 감안할 때 이들 파라미터의 적용에 다소 무리가 있었기 때문으로 사료된다. 그러나 Jackson 및 Chen의 보고¹²⁾에서처럼 특히 다중 혈장 peak를 보이는 경구투여 약제인 경우 생물학적 동등성 시험에 C_{max} 및 T_{max} 외에 MAT를 같이 사용하는 것이 더욱 효과적이므로 생물학적 동등성검사에 통상적으로 이용되는 기존의 경수인 AUC, C_{max} 및 T_{max} 외에 MAT와 k_a 등을 보조적으로 사용하는 것에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 기대된다.

한편 Westlake¹⁵⁾는 동등성평가에 있어서 기존의 비대칭형 신뢰구간의 하한치 혹은 상한치중 한개가 $\pm 20\%$ 이내를 만족하지 못할 경우 대칭형 신뢰구간으로 변환하여 평가하는 방법을 소개하여 현재 이러한 방법에 의한 평가가 널리 사용되고 있다. 본 연구에서 두제제간의 차이에 대한 90% 대칭형 신뢰구간은 AUC 및 T_{max} 의 경우 각각 $\pm 16.15\%$ 및 $\pm 19.30\%$ 로 모두 $\pm 20\%$ 이내를 만족하였으나 C_{max} 의 경우는 $\pm 22.45\%$ 로 $\pm 20\%$ 의 범위를 약간 상회하는 결과였다. 그러나 치료약제로서 nortriptyline의 특성을 고려할 때 이러한 차이는 임상적으로

큰 의의는 없을 것으로 기대된다. 따라서 이상의 연구결과로 시험제제인 국내시판 nortriptyline 25 mg 정제는 기준제제인 Parmellor®에 비해 체내전 신순환으로의 흡수는 약간 적으나 임상적으로 유의한 차이를 유발하지는 않을 것으로 사료된다.

요 약

배 경 :

생물학적 동등성의 확인은 모든 generic drug의 안전하고 효과적인 사용을 위해 필수적으로 특히 nortriptyline과 같이 치료지수가 낮은 약물의 경우 더욱 중요하다. 저자들은 Sandoz사의 Parmellor®를 기준제제로 현재 국내시판중인 nortriptyline 제제의 동등성을 검토하였다.

방 법 :

12명의 건강한 남성지원자를 대상으로 2회에 걸쳐 nortriptyline 50mg을 라틴방격법으로 무작위 교차투여하였다. Nortriptyline 혈장농도 측정을 위해 약물투여후 72시간까지 혈액을 채혈하였고 농도측정은 고성능 액체크로마토그래피법을 이용하였다. 혈장농도-시간의 데이터를 non-compartmental 약동학 모델을 이용해 분석하였다.

결 과 :

시험제제의 생체이용률 지표인 AUC, C_{max} 및 T_{max} 들의 평균치는 백분율차이에 있어 모두 기준제제 경수의 $\pm 20\%$ 이내이었으나 이들 경수들의 분산분석시 AUC 및 C_{max} 에 있어서 시험제제가 기준제제보다 유의하게 낮았다. 생체이용률 지표들의 기준제제에 대한 백분율은 90% 신뢰구간을 검토시 C_{max} 의 75.2~92.7% 범위를 제외하고 AUC 및 T_{max} 는 $\pm 20\%$ 이내의 조건을 만족하였다(82.3~95.3% 및 80.7~119.3%).

결 론 :

이상의 시험결과로 nortriptyline 시험제제는 기준제제인 Parmellor®에 비해 체내 전신순환으로의 흡수는 상대적으로 비교적 적지만 임상적으로 유의한 차이는 없을 것으로 사료된다.

References

- 1) Rocke DM. *On testing for bioequivalence. Biometrics* 1984 ; 40 : 225-230
- 2) 국립보건안전연구원 고시 제 1호. 생물학적 동등성 시험기준, 국립보건 안전연구원 1988. 10. 28
- 3) Kuhn R. The treatment of depressive state with G22355(imipramine hydrochloride). *Am J Psychiat* 1958 ; 115 : 459-464
- 4) Bennet JF. *Is these a superior antidepressant. In Duke GS(ed) Antidepressant drugs. Excerpta Medica, Amsterdam, 1967*
- 5) Amsterdam J, Brunswick D, Mendels J. *The clinical application of tricyclic antidepressant pharmacokinetics and plasma levels. Am J Psychiat* 1980 ; 13 : 653-662
- 6) Asberg M, Cronholm B, Sjoqvist F, Tuck D. *Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. Br Med J* 1971 ; 3 : 331-334
- 7) Preskorn SH, Leonard K, Hignit C. *Liquid chromatography of amitriptyline and related tricyclic compounds. J Chromatogr* 1980 ; 197 : 246-250
- 8) Proeles HF, Lohmann HJ, Miles DG. *High performance liquid chromatographic simultaneous determination of commonly used tricycle antidepressants. Clin Chem* 1978 ; 24 : 1948-1953
- 9) Scoggins BA, Magnire KP, Norman TR. *Measurement of tricyclic antidepressants. Part I. A review of methodology. Clin Chem* 1980 ; 26 : 5-7
- 10) Suckow RF, Cooper TB. *Simultaneous determination of amitriptyline, nortriptyline and their metabolites in plasma by liquid chromatography. J Chromatogr* 1982 ; 230 : 391-400
- 11) Khoo KC, Gibaldi M, Brazzell RK. *Comparison of statistical moment parameters to C_{max} and T_{max} for detecting differences in vivo dissolution rates. J Pharm Sci* 1985 ; 74 : 1340-1342
- 12) Jackson AJ, Chen ML. *Application of moment analysis in assessing rates of absorption for bioequivalence studies. J Pharm Sci* 1987 ; 76 : 6-9
- 13) Cutter DJ. *Theory of the mean absorption time, an adjunct to conventional bioavailability studies. J Pharm Pharmacol* 1978 ; 30 : 476-481

- 14) Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. 2nd ed. Marcel Dekker Inc, New York, 149-155, 1982
- 15) Westlake WJ. Symmetrical confidence intervals for bioequivalence trials. *Biometrics* 1976 ; 32 : 741-744
- 16) Melnick D, Hockberg M, Oser B. *Physiological availability of the vitamins*. J Nutr 1945 ; 30 : 67-69
- 17) Abdou HM. *Dissolution, bioavailability & bioequivalence*. Mark Publishing Co, Easton, Pennsylvania, 481-490, 1989
- 18) Fed Register. *Bioequivalence requirement and in vivo bioavailability procedures*. 1977 ; 42 : 1624
- 19) Nordin C, Bertilsson L, Otarrí K, Widmark A. Little anticholinergic effect of E-10-hydroxynortriptyline compared with nortriptyline in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1987 ; 41 : 97-102
- 20) Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed. Millan Publishing Co, New York, 415, 1985
- 21) 국립보건안전연구원. 의약품의 생물학적 동등성에 관한 연구(III). 189, 1990
- 22) Hamrell MR, Martinez MN, Dighe SV, Parkman PO. *Bioequivalence of generic thioridazine drug products-The FDA viewpoint*. *Drug Intell Clin Pharm* 1987 ; 21 : 362-372
- 23) Chan KKH, Sawchuck RJ, Thompson TA, Redalieu E, Wagner WE, Jr., Leshar AR, Weeks BJ, Hall NR, Geradin A. *Bioequivalence of carbamazepine chewable and conventional tablets : single-dose and steady-state studies*. *J Pharm Sci* 1986 ; 74 : 866-870