

그란탁신 정(토피소팜 50 mg)에 대한 토피 정 의 생물학적 동등성

조혜영 · 정현철 · 허수희 · 임동구 · 문재동* · 이용복[†]
전남대학교 약학대학 약품개발연구소, *전남대학교 의과대학
(2001년 2월 9일 접수)

Bioequivalence of Tofim Tablet to Grandaxin Tablet (Tofisopam 50 mg)

Hea-Young Cho, Hyun-Cheol Jeong, Su-Hi Her, Dong-gu Lim, Jai-Dong Moon* and Yong-Bok Lee[†]

College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development,
Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

*Medical School, Chonnam National University, Kwangju 501-757, Korea

(Received February 9, 2001)

ABSTRACT—Tofisopam is a new type of tranquilizer valuable for the relief of anxiety and tension in a wide range of emotional disorders. Tofisopam has the therapeutic characteristics of a minor tranquilizer and a mild stimulatory effect. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two tofisopam tablets, GrandaxinTM (Hwan In Pharmaceutical Co., Ltd.) and TofimTM (Kyung Dong Pharmaceutical Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Eighteen normal male volunteers, 23.11 ± 2.83 years in age and 65.43 ± 7.64 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one tablet containing 50 mg of tofisopam was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of tofisopam in serum were determined using HPLC method with UV detector. The pharmacokinetic parameters such as AUC_t , C_{max} and T_{max} were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters. The results showed that the differences in AUC_t , C_{max} and T_{max} between two tablets based on the GrandaxinTM were -5.59%, 2.22% and -13.18%, respectively. Minimum detectable differences (Δ) at $\alpha=0.10$ and $1-\beta=0.8$ were less than 20% (e.g., 14.95% and 19.34% for AUC_t and C_{max} , respectively). The powers ($1-\beta$) at $\alpha=0.10$, $\Delta=0.2$ for AUC_t and C_{max} were 95.21% and 81.93%, respectively. The 90% confidence intervals were within $\pm 20\%$ (e.g., -15.64~4.45 and -10.77~15.21 for AUC_t and C_{max} , respectively). Two parameters met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that TofimTM tablet is bioequivalent to GrandaxinTM tablet.

Keywords—Tofisopam, GrandaxinTM, TofimTM, Bioequivalence, HPLC

토피소팜(tofisopam)은 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine으로 기존의 1,4-benzodiazepine계 약물이 가지고 있는 여러 작용중 항불안 작용만을 특징적으로 나타내며, 여기에 자율신경 최고중추인 시상하부에 작용하여 교감 및 부교감신경간의 긴장불균형을 개선시키는 작용이 훨씬 강력해진 비습관성의 정신·자율신경조절제로써 자율신경실조증, 갱년기 장애 또는 두·경부 손상시에 나타나는 두통·두중, 권태감, 심계항진, 발한 등의 다양한 자율신경실조증상에 대해 우수한 효과를 나타내고 있다.¹⁾ 토피소팜 50 mg을 건강성인에 경구투여시 최고 혈청농도에 도달하는 시간은 1~1.5시간이며 생물학적 반감기는 2.7~3.5시간으로 보고되어 있다.¹⁾

국내에서는 환인 제약 주식회사에서 “환인 그란탁신[®]정”이라는 상품명으로 토피소팜 정제(토피소팜 50 mg)를 제조하여 판매하고 있다. 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준(이하 동등성 시험 기준)²⁾에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다.

본 연구에서는 경동 제약 주식회사가 발매하고자 하는 토피소팜 제제인 “토피 정”이 기존의 토피소팜 제제인 “환인 그란탁신[®]정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험 기준²⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~28세) 18명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 토피소팜의 혈청농도-시간곡선하 면적(AUC_t), 최고 혈청농도(C_{max})와 최고 혈청농도 도달시간(T_{max})에 대하여 분

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062-530-2931, E-mail : leeyb@chonnam.chonnam.ac.kr

산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 수행하였다.

실험방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로부터 조건부 허가를 받아 경동제약 주식회사(서울)에서 자가 제조하여 보건복지부장관의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 토피움 정(제조번호: TST-KH01, 제조일자: 2000. 12. 14, 토피소팜 50 mg), 대조약은 환인제약 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 환인 그란다신® 정(제조번호: 3302, 사용기한: 2003. 2. 15)으로서 토피소팜을 50 mg 함유하는 정제이었다.

토피소팜 표준품은 경동제약으로부터 제공받았으며, 내부 표준물질로 사용한 디아제팜 표준품은 대원제약으로부터 구입하였다. 디클로로메탄(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, 미국), HPLC용 아세토니트릴, 메탄올(이상 Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 서울)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 디에틸에테르, *n*-옥틸아민(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, 미국) 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

기기로는 HPLC용 펌프(LC-10ADvp, Shimadzu, Tokyo, 일본), Nova-Pak® C₁₈(입자경 4 μ m, 3.9 \times 150 mm, Waters Co., MA, 미국), UV-VIS 검출기(SPD-10Avp, Shimadzu, Tokyo, 일본), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(Model Class LC-10, Shimadzu, Tokyo, 일본), 원심분리형 농축기(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 원심분리기(H-31, Kokusan Industrial Co., Tokyo, 일본) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준²⁾에 근거하여 20~28세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 37명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자

중에서 18인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 65.43 kg, 나이는 20~28살(평균 23.11살)이었다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지시켰고, 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 시험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험 방법으로 투약계획을 세우고 18명의 피험자를 군당 9인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 “환인 그란다신® 정”을, B군에는 시험약인 “토피움 정”을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였다. 한편, 토피소팜의 최종상의 반감기는 50 mg 경구투여시 2.7~3.5시간으로 보고되어 있어¹⁾ 생물학적 동등성 시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 1주일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter(JELCO™, 22G, Jonson&Jonson Medical, Pomezia, Italia)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1정씩을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 20, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480 및 720분(총 11시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20분간 원심 분리한 후 즉시 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원 산업의학과 교실에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈청중 토피소팜의 정량

혈청중 토피소팜 함량은 이미 보고된 토피소팜 HPLC 분석법³⁾을 참고, 다소 수정하여 상기 기기조건하 실온에서 이동상으로는 증류수: 아세토니트릴: *n*-옥틸아민=620:380:0.5(v/v, 85% 인산을 사용하여 pH 7.0으로 조절)를 사용하였으며 유속 1.0 ml/min, 주입량 50 μ l 및 UV/VIS 검출기(285 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

토피소팜 표준품을 메탄올에 녹여 최종농도가 10 μ g/ml가 되도록 만든 후 냉장 보관하였다. 이 용액을 검량선용 표준혈청으로 희석하여 혈청중 약물농도가 토피소팜으로서 2, 5, 10, 20, 50 및 100 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준혈청액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청액 1 ml를 시험관에

유키고 내부표준물질로 디아제팜 메탄올 용액(400 ng/ml) 100 μ l를 가하여 흔들어 섞은 후 5 ml의 *n*-헥산을 가하고 3000 rpm에서 10분동안 원심분리 시켰다. 유기용매층을 취하여 질소기류하에서 증발·건조시킨 후 잔사에 이동상 150 μ l를 가하여 30초간 vortexing한 다음 이 최종시료 용액 중 50 μ l를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 높이에 대한 토피소팜의 피이크 높이비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 4번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 4일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 또한, 5, 20 및 50 ng/ml의 농도에서 10회 반복측정하여 분석의 정확성을 평가하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 1 ml를 시험관에 유키고 내부표준물질로 디아제팜 메탄올 용액(400 ng/ml) 100 μ l를 가하여 흔들어 섞은 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 높이에 대한 토피소팜의 피이크 높이비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 토피소팜의 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

환인 그란다신® 정 및 토피 정을 각각 1정씩 18명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며

이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest^{®4}를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.10$ 에서 분산분석하였고, 자유도(*v*)=16인 양측검정조건하에서 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다.

생물학적 동등성 평가

토피 정 의 환인 그란다신® 정과의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준²⁾에 따라 AUC, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

혈청중 토피소팜 정량

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 디아제팜 표준품과 토피소팜을 함께 가한 것 및 토피소팜 정제 투여 후 90분째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 토피소팜 피이크의 출현시간은 약 5.8분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 9.3분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 10% 미만으로 하였을 때의 정량한계는 약 0.5 ng/ml이었으며, 수용액중 약물을 추출한 것의 평균 피이크 높이에 대한 추출 시료중 약물의 피이크 높이비로부터 구한 추출회수율(%)은 94.52 \pm 4.90이었다. 혈청시료로부

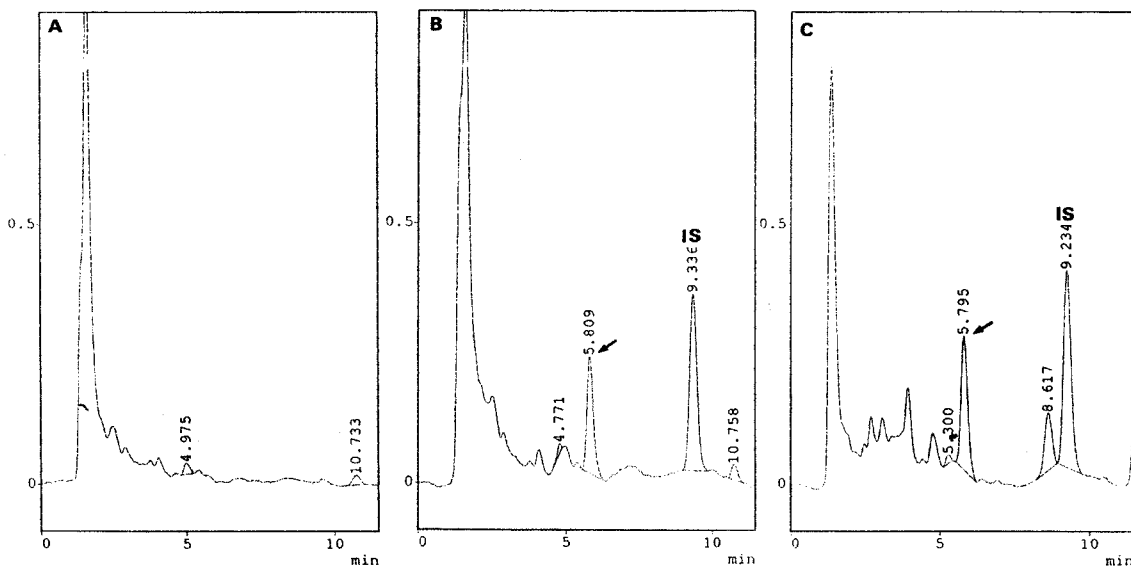


Figure 1—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) human serum spiked with tofiposam (20 ng/ml) and internal standard (IS, diazepam 40 ng/ml) and (C) serum sample at 90 min after oral administration of 50 mg tofiposam tablet. ✓ =tofiposam peak.

터 구한 토피소팜의 검량선은 피이크 높이비(y)= $0.0317 \times$ 토피소팜 농도(ng/ml , x)+ 0.00827 ($r=0.9997$, $p<0.01$)로 2~100 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도 범위에 있어서 토피소팜의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 대부분 10% 미만으로 나타났고, 5, 20 및 50 ng/ml 의 농도에서 10회 반복측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 대부분 $\pm 10\%$ 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청중 토피소팜에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청중 토피소팜농도 추이

시험약과 대조약으로 토핌 정과 환인 그란다신® 정을 각

Table I—Reproducibility Data for the HPLC Analysis of Tofisopam in Human Serum

Concentration (ng/ml)	Intra-day C.V. (%) (n=10)	Inter-day C.V. (%) (n=10)
2	8.73	12.29
5	5.68	4.67
10	9.76	7.64
20	9.01	4.12
50	7.38	5.47
100	8.24	6.63

C.V. = $100 \times S.D./mean$.

각 1정씩 지원자 18명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청중 평균 농도를 Figure 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t , C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 환인 그란다신® 정 의 평균 $AUC_t(ng \cdot min/ml)$ 는 5832.72 ± 1207.62 , 시험약인

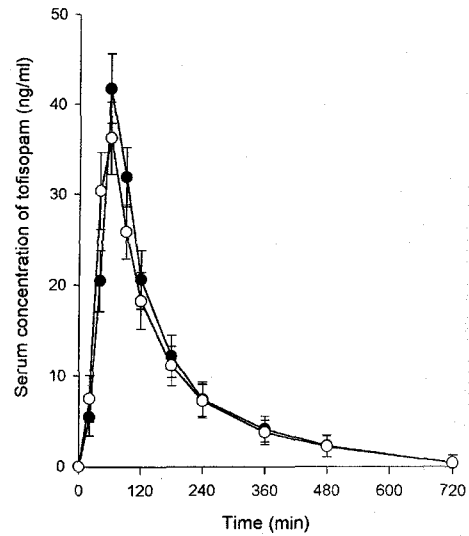


Figure 2—Mean ($\pm S.E.$, $n=18$) serum concentration-time curves of tofisopam following oral administration of Grandaxin™ (●) and Tofim™ (○) tablets at the tofisopam dose of 50 mg.

Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Grandaxin™ and Tofim™ Tablet at the Tofisopam Dose of 50 mg

Volunteer	Age (year)	Weight (kg)	Grandaxin™ Tablet			Tofim™ Tablet		
			AUC_t (ng · min/ml)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (min)	AUC_t (ng · min/ml)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (min)
A-1	24	59.9	5161.90	34.22	90.00	4994.20	54.28	60.00
A-2	20	70.2	7117.90	54.63	60.00	8150.55	51.69	120.00
A-3	21	52.1	6221.15	39.61	60.00	6979.80	61.76	40.00
A-4	20	69.5	7548.25	36.52	60.00	6641.85	36.05	40.00
A-5	20	74.2	7709.75	47.94	90.00	5524.30	54.31	60.00
A-6	21	67.4	4649.95	44.28	60.00	4244.50	30.40	90.00
A-7	26	63.6	6037.80	68.04	60.00	4630.85	53.37	40.00
A-8	20	62.1	7570.55	41.47	60.00	5586.50	47.25	40.00
A-9	26	69.5	4424.20	38.60	90.00	5087.75	45.23	40.00
B-1	23	57.2	5858.45	41.35	60.00	7267.10	70.69	60.00
B-2	25	68.0	4915.55	47.06	60.00	4408.50	43.97	40.00
B-3	26	53.9	6255.75	59.83	90.00	5433.45	38.04	90.00
B-4	28	56.4	5884.20	72.42	60.00	5900.50	53.90	60.00
B-5	25	59.5	4704.75	48.32	60.00	4801.10	56.33	40.00
B-6	20	72.4	4105.45	39.64	90.00	3556.35	37.75	90.00
B-7	25	76.4	7111.25	53.27	120.00	3693.10	39.36	60.00
B-8	20	68.7	4220.95	50.40	60.00	6721.40	44.98	90.00
B-9	26	76.8	5491.10	37.69	60.00	5494.40	54.94	60.00
Mean (S.D.)	23.11 (2.83)	65.43 (7.64)	5832.72 (1207.62)	47.52 (10.76)	71.67 (18.23)	5506.46 (1255.24)	48.57 (10.11)	62.22 (24.15)

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

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	-5.59%	2.22%	-13.18%
F value ^a	2.244	0.626	0.434
Noncentrality (λ) ^b	3.48	2.69	2.05
Detectable difference (Δ) ^c	14.95%	19.34%	25.32%
Confidence interval (δ, %) ^d	-15.64≤δ≤4.45	-10.77≤δ≤15.21	-30.19≤δ≤3.83

^aα=0.10, F(1,16)=3.048, ^bα=0.10, ν=16, δ=Mean × 0.2, ^cα=0.10, 1-β=0.8, ^dα=0.05.

토피 정은 5506.46±1255.24로 대조약에 대한 평균치 차가 -5.59%이었고, C_{max}(ng/ml)는 47.52±10.76과 48.57±10.11로 2.22%의 차이를 보였으며 T_{max}(min)는 71.67±18.23과 62.22±24.15로 -13.18%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 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.

먼저 유의수준 α가 0.10일 때 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 균간 순서효과 검정에 대한 F비(F_p)가 F분석표의 한계 값인 F(1,16)=3.048 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

AUC_t 및 C_{max}에 대하여 유의수준 α=0.10, 자유도(ν)=16, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 각각 3.48 및 2.69이었으며 이를 가지고 유의수준 α=0.10, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 t검정에서의 검출력과 자유도(ν=16)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 각각 95.21% 및 81.93%이었고, 유의수준=0.10, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 14.95% 및 19.34%로 나타나, 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. T_{max}는 유의수준 α=0.10에서 대조약에 대한 비심도가 2.05, 최소검출차가 25.32%이고 검출력(1-β)도 0.8 이하이지만 이는 토피소팜이 응급시에 사용하는 약물이 아니므로 생물학적 동등성 평가 시 T_{max} 값은 참고값으로만 사용되기에 두 제제의 생물학적 동등성을 부정하는 것은 아니라고 사료되었다. 또한, AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대한 90% 신뢰한계(δ, %)는 -15.64≤δ≤4.45, -10.77≤δ≤15.21 및 -30.19≤δ≤3.83으로 나타났다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “토피 정”은 대조약인 “환인 그란닥신® 정”에 대하여 생물학적 동등성 시

험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

경동제약 주식회사가 발매하고자 하는 토피소팜 제제인 “토피 정”이 기존의 토피소팜 제제인 “환인 그란닥신® 정”과 그 생체이용률이 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준²⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~28세) 18명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 토피소팜의 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 분산분석을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 환인 그란닥신® 정 의 평균 AUC_t(ng·min/ml)는 5832.72±1207.62, 시험약인 토피 정은 5506.46±1255.24로 대조약에 대한 평균치 차가 -5.59%이었고, C_{max}(ng/ml)는 47.52±10.76과 48.57±10.11로 2.22%의 차이를 보였으며 T_{max}(min)는 71.67±18.23과 62.22±24.15로 -13.18%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 환인 그란닥신® 정에 대한 토피 정 의 분산분석 결과, 유의수준 α=0.10에서 AUC_t 및 C_{max}에 대한 검출력(1-β)은 95.21% 및 81.93%, 최소검출차는 각각 14.95% 및 19.34%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 그러나, T_{max}는 유의수준 α=0.10에서 대조약에 대한 비심도가 2.05, 최소검출차가 25.32%이고 검출력(1-β)도 0.8 이하로 나타났다. 한편, AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대한 90% 신뢰한계(δ, %)는 각각 -15.64%≤δ≤4.45%, -10.77%≤δ≤15.21% 및 -30.19%≤δ≤3.83%로 나타나 AUC_t와 C_{max}는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 이때, T_{max}에 대한 검출력과 90% 신뢰한계는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하지는 못하였지만 토피소팜은 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는

약물이 아니므로 생물학적 동등성 평가시 T_{max} 값은 단지 참고값으로만 사용되고 그 값의 차이가 약 10분 정도에 불과하므로 두 제제의 생물학적 동등성을 부정하는 것은 아니라고 사료되었다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 토피팜 정은 대조약인 환인 그란닥신® 정에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 경동제약 주식회사와 2001년도 두뇌한국 21사업 핵심분야의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사 드립니다.

문 헌

- 1) I. Klebovich and M. Abermann, Pharmacokinetics and metabolism of tofisopam (Grandaxin), *Acta. Pharmaceutica. Hungarica*, **63**, 83-90 (1993).
- 2) 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성시험 기준 (1998. 8. 26).
- 3) M. Sajao, Determination of tofisopam in serum by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **222**, 303-307 (1981).
- 4) 이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나한광, 정석재, 이민화, 심창구 K-BEtest®, 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램의 개발, *약제학회지*, **28**, 223-229 (1998).