

## 치옥타시드 에이취알 정(치옥트산 600 mg)에 대한 대원치옥트산 에이취알 정 600 mg의 생물학적 동등성

강일모 · 이현우 · 이현수 · 서지형 · 류주희 · 김용원 · 김성수 · 조성희 · 이경태\*

경희대학교 약학대학

(2006년 11월 22일 접수 · 2006년 12월 14일 승인)

### Bioequivalence of Thioctic Acid HR Tablet to Daewon Thioctic Acid HR Tablet 600 mg (Thioctic Acid 600 mg)

Il-Mo Kang, Heon-Woo Lee, Hyun-Soo Lee, Ji-Hyung Seo, Ju-Hee Ryu, Yong-Won Kim,  
Sung-Su Kim, Sung-Hee Cho, and Kyung-Tae Lee<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Kyung-Hee University, Seoul 130-701, Korea

(Received November 22, 2006 · Accepted December 14, 2006)

**ABSTRACT** – In this study, the main purpose was to evaluate the bioequivalence of two thioctic acid tablets, Thioctacid HR tablet (Bukwang Pharm. Co., Ltd.) and Daewon thioctic acid HR tablet 600 mg (Daewon Pharm. Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty-four healthy Korean volunteers were divided into two groups, randomized and treated by 2 × 2 crossover study. After the administration of one thioctic acid tablet containing 600 mg thioctic acid, blood samples were taken until 8 hr after the oral administration. LC-MS/MS was applied to determination of thioctic acid, and we calculated the AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> from the plasma concentration-time data. Analysis of variance (ANOVA) was carried out using logarithmically transformed AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>. 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<sub>t</sub> ratio and the C<sub>max</sub> ratio for Daewon thioctic acid tablet 600 mg/Thioctacid HR were log 0.9877~log 1.1938 and log 0.8169~log 1.2237, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of log 0.80~log 1.25, recommended by KFDA. In all of these results, we concluded that Daewon thioctic acid tablet 600 mg was bioequivalent to Thioctacid HR tablet, in terms of rate and extent of absorption.

**Key words** – Thioctic acid, LC-MS/MS, Bioequivalence

치옥트산(thioctic acid, 5-(1,2-dithiolan-3-yl)penatanoic acid)은 각종 동식물 및 미생물군 등 자연에서 유래하는 물질로서 글루타치온 생성을 도와 간의 유해물질을 제거하는 기능이 있다. 또한 비타민 C 및 E와 비슷한 기능을 가지며, 임상적으로는 당뇨병, 고지혈증, 동맥경화증 등에 효능을 보인다. 독일에서는 오래전부터 치옥트산을 당뇨병성 신경질환에 사용해 왔으며, 현재 이 약물은 당뇨병성 다발성 신경염에 많이 쓰이고 있다.<sup>1)</sup>

경구투여시 치옥트산의 흡수는 빠른 편이며, 초회통과 효과를 많이 받으므로 생체이용률은 낮은 편이다.<sup>1)</sup> 건강한 성인에게 치옥트산 600 mg을 투여하였을 때 최고혈중농도는 3.31 µg/mL, 최고혈중농도에 도달하는 시간은 0.8~1.08시간

그리고 반감기는 0.39~0.5시간인 것으로 보고되어 있다.<sup>2,4)</sup>

본 연구는 대원제약에서 발매하고자 하는 치옥트산 제제인 “대원치옥트산 에이취알 정 600 mg(대원제약(주))”이 기존의 치옥트산 제제인 “치옥타시드 에이취알 정(부광약품(주))”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청이 고시한 제 2005-31호(2005. 6. 7) 생물학적동등성시험기준<sup>5)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 19~27세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 치옥트산의 혈장 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC<sub>t</sub>), 최고 혈장 중 농도(C<sub>max</sub>)와 최고 혈장 중 농도 도달시간(T<sub>max</sub>)을 구하고 이 중 T<sub>max</sub>를 제외한 AUC와 C<sub>max</sub>는 로그변환한 후 통계 검정과 분산 분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 진행되었다.

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)961-0860, E-mail : ktleee@khu.ac.kr

## 실험 방법

### 시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준<sup>6)</sup> 제 36 및 37조의 규정에 따라 제조한 대원제약 주식회사의 “대원 치옥트산 에이취알 정 600 mg”(제조번호: F001, 제조일자: 2005. 12. 26), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 주식회사 부광약품에서 시판하고 있는 “치옥타시드 에이취알 정”(제조번호: 5THR009, 제조일자: 2005. 3. 8)으로 치옥트산 600 mg 함유 정제이었다. 치옥트산 표준품은 대원 제약(주)으로부터, 내부표준물질(I.S.)로 사용한 토피라메이트 (Figure 1)는 명문제약(주)으로부터 공급받았다. HPLC용 아세트나이트릴(Fisher Scientific Co., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 Choongwae Pharm. Co., Ltd., Seoul, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 MΩ·cm로 통과시킨 것을 사용하였다.

약물분석 기기로는 Waters 2795 HPLC system(Waters Ltd., Watford, 영국), Waters Quattro Micro API mass spectrometer(Waters Ltd., Watford, 영국)와 YMC C<sub>18</sub> (50×2.0 mm I.D., S-3 μm, Tyoto, 일본)컬럼, multipurpose centrifuge(Kubota 5100, Osaka, 일본), vortex mixer (Vision KMC-1300V, Kyungkeedo, 한국), pH 측정기 (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, 미국), deep freezer(일신, Kyungkeedo, 한국), speed vacuum

evaporator(Savant, Holbrook, NY, 미국) 등을 사용하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 제 2005-31호(2005. 6. 7) 생물학적동등성시험기준<sup>5)</sup>에 따라 지원자 모집공고를 통하여 만 19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원신청서를 받아 지원자 25명을 모집하였다. 서울시 동대문구 회기동 1번지 소재 경희의료원에서 지원자 25명에 대한 건강진단을 실시하여, 생물학적동등성시험기준의 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당하지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 24인의 평균 체중은 72.8±7.0 kg, 나이는 만 22.8±2.4세이었다. 이 들로부터 모두 참가동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 10일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함하는 일체의 약물 복용을 금지시켰고, 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약후 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 교차시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 “치옥타시드 에이취알 정”을 B군에는 시험약인 “대원 치옥트산 에이취알 정 600 mg”을 투여하였고, 제 II기에는 그 반대로 투여하였다. 그리고 치옥트산의 반감기는 약 0.39~0.5시간으로 보고되어 있으므로,<sup>2,4)</sup> 생물학적동등성시험 기준에서 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약 기간인 1주일의 휴약기간을 두었다.

피험자들 모두에게 heparin-locked catheter(BD Angiocath Plus™, 22G, Boin Medica, Kyungbuk, 한국)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 부착하고, 약물 투여량은 치옥트산의 최대 상용량과 분석시 감도를 고려하여 대조약과 시험약 각각 1정(치옥트산으로서 600 mg)씩을 240 mL의 물과 함께 복용시켰다. 피험자간 복용 시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 1분 간격으로 실시하였고, 채혈은 약물의 혈중 소실 반감기를 토대로 반감기의 3배 이상인 8시간 동안 실시하였다. 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 180, 240, 360 및 480분의 총 13시

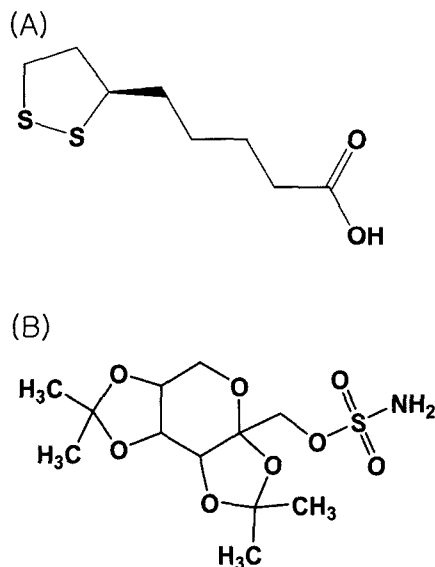


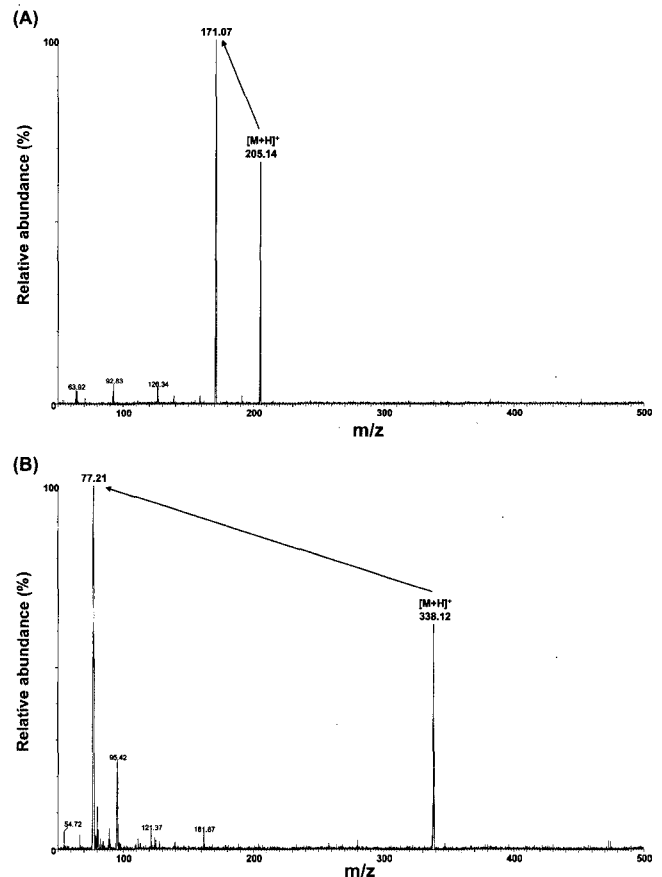
Figure 1—Chemical structures of (A) thioctic acid and (B) topiramate.

점에서 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 mL의 혈액을 빼내어 버리고 약 7 mL의 혈액을 채취하였다. 채혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장만을 플라스틱 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70°C의 초저온 냉동기에 넣어 분석시까지 보관하였다. 피험자들의 혈액 채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 방에서 실시하였으며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다. 피험자의 입원, 채혈 및 휴식 등의 모든 일은 경희의료원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

### 혈장 중 치옥트산의 정량

**LC-MS/MS 조건**- 전처리된 혈장시료는 다음의 LC-MS/MS 조건에서 정량하였다. 이동상으로는 100% 아세트나이트릴: 10 mM ammonium formate(pH 3.9)(7:3, v/v)를 사용하였고, 컬럼은 YMC C<sub>18</sub>(50×2.0 mm I.D., S-3 μm)을 사용하였으며, 유속은 0.2 ml/min이었다. 피크 검출은 triple-quadrupole mass spectrometry를 이용하여 MRM(multiple reaction monitoring) 방법으로 검출하였고, ionization은 turbo ion spray를 이용한 electrospray ionization(ESI) mode를 사용하였다. Cone voltage는 각각 20 V(치옥트산), 35 V(I.S.), Source 온도는 150°C, Desolvation 온도는 350°C로 설정하였다. 또한 MRM mode를 이용한 치옥트산과 I.S.의 검출은 500 ms dwell time으로 분석하였으며, 각각의 protonated molecular ion의  $m/z$ 는 205.1과 338.1이며, collision energy를 5와 25 (임의단위)로 하여 생성된 product ion의  $m/z$ 는 171.1과 77.2으로 monitoring 하였다(Figure 2).

**검량선 작성**- 치옥트산 표준품을 50% 메탄올에 녹여 치옥트산으로서 1,000 μg/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 50% 메탄올 용액과 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 치옥트산의 혈장 중 농도가 각각 50, 100, 500, 1,000, 5,000, 10,000 및 20,000 ng/mL 농도가 되도록 혈장 시료를 만들었다. I.S.인 토피라메이트는 메탄올로 녹여 1,000 μg/mL로 만든 후 메탄올 용액을 이용하여 최종 농도 10 μg/mL로 희석하였다. 각각의 표준혈장 500 μL에 I.S. (10 μg/mL) 20 μL를 가하고 여기에 유기용매(ethyl acetate) 1.3 mL를 첨가하여 추출하였다. 10분간 vortexing한 후에 10분간 10,000 rpm에서 원심분리하여 유기용매층 0.8 mL를 취하여 증발건조 하였다. 최종적으로 100 μL의 이동상으로 녹여 그 중 10 μL를 LC-MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻



**Figure 2**-Product ion spectra of  $[M+H]^+$  ions of (A) thioctic acid and (B) topiramate (I.S.).

은 I.S.의 피크 면적비에 대한 치옥트산의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였다. 재현성을 구하기 위해 검량선 작성 전, 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하였다.

**혈장시료의 처리**- 피험자로부터 채취하여 얻은 동결 혈장을 실온에 방치하여 녹인 후 500 μL을 취하여 I.S. 20 μL를 넣은 후 검량선 작성시와 동일한 처리과정을 거친 시료 10 μL를 LC-MS/MS에 주입하였다.

**혈장 중 농도 계산**- 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준 물질의 피크 면적에 대한 치옥트산의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 치옥트산의 농도(ng/mL)를 산출하였다.

### 약물속도론적 파라미터의 분석

일반적인 치옥트산 투여량은 증세에 따라 증감할 수 있으나 통상적으로 200~600 mg을 투여하며, 600 mg 투여에 따른 약물속도론적 파라미터인 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>는 이미 보고된 바 있다.<sup>2,4)</sup> 따라서 본 시험에서는 “대원치옥트산 에

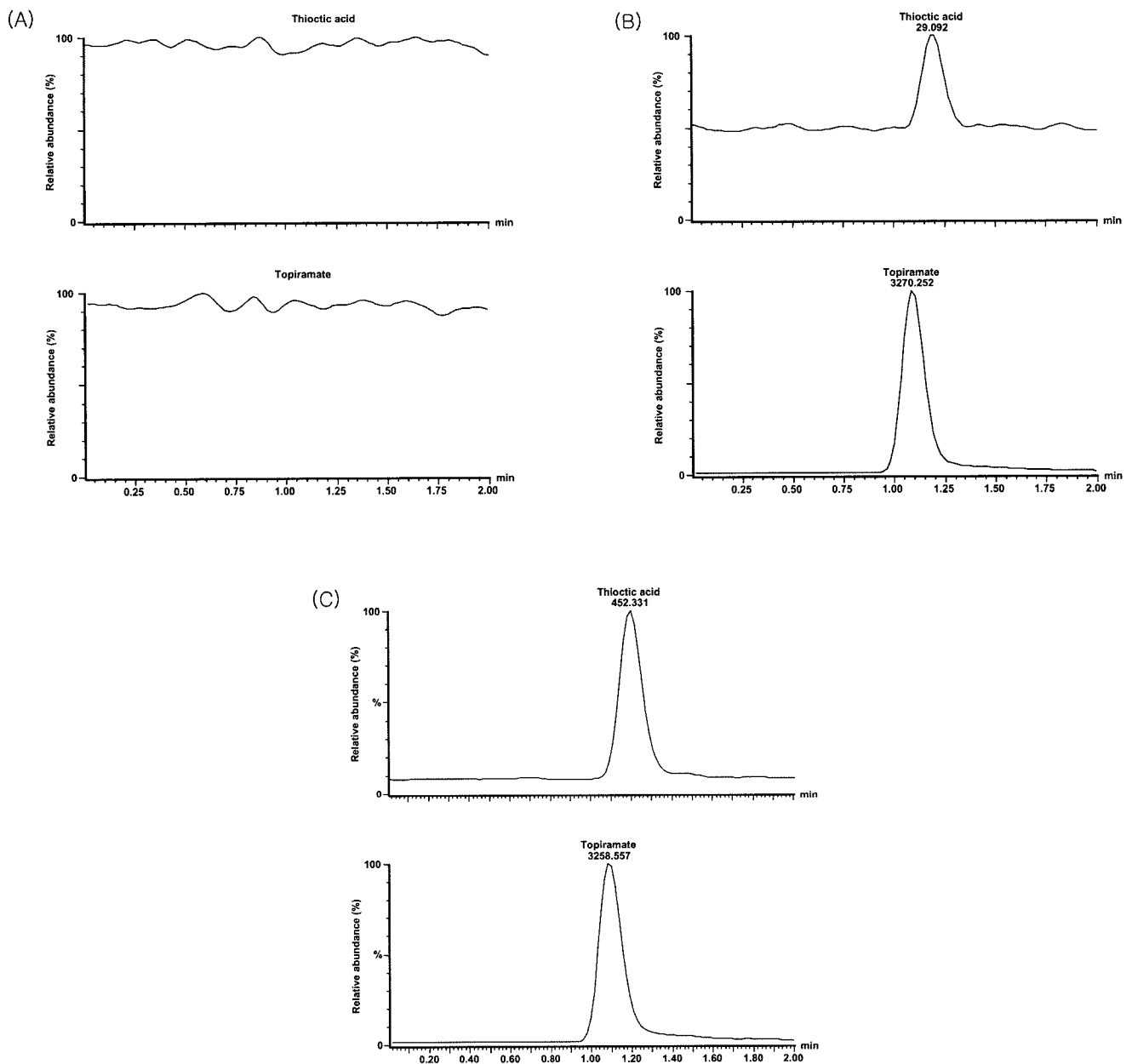
이취알 정 600 mg” 및 “치옥타시드 에이취알 정”을 각각 1 정 씩 24명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$  를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test를 이용하여 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 분산분석하였고, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준(식품의약품안전청 고시 제

2005-31호, 2005. 6. 7)<sup>5)</sup>에 따라서  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 의 생물학적 동등성 여부를 평가하였다. 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

## 결과 및 고찰

### 혈장 중 치옥트산의 정량

건강한 성인의 대조혈장과 대조혈장에 I.S.와 치옥트산을



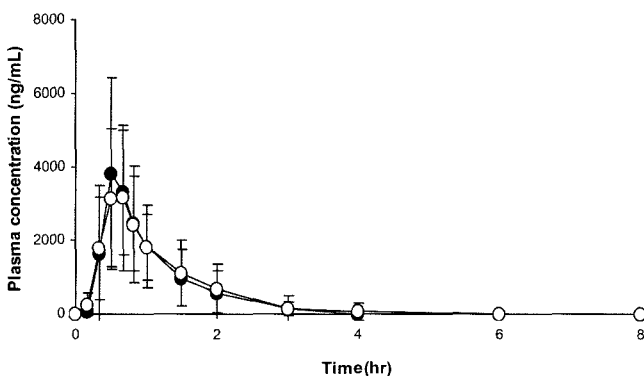
**Figure 3**—Multiple reaction monitoring chromatogram of (A) blank human plasma, (B) plasma spiked with thioctic acid (50 ng/mL) and I.S. (10 µg/mL) and (C) plasma from a volunteer 20 min after the oral administration of Daewon thioctic acid HR Tablet 600 mg (thioctic acid concentration: 1020.2 ng/mL).

함께 가한 것 및 치옥트산 정제 투여 후 본 시험 방법에 따라 LC-MS/MS로 분석하였다. 치옥트산의 피크 유지시간은 약 1.2분, I.S.의 피크 유지시간은 약 1.1분이었으며 본 실험의 분석 조건에서 치옥트산 및 I.S.은 기타 혈장 성분들과 잘 분리되었다(Figure 3).

크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 정밀성 및 정확성을 20% 미만으로 하였을 때 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 50 ng/mL이었으며(Table I), 혈장 시료로부터 구한 치옥트산의 계산식은  $Y=0.000131X+3.683(R^2=0.9994)$ [Y=치옥트산/I.S. 피크 면적의 비율, X=치옥트산의 농도(ng/mL)]였으며 50~20,000 ng/mL의 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한 이 농도 범위에서 치옥트산의 일간 및 일내 CV는 모두 15%범위 내에 나타났고, 각 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈장 중 치옥트산에 대한 상기 LC-MS/MS 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정밀성 및 정확성을 가지고 있음을 알 수 있었다.

**Table I—Precision and Accuracy for the Determination of Thiotoxic Acid in Human Plasma (n=5)**

Concentration (ng/mL)	Precision (C.V., %)		Accuracy (%)	
	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day
50	8.3	3.8	108.4	109.9
100	3.4	2.5	106.5	111.0
1,000	1.1	2.2	107.3	107.9
10,000	2.2	1.7	102.0	103.7



**Figure 4—Mean ( $\pm$ S.D., n=24) plasma concentration-time curves of thioctic acid following oral administration of Daewon thioctic acid HR 600mg tablet (○) and Thioctacid HR tablet (●) at the dose of 600 mg of thioctic acid.**

### 혈장 중 치옥트산의 농도 추이

시험약과 대조약으로 “대원치옥트산 에이취알 정 600 mg”과 “치옥타시드 에이취알 정”을 각각 1정씩 지원자 24명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장 중 평균 농도를 구하였다(Figure 4). 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터( $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ )를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “치옥타시드 에이취알 정”의 평균  $AUC_t$  (ng·hr/mL)는  $3220.2 \pm 1198.0$ , 시험약인 “대원치옥트산 에이취알 정 600 mg”은  $3401.5 \pm 895.4$ 로 대조약에 대한 평균치의 차가 5.630%이었고,  $C_{max}$ (ng/mL)는  $4593.6 \pm 2212.2$ 과  $4361.1 \pm 1691.5$ 로 -5.061%의 차이를 보였으며  $T_{max}$ (hr)는  $0.72 \pm 0.28$ 과  $0.82 \pm 0.44$ 로 13.9%의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm 20\%$  이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다. 또한 기존에 국외에서 보고<sup>2,4)</sup>된 치옥트산의 약물속도론적 파라미터와 비교하였을 때, 차이가 없는 것을 확인할 수 있었다.

### 평가 항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의  $AUC_t$  및  $C_{max}$  값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다. 생물학적동등성시험기준(식품의약품안전청 고시 제 2005-31호 2005. 6. 7)에 따라 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시한 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 로그변환한 평균치 차의  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 에 대한 90% 신뢰한계는  $\log 0.9877 \sim \log 1.1938$  및  $\log 0.8169 \sim \log 1.2237$ 로서  $\log 0.80 \sim \log 1.25$ 이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. 이상의 실험결과를 종합해 볼 때, 시험약인 “대원치옥트산 정 에이취알 600 mg”은 대조약인 “치옥타시드 에이취알 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단 기준인 2항목( $AUC_t$  및  $C_{max}$ )에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 결 론

대원제약 주식회사에서 발매하고자 하는 치옥트산 제제인 “대원치옥트산 에이취알 정 600 mg”이 기존의 치옥트산 제제인 “치옥타시드 에이취알 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호(2005. 6. 7) 생물학적동등성 시험기준에 따라 건강한 성인 24명을 대상으로 2시기 2제품

**Table II**—Pharmacokinetic Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Subject Obtained after Oral Administration of Thioctacid HR and Daewon thioctic acid HR 600 mg Tablets at the Thioctic Acid Dose of 600 mg

Subjects	Thioctacid HR Tablet					Daewon thioctic acid HR 600 mg Tablet				
	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	Ln AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (ng/mL)	Ln C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	Ln AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (ng/mL)	Ln C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)
A1	1765.7	3.25	2272.6	3.36	1.50	2679.0	3.43	4566.0	3.66	0.50
A2	3182.4	3.50	5113.3	3.71	0.67	2476.7	3.39	3541.1	3.55	0.50
A3	2593.4	3.41	3009.4	3.48	0.83	3727.0	3.57	8044.8	3.91	0.67
A4	1466.6	3.17	1794.0	3.25	1.50	2682.5	3.43	3396.7	3.53	0.67
A5	3173.0	3.50	8502.9	3.93	0.50	3056.9	3.49	3867.9	3.59	1.50
A6	3357.6	3.53	5391.8	3.73	0.67	4111.4	3.61	3433.6	3.54	0.83
A7	3619.8	3.56	5651.1	3.75	0.83	3694.5	3.57	6543.3	3.82	0.83
A8	2302.3	3.36	3732.7	3.57	0.67	2268.8	3.36	2525.9	3.40	2.00
A9	6684.0	3.83	8322.1	3.92	0.50	5319.8	3.73	4136.2	3.62	0.50
A10	4474.7	3.65	9418.0	3.97	0.50	3709.5	3.57	5347.8	3.73	0.50
A11	3262.2	3.51	3570.5	3.55	0.83	2987.9	3.48	2223.1	3.35	1.50
A12	2100.8	3.32	1641.0	3.22	0.83	4472.6	3.65	2943.3	3.47	1.50
B1	2269.4	3.36	3734.6	3.57	0.50	2399.4	3.38	4025.8	3.60	0.50
B2	2595.1	3.41	2209.1	3.34	0.67	3762.3	3.58	5965.5	3.78	0.67
B3	2591.1	3.41	4445.9	3.65	0.67	2583.1	3.41	2524.0	3.40	0.50
B4	2961.9	3.47	4577.1	3.66	0.67	2505.9	3.40	3584.2	3.55	0.50
B5	2996.5	3.48	4643.2	3.67	0.67	2749.1	3.44	3276.5	3.52	0.83
B6	1807.4	3.26	1169.6	3.07	1.00	1856.2	3.27	1892.4	3.28	1.50
B7	4105.7	3.61	4308.1	3.63	0.50	4333.1	3.64	7092.0	3.85	0.50
B8	4037.0	3.61	5396.5	3.73	0.67	3419.8	3.53	2863.7	3.46	1.00
B9	4347.5	3.64	7811.0	3.89	0.50	4118.2	3.61	4744.3	3.68	0.67
B10	2733.1	3.44	3346.0	3.52	0.67	3962.6	3.60	5319.7	3.73	0.33
B11	5400.8	3.73	4580.2	3.66	0.50	4783.6	3.68	6999.0	3.85	0.50
B12	3456.0	3.54	5604.6	3.75	0.50	3974.9	3.60	5809.4	3.76	0.67
Mean	3220.2	3.48	4593.6	3.61	0.72	3401.5	3.52	4361.1	3.61	0.82
(S.D.)	1198.0	0.16	2212.2	0.23	0.28	895.4	0.12	1691.5	0.17	0.44

**Table III**—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Thioctic Acid Tablets<sup>#</sup>

	Parameters <sup>#</sup>	
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>
Difference(%)	5.630	-5.061
F <sub>G</sub> <sup>a)</sup>	0.036	0.000
Test/Ref point estimate	1.085	0.999
Confidence interval (δ) <sup>b)</sup>	log 0.9877 ≤ δ ≤ log 1.1938	
	log 0.8169 ≤ δ ≤ log 1.2237	

<sup>#</sup>The AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> values were calculated on the basis of ln-transformed data.

<sup>a)</sup>α=0.05, F(1,22)=4.301 <sup>b)</sup>α=0.05

라틴방격법에 따라 시험하여 얻은 치옥트산의 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대하여 분산분석을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “치옥타시드 에이취알 정”의 평균 AUC<sub>t</sub>

(ng·hr/mL)는 3220.2±1198.0, 시험약인 “대원치옥트산 에이취알 정 600 mg”은 3401.5±895.4으로 대조약에 대한 평균 치의 차가 5.630%이었고, C<sub>max</sub>(ng/m)는 4593.6±2212.2과 4361.1±1691.5으로 -5.061%의 차이를 보여 각 항목에 있어

대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는  $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였다.

2. 로그변환한  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 에 대해서 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 분산분석결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며 90%신뢰한계는 각각  $\log 0.9877 \sim \log 1.1938$  및  $\log 0.8169 \sim \log 1.2237$ 로 나타나  $\log 0.8 \sim \log 1.25$ 이어야 한다는 생물학적 동등성시험기준을 만족하였다.

이상의 결과를 종합해보면 시험약인 “대원치옥트산 에이취알 정 600 mg”은 대조약인 “치옥타시드 에이취알 정”에 대하여 생물학적동등성의 판단기준인 2항목( $AUC_t$  및  $C_{max}$ )에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 대원제약 주식회사의 지원을 받아 경희대학교에서 수행되었으며 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

- 1) R.K. Trivedi, R.R. Kallem, R.N.V.S. Mamidi, R. Mullangi and N.R. Srinivas, Determination of lipoic acid in rat plasma by LC-MS/MS with electrospray ionization: Assay development, validation and application to a pharmacokinetic study, *Biomed. Chromatogr.*, **18**, 681-686 (2004)
- 2) J. Chen, W. Jiang, J. Cai, W. Tao, X. Gao, X. Jiang, Quantification of lipoic acid in plasma by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry, *J. Chromatogr. B.*, **824**, 249-257 (2005)
- 3) J. Teichert, J. Kern, H.J. Tritschler, H. Ulrich, R. Preiss, Investigations on the pharmacokinetics of  $\alpha$ -lipoic acid in healthy volunteers, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **36**, 625-628 (1998)
- 4) J. Teichert, R. Hermann, P. Ruus, R. Preiss, Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers, *J. Clin. Pharmacol.*, **43**, 1257-1267 (2003)
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호(2005. 6. 7), 생물학적 동등성시험기준
- 6) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호(2000. 1. 4), 의약품 임상시험관리기준