

## 토피맥스 정(토피라메이트 100 mg)에 대한 토피민 정의 생물학적동등성

서지형 · 이명재 · 최상준 · 강종민 · 이진성 · 탁성권 · 이경태<sup>†</sup>

경희대학교 약학대학

(2008년 8월 1일 접수 · 2008년 8월 12일 승인)

### Bioequivalence of Topamin Tablet to Topamax Tablet (Topiramate 100 mg)

Ji-Hyung Seo, Myung-Jae Lee, Sang-Jun Choi, Jong-Min Kang, Jin-Sung Lee, Sung-Kwon Tak and Kyung-Tae Lee<sup>†</sup>

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

(Received August 1, 2008 · Accepted August 12, 2008)

**ABSTRACT** – The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two topiramate tablets, Topamax tablet (Janssen Korea. Co., Ltd., Seoul, Korea, reference drug) and Topamin tablet (Myungmoon Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea, test drug), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty-four healthy male Korean volunteers received one tablet at the dose of 100 mg topiramate in a 2×2 crossover study. There were two-weeks washout period between the doses. Plasma concentrations of topiramate were monitored by an LC-MS/MS for over a period of 96 hr after administration. AUC<sub>t</sub> (the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 96 hr) was calculated by the linear trapezoidal rule method. C<sub>max</sub> (maximum plasma drug concentration) and T<sub>max</sub> (time to reach C<sub>max</sub>) were compiled 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>. The 90% confidence intervals of the AUC<sub>t</sub> ratio and the C<sub>max</sub> ratio for Topamin/Topamax were log0.88~log1.02 and log0.87~log1.03, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of log0.80~log1.25. Taken together, our study demonstrated the bioequivalence of Topamax and Topamin with respect to the rate and extent of absorption.

**Key words** – Topiramate, LC-MS/MS, Bioequivalence

토피라메이트(2,3:4,5-bis-O-(1-methyl)-[beta]-D-fructopyranose sulfamate)는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료에 단독으로 사용된다.<sup>1)</sup> 이 약물을 경구 투여 하였을 때 흡수가 빠르며 80%의 생체이용률을 가진다. 그리고 경구로 흡수된 토피라메이트 중 60% 이상이 대사가 되지 않은 채 노를 통해서 배출 된다.<sup>2,3)</sup> 이 약물은 cytochrome P450에 의한 대사를 받는데 carbamazepine, phenobarbital, phenytoin 등의 약물에 의해 영향을 받아 대사 되지 않은 토피라메이트가 노로 배출되는 양이 30%까지 줄어든다. 최고 혈중농도에 도달하는 시간(T<sub>max</sub>)은 약 1.8~4.3 시간 그리고 반감기는 약 19~23시간인 것으로 보고 되어 있다.<sup>4)</sup>

본 연구는 명문제약 주식회사에서 발매하고자 한 토피라메이트 제제인 “토피민 정” 기존의 토피라메이트 제제인 주식회사 한국안센의 “토피맥스 정” 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안

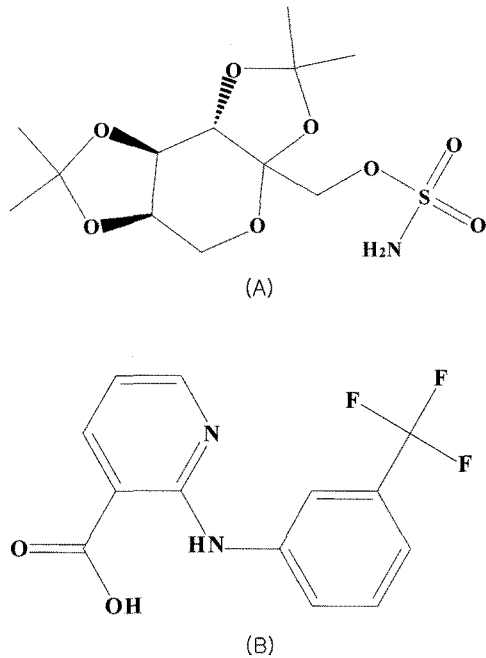
전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>5)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 19~31세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 토피라메이트의 혈장 중 약물농도-시간 곡선 하 면적(AUC<sub>t</sub>), 최고 혈장 중 농도(C<sub>max</sub>)에 대해 로그변환한 후 통계 검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

### 실험 방법

#### 시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준<sup>6)</sup> 제 36 및 37조의 규정에 따라 제조한 명문제약 주식회사의 “토피민 정”(제조번호: 501, 제조일자: 2005. 07. 26), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 주식회사 한국안센에서 시판하고 있는 “토피맥스 정”(제조번호: 9869, 유통기한: 2007. 10. 10)으로 토피라메이트 100 mg 함유 정제이었

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)961-0860, E-mail : ktlee@khu.ac.kr



**Figure 1**—Chemical structures of (A) topiramate and (B) niflumic acid (I.S.).

다. 토피라메이트 표준품은 명문제약으로부터 공급 받았으며, 내부표준물질로 사용한 니플루믹산(Fig. 1) 및 암모늄 포름산은 Sigma 사(St. Louis, MO, 미국)에서 구입하였다. HPLC용 메탄올, 부틸아세테이트는 Fisher Scientific사(Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린등은 (주)중외제약(서울, 한국)에서 구입하였으며, 증류수는 Milli Q (Millipore, Milford, MA, 미국)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다.

약물분석 기기로는 Agilent 1100 series HPLC system (Concord, 캐나다), Applied biosystems MDS SCIEX, API 2000 triple-quadrupole mass spectrometry (Concord, 캐나다)와 CAPCELL PAK MG II C<sub>18</sub> (50 $\times$ 2.0 mm, 3  $\mu$ m, Shiseido, Tokyo, 일본) 컬럼, multipurpose centrifuge (KUBOTA 5100, Osaka, 일본), microtube centrifuge (Vision, VS-15000 CFNII, Kyunggi-Do, 한국)등을 사용하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>3)</sup>에 따라 지원자 모집공고를 통하여 만 19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집공고하고 지원신청서를 받아 지원자 29명을 모집하였다. 지원자 29명에 대한 건

강진단은 서울시 동대문구 회기동 1번지 소재 경희의료원에서 실시하여 생물학적동등성시험 기준의 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균체중은 71.63 $\pm$ 9.05 kg, 나이는 만 24.29 $\pm$ 2.49세이었다. 이들로부터 동의를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 10일 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 교차시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 “토파맥스 정”을, B군에는 시험약인 “토피민 정”을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였다. 한편, 토피라메이트의 반감기는 대략 19~23시간으로 보고되어 있어<sup>4)</sup> 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약 기간인 2주일의 휴약 기간을 두었다.

피험자들 모두에게 heparin-locked catheter (BD Angiocath Plus<sup>TM</sup>, 22G, Boin Medica, Kyungbuk, 한국)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 약물 투여량은 토피라메이트의 최대 상용량과 감도를 고려하여 대조약 또는 시험약 각각 1정(토피라메이트로서 100 mg)을 240 mL의 물과 함께 복용시켰다. 피험자간 복약 시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 1분 간격으로 실시하였고, 채혈은 약물의 혈중 소실 반감기를 토대로 반감기의 3배 이상인 96시간 동안 실시하였다. 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 및 96시간의 총 14시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 정맥 catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 mL의 혈액을 빼내어 버리고 약 7 mL의 혈액을 채취하는 것으로 하였다. 채혈 후마다 정맥 catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장만을 플라스틱 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70 $^{\circ}$ C의 초저온 냉동기에 넣어 분석 시까지 보관하였다. 피험자들의 혈액채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 방에서 실시하였으며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다. 피험자의 입원, 채혈

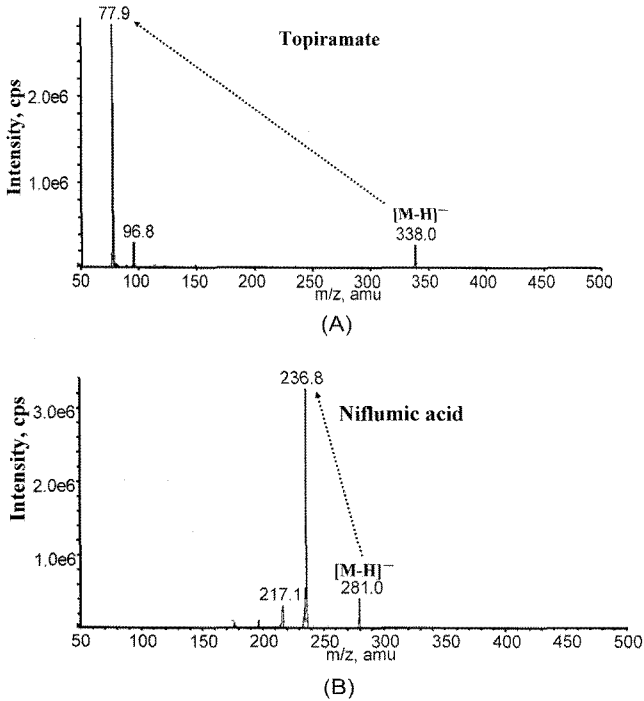


Figure 2—Product ion scan spectra for (A) topiramate and (B) niflumic acid (I.S).

및 휴식 등의 모든 일은 경희의료원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

**혈장 중 토피라메이트의 정량**

LC-MS/MS 조건 - 전처리된 혈장시료는 다음의 LC-MS/MS 조건에서 정량 하였다. 피크 검출은 triple-quadrupole mass spectrometry를 이용하여 MRM (multiple reaction monitoring)방법으로 검출하고, ionization은 turbo ion spray를 이용한 electrospray ionization (ESI)를 하며 negative mode에서 행하였다. Nebulizing gas와 turbo gas, 그리고 curtain gas는 nitrogen gas를 사용하여 각각 50, 60 및 10으로 설정하였다. Nebulizer의 온도는 350°C로 설정하였다. MRM mode를 이용한 토피라메이트와 내부표준물질인 니플루믹산의 검출은 8 collision gas와 600 ms dwell time으로 분석하며, 각각의 deprotonated molecular ion의 m/z는 338.0와 281.0이며, collision energy를 -48과 -22로 하여 생성된 product ion의 m/z는 77.9과 236.8으로 monitoring 하였다.(Fig. 2)

검량선 작성 - 토피라메이트 표준품을 메탄올에 녹여 토피라메이트로서 1,000 µg/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 50% 메탄올 용액과 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 토피라메이트의 혈장 중 농도가 각각 5, 10, 50, 100, 500, 1,000, 5,000 및 10,000 ng/mL 농도가 되도록

혈장 시료를 만들었다. 내부표준물질로서 니플루믹산을 메탄올로 녹여 5,000 µg/mL으로 만든 후 메탄올을 이용하여 최종 농도 5 µg/mL 로 희석하였다. 각각의 표준혈장 200 µL에 내부표준물질로 니플루믹산(5 µg/mL) 10 µL를 가하고 여기에 유기용매(부틸아세테이트) 1.2 mL를 첨가하여 추출하였다. 10분간 혼합한 후에 10분간 10,000 rpm에서 원심 분리하여 유기용매층 1 mL를 취하여 증발 건조하였다. 최종적으로 잔사에 200 µL의 이동상으로 녹여 그 중 5 µL를 LC-MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 토피라메이트의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였다. 재현성을 구하기 위해 검량선 작성 후, 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

혈장시료의 처리 - 피험자로부터 채취하여 얻은 동결 혈장을 실온에 방치하여 녹인 후 200 µL를 취하여 내부표준물질 10 µL를 넣은 후 검량선 작성시와 동일한 처리과정을 거친 시료 5 µL를 LC-MS/MS에 주입하였다.

혈장 중 농도 계산 - 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 토피라메이트의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 토피라메이트의 농도(ng/mL)를 산출하였다

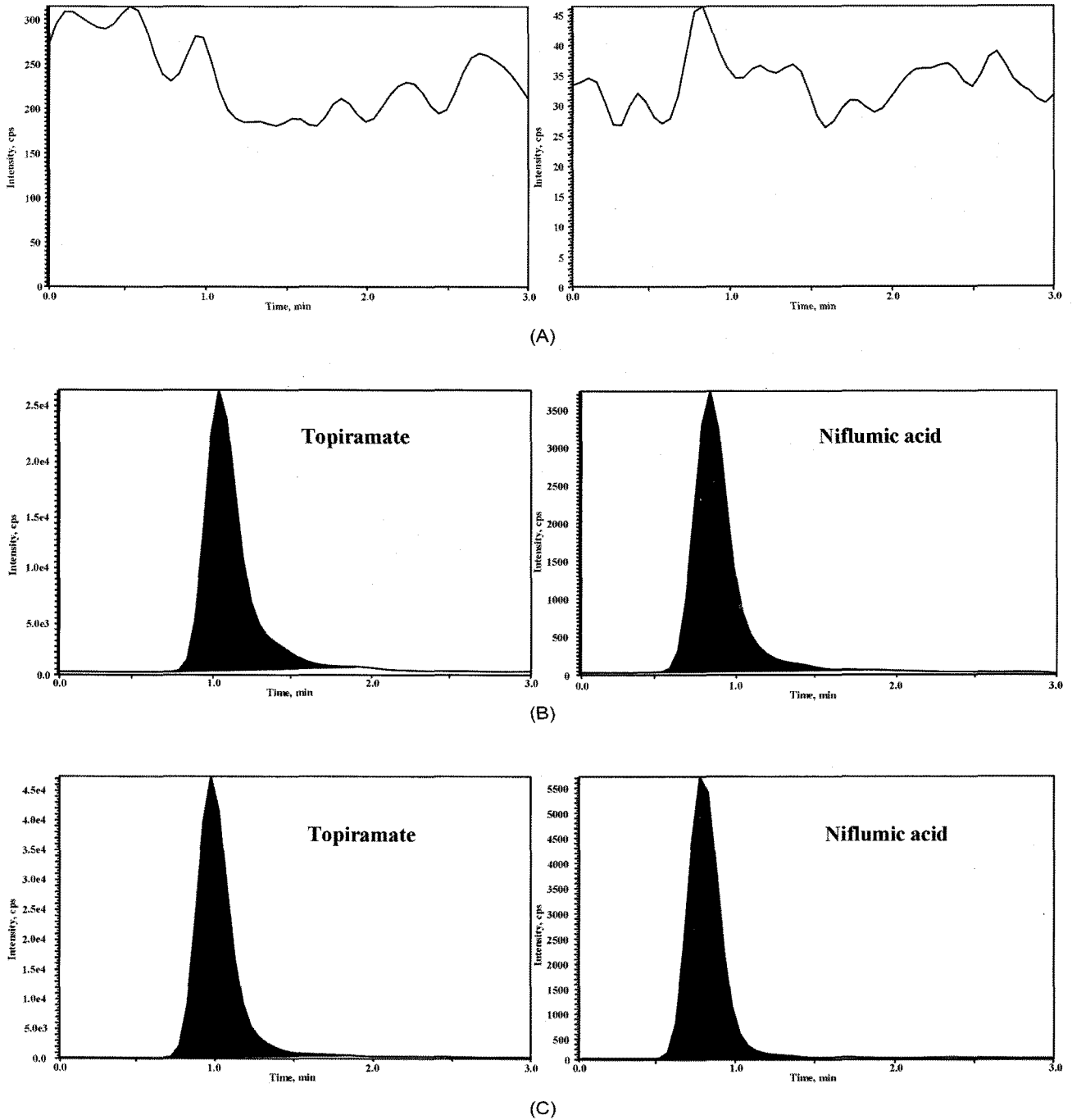
**약물속도론적 파라미터의 분석**

일반적인 토피라메이트 투여량은 증세에 따라 증감할 수 있으나 통상적으로 1회 50~100 mg을 투여하며, 100 mg 투여에 따른 약물 속도론적 파라미터인 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>는 이미 보고되어 있다.<sup>4)</sup> 따라서 본 시험에서는 “토마스 정” 및 “토피라민 정”을 각각 1정 씩 24명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2002 (ver. 1.2.1)를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산분석하였고, 식품의약품안정청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>5)</sup>에 따라서 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>의 생물학적동등성 여부를 평가하였다. 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

**결과 및 고찰**

**혈장 중 토피라메이트의 정량**

건강한 성인의 공혈장과 공혈장에 내부표준물질과 토피라메이트를 함께 가한 것 및 토피라메이트 정제 투여 후 채혈



**Figure 3**—Multiple reaction monitoring chromatograms of (A) blank human plasma, (B) plasma spiked with 1000 ng/mL topiramate and niflumic acid (10  $\mu$ L, 5  $\mu$ g/mL) and (C) plasma sample from a volunteer at 1 hr after the oral administration of 100 mg Topamin tablet (topiramate concentration: 1290 ng/mL).

한 피험자들의 혈장을 본 시험 방법에 따라 LC-MS/MS로 분석하였다.(Fig. 3) 토피라메이트의 피크 유지시간은 약 1.06분, 내부표준물질 피크의 유지시간은 약 0.86분이었으며 본 실험의 분석 조건에서 토피라메이트 및 내부표준물질은 기타 혈장성분들과 잘 분리되었다.

크로마토그램상에서 신호 대 잡음비(S/N ratio)를 10 이상

으로 하고 일내 및 일간 정밀성 및 정확성을 15% 미만으로 하였을 때 정량한계(LOQ, limit of quantitation)는 5 ng/mL 이었다.(Table I) 혈장 시료로부터 구한 토피라메이트의 계산 식은  $Y=0.00651X+0.00437(r^2=0.9998)$ [ $Y$ =토피라메이트내부 표준물질 피크 면적의 비율,  $X$ =토피라메이트의 농도(ng/mL)] 였으며 5~10,000 ng/mL의 범위에서 양호한 직선성을 나타

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

Concentration (ng/mL)	Precision, (C.V.,%)		Accuracy (%)	
	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day
5	7.3	14.9	106.5	102.2
50	3.7	3.9	111.6	112.3
1000	1.4	4.3	105.4	107.9
10000	4.1	2.4	99.6	98.4

내었다. 또한, 이 농도 범위에서 토피라메이트의 일간 및 일 내 변동계수(C.V.)는 모두 15%범위 내에 나타났고, 각 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% standard deviation)도 모두 15%이내로 나타났다.(Table I) 이로부터 혈장 중 토피라메이트에 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.

**혈장 중 토피라메이트의 농도 추이**

시험약과 대조약으로 “토피맥스 정”과 “토피민 정”을 각각 1정씩 지원자 24명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장 중 평균 농도를 구하였다.(Fig. 4) 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>)를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “토피맥스 정”의 평균 AUC<sub>t</sub> (ng·hr/mL)는 94545.3±27743.9, 시험약인 “토피민 정”은 88022.2±22473.5으로 대조약에 대한 평균치 차가 -6.90%이었고, C<sub>max</sub> (ng/mL)는 3213.3±924.9과 3042.1±869.1으로 -5.33%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub> (hr)는 1.5±1.2과 1.6±1.3으로 6.76%의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20%이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

**Table II**—Bioequivalence Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Subject Obtained after Oral Administration of Topamax and Topamin Tablets at the Topiramate Dose of 100 mg

Subjects	Topamax Tablet					Topamin 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	47195.0	10.76	1530.0	7.33	0.5	63788.0	11.06	1540.0	7.34	4.0
A2	49373.0	10.81	1890.0	7.54	1.0	56190.6	10.94	2800.0	7.94	0.5
A3	109435.3	11.60	3040.0	8.02	3.0	65111.1	11.08	1850.0	7.52	6.0
A4	94833.7	11.46	3810.0	8.25	0.5	98327.9	11.50	2850.0	7.96	3.0
A5	77266.6	11.26	2210.0	7.70	1.5	73852.1	11.21	2790.0	7.93	1.0
A6	91220.3	11.42	3190.0	8.07	0.5	112889.4	11.63	4230.0	8.35	1.0
A7	70524.0	11.16	2440.0	7.80	2.0	64892.2	11.08	2510.0	7.83	0.5
A8	80290.2	11.29	2810.0	7.94	1.5	74491.9	11.22	2680.0	7.89	2.0
A9	60495.7	11.01	2480.0	7.82	2.0	79362.0	11.28	1670.0	7.42	1.0
A10	110082.0	11.61	2910.0	7.98	2.0	114927.2	11.65	2920.0	7.98	1.0
A11	63768.4	11.06	2030.0	7.62	3.0	65563.0	11.09	1620.0	7.39	1.0
A12	86333.2	11.37	2800.0	7.94	6.0	79699.0	11.29	3600.0	8.19	1.0
B1	106758.8	11.58	4810.0	8.48	0.5	109792.4	11.61	3620.0	8.19	1.0
B2	92572.6	11.44	3140.0	8.05	1.0	88786.6	11.39	3690.0	8.21	1.0
B3	122879.4	11.72	3590.0	8.19	2.0	111258.8	11.62	3070.0	8.03	1.5
B4	123624.8	11.73	3650.0	8.20	1.0	116107.6	11.66	3610.0	8.19	1.0
B5	90609.8	11.41	3140.0	8.05	1.0	71797.3	11.18	3070.0	8.03	2.0
B6	128662.6	11.76	3790.0	8.24	2.0	114935.2	11.65	3340.0	8.11	3.0
B7	135963.9	11.82	4930.0	8.50	1.0	121373.5	11.71	3530.0	8.17	2.0
B8	100514.7	11.52	3070.0	8.03	0.5	85704.5	11.36	3410.0	8.13	0.5
B9	61783.2	11.03	3160.0	8.06	0.5	82097.1	11.32	3500.0	8.16	1.5
B10	149879.1	11.92	5180.0	8.55	1.5	123695.6	11.73	5400.0	8.59	1.0
B11	91847.5	11.43	3570.0	8.18	0.5	52656.2	10.87	2630.0	7.87	0.5
B12	123172.2	11.72	3950.0	8.28	0.5	85242.1	11.35	3080.0	8.03	1.0
Mean	94545.3	11.41	3213.3	8.03	1.5	88022.2	11.35	3042.1	7.98	1.6
(S.D.)	27743.9	0.31	924.9	0.30	1.2	22473.5	0.26	869.1	0.31	1.3

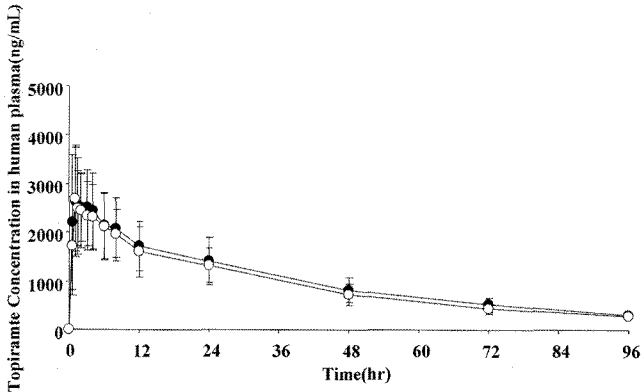


Figure 4—Mean (±S.D., n=24) plasma concentration-time curves of topiramate following the oral administration of Topamin (○) and Topamax (●) formulations at a dose of 100 mg topiramate.

Table III—Bioequivalence Parameters for Each Volunteer Obtained After Oral Administration of Topamin and Topamax Tablets at the Topiramate Dose of 100 mg<sup>#</sup>

	Parameters <sup>#</sup>	
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>
Difference (%)	-6.90	-5.33
Test/Ref point estimate	0.94	0.95
Confidence interval (δ) <sup>a)</sup>	0.88 ≤ δ ≤ 1.02	0.87 ≤ δ ≤ 1.03

<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

평가 항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub> 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다. 생물학적동등성시험 기준<sup>5)</sup>에 따라 유의수준 α=0.05에서 분산분석을 실시한 결과 로그변환한 평균치 차의 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계는 log0.88~log1.02 및 log0.87~log1.03으로 나타나 log0.8~log1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 이상의 실험결과를 종합해보면, 시험약인 “토피민 정”은 대조약인 “토피맥스 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단 기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

명문제약 주식회사에서 발매하고 있는 토피라메이트 제제인 “토피민 정”이 기존의 토피라메이트 제제인 “토피맥스 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>5)</sup>에 따라 건강한 성인(만 20~28세) 24명을

대상으로 2시기 2제품 라틴방격법에 따라 시험하여 얻은 토피라메이트의 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “토피맥스 정”의 평균 AUC<sub>t</sub> (ng·hr/mL)는 94545.3±27743.9, 시험약인 “토피민 정”은 88022.2±22473.5으로 대조약에 대한 평균치 차가 -6.90%이었고, C<sub>max</sub> (ng/mL)는 3213.3±924.9과 3042.1±869.1으로 -5.33%의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20%이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였다.

2. 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대해서 유의수준 α=0.05에서 분산분석 결과, 90%신뢰한계는 각각 log0.88~log1.02 및 log0.87~log1.03로 나타나 log0.80~log1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다.

이상의 결과를 종합해보면 시험약인 “토피민 정”은 대조약인 “토피맥스 정”에 대하여 생물학적 동등성시험의 판단 기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 명문제약 주식회사의 지원을 받아 경희대학교에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) H.D. Langtry, J.C. Gillis and R. Davis, A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy, *Drugs*, **54**, 752-773 (1997).
- 2) W.E. Rosenfeld, Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data, *Clin. Ther.*, **19**, 1294-1308 (1997).
- 3) M. Britzi, E. Perucca, S. Soback, R.H. Levy, C. Fattore, F. Crema, G. Gatti, D.R. Doose and B.E. Maryanoff, Pharmacokinetic and metabolic investigation of topiramate disposition in healthy subjects in the absence and in the presence of enzyme induction by carbamazepine, *Epilepsia*, **46**, 378-384 (2005).
- 4) E. Perucca and M. Bialer, The clinical pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. Focus on topiramate, zonisamide and tiagabine, *Clin. pharmacokin.*, **31**, 29-46 (1996).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험기준 (2005. 06. 07)
- 6) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준 (2000. 01. 04)