

자낙스정 0.25 밀리그램 (알프라졸람 0.25 밀리그램)에 대한 자이렌정 0.25 밀리그램의 생물학적 동등성

김복희 · 전성실¹ · 심왕섭² · 신영희[†]

경성대학교 약학대학, ¹왈레스기념 침례병원, ²LCKorea Co., Ltd
(2009년 5월 24일 접수 · 2009년 6월 3일 수정 · 2009년 6월 8일 승인)

Bioequivalence of Zyren 0.25 mg Tablet to Xanax 0.25 mg Tablet (Alprazolam 0.25 mg)

Bok-Hee Kim, Seong-Sill Jeon¹, Wang-Seop Shim² and Young-Hee Shin[†]

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

¹Wallece Memorial Baptist Hospital, Busan 609-728, Korea

²LCKorea Co., Ltd., Seoul 150-102, Korea

(Received May 24, 2009 · Revised June 3, 2009 · Accepted June 8, 2009)

ABSTRACT – The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two alprazolam tablets, Xanax 0.25 mg (Pharmacia Korea Pharm. Co., Ltd.) and Zyren 0.25 mg (Kwang Dong Pharm. Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The alprazolam release from two alprazolam tablets *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method with various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solutions and water). The dissolution profiles of two alprazolam tablets were very similar at all dissolution media. Twenty four healthy male volunteers were divided into two groups with a randomized 2×2 cross-over study. After four tablets (1 mg alprazolam) were orally administrated, blood was taken and the concentrations of alprazolam in serum were determined using LC/MS/MS. The pharmacokinetic parameters such as AUC_t, C_{max} and T_{max} were determined. Our results showed that the differences in AUC_t, C_{max} and T_{max} between two alprazolam tablets based on the Xanax were -11.65%, -4.44% and -39.31%, respectively. There were no sequence effects between two tablets 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(0.8386)~log(0.9453) and log(0.8596)~log(1.1040) for AUC_t and C_{max}, respectively). Thus, Zyren 0.25 mg tablet was bioequivalent to Xanax 0.25 mg tablet.

Key words – Alprazolam, Zyren, Xanax, Bioequivalence, LC/MS/MS

알프라졸람 (8-chloro-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo [4,3- α][1,4]benzodiazepine)은 불안장애의 치료 및 불안증상의 단기완화, 우울증에 수반하는 불안, 정신신체장애, 공황장애 등에 사용되는 제제이다. 알프라졸람(1.0 mg)을 경구투여 하였을 때 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 약 1.2±0.9시간이며, 평균소실 반감기는 약 12.7±3.2시간으로 보고되어 있다.¹⁾ 주 대사체는 4-, 및 α -히드록시알프라졸람이며, 알프라졸람과 대사체들은 주로 노로 배설된다.^{2,3)}

본 연구에서는 (주)광동제약이 시판하고 있는 알프라졸람 제제인 “자이렌정 0.25 밀리그램”이 (주)파마시아코리아의 알프라졸람 제제인 “자낙스정 0.25 밀리그램”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해

서 생물학적 동등성 시험기준⁴⁾에 따라 건강한 성인 남자 24명을 대상으로 2×2 라틴 방격법에 따라 생체내이용률 시험을 한 후, 얻어진 알프라졸람의 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_t와 C_{max}는 로그변환 후 통계검정을 통하여 생물학적 동등성을 판정하였다.

또한 “자이렌정 0.25 밀리그램”과 “자낙스정 0.25 밀리그램”에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법인 페들법에 따라 비교 용출시험을 하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행하였으며 피험자 전원의 동의를 받아서 이루어졌다.

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 051)663-4886, E-mail : yhshin@ks.ac.kr

실험 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 (주)광동제약에서 시판하고 있는 “자이렌정 0.25 밀리그램”(제조번호 06001), 대조약은 (주)파마시아코리아에서 시판하고 있는 “자낙스정 0.25 밀리그램”(제조번호 32PPR)으로 각각 알프라졸람 0.25 mg을 함유하는 정제였다. 알프라졸람 표준품은 (주)광동제약으로부터 공급 받았으며 내부 표준물질로 사용한 레세르핀과 초산암모늄은 Sigma Chem. Co. Ltd. (St Louis, MO, 미국)로부터 구입하였다. LC/MS/MS용 이동상에 사용된 물은 Milli-Q (Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 mΩ-cm로 여과한 것을 사용하였으며 아세트니트릴, 메탄올, 에테르와 염화메틸렌 등은 Merck사 (Darmstadt, 독일)에서 구입하였으며, 기타 시약은 특급을 사용하였다.

비교용출시험용 기기로는 용출시험기 (Labfine DST-600A, 한국), 분석에는 HPLC (shimadzu 10A, 일본)를 사용하였으며, LC/MS/MS 분석에 사용된 기기는 turbo ion spray ionization과 triple-quadrupole이 장착된 API 2000 (Concord, 캐나다)이었으며, 칼럼은 Phenomenex Gemini C18 (5 μm, 2.0×150 mm, Torrance, CA, 미국)을 사용하였다.

비교용출시험

대조약 “자낙스정 0.25 밀리그램” 과 시험약 “자이렌정 0.25 밀리그램” 각 12 정씩을 취하여 대한약전 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 37±0.5°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 및 15분에 용출액을 채취하여 254 nm에서 UV로 분석하였다.

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 왈레스기념 침례병원에서 전문의의 건강진단을 실시한 결과 건강하다고 판정된 24명을 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 식

사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

채혈 및 피험자의 관리 등 모든 일은 왈레스 기념 침례병원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다. 약물 투약은 2×2 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 하고 24명의 피험자를 군당 12인씩 무작위로 A, B 2군으로 나누고 제 I 기 때 A군에는 대조약인 “자낙스정 0.25 밀리그램”을, B군에는 시험약인 “자이렌정 0.25 밀리그램”을 각각 4정씩 투여하였고 제 II 기 때는 그 반대로 투약하였다.

또한 알프라졸람의 반감기는 경구 투여 시 12.7 시간으로 보고되어 있어¹⁾ 생물학적 동등성 시험 기준 제 18조 4항 휴약 기간의 산정기준에 따라 반감기의 5배 이상인 7일을 휴약 기간으로 하였다.

모든 피험자들의 상완 정맥 부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 대조약 또는 시험약 4정씩을 240 mL의 물과 함께 투약하였다. 채혈은 혈중소실반감기를 토대로 반감기의 3배 이상인 72시간 동안 실시하였고, 채혈 횟수는 약물 투약 직전(0 시간)과 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48 및 72시간의 총 15시점에서 실시하였다. 약 7 mL의 혈액을 취하여 Vacutainer[®]에 넣고 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈청을 취하여 혈청 분리관에 옮겨 담고 분석 시까지 -70°C에 보관하였다. 채혈 및 휴식 등 모든 일은 왈레스기념 침례병원 임상약리학연구소에서 타인과 격리된 상태에서 진행되었다.

혈청 중 알프라졸람의 정량

LC/MS/MS 조건

이동상으로는 아세트니트릴과 10 mM 초산암모늄용액을 70:30(v/v%)로 혼합한 용액을 사용하였으며 칼럼 온도 35°C, 유속은 0.25 mL/min, 주입량은 10 μL로 하여 LC/MS/MS를 이용하여 분석하였다.^{5,6)} 피크검출은 triple-quadruple mass spectrometry를 이용하여 multiple reaction monitoring (MRM) 방법으로 검출하였고, ionization은 turbo ion spray를 이용한 electrospray ionization (ESI) mode를 사용하였다. 또한 MRM mode를 이용한 알프라졸람과 내부표준물질인 레세르핀의 각각의 protonated molecular ion의 m/z는 309.1과 609.0이며, collision energy를 33과 37 eV로 하여 생성된 product ion의 m/z는 281.3과 195.2로 monitoring하였다.

검량선 작성

알프라졸람 표준액을 공 혈청으로 희석하여 알프라졸람의 혈청 중 농도가 0.2~40 ng/mL이 되도록 표준혈청을 만들었다. 각 표준혈청 0.5 mL에 내부표준액 60 μL (레세르핀,

0.5 µg/mL), 2 M 수산화나트륨용액 25 µL를 가하여 진탕 혼합하였다. 여기에 에테르와 염화메칠렌 혼합용액 1.2 mL를 가하여 추출하였다. 12,000 rpm 에서 10분간 원심분리하고 유기층을 취하여 증발건조 후 잔사에 액체크로마토그래프용 아세토니트릴 100 µL로 재용해하여 이 중 10 µL를 취하여 상기의 조건으로 LC/MS/MS법에 따라 분석하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 알프라졸람의 피크면적의 비를 구하여 검량선을 작성하였으며, 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

혈장시료의 처리

피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 1분간 진탕한 다음 이 혈청 500 µL를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 레세르핀(0.5 µg/mL) 60 µL를 가한 후 상기 검량선 작성을 위한 전 처리방법에 의해 전처리하여 분석하였다.

혈청 중 농도 계산

얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 알프라졸람의 피크면적의 비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈청 중 알프라졸람의 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“자낙스정 0.25 밀리그램” 및 “자이렌정 0.25 밀리그램”을 각각 4정 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 K-BE Test⁷를 이용하여 α(유의수준)=0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과를 검증한 후,

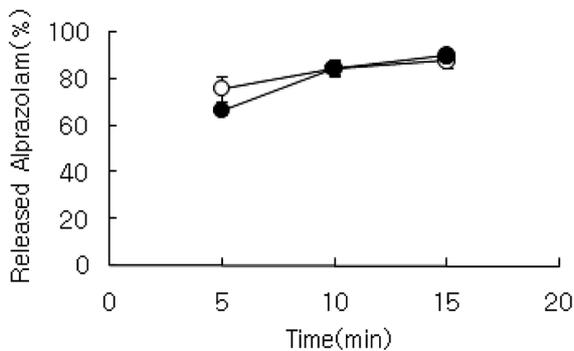


Figure 1—Dissolution profiles of alprazolam from Xanax 0.25 mg tablet (●) and Zyren 0.25 mg tablet (○) in pH 4.0 solution. Each value represents the mean±S.D. (n=12).

각 변동요인 간의 유의성 여부를 검토하고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때 C_{max} 와 T_{max} 는 실측치를 사용하였으며, AUC_t 는 사다리꼴면적계산 공식을 이용하여 72시간까지의 값을 통상의 방법에 따라 구하여 사용하였다.

생물학적 동등성 평가

“자낙스정 0.25 밀리그램”에 대한 “자이렌정 0.25 밀리그램”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준에 따라 AUC_t, 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 용출 시험한 결과 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물에서 15분 이내에 대조약과 시험약 모두가 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었으므로 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단하였으며, Figure 1에 두 제제간의 pH 4.0 용액에서의 용출양상을 나타내었다.

혈청 중 알프라졸람의 정량

건강한 성인의 대조 혈청에 내부표준 물질인 레세르핀을 가한 것 및 알프라졸람 정 투여 후 0.75시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 알프라졸람 피크의 유지 시간은 약 1.8분, 레세르핀 피크의 유지 시간은 약 2.8분으로 분석조건에서 알프라졸람과 레세르핀은 기타 혈청성분들과 잘 분리되었다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 15% 이하로 하였을 때의 최저정량한계농도(lower limit of quantitation)는 0.2 ng/mL이었다. 본 분석법의 일내 및 일간 정밀성(C.V.%)은 모두 15% 이하였고, 정확성은 85-115% 이었다(Table I). 이로부터 혈청 중 알프라졸람에 대한 상기 LC/MS/MS 분석법은 생물학적동등성시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청중 알프라졸람의 농도 추이

“자이렌정 0.25 밀리그램”과 “자낙스정 0.25 밀리그램”을 각각 4정 씩 24명의 지원자에게 경구 투여한 후 일정 시간

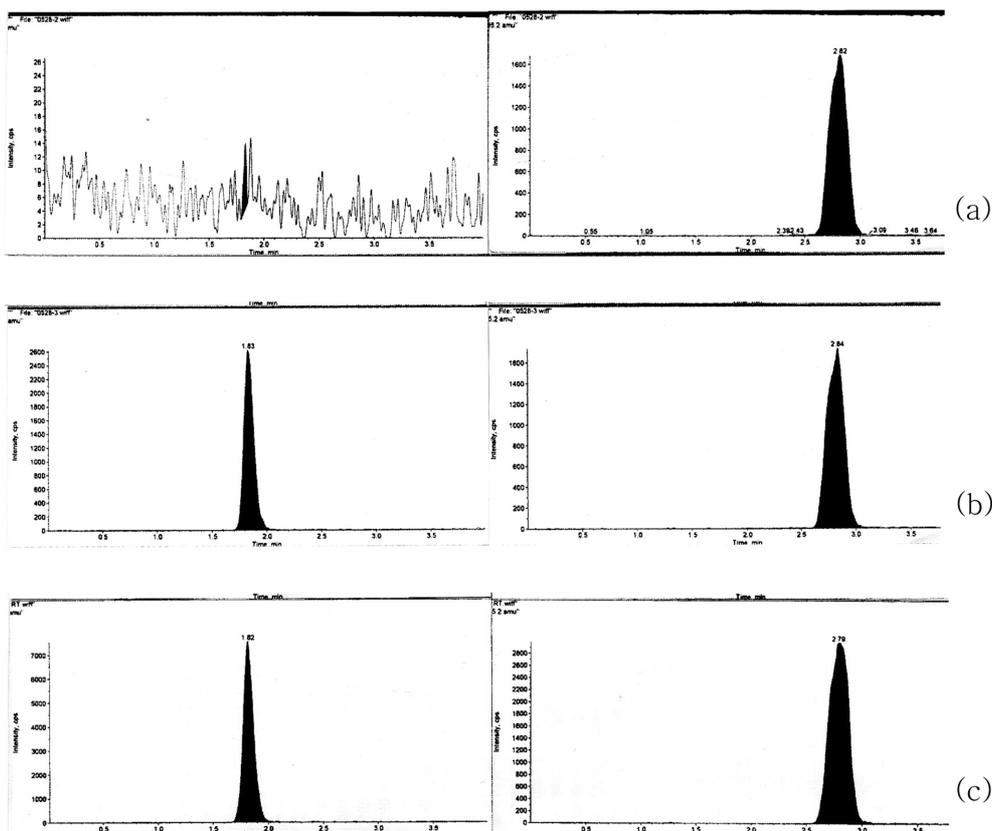


Figure 2—Chromatograms of (a) plasma spiked with internal standard (I.S., reserpine), (b) plasma spiked with alprazolam and reserpine (5 ng/mL) (c) serum sample at 0.75 hr after oral administration of 1 mg alprazolam.

Table I—Precision and accuracy of the LC/MS/MS method for determining alprazolam concentration in human serum

Alprazolam concentration (ng/mL)	Precision C.V.(%)		Accuracy (%) Mean±S.D.	
	Intra-day(n=5)	Inter-day(n=5)	Intra-day(n=5)	Inter-day(n=5)
0.2(정 량 한 계 농 도)	13.34	9.21	99.34±13.46	113.87±10.71
0.5	3.25	6.98	95.28±3.15	102.00±7.10
2	4.11	6.11	99.24±4.06	100.91±6.26
5	4.87	10.50	89.40±4.38	87.54±9.03
10	5.53	4.95	100.18±5.77	108.84±5.56
20	6.46	6.09	96.06±6.13	102.15±6.04
40	7.68	7.12	100.50±7.59	100.28±7.04

별로 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 평균 농도를 Figure 3 에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터인 AUC, C_{max} 및 T_{max}를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “자낙스정 0.25 밀리그램” 및 시험약인 “자이렌정 0.25 밀리그램”의 평균 AUC_t는 각각 132.87±66.04 및 117.40±57.73 ng · hr/mL

로서 대조약에 대한 평균치 차가 -11.65%이었고, C_{max}는 각각 11.25±5.94와 10.75±4.46 ng/mL로 -4.44%의 차이를 보였으며, T_{max}는 각각 1.51±2.63와 0.92±0.78 hr로 -39.31%의 차이를 나타내었다. 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 AUC_t 및 C_{max} 두 파라메타가 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으며 이하 분산분석을 행하였다.

Table II—Bioavailability parameters values in normal and logarithmic scales for each volunteer obtained after oral administration of Xanax and Zyren tablet at the alprazolam dose of 1 mg

Volunteer	Xanax tablet					Zyren tablet				
	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	95.674	4.56	6.12	1.81	0.75	74.891	4.32	5.42	1.69	0.75
A-2	110.135	4.70	6.75	1.91	1.00	103.786	4.64	6.62	1.89	0.50
A-3	76.292	4.33	6.72	1.91	0.75	67.021	4.21	3.68	1.30	4.00
A-4	191.656	5.26	14.50	2.67	0.75	128.092	4.85	13.60	2.61	0.50
A-5	271.198	5.60	14.30	2.66	0.75	252.890	5.53	16.60	2.81	0.75
A-6	105.993	4.66	11.50	2.44	0.75	101.576	4.62	14.30	2.66	0.75
A-7	80.569	4.39	9.98	2.30	0.75	59.035	4.08	8.74	2.17	0.50
A-8	107.641	4.68	7.96	2.07	0.75	83.745	4.43	9.71	2.27	0.50
A-9	87.764	4.47	7.43	2.01	0.75	90.732	4.51	9.90	2.29	0.75
A-10	65.342	4.18	8.13	2.10	0.75	55.634	4.02	7.60	2.03	0.50
A-11	77.908	4.36	7.21	1.98	0.50	86.884	4.46	10.20	2.32	0.50
A-12	69.395	4.24	6.74	1.91	0.75	74.634	4.31	6.01	1.79	2.00
B-1	131.609	4.88	13.90	2.63	0.50	120.148	4.79	11.50	2.44	0.75
B-2	128.818	4.86	18.20	2.90	0.25	95.734	4.56	10.80	2.38	0.75
B-3	130.196	4.87	6.97	1.94	0.75	130.863	4.87	11.00	2.40	0.50
B-4	112.732	4.73	10.40	2.34	0.75	104.537	4.65	16.50	2.80	0.50
B-5	266.218	5.58	10.50	2.35	10.00	154.879	5.04	14.00	2.64	1.00
B-6	255.490	5.54	31.60	3.45	0.75	273.375	5.61	17.90	2.88	1.00
B-7	131.696	4.88	16.40	2.80	0.50	121.054	4.80	10.90	2.39	0.50
B-8	134.953	4.90	8.32	2.12	0.50	113.764	4.73	7.94	2.07	0.75
B-9	176.548	5.17	13.70	2.62	0.50	187.000	5.23	21.70	3.08	0.75
B-10	239.968	5.48	19.20	2.95	10.00	189.984	5.25	8.38	2.13	2.00
B-11	54.981	4.01	3.77	1.33	2.00	50.640	3.92	4.43	1.49	1.00
B-12	86.161	4.46	9.59	2.26	0.75	96.656	4.57	10.60	2.36	0.50
Mean	132.87	4.78	11.25	2.31	1.51	117.40	4.67	10.75	2.29	0.92
(S.D.)	66.04	0.46	5.94	0.46	2.63	57.73	0.44	4.46	0.44	0.78

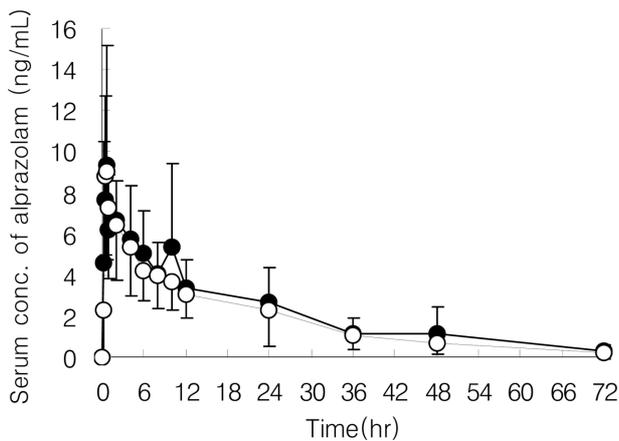


Figure 3—Serum concentration-time curves of alprazolam following oral administration of Xanax tablet (●) and Zyren tablet (○) at the alprazolam dose of 1 mg. Each value represents the mean±S.D. (n=24).

평가항목에 대한 통계학적 고찰

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

유의수준 α가 0.05일 때 로그변환한 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 F비(F_G)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 log 0.8386<δ<log 0.9453 및 log 0.8596 <δ<log 1.1104로 log0.8≤δ≤log1.25의 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 참고값인 T_{max}의 경우는 log0.6661≤δ≤log1.1810 로 조건을 만족시키지 못하였으나 T_{max}는 단지 참고사항으로 하였다.

이상의 시험결과를 종합해 볼 때 시험약인 “자이렌정

Table III—Statistical results of bioequivalence test between two alprazolam tablets

	Parameters	
	AUC _t	C _{max}
Difference	-11.646%	-4.395%
F(1,22)	3.780	3.405
Test/Reference point estimate	0.89	0.976
Confidence interval ($\alpha=0.05$)	log 0.8386< δ <log 0.9453	log 0.8596< δ <log 1.1104

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

0.25 밀리그램”은 대조약인 “자낙스정 0.25 밀리그램”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 AUC_t 및 C_{max}에서 모두 동등한 것으로 나타나 생물학적으로 동등하다고 판정되었다.

결 론

(주)광동제약이 시판하고 있는 알프라졸람 제제인 “자이렌정 0.25 밀리그램”이 (주)파마시아코리아의 알프라졸람 제제인 “자낙스정 0.25 밀리그램” 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 알프라졸람의 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_t와 C_{max}를 로그변환 후 통계검정과 분산분석을 하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법인 페들법에 따라 비교 용출시험을 행한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 페들법에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물에서 15분 이내에 대조약과 시험약 모두가 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었다.
2. 대조약인 “자낙스정 0.25 밀리그램” 및 시험약인 “자이렌정 0.25 밀리그램”의 평균 AUC_t는 각각 132.87 ±66.04 및 117.40±57.73 ng·hr/mL로서 대조약에 대한

평균치 차가 -11.65%이었고, C_{max}는 각각 11.25±5.94 와 10.75±4.46 ng/mL로 -4.44%의 차이를 나타내므로 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 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 순서 효과는 없었으며, 90% 신뢰한계는 각각 log 0.8386< δ <log 0.9453 및 log 0.8596< δ <log 1.1104로 log0.8 ≤ δ ≤log1.25의 생물학적동등성시험기준을 만족시켰다. 이상의 시험결과를 종합해 볼 때 시험약인 “자이렌정 0.25 밀리그램”은 대조약인 “자낙스정 0.25 밀리그램”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 AUC_t 및 C_{max}에서 모두 동등한 것으로 나타나 생물학적으로 동등하다고 판단되었다.

참고문헌

- 1) S.L. Wong, C. Locke, J. Staser and G.R. Granneman, Lack of multiple dosing effect of sertindole on the pharmacokinetics of alprazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, **135**, 236-241 (1998).
- 2) D.J. Greenblatt and C.E. Wright, Clinical pharmacokinetics of alprazolam: therapeutic implications. *Clin. Pharmacokinet.*, **24**, 453-471 (1993).
- 3) A. Wennerholm, A. Allqvist, J.O. Svensson, L.L. Gustafsson, R.A. Mirghani and L. Bertilsson, Alprazolam as a probe for CYP3A using a single blood sample: pharmacokinetics of parent drug, and of α - and 4-hydroxy metabolites in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **61**, 113-118 (2005).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호, 생물학적 동등성시험 기준 (2005. 6. 7).
- 5) J.T. Wu, H. Zeng, Y. Deng and S.E. Unger, High-speed liquid chromatography/tandem mass spectrometry using a monolithic column for high-throughput bioanalysis. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **15**(13), 1113-9 (2001).
- 6) J.T. Kapron, E. Pace, C.K. Van Pelt and J. Henion, Quantitation of midazolam in human plasma by automated chip-based infusion nanoelectrospray tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **17**(18), 2019-26 (2003).
- 7) Y.J. Lee, Y.G. Kim, M.G. Lee, S.J. Chung, M.H. Lee and C.K. Shim, Analysis of bioequivalence study using log-transformed model, *Yakhakhoeji*, **44**, 308-314 (2000).