

염산티로프라미드제제의 생물학적 동등성 평가

명승운* · 김동현 · 김명수 · 강태경 · 민혜기 · 장윤정 · 손동렬¹ · 홍영훈² · 신창식²
한국과학기술연구원, ¹순천향의대, ²신풍제약주식회사

Bioequivalence Evaluation of the Tiropramide hydrochloride

Seung-Woon MYUNG, Dong-Hyun KIM, Myungsoo KIM, Tae Kyeong KANG, Yoon-Jung JANG,
Hye-Ki MIN, Dong-Ryul SOHN¹, Chang Shik SHIN² and Young Hun HONG²

Doping Control Center, Korea Institute of Science and Technology, P.O. Box131, CheongRyang, Seoul 136-791,

¹Department of Clinical Pharmacology, Soonchunhyang University College of Medicine, Chonan 330-090,

²Shin Poong Pharmaceutical Co., Yoksam-2-Dong, Kangnam-Gu, Seoul 135-082, Korea

(Received September 8, 2000; accepted September 20, 2000)

Abstract – The bioequivalence of two tiropramide products was evaluated in 18 health male volunteers following oral administration. Test product was Tiram[®] tablet (Shin Poong SP-102) (Shin Poong Pharm. Co., Ltd.) and reference product was Tiropa[®] tablet (Dae Woong Pharm. Co., Ltd.) One capsule of the test and reference product containing 100 mg of tropramide · hydrochloride was administered to the volunteers by randomized two period cross-over study (2 × 2 Latin square method). The drug concentration in plasma was determined by GC/MS for over a period of 12hours after administration. Analysis of variance reveal that there are no differences in AUC (area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity), Cmax (maximum plasma concentration) and Tmax (time to reach Cmax). The differences of mean AUC, Cmax and Tmax between two products were 3.85, 1.47 and -3.6%, respectively. Minimum detectable differences (%) at α=0.1 were all less than 20% given as a guideline (18.07, 17.00 and 20.69% for AUC, Cmax and Tmax, respectively). From these results, the two products are bioequivalent.

Key words □ Bioequivalence, AUC, Tmax, Cmax

보건복지부고시 “의약품·의약부외품·위생용품의제조·수입품목허가신청(신고)서 검토에관한 규정(식약청 고시)” 및 “생물학적동등성시험기준, 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호(1998. 8. 26)”에 의하여 염산 티로프라미드가 함유된 두 제제간의 생물학적 동등성을 입증하고자 본 실험을 수행하였다. “티렘[®] 정(신풍 SP-102정)”은 염산 티로프라미드 제제로써 1975년에 Makovec등에 의해서 합성된 위장관운동 곤란증, 담석증, 당뇨병, 수술후 유착 등과 관련된 복부 경련과 통증, 간담도 산통, 신장·요관의 산통 등에 사용되고 있는 약물이다(Fig. 1)(Arigoni 등, 1986; Makovec 등, 1976; Setnikar 등, 1984). 본 연구에서는 이미 허가되어 시판되고 있는 대응제약의 “티로파[®]정”(대조약, 염산티로프라미드로서 100 mg 함유)과 신풍제약의 “티렘정(SP-102정)”(시험약)이 생물학적으로 동등한지의 여부를 판정하고자 두 제제를 건강한 성인 남자 18인의 지원자에게 라틴방격법에 따라서 경구 투여한 후, 고체-액체

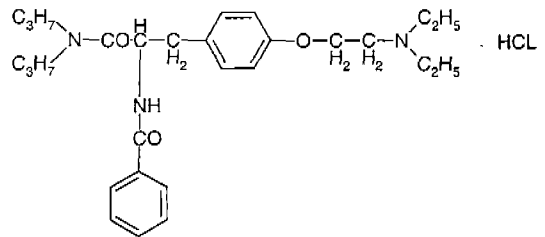


Fig 1. Structure of tiropramide · HCl.

추출법으로 추출하여, GC/MS로 티로프라미드의 혈장 중 농도를 측정하고 이로부터 최고혈중농도 (Cmax), 최고혈중농도 도달시간(Tmax), 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)에 대하여 식품의약품안전청(이하 식약청이라 함)과 서울대학교 약학대학이 공동 개발한 분산분석 프로그램(K-Betest, 1999)에 의하여 분산분석을 행하였다. 본 연구는 식약청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 피험자의 동의를 얻어 계획서에 의거하여 수행되었다.

*To whom correspondence should be addressed.

시험방법

시험약제

시험약으로는 조건부 생산허가를 받은 염산 티로프라미드 ((±)α-benzoylamino-4-(2-diethylamino-ethoxy)-N,N-isopropyl-benzenpropanamide · Hydrochloride, mol. wt 504.44)로써 100 mg이 함유된 신평제약의 티렘정(신평 SP-102정) (제조번호 : TIRMT 805, 제조일 : 1998. 12. 20)을 사용하였고, 대조약으로는 염산 티로프라미드가 같은함량 포함되어 시판되고 있는 대웅제약의 티로과정(제조번호 : 471380, 제조일 : 1998. 1. 3)을 사용하였다. 내부표준물질(α-benzoylamino-(2-dimethylamino-ethoxy)-N,N-dipropylbenzenpropanamide)은 Makovec과 Senin(Makovec 등, 1975)의 방법을 이용하여 합성한 후 GC/MS로 순도 확인을 거쳐 사용하였다(Arigoni 등, 1988).

시약 및 재료

메탄올(J.T. Baker, NJ, USA)은 HPLC용 이었으며 pH 조절을 위하여 사용된 Potassium carbonate(Junsei Chemical, Tokyo, Japan), Sodium hydrogen carbonate(Kanto Chemical, Tokyo, Japan)등은 1급 시약이었으며 K₂CO₃/NaHCO₃ =2:1로 혼합한 분말을 사용하였다. 고체-액체 추출에 사용된 고체상은 Sep-pak Plus C₁₈(Waters, MA, U.S.A.)이

었다.

피험자 선정

피험자는 “식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준”에 따라 선정하였다.

시험 대상은 순천향대학교 의과대학에 재학중인 20~40세의 건강한 성인 남자로서 공고를 통하여 과거에 소화기계, 간장, 신장 및 혈액 질환 병력이 없고 현재 타약품을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집하였다. 지원자는 모두 충남 천안시 쌍용동 소재 순천향의대 천안병원에서 신체검사 및 혈액 질환검사, 간장, 신장검사를 실시하였고, 그 중 생물학적 동등성 시험에 적합한 정상인 18인을 피험자로 선정하였다. 선정된 시험자는 “임상시험관리기준” 제 16조(피험자 동의)에 따라 시험내용을 설명하고 질의에 답하는 설명회를 거쳐 서면 동의서를 받았다. 최종적으로 선정된 피험자의 연령은 21~32세(평균 24.5세)였으며, 신장은 160~178 cm(평균 169.89 cm), 체중은 59~70 kg(평균 65.89 kg)이었다. 각 피험자의 신체사항 및 건강진단검사 결과는 Table I에 요약하였다.

투약 및 채혈

시험은 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 무약할 피험자 18인을 군당 9인으로 나누어 시험을 실시하였고, 제

Table I. Informations and the results of physical examinations of eighteen volunteers

Subject No.	Age	Height (cm)	Weight (kg)	HT* (%)	RBC* (g/dl)	GOT* (IU/l)	GPT* (IU/l)	Glucose (mg/dl)	CHOL* (mg/dl)	TP* (g%)	ALB* (g%)	BP* (mmHg)
NR**				41-53	13-18	8-40	5-35	70-105	130-230	6.8-8.0	3.3-5.2	140/90
A1	23	170	65	40	13.9	16	10	76	159	8.0	4.7	130/80
A2	24	175	70	44	15.0	18	27	67	233	8.3	4.9	120/80
A3	24	160	59	41	14.1	19	34	78	198	7.6	4.9	120/75
A4	23	178	70	45	15.5	16	21	80	201	7.2	4.5	130/75
A5	25	170	70	43	14.5	27	34	76	174	8.3	5.2	130/80
A6	32	175	70	41	14.5	23	29	75	202	8.0	4.9	130/80
A7	23	175	68	38	13.4	16	14	74	143	7.3	4.5	130/75
A8	22	170	62	44	15.4	18	13	84	174	7.8	4.8	130/80
A9	32	165	65	45	15.4	24	34	92	211	8.1	5.0	125/80
B1	23	170	62	42	14.0	20	31	84	191	7.4	4.7	120/75
B2	23	165	60	41	14.7	15	14	87	159	7.9	4.6	120/80
B3	24	175	70	42	14.5	26	34	89	202	8.0	5.0	120/80
B4	21	165	60	44	15.4	17	20	74	159	7.2	4.8	120/80
B5	24	170	68	41	14.2	20	20	82	161	7.1	4.3	120/75
B6	24	165	68	43	14.8	22	34	79	166	8.1	4.8	125/75
B7	23	165	59	44	15.4	19	31	91	190	7.8	4.9	120/75
B8	27	175	70	45	14.9	29	34	74	156	8.0	4.7	130/75
B9	24	170	70	45	15.2	21	11	73	174	7.8	4.9	120/80

*Abbreviations: HT (hematocrit), RBC (red blood cell), GOT (glutamic oxalacetic transaminase), GPT (glutamic pyruvic transaminase), CHOL (cholesterol, TP (total protein), ALB (albumin), NR (normal range), BP (blood pressure)

**Represents the normal range of each blood chemistry examination

I기 제 1군에는 대조약인 티로파정을, 제 2군에는 시험약인 티렘정을 투여하고 제 II기에는 그 반대로 투여하였다. 식사에 대한 영향을 배제하기 위해 피험자는 투여 전날 저녁식사 후부터 투여 후 4시간(익일 오후 1시)이 지나기 전까지 일체의 음식이나 음료의 공급을 금하고 운동, 흡연 및 음주를 제한하였다. 채혈시간 간격은 2인의 건강한 지원자에 대한 예비시험의 결과로 확정된 0, 0.33(20분), 0.67(40분), 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 및 12시간의 10시점으로 하였다.

피험자의 팔의 정맥부위에 angiocatheter와 PRN adapter를 설치하여 0시간의 blank 혈액으로서 각각 7 ml씩 채혈한 다음 진류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리시험액(25 µl/ml) 0.25 ml를 주입하였다. 시험일 당일 아침 9시에 각각 염산 티로프라미드 100 mg을 함유한 티로파정 또는 티렘정을 1인당 1정씩 물 200 ml와 함께 경구투여 하였다. 투약후 4시간까지는 일체의 음료를 들지 못하게 하며, 그 이후부터 마지막 채혈이 끝날 때까지 녹차, 커피, 콜라 및 카페인 함유 음료를 마시지 못하도록 하고, 투약 후 6시간에 경식을 일정하게 제공하며 모든 채혈이 끝난 후에 식사를 제공하였다. 채혈방법은 PRN adapter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 0.5 ml의 혈액을 빼내어 버리고 새 주사기로 7 ml의 혈액을 채혈하였다. 채혈된 혈액은 Vacutainer tube에 넣고 냉장고에서 20분간 방치한 다음 3000 rpm에서 15분간 원심분리한 다음 혈청만을 취하여 멸균 바이알에 옮기고 이 바이알을 영하 20도의 냉장고에 넣어 분석시까지 보관하였다.

7일간의 휴약기간을 두어 제 II기의 시험을 교차하여 동일한 방법으로 실시하였다.

혈장 중 약물농도의 분석

검량선은 blank 혈청 1.5 ml에 티로프라미드가 각각 5, 10, 20, 40, 70, 100, 200, 500 ng/ml의 농도가 되도록 첨가하고 각각의 sample에 내부표준물질을 133 ng/ml의 농도가 되도록 혈청시료를 만든 후 다음에서 서술하는 시료 추출법 및 분석 조건에 따라 분석하였다. 검량선은 내부 표준물질의 면적에 대한 티로프라미드 면적비를 가지고 티로프라미드 농도에 대한 검량선을 작성하였다. 혈청 1.5 ml에 내부표준물질용액 20 µl(10 ppm solution in methanol)을 가하고, 다시 K₂CO₃/NaHCO₃=2:1 분말 약 50 mg을 첨가하여 pH를 약 9.5에서 10으로 조정하였다. Sample을 activated된 Sep-pak(C₁₈)에 주입하고 증류수 1 ml씩으로 두 번 세척하였다. Sep-pak에 결합되어 있는 물질은 1 ml의 methanol로 두 번 용출시키고 용출액은 질소기류하에서 증발시켰다. 잔사에 메탄올 100 µl를 첨가하여 녹인 후, 이 최종 시료 용액 중 Autosampler를 이용

하여 3 µl를 GC column에 주입하였다. 이때 사용한 GC/MS의 조건은 다음과 같다.

GC	: HP5890A
Detector	: Mass Spectrometer (HP5988A)
Column	: HP1 12 m×0.2 mm(I.D), 0.33 µm film thickness
Injector temp	: 290°C
Injection mode	: split mode (ratio 10:1)
Carrier gas	: Helium
Oven Temp.	: 140°C(1 min)/20°C/min/300°C(7 min)

약물속도론적 분석

최고혈중농도(Cmax) 및 최고혈중농도 도달시간(Tmax)은 혈중약물 농도-시간 곡선으로부터 직접 읽었다. 혈장약물 농도를 측정한 결과 8시간까지는 모두 정량한계 값 이상으로 나타났다. 단, 12시간 이후 혈장중 농도가 LOQ(5 ng/ml) 이하로 나타난 경우는 8시간까지의 AUC 즉, AUC_{0→8}를 사다리꼴 공식으로 구하였으며 무한대까지의 AUC_{0→∞}는 AUC_{0→8}와 AUC_{0→∞}의 합으로 구하였다. AUC_{0→∞}=Ct/k, 여기서 k는 겔보기 소실속도정수이며 Ct는 최종 정량시점 농도이다.

생물학적 동등성의 판정

시험약(티렘정)과 대조약(티로파정)을 투여한 후 티로프라미드의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC), 최고혈중농도(Cmax), 최고 혈중농도 도달시간(Tmax)의 동등성 평가는 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램인 K-Betest 3.14를 사용하여 실시하였다. 식품의약품안전청 고시 제1998-86호 “생물학적 동등성 시험기준” 제19조(평가)에 따라 유의수준(α)=0.05-0.1로 하고 비심도(λ)와 Δ(최소검출차)≤0.2, 1-β(검출력)≥0.8, 그리고 대조약에 대한 생체이용률차의 신뢰한계(δ)를 각각 구하여 생물학적 동등성을 평가하였다.

결과 및 고찰

용출시험

염산 티로프라미드 정제는 약물이 같은 양으로 들어 있는 동일 제형이라도 첨가 성분 및 제조 공정 등에 따라 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약에 대하여 대한약전 용출시험법 제2법(패들법)에 따라서 용출시험을 행하였다. 검체는 시험약과 대조약 각 3Lot(각 Lot당 1정)로 하였다. 시험액은 3종류의 buffer solution[대한약전 봉쇄시험법 제 1액(pH 1.2), 0.1 M 초산원충액(pH 4.0), 0.05 M 인산염원충액(pH 6.8)] 각 500 ml씩을 사용하여 각 시험액에 있어서 용출 개시 3, 5, 10, 15,

Table II. Plasma concentration of the tiotropamide for the preliminary test (unit : ng/ml)

Subject	Time (hour)									
	0	0.33	0.67	1.00	1.50	2.00	3.00	5.00	8.00	12.00
volunteer 1	0	7.89	23.61	62.58	87.98	67.12	47.02	25.59	14.25	8.66
volunteer 2	0	12.40	47.90	142.63	239.77	192.10	101.35	61.61	41.06	13.23

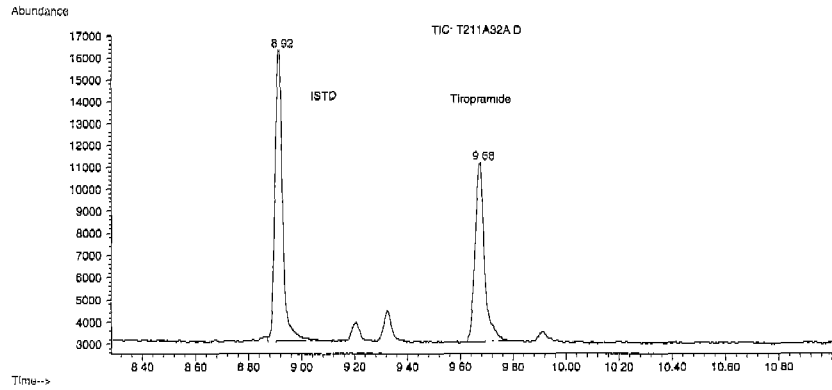


Fig. 2. GC/MS chromatogram of tiotropamide and ISTD obtained from plasma sample.

30, 60, 90 및 120분 후 0.45 μm 멤브레인 필터를 통하여 5.0 μl를 취하여 검액으로 하였다. 표준액은 염산 티로프라미드 표준품 약 100 mg을 정밀히 달아 메탄올에 녹여 적절히 희석한 액을 표준액으로 하였다. 검액중의 약물농도는 흡광분광광도계(파장 225 nm)로 정량한 다음 표준액을 써서 작성한 검량선으로부터 용출량을 산출하였다. 그 결과, 3가지 용액 모두에서 시험 후 약 30분에서 최대용출에 이르렀고, 두 제제 모두에서 pH 변화에 의한 용출률에 차이가 거의 없었다.

인체에 대한 예비시험

시험의 차질없는 수행을 위해 본 시험에 앞서 예상되는 최고혈중농도 및 이에 도달하는 시간을 확인하고 분석방법 등을 확인 할 필요가 있다. 이를 위해 2인의 건강한 지원자에 대해 대조약 1정을 투여하여 예비시험을 실시하였다. 그 결과 예비시험의 피험자 2인의 혈청 시료는 양호하게 분석되었으며 Table II와 같이 1.5시간대에서 최고혈중농도(Cmax)에 도달하였다. 또한 정량을 위한 검정곡선 농도 범위를 설정하였는데 범위는 0~240 ng/ml이었고 참고문헌상의 약물동력학 자료(Tmax 0.95시간, 반감기 2.3시간)와 유사하게 나타났으며 계획서상에 명시된 채혈시간이 타당한 것으로 사료되어 계획서와 동일한 schedule로 시험을 실시하기로 하였다.

분석방법

검체를 처리하여 GC/MS로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램은 Fig. 2에 나타내었다. 티로프라미드와 내부표준

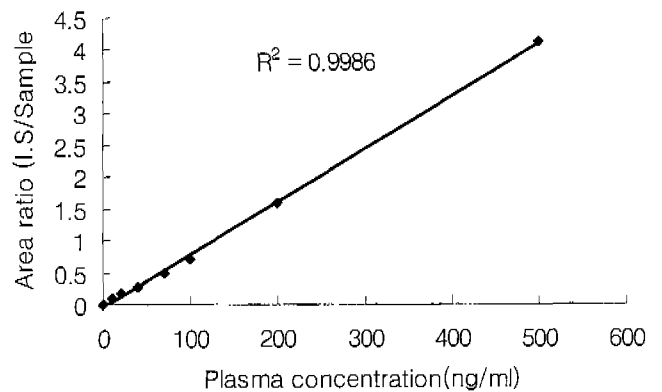


Fig. 3. Calibration curve of tiotropamide obtained from the plasma.

물질은 혈청 성분들과 타 대사물질의 피크로부터 잘 분리되었으며 티로프라미드와 내부표준물질의 머무름시간 (retention time)은 각각 8.9분과 9.7분이었다. 검량선은 Fig. 3에 나타낸 바와 같이 5 ng/ml에서 500 ng/ml까지 상관계수가 0.9987로 좋은 직선성을 나타내었으며, 이 조건에서의 티로프라미드의 정량성을 갖는 검출한계는 크로마토그램상의 signal to noise ratio를 고려하였을 때 5 ng/ml이었다.

혈장중 약물농도

각 제제의 시간별 평균 혈장약물농도-시간 곡선은 Fig. 4에 나타내었다. 피험자 각각에 있어서의 티로프라미드의 혈장 중 농도 추이는 같은 제제라 하더라도 개체를 보였으나 두 제제간의 차이는 비슷한 결과를 보였다.

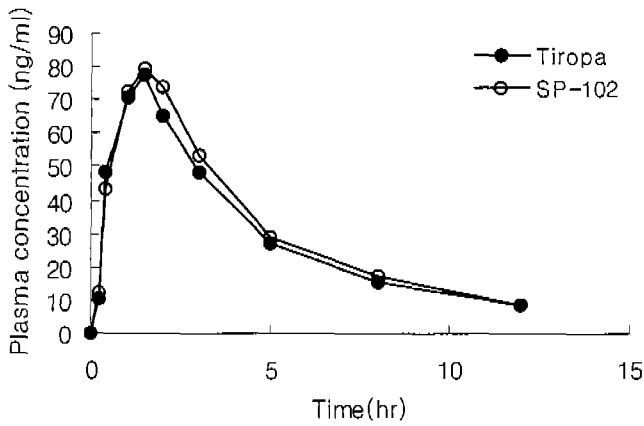


Fig. 4. Mean plasma tiropamide profiles obtained from reference product (●) and test product (○).

생물학적 동등성 평가

시험약(티랩정)과 대조약(티로파정)을 투여한 후 티로프라미드의 혈장 중 농도시간 곡선하면적(AUC), 최고 혈중 농도(Cmax), 혈중농도 도달시간(Tmax)은 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램인 K-Betest 3.14를 사용하였다. 식품의약품안전청 고시 제1998-86호 “생물학적동등성 시험 기준” 제19조에 따라 유의 수준(α)=0.05~0.1로 하고 비심도(λ)와 최소검출차(Δ), 20%차를 검출하기 위한 검출력

(1- β), 그리고 대조약에 대한 생체이용률차의 신뢰한계(δ)를 각각 구하여 동등성 평가를 하였다.

생물학적동등성 여부는 “식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준”에 준하여 평가하였다.

혈중 농도-시간 곡선하 면적(AUC)

각 피험자의 약물 투여 후 12시간까지의 AUC 값은 Table III와 같으며 이들 값으로부터 얻은 분산 분석표와 K-Betest에 의한 통계처리 계산 결과는 각각 Table IV에 나타내었다. 대조약에 대한 시험약의 BA차이는 유의 수준(α)=0.05과 0.1에서 3.857%로서 대조약과 시험약의 비교항목 평균치 차이가 20%이내일 때 동등한 것으로 한다는 시험기준의 전제 조건을 만족시켜 주었다. 그러므로 두 제제간 AUC 평균치 차는 유의성이 없는 것으로 사료된다. 유의수준=0.05에서 산출한 비심도(λ)는 2.8761로서 이를 토대로 유의수준=0.05, 최소 검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 계산한 결과 1-beta=0.77이었고, 검출력=0.8 일 때 최소검출 차는 20.76%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다는 시험기준에 약간 미달되었다. 하지만, 유의수준=0.1에서 산출한 비심도(λ)는 2.8761로서 이를 토대로 유의수준=0.1, 최소 검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 계산한 결과 1-beta=0.86이었고, 검출력=0.8일 때 최소검출 차는 18.07%로 나타나 각각

Table III. Bioavailability parameters of tiropamide in each subject and period

Subjects	AUC (ng hr/ml)		Cmax (ng/ml)		Tmax (hr)	
	Period 1	Period 2	Period 1	Period 2	Period 1	Period 2
	<i>Reference</i>	<i>Test</i>	<i>Reference</i>	<i>Test</i>	<i>Reference</i>	<i>Test</i>
A-1	181.93	158.93	34.75	29.85	1.50	2.00
A-2	423.30	479.83	101.79	112.15	1.00	2.00
A-3	268.53	247.77	57.83	54.40	1.00	1.50
A-4	343.63	302.17	67.27	75.17	1.00	0.67
A-5	415.28	522.71	95.20	112.31	2.00	2.00
A-6	212.46	255.54	47.14	45.37	1.50	1.50
A-7	313.79	293.48	69.18	68.87	2.00	1.50
A-8	222.39	251.67	47.47	61.09	1.00	1.00
A-9	945.69	884.63	241.26	258.30	1.00	1.00
MEAN	369.67	377.41	84.65	90.83	1.33	1.46
	<i>Test</i>	<i>Reference</i>	<i>Test</i>	<i>Reference</i>	<i>Test</i>	<i>Reference</i>
B-1	233.26	583.74	40.24	116.42	1.50	1.00
B-2	481.25	461.57	126.61	101.83	1.50	1.50
B-3	617.52	840.27	186.84	239.77	2.00	1.50
B-4	202.31	178.26	37.94	31.23	2.00	1.50
B-5	333.43	282.58	83.17	58.35	1.00	1.50
B-6	573.23	445.07	138.96	131.54	1.00	1.00
B-7	297.54	291.01	52.29	64.54	1.50	2.00
B-8	341.55	345.69	87.98	91.79	1.50	1.50
B-9	144.70	131.95	28.92	27.05	1.00	1.50
MEAN	358.31	395.57	86.99	95.84	1.44	1.44

Table IV. Summary of the bioequivalence test from two tiropramide hydrochloride products

Item	AUC		Cmax		Tmax	
	$\alpha=0.05$	$\alpha=0.1$	$\alpha=0.05$	$\alpha=0.1$	$\alpha=0.05$	$\alpha=0.1$
BA difference	3.8%	3.8%	1.4%	1.4%	-3.6%	-3.6%
1- β	0.77	0.86	0.82	0.90	0.65	0.77
Minium detectable difference	20.7%	18.0	19.5	17.0%	23.7	20.7
Confidence limits	$-61.2 \leq \delta \leq 31.6$		$-11.6 \leq \delta \leq 8.9$		$-0.1 \leq \delta \leq 0.2$	

80% 이상과 20% 이하이어야 한다는 시험기준을 만족하였다. 또한 90% 신뢰한계에서 $-61.2127 \leq$ 시험약과 대조약의 BA의 차(δ) ≤ 31.6994 , $15.9984\% \leq$ 대조약에 대한 $\delta\%$ $\leq 8.2848\%$ 으로 $\pm 20\%$ 이내의 기준을 만족하여 두제제간의 AUC차이는 충분한 검출력으로 검증시 유의성이 없다고 결론을 내릴 수 있다.

혈중 최고농도(Cmax)

각 피험자의 Cmax 값은 Table III에 나타내었으며 이들 값으로부터 얻은 분산 분석표와 K-Betest에 의한 통계처리 계산 결과는 Table IV에 나타내었다. 시험약과 대조약의 Cmax의 평균치 차는 1.475%로서 평균치 차가 20% 이내일 때 동등한 것으로 한다는 시험기준의 전제 조건을 만족시켰다. 그러므로 두 제제간 Cmax의 평균치 차는 유의성이 없는 것으로 사료된다. 유의수준=0.05에서 산출한 비심도(λ)는 3.0579로서 이를 토대로 유의수준=0.05, 최소 검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 계산한 결과 1-beta=0.82이었고, 검출력=0.8일 때 최소검출 차는 19.52%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다는 시험기준을 만족하였다. 유의수준=0.1에서 산출한 비심도(λ)는 3.0579로서 이를 토대로 유의수준=0.1, 최소 검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 계산한 결과 1-beta=0.90이었고, 검출력=0.8일 때 최소검출 차는 17.00%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다는 시험기준을 만족하였다. 또한 90% 신뢰한계에서 $-11.6361 \leq$ 시험약과 대조약의 BA의 차(δ) ≤ 8.9750 , $-12.8939\% \leq$ 대조약에 대한 $\delta\%$ $\leq 9.9451\%$ 으로 $\pm 20\%$ 이내의 기준을 만족하여 두제제간의 AUC차이는 충분한 검출력으로 검증시 유의성이 없다고 결론을 내릴 수 있다.

혈중 최고농도 도달시간(Tmax)

각 피험자의 Tmax 값은 Table III에 나타내었으며 이들 값으로부터 얻은 분산 분석표와 K-Betest에 의한 통계처리 계산 결과는 Table IV에 나타내었다. 시험약과 대조약의 Tmax 평균치 차는 -3.6%로서 평균치 차가 20%이내일 때 동등한 것으로 한다는 평가 기준의 전제 조건을 만족시켰다. 그러므로 두제제간 Tmax의 평균치 차는 유의성

이 없는 것으로 사료된다. 유의수준=0.05에서 산출한 비심도(λ)는 2.5126으로서 이를 토대로 유의수준=0.05, 최소 검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 계산한 결과 1-beta=0.65이었고, 검출력=0.8일 때 최소검출 차는 23.76%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다는 시험기준을 약간 벗어났다. 유의수준=0.1에서 산출한 비심도(λ)는 2.5126로서 이를 토대로 유의수준=0.1, 최소 검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 계산한 결과 1-beta=0.77이었고, 검출력=0.8일 때 최소검출 차는 20.69%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다는 시험기준을 만족하지 못하였다. 또한 90% 신뢰한계에서 $-0.1430 \leq$ 시험약과 대조약의 BA의 차(δ) ≤ 0.2430 , $-10.2980\% \leq$ 대조약에 대한 $\delta\%$ $\leq 17.4980\%$ 으로 $\pm 20\%$ 이내의 기준을 만족하여 두 제제간의 AUC차이는 충분한 검출력으로 검증시 유의성이 없다고 결론을 내릴 수 있다.

결론

위의 결과를 종합하여 보면 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호의 “생물학적 동등성 시험기준”의 제19조에 따라서 판단 기준인 AUC와 Cmax의 비교항목의 두제제간의 평균치 차가 각각 3.857%와 1.47%로서 그 차이가 20%이하 이어야 한다는 생물학적동등성 시험기준을 충족시키고 있으며 참고자료인 Tmax의 두제제간의 평균치 차가 -3.6%로써 시험기준을 충족시키고 있다. 검출력도 AUC와 Cmax의 비교 항목에서 86%와 90%로서 80%이상이어야 한다는 시험기준을 충족시켰으며, 최소 검출차도 각각 18.07%와 17.00%로서 20%이내 이어야 한다는 시험기준을 충족시켰다. 신뢰 한계 역시 두 비교항목 모두 $\pm 20\%$ 이내 이어야 한다는 시험기준을 충족시켰다. 이상의 시험 결과를 토대로 시험약인 “티랩정(SP-102 정)”은 대조약인 “티로프라정”과 생물학적으로 동등하다고 사료된다.

참고문헌

Arigoni R., Chiste R., Drovanti A., Makovec F., Senin P. and Setnikar I. (1986), Pharmacokinetics of tiropramide after

- single doses in man, *Arzneim. -Forsch.*, **36**, 738-744.
- Arigoni R., Chiste R., Makovec F., Setnikar I., Benfenati E. and Fanelli R. (1988), Identification of metabolites of tiropramide in human urine, *Biomed. Environ. Mass Spectrom.*, **15**, 205-209.
- K-Betest Ver. 3.14 (1999), 식품의약품안전청, 서울대학교약학대학
- Makovec, F. and Senin P. (1975), *Chem. Abstr.*, **83**, 505.
- Setnikar I., Makovec F., Chiste R., Giachetti C. and Zanolo G. (1989), Metabolism and excretion of ¹⁴C-tiropramide after single intravenous or peroral administration to the rat, *Arzneim. -Forsch.*, **39**, 328-334.
- Setnikar, I., Senin P., and Arigoni R. (1984), Validation of assay methods in pharmaceutical quality control. Studies on tiropramide hydrochloride, *Boll. Chim. Farm.*, **123**, 263-274.
- 식품의약품안전청 고시 제1998-86호(1998. 8. 26): 생물학적 동등성 시험기준.