

## 바클란 정(바클로펜 10 mg)에 대한 태평양바클로펜 정의 생물학적동등성

강일모 · 류주희 · 이현우 · 서지형 · 이현수 · 이명재 · 최상준 · 강진양\* · 이경태†

경희대학교 약학대학, \*삼육대학교 약학대학  
(2007년 4월 30일 접수 · 2007년 6월 28일 승인)

### Bioequivalence of Taepyungyang Baclofen Tablet to Baclan™ Tablet (Baclofen 10 mg)

Il-Mo Kang, Ju-Hee Ryu, Heon-Woo Lee, Ji-Hyung Seo, Hyun-Soo Lee,  
Myung-Jae Lee, Sang-Jun Choi, Jin-Yang Kang\* and Kyung-Tae Lee†

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

\*College of Pharmacy, Sahm Yook University, Seoul 139-742, Korea

(Received April 30, 2007 · Accepted June 28, 2007)

**ABSTRACT** – The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two baclofen tablets, Baclan™ tablet (Yooyoung Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea, reference drug) and Taepyungyang Baclofen tablet (Pacifipharma Corporation, Seoul, Korea, test drug), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty-four healthy male Korean volunteers received three tablets containing baclofen 10 mg in a 2×2 crossover study. There was a one-week washout period between the doses. Plasma concentrations of baclofen were monitored for over a period of 24 hr after the administration by using an LC-MS/MS.  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  and  $T_{max}$  were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance (ANOVA) test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed  $AUC_t$  and  $C_{max}$ . The 90% confidence intervals of the  $AUC_t$  and the  $C_{max}$  for Taepyungyang Baclofen/Baclan™ were  $\log 0.92 \sim \log 1.06$  and  $\log 1.03 \sim \log 1.22$ , respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of  $\log 0.80 \sim \log 1.25$ . It was concluded that Taepyungyang Baclofen tablet was bioequivalent to Baclan™ tablet, in terms of both rate and extent of absorption.

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

바클로펜[4-amino-3-(4-chlorophenyl)butanoic acid]은 가바 수용체에 선택적으로 결합하는 효능제로서, 근경련의 경감에 적용되어온 약물이다. 이 약물을 경구투여하면 신속히 체내로 흡수되며, 흡수된 약물의 대부분이 미변화된 형태로 뇨로 배설된다.<sup>1)</sup> 건강한 성인에게 바클로펜 20 mg을 투여하였을 때  $C_{max}$ 는 약 340 ng/mL,  $T_{max}$ 는 약 2시간,<sup>2)</sup> 반감기는 약  $6.54 \pm 1.88$ 시간으로 보고되어 있다.<sup>3)</sup> 또한 생물학적동등성시험표준지침<sup>4)</sup>에 의하면 건강한 한국 성인 24인에게 바클로펜 25 mg 정을 투여하였을 때,  $C_{max}$ 는  $375.2 \pm 113.52$  ng/mL,  $T_{max}$ 는  $1.56 \pm 0.43$ 시간, 반감기는  $4.35 \pm 1.56$ 시간으로 보고되었으며, 외국 문헌<sup>3)</sup>에서 발표된 결과와 유사함을 보였다.

본 연구는 주식회사 태평양제약에서 발매하고자 한 바클로펜 제제인 “태평양바클로펜 정” 기존의 바클로펜 제제인 “바클란 정” 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적

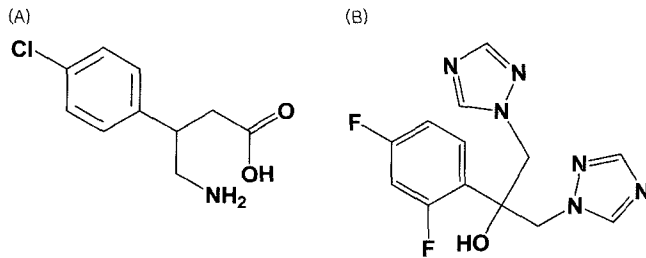
동등성시험기준<sup>5)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 19~28세) 24 명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 바클로펜의 혈장 중 약물농도-시간곡선하 면적( $AUC$ ), 최고 혈장 중 농도( $C_{max}$ )에 대해 로그변환을 한 후 통계 검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

### 실험 방법

#### 시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준<sup>6)</sup> 제 36 및 37조의 규정에 따라 제조한 주식회사 태평양제약의 “태평양바클로펜 정”(제조번호: 003, 제조일자: 2006. 3. 3), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 주식회사 유영제약에서 시판하고 있는 “바클란 정”(제조번호: 00915004, 사용기한: 2007. 6. 22)으로 바클로펜 10 mg 함유 정제이었

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



**Figure 1** – Chemical structures of (A) baclofen and (B) fluconazole (I.S.).

다. 바클로펜 표준품은 시그마알드리치코리아에서 구입하였고, 내부표준물질로 사용한 플루코나졸은 신평제약(주)으로부터 공급받았다(Figure 1). HPLC용 acetonitrile, methanol (Fisher Scientific Co., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 (주)중외제약, 서울, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다.

약물분석 기기로는 Waters 2795 HPLC system, Waters Quattro Micro API mass spectrometer(Waters Ltd., Watford, 영국)과 Capcell Pak MGII C<sub>18</sub>(50×2.0 mm, 3  $\mu$ m, Shiseido, Tokyo, 일본) 컬럼, Waters Oasis<sup>®</sup> HLB Extraction Plate 30 mg(Waters LTD., Watford, 영국), TurboVap LV (Caliper Lifesciences, Hopkinton, MA, 미국) 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 모집 공고하고 지원신청서를 받아 지원자 26명을 모집하였다. 지원자 26명에 대한 건강진단은 서울시 동대문구 휘경2동 29-1번지 소재 서울위생병원에서 실시하여 생물학적동등성시험기준의 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균체중은 69.79±8.27 kg, 나이는 만 21.71±2.84세이었다. 이들로부터 동의서를 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 교차시험 방법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 “바클로펜 정”을, B군에는 시험약인 “태평양바클로펜 정”을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였다. 한편, 바클로펜의 반감기는 대략 6.54±1.88시간으로 보고되어 있어<sup>3)</sup> 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약 기간인 1주일의 휴약 기간을 두었다.

피험자들 모두에게 heparin-locked catheter(BD Angiocath Plus<sup>™</sup>, 22G, Boin Medica, Kyungbuk, 한국)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 약물 투여량은 바클로펜의 최대 사용량과 감도를 고려하여 대조약 또는 시험약 각각 3정(바클로펜으로서 30 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 24시간 동안 실시하였다. 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 및 24시간의 총 12시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 mL의 혈액을 빼내어 버리고 약 7 mL의 혈액을 채취하였다. 채혈 후마다 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°C의 초저온 냉동기에 넣어 분석 시까지 보관하였다. 피험자들의 혈액채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 방에서 실시하였으며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다. 피험자의 입원, 채혈 및 휴식 등의 모든 일은 서울위생병원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

### 혈장 중 바클로펜의 정량

LC-MS/MS 조건 - 전처리된 혈장시료는 다음의 LC-MS/MS 조건에서 정량하였다. 컬럼은 Shiseido CapcellPak MG II C<sub>18</sub>(50×2.0 mm I.D., 3  $\mu$ m, 12 nm)을 사용하였고, 이동상은 100% acetonitrile과 10 mM ammonium formate(pH 3.9)를 7:3으로 혼합하여 사용하였다. 이동상의 유속은 0.2 mL/min 이었다. 피크 검출은 triple-quadrupole mass spectrometry를 이용하여 MRM(multiple reaction monitoring) 방법으로 검출하고, ionization은 turbo ion spray를 이용한 electrospray ionization(ESI)를 하며, cone voltage는 각각 22 V(바클로펜), 25 V(플루코나졸), source 온도는 150°C, desolvation 온도는

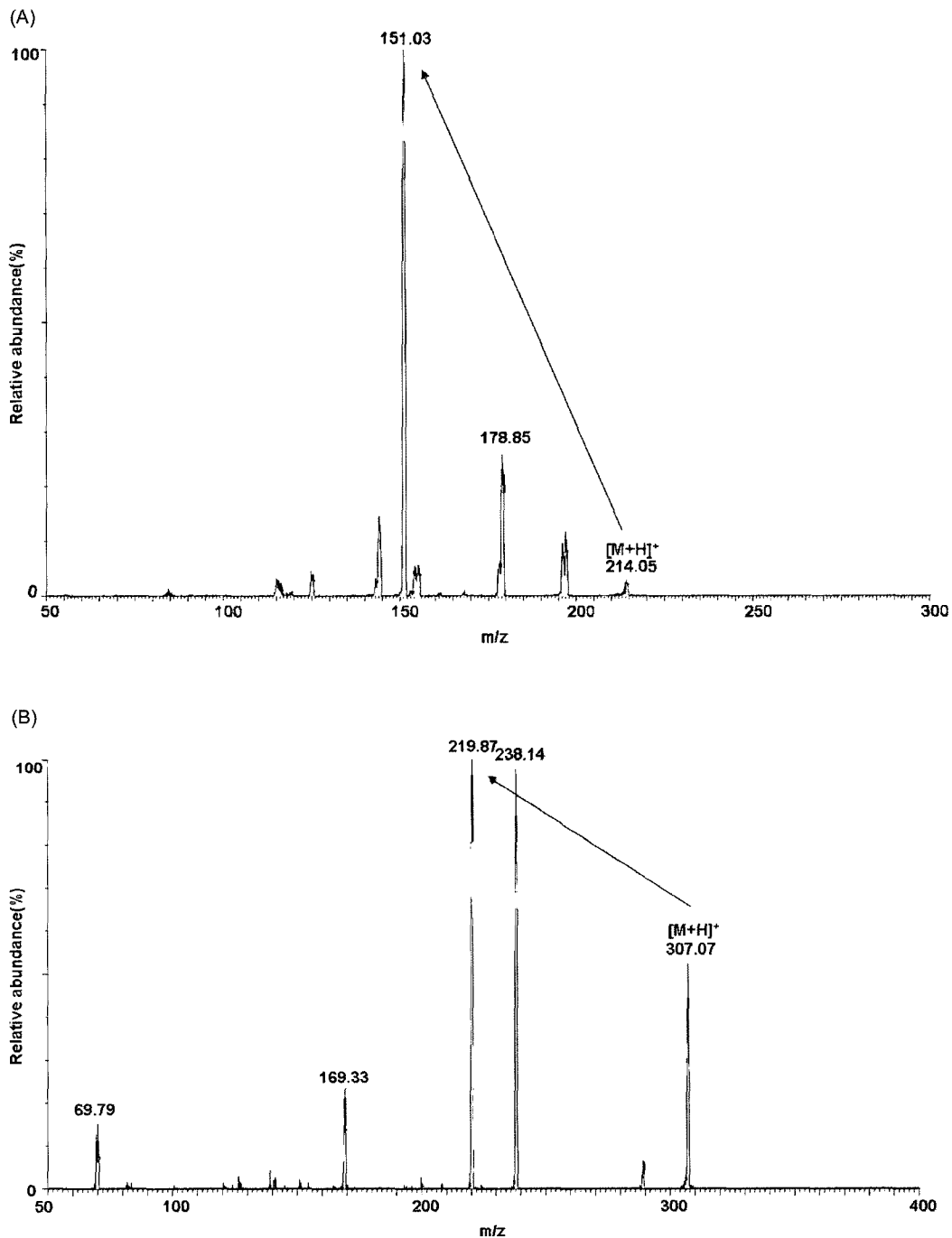


Figure 2 – Product ion scan spectra for (A) baclofen and (B) fluconazole (I.S.).

350°C로 설정하였다. MRM mode를 이용한 바클로펜과 내부표준물질인 플루코나졸의 검출은 500 ms dwell time으로 분석하며, 각각의 protonated molecular ion의 m/z는 214.05와 307.07이며, collision energy를 19와 16(임의단위)으로 하여 생성된 product ion의 m/z는 151.03과 219.87으로 monitoring하였다(Figure 2).

검량선 작성 - 바클로펜 표준품을 증류수에 녹여 바클로

펜으로서 1,000 µg/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 증류수와 냉동 보관하였던 blank 혈장으로 희석하여 바클로펜의 혈장 중 농도가 각각 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1,000 및 5,000 ng/mL 농도가 되도록 표준 혈장 시료를 만들었다. 내부표준물질로서 플루코나졸을 증류수로 녹여 1,000 µg/mL로 만든 후 최종 농도 40 µg/mL로 희석하였다. 각각의 표준혈장 500 µL에 내부표준물질로 플루코나졸(40 µg/mL)

20 µL를 가한 후 vortexing하였다. Waters Oasis® HLB Extraction Plate에 1 mL의 methanol를 넣고 conditioning을 시킨 후에 1 mL의 증류수를 넣어 activation을 시킨 후 내부표준물질을 가한 표준혈장시료를 loading하였다. 1 mL의 증류수로 washing한 후 1 mL의 methanol로 elution시킨 후 이 용액을 1.7 mL 튜브에 옮겨 N<sub>2</sub> gas로 증발건조 하였다. 건조 후 잔사를 최종적으로 100 µL의 이동상으로 녹여 그 중 10 µL를 LC-MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 바클로펜의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였다. 재현성을 구하기 위해 검량선 작성 전, 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 500 µL를 취하여 내부표준물질 20 µL를 넣은 후 검량선 작성시와 동일한 처리과정을 거친 시료 10 µL를 LC-MS/MS에 주입하였다.

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

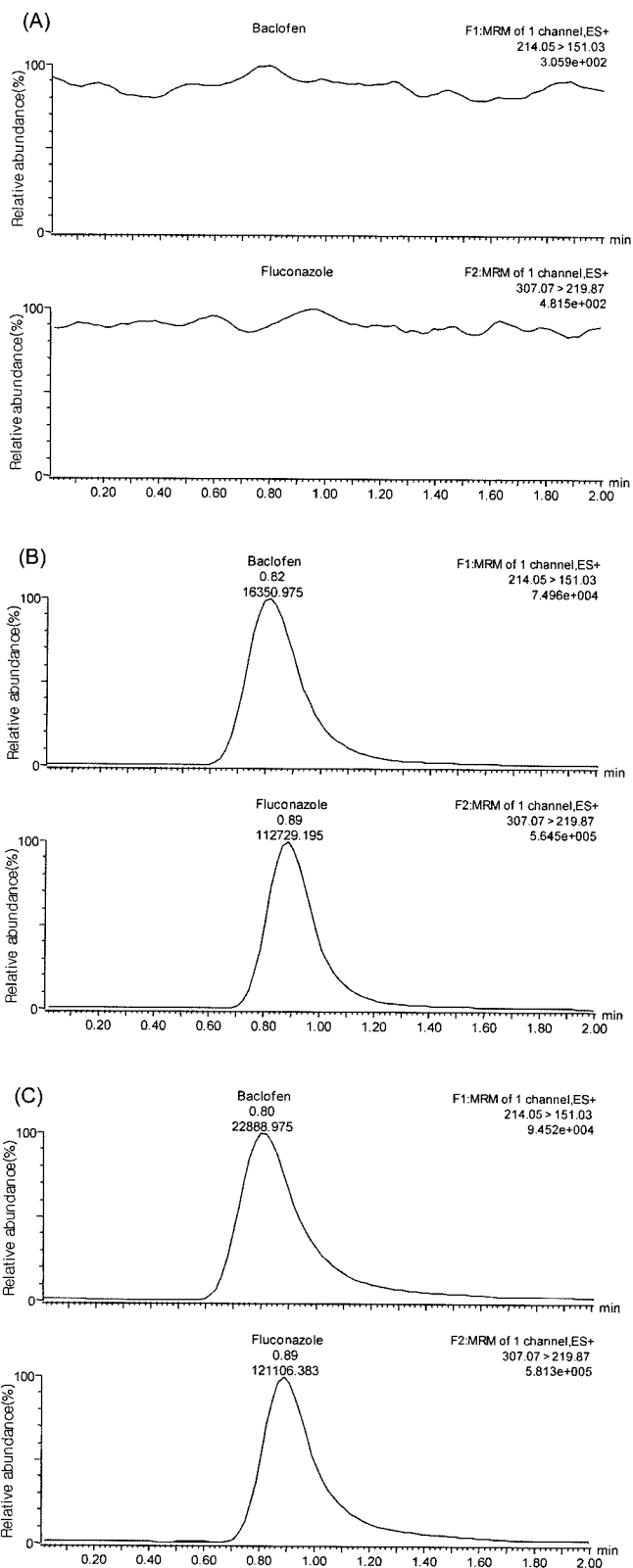
**약물속도론적 파라미터의 분석**

본 시험에서는 “바클란 정” 및 “태평양바클로펜 정”을 각각 3정 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 Test를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산분석하였고, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준<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 바클로펜의 정량**

건강한 성인의 대조혈장과 대조혈장에 내부표준물질과 바클로펜을 함께 가한 것 및 태평양바클로펜 정제 투여 혈장을 본 시험 방법에 따라 LC-MS/MS로 분석하였다(Figure 3). 바클로펜의 피크 유지시간은 약 0.81분, 내부표준물질 피크의 유지시간은 약 0.89분이었으며 본 실험의 분석 조건에서 바클로펜 및 내부표준물질은 기타 혈장성분들과 잘 분리되었다.

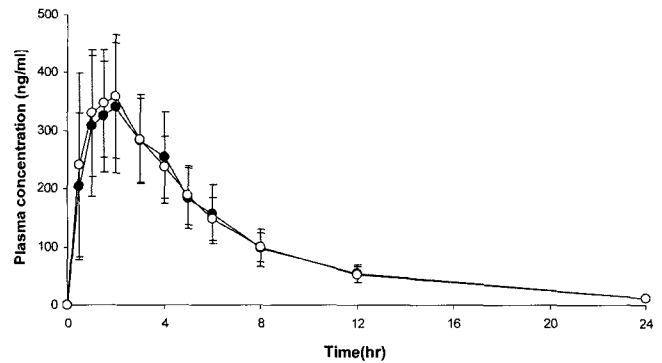


**Figure 3** – Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) blank plasma spiked with baclofen (5,000 ng/mL) and fluconazole (1600 ng/mL) and (C) plasma from a volunteer 2 hr after the oral administration of Baclan™ (30 mg baclofen). [calculated as 671 ng/mL]

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

Concentration (ng/mL)	Precision (C.V.%)		Accuracy (%)	
	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day
10	10.99	6.68	98.68	102.11
50	5.31	2.76	103.86	102.06
500	4.96	4.02	105.80	104.18
5000	2.19	1.25	104.67	106.05

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 10 ng/mL이었으며(Table I), 혈장 시료로부터 구한 바클로펜의 계산식은  $Y=0.000267X+0.00024(r^2=0.9999)$  [ $Y=$ 바클로펜/내부표준물질 피크 면적의 비율,  $X=$ 바클로펜의 농도(ng/mL)]였으며 10~5,000 ng/mL의 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 최저정량이 농도 범위에서 바클



**Figure 4** – Mean ( $\pm$ S.D., n=24) plasma concentration-time curves of baclofen following the oral administration of Taepyeongyang Baclofen (○) and Baclan™ (●) tablet at a dose of 30 mg of baclofen.

로펜의 일간 및 일내 변동계수(C.V.)는 모두 15% 범위 내에 나타났고, 각 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈장 중 바클로펜에 대한 상기 LC-MS/MS 분석법은 인체에

**Table II** – Pharmacokinetic Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Subject Obtained after Oral Administration of Baclan™ and Taepyeongyang Baclofen Tablet at the Baclofen Dose of 30 mg

Subjects	Baclan™ Tablet					Taepyeongyang Baclofen 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	3157.3	3.50	671.6	2.83	2.00	2955.5	3.47	620.2	2.79	2.00
A2	2841.5	3.45	385.1	2.59	1.00	2667.4	3.43	362.9	2.56	4.00
A3	2805.1	3.45	290.4	2.46	2.00	2288.7	3.36	325.5	2.51	1.00
A4	2660.6	3.42	440.2	2.64	1.50	2469.6	3.39	504.0	2.70	1.00
A5	2230.4	3.35	405.3	2.61	1.50	2293.5	3.36	433.9	2.64	1.50
A6	2666.7	3.43	381.2	2.58	1.50	2432.3	3.39	440.9	2.64	0.50
A7	2501.3	3.40	333.2	2.52	4.00	2185.2	3.34	302.7	2.48	3.00
A8	3028.2	3.48	507.6	2.71	2.00	2910.1	3.46	448.2	2.65	1.00
A9	2210.0	3.34	417.1	2.62	1.50	1880.8	3.27	359.2	2.56	1.00
A10	2844.4	3.45	427.8	2.63	0.50	2687.8	3.43	580.0	2.76	1.50
A11	1887.5	3.28	312.3	2.49	1.00	2182.3	3.34	349.4	2.54	0.50
A12	2788.4	3.45	459.5	2.66	2.00	2982.7	3.47	590.6	2.77	0.50
B1	2299.2	3.36	345.5	2.54	3.00	3012.3	3.48	385.1	2.59	3.00
B2	2059.6	3.31	329.9	2.52	2.00	2473.9	3.39	488.0	2.69	0.50
B3	2056.2	3.31	342.5	2.53	2.00	2010.1	3.30	419.3	2.62	1.00
B4	2805.5	3.45	427.3	2.63	2.00	2751.3	3.44	519.8	2.72	3.00
B5	1928.3	3.29	319.3	2.50	1.50	2181.6	3.34	285.1	2.45	3.00
B6	1599.3	3.20	213.5	2.33	3.00	2242.5	3.35	375.1	2.57	1.50
B7	1459.6	3.16	257.8	2.41	1.00	1590.5	3.20	244.6	2.39	3.00
B8	2248.5	3.35	405.2	2.61	1.00	1926.6	3.28	517.9	2.71	2.00
B9	2489.0	3.40	567.1	2.75	1.00	2308.1	3.36	353.3	2.55	1.50
B10	1060.8	3.03	161.2	2.21	2.00	1417.4	3.15	316.5	2.50	1.00
B11	1916.7	3.28	278.1	2.44	0.50	2516.5	3.40	409.6	2.61	1.00
B12	2388.2	3.38	412.0	2.61	2.00	2116.3	3.33	404.7	2.61	2.00
Mean	2330.5	3.36	378.8	2.56	1.73	2353.5	3.36	418.2	2.61	1.67
(S.D.)	521.3	0.11	110.0	0.13	0.81	421.1	0.08	99.9	0.10	1.01

대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정밀성, 및 정확성을 가지고 있음을 알 수 있었다.

### 혈장 중 바클로펜의 농도 추이

시험약과 대조약으로 “태평양바클로펜 정”과 “바클란 정”을 각각 3점씩 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 “바클란 정”의 평균  $AUC_t$ (ng·hr/mL)는  $2,330.5 \pm 521.3$ , 시험약인 “태평양바클로펜 정”은  $2,353.5 \pm 421.1$ 으로 대조약에 대한 평균치 차이가 0.99%이었고,  $C_{max}$ (ng/mL)는  $378.8 \pm 110.0$ 과  $418.2 \pm 99.9$ 으로 10.40%의 차이를 보였으며  $T_{max}$ (hr)는  $1.73 \pm 0.81$ 과  $1.67 \pm 1.01$ 으로 -3.47%의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

### 평가 항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의  $AUC_t$  및  $C_{max}$  값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다. 생물학적동등성시험기준<sup>5)</sup>에 따라 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시한 결과, 로그변환한 평균치 차의  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 에 대한 90% 신뢰한계는  $\log 0.92 \sim \log 1.06$  및  $\log 1.03 \sim \log 1.22$ 으로 나타나  $\log 0.8 \sim \log 1.25$ 이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. 이상의 실험결과를 종합해보면, 시험약인 “태평양바클로펜 정”은 대조약인 “바클란 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단 기준인 2항목( $AUC_t$  및  $C_{max}$ )에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

**Table III** – Bioequivalence Parameters for Each Volunteer Obtained After Oral Administration of Baclan™ and Tae-pyungyang Baclofen Tablet at the Baclofen Dose of 30 mg<sup>#</sup>

	Parameters <sup>#</sup>	
	$AUC_t$	$C_{max}$
Difference(%)	0.99	10.40
Test/Ref point estimate	0.99	1.12
Confidence interval( $\delta$ ) <sup>a)</sup>	$0.92 \leq \delta \leq 1.06$	$1.03 \leq \delta \leq 1.22$

<sup>#</sup>The  $AUC_t$  and  $C_{max}$  values were calculated on the basis of ln-transformed data.

<sup>a)</sup> $\alpha=0.05$

## 결론

주식회사 태평양제약에서 제조한 바클로펜 제제인 “태평양바클로펜 정”이 기존의 바클로펜 제제인 “바클란 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호(2005. 6. 7) 생물학적동등성 시험기준에 따라 건강한 성인(만 19~28세) 24명을 대상으로 2시기 2제품 라틴방격법에 따라 시험하여 얻은 바클로펜의  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 에 대하여 분산분석을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “바클란 정”의 평균  $AUC_t$ (ng·hr/mL)는  $2,330.5 \pm 521.3$ , 시험약인 “태평양바클로펜 정”은  $2,353.5 \pm 421.1$ 으로 대조약에 대한 평균치 차이가 0.99%이었고,  $C_{max}$ (ng/mL)는  $378.8 \pm 110.0$ 과  $418.2 \pm 99.9$ 으로 10.40%의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였다.

2. 로그변환한  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 에 대해서 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 분산분석 결과, 90%신뢰한계는 각각  $\log 0.92 \sim \log 1.06$  및  $\log 1.03 \sim \log 1.22$ 로 나타나  $\log 0.80 \sim \log 1.25$ 이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다.

이상의 결과를 종합해보면 시험약인 “태평양바클로펜 정”은 대조약인 “바클란 정”에 대하여 생물학적 동등성시험의 판단기준인 2항목( $AUC_t$  및  $C_{max}$ )에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 참고문헌

- 1) J. W. Faigle and H. Keberle, The chemistry and kinetics of Lioresal, *Postgrad. Med. J.*, **48**, 9-13, (1972).
- 2) G. M. Peterson, S. McLean and K.S. Millingen, Food does not affect the bioavailability of baclofen, *Med. J. Aust.*, **142**, 689-690, (1985).
- 3) P. Kowalski, A. Chmielewska, L. Konieczna, I. Oledzka, P. K. Zarzycki and H. Lamparczyk., The bioequivalence study of baclofen and lioresal tablets using capillary electrophoresis, *Biomed. Chromatogr.*, **18**, 311-317 (2004).
- 4) 국립독성연구원, 생물학적동등성표준지침(2002), p. 83
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호(2005. 6. 7), 생물학적동등성시험기준
- 6) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호(2000. 1. 4), 의약품임상시험관리기준