

록소프로펜 정 의 생물학적 동등성 평가

김수진 · 오인준 · 신상철 · 이용복* · 조행남^a · 서순팔^b
전남대학교 약학대학, 전남대학교 병원 약제부^a, 전남대학교 의과대학^b

Bioequivalence of Loxoprofen Tablets

Sue-Jin Kim, In-Joon Oh, Sang-Chul Shin, Yong-Bok Lee*,
Haeng-Nam Joh^a, and Soon-Pal Suh^b

College of Pharmacy, Chonnam National University, Yongbong-dong 300, Buk-gu, Kwangju 500-757.

^aDepartment of Pharmacy, Chonnam University Hospital, Hakil-dong 8, Dong-gu, Kwangju 501-757

^bMedical School, Chonnam National University, Hakil-dong 8, Dong-gu, Kwangju 501-757

The bioequivalence of two loxoprofen tablets between the LoxoninTM (Dong Hwa Pharmaceutical Co., Ltd.) and the LokpenTM (Dong Il Pharmaceutical Co., Ltd.) was evaluated. 12 normal male volunteers (age 21~27 years old) were divided into two groups and a randomized cross-over study was employed. After one tablet containing 60 mg of loxoprofen sodium anhydrous was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentration of loxoprofen in serum was determined with an HPLC method using UV/VIS detector. The pharmacokinetic parameters (C_{max} , T_{max} , and AUC_t) were calculated and ANOVA was utilized for the statistical analysis of parameters. The results showed that the differences in C_{max} , T_{max} , and AUC_t between two tablets were 1.13%, 0%, and 0.69%, respectively. The powers (1- β) for C_{max} , T_{max} , and AUC_t were 84.88%, 88.61%, and 84.81%, respectively. Detectable differences (Δ) and confidence intervals were all less than 20%. All of these parameters met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that LokpenTM tablet is bioequivalent to LoxoninTM tablet. (Kor. J. Clin. Pharm. 1997; 7(2): 73-80)

□ Keywords – Loxoprofen tablet, Bioequivalence, Pharmacokinetics, HPLC

2-[4-(2-oxocyclopentylmethyl)-phenyl] propionic acid인 록소프로펜(loxoprofen)은 일본 산료사가 합성, 개발한 프로피온산계 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)로서 소화관에서 신속히 흡수되어 우수한 소염 진통 작용을 나타낸다.¹⁾ 록소프로펜은 일종의 pro-drug로서 경구투여시 생체내에서 활성물질인(2S, 1'R, 2'R)-trans-alcohol체로 대사되어 작용을 나타내므로 다른 NSAID에 비하여 소화관 장애가 적은 특징을 갖고 있다.²⁾ 록소프로펜의 작용기전은 기존의 다른 NSAID와 마찬가지로 cyclooxygenase를 억제하여 prostaglandin의 생합성을 저해하는 것으로 급·만성질환의 동통 및 염증에 우수한 임상효과가 있다.³⁾ 또한, 록소프로펜과 그 활성대사체의 생체내 소실 반감기는 둘다 모두 약 1시간 15분이고 최고 혈중농도 도달시간은

록소프로펜이 약 30분, 활성대사체가 약 50분으로 보고되어 있다.⁴⁾

한편, 동화약품공업 주식회사에서는 일본 산료사로부터 록소프로펜 원료를 공급받아 "록소닌 정"이라는 상품명으로 록소프로펜 정제(무수물로서 록소프로펜 나트륨이 60 mg)를 국내 최초로 발매하였다. 그런데, 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 위하여는 식품의약품안전본부가 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁵⁾에 따라 생체내 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다.

따라서, 본 연구에서는 주식회사 동일신약이 발매하고자 한 록소프로펜 제제인 "록펜 정"이 기존의 록소프로펜 제제인 "록소닌 정"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전본부가 고시한 생물학적 동등성 시험

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

기준⁵⁾에 따라 건강한 성인 남자(21~27세) 12명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 혈청중 록소프로펜의 최고 혈중농도(C_{max}), 최고 혈중농도 도달 시간(T_{max})과 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC)에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하였다.

실험재료 및 방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 주식회사 동일신약에서 자가 제조하여 보건복지부장관의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 록펜 정(제조번호: LXP-701, 제조일자: 1996. 12. 3)이고, 대조약은 동화약품공업 주식회사에서 기준에 시판하고 있는 록소닌 정(제조번호: 6028, 제조일자: 1996. 5. 17)으로써 록소프로펜 나트륨을 무수물로서 60 mg 함유하는 정제이었다.

록소프로펜은 주식회사 동일신약으로부터 표준품을 얻어 사용하였으며 케토프로펜(제일약품, 한국), HPLC용 아세토니트릴과 메탄올(Baker Co., U.S.A.), 생리식염수, 헤파린(중외제약, 한국)을 사용하였고, 증류수는 Milli Q (Millipore Co., U.S.A.)에서 18 M Ω cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 초산, n-헥산, 에틸아세테이트 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 그대로 사용하였다.

기기로는 HPLC용 펌프(LC-10AD, Shimadzu, Japan), 역상 C-18 칼럼(150×4.6 mm, particle size 5 μ m, Shimadzu, Japan), UV/VIS 검출기(SPD-10A, Shimadzu, Japan), 주입기(Model 7725, Rheodyne, U.S.A.), UV/VIS 분광광도계(Kontron 930, Kontron Co., Switzerland), 적분계(C-R7Ae plus, Shimadzu, Japan), 원심분리형 농축기(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Japan), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Japan), 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., U.S.A.)를 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 전남대학교 약학대학에 재학중인 20~30세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 지원자는 이 시험에 대한 설명회를 참석한 후 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 중에서 선정하였다. 이와 같은 절차를 걸쳐 이 시험의 피험자로 선정된 사람은 평균체중 64.2 kg의 21~27살(평균 23.3살)의 건강한 남성 지원자 12인이

였으며 모두 시험 참여 동의서를 받은 후 임상시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였고, 시험 전날 오후 6시부터 실험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 실험 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 12명의 피험자를 군당 6인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 "록소닌 정"을, B군에는 시험약인 "록펜 정"을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(무수물로서 록소프로펜 나트륨이 60 mg)으로 하였다. 한편, 록소프로펜의 생체내 소실 반감기는 약 1시간 15분으로 보고⁴⁾되어 있어 충분한 휴약기간을 두고자 7일로 하였다.

피험자들 모두에게 IV catheter를 팔 정맥부위에 설치하고 PRN adapter를 연결하고 대조약 또는 시험약을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 및 360분째에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 그 후 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

채혈이 끝난 후에는 채혈시에 있을 수 있는 오염에 의한 위해를 방지하기 위해 모든 피험자들에게 아목시실린 250 mg 캡셀을 투여하였다.

혈청중 록소프로펜의 정량

혈청중 록소프로펜 함량을 분석하기 위하여 이미 보고된 록소프로펜과 그 활성 대사체인(2S, 1'R, 2'R)-trans-alcohol의 HPLC 동시 분석법^{6,7)}을 참고하여 다음 Table 1에 나타낸 HPLC 분석조건에 따라 아래와 같이 검량선을 작성하였다.

록소프로펜 나트륨 표준품(Lot. No. 5190/96) 일정량을 메탄올에 녹이고 단계적으로 희석하여 무수물로서 최종 농도가 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 및 100 μ g/ml가 되도록 표준용액을 제조한 후 각 표준용액 100 μ l를 취하여 시험관에 각각 넣고 원심분리형 농축기를 이용하여 실온에서 질소 가스를 이용하여 메탄올을 날려 보냈다. 각 시험관에 대조 혈청 500 μ l를 넣어

Table 1. HPLC conditions for the determination of loxoprofen in human serum

Parameters	Conditions
Column	Reversed-phase C ₁₈ (particle size 5 μm, 150×4.6 mm) (Reversed-phase ODS column (particle size 5 μm, 150×4.6 mm))
Mobile Phase	Aetonitrile/water/acetic acid (44:55:0.8, v/v/v)
Flow rate	1.0 ml/min
Injection volume	20 μl
Pump	Shimadzu LC 10AD
Detector	UV-VIS detector (Shimadzu SPD-10A)
Wavelength	225 nm
Recorder	Shimadzu integration recoder (C-R7Ae plus)

잔사를 녹인 후 내부표준물질 메탄올 표준용액(케토프로펜 4 μg/ml) 100 μl를 각각 가하고 3초간 진탕한 후 0.05 ml 1 N 염산용액을 가하여 산성화시켰다. 그 후 5 ml의 헥산:에틸아세테이트(3:1) 혼합액을 가하고 5분 동안 진탕·추출하고 유기 용매층 4 ml를 취하고 0.1 N 염산용액 0.5 ml로 세척한 후 2,000 g에서 5분 동안 원심분리시켰다. 다음 유기 용매층 3 ml를 다시 취하여 깨끗한 시험관에 옮기고 벤젠 4 ml와 0.01 N 수산화나트륨액 100 μl를 가하여 5분간 재진탕·역추출한 후 벤젠층을 취하여 버렸다. 그 후 실온에서 질소 가스를 이용하여 원심분리형 농축기로 3시간 증발·건조시켰다. 잔사에 HPLC 이동상 100 μl를 가하고 1분간 진탕시켜 녹인 후, 이 최종 시료 용액 20 μl를 칼럼에 주입하였다. 그리고, 록소프로펜과 내부표준물질의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 3번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 3일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

한편, 각 시간별로 채취하여 영하 70℃에 보관했던 혈청 시료는 실온에 방치하여 녹인 후 1분간 진탕하고 0.5 ml를 취하여 내부표준물질 메탄올 표준용액(케토프로펜 4 μg/ml) 100 μl를 각각 가하고 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 작성된 검량선에 의해 혈청 시료중 록소프로펜 농도(μg/ml)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

록소닌 및 록펜 정을 각각 1정씩 12명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻은 각 제품의 혈중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 최고 혈중농도(C_{max}), 최고 혈중농도 도달시간(T_{max}) 및 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC)을 구하였으며 이들 두 제품에서 각

각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램을 이용하여 분산분석(ANOVA)하였다. 이때, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값(AUC_t)과 무한대 시점까지의 값(AUC_∞)을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. 한편, 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었으며 Student의 t-test 방법을 이용하여 유의성을 검정하였다.

생물학적 동등성 평가

록펜 정 의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전 본부가 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁵⁾에 따라 C_{max}, T_{max} 및 AUC_t 등을 아래와 같이 평가하였다.

- a. 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교 항목은 원칙적으로 생체내 이용률 시험에 의해 산출한 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈중농도(C_{max}) 및 최고 혈중농도 도달시간(T_{max}) 등으로 한다.
- b. 대조약과 시험약의 비교항목의 평균치의 차는 대조의 20% 이내 이어야 한다.
- c. 분산분석에 의한 검증은 원칙적으로 α (유의수준)=0.05~0.1로 하고, 그때의 정도는 1-β (검출력)≥0.8 및 Δ (최소검출차)≤0.2로 함이 바람직하고 의약품의 종류에 따라 최소검출차의 의미를 고찰할 필요가 있다.
- d. 또한, 두 제제의 생체이용율차의 신뢰한계를 구하여 c의 결과와 합쳐 평가한다.

결과 및 고찰

혈청중 록소프로펜 정량

건강 성인의 대조혈청에 내부표준물질인 케토프로펜만을 가한 것과 록소프로펜을 함께 가한 것 및 록소프로펜 정제 투여 후 30분째의 혈청을 본 시험방법에

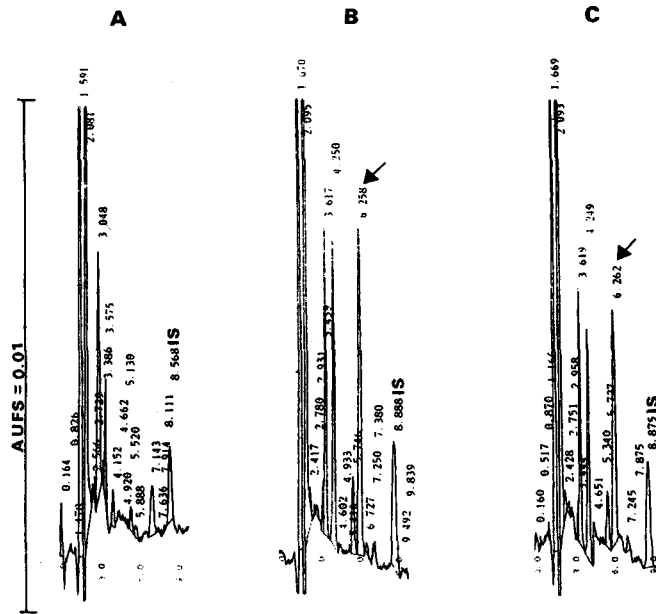


Fig. 1. Chromatograms of: (A) blank human serum spiked with internal standard (IS, ketoprofen); (B) human serum spiked with loxoprofen and internal standard; (C) serum sample 30 min after oral administration of loxoprofen tablet. Detector setting: 0.01 a.u.f.s., / =loxoprofen peak.

따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 1에 나타내었다. 록소프로펜 피이크의 출현시간은 약 6.26분, 케토프로펜 피이크의 출현시간은 약 8.88분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하였을 때의 정량한계는 약 0.04 µg/ml이었으며, 이동상 용액중 약물의 평균 피이크 높이에 대한 추출 시료중 약물의 피이크 높이 비로부터 구한 추출회수율(%)은 89.4±2.3이었다. 혈청시료로부터 구한 록소프로펜의 검량선은 피이크 면적비=0.2147×록소프로펜 농도(µg/ml)+0.0315(r=0.9997, p<0.01)로 0.1~20 µg/ml 범위에서 양호한 직선성을 나

타냈다. 또한, Table 2에 나타난 바와 같이 이 농도범위에 있어서 록소프로펜의 일내변동계수(C.V.)는 9.9% 이하, 일간변동계수(C.V.)는 8.7% 이하이었다. 이로부터 혈청중 록소프로펜에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청중 록소프로펜 농도 추이

시험약과 대조약으로 록펜 정과 록소닌 정 각각 1정씩을 지원자 12명에게 경구투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 각 피험자의 혈청중 록소프로펜 농도의 변화를 Fig. 2에, 그리고 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청중 평균농도를 Fig. 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_{0-t}, C_{max}, T_{max})를 Table 3에 나타내었다. 대조약인 록소닌 정 의 평균 AUCt (µg·min/ml)는 559.01±79.18, 시험약인 록펜 정은 562.85±88.15로 대조약에 대한 평균치 차가 0.69%이었고, C_{max} (µg/ml)는 7.99±1.02와 7.90±0.88로 1.34%의 차이를 보였으며 T_{max} (min)는 둘다 31.25±4.33으로 차이를 보이지 않아 대조약에 대한 시험약의 평균치 차

Table 2. Reproducibility data for the HPLC analysis of loxoprofen

Concentration (µg/ml)	Intra-day C.V. (%) (n=3)	Inter-day C.V. (%) (n=3)
0.1	3.30	3.03
0.2	1.84	2.55
0.4	2.73	4.57
1	6.32	8.73
2	9.92	5.27
4	3.52	4.77
10	8.48	7.69
20	7.31	2.12

C.V.=100×S.D./mean

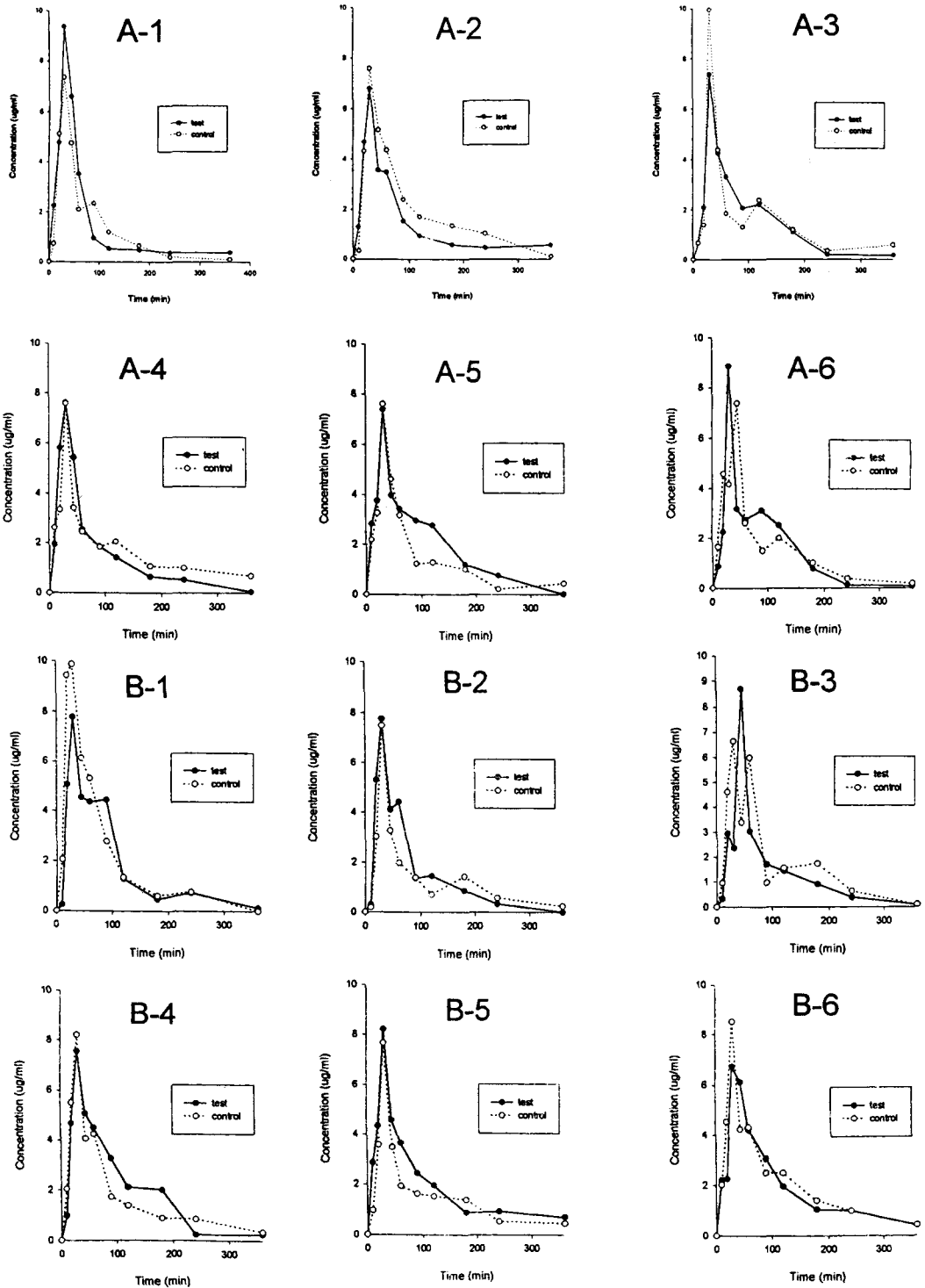


Fig. 2. Serum concentration-time curves of two loxoprofen tablets in each volunteer.

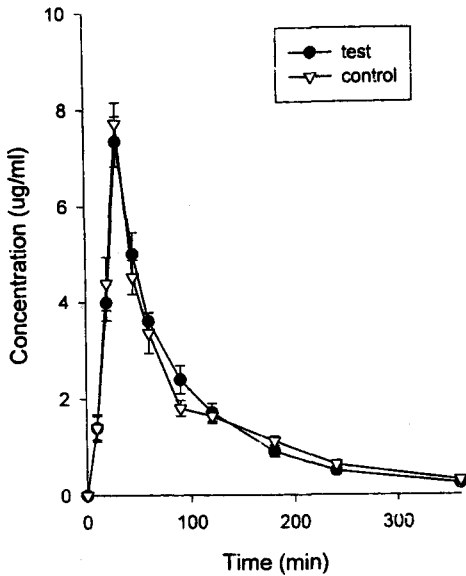


Fig. 3. Mean serum concentration-time curves of two loxoprofen tablets.

이는 대조약의 20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다. 그런데, 최종 채혈시점까지의 록소닌 정제와 록펜 정제의 AUC_t가 무한대 시점까지의 AUC_∞ (606.05±89.33 및 609.01±108.98)의 92.24%와 92.42%로 각각 나타나 이하의 분산분석에서는 AUC_t의 값을 그대로 사용하였다. 한편, 각 피험자에 대한 혈청중 농도추이를 살펴보면 피험자 A-3, A-6,

B-2 및 B-3는 양시기 두번 모두 2차 피이크를 나타내었으며 A-1, A-4, A-5, B-1, B-4 및 B-6는 양시기중 어느 한번은 2차 피이크를 나타내고 있어 전체 24회 중에서 14회(약 58.33%)를 차지하고 있었다. 이는 위내용물 배출에 따른 영향이거나 장간순환에 따른 영향일 수 있겠으나 이에 관해서는 더욱 더 연구되어야 할 것으로 사료되었다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table 4에 나타내었다.

먼저 유의수준 α가 0.05일 때 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 구간 순서효과 검정에 대한 F비(F_g)가 F분석표의 한계값인 F(1,10)=4.96보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

AUC_t에 대하여 유의수준 α=0.05, 자유도(v)=10, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 3.35이었으며 이를 가지고 유의수준 α=0.05, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 양측 t검정에서의 검출력과 자유도(v=10)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 84.81%이었고, 유의수준=0.05, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 18.58%로 나타나, 각각 80%이상과 20%이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC_t 차이의 신뢰한계(δ)는 유의수준 α=0.05에서 -12.62≤δ≤14.00으로서 ±20%이내에 들어 바람직한 것으로 나타났다. 따라서,

Table 3. Bioequivalence parameters for each volunteer obtained after the oral administration of loxonin and lokpen tablets

Volunteer	Age (Year)	Weight (Kg)	Loxonin Tablet			Lokpen Tablet		
			AUC _t (μg · min/ml)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (min)	AUC _t (μg · min/ml)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (min)
A-1	24	81	457.01	7.36	30.0	508.56	9.84	30.0
A-2	23	59	646.32	7.60	30.0	477.07	6.82	30.0
A-3	25	56	536.24	9.95	30.0	513.17	7.57	30.0
A-4	27	65	599.85	7.58	30.0	474.39	7.61	30.0
A-5	23	58	489.84	7.74	30.0	677.35	7.38	30.0
A-6	22	59	521.17	7.37	45.0	518.85	8.86	30.0
B-1	21	62	698.19	9.86	30.0	609.30	7.78	30.0
B-2	23	69	441.30	7.49	30.0	499.51	7.75	30.0
B-3	22	67	579.14	6.53	30.0	466.65	8.69	45.0
B-4	23	64	600.71	8.22	30.0	677.37	7.55	30.0
B-5	23	74	510.19	7.66	30.0	663.29	8.21	30.0
B-6	23	56	628.15	8.52	30.0	668.72	6.74	30.0
Mean (S.D.)	23.3 (1.5)	64.2 (7.6)	559.01 (79.18)	7.99 (1.02)	31.25 (4.33)	562.85 (88.15)	7.90 (0.88)	31.25 (4.33)

Table 4. Statistical results of bioequivalence evaluation between two loxoprofen tablets

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	0.69%	1.34%	0%
F value ^a	2.32	0.03	0
Noncentrality (γ) ^b	3.35	3.35	3.54
Power(1-β) ^c	84.81%	84.88%	88.61%
Detectable difference (Δ) ^d	18.58%	18.56%	17.59%
Confidence interval (δ) ^e	-12.62 ≤ δ ≤ 14.00	-12.01 ≤ δ ≤ 14.43	-12.60 ≤ δ ≤ 12.60

^aα=0.05, F(1,10)=4.965, ^bα=0.05, v=10, δ=Mean × 0.2, ^cα=0.05, ^dα=0.05, 1-β=0.8, ^eα=0.05.

두 약은 평가항목 AUC_t에 있어서 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

C_{max}에 있어서도 유의수준 α=0.05, 자유도(v)=10, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 3.35이었으며 이를 가지고 유의수준 α=0.05, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 t검정에서의 검출력과 자유도(v=10)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 84.88%이었고, 유의수준=0.05, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 18.56%로 나타나, 각각 80%이상과 20%이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, C_{max} 차이의 신뢰한계(δ)는 유의수준 α=0.05에서 -12.01 ≤ δ ≤ 14.43 으로서 ±20%이내에 들어 바람직한 것으로 나타났다. 따라서, 두 약은 평가항목 C_{max}에 있어서도 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

T_{max}에 있어서도 유의수준 α=0.05, 자유도(v)=10, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 3.54이었으며 이를 가지고 유의수준 α=0.05, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 t검정에서의 검출력과 자유도(v=10)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 88.61%이었고, 유의수준=0.05, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 17.59%로 나타나, 각각 80%이상과 20%이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, T_{max} 차이의 신뢰한계(δ)는 유의수준 α=0.05에서 -12.60 ≤ δ ≤ 12.60 으로서 ±20%이내에 들어 바람직한 것으로 나타났다. 따라서, 두 약은 평가항목 T_{max}에 있어서도 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “록펜 정”은 대조약인 “록소닌 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 3항목(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})에

서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결론

주식회사 동일신약이 발매하고자 한 록소프로펜 제제인 “록펜 정”이 기존의 록소프로펜 제제인 “록소닌 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전본부가 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁵⁾에 따라 건강한 성인 남자(21~27세) 12명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 혈청중 록소프로펜의 최고 혈중농도(C_{max}), 최고 혈중농도 도달시간(T_{max})과 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC)에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 록소닌 정 의 평균 AUC_t (μg · min/ml)는 559.01 ± 79.18, 시험약인 록펜 정은 562.85 ± 88.15로 대조약에 대한 평균치 차가 0.69%이었고, C_{max} (μg/ml)는 각각 7.99 ± 1.02와 7.90 ± 0.88로 1.34%의 차이를 보였으며 T_{max} (min)는 둘다 31.25 ± 4.33으로 차이를 보이지 않아 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 록소닌 정에 대한 록펜 정 의 분산분석 결과, 유의수준 α=0.05에서 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대한 검출력(1-β)은 84.81%, 84.88% 및 88.61%, 최소검출차(Δ)는 18.58%, 18.56% 및 17.59%로 나타나 각각 80%이상과 20%이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대한 신뢰한계(δ)는 -12.62 ≤ δ ≤ 14.00, -12.01 ≤ δ ≤ 14.43 및 -12.60 ≤ δ ≤ 12.60으로 모두 ±20%이내에 들어 바람직한 것으로 나타났다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “록펜정”은 대조약인 “록소닌정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 3항목(AUC_0 , C_{max} 및 T_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 주식회사 동일신약의 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

1. Matsuda K, Tanaka Y, Ushiyama S, Ohnishi K, Yamazaki M. Inhibition of prostaglandin synthesis by sodium 2-[4-(2-oxocyclopentylmethyl)-phenyl] propionate dihydrate (CS-600), a new anti-inflammatory drug, and its active metabolite in vitro and *in vivo*. *Biochem. Pharmacol.* 1984; 33(15): 2473-2478.
2. Kwano S, Tsuji S, Hayashi N, Takei Y, Nagano K, Fusamoto H, Kamada T. Effects of loxoprofen sodium, a newly synthesized non-steroidal anti-inflammatory drug, and indomethacin on gastric mucosal haemodynamics in human. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995; 10(1): 81-85.
3. Sugimoto M, Kojima T, Asami M, Izuka Y, Matsuda K. Inhibition of prostaglandin production in the inflammatory tissue by loxoprofen-Na, an anti-inflammatory prodrug. *Biochem. Pharmacol.* 1991; 42(12): 2363-2368.
4. 長沼 英夫, 望月 祐子, 川原 幸則, 健康人における loxoprofen sodium (CS-600) 經口投與後の生体内動態, *臨床醫藥*, 1986; 2: 1219-1237.
5. 식품의약품안전본부 고시 제 96-16호, 생물학적 동등성시험 기준 (1996. 10. 31)
6. Tanaka Y, Nishikawa Y, Hayashi R. Species differences in metabolism of sodium 2-[4-(oxocyclopentylmethyl)-phenyl] propionate dihydrate (loxoprofen sodium), a new anti-inflammatory agent. *Chem. Pharm. Bull.* 1983; 31: 3656-3664.
7. Nagashima H, Tannaka Y, Watanabe H, Hayashi R, Kawada K, Optical inversion of (2R)- to (2S)-isomers of 2-[4-(oxocyclopentylmethyl)-phenyl]propionic acid (loxoprofen), a new anti-inflammatory agent, and its monohydroxy metabolites in the rats, *Chem. Pharm. Bull.* 1984; 32: 251-257.