

아세클로페낙(100 mg) 제제인 세나펜 정과 에어탈 정의 생물학적동등성 평가

박은우 · 송우현 · 차영주¹ · 최영욱*
중앙대학교 약학대학, ¹중앙대학교 의과대학

Bioequivalence Evaluation of Senafen Tablet and Airtal Tablet Containing Aceclofenac 100 mg

Eun Woo PARK, Woo Heon SONG, Young Joo CHA¹ and Young Wook CHOI*

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

¹College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

(Received October 20, 1998; accepted November 25, 1998)

Abstract – Aceclofenac is an orally effective non-steroidal anti-inflammatory agent of the phenylacetic acid derivative. Bioequivalence study of two aceclofenac preparations, the test drug (Senafen[®]: Daewon Pharmaceutical Company) and the reference drug (Airtal[®]: Daewoong Pharmaceutical Company), was conducted according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Sixteen healthy male volunteers, 24±4 years old and 63.9±6.9 kg of body weight in average, were divided randomly into two groups and administered the drug orally at the dose of 100 mg as aceclofenac in a 2×2 crossover study. Plasma concentrations of aceclofenac were monitored by HPLC method for 12 hr after administration. AUC_{0-12h} (area under the plasma concentration-time curve from initial to 12 hr) was calculated by the linear trapezoidal method. C_{max} (maximum plasma drug concentration) and T_{max} (time to reach C_{max}) were compiled directly from the plasma drug concentration-time data. Student's *t*-test indicated no significant differences between the formulations in these parameters. Analysis of variance (ANOVA) revealed that there are no differences in AUC_{0-12h}, C_{max} and T_{max} between the formulations. The apparent differences between the formulations were far less than 20% (e.g., 0.25, 0.01 and 7.32 for AUC_{0-12h}, C_{max} and T_{max}, respectively). Minimum detectable differences (%) between the formulations at α=0.05 and 1-β=0.8 were less than 20% (e.g., 14.65, 12.47 and 15.46 for AUC_{0-12h}, C_{max} and T_{max}, respectively). The 90% confidence intervals for these parameters were also within ±20% (e.g., -10.19~10.68, -8.87~8.89 and -3.69~18.33 for AUC_{0-12h}, C_{max} and T_{max}, respectively). These results satisfy the bioequivalence criteria of KFDA guidelines, indicating that two formulations of aceclofenac are bioequivalent.

Keywords □ Bioequivalence; Aceclofenac; Senafen; Airtal; HPLC

아세클로페낙(2-[(2,6-dichlorophenyl)amine] phenylacetoxyacetic acid, Fig. 1)은 경구용 비스테로이드성 소염진통제로서 디클로페낙, 알클로페낙 및 페노클로페낙 등과 함께 phenylacetic acid 유도체이다(Brogden과 Wiseman, 1996). 경구용 비스테로이드성 소염진통제가 시클로옥시게나제-2를 비선택적으로 저해하게 되면, 프로스타글란딘과 트롬복산이 합성되어 위장관 점막에서 염증을 유발한다(Gretzer 등, 1998; Elliott 등, 1998). 아세클로페낙은 디클로페낙이나 다른 경구용 비스테로이드성 소염진통제에 비하여 위장관

장해가 적으며, 효과는 나프록센이나 페닐부타존보다 우수한 것으로 보고되고 있다(Honorato 등, 1990). 류마티스관절염, 골관절염, 강직성 척추염, 견갑상관골의 관절주위염 및 요통 등에 큰 효과를 나타내는 아세클로페낙은 체내에서 prostaglandin E₂의 합성을 억제하며, 염증매개물질인 interleukin-1β와 tumor necrosis factor의 생성을 억제하는 한편, 관절 연골의 성분인 glycosaminoglycan의 생성을 촉진한다(Brogden과 Wiseman, 1996).

하루에 두 번 복용하는 아세클로페낙의 상용량은 100 mg이며 투여후 1.4-2 시간에 6.8-8.9 mg/L의 최고혈중농도를 나타낸다. 위장관에서 비교적 빠르게 흡수되고 주 대사

* To whom correspondence should be addressed.

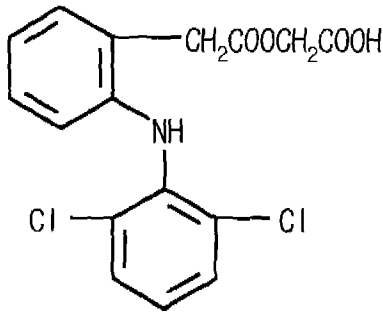


Fig. 1. Chemical structure of aceclofenac.

체는 4-히드록시 아세클로페낙이며, 그밖에 디클로페낙, 4-히드록시 디클로페낙이 5%정도이다. 70%정도는 소변으로 배설되며, 나머지는 아세클로페낙과 디클로페낙의 글루쿠론 화합물이나 이들의 4-히드록시 대사체 형태로 대변으로 배설된다. 평균 소실반감기는 3.5-6.2 시간이다(Brogden과 Wiseman, 1996). 본 연구에서는 시험 제제인 대원제약에서 제조한 세나펜 정과 기존의 시판제제인 대웅제약의 에어탈 정의를 생물학적동등성을 평가하고자 세나펜 정과 에어탈 정을 건강한 남자 성인 16인에게 투여한 후, HPLC를 이용하여 혈장 중 아세클로페낙의 농도를 분석하였다. 이로부터 AUC_{0-12h} , C_{max} 및 T_{max} 등의 약물속도론적 파라미터들을 구하였으며, 식품의약품안전청고시기준에 따라 시험약과 대조약의 생물학적동등성을 평가하였다.

실험방법

시험약 및 대조약

시험약으로는 조건부 생산 허가를 받은 대원제약의 세나펜 정(제조번호:C003, 제조일자: 1997. 5. 23)을, 대조약으로는 대웅제약의 에어탈 정(제조번호:458070, 제조일자: 1997. 2. 4)을 사용하였으며 이들은 각각 1정 중에 아세클로페낙(ACL로 약함) 100 mg을 함유하는 것으로 표시되어 있다.

시험약과 대조약에 대하여 시험제제의 기준 및 시험방법에 정해진 용출시험방법에 따라서 pH 7.4 인산염완충액을 용출매질로 하였으며, 대한약전의 용출시험법 제 2법(패들법)에 따라서 용출시험을 실시한 결과, 두 제제 모두 30분 이내에 95% 이상의 용출율을 보여 시험제제의 기준 및 시험방법에 정한 용출 기준을 만족시켰으며, 대조약과 시험약이 전체적으로 매우 유사한 용출패턴을 보여 용출시험에서 동등함을 알 수 있었다.

시험약의 제조 및 관리

대원제약 세나펜 정이 제조허가되어 시판될 때와 동일한 원료, 동일한 처방 및 동일한 조건으로 대한약전 제제총칙 중 정제항에 준하여 제조한 것으로서 품질 및 함량 등이 자가 시험기준에 적합한 최종 완제품을 시험의뢰자로부터 필

요량 공급받아 사용하였다. 또한, 의약품 임상 시험관리기준 제 19 조 및 제 20 조의 규정에 따라 시험약의 표시 및 수불관리를 행하였다.

지원자의 모집 및 건강진단

소정 양식의 공고를 통하여 중앙대학교 약학대학에 재학 중이거나 대원제약주식회사에 근무중인 20-40세의 건강한 성인 남성 지원자로서 해당 연령의 평균체중과의 차가 10%이내인 사람 20 명을 모집하였다. 모집한 지원자들은 식품의약품안전청 고시 96-16호 생물학적동등성 시험기준 제 9조 제 3항에 의하여 혈액병리검사(lymphocytes, monocytes, eosinophils, hemoglobin, hematocrit, WBC 및 platelet), 혈액화학검사(fasting sugar, BUN, creatinine, total protein, albumin, sGOT, sGPT, alkaline phosphatase, bilirubin 및 cholesterol), 요검사(specific gravity, color, pH, glucose, protein, bilirubin, RBC, WBC 및 ketone), 검진(신천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 병적증상 또는 소견이 없을 것)과 같은 항목에 대해 중앙대학교 의과대학 부속 용산병원에서 전문의사의 건강진단을 실시하였다.

예비시험

차질없이 시험을 수행하기위해 본 시험에 앞서서 예상되는 최고혈중농도 및 이에 도달하는 시간을 확인하고 분석방법 등의 타당성을 검토하고자 2명의 건강한 지원자에게 대조약을 1정씩 경구 투여한 후, 혈장을 취하여 HPLC법으로 분석하였다. 피험자관리 및 혈중농도 분석은 본 시험의 조건과 동일하게 하였다. 예비시험 결과(데이터 미제시), 혈장중의 ACL 분석조건이 잘 설정되었으며 채혈시간 등의 시험조건이 적합함을 알 수 있었다.

본 시험의 피험자 선정

건강진단 결과 임상병리 검사치가 정상치와 비교하여 표준편차를 초과하는 항목이 2개 이하인 건강인으로 판명된 16명을 피험자로 선정하였다. 피험자 16명은 연령 24±4세, 신장 172.3±4.8 cm, 체중 63.9±6.7 kg이었으며, 피험자들에게 시험의 내용과 예측될 수 있는 부작용에 대하여 설명한 후 피험자 전원으로부터 생물학적동등성 시험 참가 동의서를 받았다.

시험전 피험자 관리

본 시험 개시 1개월전부터 지원자 16명에 대하여 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 약물의 복용이나 과도한 음주를 하지 않도록 주의시켰으며, 시험개시 1주일 전부터는 모든 약물과 알콜이나 커피의 복용을 금지시켰다. 시험전날에는 피험자 16명에 대하여 음식으로 인한 영향을 배제하기 위하여 동일한 저녁식사를 하였으며, 시험 시작 시간인 오전 8시까지 공복을 유지하도록 하였다. 시험 당일 오전 6시에 모든 피험자를 기상시킨 후, 오전 7시까지 시험 장소인 중앙대학교 의과대학 부속 용산병원에 모든 피험자를 집합시켰으며, 시험 개시시간인 오전 8시까지 시험책임

Table I. Latin square method design (2×2) of drug administration to 16 volunteers

Group	Subject	Period	
		I	II
1	A1-A8	Reference	Test
2	B1-B8	Test	Reference

자, 시험담당자, 채혈관리 2인, 보조원 3인이 대기하여 투약 및 채혈 준비를 완료한 후, 피험자들 모두에게 three-way cock을 연결한 정맥 카테터(D&B-CATH®, 20G, (주)신동방의료)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하여 blank 혈액 8 ml를 채혈하였으며, 채혈 부위에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위해 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리 시험액(25 units/ml)을 주입하여 잔류 혈액을 혈관내로 밀어 넣었다.

채혈방법은 정맥 카테터 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 2 ml의 혈액을 빼내 버리고 헤파린 처리한 새 주사기로 5 ml의 혈액을 채혈하였다. 채취된 혈액은 혈액용 플라스틱 튜브에 약 5분간 방치한 다음 3000 rpm에서 30분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 다음 혈장만을 플라스틱 튜브에 옮기고 이 튜브를 deep freezer에 넣어 분석시까지 영하 20℃에서 보관하였다.

약물 투여 계획

라틴방격법에 따른 교차시험법으로 Table I에서와 같이 투약계획을 수립하고 투약할 피험자 16인을 군당 8인씩 임의로 나누었다. 제 1기 제 1군에는 대조약인 대응제약의 에어탈정을 제 2군에는 대원제약에서 제조한 시험약인 세나펜정을 투여하고 제 II 기에는 그 반대로 투여하였다. 실수로 인한 복약시간과 채혈시간의 변동을 사전에 방지하기 위하여 시험전 채혈자 및 피험자들에게 채혈시간표를 미리 배부하였다.

제I기 투약, 채혈 및 피험자 관리

피험자에 대한 투약은 Table I의 투약계획에 따라 오전 8시에 시험약과 대조약 각각 1정(ACL 100 mg)을 제 1군 8명과 제 2군 8명의 피험자에게 물 200 ml와 함께 경구투여하였다. 피험자간 복약시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 4분 간격으로 하였으며, 채혈은 임상병리사가 담당하였고, 보조자는 채혈된 혈액의 방치, 원심분리, 혈장분리, 보관을 수행하였다. 전과정은 시험책임자와 시험담당자가 총괄하여 지휘, 감독하였다. 각 피험자에 대한 채혈 시간 간격은 인체에 대한 예비시험의 결과에 따라 본 시험에서는 투약후의 채혈을 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 및 12시간의 9시점으로 하여 매 시점마다 5 ml씩 채혈하였으며, 채취된 혈액은 시험전 관리시와 동일한 방법으로 처리하였다.

투약 후 4시간까지 식사를 제공하지 않았으며 4시간째

채혈이 끝난 시점에서 동일하게 김밥 1.5인분과 식수 200 ml를 공급하였고, 8시간째 채혈이 끝나고 1시간 뒤 저녁식사를 하였으며, 이후 마지막 채혈이 끝날 때까지 음료수 섭취는 자유롭게 하였다. 채혈이 끝난 후에는 채혈시에 있을 수 있는 오염에 의한 위해를 방지하기 위하여 모든 피험자들에게 항생제(아목시실린 500 mg)를 투여한 뒤, 일주일후의 제 II시기의 시험일정을 다시 한번 주지시킨 후 귀가조치 하였다.

휴약기간

ACL의 반감기는 3.5-4.4시간으로 보고되어있다(Grau 등, 1991). 생물학적동등성 시험기준(식품의약품안전청 고시 96-16호) 제 15조 제 3항 휴약기간의 산정기준에 따라 반감기의 최소 3배 이상의 기간을 충분히 확보하여 본 시험에서는 1주일을 휴약기간으로 하였다.

제 II기 투약, 채혈 및 피험자 관리

일주일 후에 Table I의 투약계획에 따라 시험약 및 대조약을 투약하였다. 투약, 채혈 및 피험자 관리는 제 I기 시험에서와 동일한 방법으로 하였다.

HPLC를 이용한 분석방법

혈장중 약물의 농도는 ACL을 정량하며, 내부표준물질로는 케토프로펜을 사용하였다. HPLC 장치로는 Hitachi사의 펌프(L-7100), 검출기(UV/VIS; L-4200H), 기록기(D-2500) 및 GL Sciences사의 칼럼(Inertsil ODS-3, 4.6×250 mm, 5 μm)를 사용하였다. 이동상으로는 pH 7.4 초산완충액과 50%아세토니트릴을 25:75(v/v)으로 혼합하여 사용하였고, 유속은 1 ml/min로 하여 파장 275 nm에서 분석하였다.

혈장중 아세클로페낙의 정량

혈장중 ACL을 정량하기 위하여 Naganuma와 Kawahara (1990)가 사용한 추출 방법을 변형시켜 혈장시료를 처리하였다. ACL을 70%메탄올 용액에 녹이고 최종농도 5, 10, 20, 50, 및 100 μg/ml로 희석하였다. ACL 용액 50 μl, 20 μg/ml의 케토프로펜 용액 50 μl, 공혈장 400 μl를 conical tube에 섞었다. 1분간 vortexing한 후, 추출용매로 석유 에테르와 ethylene dichloride의 혼합액(40:30, v/v) 7 ml를 conical tube에 넣었다. 30분간 vortexing 한 후, 1,000×g에서 10 분간 원심분리하였다. 유기용매층을 피펫으로 5 ml를 취하여 시험관에 옮긴 후, 질소 가스를 purge시켜 증발건조하였다. 최종으로 얻은 잔사를 이동상 500 μl에 녹인 후 0.45 μm millipore로 여과하여, 여액 20 μl를 HPLC 칼럼에 주입하여 분석했다. 이렇게 하여 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크높이에 대한 ACL의 피크높이의 비를 구하여 검량선을 작성하였다.

한편, 혈장 시료의 분석은 시료 혈장 500 μl에 내부표준물질인 20 μg/ml의 케토프로펜 50 μl를 conical tube에 가해서 여기에 4 N-HCl 50 μl를 가하여 산성으로 하였다. 1분간 vortexing 하고 이후의 과정은 검량선 작성시와 동일하

게 조작하였으며 작성된 검량선에 의해 혈장 중 ACL 농도를 산출하였다.

파라미터의 산출 및 생물학적동등성 평가

시험약 및 대조약의 약물속도론적 파라미터로서 AUC_{0-12h} , C_{max} , 및 T_{max} 를 구하였다. AUC_{0-12h} 는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간곡선으로부터 사다리꼴 공식으로 구하였고, 최고혈중농도인 C_{max} 와 최고혈중농도 도달시간인 T_{max} 는 혈장중 약물농도-시간 곡선에서 직접 읽어 구하였다. 시험약과 대조약의 AUC_{0-12h} , C_{max} 및 T_{max} 에 대하여 Student's t-test를 이용하여 유의성 검정을 하였다.

또, 식품의약품안전청 고시 제 96-16호 생물학적동등성 시험기준에 따라 AUC_{0-12h} , C_{max} 와 T_{max} 에 대하여 두 약물의 평균치의 차이를 대조약의 20% 이내로 하였으며, 투여시기별 차이와 시험 약물 및 시험군간의 차이는 ANOVA를 이용하여 분석하였고, 분산분석에 의한 유의성 검정의 기준은 $\alpha=0.05$ 에서 $1-\beta \geq 0.8$ 및 최소검출차가 20%이하로 하였으며 신뢰한계를 종합적으로 고찰함으로써 두 제제의 생물학적동등성 여부를 검정하였다.

결과 및 고찰

혈장중 아세클로페낙 정량

건강한 성인의 blank 혈장, 내부표준물질인 20 µg/ml의 케토프로펜을 가한 혈장 및 내부표준물질과 1 µg/ml의 ACL을 함께 가한 혈장을 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 2에 나타내었다. ACL의 피크는 약 7.2분에 나타났으며, 약 3.6분에 나타난 내부표준물질이나 기타 혈장 성분들의 피크와 잘 분리되었다. 혈장중 ACL에 대하여 검량선을 작성하였을 때, 0.1-10 µg/ml에서 양호한 직선성

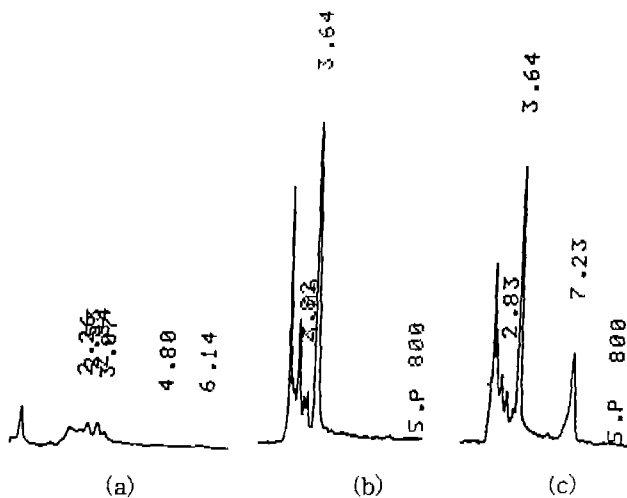


Fig. 2. HPLC chromatograms of plasma sample. (a) blank plasma, (b) plasma spiked with internal standard, (c) plasma spiked with aceclofenac and internal standard.

을 나타내었다($Y=0.2505X-0.0643$, $r=0.9991$). ACL 농도 0.5, 1, 2, 5, 및 10 µg/ml에서 추출회수율은 $94.1 \pm 3.7\%$ 이었다. HPLC의 정량한계는 0.1 µg/ml이었으며, signal-to-noise의 비율을 3으로 하였을 때 $3 \times SD/S$ (SD: standard deviation, S: sensitivity)로부터 계산된 LOD(limit of detection)는 0.104 µg/ml이었다. 또한 이 농도 범위에서 ACL 피크 높이의 표준편차를 평균으로 나눈 값인 CV(coefficient of variance)와 진값과 측정값의 오차인 % accuracy는 모두 10%이하로 나타났다(김, 1995). 이로부터 혈장 중 ACL에 대한 추출방법 및 HPLC 분석법은 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

아세클로페낙의 혈장 농도추이

시험약 세나펜 정과 대조약 에어탈 정을 16명의 지원자에게 경구투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 개인별 혈장농도를 Fig. 3에 나타내었고, 전체 피험자에 대한 평균 혈장중 ACL 농도-시간 곡선을 Fig. 4에 나타내었다. 각 피험자에 있어서 ACL의 혈장 중 농도 추이는 같은 제제에서도 개체차이를 나타내었으나, 시험약과 대조약의 제제 간의 차이는 대체로 비슷한 혈장중 농도 추이를 나타내었다. 결과적으로, 피험자 16명의 혈장중 ACL의 평균

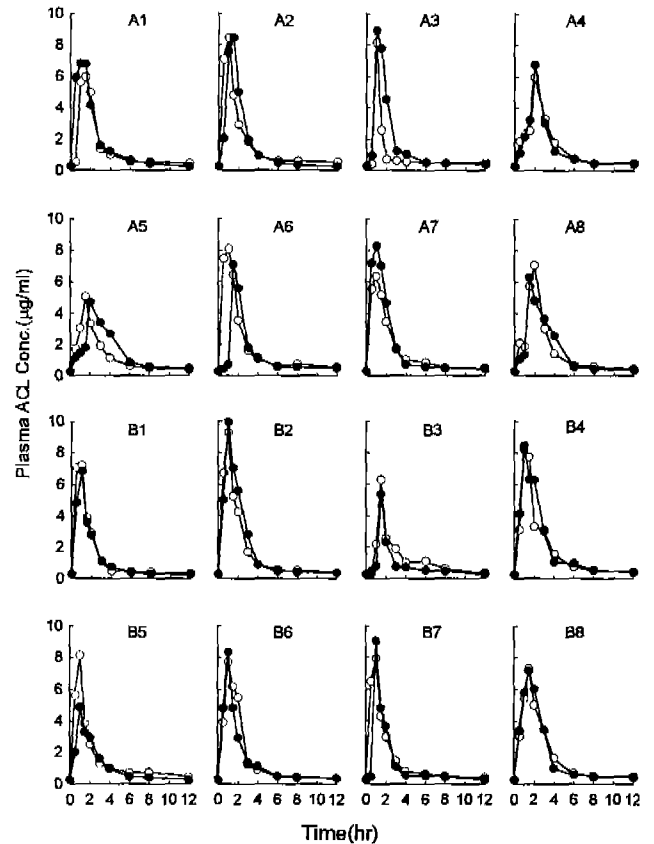


Fig. 3. Plasma concentration time profiles of aceclofenac (ACL) after oral administrations of reference tablet (●) and test tablet (○) in each individual volunteers.

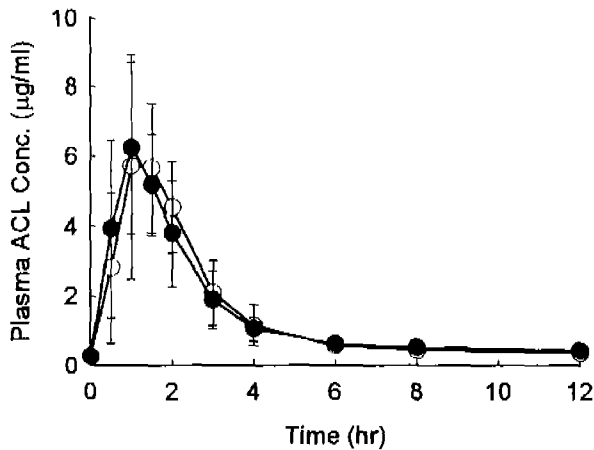


Fig. 4. Mean plasma concentration-time profiles of aceclofenac (ACL) after oral administration of reference tablet (●) and test tablet (○) in the human. Data are expressed as mean \pm S.E. (n=16).

농도 추이는 두 제제가 매우 유사하게 나타났다.

각 피험자들의 약물 농도-시간 곡선에서 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_{0-12h}, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 시험약 세나펜 정과 대조약 에어탈 정 의 약물속도론적 파라미터의 개체간 차이는 있으나, 제제간의 차이는 크지않음을 알 수 있었다. 두 제제에 대하여 각 파라미터의 평균치를 Table III에 나타내었고, Student's t-test 결과(p<0.05), 시험약과 대조약의 AUC_{0-12h}, C_{max}, T_{max}는 유의성있는 차이가 없는 것으로 나타났다. 문헌에 의하면 ACL을 건강 한 사람에게 100 mg 투여하였을 때, AUC_r는 13.6 \pm 2.2 μ g

Table III. Bioavailability parameters of aceclofenac from reference drug (Airtal) and test drug (Senafen) in sixteen subjects

Parameter	Airtal [®]	Senafen [®]
AUC _{0-12h} (μ g \cdot hr \cdot ml ⁻¹)	17.96 \pm 3.51	18.01 \pm 2.80
C _{max} (μ g \cdot ml ⁻¹)	7.33 \pm 1.49	7.33 \pm 1.09
T _{max} (hr)	1.28 \pm 0.35	1.19 \pm 0.30

Data were expressed as the mean \pm S.D. (n=16). No statistical significance (p<0.05) were found in all parameters.

\cdot hr \cdot ml⁻¹, 1.7 \pm 0.9시간에 최고혈중농도 6.39 \pm 1.47 mg/L 를 나타내며, 음식에 의해서 최고혈중농도 도달시간이 2.8 \pm 0.7시간으로 지연된다고 보고하였다(Brogden과 Wiseman, 1996). 본 실험에서 AUC_{0-12h}값이 30%증가한 것과 T_{max}가 약간 빠르게 나타난 것은 피험자들이 철저한 절식상태에서 투약된 점과 서양인과 동양인의 차이에 기인하는 것으로 사료된다.

생물학적동등성 검정

시험약 세나펜 정과 대조약 에어탈 정의 AUC_{0-12h}, C_{max}, T_{max}에 대한 분산분석 결과(Table IV), 분산비가 F 분포표의 한계값 F_{group}(1,14)=4.612 보다 작아 교차실험이 잘 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 한편, 시험약과 대조약의 생물학적동등성 여부를 검정하였을 때(Table V), AUC_{0-12h}, C_{max}, T_{max}에 대하여 평균값의 차이가 각각 0.25%, 0.01%, 및 7.32%로 모두 관정기준인 20% 범위 이내로 나타났다. α =0.05에서 시험약의 대조약에 대한 최소검출차가 AUC_{0-12h}, C_{max}, T_{max} 항목에 대해 각각 14.65%, 12.47%, 및 15.46%로 모두 20%이내였으며, 검출력 1- β 도 모두 0.8이상이었다.

Table II. Physical reports and bioavailability parameters of aceclofenac in each individual volunteers

Volunteer	Age (yr)	Weight (kg)	AUC (μ g \cdot hr \cdot ml ⁻¹)		C _{max} (μ g \cdot ml ⁻¹)		T _{max} (hr)	
			R ¹⁾	T ²⁾	R	T	R	T
A1	21	68.5	20.06	16.55	6.80	5.97	1.0	1.5
A2	21	54.5	19.31	19.99	8.46	8.46	1.5	1.0
A3	25	68.5	18.44	11.01	8.92	8.14	1.0	1.0
A4	20	56.5	17.28	18.19	6.77	5.96	2.0	2.0
A5	25	67.0	18.02	14.69	4.70	5.04	2.0	1.5
A6	27	55.0	15.61	21.49	7.07	8.08	1.5	1.0
A7	26	65.0	21.13	18.88	8.28	6.35	1.0	1.0
A8	24	74.0	18.91	16.15	6.28	7.20	1.5	1.0
B1	20	71.5	14.21	16.15	6.80	7.20	1.0	1.0
B2	26	61.5	22.81	20.27	9.92	9.26	1.0	1.0
B3	24	68.5	10.37	15.66	5.35	6.29	1.5	1.5
B4	21	53.0	24.09	21.96	6.46	8.21	1.0	1.0
B5	24	62.0	13.35	18.46	4.85	8.13	1.0	1.0
B6	31	72.0	17.41	18.92	8.33	7.70	1.0	1.0
B7	21	67.2	15.10	18.21	9.04	7.92	1.0	1.0
B8	27	57.0	21.33	21.56	7.14	7.30	1.5	1.5

¹⁾R: Reference drug (Airtal), ²⁾T: Test drug (Senafen).

Table IV. ANOVA table ($\alpha=0.05$) for AUC_{0-12h} , C_{max} and T_{max}

Source of variation	df	AUC		C_{max}		T_{max}	
		MS	F	MS	F	MS	F
Inter-subjects	15	14.605	2.3917	2.9447	4.0025	0.1913	5.5806
Group/Sequence	1	0.5400	0.0346	4.7900	0.9439	0.3800	2.1452
Subject/Group	14	15.609	2.5562	2.9557	4.0175	0.1771	5.1667
Period	1	18.500	3.0293	0.5400	0.7386	0.0700	2.0508
Drug	1	0.0158	0.0026	3×10^{-6}	4×10^{-6}	0.0703	2.0508
Residual	14	6.1064		0.7357		0.0343	

$F_{group} (1,14)=4.612$, $F_{subject/group} (14,14)=2.35$, $F_{period} (1,14)=4.612$ and $F_{drug} (1,14)=4.612$ at $\alpha=0.05$, $p>0.05$.

Table V. Summary of bioequivalence test according to KFDA criteria

Criteria	Difference in Mean (%)		Minimum Detection at $\alpha=0.05$ and $1-\beta=0.8$	90% Confidence Interval
	Within 20% of reference drug		$\leq 20\%$	$\leq \pm 20\%$
AUC_{0-12h}	0.25%		14.65%	-10.19%~+10.68%
C_{max}	0.01%		12.47%	-8.87%~+8.89%
T_{max}	7.32%		15.46%	-3.69%~+18.33%

또한 AUC_{0-12h} , C_{max} 및 T_{max} 각 비교항목에 있어서 대조약에 대한 생체이용률 차이의 신뢰한계가 모두 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 판정기준을 모두 만족시켰다.

결론

대원제약 주식회사로부터 공급받은 시험약인 세나펜 정과 대웅제약의 시판제품인 에어탈 정을 생물학적동등성 시험기준(식품의약품안전청 고시 제 96-16 호)에 따라 16명의 건강한 남성 성인 지원자에게 2×2 라틴방격법에 따라 1정(ACL 100 mg)씩 경구 투여한 후, 12시간까지 채혈하여 각 피험자들의 혈장 중 농도 데이터로부터 AUC_{0-12h} , C_{max} 및 T_{max} 를 구하였으며, 이들 생체이용률 파라미터에 대해서 ANOVA 및 식품의약품안전청의 고시기준에 따라 두 제제의 생물학적동등성을 평가하였다.

ANOVA 결과 교차시험이 적절히 수행되었음을 확인하였으며 두 제제의 AUC_{0-12h} , C_{max} , T_{max} 간에는 유의성 있는 차이가 없었다. 식품의약품안전청 기준에 따라 각 파라미터의 동등성 여부를 검정한 결과 두 제제의 AUC_{0-12h} , C_{max} , T_{max} 가 동등함이 입증되었다. 따라서 세나펜 정은 에어탈 정과 생물학적으로 동등하다고 판단되었다.

감사의 말씀

본 연구는 대원제약 주식회사의 지원에 의하여 중앙대학교 약학연구소에서 수행되었으며 이에 감사드립니다. 또한, 시험에 협조해주신 피험자 및 중앙대학교 의과대학부속 용산병원 임상병리실에도 감사드립니다.

참고문헌

- Brogden, R. N. and Wiseman, L. R. (1996). Aceclofenac: A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic potential in the treatment of rheumatic disorders and in pain management, *Drugs*, **52**, 113-124.
- Elliott, S. N., McKnight, W., Davies, N. M., MacNaughton, W. K. and Wallace, J. L. (1998). Alendronate induces gastric injury and delays ulcer healing in rodents. *Life Sci*, **62**, 77-91.
- Grau, M., Guasch, J., Montero, J. L., Felipe, A., Carrasco, E. and Juli, S. (1991). Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac, *Arzneim. Forsch. Drug. Res.* **41**, 1265-1276.
- Gretzer, B., Ehrlich, K., Maricic, N., Lambrecht, N., Respondek, M. and Peskar, B. M. (1998). Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and their influence on the protective effect of a mild irritant in the rat stomach, *Br. J. Pharmacol.* **123**, 927-935.
- Honorato, J., Caballero, R., Giorgiani, G., Movilia, P. G. and Tapounet, R. (1990). Dose-analgesic response study and aceclofenac plasma levels in humans, *Curr. Ther. Res.* **47**, 605-611.
- Naganuma, H. and Kawahara, Y. (1990). High-performance liquid chromatographic determination of loxoprofen and its diastereomeric alcohol metabolites in biological fluids by fluorescence labelling with 4-bromomethyl-6,7-methylene dioxycoumarin, *J. Chromatogr.* **530**, 387-396.
- 김명수. (1995). 생체시료의 약물 분석, 약제학회지, **25**, 65-70.
- 식품의약품안전청고시 제 96-16호 생물학적동등성시험기준, 식품의약품안전청(1996. 10. 31 개정).