

## 건일로딘 정(미결정에토돌락 200 mg)에 대한 에토돌 정 의 생물학적동등성

이정애\* · 이윤영\* · 조태섭\* · 박영준\*\*\* · 문병석\*\*\* · 김호현\*\*\* · 이에리\*\*\* · 이희주\*\*\*,† · 이경률\*\*\*

\*바이오코아주식회사, \*\*서울의과학연구소, \*\*\*(주)유한양행  
(2004년 5월 12일 접수 · 2004년 6월 16일 승인)

## Bioequivalence of Etodol<sup>TM</sup> Tablet to Kuhnillodine<sup>TM</sup> Tablet (Micronized Etodolac 200 mg)

Jung-Ae Lee\*, Yun Young Lee\*, Tae Seob Cho\*, Young Joon Park\*\*\*, Byoung Seok Moon\*\*\*,  
Hohyun Kim\*\*\*, Ye-Rie Lee\*\*\*, Hee Joo Lee\*\*\*,† and Kyung Ryul Lee\*\*\*

\*Department of Drug Development Service, BioCore Co., Ltd., Seoul 137-130, South Korea

\*\*Department of Pharmacokinetics, Seoul Medical Science Institute, Seoul Clinical Laboratories, Seoul 140-809, South Korea

\*\*\*Yuhan Corporation, Seoul 156-754, South Korea

(Received May 12, 2004 · Accepted June 16, 2004)

**ABSTRACT**—A bioequivalence of Etodol<sup>TM</sup> tablets (Yuhan corporation) and Kuhnillodine<sup>TM</sup> tablets (Kuhnill Pharm. Co., Ltd.) was evaluated according to the guideline of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Single 200 mg dose of etodolac of each medicine was administered orally to 24 healthy male volunteers. This study was performed in a 2×2 cross-over design. Concentrations of etodolac in human plasma were monitored by a high-performance liquid chromatography. AUC<sub>t</sub> (the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hr) was calculated by the linear trapezoidal rule method. C<sub>max</sub> (maximum plasma drug concentration) and T<sub>max</sub> (time to reach C<sub>max</sub>) were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance was performed using logarithmically transformed AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>. No significant sequence effect was found for all of the bioavailability parameters. The 90% confidence intervals of the AUC<sub>t</sub> ratio and the C<sub>max</sub> ratio for Etodol<sup>TM</sup>/Kuhnillodine<sup>TM</sup> were 1.01 – 1.10 and 0.87 – 1.06, respectively. This study demonstrated a bioequivalence of Etodol<sup>TM</sup> and Kuhnillodine<sup>TM</sup> with respect to the rate and extent of absorption.

**Key words**—Etodolac, Kuhnillodine<sup>TM</sup>, Etodol<sup>TM</sup>, Bioequivalence, HPLC

에토돌락(etodolac; (±)-1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-(3,4-*b*)indole-1-acetic acid)은 cyclooxygenase의 활성을 감소시켜 프로스타글란딘의 합성을 차단함으로써 염증반응을 억제하는 비스테로이드성 소염진통제로서, 프로스타글란딘에 대한 억제작용이 염증부위에 선택적으로 강하여 브라디키닌 및 염증관련세포에 대한 억제작용을 상승적으로 나타내며, 임상에서는 류마티관절염, 골관절염 및 기타 통증에 사용된다.<sup>1)</sup> 에토돌락은 광학이성질체로서 라세메이트로 투여되는데 R체의 혈중농도가 S체의 혈중농도보다도 훨씬 더 높게 나타나고 R 및 S체 둘 다 모두 혈장 단백질과의 결합률이 높다. 총 에토돌락의 혈중 소실반감기는 약 7시간으로 주로 뇨중에서 수산화와 글루쿠론산 대사체 형태로 배설되며 일부는 담즙중으로 배설된다.<sup>2)</sup> 건강한 성인에게 200 mg 에토돌락을 1회 경구투여 하였을 때, 최고 혈중 농도는 19.68 µg/ml이며 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 1.3시간, 혈장 중 소실반감기는 약 7.45시간으로 보고되어 있다.<sup>3)</sup>

국내의 에토돌락 제제는 건일제약주식회사의 “건일로딘 정” 및 (주)유한양행의 “에토돌 정”을 비롯한 다수의 제제가 사용되고 있는데, 처방된 에토돌락 제제를 성분, 함량 및 제형이 동일한 다른 제제로 대체하여 조제하기 위해서는 약사법 제 23조의 2에 근거, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준<sup>4)</sup>에 따라 생체이용률 시험을 실시하여 대조약과 생물학적으로 동등하다는 것이 입증되어야 한다.

따라서 이 연구에서는 (주)유한양행의 “에토돌 정”(미결정 에토돌락 200 mg)이 건일제약주식회사의 “건일로딘 정”(미결정에토돌락 200 mg)과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험기준<sup>4)</sup>에 따라 건강한 성인 남성 지원자 24명에게 1정(미결정에토돌락 200 mg)씩을 경구투여 한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC<sub>t</sub>)과 최고 혈중 농도(C<sub>max</sub>) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 받은 후 시험계획서에 따라 수행되었다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)3461-0542, E-mail : hjlee@bio-core.com

## 실험 방법

### 시약 및 기기

시험약으로 (주)유한양행의 “에토돌 정”(제조번호: P3001, 사용기한: 2005. 4. 24), 대조약으로 건일제약주식회사의 “건일로딘 정”(제조번호: 286, 사용기한: 2006. 2. 25)을 사용하였다.

에토돌락의 혈중 농도 분석 시험에 사용된 시약들로 에토돌락 표준품은 USP사(Rockville, MD, 미국)에서 구입하였고, 내부 표준물질 이부프로펜 표준품은 Sigma사(St. Louis, MO, 미국)에서 구입하였다. 이동상으로 사용된 아세트니트릴은 Fisher Scientific사(Springfield, NJ, 미국)의 HPLC급 시약을 구입하여 사용하였으며 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

약물분석기기로는 컬럼 오븐이 부착되어 있는 HPLC용 펌프(1525 binary pump, Waters, Milford, MA, 미국), UV 검출기(2487 Dual  $\lambda$  Absorbance Detector, Waters, Milford, MA, 미국), 자동주입기(717 plus autosampler, Waters, Milford, MA, 미국), 탈기장치(In-line degasser AF, Waters, Milford, MA, 미국)를 사용하였고, 컬럼은 XTerra C<sub>18</sub> guard cartridge(10.0 mm, 1.×2.0 mm, i. d., 5  $\mu$ m, Waters)를 장착한 Symmetry C<sub>18</sub>(150 mm, 1.×2.1 mm, i. d., 5  $\mu$ m, Waters), 데이터 처리장치로는 Waters사의 Breeze 3.2를 사용하였다.

### 비교용출시험

“건일로딘 정”과 “에토돌 정”의 비교용출시험을 생물학적 동등성시험 대상 생산로트에 대하여 수행하였다. 대조약과 시험약을 각각 6정씩 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 1법(회전검체통법)에 따라 시험하였고 시험약으로는 난용성제제에 대한 용출시험 조건에 따라 대한약전 봉해시험법의 제 1액(pH 1.2), 영국약전(1998)의 인산염완충액(pH 4.0), 대한약전 봉해시험법의 제 2액(pH 6.8), 물 및 pH 1.2, 4.0 및 물의 시험액에 폴리소르베이트 80을 1.0%(w/v) 첨가한 시험액 900 ml를 각각 사용하였다. 37±0.5°C에서 50 rpm으로 시험하여 용출 개시 5, 10, 15, 30분(pH 6.8의 시험액 및 pH 1.2, 4.0 및 물에 폴리소르베이트 80을 첨가한 시험액), 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 및 360분(pH 1.2, 4.0 및 물의 시험액)에 용출액을 채취하고 0.45  $\mu$ m 멤브레인 필터로 여과시킨 다음 자외부 파장 274 nm에서 흡광도를 측정하여 용출률을 계산하였다.

### 피험자 선정

피험자는 생물학적동등성시험 지원자 모집 공고를 통하

여, 19~55세의 건강한 성인 남성으로서 선천성 또는 만성 질환이 없고 내과적인 진찰결과 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집공고하고 지원자 34명을 모집하였다.

지원자 34명에 대한 건강진단은 서울시 종로구 인사동 194-4번지 소재 의료법인 하나로의료재단 하나로의원에서 실시하였다. 지원자들은 전문의의 문진과 내과적인 진찰을 받고 임상병리검사를 실시하였으며 이들 중 피험자 선정기준 및 제외기준에 따라 선정기준에 모두 적합하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 본 시험의 피험자로 최종 선정된 사람들은 체중 69.92±5.19 kg, 연령 22.79±1.86 세로, 24명 모두 남성이었다.

본 시험에 참여하는 지원자는 피험자에 대한 생물학적동등성시험 설명서에 의거한 설명회를 통하여 이 시험의 목적, 시험약의 특성, 시험내용, 주의사항 및 보상 내용에 대한 설명과 질의 응답을 거쳐 시험내용에 대해 충분히 숙지한 후 자발적인 의사에 따라 서면동의절차를 거쳐 본 시험에 참가하였다.

### 피험자 관리

모든 피험자에게는 시험 전 10일 이내 및 시험기간 중에는 음주나 다른 약물의 복용을 금하였다. 시험 전일 오후 7시경에 피험자 전원을 소집하여 동일한 저녁 식사를 제공한 후 시험 개시 12시간 전부터 채혈 종료시까지 운동, 식사, 흡연, 음주 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 총 24명의 피험자들을 무작위 배열하여 2×2 교차 시험에 의한 군별 투여계획에 따라 임의로 2군으로 나눈 후 시험내용과 주의사항을 다시 한번 주지시키고, 밤 10시 경에 취침하도록 하였다. 시험 당일 의료법인 하나로의료재단 하나로의원에 오전 7시경에 도착하여 시험 준비에 착수하였다. 투약 후 4시간까지는 일체의 음식(식수 포함)을 먹지 못하게 하였고 4시간째 채혈이 끝난 시점에서 동일한 식사를 하였고, 10시간째 채혈이 끝난 시점에 다시 동일한 식사를 하였다. 이 때 투약 후부터 12시간 채혈 시까지 병원 내에서 TV시청, 독서 등을 하게 하였고 과격한 운동, 수면, 눕는 자세는 금지시켰다. 12시간째 채혈이 끝난 후 밤 10시경에 취침하도록 하였다. 다음 날 아침 24시간 마지막 채혈을 마친 뒤 일주일 후 피험자들에게 2기 시험을 완료할 때까지 술이나 약물 복용을 일체 금지한다는 주의사항을 다시 한번 주지시킨 후 귀가시켰다. 시험 전과정을 통하여 피험자 개개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였으며, 채혈이 끝난 후에는 담당의사에 의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하였고

피험자 전원에게서 이상이 없음을 확인하였다.

**약물투약 및 혈액 채취**

2×2 라틴 방격법에 따른 교차 시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 1, 2의 2군으로 분류한 후 제 1기 제 1군에는 대조약인 건일제약주식회사의 “건일로딘 정”을, 제 2군에는 시험약으로 (주)유한양행의 “에토돌 정”을 투여하였고, 제 2기에는 그 반대로 투여하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시험약 각 1정을 물 240 mL와 함께 단회 경구투여 하였다. 보고되어 있는 에토돌락의 혈중 소실반감기인 약 7.45 시간을 토대로 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호 18조 2항에 따라 채혈 시간은 반감기의 3배 이상인 24시간 동안으로 하였고 채혈 횟수는 약물투약 직전과 투약 후 15분, 30분, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12시간 및 24시간의 총 12시점에서 실시하였다. 휴약기간은 투여된 약물이 완전히 체외로 배설될 수 있는 충분한 기간(투약 후 부터 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상)으로 1주일로 하여 교차 시험을 행하였다.

투약 및 채혈은 의료법인 하나로의료재단 하나로의원에서 시험담당자인 전문의의 감독하에 실시하였다. 피험자들의 상완 정맥부위에 22 gauge heparin-locked I.V. 카테터(녹십자 의료공업, 한국)를 설치하고 공혈액을 채혈한 다음 2분 간격으로 대조약 및 시험약을 투약하였다. 채혈 시 I.V. 카테터 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 ml의 혈액을 채취하여 버린 다음 약 7 ml의 혈액을 heparinized vacutainer에 채취하고, 다시 I.V. 카테터 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수 0.5 ml를 주입하였다. 채혈된 혈액의 응고를 방지하고 혈구의 파괴를 막기 위해 vacutainer를 천천히 흔들어서 쉬고 잠시 방치한 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 다음 혈장만을 취하여 polypropylene 시험관에 옮겨 담고 영하 70°C에서 분석 시까지 보관하였다. 채혈 장소는 일반인들의 출입을 제한하였고, 채혈 기구는 완전히 멸균된 1회용 기구를 사용하였다.

**혈장 중 에토돌락의 정량**

혈장 중 에토돌락 함량은 검체를 처리한 후 HPLC/UV를 이용하여 정량분석 하였으며 분석법에 대한 검증은 행한 후 시료를 분석하였다. 검출 파장은 227 nm로 하였고, 이동상으로는 1% 초산 : 아세트니트릴 혼액(40 : 60, v/v)을 사용하였으며 유속은 0.4 ml/min, 주입량은 10 µl로 하여 전처리된 혈장시료를 정량하였다.

검량선 작성을 위하여 에토돌락 표준품을 메탄올에 녹여

농도를 에토돌락으로서 1,000 µg/ml가 되도록 제조한 후 4°C에서 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 에토돌락의 혈장 중 농도가 각각 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 및 40 µg/ml가 되도록 표준혈장을 만들었다. 또한 내부 표준물질인 이부프로펜은 메탄올에 녹여 1,000 µg/ml가 되도록 한 후 50% 메탄올로 희석하여 300 µg/ml가 되도록 제조하였다.

표준혈장 0.5 ml를 1.5 ml micro centrifuge tube에 넣고 여기에 내부표준물질 용액 100 µl와 60% perchloric acid 50 µl을 넣고 3분간 탁상용 혼합기에서 잘 섞었다. 13000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상층액 100 µl를 취하여 바이알에 옮긴 다음 10 µl를 HPLC에 주입하였다. 내부표준물질에 대한 에토돌락의 피크 면적비와 이에 대응하는 농도비로부터 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고, 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 보관하였던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 다음 0.5분간 진탕하고 이 혈장 시료 0.5 ml를 취하여 표준혈장과 동일한 방법으로 전처리 한 후 HPLC에 주입하고 검량선으로부터 각 시료의 농도를 정량하였다.

**생체이용률 파라미터의 산출 및 통계처리**

생체이용률 파라미터는 생체이용률 파라미터 계산 프로그램인 BA Calc 20025)를 이용하여 구하였다. 각 피험자의 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC)값은 약물투여 후 24시간까지의 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간곡선들로부터 사다리꼴 공식에 의해 구하였다. 최고 혈중 농도(C<sub>max</sub>)는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 가장 높은 혈장 중 농도를 읽은 값을 사용하였으며, T<sub>max</sub>는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 최고 혈장 중 약물농도에 도달하는 시간을 읽은 값을 사용하였다.

생물학적동등성시험기준<sup>4)</sup>에 따라 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교항목은 AUC와 C<sub>max</sub>로 하였다. 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2002<sup>5)</sup>를 이용하여 각 파라미터들을 로그변환한 값에 대하여 유의수준 (α)=0.05에서 분산분석을 실시하여 군간 순서효과를 검증하였고 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구하였다.

**생물학적 동등성 평가**

“건일로딘 정”에 대한 “에토돌 정”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준<sup>4)</sup>에 따라 AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 등을 비교 평가하였다.

**결과 및 고찰**

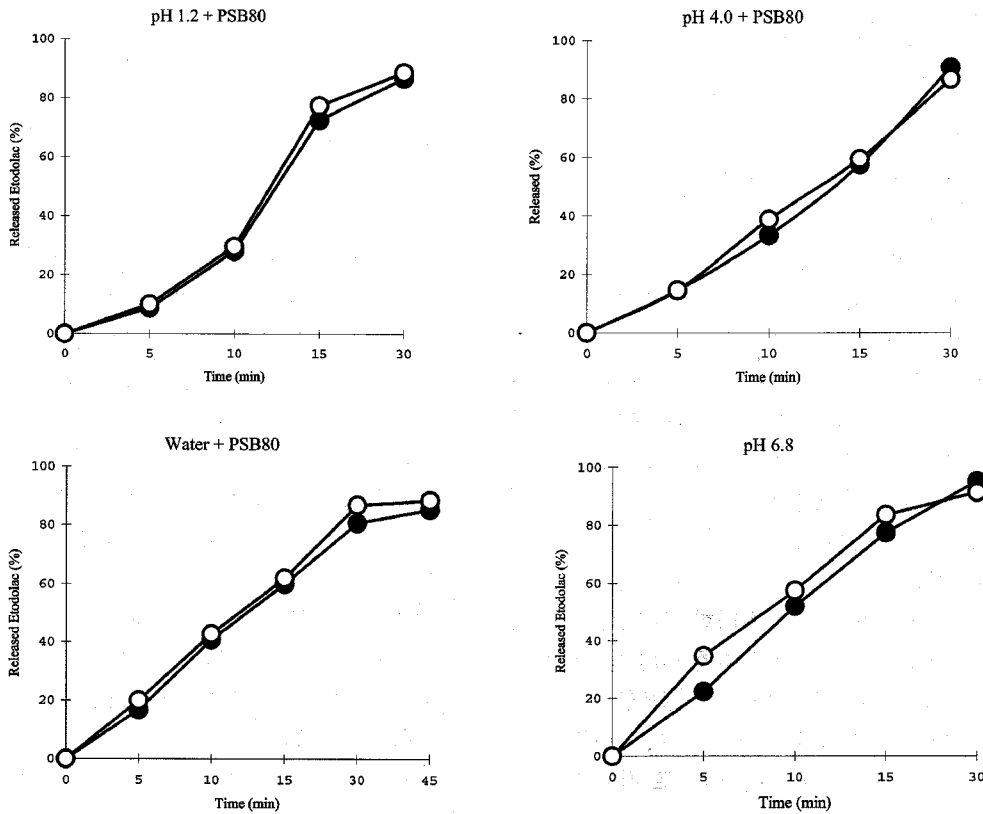
**비교용출시험**

생물학적동등성시험을 실시하기에 앞서 대조약과 시험약의 비교용출시험을 행하여 두 약이 생물학적으로 동등할 것 인지를 추정하고자 하였다. 이는 동일 성분을 동일량 함유하는 제제라고 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 용출의 양상이 다르게 나타날 수 있으므로 시험약과 대조약의 *in vitro* 용출특성을 비교하기 위하여 용출시험을 행하였다. 대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 회전검체 통법에 따라 용출시험한 결과를 Figure 1에 나타내었다. 시험약과 대조약은 난용성제제로 pH 1.2, 4.0과 물의 시험액에서 6시간동안의 평균용출률이 85% 미만으로 나타났으므로 pH 1.2, 4.0과 물에 폴리소르베이트 80을 1.0%(w/v) 첨가한 시험액을 추가로 사용하여 용출시험을 행하였다. pH 6.8의 시험액 및 pH 1.2, 4.0과 물에 폴리소르베이트 80을 첨가한 시험액에서 30분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 식품의약품안전청이 고시한 의약품동등성시험관리규정<sup>6)</sup>의 용출양상의 동등성 판정기준에 적합하여 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단되었다.

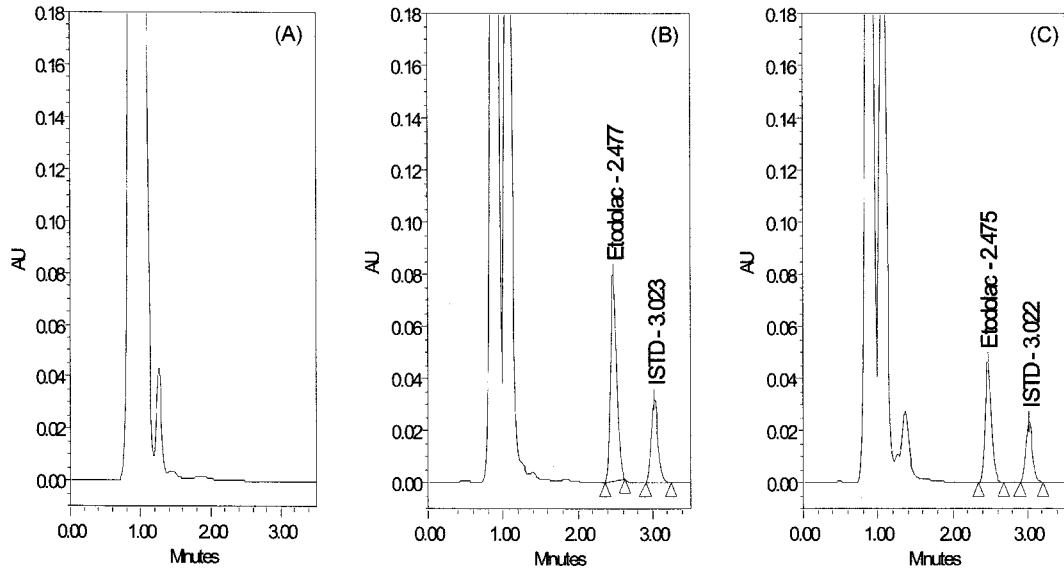
**혈장 중 에토돌락의 정량**

상기의 시험방법과 같이 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램은 Figure 2와 같았으며, 에토돌락 피크의 유지시간은 약 2.5분, 내부표준물질(이부프로펜) 피크의 유지시간은 약 3.0분이었고, 분석조건에서 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 정량한계는 ICH guideline에 준하여 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 하여 0.2 µg/ml로 정하였다. 혈장 시료로부터 구한 에토돌락의 검량선 계산식은 피크 면적비(y) = 0.116 × 농도비(x) - 0.0148 (r = 0.999)로 0.2~40 µg/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 0.2, 1, 5 및 40 µg/ml 4 가지 농도의 에토돌락 표준혈장을 분석하였을 때 본 분석방법의 정밀성 C.V.%는 일내 정밀성이 7.78% 이하, 일간 정밀성은 11.02% 이하, 정확성은 95.94~108.10%이었다 (Table I).

이로부터 혈장 중 에토돌락에 대한 상기의 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체 이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.



**Figure 1**—Dissolution profiles of etodolac from Kuhnillodine™ (●) and Etodol™ (○) tablets in various dissolution media (pH 1.2 + PSB 80, pH 4.0 + PSB 80, water + PSB 80 and pH 6.8 buffer solution, n=6, mean)



**Figure 2**—Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) blank human plasma spiked with etodolac (20 µg/ml) and internal standard (IS, ibuprofen 300 µg/ml) and (C) plasma sample at 1.5 hr after oral administration of 200 mg etodolac tablet (The plasma concentration of etodolac correspond to 17.28 µg/ml).

**Table I**—Precision and Accuracy Data for the HPLC Analysis of Etodolac in Human Plasma

Concentration (µg/ml)	Precision (Coefficient of Variation: %)		Accuracy % (n=5)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)	
0.2 (LOQ)	7.78	11.02	108.10
1 (low)	1.86	2.48	101.88
5 (medium)	1.09	2.01	95.94
40 (high)	1.25	0.89	102.85

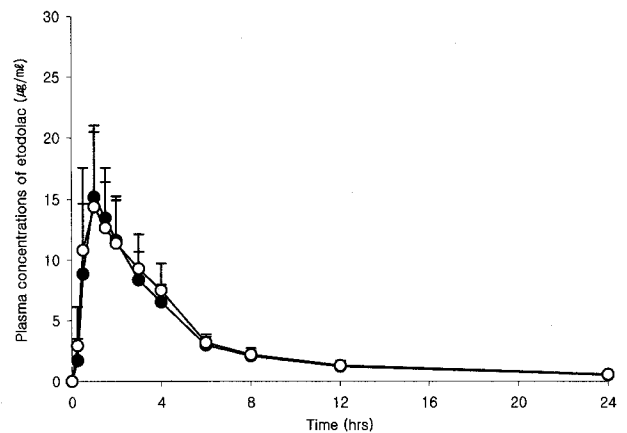
LOQ: Limit of quantitation

**혈장 중 에토돌락의 농도 추이 및 생체이용률 파라미터 산출**

피험자 24명에게 대조약 및 시험약을 경구투여한 후 두 제제로부터 구한 평균 혈장 중 에토돌락의 농도-시간 곡선을 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 있어서 두 제제의 생체이용률 파라미터의 실측치와 로그변환한 값을 정리하면 Table II와 같다. 대조약인 “건일로딘 정”의 평균  $AUC_t(\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml})$ 는  $70.16 \pm 11.49$ , 시험약인 “에토돌 정”은  $74.15 \pm 14.56$ 으로 대조약에 대한 평균치 차가 5.69%이었고,  $C_{\text{max}}(\mu\text{g/ml})$ 는  $18.20 \pm 3.50$ 과  $17.70 \pm 4.40$ 으로 -2.75%의 차이를 보였으며  $T_{\text{max}}(\text{hr})$ 는  $1.21 \pm 0.57$ 과  $1.44 \pm 0.76$ 로 19.01%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm 20\%$  이내이었다.

**시험결과에 대한 통계처리 및 고찰**

Table II에 나타난 각 피험자의 로그변환한  $AUC$ 값 및



**Figure 3**—Mean ( $\pm$ S.D., n=24) plasma concentration-time curves of etodolac following oral administration of Kuhnillodine™ (●) and Etodol™ (○) tablets at the etodolac dose of 200 mg.

$C_{\text{max}}$ 값에 대하여 분산분석을 행하여 얻은 통계검정결과를 Table III에 나타내었다. 이 통계처리 결과에서 알 수 있듯이 유의수준 ( $\alpha$ )=0.05의 구간 순서 효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값인  $F(1,22)=4.301$ 보다 작아 교차 시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 또한, 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이  $\log 1.01$ 에서  $\log 1.10$  및  $\log 0.87$ 에서  $\log 1.06$ 으로서  $\log 0.8$ 에서  $\log 1.25$  이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준<sup>4)</sup>을 만족하였다. 이상의 결과로부터 시험약인 “에토돌 정”은 대조약인 “건일로딘 정”에 대하여 평가항목  $AUC_t$ 와  $C_{\text{max}}$ 에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

**Table II**—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Kuhnillodine™ and Etodol™ Tablets at the Etodolac Dose 200 mg

Volunteer	Kuhnillodine™ Tablet					Etodol™ Tablet				
	AUC <sub>t</sub> (μg · hr/ml)	Log AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (μg/ml)	Log C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (μg · hr/ml)	Log AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (μg/ml)	Log C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)
A-1	66.41	1.82	17.28	1.24	1.5	55.95	1.75	17.07	1.23	1
A-2	48.34	1.68	12.09	1.08	1.5	66.86	1.83	18.52	1.27	1.5
A-3	76.56	1.88	22.53	1.35	1	80.47	1.91	24.47	1.39	0.5
A-4	63.07	1.80	10.51	1.02	1.5	78.68	1.90	18.36	1.26	0.5
A-5	74.88	1.87	20.64	1.31	0.5	84.84	1.93	23.71	1.37	0.5
A-6	66.47	1.82	22.49	1.35	1	66.23	1.82	14.28	1.15	3
A-7	63.23	1.80	16.54	1.22	0.5	72.64	1.86	18.54	1.27	1
A-8	57.31	1.76	14.38	1.16	1	60.74	1.78	12.46	1.10	2
A-9	86.75	1.94	23.92	1.38	2	87.84	1.94	20.94	1.32	1
A-10	68.83	1.84	18.31	1.26	2	82.22	1.91	18.74	1.27	1.5
A-11	77.33	1.89	22.41	1.35	1	76.31	1.88	15.51	1.19	3
A-12	55.69	1.75	19.61	1.29	0.5	62.73	1.80	17.26	1.24	1
B-1	65.51	1.82	17.32	1.24	0.5	52.82	1.72	11.91	1.08	1.5
B-2	99.94	2.00	18.96	1.28	1.5	108.86	2.04	25.86	1.41	1
B-3	84.01	1.92	15.48	1.19	3	97.78	1.99	22.10	1.34	1.5
B-4	62.36	1.79	15.26	1.18	1	55.94	1.75	14.15	1.15	1
B-5	57.08	1.76	18.09	1.26	1	57.43	1.76	15.37	1.19	1
B-6	81.69	1.91	16.26	1.21	1.5	90.54	1.96	16.77	1.22	2
B-7	64.16	1.81	14.64	1.17	1	59.65	1.78	9.40	0.97	1
B-8	68.91	1.84	21.17	1.33	1	69.88	1.84	14.28	1.15	2
B-9	72.90	1.86	23.44	1.37	1	67.64	1.83	20.73	1.32	1
B-10	81.61	1.91	18.60	1.27	1.5	86.61	1.94	25.54	1.41	1
B-11	74.05	1.87	18.81	1.27	1	86.32	1.94	14.26	1.15	3
B-12	66.86	1.83	19.17	1.28	1	70.59	1.85	15.05	1.18	2
Mean	70.16	1.84	18.20	1.25	1.21	74.15	1.86	17.70	1.24	1.44
(S.D.)	11.49	0.07	3.50	0.09	0.57	14.56	0.08	4.40	0.11	0.76

**Table III**—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Etodolac Tablets

Statistical parameter	Bioavailability parameters ( $\alpha=0.05$ )	
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>
Difference	5.69%	-2.75%
Power (1-β)	0.9	0.835
F value <sup>a</sup>	0.564	0.349
Test/Reference point estimate	1.051	0.960
90% confidence interval	Log1.01 ≤ δ ≤ log1.10	log0.87 ≤ δ ≤ log1.06

The AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> values were calculated on the basis of logarithmically transformed data.

<sup>a</sup>F(1,22)=4.301

## 결론

식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준<sup>4)</sup>에 따라 (주)유한양행의 “에토돌 정”을 시험약으로 하고 건일제약주식회사의 “건일로딘 정”을 대조약으로 하여 2×2 교차 시험

법에 따라 건강한 성인 남성 지원자 24명에게 1정(미결정에 토돌락 200 mg)씩을 경구 투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 농도-시간곡선하 면적 (AUC<sub>t</sub>)과 최고 혈중 농도(C<sub>max</sub>) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성

을 평가하였다.

대조약인 “건일로딘 정”과 시험약인 “에토돌 정”에 대해 대한약전의 용출시험법 제 1법인 회전검체통법에 따라 시험한 결과 시험약과 대조약은 난용성 제제로 pH 1.2, 4.0과 물의 시험액에서 6시간 동안의 평균용출률이 85% 미만으로 나타났으며, pH 6.8의 시험액 및 pH 1.2, 4.0과 물에 폴리소르베이트 80을 첨가한 시험액에서 30분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 그 용출양상도 유사하였다.

두 가지 비교평가항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)의 로그변환한 값에 대하여 분산분석을 실시한 결과 각 비교항목에 있어 모두 유의수준( $\alpha$ )=0.05의 균간 순서효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. AUC<sub>t</sub>의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log1.01에서 log1.10이었고 C<sub>max</sub>의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.87에서 log1.06로서 두 항목 모두 log0.8에서 log 1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준<sup>4)</sup>을 충족시켰다.

이와 같이 시험약인 “에토돌 정”은 대조약인 “건일로딘 정”에 대하여 생물학적 동등성의 판단 기준인 두 항목(AUC<sub>t</sub> 와 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학

적으로 동등하다고 사료되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 (주)유한양행의 지원을 받아 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

### 문 헌

- 1) Physicians Desk Reference, 56th Ed., Medical Economics, Montvale, NJ, U.S.A., 35 (2002).
- 2) Martindale-The complete drug reference, 33rd Ed., Pharmaceutical Press, London, U.K., 35 (2002).
- 3) I.T. Molina-Martinez, R. Herrero, J.A. Gutierrez, J.M. Iglesias, and J.L. Fabregas, Bioavailability and bioequivalence of two formulations of etodolac tablets and suppositories, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82(2), 211-213 (1993).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험기준 (2002. 11. 22).
- 5) 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).
- 6) 식품의약품안전청 고시 제 2002-61호, 의약품동등성시험관리규정 (2002.11.22).