

솔레톤 정(잘토프로펜 80 mg)에 대한 삼천당잘토프로펜 정의 생물학적동등성

강현아* · 박선애* · 김동호* · 김환호* · 윤 화*** · 김경란* · 류희두* · 박은자* · 조혜영*** · 이용복***†

*전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, **전남대학교 병원 임상시험센터

(2006년 5월 9일 접수 · 2006년 6월 8일 승인)

Bioequivalence of SCD Zaltoprofen Tablet to Soleton® Tablet (Zaltoprofen 80 mg)

Hyun-Ah Kang*, Sun-Ae Park*, Dong-Ho Kim*, Hwan-Ho Kim*, Hwa Yun***, Kyung-Ran Kim*,
Hee-Doo Yoo*, Eun-Ja Park*, Hea-Young Cho*** and Yong-Bok Lee***†

*Institute of Bioequivalence and Bridging Study, College of Pharmacy,
Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

**Clinical Trial Center, Chonnam National University Hospital, Gwangju 501-757, Korea

(Received May 9, 2006 · Accepted June 8, 2006)

ABSTRACT – Zaltoprofen, (2-(10,11-dihydro-10-oxodibenzo[*b,f*]thiepin-2-yl)propionic acid) is an NSAID with powerful anti-inflammatory effects as well as an analgesic action on inflammatory pain. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two zaltoprofen tablets, Soleton® (CJ Corp.) and SCD Zaltoprofen (Samchundang Pharmaceutical Co., Ltd.), according to the guidelines of the Korea Food and Drug Administration (KFDA). The release of zaltoprofen from the two zaltoprofen formulations *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method with various dissolution media. Twenty six healthy male subjects, 23.2±2.26 years in age and 64.7±8.08 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After a single tablet containing 80 mg as zaltoprofen was orally administered, blood samples were taken at predetermined time intervals and the concentrations of zaltoprofen in serum were determined using HPLC with UV detector. The dissolution profiles of two formulations were similar in all tested dissolution media. The pharmacokinetic parameters such as AUC_t, C_{max} and T_{max} were calculated, and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC_t, C_{max} and untransformed T_{max}. The results showed that the differences between two formulations based on the reference drug, Soleton® were 6.33, 5.91 and 17.7% for AUC_t, C_{max} and T_{max}, respectively. There were no sequence effects between two formulations in these parameters. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of log 0.8 to log 1.25 (e.g., log 1.01~log 1.11 and log 0.928~log 1.18 for AUC_t and C_{max}, respectively). Thus, the criteria of the KFDA bioequivalence guideline were satisfied, indicating SCD Zaltoprofen tablet was bioequivalent to Soleton® tablet.

Key words – Zaltoprofen, Soleton® tablet, SCD Zaltoprofen tablet, Bioequivalence, HPLC

잘토프로펜(Zaltoprofen, 2-(10,11-dihydro-10-oxodibenzo[*b,f*]thiepin-2-yl)propionic acid)은 선택적인 COX-2 저해로 프로스타글란딘의 생성을 억제할 뿐만 아니라 브래디키닌으로 인해 형성되는 통증과 수반되는 염증을 효과적으로 차단하여 류마티스 및 퇴행성 관절염에 우수한 치료효과를 나타내는 제제이다.¹⁾ 건강한 성인에게 잘토프로펜 80 mg을 경구 투여 하였을 때, 최고 혈장 중 농도(C_{max})는 5.00±1.65(μg/mL), 최고 혈장 중 농도 도달시간(T_{max})은 1.17±0.49시간, 최종상 소실반감기는 9.08±6.79시간이며 투여 후 24시간 이내에 투여량의 약 82%가 미변화체로 뇨중으로 배설된다고

보고되어 있다.²⁾

국내에서는 제일제당 제약사업부에서 “솔레톤 정”이라는 상품명으로 잘토프로펜 정제(잘토프로펜 80 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하여거나 의사 또는 치과 의사가 처방전에 기재한 의약품을 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 삼천당 제약 주식회사에서 발매하고자 하는 잘토프로펜 제제인 “삼천당잘토프로펜 정”이 기존의 잘토프로펜 제제인 “솔레톤 정”과 그 생체이용률에 있

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)530-2931, E-mail : leeyb@chonnam.chonnam.ac.kr

어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 20-29세) 26명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 잘토프로펜의 혈청 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC_t), C_{max}와 T_{max}에 대하여 T_{max}를 제외한 AUC_t와 C_{max}는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, “삼천당잘토프로펜 정”과 “솔레톤 정”에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준⁴⁾ 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 삼천당제약 주식회사(서울)의 “삼천당잘토프로펜 정”(제조번호: T1109, 제조일자: 2005. 11. 9), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 제일제당제약사업부(서울)에서 시판하고 있는 “솔레톤 정”(제조번호: 4073, 사용기한: 2007. 12. 12)으로 잘토프로펜을 80 mg 함유하는 정제이었다.

잘토프로펜 표준품은 삼천당제약 주식회사로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 피록시카ם(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국), HPLC용 메탄올 및 아세트니트릴(Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중의제약, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q (Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 MΩ-cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 인산, 에틸아세테이트 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험용 기기로는 용출시험기(Dissolution Tester VK-7000, Varian, 미국) 및 HPLC(Alliance, Waters, 미국)를 사용하였으며, 혈중 약물농도 분석기기로는 Shimadzu LC 10ADvp System(Shimadzu, Kyoto, 일본), Shim-pack CLC-ODS(M)(입자경 5 μm, 4.6×250 mm I.D., Shimadzu, Kyoto, 일본), UV 검출기(SPD 10A, Shimadzu, Kyoto, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국), 증발농축기(CVE200D), 냉각회수기(UT-80, 이상 모두 EYELA, Rikakikai Co., Tokyo, 일본) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

비교용출시험

대조약 “솔레톤 정”과 시험약 “삼천당잘토프로펜 정” 각 12정씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 pH 6.8 완충액과 pH 1.2, 4.0 및 물의 용출액에 1.0 w/v%의 폴리소르베이트 80을 첨가한 용출액을 900 mL 사용하여 용출 개시 5, 10, 15, 30, 45 및 60분에 용출액을 채취하고 HPLC 자외선 검출기(240 nm)를 사용하여 용출률을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 40명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 26명을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 64.7±8.08 kg, 평균 나이는 만 23.2±2.26세이었다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐 아니라 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 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 교차시험법으로 투약계획을 세우고 26명의 피험자를 군당 13명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기때 A군에는 대조약인 “솔레톤 정”을, B군에는 시험약인 “삼천당잘토프로펜 정”을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(잘토프로펜 80 mg)으로 하였다. 한편, 건강 성인에게 잘토프로펜 80 mg을 경구투여 하였을 때 최종상의 반감기는 9.08±6.79시간²⁾으로 보고되어 있어 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 7일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/mL) Angiocatheter(JELCO™, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1정씩을 240 mL의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 및 24시간째(총 12시점)에 약 8 mL의 혈액을

채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3,000 rpm에서 20 분간 원심분리한 후 즉시 혈청분리관을 사용하여 혈청을 채 취하고 분석시까지 영하 80°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원 에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈청 중 잘토프로펜의 정량

혈청 중 잘토프로펜의 정량은 이미 보고된 잘토프로펜의 HPLC분석법⁵⁾을 참고, 다소 수정하여 상기 기기 조건하 실 온에서 이동상으로는 물:아세트니트릴:메탄올=36:60:4(v/v/v) 혼합용액에 초산 2 mL를 첨가한 용액을 사용하였고, 유속 1.0 mL/min, 주입량 50 µL 및 자외선 검출기(330 nm)를 이 용하여 정량하였으며 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

잘토프로펜 표준품을 물에 녹여 농도를 1000 µg/mL로 만 든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈청 으로 회석하여 혈청 중 잘토프로펜의 최종 농도가 각각 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10 및 20 µg/mL씩 되도록 검량선용 표준 혈청액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청 1 mL 에 내부표준물질로 피록시캅 메탄올 용액(5 µg/mL) 100 µL, 인산 50 µL 및 에틸아세테이트 3 mL를 가한 후 3분간 vor- texing하였다. 이것을 3,000 rpm에서 10분간 원심분리 한 후 유기층을 취하여 새 시험관에 옮기고 질소가스 감압하에서 증발·건조시켰다. 이 잔사에 이동상 150 µL를 가하여 녹인 후 이 용액 중 50 µL를 취해 HPLC에 주입하였다. 여기에 서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 잘토프로펜의 피 크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험 을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라, 0.05, 0.1, 1 및 10 µg/mL 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가 하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 상대추출률을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별 로 채취하여 -80°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하 여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 1 mL에 내부표준물 질로 피록시캅 메탄올 용액(5 µg/mL) 100 µL를 가한 후 상 기 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC 에 주입하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 잘토프로펜의 피크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 잘토프로펜의 농도(µg/ mL)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“솔레톤 정” 및 “삼천당잘토프로펜 정”을 각각 1정씩 26 명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경

구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으 로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}를 구 하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max}를 제외한 AUC_t와 C_{max}의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통 계처리용 프로그램인 Equiv Test⁶⁾를 이용하여 유의수준 α= 0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하 였으며 AUC_t는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. “솔레톤 정”에 대한 “삼천당잘토프로펜 정”의 생물학적동등 성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 따라 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 즉, 동일성분을 동일량 함유하는 제제라 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 약물흡수의 전제조건이 되는 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약의 용출률을 비교하기 위하여 비교용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 잘토프로펜 두 제제를 용출시험한 결과 pH 6.8에서는 15분 이내에, 폴리소르베이트를 첨가한 pH 1.2 및 4.0에서는 45분 이내에, 폴리소르베이트를 첨가한 물에서는 60분 이내 에 85% 이상 용출되었고, 두 제제의 용출 양상은 거의 차 이가 없었으며 FDA guideline⁸⁾에 따라 계산한 물에서의 similarity factor(f₂)가 86.9로 나타나, 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단하였다. Figure 1에서는 두 제제간 의 모든 시험액에서의 용출양상 특성을 보여주고 있다.

혈청 중 잘토프로펜 정량

건강한 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 피 록시캅과 잘토프로펜을 함께 가한 것 및 솔레톤 정 투여 후 4시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻 은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 잘토프로펜 피크 의 출현시간은 약 7.1분, 내부표준물질 피크의 출현시간은 약 4.8분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수 의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최저정량한계(LLOQ,

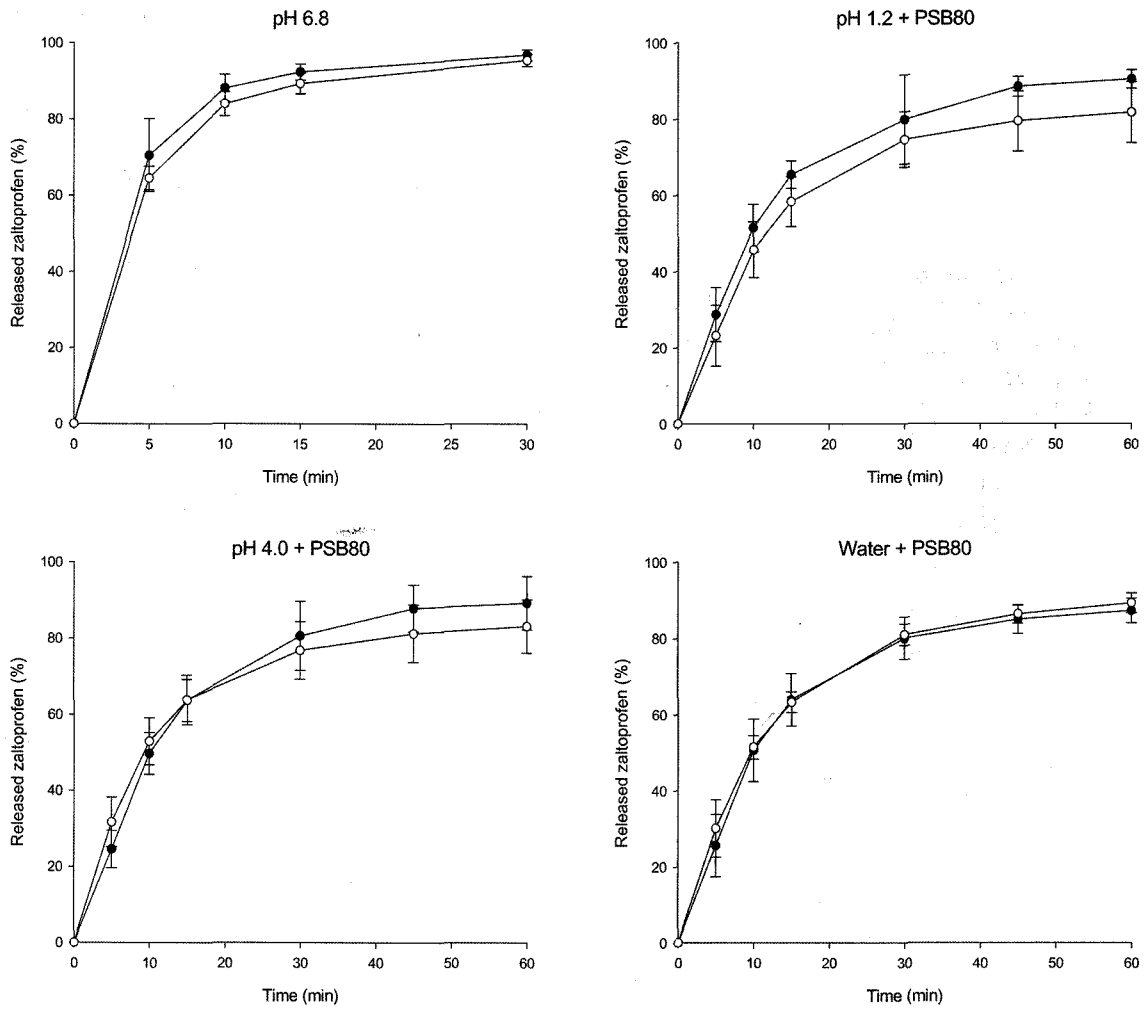


Figure 1—Dissolution profiles of zaltoprofen from Soleton® tablet (●) and SCD Zaltoprofen tablet (○) in various dissolution media (n=12, mean±S.D.).

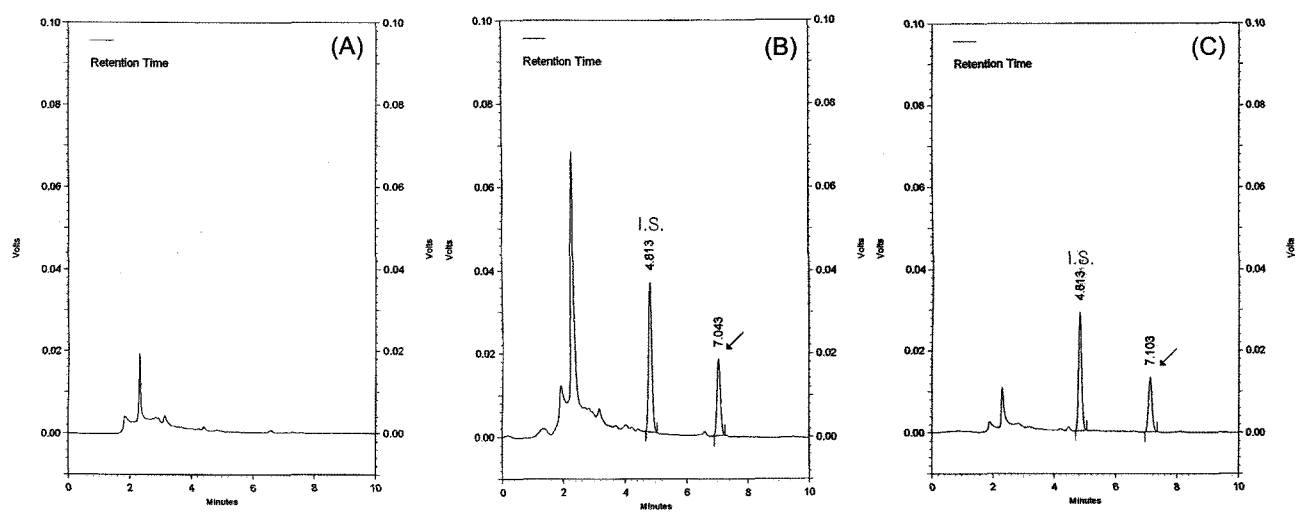


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with zaltoprofen (1 µg/mL) and internal standard (I.S., piroxicam 0.5 µg/mL) and (C) serum sample (0.99 µg/mL) at 4 hr after oral administration of 80 mg zaltoprofen tablet. ✓ = zaltoprofen peak.

lower limit of quantitation)는 0.05 µg/mL이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피크 면적비에 대한 추출 시료 중 약물의 피크 면적비로부터 구한 상대 추출회수율(%)은 81.6±9.94이었다. 혈청 시료로부터 구한 잘토프로펜의 검량 선은 피크 면적비(y)=0.533×잘토프로펜 농도(µg/mL, x)+0.00191(r=0.9999, p<0.01)로 0.05~20 µg/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 잘

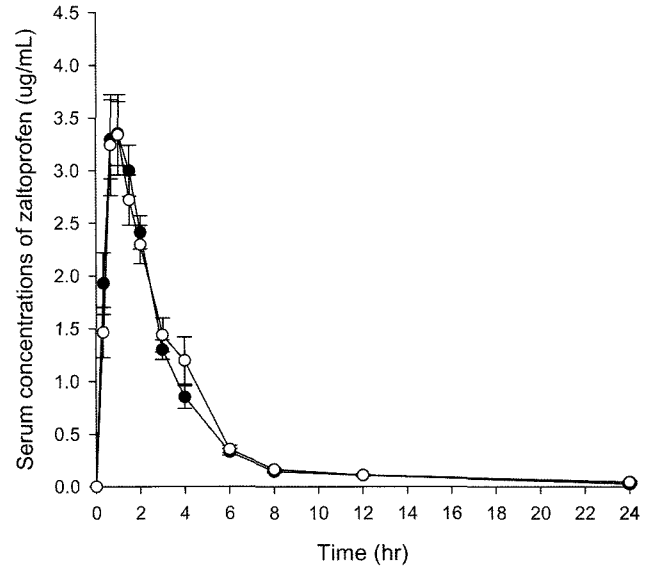


Figure 3—Mean serum concentration-time curves of zaltoprofen following oral administration of Soleton® tablet (●) and SCD Zaltoprofen tablet (○) at the dose of zaltoprofen 80 mg (±S.E., n=26).

Table I—Reproducibility for the HPLC Analysis of Zaltoprofen in Human Serum

Concentration (µg/mL)	Precision C.V.(%)		Accuracy (%; n=5)
	Intra-day C.V.(%) (n=5)	Inter-day C.V.(%) (n=5)	
0.05	5.46	7.54	91.7
0.1	9.46	7.17	106
1	1.93	8.34	107
10	3.70	11.5	100

C.V.(Coefficient of Variation)=100×S.D./mean.

Table II—Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Soleton® and SCD Zaltoprofen Tablets at the Zaltoprofen Dose of 80 mg

Subjects	Soleton® Tablet					SCD Zaltoprofen Tablet				
	AUC _t (µg·hr/mL)	Ln AUC _t	C _{max} (µg/mL)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (µg·hr/mL)	Ln AUC _t	C _{max} (µg/mL)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)
A1	10.6	2.36	3.86	1.35	0.67	11.3	2.42	2.77	1.02	2
A2	12.7	2.54	4.34	1.47	1	14.3	2.66	5.43	1.69	0.67
A3	9.33	2.23	5.98	1.79	1	10.9	2.38	5.32	1.67	1
A4	14.3	2.66	4.52	1.51	1.5	15.6	2.75	7.46	2.01	0.67
A5	10.4	2.34	1.96	0.67	2	12.8	2.55	3.49	1.25	3
A6	11.3	2.42	4.63	1.53	0.33	11.0	2.40	3.91	1.36	0.67
A7	10.6	2.36	4.58	1.52	2	13.8	2.63	5.91	1.78	4
A8	9.78	2.28	3.99	1.38	1.5	8.92	2.19	3.45	1.24	1
A9	12.7	2.54	4.91	1.59	0.33	10.0	2.30	3.48	1.25	2
A10	16.3	2.79	8.17	2.10	0.67	15.8	2.76	8.18	2.10	0.67
A11	10.5	2.35	3.25	1.18	4	10.2	2.32	3.20	1.16	4
A12	8.60	2.15	2.78	1.02	0.33	7.55	2.02	4.22	1.44	0.67
A13	9.93	2.30	2.82	1.04	2	10.5	2.35	4.46	1.50	0.67
B1	8.83	2.18	4.29	1.46	1	8.91	2.19	4.30	1.46	1
B2	11.0	2.39	5.89	1.77	0.67	15.6	2.74	7.86	2.06	0.67
B3	9.78	2.28	4.53	1.51	0.67	12.7	2.54	5.99	1.79	1
B4	11.9	2.47	3.91	1.36	1	13.9	2.63	6.52	1.87	0.67
B5	14.6	2.68	6.26	1.83	1.5	16.2	2.78	3.14	1.14	2
B6	8.24	2.11	4.38	1.48	1	8.77	2.17	3.75	1.32	2
B7	7.41	2.00	5.24	1.66	0.67	8.34	2.12	5.10	1.63	1
B8	11.2	2.41	6.78	1.91	0.67	11.8	2.47	5.71	1.74	1
B9	10.8	2.38	2.59	0.95	2	10.8	2.38	4.05	1.40	3
B10	9.75	2.28	4.41	1.48	1	8.38	2.13	4.00	1.39	1.5
B11	10.5	2.35	3.74	1.32	1	10.9	2.39	4.87	1.58	1
B12	11.5	2.44	3.55	1.27	2	9.70	2.27	1.61	0.476	0.33
B13	7.16	1.97	3.06	1.12	1.5	8.09	2.09	3.08	1.12	1.5
Mean (S.D.)	10.8 (2.12)	2.36 (0.193)	4.40 (1.39)	1.43 (0.319)	1.23 (0.790)	11.4 (2.64)	2.41 (0.229)	4.66 (1.63)	1.48 (0.364)	1.45 (1.03)

토프로펜의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났고 0.05, 0.1, 1 및 10 µg/mL의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청 중 잘토프로펜에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 적합한 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청 중 잘토프로펜 농도 추이

시험약과 대조약으로 “삼천당잘토프로펜 정”과 “솔레톤 정”을 각각 1정씩 피험자 26명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 잘토프로펜 평균 농도를 Figure 3에 나타내었으며, 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “솔레톤 정”의 평균 AUC_t(µg·hr/mL)는 10.7±2.12, 시험약인 “삼천당잘토프로펜 정”은 11.4±2.64로 대조약에 대한 평균치 차가 6.33%이었고, C_{max}(µg/mL)는 4.40±1.39와 4.66±1.63으로 5.91%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 1.23±0.790과 1.45±1.03으로 17.7%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

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

먼저 유의수준 α가 0.05일 때 T_{max}와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}값에 대한 F비(F_G)가 F분석표의 한계값인 F(1, 24)=4.26보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 log(1.01)~log(1.11) 및 log(0.928)~log(1.18)로 나타나 log(0.8)에서 log(1.25)이어야 한다는 생물학적동등성시

험 기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간은 -5.18~40.7%로 ±20% 이내이어야 한다는 조건을 만족시키지는 못하였으나 잘토프로펜이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “삼천당잘토프로펜 정”은 대조약인 “솔레톤 정”에 대하여 생물학적동등성 시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

삼천당제약 주식회사에서 발매하고자 하는 잘토프로펜 제제인 “삼천당잘토프로펜 정”이 기존의 잘토프로펜 제제인 제일제당제약사업부의 “솔레톤 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 20~29세) 26명을 대상으로 2시기 2제품 라틴방격법에 따라 시험하여 얻은 잘토프로펜의 T_{max}와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(폐들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “솔레톤 정”과 시험약인 “삼천당잘토프로펜 정”에 대하여 대한약전 VIII에 수재된 제 2법(폐들법)에 따라 용출시험한 결과 pH 6.8에서는 15분 이내에, 폴리소르베이트를 첨가한 pH 1.2 및 4.0에서는 45분 이내에, 폴리소르베이트를 첨가한 물에서는 60분 이내에 85% 이상 용출되었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 “솔레톤 정”의 평균 AUC_t(µg·hr/mL)는 10.7±2.12, 시험약인 “삼천당잘토프로펜 정”은 11.4±2.64로 대조약에 대한 평균치 차가 6.33%이었고, C_{max}(µg/mL)는 4.40±1.39와 4.66±1.63으로 5.91%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 1.23±0.790과 1.45±1.03으로 17.7%의 차이를 나타내 대조

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Zaltoprofen Tablets[#]

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	6.33%	5.91%	17.7%
F _G ^{a)}	1.21	0.0264	0.692
Test/Reference point estimate	1.06	1.05	0.219
Confidence interval (δ) ^{b)}	log 1.01 ≤ δ ≤ log 1.11	log 0.928 ≤ δ ≤ log 1.18	-5.18 ≤ δ ≤ 40.7

[#]The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the T_{max} values on the basis of untransformed data.

^{a)}α=0.05, F(1, 24)=4.26, ^{b)}α=0.05.

약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전체 조건을 만족하였다.

3. “솔레톤 정”에 대한 “삼천당잘토프로펜 정”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대해 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각 $\log(1.01)\sim\log(1.11)$ 및 $\log(0.928)\sim\log(1.18)$ 로 나타나 $\log(0.8)\sim\log(1.25)$ 이어야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, $T_{max}(hr)$ 에 대한 90% 신뢰구간($\delta, \%$)은 $-5.18\sim 40.7\%$ 로 단지 참고값으로만 사용하였다.

이와 같이 시험약인 “삼천당잘토프로펜 정”은 대조약인 “솔레톤 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2 항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 삼천당제약 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) S. Kawai, Cyclooxygenase selectivity and the risk of gastrointestinal complications of various non-steroidal anti-inflammatory drugs: A clinical consideration, *Inflamm. Res.*, **47**(2), S102-106 (1998).
- 2) 日本醫藥品集, 財團法人 日本醫藥情報センタ 編, 第22版, p 649-651 (1998-99).
- 3) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험 기준 (2002. 11. 22).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준 (2000. 1. 4).
- 5) J. Oshima, Y. Horai and T. Ishizaki, High-performance liquid chromatographic assay of a new non-steroidal anti-inflammatory agent, 2(10,11-dihydro-10-oxodibenzeno[b,f]thiepin-2-yl)propionic acid, in human plasma and urine, *J. Chromatogr.*, **414**, 381-388 (1987).
- 6) Statistical Solutions Ltd., Equiv Test[®] 2.0, U.K. (2001).
- 7) Food and Drug Administration (FDA): Guidance for Industry; Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence study for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August (2000).