

에어탈 정(아세클로페낙 100 mg)에 대한 세니탈 정의 생물학적 동등성

김수진 · 오인준 · 박행순 · 서세민* · 서순팔** · 이용복†

전남대학교 약학대학/약품개발연구소, *전남대학교 병원 약제부, **전남대학교 의과대학
(1998년 11월 4일 접수)

Bioequivalence of Senital Tablet to Airtal Tablet (Aceclofenac 100 mg)

Soo-Jin Kim, Injoon Oh, Haeng-Soon Park, Se-Min Seo*, Soon-Pal Suh** and Yong-Bok Lee†

College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development,
Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

*Department of Pharmacy, Chonnam University Hospital, Kwangju 501-757, Korea

**Medical School, Chonnam National University, Kwangju 501-757, Korea

(Received November 4, 1998)

Bioequivalence of two aceclofenac tablets, the Airtal™ (Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.) and the Senital™ (Hana Pharmaceutical Co., Ltd.), was evaluated according to the guideline of KFDA. Fourteen normal male volunteers (age 20~29 years old) were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one tablet containing 100 mg of aceclofenac was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentration of aceclofenac in plasma was determined with an HPLC method using UV 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 3.69%, 2.44% and 0.51%, respectively. The powers ($1-\beta$) for C_{max} , T_{max} and AUC_t were 87.85%, 98.70% and more than 99%, respectively. Detectable differences (Δ) and confidence intervals were all less than $\pm 20\%$. All of these parameters met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that Senital™ tablet is bioequivalent to Airtal™ tablet.

Keywords—Aceclofenac, Airtal™, Senital™, Bioequivalence, HPLC

2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenylacetoxiacetic acid인 아세클로페낙(aceclofenac)은 스페인 프로데스 파르마사에서 새롭게 합성, 개발한 비스테로이드성 소염진통제로서 골관절염이나 류마티스 관절염, 강직성 척추염 등 통증을 수반한 각종 질환에 널리 사용되고 있는데 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 아라키도닉 산으로부터 프로스타글란딘 생성에 관여하는 첫 번째 효소인 시클로옥시게나제의 작용을 억제하여 프로스타글란딘의 생성을 차단함으로써 항염, 진통, 해열 작용을 발휘한다¹⁻⁷⁾고 한다. 그리고, 아세클로페낙을 경구 투여하였을 때 최고 혈장중 농도에 도달하는 시간은 약 2.6시간이며 반감기는 약 4시간으로 보고되어 있다.⁸⁾

한편, 국내에서는 대용제약에서 “에어탈 정”이라는 상품명으로 아세클로페낙 정제(아세클로페낙 100 mg)를 국내 최초로 발매하였다. 그런데, 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁹⁾에 따라 생체내 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다.

따라서, 본 연구에서는 하나제약 주식회사가 발매하고자 한 아세클로페낙 제제인 “세니탈 정”이 기존의 아세클로페낙 제제인 “에어탈 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁹⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~29세) 14명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 아세클로페낙

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

의 최고 혈장중 농도(C_{max}), 최고 혈장중 농도 도달시간(T_{max})과 혈장중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC)에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻어 시행되었고 시험계획서에 따라서 시험은 합법적으로 진행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로부터 조건부 허가를 받아 하나제약 주식회사에서 자가 제조하여 보건복지부장관의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 세니탈 정(제조번호: 801, 제조일자: 1998. 8. 17)이고 대조약은 대웅제약 주식회사에서 기존에 시판하고 있는 에어탈 정(제조번호: 472520, 제조일자: 1998. 1. 9)으로서 아세클로페낙을 100 mg 함유하는 정제이었다.

아세클로페낙 및 플루르비프로펜은 하나제약 주식회사으로부터 표준품을 얻어 사용하였으며 HPLC용 아세토니트릴과 메탄올(J. T. Baker Co., U.S.A.), 생리식염수, 헤파린(중의제약, 한국)을 사용하였고, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., U.S.A.)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 핵산, 이소프로판올 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 그대로 사용하였다.

기기로는 HPLC용 펌프(LC-10AD, Shimadzu, Japan), Luna 역상 C-18 칼럼(250×4.6 mm, particle size 5 μ m, Phenomenex, U.S.A.), 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 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁹⁾에 근거하여 전남대학교 약학대학에 재학중인 20~30세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 지원자는 24명으로 이 시험에 대

한 설명회에 참석한 후 전남대학교 병원에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 중에서 선정하였다. 이와 같은 절차를 걸쳐 이 시험의 피험자로 선정된 사람은 평균체중 63.4 kg의 20~29살(평균 22.7살)의 건강한 남성 지원자 14인이었으며 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 14명의 피험자를 군당 7인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I 기에서 A 군에는 대조약인 "에어탈 정"을, B 군에는 시험약인 "세니탈 정"을 투여하였고 제 II 기에서는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(아세클로페낙 100 mg)으로 하였다. 한편, 아세클로페낙을 경구 투여하였을 때 최고 혈장중 농도에 도달하는 시간은 약 2.6시간이며 반감기는 약 4시간으로 보고되어 있어⁸⁾ 생물학적 동등성 시험 기준(식품의약품안전청 고시 98-86호⁹⁾(1998. 8. 26) 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준)에 의하면 반감기의 최소 3배 이상의 기간으로 되어있는 바 충분한 휴약기간을 두고자 1주일로 하였다.

피험자들 모두에게 IV catheter(JELCO™, 24G, CRMKON)를 팔 정맥부위에 설치하고 PRN adapter를 연결하고 대조약 또는 시험약 1정씩을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12 및 24시간째(총 11시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 10분간 원심 분리하였다. 그 후 혈장 분리관을 사용하여 혈장을 채취하고 분석시까지 영하 20°C에서 보관하였다.

채혈이 끝난 후에는 채혈시에 있을 수 있는 오염에 의한 위해를 방지하기 위해 모든 피험자들에게 아목시실린 250 mg 캡슐을 투여하였다. 채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 의과대학 임상병리학 교실에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈장중 아세클로페낙의 정량

혈장중 아세클로페낙 함량을 분석하기 위하여 이미 보고된 아세클로페낙의 HPLC 분석법¹⁰⁾을 참고하여

상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 아세토니트릴·메탄올·0.03 M 인산염 완충액 혼합액(20:45:35, v/v/v)을 사용하고 유속 1.0 ml/min, 주입량 100 μ l 및 검출기 파장 275 nm에서 정량하였으며 아래와 같이 검량선을 작성하였다.

아세클로페낙 표준품 일정량을 메탄올에 녹이고 단계적으로 희석하여 최종 농도가 1, 3, 10, 30 및 100 μ g/ml가 되도록 표준용액을 제조한 후 각 표준용액 50 μ l와 내부표준물질 메탄올 표준용액(플루르비프로펜 50 μ g/ml) 50 μ l를 취하여 시험관에 각각 넣고 원심분리형 농축기를 이용하여 실온에서 질소 가스를 이용하여 메탄올을 날려보냈다. 각 시험관에 대조 혈장 500 μ l를 가하여 혈장중 농도가 각각 0.1, 0.3, 1, 3 및 10 μ g/ml이 되도록 한 후 1분간 진탕하여 잔사를 녹였다. 다음에 2 ml의 2.5 N 인산용액과 3 ml의 핵산:이소프로판올 혼합액(9:1)을 가하고 왕복진탕기에서 30분 동안 진탕·추출한 후 2,000 rpm에서 10분간 원심 분리하고 유기 용매층을 취하여 깨끗한 시험관에 옮기고 원심분리형 농축기를 이용하여 40°C 질소 가스 존재하에서 증발·건조시켰다. 잔사에 HPLC 이동상 500 μ l를 가하고 30초간 진탕시켜 녹인 후, 이 최종 시료 용액 100 μ l를 칼럼에 주입하였다. 그리고, 아세클로페낙과 내부표준물질의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 4번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 4일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

한편, 혈장 시료의 분석은 먼저 내부표준물질 메탄올 표준용액(플루르비프로펜 50 μ g/ml) 50 μ l를 각각 시험관에 넣고 원심분리형 농축기를 이용하여 실온에서 질소가스를 이용하여 증발·건조시킨 다음 여기에 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 20°C에 보관했던 혈장시료를 실온에 방치하여 녹인 후 30초간 진탕한 후 500 μ l를 취하여 가하고 1분 동안 진탕한 다음 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 작성된 검량선에 의해 혈장 시료중 아세클로페낙 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

에어탈 및 세니탈 정을 각각 1정씩 14명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 최고 혈장중 농도(C_{max}), 최고 혈장중 농도 도달시간(T_{max}) 및 혈장중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC)을 구하였으며 이들

두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest^{®11}를 이용하여 분산 분석(ANOVA)하였다. 이때, C_{max} 와 T_{max} 는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값(AUC_t)을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. 한편, 모든 측정치와 계산치는 평균±표준오차로 나타내었으며 Student의 t-test 방법을 이용하여 유의성을 검정하였다.

생물학적 동등성 평가

식품 의약품 안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준⁹⁾에 의하면 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교항목으로는 원칙적으로 생체이용률 시험에 의해 산출한 AUC_t와 C_{max} 로 하며 T_{max} 와 용출 시험 자료는 참고 파라미터로 하되 응급시 투여하는 약물 또는 단회 투여하여 신속한 효과를 필요로 하는 약물 등에 대해서는 T_{max} 를 비교 평가항목으로 반영하도록 규정하고 있으므로 아세클로페낙과 같이 속효성이 요구되는 해열·진통·소염제 계통의 약물은 T_{max} 를 비교 평가항목으로 반영하여 생물학적 동등성을 판정하는 것이 바람직할 것으로 사료되어 세니탈 정 의 생물학적 동등성 여부의 판정에 T_{max} 를 추가하여 판정하였다.

결과 및 고찰

혈장중 아세클로페낙 정량

건강 성인의 대조혈장과 대조혈장에 내부표준물질인 플루르비프로펜과 아세클로페낙을 함께 가한 것 및 아세클로페낙 정제 투여 후 3시간째의 혈장을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 아세클로페낙 피이크의 출현 시간은 약 8.5분, 플루르비프로펜 피이크의 출현시간은 약 5.8분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20%미만으로 하였을 때의 정량한계는 약 0.02 μ g/ml이었으며, 이동상 용액중 약물의 평균 피이크 높이에 대한 추출 시료중 약물의 피이크 높이 비로부터 구한 추출회수율(%)은 78.1±3.2이었다. 혈장시료로부터 구한 아세클로페낙의 검량선은 피이크 면적비=(0.3531×아세클로페낙 농도(μ g/ml)+0.0163($\gamma=0.9998$, $p<0.01$))로 0.1~10 μ g/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타냈다. 또한, 이 농도범위에 있어서 아세클로페낙의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)

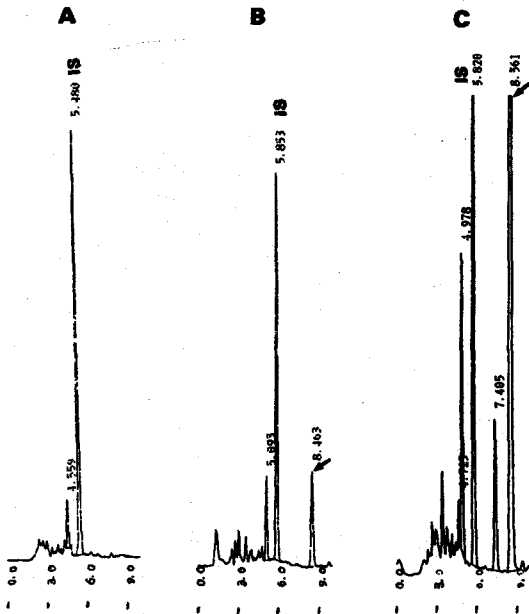


Figure 1—Chromatograms of: (A) blank human plasma with internal standard (IS, flurbiprofen 5 µg/ml), (B) human plasma spiked with aceclofenac (1 µg/ml) and IS, (C) 3 hr plasma sample after oral administration of aceclofenac tablet. Detector setting: 0.01 a.u.f.s., / = aceclofenac peak.

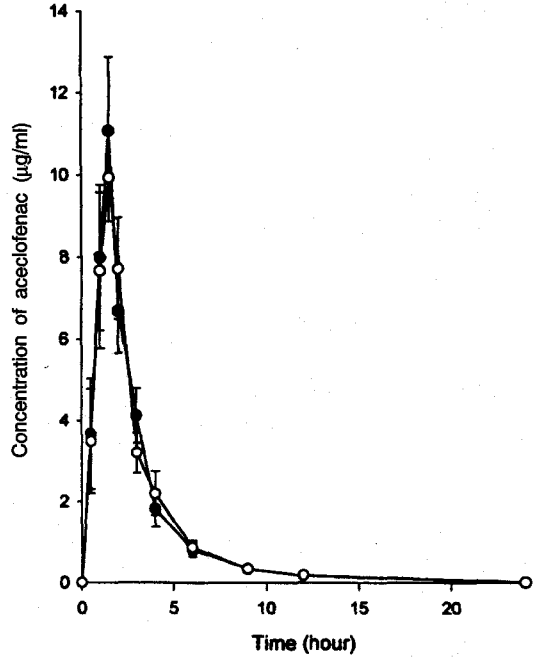


Figure 2—Mean (±S.E., n=14) plasma concentration-time curves of aceclofenac following oral administration of Airtal (●) and Senital (○) tablet at the aceclofenac dose of 100 mg.

는 모두 10% 이하로 나타났다. 이로부터 혈장중 아세클로페낙에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장중 아세클로페낙 농도 추이

시험약과 대조약으로 세니탈 정과 에어탈 정 각각 1정씩을 지원자 14명에게 경구 투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장중 평균농도를 Figure 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장중

약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max}, T_{max})를 Table I에 나타내었다. 대조약인 에어탈 정의 평균 AUC_t(µg·hr/ml)는 27.66±1.67, 시험약인 세니탈 정의 27.53±1.33으로 대조약에 대한 평균치 차가 0.51%이었고, C_{max}(µg/ml)는 12.73±0.73과 12.26±0.60으로 3.69%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 1.46±0.08과 1.43±0.09로 2.44%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 본산분

Table I—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Airtal and Senital Tablets at the Aceclofenac Dose of 100 mg

Volunteer	Age (year)	Weight (kg)	Airtal tablet			Senital tablet		
			AUC _t (µg·hr/ml)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (hr)	AUC _t (µg·hr/ml)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (hr)
A-1	23	46.2	24.48	9.55	2.00	28.07	10.89	2.00
A-2	29	56.3	26.24	14.05	1.00	31.30	15.48	1.00
A-3	24	68.5	21.83	12.75	1.50	24.75	14.92	2.00
A-4	25	78.1	24.27	13.72	1.50	26.76	11.05	1.50
A-5	20	64.3	23.59	13.96	1.50	24.18	13.19	1.50
A-6	23	57.5	43.03	15.49	1.50	34.76	10.96	1.50
A-7	20	54.2	24.22	12.79	1.50	30.20	14.99	1.00

Table I—Continued

Volunteer	Age (year)	Weight (kg)	Airtal tablet			Senital tablet		
			AUC _t (μg · hr/ml)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (hr)	AUC _t (μg · hr/ml)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (hr)
B-1	21	62.0	31.51	12.85	1.50	29.96	9.00	1.50
B-2	24	53.0	36.84	18.63	1.50	32.20	14.54	1.50
B-3	21	64.3	27.98	10.46	1.00	23.51	10.99	1.00
B-4	21	65.0	19.49	9.02	1.50	20.52	12.18	1.50
B-5	21	70.9	30.75	13.75	1.50	33.66	10.23	1.50
B-6	24	75.7	28.10	13.04	1.00	27.91	14.21	1.00
B-7	22	71.0	24.91	8.17	2.00	17.62	9.04	1.50
Mean (S.E.)	22.71 (0.65)	63.36 (2.44)	27.66 (1.67)	12.73 (0.73)	1.46 (0.08)	27.53 (1.33)	12.26 (0.60)	1.43 (0.09)

Table II—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Aceclofenac Tablets

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	0.51%	3.69%	2.44%
F value ^a	0.005	1.270	0.435
Noncentrality(λ) ^b	4.91	3.42	4.49
Power(1-β) ^c	≥99%	87.85%	98.70%
Detectable difference(Δ) ^d	12.43%	17.86%	13.60%
Confidence interval(δ, %) ^e	-7.75 ≤ δ ≤ 6.74	-14.10 ≤ δ ≤ 6.72	-10.01 ≤ δ ≤ 5.90

^aα=0.05, F(1,12)=4.747, ^bα=0.05, ν=12, δ=Mean×0.2, ^cα=0.05, ^dα=0.05, 1-β=0.8, ^eα=0.05.

석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

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

먼저 유의수준 α가 0.05일 때 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 균간 순서효과 검정에 대한 F비(F₀)가 F분 석표의 한계값인 F(1,12)=4.75보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 유의수준 α=0.05, 자유도(ν)=12, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 각각 4.91, 3.42 및 4.49이었으며 이를 가지고 유의수준 α=0.05, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출 력을 양측 t검정에서의 검출력과 자유도(ν=12)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 각각 99% 이상, 87.85% 및 98.70%이었고, 유의수준=0.05, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 12.43%, 17.86% 및 13.60%로 나타나, 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동 등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대한 90% 신뢰한계(δ, %)는 -7.75 ≤ δ ≤ 6.74,

-14.10 ≤ δ ≤ 6.72 및 -10.01 ≤ δ ≤ 5.90으로 나타났다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “세니탈 정”은 대조약인 “에어탈 정”에 대하여 생물학적 동등 성 시험의 판단 기준인 3항목(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})에 서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으 로 동등하다고 사료되었다.

결 론

하나제약 주식회사가 발매하고자 한 아세클로페낙 제 제인 “세니탈 정”이 기존의 아세클로페낙 제제인 “에어 탈 정”과 그 생체이용률이 있어서 통계학적으로 동등하 다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁹⁾에 따라 건강한 성인 남자 (20~29세) 14명을 대상으로 2시기 2제품의 라틴 방격 법에 따라 시험하여 얻은 혈장중 아세클로페낙의 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 같 은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 에어탈 정 의 평균 AUC_t(μh · hr/ml)는

27.66±1.67, 시험약인 세니탈 정은 27.53±1.33으로 대조약에 대한 평균치 차가 0.51%이었고, C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)는 12.73±0.73과 12.26±0.60으로 3.69%의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 1.46±0.08과 1.43±0.09로 2.44%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 에어탈 정에 대한 세니탈 정 의 분산분석 결과, 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 에 대한 검출력(1- β)은 99% 이상, 87.85% 및 98.70%, 최소검출차(Δ)는 12.43%, 17.86% 및 13.60%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 에 대한 90% 신뢰한계(δ , %)는 $-7.75 \leq \delta \leq 6.74$, $-14.10 \leq \delta \leq 6.72$ 및 $-10.01 \leq \delta \leq 5.90$ 으로 모두 ±20% 이내에 들었다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 "세니탈 정"은 대조약인 "에어탈 정"에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 3항목(AUC_t , C_{max} 및 T_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 하나제약 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) P. G. Movilia, Evaluation of the analgesic activity and tolerability of aceclofenac in the treatment of post-episiotomy pain, *Drugs Exp. Clin. Res.*, **15**, 45-51 (1989).
- 2) M. Grau, J. L. Montero, A. Felipe, E. Carrasco, and S. Julia, Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac, *Arzneimittelforschung*, **41**, 1265-1276 (1991).
- 3) M. Grau, J. L. Montero, J. Grasc, A. Felipe, E. Carrasco, and S. Julia, The pharmacological profile of aceclofenac, a new nonsteroidal antiinflammatory and analgesic drug, *Agents Actions Suppl.*, **32**, 125-129 (1991).
- 4) J. T. Dingle, The effect of NSAIDs on human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis, *Eur. J. Rheum. Inflamm.*, **16**, 47-52 (1996).
- 5) G. Pasero, G. Rujju, R. Marcolongo, M. Senesi, U. Serni, A. Mannoni, S. Accardo, B. Seriola, B. Colombo, G. C. Ligniere, G. Consoli, D. Desantis, S. Ferri, C. Amoresano, L. Frizziero, M. Reta, G. Giorgianni, U. Martorana, S. Termine, L. Mattara, M. Franceschini, P. Oriente, R. Scarpa, G. Perpignano, A. Bogliolo, G. Torri, F. Trotta, and F. Govoni, Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: A double-blind, controlled study, *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, **55**, 833-842 (1994).
- 6) G. Torri, C. Vignati, E. Agrifoglio, M. Benvenuti, L. Cecilian, B. F. Raschella, G. Letizia, U. Martorana, L. Tessari, G. Thovez, and A. Siclari, Aceclofenac versus piroxicam in the management of osteoarthritis of the knee: A double-blind controlled study, *ibid*, **55**, 576-583 (1994).
- 7) R. Yamazaki, S. Kawai, T. Matsuzaki, N. Kaneda, S. Hashimoto, T. Yokokura, R. Okamoto, T. Koshino and Y. Mizushima, Aceclofenac blocks prostaglandin E_2 production following its intracellular conversion into cyclooxygenase inhibitors, *Eur. J. Pharmacol.*, **329**, 181-187 (1997).
- 8) R. Bort, X. Ponsoda, E. Carrasco, M.J. Gomez-Lechon and J.V. Castell, Metabolism of aceclofenac in humans, *Drug Metab. Dispos.*, **24**, 834-841 (1996).
- 9) 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성시험 기준 (1998. 8. 26).
- 10) R. Bort, X. Ponsoda, E. Carrasco, M.J. Gomez-Lechon and J.V. Castell, Comparative metabolism of the nonsteroidal antiinflammatory drug, aceclofenac, in the rat, monkey and human, *Drug Metab. Dispos.*, **24**, 969-975 (1996).
- 11) 이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나한광, 정석재, 이민화, 심창구, K-BEtest[®], 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램, 약제학회지, 인쇄중 (1998).