

에어탈 정(아세클로페낙 100 mg)에 대한 에이서 캡슐의 생물학적 동등성

조혜영 · 김수진 · 오인준 · 문재동^a · 이용복
전남대학교 약학대학/약품개발연구소, ^a전남대학교 의과대학

Bioequivalence of Acer Capsule to Airtal Tablet (Aceclofenac 100 mg)

Hea Young Cho, Soo Jin Kim, In Joon Oh, Jai Dong Moon^a and Yong Bok Lee

College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development, Chonnam National University, 300
Yongbong-dong, Buk-gu, Kwangju 500-757, Korea

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

Aceclofenac, 2-[(2',6'-dichlorophenyl)amino]phenylacetoxiacetic acid, is a new nonsteroidal anti-inflammatory drug that belongs to the family of phenylacetic acids. It shows good tolerance and potent analgesic/antiinflammatory properties, and acts on cartilaginous chondrocytes, stimulating their repair mechanism. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two aceclofenac products, AirtalTM tablet (Daewoong Pharmaceutical Co.) and AcerTM capsule (Kyungdong Pharmaceutical Co.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The aceclofenac release from the two aceclofenac products *in vitro* was tested using KP VII Apparatus II method at pH 7.8 dissolution media. Sixteen normal male volunteers, 23.13±2.03 years in age and 66.33±7.08 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one tablet or capsule containing 100 mg of aceclofenac was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of aceclofenac in serum were determined using HPLC with UV detector. The dissolution profiles of the two aceclofenac products were very similar at pH 7.8 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. The results showed that the differences in AUC_t, C_{max} and T_{max} between two products were 6.50%, -1.06% and 11.96%, respectively, when calculated against the AirtalTM tablet. The powers (1-β) for AUC_t and C_{max} were 89.82% and 82.84%, respectively. Minimum detectable differences (Δ) at α=0.05 and 1-β=0.8 were less than 20% (e.g., 17.51% and 19.30% for AUC_t and C_{max}, respectively). The 90% confidence intervals were within ±20% (e.g., -3.73%~16.73% and -12.34%~10.22% for AUC_t and C_{max}, respectively). Two parameters met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that AcerTM capsule is bioequivalent to AirtalTM tablet.

□ Key words-Aceclofenac, AirtalTM tablet, AcerTM capsule, Bioequivalence, HPLC

아세클로페낙(aceclofenac)은 2-[(2',6'-dichlorophenyl)amino]phenylacetoxiacetic acid로 관절연골을 파괴하는 interleukin-1의 생성을 차단하고, 관절연골성분인 glycosaminoglycan(GAG)의 생성을 촉진시킴으로써 류마티스양 관절염이나 강직성 척추염, 골관절염에 사용되

며, 염증 및 통증유발 물질인 prostaglandin의 합성을 차단함으로써 항염, 진통 효과를 나타내므로 통증을 수반하는 각종 질환에 널리 사용되고 있다.^{1,3)} 아세클로페낙을 경구투여시 최고혈중 농도에 도달하는 시간은 약 1.5~2.6시간이며 생물학적 반감기는 약 4시간으로 보고되어 있고, 체내에서 광범위한 대사가 이루어지며 그 대사물은 주로 변 및 요중으로 배설된다.^{4,6)}

국내에서는 대응제약 주식회사에서 "에어탈 정"이라는 상품명으로 아세클로페낙 정제(아세클로페낙 100 mg)를 국내 최초로 발매하였다. 본 연구에서는 경동제

교신저자: 이용복

500-757 광주광역시 북구 용봉동 300
전남대학교 약학대학/약품개발연구소
TEL. 062-530-2931, FAX. 062-530-0608
E-mail. leeyb@chonnam.chonnam.ac.kr

약 주식회사가 발매하고자 하는 아세클로페낙 제제인 “에이서 캡셀”이 기존의 아세클로페낙 제제인 “에어탈 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준⁷⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~27세) 16명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 아세클로페낙의 혈청중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최고 혈청중 농도(C_{max})와 최고 혈청중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하였다. 아울러, 에어탈 정과 에이서 캡셀에 대하여 대한약전 VII 용출시험법중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻어 시행되었고, 시험계획서에 따라서 진행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험재료 및 방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로부터 조건부 허가를 받아 경동제약 주식회사에서 자가 제조하여 보건복지부장관의 제조품목허가중 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 에이서 캡셀(제조번호: ACC-KI01S, 제조일자: 2001. 5. 3)이고 대조약은 대응제약 주식회사에서 기준에 시판하고 있는 에어탈 정(제조번호: 017312, 유통기한: 2004. 1. 9)으로서 아세클로페낙을 100 mg 함유하는 제제이었다.

아세클로페낙은 경동제약 주식회사로부터 표준품을 얻어 사용하였으며 내부표준물질인 플루비프로펜 표준품은 하나제약으로부터 구입하였다. HPLC용 헥산, 아세트니트릴, 메탄올(이상 Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 서울, 한국)은 시판품을 사용하였고, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm 로 통과시킨 것을 사용하였다. 이소프로판올 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

용출시험용 기기로는 용출기(DST-500, 한미하이테크, 한국), HPLC용 펌프(Gilson 306, 프랑스), UV/VIS 검출기(Gilson 118, 프랑스), 적분계(Gilson 506C system interface, 프랑스)를 사용하였으며, 약물분석 기기로는 HPLC용 펌프(IC-10AD, Shimadzu, Tokyo, 일본), Luna C₁₈(2) 컬럼(입자경 5 μ m, 250 \times 4.6 mm, Phenomenex Co., CA, 미국), UV-VIS 검출기(Shimadzu SPD 10A, Shimadzu, Tokyo, 일본), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(Model Class LC-10, Shimadzu, Tokyo, 일본), 원심분

리형 농축기(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co. 인천, 한국) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

비교용출시험

대조약 에어탈 6정과 시험약 에이서 6캡셀을 취하여 대한약전 VII 용출시험법중 제 2법(패들법)에 따라 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출 시험 조건에 따라 제 2액(pH 6.8) 900 ml를 사용하여 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120분에 용출액을 채취하고 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과시킨 후 이 여액 5.0 ml를 취하여 검액으로 하였다. 표준액은 아세클로페낙 표준품 약 100 mg을 정밀히 달아 200 ml 용량플라스크에 넣은 후 이동상을 가하여 녹인 다음 이 액 10 ml를 취해 50 ml 용량플라스크에 넣은 후 이동상을 넣어 표선을 맞추어 표준액으로 하였다.

표준액 및 검액중 아세클로페낙의 함량은 다음의 HPLC 조건으로 UV 검출기(275 nm)를 사용하여 분석한 다음 피크 면적을 구하여 용출률을 산출하였다. 이동상은 메탄올:아세트니트릴:0.01 M 초산나트륨액(105:215:680, v/v/v) 혼합용액을 사용하였으며 유속은 1.5 ml/min로 하였다. 컬럼은 Spherisorb ODS2(4.6 \times 150 mm, 입자경 5 μ m, Waters Co., MA, 미국)를 사용하였으며, 주입량은 20 μ l로 하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준⁷⁾에 근거하여 20~30세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고로 통하여 모집하였다. 지원자는 23명으로 이 시험에 대한 설명회에 참석한 후 전남대학교 병원(광주, 한국)에서 전문의사(전남대학교 의과대학병원 문재동)가 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정한 자 중에서 선정하였다. 이와 같은 절차를 걸쳐 이 시험의 피험자로 선정된 사람은 평균체중 66.33 kg의 20~27살(평균 23.13살)의 건강한 남성 지원자 16인이었으며 모두 시험 참여 동의서를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용 및 caffeine이 포함된 음료를 금지하였을 뿐만 아니라 흡연도 제한시켰다. 시험 전날 오후 8시부터 실험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 실험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 휴식을 취하게 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 16명의 피험자를 군당 8인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 “에어탈 정”을, B군에는 시험약인 “에이서 캡셀”을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정 또는 1캡셀(아세클로페낙 100 mg)로 하였다. 한편, 아세클로페낙의 최종상의 반감기는 약 4시간으로 보고되어 있어¹³⁾ 생물학적 동등성 시험기준(식품의약품안전청 고시 1998-86호⁷⁾ 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준)에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 1주일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter(JELCO™, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 1정 또는 시험약 1캡셀씩을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 및 12 시간(총 10시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심 분리관에 넣고 3000 rpm에서 20분간 원심 분리하였다. 그 후 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

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

혈청중 아세클로페낙의 정량

혈청중 아세클로페낙 함량은 이미 보고된 아세클로페낙 HPLC 분석법⁸⁾을 참고, 일부 수정하여 상기 기기 조건하 실온에서 분석하였다. 이동상으로는 아세트니트릴:메탄올:0.03 M 인산염원충액(pH 7.4) (20:45:35, v/v/v) 혼합용액을 사용하였으며 유속 1.0 ml/min, 주입량 100 μ l 및 UV 검출기(275 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

아세클로페낙 표준품을 메탄올에 녹여 농도를 1000 μ g/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 blank 혈청으로 희석하여 아세클로페낙의 혈청중 농도가 각각 100, 300, 1000, 3000 및 10000 ng/ml의 농도가 되도록 혈청시료를 만들었다. 각각의 표준혈청 500 μ l에 내부표준물질로 플루비프로펜(8 μ g/ml) 50 μ l를 가한 후 흔들어 섞었다. 여기에 2 ml의 2.5 N 인산용액과 3 ml의 헥산:이소프로판올 혼합액(9:1)을 가하고 3분 동안 진탕하여 추출한 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심분리시켰다. 여기에서 유기용매층을 취하여 깨끗한 시험관에 옮긴 다음 40°C 질소기류 하에서 증발·건조시킨 후 잔사에 이동상 500 μ l로 reconstitution 시키고 30초간 진탕하였다. 이 최종시료 용액중 50 μ l를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서

얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 아세클로페낙의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 4번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 4일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 또한, 300, 3000 및 10000 ng/ml의 농도에서 10회 반복측정하여 분석의 정확성을 평가하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 500 μ l를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 플루비프로펜(8 μ g/ml) 50 μ l를 가한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 아세클로페낙의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료중 아세클로페낙 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

에어탈 1정 및 에이서 1캡셀을 16명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 최종채혈시점까지의 AUC, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest^{®9)}를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$, 자유도(v)=14에서 양측검정조건하에서 분산분석(ANOVA)하였다. 이때, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. 한편, 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

생물학적 동등성 평가

에이서 캡셀의 에어탈 정과의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준⁷⁾에 따라 AUC, 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 용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과를 Fig. 1에 나타내었다. 이 용출시험결과 75%의 용출률을 나타낸 시점(T_{75})이전까지의 대조약과 시험약의 용출양상은 다소 다르게 나타났으나 이는 시험약이 캡셀제인 반면 대조약은 정제로서 그 제형의 차이 때문인 것으로 사료되었으며, FDA guidance¹⁰⁾에 따라 계산한 similarity factor(f_2)가 51%로 나타나 두 제제간의 차이는 나타나지 않는 것으로 판단되었다.

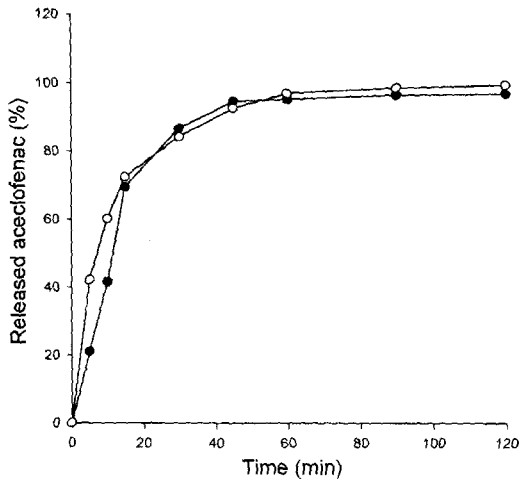


Fig. 1. Dissolution profiles of aceclofenac from Airtal™ tablet (●) and Acer™ capsule (○) in pH 7.8 dissolution media (n=6, mean ± S.D.).

혈청중 아세클로페낙의 정량

건강한 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 플루비프로펜과 아세클로페낙을 함께 가한 것 및 아세클로페낙 정제 또는 캡셀 투여 후 2시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 2 (A), (B) 및 (C)에 각각 나타내었다. 아세클로페낙 피이크의 출현시간은 약 7분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 5분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 10%미만으로 하였을 때의 정량한계는 약 50 ng/ml이었으며, 수용액중 약물의 평균 피이크 면적에 대한 추출시료중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은 70.41 ± 1.25 이었다. 혈청시료로부터 구한 아세클로페낙의 검량선은 피이크 면적비 = $0.00109 \times$ 아세클로페낙 농도(ng/ml) + 0.01443 ($r = 0.9999$, $p < 0.01$)로 100~10000 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또

Table 1. Reproducibility data for the HPLC analysis of aceclofenac in serum

Concentration (ng/ml)	Intra-day C.V.(%) (n=4)	Inter-day C.V.(%) (n=4)
100	7.55	9.48
300	5.01	5.80
1000	4.74	6.95
3000	1.39	6.59
10000	7.56	2.90

C.V. = $100 \times \text{S.D.} / \text{mean}$

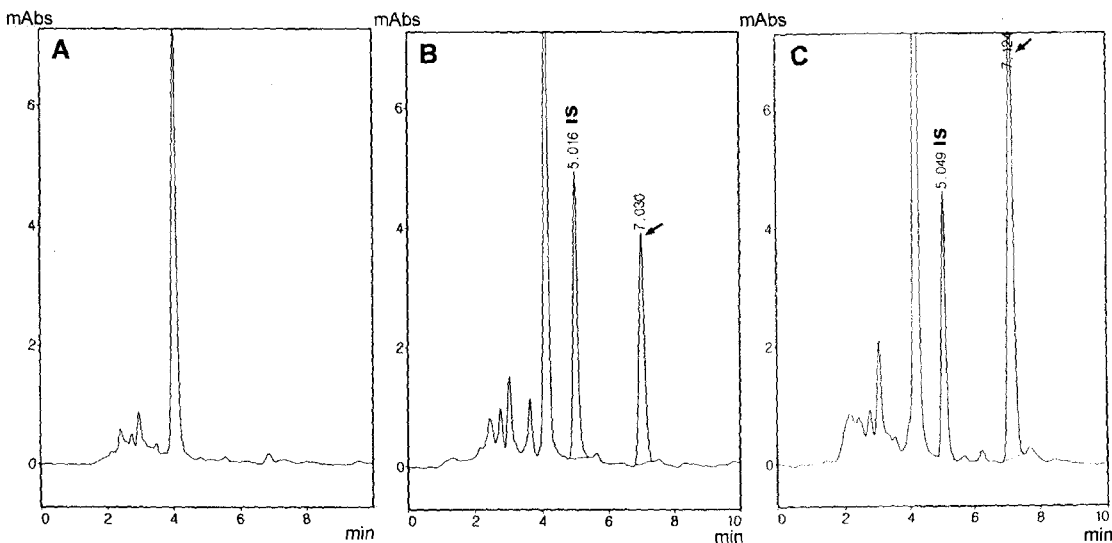


Fig. 2. Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with aceclofenac (1000 ng/ml) and internal standard (IS, flurbiprofen 800 ng/ml) and (C) serum sample at 2 hr after oral administration of 100 mg aceclofenac products. ✓ = aceclofenac peak.

한, Table 1에 나타난 바와 같이 이 농도범위에 있어서 아세클로페낙의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 10.0% 이내로 나타났고, 300, 3000 및 10000 ng/ml의 농도에서 10회 반복측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 $\pm 10\%$ 이내로 나타났다. 이로부터

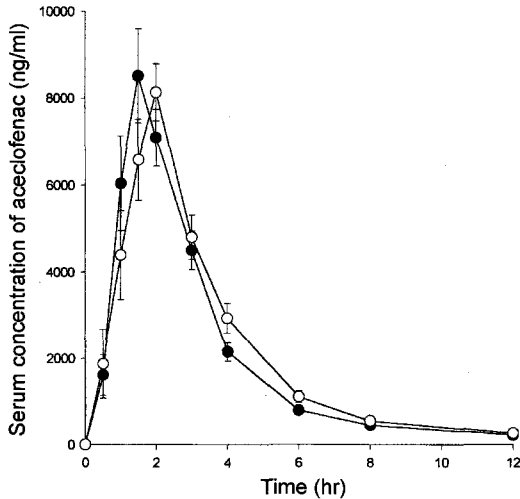


Fig. 3. Mean (\pm S.E., n=16) serum concentration-time curves of aceclofenac following oral administration of Airtal™ tablet (●) and Acer™ capsule (○) at the aceclofenac dose of 100 mg.

혈청중 아세클로페낙에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청중 아세클로페낙의 농도 추이

시험약 에이서 1캡셀과 대조약 에어탈 1정을 지원자 16명에게 경구 투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 혈청내 아세클로페낙 농도를 평균하여 Fig. 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC, C_{max} 및 T_{max})를 Table 2에 나타내었다. 대조약인 에어탈 정제의 평균 AUC_t(ng·hr/ml)는 24489.36 \pm 5226.24, 시험약인 에이서 캡셀은 26080.61 \pm 4885.93으로 대조약에 대한 평균치 차이가 6.50%이었고, C_{max}(ng/ml)는 10238.93 \pm 2614.97과 10130.74 \pm 2023.58로 -1.06%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 1.56 \pm 0.48과 1.75 \pm 0.52로 11.96%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 이하 분산분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table 3에 나타내었다.

Table 2. Bioavailability parameters for each volunteer obtained after oral administration of Airtal™ tablet and Acer™ capsule at the aceclofenac dose of 100 mg

Volunteer	Age (year)	Weight (kg)	Airtal™ tablet			Acer™ capsule		
			AUC _t (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC _t (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)
A-1	24	64.8	33117.27	13970.20	1.50	23891.60	9643.60	2.00
A-2	20	50.0	29546.12	11389.50	1.50	28679.00	14368.40	2.00
A-3	23	62.7	23289.18	9536.30	1.50	21988.27	9884.90	1.50
A-4	21	70.2	26274.80	10016.10	1.50	25981.25	9997.80	2.00
A-5	21	69.5	16354.48	10634.50	2.00	18013.17	8416.10	2.00
A-6	21	66.9	21042.88	9031.70	3.00	26704.73	6403.30	2.00
A-7	24	56.0	24340.60	12957.40	1.50	29825.05	10148.20	2.00
A-8	24	73.2	17997.30	8691.30	1.50	30889.05	11342.70	1.00
B-1	24	74.8	21882.30	11880.30	1.00	21416.63	9473.90	2.00
B-2	21	66.8	22048.25	6096.90	1.50	20048.75	6897.80	2.00
B-3	25	72.3	19283.67	7919.80	1.50	31257.85	10426.20	1.50
B-4	27	61.3	23913.35	8917.00	2.00	22330.20	8555.60	1.00
B-5	25	66.9	29405.40	14928.00	1.50	26634.00	11947.30	1.50
B-6	21	64.1	31800.18	8939.10	1.00	35184.40	11113.40	3.00
B-7	25	63.4	31413.78	12885.80	1.50	31825.53	12729.90	1.00
B-8	24	78.3	20120.20	6029.00	1.00	22620.25	10742.70	1.50
Mean (S.D.)	23.13 (2.03)	66.33 (7.08)	24489.36 (5226.24)	10238.93 (2614.97)	1.56 (0.48)	26080.61 (4885.93)	10130.74 (2023.58)	1.75 (0.52)

Table 3. Statistical results of bioequivalence evaluation between two aceclofenac products

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	6.50%	-1.06%	11.96%
F value ^a	0.143	0.190	2.575
Noncentrality (λ) ^b	3.44	3.12	1.64
Power (1- β) ^c	89.82%	82.84%	33.21%
Detectable difference (Δ) ^d	17.51%	19.30%	36.84%
Confidence interval (δ , %) ^e	-3.73 $\leq\delta\leq$ 16.73	-12.34 $\leq\delta\leq$ 10.22	-9.53 $\leq\delta\leq$ 33.53

^a $\alpha=0.05$, F(1,14)=4.600, ^b $\alpha=0.05$, v=14, δ =Mean \times 0.2, ^c $\alpha=0.05$, ^d $\alpha=0.05$, 1- $\beta=0.8$, ^e $\alpha=0.05$

먼저 유의수준 α 가 0.05일 때 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 군간 순서효과 검정에 대한 F비(F_g)가 F분 석표의 한계값인 F(1,14)=4.600보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

AUC_t 및 C_{max}에 대하여 유의수준 $\alpha=0.05$, 자유도(v)=14, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 각각 3.44 및 3.12이었으며 이를 가지고 유의수준 $\alpha=0.05$, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 t검정에서의 검출력과 자유도(v=14)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 각각 89.82% 및 82.84%이었고, 유의수준=0.05, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 17.51% 및 19.30%로 나타나, 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다. T_{max}는 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 대조약에 대한 비심도가 1.64, 최소검출차가 36.84%이고 검출력(1- β)도 0.8 이하이지만 이는 아세클로페낙이 응급시에 사용하는 약물이 아니므로 생물학적 동등성 평가시 T_{max} 값은 참고값으로만 사용되기에 두 제제의 생물학적 동등성을 부정하는 것이 아니라고 사료되었다. 또한, AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대한 90% 신뢰한계(δ , %)는 -3.73 $\leq\delta\leq$ 16.73, -12.34 $\leq\delta\leq$ 10.22 및 -9.53 $\leq\delta\leq$ 33.53으로 나타났다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “에이서 캡셀”은 대조약인 “에어탈 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결론

경동제약 주식회사가 발매하고자 하는 아세클로페낙 제제인 “에이서 캡셀”이 기존의 아세클로페낙 제제인 “에어탈 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 유의성 있는 차이가 나지 않는다는 것을 입증하기 위

해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준⁷⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~27세) 16명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 아세클로페낙의 혈청중 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 분산분석을 행하였을 뿐 아니라 대한약전 VII 용출시험법중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 에어탈 정과 시험약인 에이서 캡셀에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과, 두 제제간의 차이는 나타나지 않는 것으로 판단되었다.

2. 대조약인 에어탈 정 의 평균 AUC_t(ng·hr/ml)는 24489.36 \pm 5226.24, 시험약인 에이서 캡셀은 26080.61 \pm 4885.93으로 대조약에 대한 평균치 차가 6.50%이었고, C_{max} (ng/ml)는 10238.93 \pm 2614.97과 10130.74 \pm 2023.58로 -1.06%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 1.56 \pm 0.48과 1.75 \pm 0.52로 11.96%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 \pm 20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. 에어탈 정에 대한 에이서 캡셀의 분산분석 결과, 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 AUC_t 및 C_{max}에 대한 검출력(1- β)은 89.82% 및 82.84%, 최소검출차(Δ)는 AUC_t 및 C_{max}는 각각 17.51%, 19.30%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다. T_{max}는 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 대조약에 대한 최소검출차가 36.84%이고 검출력(1- β)도 0.8 이하로 나타났다. 또한, AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대한 90% 신뢰한계(δ , %)는 각각 -3.73 $\leq\delta\leq$ 16.73, -12.34 $\leq\delta\leq$ 10.22 및 -9.53 $\leq\delta\leq$ 33.53으로 나타나 AUC_t와 C_{max}는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다. 이때, T_{max}에 대한 검출력과 90% 신뢰한계는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하지는 못하였지만 아세클로페낙은 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 약물이 아니므로 생물학적 동등성 평가시 T_{max} 값은 참고

값으로만 사용되고 그 값의 차이가 약 10분 정도에 불과하므로 두 제제의 생물학적 동등성을 부정하는 것이 아니라고 사료되었으며, 이와 같은 차이가 발생한 것은 두 제형의 용출속도 차이 때문인 것으로 사료되었다.

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

감사의 말씀

본 연구는 경동제약 주식회사와 2001년도 두뇌한국 21 사업 핵심분야의 지원을 받아 전남대학교 약품개발 연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Movilia PG. Evaluation of the analgesic activity and tolerability of aceclofenac in the treatment of post-episiotomy pain. *Drugs Exp Clin Res* 1989; 15: 45-51
- 2) Grau M, Montero JL, Grasc J, et al. The pharmacological profile of aceclofenac, a new nonsteroidal anti-inflammatory and analgesic drug. *Agents Actions*

- Suppl 1991; 32: 125-129
- 3) Dingle JT. The effect of NSAIDs on human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis. *Eur J Rheum Inflamm* 1996; 16: 47-52
- 4) Bort R, Ponsoda X, Carrasco E, et al. Metabolism of aceclofenac in humans. *Drug Metab Dispos* 1996; 24(8): 834-841
- 5) Creamer J. A comparison of the pharmacokinetics of single and repeated doses of aceclofenac in young and elderly volunteers. *Br J Clin Res* 1992; 3: 99-107
- 6) Honorato J, Caballero R, Giorgiani G, et al. Dose-analgesic response study and aceclofenac plasma levels in humans. *Curr Ther Res* 1990; 47(4): 605-611
- 7) 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성 시험기준 (1998. 8. 26)
- 8) Bort R, Ponsoda X, Carrasco E, et al. Comparative metabolism of nonsteroidal antiinflammatory drug, aceclofenac, in the rat, monkey, and human. *Drug Metab Dispos* 1996; 24(9): 969-975
- 9) 이영주, 최정호, 송세흠, 등. K-BEtest. 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램의 개발. *약제학회지* 1998; 28: 223-229
- 10) 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), (2000. 8)