

아세클로페낙 연질캡슐(클란자 에스 연질캡슐)의 개발

용철순 · 이경희* · 최진석** · 박병주 · 정세현 · 김용일 · 박상만 · 배명수 · 김귀자*** · 길영식***
유창훈*** · 강성룡*** · 유봉규 · 이종달 · 최한곤†

영남대학교 약학대학/약품개발연구소, *영남대학교 의과대학,
단국대학교 병원 약제부, *한국유나이티드제약 중앙연구소
(2003년 12월 22일 접수 · 2004년 1월 24일 재심사 · 2004년 2월 12일 승인)

Development of Aceclofenac Soft Capsule (Clanza S Soft Capsule)

Chul Soon Yong, Kyung Hee Lee*, Jin-Suck Choi**, Byung-Joo Park, Se-Hyun Jung, Yong-Il Kim,
Sang-Man Park, Myung-Soo Bae, Gui Ja Kim***, Young Sig Gil***, Chang Hun Yu***,
Sung Lyoung Kang***, Bong-Kyu Yoo, Jong-Dal Rhee and Han-Gon Choi†

College of Pharmacy and Institute for Drug Research, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Korea

*College of Medicine, Yeungnam University, Taegu 705-717, Korea

**Department of Pharmacy, Dankook University Hospital, 16-5, Anseo-Dong, Cheonan 330-715, Korea

***Central R&D Center, Korea United Pharm., Inc., Yeongi, Chungnam 339-841, Korea

(Received December 22, 2003 · Revised January 24, 2004 · Accepted February 12, 2004)

ABSTRACT—To develop an aceclofenac soft capsule, four preparations with various solubilizers were prepared and their dissolution test was carried out. Among four preparations tested, a preparation with ethanolamine was selected as a formula of aceclofenac soft capsule (Clanza S™), since it showed the fastest dissolution rate. Bioequivalence of aceclofenac tablet, Airtal™ (Dae-Woong Pharmaceutical Co., Ltd.) and aceclofenac soft capsule, Clanza S™ (Korea United Pharmaceutical Co., Ltd.) was evaluated according to the guideline of KFDA. Fourteen normal male volunteers (age 20 – 25 years old) were divided into two groups and a randomized 2 × 2 cross-over study was employed. After oral administration of one tablet or capsule containing 100 mg of aceclofenac, blood was taken at predetermined time intervals and the concentration of aceclofenac in plasma was determined with an HPLC method under UV detector. The pharmacokinetic parameters (C_{max} , T_{max} and AUC) were calculated and ANOVA was utilized for the statistical analysis of parameters using logarithmically transformed AUC_t , C_{max} and T_{max} . The results showed that the differences in AUC_t , C_{max} and T_{max} between Airtal tablet and Clanza soft capsule were 2.89%, 0.18% and 43.0%, 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. $\log(0.81) - \log(1.23)$ and $\log(0.89) - \log(1.14)$) for AUC_t and C_{max} , respectively. Thus, the criteria of the KFDA guidelines for the equivalence was satisfied, indicating that Clanza S™ soft capsule is bioequivalent to Airtal™ tablet.

Key words—Aceclofenac, Airtal™, Clanza S™, Bioequivalence, HPLC

아세클로페낙[aceclofenac, 2-(2,6-dichloroanilino)phenylacetoxycetic acid]은 스페인 프로세스 파르마사에서 새롭게 합성하여 개발한 비스프로이드성 소염진통제로서 류마티스 관절염 및 강직성 척추염 등 통증을 수반한 각종 질환에 널리 사용하고 있다.^{1,2)} 이 약물은 아라키도닉산으로부터 프로스타글란딘 생성에 관여하는 시클로옥시게나제의 작용을 억제하여 프로스타글란딘의 생성을 차단함으로써 항염, 진통, 해열작용을 발휘한다.^{3,4)} 또한, 이 약물을 경구투여하면 최고혈중농도에 도달하는 시간은 약 2.6시간이며 반감기는 약 4시

간으로 보고되어 있다.^{5,6)}

국내에서는 대용제약에서 “에어탈 정”(아세클로페낙 100 mg)으로 국내 최초로 발매하였으며 이 제제와 생물학적 동등성이 입증된 여러 정제가 발매되고 있다.^{5,6)} 본 연구에서는 아세클로페낙 정제를 연질캡슐로 제형변경을 하여 새로운 제제를 개발하고자 하였다. 즉, 아세클로페낙에 용해보조제인 디에탄올아민, 메칠글루카민 및 L-아르기닌 등을 첨가하여서 제조한 처방을 가지고 용출시험을 수행하여 가장 신속한 용출률을 나타내는 처방을 선정하였으며 이 선정된 처방으로 제조된 아세클로페낙 경구제제인 “클란자 에스 연질캡슐”을 시판하고자 하였다. 이를 위해서는 즉, 대용제약의 “에어탈 정”(아세클로페낙 100 mg)과 제제학적으로 동등한

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 053)810-2813, E-mail : hangon@yu.ac.kr

제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 하기 위해서는 국내에서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁷⁾에 따라 생체내 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 하였다.

이 기존의 아세클로페낙 제제인 “에어탈 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁷⁾에 따라 건강한 성인 남자(20-25세) 14명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 아세클로페낙의 혈장중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈장중농도(C_{max})와 최고 혈장중농도 도달시간(T_{max})에 대하여 T_{max}를 제외한 AUC, 및 C_{max}는 로그변환한 후 통계검정 및 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적 동등성을 비교 판정하였다.⁷⁾ 또한, “클란자 에스 연질캡슐” 및 “에어탈 정”에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법에 따라 용출시험을 수행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻었으며, 시험계획서에 따라서 시험은 합법적으로 진행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준⁶⁾ 제 36 및 37조의 규정에 따라 제조한 한국유나이티드제약(주)의 “클란자 에스 연질캡슐”(제조번호: KUP 1008, 제조일자: 2002. 10. 8)이고 대조약은 대웅제약(주)에서 기존에 시판하고 있는 에어탈 정(제조번호: 023642, 사용기한: 2004. 11. 01)으로서 아세클로페낙을 100 mg 함유하고 있다.

아세클로페낙 및 플루페나민산(flufenamic acid) 표준품은 한국유나이티드제약(주)로부터 얻어 사용하였으며 HPLC용 아세토니트릴과 메탄올(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(중외제약, 한국)을 사용하였고, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Miliford, MA, 미국)에서 18 MΩ·cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 아세토니트릴 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 그대로 사용하였다.

기기로는 HPLC용 펌프(Jasco PU-980, 일본), Inertsil 역상 C-18 칼럼(150×4.6 mm, particle size 5 μm, GL Science, 일본), UV/VIS 검출기(UV-975, Jasco, 일본), 주입기(Model 7725, GL Science, 일본), autosampler(Midas, type 830), 자석교반기(Corning, Halstead Essex, England, 영국), sonicator(Branson, Milwaukee, WI, 미국), aspirator(Eyela, 일본), 미량원심분리기(Eppendorf 5415C, 독일), shaking water bath

(KMC-1205SW1, Vision Co., 한국) 및 pH meter(Orion Research Inc., Los Angeles, California, 미국)를 사용하였다.

아세클로페낙 연질캡슐의 처방 및 용출시험

미리 제조한 연질캡슐 막에 Table I과 같은 내용물을 첨가하고 봉입함으로써 4 종류의 아세클로페낙 연질캡슐을 제조하였다. 이 처방을 가지고 대한약전 제 8개정 용출시험법 제 2법(패들법)에 따라 37°C에서 50 rpm으로 물 500 ml를 사용하여 30분 동안 5분 간격으로 용출액을 취하여 여과시킨 다음 자외선/가시부 분광광도계(277 nm)로 흡광도 측정법에 따라 용출률을 산출하였다.

비교용출시험

대조약 “에어탈 정” 12 정 및 시험약 “클란자 에스 연질캡슐” 12 캡슐을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 제 2법(패들법)에 따라 37°C에서 50 rpm으로 실험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 물 500 ml씩 사용하여 5 및 10분에서 용출액을 취하여 여과시킨 다음 자외선/가시부 분광광도계(277 nm)로 흡광도 측정법에 따라 용출률을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁷⁾에 근거하여 영남대학교에 재학중인 20~30세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 지원자는 18인으로 이 시험에 대한 설명회에 참석한 후 영남대학교 병원에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강한 자로 판정된 자 중에서 14인을 선정하였다. 이와 같은 절차를 거쳐 이 시험의 피험자로 선정된 사람의 평균연령은 만 23.4 ± 1.5세이며 평균체중은 65.5 ± 4.9 kg이었다. 이들로부터 모두 시험 참여 동의를 받은 후 생물학적 동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였고, 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 실험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 14명의 피험자를 군당 7인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 1기에서 A군에는 대조약인

“에어탈 정”을, B군에는 시험약인 “클란자 에스 연질캡슐”을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1 정 또는 1 캡슐(아세클로페낙 100 mg)로 하였다. 한편, 아세클로페낙의 생체내 소실 반감기는 평균 4시간으로 보고되어 있어^{5,6)} 생물학적 동등성 시험기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 2주로 하였다.

피험자들 모두에게 IV catheter(JELCOTM, 21G, CRMKON)를 팔 정맥부위에 설치하고 PRN adapter를 연결하였으며 대조약 1 정 또는 시험약 1캡슐을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 및 12 시간째(총 12시점)에 약 6 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 2500 rpm에서 15분간 원심 분리하였다. 그 후 E-tube에 혈장을 채취하고 분석시까지 영하 20°C에서 냉동보관하였다.

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 진행은 영남대학교 의과대학 임상병리실에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈장중 아세클로페낙의 정량

혈장중 아세클로페낙 함량을 분석하기 위하여 이미 보고된 아세클로페낙의 HPLC 분석법^{5,6)}을 참고하여 이동상으로는 아세트니트릴/정제수/o-인산(60/40/0.1)을 사용하였고 유속 1.0 ml/min, 주입량 50 μ l 및 UV 검출기(277 nm)를 이용하여 정량하였고 아래와 같이 검량선을 작성하였다.

아세트니트릴에 약물(아세클로페낙)을 녹여 표준액을 제조한 다음 각 농도(0.1, 0.5, 1, 3, 5, 10, 20, 30 μ g/ml)로 희석하였다. 아세트니트릴에 내부표준물질(플루페나민산)을 녹여 표준액을 만든 다음 2 μ g/ml로 되도록 만들어 제조하였다. 아세트니트릴에 녹인 각 농도의 약물(아세클로페낙) 100 μ l를 시험관에 넣고 질소 기류하에서 증발시키고 혈장 100 μ l를 가하고 vortex하였다. 2 μ g/ml의 내부표준물질을 포함하는 아세트니트릴 400 μ l를 각각 가하였다. 12000 rpm에서 3분간 원심분리 하고 상층액을 취하여 질소 기류하에서 증발시켰다. 이동상 100 μ l를 가하고 vortex한 다음 50 μ l를 HPLC에 주입하였다. 검량선은 내부표준물질(I.S.)의 피크 면적에 대한 아세클로페낙 피크의 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 3번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 3일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

한편, 혈장 시료의 분석은 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 20°C에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여

해동한 후 10초간 진탕하였다. 이 혈장 100 μ l에 내부표준물질액(2 μ g/ml 플루페나민산)을 400 μ l를 가하고 12000 rpm에서 3분간 원심분리하였다. 상층액을 취하여 질소 기류하에서 증발시킨후 이동상 100 μ l를 가하고 vortex한 다음 50 μ l를 HPLC에 주입하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 아세클로페낙의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 아세클로페낙의 농도를 구하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

에어탈 정 및 클란자 에스 연질캡슐을 각각 1정 또는 1캡슐씩 14명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻은 각 제품의 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 혈장중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC_t), 최고 혈장중 농도(C_{max}) 및 최고 혈장중 농도 도달시간(T_{max})을 구하였으며 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max}를 제외한 AUC_t 및 C_{max}의 로그 변환치를 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest[®]를 이용하여⁸⁾ $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC_t는 사다리꼴 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다.

생물학적 동등성 평가

“에어탈 정”에 대한 “클란자 에스 연질캡슐”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁷⁾에 따라 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

아세클로페낙 연질캡슐의 처방 및 용출시험

미리 제조한 연질캡슐 막에 Table I과 같은 아세클로페낙에 용해보조제인 디에탄올아민, 메칠글루카민 및 L-아르기닌 7 mg/cap을 첨가한 내용물을 가지고 봉입하여 4 종류의 아세클로페낙 연질캡슐을 제조하였다. 이 처방을 가지고 대한약전 제 8개정 용출시험법 제 2법(패들법)을 하였다(Figure 1). 그 결과 디에탄올아민을 첨가한 아세클로페낙 연질캡슐이 가장 용출율이 신속하였으며 10분내에 85% 이상의 용출율을 나타내었다. 따라서 이 처방을 “클란자 에스 연질캡슐”의 처방으로 결정하고 “에어탈 정”과의 생물학적 동등성 시험을 수행하였다.

Table I—Formulation of Aceclofenac Soft Capsules with Varying Amount of Solubilizers

Formulation	1	2	3	4
Aceclofenac	100.0	100.0	100.0	100.0
Diethanolamine	7.0	—	3.5	—
Methylglucamine	—	7.0	3.5	—
L-arginine	—	—	—	7.0
Tween	7.0	7.0	7.0	7.0
PEG400	246.0	246.0	246.0	246.0
Total weight (mg/cap.)	360.0	360.0	360.0	360.0

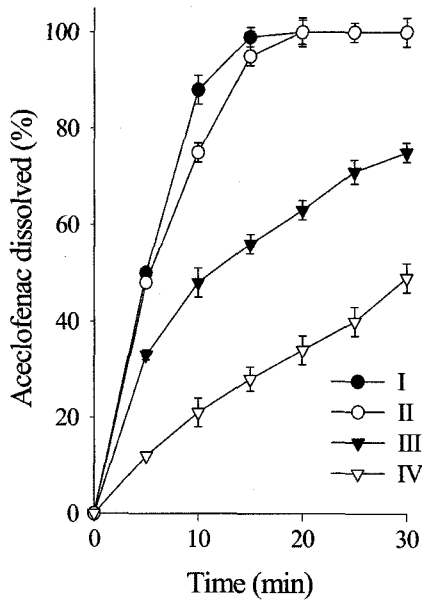


Figure 1—Dissolution of aceclofenac from various soft capsules in water at 37°C for 30 min. Each value represents the mean±S.E. (n=6).

비교용출시험

대조약 “에어탈 정” 및 시험약 “클란자 에스 연질캡슐”에 대하여 대한약전에 기재된 제 2법(패들법)에 따라 용출시험을 한 결과 대조약과 시험약 모두, 10분 이내에 85% 이상

의 용출 결과를 나타내었으며 대조약과 시험약의 용출률의 차이가 규정 범위 이내이므로, 시험약은 대조약과 용출양상이 동등하다고 판단하였다.⁷⁾

혈장중 아세클로페낙 정량

건강 성인의 대조혈장과 대조혈장에 내부표준물질인 플루페나민산과 아세클로페낙을 함께 첨가한 것 및 아세클로페낙 연질캡슐 투여 후 1시간째의 혈장을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 아세클로페낙 피이크의 출현시간은 약 7.5분, 플루페나민산 피이크의 출현시간은 약 10.5분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최저정량한계는 약 0.2 µg/ml이었으며, 이동상 용액 중 약물의 평균 피이크 높이에 대한 추출 시료중 약물의 피이크 높이 비로부터 구한 추출회수율(%)은 95.3±3.7이었다. 혈장시료로부터 구한 아세클로페낙의 검량선은 피이크 면적비(y) = (0.1095) × 아세클로페낙 농도(µg/ml)(x) - 0.0222(r² = 0.9993, p < 0.01)로 0.2~30 µg/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타냈다. 그리고 이 농도범위에서의 아세클로페낙의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이하로 나타났다(Table II). 이로부터 혈장중 아세클로페낙에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 가지고 있음을 알 수 있었다.⁷⁾

혈장중 아세클로페낙 농도 추이

시험약과 대조약으로 클란자 에스 연질캡슐 1캡슐 또는 에어탈 정 1정씩을 지원자 14명에게 각각 경구 투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장중 평균농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장중 약물농도 시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC, C_{max}

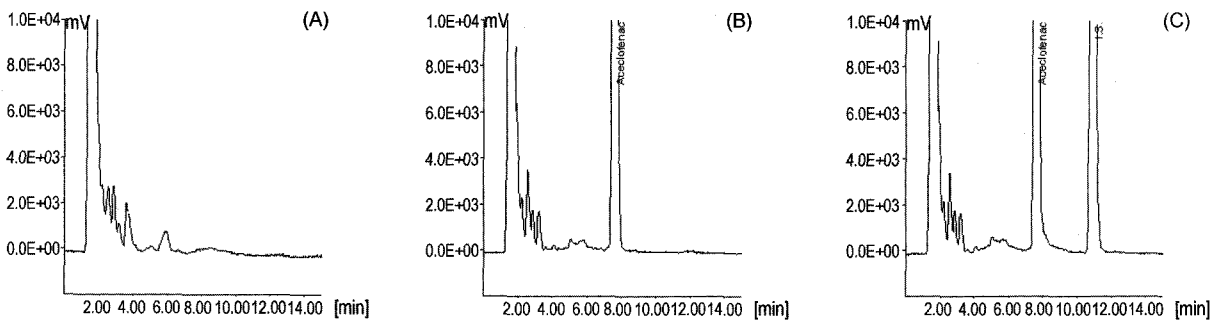


Figure 2—Chomatograms of (A) blank human plasma, (B) human plasma spiked with aceclofenac (10 µg/ml) and internal standard (flufenamic acid, 2 µg/ml) and (C) plasma sample at 1h after oral administration of aceclofenac soft capsule (100 mg).

Table II—Precision and Accuracy of HPLC Analysis for the Determination of Aceclofenac Concentration in Human Plasma

Concentration (µg/ml)	Precision (C.V., %)		Accuracy (%) (n=3)
	Intra-day(n=3)	Inter-day(n=3)	
0.2	12.23	5.48	114.44
0.5	1.70	1.07	100.61
1	0.93	0.42	107.98
3	0.35	0.09	99.60
5	0.22	0.18	97.27
10	0.47	0.13	103.20
20	0.11	0.17	97.04
30	0.09	0.05	101.02

C.V.(Coefficient of variation)=100X.S.D./mean.

Accuracy=(Measured concentration/Theoretical concentration)×100(%)

및 T_{max} 를 Table III에 나타내었다. 대조약인 에어탈 정의 평균 AUC_t ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)는 18.31 ± 4.95 , 시험약인 클란자 에스 연결캡슐은 18.84 ± 6.81 로 대조약에 대한 평균치 차가 2.89% 이었고, C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)는 11.10 ± 3.43 및 11.08 ± 3.90 로 -0.18%의 차이를 보였으며 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내이어야 하였다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다. 그러나 T_{max} (h)는 각각 1.00 ± 0.48 및 1.43 ± 0.73 로

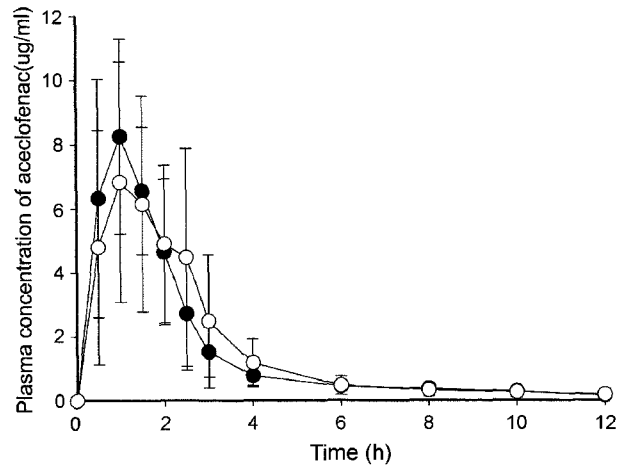


Figure 3—Mean plasma concentration-time curves of aceclofenac following oral administration of one Airtal tablet (●) and Clanza S soft capsule (○) at the aceclofenac dose of 100 mg. Each value represents the mean±S.E. (n=14).

-43.0%의 차이를 나타내었지만 이 약물은 응급시 사용하는 약이 아니므로 단지 참고값으로만 사용하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

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

Table III—Bioavailability Parameters Values in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Airtal Tablet and Clanza S Soft Capsule at the Aceclofenac Dose of 100 mg

Volunteer	Parameter									
	AUC_{12} ($\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{h}$)				C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				T_{max} (h)	
	Control		Test		Control		Test		Control	Test
	value	Ln	value	Ln	value	Ln	value	Ln	value	value
1(A1)	17.61	1.25	12.24	1.09	9.22	0.97	7.11	0.85	1.5	0.5
2(A2)	11.52	1.06	19.22	1.28	9.58	0.98	10.65	1.03	0.5	0.5
3(A3)	12.03	1.08	14.05	1.15	5.98	0.78	7.28	0.86	1.5	1.0
4(A4)	24.85	1.40	14.06	1.15	8.26	0.92	8.32	0.92	1.5	1.0
5(A5)	18.86	1.28	21.24	1.33	12.26	1.09	12.87	1.11	2.0	1.5
6(A6)	19.56	1.29	19.69	1.29	17.34	1.24	14.86	1.17	2.5	2.0
7(A7)	10.54	1.02	30.21	1.48	11.68	1.07	14.03	1.15	0.5	0.5
8(B1)	16.70	1.22	21.28	1.33	14.46	1.16	12.43	1.10	0.5	1.0
9(B2)	13.72	1.14	16.70	1.22	9.31	0.97	14.46	1.16	1.0	0.5
10(B3)	16.68	1.22	13.94	1.14	6.22	0.79	4.73	0.68	2.5	1.5
11(B4)	31.59	1.50	18.11	1.26	16.73	1.22	10.59	1.03	1.0	1.0
12(B5)	32.67	1.51	24.53	1.39	16.71	1.22	16.29	1.21	1.5	1.0
13(B6)	16.81	1.23	17.60	1.25	10.16	1.01	12.89	1.11	1.0	0.5
14(B7)	20.61	1.31	13.55	1.13	7.23	0.86	8.92	0.95	1.5	1.5
Mean	18.84	1.25	18.31	1.25	11.08	1.02	11.10	1.02	1.43	1.00
S.D.	6.81	0.15	4.95	0.11	3.90	0.16	3.43	0.15	0.73	0.48

Table IV—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation Between Two Aceclofenac Preparations

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	2.89%	-0.18%	-43.0%
F _G ^{a)}	0.001	0.013	7.628
Test/reference point estimate	1.295	0.023	-0.033
Confidence interval (δ) ^{b)}	log 0.81 ≤ δ ≤ log 1.223	log 0.89 ≤ δ ≤ log 1.14	log 0.59 ≤ δ ≤ log 0.89

^{a)}α=0.05, F(1,12)=4.747, ^{b)}α=0.05.

준 α가 0.05일 때 로그변환한 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 F비(F_G)가 F 분석표의 한계값인 F(1,12)=4.747 보다 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max} 값에 대한 90% 신뢰한계는 각각 log 0.81 ≤ δ ≤ log 1.223 및 log 0.89 ≤ δ ≤ log 1.14로서 log 0.8에서 log 1.25이내에 들어야 하였다는 기준을 만족시켰다.⁵⁻⁸⁾

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “클란자 에스 연질캡슐”은 대조약인 “에어탈 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 아세클로페낙에 용해 보조제로 디에탄올아민을 첨가한 아세클로페낙 연질캡슐은 대조약과 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

새로운 아세클로페낙을 개발하기 위하여 용해보조제를 첨가하여 처방한 제제 “클란자 에스 연질캡슐”이 이 기존의 아세클로페낙 제제인 “에어탈 정”과 그 생체이용률이 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁷⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~25세) 14명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 혈장중 아세클로페낙의 T_{max}와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다.

1. 디에탄올아민을 첨가한 아세클로페낙 연질캡슐 “클란자 에스 연질캡슐”이 다른 처방보다 가장 신속한 용출율을 나타내었다.

2. 대조약인 에어탈 정 의 평균 AUC_t(μg·h/ml)는 18.31 ± 4.95, 시험약인 클란자 에스 연질캡슐은 18.84 ± 6.81로 대조약에 대한 평균치 차가 2.89%이었고, C_{max}(μg/ml)는 11.10 ± 3.43 및 11.08 ± 3.90으로 -0.18%의 차이를 보였으며 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내이어야 하였다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

3. 에어탈 정에 대한 클란자 에스 연질캡슐의 분산분석 결

과, 유의수준 α=0.05에서 구간 순서 효과는 나타나지 않았으며 로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max} 값에 대한 90% 신뢰한계는 각각 log 0.81 ≤ δ ≤ log 1.223 및 log 0.89 ≤ δ ≤ log 1.14로서 log 0.8에서 log 1.25 이내에 들어야 하였다는 기준을 만족시켰다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 디에탄올아민을 첨가한 “클란자 에스 연질캡슐”은 대조약인 “에어탈 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 아세클로페낙에 용해 보조제로 디에탄올아민을 첨가한 아세클로페낙 연질캡슐은 대조약과 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 한국유나이티드제약(주)의 지원을 받아 영남대학교 부속 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) N.Y. Hasan, M. Abdel-Elkawy, B.E. Elzeany and N.E. Wagieh, Stability indicating methods for the determination of aceclofenac, *Farmaco.*, **58**, 91-99 (2003).
- 2) P. Emery, S.X. Kong, E.W. Ehrich, D.J. Watson and T.E. Towheed, Dose-effect relationships of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a literature review, *Clin. Ther.*, **24**, 1225-1291 (2002).
- 3) J.H. Yang, Y.I. Kim and K.M. Kim, Preparation and evaluation of aceclofenac microemulsion for transdermal delivery system, *Arch. Pharm. Res.*, **25**, 534-540 (2002).
- 4) C. Ding, Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation*, **26**, 139-142 (2002).
- 5) S.J. Kim, I. Oh, H.S. Park, S.M. Seo, S.P. Suh and Y.B. Lee, Bioequivalence of Senital tablet to Airtal tablet (aceclofenac 100 mg), *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 289-294 (1998).
- 6) Y.G. Kim, Y.J. Lee, H.J. Kim, S.D. Lee, J.W. Kwon, W.B. Kim, C.K. Shim and M.G. Lee, Bioequivalence of two

- aceclofenac tablet formulations after a single oral dose to healthy male Korean volunteers, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **39**, 83-88 (2001).
- 7) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적 동등성시험 기준, 식품의약품안전본부 (2002. 11. 22).
- 8) Y.J. Lee, J.H. Choi, S.H. Song, C.H. Seo, D.S. Kim, I.S. Park, K.H. Choi, H.K. Na, S.J. Chung, M.H. Lee and C.K. Shim, Development of K-BEtest[®], a Computer program for the analysis of bioequivalence. *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 223-229 (1998).