

모빅 캡슐(멜록시캄 7.5 mg)에 대한 멜락스 캡슐의 생물학적동등성

이예리* · 염승복* · 고연정* · 고정길* · 김호현*** · 이희주***† · 이경률***

*바이오코아주식회사, **서울의과학연구소
(2004년 6월 24일 접수 · 2004년 7월 20일 승인)

Bioequivalence of Melax™ Capsule to Mobic™ Capsule (Meloxicam 7.5 mg)

Ye-Rie Lee*, Seung-Bock Yeom*, Youn Jung Ko*, Jung Kil Ko*, Hohyun Kim***,
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
(Received June 24, 2004 · Accepted July 20, 2004)

ABSTRACT—A bioequivalence of Melax™ capsules (Chong Kun Dang Pharm., Korea) and Mobic™ capsules (Boehringer Ingelheim Korea) was evaluated according to the guideline of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Single 15 mg dose of meloxicam of each medicine was administered orally to 24 healthy male volunteers. This study was performed in a 2 × 2 crossover design. Concentrations of meloxicam in human plasma were monitored by a high-performance liquid chromatography. AUC_t (the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 72 hr) was calculated by the linear trapezoidal rule method. C_{max} (maximum plasma drug concentration) and T_{max} (time to reach C_{max}) were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance was performed using logarithmically transformed AUC_t and C_{max}. No significant sequence effect was found for all of the bioavailability parameters. The 90% confidence intervals of the AUC_t ratio and the C_{max} ratio for Melax™/Mobic™ were 0.95 – 1.04 and 0.98 – 1.14, respectively. This study demonstrated a bioequivalence of Melax™ and Mobic™ with respect to the rate and extent of absorption.

Key words—Meloxicam, Melax™, Mobic™, Bioequivalence, HPLC

멜록시캄(meloxicam; 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazol-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide)은 cyclooxygenase의 constitutive isoform인 COX-1에 대한 억제작용보다 inducible form인 COX-2에 대한 억제작용이 커서, 위장관 및 신장에 대한 부작용이 적은 비스테로이드성 소염진통제이다. 멜록시캄을 경구투여했을 때 잘 흡수되어 생체이용률이 98% 정도에 이르며 혈장단백과 99% 결합한다. 소실반감기가 길어 경구로 1일 1회 7.5 mg 또는 15 mg 투여하는 용법으로 류마티양관절염, 골관절염의 치료에 쓰이고 있다.^{1,2)} 건강한 성인에게 15 mg 멜록시캄을 1회 경구투여 하였을 때, 최고 혈중 농도는 0.928 µg/ml이며 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 8.8시간, 혈장 중 소실반감기는 약 20.6시간으로 보고되어 있다.³⁾

국내의 멜록시캄 제제는 한국 베링거인겔하임의 “모빅 캡슐”이 최초로 발매되었는데, 국내에서 제제학적으로 동등한 제제를 허가받거나 처방된 제제를 성분, 함량 및 제형이 동일한 다른 제제로 대체하여 조제하기 위해서는 식품의약품

안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁴⁾에 따라 생체이용률 시험을 실시하여 대조약과 생물학적으로 동등하다는 것이 입증되어야 한다.

따라서 이 연구에서는 (주)종근당의 “멜락스 캡슐”(멜록시캄 7.5 mg)이 한국 베링거인겔하임의 “모빅 캡슐”(멜록시캄 7.5 mg)과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험기준⁴⁾에 따라 건강한 성인 남성 자원자 24명에게 2캡슐(멜록시캄 15 mg)씩을 경구투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC)과 최고 혈중 농도(C_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 받은 후 시험계획서에 따라 수행되었다.

실험 방법

시약 및 기기

시험약으로 (주)종근당의 “멜락스 캡슐”(제조번호: FQ001, 제조일자: 2003. 10. 13), 대조약으로 한국 베링거인겔하임의

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

“모빅 캡슐”(제조번호: 382405, 사용기한: 2005. 7. 15)을 사용하였다.

멜록시카ムの 혈중 농도 분석 시험에 사용된 시약들로 멜록시카ム 표준품 및 내부 표준물질 피록시카ム 표준품은 Sigma사 (St. Louis, MO, 미국)에서 구입하였다. 이동상으로 사용된 아세토니트릴은 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 λ Absorbance Detector, Waters), 자동주입기(717 plus autosampler, Waters), 탈기장치(In-line degasser AF, Waters)를 사용하였고, 컬럼은 XTerra C₁₈ guard cartridge (10.0 mm, 1.×2.0 mm, i. d., 5 μ m, Waters)를 장착한 Capcell PAK C₁₈(100 mm, 1.×2.0 mm, i. d., 5 μ m, Shiseido, Tokyo, Japan), 데이터 처리장치로는 Waters사의 Breeze 3.2를 사용하였다.

비교용출시험

“모빅 캡슐”과 “멜락스 캡슐”의 비교용출시험을 생물학적 동등성시험 대상 생산로트에 대하여 수행하였다. 대조약과 시험약을 각각 12캡슐씩 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(꺾들법)에 따라 시험하였고 시험액으로는 대한약전 봉해시험법의 제 1액(pH 1.2), 영국약전(1998)의 인산염완충액(pH 4.0), 대한약전 봉해시험법의 제 2액(pH 6.8), 물 900 ml를 각각 사용하였다. 37 ± 0.5°C에서 50 rpm으로 시험하여 용출 개시 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 분(pH 1.2), 180분(pH 6.8), 240, 300 및 360분(pH 4.0 및 물의 시험액)에 용출액을 채취하고 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과시킨 다음 HPLC 법으로 자외부 파장 355 nm에서 흡광도를 측정하여 용출률을 계산하였다.

피험자 선정

피험자는 생물학적동등성시험 지원자 모집 공고를 통하여, 19~55세의 건강한 성인 남성으로서 선천성 또는 만성 질환이 없고 내과적인 진찰결과 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집공고하고 지원자 31명을 모집하였다.

지원자 31명에 대한 건강진단은 서울시 강남구 역삼동 747-26번지 소재 조오다 의원에서 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 68.67 ± 6.57 kg, 연령 23.8 ± 2.14 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 7 시경에 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 조오다의원에 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 채혈을 마친 뒤 피험자들은 귀가하여 일상적인 생활을 하였고 이후 48, 60 및 72시간에 조오다의원으로 재소집하여 채혈을 하였다. 시험 전과정을 통하여 피험자 개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였으며, 채혈이 끝난 후에는 담당의사에 의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하였고 피험자 전원에게서 이상이 없음을 확인하였으며 2기

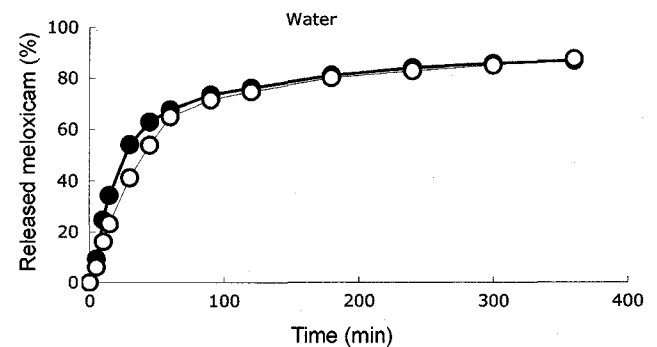


Figure 1—Dissolution profiles of meloxicam from Mobic™ (●) and Melax™ (○) capsules in water (n=12, mean).

시험을 완료할 때까지 술이나 약물 복용을 일체 금지한다는 주의사항을 다시 한 번 주지시킨 후 귀가시켰다.

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 한국 베링거인겔하임의 “모빅 캡슐”을, 제 2군에는 시험약으로 (주)종근당의 “멜락스 캡슐”을 투여하였고, 제 2기에는 그 반대로 투여하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시험약 각 2캡슐을 물 240 mL와 함께 단회 경구투여 하였다. 보고되어 있는 멜록시카프의 혈중 소실반감기인 약 20.6시간을 토대로 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호 18조 2항에 따라 채혈시간은 반감기의 3배 이상인 72시간 동안으로 하였고 채혈횟수는 약물투약 직전과 투약 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 48, 60 및 72시간의 총 14시점에서 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 조오다의원에서 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 흔들어 섞고 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 멜록시카프의 정량

혈장 중 멜록시카프 함량은 검체를 처리한 후 HPLC/UV를 이용하여 정량분석하였으며 분석법에 대한 검증은 행한 후 시료를 분석하였다. 검출 파장은 355 nm로 하였고, 이동상으로는 50 mM phosphate buffer : 아세트니트릴 혼액(70 : 30, v/v)을 사용하였으며 유속은 0.4 ml/min, 주입량은 50 μ l 로 하여 전처리된 혈장시료를 정량하였다.

검량선 작성을 위하여 멜록시카프 표준품을 물에 녹여 농도를 멜록시카프로서 1,000 μ g/ml가 되도록 제조한 후 4°C에서 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 멜록시카프의 혈장 중 농도가 각각 20, 50, 100, 200, 500, 100 및 2500 ng/ml가 되도록 표준혈장을 만들었다. 또한 내부 표준물질인 피록시카프는 메탄올에 녹여 1,000 μ g/ml가 되도록 한 후 50% 메탄올로 희석하여 30 μ g/ml가 되도록 제조하였다.

표준혈장 0.3 ml를 1.5 ml micro centrifuge tube에 넣고 여기에 내부표준물질 용액 10 μ l와 60% 과염소산 30 μ l을 넣고 30초간 탁상용 혼합기에서 잘 섞었다. 3000 rpm에서 5분간 원심분리한 후 이 최종시료용액 중 50 μ l를 HPLC에 주입하였다. 내부표준물질에 대한 멜록시카프의 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 0.3 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_{max})는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 가장 높은 혈장 중 농도를 읽은 값을 사용하였으며, T_{max} 는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 최고 혈장 중 약물농도에 도달하는 시간을 읽은 값을 사용하였다.

생물학적동등성시험기준⁴⁾에 따라 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교항목은 AUC와 C_{max} 로 하였다. 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2002⁵⁾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

“모빅 캡슐”에 대한 “멜락스 캡슐”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁴⁾에 따라 AUC, C_{max} 및 T_{max} 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 패들법에 따라 용출시험한 결과, 시험약과 대조약은 pH 1.2 및 pH 4.0의 시험액에서 의약품동등성시험관리규정⁶⁾에 규정된 2시간 및 6시간 동안의 평균용출률이 85% 미만으로 나타났으며, pH 6.8 및 물의 시험액에서는 규정된 시험시간 내에 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 모든 시험액에서 식품의약품안전청이 고시한 의약품동등성시험관리규정⁶⁾의 용출양상의 동등성 판정기준에 적합하여 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단되었다.

혈장 중 멜록시캅의 정량

상기의 시험방법과 같이 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램은 Figure 2와 같았으며, 멜록시캅 피크의 유지시간은 약 5.4분, 내부표준물질(피록시캅) 피크의 유지시간은 약 3.3분이었고, 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 20 ng/ml로 정하였다. 혈장 시료로부터 구한 멜록시캅의 검량선 계산식은 피크 면적비(y)=0.00053×멜록시캅의 농도(x)+0.0011(r=0.9998)로 20~2500 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 20, 100, 500 및 2500 ng/ml 4가지 농도의 멜록시캅 표준혈장을 분석하였을 때 본 분석방법의 정밀성 C.V.는 일내 정밀성이 7.58% 이하, 일간 정밀성은 8.69% 이하, 정확성은 92.33~112.75%이었다(Table I).

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

혈장 중 멜록시캅의 농도 추이 및 생체이용률 파라미터 산출

피험자 24명에게 대조약 및 시험약을 경구투여한 후 두 제제로부터 구한 평균 혈장 중 멜록시캅의 농도-시간 곡선

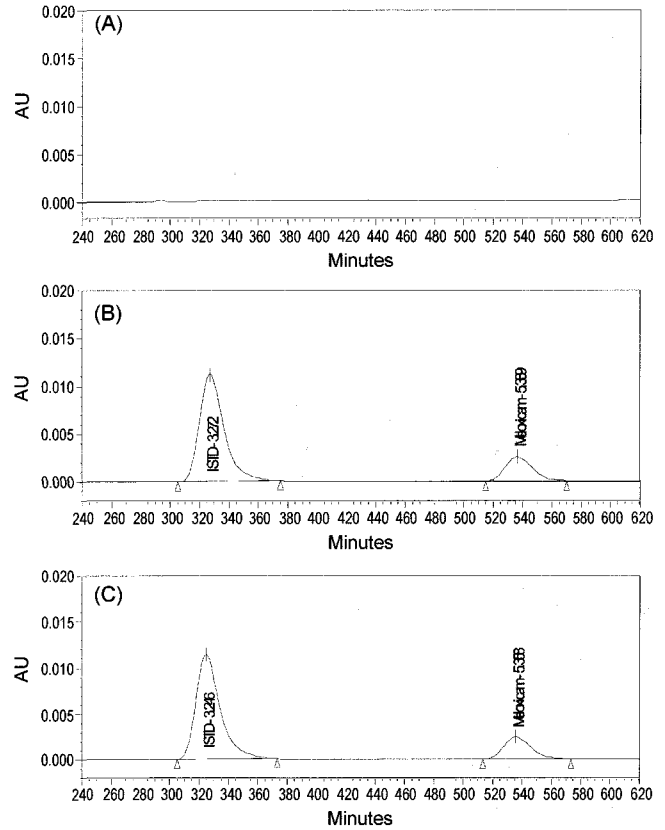


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) blank plasma spiked with meloxicam (500 ng/ml) and internal standard (ISTD, piroxicam 30 µg/ml) and (C) plasma sample at 1 hr after oral administration of 15 mg meloxicam capsules (The plasma concentration of meloxicam correspond to 455 ng/ml).

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

Concentration (ng/ml)	Precision (Coefficient of Variation: %)		Accuracy % (n=5)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)	
20 (LOQ)	7.58	8.69	112.75
100 (low)	2.05	1.37	92.33
500 (medium)	3.26	2.70	93.29
2500 (high)	1.78	1.18	98.08

LOQ: Limit of quantitation

을 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 있어서 두 제제의 생체이용률 파라미터의 실측치와 로그변환한 값을 정리하면 Table II와 같다. 대조약인 “모빅 캡슐”의 평균 AUC (ng · hr/ml)는 36261.9±11221.6, 시험약인 “멜락스 캡슐”은 35354.3±8893.3으로 대조약에 대한 평균치 차가 -2.50%이었고, C_{max}(ng/ml)는 1369.8±417.6과 1403.3±292.4으로 2.48%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 4.38±1.28과 3.50±1.38로 -19.7%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이었다.

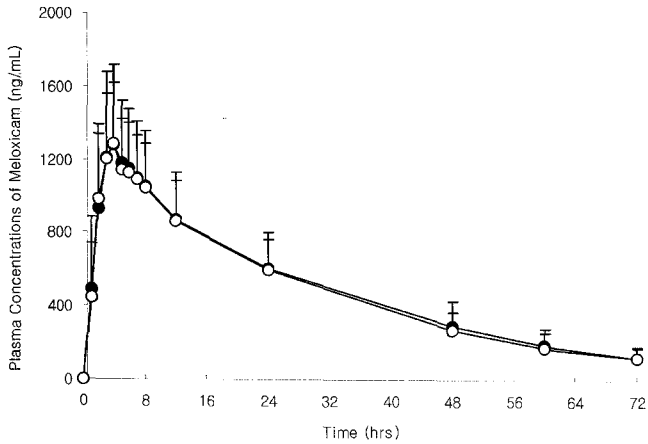


Figure 3—Mean (\pm S.D., n=24) plasma concentration-time curves of meloxicam following oral administration of Mobic™ (●) and Melax™ (○) capsules at the meloxicam dose of 15 mg.

시험결과에 대한 통계처리 및 고찰

Table II에 나타난 각 피험자의 로그변환한 AUC값 및 C_{max}값에 대하여 분산분석을 행하여 얻은 통계검정결과를 Table III에 나타내었다. 이 통계처리 결과에서 알 수 있듯이 유의수준(α)=0.05의 구간 순서 효과 검정에서 F값이 F분서 표의 한계값인 F(1,22)=4.301보다 작아 교차 시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 또한, 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.95에서 log1.04 및 log0.98에서 log1.14로서 log0.8에서 log1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준⁴⁾을 만족하였다. 이상의 결과로부터 시험약인 “멜락스 캡슐”은 대조약인 “모빅 캡슐”에 대하여 평가항목 AUC_t와 C_{max}에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Mobic™ and Melax™ Capsules at the Meloxicam Dose of 15 mg

Volunteer	Mobic™ Capsule					Melax™ Capsule				
	AUC _t (ng · hr/ml)	Ln AUC _t	C _{max} (ng/ml)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (ng · hr/ml)	Ln AUC _t	C _{max} (ng/ml)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)
A-1	23415.0	10.1	29643.2	10.3	956.8	6.9	1211.6	7.1	4	4
A-2	28906.7	10.3	25062.6	10.1	1250.6	7.1	1192.9	7.1	4	4
A-3	39022.4	10.6	40593.5	10.6	1911.1	7.6	1616.8	7.4	3	2
A-4	42947.1	10.7	42023.9	10.6	1195.6	7.1	1309.4	7.2	6	7
A-5	44078.5	10.7	37073.8	10.5	1512.9	7.3	1682.5	7.4	4	3
A-6	52242.3	10.9	44519.9	10.7	1780.9	7.5	1554.0	7.3	6	5
A-7	40995.8	10.6	36743.2	10.5	2002.3	7.6	1600.7	7.4	3	6
A-8	18553.7	9.8	24273.9	10.1	654.5	6.5	926.2	6.8	3	2
A-9	17970.8	9.8	21525.7	10.0	696.9	6.5	862.6	6.8	5	3
A-10	34306.3	10.4	34448.8	10.4	1711.6	7.4	1450.2	7.3	4	4
A-11	31217.2	10.3	33686.8	10.4	1180.7	7.1	1371.9	7.2	6	5
A-12	42908.5	10.7	47602.9	10.8	1455.5	7.3	1043.5	7.0	4	1
B-1	47711.2	10.8	42685.6	10.7	1761.5	7.5	1761.7	7.5	5	4
B-2	44261.2	10.7	41178.3	10.6	1740.1	7.5	1603.4	7.4	4	4
B-3	54094.0	10.9	51602.9	10.9	1870.0	7.5	2028.9	7.6	4	3
B-4	33787.0	10.4	33488.1	10.4	1315.2	7.2	1572.7	7.4	6	3
B-5	40336.4	10.6	36743.2	10.5	1185.9	7.1	1470.3	7.3	7	2
B-6	51023.0	10.8	44686.0	10.7	1324.6	7.2	1247.7	7.1	6	4
B-7	19967.8	9.9	22434.9	10.0	600.9	6.4	1093.9	7.0	4	3
B-8	18990.0	9.9	18882.6	9.8	826.3	6.7	1035.2	6.9	5	4
B-9	22847.5	10.0	23916.8	10.1	1118.9	7.0	1182.6	7.1	3	3
B-10	42475.5	10.7	39605.9	10.6	1726.8	7.5	1625.6	7.4	4	2
B-11	41563.4	10.6	36255.1	10.5	1733.7	7.5	1593.9	7.4	2	4
B-12	36663.9	10.5	39824.9	10.6	1362.5	7.2	1640.4	7.4	3	2
Mean	36261.9	10.4	35354.3	10.4	1369.8	7.2	1403.3	7.2	4.38	3.50
(S.D.)	11221.6	0.4	8893.3	0.3	417.6	0.4	292.4	0.2	1.28	1.38

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Meloxicam Capsules

Statistical parameter	Bioavailability parameters ($\alpha = 0.05$)	
	AUC _t	C _{max}
Difference	-2.50%	2.48%
Power (1- β)	0.9	0.9
F value ^a	0.168	0.438
Test/Reference point estimate	0.994	1.056
90% confidence interval	$\log 0.95 \leq \delta \leq \log 1.04$	$\log 0.98 \leq \delta \leq \log 1.14$

The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of logarithmically transformed data.

^aF(1,22)=4.301

결 론

식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준⁴)에 따라 (주)종근당의 “멜락스 캡슐”을 시험약으로 하고 한국 베링거 인겔하임의 “모빅 캡슐”을 대조약으로 하여 2×2 교차 시험법에 따라 건강한 성인 남성 지원자 24명에게 2캡슐(멜록시 캅 15 mg)씩을 경구 투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 농도-시간곡선하 면적(AUC)과 최고 혈중 농도(C_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다.

대조약인 “모빅 캡슐”과 시험약인 “멜락스 캡슐”에 대해 대한약전의 용출시험법 제 2법인 패들법에 따라 시험한 결과 pH 1.2, 4.0의 시험액에서 2시간 및 6시간 동안의 평균 용출률이 85% 미만으로 나타났으며, pH 6.8 및 물의 시험액에서 6시간 동안 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 그 용출양상도 유사하였다.

두 가지 비교평가항목(AUC_t 및 C_{max})의 로그변환한 값에 대하여 분산분석을 실시한 결과 각 비교항목에 있어 모두 유의수준(α)=0.05의 균간 순서효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. AUC의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.95에서 log1.04이었고 C_{max}의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.98에서 log1.14로서 두 항목 모두 log0.8에서 log 1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준⁴)을 충족시

켰다.

이와 같이 시험약인 “멜락스 캡슐”은 대조약인 “모빅 캡슐”에 대하여 생물학적 동등성의 판단 기준인 두 항목(AUC와 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

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

문 헌

- 1) S. Noble and J. Balfour, Meloxicam, *Drug*, **51**(3), 424-430 (1996).
- 2) N.M. Davies and N.M. Skjodi, Clinical Pharmacokinetics of Meloxicam, A Cyclooxygenase-2 Preferential Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug. *Clinical Pharmacokinetics*, **36**(2), 115-126 (1999).
- 3) Effect of Food on the Pharmacokinetics of Meloxicam after Oral Administration, *Pharmacokinetics*, **9**(5), 270-276 (1995).
- 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).