

## 제포 정(로녹시캅 4 mg)에 대한 로노캠 정 의 생물학적 동등성

강현아 · 조혜영 · 이용복<sup>†</sup>

전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, 전남대학교 병원 임상시험센터  
(2006년 1월 28일 접수 · 2006년 2월 14일 승인)

### Bioequivalence of Lornocam Tablet to Xefo<sup>®</sup> Tablet (Lornoxicam 4 mg)

Hyun-Ah Kang, Hea-Young Cho and Yong-Bok Lee<sup>†</sup>

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 January 28, 2006 · Accepted February 14, 2006)

**ABSTRACT** – Lornoxicam is a nonsteroidal anti-inflammatory drug that decreases prostaglandin synthesis by inhibiting cyclooxygenase. It has analgesic, antipyretic and antiinflammatory effects. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two lornoxicam tablets, Xefo<sup>®</sup> (Hyundai Pharmaceutical Ind. Co., Ltd.) and Lornocam (Samchundang Pharmaceutical Co., Ltd.), according to the guidelines of the Korea Food and Drug Administration (KFDA). The release of lornoxicam from the two lornoxicam formulations *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method with various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution and water). Twenty eight healthy male subjects, 24.39±1.95 years in age and 68.63±7.25 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After a single tablet containing 4 mg as lornoxicam was orally administered, blood samples were taken at predetermined time intervals and the concentrations of lornoxicam 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<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and untransformed T<sub>max</sub>. The results showed that the differences between two formulations based on the reference drug, Xefo<sup>®</sup>, were -1.56%, 2.16% and -17.12% for AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub>, 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 0.90~log 1.05 and log 0.88~log 1.17 for AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>, respectively). Thus, the criteria of the KFDA bioequivalence guideline were satisfied, indicating Lornocam tablet was bioequivalent to Xefo<sup>®</sup> tablet.

**Key words** – Lornoxicam, Xefo, Lornocam, Bioequivalence, HPLC

로녹시캅(lornoxicam, 6-chloro-4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-thieno (2,3-e)-1,2-thiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide)은 말초에서의 cyclooxygenase 활성 억제를 통하여 염증 및 통증의 원인이 되는 prostaglandin류의 생성을 억제하며 inducible nitric oxide synthase(iNOS)의 활성 억제를 통하여 부종과 통증의 원인이 되는 NO의 생성을 억제하여 강력한 진통효과를 나타내는 제제이다.<sup>1,2)</sup> 건강한 성인에게 로녹시캅 4 mg을 1회 경구투여하였을때 최고 혈청 중 농도 도달 시간(T<sub>max</sub>)은 약 3시간, 최고 혈청 중 농도(C<sub>max</sub>)는 약 299 ±63 ng/mL,<sup>3)</sup> 최종상 소실반감기는 약 4시간<sup>1,2)</sup>으로 다른 oxicam 계열 약물보다 짧은 것으로 보고되어 있다.<sup>4)</sup>

국내에서는 현대약품공업 주식회사에서 “제포 정”이라는 상품명으로 로녹시캅 정제(로녹시캅 4 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하여나 의사 또는 치과 의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>5)</sup>에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 삼천당제약 주식회사에서 발매하고자 하는 로녹시캅 제제인 “로노캠 정”이 기존의 로녹시캅 제제인 “제포 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>5)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만

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

21-31세) 28명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 로녹시캄의 혈청 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC),  $C_{max}$ 와  $T_{max}$ 에 대하여  $T_{max}$ 를 제외한 AUC와  $C_{max}$ 는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, “로노캠 정”과 “제포 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 의약품임상시험관리기준<sup>6)</sup> 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 삼천당제약 주식회사(서울)의 “로노캠 정”(제조번호: T0728, 제조일시: 2005. 8. 1), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 현대약품공업 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 “제포 정”(제조번호: 40013, 사용기한: 2007. 10. 26)으로 로녹시캄 4 mg을 함유하는 정제이다.

로녹시캄 표준품은 삼천당제약 주식회사로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 피록시캄(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국), HPLC용 메탄올 및 아세트니트릴(이상 Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 인산이수소칼륨, 톨루엔, 아세트산 나트륨, 아세트산 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험용 기기로는 용출시험기(Dissolution Tester DST-610, Lab Fine, 한국) 및 UV Detector(Waters 996 PDA Detector, 미국)를 사용하였으며, 혈중 약물농도 분석기 기로는 Shimadzu LC 10ADvp System(Shimadzu, Kyoto, 일본), Shim-pack CLC-ODS(M) 컬럼(입자경 5  $\mu$ m, 4.6 $\times$ 150 mm I.D., Shimadzu, Kyoto, 일본), UV 검출기(SPD 10A, Shimadzu, Kyoto, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국), pH 측정기(Model 7, Corning Ltd., Halstead Essex England, 영국), 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 “제포 정”과 시험약 “로노캠 정” 각 12정씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물의 용출액을 각각 900 mL씩 사용하여 용출 개시 5, 10, 15, 30(pH 6.8 및 물 시험액), 45, 60, 90, 120(pH 1.2 시험액), 240, 360분(pH 4.0 시험액)에 용출액을 채취하고 0.45  $\mu$ m 멤브레인 필터로 여과한 후 HPLC UV 검출기(378 nm)를 사용하여 용출률을 산출하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>7)</sup>에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 38명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 28명을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 68.63 $\pm$ 7.25 kg, 평균 나이는 만 24.39 $\pm$ 1.95세이었다. 이 들로부터 동의를 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 2제제의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 28명의 피험자를 군당 14명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기 때 A군에는 대조약인 “제포 정”을, B군에는 시험약인 “로노캠 정”을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(로녹시캄 4 mg)으로 하였다. 한편, 로녹시캄의 최종상의 반감기는 약 4시간<sup>1,2)</sup>으로 보고되어 있어 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 4일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/mL) Angiocatheter(JELCO<sup>TM</sup>, 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, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 및 24시간째(총 12시점)에 약 5 mL의 혈액을 채취하

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

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

**혈청 중 로녹시캄의 정량**

혈청 중 로녹시캄의 정량은 이미 보고된 로녹시캄의 HPLC분석법<sup>7,8)</sup>을 참고, 다소 수정하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 0.05 M potassium dihydrogenphosphate : 아세트니트릴 : 메탄올 = 60:23:17(v/v/v) 혼합용액을 사용하였고, 유속 1.0 mL/min, 주입량 100 µL 및 UV 검출기(372 nm)를 이용하여 정량하였으며 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

로녹시캄 표준품을 0.2 M NaOH 용액에 녹여 농도를 1,000 µg/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈청으로 희석하여 혈청 중 로녹시캄의 최종 농도가 각각 2, 5, 20, 50, 100, 200, 500 및 1000 ng/mL 씩 되도록 검량선용 표준 혈청액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청 1 mL에 내부표준물질로 피록시캄 수용액(5 µg/mL) 100 µL 및 acetate buffer 2 mL를 가한 후 3초간 잘 섞은 후 톨루엔 6 mL를 가하여 3분간 vortexing하였다. 이것을 3,000 rpm에서 5분간 원심분리 한 후 유기층을 취하여 새 시험관에 옮기고 질소기류 하에서 증발 · 건조시켰다. 이 잔사에 이동상 180 µL를 가하여 녹인 후 이 용액 중 100 µL를 취해 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 로녹시캄의 피이크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라, 2, 5, 50 및 500 ng/mL 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 상대추출률을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -80°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 1 mL에 내부표준물질로 피록시캄 수용액(5 µg/mL) 100 µL 및 acetate buffer 2 mL를 가한 후 상기 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC에 주입하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 로녹시캄의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 로녹시캄의 농도(ng/mL)를 산출하였다.

**약물속도론적 파라미터의 분석**

“제포 정” 및 “로노캠 정”을 각각 1정씩 28명의 지원자에

게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T<sub>max</sub>를 제외한 AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub>의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test<sup>9)</sup>를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이 때, C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 실측치를 사용하였으며 AUC<sub>t</sub>는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. “제포 정”에 대한 “로노캠 정”의 생물학적동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>5)</sup>에 따라 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 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 로녹시캄(pKa 5.5) 두 제제를 용출시험한 결과 pH

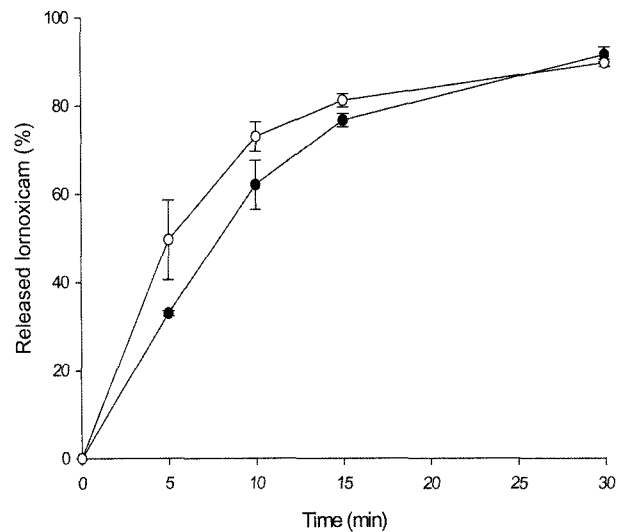
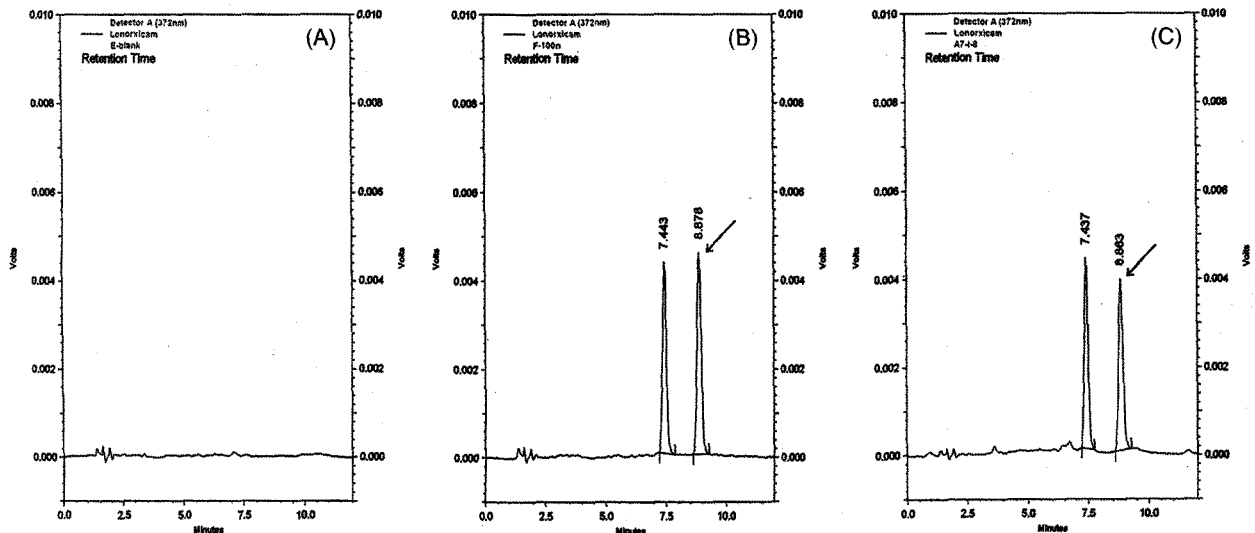


Figure 1—Dissolution profiles of lornoxicam from Xefo® tablet (●) and Lornocam tablet (○) in water (n=12, mean±S.D.).



**Figure 2**—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with lornoxicam (100 ng/mL) and internal standard (I.S., piroxicam 500 ng/mL) and (C) serum sample (82.04 ng/mL) at 6 hr after oral administration of 4 mg lornoxicam tablet.  $\sphericalangle$ =lornoxicam peak.

1.2에서는 120분 이후에, pH 4.0에서는 360분 이후에, pH 6.8에서는 15분 이내에, 물에서는 30분 이내에 85% 이상 용출되었고, 두 제제의 용출 양상은 거의 차이가 없는 것으로 관찰되었다. Figure 1에서는 두 제제간의 물중에서의 용출양상 특성을 보여주고 있다.

**혈청 중 로녹시캅 정량**

건강한 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 피록시캅과 로녹시캅을 함께 가한 것 및 로노캠 정 투여 후 6 시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 로녹시캅 피이크의 출현시간은 약 8.9분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 7.4분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 2 ng/mL이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피이크 면적비에 대한 추출 시료 중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 상대 추출 회수율(%)은 207.30±9.08이었다. 혈청 시료로부터 구한 로녹시캅의 검량선은 피이크 면적비(y)=0.01278×로녹시캅 농도(ng/mL, x)+0.01458(r=0.9998, p<0.01)로 2~1000 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 로녹시캅의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났고 2, 5, 50 및 500 ng/mL의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청 중 로녹시캅

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

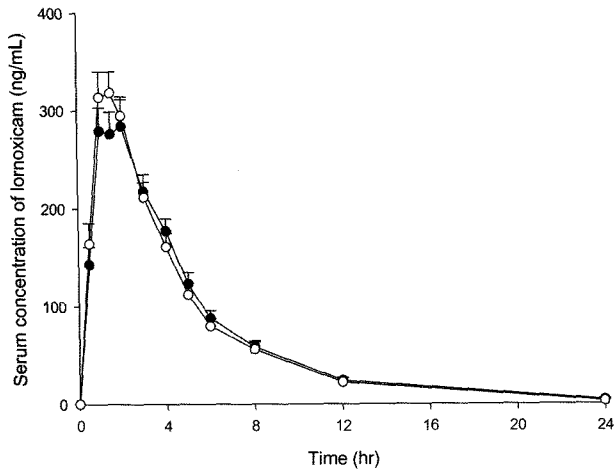
Concentration (ng/mL)	Precision C.V.(%)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day C.V.(%) (n=5)	Inter-day C.V.(%) (n=5)	
2	5.34	6.64	90.57
5	4.24	12.65	112.42
50	8.30	6.64	100.52
500	14.25	7.50	94.52

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

에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 적합한 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

**혈청 중 로녹시캅 농도 추이**

시험약과 대조약으로 “로노캠 정”과 “제포 정”을 각각 1 정씩 피험자 28명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈 하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 로녹시캅 평균 농도를 Figure 3에 나타내었으며, 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>)를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “제포 정”의 평균 AUC(ng·hr/mL)는 1605.19±564.81, 시험약인 “로노캠 정”은 1580.11±632.83으로 대조약에 대한 평균치 차이가 -1.56%이었고, C<sub>max</sub>(ng/mL)는 361.27±124.74와 369.06±122.17로 2.16%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 1.98±1.00과 1.64±0.83으로 -17.12%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시



**Figure 3**—Mean serum concentration-time curves of lornoxicam following oral administration of Xefo® tablet (●) and Lornocam tablet (○) at the dose of lornoxicam 4 mg ( $\pm$ S.E., n=28).

협약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm 20\%$  이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이 하 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  $\alpha$ 가 0.05일 때  $T_{max}$ 와 로그변환한  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 값에 대한 F비( $F_G$ )가 F분석표의 한계값인  $F(1, 26) = 4.230$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 에 대한 90% 신뢰한계는  $\log(0.90)\sim\log(1.05)$  및  $\log(0.88)\sim\log(1.17)$ 로 나타나  $\log(0.8)$ 에서  $\log(1.25)$ 이어야 한다는 생물학적동등성시험

**Table II**—Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Xefo® and Lornocam Tablets at the Lornoxicam Dose of 4 mg

Subjects	Xefo Tablet					Lornocam Tablet				
	$AUC_t$ (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)
A1	1550.98	7.35	354.66	5.87	2.00	1350.65	7.21	263.44	5.57	1.00
A2	1380.73	7.23	276.54	5.62	2.00	1573.38	7.36	342.53	5.84	0.50
A3	1102.33	7.01	225.38	5.42	3.00	1021.35	6.93	204.64	5.32	1.00
A4	1630.05	7.40	431.36	6.07	1.00	1509.56	7.32	330.55	5.80	1.50
A5	1424.23	7.26	330.99	5.80	1.00	1724.94	7.45	521.81	6.26	1.00
A6	1490.99	7.31	331.02	5.80	1.00	1462.90	7.29	627.19	6.44	1.00
A7	1716.66	7.45	451.83	6.11	1.50	1691.70	7.43	497.11	6.21	1.00
A8	2350.46	7.76	416.29	6.03	2.00	3463.32	8.15	490.57	6.20	1.50
A9	854.52	6.75	206.32	5.33	3.00	1074.07	6.98	212.06	5.36	2.00
A10	2895.85	7.97	476.92	6.17	2.00	2926.16	7.98	404.71	6.00	4.00
A11	1474.63	7.30	371.70	5.92	1.50	1142.90	7.04	303.60	5.72	2.00
A12	1157.08	7.05	329.27	5.80	1.00	857.75	6.75	134.77	4.90	4.00
A13	1859.53	7.53	451.08	6.11	1.50	1082.69	6.99	199.96	5.30	3.00
A14	980.23	6.89	233.30	5.45	2.00	841.59	6.74	250.37	5.52	1.50
B1	2808.66	7.94	621.90	6.43	2.00	2092.37	7.65	454.04	6.12	2.00
B2	2588.23	7.86	410.93	6.02	3.00	2468.81	7.81	564.76	6.34	1.50
B3	1822.81	7.51	327.98	5.79	2.00	1403.75	7.25	425.60	6.05	1.50
B4	1126.22	7.03	308.77	5.73	1.50	1177.64	7.07	335.68	5.82	1.50
B5	2582.48	7.86	680.24	6.52	2.00	2500.92	7.82	495.26	6.21	2.00
B6	1078.93	6.98	149.47	5.01	4.00	1471.28	7.29	389.50	5.96	1.00
B7	1030.46	6.94	365.68	5.90	1.00	1440.33	7.27	370.86	5.92	1.50
B8	1225.59	7.11	239.80	5.48	3.00	1120.50	7.02	271.24	5.60	1.00
B9	1468.13	7.29	280.96	5.64	1.00	1776.72	7.48	444.17	6.10	1.50
B10	1675.31	7.42	570.75	6.35	1.00	992.61	6.90	243.76	5.50	1.50
B11	1062.54	6.97	392.83	5.97	1.00	1033.32	6.94	334.87	5.81	1.50
B12	1336.84	7.20	232.34	5.45	5.00	1729.09	7.46	373.92	5.92	1.50
B13	1620.91	7.39	264.09	5.58	3.00	1990.36	7.60	492.29	6.20	1.00
B14	1650.00	7.41	383.08	5.95	1.50	1322.36	7.19	354.33	5.87	2.00
Mean	1605.19	7.33	361.27	5.83	1.98	1580.11	7.30	369.06	5.85	1.64
(S.D.)	564.81	0.33	124.74	0.35	1.00	632.83	0.36	122.17	0.36	0.83

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Lornoxicam Tablets<sup>#</sup>

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	-1.56%	2.16%	-17.12%
F <sub>G</sub> <sup>a)</sup>	0.2661	1.2641	0.1586
Test/Reference point estimate	-0.0278	0.0188	-0.3393
Confidence interval ( $\delta$ ) <sup>b)</sup>	$\log 0.90 \leq \delta \leq \log 1.05$	$\log 0.88 \leq \delta \leq \log 1.17$	$-39.80 \leq \delta \leq 5.57$

<sup>#</sup>The AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the T<sub>max</sub> values on the basis of untransformed data.

<sup>a)</sup> $\alpha=0.05$ , F(1, 26)=4.230, <sup>b)</sup> $\alpha=0.05$ .

기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T<sub>max</sub> 평균치 차의 90% 신뢰구간은 -39.80~5.57%로  $\pm 20\%$  이내이어야 한다는 조건을 만족시키지는 못하였으나 로녹시캅이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “로노캠 정”은 대조약인 “제포 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 결 론

삼천당제약 주식회사에서 발매하고자 하는 로녹시캅 제제인 “로노캠 정”이 기존의 로녹시캅 제제인 현대약품공업 주식회사의 “제포 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>5)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 21~31세) 28명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 로녹시캅의 T<sub>max</sub>와 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교 용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “제포 정”과 시험약인 “로노캠 정”에 대하여 대한약전 VIII에 수제된 제 2법(패들법)에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2에서는 120분 이후에, pH 4.0에서는 360분 이후에, pH 6.8에서는 15분 이내에, 물에서는 30분 이내에 85% 이상 용출되었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 “제포 정”의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng·hr/mL)는 1605.19  $\pm$  564.81, 시험약인 “로노캠 정”은 1580.11  $\pm$  632.83으로 대조약에 대한 평균치 차가 -1.56%이었고, C<sub>max</sub>(ng/mL)는 361.17  $\pm$  124.74와 369.06  $\pm$  122.17로 2.16%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 1.98  $\pm$  1.00과 1.64  $\pm$  0.83으로 -17.12%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm 20\%$  이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건

을 만족하였다.

3. “제포 정”에 대한 “로노캠 정”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대해 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 구간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각  $\log(0.90) \sim \log(1.05)$  및  $\log(0.88) \sim \log(1.17)$ 로 나타나  $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ 이어야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, T<sub>max</sub>(hr)에 대한 90% 신뢰구간( $\delta$ , %)은 -39.80~5.57%로 단지 참고값으로만 사용하였다.

이와 같이 시험약인 “로노캠 정”은 대조약인 “제포 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)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) Lornoxicam, *Drugs Fut.*, 17(8), 683-686 (1992).
- 2) Neil M. Skjodt, Neal M. Davies, Clinical pharmacokinetics of lornoxicam, *Clin. Pharmacokinet.*, 34(6), 421-428 (1998).
- 3) S.I. Anker, A.E. Brimelow, P. Crome, A. Johnston, S.J. Warrington, P. Turner, H.P. Ferber, Chlortenoxicam pharmacokinetics in young and elderly human volunteers, *Postgrad. Med. J.*, 64(756), 752-754 (1988).
- 4) K.T. Olkkola, A.V. Brunetto, M.J. Mattila, Pharmacokinetics of oxican nonsteroidal anti-inflammatory agents, *Clin. Pharmacokinet.*, 26(2), 107-120 (1994).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험 기준 (2002. 11. 22).
- 6) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준 (2000. 1. 4).
- 7) S. Radhofer-Welte, P. Dittrich, Determination of the novel non-steroidal anti-inflammatory drug lornoxicam and its

- main metabolite in plasma and synovial fluid, *J. Chromatography B*, **707**, 151-159 (1998).
- 8) T. Suwa, H. Urano, Y. Shinohara, J. Kokatsu, Simultaneous high-performance liquid chromatographic determination of lornoxicam and its 5'-hydroxy metabolite in human plasma using electrochemical detection, *J. Chromatography*, **617**(1), 105-110 (1993).
- 9) Statistical Solutions Ltd., Equiv Test<sup>®</sup> 2.0, U.K. (2001).