

건일로딘 캡슐(에토돌락 200 mg)에 대한 에토딘 캡슐의 생물학적동등성

이명재 · 강종민 · 최상준 · 이진성 · 탁성권 · 서지형 · 류재환 · 임성빈 · 이경태*

경희대학교 약학대학, 경희의료원

(2008년 8월 11일 접수 · 2008년 8월 13일 수정 · 2008년 8월 20일 승인)

Bioequivalence of Etodin Capsule to Kuhnillodin Capsule (Etodolac 200 mg)

Myung Jae Lee, Jong Min Kang, Sang Jun Choi, Jin Sung Lee, Sung Kwon Tak,
Ji Hyung Seo, Jae Hwan Rew, Sung Vin Yim and Kyung Tae Lee†

College of Pharmacy and Medical Center, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

(Received August 11, 2008 · Revised August 13, 2008 · Accepted August 20, 2008)

ABSTRACT – The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two etodolac capsules, Kuhnillodin capsule (Kuhnill. Co., Ltd., Seoul, Korea) as reference drug and Etodin capsule (Myungmun Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea) as test drug, according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty-three healthy male Korean volunteers received one capsule at the dose of 200 mg etodolac in a 2×2 crossover study. There was a one-week washout period between the doses. Plasma concentrations of etodolac were monitored by a high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for over a period of 24 hr after the administration. $AUC_{0-24\text{ hr}}$ was calculated by the linear trapezoidal rule method. C_{max} and T_{max} were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance (ANOVA) was carried out using logarithmically transformed $AUC_{0-24\text{ hr}}$ and C_{max} . The 90% confidence intervals of the $AUC_{0-24\text{ hr}}$ ratio and the C_{max} ratio for Etodin/Kuhnillodin were $\log 0.97 \sim \log 1.08$ and $\log 0.89 \sim \log 1.19$, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of $\log 0.80 \sim \log 1.25$. Thus, our study demonstrated that Etodin was bioequivalent to Kuhnillodin preparation when the rate and extent of absorption between two preparations were compared.

Key words – Etodolac, LC-MS/MS, Bioequivalence

비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)는 사람과 가축의 열증, 통증, 발열 등에 사용된다.¹⁾ 에토돌락(1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]-indole-1-acetic acid)은 임상적으로 널리 사용되는 비스테로이드성 소염진통제로서, 염증부위에 선택적으로 프로스타글란딘에 대한 억제작용이 강하며 또한 브라디키닌 및 염증관련 세포에 대한 억제작용을 상승적으로 나타냄으로써, 통증, 류마티스관절염 및 골관절염의 치료에 사용된다.²⁾ 건강한 성인에게 경구투약 시 최고혈중농도를 나타내는 시간은 약 1 hr이며, 청소율은 0.39 L/kg, 소실반감기는 약 7 hr이다.³⁾ 사람의 경우 급성증상에는 1회 200~400 mg을 1일 3~4회 경구투여하며, 만성증상에는 1일 800~1,200 mg을 2~4회 분할 경구투여하고 유지량으로 1일 600~1,200 mg을 2~4회 분할 경구 투여한다.⁴⁾ 에토돌락은

대부분의 비스테로이드성 소염진통제와 같이 혈중 단백질과 높은 결합률(99.3%)을 가지며, 간에서 수산화 및 글루콘산 대사를 거쳐 주로 신장으로 배설되고 일부는 담즙으로 배설된다.³⁾

본 연구는 명문 제약 주식회사에서 발매하고 있는 에토돌락 제제인 “에토딘 캡슐”이 기존의 에토돌락 제제인 “건일로딘 캡슐”과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 제 2005-31호(2005. 06. 07) 생물학적동등성시험기준⁵⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 20~28세) 23명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 에토돌락의 혈중약물농도-시간 곡선하 면적($AUC_{0-24\text{ hr}}$), 최고 혈중농도(C_{max})를 통계 검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적 동등성을 비교 판정하였다. 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)961-0860, E-mail : ktleee@khu.ac.kr

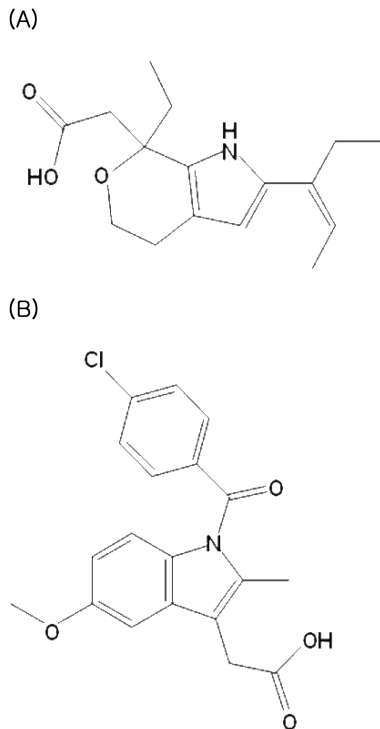


Figure 1—Chemical structure of (A) etodolac and (B) indomethacin.

실험 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 약물은 에토돌락 200 mg을 함유한 캡슐로서, 시험약은 명문제약 주식회사의 “에토딘 캡슐”(제조번호: 704, 제조일자: 2007. 06. 19), 대조약은 건일제약 주식회사에서 시판하고 있는 “건일로딘 캡슐”(제조번호: 716, 유통기한: 2008. 11. 21)을 사용하였다. 표준품인 에토돌락 및 내부표준물질로 사용된 인도메타신(Figure 1)은 Sigma사(St. Louis, Mo, 미국)에서 구입하였다. HPLC용 아세트니트릴, 에틸아세테이트는 Fisher Scientific사(Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린은 (주)중외제약(Seoul, 한국)에서 구입하였으며, 증류수는 Milli Q (Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다.

약물분석 기기로는 Waters 2795 HPLC system, Waters Quattro Micro API mass spectrometer (Waters Ltd., Watford, 영국)을 사용하였고, 분석컬럼은 Capcell Pak MGII C₁₈ (50×2.0 mm, I.D, 3 μ m, Shiseido, Tokyo, 일본)을 사용하였으며, MassLynx 4.1(Waters Ltd., Watford, 영국)로 데이터를 처리하였다. 또한, microtube centrifuge (Eppendorf, Hamburg, 독일), vortex mixer (Finepcr, Gyunggi-do, 한국) 등을 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 제 2005-31호(2005. 06. 07) 생물학적동등성시험기준에 따라 만 19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집공고하고 지원신청서를 받아 지원자 30명을 모집하였다. 지원자 30명에 대한 건강진단은 서울시 동대문구 회기동 1번지 소재 경희의료원에서 실시하였다. 지원자 중 피험자 선정기준에 모두 적합하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 24명을 피험자로 선정하였으며, 자발적인 의사결정에 따라 참가동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다. 최종 피험자로 선정된 사람들의 나이는 만 23.25±2.23세, 평균체중은 73.95±9.61 kg이었다. 이들로부터 참가동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 10일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지시켰고, 시험 전 날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 시험 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 24명의 피험자를 임의로 A, B 12명으로 나누었으나, A12번이 시험당일에 불참하여 최종 23명으로 시험을 진행하였다. 제 I기에서 A군에는 대조약인 “건일로딘 캡슐”을, B군에는 시험약인 “에토딘 캡슐”을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였다. 한편, 에토돌락의 반감기는 대략 7 hr으로 보고되어 있어^{3,6)} 생물학적동등성시험기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약 기간인 1주일의 휴약 기간을 두었다.

모든 피험자들의 상완 정맥부위에 heparin-locked catheter (BD Angiocath PlusTM, 22G, Boin Medica, Kyungbuk, 한국)를 설치하고 공 혈액 7 mL를 채취하였다. 약물 투여량은 에토돌락의 최대 상용량과 감도를 고려하여 대조약 또는 시험약 각각 1캡슐(에토돌락으로서 200 mg)을 240 mL의 물과 함께 복용시켰다. 피험자간 복약 시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 1 min 간격으로 실시하였고, 채혈은 약물의 혈중 소실 반감기를 토대로 반감기의 3배 이상인 24 hr 동안 실시하였다. 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12 및 24 hr의 총 12시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 정맥 catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 mL의

혈액을 빼내어 버리고 약 7 mL의 혈액을 채취하였다. 채혈 후마다 catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3,000 rpm에서 10 min간 원심 분리하여 혈장을 분리하였으며, 혈장만을 플라스틱 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70°C의 초저온 냉동기에 넣어 분석 시까지 보관하였다. 피험자들의 혈액채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 방에서 실시하였으며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다. 피험자의 입원, 채혈 및 휴식 등의 모든 일은 경희 임상의학연구소에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈장 중 에토돌락의 정량

LC-MS/MS 조건 - 전처리된 혈장시료는 다음의 LC-MS/MS조건에서 정량 하였다. 컬럼은 Shiseido Capcell Pak MGII C₁₈ (50×2.0 mm, I.D, 3 μm)을 사용하였고, 이동상은 100% 아세트니트릴과 10 mM ammonium formate (pH 3.5)를 65:35(v/v%)로 혼합하여 사용하였으며, 이동상의 유속은 0.2 mL/min이었다. 피크 검출은 triple-quadrupole mass spectrometry를 이용하여 MRM (multiple reaction monitoring) 방법으로 검출하고, ionization은 z-spray를 이용한 electrospray ionization (ESI)을 사용하였다. Cone voltage는 각각 21 V(에토돌락), 30 V(인도메타신), source 온도는 150°C, desolvation 온도는 350°C로 설정하였다. MRM mode를 이용한 에토돌락과 내부표준물질인 인도메타신의 검출은 500 msec dwell time으로 분석하였으며, 각각의 protonated molecular ion의 m/z는 288.21와 357.95이며, collision energy를 모두 20(임의단위)으로 하여 생성된 product ion의 m/z는 172.02과 139.17으로 monitoring하였다(Figure 2).

검량선 작성 - 에토돌락 표준품을 50% 아세트니트릴에 녹여 에토돌락으로서 1,000 μg/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 50% 아세트니트릴 용액과 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 에토돌락의 혈장 중 농도가 각각 0.1, 0.25, 1, 5, 10 및 25 ng/mL 농도가 되도록 혈장 시료를 만들었다. 내부표준물질로서 인도메타신을 디메틸설폭사이드로 녹여 1,000 μg/mL으로 만든 후 50% 아세트니트릴을 이용하여 최종 농도 20 μg/mL로 희석하였다. 각각의 표준혈장 200 μL에 내부표준물질로 인도메타신(20 μg/mL) 20 μL를 가하고 여기에 에틸아세테이트 1.3 mL를 첨가하여 추출하였다. 10 min간 vortexing한 후에 5 min간 14,000 rpm에서 원심분리 하여 유기용매층 1 mL를 취하여 증발 건조 하였다. 최종적으로 잔사에 이동상 100 μL를 넣은 뒤 재구축하여 그 중 10 μL를 LC-MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준

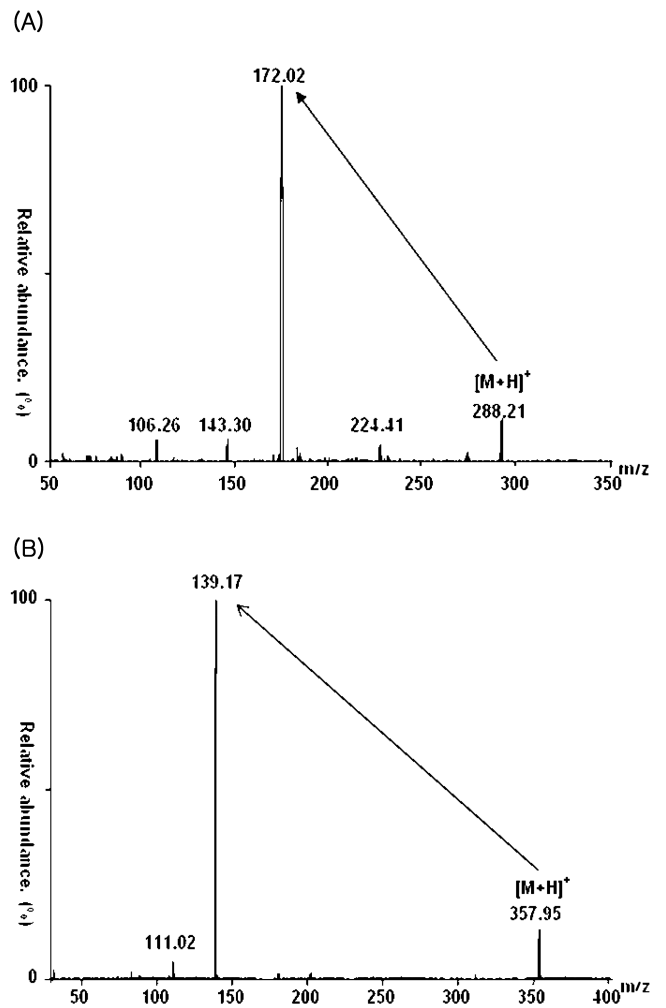


Figure 2-Product ion scan spectra for (A) etodolac and (B) indomethacin.

물질의 피크 면적비에 대한 에토돌락의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였다. 재현성을 구하기 위해 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

혈장시료의 처리 - 피험자로부터 채취하여 얻은 동결 혈장을 실온에 방치하여 녹인 후 200 μL를 취하여 내부표준물질 20 μL를 넣은 후 검량선 작성시와 동일한 처리과정을 거친 시료 10 μL를 LC-MS/MS에 주입하였다.

혈장 중 농도 계산 - 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 에토돌락의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 에토돌락의 농도 (μg/mL)를 산출하였다

약물속도론적 파라미터의 분석 및 통계처리

일반적인 에토돌락의 투여량은 증세에 따라 증감할 수 있

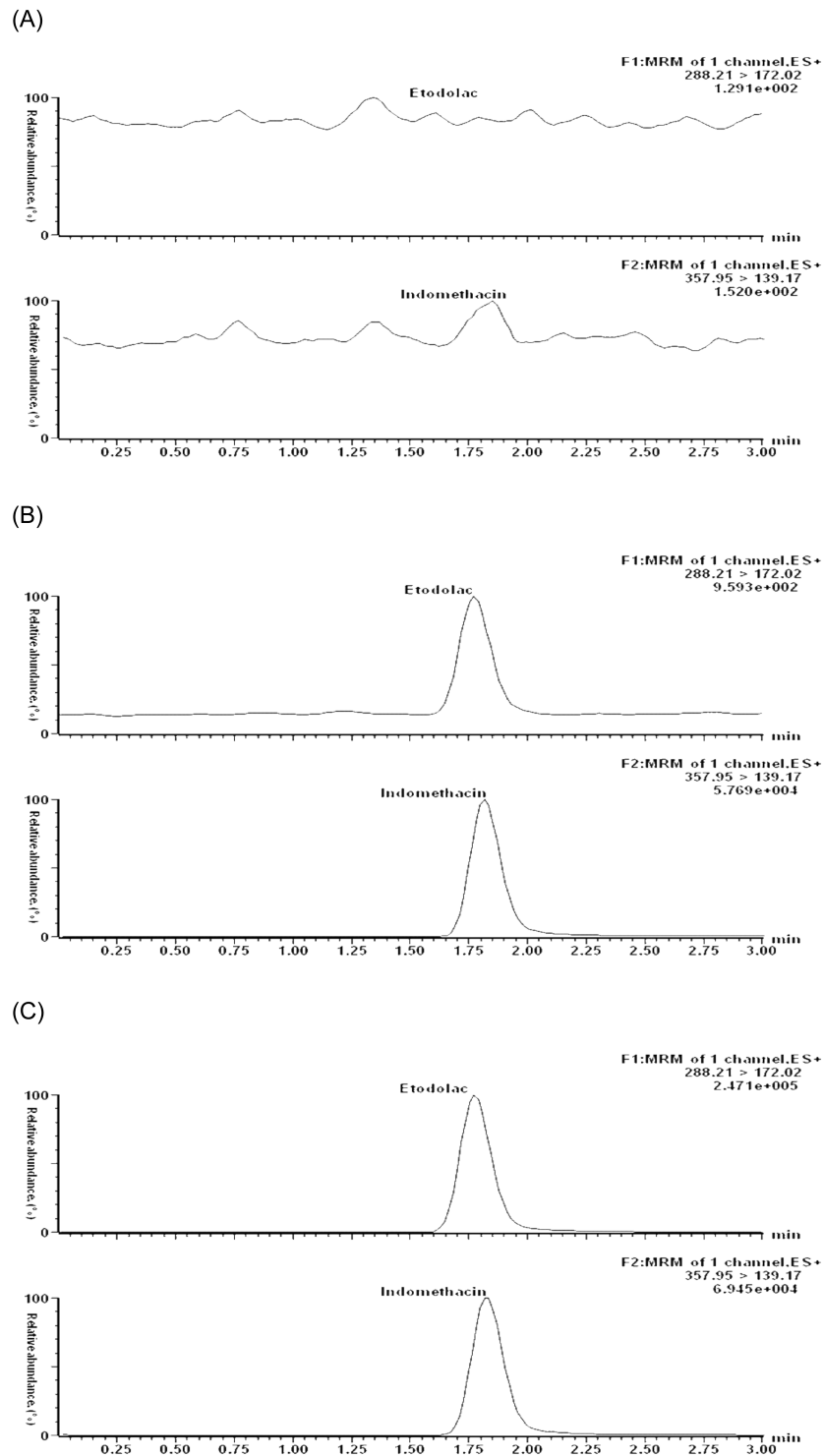


Figure 3—Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) plasma spiked with etodolac (0.1 µg/mL) and indomethacin (20 µg/mL) and (C) plasma from a volunteer 2 hr after oral administration of Kuhnillodin (200 mg etodolac).

으나 통상적으로 1회 200~400 mg을 투여하며, 200 mg 투여에 따른 약물 속도론적 파라미터인 $AUC_{0-24\text{ hr}}$, C_{max} 및 T_{max} 는 이미 보고되어 있다.^{3,6)} 따라서 본 시험에서는 “건일

로딘 캡슐” 및 “에토딘 캡슐”을 각각 1캡슐 씩 23명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약

물속도론적 파라미터인 $AUC_{0-24\text{ hr}}$, C_{max} 및 T_{max} 를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2002 (Ver. 1.2.1)를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석하였고, 식품의약품안정청이 고시한 생물학적동등성시험기준(식품의약품안정청 고시 제 2005-31 호, 2005. 06. 07)에 따라서 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 및 C_{max} 의 생물학적동등성 여부를 평가하였다. 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

결과 및 고찰

혈장 중 에토돌락의 정량

건강한 성인의 공혈장과 공혈장에 내부표준물질과 에토돌락을 함께 가한 것 및 에토돌락 캡슐 투여 후 2 hr에 채취한 혈장을 본 시험 방법에 따라 LC-MS/MS로 분석하였다 (Figure 3). 에토돌락의 피크 유지시간은 약 1.75 min, 내부표준물질 피크의 유지시간은 약 1.82 min이었으며, 본 실험의 분석 조건에서 에토돌락 및 내부표준물질은 기타 혈장성분들과 잘 분리되었다.

혈장 시료로부터 구한 에토돌락의 계산식은 $Y=0.000160796X-0.00220874(r^2=0.999)$ [Y =에토돌락/내부표준물질 피크 면적의 비율, X =에토돌락의 농도($\mu\text{g/mL}$)]였으며 0.1~25 $\mu\text{g/mL}$ 의 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

정밀성은 에토돌락과 내부표준물질의 피크 면적비의 표준편차를 에토돌락과 내부표준물질의 피크 면적비의 평균값으로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 하루에 5번 시행하여 일내 정밀성(C.V.%)을 구하였고, 5일간 실험을 반복 시행하여 일간 정밀성(C.V.%)을 구하였다. 정확성은 검량선에 의하여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농도로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 감도(정량한계)는 크로마토그램상에서 신호 대 잡음 비(S/N ratio)를 10 이상으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%의 조건을 만족하는 농도로 결정하였다. 이때 본 분석방법의 정밀성은 일내, 일간 모두 15% 이하, 정량한계농도에서의 정밀성은 20% 이하였고, 정확성은 일내, 일간 모두 85~115% 이내, 정량한계농도에서의 정확성은 80~120% 이내였으며, 정량한계는 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 이었다(Table I). 이로부터 혈장 중 에토돌락에 대한 상기 LC-MS/MS분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정밀성 및 정확성을 가지고 있음을 알 수 있었다.

혈장 중 에토돌락의 농도 추이

시험약과 대조약으로 “에토딘 캡슐”과 “건일로딘 캡슐”을

Table I—Precision and Accuracy for the Determination of Etodolac in Human Plasma (n = 5)

Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Precision (C.V.%)		Accuracy (%)	
	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day
0.1(LOQ)	9.16	4.75	99.59	103.69
0.5	6.26	7.04	92.90	97.05
1	5.93	4.74	96.62	94.68
10	3.61	3.65	93.94	96.89

LOQ: Limit of Quantitation

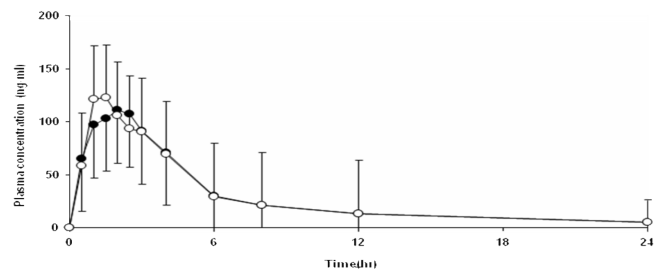


Figure 4—Mean (\pm S.D., n = 23) plasma concentration-time curves of etodolac following the oral administration of Etodin (○) and Kuhnillodin (●) formulations at a dose of 200 mg etodolac.

각각 1캡슐씩 지원자 23명에게 경구 투여한 후 24 hr까지 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장 중 평균 농도를 구하였다(Figure 4). 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터($AUC_{0-24\text{ hr}}$, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “건일로딘 캡슐”의 평균 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)는 67.00 ± 13.66 , 시험약인 “에토딘 캡슐”은 68.52 ± 13.41 로 대조약에 대한 평균치 차가 2.26%이었고, C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)는 17.07 ± 5.40 와 16.81 ± 3.34 으로 -1.54%의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 1.85 ± 1.22 와 1.70 ± 0.90 으로 -8.11%의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다. 또한 기존에 국외에서 보고^{3,6)}된 에토돌락의 약물속도론적 파라미터와 비교하였을 때, 차이가 없는 것을 확인할 수 있었다.

평가 항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 및 C_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다. 생물학적동등성시험기준(식품의약품안정청 고시 제 2005-31호, 2005. 06. 07)에 따라 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시한 결과, 로그변환한 평균치 차의 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 및 C_{max} 에 대한 90% 신

Table II—Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Subject Obtained after Oral Administration of Kuhnillodin and Etodin Capsules at the Etodolac Dose of 200 mg

Subjects	Kuhnillodin Capsule					Etodin Capsule				
	AUC _{0-24 hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Log AUC _{0-24 hr}	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Log C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _{0-24 hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Log AUC _{0-24 hr}	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Log C _{max}	T _{max} (hr)
A1	58.96	1.77	21.97	1.34	2.00	42.18	1.63	11.14	1.05	3.00
A2	73.08	1.86	17.01	1.23	2.00	80.70	1.91	17.42	1.24	1.50
A3	86.45	1.94	28.51	1.46	1.50	97.87	1.99	20.72	1.32	2.00
A4	85.94	1.93	17.46	1.24	1.50	87.09	1.94	20.38	1.31	1.00
A5	47.99	1.68	14.53	1.16	1.00	58.88	1.77	15.80	1.20	1.50
A6	39.00	1.59	3.86	0.59	6.00	55.79	1.75	16.46	1.22	1.00
A7	64.86	1.81	13.71	1.14	2.00	70.86	1.85	12.93	1.11	2.50
A8	74.56	1.87	24.68	1.39	2.50	68.65	1.84	16.81	1.23	1.50
A9	71.04	1.85	21.55	1.33	0.50	78.27	1.89	20.06	1.30	2.00
A10	87.97	1.94	22.79	1.36	1.50	81.81	1.91	22.20	1.35	1.00
A11	77.58	1.89	19.94	1.30	1.00	64.68	1.81	18.21	1.26	1.00
B1	56.81	1.75	10.77	1.17	1.50	63.73	1.80	14.71	1.17	2.50
B2	49.53	1.69	9.96	1.00	3.00	55.09	1.74	12.33	1.09	3.00
B3	53.36	1.73	16.55	1.22	1.00	56.11	1.75	20.65	1.31	1.00
B4	80.83	1.91	14.10	1.15	4.00	78.53	1.90	21.14	1.33	1.00
B5	78.64	1.90	18.76	1.27	2.00	73.53	1.87	17.92	1.25	1.00
B6	63.39	1.80	16.57	1.22	2.00	63.23	1.80	11.62	1.07	4.00
B7	60.32	1.78	21.51	1.33	0.50	69.97	1.84	17.17	1.23	1.00
B8	75.99	1.88	17.18	1.23	1.00	82.39	1.92	18.42	1.27	1.00
B9	80.66	1.91	16.06	1.21	1.00	80.34	1.90	14.37	1.16	3.00
B10	58.52	1.77	20.08	1.30	2.50	54.55	1.74	19.25	1.28	0.50
B11	57.16	1.76	13.55	1.13	1.50	55.24	1.74	14.77	1.17	1.50
B12	58.45	1.77	11.54	1.06	1.00	56.40	1.75	12.16	1.08	1.50
Mean	67.00	1.82	17.07	1.21	1.85	68.52	1.83	16.81	1.22	1.70
(S.D.)	13.66	0.09	5.40	0.17	1.22	13.41	0.09	3.34	0.09	0.90

퇴한계는 $\log 0.97 \sim \log 1.08$ 및 $\log 0.89 \sim \log 1.19$ 으로 나타나 $\log 0.8 \sim \log 1.25$ 이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. 이상의 실험결과를 종합해보면, 시험약인 “에토딘 캡슐”은 대조약인 “건일로딘 캡슐” 대하여 생물학적동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC_{0-24 hr} 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사

료되었다.

결 론

명문제약 주식회사에서 발매하고 있는 에토돌락 제제인 “에토딘 캡슐”이 기존의 에토돌락 제제인 “건일로딘 캡슐”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호(2005. 06. 07) 생물학적동등성시험기준에 따라 건강한 성인(만 20~28세) 23명을 대상으로 2시기 2제품 라틴방격법에 따라 시험하여 얻은 에토돌락의 AUC_{0-24 hr} 및 C_{max}에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “건일로딘 캡슐”의 평균 AUC_{0-24 hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)는 67.00 ± 13.66 , 시험약인 “에토딘 캡슐”은 68.52 ± 13.41 으로 대조약에 대한 평균치 차가 2.26%이었고, C_{max}

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Etodolac Capsules[#]

	Parameters [#]	
	AUC _{0-24 hr}	C _{max}
Difference (%)	2.26	-1.54
Test/Ref point estimate	1.03	1.03
Confidence interval (δ) ^{a)}	$0.97 \leq \delta \leq 1.08$	$0.89 \leq \delta \leq 1.19$

[#]The AUC_{0-24 hr} and C_{max} values were calculated on the basis of log-transmically data.

^{a)} $\alpha=0.05$

($\mu\text{g/mL}$)는 17.07 ± 5.40 와 16.81 ± 3.34 으로 -1.54% 의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였다.

2. 로그변환한 $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ 및 C_{max} 에 대해서 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석 결과, 90%신뢰한계는 각각 $\log 0.97 \sim \log 1.08$ 및 $\log 0.89 \sim \log 1.19$ 로 나타나 $\log 0.80 \sim \log 1.25$ 이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다.

이상의 결과를 종합해보면 시험약인 “에토딘 캡슐”은 대조약인 “건일로딘 캡슐”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목($AUC_{0-24 \text{ hr}}$ 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 명문제약 주식회사의 지원을 받아 경희대학교에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Z. A. Radi and N. K. Khan, Effects of cyclooxygenase inhibition on bone, tendon, and ligament healing, *Inflamm. Res.*, **54**, 358-366 (2006).
- 2) J. P. Boni, J. M. Korth-Bradley, P. Martin, D. K. Simcoe, L. S. Richards, R. Rennebohm and P. D. Walson, Pharmacokinetics of etodolac in patients with stable juvenile rheumatoid arthritis, *Clin. Ther.*, **21**, 1715-1724 (1999).
- 3) E. S. Ferdinandi, S. N. Sehgal, C. A. Demerson, J. Dubuc, J. Zilber, D. Dvornik and M. N. Cayen, Disposition and biotransformation of ^{14}C -etodolac in man, *Xenobiotica*, **16**, 153-166 (1986).
- 4) D. R. Brocks and F. Jamali, Etodolac clinical pharmacokinetics, *Clin. Pharmacokinet.*, **26**, 259-274 (1994).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호(2005. 6. 7), 생물학적동등성시험기준
- 6) I. T. Molina-Martinez, R. Herrero, J. A. Gutierrez, J. M. Iglesias, J. L. Fabregas, A. Martinez-Tobed and R. Cadorniga, Bioavailability and bioequivalence of two formulations of etodolac (tablets and suppositories), *J. Pharm. Sci.*, **82**, 211-13 (1993).