

## Loxoprofen sodium 제제(레녹스정)의 생물학적 동등성시험

최주영<sup>1</sup> · 유내춘<sup>2</sup> · 박민수<sup>2</sup> · 김경환<sup>1,2\*</sup>  
연세대학교 의과대학 <sup>1</sup>약리학교실, <sup>2</sup>임상약리학과

### Bioequivalence Study of Loxoprofen Sodium in Healthy Volunteers

Joo Young CHOI<sup>1</sup>, Nae Choon YU<sup>2</sup>, Min Soo PARK<sup>2</sup> and Kyung Hwan KIM<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology

<sup>2</sup>Department of Clinical Pharmacology, Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Korea

(Received August 26, 1998; accepted October 1, 1998)

**Abstract**—Loxoprofen sodium (sodium 2-[4-(2-oxocyclopentylmethyl)phenyl] propionate dehydrate) is a nonsteroidal antiinflammatory drug of  $\alpha$ -phenyl propionic acid derivative. To test the bioequivalence of loxoprofen, the pharmacokinetic parameters of new preparation of loxoprofen, LENOX was compared with LOXONIN as a reference drug. Fourteen healthy volunteers were entered to the study (Yonsei University, College of Medicine, Severance Hospital IRB approval No. 9608). They were administered 60 mg of loxoprofen in 2×2 cross-over design. There was one week of drug-free interval between doses. The blood sample was taken on schedule up to 8 hours, and the plasma concentration loxoprofen was measured by reverse phase high-performance liquid chromatography (HPLC) with UV-detector. There were no significant difference between two preparations when AUC, Cmax, and Tmax were compared by ANOVA. The mean differences of AUC, Cmax, and Tmax were within 20% of the reference drug: the values were 2.22, 5.61, and 12.50%, respectively. The confidence limits of AUC and Cmax but not Tmax satisfied the bioequivalence criteria. These results suggest that the tested LENOX is bioequivalent to the reference drug.

**Keywords** □ loxoprofen, bioequivalence test, nonsteroidal antiinflammatory drug, HPLC

Loxoprofen sodium(sodium 2-[4-(2-oxocyclopentylmethyl) phenyl] propionate dihydrate)은 80년대에 개발된  $\alpha$ -phenyl propionic acid 유도체로서 진통 및 항염증 작용을 가지며 특히 진통작용이 강력하여 만성 류마티스, 변형성 관절염, 요통, 견관절 주위염, 경견완 증후군, 발치후, 외상후, 수술 후의 소염 및 진통에 사용된다(Naruto 등, 1984; Nagashima 등, 1984). 1986년 이후 일본에서 시판되기 시작한 loxoprofen은 전구물질의 형태로 신속히 흡수되어 체내에서 활성화되어 작용을 나타내기 때문에 다른종류의 non-steroidal antiinflammatory drug(NSAID)에 비해 소화관 독성이 비교적 약하다고 보고되고 있다(Watanabe 등, 1993). Carrageenin으로 유발한 흰쥐의 발바닥 염증에 대해 loxoprofen은 항염증작용과 해열 작용면에서는 ketoprofen, naproxen 또는 indomethacin과 같은 기존의 NSAID 약물과 비슷하지만, 흰쥐의 발에 염증을 유발 후 압박에 의한 통증을

경감시키는 경우 중간 유효량(ED<sub>50</sub>)은 loxoprofen이 0.13 mg/kg로 ketoprofen, naproxen 또는 indomethacin보다 10~20배 강하다. 또한 가열 통증이나 관절염 통증에 대한 진통효과는 대조약물보다 3~6배 강하고 bradykinin 유도 통증 또한 대조 약물보다 10배 이상 강력하다(Misaka 등, 1981). Loxoprofen의 작용기전은 다른 아스피린계 약물과 마찬가지로 cyclooxygenase를 억제하여 prostaglandin 생합성을 억제한다(Matsuda 등, 1984). In vitro에서는 loxoprofen이 PGE<sub>2</sub>와 PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 의 합성을 억제하지 못하지만 in vivo에서는 PGE<sub>2</sub> 합성을 억제하는 중간 용량(ID<sub>50</sub>)이 1.9 mg/kg로 indomethacin보다 2배 강하게 억제한다(Futaki 등, 1992). 그 이유는 loxoprofen은 전구물질로서 그의 혈장내 대사물질인 2 S-trans-(1'R, 2'S)-alcohol형이 loxoprofen보다 100배 강력한 PG 합성억제 작용을 가지고 있기 때문이다. loxoprofen은 위장관에서 흡수되어 혈중에서 loxoprofen(미변환체) 뿐 아니라 활성물질인 trans-alcohol과 cis-alcohol로 대사되는데 cis-alcohol은 비가역적으로 trans-alcohol의 형

\* To whom correspondence should be addressed.

태로 변환된다(Naruto 등, 1984). 건강인에 60 mg 1회 투여 후 loxoprofen의 혈중농도는 30분에 최고치에 도달하며 그 후 농도는 급격히 감소되며 반감기는 약 1시간 15분이다. 활성물질인 trans-alcohol은 투여 후 50분에 최고치에 도달하며 반감기는 약 2시간 10분이라고 보고되어 있다(Naganuma 등, 1986). 배설은 glucuronide 축합 반응을 거쳐 소변으로 빠르게 배설되며 투여량의 50%는 8시간 이내에 배설된다(Tanaka 등, 1984).

생물학적 동등성 시험(bioequivalence test)은 제제학적으로 동등한 두제제가 생체내 이용률에 있어서 통계학적으로 차이가 없다는 것을 입증하기 위하여 실시하는 생체 시험이다. 이는 화학적으로 동일한 약물, 동일한 제제일지라도 투여시 생체 이용률이 다름으로 인하여 약효가 다르게 나타날 수 있다는 사실이 인정되면서 요구되었다. 즉 제제간 생체이용률이 차이가 없다는 것을 증명하거나 확인하므로 동일한 치료효과를 얻기 위해 상호 교환하여 사용할 수 있는지를 간접적으로 평가하는데 그 의의가 있다. 이에 본 연구는 식품의약품 안전본부 고시 제 96-16호(1996. 10. 30) "생물학적 동등성 시험 기준"에 의하여 건강한 지원자에 대하여 loxoprofen 정제인 레녹스정(일동제약)의 1회 투여 후 약동학적인 변수를 기존 제제인 록소닌정(동화약품)과 비교하여 두 제제의 생체이용률이 통계학적으로 동등한가를 평가하고자 실시하였다.

## 시험대상 및 방법

### 대상 및 약제투여

본 시험에 대한 연구계획은 연세대학교 의과대학 세브란스 병원의 임상연구 심의위원회에서 윤리적인 측면을 비롯한 제반 사항을 검토 승인 받았다(승인번호 9608). 피험자는 21~26세의 건강한 지원자로서 본 시험에 대한 목적, 내용 및 투약후 부작용 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 서면으로 피험자동의서에 서명한 후 본 시험에 참여하였다. 모든 피험자는 체중 43~86 kg으로서 이상체중의 10% 이내이었으며 본 시험에 영향을 줄 수 있는 신체검사, 표준 생화학적인 혈액검사, 소변검사 결과 정상이었으며, 과거 병력을 가지고 있지 않는 건강한 14명을 대상자로 선정하였다. 피험자는 시험개시 1주일 전부터 음주 및 약물의 복용을 금하였으며 시험전날 오후 9시 부터 절식하여 공복 상태에서 시험에 참여하였고 시험일 오전 8시에 투약 후 4시간 동안 음식물 섭취를 금하도록하여 임상시험의 적정성을 기하였다. 본 연구에서 피험자를 무작위로 이등분하여 각 7명씩 2×2 라틴 방격법(Latin square method)에 따라 1회 60 mg의 loxoprofen sodium을 200 ml의 물과 함께 복용시켰다(Table I). 시험약은 일동제약의 레녹스정을, 대조약은 동화약품의 록소닌정을 사용하였고 1차 투약이 끝난 후 1주후

에 2차투약을 실시하였으며 시험 당일에는 종료시 까지 알콜함유 음료, 심한 운동을 제한하였다.

### 혈액채취

혈액은 약물 투여 직전과 약물투여후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 및 8시간째에 팔의 정맥 부위에 cannula를 삽입시켜 각 5 ml씩 채취하였다. 채취한 혈액은 15% EDTA가 0.05 ml 들어있는 시험관(Vacutainer®, Becton Dickinson Co., Rutherford, NJ, U.S.A.)에 옮긴 후 1000×g에서 15분간 원심분리하여 혈장을 취하여 약물 농도 측정시까지 -70℃에 냉동 보관하였다.

### Loxoprofen의 혈장농도 측정

Loxoprofen의 혈장농도 측정은 HPLC 분석방법을 이용하여 다음과 같이 실시하였다(Nagashima 등, 1984; Japan Pharmacopoenia, 1996). 혈장 900 μl에 1N HCl 100 μl를 가하여 혼합한 다음 hexane:ethyl acetate(3:1) 용액 5 ml를 가하고 진탕 혼합하였다. 12,500×g에서 15분 동안 원심분리하여 상층액을 분리하고 Speed Vac concentrator(Savant Instruments, Inc., Farmingdale, NJ, U.S.A.)을 이용하여 감압 농축한 다음 methanol을 200 μl 가하여 그중 20 μl의 시료를 취하여 HPLC 분석에 사용하였다. 검량선은 매 분석시마다 구하였으며 검량선용 표준 시료는 blank plasma 900 μl에 표준 loxoprofen 용액 100 μl를 넣은 다음 앞의 과정을 반복하여 제조하였다. 표준 loxoprofen 용액은 loxoprofen의 최종검출 농도가 1, 2, 3, 4, 5, 6 μg/ml이 되도록 제조하였다. 최소검출농도는 0.1 μg/ml이며 회수율은 95% 이상이었다.

본 시험에 이용한 HPLC system은 pump(model 510, Waters Co., Milford, MA, U.S.A.), autosampler(model 717<sup>plus</sup>, Waters Co., Milford, MA, U.S.A.), variable UV detector (UVIS 204, Linear Co., U.S.A.)와 intergrator(D520B, 영인 과학, Seoul, Korea)로 구성하였으며 column은 symmetry C18 column(3.9×150 mm, 내부 충전물질 5 μm)을 사용하였다. 이동상은 methanol:H<sub>2</sub>O:acetic acid:triethylamine의 비율이 500:500:1:1이 되도록 혼합하여 사용하였으며 유속은 0.6 ml/min로 하였고 측정에 사용한 파장은 222 nm 이었다.

### 자료분석

혈중약물농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 약물농도-시간 곡선으로 부터 채혈시간 까지의 면적을 trapezoidal rule에 따라 계산하였다. 최고 혈중농도(C<sub>max</sub>)와 최고혈중농도 도달시간(T<sub>max</sub>)은 혈중약물농도-시간곡선에서 관찰된 값을 직접 사용하였다. 시험약제와 대조약제간의 생물학적 동등성을 알아보기 위하여 각 약동학적 지표를 분산분석(ANOVA)으로 검색하였고, 검출력, 최소검출차 및 두 약제의 약동학적 지표의 차에 대한 신뢰구간을 생물학적 동등성 자료처리 프로그램 Version 1.35를 이용하여 식품의약품

안전본부 고시 제96-16(1996. 10. 26)에 따라 통계적 검정을 행하였다. 즉, 우선 분산분석을 행한 다음 검출력, 최소검출차 등에 의해 결정하였다.

**실험결과**

약물투여 전후 혈장의 chromatogram을 Fig. 1에 나타내었으며, 대조약 록소닌정 60 mg 및 시험약 레녹스정 60 mg을 2×2 라틴방격법에 따라 피험자 14명에게 경구투여한 후 시간 경과에 따른 혈장 약물 변동은 Table II과 Table III에 요약하였고 평균 혈장약물 농도-시간 곡선은 Fig. 2에 나타내었다.

Loxoprofen의 농도-시간곡선은 두제제 거의 유사한 형태를 나타내었으며, 대조약 록소닌의 AUC는  $8.98 \pm 0.63 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 인데 비해 시험약은  $9.15 \pm 0.69 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 로 2.22% 높게 나타났으나 통계적유의성은 없었다. 최고혈장농도인 Cmax는 시험약이  $6.22 \pm 0.49 \mu\text{g/ml}$ 이었으며 대조약은  $5.80 \pm 0.43 \mu\text{g/ml}$ 로서 대조약에 비해 5.61% 높게 나타났으나 유의한 차이는 없었다. 한편 두 제제의 최고 혈중농도에

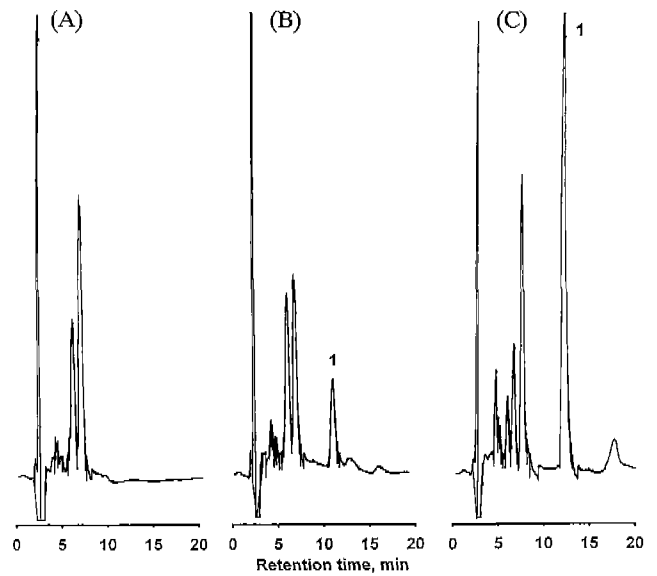


Fig. 1. Chromatogram of (A) a blank plasma extract, (B) a spiked plasma extract (loxoprofen=0.5  $\mu\text{g/ml}$ ) and (C) 0.5 hr plasma extract after oral administration of 60 mg of loxoprofen sodium; 1=loxoprofen.

Table I. Allocation of volunteers and administration of two loxoprofen preparations by 2×2 cross-over design

Group	Subject	Drugs	
		Period I	Period II
1	CJJ(F*) KH(F*) HEH(F*) CYW KQY KHI YH	LOXONIN (16. Feb. 1997)	LENOX (23. Feb. 1997)
2	PJH(F*) LSY(F*) LJY CDC CHS CPH OSH	LENOX (23. Feb. 1997)	LOXONIN (16. Feb. 1997)

\*F; female.

Table II. Individual serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) of loxoprofen and pharmacokinetic parameters after single oral administration of LOXONIN

Subject	Time after administration (hours)											AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ )	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tmax (hr)
	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8			
CJJ	N.D.	1.54	3.38	5.09	3.48	1.57	1.26	0.56	0.36	N.D.	N.D.	6.67	5.09	0.75
KH	N.D.	4.19	9.41	7.02	4.79	3.18	2.05	1.22	1.03	0.34	N.D.	13.17	9.41	0.50
HEH	N.D.	4.11	6.28	5.83	3.76	3.50	2.61	1.66	0.76	0.47	N.D.	12.43	6.28	0.50
CYW	N.D.	1.39	4.73	4.23	4.39	3.13	1.90	1.19	0.62	0.42	N.D.	9.75	4.73	0.50
KQY	N.D.	3.94	5.41	3.18	2.51	1.18	1.37	0.48	0.52	0.37	N.D.	7.33	5.41	0.50
KHI	N.D.	0.23	0.48	7.56	4.28	2.07	1.21	0.80	0.68	0.08	N.D.	7.51	7.56	0.75
YH	N.D.	1.26	4.99	5.68	3.03	2.03	1.18	0.77	0.53	0.26	N.D.	7.83	5.68	0.75
PJH	N.D.	2.07	7.10	6.67	5.06	3.96	2.85	1.73	0.89	0.57	N.D.	13.60	7.11	0.75
LSY	N.D.	3.53	5.66	6.76	4.16	2.72	2.08	0.95	0.58	0.16	N.D.	10.44	6.76	0.50
LJY	N.D.	1.68	6.54	5.39	3.94	2.23	1.56	0.88	0.65	N.D.	N.D.	9.01	6.54	0.50
CDC	N.D.	2.32	3.81	3.71	2.75	1.83	1.38	0.66	0.40	N.D.	N.D.	6.71	3.81	0.50
CHS	N.D.	3.98	5.32	3.78	2.84	2.09	1.24	0.77	0.69	0.16	N.D.	8.24	5.52	0.50
CPH	N.D.	3.35	3.66	3.38	2.22	1.63	1.23	0.64	0.40	0.14	N.D.	6.54	3.66	0.50
OSH	N.D.	3.38	4.35	2.96	2.07	1.44	1.05	0.73	0.44	0.04	N.D.	6.39	4.35	0.50
Mean	N.D.	2.64	5.08	5.09	3.52	2.33	1.64	0.93	0.61	0.21	N.D.	8.97	5.84	0.57
S.E.	N.D.	0.35	0.55	0.42	0.26	0.22	0.15	0.10	0.05	0.05	N.D.	0.68	0.42	0.03

N.D.; not detected.

Table III. Individual serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) of loxoprofen and pharmacokinetic parameters after single oral administration of LENOX

Subject	Time after administration (hours)											AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tmax (hr)
	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8			
CJ	N.D.	4.01	5.29	3.50	2.59	1.52	1.37	0.50	0.38	0.09	N.D.	7.20	5.59	0.50
K H	N.D.	7.08	8.08	5.84	5.20	4.26	2.17	1.62	1.33	0.33	N.D.	14.91	8.08	0.50
HEH	N.D.	2.17	5.74	7.60	6.02	3.58	2.61	1.20	0.96	0.38	N.D.	12.90	7.60	0.75
CYW	N.D.	1.88	6.42	4.86	3.34	2.38	1.72	0.74	0.70	0.53	N.D.	9.34	6.42	0.50
KWY	N.D.	1.39	3.12	4.35	2.79	1.84	1.29	0.73	0.53	0.15	N.D.	6.83	4.35	0.75
KHI	N.D.	6.10	5.26	3.76	2.90	1.80	1.27	0.83	0.49	0.02	N.D.	8.22	6.10	0.25
YH	N.D.	1.68	5.82	3.53	2.84	1.85	1.48	0.70	0.53	0.16	N.D.	7.51	5.82	0.50
PJH	N.D.	10.24	6.34	5.27	4.54	2.99	2.43	1.38	0.62	0.41	N.D.	13.19	10.24	0.25
LSY	N.D.	5.73	6.74	4.13	2.92	2.21	1.39	1.00	0.71	0.29	N.D.	9.74	6.74	0.50
LJY	N.D.	0.90	3.67	3.27	3.12	2.59	1.89	1.07	0.77	0.31	N.D.	8.39	3.67	0.50
CDC	N.D.	3.34	5.35	3.47	2.13	2.75	1.24	0.54	0.54	0.22	N.D.	7.71	5.35	0.50
CHS	N.D.	3.73	6.41	4.00	2.78	2.03	1.56	0.44	0.59	0.07	N.D.	8.16	6.41	0.50
CPH	N.D.	1.39	4.09	3.55	2.70	2.42	1.45	0.95	0.36	0.23	N.D.	7.28	4.09	0.50
OSH	N.D.	0.40	6.00	3.60	2.57	1.22	1.49	0.44	0.31	0.17	N.D.	6.23	6.00	0.50
Mean	N.D.	3.63	5.59	4.34	3.32	2.39	1.67	0.87	0.63	0.24	N.D.	9.12	6.15	0.50
S.E.	N.D.	0.76	0.35	0.32	0.30	0.22	0.12	0.10	0.07	0.04	N.D.	0.71	0.45	0.04

N.D.; not detected.

Table IV. Summary of the statistics of the bioequivalence test after administration of two loxoprofen preparations

	AUC	Cmax	Tmax
Percent difference in mean against reference drug	2.22	5.61	12.50
Least significant difference	6.63 (5.74)	22.48 (19.44)	30.67 (26.52)
Noncentrality	9.21 (9.21)	2.72 (2.73)	1.99 (1.99)
Confidence interval for difference in bioavailability (%)	-6.66~6.95 (-1.66~6.09)	-10.44~21.65 (-7.52~18.73)	-9.37~34.39 (-5.41~30.42)
Estimation about bioequivalence	equivalence (satisfaction)	equivalence (satisfaction)	unequivalence (unsatisfaction)

At the level of  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$  ( $\alpha=0.1$ ,  $\beta=0.2$  in parenthesis).

도달하는 시간인 Tmax를 비교해 보면 대조약은  $0.57 \pm 0.03$  hr이었고 시험약인 레녹스의 Tmax는  $0.50 \pm 0.04$  hr로 약간 짧았으나 통계학적 의의는 없었다. 시험약 레녹스의 AUC, Cmax, Tmax와 대조약 록소논의 평균치의 차이는 각각 2.22%, 5.61%, 12.5%로서 모두 20% 이내에 들었으며 분산분석시 차이가 없는 것으로 보아 동등한 것으로 판단되었다.

약동학적 지표에 대한 생물학적 동등성 평가를 Table IV에 요약하였다. 유의수준( $\alpha$ )을 0.05, 검출력( $1-\beta$ )을 0.8로 하였을 때 AUC에 대한 최저검출차는 6.63%, 비심도(noncentrality)는 9.21이었으며 신뢰구간을 대조약의 평균치에 대한 비로 나타낸 신뢰한계는 -1.66~6.95%로서 동등성기준을 만족시켰다. 같은조건에서 Cmax는 최저검출차가 22.48%, 비심도가 2.7이었으며 신뢰한계가 -10.44~21.65%

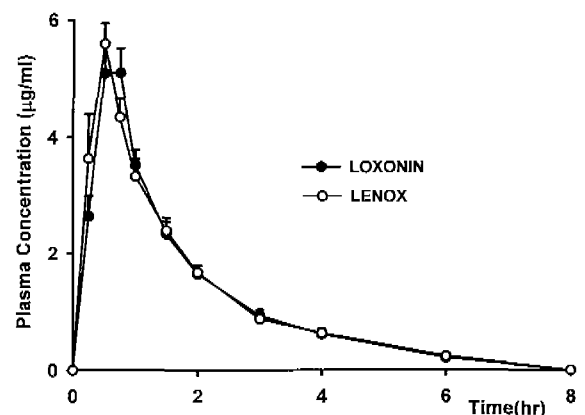


Fig. 2. Profiles of plasma concentration of loxoprofen after oral administration of LOXONIN and LENOX to 14 healthy volunteers.

로 동등성기준을 약간 벗어났으나, 유의수준  $\alpha=0.1$ 에서 검정하였을 때 -7.52~18.73%로서 동등성기준을 만족시켰다. 그러나 Tmax는 유의수준  $\alpha=0.1$ 로 하였을 경우 최소검출차가 26.52%, 비실패도가 1.99이며 신뢰한계는 -5.40~30.40%로서 신뢰한계를 벗어났다.

피험자 모두에서 대조약 및 시험약 투여전 및 투여후 4시간동안 혈압변동은 없었으며 전체시험기간중 소화관에 대한 부작용은 볼 수 없었다.

## 고 찰

Loxoprofen sodium은 진통, 해열 및 항염증작용이 있는 NSAID로서 일본의 三共제약회사에서 80년초 합성, 개발되어 1986년부터 일본에서 시판되어 왔다. Loxoprofen에 의한 항염증작용은 prostaglandin 합성억제에 의하여 나타나며 prostaglandin 농도 감소로 인하여 소화관 독성이 부작용으로 수반된다. Loxoprofen은 특히 기존에 사용되고 있는 NSAID보다 진통작용이 강력하며 전구물질의 형태로 소화관에서 신속히 흡수되므로 NSAID의 부작용인 소화관독성이 비교적 약하다는 점이 장점으로 부각되고 있으며 독성이 적은 전구물질의 임상응용이 제안되었다(Yanagawa 등, 1992).

현재 우리나라에서는 loxoprofen sodium이 록소닌이라는 제제명으로 일본의 개발회사에서 원료를 공급받아 동화약품에서 시판되고 있으나, 최근 일동제약에서 동일제제인 레녹스정(LX97001)을 개발하였으므로 환자에게 투약전 새로운 제제를 사용하기 위하여는 생물학적 동등성 자료의 필요성이 제기되었다.

식품의약품 안전본부 고시 제 96-16(1996. 10. 31)에 의한 생물학적동등성평가 기준은 첫째로, 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성평가를 위한 비교항목은 원칙적으로 생체이용률시험에 의해 산출한 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC), 혈중농도(Cmax) 및 최고 혈중농도 도달시간(Tmax) 등으로 하며 둘째로, 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 차이는 대조약의 20%이내 이어야 하며 셋째로, 분산분석에 의한 검정은 원칙적으로 유의수준  $\alpha=0.05\sim0.1$ 로 하고, 그때의 검출력 정도는  $1-\beta>0.8$  및 최소검출차( $\Delta$ ) $<0.2$ 로 함이 바람직하고 의약품의 종류에 따라 최소검출차의 의미를 고려할 필요가 있으며 넷째로, 두제제의 생체이용률차의 신뢰한계를 구하여 셋째항목의 결과와 합쳐 동등성 여부를 평가한다.

생물학적 동등성시험의 필요성은 복합비타민의 흡수율 차이가 보고된 1945년부터 제기되었으며(Melnick 등, 1945) 그후 60년대말과 70년대초 흡수율이 낮은 chloramphenicol 제제의 시장수거, 오스트리아에서의 phenytoin 제제 중독사건, 영국의 digoxin 중독사건 등은 동일한 유효성

분함량이 동일한 혈중농도와 치료효과를 나타내지 못함을 보여주는 계기가 되었다(Abdou, 1989). 이후 미국에서는 1977년부터 생체내 이용률/생물학적 동등성 검토를 요구하고 있으며(Federal Register, 1977) 우리나라에서도 1988년부터 신규화합물에 대하여 생물학적 동등성 시험기준을 고시한 바 있다(1994년 개정).

본실험에서 나타난 두 loxoprofen 제제, 록소닌과 레녹스의 흡수 및 혈중농도변동은 기존문헌의 결과와 유사하였다(Naganuma 등, 1986). 시험약 레녹스정과 대조약 록소닌정은 두제제에 대한 생물학적동등성 시험에서 주요 약동학적 변수인 AUC, Cmax, Tmax를 개인별로 비교해 보았을 때 일정한 양상을 나타내었으며 두제제간 분산분석결과 군, 시기 및 제제간 통계학적 유의성이 없어 교차실험이 적절하게 이루어 졌음을 알 수 있었다. 또한 두제제간 AUC, Cmax 및 Tmax의 평균치 차이는 각각 2.22%, 5.61% 및 12.50%로 모두 20%이내로써 생물학적 동등성에 대한 전제조건을 만족시켰다. 대조약에 대한 시험약물의 90% 신뢰구간은 AUC와 Cmax의 경우  $\pm 20\%$  이내의 범위에 속하였다. 그러나 Tmax의 경우 신뢰구간은 -5.40~30.40%로 20% 기준범위를 벗어났다. 본시험의 시험대상 선정 및 보호는 식품의약품 안전본부 고시 제 96-16(1996. 10. 31)에 따랐지만 외부로 노출되지 않는 피험자의 정서상태 등에 의한 흡수율 차이를 완전히 배제할 수 는 없다. 따라서 Tmax의 신뢰구간을 만족시키기 위하여는 더 많은 피험자의 선정이 필요하며, 또한 통계에서 산출한 Tmax는 혈중농도 시간하 곡선상에서 계산된 Tmax가 아닌 측정시간에 해당하는 값으로서 오차를 발생시킬 가능성이 있으므로 혈중농도 측정 간격을 줄일 경우 근접한 값을 얻을 수 있으리라 사료된다. 실제 두제제의 Tmax 평균치의 차이는 12.5%로서 20% 기준이내 이었으며 통계학적으로 차이가 없었다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 레녹스정은 대조약인 록소닌과 생물학적으로 동등하다고 생각된다.

## 참고문헌

- 식품의약품 안전본부. (1996). 생물학적 동등성 시험기준, 식품의약품 안전본부고시 제 96-16호.
- Abdou, H. M. (1989). Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence. Mark Publishing Co, Easton, Pennsylvania pp. 481-490.
- Federal Register. (1977). Bioequivalence requirement and in vivo bioavailability Procedures. 42, 1642.
- Futaki, N., Hamasaka, Y., Arai, I., Higuchi, S. and Otomo, S. (1992). A new test for evaluating nonsteroidal anti-inflammatory drug in vitro.: inhibition of prostaglandin E<sub>2</sub> production in minced interstitial tissue. Arch. Int. Pharmacodyn. 316, 114-123.
- Japan Pharmacopoenia. (1996). Loxoprofen sodium. pp, C2855-C2859 Kwangchun Press., Tokyo.

- Matsuda, K., Tanaka, Y., Ushiyama, S., Ohnishi, K. and Yamazaki, M. (1984). Inhibition of prostaglandin synthesis by sodium 2-[4-(2-oxocyclopentylmethyl) phenyl] propionate dihydrate (CS-600), a new anti-inflammatory drug, and its active metabolite in vitro and in vivo. *Biochem. Pharmacol.* **33**, 2473-2478.
- Melnick, D., Hockberg, M. and Oser, B. (1945). Physiological availability of the vitamins. *J. Nutr.* **30**, 67-69.
- Misaka, E., Yamaguchi, T., Iizuka, Y., Kamoshida, K., Kojima, T., Kobayashi, K., Endo, Y., Misawa, Y., Kobayashi, S. and Tanaka, K. (1981). *Pharmacometrics* **21**, 753.
- Naganuma, H., Mochizuki, Y. and Kawahara, Y. (1986). Study of pharmacokinetics following oral administration of loxoprofen sodium in human. *Clin. Med. Pharmacol.* **2**, 1219-1237.
- Nagashima, H., Tanaka, Y., Watanabe, H., Hayashi, R. and Lawada, K. (1984). Optical inversion of (2R)-to (2S)- isomers of 2-[4-(2-oxocyclopentylmethyl)-phenyl] propionic acid (loxoprofen), a new anti-inflammatory agent, and its monohydroxy metabolites in the rat. *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 251-257.
- Naruto, S., Tanaka, Y., Hayashi, R. and Terada, A. (1984). Structural determination of rat urinary metabolites of sodium 2-[4-(2-oxocyclopentylmethyl)phenyl] propionate dihydrate (loxoprofen sodium), a new anti-inflammatory agent. *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 258-267.
- Tanaka, K., Terada, A., Iizuka, Y., Hayashi, R., Masuda, H. and Mizuno, L. (1984). Loxoprofen sodium (CS-600), a new non-steroidal anti-inflammatory drug. Sankyo Kenkyusho Nempo (Ann. Rep. Sankyo Res. Lab.) **36**, 1-43.
- Watanabe, T., Sakta, M., Bhimabukuro, R., Sakata, K., Tabata, N., Azumi, J., Morita, M. and Itaya, K. (1993). Loxoprofen-another NSAID associated with acute asthmatic death. *Clin. Toxicol.* **31**, 330-340.
- Yanagawa, A., Fukumura, T., Matsui, H., Uemura, H., Endo, T., Nakagawa, T. and Mizushima, Y. (1992). Possible mechanisms of gastroduodenal mucosal damage in volunteers treated with nonsteroidal antiinflammatory drugs-the usefulness of prodrugs. *J. Rheumatol.* **19**, 1075-1082.