

모빅캡슐(멜록시캄 7.5 mg)에 대한 멜록시펜캡슐의 생물학적 동등성

이진성¹ · 탁성권¹ · 서지형¹ · 강종민¹ · 류주희¹ · 임성빈² · 홍승재² · 이경태^{1†}

¹경희대학교 약학대학, ²경희의료원

(2009년 11월 16일 접수 · 2009년 12월 2일 수정 · 2009년 12월 8일 승인)

Bioequivalence of MeloxifenTM Capsule to MobicTM Capsule(Meloxicam 7.5 mg)

Jin-Sung Lee¹, Sung-Kwon Tak¹, Ji-Hyung Seo¹, Jong-Min Kang¹, Ju-Hee Ryu¹, Sung-Vin Yim²,
Seung-Jae Hong² and Kyung-Tae Lee^{1†}

¹College of pharmacy, Kyung Hee University, Hoegi-Dong, Dongdaemun-Ku, Seoul, 130-701, Korea

²Medical Center, Kyung Hee University, Hoegi-Dong, Dongdaemun-Ku, Seoul, 130-701, Korea

(Received November 16, 2009 · Revised December 2, 2009 · Accepted December 8, 2009)

ABSTRACT – The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of meloxicam capsule, MobicTM capsule(Boehringer Ingelheim Ltd., Korea) as a reference drug and MeloxifenTM capsule (Kukje Pharma Ind. Co., Ltd., Korea) as a test drug, according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration(KFDA). Thirty two healthy male Korean volunteers received capsule containing meloxicam 7.5 mg in a 2×2 crossover study. There was a one-week above washout period between the doses. Plasma concentrations of meloxicam were monitored for over a period of 72 hr after administration by using a high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometer(LC-MS/MS). AUC_t(the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 72 hr), C_{max}(maximum plasma drug concentration) and T_{max}(time to reach C_{max}) were complied from the plasma concentration-time data. Analysis of variance(ANOVA) test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC_t and C_{max}. The 90% confidence intervals of the AUC_t ratio and the C_{max} ratio for MeloxifenTM/MobicTM were log 0.8605-log 0.9847 and log 0.9765-log 1.1503, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of log 0.80-log 1.25, recommended by KFDA. In all of these results, we concluded that MeloxifenTM capsule was bioequivalent to MobicTM capsule, based on the rate and extent of absorption.

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

멜록시캄(meloxicam)은 비스테로이드 항염증제(NSAID)로 COX-2를 저해하여 진통, 해열, 항염증 효과를 나타내며¹⁾ 류마티스 관절염, 골관절염, 그 외 관절질환 치료에 사용된다.²⁾

멜록시캄을 경구 투여할 경우 완벽하게 흡수되어 약 90%의 생체이용률을 가진다. 멜록시캄은 99%이상의 혈청 알부민과 강하게 결합한다.³⁾ 건강한 성인에게 멜록시캄 15-30 mg을 투여하였을 때 최고혈중농도는 1,369-2,560 ng/mL, 최고혈중농도에 도달하는 시간은 3.5-5.1시간 그리고 반감기는 19.1-22.0시간인 것으로 보고되어 있다.²⁻³⁾ 이미 멜록시캄 제제의 생물학적동등성에 대한 약제학회지가 투고되었다. 하지만 기존 분석법의 분석시간이 길었고(6.2분), 멜록시캄 15 mg 제제에 대한 최저정량한계(LLOQ, low limit of quantitation)를 설정하였기 때문에 본 시험에서는 최저정량

한계를 낮춰야 하였다.

본 연구는 국제약품공업(주)에서 발매하고자 하는 멜록시캄 제제인 “멜록시펜캡슐”(국제약품공업(주))이 기존의 멜록시캄 제제인 “모빅캡슐”(한국베링거인겔하임(주))과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증함과 동시에 빠르고 감도 높은 분석법 개발을 위하여 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁶⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19-55세) 30명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 멜록시캄의 혈장 중 AUC_t(약물농도-시간 곡선하 면적), C_{max}(최고 혈장 중 농도)와 T_{max}(최고 혈장 중 농도 도달시간)를 구하고 이 중 T_{max}를 제외한 AUC_t와 C_{max}는 로그변환한 후 통계 검정과 분산 분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02961-0860, E-mail : ktleee@khu.ac.kr
DOI : 10.4333/KPS.2009.39.6.457

실험 방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준⁷⁾ 제 36 및 37조의 규정에 따라 제조한 국제약품공업(주)의 “멜록시펜캡슐”(제조번호: CML28007, 제조일자: 2007. 6. 16), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 한국베링거인겔하임(주)에서 시판하고 있는 “모빅캡슐”(제조번호: 0882185, 사용기한: 2010. 4. 23)로 멜록시카 7.5 mg 함유 캡슐이었다. 멜록시카 표준품은 국제약품공업(주)로부터, 내부표준물질(I.S.)로 사용한 피록시카(piroxicam)은 시그마사(Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo, 미국)에서 구입하였다(Figure 1). HPLC용 아세트니트릴, 에틸아세테이트(이상 J.T. Baker Chemical Co., Phillipsburg, NJ, 미국), 포름산(KANTO Chemical. Co. INC., 일본), 생리식염수 및 헤파린(이상 (주)중외제약, 서울, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm 로 통과시킨 것을 사용하였다.

약물분석 기기로는 Agilent 1100 series HPLC systems (Agilent Technologies Inc., Palo Alto, CA, 미국), API 2000 triple-quadrupole tandem mass spectrometer (Applied Biosystems/MDS SCIEX, Foster City, CA, 미국/Concord, Ontario, 캐나다)와 Capcell Pak C₁₈ MG2(50 \times 2.0 mm I.D., 3 μ m, Shiseido, Tokyo, 일본) 컬럼, multipurpose centrifuge (Kubota 5100, Osaka, 일본), Eppendorf 5417R Microtube

centrifuge (Brinkman Instruments. Inc., Westbury, NY, 미국), vortex mixer (Vision KMC-1300V, 경기도, 한국), pH 측정기 (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, 미국), 초저온 냉동기 (Ilsin Lab, Gyeonggi-do, 한국), TurboVap LV (Caliper Lifesciences, Hopkinton, MA, 미국) 등을 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준에 따라 지원자 모집공고를 통하여 만 19-55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고, 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원신청서를 받아 지원자 53명을 모집하였다. 지원자 53명에 대한 건강진단은 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 소재 경희의료원에서 실시하여 생물학적동등성시험기준의 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당하지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 32명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균체중은 68.6 \pm 7.7 kg, 나이는 만 25 \pm 4세이었다. 이들로부터 모두 참가동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 10일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지시켰고, 시험 전날 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 교차시험 방법으로 투약계획을 세우고 32명의 피험자를 군당 16명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 “모빅캡슐”을 B군에는 시험약인 “멜록시펜캡슐”을 투여하였고, 제 II기에는 그 반대로 투여하였다. 피험자 26, 28번은 II기 시험시 무단 불참하여 뒤에 있을 통계처리에서 제외하였다. 멜록시카의 혈장중 소실반감기는 약 19.1-22.0시간으로 보고되어 있어²⁻⁵⁾, 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약 기간인 1주일 이상의 휴약기간을 두었다.

피험자들 모두에게 heparin-locked catheter (BD Angiocath PlusTM, 22G, Boin Medica, Gyeongbuk, 한국)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 약물 투여량은 멜록시카의 최대 상용량과 감도를 고려하여 대조약과 시험약 각각 1캡슐 (멜록시카으로서 7.5 mg)씩을 240 mL의 물과 함께 복용시켰

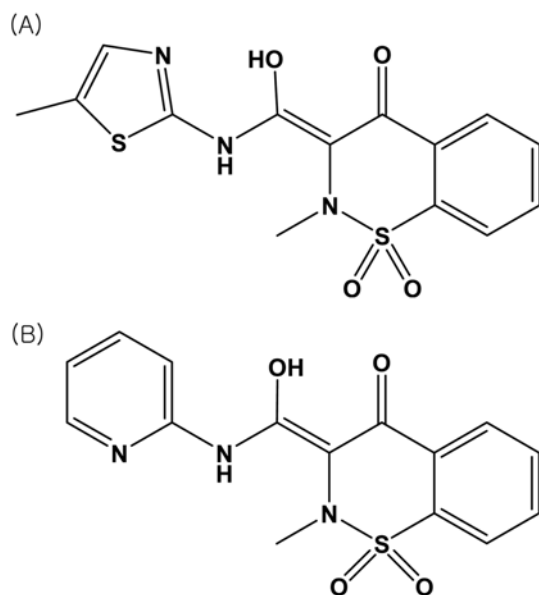


Figure 1—Chemical structures of (A) meloxicam and (B) piroxicam (I.S.).

다. 피험자간 복약 시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 1분 간격으로 실시하였고, 채혈은 약물의 혈중 소실 반감기를 토대로 반감기의 3배 이상인 72시간 동안 실시하였다. 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 1, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 48, 60 및 72시간의 총 16시점에서 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 10분간 원심 분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장만을 플라스틱 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 80°C의 초저온 냉동기에 넣어 분석 시까지 보관하였다. 피험자들의 혈액 채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 방에서 실시하였으며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다. 피험자의 입원, 채혈 및 휴식 등의 모든 일은 경희임상의학연구소에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈장 중 멜록시카의 정량

LC-MS/MS 조건

진처리된 혈장시료는 다음의 LC-MS/MS 조건에서 정량하였다. 이동상은 100% 아세트니트릴과 1% 포름산을 80:20(v/v%)으로 혼합하여 사용하였고, 컬럼은 Capcell Pak C₁₈ MG2을 사용하였으며, 유속은 0.2 mL/min이었다. 피크 검출은 triple-quadrupole mass spectrometry를 이용하여 multiple reaction monitoring (MRM) 방법으로 검출하였고, ionization은 turbo ion spray를 이용한 electrospray ionization (ESI) mode를 사용하였다. Nebulizing gas, turbo gas 및 curtain gas는 질소 가스를 사용하였으며, 각각 30, 60 그리고 10으로 설정하였다. Nebulizer의 온도는 350°C로 설정하였다. 또한 MRM mode를 이용한 멜록시카와 내부표준물질의 검출은 150 ms dwell time으로 분석하였으며, 각각의 protonated molecular ion의 m/z는 352.0과 332.0이며, collision energy를 31과 27로 하여 생성된 product ion의 m/z는 115.0와 95.0으로 monitoring 하였다(Figure 2).

검량선 작성

멜록시카 표준품을 100% 디메틸설폭시드(DMSO)에 녹여 멜록시카로서 1,000 µg/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 100% 메탄올 용액과 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 멜록시카의 혈장 중 농도가 각각 10, 50, 100, 500, 1,000 및 2,500 ng/mL 농도가 되도록 표준혈장 시료를

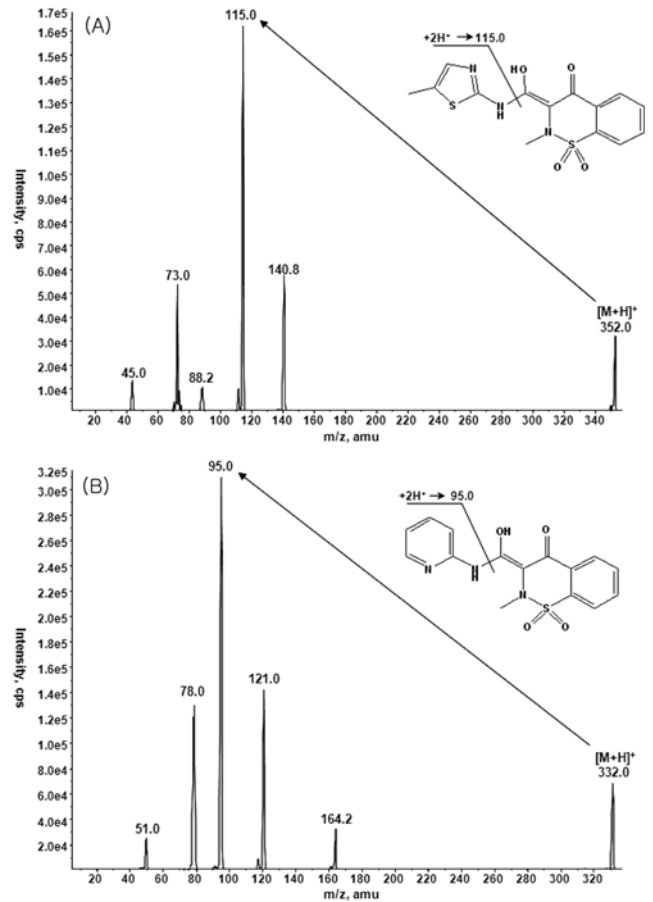


Figure 2—Product ion spectra of [M+H]⁺ ions of (A) meloxicam and (B) piroxicam (I.S.).

만들었다. 내부표준물질인 피록시카는 디메틸설폭시드로 녹여 1,000 µg/mL으로 만든 후 메탄올 용액을 이용하여 최종 농도 1 µg/mL로 희석하였다. 각각의 표준혈장 20 µL에 내부표준물질(1 µg/mL) 20 µL를 가하고 여기에 에틸아세테이트 1.2 mL를 첨가하여 추출하였다. 10분간 vortexing한 뒤 10분간 14,000 rpm에서 원심분리하여 유기용매층 1 mL를 취하여 증발건조 하였다. 최종적으로 잔사에 이동상 200 µL를 넣은 뒤 재구축하여 그 중 10 µL를 LC-MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적비에 대한 멜록시카의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 시행하여 일간 재현성을 구하였다.

혈장시료의 처리

피험자로부터 채취하여 얻은 동결 혈장을 실온에 방치하여 녹인 후 20 µL를 취하여 내부표준물질 20 µL를 넣은 후

검량선 작성시와 동일한 처리과정을 거친 시료 10 μ L를 LC-MS/MS에 주입하였다.

혈장 중 농도 계산

얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 멜록시카의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 멜록시카의 농도(ng/mL)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

일반적인 멜록시카 투여량은 증세에 따라 증감할 수 있으나 통상적으로 1회 7.5 mg을 1일 1-2회 투여하며, 15 mg 투여에 따른 약물속도론적 파라미터인 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 는 이미 보고된 바 있다³⁾. 따라서 본 시험에서는 “멜록시펜 캡슐” 및 “모빅캡슐”을 각각 1캡슐 씩 30명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t , 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, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준에 따라서 AUC_t 및 C_{max} 의 생물학적동등성 여부를 평가하였다. 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

결과 및 고찰

혈장 중 멜록시카의 정량

건강한 피험자의 공혈장과 공혈장에 내부표준물질과 멜록시카를 함께 가한 것 및 멜록시카 캡슐 투여 후 얻은 혈장을 본 시험 방법에 따라 전처리한 후, LC-MS/MS로 분석하였다. 멜록시카의 피크 유지시간은 약 1.25분, 내부표준물질의 피크 유지시간은 약 1.2분이었으며, 혈장 중의 어떠한 간섭 물질들로부터 영향을 받지 않고 양호하게 분리되었다(Figure 3).

크로마토그램상에서 신호 대 잡음 비(S/N ratio)를 10 이상으로 하고 일내 및 일간 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80-120%의 조건을 만족하는 최저정량한계(LLOQ)를 10 ng/mL로 정하였다(Table I). 혈장 시료로부터 구한 멜록시카의 계산식은 $Y=0.00171X+0.00504(r=0.9948)$ [Y=멜록시카내부표준물질 피크 면적의 비율, X=멜록시카의 농도(ng/mL)]였으며 10-2,500 ng/mL의 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한 최저정량한계(LLOQ)농도에서 멜록시카의 일간

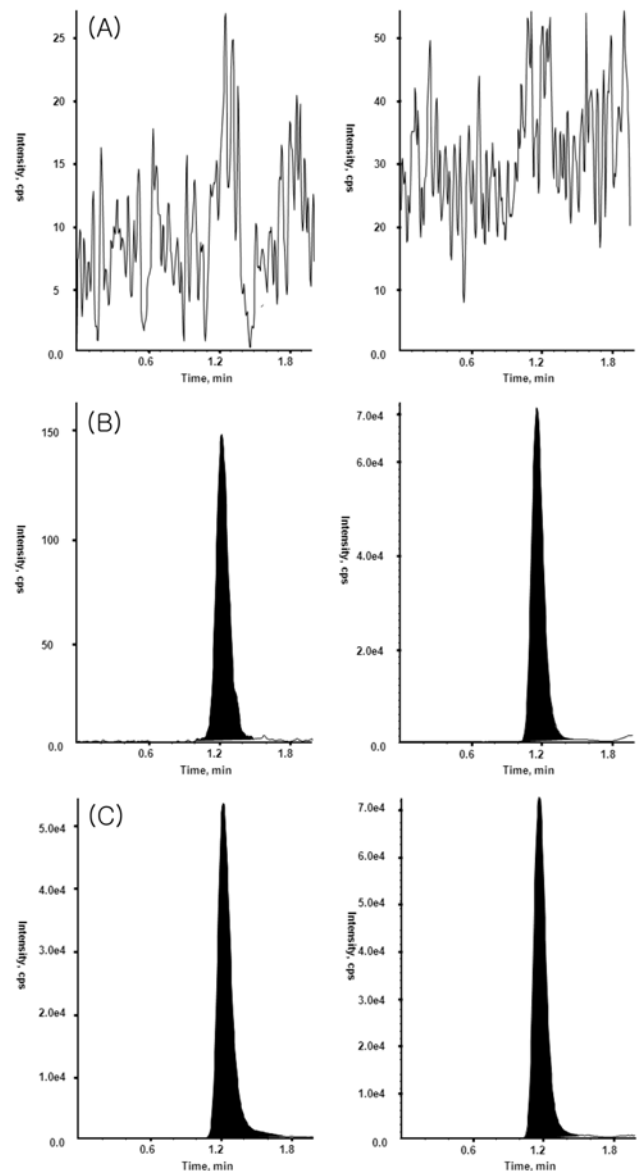


Figure 3—Multiple reaction monitoring chromatograms of (A) blank human plasma, (B) plasma spiked with meloxicam (10 ng/mL) and I.S. (1 μ g/mL) and (C) plasma sample at 4.5 hr after oral administration of 7.5 mg meloxicam to volunteer A1 (calculated concentration was 433 ng/mL).

및 일내 변동계수(C.V.%)는 20% 범위 내에 나타났고, 최저정량한계농도를 제외한 나머지 농도에서 멜록시카의 일간 및 일내 변동계수(C.V.%)는 15% 범위 내에 나타났으며, 각 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)는 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈장 중 멜록시카에 대한 상기 LC-MS/MS 분석법은 기존의 멜록시카에 대한 분석법보다 짧은 분석시간과 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정

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

Concentration (ng/mL)	Precision (C.V.%)		Accuracy(%)	
	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day
10(LLOQ)	3.08	6.51	97.10	91.86
100	1.21	8.20	110.60	107.44
1000	2.22	8.44	93.30	92.92
2500	0.63	1.20	90.00	89.52

LLOQ: Lower limit of quantitation

밀성 및 정확성을 가지고 있음을 알 수 있었다.

혈장 중 멜록시카의 농도 추이

시험약과 대조약으로 “멜록시펜캡슐”과 “모빅캡슐”을 각각 1캡슐씩 지원자 30명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하고 분석하여 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_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “모빅캡슐”의 평균 AUC_t (ng·hr/mL)는 16433.70±4786.78, 시험약인 “멜록시펜캡슐”은 14958.15±4359.73로 대조약에 대한 평균치의 차가 -8.98%이었고, C_{max} (ng/mL)는 672.17±156.58과 712.37±186.96으로 5.98%의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 4.25±0.74과 4.17±0.90로 -1.88%의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20%이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다. 또한 기존에 국내·외에서 보고된 멜록시카의 약물속도론적 파라미터와 비교하였을 때, 국내논문에서 대조약으로 사용한 “모빅캡슐” 15 mg의 평균 AUC_t (ng·hr/mL)는 36261.9±11211.6, C_{max} (ng/mL)는 1369.8±417.6, T_{max} (hr)는 4.38±0.28이었고³⁾, 국외 논문에서 대조약으로 사용한 “모빅캡슐” 15 mg의 평균 AUC_t (ng·hr/mL)는 37500±9800, C_{max} (ng/mL)는 1445.7±305.5, T_{max} (hr)는 4.1±0.3¹⁾으로 약물의 용량이 증가함에 따라 약물속도론적 파라미터가 증가한다고 했을 때, 위 두 논문의 AUC_t, C_{max}가 본 논문의 대조약인 “모빅캡슐”의 AUC_t, C_{max} 보다 2배정도 높고, T_{max}는 차이가 없는 것을 확인할 수 있었다.

평가 항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t 및 C_{max} 값에 대한

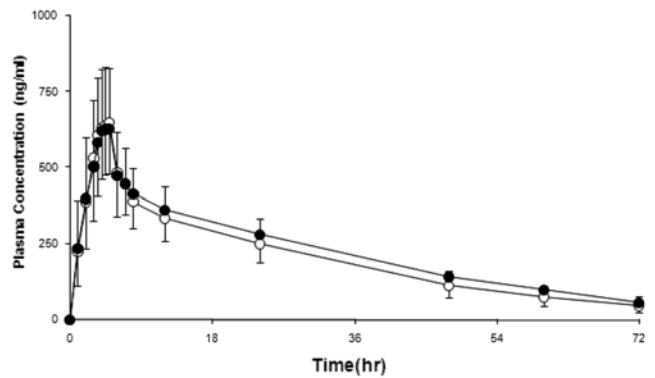


Figure 4—Mean (±S.D., n=30) plasma concentration-time curves of meloxicam following oral administration of Meloxifen™ capsule (○) and Mobic™ capsule (●) at the meloxicam dose of 7.5 mg.

분산분석 결과를 Table III에 나타내었다. 생물학적동등성시험기준⁶⁾에 따라 유의수준 α=0.05에서 분산분석을 실시한 결과, 로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 log 0.8605-log 0.9847 및 log 0.9765-log 1.1503으로서 log 0.80-log 1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. 이상의 실험결과를 종합해 볼 때, 시험약인 “멜록시펜캡슐”은 대조약인 “모빅캡슐”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

국제약품공업(주)에서 발매하고자 하는 멜록시카 제제인 “멜록시펜캡슐”이 기존의 멜록시카 제제인 “모빅캡슐”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청 고시 제 2009-67호 (2009. 8. 18) 생물학적동등성 시험기준에 따라 건강한 성인(만 19-55세) 30명을 대상으로 2시기 2제품 라틴방격법에 따라 시험하여 얻은 멜록시카의 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 분산분석을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “모빅캡슐”의 평균 AUC_t (ng·hr/mL)는 16433.70±4786.78, 시험약인 “멜록시펜캡슐”은 14958.15±4359.73으로 대조약에 대한 평균치의 차가 -8.98%이었고, C_{max} (ng/m)는 672.17±156.58과 712.37±186.96으로 5.98%의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 ±20%이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였다.
2. 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해서 유의수준 α=0.05

Table II—Pharmacokinetic Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Subject Obtained after Oral Administration of Mobic™ and Meloxicifen™ Capsules at the Meloxicam Dose of 7.5 mg

Subjects	Mobic™ Capsule					Meloxicifen™ Capsule				
	AUC _t (ng·hr/mL)	Log AUC _t	C _{max} (ng/mL)	Log C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)	Log AUC _t	C _{max} (ng/mL)	Log C _{max}	T _{max} (hr)
A1	13005	4.1	433	2.6	4.5	12695	4.1	560	2.7	3.0
A2	11473	4.1	443	2.6	5.0	8226	3.9	424	2.6	3.0
A3	14715	4.2	606	2.8	5.0	11467	4.1	716	2.9	3.5
A4	18505	4.3	586	2.8	5.0	17505	4.2	660	2.8	5.0
A5	14553	4.2	642	2.8	4.0	11982	4.1	680	2.8	3.0
A6	18551	4.3	837	2.9	4.0	18040	4.3	692	2.8	3.5
A7	23310	4.4	724	2.9	4.0	23598	4.4	883	2.9	4.5
A8	22582	4.4	717	2.9	4.5	14718	4.2	481	2.7	5.0
A9	25569	4.4	746	2.9	3.5	23156	4.4	1110	3.0	2.0
A10	15101	4.2	661	2.8	4.5	8878	3.9	409	2.6	5.0
A11	13226	4.1	809	2.9	4.0	8367	3.9	495	2.7	5.0
A12	20133	4.3	670	2.8	4.0	19473	4.3	757	2.9	4.0
A13	14662	4.2	762	2.9	5.0	11734	4.1	788	2.9	4.0
A14	22825	4.4	728	2.9	4.5	15868	4.2	660	2.8	5.0
A15	12111	4.1	462	2.7	4.5	8466	3.9	508	2.7	5.0
A16	23155	4.4	693	2.8	3.5	23431	4.4	1040	3.0	5.0
B1	13599	4.1	531	2.7	4.5	14691	4.2	728	2.9	5.0
B2	19518	4.3	672	2.8	5.0	11798	4.1	579	2.8	2.0
B3	16236	4.2	772	2.9	5.0	18385	4.3	928	3.0	5.0
B4	8873	3.9	467	2.7	4.5	11618	4.1	604	2.8	3.5
B5	7749	3.9	432	2.6	3.0	10334	4.0	491	2.7	3.5
B6	19082	4.3	883	2.9	4.5	17362	4.2	887	2.9	4.0
B7	11273	4.1	690	2.8	5.0	14428	4.2	811	2.9	5.0
B8	16037	4.2	689	2.8	3.5	16637	4.2	586	2.8	4.5
B9	16954	4.2	789	2.9	4.0	18019	4.3	1030	3.0	5.0
B11	7640	3.9	310	2.5	5.0	12532	4.1	632	2.8	4.5
B13	16970	4.2	718	2.9	2.0	17508	4.2	747	2.9	4.5
B14	17767	4.2	858	2.9	4.0	15458	4.2	721	2.9	4.5
B15	23084	4.4	912	3.0	3.0	18137	4.3	793	2.9	4.0
B16	14753	4.2	923	3.0	5.0	14234	4.2	971	3.0	4.5
Mean	16434	4.2	672	2.8	4.3	14958	4.2	712	2.8	4.2
(S.D.)	4787	0.1	157	0.1	0.7	4360	0.1	187	0.1	0.9

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

	Parameters [#]	
	AUC _t	C _{max}
Difference(%)	-8.98	5.98
Test/Ref point estimate	0.920	1.059
Confidence interval(δ) ^{a)}	0.8605≤δ≤0.9847	0.9765≤δ≤1.1503

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

^{a)}α=0.05

에서 분산분석결과, 90%신뢰한계는 각각 log 0.8605-log 0.9847 및 log 0.9765-log 1.1503으로 나타나 log 0.8-log 1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다.

이상의 결과를 종합해보면 시험약인 “멜록시펜캡슐”은 대조약인 “모빅캡슐”에 대하여 생물학적 동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 국제약품공업(주)의 지원을 받아 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) J.W. Bae, M.J. Kim, C.G. Jung and S.Y. Lee, Determination of meloxicam in human plasma using a HPLC method with UV detection and its application to a pharmacokinetic study, *J. Chromatogr. B.*, **859**, 69-73 (2007).
- 2) J.L. Wiesner, A.D. de Jager, F.C.W. Sutherland, H.K.L. Hundt, K.J. Swart and A.F. Hundt, Sensitive and rapid liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of meloxicam in human plasma, *J. Chromatogr. B.*, **785**, 115-121 (2003).
- 3) G. Marcelin-Jimenez, Jose A. Hernandez, Alionka P. Angeles, L. Contreras, A. Garcia, M. Hinojosa, M. Morales, L. Rivera, L. Martinez-Rossier and A. Fernandez, Bioequivalence evaluation of two brands meloxicam tablets (Promotion and Mobicox): Pharmacokinetics in a healthy female mexican population, *Biopharm. Drug Dispos.*, **26**, 167-171 (2005).
- 4) J. Schmid, U. Busch, G. Heinzel, G. Bozler, S. Kaschke and M. Kummer, Pharmacokinetics and metabolic pattern after intravenous infusion and oral administration to healthy subjects, *Drug Metab. Dispos.*, **23**, 1206-1213 (1995).
- 5) Y.R. Lee, S.B. Yeom, Y.J. Ko, J.K. Ko, H. Kim, H.J. Lee and K.R. Lee, Bioequivalence of MelaxTM Capsule to MobicTM Capsule (Meloxicam 7.5 mg), *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34** (5), 413-418 (2004)
- 6) 식품의약품안전청 고시 제 2009-67호(2009. 8. 18), 생물학적 동등성시험기준
- 7) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호(2000. 1. 4), 의약품임상시험관리기준