

## 디스그렌 캡셀(트리플루살 300 mg)에 대한 티그린 캡셀의 생물학적 동등성

김수진 · 심영순 · 손선미 · 임동구 · 문재동\* · 이용복†  
전남대학교 약학대학 / 약품개발연구소, \*전남대학교 의과대학  
(1999년 10월 18일 접수)

### Bioequivalence of Tigrin Capsule to Disgren Capsule (Triflusal 300 mg)

Soo-Jin Kim, Young-Sun Shim, Sun-Mi Son, Dong-Koo Lim, Jai-Dong Moon\* and Yong-Bok Lee†

College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development,  
Chonnam National University, Buk-gu, Kwangju 500-757, Korea

\*Medical School, Chonnam National University, Dong-gu, Kwangju 501-757, Korea

(Received October 18, 1999)

**ABSTRACT**—Triflusal is a new antithrombotic agent which inhibits both platelet cyclooxygenase and c-AMP phosphodiesterase activity. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two triflusal capsules, Disgren™ (Myung-In Pharmaceutical Co., Ltd.) and Tigrin™ (Hana Pharmaceutical Co., Ltd.) according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Eighteen normal male volunteers, 22.94±1.83 in age and 63.71±10.43 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one capsule containing 300 mg of triflusal was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of triflusal in serum were determined using HPLC method with UV detector. 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. The results showed that the differences in AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> between two capsules were -0.30%, 0.81% and -3.03%, respectively when calculated against the Disgren™ capsule. The powers (1-β) for AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> were 98.29%, 84.73% and 81.02%, respectively. Minimum detectable differences (Δ) at α=0.1 and 1-β=0.8 were all less than 20% (e.g., 12.91%, 18.46% and 19.65% for AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub>, respectively). The 90% confidence intervals were all within ±20% (e.g., -8.97~8.37, -11.58~13.22 and -16.23~10.17 for AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub>, respectively). All of the above parameters (1-β, Δ and 90% confidence intervals) met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that Tigrin™ capsule is bioequivalent to Disgren™ capsule.

**Keywords** – Triflusal, Disgren™, Tigrin™, Bioequivalence, HPLC

트리플루살(triflusal, 2-acetyloxy-4-(trifluoromethyl) benzoic acid)은 혈관벽의 prostacyclin의 생합성에는 영향을 미치지 않고 혈소판 cyclooxygenase만을 선택적으로 억제하여 thromboxane A<sub>2</sub>의 생성을 저해함과 동시에 혈소판 c-AMP의 농도를 증가시키므로써 혈소판 응집억제작용을 나타낸다. 또한, 혈액계 부작용, 위장장애, 출혈 위험 등의 부작용이 적기 때문에 뇌혈관장애, 협심증, 동맥경화증, 수술 후 혈전증, 당뇨병성 말초혈관 질환에 널리 사용되고 있다.<sup>1,2)</sup> 트리플루살은 경구투여시 약 100%에 이를 정도로 탁월한 생체이용율을 나타내며 체내 주대사체인 2-hydroxy-4-trifluoromethyl benzoic acid(HTB)는 트리플루살보다도 강한 약리활성을 나타내는데, 트리플루살을 경구 투여하였을 때 최고 혈청농도

도에 도달하는 시간은 약 40분 이내이며 반감기는 약 0.53 시간이고, 그 주대사체인 HTB의 반감기는 약 34.29시간으로 보고되어 있다.<sup>1~3)</sup>

국내에서는 명인제약(주)에서 "디스그렌 캡셀"이라는 상품명으로 트리플루살 캡셀제(트리플루살 300 mg)를 최초로 제조하여 발매하고 있다. 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준(이하 동등성 시험 기준)<sup>4)</sup>에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다.

본 연구에서는 주식회사 하나제약이 발매하고자 하는 트리플루살 제제인 "티그린 캡셀"이 기존의 트리플루살 제제인 "디스그렌 캡셀"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 상기 동등성 시험 기준<sup>4)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(19~26세) 18명을 대상으로

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

라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 트리플루살의 혈청중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈청중 농도( $C_{max}$ )와 최고 혈청중 농도 도달시간( $T_{max}$ )에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

## 실험방법

### 재료 및 시약

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로부터 조건부 허가를 받아 주식회사 하나제약(주)(서울)에서 자가 제조하여 보건복지부장관의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 티그린 캡셀(제조번호: 901, 제조일자: 1999. 8. 23, 트리플루살 300 mg)이고, 대조약은 명인제약(주)(서울)에서 시판하고 있는 디스그렌 캡셀(제조번호: 261825, 사용기한: 2001. 12. 7)로서 트리플루살을 300 mg 함유하는 캡셀제이었다.

트리플루살 표준품은 하나제약으로부터 제공받았으며, 푸로세마이드 (Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국), HPLC용 아세토니트릴, 메탄올(이상 Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 85% ortho-phosphoric acid (Fluka Chemie AG., Buchs, 스위스), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 서울)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 클로로포름, 염산 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

기기로는 HPLC용 펌프(LC-10AD, Shimadzu, Tokyo, 일본), SPHERI-10 RP 18 컬럼(100 $\times$ 4.6 mm, 입자경 5  $\mu$ m, Alltech, 미국), UV-VIS 검출기(SPD-10A, Shimadzu, Tokyo, 일본), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(Model Class LC-10, Shimadzu, Tokyo, 일본), 원심분리형 농축기(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 원심분리기(H-31, Kokusan Industrial Co., Tokyo, 일본) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>4)</sup>에 근거하여 19~26세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 23명의 지원자가 이 시험에 대

한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 중에서 18인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균체중은 63.71 kg, 나이는 19~26살(평균 22.94살)이었다. 이들로 부터 동의를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였고, 시험 전날 오후 7시부터 실험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 실험 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 18명의 피험자를 군당 9인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 "디스그렌 캡셀"을, B군에는 시험약인 "티그린 캡셀"을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1캡셀(트리플루살 300 mg)로 하였다. 한편, 트리플루살을 경구 투여하였을 때 최고 혈청중 농도에 도달하는 시간은 약 40 분이내이며 반감기는 약 0.53시간으로 보고되어 있어<sup>1,2)</sup> 생물학적 동등성 시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정 기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 1주일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(100 unit/ml) Angiocath(JELCO™, 22G, CRMKON)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 1캡셀씩을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150 및 180 분째(총 10시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20 분간 원심 분리한 후 즉시 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원 산업의학과 교실에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

### 혈청중 트리플루살의 정량

혈청중 트리플루살 함량을 분석하기 위하여 이미 보고된 살리실산의 HPLC 분석법<sup>5)</sup>을 참고하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 아세토니트릴·메탄올·순수(24 : 10 : 65, v/v/v) 혼합용액에 85% ortho-phosphoric acid를 가하여 pH 2.5로 조정하여 사용하였으며 유속 1.0 ml/min, 주입량 50  $\mu$ l 및 UV-VIS 검출기(234 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

트리플루살 표준품을 메탄올 10 ml에 녹여 최종농도가 1000  $\mu$ g/ml이 되도록 만든 후 냉장 보관 시키고, 이 용액을

메탄올로 희석하여 각각 50 µl를 정상 대조 혈청 500 µl에 가하여 혈청중 최종농도가 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.0, 2.0 및 5.0 µg/ml씩 되도록 검량선용 표준혈청액을 조제하였다. 이 표준혈청액에 내부표준물질로 푸로세마이드(1 µg/ml) 100 µl와 염산용액 200 µl를 넣고 3초간 vortexing한 후 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 클로로포름층(하층) 3 ml를 원심분리관에 옮기고 이를 원심분리형 농축기를 이용하여 45°C 질소 가스하에서 증발·건조시키고 그 잔사에 이동상 100 µl를 가하여 녹인 후 50 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 그리고, 트리플루살과 내부표준물질의 피이크 높이비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 4번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 4일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 500 µl를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로서 푸로세마이드(1 µg/ml) 100 µl 및 염산 용액 200 µl를 넣고 3초간 vortexing한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 높이에 대한 트리플루살의 피이크 높이비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료중 트리플루살 농도를 산출하였다.

**약물속도론적 파라미터의 분석**

디스그렌 및 티그린 캡셀을 각각 1캡셀씩 18명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 혈청중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC),

최고 혈청중 농도(C<sub>max</sub>) 및 최고 혈청중 농도 도달시간(T<sub>max</sub>)을 구하였으며 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest<sup>®6)</sup>를 이용하여 유의수준 α=0.1, 자유도(ν)=16에서 양측검정조건하에서 분산분석(ANOVA)하였다. 이때, C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값(AUC<sub>t</sub>)을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. 한편, 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었으며 Student의 t-test 방법을 이용하여 유의성을 검정하였다.

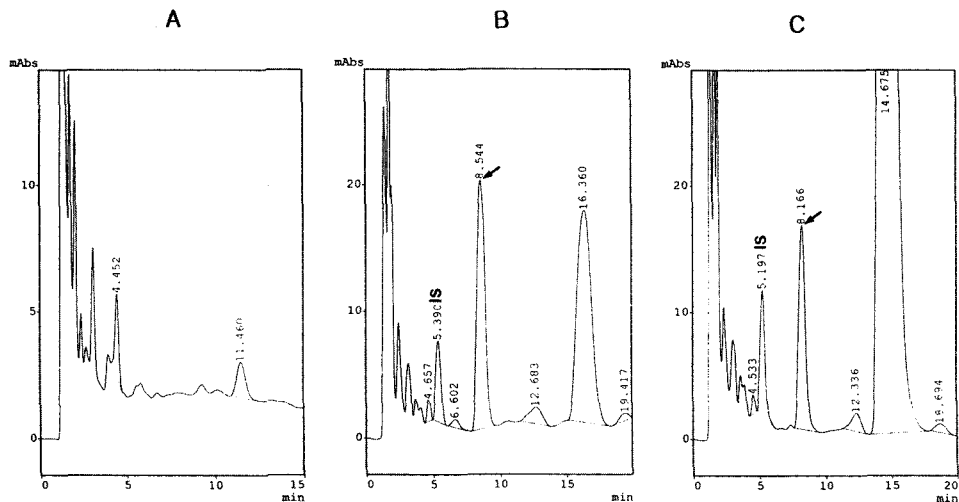
**생물학적 동등성 평가**

하나 트리플루살 캡셀의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품 안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>4)</sup>에 따라 AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 등을 평가하였다.

**결과 및 고찰**

**혈청중 트리플루살 정량**

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 푸로세마이드와 트리플루살을 함께 가한 것 및 트리플루살 캡셀 투여 후 45분째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 트리플루살 피이크의 출현시간은 약 8.0분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 5.0분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20%미만으로 하였을 때의 정량한계는 약 0.01 µg/ml이었으며, 이동상 용액중 약물의 평균 피이크 높이에 대한 추출 시료중 약물의 피이크 높이 비로부



**Figure 1**-Chromatograms of (A) blank human serum, (B) human serum spiked with triflusal (5.0 µg/ml) and internal standard (IS, furosemide 1.0 µg/ml) and (C) serum sample at 45 min after oral administration of 300 mg triflusal capsule. ✓=triflusal peak.

터 구한 추출회수율(%)은  $96.00 \pm 2.31$ 이었다. 혈청시료로부터 구한 트리플루살의 검량선은 피이크 높이비 =  $0.6301 \times$  트리플루살 농도( $\mu\text{g/ml}$ ) +  $0.0333$  ( $r=0.9994$ ,  $p<0.01$ )으로  $0.05 \sim 5.0 \mu\text{g/ml}$  범위에서 양호한 직선성을 나타냈다. 또한, 이 농도범위에 있어서 트리플루살의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 10% 이하로 나타났다. 이로부터 혈청중 트리플루살에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다. 그렇지만 트리플루살이 상온 혈청중에서는 쉽게 분해됨을 알 수 있었다. 따라서, 채혈한 혈액은 곧바로 빙냉시켜  $4^\circ\text{C}$ 에서 원심분리한 후 혈청을 취하고 영하  $70^\circ\text{C}$ 에서 보관하였으며 분석시 혈청 시료를 해동시키는 시간을 약 20분으로 가능한 한 짧고 동일하게 유지시켜 주었다. 그리고, 시료를 전처리하여 얻은 증발 농축 잔사에서는 트리플루살이 안정하였으므로 분석 직전에 잔사에 이동상을 가하여 녹인 후 HPLC에 주입하였다.

#### 혈청중 트리플루살 농도 추이

시험약과 대조약으로 티그린 캡셀과 디스그렌 캡셀 각각 1캡셀씩을 지원자 18명에게 경구 투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청중 평균농도를 Figure 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청중 약물농도-시간곡선을

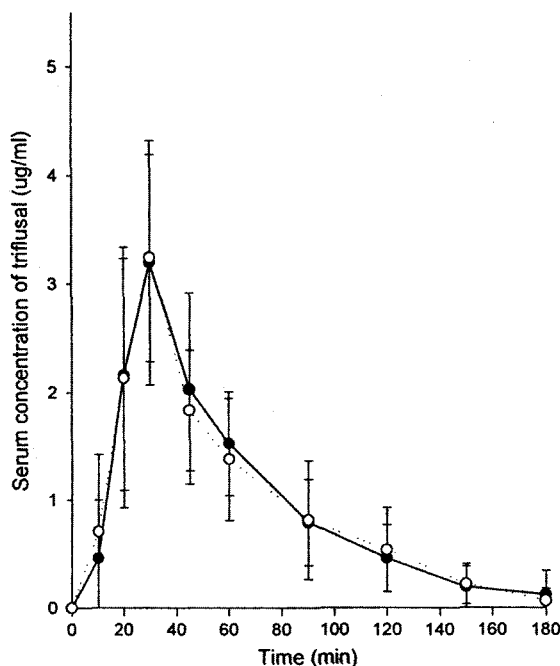


Figure 2—Mean ( $\pm$ S.D.,  $n=18$ ) serum concentration-time curves of triflusal following oral administration of Disgren (●) and Tigrin (○) capsules at the triflusal dose of 300 mg.

로부터 산출한 약물속도론적 파라미터( $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ )를 Table I에 나타내었다. 대조약인 디스그렌 캡셀의 평균  $AUC_t(\mu\text{g} \cdot \text{min/ml})$ 는  $176.15 \pm 24.30$ , 시험약인 티그린 캡셀은  $175.60 \pm 39.18$ 로 대조약에 대한 평균치 차가  $-0.30\%$ 이었고,  $C_{max}(\mu\text{g/ml})$ 는  $3.60 \pm 0.81$ 와  $3.63 \pm 0.60$ 로  $0.81\%$ 의 차이를 보였으며  $T_{max}(\text{min})$ 는  $27.50 \pm 6.47$ 과  $26.67 \pm 4.85$ 로  $-3.03\%$ 의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm 20\%$  이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

#### 평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$  값에 대한 분산분석 결과를 Table II에 나타내었다.

먼저 유의수준  $\alpha$ 가 0.10일 때  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$  값에 대한 군간 순서효과 검정에 대한 F비( $F_g$ )가 F분석표의 한계 값인  $F(1,16)=3.048$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

$AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 에 대하여 유의수준  $\alpha=0.10$ , 자유도 ( $v$ )=16, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality,  $\lambda$ )는 각각 4.03, 2.82 및 2.65이었으며 이를 가지고 유의수준  $\alpha=0.10$ , 최소검출차( $\Delta$ )=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 검정에서의 검출력과 자유도 ( $v=16$ )와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 각각 98.29%, 84.73% 및 81.02%이었고, 유의수준=0.10, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 12.91%, 18.46% 및 19.65%로 나타나, 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한,  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 에 대한 90% 신뢰한계( $\delta$ , %)는  $-8.97 \leq \delta \leq 8.37$ ,  $-11.58 \leq \delta \leq 13.22$  및  $-16.23 \leq \delta \leq 10.17$ 으로 나타났다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 "티그린 캡셀"은 대조약인 "디스그렌 캡셀"에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목( $AUC_t$  및  $C_{max}$ ) 및  $T_{max}$ 에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

#### 결 론

주식회사 하나제약이 발매하고자 하는 트리플루살 제제인 "티그린 캡셀"이 기존의 트리플루살 제제인 "디스그렌 캡셀"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등

**Table I**-Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Disgren and Tigrin Capsule at the Triflusal Dose of 300 mg

Volunteer	Age (year)	Weight (kg)	Disgren Capsule			Tigrin Capsule		
			AUC <sub>t</sub> (µg · min/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (µg · min/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> (hr)
A-1	24	45.6	154.50	2.54	20.00	171.03	4.71	30.00
A-2	24	66.5	135.30	3.43	30.00	151.10	3.13	30.00
A-3	26	78.0	169.90	4.75	30.00	141.83	2.86	30.00
A-4	22	64.4	161.22	3.18	30.00	165.98	4.06	20.00
A-5	23	53.2	148.88	3.33	30.00	122.23	2.81	20.00
A-6	25	64.8	213.00	3.27	20.00	265.23	3.53	30.00
A-7	22	60.2	190.73	2.66	20.00	205.65	3.59	30.00
A-8	21	75.6	170.08	2.95	20.00	147.08	4.58	30.00
A-9	21	62.6	166.20	5.15	30.00	198.87	3.50	20.00
B-1	24	58.4	175.10	2.73	30.00	240.53	3.18	30.00
B-2	25	56.1	193.90	3.69	30.00	162.18	3.34	30.00
B-3	25	63.6	169.05	4.35	30.00	131.03	3.91	30.00
B-4	19	64.1	212.85	3.17	30.00	165.73	4.29	30.00
B-5	23	63.9	160.57	2.82	20.00	155.45	2.92	20.00
B-6	24	93.2	160.68	3.78	30.00	234.75	2.93	30.00
B-7	22	61.4	187.78	4.52	20.00	153.75	3.79	20.00
B-8	22	63.6	229.70	4.86	30.00	185.08	4.29	30.00
B-9	21	55.0	162.35	3.60	45.00	163.38	3.89	20.00
Mean	22.94	63.71	176.15	3.60	27.50	175.60	3.63	26.67
(S.D.)	(1.83)	(10.43)	(24.30)	(0.81)	(6.47)	(39.18)	(0.60)	(4.85)

**Table II**- Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Triflusal Capsules

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	-0.30%	0.81%	-3.03%
F value <sup>a</sup>	0.563	0.242	1.289
Noncentrality(λ) <sup>b</sup>	4.03	2.82	2.65
Power(1-β) <sup>c</sup>	98.29%	84.73%	81.02%
Detectable difference(Δ) <sup>d</sup>	12.91%	18.46%	19.65%
Confidence interval(δ, %) <sup>e</sup>	-8.97≤δ≤8.37	-11.58≤δ≤13.22	-16.23≤δ≤10.17

<sup>a</sup>α=0.10, F(1,16)=3.048, <sup>b</sup>α=0.10, v=16, δ=Mean × 0.2, <sup>c</sup>α=0.10, <sup>d</sup>α=0.10, 1-β=0.8, <sup>e</sup>α=0.05.

성 시험 기준<sup>4)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(19~26세) 18명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 트리플루살의 혈청중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC<sub>t</sub>), 최고 혈청중 농도(C<sub>max</sub>) 및 최고 혈청중 농도 도달시간(T<sub>max</sub>)에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 디스그렌 캡셀의 평균 AUC<sub>t</sub>(µg · min/ml)는 176.15±24.30, 시험약인 티그린 캡셀은 175.60±39.18로 대조약에 대한 평균치 차가 -0.30%이었고, C<sub>max</sub>(µg/ml)는

3.60±0.81와 3.63±0.60으로 0.81%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(min)는 27.50±6.47과 26.67±4.85로 -3.03%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 디스그렌 캡셀에 대한 티그린 캡셀의 분산분석 결과, 유의수준 α=0.10에서 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대한 검출력(1-β)은 98.29%, 84.73% 및 81.02%, 최소검출차(Δ)는 12.91%, 18.46% 및 19.65%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계(δ, %)는 -8.97≤δ≤8.37, -11.58≤δ≤13.22 및 -16.23≤δ≤10.17로 모두 ±20% 이내에 들었다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 "티그린 캡셀"은 대조약인 "디스그렌 캡셀"에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>) 및 T<sub>max</sub>에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 주식회사 하나제약의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) W. McNeely and K.L. Goa, Triflusal, *Drugs*, **55**, 823-833 (1998).
- 2) J. Ramis, R. Mis, J. Forn, J. Torrent, E. Gorina and F. Jane, Pharmacokinetics of triflusal and its main metabolite HTB in healthy subjects following a single oral dose, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **16**, 269-273 (1991).
- 3) J. Ramis, J. Torrent, R. Mis, L. Conte, M.J. Barbanoj, J. Jane and J. Forn, Pharmacokinetics of triflusal after single and repeated doses in man, *J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **28**, 344-349 (1990).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성시험 기준 (1998. 8. 26).
- 5) I.R. Tebbett and C.I. Omile, Determination of paracetamol, salicylic acid and acetyl salicylic acid in serum by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **329**, 196-198 (1985).
- 6) 이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나한광, 정석재, 이민화, 심창구, K-BEtest®, 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램, 약제학회지, **28**, 223-229 (1998).