

트리플루살 캡셀의 생물학적 동등성 평가

박정숙 · 이미경 · 박경미 · 김진기 · 임수정 · 최성희 · 민경아 · 김종국[†]
서울대학교 약학대학

Bioequivalence Test of Triflusal Capsules

Jeong-Sook PARK, Mi-Kyung LEE, Kyung-Mi PARK, Jin-Ki KIM, Soo-Jeong LIM,
Sung-Hi CHOI, Kyung-Ah MIN and Chong-Kook KIM[†]

[†]College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received September 6, 2001; accepted December 12, 2001)

Abstract – The bioequivalence of two triflusal products was evaluated with 20 healthy volunteers following single oral dose according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Trisal[®] capsule (Whanin Pharm. Corp., Korea) and Disgren[®] capsule (Myung-In Pharm. Corp., Korea) were used as test product and reference product, respectively. Both products contain 300 mg of triflusal. One capsule of test product or reference product was orally administered to the volunteers, respectively, by randomized two period cross-over study (2×2 Latin square method). Blood samples were taken at predetermined time intervals for 4 hours and the determination of triflusal was accomplished using semi-microbore HPLC equipped with automated column switching system. The analytical method with HPLC was validated according to the Bioanalytic Method Validation guideline by FDA prior to determining the plasma samples. The pharmacokinetic parameters (AUC_{0-4h} , C_{max} , and T_{max}) were calculated and ANOVA test was utilized for statistical analysis of parameters. As a result of the assay validation, the limit of quantification of triflusal in human plasma by current assay procedure was 50 ng/ml using 500 μ l of plasma. The accuracy of the assay was from 97.76% to 116.51% while the intra-day and inter-day coefficient of variation of the same concentration range was less than 15%. Average drug concentration at the designated time intervals and pharmacokinetic parameters calculated were not significantly different between two products ($p>0.05$). The difference of mean AUC_{0-4hr} , C_{max} , and T_{max} between the two products (2.92, 4.39, and -2.44%, respectively) were less than 20%. The power ($1-\beta$) and treatment difference (Δ) for AUC_{0-4hr} and C_{max} were more than 0.8 and less than 0.2, respectively. Although the power for T_{max} was under 0.8, T_{max} of the two products was not significantly different from each other ($p>0.05$). These results satisfied the criteria of KFDA guideline for bioequivalence, indicating the two products of triflusal were bioequivalent.

Key words □ bioequivalence, column switching, semi-microbore HPLC, triflusal

트리플루살[Triflusal, 2-acetoxy-4-(trifluoromethyl) benzoic acid, $C_{10}H_7F_3O_4$]은 아세틸살리실산의 구조적 유사체로 (Hannah 등, 1978) (Fig. 1) 혈소판 cyclooxygenase을 선택적으로 억제하여 B_2 thromboxane의 생성을 저해하고 c-AMP phosphodiesterase 활성을 저해하여 혈소판 응집 작용을 억제한다(Rafanell 등, 1979; McNeely와 Goa, 1998). 트리플루살은 경구투여시 혈중에 도달하는 시간은 약 0.67시간이며, 혈중에서 신속하게 대사되어 소실되기 때문에 혈중 반감기는 약 0.53시간으로 매우 짧은 편이다. 혈중에서 주 대사체는 2-hydroxy-4-trifluoro methylbenzoic acid(HTB)이며 이 대사체는 트리플루살보다 강한 약리활성을 나타낼 뿐만

아니라, 혈중 반감기는 약 34.29시간으로서 비교적 장시간 혈중에 체류하는 것으로 보고되어 있다.

트리플루살의 상용량은 경구투여시 1회 300 mg이나, 위 장관에서 흡수된 후 혈중에서 신속히 대사되어 소실되기 때문에 기존의 분석법으로는 일정시간 동안 혈중농도를 정량하는데 한계가 있어서, 트리플루살 자체의 체내 약물동태를 규명하는데 어려움이 있었다. 이러한 이유로 현재까지 보고된 트리플루살의 약물동태 연구에서는 투여용량을 상용량의 3배인 900 mg을 투여하였거나, 추출 및 농축조작 같은 복잡한 과정을 거친 후 혈중 농도를 분석하였다(Ramis 등, 1991; Kim 등, 1999). 따라서 상용량인 트리플루살 300 mg을 투여 후, 혈장 중 트리플루살의 생체이용률 또는 약물 동태를 평가하기 위해서는 보다 신뢰성이 높고 감도가

*To whom correspondence should be addressed.

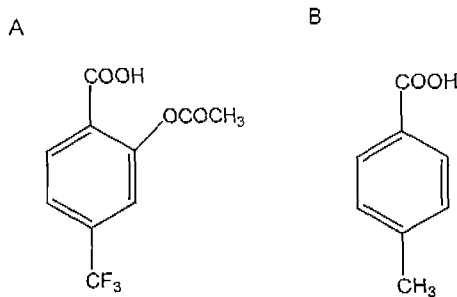


Fig. 1. Structure of triflusal (A) and *p*-toluic acid (B).

좋은 새로운 분석법을 개발할 필요가 있다. 또한 혈장 중 트리플루살은 pH나 에스테라제에 의해 신속하게 분해되므로, 분석 과정 중의 안정성 확보가 필수적이다.

본 실험에서는 (주)환인제약에서 제조한 트리살® 캡셀의 생체이용률과 기존 시판 제제인 (주)명인제약의 디스그렌® 캡셀의 생체이용률을 비교하기 위하여, 분석방법을 검증하고 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준에 합당하도록 건강한 성인 남자(20~27세) 20명을 선정하여 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 트리플루살의 혈장중 약물 농도-시간곡선하 면적(AUC_{0→4hr}), 최고 혈장중 농도(C_{max}) 및 최고혈장농도 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

시약 및 기기

시험약은 조건부 생산 허가를 받아 (주)환인제약에서 자가 제조하여 식품의약품안전청의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 트리살® 캡셀(제조번호: B3201, 제조일자: 1999.11.8, 트리플루살 300 mg)이고, 대조약은 (주)명인제약에서 시판하고 있는 디스그렌® 캡셀(제조번호: 261907, 사용기한: 2002. 3. 25)로서 트리플루살을 300 mg 함유하는 캡셀이었다.

트리플루살 표준품은 환인제약으로부터 제공받았으며, *p*-toluic acid(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, USA), HPLC용 아세토니트릴(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, USA), 85% ortho-phosphoric acid(Junsei Chemical Co., Tokyo, Japan), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 서울)은 시판품을 사용하였으며, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, USA)에서 18 MΩ-cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 염산 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약을 사용하였다.

기기로는 semi-microbore HPLC Nanospace SI-1 series (Shiseido, Tokyo, Japan), 원심분리기(VS-15000CFN, Vision Sci., Kyonggido, Korea), 전처리 컬럼으로 Capcell Pak MF Ph-1 column(10×4 mm)을, 농축 컬럼으로 Capcell Pak C₁₈ UG 120(35×2 mm)을, 분석 컬럼으로 Capcell Pak C₁₈ UG 120(250×1.5 mm, 이상 Shiseido, Japan)을 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준(식품 의약품 안전청, 1998)에 근거하여 20~40세의 건강한 남성으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 본 시험에 관한 설명회를 개최하여 시험의 의의와 수반될 수 있는 모든 문제점들에 대해 설명하고, 이들 중 전문의사의 건강 진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 20명을 선정하였으며, 선정자들로부터 서면 동의서를 받았다. 시험에 앞서 서울대학교 약학대학 부속 종합약학연구소에 구성된 생물학적동등성 심사위원회에서 시험계획서를 심의하여 승인을 받은 후 시험을 수행하였다. 본 시험에 지원한 피험자의 연령은 20~27세(평균 23.2세)였으며, 신장은 164~183 cm(평균 175.2 cm), 체중은 57~81 kg(평균 68.7 kg)이었다. 피험자들은 시험 실시 1주일 전부터와 휴약 기간 동안 어떠한 약물도 복용하지 않도록 하여 약물상호작용으로 인한 시험오차가 발생하지 않도록 주의하였다.

투약 및 채혈

이 시험은 20명의 피험자를 대상으로 라틴방격법을 이용하여 2기×2제의 교차시험을 수행하였다. 지원자 20명을 무작위로 10명씩 2군으로 나누어 시험하였으며 휴약기간은 생물학적동등성시험기준(식품의약품안전청, 1998) 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 트리플루살의 반감기를 고려하여 1주일로 하였다. 시험전날 동일한 저녁식사와 간식을 취하고, 오후 10시 이후(투약 전 11시간)로는 물 이외의 어떠한 종류의 음식도 금하였다. 시험당일에는 공복 시에 각각 트리플루살 300 mg을 함유하는 트리살® 캡셀 또는 디스그렌® 캡셀을 1인당 1캡셀씩 약 200 ml의 물로 1회 경구투여하고, 예비시험 결과를 근거로 채혈간격을 결정한 후 약물 투여 직전 및 투여 후 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 및 240 분(총 11시점)에 헤파린으로 처리한 주사기로 좌 또는 우측 팔로부터 약 5 ml의 혈액을 채취하여 헤파린으로 처리된 시험관(Vacutainer®, Becton Dickinson, Rutherford, NJ, USA)에 넣고 천천히 흔들어 준 후 약 2000 g에서 10분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 분석시까지 -70°C에 보관하였다. 채혈 및 피험자의 휴식 등의 일은 강남 순화병원 건강관리실에서

타인과 격리된 상태에서 행하였다.

혈장중 약물농도 측정

혈장중 트리플루살의 정량은 Jee 등(2000)의 컬럼 스위칭 (column switching) 법을 참고하여 Park 등(2000)의 방법으로 분석하였다. 채취한 생체시료를 분석하기 전에 미국 FDA의 bioanalytical method validation guideline에 준하여 분석법 검증을 실시하고 본 실험에서 사용한 분석방법의 신뢰성 여부를 검토하였다.

시액의 조제

트리플루살 표준품을 아세트니트릴에 녹여 최종 농도가 1 mg/ml이 되도록 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 다시 희석하여 공혈장 500 µl에 적당량을 가하여 검량선 작성에 사용하였다. 내부표준물질인 p-toluic acid를 아세트니트릴에 녹여 최종 농도가 50 µg/ml이 되게 한 후 내부표준액으로 사용하였다.

시료의 전처리

표준혈장액 또는 혈장 시료에 내부표준액 10 µl와 안정화제로 2M 염산용액 10 µl를 넣고 30초간 vortexing한 후 4°C에서 10분간 2000 g에서 원심분리하였다. 상층액 300 µl를 nylon microcentrifuge filter(0.45 µm, 500 µl, XPERTEX®, P.J. Cobert Associates, Inc., St. Louis, MO, USA)로 여과하고, 여액 240 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다.

크로마토그래피 조건

처리된 시료는 Shiseido사의 Nanospace SI-1 series(Fig. 2)를 이용하여 분석하였으며, 분석 조건은 다음과 같다. 농축을 위한 이동상(Load phase)은 아세트니트릴과 20 mM 인산칼륨을 10 : 90(% , v/v, pH 2.5)의 조성으로, 분석을 위한 이동상(Mobile phase)은 아세트니트릴과 20 mM 인산

칼륨을 43 : 57(% , v/v, pH 2.3)의 조성으로 제조하였다. 0.22 µm membrane filter를 사용하여 여과하고 초음파기로 탈기한 후 사용하였다. 컬럼은 30°C로 유지하였고, MF Ph-1 전처리컬럼은 load phase로 평형화하였으며 농축컬럼 및 분석컬럼은 mobile phase로 평형화하였다. 분석하고자 하는 혈장 시료 240 µl를 MF Ph-1 전처리컬럼에 주입하고 유속 500 µl/min으로 load phase를 가하여 전처리컬럼으로부터 단백질을 제거하였다(밸브 위치 A). 시료 주입 후 4.5분부터 7.8분 사이(밸브 위치 B)에 load phase를 유속 500 µl/min으로 가하여 전처리컬럼으로부터 농축컬럼으로 트리플루살을 이동시켰다. 계속해서 7.8분과 25분 사이(밸브 위치 A)에 농축컬럼에 농축된 분석물을 mobile phase를 유속 100 ml/min으로 가하여 분석컬럼을 이용하여 분리하였다. 자외선 흡광광도 275 nm에서 검출하였고, DS-Chrom® (Donam Int., Korea)을 이용하여 데이터를 수집하였다.

분석법 검증

내부표준물질의 피이크 높이에 대한 트리플루살의 피이크 높이비를 구하여 검량선을 작성하였으며, 하루에 3회 실험하여 일내 재현성을 구하였고, 연속하여 5일간 실험하여 일간 재현성을 구하였다. 이동상을 교체할 때마다 검량선을 재작성하였다.

약물속도론 파라미터의 분석

디스그렌® 및 트리살® 캡셀을 각각 1캡셀씩 20명의 지원자에게 라틴 방격법에 의한 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 혈장중 약물농도-시간곡선하 면적 (AUC_{0-4hr})을 사더리폴 공식(Gibaldi, 1999)으로 구하였으며, 혈장중 최고혈장농도(C_{max}) 및 최고혈장농도 도달시간(T_{max})은 혈장약물농도-시간 곡선으로부터 직접 읽었다.

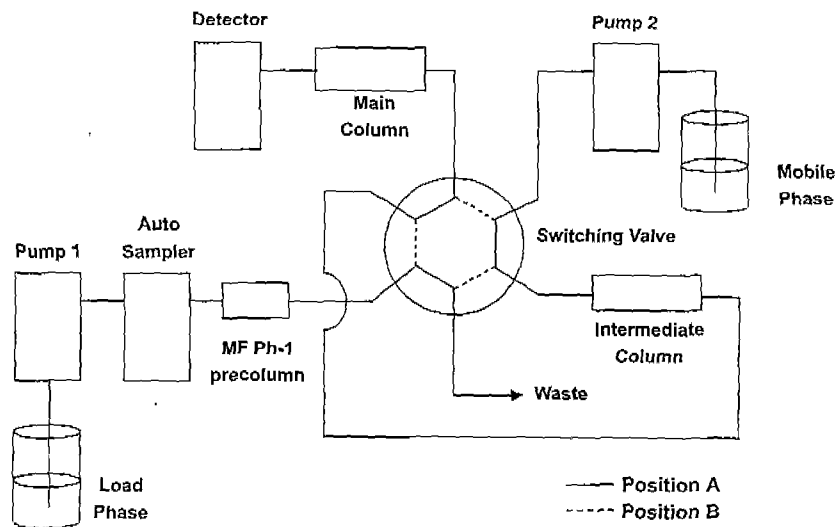


Fig. 2. Schematic diagram of a column switching system.

생물학적 동등성 평가

각군 간의 차이에 대한 검정은 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest[®](Lee 등, 1998)를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$, 자유도(ν)=18에서 양측검정조건하에서 분산분석(ANOVA)하였다. 모든 측정치와 계산치는 산술평균 \pm 표준편차(S.D.)로 표시하였으며, Student paired t-test 방법을 이용하여 유의성을 검정하였다.

디스그렌[®] 및 트리살[®] 캡셀의 생물학적 동등성 여부는 식품 의약품 안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준에 따라 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 를 비교하여 평가하였다.

실험결과 및 고찰

분석법 검증 및 검량선 작성

건강한 성인의 대조혈장, 대조혈장에 내부표준물질인 *p*-toluic acid를 가한 것, 대조혈장에 트리플루살 표준품을 가

한 것 및 트리플루살 캡셀제 투여 후 1시간째의 혈장을 본 분석방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 3에 나타내었다. 트리플루살 피이크의 출현시간은 약 16.4분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 20.2분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 3으로 하였을 때 검출한계는 0.01 $\mu\text{g/ml}$ ($n=5$)였다. 일내 및 일간 변동계수의 크기를 15%미만으로 하였을 때 정량한계는 약 0.05 $\mu\text{g/ml}$ ($n=5$)였으며, 혈장 시료로부터 구한 트리플루살의 검량선은 피이크 높이비 = $1.612 \times \text{트리플루살의 농도}(\mu\text{g/ml}) + 0.091$ ($r=0.9993$, $p<0.05$)으로 0.05~10.0 $\mu\text{g/ml}$ 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다(Fig. 4). 또한, 이 농도 범위 내에서 트리플루살의 일내 및 일간 변동 계수(C.V.)는 모두 15% 이하로 나타났다(Table D). 이로부터 혈장중 트리플루살에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다. 그러나 트리플루살이 상온에서 혈장 중에서는 쉽게 분해되므로, 채혈한 혈액은 곧바로 냉장시켜 4°C에서 원심분리한

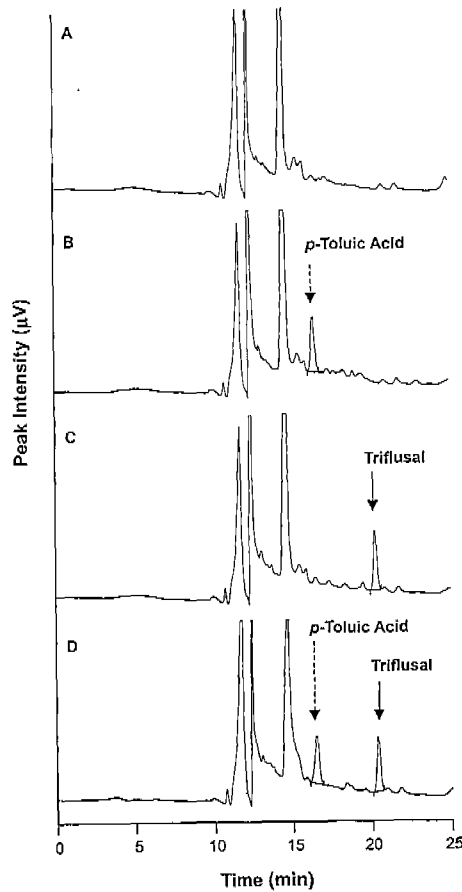


Fig. 3. Chromatograms of (A) blank plasma, (B) blank plasma spiked with *p*-toluic acid as internal standard (1 $\mu\text{g/ml}$), (C) blank plasma spiked with triflusal (2 $\mu\text{g/ml}$), and (D) plasma sample from a human subject at 1 hour after oral administration of 300 mg of triflusal.

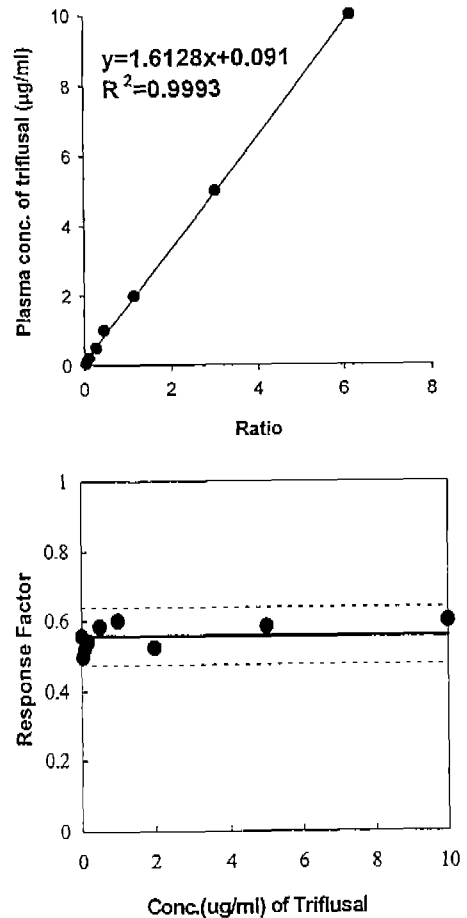


Fig. 4. Standard curve (A) and response factors (B) for triflusal. Key: (···), mean response factor $\pm 15\%$.

Table I. Reproducibility (Response factor, accuracy and precision) of triflusal determination in human plasma

Added amount (µg/ml)	Response factor ^a	Accuracy (%)		Precision (%)	
		Intra-Day ^b	Inter-Day ^c	Intra-Day ^b	Inter-Day ^c
0.05	0.497 ± 0.181	105.28 ± 5.7	116.51 ± 4.7	4.919	12.963
0.1	0.521 ± 0.119	110.00 ± 3.9	109.21 ± 4.4	2.952	6.581
0.2	0.541 ± 0.132	103.50 ± 4.8	105.50 ± 6.2	5.017	4.022
0.5	0.587 ± 0.100	101.20 ± 6.4	99.83 ± 8.1	0.613	1.209
1	0.600 ± 0.075	102.10 ± 3.9	105.30 ± 5.8	1.916	2.161
2	0.527 ± 0.047	99.85 ± 5.5	98.83 ± 6.9	4.085	2.192
5	0.584 ± 0.076	100.62 ± 2.1	97.76 ± 3.4	1.160	1.760
10	0.603 ± 0.092	101.20 ± 4.5	100.73 ± 6.7	0.049	0.304

^aPeak height (V) divided by its concentration ratio.

^bn=3, ^cn=5

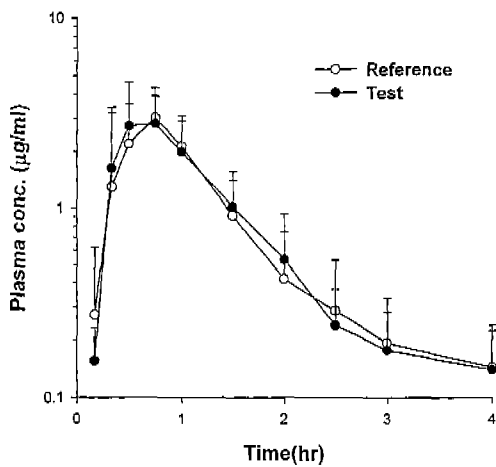


Fig. 5. Mean plasma concentration versus time plot of triflusal in human subjects after oral administration of 300 mg triflusal. Each point with vertical bar represents the mean and standard deviation of 20 human subjects.

후 혈장을 취하고 -70°C에서 보관하였으며 분석시 혈청 시료를 해동시키는 시간을 약 20분으로 가능한 한 짧고 동일하게 유지시켜 주었다. 그리고, 시료에 2M 염산 10 µl을 가하여 트리플루살이 분해되는 것을 방지하였으며 또한 분석하는 전과정을 통하여 약물의 안정성이 유지되고 있는 것을 확인하였다.

혈장 중 약물농도추이 및 속도론적 파라미터

시험약과 대조약으로 트리살® 캡셀과 디스그렌® 캡셀 각각 1캡셀씩을 지원자 20명에게 경구 투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 평균 혈중 약물농도-시간 곡선은 Fig. 5에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장중 약물농도 시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_{0→4hr}

C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 디스그렌® 캡셀의 평균 AUC_{0→4hr}(µg · hr/ml)는 3.28±1.00, 시험약인 트리살® 캡셀은 3.37±0.88로 대조약에 대한 평균치 차가 2.92%였고, C_{max}(µg/ml)는 3.94±1.30와 4.11±1.70로 4.39%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 0.70±0.20 시간과 0.68±0.19시간으로 -2.44%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

통계학적 고찰

본 실험에서 두 제제의 약물속도론적 매개변수들을 분산분석한 결과를 바탕으로 유의수준 α=0.05에서 분산을 검정하였다. Table III의 실험결과 및 통계처리결과를 종합하여 시험약과 대조약의 생물학적 동등성 여부를 평가하였다.

먼저 유의수준 α가 0.05일 때 AUC_{0→4hr}, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 구간 순서 효과 검정에 대한 F비(F_g)가 F 분식표의 한계값인 F(1,18)=4.414보다 모두 작게 나타나 교차 시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

생물학적 동등성 평가 결과를 종합적으로 판정해 보면, 식품의약품안전청 고시에 기재된 비교항목인(AUC와 C_{max})의 평균치의 차이는 각각 2.92%, 4.39% 이며, 참고 파라미터인 T_{max}는 -2.44%로서 모두 20% 이내에 들어 생물학적 동등성 기준을 만족시켰다. 또한 AUC와 C_{max}는 모두 검출력(1-β)≥0.8, 최소검출차(Δ)≤0.2의 범위를 만족시켜(각각 16.81, 18.09%), 분산분석을 행한 결과 생물학적으로 동등한 것으로 판정되었다. 다만 참고파라미터인 T_{max}의 최소검출차는 20.87%로서 ±20%의 범위를 약간 벗어났으며 T_{max}의 동등성 여부를 통계적으로 입증하기 위해서는 피험자의 수를 늘려야 하는 것으로 통계처리 되었다. 이상의 결과를 요약 평가하면 20 명의 피험자를 대상으로 라틴방격법을 이

Table II. Pharmacokinetic parameters for each volunteer obtained after oral administration of Trisal[®] and Disgren[®] at the triflusal dose of 300 mg

Volunteer	Age (yr)	Weight (kg)	Height (cm)	Disgren [®] tablet			Trisal [®] tablet		
				AUC _t (mg · h/ml)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (h)	AUC _t (mg · h/ml)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (h)
A1	27	73	171	2.66	3.37	0.75	4.81	4.58	0.75
A2	24	60	164	3.34	5.17	0.75	3.43	7.49	0.50
A3	23	66	172	2.76	3.16	0.50	4.97	4.59	1.00
A4	25	69	181	2.28	2.36	0.75	2.72	3.21	0.75
A5	22	61	170	2.40	3.78	0.33	2.43	2.62	0.50
A6	21	81	177	3.95	4.36	0.50	3.94	5.17	0.50
A7	26	71	176	2.27	4.55	0.50	2.05	2.94	0.50
A8	25	69	171	5.22	4.51	0.75	4.26	6.42	0.50
A9	23	72.6	180	4.69	4.29	0.75	4.77	5.86	0.75
A10	23	66	174	5.95	5.68	0.75	4.68	4.27	0.75
B1	20	76	176	4.11	7.91	0.33	3.39	7.88	0.33
B2	21	70	181	2.45	4.18	0.75	2.36	3.26	1.00
B3	22	72	176	2.49	3.01	0.75	2.80	3.87	0.50
B4	21	59	169	3.34	2.94	1.00	2.86	2.48	0.75
B5	26	67	176	3.00	3.04	0.50	3.18	2.87	0.75
B6	25	63	181	3.36	4.24	0.75	3.42	4.22	0.50
B7	21	57	172	2.98	2.92	1.00	2.88	2.48	0.75
B8	21	73	179	1.79	2.00	0.75	2.11	1.74	1.00
B9	23	79	183	3.56	3.64	1.00	3.25	2.97	0.75
B10	24	68	174	3.74	3.73	0.75	3.97	3.41	0.75
Mean	23.2	68.7	175.2	3.28	3.94	0.70	3.37	4.11	0.68
(S.D.)	2.0	6.5	4.9	1.00	1.30	0.20	0.88	1.70	0.19

Table III. Statistical results of the bioequivalence evaluation between two triflusal products (22 Latin square method)

	AUC _{0-4 hr}	C _{max}	T _{max}
BA difference of test product from reference product	2.92%	4.39	-2.44%
F value ^a (Sequence effect)	2.606	1.569	1.677
Minimum detectable difference (Δ)	16.81%	18.09%	20.87%
Noncentrality (λ)	3.53	3.28	2.84
Confidence limits of BA difference (δ, %)	-6.93% ≤ δ ≤ 12.75%	-6.23 ≤ δ ≤ 14.95%	-14.59 ≤ δ ≤ 9.84
Bioequivalence	Yes	Yes	-

^aα=0.05, F(1, 18)=4.414,

용하여 2기×2제의 교차시험을 실시하였을 때 식품의약품 안전청 고시에 기재된 비교항목인 AUC와 C_{max}가 판정기준에 합당하므로 “트리살 캡셀”은 “디스그렌 캡셀”과 생물학적으로 동등한 것으로 판정할 수 있다.

감사의 말씀

본 연구는 주식회사 환인제약의 지원을 받아 서울대학교 약학대학 부속종합약학연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Gibaldi, M. (1991) *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetic*, 4th Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, USA.
- Hannah, J., Ruyle, W. V., Jones, H., Matzuk, A. R., Kelly, K. W., Witzel, B. E., Holtz, W. J., Houser, R. A., Shen, T. Y. and Sarett, L. H. (1978) Novel analgesic- antiinflammatory salicylates. *J. Med. Chem.* **21**, 1093-1100.
- Jee, J.-P., Jin, S., Lee, M.-K., Kim, Y.-B. and Kim, C.-K. (2000) Column-switching high performance liquid chromatographic determination of fluconazole in human plasma. *J. Kor. Pharm. Sci.* **30**, 51-54.

- Kim, S.-J., Shim, Y.-S., Son, S.-M., Lim, D.-K., Moon, J.-D., Lee and Y.-B. (1999) Bioequivalence of Tigrin capsule to Disgren capsule (Triflusal 300 mg). *J. Kor. Pharm. Sci.* **29**, 355-360.
- Lee, Y. J., Choi, J. H., Song, S. H., Song, C. H., Seo, C. H., Kim, D. S., Park, I. S., Choi, K. H., Na, H. K., Chung, S. J., Lee, M. H. and Shim, S. K. (1998) Development of K-BE test[®], a computer program for the analysis of Bioequivalence. *J. Kor. Pharm. Sci.* **28**, 223-229
- McNeely, W. and Goa, K. L. (1998) Triflusal. *Drugs* **55**, 823-833
- Park, J.-S., Park, K.-M. and Kim, C.-K. (2000) Determination of triflusal in human plasma by high performance liquid chromatography with automated column switching system. *J. Liq. Chromatogr. Rel. Tech. J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.* **23**(16), 2513-2524.
- Rafanell, J. G., Planas, J. M. and Parellada, P. P. (1979) Comparison of the inhibitory effects of acetylsalicylic acid and triflusal on enzymes related to thrombosis. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **237**, 343-350.
- Ramis, J., Mis, R. and Forn, J. (1991) Pharmacokinetics of triflusal and its metabolite in rats and dogs. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **16**, 261-268.
- Ramis, J., Torrent, J., Mis, R., Conte, L., Narbanoj, M.J., Jane, J. and Forn, J. (1990) Pharmacokinetics of triflusal after single and repeated doses in man. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **28**, 344-349.
- 식품의약품 안전청 고시 제 98-86호, 생물학적동등성시험기준 (1998. 8. 26)