

한미 SMEDDS 실리마린 연질캡셀 제제의 임상약동학적 특성

박민수^{1,3} · 유내춘^{1,4} · 김경환^{1,2,*}

¹연세대학교 의과대학 세브란스병원 임상약리학과, ²약리학교실, ³소아과학교실, ⁴내과학교실

Clinical Pharmacokinetic Profiles of Hanmi SMEDDS Silymarin Soft Capsule Preparation

Min Soo PARK^{1,3}, Nae Choon YU^{1,4} and Kyung Hwan KIM^{1,2,*}

¹Dept of Clinical Pharmacology, ²Pharmacology, ³Pediatrics, ⁴Internal Medicine

Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Korea

(Received August 10, 2000; accepted September 30, 2000)

Abstract – Silibinin(silybin) is the active component of silymarin from *Silybum marianum* and has hepatoprotective effect. It is water-insoluble and has low bioavailability. To improve its bioavailability, self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) has been developed by Hanmi Pharmaceutical Company (Silyman[®] 140 soft capsule). In this study, the pharmacokinetic profiles of Silyman[®] were examined and compared it with a reference preparation, L Caps140 of B Pharmaceutical Company. This study was approved by Yonsei University Severance Hospital IRB(approval No. CR0004) and followed the bioequivalence test guideline of Korean FDA. Eighteen healthy adult volunteers were allocated based on 2 × 2 Latin square cross-over design. They were given 2 capsules (each contains silymarin 140 mg (60 mg as silibinin)) of either drug at each period and crossed over after a week of drug-free washout period. Blood concentration of silibinin was measured by HPLC. The C_{max} and AUC of the Silyman[®] were 1542.0 ± 402.7 ng/ml and 3323.3 ± 824.7 ng·h/ml, respectively, and were significantly higher than those of reference preparation. The T_{max} was 0.8 ± 0.3 h and significantly shorter than reference preparation. The K_e and T_{1/2} of both drugs were comparable. Percent differences in means against reference preparation were +88.3% for AUC, +222.6% for C_{max}, and -61.1% for T_{max}.

Key words □ silymarin, self-microemulsifying drug delivery system, pharmacokinetic, HPLC

실리마린(Silymarin)은 간세포 보호 효과가 있는 약물로서 만성간염 및 간경화 등의 간 질환치료의 보조 요법에 사용되며(Salmi 및 Sarna, 1982; Ferenci 등, 1989) 또한 팔로이드 버섯(*Amanita phalloides*) 중독의 치료에 쓰인다(Hruby 등, 1983). 실리마린(Silymarin)은 silibinin의 4가지 구조 이성질체 (silibinin, isosilibinin, silicristin, silidianin)를 포함하며 이중 silibinin(silybin) (2-{trans-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxy-methyl-1,4-benzodioxan-6-yl}-3,5,7-trihydroxy-chroman-4-on, C₂₅H₂₂O₁₀, M.W. 482.4) 이 대부분의 약리작용을 나타내는 활성 성분이다(Mascher 등, 1993). 실리마린은 항산화제로서의 작용 외에도 Kupffer 세포를 억제하며, 간의 섬유화를 막고 항염증작용도 있는 것으로 알려져 있다. 또한 간 세포막에 있는 독성물질이 이들 수용체와 결합하여 세포막을 파괴하는 작용을 방해하여 세포막을 안정시켜 간세포를 보호한다(Parfitt, 1999).

실리마린은 *Silybum marianum*(*Cardus marianus*)의 주

성분이며 물에 잘 녹지 않아 경구 투여후 흡수율이 매우 낮으며 생체이용률은 약 20%~40% 정도이다. 이같이 낮은 생체이용률 때문에 간기능 장애시 권장 경구용량인 140 mg(silibinin으로 60 mg)을 하루 2~3회 투여하기에는 불편하며 팔로이드 버섯 중독시에는 silibinin disodium dihemisuccinate 염으로 정맥주사한다(Hruby 등, 1983). 혈중 최고 농도에 도달하는 시간은 1.7-2.2 시간이며 혈중 최고 농도 및 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 용량에 비례하여 증가한다. 약 1-2%만이 뇨를 통해 그리고 나머지는 담즙으로 배설된다. 평균체내잔존시간은 약 5.5시간 정도이며 소실기 반감기는 약 4시간이다(조주연, 2000). 한미약품의 SMEDDS 실리마린[®] 140 연질캡셀은 이러한 낮은 생체이용률의 단점을 개선하는 방법으로 주성분을 공계면활성제, 계면활성제 및 오일에 용해시켜 투명하게 제조한 자발유화 마이크로에멀전 예비농축액 제제(Self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)로 개발되었다. 이에 본 연구에서는 실리마린의 SMEDDS 연질캡셀 제제

*To whom correspondence should be addressed.

의 임상약동학적 특성(혈중농도-시간 곡선하 면적, 최고 혈중농도 도달시간, 최고 혈중농도)을 정상인에게 관찰하고 이를 기존의 타 제제와 비교하고자 하였다.

연구대상 및 방법

대상

본 연구는 세브란스병원 임상연구 심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인(승인번호 CR 0004)을 받아 나이 20-40세의 건강한 한국인으로 체중이 그 연령의 평균체중과의 차가 10% 이내인 지원자 18명을 대상으로 하였다. 대상 지원자는 일상적인 생활과 일을 특별한 지장 없이 하고 있으며 선천성 또는 만성질환이 없고 건강 검진 결과 병적 증상 또는 소견이 없고 다음과 같은 임상병리검사 결과 평균 정상치와 비교하여 표준편차를 초과하는 항목이 2개 이하인 사람(혈액검사: Hemoglobin, Hematocrit, RBC, WBC, platelet 및 differential count of WBC; 혈액화학검사: BUN, Creatinine, Total Protein, Albumin, SGOT, SGPT, Total Bilirubin, Cholesterol, Alkaline Phosphatase, Fasting Glucose; 뇨검사: Specific Gravity, Color, pH, Sugar, Albumin, Bilirubin, RBC, WBC, Cast)이었다. 또한 이들은 본 연구에 대해 충분한 설명을 듣고 자유의사에 따라 본 연구에 참여하기로 서면으로 동의하였다. 시험대상으로서의 제외기준은 시험개시 1개월 이내에 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 약물 및 억제제 복용자, 과도한 음주를 한 자, 시험 개시 전 10일 이내에 시험에 지장을 줄 우려가 있는 타 약물을 복용한 자, 시험약 또는 대조약에 과민성이 있는 자, 소화관, 간, 콩팥, 폐, 심장, 조혈계 질환이 있는 자, 약물 남용자 및 기타 임상 검사상 부적합하다고 인정되는 자이었다. 피험자는 시험전 10시간 이상 공복상태를 유지하고 안정을 취하기 위해 시험전날 18:00 이전에 지정된 병실에 입원하여 운동, 음주 및 흡연 등을 제한하고 휴식을 취하게 하였다. 시험전날 21:00 이후부터 절식하며 시험당일 08:00 전후에 투약하고 투약후 4시간 이상 절식 상태를 유지하였다. 투약이전 마지막 식사와 투약후 혈액 채취 종료시까지 음식물의 섭취는 동일하게 하였다.

피험자를 2군으로 나누어 라틴 방격법에 의거 교차시험을 실시하였다.

시험기간 중 약물 투여전과 투여후 4시간까지 매 시간

마다 모든 피험자의 혈압과 맥박 수를 측정하였으며 아울러 이상반응 여부를 관찰 기록하였다.

투여약물

시험약은 한미 SMEDDS 실리만® 140 연질캡셀(한미약품 주식회사)로서 갈색 내용물이 든 투명한 젤라틴으로 된 연질캡셀이며 silibinin 60 mg (silymarin으로 140 mg)을 함유하였다. 대조약은 B약품 L 캡셀 140 제제로서 적갈색의 캡셀이었고 silibinin 60 mg (silymarin으로 140 mg)을 함유하였다.

약물투여 및 채혈

시험약 및 대조약 모두 시험자 감독하에 시험 당일 08:00 전후에 각각 2캡셀(silibinin으로 120 mg)을 200 ml의 물과 함께 1회 경구투여 하였다. 혈중 반감기 (약 4시간) 및 최고혈중농도 도달시간(1.7~2.2시간)을 토대로 채혈 시점은 최고혈중농도 도달전 1시점 이상, 최고혈중농도 도달시간 부근에서 2시점 이상, 소실과정에서 3시점 이상, 총 7시점 이상 포함하도록 하였다. 즉 보편적으로 혈액을 반감기 3배 이상 기간동안 채취하도록 하여 약물투여 직전, 약물 투여 후 30분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간에 총 11회 채혈 하였다. 채혈을 위하여 heparinized indwelling catheter(21G)를 정맥 내에 삽입 고정한 후 지정된 시간에 5 ml씩 채혈하여 heparin처리된 vacutainer에 옮겨 원심 분리하여 혈장을 분리하여 1 ml씩 2개 시험관에 나누어 측정시까지 -70°C이하에 냉동 보관하였다.

시험대상 예수 산정

본 연구에서는 시험약의 대조약에 대한 상대적 생체이용률이 120% 이상일 것이라는 가정 하에 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC)을 기준으로 계산하였다. 따라서 시험약과 대조약의 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC) 평균치의 차이가 대조약의 20% 이상인 것을 확인하기 위한 것으로 유의 수준 0.05~0.1(2-tailed:0.025), 검정력 0.8의 조건하에서 성립되어야 한다. 또한 본 연구는 동일인을 대상으로 교차시험을 시행할 예정으로 동일인내 분산치는 낮을 것으로 예측되었다. 따라서 동일인내 분산치를 대조군의 20%로 설정하여 예측 피험자 수를 결정하였다. 필요한 예측 피험자 수는 각 period당 각 약제마다 8명으로 총 16명(관측수는 32회)이었으며 이는 교차시험이 아닌 경우 각 군당 16명씩 총 32명에 해당한다. 본 연구에서는 중도 탈락율을 10%로 감안하여 총 피험자 수를 18명으로 하였다.

분석방법

혈장 silibinin의 분석방법은 Rickling 등(1995)의 방법을

군	지원자	기	
		1	2
I	KJH, PH, RJS, LHH, LJW, JSM, JJH, KBW, KCK	시험약	대조약
II	KHK, CHW, PYM, LWJ, KCK, LIC, PKW, GSY, LSH	대조약	시험약

기초로 하여 다음과 같은 HPLC법을 사용하였다.

표준용액 제조 : Silibinin stock solution (1 mg/ml, methanol solution)을 methanol로 순차적으로 희석하여 표준용액 20.0 µg/ml~0.2 µg/ml을 제조하였다. 내부 표준물질로는 naringenin을 사용하였으며 10 mg을 취하여 10 ml 용량플라스크에 넣고 methanol을 가하여 녹인 후 다시 이 액을 methanol로 희석하여 그 농도가 1 µg/ml가 되도록 만들었다.

Calibration용 표준시료 제조: 표준 silibinin 용액 각 100 µl를 사람 혈장 900 µl에 각각 첨가하여 최종 농도가 20, 50, 100, 200, 500, 2000 ng/ml가 되도록 만들었다.

시료 전처리 : Calibration용 표준시료 1 ml를 15 ml glass tube에 넣고 내부 표준물질(naringenin) 용액 100 µl, 0.5 M sodium acetate 용액(pH 5.0) 1.8 ml, enzyme 용액(β -glucuronidase 270 unit/ml in 0.5M sodium acetate(pH 5.0), sulfatase 90 unit/ml in 0.5M sodium acetate(pH 5.0)) 100 µl을 가하여 37°C incubator에서 흔들어주며 3시간 30분 동안 반응시켰다. 그 다음 1M sodium carbonate(pH 8.5) 3 ml, 추출용매(diethyl ether) 7 ml를 가한 다음 마개를 막고 왕복 진탕기에서 15분간 충분히 흔들어 추출하였다. 이 혼합용액을 3000 rpm에서 10분간 원심분리하고 상등액을 취하여 7 ml glass tube에 옮겼다. 이 액을 40°C, 질소기류하에서 건조하고 잔류물에 methanol 150 µl을 가하여 녹이고 이중 50 µl을 HPLC에 주입한 후, 내부표준물질에 대한 silibinin의 피크 면적비와 이에 대응하는 농도로부터 검량선을 작성하였다.

혈장시료 역시 calibration용 표준시료와 동일한 방법으로 전처리하였다.

분석방법 및 분석기기 : 사용한 HPLC 기기 및 조건은 다음과 같다.

HPLC 및 주변기기 : Model P 580 Pump (Dionex, USA), Model ASI 100 Autosampler (Dionex, USA), Model STH 585 Column oven (Dionex, USA), Model UVD170S UV Detector (Dionex, USA)

Column : Kromasil KR100-5C18, 5 m, 4.6 mm ID × 250 mm L (Eka Chemicals)

Mobile phase : Methanol/0.01 M KH_2PO_4 (pH 3.0)=54/46 (V/V)

Flow rate : 0.5 ml/min

Detection : UV Detector, $\lambda=288$ nm

Injection volume : 50 µl

Column temperature : 40°C

시험결과의 통계처리 방법 및 평가항목과 그 기준

결과의 평가는 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC)을 기준으로 상대생체이용률을 계산하며 그외의 약동학적 변수인 최고 혈중농도(C_{max}), 최고혈중농도 도달시간(T_{max}), 소실기

반감기(terminal half-life) 등을 비교하였다. C_{max} 와 T_{max} 는 약물혈중농도-시간곡선으로부터 관찰된 값을 직접 사용하였다. 약동학적 특성은 생물학적 동등성 기준(식품 의약품 안전청 고시 제1998-86호)과 같이 분산분석(ANOVA)으로 검정하였다. 즉 검출력, 최소 검출차 및 두 약제의 약동학적 지표의 차에 대한 신뢰구간을 K-BEtest® 생물학적 동등성시험 ver 3.30(이영주 등, 1998)을 이용하여 통계처리하여 BA의 차이(대조약에 대한 시험약의 BA차), 분산분석 F검정(alpha=0.05), 비심도시험(최소 검출차, 대조약에 대한 최소 검출차 %; 비심도(Lambda)), 신뢰한계(BA차의 신뢰한계(90% 신뢰한계)) 등을 구하였다. 실험결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였다.

결 과

1. HPLC를 이용한 혈중 silibinin 농도 측정

Silibinin(silybin) isostereomer peak의 출현시간은 약 12.6과 13.4분, 내부 표준물질 peak의 출현시간은 약 16.1분이었으며 최소검출농도는 약 20 ng/ml 이었다. 표준시료를 사용하여 silibinin에 대한 검량선을 작성하였을 때, 20~2000 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다(peak 면적비 (%)=0.4426 × silibinin 농도 (ng/ml) + 0.0673, 상관계수=0.9998). 본 분석방법의 정밀도 C.V.%는 7.33% (50 ng/ml) 이하이었으며 정확도는 95.5%~102.4%이었다.

2. 임상 약동학

한미 SMEDDS 실리마린® 140 연질캡셀과 대조약인 B약품 L 캡셀 140 제제를 각각 120 mg(silibinin 기준) 1회 경구 투여후 시간 경과에 따른 대상지원자 각각의 혈장 약물농도 변동은 Table I(대조약)와 Table II(시험약)과 같으며 이들의 평균 혈장 약물농도-시간 곡선은 Fig. 1과 같다.

농도-시간 곡선은 두 약제간에 큰 차이를 나타내었는데 주로 흡수 및 분포시기에 두드러진 차이를 볼 수 있었다. 즉 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC)이 시험약은 3323.3 ± 824.7 ng · h/ml, 대조약은 1764.6 ± 481.6 ng · h/ml 으로 시험약의 AUC가 대조약에 비해 유의있게(p<0.0001) 높게 나타났다. 최고 혈중농도도 시험약이 1542.0 ± 402.7 ng/ml로서 대조약의 478.0 ± 123.8 ng/ml 보다 약 3배나 높게 나타났다(p<0.0001). 최고혈중농도 도달시간은 시험약이 0.8 ± 0.3 h, 대조약이 2.0 ± 0.8 h로 시험약이 월등히 빨리 최고 혈중농도에 도달하였다(p<0.05) (Table III).

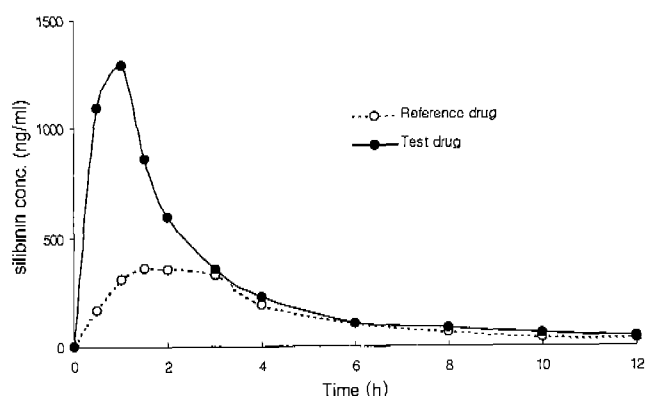
약물제거기의 약물 소실 상수(K_e) 및 반감기($T_{1/2}$)는 시험약이 0.20 ± 0.04/h와 3.64 ± 0.76 h로서 대조약의 0.21 ± 0.05/h와 3.49 ± 0.77 h 와 별 차이가 없었다(Table III).

분산분석에 의한 검증상 한미 SMEDDS 실리마린® 140 연질캡셀은 대조약에 비해 유의하게 높은 최고혈중농도 및

Table 1. Individual serum concentration($\mu\text{g/ml}$) of silibinin and pharmacokinetic parameters after single oral administration of L capsule 140 (120mg as silibinin) of B Pharmaceutical Company

Subj.	Time after administration (h)											AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Cmax (mg/ml)	Tmax (h)
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12			
KIH	ND	99	317	360	407	387	116	65	51	31	23	1571.3	407	2.0
PH	ND	29	76	274	247	431	234	106	66	40	36	1616.8	431	3.0
RJS	ND	436	785	690	510	278	257	186	130	106	89	2934.5	785	1.0
LHH	ND	267	436	304	248	490	151	65	44	ND	26	1650.0	490	3.0
LJW	ND	84	127	152	147	303	196	147	86	42	34	1472.8	303	3.0
JSM	ND	68	177	535	382	309	242	157	124	73	52	2108.5	535	1.5
JJH	ND	63	323	558	404	271	152	77	44	35	31	1617.0	558	1.5
KBW	ND	122	153	170	220	476	268	103	70	40	37	1728.5	476	3.0
KCK	ND	202	288	277	170	146	97	85	66	38	30	1210.5	288	1.0
KHK	ND	54	172	155	209	315	244	93	70	35	28	1452.3	315	3.0
CHW	ND	34	352	472	488	250	126	55	39	32	28	1514.0	488	2.0
PYM	ND	346	652	549	446	335	206	99	53	31	32	2150.0	652	1.0
LWJ	ND	21	36	43	275	416	142	46	35	25	ND	1097.3	416	3.0
KCK	ND	41	263	313	391	288	209	113	63	35	28	1653.3	391	2.0
LIC	ND	337	465	428	376	223	196	77	49	35	27	1763.0	465	1.0
PKW	ND	126	195	473	520	285	160	83	46	27	ND	1624.0	520	2.0
GSY	ND	167	221	329	496	282	189	118	50	41	34	1748.0	496	2.0
LSH	ND	510	588	421	449	437	320	240	87	65	54	2851.3	588	1.0
Mean	0	167.0	312.6	361.3	354.7	329.0	194.7	106.4	65.2	39.6	44.0	1764.6	478.0	2.0
S.D.	0	150.4	204.4	169.9	123.7	92.2	59.3	49.3	26.9	13.5	14.1	481.6	123.8	0.8

N.D.; not detected

**Fig. 1.** Plasma concentration-time curves of silibinin after oral administration of two silymarin preparations(120 mg as silibinin) in normal volunteers. Reference drug; L capsule 140 of B Pharmaceutical Company. Test drug; SMEDDS Silyman® 140 soft capsule of Hanmi Pharmaceutical Company

혈중농도-시간 곡선하 면적을 보였으며, 최고혈중농도 도달시간은 유의하게 빨랐다. 유의수준(α)을 0.05, 검출력($1-\beta$)을 0.8로 하였을 때 이들 비교항목의 평균치의 % 차이는 시험약이 대조약에 비하여 혈중농도-시간 곡선하 면적은 +88.3%, 최고혈중농도는 +222.6%, 최고혈중농도 도달시간은 -61.1% 이었다. 또한, 최저 검출치는 각각 33.5%,

61.7%, 및 29.97%이었다. 생체이용률(BA) 차의 90% 신뢰 한계에서 대조약에 대한 delta % 신뢰구간은 각각 68.7~107.9%, 186.5~258.7%, -78.6~-43.6% 이었다. 대조약에 대한 시험약의 상대적 생체이용률은 188.3% 이었다 (Table IV).

3. 약물이상반응

피험자 모두 대조약 및 시험약 투여전 및 투여후 4시간 동안 혈압 및 맥박수의 변동은 없었으며 전신 또는 국소 이상반응은 관찰되지 않았다.

고 찰

실리빈은 간세포 보호작용을 하는 약물로서 거의 부작용이 없는 장점을 가지고 있으며 따라서 간질환에 있어서 보조약물로서 안전하게 널리 사용되고 있다. 그러나 이 약물은 *Silybum marianum*(*Cardus marianus*)의 주성분으로 물에 잘 녹지 않아 생체이용률이 낮은 단점이 있다. 이를 보완하기 위하여 여러 제형의 실리마린제제가 연구, 개발 되었으며(Barzaghi 등, 1990; 조주연, 2000; Gatti 및 Perucca, 1994; Lorenz 등, 1984; Morazzoni 등, 1992; Morazzoni 등, 1993; Savio 등, 1998) 현재까지 국내에 시판되고 있

Table II. Individual serum concentration($\mu\text{g/ml}$) of silibinin and pharmacokinetic parameters after single oral administration of SMEDDS Silyman[®] 140 soft capsule(120 mg as silibinin) of Hanmi Pharmaceutical Company

Subj.	Time after administration (h)												AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Cmax (mg/ml)	Tmax (h)
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12				
KIH	ND	1517	1135	564	348	146	77	50	51	37	30	2470.5	1330	1.0	
PH	ND	1137	1180	793	449	377	201	92	87	55	41	4565.3	1696	1.0	
RJS	ND	582	1779	1345	815	515	414	223	153	116	77	4630.5	2214	0.5	
LHH	ND	313	1611	946	744	585	259	79	71	63	54	2504.3	1695	0.5	
LJW	ND	1383	1047	751	415	252	193	95	66	55	47	2682.8	1296	1.0	
JSM	ND	1920	1450	999	731	269	368	169	155	130	114	3532.0	1749	0.5	
JJH	ND	1099	1055	1005	858	637	253	101	67	57	38	3119.0	1984	0.5	
KBW	ND	700	1235	967	717	310	184	73	73	39	35	3206.5	1633	1.0	
KCK	ND	1940	1164	702	567	265	182	82	61	44	35	2004.3	495	1.5	
KHK	ND	94	1330	844	776	306	149	36	34	29	27	2436.5	1517	0.5	
CHW	ND	522	1696	1432	827	548	400	225	133	93	70	3079.3	1180	1.0	
PYM	ND	2214	1423	923	714	436	378	164	132	76	68	4661.3	1779	1.0	
LWJ	ND	1695	1087	547	283	139	105	61	54	36	29	3446.5	1611	1.0	
KCK	ND	140	1296	868	535	325	199	91	92	50	40	2922.3	1383	0.5	
LIC	ND	1749	1402	875	482	323	207	98	78	62	48	4575.8	1920	0.5	
PKW	ND	1984	1332	775	396	260	163	47	43	33	26	3727.5	1099	0.5	
GSY	ND	617	1633	600	628	456	201	132	72	54	37	2979.8	1235	1.0	
LSH	ND	56	387	495	467	266	230	124	92	50	42	3275.3	1940	0.5	
Mean	0	1092.3	1291.2	857.3	597.3	356.4	231.3	107.9	84.1	59.9	47.7	3323.3	1542.0	0.8	
S.D.	0	730.4	317.1	249.8	181.5	143.9	98.3	55.7	36.3	27.9	22.3	824.7	402.7	0.3	

N.D.; not detected

Table III. Pharmacokinetic parameters after oral administration of two silymarin preparations (120 mg as silibinin) in normal volunteers

	Reference drug ^a	Test drug ^b	P value
AUC (ngh/ml)	1764.6 \pm 481.6	3323.3 \pm 824.7	<0.0001
Cmax (ng/ml)	478.0 \pm 123.8	1542.0 \pm 402.7	<0.0001
Tmax (h)	2.0 \pm 0.8	0.8 \pm 0.3	<0.05
Ke (h)	0.21 \pm 0.05	0.20 \pm 0.04	NS
T _{1/2} (h)	3.5 \pm 0.8	3.6 \pm 0.8	NS
Relative bioavailability (%)	100	288.3	

a: L capsule 140 of B Pharmaceutical Company,

b: SMEDDS Silyman[®] 140 soft capsule of Hanmi Pharmaceutical Company

는 제품 중에는 본 연구의 대조약으로 사용된 B 약품 L 캡셀 140이 생체이용률을 가장 높인 제품이라고 할 수 있다 (조주연, 2000). 그러나 기존의 시판 제제들은 정제, 현탁액, 경질 캡셀제 또는 연질캡셀제로 이들 제제는 추출물을 녹이지 않고 그대로 혹은 특별한 기체에 현탁시킨 제제들이다. 이와는 달리 시험약으로 사용한 한미의 실리만[®] 연질 캡셀은 주성분을 공제면활성제, 계면활성제 및 오일에 용해시켜 투명하게 제조한 SMEDDS [self-microemulsifying drug delivery system, 자발유화 마이크로에멀전(수용액과 접촉시 유화입자의 크기가 100 nm이하의 투명한 액상으로

유화되는 시스템) 예비농축액제] 제제이므로 타 제제에 비해 생체 투여시 흡수율을 월등히 향상시킬수 있는 장점으로 제시하고 있다.

이 제제는 정상, 함량, 붕해 면에서 모두 안정성을 보이며 이를 수용액에 분산시 마이크로에멀전을 형성하게 되며 평균 유화입자의 크기가 100 nm 이하이다. 또한 물, 인공위액, 인공장액, 콜린산나트륨액에서도 24시간 동안 안정성을 유지한다. 랫드에서의 비교흡수시험에서는 대조약에 비해 약 8배, 레기론 캡셀에 비해서는 약 4배 높은 흡수율을 나타냈다. 레기론 현탁액과의 비교시험에서는 최고혈중농도

Table IV. Summary of the statistics^a of the pharmacokinetic parameters after oral administration of two silymarin preparations^b (120mg as silibinin) in normal volunteers

	AUC	Cmax	Tmax
Percent difference in mean against reference drug	88.3%	222.6%	-61.1%
Least significant difference	33.5%	61.7%	29.97%
Noncentrality	1.78	0.97	1.99
Confidence interval for difference in bioavailability (%)	68.7%~107.9%	186.5%~258.7%	-78.6%~43.6%
Estimation about bioequivalence	Not equivalent	Not equivalent	Not equivalent

a: Statistics were analyzed at the level of $\alpha=0.05$ and $\beta=0.2$

b: Reference drug; L capsule 140 of B Pharmaceutical Company, Test drug; SMEDDS Silyman[®] 140 soft capsule of Hanmi Pharmaceutical Company

도달시간은 동일하였으나, 상대적 생체이용율이 약 4배 이상에 달하였다(한미약품 제제연구소, 1999).

본 연구에서는 개체간 및 개체내 변동을 최소화하며 대상자 수를 최소화할 수 있는 라틴방격법 교차시험을 이용하여 인체내에서의 약동학적 변수를 관찰하였다. 본 연구의 결과는 SMEDDS 제제가 기존의 연질캡셀 제제에 비하여 상대생체이용률이 약 2배에 달하는 것을 보여주었다. 이는 주성분을 자발유화 마이크로에멀전 상태로 투여함으로써 기존의 실리마린 흡수에 문제점으로 지적된 흡수성을 극복하여 흡수를 극대화시킬 수 있었다는 것으로 해석된다. 약동학적 결과에서 볼 수 있듯이 흡수속도 및 흡수정도가 월등히 개선되어 최고혈중농도 도달시간이 빠르고 혈중 최고농도가 약 3배 이상 증가되었다. 이에 반하여 약물제거 상수 및 반감기가 동일성분의 두 약제간에 동일하게 나타나는 것으로 보아 흡수 후에 나타나는 대사 및 배설에는 차이가 없었다. 이는 자발유화 마이크로에멀전 제제가 흡수에는 큰 효과를 나타내며 일단 체내로 흡수가 되면 약물의 대사에는 영향을 미치지 않는다는 것을 나타낸다고 볼 수 있다. 즉, 현재 사용되고 있는 동일 용법을 그대로 사용할 수 있으며 동시에 현재보다 월등히 높은 약물농도를 얻을 수 있어 효과를 극대화시킬 수 있다는 장점이 있다.

결론적으로 특수하게 제조된 한미 SMEDDS 실리만[®] 140 연질캡셀이 기존의 캡셀 제제에 비하여 월등하게 높은 생체이용률을 제공하며 본 제제는 그동안 문제시 되어왔던 실리마린 제제의 낮은 흡수율에 대한 적절한 해결책이라고 할 수 있을 것이다.

참고문헌

이영주, 최정호, 송세흠 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나한광, 정석재, 이민화, 심창구 (1998). K-BEtest[®], 새로운 생물학적 동등성시험 통계처리 프로그램의 개발. 약제학회지. 28, 223-229.
 조주연 (2000). 레가론[®] 캡셀 140 및 타 실리마린제제의 약동학적 특성에 관한 비교연구. 의약정보. 26, 146-151.
 한미약품 제제실험실 (1999). SMEDDS(Self-microemulsi-fying

Drug Delivery System 기술을 이용한 새로운 실리빈함유 연질캡셀 제제.

- Barzaghi, N., Crema, F., Gatti, G., Pifferi, G., and Perucca, E. (1990). Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin-phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 15, 333-338.
- Ferenci, P., Dragosics, B., Dittrich, H., Frank, H., Benda, L., Lochs, H., Meryn, S., Base, W., and Schneider, B. (1989). Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol.* 9, 105-113.
- Gatti, G., and Perucca, E. (1994). Plasma concentrations of free and conjugated silybin after oral intake of a silybin-phosphatidylcholine complex (silipide) in healthy volunteers. *Intl J Clin Pharmacol Therapeut.* 32, 614-617.
- Mascher H., Kikuta C., Weyhenmeyer R. (1993). Diastereomeric separation of free and conjugated silibinin in plasma by reversed phase HPLC after specific extraction. *J Liquid Chromatogr.* 16, 2777-2789.
- Hruby, K., Csomos, G., Fuhrmann, M., and Thaler, H. (1983). Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning with intravenous silibinin. *Human Toxicol.* 2, 183-195.
- Lorenz, D., Lokr, P. W., Mennicke, W. H., and Wetzelsberger, N. (1984). Pharmacokinetic studies with silymarin in human serum and bile. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 6, 655-661.
- Morazzoni, P., Magistretti, M. J., Giachetti, C., and Zanolo, G. (1992). Comparative bioavailability of Silipide, a new flavanolignan complex, in rats. *Eur J Drug Metabol Pharmacokin.* 17, 39-44.
- Morazzoni, P., Montalbetti, A., Malandrino, S., and Pifferi, G. (1993). Comparative pharmacokinetics of silipide and silymarin in rats. *Eur J Drug Metabol Pharmacokin.* 18, 289-297.
- Parfitt, K. (1999). Martindale, The complete drug reference, 32nd Ed., pp 993-994, Pharmaceutical Press, London.
- Rickling, B., Hans, B., Kramarczyk, R., Krumbiegel, G., and Weyhenmeyer, R. (1995). Two high-performance liquid chromatographic assays for the determination of free and total silibinin diastereomers in plasma using column switching with electrochemical detection and reversed-phase chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B: Biomed Appl.* 670, 267-277.
- Salmi, H. A. and Sarna, S. (1982). Effect of silymarin on

chemical, functional, and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. *Scandinavian J Gastroenterol.* **17**(4), 517-521.

Savio, D., Harrasser, P. C., and Basso, G. (1998). Softgel

capsule technology as an enhancer device for the absorption of natural principles in humans. A bioavailability cross-over randomised study on silibin. *Arzneimittelforschung.* **48**, 1104-1106.