

소말겐 정(탈니플루메이트 370 mg)에 대한 플루탈 정 의 생물학적 동등성

이헌우 · 조성희 · 박완수 · 임호택 · 김영관 · 류재환* · 이경태†

경희대학교 약학대학, *경희의료원
(2005년 7월 1일 접수 · 2005년 8월 1일 승인)

Bioequivalence of FLUTAL Tablet to SOMALGEN Tablet (Talniflumate 370 mg)

Heon-Woo Lee, Sung-Hee Cho, Wan-Su Park, Ho-Taek Im, Young-Kwan Kim,
Jae-Hwan Rew* and Kyung-Tae Lee†

College of Pharmacy and *Medical Center, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea
(Received July 1, 2005 · Accepted August 1, 2005)

ABSTRACT – The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two talniflumate tablets, SOMALGEN tablet (Kun Wha Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea, reference drug) and FLUTAL tablet (Kukje Pharm. Co., Ltd., Korea, test drug), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty-four healthy male Korean volunteers received two tablets at the talniflumate dose of 740 mg in a 2 × 2 crossover study. There was a one-week washout period between the doses. Plasma concentrations of niflumic acid were monitored by an HPLC-UV for over a period of 14 hr after the administration. AUC_t(the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 14 hr) was calculated by the linear trapezoidal rule method. C_{max}(maximum plasma drug concentration) and T_{max}(time to reach C_{max}) were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance was carried out using logarithmically transformed AUC_t, C_{max} and untransformed T_{max}. No significant sequence effect was found for all of the bioavailability parameters indicating that the crossover design was properly performed. The 90% confidence intervals of the AUC_t ratio and the C_{max} ratio for SOMALGEN/FLUTAL were log0.8510~log1.0318 and log0.9264~log1.0607, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of log0.80~log1.25. Taken together, our study demonstrated the bioequivalence of SOMALGEN and FLUTAL with respect to the rate and extent of absorption.

Key words – Talniflumate, Niflumic acid, HPLC, Bioequivalence

니플루민 산[2-(α , α , α -(trifluoro-m-toluidino) nicotinic acid)은 류마티스 질환에 널리 사용되고 있으며 강력한 항염 증 작용을 가지고 있는 진통 소염제이다.¹⁾ 니플루민 산은 경 구투여 후 빠른 속도로 흡수되면서 가수분해 과정을 거치게 된다.¹⁾ 체내에 흡수된 후 니플루민 산으로 전환되는 탈니플 루메이트는[2-([3-(trifluoromethyl)phenyl]amino)-3-pyridine carboxylic acid 1,3-dihydro-3-oxo-1-iso-benzofuranyl ester] 기존약의 치료 효과를 향상시키기 위해 고안된 약물이다. 탈 니플루메이트는 니플루민 산과 비교하여 위장장애가 적게 나 타나는 것으로 보고되고 있으며 효과와 효능, 그리고 보고된 부작용에 있어서도 니플루민 산에 비해 임상적으로 탁월한 효능과 안정성을 지니고 있는 것으로 알려져 있다.²⁾ 탈니플 루메이트는 경구투여 후 빠른 속도로 흡수되며 최고 혈중농 도 도달시간(T_{max})은 2.81±0.3시간이며 탈니플루메이트 740

mg을 경구투여 하였을 때 최고혈중농도(C_{max})는 약 5.7±0.3 µg/ml, AUC_t는 36.81±6.23 µg·hr/ml, 반감기는 3.82±0.41 시간으로 보고되고 있다.³⁾

따라서, 본 연구는 국제약품 주식회사에서 발매하고자 하는 탈니플루메이트 제제인 “플루탈 정”이 기존의 탈니플루 메이트 제제인 “소말겐 정”과 생체이용률에 있어서 통계학 적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청 이 고시한 제 2002-60호(2002. 11. 22) 생물학적동등성시험 기준⁴⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 20~28세) 24명을 대상으 로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 니플루민 산의 혈장 중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈장 중 농도 (C_{max})와 최고 혈장 중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 T_{max}를 제외한 AUC_t 및 C_{max}에 대해 로그변환을 한 후 통계 검정 과 분산 분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생 물학적동등성을 비교 판정하였다. 본 시험은 식품의약품안전 청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따 라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

†본 논문에 관한 문의는 이 자자에게로
Tel : 02)961-0860, E-mail : ktlee@khu.ac.kr

실험 방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준⁵⁾ 제 36 조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 국제약품 주식회사의 “플루탈 정”(제조번호: TFU2400, 유통기한: 2007. 07. 02), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 근화제약 주식회사에서 시판하고 있는 “소말겐 정”(제조번호: 0400003, 유통기한: 2007. 03. 09)으로 탈니플루메이트 370 mg 함유 정제이었다.

니플루민 산 표준품과 내부표준물질로 사용한 인도메타신은 Sigma-Aldrich Korea로부터 공급 받았으며, HPLC 용 메탄올(Fisher Scientific Co., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 Choongwae Pharm. Co., Ltd., Seoul, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다.

약물분석 기기로는 Waters HPLC system(Waters, 미국)과 CAPCELL PAK C18(4.6 \times 250 mm, 5 μ m, Shiseido, Kyoto, 일본) 컬럼, refrigerated multipurpose centrifuge(KUBOTA 5100, Osaka, 일본), microtube centrifuge(Vision VS-15000 CFNII, Kyunggi-Do, 한국) 등을 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 제 2002-60호(2002. 11. 22) 생물학적동등성시험기준⁴⁾에 근거하여 지원자 모집공고를 통하여 만 19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원신청서를 받아 지원자 24명을 모집하였다. 지원자 24명에 대한 건강진단은 서울시 동대문구 회기동 1번지 소재 경희의료원에서 실시하여 생물학적동등성시험기준의 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 선정된 24명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균체중은 72.38 \pm 9.82 kg, 나이는 만 24.21 \pm 2.08 세이었다. 이들로부터 동의서를 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 교차시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 “소말겐 정”을, B군에는 시험약인 “플루탈 정”을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였다. 한편, 탈니플루메이트의 반감기는 3.82 \pm 0.41시간으로 보고되어 있어³⁾ 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약 기간인 1주일의 휴약 기간을 두었다.

피험자들 모두에게 heparin-locked catheter(BD Angiocath PlusTM, 22G, Boin Medica, Kyungbuk, 한국)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 2정(탈니플루메이트로서 740 mg)을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 피험자간 복용 시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 1분 간격으로 실시하였고, 채혈은 약물의 혈중 소실 반감기를 토대로 반감기의 3배 이상인 14시간 동안 실시하였다. 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9 및 14시간의 총 12시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 ml의 혈액을 빼내어 버리고 약 7 ml의 혈액을 채취하였다. 채혈 후마다 I.V. 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 70°C의 초저온 냉동기에 넣어 분석 시까지 보관하였다. 피험자들의 혈액채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 방에서 실시하며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다. 피험자의 입원, 채혈 및 휴식 등의 모든 일은 경희의료원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈장 중 니플루민 산의 정량

HPLC 조건- 전 처리된 혈장 시료는 다음의 HPLC 조건에서 정량하였다. 이동상으로는 아세트산 완충액(0.1 M sodium acetate, acetic acid로 pH 6.4로 조정)과 아세트나이트릴을 63 : 37(v/v)의 비율로 섞어 사용하였다. 컬럼은 Shiseido CAPCELL PAK C18(4.6 \times 250 mm, 5 μ m)를, 유속은 1.0 ml/min, 피이크 검출은 UV detector(파장 : 288 nm)를 이용하여 검출하였다.

검량선 작성- 니플루민 산의 표준품 일부 무게를 측정하고 농도가 1 mg/ml가 되도록 메탄올을 가해 용해시킨 후 희석하여 0.2, 0.5, 2, 5, 10, 20 및 50 μ g/ml의 표준 용액을 만들었다. 공혈장 450 μ l를 정확히 취하고 위의 니플루민 산

표준 용액을 각각 50 μ l씩 정확히 가해 0.02, 0.05, 0.2, 0.5, 1, 2 및 5 μ g/ml의 검량선용 표준 혈장을 제조하였다. 위에서 제조된 검량선용 표준 혈장에 내부표준물질인 인도메타신(10 μ g/ml)을 50 μ l 넣고 잘 섞어주었다. 여기에 900 μ l의 메탄올을 넣어주고 1분간 잘 섞은 다음 3000 rpm에서 20분간 원심분리하여 상등액 100 μ l를 취하여 HPLC에 주입하여 분석하였다.

여기에서 얻은 니플루민 산과 내부표준물질의 피이크 높이비를 구하여 검량선을 작성하였으며 0.02, 0.2, 1 및 5 μ g/ml의 농도로 하루에 실험을 5번 실행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

혈장 시료의 처리 - 피험자로부터 각 시간 별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈장 500 μ l를 취하고 여기에 내부표준물질(인도메타신, 10 μ g/ml) 50 μ l를 넣었다. 잘 섞어준 다음 메탄올 900 μ l를 넣은 후 1분간 잘 섞은 다음 3000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 상등액 100 μ l를 취하여 HPLC에 주입하여 분석하였다.

혈장 중 농도 계산 - 얻어진 크로마토그램으로부터 니플루민 산과 내부표준물질의 피이크 높이비를 구하여 미리 작성한 검량선의 높이비로 혈장 중 니플루민 산의 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

일반적인 탈니플루메이트 투여량은 증세에 따라 증감할 수 있으나 통상적으로 1회 370~740 mg을 투여하며, 740 mg 투여에 따른 약물 속도론적 파라미터인 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 는 이미 보고되어 있다.³⁾ 따라서 본 시험에서는 “소말겐 정” 및 “플루탈 정”을 각각 2정 씩 24명의 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 Test를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산 분석하였고, 식품의약품안정청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안정청 고시 제 2002-60 호, 2002. 11. 22)에 따라서 AUC_t 및 C_{max} 의 생물학적동등성 여부를 평가하였다. 모든 측정치와 계산치는 평균 \pm 표준편차로 나타내었다.

결과 및 고찰

혈장 중 니플루민 산의 정량

건강한 성인의 대조혈장과 대조혈장에 내부표준물질과 니

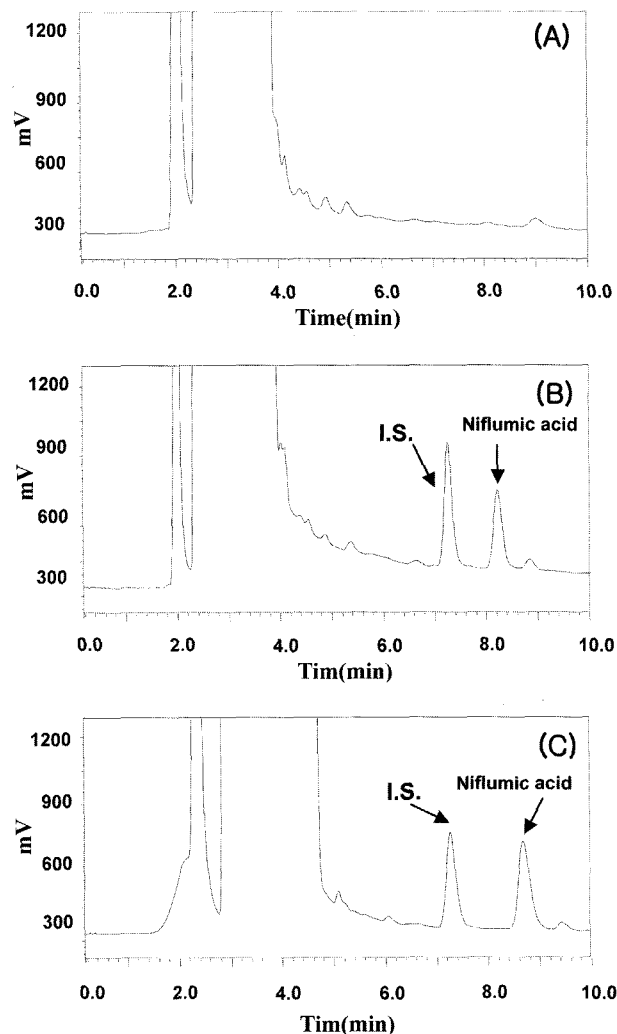


Figure 1—Chromatogram of (A) blank human plasma, (B) plasma spiked with 0.2 μ g/ml niflumic acid and indomethacin (50 μ l, 10 μ g/ml) and (C) plasma from a volunteer 4 hr after the oral administration of SOMALGEN (2 tablets).

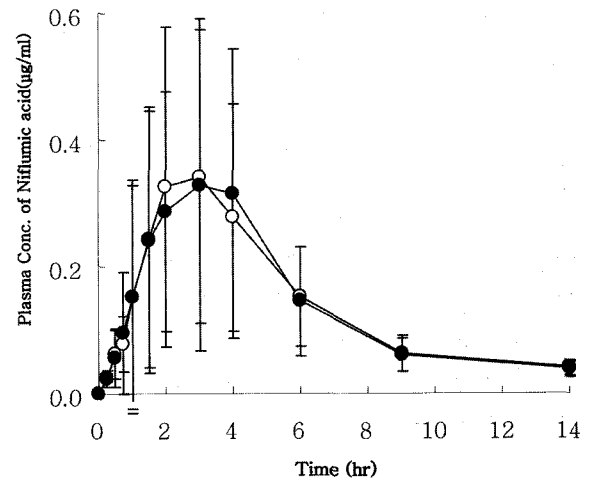
플루민 산을 함께 가한 것 및 탈니플루메이트 정제 투여 후 4시간 췌의 혈장을 본 시험 방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램은 Figure 1에 나타내었다. 니플루민 산의 피이크 유지시간은 약 8.4분, 내부표준물질 피이크의 유지시간은 약 7.1분이었으며 본 실험의 분석 조건에서 니플루민 산 및 내부표준물질은 기타 혈장성분들과 잘 분리되었다.

크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 정밀성 및 정확성을 20% 미만으로 하였을 때 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 0.02 μ g/ml이었으며(Table I), 혈장 시료로부터 구한 니플루민 산의 계산식은 $Y(\text{니플루민 산/내부표준물질 피이크 높이의 비율})=2.8434 \times \text{니플루민 산의 농도}(\mu\text{g/ml}, X)-0.0095$ ($r^2=0.9999$)로 0.02~5 μ g/ml의 범위에서 양호한 직선성을 나

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

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Precision (%)		Accuracy (%)	
	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day
0.02	16.04	6.69	80.57	108.54
0.20	2.00	2.33	103.61	104.84
1.00	0.83	2.53	100.88	100.51
5.00	9.93	9.60	99.94	100.37

타내었다. 또한, 이 농도 범위에서 니플루민 산의 일간 및 일내 변동계수(C.V.)는 모두 15%범위 내에 나타났고, 각 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% derivation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈장 중 니플루민 산에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정밀성 및 정확성을 가지고 있음을 알 수 있었다.

**Figure 2—Mean(\pm S.D., n=24) plasma concentration-time curves of niflumic acid following the oral administration of SOMALGEN (○) and FLUTAL (●) formulations at a dose of 740 mg of talniflumate.****Table II—Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Subject Obtained after Oral Administration of SOMALGEN and FLUTAL Tablets at the Talniflumate Dose of 740 mg**

Subjects	SOMALGEN Tablet					FLUTAL Tablet				
	AUC _t ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	Ln AUC _t	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	Ln AUC _t	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)
A1	1.23	0.09	0.30	-0.52	1.50	0.93	-0.03	0.32	-0.49	2.00
A2	1.27	0.09	0.31	-0.51	1.50	1.45	0.16	0.24	-0.62	3.00
A3	0.21	0.11	0.10	-1.02	1.50	0.25	-0.61	0.10	-1.00	2.00
A4	0.31	-0.68	0.12	-0.91	2.00	0.20	-0.70	0.10	-1.02	1.50
A5	1.03	-0.51	0.33	-0.48	2.00	1.27	0.10	0.31	-0.51	1.50
A6	1.88	0.01	0.45	-0.34	4.00	1.17	0.07	0.48	-0.31	4.00
A7	0.61	0.27	0.18	-0.75	2.00	0.46	-0.34	0.16	-0.80	2.00
A8	3.35	-0.21	0.76	-0.12	3.00	2.78	0.44	0.65	-0.19	3.00
A9	2.97	0.53	0.64	-0.19	3.00	3.38	0.53	0.72	-0.14	4.00
A10	1.30	0.47	0.22	-0.66	3.00	1.30	0.11	0.31	-0.50	1.50
A11	2.82	0.11	0.53	-0.28	3.00	3.64	0.56	0.74	-0.13	3.00
A12	1.09	0.45	0.15	-0.82	6.00	1.41	0.15	0.20	-0.71	6.00
B1	1.27	0.11	0.29	-0.54	2.00	1.53	0.18	0.35	-0.45	4.00
B2	3.58	0.11	0.86	-0.07	3.00	3.89	0.59	0.93	-0.03	3.00
B3	1.53	0.55	0.24	-0.62	2.00	1.29	0.11	0.20	-0.71	2.00
B4	4.17	0.18	1.21	0.08	2.00	3.66	0.56	0.88	-0.06	1.50
B5	2.07	0.62	0.42	-0.38	4.00	2.25	0.35	0.46	-0.34	4.00
B6	1.40	0.32	0.34	-0.46	4.00	1.38	0.14	0.33	-0.48	2.00
B7	0.94	0.15	0.21	-0.67	1.50	0.73	-0.13	0.18	-0.75	1.50
B8	1.15	-0.03	0.26	-0.58	3.00	1.07	0.03	0.25	-0.59	3.00
B9	2.50	0.06	0.44	-0.36	3.00	2.77	0.44	0.48	-0.32	3.00
B10	2.04	0.40	0.47	-0.33	4.00	0.94	-0.03	0.41	-0.39	4.00
B11	2.19	0.31	0.45	-0.34	4.00	1.57	0.20	0.34	-0.47	4.00
B12	1.84	0.34	0.42	-0.38	4.00	2.31	0.36	0.48	-0.32	4.00
Mean	1.78	0.16	0.40	-0.47	2.88	1.73	0.14	0.40	-0.47	2.90
(S.D.)	1.03	0.31	0.26	0.26	1.13	1.10	0.34	0.23	0.27	1.18

혈장 중 니플루민 산의 농도 추이

시험약과 대조약으로 “플루탈 정”과 “소말겐 정”을 각각 2정씩 지원자 24명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈 하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장 중 평균 농도를 Figure 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조 약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장 중 약물 농도-시간 곡선 으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “소말겐 정”의 평 균 AUC_t(μg·hr/ml)는 1.78±1.03, 시험약인 “플루탈 정”은 1.73±1.10으로 대조약에 대한 평균치 차가 -2.620%이었고, C_{max}(μg/ml)는 0.40±0.26과 0.40±0.23으로 -0.825%의 차이 를 보였으며 T_{max}(hr)는 2.88±1.13과 2.90±1.18으로 0.725% 의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평 균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동 등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였으므로 이하 분산분 석을 행하였다. 참고로 대조약인 “소말겐 정”과 시험약인 “플루탈 정”의 반감기는 각각 3.4시간 과 3.37시간을 보여 아주 유사함이 관찰 되었다.

평가 항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값 에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

생물학적 동등성시험기준(식품의약품안정청 고시 제 2002-60호, 2002. 11. 22)에 따라 유의수준 α=0.05에서 분산분석 을 실시한 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 로그 변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 log0.8510~log1.0318 및 log0.9264~log1.0607로 나타나 log0.8~log1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만 족하였다. 그리고 참고값인 T_{max} 역시 90% 신뢰한계(δ, %) 가 -9.223~10.627로 나타나 두 제제간의 차이가 크지 않음 을 확인할 수 있었다. 또한 AUC/AUC의 비를 계산한 결과 91.58%로서 80% 이상을 나타냄으로서 채혈 시간도 적합함 을 보였다. 이상의 실험결과를 종합해보면, 시험약인 “플루

탈 정”은 대조약인 “소말겐 정”에 대하여 생물학적동등성시 험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되 었다.

결 론

국제약품 주식회사에서 발매하고 있는 탈니플루메이트 제 제인 “플루탈 정”이 기존의 탈니플루메이트 제제인 “소말겐 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것 을 입증하기 위하여 식품의약품안정청 고시 제 2002-60호 (2002. 11. 22) 생물학적동등성 시험기준에 따라 건강한 성 인(만 20~28세) 24명을 대상으로 2시기 2제품 라틴방격법에 따라 시험하여 얻은 니플루민 산의 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “소말겐 정”의 평균 AUC_t(μg·hr/ml)는 1.78 ±1.03, 시험약인 “플루탈 정”은 1.73±1.10으로 대조약에 대 한 평균치 차가 -2.620%이었고, C_{max}(μg/ml)는 0.40±0.26과 0.40±0.23으로 -0.825%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 2.88± 1.13과 2.90±1.18으로 0.725%의 차이를 보여 각 항목에 있 어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였다.

2. 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해서 유의수준 α=0.05 에서 분산분석 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며 90% 신뢰한계는 각각 log0.8510~log1.0318 및 log0.9264~ log1.0607로 나타나 log0.8~log1.25이어야 한다는 생물학적동 등성시험기준을 만족하였다. 그리고 참고값인 T_{max} 역시 90% 신뢰한계(δ, %)가 -9.223~10.627로 나타나 두 제제간 의 차이가 크지 않음을 확인할 수 있었다.

이상의 결과를 종합해보면 시험약인 “플루탈 정”은 대조 약인 “소말겐 정”에 대하여 생물학적 동등성시험의 판단기

Table III—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained After Oral Administration of FLUTAL and SOMALGEN Tablets at the Talniflumate Dose of 740 mg

	Parameters [#]			
	AUC _∞	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference (%)	-2.337	-2.620	-0.825	0.725
F _G ^{a)}	3.554	2.678	1.889	0.363
Test/Ref point estimate	0.945	0.937	0.991	0.724
Confidence interval (δ) ^{b)}	0.8619~1.0374	0.8510~1.0318	0.9264~1.0607	-9.223~10.672

[#]The AUC_∞, AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the T_{max} values on the basis of untransformed data.
^{a)}α=0.05, F(1,22)=4.260, ^{b)}α=0.05

준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 국제약품 주식회사의 지원을 받아 경희대학교에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1) S.C. Sweetman (Ed.), Martindale, The Extra Pharmacopoeia,

33th ed., Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 62 (2002).

2) M. Los, J.E. Boned and C. Piccinali, New esters of substituted anilinonicotinic and phenylan acids. *Farmaco.*, 36, 372-385 (1981).

3) H.J. Kim, Y.H. Han, S.J. Chung, M.H. Lee and C.K. Shim, Pharmacokinetics of talniflumate, a prodrug of niflumic acid, following oral administration to man. *Arch. Pharm. Res.*, 19, 297-301 (1996).

4) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호(2002. 11. 22), 생물학적동등성시험기준.

5) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호(2000. 01. 04), 의약품 임상시험관리기준.