

## 닛셀정에 대한 헤파필연질캡슐의 생물학적 동등성 평가

고인자 · 지상철<sup>#</sup>

성균관대학교 약학부

(Received November 25, 2004; Revised December 2, 2004)

## Bioequivalence of Hepaphil Soft Capsule to Nissel Tablet

In-Ja Ko and Sang-Cheol Chi<sup>#</sup>

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746 Korea

**Abstract** — Biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB) has been used for the treatment of chronic viral hepatitis B and drug-induced hepatitis through the inhibition of lipid peroxidation and covalent binding of drug metabolites to lipids of microsomes. The bioequivalence of two DDB products was evaluated according to the guidelines of KFDA. The test product was Hepaphil soft capsule<sup>®</sup> made by KMS Pharm. Co. containing 3 mg DDB and the reference product was Nissel tablet<sup>®</sup> made by Taerim Pharm. Co. containing 25 mg DDB. Twenty healthy male subjects, 25.4(22~30) years old and 66.7(54~77) kg, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After two tablets or two capsules were orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentration of DDB in plasma was determined using a validated HPLC method with UV detector. Two pharmacokinetic parameters,  $AUC_t$  and  $C_{max}$ , were calculated and analyzed statistically for the evaluation of bioequivalence of the two products. Analysis of variance was carried out using logarithmically transformed parameter values. The 90% confidence intervals of  $AUC_t$  and  $C_{max}$  were log 0.91~log 1.00 and log 1.05~log 1.15, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of log 0.8 to log 1.25. Thus, the criteria of the KFDA guidelines for the bioequivalence was satisfied, indicating that Hepaphil soft capsule is bioequivalent to Nissel tablet.

**Keywords** □ DDB, bioequivalence, HPLC

비페닐디메틸디카르복실레이트(dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate, DDB)는 한방에서 강장제 등으로 오랫동안 사용되어온 오미자(Schizandrae Fructus)에서 추출한 유효성분의 하나인 Schizandrin C의 합성동족체로서 과산화지질 생성을 억제하고 간의 microsome의 지질과 사염화탄소 대사체와의 결합을 억제하여 사염화탄소, thioacetamide 및 D-galactosamine 등에 의한 간손상의 치료 및 바이러스성 B형 간염의 치료, 특히 상승된 혈청 transaminase 값을 하강시키는 효과가 있고 부작용도 적어 국내에서도 간염치료제로 널리 사용되고 있다.<sup>1)</sup> 이 약물은 1회 25~50 mg을 1일 3회 경구투여하며 최고 혈중 농도 도달시간은 경구투여 후 약 2시간이고, 반감기는 약 3시간으로 보고되어 있다.<sup>1)</sup> DDB를 함유하는 제제로서

태림제약(주)의 "닛셀정"이 국내에 최초로 소개되어 사용되고 있다. 그러나 이 약물은 물에 난용성 약물로서 경구투여시 생체이용률이 약 20~30%로 낮은 편이다.<sup>2)</sup> 케이엠에스제약(주)에서는 이를 개선하기 위하여 SMEDDS(self-microemulsifying drug delivery system)를 이용하여 "헤파필연질캡슐"을 개발하였다. 이 제제는 DDB를 3 mg 함유하면서도 DDB를 25 mg 함유하는 제제와 유사한 용출 양상과 장관막 흡수 양상을 나타내었다.<sup>3)</sup> 한편 약사법 제 23조의 규정에 따라 의약품 제조를 허가받기 위한 방법중의 하나로 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률이 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다. 국내의 생물학적 동등성 시험 기준에 의하면 주성분을 동일량 함유하지 않더라도 투여 경로가 동일하면 생물학적 동등성 시험을 실시하여 생물학적 동등성을 입증할 수가 있다.<sup>4)</sup> 따라서 본 연구에서는 케이엠에스제약(주)에서 발매하고자 하는 DDB 3 mg 제제인 "헤파필연질캡슐"이 기존의 DDB 25 mg 제제인 태림제약(주)의 "닛셀정"과 그

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 031-290-7715 (팩스) 031-290-7729  
(E-mail) scchi@skku.ac.kr

생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험 기준에 따라 건강한 성인 남자 20명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체 이용률 시험을 한 후, 얻어진 DDB의 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC<sub>t</sub>), 최고 혈중 농도(C<sub>max</sub>) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 비교 판정하였다.

아울러 "헤파필연질캡슐"과 "넛셀정"에 대하여 대한약전 제 8 개정 용출시험법 중 제2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다.

본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

## 실험 방법

### 시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준 제36조 및 제37조에 따라 케이엠에스제약(주)에서 자가 제조한 '헤파필연질캡슐' (제조번호 : 20011201), 대조약은 태림제약(주)에서 기존에 판매하고 있는 '넛셀정' (제조번호 : 1107725)로서 두 제제 모두 DDB를 함유하는 제제로서 '헤파필연질캡슐'은 DDB를 3mg 함유하고 '넛셀정'은 DDB를 25mg 함유하는 제제이었다. DDB는 케이엠에스제약(주)로부터 표준품을 얻어 사용하였으며 HPLC급 아세토니트릴은 미국 Fisher Scientific 사로부터 구입하여 사용하였다. 기타 시약은 모두 특급 시약을 사용하였으며 물은 실험실에서 역삼투수를 정제하여 제조하였다.

용출시험용 기기로는 용출기(Labfine, Model DST-810), 자외부 흡광광도계(Shimadzu, Model UV Mini 1240)를 사용하였으며 혈장중 약물의 분석에는 등속펌프(Waters, Model 600), 자동주입기(Waters, Model 717 plus), 자외선검출기(Waters, Model 486) 및 시스템 매니저(Waters, Millennium Version 2.10)로 이루어진 HPLC 시스템을 사용하였다. 그 외 원심분리기(비전과학, Model VS-5000), Vortex 혼합기(Thermolyne, Model MaxMix II), 시험관농축장치(Eyela, Model MG-2100), pH 측정기 (Orion, Model 420A) 등을 사용하였다.

### 비교용출시험

대한약전 일반시험법중 용출시험법 제2법 (패들법)에 따라 6정 또는 6캡셀을 시험하되 용출액으로 정제수를 사용하였다. 용출액 900 ml를 용기에 넣은 후 dialysis membrane(MWCO=12,000)을 용출액중에 담그고 패들을 100 rpm의 속도로 회전시킨 다음 대조약 1정 또는 시험약 1캡셀씩을 membrane 밖의 용출액 중에 넣고 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120분 후에 각각 용출액 5 ml를 membrane 안쪽에서 취하여 이동상으로 2배 희석한 후 파장

278 nm에서 흡광도를 측정하여 용출율을 계산하였다.

### 피험자 선정

피험자는 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고로 통하여 모집하였다. 22명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였으며 모두 시험 참여에 서면으로 동의하였다. 이들 지원자는 삼성서울병원에서 건강진단을 실시하여 모두 건강인으로 판정되었으며 이 중에서 20명을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들은 평균체중 66.7 kg (54~77 kg), 평균연령 만 25.4세 (22~30세)의 건강한 남성이었다.

### 피험자 관리

모든 지원자는 시험 전 10일 이내 및 시험기간 중에는 음주나 다른 일체의 약물 복용을 금하였다. 시험 전날 오후 6시경에 피험자 전원에게 동일한 저녁 식사를 제공한 후 식사종료 시점인 오후 6시 30분 이후부터 익일 12시까지의 물이외의 어떠한 종류의 음식도 금하여 시험 당일에 모두 공복상태로 시험에 임하도록 하였다. 저녁식사 후 지정된 숙소로 이동하고 운동, 식사, 흡연, xanthine계 음료 및 음주 등을 제한 관리하며 휴식을 취하고 22시에 취침시켰다. 시험 당일 채혈장소에 오전 7시경에 도착하여 시험 준비에 착수하였다. 약물투약 후 정해진 시간에 따라 채혈하였으며 4시간 및 10시간째 채혈이 끝난 직후 모든 피험자에게 점심식사 및 저녁식사를 제공하였다. 12시간째 채혈이 끝난 후 담당의사에 의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하고, 피험자들에게 제II기 시험을 완료할 때까지 음주나 약물 복용을 일체 금지한다는 주의사항을 다시 한번 교육시킨 후 귀가시켰다. 시험 전과정을 통하여 피험자 개개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였다. 투약 및 채혈은 모두 삼성서울병원 임상시험센터에서 시험담당자인 전문의의 감독하에 실시하였다.

### 약물투약 및 혈액 채취

약물투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 20명의 피험자를 군당 10명씩 임의로 2군으로 나누고 제I, 제2군에는 대조약인 '넛셀정'을, 제2군에는 시험약인 '헤파필연질캡슐'을 투여하였고 제I기에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 시험약 2캡셀 (DDB로서 6mg) 또는 대조약 2정 (DDB로서 50mg)으로 하였다. 휴약기간은 생체이용률 실험에서 DDB의 반감기가 약 3시간으로 보고되어 있어 충분한 시간을 두고자 본 시험에서는 7일로 하였다. 피험자들 모두에게 IV 카테타를 팔 정맥부위에 설치하고 PRN 어댑터를 연결하고 공혈액을 채취한 후 대조약과 시험약을 240 ml의 물로 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 및 12시간째에 5 ml의 혈액을 채취하여 헤파린 처리를 한 혈액용 플

라스틱 튜브에 넣고 천천히 흔들어 섞고 잠시 방치한 후 3000 rpm 에서 10분간 원심분리한 후 혈장만을 취하여 에펜도프 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70°C에서 분석시까지 보관하였다.

**혈장중 DDB의 정량**

혈장중의 DDB의 함량 분석은 이미 그 분석방법의 유효성이 평가되어 보고된 HPLC 법<sup>5)</sup>을 사용하여 정량하였다.

혈장 1ml에 내부표준물질 표준용액(디아제팜 1,000 µg/ml) 100 µl를 가한 후 흔들어 섞고 다음 0.1 ml의 0.1 M 염산 용액을 가하고 5 ml의 시클로헥산과 클로로포름 혼합액(95 : 5)을 가하여 Vortex 혼합기로 2분간 흔들어 추출하고 2,000 rpm으로 5분 동안 원심분리시켰다. 다음 유기 용매층을 일회용 피펫으로 취하여 깨끗한 유리관에 옮기고 질소기류하 40°C에서 증발시킨 후 HPLC 이동상 400 µl로 reconstitution시키고 30초간 Vortex 혼합기로 혼합한 후, 이 최종 시료 용액중 100 µl를 칼럼에 주입하였다.

분석에 사용한 HPLC 조건으로 이동상은 인산염완충액(pH 2.8) : 아세토니트릴 : 메탄올(41 : 39 : 20)의 혼합물을 사용하였으며 그 유속은 1.0 ml/min이었다. 칼럼은 Luna C<sub>18</sub>(5 µm, 4.6 mm × 250 mm, Phenomenex, U.S.A.)을 사용하였으며 검출파장은 278 nm이었다.

공 혈장에 DDB 표준용액을 가하여 각각 3, 5, 10, 20 및 50 ng/ml의 농도가 되도록 혈장시료를 만든 후 상기의 시료 추출법 및 분석조건에 따라 추출하고 분석하여 얻은 내부표준물질의 피이크 높이에 대한 DDB의 피이크 높이비를 가지고 DDB 농도에 대한 검량선을 작성하고 이 검량선으로부터 혈장 시료 중 DDB의 농도를 산출하였다.

시험자 혈장시료중 DDB의 농도를 측정하기 전에 상기의 분석방법에 대하여 그 농도를 정확하게 측정할 수 있는 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성 및 감도 등을 확인하는 유효성 평가를 하였다.

**약물속도론적 파라미터의 분석 및 생물학적 동등성 평가**

"닛셀정"과 "헤파필연질캡슐"을 각각 2정 또는 2캡슐씩 20명의 시험자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>를 구하였다. C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 실측치를, AUC<sub>t</sub>는 사다리꼴 면적 계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구하였다. 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T<sub>max</sub>를 제외한 AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub>의 로그변환치를 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램(K-BE test<sup>®</sup>)<sup>6)</sup>을 이용하여 유의수준(α)=0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다.

"닛셀정"에 대한 "헤파필연질캡슐"의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청의 생물학적동등성시험기준에 따라 C<sub>max</sub>와 AUC<sub>t</sub>를 평가항목으로, T<sub>max</sub>를 참고 파라미터로 하였다.

**결과 및 고찰**

**비교용출시험**

제제로부터 약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 용출시험을 하여 시험약 및 대조약이 생물학적으로 동등한지를 추정하고자 하였다. 그 결과는 Fig. 1과 같으며 함량이 다른 두 제제인 시험약과 대조약으로부터 시간에 따른 DDB의 용출된 양은 각각의 시간에 있어 모두 유사하여 종합적으로 판단할 때 시험약은 대조약에 대하여 용출이 동등하다고 판정되었다.

**혈장중 DDB의 정량**

본 시험방법과 같이 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 대표적인 크로마토그램은 Fig. 2와 같았으며, 이 크로마토그램에서 알 수 있듯이 DDB와 내부표준물질은 혈장 성분들과 약물 대사산물들의 피이크로부터 잘 분리되었고 DDB와 내부표준물질의 유지시간은 각각 약 6분, 약 8분이었다. 신호대잡음 비(signal-to-noise) 3을 기준으로 한 DDB 농도의 검출한계(limit of detection ratio)는 1 ng/ml이었으며, 각 표준농도에서 얻은 DDB와 내부표준물질의 피이크 높이를 이에 상응하는 농도로 이동상에 직접 용해시켜 얻은 DDB와 내부표준물질의 피이크 높이에 비교하여 산출한 DDB와 내부표준물질의 평균회수율은 각각 95.5%와 93.7%이었다. 혈장중 DDB의 농도가 3, 5, 10,

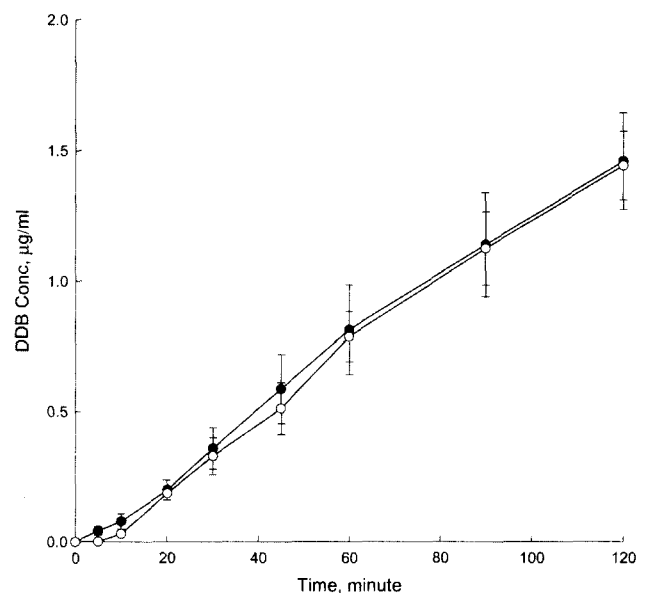


Fig. 1 - Dissolution profiles of DDB from a Nissel tablet (●) and a Hepaphil soft capsule (○) (mean±S.D., n=6).

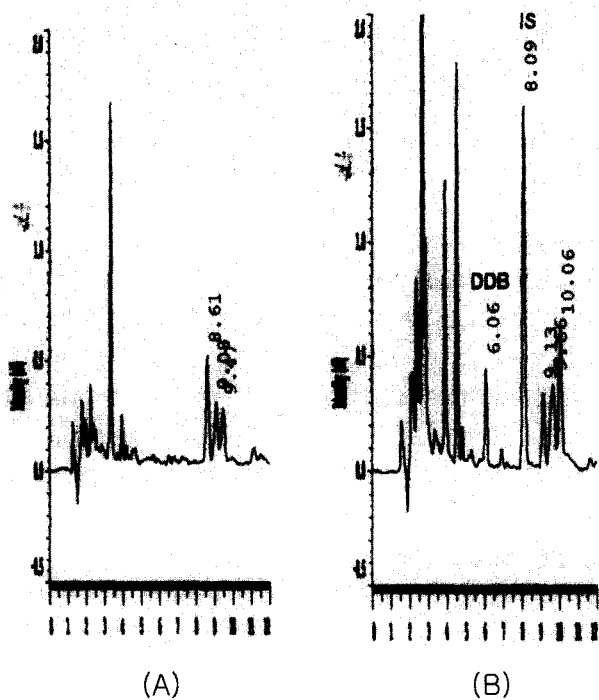


Fig. 2 - Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) plasma sample at 6 hr after oral administration of DDB tablet to a subject. Key; DDB: DDB, IS: internal standard.

20 및 50 ng/ml이 되도록 제조한 DDB 표준용액을 가지고 분석하여 검량선들을 산출한 결과, 검량선의 상관관계( $r$ ) 값이 0.994 이상으로 모두 양호한 직선성을 나타내었다. 혈장중 DDB의 HPLC 분석법에 대한 정확성은  $|\%deviation|$ 으로서, 정밀성은  $\%CV$ 로서 Table I에 나타낸 바와 같다. 각 표준농도에서의 일내 정확성과 정밀성의 평균치는 각각 5.63%와 3.58%이었으며 최대치는 각각 10.40%와 7.89%를 나타내었다. 또한 각 표준농도에서의 일간 정확성과 정밀성의 평균치는 각각 6.44%와 3.02%이었으며 최대치는 각각 12.70%와 7.03%를 나타내었다. 이로부터 본 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체 이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와, 우수한 정확성과 정밀성을 가지고 있음을 알 수 있었다.

Table I - Precision and accuracy for the HPLC analysis of DDB in human plasma (n=3)

Standard conc. (ng/ml)	%CV		%Deviation	
	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day
3	2.92%	1.90%	7.25%	12.70%
5	2.41%	4.34%	10.40%	12.45%
10	7.89%	7.03%	6.93%	5.31%
20	4.18%	1.36%	3.05%	1.38%
50	0.49%	0.48%	0.51%	0.34%
Mean	3.58%	3.02%	5.63%	6.44%

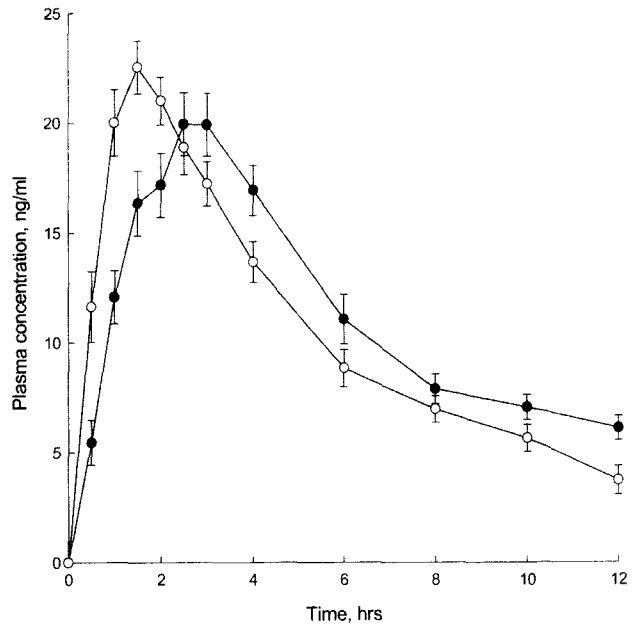


Fig. 3 - Plasma concentration - time curves of DDB following oral administration of Nissel tablet (●) at the dose 50 mg of DDB and Hepaphil soft capsule (○) at the dose 6 mg of DDB (mean  $\pm$  S.E., n=20).

**혈장중 DDB 농도 추이**

시험약과 대조약을 피험자 20명에게 경구투여한 후 정해진 시간에 따라 채혈하여 얻어진 평균 혈장중 DDB의 농도-시간 양상은 Fig. 3과 같다. 또한 각 피험자에 있어서 시험약과 대조약을 투여하여 얻은 이들 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한  $AUC_t$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  등의 생물학적 동등성 평가 파라미터들의 값은 Table II와 같다. 즉, 대조약과 시험약의  $AUC_t$ 는 각각 133.3 ng · hr/ml와 127.0 ng · hr/ml으로 대조약에 대한 평균치 차이가 4.73%이었으며,  $C_{max}$ 는 각각 22.88 ng/ml와 24.95 ng/ml로 9.05%의 차이를 보였으며,  $T_{max}$ 는 각각 2.68시간과 1.65시간으로 38.43%의 차이를 나타내었다.

이중 평가 파라미터인  $AUC_t$ 와  $C_{max}$ 는 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

**평가항목에 대한 통계학적 고찰**

Table II에 나타낸 각 피험자의 로그변환한  $AUC_t$  값 및  $C_{max}$  값, 또한 비변환  $T_{max}$  값에 대하여 유의수준( $\alpha$ )=0.05에서 분산분석을 하여 얻은 통계검정결과를 Table III에 나타내었다. 이 통계처리 결과에서 알 수 있듯이 3가지 파라미터의 군간 순서 효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 에 대한 90% 신뢰한계는 log

**Table II** – Bioavailability parameters for each volunteer obtained after oral administration of two nissel tablets and two hepaphil soft capsules

Volunteer	Nissel tablet			Hepafil softcapsule		
	AUC <sub>t</sub> (ng · hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (ng · hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)
A-1	147.4	18.54	2.00	127.0	20.04	1.50
A-2	132.7	24.73	2.00	116.8	22.42	2.00
A-3	99.5	19.56	1.50	115.1	23.23	2.00
A-4	131.5	18.85	2.50	130.4	23.33	1.00
A-5	108.3	18.03	1.50	94.2	25.06	1.00
A-6	122.1	25.57	2.50	149.4	29.92	1.50
A-7	172.6	28.24	3.00	164.8	28.94	2.00
A-8	145.7	32.33	2.50	128.0	32.08	1.00
A-9	119.3	21.79	2.50	91.1	23.41	1.50
A-10	158.2	30.83	1.50	132.4	31.00	2.00
B-1	216.3	27.50	4.00	194.1	30.54	2.50
B-2	135.9	22.85	3.00	114.8	20.52	3.00
B-3	107.8	15.52	6.00	117.0	17.17	2.00
B-4	202.5	36.78	3.00	203.3	36.57	1.50
B-5	104.1	21.20	2.50	106.4	25.20	1.50
B-6	120.9	23.03	3.00	104.2	22.62	1.50
B-7	112.2	19.36	2.00	130.6	27.93	1.00
B-8	113.4	19.64	4.00	107.8	22.16	1.00
B-9	93.7	15.72	2.00	94.7	18.67	2.00
B-10	126.7	17.56	2.50	119.6	18.09	1.50
Mean	133.3	22.88	2.68	127.0	24.95	1.65
S.D.	32.6	5.79	1.06	30.4	5.24	0.54

0.91~log 1.00 및 log 1.05~log 1.15로 나타나 log 0.8~log 1.25 이어야 한다는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다.

이상의 시험결과에서와 같이 시험약인 "헤파필연질캡슐"은 대조약인 "닛셀징"에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)에서 동등한 것으로 나타나 종합적으로 판단할 때 시험약인 "헤파필연질캡슐"은 대조약인 "닛셀징"에 대하여 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

**결 론**

식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준에 따라 케이엠에스제약(주)의 "헤파필연질캡슐"을 시험약으로 하고 태림제약(주)의 "닛셀징"을 대조약으로 하여 2×2 교차 시험법에 따라 건

강한 성인 남성 지원자 20명에게 2캡셀 또는 2정씩을 경구 투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도-시간 양상으로부터 산출한 AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub>의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다.

그 결과 AUC<sub>t</sub>의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.91~log 1.00이었고 C<sub>max</sub>의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 1.05~log 1.15로서 두 항목 모두 log 0.8~log 1.25이어야 한다는 등의 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하여 시험약인 "헤파필연질캡슐"은 대조약인 "닛셀징"에 대하여 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

**감사의 말씀**

본 연구는 케이엠에스제약(주)의 지원을 받아 성균관대학교 약학연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

**참고문헌**

- 1) Wang, X. L., Yi, M. G., Liu, Z. M. and Song, Z. Y. : Absorption, distribution and excretion of biphenyl dimethyl dicarboxylate. *Hsueh Hsueh Pao* **18**, 892 (1983).
- 2) Gu, S. J., Wang, X. L., Gao, W. W., Qiao, P. X., Wang, A. G., Qiang, Z. Y. and Song, Z. Y. : Bioavailability studies on the preparations of biphenyl dimethyl dicarboxylate. *Acta Pharm. Sinica* **25**, 215 (1990).
- 3) Kim, K. H., Rhee, Y. S., Bae, J. H., Chi, S. C. and Park, E. S. : Improvement of dissolution rate of poorly water soluble drug using self-microemulsifying drug delivery system. *J. Kor. Pharm. Sci.* **29**(1), 37 (1999).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성 시험기준, 식품의약품안전청 (2002, 11, 22).
- 5) Lee, J. W., Park, E. S. and Chi, S. C. : High performance liquid chromatographic analysis of biphenyl dimethyl dicarboxylate in human plasma. *Sungkyun. Pharm. J.* **7**, 18 (1995).
- 6) Lee, Y. J., Kim, Y. G., Lee, M. G., Chung, S. J., Lee, M. H. and Shim, C. K. : Analysis of bioequivalence study using log-transformed model. *Yakhak Hoeji* **44**, 308 (2000).

**Table III** – Statistical results of bioequivalence evaluation between two DDB products at α=0.05\*

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	4.73%	9.05%	38.43%
F <sub>α</sub> <sup>a</sup>	0.003	0.989	6.029
Test/Reference point estimate	0.953	1.098	-
Confidence interval (δ)	log 0.91≤δ≤log 1.00	log 1.05≤δ≤log 1.15	-53.06<δ<-23.57

\*AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> values were calculated on the basis of ln-transformed data, and T<sub>max</sub> values on the base of untransformed data.

<sup>a</sup>F<sub>0.05</sub>(1,18)=4.414.