

탈리플루메이트 제제에 대한 생물학적동등성 평가

손의동^a · 정지훈^b · 김경태^a · 조영래^a · 민영실^a · 송현주^a · 제현동^c · 임성혁^b · 신용규^b · 조성원^d
^a중앙대학교약학대학, ^b중앙대학교의과대학, ^c대구가톨릭대학교약학대학, ^d건양대 제약공학과

Bioequivalence Study on Two Talniflumate Preparations Commercially Available in Korean

Uy Dong Sohn^a, Ji Hoon Jeong^b, Kyung Tae Kim^a, Young Rae Cho^a, Young Sil Min^a,
Hyun Ju Song^a, Hyun Dong Je^c, Sung Hyuk Yim^b, Yong Kyoo Shin^b, Seong Wan Cho^d

^aCollege of Pharmacy and ^bCollege of Medicine, Chung Ang University, Seoul, 156-756, Republic of Korea

^cCollege of Pharmacy, Catholic University of Daegu, Gyeongbuk, 712-702, Korea

^dDepartment of Pharmaceutical Engineering, Konyang University,
Nonsan-city, Chungnam, 320-711, Republic of Korea

The aim of the present study was to evaluate the bioequivalence of two talniflumate preparations. We used Somalgen tablet (Kun Wha Pharmaceutical Co., Korea.) as a reference drug for bioequivalence of Crimain tablet (Samjini Pharmaceutical Ind. Co., Korea), and performed this whole study according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty four healthy male volunteers, 22.8±2.2 years in age and 64.6±5.3 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one tablet containing 370 mg of talniflumate was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of talniflumate in plasma were determined using HPLC method with UV-detector. The analysis system was validated in specificity, accuracy, precision and linearity. These items of the analysis condition in this study conform to the guideline of KFDA. The pharmacokinetic parameters such as AUC_t and C_{max} were calculated using the analysis condition we established and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC_t and C_{max}. Mean±SD of reference drug and test drug in AUC_t and C_{max} value were 1.27±0.58 (μg/ml·hr) and 0.27±0.13 (μg/ml) and 1.14±0.46 (μg/ml·hr) and 0.26±0.10 (μg/ml) respectively. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of log(0.8) to log(1.25) for AUC_t and C_{max}, respectively. These results indicate that Samjin talniflumate tablet is bioequivalent to reference drug, Somalgen tablet.

□ **Keywords** – Talniflumate, Bioequivalence, HPLC

탈리플루메이트는 비스테로이드계소염제로서 현재 국내에서는 류마티양관절염, 골관절염(소염, 진통), 인두염, 편도염, 이염 및 부비동염 등에 응용되고 있으며 체내에 흡수되어 니플루민산으로 전환되는 전구체 (prodrug) 형태의 약물이다¹⁻³⁾. 기존 약물인 니플루민산의 단점을 보완하기 위하여 고안된 약물로 니플루민산과 비교 할 때 탈리플루메이트는 위장에서의 안정성과 부작용이 적은 것으로 보고되어 있으며 효능면에서도 우수한 것으로 평가 받고 있다⁴⁾. 탈리플루메이트

의 약동학적 특성으로는 경구투여 후 빠른 속도로 흡수되며 최고혈중농도 도달시간(T_{max})이 약 154분이며 최고혈중농도(C_{max})는 약 423 ng/ml이며 반감기는 약 121분인 것으로 보고되고 있다⁵⁾.

본 연구는 생물학적동등성 평가를 위하여 탈리플루메이트 제제인 “소말겐 정”을 대조약으로 하고 삼진제약의 “크리마인 정”을 시험약으로 설정하여 두 제제의 약동학적 평가 인자를 조사하여 두 약제의 생물학적 동등성을 평가 하고자 본 연구를 실시하였다. 두 제제의 생물학적동등성을 평가하기 위하여 조사한 파라메타로는 C_{max}와 혈중농도곡선하면적(AUC)를 주요 평가 인자로 설정하였으며 본 시험은 식품의약품안전청의 임상계획서승인을 거친 후 중앙대학교 임상시험윤리위원회의 감독 하에 국내 규정을 준수하여 실시하였다.

Correspondence to : 손의동
중앙대학교 약학대학
156-756 서울시 동작구 흑석동 221
Tel: +82-2-820-5614, Fax: +82-2-826-8752
E-mail: udsohn@cau.ac.kr

연구방법

피험자 선정

피험자는 지원자 모집 공고를 통해 후보자를 구하며, 피험자의 건강진단, 투약, 채혈, 이상약물반응 발생의 예방 및 처치 등은 삼성의료원에서 실시하고, 건강진단은 대한임상검사정도관리협회에 등록되어 정기적인 정도관리를 받고 있는 삼성의료원 임상센터에서 실시하였다. 임상시험지원 신청서를 제출한 희망자들 중 이학적 검사, 뇨 검사, 심전도, 혈액검사 및 혈액화학 검사를 통해 정상 간, 심 및 신 기능을 가진 성인 피험자를 대상으로 하되, “생물학적 동등성 시험 기준”(식품의약품안전청 고시 제 2001-57호, 2001, 9, 5)의 원칙에 따라 다음과 같이 선정기준에 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 경우에 피험자로 선정하였다.

<피험자 선정기준 항목>

- 건강진단 시 연령이 만 19세~55세인 자
- 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 (필요한 경우 뇌파, 심전도, 흉부 및 위 내시경 또는 위장 방사선 검사) 병적증상 또는 소견이 없는 사람
- 담당의사가 의약품의 특성에 따라 설정·실시한 혈액병리검사, 혈액화학검사, 뇨검사 등 임상병리 검사 결과 피험자로 적합하다고 판정된 자
- 여성피험자의 경우 건강진단 시 비임신 사실이 확인된 자

<건강검진 항목>

담당의사가 시험약의 특성에 따라 설정한 건강검진(임상병리검사 포함) 항목은 다음과 같다.

- 혈액병리검사: Lymphocytes, Monocytes, Eosinophils, Hemoglobin, Hematocrit, WBC, RBC, Platelet, Neutrophil, Basophils
- 혈액화학검사: Fasting glucose, BUN, Creatinine, Total Protein, Albumin, sGOT, sGPT, Alkaline Phosphatase, Total Bilirubin, Total Cholesterol
- 뇨 검사: Specific Gravity, Color, pH, Glucose, Albumin, Bilirubin, WBC, blood
- 검진: 내과적문진 (흡연, 음주, 카페인, 약물복용력, 기왕력, 알러지 유무 등), 활력징후(혈압, 맥박 등).

참여 피험자는, 본 연구의 내용을 설명하고 피험자의 자의에 따라 서면 동의서를 제출 후 본 연구에 참여하도록 하였다. 본 연구에 따른 연구 계획서를 임상시험심사위원회에게 제출하여 심의 및 허가를 받은 후 연구를 시작하였다.

피험자 관리, 약물의 투약 및 혈액 채취

시험당일 오전 6시에 시험책임자 및 보조원이 각 방을 돌

며 모든 피험자를 기상시킨 후 세면을 하고 오전 7시까지 시험 준비에 착수하였다. 피험자들의 상완 정맥부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 blank 혈액으로 각각 10 ml 씩을 채혈하였다. 실수로 인한 채혈시간의 변동을 사전에 방지하기 위해 시험 전에 채혈자 및 피험자들에게 증례기록서를 배부하였다. 채혈 및 관리인원으로는 시험담당자 1인, 채혈관리 2인, 보조원 3인, 시험책임자 1인을 참가시켰다.

피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시험약 각각 1정씩(탈니플루메이트 370 mg)을 물 240 ml와 함께 투약하였다. 피험자간 복용시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 2분 간격으로 하였다.

채혈은 약물의 혈중소실반감기가 탈니플루메이트 경구투여 시 약 3.03시간 및 4.41시간으로 보고되어 있음을 토대로 3배 이상인 15시간 동안 실시하였다⁶⁾. 피험자의 완전한 약물배설, 충분한 휴식과 시험일정을 고려하여 1주일을 휴약기간으로 하였고, 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9, 12 및 15 시간의 총 12시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 i.v. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 2 ml의 혈액을 빼내어 버리고 피험자 관리번호와 채혈시간이 기재되어 있는 채혈용 주사기에 약 10 ml의 혈액을 채취하였다. 채혈 후마다 i.v. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장만을 플라스틱 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70도 이하의 deep freezer에 넣어 분석시까지 보관하였다.

시약 및 기기

시험에 사용된 대조약은 근화제약의 소말겐 정을 사용하였고 시험약은 삼진제약 주식회사에서 생물학적동등성 시험용으로 제조한 탈니플루메이트 제제로 하였다.

내부표준물질은 삼진제약이 제공한 니플루민산을 사용하였으며 시약은 메탄올(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, U.S.A), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, Korea)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, U.S.A)에서 18 MΩ-cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 기타의 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

분석에 사용한 액체크로마토그래피(HPLC/UV) 및 혈액 추출 주요 장비 및 기기는 다음과 같았다.

- HPLC: Younglin SP930D HPLC Pump
Midas type 830 Autosampler
Younglin UV730 Detector
Autochro Data Module (Younglin autochro win
- Chromatography Data System)
- Balance: Sartorius analytic balance
- 원심분리기: Union 5KR, Hanil

- Voltex mixer : CM-1000 Eyela

검량선 작성 및 혈중 탈니플루메이트의 정량

니플루민산 표준품 일부의 무게를 측정하고 농도가 1000 µg/ml가 되도록 100% MeOH을 가해 용해시킨 후 희석하여 0.1, 0.5, 1, 1.5, 3, 5 µg/ml의 표준용액을 만들었다. 이것을 100 µL씩 취하여 상온 질소기류 하에서 메탄올을 증발시킨다. 여기에 공혈장 500 µL를 가하고 1 분 동안 교반하여 0.02, 0.1, 0.2, 0.3, 0.6, 1 µg/ml의 spiked blood sample을 조제하였다. 위에서 제조된 spiked blood sample에 내부표준물질로 인도메타신 (Diluted 0.5 µg/ml with 100% MeOH) 1000 µl을 정확히 가한 후 1분간 vortexing한 후 3,100 rpm에서 20분간 원심분리하여 상등액 100 µl를 취하여 HPLC에 주입하여 분석하여 얻은 크로마토그램의 피크 넓이로서 농도에 대한 검량선을 작성하였다. 재현성을 구하기 위해 검량선 작성 전, 하루에 실험을 5 번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하였다. 재현성을 확인한 후 검량선 작성을 하였다.

피험자로부터 각 시간대별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈장시료를 실온에 방치하여 녹인 다음, 검량선 작성방법과 동일한 방법으로 전처리 한 후 100 µl를 HPLC에 주입하였다. 약물의 농도 분석을 위한 HPLC/UV의 조건은 이동상 (mobile phase)으로 acetonitrile : 0.1M sodium acetate (adjusted pH6.4 with acetic acid)을 37 : 63으로 혼합한 용액을 사용하였으며 분리 Column은 Luna C₁₈, 4.6×250 mm (Phenomenox, USA)을 사용하였고 Column 온도는 25°C로 유지하였다. 이동상의 유지 속도는 1.2 ml/min를 유지하였고 검출기는 UV 검출기 파장 288 nm에서 실시하였다. 혈중 농도의 계산은 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 넓이에 대한 탈니플루메이트의 피크 넓이를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 탈니플루메이트의 농도를 구하였다.

생물학적 동등성 평가

“생물학적동등성시험기준”에 따라 다음과 같이 평가하였다⁴⁾. 즉 시험약과 대조약간의 생물학적동등성평가를 위한 비교항목은 원칙적으로 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로부터 산출한 혈장 중 농도-시간곡선하면적(AUCt), 최고 혈장 중 농도 (Cmax)로 하였으며 최고 혈장 중 농도 도달시간(Tmax)은 참고값으로 하였다. Tmax를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램(K-BE Test 2002, ver. 1.2.1)을 이용하여 α(유의수준)=0.05에서 분산분석을 실시하였다.

연구결과 및 고찰

피험자의 선정

본 시험의 피험자로 최종 선정된 사람은 건강한 지원자

24명 이었으며, 피험자의 연령과 신장, 체중은 각각 22.8±2.2 세, 174.2±4.1 cm, 64.6±5.3 kg이었으며 병리 및 혈액학적 검사에서 모두 피험자 선정 기준을 통과 하였다.

분석법의 개발 및 검증

특이성

위의 시험방법과 같이 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램은 Fig. 1, 2, 3와 같았으며, 니플루민산 피이크의 유지시간은 약 6.9분, 내부표준물질 피이크의 유지시간은 약 6.0분이었고, 분석조건에서 니플루민산 및 내부표준물질(I.S.)은 기타 혈장 성분들과 잘 분리되었다 (Fig. 1).

직선성

니플루민산 최종농도 0.02 (정량한계 농도), 0.1, 0.2, 0.3, 0.6, 1 µg/ml이 되도록 표준용액을 가한 혈장시료를 14. 5항과 같이 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때, 혈장시료부터 구한 니플루민산의 일내 검량선의 계산식은 $y = 1.4104x + 0.0301$ ($R^2 = 0.9992$), 일간 검량선의 계산식은 $y = 1.4313x + 0.0342$ ($R^2 = 0.9997$) 범위에서 양호한 직선성을 나타내었고 검체분석에 사용한 검량선은 일간 검량선의 계산식을 사용하였다(Fig. 2).

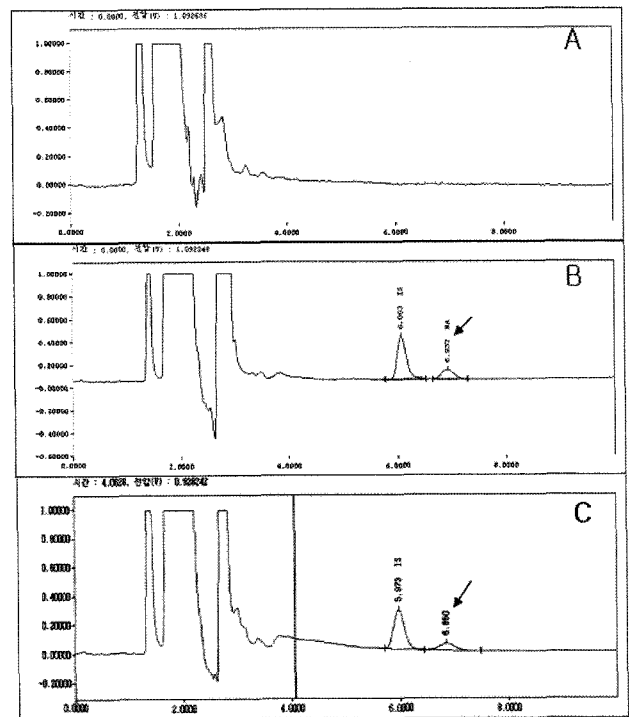


Fig. 1. Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) blank human plasma spiked with taniflumate and internal standard. (C) human plasma ← = taniflumate peak.

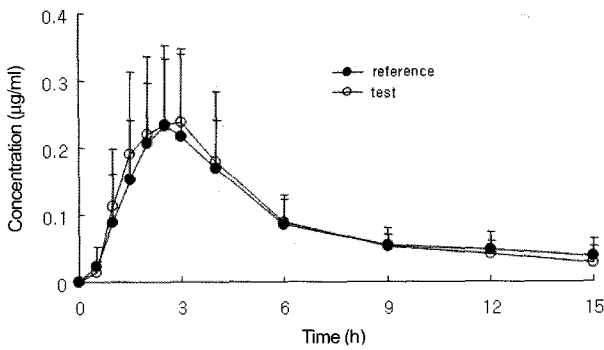


Fig. 2. Mean (\pm S.D, n=24) plasma concentration-time curves of talniflumate following oral administration of reference (●) and test drug (○).

정밀성, 정확성 및 감도(정량한계)

본 분석방법의 정밀성, 정확성, 그리고 정량한계를 설정하기 위하여 inter-day, intra-day validation을 검증하였다. 니플루민산을 0.02, 0.1, 0.2, 0.3, 0.6, 1 µg/ml의 농도로 시료를 제조하여 validation 결과를 Table 1, 2에 나타내었다.

Inter-day validation의 경우 C.V.(coefficient of variation)은 2.14%에서 12.46%이었으며, accuracy는 97.44%에서 105.46%로 계산되었다. Intra-day validation의 경우 C.V.(coefficient of variation)은 4.27%에서 10.10%이고, accuracy는 이론적인 값에 비하여 97.60%에서 113.27%로 계산되었다. 크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5로하여 본 시험의 분석시 정량한계는 0.02 µg/ml로 설정할 수 있었다.

혈장중 talniflumate에 대한 본 HPLC 분석법은 0.02 µg/ml에서 1 µg/ml 범위에서 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성

을 갖고 있음을 알 수 있었다.

생체이용률 파라미터의 산출

각 피험자의 AUC 값은 약물 투여 후 15시간까지의 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간곡선들로부터 사다리꼴 공식에 의해 구하였다. Cmax는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 가장 높은 혈장 중 농도를 읽은 값을 사용하였으며, Tmax는 각 피험자의 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로부터 최고 혈장 중 약물농도에 도달하는 시간을 읽은 값을 사용하였다. 각 피험자에 있어서 두 제제의 생체이용률 파라메타를 정리하면 Table 3과 같으며 전체 피험자의 시간-혈중 농도 곡선은 Fig. 2에 나타내었다.

시험결과의 통계처리

“생물학적동등성시험기준”에 따라 다음과 같이 평가하였다⁷⁾. 즉 시험약과 대조약간의 생물학적동등성평가를 위한 비교항목은 원칙적으로 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로부터 산출한 혈장 중 농도-시간곡선하면적(AUCt), 최고 혈장 중 농도(Cmax)로 하였으며 최고 혈장 중 농도 도달시간(Tmax)은 참고값으로 하였다. Tmax를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램(K-BE Test 2002, ver. 1.2.1)을 이용하여 α (유의수준)=0.05에서 분산분석을 실시하였다.

통계처리결과 로그변환한 AUC 평균치 차의 90% 신뢰구간이 $\log 0.8309 < \delta < \log 1.0282$ 으로서 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내에 들어야 한다는 판정기준을 만족시켰다 (Table 4). 따라서 두 제제는 평가항목 AUC에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다. 통계처리결과 로그변환한 Cmax 평균치 차의 90% 신뢰구간도 $\log 0.9102 < \delta < \log 1.119$ 로서 $\log 0.8$ 에

Table 1. Intra-day Accuracy of the HPLC analysis for talniflumate in Human plasma

| Intraday (µg/ml) | A (Ratio) | B (Ratio) | C (Ratio) | D (Ratio) | E (Ratio) | Mean | SD | C.V. (%) | Accuracy (%) |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------|------|----------|--------------|
| 0.02 (정량한계) | 0.06 | 0.06 | 0.07 | 0.06 | 0.06 | 0.06 | 0.01 | 9.41 | 111.09 |
| 0.1 | 0.19 | 0.19 | 0.18 | 0.20 | 0.18 | 0.19 | 0.01 | 4.27 | 113.27 |
| 0.2 | 0.32 | 0.34 | 0.27 | 0.28 | 0.33 | 0.31 | 0.03 | 10.10 | 97.76 |
| 0.3 | 0.47 | 0.48 | 0.40 | 0.42 | 0.44 | 0.44 | 0.03 | 7.22 | 97.70 |
| 0.6 | 0.90 | 0.89 | 0.80 | 0.90 | 0.78 | 0.86 | 0.06 | 6.70 | 97.60 |
| 1 | 1.51 | 1.51 | 1.29 | 1.48 | 1.47 | 1.45 | 0.09 | 6.28 | 101.02 |

Table 2. Inter-day Accuracy of the HPLC analysis for talniflumate in Human plasma

| Interday (µg/ml) | 1 (Ratio) | 2 (Ratio) | 3 (Ratio) | 4 (Ratio) | Intraday Ratio Mean | Mean | SD | C.V. (%) | Accuracy (%) |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------|------|------|----------|--------------|
| 0.02 (정량한계) | 0.06 | 0.06 | 0.06 | 0.07 | 0.06 | 0.06 | 0.00 | 7.65 | 99.38 |
| 0.1 | 0.16 | 0.17 | 0.21 | 0.20 | 0.19 | 0.19 | 0.02 | 12.46 | 105.46 |
| 0.2 | 0.33 | 0.31 | 0.35 | 0.34 | 0.31 | 0.33 | 0.02 | 5.68 | 102.29 |
| 0.3 | 0.46 | 0.44 | 0.45 | 0.46 | 0.44 | 0.45 | 0.01 | 2.14 | 97.44 |
| 0.6 | 0.87 | 0.86 | 0.90 | 0.91 | 0.86 | 0.88 | 0.03 | 2.84 | 98.73 |
| 1 | 1.43 | 1.43 | 1.51 | 1.54 | 1.45 | 1.47 | 0.05 | 3.32 | 100.54 |

Table 3. Bioavailability parameters values in normal and logarithmic scales for each volunteer obtained after oral administration of test and reference of talniflumate tablet

| No. | AUC | | | | Cmax | | | | Tmax | |
|---------|----------------|-----------------|-----------|-----------------|----------------|-----------------|-----------|-----------------|----------------|-----------------|
| | Reference drug | | test drug | | Reference drug | | test drug | | Reference drug | test drug |
| | value | Log transferred | value | Log transferred | value | Log transferred | value | Log transferred | value | Log transferred |
| A-1 | 0.75 | -0.13 | 0.60 | -0.22 | 0.20 | -0.71 | 0.15 | -0.81 | 2.5 | 3 |
| A-2 | 1.08 | 0.04 | 0.96 | -0.02 | 0.36 | -0.44 | 0.36 | -0.44 | 2.5 | 3 |
| A-3 | 0.28 | -0.55 | 0.37 | -0.43 | 0.11 | -0.97 | 0.19 | -0.73 | 2.5 | 1.5 |
| A-4 | 1.49 | 0.17 | 1.04 | 0.01 | 0.25 | -0.60 | 0.19 | -0.72 | 2 | 2 |
| A-5 | 1.52 | 0.18 | 1.30 | 0.11 | 0.32 | -0.50 | 0.29 | -0.54 | 2 | 1.5 |
| A-6 | 0.57 | -0.24 | 0.63 | -0.20 | 0.17 | -0.77 | 0.20 | -0.70 | 4 | 4 |
| A-7 | 1.63 | 0.21 | 1.61 | 0.21 | 0.33 | -0.48 | 0.28 | -0.56 | 2.5 | 2 |
| A-8 | 1.19 | 0.08 | 1.30 | 0.11 | 0.17 | -0.76 | 0.20 | -0.70 | 4 | 4 |
| A-9 | 1.55 | 0.19 | 1.15 | 0.06 | 0.32 | -0.50 | 0.33 | -0.48 | 2.5 | 3 |
| A-10 | 1.04 | 0.02 | 1.19 | 0.08 | 0.18 | -0.73 | 0.28 | -0.55 | 1 | 2 |
| A-11 | 1.98 | 0.30 | 1.31 | 0.12 | 0.33 | -0.49 | 0.37 | -0.44 | 3 | 3 |
| A-12 | 2.12 | 0.33 | 2.34 | 0.37 | 0.48 | -0.32 | 0.60 | -0.22 | 3 | 2 |
| B-1 | 1.14 | 0.05 | 1.07 | 0.03 | 0.20 | -0.70 | 0.16 | -0.79 | 2.5 | 2.5 |
| B-2 | 1.17 | 0.07 | 1.22 | 0.09 | 0.32 | -0.49 | 0.29 | -0.54 | 1.5 | 1.5 |
| B-3 | 2.03 | 0.31 | 1.57 | 0.20 | 0.27 | -0.57 | 0.27 | -0.56 | 2 | 2 |
| B-4 | 0.81 | -0.09 | 1.51 | 0.18 | 0.21 | -0.68 | 0.28 | -0.55 | 2 | 3 |
| B-5 | 1.41 | 0.15 | 1.34 | 0.13 | 0.24 | -0.61 | 0.19 | -0.73 | 2 | 2 |
| B-6 | 0.60 | -0.22 | 0.42 | -0.38 | 0.11 | -0.94 | 0.18 | -0.75 | 2.5 | 1.5 |
| B-7 | 0.61 | -0.21 | 1.20 | 0.08 | 0.15 | -0.82 | 0.24 | -0.63 | 3 | 3 |
| B-8 | 1.58 | 0.20 | 1.17 | 0.07 | 0.35 | -0.45 | 0.32 | -0.50 | 3 | 2 |
| B-9 | 2.70 | 0.43 | 1.81 | 0.26 | 0.65 | -0.18 | 0.34 | -0.47 | 3 | 1.5 |
| B-10 | 0.59 | -0.23 | 0.46 | -0.33 | 0.10 | -1.02 | 0.10 | -1.00 | 2 | 2.5 |
| B-11 | 1.31 | 0.12 | 1.01 | 0.00 | 0.38 | -0.42 | 0.25 | -0.60 | 1.5 | 1.5 |
| B-12 | 1.31 | 0.12 | 0.87 | -0.06 | 0.22 | -0.66 | 0.19 | -0.73 | 2.5 | 4 |
| Average | 1.27 | 0.05 | 1.14 | 0.02 | 0.27 | -0.62 | 0.26 | -0.61 | 2.46 | 2.42 |
| S.D. | 0.58 | 0.23 | 0.46 | 0.20 | 0.13 | 0.20 | 0.10 | 0.16 | 0.71 | 0.83 |

Table 4. Statistical results of bioequivalence evaluation in AUCt between two talniflumate tablets

| Anova | F value | F table |
|----------------------------------|---------|--------------------|
| Group or Sequence | 0.005 | 4.301 |
| Subjects / Group | 10.031 | 2.048 |
| Period | 0.003 | 4.301 |
| Drug | 1.611 | 4.301 |
| least significant difference (%) | 19.943 | |
| 90% confidence interval | | |
| lower limit | 0.8309 | upper limit 1.0282 |

Table 5. Statistical results of bioequivalence evaluation in Cmax between two talniflumate tablets

| Anova | F value | F table |
|----------------------------------|---------|-------------------|
| Group or Sequence | 0.516 | 4.301 |
| Subjects / Group | 7.408 | 2.048 |
| Period | 1.172 | 4.301 |
| Drug | 0.023 | 4.301 |
| least significant difference (%) | 19.28 | |
| 90% confidence interval | | |
| lower limit | 0.9102 | upper limit 1.119 |

서 log1.25이내에 들어야 한다는 판정기준을 만족시켰다. 따라서 두 제제는 평가항목 Cmax에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다(Table 5). 이상의 결과를 종합하면 시험약인 삼진제약 “크리마인정(탈니플루메이트 370 mg)”은 대조약인 근화제약의 시판 “근화소말겐정(탈니플루메이트 370 mg)”에 대하여 생물학적동등성시험에서 모두 동등한 것으로

나타나 이 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료된다.

감사의 말씀

이 연구는 부분적으로 삼진제약의 지원에 의해 이루어 졌음으로 이에 감사를 드립니다.

참고문헌

1. Criddle, D.N., Meireles, A., Macedo, L.B., Leal-Cardoso, J.H., Scarparo, H.C. and Jaffar, M. : Comparative inhibitory effects of niflumic acid and novel synthetic derivatives on the rat isolated stomach fundus. *J. Pharm. Pharmacol.* **54(2)**, 283 (2002).
2. Dreiser, R.L., Ditisheim, A., Charlot, J. and Lopez, A. : A double blind, placebo controlled study of niflumic acid gel in the treatment of acute tendinitis. *Eur J. Rheumatol. Inflamm.* **11(2)**, 38 (1991).
3. Sauvage, J.P., Ditisheim, A., Bessede, J.P. and David, N. : Double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial of the efficacy and tolerance of niflumic acid ('Nifluril') capsules in the treatment of tonsillitis in adults. *Curr. Med. Res. Opin.* **11(10)**, 631 (1990).
4. Jang, D.J., Park, J.S., Ko, H.R., Jee, J.P., Kim, J.K., Kim, S.T. and Kim, C.K. : Simultaneous determination of niflumic acid and its prodrug, talniflumate in human plasma by high performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr.* **19(1)**, 32 (2005).
5. Knight, D. : Talniflumate (Genaera). *Curr. Opin. Investig. Drugs* **5(5)**, 557 (2004).
6. Lee, H.W., Won, K.J., Cho, S.H., Ha, Y.H., Park, W.S., Yim, H.T., Baek, M., Rew, J.H., Yoon, S.H., Yim, S.V., Chung, J.H. and Lee, K.T. : Quantitation of niflumic acid in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet absorbance detection and its application to a bioequivalence study of talniflumate tablets. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **821(2)**: 215 (2005).
7. 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험 기준 (2002. 11. 22).