레가론캡셀 140[®] 및 국내 generic 제형의 약동학적 특성에 관한 비교 연구

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실,
서울대학교병원 임상의학연구소 임상시험센터, 가천의대 가천길병원 약리학과*

임형석, 이소영, 조주연, 배균섭, 유경상, 임동석*, 장인진, 신상구

= Abstract =

Pharmacokinetic Comparison of Two Formulations Containing Silymarin : Legalon cap. 140[®] vs. a Generic Formulation

Hyeong-Seok Lim, So-Young Yi, Joo-Youn Cho, Kyun-Seop Bae,
Kyung-Sang Yu, Dong-Seok Yim*, In-Jin Jang, Sang-Goo Shin

*Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine,
Clinical Pharmacology Unit and Clinical Trial Center, Seoul National University Hospital, Seoul
Department of Pharmacology*, Gachon Medical School, Incheon, Korea*

Background : Silymarin formulations show low bioavailability due to its poor solubility. Therefore, developing a formulation which could improve bioavailability was a major issue. In Korea, there are many kinds of silymarin-containing formulations, including Legalon cap. 140[®]. We compared the pharmacokinetic characteristics of a generic silymarin formulation developed by H company with those of Legalon cap. 140[®], and speculated on the clinical implications.

Methods : The study was conducted as a open-labeled, randomized, 2-way crossover Latin square design in 16 healthy subjects. Subjects were separated into two groups, A and B. Subjects in group A were administered a generic formulation orally, and 1 week later they were administered Legalon cap. 140[®]. Subjects in group B were administered the drugs in opposite sequence in the same manner. Dosage administered was 60 mg as silibinin. Serial blood samples were collected till 24 hours after the drug administration. Plasma concentrations of silibinin diastereomers were assayed by HPLC and total silibinin concentrations were obtained. Pharmacokinetic parameters of the two formulations were analyzed by noncompartmental methods.

We tested the sequence effect, period effect and differences of parameters between the two formulations by ANOVA. The pharmacokinetic characteristics of two test formulations were compared by 90% confidence intervals for ratios of $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} , and the other kinetic parameters by student t-test.

Results : Mean $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} of the generic formulation were 1.46 and 3.06 times higher than those of Legalon cap. 140[®], respectively ($AUC_{0-\infty}$: 3766 ± 1475 vs. 2580 ± 863 ng · hr/mL, C_{max} : 1639 ± 499 vs. 535 ± 181 ng/mL; generic vs. Legalon cap. 140[®], mean $\pm$ SD). The differences of $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} were statistically significant ($p < 0.001$). t_{max} , MRT, and terminal half-life of the two drugs were also statistically different

*본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비(06-2000-049)지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자 : 신상구

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대병원 임상약리실

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28 ☎ 110-799

전 화 : 02) 760-1666 FAX : 02) 745-7996 E-mail : capmed01@snu.ac.kr

($t_{\max}$: 0.73 ± 0.22 vs 1.67 ± 0.98 hr, MRT : 5.38 ± 1.65 vs 6.11 ± 1.41 hr, $t_{1/2}$: 5.48 ± 1.71 vs. 4.47 ± 1.75 hr, a generic vs. Legalon cap. 140®). The mean of individual relative bioavailability (generic/Legalon cap. 140®) was 1.46, and the 90% confidence interval was 1.31-1.62. The mean ratio of $C_{\max}$ (generic/Legalon cap. 140®) was 3.1, and the 90% confidence interval was 2.47-3.82.

Conclusion : The $AUC_{0-\infty}$ and $C_{\max}$ of the new generic drug were significantly greater than those of Legalon cap. 140®. The generic drug was rapidly absorbed, and the increase in oral bioavailability was primarily due to the increase in the early phase absorption. The two formulations were not bioequivalent, and the therapeutic equivalence needs to be evaluated. The clinical implications of greater $AUC_{0-\infty}$ and $C_{\max}$ should be investigated by additional clinical studies. The dosage of the generic has not been established by clinical studies, in contrast to that of Legalon cap. 140®.

KEY WORDS : Legalon · Silymarin · Pharmacokinetics.

서 론

실리마린(silymarin)은 엉겅퀴(milk thistle, *Silybum marianum*) 열매의 추출물이며 수 백년 전부터 간담도계 질환의 자연 치료요법으로 사용되어 왔고, 현재 중독성 간질환, 만성간염 및 간경화 등의 간질환 치료의 보조요법으로 이용되고 있다¹⁾. 실리마린은 silibinin의 네 가지 구조이성질체(structural isomers), 즉 silibinin, isosilibinin, silicristin과 sili-dianin을 포함하는데, 이 중 silibinin이 주된 약리작용을 나타내는 활성 성분이다^{2,3)}. 실리마린은 항산화제(antioxidant)로서 free radical을 제거(scavenging)하고 지질과산화(lipid peroxidation)를 억제하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 또한 단백질 생합성을 촉진하여 간세포재생에 기여하며⁴⁾, 간 세포막에 독성물질에 대한 수용체를 차폐함으로써 phalloidine 등의 독성물질이 이들 수용체와 결합하여 세포막을 파괴하는 작용을 방해하여 세포막을 안정시킨다¹⁾. 그 외에도 동물실험에서 Kupffer 세포의 활성을 억제하며²⁾, 간의 섬유화를 막고³⁻⁵⁾, 항염증작용⁶⁾도 있는 것으로 알려져 있다. 또한 실리마린은 부작용이 거의 없는 비교적 안전한 약물로 알려지고 있다¹⁾.

그러나 실리마린은 난용성으로 생체이용률(bio-availability)이 낮아, 생체이용률을 높이는 것이 적정 제형 개발에 중요한 주제가 되고 있다^{7,8)}. 독일 MADAUS사에서는 기존의 레갈론캡셀의 생체이용률을 높인 제품으로 레가론캡셀 140®을 개발하였으며, 레가론캡셀 140®은 기존 제형들에 비하여 생체이용률

을 현저하게 높인 제품이다. 이전에 행하여진 임상시험 연구결과에서 레가론캡셀 140®은 기존의 실리마린 정제에 비하여 상대적 생체이용률이 약 250%로 증가하는 것으로 나타나 기존의 1일 3회 복용법 대신 1일 2회 복용법이 가능하게 되었다. 한편 최근 국내 H사에서 개발, 판매하고 있는 실리마린 제제는 마이크로에멀전 기술을 도입하여 흡수율을 개선시킨 제제로서, 두 제제의 약동학적 특성을 동물시험(랫트)을 통하여 비교한 결과 H사의 실리마린제제는 기존의 레가론 제형에 비해 시간-농도 곡선하 면적(AUC) 및 최고혈장농도($C_{\max}$)가 레가론캡셀 140®에 비하여 유의하게 증가하였다고 보고하고 있다. 따라서 본 연구에서는 한국인 정상 성인에서 레가론캡셀 140® 및 H사의 실리마린 제제를 1회 투약하여 주된 활성성분인 silibinin의 약동학적 특성을 각각 비교, 검토함으로써 이들 제제의 임상적 적용특성을 고찰하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상 피험자 및 피험자 수

본 연구는 피험자 선정기준에 합당하고 제외기준에 해당하지 않는 건강한 한국인 성인 남성 자원자 16명을 대상으로 하였다. 선정기준으로는 1) 연령이 20세 이상 40세 이하이며 이상체중의 15% 이내인 자원자, 2) 일상적인 생활과 일을 특별한 지장없이 하고 있는 사람, 3) 선천성 혹은 만성질환이 없고, 내과적인 진

Table 1. Demographic data of study subjects (Mean $\pm$ SD)

	Group A	Group B	Total
No. of subjects	8	8	16
Age (years)	23.3 $\pm$ 1.7	25.0 $\pm$ 2.8	24.1 $\pm$ 2.4
Weight (kg)	65.1 $\pm$ 9.3	66.3 $\pm$ 4.6	65.7 $\pm$ 7.1
Height (cm)	172.4 $\pm$ 4.9	173.8 $\pm$ 4.5	173.1 $\pm$ 4.6

SD : Standard Deviation

찰결과 병적증상 또는 소견이 없는 사람, 4) 시험개시 3주 이내 건강검진(문진, 혈압, 심전도, 혈액, 요검사 등 스크리닝 검사항목)을 통하여 본 시험의 피험자로 적합하다고 판단된 자, 5) 시험참가에 앞서 시험의 목적, 내용, 시험약물의 특성 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 서면 동의한 자원자 등이었다. 제외기준으로는 1) 임상적으로 유의한 알리지성 질환, 2) 약물의 흡수, 대사 또는 배설에 영향을 줄 수 있는 만성질환자, 3) 시험개시 60일 이내에 타 임상시험에 피험자로 참여한 자, 4) 시험개시 10일 이내에 타 약물을 복용한 경우, 5) 시험개시 1개월 이내에 전혈헌혈한 자, 6) 과다 알코올 섭취자(21 unit/주 혹은 3 unit/일 이상, 1 unit=맥주 250 mL 혹은 와인 1잔), 7) 과다 흡연자(1일 20개피를 넘는 흡연자) 등이었다. 본 연구는 두 제형간의 AUC, C_{max} 등의 약동학적 특성을 기술통계학적으로 비교하는 것을 목적으로 하였다. 따라서 유사한 실리마린 제제의 약동학적 연구들에서 약동학적 파라미터의 평균 및 분산을 고려한 피험자수가 12-18명 정도임을 고려하여, 본 연구의 피험자 수는 16명으로 하였다. 의약품 임상시험관리기준(식품의약품안전청 고시 제1998-18호)에 의거하여 이 시험에 참여하는 자원자들에게 그들이 이해할 수 있는 언어로 쓰여진 임상시험을 위한 설명서를 배부하고 이 내용을 충분히 설명하였으며, 피험자의 자의의사에 의한 서면 동의서를 받았다. 또한 본 시험은 임상시험심사위원회의 심의를 거쳤으며 헬싱키 선언의 정신에 입각하여 수행되었다.

피험자 두 군간에 연령, 신장, 체중은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 연구설계

시험약은 국내에 시판중인 레가론캡셀 140®과 H사의 실리마린 제제로 하여 이들의 약동학적 특성을 비교하고자 하였으며 각각의 제형은 silibinin 60 mg을 포함하였다. 본 임상시험은 라틴방격법(Latin square) 형태의 교차시험설계에 의한 공개임상시험(open labeled design)으로 진행하였으며, 무작위 배정된 피험자 8명을 1 block으로 2개 군으로 나누어 2가지 시험약을 교차투여하여 진행하였다. 첫째군의 8명 피험자는 처음 H사의 실리마린 제제를 1회 물 250 mL와 같이 경구투여 받았으며, 1주의 휴약기간 후 레가론캡셀 140®을 1회 경구투여 받았다. 제 2군의 8명은 반대의 순서로 투약받았다. 피험자들은 시험기관에 임상시험센터에 시험개시 12시간 전에 입원하였으며, 투약 전날 오후 10시 이후부터 다음날 투약 후 4시간동안 공복상태를 유지하도록 하고, 투약 3일전부터 투약 후 48시간 동안은 카페인이나 알코올을 함유하는 음료의 섭취를 제한받았다. 시험기간 중의 이상반응(adverse event)은 담당의사의 문진, 신체검사 및 피험자의 자발적 보고에 의해 시험 전체 기간에 걸쳐서 모니터링하였고, 이상반응 출현시 그 양상, 출현시기, 지속시간, 정도, 인과관계 등을 증례기록지에 기록하였다. 약동학적 특성 검토를 위한 채혈은 투약직전 상박 주전부에 생리식염수로 채워 거치한 정맥내 카테터를 통하여 시행하였다. 투약직전 대조혈액 8 mL를 취하고, 투약직후 20, 40분, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 및 24시간에 매 시점마다 8 mL씩 채혈하였다. 혈액채취 시간은 이전의 약동학적 시험결

과를 참조하여 실리마린 제제의 최고혈중농도 도달 시간(t_{max})이 1.0-3.3시간임을 감안하여, 투약직전 1회, 최고혈장농도(C_{max}) 도달시까지 1시점 이상, 최고혈장농도(C_{max}) 부근에서 2시점 이상, 소실기에서 3시점 이상, 그리고 반감기(3.1-5.5시간)의 4배까지 총 14시점을 채혈하도록 산정되었다. 채혈액은 heparinized vacutainer 튜브에 넣고, 30분 이내에 냉장 상태(2-4℃)에서 1000 g로 10분간 원심분리하여 혈장을 분리한 후, 분리혈장을 -20℃에서 혈장 silibinin 농도 측정시까지 냉동보관하였다.

3. 혈장 silibinin 농도의 측정

혈장 시료로부터 silibinin의 농도를 분석은 고성능 액체크로마토그래피법을 이용하였으며 내부표준물질(Internal standard, IS)로 naringenin을 사용하였다. 혈장 silibinin 농도측정을 위한 추출은 내부표준물질 50 ng을 함유하는 혈장 1 mL에 1M NaOAc buffer (pH 5.6) 1 mL를 가하여 산성화한 후 β -glucuronidase/arylsulfatase로 37℃에서 3시간동안 항온보관하여 포합체를 유리형태(free form)로 분해하였다. 항온보관후 0.5 M borate buffer 용액(pH 8.5) 2 mL를 가하여 알칼리화한 후 5 mL의 diethylether로 추출하고 상층액을 저온에서 건조하였으며 여기에 methanol 100 μ L를 가하여 녹인 후 8 μ L를 고성능액체크로마토그래피 주입기에 주입하였다. 혈장 silibinin 농도는 reversed phase HPLC 법으로 측정하였으며, Kromasil C18 (3.5 μ m particle size, 4.6 $\times$ 150mm) 칼럼(column)을 이용하여 다음과 같은 조건에서 측정하였다. 40 $\pm$ 1℃의 칼럼 온도에서, 메탄올과 0.1M의 인산을 47 : 53(v:v)으로 섞은 완충액(pH 2.5)을 이동상으로 하여, 0.6 mL/min의 속도로 15분간 이동시켰으며, 적외선흡광광도계로 검출(288 nm)하였다. 이때 retention time은 silibinin 1이 11.5분, silibinin 2가 12.7분, naringenin(IS)이 13.7분이었다.

혈장 silibinin diastereomer 측정을 위한 표준검량

선은 5-200 ng/mL의 농도범위로 작성하였으며 silibinin diastereomer와 내부표준물질의 peak height ratio를 측정하고 선형회귀식을 이용하여 사람 혈장에서의 농도를 정량하였다. 이러한 방법에 의한 총 silibinin diastereomer의 최저 검출가능농도는 약 5 ng/mL이었고, 회수율은 약 70%이었으며 측정치의 일간변동(inter-day coefficient of variation)은 10% 이내였다.

4. Silymarin 제형의 약동학적 특성 및 통계분석

각 시험 silymarin 제제의 약동학적 특성은 기존의 일반 제형의 생물학적동등성 검토에 사용되는 파라미터인 시간-농도 곡선하면적($AUC_{0-\infty}$), 최고혈장농도(C_{max})에 대하여 자연대수변환(natural logarithmic transformation) 후 평균, 분산 등을 기술통계학적으로 비교, 분석하였고, 추가적으로 최고혈장농도 도달 시간(t_{max}), 평균체내잔존시간(MRT), 소실기 반감기($t_{1/2}$, terminal half-life) 등의 파라미터를 검토하였다. 약동학적 파라미터들은 Winnonlin™ 2.1을 이용하여 noncompartmental 분석법에 의해 구하였다.

제제간의 개별 약동학적 파라미터에 대한 비교를 위해 라틴방격법(Latin square design)에 대한 분산분석(ANOVA test)을 시행하여, 가능한 교란변수(confounding factor)인 순서(sequence) 효과, 시기(period) 효과 등을 검정하고 약제효과의 차이를 확인하였다. 또한 두 제제간의 시간-농도 곡선하면적($AUC_{0-\infty}$)과 최고혈장농도(C_{max})의 평균의 비에 대한 90% 신뢰구간을 비교하였다.

결 과

두 제제의 시간에 따른 평균혈장농도의 추이는 Fig. 1에 나타내었으며, 각 파라미터의 평균치 및 비의 신뢰구간은 Table 2에 나타난 바와 같다.

H사의 실리마린 제제는 흡수속도가 현저히 빨라 최고혈장농도도달시간(t_{max})의 경우 0.73 ± 0.22 hr

Table 2. Pharmacokinetic comparisons of a generic formulation(H company) and legalon cap. 140®

No. of subjects	generic formulation		Legalon cap. 140®		generic formulation/ Legalon® (90% confidence interval)
	N=16		N=16		
	Mean	SD	Mean	SD	
AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	3766	1475	2580	863	1.46*(1.31-1.62)
C _{max} (ng/mL)	1639	499	535	181	3.06*(2.47-3.82)
t _{max} (hr)	0.73	0.22	1.67	0.98	0.43**
MRT (hr)	5.38	1.65	6.11	1.41	0.88*
Terminal half-life (hr)	5.48	1.71	4.47	1.75	1.22*
Relative bioavailability(F, %)	146	35.5	-	-	-

Relative bioavailability (F):AUC ratio of a generic formulation(H company) vs. Legalon 140®

*p<0.001, **p<0.05

Fig. 1. Mean (SD) plasma concentrations of total silibinin after oral administration in the 16 subjects.

(mean ± SD)였고, 레가론캡셀 140®는 1.67 ± 0.98 hr 였다. 또한 H사의 실리마린 제제는 레가론캡셀 140®에 비해 시간-농도곡선하면적(AUC_{0-∞})이 1.5

배 높았으며(3766 ± 1475 vs. 2580 ± 863 ng · hr/mL), 최고혈장농도(C_{max})는 레가론캡셀 140®에 비해 3.1배 가량 높았다(1639 ± 499 vs. 535 ± 181 ng

Fig. 2. Simulated steady state plasma concentrations of Legalon cap. 140 and a generic formulation (H company) at steady state, each given every 12 hours.

/mL).

분산분석시 시간-농도 곡선하 면적($AUC_{0-\infty}$), 최고혈장농도(C_{max})에 대하여 투약순서 및 기간의 효과는 없었고, 제제간에는 두 파라미터간의 유의한 차이가 있었다. 시간-농도곡선하($AUC_{0-\infty}$)의 경우, 비율에 대한 검정시 90% 신뢰구간이 1.31-1.62로 동등성 한계 구간인 0.8-1.25에 포함되지 않으므로 두 제제는 동등하지 않다고 판단되었다. 최고혈장농도(C_{max})의 경우도 비율의 90% 신뢰구간이 2.47-3.82로 동등성 기준인 0.8-1.25에 포함되지 않으므로 동등하지 않다고 판단하였다. 따라서 결론적으로 H사의 실리마린 제제는 레가론캡셀 140[®]에 대하여 생물학적으로 동등하지 않다고 판단하였다.

평균 체내잔존시간(MRT)은 H사의 실리마린 제제가 5.38 ± 1.65 (mean $\pm$ SD), 레가론캡셀 140[®]이 6.11 ± 1.41 hr 이었고, 소실기반감기(terminal half-life)의 경우 H사의 실리마린 제제가 5.48 ± 1.71 hr (mean $\pm$ SD), 레가론캡셀 140[®]이 4.47 ± 1.75 hr 이었다. 최고혈장농도도달시간(t_{max}), 평균체내잔존시간

(MRT), 소실기반감기(terminal half-life)도 두 제제간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

이상반응은 레가론캡셀 140[®]을 복용한 피험자 1명에게서 투약 5시간 후 2시간 가량 지속되는 수양성변 및 복부불편감이 보고되었다. 약물과의 관련성은 의심되었으나 증상은 경미하였고 자연적으로 소실되었다. H사의 실리마린 제제를 복용한 경우에는 이상반응이 보고되지 않았다.

고 찰

H사의 실리마린 제제는 마이크로에멀전 기술을 도입하여 흡수율의 증가를 시도하였으며 본 시험에서 레가론캡셀 140[®]에 비해 시간-농도곡선하면적($AUC_{0-\infty}$), 최고혈중농도(C_{max}), 최고혈중농도도달시간(t_{max}) 등의 모든 생물학적동등성 파라미터에서 유의한 차이가 있었고, 두 제제는 생물학적으로 동등하지 않았으며, H사의 실리마린 제제는 레가론캡셀 140[®]에 비해 농도-곡선하면적이 1.5배가량 높았다. 매 12시간마다 복

용시 항정상태에서 시간에 따른 두 약제의 농도를 시물레이션한 경우 Fig. 2에 제시된 바와 같이 농도-곡선하면적의 증가가 주로 흡수초기 최고농도 도달시점을 전후로 최고농도를 높이는 데 작용하고 반복투여시 혈중 약물농도의 fluctuation이 훨씬 큰 양상을 보였다. 이러한 양상은 실리마린의 효과가 농도-곡선하면적에 의존한다고 가정하여도 H사의 실리마린 제제의 농도-곡선하면적이 크다고 하여 실제 임상효과 또한 우수할 것이라고 단정하기는 곤란한 양상으로 판단되었다.

H사의 실리마린 제제는 특히 흡수속도에 있어서 레가론캡셀 140®과 많은 차이를 보였는데, Fig. 1에서 알 수 있듯이 H사의 실리마린 제제는 레가론캡셀 140®에 비해 신속히 흡수되어, 최고혈중농도 도달시간 (t_{max})은 H사의 실리마린 제제가 레가론캡셀 140®의 0.43배로 짧았고, 최고혈장농도의 경우 H사의 실리마린 제제가 레가론캡셀 140®보다 3.1배나 높아 많은 차이를 보였다. 하지만 H사의 실리마린 제제의 최고혈중농도가 레가론캡셀 140®보다 높음으로 인해 반드시 임상적인 효과가 우수하다고는 볼 수 없다. 실리마린 제제의 약리효과는 간세포막을 안정화시켜 이의 손상을 막고, 간세포의 단백 합성을 촉진하여 재생능을 높이는 등의 기전에 의한다는 점과 실리마린 제제의 적응증이 주로 만성 간질환이라는 점 등을 고려할 때, 실리마린 제제는 일반적으로 장기간의 투여에 의해 약효의 발현이 요구되고 약리효과의 신속한 발현을 필요로 하지 않음을 알 수 있다. 따라서 H사 실리마린 제제의 빠른 흡수속도에 의한 임상적인 실익은 적을 것으로 추정할 수 있다. 한편 본 시험이 소수의 정상인을 대상으로 하는 약동학적 연구이며 두 제제의 유해약물반응의 빈도를 검정할 수 있는 연구는 아니어서 두 제제의 약동학적 특성만으로 이에 대해 논할 수는 없으며 H사의 실리마린 제제의 경우는 기존의 실리마린 제제에 비하여 현저한 유해약물반응이 관찰되지는 않았지만, 최고혈장농도가 높음으로 인해 농도의존적인 유해약물반응이 일어날 개연성이 증가할 수 있다고 볼 수 있다.

레가론캡셀 140®은 임상시험 및 기존 레가론 제제와의 비교약동학 시험에 근거하여 적정용량이 설정된 제제이나 H사의 실리마린 제제는 현재 시판되고 있는 용량의 적정성을 검증하는 임상시험 자료가 없다. 실리마린의 약리효과가 시간-농도곡선하면적에 의존한다고 가정하는 경우, H사의 실리마린 제제는 레가론캡셀 140® 비해 시간-농도곡선하면적이 1.5배 크므로, H사의 실리마린 제제를 레가론캡셀 140®과 동일한 용량으로 투여하는 경우 과다한 용량을 투여하는 것에 해당한다. 또한 실리마린의 약리효과가 최고혈장농도에 의존한다고 가정할 경우에 있어서도, H사 실리마린 제제가 레가론캡셀 140®에 비해 최고혈장농도가 3.1배 높기 때문에 H사의 실리마린 제제를 레가론캡셀 140®과 동일한 용량으로 투여하는 경우, 적정용량을 초과할 가능성이 커 현재 시판중인 H사 실리마린 제제의 경우 적절한 임상시험에 근거한 용량설정이 필요하다고 본다.

H사의 실리마린 제제가 레가론캡셀 140®보다 임상적으로 동등한 효과를 보임을 입증하기 위해서는 비교 임상시험등의 자료가 뒷받침되어야 하나, 현재 이에 대한 증거는 불충분하다. 따라서, 현재로서는 실리마린 제제에 있어서 높은 최고혈장농도와 농도-곡선하면적의 임상적인 의미에 대해서는 확실히 알 수 없고, 이에 대해서는 추가적인 임상연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Flora K, Hahn M, Rose H, Benner K. *Milk Thistle(Silybum marianum) for the therapy of liver disease. Am J Gastroenterol* 1998;93: 139-143
2. Dehmlow c, Erhard J, de Groot H. *Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of Silibinin. Hepatology* 1996;23:749-754
3. Fuchs EC, Weyhenmeyer R, Weiner OH. *Effects of silibinin and of a synthetic analogue on isolat-*

- ed rat hepatic stellate cells and myofibroblasts. Arzneimittelforschung 1997;47(12):1383-1387*
4. Boigk G, Stroedter L, Herbst H, Waldschmidt J, Riecken EO, Schuppan D. *Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. Hepatology 1997;26: 643-649*
5. Schuppan D, Lang T, Gerling G, Leng-Peschlow E, Krummbiegel, Riecken EO, Waldschmidt J. *Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis induced by bile duct obliteration with ethibloc. Z Gastroenterol 1994;32:45-46*
6. Perta RD, martinez E, Bravo L, Ahumada MC. *Effect of silymarin on different acute inflammation models and on leukocyte migration. J Pharm Pharmacol 1996;48:968-970*
7. 장우익, 남권호, 조재열, 이재휘, 유영호, 박명환, 김재환. Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil이 실리마린과 우루소테옥시콜린산 복합제제중 실리마린의 용해성 및 생체이용률에 미치는 영향. *응용약물학회지 1997;5:272-277*
8. Schulz HU, Schurer M, Krummbiegel G, Wachter W, Weyhenmeyer R, Seidel G. *Investigation of dissolution and bioequivalence of silymarin products. Arzneim-Forsch/ Drug Research 1995;45(1):61-64*
9. Rickling B, Hans B, Kramarczyk R, Krummbiegel G, Weyhenmeyer R. *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 1995;670:267-277*
10. Gatti G, Perucca E. *Plasma concentrations of free and conjugated silybin after oral intake of a silybin-phosphatidylcholine complex(silipide) in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 1994;32:614-617*
11. H. Frerick, U. Kuhn, A. Streng-Hesse. *Legalon-A Phytotherapeutic Preparation For the Treatment of Toxic Liver Damage. Der Kassenarzt, Nos. 1990;33/34:36-41*
12. R. Weyhenmyer, H. Mascher and J. Birkmayer. *Study on dose-linearity of the pharmacokinetics of silibinin diastereomers using a new stereospecific assay. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology 1992;30(4):134-138*
13. B. Tuchweber, R. Sieck, and W. Trost. *Prevention by Silybin of Phalloidin-Induced Acute Hepatotoxicity. Toxicology and Applied Pharmacology 1979;51:265-275*
14. F. mingrino, U. Tosti, S. Anania, M.C. Buglioni and F. Viola. *A Clinical Investigation into the Therapeutic Effects of Silymarin in Acute Infective Hepatitis in Children. Min. Ped. 1979;31:451-460*
15. Schulz HU, Schlerer M, Krummbiegel G, Wachter W, Weyhenmeyer R, Seidel G. *The solubility and bioequivalence of silymarin preparations. Arzneimittelforschung 1995 Jan;45(1):61-64*
16. 조주연, 배균섭, 정인숙, 유경상, 장인진, 신상구. *Silymarin 함유제형, 레가론캡셀 140® 및 타 실리마린 제제의 약동학적 특성에 관한 비교 연구. 임상약리학회지 1998;6(2):119-127*