

Cefamandole nafate 함유 주사제의 지원자에 대한 생물학적 동등성 시험

권광일 · 이혜숙* · 지옥표*

충남대학교 약학대학

*한국화학연구소 의약활성연구실

(Received August 21, 1990)

Bioequivalence of Cefamandole Nafate I.V. (Mandol and Mancef) of Human Volunteers.

Kwang Il Kwon, Hye Suk Lee* and Ok Pyo Zee*

College of Pharmacy, Chung Nam National University, Daejeon 302-764, Korea

*Korea Research Institute of Chemical Technology, Daejeon 302-343, Korea

Abstract— The bioequivalence of Mandol and Mancef (cefamandole nafate injection preparation) was investigated for 8 healthy human volunteers. Cefamandole nafate hydrolysis to cefamandole base in the blood and shows antibacterial activity. As the rate of the hydrolysis can be varied according to the buffer used in the preparation, the bioequivalence of cefamandole nafate I.V. was studied. A new HPLC method, the column switching technique, was developed and used for the simultaneous determination of cefamandole and cefamandole nafate in the plasma and in the urine. There were no statistically significant difference in between Mandol and Mancef for the parameters of AUC and Cp 0.25 hr even through the power of the test was not enough.

Keywords □ Cefamandole nafate, Cefamandole, Bioequivalence, Volunteers, Bioavailability, Human.

세팔로스포린계 항생제인 Cefamandole nafate 는 생체내에서 활성형인 cefamandole 로 가수분해 되어 항균작용을 나타낸다. 이러한 cefamandole nafate 의 가수분해는 pH 가 높을수록 신속하게 일어나므로¹⁾ 이를 위한 완충제로 탄산나트륨(Sodium carbonate)을 사용한 제제(만돌[®])와 또 완충제로 주석산나트륨(Sodium succinate)를 사용한 제제(만세프[®])를 지원자에게 정맥주사한 후 활성형인 유리 cefamandole 의 생체이용률을 비교하여 두 제제의 생물학적 동등성을 시험하였다.

일반적으로 정맥주사제는 생물학적 동등성 시험에서 제외되나 cefamandole nafate 는 prodrug 으로서 유리 cefamandole 에 의해 항균작용을 나타내는 바²⁾ 사용된 완충제에 따라 cefamandole 로의 가수분해속도 및 가수분해 정도에 차이가 있을 수 있으

므로 cefamandole nafate 정맥주사제의 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

실험방법

건강한 지원자 8명에게 cefamandole nafate 제제인 만돌주[®](대웅-릴리제약) 및 만세프주[®](삼천리제약) 각 1g 을 각각 교차시험법으로 투약한 후 활성형인 cefamandole 및 cefamandole nafate 의 혈중농도와 뇨중 배설량을 측정하여 두 제제의 생물학적 동등성을 시험하였다.

본 실험 실시 이전에 cefamandole nafate 주사제의 생물학적 동등성 시험계획서를 작성하여 심사위원 3명의 승인을 받은 후 원칙적으로 이에 따라 시험을 진행하였다.

Table I—Name and profile of volunteers

Subject No	Name (male)	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)
1	J.H. Kim	26	172	65
2	W.M. Jung	31	171	83
3	Y.R. Jung	37	176	70
4	J.B. Lee	30	174	68
5	B.H. Lee	26	167	63
6	Y.H. Choe	29	164	60
7	N.J. Park	30	175	66
8	S.K. Lee	38	170	65
Mean \pm SD		30.9 \pm 4.2	171.1 \pm 4.1	67.5 \pm 6.5

Table II—Crossover design for a bioequivalency study of Cefamandole nafate in eight human volunteers

Subject	Period I	Period II	Period III	Period IV
1 J.H. Kim	A	B		
2 W.M. Jung	A	B		
3 Y.R. Jung	B	A		
4 J.B. Lee	B	A		
5 B.H. Lee			A	B
6 Y.H. Choe			A	B
7 N.J. Park			B	A
8 S.K. Lee			B	A

A: Mandol, B: Mancef

지원자—한국화학연구소에 근무하는 건강한 남자 8명을 대상으로 시험하였으며, 서울종합건강진단센터에서 실시한 건강진단 결과 정상인 경우였다. 건강진단 내용은 내과진찰과 신장기능, 간기능 및 심장순환기능을 알기 위한 혈액화학 및 혈액병리 검사를 하였으며, 감염 및 기타 감염성질환 여부도 검사하였다. 각각의 지원자에 대한 인적 사항은 Table I 과 같다.

지원자는 모집공모에 의해 지원되었으며 본 실험에 대한 자세한 설명을 들은 후 생물학적 동등성 시험동의서에 따라 동의한 후 참여하였다. 지원자들은 시험전날 저녁식사 이후 음식물(물 제외)을 섭취하지 않고 시험당일 아침도 먹지 않은 상태에서 시험에 임하도록 하였다.

투약 및 시료의 채취—투약계획은 Table II와 같이 총 8명의 지원자를 4명씩 두 그룹으로 나누고 각각의 그룹을 다시 만들 투여군과 만세프 투여군으로 나누어 총 4회에 걸쳐 시험하였다. 하루에 8명을 전부 투약하여 총 2회에 걸쳐 시험을 실시할 수도 있으나, 실험의 성격상 가능한 한 혈액시료 채취간격을 좁히고(15분) 또 시료채취 후 단시간내에 분석을 완료하기 위해 지원자들 두 그룹으로 나누어 시험을 실시하였다. 투여간격은 각각 1주로 하여 총 4주간 투약하였다.

약물투여 이전에 지원자의 왼쪽 팔 정맥에 3-way cock 이 정착된 Teflon catheter 를 삽입하고 3-way cock 에 heparin 20 I.U./ml 가 들어있는 주사용 증류수를 10ml 넣은 주사기를 삽입한 상태로 준비하였다. Blank 시료로서 10ml 를 먼저 채취한 후 만들 및 만세프 각 1g 역가를 주사용 증류수 5ml 에 녹여 다른편 팔에 정맥주사하였다. 채혈시간은 약물투여 이전 및 투여 후 각각 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4 및 6시간에 실시하여 총 10회 걸쳐 매 회 10ml 씩을 채취하였다. 약물투여 1시간 후에 동일한 음료를 동일량(약 300ml) 마시도록 하였으며 3시간 후에 동일한 음식을 먹도록 배려하였다.

Cefamandole nafate 의 혈장반감기가 1~1.5시간(3, 4)이므로 투약 후 6시간까지 혈액시료를 채취하였다. 노샘플의 채취는 투약 전 및 투약 후 1, 2, 4 및 6시간 후에 배뇨토록 하고 배뇨 총량을 기록 후 3ml 을 시료로 취하였다. Heparinized tube 에 채취한 혈액 10ml 에 즉시 2M acetate buffer(pH 5) 1ml 와 0.05 TOTP(tri-o-tolyl phosphate)의 methanol 용액 1ml 를 넣고 3000 rpm 에서 10분간 원심분리한 후 상등혈장 5ml 에 glacial acetic acid 0.25ml 를 넣은 후 -20°C 에 냉동 보관하였다. 채취한 노시료 3ml 에도 즉시 2M acetate buffer(pH 3.0) 1ml 를 넣은 후 -20°C 에 냉동보관하였다.

시료 중 약물농도의 분석—Cefamandole 의 생체 시료에 대한 분석방법으로 high performance liquid chromatography(HPLC)법을 이용하였으며 on line 으로 혈장시료를 전처리하는 column-switching 법을 이용한 HPLC 분석법을 개발하여 생체 시료에서 cefamandole 과 cefamandole nafate 를 동시 정량하였다.⁵⁾

Data의 통계처리 및 분석

Parameter(AUC, C_{max} 및 $t_{1/2}$)의 계산—Cefamandole의 혈장농도-시간 곡선하 면적(AUC)는 trapezoidal rule 의해 계산하였다. 최고 혈장농도(C_{max})는 시험약물을 정맥주사하였으므로 최초 측정농도(C_p 0.25 hr)를 선택하여 비교하였다. 소실 속도정수(kel) 및 혈장배설반감기($t_{1/2}$)는 총 지원자의 평균혈장농도 data를 computer program "Multi-forte"⁶⁾를 이용하여 two-compartment model로 fitting 한 후 산출된 수치를 채택하여 참고하도록 하였다. 또 뇨중 누적배설총량 Du (Cumulative amount of drug excreted in the urine)을 산출해 약물의 체내이용률 산출에 참고가 되도록 하였다.

통계처리(평균치, 분산분석, 신뢰한계, 검출력시험) 및 판정기준

대조약 및 시험약의 비교항목 중 cefamandole의 AUC 및 C_p 0.25 hr에 대해 평균치, 분산분석(t-test), 신뢰한계 및 검출력 시험에 대한 통계처리를 하였으며 기타의 parameter(kel, $t_{1/2}$ 및 Du 등)는 참고수치로 하였다.^{7,8)}

판정기준은 가능한 국립보건연구원예규에 따르도록 하였으나 본 제제가 정맥주사제이며 또한 시험약물이 인체에서 가수분해되어 유리되는 대사물이므로 동일한 규정을 전부 적용할 수 없어서 주로 AUC 실험결과를 비교토록 하였다.

평균치—Cefamandole의 AUC 6 hr 및 C_p 0.25 hr에 대한 산술평균을 구하고 평균치의 차이는 20% 이내인 경우 두 제제는 생물학적 이용률이 동등하다고 판정토록 하였다.

분산분석—분산분석에 의한 유의성 검정은 AUC 6 hr 및 C_p 0.25 hr에 대한 두 검체의 차이 및 비율에서 계산하여 얻어진 t값을 자유도 N-1, 유의기준 0.05에서의 t값과 비교 검정하였다.⁸⁾

즉,

$$t = \frac{\delta - \phi}{S\delta / \sqrt{N}}$$

δ =두 실험치 차이의 평균
 ϕ =가정적 차이=0
 $S\delta$ =두 실험치 차이의 표준편차
 N =실험예수

$$t = \frac{|r-1|}{Sr/\sqrt{N}} \quad \begin{array}{l} r=\text{두 실험치 비율의 평균} \\ Sr=\text{두 실험치 비율의 표준편차} \end{array}$$

를 이용하여 산출된 t값을 자유도 N-1, 유의기준 0.05(양측검정)에서의 t값과 비교하여 산출된 t값이 더 작은 경우 유의한 차이가 없는 것으로 판정하였다. 또 투여순서별(sequences), 투여시기별(period), 지원자별 및 투여약물별 차이에 대한 유의성 검정을 cefamandole의 AUC 6 hr에 대해 one way analysis of variance를 통해 F값을 산출하여 유의기준 0.05에서 판정하였다.

신뢰한계—AUC 6 hr 및 C_p 0.25 hr의 두 실험치 차이에 대한 신뢰구간을 통해 유의성을 검정하였다.⁸⁾

$$\text{신뢰구간} = \delta \pm \frac{t(s)}{\sqrt{N}}$$

t=자유도 N-1, $\alpha=0.05$ 에서의 t값

δ =두 실험치의 차이의 평균

S=두 실험치 차이의 표준편차

N=실험예수

위 공식에 의해 얻어진 신뢰구간이 가정적 차이(0)를 포함하는 경우 두 실험치의 차이는 유의성이 없는 것으로 판정하였다.

검출력시험—검출력($1-\beta$)은 유의기준 $\alpha=0.05$ 또는 0.1에서 최소검출차 0.2일 때 0.8(80%) 이상이 되는 것을 기준으로 하였다. 검출력은 아래 공식으로 산출하였다.⁹⁾

$$Z = \frac{\delta}{\phi} \sqrt{N-2} - 2\alpha$$

Z=정상분포곡선하 면적의 Z값(Z 분포표)

ϕ =최소검출차(20=0.2)

δ =두 실험치의 비율에 대한 표준편차

$Z\alpha$ =유의기준 0.05, $N=\infty$ 일 때의 t값(1.96)

유의기준 0.1, $N=\infty$ 일 때의 t값(1.645)

위 공식에서 산출된 Z값으로부터 누적 정상분포 곡선하 면적을 Z 분포표에서 읽어 검출력으로 하였다.

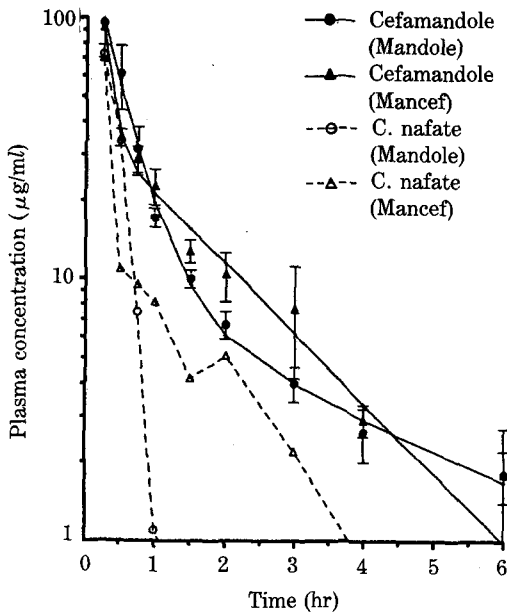


Fig. 1—Plasma concentration of cefamandole (filled points) and cefamandole nafate (blank points) followed by Mandol (●, ○) or Mancef (▲, △) 1g I.V. injection. The solid lines represent the fitted results using the two compartment model. Each point with vertical bar represents a mean and standard error of eight volunteers.

실험결과

혈장농도의 변화—Cefamandole 및 cefamandole nafate의 피험자 8명의 평균 혈장농도의 시간에 따른 변화는 Fig. 1에 나타내었다. 각 피험자에서 cefamandole nafate를 정맥주사 후 cefamandole의 혈장농도는 투여 후 첫번째 시료 채취점(15분)에서 최고치를 나타내고 있어서 최고혈장농도 도달시간(t_{max})은 무의미하므로 혈장농도 데이터로부터 AUC(area under the concentration curve)를 구하고 이에 대한 두 제제의 생물학적 동등성 여부를 결정하였으며 Cp 0.25 hr는 참고가 되도록 하였다.

AUC—Cefamandole의 혈장농도-시간 곡선하의 면적(AUC)은 혈장농도-시간의 데이터로부터 trapezoidal rule로 계산하여 6시간까지의 값을 구하여 Table III에 나타내었다. AUC 6hr를 사용한 것은 추정된 AUC infinite의 95% 이상이어서 신뢰성이 큰 최종 측정점(6hr)까지의 AUC 값으로

Table III—Bioequivalence of Mandole (A) and Mancef (B) with regard to the area under the plasma concentration-time curve (AUC 6 hr).

Volunteers	Mandole (A) ($\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$)	Mancef (B) ($\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$)	$\delta = \frac{A-B}{A}$	$r = \frac{B/A}{r = B/A}$
1	89.7	73.2	16.5	0.82
2	126.7	57.0	69.7	0.45
3	76.8	127.6	-50.8	1.66
4	76.2	118.9	-42.7	1.56
5	49.2	71.8	-22.6	1.46
6	38.1	44.9	-6.8	1.18
7	57.9	49.0	8.9	0.84
8	66.7	63.5	3.2	0.95
mean \pm SD	72.7 \pm 27.4	75.7 \pm 31.0	-3.1 \pm 38.0	1.12 \pm 0.42

비교토록 하였다. Cefamandole의 AUC 6hr는 만돌이 $72.7 \pm 27.4 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ (mean \pm S.D.) 만세프가 $75.7 \pm 31.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 이었으므로 만돌과 만세프의 AUC 평균치의 차이는 4.1%로 만세프가 조금 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. Cefamandole nafate의 AUC 6hr는 만돌이 $29.4 \pm 31.6 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ (mean \pm S.D.), 만세프에서는 $34.6 \pm 51.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 로 역시 만세프가 조금 높았으나 통계적인 유의성 없었다.

Cp 0.25 hr—Cefamandole의 최초 측정 혈장농도인 Cp 0.25 hr는 만돌이 $95.8 \pm 17.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ (mean \pm S.E.), 만세프는 $91.9 \pm 21.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 평균치의 차이는 4.2%로 만돌이 조금 높았다. Cefamandole nafate의 Cp 0.25 hr는 만돌이 $72.4 \pm 21.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ (mean \pm S.E.), 만세프가 $70 \pm 36.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 역시 만돌 투여그룹이 조금 높았으나 통계적인 유의성은 없었다.

노중배설량의 변화—만돌과 만세프를 정맥주사한 다음 일정간격으로 채뇨하여 cefamandole과 cefamandole nafate의 노중배설량을 측정한 결과를 누적하여 Fig. 2에 나타내었다. 두 제제 투여 후 노를 통한 cefamandole의 배설률은 상당히 높아서 만돌과 만세프가 투여 후 6시간 이내에 cefamandole로서 각각 71.4% 및 64.4%가 노로 배설되었다. 또한 cefamandole nafate로서 각각 20.9% 및 16.5%가 노로 배설되어 결국 cefamandole 및

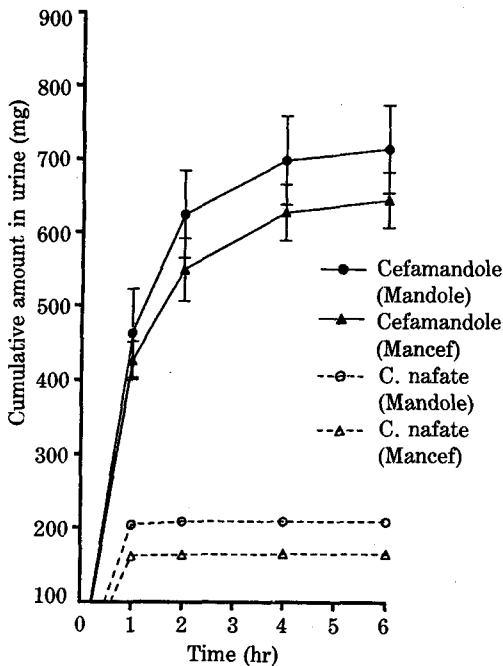


Fig. 2—Cumulative urinary excretion of cefamandole (filled points) and cefamandole nafate (blank points) after intravenous administration of Mandol (●, ○) or Mancef (▲, △) 1g I.V. injection. Each point with vertical bar represents a mean and standard error of eight volunteers.

cefamandole nafate로서 뇨로 배설된 총량은 만돌과 만세프가 각각 92.3% 및 80.9%이었다. 두 제제의 배설속도는 비슷해서 처음 1시간 동안 약 60% 정도가 배설되었으며 4시간 후까지 거의 전부 배설이 되어 cefamandole의 뇨중농도는 투여 후 1시간 동안 7000 $\mu\text{g/ml}$ 이상으로 상당히 높았으며 6시간 후에도 100 $\mu\text{g/ml}$ 이상을 유지하였다.

분산분석에 의한 유의성 검정 및 검출력시험—만돌과 만세프의 AUC의 분산분석에 의한 유의성 검정은 각각의 AUC의 차 및 비율에 대해 실험방법에서 기술한 공식을 이용해 계산된 t값을 자유도 $N-1=7$, 유의기준 0.05에서의 t값과 비교하여 판정하였다(Table III). 두 실험치 차이를 이용해 계산한 t값은 0.231이었고, 두 실험치 비율을 이용해 계산한 t값은 0.774이었으며 자유도 $N-1=7$, 유의기준 0.05(양측검정)에서의 t값인 2.36보다 작아 만돌과 만세프의 실험치는 유의한 차이를 보이지 않았다. 참고로 두 실험치의 차이에 대한 신뢰구간

을 통한 유의성도 검정하였으며, 그 결과 두 실험치 차이의 신뢰구간은 $-41.1 \sim 34.9$ 로서 가정적 차이(0)를 포함하므로 역시 만돌과 만세프의 실험치 유의성이 없었다. 즉 두 실험결과 AUC는 서로 다르다고 할 수 없다. 투여시기별 차이에 대한 분산분석(F-test) 결과는 유의성 있는 차이($p < 0.05$)를 보였으나 지원자별 차이 및 투여순서별 차이에 대한 분산분석 결과는 유의성이 없어서 본 실험 설계는 적절한 것으로 간주되었다. 투여 15분 후의 혈장농도(C_p 0.25 hr)에 대한 유의성 검정 결과도 차이 및 비율을 이용한 t-test에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았으며 신뢰구간 검정결과도 두 실험약물의 차이를 인정할 수 없었다. 검출력($1-\beta$)은 최소검출차가 0.2이고 유의수준 0.05 및 0.1일 때를 기준으로 실험방법에서 기술한 공식을 이용하여 계산하였으며 그 결과 Z 값은 각각 -0.79 및 -0.48 이었으며 그 때의 누적 정규분포곡선하 면적을 Z 분포표에서 구하면 검출력은 각각 0.21(21%) 및 0.32(32%)로서 검출력의 기준을 0.8로 할 때 검출력이 충분하지 않았다.

결론 및 고찰

생물학적 동등성 시험 판정기준에 따라 만돌과 만세프에 대해 생물학적 동등성 시험 결과 혈장농도로부터 혈장 중 농도-시간 곡선하 면적(AUC) 및 최초 측정 혈장농도(C_p 0.25 hr)로부터 통계해석을 했을 때 검출력은 충분치 않았으나 시험약(만세프)은 대조약(만돌)과 생물학적 동등성이 다르지 않은 것으로 나타났다. 검출력이 각각 0.21($\alpha=0.05$ 일 때) 및 0.32($\alpha=0.1$ 일 때)로서 보건원예규 규정인 0.8($\alpha=0.05$ 또는 0.1, 최소검출차 0.2일 때)에 비해 못 미치나 본 실험대상 약물인 cefamandole이 cefamandole nafate로 정맥투여된 후 인체내에서 가수분해되어 생성되므로 개체차가 클 것으로 예상되어 동일한 규정을 적용하는 것은 무리라고 사려된다. 실제 실험결과도 AUC의 평균치의 차이는 4.1%로 매우 작았으나 지원자 개개인의 variance가 커서 낮은 검출력을 나타내었다. AUC 실험결과로부터 cefamandole의 동등성 시험을 위한 충분한 실험예수(sample size)를 산출하면 30명의 지원자를 필요로 하게 된다.⁸⁾

Table IV — Pharmacokinetic parameters calculated from the mean plasma concentration of 8 volunteers after intravenous administration of Mandol and Mancef 1g, respectively.

Parameters	Mandol	Mancef
AUC	79.72	78.45 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$
CL total	12.54	12.75 l/hr
α	2.60	8.40 hr^{-1}
β	0.28	0.62 hr^{-1}
V1	5.50	1.95 l
Vss	14.34	7.63 l
t 1/2 β	2.46	1.13 hr

지원자 및 투여순서별 차이에 대한 분산분석 시험 결과 유의성 있는 차이가 없어서 교차시험이 적절히 실시되었음을 알 수 있었고 투여시기별 차이에 대한 분산분석 결과는 유의성있는 차이를 보였으나 본 시험이 교차시험법으로 설계되어서 두 제제간의 차이를 검정하는데 투여시기별 차이는 직접적인 영향을 주지 않을 것으로 간주된다.

만돌과 만세프 투여 후 cefamandole의 평균 혈중농도를 two-compartment model을 이용해 Felberg RKF 45 법으로 적분하고 gear 법으로 fitting 한 결과 만돌 및 만세프의 분포 및 배설형태는 조금 달라서 만돌의 경우 α phase($\alpha=2.6$)와 terminal half-life($t_{1/2}=2.46$ hr)는 만세프의 α phase($\alpha=8.4$)와 terminal half-life($t_{1/2}=1.13$ hr)보다 길게 나타났으며 central compartment의 분포용적(V1) 및 steady state의 분포용적(Vss)은 만돌이 각각 5.50 l 및 14.34 l로서 만세프의 1.95 l 및 7.63 l에 비해 높았다.⁹⁾ 청소율(Total body clearance)의 만돌 및 만세프가 각각 12.5 l/hr 및 12.8 l/hr로 차이를 볼 수 없었다. 만돌 및 만세프의 약물동태 parameter는 Table IV에 요약하였다.

Cefamandole nafate는 만세프 투여군에서 $70.0 \pm 36.6 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm S.E.) 측정 최고농도를 나타냈는데 만돌 투여군의 nafate 염은 $72.4 \pm 21.6 \mu\text{g/ml}$ 로서 차이가 없었고 cefamandole로서의 측정 최고농도는 만세프가 $91.9 \pm 21.7 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm S.E.)로서 만돌의 $95.8 \pm 17.2 \mu\text{g/ml}$ 보다 조금 낮으나 두 약물의 cefamandole nafate에서 cefamandole

로의 전환은 그 차이가 매우 적고 통계적인 유의성도 없었다. 만돌이나 만세프 투여 후의 cefamandole의 최고 혈중농도는 치료용액(1g) 투여 후 최초 측정점(0.25 hr)에서 $90 \mu\text{g/ml}$ 이상이었고, 1.5~2.0시간 동안 $10 \mu\text{g/ml}$ 이상의 높은 혈중농도를 나타내어 대부분의 포도상구균의 MIC인 0.25~2 $\mu\text{g/ml}$ 이상의 높은 혈중농도를 나타내어 대부분의 포도상구균의 MIC인 0.25~2 $\mu\text{g/ml}$ (*S. aureus* 0.25~1 $\mu\text{g/ml}$; *S. epidemidis* 2 $\mu\text{g/ml}$)를 5~10배 이상 유지하였고,¹⁰⁾ 임상가검물로 실시한 cefamandole의 MIC가 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Proteus mirabilis*에 대해 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 이하이었으므로¹¹⁾ 위의 균들에 의한 감염증에도 유효하리라 간주된다. 또한 MIC 값이 최고 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 이하인 *Proteus vulgaris* 및 *Enterobacter aerogenes*에 대해여도 효과가 있을 것으로 추정된다. 4시간 후의 cefamandole의 혈장농도는 약 2.0 $\mu\text{g/ml}$ 이었는데 그람 양성균에 대한 cefamandole의 MIC 값(0.2 $\mu\text{g/ml}$)보다 높다.¹²⁻¹⁴⁾

문 헌

- 1) Wold, J.S., Joost, R.R., Black, H.R. and Griffith, R.S.: Hydrolysis of cefamandole nafate to cefamandole *in vivo*. *J. Infect. Dis.*, **137**, 17-24 (1978).
- 2) Kaiser, G.V., Gorman, M. and Webber, J.A.: Cefamandole—a review of chemistry and microbiology. *J. Infect. Dis.*, **137**, 10-16 (1978).
- 3) Lalka, S.G., Malone, J.M., Fisher, D.F. and Berstrom, R.F.: Efficacy of prophylactic antibiotics in vascular surgery. *J. Vasc. Surg.*, **10**, 501-9 (1989).
- 4) Guglielmo, B.J., Salazar, T.A., Rodondi, L.C., Carver, M., Goldstone, J. and Stoney, R.J.: Altered pharmacokinetics of antibiotics during vascular surgery. *Am. J. Surg.*, **157**, 410-2 (1989).
- 5) Lee, H.S., Kwon, K.I. and Zee, O.P.: Simultaneous determination of cefamandole and cefamandole nafate in human plasma and urine by high performance liquid chromatography with column switching. *J. Chromat.*, **528**, 425-433 (1990).
- 6) Bourne, D.W.A.: Multiforte, a microcomputer program for modelling and simulation of pharmacokinetic data. *Computer Methods and Program in*

- Biomedicine., **23**, 277-81 (1986).
- 7) Shargel, L. and Yu, A.: Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics, 2nd ed. 140-53, Appleton Century Crofts (1985).
 - 8) Bolton, S.: Pharmaceutical statistics; practical and clinical applications, 133-42, 162-79, 316-23, Marcel Dekker, Inc. (1984).
 - 9) Gibaldi, M. and Perrior, D.: Pharmacokinetics, 2nd ed. 411, Marcel Dekker, Inc. (1982).
 - 10) Clavey, M., Weber, M., Hubert, T., Delanoe, B., Poussot, C., Hottier, E. and Villemot, J.P.: Plasma and tissue concentration of cefamandole during cardiac surgery, *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, **8**, 316-20 (1989).
 - 11) Uete, G., Matsuo, K. and Uete, T.: Clinical laboratory approach in estimating the effective dose of cefamandole. *Jpn. J. Antibiot.*, **41**, 631-40 (1988).
 - 12) Azimi, P.H.: Clinical and laboratory investigation of cefamandole therapy of infections in infants and children. *J. Infect. Dis.*, **137**, 155-60 (1978).
 - 13) Meyers, B.R., Leng, B. and Hirschman, S.Z.: Cefamandole-antimicrobial activity *in vitro* of a new cephalosporin. *Antimicro. Agents Chemother.* **8**, 679-83 (1975).
 - 14) Burns, J.L., Wong, K. and Smith, A.L.: *In vitro* activity of second and third generation cephalosporins against ampicillin susceptible and resistant haemophilus influenzae. *In fection*, **16**, 293-6 (1988).