

슈프락스 캡셀 (세픽심 100 mg)에 대한 세피린 캡셀의 생물학적 동등성

정은주* · 강원구 · 권광일†

*제일제당 종합기술원, 충남대학교 약학대학
(1999년 4월 10일 접수)

Bioequivalence of Cepirin Capsule to Suprax Capsule (Cefixime 100 mg)

Eun Ju Jeong*, Won-Ku Kang and Kwang-Il Kwon†

*Institute of Science and Technology, Cheiljedang Corp., Kyonggi-do 467-810, Korea
College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

(Received April 10, 1999)

ABSTRACT—Bioequivalence of two cefixime capsules, test drug (Cepirin^R capsule : Cheiljedang Corp.) and reference drug (Suprax^R capsule : Dong A Pharm. Com.), was evaluated according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Sixteen healthy volunteers were divided randomly into two groups and administered the drug orally at the dose of 400 mg as cefixime in a 2×2 crossover study. There was a 1-week washout period between the administrations. Blood samples were taken at predetermined time intervals for 12 hour and the plasma concentration of cefixime was determined with a HPLC method. AUC_{0-12hr} (area under the plasma concentration-time curve from time zero to 12 hour), C_{max} (maximum plasma drug concentration) and T_{max} (time to reach C_{max}) were estimated from the plasma drug concentration-time data. Analysis of variance (ANOVA) revealed no difference in AUC_{0-12hr}, C_{max} and T_{max} between the formulations. The apparent differences of these parameters between the formulations were less than 20% (i.e., 8.62, 11.10 and 0.00% for AUC_{0-12hr}, C_{max} and T_{max}, respectively). The powers (1-β) for AUC_{0-12hr}, C_{max} and T_{max} were over 0.9. Minimal detectable difference (Δ) at α=0.05, 1-β=0.8 were less than 20% (i.e., 12.84, 11.05 and 17.99% for AUC_{0-12hr}, C_{max} and T_{max}, respectively). The 90% confidence intervals (δ) for these parameters were also within ±20% (i.e., -0.53 ≤ δ ≤ 17.76, 3.23 ≤ δ ≤ 18.97 and -12.81 ≤ δ ≤ 12.81 for AUC_{0-12hr}, C_{max} and T_{max}, respectively). These results satisfied the criteria of KFDA guideline for bioequivalence, indicating the two formulations of cefixime were bioequivalent.

Keywords—Bioequivalence, Cefixime, Cepirin^R, Suprax^R, HPLC

세픽심은 대부분의 그람음성 균주에 항균력을 나타내는 제3세대 경구용 반합성 세팔로스포린 항생제 중 하나로 다른 세팔로스포린계 제제나 페니실린계열의 제제 보다 강력한 효과를 나타낸다. 세픽심은 세포타심이나 세프트리아손과 같이 methoxyimino group이 결합된 carboxyl group을 가진 세팔로스포린핵의 7번 위치에 aminothiazolyl side chain을 가지고 있는 aminothiazolyl 세팔로스포린이다. 이 aminothiazolyl side chain은 항균력을 증강시키며 methoxyimino group은 β-lactamase에 의한 가수분해를 막아 약물을 안정화시키는 관능기로서 작용하는 것으로 보고되고 있다. 또한 다른 세팔로스포린계 항생제와는 달리 3번 위치에 전하를 띠지 않는 vinyl group을 가지고 있어 위장관 흡수를 높이고 항균력을 증강시키는데 일부 기여하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 임상적으로는 요로 감염이나 중이염, 호흡기계 감염 등에

사용되며 세균의 세포벽 합성을 차단하여 항균력을 나타낸다.²⁾ 프로베네시드와 병용투여시 클리어런스가 감소되어 약효를 지속시키며 경구 투여로 평균 40-50%가 흡수되고 65%의 단백결합률을 보인다. 평균적으로 3-4시간의 반감기를 가지며 신기능 부전 환자의 경우는 11.5시간까지 반감기가 길어질 수 있고 투여 후 2-6시간에 최고 혈중농도를 나타낸다. 흡수된 약물의 50%정도가 활성형 약물 자체로 소변으로 배설되고 10%정도가 담즙으로 배설된다.^{3,4)}

생체이용률이란 투여된 의약품이 전신순환혈에 이행한 비율 및 약물의 이행 속도를 말한다. 미국 FDA에서는 이에서 한걸음 더 나아가 유효성분이 흡수되어 작용부위에 작용하는 양(extent) 및 속도(rate)를 생체이용률이라고 정의하고 있다.⁵⁾ 그러나, 작용부위에서의 약물의 이용도를 직접적으로 측정하기가 곤란하기 때문에 실제로는 작용부위에서 약물농도와 평형관계에 있다고 예상되는 혈중 농도 또는 작용 부위의 농도를 반영하는 약리작용이나 임상효과로부터 생체이용률을 평가하게 된다.⁶⁾

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Tel : 042)821-5937, E-mail : Kwonkii@hanbat.chungnam.ac.kr

생물학적 동등성 시험은 동일 유효성분을 포함하는 2가지 이상의 제제를 투여시 제제간의 생체이용률이 차이가 없다는 것을 증명하거나 확인하는데 그 의의가 있다.⁵⁾

이러한 생물학적 동등성 시험의 필요성은 화학적으로 동일한 약물, 동일한 제제일지라도 투여되었을 때 생체이용률이 다르므로 인해서 약효가 다르게 나타낼 수 있기 때문이다. 즉, 이미 승인되어 있는 의약품과 유효성분, 투여경로, 효능, 효과, 용법, 용량이 같은 의약품이라도 함량이나 첨가제가 달라졌을 때 과연 전자와 같은 약효를 낸다고 할 수 있겠는가 하는 의문에 대한 대답을 위해 설정된 것이다.

본 연구에서는 세픽심의 기존제제인 “슈프락스 캡셀(세픽심 100 mg)” (대조약)에 대해 성분과 함량이 동일한 제제인 제일제당의 “세피린 캡셀(세픽심 100 mg)” (시험약)이 생물학적으로 동등한지의 여부를 알기 위하여 생체이용률 비교 시험을 실시하였다. 이 시험은 식품의약품 안전청으로부터 승인을 얻은 시험계획서에 따라 피험자의 동의를 받아 합법적으로 수행되었다.

실험방법

시약 및 기기

시험약으로는 조건부 생산 허가를 받아 제조된 제일제당(주)의 세피린 캡셀(제조번호 8001, 사용기한 : 2000. 5. 7)을 대조약으로는 동아제약의 슈프락스 캡셀(제조번호 7993, 사용기한 : 1999. 9. 30)을 사용하였다. 시험약 및 대조약 1캡셀 중에는 세픽심 100 mg 역가가 함유되어 있다. 세픽심 표준품은 제일제당(주)에서 공급받아 사용하였고, 시약으로는 trichloroacetic acid(Janssen Chemical, U.S.A.), methanol(HPLC grade, Merck, U.S.A.), acetonitrile(HPLC grade, Merck, U.S.A.), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Duksan Chemical Co., Korea), H_3PO_4 (Showa Chemical Co., Japan)을 사용하였고 기타 시약은 특급 및 1급 시약을 그대로 사용하였다. 기기로는 CBM 10A Communication Bus Module, SPD-10A UV-VIS 검출기, CTO-10A column oven, LC-10A pump, SIL-10A auto-injector로 구성된 Shimadzu 10A HPLC System(Shimadzu, Japan), table top multi-purpose centrifuge(MF 550, Hanil Co., Korea), centrifuge(MicroV, Fisher scientific, U.S.A.)를 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 충남대학교에 재학중인 20-30세의 건강한 성인 지원자를 공고로 통하여 모집하였으며, 총 19명의 지원자 중 충남대학교 부속 대학병원에서 실시한 건강 진단 결과 정상

으로 판정된 경우에 한하여 피험자로 채용하였다. 건강 진단 내용은 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준⁶⁾에 따라 내과진찰, 신장기능, 간기능 및 심장순환기능을 알기 위한 혈액 화학 및 혈액 병리 검사와 감염성 질환에 대한 감염여부를 검사하였다. 주요검사항목은 혈압측정 등의 내과진찰과 혈액검사 및 뇨검사 항목이었다. 이와 같은 절차를 거쳐 선정된 피험자는 평균체중 59.5 kg의 21-25세(평균연령 22.6세)의 건강한 지원자 16인이었다. 모집공고에 의해 지원한 피험자들은 본 실험에 대한 자세한 설명을 참고하여 시험 동의서에 서명한 후 참여하였다. 피험자들은 시험 실시 일주일전부터와 휴약기간 동안 어떠한 약물도 복용치 않도록 하여 약물상호작용으로 인한 시험 오차가 발생하지 않도록 주의하였다.

약물투약 및 혈액채취

지원자간의 차이 및 투여 시기별 차이를 최소화하고 기투약된 약물에 의한 효과(carry over effect)가 없도록 두 제제에 대한 교차시험법으로 설계하여 총 16명의 지원자를 무작위로 두 그룹으로 나누어 2회에 걸쳐 시험을 실시하였다. 세픽심의 사람에 있어 혈중반감기는 3-4시간으로 보고되어^{3,4)} 있으므로 생물학적 동등성시험기준⁷⁾의 휴약기간 산정기준에 따라 반감기의 최소 3배 이상의 기간을 충분히 확보할 수 있는 1주일간의 휴약기간을 설정하였다. 세픽심의 투여량은 400 mg을 1일 1-2회 분할투여하는 세픽심 제제의 용법 용량⁸⁾과 본 분석법의 정량한계 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 을 고려하여 1회 400 mg으로 하였다. 약물 투약은 시험약인 제일제당의 “세피린 캡셀” 및 대조약인 동아제약의 “슈프락스 캡셀”을 각각 4캡셀(세픽심 400 mg)씩을 아침 식사를 하지 않은 상태에서 약 한 컵(약 200 ml)의 물과 함께 투약하였다. 피험자의 팔 정맥부위에 sterilized I.V. catheter를 설치하고 약물투여 이전 및 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 및 12시간에 5 ml씩 채혈하였다. 채혈된 혈액은 헤파린이 처리된 시험관에 넣어 혈액응고를 방지한 상태로 하여 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하고 혈장을 혈청분리관으로 옮겨 분석시까지 -20°C에서 냉동 보관하였다. 채혈 및 피험자의 휴식 등의 일은 충남대학교 의과대학 임상병리학 교실에서 타인과 격리된 상태에서 행하였다.

혈장중 세픽심의 정량

세픽심 표준품 일정량을 달아 1 mg/ml 용액이 되도록 메탄올을 가해 용해시킨 후 희석하여 1, 2, 5, 10, 20, 50 및 100 mg/ml의 표준용액을 만들었다. 이 세픽심 표준용액을 각각 50 μl 씩 정확히 취하고 대조혈장 450 μl 에 가해 최종

농도 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5 및 10 $\mu\text{g/ml}$ 의 정량선용 시료를 조제하였다.

헤파린 처리된 혈장 500 μl 를 정확히 취하고 여기에 미리 만들어 놓았던 6% trichloroacetic acid 용액을 500 μl 씩 정확히 가하였다. 5초간 vortexing한 후 5,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 단백질을 제거하고 상정액을 pasteur-pipette으로 조심스럽게 취하여 auto-injector용 vial에 옮긴 후 보고된 세픽심의 HPLC분석법을^{9,10} 참고하여 다음과 같이 분석하였다.

이동상은 pH 2.7, 0.01M NaH_2PO_4 buffer : acetonitrile을 80:20의 비율로 제조하였으며, 역상컬럼(μ -Bondapak C_{18} , 300 \times 3.9 mm, 10 μm , Waters Associates, U.S.A.)을 사용하여 혈장 샘플을 분석하였다. 분석시 이동상의 유속은 1.5 ml/min이었으며, 검출파장은 280 nm, 컬럼의 온도는 35°C, 주입량은 50 μl 로 하였다.

약물속도론 파라미터의 분석

생물학적 동등성 여부를 시험하기 위한 주요 측정항목으로 혈중농도-시간 곡선하면적($\text{AUC}_{0-12\text{hr}}$), 최고혈중농도(C_{max}) 및 최고혈중농도에 도달하는 시간(T_{max})을 사용하였다. $\text{AUC}_{0-12\text{hr}}$ 는 trapezoidal rule에 의하여 산출하였고 C_{max} 는 측정 최고 농도, T_{max} 는 측정 최고 농도를 나타낸 시간으로 하였다.

생물학적 동등성 평가

생물학적 동등성을 증명하기 위한 통계 기법은 평균치의 차이, 분산분석에 의한 유의성 검정(ANOVA), 검출력시험(power test) 및 신뢰한계(confidence limit)등을 사용하였다.^{5,6} 주요 판정 대상으로는 $\text{AUC}_{0-12\text{hr}}$, C_{max} 및 T_{max} 값을 사용하였으며 유의 기준 $\alpha=0.05$ 에서 판정하였다. 판정 대상인 $\text{AUC}_{0-12\text{hr}}$, T_{max} 및 C_{max} 의 평균값에 대한 차이, 분산분석, 신뢰한계 및 최소검출차(검출력)등의 통계 결과를 식품의약품 안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준⁷)에 따라 K-BE test 프로그램¹²)을 사용하여 동등성 여부를 판정하였다.

결과 및 고찰

혈장중 세픽심 정량법

건강한 성인의 대조혈장과 대조혈장에 세픽심을 가한 것 및 세픽심 투여 후 3시간 췌의 혈장을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 세픽심 피크의 출현시간은 약 4.7분이었으며 정량한계는 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 이었다. 혈장 시료로부터 구한 세픽심의 검

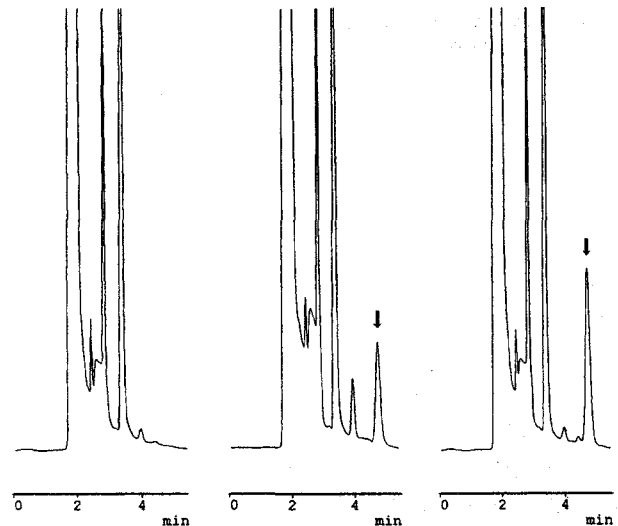


Figure 1—HPLC chromatogram of cefixime in human plasma. (Left) blank plasma, (middle) spiked plasma with 2 $\mu\text{g/ml}$ of cefixime, (right) plasma sample of a volunteer. \downarrow = cefixime peak.

량은 0.1-10 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 $Y(\text{피크면적})=38226.80X(\text{세픽심농도}(\mu\text{g/ml})) - 257.17(r=0.9997)$ 의 상관관계가 있었다. 이 농도 범위에서 세픽심 분석의 일내 및 일간 변동계수는 모두 $\pm 0.8\%$ 이하였다. 이로부터 혈장 중 세픽심에 대한 분석법은 사람에 대한 생체이용률 시험에 사용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈중 농도추이 및 속도론 파라미터

대조약 “슈프락스 캡셀” 및 시험약 “세피린 캡셀” 4캡셀(세픽심 400 mg)을 지원자 16명에게 경구투여한 후 시간에 따른 평균 혈중 농도의 변화를 Figure 2에 나타냈다. 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터($\text{AUC}_{0-12\text{hr}}$, C_{max} , T_{max})는 Table I에 정리하였다.

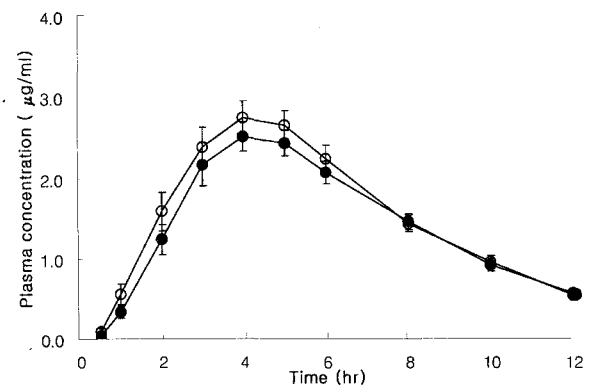


Figure 2—Time course of plasma cefixime concentrations after oral administration of reference (Suprax^R) (●) or test (Cepirin^R) (○) drug (Mean \pm S.E.M., n=16).

Table I—Pharmacokinetic Parameters of Cefixime(400 mg, Four Capsules Each) in Each Subjects

	Age (Yr)	Weight (kg)	AUC _{0-12hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{mL}^{-1}$)		C _{max} ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		T _{max} (hr)	
			Period I (Reference)	Period II (Test)	Period I (Reference)	Period II (Test)	Period I (Reference)	Period II (Test)
A1	25	59	15.87	16.38	2.25	2.30	5.0	5.0
A2	24	70	20.59	22.39	3.91	3.64	3.0	5.0
A3	22	74	21.17	22.34	3.69	3.56	5.0	4.0
A4	22	67	19.65	25.00	3.31	3.66	4.0	4.0
A5	22	68	12.39	21.21	2.20	3.09	4.0	4.0
A6	22	48	10.57	9.26	1.66	1.73	3.0	4.0
A7	22	43	15.89	21.20	2.60	3.30	4.0	5.0
A8	22	54	19.65	21.80	2.83	3.57	3.0	4.0
			Period I (Test)	Period II (Reference)	Period I (Test)	Period II (Reference)	Period I (Test)	Period II (Reference)
B1	24	63	13.33	10.64	2.38	1.81	4.0	5.0
B2	24	69	18.12	15.31	3.15	2.51	3.0	4.0
B3	22	60	12.67	16.60	2.10	2.30	5.0	5.0
B4	22	77	27.30	24.66	4.37	3.63	3.0	4.0
B5	24	50	15.34	17.23	2.48	2.58	5.0	4.0
B6	22	46	12.60	14.62	2.04	1.79	4.0	5.0
B7	22	55	19.51	19.27	2.95	2.88	5.0	4.0
B8	21	47	20.58	21.18	3.44	3.02	3.0	5.0

대조약 “슈프락스 캡셀”과 시험약 “세피린 캡셀”을 투여한 두 제제의 세피심에 대한 약물속도론 파라미터를 비교할 때 대조약 “슈프락스”의 AUC_{0-12hr}는 $17.21 \pm 1.00 \mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{mL}^{-1}$ 인 데 비해 시험약 “세피린 캡셀”의 AUC_{0-12hr}는 $18.69 \pm 1.25 \mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{mL}^{-1}$ 로 나타났으며 두 제제간의 차이에 통계적인 유의성은 없었다($p > 0.05$). 두 제제의 T_{max}와 C_{max}를 비교해 보면 T_{max}는 두제제 모두 $4.19 \pm 0.19 \text{ hr}$ 로 나타났고, 대조약 “슈프락스”의 C_{max}는 $2.69 \pm 0.17 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 시험약 “세피린 캡셀”의 C_{max}는 $2.98 \pm 0.18 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 로 두 파라미터 모두 유의성 있는 차이는 없었다. AUC_{0-12hr}, C_{max} 및 T_{max} 값의 평균치의 차이는 각각 8.62, 11.10, 0.00%로 나타나 $\pm 20\%$ 이내여야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제조건을 만족시켰다.

통계학적 고찰

세피심투여 후 시험약 “세피린 캡셀”과 대조약 “슈프락스 캡셀”의 혈장농도에서 얻은 AUC_{0-12hr}, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table II에 요약하였다.

유의수준 α 가 0.05일 때 AUC_{0-12hr}, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 구간 순서효과 검정에 대한 F 값이 F 분석표의 한계값인 $F(1,14)=4.612$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 잘 이루어졌음이 확인되었다.

AUC_{0-12hr}, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 유의수준 (α)=0.05, 자유도 (v)=14, 검출해야할 평균치의 차이(δ)=0.2로 하여 산출한 비심도(λ)는 각각 4.69, 5.45, 3.35 였다. 이로부터 유의

Table II- Statistical Summary of Pharmacokinetic Parameters of Cefixime

	Parameters		
	AUC _{0-12hr}	C _{max}	T _{max}
Difference	8.62%	11.10%	0.00%
F value ^a (Sequence effect)	0.22	0.48	0.23
Noncentrality (λ) ^b	4.69	5.45	3.35
Power (1- β) ^c	>0.9	>0.9	>0.9
Detectable difference(Δ) ^d	12.84%	11.05%	17.99%
Confidence interval (δ , %) ^e	-0.53~17.76	3.23~18.97	12.81~12.81

^a $\alpha=0.05$, $F(1,14)=4.612$, ^b $\alpha=0.05$, $n=14$, $d=\text{Mean} \times 0.2$, ^c $\alpha=0.05$, ^d $a=0.05$, $1-\beta=0.8$, ^e $\alpha=0.05$

수준 (α)=0.05, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 계산한 결과 모두 0.9이상으로 0.8이상이어야 한다는 식품의약품안전청 고시기준⁷⁾을 만족하였다. 또한 유의수준 (α)=0.05, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차(Δ)를 계산한 결과 각각 12.84, 11.15, 17.99%로 나타나 20% 이상이어야 한다는 고시기준을 만족하였다.

AUC_{0-12hr}, C_{max} 및 T_{max}에 대한 90% 신뢰한계(δ)는 $\alpha=0.05$ 에서 각각 $-0.53 \leq \delta \leq 17.76$, $3.23 \leq \delta \leq 18.97$, $-12.81 \leq \delta \leq 12.81$ 로 $\pm 20\%$ 기준을 만족하였다.

결 론

제일제당(주)에서 원료를 국산화하여 제조한 시험약인

“세피린 캡셀”과 동아제약의 시판제품인 “슈프락스 캡셀”을 생물학적 동등성 시험기준에 따라 건강한 16명의 지원자에 게 2×2 교차시험법에 따라 4캡셀(세피심 400 mg)씩 경구 투여한 후, 12시간까지 채혈하여 각 피험자들의 혈장중 농도 데이터로부터 AUC_{0-12hr} , C_{max} 및 T_{max} 를 구하였다. 이들 생체이용률 파라미터에 대하여 분산분석(ANOVA) 및 식품의약품 안전청의 고시기준에 따라 두 제제의 생물학적 동등성을 평가하였다.

분산분석 결과 순서효과에 대한 F 값으로부터 교차시험이 적절히 수행되었음을 확인하였으며, 두제제의 AUC_{0-12hr} , C_{max} 및 T_{max} 간에 유의성 있는 차이가 없었다. 식품의약품 안전청 기준에 따라 각 파라미터의 동등성 여부를 검정한 결과 두제제의 AUC_{0-12hr} , C_{max} 및 T_{max} 에 대하여 평균치의 차이가 20% 이내, 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 검출력($1-\beta$)는 0.9이상, 최소검출차(Δ)는 20%이하, 신뢰한계(δ)는 $\pm 20\%$ 이내에 들었다. 따라서 “세피린 캡셀”은 “슈프락스 캡셀”과 생물학적으로 동등한 것으로 판정하였다.

감사의 말씀

본 연구는 제일제당(주)의 지원을 받아 충남대학교 약학대학 의약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) G.K. McEvoy and K. Litvak, *AHFS Drug Information*, The American Society of Hospital Pharmacists Inc., Bethesda, U.S.A., pp. 2443-2449 (1994).
- 2) E. Ludwig, Cefixime in the treatment of respiratory and

- urinary tract infections, *Chemotherapy*, **44(Suppl. 1)**, 31-34 (1988).
- 3) K. Mamzori, N. Kasteridou, A. Peonide and I. Niopas, Pharmacokinetics of cefixime in children with urinary tract infections after single oral dose, *Pharmacol. Toxicol.*, **78**, 417-420 (1996).
- 4) B.S. Schatz, K.T. Karavokiros, M.A. Taeubel and G.S. Itokazu, Comparison of cefprozil, cefdoxime proxetil, loracarbef, cefixime and ceftibuten, *Ann. Pharmacother.*, **30**, 258-268 (1996).
- 5) H.M. Abdou, *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Mack Publishing Co., Easton, U.S.A., pp. 533-546 (1989).
- 6) L. Shargel and A.B.C. Yu, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 3rd Edition, Appleton & Lange, Norwalk, U.S.A., pp. 193-224 (1993).
- 7) 식품의약품 안전청 고시 제98-86호. 생물학적 동등성 시험 기준 (1998. 8. 26).
- 8) *Physicians' Desk Reference*, 52nd Edition, Medical Economics Data Production Co., Montvale, U.S.A., pp. 1413-1416 (1998).
- 9) A. J. Falkowski, Z. M. Look and B. M. Silber, Determination of cefixime in biological samples by reversed-phase high performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B.*, **422**, 145-152 (1987).
- 10) M.C. Nahata, Measurement of cefixime in serum and cerebrospinal fluid by high performance liquid chromatography, *J. Liq. Chromatogr.*, **14**, 3755-3759 (1991).
- 11) R.J. Tallarida and R.B. Murray, *Manual of pharmacologic calculation with computer program*, 2nd Edition, Springer-Verlag, New York, U.S.A., pp. 33-35, 110-120 (1987).
- 12) Y.-J. Lee, J.-H. Choi, S.-H. Song, C.-H. Seo, D.-S. Kim, I.-S. Park, K.-H. Choi, H.-K. Na, S.-J. Chung, M.-H. Lee and C.-K. Shim, Development of K-BE test^R, a computer program for the analysis of Bioequivalence, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 223-229 (1998).