

바난 정(세프포독심 프록세틸 100 mg)에 대한 포독스 정 의 생물학적 동등성

조성완 · 이지혜 · 송일용 · 이상길 · 차영주* · 최영욱†

중앙대학교 약학대학, * 중앙대학교 의과대학

(1999년 8월 2일 접수)

Bioequivalence of Podox Tablet to Banan Tablet (Cefpodoxime Proxetil 100 mg)

Seong Wan Cho, Ji Hye Lee, Il Yong Song, Sang Kil Lee, Young Joo Cha*
and Young Wook Choi†

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

*College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

(Received August 2, 1999)

ABSTRACT—Bioequivalence study of two cefpodoxime preparations, the test drug (Banan[®]: Hanil Pharmaceutical Co., Ltd.) and the reference drug (Podox[®]: Chong Kun Dang Pharmaceutical Co., Ltd.), was conducted according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Sixteen healthy male volunteers, 23.81±2.13 years old and 63.34±4.84 kg of body weight in average, were divided randomly into two groups and administered the drug orally at the dose of 200 mg as cefpodoxime proxetil in a 2×2 crossover study. Plasma concentrations of cefpodoxime were analysed by HPLC method for 12 hr after administration. The AUC_{0-12hr} was calculated by the linear trapezoidal rule method. The C_{max} and T_{max} were compiled directly from the plasma drug concentration-time data. Student's t-test indicated no significant differences between the formulations in these parameters. Analysis of variance (ANOVA) revealed that there were no differences in AUC, C_{max}, and T_{max} between the formulations. The apparent differences between the formulations were far less than 20% (e.g., 4.31, 1.99 and 4.30% for AUC, C_{max}, and T_{max}, respectively). Minimum detectable differences (%) between the formulations at $\alpha = 0.05$ and $1-\beta = 0.8$ were less than 20% (e.g., 13.89, 13.88, and 16.97% for AUC, C_{max}, and T_{max}, respectively). The 90% confidence intervals for these parameters were also within ±20% (e.g., -5.58~14.20, -7.89~11.88, and -7.78~16.38% for AUC, C_{max}, and T_{max}, respectively). These results satisfied the bioequivalence criteria of KFDA guidelines, indicating that the two formulations of cefpodoxime were bioequivalent.

Keywords—Bioequivalence, Cefpodoxime, Podox[®], Banan[®], HPLC

세프포독심 프록세틸(cefepodoxime 1-(iso-propoxycarbonyloxy) ethyl ester)은 일본 산료사가 개발한 제 3세대 경구용 세페믹 항생물질 제제로서 내복후 장관에서 흡수되고, 장관 벽의 esterase에 의해 신속히 가수분해되어 항균 활성체 cefpodoxime으로 되며 각종 β -lactamase에 안정하며, 그람양성균 및 음성균에 광범위한 항균 스펙트럼을 갖고 있다.^{1,2)} 세프포독심 프록세틸을 경구투여후 세프포독심의 혈중농도를 관찰하였을 때 최고 혈청중 농도에 도달하는 시간은 2.25±0.37시간이고 반감기는 2.86±0.85시간이며 식후투여에 있어서 흡수성이 우수하고, 높은 혈청중 농도가 지속되기 때문에 1일 2회 투여로도 유효한 것으로 보고되고 있다.^{3,4)}

국내에서는 한일약품공업(주)에서 “바난정”이라는 상품명으로 세프포독심 제제(세프포독심 프록세틸 100 mg)를 국내

최초로 발매하였다. 따라서 본 연구에서는 (주)종근당에서 발매하고자 하는 동일성분의 동일함량제제인 “포독스정”이 기존의 제제인 “바난정”과 그 생체이용율에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 식품의약품안전청고시⁵⁾에 따라 포독스 정과 바난 정을 건강한 성인 16인에게 라틴방격법에 따라 경구투여한 후 활성대사체인 세프포독심의 혈장농도를 관찰하였다. 이로부터 구한 최고 혈장중 농도(C_{max}), 최고 혈장중 농도 도달시간(T_{max}) 및 혈장중 약물 농도-시간 곡선하 면적(AUC)에 대해 분산분석을 행하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻어 합법적으로 시행되었으며, 모든 피험자의 동의를 받아 이루어졌다.

실험방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약으로는 보건 복지부로부터 조건부

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)820-5609, E-mail : ywchoi@cau.ac.kr

허가를 받아 (주)종근당에서 자가 제조하여 보건 복지부 장관의 제조품목허가증 및 시험방법에 따라 시험하여 적합관정을 받은 포독스 정(제조번호: AA001R, 제조일자: 1998. 6. 26)을, 대조약으로는 한일약품의 바난 정(제조번호: 066001R, 사용기한: 1999. 6. 9)을 사용하였으며, 이들은 각각 1정 중에 세프포독심 프록세틸 100 mg을 함유하는 것으로 표시되어 있다. 세프포독심 및 세프포독심 프록세틸의 표준품은 종근당으로부터 공급받아 사용하였다. 시약으로는 HPLC용 아세트니트릴과 디클로로메탄, 메탄올(J.T. Baker Co., U.S.A), 생리식염수 그리고 헤파린(중외제약, 한국)을 사용하였으며, 초산나트륨, 초산등의 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

기기로는 HPLC 시스템(Hitachi, Japan, 펌프: 7100 gradient pump, UV 검출기: L-4200), 주입기(100 μ l, Hamilton, USA), C18-역상컬럼(5 μ m, 4.6 mm \times 25 cm, Capcell Pak, Shiseido, Japan), 농축기(MSG200E, EYELA, Japan), vortex mixer(G-560, Scientific Industries, INC, USA), 원심분리기(Union55R, Hanil Scientific Industrial, Korea), 미량원심분리기(5415C, Eppendorf, Germany), 냉동기(Model ULT 2586-5-D14, REVCO, USA), 및 pH 측정기 (Model 620, Orion, Japan)를 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 기준⁵⁾에 근거하여 소정 양식의 공고를 통하여 중앙대학교 약학대학에 재학중인 20~30세의 건강한 성인 남성 지원자로서 해당 연령의 평균체중과의 차이가 $\pm 10\%$ 이내인 사람 20명을 모집하였다. 모집한 지원자들은 식품의약품안전청 고시 98-86호 생물학적동등성 시험기준 제 9조 제 3항에 의하여 혈액병리검사(lymphocytes, monocytes, eosinophils, hemoglobin, hematocrit, WBC 및 platelet), 혈액화학검사(fasting sugar, BUN, creatinine, total protein, albumin, sGOT, sGPT, alkaline phosphatase, bilirubin, 및 cholesterol), 요검사(specific gravity, color, pH, glucose, protein, bilirubin, RBC, WBC, ketone) 및 검진(선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 병적증상 또는 소견이 없을것)과 같은 항목에 대해 중앙대학교 부속 용산병원(서울시 용산구 소재)에서 전문의사의 건강진단을 실시하였다. 건강진단 결과 지원자중 정상값을 벗어나는 사람을 제외하고 건강인으로 판명된 자 16명을 피험자로 선정하였다. 피험자 16명은 연령 23.81 ± 2.13 세, 신장 171.94 ± 3.56 cm, 체중 63.34 ± 4.84 kg 이었으며, 피험자들에게 시험의 내용과 예측될 수 있는 부작용에 대하여 설명한 후 피험자 전원으로부터 생물학적동등

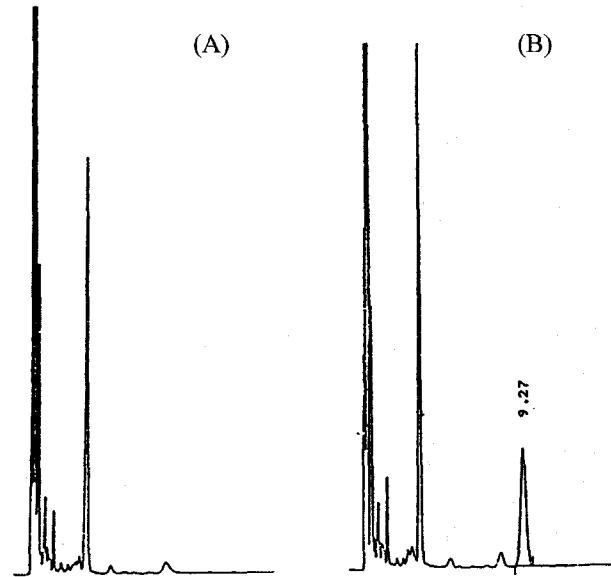


Figure 1—HPLC chromatograms of plasma sample. (A) blank plasma, (B) plasma spiked with cefpodoxime (1 μ g/ml)

성 시험 참가 동의서를 받았다. 본 시험 개시 1개월전부터 지원자 16명에 대하여 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 약물의 복용이나 과도한 음주를 하지않도록 주의시켰으며, 시험개시 1주일 전부터는 모든 약물과 알콜이나 커피의 복용을 금지시켰다. 시험전날에는 피험자 16명에 대하여 음식으로 인한 영향을 배제하기 위하여 동일한 저녁식사를 하였으며, 시험 시작시간인 오전 6시 30분까지 공복 상태를 유지하도록 하였다.

약물 투여 및 혈액채취

라틴방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 수립하고 투약할 피험자 16인을 군당 8인씩 임의로 나누었다. 제 I기 제 1군에는 대조약인 한일약품의 바난 정을 제 2군에는 종근당에서 자가 제조한 시험약인 포독스 정을 투여하고 제 II기에는 그 반대로 투여하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 7시10분에 시험약과 대조약 각각 2정(세프포독심 프록세틸 200 mg)을 제 1군 8명과 제 2군 8명의 피험자에게 물 200 ml와 함께 경구투여하였다. 한편, 세프포독심의 반감기가 문헌³⁾에 의하면 2~3시간으로 나타나 생물학적동등성 시험기준⁵⁾ 휴약기간의 산정기준에 따라 반감기의 최소 3배 이상의 기간을 충분히 확보하여 본 시험에서는 1주일을 휴약기간으로 하였다.

시험 개시시간인 오전 6시 30분까지 시험책임자, 시험담당자, 채혈관리 2인 및 보조원 3인이 대기하여 투약 및 채혈 준비를 완료한 후, 피험자들 모두에게 즉시 팔 또는 손

등의 정맥부위에 Luer Lock Cap을 연결한 I.V. catheter를 장착하고 blank혈액을 채혈한후 피험자들 모두에게 I.V catheter를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하여 각 피험자로부터 투약직전, 그리고 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 및 12시간의 11시점으로 하여 매 시점마다 10 ml씩 채혈하였다. 채취된 혈액은 혈액용 플라스틱 튜브에 약 5분간 방치한 다음 3000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 다음 혈장만을 플라스틱 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70°C의 deep freezer에 넣어 분석시까지 보관하였다.

혈장중 세프포독심의 정량

세프포독심을 초산 완충액에 녹여 표준용액을 제조한 다음, 혈장 0.9 ml에 제조한 표준용액 0.1 ml을 가하여 혈장중 최종농도가 0.03, 0.06, 0.12, 0.3, 0.6, 1.2, 3, 5 µg/ml이 되도록 한 후, 3초간 vortexing하여 섞고 보고된 세프포독심의 HPLC 분석법^{6,7)}을 참고하여 다음과 같이 분석하였다. 아세트니트릴 1 ml를 가하여 제단백시킨후 mixing하고 원심분리후 상정액을 취하여 디클로로메탄 6 ml을 넣어 아세트니트릴을 추출제거한다. 수층을 원심분리하고 0.45 µm 멤브레인 필터로 여과한 여액 20 µl를 HPLC에 주입하여 분석하여 얻은 크로마토그램의 피크면적으로부터 세프포독심의 농도를 횡축에 플로트하여 검량선을 작성하였다. 한편 혈장시료의 분석은 피험자로부터 채취하여 얻은 동결 혈장을 실온에 방치하여 녹인 후 1 ml을 취하여 위와 동일한 조작을 행하고 HPLC에 주입하여 분석하여 얻은 크로마토그램의 피크면적을 이용하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장중 세프포독심의 농도를 산출하였다.

파라미터의 산출 및 생물학적동등성 평가

시험약 및 대조약의 약물속도론적 파라미터로서 AUC_{0-12hr}, C_{max} 및 T_{max}를 구하였다. AUC_{0-12hr}는 각 피험자의 혈장중 약물농도-시간곡선으로부터 사다리꼴 공식으로 구하였고, 최고혈중농도인 C_{max}와 최고혈중농도 도달시간인 T_{max}는 혈장중 약물농도-시간 곡선에서 직접 읽어 구하였다. 시험약과 대조약의 AUC_{0-12hr}, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 Student's t-test를 이용하여 유의성 검정을 하였다.

또, 식품의약품안전청 고시 제 98-86호 생물학적동등성 시험기준에 따라 AUC_{0-12hr}, C_{max}와 T_{max}에 대하여 두 약물의 평균치의 차이를 대조약의 ±20% 이내로 하였으며, 투여시기별 차이와 시험 약물 및 시험군간의 차이를 ANOVA를 이용하여 분석하였고, 분산분석에 의한 유의성 검정의 기준은 α=0.05에서 1-β≥0.8 및 최소검출차가 ±20% 이하로

하였으며 신뢰한계를 종합적으로 고찰함으로써 두 제제의 생물학적동등성 여부를 검정하였다.

결과 및 고찰

혈장중 세프포독심의 정량

건강한 성인의 대조혈장을 분석하여 얻은 크로마토그램과 대조혈장에 약물을 넣고 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 세프포독심의 피크는 약 9.3분에 나타났으며, HPLC의 정량한계는 20 ng · ml⁻¹이었으며, 0.02~5 µg · ml⁻¹에서 양호한 직선성을 나타내었다(Y = 29980X - 639.3, r=0.9999). 또한 이 농도 범위에서 세프포독심의 일내 및 일간 변동계수(C.V)와 %accuracy는 모두 ±10% 이하로 나타났다. 이로부터 혈장 중 세프포독심에 대한 추출방법 및 HPLC 분석법은 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

세프포독심의 혈장 농도추이

시험약 포도스 정과 대조약 바난 정을 16명의 지원자에게 경구투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 평균 혈장중 세프포독심의 농도-시간 곡선을 Figure 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자들의 약물 농도-시간 곡선에서 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_{0-12hr}, C_{max} 및 T_{max})를 Table I에 나타내었다. 시험약의 평균 AUC_{0-12hr}는 12.63 µg · hr · ml⁻¹, C_{max}는 2.18 µg · ml⁻¹, 그리고 T_{max}는 3.03 hr, 대조약의 AUC_{0-12hr}는 12.12 µg · hr · ml⁻¹, C_{max}는 2.13 µg · ml⁻¹, 그리고 T_{max}는 2.91 hr의 값이 얻어졌고, Student's t-test 결과(p<0.05), 시험약과 대조약의 AUC_{0-12hr}

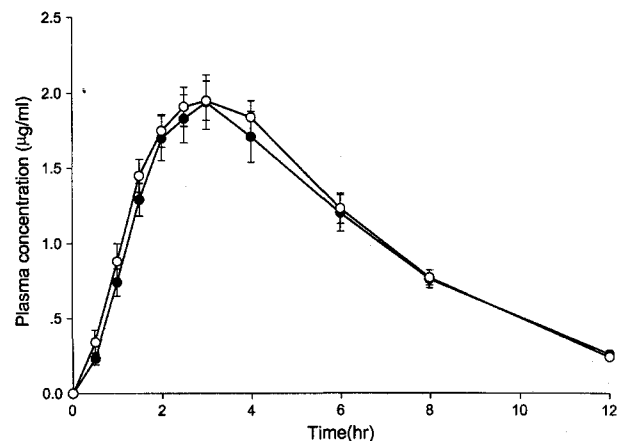


Figure 2—Mean plasma concentration-time profiles of cefpodoxime after oral administration of test tablet (○) and reference tablet (●). Data are expressed as the mean ± S.E. (n = 16).

Table I—Physical Data and Bioavailability Parameters of Cefpodoxime in the Individual Volunteers after Oral Administration of Banan[®] and Podox[®] Tablets at the Dose of Cefpodoxime Proxetil 200 mg

Volunteer	Age (yr)	Weight (kg)	AUC _{0-12hr} (μg · hr · ml ⁻¹)		C _{max} (μg · ml ⁻¹)		T _{max} (hr)	
			R ¹⁾	T ²⁾	R	T	R	T
A1	27	67	11.07	8.27	1.53	1.33	4.0	3.0
A2	22	59	8.30	10.05	1.43	1.93	3.0	2.5
A3	25	60	16.87	14.62	3.25	2.39	3.0	4.0
A4	25	61	11.21	10.32	2.00	1.72	3.0	4.0
A5	22	68	14.44	12.16	2.24	2.03	3.0	4.0
A6	25	68	13.27	12.61	2.19	2.15	4.0	4.0
A7	25	64	13.83	12.04	2.57	2.90	2.0	2.0
A8	20	60	9.16	12.51	1.65	2.05	2.0	2.5
B1	23	68	9.32	5.20	1.18	0.68	3.0	3.0
B2	22	57	15.04	13.62	2.64	2.44	3.0	4.0
B3	24	62	16.74	13.20	2.65	2.25	3.0	3.0
B4	27	58	10.72	10.45	2.09	1.72	2.5	2.0
B5	27	56	12.15	7.75	1.63	1.37	3.0	2.5
B6	22	68	13.71	13.98	2.51	2.74	3.0	2.5
B7	24	65	17.94	10.96	3.42	3.45	2.5	3.0
B8	31	73	14.01	11.55	2.19	2.62	3.0	2.5

¹⁾R: Reference drug (Banan)

²⁾T: Test drug (Podox)

C_{max} 및 T_{max}는 유의성있는 차이가 없는 것으로 나타났다.

생물학적동등성 검정

시험약 포독스 정과 대조약 바난 정 의 AUC_{0-12hr}, C_{max} 그리고 T_{max}에 대한 생물학적동등성 시험 결과 산출된 통계학적 파라메타를 Table II에 나타내었다. AUC_{0-12hr}, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 유의수준(α)=0.05에서 평균값의 차이가 각각 4.31%, 1.99% 및 4.30%로 모두 판정기준인 20% 범위 이내로 나타났으며, 유의수준(α)=0.05, 자유도(ν)=14, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(λ)는 각각 4.3386, 4.3401 및 3.5515이었다. 유의수준(α)=0.05에서 시험약의 대조약에 대한 최소검출차(Δ)가 AUC_{0-12hr}, C_{max} 및 T_{max} 항목에 대해 각각 13.89%, 13.88% 및 16.97%로 모두

판정기준인 20% 범위 이내로 나타났고, 검출력(1-β)은 90% 이상이어서 80% 이상이어야 한다는 생물학적 동등성 판정 기준을 만족시켰다. 또한 AUC_{0-12hr}, C_{max} 및 T_{max} 각 비교 항목에 있어서 대조약에 대한 생체이용률 차이의 신뢰한계(δ)가 각각 -5.58~14.20, -7.89~11.88, 그리고 -7.78~16.38로 모두 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 판정기준을 모두 만족시켰다.

결 론

주식회사 종근당으로부터 공급받은 시험약인 포독스 정과 한일약품의 시판제품인 바난 정을 생물학적동등성 시험기준⁵⁾에 따라 16명의 건강한 남성 성인 지원자에게 2×2 라틴방 격법에 따라 2정(세프포독심 프록세틸 200 mg)씩 경구 투여한 후, 12시간까지 채혈하여 각 피험자들의 혈장 중 농도 데이터로부터 AUC_{0-12hr}, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며, 이들 생체이용률 파라미터에 대해서 분산분석(ANOVA) 및 식품의약품안전청의 고시기준에 따라 두 제제의 생물학적동등성을 평가하였다.

분산분석 결과 교차시험이 적절히 수행되었음을 확인하였으며 두 제제의 AUC_{0-12hr}, C_{max} 및 T_{max}간에는 유의성 있는 차이가 없었다. 식품의약품안전청 기준에 따라 각 파라미터의 동등성 여부를 검정한 결과 두 제제의 AUC_{0-12hr}, C_{max} 및 T_{max}가 동등함이 입증되었다. 따라서 포독스 정은 바난 정과 생물학적으로 동등하다고 판단되었다.

Table II—Summary of Bioequivalence Test According to KFDA Criteria

	Parameters		
	AUC _{0-12hr}	C _{max}	T _{max}
Difference	4.31%	1.99%	4.30%
F value ^a	0.87	0.19	0.58
Noncentrality (λ) ^b	4.3386	4.3401	3.5515
Power (1-β) ^c	90.18%	95.61%	93.68%
Detectable difference (Δ) ^d	13.89%	13.88%	16.97%
Confidence interval (δ) ^e	-5.58~14.20	-7.89~11.88	-7.78~16.38

^aα = 0.05, F(1, 14) = 4.612, ^bα = 0.05, ν = 14, λ = Mean × 2, ^cα = 0.05

^dα = 0.05, 1-β = 0.8, ^eα = 0.05.

감사의 말씀

본 연구는 주식회사 종근당의 지원에 의하여 중앙대학교 약학연구소에서 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) R.C. Steenwyk, J.E. Brewer, M.E. Royer and K.S. Cathcart, Reversed-phase liquid chromatographic determination of cefpodoxime in human plasma, *J. Liquid Chromatogr.*, **14**, 3641-3656 (1991).
- 2) F. Kees, M. Wellenhofer, K. Brohl and H. Grobecker, Bioavailability of cefpodoxime proxetil with co-administered Acetylcysteine, *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, **46**, 435-438 (1996).
- 3) M.T. Borin, A Review of the pharmacokinetics of cefpodoxime proxetil, *Drugs*, **42(suppl. 3)**, 13-21 (1991).
- 4) N. Saathoff, H. Lode, K. Neider and K. M. Depperman, Pharmacokinetics of cefpodoxime proxetil and interaction with an antacid and an H₂ Receptor Antagonist, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **36**, 796-800 (1992).
- 5) 식품의약품안전청고시 제 98-86호 생물학적동등성시험기준, 식품의약품안전청 (1998. 8. 26 개정).
- 6) M.T. Borin, G.S. Hughes, C.R. Spillers and R.K. Dattel, Pharmacokinetics of cefpodoxime in plasma and skin blister fluid following oral dosing of cefpodoxime proxetil, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **34**, 1094-1099 (1990).
- 7) F. Molina, F. Jehl, C. Gallion, F. Penner and H. Monteil, Determination of the third generation oral cephalosporin cefpodoxime in biological fluids by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **563**, 205-210 (1991).