

## 듀리세프 캡셀(세파드록실 500 mg)에 대한 하나세프 캡셀의 생물학적 동등성

조혜영 · 이 석 · 문재동<sup>1</sup> · 이용복<sup>†</sup>

전남대학교 약학대학약품개발연구소<sup>1</sup> 전남대학교 의과대학  
(2002년 5월 3일 접수 · 2002년 5월 28일 승인)

### Bioequivalence of Hanacef Capsule to Duricef Capsule (Cefadroxil 500 mg)

Hea-Young Cho, Suk Lee, Jai-Dong Moon<sup>1</sup> and Yong-Bok Lee<sup>†</sup>

College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development,  
Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

<sup>1</sup>Medical School, Chonnam National University, Kwangju 501-757, Korea

(Received May 3, 2002 · Accepted May 28, 2002)

**ABSTRACT**—Cefadroxil is a semi-synthetic cephalosporin active against many Gram-positive and Gram-negative bacteria. The drug has been used for the treatment of the urinary and respiratory tract infections when caused by susceptible strains of the designated microorganism. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two cefadroxil capsules, Duricef (Bo Ryung Pharmaceutical Co. Ltd.) and Hanacef (Korean Pharmaceutical Co. Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The cefadroxil release from the two cefadroxil capsules *in vitro* was tested using KP VII Apparatus II method with various different kinds of dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution and water). Twenty four normal male volunteers, 21.58±2.43 years in age and 70.74±10.29 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one capsule containing 500 mg as cefadroxil was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of cefadroxil in serum were determined using HPLC with UV detector. The dissolution profiles of two cefadroxil capsules were very similar at all dissolution media. The pharmacokinetic parameters such as AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> and untransformed T<sub>max</sub>. The results showed that the differences in AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> between two capsules based on the Duricef were 0.05%, -5.29% and 4.53%. There were no sequence effects between two capsules in these parameters. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of log(0.8) to log(1.25) (e.g., log(0.95)~log(1.05) and log(0.87)~log(1.02) for AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>, respectively). The 90% confidence interval using untransformed data was within ±20% (e.g., -6.75~15.74 for T<sub>max</sub>). All parameters met the criteria of KFDA guideline for bioequivalence, indicating that Hanacef capsule is bioequivalent to Duricef capsule.

**Key words**—Cefadroxil, Duricef, Hanacef, Logarithmic transformation, Bioequivalence, HPLC

세파드록실(cefadroxil)은 7-[[D-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl] amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0] oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate로 광범위 반합성 세파로스포린계 항생물질로서 경구투여 후 신속히 흡수되며 유흡혈중농도의 지속시간이 길기 때문에 1일 2회 요법으로 충분한 살균작용을 나타낸다. 특히 투여량의 90% 이상이 활성형으로 24시간 이내에 뇨중에 배설되므로 비뇨기계 감염증 치료에 효과적인 제제이다. 세파드록실 500 mg을 경구투여하였을 때 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 약 1.3±0.4시간이며 반감기는 약 2.1±0.6시간으로 보고되어 있다.<sup>1)</sup>

국내에서는 보령제약 주식회사와 고려제약 주식회사가 “듀리세프 캡셀”과 “하나세프 캡셀”이라는 상품명으로 세파드록실 캡셀제(세파드록실 500 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편, 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하거나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>2)</sup>에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 고려제약 주식회사가 시판하고 있는 세파드록실 제제인 “하나세프 캡셀”이 보령제약 주식회사의 세파드록실 제제인 “듀리세프 캡셀”과 그 생체이용률

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 062)530-2931, E-mail : leelyb@chonnam.chonnam.ac.kr

에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험기준<sup>2)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 19~26세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 시행하였다. 이후 얻어진 세파드록실의 혈청 중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈청 중 농도( $C_{max}$ )와 최고 혈청 중 농도 도달시간( $T_{max}$ )에 대하여  $T_{max}$ 를 제외한 AUC와  $C_{max}$ 는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적 동등성을 비교 판정하였다. 아울러 “듀리세프 캡셀”과 “하나세프 캡셀”에 대하여 대한약전 VII 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

## 시험방법

### 시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 고려제약 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 하나세프 캡셀(제조번호: B3, 유통기한: 2005. 9. 24, 세파드록실 500 mg), 대조약은 보령제약 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 듀리세프 캡셀(제조번호: 1004, 유통기한: 2005. 4. 16, 세파드록실 500 mg)로 세파드록실을 500 mg 함유하는 캡셀 제이었다.

세파드록실 표준품은 고려제약으로부터, 내부표준물질인 세프라딘은 일성신약으로부터 제공받았으며, HPLC용 아세토니트릴, 메탄올(이상 Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 서울)은 시판품을 사용하였고, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 인산암모늄, 황산아연 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

기기로는 용출기(DST-810, 화인기계, 안양, 한국), 자외선/가시부 분광광도계(PU 8700, Philips, 네덜란드), HPLC용 펌프(LC-10ADvp, Shimadzu, Tokyo, 일본), Partisphere SCX cation exchange column(입자경 5  $\mu$ m, 4.7 mm $\times$ 110 mm, Whatman<sup>®</sup> International Ltd., Maidstone England, 미국) UV-VIS 검출기(SPD 10Avp, Shimadzu, Tokyo, 일본), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(Model Class LC-10, Shimadzu, Tokyo, 일본), 원심분리기(UNION 55R Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국), pH 측정기(Model 7, Corning Ltd., Halstead Essex England, 영

국) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

### 비교용출시험

대조약 “듀리세프 캡셀”과 시험약 “하나세프 캡셀” 6캡셀씩을 취하여 대한약전 VII 용출시험법중 제 2법(패들법)에 따라 37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 수용성제에 대한 용출시험 조건에 따라 제 1액(pH 1.2), pH 4.0 시험액, 제 2액(pH 6.8) 및 물 900 ml를 각각 사용하여 5, 10, 15, 30(pH 1.2 시험액), 45, 60, 90 및 120분(pH 4.0, 제 2액 및 물)에 용출액을 채취하고 0.45  $\mu$ m 멤브레인 필터로 여과시킨 다음 자외선/가시부 분광광도계(263 nm)를 사용하여 흡광도 측정법에 따라 용출률을 산출하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>2)</sup>에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 31명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사(전남대학교 의과대학/병원 문재동)의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정한 자 24인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 70.74 kg, 나이는 만 19~26세(평균 만 21.58세)이었다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐만 아니라 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한시켰다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 시험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

### 약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기때 A군에는 대조약인 “듀리세프 캡셀”을, B군에는 시험약인 “하나세프 캡셀”을 투여하였고 제 II기때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1캡셀(세파드록실 500 mg)로 하였다. 한편, 세파드록실의 최종상의 반감기는 약 2.1 $\pm$ 0.6시간으로 보고되어 있어<sup>1)</sup> 생물학적 동등성 시험기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 5일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter(JELCO<sup>TM</sup>, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia,

Italia)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1캡셀씩을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 180, 240, 360 및 480 분째(총 12시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 즉시 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원 소회의실에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

**혈청 중 세파드록실의 정량**

혈청 중 세파드록실 함량은 이미 보고된 세파드록실의 HPLC 분석법<sup>3)</sup>을 참고, 다소 수정하여 상기 기기 조건하 실온에서 분석하였다. 이동상으로는 ammonium dihydrogen phosphate 20 mM 수용액:메탄올:아세트니트릴(55:10:35, v/v/v, pH 3.0) 혼합용액을 사용하였으며 유속 1.0 ml/min, 주입량 10 µl 및 UV검출기(240 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

세파드록실 표준품을 물에 녹여 농도가 1000 µg/ml가 되도록 만든 후 -20°C에서 냉동 보관시키고, 쓸 때 녹여 냉동 보관하였던 blank 혈청으로 희석하여 세파드록실의 혈청 중 농도가 각각 0, 0.3, 1, 2, 5, 10, 20 및 50 µg/ml 농도가 되도록 표준 혈청 시료를 만들었다. 각각의 표준 혈청 100 µl에 내부표준물질로 세프라딘을 사용하여 -20°C에 냉동보관하였던 내부표준물질 수용액(200 µg/ml)을 녹인 것 10 µl와 6% ZnSO<sub>4</sub> 용액(w/v) 100 µl 및 1 N NaOH용액 20 µl를 가한 후 1.5분간 vortexing하였다. 이것을 10,000 g에서 10분간 원심분리시킨 후 상층 10 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 세파드록실의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라 2, 10, 20 µg/ml 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 추출율을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 100 µl를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 세프라딘 수용액(200 µg/ml) 10 µl를 가한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 세파드록실의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 세파드록실의 농도를 산출하였다.

**약물속도론적 파라미터의 분석**

“듀리세프 캡셀” 및 “하나세프 캡셀”을 각각 1캡셀씩 24명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>를 구하였다. T<sub>max</sub>를 제외한 AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub>의 로그변환치를 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test<sup>4)</sup>를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산분석(ANOVA)을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때 C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 실측치를 사용하였으며 AUC<sub>t</sub>는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다.

**생물학적 동등성 평가**

“하나세프 캡셀”에 대한 “듀리세프 캡셀”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>2)</sup>에 따라 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 등을 평가하였다.

**결과 및 고찰**

**비교용출시험**

약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 즉, 동일성분을 동일량 함유하는 제제라 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 약물 흡수의 전제조건이 되는 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약의 용출률을 비교하기 위하여

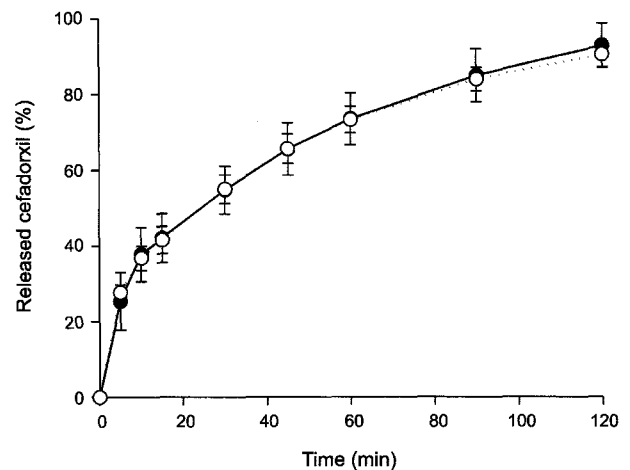
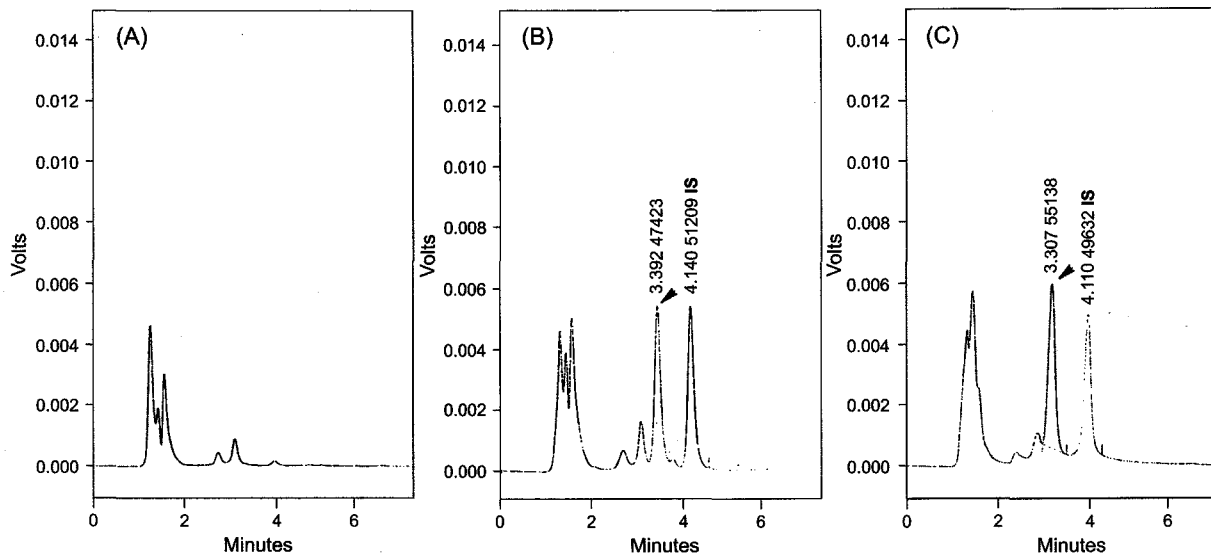


Figure 1—Dissolution profiles of cefadroxil from Duricef capsule (●) and Hanacef capsule (○) in water (n=6, mean ± S.D.).



**Figure 2**—Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) blank human plasma spiked with cefadroxil (10 µg/ml) and internal standard (IS, cephadrine 2 µg/ml) and (C) serum sample at 90 min after oral administration of 500 mg cefadroxil capsule. ✓ = cefadroxil peak.

비교용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2에서는 30분 이내에, pH 4.0, 6.8 및 물에서는 120분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 그 용출양상도 거의 차이가 없었으며 FDA guideline<sup>5)</sup>에 따라 계산한 물에서의 similarity factor( $f_2$ )가 90.34로 나타나 두 제제간의 용출은 차이가 나타나지 않는 것으로 판단되었다(Figure 1).

**혈청 중 세파드록실 정량**

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 세프라딘과 세파드록실을 함께 가한 것 및 세파드록실 캡셀제 투여 후 90분째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 세파드록실 피이크의 출현시간은 약 3분대, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 4분대였으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 정량한계는 약 0.3 µg/ml이었으며, 수용액 중 약물의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료 중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은  $95.96 \pm 1.89$ 이었다. 혈청 시료로부터 구한 세파드록실의 검량선은 피이크 면적비( $y$ )= $0.0947 \times$  세파드록실 농도( $\mu\text{g/ml}$ ,  $x$ )- $0.0018$ ( $r=0.9999$ ,  $p<0.01$ )로 0.3 ~ 50 µg/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타냈다. 또한, 이 농도범위에 있어서 세파드록실의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 10% 이하로 나타났고(Table I), 2, 10 및 20 µg/ml의 농도

**Table I**—Reproducibility Data for the HPLC Analysis of Cefadroxil in Human Serum

Concentration (µg/ml)	Intra-day C.V.(%) (n=5)	Inter-day C.V.(%) (n=5)
0.3	9.88	5.48
1	4.78	5.66
2	2.82	1.96
5	3.40	4.49
10	1.66	2.47
20	4.50	2.31
50	4.11	4.11

C.V. =  $100 \times \text{S.D./mean}$ .

에서 5회 반복측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두  $\pm 10\%$  이내로 나타났다. 이로부터 혈청 중 세파드록실에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

**혈청 중 세파드록실 농도 추이**

시험약 “하나세프 캡셀”과 대조약 “듀리세프 캡셀”을 각각 1캡셀씩 지원자 24명에게 경구투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 세파드록실 평균농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청 중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC,  $C_{\text{max}}$  및  $T_{\text{max}}$ )를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “듀리세프

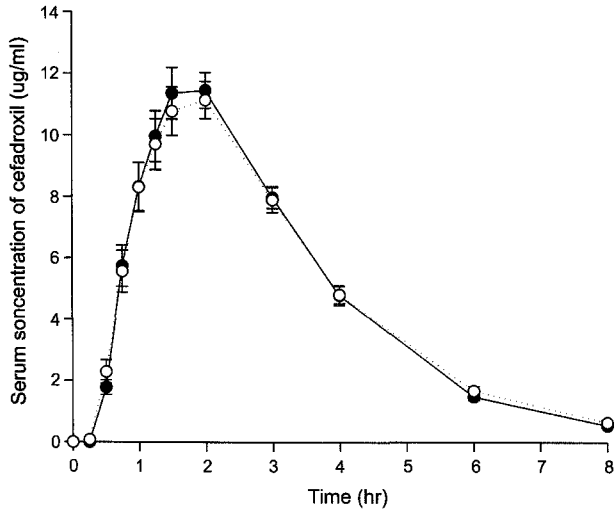


Figure 3—Mean (± S.E., n=24) serum concentration-time curves of cefadroxil following oral administration of Duricef capsule (●) and Hanacef (○) capsules at the cefadroxil dose of 500 mg.

캡셀”의 평균 AUC<sub>t</sub>(µg · hr/ml)는 37.95±7.71, 시험약인 “하나세프 캡셀”은 37.97±7.58로 대조약에 대한 평균치 차이가 0.05%이었고, C<sub>max</sub>(µg/ml)는 12.86±2.84와 12.18±3.06

으로 -5.29%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 1.85±0.52와 1.94±0.56으로 4.53%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

먼저 유의수준 α가 0.05일 때 T<sub>max</sub>와 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub> 값에 대한 F비(F<sub>G</sub>)가 F 분석표의 한계값인 F(1, 22)=4.301 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계는 log(0.95)~log(1.05) 및 log(0.87)~log(1.02)로 나타나 log(0.8)에서 log(1.25)이어야 한다는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였으며, 참고값인 T<sub>max</sub> 평균치 차의 90% 신뢰한계도 -6.75~15.74%로 ±20% 이내이어야 한다는 조건을 만족하였다.

Table II—Bioavailability Parameters Values in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Duricef and Hanacef Capsule at the Cefadroxil Dose of 500 mg

Volunteer	Duricef Tablet					Hanacef Tablet				
	AUC <sub>t</sub> (µg·hr/ml)	Ln AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (µg/ml)	Ln C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (µg·hr/ml)	Ln AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (µg/ml)	Ln C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)
A-1	44.65	3.80	14.56	2.68	1.50	48.01	3.87	15.21	2.72	1.50
A-2	39.33	3.67	12.13	2.50	1.50	39.66	3.68	8.94	2.19	2.00
A-3	28.39	3.35	8.53	2.14	2.00	29.20	3.37	8.36	2.12	3.00
A-4	37.76	3.62	13.16	2.58	1.50	39.12	3.67	12.12	2.49	2.00
A-5	47.72	3.87	15.86	2.76	1.50	51.86	3.95	16.94	2.83	2.00
A-6	38.51	3.65	15.70	2.75	1.50	48.95	3.89	18.14	2.90	2.00
A-7	60.98	4.11	17.53	2.86	2.00	46.45	3.84	14.06	2.64	2.00
A-8	32.59	3.48	9.53	2.25	3.00	27.09	3.30	6.39	1.85	2.00
A-9	35.11	3.56	13.47	2.60	1.50	36.09	3.59	9.66	2.27	3.00
A-10	37.26	3.62	10.78	2.38	3.00	39.22	3.67	10.42	2.34	3.00
A-11	35.58	3.57	10.68	2.37	1.50	38.83	3.66	12.20	2.50	1.50
A-12	39.72	3.68	12.30	2.51	2.00	38.98	3.66	14.21	2.65	1.50
B-1	33.42	3.51	11.01	2.40	2.00	44.77	3.80	12.94	2.56	2.00
B-2	32.74	3.49	12.73	2.54	2.00	28.76	3.36	12.90	2.56	1.50
B-3	53.72	3.98	19.30	2.96	1.50	50.69	3.93	14.74	2.69	2.00
B-4	39.83	3.68	13.37	2.59	2.00	37.19	3.62	12.82	2.55	1.50
B-5	26.56	3.28	7.04	1.95	3.00	30.64	3.42	10.78	2.38	2.00
B-6	36.48	3.60	10.24	2.33	1.50	34.69	3.55	11.71	2.46	1.50
B-7	33.13	3.50	13.05	2.57	1.25	29.19	3.37	11.16	2.41	1.50
B-8	31.04	3.44	10.90	2.39	2.00	25.92	3.26	8.01	2.08	2.00
B-9	39.29	3.67	14.72	2.69	2.00	37.45	3.62	10.19	2.32	3.00
B-10	31.21	3.44	13.37	2.59	1.50	41.07	3.72	18.13	2.90	1.50
B-11	36.32	3.59	16.01	2.77	1.25	34.85	3.55	12.14	2.50	1.00
B-12	39.91	3.69	12.55	2.53	2.00	32.60	3.48	10.26	2.33	1.50
Mean	37.95	3.62	12.86	3.62	1.85	37.97	3.62	12.18	2.47	1.94
(S.D.)	(7.71)	(0.19)	(2.84)	(0.20)	(0.52)	(7.58)	(0.20)	(3.06)	(0.26)	(0.56)

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Cefadroxil Capsules<sup>#</sup>

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	0.05%	-5.29%	4.53%
F <sub>G</sub> <sup>a)</sup>	2.2517	0.0041	1.3447
Test/Reference point estimate	0.9989	0.9416	0.0833
Confidence interval <sup>b)</sup>	log0.95≤δ≤log1.05	log0.87≤δ≤log1.02	-6.75%≤δ≤15.74%

<sup>#</sup>The AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the T<sub>max</sub> values on the basis of untransformed data.

<sup>a)</sup>α=0.05, F(1, 22)=4.301, <sup>b)</sup>α=0.05.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “하나세프 캡셀”은 대조약인 “듀리세프 캡셀”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>) 및 참고값(T<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 결 론

고려제약 주식회사가 시판하고 있는 세파드록실 제제인 “하나세프 캡셀”이 보령제약 주식회사의 세파드록실 제제인 “듀리세프 캡셀”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>2)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 19~26세) 24명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 세파드록실의 T<sub>max</sub>와 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 VII 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “듀리세프 캡셀”과 시험약인 “하나세프 캡셀”에 대하여 대한약전 VII에 수재된 제 2법(패들법)에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2에서는 30분 이내에, pH 4.0, 6.8 및 물에서는 120분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 “듀리세프 캡셀”의 평균 AUC<sub>t</sub>(μg·hr/ml)는 37.95±7.71, 시험약인 “하나세프 캡셀”은 37.97±7.58로 대조약에 대한 평균치 차가 0.05%이었고, C<sub>max</sub>(μg/ml)는 12.86±2.84와 12.18±3.06으로 -5.29%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 1.85±0.52와 1.94±0.56으로 4.53%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. “듀리세프 캡셀”에 대한 “하나세프 캡셀”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대해 유의수준 α=0.05에서 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 log

(0.95)~log(1.05) 및 log(0.87)~log(1.02)로 나타나 log(0.8)~log(1.25)이어야 하는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다. 한편, T<sub>max</sub>(hr)에 대한 90% 신뢰한계(δ, %)도 -6.75%≤δ≤15.74%로 ±20% 이내 이어야 하는 조건을 만족하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “하나세프 캡셀”은 대조약인 “듀리세프 캡셀”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>) 및 참고값(T<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 고려제약 주식회사와 2002년도 두뇌한국 21 사업 핵심분야의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) R.H. Barbhaya, A pharmacokinetic comparison of cefadroxil and cephalixin after administration of 250, 500 and 1000 mg solution doses, *Biopharm. Drug Disp.*, **17**, 319-330 (1996).
- 2) 식품의약품안전청 고시 제 2001-57호, 생물학적 동등성 시험기준 (2001. 9. 5).
- 3) K. Lindgren, Determination of cefadroxil in serum by high-performance liquid chromatography with cephradine as internal standard, *J. Chromatogr.*, **413**, 347-350 (1987).
- 4) Statistical Solution Ltd., *Equiv Test*<sup>®</sup> 1.0, U.K. (1998).
- 5) Food and Drug Administration (FDA): Guidance for Industry; Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence study for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August (2000).