

파목신 캡셀(아목시실린 500 mg)에 대한 곰실린 캡셀의 생물학적동등성

이윤영** · 최미희** · 이경률*** · 이희주***,†

*서울의과학연구소, **바이오코아주식회사
(2004년 5월 12일 접수 · 2004년 6월 16일 승인)

Bioequivalence of Gomcillin™ Capsule to Famoxin™ Capsule (Amoxicillin 500 mg)

Yun Young Lee**, Mee Hee Choi**, Kyung Ryul Lee*** and Hee Joo Lee***,†

*Department of Pharmacokinetics, Seoul Medical Science Institute, Seoul Clinical Laboratories, Seoul 140-809, Korea

**Department of Drug Development Service, BioCore Co., Ltd., Seoul 137-130, Korea

(Received May 12, 2004 · Accepted June 16, 2004)

ABSTRACT—A bioequivalence study of Gomcillin™ capsules (DAEWONG Pharmaceutical Co., Korea) to Famoxin™ capsules (Dong Wha Pharm. Ind. Co., Korea) was conducted according to the guideline of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty four healthy male Korean volunteers received each medicine at the amoxicillin dose of 500 mg in a 2 × 2 crossover study. There was a one-week wash out period between the doses. Plasma concentrations of amoxicillin were monitored by a high-performance liquid chromatography for over a period of 8 hours after the administration. AUC_t (the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 8 hr) was calculated by the linear trapezoidal rule method. C_{max} (maximum plasma drug concentration) and T_{max} (time to reach C_{max}) were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance was carried out using logarithmically transformed AUC_t and C_{max}. No significant sequence effect was found for all of the bioavailability parameters indicating that the crossover design was properly performed. The 90% confidence intervals of the AUC_t ratio and the C_{max} ratio for Gomcillin™/Famoxin™ were log0.91 ~ log 1.03 and log0.93 ~ log1.10, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of log0.80 ~ log 1.25. Thus, our study demonstrated the bioequivalence of Gomcillin™ and Famoxin™ with respect to the rate and extent of absorption.

Key words—Amoxicillin, Gomcillin™, Famoxin™, Bioequivalence, HPLC

아목시실린(amoxicillin; [2S-[2α,5α,6β (S*)]]-6-[[Amino(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptane-2-carboxylic acid)은 암피실린의 파라-하이드록시 유도체로서 반합성 페니실린이다. 세균이 분열되는 동안 세균의 세포벽 합성을 방해하여 세포벽을 파괴함으로써 감수성이 있는 균에서 살균효과를 나타낸다.¹⁾ 따라서 아목시실린은 중이염, 부비동염, 감수성이 있는 균에 의한 호흡기계 감염, 피부감염, 요로감염등의 감염 치료에 사용되고 있다. 아목시실린은 경구투여시 위장관 내에서 안정하고, 신속하고 거의 완전하게 흡수되며, 음식물은 흡수에 영향을 미치지 않는다.²⁾ 또한 아목시실린은 혈중단백질과 결합률이 낮아서 몸전체로 빠르고 고르게 분포하며, 소실은 주로 신배설을 통해 이루어지는데 60%가 미대사체로 배설된다.^{2,4)} 아목시실린 400 mg을 건강한 성인에게 경구투여 하였을 때 최고 혈중 농도는 약 6.78 μg/ml이며 최고 혈중 농도

에 도달하는 시간은 약 1.17시간, 혈장 중 소실반감기는 약 1.15시간으로 보고되어 있다.⁵⁾

국내의 아목시실린 제제는 동화약품공업주식회사의 “파목신 캡셀”과 대웅제약주식회사의 “곰실린 캡셀”등 다수의 제제가 사용되고 있는데, 처방된 아목시실린 제제를 성분, 함량 및 제형이 동일한 다른 제제로 대체하여 조제하기 위해서는 약사법 제 23조의 2에 근거, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁶⁾에 따라 생체이용률 시험을 실시하여 대조약과 생물학적으로 동등하다는 것이 입증되어야 한다.

따라서 이 연구에서는 대웅제약주식회사의 “곰실린 캡셀”(아목시실린 500 mg)이 동화약품공업주식회사의 “파목신 캡셀”(아목시실린 500 mg)과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험기준⁶⁾에 따라 건강한 성인 남성 지원자 24명에게 1캡셀(아목시실린 500 mg)씩을 경구투여 한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 약물농도-시간곡선 하 면적(AUC_t)과 최고 혈중 농도(C_{max}) 등의 생체이용률

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)3461-0542, E-mail : hjlee@bio-core.com

파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 받은 후 시험계획서에 따라 수행되었다.

실험 방법

시약 및 기기

시험약으로 대응제약주식회사의 “곰실린 캡셀”(제조번호: 022865, 사용기한: 2003. 10. 11), 대조약으로 동화약품공업주식회사의 “파목신 캡셀”(제조번호: 1029, 사용기한: 2003. 08. 17)을 사용하였다.

아목시실린의 혈중 농도 분석 시험에 사용된 시약들로 아목시실린과 내부 표준물질 세파드록실 표준품은 Sigma사(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. 이동상으로 사용된 아세트니트릴은 Fisher사(Pittsburgh, PA, USA)의 HPLC급 시약을 구입하여 사용하였으며 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험에서는 용출기(VK7010, Vankel, Palo Alto, CA, USA)와 자외부 분광광도계(UV-Cary 50, Varian, Palo Alto, CA, USA)를 사용하였다. 또한 약물분석기기로는 컬럼 오프이 부착되어 있는 HPLC용 펌프(G1312A binary pump, Agilent, Waldbronn, Germany), UV 검출기(G1314A variable wavelength detector, Agilent), 자동주입기(G1313A, Agilent), 탈기장치(G1322A degasser, Agilent)를 사용하였고, 컬럼은 LiChrospher guard cartridge(Phenomenex, Torrance, CA, USA)를 장착한 LiChrospher RP C₁₈ 컬럼(250 mm, 1×4.6 mm, i.d., 5 μm, Agilent, Waldbronn, Germany), 데이터 처리장치로는 Agilent사의 Chemstation G2175AA를 사용하였다.

비교용출시험

“파목신 캡셀”과 “곰실린 캡셀”의 비교용출시험을 생물학적동등성시험 대상 생산로트에 대하여 수행하였다. 대조약과 시험약을 각각 6정씩 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 시험하였고 시험액으로는 대한약전 봉해시험법의 제 1액 (pH 1.2), 영국약전(1998)의 인산염 완충액 (pH 4.0), 대한약전 봉해시험법의 제 2액 (pH 6.8) 및 물 900 ml를 각각 사용하였다. 37±0.5°C에서 50 rpm으로 시험하여 용출 개시 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 및 240분에 용출액을 채취하고 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과시킨 다음 자외부 파장 230 nm에서 흡광도를 측정하여 용출률을 계산하였다.

피험자 선정

피험자는 생물학적동등성시험 지원자 모집 공고를 통하여, 19~55세의 건강한 성인 남성으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액 질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집공고하고 지원자 31명을 모집하였다.

지원자 31명에 대한 건강진단은 서울시 종로구 인사동 194-4번지 소재 의료법인 하나로의료재단 하나로의원에서 실시하였다. 지원자들은 전문의의 문진과 내과적인 진찰을 받고 임상병리검사를 실시하였으며 이들 중 피험자 선정기준 및 제외기준에 따라 선정기준에 모두 적합하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 본 시험의 피험자로 최종 선정된 사람들은 평균체중 66.5 kg, 평균연령 22.1세로, 24명 모두 남성이었다.

본 시험에 참여하는 지원자는 피험자에 대한 생물학적동등성시험 설명서에 의거한 설명회를 통하여 이 시험의 목적, 제제의 설명, 시험내용, 주의사항 및 보상 내용에 대한 설명과 질의 응답을 거쳐 시험내용에 대해 충분히 숙지한 후 자발적인 의사에 따라 서면동의절차를 거쳐 본 시험에 참가하였다.

피험자 관리

모든 피험자에게는 시험 전 10일 이내 및 시험기간 중에는 음주나 다른 약물의 복용을 금하였다. 시험 전일 오후 7 시경에 피험자 전원을 소집하여 동일한 저녁 식사를 제공한 후 식사 종료 시점인 8시 이후부터 익일 투약 후 4시간까지는 금식하도록 하였으며 운동, 식사, 흡연, 음주 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 총 24명의 피험자들을 무작위 배열하여 2×2 교차 시험에 의한 군별 투여계획에 따라 임의로 2군으로 나눈 후 시험내용과 주의사항을 다시 한번 주지시키고, 밤 10시 경에 취침하도록 하였다. 시험 당일 의료법인 하나로의료재단 하나로의원에 오전 7시경에 도착하여 시험 준비에 착수하였다. 투약 후 4시간까지는 일체의 음식(식수 포함)을 먹지 못하게 하였고 피험자들은 4시간째 채혈이 끝난 시점에서 동일한 식사를 하였다. 이 때 투약 후부터 8시간 채혈 시까지 병원 내에서 TV시청, 독서 등을 하게 하였고 과격한 운동, 수면, 눕는 자세는 금지시켰다. 8시간째 마지막 채혈을 마친 뒤 일주일 후 피험자들에게 2기 시험을 완료할 때까지 술이나 약물 복용을 일체 금지한다는 주의사항을 다시 한 번 주지시킨 후 귀가시켰다. 시험 전과정을 통하여 피험자 개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였으며, 채혈이 끝난 후에는 담당의사에 의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하였고 피험자 전원에게서

이상이 없음을 확인하였다.

약물투약 및 혈액 채취

2×2 라틴 방격법에 따른 교차 시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 1, 2의 2군으로 분류한 후 제 1기 제 1군에는 대조약인 동화약품공업주식회사의 “파목신 캡셀”을, 제 2군에는 시험약으로 대웅제약주식회사의 “곰실린 캡셀”을 투여하였고, 제 2기에는 그 반대로 투여하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시 30분 부터 대조약과 시험약 각 1캡슐을 물 200 ml와 함께 단회 경구투여하였다. 보고되어 있는 아목시실린의 혈중 소실반감기인 1.15 시간을 토대로 식품의약품안전청 고시 제2002-60호 생물학적동등성시험기준⁶⁾ 18조 2항에 따라 채혈시간은 반감기의 3 배 이상인 8시간 동안으로 하였고 채혈횟수는 약물투약 직전과 투약 후 30분, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6 및 8시간의 총 10시점에서 실시하였다. 휴약기간은 투여된 약물이 완전히 체외로 배설될 수 있는 충분한 기간(투약 후부터 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상)으로 1주일로 하여 교차 시험을 행하였다.

투약 및 채혈은 의료법인 하나로의료재단 하나로의원(서울)에서 시험담당자인 전문의의 감독하에 실시하였다. 피험자들의 상완 정맥부위에 22 gauge heparin-locked I.V. 카테터(녹십자 의료공업, 한국)를 설치하고 공혈액을 채혈한 다음 2분 간격으로 대조약 및 시험약을 투약하였다. 채혈 시 I.V. 카테터 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 ml의 혈액을 빼내어 버린 다음 약 7 ml의 혈액을 heparinized vacutainer에 채취하고, 다시 I.V. 카테터 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수 0.5 ml를 주입하였다. 채혈된 혈액의 응고를 방지하고 혈구의 파괴를 막기 위해 vacutainer를 천천히 흔들어 섞고 잠시 방치한 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 다음 혈장만을 취하여 polypropylene 시험관에 옮겨 담고 영하 70°C에서 분석 시까지 보관하였다. 채혈 장소는 일반인들의 출입을 제한하였고, 채혈 기구는 완전히 멸균된 1회용 기구를 사용하였다.

혈장 중 아목시실린의 정량

혈장 중 아목시실린 함량은 이미 보고된 아목시실린의 분석법³⁵⁾을 참고하여 검체를 처리한 후 HPLC/UV를 이용하여 정량분석 하였으며 분석법에 대한 검증을 행한 후 시료를 분석하였다. UV 검출기는 파장을 210 nm로 하였고, 이동상으로는 5 mM 인산염 완충액(pH 6.5):아세트니트릴 혼액(99:1, v/v)을 사용하였으며 유속은 1.2 ml/min, 주입량은 35 µl로

하여 전처리된 혈장시료를 정량하였다.

검량선 작성을 위하여 아목시실린 표준품을 5 mM 인산염 완충액(pH 6.5)에 녹여 농도를 아목시실린으로서 1,000 µg/ml가 되도록 제조한 후 4°C에서 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 아목시실린의 혈장 중 농도가 각각 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 16 µg/ml가 되도록 표준혈장을 만들었다. 또한 내부 표준물질인 세파드록실은 5 mM 인산염 완충액(pH 6.5)에 녹여 600 µg/ml가 되도록 한 후 5 mM 인산염 완충액(pH 6.5)으로 100배 희석하여 6 µg/ml가 되도록 제조하였다.

표준혈장 0.4 ml를 5 ml polypropylene 시험관에 넣고 여기에 내부표준물질 용액 20 µl와 50 mM 인산염 완충액(pH 6.8) 2 ml를 가한 다음 탁상용 혼합기에서 잘 섞었다. 이 혼합용액을 1 ml 메탄올, 1 ml 증류수, 그리고 50 mM 인산염 완충액(pH 6.8)으로 미리 활성화 시킨 500 mg Sep-Pak Vac C₁₈ SPE 카트리지(Waters)에 주입한 후 50 mM 인산염 완충액(pH 6.8) 2 ml, 증류수 2 ml를 흘려주어 분석에 방해가 되는 물질을 제거하였다. 카트리지에 메탄올 1 ml를 흘려서 아목시실린과 내부표준물질을 추출한 후 추출액을 40°C 질소기류하에서 증발 건조시켰다. 여기에 이동상 100 µl를 가하여 재용해시킨 후 이 중 35 µl를 취하여 HPLC 컬럼에 주입하였다. 내부표준물질에 대한 아목시실린의 피크 면적비와 이에 대응하는 농도비로부터 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고, 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 보관하였던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 다음 0.5분간 진탕하고 이 혈장 시료 0.4 ml를 취하여 표준혈장과 동일한 방법으로 전처리 한 후 HPLC에 주입하고 검량선으로부터 각 시료의 농도를 정량하였다.

생체이용률 파라미터의 산출 및 통계처리

생체이용률 파라미터는 생체이용률 파라미터 계산 프로그램인 BA Calc 2002⁷⁾를 이용하여 구하였다. 각 피험자의 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC)값은 약물투여 후 8시간까지의 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간곡선들로부터 사다리꼴 공식에 의해 구하였다. 최고 혈중 농도(C_{max})는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 가장 높은 혈장 중 농도를 읽은 값을 사용하였으며, T_{max}는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 최고 혈장 중 약물농도에 도달하는 시간을 읽은 값을 사용하였다.

생물학적동등성시험기준⁶⁾에 따라 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교항목은 AUC와 C_{max}로 하였다. 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test

2002⁷⁾를 이용하여 각 파라미터들을 로그변환한 값에 대하여 유의수준 (α)=0.05에서 분산분석을 실시하여 군간 순서효과를 검증하였고 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구하였다.

생물학적 동등성 평가

“파목신 캡셀”에 대한 “곰실린 캡셀”의 생물학적 동등성 여부를 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁶⁾에 따라 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 등을 비교 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

생물학적동등성시험을 실시하기에 앞서 대조약과 시험약의 비교용출시험을 행하여 두 약이 생물학적으로 동등할 것 인지를 추정하고자 하였다. 이는 동일 성분을 동일량 함유하는 제제라고 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 용출의 양상이 다르게 나타날 수 있으므로 시험약과 대조약의 *in vitro* 용출특성을 비교하기 위하여 용출시험을 행하였다. 대한약전의 용출시험법 제 2법인 패들법에 따라 시험한 결과 시험약과 대조약의 평균용출률이 pH 4.0, 6.8 및 물의

3가지 시험액에서는 240분 이내에 85%에 도달하였고, pH 1.2시험액에서는 15분 이내에 도달하였다. 또한 대조약의 평균용출률이 40%와 85%부근인 적당한 시점에서 시험약의 평균용출률이 대조약의 평균용출률의 $\pm 15\%$ 이내이므로 식품의약품안전청이 고시한 의약품동등성시험관리규정⁸⁾의 용출양상의 동등성 판정기준에 적합하여 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단되었다(Figure 1).

혈장 중 아목시실린의 정량

상기의 시험방법과 같이 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램은 Figure 2와 같았으며, 아목시실린 피크의 유지시간은 약 11.4분, 내부표준물질(세파드록실) 피크의 유지시간은 약 9.7분이었고, 분석조건에서 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 정량한계는 ICH guideline에 준하여 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 하여 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 로 정하였다. 혈장 시료로부터 구한 아목시실린의 검량선의 계산식은 피크 면적비(y)=0.2219×아목시실린 농도($\mu\text{g/ml}$, x)-0.0606 ($r=0.999$)로 0.25~16 $\mu\text{g/ml}$ 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 0.25, 1, 4 및 16 $\mu\text{g/ml}$ 4가지 농도의 아목시실린 표준혈장을 분석하였을 때

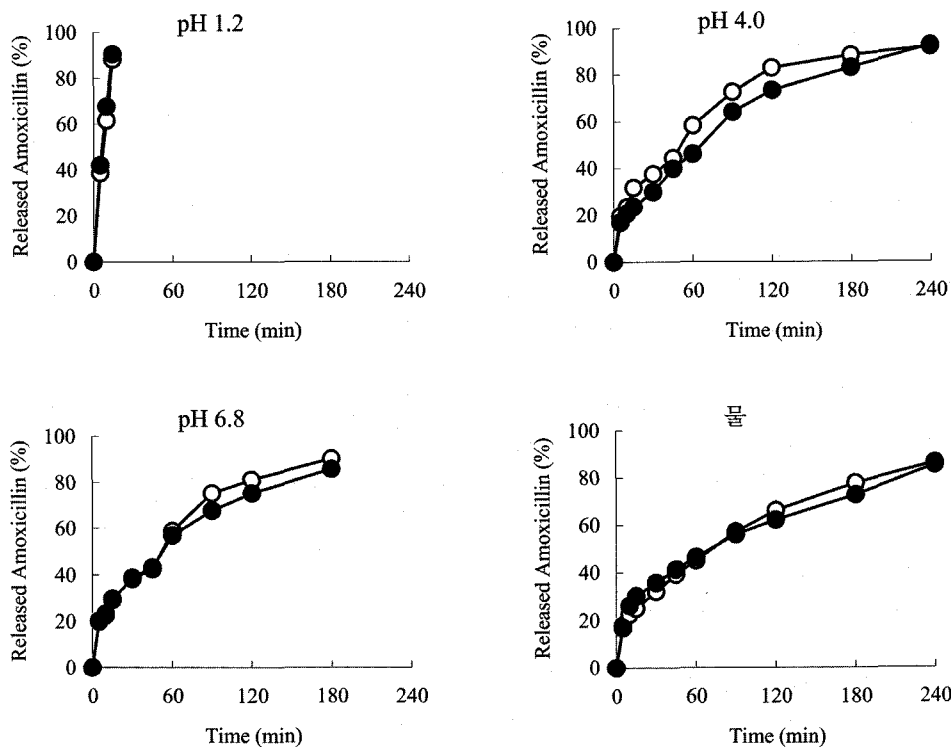


Figure 1–Dissolution profiles of amoxicillin from Famoxin™ (●) and Gomecillin™ (○) capsules in various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution and water, n=6, mean±S.D.).

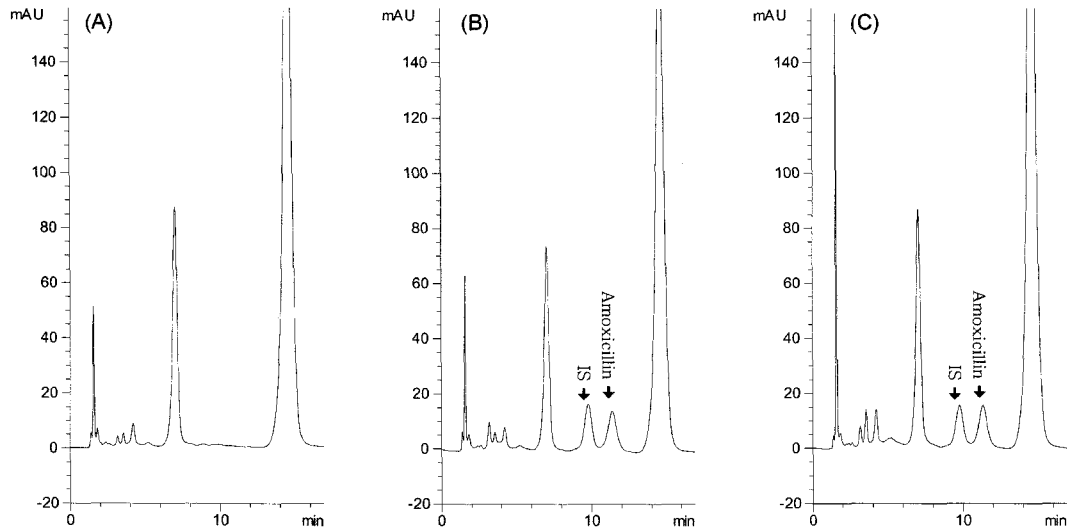


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) blank human plasma spiked with amoxicillin (4 µg/ml) and internal standard (IS, cefadroxil 6 µg/ml) and (C) plasma sample at 1 hr after oral administration of 500 mg amoxicillin capsules (The plasma concentration of amoxicillin correspond to 4.13 µg/ml).

Table I—Precision and Accuracy Data for the HPLC Analysis of Amoxicillin in Human Plasma

Concentration (µg/ml)	Precision C.V. (%)		Accuracy % (n=5)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)	
0.25 (LOQ)	18.98	10.00	117.36
1 (low)	8.50	7.98	93.22
4 (medium)	3.41	4.01	98.63
16 (high)	3.19	3.86	105.46

LOQ: Limit of quantitation
C.V.: Coefficient of Variation

본 분석방법의 정밀성 C.V.%는 일내 정밀성이 18.98% 이하, 일간 정밀성은 10.00% 이하로, 정량한계에서의 일내 및 일간 정밀성은 각각 18.98% 및 10.00%였으며, 정확성은 93.22~117.36%으로, 정량한계에서의 정확성은 117.36%이었다 (Table I).

이로부터 혈장 중 아목시실린에 대한 상기의 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체 이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장 중 아목시실린의 농도 추이 및 생체이용률 파라미터 산출

피험자 24명에게 대조약 및 시험약을 경구투여 한 후 두 제제로부터 구한 평균 혈장 중 아목시실린의 농도-시간 곡선을 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 있어서 두 제제의 생체이용률 파라미터의 실측치와 로그변환한 값을 정

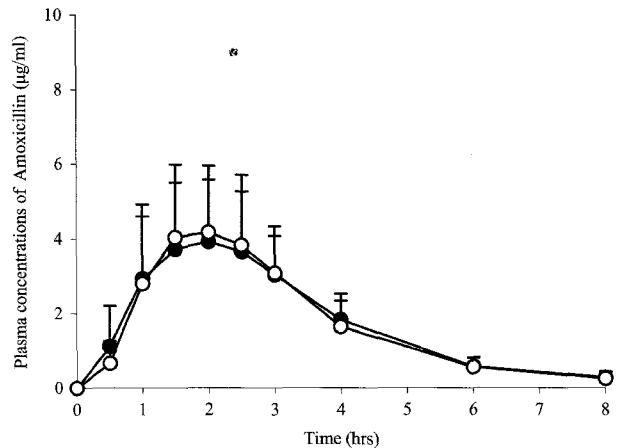


Figure 3—Mean (±S.D., n=24) plasma concentration-time curves of amoxicillin following oral administration of Famoxin™ (●) and Gomcillin™ (○) capsules at the amoxicillin dose of 500 mg.

리하면 Table II와 같다. 대조약인 “파목신 캡셀”의 평균 AUC_t(µg · hr/ml)는 14.12 ± 3.63, 시험약인 “곰실린 캡셀”은 13.91 ± 4.65로 대조약에 대한 평균치 차가 1.46%이었고, C_{max}(µg/ml)는 4.78 ± 1.76과 4.87 ± 1.93으로 -2.01%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 1.98 ± 0.65와 1.96 ± 0.53으로 1.05%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이었다.

시험결과에 대한 통계처리 및 고찰

Table II에 나타낸 각 피험자의 로그변환 한 AUC값 및 C_{max}값에 대하여 분산분석을 행하여 얻은 통계검정결과를

Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Famoxin™ and Gomcillin™ Capsules at the Amoxicillin Dose of 500 mg

Volunteer	Famoxin™ Capsule					Gomcillin™ Capsule				
	AUC _t (μg · hr/ml)	Log AUC _t	C _{max} (μg/ml)	Log C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (μg · hr/ml)	Log AUC _t	C _{max} (μg/ml)	Log C _{max}	T _{max} (hr)
A-1	20.67	3.03	7.14	1.97	2	22.76	3.13	8.76	2.17	1.5
A-2	25.06	3.22	9.38	2.24	2.5	27.68	3.32	9.49	2.25	2.5
A-3	12.44	2.52	4.06	1.40	1	12.25	2.51	3.51	1.26	2.5
A-4	11.65	2.46	4.83	1.57	1	10.80	2.38	4.83	1.57	1
A-5	13.73	2.62	4.1	1.41	3	12.86	2.55	4.14	1.42	2.5
A-6	13.33	2.59	4.61	1.53	1.5	10.79	2.38	3.31	1.20	2
A-7	14.34	2.66	3.95	1.37	2	15.56	2.74	4.99	1.61	2.5
A-8	13.24	2.58	4.28	1.45	2.5	13.54	2.61	3.03	1.11	2
A-9	12.25	2.51	4.84	1.58	2	13.11	2.57	4.81	1.57	2
A-10	12.70	2.54	3.86	1.35	1.5	12.17	2.50	3.77	1.33	1.5
A-11	14.30	2.66	4.84	1.58	2.5	11.37	2.43	3.73	1.32	2
A-12	8.94	2.19	3.07	1.12	1.5	6.97	1.94	2.9	1.06	1.5
B-1	18.62	2.92	5.44	1.69	1.5	20.55	3.02	8.11	2.09	1.5
B-2	15.22	2.72	5.04	1.62	2.5	19.28	2.96	7.76	2.05	2
B-3	15.83	2.76	4.77	1.56	2.5	13.69	2.62	4.77	1.56	2.5
B-4	13.42	2.60	3.22	1.17	2.5	11.13	2.41	2.79	1.03	1.5
B-5	16.67	2.81	6.68	1.90	1.5	15.00	2.71	6.7	1.90	1.5
B-6	17.32	2.85	9.00	2.20	1	10.73	2.37	5.54	1.71	1.5
B-7	11.59	2.45	3.70	1.31	2	12.10	2.49	4.10	1.41	2
B-8	11.88	2.47	5.25	1.66	2	14.52	2.68	4.62	1.53	3
B-9	10.59	2.36	2.98	1.09	3	11.12	2.41	3.99	1.38	2
B-10	9.91	2.29	2.53	0.93	2	8.83	2.18	3.6	1.28	1
B-11	10.45	2.35	2.72	1.00	3	10.67	2.37	2.82	1.04	2.5
B-12	14.71	2.69	4.37	1.47	1	16.37	2.80	4.9	1.59	2.5
Mean	14.12	2.62	4.78	1.51	1.98	13.91	2.59	4.87	1.52	1.96
(S.D.)	(3.63)	(0.24)	(1.76)	(0.34)	(0.65)	(4.65)	(0.30)	(1.93)	(0.36)	(0.53)

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Amoxicillin Capsules

Statistical parameter	Bioavailability parameters [#] (α = 0.05)	
	AUC _t	C _{max}
Difference	-1.46%	2.01%
Power (1-β)	0.9	0.9
F value ^a	0.018	0.006
Test/Reference point estimate	0.967	1.011
90% confidence interval	log0.91 ≤ δ ≤ log1.03	log0.93 ≤ δ ≤ log1.10

[#]The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of logarithmically transformed data.

^aF(1,22) = 4.301

Table III에 나타내었다. 이 통계처리 결과에서 알 수 있듯이 유의수준 (α)=0.05의 구간 순서 효과 검정에서 F값이 F분석 표의 한계값인 F(1,22)=4.301보다 작아 교차 시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 또한, 대조약과 시험약의 로그 변환 한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.91에서 log

1.03 및 log0.93에서 log1.10으로서 log0.8에서 log1.25 이내 이어야 한다는 생물학적동등성시험기준⁶⁾을 만족하였다. 이상의 결과로부터 시험약인 “곰실린 캡셀”은 대조약인 “파목신 캡셀”에 대하여 평가항목 AUC_t와 C_{max}에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

결 론

식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준⁶⁾에 따라 대웅제약주식회사의 “곰실린 캡셀”을 시험약으로 하고 동화약품공업주식회사의 “파목신 캡셀”을 대조약으로 하여 2×2 교차 시험법에 따라 건강한 성인 남성 지원자 24명에게 1캡슐 (아목시실린 500 mg)씩을 경구 투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 농도-시간곡선하 면적(AUC)과 최고 혈중 농도(C_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다. 또한 대한약전 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “파목신 캡셀”과 시험약인 “곰실린 캡셀”에 대해 대한약전의 용출시험법 제 2법인 패들법에 따라 시험한 결과 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물의 4가지 시험액에서 시험약과 대조약의 용출은 의약품동등성관리규정⁸⁾의 용출양상의 동등성 판정기준에 적합하여 동등성이 인정되었다.

2. 두 가지 비교평가항목(AUC_t 및 C_{max})의 로그변환한 값에 대하여 분산분석을 실시한 결과 각 비교항목에 있어 모두 유의수준(α)=0.05의 구간 순서효과 검정에서 F값이 F분 석표의 한계값 보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. AUC_t의 경우 대조약과 시험약의 로그변 환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.91에서 log1.03이었 고 C_{max}의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.93에서 log1.10로서 두 항목 모두 log 0.8에서 log1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기 준⁶⁾을 충족시켰다.

이와 같이 시험약인 “곰실린 캡셀”은 대조약인 “파목신 캡셀”에 대하여 생물학적 동등성의 판단 기준인 두 항목

(AUC_t와 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 대웅제약주식회사의 지원을 받아 서울의과학연 구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) M. Kidwai, P. Sapra and K.R. Bhushan, Synthetic strategies and medical properties of beta-lactams. *Curr. Med. Chem.*, **6**, 195-215 (1999).
- 2) American Society of Health-System Pharmacists, Amoxicillin. *AHFS Drug Information*, 380-382 (2001).
- 3) L.R. Pires de Abreu, R.M. Ortiz, S.C. de Castro and J.Jr. Pedrazzoli, HPLC determination of amoxicillin comparative bioavailability in healthy volunteers after a single dose administration. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **6**, 223-230 (2003).
- 4) D. Zarowny, R. Ogilvie, D. Tamblyn, C. MacLeod and J. Ruedy, Pharmacokinetics of amoxicillin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **16**, 1045-1051 (1974).
- 5) G.A. Digenis, E.P. Sandefer, R.C. Page, W.J. Doll, T.B. Gold and N.B. Darwazeh, Bioequivalence study of stressed and nonstressed hard gelatin capsules using amoxicillin as a drug marker and gamma scintigraphy to confirm time and GI location of in vivo capsule rupture. *Pharm. Res.*, **17**, 572-582 (2000).
- 6) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험 기준 (2002. 11. 22).
- 7) Y.J. Lee, Y.G. Kim, M.G. Lee, S.J. Chung, M.H. Lee and C.K. Shim, Analysis of bioequivalence study using log-transformed model. *Yakhakhoeji*, **44**, 308-314 (2000).
- 8) 식품의약품안전청 고시 제 2002-61호, 의약품동등성시험관 리규정 (2002. 11. 22).