

시클러 캡슐(세파클러 250 mg)에 대한 경보세파클러 캡슐의 생물학적동등성

조혜영 · 강현아 · 김세미 · 박찬호 · 오인준 · 임동구 · 문재동* · 이용복†
전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, *전남대학교 의과대학
(2004년 10월 17일 접수 · 2004년 12월 10일 승인)

Bioequivalence of Kyongbocefactor Capsule to Ceclor Capsule (Cefactor 250 mg)

Hea-Young Cho, Hyun-Ah Kang, Se-Mi Kim, Chan-Ho Park, Injoon Oh,
Dong-Koo Lim, Jai-Dong Moon* and Yong-Bok Lee†

Institute of Bioequivalence and Bridging Study, College of Pharmacy, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea
*Medical School, Chonnam National University, Gwangju 501-757, Korea
(Received October 17, 2004 · Accepted December 10, 2004)

ABSTRACT—The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two cefactor capsules, Ceclor (Lilly Korea Co., Ltd.) and Kyongbocefactor (Kyongbo Pharm. Co., Ltd.), according to the guidelines of the Korea Food and Drug Administration (KFDA). The release of cefactor from the two cefactor formulations *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method with various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution and water). Twenty four healthy male subjects, 22.96±1.52 years in age and 67.03±7.90 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one capsule containing 250 mg of cefactor was orally administered, blood was taken at pre-determined time intervals and the concentrations of cefactor in serum were determined using HPLC method with UV detector. The dissolution profiles of two formulations were similar at all dissolution media. In addition, the pharmacokinetic parameters such as AUC_t, C_{max} and T_{max} were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC_t, C_{max} and untransformed T_{max}. The results showed that the differences between two formulations based on the reference drug, Ceclor, were -1.90%, 2.68% and -7.60% for AUC_t, C_{max} and T_{max}, respectively. There were no sequence effects between two formulations 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 0.91~log 1.06 and log 0.92~log 1.18 for AUC_t and C_{max}, respectively). Thus, the criteria of the KFDA bioequivalence guideline were satisfied, indicating Kyongbocefactor capsule was bioequivalent to Ceclor capsule.

Key words—Cefactor, Kyongbocefactor, Ceclor, Bioequivalence, HPLC

세파클러(cefactor, 3-Chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid, monohydrate)는 제 2세대 경구용 세파계 항생제이며 cephalosporin계 반합성 유도체로 세균의 세포벽 합성을 저해하여 살균작용을 나타내며 기존의 1세대 경구용 세파계 항생제에 비해 강력한 항균력을 가진다. 세파클러는 경구투여 후 위장관에서 50~75% 이상 흡수되고, 소실상 반감기는 0.5~1.32시간, 최고혈중농도에 도달하는 시간은 0.5~1시간으로 보고 되어 있다. 또한 세파클러는 혈장단백결합율이 25%에 이르고 대부분 미변화체로 노를 통해 배설된다.¹⁻⁷⁾

국내에서는 한국릴리 주식회사에서 “시클러 캡슐”이라는 상품명으로 세파클러 캡슐제(세파클러 250 mg(역가))를 제조

하여 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 생물학적동등성시험 기준⁸⁾에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 주식회사 경보약품에서 발매하고자 하는 세파클러 제제인 “경보세파클러 캡슐”이 기존의 세파클러 제제인 “시클러 캡슐”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험 기준⁸⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~26세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 세파클러의 혈청 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최고 혈청 중 농도(C_{max})와 최고 혈청 중 농도 도달

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)530-2931, E-mail : leeyb@chonnam.chonnam.ac.kr

시간(T_{max})에 대하여 T_{max} 를 제외한 AUC와 C_{max} 는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, “경보세파클러 캡슐”과 “시클러 캡슐”에 대하여 대한약전 제 8개정 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.

실험 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준⁹⁾ 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 주식회사 경보약품(아산)의 “경보세파클러 캡슐”(제조번호: D9001, 제조일시: 2004. 8. 26), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 한국릴리 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 “시클러 캡슐”(제조번호: L1692Y1, 사용기한: 2005. 12. 10)으로 세파클러를 250 mg(역가) 함유하는 캡슐제이다.

세파클러 표준품은 주식회사 경보약품으로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 세프라딘 표준품은 일성신약 주식회사로부터 제공받았다. HPLC용 메탄올(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중의제약, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 빙초산, 트리클로로 초산 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

용출시험용 기기로는 용출시험기(대건과학, 서울, 한국) 및 자외가시부 분광광도계(Jasco V-550, Jasco Co., Tyoko, 일본)를 사용하였으며, 혈중약물농도분석 기기로는 HPLC용 펌프(LC 10ADvp, Shimadzu, Kyoto, 일본), Symmetry C₁₈(입자경 5 μ m, 4.6 mm \times 150 mm, Waters Co., MA, 미국), UV 검출기(SPD 10Avp, Shimadzu, Kyoto, 일본), 주입기(Model 9725i, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(SCL-10Avp, Shimadzu, Kyoto, 일본), 원심분리기(Eppendorf Centrifuge 5415C, Brinkmann Inst. Inc., NY, 미국), pH 측정기(Model 7, Corning Ltd., Halstead Essex England, 영국) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

비교용출시험

대조약 “시클러 캡슐”과 시험약 “경보세파클러 캡슐” 각 12캡슐씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2

법(패들법, 싱커사용)에 따라 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 물의 용출액을 각각 900 ml씩 사용하여 5, 10 및 15분에 용출액을 채취하고 여과한 후 자외가시부 분광광도계(265 nm)를 사용하여 용출률을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁸⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 32명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 24인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 67.03 ± 7.90 kg, 평균 나이는 22.96 ± 1.52 세이었다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐 아니라 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 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 I기 때 A군에는 대조약인 “시클러 캡슐 250밀리그램”을, B군에는 시험약인 “경보세파클러 캡슐”을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1캡슐(세파클러 250 mg(역가))로 하였다. 한편, 세파클러의 최종상의 반감기는 약 0.5 - 1.32시간^{3,5)}으로 보고되어 있어 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 7일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter (JELCOTM, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1캡슐씩을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5 및 6시간째(총 12시점에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 즉시 혈청분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 80°C 에서 보관하였다.

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

혈청 중 세파클러의 정량

혈청 중 세파클러 함량은 이미 보고된 세파클러 HPLC분석법^{3,6)}을 참고하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로 물:메탄올=88:12(v/v)에 1.25% 빙초산 11 ml를 넣은 혼합용액을 사용하였고, 유속 0.8 ml/min, 주입량 50 µl 및 UV 검출기(265 nm)를 이용하여 정량하였으며 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

세파클러 표준품을 물에 녹여 농도를 1000 µg/ml로 만든 후 -20°C에서 냉동 보관시키고, 쓸 때 녹여 냉동 보관하였던 blank 혈청을 가하여 세파클러의 혈청 중 최종 농도가 각각 0.1, 0.5, 1, 5 및 10 µg/ml씩 되도록 검량선용 표준혈청액을 만들었다. 각각의 검량선용 표준혈청 0.5 ml에 내부표준물질로 세프라딘을 사용하여 -20°C에 냉동보관하였던 내부표준물질 메탄올용액(50 µg/ml)을 녹인 것 25 µl와 6% 트리클로로 초산 용액을 0.5 ml을 가하고 30초간 vortexing 하였다. 이것을 12,000 rpm에서 10분간 원심분리시킨 후 상층 50 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 세파클러의 피크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라 0.1, 0.5, 1 및 5 µg/ml 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 상대추출율을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -80°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 0.5 ml에 내부표준물질로 세프라딘 메탄올용액(50 µg/ml) 25 µl를 가한 후 상기 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC에 주입하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 세파클러의 피크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 세파클러의 농도(µg/ml)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“시클러 캡슐” 및 “경보세파클러 캡슐”을 각각 1캡슐씩 24명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max}를 제외한 AUC와 C_{max}의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test¹⁰⁾를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고

90% 신뢰한계를 구하였다. 이 때, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. “시클러 캡슐 250밀리그램”에 대한 “경보세파클러 캡슐”의 생물학적동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁸⁾에 따라 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 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 약물흡수의 전제조건이 되는 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약의 용출률을 비교하기 위하여 비교용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 폐들법에 따라 용출시험한 결과 모든 용출액 조건에서 5분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었으므로 두제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단하였다(Figure 1).

혈청 중 세파클러 정량

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 세프

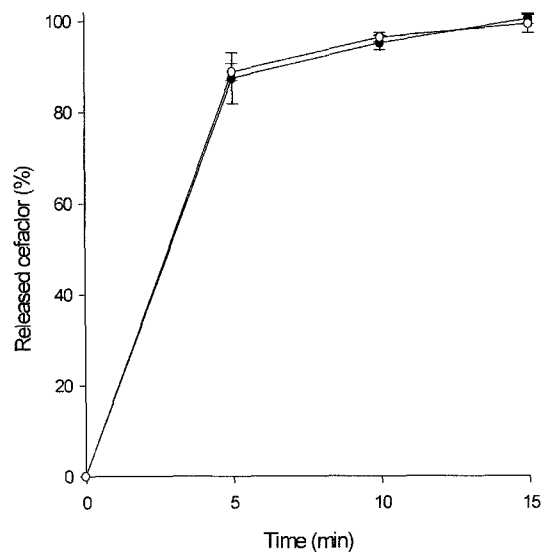


Figure 1—Dissolution profiles of cefaclor from Ceclor (●) and Kyongbocefalor capsules (○) in water (n=12, mean±S.D).

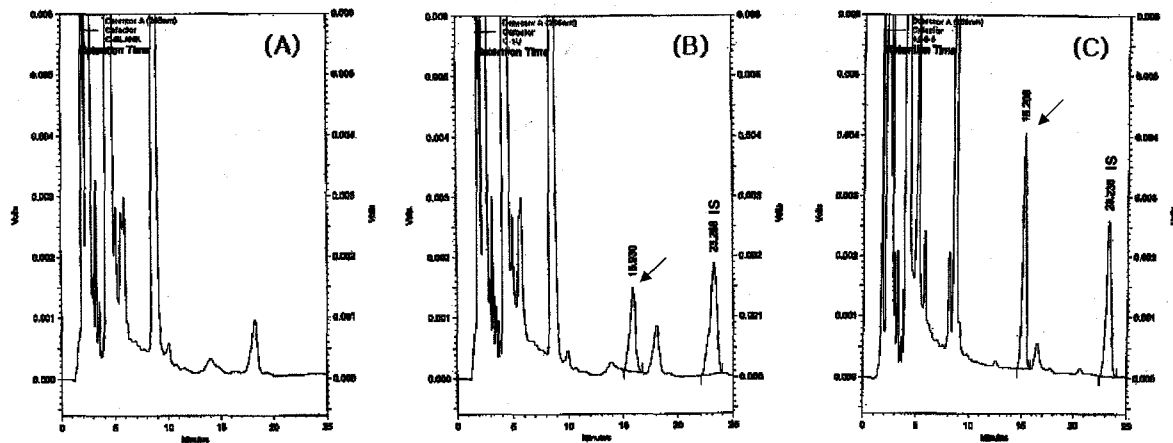


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with cefaclor (1 µg/ml) and internal standard (IS, cephradine 2.5 µg/ml) and (C) serum sample at 1.5 hr after oral administration of 250 mg cefaclor capsule. ✓=cefaclor peak.

라딘과 세파클러를 함께 가한 것 및 세파클러 캡슐 투여 후 1.5시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 세파클러 피이크의 출현시간은 약 15.5분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 23.2분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 0.1 µg/ml이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료 중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은 94.86 ± 4.99이었다. 혈청 시료로부터 구한 세파클러의 검량선은 피이크 면적비(y) = 0.508 × 세파클러 농도(µg/ml, x) + 0.021(r = 0.9999, p < 0.01)로 0.1~10 µg/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 세파클러의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났고 0.1, 0.5, 1 및 5 µg/ml의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청 중 세파클러에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수

있는 적합한 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청 중 세파클러 농도 추이

시험약과 대조약으로 “경보세파클러 캡슐”과 “시클러 캡슐”을 각각 1캡슐씩 피험자 24명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 세파클러 평균 농도를 Figure 3에 나타내었으며, 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “시클러 캡슐”의 평균 AUC(µg·hr/ml)는 7.88 ± 1.79, 시험약인 “경보세파클러 캡슐”은 7.73 ± 1.83으로 대조약에 대

Table I—Reproducibility for the HPLC Analysis of Cefaclor in Human Serum

Concentration (µg/ml)	Precision C.V.(%)		Accuracy (%; n=5)
	Intra-day C.V.(%)(n=5)	Inter-day C.V.(%)(n=5)	
0.1	9.72	7.58	87.38
0.5	11.44	9.49	104.96
1	10.07	6.45	110.50
5	11.71	4.03	109.97

C.V.(Coefficient of Variation)=100×S.D./mean.

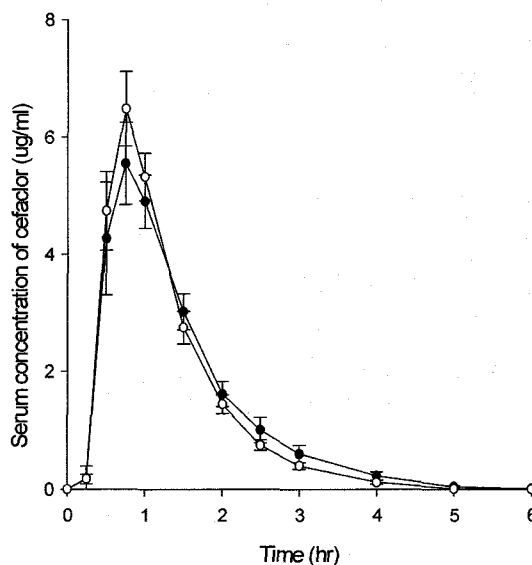


Figure 3—Mean serum concentration-time curves of cefaclor following oral administration of Ceclor (●) and Kyongbocefaclor capsules (○) at the dose of cefaclor 250 mg (±S.E., n=24).

Table II—Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Cefclor and Kyongbocefactor Capsules at the Cefaclor Dose of 250 mg

Subjects	Cefclor Capsule					Kyongbocefactor Capsule				
	AUC _t (μg·hr/ml)	Ln AUC _t	C _{max} (μg/ml)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (μg·hr/ml)	Ln AUC _t	C _{max} (μg/ml)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)
A1	8.89	2.18	4.64	1.53	1.00	7.49	2.01	6.79	1.92	0.50
A2	6.90	1.93	3.87	1.35	1.00	7.67	2.04	6.14	1.81	0.50
A3	8.96	2.19	7.67	2.04	0.75	9.47	2.25	7.22	1.98	1.00
A4	4.54	1.51	6.05	1.80	0.50	4.85	1.58	4.87	1.58	0.75
A5	9.03	2.20	12.13	2.50	0.50	12.44	2.52	12.22	2.50	0.75
A6	10.46	2.35	5.63	1.73	1.00	9.89	2.29	8.94	2.19	0.50
A7	7.61	2.03	8.05	2.09	0.75	6.21	1.83	5.76	1.75	0.75
A8	5.43	1.69	3.78	1.33	1.50	6.18	1.82	4.61	1.53	1.00
A9	6.28	1.84	4.15	1.42	1.00	6.66	1.90	5.19	1.65	1.00
A10	9.39	2.24	8.25	2.11	0.50	8.73	2.17	8.49	2.14	0.50
A11	7.65	2.04	6.36	1.85	0.75	6.63	1.89	4.92	1.59	0.75
A12	5.78	1.75	6.04	1.80	1.00	6.59	1.88	4.34	1.47	1.50
B1	10.27	2.33	9.24	2.22	0.75	10.36	2.34	9.90	2.99	0.75
B2	7.03	1.95	7.65	2.03	0.50	7.89	2.07	8.15	2.10	0.75
B3	7.17	1.97	9.04	2.20	0.50	5.97	1.79	6.55	1.88	0.75
B4	8.96	2.19	8.04	2.08	0.75	7.95	2.07	7.05	1.95	0.75
B5	9.17	2.22	9.34	2.23	0.50	7.71	2.04	6.36	1.85	0.75
B6	6.11	1.81	5.55	1.71	0.75	7.21	1.98	5.66	1.73	0.75
B7	6.28	1.84	3.61	1.28	1.00	9.43	2.24	7.59	2.03	0.75
B8	10.94	2.39	5.91	1.78	1.00	5.93	1.78	4.83	1.57	0.75
B9	9.30	2.23	5.10	1.63	1.50	8.65	2.16	8.45	2.13	0.75
B10	6.05	1.80	6.11	1.81	0.50	4.44	1.49	4.87	1.58	0.50
B11	6.91	1.93	4.92	1.59	1.00	8.87	2.18	9.23	2.22	0.75
B12	10.09	2.31	10.25	2.33	0.75	8.40	2.13	7.46	2.01	0.75
Mean	7.88	2.04	6.72	1.85	0.82	7.73	2.02	6.90	1.89	0.76
(S.D.)	1.79	0.24	2.24	0.34	0.29	1.83	0.24	1.97	0.28	0.21

한 평균치 차가 -1.90%이었고, C_{max}(μg/ml)는 6.72 ± 2.24와 6.90 ± 1.97으로 2.68%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 0.82 ± 0.29와 0.76 ± 0.21으로 -7.60%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

먼저 유의수준 α가 0.05일 때 T_{max}와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 값에 대한 F비(F_G)가 F분석표의 한계값인 F(1,22) = 4.301보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 log 0.91~log 1.06 및 log 0.92~log(1.18)로 나타나 log(0.8)에서 log(1.25)이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰한계는 -21.31% ~ 6.12%로 ±20% 이내이어야 한다는 조건을 만족시키지는 못하였지만 세파클러가 응급시나 신속한

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Cefaclor Capsules[#]

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	-1.90%	2.68%	-7.60%
F _G ^{a)}	0.2714	1.0918	0.5706
Test/Reference point estimate	0.9802	1.0429	-0.0625
Confidence interval (δ) ^{b)}	log0.91 ≤ δ ≤ log1.06	log0.92 ≤ δ ≤ log1.18	-21.31 ≤ δ ≤ 6.12

[#]The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the T_{max} values on the basis of untransformed data.

^{a)}α=0.05, F(1, 22)=4.301, ^{b)}α=0.05.

효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검정시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “경보세파클러 캡슐”은 대조약인 “시클러 캡슐”에 대하여 생물학적동등성 시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

주식회사 경보약품에서 발매하고자 하는 세파클러 제제인 “경보세파클러 캡슐”이 기존의 세파클러 제제인 한국릴리 주식회사의 “시클러 캡슐”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁸⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~26세) 24명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 세파클러의 T_{max}와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교 용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “시클러 캡슐 250밀리그램”과 시험약인 “경보세파클러 캡슐”에 대하여 대한약전 VIII에 수재된 제 2법(패들법, 싱커사용)에 따라 용출시험한 결과 모든 용출액 조건에서 5분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 “시클러 캡슐”의 평균 AUC_t($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)는 7.88 ± 1.79 , 시험약인 “경보세파클러 캡슐”은 7.73 ± 1.83 으로 대조약에 대한 평균치 차가 -1.90%이었고, C_{max}($\mu\text{g}/\text{ml}$)는 6.72 ± 2.24 와 6.90 ± 1.97 으로 2.68%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 0.82 ± 0.29 와 0.76 ± 0.21 으로 -7.60%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. “시클러 캡슐”에 대한 “경보세파클러 캡슐”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해 유의수준 $\alpha = 0.05$ 에서 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각 $\log(0.91) \sim \log(1.06)$ 및 $\log(0.92) \sim \log(1.18)$ 로 나타나 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ 이어야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, T_{max}(hr)에 대한 90% 신뢰한계(δ , %)는

-21.31%~6.12%로 $\pm 20\%$ 이내이어야 하는 조건을 만족시키지는 못하였지만 세파클러가 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이와 같이 시험약인 “경보세파클러 캡슐”은 대조약인 “시클러 캡슐”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 주식회사 경보약품의 지원을 받아 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소에서 수행 되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) 천성국, 남기원, 류재환, 김남재, 송보완, 서성훈, 이경태, 대원제약 원클러[®] 캡셀(Cefaclor 250 mg)제의 생물학적 동등성 평가, *병원약사회지*, **19**(2), 166-171 (2002).
- 2) H. Sourgens, H. Derendorf and H. Schifferer, Pharmacokinetic profile of cefaclor, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**(9), 374-380 (1997).
- 3) 윤민혁, 김호순, 최용포, 권광일, 세파클러 250 mg 캡셀의 생물학적 동등성, *한국임상약학회지*, **12**(2), 71-75 (2002).
- 4) 이신화, 윤민혁, 최경업, 권광일, 세파클러 375 mg 서방정의 생물학적 동등성, *한국임상약학회지*, **13**(1), 13-17 (2003).
- 5) X. Chen, D. Zhong, B. Huang and J. Cui, Determination of cefaclor in human plasma by a sensitive and specific liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method, *J. Chromatogr. B*, **784**, 17-24 (2003).
- 6) M. Tutunji, O. Jarrar, M. Musameh, S.M. Alam, Quamruzaman and R. Dham, Bioequivalence evaluation of two brands of cefaclor 500 mg capsules: quantification of cefaclor using solid phase extraction technique, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **26**, 149-153 (2001).
- 7) Martindale, The complete drug reference, 32 edition 1999, 163 (1999).
- 8) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험 기준 (2002. 11. 22).
- 9) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리 기준 (2000. 1. 4).
- 10) Statistical Solutions Ltd., Equiv Test[®] 2.0, U.K. (2001).