

개선된 사람 혈장중 세파클러 농도 정량법을 이용한 세파클러 캡슐의 생체이용률 측정

김태완 · 송옥경 · 한선영 · Cao, Qing-Ri · 박미진 · 강성하* · 신관석 · Cui, Jing-Hao** · 이범진†

강원대학교 약학대학, *한림대학교부속 춘천성심병원, **연변대학교 약학대학

(2005년 1월 13일 접수 · 2005년 4월 12일 승인)

Bioavailability of Cefaclor Capsules Using an Improved Analytical Method of Cefaclor in Human Plasma

Tae-Wan Kim, Ok-Kyoung Song, Sun-Young Han, Qing-Ri Cao, Mi-Jin Park, Sung-Ha Kang*,
Kwan-Seog Sin, Jing-Hao Cui** and Beom-Jin Lee†

College of Pharmacy, Kangwon National University, *Hallym Medical Center, Chuncheon 200-704, Korea,

**College of Pharmacy, Yanbian University, Jilin, P.R. China.

(Received January 13, 2005 · Accepted April 12, 2005)

ABSTRACT – After establishing improved HPLC analytical method of cefaclor in human plasma samples, a bioavailability study of cefaclor capsules was conducted according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The standard calibration curve using an HPLC with UV detector was constructed in a range of 0.0324~16 µg/ml. The 6% perchloric acid instead of 6% trichloroacetic acid was used to precipitate plasma protein. The HPLC chromatograms were precisely and accurately resolved when spiked with human plasma spiked with cefaclor and cephalixin (internal standard). Twenty healthy male Korean volunteers received two commercial cefaclor capsules, Neocel[®] capsule (Jinyang Pharm. Co., Ltd) or Ceclor[®] capsule (Lilly Korea. Co., Ltd.) at the 250 mg cefaclor in a 2 × 2 crossover study. There was a one-week washout period between the doses. Plasma concentrations of cefaclor were monitored for 8 hours after oral drug administration. AUC_t, the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 8 hr (13 points), 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 cross-over design was properly performed. The 90% confidence intervals of the AUC_t ratio and the C_{max} ratio for Neocel[®]/Ceclor[®] were 0.9049 ≤ δ ≤ 1.0304 and 0.9776 ≤ δ ≤ 1.226, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of 0.80-1.25. Thus, our study demonstrated the bioequivalence of Neocel[®]/Ceclor[®] with respect to the extent of absorption.

Key words – Cefaclor capsules, Dissolution, HPLC, Pharmacokinetic parameters, Bioequivalence

세파클러(Cefaclor; 3-Chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid, monohydrate)는 cephalosporin계 반합성 유도체로서 세균의 세포벽 합성을 저해하여 살균작용을 나타내는 제 2세대 경구용 항생제이다. 세파클러는 세파렉신과 유사한 특징을 갖고 있으며, 기존의 1세대 경구용 세파계 항생제에 비해 강력한 항균력을 나타낸다. 경구활성이 있는 세파클러는 비교적 광범위한 항균스펙트럼을 갖고 있으며, 그람음성균 감염에 우수한 효과가 있다.^{1,2)} 또한 β-lactamase에 상당히 안정하여 세파렉신 및 세프라딘 내성균주에도 유효하며,³⁾ 특히 암피실린에 내성을 보이는 β-lactamase 생성균주를 포함하여 Haemophilus influenzae에 대해 높은

항균효과를 갖는다. 세파클러 500 mg을 건강한 성인에게 경구투여했을 때 최고 혈중농도는 13 µg/mL이며 최고 혈중농도에 도달하는 시간은 약 0.5-1시간, 혈장 중 소실반감기는 0.6-0.9시간으로 보고되어 있다.^{1,2)}

국내의 세파클러 제제는 주식회사 한국릴리의 시클러[®] 캡슐을 비롯한 다수의 제제가 사용되고 있는데, 처방된 세파클러 제제를 성분, 함량 및 제형이 동일한 다른 제제로 대체하여 조제하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학 적동등성시험기준에 따라 생체시험을 통해 생체이용률을 평가할 필요가 있다.⁴⁾

혈장중 약물농도 분석시 이전에 보고된 방법은 고상추출법을 사용한 경우로 검량선의 정량한계도 0.56-1.0 µg/ml이었다.^{1,3)} 본 연구에서는 단순한 용매추출법에 의하여 개선된 표준검량선을 확립한 후 주식회사 한국릴리의 “시클러[®] 캡

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 033)250-6919, E-mail : bjl@kangwon.ac.kr

셀”(세파클러 모노하이드레이트 250 mg)이 진양제약 주식회사의 “네오세프® 캡셀”(세파클러 모노하이드레이트 250 mg)과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 건강한 성인 남성 지원자 20명에게 1캡셀(세파클러 모노하이드레이트 250 mg)씩을 경구투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 주요한 약물동태학적 변수들인 혈중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC)과 최고 혈중 농도(C_{max})에 대하여 두 세파클러 제제간의 생체이용률을 비교하고자 하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험 방법

시약 및 기기

시험약으로 진양제약 주식회사의 “네오세프® 캡셀”, 대조약으로 주식회사 한국릴리의 “시클러® 캡셀”을 사용하였다. 세파클러의 혈중농도 분석시에 사용된 시약으로는 HPLC용 아세토니트릴과 빙초산, 메탄올, 생리식염수 그리고 헤파린을 사용하였다. 기기로는 HPLC system(Jasco set, 일본)으로 dual pump(PU-980), autosampler(AS-950-10), UV detector(UV-975, 264 nm)을 사용하였으며, 컬럼은 Haisil® C18 ODS (150 × 4.6 mm)이었고 피크분석은 Borwin data analysis system을 사용하였고 기타 혈장 원심분리기(한일기기, 한국), vortex mixer, pH meter, deep freezer를 사용하였다.

비교용출 시험

대조약 “시클러® 캡셀”과 시험약 “네오세프® 캡셀” 각 6 캡셀씩을 취하여 대한약전 제 7개정 용출시험법중 제 1법(패들법)에 따라 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 제 1액 (pH 1.2), pH 4.0 시험액, 제 2액 (pH 6.8) 및 물 900 ml를 각각 사용하여 각 용출액의 규정된 용출 진행 시간에 따라 2-6시간까지 용출액을 채취하고 0.45 µm 멤베레인 필터로 여과시킨 다음 자외선/가시부 분광광도계 (264 nm)를 사용하여 흡광도 측정법에 따라 용출률을 산출하였다.

혈장 중 세파클러의 정량

혈장중 세파클러의 정량분석법은 이미 보고된 논문을 참조하여 개발하였으며 아래와 같이 수행하였다.^{1,3)} 세파클러 표준품을 HPLC 이동상에 녹여 농도를 166 µg/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 blank 혈장으로 희석하여 세파클러의 혈장 중 농도가 각각 0.0324, 0.0648,

0.1297, 0.2593, 1.0375, 4.15 및 16.6 µg/ml 농도가 되도록 혈장시료를 만들었다. 각각의 표준혈장 100 µl에 내부표준물질로 세팔렉신 (200 µg/ml) 10 µl를 가한 후 흔들어 섞었다. 여기에 perchloric acid (6%) 100 µl를 가한 후 30초간 vortexing한 다음, 원심분리기로 15000 rpm의 조건으로 3분간 원심분리하였다. 상징액 100 µl를 autosampler를 사용하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적비에 대한 세파클러의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였다.

피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 1분간 진탕한 다음 혈장 100 µl를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 세팔렉신(200 µg/ml) 10 µl를 가한 후 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC에 주입하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크면적에 대한 세파클러의 피이크면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장중 세파클러의 농도를 구하였다

피험자 선정

피험자는 지원자 모집 공고를 통하여, 19-55세의 건강한 성인 남성으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원자 35명을 모집하였다. 지원자 35명에 대한 건강진단은 한림대학교 부속 춘천성심병원 (춘천시 교동 153)에서 실시하였다. 지원자들은 전문의의 문진과 내과적인 진찰을 받고 임상병리검사를 실시하였으며 이들 중 피험자 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 건강한 사람으로 판정된 20명을 피험자로 선정하였다.

본 시험에 최종 선정된 사람들은 남성으로서 평균체중은 67.4 kg, 나이는 22-25세 (평균 23.6세)이었다. 본 시험에 참여하는 지원자는 피험자에 대한 설명회를 통하여 이 시험의 목적, 시험약의 특성, 시험내용, 주의사항 및 보상내용에 대한 설명과 질의 응답을 거쳐 시험내용에 대해 충분히 숙지한 후 자발적인 의사에 따라 서면동의절차를 거쳐 본 시험에 참가하였다.

피험자 관리

모든 피험자는 정해진 투약일 일주일 전부터 음주나 다른 약물의 복용을 금하였다. 시험 전일 오후 6시에 피험자 전원을 소집하여 동일한 식사를 제공한 후 식사종료 시점인 8시 이후부터 익일 약물투약 후 5시간(대략 오후 1시경)까지는 금식시켰다. 저녁식사를 마친 후 본 시험의 목적, 방법,

이상약물반응 발생 가능성 및 이에 대한 대책 등에 대하여 다시 주지시켰다. 무작위로 20명의 피험자를 두 그룹으로 나누어 각각의 피험자에게 자신의 그룹과 피험자 번호를 알려 주었으며 시험 당일에는 이름표를 부착하도록 하였다. 저녁 식사 후 피험자들에게 시험내용과 주의사항을 다시 한번 주지시키고 밤 10경에 취침하도록 하였다. 또한 투약 12시간 전부터 채혈종료 시까지 피험자의 운동, 식사, 흡연, xanthine 계 음료 및 음주 등을 철저히 제한관리 하였다. 시험당일 한림대학교 부속 춘천성심병원에 7시 경에 도착하여 시험 준비에 착수하였다. 투약 후 5시간까지는 금식 상태를 유지시켰으며, 투약 후 5시간 제 채혈을 마친 후 동일한 점심식사를 섭취하였고 마지막 8시간제 채혈이 끝난 후 동일한 저녁식사를 섭취하였다. 8시간 마지막 채혈을 마친 뒤 1주일후의 제 II기 시험에 대하여 교육하고 제 II기 시험을 완료할 때까지 음주나 약물 복용을 일체 금지하도록 다시 한번 주의사항을 주지시킨 후 귀가시켰다. 시험 전 과정을 통하여 피험자 개개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였으며, 채혈이 끝난 후에는 담당의사에 의해 혈액, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하였다.

약물투약 및 혈액 채취

2×2라틴 방격법에 따라 교차시험법으로 투약계획을 세우고 20명의 피험자를 군당 10명씩 임의로 1,2의 2군으로 분류한 후 제 I기 제 1군에는 대조약인 주식회사 한국텔리의 “시클러® 캡셀”을 제 2군에는 시험약으로 진양제약 주식회사의 “네오세프® 캡셀”을 투여하였고, 제 2기에는 그 반대로 투여하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시험약 각 1캡셀(세파클러 모노하이드레이트 250 mg)을 물 240 ml와 함께 단회 경구투여하였다. 채혈횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6 및 8시간의 총 13시점에서 실시하였다. 또한 보고 되어 있는 세파클러 (500 mg 경구투여시)의 혈중 소실반감기인 0.6-0.9시간을 근거로 토대로 충분한 휴약기간을 두고자 7일로 하였다.^{1,2)}

채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 3 ml의 혈액을 빼내어 버리고 약 10 ml의 혈액을 채취하여 피험자 관리번호와 채혈시간이 기재되어 있는 vacutainer에 넣었다. 채혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리 식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 2500 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 혈장 분리관에 옮겨 담고 분석시까지 -70도에서 보관하였다. 채혈장소는 일반인들의 출입을 제한하였

고, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다.

생체이용률 파라미터의 산출 및 통계처리

생체이용률 파라미터는 계산 프로그램인 BA Calc 2002를 이용하여 구하였다. “시클러® 캡셀” 및 “네오세프® 캡셀”을 각각 1캡셀씩 20명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻은 각각의 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로부터 산출한 혈장 중 농도시간곡선하 면적 (AUC), 최고 혈장 중 농도(C_{max})로 하였으며 최고 혈장중농도 도달시간(T_{max})은 참고값으로 하였다. T_{max} 를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목의 로그변환치를 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2002를 이용하여 α (유의수준)=0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때 C_{max} 와 T_{max} 는 실측치를 사용하였으며, AUC는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구하여 사용하였다.

결과 및 고찰

비교용출

생체이용률 시험을 실시하기에 앞서 대조약과 시험약의 비교용출시험을 행하였다. 이는 동일 성분을 동일량 함유하는 제제라고 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 용출의 양상이 다르게 나타날 수 있으므로 시험약과 대조약의 용출특성을 비교하였다. 대조약과 시험약에 대하여 대한 약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과, pH 1.2에서 10분 이내, pH 4.0, 6.8, 물에서 15분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었으며, 모든 시험액에서 식품의약품 안전청이 고시한 의약품동등성시험관리규정의 용출양상의 동등성 판정기준에 적합하여 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단되었다.

혈장 중 세파클러의 정량

HPLC를 사용한 검량선의 농도 범위는 0.0324~16.6 µg/ml로 보다 넓은 범위였으며 정량 한계도 보고된 논문의 고상 추출법에 의한 0.56-0.1 µg/ml보다 개선된 표준검량선을 작성하였다.^{1,3)} 또한 6% trichloroacetic acid 대신 6% perchloric acid를 혈장중 제단백용으로 사용하였다. Trichloroacetic acid와 perchloric acid 모두 제단백용 시약으로 흔히 사용하고 있으며 모두 제단백 특성은 큰 차이는 없었으나 Trichloroacetic acid의 경우 매우 높은 조해성을 나타내는 결정으로 취급이

어렵고 정확한 중량을 취하기에 어려움이 있으나 perchloric acid는 액체상태로 취급이 상대적으로 용이한 편이다. Figure 1은 공혈장, 공혈장에 내부표준물질(cephalexin)을 가한 혈장, 약물과 내부표준물질을 함유한 혈장에 대한 HPLC 크로마토그램으로 재현성과 분리능이 양호하였다. 세파클러 피이크의 유지시간은 약 9.2-10.2분, 내부표준물질(cephalexin) 피이크의 유지시간은 약 14.8-15.9분이었고, 분석조건에서 세파클러 및 내부표준물질(I.S.)은 기타 혈장 성분들과 잘 분리되었다.

크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 최소로 하

고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80-120%인 조건을 만족하였다. 이때 본 분석방법의 정밀성 CV%는 일내 정밀성이 10% 이하, 정량한계농도에서의 일내 정밀성은 10% 이하였고, 일간 정밀성은 10% 이하, 정량한계농도에서의 일간 정밀성은 10% 이하였으며, 정확성은 90% 이상이었고 특히 정량한계농도에서의 정확성은 90% 이상이었으며, 감도는 0.0324 µg/ml이었다(Table I). 이로부터 혈장 중 세파클러에 대한 본 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

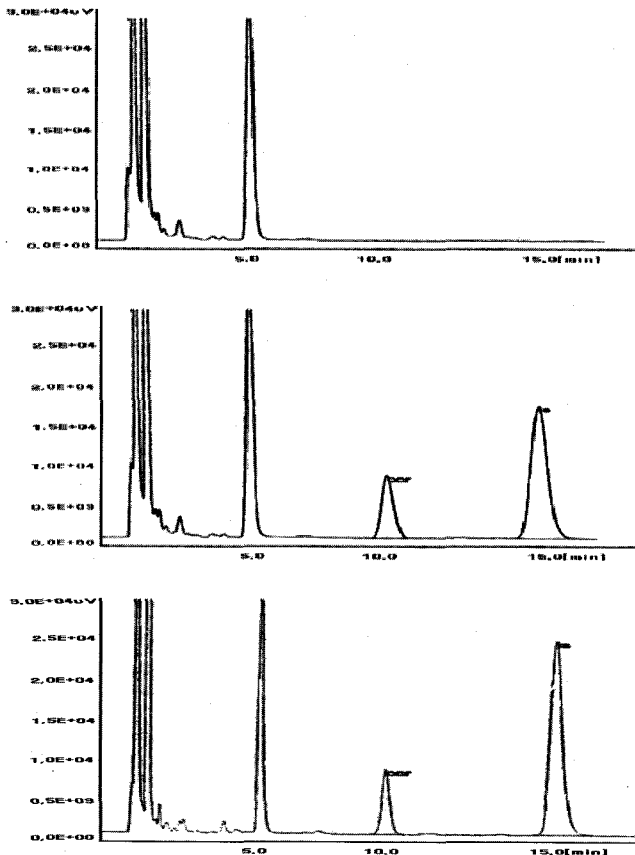


Figure 1—Chromatograms of blank human plasma (top), human plasma spiked with cefaclor and cephalixin (I.S., internal standard) (middle) and human plasma obtained from a volunteer at 0.75 hr after oral administration of cefaclor capsule (bottom).

혈장 중 세파클러의 농도추이 및 생체이용률 파라미터 산출

세파클러제제의 경우 경구투여시 최고 혈중농도에 도달하는 시간은 약 0.5-1시간이며 반감기는 0.6내지 0.9시간으로 보고되어 있다.^{1,2)} 따라서 투여된 약물이 완전히 체외로 배설될 수 있도록 반감기의 5배 이상인 7일을 휴약기간으로

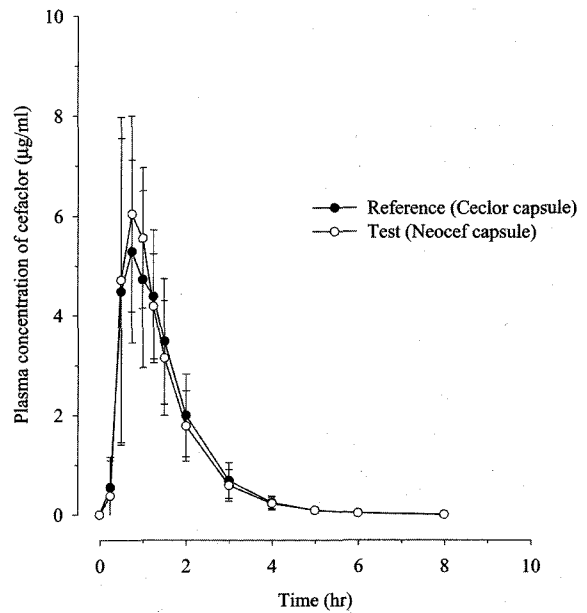


Figure 2—Plasma concentration-time curves of cefaclor following oral administration of Cefaclor capsules at the 250 mg doses (n=20, mean ± S.D.).

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

		Cefaclor concentration (µg/ml)			
		0.0324(LOQ)	0.2594	4.15	16.6
Precision	intra-day (n=5)	8.57	8.06	1.20	0.96
CV(%)	inter-day (n=5)	7.51	2.23	0.71	0.53
Accuracy %	Mean (n=5)	98.71	98.84	100.03	99.99

LOQ : Limit of quantization.
CV : Coefficient of variation.

하여 교차시험을 행했다. “시클러® 캡셀”에 대한 “네오세프® 캡셀”을 각각 1캡셀씩 20명의 지원자에게 경구 투여한 후 일정 시간 별로 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장중 약물 평균 농도를 Figure 2에 나타내었다. 채혈시간은 총 13시점으로 보고된 논문의 6시간보다 2시간 연장하여 투약후 8시간까지 채혈하였다.

또한 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터인 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}를 Table II에 나타내었다. 대

조약인 “시클러® 캡셀”의 평균 AUC_t(μg-h/ml)는 8.592 ± 1.590, 시험약인 “네오세프® 캡셀”의 평균 AUC_t(μg-h/ml)는 8.404 ± 1.453으로 대조약에 대한 평균차가 -2.19%이고, C_{max}(μg/ml)는 6.544 ± 1.660와 7.223 ± 2.021로 10.4%의 차이를 보였으며, T_{max}(hr)는 0.850 ± 0.357와 0.850 ± 0.262로 0.00%의 차이를 나타내, 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 전제 조건을 만족하였으며 이하 분산분석을 행하였다.

Table II—Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained After Oral Administration of Ceclor Capsule and Neocef Capsule at the 250 mg Doses (n=20, mean±S.D.)

Volunteer	AUC _t				C _{max}				T _{max}	
	ceclor capsule		Neocef capsule		ceclor capsule		Neocef capsule		ceclor capsule	Neocef capsule
	AUC (μg-hr/ml)	In AUC _t	AUC (μg-hr/ml)	In AUC _t	C _{max} (μg/ml)	In C _{max}	C _{max} (μg/ml)	In C _{max}	T _{max} (hr)	T _{max} (hr)
1(A1)	7.616	2.030	7.645	2.034	5.358	1.679	6.950	1.939	0.500	1.000
2(A2)	8.634	2.156	9.067	2.205	9.398	2.240	6.723	1.906	0.500	0.750
3(A3)	6.502	1.872	7.419	2.004	6.073	1.804	6.453	1.865	0.500	0.500
4(A4)	6.990	1.944	7.242	1.980	4.717	1.551	3.424	1.231	0.750	1.250
5(A5)	6.809	1.918	6.168	1.819	4.986	1.607	5.268	1.662	0.500	0.750
6(A6)	10.605	2.361	11.051	2.403	5.708	1.742	5.690	1.739	1.250	1.250
7(A7)	8.815	2.176	8.240	2.109	7.813	2.056	6.328	1.845	1.000	0.750
8(A8)	9.117	2.210	7.880	2.064	9.474	2.249	10.824	2.382	0.500	0.500
9(A9)	7.143	1.966	7.081	1.957	4.656	1.538	5.123	1.634	1.250	1.250
10(A10)	9.129	2.211	7.270	1.984	5.114	1.632	6.901	1.932	1.500	0.750
1(B1)	9.122	2.211	8.938	2.190	5.751	1.749	7.738	2.046	1.250	0.750
2(B2)	6.934	1.936	6.470	1.867	8.015	2.081	6.399	1.856	0.500	0.750
3(B3)	8.372	2.125	7.705	2.042	5.092	1.628	5.780	1.754	1.000	1.250
4(B4)	9.541	2.256	10.121	2.315	9.127	2.211	9.034	2.201	0.750	0.750
5(B5)	9.453	2.246	10.540	2.355	7.245	1.980	10.852	2.384	1.000	0.500
6(B6)	12.614	2.535	7.833	2.058	6.474	1.868	8.096	2.091	0.500	0.750
7(B7)	6.872	1.927	7.397	2.001	8.427	2.131	5.913	1.777	0.500	1.000
8(B8)	7.598	2.028	9.662	2.268	4.541	1.513	11.058	2.403	1.000	0.500
9(B9)	9.123	2.211	9.840	2.286	5.862	1.768	8.114	2.094	1.500	1.000
10(B10)	10.846	2.384	10.502	2.352	7.046	1.952	7.794	2.053	0.750	1.000
Mean	8.592	2.135	8.404	2.115	6.544	1.849	7.223	1.940	0.850	0.850
S.D.	1.590	0.179	1.453	0.171	1.660	0.247	2.021	0.285	0.357	0.262

Table III—Statistical Results of Pharmacokinetic Parameters Between Two Cefaclor Capsules

	Bioavailability Parameters*	
	AUC _t	C _{max}
Difference	-2.19%	10.4%
F value**	0.874	1.925
Test/Reference point estimate	0.965	1.094
Confidence interval (α=0.05)	0.905 ≤ δ ≤ 1.030	0.9776 ≤ δ ≤ 1.226

*The AUC_t, C_{max} and T_{max} values were calculated on the basis of logarithmically transformed data.

**F table (1,18) = 4.414

시험결과에 대한 통계처리 및 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다. 유의수준 α 가 0.05일 때 로그변환한 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 F비(FG)가 F 분석표의 한계값인 $F(1,18)=4.414$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

대조약에 대한 시험약의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대해 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 구간 순서효과는 없었으며, 90% 신뢰한계는 각각 $0.9049 \leq \delta \leq 1.0304$ 및 $0.9776 \leq \delta \leq 1.226$ 로서 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내에 들어야 한다는 시험기준을 만족하였다. 이상의 시험결과를 종합해 볼 때 시험약인 “네오세프® 캡셀”은 대조약인 “시클러® 캡셀”에 대하여 생체이용률의 판단기준인 AUC_t 및 C_{max} 가 모두 동등하다고 판정되었다.

결 론

HPLC를 이용한 사람 혈장중 세파클러의 농도 범위는 $0.0324 \sim 16 \mu\text{g/ml}$ 에서 개선된 표준검량선을 작성하였으며 6% trichloroacetic acid 대신 6% perchloric acid를 혈장중 제단 백용으로 사용하였다. HPLC chromatograms은 감도, 재현성, 정확성 및 정밀성이 우수하였으며 기준에 만족하였다.

2개의 세파클러 캡슐제제 (진양제약 주식회사의 “네오세프® 캡셀”을 시험약으로 하고 주식회사 한국릴리의 “시클러® 캡셀”을 대조약)를 2×2 교차 시험법에 따라 건강한 성인 남성 지원자 20명에게 1캡셀(세파클러 모노하이드레이트 250 mg)씩을 경구 투여한 후, 채혈시간은 보고된 논문의 6 시간보다 2시간 연장한 투약 후 8시간까지 채혈하였다. 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 생체이용률의 주요 팔미터인 혈중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC_t)과 최고 혈중 농도(C_{max})를 통계학적으로 고찰 평가하였다.

대조약인 “시클러® 캡셀”의 평균 $AUC_t(\mu\text{g}\cdot\text{h/ml})$ 는 8.592 ± 1.590 , 시험약인 “네오세프® 캡셀”의 평균 $AUC_t(\mu\text{g}\cdot\text{h/ml})$ 는 8.404 ± 1.453 으로 대조약에 대한 평균차가 -2.19% 이고,

$C_{max}(\mu\text{g/ml})$ 는 6.544 ± 1.660 와 7.223 ± 2.021 로 10.4%의 차이를 보였으며, $T_{max}(\text{hr})$ 는 0.850 ± 0.357 와 0.850 ± 0.262 로 0.00%의 차이를 나타내, 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 전체 조건을 만족하였다.

대조약에 대한 시험약의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대해 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 구간 순서효과는 없었으며, 90% 신뢰한계는 각각 $0.9049 \leq \delta \leq 1.0304$ 및 $0.9776 \leq \delta \leq 1.226$ 로서 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내에 들어야 한다는 기준을 만족하였다.

이상의 시험결과를 종합해 볼 때 개선된 혈장중 농도분석법과 채혈시간을 연장한 생체이용률 시험에서 시험약인 “네오세프® 캡셀”은 대조약인 “시클러® 캡셀”에 대하여 생체이용률 시험의 판단기준인 AUC_t 및 C_{max} 에서 모두 동등한 것으로 판정되었다.

감사의 말씀

본 연구는 진양제약 주식회사의 지원을 받아 강원대학교 종합약학연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) M. Tutunji, O. Jarrar, M. Musameh, S.M. Alam and R. Dham, Bioequivalence evaluation of two brands of cefaclor 500mg capsules: quantification of cefaclor using solid phase extraction technique. *J. Clin. Pharm. Ther.*, **26**, 149-153 (2001).
- 2) H. Sourgens, H. Derendorf and H. Schifferer, Pharmacokinetic profile of cefaclor, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**, 374-380 (1997).
- 3) P.M. Kovach and R.J. Lantz, High-performance liquid chromatographic determination of loracarbef, a potential metabolite, cefaclor and cephalixin in human plasma, serum and urine, *J. Chromatogr.*, **567**, 129-39 (1991).
- 4) Cefaclor capsules and suspension-"in-vivo bioequivalence and in-vivo dissolution testing", General information/In vivo bioequivalence guideline, *USP 24*, 2067-2068.