

씨프로바이정 (시프로플록사신 250 mg)에 대한 로프신정의 생물학적 동등성평가

김복희 · 신영희[†]

경성대학교 약학대학

(2009년 8월 5일 접수 · 2009년 11월 2일 수정 · 2009년 11월 6일 승인)

Bioequivalence of Rofcin Tablet to Ciprobay Tablet (Ciprofloxacin 250 mg)

Bok-Hee Kim and Young-Hee Shin[†]

College of Pharmacy, Kyungsoong University, Busan 608-736, Korea

(Received August 5, 2009 · Revised November 2, 2009 · Accepted November 6, 2009)

ABSTRACT – The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two ciprofloxacin tablets, Ciprobay (Bayer Korea Ltd.) and Rofcin (Binex Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The release of ciprofloxacin from the two ciprofloxacin tablets *in vitro* was tested using KP XIII Apparatus I method with dissolution media (0.01 M HCl). The dissolution profiles of two ciprofloxacin tablets were very similar at dissolution media. Twenty four healthy male volunteers were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one tablet (250 mg ciprofloxacin) was orally administrated, blood was taken and the concentrations of ciprofloxacin in serum were determined using HPLC with UV detector. The pharmacokinetic parameters such as AUC_t, C_{max} and T_{max} were calculated. The results showed that the differences in AUC_t, C_{max} and T_{max} between two ciprofloxacin tablets based on the Ciprobay were -0.63%, 3.98% and -9.23%, respectively. There were no sequence effects between two tablets in these parameter. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of log(0.8) to log(1.25)(e.g., log(0.9520)~log(1.0523) and log(0.9689)~log(1.1663) for AUC_t and C_{max}, respectively). Thus, Rofcin tablet was bioequivalent to Ciprobay tablet.

Key words – Ciprofloxacin, Rofcin, Ciprobay, Bioequivalence, HPLC

시프로플록사신(1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinoline carboxylic acid)은 DNA gyrase를 저해하여 DNA 합성을 차단함으로써 호흡기감염, 귀코인후감염, 구강치아택의 감염, 신장요로감염, 임질을 포함한 성기감염, 연조직골관절감염, 산부인과감염, 안감염, 폐혈증, 뇌막염, 복막염, 상처감염, 위장관담도감염 등에 널리 사용되는 제제이다¹⁻²⁾. 염산시프로플록사신은 경구투여 시 비교적 높은 혈청 중농도를 나타내며 반감기는 약 5시간 정도로 보고되어 있다.³⁾ 최근 건강한 한국인 24명에게 시프로플록사신 250 mg을 경구 투여하였을 때 C_{max}는 1.82±0.58 µg/mL, T_{max}는 1.00±0.38시간, 반감기는 3.11±1.07시간으로 보고되어 있다.⁴⁾

본 연구에서는 (주)바이넥스가 시판하고 있는 시프로플록사신 제제인 “로프신정”이 바이엘코리아의 시프로플록사신 제제인 “씨프로바이정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적

으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험기준⁵⁾에 따라 건강한 성인 남자 24명을 대상으로 2×2 라틴 방격법에 따라 생체이용률 시험을 한 후, 얻어진 시프로플록사신의 혈청 중 약물 농도-시간 곡선 하 면적(AUC_t), 최고 혈청 중 농도(C_{max})와 최고 혈청 중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 T_{max}를 제외한 AUC_t와 C_{max}는 로그변환 후 통계검정을 통하여 생물학적 동등성을 판정하였다.

또한 “로프신정”과 “씨프로바이정”에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 1법(회전검체통법)에 따라 비교 용출시험을 하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행하였으며 피험자 전원의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 (주)바이넥스에서 시판하고 있는 “로프신정”(제조번호 FK006), 대조약은 바이엘코리아에서 시

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 051)663-4886, E-mail : yhshin@ks.ac.kr
DOI : 10.4333/KPS.2009.39.6.451

관하고 있는 “씨프로바이정”(제조번호 E006)으로 각각 시프로플록사신을 250 mg 함유하는 정제였다. 시프로플록사신 표준품은 (주)바이넥스로 부터 공급 받았으며 내부 표준물질로 사용한 로메플록사신과 트리클로로초산은 Sigma Chem. Co. (St Louis, MO, 미국)로부터 구입하였다. HPLC용 이동상에 사용된 물은 Milli-Q (Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 mΩ-cm로 여과한 것을 사용하였으며 아세트니트릴, 메탄올 등은 Merck사(Darmstadt, 독일)에서 구입하였다.

용출시험용 기기로는 용출기(Vankel VK7000, 독일) 자외선/가시부 분광광도계(Shimadzu UV1601, 일본)를 사용하였으며, HPLC 분석에 사용된 기기는 Model L-7100 pump와 Model L-4000H UV-Vis검출기가 장착된 Hitachi HPLC 이었으며, 칼럼은 C18 (Capcell PAK C₁₈ ACR, 4.6×250 mm, Shiseido, 일본)을 사용하였다

비교용출시험

대조약 “씨프로바이정” 과 시험약 “로프신정” 각 12정씩을 취하여 대한약전 용출시험법 중 제 1법(회전검체통법)에 따라 37±0.5°C에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 0.01 M HCl 900 mL를 사용하여 5, 10, 15, 30 분에 용출액을 채취하여 276 nm에서 흡광도를 측정하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준에 근거하여 만 19-55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 27명의 지원자에 대하여 설명회를 가졌고, 이들을 대상으로 왈레스기념 침례병원에서 전문의의 건강진단을 실시한 결과 건강하다고 판정된 24명을 선정하여 동의서를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 투약 일주일 전부터 항생제 및 진통제를 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐 아니라 흡연 및 음주, xanthine계 음료 등도 제한하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 시험기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

채혈 및 피험자의 관리 등 모든 일은 왈레스기념 침례병원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다. 약물 투약은 2×2 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 하고 24명의 피험자를 군당 12명씩 무작위로 A, B 2군으로 나누고 제 I기

때 A군에는 대조약인 “씨프로바이정”을, B군에는 시험약인 “로프신정”을 투여하였고 제 II기 때는 그 반대로 투약하였다.

또한 시프로플록사신의 반감기는 250 mg을 경구 투여시 3.11 시간으로 보고⁴⁾되어 있어 생물학적 동등성 시험 기준 제 18조 4항 휴약 기간의 산정기준에 따라 반감기의 5배 이상인 7일을 휴약 기간으로 하였다.

모든 피험자들의 상완 정맥 부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 대조약 또는 시험약 1정씩을 240 mL의 물과 함께 투약하였다. 채혈은 혈청 중 소실반감기를 토대로 반감기의 3배 이상인 12시간 동안 실시하였고, 채혈 횟수는 약물 투약 직전(0)과 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 8 및 12 시간의 총 12시점에서 실시하였다. 약 7 mL의 혈액을 취하여 vacutainer에 넣고 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈청을 취하여 혈청 분리관에 옮긴 후 분석 시까지 -70°C에 보관하였다. 채혈 및 휴식 등 모든 일은 왈레스기념 침례병원에서 타인과 격리된 상태에서 진행되었다.

혈청 중 시프로플록사신의 정량

HPLC 조건

이동상으로는 5% acetic acid: 아세트니트릴: 메탄올 = 86 : 7 : 7(v/v%)로 혼합한 용액을 사용하였으며 칼럼 온도 40°C, 유속은 1.4 mL/min, 주입량은 10 µL로 하여 파장 280 nm에서 측정하였다.⁶⁻⁸⁾

검량선 작성

염산시프로플록사신 표준용액을 냉동 보관하였던 공 혈청으로 희석하여 시프로플록사신의 혈청 중 농도가 각각 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10 µg/mL 농도가 되도록 표준혈청시료를 만들었다. 내부표준물질 로메플록사신을 메탄올:증류수 (1 : 10)에 녹여 5 µg/mL이 되도록 내부표준액을 조제하였다. 각각의 표준혈청 200 µL에 내부표준액 40 µL를 가한 후 흔들어서 섞은 후 6% 트리클로로초산 100 µL를 가하고 30초간 혼합한 다음 12,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 상등액 10 µL를 이용하여 HPLC로 분석하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질에 대한 시프로플록사신의 피크 높이를 구하여 검량선을 작성하였다. 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

혈청 시료의 처리

피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 1분간 진탕한 다음 이 혈청 200 µL를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물

질로 로메플록사신 표준액(5 µg/mL) 40 µL를 가한 후 상기 검량선 작성을 위한 전처리방법에 의하여 전처리 후 분석하였다.

혈청 중 농도 계산

얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질에 대한 시프로플록사신의 피크 높이 비를 구하여 미리 작성된 검량선 으로부터 혈청 중 시프로플록사신의 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“씨프로바이정” 및 “로프신정”을 각각 1정(시프로플록사신 250 mg)씩 24명의 지원자에게 2×2 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각각의 혈청 중 약물 농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t와 C_{max} 및 T_{max}를 구하였다. 여기서 T_{max}를 제외한 대조약과 시험약의 AUC와 C_{max}는 로그변환 후 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test[®]를 이용하여 α(유의수준)=0.05에서 분산분석을 실시하였고, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준³⁾에 따라서 AUC_t 및 C_{max}의 생물학적동등성 여부를 평가하였다. 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

결과 및 고찰

비교용출시험

약물의 용출은 생체 이용률과 밀접한 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 시험약 ‘로프신정’과 대조약 ‘씨프로바이정’의 *in vitro* 용출 특성을 대한약전 용출시험법중 제 1법(회전검체통법)으로 비교한 결과 Figure 1에서 나타낸 바와 같이 0.01 M HCl 용액에서 시험 15분 이내 85% 이상 용출되었고, 두 제제의 용출 양상은 유의성 있는 차이가 없었다.

혈청 중 시프로플록사신의 정량

건강한 성인의 대조 혈청과 대조 혈청에 시프로플록사신과 내부표준 물질인 로메플록사신을 함께 가한 것 및 씨프로바이정 250 mg 투여후 0.75 시간째의 혈청을 본 분석시험방법에 따라 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 시프로플록사신 피크의 유지시간은 약 5.5~5.9분, 로메플록사신의 피크의 유지 시간은 약 6.3~6.8분으로 시프로플록사신과 로메플록사신은 기타 혈청성분들과 잘 분리되었다. 크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으

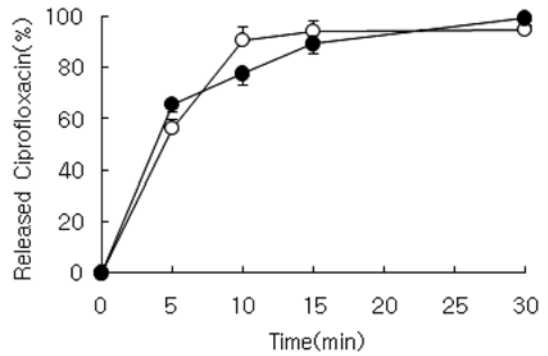


Figure 1–Dissolution profiles of ciprofloxacin from Ciprobay tablet (●) and Rofcin tablet(○) in 0.01 M HCl (n=12, mean±S.D.).

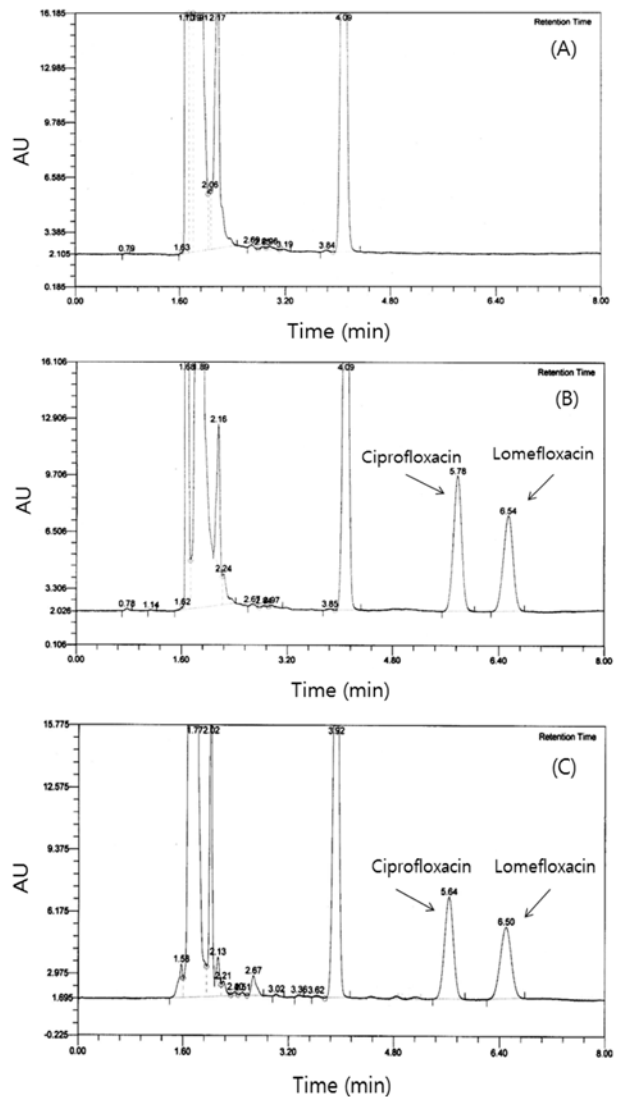


Figure 2–Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with ciprofloxacin (2 µg/mL) and internal standard (I.S., lomefloxacin 5 µg/mL), (C) serum sample (2.02 µg/mL) obtained from a volunteer(1) at 0.75 hr after an oral administration of 250 mg Ciprobay tablet.

Table I—Precision and accuracy for the HPLC analysis of ciprofloxacin in human serum

Ciprofloxacin concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Precision C.V.(%)		Accuracy(%) Mean \pm S.D.	
	intra-day(n=5)	inter-day(n=5)	intra-day(n=5)	inter-day(n=5)
0.05 (LLOQ)	6.33	4.53	96.76 \pm 6.13	99.83 \pm 4.37
0.1	3.07	3.60	96.07 \pm 2.95	100.11 \pm 3.58
0.2	1.02	2.80	98.38 \pm 1.00	100.12 \pm 2.82
0.5	0.24	2.95	98.54 \pm 0.24	102.35 \pm 3.04
1	0.24	3.24	97.54 \pm 0.23	101.46 \pm 3.27
2	0.25	2.59	100.27 \pm 0.25	101.03 \pm 3.62
5	0.48	3.63	98.46 \pm 0.48	100.66 \pm 3.65
10	0.18	2.48	98.50 \pm 0.18	101.30 \pm 2.51

로 하고 정밀성이 15%이하이고, 정확성이 80-120%인 조건을 만족하는 농도로 구하였다. 이때 본 분석방법의 정밀성 CV%는 일내 정밀성 및 일간정밀성은 10% 이하, 정확성은 85-115%이내, 감도는 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 이었다 (Table I). 이로부터 혈청 중 시프로플록사신에 대한 상기 HPLC 분석법은 생물학적동등성시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청 중 시프로플록사신의 농도 추이

“로프신정”과 “씨프로바이정”을 각각 1정 씩 24명의 지원자에게 경구 투여한 후 일정 시간 별로 채혈하여 얻은 두 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 평균 농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터인 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “씨프로바이정”의 평균 $AUC_t(\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL})$ 는 6.37 \pm 1.22, 시험약인 “로프신정”의 평균 AUC_t 는 6.33 \pm 1.13으로 대조약에 대한 평균치 차이가 -0.63%이었고, $C_{max}(\mu\text{g/mL})$ 는 2.01 \pm 0.71와 2.09 \pm 0.57으로 3.98%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내 이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으며 이하 분산분석을 행하였다. 또한, $T_{max}(\text{hr})$ 는 1.30 \pm 0.76과 1.18 \pm 0.83으로 -9.23%의 차이를 나타내어 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

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

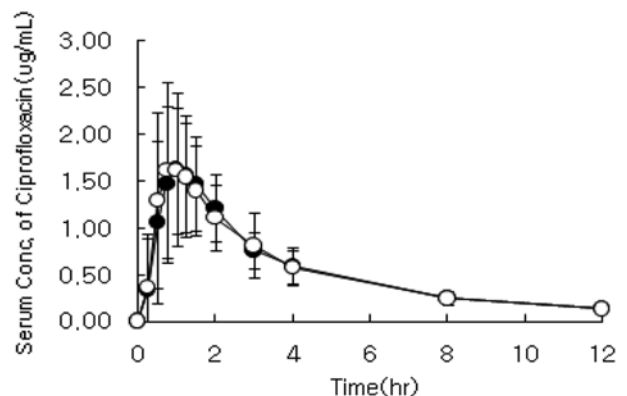


Figure 3—Serum concentration-time curves of ciprofloxacin following oral administration of Ciprobay tablet(●) and Rofcin tablet(○) at the ciprofloxacin dose of 250 mg (n=24, mean \pm S.D.).

생물학적동등성시험기준⁵⁾에 따라 유의수준(α)=0.05에서 분산 분석한 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 로그변환한 평균치의 차의 AUC_t 및 C_{max} 에 대한 90% 신뢰한계는 각각 $0.9520 \leq \delta \leq 1.0523$ 및 $0.9689 \leq \delta \leq 1.1663$ 으로 나타나 $\log 0.8 \leq \delta \leq \log 1.25$ 의 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. T_{max} 의 경우 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰한계는 $-28.1879 \leq \delta \leq 8.9879$ 으로 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 조건을 만족시키지는 못하였으나, 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 볼 때 시험약인 “로프신정”은 대조약인 “씨프로바이정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 AUC_t 및 C_{max} 에서 모두 동등한 것으로 나타나 생물학적으로 동등하다고 판정되었다.

Table II–Bioavailability parameters in normal and logarithmic scales for each volunteer obtained after oral administration of Ciprobay tablet and Rofcin tablet at the ciprofloxacin dose of 250 mg (n=24, mean±S.D.)

Volunteer	Ciprobay tablet					Rofcin tablet				
	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)
A-1	5.19	1.65	2.02	0.70	0.75	5.20	1.65	1.62	0.48	2.00
A-2	5.90	1.77	2.43	0.89	1.25	5.51	1.71	2.36	0.86	0.50
A-3	6.54	1.88	1.47	0.39	2.00	5.42	1.69	1.97	0.68	1.25
A-4	7.89	2.07	3.64	1.29	1.00	7.16	1.97	3.20	1.16	0.50
A-5	8.29	2.12	2.78	1.02	1.00	9.00	2.20	2.46	0.90	1.25
A-6	7.27	1.98	1.82	0.60	1.50	7.19	1.97	2.16	0.77	3.00
A-7	6.23	1.83	3.34	0.21	0.50	7.07	1.96	2.78	1.02	0.75
A-8	8.08	2.09	3.05	1.12	1.00	8.44	2.13	2.98	1.09	0.75
A-9	5.85	1.77	2.59	0.95	0.75	5.87	1.77	1.89	0.64	0.75
A-10	5.32	1.67	1.18	0.17	2.00	5.16	1.64	1.19	0.17	3.00
A-11	6.66	1.90	2.35	0.85	0.75	6.29	1.84	2.16	0.77	0.75
A-12	6.17	1.82	2.04	0.71	0.75	6.00	1.79	1.38	0.32	2.00
B-1	3.87	1.35	0.85	-0.16	2.00	6.25	1.83	2.07	0.73	0.75
B-2	5.16	1.64	1.42	0.35	1.00	4.43	1.49	1.27	0.24	0.50
B-3	5.48	1.70	1.36	0.31	2.00	5.54	1.71	2.11	0.75	0.50
B-4	5.61	1.73	1.65	0.50	1.25	5.56	1.72	1.57	0.45	1.50
B-5	6.77	1.91	1.07	0.07	4.00	7.37	2.00	1.20	0.18	3.00
B-6	5.52	1.71	1.58	0.46	1.25	6.10	1.81	2.84	1.04	0.75
B-7	6.24	1.83	2.07	0.73	0.50	6.24	1.83	1.66	0.51	0.50
B-8	6.68	1.90	1.71	0.54	2.00	6.50	1.87	2.03	0.71	1.25
B-9	8.38	2.13	1.89	0.64	1.00	8.17	2.10	2.78	1.02	0.75
B-10	6.11	1.81	2.21	0.79	0.75	6.15	1.82	2.43	0.89	0.50
B-11	8.66	2.16	2.17	0.77	1.50	6.41	1.86	2.06	0.72	0.75
B-12	4.96	1.60	1.52	0.42	0.75	5.03	1.62	1.94	0.66	1.00
Mean	6.37	1.83	2.01	0.60	1.30	6.33	1.83	2.09	0.70	1.18
(S.D.)	(1.22)	(0.20)	(0.71)	(0.35)	(0.76)	(1.13)	(0.17)	(0.57)	(0.28)	(0.83)

Table III–Statistical results of bioequivalence test between two Ciprofloxacin tablets^a

	Parameters	
	AUC _t	C _{max}
Difference	-0.63%	3.98%
Test/Reference point estimate	1.00	1.06
Confidence interval (α=0.05)	log 0.9520 ≤ δ ≤ log 1.0523	log 0.9689 ≤ δ ≤ log 1.1663

^aThe AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of ln-transformed data.

결론

(주)바이넥스가 시판하고 있는 시프로플록사신 제제인 “로프신정”이 바이엘코리아의 시프로플록사신 제제인 “씨프로바이정” 과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험기준에 따라 건강한 성인 남자 24명을 대상으로 2×2 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 시프로플록사신의 혈청 중 약물 농도-시간 곡선하 면적(AUC_t), 최고 혈청 중 농도(C_{max})와 최고 혈청 중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여

T_{max} 를 제외한 AUC_t 와 C_{max} 를 로그변환 후 통계검정과 분산 분석을 하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 1법(회전검체통법)에 따라 비교 용출시험을 행한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 회전검체통법에 따라 용출시험한 결과 0.01M HCl에서 15분 이내에 대조약과 시험약 모두가 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 두 제제의 용출양상은 유의성 있는 차이가 없었다.

2. 대조약인 “씨프로바이정”의 평균 $AUC_t(\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL})$ 는 6.37 ± 1.22 , 시험약인 “로프신정”의 평균 AUC_t 는 6.33 ± 1.13 으로 대조약에 대한 평균치 차가 -0.63% 이었고, $C_{max}(\mu\text{g}/\text{mL})$ 는 2.01 ± 0.71 와 2.09 ± 0.57 로 3.98%의 차이를 보여 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내 이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족시켰다.

3. 대조약에 대한 시험약의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대해 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 구간 순서효과는 없었으며, 90% 신뢰한계는 각각 $0.9520 \leq \delta \leq 1.0523$ 및 $0.9689 \leq \delta \leq 1.1663$ 로 $\log 0.8 \leq \delta \leq \log 1.25$ 의 생물학적동등성 시험기준을 만족시켰다.

이상의 시험결과를 종합해 볼 때 시험약인 “로프신정”은 대조약인 “씨프로바이정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 AUC_t 및 C_{max} 에서 모두 동등한 것으로 나타나 생물학적으로 동등하다고 판단되었다.

감사의 말씀

본 연구는 (주)바이넥스의 지원을 받아 경성대학교 약학 연구소에서 수행되었으며 이에 감사드린다.

참고문헌

- 1) M. LeBel, Ciprofloxacin: chemistry, mechanism of action, resistance, antimicrobial spectrum, pharmacokinetics, clinical trials, and adverse reactions. *Pharmacotherapy*, **8(1)**, 3-33 (1988).
- 2) T.L. Ke, G. Cagle, B. Schleich, O.J. Lorenzetti and J. Mattern, Ocular bioavailability of ciprofloxacin in sustained release formulations, *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, **17**, 555-563 (2001).
- 3) A. Lubasch, I. Kelle, K. Borner, P. Koeppel and H. Lode, Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44(10)**, 2600-2603 (2000).
- 4) 염산시프로플록사신제제의 생물학적동등성시험지침, 식품의약품안전청 독성연구원 의약품동등성평가과, pp. 147-151 (2002.1)
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호(2005. 6. 7), 생물학적동등성시험 기준.
- 6) Y.H. Ha, S.H. Cho, S.K. Chun, S.H. Seo, J.H. Rew, Y.W. Choi and K.T. Lee, Validation of a simple HPLC method for determination of ciprofloxacin hydrochloride in human plasma. *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34(4)**, 327-331 (2004).
- 7) M.T. Maya, N.J. Goncalves, N.B. Silva and J.A. Morais, Simple high-performance liquid chromatographic assay for the determination of ciprofloxacin in human plasma with ultraviolet detection. *J. Chroma. B. Biomed. Sci.*, **755(1-2)**, 305-309 (2001).
- 8) R. Bellmann, P. Egger, W. Gritsch, R. Bellmann-Weiler, M. Joannidis, S. Duzendorfer and ChJ. Wiedermann, Pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous haemofiltration: influence of concomitant liver cirrhosis. *Acta. Med. Austriaca*, **29(3)**, 112-116 (2002).
- 9) 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).