

리팜피신 제제의 생물학적 동등성시험(제2보)

장일호 · 범진필 · 최준식[†]

조선대학교 약학대학

(1993년 12월 21일 접수)

Bioequivalence Test of Rifampicin Preparations(II)

Il Hyo Chang, Jin Pil Burm and Jun Shik Choi

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

(Received December 21, 1993)

Bioequivalence test of commercially available rifampicin capsules was performed. Sixteen volunteers were divided into 2 groups and the reference and test drug were given orally (450 mg) by cross-over design. Statistical evaluation of AUC, C_{max} and T_{max} involved an analysis of variance (ANOVA). The differences of mean value in AUC, C_{max} , and T_{max} between the reference and test drug were within 20% with reference drug. ANOVA showed no significant differences for "between group", "drug" and "period", but not for "between subjects". The power of test ($1-\beta$) of AUC and C_{max} was larger than 0.8 and the confidence of bioavailability was within $\pm 20\%$. From these results, it was concluded that the two preparations were bioequivalent for AUC and C_{max} , but was not for T_{max} .

Keywords—Bioequivalence, Rifampicin, Cross-over design.

동일 유효성분을 동일량 함유하는 제제라 할지라도 임상효과에 차이가 있거나 부작용을 일으키는 이유는 생체이용율의 차이에 기인한다. 따라서 제제의 화학적 동등성 뿐만 아니라 *in vivo*에서 생체이용율을 검토하여 생물학적 동등성 개념으로 제제를 평가할 필요성이 있다. 특히 생물약제학 및 약물동태학의 발전과 더불어 제제의 평가 수단으로 용출시험과 생체이용율의 연구¹⁻¹⁰⁾가 중요시됨으로써 새로 개발된 의약품이나 이미 시판되고 있는 의약품이라 할지라도 효율적이고 안전한 투여계획을 위해 생물학적 동등성 시험이 시급하다고 사료된다. 리팜피신은 *Streptomyces mediterranei*에서 얻은 반합성 항생물질로서^{11,12)} 경구투여 후 신속하게 흡수되며 주로 간에서 desacetyl-rifampicin으로 대사되어 소실된다.¹³⁻¹⁷⁾ 또한 리팜피신은 약물대사 효소의 유도제로 알려져 있기 때문에,¹⁸⁻²³⁾ 타약물과 병용투여시 치료효과 및 부작용에 영향을 줄 수 있으므로 임상에서 투여계획이 고려되어야 한다. 저자 등은 국내 시판 리팜피신 캡셀의 생물학적 동등성을 시

험하기 위해 용출시험과 인체시험을 하였다.

실험 방법

시료, 시약 및 기기

시험약은 리팜피신 150 mg을 함유하는 국내 시판 캡셀(D.A.제약)을, 대조약은 Rimactane(Ciba-Geigy) 150 mg 캡셀을 사용하였으며, 표준품은 Sigma사의 리팜피신을 사용하였다. 시약으로 파라옥시안식향 산프로필, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 에텔, 초산 등은 시판 특급품을 사용하였으며, 기기는 용출측정기(Fine Scientific Lab), 수욕조, 진탕기(Eyela), HPLC(Waters, Model 510)을 사용하였다.

용출 시험

회전 검체통법에 따라 인공 위액(pH 1.2)과 장액(pH 6.8) 900 ml을 사용하여 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 100 rpm으로 교반하면서 5, 10, 15, 20, 30 및 40분용출액 2 ml을 취했으며 보충은 하지 않았다. 이 검

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

액에 증류수 2 ml을 넣어 476 nm에서 흡광도를 측정하여, 표준액으로부터 용출율을 산출하였다. 용출시험은 lot 별로 6차례 반복하였다.

인체시험

특별한 질환이 없는 65 kg전후의 약대 3, 4학년 남학생 지원자 16명을 선정하였다. 실험 1주일 전부터 약물대사의 효소유도나 억제에 영향을 줄 수 있는 약물 및 과도한 음주를 삼가하게 하였으며, 시험전 S-GOT, S-GPT, uric acid 및 BUN을 검사한 결과 모두 정상범위에 들었다. 16명의 피험자를 군당 8명으로써 라틴 방격법에 따라 일주일 간격으로 교차시험 (Table I)을 하였다. 시험 당일 아침을 절식시키고, 리팜피신 450 mg (3캡셀)을 물 200 ml로 복용하게 한 후, 팔 정맥에 설치된 scalp vein set로 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 6, 9 및 12시간에 약 4 ml의 혈액을 채취하였다. 채취한 혈액은 원심분리하여 혈장 1 ml를 얻고 분석시까지 -20 °C 냉동고에 보관하였다. 혈액 응고를 방지하기 위해, 매회 채혈 후 scalp vein set내에 헤파린용액 (100 unit/ml)을 넣었다.

혈장 리팜피신 농도분석

Ratti 등²⁴⁾의 방법을 수정하여, HPLC로 분석하였다. 혈장 1 ml에 내부 표준물질 파라옥시안식향산프로필 (10 mg/ml) 100 µl를 넣은 후 메탄올 0.2 ml 와 1 M 인산이수소칼륨 1 ml을 넣고 혼합하였다. 여기에 에틸과 디클로로메탄의 혼합액 (3 : 2) 5 ml를 넣어 추출한 후, 12시간 방치한 다음 원심분리하여 상등액 3 ml을 취하였다. 이 상등액을 45 °C의 수욕 상에서 증발시킨 후 잔사에 메탄올 0.5 ml을 넣어 용해시킨 다음 밀리포아여과지로 여과하여 20 µl를 HPLC에 주입하였다. 칼럼은 µ-Bondapak

C₁₈을 사용하였고, 이동상으로 0.01 M sodium acetate 용액과 아세트니트릴의 58 : 42 (v/v %) 용액을 사용하였으며, 유속은 1.0 ml/min로, 검출 파장은 254 nm에서 분석하였다. 크로마토그램은 Fig. 1과 같다.

생물학적 동등성 비교항목 및 평가기준

인체시험 결과로 부터 혈장농도-시간 곡선아래 면적 (AUC)은 사다리꼴 면적공식을 이용하여 구했으며, 최고 혈장농도 (C_{max})와 최고혈장농도 도달시간 (T_{max})은 실제 측정치를 사용하였다. 용출시험은 75 %가 용출되는 시간 (T_{75%})를 사용하였다. 그리고 두제제의 생물학적 동등성의 평가는 국립보건안전연구원 고시 제 1호의 생물학적 동등성 기준을 따랐으며, 그 기준은 다음과 같다. ① 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 차는 대조약의 20 % 이내 이어야 하며, ② 분산분석을 위한 검정은 원칙적으로 유의수준 α=0.05~0.1에서 검정하고, 그때 검출력 (1-β)≥0.8에서 최소검출차(Δ)≤0.2이면 동등하다고 볼수 있다 (단, 의약품에 따라 Δ의 의미를 고찰한다). 또한 ③ 생체이용률 차이의 신뢰한계를 구해 ②의 결과와 합쳐 고찰하며, 이때 신뢰한계가

Table I—Cross-over Schedule by Latin Square Method

Group	Subject Name	Period	
		I	II
1	1) S.J. Na	5) C.O. Park	
	2) H. Lee	6) I.O. Hwang	Reference
	3) H.C. Lee	7) J.P. Brum	Drug
	4) D.J. Kim	8) C.K. Lee	Drug
2	9) J.I. Kim	13) S.I. Chun	
	10) J.G. Lee	14) N.D. Kim	Test
	11) D.S. Park	15) J. Mun	Drug
	12) D.O. Choi	16) J.C. Choi	Drug

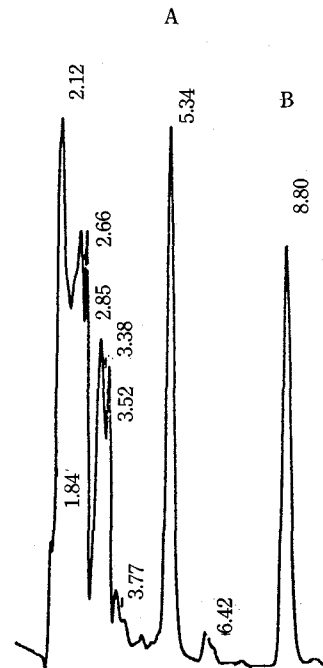


Figure 1—Chromatogram of an extract of rifampicin (A) and internal standard (B) from plasma.

± 20% 이내면 바람직하다.

결 과

용출률

인공위액 및 장액에서의 평균 용출률은 Fig. 2 및 Fig. 3과 같다. 인공위액에서 T_{75%}가 대조약은 20.8 분이었고, 시험약은 24.6분이었으며, 20분에서의 용출률(D₂₀)은 대조약이 79.1%, 시험약이 75.8% 이었다. 인공장액에서는 T_{75%}가 대조약이 16.6분, 시험약이 14.9분이었으며, D₂₀은 각각 82.4% 및 83.6% 이었다. 인공위액에서는 대조약이 시험약보다 T_{75%}가 더 빨랐으나, 인공장액에서는 시험약이 더 빨랐다. 용출시험 결과 두 제제는 기준에 적합하였다.

혈장농도-시간곡선 아래면적 (AUC)

대조약과 시험약의 피험자별로 각 시기에서의 혈장 중 약물농도는 Table II 및 III 과 같았으며 평균 혈장중 약물농도-시간 곡선은 Fig. 4와 같았다. 대조약의 평균 AUC는 51.58 µg·hr/ml이고, 시험약은

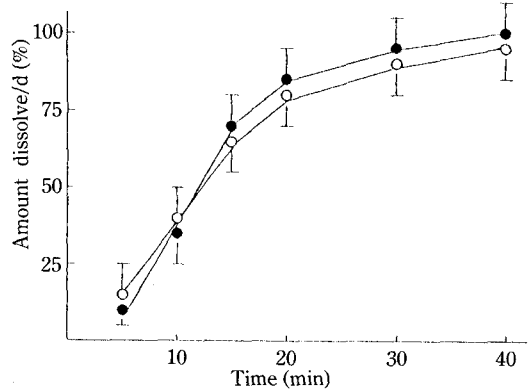


Figure 2—Dissolution profiles of rifampicin capsules in artificial gastric juice (pH 1.2). Mean±S.D. (n=6)
Key: ●; reference drug, ○; test drug

49.27 µg·hr/ml로 시험약은 대조약의 95.52%로서 두 제제의 AUC 평균치의 차는 20% 이내로 기준을 만족시켰다. α=0.05에서 분산분석 결과 (Table IV) 군간 및 모든 요인에서 유의성 있는 차이가 없어 교차시험이 성립함을 알수 있었다. α=0.05에서 비심도(λ)는 3.311이고, 검출력(1-β)은 0.863으로 1-β

Table II—Plasma Concentration and AUC of Rifampicin Reference Drug in Each Subject

Period	Subject	Time (hr)								AUC
		0.5	1	1.5	2	3	6	9	12	
I	1	3.55 ^a	3.26	6.32	13.92	2.94	1.62	1.57	1.44	34.62 ^b
	2	3.98	3.33	6.02	3.93	3.58	3.68	2.96	1.60	39.09
	3	11.02	12.32	13.01	7.57	3.20	2.68	2.74	1.58	48.88
	4	7.24	6.37	8.99	16.62	10.60	6.18	3.60	3.41	78.34
	5	2.03	7.18	7.82	11.36	8.74	4.95	1.77	1.20	56.48
	6	8.03	9.88	9.96	6.20	4.49	4.18	2.14	1.82	49.25
	7	4.44	6.62	8.00	6.96	5.20	3.55	3.52	3.08	50.98
	8	3.34	9.10	11.48	11.28	8.32	2.52	2.43	0.85	53.19
II	9	2.04	6.31	4.88	4.84	4.34	4.12	2.57	1.56	41.34
	10	5.97	11.72	11.49	7.64	6.16	2.87	2.14	1.26	49.56
	11	13.20	14.02	10.74	9.07	8.66	7.25	2.71	1.22	74.81
	12	1.73	7.56	5.66	8.66	6.62	2.56	2.40	0.91	43.46
	13	4.90	7.98	8.16	4.96	4.86	3.00	1.44	0.60	38.18
	14	6.86	9.99	10.20	11.00	6.90	5.02	3.48	2.60	64.98
	15	8.39	7.10	9.08	7.68	4.01	4.01	2.75	1.09	47.97
	16	5.42	8.15	8.70	12.40	5.64	3.88	2.32	2.59	54.20
	Mean	5.76	8.18	8.78	9.01	5.86	3.88	2.53	1.68	51.58
	(S.D.)	(3.26)	(2.95)	(2.32)	(3.52)	(2.18)	(1.45)	(0.65)	(0.82)	(12.36)

^a µg/ml, ^b µg·hr/ml

≥0.8의 판정기준을 만족시켰으며, 최소검출차(Δ) = 0.182로 Δ ≤ 0.2의 판정기준을 만족시켰다. 이상의 검정결과, 두제제는 AUC 즉, 생체이용율의 양적인 측면에서 서로 동등한 것으로 나타났으며, 또한 두제품의 생체이용율 차의 신뢰한계(δ%)도 -8.4 ≤ δ% ≤ 17.4로 ± 20% 이내에 들어 바람직한 것으로 나타났다.

로 나타났다.

최고 혈장농도 (C_{max})

대조약의 평균 C_{max}는 10.73 μg/ml이고, 시험약은 9.78 μg/ml로 시험약은 대조약의 91.09%로서, 두제제의 C_{max}평균치의 차는 20% 이내로 기준을 만

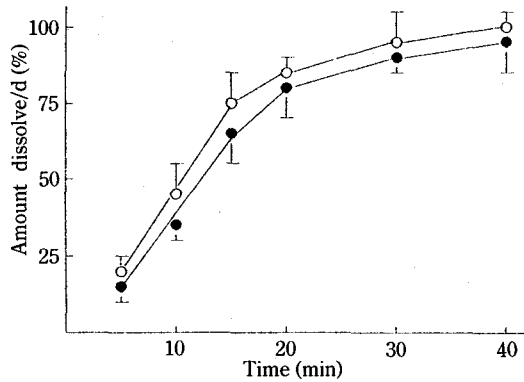


Figure 3—Dissolution profiles of rifampicin capsules in artificial intestinal juice (pH 6.8). Mean ± S.D. (n=6)

Key : ● ; reference drug, ○ ; test drug

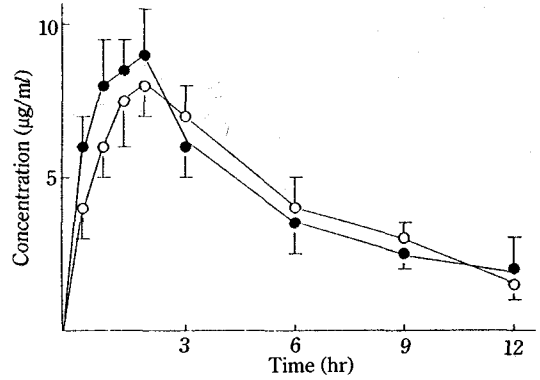


Figure 4—Mean plasma concentration-time curves after the oral administration of rifampicin capsules to 16 volunteers.

Key : ● ; reference drug, ○ ; test drug

Table III—Plasma Concentration and AUC of Ripampicin Test Drug in Each Subject

Period	Subject	Time(hr)								AUC
		0.5	1	1.5	2	3	6	9	12	
I	9	4.75 ^a	10.55	4.02	4.44	2.04	2.39	2.57	1.92	34.86 ^b
	10	1.57	3.98	6.70	5.87	4.81	3.14	2.46	1.84	39.71
	11	8.36	7.10	10.72	7.68	4.01	4.00	2.74	1.37	49.15
	12	8.00	4.87	8.15	7.65	4.20	4.31	1.86	1.92	46.04
	13	3.34	5.37	7.10	7.70	4.80	3.03	1.57	0.74	38.19
	14	5.38	7.41	9.20	6.74	6.80	5.07	3.61	2.76	59.83
	15	4.37	6.40	8.16	10.67	5.90	4.06	2.58	0.46	49.88
	16	4.23	7.32	10.70	9.29	5.34	3.70	2.74	1.97	51.05
II	1	2.36	4.00	6.24	9.68	12.73	6.43	2.93	1.56	69.44
	2	1.75	2.24	2.65	6.66	5.10	4.26	2.86	1.96	42.82
	3	2.73	7.28	12.40	8.87	6.64	2.82	1.90	2.10	48.45
	4	1.54	2.44	4.06	6.71	10.84	7.05	3.19	1.40	63.55
	5	4.22	7.32	6.48	11.28	5.33	3.60	2.74	1.99	50.14
	6	3.34	9.10	12.04	11.29	8.32	2.52	2.43	1.44	54.35
	7	7.90	4.88	7.91	7.66	4.21	4.32	1.87	1.38	45.15
	8	1.76	2.25	6.66	8.17	5.21	4.27	2.87	1.62	45.73
	Mean	4.10	5.78	7.70	8.15	6.02	4.06	2.56	1.65	49.27
	(S.D.)	(2.31)	(2.45)	(2.83)	(1.94)	(2.66)	(1.28)	(0.54)	(0.54)	(9.15)

^a μg/ml, ^b μg · hr/ml

Table IV—Analysis of Variance Table for AUC of Rifampicin Preparations

Variation Sources	DF	SS	MS	F
Between subjects	15	2369.60	157.97	2.035
Between group	1	69.82	69.82	0.425
Subject/group	14	2299.78	164.27	2.116
Intra Subject Variation				
Period	1	93.10	93.10	1.199
Drug	1	42.75	42.75	0.551
Residual	14	1087.02	77.64	
Total variation	31	3592.47		

F (1, 14)=4.600, F (14, 14)=2.483

DF; degree of freedom, SS; sum of squares, MS; mean squares.

Table V—Analysis of Variance Table for C_{max} of Rifampicin Preparations

Variation Sources	DF	SS	MS	F
Between subjects	15	139.13	9.27	2.614
Between group	1	8.67	8.67	0.931
Subject/group	14	130.45	9.32	2.626
Intra Subject Variation				
Period	1	0.059	0.059	0.017
Drug	1	7.31	7.31	2.062
Residual	14	49.68	3.55	
Total variation	31	196.18		

F (1, 14)=4.600, F (14, 14)=2.483

DF; degree of freedom, SS; sum of squares, MS; mean squares.

족시켰다. $\alpha=0.05$ 에서 분산분석 결과 (Table V)군간의 유의차가 없어 교차시험이 성립함을 알 수 있었으나, 피험자간 및 군내 피험자간에 유의차가 있어서 개체차는 있음을 알 수 있었다. $\alpha=0.05$ 에서 비심도 (λ)는 3.223이고, 검출력($1-\beta$)은 0.844로 $1-\beta \geq 0.8$ 의 판정기준을 만족시켰으며, 최소검출차 (Δ)도 0.187로 $\Delta \leq 0.2$ 의 판정기준을 만족시켜 두 제품이 동등한 것으로 판정되었으나 두제품의 생체이용률 차의 신뢰한계 $-4.4 \leq \delta \leq 22.2$ 로 $\pm 20\%$ 범위를 약간 벗어났다. 그러나 $\alpha=0.1$ 에서는 $\lambda=3.222$, $1-\beta=0.918$, $\Delta=0.162$, 그리고 두제품의 생체이용률 차의 신뢰한계 $-2.0 \leq \delta \leq 19.7$ 로 두제품의 생물학적 동등성의 판정기준들을 모두 만족하

Table VI—Analysis of Variance Table for T_{max} of Rifampicin Preparations

Variation Sources	DF	SS	MS	F
Between subjects	15	4.80	0.32	2.899
Between group	1	0.95	0.95	3.429
Subject/group	14	3.86	0.28	2.495
Intra Subject Variation				
Period	1	0.20	0.20	1.767
Drug	1	0.38	0.38	3.466
Residual	14	1.55	0.11	
Total variation	31	6.92		

F (1, 14)=4.600, F (14, 14)=2.483

DF; degree of freedom, SS; sum of squares, MS; mean squares

였다.

최고 혈장농도 도달시간 (T_{max})

대조약의 평균 T_{max} 는 1.59 hr이고, 시험약은 1.81 hr으로, 시험약은 대조약의 113.7%로서 두 제제의 T_{max} 평균치의 차는 20% 이내로 기준을 만족시켰다. $\alpha=0.05$ 에서 분산분석 결과 (Table VI)군간의 유의차가 없어 교차시험이 성립함을 알 수 있었으나, 피험자간 및 군내 피험자간에 유의차가 있어서 개체차는 있음을 알 수 있었다. $\alpha=0.05$ 에서 비심도 (λ)는 2.712이고, 검출력($1-\beta$)은 0.712으로 $1-\beta \geq 0.8$ 의 판정기준을 만족시키지 못했다. 또한 최소검출차 (Δ)도 0.223으로 $\Delta \leq 0.2$ 의 판정기준도 만족시키지 못했다. 또한 두제품의 생체이용률차의 신뢰한계도 $-2.1 \leq \delta \leq 29.5$ 로 $\pm 20\%$ 범위를 벗어났다. $\alpha=0.1$ 에서는 $\lambda=2.713$, $1-\beta=0.821$, 그리고 $\Delta=0.162$ 로 생물학적 동등성의 판정기준을 만족시켰으나, 두제품의 생체이용률차의 신뢰한계는 $0.69 \leq \delta \leq 26.6$ 으로 바람직한 결과를 얻지 못하였다. 이상의 검정을 통해 T_{max} 즉, 생체이용률의 속도적인 측면에서는 $\alpha=0.1$ 에서 검정하였을 때 두 제제는 동등한 것으로 나타났다.

고 찰

생물학적 동등성 시험결과를 평가함에 있어서, 획일적인 평가기준만을 따르는 것보다는, 얻어진 시험결과와 약물의 약리작용 및 약물동태 등을 참

고하여 종합적인 판정을 해야 할 것으로 생각된다. 일본의 경우도 판정기준으로 $1-\beta \geq 0.8$, $\Delta \geq 0.2$ 을 택하고 있으나 시험약물의 특성, 생체이용률 측정상 불가피한 요소등을 감안하여 유효성 및 안전성에 영향을 주지 않는 한 어느 정도의 차이는 인정하고 있다.²⁵⁾

본 시험 결과 리팜피신 제제는 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 AUC 및 C_{max} 는 생물학적으로 동등하였다. C_{max} 에서는 $\alpha=0.05$ 에서 생체이용률차의 신뢰한계가 20%를 벗어났으나, $\alpha=0.1$ 에서는 모든 기준에 만족하여 동등하였다. T_{max} 는 리팜피신의 대사의 특성¹⁸⁻²³⁾에 따라 개체차가 있어 $\alpha=0.05$ 에서는 검출력 및 최소검출차의 조건에 만족하지 못했으나, $\alpha=0.1$ 에서는 생체이용률차의 신뢰한계는 기준을 벗어났으나 평균치차, 검출력 및 최소검출차는 판정기준에 만족하였으므로, 두제는 동등한 것으로 판정할 수 있었다. 또한 T_{max} 는 다른 항목보다 변동이 크고 또한 C_{max} 와 관련성이 있기 때문에 신뢰한계는 별 문제가 되지 않는 것으로 사료된다. 동일 유효성분을 동일량 함유하는 제제가 많이 생산되고 있는 우리나라의 경우 양질의 의약품 생산을 유도한다는 측면에서 하루 빨리 생물학적 동등성시험이 정착되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

시험 리팜피신 캡셀의 생물학적 동등성을 평가하기 위해, 두제품의 용출시험과 건강한 남성 지원자 16명을 대상으로 한 인체시험결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 인공위액에서 $T_{75\%}$ 가 대조약이 20.8분, 시험약이 24.6분이었으며, 인공장액에서는 각각 16.6분, 14.9분으로, 용출에 유의한 차이가 없었다.

2) AUC는 두 제제의 평균값의 차가 대조약의 20% 이내였으며, 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서의 분산분석 결과, 검출력, 최소 검출차, 신뢰한계 등 모든조건에 만족하여, 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

3) C_{max} 도 제제의 평균값의 차가 대조약의 20% 이내였으며, 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석 결과 신뢰한계는 약간 벗어났으나, 모든 조건에 만족하여 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

4) T_{max} 는 두 제제의 평균값의 차가 대조약의 20%

이내였으나, 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석 결과 검출력 및 최소검출차가 조건에 만족하지 않았고, $\alpha=0.1$ 에서는 신뢰한계가 약간 벗어났으나 생물학적 동등성 판정기준에는 적합하였다.

문 헌

- 1) H. Macdonald, F. Pisano, J. Burger and E. Peleak, Physiology availability of various tetracyclines, *Clinical Medicine*, **12**, 30-33 (1969).
- 2) M. Attila, P. Kahela, M. Panelisu and R. Aaltonen, Comparative bioavailability of two commercially preparation of carbamazepine tablets, *Eur. J. Pharmacol.*, **15**, 421-425 (1979).
- 3) P.R. Farina, T.R. Macgreger, S.T. Horhota and J.J. Horhota and J.J. Keirns, Relative bioavailability of cholorthalidone in humans after single oral doses, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 995-998 (1985).
- 4) J.B. Sotirpoulus, T. Deutsch and F.M. Plakogiannis, Comparative bioavailability of three commercial acetaminophen tablets, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 422-425 (1981).
- 5) C.K. Lee and J.B. Kim, Studies on the bioavailability of acetaminophen tablets, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **11**, 12-18 (1981).
- 6) W.R. Gillespic, A.R. Disanto, R.E. Monovich and K.S. Albert, Relative bioavailability of commercially available ibuprofen oral dosage forms, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1034-1038 (1982).
- 7) L.E. Hollister, S.H. Curry, J.E. Derr and S.L. Kanter, Plasma levels and urinary excretion of four different dosage forms of chlorpromazine, *Clin. Pharmacol. Thera.*, **11**, 49-59 (1969).
- 8) M.L. Powell, M. Weisberger, R. Gural, R. Chung and S.S. Symchowicz, Comparative bioavailability and pharmacokinetics of three formulations of albuterol, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 217-219 (1985).
- 9) T.R. Butes, and J.A. Sequeira, Bioavailability of micronized griseofulvin from corn oil in water emulsion, aqueous suspension and commercially tablet dosage form in humans, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 793-797 (1975).

- 10) B.L. Lloyd, D.J. Greenbalt, M.D. Allen, M.S. Harmatz and T.W. Smith, Pharmacokinetics and bioavailability of digoxin capsules, solutions and tablets after single and multiple doses, *Am. J. Cardiol.*, **42**, 129-136 (1978).
- 11) M. Grayson, *Antibiotics, chemotherapeutics and antibacterial agents for disease control*, John Wiley and Sons Inc., pp.120-122 (1982).
- 12) W. Oppolzer and V. Prelog, Uber die konstitution and die konfiguration der rifamycine B, O, S and SV, *Helv. Chim. Acta.*, **56**, 2287-2314 (1973).
- 13) W. Lester, Rifampicin : a semisynthetic derivative of rifampicin a prototype for the future, *Ann. Rev. Microbiol.*, **26**, 85-92 (1972).
- 14) S. Furesz, R. Scotti, R. Pallanza and E. Mappelli, Rifampicin : a new rifampicin, *Heft*, **5**, 534-539 (1968).
- 15) J.L. Skolinck, B.S. Stoler, D.B. Katz and W.H. Anderson, Rifampicin, oral contraceptive, and pregnancy, *JAMA*, **2336**, 1382-1392 (1976).
- 16) M.T. Kenny and B. Strates, Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotics rifampicin, *Drug Meta. Rev.*, **12**, 159-218 (1981).
- 17) H. Nakagawa, N. Umene and S. Sunahara, Increased desacetylation of rifampicin and an adverse reaction, *Kekkaku*, **56**, 577-588 (1981).
- 18) R.P. Mouton, H. Mattie, K. Swart, J. Kreukniet and J.D. Wael, Blood level of rifampicin deacetylirifampicin and isoniazid during combined therapy, *J. Antimicrob. Chemother.*, **5**, 447-456 (1979).
- 19) H. Remmer, B. Schoene and A. Fleischmann, Induction of the unspecific microsomal hydroxylase in the human liver, *Drug Meta. Disp.*, **1**, 224-230 (1973).
- 20) D. Pessayre and P. Mazel, Induction and Inhibition of hepatic drug metabolizing enzymes by rifampicin, *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 943-949 (1976).
- 21) A.M. Jezaguel, F. Orlandi and L.T. Tenconi, Changes of the smooth endoplasmic reticulum induced by rifampicin in human and guinea pig hepatocytes, *Gut*, **12**, 984-987 (1971).
- 22) G. Acocella, Clinical pharmacokinetics of rifampicin, *Clin. Pharmacokinet.*, **3**, 108-118 (1978).
- 23) G. Acocella, A. Lamarina, F.B. Nicolis, V. Pagani and G. Segre, Kinetic studies on rifampicin, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **5**, 111-122 (1972).
- 24) B. Ratti, R. Parenti, A. Toselli and L.F. Zerilli, Quantitative assay of rifampicin and its main metabolite 25-desacetylirifampicin in human plasma by reversed phase high performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **225**, 526-531 (1981).
- 25) 국립 보건안전연구원, 의약품의 생물학적 동등성 시험에 관한 연구(1). 과학기술처, p.88 (1988).
- 26) M.H. Lee and Y.S. Ku, *Biopharmaceutics and pharmacokinetics*, Shin Kwang Pub., pp.474-475 (1985).