

## 진네트정(세푸록심 250 mg)에 대한 베아세프정의 생물학적 동등성

이윤석 · 강찬순 · 박은석 · 지상철†

성균관대학교 약학부  
(1999년 10월 28일 접수)

### Bioequivalence of Bearcef Tablet to Zinnat Tablet (Cefuroxime 250 mg)

Yun-Seok Rhee, Chan-Soon Kang, Eun-Seok Park and Sang-Cheol Chi†

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

(Received October 28, 1999)

**ABSTRACT**—The bioequivalence of “Bearcef tablet” (Daewoong Pharmaceutical Co.), containing 250 mg cefuroxime (as cefuroxime axetil), in reference to “Zinnat tablet” (GlaxoWellcome Korea Co.) was evaluated in 16 normal volunteers (age 21~29 yrs) following the oral administration. After one tablet was administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentration of the drug in plasma was quantitated with an HPLC method. AUC,  $C_{max}$  and  $T_{max}$  were calculated and statistically analyzed for the bioequivalence of the two products. The results showed that the differences in AUC,  $C_{max}$  and  $T_{max}$  between two products were 6.92%, 3.49% and 5.26%, respectively. The powers for AUC,  $C_{max}$  and  $T_{max}$  were >90%, >90% and 89.0%, respectively. Confidence intervals for these parameters were all within  $\pm 20\%$ . Judging based on the above results, “Bearcef tablet” is regarded to be bioequivalent to “Zinnat tablet”.

**Keywords**—Cefuroxime axetil, Zinnat<sup>TM</sup>, Bearcef<sup>TM</sup>, Bioequivalence, HPLC

세푸록심 나트륨(cefuroxime sodium)은  $\beta$ -lactamase에 안정하며 그람 양성균 및 그람 음성균에 광범위한 항균작용을 나타내는 항생물질로서 주사용으로 개발된 제 2 세대 세팔로스포린이다.<sup>1,2)</sup> 그러나 이 약물은 경구로 흡수되지 않기 때문에 이를 1-acetoxyethyl ester화시켜 경구투여가 가능하게 된 약물이 세푸록심 약세틸(cefuroxime axetil)이다. 세푸록심 약세틸은 경구투여후 위장관에서 흡수되어 장막을 통과하는 동안 비특이성 에스테라제에 의하여 가수분해되어 세푸록심으로 변환된다.<sup>3)</sup> 그러나 이 약물은 통상의 정제로 하여 경구투여시 이 약물의 특성으로 인하여 위장관에서 겔이 형성되어 약물이 제대로 용출되지 않아 속봉해성 제제로의 제제설계가 요구되는 약물이다. 이 약물은 음식에 의하여 흡수가 영향을 받는데 공복중에 복용시 생체이용률이 30%로 낮은 반면 음식과 함께 복용하면 60%까지 증가되며<sup>4)</sup> 그때의 최고혈중농도는 약물복용후 약 2시간후에 약 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 보고되어 있다.<sup>5,6)</sup> 국내에서는 한국그락소웰컴(주)에 의해 “진네트정”이라는 상품명으로 최초로 판매되기 시작하였다.

본 연구에서는 한국그락소웰컴(주)의 “진네트정”과 성분 및 함량이 동일한 제제로서 (주)대웅제약에서 개발한 세푸록

심 약세틸 제제인 “베아세프정”이 “진네트정”과 생물학적으로 동등함을 입증하기 위하여 생물학적 동등성 시험 기준<sup>7)</sup>에 따라 시험을 실시하였다. 이 시험은 식품의약품안전청의 승인을 얻은 시험계획서에 따라 피험자의 동의를 받아 수행하였다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 (주)대웅제약에서 자가 제조한 “베아세프정”(제조번호 : 479070, 제조일자 : 1999. 4. 23), 대조약은 한국그락소웰컴(주)에서 기존에 판매하고 있는 “진네트정”(제조번호 : 99004, 제조일자 : 1999. 1. 17)으로서 모두 세푸록심 약세틸을 300.72 mg(세푸록심으로서 250 mg) 함유하는 정제이었다.

세푸록심은 (주)대웅제약으로부터 표준품을 얻어 사용하였으며 세팔로리딘은 미국 Sigma Chemical사로부터, HPLC 급 아세트니트릴은 미국 Fisher Scientific사로부터 구입하여 사용하였다. 기타 시약은 모두 특급 시약을 사용하였으며 물은 역삼투수를 정제하여 사용하였다.

용출시험에는 흡광도측정기(1201, Milton Roy, U.S.A.)를 사용하였으며, 혈장중 약물의 분석에는 등속펌프(600,

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 0331)290-7709, E-mail : scchi@skku.ac.kr

Waters, U.S.A.), 수동주입기(7725i, Rheodyne, U.S.A.), UV 검출기(UV-975, Jasco, Japan), 적분계(746, Waters, U.S.A.)로 이루어진 HPLC 시스템을 사용하였다. 그 외 왕복진탕기(C-SGM, 제일과학), 원심분리기(VS-5000, 비전과학), Vortex 혼합기(MaxMix II, Thermolyne, U.S.A.), 시험관농축장치(MG-2100, Eylea, Japan) 등을 사용하였다.

### 피험자 선정

피험자는 성균관대학교 약학부 및 대학원에 재학중인 20~30세의 건강한 성인 남성 지원자 17명을 공고를 통하여 모집하였다. 지원자는 모두 서울시 강남구 일원동 50번지 소재 삼성서울병원에서 건강진단을 실시한 결과 모두 피험자로서 적합 것으로 나타났으나 이중 한개 항목에서 비정상치를 나타낸 지원자 1명을 제외한 16명에 대하여 이 시험에 대한 설명회를 거쳐 모두 시험 참여 동의서를 받았다. 이상과 같은 절차를 거쳐 이 시험의 피험자로 선정된 사람의 평균 체중은 64.3 kg, 평균 연령은 23.4세이었다.

### 투약 및 혈액 채취

투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 16명의 피험자를 군당 8명씩 입의로 2군으로 나누고 제 I 기, 제 1 군에는 대조약인 “진네트정”을, 제 2 군에는 시험약인 “베아세프정”을 투여하였고 제 II 기에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(세푸록심으로서 250 mg)으로 하였다. 식사에 의한 영향을 배제하고자 14시간의 절식상태에서 투약하였으며 이 절식상태를 투약후 4.5시간 유지하였다. 또한 휴약기간은 생체이용률 실험<sup>5,6)</sup>에서 최고혈중농도 도달시간은 약 2.1시간, 반감기는 약 1.3시간으로 보고되어 있으므로, 생물학적 동등성 시험 기준<sup>7)</sup>의 휴약기준에 따라 충분한 시간을 두고자 7일로 하였다.

채혈은 삼성서울병원의 임상시험센터에서 수행하였다. 피험자들 모두에게 정맥용 카테타를 팔 정맥부위에 설치하고 어댑터를 연결한 후 blank 혈액을 채취하였다. 대조약과 시험약을 각각 200 ml의 물과 함께 복용시키고 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7 및 8시간째에 5 ml의 혈액을 채취하여 헤파린 처리를 한 혈액용 플라스틱 튜브에 넣고 천천히 흔들어 섞고 잠시 방치한 후 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하고 혈장만을 취하여 영하 20도에서 분석시까지 보관하였다.

채혈이 끝난 후에는 채혈시에 있을 수 있는 오염에 의한 위해를 방지하기 위해 모든 피험자들에게 아목시실린 250 mg을 투여하였다.

### 혈장중 세푸록심의 정량

혈장중의 세푸록심 함량 분석은 보고된 HPLC 법<sup>5)</sup>을 수정하여 사용하였다. 피험자들의 혈장 0.5 ml에 내부표준물질 표준용액(세팔로리딘 50 µg/ml) 50 µl를 가한 후 12.5% trichloroacetic acid 수용액 0.5 ml를 가하고 10초동안 진탕하였다. 다음 2,000 rpm으로 10분동안 원심분리시키고 상정액층을 일회용 피펫으로 취하여 최종시료로 하였다. 이 최종 시료중 50 µl를 칼럼에 주입하였다.

분석에 사용한 HPLC 조건으로 이동상은 0.05 M 암모늄 인산염완충액(pH 3.2)과 아세토니트릴의 혼합액(84:16)을 사용하였으며 그 유속은 1.0 ml/min이었다. 칼럼은 Luna C<sub>18</sub> (5 µm, 4.6 mm×250 mm, Phenomenex, U.S.A.)을 사용하였으며 검출파장은 280 nm이었다.

Blank 혈장에 세푸록심 표준용액을 가하여 각각 0.2, 0.5, 1, 2, 5 µg/ml의 농도가 되도록 혈장시료를 만든 후 상기의 시료 추출법 및 분석조건에 따라 추출하고 분석하여 얻은 내부표준물질의 피크 높이에 대한 세푸록심의 피크 높이 비를 가지고 세푸록심 농도에 대한 검량선을 작성하고 이 검량선으로부터 혈장 시료중 세푸록심의 농도(µg/ml)를 산출하였다.

### 평가항목

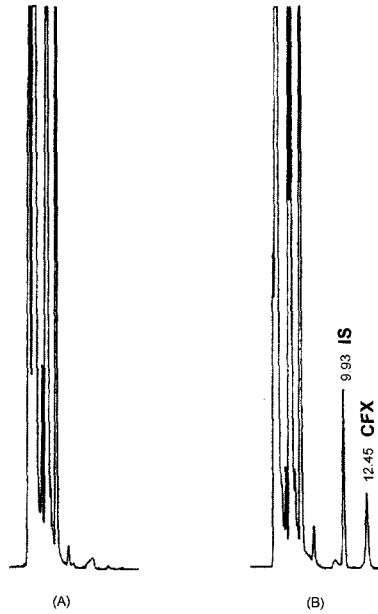
세푸록심 정제의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청 고시의 기준<sup>7)</sup>에 따라 최고혈중농도(C<sub>max</sub>), 최고혈중농도 도달시간(T<sub>max</sub>), 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC) 등의 평가 파라메타들에 대하여 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램(K-BEtest<sup>®</sup>)<sup>8)</sup>을 이용하여 유의수준(α)=0.1에서 각 파라메타에 있어서 대조약에 대한 차이, 최소검출차(Δ), 검출력(1-β), 신뢰한계(δ) 등을 구하였다.

각 피험자의 AUC 값은 약물투여후 최종채혈시간까지의 각 피험자의 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 사다리꼴 공식에 의해 구한 수치이며 C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub> 값은 약물투여후 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 가장 높은 약물농도 및 그때의 시간을 읽은 실측치이다.

## 결과 및 고찰

### 혈장중 세푸록심의 정량

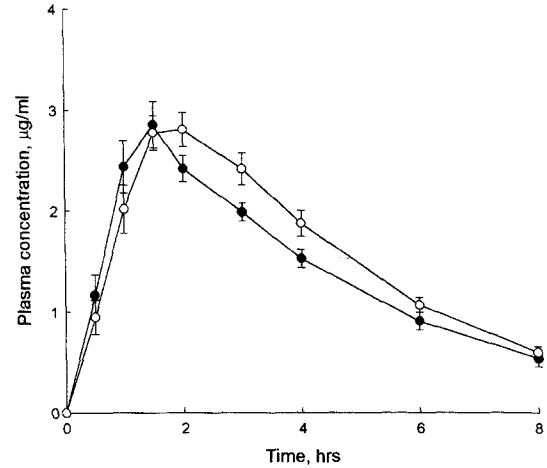
본 시험방법과 같이 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 대표적인 크로마토그램은 Figure 1과 같았으며, 이 크로마토그램에서 알 수 있듯이 세푸록심과 내부표준물질은 혈장 성분들과 약물 대사산물의 피이크로부터 잘 분리되었으며 세푸록심과 내부표준물질의 유지시간(retention



**Figure 1**—Representative chromatograms obtained with blank plasma (A) and plasma from a volunteer after the oral administration of a cefuroxime axetil tablet (B). Key : CFX ; Cefuroxime, IS ; Internal standard.

time)은 각각 12.5분과 10분이었다.

이 분석 방법의 검출한계(S/N비 3 기준)는 0.01 µg/ml이었으며 0.2~5 µg/ml의 약물 농도 범위에서 검량선의 평균식은 (약물 농도=2.491×피크 높이비-0.013)이었으며 모든 검량선의 상관계수는 0.9998이상으로 양호한 직선성을 나타내었다. 또한 이 농도 범위에서 일내 및 일간 정밀성(% CV)



**Figure 2**—Mean plasma concentration-time profile of cefuroxime obtained after the oral administration of cefuroxime axetil tablets to 16 volunteers. Key : ○ ; Zinnat tablet, ● ; Bearcef tablet. (mean ± S.E.).

와 정확성(1% accuracy)는 모두 10%이하이었다. 약물과 내부표준물질의 평균 회수율은 각각 94.8%와 87.8%이었다. 이로부터 혈장중 세푸록심을 분석하기 위한 본 HPLC 분석 방법은 생체이용률 시험에 이용할 수 있는 충분한 감도, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

**혈장중 세푸록심 농도 추이**

시험약과 대조약을 피험자 16명에게 경구투여한 후 정해진 시간에 따라 채혈하여 얻어진 평균 혈장중 세푸록심의 농도-시간 양상은 Figure 2와 같다. 또한 각 피험자에 있어서

**Table I**—Bioequivalence Parameters for Each Volunteer Obtained After the Oral Administration of Bearcef and Zinnat Tablets

Volunteer	Age (years)	Weight (kg)	Bearcef tablet			Zinnat tablet		
			AUC (µg · hr/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (µg · hr/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> (hr)
A-1	26	67	8.64	2.88	1.5	9.69	3.27	2.0
A-2	24	63	9.19	3.54	1.5	8.31	2.79	1.5
A-3	25	62	7.19	2.77	1.5	9.86	3.53	2.0
A-4	24	65	9.82	3.38	1.5	10.32	3.47	2.0
A-5	22	62	8.57	2.61	1.5	7.15	2.42	1.0
A-6	24	61	7.57	2.76	1.5	6.84	2.72	1.5
A-7	21	63	10.20	4.06	1.5	12.56	4.14	2.0
A-8	22	68	8.15	2.47	3.0	7.57	2.50	2.5
B-1	29	62	9.65	4.07	1.5	9.65	3.54	1.5
B-2	23	65	10.86	3.89	1.5	10.09	3.25	1.5
B-3	25	66	6.37	1.77	1.0	8.79	2.67	2.0
B-4	22	67	8.94	2.04	2.5	9.74	2.41	2.0
B-5	21	62	8.43	3.52	1.5	9.49	3.80	2.0
B-6	22	65	8.56	3.42	1.5	10.32	3.94	1.0
B-7	22	67	6.07	2.24	2.0	7.20	2.77	2.0
B-8	22	63	8.40	2.76	2.0	9.19	2.70	2.0
Mean	23.38	64.25	8.54	3.01	1.69	9.17	3.12	1.78
(S.D.)	2.13	2.27	1.30	0.71	0.48	1.49	0.57	0.41

Table II—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation of Cefuroxime Tablets<sup>a</sup>

	Parameters		
	AUC	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	6.92%	3.49%	5.26%
Fg value <sup>b</sup>	0.00	0.01	0.03
Power (1-β)	>90%	>90%	88.95%
Detectable difference (Δ)	9.21%	10.28%	17.26%
Confidence interval (δ)	-0.72 ≤ δ ≤ 13.12	-3.43 ≤ δ ≤ 10.40	-6.36 ≤ δ ≤ 16.88

<sup>a</sup>α=0.10, <sup>b</sup>F<sub>0.1</sub>(1, 14)=3.102

시험약과 대조약을 투여하여 얻은 이들 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> 등의 생물학적 동등성 평가 파라메타는 Table I과 같다.

### 평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> 값을 가지고 분산분석하여 얻은 결과는 Table II와 같다.

먼저 AUC에 대한 결과를 보면 유의수준=0.1의 구간 순서효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 또한 대조약에 대한 두 제제의 AUC 차이가 6.92%로 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 차이가 대조의 20%이내일 때 동등한 것으로 한다는 생물학적 동등성 시험 기준의 전제 조건을 만족하였다. 유의수준=0.1, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차는 9.21%, 최소검출차 0.2를 검출하기 위한 검출력은 90% 이상으로 나타나, 각각 20%이하와 80%이상이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 그외 대조약에 대한 AUC 차이의 신뢰한계는  $-0.72 \leq \delta \leq 13.12$ 로서 ±20%이내에 들어 바람직한 것으로 나타났다. 따라서 두 제제는 평가항목 AUC에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

C<sub>max</sub>에 대해서도 유의수준=0.1의 구간 순서효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 대조약에 대한 두 약의 C<sub>max</sub> 차이가 3.49%로 생물학적 동등성 시험 기준의 전제 조건을 만족하였으며 최소검출차는 10.28%, 검출력은 90%이상으로 나타나, 각각 20%이하와 80%이상이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 그외 대조약에 대한 C<sub>max</sub> 차이의 신뢰한계는  $-3.43 \leq \delta \leq 10.40$ 로서 ±20%이내에 들어 바람직한 것으로 나타났다. 따라서 두 제제는 평가항목 C<sub>max</sub>에 있어서도 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

T<sub>max</sub>에 대해서도 유의수준=0.1의 구간 순서효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 대조약에 대한 두 약의 T<sub>max</sub>

차이가 5.26%로 생물학적 동등성 시험 기준의 전제 조건을 만족하였으며 최소검출차는 17.26%, 검출력은 88.95%로 나타나, 각각 20%이하와 80%이상이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 그외 대조약에 대한 T<sub>max</sub> 차이의 신뢰한계는  $-6.36 \leq \delta \leq 16.88$ 로서 20%이내에 들어 바람직한 것으로 나타났다. 따라서 이들 두 제제는 평가항목 T<sub>max</sub>에 있어서도 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

## 결 론

세푸록심 약제형 제제인 (주)대웅제약의 “베아세프정”과 대조약으로 한국그락소웰컴(주)의 시판제품인 “진네트정”을 생물학적 동등성 시험 기준에 따라 16명의 건강한 남성 성인 지원자에게 2×2 라틴방격법에 따라 1정(세푸록심으로서 250 mg)씩 경구투여하고 8시간까지 채혈한 후 각 피험자들의 혈장중 세푸록심의 농도를 HPLC로 정량하여 얻은 혈장중 약물농도-시간 데이터로부터 AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>를 구하였으며, 이들 평가 파라메타에 대하여 생물학적 동등성 시험 기준에 따라 두 제제의 생물학적 동등성 여부를 평가하였다.

그 결과 시험약인 “베아세프정”은 대조약인 “진네트정”에 대하여 생물학적 동등성시험의 판단 기준인 3항목에서 모두 동등한 것으로 나타나 이 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 주식회사 대웅제약의 지원에 의하여 성균관대학교 경기의약연구센터에서 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) R.N. Jones, P.C. Fuchs, T.L. Gavan, E.H. Gerlach, A.L. Barry and C. Thornsberry, Cefuroxime, a new parenteral cephalosporin: collaborative *in vitro* susceptibility comparison with cephalothin against 5,887 clinical bacterial isolates, *Antimi-*

- cro. Agents Chemother.*, **12**, 47-50 (1977).
- 2) H.C. Neu and K.P. Fu, Cefuroxime, a beta-lactamase-resistant cephalosporin with a broad spectrum of gram-positive and -negative activity, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **13**, 657~664 (1978).
  - 3) S.M. Harding, P.E. Williams and J. Ayrton, Pharmacology of cefuroxime as the 1-acetoxyethyl ester in volunteers, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **25**, 78-82 (1984).
  - 4) P.E. Williams and S.M. Harding, The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food, *J. Antimicrob. Chemother.*, **13**, 191-196 (1984).
  - 5) K.H. Donn, N.C. James and J.R. Powell, Bioavailability of cefuroxime axetil formulations, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 842-844 (1994).
  - 6) F. Kees, U. Lukassek, K.G. Naber and H. Grobecker, Comparative investigations on the bioavailability of cefuroxime axetil, *Arzneim. -Forsch.*, **41**, 843-846 (1991).
  - 7) 식품의약품안전청, 고시 제96-16호 생물학적 동등성 시험 기준 (1996. 10. 31 개정).
  - 8) 이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나한광, 정석재, 이민화, 심창구, K-BEtest, 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램의 개발, *약제학회지*, **28**, 223-229 (1998).