

클래리시드 정(클래리스로마이신 250 mg)에 대한 파이로신 정의 생물학적 동등성

조혜영 · 김수진 · 심영순 · 임동구 · 오인준 · 이용복^a · 문재동^b

^a전남대학교 약학대학/약품개발연구소, ^b전남대학교 의과대학

Bioequivalence Evaluation of Pylocin Tablet to Klaricid Tablet (Clarithromycin, 250 mg)

Hea Young Cho, Soo Jin Kim, Young Sun Sim, Dong Koo Lim, In Joon Oh,
Jai Dong Moon^a and Yong Bok Lee^b

^aCollege of Pharmacy and Research Institute of Drug Development, Chonnam National University,
Yongbong-dong 300, Buk-gu, Kwangju 500-757, Korea

^bMedical School, Chonnam National University, Hakil-dong 8, Dong-gu, Kwangju 501-757, Korea

The bioequivalence of two clarithromycin tablets, the KlaricidTM (Ciba-Geigy Korea Ltd.) and the PylocinTM (Kyungdong Pharmaceutical Co., Ltd.), was evaluated according to the Korean Guidelines for Bioequivalence Test (KGBT 1998). Sixteen healthy male volunteers (20~26 years old) were randomly divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one tablet containing 250 mg of clarithromycin was orally administered, blood sample was taken at predetermined time intervals, and the concentrations of clarithromycin in serum were determined using high-performance liquid chromatographic method with electrochemical detector. The pharmacokinetic parameters (area under the concentration-time curve; AUC_t, maximum concentration; C_{max} and time to maximum concentration; T_{max}) were calculated and analysis of variance (ANOVA) was utilized for the statistical analysis of parameters. The results showed that the differences in AUC_t, C_{max} and T_{max} between two tablets based on KlaricidTM tablet were -0.22%, -0.48% and -1.63%, respectively. The powers (1-β) for AUC_t, C_{max} and T_{max} were 99.07%, 88.15% and 99.99%, respectively. Detectable differences (Δ) and 90% confidence intervals (α=0.10) were all less than ±20%. All the parameters above met the criteria of KGBT 1998, indicating that PylocinTM tablet is bioequivalent to KlaricidTM tablet.

□ Keywords—Clarithromycin, KlaricidTM tablet, PylocinTM tablet, Bioequivalence, HPLC

에리스로마이신의 lactone ring 6번 위치에 있는 수산기를 O-methyl화한 반합성 매크로라이드계 항생물질 6-O-methylerythromycin인 클래리스로마이신(clarithromycin)은 산에 안정하여 위산에 거의 분해되지 않고 경구투여시 흡수가 좋기 때문에 기관지염, 폐렴, 인두염 및 부비강염 등뿐만 아니라 마이코박테리아 감염증과 십이지장궤양 환자의 헬리코박터 파일로리 박멸에 널리 사용되고 있다.^{1,2)} 클래리스로마이신을 경구 투여하

였을 때 최고 혈청중 농도에 도달하는 시간은 약 3시간 이내이며 반감기는 약 2.6~4.4시간이고, 그 주대사체인 4-히드록시클래리스로마이신의 반감기는 3.9~6.6시간로 보고되어 있다.^{1~3)}

국내에서는 한국 쉐리바-가이키(주)에서 “클래리시드 정”이라는 상품명으로 클래리스로마이신 정제(클래리스로마이신 250 mg)를 제조하여 한국 그락소 웰컴(주)에서 발매하고 있다. 그런데, 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁴⁾에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다.

교신저자: 이용복
500-757 전남남도 광주시 북구 용봉동 300
TEL. 062-530-2931, FAX. 062-530-2911

따라서, 본 연구에서는 주식회사 경동제약이 발매하고자 하는 클래리스로마이신 제제인 “파이로신 정”이 기존의 클래리스로마이신 제제인 “클래리시드 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁴⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~26세) 16명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 클래리스로마이신의 혈청중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈청중 농도(C_{max})와 최고 혈청중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻어 시행되었고 시험계획서에 따라서 시험은 합법적으로 진행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험재료 및 방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로부터 조건부 허가를 받아 경동제약 주식회사에서 자가 제조하여 보건복지부장관의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 파이로신 정(제조번호: CAM-KG01, 제조일자: 1999. 4. 6)이고 대조약은 한국 쉐리바-가이거(주)에서 제조하여 한국 그락소 웰컴(주)에서 시판하고 있는 클래리시드 정(제조번호: 60618021, 사용기한: 2000. 2. 3)으로서 클래리스로마이신을 250 mg 함유하는 정제이었다.

클래리스로마이신 및 록시스로마이신은 경동제약 주식회사로부터 표준품을 얻어 사용하였으며 HPLC용 아세토니트릴(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, U.S.A.), 생리식염수, 헤파린(중외제약, 대한민국)을 사용하였고, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, U.S.A.)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 탄산나트륨, 핵산, 에틸아세테이트 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 그대로 사용하였다.

기기로는 HPLC용 펌프(LC-10AD, Shimadzu, Tokyo, Japan), Shim-Pack CLC ODS 컬럼(250 mm \times 4.6 mm, 5- μ m particle size, Shimadzu, Tokyo, Japan), 전기화학검출기(MF-9083, Bioanalytical System Inc., West Lafayette, IN, U.S.A.), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, U.S.A.), 적분계(C-R7Ae plus, Shimadzu, Tokyo, Japan), 원심분리형 농축기(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, Japan), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, Japan), 원심분리기(H-31, Kokusan Industrial Co., Tokyo, Japan) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, U.S.A.)를 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁴⁾에 근거하여 20~26세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고로 통하여 모집하였다. 지원자는 20명으로 이 시험에 대한 설명회에 참석한 후 전남대학교 병원(광주, 대한민국)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 중에서 선정하였다. 이와 같은 절차를 걸쳐 이 시험의 피험자로 선정된 사람은 평균체중 64.43 kg의 20~26살(평균 22.25살)의 건강한 남성 지원자 16인이었으며 모두 시험 참여 동의서를 받은 후 생물학적 동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였고, 시험 전날 오후 8시부터 실험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 실험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제법의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 16명의 피험자를 군당 8인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A 군에는 대조약인 “클래리시드 정”을, B군에는 시험약인 “파이로신 정”을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(클래리스로마이신 250 mg)으로 하였다. 한편, 클래리스로마이신을 경구 투여하였을 때 최고 혈청중 농도에 도달하는 시간은 약 3시간 이내이며 반감기는 약 2.6내지 4.4일로 보고되어 있어^{1,2)} 생물학적 동등성 시험 기준[식품의약품안전청 고시 98-86호⁴⁾ (1998. 8. 26) 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준]에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 2주일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked (100 unit/ml) I.V. catheter (JelcoTM, 22G, Jonson & Jonson Medical, Pomezia, Italia)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 1정씩을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 및 12시간째(총 10시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20분간 원심 분리하였다. 그 후 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

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

혈청중 클래리스로마이신의 정량

혈청중 클래리스로마이신 함량은 이미 보고된 클레

리스로마이신의 HPLC 분석법^{3,5)}을 참고하여 상기 기기 조건하에서 실온에서 분석하였다. 이동상으로는 4.5 mM 인산이수소나트륨, 6.8 mM 인산수소나트륨, 54% 아세트오니트릴(이온강도 I=0.025) 용액에 85% phosphoric acid를 가하여 pH 7.0으로 조정하여 사용하였으며 유속 1.0 ml/min, 주입량 50 µl 및 dual system 전기화학검출기(upstream: 650mV, downstream: 850 mV)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

클래리스로마이신 표준품을 아세트오니트릴에 녹여 최종농도가 1 mg/ml가 되도록 만든 후 냉동 보관 시키고, 이 용액 100 µl를 정상 대조 혈청 9.9 ml에 가하여 혈청 1 ml당 클래리스로마이신이 10 µg이 들어있는 표준용액을 제조했다. 이 표준용액을 정상 대조 혈청으로 희석하여 혈청중 최종농도가 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 및 2.0 µg/ml씩 되도록 검량선용 표준혈청액을 조제하였다. 각 표준용액 1.0 ml에 내부표준물질로 록시스로마이신액[50% 아세트오니트릴액(아세트오니트릴:탈이온수 1:1 혼합액) 1 ml중에 록시스로마이신이 50 µg들어 있는 액] 100 µl 및 0.1 M 탄산나트륨 용액 200 µl씩을 넣고 3초간 vortexing한 후 헥산·에틸아세테이트 혼합액(1:1, v/v) 5.0 ml을 넣어 20분간 진탕하여 추출하고 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 유층 4.5 ml를 원심분리관에 옮기고 이를 원심분리형 농축기를 이용하여 질소 가스하에서 45°C에서 증발·건조시키고 그 잔사에 50% 아세트오니트릴액 150 µl를 가하여 녹인 후 50 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 그리고, 클래리스로마이신과 내부표준물질의 피이크 높이버를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 3번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 3일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청시료를 실온에서 방치하여 녹인 후 1분간 진탕한 다음 1.0 ml를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로서 록시스로마이신액(50% 아세트오니트릴액 1 ml중에 록시스로마이신이 50 µg들어 있는 액) 100 µl 및 0.1 M 탄산나트륨 용액 200 µl씩을 넣고 3초간 vortexing한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 높이에 대한 클래리스로마이신의 피이크 높이버를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료중 클래리스로마이신 농도(µg/ml)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

클래리시드 및 파이로신 정을 각각 1정씩 16명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청중 약물농도-시간 곡

선으로부터 약물속도론적 파라미터인 최종채혈시점까지의 혈청중 AUC_{0-t}, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest⁶⁾를 이용하여 유의수준 α=0.10에서 양측검정조건하에서 분산분석하였다. 이때, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값(AUC_t)을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. 한편, 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었으며 Student t-test 방법을 이용하여 유의성을 검정하였다.

생물학적 동등성 평가

파이로신 정 의 생물학적 동등성 여부는 식품 의약품 안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁴⁾에 따라 AUC_{0-t}, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

혈청중 클래리스로마이신 정량

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 록시스로마이신과 클래리스로마이신을 함께 가한 것 및 클래리스로마이신 정제 투여 후 1시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 1 (A), (B) 및 (C)에 각각 나타내었다. 클래리스로마이신 피이크의 출현시간(retention time)은 약 10.1분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 11.0분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡

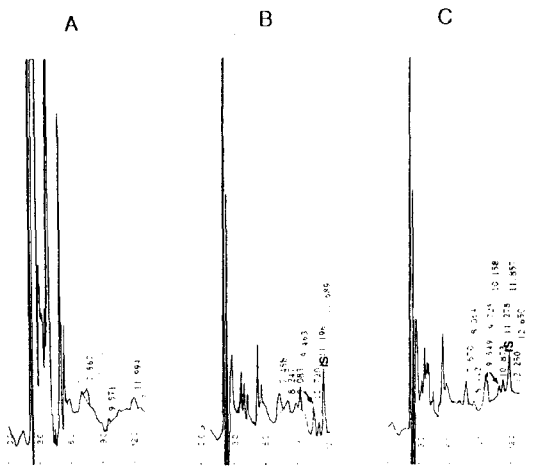


Fig. 1. Chromatograms of (A) blank human serum, (B) human serum spiked with clarithromycin (1.0 µg/ml) and internal standard (IS, roxithromycin 1.0 µg/ml), (C) 1 hr serum sample after oral administration of 250 mg clarithromycin tablet. Detector setting: range 50 nA, ✓ = clarithromycin peak

Table 1. Reproducibility data for the HPLC analysis of clarithromycin

| Concentration (µg/ml) | Intra-day C.V. (%) (n=3) | Inter-day C.V. (%) (n=3) |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0.1 | 6.98 | 4.65 |
| 0.2 | 10.94 | 8.06 |
| 0.5 | 9.20 | 6.38 |
| 1.0 | 8.93 | 9.40 |
| 2.0 | 7.40 | 5.20 |

C.V.=100×S.D./mean

음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20%미만으로 하였을 때의 정량한계는 약 0.05 µg/ml이었으며, 이동상 용액중 약물의 평균 피이크 높이에 대한 추출 시료중 약물의 피이크 높이 비로부터 구한 상대 추출회수율(%)은 93.08±8.55이었다. 혈청시료로부터 구한 클래리스로마이신의 검량선은 피이크 높이비=0.4358×클래리스로마이신 농도(µg/ml)-0.0142($y = 0.998$, $p < 0.01$)로 0.1~2.0 µg/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타냈다. 또한, Table 1에 나타낸 바와 같이 이 농도범위에 있어서 클래리스로마이신의 일내 변동계수(C.V.)는 10.9% 이하, 일간 변동계수(C.V.)는 9.4% 이하로 나타났다. 이로부터 혈청중 클래리스로마이신에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용

를 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청중 클래리스로마이신 농도 추이

시험약 파이로신 정과 대조약 클래리시드 정 각각 1정씩을 지원자 16명에게 경구 투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 혈청내 클래리스로마이신 농도를 평균하여 Fig. 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청중 약물농도시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC, C_{max} 및 T_{max})를 Table 2에 나타내었다. 대조약인 클래리시드 정의 평균 AUC는 4.46±0.73 µg·hr/ml, 시험약인 파이로신 정은 4.45±0.78 µg·hr/ml로 대조약에 대한 평균치 차가 -0.22%이었고, C_{max} 는 0.84±0.16 µg/ml와 0.83±0.17 µg/ml로 -0.48%의 차이를 보였으며 T_{max} 는 1.91±0.20 hr과 1.88±0.22 hr로 -1.36%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 유의 수준 $\alpha=0.10$ 에서 이하 분산분석을 행하였다.

한편, 국내에서 최근에 보고된 클래리스로마이신 500 mg을 경구투여한 후 얻은 평가 결과에 따르면⁷⁾ AUCt는 9.8±0.5 µg·hr/ml, C_{max} 는 1.6±0.1 µg/ml, T_{max} 는 2.1±0.1 hr로 나타나 본 연구에서 250 mg을 경구투여

Table 2. Bioequivalence parameters for each volunteer obtained after oral administration of Klaricid and Pylocin tablets at the clarithromycin dose of 250 mg

| Volunteer | Age (year) | Weight (kg) | Klaricid Tablet | | | Pylocin Tablet | | |
|-------------|--------------|--------------|-----------------|-------------------|----------------|-----------------|-------------------|----------------|
| | | | AUCt (µg·hr/ml) | C_{max} (µg/ml) | T_{max} (hr) | AUCt (µg·hr/ml) | C_{max} (µg/ml) | T_{max} (hr) |
| A-1 | 23 | 70.4 | 5.09 | 0.99 | 2.00 | 4.10 | 1.25 | 2.00 |
| A-2 | 26 | 78.6 | 4.62 | 0.67 | 2.00 | 4.65 | 0.92 | 2.00 |
| A-3 | 25 | 63.8 | 4.59 | 0.91 | 2.00 | 4.09 | 0.78 | 2.00 |
| A-4 | 19 | 66.3 | 4.26 | 0.66 | 2.00 | 3.40 | 0.85 | 2.00 |
| A-5 | 20 | 57.4 | 4.36 | 0.94 | 2.00 | 3.76 | 0.68 | 2.00 |
| A-6 | 21 | 56.0 | 3.14 | 0.73 | 1.50 | 4.62 | 0.75 | 1.50 |
| A-7 | 24 | 59.2 | 3.93 | 1.04 | 2.00 | 4.41 | 0.61 | 2.00 |
| A-8 | 21 | 65.1 | 3.67 | 0.82 | 2.00 | 4.86 | 0.73 | 1.50 |
| B-1 | 22 | 58.2 | 6.15 | 1.20 | 2.00 | 6.21 | 0.87 | 2.00 |
| B-2 | 25 | 54.3 | 4.53 | 0.89 | 1.50 | 3.62 | 1.18 | 2.00 |
| B-3 | 24 | 73.1 | 4.72 | 0.76 | 2.00 | 4.49 | 0.70 | 2.00 |
| B-4 | 20 | 59.9 | 5.04 | 0.83 | 2.00 | 4.38 | 0.81 | 2.00 |
| B-5 | 19 | 58.2 | 4.37 | 0.65 | 2.00 | 3.71 | 0.89 | 1.50 |
| B-6 | 23 | 69.6 | 4.56 | 0.92 | 1.50 | 6.04 | 0.86 | 1.50 |
| B-7 | 23 | 79.4 | 5.00 | 0.70 | 2.00 | 4.18 | 0.65 | 2.00 |
| B-8 | 21 | 61.4 | 3.33 | 0.68 | 2.00 | 4.69 | 0.79 | 2.00 |
| Mean (S.D.) | 22.25 (2.21) | 64.43 (7.85) | 4.46 (0.73) | 0.84 (0.16) | 1.91 (0.20) | 4.45 (0.78) | 0.83 (0.17) | 1.88 (0.22) |

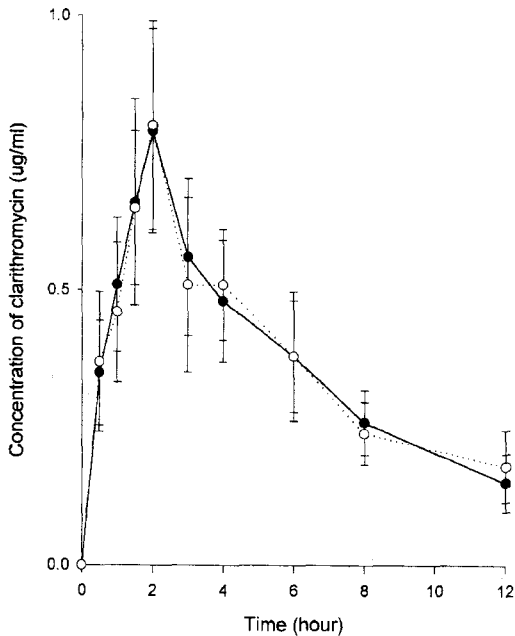


Fig. 2. Mean(±S.D., n=16) serum concentration-time curves of clarithromycin following oral administration of Klaricid (●) and Pylocin (○) tablet at the clarithromycin dose of 250 mg

한 후 얻은 결과와 비교해 보면 T_{max} 는 약 2시간으로 두 결과가 일치했고 AUC_t 및 C_{max} 는 투여량이 증가함에 따라 약 2배정도의 차이가 나타나 상기 투여량 범위 내에서는 클래리스로마이신이 용량의존적 선형 체내동태를 따르는 것으로 사료되었다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table 3에 나타내었다.

먼저 유의수준 α 가 0.10일 때 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 군간 순서효과 검정에 대한 F비(F_b)가 F분 석표의 한계값인 $F(1,14)=3.102$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 에 대하여 유의수준 $\alpha=0.10$, 검 출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비 심도(λ)는 각각 3.76, 2.99 및 6.69이었으며 이를 가지 고 유의수준 $\alpha=0.10$, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 검정에서의 검출력과 자유도와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 각각 99.07%, 88.15% 및 99.99%이었고, 유의수준=0.10, 검 출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 13.93%, 17.47% 및 7.82%로 나타나, 각각 80% 이상 과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시

Table 3. Statistical results of bioequivalence evaluation between two clarithromycin tablets

| | Parameters | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | AUC_t | C_{max} | T_{max} |
| Difference | -0.22% | -0.48% | -1.63% |
| F value ^a | 2.706 | 0.002 | 0.111 |
| Noncentrality (λ) ^b | 3.76 | 2.99 | 6.69 |
| Power (1- β) ^c | 99.07% | 88.15% | 99.99% |
| Detectable difference (Δ) ^d | 13.93% | 17.47% | 7.82% |
| Confidence interval (δ , %) ^e | -9.60 $\leq\delta\leq$ 9.15 | -12.29 $\leq\delta\leq$ 11.24 | -6.91 $\leq\delta\leq$ 3.63 |

^a $\alpha=0.10$, $F(1,14)=3.102$, ^b $\alpha=0.10$, $v=14$, $\delta=Mean\times 0.2$, ^c $\alpha=0.10$, ^d $\alpha=0.10$, $1-\beta=0.8$, ^e $\alpha=0.10$

험 기준을 만족하였다. 또한, AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 에 대한 90% 신뢰한계(δ , %)는 $-9.60\leq\delta\leq 9.15$, $-12.29\leq\delta\leq 11.24$ 및 $-6.91\leq\delta\leq 3.63$ 으로 나타났다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “파이로신 정”은 대조약인 “클래리시드 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max}) 및 T_{max} 에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

경동제약 주식회사가 발매하고자 하는 클래리스로마이신 제제인 “파이로신 정”이 기존의 클래리스로마이신 제제인 “클래리시드 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품 의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁴⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~26세) 16명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 혈청중 클래리스로마이신의 혈청중 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 에 대하여 분산분석을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 클래리시드 정(정)의 평균 AUC_t 는 $4.46\pm 0.73 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 시험약인 파이로신 정(정)은 $4.45\pm 0.78 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 로 대조약에 대한 평균치 차가 -0.22%이었고, C_{max} 는 $0.84\pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ 와 $0.83\pm 0.17 \mu\text{g/ml}$ 로 -0.48%의 차이를 보였으며 T_{max} 는 $1.91\pm 0.20 \text{hr}$ 과 $1.88\pm 0.22 \text{hr}$ 로 -1.63%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 클래리시드 정(정)에 대한 파이로신 정(정)의 분산분석 결과, 유의수준 $\alpha=0.10$ 에서 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 에 대

한 검출력($1-\beta$)은 99.07%, 88.15% 및 99.99%, 최소검출차(Δ)는 13.93%, 17.47% 및 7.82%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 에 대한 90% 신뢰한계(δ , %)는 $-9.60 \leq \delta \leq 9.15$, $-12.29 \leq \delta \leq 11.24$ 및 $-6.91 \leq \delta \leq 3.63$ 으로 모두 $\pm 20\%$ 이내에 들었다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “파이로신정”은 대조약인 “클래리시드 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max}) 및 T_{max} 에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 경동제약 주식회사와 1999년 두뇌한국21 사업 핵심분야의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

1. Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin: A review of

- its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44: 117-164
2. Sturgill MG, Rapp RP. Clarithromycin: Review of a new macrolide antibiotic with improved microbiologic spectrum and favorable pharmacokinetic and adverse effect profiles. *Annal Pharmacother.* 1992; 26: 1099-1108
3. Chu SY, Sennello LT, Sonders RC. Simultaneous determination of clarithromycin and 14(R)-hydroxyclearithromycin in plasma and urine using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J. Chromatogr. B* 1991; 571: 199-208
4. 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성 시험 기준 (1998. 8. 26).
5. Hedenmo M, Eriksson BM. Liquid chromatographic determination of the macrolide antibiotics, roxithromycin and clarithromycin in plasma by automated solid-phase extraction and electrochemical detection. *J. Chromatogr. A* 1995; 692: 161-166
6. 이영주, 최정호, 송세흠 등. 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램. *약제학회지* 1998; 28: 223-229
7. Kwon KI, Kang WK, Park SY, et al. Bioequivalency and population pharmacokinetics of clarithromycin tablets in human volunteers. The Spring Convention of The Pharmaceutical Society of Korea, Kwang-ju, Korea, April 22-23, 1999