

듀리세프 캡셀(세파드록실 500 mg)에 대한 신일 세파드록실 캡셀의 생물학적 동등성

유호정 · 최민구 · 김경식¹ · 정석재 · 심창구*
서울대학교 약학대학, ¹베스티안 병원

Bioequivalence of Shinil Cefadroxil Capsule to Duricef Capsule (cefadroxil 500 mg)

Ho-Jung Yoo, Min-Koo CHOI, Kyung-Sik KIM¹, Suk-Jae CHUNG and Chang-Koo SHIM*
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea
¹Bestian Medical Center, Seoul 135-280, Korea

(Received December 12, 2002 ; accepted December 21, 2002)

Abstract – A bioequivalence study of Shin Il Cefadroxil capsule (Shin Il Pharm. Co. Ltd.) to Duricef capsule (Bo Ryung Pharm. Co. Ltd.), each containing 500 mg of cefadroxil, was conducted. Twenty three healthy Korean male subjects administered each formulation at the dose of 1 capsule (500 mg as cefadroxil) in 2×2 cross-over study. There was a 1-week washout period between the doses. Plasma concentrations of cefadroxil were monitored for a period of 8 hr after each administration by an LC/UV method. Area under the plasma concentration - time curve up to 8 hr (AUC_t) was calculated by a linear trapezoidal method. C_{max} was compiled from the plasma drug concentration-time data. ANOVA test was conducted for logarithmically transformed AUC_t and C_{max}. The results showed that there are no significant differences in AUC_t and C_{max} between the two formulations: The differences between the formulations in these log transformed parameters were all for less than 20% (i.e., -0.57%, 3.84% for AUC_t and C_{max}, respectively). The 90% confidence intervals for the log transformed data were within the acceptance range of log 0.8 to log 1.25 (i.e., log 0.94 ~log 1.04 and log 0.95~log 1.10 for AUC_t and C_{max}, respectively). Based on the bioequivalence criteria of KFDA guidelines, the two formulations of cefadroxil were concluded to be bioequivalent.

Key words □ cefadroxil, shinil cefadroxil, duricef, logarithmic transformation, bioequivalence

1. 서 론

세파드록실 (cefadroxil : 7-[[D-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate, Fig. 1)은 반합성 1세대 세파로스포린계 항생물질로 신우신염, 방광염, 요도염, 피부 및 피부조직 감염증, 인두염, 편도염등에 쓰이고 있다. 살균작용의 기전은 세균의 세포막 합성을 저해하는 것으로, 그람양성균 및 그람음성균에 활성을 보이며, 특히 penicillin에 내성을 나타내는 내성 포도상구균에 유효하다. 산에 안정하여 경구투여시 위장관에서 신속하고 거의 완전하게 흡수된다. 세파드록실 500 mg을 경구투여했을 때 최고혈중농도 도달시간은 약 1.3±0.4시간이며, 혈액 중 소실반감기는 약 2.1±0.6시간으로 보고

되어 있다(Barbhaiya, 1996). 투여량의 70%이상이 24시간 내에 활성형 형태로 요중 배설되므로 특히 비뇨기계 감염증에 효과적인 약물이다.

본 연구에서는 신일제약 주식회사의 신일 세파드록실 캡셀 500 mg(시험약, 세파드록실 500 mg)과 이미 허가되어 시판되고 있는 보령제약 주식회사의 듀리세프 캡셀(대조약, 세파드록실 500 mg)이 생물학적으로 동등한가 여부를 판정하기 위하여, 생물학적동등성시험기준에 따

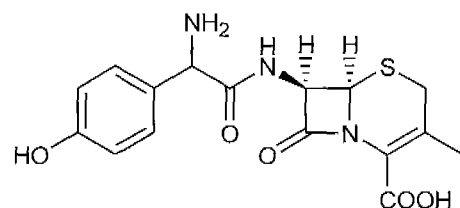


Fig. 1. Structure of cefadroxil.

*To whom correspondence should be addressed.

라 2×2 교차 시험법에 따라 건강한 성인 남성 지원자 23명에게 각 제제1캡셀(세파드록실 500 mg)씩을 경구 투여한 후, 각 피험자들의 투약 후 0.25~8시간의 혈중약물농도 데이터로부터 구한 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC)과 최고혈중농도(C_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램(Lee 등, 2000)을 이용하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다. 또한 대한약전 용출시험법 제2법(패들법)으로 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 물을 시험액으로 써서 비교용출시험을 수행하였다. 본 연구는 식품의약품 안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻어 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아 합법적으로 수행되었다.

2. 시험방법

시약 및 기기

시험약으로는 식품의약품 안전청으로부터 조건부 생산허가를 받은 신일제약 주식회사의 신일 세파드록실 캡셀 500밀리그램(제조번호: 161040, 제조일자: 2001.11.24)을, 대조약으로는 보령제약 주식회사에서 시판하고 있는 듀리세프 캡셀(제조번호: 1006, 제조일자: 2001.8.25)을 사용하였다. 표시사항에 따르면 시험약 및 대조약 1캡셀 중에는 세파드록실 500 mg이 함유되어 있다. 세파드록실 표준품과 내부표준물질인 세프라딘은 신일제약 주식회사에서 공급받아서 사용하였다. HPLC용 아세토니트릴(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, USA), 생리식염수 및 헤파린(Choongwae Pharma Corp, Seoul, Korea)은 시판품을 사용하였다. 증류수는 Milli Q (Millipore Co., Milford, MA, USA)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 인산암모늄(Shinyo Pure Chemicals Co. Ltd., Osaka, Japan) 등 기타 시약은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다. 세파드록실 분석에 사용된 HPLC장치는 Hitachi사의 펌프(L-7110, Hitachi, Tokyo, Japan), 칼럼(Capsell Pak SCX Type UG80Å 5 μ m, 4.6×150 mm, Shiseido, Tokyo, Japan), UV-Vis검출기(Shimadzu SPD-6AV, Shimadzu, Tokyo, Japan), Autosampler (Hitachi L-7250, Hitachi, Tokyo, Japan), 적분계(GILSON Unipoint system software version 1.90, Gilson, Middleton, WI, USA)를 사용하였다. 그 밖에 원심분리기(VS-15000, Vision Scientifics Co. Ltd., Seoul, Korea), Vortex mixer (Vortex-Genie 2, Scientific Industries Inc., Bohemia, N.Y., USA) 등을 사용하였다.

비교용출시험

생물학적동등성시험 대상 생산ロット와 동일한 시험약과 대조약에 대해서 비교용출시험을 대한약전 VII 용출시험

법중 제2법(패들법)에 따라 수행하였다. 시험약과 대조약을 각각 6캡셀씩 취하여 pH 1.2, pH 6.8, pH 4 및 물 900 ml를 시험액으로 하여 50 rpm으로 교반하면서 pH 1.2 시험액에서는 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120분에 기타 시험액에서는 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360분에 용출액을 채취하여 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과시킨 다음 자외선 분광광도계를 사용하여 265 nm에서 흡광도를 측정하여 용출률을 구하였다.

피험자 선정 및 관리

생물학적동등성시험기준(식품의약품 안전청, 2001)에 근거하여 만19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집공고를 통하여 40명을 모집하였다. 본 시험에 관한 설명회를 개최하여 시험의 의의와 수반될 수 있는 모든 문제점들에 대해 설명하고, 이들 중 전문의의 문진과 내과적인 진찰을 받고 임상병리검사를 실시하여 건강인으로 판정된 자 24인을 선정하였다. 본 시험의 피험자로 최종 선정된 사람의 나이는 20~31세(평균 24세), 체중은 56~85 kg(평균 69 kg)이었다. 이들로부터 동의를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다. 모든 피험자는 정해진 투약일 1주일 전부터와 휴약기간 동안 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물복용을 금지시켰으며 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한시켰다. 시험전날 오후 8시부터 다음날 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 시험기간 중에는 시험담당자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다. 본 시험에 피험자로 최종 선정되어 참여한 사람 24인 중 1인이 1기 채혈 후 심한 감기 증상을 보였다. 감기 증상은 본 시험약과는 무관한 것이었으나, 증상의 회복을 위해 본 시험 제제와 유사한 항생제를 복용하여 피험자로 부적합하다고 판단되어 2기 채혈시 제외하였다.

투약 및 채혈

24명의 피험자를 라틴방격법에 따라 군당 12명씩 무작위로 2군으로 나누고 2×2 교차시험을 수행하였다. 제I기 제1군에는 대조약인 보령제약 주식회사의 듀리세프 캡셀 500밀리그램(세파드록실 500 mg)을, 제2군에는 시험약으로 신일제약 주식회사에서 제조한 신일 세파드록실 캡셀 500밀리그램(세파드록실 500 mg)을 동일 투약일에 투약하고, 제II 기에는 그 반대로 투약하였으며, 투약량은 각 제제 모두 1캡셀(세파드록실 500 mg)을 1회 경구투약하였다. 한편, 휴약기간은 생물학적동등성시험기준(식품의약품 안전청, 2001) 제18조 제4항 휴약기간의 산정기준에 따라 세파드록실의 반감기를 고려하여 1주일로 하였

다. 피험자들의 상완 정맥부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 blank 혈액으로 각각 6 ml씩 채혈하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 9시부터 대조약과 시험약 각 1 캡셀(세파드록실 500 mg)을 물 240 ml와 함께 투약하였다. 채혈은 약물의 혈중소실 반감기(1~2시간)을 토대로 반감기의 3배 이상인 8시간 동안 실시하였고, 채혈횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8시간까지 총 12회에 걸쳐 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 2 ml의 혈액을 빼내어 버리고 약 6 ml의 혈액을 채취하여 헤파린으로 처리된 시험관(Vacutainer®, Becton Dickinson, Rutherford, NJ, USA)에 넣고 천천히 흔들어 준 후, 약 2000 rpm에서 15분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 분석시까지 -20°C에서 보관하였다. 채혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리 식염수를 주입하였다. 채혈 및 피험자의 휴식 등의 일은 강남 베스티안 병원 건강관리실에서 타인과 격리된 상태에서 행하였다.

혈장 중 세파드록실의 정량

혈장 중 세파드록실의 정량은 이미 보고된 HPLC분석법(Lindgren, 1987)을 참고하여 분석하였다. 세파드록실 표준품을 물에 녹여 농도를 1000 µg/ml로 만든 후 냉동 보관시키고, 이 용액을 물로 희석하여 5, 25, 50, 100, 200, 500 µg/ml 이 되도록 한 후 각각을 냉동 보관하였던 blank 혈장으로 희석하여 세파드록실의 혈장 중 농도가 각각 0.5, 2.5, 5, 10, 20, 50 (µg/ml) 이 되도록 표준혈장 시료를 만들었다. 각각의 표준혈장 200 µl에 내부표준물질로 세프라딘(200 µg/ml) 20 µl를 가한 후 흔들어 섞었다. 여기에 400 µl의 아세트니트릴을 가하고 1분 동안 vortexing하여 10000 rpm에서 10분간 원심분리시켰다. 여기에서 상정액 200 µl를 취하여 바이알에 옮긴 다음, 이 최종시료 용액 중 80 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 분석에 이용한 HPLC조건은 다음과 같았다. 이동상은 20 mM 인산암모늄 완충용액(pH 3.0): 아세트니트릴(80:20, v/v)을 사용하였으며, 유속은 1.0 ml/min, 주입량은 80 µl였으며, 자외선 흡광도 240 nm에 검출하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 세파드록실의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 미국 FDA의 bioanalytical method validation guideline에 준하여 분석법 검증 실시하여 하루에 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 한편, 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -20°C에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 0.5분간 진탕한 다음 이 혈장 200 µl를 취하여 시

험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 세프라딘(200 µg/ml) 20 µl를 가한 후 상기한 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC에 주입하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 세파드록실의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 세파드록실의 농도를 구하였다. 검량선은 이동상을 새로 제조할 때마다 새로 작성하였다. 검량선으로부터 구한 농도가 정량 한계인 0.5 µg/ml 이하인 경우에는 BQL로 표기하고 혈중 농도는 0으로 처리하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

듀리세프 캡셀 및 신일 세파드록실 캡셀을 각각 1캡셀씩 23인의 지원자에게 라틴방격법에 의한 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 혈장 중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC)을 사다리꼴 공식(Gibaldi, 1991)으로 구하였으며, 최고혈장중 농도(C_{max})는 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 직접 구하였다. 대조약과 시험약의 AUC, C_{max} 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램 (Lee 등, 2000)을 이용하여 α(유의수준)=0.05에서 분산분석을 실시하였다. 단, 피험자 중 1명이 1기 투약 이후 감기증상이 심해 2기 채혈시에 참여하지 못하고 중도 탈락하였다. 이로 인해 최종적으로 A군은 12명, B군은 11명의 피험자로 시험을 완료하였고, 결과 분석(통계 처리)도 총 23명의 피험자로부터 얻은 데이터를 사용하였다.

생물학적 동등성 평가

듀리세프 캡셀 및 신일 세파드록실 캡셀의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품 안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준에 따라 AUC₁와 C_{max}를 비교하여 평가하였다.

3. 실험결과 및 고찰

비교용출시험

시험약인 신일 세파드록실 캡셀 500밀리그람과 대조약인 듀리세프 캡셀 500밀리그람의 *in vitro* 용출 특성을, 대한약전 용출시험법 제2법 (뺨들법)으로 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 물을 시험액으로 써서 비교한 결과 pH 1.2에서는 시험 개시 15분 후에 90%이상 용출되었고, pH 4.0, pH 6.8, 물에서는 시험 90분 후에 90%이상 용출되었다. 각 시험액에서 용출 양상의 similarity factor는 pH 1.2에서 72.21, pH 4.0에서 59.09, pH 6.8에서 67.28, water에서 66.96로 50 이상이므로 두 제제의 용출 양상

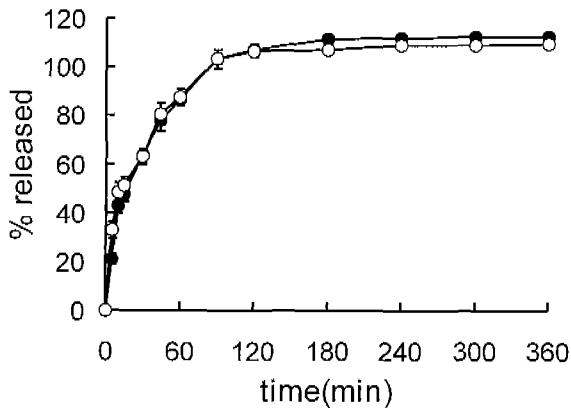


Fig. 2. Dissolution profiles of cefadroxil from Duricef capsule (reference drug, ○) and Shinil cefadroxil capsule (test drug, ●) in water (n=6, mean ± S.D.).

은 차이가 없다고 볼 수 있었다(Fig. 2).

분석법 검증 및 검량선 작성

건강한 성인의 대조혈장, 대조혈장에 내부표준물질인 세프라딘을 가한것, 세파드록실 캡슐제 투여 후 90분째의 혈장을 본 분석방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은

Table 1. Precision and Accuracy for the determination of cefadroxil in human plasma

Concentration (µg/mL)	Precision: Coefficient of Variation(%)		Accuracy (%) (n=9)
	Intra-day(n=5)	Inter-day(n=5)	
0.5	5.50	3.63	104.75
5	2.22	2.48	102.32
10	3.14	4.35	99.43
50	2.08	3.45	100.04

크로마토그램을 Fig. 3에 나타내었다. 세파드록실 피이크의 유지시간은 약 8.6분, 내부표준물질(세프라딘) 피이크의 유지시간은 약 11.8분이었고, 분석조건에서 세파드록실 및 내부표준물질(세프라딘)은 기타 혈장성분들과 잘 분리되었다. 크로마토그램 상에서 피이크 분리가 가능하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20 %이하로 하였을

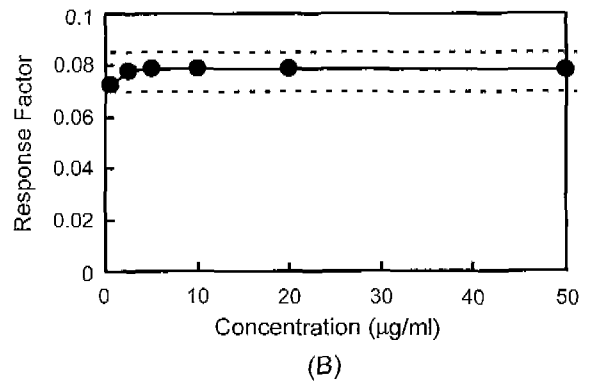
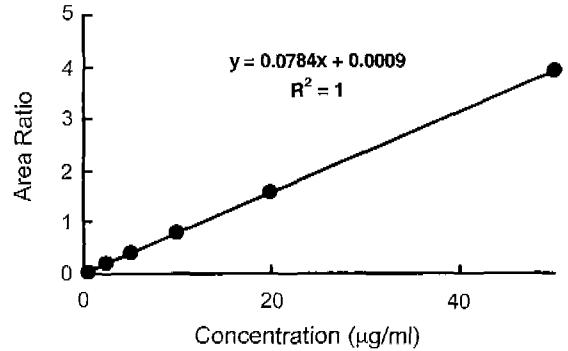


Fig. 4. Representative standard curve (A) and response factor (B) for cefadroxil; key: (···), mean response factor ± 10%.

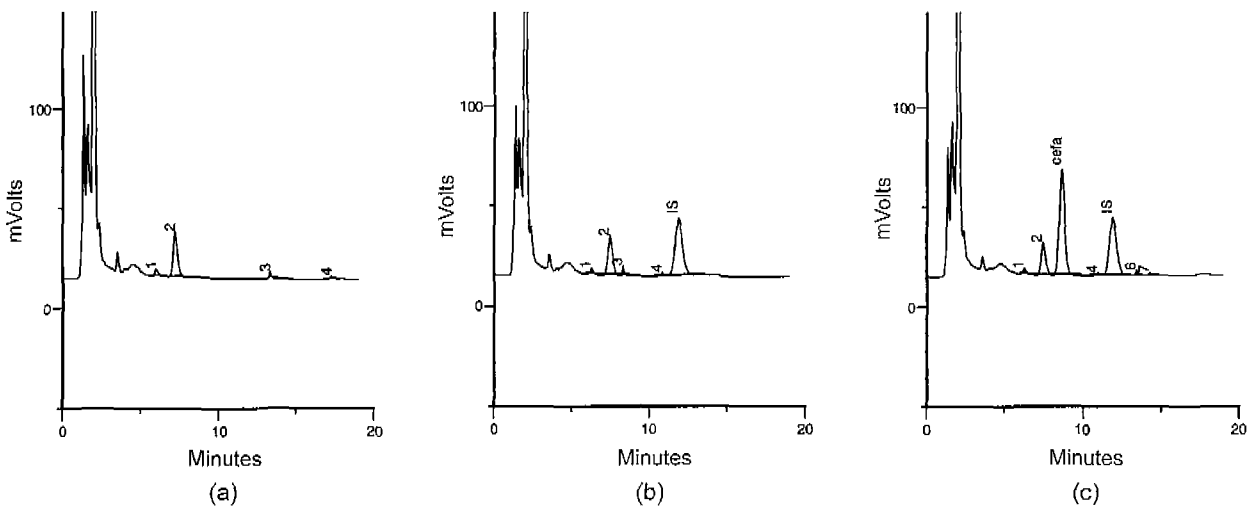


Fig. 3. LC/UV chromatograms of cefadroxil (cefa) and internal standard (I.S., cephradine). (a) blank plasma, (b) blank plasma spiked with internal standard, (c) plasma obtained from volunteer at 1.5 hr after oral administration of 500 mg cefadroxil capsule.

때 정량한계는 0.5 µg/ml이었다. 혈장시료로부터 구한 세파드록실의 검량선은 피이크 면적비(y)= 0.0784×세파드록실의 농도(µg/ml)+0.0009 (r²=1)로 0.5~ 50 µg/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다(Fig. 4). 또한 이 농도 범위내에서 세파드록실의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 10%이하로 나타났으며, 정확성은 99~105%이었다(Table I). 이로부터 혈장 중 세파드록실에 대한 상기 HPLC분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장 중 약물농도추이 및 속도론적 파라미터

시험약과 대조약으로 신일 세파드록실 캡셀과 듀리세프 캡셀 각각 1캡셀씩을 피험자 23인에게 경구투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 평균 혈중약물농도-시간 곡선은 Fig. 5에 나타내었다. 또한 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투약하여 얻은 혈장 중 약물농도 시간곡선으로부터 산출한 약물 속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max}, T_{max})를 Table II에 나타

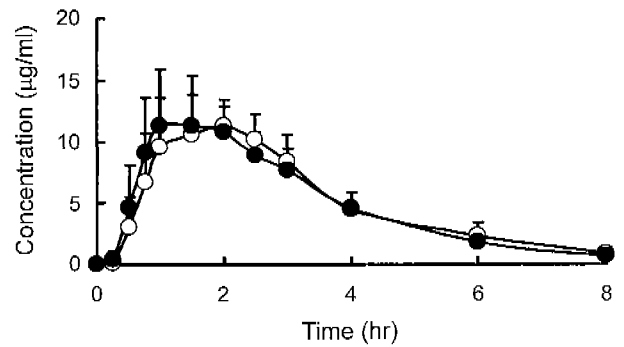


Fig. 5. Mean plasma concentration-time curves of cefadroxil after oral administration of Duricef capsule (reference drug, ○) and Shinil cefadroxil capsule (test drug, ●). (n=23, mean ± S.D.).

내었다. 대조약인 듀리세프 캡셀의 평균 AUC_t (µg · hr/ml)는 40.58 ± 5.97, 시험약인 신일 세파드록실 캡셀은 40.35 ± 6.56로 대조약에 대한 평균치 차가 -0.57%였고, C_{max} (µg/ml)는 12.99 ± 1.92와 13.49 ± 2.96으로 3.84%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는

Table II. Bioavailability parameters in normal and logarithmic Scales for each volunteer obtained after oral administration of Duricef and Shinil Cefadroxil capsule at the cefadroxil dose of 500 mg

Volunteer	Duricef Capsule					Shin il Cefadroxil Capsule				
	AUC _t (µg · hr/ml)	LnAUC _t	C _{max} (µg/ml)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (µg · hr/ml)	LnAUC _t	C _{max} (µg/ml)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)
A1	33.83	1.53	17.22	1.24	1.5	32.90	1.52	11.67	1.07	1.0
A2	43.64	1.64	17.30	1.24	1.0	32.11	1.51	10.02	1.00	2.5
A3	36.29	1.56	13.04	1.12	2.5	46.05	1.66	17.35	1.24	1.5
A4	39.03	1.59	12.76	1.11	2.0	32.33	1.51	9.96	1.00	3.0
A5	35.36	1.55	11.81	1.07	1.0	33.59	1.53	9.81	0.99	1.0
A6	52.43	1.72	14.55	1.16	1.5	40.15	1.60	12.63	1.10	1.0
A7	38.50	1.59	13.85	1.14	2.5	36.47	1.56	12.34	1.09	1.0
A8	45.11	1.65	12.18	1.09	1.0	38.50	1.59	10.47	1.02	2.0
A9	38.19	1.58	12.63	1.10	1.5	29.79	1.47	10.17	1.01	2.0
A10	43.19	1.64	11.96	1.08	2.5	40.12	1.60	12.71	1.10	2.0
A11	52.73	1.72	16.07	1.21	1.0	45.51	1.66	14.09	1.15	1.0
A12	42.81	1.63	12.89	1.11	3.0	35.31	1.55	11.03	1.04	2.0
B1	29.56	1.47	11.60	1.06	1.5	46.35	1.67	18.19	1.26	1.0
B2	36.75	1.57	13.10	1.12	1.0	37.35	1.57	10.52	1.02	3.0
B3	38.61	1.59	10.77	1.03	2.5	45.95	1.66	17.72	1.25	1.0
B4	39.81	1.60	12.43	1.09	2.0	41.00	1.61	15.01	1.18	1.0
B5	39.74	1.60	11.86	1.07	2.5	44.11	1.64	17.34	1.24	1.0
B6	49.16	1.69	14.74	1.17	2.0	53.51	1.73	18.36	1.26	1.5
B7						41.85	1.62	13.12	1.12	1.5
B8	36.70	1.56	12.50	1.10	1.5	39.04	1.59	14.00	1.15	1.5
B9	34.21	1.53	11.44	1.06	1.5	35.91	1.56	12.20	1.09	1.0
B10	48.44	1.69	12.32	1.09	2.5	54.71	1.74	15.14	1.18	1.5
B11	37.32	1.57	9.22	0.96	3.0	40.76	1.61	11.34	1.05	3.0
B12	43.12	1.63	13.32	1.12	1.5	43.05	1.63	16.46	1.22	1.0
Mean	40.58	1.60	12.99	1.11	1.85	40.35	1.60	13.49	1.12	1.58
(S.D.)	(5.97)	(0.06)	(1.92)	(0.06)	(0.67)	(6.56)	(0.07)	(2.96)	(0.09)	(0.72)

Table III. Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Cefadroxil Capsules

	AUC _t ^{a)}	C _{max} ^{a)}
BA difference	-0.57%	3.84%
F value(Sequence effect) ^{b)}	1.209	1.111
Test/Reference point estimate	0.99	1.03
Minimum detectable difference	8.69%	8.69%
Confidence interval ^{c)}	log 0.94≤δ≤log 1.04	log 0.95≤δ≤log 1.10

^{a)}The AUC_t, C_{max} values were calculated on the basis of ln-transformed data.

^{b)}α=0.05, F(1.23)=4.325.

^{c)}α=0.05.

대조약의 ±20%이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다. 또한 조혜영 등의 결과에 의하면 대조약인 Duricef 캡셀의 AUC_t, C_{max}는 각각 37.95±7.71 μg·hr/ml, 12.86±2.84 μg/ml로 본 연구에서 얻은 값들과 유의적인 차이가 없음을 알 수 있었다(Cho 등, 2002).

평가항목에 대한 통계학적 고찰

본 실험에서 두 제제의 약물속도론적 매개변수들을 분산분석한 결과를 바탕으로 유의수준 α=0.05에서 분산을 검정하였다. 두 가지 파라미터의 로그변환값에 대하여 분산분석을 실시한 결과, 모두 유의수준 α=0.05에서 구간 순서효과 검정의 F값이 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. AUC_t의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.94~log 1.04이었고, C_{max}의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신

뢰구간이 log 0.95~log 1.10로서 두 항목 모두 log 0.8에서 log 1.25이내이면 동등하다는 생물학적동등성시험기준을 충족시켰다.

이상의 결과를 요약평가하면 시험약인 신일 세파드록실 캡셀은 대조약인 듀리세프 캡셀에 대하여 생물학적동등성의 판단 기준인 두 항목 (AUC_t와 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 판단되었다.

감사의 말씀

본 연구는 신일제약 주식회사의 지원을 받아 서울대학교 약학대학 부속 종합약학연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Barbhaiya, R.H., A pharmacokinetic comparison of cefadroxil and cephalexin after administration of 250, 500 and 1000mg solution doses, *Biopharm. Drug Disp.*, 17, 319-330(1996)
- Cho H.Y., Lee S., Moon J.D. and Lee Y.B, Bioequivalence of Hanacef Capsule to Duricef Capsule (Cefadroxil 500mg), *J. Kor. Pharm. Sci.*, 32, 135-140 (2002)
- Gibaldi, M. (1991) *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetic*, 4th Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, USA.
- Lee Y.J., Kim Y.G., Lee M.G., Chung S.J., Lee M.H. and Shim C.K. (2000). Analysis of bioequivalence study using log-transformed model, *Yakhakhoeji*, 44(4), 308-314.
- Lindgren, K. (1987). Determination of cefadroxil in serum by high-performance liquid chromatography with cephradine as internal standard, *J. Chromatogr.*, 413,347-350.
- 식품의약품 안전청 고시 제 2001-57호, 생물학적 동등성 시험기준(2001.9.5).