

# Clarithromycin 정제의 생물학적 동등성 및 약물동태

강원구<sup>a</sup> · 박선영<sup>a</sup> · 박용순<sup>a</sup> · 우종수<sup>b</sup> · 최경업<sup>c</sup> · 권광일<sup>a</sup>

<sup>a</sup>충남대학교 약학대학, <sup>b</sup>한미약품 주식회사, <sup>c</sup>삼성서울병원

## Bioequivalency and Pharmacokinetics of Two Clarithromycin Tablets

Won Ku Kang<sup>a</sup>, Sun Young Park<sup>a</sup>, Yong Soon Park<sup>a</sup>, Jong Su Woo<sup>b</sup>,  
Kyung Eob Choi<sup>c</sup>, and Kwang Il Kwon<sup>a</sup>

<sup>a</sup>College of Pharmacy, Chungnam National University

220, Gung-dong, Yousung-Ku, Taejon 305-764, Korea

<sup>b</sup>Hanmi Pharm. Co., Seoul, Korea

<sup>c</sup>Division of Pharmaceutical Samsung Medical Center, Seoul, Korea

This study was carried out to compare the bioavailability of Hanmi clarithromycin (250 mg/tablet) with that of Klaricid<sup>®</sup>. The bioavailability was examined on 20 volunteers who received a single dose (500 mg) of each drug in the fasting state in a randomized balanced 2-way crossover design. After dosing, blood samples were collected for a period of 12 hours. Plasma samples were analyzed for clarithromycin and roxithromycin(internal standard) by HPLC/Coulometric ECD. The pharmacokinetic parameters ( $AUC_{0-12hr}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $K_a$ ,  $K_{el}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $V_d/F$  and  $Cl/F$ ) were calculated from the plasma clarithromycin concentration-time data of each volunteer. The computer program "WinNonlin" was used for compartmental analysis. One compartment model with first-order input, first-order output with lag time, weighting factor  $1/y^2$  was chosen as the appropriate pharmacokinetic model. The major pharmacokinetic parameters ( $AUC_{0-12hr}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  and  $T_{max}$ ) of Hanmi clarithromycin were  $10.7 \pm 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,  $12.7 \pm 0.7 \mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,  $1.7 \pm 0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$  and  $2.0 \pm 0.2$  hr, respectively, and those of Klaricid<sup>®</sup> were  $9.8 \pm 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,  $11.7 \pm 0.6 \mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,  $1.6 \pm 0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$  and  $2.1 \pm 0.1$  hr, respectively. The differences in mean values of  $AUC_{0-12hr}$ ,  $AUC_{inf}$  and  $C_{max}$  between two products were 9.88%, 8.94% and 6.59%, respectively. The least significant differences at  $\alpha=0.05$  for  $AUC_{0-12hr}$ ,  $AUC_{inf}$  and  $C_{max}$  were 16.08%, 17.81% and 18.94%, respectively. Though the plasma clarithromycin concentrations of Hanmi clarithromycin were higher than those of Klaricid<sup>®</sup> at all observed times, the bioavailability of Hanmi clarithromycin appeared to be bioequivalent with that of Klaricid<sup>®</sup>. The  $K_a$ ,  $K_{el}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $V_d/F$  and  $Cl/F$  of the Hanmi clarithromycin were  $2.69 \pm 0.53 \text{ hr}^{-1}$ ,  $0.18 \pm 0.01 \text{ hr}^{-1}$ , 3.9 hr,  $248.8 \pm 11.4 \text{ L}$  and  $43.7 \pm 2.6 \text{ L/hr}$ , respectively, and those of Klaricid<sup>®</sup> were  $2.19 \pm 0.51 \text{ hr}^{-1}$ ,  $0.18 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$ , 3.7 hr,  $266.7 \pm 22.4 \text{ L}$  and  $45.3 \pm 2.8 \text{ L/hr}$ , respectively. There were no statistically significant differences between two drugs in all pharmacokinetic parameters. (Kor. J. Clin. Pharm. 1999; 9(1): 49-54)

□ Keywords - Clarithromycin, Bioequivalence, Pharmacokinetics, Coulometric ECD

Clarithromycin은 반합성 macrolide계 항생제인 erythromycin의 유도체이며 화학명은 6-*o*-methylerythromycin으로 erythromycin lactone ring의 6번 -OH 그룹이 메틸화된 구조이다. 이 부분의 메틸기는 clarithromycin의 산에 의한 분해를 최소화하는 역할을 한

교신저자: 권 광 일

305-764 대전시 유성구 궁동 220번지

충남대학교 약학대학

TEL. 042-821-5937, FAX. 042-823-6781

다. Clarithromycin은 보통 정균 작용으로 *in vitro/in vivo* 항균 활성을 갖는다. 또, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia trachomatis*에 대해서는 살균 활성이 관찰된다. 특히, omeprazole과 함께 위궤양이나 십이지장궤양이 있는 환자의 *Helicobacter pylori* 감염의 복합 처방에 사용된다.<sup>1-3)</sup>

Clarithromycin은 세포벽에 침투하여 50S ribo-

somal subunit에 결합해, aminoacyl transfer-RNA의 translocation을 저해하여 polypeptide 합성을 억제함으로써 단백합성을 차단한다.<sup>4,5)</sup>

경구투여시 위장관에서 빠르게 흡수되며, 경구투여시의 절대적 생체이용률은 50-55%로 알려져 있다. 투여된 후 간 초회통과를 거쳐 대사되어 활성대사체인 14-hydroxyclearithromycin이 생성된다. 음식물은 clarithromycin의 흡수량을 약간 증가시키거나 거의 영향을 주지 않는다. 경구투여후 1~4시간에 최고혈중농도를 나타내며, 500 mg을 8시간마다 투여했을 때 2-3일 후에 steady-state에 도달한다.

Clarithromycin과 14-hydroxyclearithromycin의 대부분이 조직과 체액내로 분포하며 약물의 세포내 농도가 높기 때문에 조직 농도가 혈장 농도보다 더 높게 나타난다. *In vitro*에서 혈장단백과 42-72% 결합한다. Clarithromycin 500 mg을 경구투여시 혈중소실 반감기는 약 4시간이고, 250 mg을 단일 경구투여시 투여량의 38%가 소변으로, 40%가 대변으로 배설된다. 주요 대사체인 14-hydroxyclearithromycin은 clarithromycin 500 mg을 경구투여시 투여량의 약 10-15%가 소변에서 발견된다.<sup>6)</sup>

본 연구는 clarithromycin의 기존제제인 Abbott사의 "Klaricid 정(clarithromycin 250 mg/tablet)"과 성분과 함량이 동일한 제제인 한미약품 "클라리신 정(clarithromycin 250 mg/tablet)"을 지원자에게 경구 투여한 후 clarithromycin의 시간별 혈중농도를 HPLC/Coulometric ECD 검출법으로 분석하여,<sup>7,9)</sup> 두 제제의 생물학적 동등성 여부를 판정하고 나아가 한국인에 대한 clarithromycin 정제의 약물 동태 parameter를 산출하여 clarithromycin 투여 용량 및 투여 간격 결정에 적정을 기할 수 있도록 하였다.

## 연구 방법

### 약물

Klaricid<sup>®</sup> 정은 시중에서 구입하였고 한미약품 clarithromycin 정과 내부표준물질로 사용한 roxithromycin은 한미약품으로부터 제공받았다.

### 생물학적 동등성 시험의 설계

만 20세 이상(21~27세)의 건강한 지원자 20명(남자 11명, 여자 9명)을 두 군으로 나누고, 교차시험(cross over design)하였다. Clarithromycin 제제인 한미약품 clarithromycin 정 및 Abbott사의 Klaricid<sup>®</sup> 정을

각각 500 mg(250 mg, 2정)씩 복용시킨 후 시간대별 혈장농도를 측정한 후 두 제품의 생물학적 동등성 여부를 검토하였다.

본 연구의 지원자들은 충남대학교 부속 대학병원에서 실시한 내과 진찰과 혈액검사(WBC, Hb, Hct, Platelet, Protein, Albumin, AST, ALP, Billirubin, LDH, BUN, Creatinine, Glu) 및 뇨 검사(SG, Leu, PRO, GLU, RBC) 결과 정상인 경우에 한하여 시험 동의서에 서명한 후 참여하였다.<sup>10)</sup>

### 약물투여 및 채혈

총 20명의 지원자를 두 그룹으로 나누어 2회에 걸쳐 시험을 실시하였고 투여간격은 일주일로 하였다. 대조약 Klaricid<sup>®</sup>와 시험약 한미 clarithromycin, 두 제제 각 500 mg(250 mg, 2정)씩을 아침 식사를 하지 않은 상태에서 투약하였다. 채혈은 약물 투여 이전 및 투여 후 각 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 및 12 시간에 실시하여 총 12 회에 걸쳐 시행하였다. 채혈된 혈액은 헤파린 처리된 튜브에 넣어 혈액응고를 방지한 상태로 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후, 혈장을 혈청분리관으로 옮겨 분석시까지 -20℃에서 냉동 보관하였다.

### 혈장의 전처리

헤파린 처리된 혈장(plasma) 및 spiked blood sample 1 ml를 정확히 취하고 내부표준물질로 roxithromycin 10 µg/ml acetonitrile 용액 400 µl와 0.1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 500 µl를 정확히 가한 후 vortexing 하였다. Ethylacetate와 hexane(1:1 v/v) 혼합 용매 6 ml를 가하고 10분간 추출 후 3000 rpm에서 5분간 원심분리하여 유기층을 시험관에 옮겼다. Dry block bath(60℃)에 넣고 N<sub>2</sub> gas하에서 증발 건조 시킨 후 이동상 300 µl를 가하여 vortexing 하였고 원심분리 후 상등액을 분석용 column에 주사하였다.<sup>7,9)</sup>

### 분석 조건

분석 기기는 Shimadzu 10A HPLC System을 이용하였으며, 이 시스템은 CBM 10A Communication Bus Module, CTO-10A column oven, LC-10A pump, SIL-10A auto injector로 구성되어 있다. 검출기는 Coulochem<sup>®</sup> II(multi-electrode detector, ESA)를 사용하였다.

이동상(mobile phase)은 0.04 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 완충용액(pH 6.8):acetonitrile:methanol을 51:40:9(v/v)의 비율로

제조하였으며, reversed-phase column(Symmetry® C<sub>8</sub>, 3.9×150 mm I.D., 5 μm, Waters)을 사용하여 혈장샘플을 분석하였다. 분석시 이동상의 유속(flow rate)은 1.0 ml/min이었으며, guard cell의 전극은 +800 mV, analytical cell의 검출전극은 +780 mV로 조정하였다. Column의 온도는 35℃로 조절하였고 주입량은 50 μl로 하였다.

### 약물동태 parameter의 산출

각 clarithromycin 정에 대한 약물동태 parameter (AUC<sub>0-12hr</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC<sub>inf</sub>, K<sub>a</sub>, K<sub>el</sub>, t<sub>1/2</sub>, Vd/F 및 Cl/F)를 산출한 후 비교평가 하였다. AUC<sub>0-12hr</sub>는 trapezoidal rule에 의하여 산출하였고, AUC<sub>inf</sub>는 최종 측정 농도 이후의 면적을 C<sub>p1last</sub>/K<sub>el</sub>로 산출하여 AUC<sub>0-12hr</sub>에 합산하였다. C<sub>max</sub>는 개인별 측정 최고농도를 평균하였다.<sup>11)</sup>

기타의 약물동태 parameter는 컴퓨터 프로그램 "WinNonlin"을 이용하여 산출하였다. Model library 내의 여러 모델들을 적용시킨 후 산출된 AIC(Akaike index criteria) 값을 고려하여 가장 적절한 모델을 찾았다.<sup>12)</sup> Fitting된 결과로부터 흡수속도상수(K<sub>a</sub>), 배설속도상수(K<sub>el</sub>), Vd/F 값을 얻었고, K<sub>el</sub> 값으로부터 약물의 소실 반감기를 계산하였다. 청소율(Cl/F)은 투여량을 AUC<sub>inf</sub>로 나누어 계산하였다.

### 생물학적 동등성의 평가

생물학적 동등성 여부를 판정하기 위한 통계 처리는 식품 의약품 안전청에서 제공한 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램(Kbetest)을 이용하여 분석하였다.

생물학적 동등성 여부의 주요 판정은 AUC<sub>0-12hr</sub>와 C<sub>max</sub>의 평균치의 차이와 분산분석 검출력 시험으로 하였다. 평균치의 차이는 대조약에 대해 시험약이 20% 이내일 때 동등하다고 판정하였으며, 투여시기별 차이와 시험 약물 및 시험군간의 차이는 ANOVA를 이용하여 분석하였고 p<0.05인 경우 유의성이 있다고 판정하였다.

검출력 시험은 유의수준(α) 0.05에서 검출력(1-β)≥0.8 또는 최소검출차(Δ)≤0.2로 하였으며 신뢰한계(confidence limit)를 참고하였다.<sup>13)</sup>

## 결과 및 고찰

### 혈장내 clarithromycin 농도 측정

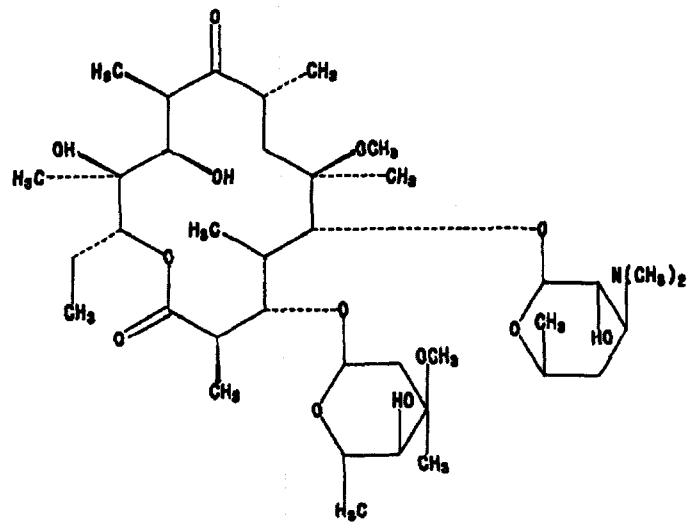


Fig. 1. Structure of clarithromycin.

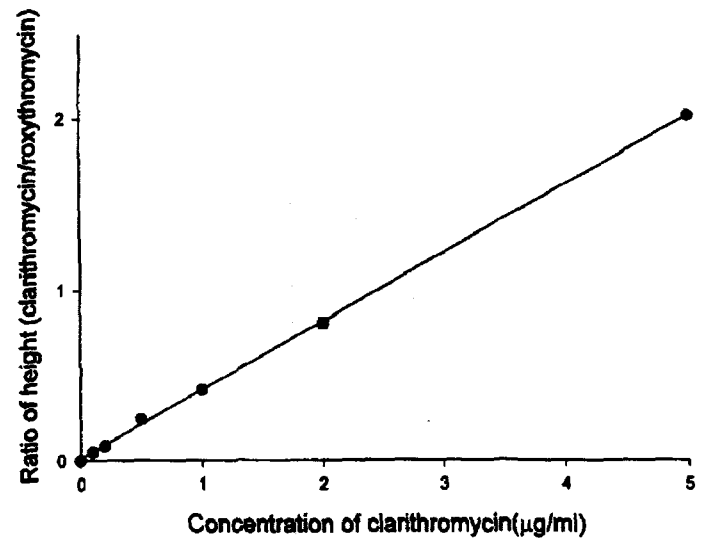


Fig. 2. Calibration curve for clarithromycin in plasma concentration( $r>0.9998$ ,  $n=4$ ).

Clarithromycin의 높이와 내부표준물질로 사용한 roxithromycin의 높이비로 검량선을 작성하였다. Clarithromycin 0.2~5 μg/ml의 농도에서 작성된 평균 검량선은  $Y(\text{높이비})=0.421 \times X(\text{clarithromycin 농도}) - 0.004$  ( $R>0.9998$ ,  $n=4$ )의 상관관계가 있었으며, retention time은 clarithromycin과 roxithromycin이 각각 7.8분과 9.1분이었으며, 측정한계(detection limit)는 0.05 μg/ml였다.

Clarithromycin의 검량선을 Fig. 2에, 크로마토그램은 Fig. 3에 각각 나타내었다.

### 시간별 혈중농도

Fig. 4에 나타낸 것과 같이 clarithromycin의 시간-혈장농도 곡선에서 두 제제 모두 경구투여후 약 2시간 까지 농도가 증가한 후 감소하였다. 혈중 농도를 측정

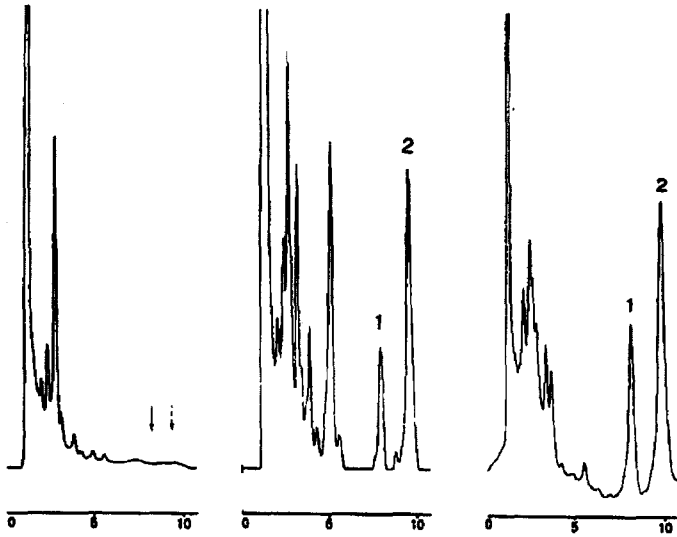


Fig. 3. Chromatograms of clarithromycin in human plasma. Left: blank plasma, the arrow and the dotted one indicate clarithromycin and roxithromycin elution point, respectively. Middle: spiked plasma with 1 µg/ml of clarithromycin. Right: plasma sample of volunteer No.6 at 1.5 hour after oral administration of clarithromycin 500 mg. The peak was calculated to be 1.67 µg/ml of clarithromycin. Peaks: 1=clarithromycin; 2=roxithromycin.

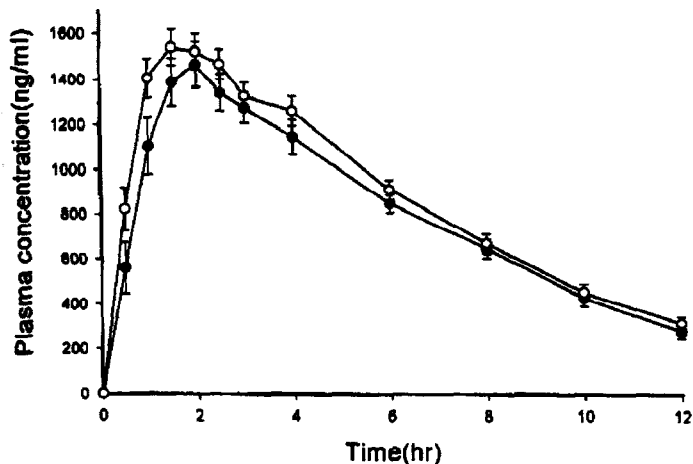


Fig. 4. Time course of plasma clarithromycin concentrations after oral administration of two tablets (500 mg) of reference(Klaricid®)(-●-) or test drug (Hanmi clarithromycin)(-○-) each in human volunteers (mean S.E.M, n=20).

한 모든 시간에서 한미약품의 clarithromycin이 Klaricid® 보다 3.8~31.9% 높은 농도를 나타내었으나 모든 측정 시간에서 두 제제간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다.

#### 약물 동태 parameters의 비교검토

Clarithromycin의 혈장농도에서 얻어진 약물동태 파라미터를 Table 1에 표시하였다. 시간에 따른 혈장농도 변화 데이터를 one-compartment model을 이용하여

Table 1. Pharmacokinetic parameters of clarithromycin in human volunteers after oral administration of 2 tablets(500 mg as clarithromycin) each of Hanmi clarithromycin or Klaricid®

Parameters	Hanmi clarithromycin	Klaricid®	t-test
AUC <sub>0-12hr</sub> (µg · hr · ml <sup>-1</sup> )	10.7±0.5 <sup>a</sup>	9.8±0.5	NS <sup>b</sup>
AUC <sub>inf</sub> (µg · hr · ml <sup>-1</sup> )	12.7±0.7	11.7±0.6	NS
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1.7±0.1	1.6±0.1	NS
T <sub>max</sub> (hr)	2.0±0.2	2.1±0.1	NS
Cl/F(L/hr)	43.7±2.6	45.3±2.8	NS
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.9 <sup>c</sup>	3.7 <sup>c</sup>	NS
K <sub>a</sub> (hr <sup>-1</sup> )	2.69±0.53	2.19±0.51	NS
K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.18±0.01	0.18±0.02	NS
V <sub>d</sub> /F(L)	248.8±11.4	266.7±22.4	NS

<sup>a</sup>mean±S.E.M.(n=20). <sup>b</sup>Significance by paired t-test, NS; Not significantly different(p>0.05). <sup>c</sup>Harmonic mean.

first-order input, first-order output, lag time 및 weighting factor 1/y<sup>2</sup>을 적용하여 fitting한 후 약물동태 파라미터를 산출하였다.

위 모델에 의해 계산되어진 두 제품의 약물동태 파라미터를 비교해보면 Klaricid 정의 AUC<sub>0-12hr</sub>와 AUC<sub>inf</sub>는 각각 9.8±0.5 µg · hr · ml<sup>-1</sup> 및 11.7±0.6 µg · hr · ml<sup>-1</sup>이었고, 한미약품 clarithromycin 정의는 10.7±0.5 µg · hr · ml<sup>-1</sup>, 및 12.7±0.7 µg · hr · ml<sup>-1</sup>으로 나타나, AUC<sub>0-12hr</sub>와 AUC<sub>inf</sub> 모두 한미약품 clarithromycin 정의 높았으나 두 제제간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. T<sub>max</sub>와 C<sub>max</sub>를 비교해 보면 Klaricid® 정의 T<sub>max</sub>는 2.1±0.1 hr, 한미약품 clarithromycin 정의 T<sub>max</sub>는 2.0±0.2 hr로 나타났고, Klaricid® 정의 C<sub>max</sub>는 1.6±0.1 µg/ml, 한미약품의 clarithromycin 정의 C<sub>max</sub>는 1.7±0.1 µg/ml로 두 parameter 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

Klaricid®의 흡수속도상수(K<sub>a</sub>)는 2.19±0.51 hr<sup>-1</sup>, 한미약품 clarithromycin은 2.69±0.53 hr<sup>-1</sup>이었고, 배설속도상수(K<sub>el</sub>)는 각각 0.18±0.02 hr<sup>-1</sup>, 0.18±0.01 hr<sup>-1</sup>으로 나타났으며, K<sub>el</sub>에 의해 계산된 약물의 반감기(t<sub>1/2</sub>)는 Klaricid®가 3.7 hr, 한미약품 clarithromycin이 3.9 hr로 계산되었다.

그밖에 청소율(Cl/F)은 Klaricid®가 45.3±2.8 L/hr 이었고 한미약품 clarithromycin은 43.7±2.6 L/hr로 나타났으며, V<sub>d</sub>/F값은 각각 266.7±22.4와 248.8±11.4 L로 나타났다. 위에서 구한 모든 parameter의

**Table 2. Statistical summary of clarithromycin bioequivalence study between the test(Hanmi clarithromycin) and reference(Klaricid<sup>®</sup>) drug on major pharmacokinetic parameters ( $\alpha=0.05$ )**

Range of Criteria Parameter	%	detection limit	confidence limit
	<20%	<20%	-20~20%
AUC <sub>0-12hr</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	9.88%	16.08%	0.47~19.29%
Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	6.59%	18.94%	-4.50~17.67%
AUC <sub>inf</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	8.94%	17.81%	-1.48~19.36%

비교에서 두 제제간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

### 생물학적 동등성의 평가

두 제제의 AUC<sub>0-12hr</sub>, AUC<sub>inf</sub>와 Cmax 비교에 대한 통계처리 결과를 Table 2에 나타내었다. 위의 parameters를 비교하여 유의 수준  $\alpha=0.05$ 에서 생물학적 동등성을 판정하였다. AUC<sub>0-12hr</sub> 평균의 차이는 9.88% 이었으며 최소검출차는 16.08%로 두 제제의 생물학적 동등성이 인정되었다. Cmax 평균값의 차이는 6.59% 이었으며, 최소검출차는 18.94% 이었다. AUC<sub>inf</sub> 평균값의 차이는 8.94%, 최소검출차는 17.81%로 모두 20% 범위내에 있어 두 제제의 생물학적 동등성이 인정되었다.

## 결 론

Clarithromycin 제제의 건강한 성인 지원자에 대한 생체이용률(bioavailability)을 비교하기 위하여 Klaricid<sup>®</sup> 정과 한미약품 clarithromycin 정 각각 2정(500 mg)을 20명의 지원자에게 투여한 후 clarithromycin의 혈장농도를 HPLC/Coulometric ECD를 이용하여 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 생물학적 동등성의 주요측정 parameter인 AUC<sub>0-12hr</sub>, AUC<sub>inf</sub> 및 Cmax의 평균값 비교에서 두 제제는 모두 20% 이내의 차이를 나타냈고, 최소검출차도 20% 이내로 동등성이 인정되었다.
2. 평균혈중농도는 12시간까지의 모든 채혈시점에서 한미약품 clarithromycin이 대조약인 Klaricid<sup>®</sup> 보다 3.8~31.9% 높았지만 통계적인 유의성은 없었다.
3. 한미약품 clarithromycin 정 및 대조약 Klaricid<sup>®</sup>

정의 주요 약물동태 파라미터는 각각 다음과 같았으며 모든 파라미터에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다.( $p<0.05$ ) [AUC<sub>0-12hr</sub>( $10.7 \pm 0.5, 9.8 \pm 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{ml}^{-1}$ ), AUC<sub>inf</sub>( $12.7 \pm 0.7, 11.7 \pm 0.6 \mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{ml}^{-1}$ ), Cmax( $1.7 \pm 0.1, 1.6 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ ), Tmax( $2.0 \pm 0.2, 2.1 \pm 0.1$  hr), Ka( $2.69 \pm 0.53, 2.19 \pm 0.51$ ), Kel( $0.18 \pm 0.01, 0.18 \pm 0.02$ ),  $t_{1/2}$ (3.9, 3.7 hr), Vd/F( $248.8 \pm 11.4, 266.7 \pm 22.4$  L), Cl/F( $43.7 \pm 2.6, 45.3 \pm 2.8$  L/hr)]

## 감사의 말씀

본 연구는 한미약품의 연구비 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 문 헌

1. Fernandes P, Bailer R, Swanson R, et al. In vitro and in vivo evaluation of A-56268(TE-031), a new macrolide. *Antimicrob Agent Chemother* 1986; 30(6): 865-873
2. Barry AL, Thornsberry C, and Jones RN. In vitro activity of a new macrolide, A-56268, compared with that of roxithromycin, erythromycin, and clindamycin. *Antimicrob. Agent Chemother* 1987; 31(2): 343-345
3. Hodinka RL, Jack-Wait K, and Gilligan PH. Comparative in vitro activity of A-56268(TE-031), a new macrolide antibiotic. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6(1): 103-108
4. Barry A, Jones R, and Thornsberry C. Disk diffusion and disk elution tests with A-56268 and erythromycin. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6(1): 109-111
5. Benson C, Segreti J, Kessler H, et al. Comparative in vitro activity of A-56268(TE-031) against gram-positive and gram-negative bacteria and Chlamydia trachomatis. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6(2): 173-178
6. American Society of Health-System Pharmacists. *AHFS Drug Information* 98. 1998; 268-278
7. Chen ML, et al. Analysis of erythromycin in biological fluids by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr* 1983; 278(1): 91-100
8. Chu SY, et al. Simultaneous determination of clarithromycin and 14(R)-hydroxyclearithromycin in plasma and urine using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr* 1991; 571(1-2): 199-208
9. Croteau, Vallee F, Bergeron MG, et al. High-performance liquid chromatographic assay of erythromycin and its esters using electrochemical detection. *J Chromatogr* 1987; 419: 205-212

10. 식품 의약품 안전청 고시 제98-86호. 생물학적 동  
등성 시험 기준. (1998. 8. 26.)

11. Shargel L., Yu A.B. Applied pharmaceuticals and  
pharmacokinetics, 3rd ed: Appleton & Range, 1995

12. Yanaoka K, Nakagawa T., Uno T. Application of  
Akaike's information criterion in the evolution of  
linear pharmacokinetic equations. J Pharmacokinetic  
Biopharm 1978; 6: 165

13. 권광일. 의약품 제제의 생물학적 평가 기법. 1990;  
약제학회 proceeding.

10. 식품 의약품 안전청 고시 제98-86호. 생물학적 동  
등성 시험 기준. (1998. 8. 26.)

11. Shargel L., Yu A.B. Applied pharmaceuticals and  
pharmacokinetics, 3rd ed: Appleton & Range, 1995

12. Yanaoka K, Nakagawa T., Uno T. Application of