

## 개선된 HPLC분석법을 이용한 세파클러 모노하이드레이트 250 mg 캡슐의 생물학적동등성

김태완<sup>1</sup> · Cao, Qing-Ri<sup>1</sup> · 한선영<sup>1</sup> · 송옥경<sup>1</sup> · 신관석<sup>1</sup> · 강성하<sup>2</sup> · 이범진<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>강원대학교 약학대학, <sup>2</sup>제주대학교 의과대학

### Bioequivalence of Cefaclor Monohydrate 250mg Capsules Using an Improved HPLC Analytical Method

Tae-Wan Kim<sup>1</sup>, Qing-Ri Cao<sup>1</sup>, Sun-Young Han<sup>1</sup>, Ok-Kyoung Song<sup>1</sup>, Kwan-Seog Sin<sup>1</sup>,  
Sung-Ha Kang<sup>2</sup> and Beom-Jin Lee<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Laboratory for Bioavailability Control, College of Pharmacy,  
Kangwon National University, Chuncheon,

<sup>2</sup>Cheju University, College of Medicine, Korea

A bioequivalence study of CKD Cefaclor<sup>®</sup> capsule (Chong Kun Dang Pharm. Co., Ltd) to Ceclor<sup>®</sup> capsule (Lilly Korea. Co., Ltd.) was conducted according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty four healthy male Korean volunteers received each medicine at the cefaclor dose of 250 mg in a 2×2 crossover study. There was a one-week washout period between the doses. An improved high-performance liquid chromatography (HPLC) analytical method with UV detection was used to determine plasma cefaclor concentration in human volunteers for 8 hr after oral drug administration. The area under the plasma concentration-time curve from time zero to 8 hr ( $AUC_{0-8hr}$ ) was calculated by the linear trapezoidal rule. The  $C_{max}$  (maximum plasma drug concentration) and  $T_{max}$  (time to reach  $C_{max}$ ) were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance was carried out using logarithmically transformed  $AUC_{0-8hr}$  and  $C_{max}$ . No significant sequence effect was found for all of the bioavailability parameters indicating that the cross-over design was properly performed. The 90% confidence intervals of the  $AUC_{0-8hr}$  ratio and the  $C_{max}$  ratio for CKD Cefaclor<sup>®</sup> and Ceclor<sup>®</sup> were  $0.9400 \leq \delta \leq 1.0345$  and  $0.8858 \leq \delta \leq 1.1021$ , respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of 0.80-1.25. Thus, our study demonstrated the of CKD cefaclor<sup>®</sup> capsule was bioequivalent to Ceclor<sup>®</sup> capsule with respect to its bioavailability.

□ Key words – cefaclor, bioequivalence, HPLC, comparative dissolution

세파클러 (cefaclor; 3-Chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid, monohydrate)는 cephalosporin계 반합성 유도체로서 세균의 세포벽 합성을 저해하여 살균작용을 나타내는 제 2세대 경구용 항생제이다. 세파클러는 cephalexin과 유사한 특징을 갖고 있으며, 기존의 1세대 경구용 세파계 항생제에 비해 강력한 항균력을 나타낸다. 경구활성이 있는 세파클러는 비교적 광범위한 항균 spectrum을 갖고 있으며, 그람음성균 감염에 우수한 효과가 있다.<sup>1,2)</sup> 또한,  $\beta$ -lactamase에 상당히 안정하여 cephalexin 및 cephradine 내성균주에도 유효하며,<sup>3)</sup> 특히 ampicillin에 내성을 보이는  $\beta$ -lactamase 생성균주를 포함하여 Haemophilus influenzae에 대

해 높은 항균효과를 갖는다. 세파클러 500 mg을 건강한 성인에게 경구투여했을 때 최고 혈중농도는 13  $\mu\text{g/ml}$ 이며 최고 혈중농도에 도달하는 시간은 약 0.5-1시간, 혈장중 소실반감기는 0.6-0.9시간으로 보고되어 있다.<sup>1,2)</sup>

국내의 세파클러 제제는 (주)한국릴리의 “시클러 캡셀” 및 (주)종근당의 “종근당 세파클러 캡셀”을 비롯한 다수의 제제가 사용되고 있는데, 처방된 세파클러 제제를 성분, 함량 및 제형이 동일한 다른 제제로 대체하여 조제하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

혈장중 약물농도 분석시 이전에 보고된 방법은 고상추출법을 사용하였을 때 검량선의 정량한계가 0.56-1.0  $\mu\text{g/ml}$ 이었으며,<sup>1,3)</sup> 6% trichloroacetic acid나 혹은 6% perchloric acid를 이용한 용매추출법의 경우 검량선의 정량한계가 각각 0.1 혹은

Correspondence to : 이범진  
강원대학교 약학대학 생체이용률조절연구실  
강원도 춘천시 효자2동 192-1  
Tel: 033-250-6919, Fax: 033-242-3654  
E-mail: bjl@kangwon.ac.kr

0.0324  $\mu\text{g/ml}$ 이었다.<sup>5,6)</sup> 본 연구에서는 55% trichloroacetic acid 를 이용한 용매추출법을 사용하여 개선된 표준검량선을 확립한 후 (주)한국틸리의 “시클러 캡셀”(세파클러 모노하이드레이트 250 mg)이 (주)종근당의 “종근당 세파클러 캡셀”(세파클러 모노하이드레이트 250 mg)과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청의 생물학적동등성시험기준 (고시 제2002-60호, 2002. 11. 22) 및 미국 약전<sup>4)</sup>의 지침에 따라 생물학적동등성 시험을 수행하였다.

약물투약의 경우 건강한 성인 남성 지원자 24명에게 1캡셀(세파클러 모노하이드레이트 250 mg)씩을 경구투여 할 계획이었으나 지원자 1인이 개인적인 사정으로 불참하여 23명의 지원자에게 각각 경구투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 약물농도-시간곡선하 면적 ( $\text{AUC}_{0-8\text{hr}}$ )과 최고 혈중 농도( $C_{\text{max}}$ ) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적동등성을 평가하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

## 실험재료 및 방법

### 시약 및 기기

시험약으로 (주)종근당(CKD)의 “종근당 세파클러 캡셀”, 대조약으로 (주)한국틸리의 “시클러<sup>®</sup> 캡셀”을 사용하였다. 세파클러의 혈중농도 분석시에 사용된 시약으로는 HPLC용 아세토니트릴과 빙초산, 메탄올, 생리식염수 그리고 헤파린을 사용하였다. 기기로는 HPLC system(JASCO Set, Japan), dual pump(PU-980), autosampler(AS-950-10), UV detector(UV-975, 264nm), 컬럼은 Haisil C18 ODS (150 $\times$ 4.6 mm, ID)이었고 피크분석은 Borwin Data Analysis System을 사용하였다. 기타 기기로는 혈장 원심분리기(한일기기), vortex mixer, pH meter를 사용하였다.

### 비교용출시험

대조약 “시클러<sup>®</sup> 캡셀”과 시험약 “종근당 세파클러 캡셀” 각 6캡셀씩을 취하여 대한약전 제 7개정 용출시험법중 제 2법(패들법)에 따라 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 제 1액(pH 1.2), pH 4.0 시험액, 제 2액(pH 6.8) 및 물 900 ml를 각각 사용하여 5, 10, 15, 20 및 30분까지 용출액을 각각 5 ml채취하고 0.45  $\mu\text{m}$  멤베레인 필터로 여과한 후 여액을 각각의 시험액으로 10배 희석하고 검액으로 하였다. 시험중 용출액은 채취 후 동량의 매질로 보충하였다. 별도로 세파클러 표준품 27.8 mg(역가)을 정확히 취하여 100 ml 용량플라스크에 넣고 각 용출매질을 사용하여 용해시킨 후 표선하였다. 이 액 10 ml를 취하여 100 ml 용량플라스크에 넣고 각 용출매질로 표선하고 여과한 액을 표준

액으로 하였다. 검액과 표준액을 흡광광도계를 이용하여 264 nm에서 흡광도를 측정하여 아래의 계산식에 따라 용출률을 계산하였다.

### 피험자 선정

피험자는 생물학적동등성시험 지원자 모집 공고를 통하여, 19-55세의 건강한 성인 남성으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원자 33명을 모집하였다.

지원자 33명에 대한 건강진단은 한림대학교 부속 춘천성심병원(춘천시 교동 153)에서 실시하였다. 지원자들은 전문의의 문진과 내과적인 진찰을 받고 임상병리검사를 실시하였으며 이들 중 피험자 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였으나 실험 전일 지원자 1인이 개인적인 사정으로 불참하여 최종 시험에 참가한 피험자 수는 23명이었다.

본 시험에 최종 선정된 사람들은 남성으로서 평균체중은 69.3 kg, 나이는 만 19-26세(평균 23.7세)이었다. 본 시험에 참여하는 지원자는 피험자에 대한 생물학적동등성시험 설명서에 의거한 설명회를 통하여 이 시험의 목적, 시험약의 특성, 시험내용, 주의사항 및 보상내용에 대한 설명과 질의 응답을 거쳐 시험내용에 대해 충분히 숙지한 후 자발적인 의사에 따라 서면동의절차를 거쳐 본 시험에 참가하였다.

### 피험자 관리

모든 피험자는 정해진 투약일 일주일 전부터 음주나 다른 약물의 복용을 금하였다. 시험 전일 오후 6시에 피험자 전원을 소집하여 동일한 식사를 제공한 후 식사종료 시점인 8시 이후부터 익일 약물투약 후 4시간 (대략 오후 12시경)까지는 금식시켰다. 저녁식사를 마친 후 본 시험의 목적, 방법, 이상 약물반응 발생 가능성 및 이에 대한 대책 등에 대하여 다시 주지시켰다. 무작위로 23명의 피험자를 두 그룹으로 나누어 각각의 피험자에게 자신의 그룹과 피험자 번호를 알려주었으며 시험 당일에는 이름표를 부착하도록 하였다. 저녁식사 후 피험자들에게 시험내용과 주의사항을 다시 한번 주지시키고 밤 10경에 취침하도록 하였다. 또한 투약 12시간 전부터 채혈종료 시까지 피험자의 운동, 식사, 흡연, xanthine계 음료 및 음주 등을 철저히 제한관리 하였다. 시험당일 한림대학교 부속 춘천성심병원에 7시 경에 도착하여 시험 준비에 착수하였다. 투약 후 4시간까지는 금식 상태를 유지시켰으며, 투약 후 4시간 쯤 채혈을 마친 후 동일한 점심식사를 섭취하였고 마지막 8시간 쯤 채혈이 끝난 후 동일한 저녁 식사를 섭취하였다. 8시간 마지막 채혈을 마친 뒤 1주일후의 제 II 기 시험에 대하여 교육하고 제II기 시험을 완료할 때까지 음주나 약물 복용을 일체 금지하도록 다시 한번 주의사항을

주지시킨 후 귀가시켰다. 시험 전 과정을 통하여 피험자 개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였으며, 채혈이 끝난 후에는 담당의사에 의해 혈액, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하였다.

**약물투약 및 혈액 채취**

2×2라틴 방격법에 따라 교차시험법으로 투약계획을 세우고 23명의 피험자를 제 1군에는 12명, 제 2군에는 11명을 임의로 1, 2의 2군으로 분류한 후 제 1기 제 1군에는 대조약인 (주)한국유타의 “시클러® 캡셀”을 제 2군에는 시험약으로 (주)종근당의 “종근당 세파클러 캡셀”을 투여하였고, 제 2기에는 그 반대로 투여하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시험약 각 1캡셀(세파클러 모노하이드레이트 250 mg)을 물 240 ml와 함께 단회 경구투여하였다. 채혈횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6 및 8시간의 총 13시점에서 실시하였다. 또한 보고 되어있는 세파클러(500 mg 경구투여시)의 혈중 소실반감기인 0.6-0.9시간을 토대로 식품의약품안전청 고시 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정에 따라 충분한 휴약기간을 두고 7일로 하였다.

채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 3 ml의 혈액을 빼내어 버리고 약 10 ml의 혈액을 채취하여 피험자 관리번호와 채혈시간이 기재되어 있는 vacutainer에 넣었다. 채혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리 식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 2500 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 혈장 분리관에 옮겨 담고 분석시까지 -70°C에서 보관하였다. 채혈장소는 일반인들의 출입을 제한하였고, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다.

**혈장중 세파클러의 정량**

혈장중 세파클러의 정량분석법은 이미 보고된 논문을 참조하여 개발하였으며 정량한계가 0.0302 µg/ml로, 기 보고된 논문의 정량한계보다 개선되고 간편한 방법으로 표준검량선을 아래와 같이 작성하였다<sup>1,3,5,6)</sup>.

세파클러 모노하이드레이트 표준품을 HPLC 이동상에 녹여 농도를 309 µg/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 blank 혈장으로 희석하여 세파클러의 혈장중 농도가 각각 0.0302, 0.0604, 0.121, 0.483, 0.966, 7.725, 15.450 µg/ml 농도가 되도록 혈장시료를 만들었다. 각각의 표준혈장 200 µl에 내부표준물질로 세팔렉신(196 µg/ml) 10 µl를 가한 후 흔들어 섞었다. 여기에 trichloroacetic acid (55%) 20 µl를 가한후 30초간 vortexing한 다음 15000rpm의 조건으로 3분간 원심분리하였다. 상정액 100 µl를 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적비에 대한 세파클러의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였

다.

분석에 사용한 HPLC 조건으로 이동상은 아세토니트릴: 0.075M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(pH 3.8) 혼액(5.5:94.5, v/v)을 사용하였으며 유속은 1.4 ml/min이었다. 컬럼은 Haisil C18 ODS (150×4.6 mm, I.D.)을 사용하였으며 검출과장은 264 nm이었다.

피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 1분간 진탕한 다음 혈장 100 µl를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 세팔렉신(196 µg/ml) 10 µl를 가한 후 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC에 주입하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크면적에 대한 세파클러의 피이크면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장중 세파클러의 농도를 구하였다.

**약물속도론적 파라미터의 분석 및 생물학적 동등성 평가**

“시클러® 캡셀” 및 “종근당 세파클러 캡셀”을 각각 1캡셀씩 23명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻은 각각의 혈장중 약물 농도-시간 곡선으로부터 산출한 혈장중 농도-시간곡선하 면적(AUC<sub>t</sub>), 최고 혈장중 농도(C<sub>max</sub>)로 하였으며 최고 혈장중농도 도달시간(T<sub>max</sub>)은 참고값으로 하였다. T<sub>max</sub>를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2002를 이용하여 α(유의수준) = 0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과를 검증한 후, 각 변동요인 간의 유의성 여부를 검토하고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때 C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 실측치를 사용하였으며, AUC는 사다리꼴면적계산 공식을 이용하여 최종채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구하여 사용하였다.

“시클러® 캡셀”에 대한 “종근당 세파클러 캡셀”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시(고시 제2002-60호, 2002. 11. 22)한 생물학적동등성시험기준에 따라 C<sub>max</sub>와 AUC<sub>t</sub>를 평가항목으로, T<sub>max</sub>를 참고 파라미터로 하였다.

**실험결과 및 고찰**

**비교용출시험**

생물학적동등성시험을 실시하기에 앞서 대조약과 시험약의 비교용출시험을 행하여 두 약이 생물학적으로 동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 이는 동일 성분을 동일량 함유하는 제제라고 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 용출의 양상이 다르게 나타날 수 있으므로 시험약과 대조약의 용출특성을 비교하였다. 대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출 시험한 결과, pH 1.2, 물에서 15분 이내 pH 4.0 및 6.8에서 30분 이내에 대조약과 시험약 모두 85%이상의 용출률을 나타내었고 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었으며, 모든 시험액에서 식품의약품안전청이 고시한 의약품동등성시험관리규정의 용출양상의 동등성 판정

기준에 적합하여 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단되었다.

**혈장중 세파클러의 정량**

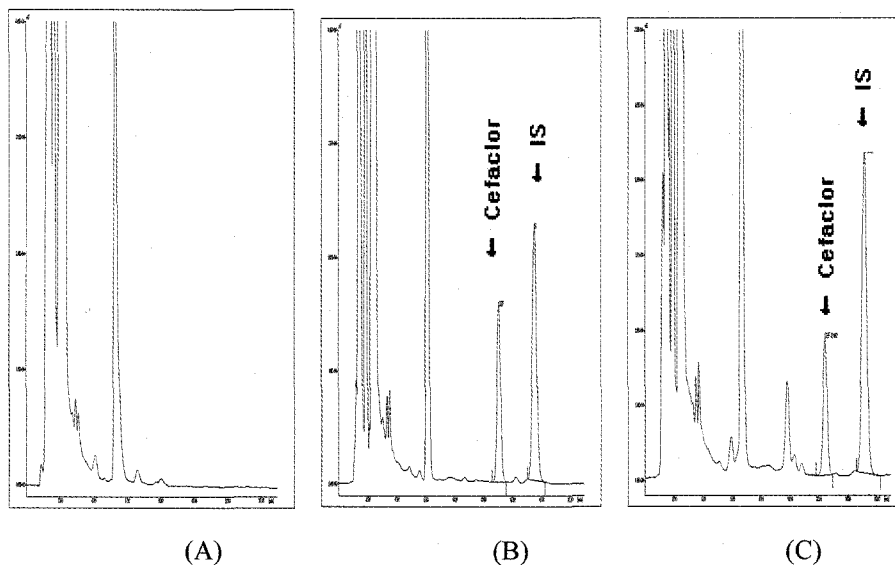
상기의 시험방법과 같이 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램은 Fig. 1과 같았으며, 세파클러 피이크의 유지시간은 약 9.5 - 11.5분, 내부표준물질 피이크의 유지시간은 약 11.5-13.5분이었고, 분석조건에서 세파클러 및 내부표준물질(I.S.)은 기타 혈장 성분들과 잘 분리되었다.

크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 최소로 하고 정밀성이 20%이하이고, 정확성이 80-120%인 조건을 만족하는 농도로 구하였다. 혈장 시료로부터 구한 세파클러의 검량선의 계산식은 농도비  $y=0.1276x - 0.0009$  ( $r^2=1$ )로 0.03017~15.45  $\mu\text{g/ml}$  범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 이때 본 분석방법의 정밀성 CV%는 일내 정밀성이 2.39% 이하, 정량한계농도에서의 일내 정밀성은 2.39% 이하였고, 일간 정밀성은 1.93% 이하, 정량한계농도에서의 일간 정밀

성은 1.37%이하였으며, 정확성은 98-117.3%, 정량한계농도에서의 정확성은 117.3%이었으며, 감도는 30.17  $\text{ng/ml}$ 이었다 (Table 1). 이로부터 혈장중 세파클러에 대한 본 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

**혈장중 세파클러의 농도추이**

시험약과 대조약을 피험자 23명에게 경구 투여한 후 일정 시간 별로 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장중 약물 평균 농도를 Fig. 2에 나타내었다. 또한 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터인  $\text{AUC}_{0-8\text{hr}}$ ,  $C_{\text{max}}$  및  $T_{\text{max}}$ 를 Table 2에 나타내었다. 대조약인 “시클러® 캡셀”의 평균  $\text{AUC}_{0-8\text{hr}}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ )는  $6.67 \pm 1.14$ , 시험약인 “중근당 세파클러 캡셀”의 평균  $\text{AUC}_{0-8\text{hr}}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ )  $6.60 \pm 1.46$ 으로 대조약에 대한 평균차가 1.0%이고,  $C_{\text{max}}$  ( $\mu\text{g/ml}$ )는  $5.43 \pm 1.3$ 와  $5.36 \pm 1.37$ 로 1.3%의 차이를 보였



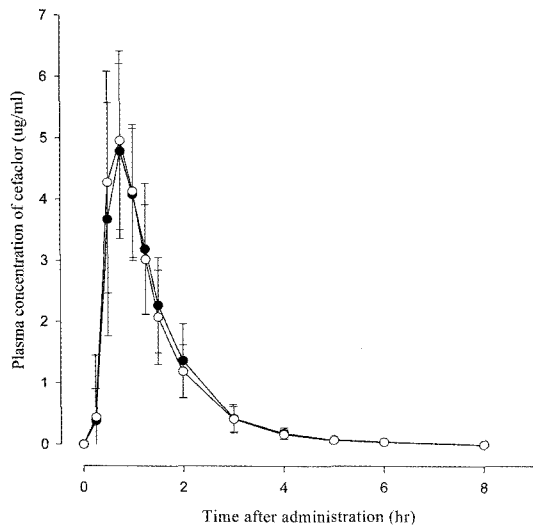
**Fig. 1.** Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) human plasma spiked with cefaclor(7.725  $\mu\text{g/ml}$ ) and cephalixin(196  $\mu\text{g/ml}$ ) (I.S., internal standard) and (C) human plasma obtained from a volunteer at 1.5 hr after oral administration of cefaclor capsule.

**Table 1.** Precision and accuracy data for the HPLC analysis of cefaclor in human plasma

		Cefaclor concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )						
		0.03017(LOQ)	0.06035	0.1207	0.4828	0.9656	7.725	15.45
Precision	intra-day (n=5)	2.39	0.78	1.05	0.19	0.62	0.37	0.15
CV(%)	inter-day (n=4)	1.37	1.93	1.37	1.42	1.89	0.55	1.02
Accuracy %	Mean (n=5)	117.3	114.2	109.7	103.3	98.0	99.4	100.2

LOQ : Limit of quantitation

Coefficient of variation (CV %) = S.D./mean x 100



**Fig. 2. Plasma concentration-time curves of cefaclor following oral administration of ceclor capsule (●) and CKD cefaclor capsule (○) at the 250mg doses (n=23, mean±S.D.)**

으며,  $T_{max}$  (hr)는  $0.79 \pm 0.23$ 와  $0.72 \pm 0.22$ 로 9.6%의 차이를 나타내, 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성평가를 위한 전제 조건을 만족하였으며 이하 분산분석을 행하였다.

**평가항목에 대한 통계학적 고찰**

각 시기에 있어서 각 피험자의  $AUC_{0-8hr}$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$  값에 대한 분산분석 결과를 Table 3에 나타내었다. 유의수준  $\alpha$ 가 0.05일 때 로그변환한  $AUC_{0-8hr}$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$  값에 대한 F비가 F 분석표의 한계값인  $F(1, 21) = 4.325$  보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

대조약에 대한 시험약의 분산분석 결과, 로그변환한  $AUC_{0-8hr}$  및  $C_{max}$ 에 대해 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 구간 순서효과는 없었으며, 90% 신뢰한계는 각각  $0.9400 \leq \delta \leq 1.0345$  및  $0.8858 \leq \delta \leq 1.1022$ 로서  $\log 0.8$ 에서  $\log 1.25$ 이내에 들어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. 이상의 시험결과를 종합해 볼 때 시험약인 “중근당 세파클러 캡셀”은 대조

**Table 2. Bioavailability parameters in normal and logarithmic scales for each volunteer obtained after oral administration of ceclor capsule and CKD cefaclor capsule at the 250mg doses (n=23, mean±SD)**

Volunteer	$AUC_{0-8hr}$				$C_{max}$				$T_{max}$	
	Ceclor capsule		CKD Cefaclor capsule		Ceclor capsule		CKD Cefaclor capsule		Ceclor capsule	CKD Cefaclor capsule
	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ )	In $AUC_t$	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ )	In $AUC_t$	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	In $C_{max}$	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	In $C_{max}$	$T_{max}$ (hr)	$T_{max}$ (hr)
1(A1)	5.585	1.720	5.654	1.732	3.677	1.302	5.136	1.636	0.75	0.50
2(A2)	4.557	1.517	4.532	1.511	3.279	1.187	4.563	1.518	1.25	0.75
3(A3)	6.073	1.804	5.508	1.706	6.515	1.874	6.488	1.870	0.75	0.50
4(A4)	5.745	1.748	5.205	1.650	4.794	1.567	3.180	1.157	0.75	0.50
5(A5)	7.298	1.988	6.271	1.836	5.967	1.786	4.3752	1.476	0.75	1.00
6(A6)	5.170	1.643	5.605	1.724	6.659	1.896	3.612	1.284	0.50	0.50
7(A7)	8.982	2.195	7.907	2.068	9.059	2.204	7.551	2.022	0.75	0.75
8(A8)	8.575	2.149	7.590	2.027	5.581	1.719	5.920	1.778	0.75	0.75
9(A9)	6.2661	1.835	6.372	1.852	6.397	1.856	4.671	1.541	0.50	1.00
10(A10)	6.255	1.833	6.016	1.794	5.505	1.706	5.664	1.734	0.75	0.50
11(A11)	6.583	1.884	5.651	1.732	6.051	1.800	5.238	1.656	0.50	0.75
12(A12)	8.047	2.085	8.479	2.138	5.390	1.685	7.969	2.076	0.75	0.75
14(B2)	6.881	1.929	6.466	1.867	4.030	1.394	4.728	1.554	0.75	0.50
15(B3)	7.109	1.961	11.539	2.446	5.507	1.706	8.263	2.112	0.75	0.50
16(B4)	7.897	2.066	6.362	1.850	6.564	1.882	4.286	1.455	1.25	1.00
17(B5)	6.582	1.884	6.665	1.897	4.180	1.430	5.441	1.694	1.25	0.75
18(B6)	5.345	1.676	5.642	1.730	5.765	1.752	5.110	1.631	0.75	0.50
19(B7)	4.991	1.608	5.695	1.740	4.686	1.545	4.982	1.606	0.50	0.75
20(B8)	7.520	2.018	7.554	2.022	5.672	1.735	4.906	1.591	1.00	1.25
21(B9)	6.438	1.862	6.387	1.854	5.364	1.680	4.517	1.508	0.75	0.75
22(B10)	7.019	1.949	7.227	1.978	6.654	1.895	5.624	1.727	0.50	1.00
23(B11)	7.387	2.000	7.815	2.056	3.474	1.245	7.336	1.993	1.00	0.75
24(B12)	7.122	1.963	5.756	1.750	4.039	1.396	3.5958	1.280	1.00	0.50
Mean	6.671	1.883	6.604	1.868	5.426	1.663	5.355	1.648	0.79	0.72
S.D.	1.141	0.175	1.457	0.198	1.321	0.247	1.372	0.250	0.23	0.22

**Table 3. Statistical results of bioequivalence test between two cefaclor capsules**

	Bioavailability Parameters*	
	AUC <sub>0-8hr</sub>	C <sub>max</sub>
Difference	1.0%	1.3%
F value**	0.221	0.034
Test/Reference point estimate	0.986	0.987
Confidence interval ( $\alpha=0.05$ )	0.9400 $\leq\delta\leq$ 1.03450.8858 $\leq\delta\leq$ 1.1022	

\*The AUC<sub>0-8hr</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> values were calculated on the basis of logarithmically transformed data.

\*\*F table (1,21) = 4.325

약인 “시클러<sup>®</sup> 캡셀”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단 기준인 AUC<sub>0-8hr</sub> 및 C<sub>max</sub>에서 모두 동등한 것으로 나타나 생물학적으로 동등하다고 판정되었다.

## 결 론

식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준에 따라 (주)종근당의 “종근당 세파클러 캡셀”을 시험약으로 하고 (주)한국유틸리의 “시클러<sup>®</sup> 캡셀”을 대조약으로 하여 2×2교차 시험법에 따라 건강한 성인 남성 지원자 23명에게 1캡셀(세파클러 모노하이드레이트 250 mg)씩을 경구 투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC<sub>0-8hr</sub>)과 최고 혈중 농도 (C<sub>max</sub>) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적동등성을 평가하였다.

대조약인 “시클러<sup>®</sup> 캡셀”의 평균 AUC<sub>0-8hr</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ )는 6.67 $\pm$ 1.14, 시험약인 “종근당 세파클러 캡셀”의 평균 AUC<sub>0-8hr</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ ) 6.60 $\pm$ 1.46으로 대조약에 대한 평균차가 1.0%이고, C<sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )는 5.43 $\pm$ 1.32와 5.36 $\pm$ 1.37로 1.3%의 차이를 보였으며, T<sub>max</sub> (hr)는 0.79 $\pm$ 0.23와 0.72 $\pm$ 0.22로 9.6%의 차이를 나타내, 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm$  20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

대조약에 대한 시험약의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC<sub>0-8hr</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대해 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 군간 순서효과는 없었으며, 90% 신뢰한계는 각각 0.9400 $\leq\delta\leq$ 1.0345 및 0.8858 $\leq\delta\leq$ 1.1022로서 log0.8에서 log1.25이내에 들어야 한다

는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다.

이상의 시험결과를 종합해 볼 때 시험약인 “종근당 세파클러 캡셀”은 대조약인 “시클러 캡셀”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 AUC<sub>0-8hr</sub> 및 C<sub>max</sub> 모두 생물학적으로 동등하다고 판정되었다.

## 감사의 말씀

본 연구의 혈장농도 분석 기술은 과학기술부의 일부 지원 (Grant no. M1-0302-00-0080)에 의해 이루어졌으며, 제제의 생물학적동등성은 (주)종근당의뢰에 의해 수행되었다.

## 참고문헌

1. Tutunji M, Jarrar O, Musameh M, Alam SM, Dham R, Bioequivalence evaluation of two brands of cefaclor 500 mg capsules: quantification of cefaclor using solid phase extraction technique. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26(2): 149-53.
2. Sourgens H, Derendorf H, Schifferer H, Pharmacokinetic profile of cefaclor. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35 (9): 374-80.
3. Kovach PM, Lantz RJ, High-performance liquid chromatographic determination of loracarbef, a potential metabolite, cefaclor and cephalexin in human plasma, serum and urine. *J Chromatogr* 1991; 567: 129-39
4. Cefaclor capsules and suspension-“in-vivo bioequivalence and in-vivo dissolution testing”, General information/In vivo bioequivalence guideline. USP 24, 2067-2068.
5. Kim TW, OK Song, Han SY, Cao QR, Park MJ, Kang SH, Sin KS, Cui JH, Lee BJ, Bioavailability of cefaclor capsules using an improved analytical method of cefaclor in human plasma. *J Kor Pharm Sci* 2005; 35(2): 117-22
6. Cho HY, Kang HN, Kim SM, Park CH, Oh IJ, Lim DK, Moon JD, Lee YB, Bioequivalence of Kyongbo cefaclor capsule to ceclor capsule (cefaclor 250 mg). *J Kor Pharm Sci* 2005; 35(1): 39-44.