

세프질[®] 정 250밀리그램 (세프프로질 250밀리그램)에 대한 프로세질 정 250밀리그램의 생물학적동등성

김세미¹ · 강민선² · 조혜영³ · 이용복^{2*}

¹종근당 종합연구소, ²전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, ³식품의약품안전청 임상제도과
(2010년 10월 11일 접수 · 2010년 11월 29일 수정 · 2010년 12월 1일 승인)

Bioequivalence of Procezil Tablet 250 mg to Cefzil[®] Tablet 250 mg (Cefprozil 250 mg)

Se-Mi Kim¹, Min-Sun Kang², Hea-Young Cho³, and Yong-Bok Lee^{2*}

¹Research Institute, ChongKunDang Pharm., Cheonan-si, Chungnam 331-831, Korea

²College of Pharmacy and Institute of Bioequivalence and Bridging Study, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea.

³Clinical Trials Management Division, Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

(Received October 11, 2010 · Revised November 29, 2010 · Accepted December 1, 2010)

Cefprozil is a broad-spectrum oral beta-lactam cephalosporin consisting of cis- and trans-isomeric mixture whose ratio is approximately 90:10. Cefprozil is used to treat certain infections caused by bacteria such as bronchitis and ear, skin, and throat infections. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two cefprozil tablets, Cefzil[®] tablet 250 mg (BMS Pharmaceutical Korea, Ltd.) and Procezil tablet 250 mg (Hanmi Pharm. Co., Ltd.), according to the guidelines of the Korea Food and Drug Administration (KFDA). The *in vitro* release of cefprozil from the two cefprozil formulations were tested using KP VIII Apparatus I method with water dissolution media. Thirty five healthy male subjects, 24.00±1.53 years in age and 69.77±9.99 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After four tablets containing 1000 mg as cefprozil were orally administered, blood samples were taken at predetermined time intervals and the concentrations of cefprozil in serum were determined using HPLC/UV detector. The dissolution profiles of two formulations were similar in water tested dissolution media. The pharmacokinetic parameters such as AUC_t, C_{max} and T_{max} on the basis of total-cefprozil were calculated, and computer program (K-BE Test 2002) was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC_t, C_{max} and untransformed T_{max}. The results showed that the differences between two formulations based on the reference drug, Cefzil[®] tablets, were -0.81%, -3.00% and -6.83% for AUC_t, C_{max} and T_{max}, respectively. There were no sequence effects between two formulations in these parameters. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of log 0.8 to log 1.25 (e.g., log 0.9515~log 1.0454 and log 0.9613~log 1.0465 for AUC_t and C_{max}, respectively). Thus, the criteria of the KFDA bioequivalence guideline were satisfied, indicating Procezil tablet was bioequivalent to Cefzil[®] tablet.

□ Key words - Cefprozil, Procezil tablet, Cefzil[®] tablet, Bioequivalence, HPLC

세프프로질 (cefprozil, (6R,7R)-7-(R)-2-amino-2-(p-hydroxyphenyl)acetamido]-8-oxo-3-propenyl-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate)은 제 2세대 세팔로스포린계 반합성 항생제로, 이성체인 cis-체와 trans-체가 90:10

의 비율로 함유되어 있으며 기관지염, 중이염, 단순성 피부감염, 편도염 등의 감염증 치료에 사용되고 있는 제제이다.^{1,2)}

국내에서는 한국BMS 제약 주식회사에서 '세프질[®] 정 250밀리그램'이라는 상품명으로 세프프로질 정제 (세프프로질 250 mg)를 시판하고 있다. 한편 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하거나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적

Correspondence to : 이용복

전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소
광주광역시 북구 용봉동 300 전남대학교 약학대학 2호관 104호 (500-757)
Tel: +82-62-530-2931, Fax: +82-62-530-5106
E-mail: leeyb@chonnam.ac.kr

으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

본 연구에서는 한미약품 주식회사에서 발매하고자 하는 세프프로질 제제인 ‘프로세질 정 250밀리그램’이 기존의 세프프로질 제제인 ‘세프질® 정 250밀리그램’과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 따라 건강한 성인 남자 (평균연령 24.0세) 35명을 대상으로 세프프로질 1000 mg (4정)을 투여하고 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 혈청 중 총 세프프로질의 최고 혈중 농도 (C_{max}), 최고 혈중 농도 도달시간 (T_{max})과 혈중 약물농도-시간곡선 하 면적 (AUC_t)에 대하여 T_{max} 를 제외한 대조약과 시험약의 비교항목인 AUC_t 와 C_{max} 의 로그변환치를 생물학적동등성 통계처리용 프로그램 K-BE Test 2002⁴⁾를 이용하여 α (유의 수준)=0.05에서 분산분석을 실시하였다.

아울러, 시험약 “프로세질 정 250밀리그램”과 대조약 “세프질® 정 250밀리그램”의 *in vitro* 용출 특성을 대한약전 8 개정 용출시험법 제 1법 (회전검체통법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고, 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준⁵⁾ 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 한미약품 주식회사 (서울)의 “프로세질 정 250밀리그램” (제조번호: 08001, 제조일자: 2008. 2. 1), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 주식회사 한국BMS제약 (서울)에서 시판하고 있는 “세프질® 정 250밀리그램” (제조번호: 5L08403, 사용기한: 2008. 10. 31)으로 세프프로질을 250 mg 함유하는 정제이었다.

세프프로질 두 이성질체는 표준품 (U.S. Pharmacopeia, Rockville, MD, 미국)을, 내부표준물질 세파클러는 시판품 (Sigma Co. St Louis, MO, 미국)을, HPLC용 메탄올 및 아세토니트릴 (Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린 (이상 중외제약, 서울, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q (Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험용 기기로는 용출시험기 (DT-80, Erweka, Heusenstamm, 독일) 및 HPLC(Hitachi L-7000, Hitachi Ltd., 동경, 일본)를 사용하였으며, 혈중 약물농도 분석기기로는 Shimadzu LC 10ADvp System (Shimadzu, 동경, 일본), Luna C8컬럼 (입자경 5 μ m, 4.6 \times 150 mm I.D., Phenomenex Corp., Torrance, CA, 미국), UV검출기 (SPD-10Avp, Shimadzu, 동경, 일본), 원심분리기 (UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국), 증발농축기 (CVE200D, EYELA, Rikakikai

Co., 동경, 일본), 탁상용 혼합기 (FINEMIXER SH2000, FINEPCR, 군포, 한국) 및 pH측정기 (pH meter model 7, Corning Corp., Corning, NY, 미국)를 사용하였다.

비교용출시험

대조약 “세프질® 정 250밀리그램”과 시험약 “프로세질 정 250밀리그램” 각 12정씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 1법 (회전검체통법)에 따라 100 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 물의 용출액 900 mL를 사용하여 용출 개시 5, 10, 15, 30, 45분에 용출액을 채취하고 HPLC를 사용하여 용출률을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 근거하여 만 1955세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고로 통하여 모집하였다. 45명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원 (광주)에서 담당의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 36명을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 69.46 \pm 10.01 kg, 평균 나이는 24.00 \pm 1.51세이었다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐 아니라 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 시험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 36명의 피험자를 군당 18명씩 임의로 A, B 2군으로 나누었다. 제 I 기때 A군에는 대조약인 “세프질® 정 250밀리그램”을, B군에는 시험약인 “프로세질 정 250밀리그램”을 투여하였고 제 II 기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 4정 (세프프로질 1000 mg)으로 하였다. 본 시험에서는 세프프로질 두 이성질체 농도의 합인 총 세프프로질 혈중농도를 기준으로 생물학적동등성을 평가하여야 하는데 *trans*-체의 혈청 중 검출한계가 *cis*-체의 1/10로 매우 낮아 검출한계 농도 이상으로 하기 위하여 투여용량을 하루 투여 최대용량인 1000 mg 투여하였다.⁶⁾ 한편, 건강 성인 남성에게 세프프로질 1000 mg을 경구투여하였을 때 T_{max} 는 약 1.75-2.06시간, 소실상의 반감기는 1.44-1.68시간으로 보고되어 있어¹⁾ 생물학적동등성시험 기준³⁾ 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 5일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked (150 unit/mL) I.V. catheter (Jelco™, 22^G, Jonson & Jonson Medical, Pomezia, 이

탈리아)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 4정씩을 240 mL의 물과 함께 복용시켰다. 혈액 채취는 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 8 및 12시간째 (총 12시점)에 약 5 mL의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후, 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석 시까지 영하 70°C에서 보관하였다. 채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈청 중 세프프로질의 정량

혈청 중 세프프로질의 정량은 이미 보고된 세프프로질의 HPLC분석법¹⁶⁾을 참고하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 아세트니트릴:초산:물=5:2:93(v/v/v, pH 2.7) 혼합용액을 사용하였고, 유속 1.0 mL/min, 주입량 20 µL 및 UV detector (280 nm)를 이용하여 정량하였다.

세프프로질 이성질체 각각의 표준품을 이동상에 녹여 농도가 1000 µg/mL가 되도록 만든 후 영하 20°C에서 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 대조 혈청으로 희석하여 cis-세프프로질의 혈청 중 농도가 각각 0.1, 0.5, 1, 5, 15 및 20 µg/mL가 되도록 하고 trans-세프프로질의 혈청 중 농도가 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1.5 및 2.5 µg/mL가 되도록 검량선용 표준 혈청시료를 만들었다. 각각의 표준혈청 1 mL에 내부표준물질(세파클러 표준품 30 µg/mL 수용액) 100 µL, 10% 트리클로로초산 0.3 mL와 아세트니트릴 2 mL를 가하고 섞은 다음, 디클로로메탄 3 mL를 가하고 진탕혼합하였다. 이것을 3000 rpm에서 10분간 원심분리시킨 후, 상층 1 mL를 취하여 새 시험관에 옮기고 질소 기류 하에서 증발건조하였다. 잔사에 이동상 200 µL를 가하여 녹인 후 1분간 vortexing하여 녹였다. 이를 12,000 rpm에서 5분간 원심분리한 다음 상층액 20 µL를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 각 이성질체 세프프로질의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 이상 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일 이상 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음, 이 혈청 1 mL에 내부표준물질 (세파클러 표준품 30 µg/mL 수용액) 100 µL를 가한 후, 상기 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리하여 HPLC에 주입하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 두 세프프로질의 피크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선으로부터 혈청 중 세프프로질 이성질체 각각의 농도를 구한 다음, 두 이성체의 농도를 합하여 총 세프프로질 농도 (µg/mL)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“세프질® 정 250밀리그램” 및 “프로세질 정 250밀리그램”을 각각 4정씩 36명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차 시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 총 세프프로질 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max}를 제외한 AUC와 C_{max}의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test⁴⁾를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산분석을 실시하였다. 이후 순서효과 (sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인 간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이 때, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. “세프질® 정 250밀리그램”에 대한 “프로세질 정 250밀리그램”의 생물학적동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 따라 AUC, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 즉, 동일성분을 동일량 함유하는 제제라 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 약물흡수의 전제조건이 되는 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약의 용출률을 비교하기 위하여 비교용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전 8개정에 수재된 회전 검체통법에 따라 세프프로질 두 제제를 물의 용출액 900 mL

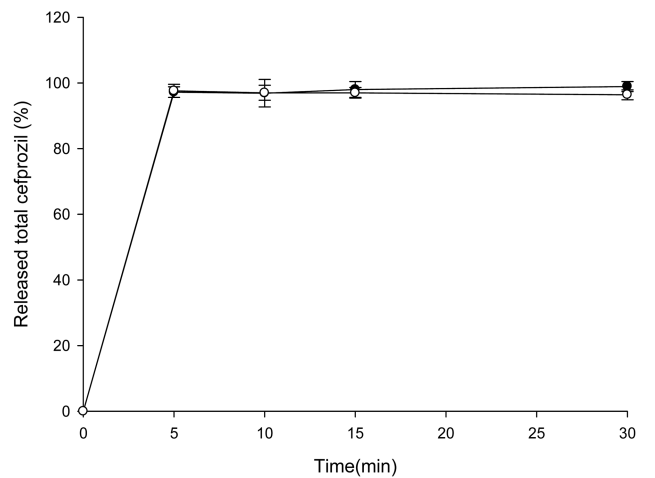


Fig. 1. Dissolution profiles of cefprozil from Cefzil® tablet (●) and Procezil tablet (○) in water (n=12, mean±S.D).

을 사용하여 용출시험한 결과, 5분 이내에 85% 이상 용출되어 두 제제 간의 용출은 차이가 없다고 판단하였다. Fig. 1에는 물의 용출액에서 두 제제의 용출양상을 나타내었다.

혈청 중 세프프로질 정량

건강한 성인의 대조혈청과 대조혈청에 cis-세프프로질 표준품 및 내부표준물질인 세파클러 표준품을 함께 가한 것, 대조혈청에 trans-세프프로질 표준품 및 내부표준물질인 세파클러 표준품을 함께 가한 것, 그리고 세프프로질 1000 mg 투여 후 1.25시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 2에 나타내었다. Cis-세프프로질 피크의 출현시간은 약 12.1분, trans-세프프로질 피크의 출현시간은 약 17.4분, 내부표준물질 피크의 출현시간은 약 13.5분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비 (S/N ratio)를 10 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 cis-와 trans-두 이성질체의 세프프로질 최저정량한계 (lower limit of

quantification, LLOQ)는 각각 0.1 µg/mL, 0.02 µg/mL이었다. 혈청 시료로부터 구한 cis-세프프로질의 검량선은 피크 면적비 (y) = 0.501× cis-세프프로질 농도 (µg/mL, x) - 0.0115 (r=0.9998, p<0.01), trans-세프프로질의 검량선은 피크 면적비 (y) = 0.599×trans-세프프로질 농도 (µg/mL, x) + 0.0219 (r=0.9999, p<0.01)로 각각 0.120 µg/mL와 0.022.5 µg/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 cis-와 trans-세프프로질의 일내 및 일간 변동계수 (C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났다. Cis-세프프로질은 0.1, 0.5, 5 및 15 µg/mL의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)가 모두 15% 이내로 나타났으며(Table 1), trans-세프프로질 또한 0.02, 0.05, 0.5, 및 1.5 µg/mL의 농도에서 마찬가지로 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table 2). 이로부터 혈청 중 두 이성질체 세프프로질에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

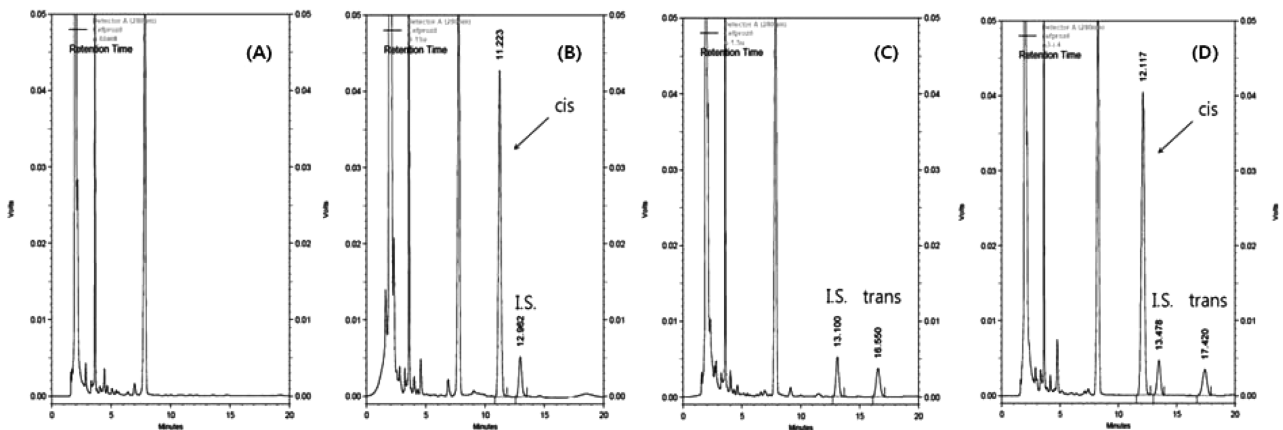


Fig. 2. Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with cis-cefprozil (15 µg/mL) and internal standard (I.S., cefaclor 30 µg/mL), (C) blank human serum spiked with trans-cefprozil (1.5 µg/mL) and internal standard (I.S., cefaclor 30 µg/mL), (D) human serum sample (18.26 µg/mL) at 1.25 hr after oral dose of cefprozil (1000 mg) tablets. The arrow indicates cis- and trans-cefprozil peaks.

Table 1. Reproducibility for the HPLC analysis of cis-cefprozil in human serum

Concentration (µg/mL)	Precision C.V.(%)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day C.V.(%) (n=5)	Inter-day C.V.(%) (n=5)	
0.1	8.69	8.64	104.60
0.5	13.26	12.25	93.67
5	2.75	8.18	94.16
15	9.52	8.02	96.97

C.V.(Coefficient of Variation)=100×S.D./mean.

Table 2. Reproducibility for the HPLC analysis of trans-cefprozil in human serum

Concentration (µg/mL)	Precision C.V.(%)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day C.V.(%) (n=5)	Inter-day C.V.(%) (n=5)	
0.02	7.22	5.33	92.77
0.05	2.90	4.04	112.49
0.5	6.99	8.38	87.36
1.5	5.04	2.64	89.28

C.V.(Coefficient of Variation)=100×S.D./mean.

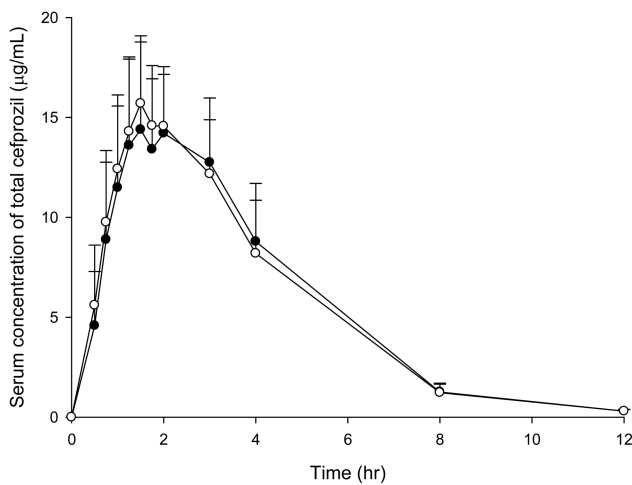


Fig. 3. Mean serum concentration-time curves of cefprozil following oral administration of Cefzil® tablet (●) and Procezil tablet (○) at the dose of cefprozil 1000 mg (±S.D., n=35).

혈청 중 세프프로질 농도 추이

본 시험에 참여한 총 36명의 피험자 가운데 1명의 피험자가 개인적인 사정으로 중도에 참여를 포기하였다. 대조약과

시험약으로 “세프질® 정 250밀리그램”과 “프로세질 정 250밀리그램”을 각각 4정씩 피험자 35명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 총 세프프로질 농도를 Fig. 3에 나타내었으며, 혈청 중 총 세프프로질 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터 (AUC_t , C_{max} 및 T_{max})를 Table 3에 나타내었다. 대조약인 “세프질® 정 250밀리그램”의 평균 AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)는 66.43 ± 12.80 , 시험약인 “프로세질 정 250밀리그램”은 65.89 ± 11.98 로 대조약에 대한 평균치 차가 -0.81% 이었고, C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)는 16.96 ± 3.82 와 16.45 ± 2.48 으로 -3.00% 의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 1.99 ± 0.76 와 1.85 ± 0.63 로 -6.83% 의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전체 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

한편, 이 시험으로 얻은 결과값들은 Park 등¹⁾에 의해 기 보고된 값(AUC ; $70.84\pm 12.38 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, C_{max} ; $18.80\pm 2.14 \mu\text{g}/\text{mL}$, T_{max} ; $2.06\pm 0.62 \text{ hr}$)과도 잘 일치하고 있음을 알았다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 18×17 분산분석 결과를 Table 4에 나타내었다. 먼저 유의수준 α 가 0.05일 때 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 값에 대

Table 3. Bioavailability parameters of total cefprozil in normal and logarithmic scales for each volunteer obtained after oral administration of Cefzil® and Procezil tablet at the cefprozil dose of 1000 mg

Subjects	Cefzil® tablet					Procezil tablet				
	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$\text{Ln } AUC_t$	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$\text{Ln } C_{max}$	T_{max} (hr)	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$\text{Ln } AUC_t$	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$\text{Ln } C_{max}$	T_{max} (hr)
A1	89.42	4.49	17.16	2.84	3.00	77.00	4.34	21.27	3.06	1.50
A2	70.94	4.26	16.36	2.79	1.75	64.91	4.17	15.80	2.76	1.50
A3	63.51	4.15	18.26	2.90	1.25	60.39	4.10	15.48	2.74	1.50
A4	56.32	4.03	15.60	2.75	1.50	62.44	4.13	16.30	2.79	1.50
A5	59.61	4.09	13.10	2.57	3.00	57.81	4.06	12.84	2.55	2.00
A6	68.78	4.23	17.80	2.88	1.50	79.96	4.38	19.96	2.99	1.25
A7	64.49	4.17	15.16	2.72	3.00	58.61	4.07	15.71	2.75	2.00
A8	60.68	4.11	12.98	2.56	2.00	49.96	3.91	16.31	2.79	1.00
A9	79.81	4.38	18.15	2.90	3.00	64.60	4.17	18.96	2.94	1.50
A10	65.86	4.19	17.99	2.89	1.25	76.97	4.34	15.01	2.71	3.00
A11	82.14	4.41	17.28	2.85	3.00	72.68	4.29	15.67	2.75	1.75
A12	81.93	4.41	20.01	3.00	3.00	77.85	4.35	19.08	2.95	3.00
A13	66.58	4.20	18.85	2.94	1.50	55.14	4.01	15.45	2.74	1.50
A14	65.69	4.18	16.50	2.80	1.50	47.27	3.86	15.94	2.77	1.25
A15	74.02	4.30	15.29	2.73	3.00	64.21	4.16	16.42	2.80	3.00
A16	78.64	4.36	20.04	3.00	1.50	58.02	4.06	16.28	2.79	1.50
A17	81.62	4.40	22.19	3.10	1.50	64.81	4.14	16.07	2.78	2.00
A18	66.91	4.20	17.00	2.83	3.00	57.96	4.06	15.22	2.72	2.00

Table 3. Bioavailability parameters of total cefprozil in normal and logarithmic scales for each volunteer obtained after oral administration of Cefzil[®] and Procezil tablet at the cefprozil dose of 1000 mg (Continued)

B1	57.53	4.05	12.69	2.54	1.25	57.62	4.05	15.29	2.73	1.25
B3	62.02	4.13	18.82	2.93	1.50	64.07	4.16	16.20	2.79	1.50
B4	69.14	4.24	16.02	2.77	2.00	67.63	4.21	17.75	2.88	1.50
B5	65.50	4.18	18.98	2.94	1.25	76.45	4.34	14.49	2.67	3.00
B6	33.08	3.50	10.53	2.35	1.50	53.97	3.99	11.06	2.40	1.50
B7	87.71	4.47	20.85	3.04	2.00	72.10	4.28	19.83	2.99	1.75
B8	50.73	3.93	13.13	2.57	1.25	54.60	4.00	14.94	2.70	1.25
B9	71.95	4.28	20.04	3.00	1.50	107.99	4.68	22.29	3.10	3.00
B10	54.46	4.00	15.00	2.71	1.50	80.15	4.38	15.42	2.74	3.00
B11	84.50	4.44	15.94	2.77	2.00	77.82	4.35	17.42	2.86	2.00
B12	78.04	4.36	15.72	2.75	3.00	75.46	4.32	15.47	2.74	1.50
B13	66.97	4.20	20.19	3.01	1.50	76.76	4.34	20.53	3.02	1.25
B14	38.20	3.64	8.15	2.10	4.00	51.34	3.94	12.02	2.49	3.00
B15	55.31	4.01	15.04	2.71	1.50	62.41	4.13	17.00	2.83	1.50
B16	59.07	4.08	15.18	2.72	2.00	65.51	4.18	18.15	2.90	1.25
B17	54.75	4.00	13.38	2.59	1.50	53.67	3.98	12.84	2.55	1.75
B18	58.97	4.08	17.66	2.87	1.25	59.85	4.09	16.06	2.78	1.50
Mean	66.43	4.18	16.96	2.81	1.99	65.89	4.17	16.45	2.79	1.85
(S.D.)	12.80	0.21	3.82	0.23	0.76	11.98	0.17	2.48	0.15	0.63

Table 4. Statistical results of bioequivalence evaluation between two cefprozil tablets

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Deference	-0.81%	-3.00%	-6.83%
F _G ^a	0.8130	1.4410	0.8443
Test/Reference point estimate	0.9974	1.0030	-0.1571
Confidence interval (δ) ^b	log0.9515 $\leq\delta\leq$ log1.0454	log0.9613 $\leq\delta\leq$ log1.0465	-19.92% $\leq\delta\leq$ 4.14%

The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the T_{max} values on the basis of untransformed data.

^a $\alpha=0.05$, F(1, 33)=4.14, ^b $\alpha=0.05$.

한 F비 (F_G)가 F분석표의 한계값인 F(1, 33)=4.14보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 log(0.9515)~log(1.0454) 및 log(0.9613)~(1.0465)로 나타나 log(0.8)에서 log(1.25)이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간은 -19.92~4.14%로, $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 조건을 만족시켰다. 아울러, cis-체와 trans-체 각각의 AUC_t와 C_{max}에 대해서 90% 신뢰한계를 구한 결과도 log(0.8)에서 log(1.25)사이로 나타나 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “프로세질 정 250

밀리그램”은 대조약인 “세프질[®] 정 250밀리그램”에 대하여 식품의약품 안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾ 제 2005-31호, 그리고 현재 개정된 생물학적동등성시험 기준⁷⁾ 제 2010-43호에 따라 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목 (AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

한미약품 주식회사에서 발매하고자 하는 세프프로질 제제인 “프로세질 정 250밀리그램”이 기존의 세프프로질 제제인 한국BMS제약 주식회사의 “세프질[®] 정 250밀리그램”과 그

생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 따라 건강한 성인 남자 (만 1955세) 35명을 대상으로 2시기 2제품 라틴방격법에 따라 시험하여 얻은 혈청 중 총 세프프로질의 T_{max} 와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 1법 (회전검체통법에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “세프질[®] 정 250밀리그램”과 시험약인 “프로세질 정 250밀리그램”에 대하여 대한약전 VIII에 수재된 제 1법 (회전검체통법에 따라 용출시험한 결과 물의 용출액에서 두 제제의 용출 양상은 거의 차이가 없었다.

2. 대조약인 “세프질[®] 정 250밀리그램”의 평균 AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)는 66.43 ± 12.80 , 시험약인 “프로세질 정 250밀리그램”은 65.89 ± 11.98 로 대조약에 대한 평균치 차가 -0.81% 이었고, C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)는 16.96 ± 3.82 와 16.45 ± 2.48 으로 -3.00% 의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 1.99 ± 0.76 와 1.85 ± 0.63 로 -6.83% 의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. 본 실험에서 세프프로질 250 mg 정을 대조약과 시험약으로 각각 4정씩 투여한 후 대조약인 “세프질[®] 정 250밀리그램”에 대한 시험약인 “프로세질 정 250밀리그램”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대해 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각 $\log(0.9515)\sim\log(1.0454)$ 및 $\log(0.9613)\sim\log(1.0465)$ 으로 나타나 $\log(0.8)$ 에서 $\log(1.25)$ 이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, T_{max} (hr)에 대한 90% 신뢰구간(δ , %)은 $-19.92\sim 4.14\%$ 로 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 조건을 만족시켰다.

이와 같이 시험약인 “프로세질 정 250밀리그램”은 대조약인 “세프질[®] 정 250밀리그램”에 대하여 식품의약품 안전청

이 고시한 생물학적동등성시험 기준 제 2005-31호³⁾, 그리고 현재 개정된 생물학적동등성시험 기준 제 2010-43호⁷⁾에 따라 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목 (AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 한미약품 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Park TH, Kim JK, Jee JP, et al. HPLC method for simultaneous determination of cefprozil diastereomers in human plasma. J Pharm Biomed Anal, 2004; 36: 243-248.
2. Pichichero ME. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. J family practice, 2006; 55: 106-112.
3. 생물학적동등성시험기준, (식품의약품안전청고시, 제 2005-31호).
4. Lee YJ, Kim YG, Lee MG, et al., Analysis of bioequivalence study using log-transformed model. Yakhakhoje, 2000; 44: 308-314.
5. 의약품임상시험관리기준, (식품의약품안전청고시, 제 1999-67호).
6. 생물학적동등성시험 표준지침, (식품의약품안전청예규, 제 100호).
7. 생물학적동등성시험기준, (식품의약품안전청고시, 제 2010-43호).