

프레탈 정(시로스타졸 50 mg)에 대한 로사졸 정의 생물학적 동등성

김수진 · 임동구 · 오인준 · 조행남¹ · 서순필² · 이용복[†]

전남대학교 약학대학/약품개발연구소, ¹전남대학교 병원 약제부, ²전남대학교 의과대학
(1998년 7월 30일 접수)

Bioequivalence of Losazol Tablet to Pletaal Tablet (Cilostazol 50 mg)

Soo-Jin Kim, Dong-Koo Lim, Injoon Oh, Haeng-Nam Cho¹, Soon-Pal Suh² and Yong-Bok Lee[†]

College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development, Chonnam National University,
Kwangju 500-757, Korea

¹Department of Pharmacy, Chonnam University Hospital, Kwangju 501-757, Korea

²Medical School, Chonnam National University, Kwangju 501-757, Korea

(Received July 30, 1998)

Bioequivalence of two cilostazol tablets, the PletaalTM (Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) and the LosazolTM (Kyoung Dong Pharmaceutical Co., Ltd.), was evaluated according to the guideline of KFDA. Fourteen normal male volunteers (age 20~28 years old) were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After two tablets containing 50 mg of cilostazol were orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentration of cilostazol in plasma was determined with an HPLC method using UV detector. The pharmacokinetic parameters (C_{max} , T_{max} and AUC_t) were calculated and ANOVA was utilized for the statistical analysis of parameters. The results showed that the differences in C_{max} , T_{max} and AUC_t between two tablets were 3.14%, 10.0% and 7.35%, respectively. The powers (1- β) for C_{max} , T_{max} and AUC_t were 89.67%, 80.97% and 83.87%, respectively. Detectable differences (Δ) and confidence intervals were all less than 20% except T_{max} , but confidence interval of T_{max} was also less than 20% at the significance level(α) of 0.1. All of these parameters met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that LosazolTM tablet is bioequivalent to PletaalTM tablet.

Keywords—Cilostazol, Pletaal, Losazol, Bioequivalence, HPLC

6-[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolone인 시로스타졸(cilostazol)은 일본 오츠카사에서 새롭게 합성, 개발한 항혈전·혈관확장제로서 만성 동맥 폐쇄증에 기인한 제양, 동통 및 냉감 등의 허혈성계 증상의 개선에 사용되고 있다.^{1,2)} 시로스타졸의 작용기전은 혈소판내의 cyclic AMP phosphodiesterase의 활성을 저해하여 혈소판 응집을 억제할 뿐만 아니라 경구투여로 혈관평활근 세포내의 phosphodiesterase의 활성을 저해하여 혈관확장작용을 나타내는데 혈압, 맥박에는 거의 영향을 미치지 않는 새로운 형태의 항혈소판제이다.^{3,6)} 그리고, 시로스타졸을 경구투여하여 2-콤포트먼트 모델

에 따라 구한 생물학적 반감기는 α 상 반감기가 2.2시간이고 β 상 반감기가 18시간이고 최고 혈중 농도 도달 시간은 약 3~4시간으로 보고되어 있다.²⁾

한편, 한국 오츠카 제약 주식회사에서는 '프레탈 정'이라는 상품명으로 시로스타졸 정제(시로스타졸 50 mg)를 국내 최초로 발매하였다. 그런데, 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 위하여는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁷⁾에 따라 생체내 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다.

따라서, 본 연구에서는 경동 제약 주식회사가 발매하고자 한 시로스타졸 제제인 '로사졸 정'이 기존의 시로스타졸 제제인 '프레탈 정'과 그 생체이용률에 있어서

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁷⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~28세) 14명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 시로스타졸의 최고 혈장농도(C_{max}), 최고 혈장농도 도달시간(T_{max})과 혈장중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC)에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻어 시행되었으며 1차례의 시험계획 변경이 있었다. 시험계획서에 따라서 시험은 합법적으로 진행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험방법

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 로사졸 정(제조번호: RST-KF01, 제조일자: 1998. 2. 20)이고 대조약은 한국 오츠카 제약 주식회사에서 기존에 시판하고 있는 프레탈 정(제조번호: PM60402, 제조일자: 1996. 4. 2)으로서 시로스타졸을 50 mg 함유하는 정제이었다.

시로스타졸 및 이소프로필 안티피린은 경동제약 주식회사로부터 표준품을 얻어 사용하였으며 HPLC용 아세토니트릴과 메탄올(J.T. Baker Co., U.S.A.), 생리식염수, 해파린(중외제약, 한국)을 사용하였고, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., U.S.A.)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 수산화나트륨, 클로로포름 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 그대로 사용하였다.

기기로는 HPLC용 펌프(LC-10AD, Shimadzu, Japan), μ Bondapak 역상 C-18 칼럼(300 \times 3.9 mm, particle size 10 μ m, Waters, U.S.A.), UV/VIS 검출기(SPD-10A, Shimadzu, Japan), 주입기(Model 7725, Rheodyne, U.S.A.), UV/VIS 분광광도계(Kontron 930, Kontron Co., Switzerland), 적분계(C-R7Ae plus, Shimadzu, Japan), 원심분리형 농축기(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Japan), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Japan), 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., U.S.A.)를 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁷⁾에 근거하여 전남대학교 약학대학에 재

학중인 20~30세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 지원자는 22명으로 이 시험에 대한 설명회에 참석한 후 전남대학교 병원에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 중에서 선정하였다. 이와 같은 절차를 걸쳐 이 시험의 피험자로 선정된 사람은 평균체중 63.8 kg의 20~28살(평균 22.9살)의 건강한 남성 지원자 14인이었으며 모두 시험 참여 동의서를 받은 후 임상시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였고, 시험 전날 오후 6시부터 실험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 시험 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 14명의 피험자를 군당 7인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제I기에서 A군에는 대조약인 '프레탈 정'을, B군에는 시험약인 '로사졸 정'을 투여하였고 제II기에서는 그 반대로 투여하였으며 비표지화합물을 이용하여 유일하게 보고된 혈장중 농도 정량법인 HPLC의 감도를 고려하고 그때의 투여량을 참고로 하여⁸⁾ 투여량은 2정(시로스타졸 100 mg)으로 하였다. 한편, 시로스타졸의 생체내 소실 반감기는 경구투여시 2-컴파트먼트 모델에 따라 구한 생물학적 반감기는 α 상 반감기가 2.2시간이고 β 상 반감기가 18시간으로 보고²⁾되어 있어 생물학적 동등성 시험기준(식품의약품안전청 고시 98-51호⁷⁾(1998. 4. 29) 제15조 제4항 휴약기간의 산정기준)에 의하면 반감기의 최소 3배 이상의 기간으로 되어있는 바 충분한 휴약기간을 두고자 2주일로 하였다.

피험자들 모두에게 IV catheter(JELCOTM, 24G, CRMKON)를 팔 정맥부위에 설치하고 PRN adapter를 연결하고 대조약 또는 시험약 2정씩을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 및 24시간제(총 10시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 10분간 원심 분리하였다. 그 후 혈장 분리관을 사용하여 혈장을 채취하고 분석시까지 영하 20°C에서 보관하였다.

채혈이 끝난 후에는 채혈시에 있을 수 있는 오염에 의한 피해를 방지하기 위해 모든 피험자들에게 아목시실린 250 mg 캡슐을 투여하였다. 채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 의과대학 임상병리학

Table I—HPLC Conditions for the Determination of Cilostazol in Human Plasma

Parameters	Conditions
Column	μBondapak C ₁₈ reversed-phase (particle size 10 μm, 300×3.9 mm)
Mobile Phase	Acetonitrile/water (42:58, v/v)
Flow rate	1.7 ml/min
Injection volume	50 μl
Pump	Shimadzu LC 10AD
Detector	UV-VIS detector (Shimadzu SPD-10A)
Wavelength	254 nm
Recorder	Shimadzu integration recoder (C-R7Ae plus)

교실에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈장중 시로스타졸의 정량

혈장중 시로스타졸 함량을 분석하기 위하여 이미 보고된 시로스타졸의 HPLC 분석법⁸⁾을 참고하여 다음 Table I에 나타낸 HPLC 분석조건에 따라 아래와 같이 검량선을 작성하였다.

시로스타졸 표준품(Lot. No. CL0801S) 일정량을 메탄올에 녹이고 단계적으로 희석하여 최종 농도가 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 10 및 20 μg/ml가 되도록 표준 용액을 제조한 후 각 표준용액 100 μl와 내부표준물질 메탄올 표준용액(이소프로필 안티피린 5 μg/ml) 100 μl를 취하여 시험관에 각각 넣고 원심분리형 농축기를 이용하여 실온에서 질소 가스를 이용하여 메탄올을 날려보냈다. 각 시험관에 대조 혈장 1 ml를 넣어 1분간 진탕하여 잔사를 녹인 후 4 ml의 아세트니트릴을 가하고 1분 동안 진탕·추출한 후 2,500 rpm에서 10분간 원심 분리한 후 유기 용매층 4 ml를 취하여 깨끗한 시험관에 옮기고 원심분리형 농축기를 이용하여 실온에서 질소 가스존제하 8시간 증발·건조시켰다. 다음 잔사에 0.2M NaOH 1 ml를 가하고 1분 동안 진탕하여 염기성화 한후 클로로포름 5 ml를 가하여 30초 동안 진탕·추출하고 2,500 rpm에서 10분간 원심분리한 후 클로로포름 3 ml를 다시 취하여 깨끗한 시험관에 옮기고 원심분리형 농축기를 이용하여 실온에서 질소가스존제하 2시간 증발·건조시켰다. 잔사에 HPLC 이동상 100 μl를 가하고 30초간 진탕시켜 녹인 후, 이 최종 시료 용액 50 μl를 칼럼에 주입하였다. 그리고, 시로스타졸과 내부표준물질의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 3번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 3일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

한편, 혈장 시료의 분석은 먼저 내부표준물질 메탄올 표준용액(이소프로필 안티피린 5 μg/ml) 100 μl를 각각

시험관에 넣고 원심분리형 농축기를 이용하여 실온에서 질소가스를 이용하여 증발·건조시킨 다음 여기에 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 20°C에 보관했던 혈장시료를 실온에 방치하여 녹인 후 30초간 진탕한 후 1 ml를 취하여 가하고 1분 동안 진탕한 다음 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 작성된 검량선에 의해 혈장 시료중 시로스타졸 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

프레탈 및 로사졸 정을 각각 2정씩 14명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 최고 혈장중 농도(C_{max}), 최고 혈장중 농도 도달시간(T_{max}) 및 혈장중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC)을 구하였으며 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest⁸⁹⁾를 이용하여 분산분석(ANOVA)하였다. 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 Student의 t-test 방법을 이용하여 유의성을 검증하였다.

생물학적 동등성 평가

로사졸 정 의 생물학적 동등성 여부는 식품 의약품 안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁷⁾에 따라 C_{max}, T_{max} 및 AUC_t 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

혈장중 시로스타졸 정량

건강 성인의 대조혈장과 대조혈장에 내부표준물질인 이소프로필 안티피린과 시로스타졸을 함께 가한 것 및 시로스타졸 정제 투여 후 3시간째의 혈장을 본 시험방

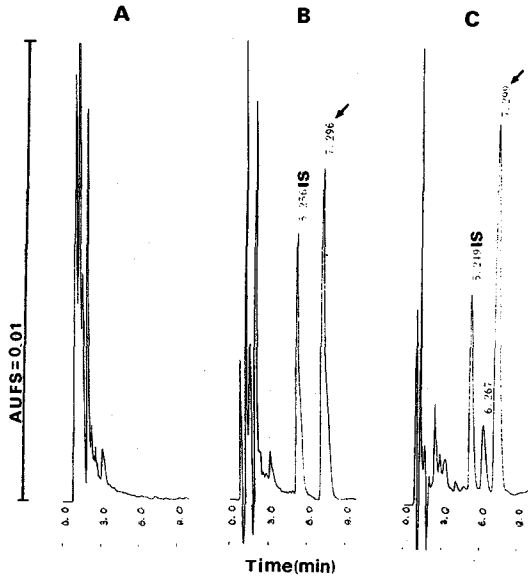


Figure 1—Chromatograms of: (A) blank human plasma; (B) human plasma spiked with cilostazol and internal standard (IS, isopropyl antipyrine); (C) plasma sample 3 hr after oral administration of cilostazol tablets. Detector setting: 0.01 a.u.f.s., \surd = cilostazol peak.

법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 시로스타졸 피이크의 출현시간은 약 7.27분, 이소프로필 안티피린 피이크의 출현시간은 약 5.25분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 3으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20%미만으로 하였을 때의 정량한계는 약 20 ng/ml이었으며, 이등상 용액중 약물의 평균 피이크 높이에 대한 추출 시료중 약물의 피이크 높이 비로부터 구한 추출회수율(%)은 89.4 ± 2.3 이었다. 혈장시료로부터 구한 시로스타졸의 검량선은 피이크 면적비 = $(1.6041 \times 10^{-3}) \times$ 시로스타졸 농도(ng/ml) - 0.0188($r=0.9998$, $p<0.01$)로 25~2000 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타냈다. 또한, 이 농도범위에 있어서 시로스타졸의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 10%이하로 나타났다. 이로부터 혈장중 시로스타졸에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장중 시로스타졸 농도 추이

시험약과 대조약으로 로사졸 정과 프레탈 정 각각 2정씩을 지원자 14명에게 경구 투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장중

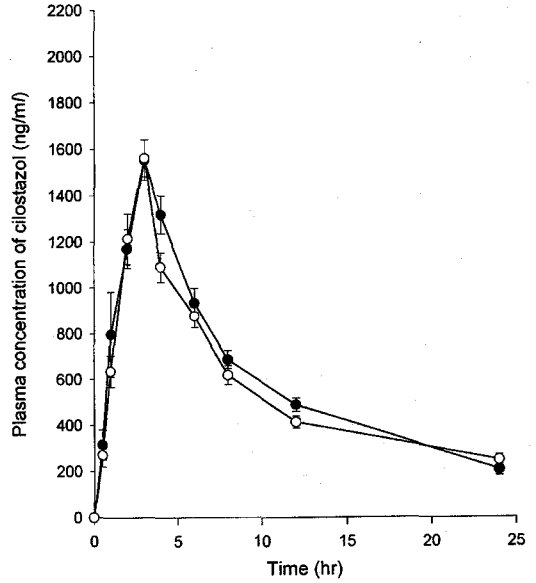


Figure 2—Mean(\pm SD, n=14) plasma concentration-time curves of cilostazol following oral administration of Losazol(●) and Pletaal(○) tablets (two tablets each) at the cilostazol dose of 100 mg.

평균농도를 Figure 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t , C_{max} , T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 프레탈 정 의 평균 AUC_t (ng·hr/ml)는 13431.32 ± 519.60 , 시험약인 로사졸 정은 14418.38 ± 484.52 로 대조약에 대한 평균치 차가 7.35%이었고, C_{max} (ng/ml)는 1669.10 ± 58.22 와 1618.31 ± 63.29 로 3.14%의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 2.86 ± 0.10 과 3.14 ± 0.14 로 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

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

먼저 유의수준 α 가 0.05일 때 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 군간 순서효과 검정에 대한 F비(F_g)가 F분석표의 한계값인 $F(1,12)=4.75$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 에 대하여 유의수준 $\alpha=0.05$, 자유도(v)=12. 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 각각 3.24, 3.52 및 3.10이었으며 이를 가지고 유의수준 α

Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Pletaal and Losazol Tablets (Two Tablets Each) at the Cilostazol Dose of 100 mg

Volunteer	Age (Year)	Weight (kg)	Pletaal tablet			Losazol tablet		
			AUC _t (ng · hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC _t (ng · hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)
A-1	24	73.6	12392.28	1400.80	3.00	9809.68	1490.40	2.00
A-2	24	80.4	12507.60	1368.80	3.00	14516.85	1709.70	4.00
A-3	21	62.8	12162.78	1976.10	3.00	16272.93	1598.40	3.00
A-4	22	71.0	12386.70	1593.30	3.00	14100.40	1683.90	3.00
A-5	21	66.7	11938.08	1303.20	3.00	16338.00	1766.70	3.00
A-6	28	52.1	17078.48	1670.00	3.00	12740.93	1434.30	3.00
A-7	25	78.9	11519.10	1174.40	3.00	15455.20	1785.70	3.00
B-1	20	54.6	12897.93	1705.60	3.00	14902.93	1145.60	3.00
B-2	23	60.6	11673.63	1194.70	3.00	15981.60	1582.30	3.00
B-3	21	61.9	12947.98	1622.50	2.00	14434.05	1824.30	3.00
B-4	21	54.5	17215.38	1778.10	3.00	15056.58	1745.40	4.00
B-5	21	64.8	15940.55	2156.30	3.00	14041.23	1979.00	3.00
B-6	22	63.2	14379.68	1783.90	3.00	12241.23	1972.20	3.00
B-7	27	48.0	13000.33	1928.60	2.00	15965.73	1649.50	4.00
Mean (S.D.)	22.86 (2.36)	63.79 (9.39)	13431.32 (1873.46)	1669.10 (209.90)	2.86 (0.35)	14418.38 (1746.97)	1618.31 (288.22)	3.14 (0.52)

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Cilostazol Tablets

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	7.35%	3.14%	10.00%
F value ^a	1.96	2.24	0
Noncentrality(γ) ^b	3.24	3.52	3.10
Power(1-β) ^c	83.87%	89.67%	80.97%
Detectable difference(Δ) ^d	18.84%	17.35%	19.71%
Confidence interval(δ) ^e	-18.33 ≤ δ ≤ 3.64	-13.25 ≤ δ ≤ 6.98	-18.56 ≤ δ ^f ≤ -1.02

^aα=0.05, F(1,12)=4.747, ^bα=0.05, v=12, δ=Mean×0.2, ^cα=0.05, ^dα=0.05, 1-β=0.8, ^eα=0.05, ^fα=0.1

=0.05, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 t검정에서의 검출력과 자유도(v=12)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 각각 83.87%, 89.67% 및 80.97%이었고, 유의수준=0.05, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 18.84%, 17.35% 및 19.71%로 나타나, 각각 80% 이상과 20%이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대한 신뢰한계(δ)는 -18.33 ≤ δ ≤ 3.64, -13.25 ≤ δ ≤ 6.98 및 -21.27 ≤ δ ≤ 1.69로 나타났으며 T_{max}도 유의수준 α=0.1에서는 -18.56 ≤ δ ≤ -1.02로 모두 ±20%이 내에 들어 바람직한 것으로 나타났다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 '로사졸 정'은 대조약인 '프레탈 정'에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 3항목(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})에서

모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

경동제약 주식회사가 발매하고자 한 시로스타졸 제제인 '로사졸 정'이 기존의 시로스타졸 제제인 '프레탈 정'과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁷⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~28세) 14명을 대상으로 272제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 혈중농도 시로스타졸의 최고 혈중농도(C_{max}), 최고 혈중농도 도달시간(T_{max})과 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC_t)에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하여 다음과 같

은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 프레탈 정 의 평균 AUC_t (ng · hr/ml)는 13431.32±519.60, 시험약인 로사졸 정은 14418.38±484.52로 대조약에 대한 평균치 차가 7.35%이었고, C_{max} (ng/ml)는 1669.10±58.22와 1618.31±63.29로 3.14%의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 2.86±0.10과 3.14±0.14로 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 프레탈 정에 대한 로사졸 정 의 분산분석 결과, 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 에 대한 검출력(1- β)은 83.87%, 89.67% 및 80.97%, 최소검출차(Δ)는 18.84%, 17.35% 및 19.71%로 나타나 각각 80%이상과 20%이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 에 대한 신뢰한계(δ)는 $-18.33 \leq \delta \leq 3.64$, $-13.25 \leq \delta \leq 6.98$ 및 $-21.27 \leq \delta \leq 1.69$ 로 나타났으며 T_{max} 도 유의수준 $\alpha=0.1$ 에서는 $-18.56 \leq \delta \leq -1.02$ 로 모두 $\pm 20\%$ 이내에 들었다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 '로사졸 정'은 대조약인 '프레탈 정'에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 3항목(AUC_t , C_{max} 및 T_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 경동제약 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

1) T. Nishi, F. Tabusa, T. Tanaka, T. Shimizu,

T. Kanbe, Y. Kimura and K. Nakagawa, Studies on 2-oxoquinoline derivatives as blood platelet aggregation inhibitor. II. 6-[3-(1-cyclohexyl-5-tetraz-olyl)propoxy]-1,2-dihydro-2-oxoquinoline and related compounds, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**(4), 1151-1157 (1983).

- 2) T. Niki and H. Mori, Phase I study of cilostazol-safety evaluation at increasing single doses in healthy volunteers, *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.*, **35**(II), 1173-1185 (1985).
- 3) H. Akibama, S. Kudo and T. Shimizu, The metabolism of a new antithrombotic and vasodilating agent, cilostazol, in rat, dog and man, *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.*, **35**(II), 1133-1141 (1985).
- 4) T. Shimizu, T. Osumi, K. Niimi and K. Nakagawa, Physico-chemical properties and stability of cilostazol, *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.*, **35**(II), 1117-1123 (1985).
- 5) T. Uchikawa, T. Murakami and H. Furukawa, Effects of the anti-platelet agent cilostazol on peripheral vascular disease in patients with diabetes mellitus, *Arzneimittel-Forschung*, **42**(3), 322-324 (1992).
- 6) M. Fujimura, Y. Kamio, M. Saito, T. Hashimoto and T. Matsuda, Bronchodilator and bronchoprotective effects of cilostazol in humans in vivo, *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, **151**(1), 222-225 (1995).
- 7) 식품의약품안전청 고시 제 98-51호, 생물학적 동등성시험 기준 (1998. 4. 29)
- 8) H. Akiyama, S. Kudo, M. Odomi and T. Shimizu, High-performance liquid chromatographic procedure for the determination of a new antithrombotic and vasodilating agent, cilostazol, in human, *J. Chromatogr.*, **338**, 456-459 (1985).
- 9) 이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나한광, 정석재, 이민화, 심창구, K-BE-test, 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램, 약제학회지, 인쇄중