

카두라 정(독사조신 2 mg)에 대한 카르딜 정(독사조신 2 mg)의 생물학적 동등성

조혜영 · 김수진 · 심영순 · 임동구 · 오인준 · 문재동* · 이용복†

전남대학교 약학대학/약품개발연구소 *전남대학교 의과대학
(2000년 2월 3일 접수)

Bioequivalence of Cardil Tablet to Cardura Tablet (Doxazosin 2 mg)

Hea-Young Cho, Soo-Jin Kim, Young-Sun Shim, Dong-Koo Lim, In joon Oh,
Jai-Dong Moon* and Yong-Bok Lee†

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

*Medical School, Chonnam National University, Dong-gu, Kwangju 501-757, Korea

(Received February 3, 2000)

ABSTRACT—Doxazosin, a postsynaptic selective α_1 -adrenoceptor antagonist, is a potent antihypertensive agent which reduces peripheral resistance and blood pressure by vasodilatation of peripheral vessels. It is also used in the treatment of urinary obstruction by benign prostatic hypertrophy. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two doxazosin tablets, Cardura™ (Pfizer Korea Ltd.) and Cardil™ (Kyungdong Pharmaceutical Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Sixteen normal male volunteers, 24.19 ± 2.48 years in age and 62.41 ± 6.66 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one tablet containing 2 mg of doxazosin was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of doxazosin in serum were determined with an HPLC method using spectrofluorometric detector. Pharmacokinetic parameters such as AUC_t , C_{max} and T_{max} were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters. The results showed that the differences in AUC_t , C_{max} and T_{max} between two tablets were -1.54%, -1.51% and 3.42%, respectively, when calculated against the Cardura™ tablet. The powers ($1-\beta$) for AUC_t , C_{max} and T_{max} were all more than 99.00%. Minimum detectable differences (Δ) at $\alpha=0.05$ and $1-\beta=0.8$ were all less than 20% (e.g., 12.73%, 12.84% and 13.01% for AUC_t , C_{max} and T_{max} , respectively). The 90% confidence intervals were all within $\pm 20\%$ (e.g., -8.97~5.90, -9.01~6.00 and -4.16~11.05 for AUC_t , C_{max} and T_{max} , respectively). All of the above parameters met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that Cardil™ tablet is bioequivalent to Cardura™ tablet.

Keywords—Doxazosin, Cardura™, Cardil™, Bioequivalence, HPLC

독사조신[doxazosin, 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-(1,4-benzodioxan-2-yl-carbonyl) piperazine methane-sulphonate]은 절후 α_1 수용체를 선택적이며 상경적으로 차단하여 직접적인 말초세동맥의 이완에 의한 총말초저항을 감소시킴으로써 유의하게 혈압을 낮추어 줄 뿐 아니라 전립선 근육의 간질, 섬유막과 방광경에 분포되어 있는 α_1 수용체의 선택적 차단에 의해 전립선 비대증 환자의 증상을 현저히 개선시킨다. 따라서 배뇨장애 및 양성 전립선 비대에 의한 노폐색과 고혈압치료를 널리 사용되고 있다.¹⁾ 독사조신 경구투여시의 생체이용률은 약 60%이며, 최고 혈청중 농도에 도달하는 시간은 약 2.0 ± 0.0 시간이고 생물학적 반감기는 8.9 ± 1.7 시간으로 보고되어 있다.^{1,2)}

국내에서는 한국화이자주식회사에서 “카두라 정”이라는 상품명으로 독사조신 정제(독사조신 2 mg)를 제조하여 발매하고 있다. 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준(이하 동등성 시험 기준)³⁾에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다.

본 연구에서는 주식회사 경동제약이 발매하고자 하는 독사조신 제제인 “카르딜 정”이 기존의 독사조신 제제인 “카두라 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 상기 동등성 시험 기준³⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~29세) 16명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 독사조신의 혈청중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC_t), 최고 혈청중 농도(C_{max})와 최고 혈청중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 분산분

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Tel : 062)530-2931, E-mail : leeyb@chonnam.chonnam.ac.kr

석(ANOVA, analysis of variance)을 행하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험방법

재료 및 시약

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로부터 조건부 허가를 받아 주식회사 경동제약(서울)에서 자가 제조하여 보건복지부장관의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 카르딜 정(제조번호: DXZ-KG01, 제조일자: 1999. 12. 28, 독사조신 2 mg)이고, 대조약은 한국화이자주식회사(서울)에서 시판하고 있는 카두라 정(제조번호: 3381-9303, 사용기한: 2001. 12. 3)으로서 독사조신을 2 mg 함유하는 정제이었다.

메실산 독사조신 표준품은 경동제약으로부터 제공받았으며, 염산 테라조신 표준품은 일양약품에서 구입하였으며, HPLC용 메탄올(Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중의제약, 서울)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 암모늄 퍼클로레이트 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

기기로는 HPLC용 펌프(LC-10ADvp, Shimadzu, Tokyo, 일본), Spherisorb S5W silica 컬럼(250 \times 4.6 mm, 입자경 5 μ m, Waters Co., MA, 미국), Spectrofluorometric 검출기(RF-551, Shimadzu, Tokyo, 일본), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(Model C-R7Ae plus, Shimadzu, Tokyo, 일본), 원심분리형 농축기(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 원심분리기(H-31, Kokusen Industrial Co., Tokyo, 일본) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준³⁾에 근거하여 20~29세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 21명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 중에서 16인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균체중은 62.41 kg, 나이는 20~29살(평균 24.19살)이었

다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였고, 시험 전날 오후 7시부터 실험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 실험 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 교차시험 방법으로 투약계획을 세우고 16명의 피험자를 군당 8인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 “카두라 정”을, B군에는 시험약인 “카르딜 정”를 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(독사조신 2 mg)으로 하였다. 한편, 독사조신을 경구투여하였을 때 최고 혈청중 농도에 도달하는 시간은 약 2.0 \pm 0.0시간이며 반감기는 8.9 \pm 1.7시간으로 보고되어 있어^{1,2)} 생물학적 동등성 시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 1주일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter(JELCOTM, 22G, CRMKON)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 1정씩을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, 24 및 32 시간째(총 11시점에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20 분간 원심 분리한 후 즉시 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70 $^{\circ}$ C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원 산업의학과 교실에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈청중 독사조신의 정량

혈청중 독사조신 함량은 이미 보고된 테라조신의 HPLC 분석법⁴⁾을 근거로 다소 수정하여 정량하였다. 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 10 mM 암모늄 퍼클로레이트 메탄올 용액에 50 μ l/l methanolic sodium hydroxide (0.1M)를 가하여 pH 5.0으로 조정하여 사용하였으며 유속 1.0 ml/min, 주입량 50 μ l 및 형광검출기(excitation: 330 nm, emission: 395 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

메실산 독사조신을 염기로서 10 mg을 취하여 이동상 100 ml에 녹이고 이동상으로 희석하여 최종농도가 0.5, 1, 2, 4, 8, 10, 20 및 50 ng/ml가 되게 조제하여 냉장고에 차광하여 보존하였다. 이 용액을 각각 50 μ l를 취하여 시험관에 넣고

원심분리형 농축기에서 증발·건조시킨 후 정상 대조 혈청 50 μ l를 가하여 혈청중 최종농도가 0.5, 1, 2, 4, 8, 10, 20 및 50 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준혈청액을 조제하였다. 이 표준혈청액에 내부표준물질로 염산 테라조신 탈이온수 용액(50 ng/ml) 50 μ l, 포화 염화나트륨 탈이온수 용액 100 μ l 및 4M NaOH 탈이온수 용액 50 μ l씩을 넣고 30초간 vortexing한 후 methyl tert-butyl ether 200 μ l를 넣어 1분간 vortexing하여 추출한 다음 10,000 g에서 2분간 원심분리하였다. 여기에서 상등액 50 μ l를 취하여 HPLC에 주입하였다. 그리고, 독사조신과 내부표준물질의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 4번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 4일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 50 μ l를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로서 염산 테라조신 탈이온수 용액(50 ng/ml) 50 μ l, 포화 염화나트륨 탈이온수 용액 100 μ l 및 4M NaOH 탈이온수 용액 50 μ l씩을 넣고 30초간 vortexing한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 독사조신의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료중 독사조신 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

카두라 및 카르딜 정을 각각 1정씩 16명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest^(®5)를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$, 자유도 (v)=14에서 양측검정조건하에서 분산분석(ANOVA)하였다. 이때, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. 한편, 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었으며 Student의 t-test 방법을 이용하여 유의성을 검정하였다.

생물학적 동등성 평가

카르딜 정 의 생물학적 동등성 여부는 식품 의약품 안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준³⁾에 따라 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

혈청중 독사조신 정량

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 테라조신과 독사조신을 함께 가한 것 및 독사조신 정제 투여 후 2시간제의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 독사조신 피이크의 출현시간은 약 3.7분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 4.4분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20%미만으로 하였을 때의 정량한계는 약 0.2 ng/ml이었으며, 이동상 용액중 약물의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료중 약물의 피이크 면적 비로부터 구한 추출회수율(%)은 99.81±9.54이었다. 혈청시료로부터 구한 독사조신의 검량선은 피이크 면적비=0.0596×독사조신 농도(ng/ml)+0.0281($\gamma=0.9991$, $p<0.01$)으로 0.5~50.0 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타냈다. 또한, 이 농도범위에 있어서 독사조신의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 10% 이하로 나타났다. 이로부터 혈청중 독사조신에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청중 독사조신농도 추이

시험약과 대조약으로 카르딜 정과 카두라 정을 각각 1정씩 지원자 16명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하

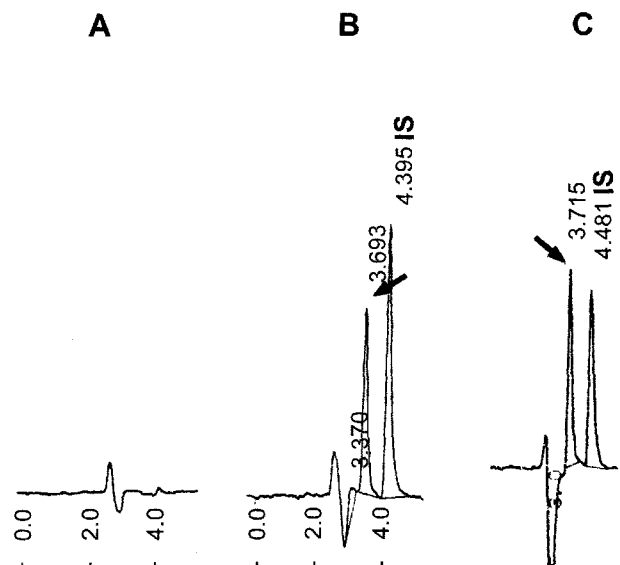


Figure 1—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) human serum spiked with doxazosin (10.0 ng/ml) and internal standard (IS, terazosin HCl 50 ng/ml) and (C) serum sample at 2 hr after oral administration of 2 mg doxazosin tablet. ✓ = doxazosin peak.

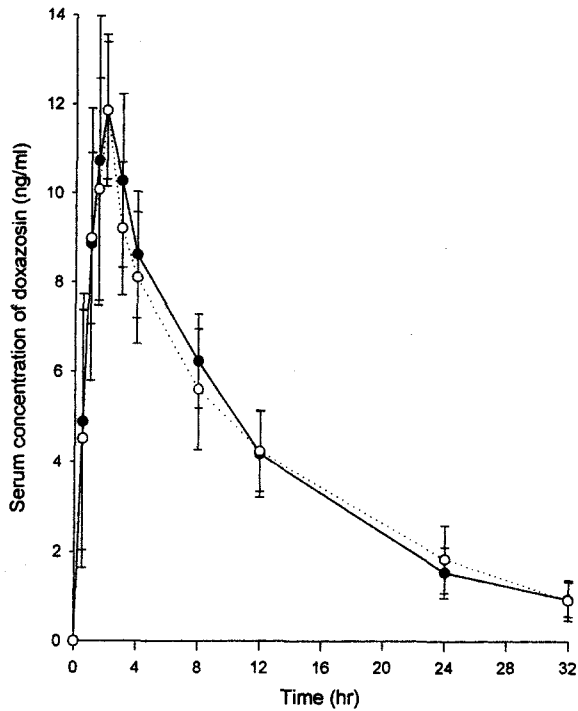


Figure 2—Mean (±S.D., n=16) serum concentration-time curves of doxazosin following oral administration of Cardura™ (●) and Cardil™ (○) tablets at the doxazosin dose of 2 mg.

여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청중 평균농도를 Figure 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table I에 나타내었다. 대조약인 카두라 정의 평균 AUC_t(ng·hr/ml)

는 130.45±21.90, 시험약인 카르딜 정은 128.45±23.91로 대조약에 대한 평균치 차가 -1.54%이었고, C_{max}(ng/ml)는 12.42±1.67과 12.23±1.48로 -1.51%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 1.81±0.25와 1.88±0.22로 3.42%의 차이를 나타내 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, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table II에 나타내었다.

먼저 유의수준 α가 0.05일 때 AUC, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 구간 순서효과 검정에 대한 F비(F_g)가 F분석표의 한계 값인 F(1,14)=4.600보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

AUC, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 유의수준 α=0.05, 자유도 (v)=14, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 각각 4.73, 4.69 및 4.63이었으며 이를 가지고 유의수준 α=0.05, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 검정에서의 검출력과 자유도 (v=14)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 각각 99.00%, 99.00% 및 99.00% 이상이었으며, 유의수준=0.05, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 12.73%, 12.84% 및 13.01%로 나타나, 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC, C_{max} 및 T_{max}에 대한 90% 신뢰한계

Table I—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Cardura™ and Cardil™ Tablet at the Doxazosin Dose of 2 mg

Volunteer	Age (year)	Weight (kg)	Cardura Tablet			Cardil 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	26	53.2	150.69	14.81	1.50	116.68	12.90	2.00
A-2	21	52.1	131.06	13.15	2.00	144.12	13.14	2.00
A-3	25	72.4	113.85	10.15	2.00	103.29	10.27	2.00
A-4	29	66.9	122.72	11.66	2.00	120.27	10.80	2.00
A-5	25	67.3	98.11	10.54	2.00	107.93	14.65	2.00
A-6	24	59.9	115.75	12.15	2.00	114.76	11.37	2.00
A-7	26	58.3	162.96	13.47	1.50	170.07	14.86	1.50
A-8	22	55.0	103.68	11.63	1.50	112.75	11.66	2.00
B-1	27	57.6	138.67	14.78	2.00	99.63	10.62	2.00
B-2	20	64.1	87.27	9.68	2.00	125.64	13.40	2.00
B-3	26	60.5	147.10	13.17	2.00	170.22	13.05	1.50
B-4	25	67.2	154.26	15.30	1.50	135.27	12.55	2.00
B-5	25	75.4	151.42	11.64	1.50	150.27	12.30	2.00
B-6	21	67.4	139.49	13.22	2.00	141.20	13.19	1.50
B-7	22	61.1	141.16	11.39	1.50	149.28	10.74	1.50
B-8	23	60.2	129.00	11.98	2.00	93.78	10.23	2.00
Mean	24.19	62.41	130.45	12.42	1.81	128.45	12.23	1.88
(S.D.)	(2.48)	(6.66)	(21.90)	(1.67)	(0.25)	(23.91)	(1.48)	(0.22)

Table II—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Doxazosin Tablets

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	-1.54%	-1.51%	3.42%
F value ^a	1.034	0.000	0.467
Noncentrality (λ) ^b	4.73	4.69	4.63
Detectable difference (Δ) ^c	12.73%	12.84%	13.01%
Confidence interval (δ, %) ^d	-8.97 ≤ δ ≤ 5.90	-9.01 ≤ δ ≤ 6.00	-4.16 ≤ δ ≤ 11.05

^aα=0.05, F(1,14)=4.600, ^bα=0.05, v=14, δ=Mean × 0.2, ^cα=0.05, 1-β=0.8, ^dα=0.05.

(δ, %)는 -8.97 ≤ δ ≤ 5.90, -9.01 ≤ δ ≤ 6.00 및 -4.16 ≤ δ ≤ 11.05로 나타났다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “카르딜 정”은 대조약인 “카두라 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max}) 및 T_{max}에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

주식회사 경동제약이 발매하고자 하는 독사조신 제제인 “카르딜 정”이 기존의 독사조신 제제인 “카두라 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준³⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~29세) 16명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 독사조신의 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 분산분석(ANOVA)을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 카두라 정 의 평균 AUC_t(ng · hr/ml)는 130.45 ± 21.90, 시험약인 카르딜 정은 128.45 ± 23.91로 대조약에 대한 평균치 차가 -1.54%이었고, C_{max}(ng/ml)는 12.42 ± 1.67과 12.23 ± 1.48로 -1.51%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 1.81 ± 0.25와 1.88 ± 0.22로 3.42%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 카두라 정에 대한 카르딜 정 의 분산분석 결과, 유의수준 α=0.05에서 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대한 검출력(1-β)은 모두 99.00% 이상, 최소검출차(Δ)는 12.73%, 12.84% 및 13.01%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC_t,

C_{max} 및 T_{max}에 대한 90% 신뢰한계(δ, %)는 -8.97 ≤ δ ≤ 5.90, -9.01 ≤ δ ≤ 6.00 및 -4.16 ≤ δ ≤ 11.05로 모두 ±20% 이내에 들었다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “카르딜 정”은 대조약인 “카두라 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max}) 및 T_{max}에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 주식회사 경동제약의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) R.A. Young and R.N. Brogden, Doxazosin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in mild or moderate hypertension, *Drugs*, **35**, 525-541 (1988).
- 2) J. Vincent, H.L. Elliott, P.A. Meredith and J.L. Reid, Doxazosin, an α1-adrenoceptor antagonist: Pharmacokinetics and concentration effect relationships in man, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **15**, 719-725 (1983).
- 3) 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성시험 기준 (1998. 8. 26).
- 4) R.K. Bhamra, R.J. Flanagan and D.W. Holt, High-performance liquid chromatographic measurement of prazosin and terazosin in biological fluids, *J. Chromatogr.*, **380**, 216-221 (1986).
- 5) 이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나한광, 정석재, 이민화, 심창구, K-BEtest[®], 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램, 약제학회지, **28**, 223-229 (1998).