

프레탈 정(실로스타졸 100 mg)에 대한 엘지실로스타졸 정의 생물학적 동등성

조혜영 · 임동구 · 신상철 · 문재동^a · 이용복
전남대학교 약학대학/약품개발연구소, ^a전남대학교 의과대학

Bioequivalence of LG Cilostazol Tablet to Pletaal Tablet (Cilostazol 100 mg)

Hea-Young Cho, Dong-Koo Lim, Sang-Chul Shin, Jai-Dong Moon^a and Yong-Bok Lee

College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development, Chonnam National University, 300
Yongbong-dong, Buk-gu, Kwangju 500-757, Korea

^aMedical School, Chonnam National University, 8 Hakil-dong, Dong-gu, Kwangju 501-757, Korea

Cilostazol has both antithrombotic and cerebral vasodilating effects, and one of the mechanism is the selective inhibition of platelet cyclic AMP phosphodiesterase. Bioequivalence of two cilostazol tablets, the PletaalTM (Korea Otsuka Pharmaceutical Co.) and the LG CilostazolTM (LG Chemical Co.), was evaluated according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Sixteen normal male volunteers (20~29 years old) were randomly divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After oral administration of PletaalTM or LG CilostazolTM tablet (100 mg cilostazol), blood samples were taken at predetermined time intervals and the serum cilostazol concentrations were determined using an HPLC method with UV/VIS detector. The pharmacokinetic parameters (AUC, C_{max} and T_{max}) were calculated and ANOVA was utilized for the statistical analysis. The results showed that the differences in AUCt, C_{max} and T_{max} between two tablets based on the PletaalTM tablet were -5.39%, 2.32% and 4.26%, respectively. The powers (1-β) for AUC, C_{max} and T_{max} were 83.81%, 96.02% and 91.04%, respectively. Minimum detectable differences (Δ) and 90% confidence intervals were all less than ±20%. All these parameters met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that LG CilostazolTM tablet is bioequivalent to PletaalTM tablet.

□ Keywords—Cilostazol, PletaalTM tablet, LG CilostazolTM tablet, Bioequivalence, HPLC

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

파트먼트 모델에 따라 구한 생물학적 반감기는 α상 반감기가 2.2시간이고 β상 반감기가 18시간이며 최고 혈중 농도 도달시간은 약 3~4시간으로 보고되어 있다.²⁾

국내에서는 한국오츠카제약 주식회사에서 “프레탈 정”이라는 상품명으로 실로스타졸 정제(실로스타졸 100 mg)를 국내 최초로 발매하였다. 본 연구에서는 주식회사 LG화학이 발매하고자 하는 실로스타졸 제제인 “엘지실로스타졸 정”이 기존의 실로스타졸 제제인 “프레탈 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁷⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~29세) 16명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 실로스타졸의 혈청중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최고 혈청중 농도(C_{max})와 최고 혈

교신저자: 이용복
전남대학교 약학대학
TEL. 062-530-2931 FAX. 062-530-2911

청중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻어 시행되었고 시험계획서에 따라서 진행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험재료 및 방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로부터 조건부 허가를 받아 주식회사 LG화학에서 자가 제조하여 식품의약품안전청 고시중 “실로스타졸 정” 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 엘지 실로스타졸 정(제조번호: CIL001, 제조일자: 2000. 4. 24)이고 대조약은 한국 오츠카제약 주식회사에서 기준에 시판하고 있는 프레탈 정(제조번호: PT90206P, 유통기한: 2002. 2. 22)으로서 실로스타졸을 100 mg 함유하는 정제이었다.

실로스타졸은 주식회사 LG화학으로부터 표준품을 얻어 사용하였으며 내부표준물질인 이소프로필 인티피린(LG화학, 서울, 한국), HPLC용 아세토니트릴 및 메탄올(Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ, U.S.A.), 생리식염수와 헤파린(중외제약, 한국)을 사용하였고, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 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, Tokyo, Japan), μ Bondapak 역상 C-18 칼럼(300 \times 3.9 mm, particle size 10 μ m, Waters Co., MA, U.S.A.), UV/VIS 검출기(SPD 10A, Shimadzu, Tokyo, Japan), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, U.S.A.), 적분계(Model Class LC-10, Shimadzu, Tokyo, Japan), 원심분리형 농축기(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, Japan), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, Japan), 원심분리기(H-31, Kokusan Industrial Co., Tokyo, Japan) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, U.S.A.)를 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁷⁾에 근거하여 20~29세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고로 통하여 모집하였다. 지원자는 23명으로 이 시험에 대한 설명회에 참석한 후 전남대학교 병원(광주, 한국)에서 전문의사(전남대학교 의과대학병원 문재동)가 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정한 자 중에서 선정하였다. 이와 같은 절차를 걸쳐 이 시험의 피험자로 선정된 사람은 평균체중 65.30 kg

의 20~29살(평균 24.06살)의 건강한 남성 지원자 16인이었으며 모두 시험 참여 동의서를 받은 후 생물학적 동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 어떠한 약물 복용도 금지하였고, 시험 전날 오후 8시부터 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 방직법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 16명의 피험자를 군당 8인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I 기에서 A군에는 대조약인 “프레탈 정”을, B군에는 시험약인 “엘지실로스타졸 정”을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(실로스타졸 100 mg)으로 하였다. 한편, 실로스타졸 100 mg을 1회 경구투여하였을 때 최고 혈청중 농도에 도달하는 시간은 약 3시간이며 약물을 경구투여하여 2-컴파트먼트 모델에 따라 구한 생물학적 반감기는 α 상 반감기가 2.2시간이고, β 상 반감기가 18시간으로 보고되어 있어 생물학적 동등성 시험 기준(식품의약품안전청 고시 1998-86호7) 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 1주일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) I.V. catheter(JelcoTM, 22G, Jonson & Jonson Medical, Pomezia, Italia)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 1정씩을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 및 60시간째(총 12시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20분간 원심 분리하였다. 그 후 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈청중 실로스타졸의 정량

혈청중 실로스타졸 함량은 이미 보고된 실로스타졸의 HPLC 분석법⁸⁾을 참고하여 실온에서 분석하였다. 이동상으로는 아세토니트릴:순수(42:58, v/v)혼합용액을 사용하였으며 유속 1.0 ml/min, 주입량 50 μ l 및 UV/VIS 검출기(254 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

실로스타졸 표준품을 실로스타졸으로서 10 mg을 메탄올에 녹여 농도를 1000 μ g/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액으로 냉동 보관하였던 blank 혈청 0.5

ml를 가하여 실로스타졸의 혈청중 농도가 각각 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1000 및 2000 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준혈청액을 만든 후 여기에 내부표준물질로 이소프로필 안티피린 메탄올 용액(5 µg/ml) 100 µl 와 2 M 수산화나트륨 용액 500 µl를 가한 후 3초간 vortexing하고 4.0 ml 클로로포름을 가하고 3분간 vortexing하여 추출한 다음 3000 rpm에서 10분간 원심 분리하였다. 여기에서 클로로포름층을 3.0 ml를 취하여 질소 기류하에서 증발·건조시킨 후 그 잔사에 이동상 200 µl를 가하여 녹인 다음 이 용액 50 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 실로스타졸의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 3 번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 3일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 또한, 50, 200 및 1000 ng/ml의 농도에서 10회 반복측정하여 분석의 정확성을 평가하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청시료를 실온에서 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 0.5 ml를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 이소프로필 안티피린 메탄올 용액(5 µg/ml) 100 µl와 2 M 수산화나트륨 용액 500 µl를 가한 후 3초간 vortexing한 다음 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 실로스타졸의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료

중 실로스타졸 농도(ng/ml)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

프레탈 및 엘지실로스타졸 정을 각각 1정씩 16명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 최종채혈시점까지의 AUC, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest⁹를 이용하여 유의수준 α=0.10, 자유도(v)=14에서 양측검정조건하에서 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 나타내었다.

생물학적 동등성 평가

엘지실로스타졸 정 의 생물학적 동등성 여부는 식품 의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁷⁾에 따라 AUC, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

혈청중 실로스타졸 정량

건강 성인의 대조혈청, 대조혈청에 내부표준물질인 이소프로필 안티피린과 실로스타졸을 함께 가한 것 및

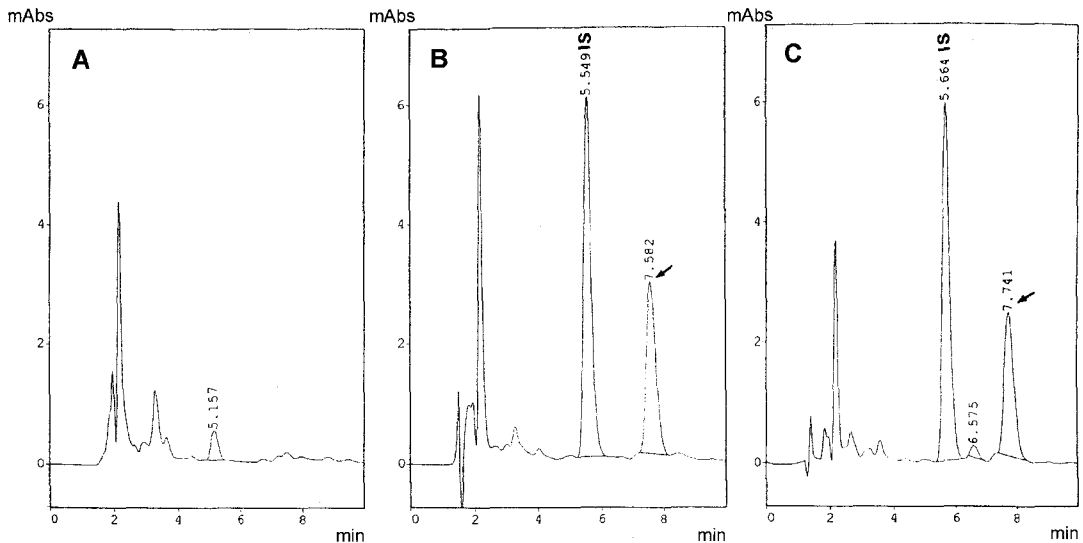


Fig. 1. Chromatograms of (A) blank human serum, (B) human serum spiked with cilostazol (800 ng/ml) and internal standard (IS, isopropyl antipyrine 1 µg/ml), (C) serum sample obtained 2 hr after oral administration of 100 mg cilostazol tablet. √ = cilostazol peak

Table 1. Reproducibility data for the HPLC analysis of cilostazol in serum

Concentration (ng/ml)	Intra-day C.V. (%) (n=3)	Inter-day C.V. (%) (n=3)
25	7.50	9.38
50	9.39	7.22
100	9.55	5.35
200	0.72	5.80
400	2.87	2.82
800	4.77	5.50
1000	1.44	3.05
2000	2.82	4.19

C.V. = $100 \times S.D./\text{mean}$.

실로스타졸 정제 투여 후 2시간째의 혈청을 본 시험 방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 1 (A), (B) 및 (C)에 각각 나타내었다. 실로스타졸 피이크의 출현시간(retention time)은 약 7.7분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 5.6분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20%미만으로 하였을 때의 정량한계는 약 15 ng/ml이었으며, 이동상 용액중 약물의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출 회수율(%)은 62.12 ± 3.51 이었다. 혈청시료로부터 구한 실로스타졸의 검량선은 피이크 면적비 = $0.00074 \times$ 실로스타졸 농도(ng/ml) - 0.00673 ($r = 0.9998$, $p < 0.01$)로 25~2000 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타냈다. 또한, Table 1에 나타난 바와 같이 이 농도범위에 있어서 실로스타졸의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 10.0% 이하로 나타났고, 50, 200 및 1000 ng/ml의 농도에서 10회 반복측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 $\pm 10\%$ 이내로 나타났다. 이로부터 혈청중 실로스타졸에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청중 실로스타졸 농도 추이

시험약 엘지실로스타졸 정과 대조약 프레탈 정 각각 1정씩을 지원자 16명에게 경구투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 혈청내 실로스타졸 농도를 평균하여 Fig. 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t , C_{max} 및 T_{max})를 Table 2에 나타내었다. 대조약인 프레탈 정 의 평균 AUC_t (ng·hr/ml)는 12549.14 ± 3723.05 , 시험약인 엘지실로스타졸 정은 11872.84 ± 2594.30 으로 대조

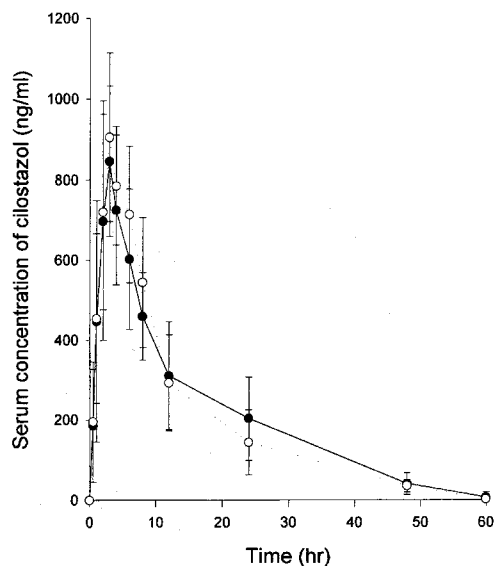


Fig. 2. Mean ($\pm S.D.$, n=16) serum cilostazol concentration-time curves following oral administration of Pletaal™ (●) and LG Cilostazol™ (○) tablet at the cilostazol dose of 100 mg

약에 대한 평균치 차가 -5.39% 이었고, C_{max} (ng/ml)는 900.99 ± 232.15 와 921.85 ± 204.24 로 2.32% 의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 2.94 ± 0.44 와 3.06 ± 0.44 로 4.26% 의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전체 조건을 만족하였으므로 유의수준 $\alpha = 0.10$ 에서 이하 분산분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table 3에 나타내었다.

먼저 유의수준 α 가 0.10일 때 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 구간 순서효과 검정에 대한 F비(F_g)가 F분석표의 한계값인 $F(1,14) = 3.102$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 에 대하여 유의수준 $\alpha = 0.10$, 자유도(v)=14, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 각각 2.79, 3.65 및 3.16이었으며 이를 가지고 유의수준 $\alpha = 0.10$, 최소 검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 t검정에서의 검출력과 자유도($v=14$)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 각각 83.81%, 96.02% 및 91.04%이었고, 유의수준=0.10, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 18.73%, 14.34% 및 16.57%로 나타나, 각각 80% 이상과 20% 이하이어

Table 2. Bioequivalence parameters for each volunteer obtained after oral administration of Pletaa™ and LG Cilostazol™ tablet at the cilostazol dose of 100 mg

Volunteer	Age (year)	Weight (kg)	Pletaa™ Tablet			LG Cilostazol™ 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	25	46.7	10307.66	967.20	3.00	3.00	12036.73	996.93
A-2	25	67.3	8090.83	703.69	3.00	3.00	7071.09	668.55
A-3	22	62.7	14864.80	829.36	3.00	3.00	13871.31	687.47
A-4	24	70.0	13531.45	1142.88	4.00	2.00	9266.50	841.53
A-5	24	58.4	7613.40	622.61	3.00	3.00	11100.42	976.66
A-6	21	66.8	13163.06	1046.93	2.00	3.00	13337.72	944.23
A-7	29	58.8	10556.66	1119.91	3.00	3.00	11730.46	957.74
A-8	26	79.7	11382.14	678.01	3.00	3.00	10958.38	871.26
B-1	26	63.6	19844.01	1298.28	3.00	2.00	11432.96	1210.45
B-2	26	76.8	13375.51	619.91	3.00	3.00	12885.38	809.09
B-3	20	73.8	18455.04	1221.26	3.00	3.00	13869.28	1382.07
B-4	24	69.6	14071.00	867.20	3.00	3.00	16717.89	813.15
B-5	23	64.0	7742.35	746.93	3.00	3.00	7107.07	688.82
B-6	21	44.0	12822.67	1117.20	3.00	4.00	14950.55	1165.85
B-7	24	66.9	8461.68	602.34	4.00	3.00	12958.61	1022.61
B-8	25	75.4	16503.62	832.07	3.00	3.00	10671.17	713.15
Mean (S.D.)	24.06 (2.29)	65.30 (9.88)	12549.14 (3723.05)	900.99 (232.15)	3.06 (0.44)	2.94 (0.44)	11872.84 (2594.30)	921.85 (204.24)

Table 3. Statistical results of bioequivalence evaluation between two cilostazol tablets

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	-5.39%	2.32%	4.26%
F value ^a	2.631	0.438	0.933
Noncentrality (λ) ^b	2.79	3.65	3.16
Power (1-β) ^c	83.81%	96.02%	91.04%
Detectable difference (Δ) ^d	18.73%	14.34%	16.57%
Confidence interval (δ, %) ^e	-18.00 ≤ δ ≤ 7.22	-7.34 ≤ δ ≤ 11.97	-6.90 ≤ δ ≤ 15.41

^aα=0.10, F(1,14)=3.102, ^bα=0.10, v=14, δ=Mean×0.2, ^cα=0.10, ^dα=0.10, 1-β=0.8, ^eα=0.05

야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대한 90% 신뢰한계(δ, %)는 -18.00 ≤ δ ≤ 7.22, -7.34 ≤ δ ≤ 11.97 및 -6.90 ≤ δ ≤ 15.41로 나타났다.

결론

주식회사 LG화학이 발매하고자 하는 실로스타졸 제제인 “엘지실로스타졸 정”이 기존의 실로스타졸 제제인 “프레탈 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 유의성 있는 차이가 나지 않는다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성

시험 기준)에 따라 건강한 성인 남자(20~29세) 16명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 실로스타졸의 혈청중 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 분산분석을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 프레탈 정 의 평균 AUC_t(ng · hr/ml)는 12549.14 ± 3723.05, 시험약인 엘지실로스타졸 정은 11872.84 ± 2594.30으로 대조약에 대한 평균치 차가 -5.39%이었고, C_{max}(ng/ml)는 900.99 ± 232.15와 921.85 ± 204.24로 2.32%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 2.94 ± 0.44와 3.06 ± 0.44로 4.26%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ± 20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전체

조건을 만족하였다.

2. 프레탈 정에 대한 엘지실로스타졸 정 의 분산분석 결과, 유의수준 $\alpha=0.10$ 에서 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 에 대한 검출력($1-\beta$)은 83.81%, 96.02% 및 91.04%, 최소검출차(Δ)는 18.73%, 14.34% 및 16.57%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 $-18.00 \leq \delta \leq 7.22$, $-7.34 \leq \delta \leq 11.97$ 및 $-6.90 \leq \delta \leq 15.41$ 로 모두 $\pm 20\%$ 이 내에 들었다.

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

감사의 말씀

본 연구는 주식회사 LG화학과 1999년도 두뇌한국 21 사업 핵심분야의 지원을 받아 전남대학교 약품개발 연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

1. Nishi T, Tabusa F, Tanaka T, et al. Studies on 2-

- oxoquinoline derivatives as blood platelet aggregation inhibitor. II. 6-[3-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)propoxy]-1,2-dihydro-2-oxoquinoline and related compounds. *Chem Pharm Bull* 1983; 31(4): 1151-1157
2. Niki T and Mori H. Phase I study of cilostazol-safty evaluation at increasing single doses in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res* 1985; 35(II): 1173-1185
3. Akibama H, Kudo S and Shimizu T. The metabolism of a new antithrombotic and vasodilating agent, cilostazol, in rat, dog and man. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res* 1985; 35(II): 1133-1141
4. Shimizu T, Osumi T, Niimi K, et al. Physico-chemical properties and stability of cilostazol. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res* 1985; 35(II): 1117-1123
5. Uchikawa T, Murakami T and Furukawa H. Effects of the anti-platelet agent cilostazol on peripheral vascular disease in patients with diabetes mellitus. *Arzneimittel-Forschung* 1992; 42(3): 322-324
6. Fujimura M, Kamio Y, Saito M, et al. Bronchodilator and bronchoprotective effects of cilostazol in humans in vivo. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1995; 151(1): 222-225
7. 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성 시험 기준, 식품의약품안전청. (1998. 8. 26)
8. Kim SJ, Lim DK, Oh JJ, et al. Bioequivalence of losazol tablet to pletaal tablet (cilostazol 50 mg). *J Kor Pharm Sci* 1998; 28(3): 193-198
9. 이영주, 최정호, 송세흠, 등. K-BEtest, 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램, 약제학회지 1998; 28: 223-229