

제스트릴®정(리시노프릴, 10 mg)에 대한 리시헥살®정의 생물학적동등성

오수연 · 디펜드라 쿠마 아리얼 · 조종태* · 김형건 · 김윤균†

단국대학교 의과대학 약리학교실, *단국대학교 의과대학 내과학교실

(2006년 6월 19일 접수 · 2006년 8월 7일 승인)

Bioequivalence of Lisihexal® tablet to Zestril® tablet (Lisinopril 10 mg)

Soo Yeon Oh, Dipendra Kumar Aryal, Jong Tae Cho*, Hyung-Gun Kim and Yoon Gyoon Kim†

Department of Pharmacology, College of Medicine, Dankook University, Chungnam 330-714, Korea

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dankook University, Chungnam 330-714, Korea

(Received June 19, 2006 · Accepted August 7, 2006)

ABSTRACT—Lisinopril is one of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, which have been used for treatment of hypertension and heart failure. The aim of this study was to evaluate the bioequivalence of two lisinopril tablet, Lisihexal® and Zestril® as a test and reference, respectively. The study was carried out on 28 healthy male Korean volunteers in 2×2 crossover design. An analytical method with LC-MS-MS was developed for the quantification of lisinopril and enalapril (IS) using SPE method. The condition was selective, sensitive and precise in human plasma, that was enough for the pharmacokinetic study of lisinopril. The pharmacokinetic parameters such as AUC_t, AUC_{inf}, C_{max}, T_{max} and t_{1/2} were calculated and ANOVA test was used for the statistical analysis of the parameters using log transformed AUC_t, AUC_{inf} and C_{max}. t_{1/2} of test and reference drugs were calculated 11.4±5.1 and 16.1±9.9 hr, respectively. The 90% confidence intervals of AUC_t, AUC_{inf} and C_{max} were log 0.9245~log 1.0603, log 0.9270~log 1.0601 and log 0.9548~log 1.1009, within the acceptable range of log 0.8 to log 1.25 by KFDA bioequivalence criteria. Two medications of lisinopril were evaluated bioequivalent and thus may be prescribed interchangeably.

Key words—Lisinopril, Enalapril, Bioequivalence, LC-MS-MS

리시노프릴(lisinopril, N-[1-carboxy-3-phenylpropyl-L-lysyl] proline)은 에날라프릴(enalapril)의 활성 대사체인 에날라프릴렛(enalaprilat)의 라이신 동종체(lysine analog)로서 에날라프릴렛과는 달리 대사되지 않고 그 자체로서 활성을 갖는다.¹⁾ 이 약물은 엔지오텐신 전환효소(angiotensin-converting enzyme)의 상경적 저해제로, 비활성 펩티드인 엔지오텐신 I과 경쟁적으로 결합함으로써 엔지오텐신 I에서 강력한 혈관수축제인 엔지오텐신 II로 전환되는 과정을 억제하여 결과적으로 엔지오텐신 II의 농도를 낮추고, 순환 혈액량을 증가시켜 혈압상승을 일으키는 알도스테론(aldosterone)의 분비를 감소시킨다. 또한, 혈관 확장 물질인 키닌(kinin)의 불활성화를 억제함으로써 효과적인 강압효과를 나타내어 심부전, 고혈압 및 급성 심근경색증에 효과적으로 사용되는 약물이다.²⁾

이 약물은 경구 투여 시 서서히 흡수되며 개인마다 차이는 있으나 투여량의 대략 25% 정도만이 흡수가 된다. 문헌에 의하면 리시노프릴 20 mg을 경구 투여하였을 때, 최고

혈중 농도에 도달하는 시간은 약 6~8시간이며 반감기는 15 시간으로 보고 되었고³⁾ 한국인을 대상으로 10 mg을 단회 경구 투여하였을 때 최고혈중농도는 51.6±27.0 ng/mL, 최고혈중 농도에 도달하는 시간은 6.9±1.0시간으로 보고되었다.⁴⁾

리시노프릴의 약물 동태를 연구하기에 적합한 감도를 갖는 분석법에 대한 연구는 fluoroimmunoassay,⁵⁾ radioimmunoassay,⁶⁾ GC-MS⁷⁾ 등의 기술을 이용하여 왔다. 그러나 immunoassay의 경우 감도는 좋으나 직선성을 나타내는 농도범위가 약물 동태 파악을 위한 범위와 약간 어긋나며 (0.4~10 ng/mL), 또한 분석기법 상 다른 약물과의 교차활성(cross-reactivity)이 문제가 될 수 있다. GC-MS를 이용하는 경우 리시노프릴이 자체로 휘발성을 나타내지 못해 시료를 유도체화 하는 등의 과정을 필요로 하므로 분석과정이 길어지는 단점이 있다. 일반적인 분석기기인 HPLC로는 생체시료 분석 시 내인성 물질의 간섭으로 인하여 분석이 쉽지 않다.⁸⁾ HPLC-UV를 이용하여 뇨에서의 리시노프릴을 분석한 연구⁹⁾에서는 감도가 0.5 µg/mL로 나타나 혈장 내 약물 동태를 연구하기 위해서는 충분하지 않았다. 그러나 최근에 LC-MS-MS를 이용하여 최저정량한계(LLOQ)를 낮춘 방법이 개발됨

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 041)550-3873, E-mail : kyg90@dankook.ac.kr

으로써 보다 정밀하고 신속한 분석법이 연구되고 있다.^{1,4,11,12)}

따라서, 본 연구에서는 LC-MS-MS를 이용하여 리시노프릴의 두 가지 제제인 현대약품공업(주)의 “제스트릴®정”을 대조약으로, 핵살코리아 주식회사의 “리시헥살®정”을 시험약으로 하여 두 약물이 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험 기준¹⁰⁾에 따라 건강한 성인 남자를 대상으로 시험하였다. 두 리시노프릴 제제의 혈장 중 농도 곡선하 면적(AUC), 최고 혈장 중 농도(C_{max})와 최고 혈장 중 농도 도달시간(T_{max}) 등을 분산분석(ANOVA, analysis of variance) 및 90% 신뢰구간을 이용한 통계 검정을 통해 생물학적 동등성 시험을 비교, 평가하고자 하였다.

실험 방법

재료 및 시약

시험에 사용된 약물은 리시노프릴을 10 mg 함유한 정제으로써, 시험약인 “리시헥살®정(제조번호: 32336, 유효기한: 2005. 3. 11)”은 핵살코리아로부터, 대조약인 “제스트릴®정(제조번호: 36004, 유효기한: 2006. 6. 10)”은 현대약품공업(주)으로부터 얻었다.

표준물질은 핵살코리아 주식회사로부터 얻었으며, 내부표준물질인 에날라프릴은 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, 미국)의 것을 구입하였고, HPLC 장치에 사용한 아세토니트릴과 메탄올 및 정제수는 Fisher Scientific Co.(Springfield, NJ, 미국)로부터 구입하여 사용하였으며, 기타 그 외의 시약들은 1등급 시약들을 사용하였다.

기기 및 장치

혈중 약물 분석을 위해 펌프(Prostar 210/215, Varian, Palo Alto, CA, 미국), 자동주입기(Prostar 410, Varian, Palo Alto, CA, 미국)등으로 구성된 HPLC system(Varian, Palo Alto, CA, 미국)의 HPLC장치를 사용하였으며, 검출기로는 1200L MS/MS(Varian, Palo Alto, CA, 미국)를, 데이터 처리는 Star Chromatography Workstation 6.0(Varian, Palo Alto, CA, 미국)을 이용하였다. 또한, 원심분리기(MF-300, 한일과학산업사, 인천, 한국), 탁상용 혼합기(Maxi Mix II, Thermolyne, Iowa, 미국)를 사용하였다.

피험자 선정 및 관리

피험자는 시험 당시 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준¹⁰⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성으로서 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은

지원자를 모집 공고하고 지원신청서를 받아 지원자 43인을 모집하였고, 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 28명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 나이는 만 25.9±1.9세이며, 평균 체중은 71.1±8.4 kg이었다. 모든 지원자들에게 시험에 대한 목적, 방법, 이상약물반응 발생 가능성 및 이에 대한 대책 등을 설명하고 참가동의서를 받은 후 생물학적동등성 시험을 실시하였다.

모든 피험자들에게 시험 전 10일간, 시험기간 중 및 휴약기간 중에는 음주나 항생제 및 진통제를 포함한 일체의 약물의 복용을 금지시켰다. 시험 전 저녁부터 모두 동일하게 12시간을 이상을 절식시키고, 물 이외의 음료수는 제한하였다. 또한, 시험 당일 투약 후 4시간까지 절식하고 매 식사는 동일하게 제공하였으며, 제 2기에서도 동일하게 관리하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물투약은 2시기 2제품의 라틴방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 28명의 피험자를 군당 14인씩 무작위로 A, B 2군으로 나누고 제 1기 때 A군에는 대조약인 “제스트릴®정”을 B군에는 시험약인 “리시헥살®정”을 투여하였고, 제 2기 때에는 그 반대로 투여하였다. 투여량은 각 제제 모두 2정(리시노프릴로써 20 mg)으로 하였다. 또한, 리시노프릴을 경구투여 하였을 때 T_{max}는 약 6.9±1.0시간이며, 반감기는 14.2±7.9시간으로 보고되어 있어⁴⁾ 생물학적 동등성 시험기준 제 18조 제 4항 휴약 기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약 기간을 두고자 7일로 하였다.

시험당일 피험자들의 상완 정맥부위에 heparin-locked(150 unit/mL) angio catheter(보인메디카, 구미, 한국)를 설치하고 blank 혈액으로 각각 10 mL씩을 채혈한 후, 대조약 또는 시험약 각각 2정 (리시노프릴로써 20 mg)을 물 240 mL와 함께 투약하였다. 피험자 간 복용시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 2분 간격으로 하였다. 채혈은 약물의 혈중소실반감기(14.2±7.9시간)을 토대로 반감기의 3배 이상인 72시간 동안 실시하였고, 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 36, 48 및 72시간의 총 14 시점에서 실시하였다.

채취된 혈액은 vacutainer(보인메디카, 구미, 한국)로 옮기고, 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 micro tube에 옮겨 담고 분석 시까지 -70°C에서 보관하였다.

혈장 중 리시노프릴의 정량

혈장 중 리시노프릴의 농도를 측정하기 위하여 이미 보고된^{1,4,11,12)} 분석법을 참조하여 검량선 작성과 생체시료를 분

석하였다.

검량선 작성을 위하여 리시노프릴 표준품을 메탄올에 녹여 농도를 100 µg/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 리시노프릴의 혈장 중 농도가 각각 2(정량한계 농도), 5, 20, 50, 100 및 200 ng/mL 농도가 되도록 혈장시료를 만들었다. 각각의 표준혈장 0.5 mL에 내부표준물질로 에날라프릴(100 ng/mL) 50 µL와 0.1 N HCl 0.5 mL을 넣고 수 초간 섞은 뒤 1 mL의 메탄올과 1 mL의 0.1 N HCl로 활성화시킨 HLB solid-phase extraction cartridge (Waters, Milford, MA, 미국)에 loading 하였다. Vacuum manifold를 이용하여 시료를 elution 시킨 후 cartridge를 0.1 N HCl 1 mL로 2회 세척하고 다시 1 mL의 chloroform으로 세척한 후 1 mL 메탄올로 elution하여 micro tube에 담았다. 질소기류 하에 증발시킨 후 잔사에 70 µL의 1 mM ammonium formate를 가하여 재용해한 후 10 µL를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 면적비에 대한 리시노프릴의 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며, 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

전처리된 혈장시료는 다음의 분석 조건에서 정량하였다.

분석용 컬럼은 YMC Hydrosphere C₁₈(입자경 3 µm, 50 × 2.1 mm, YMC, Kyoto, Japan)를 이용하였으며 이동상으로는 1 mM ammonium formate와 메탄올의 혼합액(25:75, v/v)을, 유속은 200 µL/min, 주입량은 10 µL로 LC-MS-MS에 주입하였다. 리시노프릴의 검출은 MS-MS MRM(multiple reaction monitoring)방법으로 검출하고, electro-spray ionization (ESI)의 방법으로 이온화를 하였으며, nebulizing gas, turbo gas 및 curtain gas로는 질소를 이용하였고, collision gas로는 argon을 사용하였다. Nebulizer의 온도는 350°C로 설정하고, 압력은 21.5 psi로 전압은 1650 V에서 분석하였다. MRM mode로 리시노프릴(m/z)은 406.4 → 84.0(22.0 V), 에날라프릴(m/z)은 377.4 → 234.0(17.0 V)을 모니터링 하였다.

약물 속도론적 parameter의 분석 및 생물학적동등성 평가

제 1기 및 제 2기 시험을 통해 얻은 피험자들의 대조약과 시험약의 시간대별 혈장 중 농도 데이터를 국립독성연구원로부터 제공받은 K-BEtest 통계프로그램을 이용하여 72시간까지의 AUC_t, 무한대까지의 혈장 중 농도 곡선하 면적(AUC_{inf}), C_{max} 및 T_{max}을 구한 후, 측정치와 계산치를 평균±표준편차로 나타내었다. 생물학적동등성시험기준¹⁰⁾에 의하여 두 제제의 동등성을 평가하고 T_{max}를 제외한 파라미터

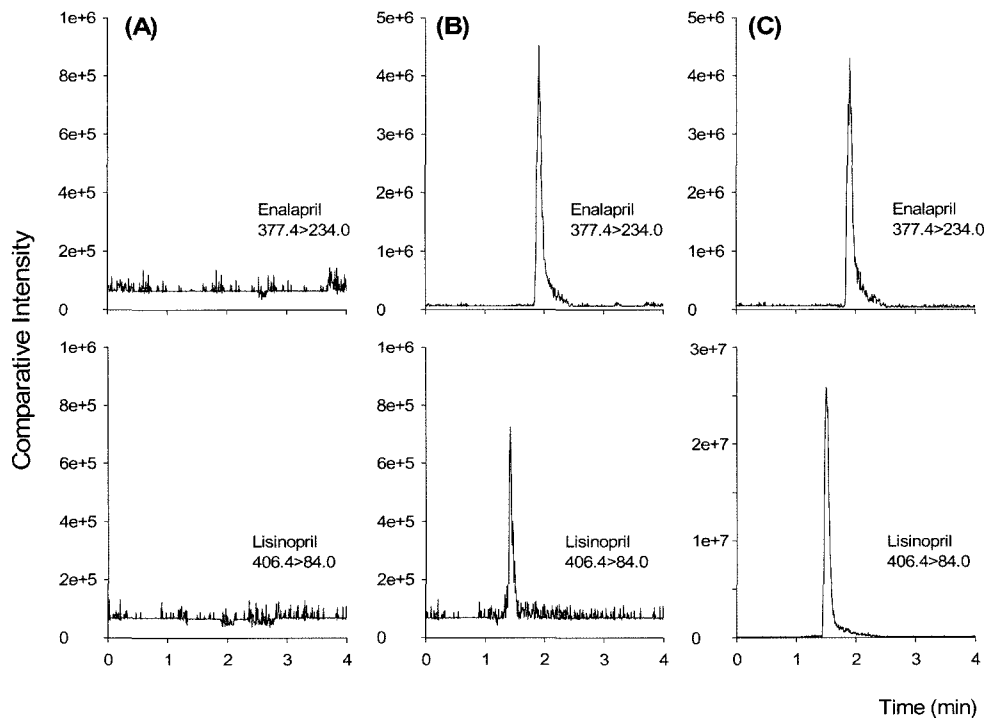


Figure 1—Multiple reaction monitoring chromatogram of (A) blank human plasma, (B) plasma standard of lisinopril (2 ng/mL) with 50 µL of internal standard (IS, enalapril 100 ng/mL), (C) plasma sample at 7 hr after oral administration of 20 mg lisinopril to volunteer A6 (calculated concentration was 72.6 ng/mL).

들에 대해 로그 변환한 후, Equiv Test™를 이용하여 분산 분석(ANOVA)을 실시하고 각 변동요인 간에 유의성 여부를 검토하였으며 90% 신뢰한계를 구함으로써 현대약품공업(주)의 “제스트릴®정”과 핵살코리아의 “리시헥살®정”의 생물학적동등성 여부를 판정하였다.

결과 및 고찰

혈장 중 리시노프릴의 정량

혈장 중의 리시노프릴을 solid phase extraction(SPE)를 이용하여 추출하고, LC-MS-MS를 이용하여 분석한 결과 Figure 1과 같이 리시노프릴은 약 1.5분, 내부표준물질인 에날라프릴은 약 1.9분에서 내부 간섭물질 없이 검출되었다.

공혈장, 2(정량한계 농도), 5, 20, 50, 100 및 200 ng/mL의 혈장표준액을 분석하였을 때, $y=0.00675x-0.0000267$ ($r^2=0.9994$)로 2~200 ng/mL의 양호한 직선성을 나타내는 검량선을 얻을 수 있었다. 또한, 동일 농도 범위에서 리시노프릴과 내부표준물질의 피크면적비의 표준편차를 리시노프릴과 내부표준물질의 피크면적비의 평균값으로 나눈 비의 백분율을 구함으로써 일간 정밀성과 일내 정밀성을 구하여 변동계수를 확인한 결과 모두 15% 이하임을 확인하였다. 정량한계는 신호 대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하여 검토한 결과 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80-120%인 조건을 만족하는 농도로 하여 2 ng/mL로 정하였다.

혈장 중 리시노프릴에 대한 본 LC-MS-MS 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다 (Table I).

혈장 중 리시노프릴의 농도추이

각 14명의 A군과 B군의 피험자에게 대조약 및 시험약을

Table I—Precision and Accuracy of the LC-MS-MS Analysis for Lisinopril in Human Plasma

| Concentration (ng/mL) | Precision C.V. (%) | | Accuracy (%; n=5) |
|-----------------------|--------------------|-----------------|-------------------|
| | Intra-day (n=5) | Inter-day (n=5) | |
| 2 | 8.58 | 5.62 | 102.70 |
| 5 | 10.35 | 8.77 | 92.60 |
| 20 | 8.70 | 7.10 | 103.81 |
| 50 | 6.81 | 5.19 | 91.84 |
| 100 | 5.63 | 7.77 | 95.67 |
| 200 | 7.02 | 7.64 | 88.88 |

C.V. (Coefficient of variation) = $100 \times S.D./mean$

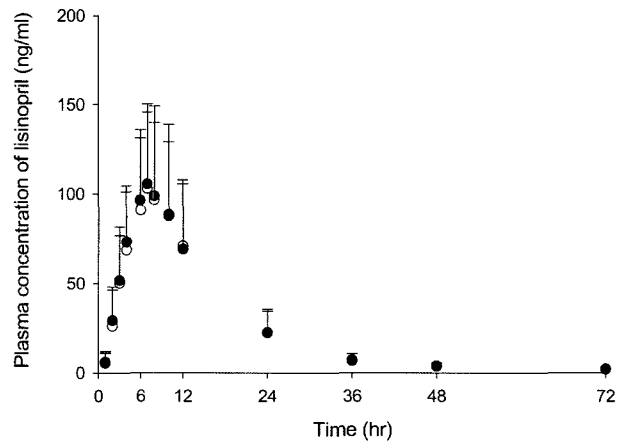


Figure 2—Mean (n=28) plasma concentration-time profile of lisinopril after oral administration of Zestril® (○) and Lisihexal® (●) tablets at the dose of 20 mg of lisinopril. Vertical bar represents S.D..

각각 2정씩 투여한 후 1시간부터 72시간까지 총 13시점에서 얻은 혈장 중 리시노프릴의 평균 농도 추이를 Figure 2에 나타내었다. 또한, 피험자로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t , AUC_{inf} , C_{max} , T_{max} 및 $t_{1/2}$)를 Table II에 나타내었다. 대조약 및 시험약의 AUC_t 는 1616 ± 682 및 1651 ± 845 ($ng \cdot hr/mL$)로 대조약에 비해 그 차이가 2.18%였으며, AUC_{inf} 는 각각 1670 ± 687 및 1703 ± 842 ($ng \cdot hr/mL$)로 두 제제의 차이가 1.30%였다. 대조약 및 시험약의 C_{max} 는 111.0 ± 41.3 및 117.5 ± 54.5 (ng/mL)로 차이가 5.86%이었으며, T_{max} 은 대조약이 7.2 ± 1.0 (hr), 시험약이 7.4 ± 1.0 (hr)로 2.78%의 차이를 나타냈다. 반감기($t_{1/2}$)는 대조약이 16.1 ± 9.9 (hr), 시험약이 11.4 ± 5.1 (hr)이었다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

1기와 2기에 있어서 각 피험자의 AUC_t , AUC_{inf} 및 C_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

AUC_t , AUC_{inf} , C_{max} 에 대한 결과를 보면 유의수준 (α)=0.05 일때, 군간 순서 효과 검정에 대한 F 비(F_G)가 F 분석표의 한계값인 $F(1, 26)=4.225$ 보다 작아 교차 시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었으며, 개체내 변동에서 기간별(period effect) 변동 및 제제별(formulation effect) 변동 모두 유의적인 차이를 보이지 않았다.

로그변환한 평균치 차의 AUC_t , AUC_{inf} 및 C_{max} 에 대한 90% 신뢰한계는 각각 $\log 0.9245 \sim \log 1.0603$, $\log 0.9270 \sim \log 1.0601$ 및 $\log 0.9548 \sim \log 1.1009$ 로 나타나 생물학적동등성시험 기준인 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내인 조건을 만족함으로써 리시노프릴의 두 제제가 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

Table II—Pharmacokinetic Parameters of Lisinopril in Individual Healthy Volunteers

| Volunteer | Zestril® Tablet | | | | | Lisihexal® Tablet | | | | |
|-----------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC _t (ng·hr/mL) | AUC _{inf} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) | AUC _t (ng·hr/mL) | AUC _{inf} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| A1 | 2291 | 2435 | 127.7 | 8 | 26.4 | 2009 | 2150 | 117.2 | 10 | 22.4 |
| A2 | 1755 | 1837 | 108.4 | 6 | 24.1 | 1639 | 1756 | 94.6 | 8 | 23.2 |
| A3 | 746 | 786 | 57.0 | 7 | 12.7 | 652 | 679 | 57.0 | 7 | 6.6 |
| A4 | 625 | 648 | 47.9 | 6 | 9.7 | 695 | 723 | 46.4 | 8 | 12.3 |
| A5 | 1983 | 2076 | 188.8 | 7 | 22.1 | 3082 | 3129 | 212.4 | 7 | 10.0 |
| A6 | 1058 | 1085 | 72.6 | 7 | 11.0 | 1025 | 1054 | 63.8 | 7 | 11.1 |
| A7 | 1364 | 1445 | 96.2 | 6 | 30.1 | 899 | 923 | 74.8 | 7 | 8.1 |
| A8 | 1510 | 1547 | 126 | 7 | 17.1 | 1927 | 1957 | 140.8 | 7 | 9.8 |
| A9 | 1670 | 1701 | 114.3 | 7 | 10.3 | 1437 | 1489 | 95.5 | 8 | 6.8 |
| A10 | 1125 | 1243 | 73.0 | 6 | 44.7 | 1274 | 1360 | 82.4 | 8 | 26.1 |
| A11 | 1535 | 1674 | 107.3 | 7 | 39.6 | 1540 | 1594 | 111.7 | 7 | 20.5 |
| A12 | 1786 | 1863 | 135.5 | 7 | 25.3 | 1592 | 1625 | 132.4 | 7 | 10.0 |
| A13 | 2302 | 2340 | 154.0 | 7 | 9.7 | 2241 | 2278 | 179.3 | 7 | 9.9 |
| A14 | 1632 | 1672 | 99.2 | 8 | 11.2 | 1820 | 1856 | 115.5 | 8 | 10.7 |
| B1 | 1902 | 2009 | 102.0 | 10 | 23.1 | 3274 | 3310 | 232.0 | 7 | 9.4 |
| B2 | 1342 | 1393 | 93.2 | 7 | 12.2 | 1453 | 1477 | 118.4 | 6 | 9.5 |
| B3 | 3172 | 3206 | 176.9 | 8 | 9.5 | 3328 | 3356 | 186.2 | 8 | 9.3 |
| B4 | 3672 | 3693 | 229.6 | 7 | 8.5 | 3938 | 3963 | 261.1 | 8 | 8.7 |
| B5 | 1804 | 1853 | 124.0 | 7 | 8.0 | 1811 | 1856 | 138.9 | 7 | 7.8 |
| B6 | 1520 | 1564 | 96.8 | 7 | 11.2 | 1515 | 1550 | 96.2 | 8 | 11.1 |
| B7 | 1442 | 1475 | 107.2 | 7 | 8.9 | 908 | 941 | 63.2 | 7 | 11.9 |
| B8 | 1327 | 1357 | 88.2 | 7 | 11.1 | 1180 | 1213 | 82.9 | 7 | 11.4 |
| B9 | 1033 | 1065 | 137.3 | 7 | 12.7 | 1035 | 1281 | 136.3 | 7 | 11.9 |
| B10 | 1443 | 1486 | 79.9 | 10 | 17.6 | 1394 | 1448 | 95.5 | 10 | 8.1 |
| B11 | 1368 | 1404 | 95.3 | 7 | 10.9 | 1350 | 1385 | 89.4 | 6 | 10.7 |
| B12 | 699 | 720 | 61.3 | 7 | 7.6 | 704 | 728 | 59.8 | 6 | 8.0 |
| B13 | 925 | 943 | 68.1 | 7 | 5.5 | 883 | 915 | 71.3 | 7 | 6.4 |
| B14 | 2217 | 2242 | 141.9 | 8 | 9.3 | 1625 | 1685 | 135.5 | 8 | 6.5 |
| Mean | 1616 | 1670 | 111.0 | 7.2 | 16.1 | 1651 | 1703 | 117.5 | 7.4 | 11.4 |
| S.D. | 682 | 687 | 41.3 | 1.0 | 9.9 | 845 | 842 | 54.5 | 1.0 | 5.1 |

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation for In-transformed AUC_t, AUC_{inf} and C_{max}

| Classical (shortest) confidence interval (C.I.) | | |
|---|---------------------------|---------------------|
| | Antilogged point estimate | Antilogged 90% C.I. |
| AUC _t | 0.9902 | 0.9245~1.0603 |
| AUC _{inf} | 0.9913 | 0.9270~1.0601 |
| C _{max} | 1.0256 | 0.9548~1.1009 |

결 론

두 종류의 리시노프릴 제제인 hexal코리아주식회사의 “리

시hexal®정”과 현대약품(주)의 “제스트릴®정”이 그 생체이용률에 있어 생물학적으로 동등함을 평가하기 위해 건강한 성인 남자 28명을 대상으로 2×2 라틴방격법에 따라 리시노프릴 2정(리시노프릴로써 20 mg)을 경구 투여한 후, 72시간에 걸쳐 총 14시점에서 채혈하고 LC-MS-MS를 이용하여 혈장 중 약물의 농도를 측정하여 얻은 결론은 다음과 같다.

1. LC-MS-MS를 이용하여 혈장 중 리시노프릴의 농도를 빠른 시간 내에 2 ng/mL(정량한계농도)까지 측정함으로써 생체 이용률의 시험에 이용할 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성 및 정밀성을 갖는 분석조건을 확립할 수 있었다.

2. 두 약물의 분산분석 결과 로그변환한 AUC_t, AUC_{inf},

C_{max} 에 대한 결과를 보면 유의수준(α)=0.05에서 군간 순서 효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계가 모두 $\log 0.8 \sim \log 1.25$ 이어야 하는 생물학적동등성 시험기준을 만족하였다.

이상의 결과를 종합해보면 시험약인 “리시헥살®정”은 대조약인 “제스트릴®정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t , C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 이 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 헥살코리아주식회사의 지원을 받아 단국대학교 의과대학 약리학교실에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) A.A.F. Padua, R.E. Barrientos-Astigarraga, V.M. Rezende, G.D. Mendes and G. De Nucci, Lisinopril quantification in human plasma by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. B*, **809**, 211-216 (2004).
- 2) S.C. Sweetman (Ed.), Martindale, The complete drug reference, 33th ed, Pharmaceutical Press. London, U.K., pp. 921 (2002).
- 3) A.R. Gascon, A. Cuadrado, M.A. Solinis, R.M. Hernandez, E. Ramirez, R. Dalmau and J.L. Pedraz, Comparative bioavailability of two immediate-release tablets of lisinopril/hydrochlorothiazide in healthy volunteers, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **41**, 309-315 (2003).
- 4) 생물학적동등성시험 표준지침, 식품의약품안전청 국립독성연구원, pp. 30-34 (2003).
- 5) A.S. Yuan and J.D. Gilbert, Time-resolved fluoroimmunoassay for the determination of lisinopril and enalaprilat in human serum, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **14**(7), 773-781 (1996).
- 6) P.J. Worland and B. Jarrott, Radioimmunoassay for the quantitation of lisinopril and enalaprilat, *J. Pharm. Sci.*, **75**(5), 512-516 (1986).
- 7) H.J. Leis, G. Fauler, G. Raspotnig and W. Windischhofer, An improved method for the measurement of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril in human plasma by stable isotope dilution gas chromatography/negative ion chemical ionization mass spectrometry, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **13**(8), 650-653 (1999).
- 8) O. Sgirli and L. Ersoy, An HPLC method for the determination of lisinopril in human plasma and urine with fluorescence detection, *J. Chromatogr. B*, **809**, 159-165 (2004).
- 9) Y.C. Wong and B.G. Charles, Determination of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril in urine using solid-phase extraction and reversed-phase high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B*, **673**(2), 306-310 (1995).
- 10) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호(2002. 11. 22). 생물학적동등성시험 기준.
- 11) M. Georgarakis, A. Tsakalof, F. Zougrou, G. Kontopoulos and I. Tsiftis, Evaluation of the bioequivalence and pharmacokinetics of two lisinopril tablet formulations after single oral administration in healthy volunteers, *Arzneimittelforschung*, **54**(1), 15-19 (2004).
- 12) A. Tsakalof, K. Bairachtari and M. Georgarakis, Development of a liquid chromatography-mass spectrometry method for monitoring the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril in serum, *J. Chromatogr. B*, **783**, 425-432 (2003).