

## 프레팔시드 정(시스프리트 5 mg)에 대한 시사플 정 의 생물학적 동등성

곽손혁 · 남진경 · 장 혁 · 한정희 · 우종수 · 이계주 · 박종우\* · 구선희\* · 황성주†

충남대학교 약학대학, \*충남대학교 의과대학  
(1999년 12월 13일 접수)

### Bioequivalence of Prepulsid Tablet to Cisaple Tablet (Cisapride 5 mg)

Son-Hyuk Kwak, Jin-Kyung Nam, Ge Jiang, Jung-Hee Han, Jong Soo Woo,  
Gye-Ju Rhee, Jong-Woo Park\*, Sun-Hoe Koo\* and Sung-Joo Hwang†

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea  
\*College of Medicine, Chungnam National University, Taejon 301-747, Korea

(Received December 13, 1999)

**ABSTRACT**—Bioequivalence of two cisapride tablets, test drug (Cisaple<sup>®</sup> tablet: Hanmi Pharm Co., Ltd.) and reference drug (Prepulsid<sup>®</sup> tablet: Janssen Pharm. Co., Ltd.), was evaluated according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty two healthy male volunteers were divided randomly into two groups and administered the drug orally at the dose of 10 mg as cisapride in a 2×2 crossover study. There was a week washout period between administrations. Blood samples were taken at predetermined time intervals for 36 hr and the plasma concentration of cisapride was determined by a HPLC method. AUC<sub>0-36hr</sub> (area under the plasma concentration-time curve from time zero to 36 hr), C<sub>max</sub> (maximum plasma drug concentration) and T<sub>max</sub> (time to reach C<sub>max</sub>) were estimated from the plasma drug concentration-time data. Analysis of variance (ANOVA) revealed no difference in AUC<sub>0-36hr</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> between two products. The apparent differences of these parameters between two products were less than 20% (i.e., 5.38, 6.17 and 0.00% for AUC<sub>0-36hr</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub>, respectively). The powers (1-β) for AUC<sub>0-36hr</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> were over 0.9. Minimal detectable differences (Δ) at α=0.05, 1-β=0.8 were less than 20% (i.e. 17.67, 14.84 and 19.72% for AUC<sub>0-36hr</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub>, respectively). The 90% confidence intervals (δ) for these parameters were also within ±20% (i.e. -4.97 ≤ δ ≤ 15.73, -2.53 ≤ δ ≤ 14.86 and -11.55 ≤ δ ≤ 11.55 for AUC<sub>0-36hr</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub>, respectively). These results satisfied the criteria of KFDA guidelines for bioequivalence, indicating the two tablets of cisapride were bioequivalent.

**Keywords**—Bioequivalence, Cisapride, Cisp<sup>®</sup>, Prepulsid<sup>®</sup>, HPLC

시스프리트 (cisapride)는 (±)cis-4-amino-5-chloro-N-[1-[3-(4-fluoro-phenoxypropyl)]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamide로 위장관내에 있는 장근신경총에 선택적으로 작용하여 위·장관 운동을 생리적으로 조화시켜 위·식도 역류를 방지하며 위배출을 정상화하여 여러 가지 위·장관 운동 부조화로 인한 증상을 효과적으로 개선시켜 주는 약물이다.<sup>1-3)</sup>

시스프리드를 경구 투여하였을 때 최고 혈청중 농도에 도달하는 시간은 약 1~2시간이며 반감기는 약 4~10시간으로 보고되어 있다. 국내에서는 (주)한국안센에서 “프레팔시드정”이라는 상품명으로 시스프리트 정(시스프리트 5 mg)을 국내 최초로 발매하였다. 그런데 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체가능한 제제의 판매를 위해서는 식품

의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>4)</sup>에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 차이가 나지 않는다는 것을 입증하여야 한다.

따라서, 본 연구에서는 한미약품주식회사가 발매하고자 하는 시스프리트 제제인 “시스플정”이 기존의 시스프리트 제제인 “프레팔시드정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>4)</sup>에 따라 건강한 성인남자 (20~30세) 22명을 대상으로 라틴방격법에 따라 시험하여 얻은 시스프리트의 혈청중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최고 혈청중 농도(C<sub>max</sub>)와 최고혈청중 농도 도달시간(T<sub>max</sub>)에 대하여 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 행하였다. 이 시험은 식품의약품 안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻어 시행되었고 시험계획서에 따라서 시험은 합법적으로 진행되었으며 모든 피험자의 동의를 받은 후 이루어졌다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 041)821-5922, E-mail : hwangsjj@hanbat.chungnam.ac.kr

## 실험방법

### 시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로부터 조건부허가를 받아 한미약품주식회사에서 자가제조하여 보건복지부장관의 제조품목허가 중 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합판정을 받은 시사프리트(제조번호: Pilot-BE 1, 제조일자: 1999. 5. 11)이고 대조약은 (주)한국안센에서 기준에 시판하고 있는 프레팔시드 정(제조번호: 5112, 사용기한: 2001. 10. 14)으로서 시사프리드를 5 mg 함유하는 정제였다.

시사프리트는 한미약품주식회사로부터 표준품을 얻어 사용하였으며, 내부표준품으로 클레보프라이드(Sigma Chemical Co.), HPLC용 아세토니트릴(Tedia Co., 미국), 생리식염수, 헤파린(중외제약, 한국)을 사용하였고, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., 미국)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 디소듐 테트라보레이트, 터트-부틸 메틸 에테르, 황산 및 기타시약들은 특급 및 1급 시약들을 그대로 사용하였다.

기기로는 HPLC용 펌프(Waters 2690, Waters, 미국), C<sub>8</sub>-bonded silica reversed-phase 컬럼(250×4.0 mm, particle size 5  $\mu$ m, Merck, 독일), UV/VIS 검출기(Waters 996 Photodiode Array Detector, Waters, 미국), control 시스템 (millenium 32 software, 한국), 원심분리기(Hanil centrifuge, 한국) 및 탁상용 혼합기(Type 16700 Mixer, Thermolyne, 미국)를 사용하였다.

### 피험자선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>4)</sup>에 근거하여 충남대학교 약학대학 및 대학원에 재학 중인 20~30세의 건강한 성인 남자지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 지원자는 25명으로 이 시험에 대한 설명회에 참석 후 충남대학교병원(대전)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 비흡연자이며, 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적 진찰결과 병적증상 또는 소견이 없는 건강인으로 판정된 자 중에서 선정하였다. 이와 같은 절차를 거쳐 이 시험의 피험자로 선정된 사람은 평균체중 65.8 kg의 20~30세(평균 23.3세)의 건강한 남성지원자 22인이었으며 모두 시험 참여 동의를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물복용을 금지하였고, 시험전 날 오후 7시부터 실험당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며 실험기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

### 약물투약 및 혈액채취

약물투약은 2시기 2제품의 라틴방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 22명의 피험자를 군당 11인씩 임의로 1, 2의 2군으로 나누고 제 I 기에서 1군에는 대조약인 “프레팔시드정”을 2군에는 시험약인 “시사프리트”를 투여하였고, 제 II 기에서는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 2정(시사프리트 10 mg)으로 하였다. 한편, 시사프리드를 경구투여하였을 때 최고혈장농도에 도달하는 시간은 약 1~2시간 이내이며 반감기는 4~10시간으로 보고되어 있어,<sup>1,2)</sup> 생물학적 동등성 시험기준<sup>4)</sup> 제 18조 제 4항 (휴약기간의 산정기준)에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 7일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(100 unit/ml) I.V. Catheter(JELCO™, 22G, Johnson & Johnson Medical, Pomezia, Italia)를 팔 정맥 부위에 설치하고 대조약 또는 시험약을 시사프리트로서 10 mg에 해당하는 정제를 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 시간째(총 13시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 그 후 혈청분리관을 사용하여 혈장을 채취하고 분석시까지 영하 20°C에서 보관하였다.

### 혈장 중 시사프리트의 정량

혈장 중 시사프리트 함량은 이미 보고된 HPLC 분석법<sup>5,6)</sup>을 약간 수정하여 상기의 기기로 실온에서 분석하였다. 이동상으로는 48% 아세토니트릴, 트리에틸아민(0.04 M)을 함유하는 0.05 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 용액을 사용하였으며 유속 1.0 ml/min, 주입량 50  $\mu$ l 및 UV/VIS 검출기(275 nm)를 이용하여 정량하였으며 아래와 같이 검량선을 작성하였다.

시사프리드를 메탄올에 녹여 표준용액(1 mg/ml)을 제조한 다음, 이 용액을 적정비율로 희석하여 최종농도가 0.02, 0.04, 0.1, 0.2, 0.4, 1.0  $\mu$ g/ml 및 2.0  $\mu$ g/ml가 되도록 한 용액 100  $\mu$ l와 내부표준물질로서 클레보프리트 용액(1  $\mu$ g/ml)을 희석하여 최종농도가 1.0  $\mu$ g/ml인 내부표준용액 100  $\mu$ l를 혈장 2.0 ml에 가하여 혈장 중 시사프리트의 최종농도가 1, 2, 5, 10, 20, 50 및 100 ng/ml가 되도록 한 후, 3초간 vortexing하여 섞은 후 0.1 M 디소듐 테트라 보레이트 완충액 0.5 ml를 가하여 알칼리성으로 하였다. 이 시료에 터트-부틸 메틸 에테르 6 ml를 가하고 vortex mixer를 사용하여 3분간 vortexing하여 추출한 후, 3000 rpm에서 5분간 원심분리하여 유기용매층을 분리하여 취하였다. 이 유기용매층에 0.05 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>용액 1.5 ml를 가하여 역추출한 다음, 원심분리하여 유기용매층을 제거하였다. 남은 산성의 수층에

0.1 M 디소듐 테트라 보레이트 완충액 1.5 ml를 가하여 알칼리성으로 한 다음, tert-부틸 메틸 에테르 6 ml를 가하여 재추출하였다. 분리한 유기용매층을 시험관에 넣고, heating-block(55°C)에서 질소 가스를 약하게 흘려보내면서 증발·건고시켰다. 이 잔사에 이동상 200 µl를 가하여 완전히 용해시킨 다음, 0.2 ml glass vial에 옮긴 다음 50 µl씩을 HPLC 컬럼에 주입하여 정량하였다. 한편 혈장시료의 분석은 피험자로부터 채취하여 얻은 동결혈장을 실온에 방치하여 녹인 후 2 ml를 취하여 위와 동일한 조작을 행하고 HPLC에 주입하여 분석하여 얻은 피크면적을 이용하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 시사프리드의 농도를 산출하였다.

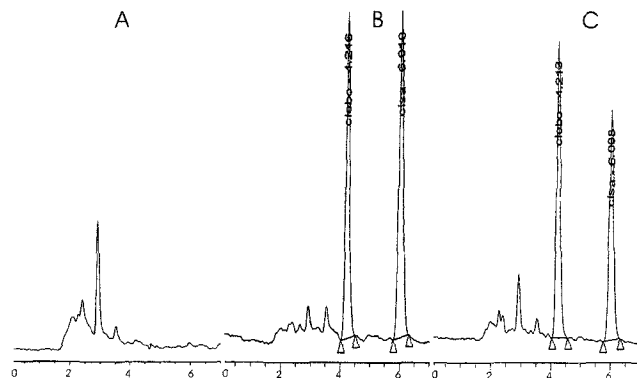
**파라미터의 산출 및 생물학적 동등성 평가**

시험약 및 대조약의 약물속도론적 파라미터로서  $AUC_{0-36hr}$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 를 구하였다.  $AUC_{0-36hr}$ 는 각 피험자의 혈장중 약물 농도-시간 곡선으로부터 사다리꼴 공식으로 구하였고, 최고 혈중농도인  $C_{max}$ 와 최고 혈중농도 도달시간인  $T_{max}$ 는 혈장중 약물농도-시간 곡선에서 직접 읽어 구하였다. 시험약과 대조약의  $AUC_{0-36hr}$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 에 대하여 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest<sup>®</sup>를 이용하여 분산분석(ANOVA)을 행하여 유의성을 판정하였다.<sup>7)</sup> 또, 식품의약품안전청 고시 제 98-86호 생물학적동등성 시험기준에 따라  $AUC_{0-36hr}$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 에 대하여 두 약물의 평균치의 차이를 대조약의  $\pm 20\%$  이내로 하였으며, 투여시기별 차이와 시험 약물 및 시험군간의 차이를 ANOVA를 이용하여 분석하였고, 분산분석에 의한 유의성 검정의 기준은  $\alpha=0.05$ 에서  $1-\beta \geq 0.8$  및 최소검출자가  $\pm 20\%$  이하로 하였으며 신뢰한계를 종합적으로 고찰함으로써 두 제제의 생물학적동등성 여부를 검정하였다.

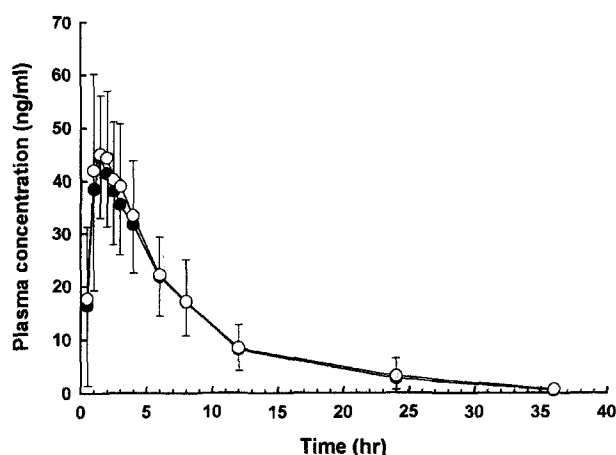
**결과 및 고찰**

**혈장 중 시사프리드의 정량**

건강한 성인의 대조혈장을 분석하여 얻은 크로마토그램과 대조혈장에 약물을 넣고 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 시사프리드의 피크는 약 6분에 나타났으며, HPLC의 정량한계는 1 ng/ml이었으며 1.0~100 ng/ml에서 양호한 직선성을 나타내었다(피크면적비 =  $0.0256 \times \text{혈장중 농도} - 0.001$ ,  $r^2=0.9995$ ). 또한 이 농도범위에서 시사프리드의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)와 % accuracy는 모두  $\pm 10\%$  이하로 나타났다. 이로부터 혈장 중 시사프리드에 대한 추출방법 및 HPLC 분석법은 충분한 감



**Figure 1**—Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) human plasma spiked with cisapride (50 ng/ml) and internal standard (IS, clebopride 50 ng/ml), (C) 3 hr plasma sample after oral administration of cisapride tablets.



**Figure 2**—Plasma concentration-time profiles of cisapride after oral administration of Prepulsid<sup>®</sup>(●) and Cisaple<sup>®</sup>(○) tablets. Each point represents mean concentration ( $\pm$ S.D.) of 22 normal volunteers.

도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

**시사프리드의 혈장 농도 추이**

시험약인 시사플정과 대조약인 프레팔시드정을 22명의 지원자에게 경구투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 평균혈장 중 시사프리드의 농도-시간 곡선을 Figure 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자들의 약물농도-시간 곡선에서 산출한 약물속도론적 파라미터 ( $AUC_{0-36hr}$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ )를 Table I에 나타내었다. 시험약의 평균  $AUC_{0-36hr}$ 는  $377.8 \text{ ng} \cdot \text{hr} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,  $C_{max}$ 는  $47.9 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ , 그리고  $T_{max}$ 는 1.5 hr의 값이 얻어졌고, 대조약의  $AUC_{0-36hr}$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 에 대하여 각각 5.38%, 6.17% 및 0.00%로 나타나 대조약의  $\pm 20\%$  이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였으므로 이하 분산분석

**Table I—Physical Data and Bioavailability Parameters of Cisapride in the Individual Volunteers after Oral Administration of Prepulcid and Hanmi Cisaple® Tablets at the Dose of Cisapride® 10 mg**

Volunteer	Age (yr)	Weight (kg)	Prepulcid Tablet			Cisaple Tablet		
			AUC <sub>0-36hr</sub> (ng · hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-36hr</sub> (ng · hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)
1-1	27	63	297	37.2	1.50	164	39.5	1.50
1-2	26	70	320	35.1	2.00	472	56.8	2.00
1-3	22	75	239	42.9	1.50	275	44.8	1.50
1-4	22	68	302	52.1	1.00	251	44.5	1.50
1-5	23	63	335	38.7	2.00	345	48.9	2.00
1-6	21	66	385	55.8	2.00	350	55.5	2.00
1-7	21	67	291	43.1	1.50	266	34.1	1.50
1-8	20	54	382	50.0	1.00	359	80.0	1.00
1-9	27	70	295	44.8	2.00	390	69.5	1.00
1-10	22	66	287	39.8	1.50	275	36.3	1.50
1-11	24	64	395	49.8	1.50	571	59.0	1.50
2-1	23	62	404	55.2	1.50	318	42.8	2.00
2-2	23	80	263	30.3	1.50	290	39.9	1.50
2-3	21	62	418	50.1	2.00	266	42.4	1.00
2-4	27	57	474	47.0	1.00	231	34.8	2.00
2-5	22	68	523	54.9	1.50	504	63.1	1.50
2-6	21	63	788	70.8	1.50	835	82.1	1.00
2-7	24	78	288	42.6	1.50	388	51.6	1.50
2-8	25	60	409	46.8	2.00	375	43.5	1.50
2-9	20	64	279	51.4	1.00	409	57.4	1.00
2-10	30	69	497	59.5	1.50	450	66.3	1.00
2-11	22	59	240	41.1	1.00	283	40.1	1.50
Mean (S.D.)	23.3	65.8	359 (127)	47.9 (22.5)	1.50 (0.378)	378 (140)	50.8 (12.2)	1.50 (0.345)

**Table II—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Cisapride Tablets**

	Parameters		
	AUC <sub>0-36hr</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	5.379%	6.169%	0.000%
F value <sup>a</sup>	2.237	0.322	1.343
Noncentrality ( $\lambda$ ) <sup>b</sup>	3.3328	3.9679	2.9865
Power (1- $\beta$ ) <sup>c</sup>	0.88	0.9	0.81
Detectable difference( $\Delta$ ) <sup>d</sup>	17.67%	14.84%	19.72%
Confidence interval ( $\delta$ ) <sup>e</sup>	-4.97~15.73	-2.53~14.86	-11.55~11.55

<sup>a</sup> $\alpha=0.05$ , F(1, 20)=4.351, <sup>b</sup> $\alpha=0.05$ , v=20,  $\lambda=Mean \times 0.2$ , <sup>c</sup> $\alpha=0.05$ , <sup>d</sup> $\alpha=0.05$ , 1- $\beta=0.8$ , <sup>e</sup> $\alpha=0.05$ .

을 행하였다.

### 생물학적 동등성 검증

시험약 시사플정과 대조약 프레팔시드정의 AUC<sub>0-36hr</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대한 생물학적 동등성 시험 결과 산출된 통계학적 파라미터를 Table II에 나타내었다. AUC<sub>0-36hr</sub>, C<sub>max</sub>

및 T<sub>max</sub>에 대하여 유의수준( $\alpha$ )=0.05, 자유도(v)=20, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도( $\lambda$ )는 각각 3.3328, 3.9679 및 2.9865이었다. 유의수준( $\alpha$ )=0.05에서 시험약의 대조약에 대한 최소검출차( $\Delta$ )가 AUC<sub>0-36hr</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 항목에 대해 각각 17.67%, 14.84% 및 19.72%로 모두 판정기준인 20% 범위 이내로 나타났고, 검출력(1- $\beta$ )은 80% 이상이어야 한다는 생물학적 동등성 판정기준을 만족시켰다. 또한, AUC<sub>0-36hr</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 각 비교항목에 있어서 대조약에 대한 생체이용률 차이의 신뢰한계( $\delta$ )가 각각 -4.97~15.73, -2.53~14.86, 그리고 -11.55~11.55로 모두  $\pm 20\%$  이내이어야 한다는 생물학적 동등성 판정기준을 모두 만족시켰다.

### 결 론

한미약품주식회사로부터 공급받은 시험약인 시사플정과 (주)한국안센의 시판제품인 프레팔시드정을 생물학적 동등성

시험기준<sup>4</sup>에 따라 22명의 건강한 남성 성인 지원자에게 2×2 라틴방격법에 따라 2정(시사프리드 10 mg)씩 경구투여한 후, 36시간까지 채혈하여 각 피험자들의 혈장 중 농도 데이터로부터 AUC<sub>0-36hr</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>를 구하였으며, 이들 생체이용률 파라미터에 대해서 분산분석(ANOVA) 및 식품의약품안전청의 고시기준에 따라 두 제제의 생물학적 동등성을 평가하였다.

분산분석 결과 교차시험이 적절히 수행되었음을 확인하였으며 두 제제의 AUC<sub>0-36hr</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>간에는 유의성 있는 차이가 없었다. 식품의약품안전청 기준에 따라 각 파라미터의 동등성 여부를 검정한 결과 두 제제의 AUC<sub>0-36hr</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>가 동등함이 입증되었다. 따라서 시사플정은 프레팔시드정과 생물학적으로 동등하다고 판단되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 한미약품주식회사의 지원에 의하여 충남대학교 약학대학 부속 의약품개발연구소에서 수행되었으며 이에 감사드립니다.

### 문 헌

1) J.A. Barone, Y.-C. Huang, R.H. Bierman, J.L. Colaizzi, J.F.

- Long, D.A. Kerr, A.V. Peer, R. Woestenborghs and J. Heykants, Bioavailability of three oral dosage forms of cisapride a gastrointestinal stimulant agent, *Clinical Pharmacy*, **6**, 640-645 (1987).
- 2) *Matindale The Extra Pharmacopedia*, 30th Edition, The Pharmaceutical Press, London, pp. 879-878 (1993).
- 3) R.W. Lynda and D. Faulds, Cisapride. An updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. *Drugs*, **47**, 116-152 (1994).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제1998-86호 생물학적 동등성시험 기준 (1998. 8. 26).
- 5) M.A. Campanero, B. Calahorra, E. Garcia-Quetglas, J. Honorato and J.J. Carballal, Determination of cisapride in human plasma by high-performance liquid chromatography, *Chromatographia*, **47**, 537-541 (1998).
- 6) R. Woestenborghs, W. Lorreyne, F. Van Rompaey and J. Heykants, Determination of cisapride in plasma and animal tissues by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatography (Biomedical Application)*, **424**, 195-200 (1988).
- 7) 이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나한광, 정석재, 이민화, 심창구, K-BEtest, 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램의 개발, *약제학회지*, **28**, 223-229 (1998).