

프레팔시드 정 (시사프리드 5 mg)에 대한 시사프러스 정의 생물학적 동등성

유선동^a · 전 훈^a · 신범수^a · 박준우^b · 김학형^b
^a성균관대학교 약학대학, ^b주식회사 대웅제약

Bioequivalence of Cisaplus Tablets to Prepulsid Tablets (Cisapride 5 mg)

Sun Dong Yoo,^a Hun Jun,^a Beom Soo Shin,^a Joon Woo Park^b and Hak Hyung Kim^b

^aCollege of Pharmacy, Sungkyunkwan University, 300 Chonchon-dong,
Changan-gu, Suwon, Kyonggi-do 440-746, Korea

^bDaewoong Pharmaceutical Co., Ltd., 223-23 Sangdaewon-dong, Joongwon-ku,
Sungnam, Kyonggi-do 462-120, Korea

Bioequivalence of cisapride-containing Cisaplus[®] tablets (Daewoong Co.) to reference Prepulsid[®] tablets (Janssen Co.) was evaluated according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Sixteen healthy volunteers were divided randomly into two groups and administered orally at a cisapride dose of 10 mg in a 2×2 crossover design. There was a 1-week washout period between the treatments. Blood samples were taken at predetermined time intervals for 48 hr and the plasma cisapride concentrations were determined by an HPLC with UV detector. The area under the plasma drug concentration-time curve (AUC) was calculated from time zero to the last sampling time by a linear trapezoidal method. The maximum observed plasma drug concentration (C_{max}) and the time to C_{max} (T_{max}) were estimated directly from the drug concentration-time data. Analysis of variance (ANOVA) showed that the apparent differences for AUC, C_{max} and T_{max} were -7.52%, -8.91% and -15.55%, respectively. The minimum detectable differences for AUC, C_{max} and T_{max} between formulations were 14.52%, 11.57% and 28.00% respectively, at $\alpha=0.05$ and $1-\beta=0.8$ levels. The 90% confidence intervals for AUC, C_{max} and T_{max} were -16.00~0.97%, -15.67~-2.15% and -31.88%~0.84%, respectively. These results satisfy the bioequivalence criteria of KFDA guidelines, indicating that the two formulations of cisapride are bioequivalent.

□ Keywords—Bioequivalence, Cisapride, Prepulsid[®], Cisaplus[®], HPLC

시사프리드 [(+/-)-cis-4-amino-5-chloro-N-(1-[3-(4-fluorophenoxy)propyl-3-methoxy-4-piperidyl]-2-methoxybenzamide monohydrate)]는 위 장관의 연동운동 촉진제로서 소화기 기능이상, 위 무력증, 역류성 식도질환 또는 장 폐색증 등의 치료에 사용되는 약물이다. 이 약물의 작용 기전은 위 장관 내의 평활근에 분포되어 있는 장근총 교감 신경절 말단 부위로부터 아세틸콜린을 방출하는데 기인하며,¹⁾ 메토클로프라미드, 돛페리돈 등의 다른 연동운동 촉진제와는 달리 항 도파민성 또는 콜린 모방성 약리 효과는 나타내지 않으면서 하부

식도 괄약근의 수축력과 위 내용물 배출 속도 및 연동운동을 증가시키는 특성을 지니고 있다.¹⁻³⁾

시사프리드는 주로 1회 5-10 mg, 1일 3-4회 식전에 경구 투여되며, 위장관에서 거의 완전히 흡수되나 간 초회 통과효과에 의하여 생체이용률은 약 40-50% 정도이다.³⁾ 흡수된 대부분의 시사프리드는 활성이 거의 없는 대사체로 변환되어 뇨중 배설되며 소량(4-6%)만이 미변화체 약물로 분변을 통하여 배설된다.^{4,5)} 경구 투여시 (10 mg) 시사프리드의 평균 최고 혈장중 농도 (C_{max})는 45-65 ng/ml, 최고 혈장중 농도 도달시간(T_{max})은 1-2시간, 소실 반감기는 7-10시간으로 보고되어 있다.⁶⁻⁸⁾

본 연구에서는 (주) 대웅제약에서 발매하고자 하는 시사프리드 제제인 “시사프러스 정” (시험약)이 기존 시사프리드 제제인 “프레팔시드 정” (대조약)에 대

교신저자: 유선동

성균관대학교 약학부

경기도 수원시 장안구 천천동 300 (우) 440-746

TEL. 0331-290-7717, FAX. 0331-292-8800

E-mail. sdyoo@skku.ac.kr

해 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁹⁾에 따라 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻어 시행되었고 이에 의거하여 모든 피험자의 동의를 받은 후 시행되었다.

실험방법

시약 및 기기

시험약으로는 보건복지부로부터 조건부 생산 허가를 받아 (주) 대웅제약에서 자가 제조하여 보건복지부 장관의 제조품목 허가증 및 시험방법에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 시사프러스 정(제조번호 479050, 제조일자 1999. 1. 19)을, 대조약으로는 한국안센의 프레팔시드 정(제조번호 5112, 사용기한 2001. 10. 14)을 사용하였다. 시험약 및 대조약 1정 중에는 시사프리트 5 mg 역가가 함유되어 있다.

시사프리트 표준품은 대웅제약 주식회사로부터 공급받아 사용하였다. 시약으로는 HPLC급 아세토니트릴, 메틸 알코올과 이소아밀 알코올 (J.T. Baker Co., Phillipsburg, USA), 생리식염수와 헤파린 (중외제약, 한국)을 사용하였고, 그 외 황산, 수산화나트륨, 암모니아 등의 시약은 특급 및 1급 시약을 사용하였다. 분석 기기는 Gilson HPLC 시스템 (Gilson, Villiers-le-Bel, France)을 사용하였으며 모델 306 펌프, 모델 118 UV-Vis 검출기, 모델 234 자동주입기, 모델 712 시스템 controller/integrator로 구성되었다. 분석용 칼럼은 C-18 역상칼럼 LiChroCART[®] 125-3 (4.0×125 mm, Merck, Darmstadt, Germany), 원심분리기 (Centrifuge[™] Centrifuge, Fisher Scientific, Model 225, Pittsburgh, USA), 혼합기 (Vortex Genie-2[™], Scientific Industries, Model G560, Bohemia, USA), pH 측정기 (Corning, Model 430, Corning, USA), 농축기 (EYELA, Model MSG-2000, Tokyo, Japan)를 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 기준⁹⁾에 근거하여 “생동성 시험 지원자 모집” 공고를 통하여 성균관대학교 약학부에 재학중인 20-30세의 건강한 성인 남성 지원자 가운데 과거 소화기계, 간장, 신장 및 혈액질환 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 “생물학적 동등성 시험 지원 신청서”를 받아 모집하였다.

모집된 지원자들은 식품의약품안전청고시 98-86호 생물학적동등성 시험기준⁹⁾ 제 9조 3항에 의하여 전문의사의 건강진단을 실시하여 다음의 선정 기준에 적합하다고 판정된 자 16명을 선정하였다. 건강진단은

삼성서울병원(서울시 강남구 일원동 50번지 소재)에서 실시하였으며 검사항목은 혈액백리검사 (hemoglobin, hematocrit, platelet, WBC, neutrophil, eosinophil, basophil, monocyte, lymphocyte), 일반화학검사 (BUN, creatinine, total protein, albumin, SGOT, SGPT, total bilirubin, fasting glucose, total cholesterol, alkaline phosphatase), 뇨검사 (specific gravity, color, pH, glucose, albumin, bilirubin, WBC, RBC, cast) 및 검진이었다. 이상과 같은 절차를 거쳐 선정된 피험자는 성균관대학교 약학대학 및 대학원에 재학중인 평균체중 64.0 kg, 평균연령 23.8세의 건강한 남성 지원자 16인이었으며, 이 시험에 참여하는 지원자는 “생물학적 동등성 시험 설명서”에 의거한 설명회를 거쳐 “생물학적 동등성 시험 참가 동의서”를 받았다. 시험 전날에는 피험자 전원에게 대하여 음식물에 의한 영향을 배제하기 위하여 동일한 저녁식사를 하였으며 약물 투여 시간까지 공복상태를 유지하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

건강한 성인 남성 피험자 16인을 대상으로 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 의하여 시사프리트 10 mg을 경구로 투여하였다. 즉, 제 I기 제 1군에는 대조약인 (주) 한국안센의 시판 “프레팔시드 정”(A)을, 제 2군에는 시험약으로 (주) 대웅제약에서 자가 제조한 “시사프러스 정”(B)을 투여하였으며 제 II기에는 그 반대로 투여하였다. 정상성인에서 시사프리트의 반감기가 문헌^{6,8)}에 의하면 7-10시간으로 나타나 생물학적동등성 시험 휴약기간의 산정기준⁹⁾에 의하여 반감기의 최소 3배 이상의 기간을 확보하기 위하여 휴약기간은 7일로 하였다. 시험 당일 피험자 모두에게 IV catheter (22 G×2 inch)를 팔 정맥부위에 설치하고 PRN adapter를 연결한 후 대조혈액으로서 10 ml씩 채혈하였다. 채혈 후 혈액 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 함유하는 주사용 생리식염수 (25 units/ml)를 혈관 내로 밀어 넣었다. 다음에 대조약 또는 시험약을 물 200 ml와 함께 복용시켰다.

투약 후 피험자 개개인과 간호사에게 피험자 관리표를 작성해 주어 실수로 인한 채혈시간의 변동을 사전에 방지하였으며 각 피험자에 대한 채혈은 투여직전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 및 48시간에 실시하였다. 채혈 시간이 되면 catheter 및 adapter중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 2 ml의 혈액을 빼내어 버리고 새 주사기로 약 5 ml의 혈액을 채취하였다. 채취한 혈액은 헤파린 처리를 한 혈액용 시험관에 넣어 응고를 방지하고 혈구의 파괴를 막기 위해 시험관을 천천히 흔들어서 쉬고 잠시 방치한 후 3000 rpm에서

10분간 원심 분리하였다. 다음 혈장만을 취하여 새로운 시험관에 옮기고 혈장 시료를 -70°C에서 분석 시 까지 보관하였다. 채혈이 종료된 후 채혈 시 있을 수 있는 오염에 의한 위해를 방지하기 위하여 모든 피험자들에게 항생제(아목시실린 500 mg 캡셀)를 투여하였다.

혈장중 시사프리드의 정량

혈장중의 시사프리드의 함량은 HPLC 분석법¹⁰⁾으로 다음과 같이 정량하였다. 이동상으로는 0.1% 트리에틸 아민을 함유하는 아세토니트릴:정제수 (42:58)에 인산을 가하여 pH를 3.2로 조정하여 사용하였다. 이동상의 유속은 1.0 ml/min로 하였으며 주입량 50 µl를 HPLC에 주입하여 276 nm에서 정량하였다. 시사프리드 표준용액은 시사프리드 10 mg을 메탄올 100 ml에 녹이고 2, 5, 10, 20, 50, 100 및 200 ng/ml가 되도록 메탄올 적량으로 희석 제조하여 -20°C에 보관하였다. 대조혈장 900 µl에 시사프리드와 표준용액을 100 µl씩 가하여 각각 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 ng/ml의 농도가 되도록 혈장시료를 만든 후 시료 추출법 및 분석조건에 따라 추출하고 분석 후 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 시사프리드의 피이크 면적 비를 가지고 시사프리드 농도에 대한 검량선을 작성하여 이 검량선으로부터 혈장 시료중 시사프리드의 농도 (ng/ml)를 산출하였다.

혈장시료의 분석은 혈장 1 ml와 내부표준물질로 클레보프리드 메탄올 표준용액 (1 µg/ml) 100 µl를 시험관에 가한 후 1 M NaOH를 0.2 ml 가하여 알칼리화한 후 3 ml의 heptane:isoamyl alcohol (95:5, v/v)로 rotary mixer에서 1000 rpm으로 10분간 추출하였다.

추출한 시료는 152 g에서 5분간 원심 분리하고 유기용매 층을 새 시험관에 옮긴 후 1.5 ml의 0.05 M sulfuric acid로 추출하고 유기용매 층은 원심 분리하여 버렸다. 산성화된 수층은 100 µl의 33% (v/v) ammonia를 가한 후 2 ml의 heptane:isoamyl alcohol로 rotary mixer에서 1000 rpm으로 10분간 재추출 하고 원심 분리하여 얻어진 유기용매 층을 질소 가스를 이용하여 증발시킨 후 잔사를 이동상으로 용해 혼화시켜 HPLC로 정량 하였다.

약물동력학적 파라미터의 산출 및 생물학적 동등성 평가

프레팔시드 정 및 시사프러스 정을 16명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 경구 투여 (시사프리드로서 10 mg)하여 얻은 각 피험자의 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물동력학적 파라미터인 혈중 약물농도-시간 곡선하 면적 (AUCt), 최고 혈중 농도 (C_{max}) 및 최고 혈중 농도 도달시간(T_{max})을 구하였으며 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest¹¹⁾를 이용하여 분산분석(ANOVA)하였다. 이때 AUCt는 사다리꼴 공식을 이용하여 구하고 C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였다. 시사프러스 정 의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청 고시 제 98-86호 생물학적 동등성 시험기준에 따라 AUC와 C_{max}에 대하여 두 약물의 평균치의 차이를 ±20% 이내로 하였으며, 투여시기별 차이와 시험약물 및 시험 군간의 차이를 ANOVA를 이용하여 분석하였고, 분산분석에 의한 유의성 검정기준은 α=0.05에서 1-β≥0.8 및 최소검출차가 ±20% 이내로 하였으며 신뢰한계를 고찰하여 평가하였으며 T_{max}는 참고 파라미터로 이용하였다.

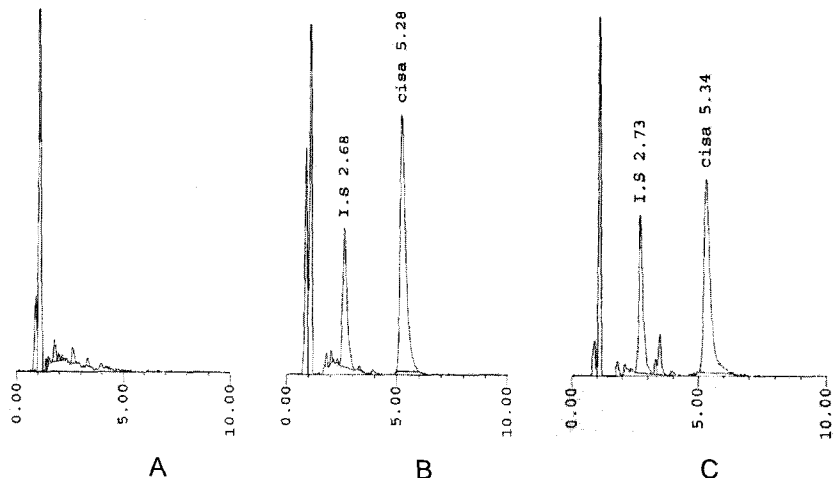


Fig. 1. HPLC chromatograms of cisapride and the internal standard in human plasma. (A) blank plasma, (B) plasma spiked with cisapride (50 ng/ml) and the internal standard (100 ng/ml), (C) plasma sample obtained 1 hr after oral administration of Cisaprus[®] tablets (cisapride concentration 38.7 ng/ml)

실험 결과 및 고찰

혈장중 시사프리드의 정량

건강한 성인의 대조혈장과 대조혈장에 시사프리드와 내부표준물질인 클레보프리드를 가한 시료를 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 1에 나타내었다. 시사프리드 피크의 출현시간(t_R)은 5.3분이었으며 정량 한계는 2.0 ng/ml이었다. 혈장 시료 분석에 이용된 시사프리드의 검량선은 2-200 ng/ml의 농도에서 양호한 직선성을 나타내었다 ($Y=0.0721X+0.0747$, $r=0.9994$). 이 농도 범위에서 시사프리드 분석의 일내 및 일간 변동계수는 모두 $\pm 10\%$ 이하로 나타났다. 이로 미루어 혈장 중 시사프리드에 대한 분석법은 사람에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장중 시사프리드의 농도 추이

각 피험자에게 대조약 “프레팔시드 정”과 시험약 “시사프러스 정” 2정 (시사프리드로서 10 mg)을 경구 투여한 후 얻어진 경시변화에 따른 평균 혈장중 시사프리드 농도 곡선을 Fig. 2에 나타내었다. 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터는 Table 1에 정리하여 나타내었다. 두 약물의 생물학적 동등성 파라미터는 AUC의 경우 대조약 434.1 ± 162.4 ng·hr/ml 그리고 시험약 401.4 ± 149.6 ng·hr/ml로서 대조약에 대한 시험약의 평균치가 -7.52% 이

었고, C_{max} 의 경우 대조약 46.8 ± 13.9 ng/ml, 시험약 42.6 ± 11.6 ng/ml로서 대조약에 대한 평균치가 -8.91% 이었으며, T_{max} 의 경우 대조약 1.8 ± 0.8 hr, 시험약 1.5 ± 0.3 hr로서 대조약에 대한 평균치가 -15.55% 의 차이를 나타내었다. 이 결과들은 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 $\pm 20\%$ 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

시사프리드 투여 후 대조약 “프레팔시드 정과 시험

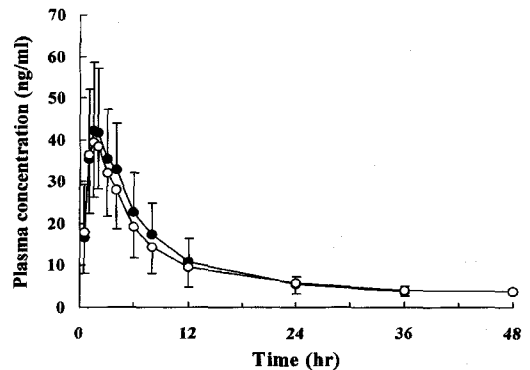


Fig. 2. Mean plasma concentration-time profiles of cisapride after oral administration of test (○) and reference (●) tablets. Data are expressed as the mean \pm S.D

Table 1. Bioavailability parameters of cisapride in healthy male volunteers obtained after oral administration of Prepulcid® and Cisaplus® tablets (10 mg Cisapride)

	Age (yr)	Weight (kg)	AUCt (ng · hr/ml)		C_{max} (ng/ml)		T_{max} (hr)	
			Period I (Reference)	Period II (Test)	Period I (Reference)	Period II (Test)	Period I (Reference)	Period II (Test)
A1	21	66	356.2	415.8	40.4	44.0	1.5	1.0
A2	26	62	203.3	214.3	26.6	26.0	1.5	1.5
A3	21	61	405.7	334.6	53.3	46.3	1.5	1.5
A4	22	65	301.5	358.7	26.4	22.2	1.5	1.5
A5	26	62	345.4	359.8	38.4	37.5	3.0	2.0
A6	25	62	472.7	652.5	48.3	48.5	2.0	1.5
A7	24	60	583.1	470.0	60.0	56.5	2.0	1.0
A8	28	62	413.8	370.4	51.5	43.6	1.5	1.5
B1	23	72	616.9	777.1	68.0	67.4	1.5	2.0
B2	26	65	276.6	363.0	34.5	46.1	2.0	4.0
B3	26	63	250.4	290.0	39.1	31.4	2.0	1.5
B4	21	70	422.6	430.7	40.5	41.0	1.0	1.0
B5	22	60	711.8	763.9	51.6	58.7	2.0	1.5
B6	22	70	350.3	311.4	29.9	30.6	1.5	2.0
B7	23	64	414.3	553.9	50.1	65.5	1.5	1.5
B8	24	60	202.9	372.8	43.0	63.1	1.5	1.0

Table 2. Statistical summary of bioequivalence evaluation between two cisapride formulations

	Parameters		
	AUCt	C _{max}	T _{max}
Difference	-7.52%	-8.91%	-15.55%
F value ^a (sequence effect)	0.492	0.861	0.144
Noncentrality (λ) ^b	4.15	5.21	2.15
Power (1-β) ^c	>0.9	>0.9	>0.6
Detectable difference (Δ) ^d	14.52%	11.57%	28.00%
Confidence interval (δ, %) ^e	-16.00<δ<0.97	15.67<δ<-2.15	-31.88<δ<0.84%

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

약” 시사프러스 정 의 혈장농도에서 얻은 AUCt, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table 2에 요약하였다. 유의수준 α=0.05 에서 AUCt, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 구간 순서효과 검정에 대한 F 값이 한계 값인 F(1,14)=4.600보다 모두 작게 나타나 교차시험이 잘 이루어졌음이 확인되었다. AUCt, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 유의수준 α=0.05로 하여 산출한 비심도(λ)는 각각 4.15, 5.21, 2.15 이었다. 또한 유의수준 α=0.05에서 시험약의 대조약에 대한 최소검출차(Δ)를 계산한 결과 AUCt 와 C_{max}에 대하여 각각 14.52%와 11.57%로 나타나 20% 이하이어야 한다는 고시기준을 만족하였으며, 참조 파라미터로서 T_{max}는 28.00%의 최소검출차를 나타내었다. AUCt와 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 α=0.05에서 각각 -16.00% 0.97%와 -15.67% -2.15%로서 ±20% 기준을 만족하였으며, 참조 파라미터로서 T_{max}는 -31.88% 0.84%의 신뢰한계를 나타내었다.

결 론

대용제약으로부터 공급받은 시험약인 시사프러스 정 과 한국안센의 프레팔시드 정을 생물학적 동등성 시험기준⁹⁾에 따라 16명의 건강한 남성성인 지원자에게 2 2 라틴방격법에 따라 2정씩 (시사프리드 10 mg) 경구 투여한 후 48시간까지 채혈하였다. 각 지원자의 혈장중 농도시간 데이터로부터 AUCt, C_{max} 및 T_{max}를 산출하여 분산분석과 통계교찰을 통하여 두 제제의 생물학적 동등성 여부를 평가하였다. 평가 결과 두 제제 간 AUCt 평균치의 차가 -7.52%로 20%이내, 신뢰한계는 -16.00% 0.97%로서 ±20%이내에 들었으며, 분산분석 결과 유의수준 α=0.05에서 교찰할 때 검출력 1-β는 0.8보다 커야 한다는 평가기준을 만족시켰으며,

최소검출차%는 14.52%로서 20%이내라는 평가기준을 만족시켰다. C_{max}의 경우도 두 제제간 평균치의 차가 -8.91%이고, 1-β (검출력)는 0.8 이상, 최소검출차%는 11.57%, 신뢰한계는 -15.67% -2.15%로서 평가기준을 만족시켰다. 이상의 결과를 종합해 볼 때에 대조약과 시험약은 생물학적으로 동등하다고 판단된다.

감사의 말씀

본 연구는 (주) 대용제약의 지원을 받아 성균관대학교 경기의약연구센터에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

1. Barone JA, Jessen LM, Colaizzi JL, et al. Cisapride: a gastrointestinal prokinetic drug. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 488-450
2. Lauritsen K, Laursen LS, Rask-Madsen J. Clinical pharmacokinetics of drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases (Part 1). *Clin Pharmacokin* 1990; 19: 11-31
3. Johnson AG, Lux G. Progress in the treatment of gastrointestinal motility disorder: role of cisapride. 1988: 23-29. Excerpta Medica, Amsterdam
4. McCallum RW, Prakash C, Campoli-Richard DM, et al. Cisapride: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. *Drugs* 1988; 36: 652-681
5. Meuldermans W, Van Peer A, Hendrickx J, et al. Excretion and biotransformation of cisapride in dogs and humans after oral administration. *Drug Metab Dispos* 1988; 16: 403-409
6. Hedner T, Hedner J, Gelin-Friberg A, et al. Comparative bioavailability of a cisapride suppository and tablet formulation in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 629-631
7. Kirch W, Janisch HD, Ohnhaus EE, et al. Cisapride-cimetidine interaction: enhanced cisapride bioavailability and accelerated cimetidine absorption. *Ther Drug Monit* 1989; 11: 481-414
8. Rowbotham DJ, Milligan K, McHugh P. Effect of single doses of cisapride and ranitidine administered simultaneously on plasma concentrations of cisapride and ranitidine. *Br J Anaesthesia* 1991; 67: 302-305
9. 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호 생물학적동등성 시험기준, 식품의약품안전청 (1998. 8.26 개정)
10. Woestenborghs R, Lorreyne W, Van Rompaey F, et al. Determination of cisapride in plasma and animal tissues by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1988; 424: 195-200
11. Lee YJ, Choi JH, Song SH, et al. Development of K-BEtest[®], a computer program for the analysis of bioequivalence. *J Kor Pharm Sci* 1998; 28: 223-229