

## 새로운 항혈전 약물인 아스팔라톤의 전처방화 연구

곽혜선 · 전인구\*  
동덕여자대학교 약학대학

### Preformulation Study of Aspalatone, a New Antithrombotic Agent

Hye Sun GWAK and In Koo CHUN\*

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

(Received November 16, 2000; accepted December 12, 2000)

**Abstract** – Physicochemical properties of aspalatone (acetylsalicylic acid maltol ester, AM), which has been recently found to have an antithrombotic effect, were studied in terms of solubility, dissolution, partition coefficient ( $P_c$ ) and stability. The solubility of AM at 37°C was about 1.2 mg/ml and the  $P_c$  value for *n*-octanol/water and chloroform/water was 11.4 and 382.6, respectively. Dissolution rates of AM at pH 1.2 and 6.8 were more than 80% within 30 min. The degradation of AM followed apparent first-order kinetics, and was dependent on temperature, pH and ionic strength. From the pH-rate profile, the optimal pH was found to be at around 4.0. Half-lives at pH 1.2 and 6.8 were 33.5 and 44.4 hr, respectively. The degradation rate of AM at pH 1.2 was somewhat faster than that of aspirin, but at pH 7.0, the degradation rate of AM was slower than that of aspirin.

**Key words** □ Aspalatone, Solubility, Partition coefficient, Dissolution, Stability

항혈전 치료제로 현재 널리 사용되고 있는 아스피린은 80~325 mg/day의 저용량으로 혈소판응집에 기인한 여러 혈관계 질병에 효능이 인정되어 왔다(Patrono 등, 1998; Brown 등, 1999). 아스피린의 혈소판 응집억제효과는 prosta-glandin H synthetase를 아세틸화하여 시클로옥시게나제의 활성을 비가역적으로 억제하기 때문인 것으로 알려져 있다(Roth와 Majerus, 1975; Burch 등, 1979).

그러나 아스피린은 용량 의존적으로 위점막 궤양과 위출혈을 유도(Roderick 등, 1993)하는데 이는 시클로옥시게나제의 억제로 인해 위점막에 대한 prostaglandin E<sub>2</sub>의 세포보호효과가 손상된 데 기인한다(Awtry와 Loscalzo, 2000). 이러한 아스피린에 의한 위점막 손상을 감소시키면서 항혈전작용을 갖는 새로운 물질로 국내에서 Han 등(1994)이 아스피린과 말톨(3-히드록시-2-메틸-4-피론)을 에스테르화시켜 아스팔라톤[아세틸살리실산말톨 에스테르, 2-(아세톡시)안식향산 2-메틸-4-옥소-4H-피란-3-일 에스테르, CAS 147249-33-0, AM] (Fig. 1)을 합성하였다. 말톨은 홍삼으로부터 추출한 항산화활성을 갖는 화합물이다(Han 등, 1994).

동물실험에서 AM은 아스피린과 비슷한 정도의 출혈시간 연장, 혈소판 억제작용 및 항혈전작용을 나타내었으며(Han, 1995), 이러한 항혈전 작용은 아스피린처럼 trans-acetylation

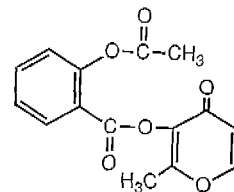


Fig. 1. Chemical structure of aspalatone (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>; 288.26)

에 의해 시클로옥시게나제를 저해함으로써 발현되는 것으로 보고되었다(Suh와 Han, 1995). 그러나 AM의 대사경로 연구에서 AM은 살리실말톨(SM)과 초산으로 분해되고 아스피린은 전혀 검출되지 않은 점에서 아스피린의 prodrug이 아닌 것으로 제시되었다(Suh 등, 1995). 또한 AM과 아스피린을 흰쥐에 단회 및 반복 경구투여시 아스피린에 비해 고용량의 AM에서도 위궤양 유발 등의 부작용이 거의 없는 것으로 나타났다(Han, 1995). 일반 약리 작용에 대한 연구에서는 AM 600 mg/kg의 고용량에서 아스피린과 비슷한 정도의 해열, 진통 및 항부종작용을 나타내었고 중추신경계에 미치는 영향이나 항경련 작용, 평활근 말단에서의 직접적인 작용은 없는 것으로 보고되었다(Lee 등, 2000).

이상과 같이 AM은 위에 대한 부작용이 낮은 항혈전물질로 그 효능이 인정되었으나 물리화학적 특성에 대해서는 거의 알려져 있지 않다. 따라서 이 연구에서는 AM의 제제설

\*To whom correspondence should be addressed.

제를 위한 기초자료를 확립하고자 약물의 용해도 및 용출성, 유수분배계수 등의 물성을 측정하고 수용액 중에서의 안정성을 아스피린과 비교하여 시험하였다.

**실험방법**

**재료 및 시약**

AM(백색의 판상 결정성 물질, 용점 105°C)과 SM은 부광약품(주)에서 제공받은 것을 그대로 사용하였다. 아스피린, 살리실산, 미리스틴산이소프로필(IPM), β-시클로덱스트린(β-CD), 디메틸-β-시클로덱스트린(DMCD) (Sigma Chemical Co., USA), 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HPCD, American Maize-Products Co., USA)를 썼다. 메탄올 및 아세토니트릴(Fisher Scientific, USA)은 HPLC 급을 사용하고 기타 시약류는 시판 1급품을 썼다.

**기기 및 장치**

고속액체크로마토그래프(Perkin-Elmer, series 410, USA), 항온진탕 수용장치 (D-6072, Karl Kolb, Germany), pH 측정기(pH meter 925, Fisher Scientific, USA), 및 정온 부란기(model 3800, Napco, USA) 등을 사용하였다.

**용해도 측정**

바이알에 pH 1.2 KCl-HCl 완충액(0.1 M), pH 4.06 구연산염 완충액(0.1 M), pH 7.01 인산염 완충액(1/15 M)을 각각 3.0 ml씩 넣고 AM을 일정 과량씩 넣은 다음 밀전하여 37°C에서 24시간 진탕하였다. 진탕후 1시간 이상 정치하여 상정액을 0.45 m 멤브레인필터로 여과하였다. 그 여액 200 μl를 취하여 pH 3.0 완충액 10 ml에 희석시켜 그 20 μl를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 용해도를 산출하였다. 또 수용액중 프로펠렌글리콜(PG)의 농도에 따른 AM의 용해도를 측정하고자 0, 5, 15, 25, 50, 60, 75 및 100% PG 수용액 각 1.5 ml에 AM을 일정 과량씩 넣은 다음 밀전하고 32°C에서 24시간 진탕하여 위에서와 같게 조작하여 용해량을 산출하였다.

**유수분배계수 측정**

분액갈때기에 위의 pH 1.22, 4.06 및 7.01 완충액 20 ml를 각각 넣고 n-옥탄올 및 클로로포름 1 ml를 각기 흔들어 섞어 포화시킨 후 수층만 분리하였다. 또, n-옥탄올과 클로로포름 각 20 ml에 상기 pH의 완충액을 각각 1 ml씩 포화시켜 유층을 따로 분리하였다. 바이알에 분리한 유층 2 ml와 수층 1.9 ml를 넣고 AM 수용액(1,000 μg/ml) 100 μl를 넣어 37°C에서 분배평형에 도달할 때까지 흔들고 30분간 방치하였다. 이 유층과 수층을 각각 200 μl씩 취하여 유층은 해당 유기용매 800 μl와 섞은 다음 유층과 수층 중

의 분배량을 HPLC법에 따라 분석하였다. 또 PG의 농도에 따른 AM의 분배계수를 측정하고자 0, 5, 15, 25, 50, 60, 75 및 100% PG 수용액을 조제하여 IPM으로 포화시켜 수상으로 하고, 유상은 위 농도의 PG 수용액으로 각각 포화시킨 IPM을 유상으로 하였다. 바이알에 유상 1 ml 및 수상 0.9 ml를 넣고 AM 수용액(1,000 μg/ml) 100 μl를 넣어 32°C에서 1시간 흔들고 30분간 방치하였다. 이 유상과 수상을 각각 100 μl씩 취하여 메탄올 900 μl와 섞은 다음 그 20 μl씩을 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 분배계수를 측정하였다.

**용출시험**

대한약전 분해시험법 제 1액(pH 1.2) 및 제 2액(pH 6.8) 900 ml(37°C)에 80~100 mesh의 AM 100 mg을 넣고 패들법으로 100 rpm으로 회전시키면서 용출액을 5, 10, 20, 30, 60, 90 및 120분마다 1 ml씩 면전 피펫으로 취하여 0.45 μm 멤브레인필터로 여과하였다. 여액 100 μl에 pH 5.0 인산염완충액을 넣어 1.0 ml로 희석하여 그 20 μl를 HPLC에 주입하여 정량하였다.

**수용액 중 AM의 안정성시험**

**보존온도의 영향** - AM을 완충액에 녹여 1,000 μg/ml로 하여 원액으로 하고 이 원액 200 μl에 pH 7.01 인산염 완충액(1/15 M) 1,800 μl를 넣어 섞고 각각 37, 45, 60 및 70°C에서 보존하면서 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9 및 24시간마다 100 μl씩 취하여 pH 2.2 인산염완충액(1/15 M) 900 μl와 섞은 다음 잔존 AM과 그 분해산물의 양을 HPLC법에 따라 정량하였다.

**pH의 영향** - AM 원액(1,000 μg/ml) 200 μl에 pH 1.22~10.75 완충액 각 1,800 μl를 넣어 37°C에서 보존하였다. 경시적으로 100 μl씩 취하여 pH 2.2 인산염완충액 900 μl와 섞은 다음 HPLC법에 따라 잔존 AM과 그 분해산물의 양을 정량하였다. 대조로 pH가 SM 및 아스피린의 분해에 미치는 영향을 관찰하기 위해 동시에 같은 조작을 하여 시험하였다.

**이온강도의 영향** - pH 7.01 인산염완충액에 녹인 AM 용액(1,000 μg/ml)에 염화나트륨을 넣어 이온강도(μ)를 0.115, 0.3, 0.5, 0.75 및 1.0으로 변화시킨 다음 37°C에 보존하였다. 1, 2, 3 및 4일째에 100 μl씩 취하여 pH 2.2 인산염완충액 900 μl씩을 넣어 섞은 다음 HPLC법에 따라 잔존 AM의 양을 정량하였다.

**AM 및 분해물의 정량**

검출기로 LC 90 UV 자외흡광광도계, 데이터 처리장치로는 Varian 4290 integrator를 사용하고 칼럼으로는 Ultra-sphere C8(Beckman, USA, 4.6×150 mm)을, 이동상으로는 pH 3.0 인산염완충액·아세토니트릴·메탄올 혼합액(AM-65.5

: 32:2.5, 아스피린-69:30:1 v/v)을 사용하여 유속 1.0 ml/min, 파장 229 nm의 조건에서 20  $\mu$ l를 주입하여 정량하였다.

### 결과 및 고찰

#### AM의 용해성

pH 1.22, 4.06 및 7.01의 완충액중 AM의 용해도(37°C)는 1.26( $\pm$ 0.02), 1.12( $\pm$ 0.02) 및 1.11( $\pm$ 0.03) mg/ml로 산출되었다. 중성 산성 영역에서 AM의 용해도에는 별다른 차이가 없었는데 이는 이 약물이 중성의 에스테르 화합물인 것에 기인하는 것으로 생각된다.

#### 분배계수

수용 완충액과 *n*-옥탄올 또는 클로로포름 간의 AM의 분배계수(37°C)를 측정된 결과는 Table I과 같다. 완충 수용액과 *n*-옥탄올 간의 분배계수가 8.8~11.4이고, 클로로포름 간의 분배계수는 300 이상으로 나타난 점과 수용액중의 용해성이 약 0.1% 정도인 것으로 보아 AM은 상당한 수용성과 높은 지용성을 지니는 것으로 생각된다.

#### PG의 농도에 따른 AM의 용해도 및 분배계수

수용액중 PG의 농도가 0%에서 100%로 증가함에 따라 AM의 용해도는 Table II에서와 같이 1.05 mg/ml에서 20.5 mg/ml로 커졌으며, PG 수용액과 IPM 간의 분배계수는 PG

**Table I.** Partition coefficients ( $P_c$ ) of AM between buffers and oily phases

Buffer	$P_c$ values	
	<i>n</i> -octanol	chloroform
pH 1.2 KCl-HCl buffer	8.8	318
pH 4.06 citrate buffer	8.8	350
pH 7.01 phosphate buffer	11.4	383

**Table II.** Solubility and partition coefficient ( $P_c$ ) of AM in water-PG cosolvents

Concn. of PG (vol %)	Solubility (mg/ml)	$P_c$ values between IPM and water-PG cosolvent
0	1.05 (0.03)	0.93 (0.22)
5	1.32 (0.09)	0.82 (0.12)
15	2.18 (0.56)	0.63 (0.02)
25	2.94 (0.44)	0.41 (0.02)
50	6.32 (0.51)	0.16 (0.01)
60	8.75 (0.13)	0.12 (0.01)
75	15.62 (0.87)	0.10 (0.01)
100	20.50 (0.25)	0.09 (0.01)

Values on parentheses are the standard deviation of three determinations.

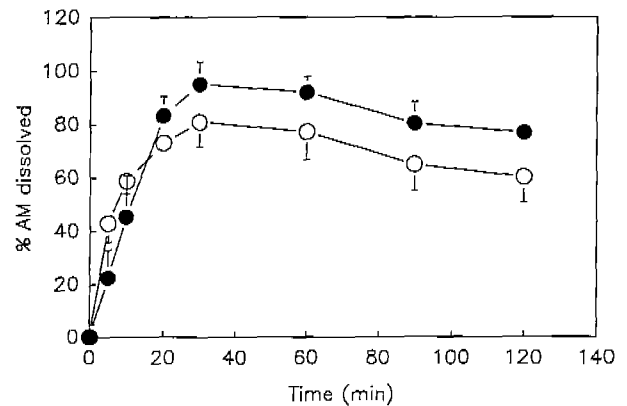
의 농도가 증대함에 따라 0.93에서 0.09로 감소되었다. 물에서의 용해도에 비해 100% PG에서의 AM의 용해도는 약 18배 증가한 반면 분배계수는 물에서의 값에 비해 약 10배 감소되었다. 이러한 결과로 볼 때 용제류나 담즙산류에 의한 미셀 가용화가 생체막으로의 분배에 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있으며, 경피흡수제제의 설계에 있어서는 최적의 피부투과를 위한 PG의 농도 설정에 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

#### AM의 용출 특성

AM의 분말에 대해 용출시험을 시행한 결과는 Fig. 2와 같다. pH 1.2 및 6.8에서 30분후의 용출률은 각각 81.0( $\pm$ 5.4) 및 95.2( $\pm$ 8.3)%로 나타났다. 이와 같이 분말에 대해 용출시험을 행한 경우에도 액성에 따라 용출률에 큰 차이가 없고 용출률이 높다는 점은 습윤성이 부여된 정제와 같은 성형제제로 하였을 때는 용출률의 변동이 더욱 감소될 수 있음을 의미한다. 또한 위장관 이동시의 pH 변동에 따른 용출률의 차이가 적으므로 보다 균일한 흡수가 기대된다. 그러나 30분 이후부터 용출률이 서서히 감소된 것은 용해된 AM 분자가 일부 가수분해되기 때문으로 생각된다.

#### 수용액 중 AM의 안정성

**보존온도의 영향** - AM을 인산염 완충액(pH 7.01)에 녹인 용액(100  $\mu$ g/ml)을 37, 45, 60 및 70°C에서 보존하면서 정기적인 잔존량을 측정하여 세미로그 플롯을 한 결과 Fig. 3에서와 같이 양호한 직선성이 얻어져 수용액중 AM의 분해는 겉보기 1차식에 따름을 알았다. 37, 45, 60 및 70°C에서의 분해속도 정수는 각각 1.56, 2.33, 14.18 및 33.73 $\times$ 10<sup>-2</sup> hr<sup>-1</sup>로 산출되었다. 보존온도가 상승함에 따라 그 분해속도 정수는 Arrhenius 식에 따라 온도 의존적인 분해거동을 나타내었으며 이로부터 구한 활성화에너지는 20.64 kcal/mole 이었다.



**Fig. 2.** Dissolution rates of AM in the first (pH 1.2) (○) and second (pH 6.8) (●) fluids at 37°C.

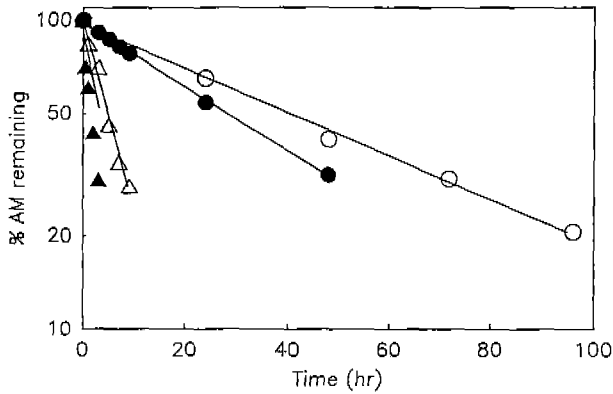


Fig. 3. Effect of storage temperatures on the degradation of AM at pH 7.01. Key: ○, 37°C; ●, 45°C; △, 60°C; ▲, 70°C.

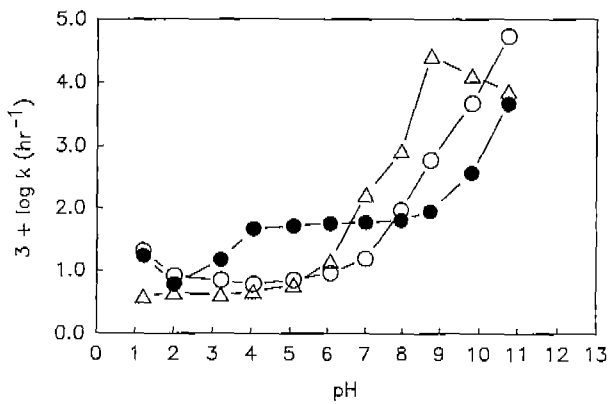


Fig. 4. pH-rate profile for the degradation of AM (○), SM (△) and aspirin (●) at 37°C.

**pH의 영향** - 완충 수용액(pH 1.22~10.75)중 AM, SM 및 아스피린 용액을 각 100 µg/ml의 농도로 하여 37°C에 보존하면서 경시 잔존률을 구하였다. 또한 이들 3종 화합물에 대해 pH의 변화가 그 분해속도에 미치는 영향을 검토하였다. 넓은 범위의 pH 조건에서 3종 화합물의 분해속도정수를 1차식에 따라 구하여 pH-rate profile을 작성한 결과는 Fig. 4와 같다. 이에서 보는 바와 같이 분해속도정수의 크기는 pH 2 이하에서는 AM>아스피린>SM의 순이었으며, pH 3~5 사이에서는 아스피린>AM>SM의 순이었고, pH 6에서는 아스피린>SM>AM의 순이었다. 또 pH 7.0에서는 SM>아스피린>AM의 순이었으며 pH 8~10 사이에서는 SM>AM>아스피린의 순이었다. 전체적으로 보면 pH 2 이하에서는 아스피린이 AM보다 약간 안정한 편이나 pH 2~8 사이에서는 AM의 분해속도가 아스피린보다 현저히 느림을 알 수 있다. AM은 pH 7.0 이상에서, SM은 pH 6.0 이상에서, 아스피린은 pH 9.0 이상에서 특수염기촉매반응에 따라 분해가 이루어지는 것을 알 수 있다. 이와 같이 pH에 따라 분해속도에 현저한 차이가 있는 것은 산촉매, 염기촉매 및 일반산염기촉매 등이 에스테르 구조의 차이로 인하여 다르게

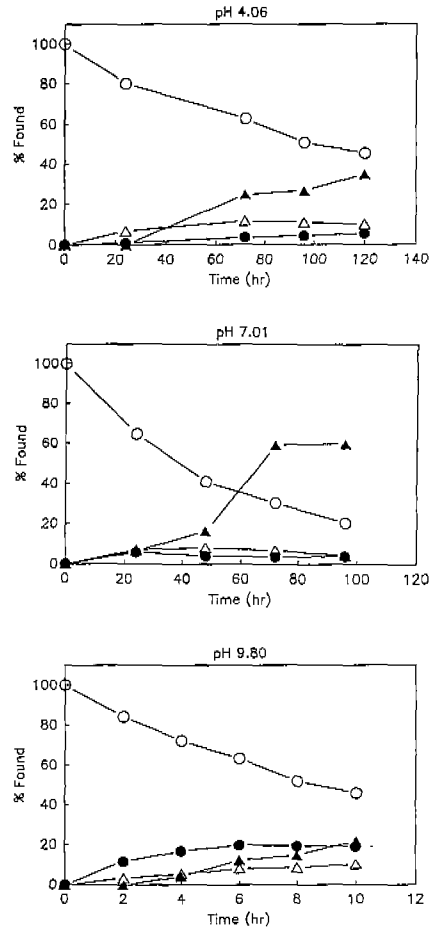
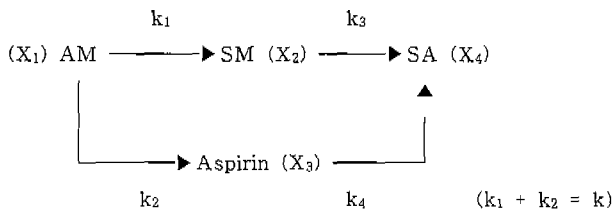


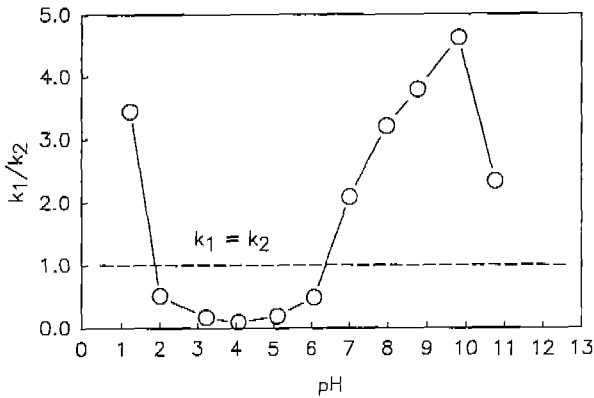
Fig. 5. Degradation of AM and formation of its degradation products at pH 4.06, 7.01 and 9.80, and at 37°C. Key: ○, AM; ●, SM; △, aspirin; ▲, salicylic acid.

영향을 주기 때문으로 생각된다.

한편 pH 4.06, 7.01 및 9.8에서 AM의 분해와 생성된 분해산물의 경시적인 거동을 검토한 결과 Fig. 5에서와 같이 AM의 분해와 함께 아스피린과 SM이 생성, 소실되면서 살리실산이 축적되었다. pH 4.06인 산성 영역에서는 아스피린이 SM보다 우세하게 생성되었고, 중성 영역인 pH 7.01에서는 아스피린이 SM보다 약간 우세하게 생성되었으며, pH 9.8인 알칼리 영역에서는 SM의 생성률이 아스피린의 생성률보다 현저히 컸다. 이러한 사실로 볼 때 수용액중 AM은 Scheme 1에서와 같은 경로로 분해되는 것을 추정할 수 있다.  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$ , 및  $k_4$ 를 구할 수 있는 식을 유도하고 각기의 값을 산출하여 Table III에 나타내었다. 또 pH에 따른 분해경로의 차이를 보기 위해 AM이 아스피린으로 분해되는 속도정수( $k_2$ )에 대한 SM으로 분해되는 속도정수( $k_1$ )의 비( $k_1/k_2$ )를 pH에 따라 플로트한 결과는 Fig. 6와 같다. 이에서 보는 바와 같이 AM의 분해경로는 pH 1.22 및 pH 7.0 이상에서는 AM→SM→살리실산의 경로로 주로 분해되었



**Scheme 1.** Chemical degradation pathways of AM in aqueous solution



**Fig. 6.** Ratio ( $k_1/k_2$ ) of first-order rate constants according to degradation pathways of AM as a function of pH.

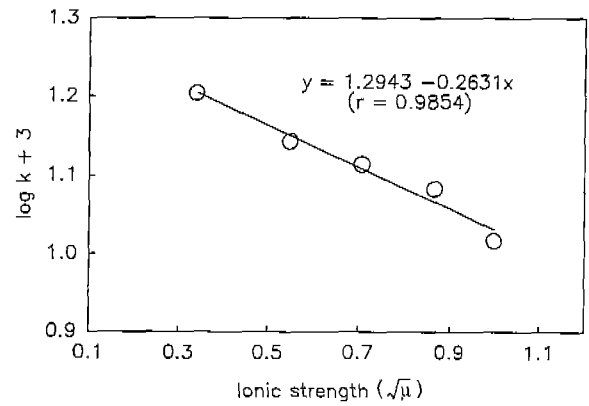
**Table III.** Effect of pH on the apparent first-order degradation rate constants of AM and its degradation products (SM and aspirin) at 37°C

pH	Rate constants ( $k, \times 10^3 \text{ hr}^{-1}$ )				
	$k^{(1)}$	$k_1$	$k_2$	$k_3$	$k_4$
1.22	20.7	19.2	5.6	3.9	17.3
2.01	8.2	1.8	5.3	4.4	6.1
3.22	7.0	1.1	6.5	4.1	15.0
4.06	6.1	0.67	7.1	4.6	46.6
5.10	7.1	1.1	5.8	5.9	51.7
6.08	9.2	2.9	5.9	14.4	57.6
7.01	15.6	17.9	8.5	167	59.3
7.96	93.0	91.8	28.6	828	64.4
8.75	601	555	146	26,493	89.7
9.80	4,620	4,572	989	12,839	374
10.75	54,125	55,713	14,625	7,225	4,597

<sup>1)</sup>k: measured value.

으며 pH 2.01~6.08의 범위에서는 AM→아스피린→살리실산의 경로로 분해되는 양상을 보였다.

**이온강도의 영향** - 인산염완충액(pH 7.01)중 이온강도( $\mu$ )를 0.115, 0.3, 0.5, 0.75 및 1.0으로 변화시켜 AM의 경시잔존율을 측정하여 1차식에 따라 분해속도정수를 구한 결과 각각 0.016, 0.0139, 0.013, 0.0121 및 1.017 hr<sup>-1</sup>로 산출



**Fig. 7.** Effect of ionic strength on the degradation of AM at pH 7.01 and 37°C.

되었다. 이를 Debye Hückel 식에 따라 플로트한 결과 Fig. 7에서와 같이 이온강도가 증대할수록 AM의 분해속도가 직선적( $r=0.9854$ )으로 감소되었다.

### 결론

새로운 항혈전 물질인 아스피라톤(AM)의 용해성 및 용출, 유수분배계수 등의 물성을 측정하고 수용액 중에서의 안정성을 아스피린과 비교하여 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 수용액중 AM의 용해도 (37°C)는 중성~산성 영역에서 1.11~1.26 mg/ml이었으며 완충액(pH 7.01)/n-옥탄올 및 완충액(pH 7.01)/클로로포름 간의 분배계수는 각각 11.4 및 383이었다. AM 분말의 용출률은 30분대에 위액과 장액의 pH에서 80% 이상이었다.

2. 수용액중 AM은 온도, pH 및 이온강도 의존적으로 분해되었으며 AM의 최적 pH는 4.0 부근이었고 위액 및 장액 pH 부근에서의 분해 반감기는 각각 33.5 및 44.4 hr이었다. 또 pH 1.22에서는 AM이 아스피린보다 분해가 다소 빠랐으며 pH 7.01에서는 AM이 아스피린보다 분해가 훨씬 지연되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 1995년도 보건복지부의 보건의료기술연구 지원에 의하여 수행되었기에 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

Awtry, E. H. and Loscalzo, J. (2000). Aspirin [Cardiovascular Drugs]. *Circulation*. **101**, 1206-1218.  
Brown, N., May, J. A., Wilcox, R. G., Allan, L. M., Wilson,

- A. M., Kiff, P. S. and Heptinstall, S. (1999). Comparison of antiplatelet activity of microencapsulated aspirin 162.5 mg (Caspac XL), with enteric coated aspirin 75 mg and 150 mg in patients with atherosclerosis. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* **48**, 57-62.
- Burch, J. W., Syanford, P. W. and Majerus, P. W. (1979). Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J. Clin. Invest.* **61**, 314-319.
- Han, B. H. (1995). Aspalatone. *Drugs of the Future.* **20**, 1109-1111.
- Han, B. H., Park, M. H., Woo, L. K., Woo, W. S. and Han, Y. N. (1979). Studies on the antioxidant components of Korean Ginseng [I]. *Kor. Biochem. J.* **12**, 33-40.
- Han, B. H., Suh, D. Y., Yang, H. O., Park, Y. H., Kang, Y. H. and Kim, Y.C. (1994). Synthesis and antiplatelet effects of the new antithrombotic agent aspalatone with low ulcerogenicity. *Arzneim-Forsch./Drug Res.* **44**, 1122-1126.
- Lee, E. B., Cho, S. I., Chun S. A. and Chang, H. O. (2000). General pharmacology of aspalatone. *J. Appl. Pharmacol.* **8**, 99-106.
- Patrono, C., Collier, B., Dalen, J. E., Fuster, V., Gent, M., Harker, L. A., Hirsh, J. and Hirsh, J. (1998). Platelet-active drugs-The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest.* **114**, 470S-488S.
- Roderick, P. J., Wilkes, H. C., Meade, T. W. (1993). The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomized controlled trials. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **35**, 219-226.
- Roth, G. J., Majerus P. W. (1975). The mechanism of the effect of aspirin on human platelet: I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J. Clin. Invest.* **56**, 624-632.
- Suh, D. Y. and Han, B. Y. (1995). *In vitro* inhibition of cyclooxygenase by aspalatone. *J. Pharm. Soc. Korea.* **39**, 565-568.
- Suh, D. Y., Yang H. O., Kim, Y. C. and Han, B. H. (1995). Meta-bolic fate of the new antithrombotic agent aspalatone in rats. *Arzneim-Forsch./Drug Res.* **45**, 1071-1074.