

## 오메프라졸을 함유한 울프로정과 로섹캡셀의 생물학적 동등성 평가

지상철 · 이윤석 · 박은석  
성균관대학교 약학부

### Bioequivalence Evaluation of Omeprazole Preparations

Sang Cheol Chi, Yun Seok Rhee and Eun Seok Park  
College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746 Korea

The bioequivalence of two omeprazole preparations was evaluated following their oral administration to 16 normal volunteers. The test product was 'Ulpro tablet' made by Boryung Pharmaceutical Co. and the reference was 'Losec capsule' made by Yuhan Corp. After one capsule or tablet containing 20 mg omeprazole was administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentration of the drug in plasma was determined with an HPLC method. AUC and  $C_{max}$  were determined and analyzed statistically for the evaluation of bioequivalence of the two products. The differences in AUC and  $C_{max}$  between two products were 0.45% and 2.83%, respectively. The powers for AUC and  $C_{max}$  were 89.2% and >90%, respectively. Confidence intervals were within 20% for AUC and  $C_{max}$ . All of these parameters met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that 'Ulpro tablet' is bioequivalent to 'Losec capsule.'

□ Keywords—Omeprazole, Bioequivalence, HPLC

오메프라졸(omeprazole)은 기존의  $H_2$ 수용체 길항제(시메티딘, 라니티딘, 파모티딘)나 항콜린제 등과는 전혀 다른 작용 기전을 갖는 프로톤 펌프 저해제로 소화성궤양의 원인이 되는 위산분비의 마지막 단계를 억제함으로써 위/십이지장 궤양, 역류성 식도염뿐만 아니라 난치성 및 재발성 위/십이지장 궤양과 Zollinger-Ellison 증후군에도 효과를 나타내는 소화성 궤양 치료제이다. 이 약물은 위장관 벽세포에 존재하는  $H^+/K^+$ -ATPase의 기능을 차단하여 위산의 생성억제에  $H_2$ 수용체 길항제나 항가스트린제에 비하여 우수한 효과가 있음이 증명되었다. 또한 약효가 신속히 발현되고 지속적으로 유지되는 장점을 갖는데 투여후 1시간 이내에 산분비 억제 효과가 나타나며 2시간 이내에 최고 효과를 나타내어 72시간 지속되기 때문에 통상 1일 1회 20 mg을 경구투여한다.<sup>1,4)</sup> 그러나 오메프라졸은 산성 조건하에서 합량 저하뿐만 아니라 착색이 되어 물리·화학적으로 매우 불안정한 약물이다. 이를 해결하기 위

하여 오메프라졸을 함유하는 코아 또는 나정중에 알칼리성 물질을 포함시켜 주위환경을 알칼리성으로 유지시켜 주어 안정화시키고 나아가 코아 또는 나정을 장용성 코팅하여 경구투여시 강력한 산성인 위액으로부터 제제를 보호하는 방법이 통상적으로 이용되고 있다. 그러나 장용성 코팅 물질중에 제조직후부터 함유되어 있거나 보관중에 증가되는 프탈산기가 코아나 나정중의 오메프라졸을 분해시킬 수 있기 때문에 이것을 방지하기 위하여 코아나 나정과 장용성 코팅층간에 중간코팅층을 넣어 제제 설계한다. 이와 같이 제제 설계되어 국내에서는 (주)유한양행에 의해 '로섹캡셀'이라는 상품명으로 시판되기 시작하였다.

본 연구에서는 식품의약품안전청의 생물학적 동등성 시험 기준<sup>5)</sup>에 따라 보령제약(주)의 '울프로정'을 기준에 판매되고 있는 (주)유한양행의 '로섹캡셀'을 대조군으로 하여 식품의약품안전청의 승인을 얻어 생물학적 동등성 시험을 수행하고 그 결과를 보고하고자 한다.

교신저자: 지상철  
440-746 경기도 수원시 장안구 천천동 300  
TEL. 031-290-7720, 7740  
FAX. 031-292-8800

### 실험재료 및 방법

#### 시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 보령제약(주)에서 자가 제

조한 ‘올프로정’ (제조번호: 415-6001, 제조일자: 1997. 1. 12), 대조약은 (주)유한양행에서 기존에 판매하고 있는 ‘로섹캡셀’ (제조번호: 7004, 제조일자: 1997. 4)로서 두 제제 모두 오메프라졸을 20 mg 함유하는 제제이었다.

오메프라졸은 보령제약(주)으로부터 표준품을 얻어 사용하였으며 벤조카인은 미국 Sigma Chemical사로부터, HPLC급 아세토니트릴과 에칠아세테이트는 미국 Fisher Scientific사로부터 구입하여 사용하였다. 기타 시약은 모두 특급 시약을 사용하였으며 물은 실험실에서 역삼투수를 정제하여 제조하였다.

용출시험 및 혈장중 약물의 분석에는 등속펌프 (Hitachi, Model L-7100), 자동주입기 (Hitachi, Model 7200), UV 검출기 (Hitachi, Model L-7400) 및 시스템 매니저 (Hitachi, Model D-7000)로 이루어진 HPLC 시스템을 사용하였다. 그 외 왕복진탕기 (제일과학, Model C-SGM), 원심분리기 (비전과학, Model VS-5000), Vortex 혼합기 (Thermolyne, Model Max-Mix II), 시험관농축장치 (Eyela, Model MG-2100) 등을 사용하였다.

#### 용출시험

시험약 또는 대조약 6정(또는 캡셀)을 취하여 대한약전 일반시험법 용출시험법중 제2법(매들법)에 따라 100 rpm으로 시험하였다. 시험액은 봉해시험 제 1액 500 ml를 써서 시작하였으며 2시간 후 0.235 mol/l 인산인수소나트륨시액 400 ml를 추가로 넣고 5분, 10분, 15분, 20분, 30분, 40분, 60분 후에 각각 용출액 20 ml를 취하여 0.45  $\mu$ m 멤브레인 필터 (Gelman, U.S.A.)로 여과한 후 이 여액 5.0 ml를 취하여 0.25 mol/l 수산화나트륨시액 1.0 ml를 넣어 혼합하여 검액으로 하였다. 표준액은 오메프라졸 표준품 약 20 mg을 정밀하게 달아 에탄올 10.0 ml를 넣은 100 ml 용량플라스크에 넣어 녹인 다음 pH 6.8 완충액으로 정확하게 100 ml로 하고 이 액 5.0 ml를 취하여 pH 6.8 완충액을 넣어 정확하게 50 ml가 되게 하였다. 이 액 5.0 ml를 취하여 0.25 mol/l 수산화나트륨시액 1.0 ml를 넣고 혼합하여 표준액으로 하였다.

표준액 및 검액중 오메프라졸의 함량은 다음의 HPLC 조건으로 분석한 후 피크 높이를 구하여 표준액의 검량선을 작성하고 이로부터 용출량을 산출하였다. 이동상은 아세토니트릴과 0.01M 인산염완충액(pH 7.6)의 혼합액(34:66)을 사용하였으며 그 유속은 1.0 ml/min이었다. 칼럼은  $\mu$ -Bondapak C18 (3.9 mm $\times$ 300 mm, Waters, U.S.A.)을 사용하였으며 검출파장은 280 nm, 주사용적은 100  $\mu$ l 이었다.

#### 피험자 선정

피험자는 20-30세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 지원자는 모두 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자중에서 이 시험에 대한 설명회를 거쳐 선정하였으며 모두 시험 참여의 동의서를 받았다. 이상과 같은 절차를 거쳐 이 시험의 피험자로 선정된 사람은 평균체중 66.9 kg, 평균연령 23.8세의 건강한 남성 지원자 16명이었다.

#### 투약 및 혈액 채취

투약은 2시기 2제제의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 16명의 피험자를 군당 8명씩 임의로 2군으로 나누고 제 I 기, 제 1 군에는 대조약인 ‘로섹캡셀’을, 제 2 군에는 시험약인 ‘올프로정’을 투여하였고 제 II 기에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정으로 하였다. 휴약기간은 생체이용률 실험에서 오메프라졸의 반감기가 0.5-1.5시간으로 보고 되어 있어<sup>4)</sup> 충분한 시간을 두고자 본 시험에서는 7일로 하였다.

피험자들 모두에게 IV catheter를 팔 정맥부위에 설치하고 PRN adapter를 연결하고 대조약과 시험약을 200 ml의 물로 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 및 10시간째에 5 ml의 혈액을 채취하여 헤파린 처리를 한 혈액용 플라스틱 튜브에 넣고 천천히 흔들어 섞고 잠시 방치한 후 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장만을 취하여 에펜도프 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 20도에서 분석시까지 보관하였다.

채혈이 끝난 후에는 채혈시에 있을 수 있는 오염에 의한 위해를 방지하기 위해 모든 피험자들에게 중의 이복시릴린캡셀(250 mg) 1캡셀을 투여하였다.

#### 혈장중 오메프라졸의 정량

혈장중의 오메프라졸의 함량 분석은 이미 그 분석 방법의 유효성이 평가되어 보고된 HPLC 법<sup>6)</sup>을 사용하여 정량하였다.

피험자들의 혈장 1 ml에 내부표준물질 표준용액(벤조카인 1  $\mu$ g/ml) 100  $\mu$ l를 가한 후 흔들어 섞은 후 0.1 ml의 0.1M 수산화나트륨용액과 10 ml의 에칠아세테이트를 가하고 왕복진탕기에 넣고 10분동안 흔들어 추출하고 3,000 rpm으로 5분동안 원심분리시켰다. 다음 유기 용매층을 일회용 피펫으로 취하여 깨끗한 유리관으로 옮기고 질소기류하 30°C에서 증발시킨 후 HPLC 이동상 400  $\mu$ l로 reconstitution시키고 30초간 Vortex 혼합기로 혼합한 후, 이 최종 시료 용액중 100  $\mu$ l를 칼럼에 주입하였다.

분석에 사용한 HPLC 조건으로 이동상은 아세토니

트릴, 0.03M 인산염완충액(pH 7.0)의 혼합액(30:70 V/V)을 사용하였으며 그 유속은 1.0 ml/min이었다. 칼럼은 Cosmosil C18 (5  $\mu$ m, 4.6 mm $\times$ 150 mm, Nacalai Tesque, Japan)을 사용하였으며 검출파장은 302 nm이었다.

Blank 혈장에 오메프라졸 표준용액을 가하여 각각 10, 30, 100, 300, 1000 ng/ml의 농도가 되도록 혈장 시료를 만든 후 상기의 시료 추출법 및 분석조건에 따라 추출하고 분석하여 얻은 내부표준물질의 피이크 높이에 대한 오메프라졸의 피이크 높이비를 가지고 오메프라졸 농도에 대한 검량선을 작성하고 이 검량선으로부터 혈장 시료 중 오메프라졸의 농도(ng/ml)를 산출하였다.

**평가항목**

오메프라졸 정제의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청의 생물학적 동등성 시험 기준<sup>6)</sup>에 따라 최고혈중농도( $C_{max}$ )와 혈중농도시간 곡선하 면적(AUC)을 평가항목으로 최고혈중농도 도달시간( $T_{max}$ )을 참고 파라메타로 하였으며 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램(K-BEtest<sup>®</sup>)<sup>7)</sup>을 이용하여 유의수준( $\alpha$ )=0.1에서 각 파라메타에 있어서 대조약에 대한 차이, 최소 검출차( $\Delta$ ), 검출력( $1-\beta$ ), 신뢰한계( $\delta$ ) 등을 구하였다. 단, 각 피험자에 있어서 약물투여후 10시간까지의 혈장중 약물농도시간 곡선으로부터 사다리꼴 공식에 의해 AUC 값을 구하였으며  $C_{max}$ 와  $T_{max}$  값은 약물투여 후 혈장중 약물농도시간 곡선으로부터 가장 높이 올라간 혈장중 약물농도 및 그때의 시간을 읽은 수치이다.

**실험결과 및 고찰**

**용출시험**

제형으로부터 약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 용출시험을 하여 시험약 및 대조약이 생물학적으로 동등한지를 추정하고자 하였다. 즉, 같은 약물을 동일량 함유하는 제제라 할지라도 원료, 부형제의 구입처 및 제조공정 등에 따라 용출율이 다르게 나타나 이것으로 인하여 생체이용률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약의 용출율을 시험약의 용출율과 비교하기 위하여 용출시험을 행하였다.

시험약 및 대조약으로부터 오메프라졸의 용출 양상을 Figure 1에 나타내었다. 이 용출결과를 가지고 75%의 용출률을 나타낸 시점( $T_{75\%}$ )을 산출한 결과 시험약은 약 20분, 대조약은 약 10분 정도로 나타났다. 이는 시험약은 정제의 형태인 반면 대조약은 과립을 함유하는 캡슐제로서 과립이 정제보다 표면적

이 넓기 때문에 빠른 용해도를 보인 것으로 사료되거나 전체적으로 볼 때 용출시간이 짧아 두 제제간에 큰 차이를 나타나지 않는 것으로 판단되었다.

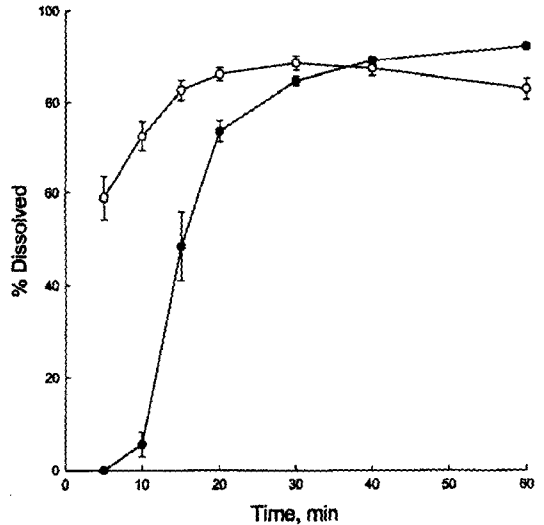


Fig. 1. Dissolution profiles of omeprazole from omeprazole capsule and tablet. Key: ○; Losec capsule, ●; Ulpro tablet (n=6, mean  $\pm$  S.D.)

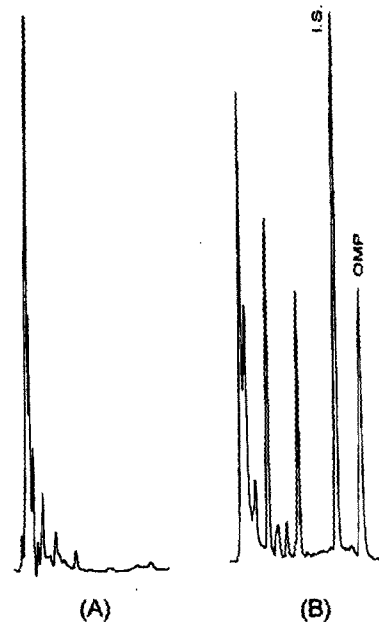


Fig. 2. Representative chromatograms obtained with blank plasma (A) and plasma from a volunteer after the oral administration of omeprazole capsule (tablet) (B). Key: OMP; omeprazole, I.S.; Internal standard (Benzocaine)

Table 1. Bioequivalence parameters for each volunteer obtained after the oral administration of Losec capsule and Ulpro tablet

Volunteer	Age (Year)	Weight (kg)	Losec capsule			Ulpro tablet		
			AUC (ng · hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (ng · hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)
A-1	27	77	3,221.37	951.92	2.50	2,304.79	713.17	2.50
A-2	26	72	4,446.21	1,254.30	1.50	3,212.01	995.16	1.50
A-3	24	68	2,085.72	1,053.50	1.50	1,447.56	810.01	1.50
A-4	26	60	1,177.21	602.62	1.00	1,124.46	539.50	3.00
A-5	22	62	1,075.64	613.89	1.50	1,397.33	629.05	2.50
A-6	22	70	1,013.23	395.88	2.00	916.72	474.24	2.50
A-7	27	60	600.29	232.84	3.00	555.02	242.66	3.00
A-8	22	61	366.11	244.81	1.50	368.83	194.55	2.00
B-1	27	60	389.85	147.33	4.00	510.69	209.37	4.00
B-2	26	68	2,732.55	1,053.30	3.00	3,637.31	1,122.90	1.50
B-3	24	68	1,426.08	550.37	2.50	1,857.55	596.97	4.00
B-4	27	60	4,897.53	1,318.40	2.00	5,487.89	1,353.00	3.00
B-5	24	80	873.66	428.67	1.50	750.45	314.94	2.00
B-6	24	63	1,063.27	308.77	2.00	1,121.18	544.57	2.00
B-7	24	80	952.28	320.62	2.50	1,348.51	398.34	2.00
B-8	26	70	728.61	318.87	1.50	888.24	380.33	1.50
Mean	24.88	67.44	1,690.60	612.26	2.09	1,683.03	594.92	2.41
S.D.	1.86	7.09	1,409.49	388.01	0.78	1,375.73	335.79	0.82

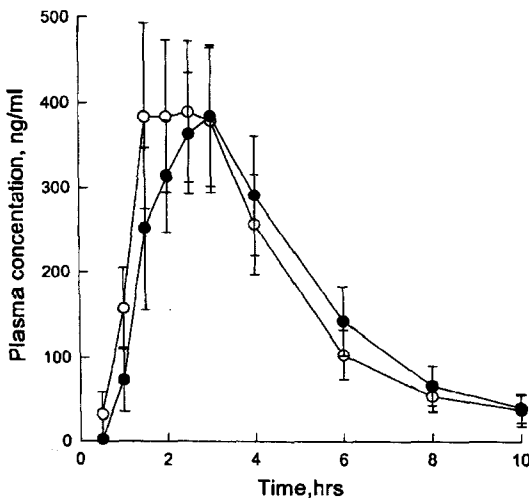


Fig. 3. Mean plasma concentration-time profile of omeprazole obtained after the oral administration of omeprazole capsule(tablet) to 16 volunteers. Key: ○ ; Losec capsule, ● ; Ulpro tablet (mean ± S.E.)

**혈장중 오메프라졸의 정량**

본 시험방법과 같이 검체를 처리하여 HPLC로 분석

하였을 때 얻어진 대표적인 크로마토그램은 Figure 2와 같았으며, 이 크로마토그램에서 알 수 있듯이 오메프라졸과 내부표준물질은 혈장 성분들과 약물 대사산물들의 피이크로부터 잘 분리되었고 오메프라졸과 내부표준물질의 유지시간은 각각 약 16분, 약 13분이었다. 검량선은 10~1000 ng/ml의 농도 범위에서 좋은 직선성( $r>0.998$ )을 나타내었으며 이 HPLC 방법의 유효성을 검토한 결과 검량농도 범위내에서 정확성은 % deviation으로 평가하였을 때 모두  $\pm 10\%$ 이내이었으며 정밀성은 변동계수로 평가하였을 때 각 농도에서 모두 10% 이내로 나타나 우수한 정확성과 정밀성을 나타내었다.

**혈장중 오메프라졸 농도 추이**

시험약과 대조약을 피험자 16명에게 경구투여한 후 정해진 시간에 따라 채혈하여 얻어진 평균 혈장중 오메프라졸의 농도-시간 양상은 Figure 3과 같다. 또한 각 피험자에 있어서 시험약과 대조약을 투여하여 얻은 이들 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> 등의 생물학적 동등성 파라메타는 Table 1과 같다. 즉, 대조약과 시험약의 AUC는 각각 1,690.60 ng · hr/ml와 1,683.03 ng · hr/ml이었으며 C<sub>max</sub>

**Table 2. Statistical results of bioequivalence evaluation of Ulpro tablet<sup>a</sup>**

	Parameters		
	AUC	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	0.45%	2.83%	14.93%
F value <sup>b</sup>	0.09	0.04	1.20
Power(1-β)	89.2%	>90%	61.8%
Detectable difference (Δ)	17.2%	12.4%	25.6%
Confidence interval (δ)	-11.1 ≤ δ ≤ 12.0-5.5 ≤ δ ≤ 11.2-2.3 ≤ δ ≤ 32.1		

<sup>a</sup>a=0.10, <sup>b</sup>F<sub>0.1</sub>(1, 14)=3.10

는 각각 612.26 ngr/ml와 594.92 ng/ml, T<sub>max</sub>는 각각 2.09시간과 2.41시간으로 나타났다. 이들 항목들의 수치들은 기준에 문헌에 보고된 수치들과 비교적 잘 일치하고 있다.<sup>4)</sup> 이들 3가지 항목에 대하여 Student의 t-test를 이용하여 통계학적 처리를 한 결과 모두 유의성 있는 차이가 없는 것으로 나타났다.

**평가항목에 대한 통계학적 고찰**

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> 값을 가지고 분산분석하여 얻은 결과는 Table 2와 같다. 먼저 AUC에 대한 결과를 보면 유의수준=0.1에서 구간 순서효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 대조약의 AUC는 1,690.60±1,409.49 ng·hr/ml, 시험약의 AUC는 1,683.03±1,375.73 ng·hr/ml로서 대조약에 대한 두 약의 AUC 차이가 0.45%로 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 차이가 대조의 20%이내일 때 동등한 것으로 한다는 생물학적 동등성 시험 기준의 전제 조건을 만족하였다. 유의수준=0.1, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출치는 17.2%이었으며 최소검출치 0.2를 검출하기 위한 검출력은 89.2%로 나타나, 각각 20%이하와 80%이상이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한 대조약에 대한 두 약의 AUC 차이의 신뢰한계는 -11.1 ≤ δ ≤ 12.0으로서 20%이내에 들어 바람직한 것으로 나타났다. 따라서 두 약은 평가항목 AUC에 있어 생물학적으로 동등한 것으로 평가하였다.

C<sub>max</sub>에 대해서도 유의수준=0.1에서 구간 순서효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 대조약의 C<sub>max</sub>는 612.26±388.01 ngr/ml, 시험약의 C<sub>max</sub>는 594.92±335.79 ng/ml로서 대조약에 대한 두 약의 C<sub>max</sub> 차이가 2.83%로 생물학적 동등성 시험 기준의 전제 조건을 만족하였다. 최소검출치는 12.4%, 검출력은 90%이상으

로 나타나 모두 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한 대조약에 대한 두 약의 C<sub>max</sub> 차이의 신뢰한계는 -5.5 ≤ δ ≤ 11.2로서 20%이내에 들어 바람직한 것으로 나타났다. 따라서 두 약은 평가항목 C<sub>max</sub>에 있어서도 생물학적으로 동등한 것으로 평가하였다.

별도로 T<sub>max</sub>에 대해서도 생물학적 동등성을 평가하였다. 유의수준=0.1에서 구간 순서효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 대조약의 T<sub>max</sub>는 2.09±0.78시간, 시험약의 T<sub>max</sub>는 2.41±0.82시간으로서 대조약에 대한 두 약의 T<sub>max</sub> 차이가 14.93%로 생물학적 동등성 시험 기준의 전제 조건을 만족하였으나 두 제제간의 차이가 비교적 큼을 알 수 있었다. 이에 따라 유의수준=0.10, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출치는 25.6%이었으며 최소검출치 0.2를 검출하기 위한 검출력은 61.8%로 나타났으며 대조약에 대한 두 약의 T<sub>max</sub> 차이의 신뢰한계도 -2.3% ≤ δ ≤ 32.1%로서 20%를 벗어났다. 이와 같은 T<sub>max</sub>의 차이는 본 시험에 앞서 수행한 용출시험 결과에서와 같이 두 제제의 제형 차이에 기인한다고 여겨진다. 즉, '로섹캡셀'이 과립제를 캡셀에 충전한 제제인데 비하여 '울프로정'은 정제로 되어 있어 '울프로정'이 '로섹캡셀'보다 용출시간이 늦어져 그에 따라 약물이 위장관에서 흡수되어 전신혈로의 이행이 그만큼 늦어진 것으로 사료된다. 그러나 본 실험의 대상 약물인 오메프라졸은 통상 장기간에 걸쳐 연속적으로 투여하는 약물이기 때문에 T<sub>max</sub>에 있어서 일회 투여에 의하여 나타나는 약간의 차이는 장기간에 걸친 두 제제의 약효 발현에는 큰 차이가 없을 것으로 사료된다.

이상의 시험결과에서와 같이 시험약인 '울프로정'은 대조약인 '로섹캡셀'에 대하여 생물학적 동등성시험의 판단 기준인 2항목(AUC, C<sub>max</sub>)에서 동등한 것으로 나타나 종합적으로 판단할 때 시험약인 '울프로정'은 대조약인 '로섹캡셀'에 대하여 생물학적으로 동등하다고 사료된다.

**문 헌**

1. Berglindh T, Sachs G. Emerging strategies in ulcer therapy: Pumps and receptors. Scand J Gastroenterol 1985; 20(Suppl.108): 7-14
2. Helander HF, Ramsay CH, Regardh CG. Localization of omeprazole and metabolites in the mouse. Scand J Gastroenterol 1985; 20(Suppl.108): 95-104
3. Larsson H, Mattson H, Sundell G, et al. Animal pharmacodynamics of omeprazole. A survey of its pharmacological properties in vivo. Scand J Gastroenterol 1985; 20(Suppl 108): 23-35
4. Clissold SP, Campoli-Richards DM. Omeprazole-A

- preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs* 1986; 32(1): 15-47
5. 식품의약품안전청 고시 제1998-86호 생물학적 동등성 시험 기준 (1998. 8. 26)
  6. Kam SH, Lee YC, Lee JW, et al. High performance liquid chromatographic analysis of omeprazole in human plasma. *Sungkyun Pharm J* 1993; 5: 30-33
  7. 이영주, 최정호, 송세흠, 등. K-BEtest, 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램의 개발. *약제학회지* 1998; 28: 223-229