

메바코정(로바스타틴 20 mg)에 대한 동성로바스타틴정의 생물학적 동등성

최민구 · 최미희 · 김경식* · 김인화 · 이영주 · 명승운** · 김명수** · 정석재 · 심창구#

서울대학교 약학대학 부속 종합 약학연구소, *순화병원, **한국과학기술연구원 도핑콘트롤 센터

(Received October 4, 2000; Revised February 24, 2001)

Bioequivalence of Dong Sung Lovastatin Tablet to Mevacor Tablet (Lovastatin 20 mg)

Min-Koo Choi, Mee-Hee Choi, Kyung-Sik Kim*, In-Hwa Kim, Young-Joo Lee,
Seung-Woon Myung, Myongsoo Kim**, Suk-Jae Chung and Chang-Koo Shim#

Research Institute of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy,

Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

*Soon Hwa Hospital, Seoul 135-280, Korea

**Doping Control Center, KIST, Seoul 136-791, Korea

Abstract – A bioequivalence study of LovastatinTM tablets (Dong Sung Pharmaceutical Co., Korea) to MevacorTM tablets (Choong Wae Pharmaceutical Co., Korea) was conducted according to the guidelines (No. 98-56) of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Each tablet contained 20 mg of lovastatin. Eighteen healthy Korean male subjects received each formulation at a lovastatin dose of 80 mg (i.e., four tablets) in a 2 × 2 crossover study. There was a washout period of a week between the dose of the two formulations. Plasma concentrations of lovastatin acid were monitored by a GC/MS method for over a period of 12hr after each administration. The area under the plasma concentration-time curve from time zero to 12hr (AUC) was calculated by a linear trapezoidal method. The maximum plasma drug concentration (C_{max}) and the time to reach C_{max} (T_{max}) were compiled from the plasma drug concentration-time data. Analysis of variance (ANOVA) of these parameters revealed that there are no differences in AUC and C_{max} between the formulations. The apparent differences between the formulations in these parameters were 4.87 and 8.03% for AUC and C_{max}, respectively. Minimum detectable differences (%) at α=0.1 and 1-β=0.8 were 17.84 and 15.36% for AUC and C_{max} respectively. The 90% confidence intervals were -15.30 ~ -5.56 and -17.02 ~ -0.95% for AUC and C_{max}, respectively. Thus, the criteria of the KFDA guidelines for the bioequivalence was satisfied, indicating MevacorTM tablets and Dong Sung LovastatinTM tablets are bioequivalent.

Keywords □ Lovastatin, Dong Sung LovastatinTM, MevacorTM, bioequivalence, GC/MS

로바스타틴 ([1S-[1α(R*), 3α, 7α, 8α(2S*), 4S*) 8αβ]]-2-methylbutanoic acid 1,2,3,7,8,8(-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenyl estere)은 *Aspergillus terreus* 균주로부터 분리되어, 현재 심바스타틴, 프라바스타틴,

메바스타틴 등과 함께 경구용 고지혈증치료제로 쓰이고 있다.¹⁾ 로바스타틴은 비활성 락톤형의 프로드럭으로서 경구로 투여할 경우 체내에서 Cytochrom P450-3A 효소군에 의해 가수분해되어 락톤환이 개환된 β-hydroxy acid 형태의 로바스타틴산으로 신속하게 변환되는데, 이 로바스타틴산이 실제 로바스타틴의 약효를 나타내는 활성형 물질로서, 콜레스테롤 생합성의 초기 율속단계를 촉매하는 효소인 3-hydroxy-3-methyl

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-880-7873 (팩스) 02-885-8492

glutaryl coenzyme A(HMG-CoA) reductase를 상경적으로 저해하여 혈중 콜레스테롤치를 저하시키는 작용을 한다.^{2,4)}

현재까지 국내에서 이미 수건의 로바스타틴 제제의 생물학적 동등성 시험이 보고된 바 있으나,^{5,6)} 이러한 보고들은 분석감도의 한계를 극복하고자 모두 상용량 이상의 로바스타틴(로바스타틴으로서 160 mg, 즉 8정)을 투여한 후 수행한 시험들이었다. 이러한 투여 방법은 제제의 생물학적 동등성을 판정하는데 있어서 바람직한 투여 방법은 아니라고 생각된다. 이 연구에서는 GC/MS방법을 사용하여 고감도의 혈장중 로바스타틴 산 정량법을 확립한 후, 시판 중인 중외제약의 메바코정(대조제제, 로바스타틴으로서 20 mg 함유)과 동성제약의 동성로바스타틴정(시험제제, 로바스타틴으로서 20 mg 함유)을 상용량 범위인 각 4정(로바스타틴으로 80 mg) 씩을 18인의 건강한 성인 남성 지원자에게 투여한 후, 혈장 중 로바스타틴산 농도를 GC/MS로 정량한 뒤 이로부터 대조제제와 시험제제의 생물학적 동등성을 검토하였다.

실험방법

시약 및 기기

시험제제로는 동성제약의 동성로바스타틴정을 조건부 생산 허가를 받아 제조하여 사용하였으며(제조번호: 9I₁-0001, 제조일자: 1999년 6월 15일), 대조제제로는 중외제약의 메바코정(제조번호: AUG8AM, 사용기한: 2000년 5월 13일)을 사용하였다. 혈장 중 로바스타틴산 농도 분석용 표준품으로 사용한 로바스타틴산과 프라바스타틴(pravastatin)은 동성제약에서 공급받아 사용하였다. 분석에 사용된 GC/MS 장치로는 Hewlett Packard사의 Hewlett-Packard 5890 A Gas-Chromatograph와 Hewlett-Packard 5988 A Mass Spectrometer를 사용하였으며, 칼럼은 nonpolar capillary column(Ultra-2, HP)을 사용하였다. 이동상은 He가스를, reagent gas로는 암모니아를 사용하였다. 그 밖에 원심분리기(VS-4000, Vision Scientific Co. Ltd., Korea)와 Vortex Genie 2(Scientific Industries Inc., U.S.A) 등을 사용하였다.

피험자 선정 및 관리

소정 양식의 공고를 통하여, 서울대학교 약학대학 학

부 또는 대학원에 재학 중인 20~40세의 외관상 건강한 남자로서 과거에 소화기, 간장, 신장 및 혈액 질환의 병력이 없고 현재 다른 약물을 복용하고 있지 않은 사람 29명을 모집하여 생물학적 동등성 시험기준⁷⁾ 제 4장(시험대상의 선정 및보호)에 따라 혈액병리검사와 혈액화학검사 및 뇨 검사[specific gravity, color, pH, sugar(glucose), protein(albumin), RBC, WBC]를 하였다. 이 중 의사의 종합소견이 '정상'으로 나타난 18명을 최종 피험자로 선택하였다. 피험자 18명의 평균 연령은 24.2±3.1세, 평균 신장은 174.5±5.1 cm, 평균 체중은 65.0±5.8 kg 이었다.

최종 선발된 18명의 피험자들은 시험의 내용 및 약물복용시 예측될 수 있는 부작용에 대하여 충분한 설명을 들었으며 시험참가 시 지켜야 할 사항을 충분히 숙지한 후, 서면동의서를 제출한 뒤 시험에 참가하였다. 이들 피험자들은 1) 본 시험 개시 1개월 전부터 과도한 음주나 바르비탈류 등의 대사효소유도 약물을 복용하지 않으며, 2) 본 시험 개시1주일 전부터는 음주나 약물, 커피 등의 복용을 일체 금지하도록 주의시켰다.

시험설계 및 채혈계획

18명의 피험자를 라틴방격법에 따라 군 당 9명씩 임의로 2군으로 나누고 제 I기 제 1군에는 대조제제인 중외제약의 '메바코정' 4정씩을, 제 2군에는 동성제약에서 자가 제조한 시험제제인 '동성로바스타틴정' 4정씩을 투여하고, 제 II기에는 그 반대로 투여하기로 하였다. 로바스타틴은 경구투여시 약 30%정도 흡수되어 체내에서 신속히 활성 대사체인 로바스타틴산으로 대사되며⁸⁾ 최고 혈중농도 도달 시간은 약 2.8시간이고⁹⁾ 혈중 소실반감기는 1.1-1.7시간으로¹⁾ 알려져 있다. 따라서 '생물학적' 동등성 시험기준에 따라 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 시간에 11회 동안 채혈을 하기로 하였으며 교차시험에 따른 휴약기간은 1주일로 정하였다.

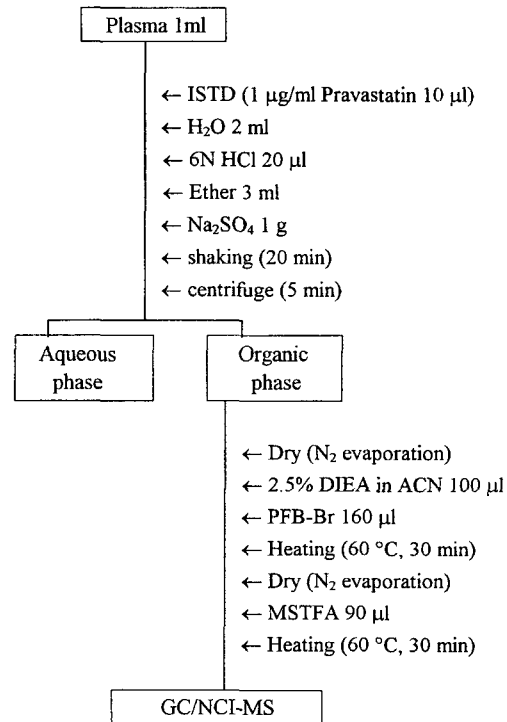
약물 투약 및 혈액 채취

식사로 인한 영향을 배제하기 위하여 피험자들은 시험전날에는 동일한 저녁식사를 섭취한 후, 시험 당일 오전 8시까지 공복상태를 유지하였다. 각 군의 피험자는 오전 9시부터 각 군당 정해진 순서에 따라 대조제제와 시험제제 각 4정을 식용수 약 200 ml와 함께 복

용하였으며 약물복용 후 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 시간에 미리 피험자의 상완정맥에 설치된 카테터를 통해 10 ml의 혈액을 채취하였다. 각 피험자의 채혈된 혈액 시료는 헤파린이 들어있는 Vacutainer™에 옮겨 1000 g에서 15분간 원심 분리한 후 혈청 분리관(현대 화학)을 이용해 혈장을 취하여 시험관에 옮기고 -20°C 냉동고에 넣어 분석 때까지 보관하였다.

혈장 중 로바스타틴산의 정량

로바스타틴은 체내에서 신속히 활성 대사체인 로바스타틴산으로 대사되므로⁸⁾ 로바스타틴의 체내 이용률은 혈장 중 로바스타틴산을 정량함으로써 계산하였다. 로바스타틴산 표준 용액을 공혈장으로 희석하여, 로바스타틴산 농도가 0, 1, 2, 5, 10, 20, 40 ng/ml가 되도록 조제하였다. 이 액 각 1 ml씩 원심분리관에 취하고 내부 표준물질인 프라바스타틴(pravastatin) 1 µg/ml 용액 10 µl을 가하여 표준 혈장시료를 조제하였다. 여기에 6N HCl 20 µl를 가하여 용액의 pH가 2 이하가 되도록 하고 추출용매 diethylether 3 ml과 sodium sulfate 1 g을 추가 하였다. 이렇게 처리된 원심분리관을 20분 동안 shaking시킨 후 5분 동안 원심분리하여 유기층(diethylether)과 수층을 분리하였다. 분리된 유기층을 조심스럽게 취하여 다른 시험관에 옮긴 후 N₂ evaporator에서 유기층을 휘발시켜 완전히 건조시켰다. 완전히 건조시킨 시험관에 N,N-(diisopropylethylamine(DIEA)의 acetonitrile 용액(2.5% v/v) 100 µl와 pentafluorobenzyl bromide(PFB-Br) 160 µl을 가하고 60°C에서 30분 동안 가열한 후 40°C에서 질소기체로 휘발시켜 과량의 유도체화 시약(DIEA, PFB-Br)을 완전히 제거하였다. 마지막으로 다시 N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoroacetamide(MSTFA)를 90 µl가하고 60°C에서 30분동안 방치하여 반응을 완결시킨 후 반응액 중 3 µl를 취하여 GC/MS에 주입하였다(Scheme 1). GC/MS 장치로는 Hewlett-Packard 5890 A Gas-Chromatograph와 Hewlett-Packard 5988 A Mass Spectrometer를 사용하였고, 분리관으로는 nonpolar capillary column(Ultra-2, HP)을 사용하였다. 이동상은 He, 유속은 0.9 ml/min, Oven temperature program은 210°C에서 310°C 까지 20°C/min으로 승온하였고, injector 온도는 300°C이었다. 이렇게 하여 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 로바스타틴산의 피크면적의 비를 구하



Scheme 1 - Sample preparation for GC/MS quantification of lovastatin acid in human plasma.

여 Y축에 대응시키고, 해당하는 로바스타틴산의 농도를 X축에 대응시켜 검량선을 작성하였다. 각 피험자들로부터 채혈된 혈액 시료도 검량선 시료분석과 같은 방법으로 분석하였다.

약물속도론 파라미터의 분석

각 피험자의 약물투여 후 12시간까지의 AUC 즉, AUC_{0-12} 는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 사다리꼴 공식으로 구하였다(이하 AUC_{0-12} 를 단순히 AUC로 표기하였다). 최고 혈장 중 농도인 C_{max} 와 그때의 시간인 T_{max} 는 혈장 중 농도-시간 곡선에서 직접 읽어 구하였다. 소실 반감기는 소실상의 기울기로부터 직접 구하였다.

생물학적 동등성 평가

식품의약품안전청 고시 제98-56호 '생물학적 동등성 시험기준'에 따라 AUC, C_{max} 와 T_{max} 데이터에 대하여 분산분석(ANOVA)을 행하여 교차시험이 잘 이루어졌는지를 확인하는 한편 유의적 변동요인이 존재하였는지를 검토하였으며, 평균치의 차이(대조약의 20% 이

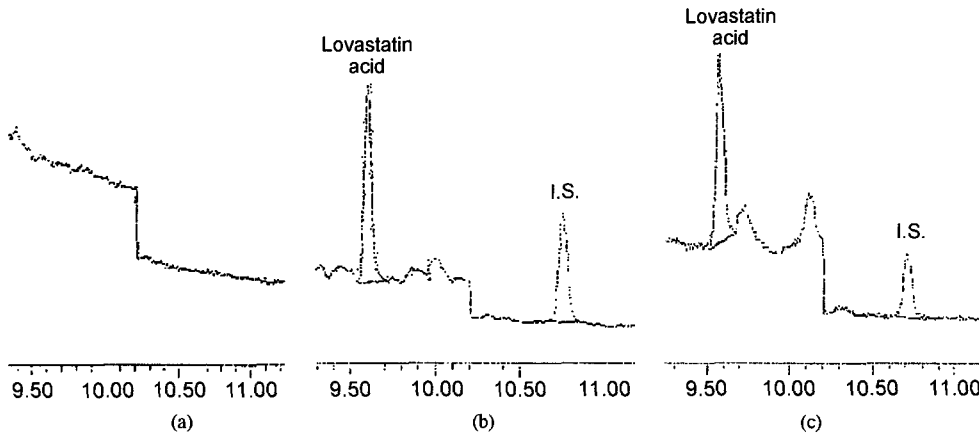


Fig. 1 – GC/MS chromatograms of lovastatin acid (9.6 min) and internal standard (pravastatin, 10.7 min) for a blank plasma (a), plasma spiked with lovastatin and internal standard (b) and plasma sample obtained from a volunteer. I.S.; internal standard (pravastatin).

내일 것), 검출력 또는 최소 검출차($\alpha=0.05$ 조건에서 $1-\beta>0.8$ 이거나, $1-\beta=0.8$ 조건에서 최소검출차 $<20\%$ 일 것) 및 90% 신뢰한계 등을 구하여 종합적으로 고찰하였다. 이 때 시험제제와 대조제제 간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교평가항목은 원칙적으로 2 제제의 AUC, C_{max} 로 하며, T_{max} 는 참고 파라미터로 하였다. 모든 통계는 서울대학교 약학대학 약제학 연구실에서 개발한 ‘K-BEtest’ 프로그램¹⁰⁾을 사용하여 처리하였다.

실험결과 및 고찰

혈장중 로바스타틴산의 정량

Fig. 1에 건강한 성인의 혈장 중 로바스타틴산과 내부표준물질인 프라바스타틴을 가한 것을 GC/MS로 분석하여 얻은 크로마토그램을 나타내었다. 분석조건에서 로바스타틴산(retention time 약 9.6분) 및 내부표준물질(retention time 약 10.7분)은 기타 혈장 성분들의 피크와 잘 분리되었으며, 검량선은 전 피험자의 혈장 중 로바스타틴산 농도범위를 포함하는 1-40 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다($Y=0.0656X+0.1374$, $r=0.997$). 또한 이 농도범위에서 로바스타틴산의 정밀도(precision)와 정확도(accuracy)는 Table I과 같았다. 이 GC/MS분석법은 정확도 면에서 로바스타틴산 농도가 5 ng/ml일 때, -15.39%로 FDA가 권장하는 15%를 약간 초과하고 있으나, 다른 농도에서는 모두 양호한 정확도를 보일 뿐만 아니라, 정밀도도 모든

Table I – Precision and accuracy of GC/MS method for lovastatin acid assay

Concentration (ng/ml)	Precision: Coefficient of Variation (%)		Accuracy: Deviation from theoretical value (% , n=5)
	Intra-day (n=3)	Inter-day (3 days)	
1	7.92	11.35	-10.89
2	10.50	9.94	-7.61
5	8.01	4.89	-15.39
10	9.50	8.02	8.38
20	5.90	8.88	9.78
40	7.23	7.11	13.16

농도범위에서 양호(10%전후)하고, 검량선도 매번 양호한 직선성을 나타내었으므로, 본 분석법은 본 동등성 시험에서 혈중 로바스타틴산 정량방법으로 사용할 수 있음을 확인하였다.¹¹⁾ 이로부터 검량선 최소 농도인 1 ng/ml를 정량한계(limit of quantitation, LOQ)로 설정하여 로바스타틴산 농도를 정량하였다.

로바스타틴산의 혈장 중 농도 추이

피험자 각각에 대해 로바스타틴산의 혈장 중 농도 추이는 같은 제제(대조제제 또는 시험제제)라 하더라도 개체차(intersubject variation)를 보였으나, 두 제제간의 차이는 심하지 않고 대체로 비슷한 혈장 중 농도시간 추이를 보였다. 그 결과 피험자 18명의 평균 혈장 중 로바스타틴산 농도-시간 추이는 Fig. 2에서 보는 바와 같이 두 제제가 대체로 유사하였다. 한편

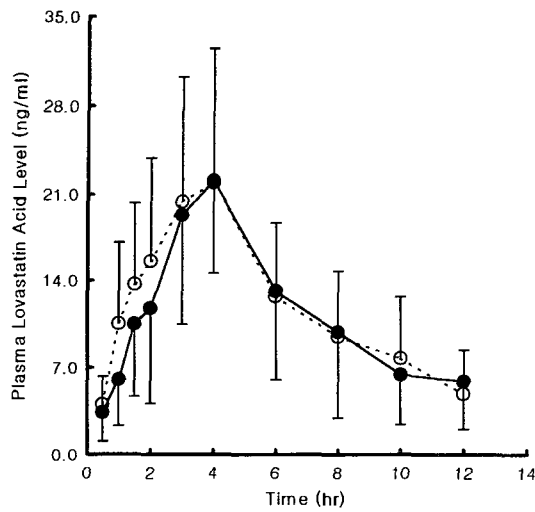


Fig. 2 - Mean (\pm SE) plasma lovastatin acid profiles following oral administration of Mevacor (reference formulation, ○) and Dongsung lovastatin (test formulation, ●) tablets to 18 healthy male Korean volunteers at a lovastatin dose of 80 mg (i.e., four tablets).

18명의 혈장 중 농도 추이로부터 구한 AUC, C_{max} , T_{max} 값을 투여시기 및 제제별로 정리하면 Table II와 같다. 대조제제인 메바코 정과 시험제제인 동성로바스 타틴 정 의 평균 AUC($ng \times hr/ml$)는 각각 142.3 ± 54.9 와 135.4 ± 57.5 이었으며, 평균 $C_{max}(ng/ml)$ 는 각각 26.6 ± 8.4 와 24.4 ± 6.8 이었으며, $T_{max}(hr)$ 는 각각 3.2 ± 1.0 과 3.7 ± 0.5 이었다. 소실상에서의 평균반감기(hr)는 각각 2.98, 3.55 이었다.

통계학적 고찰

AUC, C_{max} 와 T_{max} 에 대하여 ANOVA 처리를 한 결과, 교차시험이 잘 수행되었음을 알 수 있었으며 또한 AUC, C_{max} 에 있어서 피험자간 차이는 인정되었으나, 시기간, 제제간 차이는 인정되지 않았으며, T_{max} 에 있어서는 개체간, 시기간, 제제간 차이가 모두 인정되지 않았다(데이터 미표시). 또한 식품의약품안전청 고시 제 98-86호 생물학적 동등성 시험 기준에 따라 AUC, C_{max} 와 T_{max} 에 대한 동등성 여부를 검정 결과, 이 두 제제는 AUC와 C_{max} 측면에서 평균값의 차이(대조약

Table II - Bioavailability parameters of lovastatin acid in each subject and period

	AUC ($ng \times hr/ml$)		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	65.6	70.4	12.0	11.2	4	4
A2	72.9	57.5	17.7	16.6	4	4
A3	203.0	190.7	35.0	32.9	4	3
A4	218.4	145.5	38.9	22.4	3	4
A5	103.5	86.3	18.4	19.5	4	4
A6	55.6	69.9	19.5	18.4	1.5	3
A7	88.6	97.3	30.6	32.4	1.5	4
A8	175.7	136.5	25.8	22.6	3	3
A9	147.6	156.6	24.5	21.5	4	4
	Period I (Test)	Period II (Reference)	Period I (Test)	Period II (Reference)	Period I (Test)	Period II (Reference)
B1	229.9	175.3	34.6	38.3	3	4
B2	171.3	175.7	25.0	20.3	3	4
B3	76.3	130.6	24.2	29.6	3	1
B4	93.3	141.3	23.6	21.8	4	3
B5	149.4	101.3	27.1	18.0	4	3
B6	257.9	211.1	37.3	38.6	4	4
B7	195.2	236.3	26.9	37.0	4	3
B8	127.2	127.5	26.7	27.0	4	4
B9	122.5	131.4	16.8	25.1	4	3

Table III - Summary of the bioequivalence test

	Difference ^a	F value ^b	Power (1-β) ^c	Minimum Detection Difference (Δ) ^d	Confidence Interval (δ) ^{a,e}
AUC	-4.87%	0.665	>80%	17.84%	-15.31≤δ≤5.56
C _{max}	-8.03%	2.437	>80%	15.36%	-17.02≤δ≤0.95
T _{max}	13.81%	3.357	70%	22.48%	-0.64≤δ≤26.94

^abetween the test drug and the reference drug, ^bα=0.05, F_{0.05}(1, 16)= 3.10, ^cα=0.05, Δ=0.2, ^dα=0.05, 1-β=0.8, ^eα=0.05

의 20% 이내), 최소검출차(α=0.05, 1-β=0.8일 때 20% 이내) 및 90% 신뢰한계(±20% 이내)에서 모두 식품의약품안정청의 동등성 기준을 만족시켰으나, 동등성 시험의 참고자료로 사용되는 T_{max}에 대해서는 검출력의 약화로 생물학적 동등성을 입증하지는 못하였다(Table III). 그러나 두 제제간의 T_{max}의 차이가 대조제제의 20% 이내에 드는 점을 고려하면 T_{max}의 차이는 두 제제의 생물학적으로 동등성을 부인하는 것은 아니었다. 특히 이 약은 고지혈증치료에 1일 1회로 2주 이상 복용하는 약물로서 장기적으로 약물을 복용할 경우의 평균 혈장 중 농도(C_{ss})는 AUC와 투여간격에 의해 결정되기 때문에(C_{ss}=AUC/투여간격) 장기투여시 두 제제의 T_{max}의 차이에 의한 임상효과의 차이는 없을 것으로 예상된다. 결론적으로 시험제제인 동성로바스타틴정은 대조제제인 메바코정과 생물학적으로 동등하다고 판단되었다.

결 론

중외제약에서 시판하고 있는 메바코정(대조제제)과 동성제약에서 개발중인 동성로바스타틴정(시험제제)을 ‘생물학적 동등성 시험기준’(식품의약품안정청 고시 제 98-86호)에 따라 18명의 건강한 성인 남성 지원자에게 2×2 라틴 방격법에 따라 교차로 4정(로바스타틴으로서 80 mg)씩 경구 투여한 후, 12시간까지 채혈하여 GC/MS로 각 피험자들의 혈장 중 약물(로바스타틴 산) 농도를 구한 후, 이로부터 혈장 중 농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최고 혈장 중 농도(C_{max}), 최고 혈장 중 농도 도달시간(T_{max}) 등의 생물학적 이용률 파라미터를 구하고 이에 대해 ANOVA 및 식품의약품안정청의 생물학적 동등성 시험 기준에 따라 두 제제의 생물학적 동등성 여부를 검토하였다. ANOVA결과 교차시험이 적절히 수행되었음을 확인하였으며, AUC와 C_{max}에 대해서는 두 제제간의 동등성이 입증되었다. 참고파라미터인 T_{max}에 대해서는 검출력의 부족으로 동등성을 입

증하지 못 하였으나 두 제제간의 평균치의 차이가 20% 이내인 점을 고려하면, 피험자 수를 늘여 실험하였다면 동등성을 입증할 수 있었으리라 생각된다. 또한 이 약은 고지혈증치료에 1일 1회로 2주 이상 복용하는 약물로서 장기적으로 약물을 복용할 경우의 평균 혈장 중 농도(C_{ss})는 AUC와 투여간격에 의해 결정되기 때문에 T_{max}의 차이는 장기투여시 임상효과에 크게 영향을 주지 않을 것으로 고려된다. 식품의약품안정청 고시 제 98-86호 “제 19조 1항”에서도 T_{max}는 참고 항목으로만 사용되고 있다 이로부터 시험제제인 동성로바스타틴정은 대조제제인 메바코정과 생물학적으로 동등하다고 판단되었다.

감사의 말씀

본 연구는 주식회사 동성제약의 지원을 받아 서울대학교 약학대학 부속 종합연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) McEvoy G. K., Litvak K., Mendham N. A., Campbell J. F., Welsh O. H., Douglas P. M., Shannon-Iass E. P., Thomson K., Mcquarrie G. M., Schmadel L. K., Fredrickson M. K., Malmquist K., Morisseau A. L., and Webster P. R., *AHFS Drugs Information*TM, ASHP, U.S.A., p. 871 (1989).
- 2) Vyas K. P., Kari P. H., Pitzemberger S. M., Halpin R. A., Ramjit H. G., Arison B., Murphy J. S., Hoffman W. F., Schwartz M. S., Ulm E. H., and Duggan D. E., Biotransformation of lovastatin. I: Structure elucidation of *in vitro* and *in vivo* metabolites in rat and mouse, *Drug Metab. Dispos.* **18**, 203 (1990).
- 3) Vyas K. P., Kari P. H., Prakash R. S., and Duggan D. E., Biotransformation of lovastatin. II: *in vitro* metabolism by rat and mouse liver microsomes and

- involvement of cytochrome P450 in dehydrogenation of lovastatin, *Drug Metab. Dispos.* **18**, 218 (1990).
- 4) Wang R. W., Kari P. H., Prakash R. S., and Duggan D. E. : Biotransformation of lovastatin. VI: Identification of cytochrome P450 3A proteins as the major enzymes responsible for the oxidative metabolism of lovastatin in rat and human liver microsomes, *Arch. Biochem. Biophys.* **290**, 355 (1991).
 - 5) Bok H. S., Kim M. M., and Choi K. E., Bioequivalence evaluation of lovastatin tablets, *Kor. J. Clin. Pharm.* **8**, 107 (1998).
 - 6) Song W. H., Kim J. M., Cho S. W., Kim J. H., Lim J. L., Shin H. J., and Choi Y. W., Bioequivalence evaluation of lovaload tablets to mevacor tablets (lovastatin 20 mg), *J. Kor. Pharm. Sci.* **28**, 283 (1998).
 - 7) 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성시험기준, 식품의약품안전청(1998. 8. 26 개정).
 - 8) Henwood J. M., and Heel R. C., Lovastatin : a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic use in hyperlipidamia, *Drugs* **36**, 429 (1988).
 - 9) Lennernas H., and Fager G. : Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors, *Clin. Pharmacokinec.* **32**, 403 (1997).
 - 10) Lee Y. J., Choi J. H., Song S. H., Seo C. H., Kim D. S., Park I. S., Choi K. H., Na H. K., Chung S. J., Lee M. H., and Shim C. K., Development of K-BEtest[®], a computer program for the analysis of bioequivalence, *J. Kor. Pharm. Sci.* **28**, 223 (1998).
 - 11) Shah V. P., Midha K. K., Dighe S., McGilveray I. J., Skelly J. P., Yacobi A., Layloff T., Viswanathan C. T., Cook C. E., McDowall R. D., Pittman K. A., and Spector S., Analytic methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies, *Pharm. Res.* **9**, 588 (1992).