

염산부플로메딜 정과 염산티클로피딘 정의 용출시험법 개발

이륜경[#] · 정경록 · 오현숙 · 심지연 · 서상철 · 이효정 · 김민아 · 박성민 ·
이규하* · 손경희* · 김인규* · 사홍기** · 최후균*** · 조태용 · 홍충만
대구지방식품의약품안전청 유해물질분석과, *식품의약품안전평가원 의약품규격연구과,
이화여자대학교 약학대학, *조선대학교 약학대학
(Received September 21, 2011; Revised August 17, 2012; Accepted August 23, 2012)

Development of Dissolution Test Method for Buflomedil Hydrochloride Tablets and Ticlopidine Hydrochloride Tablets

Ryun-Kyung Lee[#], Gyeong-Rok Jeong, Hyun-Sook Oh, Jee-Youn Shim, Sang-Chul Suh, Hyo-Jung Lee, Min-A Kim, Seong-Min Park, Kyu-Ha Lee*, Kyung-Hee Sohn*, In-Kyu Kim*, Hong-Kee Sah**, Hoo-Kyun Choi***, Tae-Yong Cho and Choong-Man Hong

Hazardous Substances Analysis Division, Daegu regional Korea Food & Drug Administration, Daegu 704-140, Korea

*National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Osong Health Technology Administration Complex, Chungcheongbuk-do 363-700, Korea

**College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

***College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

Abstract — Drug dissolution test has been used for the purpose of both quality control of solid oral dosage forms and predicting in vivo drug release profiles. In this study, the dissolution profiles of buflomedil hydrochloride tablets and ticlopidine hydrochloride tablets were investigated according to the “Guidelines on Specifications of Dissolution tests for Oral dosage forms” of Korean Pharmacopoeia (KP). The analytical method using HPLC was validated. The validation was performed in terms of specificity, linearity, accuracy, precision and limit of quantitation.

Keywords □ dissolution test, buflomedil - HCl, ticlopidine - HCl

용출시험은 종래의 단순한 물리화학적 제제 시험법에서 벗어나 제제설계 및 품질의 관리수단과 생물학적 비동등성을 방지하는 방법으로 활용되며, 생물학적 이용률을 예측하는 수단으로 그 중요성이 증대되고 있어 제제 기술의 발달로 처방과 제조공정 등의 변형이 빈번해지고 있는 경구형 고형제제에서 점차 필수적인 시험으로 자리매김하고 있다. 용출시험법은 제제의 처방, 제형, 봉쇄상태 등의 제제학적 특성 등에 따라 설정하여야 하며, 목적에 따라 적합한 장치 및 시험법을 고려해야 한다. 또한, 시험의 재현성, 간편성, 식별성, 경제성 등의 품질관리적인 요소와 외국약전 등과의 범 국제적인 요소를 감안하여 설정되어야 한다. 본 연구에서는 경구용 고형제제의 품질관리를 증진하고자 「대

한약전의 의약품 기준」 중 용출규격이 미설정된 염산부플로메딜 정과 염산티클로피딘 정에 대하여 식약청의 “경구용-의약품의 용출 규격 설정 지침¹⁾에 따라 “의약품동등성시험관리규정²⁾을 참고하여 용출규격 설정시험을 실시하였다. 염산부플로메딜 정과 염산티클로피딘 정의 용출시험 분석방법을 설정하기 위해서는 기존에 보고된 분석방법 등을 참고하여 예비시험을 거쳐 확정하였고, 식약청의 “의약품 등 분석법의 벨리데이션에 대한 지침³⁾에 따라 분석법 벨리데이션을 통하여 용출시험 분석법을 확립하였다.

실험방법

시약 및 기기

염산부플로메딜과 염산티클로피딘의 표준품은 Fluka사 제품이고, sodium chloride, hydrochloric acid, acetic acid, sodium

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 053-592-7139 (팩스) 053-592-2712
(E-mail) ryun44@korea.kr

Table I – List of buflomedil hydrochloride tablets and ticlopidine hydrochloride tablets

Item	Product name	Dosage form	Contents (%)	Labeled amount
Buflomedil hydrochloride tablets	A	Sugar coated tablet	97.7	150 mg/tablet
Ticlopidine hydrochloride tablets	B	Sugar coated tablet	101.1	250 mg/tablet

acetate, sodium phosphate dibasic anhydrous, potassium phosphate monobasic은 Sigma-Aldrich사로부터 구입하였으며, acetonitrile은 J.T Baker사의 HPLC 등급을 사용하였다. 용출기는 Distek(North Brunswick, NJ, USA) 2100를 사용하였고, HPLC는 Waters사의 US/Alliance 2695 Separations Module, 2998 Photodiode Array Detector로 분석하였다.

검체 선정

실험에 사용된 시험약은 임의적으로 선택한 염산부플로메딜 150 mg을 함유한 품목과 염산티클로피딘 250 mg을 함유하는 품목을 선정하였다(Table I). 염산부플로메딜(buflomedil hydrochloride, 1-[3-(2,4,6-Trimethoxybenzoyl)propyl]pyrrolidinium chloride, $C_{17}H_{25}NO_4 \cdot HCl$, MW 343.85)은 말초혈관 확장제 및 뇌기능 개선제로 사용되고 있으며, 가역적인 α -adrenergic receptors 억제작용, 혈소판 응집억제, 적혈구 변형성 개선, 비특이적이고 약한 calcium antagonist 작용, oxygen-sparing activity를 가진 것으로 알려져 있다. 또한 혈관확장제, 칼슘길항제, 혈압강하제 및 알코올과 병용투여하는 경우에는 혈압저하작용이 증강될 수 있으며 두통, 어지러움, 소화장애, 피부발열감 등의 부작용이 있다(Fig. 1). 염산티클로피딘(ticlopidine hydrochloride, (5-(2-Chlorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine hydrochloride, $C_{14}H_{14}ClNS \cdot HCl$, MW 300.25)은 특이적 수용체인 glycoprotein IIb-IIIa complex에 작용하여 adenosine diphosphate (ADP)의 작용을 억제하고 섬유소원의 혈소판 부착과 혈소판의 파립성분 분비를 억제하여 혈소판간의 상호작용과 혈소판의 혈관 내피 및 죽상판 부착을 방해하는 효과가 있어^{4,6)} 1980년부터 혈전성·허혈성 뇌경색과 급성 심근경색증, 당뇨병성 혈관병증의 예방과 치료에 광범위하게 사용되고 있다.^{7,8)} 또한 설사, 피부 발진, 간기능 장애 외에 출혈성 장애, 혈소판감소와 빈혈 및 호중구 감소 드물게는 재생불량성 빈혈 등이 나타날 수 있다⁹⁾(Fig. 1).

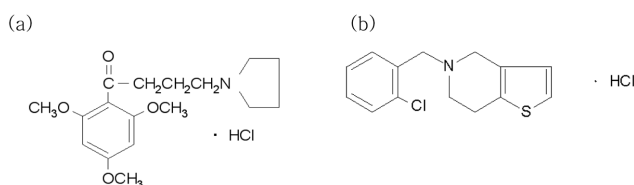


Fig. 1 – (a) Structure of buflomedil hydrochloride (b) Structure of ticlopidine hydrochloride.

예비시험

각 제품의 검체 6개를 가지고 「대한약전」 일반시험법 중 용출시험법 제 2법(Paddle법)에 따라 예비시험을 실시하였다. "의약품동등성시험관리규정"에 따른 용출액 4가지(pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 시험액 및 물을 「대한약전」 9개정판에 명시된 규정에 따라 제조하여 900 ml씩 사용하였고, 용출액 채취간격(5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120분)과 회전속도(50 rpm) 조건도 고려하였다. 염산부플로메딜 정 의 용출시험 분석방법은 「대한약전의 의약품기준」¹⁰⁾에 수록된 염산부플로메딜 정 의 정량법인 자외가시흡광도측정법에 따라 각 용출액별 표준액과 용출된 검액을 0.45 μ m 멤브레인필터로 여과한 후 280 nm에서 흡광도를 측정하여 용출률을 계산하였다. 그리고 염산티클로피딘 정 의 용출시험 분석방법은 "USP Ticlopidine hydrochloride Tablets"의 자외가시흡광도측정법에 따라 각 용출액별 표준액과 용출된 검액을 0.45 μ m 멤브레인필터로 여과한 후 230 nm에서 흡광도를 측정하여 용출률을 계산하였다.

HPLC의 분석조건 확립

「대한약전의 의약품 기준」에 수재된 염산부플로메딜 정과 염산티클로피딘 정 의 정량법은 자외가시부흡광도측정법 및 적정법으로 고시되어 있으나, 본 연구에서는 용출시험 분석방법을 액체크로마토그래프법으로 확립하여 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 정량한계를 측정하였다. 염산부플로메딜의 HPLC 분석조건은 Unison US-C18(250 \times 4.6 mm, 3 μ m) 칼럼을 사용하여 acetonitrile과 10 mM KH_2PO_4 를 40 : 60의 비율로 조제한 이동상으로 유량 0.7 ml/min하여 자외부흡광도계의 측정파장을 280 nm로 하여 분석하였다. 염산티클로피딘의 HPLC 분석조건은 Unison US-C18(150 \times 4.6 mm, 5 μ m) 칼럼을 사용하여 acetonitrile, methanol, 10 mM KH_2PO_4 를 40 : 40 : 20의 비율로 조제한 이동상으로 유량 1.0 ml/min하여 자외부흡광도계의 측정파장을 230 nm로 하여 분석하였다.

염산부플로메딜 정 – 특이성은 표준액 및 용출시험액을 검액으로 하여 이들의 크로마토그램 및 포토다이오드어레이(PDA)를 이용하여 첨가제에 의한 주성분 피크의 간섭여부를 확인하였다. 직선성은 염산부플로메딜 표준품(100%)을 시험액(pH 1.2)에 녹여 각각 약 1.0, 25.0, 75.0, 125.0, 180.0 μ g/ml 해당액을 표준액 I, II, III, IV, V로 하여 분석법의 전 조작을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고, 각 직선식 결정계수(R^2)로부터 직선성을 평가하였다. 정확성은 염산부플로메딜 표준품(100%) 50 mg을 정밀히

취하여 각 시험액(pH 1.2)에 녹여 정확하게 50 ml로 한 것을 표준원액(1.0 mg/ml)으로 하고, 시험약 A의 1정을 시험액(pH 1.2) 1000 ml에 녹인 액을 제제 희석액으로 하였다. 표준원액 및 제제 희석액을 취하여 시험액(pH 1.2)을 넣어 만든 각각 약 37.5, 75, 150 µg/ml 해당액을 정확성 시험용액으로 하여 각 농도의 정확성시험용액 I, II, III 용액에 대해서 분석법의 전 조작을 각 농도당 3회씩 반복 측정된 결과로부터 회수율(%)을 계산하여 정확성을 평가하였다. 정밀성은 염산부플로메딜 표준품(100%) 50 mg을 정밀히 취하여 시험액(pH 1.2)에 녹여 정확하게 50 ml로 한 것을 표준원액(1.0 mg/ml)으로 하고, 표준원액 12 ml를 취하여 시험액(pH 1.2)을 가하여 100 ml로 한 정밀성시험용액을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터 상대표준편차(%)를 계산하여 정밀성을 평가하였다. 정량한계는 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 구하였다.

염산티클로피딘 정 - 특이성은 표준액 및 용출시험액을 검액으로 하여 이들의 크로마토그램 및 포토다이오드어레이(PDA)를 이용하여 첨가제에 의한 주성분 피크의 간섭여부를 확인하였다. 직선성은 염산티클로피딘 표준품(99.0%)을 시험액(물)에 녹여 각각 약 5.0, 50.0, 100.0, 200.0, 300.0 µg/ml 해당액을 표준액 I, II, III, IV, V로 하여 분석법의 전 조작을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고, 각 직선식 결정계수(R²)로부터 직선성을 평가하였다. 정확성은 염산티클로피딘 표준품(99.0%) 100 mg을 정밀히 취하여 각 시험액(물)에 녹여 정확하게 100 ml로 한 것을 표준원액(1.0 mg/ml)으로 하고, 시험약 B의 1정을 시험액(물) 1000 ml에 녹인 액을 제제 희석액으로 하였다. 표준원액 및 제제 희석액을 취하여 시험액(물)을 넣어 만든 각각 약 67.5, 125.0, 250.0 µg/ml 해당액을 정확성 시험용액으로 하여 각 농도의 정확성시험용액 I, II, III 용액에 대해서 분석법의 전 조작을 각 농도당 3회씩 반복 측정된 결과로부터 회수율(%)을 계산하여 정확성을 평가하였다. 정밀성은 염산티클로피딘 표준품(99.0%) 100 mg을 정밀히 취하여 시험액(물)에 녹여 정확하게 100 ml로 한 것을 표준원액(1.0 mg/ml)으로 하고, 표준원액 20 ml를 취하여 시험액(물)을 가하여 100 ml로 한 정밀성시험용액을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터

상대표준편차(%)를 계산하여 정밀성을 평가하였다. 정량한계는 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 구하였다.

실험결과 및 고찰

예비시험

염산부플로메딜 정은 대한약전 일반정보 "경구용약품의 용출 규격 설정 지침" 예비시험 조건에 따라 DISTEK, US/210C

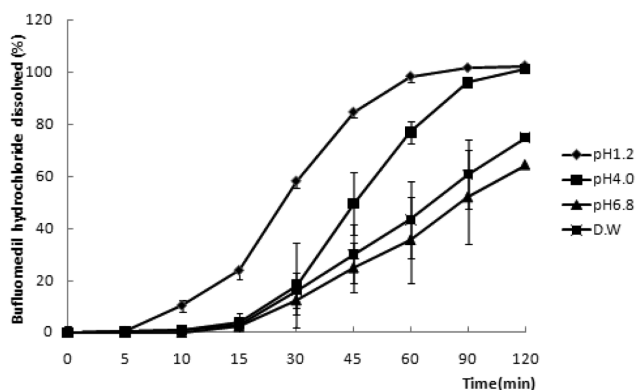


Fig. 2 – Preliminary dissolution profiles of buflomedil hydrochloride tablets A.

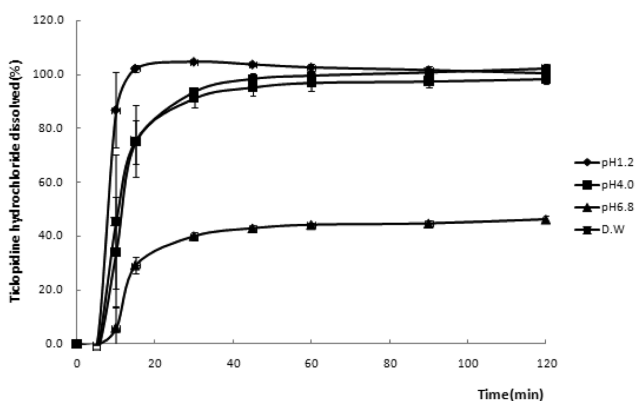


Fig. 3 – Preliminary dissolution profiles of ticlopidine hydrochloride tablets B.

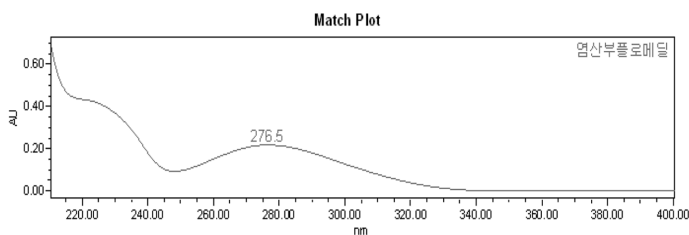
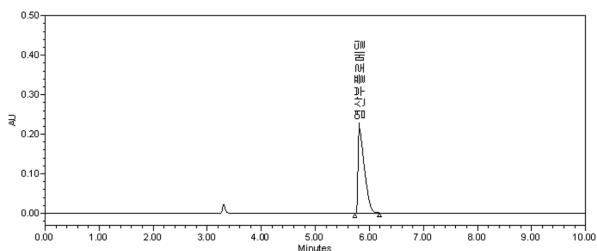


Fig. 4 – Chromatogram and PDA scan of buflomedil hydrochloride solution.

Table II – Linearity of HPLC analytical condition for buflomedil hydrochloride tablets

Standard solution	Concentration (µg/ml)	Peak area	Regression direct wire
I	1.0	12300	y=13015.8x-2804.7 r ² =1.0
II	25.0	323787	
III	75.0	973152	
IV	125.0	1614436	
V	180.0	2346717	
I	1.0	12775	y=12989.8x-1423.8 r ² =1.00
II	25.0	319920	
III	75.0	972702	
IV	125.0	1628152	
V	180.0	2333181	
I	1.0	12131	y=13097.8x-1520.0 r ² =1.0
II	25.0	326786	
III	75.0	982504	
IV	125.0	1628241	
V	180.0	2360430	
Mean of slope	13034.5		y=13034.5x-1916.2 (y: area, x: concentration)
Mean of intercept	-1916.2		
SD of slope	56.4		
SD of intercept	771.0		

Table III – Accuracy of HPLC analytical condition for buflomedil hydrochloride tablets

Standard solution	Concentration (µg/ml)	Peak area	Actual concentration (µg/ml)	Recovery (%)
1-I	37.5	479136	36.9	98.4
1-II	75.0	986204	75.8	101.1
1-III	150.0	1965416	150.9	100.6
2-I	37.5	487749	37.6	100.2
2-II	75.0	977827	75.2	100.2
2-III	150.0	1922196	147.6	98.4
3-I	37.5	495520	38.2	101.8
3-II	75.0	975537	75.0	10.0
3-III	150.0	1971586	151.4	101.0
Total mean value (%)			100.2	
Total standard deviation (%)			1.1	
Number of sample			9	
95% confidence interval			99.3~101.1	

용출기를 사용하여 용출양상을 비교 검토한 결과 pH 1.2 시험액과 pH 4.0 시험액을 제외하고는 다른 시험액에서는 전반적으로

Table IV – Precision of HPLC analytical condition for buflomedil hydrochloride tablets

Concentration (µg/ml)	Number of measurement	Actual concentration (µg/ml)	Average	Standard deviation	Relative standard deviation
120.0	1	119.5	119.5	0.04	0.04
	2	119.5			
	3	119.5			
	4	119.4			
	5	119.5			
	6	119.4			

Table V – Validation of analytical method for dissolution of buflomedil hydrochloride tablets

Dissolution medium	Characteristics	Results
pH 1.2	Specificity	The analyte chromatographic peak is not attributable to more than one component
	Linearity	γ ² >0.999
	Accuracy (n=9)	100.2±1.1
	Precision (n=6)	RSD=0.04
	Limits of quantitation	0.6 µg/ml

낮은 용출률을 나타내었다(Fig. 2). 이를 근거로 시험의 용이성 등을 고려하여 pH 1.2를 시험액으로 선정하였고, 회전속도를 높여 시험시간의 효율성을 높였다. 염산티클로피딘 정은 대한약전 일반정보 "경구용약품의 용출 규격 설정 지침" 예비시험 조건에 따라 DISTEK, US/210C 용출기를 사용하여 용출양상을 비교 검토한 결과 pH 1.2, pH 4.0, 물 시험액에서 모두 30분 이내에 80% 이상에 도달하였으나, pH 6.8 시험액에서는 낮은 용출률을 보였다(Fig. 3). 이를 근거로 시험의 용이성 등을 고려하여 물을 시험액으로 선정하였다.

HPLC의 분석조건 확립

염산부플로메딜 정 – 용출시험 분석법의 밸리데이션 결과 포토다이오드어레이(PDA)를 이용하여 주성분 피크의 단일성 여부를 확인하였다(Fig. 4). 염산부플로메딜은 1~180.0 µg/ml의 범위에서 결정계수(R²) 0.999 이상을 나타내었고(Table II), 정확성은 염산부플로메딜의 경우 표준액 I, II, III 용액(각각 37.5, 75.0, 150.0 µg/ml)을 가지고 분석법 전 조작을 각 농도 3회씩 반복 측정된 결과 평균 회수율 100.2%, 표준편차 1.1%의 결과를 나타내었다(Table III). 정밀성은 정밀성 시험용액을 가지고 분석법 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터 구한 상대표준편차는 0.04%였으며(Table IV), 정량한계는 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 측정하였을 때 0.6 µg/ml로 나타났었다(Table V).

염산티클로피딘 정 – 용출시험분석법의 밸리데이션 결과 포토다이오드어레이(PDA)를 이용하여 주성분 피크의 단일성 여부

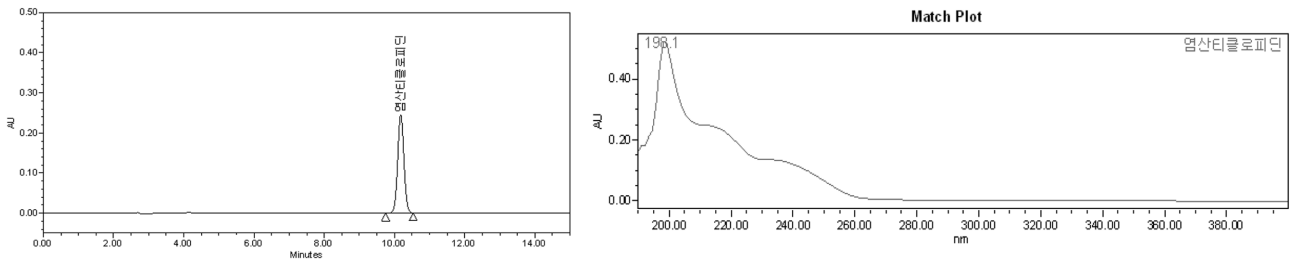


Fig. 5 – Chromatogram and PDA scan of ticlopidine hydrochloride solution.

Table VI – Linearity of HPLC analytical condition for ticlopidine hydrochloride tablets

Standard solution	Concentration (µg/ml)	Peak area	Regression direct wire
I	5.0	92100	$y=20471.3x-34499.4$ $r^2=1.0$
II	50.0	971651	
III	100.0	1969935	
IV	200.0	4006694	
V	300.0	6061757	
I	5.0	86361	$y=20229.5x-21391.9$ $r^2=1.0$
II	50.0	966404	
III	100.0	1982262	
IV	200.0	3993622	
V	300.0	5982209	
I	5.0	93533	$y=20281.5x-19193.6$ $r^2=1.0$
II	50.0	990910	
III	100.0	1968787	
IV	200.0	3984496	
V	300.0	6017824	
Mean of slope	20327.4		$y=20327.4x-25028.3$ (y: area, x: concentration)
Mean of intercept	-25028.3		
SD of slope	127.3		
SD of intercept	8275.5		

Table VII – Accuracy of HPLC analytical condition for ticlopidine hydrochloride tablets

Standard solution	Concentration (µg/ml)	Peak area	Actual concentration (µg/ml)	Recovery (%)
1-I	67.5	1320902	66.2	99.1
1-II	125.0	2521967	125.3	101.3
1-III	250.0	5009033	247.7	100.1
2-I	67.5	1307721	65.6	98.1
2-II	125.0	2460683	122.3	98.8
2-III	250.0	4904691	242.5	98.0
3-I	67.5	1334736	66.9	100.1
3-II	125.0	2507573	124.6	100.7
3-III	250.0	4992295	246.8	99.7
Total mean value (%)			99.5	
Total standard deviation (%)			1.1	
Number of sample			9	
95% confidence interval			98.7~100.4	

정량한계는 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 측정하였을 때 정량한계는 4.1 µg/ml로 나타났다(Table IX).

를 확인하였다(Fig. 5). 염산티클로피딘 은 5~300 µg/ml의 범위에서 결정계수(R^2) 0.999 이상을 나타내어 양호한 직선성을 나타내었다(Table VI). 염산티클로피딘 은 정확성 시험용액 I, II, III(각각 67.5, 125.0, 250.0 µg/ml)을 가지고 분석법 전 조작을 각 농도 3회씩 반복 측정한 결과 평균 회수율 99.5%, 표준편차 1.1%의 결과를 나타내었다(Table VII). 정밀성시험용 표준액을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정한 결과로부터 구한 상대표준편차는 0.2%의 결과를 나타내었고(Table VIII),

결론

염산부플로메딜 정과 염산티클로피딘 정의 용출시험조건 설정을 위해 시험약을 선정하여 "경구용약품의 용출 규격 설정 지침"에 따라 각 용출액(pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 시험액 및 물)에 대한 용출시험을 수행하였다. 그 중 예비시험 결과를 바탕으로 용출액을 염산부플로메딜 정은 pH 1.2를 시험액으로 정하였고, 염산티클로피딘 정은 물을 시험액으로 선정하였다. 선정된 용출

Table VIII – Precision of HPLC analytical condition for ticlopidine hydrochloride tablets

Concentration (µg/ml)	Number of measurement	Actual concentration (µg/ml)	Average	Standard deviation	Relative standard deviation
200.0	1	200.5	201.1	0.5	0.2
	2	201.3			
	3	201.4			
	4	201.4			
	5	200.7			
	6	201.5			

Table IX – Validation of analytical method for dissolution of ticlopidine hydrochloride tablets

Dissolution medium	Characteristics	Results
Water	Specificity	The analyte chromatographic peak is not attributable to more than one component
	Linearity	$r^2 > 0.999$
	Accuracy (n=9)	99.5 ± 1.1
	Precision (n=6)	RSD=0.2
	Limits of quantitation	4.1 $\mu\text{g/ml}$

액으로 염산부플로메딜 정과 염산티클로피딘 정의 용출시험의 분석방법을 설정하기 위해 "의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침"에 따라 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 정량한계를 확인하였으며, 용출규격 설정에 적합한 용출시험법을 개발하였다. 이는 신속하고 재현성 있는 시험법의 설정으로 의약품의 품질관리 수준을 향상시킬 수 있으며, 「대한약전의 의약품 기준」 중 용출규격이 미 설정된 경구용 고형제에 대해 용출조건과 시험 방법 및 그 기준을 설정하는데 도움이 될 것이다.

감사의 말씀

본 연구는 식품의약품안전청의 자체연구개발사업(10171의약안 213)으로 대구지방식품의약품안전청에서 수행하였습니다.

참고문헌

1) 대한약전 9개정 : 경구용의약품의 용출규격 설정 지침 (2007).

- 2) 식품의약품안전청 고시 : 의약품동등성시험관리규정 (2005).
- 3) 대한약전 9개정 : 의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침 (2007).
- 4) McTavish, D., Faulds, D. and Goa, K. L. : An updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet dependent disorders. *Drugs* **40**, 238 (1990).
- 5) Handin, R. I. : Disorders of the platelet and vessel wall. In: Fauci, A. S., Braunwald, E., Isselbacher, K. J. *Harrisons principle of internal medicine*. 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill Book Co 735 (1998).
- 6) Yu, K. H., Lee, B. C., Kwon, K. H., Song, H. K. and Kim, S. M. : The inhibitory effect of ticlopidine to platelets aggregation. *J. Korean Neurol. Assoc.* **12**, 436 (1994).
- 7) Haas, W. K., Easton, J. D. and Adams, H. P. : A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirine for prevention of stroke in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* **321**, 501 (1989).
- 8) Lanzon, L., Bergqvist, D., Boberg, J., Boberg, M., Eriksson, I., Lindgarde, F. and Persson, G. : Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicenter Study. *J. Intern. Med.* **227**, 301 (1990).
- 9) Symeonidis, A., Kouraklis-Symeonidis, A., Seimeni, U., Galani, A., Giannakoulas, N., Fragopanagou, E., Tiniakou, M., Matsouka, P. and Zoumbos, N. : Ticlopidine-induced aplastic anemia: two new case reports, review, and meta-analysis of 55 additional case. *Am. J. Hematol.* **71**, 24 (2002).
- 10) 식품의약품안전청 : 대한약전의 의약품등 기준 제 3개정 (2007).