

지원자의 케토롤락트로메타민 정제에 대한 생물학적 동등성 연구

정연복 · 이준섭^a · 한 건
충북대학교 약학대학, ^a충북대학교병원 약제부

Bioequivalence Study of Ketorolac Tromethomin Tablets in Human Volunteers

Youn Bok Chung, Jun Seup Lee^a, and Kun Han

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea
^aChungbuk National University Hospital, Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea

A bioequivalence study of the Kerola tablets (Dongkwang Pharmaceutical Co., Korea) to the Tarasyn tablets (Roche Co., Korea), formulations of ketorolac trometamine(KTR), was conducted. Sixteen healthy Korean male subjects received each formulation at the dose of 10 mg as KTR in a 2 x 2 crossover study. There was a 1-week washout period between the dose. Plasma concentrations of KTR were monitored by an HPLC method for over a period of 12 hr after each administration. AUC (area under the plasma concentration-time curve) was calculated by the linear trapezoidal method. C_{max} (maximum plasma drug concentration) and T_{max} (time to reach C_{max}) were compiled from the plasma drug concentration-time data. Analysis of variance (ANOVA) revealed that there are no differences in AUC, C_{max} and T_{max} between the formulations. The apparent differences between the formulations in these parameters were all far less than 20% (i.e., 2.31, 8.19 and 0% for AUC, C_{max} and T_{max} , respectively). Minimum detectable differences (%) at $\alpha=0.1$ and $1-\beta=0.8$ were all less than 20% difference in these parameters between the formulations were all over 0.8. The 90% confidence intervals for these parameters were also within 20%. These results satisfy the bioequivalence criteria of the Korea Food and Drug Administration (KFDA) guidelines (No. 1998-86). Therefore, these results indicate that the 2 formulations of KTR are bioequivalent and, thus, may be prescribed interchangeably. (Kor. J. Clin. Pharm. 1998; 8(2): 101-106)

□ Keywords – Ketorolac tromethamine, Kerola, Tarasin, Bioequivalence

케토롤락은 프로스타그란딘 생성에 관여하는 cyclooxygenase의 작용을 억제하여 진통작용을 나타낸다.^{1,2)} 케토롤락은 중등도 및 중증 통증에 효과적이며, 다른 비스테로이드성 및 비마약성 진통제에 비해 약효가 현저하게 높다고 알려져 있다.^{3,4)} 특히 몰핀과 같은 아편류 진통제와 약효가 비슷하다고 보고되고 있다. 또한, 케토롤락을 트로메타민과 염을 형성시키면, 경구 투여시 정맥투여 및 근육주사와 유사한 생체이용률을 보인다고 보고되고 있다(Fig. 1).^{5,6)}

국내에서도 케토롤락트로메타민 정제의 개발에 관

교신저자: 정 연 복
361-736 충북 청주시 흥덕구 개신동 산 48
충북대학교 약학대학
TEL. 0431-261-2824, FAX. 0431-274-0752

한 관심이 높다. 그러나 동일성분, 동일함량인 제제라 하더라도 인체에 투여시 흡수의 차이 때문에 임상효과에 차이가 있을 수 있고, 또한 예기치 못한 부작용을 초래할 수도 있기 때문에 이미 개발된 제품과 동일한 유효성분을 동량 포함한 다른 제품을 평가 하는데 있어서 화학적 동등성 개념보다는 생물학적 동등성 개념이 중요하다. 이에 본 연구에서는 국내에서 개발

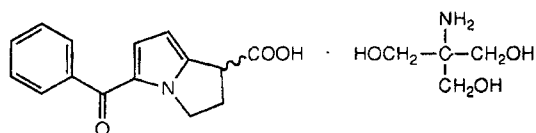


Fig. 1. Chemical structure of ketorolac trometamine.

된 케로라 정(동광제약, 시험제제)을 타라신정(한국로슈)을 대조제제로하여 생물학적 동등성을 검증하고자 하였다. 즉, 건강한 남자 지원자 16명에게 2기 2제 라틴방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻어진 생체이용률 파라메타인 AUC, C_{max} , 및 T_{max} 에 대해 분산분석을 시행하여 두 제품의 생물학적 동등성을 비교 평가하고자 하였다.

실험 방법

시료, 시약 및 기기

생물학적 동등성 시험 대조약으로는 시판 타라신정(Tarasyn, 케토롤락트로메타민으로서 10 mg: Lot No. F60431, Roche Co., Korea)을, 시험약으로는 케로라 정(Kerola, 케토롤락트로메타민으로서 10 mg: Lot No. #KT01, Dongkwang Pharm. Co., Ltd., Korea)을 사용하였고, 기타 시약은 HPLC용 또는 특급을 사용하였다.

분석기기로서는 미량원심분리기(Beckman Instruments, INS, TJ-6), 용출시험기(Prlabo Co., Dissolutest), PH측정기(Dong-woo Medical System, PH/ION meter, DP-88), 흡광도 측정기(Jusco Co., Ltd., V-530), 액체크로마토그래프장치(Jusco Co., Ltd, PU-980 Intelligent Pump, 970UV/VIS Detector, 807-IT Integrator) 등을 사용하였다.

용출시험

용출시험용 시험액으로 pH 1.2 (대한약전 붕해시험액 제1액), pH 6.8 (0.05M 인산염완충액) 및 물의 3종의 액을 사용하였다. 용출시험의 조건은 USP 23의 케토롤락트로메타민 정제항의 용출시험항에 따라 조작하였다. 용출시험기에 시험액 600 ml를 넣고 37°C가 유지되도록 조정한 후 정제를 각각 1개씩 넣고 대한약전 용출시험법 제 2법(패들법)에 따라 50 rpm으로 회전하였다. 용출 개시 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20 및 30분마다 용출액 5 ml씩 취하고 각 시험액을 5 ml씩 보충하였다. 용출액은 취한 즉시 0.45 μ m 멤브레인필터로 여과하고 시험액을 대조로 322 nm에서 흡광도를 측정하여 케토롤락트로메타민 표준액(10 μ g/ml)의 흡광도와 비교하여 용출량을 산출하였다. 각 시료에 대해 3회 시험하여 평균값을 용출량으로 하였다.

피험자 선정 및 관리

본 실험에 참여한 지원자는 충북대학교 병원에서

내과의사의 검진 및 식품의약품안전청 고시 제1998-86호 생물학적 동등성 시험기준⁷⁾에 의거하여 혈액 임상화학적 검사를 실시한 후 타 질병이 있거나 본 실험에 참여시키기에 부적합한 경우를 제외한 16명의 건강한 남자 지원자(연령 20-25세 (평균 22.4세), 체중 53-75 kg (평균 62.8kg), 키 165-177 cm (평균 171.2 cm))를 대상으로 하였다. 이들 지원자에게는 본 실험에 대해 충분한 설명을 하고 서면상의 동의서를 받은 후 무작위 추출하였다. 모든 지원자는 각 실험시기 일주일전부터 커피, 술 및 타 약물의 복용을 일체 금지시켰으며, 실험기간중에는 연구자의 지시에 따라 동일 식단의 식사 및 활동을 하게 하였고, 식사에 의한 영향을 배제하기 위하여 투약전 12시간 이상 절식한 상태에서 오전 8시에 투약하고 투약 후 6시간까지 절식상태를 유지하고 12시간까지 경시적으로 채혈하였다.

약물투여 및 혈액채취

제 2기 2제 라틴방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 16명의 피험자를 각 8명씩 무작위로 2군으로 나누는 다음 약물을 투여하였다. 제2기 실험은 제1기 실험 후 일주일의 휴약기간을 가진 다음, 교차하여 동일한 방법으로 실시하였다.

혈액채취는 왼쪽 팔의 상완정맥(cephalic vein)에 장치된 카테터(scalp-vein set, 23G)로부터 약물투여 후 0.167, 0.333, 0.667, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 및 12시간의 10시점으로하여 매 시점마다 8ml씩 취하였다. 채혈한 후 관 속에 남아 있는 혈액은 헤파린처리 생리식염수를 사용하여 정맥내로 주입시켜 혈액응고를 방지하고, 다음 시점의 혈액을 채취하기 전에는 헤파린의 혼입을 방지하기 위하여 매번 약 2 ml의 혈액을 빼내어 버렸다. 채취된 혈액을 냉장고에서 20분간 방치한 다음 3000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리하고, 분리된 혈청은 약물농도 분석때까지 -70°C의 냉동고에 보관하였다.

혈청중의 케토롤락트로메타민의 분석

혈청중 약물농도 분석은 Chun 등⁸⁾의 방법을 개량하여 사용하였다. 피험자로부터 채취하여 얻은 동결혈청을 실온에 방치하여 녹이고 1분간 진탕한 다음 이 혈청 1.0 ml에 내부표준물질로서 물에 녹인 케토프로펜 용액(100 μ g/ml) 100 μ l 및 1N HCl 200 μ l씩을 넣고 수초간 진탕하여 섞었다. 다음에 hexan:에틸 혼합액(7:3 v/v) 7.0 ml를 넣어 10분간 진탕하여 추출하고 3000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 유층 5.0 ml를

원심분리관에 옮긴 다음 0.1%트로메타민 용액 400 μ l를 넣고 3분간 진탕하여 역 추출하였다. 이것을 3000 rpm에서 15분간 원심분리하고 수층으로부터 20 μ l를 취하여 HPLC에 주입하였다. 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 케토롤락트로메타민의 피크면적의 비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈청중 케토롤락트로메타민의 농도를 산출하였다.

전처리된 혈장시료는 다음의 HPLC 조건에서 정량하였다. 장치로는 Jasco Co. Ltd.의 HPLC (Model: PU-980 Intelligent pump)를, 검출기로는 970 UV/VIS Detector를, 칼럼으로는 reversed-phase C-8 Column(5 μ m, 4.6 \times 250 mm, Shiseido, Japan)을, 데이터 처리장치로는 807-IT Integrator를 썼고 PreColumn으로는 Lichrosorb RP-18 5U가 내장된 precolumn Module (Alltech)을 사용하였다. 이동상으로는 아세트니트릴:물:메탄올:트리에틸아민 혼합액 (35:55:10:0.1 v/v, 인산 수용액으로 pH를 3.2로 조절)을 사용하고 유속 1.0 ml/min 및 검출 파장 300 nm에서 정량하였다.

약물속도론적 해석 및 통계 처리

생물학적 동등성 평가를 위한 혈청중 농도-시간 곡선하면적(AUC_{0-12hr})은 마지막 채혈시간인 12시간까지 사다리꼴 공식에 따라 구하였으며 최고 혈청중 농도(C_{max})와 최고 혈청중 농도 도달시간(T_{max})은 실제 측정치를 사용하였다. 한편, 두 제제간의 약물속도론적 차이를 검토하기 위하여 다음과 같은 파라미터를 산출하였다.

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-12hr} + \int_{12hr}^{\infty} Cdt \tag{1}$$

$$AUMC = \int_0^{\infty} t \cdot Cdt \tag{2}$$

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC_{0-\infty}} \tag{3}$$

$$CLt = \frac{DOSE}{AUC_{0-\infty}} \tag{4}$$

$$V_{dss} = CLt \cdot MRT \tag{5}$$

여기서 AUC_{0-∞} 및 AUMC는 사다리꼴면적공식과 extrapolation법의 합으로 산출하였으며, MRT는 평균 체류시간, CLt는 전신 클리어런스, V_{dss}는 정상상태 분포용적을 각각 나타낸다.

생물학적 동등성 평가

식품의약품안전청 고시 제 1998-86호 생물학적 동등성 시험기준⁷⁾에 의거하여 두 제제의 생체이용률 파라메타들(AUC, C_{max}, T_{max})을 비교 함으로써 두 제제의 동등성여부를 판정하였다. 즉, 각 파라미터에 대하여 분산분석(ANOVA)을 시행하여 교차시험이 이루어졌는지를 확인하고, 평균치의 차이(대조약의 20% 이내), 검출력 또는 최소검출차($\alpha=0.05$ 또는 0.1의 조건에서 $1-\beta>0.8$ 이거나, $1-\beta=0.8$ 의 조건에서 최소검출차가 20% 미만) 및 90% 신뢰한계 등을 구하여 종합적으로 고찰함으로써 두 제제의 생물학적 동등성 여부를 검정하였다. 얻은 데이터는 국내에서 개발한 K-Betest프로그램⁹⁾을 사용하여 처리하였다.

결과 및 고찰

용출시험

케토롤락트로메타민(KTR)이 산성약물임을 고려하고 USP 23 케토롤락트로메타민 정제함의 용출시험 규정에 시험액으로 물 600 ml를 사용하고 회전수를 50 rpm으로 되어 있음을 고려하여 시험액을 물, pH 1.2 및 6.8 완충액 세가지로 하여 용출시험을 하였다 (Fig. 2). 대조약(타라신 정)과 시험약(케로라 정)의 물에서의 용출 양상은 거의 일치하였다. 두 제제 모두 20분대에 96% 용출되어 USP기준인 45분대에 75% 이상 용출되어야 한다는 규정을 만족시켰다. 이와 같이 물에서 신속하게 용출되는 것은 케토롤락이 pKa 3.43인 약산성 약물로 트로메타민과 수용성염을 이루고 있기 때문으로 생각된다. 한편, pH 1.2 완충액에서 시험약은 대조약보다 용출률이 다소 빠르게 나타났으며, pH 6.8에서는 거의 일치하는 양상을 나타내었다. 이는 KTR이 약산의 수용성 유기염이라 하더라도 위액의 조건인 pH 1.2에서는 용출이 다소 지연 될 수 있고, 이어서 소장의 조건인 pH 6.8에서는 용출이 증가되었기 때문으로 생각된다. 시험약의 pH 1.2 및 6.8 완충액에서의 20분대 용출률은 각각 92.39%, 98.11%를 나타내었다. pH 1.2 완충액에서 다소 차이를 나타내었으나, 물 및 pH 6.8 완충액에서 두 제제 간에 거의 같은 용출양상을 나타낸 사실로 보아 두 제제는 생물학적으로 동등할 것으로 추정되었다.

혈청중 약물농도 추이 및 약물속도론적 평가

HPLC분석시 KTR의 유지시간은 5분대, 내부표준 물질은 8분대로서 각 물질의 분리상태가 양호하였다

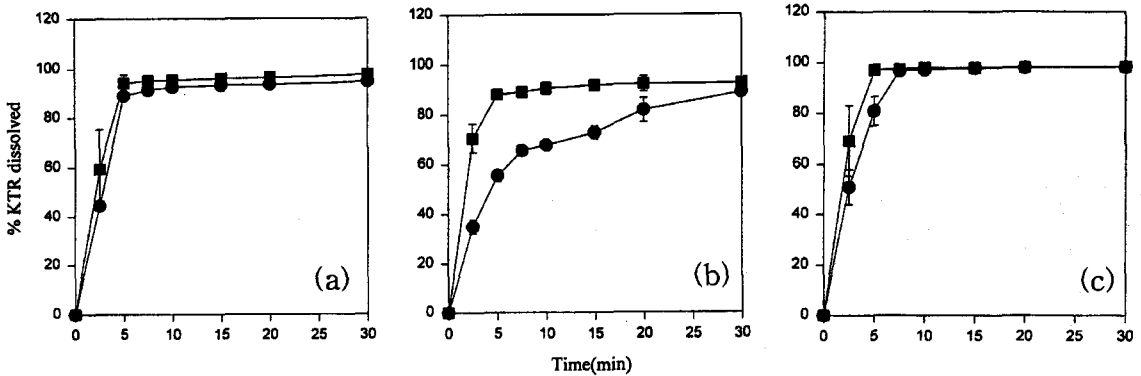


Fig. 2. Dissolution profiles of ketorolac trometamine tablets (●; reference, ■; test) in water (a), pH 1.2 buffer (b), and pH 6.8 buffer (c). Each point represents the mean \pm S.E. of three different experiments.

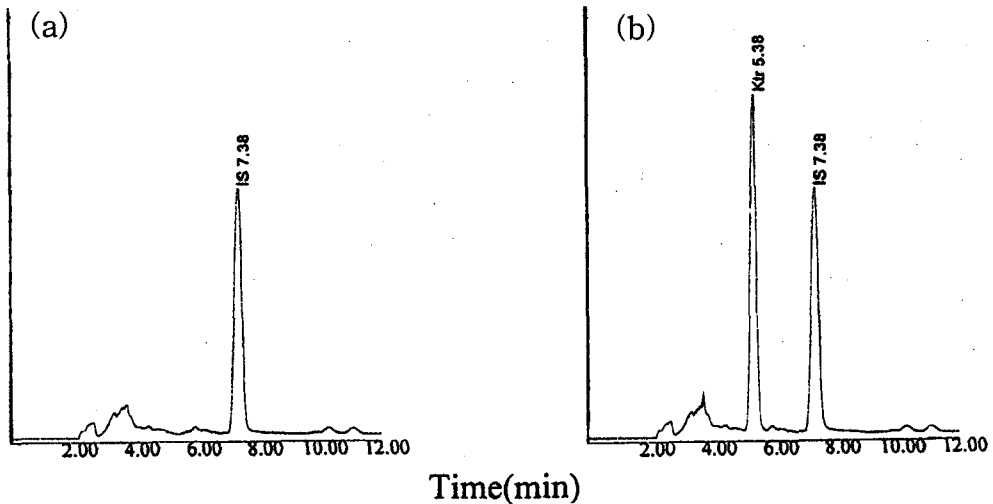


Fig. 3. HPLC chromatogram of ketorolac trometamine (Ktr, 5.38 min) and internal standard (ketoprofen(IS), 7.38 min). (a) Blank serum spiked with internal standard, (b) Serum spiked with ketorolac trometamine and internal standard.

(Fig. 3). 또한, 혈청을 사용한 검량선은 KTR농도 0.05-10 $\mu\text{g/ml}$ 에서 직선성($r>0.999$)을 나타내었다. 시험약과 대조약 각각 1정을 지원자 16명에게 교차시험법에 따라 경구투여한 다음 일정시간마다 채혈하여 얻어진 혈청중 KTR의 농도는 Fig. 4와 같다. KTR은 경구투여시 흡수속도가 비교적 빠르며, 혈청중 농도가 12시간까지 검출되었다. 이들 데이터로부터 구한 속도론적 파라미터를 Table 1에 나타내었다. AUC, C_{max} , T_{max} , MRT, CL_t 및 Vd_{ss} 모두 대조제제와 시험제제 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다. 한편, $AUC_{0-\infty}$ 및 $AUC_{0-12\text{hr}}$ 의 차이로부터 계산한 $AUC_{12\text{hr}-\infty}$ 는 $AUC_{0-\infty}$ 의 15% 이내로 작았다. 따라서 생물학적 동등성 검정

에는 데이터가 없는 부분에 의한 오차를 줄이기 위하여 $AUC_{0-12\text{hr}}$ 를 사용하였다.

미국 신텍스연구소에서 발표한 문헌⁵⁾에 의하면 케토롤락트로메타민 1정(10 mg)을 경구투여한 후 산출한 AUC는 $4.81 \pm 1.34 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, C_{max} 는 $0.81 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$, T_{max} 는 $0.89 \pm 0.63 \text{ hr}$ 이었다고 보고되고 있다. 본 시험과 AUC는 큰 차이를 보이지 않았으나 C_{max} 및 T_{max} 는 2배 정도 차이를 보였다. 즉, T_{max} 는 2배 정도 작았고, C_{max} 는 2배 정도 높게 나타났다. 이는 인체 시험시 피험자의 관리상태 및 조건이 다르거나, 동양인과 서양인의 차이일 것으로 추정된다. 그러나 미국인을 대상으로 한 다른 보고^{10,11)}에서는 T_{max} 가 각각

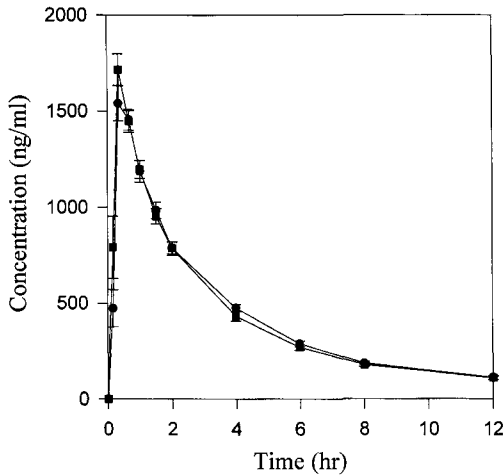


Fig. 4. Mean serum ketorolac trometamine profiles from Tarasyn (reference drug, ●) and Kerola (test drug, ■) tablets (mean ± S.E., n=16).

약 0.5시간 및 0.33시간으로 서로 다르게 나타난 점을 고려하면, 피험자의 관리상태 및 조건의 차이일 것으로 생각된다. 또한 맥시코인을 상대적으로 보고¹²⁾에서는 T_{max} 가 0.47시간으로 나타나 본 시험에서의 결과와 유사하였다. 따라서 인체를 대상으로한 동등성 시험에서는 피험자의 상태 및 조건을 동등하게 관리하는 것이 중요하다는 것을 알 수 있다.

한편, 케토롤락트로메타민 정제의 경구투여시 멀티플피크현상이 보고되고 있다.¹³⁾ 본 시험에서도 피험자 16인 중 4인에서 멀티플피크현상이 관찰되었다.

그러나 C_{max} 및 T_{max} 각 비교항목에는 영향을 미치지 않았다.

생물학적 동등성 검정

AUC_{0-12hr} , C_{max} 및 T_{max} 에 대한 통계 검정을 실시한 결과를 Table 2에 나타내었다. 분석결과로부터 대조약에 대한 두 제제의 AUC_{0-12hr} , C_{max} 및 T_{max} 의 차이가 각각 2.3%, 8.2% 및 0%로 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 대조의 20%이내일 때 동등한 것으로 한다고 하는 동등성의 전제조건을 만족하였다. 분산분석에 의한 검정은 유의수준 $\alpha=0.1$, $1-\beta=0.8$ 이상일 때의 최소검출차를 계산하였는데 이 경우 AUC_{0-12hr} , C_{max} 및 T_{max} 의 최소검출차가 7.2%, 9.3% 및 19%로 유의수준 0.05-0.1 하에 정도 0.8이상일 때 최소검출차가 20%이하이어야 한다고하는 기준을 만족하였으며, F검정결과 군간 순서효과도 검정되지 않아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 또한 두제제의 생체내이용률차의 신뢰한계를 구하여 본 결과 각각 7.1%, 14% 및 12%로 신뢰한계가 20%이내에 들어야 한다는 조건을 만족하였다. 따라서 이들 두 제제는 평가 항목 AUC_{0-12hr} , C_{max} 및 T_{max} 에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

결론

동광제약 (주)로부터 제공받은 케로라 정(시험약)과 한국로슈의 시판 타라신 정(대조약)을 식품의약품안

Table 1. Pharmacokinetic parameters of ketorolac trometamine (mean(S.E.), n=16) following po administration of test and reference tablets at a dose of 10mg (one tablet each)*

	AUC_{0-12hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$)	MRT (hr)	CL_t (ml/min/kg)	Vd_{ss} (ml/kg)
Reference	5.24 (0.77)	1.63 (0.29)	0.420 (0.14)	6.12 (0.27)	4.95 (0.16)	0.470 (0.023)	137 (4.25)
Test	5.12 (0.79)	1.76 (0.28)	0.420 (0.14)	6.07 (0.22)	5.33 (0.33)	0.468 (0.017)	149 (9.56)

*No statistical difference was found between the drugs in all of the parameters.

Table 2. Summary of Bioequivalence Test according to KGBT criteria

Item	Difference in Mean (%)	Minimum Detection Difference at $\alpha=0.05$ or 0.1, and $1-\beta=0.8$	90% Confidence Interval
Criteria	Within 20% of Reference Drug	<20%	$\leq \pm 20\%$
AUC	2.3%	7.5% at $\alpha=0.1$	-2.5%-7.1%
C_{max}	8.2%	9.3% at $\alpha=0.1$	-2.0%-14%
T_{max}	0%	19% at $\alpha=0.1$	-13%-13%

전청 고시 제 1998-86호 생물학적 동등성 시험기준⁷⁾에 의거하여 건강한 남성 지원자 16명에게 2×2 라틴 방격법에 따라 교차로 1정(록소프로펜나트륨으로서 10 mg)씩 경구투여한 후 12시간까지 채혈하여 각 피험자들의 혈장중 약물농도 데이터로부터 AUC, C_{max}, T_{max} 등의 파라미터를 구하고 이에 대해 ANOVA 및 두 제제의 동등성 여부를 시험하였다.

ANOVA 결과 교차시험이 적절히 수행되었음을 확인하였으며, 두 제제의 AUC, C_{max} 및 T_{max} 간에는 유의성있는 차이가 없었다. 생물학적 동등성 기준에 따라 AUC, C_{max} 및 T_{max}의 동등성 여부를 검정한 결과, 두 제제의 동등함이 입증되었다. 따라서 케로라 정은 타라신 정과 생물학적으로 동등하다고 판단되었다.

감사의 말씀

본 연구는 동광제약(주)의 연구비 지원에 의하여 충북대학교 약품자원개발연구소에서 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1. M.M.T. Buckley and R.N. Brogden, Ketorolac, A review of its pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 39: 86-109.
2. V. Granados-Soto, F.J. Flores-Murrieta, G. Hernandez, E. Hong and F.J. Lopez-Munoz, Evidence against the participation of μ - and κ -opioid receptors in the analgesic activity of ketorolac in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 1995; 47: 514-17.
3. J.A. Forbes, G.A. Butterworth, W.H. Burchfield and W.T. Beaver, Evaluation of ketorolac, aspirin and acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain. *Pharmacother.* 1990; 10(suppl.): 77S-93S.
4. D.A. O'Hara, R.J. Gragen, M. Kinzer and D. Pemberton, Ketorolac trometamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987; 41: 556-61.
5. D. Jung, E.J. Mrosczak and L. Bynum, Pharmacokinetics of ketorolac trometamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 35: 423-25.
6. E.J. Mrosczak, D. Jung, J. Lee, L. Bynum, H. Sevelius and I. Massey, Ketorolac trometamine pharmacokinetics and metabolism after intravenous, intramuscular, and oral administration in humans and animals. *Pharmacother.* 1990; 10(suppl.): 33S-39S.
7. 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호 생물학적 동등성 시험기준 1998.
8. I.K. Chun, H.H. Kang and H.S. Gwak, Determination of ketorolac in human serum by high-performance liquid chromatography. *Arch. Pharm. Res.* 1996; 19(6): 529-34.
9. R. Sauter, V.W. Steinijans, E. Diletti, A. Bohm and H.U. Schulz, Presentation of results from bioequivalence studies, *Int. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 30: 233-56.
10. D. Jung, E.J. Mrosczak, A. Wu, T.L. Ling, H. Sevelius and L. Bynum, Pharmacokinetics of ketorolac and p-hydroxyketorolac following oral and intramuscular administration of ketorolac trometamine. *Pharm. Res.* 1989; 6: 62-65.
11. N.S. Jallad, D.C. Garg, J.J. Martinez, E.J. Mrosczak and D.J. Weidler, Pharmacokinetics of single-dose oral and intramuscular ketorolac trometamine in the young and elderly. *J. Clin. Pharmacol.* 1990; 30: 76-81.
12. F.J. Flores-Murrieta, V. Granados-Soto, G. Castaneda-Hernandez, J.E. Herrera and E. Hong, Comparative bioavailability of two oral formulations of ketorolac trometamine: Dolac and Exodol. *Biopharm. Drug. Disp.* 1994; 15: 129-36.
13. J.-H. Kim, S.-J. Chung, M.-H. Lee and C.-K. Shim, Study on multiple peaks in serum ketorolac concentration versus time profile after intramuscular and oral administrations in humans. *Proceedings of the 26th annual academic convention of the Korean Society of Pharmaceutics* 1996; 105.