

플루옥세틴 캡슐제의 지원자에 대한 생체이용률 및 대사율 비교

강원구 · 박용순 · 조규행* · 최준식** · 권광일[#]

충남대학교 약학대학, *명인제약 주식회사, **광주광역시 조선대학교 약학대학

(Received July 16, 1998)

Comparative Bioavailability and Metabolism of Two Capsule Formulations of Fluoxetine in Human Volunteers

Won-ku Kang, Yong-soon Park, Gyu-haeng Cho*,
Jun-sik Choi** and Kwang-il Kwon[#]

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764,

*Myung-in Pharm. Co., LTD., Seoul 151-080,

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

Abstract—Fluoxetine is a nontricyclic antidepressant which blocks serotonin reuptake selectively. Its N-demethyl metabolite, norfluoxetine is also selective inhibitor of serotonin uptake. This study was carried out to compare the bioavailability of Myung-in fluoxetine (20 mg/cap.) with that of Prozac[®]. The bioavailability was conducted on 24 healthy volunteers who received a single dose (80 mg) of each drug in the fasting state, in a randomized balanced 2-way crossover design. After dosing, serial blood samples were collected for a period of 48 hours. Plasma was analyzed for fluoxetine and norfluoxetine by a sensitive and validated HPLC assay. The major pharmacokinetic parameters (AUC_{0-48 hr}, C_{max}, T_{max}, AUC_{inf}, MRT, T_{1/2}, V_d and Cl) were calculated from the plasma fluoxetine concentration-time data of each volunteer. The microcomputer program, "WinNonlin" was used for compartmental analysis. A two-compartment model with first-order input, first-order output and no lag time was chosen as the most appropriate pharmacokinetic model. The data were best described by using a weighting factor of 1/y². Though the plasma fluoxetine concentrations of Myung-in fluoxetine were higher than those of Prozac[®] at all observed time from 7.9% to 16.9% (P<0.05 at 6, 7 and 10 hr), the bioavailability of Myung-in fluoxetine appeared to be bioequivalent with that of Prozac[®]. There were no statistical significant differences between the two drugs in all pharmacokinetic parameters including AUC_{0-48 hr} of norfluoxetine.

Keywords □ Fluoxetine, norfluoxetine, bioavailability, pharmacokinetic parameters, HPLC, WinNonlin.

항우울약은 화학적 구조에 따라 3환계 항우울제와 heterocyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI), 그밖에 monoamine oxidase inhibitor(MAOI)와 교감신경 흥분제 등으로 구분되고 있다. 대부분의 약물들이 dopamine이나 serotonin 등 신경전달물질의 reuptake를 차단하여 효과를

나타내게 되는데 이 과정에서 α -adrenergic receptor나 histamine 혹은 cholinergic receptor를 차단하게 되어 저혈압, cardiodepressant, 구갈 등의 부작용이 나타나게 된다.¹⁾

(±)-N-Methyl- γ -(4-(trifluoromethyl)-phenoxy)benzenepropanamine으로 명명되는 fluoxetine은 비 삼환계 항우울약으로서 serotonin만을 선택적으로 차단하여 삼환계 항우울약에서 나타나는 부작용인 저혈압이나 수면 등이 거의 없다. 간혹 구갈이나 뇨저

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 042-821-5937 (팩스) 042-823-6781

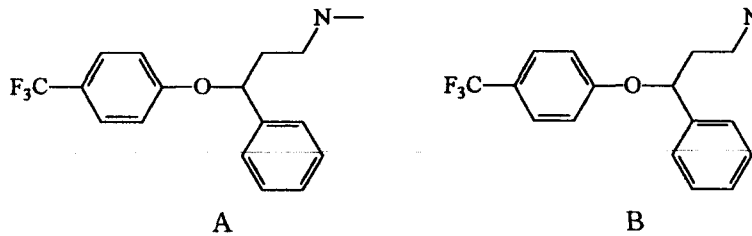


Fig. 1. Structures of fluoxetine (A) and norfluoxetine (B).

류, 변비 등의 muscarinic cholinergic receptor의 차단과 관련해서 나타나는 부작용은 있으나 경미하다.²⁾

경구투여로 흡수가 잘되며 4~8시간에 최고 혈중농도에 이르게 된다. 혈장 단백질결합율이 94.5%이며 혈중에 흡수된 fluoxetine이 간을 통과하면서 microsomal enzyme에 의해 N-demethylation 반응을 겪게되어 Fig. 1의 B에 나타난 것과 같은 구조의 norfluoxetine으로 변환된다. 이물질 역시 fluoxetine과 마찬가지로 항우울 효과를 나타내는 활성대사체이다. 투여량의 2.5~5%가 fluoxetine으로, 10%정도가 norfluoxetine으로 배설되며 유효혈중농도는 fluoxetine이 100~800 ng/ml, norfluoxetine은 100~600 ng/ml이다. Fluoxetine의 반감기는 1~2일, norfluoxetine은 7~9일로 매우 길며 4주 이상 투여해야 항우울효과가 나타나게 되는데 조직 내에 높은 농도로 축적된후 서서히 약효를 나타내게 된다.³⁾ 이러한 약물들은 약물동태학적인 양상이 다를 경우, 부작용이 유발되거나 유효혈중농도에 도달하지 못하여 약효가 나타나지 않는 등 치료에 어려움이 있을 수 있다. 따라서 항우울제들의 생체이용을 평가는 매우 중요한 의미를 갖는다.

Fluoxetine제제인 대웅릴리제약의 푸로작 캡셀 (fluoxetine 20 mg/캡셀)과 명인제약의 fluoxetine 캡셀 (fluoxetine 20 mg/캡셀)을 건강한 성인 남녀에게 투여한후 fluoxetine과 활성대사체인 norfluoxetine의 농도를 clomipramine을 내부 표준물질로 하여 HPLC로 분석한후 생체이용을 및 대사율을 비교하였다.

연구대상 및 방법

시험 design

본 연구의 지원자는 조선대학교에 재학중인 학생들로 동대학교 부속병원에서 실시한 건강 진단 결과 정상인 경우에 한하여 채용하였다. 건강 진단 내용은 식품 의약품 안전청 고시내용에 따라 내과 진찰, 신장기능, 간기능

및 심장순환기능을 알기 위한 혈액화학 및 혈액 병리 검사와 기타 감염성 질환에 대한 감염여부를 검사하였다. 만 20세 이상의 건강한 지원자 24명(남자 17명, 여자 7명)에게 fluoxetine제제인 명인제약의 fluoxetine캡셀 및 대웅릴리제약의 푸로작 캡셀을 각각 80 mg(20 mg, 4캡셀)씩 복용시킨 후 교차시험(cross over design) 하였다.

약물 투여 및 채혈

투약은 총 24명의 지원자를 두 그룹으로 나누어 2회에 걸쳐 실시하였고 투여간격은 4주로 하였다. 푸로작 캡셀과 명인제약 fluoxetine 캡셀, 두 제제 각 80 mg (20 mg, 4캡셀)씩을 아침 식사를 하지 않은 상태에서 투약하였다. 채혈은 약물 투여전 및 투여 후 각 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 32 그리고 48시간에 실시하여 총 14회에 걸쳐 시행하였다. 채혈된 혈액은 heparinized tube에 넣어 혈액응고를 방지한 상태로 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였고 분리된 혈장은 혈청분리관으로 옮겨 분석시까지 -20°C에서 냉동 보관하였다.

혈장중 fluoxetine 및 norfluoxetine의 농도 정량

Heparin처리된 혈장(plasma) 1 ml 및 spiked blood sample을 screw cap tube에 정확히 취하였고 0.2M Na₂CO₃ 500 µl와 clomipramine(내부표준물질) 200 ng/ml MeOH 용액 400 µl를 정확히 가하였다. Hexane과 isoamyl alcohol(98:2)의 혼합 용매 8 ml를 가하여 20분간 추출후 원심분리하여 상부 유기층을 test tube에 옮겼다. 0.5% H₃PO₄ 용액 300 µl를 가하여 10초간 vortexing한 후 원심분리하였고 상부 유기층을 제거하였다. 남은 산성 수층을 pasteur-pipette으로 취하여 auto-injector용 vial에 옮긴 후 분석하였다.⁴⁻⁵⁾

분석 조건

이동상(mobile phase)은 0.005M KH₂PO₄ buffer

(pH 3.0) : acetonitrile을 55 : 45의 비율로 제조하였으며, reversed-phase column (Nova-Pak[®] C₈ 60Å 4 µm, 150×3.9 mm I.D., Waters Associates, MA, U. S.A.)을 사용하여 혈장 샘플을 분석하였다. 분석시 이동상의 유속(flow rate)은 1.5 ml/min 이었으며, 검출과장(detection wavelength)은 226 nm였고 column의 온도는 35°C로 조절하였다. Injection volume은 50 µl로 하였다.

분석에 사용된 Na₂CO₃, H₃PO₄, hexane, isoamyl alcohol, methanol 및 acetonitrile등의 시약은 Merk사와 Showa Chemical Co.로부터 구입하였으며 분석기기로는 Shimadzu 10A HPLC System을 이용하였다.

약물

프로자 캡셀은 시중에서 구입하였고 명인제약의 fluoxetine과 내부표준물질로 사용한 clomipramine은 명인제약으로부터 제공받았다. Norfluoxetine은 미국 Eli Lilly사에서 구입하였다.

약물동태학적 parameter비교 평가

각 제제의 fluoxetine에 대한 약물동태학적 parameter(AUC_{0-48 hr}, Cmax, Tmax, AUC_{inf}, MRT, T_{1/2}, Vd 및 Cl)를 계산후 비교평가하였고 norfluoxetine의 AUC_{0-48 hr}를 비교하였다. AUC_{0-48 hr}는 trapezoidal rule에 의하여 산출하였고 Cmax는 측정 최고농도, Tmax는 측정 최고농도를 나타낸 시간으로 하였다. 그 외 AUMC_{0-48 hr}를 구한후 AUC_{0-48 hr}로 나누어 MRT를 산출하였다. 청소율(Cl)은 투여량을 AUC_{0-48 hr}로 나누어 계산하였다.⁶⁾

생물학적 동등성 여부의 판정기준으로는 시험약물의 AUC_{0-48 hr}, Cmax 및 Tmax 평균치의 차이가 대조약의 20% 이내로 하였으며, 투여시기별 차이와 시험 약물 및 시험군간의 차이는 ANOVA를 이용하여 분석하였고, p<0.05인 경우 유의성이 있다고 판정하였다. 분산 분석에 의한 유의성 검정의 기준은 α=0.05에서 검출력 1-β≥0.8 및 최소검출차 ≤0.2로 하였으며 신뢰한계(confidence limit)를 참고하였다.⁷⁾

Compartmental analysis

Compartmental analysis를 위해 microprogram "WinNonlin"을 이용하였다. Model library내의 여러 모델들을 적용시켰고 지원자들의 평균혈중농도와의 상

관계수, AIC(Akaike index criteria) 등을 고려하여 가장 적절한 모델을 찾았다.⁸⁾ Fitting된 그래프로부터 흡수속도상수(K₀₁), 배설속도상수(K₁₀), 혈중에서 조직으로의 분포속도(K₁₂), 조직으로부터 혈중으로의 분포속도(K₂₁), distribution phase의 기울기(α), elimination phase의 기울기(β) 등을 얻었고 β값으로부터 elimination phase에 대한 반감기를 계산하였다.

결과 및 고찰

HPLC 분석 방법을 통한 혈장내 fluoxetine과 norfluoxetine 농도 측정

기록지에 나타난 fluoxetine 및 norfluoxetine의 면적과 내부표준물질로 사용한 clomipramine의 면적비로 검량선을 작성하였다. Fluoxetine과 norfluoxetine 5~200 ng/ml의 농도에서 각각 Y(면적비)=0.0090×X (fluoxetine 농도)+0.0101(R=0.9985), Y(면적비)=0.010×X(norfluoxetine 농도)+0.018(R=0.9995)의 상관관계가 있었다. Retention time은 fluoxetine과 norfluoxetine은 각각 5.3, 4.4분이었고 내부표준물질로 사용한 clomipramine은 6.4분이었다. 측정한계(detection limit)는 fluoxetine과 norfluoxetine 각 1 ng/ml였다. Fluoxetine과 norfluoxetine 및 내부표준물질로 사용된 clomipramine 모두 90% 이상의 높은 회수율로 추출되었고 Thomare P.(1992)나 Steven H.(1990)등의 분석방법보다 더 좋은 감도로 분리, 정량할 수 있었

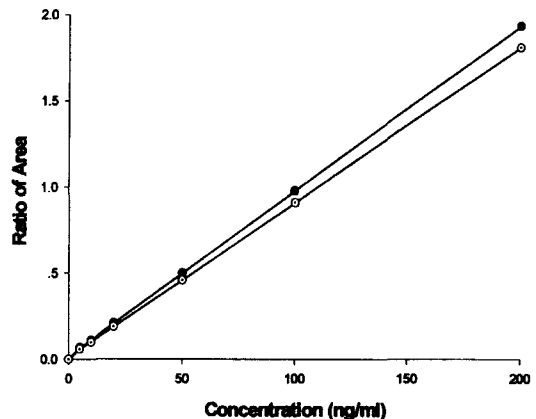


Fig. 2— Calibration curves for fluoxetine (—○—) and norfluoxetine (—●—). (Fluoxetine: $y=0.0090x+0.0101$, $r=0.998$; norfluoxetine: $y=0.010x+0.018$, $r=0.999$).

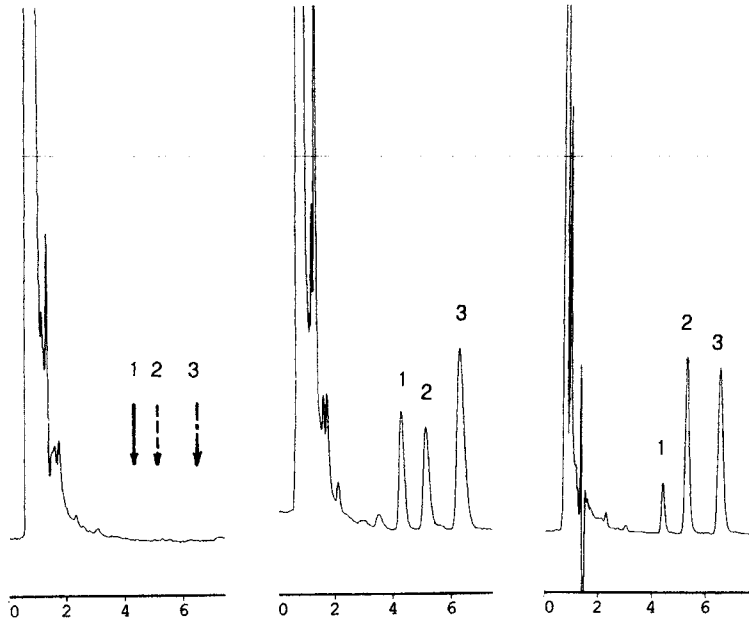


Fig. 3 — Chromatograms of fluoxetine and norfluoxetine in human plasma. Left: blank plasma, the arrow 1, 2 and 3 indicate norfluoxetine, fluoxetine and clomipramine elution point, respectively. Middle: spiked plasma with 50 ng/ml of fluoxetine and norfluoxetine. Right: plasma sample of volunteer No.23 at 4 hour after oral administration of fluoxetine 80 mg. The peak was calculated to be 16 ng/ml and 95 ng/ml of norfluoxetine and fluoxetine, respectively.

다. Fluoxetine과 norfluoxetine의 검량선(calibration curve)을 Fig. 2에 나타내었고, 혈장내 fluoxetine과 norfluoxetine의 HPLC 분석 크로마토그램은 Fig. 3에 나타내었다.

시간별 혈중농도

Fig. 4에 나타낸것과 같이 fluoxetine의 시간-혈장농도 곡선에서 두 제제 모두 경구투여후 4시간까지 혈중농도가 증가한 후 서서히 감소하였다. 혈중농도를 측정 한 모든 시간에서 명인제약 fluoxetine이 푸로작 캡셀보다 7.9~17% 높은 농도를 나타내었으며 투여후 6, 7시간과 10시간에서 두 제제간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 최고혈중농도 도달시간인 4시간이후 8시간까지는 8시간 이후에 비해 빠른 소실기를 나타내었고 8시간 이후 48시간까지 느리게 배설되는 oral two-compartment의 형태를 나타내었다.

활성대사체인 norfluoxetine 비교

Fluoxetine의 활성대사산물인 norfluoxetine 농도 역시 두 제제가 동일한 패턴으로 최종 채혈시간까지 지속적으로 서서히 증가하여 48시간에 푸로작은 37.7±

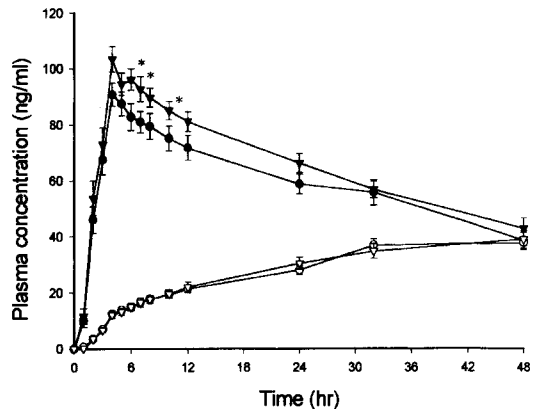


Fig. 4 — Time course of plasma fluoxetine and norfluoxetine concentrations after oral administration of 4 capsules (80mg as fluoxetine) of Prozac capsule or Myung-in fluoxetine each in human volunteers (mean±S.E.M, n=24). ▼ and ▽ indicate fluoxetine and norfluoxetine of Myung-in fluoxetine, ● and ○ indicate fluoxetine and norfluoxetine of Prozac, respectively. * significantly different (P<0.05).

2.0 ng/ml를, 명인제약의 fluoxetine은 39.0±2.4 ng/ml를 나타내었다(Fig. 4) Norfluoxetine은 반감기가

Table I—Pharmacokinetic parameters of fluoxetine in human volunteers after oral administration of 4 capsules (80 mg as fluoxetine) each of Myung-in fluoxetine or Prozac® capsule

| Parameters | Myung-in fluoxetine | Prozac® | t-test |
|--|------------------------|-------------|-----------------|
| AUC _{0-48 hr} (μg · hr · ml ⁻¹) | 3.09±0.13 ^① | 2.80±0.17 | NS ^② |
| AUC _{inf} (μg · hr · ml ⁻¹) | 5.97±0.68 | 5.63±0.60 | NS |
| Cmax (ng/ml) | 104±5 | 91±5 | NS |
| Tmax (hr) | 4.50±0.25 | 4.38±0.16 | NS |
| Cl (L/hr) | 26.9±1.0 | 30.8±1.7 | NS |
| MRT _{48h} | 21.6±0.2 | 21.3±0.3 | NS |
| α(hr ⁻¹) | 0.153±0.012 | 0.154±0.012 | NS |
| β(hr ⁻¹) | 0.009±0.001 | 0.008±0.001 | NS |
| Vd/F (L) | 657±32 | 580±23 | NS |

^① mean±S.E.M. (n=24).

^② Significance by paired t-test. NS: Not Significantly different (p < 0.05).

평균적으로 7일에서 9일정도로 매우 길기 때문에 48시간의 채혈로는 소실기를 관찰할 수가 없었다.

48시간까지의 norfluoxetine 혈중농도로부터 구한 두 제제의 AUC_{0-48 hr}는 푸로작 캡셀이 1.31±0.07 μg · hr · ml⁻¹, 명인제약 fluoxetine 캡셀이 1.32±0.09 μg · hr · ml⁻¹로 계산되어 두 제제간에 유의한 차이는 없었다.

Noncompartmental parameters

Fluoxetine의 혈장농도에서 얻어진 약물동태 파라미터를 Table I에 표시하였다. 푸로작 캡셀과 명인제약 fluoxetine 캡셀을 투여한 두 제제의 fluoxetine에 대한 약물동태 파라미터를 비교할 때 푸로작 캡셀의 AUC_{0-48 hr}와 AUC_{inf}는 각각 2.80±0.17 μg · hr · ml⁻¹, 5.63±0.60 μg · hr · ml⁻¹이었고 명인제약 fluoxetine 캡셀의 AUC_{0-48 hr}는 3.09±0.13 μg · hr · ml⁻¹, AUC_{inf}는 5.97 ±0.68 μg · hr · ml⁻¹로 나타나 AUC_{0-48 hr}와 AUC_{inf} 모두 명인제약 fluoxetine 캡셀이 높았으나 두 제제간의 차이에 통계적인 유의성이 없었다. Tmax와 Cmax를 비교해 보면 푸로작 캡셀의 Tmax는 4.38±0.16 hr, 명인제약 fluoxetine 캡셀의 Tmax는 4.50±0.25 hr로 나타났고, 푸로작 캡셀의 Cmax는 91±5 ng/ml, 명인제약 fluoxetine 캡셀의 Cmax는 104±5 ng/ml로 두 parameter 모두 유의한 차이는 없었다.

두 제제의 AUC_{0-48 hr}, Tmax와 Cmax 비교에 대한

Table II—Statistical summary of fluoxetine bioequivalence study between the test (Myung-in fluoxetine) and reference (Prozac capsule) drug on major pharmacokinetic parameters

| Parameter | Range of criteria | % difference | detection limit | confidence limit |
|-------------------------------------|-------------------|--------------|-----------------|------------------|
| AUC _{0-48 hr} (ng · hr/ml) | <20% | 10.1% | <20% | 3.56~16.6% |
| Cmax (ng/ml) | <20% | 13.4% | <20% | 7.00~19.8% |
| Tmax (hr) | <20% | 2.86% | <20% | -10.1~15.8% |

통계처리 결과를 Table II에 나타내었다. AUC_{0-48 hr} 평균의 차이는 10.1%였으며 최소검출차가 9.20%로 두 제제의 생물학적 동등성이 인정되었다. Tmax와 Cmax의 평균에 대한 차이는 각각 13.4%와 2.86%였으며 최소검출차는 각각 9.02% 및 18.4%로 모두 20% 범위내에 있어 역시 생물학적 동등성이 인정되었다.

그 밖에 청소율(CI)은 푸로작 캡셀이 30.8±1.7 L/hr이었고 명인제약 fluoxetine 캡셀은 26.9±1.0 L/hr로 나타났다. MRT 값은 푸로작 캡셀이 21.5±0.3 hr였으며 명인제약의 fluoxetine은 21.6±0.2 hr로 통계적으로 유의성 있는 차이를 보이지 않았다.

Compartmental parameter

시간에 따른 혈중농도변화 데이터를 oral two-compartment model을 이용하여 micro model에 의한 미분식으로 first-order input, first-order output, no lag time 및 weighting factor 1/y²을 적용하여 fitting한 후 약물동태 파라미터를 산출하였다.

위 모델에 의해 계산되어진 두 제제의 약물동태 파라미터를 비교해보면 푸로작의 흡수속도상수(K₁₀)는 0.249±0.021, 명인제약 fluoxetine은 0.264±0.018였고 배설속도상수(K₁₀)는 각각 0.017±0.002, 0.017±0.002로 두 제제 모두 느린 흡수를 보인후 시간당 1.7%의 매우 느린 배설율을 나타내었다. 혈중에서 조직으로의 분포속도(K₁₂)는 푸로작과 명인제약 fluoxetine이 각각 0.074±0.006, 0.070±0.007로, 조직으로부터 혈중으로의 분포속도(K₂₁)는 0.071±0.007, 0.074±0.007로 계산되었다. 푸로작과 명인제약 fluoxetine의 α phase에서의 배설상수는 각각 0.154±0.012, 0.153±0.012이었고 β phase에서의 배설상수는 0.008±0.001, 0.009±0.001이었다. β phase에서의 배설상수로부터 계산한 반감기는 푸로작이 86.6±9.8 hr였으며 명인제약의 fluoxetine 캡셀

제는 77.0 ± 8.6 hr로 나타났다.

위에서 구한 모든 parameter의 비교에서 두 제제간에 유의한 차이는 없었다.

결론

Fluoxetine 제제의 건강한 성인지원자에 대한 생체이용률(bioavailability)을 비교하기 위하여 푸로작 캡셀과 (주)명인제약의 fluoxetine 캡셀제 각 4 캡셀(fluoxetine으로서 80 mg)을 24명의 지원자에게 투여한 후 fluoxetine과 활성 대사물질인 norfluoxetine의 혈장 농도를 HPLC를 이용하여 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 생물학적 동등성의 주요측정 parameter인 $AUC_{0-48 \text{ hr}}$, C_{max} 및 T_{max} 의 비교에서 두 제제는 모두 20% 이내의 차이를 나타냈고 최소검출차도 20% 이내로 동등성이 인정되었다.

2. 평균혈중농도는 48시간까지의 모든 채혈시점에서 명인제약의 fluoxetine이 대조약인 푸로작보다 7.9~17% 높았으며 약물 투여 후 6, 7시간 및 10시간에서 두 제제간에 유의한 차이($P < 0.05$)를 나타냈다.

3. 명인 제약 fluoxetine 캡셀 및 대조약 푸로작의 주요 약물동태 파라미터는 각각 다음과 같았으며 모든 파라미터에서 두 제제간에 통계적인 유의한 차이는 없었다. [$AUC_{0-48 \text{ hr}}$ (3.09 ± 0.13 , $2.80 \pm 0.17 \mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{ml}^{-1}$), C_{max} (104 ± 5 , $91 \pm 5 \text{ ng/ml}$), T_{max} (4.50 ± 0.25 , $4.38 \pm 0.16 \text{ hr}$), $t_{1/2}$ ($0.009 \pm 0.001 \text{ hr}$, $0.008 \pm 0.001 \text{ hr}$), V_d (657 ± 32 , $580 \pm 23 \text{ L}$), Cl (26.9 ± 1 , $30.8 \pm 1.7 \text{ L/hr}$)]

4. 활성 대사물질인 norfluoxetine의 평균혈중농도는 투약 후 지속적으로 서서히 증가하였다. 명인 제약 fluoxetine의 경우 투약 후 48시간의 norfluoxetine 농도는 $39.0 \pm 2.4 \text{ ng/ml}$ 로 모성분인 fluoxetine $42.9 \pm 3.7 \text{ ng/ml}$ 와 유사한 혈중농도를 나타내었다. 대조약인 푸로작도 투여 후 48시간에서 fluoxetine과 norfluoxetine의 농도가 각각 $38.5 \pm 3.4 \text{ ng/ml}$ 와 $36.5 \pm 4.2 \text{ ng/ml}$ 로 유

사하였으며 두 제제간에 유의한 차이는 없었다.

감사의 말씀

본 연구는 명인제약의 연구비 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) Liois L., Richard F. B., Robert L. W., Nagy A. F., Greg G. E. : Fluoxetine; Clinical pharmacology and physiologic disposition. *J. Clin. Psychiatry* **46**, 14 (1985).
- 2) Jaan van H. : Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin. Pharmacokinetics* **24**, 203 (1993).
- 3) Alfredo C. A., Anna R. M. and Mauro P. : Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. *Clin. Pharmacokinetics* **26**, 201 (1994).
- 4) Thomare P., Wang K., Meersch M. V. and Diquet B. : Sensitive micromethod for column liquid chromatographic determination of fluoxetine and norfluoxetine in human plasma. *J. of Chromatography* **583**, 217 (1992).
- 5) Steven H. Y. W., Sandy S. D. and Rosinda F. : Determination of fluoxetine and norfluoxetine by HPLC. *J. of Chromatography* **499**, 601 (1990).
- 6) Shargel L. and Yu A. B. : *Applied pharmaceuticals and pharmacokinetics*. 3rd Ed., Apleton & Range (1995).
- 7) 권광일 : 의약품 제제의 생물학적 평가기법. 약제학회 proceeding (1990).
- 8) Yamaoka K., Nakagawa T. and Uno T. : Application of Akaike's information criterion in the evolution of linear pharmacokinetic equations. *J. Pharmacokinetic. Biopharm.* **6**, 165 (1978).