

세파클러 250 mg 캡셀의 생물학적 동등성

윤민혁^a · 김호순^a · 최용포^b · 권광일^a

^a충남대학교 약학대학, ^b동성제약

Bioequivalence of Cefaclor (250 mg) Capsule

MH Yun^a, HS Kim^a, YP Choi^b and KI Kwon^a

^aCollege of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

^bDong Sung Pharm. Co., Seoul, Korea

This study was carried out to compare the bioavailability of Ceclax[®] (test drug, cefaclor 250 mg/capsule) with that of Ceclor[®] (reference drug) and to estimate the pharmacokinetic parameters of cefaclor in healthy Korean adult. The bioavailability was examined on 20 healthy volunteers who received a single dose (250 mg) of each drug in the fasting state in a randomized balanced 2-way crossover design. After dosing, blood samples were collected for a period of 6 hours. Plasma concentrations of cefaclor were determined using HPLC with UV detection. The pharmacokinetic parameters (AUC_{0-6hr} , C_{max} , T_{max} , AUC_{inf} , K_e , $t_{1/2}$, V_d/F , and CL/F) were calculated with non-compartmental pharmacokinetic analysis. The ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the T_{max} , log-transformed AUC_{0-6hr} , log-transformed C_{max} , $t_{1/2}$, V_d/F , and CL/F . The ratios of geometric means of AUC_{0-6hr} and C_{max} between test drug and reference drug were 103.2% ($6.74 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ vs $6.53 \pm \text{g} \cdot \text{hr/ml}$) and 100.4% ($4.85 \mu\text{g/ml}$ vs $4.82 \mu\text{g/ml}$), respectively. The T_{max} of test drug and reference drug were 0.9 ± 0.38 hr and 0.83 ± 0.34 hrs, respectively. The 90% confidence intervals of mean difference of logarithmic transformed AUC_{0-6hr} and C_{max} were log 0.98~log 1.08 and log 0.88~log 1.15, respectively. It shows that the bioavailability of test drug is equivalent with that of reference drug. The estimated half-life of this study was longer (1.21 ± 0.27 hrs vs 0.5-1 hr), the V_d/F was larger (68.89 ± 25.72 L vs 24.9 L), and the CL/F was higher (38.62 ± 7.09 L/hr vs 24.9 L/hr) than the previously reported values.

□ Keywords – Cefaclor, Bioequivalence, Pharmacokinetics, Korean

Cefaclor는 2세대 반합성 경구용 cephalosporin계 항생제로 다른 2세대 경구용 cephalosporin 항생제에 비해 Gram-negative bacteria에 대해 활성을 덜 가진다는 이유로 제1세대 cephalosporin 항생제로 분류하기도 한다. 그러나 제1세대 cephalosporin 항생제에 대해 일반적으로 저항성 있는 *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae* 그리고 *Neisseria gonorrhoeae* 등의 일부 Gram-negative bacteria에 대해 효과적으로 작용하여 강력한 살균효과를 나타낸다^{1,4)}. 주로 요로 감염이나 중이염, 호흡기계 감염등에 사용되며 세균의 세포벽 합성을 차단하여 항균력을 나타낸다⁵⁾.

Cefaclor는 산에 안정하여 경구 투여로 흡수가 잘되며 probenecid와 병용투여시 clearance가 감소되어 약효를 지속시킨다. 식이에 의한 총 흡수율의 영향은 없으나 공복상태에 비해 식후에는 25-50%의 C_{max} 의 감소가 나타난다. 25%의 단백결합율을 보이며 투여 후 0.5~1시간에 최고 혈중농도를 나타낸다. 평균적으로 0.5~1시간의 반감기를 가지며 무뇨증 환자의 경우는 2.3~2.8시간까지 반감기가 길어질 수 있다. 500 mg 경구투여 시 분포용적은 24.9 L이며 clearance는 24.9 L/hr로 보고되었다. 흡수된 약물의 60~85% 정도가 미대사체 상태로 소변으로 배설된다⁶⁾.

본 연구에서는 cefaclor의 기존 제제인 한국윌리의 "Ceclor[®] capsule (cefaclor 250 mg/cap.)"을 대조약으로 하고 성분과 함량이 동일한 새로운 제제인 동성제약의 "Ceclax[®] capsule (cefaclor 250 mg/cap.)"을 시험약

교신저자: 권광일

충남대학교, 대전광역시 305-764

TEL: 042-821-5937, FAX: 042-823-6781

E-mail: kwon@cnu.ac.kr

으로 하여 지원자에게 경구 투여한 후 cefaclor의 시간 별 혈중 농도를 가지고 기존 생물학적 동등성 기준⁷⁾ 및 로그변환하는 새로운 생물학적 동등성 기준에 근거하여⁸⁾ 두 제제의 생물학적 동등성 여부를 판정하여 두가지 통계방법에 의한 결과를 비교하고 한국인에 대한 cefaclor의 약물 동태 parameter를 산출하여 cefaclor 투여 용량 및 투여간격 결정에 적정을 기할 수 있도록 하였다.

연구방법

기기 및 시약

대조약인 Ceclor[®] capsule(한국윌리, 제조번호: 420E1)은 시중에서 구입하였고 시험약인 Ceclex[®] capsule(동성제약, 제조번호: 2891009)은 동성제약으로부터 제공받았다. Cefaclor는 동성제약으로부터 표준품을 얻어 사용하였다. 혈장 전처리에 사용한 trichloroacetic acid (Acros organics, New Jersey, USA), HPLC용 메탄올(Merck, Germany), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Duksan Chemical Co., Korea), H_3PO_4 (Showa Chemical Co., Japan)은 구입하여 사용하였다.

약물분석기기로는 Shimadzu 10A HPLC System (Shimadzu, Japan)을 이용하였으며 이는 CBM-10A Communication Bus Module, CTO-10A column oven, LC-10A pump, SIL-10A auto injector로 구성되었다. 검출기는 SPD-10A UV-VIS detector를 사용하였다.

생물학적 동등성 시험의 설계⁹⁾

본 생물학적 동등성 시험은 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준⁷⁾에 근거하여 설계하였다. 만 20세 이상의 건강한 남성 지원자 20명을 무작위로 두 군으로 나누고, 1주일의 휴약기간을 두고 교차시험(crossover design)을 하였다. 대조약 및 시험약 각각 1 캡셀(cefaclor으로 250 mg)을 복용 시킨 후 시간대별 혈장중 약물농도를 측정 한 후 두 제품의 생물학적 동등성 여부를 검토하였다.

본 연구의 지원자들은 충남대학교 부속 대학병원에 서 실시한 내과 진찰과 혈액검사(Hemoglobin, Hct, WBC, Platelet, Differential counting WBC, BUN, Creatinine, Total protein, Albumin, SGOT, SGPT, Total bilirubin, Cholesterol, Glucose fasting, Alkaline phosphatase) 및 뇨검사 (비중, Color, pH, Sugar, Albumin, Bilirubin, RBC, WBC, Cast)를 시행하여 임상결과 중 정상범위에서 벗어난 항목이 2개 이하인 경우를 정상으로 판정 받아 시험 동의서에 서명한 후 참여하였다. 최종 지원자는 평균체중 63.6 Kg, 평균연령

24.7세의 남자로만 구성되었다.

모든 지원자는 시험개시 1개월 이내에 약물대사에 영향을 미치는 약물 복용을 하지 않았으며 10일 이내에 일체의 약물복용 및 과도한 음주를 금지하였다. 시험 전날 저녁식사부터 시험 종료 시 까지 운동, 식사, 흡연 및 음주를 제한 관리하기위해 별도 수용하였다.

약물투여 및 채혈

대조약 또는 시험약, 각 cefaclor 250 mg(1 캡셀)씩을 12시간 이상의 공복을 유지한 상태에서 투약하였다. 채혈은 약물 투여 이전 및 투여 후 각 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5 그리고 6시간에 실시하여 총 12 회에 걸쳐 시행하였다. 채혈된 혈액은 heparinized tube에 넣어 혈액응고를 방지한 상태로 하여 3000 rpm에서 10분간 원심 분리하였다. 혈장을 혈청 분리관으로 옮겨 분석 시까지 -20°C 에서 냉동 보관하였다.

혈장의 전처리

Heparin처리된 혈장(plasma) sample 1000 μl 를 Eppendorff tube에 정확히 취하고 여기에 미리 만들어 놓았던 6% TCA solution을 1000 μl 를 정확히 가하여 5초간 vortex한 후 5000 rpm에서 5분 원심분리하여 단백질을 제거하였고 상등액을 Pasteur pipette으로 취하여 auto-injector용 vial에 옮긴 후 HPLC로 분석하였다¹⁰⁻¹¹⁾.

분석 조건

이동상은 0.025 M NaH_2PO_4 buffer (pH 2.6) L methanol을 80 : 20의 비율로 제조하였으며, reversed-phase column (μ -Bondapak C_{18} , 300 \times 3.9 mm I.D., 10 μm , Waters)을 사용하여 혈장 샘플을 분석하였다. 분석 시 이동상의 유속(flow rate)은 1.5 ml/min였으며, 검출파장(detection wavelength)은 265 nm였고 column의 온도는 35°C 로 조절하였다. 샘플(sample) 주입량은 50 μl 로 하였다.

약물동태 parameter의 산출

생물학적 동등성 여부를 시험하기 위한 주요 측정 항목으로 혈중농도-시간곡선하면적(AUC_{0-6h})과 최고혈중농도(C_{max})를 사용하였다. AUC_{0-6h} 는 trapezoidal 및 log-trapezoidal rule에 의하여 산출하였고 C_{max} 와 T_{max} 는 각 지원자의 혈중 최고농도와 최고혈중농도에 도달하는 시간을 기록하였다. 소실속도 k_e 는 terminal phase의 기울기로부터 구하였고 무한시간까지의 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC_{inf})은 $\text{AUC}_{0-6h} + \text{C}_{\text{last}}/k_e$ 로 산출하였다. 반감기($t_{1/2}$)는 $0.693/k_e$, 청소율(CL/F)은 $\text{Dose}/\text{AUC}_{\text{inf}}$ 분포

Table 1. Current and previous statistical guidance for bioequivalence study

| Previous guidance (식약청 고시 제 98-86호) | Current guidance (식약청 고시 제 2001-57호) |
|--|---|
| 1. 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 차는 대조약의 20%이내이어야 한다. 2. 분산분석에 의한 검정은 원칙적으로 α (유의수준)=0.05-0.1로 하고, 그때의 정도는 $1-\beta$ (검출력) ≥ 0.8 및 Δ (최소검출차) ≤ 0.2 로 합이 바람직하고 의약품의 종류에 따라 최소검출차의 의미를 고찰할 필요가 있다. 3. 또한, 두 제제의 생체이용률차의 신뢰한계를 구하여 제 3호의 결과와 합쳐 평가한다. | 1. T_{max} 를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목치를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 로그변환한 평균치차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25이내이어야 한다. 2. 분산분석에 의한 검정은 원칙적으로 α (유의수준)=0.05에서 실시한다. |

용적(V_d/F)은 $Dose/(k_e \times AUC_{inf})$ 의 식을 이용하여 산출하였다. 이때, dose는 투여량을 의미한다.

생물학적 동등성의 평가

생물학적 동등성의 여부를 판정하기 위한 통계 처리는 식품 의약품 안전청에서 제공한 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램(Kbetest 2001)을 이용하여 분석하였다.

생물학적 동등성 여부의 판정은 기존기준과 개정된 현행기준 2가지 방법으로 판정하였다(Table 1). 기존기준은 대조약과 시험약의 비교항목(AUC_{0-6h} , C_{max})을 그대로 산술 평균하여 평균치의 차가 20% 이내에 들고 유의수준 0.05-0.1로 하여 분산 분석하여 두 제제가 차이가 없음을 보이고 검출력, 최소검출차 및 90% 신뢰한계가 기준치를 만족하였을 때^{9,12,13} 시험이 유의성이 있고 두 제제가 동등하다고 판정하였다. 이에 비해 현행기준은 비교항목(AUC_{0-6h} , C_{max})의 로그변환 한 값의 평균치차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25이내 이어야 생물학적으로 두제제가 동등하다고 판정하였으며 유의수준 0.05에서 분산분석을 실시하였다.

결과 및 고찰

혈장내 cefaclor 농도 측정

HPLC 분석법을 이용하여 혈장 내 cefaclor 농도를 측정하였다. Cefaclor의 retention time은 6.25분으로 혈장내 다른 피크와 잘 분리되었으며 기록지에 나타난 cefaclor 피크의 면적을 측정하여 검량선을 작성하였다. 혈장중 cefaclor 0.05~10 µg/ml의 농도 범위에서 직선성($r=0.9975 \pm 0.0009$, $n=5$)을 나타내었으며 cefaclor의 정량한계(limit of quantitation)는 0.05 µg/ml 이었다.

시간별 혈장농도

Fig. 1에 나타낸 것과 같이 cefaclor의 시간-혈장농도 곡선에서 두 제제가 모두 경구투여후 약 1시간까지 농도가 증가한 후 감소하였다. 혈중 농도를 측정한 모든 시간에서 두 제제간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다.

약물 동태 parameters의 비교검토

Cefaclor의 혈장농도에서 얻어진 약물동태 parameter를 Table 2에 표시하였다. 시간에 따른 혈장농도변화 데이터를 non-compartment model을 이용하여 약물동

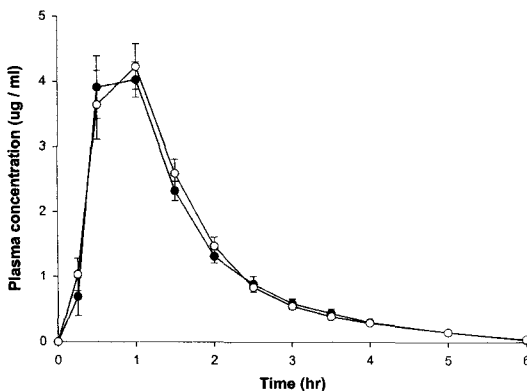


Fig. 1. Plasma concentrations (mean±S.E., n=20) of cefaclor versus scheduled time following a single 250 mg oral administration each of reference (-●-) and test drug (-○-) taken after fasting more than 12 hours

Table 2. Pharmacokinetic parameters (mean ± S.E., n=20) of cefaclor after oral administration of one capsule (250 mg) each of reference drug and test drug in human volunteers

| Parameters | Reference drug | Test drug | Reported value ⁶⁾ |
|--------------------------|----------------|------------|------------------------------|
| AUC_{0-6h} (µg(hr/ml)) | 6.82±0.25 | 7.05±0.29 | |
| C_{max} (µg/ml) | 5.00±0.30 | 5.11±0.37 | |
| T_{max} (hr) | 0.83±0.08 | 0.90±0.09 | |
| AUC_{inf} (µg(hr/ml)) | 6.88±0.26 | 7.14±0.29 | |
| CL/F (L/hr) | 36.00±1.38 | 35.31±1.54 | 24.9 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 1.32±0.07 | 1.29±0.07 | 0.5-1 |
| V_d/F (L) | 68.78±4.90 | 65.78±4.76 | 24.9 |

태 parameter를 산출하였다.

위 모델에 의해 계산되어진 두 제품의 약물동태 parameter를 비교해보면 대조약의 AUC_{0-6hr} 와 AUC_{inf} 는 각각 $6.82 \pm 0.25 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 및 $6.88 \pm 0.26 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 이었고 시험약은 $7.05 \pm 0.29 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 및 $7.14 \pm 0.29 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 으로 두 제제간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. T_{max} 와 C_{max} 를 비교해 보면 대조약의 T_{max} 는 $0.83 \pm 0.08 \text{ hr}$, 시험약의 T_{max} 는 $0.90 \pm 0.09 \text{ hr}$ 로 나타났고, 대조약의 C_{max} 는 $5.00 \pm 0.30 \mu\text{g/ml}$, 시험약의 C_{max} 는 $5.11 \pm 0.37 \mu\text{g/ml}$ 로 두 parameter 모두에서의 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

K_e 에 의해 계산된 약물의 소실반감기($t_{1/2}$)는 대조약이 $1.32 \pm 0.07 \text{ hr}$, 시험약이 $1.29 \pm 0.07 \text{ hr}$ 로 계산되었고 이 수치는 외국인을 대상으로 cefaclor 500 mg을 경구 투여 한 후 보고된 0.5-1시간보다⁶⁾ 큰 값을 나타내고 있다.

그 밖에 걸보기 청소율(CL/F)은 대조약이 $36.00 \pm 1.38 \text{ L/hr}$ 이었고 시험약이 $35.31 \pm 1.54 \text{ L/hr}$ 로 나타나 이미 보고된 24.9 L/hr보다 크게 나타났으며 걸보기 분포 용적(V_d/F) 값은 각각 68.78 ± 4.90 와 $65.78 \pm 4.76 \text{ L}$ 로 보고된 24.9 L 보다 크게 나타났다(Table 2). 위에서 구한 모든 parameter의 비교에서 두 제제간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

본 연구에서 산출된 분포용적과 청소율 및 소실반감기가 이미 외국인을 대상으로 연구하여 보고된 수치보다 큰 값을 나타내고 있음을 고려할 때 외국인을 대상

으로 연구하여 얻은 상용량을 그대로 한국인에게 투여 하는 것보다는 조절된 상용량이 필요하다고 사료된다.

생물학적 동등성의 평가

두 제제의 생물학적 동등성 평가를 위해 AUC_{0-6hr} 와 C_{max} 에 대한 기준기준 및 현행기준으로 통계처리한 결과 및 유의수준 0.05에서 실행한 분산분석 결과를 Table 3 및 4에 각각 나타내었다. 기준기준에 따라 통계처리한 경우 두 제제의 AUC_{0-6hr} 와 C_{max} 의 각각의 두 제제의 평균치가 3.6%와 2.19%로 절대치가 20% 범위 안에 들고 검출률도 AUC_{0-6hr} 인 경우 90% 이상, C_{max} 는 82.1%로 기준치인 80%이상으로 나타났으며 90% 신뢰한계에 있어서도 -20%~20% 범위안에 들었다. 유의수준 0.05에서 분산분석 결과 AUC에 있어서는 group내 개체간 및 기간별(period) 유의성 있는 차이가 있는 것으로 나타남에 비해 제제간 및 group간(sequence)의 차이가 없음을 나타내었고 C_{max} 에 있어서는 group내 개체간의 유의성 있는 차이만 나타나고 그외 group간, 기간별 및 제제간의 차이는 없어 생물학적으로 동등하였다.

현행기준에 따라 통계처리한 경우 두 제제의 AUC_{0-6hr} 와 C_{max} 에 있어서 로그변환한 값의 평균치 차의 신뢰한계가 각각 $\log 0.99\text{-}\log 1.08$ 과 $\log 0.88\text{-}\log 1.15$ 로 기준치인 $\log 0.8\text{-}\log 1.25$ 범위에 들고 유의수준 0.05에서 분산분석 결과 기준기준과 같이 AUC에 있어서는 group내 개체간 및 기간별(period) 유의성 있는 차

Table 3. Statistical summary of cefaclor bioequivalence study between test drug and reference drug on major pharmacokinetic parameters with previous and current guidance

| | AUC_{0-6hr} | | C_{max} | |
|------------------------|------------------------------|---|------------------------------|---|
| | Previous (KFDA notice 98-86) | Current (KFDA notice 2001-57) | Previous (KFDA notice 98-86) | Current (KFDA notice 2001-57) |
| BA difference | 3.60% (-20~20%) | 2.19% (-20~20%) | | |
| 1-β | >0.9(≥0.8) | | 0.821(≥0.8) | |
| Detection limit | 7.06%(<20%) | | 19.33%(<20%) | |
| Confidence limit (90%) | -0.53~7.72% (-20%~20%) | $\log 0.99\text{-}\log 1.08$ ($\log 0.8\text{-}\log 1.25$) | -9.13~13.50% (-20%~20%) | $\log 0.88\text{-}\log 1.15$ ($\log 0.8\text{-}\log 1.25$) |

(reference value of guidance)

Table 4 F-value between test and reference formulations by ANOVA test (α=0.05)

| | AUC_{0-6hr} | | C_{max} | |
|-------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Previous (KFDA notice 98-86) | Current (KFDA notice 2001-57) | Previous (KFDA notice 98-86) | Current (KFDA notice 2001-57) |
| Group or Sequence | 0.764(4.414) | 0.583(4.414) | 0.376(4.414) | 0.133(4.414) |
| Subjects | 10.091(2.217) | 9.474(2.217) | 3.351(2.217) | 2.515(2.217) |
| Period | 7.750(4.414) | 6.729(4.414) | 1.558(4.414) | 1.262(4.414) |
| Drug | 2.278(4.414) | 1.656(4.414) | 0.112(4.414) | 0.003(4.414) |

(F-value of F-table at α=0.05)

이가 있는 것으로 나타났는데 비해 제제간 및 group간 (sequence)의 차이가 없음을 나타내었고 C_{max} 에 있어서는 group내 개체간의 유의성 있는 차이만 나타나고 그외 group간, 기간별 및 제제간의 차이는 없어 생물학적으로 동등하였다.

결 론

Cefaclor 제제의 건강한 성인 지원자에 대한 생체이용률(bioavailability)을 비교하기 위하여 대조약인 Ceclor[®] capsule과 시험약인 Ceclex[®] capsule 각각 1 캡셀(250 mg)을 20명의 지원자에게 투여한 후 cefaclor의 혈장 농도를 HPLC/UV를 이용하여 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 생물학적 동등성의 주요측정 parameter인 AUC_{0-6hr} 및 C_{max} 의 로그변환한 평균치차의 90% 신뢰구간이 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내로 생물학적 동등성이 인정되었다.
2. 현행기준 및 기존기준 모두에서 두 제제의 생물학적으로 동등함이 인정되었다.
3. 시험약과 대조약의 주요 약물동태 parameters (AUC_{0-6hr} , AUC_{inf} , C_{max} , k_e , $T_{1/2}$, V_d/F , CL/F)에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$).
4. 본 연구에서 계산된 경구투여시 cefaclor의 소실 반감기(1.21 ± 0.27 hrs vs $0.5-1$ hr) 및 분포용적(68.89 ± 25.72 L vs 24.9 L)이 보고된 수치보다 크게 나타났다.

감사의 말씀

본 연구는 동성제약의 연구비 지원 및 과학재단 인턴연구지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1. GK McEvoy, K Litvak et al. AHFS Drug Information. 1994: 2443-9

2. JW Costerton, KJ Cheng. The role of the bacterial cell envelope in antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother 1975; 1: 363
3. H Nikaido, T Nakae. The outer membrane of gram-negative bacteria. Adv Microb Physiol 1979; 20: 163
4. EH Kass. "A view from the clinic :can we afford to evaluate antibiotics?" in β -lactam Antibiotics ed by M. salton and GM Shockma. New York. Academic Press, 1981; pp. 429-436
5. CH O'Callaghan. Description and classification of the newer cephalosporins and their relationships with the established compounds. J Antimicrob Chemother 1979; 5: 635
6. C Lacy, LL Armstrong, R Lipsy, LL Lance. Drug Information Handbook, 161-162, 1993
7. 식품의약품안전청 고시 제 98-86호. 생물학적 동등성 시험 기준, 1998
8. 식품의약품안전청 고시 제 2001-57호. 생물학적 동등성 시험 기준, 2001
9. L Shargel, ABC Yu. Applied pharmaceuticals and Pharmacokinetics, 3th Edition 1985; 193-224
10. JA McAteer, MF Hiltke, RD Faulkner. Liquid chromatographic determination of five orally active cephalosporins-cefixime, cefaclor, cefadroxil, cephalixin and ephradine-in human serum, Clin Chem 1987 Oct; 33(10): 1788-1790
11. A Dimitrovska, K Stojanoski, K Dorevski. Kinetics of degradation of cefaclor: I. Effects of temperature, phosphate buffer, PH and copper(II) ion on the rate of degradation. Journal of Pharmaceutics 1995; 115: 175-182
12. R Walker and C Edwards. Clinical pharmacy and therapeutics 1994; 3-17
13. RJ Tallarida and RB Murray. Manual of pharmacologic calculation with computer program., 2nd Edition 1987; 33~35: 110-120