

세파클러 375 mg 서방정의 생물학적 동등성

이신화 · 윤민혁 · 최경업^a · 권광일
충남대학교 약학대학, ^a삼성서울병원약제부

Bioequivalence of Cefaclor 375 mg SR Tablet

Shin Hwa Lee, Min Hyuk Yun, Kyung Eob Choi^a, and Kwang Il Kwon

College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea,
and ^aDivision of Pharmaceutical Services, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

This study was carried out to compare the bioavailability of Ceclex[®] SR TAB (test drug, cefaclor 375 mg/Tablet) with that of Ceclor MR[®] SR TAB (reference drug) and to estimate the pharmacokinetic parameters of cefaclor in healthy Korean volunteers. The bioavailability was examined on 24 healthy volunteers who received a single dose (375 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 7 hours. Plasma concentrations of cefaclor were determined using HPLC with UV detection. The pharmacokinetic parameters (AUC_{0-7hr} , 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_{0-7hr} , log-transformed C_{max} , $t_{1/2}$, V_d/F , and CL/F . The ratios of geometric means of AUC_{0-7hr} and C_{max} between test drug and reference drug were 95.67% (8.55 vs 8.18 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$) and 103.86% (2.85 vs 2.96 $\mu\text{g/ml}$), respectively. The T_{max} of test drug and reference drug was 2.56 ± 0.15 and 2.23 ± 0.13 hrs, respectively. The 90% confidence intervals of mean difference of logarithmic transformed AUC_{0-7hr} and C_{max} were $\log 0.90$ - $\log 1.04$ and $\log 0.91$ - $\log 1.13$, respectively. It shows that the bioavailability of test drug is equivalent with that of reference drug.

□ Key words – Cefaclor extended-release, Bioequivalence, Pharmacokinetics, Korean

(7R)-3-chloro-7-(D-phenylglycylamino)-3-cephem-4-carboxylic acid로 명명되는 cefaclor는 제 2세대 반합성 경구용 cephalosporin 항생제로 일부에서는 다른 2세대 경구용 cephalosporin 항생제에 비해 G-negative bacteria에 대해 비교적 활성이 적다는 이유로 제 1세대 cephalosporin 항생제로 분류하기도 한다. 그러나 cefaclor는 제 1세대 cephalosporin 항생제에 일반적으로 저항성이 있는 *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae* 그리고 *Neisseria gonorrhoeae* 등의 일부 G-negative bacteria에 효과적으로 작용하여 강력한 살균 효과를 나타낸다. 주로 호흡기계 감염, 중이염, 요로 감염 등에 사용되며 세균의 세포벽 합성을 차단하여 항균 작용

을 나타낸다⁵⁾.

Cefaclor는 1979년부터 미국에서 사용이 허가되어 다양한 세균성 감염의 치료에 250 mg 캡슐제제로서 1일 3회 요법으로 쓰여왔다. 이어서 1996년부터 쓰이기 시작한 새로운 방출 제어형의 cefaclor 서방정은 1일 2회 투여 용법을 가능하게 하여 동일한 항균작용과 임상적 효능을 제공하면서도 보다 편리한 투약 및 환자의 순응도 향상을 가능하게 하였다⁷⁾.

Cefaclor는 산에 안정하여 경구 투여로 흡수가 잘되며 총 흡수량에 대해 식이에 의한 영향은 없으나 공복상태에 비해 식후에는 C_{max} 가 25-50% 감소한다. Cefaclor는 25%의 단백결합을 보이며 T_{max} 는 0.5~1시간으로 알려져 있다. 평균 0.5~1시간의 반감기를 가지며 무뇨증 환자의 경우는 2.3~2.8시간까지 길어질 수 있다. 500 mg 경구투여시 분포용적은 24.9 L, clearance는 24.9 L/hr로 나타나며 흡수된 약물의 60~85% 정도가 미대사체로서 소변으로 배설된다⁶⁾. 또한 건강한 성

교신저자: 권광일, Ph. D.
충남대학교 약학대학
대전광역시 유성구 궁동 220
Tel: 042-821-5937, Fax: 042-823-6781
E-mail: kwon@cnu.ac.kr

인에게 cefaclor 500 mg 서방정을 투여시 C_{max} 는 $8.2 \mu\text{g/ml}$, T_{max} 는 약 2.5 hr로 보고되어 있다⁷⁾.

생물학적동등성시험(bioequivalence test)은 동일 유효성분을 포함하는 2가지 이상의 제제를 비교시 제제간의 생체이용률의 차이가 없다는 것을 증명하거나 확인하는데 그 의의가 있으며, 대체 조제를 위해서도 식품의약품 안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다⁸⁾.

본 연구에서는 cefaclor 서방정의 기존 제제인 한국릴리의 "시클러 MR 서방정(cefaclor 375 mg/tab.)" (대조약)과 성분과 함량이 동일한 새로운 제제인 동성제약의 "세클렉스 서방정(cefaclor 375 mg/tab.)" (시험약)을 가지고 생물학적 동등성 시험 기준에 따라 건강한 지원자 24명을 대상으로 12시간 이상의 공복상태에서 대조약 및 시험약을 각각 투여한 후 cefaclor의 혈중농도를 HPLC법으로 측정, 비교하여 두 제제간의 생물학적 동등성 여부를 판정하였다. 그리하여 두 제제의 생물학적 동등성 여부를 판정하고 한국인에 대한 cefaclor 서방정의 약물동태 parameter를 산출하여 cefaclor 투여용량 및 투여간격 결정에 적정을 기할 수 있도록 하였다.

연구방법

기기 및 시약

대조약인 Ceclor MR[®] 서방정(한국릴리, 제조번호: F1970Y1, 제조일자: 2001. 7. 12)과 시험약인 Ceclex[®] 서방정(동성제약, 제조번호: 3272001, 제조일자: 2001. 3. 10)은 동성제약으로부터 제공받았다. Cefaclor 표준품 역시 동성제약에서 제공받아 사용하였다. 혈장 전처리에는 trichloroacetic acid(Acros organics, New Jersey, USA), HPLC용 메탄올(Merck, Germany), 일인산나트륨(Duksan Chemical Co., Korea), 인산(Showa Chemical Co., Japan)등의 시약을 사용하였다.

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

생물학적동등성시험의 설계

본 생물학적동등성시험은 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁸⁾에 근거하여 설계하였다. 만 20세 이상의 건강한 지원자 24명을 난수표를 이용하여 두 군으로 나누고, 3일의 휴약 기간을 두어 교차 시험(crossover design)을 시행하였다. 대조약 및 시험

약 각각 1정(cefaclor로 375 mg)을 복용 시킨 후 시간별 혈장 중 약물농도를 측정한 후 두 제제의 생물학적 동등성 여부를 검토하였다.

본 연구의 지원자들은 충남대학교 부속 대학병원에서 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 참고치범 위에서 벗어난 항목이 2개 이하인 경우로서 건강한 상태로 판정을 받아 시험 동의서에 서명한 후 참여하였다. 최종 지원자는 평균체중 63.8 Kg, 평균연령 23.9세의 남자 19명, 검사 결과 비임신 사실이 확인된 여자 5명으로 구성되었다.

모든 지원자는 시험개시 1개월 이내에 약물대사에 영향을 미치는 약물 복용을 하지 않았으며 10일 이내에 일체의 약물복용 및 과도한 음주가 금지되었다. 시험 전날 저녁식사부터 시험 종료시 까지 운동, 식사, 흡연 및 음주를 제한 관리하기 위해 별도 수용하였다.

약물투여 및 채혈

12시간 이상의 공복을 유지한 상태에서 피험자에게 대조약 또는 시험약, 각 cefaclor 375 mg(1정)을 투약하였다.

채혈은 약물 투여 이전 및 투여 후 각 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6 그리고 7시간에 총 12회에 걸쳐 실시하였다. 채혈된 혈액은 heparinized tube에 넣어 혈액 응고를 방지한 상태로 3000 rpm에서 10분간 원심 분리하였으며 혈장만을 혈청 분리관으로 옮겨 분석시까지 -20°C 에서 냉동 보관하였다.

혈장의 전처리

Heparin처리된 혈장 1000 μl 를 Eppendorf tube에 정확히 취하고 여기에 미리 제조한 6% TCA solution 1000 μl 를 정확히 가하여 30초간 vortex한 후 5000 rpm에서 5분동안 원심분리하여 단백질을 제거하였고 상등액을 Pasteur pipette으로 취하여 auto-injector용 vial에 옮긴 후 HPLC로 분석하였다¹⁰⁻¹¹⁾.

분석 조건

이동상은 0.025 M 일인산나트륨 완충용액(pH 2.6) : methanol을 89 : 11의 비율로 제조하였으며, reversed-phase column(μ -Bondapak C₁₈, 300×3.9 mm I.D., 10 μm , Waters)을 사용하여 혈장 샘플을 분석하였다. 분석시 이동상의 유속은 1.5 ml/min, 검출파장은 265 nm이었고 column의 온도는 35 $^{\circ}\text{C}$ 로 조절하였다. 샘플 주입량은

50 µl로 하였다.

이 분석법의 일내 정밀성과 정확성 및 일간 정밀성을 측정하기 위하여 0.1(정량한계농도), 0.5, 5, 10 µg/ml 4가지 농도의 cefaclor 혈장 표준액을 조제하여 분석하였다. 정밀성은 cefaclor의 피크면적의 표준편차를 cefaclor의 피크면적의 평균값으로 나눈 비의 백분율인 CV%로 나타내었고 일내 정확성은 검량선에 의하여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농도로 나눈 비의 백분율로 나타내었다. 하루에 5번 실험을 반복하여 일내 정밀성과 정확성을 구하였고 5일간 실험을 반복 시행하여 일간 정밀성을 구하였다.

약물동태 parameter의 산출

생물학적동등성 여부를 시험하기 위한 주요 측정항목으로 혈중농도시간곡선하 면적(AUC_{0-7hr})과 최고혈중농도(C_{max})를 사용하였다. AUC_{0-7hr}는 log-linear trapezoidal rule에 의하여 산출하였고 C_{max}와 T_{max}는 각 지원자의 혈중 최고농도와 최고혈중농도에 도달하는 시간을 기록하였다. 소실속도 k_e는 terminal phase의 기울기로부터 구하였고 무한시간까지의 혈중농도시간 곡선하면적(AUC_{inf})은 AUC_{0-7hr}+C_{max}/k_e로 산출하였다. 반감기(t_{1/2})는 0.693/k_e, 청소율(CL/F)은 Dose/AUC_{inf}, 분포용적(V_d/F)은 Dose/(k_e×AUC_{inf})의 식을 이용하여 산출하였다.

생물학적동등성의 평가

생물학적동등성의 여부를 판정하기 위한 통계 처리는 식품의약품안전청에서 제공한 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램(Kbetest 2002)을 이용하여 분석하였다. 생물학적 동등성 여부를 판정은 현행기준에 따라 비교항목(AUC_{0-7hr}, Cmax)의 로그변환 값의 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25이내일 때 생물학적으로 두 제제가 동등하다고 판정하였으며 유의수준 0.05에서 분산분석을 실시하였다.

결과 및 고찰

혈장내 cefaclor 농도 측정

HPLC 분석법을 이용하여 혈장 내 cefaclor의 농도를 측정하였다. Cefaclor의 retention time은 6.8분으로 혈장 내 다른 피크와 잘 분리되었으며 기록지에 나타난 cefaclor 피크의 면적을 측정하여 검량선을 작성하였다. Blank 혈장시료, 표준용액을 spike하여 cefaclor의 혈장 중 농도 0.1, 0.5, 2, 5, 10 µg/ml가 되도록 표준 혈장시료를 조제하였고 검량선은 Fig. 1과 같이 0.1~10 µg/ml의 농도 범위에서 직선성(r=0.9999, n=6)을 나타내었다. Cefaclor의 정량 한계는 0.1 µg/ml이 었다.

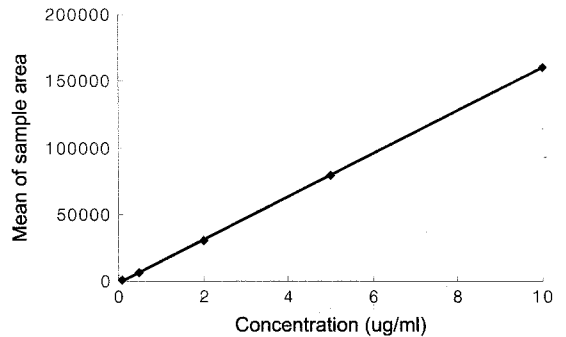


Fig 1. Calibration of cefaclor in human plasma concentration (n=6). Y=16175X-1317.8 (r=0.9999) [Y: Peak area, X: Concentration of cefaclor]

Table 1. Precision and accuracy data of cefaclor analysis

Concentration of cefaclor (µg/ml)	Precision (CV%)		Accuracy% (n=5)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)	
0.1 (Limit of quantification)	3.90	15.04	101.00
0.5	1.97	12.24	97.84
5	0.62	9.47	102.68
10	7.11	10.81	102.28

일내 정밀성과 정확성 및 일간 정밀성

0.1(정량한계농도), 0.5, 5, 10 µg/ml 4가지 농도의 cefaclor 혈장 표준액을 조제하여 분석하였을 때 분석방법의 정밀성 CV%는 하루에 5회 반복 실험하였을 경우 일내 정밀성과 정량한계농도에서의 정확성이 각각 7.11과 3.90%이하였고 정확성은 102.68%이하, 정량한계농도에서의 정확성은 101.00%이하로 나타났다. 5일간 반복해서 실험한 일간 정밀성과 정량한계농도에서의 일간 정밀성은 15.04%이하로 나타났다(Table 1). 따라서 혈장 중 cefaclor에 대한 본 HPLC 분석법은 생체이용률 시험을 수행하는 데 적합한 정확성과 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

시간별 혈중농도

Cefaclor의 시간-혈장농도 곡선을 Fig. 2에 나타내었다. 두 제제 모두 경구 투여 후 약 2~2.5시간까지 농도가 증가하였으며 약 3시간까지 일정한 혈중농도를 유지한 후 감소하였다.

약물 동태 parameters의 비교검토

Cefaclor의 혈장농도에서 얻어진 약물동태 parameter를 Table 2에 표시하였다. 시간에 따른 약물의 혈장농도 변화 데이터를 통해 non-compartment model을 이용하여 약물동태 parameter를 산출하였다.

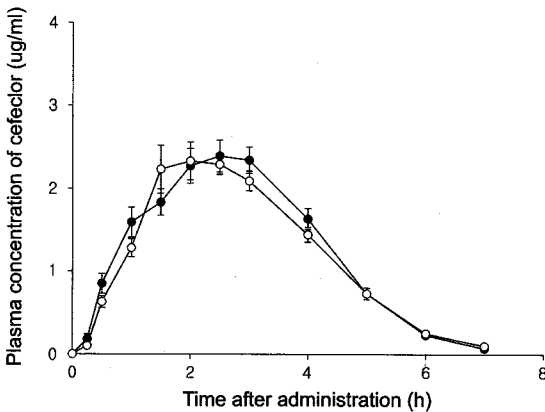


Fig 2. Plasma concentrations (mean±S.E.M., n=24) of cefaclor versus scheduled time following a single 375 mg oral administration each of reference (Cecel MR® SR TAB, -●-) and test drug (Ceclex® SR TAB, -○-)

Table 2. Pharmacokinetic parameters (mean±S.D., n=24) of cefaclor after oral administration of one tablet (375 mg) each of reference drug and test drug in healthy volunteers.

Parameters	Reference drug	Test drug
AUC _{0-7h} (µg · hr/ml)	8.55±0.47	8.18±0.36
C _{max} (µg/ml)	2.85±0.17	2.96±0.24
T _{max} (hr)	2.56±0.15	2.23±0.13
AUC _{inf} (µg/hr/ml)	8.64±0.47	8.30±0.37
CL/F (L/hr)	46.10±2.47	47.23±2.2
t _{1/2} (hr)	1.22±0.13	1.09±0.10
Vd/F (L)	83.29±11.07	77.53±9.86

위 모델에 의해 계산된 두 제품의 약물동태 parameter를 비교해보면 대조약의 AUC_{0-7h}와 AUC_{inf}는 각각 8.55±0.47 및 8.64±0.47 µg · hr/ml이었고 시험약은 8.18±0.36 및 8.30±0.37 µg · hr/ml으로 두 제제간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. T_{max}와 C_{max}를 비교해 보면 대조약의 T_{max}는 2.56±0.15 hr, 시험약의 T_{max}는 2.23±0.13 hr로 나타났고, 대조약의 C_{max}는 2.85±0.17 µg/ml, 시험약의 C_{max}는 2.96±0.24 µg/ml로 두 parameter 모두에서의 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 이 수치는 같은 제제인 cefaclor 375 mg 서방정을 서양인을 대상으로 공복시 경구 투여한 경우의 T_{max}인 2.7 hr 및 C_{max} 3.7 µg/ml¹⁾ 보다 작은 값을 나타내어 최고 혈중농도 도달시간은 서양인의 경우보다 약 18분 빠르게 나타났으며 C_{max}는 약 20% 감소하였다.

K_e에 의해 계산된 약물의 소실반감기(t_{1/2})는 대조약이 1.22±0.13 hr, 시험약이 1.09±0.10 hr로, 걸보기 청소

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

	AUC _{0-7h}	C _{max}	Reference value of guidance ⁸⁾
Confidence limit (90%)	log0.99~log1.04	log0.91~log1.13	log0.8~log1.25
Test/REF%	95.67	103.86	

Table 4. F-value between test and reference formulations by ANOVA.

	AUC _{0-7h}	C _{max}	F table
Group or Sequence	0.35	0.16	4.30
Subjects	4.19	2.89	2.05
Period	0.12	1.81	4.30
Drug	0.66	0.04	4.30

(F-value at α=0.05)

율(CL/F)은 대조약이 46.10±2.47 L/hr, 시험약이 47.22±2.20 L/hr로 나타났고 걸보기 분포용적(Vd/F) 값은 각각 83.28±11.07와 77.53±9.86 L이었다. 이와 같이 산출된 모든 parameter를 비교하였을 때 두 제제간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

생물학적동등성의 평가

두 제제의 생물학적동등성 평가를 위해 AUC_{0-7h}와 C_{max}에 대해 통계 처리한 결과와 유의수준 0.05에서 실행한 분산분석 결과를 Table 3과 4에 각각 나타내었다. 통계 처리한 결과 두 제제의 AUC_{0-7h}와 C_{max} 두 항목에서 로그 변환값의 평균치 차의 신뢰한계가 각각 log0.90~log1.04와 log0.91~log1.13로 기준치인 log0.8~log1.25 범위 안에 들어야 한다는 기준을 만족시켜 생물학적으로 동등하였다.

Cefaclor 250 mg 캡셀과 375 mg 서방정 제제의 약물동태학적 parameter 비교

이전에 한국인에 대해 연구된 cefaclor 250 mg 캡셀과 본 실험에서 얻어진 cefaclor 375 mg 서방정의 주요 약물동태 parameter를 비교해 보았다. cefaclor 250 mg 캡셀 투여시 AUC_{inf}는 7.01±0.28 µg · hr/ml, C_{max}는 5.05±0.34 µg/ml, T_{max}는 0.87±0.09 hr, 그리고 1.35±0.07 hr의 소실반감기(t_{1/2})로 보고되어 있다¹⁴⁾. 혈장 농도의 변화 추이를 살펴보면 cefaclor 서방정의 C_{max}는 2.91±0.52 µg/ml로써 250 mg 캡셀의 5.05±0.34 µg/ml와 비교해 투여용량의 증가에도 불구하고 낮은 혈중농도를 나타내었다. 또한 T_{max}는 2.40 hr로서

0.87 hr인 캡셀제보다 흡수가 서서히 일어남을 알 수 있었으며, 반감기는 1.15 ± 0.10 hr로서 소실 패턴은 유사한 것으로 나타났다. 겉보기 청소율(CL/F)은 캡셀이 35.65 ± 0.46 L/hr, 서방정이 46.6 ± 2.30 L/hr으로 나타났고 겉보기 분포용적(Vd/F) 값은 각각 66.93 ± 4.84 와 80.41 ± 10.46 L로 서방정의 수치가 더 높게 산출되었다. Cefaclor 375 mg 서방정 투여시의 AUC_{inf}는 8.47 ± 0.42 µg/ml로 250 mg캡셀 제제보다 약 17.24% 높았으나 투여용량으로 보정하면 250 mg 캡셀 투여시에 비해 80.55%의 상대적 생체이용율을 나타내었다.

결 론

Cefaclor 서방정 제제의 건강한 성인 지원자에 대한 생체이용률을 비교하기 위하여 대조약인 Ceclor MR[®] 서방정과 시험약인 Ceflex[®] 서방정 각각 1정(375 mg)을 20명의 지원자에게 투여한 후 cefaclor의 혈장 농도를 HPLC/UV를 이용하여 분석한 후 생체이용률 및 생물학적동등성을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 생물학적동등성의 주요 측정 parameter인 AUC_{0-7hr} 및 C_{max}의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25이내로 산출되었고 또한 주요 약물동태 parameters (AUC_{0-7hr}, AUC_{inf}, C_{max}, K_e, T_{1/2}, V_d/F 및 CL/F)에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (p>0.05). 따라서 두 제제의 생물학적동등성이 인정되었다.

2. Cefaclor 375 mg 서방정을 경구 투여시 cefaclor 서방정의 최고혈중농도(C_{max}) 및 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 대조약인 시클러 MR 서방정이 각각 2.85 µg/ml과 2.56 hr였고 시험약인 세클렉스 서방정은 각각 2.96 µg/ml과 2.23 hr로 이전에 보고된 cefaclor 250 mg 캡셀의 5.06 µg/ml에 비해 낮은 최고혈중농도를 보였고 T_{max}도 cefaclor 캡셀의 0.87 hr에 비해 느리게 나타났다. Cefaclor 서방정의 경우 최고혈중농도 유지시간은 약 1시간 정도 지속되었다.

감사의 말씀

본 연구는 동성제약의 연구비 지원에 의하여 수행

되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. G. K. McEvoy and K. Litvak et al.: *AHFS Drug Information*, 2002; 141-4
2. J. W. Costerton and K. J. Cheng: The role of the bacterial cell envelope in antibiotic resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 1975; 1: 363
3. H. Nikaido and T. Nakae: The outer membrane of gram-negative bacteria. *Adv. Microb. Physiol.* 1979; 20: 163
4. E. H. Kass: "A view from the clinic :can we afford to evaluate antibiotics?" in β lactam Antibiotics ed by M. salton and G. M. Shockma. New York: *Academic Press*, 1981, pp. 429-436
5. C. H. O'Callaghan: Description and classification of the newer cephalo-sporins and their relationships with the established compounds. *J. Antimicrob. Chemother.* 1979; 5: 635
6. C. Lacy, L. L. Armstrong, R. J. Lipsy, L. L. Lance: *Drug Information Handbook*, 1993; 161-162
7. P. Cole, FRCP, FRCPath. Pharmacologic and clinical comparison of cefaclor in immediate-release capsule and extended-release tablet forms. *Clinical Therapeutics*, VOL.19, NO.4, 1997
8. 식품의약품안전청고시 제 2002-60호 생물학적 동등성 시험 기준, 2002. 11. 22.
9. L. Shargel and A. B. C. Yu., *Applied Pharmaceutics, and Pharmacokinetics*, 3rd Edition, 1985; 193-224
10. J. A. McAteer, M. F. Hiltke and R. D. Faulkner: Liquid chromatographic determination of five orally active cephalosporins: cefaclor, cefadroxil, cephalixin and ephradinein human serum, *Clin. Chem., Oct*; 1987; 33(10): 1788-1790
11. A. Dimitrovska, K. Stojanoski and 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. R. J. Tallarida and R. B. Murray: Manual of pharmacologic calculation with computer program., 2nd Edition., 33~35, 1987; 110-120
14. M. H. Yun and H. S. Kim: Bioequivalence of cefaclor (250 mg) capsule. *Kor. J. Clin. Pharm.*, Vol. 12, No. 2. 2002