건강한 자원자에서 테오브로민 현탁액과 캡슐의 약동학 특성에 관한 비교 연구

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과¹, 성균관대학교 의과대학 분자세포생물학교실²

김재우¹, 김정렬¹, 임경수¹, 김보형¹, 심준하¹, 윤서현¹, 이경훈², 유경상¹, 신상구¹, 장인진¹
=Abstract=

Comparative Evaluation of Pharmacokinetic Properties between Theobromine Suspension and Capsule Formulations in Healthy Volunteers

Jae Woo Kim¹, Jung-Ryul Kim¹, Kyoung Soo Lim¹, Bo-Hyung Kim¹, Jun-Hwa Shim¹,
Seo Hyun Yoon¹, Kyung Hoon Lee², Kyung-Sang Yu¹, Sang-Goo Shin¹, In-Jin Jang¹

¹Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology,

Seoul National University College of Medicine and Hospital, Seoul, Republic of Korea,

²Department of Molecular Cell Biology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Suwon, Republic of Korea

Background: Theobromine, an alkaloid naturally present in green tea, coffee, and cocoa, is known to possess properties of cardiac stimulation and antitussive effects. The aim of this study was to compare the pharmacokinetic (PK) characteristics of two different formulations (suspension and capsule) of theobromine in healthy male volunteers.

Methods: A randomized, open-label, multiple-dosing, two-treatment, two-period, two-sequence, crossover study was conducted in Clinical Trials Center, Seoul National University Hospital with 12 healthy male volunteers. Subjects orally received either theobromine suspension 300 mg or capsule 300 mg twice daily for 4 days and crossover phases were separated by a 7-day washout period. Plasma samples were collected before dosing and up to 12 hr after the last administration. Plasma theobromine concentrations were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. PK parameters were estimated by a non-compartmental analysis.

Results: Median time to peak concentration of theobromine suspension and capsule groups were 0.33 and 2.50 hr, respectively. The mean [SD] values for peak concentration at steady state ($C_{max,ss}$) and area under the plasma concentration-time curve during dosing interval at steady state ($AUC_{\tau,ss}$) for suspension (13.90 [3.66] mg/L and 113.31 [31.95] hr*mg/L) did not differ statistically from those of capsule (13.26[3.76] mg/L and 122.96[41.47] hr*mg/L). The geometric mean ratios (90% confidence intervals) for suspension to capsule were 1.05 (0.95-1.16) for $C_{max,ss}$ and 0.92 (0.85-1.00) for $AUC_{\tau,ss}$.

Conclusion: These findings suggest that theobromine suspension 300 mg is similar to the corresponding dose of capsule 300 mg in terms of pharmacokinetic properties except the time to peak concentration at steady state.

Keywords: Theobromine, Suspensions, Capsules, Pharmacokinetics, Comparative studies.

본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비(06-2007-224) 지원에 의하여 이루어졌음
저자 중 김재우, 김보형 은 보건복지가족부 산하 한국보건산업진흥원의 연구비(A070001)를 지원받았음
교신저자: 장인진
소속: 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과
주소: 서울특별시 종로구 대학로 101 (110-744)
전화번호: 02-740-8290, 팩스: 02-745-7996, E-mail: ijjang@snu.ac.kr
접수일자: 09. 12. 15 게재일자: 09. 12. 19

서 론

테오브로민(theobromine, 3,7-dimethylxanthine)은 자연에 존재하는 알칼로이드로서, 카카오열매(*Theobroma cacao*)의 주성분이면서, 차잎(*Thea sinensis*)과 커피열매(*Coffea arabica*)의 부성분이다¹. 카페인은 간에서 대사되어 테오브로민, 파라잔틴(paraxanthine), 테오필린(theophylline)의 대사체를 형성하여 각각 11%, 80%, 4%를 차지한다². (Fig. 1) 카페인과 그 대사체는 고리AMP포스포디에스테라제(cyclic AMP phosphodiesterase)의 억제제와 아데노신(adenosine)수용체의 길항제로 작용하며³, 테오브로민은 테오필린보다 그 효과가 약하지만 중추신경계에 거의 영향을 주지 않기 때문에 기관지확장제로 사용되었고⁴, 천식의 치료 목적으로 테오필린과 병용투여되기도 하였다⁵. 미국과 유럽 등지에서 테오브로민은 다른 성분들과 복합제로 생산되어 심혈관계질환, 천식, 폐색성폐질환, 기관지염, 동맥경화 등에 사용되고 있으며, 일부에서 일반의약품으로 처방 없이 판매되기도 한다⁴. 최근 테오브로민의 진해작용이 코데인만큼 우수하다고 발표되었으며⁶, 새로운 효능인 진해제로서 테오브로민 단독 성분의 경구용 캡슐이 개발되어 국내외에서 임상시험을 통해 안전성 및 진해효과를 확인하였다. 3상 임상시험에서 300 mg 캡슐과 500 mg 캡슐의 안전성과 유효성에 차이가 없어 300 mg 캡슐이 최종 제형으로 결정되었고, 신약 허가를 받아 시판을 앞두고 있다. 더 나아가 12세 미만의 유아 및 소아가 복용하기 쉽도록 현탁액이 개발되었으며, 기존의 캡슐과 약동학 측면에서 어느 정도의 차이를 보이는 지 연구할 목적의 임상시험이 필요하였다. 따라서, 본 연구에서 건강한 성인남성을 대상으로 반복투여 후, 기존 제형인 300 mg 캡슐과 새로 개발된 현탁액 300

mg 사이의 약동학적 특성을 비교 평가하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 건강한 성인 남성을 대상으로 하였다. 테오브로민은 카페인의 대사체이므로 임상시험용의약품을 투여하기 3일 전부터 임상시험이 끝날 때까지 카페인 및 카페인 함유 음식물 섭취를 금지하였다. 또한 테오브로민의 대사는 흡연에 의해 항진될 수 있으므로⁷ 비흡연자를 대상으로 하였다. 모든 피험자들은 연구의 목적, 내용 등에 대하여 충분한 설명을 듣고 자의로 참여를 결정하고 동의서에 서명하였다.

본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 얻은 후 시작되었고, 헬싱키 선언 및 의약품임상시험관리기준에 따라 수행되었다.

2. 연구방법

1) 연구설계

시험약으로 테오브로민 현탁액 300 mg/20 mL, 대조약으로 테오브로민 캡슐 300 mg을 투여하였다. 두 제형은 육안으로 쉽게 구별이 가능하므로 연구자와 피험자 모두 어느 약물을 복용하는 지 알 수 있었다. 두 가지 치료군에 모두 포함되는 교차설계가 본 연구에 적용되었으며, 이를 위한 시기당 한 가지 제형을 복용하는 두 개의 시기를 보냈다. 두 시기 사이에 7일간의 휴약기를 두었다. 치료군이 적용되는 순서에 따라 두 가지 순서군, 즉 제 1기에 대조약을, 제 2기에 시험약을 각각 투여받는 제 1순서군과, 반대의 순서로 진행되는 제 2순서군에 모든 피험자는 무작위배정되었

다. 배정된 순서군에 따라 시기별로 해당되는 시험약 또는 대조약을 12시간 간격으로 하루 중 오전과 오후 각 1회씩 4일간 총 7회를 반복하여 복용하였다.

시험약 또는 대조약을 투약할 때마다 물 240 mL과 같이 복용하였으며, 약동학 분석을 위해 각 시기의 마지막 투약 직전과 투약 후 20분, 40분, 1시간, 1시간 30분, 2시간, 2시간 30분, 4시간, 6시간, 8시간 10시간, 12시간 경과 시점에서 정맥혈 8 mL씩을 채취하였고 혈액응고를 방지하기 위해 채혈 즉시 헤파린튜브로 옮겨담았다. 모든 약동학 검체는 채혈 후 30분 이내에 원심분리과정(3,000 rpm for 10 minutes at 4°C)을 거쳐 혈장을 분리하여 보관용 튜브에 넣고 농도 측정 시까지 -20°C 이하의 온도에서 보관하였다. 음식물 섭취가 약동학에 미치는 영향을 배제하기 위해 각 시기의 마지막 투약은 10시간 이상 공복을 유지한 상태에서 시행되었다.

2) 혈장 중 theobromine 농도 측정

서울대학교 의과대학 약리학교실에서 혈장 중 theobromine의 농도를 liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) 방법으로 분석하였다.

각 혈장 시료 50 μ L에 내부표준물질인 sulfamethoxazole 2,000 ng/mL을 포함하는 acetonitrile 150 μ L을 가하여 단백질을 제거한 후, 상층액 50 μ L을 취하여 증류수 450 μ L에 희석한 후 5 μ L을 LC/MS/MS 기기에 주입하였다. HPLC (high-performance liquid chromatography) 는 Agilent 1200 series (Agilent Technologies, California, USA), 컬럼은 Gemini C18 (입자크기 5 μ m, 길이 x 내부지름: 30 x 2 mm, Phenomenex, California, USA)을 사용하였고, 질량분석기는 API 3200

(Applied Biosystems, California, USA) 로써 positive, turbo spray 이온화법과 다중반응모니터링(multiple reaction monitoring)을 이용하였다. 내부표준물질에 대한 theobromine의 피크면적비에 표준검량시료 농도 제공의 역수로 가중치를 주고 직선회귀하여 표준검량선을 산출하였다. 정량범위는 1,000-40,000 ng/mL였으며, 최소정량한계는 1,000 ng/mL이었다. 분석법의 정확도와 정밀도는 최소정량한계에서 각각 $\pm 20\%$ 이내, 그 외의 모든 농도에서는 각각 $\pm 15\%$ 이내였다.

3) 약동학 분석

투약 시각을 기준으로 검체를 채취한 시점까지 경과한 시각과 해당 시점의 테오브로민 농도를 이용하여 시간은 선형, 혈중농도는 로그인 로그-선형 형태의 농도-시간곡선을 피험자별로 도식했다. WinNonlin version 5.2 (Pharsight Co, California, USA) 프로그램의 비구획방법(non-compartmental method)을 사용하여 피험자별 테오브로민의 약동학 파라미터를 산출하였다. 반복투약후최고혈중농도도달시각(time to maximum observed plasma concentration at steady state, $T_{max,ss}$), 반복투약후최고혈중농도(maximum observed plasma concentration at steady state, $C_{max,ss}$) 및 반복투약후투약간격경과시혈중농도(trough plasma concentration at steady state, $C_{min,ss}$)는 관측된 값을 기술하였다. 반복투약 후 투여간격 사이의 혈중농도시간곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve for dosing interval at steady state, $AUC_{\tau,ss}$)을 산출하기 위해 혈중 농도 상승구간은 사다리꼴계산법(linear trapezoidal method)으로, 혈중 농도 감소구간은 로그사다리꼴계산법(log-linear trapezoidal method)에 의하여 계산하였다.

이외에도 $AUC_{\tau,ss}$ 를 투여간격으로 나누어 반

Table 1. Subject demography

	Sequence		Total	P - value [*]
	Group 1 (n=6)	Group 2 (n=6)		
Age (year)	26.5 ± 4.3	28.7 ± 6.8	27.6 ± 5.6	0.513
Height (cm)	173.2 ± 4.1	171.3 ± 3.3	172.3 ± 3.7	0.416
Weight (kg)	68.4 ± 9.1	67.4 ± 3.5	67.9 ± 6.6	0.873

Values are presented as mean ± standard deviation

^{*} Mann-Whitney U test

Figure 1. Metabolic pathways of caffeine.

복투여후평균혈중농도(average drug concentration in plasma during a dosing interval at steady state, $C_{av,ss}$)를 계산하였다. $C_{av,ss}$ 에 대한 ($C_{max,ss} - C_{min,ss}$)의 비율로 peak-trough fluctuation (PTF)을 결정하였다. 반복투여후경구청소율(apparent clearance at steady state, CL_{ss}/F)은 투여용량을 $AUC_{\tau,ss}$ 로 나누어 산출하였다.

4) 통계분석

시험약과 대조약의 약동학 파라미터를 비교하기 위해 통계프로그램인 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Illinois, USA)를 이용하였다. 약동학 파라미터는 기하(또는 산술)평균 또는 중앙값, 표

준편차, 변이계수 등의 기술통계학적 분석을 시행하였다. $T_{max,ss}$ 는 이산변수이므로 중앙값으로, 나머지 약동학 파라미터는 연속변수이므로 기하평균 또는 산술평균으로 기술하였다.

WinNonlin으로 구한 피험자별 $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ 을 로그변환한 후 혼합효과모형(mixed-effect model)에 적용한 통계분석을 시행하여 얻어진 결과값을 역으로 지수함수에 대입한 후 테오브로민 캡슐에 대한 테오브로민 현탁액의 점추정치와 90% 신뢰구간을 계산하였다⁸. $T_{max,ss}$ 는 Wilcoxon signed-rank test을 이용하여 최고혈중농도에 도달하는 시각에 차이가 있는지를 비교했다.

결 과

본 연구에 참가한 피험자 12명의 인구학 자료를 살펴보면, 평균연령(표준편차)은 27.6(5.6)세, 평균신장(표준편차)은 172.3(3.7) cm, 평균체중(표준편차)은 67.9(6.6) kg였다. 피험자는 제 1순서군과 제 2순서군에 6명씩 무작위배정되었으며, 순서군에 따른 인구학 자료는 Table 1에 정리하였으며 각 군에 배정된 피험자의 연령, 신장, 체중은 순서군 사이에 통계적인 차이가 없었다.

캡슐 투여 시 중앙값(최소값-최대값) 2.50 (0.33-4.00) 시간에 $C_{max,ss}$ 에 도달하였다. $C_{max,ss}$ 는 평

Table 2. Comparison of pharmacokinetic parameters, by treatment

PK parameters	Summary Statistics	Theobromine suspension 300 mg (n=12)	Theobromine capsule 300 mg (n=12)
$T_{max,ss}$ (hr)	Median	0.33	2.50
	Minimum	0.33	0.33
	Maximum	3.00	4.00
$AUC_{\tau,ss}$ (hr·mg/L)	Geometric mean	113.31	122.96
	Standard deviation	31.95	41.47
	CV (%)	28.2	33.7
$C_{max,ss}$ (mg/L)	Geometric mean	13.90	13.26
	Standard deviation	3.66	3.76
	CV (%)	26.3	28.4
$C_{min,ss}$ (mg/L)	Arithmetic mean	5.97	7.46
	Standard deviation	2.42	3.54
	CV (%)	40.5	47.5
$C_{av,ss}$	Arithmetic mean	9.44	10.25
	Standard deviation	2.66	3.46
	CV (%)	28.2	33.7
PTF (%)	Arithmetic mean	82.8	52.9
	Standard deviation	16.4	20.1
	CV (%)	19.7	38.0
CL_{ss}/F (L/hr)	Arithmetic mean	2.65	2.44
	Standard deviation	0.71	0.86
	CV (%)	27.0	35.1

n, number of subjects in total population

CV, coefficient of variation.

$T_{max,ss}$, time to peak concentration at steady state

$AUC_{\tau,ss}$, area under the time-concentration curve during dosing interval at steady state

$C_{max,ss}$, peak concentration at steady state

$C_{min,ss}$, trough concentration at steady state

$C_{av,ss}$, average concentration at steady state

PTF, peak-trough fluctuation

CL_{ss}/F , apparent clearance at steady state

균(표준편차) 13.26 (3.76) mg/L이고, $AUC_{\tau,ss}$ 의 평균값(표준편차)은 122.96 (41.47) hr·mg/L이었다. 현탁액 복용 후 $C_{max,ss}$ 에 도달한 시각은 중앙값(최소값-최대값) 0.33 (0.33-3.00) 시간으로, 캡슐 투여 시보다 이른 시각이었고, 평균테오브로민 농도시간곡선에서도 확인할 수 있다(Figure 1).

$C_{max,ss}$ 는 평균(표준편차) 13.90 (3.66) hr·mg/L이고, $AUC_{\tau,ss}$ 의 평균값(표준편차)은 113.31 (31.95) hr·mg/L이었다. $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$ 의 변이계수(coefficient of variation, CV)는 캡슐 투여 시 28.4%-33.7%, 현탁액 투여 시 26.3%-28.2%였다. $C_{min,ss}$, $C_{av,ss}$, PTF 은 캡슐 투여 시 각각 7.46

Table 3. The ratio of least-squares means, 90% confidence intervals (CI) for the primary pharmacokinetic parameters.

PK Parameter	Theobromine suspension 300 mg	Theobromine capsule 300 mg	Ratio [†] (90% CI)
$C_{max,ss}$ (mg/L)	13.90 ± 3.66	13.26 ± 3.76	1.05 (0.95 - 1.16)
$AUC_{\tau,ss}$ (hr·mg /L)	113.31 ± 31.95	122.96 ± 41.47	0.92 (0.85 - 1.00)

* Values are presented as geometric mean ± standard deviation

† Geometric mean ratio of theobromine suspension 300 mg to capsule 300 mg; exponentiation of difference between means after log-transformation

Figure 2. Mean plasma theobromine concentrations at steady state after multiple oral administrations of capsule 300 mg or suspension 300 mg to 12 volunteers. (left: linear scale, right: log-linear scale)

mg/L, 10.25 mg/L, 52.9%였고, 현탁액 투여 시 각각 5.97 mg/L, 9.44 mg/L, 82.8%였다. 항정상태의 경구청소율(CL_{ss}/F)은 캡슐 투여 시 2.44 L/hr, 현탁액 투여 시 2.65 L/hr였다(Table 2).

$C_{max,ss}$ 와 $AUC_{\tau,ss}$ 의 캡슐 대비 현탁액의 기하평균비는 각각 1.05, 0.92 였고 그에 해당하는 90% 신뢰구간은 각각 0.95-1.16, 0.85-1.00 으로 모두 0.80-1.25 의 범위에 포함되었다(Table 3).

다른 약동학 파라미터에 대해서 Wilcoxon rank-sum test 를 이용하여 치료군에 따른 차이가 있는지 통계적으로 분석하였을 때, $C_{av,ss}$ 와

CL_{ss}/F 는 차이가 없었으나, $C_{min,ss}$ 은 현탁액 투여 시, 캡슐 투여 시보다 상대적으로 낮은 값 ($P=0.016$)을, PTF는 상대적으로 높은 값($P<0.001$)을 보였다.

고 찰

본 연구에서 건강한 성인 남성에게 테오브로민 현탁액 300 mg을 경구로 하루 2회씩 반복투여하였을 때, T_{max} 를 제외한 C_{max} , AUC 등의 약동학 파라미터는, 테오브로민 캡슐 300 mg을 동일한

용법으로 반복투여하였을 때와 유사하였다. 현탁액의 $T_{max,ss}$ 는 중앙값이 0.33 hr, 캡슐은 2.50 hr로 차이가 있었으나, $C_{max,ss}$ 와 $AUC_{\tau,ss}$ 의 기하평균비는 각각 1.05, 0.92였고, 90% 신뢰구간은 모두 0.8-1.25의 범위에 모두 포함되었다. 즉, 두 제형은 $T_{max,ss}$ 에 있어 통계적인 차이를 보였으나, $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$ 의 측면에서 유사한 약동학 특성을 나타냈다.

두 제형의 약동학 특성을 비교할 경우, 약물이 흡수되는 속도 또는 그 분율과 인체가 약물에 노출되는 정도를 이용하는 것을 권장하며, 이에 해당하는 약동학 파라미터는 C_{max} , AUC 이다.⁹

현탁액을 건강한 자원자에게 투여한 후 약동학적 특성을 평가한 다른 임상시험에서 확인할 수 있듯이, 일반적으로 정제와 캡슐의 흡수속도는 현탁액보다 느리다. 현탁액에 포함된 약물성분은 위 장관에서 지체 없이 흡수되는 것에 비해 정제와 캡슐은 흡수 이전에 분해와 용해의 과정이 필요하기 때문이다^{10,11}. 약물의 흡수속도는 C_{max} 를 결정하는 중요한 요소이고, 흡수속도가 빠를수록 C_{max} 는 증가한다¹². 그러므로, 현탁액을 투여했을 때, 정제나 캡슐을 투여했을 때의 C_{max} 보다 증가할 수 있지만, 본 임상시험에서 $C_{max,ss}$ 와 CL_{ss}/F 가 두 제형 간에 통계적인 차이를 보이지 않는 것으로 보아 제형에 따른 흡수 속도의 차이는 약동학 특성에 큰 영향을 주지 않았다. 이와 유사한 결과를 액제의 약동학 특성을 비교한 다른 임상시험에서도 확인할 수 있다^{11,13}. 물론 현탁액의 생체이용률이 정제나 캡슐과 유사하면, 다시 말해 체내로 흡수되는 양이나 분율이 유사하면 인체에 대한 약물의 노출 정도를 대변하는 AUC 도 제형 간에 유사한 특성을 보여, 점추정치의 90% 신뢰구간이 0.8-1.25에 포함된다. 이 경우에는 약동학적 유사성에 의해 해당 약물의 유효성과 안전성이 제형

간에 차이가 없다고 추정할 수 있어, 정제나 캡슐 대신 현탁액의 처방과 투약이 가능하다. 그러나, 현탁액의 약동학파라미터가, 정제나 캡슐과 비교하여 의미있는 차이를 보이는 경우도 있었다¹⁴. 그런데, $T_{max,ss}$ 가 현탁액에서 상대적으로 빠르기 때문에 약물 투여 후 초기 노출 정도는 현탁액에서 크다. 그러나, 테오브로민의 치료역이 넓고 농도의존 부작용이 없으므로 장기간 복용하더라도 유효성과 안전성의 측면에서 제형 간 차이가 없을 것으로 예상된다.

카페인 대사체 중 테오필린은 기관지 확장 효과를 통해 기관지천식과 만성폐쇄성폐질환에, 중추신경계 자극 효과를 통해 신생아나 조산아의 무호흡의 치료제로 오래 동안 처방되어 왔으며^{3,15}, 또다른 대사체인 테오브로민은 테오필린과 유사한 기전을 가지고 있으나, 중추신경계 자극이 거의 없어 관련 부작용이 미미함에도 불구하고 기관지 확장 효과가 상대적으로 부족하여 다른 성분과 복합제로 사용되거나 점점 임상적인 유용성이 감소하고 있었다⁵. 그러나, 최근 테오브로민은 기침 반사를 유발하는 감각신경의 활성도를 억제하는 진해작용이 있는 것이 밝혀지고, 기존의 대표적인 진해제인 코데인과 유사한 정도의 진해효과가 있고, 부작용이 상대적으로 적어 보다 우수한 진해제임을 임상시험을 통해 밝혀냈다⁶. 이를 근거로, 국내에서 테오브로민 단독제제로써 캡슐이 개발되어 임상시험을 실시한 결과, 유효성과 안전성이 입증되었고, 300 mg이 최종 제형으로 선택되어 하루 2회씩 경구로 투여하는 용법이 확정되었다. 현탁액이 추가로 개발되었는데, 정제나 캡슐을 삼키기 어려운 소아나 노인에게 복용순응도를 높일 수 있고¹¹, 일회투여량을 한 방울씩 쉽게 적정할 수 있어 약물용량을 점차적으로 감량하거나 증량할 수 있다¹³.

본 연구에 사용된 테오브로민 현탁액 300 mg 은 캡슐 300mg 과 비슷한 인체노출 정도를 제공 하였으므로, 임상적으로 적용할 경우에 캡슐 300 mg과 동일한 유효성과 안전성을 나타낼 가능성이 높다. 이는 두 제형 간에 대체하여 처방 및 복용 이 가능하며 제형 변경 시 용량 조정이 필요하지 않음을 의미한다¹⁶. 또한 현탁액의 복용 편의성은 캡슐을 삼키기 어려운 소아나 노인 환자에서 복용 순응도를 높일 수 있어 치료 효과를 높이고 이환 율을 낮출 수 있다¹⁷.

참 고 문 헌

1. Rodopoulos, N., L. Hojvall, and A. Norman, *Elimination of theobromine metabolites in healthy adults. Scand J Clin Lab Invest*, 1996. 56(4): p. 373-83.
2. Lelo, A., et al., *Quantitative assessment of caffeine partial clearances in man. Br J Clin Pharmacol*, 1986. 22(2): p. 183-6.
3. Goodman, L.S., et al., *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. 2006, New York: McGraw-Hill. xxiii, 2021 p.*
4. Sweetman, S.C., *Martindale : the complete drug reference. 35th ed. 2007, London: Pharmaceutical Press. 2 v. (xiii, 3322 p.).*
5. Simons, F.E., et al., *The bronchodilator effect and pharmacokinetics of theobromine in young patients with asthma. J Allergy Clin Immunol*, 1985. 76(5): p. 703-7.
6. Usmani, O.S., et al., *Theobromine inhibits sensory nerve activation and cough. FASEB J*, 2005. 19(2): p. 231-3.
7. Gates, S. and J.O. Miners, *Cytochrome P450 isoform selectivity in human hepatic theobromine metabolism. Br J Clin Pharmacol*, 1999. 47(3): p. 299-305.
8. Hsuan, F.C., *Estimating treatment means in a mixed-effect ANOVA model for bioequivalence studies. Biometrics*, 1993. 49(3): p. 703-13.
9. FDA, *Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations. March 2003.*
10. Hunt, T., R. Geetha, and E. Warga, *The bioavailability of desogestrel/ethinyl estradiol tablets relative to the oral solution. Clin Drug Investig*, 1998. 15(6): p. 507-14.
11. Pescovitz, M.D., et al., *Establishing pharmacokinetic bioequivalence of valganciclovir oral solution versus the tablet formulation. Transplant Proc*, 2007. 39(10): p. 3111-6.
12. Gibaldi, M. and D. Perrier, *Pharmacokinetics. 2nd ed. Drugs and the pharmaceutical sciences ;. 1982, New York: M. Dekker. viii, 494 p.*
13. van den Tweel, E.R., M. Relleke, and P. Muniz Piniella, *Paroxetine oral solution is bioequivalent to paroxetine tablets-advantages of the solution. Int J Clin Pharmacol Ther*, 2007. 45(11): p. 611-6.
14. van Os, S., M. Relleke, and P.M. Piniella, *Lack of bioequivalence between generic risperidone oral solution and originator risperidone tablets. Int J Clin Pharmacol Ther*, 2007. 45(5): p. 293-9.
15. Bauer, L.A., *Applied clinical pharmacokinetics. 2nd ed 2008, New York: McGraw-Hill Medical. xiv, 826 p.*
16. Coupe, R., et al., *Levetiracetam: relative bioavailability and bioequivalence of a 10% oral solution (750 mg) and 750-mg tablets. J Clin Pharmacol*, 2003. 43(12): p. 1370-6.
17. Apter, A.J., et al., *Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socioeconomic and health-belief differences. Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 157(6 Pt 1): p. 1810-7.