국내 Cefaclor 캡셀 제제의 약동학적 특성*

장인진 · 임동석 · 신상구

= Abstract =

Pharmacokinetic Properties of Two Cefaclor Formulations

In-Jin Jang, Dong-Seok Yim, Sang-Goo Shin

*Department of Pharmacology, Seoul National University, College of Medicine and
Clinical Pharmacology Unit, Seoul National University, Hospital, Seoul, Korea*

Background : The bioavailability and pharmacokinetic properties of generic cefaclor (Cefaclor®, Yuhan Corporation), a 2nd generation oral cephalosporin, was compared to those of the reference product Ceclor®.

Method : Two single doses of 250mg cefaclor were administered to 14 healthy male volunteers in a balanced, randomized crossover design. Blood samples were collected serially up to 10 hours after the dose. Plasma cefaclor concentration was measured by high performance liquid chromatography. Apparent concentration-time data were analyzed by non-compartmental method. The absorption rate was determined using nonlinear mixed effect model incorporating 1-compartment first order absorption kinetics.

Results : The area under the concentration time curve (AUC), which reflects the extent of drug absorption to systemic circulation, was $5.28 \pm 1.72 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ in test formulation. This AUC value was 109.1% of the AUC of reference and was in the range of 96.4–123.1% of the reference (90% confidence interval), which was acceptable to 80/125 rule. However, C_{max} of the test formulation was significantly higher (117.2–153.8%) and T_{max} was shorter (42.4–104.1%) than those of the reference cefaclor formulation. Absorption rate constant (k_a) was also greater in test formulation (7.19 vs 4.17 hr^{-1}).

Conclusion : These results suggest that test cefaclor formulation delivers comparable extent of drug to the systemic circulation but the rate of absorption was significantly faster than reference formulation. Considering the pharmacodynamic characteristics of cephalosporins, the pharmacokinetic properties of the test formulation seem to have equivalent therapeutic outcome.

KEY WORDS : Cefaclor · Bioavailability · Bioequivalence · Pharmacokinetics.

*본 연구는 서울대학교 의과대학 위탁연구비(1994)의 보조로 이루어졌음.
서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실
교신저자 : 신상구, 서울특별시 종로구 연건동 28, 110-799

서 론

Cefaclor는 cephalexin과 구조적으로 유사한 경구용 2세대 세파계 항생제이다. 항균력은 cephalexin과 같은 경구용 1세대 항균제와 유사하나 그람 음성균에 더 활성이 있고 특히 *Haemophilus influenzae*에 대해 항균활성이 더 높다. 따라서 cefaclor는 주로 ampicillin에 저항성인 *H. influenzae*나 *B. catarrhalis*에 의한 급성 중이염이나 급성 부비동염의 치료가 주된 적응증이다¹⁾. 그 외에도 erythromycin/sulfisoxazole, trimethoprim/sulfamethoxazole 등의 대체약으로 이용되며 1세대 경구용 세파계 항생제와 같이 호흡기, 비뇨기, 피부과 영역의 경증 내지 중등도의 세균감염에 이용된다.

Cefaclor는 경구투여시 잘 흡수되어 약 90%의 생체이용율을 보이며 경구투여 30내지 60분 후에 최고혈장농도에 도달하고 투여량의 60~85%가 소변으로 배설되며 반감기는 0.6내지 0.9시간에 이르는 것으로 알려져 있다. 흡수과정에서 음식물에 의해 흡수속도가 지연되어 최고혈장농도가 25~50%까지 감소되나 흡수량 자체는 변화가 없다. 250mg 경구투여시 미생물학적 분석방법에 의한 최고혈장농도는 개인차가 크며 평균 5내지 7 μ g/ml에 달하며, 분포용적은 0.24내지 0.36L/kg의 범위에 속한다¹⁾.

본 연구에서는 국내에서 합성된 cefaclor 제제인 유한 Cefaclor® capsule의 기준제제(Ceclor®)에 대한 생체이용율의 생물학적 동등성과 약물동태의 특성을 검토하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

과거에 소화기계, 간장, 신장 및 혈액질환이 없고 최근 7일동안 타약물을 복용하지 않은 지원자중에서 AST, ALT, alkaline phosphatase, bilirubin, protein, albumin, BUN, creatinine, γ -glutamyltransferase, 소변검사, 혈액검사 및 심전도 검사상 이상이 없고 문진 및 이학적 검사상 이상이 없으며 체중이 이상체중의 10%를 벗어나지 않고 서면 동의서에 자발적으로 동

의하여 서명하는 지원자를 대상으로 하였다. 1개월 이내에 1 pint 이상의 수혈을 했거나 3개월 이전에 다른 시험약의 임상시험에 참여한 경우나 약물이나 알코올 남용력이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 피험자 적용기준에 따라 선정된 14명의 건강한 남성 지원자들은 평균 연령이 24.6 ± 1.5 (23~27)세였으며 체중은 67.8 ± 7.0 kg(57~90)이었다(Table 1).

2. 연구방법 및 투약

14명의 피험자를 2군으로 나누어 시험약과 기준약 각각 250mg을 7일간의 휴약기간을 두고 교차투여하였다. 투약전 10시간 이상의 절식상태에서 투약하였고 투약후 4시간동안 절식상태를 유지하였다. Heparin(100U/ml)을 채운 정맥카테터를 상박부위 정맥에 삽입하여 대조혈액 10ml를 채혈한 후 250mg capsule을 200ml의 물과 함께 복용시켰다. 이후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 시간에 각 6ml의 혈액을 채혈하여 즉시 4°C에서 원심분리하였고 분리된 혈장은 -70°C에 냉동보관하였다. 생체시료중에서 cefaclor의 파괴를 피하기 위해 채혈에서 보관까지의 기간에 시료를 4°C 이하의 저온상태를 유지하였다. 소변은 피험자의 노의에 따라 배뇨케하고 용적을 측정 한 후 일부를 -70°C에 냉동보관 하였다.

3. Cefaclor 농도 측정

약물농도의 측정은 Joy등의 방법을²⁾ 수정한 고성능 액체크로마토그래피(high performance liquid chromatography; HPLC) 방법을 이용하였다. 이를 위해 Gilson사의 302 pump, 201 가변파장 자외선 검출기(variable wave length UV detector), Rheodyne 시료 주입기(injector), Shimadzu 적분기록기(integrator)와 기록기(recorder)를 이용하였다. HPLC용 컬럼은 E. Merck(Damstadt, FR Germany)사의 Lichrosorb® RP 8 octyl 컬럼(15cm $\times$ 0.39cm, 충전제 반경; 5 μ m)을 이용하였고 이동상은 methanol/monobasic sodium phosphate 완충액(12.5mM)을 14/86(용적/용적)의 비로 혼합한 후 인산(phosphoric acid)으로 pH2.6으로 조절하였으며 유속은 1.2ml/min, 검출기는 265nm 파장에서 0.005AUFS의 감도로 측정하였다. 이상의 조건에서 대표적 크로마토그램은 Fig. 1과 같다.

혈장시료의 전처리 과정은 다음과 같다. 0.2ml의

Table 1. Demographic data and screening laboratory findings of volunteers

Subjects	Age (yr)	Sex	Wt (kg)	AST (U/L)	ALT (U/L)	BIL (mg/dl)	PROT (g/dl)	ALB (g/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	ALP (U/L)	GGT (U/L)
1	25	M	80	16	15	0.6	7.6	4.5	8.0	0.9	38	11
2	25	M	84	20	19	0.6	7.9	5.4	7.5	0.9	70	13
3	25	M	90	19	11	0.7	7.5	4.4	4.4	0.9	35	20
4	25	M	60	21	13	0.6	7.8	4.6	13.5	1.0	33	26
5	27	M	62	14	15	0.8	7.3	4.4	13.4	0.9	60	10
6	25	M	60	20	15	1.2	8.1	4.4	11.4	1.1	68	20
7	25	M	58	16	16	1.1	7.3	4.6	15.4	0.9	60	8
8	23	M	75	20	13	0.7	6.6	4.3	14.1	0.9	40	10
9	22	M	68	16	13	0.8	7.3	4.0	12.4	1.0	56	10
10	23	M	55	19	23	1.0	7.6	4.6	9.5	0.8	60	12
11	23	M	65	26	11	0.8	8.1	1.5	8.7	0.8	18	13
12	27	M	60	30	20	0.8	8.1	5.1	8.7	0.8	58	30
13	24	M	57	20	15	0.7	7.3	5.2	8.3	0.9	68	21
14	25	M	75	18	15	0.6	7.9	4.4	10.5	1.0	54	18
Mean	24.6		67.8	19.6	15.3	0.8	7.6	4.4	10.4	0.9	51.3	15.9
SD	1.5		11.0	4.2	3.5	0.2	0.4	0.9	3.1	0.1	15.9	6.8

BIL : bilirubin, PROT : total protein, ALB : albumin, ALP : alkaline phosphatase, GGT : γ -glutamyltransferase

혈장에 내부표준물질(internal standard)인 cephalixin 용액(50 μ g/ml)을 25 μ l 가한 후 0.2 μ l의 acetonitrile을 첨가하여 단백을 변성시키고 3,000g로 10분간 원심 분리하여 얻어진 상층액을 감압하에서 건조시킨 다음 100 μ l의 이동상에 다시 녹여 이 중 10 내지 40 μ l를 컬럼에 주입하였다. 혈장에서 cefaclor의 검출한계는 0.05 μ g/ml였으며 1.0 μ g/ml에서 검체간 변이는 6% 이하였다.

4. 자료분석 및 통계처리

혈장농도 데이터는 log-linear trapezoidal 방법을 이용하여 농도곡선하면적(AUC)를 산출하였고 농도 측정시간 이후나 검출한계 이하의 면적은 마지막 혈장농도를 농도곡선의 terminal slope 즉 최종 소실속도상수로 나누어서 산출하였다. 흡수속도를 검토하기 위한 최고 혈장농도(Cmax)와 최고혈장농도 도달시간(Tmax)은 각각 관찰된 값을 이용하였고 반감기는 반대수표에서 최소자승법으로 산출하였다.

이상의 자료처리로 얻어진 AUC, Cmax, Tmax나 반감기(T_{1/2})는 각각 그 값들의 평균분포 여부를 검토하기 위해 SAS(Statistical Analysis System) 프로그램의 univariate procedure의 Shapiro-Wilks 통계를

이용하였다³⁾. 그 결과 정규분포를 하지 않거나 그 정도가 낮은 경우 로그변환을 하였다.

생물학적 동등성을 검토하기 위한 방법으로는 현재 미국 FDA에서 주로 적용하고 있는 방법 즉 90%의 assurance(즉 α 오차 수준으로는 양측검증의 0.10)에서 기준제제의 $\pm 20\%$ 의 신뢰구간을 보이는지를 검토하였고 로그변환한 파라미터의 경우 80/125 기준을 이용하였다^{4,5)}. 부가적으로는 분산분석을 이용하여 5%의 α 오차 수준에서 기준약에 대한 시험약의 평균 생체이용을 파라미터의 20% 차이를 80%의 검증력으로 검출할 수 있는 수준에서 기준약과 시험약간의 파라미터들의 차이가 없음을 보는 80/20 기준을 적용하였다.

Cefaclor의 흡수속도와 그 분포를 분석하기 위해서 Nonlinear Mixed Effects Modeling(NONMEM) 방법을 이용하였다. 흡수속도를 비교적 정확히 파악하기에 혈장농도 자료가 부족하거나 개체간 변이가 커서 통상적인 비선형회귀 방법을 이용한 모델의 적용이 어려운 경우에도 NONMEM을 이용하면 정확한 평균 파라미터와 그 개체차를 산출할 수 있다^{6,7)}. 아래의 식으로 표현되는 1-compartment, 1st-order absorption

Fig. 1. Chromatogram of extracted plasma samples of (A) blank, (B) standard sample(0.625µg/ml) and (C) plasma sample drawn 0.25 hour after cefaclor administration in subject 5. The retention time of cefaclor was 11minutes and that of cephalixin(internal standard) was 14.5 minutes after injection.

model을 이용하기 위해 PREDPP의 ADVAN2, TRANSI, SS2를 이용하였다⁸⁾.

$$CONC_{mij} = \frac{D \times k_{aj}}{V_j(k_{aj} - k_{ej})} (e^{-k_{ej} \times t_i} - e^{-k_{aj} \times t_i})$$

개인차를 반영하는 error 모델은 constant coefficient of variation(CCV) error model을 이용하였다. NONMEM으로 산출된 파라메터의 95% 신뢰구간은 $\theta \pm (SEE \times 1.96)$ 으로 근사치를 구하였다⁶⁾.

결 과

Cefaclor 250mg 경구 투여후 혈장의 약물농도 변

화는 Fig. 2에 요약하였다. Cefaclor는 최고농도에 도달 후 monophasic 농도 감소를 보였다. 시험제제의 경우 평균 $0.57(\pm 0.18)$ 시간에 $5.03(\pm 1.72)\mu\text{g/ml}$ 의 최고 농도에 도달하였고 이후 $0.77(\pm 0.24)$ 시간의 반감기로 농도 감소를 보였다(Table 2). 기준제제의 경우 시험제제보다 느린 최고농도 도달시간과 낮은 최고 혈장농도를 보여 경구 투여후 평균 $0.79(\pm 0.24)$ 시간에 최고농도 $3.75(\pm 1.42)\mu\text{g/ml}$ 에 도달한 후 $0.78(\pm 0.22)$ 시간의 반감기를 보였다. AUC는 시험제제가 $5.28(\pm 1.72)\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 로 기준 제제의 $4.84(\pm 1.55)\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 보다 약 9.1% 더 큰 값을 보였다.

이들 약동학적 파라메터의 기준제제에 대한 동등성

Fig. 2. Plasma concentration-time profiles of cefaclor after 250mg oral administration of test capsule (closed circle) and reference capsule (open circle). Average values with standard error were plotted.

비교 결과는 Table 3에 요약하였다. AUC, Cmax와 반감기의 경우 Shapiro-Wilks 통계 결과 p값이 데이터의 로그변환후 각각 0.01에서 0.33, 0.04에서 0.88 그리고 0.09에서 0.99로 커졌고 Shapiro-Wilks 통계

에서는 귀무가설이 '정규분포집단에서 얻어진 데이터이다'이므로 이들 세가지 파라미터는 로그변환한 자료를 분석하였다. 반면 Tmax 데이터는 로그변환시 p값의 증가가 없어 그대로 분석하였다. 최근 FDA에서 수용하고 있는 신뢰구간 검증인 양측성 α 유의수준 0.1에서 시험제제와 기준제제의 파라미터 비가 80~125%의 범위에 속하는 기준을 적용할 때 AUC와 반감기는 두 제제가 동일하다고 결론 내릴 수 있다. 그러나 Cmax는 시험제제가 기준 제제보다 유의하게 큰 값을 보였고 Tmax는 반대로 $\pm 20\%$ 를 벗어나는 유의하게 짧은 값을 보였다. AUC와 반감기의 경우 80/20 기준의 적용시에도 α 유의수준 0.05에서 각각 기준 제제의 14%와 6.4%의 차이를 80%의 검증력으로 검증할 수 있는 범위에서 두 제제간의 통계적

Table 3. Confidence intervals of pharmacokinetic parameters

	$\alpha=0.05$		$\alpha=0.10$	
AUC ratio*	93.8	126.5	96.4	123.1
Cmax ratio*	113.7	158.5	117.2	153.8
Half-Life ratio*	84.5	119.5	87.2	115.8
Tmax	34.5	110.9	42.4	104.1

*Log transformed data were analyzed
ratio = test/reference $\times 100$

Table 2. Pharmacokinetic parameters of test and reference cefaclor formulations

Subject	AUC(mg/ml · hr)		Cmax(mg/ml)		Tmax(hr)		Half-life(hr)	
	Test	Reference	Test	Reference	Test	Reference	Test	Reference
1	3.81	4.83	3.51	4.58	0.75	0.75	0.63	0.97
2	3.53	3.68	3.56	1.97	0.50	1.50	0.79	0.52
3	5.01	4.82	2.13	3.24	0.75	0.75	0.98	0.79
4	6.41	7.98	5.43	6.65	0.75	0.50	0.51	0.66
5	3.70	3.69	4.37	4.07	0.50	0.50	0.68	0.79
6	3.16	4.83	4.23	2.68	0.50	0.50	0.86	0.84
7	7.25	5.03	8.74	6.15	0.50	0.50	0.67	0.87
8	4.67	5.10	5.70	3.59	0.50	0.75	1.47	1.14
9	9.42	8.19	8.90	5.06	0.25	1.00	0.79	0.59
10	6.03	3.48	4.74	3.12	0.75	0.75	0.59	0.41
11	4.81	2.77	4.91	2.90	0.25	0.25	0.81	1.06
12	5.13	3.76	4.79	2.46	0.75	0.50	0.71	0.99
13	4.41	4.70	3.42	2.28	0.50	2.00	0.66	0.54
14	6.62	4.88	5.93	3.72	0.75	0.75	0.62	0.74
Mean	5.28	4.84	5.03	3.75	0.57	0.79	0.77	0.78
SD	1.72	1.55	1.90	1.42	0.18	0.46	0.24	0.22

Table 4. Mean, interindividual variance and confidence intervals of absorption rate constants obtained from NONMEM analysis

	Test	Reference
ka	7.19	4.17
Interindividual variance	91 %	90 %
95 % Confidence interval	5.03-9.35	3.08-5.26
90 % Confidence interval	5.38-8.99	3.25-5.09

으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

이러한 흡수속도의 차이를 보다 명확히 분석하기 위해 NONMEM을 이용하여 두 제제의 흡수속도상수(k_a)를 산출하였다. 그 결과 기준제제의 흡수속도상수는 평균 4.17hr^{-1} 였으며 개체간 변이를 반영하는 변이계수(coefficient of variance)는 90%였고 시험제제는 7.19hr^{-1} 의 k_a 값과 91%의 개체간 변이를 보였다. 두 제제의 k_a 값의 95% 신뢰구간은 각각 3.08~5.26과 5.03~9.35 hr^{-1} 로 중복되었다. 따라서 시험제제는 기준제제보다 평균 72% 더 빠른 흡수속도 상수를 보였고 이는 95% 신뢰구간에서는 통계적으로 유의하지 않았으나 90% 신뢰구간에서는 유의한 차이를 보이는 수준이었다(Table 4). 그외 NONMEM을 이용한 분석으로 얻어진 소실속도상수(k_e)와 분포용적(V_d/F)은 두제제의 차이가 없었고 그 값과 개체간 변이는 각각 0.833hr^{-1} , 19.4%와 9.95L/kg , 41.6%였으며 개체내변이, 실험오차, 모델오차 등을 포함하는 잔존오차(residual error)는 53.9%였다.

고 안

두가지 이상의 약물이나 제형의 생체이용률 특성을 비교하는 2×2 교차시험설계에서 얻어진 자료의 처리에서 흔히 이용되는 방법은 90% 신뢰구간을 이용하여 시험제제의 평균 파라미터 값이 기준제제의 $\pm 20\%$ (± 20 기준) 또는 80~125% (80/125 기준)의 범위에 속하는지 여부를 검토하는 것이다. 이러한 신뢰구간방법이 분산분석을 이용하여 차이가 없다는 귀무가설을 검증하기위해 80%의 검증력과 20%의 최소검출차를 보장하는 것(80/20 기준)보다 더 유용하며 분산분석은 오히려 다른 변이의 원인 즉 개인차나 시기효과를 파악하여 생체이용률의 파라미터를

더 정확히 파악하는데 필요하다⁹⁾. 신뢰구간을 주로 t-분포를 이용하게 되므로 이를 위해서는 정규분포의 가정이 필요하다 그러나 AUC나 C_{max} 와 같은 약동학 파라미터들은 실제로 skewness를 보이는 경우가 많아 본 시험에서와 같이 Shapiro-Wilks 방법을 이용한 정규분포의 검증이 필요하며 Shapiro-Wilks 방법은 생물학적 동등성시험과 같은 적은 피험자수의 교차시험에도 적용할수 있다⁴⁾. 정규분포를 얻기위해 필요한 경우 로그변환과 같은 데이터의 변환이 필요하게 된다^{4,9)}. 데이터의 변환후에도 정규분포가 보장되지않는 경우에는 비모수적 방법을^{10,11)} 이용해야한다. 이외에도 75%의 피험자에서 얻은 파라미터의 비가 75~125%에 속하면 생물학적으로 동등하다는 75/75 기준은 간편한 장점이 있으나 통계학적인 근거가 미약하고 개체내 변이에 민감한 단점이 있다. 이상의 75/75 기준, 80/20 기준, 그리고 신뢰구간을 이용한 ± 20 기준과 80/125 기준 중에서 가장 적절한 것은 ± 20 기준과 로그변환한 경우 80/125 기준으로 생각되며 80/20 기준은 이차적인 분석으로 도움이 될 것이다.

본 시험의 결과 시험제제인 유한양행(주)의 Cefaclor® 제제는 기준제제인 Ceclor®와 비교시 생체이용률의 정도(extent)를 반영하는 AUC에서는 동등한 값을 보였으나 흡수속도를 반영하는 C_{max} 에서는 높고 T_{max} 는 짧은 측정치를 보여 흡수속도가 더 빠른 약동학적 특성을 보였다. 이러한 흡수속도의 차이는 NONMEM으로 분석한 흡수속도상수의 차이로도 나타났다 in vitro 용출시험에서 초기 5분 이전에 기준제제의 약 20%의 용출에 비해 약 40%의 빠른 용해(dissolution)를 보이는 용해속도의 차이도 연관성이 있을 것으로 사료되었다. 본 시험의 결과 얻어진 분포용적이나 C_{max} 는 기준제제에 있어서도 외국의 보고와¹⁾ 비교시 다소 낮은 값을 보였다. 이러한 차이는 최근 cefaclor는 체내에서 다양한 대사물이 생성된다는 보고와 소변으로 배설되는 양이 투여량의 60 내지 85%라는 점 그리고 이들 외국문헌의 약물농도의 측정법이 미생물학적인 방법이었던 점을 고려할때 체내에서 생성된 활성형대사물에 의한 것일 가능성을 생각해 볼 수 있다.

Cefaclor와 같은 cephalosporin계 약물이 안전역이 넓고 그 항균작용은 MIC 농도이상 지속되는 시간 및

AUC에 유관하다는 약력학적인 특성을 고려할 때 이러한 흡수속도만의 차이는 치료적인 측면에서 의미있는 차이를 보이지 않을 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

국내에서 합성된 경구용 2세대 cephalosporin계 약물인 cefaclor 제제(유한양행 Cefaclor®)의 생체이용율과 약동학적 특성을 기준제제인 Ceclor®와 비교 검토 하였다.

방 법 :

14명의 건강한 남성 지원자를 대상으로 2회에 걸쳐 cefaclor 250mg을 라틴방격법으로 무작위 교차투여 하였다. Cefaclor의 혈장농도 측정을 위해 약물투여후 10시간까지 혈액을 채혈하였고 농도측정을 고성능 액체크로마토그래피법을 이용하였다. 혈장농도-시간의 데이터를 non-compartment 약동학 모델을 이용하여 분석하였고 약물의 흡수속도는 nonlinear mixed effect modeling을 이용하여 1-compartment first order absorption model을 이용하여 산출하였다.

결 과 :

시험제제의 생체이용율의 지표중 흡수정도를 반영하는 AUC는 기준제제의 109.1%인 $5.28 \pm 1.72 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 였으며 기준제제에 대한 비는 96.4~123.1% (90% 신뢰구간)의 범위로 80/125 기준에 만족하였다. Cmax는 시험제제가 유의하게 크고(117.2~153.8%) Tmax는 짧아(42.4~104.1%) 흡수가 빠른 양상을 보였으며 흡수속도상수도 90% 신뢰구간 검정에서 유의하게 큰 값을 보였다.

결 론 :

이상의 시험 결과로 cefaclor 시험제제는 기준제제인 Ceclor®에 비해 생체이용율의 정도는 비슷하였지만 그 흡수속도가 유의하게 큰 결과를 보였으나 이 약물의 약력학적 특성을 고려할때 그 차이는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 사료되었다.

References

- 1) American Medical Association. *Drug evaluations subscription Chicago IL, USA, 1992*
- 2) Joy AM, Mark F, Hiltke BM, Michael S, Robert DF. *Liquid chromatographic determination five orally active cephalosporins-cefixim, cefaclor, cefadroxil, cephalexin and cephradine- in human serum. Clin Chem 1987 ; 33 : 1788-1790*
- 3) Shapiro SS, Wilks MB. *An analysis of variance test for normality(complete samples). Biometrika 1965 ; 52 : 591-561*
- 4) Chow SC, Liu JP. *Recent statistical developments in bioequivalence trials- a review of the FDA guidance. Drug Information J 1994 ; 28 : 851-864*
- 5) US Food and Drug Administration. *Guidance on Statistical Procedures for Bioequivalence Studies Using a Standard Two-Treatment Crossover Design. The Division of Bioequivalence, Office of Generic Drugs. Rockville, MD ; July, 1992*
- 6) Graves DA, Chang IH. *Application of NONMEM to routine bioavailability data. J Pharmacokinet Biopharm 1990 ; 2 : 145-160*
- 7) Kaniwa N, Aoyagi N, Ogata H, Ishi M. *Application of the NONMEM to evaluation of the bioavailability of drug products. J Pharmac Sci 1990 ; 79 : 1116-1120*
- 8) Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. *NONMEM users guide. NONMEM project group, University of California at San Francisco, 1991*
- 9) Metzler CM. *Bioavailability/bioequivalence : Study design and statistical issues. J Clin Pharmacol 1989 ; 29 : 289-292*
- 10) Hauschke D, Steinijans VW, Diletti E. *A distribution-free procedure for the statistical analyses of bioequivalence studies. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1990 ; 28 : 71-78*
- 11) Liu JP. *Bioequivalence and intrasubject variability. J Biopharmaceutical Sta 1991 ; 2 : 205-219*