

**ESTUDIO COMPARATIVO, CRUZADO, AL AZAR SOBRE BIOEQUIVALENCIA DEL
KETOPROFENO COMPRIMIDOS A.P. DE 200 MG. DE LABORATORIOS LETI
(KTO-BC) FRENTE AL KETOPROFENO CONVENCIONAL COMPRIMIDOS L.P.
DE 200 MG. DE LABORATORIOS SANOFI-AVENTIS (PROFENID®),
ADMINISTRADOS O.D. EN VOLUNTARIOS SANOS. KETOBBCVEN0101**

Dr. Axel Santiago, Dr. Freddy Guerrero.

RESUMEN:

Se realizó un estudio de bioequivalencia farmacocinética de dos formulaciones de Ketoprofeno (Ketoprofeno AP 200 mg comprimidos de Laboratorios LETI (KTO-BC) y Ketoprofeno convencional L.P 200 mg. comprimidos (Profenid®) de Laboratorios Sanofi-Aventis. Se compararon los productos en 12 voluntarios sanos tras la administración de una dosis oral de 200 mg diarios durante tres días. Las muestras de sangre fueron extraídas a las: 0; 2; 4; 6; 8; 12; 16; 20; 24; 48; 50; 52; 54; 56; 60; 64; 66 y 72 horas después de la administración, a fin de determinar las concentraciones en plasma. Se determinaron para ambas formulaciones los parámetros farmacocinéticos; área bajo la curva (AUC) y la concentración plasmática máxima (Cmax).

Día 1:

Ketoprofeno A.P. la Cmax, alcanzó una concentración de $2333.28 \pm 461,827$ ng/ml entre las 4 y 18 h, en la mayoría (36 %) el Tmax fue a las 8 h, los pacientes que recibieron el Ketoprofeno L.P. (Profenid®) alcanzaron una Cmax de $2814,44 \pm 819,432$ ng/ml. La Cmax ocurre entre las 4 y 18 horas siendo el Tmax más frecuente 4 h (27 %).

El AUC del A.P. y del L.P. fue de $27.875,31 \pm 5.230,68$ ng/ml/h y $30.107,64 \pm 7.722,97$ ng/ml/h respectivamente, no observándose diferencia significativa entre ambos parámetros ($p < 0.05$).

Día 3:

Ketoprofen A.P. (KTO-BC): Las concentraciones en el tiempo 0 tuvieron un promedio de $375,83 \pm 299,749$ ng/ml, el tiempo máximo entre 4 y 16 h, siendo el más frecuente a las 12 (50%) horas cuando se alcanzó el Cmax de $2514,16 \pm 346,6$ ng/ml. El AUC fue de $31.498,93 \pm 6983,16$ ng/ml, el TRM fue de $11,36 \pm 1,4$ horas. Ketoprofeno L.P. (Profenid®): En el tiempo 0 el promedio de las concentraciones plasmáticas fue de $526,75 \pm 514,660$ ng/ml a partir de allí los niveles plasmáticos en ascenso presentaron un descenso a las 6 horas para luego ascender nuevamente y lograr el Cmax 2254.38 ± 1195.65 ng/ml entre las 2 y las 18 h, más frecuentemente a las 8 h (45%). El AUC tuvo un valor promedio de $33143,46 \pm 7483,570$ ng/ml y un TRM de $10,93 \pm 3,16$ horas.

Conclusiones:

El Ketoprofen A.P. (KTO-BC), genera niveles plasmáticos que se prolongan hasta las 24 horas, permitiendo la administración del producto una vez al día, las concentraciones plasmáticas son estables. Ambos productos a base de Ketoprofen son bioequivalentes ya que los valores obtenidos del AUC y Cmax del Ketoprofeno A.P. (KTO-BC) en el estado de equilibrio se mantuvieron en el rango 80% y 125% al comparar con los mismos parámetros obtenidos con el Profenid®.

Palabras claves: Biodisponibilidad, bioequivalencia, farmacocinética, Ketoprofeno

Abstract:

We conducted a pharmacokinetic bioequivalence study of two formulations of Ketoprofen (Ketoprofen 200 mg AP LETI Laboratories (KTO-BC) and Ketoprofen conventional LP (Profenid®). Products were compared in 12 healthy volunteers after administration of an oral dose of 200 mg daily for three days. The blood samples were drawn at 0, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 48, 50, 52, 54, 56, 60, 64, 66 and 72 hours after administration to determine plasma concentrations. For both formulations were

determined pharmacokinetic parameters, area under the curve (AUC) and maximum plasma concentration (C_{max}).

Day 1:

Ketoprofen A.P. C_{max}, it reached a concentration of 2333.28 ± 461.827 ng / ml between 4 and 18h the majority (36%) the T_{max} was at 8 h, the LP Ketoprofen (Profenid®) had a C_{max} of 2814.44 ± 819.432 ng / ml. The C_{max} occurs between 4 and 18 hours being the most common T_{max} 4 h (27%). The AUC of A.P. and L.P. were 27875.31 ± 5230.68 ng / ml / h and 30107.64 ± 7722.97 ng / ml / h, no significant differences between the two parameters ($p < 0.05$).

Day 3:

Ketoprofen A.P. (KTO-BC) concentrations at time 0 the averaged plasma concentration was 375.83 ± 299.749 ng / ml, the T_{max} was between 4 and 16 h, being the most common 12 (50%) hours, the C_{max}: was 2514.16 ± 346.6 ng / ml. The AUC was 31498.93 ± 6983.16 ng / ml, the TRM was 11.36 ± 1.4 hours. Ketoprofen L.P. (Profenid®) At time 0 the average plasma concentration was 514.660 ± 526.75 ng / ml from there rising plasma levels showed a decrease at 6 hours and then up again and achieve C_{max} ± 2254.38 1195.65 ng / ml between 2 and 18 h most frequently at 8 h (45%). The AUC had a mean value of 33143.46 ± 7483.570 ng / ml and a TRM of 10.93 ± 3.16 hours.

Conclusions:

Ketoprofen A.P. (Kto-BC), produces plasma levels that extend up to 24 hours, allowing administration of the product once daily, plasma concentrations are stable. Both Ketoprofen based products are bioequivalent and that the values of AUC and C_{max} of Ketoprofen AP (KTO-BC) in the steady state is maintained in the range 80% and 125% when compared with the same parameters obtained with the Profenid®.

Keywords: Bioavailability, bioequivalence, pharmacokinetics, Ketoprofen.

I. INTRODUCCION:

El Ketoprofeno es un AINE cuyo efecto analgésico y antiinflamatorio ha sido demostrado desde el punto de vista experimental y clínico ^(1,2).

Existen en el mercado diversas formas farmacéuticas, entre ellas la de liberación prolongada denominada Profenid® Comprimidos L.P. 200 mg., dosificado una vez al día.

La absorción del Ketoprofeno, por vía oral aproximadamente del 90% en humanos, para dosis únicas entre 75 a 200 mg., el 99% se une a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones plasmáticas pico Tmax se observan entre 6 a 7 horas post-dosis difiriendo en 30 minutos, si los sujetos están en ayunas o se han alimentado, las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) en el primer caso alcanzan el 8.1 mg/L \pm 1.2 (DS) y en el segundo 3.4 mg/L \pm 1.3 (DS), si bien hay retraso en la absorción con relación a la presencia de alimentos, no hay diferencias en el AUC a las 24 horas; la vida media plasmática para la forma A.O., está alrededor 5.4 \pm 2.2 (DS) horas ^(1,2), sin embargo como la velocidad de eliminación es dependiente de la absorción, la vida media se prolonga ^(3,4). El AUC del A.P., (0-24h) promedio fue de 61.19 \pm 3.60 (DS) μ g/ml/h en ayunas y 62.75 \pm 2.93 (DS) μ g/ml/h en presencia de alimentos ^(4,5).

Laboratorios Leti S.A.V., y en su equipo de investigación tecnológica ha diseñado una fórmula farmacéutica de Ketoprofeno comprimidos de acción programada de 200 mg (KTO-BC) para ser administrado una vez al día.

El Ketoprofeno A.P. (KTO-BC) consiste en un comprimido recubierto, que contiene entre otros, excipientes Hicroxipropilmetilcelulosa y Etilcelulosa, los cuales confieren características de tipo matricial al comprimido, con la consecuente barrera para la liberación del principio activo.

Esto se produce por reducción de la velocidad de liberación del Principio Activo (Ketoprofeno), por un mecanismo inicial de hinchamiento de la matriz formada, la cual con el transcurrir de las horas, se va erosionando y permitiendo a su vez la liberación del Ketoprofeno hasta las (24) horas. Adicional a esto el comprimido cuenta entre sus excipientes con el alcohol cetílico, el cual es un componente que facilita la absorción del principio activo.

El presente estudio fue aprobado previamente por el Centro Nacional de Bioética de Venezuela (CENABI) y por las Autoridades Sanitarias del Estado.

II. OBJETIVOS:

1. Comprobar la liberación prolongada del Ketoprofeno A.P. (KTO-BC) desarrollada por Laboratorios Leti, S.A.V., en 12 voluntarios sanos, cuando se administra el producto una vez al día durante 3 días consecutivos.
2. Comprobar la Bioequivalencia del Ketoprofeno A.P. (KTO-BC) comprimidos de 200 mg frente al de referencia Profenid® L.P. comprimidos de 200 mg, cuando ambos se administran a la misma población de voluntarios sanos durante 3 días consecutivos.
3. Determinar el tiempo de Residencia Media y el porcentaje de fluctuación de ambos productos en la misma población de voluntarios sanos en el estado de equilibrio. (Steady-state)

III DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trató de un estudio ciego para el analista, al azar, cruzado por la técnica del cuadrado latino (2 x 2), un período de lavado de 10 días entre tratamientos y una duración de 3 días por cada tratamiento.

El estudio se inició con 12 voluntarios pero 1 de ellos (9RJ) se retiró por libre decisión al finalizar la primera etapa.

IV MATERIALES Y MÉTODOS:

Se analizaron las muestras de un total de 11 voluntarios sanos, con edades comprendidas entre 18 a 45 años, se comprobó su condición de personas sanas por un examen médico completo (historia clínica, examen físico, antecedentes personales) y pruebas paraclínicas (rutinas de laboratorio: hematología completa, creatinina, glicemia, bioquímica, orina y heces EKG, Rx de tórax).

No se aceptaron pacientes con: alcoholismo, consumo de drogas, enfermedades mentales evidentes o trastornos de conducta que pueden interferir con la investigación. Hábito al cigarrillo fuerte (mayor a 10 cigarrillos diarios) que le impidiese cumplir con no fumar durante y previo a la investigación, donantes de sangre en los 2 últimos meses, o haber participado en un estudio similar en los 2 últimos meses.

Los voluntarios fueron tratados según las normas establecidas por la “World Medical Assembly” en la reunión de Helsinki y su última revisión.

Se les dio información oral y escrita sobre el estudio en cuanto a objetivos, tomas de muestras de sangre, pruebas de laboratorios, posibles riesgos o efectos secundarios, condiciones para ser aceptadas como voluntarios; se solicitó la autorización para realizar la prueba de HIV y posteriormente procedían a firmar el consentimiento escrito.

Se suministró el Ketoprofeno comprimidos A.P. (KTO-BC) 200 mg y el Profenid® comprimidos L.P. 200 mg.

Los productos fueron empacados en estuches individuales exactos, codificados por tratamiento y número de voluntario de acuerdo con la tabla de distribución al azar. Estos fueron suministrados por el investigador responsable.

Ketoprofeno A.P. 200 mg comprimidos (KTO-BC) - N° de Lote: BP-0008-45C

Profenid® L.P. 200 mg comprimidos - N° de Lote: A013

Las muestras plasmáticas generadas en el presente estudio fueron enviadas al {Centro de Investigación Desarrollo Aplicado, S.A.L. España} para el análisis de los niveles de Ketoprofeno plasmático.

Metodología Estadística

Se estimaron los siguientes parámetros farmacocinéticos a partir de los niveles plasmáticos de Ketoprofen:

- AUC_{0→t}: Área bajo la curva concentración – tiempo calculado mediante el método trapezoidal lineal.
- C_{max}: Concentración máxima. Obteniéndose directamente de los valores experimentales.

- Tmax: Tiempo en el que se obtiene la Cmax. Obteniéndose directamente de los valores experimentales.
- MRT: Tiempo de residencia medio.
- % de Fluctuación: Se evaluó para cada uno de los productos utilizando la siguiente fórmula = $\frac{(C_{max} - C_{min})}{C_m} \times 100$.

C_m

La comparación se realizó mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney "U" test.

Para el cálculo del AUC se utilizó el programa Método Trapezoide.

Los resultados se expresan en promedios y desviación estándar.

Para la evaluación de bioequivalencia se utilizó el test de ANOVA tomando en cuenta el rango de 80-125% para un intervalo de confianza del 90% en el AUC y Cmax.

Las tomas se realizaron de acuerdo al siguiente esquema horario:

1er Día: 0, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 18 horas (6:00 a.m. a 12 p.m.)

2do Día: 24 horas (6:00 a.m.)

3er Día: 48, 50, 52, 54, 56, 60, 64 y 66 horas (6:00 a.m. a 12:00 p.m.)

4to Día: 72 horas (6:00 a.m.)

V. RESULTADOS:

Se reclutaron voluntarios con un promedio de edades de $25,6 \pm 6,27$ (DS) años, con un índice de masa corporal promedio de $24 \pm 3,52$ (DS) Kg/m².

- A. Día 1: a las dos horas post-dosis de ketoprofeno A.P. (KTO-BC) se determinaron concentraciones plasmáticas promedio de $777,55 \pm 671,74$ ng/ml, lo cual representa alrededor de 33% del Cmax, este alcanzó una concentración de $2333,28 \pm 461,827$ ng/ml entre las 4 y 18 h, la mayoría (36 %) el Tmax fue a las 8 h horas, durante ese lapso, las concentraciones aumentaron progresivamente, después del Cmax la disminución fue lenta y progresiva encontrándose concentraciones plasmáticas a las 18 horas de $1081,4 \pm 712,63$ ng/ml, lo cual

representa el 46% del pico máximo, a las 24 horas el promedio descendió a $473,01 \pm 494,84$ ng/m.

Cuadro N° 1

KETOPROFENO AP Vs KETOPROFENO LP.

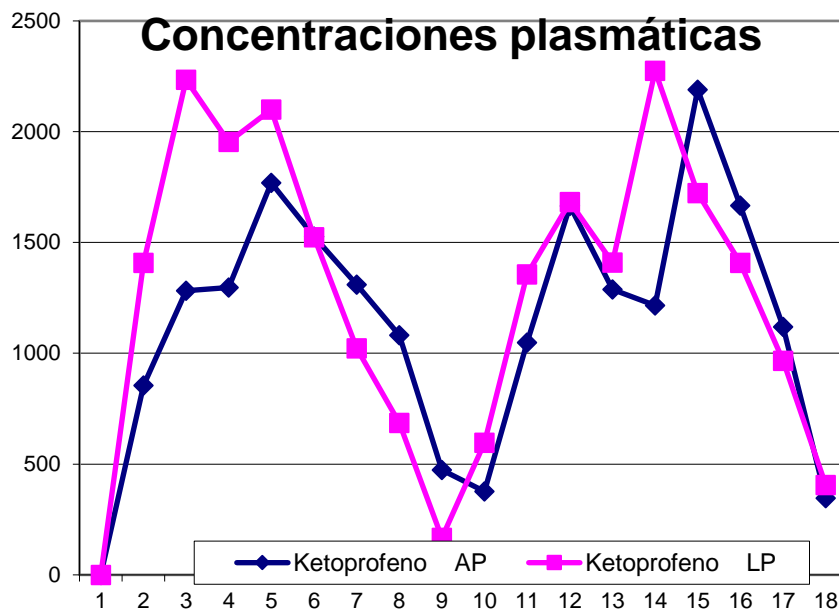


Tabla N°1

1ª administración KETOPROFENO A.P. (KTO-BC)						
Voluntario	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t1/2 (h)	AUC(0-24h) (ng.h/mL)	MRT(0-24h) (h)	MRT(0-∞) (h)
1	18	1753,05	-	26941,77	13,61	-
2	16	2209,08	3,02	29094,84	12,93	13,71
3	8	2292,75	3,69	34909,09	11,48	12,65
4	16	2374,13	5,30	24483,97	16,15	19,46
5	8	1856,81	2,93	16584,97	7,59	7,77
6	18	2024,87	-	24012,37	15,33	-
7	4	1866,75	3,41	30990,07	10,99	11,85
8	8	2922,77	2,85	34244,04	10,15	10,47
10	8	3210,76	2,76	31006,13	9,99	10,36
11	6	2556,91	1,41	25330,97	7,08	7,15
12	12	2598,17	2,97	29030,24	10,61	11,02
Media	11,1	2333,28	3,15	27875,31	11,45	11,60
D.E.	5,09	461,827	1,022	5230,680	2,876	3,623
C.V.	45,9	19,8	32,4	18,8	25,1	31,2

- B. El Ketoprofeno L.P. (Profenid®) tuvo una Cmax de 2814,44 ± 819,432 (DS) ng/ml. A las 2 horas post-dosis las concentraciones plasmáticas promedio fueron de 1290.56 ± 1076.71 ng/ml, lo que constituye el 38% del Cmax de 2814,44 ± 819,432. Las concentraciones plasmáticas llegan a las 18 horas a 726,67 ± 584,71 ng/ml, el 25% del Cmax, a las 24 horas la concentración fue de 175,17 ± 162,959 ng/ml. La Cmax ocurre entre las 4 y 18 horas siendo el Tmax más frecuente 4 h (27 %).
- El AUC del A.P. y del L.P. fueron 27.875,31 ± 5.230,68 ng/ml/h y 30.107,64 ± 7.722,97 ng/ml/h respectivamente, no habiéndose observado diferencia significativa entre ambos parámetros (p < 0.05).

Tabla N° 2

1ª administración KETOPROFENO L.P (PROFENID®)						
Voluntario	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t1/2 (h)	AUC(0-24h) (ng.h/mL)	MRT(0-24h) (h)	MRT(0-∞) (h)
1	4	3596,48	2,55	29954,31	8,05	8,26
2	12	2316,90	2,74	32965,78	10,57	10,97
3	4	1742,16	2,23	11773,38	6,07	6,18
4	6	1787,63	3,49	29196,83	11,43	12,44
5	2	3472,77	2,41	39276,53	9,10	9,33
6	18	1996,64	3,17	24320,94	13,90	15,25
7	6	3381,20	2,67	33623,54	8,33	8,54
8	4	3878,28	3,65	40879,16	9,67	10,37
10	16	2274,92	2,07	31492,14	11,10	11,33
11	8	3711,65	1,67	28491,11	7,32	7,39
12	8	2800,18	2,83	29210,27	7,82	8,00
Media	8,00	2814,44	2,68	30107,64	9,40	9,82
D.E.	5,215	819,432	0,596	7722,979	2,229	2,589
C.V.	65,2	29,1	22,2	25,7	23,7	26,4

C. Día 3: Ketoprofeno A.P. (KTO-BC)

Las concentraciones en el tiempo 0 tuvieron un promedio de 375,83 ± 299,749 ng/ml el ascenso fue progresivo hasta el tiempo máximo entre 4 y 16 h siendo el más frecuente las 12 (50%) horas cuando se alcanzó el Cmax: 2514,16 ± 346,6 ng/ml. El AUC fue de 31.498,93 ± 6.983,16 ng/ml, el TRM fue de 11,36 ± 1,4 horas

Tabla N° 3

3^{ra} administración KETOPROFENO A.P. (KTO-BC)						
Voluntario	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t1/2 (h)	AUC(48-72h) (ng.h/mL)	MRT(48-72h) (h)	MRT(48-∞) (h)
1	6	1970,57	2,80	23368,77	10,04	10,47
2	12	2583,52	4,77	29522,53	12,00	13,69
3	12	2545,17	5,20	37543,46	13,14	14,85
4	12	2628,66	3,36	33887,00	10,68	11,44
5	4	2888,40	2,64	48045,03	10,62	11,06
6	12	3327,65	3,44	30162,61	11,53	12,35
7	4	2843,80	3,40	32774,98	10,06	10,70
8	2	2654,52	3,46	33250,24	9,22	10,09
10	12	2127,05	2,68	27273,18	11,97	12,43
11	12	1870,63	3,73	26099,46	11,79	13,04
12	16	2215,80	4,82	24560,95	13,92	16,65
Media	9,5	2514,16	3,66	31680,75	11,36	12,43
D.E.	4,57	435,610	0,891	7045,47	1,405	2,020
C.V.	48,3	17,3	24,3	22,2	12,4	16,2

Ketoprofeno L.P. (Profenid®)

En el tiempo 0 el promedio de las concentraciones plasmáticas fue de $526,75 \pm 514,660$ (DE) ng/ml a partir de allí los niveles plasmáticos en ascenso presentaron un descenso a las 6 horas para luego ascender nuevamente y lograr el Cmax $2254,38 \pm 1195,65$ ng/ml entre las 2 y las 18 h más frecuentemente a las 8 h (45%).

El AUC tuvo un valor promedio de $33\ 143,46 \pm 7483,570$ ng/ml y un TRM de $10,93 \pm 3,16$ horas.

Tabla N° 4

3ª administración KETOPROFENO L.P (PROFENID®)						
Voluntario	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t1/2 (h)	AUC(48-72h) (ng.h/mL)	MRT(48-72h) (h)	MRT(48-∞) (h)
1	8	2394,94	3,14	27574,81	8,62	8,96
2	8	3989,01	3,34	51058,86	8,72	9,20
3	8	3192,37	2,61	39996,29	10,63	11,00
4	4	2546,13	3,81	32561,83	10,79	12,02
5	2	2770,34	8,90	26646,19	8,71	12,85
6	8	3564,79	3,18	34920,77	9,09	9,49
7	12	2779,24	2,18	33617,65	10,47	10,65
8	8	2971,10	3,13	31036,22	7,70	7,83
10	16	3309,22	1,69	26669,26	14,42	14,57
11	18	2651,41	-	34130,96	18,00	-
12	12	2212,02	5,54	26365,18	13,13	15,64
Media	9,60	2943,69	3,75	32961.64	10,93	11,22
D.E.	4,971	524,984	2,196	7510.37	3,169	2,560
C.V.	51,8	17,8	58,5	22,6	29,0	22,8

Fluctuación de las concentraciones plasmáticas

El porcentaje de fluctuación de las concentraciones plasmáticas para el Ketoprofeno A.P. (KTO-BC) fue 213.73 % y para el Profenid® L.P. 228.19 %

Al comparar el porcentaje de fluctuación obtenido con cada producto:

$$\frac{[(C_{max}-C_{min}) \times 100]}{C_m}$$

C_m

Mediante la prueba no paramétrica de “Mann- Whitney” U-test no se observó una diferencia significativa entre las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas.

Evaluación de la Bioequivalencia (C_{max} y AUC) en el estado de equilibrio (Día 3) Previamente se procedió a la transformación logarítmica de los datos (LN), luego se procedió a establecer los intervalos de confianza del 90% para la diferencia entre los

promedios de los datos transformados en logaritmos. Los antilogaritmos de los límites de confianza constituyen el intervalo de confianza del 90% para la relación de los promedios (AUC y Cmax) del Ketoprofeno A.P. (KTO-BC) y el Profenid® L.P.

Tabla N° 5

Bioequivalencia de los datos logaritmo transformados

Variable/	Medias	P	IC90 %	
			Mínimo	Máximo
Cmax	98%	>0.05	95.85%	99.12%
ABC 0-24	94.4%	>0.05	85.45%	105.07%
ABC48-72	96.14%	>0.05	86.67%	106.66%

Se compararon las medias y los intervalos de confianza con el rango de referencia de 80 – 125%, establecido como criterio de bioequivalencia, tanto para el AUC como para la Cmax de Ketoprofeno A.P. encontrando que ambos parámetros estuvieron contenidos en dicho rango estado de equilibrio.

VI. CONCLUSIONES

1. El Ketoprofeno A.P. (KTO-BC), genera niveles plasmáticos que se prolongan hasta las 24 horas, permitiendo la administración del producto una vez al día, las concentraciones plasmáticas son estables.
2. Ambos productos a base de Ketoprofeno son bioequivalentes, ya que los valores obtenidos del AUC y Cmax del Ketoprofeno A.P. (KTO-BC) en el estado de equilibrio se mantuvieron en el rango 80% y 125% al comparar con los mismos parámetros obtenidos con el Profenid®.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Physician's Desk Reference. PDR. 53. Edition. Medical Economics Company 2000.
2. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, Ninth edition. Mc Graw Hill. Health Profession Division International Edition. Pp 640. 1996.
3. Ketoprofen-Rxlist Monographs. http://www.rxlist.com/cge/generic/ketoprot_cp.htm.
4. Houghton, G.W.; Denis, M.J. et al. Comparative pharmacokinetics of ketoprofen derived from single oral doses of ketoprofen capsules or a novel sustained-release pellet formulation. *Biopharmaceutics & Drugs Disposition*; vol 5, 203-209. 1984.
5. De Bernardi Di Valserra M.; Tripodi A.S.; Germogli R. Effect of meal on the pharmacokinetics of a sustained-release form of ketoprofen. *Acta Toxicol. Ther.* Vol XV, n2. 1994.
6. Validation of analytical Methods: definitions and Terminology ICH topic Q2A, CPMP/381/95).
7. Validation of analytical Procedures: Methodology (ICH topic Q2B, CPMP/ICH/281/95).
8. Anexo del Diario Oficial de las Comunidades Europeas, N° L223/20 (11/08/1987).
9. Shah, P; Midha, K.K; Dighe, S; Mc Gilveray; Skelly, J.P; Yacobi, A.; Layloff, T.; et al. 1992. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *J. Pharm, Sci.* 81 (3):309-312.