

## Probenecid와 Nalidixic Acid의 藥物相互作用(Ⅱ)

崔俊植 · 李珍煥 · 金容鉉 · 李民和\*

朝鮮大學校 藥學大學 · 서울大學校 藥學大學\*

### Drug Interaction of Probenecid and Nalidixic Acid(Ⅱ)

Jun Shik Choi, Jin Hwan Lee, Yong Hyun Kim, and Min Hwa Lee\*

(Received September 5, 1983)

The interaction between probenecid and nalidixic acid was studied pharmacokinetically in rabbits infused with or without acidic solution (5%  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ).

The results were as follows.

The blood level and the area under the blood concentration curve of nalidixic acid administered intravenously was elevated by coadministration of probenecid and more elevated in rabbits infused with acidic solution.

Probenecid inhibited the urinary excretion of nalidixic acid in rabbits infused with acidic solution.

Therefore, biological half-life of nalidixic acid was prolonged by coadministration of probenecid.

臨床應用面에서 藥劑는 單一製劑보다는 2종 이상 併用投與되는 경우가 많다. 併用投與된 藥物間의 相互作用에 의해서 또한 投與받은 生體의 生理的 조건에 의해서 藥物의 利用効率が 영향을 받게 된다. 藥物의 併用投與時 또한 生體의 生理的 조건에 의해서 主藥物의 吸收, 分布, 代謝, 排洩, 蛋白結合 등에 미치는 영향을 고려하여 合理的이고 安全한 投與計劃을 設計함이 바람직하다고 생각한다. 著者 등은 化學療法劑인 nalidixic acid (NA)를 선택하여 이

College of Pharmacy, Cho Sun University,

\*College of Pharmacy, Seoul National University.

藥物的 利用效率를 增加시킬 目的으로 probenecid와 併用投與를 시도하였으며 또한 질병으로 인한 生體의 生理的 條件의 變化가 있을 수 있는 것을 고려하여 5% 염화암모늄을 投與하여 酸性生體로 유지시켰을 때의 NA의 藥動力學的 變數의 變化를 검토코져 하였다. probenecid는 尿酸排泄促進劑<sup>1~2)</sup>로 사용되고 있으며 또한 organic acid 藥物을 近位細尿管에서 相競的으로 排泄를 抑制시킨다고 보고되어 있다. probenecid와 다른 藥物과의 相互作用에 관한 研究로는 penicillin,<sup>3)</sup> sulfonamide,<sup>4)</sup> dapsone,<sup>5)</sup> indomethacin,<sup>6~7)</sup> chlorothiazide,<sup>7)</sup> salicylic acid,<sup>8)</sup> para-aminosalicylic acid,<sup>9)</sup> uric acid,<sup>10)</sup> mandelic acid,<sup>11)</sup> methothrexate,<sup>12~15)</sup>와 furosemide<sup>17~21)</sup> 등의 보고가 있으며 著者는 經口投與時 NA와 probenecid의 相互作用<sup>22)</sup>을 최근에 발표한 바 있으며 本 論文에서는 生體의 條件을 노 pH를(6.8±0.4) 酸性으로 變化시켰을 때 probenecid와 NA의 相互作用에 어떤 影響을 주는가를 生物藥劑學 및 藥動力學的 側面에서 검토하기 위해서 NA의 血中濃度, 尿中排泄, 膽汁排泄, 利用效率 및 生物學的 半減期 등을 實驗하였다.

## 實 驗 方 法

**實驗材料**—nalidixic acid (K.P.), probenecid (K.P.), borate(和光), urethane(和光), toluene(和光), NH<sub>4</sub>Cl (Seoul Chemical Co), spectrofluorometer (Bairo-Automic), infusion pump (Fisher Co).

**藥物投與**—各 群을 체중 2.0±0.1kg의 雄性家兔 6마리로 하여 N.A. 25mg/kg을 靜脈投與 하였다. probenecid는 100mg/kg을 CMC(0.5%)에 현탁시켜 30분 전에 經口投與하였다. 實驗中 家兔체온을 유지하기 위해서 백열등을 사용하였으며 生體恒等性을 유지하기 위해서 생리식염수를 家兔귀靜脈에 5ml/hr 속도로 投與하였으며 生體를 酸性으로 變化시키기 위해서 實驗 2시간 前부터 5% 염화암모늄생리식염수를 5ml/hr 속도로 投與한 후 本 實驗을 하였다. 尿 pH는 6.8±0.4 범위였다.

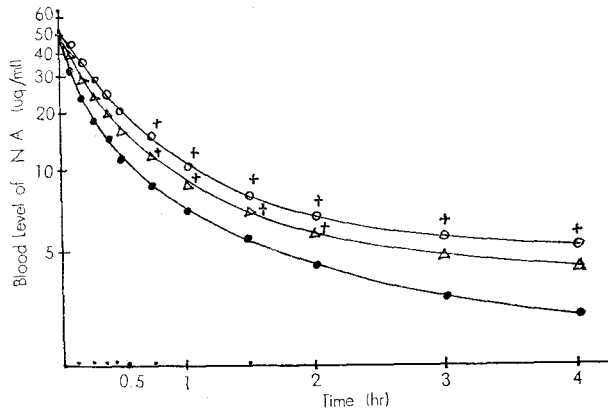
**血液 尿 및 膽汁中の NA 側定**—일정한 條件下에서 사육한 體重 2.0±0.1kg의 雄性家兔를 實驗 前 약 20時間 절식시킨 후(물만 공급) 20% urethane을 皮下注射(4ml/kg)하여 麻醉시키고 고정시킨 후 下腹部를 正中線을 따라 국소절개하여 膀胱을 노출시킨 후 兩側轉尿管(ureter)에 폴리에틸렌 튜브(22gauge)를 삽입하여 1시간 간격으로 4시간까지 尿를 採取하였고 또한 上腹部를 正中線을 따라 開腹하여 總膽管에 폴리에틸렌 튜브(22gauge)를 삽입하여 1시간 간격으로 4시간까지 膽汁을 採取하였다. 血液은 오른쪽 大腿動脈(femoral artery)에서 經口投與後 2.5분에서부터 4시간 동안 採血하였으며 N.A.의 血中濃度는 Mcchesney<sup>23)</sup> 등의 方法에 따라 형광도를 측정하여 定量하였다.

**Pharmacokinetic Parameter의 計算**—血中濃度曲線下面積(AUC)의 計算은 trapezoidal rule을 적용하였다. probenecid와 併用投與時의 NA의 投與 후 4시간까지의 相對利用效率

(comparative bioavailability)은  $\left[ \int_0^4 C dt \right]_c / \left[ \int_0^4 C dt \right]_s \times 100$  식으로부터 구했다. 여기서  $C$ 는 NA의 血中濃度,  $t$ 는 시간,  $C_0$ 는 併用投與를,  $S$ 는 單獨投與를 나타낸다. 기타 pharmacokinetic parameter는 血中濃度推移를 각각 2-compartment 모델에 대응시켜서 計算하였다.

## 實驗 結果

**Probenecid의 併用投與에 의한 NA의 血中濃度の 影響**—Fig. 1은 NA 單獨投與時와, probenecid와 併用投與時와, 生體의 條件을 酸性으로 變化시켰을 때 時間에 따른 NA의 血中濃度を 비교한 結果이다. probenecid와 併用投與時의 NA의 血中濃度は NA 單獨投與했을 때 보다 어떤 경우라도 항상 增加되었다. 그러나 時間에 따른 有意性은 45, 60, 90, 120분 때만 有意性이 있고( $p < 0.05$ ) 나머지는 有意性 있는 增加는 아니었다. 生體條件을 酸性으로 變化시킨 群에서는 單獨投與群에 비해서 併用投與群이 30분에서 4시간까지 有意性( $p < 0.05$ ) 있게 增加되었다.



**Figure 1**—Semilogarithmic plot illustrating the blood level of nalidixic acid combined with probenecid intravenously in rabbits. Each point represents the mean of 6 individual experiments. Solid line show the gross tendency of each data. \*Significantly different from the control ( $p < 0.05$ ).

**Probenecid와 併用投與에 의한 NA의 利用効率 變化**—probenecid와 NA를 併用投與時 AUC와 比較利用效率는 Table I과 같다. NA 單獨投與群보다는 probenecid와 併用投與群에서 NA의 利用效率는 어느 경우나 增加되었다. 4時間까지의 AUC는 單獨投與群에서  $28.6 \pm 2.73 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hrs}$ 이며, 併用投與群에서  $36.1 \pm 3.57 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hrs}$ 이며, 酸性生體群에서  $39.2 \pm 2.99 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hrs}$ 이었다. 이것을 相對的 利用效率百分率로 換算하여 單獨投與群을 100.0%로 할 때 併用投與에서는 126.2% 酸性生體群에서 137.0%로 增加되었다.

**Probenecid** 併用投與에 의한 **NA**의 尿中排泄 變化—probenecid와 併用投與時 **NA**의 renal clearance는 Table II와 같다. renal clearance값이 單獨投與群의 값보다 有意性( $p < 0.05$ ) 있게 減少되었다. 즉 單獨投與群에서  $5.45 \text{ ml/min}$ , 併用投與群에서  $3.8 \text{ ml/min}$ , 酸性生體에서  $3.6 \text{ ml/min}$ 이었다. 5% 염화암모늄 주입시의 rabbit 뇨의 pH는  $6.8 \pm 0.40$ 이었다(正常尿의 pH는  $7.8 \pm 0.60$ ). 酸性尿에서 酸性藥物인 **NA**는 非이온화되므로 **NA**의 排泄이 probenecid와 併用投與群에서보다 약간 抑制되는 것으로 思料된다.

**Table I**—The effect of probenecid on the percentage bioavailability of nalidixic acid in rabbits infused with acid.

| Time (hr)   | Control    | Co-proben  | Co-acid    |
|-------------|------------|------------|------------|
| 0.5         | #15.3±1.89 | 16.1±1.92  | 16.5±1.06  |
| 1           | 4.3±0.51   | 5.7±0.49   | 6.0±0.28   |
| 2           | 4.4±0.60   | 6.5±0.72   | 6.7±0.52   |
| 3           | 2.4±0.32   | 4.3±0.26   | 4.8±0.38   |
| 4           | 2.2±0.28   | 3.5±0.29   | 4.2±0.31   |
| Total (0~4) | 28.6±2.73  | 36.1±3.57* | 39.2±2.99* |
| AR          | 100.0      | 126.2*     | 137.0*     |

#Mean value±S.E ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hrs}$ ) of 6 experiments, AR; percentage relative bioavailability.

\*Significantly different from the control ( $p < 0.05$ ).

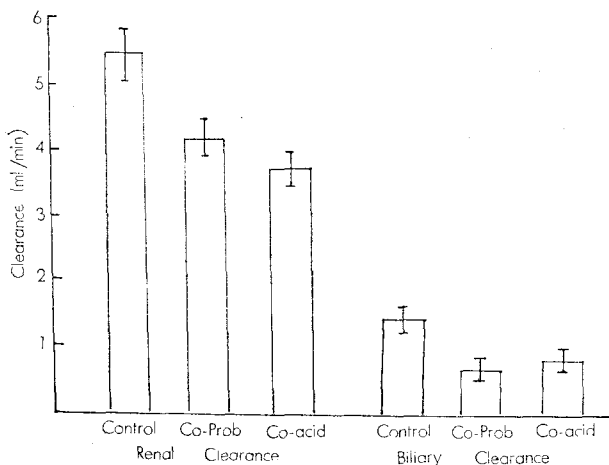
**Table II**—The effect of probenecid on the renal clearance of nalidixic acid in rabbits infused with acid.

| Time (hr) | Controf       |              |               | Co-proben     |              |               | Co-acid       |              |               |
|-----------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|
|           | $C_u \cdot V$ | $C_p$        | $Cl_{ren}$    | $C_u \cdot V$ | $C_p$        | $Cl_{ren}$    | $C_u \cdot V$ | $C_p$        | $Cl_{ren}$    |
| 1         | #40.2<br>±3.9 | 5.1<br>±0.53 | 7.88<br>±2.10 | 40.0<br>±4.2  | 8.2<br>±0.55 | 4.8<br>±0.91  | 41.7<br>±0.6  | 8.2<br>±0.53 | 5.1<br>±0.48  |
| 2         | 23.0<br>±2.8  | 3.0<br>±0.31 | 7.87<br>±0.81 | 25.0<br>±3.5  | 4.7<br>±0.49 | 5.2<br>±0.48  | 25.0<br>±3.2  | 5.1<br>±0.42 | 4.9<br>±0.32  |
| 3         | 10.1<br>±2.0  | 2.3<br>±0.34 | 4.39<br>±0.51 | 12.5<br>±1.8  | 3.8<br>±0.46 | 4.4<br>±0.54  | 10.0<br>±1.5  | 4.4<br>±0.41 | 2.8<br>±0.19  |
| 4         | 4.8<br>±0.51  | 1.7<br>±0.12 | 2.80<br>±0.42 | 6.7<br>±1.1   | 3.2<br>±0.51 | 4.0<br>±0.62  | 6.7<br>±1.1   | 4.0<br>±0.07 | 1.7<br>±0.14  |
| Mean      |               |              | 5.45<br>±0.37 |               |              | 3.8<br>±0.26* |               |              | 3.6<br>±0.25* |

#Mean value±S.E of 6 experiment;  $C_u$ , concentration of **NA** in urine ( $\mu\text{g/ml}$ );  $V$ , volume of urine excreted ( $\text{ml/min}$ );  $C_u \cdot V$ , amounts of **NA** excreted into urine ( $\mu\text{g/ml}$ );  $C_p$ , blood level of **NA** ( $\mu\text{g/ml}$ );  $Cl_{ren}$ , renal clearance of **NA** ( $\text{ml/min}$ ).

\*Significantly different from the control ( $p < 0.05$ ).

**Probenecid** 와 併用投與에 의한 **NA** 의 膽汁排泄變化—probenecid와 併用投與時 **NA**의 biliary clearance는 Table Ⅲ와 같다. probenecid는 **NA**의 膽汁中排泄을 어느 경우나 有意性( $p < 0.01$ )있게 抑制시켰다. 즉 4時間에서 biliary clearance는 單獨投與群에서  $1.33 \pm 0.112$  ml/min이며, 併用投與群에서  $0.53 \pm 0.041$ ml/min 酸性生體에서  $0.55 \pm 0.043$ ml/min이었다. probenecid는 **NA**의 排泄에 대한 영향으로는 尿中排泄(renal clearance)에서 보다 膽汁中排泄(biliary clearance)에 더 많은 영향을 미친 것을 알 수 있다. **NA**의 膽汁排泄에서 酸性生體群에서는 併用投與群보다 biliary clearance가 renal clearance와는 달리 더 높은 것을 관찰할 수 있다.



**Figure 2**—Effect of probenecid on the renal clearance and biliary clearance of nalidixic acid.

**Table Ⅲ**—The effect of probenecid on the biliary clearance of nalidixic acid in rabbits infused with acid.

| Time (hr) | Control           |                   |                     | Co-proben         |                   |                       | Co-acid           |                   |                       |
|-----------|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|
|           | $C_b \cdot V$     | $C_p$             | $Cl_{hep}$          | $C_b \cdot V$     | $C_p$             | $Cl_{hep}$            | $C_b \cdot V$     | $C_p$             | $Cl_{hep}$            |
| 1         | 9.9<br>$\pm 0.82$ | 5.1<br>$\pm 0.53$ | 1.9<br>$\pm 0.10$   | 6.7<br>$\pm 0.65$ | 8.2<br>$\pm 0.55$ | 0.8<br>$\pm 0.06$     | 7.5<br>$\pm 0.68$ | 8.2<br>$\pm 0.53$ | 0.9<br>$\pm 0.07$     |
| 2         | 3.8<br>$\pm 0.41$ | 3.0<br>$\pm 0.31$ | 1.2<br>$\pm 0.08$   | 2.3<br>$\pm 0.24$ | 4.7<br>$\pm 0.49$ | 0.5<br>$\pm 0.03$     | 2.5<br>$\pm 0.27$ | 5.1<br>$\pm 0.39$ | 0.5<br>$\pm 0.03$     |
| 3         | 2.3<br>$\pm 0.24$ | 2.3<br>$\pm 0.34$ | 1.0<br>$\pm 0.07$   | 1.5<br>$\pm 0.21$ | 3.8<br>$\pm 0.46$ | 0.4<br>$\pm 0.02$     | 1.6<br>$\pm 0.21$ | 4.4<br>$\pm 0.34$ | 0.4<br>$\pm 0.03$     |
| 4         | 2.1<br>$\pm 0.20$ | 1.7<br>$\pm 0.12$ | 1.2<br>$\pm 0.07$   | 1.2<br>$\pm 0.16$ | 3.2<br>$\pm 0.51$ | 0.4<br>$\pm 0.03$     | 1.4<br>$\pm 0.16$ | 4.0<br>$\pm 0.49$ | 0.4<br>$\pm 0.04$     |
| Mean      |                   |                   | 1.33<br>$\pm 0.112$ |                   |                   | 0.53<br>$\pm 0.041^*$ |                   |                   | 0.55<br>$\pm 0.043^*$ |

# Mean value  $\pm$  S.E of 6 experiments;  $C_b$ , concentration of NA in bill ( $\mu\text{g/ml}$ );  
 $V$ , volume of bile excreted ( $\text{ml/min}$ ),  $C_b \cdot V$ , amounts of NA excreted into bile ( $\mu\text{g/ml}$ );  
 $C_p$ , blood level of NA ( $\mu\text{g/ml}$ );  $Cl_{hep}$ , biliary clearance of NA ( $\text{ml/min}$ );  
 \*Significantly different from the control ( $p < 0.01$ ).

**Probenecid 併用投與에 의한 NA의 Pharmacokinetic Parameter의 變化**—probenecid와 併用投與時와 酸性生體群에서의 NA의 pharmacokinetic parameter의 變化는 Table IV와 같다. elimination rate constant ( $\beta$ )값은 酸性生體群에서 單獨投與群에 비해서 有意性( $p < 0.05$ )있게 減少되었다. 生物學的 半減期( $t_{1/2\beta}$ )는 單獨投與群에 비해서 有意性있게 增加하였다. 즉 單獨投與群에서  $2.76 \pm 0.18$ hr, 併用投與群에서  $3.53 \pm 0.28$ hr, 酸性生體群에서  $4.90 \pm 0.29$ hr이었다. volume of distribution (Vd)는 單獨投與群에 비해서 약간 減少하는 경향은 있지만 有意性있는 것은 아니었다.

**Table IV**—The effect of probenecid on the pharmacokinetic parameter of nalidixic acid in rabbits infused acid.

| Parameter       | Control               | Co-proben             | Co-acid               |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| $\beta$         | $\#0.2510 \pm 0.0128$ | $0.1962 \pm 0.0211^*$ | $0.1399 \pm 0.0118^*$ |
| $\alpha$        | $3.2970 \pm 0.1692$   | $3.0055 \pm 0.1941$   | $3.2416 \pm 0.5211$   |
| $K_{12}$        | $1.2646 \pm 0.0911$   | $1.3430 \pm 0.0840$   | $2.0005 \pm 0.2111$   |
| $K_{21}$        | $0.6947 \pm 0.0572$   | $0.6593 \pm 0.0478$   | $0.6033 \pm 0.0423$   |
| $K_{13}$        | $0.3005 \pm 0.0233$   | $0.7413 \pm 0.0677$   | $0.6991 \pm 0.0577$   |
| $t_{1/2\beta}$  | $2.76 \pm 0.18$       | $3.53 \pm 0.28^*$     | $4.90 \pm 0.29^*$     |
| $t_{1/2\alpha}$ | $0.21 \pm 0.03$       | $0.23 \pm 0.03$       | $0.21 \pm 0.02$       |
| Vd              | $1298.70 \pm 175.74$  | $1432.60 \pm 185.22$  | $1092.96 \pm 119.33$  |

# Mean Value  $\pm$  S.E of 6 experiments;

$\alpha$ , distribution slope ( $\text{hr}^{-1}$ );

$\beta$ , overall elimination slope ( $\text{hr}^{-1}$ );  $K_{12}$ , distribution rate constant from central to peripheral compartment ( $\text{hr}^{-1}$ );  $K_{21}$ , distribution rate constant from peripheral to central compartment ( $\text{hr}^{-1}$ );  $K_{13}$ , elimination rate constant from central compartment ( $\text{hr}^{-1}$ );  $t_{1/2}$ , biological half-life ( $\text{hr}$ ); Vd, volume of distribution (ml);

\*Significantly different from the control ( $p < 0.05$ ).

## 考 察

Probenecid와 NA와의 藥物相互作用을 生物藥劑學 및 藥動力學的 측면에서 검토하였다. NA의 renal clearance 및 biliary clearance는 probenecid의 併用に 의해 有意性( $p < 0.05$ )있게 減少(Fig. 2)하였으며 生體內利用效率(Fig. 1 및 Table 1) 生物學的 半減期(Table IV)는 각각 增加 또는 延長되었다. 이와 같은 결과는 다른 약물들에 대한 probenecid의 영향과 대체로 일치하였다. 즉 indomethacin의 腎分泌<sup>6)</sup>와 膽汁排泄<sup>7)</sup>이 probenecid에 의해 抑制되었 으며 methothrexate의 血中濃度<sup>12)</sup>와 生物學的 半減期<sup>12)</sup> 膽汁排泄<sup>16)</sup>도 probenecid 併用に 의해 각각 增加, 延長, 抑制되었다. furosemide<sup>20)</sup>의 血中濃度도 probenecid 併用に 의해 增加되었다. 이와같은 보고들을 종합하여 볼 때 probenecid는 近位細尿管分泌 및 膽汁排泄과정

에서 NA의 相競的 抑制를 하며 그 결과로 NA의 血中濃度가 높아지게 되었다고 思料된다.

또한 5% 염화암모늄생리식염수로 酸性尿로 변화시킨 群에서는 더욱 더 NA의 血中濃度와 生物學的半減期와 生體利用效率이 增加되었다. 이런 사실은 酸性尿에서 酸性藥物은 非이온화되어 더욱 더 지용성으로 되어 細尿管에서 再吸收가 일어난다는 이론<sup>24~27)</sup>을 충족시킨다는 것을 알 수 있다. probenecid가 이와 같이 NA의 生體利用效率에 영향을 미치는 점을 고려하여 NA와 併用投與하는 것과 특히 酸性生體에서 NA의 利用效率이 너무 增加되므로써 NA의 投與用量과 投與間隔을 조절하는 것이 바람직하다고 思料된다.

## 結 論

家兎에서 靜脈으로 併用投與된 probenecid가 nalidixic acid의 血中濃度와 利用效率, 尿 및 膽汁中排泄, 生物學的 半減期에 미친 結果는 다음과 같다.

1) probenecid는 nalidixic acid 血中濃度와 利用效率(AUC), 生物學的半減期( $t_{1/2\beta}$ )을 有意性있게 增加시켰다. 5% 염화암모늄으로 酸性化된 群에서는 더욱 더 增加되었다.

2) 이는 probenecid가 nalidixic acid의 尿 및 膽汁排泄을 抑制시켰기 때문이며 酸性尿에서는 nalidixic acid가 非이온화로 지용성으로 되어 再吸收가 일어나기 때문이다.

3) 따라서 nalidixic acid 投與時 probenecid를 併用함에 의해 nalidixic acid 效果의 지속 化가 期待된다고 思料된다.

## 文 獻

- 1) P.H. Kessler, and R.S. Gurd, *J. Physiol.*, **197**, 601 (1959).
- 2) T.F. Yn, and A.B. Gutman, *Am. J. Physiol.*, **199**, 1199 (1960).
- 3) J.M. Burnell, and W.M.F. Kirhy, *Clin. Invest.*, **30**, 687 (1951).
- 4) L.S. Goodman, A. Gillman, *The pharmacological basis of therapeutisc*, 882, **1960**.
- 5) C.S. Goodwin, *The Lancet.*, **25**, 884 (1969).
- 6) M.D. Skith, and P.A. Simkin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **9**, 89 (1968).
- 7) N. Baber, L. Halliday, and R. Sibem, *Clin. Pharmacol.*, **24**, 298 (1987).
- 8) D.C. Brater, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **23**, 259 (1978).
- 9) A.B. Gatman, and J.H. Sirota, *J. Clin. Invest.*, **34**, 711 (1955).
- 10) K.S. Huang, and K.B. Moorc, *Am. J. Physiol.*, **199**, 5 (1960).
- 11) B.R. Nahweræ, *J. Pharmacol. Exper. Thera.*, **26**, 29 (1959).
- 12) J.B. Nagwerar, and H.B. Kostenbauder. *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1775 (1970).
- 13) S.B. Howell, and R.A. Olshen, *Clin. Pharmacol. Thera.*, **26**, 5 (1975).
- 14) R.S. Bourke, and D.B. Tower, *Cancer. Res.*, **35** 110 (1975).
- 15) F.R. Domer, and L.R. Kaiser, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **225**, 17 (1979).
- 16) A. Ramu, and D. G. Aubider, *J. Pharmacokin. Biopharma.*, **6**, 389 (1978).

- 17) R.E. Kates, and T.N. Tozer, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 349 (1976).
- 18) J.B. Hook, and H.E. Williamson, *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, **149**, 404 (1965).
- 19) B.R. Rennick, *Am. J. Physiol.*, **233**, 133 (1977).
- 20) D.C. Brater, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **24**, 548 (1978).
- 21) A.D. Blair, and Jamshid Honari, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 395 (1977).
- 22) J.S. Choi, *Yakhak Hoeji*, **27**, 2 (1983).
- 23) E.W. Mcchesney, E.J. Freulich, and G.Y. Leshner, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **6**, 292 (1964).
- 24) J.M. Jaffe, and J.L. colaizz, *J. Pharmacokin. Biopharma.*, **1**, 4 (1973).
- 25) A.H. Beckett, and G.R. Wikinson, *J. Pharm. Sci.*, **17** (1965).
- 26) H.B. Kestenbauder, and J.P. Portnoff, *J. Pharm. Sci.*, **51** (1962).
- 27) H.B. Haag, and P.S. Larson, *J. Pharmacol. Exper. Thera.*, 79 (1943).