

유기산성약물이 푸로세미드의 흡수, 배설 및 이뇨효과에 미치는 영향

염 윤 희 · 용 재 익

숙명여자대학교 약학대학

(Received June 29, 1987)

The Effects of Organic Acidic Drugs on the Absorption, Excretion and Diuretic Action of Furosemide

Yoon Hee Yeom and Jae Ick Yong

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140, Korea

Abstract—The effects of organic acidic drugs on the absorption, excretion and diuretic action of furosemide were studied. Cefalexin, p-aminohippuric acid (PAH), ibuprofen and p-amino salicylic acid (PAS) were selected as organic acidic drugs. The in situ absorption rate and absorption rate constant of furosemide (30 μ M) were significantly ($p < 0.05$) decreased by 30 μ M of cefalexin, PAH, ibuprofen and PAS in rat small intestine. The plasma concentration of furosemide was significantly ($p < 0.01$) increased by cefalexin, PAH and ibuprofen in rabbits. But the urinary excretion rate, renal clearance and diuretic action of furosemide were significantly ($p < 0.05$) decreased by cefalexin, PAH, ibuprofen and PAS in rabbits.

Furosemide (4-chloro-[2-furylmethyl]-5-sulfamoyl-anthranilic acid)는 약산성 ($pka=3.9$)의 유기이뇨제로서 이 약의 이뇨기전은 Henle's Loop 상행각 세포에서의 Na^+ 재흡수의 억제^{1,2})와 근위세뇨관에서의 탄산탈수소효소 억제³)라고 한다. 푸로세미드 자신은 주로 신장을 통하여 약 75%가 요중에 배설되며^{4,5}), 정상인의 혈장단백질과의 결합율이 90% 이상으로⁶) 사구체여과보다 근위세뇨관 분비⁷)에 의해 요중에 배설된다.

한편, 푸로세미드는 높은 pH에서 이온형이 많아져서 신세포의 투과성이 감소되고 따라서 이뇨작용이 감소된다고 보고된 바 있다.⁸⁻¹⁰)

따라서 배합투여된 유기산성약물이 근위세뇨관에 고농도로 존재하여 근위세뇨관의 pH가 낮아진다면 푸로세미드의 신세포투과성이 증가하여 푸로세미드의 이뇨작용이 증가될 것으로 예상된다.

그러나 Oliw등¹¹)은 유기산성약물인 인도메타신이 푸로세미드의 이뇨작용을 억제한다고 보고

하였는데 Chennavasin등¹²)에 의하면 이 억제는 약동력학적 상호작용에 의한 것이 아니고 약물용량반응 상관관계의 변화에 기인한다고 보고하였으며, Data등¹³)은 이와는 달리 푸로세미드의 이뇨작용은 인도메타신에 의해 영향받지 않는다고 하였다.

또 Wallin등¹⁴)은 푸로세미드와 프로베네시드의 배합투여시에는 대사된 형태의 푸로세미드가 요중으로 배설되는 양이 증가됨을 증명하였으며, 이뇨작용도 저하되었다고 보고하였다. 이와 같이 푸로세미드와 유기산성약물과의 상호작용은 세뇨관에서의 pH변화로 설명되지 않는 경우가 많다.

또 Kim등¹⁵)은 penicillin G가 근위세뇨관에서 분비되는 약물임에도 불구하고¹⁶) 푸로세미드의 이뇨작용을 증강시킨다고 보고하였는데, Carbon등¹⁷)에 의하면 푸로세미드의 높은 혈장단백결합이 penicillin G에 의해 경쟁적으로 치환됨으로써 유리형의 푸로세미드가 사구체에서 많이 여

과되고 따라서 작용부위인 세뇨관강내에서의 푸로세미드농도가 높아진 때문이라고 하였다.

저자는 이와 같이 푸로세미드의 이뇨작용이 유기산성약물에 의해 영향받는 사실에 착안하여 푸로세미드와 임상적으로 배합 투여되고 있는 약물중 유기산성약물인 cephalexin lysinate^{18,19}, sodium p-amino hippurate (PAH)²⁰, ibuprofen²¹, calcium p-amino salicylate (PAS)²² 등이 푸로세미드의 흡수, 배설 및 이뇨효과에 미치는 영향을 검토하였다.

실 험 방 법

약물 및 기기—본 실험에 사용한 약물은 푸로세미드(Hoechst, Germany), cephalexin lysinate (Almirall, Spain), sodium p-aminohippurate (Coleman & Bell, U.S.A.), ibuprofen (Boots, England), calcium p-aminosalicylic acid (Merck, Germany) 등이었으며, 기기로는 HPLC (Waters Associates, Model 440, U.S.A.), flame photometer (Instrumental Lab. Inc., U.S.A.), osmometer (Precision System Inc. U.S.A.), 스펙트로포토메타(Coleman Instrument, Model 14, U.S.A.) 등을 사용하였다.

푸로세미드의 in situ 환류흡수실험—(1) 실험동물은 200g 내외의 wister계 웅성 rat를 실험전 24시간 절식시키고 pentobarbital sodium 40mg/kg을 복강내 마취시켜 사용하였다.

실험군은 푸로세미드 단독투여군(control군), 푸로세미드 및 세팔렉신배합투여군(cephalexin군), 푸로세미드 및 PAH 배합투여군(PAH군), 푸로세미드 및 이부프로펜배합투여군(ibuprofen군)과 푸로세미드 및 PAS 배합투여군(PAS군)의 5군으로 구분하였다. (2) 환류액은 0.2M sodium phosphate dibasic와 0.1M citric acid로 조제한 pH 5.3±0.5의 완충액에 각 실험군의 필요에 따라 푸로세미드 또는 다른 유기산성약물의 농도가 30μM이 되도록 하여 50ml를 사용하였다. (3) 환류방법으로는 마취된 rat의 복부를 정중선에 따라 절개하여 십이지장의 말단에 내경 3mm 폴리에틸렌 튜브를 삽입하여 Shanker등²³의 소장환

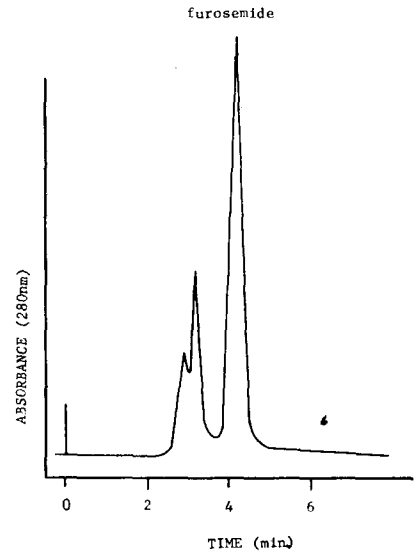


Fig. 1—Chromatogram of furoseimide in mucosal solution by HPLC. Operating Conditions (Column: μ Bondapak C₁₈, Mobile phase: 40% MtOH/0.2M NaAc, 1% HAc, Sensitivity: 0.05 a.u. f.s., Flow rate: 1ml/min.)

류법에 준하여 37±1°C에서 2ml/min의 환류속도로 180분간 환류하였다. 환류실험 중의 수분의 흡수나 장액의 분비의 영향을 보정하기 위하여 환류실험 전후에 phenol red용액의 흡광도를 측정하였다. (4) 푸로세미드의 정량²⁴은 각군 각 시간에 따르는 1ml의 소장환류액에 염산 0.05ml를 넣은 후 10ml의 에틸을 가하여 추출하고 에틸층을 분리하여 진공메시케이터에 넣고 건조시켰다. 여기에 HPLC 이동상 0.5ml를 가하여 용해한 후 0.45μm millipore 필터로 여과한 여액 20μl를 HPLC에 주입하여 정량하였다(Fig. 1).

푸로세미드의 in vivo 동태실험—(1) 실험동물은 2.0kg 내외의 건강한 웅성가토를 사용하였으며, 25% urethane 용액을 5ml/kg로 복강내 주사하여 마취시켰다. (2) 실험군은 푸로세미드 단독투여군(푸로세미드 5mg/kg 정맥주사), 푸로세미드 및 세팔렉신 배합투여군(세팔렉신 1mg/kg/min infusion 후 푸로세미드 5mg/kg 정맥주사), 푸로세미드 및 PAH 배합투여군(PAH 0.2mg/kg/min infusion 후 푸로세미드 5mg/kg 정맥주사), 푸로세미드 및 이부프로

펜 배합투여군(이부프로펜 100mg/kg 경구투여 후 푸로세미드 5mg/kg 정맥주사), 푸로세미드 및 PAS배합투여군(PAS 500mg/kg 경구투여 후 푸로세미드 5mg/kg 정맥주사)의 5군으로 구분하였다. (3) 실험방법은 대퇴정맥을 노출시켜 폴리에틸렌 튜브(No. 21)를 삽입하여 생리식염수 0.5ml/kg/min을 주입하였고, 대퇴동맥에 폴리에틸렌 튜브(No. 19)를 삽입하여 헤파린용액을 주사기에 채워 필요시 채혈하였다.

한편 치골봉합 윗부분에서 정중선을 따라 절개하여 방광을 노출시키고 양쪽 수뇨관에 각각 폴리에틸렌 튜브(No. 18)를 삽입하여 좌우 함께 집뇨하였다. 위와 같이 채혈 및 집뇨한 것을 혈장 및 요중 푸로세미드농도 측정에 사용하였으며, 푸로세미드 단독투여군 및 유기산성약물 배합투여군에서 푸로세미드의 생물학적 반감기 및 신클리어란스를 산출하였다. 혈장 및 요중 약물의 정량법으로 i) 푸로세미드는 *in situ* 흡수실험과 같은 방법으로 정량하였다. ii) 세팔렉신의 정량은 Wold등²⁵⁾과 Salto²⁶⁾의 방법에 의하였고 6% trichloroacetic acid로 처리하여 HPLC에서 칼람은 μ Bondapak C₁₈, 이동상은 22% MtOH/0.03M NaH₂PO₄, 흡광과장 280nm에서 측정하였다. iii) PAH의 정량은 Smith방법²⁷⁾에 의하여 530nm에서 흡광도를 측정하였다. iv) 이부프로펜의 정량은 혈장을 6% trichloroacetic acid로 처리하여 Dusci와 Hackett²⁸⁾의 HPLC 방법으로 칼람은 μ Bondapak C₁₈, 이동상은 60% CH₃ CN/40nMKH₂PO₄, 흡광과장 225nm에서 측정하였다. v) PAS정량은 Way등²⁹⁾의 방법으로 530nm에서 스펙트로포토메타로 흡광도를 측정하였다.

신기능실험—체중 2.0kg 내외의 웅성가토를 실험동물로 사용하였으며, 마취 및 수술은 앞의 *in vivo* 동태실험과 같은 방법을 사용하였다. 실험군은 정상대조군(saline 0.5ml/kg 정맥주사), 세팔렉신 단독투여군(cefalexin 1mg/kg/min infusion), PAH단독투여군(PAH 0.2mg/kg/min infusion), 이부프로펜단독투여군(ibuprofen 100mg/kg 경구투여), PAS단독투여군(PAS 500mg/kg 경구투여), 푸로세미드 단독투여군(푸로세미드 5mg/kg 정맥주사)이었으며, 배합투여군은

진의 *in vivo* 동태실험과 같았다. 즉 세팔렉신 또는 PAH와 배합투여군에 있어서는 이들 유기산성약물을 등속주입하여 혈중농도 및 요배설속도가 일정해졌을 때 푸로세미드를 주사하여 요배설속도의 변화를 10분 간격으로 90분간 관찰하였고, 이부프로펜 및 PAS와의 배합투여군에서는 유기산성약물을 전기한 바와 같이 경구투여한 90분 후에 푸로세미드를 주사하여 푸로세미드 주사 후의 요량의 변화를 10분 간격으로 90분간 관찰하였다. 유기산성약물의 단독투여에 의한 신기능변화와 유기산성약물 배합투여에 의한 푸로세미드의 이뇨효과(요량, 전해질배설량, Na⁺재흡수율, osmolal 클리어란스, 사구체여과속도 및 요 pH 등)의 변동 및 푸로세미드혈장농도와 요량과의 상관관계를 조사하였다.

혈장 및 요의 Na⁺과 K⁺은 flame photometer로, Cl⁻는 chloridometer로, 삼투압은 삼투압계로 측정하였다.

한편 Na⁺재흡수율은 다음 식에 의하여 산출하였다.

$$\text{Na}^+\text{재흡수율}(\%) = 100 - 100 \left(\frac{U_{\text{Na}^+} \times \text{UV}}{P_{\text{Na}^+} \times \text{GFR}} \right)$$

[단, U_{Na⁺} : 요중 Na⁺의 농도(μEq/ml)
 UV : 단위시간당 요량(ml/min.)
 P_{Na⁺} : 혈장중 Na⁺의 농도(μEq/ml)
 GFR : 사구체 여과속도(ml/min)]

실험결과 및 고찰

푸로세미드의 *in situ* 흡수에 미치는 공존 유기산성약물의 영향—흡수실험의 결과는 Fig. 2와 같다.

흡수율은 다음 식에 따라 산출하였으며,³⁰⁾

$$\text{흡수율}(\%) = 100 - 100 \left(\frac{C_t}{C_0} \times \frac{B_0}{B_t} \right)$$

[단, C₀ : 약물의 초농도
 C_t : t시간 후의 약물농도
 B₀ : phenol red 초농도
 B_t : t시간 후의 phenol red 농도]

180분 후의 흡수율은 푸로세미드 단독투여군보다 모두 유의한 흡수억제를 나타냈다. 그러므로 본 실험에서 푸로세미드의 흡수가 유기산성약물

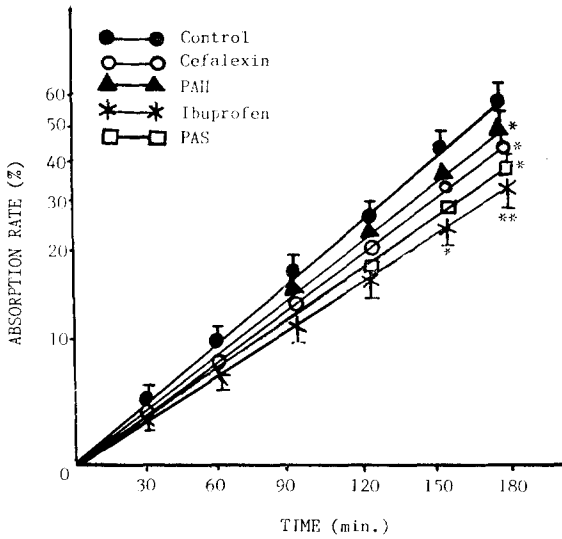


Fig. 2—Effects of organic acidic drugs on the absorption of furosemide from the small intestine (rat). Mean±S.E. from 8 experiments. *p<0.05 **p<0.01

의 배합투여에 의해 억제된 결과를 나타내고 있는 것은 어떤 약물 상호작용이 관여되고 있는 것으로 추정된다.

푸로세미드의 요배설 및 혈장농도에 미치는 유기산성약물의 영향—수종 유기산성약물이 푸로세미드의 배설에 미치는 영향을 검토하고자 유기산성 약물의 혈장농도를 측정할 결과는 Fig. 3과 같다. Fig. 3과 같은 유기산성약물의 혈장농도에서 푸로세미드주사후 90분간 푸로세미드의 혈장농도는 Table I 과 같다. PAS를 제외한 다른 유기산성약물 배합투여군에서는 모두 유의

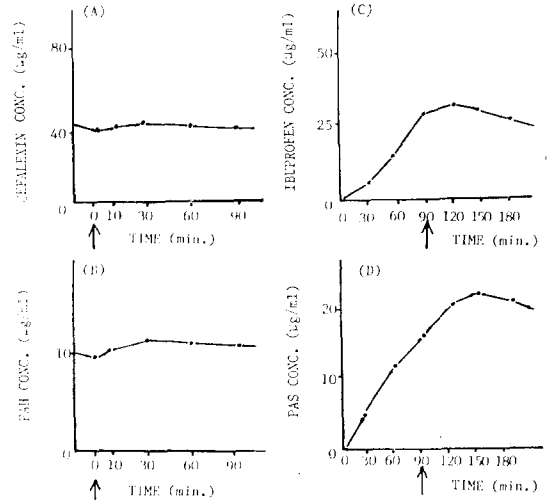


Fig. 3—Plasma concentration of several organic acidic drugs.

- (A) Cefalexin 1mg/kg/min., infusion.
- (B) PAH 0.2mg/kg/min., infusion.
- (C) Ibuprofen 100mg/kg, p.o.
- (D) PAS 500mg/kg, p.o.
- ↑ : furosemide 5mg/kg, i.v.

성 있는 혈장농도의 증가를 나타냈으며, 10분 경과시 세팔렉신배합투여군에서 가장 높은 푸로세미드의 혈장농도를 나타냈다(p<0.001). 또한 푸로세미드 단독투여군과 유기산성약물 배합투여군에서의 β상에서의 생물학적 반감기를 산출한 결과 세팔렉신배합투여군 및 이부프로펜 배합투여군에서 다소 증가한 경향을 보였으나 유의성은 없었다. 푸로세미드의 누적요증배설량은

Table I—Effects of several organic acidic drugs on the change of plasma concentration of furosemide (µg/ml) in the rabbit.

| Acidic drugs added | Time (min.) | | | | |
|--------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| | 0~10 | 10~20 | 20~30 | 30~60 | 60~90 |
| Control | 14.10±1.33 | 6.10±1.04 | 3.70±0.68 | 2.21±0.42 | 1.24±0.31 |
| Cefalexin | 25.80±1.80*** | 19.45±1.46*** | 12.50±1.25*** | 6.89±1.12*** | 4.31±1.02*** |
| PAH | 21.28±2.81* | 11.23±1.09** | 4.25±0.72 | 2.24±1.34 | 1.33±0.47 |
| Ibuprofen | 24.73±2.01** | 14.18±1.87** | 7.60±0.92** | 3.18±0.39 | 1.95±0.45 |
| PAS | 14.83±1.46 | 6.21±0.63 | 4.97±0.75 | 2.26±0.31 | 1.31±0.35 |

furosemide was injected intravenously (5mg/kg)

Mean±S.E. from 9 experiments. *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Cefalexin : 1mg/kg/min., infusion PAH : 0.2mg/kg/min., infusion Ibuprofen : 100mg/kg, p.o.

PAS : 500mg/kg, p.o.

Table II—Effects of several organic acidic drugs on the renal clearance of furosemide (ml/min/kg) 5mg/kg, i.v. (rabbit).

| Acidic drugs added | Time (min.) | | | | |
|--------------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 0~10 | 10~20 | 20~30 | 30~60 | 60~90 |
| Control | 13.11±1.66 | 4.22±1.04 | 2.12±0.62 | 0.85±0.29 | 0.23±0.15 |
| Cefalexin | 5.30±1.39*** | 3.09±0.78 | 2.50±0.41 | 1.00±0.17 | 0.52±0.40 |
| PAH | 5.08±1.90*** | 3.02±1.23 | 2.30±1.33 | 1.69±0.53 | 0.49±0.37 |
| Ibuprofen | 3.80±1.51*** | 2.26±0.96 | 1.99±0.89 | 0.75±0.68 | 0.45±0.15 |
| PAS | 9.70±2.82* | 3.18±1.11 | 1.16±0.78 | 0.63±0.79 | 0.32±0.26 |

Mean±S.E. from 9 experiments. Other legends are the same in Table I.

푸로세미드 단독투여군에 비하여 모두 유의한 배설량 감소를 나타냈으며, 그중 이부프로펜배합투여군이 가장 현저한 감소를 나타냈고, 대부분의 푸로세미드가 30분내에 배설됨을 알 수 있었다. 푸로세미드의 신클리어란스를 측정할 결과는 Table II와 같이 10분 경과시 푸로세미드 단독투여군에 비하여 모두 유의성 있는 감소를 보였다.

본 실험에서 얻은 생물학적 반감기는 90.01분으로서 Chennavasin¹²⁾에 의한 91.1분과 거의 일치하였다. 유기산성약물의 투여로 푸로세미드의 생물학적 반감기가 증가한 경향을 보인 것은 푸로세미드의 유의한 누적요배설량 감소와 신클리어란스의 감소에 의한 것으로 생각된다.

푸로세미드의 이뇨효과에 미치는 유기산성 약물의 영향—유기산성약물을 단독투여했을 때는 생리식염수만을 투여한 정상대조군에 비하여 요량(urine flow), 전해질배설량(U_{Na+V} , U_{K+V} , U_{Cl-V}), Na^+ 재흡수율($R_{eab. Na^+}$), osmolal 클리어란스(C_{osm}), 사구체여과속도(GFR) 및 요 pH(UpH) 등이 거의 변화가 없었다. 그러나 각 유기산성약물을 푸로세미드와 배합투여하면 푸로세미드단독투여시의 이뇨작용에 영향이 있었다. 즉, 요량에서는 10분 경과시 PAS를 제외한 모든 유기산성약물 배합투여군에서 유의성 있는 감소를 나타냈다. 푸로세미드의 요전해질배설량에 대한 변화로는 푸로세미드 단독투여군에 비해 세팔렉신배합투여군은 10분과 20분, PAH 배합투여군은 10분, 이부프로펜배합투여군은 10분과 20분, PAS 배합투여군은 10분에 유의성 있

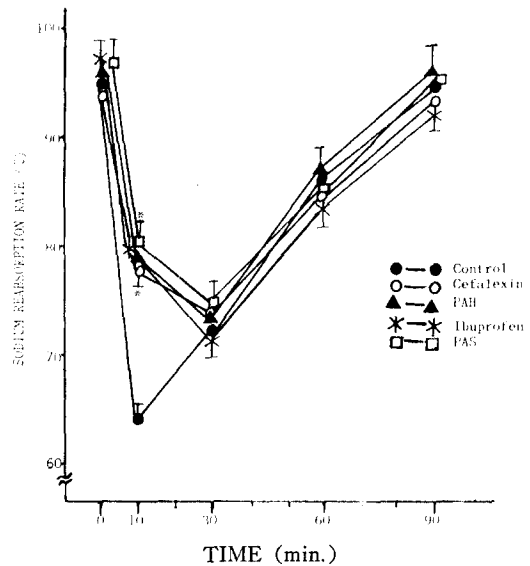


Fig. 4—Effects of several organic acidic drugs on the change of sodium reabsorption rate of furosemide 5mg/kg, i.v. (rabbit).

Mean±S.E. from 9 experiments.

Other legends are the same in Table I.

는 Na^+ 배설량 감소를 나타냈다. K^+ 배설량에는 별다른 변화가 없었으며, Cl^- 배설량은 Na^+ 배설량과 같은 경향을 보였으며, 이부프로펜배합투여군에서는 30분까지 유의성이 있었다. 푸로세미드의 Na^+ 재흡수율에 대한 영향은 유기산성약물에 의해 모두 유의성 있는 증가로서 푸로세미드의 이뇨작용이 억제됨을 알 수 있었다(Fig. 4). Fig. 5와 같이 푸로세미드의 osmolal 클리어란스의 변동은 푸로세미드 단독투여군에 비하여 10분에 PAS 배합투여군을 제외한 모든 유기산성약물 배합투여군에서 유의한 억제를 보였다. 유

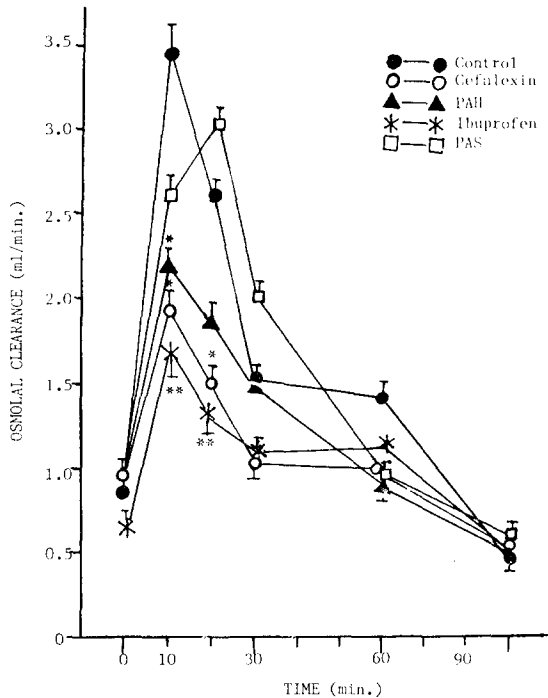


Fig. 5-Effects of several organic acidic drugs on the change of osmolal clearance by furosemide 5 mg/kg, i.v. (rabbit). Mean \pm S.E. from 9 experiments. Other legends are the same in Table I.

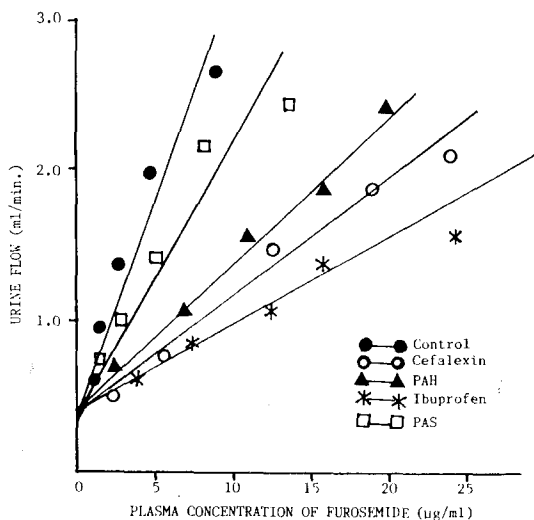


Fig. 6-Relationship between the plasma concentration of furosemide and urine flow (rabbit). Other legends are the same in Table I.

기 산성약물의 배합투여로 푸로세미드의 사구체 여과속도에는 영향을 미치지 않았으며, 요 pH에 대한 유기산성약물의 영향은 거의 없었다. 그러나 Fig. 6은 푸로세미드의 혈장농도와 요량과의 상관관계를 나타낸 것으로 푸로세미드 단독투여군 플롯트에 비하여 세팔렉신, PAH, 이부프로펜 및 PAS배합투여군 모두 요량이 감소되고 혈장농도는 높은 것을 알 수 있었다.

본 실험에서는 유기산성약물의 배합투여에 의하여 요량에서는 유의한 감소를 가져왔으며, 전해질 배설량 중 Na^+ 과 Cl^- 의 배설량에 현저한 감소를 보였고, K^+ 배설량에는 큰 차이가 없었다. 즉 푸로세미드의 주작용인 Cl^- 와 Na^+ 배설량에만 영향을 가져옴을 알 수 있었으며, osmol 클리어란스의 유의한 감소로 전해질 배설이 억제됨을 알 수 있었다. 푸로세미드의 주작용시간인 10분 경과시 Na^+ 재흡수율이 유기산성약물 배합투여에 의해 유의한 증가를 나타냈음도 이를 뒷받침한다. 그러나 요 pH나 사구체여과속도의 변화가 거의 없었던 것은 배합된 유기산성약물이 푸로세미드의 이뇨효과에 미치는 영향은 요 pH의 변동에 의해 해리이온상태의 푸로세미드량이 증가되거나, 혈류역학적 감소에 의해 이뇨효과가 억제된 것은 아님을 알 수 있다.

Branch등³¹⁾은 푸로세미드의 혈장농도와 Na^+ 배설량의 플롯트로서 상관관계를 설명하였고, Rose등³²⁾은 푸로세미드의 요농도와 요량과의 상관관계를 설명하였는데, 본 실험에서도 푸로세미드의 혈장농도와 요배설량과의 상관관계를 비교하면 배합투여약물인 세팔렉신, PAH, 이부프로펜 및 PAS에 의하여 직선의 기울기가 감소됨을 관찰할 수 있었으며, 이부프로펜에 의해 가장 큰 영향을 가져온 것은 이뇨효과면에서 본 결과와 일치하였다.

이와 같이 유기산성약물이 푸로세미드의 이뇨작용에 영향을 미친 것은 유기산성약물에 의해 푸로세미드의 세뇨관강내의 분비억제로 말미암아 이뇨작용이 저하되며, 혈장농도는 상승되었다고 생각된다.

결론

유기산성약물인 세팔렉신, PAH, 이부프로펜 및 PAS가 푸로세미드의 흡수, 배설 및 이노효과에 미치는 영향을 검토하고자 白鼠 및 가토를 사용하여 실험한 결과는 다음과 같다.

1) 푸로세미드의 *in situ*법에 의한 白鼠의 소장흡수실험에 있어서 유기산성약물인 세팔렉신, PAH, 이부프로펜 및 PAS는 푸로세미드의 흡수를 억제시켰다.

2) 유기산성약물인 세팔렉신, PAH, 이부프로펜 및 PAS를 각각 가토에 푸로세미드와 배합투여한 결과는 푸로세미드의 혈장농도의 상승, 요중 배설량의 감소 및 신클리어란스의 감소를 나타냈으며, 요량, 전해질배설량 및 osmolal 클리어란스는 감소하였고, Na^+ 흡수율은 증가하였다.

3) 따라서 유기산성약물과 푸로세미드의 병용은 푸로세미드의 혈중농도를 높게 유지시켜 줌에 반하여 이노효과는 저하됨으로 이들 약물의 병용에는 주의를 요한다.

문헌

- 1) Burg, M., Stoner, L., Cardinal, J. and Green, N.: *Am. J. Physiol.* **225**, 119 (1973).
- 2) Kokko, J.P.: *Fed. Proc.* **33**, 25 (1974).
- 3) Kirkendall, W.M. and Stein, J.H.: *Am. J. Cardiol.* **22**, 162 (1968).
- 4) Yakatan, G.J., Maness, D.D., Scholler, J., Novick, W.J. and Doluisio, J.T.: *J. Pharm. Sci.* **65**, 1456 (1976).
- 5) Cutler, R.E., Forrey, A.W., Christopher, T.G. and Kimpel, B.M.: *Clin. Pharm. Ther.* **15**, 588 (1974).
- 6) Andreasen, F. and Jakobsen, P.: *Acta Pharmacol. et Toxicol.* **35**, 49 (1974).
- 7) Calesnick, B., Christensen, J.A. and Richter, M.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **123**, 17 (1966).
- 8) Park, Y.S. and Solomon, S.: *Am. J. Physiol.* **233**, F382 (1977).
- 9) 金聖子, 曹圭喆: 가톨릭大學 醫學部論文集 **33**, 477 (1980).
- 10) 金光洙: 가톨릭大學 醫學部論文集 **34**, 99 (1981).
- 11) Oliw, E., Köver, G., Larsson, C. and Änggard, E.: *Eur. J. Pharmacol.* **38**, 95 (1976).

- 12) Chennavasin, P., Seiwell, R. and Brater, D.C.: *J. Pharm. Expt. Ther.* **215**, 77 (1980).
- 13) Data, J.L., Rane, A., Gerkens, J. and Wilkinson, G.R., Nies, A.S. and Branch, R.A.: *J. Pharm. Exp. Ther.* **206**, 431 (1978).
- 14) Wallin, J.D., Ryals, P. and Kaplowitz, N.: *J. Pharm. Exp. Ther.* **200**, 52 (1976).
- 15) 金寅順, 李相馥, 曹圭喆: 大韓藥理學會誌 **16**, 9 (1980).
- 16) Weiner, I.M., Washington, J.A. and Mudge, G.H.: *Bull. Johns, Hopkins Hosp.* **106**, 333 (1964).
- 17) Carbon, C., Contrefois, A., Vigneron, A.M. and Barrillon, S.L.: *J. Pharm. Expt. Ther.* **213**, 600 (1980).
- 18) Gilman, A.G., Goodman, L.S., Gilman, A.: *The Pharmacological basis of therapeutics*, 7th Ed. 1141 (1985).
- 19) Kunin, C.M.: *JAMA* **237**, 1241-1242 (1977).
- 20) Foulkes, E.C.: *Am. J. Physiol.* **232**, F424 (1977).
- 21) Schooley, R.T., Wagley, P.F., Lietman, P.S.: *JAMA* **237**, 1716 (1977).
- 22) Goth, Andres: *Medical Pharmacology*, 11th 667 (1984).
- 23) Schanker, L.S., Tocco, D.J., Brodie, B.B. and Hogben, C.A.: *J. Pharm. Expt. Ther.* **123**, 81 (1958).
- 24) Swezey, S.E., Meffin, P.J. and Blaschke, T.F.: *J. Chromato.* **174**, 469 (1979).
- 25) Wold, J.S. and Turnipseed, S.A.: *J. Chromato.* **136**, 170 (1977).
- 26) Salto, Francisco: *J. Chromato.* **161**, 379(1978)
- 27) Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, M.: *J. Clin. Invest.* **24**, 288 (1945).
- 28) Dusci, L.J. and Hackett, L.P.: *J. Chromato.* **172**, 516 (1979).
- 29) Way, E.L., Smith, P.K., Howie, D.L. and Weiss, R. and Swanson, R.: *J. Pharm. Expt. Ther.* **93**, 368 (1948).
- 30) 不破龍登代編集: 藥劑學實驗指針 277 (1974).
- 31) Branch, R.A., Homeida, M., Levine, D. and Roberto, C.J.C.: *Br. J. Pharmacol. Proceedings of B.P.S.* **442** (1976).
- 32) Rose, H.J., Pruitt, A.W., Dayton, P.G. and Macnay, J.L.: *J. Pharm. Exp. Ther.* **199**, 490 (1976).