

## 흰쥐에서 프로베네시드가 프라노푸로펜의 약동학적 거동에 미치는 영향

이수국\*\*\* · 박영길\* · 최준식\*\*

\*조선대학교 약학대학, \*\*중국 연변대학교 간호대학  
(2005년 7월 4일 접수 · 2005년 8월 25일 승인)

### Effect of Probenecid on the Pharmacokinetic Behavior of Pranoprofen in Rats

Xiuguo Li\*\*\*, Yong Ji Piao\* and Jun-Shik Choi\*†

\*College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

\*\*Yanbian University Nursing College, Yanji, Jilin 133000, China

(Received July 4, 2005 · Accepted August 25, 2005)

**ABSTRACT**—The purpose of this study was to investigate the effect of probenecid on the pharmacokinetics of oral pranoprofen in rats. Pranoprofen (5 mg/kg) was coadministered with 5, 10 or 20 mg/kg of probenecid orally. Coadministration of probenecid significantly altered the pharmacokinetics of pranoprofen at 10 and 20 mg/kg. Compared with the control group, probenecid significantly ( $p < 0.05$ ) increased the absorption rate constant ( $K_a$ ), the peak concentrations ( $C_{max}$ ) and accordingly the area under the plasma concentration-time curve (AUC) of pranoprofen at the dose level of 10 mg/kg and 20 mg/kg of probenecid. The relative bioavailability (RB%) of pranoprofen was 1.64- to 1.82-fold increased. Furthermore, 10 and 20 mg/kg probenecid induced the decreased elimination constants ( $K_{el}$ ) and the prolonged half-lives ( $t_{1/2}$ ) of pranoprofen with significance ( $p < 0.05$ ). Coadministration of 10 and 20 mg/kg of probenecid lowered the excreted amounts of pranoprofen in the urine by 21.3-22.5% compared to the control. Overall, probenecid enhanced the bioavailability of pranoprofen and decreased its elimination rate to a greater degree at higher dose. Based on the effect of probenecid on the pharmacokinetic behavior of pranoprofen, the dosage regimen of pranoprofen should be taken into consideration when pranoprofen is administered with probenecid in the clinical setting to the patients especially with peptic ulcer or renal failure.

**Key words**—Pranoprofen, Probenecid, Coadministration, Pharmacokinetics, Dosage regimen

프로베네시드(probenecid)는 임상에서 통풍치료약물로서 많이 사용되고 있다.<sup>1,2)</sup> 프로베네시드는 독성이 낮으며 페니실린등 항생제와 병용투여 시 이들의 신배설을 감소시켜 약효를 증가시킨다.<sup>3)</sup> 프로베네시드는 위장관에서 신속히 흡수되며 알부민과 밀접히 결합한다.<sup>4,7)</sup> 체내에서 주로 산화된 후 glucuronide포합을 일으켜 acyl glucuronide의 형태로 신장에서 배설된다.<sup>8-10)</sup> 흰쥐에 프로베네시드를 정맥투여 시 약 60%정도가 원형 혹은 대사체로 담즙을 통해 배설된다.<sup>8,11-12)</sup>

프로베네시드는 NSAID(non steroidal anti-inflammatory drugs)계 약물을 포함한 많은 약물들과 상호작용을 일으킨다. 그 원인으로는 (1) 유기산성물질이 근위 세뇨관에서의 분비 및 담즙배설의 경쟁적억제 (2) uridine diphosphate glucuronyltransferase의 경쟁적억제에 의한 glucuronide포합감소 (3) 혈중단백결합과 경쟁적치환 등이 있다. 프로베네시드는 유기산성물질 수송시스템(organic anion transporters, OATs)

을 억제하는 작용이 있다고도 보고되었다.<sup>13,14)</sup> OATs는 유기산성물질을 신세뇨관세포의 혈액쪽에서 세뇨관으로 분비한다.<sup>15)</sup> 항암약물인 메토티렉세이트를 프로베네시드와 함께 투여하였을 때 메토티렉세이트의  $t_{1/2}$  및 AUC가 증가되었다고 보고되었다.<sup>16)</sup> 흰쥐의 신장에서 복제된OAT1은 메토티렉세이트의 중요한 수송체이며, 이 수송체는 프로베네시드에 의해 차단되었다고 보고되었다.<sup>17,18)</sup> 또한 프로베네시드가 메토티렉세이트의 혈중단백결합을 치환하며 신배설이 감소되어 혈중 메토티렉세이트의 유리형 농도를 증가시켜 독성반응이 초래되었다고 보고된바 있다.<sup>19)</sup> 인체실험에서 프로베네시드를 투여한 다음 펙소페나딘을 투여하였을 때 펙소페나딘의 AUC가 유의성 있게 증가 되었으며 신배설도 유의성 있게 감소되었다.<sup>20)</sup> 프로베네시드는 uridine diphosphate glucuronyltransferase를 경쟁적억제작용과 신배설 억제작용으로 인하여 인도메타신, 나프록센, 케토프로펜, 칼프로펜, 조메피락 및 베록사프로펜 등 NSAID계 약물들의 혈중농도를 현저히 증가시켰다고 보고하였다.<sup>21-23)</sup>

프라노푸로펜(pranoprofen, 2-(5H-[1]benzopyrano[2,3-b]

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 062)230-6365, E-mail : jsachoi@chosun.ac.kr

pyridine-7yl) propionic acid)은 NSAID계 소염진통제로서 임상에서 널리 사용되고 있다. 프라노푸로펜은 생체에서 glucuronic acid와 포합반응을 하며<sup>24,28)</sup> 혈중단백과 결합한다.<sup>29)</sup> 시판되고 있는 프라노푸로펜을 경구투여 했을 때 위장 관에서 신속히 흡수되며 90%이상 신장으로 배설된다.<sup>30)</sup> 가토에서 프로베네시드는 정맥투여한 프라노푸로펜의 약물동태 파라미터에 영향을 미친다고 보고되었지만<sup>31)</sup> 흰쥐에서 프로베네시드의 투여량에 따라 경구투여된 프라노푸로펜의 약물동태학적 상호작용에 대한 연구는 보고된 바 없다.

본 실험에서는 흰쥐에서 프로베네시드가 투여량이 증가됨에 따라 경구투여된 프라노푸로펜의 약물동태 파라미터에 미치는 영향에 대하여 연구검토 하고자 하였다.

## 실험 방법

### 시약 및 기기

프라노푸로펜(pranoprofen, 2-(5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine-7yl) propionic acid)와 프로베네시드[p-(dipropylsulphamoyl) benzoic acid]는 Sigma chemical(St. Louis, MO)사, 아세트니트릴은 Merck(Darmstadt, Germany)사에서 구입하였고, 구연산, 톨루엔 및 아세트산은 Junsei(Tokyo, Japan)사의 특급시약을 사용하였다.

HPLC 기기로는 Waters(Milford, MA, USA)사의 1515 isocratic HPLC Pump, SIL-A autoinjector, 717 plus autosampler 및 474 Scanning Fluorescence detector을 사용하였고, 그리고 HPLC 컬럼온도조정기는 Phenomenex(CA, USA)사, MG 2100 Eyela dry thermo bath는 Rikakikai(Tokyo, Japan)사, 원심분리기는 Hitachi(Tokyo, Japan)사 그리고 초음파세척기는 Branson Ultrasonic(Danbury, CT, USA)사의 기기를 사용하였다.

### 실험동물

일정한 조건에서 사육한 체중 270-300 g인 Sprague-Dawley 웅성 흰쥐를 대조군(프라노푸로펜 5 mg/kg 단독투여), 병용투여군(프로베네시드 5, 10 또는 20 mg/kg을 프라노푸로펜 5 mg/kg과 병용투여)으로 나누었으며 각 군을 6마리씩으로 하였다. 실험 전 24시간 절식 시키고, 물은 자유로이 공급하였다. 에테르로 마취시킨 다음 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관(PE-50, Intramedic, Clay adams)을 삽입하여 실온에서 혈액을 채취하였다.

### 약물투여

2 mL 증류수에 프라노푸로펜 5 mg/kg을 단독 혹은 프로

베네시드(5, 10 또는 20 mg/kg)과 동시에 용해시켜 흰쥐에 경구투여 하였다. 혈액은 투여 전 및 후 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24시간에 각각 0.5 mL씩 흰쥐의 우측대퇴동맥에서 채취하여 13,000 rpm에서 5분간 원심분리 한 다음 혈장 0.2 mL를 채취하여 HPLC 분석 시까지 -35°C에서 냉동 보관하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼 생리식염수를 주사하여 보충해 주었다. 요는 약물투여 후 0-6, 6-12 및 12-24시간에서 각각 수집하여 요량을 기록한 다음 혈액과 같은 방법으로 처리하여 보관하였다.

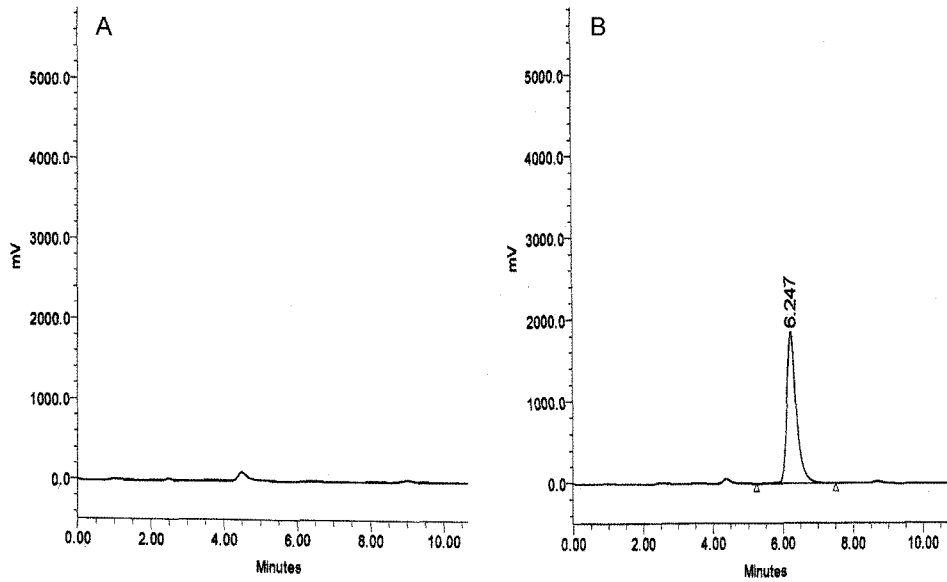
### HPLC 분석

혈장 중 프라노푸로펜의 농도는 Sagara 등<sup>32)</sup>의 방법을 수정하여 측정하였다. 혈장 0.2 mL에 0.1 N 구연산 0.2 mL와 톨루엔 1 mL를 가하여 혼합하였다. 혼합액을 13,000 rpm에서 10분간 원심분리 한 다음, 상층액 0.8 mL를 취하여 30°C에서 질소기류하에 증발시켰다. 잔사에 이동상 0.6 mL를 넣고 용해한 다음, 20 mL를 취하여 HPLC에 주입하였다.

형광검출기의 파장은 excitation 298 nm, emission 360 nm로 설정하였으며, 컬럼은 Symmetry® C<sub>18</sub>(4.6×150 mm, 5 μm, Waters Co. MA)을 사용하였으며 컬럼온도조정기로 30°C를 유지하였고, 이동상은 아세트니트릴:0.01 M 아세트산(pH 3.0) (55:45, v/v)을 사용하였으며, 유속은 1.0 mL/min으로 설정하였다. 이렇게 측정된 프라노푸로펜은 6.2 min에서 검출되었다(Figure 1). 검량곡선은 0.1-30 μg/mL에 해당양인 프라노푸로펜의 혈중농도를 측정할 때 피크면적으로 회귀분석 하여 계산하였다( $y=1.5 \times 10^{-6}x+0.031$ ,  $r=0.9999$ ). 최소혈중농도인 0.1 μg/mL에서 혈장 중 이물질이 약물측정에 영향을 미치지 않았으며 0.2 μg/mL 및 10 μg/mL에 해당하는 프라노푸로펜의 혈중농도를 측정할 결과 일내(n=5) 및 일간(n=5) 약물농도 상대오차((이론농도 - 실측농도)/이론농도)는 15% 이하였다. 뇨중 약물농도는 혈장과 동일한 방법으로 측정하였다.

### 약물동태학분석

모델비의존적인(noncompartmental pharmacokinetic analysis) Lagrange방법을 사용한 LAGRAN computer program<sup>33)</sup>을 사용하여 프라노푸로펜의 약물동태 파라미터를 구하였다. 무한대까지의 혈중농도곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 사다리꼴공식에 의한 통상의 방법에 따라 계산하였다. 최고혈중농도(C<sub>max</sub>)와 최고혈중농도 도달시간(T<sub>max</sub>)은 실험동물 각 개체의 실제 측정치에서 구했으며, 소실속도정수(K<sub>el</sub>)는 배설상의 혈중농도의 회귀분석에 의해, 소실반감기(t<sub>1/2</sub>)는 0.693/K<sub>el</sub>로 구했다. 병용투여



**Figure 1**—Chromatogram of rat's blank plasma (A), and the plasma spiked with pranoprofen (5 µg/mL, 6.25 min) (B).

군의 상대적생체이용률(RB%)은 대조군 AUC에 대한 병용투여군의 AUC의 백분율로 구했다. 요로 배설된 프라노푸로펜의 약물량은 요 배설용량에 요중 약물농도를 곱하여 산출하였다.

**통계처리**

각 약물동태 파라미터의 유의성 검정은 Unpaired Student's t-test를 적용하여 대조군과 병용투여군을 비교하여 p<0.05일 때 유의성이 있다고 판단하였다. 모든 데이터는 평균 값±표준편차(S.D.)로 나타내었다.

**결 과**

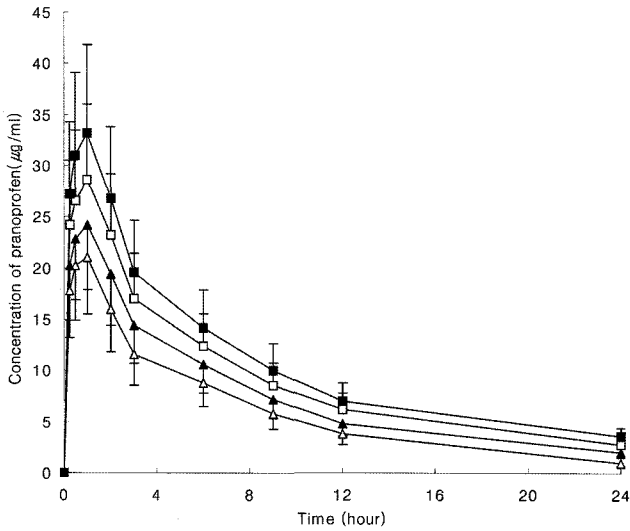
프라노푸로펜(5 mg/kg)을 프로베네시드(5, 10 또는 20 mg/kg)와 병용투여한 흰쥐에서 혈장 중 프라노푸로펜의 약물동태 파라미터는 Table I과 같으며, 평균혈장 중 프라노푸로펜 농도는 Figure 2와 같고 프라노푸로펜의 요중 평균누적배설량은 Figure 3과 같았다.

프로베네시드를 프라노푸로펜과 병용투여하였을 때 프라노푸로펜의 약물동태 파라미터는 유의성 있게 변화되었다. Table I에서 기록된 바와 같이 흡수속도정수( $K_a$ )는 대조군에

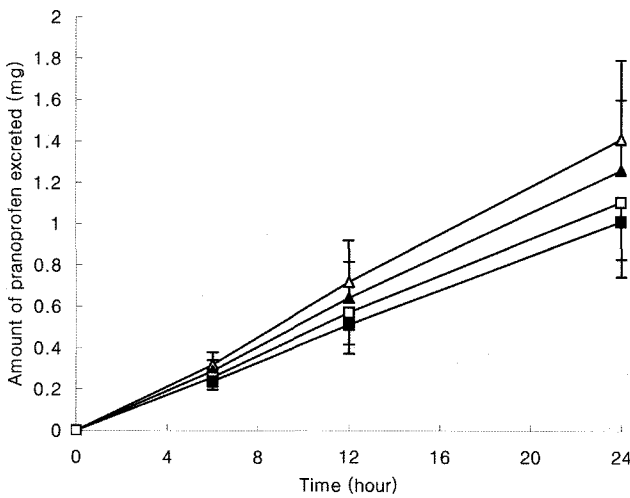
**Table I**—Pharmacokinetic Parameters of Pranoprofen Following Oral Administration of Pranoprofen(5 mg/kg) Given Alone or Simultaneously with Probenecid (5, 10, 20 mg/kg) in Rats

Parameters	Control	Probenecid dose		
		5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
AUC (µg/mL · hr)	148 ± 40.1	189 ± 53.2	242 ± 66.1*	269 ± 72.4**
C <sub>max</sub> (µg/mL)	21.0 ± 5.70	24.2 ± 6.52	28.6 ± 7.54*	32.4 ± 8.63*
T <sub>max</sub> (hr)	1.00 ± 0.31	1.00 ± 0.30	1.00 ± 0.22	1.00 ± 0.31
K <sub>a</sub> (hr <sup>-1</sup> )	1.20 ± 0.36	1.9 ± 0.55	2.70 ± 0.73*	3.00 ± 0.83*
K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.106 ± 0.03	0.089 ± 0.03	0.080 ± 0.02*	0.080 ± 0.02*
t <sub>1/2</sub> (hr)	6.40 ± 1.70	7.70 ± 2.41	8.71 ± 2.42*	8.72 ± 2.52*
RB (%)	100	128	164	182
Urinary excretion (mg)	1.42 ± 0.38	1.26 ± 0.34	1.11 ± 0.28*	1.10 ± 0.27*
Excretion ratio to control (%)	100	88.7	78.2	77.5

Mean±S.D. (n=6), \*p<0.05, \*\*p<0.01 compared to control. AUC: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; C<sub>max</sub>: peak concentration; T<sub>max</sub>: time to reach peak concentration; K<sub>a</sub>: absorption rate constant; K<sub>el</sub>: elimination rate constant; t<sub>1/2</sub>: terminal half-life; RB(%): relative AUC compared to control; Urinary excretion: the amount of drug extracted in the urine (mg); Excretion ratio(%) to control: ratio of the amounts of urinary excretion compared to control.



**Figure 2**—Mean plasma concentration time profiles of pranoprofen ( $\mu\text{g/mL}$ ) following oral administration of pranoprofen alone (5 mg/kg) ( $\Delta$ ) or simultaneously given with probenecid 5 ( $\blacktriangle$ ), 10 ( $\square$ ) or 20 mg/kg ( $\blacksquare$ ) in rats. Bars represent the standard deviation ( $n=6$ ).



**Figure 3**—Mean cumulative urinary excretion of pranoprofen (mg) following oral administration of pranoprofen (5 mg/kg) ( $\Delta$ ) and simultaneously with probenecid 5 ( $\blacktriangle$ ), 10 ( $\square$ ) or 20 mg/kg ( $\blacksquare$ ) in rats. Bars represent the standard deviation ( $n=6$ ).

서  $1.2 \pm 0.36 \text{ hr}^{-1}$ , 프로베네시드 병용투여군(10 또는 20 mg/kg)에서는 각각  $2.7 \pm 0.73 \text{ hr}^{-1}$ ,  $3.0 \pm 0.83 \text{ hr}^{-1}$ 로서 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었으며 최고혈중농도( $C_{\text{max}}$ )는 대조군에서  $21.0 \pm 5.7 \mu\text{g/mL}$ , 프로베네시드 병용투여군(10 및 20 mg/kg)에서는 각각  $28.6 \pm 7.5 \mu\text{g/mL}$ ,  $32.4 \pm 8.6 \mu\text{g/mL}$ 로서 유의성(10 mg/kg에서  $p < 0.05$ , 20 mg/kg에서  $p < 0.01$ ) 있게 증가되었다. 혈중농도곡선하면적(AUC)은 대조군에서  $148 \pm 40 \mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ , 프로베네시드 병용투여군(10 또는 20 mg/kg)에서는 각각  $242 \pm 66 \mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ ,  $269 \pm 72 \mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ 로서 유의성(10 mg/kg

에서  $p < 0.05$ , 20 mg/kg에서  $p < 0.01$ ) 있게 증가되었다. 그러나 프로베네시드 병용투여군(5 mg/kg)에서 최고혈중농도( $C_{\text{max}}$ ), 흡수속도정수( $K_a$ ) 및 혈중농도곡선하면적(AUC)은 증가되었으나 유의성은 없었다. 이들은 프로베네시드의 투여량이 증가됨에 따라 증가되었다. 따라서 프라노푸로펜의 상대적생체이용률(RB%)도 병용투여군(5, 10 또는 20 mg/kg)에서 1.28-1.82배로 증가되었다. 프라노푸로펜의 소실속도정수( $K_{\text{el}}$ )는 프로베네시드의 투여량이 증가됨에 따라 감소되었고 소실반감기( $t_{1/2}$ )는 대조군에 비해 프로베네시드 병용투여군(10 또는 20 mg/kg)에서 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었다. 프로베네시드 병용투여군(10 또는 20 mg/kg)에서 프라노푸로펜의 24 시간 누적 요중 배설량(urinary excretion amounts)은 대조군에 비해 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 감소되었으며 대조군에 대한 프라노푸로펜의 배설비(excreted ratio to control)는 77.5-88.7%로 감소되었다. 본 실험에서 프로베네시드의 투여량이 증가됨에 따라 프라노푸로펜의 신배설이 한결 더 억제되었다. 프라노푸로펜의 최고혈중농도 도달시간( $T_{\text{max}}$ )은 대조군에 비해 병용투여군(5, 10 또는 20 mg/kg)에서 변화가 없었다.

### 고 찰

프로베네시드를 NSAID계 약물들과 병용투여 프라노푸로펜은 생체에서 주로 glucuronic acid와의 포함반응에 의하여 주로 신장으로 배설된다.<sup>24-28,30</sup> 프라노푸로펜은 신장에서 유기산성물질 수송시스템에 의해 세뇨관에서 분비된다. 본 연구에서 프로베네시드와 프라노푸로펜을 흰쥐에서 병용 경구투여 하였을 때 프로베네시드 병용투여군(10 또는 20 mg/kg)에서 프라노푸로펜의 AUC와  $C_{\text{max}}$ 는 유의성 있게 증가되었으며  $K_{\text{el}}$ 은 유의성 있게 감소되었다.  $K_{\text{el}}$ 의 감소함에 따라  $t_{1/2}$ 은 유의성 있게 증가되었다. 결과적으로 병용투여군(10 또는 20 mg/kg)에서 RB%가 1.64-1.82배로 증가되었다. 프로베네시드는 유기산성물질의 신배설 및 혈중단백과의 결합을 경쟁적으로 억제하며 메토티렉세이트, 펙소페나딘 등과 병용투여하였을 때 이들의  $t_{1/2}$  및 AUC를 증가시켰으며 신장배설을 감소시켰으며,<sup>17-20</sup> 또한 경쟁적으로 인도메타신, 나프록센 등 NSAID계 약물들의 glucuronide포함을 억제하여 이들의 혈중농도를 증가시켰다고 보고된바 있다.<sup>23</sup> 프라노푸로펜은 경구투여시 장관강막에서 신속히 흡수되며 생체에서 주로 간대사 및 신장배설로 인해 소실된다. 본 실험에서 프로베네시드를 병용투여 함으로서 증가된 프라노푸로펜의 AUC와  $C_{\text{max}}$  및 감소된  $K_{\text{el}}$ 은 프로베네시드가 프라노푸로펜의 간 대사억제 및 신장배설 억제작용으로 인하여 초래된 것

으로 사료된다. 또한 프로베네시드와 병용투여 하였을 때 프라노푸로펜의 24 시간 누적 요중 배설량이 유의성 있게 감소된 결과도 프로베네시드가 프라노푸로펜의 신배설을 억제 한 것으로 사료되며 간대사도 참여할 가능성이 있다고 예측 한다. 본 실험결과는 Imai등의 프로페네시드를 경구투여로 인하여 정맥투여한 프라노푸로펜의 혈중농도 전신 및 신장 배설속도정수가 감소되었다는 결과와도 일치하다.<sup>31)</sup> 본 실험 에서 프로베네시드의 투여량이 증가됨에 따라 프라노푸로펜 의 각 약물동태학적 파라미터가 현저히 변화된 결과는 프로 베네시드의 투여량이 증가됨에 따라 프라노푸로펜의 대사반 응 및 신배설을 억제하는 작용이 증가된 것으로 예측된다.

임상에서 프로베네시드는 많은 NSAID계 약물들과 병용 투여 한다. 그러나 하였을 때 NSAID계 약물들의 혈중농도 의 증가로 인한 심중한 부작용을 초래하지 않았다. 인도메타 신을 프로베네시드와 병용 투여하였을 때 인도메타신의 약 물농도가 증가됨으로써 소염작용이 증가되었으나 부작용은 증가되지 않았다고 보고하였다.<sup>34)</sup> 그러나 NSAID계 약물로 인한 소화성궤양 및 신장 장애 환자에게 투약할 때 투약량 을 조절하는 것이 바람직하다고 사료된다.

본 실험에서 프로베네시드와 프라노푸로펜을 흰쥐에 병용 경구투여시 프라노푸로펜의 약물동태 파라미터는 프로베네 시드의 투여량이 증가됨에 따라 현저히 변화되었다. 임상에 서 프로베네시드와 프라노푸로펜을 병용투여할 때 프로베네 시드가 프라노푸로펜의 약물동태학적 거동에 미치는 영향을 고려하는 것이 바람직하다고 사료된다.

## 결 론

프라노푸로펜(5 mg/kg)을 단독(대조군) 혹은 프로베네시드 (5, 10 또는 20 mg/kg)과 함께(병용투여군) 경구투여한 흰쥐 에서 혈장 중 프라노푸로펜의 약물동태 파라미터는 다음과 같다.

1. 대조군에 비해 프로베네시드 병용투여군(10 또는 20 mg/kg)에서 프라노푸로펜의 흡수속도정수( $K_a$ )와 최고혈중농도( $C_{max}$ )는 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다.
2. 프라노푸로펜의 혈중농도곡선하면적(AUC)은 대조군에 비해 병용투여군에서 유의성(10 mg/kg에서  $p < 0.05$ , 20 mg/kg에서  $p < 0.01$ ) 있게 증가하였다.
3. 프라노푸로펜의 상대적생체이용률(RB%)이 병용투여군 에서 1.28-1.82배로 증가하였다.
4. 프라노푸로펜의 소실속도정수( $K_{el}$ )는 프로베네시드의 투 여량이 증가됨에 따라 감소되었고, 소실반감기( $t_{1/2}$ )는 프로베 네시드 병용투여군(10 또는 20 mg/kg)에서 유의성( $p < 0.05$ )

있게 증가되었다.

5. 프로베네시드 병용투여군(10 또는 20 mg/kg)에서 24 시간 프라노푸로펜의 누적 요중 배설량은 77.5-88.7%로 유 의성 있게( $P < 0.05$ ) 감소되었다.

본 실험에서 흰쥐에게 경구 병용투여 된 프로베네시드는 프라노푸로펜의 약물동태학적 거동에 현저한 영향을 초래하 였다. 임상에서 프라노푸로펜을 프로베네시드와 함께 환자에 게(특히 소화성궤양 및 신장 장애 환자에게) 사용할 때 프라 노푸로펜의 투여량을 조절하는 것이 바람직하다.

## 참고문헌

- 1) A.-B. Gutman and T.-F. Yu, Benemid (p-[di-n-propyl-sulfamyl]-benzoic acid) as uricosuric agent in chronic gouty arthritis, *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **64**, 279-288 (1951).
- 2) A.-B. Gutman, Uricosuric drugs, with special reference to probenecid and sulfapyrazone, *Adv. Pharmacol.*, **4**, 91-142 (1966).
- 3) K.-H. Beyer, H.-F. Russo, E.-K. Tillson, A.-K. Miller, W.-F. Verwey and S.-R. Gass, 'Benemid,' p-(di-n-propylsulfamyl)-benzoic acid; its renal affinity and its elimination, *Am. J. Physiol.*, **166**, 625-640 (1951).
- 4) W.-P. Boger, F.-W. Pitts and M.-E. Gallagher, Benemid and carinamide: comparison of effect on para-aminosalicylic acid (PAS) plasma concentrations, *J. Lab. Clin. Med.*, **36**, 276-282 (1950).
- 5) P.-G. Dayton, T.-F. Yu, W. Chen, L. Berger, L.-A. West and A.-B. Gutman, The physiological disposition of probenecid, including renal clearance, in man, studied by an improved method for its estimation in biological material, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **140**, 278-286 (1963).
- 6) T.-B. Tjandramaga, S.-A. Cucinell, Z.-H. Israilli, J.-M. Perel, P.-G. Dayton, T.-F. Yu and A.-B. Gutman, Observations on the disposition of probenecid in patients receiving allo-purinol, *Pharmacology*, **8**, 259-272 (1972).
- 7) Z.-H. Israilli, J.-M. Percel, R.-F. Cunningham, P.-G. Dayton, T.-F. Yu, A.-B. Gutman, K.-R. Long, R.-C. Jr Long and J.-H. Goldstein, Metabolites of probenecid. Chemical, physical, and pharmacological studies, *J. Med. Chem.*, **15**, 709-713 (1972).
- 8) A.-M. Guarino, W.-D. Conway and H.-M. Fales, Mass spectral identification of probenecid metabolites in rat bile, *Eur. J. Pharmacol.*, **8**, 244-252 (1969).
- 9) R.-F. Cunningham, Z.-H. Israilli and P.-G. Dayton, Clinical pharmacokinetics of probenecid, *Clin. Pharmacokinet.*, **6**, 135-151 (1981).
- 10) J.-M. Perel, R.-F. Cunningham, H.-M. Fales and P.-G. Dayton, Identification and renal excretion of probenecid metabolites in man, *Life Sci. I.*, **9**, 1337-1343 (1970).
- 11) W.-D. Conway and S. Melethil, Excretion of probenecid and its metabolites in bile and urine of rats, *J. Pharm. Sci.*, **63**,

- 1551-1554 (1974).
- 12) A.-M. Guarino and L.-S. Schanker, Biliary excretion of probenecid and its glucuronide, *Pharmacol. Exp. Ther.*, **164**, 387-395 (1968).
  - 13) S.-P. Spina and E.-C. Jr Dillon, Effect of chronic probenecid therapy on cefazolin serum concentrations, *Ann. Pharmacother.*, **37**, 621-624 (2003).
  - 14) E.-S. Ho, D.-C. Lin, D.-B. Mendel and T. Cihlar, Cytotoxicity of antiviral nucleotides adefovir and cidofovir is induced by the expression of human renal organic anion transporter 1, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **11**, 383-393 (2000).
  - 15) J.-B. Pritchard and D.-S. Miller, Mechanisms mediating renal secretion of organic anions and cations, *Physiol. Rev.*, **73**, 765-796 (1993).
  - 16) H.-L. McLeod, Clinically relevant drug-drug interactions in oncology. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **45**, 539-544 (1998).
  - 17) T. Sekine, N. Watanabe, M. Hosoyamada, Y. Kanai and H. Endou, Expression cloning and characterization of a novel multispecific organic anion transporter, *J. Biol. Chem.*, **272**, 18526-18529 (1997).
  - 18) Y. Uwai, M. Okuda, K. Takami, Y. Hashimoto and K. Inui, Functional characterization of the rat multispecific organic anion transporter OAT1 mediating basolateral uptake of anionic drugs in the kidney, *FEBS. Lett.*, **438**, 321-324 (1998).
  - 19) B. Bannwarth, F. Péhourcq, T. Schaefferbeke and J. Dehais, Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis, *Clin. Pharmacokinet.*, **30**, 194-210 (1996).
  - 20) N. Yasui-Furukori, T. Uno, K. Sugawara and T. Tateishi, Different effects of three transporting inhibitors, verapamil, cimetidine, and probenecid, on fexofenadine pharmacokinetics, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **77**, 17-23 (2005).
  - 21) A. Resetar, D. Minick and T. Spector, Glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine catalyzed by human liver UDP-glucuronosyltransferase. Significance of nucleoside hydrophobicity and inhibition by xenobiotics, *Biochem. Pharmacol.*, **42**, 559-568 (1991).
  - 22) D.-R. Abernethy, D.-J. Greenblatt, B. Ameer and R.-I. Shader, Probenecid impairment of acetaminophen and lorazepam clearance: direct inhibition of ether glucuronide formation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **234**, 345-349 (1985).
  - 23) R.-K. Verbeeck, Pharmacokinetic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, **19**, 44-66 (1990).
  - 24) D.-H. Chatfield and J.-N. Green, Disposition and metabolism of benoxaprofen in laboratory animal and man, *Xenobiotica.*, **8**, 133-144 (1978).
  - 25) A. Rubin, P. Warric, R.-L. Wolen, S.-M. Chernish, A.-S. Ridolfo and C.-M. Gruber, Physiological disposition of fenoprofen in Man. III. Metabolism and protein binding of fenoprofen, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **183**, 449-457 (1972).
  - 26) L.-M. Fuccela, G.-C. Goldaniga, E. Moro, V. Tamassia, G.-P. Tosolini and G. Valzelli, Fate of analgesic and anti-inflammatory drug K4277 after oral administration to man, *Dur. J. Clin. Pharmacol.*, **6**, 256-260 (1973).
  - 27) R.-C. Luders, M.-B. Maggio-Cavaliere, H. Egger, H.-T.-L. Chemiken, D.-B. Gum and O. Resnick, Disposition of pirofen, a new anti-inflammatory drug, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **21**, 721-730 (1977).
  - 28) Y. Katoh, Pranoprofen: In Drug disposition, Vol. 1, R. Katoh (Ed.), Seishi Shoin, Tokyo, pp. 223-229 (1984).
  - 29) Y. Kato, N. Arima and H. Nishimine, Studies on anti-inflammatory agents XXXII. Absorption, excretion, distribution and metabolism of 2-(5h-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridin-7-yl)propionic acid (Y-8004) in rats and mice, *Yakugaku Zasshi*, **96**, 819-826 (1976).
  - 30) I. Yoshio, A. Iwata, M. Isobe, R. Takamatsu and M. Higashi, The pharmacokinetics of pranoprofen in humans, *Yakugaku Zasshi*, **110**, 509-515 (1990).
  - 31) T. Imai, T. Nomura and M. Otagiri, Probenecid-induced changes in the clearance of pranoprofen enantiomers, *Chirality*, **15**, 318-323 (2003).
  - 32) K. Sagara, I. Yamada, Y. Matsuura, M. Kawata and M. Shibata, Gastrointestinal physiology-regulated dogs for bioavailability evaluation of an oral controlled-release dosage form composed of pulsatile release granules, *Biol. Pharm. Bull.*, **19**, 1184-1188 (1996).
  - 33) M.-L. Rocci and W.-J. Juskkko, LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis, *Comput. Programs Biomed.*, **16**, 203-216 (1983).
  - 34) N. Baber, L. Halliday, R. Sibeon, T. Littler and M.-L. Orme, The interaction between indomethacin and probenecid. A clinical and pharmacokinetic study, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **24**, 298-307 (1978).