

## 프라노프로펜과 아스피린과의 상호작용

최준식<sup>1</sup> · 최병철<sup>2</sup>

<sup>1</sup>조선대학교 약학대학, <sup>2</sup>영남대학교 약학대학

### Drug Interaction between Pranoprofen and Aspirin in Rats

Jun-Shik Choi<sup>1</sup> and Byung-Chul Choi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea,

<sup>2</sup>College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Korea,

The purpose of this study is to investigate the effect of aspirin on the pharmacokinetics of pranoprofen by oral coadministration of pranoprofen (5 mg/kg) with aspirin (5, 10 and 20 mg/kg) in Sprague-Dawley rats. After oral coadministration of pranoprofen with aspirin, the area under the plasma concentration-time curves (AUC) of pranoprofen was increased significantly by 10 mg/kg ( $p < 0.05$ ) and 20 mg/kg ( $p < 0.01$ ) of aspirin coadministration, and peak concentrations ( $C_{max}$ ) of pranoprofen was increased significantly by coadministration of 20 mg/kg aspirin ( $p < 0.05$ ) compared to pranoprofen alone. Relative bioavailabilities (RB%) of pranoprofen in coadministration were higher (from 1.42 to 1.67 fold) than control. The half-lives ( $t_{1/2}$ ) of pranoprofen in coadministration were increased significantly ( $p < 0.05$ ) by 20-mg/kg aspirin. Based on these results, we might be considered that the pharmacokinetics of pranoprofen would be affected by coadministration of aspirin, by inhibit its metabolism in the liver and the tubular secretion of the kidney with the same acidic property. It should take into consideration in dosage regimen of pranoprofen when coadministration of pranoprofen with aspirin in treatment of rheumatoid arthritis.

□ **Keywords** – pharmacokinetics, pranoprofen, aspirin, bioavailability, coadministration

프라노프로펜 (pranoprofen, 2-(5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine-7yl) propionic acid)은 NSAID (nonsteroidal antiinflammatory drugs)소염진통약으로서 임상에서 관절염 등 질병에 널리 사용하고 있다. 프라노프로펜은 생체에서 glucuronic acid와 포합반응을 하여 대사되며<sup>1-5)</sup> 혈장단백과의 결합율이 높다.<sup>6)</sup> 현재 시판되는 프라노프로펜은 경구 투여시 위장 관에서 신속히 흡수되며 90% 이상 신장으로 배설된다.<sup>7)</sup>

이 약물은 신규 소염진통 약으로서 기타 NSAID계약물들과 함께 사용될 가능성이 많다. Kajiyama<sup>8)</sup>은 probenecid를 프라노프로펜과 함께 흰쥐에게 투여하였을 때 프라노프로펜의 신배설이 감소하여 혈장중농도가 증가한다고 보고하였다. Probenecid는 신장 세뇨관에서 유기음이온의 분비를 억제하는 작용이 있으며 penicillin과 cephalosporin 등 항생제들의 신장배설을 억제하는 작용이 있고<sup>9,10)</sup> 또한 생체내 실험에서 다른 약물들과 uridine diphosphate glucuronyltransferase효소를 경쟁적으로 억제하며 glucuronide포합반응을 억제하는 작

용이 있다고 보고되었다.<sup>11)</sup> Probenecid로 인한 혈장중 프라노프로펜 농도가 증가된 원인으로 probenecid가 간에서 glucuronide포합반응을 억제시키며 신장에서 유기산성물질 수송시스템을 억제하기 때문인 것으로 추측되어진다. 그러나, 프라노프로펜의 NSAID계약물들과의 약물동태학적 상호작용에 관한 연구는 많지 않다.

아스피린(aspirin)은 임상에서 흔히 사용하는 NSAID계약물로서 antithrombotic, analgesic 및 antipyretic 작용이 있다.<sup>12-14)</sup> 아스피린은 산성약물로서 수용액으로 경구투여 시 위내 낮은 pH에서 신속히 흡수되며 간과 위의 비특이적인 효소에 의해 가수분해 되어 salicylic acid으로 변화되고 약 68%가 미 변화체로서 혈액순환에 도달하게 된다. 아스피린과 salicylic acid는 혈장단백질과 강하게 결합되며 관절강 내 (synovial cavity), 중추신경계(central nervous system) 및 타액(saliva)등에 분포된다. Salicylic acid는 주로 신장으로 배설되며 요의pH, 유기산의 존재여부와 요량의 영향을 받는다. Salicylic acid는 생체에서 glucuronide나 (salicylic acid와 salicyl phenolic glucuronide등) glycine과의 포합반응(salicylic acid) 및 산화반응(genitistic acid)에 의해 대사된다.<sup>15-16)</sup> 아스피린은 생체내에서 많은 NSAID 계약물의 혈중농도를 증가시키는 작용이 있다. 그 기전은 확실하지 않으나 아스피린은

Correspondence to : 최준식  
조선대학교 약학대학  
광주시 동구 서석도 375  
Tel: 062-230-6365, Fax: 062-222-5414  
E-mail: jsachoi@chosun.ac.kr

다른 약물들과의 단백질합을 경쟁적으로 억제하는 작용, 또한 타 약물의 대사를 억제하는 작용 및 신장배설을 억제하는 작용이 원인인 것으로 보고되었다.<sup>17)</sup>

아스피린은 신세뇨관에서 유기산성물질 수송시스템(organic acid transport system)에 의해 분비되며 이 수송시스템을 경쟁적으로 억제함으로 인해 기타 유기산성물질의 배설을 저해한다. 또한 노인환자들에게 투약된 아스피린은 acetazolamide의 혈장단백과의 결합 및 신장배설을 경쟁적으로 억제하는 작용이 있는 것으로 보고되었다.<sup>18)</sup> 그리고 아스피린과 probenecid는 methotrexate의 혈장단백결합과 세뇨관배설을 억제하는 작용이 있다고 보고되었다.<sup>19, 20)</sup> Shivprakash 등은 흰쥐에서 아스피린으로 전처리 하였을 때 주로 신장으로 배설되는 gentamicin의 생체이용률이 유의성 있게 증가시킨다고 보고되었다.<sup>21)</sup>

일부 NSAID계 약물들을 아스피린과 함께 투여하였을 때 병용된 NSAIDs의 혈장중농도는 아스피린으로 인해 유의성 있게 증가된다고 보고되었다.<sup>23)</sup>

그러나 현재 아스피린과 프라노프로펜과의 상호작용에 대해 보고된 자료가 없으며, 임상에서 류마치스관절염 환자에서 아스피린과 프라노프로펜의 병용투여가 가능함으로써 저자들은 아스피린이 프라노프로펜의 약물동태에 미치는 상호작용에 영향을 연구검토 하고자 하였다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

프라노프로펜(pranoprofen, 2-(5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine-7yl) propionic acid)는 Sigma chemical (St. Louis, MO, USA)사, 아스피린은 Bayer Pharma (Seoul, Korea)사, 생리식염수는 Choongwae pharma (Seoul, Korea)사, methanol은 Merck (Darmstadt, Germany)사에서 구입하였고, 구연산(Citric acid monohydrate)은 reagent grade로 사용하였다.

HPLC는 Waters(Milford, MA, USA)사의 1515 isocratic HPLC Pump, SIL-A autoinjector, 717 plus autosampler 및 474 Scanning Fluorescence detector을 사용하였고, 그리고 HPLC컬럼 온도조정기(Phenomenex Inc., CA, USA), MG 2100 Eyela dry thermo bath (Rikakikai Co., Tokyo, Japan), a high-speed micro centrifuge (Hitachi Co., Tokyo, Japan)와 a sonicator (Daihan Co., Korea) 등 기기를 사용하였다.

#### 실험동물

일정한 조건에서 사육한 체중 270-300 g인 Sprague-Dawley 웅성 흰쥐를 대조군, 아스피린(5, 10 및 20 mg/kg)과 병용투여군 등 4군으로 나누었으며 각 군을 6마리 씩으로 하였다. 실험 전 24시간 절식 시키고, 실험 전까지 물은 자유로이 공급하였다. 에틸(Diethyl ether)로 마취시킨 다음,

우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관 (PE-50, Intramedic, Clay adams, U.S.A.)을 삽입하여 혈액을 채취하였다.

#### 약물투여

프라노프로펜 5 mg/kg을 단독 혹은 아스피린 (5 mg/kg, 10 mg/kg 및 20 mg/kg)과 동시에 1.5 ml/마리씩 물에 용해하여 흰쥐에게 경구투여 하였다. 혈액은 투여 전 및 후 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24시간에 각각 0.5 ml씩 흰쥐 대퇴동맥에서 채취하여 13,000 rpm에서 5분간 원심분리하고 혈장 0.2 ml를 취하여 HPLC분석 시 까지 -45.0°C에 냉동 보관하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 피하 주사하여 보충해 주었다.

#### HPLC 분석

혈장중 프라노프로펜의 농도는 Sagara 등<sup>23)</sup>의 방법을 수정하여 측정하였다. 혈장 0.2 ml에 0.1N citric acid를 0.2 ml 및 toluene 1 ml를 가하여 혼합하였다. 혼합액을 13,000 rpm에서 10분간을 원심분리 하였다. 상층 액 0.8 ml를 취하여 30°C에서 질소기류하에서 증발하였다. 잔사에 이동상 0.6 ml을 넣고 용해한 다음 20 ul를 취하여 HPLC에 주입하였다.

형광검출기의 파장은 excitation 298 nm, emission 360 nm으로 설정하였으며 컬럼은 Symmetry C<sub>18</sub> (4.6 × 150 mm, 5 μm, Waters Co., USA)을 HPLC컬럼 온도조정기로 30°C에서 사용하였고, 이동상은 acetonitrile:0.01 M acetic acid (pH 3.0) (55: 45, v/v)을 사용하였다. 이동상의 유속은 1.0 ml/min으로 설정하였다. 이렇게 측정된 프라노프로펜은 6.2 min에서 검출되었다. 검량곡선은 0.1-25 ug/ml해당 범위인 프라노프로펜의 혈장중농도를 측정된 피크면적으로 회귀분석 하여 계산하였다 ( $y=1.5 \times 10^{-6}x+0.036$ ,  $r=0.9999$ ). 그 결과 양호한 직선성을 나타내었으며 최소혈장중농도인 0.1 ug/ml에서 혈장 중 이물질의 영향을 받지 않았으며 0.2 ug/ml 및 25 ug/ml 해당한 프라노프로펜의 혈장 중 농도를 측정된 결과 일내(n=5) 및 일간(n=5) 약물농도상대오차((이론농도-실측농도)/이론농도)는 15%이하이었다.

#### 약물동태학분석

프라노프로펜의 약물동태학 해석은 모델비의존적인(noncompartmental pharmacokinetic analysis) Lagrange방법을 사용한 LAGRAN computer program<sup>24)</sup>을 이용하였다. 무한대까지의 혈장중농도곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 trapezoidal rule에 의한 오차를 줄이기 위해 LAGRAN에 의해 계산하였다. 최고 혈장중농도(C<sub>max</sub>)와 최고 혈장중농도 도달시간(T<sub>max</sub>)은 실험동물 각 개체의 실제 측정치에서 구했으며, 소실속도정수(K<sub>el</sub>)는 배설상의 혈중농도의 regression 분석에 의해, 소실반감기(t<sub>1/2</sub>)는 0.693/K<sub>el</sub>로 구했다. 그리고 병용투여군의 상대적 생체이용률(RB%)은 대조군 AUC에 대한 병용투여군의 AUC의 백

분율로 구했다.

$$RB\% = \frac{[AUC \text{ coadministered}]}{[AUC \text{ control}]} \times 100$$

**통계처리**

각 약물동태학적 파라메타의 유의성 검정은 Student's t-test를 적용하여 대조군과 병용투여군을 비교해 p값이 0.05 보다 작을 때 유의성이 있다고 판단하였다. 모든 데이터는 평균 값 ± 표준편차(S.D.)로 나타내었다.

**결과 및 고찰**

**프라노프로펜의 약물동태학적 파라메터**

프라노프로펜 (5 mg/kg)을 아스피린 (5, 10, 20 mg/kg)과 함께 경구투여 한 흰쥐에서 혈장중 프라노프로펜의 약물동태학적파라메터는 Table 1과 같으며, 혈장중 프라노프로펜농도는 Fig. 1과 같다.

대조군에서 프라노프로펜의 혈장농도곡선하면적(AUC)은 67±16 ug/ml·hr이며, 아스피린과 병용투여군에서는 각각 82±21 ug/ml·hr(5 mg/kg), 99±23 ug/ml·hr (10 mg/kg) 및 116±39 ug/ml·hr (20 mg/kg)이었다. 대조군에 비해 병용투여군의 AUC는 유의성(10 mg/kg에서 p<0.05, 20 mg/kg에서 p<0.01) 있게 증가하였다. 대조군에서 프라노프로펜의 최고혈중농도(C<sub>max</sub>)는 9.7±2.8 ug/ml이며 병용투여군에서는 11.0±3.0 ug/ml (5 mg/kg), 12.3±3.1 ug/ml (10 mg/kg) 및 14.4±3.2 ug/ml (20 mg/kg)이었으며 대조군에 비해 아스피린과 병용투여군(20 mg/kg)의 C<sub>max</sub>는 유의성(p<0.05) 있게 증가되었다. 상대적생체이용률(R.B.%)은 122-173%로 증가되었다. 소실반감기(t<sub>1/2</sub>)는 대조군에서 6.0±1.6 hr이며 병용투여군에서는 7.6

**Table 1. Pharmacokinetic parameters of pranoprofen after oral administration of pranoprofen (5 mg/kg) with or without aspirin (5, 10 and 20 mg/kg) in rats**

Parameters	Control	with Aspirin		
		5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
AUC (ug/ml·hr)	67±16	82±21	99±23*	116±39**
C <sub>max</sub> (ug/ml)	9.7±2.8	11.0±3.1	12.3±3.1	14.4±3.2*
T <sub>max</sub> (hr)	1.0±0.3	1.0±0.3	1.0±0.2	1.0±0.2
K <sub>a</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.52±0.18	0.79±0.24	0.99±0.26*	1.16±0.32*
t <sub>1/2</sub> (hr)	6.0±1.6	7.6±1.9	8.1±2.0*	8.3±2.1*
R.B.(%)	100	122	147	173

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

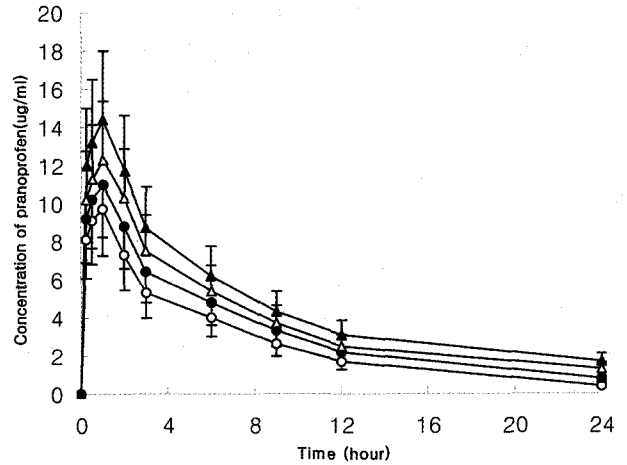
C<sub>max</sub>: peak concentration

T<sub>max</sub>: time to reach peak concentration

K<sub>a</sub>: absorption rate constant

t<sub>1/2</sub>: terminal half-life

R.B.(%): relative AUC compared to control



**Fig. 1. Mean plasma concentration of pranoprofen(ug/ml) versus time profiles after oral administration of pranoprofen (5 mg/kg) with aspirin (5, 10, 20 mg/kg, respectively) to rats. Vertical bars represent the standard deviation. (n=6), ○: oral pranoprofen (5 mg/kg); ●: coadministered with aspirin 5 mg/kg; ▲: coadministered with aspirin 10 mg/kg; ▴: coadministered with aspirin 20 mg/kg.**

±1.9 hr (5 mg/kg), 8.1±2.0 hr (10 mg/kg) 및 8.3±2.1 hr(20 mg/kg)이었으며 대조군에 비해 아스피린 병용투여군(10, 20 mg/kg)에서 유의성(p<0.05)있게 증가하였다. 대조군에서 프라노프로펜의 흡수속도정수(K<sub>a</sub>)는 0.52±0.18 hr<sup>-1</sup>이고 병용투여군에서는 0.79±0.24 hr<sup>-1</sup> (5 mg/kg), 0.99±0.26 hr<sup>-1</sup> (10 mg/kg) 및 1.16±0.32 hr<sup>-1</sup> (20 mg/kg)로 증가되었으나 유의성은 없었다. 최고혈중농도도달시간 (T<sub>max</sub>)은 대조군과 병용투여군에서 모두 1.0 시간으로서 변화가 없었다.

프라노프로펜은 생체에서 glucuronic acid와 포합반응을 하여 대사되며<sup>1-5</sup> 혈장단백과 많이 결합되며<sup>6</sup> 90%이상 신장으로 배설된다.<sup>7</sup> 본 연구에서 아스피린을 프라노프로펜과 함께 흰쥐에게 경구투여 하였을 때 프라노프로펜의 AUC, C<sub>max</sub>는 유의성 있게 증가되었으며, RB%는 병용투여 시 1.22-1.73배로 증가하였다. 프라노프로펜은 아스피린과 병용투여 하였을 때 생체이용률은 현저히 증가하였으며 특히 20 mg/kg에서 더욱이 증가하였다. 병용투여군에서 프라노프로펜의 t<sub>1/2</sub>는 연장되었으며 아스피린 병용투여군(10 mg/kg, 20 mg/kg)에서 유의성(p<0.05) 있게 증가하였다. 아스피린은 간과 위에서 가수분해 되어 salicylic acid로 변화된다. 아스피린과 salicylic acid는 혈장단백과 결합하며 salicylic acid는 생체에서 glucuronide생성, glycine과의 포합반응 및 산화반응으로 인해 대사된다.<sup>15-16</sup> 아스피린은 근단 세뇨관에서 유기 산성 물질 수송시스템(organic acid transport system)으로 인해 분비하며 이 수송시스템을 경쟁적으로 억제함으로 인해 기타 유기산성 물질의 배설을 저해한다. 이 결과는 Kajiyama 등<sup>8</sup>의 흰쥐에서 프라노프로펜과 probenecid를 함께 투여하였을 때 프라노프로펜의 혈장농도증가와 신장배설이 감소되었다는 결과와

일치하였다. Probenecid는 신장 세뇨관에서 유기음이온의 분비를 억제하는 작용이 있으며 penicillin과 cephalosporin등 항생제들의 신장배설을 억제하는 작용이 있고<sup>9, 10)</sup> 생체내 실험에서 다른 약물들의 glucuronide포합반응으로 인한 대사를 억제하는 작용이 있다고 보고되었다.<sup>11)</sup> Probenecid로 인한 혈장중 프라노프로펜농도가 증가된 원인은 probenecid이 간에서 glucuronide 포합반응 억제작용과 신장에서 유기 산성 물질 수송시스템을 억제하기때문이라고 추측하였다. 노인환자들에게 아스피린은 acetazolamide이 혈장단백과의 결합 및 신장배설을 경쟁적으로 억제하는 작용이 있으며<sup>18)</sup> 아스피린과 probenecid는 methotrexate의 혈장단백결합과 세뇨관분비를 억제하는 작용이 있다고 보고되었다.<sup>19, 20)</sup> 흰쥐에서 아스피린으로 전처리 하였을 때 gentamicin의  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$ 은 유의성 있게 증가되었다.<sup>21)</sup> 아스피린은 생체에서 많은 NSAID계약물의 혈중농도를 증가하는 작용이 있으며, 그 기전은 아스피린이 다른 약물들의 단백결합을 경쟁적으로 억제하는 작용, 타 약물의 대사를 억제하는 작용 및 신장배설을 억제하는 작용으로 인한 것으로 사료된다.<sup>17)</sup> 본 연구결과에서도 아스피린이 프라노프로펜의 대사 및 세뇨관분비를 억제시키는 보고와 일치하였다.

본 실험에서 아스피린을 프라노프로펜과 함께 흰쥐에게 경구투여 시 프라노프로펜의 혈장 중 약물농도는 유의성 있게 증가하였다. 프라노프로펜은 아스피린과 같은 NSAID계약물로서 임상에서 류마치스관절염에 함께 사용할 수 있으므로 프라노프로펜을 아스피린과 함께 투여할 때 약물상호작용에 의한 혈중농도의 상승과 배설지연에 따른 약물부작용의 예방을 위해 프라노프로펜의 투여량을 조정하는 것이 바람직하다고 사료된다.

### 결론

프라노프로펜(5 mg/kg)을 아스피린(5, 10, 20 mg/kg)과 병용투여 했을 때 프라노프로펜의 약물동태학적 파라미터에 미치는 결과는 다음과 같다.

- 1) 프라노프로펜의 혈장농도곡선하면적 (AUC)는 대조군에 비해 아스피린(10, 20 mg/kg) 병용투여군에서 유의성(10 mg/kg;  $p < 0.05$ , 20 mg/kg;  $p < 0.01$ ) 있게 증가하였다.
- 2) 프라노프로펜을 아스피린과 병용투여 시 상대적생체이용률(R.B.%)은 대조군에 비해 증가하였다.
- 3) 최고혈중농도( $C_{max}$ )는 대조군에 비해 아스피린과 병용투여군(20 mg/kg)에서 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다.
- 4) 혈장중 프라노프로펜의 흡수속도정수( $K_a$ )는 대조군에 비해 아스피린과 병용투여 군(10 mg/kg 및 20 mg/kg)에서는 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 감소되었다.
- 5) 소실반감기( $t_{1/2}$ )는 대조군에 비해 아스피린과 병용투여 군(10 mg/kg 및 20 mg/kg)에서는 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다.

아스피린이 프라노프로펜의 혈중농도를 증가시키는것은 아스피린이 프라노프로펜의 대사를 억제하고 신세뇨관 분비를 경쟁적으로 억제하는 것으로 사료된다.

### 참고문헌

1. Chatfield DH, Green JN. Disposition and metabolism of benoxaprofen in laboratory animal and man. *Xenobiotica* 1978; 8:133-144.
2. Rubin A, Warric P, Wolen RL, Chernish SM, Ridolfo AS, Gruber CM. Physiological disposition of fenoprofen in Man. III. Metabolism and protein binding of fenoprofen, *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 183, 449-457.
3. Fuccella LM, Goldaniga GC, Moro E, Tamassia V, Tosolini GP, Valzelli G. Fate of analgesic and anti-inflammatory drug K4277 after oral administration to man. *Dur J Clin Pharmacol* 1973; 6:256-260.
4. Luders RC, Maggio-Cavaliere MB, Egger H, Chemiken HTL, Gum DB, Resnick O. Disposition of piroprofen, a new anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21:721-730.
5. Katoh Y. Pranoprofen. In: Katoh R. ed. "Drug disposition." Vol. 1. Seishi Shoin, Tokyl, 1984; 223-229.
6. Kato Y, Arima N, Nishimine H. 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* 1976; 96:819-826.
7. Yoshio I, Iwata A, Isobe M, Takamatsu R, Higashi M. The pharmacokinetics of pranoprofen in humans. *Yakugaku Zasshi* 1990;110:509-515.
8. Kajiyama H, Fujimura A, Ebihara A and Hino Y. Pharmacokinetics of pranoprofen in the elderly. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991;11:123-127.
9. Brown GR. Cephalosporin-probenecid drug interactions. *Clin Pharmacokinetic* 1993; 24:289-300.
10. Gimeno MJ, Martinez M, Granero L, Torres-Molina F, Peris JE. Influence of probenecid on the renal excretion mechanisms of cefadroxil. *Drug Metab Dispos* 1996; 24:270-272.
11. Resetar A, Minick D, Spector T. Glucuronidation of 3'-azido-3'- deoxythymidine catalyzed by human liver UDP-glucuronosyltransferase. Significance of nucleoside hydrophobicity and inhibition by xenobiotics. *Biochem Pharmacol* 1991; 42:559-568.
12. Insel PA. Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In:

- J.G. Handman and E. Limbir, Editors, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (9th ed ed.), McGraw Hill, New York 1996; 617-657.
13. Abramson S and Weissmann G. The mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1-8.
  14. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group C.H. Hennekens, Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health study. *N Engl J Med* 1989; 321:129-141.
  15. Needs CJ, Brooks PM. Clinical pharmacokinetics of the salicylates. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10:164-177.
  16. Minors JO. Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and salicylic acid. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17:327-344.
  17. Verbeeck RK, Blackburn JL, Loewen GR. Clinical pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8:297-331.
  18. Sweeney KR, Chapron DJ, Brandt JL, Gomolin IH, Feig PU, Kramer PA. Toxic interaction between acetazolamide and salicylate: case reports and a pharmacokinetic explanation. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40:518-524.
  19. Evans WE, Christensen ML. Drug interactions with methotrexate. *J Rheumatol.* 1985;12:15-20.
  20. Woo DC, McClain RM, Hoar RM. Potentiation of methotrexate embryolethality by aspirin in rats. *Teratology.* 1978;17:37-41.
  21. Shivprakash, Gandhi TP, Patel RB, Sheikh MA, Jhala A, Santani DD. Pharmacokinetics of gentamicin in rabbits pretreated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an interaction study. *J Pharm Sci* 1994; 83:542-544.
  22. Verbeeck RK. Pharmacokinetic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:44-66.
  23. Sagara K, Yamada I, Matsuura Y, Kawata M, Shibata M. Gastrointestinal physiology-regulated dogs for bioavailability evaluation of an oral controlled-release dosage form composed of pulsatile release granules. *Biol Pharm Bull* 1996;19:1184-1188.
  24. Rocci ML and Jusko WJ. LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis. *Computer program in Biomedicine* 1983; 16:203-211.