

Pharmacokinetics 文獻綜說

李 民 和

서울대학교 藥學大學

Literature Review of Pharmacokinetics

Min Hwa Lee*

(Received March 3, 1975)

이 文獻綜說은 1974年度 下記 學術誌에 게재된 生物藥劑學에 관한 報文中 Pharmacokinetics에 관한 報文만을 擇하여 概說한 것이다.

Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics (No. 1~No. 6)

Journal of Pharmaceutical Sciences (No. 1~No. 12)

Journal of Pharmacology and Pharmacy (No. 7~No. 12 and supplement)

Drug & Cosmetic Industry (No. 7~No. 12)

Chemical and Pharmaceutical Bulletin (No. 7~No. 12)

American Journal of Hospital Pharmacy (No. 7~No. 12)

藥學雜誌 (第 7 號~第 12 號)

武田研究所報 (第 1 號~第 4 號)

藥動力學, pharmacokinetics에 관한 報文은 해를 거듭할수록 增加하고 있으며 급기야는 1973年度에 plenum publishing corporation에서 Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics가 발간케 되었으며 editor는 Sidney Riegelman 教授가 취임하였다. Editor는 發刊辭에서 藥物의 mechanism, design, 治療效果 및 評價에 관한 研究에 있어 藥動力學과 生物藥劑學의 重要性을 보일 것이라고 하였다.

藥動力學은 生體內에서의 藥物의 吸收, 分布, 排泄의 解析에 線形 one compartment

* College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea

model에서 시작하여 오늘에는 非線形의 multicompartment model theory까지 導入하고 있다.

Wagner는¹⁾ 吸收 site에서 competing reaction이 없을때 one and two-compartment open model data에 자기와 Nelson이 共同으로 提示한 Wagner-Nelson方法²⁾을 利用하는 것에 關한 報文에서 一次反應의 吸收를 하는 two-compartment open model에 따르는 data에 Wagner-Nelson方法을 適用하여 吸收速度定數, k_a 뿐만아니라 two-compartment open model에서의 k_{12} , k_{21} 및 kel 의 各定數를 精確히 測定할 수 있는 方程式을 유도 하였으며 이 새 方法은 “feathering method,”나 “back-projection method” 보다 더 精確함을 例示하고 있다. two-compartment open model 뿐만아니라 藥物의 分布, 消失의 特性에 對한 특별한 지식 없이도 線形 manimillary pharmacokinetic model의 경우 central compartment에 一次反應速度的으로 吸收되는 藥物의 吸收速度定數를 求할 수 있는 간단한 力程式을 Vaughan等³⁾은 제안하였다. 生體內藥物分布에 關한 藥動力學의 研究를 함에있어 血中濃度나 尿中排泄量을 測定하는 一般的인 方法이 아닌 動物全身을 利用하는 方法으로서 藥物을 生體에 靜脈投與하고 全身 homogenize하여 時間에 對한 藥物量을 測定하고 computer로 one 또는 two-compartment open model로 解析하여 여러 藥動力學的 定數들을 求하고 이 結果를 血中濃度測定으로 求한 값과 比較檢討한 報告⁴⁾도 있다.

吸收된 藥物의 排泄에 있어 全的으로 혹은 部分的으로 saturable enzyme system에 依하여 代謝消失되는 藥物의 藥動力學的 動態를 Ginneken等⁵⁾은 解析하였다. 이들은 normal first order 消失過程을 포함시켜 Michaelis-Menten kinetics에 따른 血中濃度の time course를 풀이하는 一般積分方程式을 유도하였으며 그 내용은,

- i) supply-limited elimination of drug from a single compartment
- ii) capacity-limited elimination from a single compartment via a single metabolic pathway
- iii) simultaneous supply-and capacity-limited elimination from a single compartment 等이다.

Michaelis-Menten式을 利用한 보다튼 경우는 2種以上の 代謝物을 形成하며 各代謝物은 並行代謝物形成經路를 갖는 model의 경우, 非線形인 Michaelis-Menten式의 pooling에 關하여 論하고 各經路의 定數들간의 關係를 理論적으로 다루고 實際應用에서의 有用法을 提示한 것이다.⁷⁾

Ballard는⁸⁾ 體溫이나 또는 環境의 溫度變化가 生體의 生理變化에 미치는 影響, 藥物의 吸收, 分布, 代謝 및 藥物 또는 代謝物의 消失에 미치는 影響에 關한 綜說을 論述하였다.

藥動力學의 分析에 關하여 Boxenbaum等⁹⁾은 統計學的觀點에서 computer를 利用하여 다음 의 문제들을 論하고 있다. 即

- i) 適合한 方程式의 選定
- ii) weighting of data

iii) parameter評價의 精度

iv) parameter의 比較

v) weighted residual의 分析

vi) 特定 model의 選擇에 있어서 有用한 標準 等이다.

그리고 實際로 成人男性에게 isoniazid 및 isonicotinic acid를 投與하여 얻은 data를 分析하고 著者들이 論議한 問題들의 有用성을 檢討하였다.

血中濃度나 組織濃度 또는 尿中排泄로부터 藥動力學的 model을 解析하는 方法外에 藥物 分布의 藥動力學的 model을 作成함에 있어 two-term, langmuir type 方程式으로 정의되는 "effective protein fraction"을 利用하는 것에 關한 理論的 評價를 Shen等이¹⁰⁾하였다.

藥物投與의 實際問題에서 Jackson等은^{11) 12)} 腎臟障礙가 있는 患者에서의 antimicrobial agent의 用量을 藥動力學的으로 考察하였으며 對象으로한 藥物은 다음과 같다.

penicillins, cephalosporins, tetracyclins, amphotericin, bacitracin, chloramphenicol, flucytosine, griseofulvin, polymixins, aminoglycosides, chloroquine, clindamycin, dapsone, erythromycin, lincomycin, neomycin, vancomycin, nitrofurantoin, nalidixic acid, methenamine, sulfadiazine, sulfisoxazole, sulfamethoxazole, sulfamethizole, sulfisomidine, sulfadimethoxine, trimethoprim 이다.

藥動力學的 data를 最適藥用量을 算出하는데 應用하는 것은 生物藥劑學的의 重要한 應用分野로서 one and two-compartment open model에 數種의 data를 input시켜 用量의 變化에 따른 血中濃度の 變化를 算出한 研究報告¹³⁾도 있다. Schumacher等은¹⁴⁾ 藥師가 藥動力學의 方法으로 用量法을 評價하는 實際的方法을 論하였으며 藥物로서는 chlorpromazine, diazepam, lithium, nortriptyline을 들었고 應用方法은,

i) 平均血中濃度法

ii) half-life法

iii) super position 方法이다.

2種以上の 藥物을 同時投與할때의 藥物의 吸收, 分布, 代謝, 排泄은 藥物相互作用 또는 臨牀的側面에서 많은 關心을 갖게 하는 問題이다. Sakiya等은¹⁵⁾ chlorzoxazone을 단독 投與하는 것보다 chlorzoxazone과 zoxazolamine을 同時投與하면 chlorzoxazone의 血中濃도가 持續化되는 것에 關한 藥物相互作用에 對한 藥動力學的研究에서 rat에 單獨 및 同時投與하고 chlorzoxazone의 血中濃度變化를 two-compartment open model로 解析하였다. chlorzoxazone의 分布速度定數, 消失速度定數는 zoxazolamine의 併用으로 有意하게 減少하였다. Zoxazolamine이 미치는 影響의 機構는 究明하지 못하고 있으나 相當量이 complex의 性質을 갖고 體內舉動을 하기 때문인 것으로 推測하고 있다.

Penicillin G와 ampicillin은 phospholipid와 結合하며 이는 藥物의 bacteria膜透過에 影響을 미친다. 1-octanol을 non-aqueous barrier로 한 three-phase cell의 *in vitro* 研究에

서 phospholipid와의 결합은 藥物의 non-aqueous phase 透過에 影響을 미치는 oil-water 界面에서 일어났으며 이의 生物學的의 有意性에 對한 考察을 하였다¹⁶⁾.

各種藥物에 對한 藥動力學的研究도 每年 그數를 더해가고 있으며 1974年度에도 많은 研究報告가 있다.

Rat에서의 warfarin의 $R_{(+)}$ 와 $S_{(-)}$ enantiomer의 消失 및 抗凝固作用에 關한 Yacobi等의¹⁷⁾ 藥動力學的研究에 의하면 12mg/kg의 enantiomer와 racemic ^{14}C -warfarin의 生物學的 半減期는 6~18時間이었으며 $R_{(+)}$ 와 $S_{(-)}$ warfarin의 그것은 4.9~36時間 및 7.7~21.6時間이었다. warfarin의 抗凝固作用과 分布 및 消失과의 關係는 消失速度定數와 distribution volume, V_{app} 와의 사이에 높은 順相關性이었으며 vitamin k-dependent factor의 合成은 차단하였을 때의 warfarin의 消失速度定數는 normal prothrombin complex factor 또는 이 activity의 減少速度定數와는 相關性이 없었다. prothrombin complex activity의 合成速度를 50% 抑制했을 때 warfarin의 血中濃度는 0.05~1.37 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 나타냈고 個體에 따라 生物學的 半減期와는 높은 順相關性을 나타냈다. 即 實驗結果에 의하면 V_{app} 와 消失速度定數, 血中濃度—抗血液凝固作用間에는 明白한 相關性을 보였다.¹⁸⁾

45.5kg의 minipig 5마리에 ^{35}S -heparin, ^{3}H -heparin을 靜脈注射하고 血中으로 부터의 消失을 測定한 結果는 1~50mg heparin 用量에서는 半減期가 3.4分에서 39分까지 增加를 보이나 V_d 는 變化를 나타내지 않았으며 그값은 53~73 ml/kg 이었다¹⁹⁾.

催眠劑에 關해서는 amobarbital, pentobarbital, butobarbitone 및 methaqualone에 對한 研究報告가 있다.

게에 5~40mg/kg의 amobarbital을 靜脈注射하고 主代謝物인 hydroxyamobarbital을 GLL로 血中 및 尿中量을 測定한 amobarbital의 藥動力學的研究에 依하면 呼吸調節로 alkalosis, 또는 acidosis를 일으켜 血液pH 變動을 가져오면 即時 顯著하게 amobarbital의 血中濃度가 ion型, 非ion型으로 變하였으니 amobarbital의 代謝는 主로 zero order의 saturable process였다.

Hydroxyamobarbital은 投與量의 增加에 따라 增加하였고 phenobarbital을 미리 장기간 投與한 enzyme induction의 경우 代謝速度는 극적인 增加를 보였다. SKF 525의 投與는 amobarbital의 代謝速度를 크게 抑制하였다. hydroxyamobarbital의 藥動力學的 model은 two-compartment open model에 一致하였다²⁰⁾.

Ehrnebo에²¹⁾ 依하면 7名의 成人男性에게 pentobarbital 100mg을 靜脈注射 및 經口投與하고 血中濃度를 GLL方法으로 測定하여 얻은 data를 computer로 解析했을 때 disposition half-life는 두경우 모두 비슷하게 22.4 \pm 4.0(S.D) 時間이었다.

各各의 藥動力學的定數는 two-compartment open model의 peripheral compartment의 volume은 體重이 增加함에 따라 增加함을 보여주고 있다. 또한 이것은 藥物이 組織으로부터 central compartment로의 分布에도 影響을 미치고 있다. 이 報文에서는 central compartment 中에서 plasma water, plasma proteins, blood cell의 分布分率도 計算하는

算出式을 유도하였다. 이식에 따른 計算에 依하면 全 central compartment의 藥物의 약 87%는 體液과 관련이 있고 其中 약 3%는 體循環, 약 4%는 plasma water에 관련되어 있고 5%는 plasma protein과 結合하고 다른 약 4%는 血球에 分布된 것으로 나타났다.

Butobarbitone $2 \times 100\text{mg}$ 을 成人男性 2名에게 經口投與하고 butobarbitone, ^3H -hydroxylmetabolite 3'-oxo metabolite, 3-acid의 尿中排泄量을 測定한 結果는 3'-hydroxylmetabolite와 3'-oxo metabolite는 처음에는 limited capacity kinetics로 排泄되었고 butobarbitone는 first order kinetics로 排泄되었다. 그러나 3'-carboxylic acid는 相異한 結果를 보였다²²⁾.

Methaqualone 300mg 含有錠劑 1錠을 成人男性 8名에게 經口投與하고 two-compartment open model로 data를 解析한바에 依하면 $k_a = 0.82 \pm 0.32\text{hr}^{-1}$, $\alpha = 0.97 \pm 0.55\text{hr}^{-1}$, 및 $\beta = 0.036 \pm 0.004\text{hr}^{-1}$ 였다. 28日間의 投與에도 吸收, 分布, 排泄의 kinetics에는 有意의 變化는 없었다. 一週日間의 投與後에는 d-glucoric acid의 尿中排泄은 2~3倍 增加하였으나 投藥 中止後에는 正常水準으로 回復되었다²³⁾.

Kaplan의²⁴⁾ clonazepam 및 flunitrazepam에 關한 研究는 clonazepam 2mg을 成人에게 經口投與했을 때 血中濃度는 1~2時間에 peak에 達하며 6.5~13.5mg/ml이고 消失半減期는 18.7~39時間이다.

鎮痛劑인 pentazocine을 원숭이에 靜脈注射한 후의 血中 및 大腦濃度, 그리고 portal vein infusion 했을 때의 血中濃度를 測定했을 때의 plasma data는 three-compartment open system model에 잘 適合하였고 여기서 얻은 定數值로 腦濃度の 時間的變化量을 豫測하였을 때 그 값들은 實驗値와 잘 一致하고 있다. 이 pentazocine을 成人에 經口投與하고 尿의 pH를 調節했을 때와 하지 않았을 때 및 吸煙者와 非吸煙者의 尿排泄을 檢討해 보면 pentazocine의 代謝變化速度的 變動은 尿排泄變動에 左右되었으며 吸煙은 代謝에 影響을 미치지 않았다. 이경우 역시 three-compartment open model로 尿排泄速度를 解析하였으며 fractional metabolic clearance는 調節한 酸性尿 pH下에서 累積尿排泄量과 相關성이 있었다^{25) 26)}.

Acetaminophen을 成人에게 經口投與하고 測定한 血中濃度 data를 two-compartment open model 積分方程式에 適合시켜 9개의 parameter를 算出하였다. disposition rate constants인 k_{12} , k_{21} , 및 k_d 의 相對的量에 따라 實際는 two-compartment이지만 平衡狀態의 血中濃度를 one-compartment open model로 豫測할 수 있는 可能性을 보여준 研究를 Albent等²⁷⁾이 하였다.

Two-compartment open model을 modify하여 brain을 第 3 compartment로 한 mice에서의 apomorphine, nor-apomorphine 및 N-n-propyl nor-apomorphine의 pharmacokinetics에서 相對的 potency가 apomorphine = 1, nor-apomorphine = 0.06, N-n-propyl nor-apomorphine = 0.39였고 全時間過程에서 brain compartment로 分布되는 藥物分布는 N-n-propylapomorphine > apomorphine > nor-apomorphine이었고 半減期는 N-n-propyl 유도체가

29分, nor-apomorphine이 20分, apomorphine이 47분이었다²⁸⁾.

Prednisolone을 成人에게 經口投與後 血中濃度を 測定할 경우 dexamethasone을 前處理로 投與하여 本來의 steroid 分泌를 抑制시킨후 prednisolone의 血中濃度を 評價하는 有用한 competitive protein-binding method를 Leclercq 등은²⁹⁾ 발표하였다. 이 方法은 常用試을 投與後 少量의 血液 sample을 가지고 prednisolone을 測定할 수 있으며 신속하고 또한 精確하며 이 새 方法으로 裸錠과 糖衣錠을 比較하였으며 糖衣로 因한 吸收遲延以外에는 血中濃度曲線, 消失半減期 등이 거의 一致하였다.

³H-17 α -desoxymethasone 軟膏를 rat의 back skin에 適用하여 血中, 組織으로의 吸收, 分布 및 尿中排泄와 feces 排泄을 時間에 따라 測定하였다. 吸收된 大部分은 1~2日에 尿中에 排泄되고 feces에는 尿中보다는 약간 늦으며 排泄量比는 4:1로 尿中이 많았다. 適用後 7日間에 排泄된 radioactivity는 性差를 보이며 female은 male의 60%였다. 吸收된 藥物의 半은 未變化로 尿中에 排泄되었으며 그 百分率은 male보다는 female이 높았다³⁰⁾.

Regardh 등은³¹⁾ ³H-metoprolol을 5名의 成人男性에 靜脈注射 및 經口投與하고 未變化藥物, 代謝物의 血中濃度 및 尿中排泄量으로부터 求한 data에 의하면 이 藥物은 經口投與도 빠르고 완전히 吸收되었고 absorption half-life는 10分이었다. metoprolol은 脈管外組織에 廣範圍하게 分布되었고 distribution phase의 half-life는 약 12分이었다. 投與量의 약 95%는 72時間內에 主로 代謝物로 排泄되었다. 經口投與時의 elimination half-life는 약 3時間이며 總代謝物의 elimination half-life도 3時間이었다. 靜脈注射時의 代謝物의 elimination half-life는 5時間으로 길어졌으며 이는 投與 route가 parent compound의 代謝經路에 影響을 미친다는 것을 나타내고 있다.

Antihistamin劑인 diphenylpyraline을 5名의 成人男性에게 經口投與한후 未變化藥物의 尿中排泄量으로부터 求한 diphenylpyraline의 生物學的半減期는 24~42時間이었다³²⁾.

Biliary system에서의 藥動力學的研究로는 血流로부터 bile로 能動的으로 輸送되는 sulfon 酸染料인 bromphenol blue의 hepatobiliary transport로써 有機 anionic compound의 hepatobiliary transport를 說明하기 위한 새로운 藥動力學的 model을 提示하였다. 이 model의 長點은 肝細胞의 Y 및 Z 結合蛋白質과 T binder의 役割을 包含시킬 수 있는 데에 있다³³⁾.

Rat에 phenolphthalein glucuronide를 靜脈注射 및 retrograde biliary infusion 했을 때의 膽汁排泄와 血中濃度を 同時測定한 것으로 glucuronide 20~40 μ mol/kg을 兩 route로 投與했을 때 消失 kinetics는 同一하였고 infusion 했을 때의 plasma availability는 靜脈注射投與의 45%를 넘고 있다³⁴⁾.

經皮吸收에 關한 動力學的研究로는 Levy 등의^{35, 36)} 연구보고를 볼 수 있다. lidocain 및 同유로제의 局所麻醉劑의 經皮吸收에 關한 pH조기에서의 經皮吸收은 모두 biexponential 吸收 profile이며 tissue compartment에 蓄積됨을 暗示하고 있다. acetylcholine과 methacholine은 10⁻⁴g/ml濃도와 一定 pH에서 lidocaine, diet hylaminoacetanilide, 5-methyl-

diethylaminoacetanilide의 absorption half-life를 減少시켰으며 acetylcholine 5.0×10^{-5} g/ml 濃度에서는 lidocaine과 diethylaminoacetanilide의 absorption half-life를 減少시켰다.

生體에서가 아니라 微生物에 對한 藥物作用의 機構와 kinetics에 關한 破究로 Garrett 等이 ^{37) 38)} series로 XX 및 XXI報를 發表하였다.

Table I. References on pharmacokinetics

Reference	Topic
1	Application of the Wagner-Nelson absorption method to the two-compartment open model
4	A general method of determining the first-order input rate constant of a drug that is directly absorbed into the contral compartment.
5	Structural effects in drug distribution: whole animal pharmacokinetics.
6	Linear and nonlinear kinetics of drug elimination. I. Kinetics on the basis of a single capacity-limited pathway of elimination with or without simultaneous supply-limited elimination.
7	Quantitative pooling of Michaelis-Menten equations in models with parallel metabolite formation paths.
8	Pharmacokinetics and temperature.
9	Statistical estimation in pharmacokinetics.
10	Critical evaluation of use of effective protein fractions in developing pharmacokinetic models for drug distribution.
11	Pharmacokinetics and dosing of antimicrobial agents in renal impairment part I.
12	Pharmacokinetics and dosing of antimicrobial agents in renal impairment part II.
13	Calculation of plasma level versus time profiles for variable dosing regimens.
14	Practical pharmacokinetics techniques for drug consultation and evaluation. III. : psychotherapeutic drugs as prototypes for illustrating some considerations in pharmacist generated dosage regimens.
15	Pharmacokinetics on drug interaction; effect of zoxazolamine on the plasma concentration time course of chlorzoxazone.
16	The influence of phospholids on the transport of antibacterial agents across non-aqueous barriers, and the methods used to quantitate the rate processes.
17	Pharmacokinetics of the warfarin enantiomers in rats.
18	Comparative pharmacokinetics of coumarin anticoagulants X: relationship between distribution, elimination and anticoagulant action of warfarin.
19	Kinetics of heparin removal from circulation of the minipig.
20	Pharmacokinetics of saturably metabolized amobarbital.
21	Pharmacokinetics and distribution properties of pentobarbital on humans following oral and intravenous administration.

-
- 22 A kinetic study of human urinary excretion results for butobarbitone and its metabolites.
- 23 Methaqualone pharmacokinetics after single and multiple-dose administration in man.
- 24 Pharmacokinetics profiles of clonazepam in dog and humans and flunitrazepam in dog.
- 25 Pharmacokinetics of pentazocine in the rhesus monkey.
- 26 An analysis of the inter-subject variation in the metabolism of pentazocine.
- 27 Pharmacokinetics of orally administered acetaminophen in man.
- 28 Structural effects in drug distribution: comparative pharmacokinetics of apomorphine analogues.
- 29 Patterns of plasma levels of prednisolon after oral administration in man.
- 30 Pharmacokinetics investigation of 17 α -desoxy methasone (A 41 304) in rats.
- 31 Pharmacokinetics studies on the selective β -receptor antagonist metoprolol in man.
- 32 Half-life of diphenylpyraline in man.
- 33 Pharmacokinetics of the heparobiliary transport of bromphenol blue as a model of organic anionic compounds.
- 34 Biliary excretion kinetics of phenolphthalein glucuronide after intravenous and retrograde biliary administration.
- 35 Absorption kinetics of a series of local anesthetics from rat subcutaneous tissue. I.
- 36 Absorption kinetics of a series of local anesthetics from rat subcutaneous tissue. II. effect of vasodilators.
- 37 Kinetics and mechanisms of drug action on microorganisms XX: Integrated receptor site model rationalizing observed microbial rate dependencies on drug concentration and microbial kinetics affected by sodium fusidate.
- 38 Kinetics and mechanisms of drug action on microorganisms XXI: effect of quinacrine on escherichia coli and its possible complexation with components of nutrient growth medium.
-

文 獻

- 1) J.G. Wagner, *J. pharmacokin. biopharm.*, **2**, 409 (1974)
- 2) J.G. Wagner and E. Nelson, *J. pharm. sci.*, **52**, 610 (1963)
- 3) J.G. Wagner and E. Nelson, *ibid.*, **53**, 1392 (1964)
- 4) D.P. Vaughan, D.J.H. Mallard, and M. Mitchard *J. pharmacol. pharm.*, **26**, 508 (1974)
- 5) R.E. Notrari, A.M. Burkman, *ibid.*, **26**, 481 (1974)
- 6) C.A.M. van Ginneken, J.M. van Rossum, and H.L.J.M. Fleuren, *J. pharmacokin. biopharm.*, **2**, 395 (1974)
- 7) A.J. Sedman and J.G. Wagner, *ibid.*, **2**, 149 (1974)

- 8) Berton E. Ballarol, *J. pharm. sci.*, **63**, 1345 (1974)
- 9) H.G. Boxenbaum, Sidney Riegelman, and R.M. Elashaff, *J. pharmacokin. biopharm.*, **2**, 123 (1974)
- 10) Daniel Shen and Milo Gibaldi, *J. pharm. sci.*, **63**, 1698 (1974)
- 11) E.A. Jockson and D.C. Mcleod, *Amer. J. Hosp. pharm.*, **31**, 36 (1974)
- 12) E.A. Jackson and D.C. Mcleod, *ibid.*, **31**, 137 (1974)
- 13) P.J. Niebergall, *J. pharm. sci.*, **63**, 100 (1974)
- 14) G.E. Schumacher and J. Weinner, *Amer. J. Hosp. pharm.*, **31**, 59 (1974)
- 15) S.Y. Sakiya, S. Awazu, M. Hanano and H. Nogami, *藥誌*, **94**, 1307 (1974)
- 16) J.M. Padfield and I.W. Kellaway., *J. pharmacol. pharm.*, **26**, 522 (1974)
- 17) A. Yacobi and G. Levy, *J. pharmacokin. biopharm.*, **2**, 239 (1974)
- 18) A. Yacobi, L.B. Wingord, Jr., and G. Levy, *J. pharm. sci.*, **63**, 868 (1974)
- 19) P.A. Harris and K.L. Harris, *J. pharm. sci.*, **63**, 138 (1974)
- 20) E.G. Garrett, J. Bres, K. Schnelle, and L.L. Rolf Jr., *J. pharmacokin. biopharm.*, **2**, 43 (1974)
- 21) M. Ehrnebo, *J. pharm. sci.*, **63**, 1114 (1974)
- 22) J.N.T. Gilbert and T. Natunen, *J. pharmacol. pharm.*, **26**, suppl, 16 (1974)
- 23) R.K. Nayak, R.D. Smyth, J.H. Chamberlain, A. Polk, A.F. Delong, T. Herczeg, P.B. Chemburkar, R.S. Joslin, and N.H. Reavey-Cantwell, *J. pharmacokin. biopharm.*, **2**, 107 (1974)
- 24) S.A. Kaplan, *J. pharm. sci.*, **63**, 527 (1974)
- 25) K.A. Pittman and G.A. Portmann, *ibid.*, **63**, 84 (1974)
- 26) D.P. Vaughan and A.H. Beckett, *J. pharmacol. pharm.*, **26**, 789 (1974)
- 27) K.S. Albert, A.T. Sedman, and J.G. Wagner, *J. pharmacokin. biopharm.*, **2**, 381, (1974)
- 28) A.M. Burkman, R.E. Notari, and Kant Van Tyle, *J. pharmacol. pharm.* **26**, 493 (1974)
- 29) R. Leclercq and G. Copinschi, *J. pharmacokin. biopharm.*, **2**, 175 (1974)
- 30) S. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 2771 (1974)
- 31) C.G. Regarolh, K.O. Borg, R. Johansson, G. Tohansson, and L. palmer, *J. pharmacokin. biopharm.*, **2**, 347 (1974)
- 32) G. Graham and A.G. Bolt, *ibid.*, **2**, 191 (1974)
- 33) K. Takade, S. Muranishi, and H. Sezaki, *ibid.*, **2**, 495 (1974)
- 34) J.H. Gustafson and L.Z. Benet, *J. pharmacol. pharm.*, **26**, 937 (1974)
- 35) R.H. Levy and M. Rowland, *J. pharmacokin. biopharm.*, **2**, 313 (1974)
- 36) R.H. Levy, *ibid.*, **2**, 337 (1974)
- 37) E.R. Garrett and A.J. Richard, *J. pharm. sci.*, **63**, 884 (1974)
- 38) A.J. Richard and E.R. Garrett, *ibid.*, **63**, 894 (1974)