

藥物相互作用에 관한 研究

Furosemide의 動力學 및 利尿作用에 미치는 Prazosin의 影響

姜 英 淑 · 龍 在 益

淑明女子大學校 藥學大學

Drug Interaction Studies

Effects of Prazosin on Furosemide Kinetics and Diuretic Action

Young Sook Kang and Jae Ick Yong

(Received October 21, 1983)

The influence of prazosin (0.1 mg/kg i.v.) on the excretion and diuretic action of furosemide (2mg/kg i.v.) in rabbits was studied to investigate an interaction between α -adrenergic blocking agent, prazosin and furosemide.

The results were as follows;

- 1) With the combined administration of prazosin and furosemide, the plasma concentration of furosemide was increased, the urinary excretion rate and renal clearance of furosemide were reduced, and the biological half-life of furosemide was increased.
- 2) The diuretic action of furosemide was significantly reduced with the combined administration of prazosin: maximal decrease in urine volume, urinary electrolytes, clearance of Na^+ and Cl^- , and GFR and RPF, as well as maximal increase in Na^+ reabsorption rate were noted 10 minutes after administration of furosemide (2mg/kg i.v.)

藥物相互作用은 體內에서 2種 以上の 藥物의 作用 또는 metabolism에 있어서 協力 및 拮抗藥物의 生體成分과의 反應結果 일어나는 事故 및 配合禁忌에 이르기까지 廣範圍하다.

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University.

또한 여러가지 病이 중복되는 경우의 處方 또는 하나의 病에 대해 數種의 藥物을 處方하는 경우에 單獨投與時와 同一分量을 쓰거나 아무런 根據도 없이 藥物의 投與量을 增減하여 쓰고 있는 형편이다.¹¹⁾

그러므로 藥物相互作用에 대한 올바른 評價는 臨床的 藥物治療에 있어서 必須不可缺하며 藥物相互作用을 예측하거나 證據를 提示할 수 있는 臨床資料는 絶실히 要求되고 있다.²⁾

Furosemide^{3,4)} (4-chloro-N-[2-furylmethyl]-5-sulfamyl-anthranilic acid)는 사람과 動物에서 다량의 鹽分과 水分排泄을 일으키는 効力이 크고 迅速한 利尿劑로서 心性(cardiac), 肝性(hepatic), 또는 腎性(renal) 浮腫治療에 널리 사용되며 高血壓治療에 血液量을 減少시키고 末梢抵抗을 저하시킴으로써 血壓을 낮추는데에 單獨 또는 다른 藥物과 함께 配合投與되고 있다.^{5,6)}

Furosemide는 腎臟과 腎臟外 경로를 통해서 排泄되며^{7,8)} furosemide의 血漿蛋白質과의 結合率은 90%로 매우 높아서^{9,10)} 糸球體濾過보다는 近位細尿管에서 能動的 移動에 의한 分泌로 腎細尿管 腔內로 나가게 되고¹¹⁾, 腎細尿管 腔內로 나온 free form의 furosemide는 Henle's loop 上行脚細胞에 이르러 能動的인 Cl⁻再吸收를 抑制함으로써 Na⁺再吸收가 일어나지 않게 되어 利尿作用이 나타나게 되는 것으로 알려져 있다.^{12,13)}

腎臟機能과 血壓調節機轉은 血流力學的 혹은 여러 hormone들을 통해 不可分의 관계에 있으며 利尿劑를 제외한 대부분의 高血壓治療劑들은 정도의 차이는 있으나 共通的으로 水分과 鹽의 貯溜를 일으킴으로써 그 藥物의 血壓降下作用에 반대되는 影響을 미치게 된다.¹⁴⁾

Krogsgaard¹⁵⁾는 高血壓患者에서 reserpine 投與가 血壓下降과 함께 尿量과 電解質排泄의 減少, glomerular filtration rate (GFR) 및 renal plasma flow (RPF)의 低下를 초래한다고 報告하였고, Brod들¹⁶⁾은 心不全患者에게 α -차단제인 dibenamine을 投與하여 renal blood flow (RBF)와 尿量の 增加를 觀察하였으며 Chrysant 등¹⁷⁾은 clonidine에 의해 尿中 電解質 排泄效果가 약간 減少한다고 報告하였다.

이상과 같이 高血壓治療藥을 單獨投與하였을때 일어나는 腎機能의 變化에 대한 研究報告는 많으나 利尿劑 配合으로 水分과 電解質排泄作用 등 利尿效果에 대해 어떠한 影響을 미치는지에 대해서는 알려진 바가 적다.

著者 등은 furosemide와 臨床的으로 配合投與되고 있는 α -遮斷劑인 prazosin^{18,19)}과의 相互作用을 검토하기 위해서 家兎를 實驗動物로 하여 furosemide의 動力學的 分析과 排泄 및 利尿作用을 比較 觀察하여 報告하고자 한다.

實驗 및 方法

試藥 및 機器—furosemide (Handok), prazosin (Pfizer) inulin (Difco), P-aminohippuric acid (Metheson, Coleman & Bell), HPLC (Waters Associates 440), DU spectr-

ophotometer (Beckman 2,400), flame photometer (Instrumentation Lab. 143), chloridometer (Buchler-Cotlove), osmometer (Precision Systems), pH meter (Orion Research)

實驗動物—體重 2.0kg 內외의 健康한 雄性 家兔를 1주일 이상 一定條件下에서 사육한 後 本實驗 1日前에 絶食시켜 사용하였다.

注射溶液의 調劑—furosemide 注射液은 furosemide를 精確히 취하여 0.1N-NaOH, NaCl 을 加하고 再蒸溜水로 溶解시켜 20mg/2ml濃度溶液으로 pH 8.5~9.0으로 하여 사용하였다.

prazosin 注射液은 prazosin HCl을 精確히 취하여 propylene glycol, lidocaine base, NaCl 을 加하고 注射用蒸溜水로 溶解하여 2mg/10ml 溶液으로 만들었다.

血液 및 尿의 採取— 25% urethane溶液 5ml/kg을 家兔의 腹腔內에 注射하여 마취시키고 固定臺 위에 背位로 묶어 固定시킨 後 頸部를 露出하여 氣管에 cannula를 삽입하고 左側 大腿靜脈을 露出시켜 polyethylene tube (No.21)를 삽입하고 0.3% inulin 및 0.04% p-aminohippuric acid (PAH)를 함유한 生理的 食鹽水를 0.5ml/min/kg의 速度로 주입하였다. 左側 大腿動脈을 露出하여 polyethylene tube (No.19)를 삽입하고 heparin溶液(100 unit/ml)

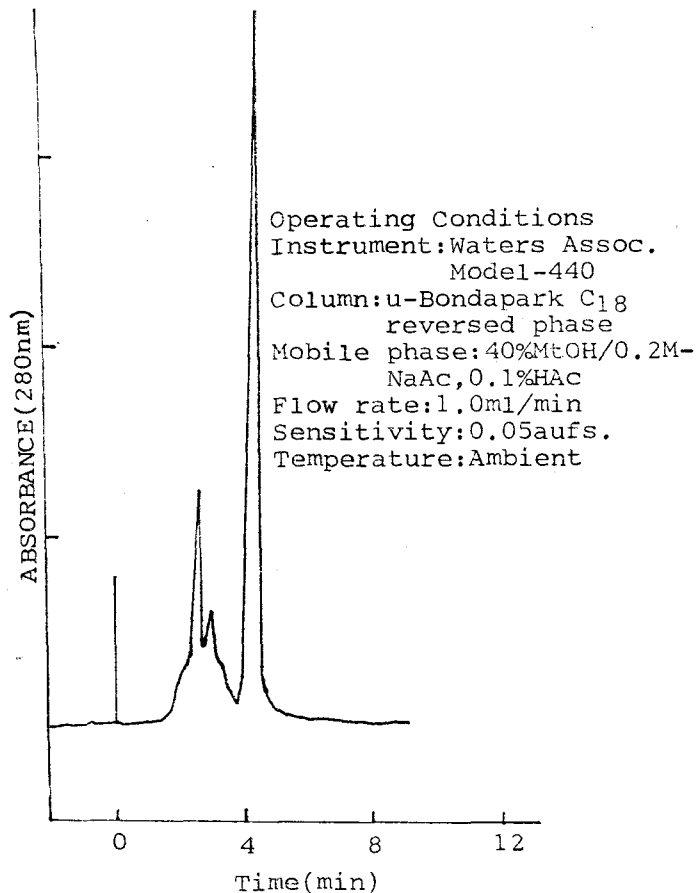


Figure 1—Chromatogram of furosemide in plasma and urine.

을 syringe에 채워 採血이 필요할 때마다 使用하였다.

集尿를 위하여 치골봉합 윗부분에서 正中線을 따라 3~4cm 정도 절개하여 膀胱을 露出시켜, 양쪽 尿管에 각각 polyethylene tube (No.18)을 삽입하여 左右 함께 集尿하였다.

이와같은 手術操作이 끝난 후 排泄된 尿量이 一定해지면 10分間隔으로 3번의 正常尿(藥物投與前의 對照值)를 集尿하고 藥物投與후 10分 間隔으로 90分間 集尿하였다.

採血은 集尿 中間에 매번 4.0ml씩 취하였고, 採血후 즉시 左側大腿靜脈으로 生理食鹽水를 보충하였으며 採血 즉시 血漿을 分離하여 측정시까지 冷凍室(-20°C)에 보관하였다.

GFR과 RPF 測定—GFR은 Schreiner方法²⁰⁾에 의하여 RPF는 Smith 등의 方法²¹⁾에 의하여 각각 spectrophotometer로 測定하였다.

Furosemide의 定量^{22,23)}—血漿 1ml 및 尿 2ml를 뚜껑있는 시험관에 넣고 HCl을 0.05ml 및 0.1ml를 넣은 후 10ml의 diethyl ether로 추출하고 ether층을 分離하여 ether를 증발시킨 다음 2시간 동안 乾燥된 진공 dessicator에 넣어 남은 殘渣를 溶解시킨 후 millipore filter로 濾過한 액 20 μ l를 HPLC에 주입하여 Fig. 1과 같은 furosemide peak를 얻었다.

電解質, 滲透壓 및 pH 測定—Na⁺과 K⁺은 flame photometer로 Cl⁻는 chloridometer로 滲透壓은 osmometer로, pH는 pH meter로 測定하였다.

結果 및 考察

排 泄—Prazosin이 furosemide의 排泄에 미치는 影響을 檢討하고자, furosemide의 血中濃度 및 尿中排泄量을 測定한 結果는 Table 1 및 2와 같다. 10分에서 90分까지의 furosemide의 總 尿中排泄量은 furosemide 單獨投與群은 264.18 μ g로 平均投與量의 64.1%가 prazosin配合投與群은 211.09 μ g로 平均投與量의 49.1%가 排泄되어, prazosin 配合投與群에서 排泄의 抑制를 보였다.

Furosemide의 renal clearance를 測定한 結果는 Table 3에서 보는 바와 같이 prazosin 配合投與로 10分 경과시 furosemide 單獨投與群은 15.72 \pm 1.37ml/min인데 비하여 prazosin 配

Table I—Effect of prazosin on plasma concentration of furosemide in rabbits.

min	group	plasma conc. of furosemide (μ g/ml)	
		furosemide (n=6) (2mg/kg)	prazosin+F (n=9) (0.1mg/kg)
0—10		10.84 \pm 0.96	16.73 \pm 2.02*
10—20		4.70 \pm 0.85	6.17 \pm 0.64
20—30		2.71 \pm 0.41	2.90 \pm 0.33
50—60		1.45 \pm 0.17	1.89 \pm 0.16
80—90		1.23 \pm 0.13	1.40 \pm 0.12
Mean \pm S.E.		*P < 0.025	n: number of rabbit

Table II—Effect of prazosin on urinary excretion rate of furosemide in rabbits.

min	group	urinary furosemide ($\mu\text{g}/\text{min}$)	
		furosemide (n=6) (2mg/kg)	prazosin+F (n=9) (0.1mg/kg)
0-10		164.54 \pm 9.95	114.52 \pm 14.97*
10-20		57.99 \pm 5.82	50.66 \pm 4.42
20-30		15.11 \pm 3.64	14.31 \pm 1.94
30-40		9.06 \pm 1.68	10.20 \pm 2.22
40-50		5.98 \pm 1.16	6.97 \pm 1.03
50-60		4.10 \pm 0.91	4.86 \pm 0.73
60-70		2.87 \pm 0.42	3.74 \pm 0.74
70-80		2.47 \pm 0.36	3.09 \pm 0.78
80-90		2.06 \pm 0.30	2.74 \pm 0.72
Mean \pm S.E.		*P<0.025	n: number of rabbit

Table III—Effect of prazosin on the change of the renal clearance of furosemide (ml/min) in rabbits.

group	time (min)				
	0-10	10-20	20-30	50-60	80-90
F(n=6)	15.72 \pm 1.37	9.86 \pm 1.57	5.82 \pm 0.93	2.74 \pm 0.41	1.63 \pm 0.27
P+F(n=9)	10.05 \pm 2.12***	9.60 \pm 1.35	5.92 \pm 1.07	2.78 \pm 0.44	1.53 \pm 0.44
Mean \pm S.E.	***P<0.001		n, number of rabbit		
F, furosemide 2mg/kg i.v.; P+F, prazosin 0.1mg/kg i.v. +furosemide 2mg/kg i.v.					

Table 4—Effect of prazosin on the change of elimination rate constant (β) and biological half life $t_{1/2}$ by furosemide in rabbits.

group	β (min^{-1})	$t_{1/2}$ (min)
F(n=6)	1.03 \times 10 ⁻²	69.68 \pm 6.89
P+F(n=9)	0.96 \times 10 ⁻²	74.94 \pm 5.39
Mean \pm S.E.; n, number of rabbit;		
F, furosemide 2mg/kg i.v.; mean weight, 2.06 \pm 0.08kg		
P+F, prazosin 0.1mg/kg i.v. +furosemide 2mg/kg i.v.; mean weight, 2.15 \pm 0.05kg.		

合投與群은 10.05 \pm 2.12ml/min로 有意한 減少를 나타내었다.

Table 4를 보면 furosemide 單獨投與群의 β -phase에서의 half-life는 69.68 \pm 6.89min를 나타내었으며 prazosin 配合投與群에서는 74.94 \pm 5.39min를 나타내었고, 따라서 排泄速度定數는 prazosin 配合投與群에서 減少를 보였다.

Data 等²⁴⁾은 게에서 furosemide의 pharmacokinetic에 대한 indomethacin의 影響을 HPLC

를 사용하여 調査한 結果, furosemide의 生物學的 半減期가 22分에서 indomethacin 投與로 32分으로 增加하였으며, 血中濃度는 增加하였지만 利尿效果는 減少를 나타내었다고 하였다. 本 實驗에서 HPLC方法으로 測定한 結果는 prazosin 配合投與로 血中濃度가 增加하였고, furosemide의 生物學的 半減期는 69.7分으로 Benet²⁵⁾ 등에 의하여 얻은 70分과 일치하였다. Prazosin 投與로 furosemide의 生物學的 半減期가 增加한 것은 prazosin에 의해 furosemide의 排泄이 抑制됨을 추정할 수 있다.

Beermann 등²⁶⁾은 ³⁵S-labeled furosemide를 靜脈注射한 結果 90分 동안 60~85%의 藥物이 尿中에 排泄되었다고 하였고, Calesnick 등²⁷⁾은 50~90%가 排泄되었으며 renal clearance는 GFR보다 30~50%가 높다고 報告하였다.

本 實驗에서도 平均投與量의 64.1%가 尿中으로 排泄되었으며, renal clearance는 GFR보다 40~70%가 增加되었음을 나타내었다.

利尿-Prazosin前處置가 家兎의 腎機能에 미치는 影響은 Table 5에 나타나 있는 바와 같이 別 變化가 없었다.

Table V—Effect of prazosin (0.1mg/kg) injection on renal function in rabbits.

groups	n	U _{flow} (ml/min)	U _{PH}	U _{elect-exc-rate} (μ Eq/min)			C _{In} (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	Na ⁺ reab. rate(%)
				U _{NaV}	U _{KV}	U _{ClV}			
control	5	0.50 ±0.07	7.95 ±0.16	62.91 ±7.30	7.58 ±0.87	67.55 ±6.47	3.66 ±1.25	11.17 ±3.03	80.12 ±5.75
prazosin	5	0.44 ±0.01	8.04 ±0.04	56.85 ±2.31	7.55 ±0.24	58.95 ±1.30	3.16 ±0.48	9.63 ±1.19	84.01 ±2.15

Mean±S.E.

n: number of rabbit

U_{NaV}, urinary excretion rate of sodium; U_{KV}, urinary excretion rate of potassium;

U_{ClV}, urinary excretion rate of chloride; C_{In}, clearance of inulin;

C_{PAH}, clearance of PAH.

Prazosin이 furosemide의 利尿作用에 미치는 影響을 보면 Fig. 2와 같다.

尿量의 變動은 furosemide 投與後 10分 경과시에 furosemide 單獨投與群은 3.99±0.45ml/min인데 비하여 prazosin 配合投與群은 1.99±0.27ml/min (P<0.01)의 有意性있는 차이를 나타내었고, 20分 경과시까지 有意性있는 減少를 나타내었다. 尿中 Na⁺, K⁺ 排泄量은 10分에서 30分까지 prazosin 配合投與群이 furosemide 單獨投與群에 비해 有意性있는 減少를 보였으며 尿中 Cl⁻ 排泄量은 10分에서 40分까지 prazosin 配合投與群에 있어서 有意性있는 減少를 나타내었다. Na⁺再吸收率 및 clearance의 값들은 Table 6과 같다. furosemide 投與후 furosemide 單獨投與群과 prazosin 配合投與群의 pH를 비교한 결과 別 變化가 없었다.

Table 7에 나타나고 있는 尿量, 尿中電解質 排泄量과 腎臟의 血流力學的 變化와의 相關關係를 보면 C_{In}, C_{PAH}에 대한 U_{Vol}의 비율이 furosemide 單獨投與群과 prazosin 配合投與群에서 서로 비슷함은 尿量의 減少가 GFR과 RPF의 減少에 기인함을 보여주고 있다. 또한 prazosin 配合投與群에서 C_{In}에 대한 Na⁺ 排泄量의 비율은 낮고 K⁺ 排泄量의 비는 높는데 이는

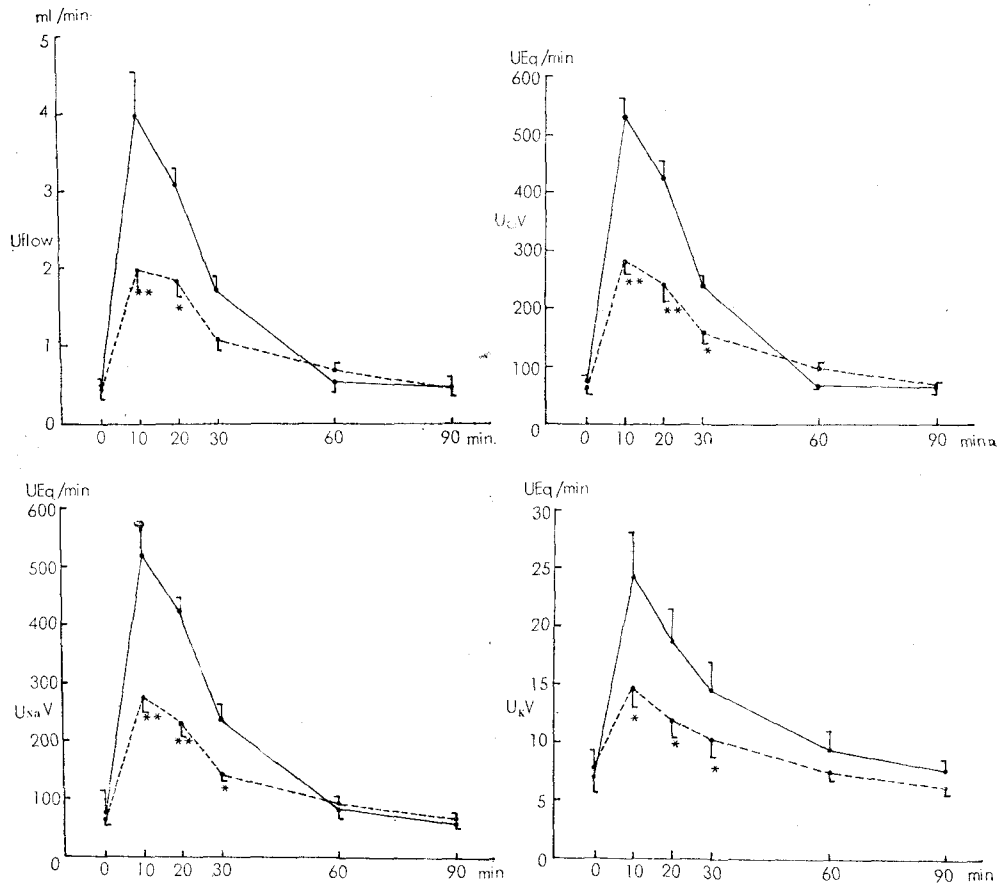


Figure 2—Effect of prazosin on the diuretic action of furosemide in rabbit.
 furosemide (2mg/kg) prazosin+F (0.1mg/kg) *P < 0.05 **P < 0.01

Table VI—Effect of prazosin on the renal function of furosemide in rabbits.

time (min)	drug	C _{In} (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	Na ⁺ reab.rate (%)	C _{osm.} (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)
control	F (n=6)	8.35 ± 1.58	33.26 ± 8.65	92.34 ± 1.38	0.78 ± 0.10	-0.33 ± 0.02
	P+F (n=9)	10.48 ± 0.73	29.20 ± 4.34	92.39 ± 1.08	0.76 ± 0.07	-0.39 ± 0.05
0-10	F	11.14 ± 1.53	26.85 ± 1.90	53.01 ± 4.59	3.62 ± 0.55	-0.08 ± 0.08
	P+F	6.45 ± 0.77*	17.45 ± 1.68*	67.95 ± 4.66	2.32 ± 0.29	-0.35 ± 0.05*
10-20	F	7.81 ± 0.62	18.91 ± 1.51	62.58 ± 5.90	2.97 ± 0.36	-0.17 ± 0.11
	P+F	5.12 ± 0.84	16.21 ± 0.90	64.29 ± 4.77	2.13 ± 0.29	-0.27 ± 0.10
20-30	F	6.05 ± 0.58	16.40 ± 2.14	71.13 ± 2.42	1.86 ± 0.19	-0.14 ± 0.06
	P+F	4.40 ± 0.78	14.85 ± 1.74	66.45 ± 7.04	1.52 ± 0.27	-0.17 ± 0.04
50-60	F	6.17 ± 0.80	13.77 ± 0.91	90.09 ± 2.72	0.84 ± 0.17	-0.26 ± 0.05
	P+F	4.42 ± 0.78	13.43 ± 1.70	85.86 ± 3.78	0.86 ± 0.08	-0.24 ± 0.06
80-90	F	4.43 ± 1.23	18.84 ± 2.77	89.63 ± 1.74	0.65 ± 0.12	-0.19 ± 0.07
	P+F	5.13 ± 0.87	18.58 ± 2.88	90.75 ± 1.06	0.74 ± 0.11	-0.28 ± 0.10

Mean ± S.F.; *P < 0.05; n; number of rabbit;
 F, furosemide 2mg/kg i.v.; P+F, prazosin 0.1mg/kg i.v. + furosemide 2mg/kg i.v.

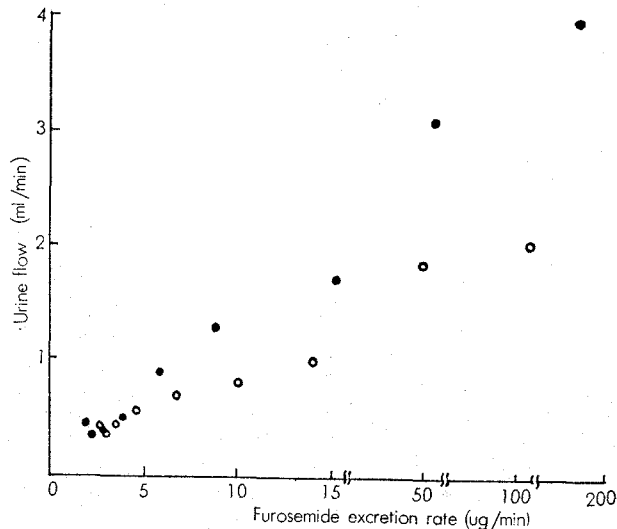
Table. 7—Relationships between changes of urine volume, electrolytes and renal hemodynamics.

Group	U_{vol}/C_{In}	U_{vol}/C_{PAH}	$U_{Na}V/C_{In}$	$U_{Na}V/C_{PAH}$	$U_{K}V/C_{In}$	$U_{K}V/C_{PAH}$
F(n=6)	0.36	0.15	46.68	19.37	2.19	0.91
P+F(n=9)	0.31	0.11	43.71	16.16	2.27	0.84

n, number of rabbit;

F; furosemide 2mg/kg i. v.;

P+F, prazosin 0.1mg/kg i. v. +furosemide 2mg/kg i. v.

**Figure 3**—Relationship between urine flow and urinary excretion rate of furosemide.● Furosemide, $y=0.767+0.022x$ $r=0.909$;○ Prazosin+F, $y=0.582+0.015x$ $r=0.896$.

Na^+-K^+ 교환으로 인해 K^+ 배설이 많아졌음을 나타내고 있다.

尿量과 furosemide 尿中排泄量과의 相關關係는 Fig 3과 같다.

實驗結果에서 보면 prazosin前處置로 인해 正常家兔의 腎機能에 有意性 있는 變化는 일어나지 않는 것으로 나타났으나 furosemide 單獨投與群과 prazosin 配合投與群을 비교해 보면 prazosin 配合投與로 furosemide의 利尿作用이 抑制되어 尿量과 尿中 Na^+ , K^+ , Cl^- 排泄이 減少되어 있다. 또한 GFR 및 RPF가 減少되었고, Na^+ 과 Cl^- 의 除去率이 低下되었으며 osmolar clearance 및 free water clearance의 減少를 나타내었고, Na^+ 再吸收率은 增加되었다. 따라서 prazosin 配合投與群에서 furosemide의 利尿效果가 減少됨은 近位細尿管에서의 Na^+ 再吸收의 增加 및 血流力學的인 變化에 의한 것이라 할 수 있다.

結 論

α -遮斷劑인 prazosin과 furosemide의 藥物相互作用을 檢討하고자 家兔에 prazosin 0.1mg

/kg을 靜脈注射하여 furosemide (2mg/kg i. v.)의 排泄 및 利尿效果를 觀察하였다.

1. prazosin과 furosemide를 配合投與한 結果, furosemide의 血中濃度는 增加하였고, 尿中排泄量과 renal clearance는 減少하였으며, 生物學的 半減期의 增加를 나타내었다.
2. prazosin을 配合投與시 furosemide의 利尿效果를 관찰한 結果, 尿量, 電解質 排泄量, Na^+ 과 Cl^- 除去率 및 GFR과 RPF의 減少를 보였으며 osmolar clearance는 減少하였고 Na^+ 再吸收率은 增加하였다.

以上の 結果로 prazosin 配合投與시 GFR, renal clearance 等の 減少로 인해 尿中排泄이 抑制되어 furosemide의 血中濃度가 增加하였으며, 尿量과 furosemide의 尿中排泄量의 相關關係를 볼 때 기율이 減少하였으므로 prazosin이 furosemide의 Henle's loop에서의 作用機轉을 抑制하여 利尿效果가 減少된 것으로 思料된다.

文 獻

- 1) Hartshorn, E. A., *Handbook of Drug Interaction* 1-3, 1966.
- 2) Cadwallade, E., Hartshorn, A., and Francke, D.E., *Biopharmaceutics and drug interaction in clinical pharmacy*, 146-149, 1971.
- 3) Hook, J.B., Williamson, H.E., *J. Pharm. Exp. Ther.* **148**, 88-93 (1965).
- 4) Fraser, A.G., Cowie, J.F., Lambie, A.J., Robson, J.B., *J. Pharm. Exp. Ther.* **158**, 475-486 (1967).
- 5) Andreasen, F., Mikkelsen, E., *J. Clin. Pharmacol.* **12**, 15-22 (1977).
- 6) Andreasen, F., Pedersen, O.L., Mikkelsen, E., *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, **14**, 237-244 (1978).
- 7) Yakatan, G.J., Maness, D.D., Scholler, J., Novick, W.J. and Doluisio, J.J., *J. Pharm. Sci.* **65**, 1456-1460 (1976).
- 8) Cutler, R.E., Forrey, A.W., Christopher, T.G., Kimpel, B.M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **15**, 588-596 (1974).
- 9) Andreasen, F. and Jakobsen, P., *Acta Pharmacol. et. Toxicol.*, **35**, 49-57 (1974).
- 10) Forrey, A.W., Kimpel, B., Blair, A.D. and Cutler, R.E., *Clin. Chem.*, **20**, 152-158 (1974).
- 11) Hirsch, G.H., Pakuts, A.P. and Bayne, A.J., *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 1943-1946 (1975).
- 12) Kokko, J.P., *Fed. Proc.* **33**, 25-30 (1974).
- 13) Burg, M., Stoner, L., Cardinal, J., and Green, N., *Am. J. Physiol.*, **225**, 119-124 (1973).
- 14) Pettinger, W.A., Mitchell, H.C., *N. Engl. J. Med.*, **292**, 1214-1217 (1975).
- 15) Krogsgaard, A.R., *Acta Med. Scand.*, **CL 4**, 41-51 (1956).
- 16) Brod, J., Fejfar, Z. and Edjferova, M.H., *Acta Med. Scand.*, **148**, 273-290 (1954).
- 17) Chrysant, S.G. and Lavender, A.R., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **218**, 202-222 (1975).

- 18) Ibsen, H., Rasmussen, K., Jensen, H. A., Leth, A., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **38**, 425-429 (1978).
- 19) Bateman, D.D., Hobbs, D.C., Twomey, T.M., Stevens, E.A., and Rawlins, M.D., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **16**, 177-181 (1979).
- 20) Schreiner, G.E., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **74**, 117-120 (1950).
- 21) Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, M., *J. Clin. Invest.*, **24**, 288-293 (1945).
- 22) Lin, E.T., Smith, D.E., Benet, L.Z. and Hoener, B.A., *J. Chromato.* **163**, 315-321 (1979).
- 23) Swezey, S.E., Meffin, P.J. and Blaschke, T.F., *J. Chromato.*, **174**, 469-473 (1979).
- 24) Data, J.L., Rane, A., Gerkens, J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **206**, 431-438(1978).
- 25) Benet, L.Z., *J. Pharmacol. Biopharm.* **7**, 1-27 (1979).
- 26) Beermann, B., Dalen, E., Lindstorm, B. and Rosen, A., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **9**, 57-61 (1975).
- 27) Calesnick, B., Christensen, J.A. and Richter, M., *J. Pharmacol. Exp. Med.*, **123**, 17-22 (1966).