

## 리팜피신과 이소니아지드의 약물상호작용

범진필·최준식

조선대학교 약학대학

(Received September 13, 1986)

### Drug Interaction of Rifampicin and Isoniazid

Jin Pil Burm and Jun Shik Choi

College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwangjoo 500, Korea

**Abstract**—Rifampicin suspension was administered orally at a dose of 34mg/kg to six rabbits after 5, 10 and 20mg/kg pretreatment of isoniazid twice daily for 9 days. The blood level of rifampicin was decreased significantly by isoniazid 10mg/kg 20mg/kg pretreatment. The renal clearance (CLr) of rifampicin was increased by isoniazid 20mg/kg and the biliary clearance (CLb) was increased by isoniazid 10mg/kg and 20mg/kg pretreatment. Elimination rate constant (K) and time to reach maximum concentration (tmax) were increased by isoniazid pretreatment. But half-life and maximum concentration (C max) were decreased. Relative bioavailability was decreased significantly by isoniazid 10mg/kg and 20mg/kg pretreatment.

Rifampicin(이하 RFP)은 *Streptomyces mediterraneus*에서 얻은 rifampicin B에서 유도된<sup>1-2)</sup> 반합성 항생물질이며 isoniazid(이하 INH)와 함께 가장 빈번하게 선택되어지는 항결핵제이다. RFP은 경구투여 후 빨리 흡수되어지며<sup>3)</sup> 간에서 desacetyl-REP으로 대사되어 주로 담즙으로 배설된다.<sup>3)4-7)</sup> RFP은 간에서 약물대사효소 활성의 유도제로 알려져 있으며<sup>2)5)8-14)</sup> 반복투여로 자신의 대사까지 촉진시키므로<sup>13-16)</sup> 다른 병용약물과의 상호작용으로 인한 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설의 변화로 인해 치료효과 및 부작용에 영향을 줄 수 있으므로 임상조제에 있어 투여계획이 고려되어야 한다. RFP와의 상호작용에 대한 보고에는 warfarin<sup>17-20)</sup>, 혈당강하제<sup>21-24)</sup>, 강심배당체<sup>25-28)</sup>, hexobarbital<sup>22)24)</sup>, 경구과립제<sup>4)29-31)</sup>, glucocorticoids,<sup>32-34)</sup> methadane,<sup>35-37)</sup> quinidine,<sup>38)</sup> ethinylloesteradiol,<sup>39)</sup> diazepam,<sup>40)</sup> clofibrate,<sup>41)</sup> disulfiram,<sup>42)</sup> trimethoprim<sup>43)</sup>, antipyrine<sup>22)38)</sup>, probenecid<sup>44-45)</sup>, PAS<sup>46-47)</sup>, ethambutol<sup>48)</sup>, 음식물<sup>49-51)</sup>, carbamazepine<sup>52)</sup>, vitamin D<sup>52)</sup>, dapsone<sup>53)</sup> 등이 있으며, INH병용투여로 desacetyl-RFP 배

설의 증가로 혈중농도에 영향<sup>8)</sup>을 주었다는 보고는 있으나 자세한 기전은 알려지지 않았다. 또 INH는 RFP의 혈중농도 및 요중배설에 영향을 주지 못했다고 한다<sup>54)</sup>.

INH는 일반적으로 약물대사의 비경쟁적 억제제로 작용하여 병용약물의<sup>40)50)55-58)</sup> 대사를 억제하여 혈중농도를 증가하여 독성을 나타내나, 동물실험에서 INH용량증가에 따라 이러한 대사가 반대현상<sup>59)</sup>을 나타내기도 한다. 저자들은 INH를 전 처리한 후 RFP의 혈중농도, 요중 및 담즙배설 등의 변화를 검토하였다.

### 실험 방법

시약 및 기기—시약으로는 rifampicin(유한양행), isoniazid(Sigma), isoamyl alcohol(純正化學), urethane(半井化學), 생리식염수(중외제약), heparine(Sigma), GOT, GPT set(한국시약), sodium-carboxymethylcellulose(純正化學)을 사용하였고, 기기로는 spectronic 21 UVD spectrophotometer(Bauch and Lomb), syringe infusion pump

(Sage), centrifuge (H-77c), magnetic stirrer (Dong Yang Lab)등을 사용하였다.

**실험동물**—일정한 조건하에서 사육한 체중 2kg 전후의 웅성 가토를 실험전 약 36시간 절식시킨 후 25% 우레탄을 피하주사하여 마취시키고, 고정대위에 고정시킨 후 하복부를 정중선을 따라 절개하여 방광을 노출 시킨 후 양측 요관에 폴리에틸렌 튜브를 삽입하고, 또한 상복부를 절개하여 총담관에 튜브를 삽입하여 1시간 간격으로 8시간까지의 요와 담즙을 각각 채취하였다. 혈액은 우측 대퇴동맥에서 약물투여 후 15분에서 8시간까지 1ml씩을 채취하였으며 생체항등성을 유지하기 위해서 채혈양 만큼의 생리식염수를 infusion pump로 귀정맥으로 주입하였고 가토 체온을 유지하기 위해서 백열등을 조명하여 가온하였다.

**약물투여 및 RFP 정량**—실험동물을 RFP 단독 투여군(대조군)과 INH 전처리 후 RFP 투여군(전처리군)에서 각각 6마리를 1군으로 하였다.

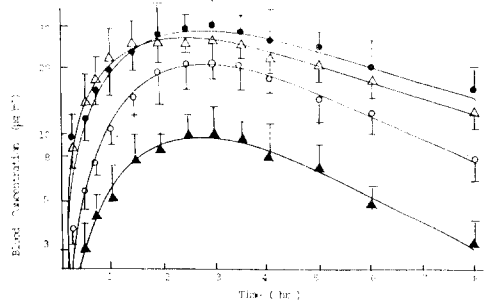
전처리군에는 0.5% INH용액을 하루 2차례씩 9일동안 5, 10, 20mg/kg의 용량으로 각각 경구 투여한 후 마지막 투여 12시간 후 RFP 300mg을 0.25% CMC-Na용액 100ml에 magnetic stir로 잘 혼합한 후 30mg/kg으로 경구투여하였다. 혈액과 요 및 담즙 중 RFP 농도는 Sunabara방법에<sup>60)</sup> 의해 isoamyl alcohol로 추출한 후 300rpm에서 10분간 원심분리하여 유기용매층을 475mm에서 흡광도를 측정하였으며 GOT는 실험이 끝난 후 혈액을 채취하여 측정하였다.

**약물속도론적 파라메타 분석**—1-컴파트먼트 모델에 의한 RFP의 해석은 log혈중농도-시간곡선을 다음식에 fitting하여 K(소실속도정수), A(y절편) 및 Ka(흡수속도정수)를 구한 후 이로부터 체내속도론의 각 파라메타를 구했다.

$$C=A(e^{-Ka}-e^{-Kt})$$

**실험 결과**

**INH전처리에 의한 RFP 혈중농도의 변화**—RFP단독투여 및 INH전처리 후 RFP의 혈중농도 곡선은 Fig. 1과 같았다. INH 전처리 용량을



**Fig.1**—Effect of isoniazid pretreatment twice daily for 9 days on the blood concentration of rifampicin administered orally(30mg/kg) in rabbits. Each point represents the mean±S.E of 6 experiments.  
●—● RFP(control), △—△ INH 5mg/kg, ○—○ INH 10mg/kg, ▲—▲ INH 20mg/kg pretreatment.

늘어감에 따라 RFP혈중농도는 감소하였다.

**INH전처리에 의한 RFP의 요중배설의 변화**—INH전처리 후 RFP의 신클리어런스변화는 Table I과 같았다. INH 5, 10mg/kg 전처리 후 RFP의 신클리어런스는 단독투여군에 비해 유의성이 없었으나, 20mg/kg 전처리 후의 RFP의 8시간까지의 평균 신클리어런스는 0.90ml/min으로 대조군의 0.41ml/min에 비해 유의성있게 (p<0.05) 있게 증가되었다.

**INH전처리에 의한 RFP의 담즙배설의 변화**—INH전처리 후 RFP의 담즙배설 클리어런스변화는 Table II와 같았다. INH전처리 후 담즙배설 클리어런스는 대조군에 비해 모두 감소되었다. 특히 INH 10, 20mg/kg 전처리 후 RFP의 8시간까지의 평균 담즙배설 클리어런스는 각각 0.81 1.77ml/min으로 단독투여군의 0.39ml/min에 비해 각각 유의성있게 (p<0.05) 증가되었다.

**INH전처리에 의한 RFP의 약물속도론적 파라메타의 변화**—INH전처리 후 RFP의 약물속도론적 파라메타는 Table III과 같았다. 흡수속도정수(Ka)는 INH 5mg/kg전처리군에서만 약간 증가하였으나, 소실속도정수(K)는 전처리군 모두 증가하였으며 특히 INH 20mg/kg 전처리군에서 대조군의 2배 이상 유의성있게 증가하였다. 반감기(t<sub>1/2</sub>)는 INH 용량증가에 따라 더욱 단축되었다. 최고혈중농도 도달시간(t<sub>max</sub>)는 INH

**Table I**-Effect of isoniazid pretreatment twice daily for 9 days on the renal clearance ( $CL_r$ ) of rifampicin (30mg/kg) administered orally in rabbits.<sup>a)</sup>

Time(hr)	Control	INH Pretreatment		
		5mg/kg	10mg/kg	20mg/kg
0~1	0.30±0.04	0.25±0.05	0.34±0.06	0.59±0.19*
1~2	0.32±0.05	0.28±0.05	0.29±0.05	0.51±0.14
2~3	0.40±0.09	0.33±0.03	0.30±0.06	0.53±0.17**
3~4	0.36±0.06	0.39±0.30	0.40±0.12*	0.72±0.17
4~5	0.39±0.08	0.54±0.04	0.47±0.10	1.09±0.34*
5~6	0.43±0.06	0.60±0.08	0.59±0.11	1.42±0.29*
6~8	0.65±0.12	0.46±0.05*	0.51±0.10**	1.43±0.39**
Mean	0.41±0.07	0.40±0.05	0.42±0.09	0.90±0.24*

a) Mean±S.E. of 6 experiments. \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ . b) Calculated from RFP excreted in urine ( $C_uV$ ) and plasma RFP concentration ( $C_p$ ),  $CL_r=C_uV/C_p$ .

**Table II**-Effect of isoniazid pretreatment twice daily for 9 days on the apparent biliary clearance ( $CL_b$ ) of rifampicin administered orally in rabbits.<sup>a)</sup>

Time (hr)	Control	INH Pretreatment		
		5mg/kg	10mg/kg	20mg/kg
0~1	0.24±0.05	0.21±0.03	0.46±0.15	0.79±0.17*
1~2	0.30±0.07	0.21±0.03	0.34±0.11	0.89±0.22*
2~3	0.37±0.13	0.33±0.03	0.41±0.10	1.23±0.24*
3~4	0.45±0.11	0.35±0.04	0.62±0.18	1.34±0.33*
4~5	0.42±0.10	0.40±0.05	1.13±0.23*	2.10±0.36**
5~6	0.43±0.09	0.56±0.10	1.17±0.15**	3.26±0.44*
6~8	0.54±0.09	0.78±0.22	1.52±0.23*	2.76±0.78*
Mean	0.39±0.09	0.41±0.07	0.81±0.16*	1.77±0.36*

a) Mean ± S.E. of 6 experiments. \* $p<0.05$ . \*\* $p<0.01$ . b)  $CL_b=Ch \cdot V/C_p$ , where  $C_b$  is apparent concentration of RFP in bile, and  $V$  is volume flow of bile juice per minute.

5mg/kg 전처리군에서 단독투여군에 비해 약간 단축되었으나 10mg/kg이상 전처리군에서는 연장되었으며, 최고혈중농도( $C_{max}$ )는 INH전처리군 모두 감소하였으며 INH 용량증가에 따라 더욱 감소하였다.  $AUC^{0-\infty}$ 에 따른 상대적 생체내 이용율은 INH 10mg/kg 이상에서는 유의성있게 감소되었다. INH전처리에 따른 간장장해 정도(GOT)를 검토하였으나 유의성있는 증가는 없었다.

## 고 찰

INH를 9일동안 전처리한 후 RFP의 흡수에 음

식물의 영향을<sup>13) 49~51)</sup> 배제하기 위해 약 36시간 절식시킨 후 혈중 RFP의 농도의 변화(Fig.1)는 INH 5mg/kg전처리군에서 단독투여에 비해 처음에 약간 증가되었으나 별 영향을 주지 못했다. 이것은 Uoren 등<sup>54)</sup>의 INH가 RFP의 혈중농도에 영향을 주지 못했다는 보고와 일치하였다. 그러나 INH 10mg/kg이상의 전처리에서는 RFP의 혈중농도가 유의성있게 감소하였다. 이러한 INH 용량증가에 따른 RFP의 혈중농도 감소의 원인을 규명하기 위해 요중및 담즙배설을 검토하였다.

RFP의 8시간까지의 평균 신클리어런스(Table I)는 INH 20mg/kg 전처리군에서만 유의성있

**Table III**-Effect of isoniazid pretreatment twice daily for 9 days on the pharmacokinetic parameters of rifampicin administered orally in rabbits.<sup>a)</sup>

Parameter	Control	INH Pretreatment		
		5mg/kg	10mg/kg	20mg/kg
Ka(hr <sup>-1</sup> )	1.4587+0.2259	1.5669+0.2112	1.1314+0.3114	0.7309+0.1028
K(hr <sup>-1</sup> )	0.1110+0.0242	0.1260+0.0248	0.1571+0.0324	0.2291+0.0191*
t <sup>1/2</sup> (hr)	6.24+0.54	5.50+0.62	4.41+0.84	3.02+0.42*
t <sub>max</sub> (hr)	1.91+0.21	1.76+0.43	2.03+0.32	2.31+0.19
C <sub>max</sub> (μg/ml)	31.0+4.21	29.0+4.21	21.6+2.92	7.7+0.11**
AUC(μg/ml.hr) <sup>b)</sup>	184.5+2.49	168.7+24.7	116.4+18.4*	46.8+5.8**
R.B(%) <sup>c)</sup>	100.0	91.4+15.2	62.8+10.2*	25.4+5.8**
GOT(Karmen unit)	43.0+5.69	47.8+9.12	51.5+16.50	49.5+12.60

a) Mean+S.E of 6 experiments. \*p<0.05, \*\*p<0.01. b) Calculated by trapezoidal rule. c) Relative bioavailability was calculated by (AUC pretreatment)/(AUC control)×100.

게 증가하였고 담즙배설 클리어런스(Table II)는 INH 10mg/kg 전처리군에서 약 2배, 그리고 20mg/kg에서 약 4.5배로 유의성있게 증가하였다. 이것은 INH가 약물대사의 비경쟁적 억제제로 작용하지 않고 오히려 10mg/kg이상의 고용량에서는 반대로 대사유도제<sup>59)</sup>로 작용하여 desacetyl-RFP으로의 대사를 촉진시켜 담즙배설이 증가된 탓일 가능성도 있다고 생각된다.

흡수속도정수 (Ka)는 INH 10mg/kg이상 전처리에서 감소되었으나 소실속도정수(K)는 10mg/kg에서 단독투여군에 비해 1.5배, 20mg/kg에서 2배이상 증가하였다. 이것은 Mouton등<sup>8)</sup>의 INH 병용에 의해 소실속도정수가 증가하였다는 보고와 일치하였다. 최고혈중농도 도달시간(t<sub>max</sub>)은 INH 5mg/kg 전처리군에서 약간 단축되었으나 최고 혈중농도(C<sub>max</sub>)는 INH전처리로 모두 감소하였다.

Trapezoidal rule<sup>61)</sup>에 따라 계산된 AUC<sup>0-∞</sup>는 INH 10, 20mg/kg 전처리군에서 각각 37, 75%로 유의성있게 감소하였다. 이것은 Mouton등<sup>8)</sup>의 INH가 RFP의 혈중농도에 영향을 주어 RFP의 AUC<sup>0-∞</sup>가 약 26% 감소하였다는 보고와 일치하였다. AUC<sup>0-∞</sup>를 비교하여 구한 상대 생체 내이용율은 INH 10mg/kg이상 전처리에서 유의성있게 감소되었다.

INH 전처리로 인한 간장장애 유발 여부를 검

토하였으나 유의성이 없었다. INH와 RFP은 장기간투여로 간장장애 일으키며<sup>29) 62-63)</sup> 특히 이 두 약물의 병용투여시 잘 나타나지만<sup>54) 64-65)</sup> 그 정도는 심하지 않다고<sup>66)</sup> 한다.

또한 INH는 단백결합을 거의 하지 않으며<sup>67)</sup> INH가 RFP의 단백결합에 영향을 주지 않는다는<sup>68)</sup> 보고가 있으므로 고려하지 않았다.

이상의 결과를 통해 볼 때 INH병용시 RFP의 체내동태가 변화함에 유의해야할 것으로 사료된다.

## 결 론

INH를 5, 10, 및 20mg/kg의 용량으로 1일 2회 9일간 경구투여한 뒤 경구투여된 RFP의 체내동태는 다음과 같이 변화하였다.

1. INH 10mg/kg이상전처리에서 RFP의 혈중농도는 유의성있게 감소하였다.

2. 이러한 원인은 RFP요중배설이 INH 20mg/kg 전처리에서, 그리고 담즙배설이 INH 10, 20mg/kg전처리에서 유의성있게 증가되었기 때문이다.

3. 이러한 결과로 RFP의 소실속도정수는 증가하였으며 반감기와 최고혈중농도 및 상대생체 내이용율이 감소하였다.

## 문헌

- 1) Grayson, M.: *Antibiotics, Chemotherapeutics and antibacterial agents for disease control*. John Wiley and Sons Inc. (1982).
- 2) Oppolzer, W., and Prelog, V.: *Helv. Chim. Acta.* **56**, 2287 (1973).
- 3) Furesz, S., Scotti, R., Pallanza, R. and Mapelli, E.: *Hefte*, **5**, 534 (1968).
- 4) Skolnick, J.L., Stoler, B.S., Katx, D.B. and Anderson, W.H.: *JAMA*, **236**, 1382 (1976).
- 5) Kenny, M.T. and Strates, B.: *Drug Metab. Rev.* **12**, 159 (1981).
- 6) Nakagawa, H., Umene, Z. and Sunabara, S.: *Kekkaku*, **56**, 12 (1981).
- 7) Gilman, A.G., Goodman, L.S. and Rall, T.W.: *The Pharmacological basis of Therapeutics*, 7th Ed., p.1199 (1985).
- 8) Mouton, R.P., Mattie, H., Swart, K., Kreukneit, J. and Dewael, J.: *J. Antimicrob. Chemother.* **5**, 447 (1979).
- 9) Remmer, H., Schoene, B. and Fleischmann, R. A.: *Drug Metab.* **1**, 224 (1973).
- 10) Passayre, D. and Mezel, P.: *Biochem. Pharmacol.* **25**, 943 (1976).
- 11) Jezequel, A.M., Orlandi, F. and Tencooi, L.T.: *Gut*, **12**, 984 (1971).
- 12) 河野晴一, 羽田文四郎, 土屋俊品, 久保博昭, 小林良江, *臨床藥理* **13**, 403 (1982).
- 13) Acocella, G.: *Clin. Pharmacokinet.* **3**, 108 (1978).
- 14) Acocella, G., Lamarina, A., Nicolis, F.B., Pagani, V. and Segre, G.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **5**, 111 (1972).
- 15) Furesz, S.: *Antibiot. Chemother.* **16**, 316 (1970).
- 16) Curci, G., Bergamin, N., Veneri, F.D., Ninni, A. and Nitti, V.: *Ann. Clin. Res.* **3**, 277 (1971).
- 17) O'Reilly, R.A.: *Ann. Intern. Med.* **81**, 337 (1974).
- 18) Michot, F., Bürgi and Büttner, J.: *Schweiz. Med. Wscher.* **100**, 583 (1970).
- 19) Self, T.H. and Mann, R.B.: *Chest* **67**, 490 (1975).
- 20) John, A.R. and Mark, E.: *Ann. Intern. Med.* **82**, 224 (1975).
- 21) Syvälahti, E.K.G., Pihlajamäki, K.K. and Iisalo, E.J.: *Lancet* **2**, 232 (1974).
- 22) Breimer, D.D., Zilly, W. and Richter, E.: *Clin. Pharmacol. Ther.* **21**, 470 (1977).
- 23) Self, T.H. and Morris, T.: *Chest* **77**, 800 (1980).
- 24) Zilly, W., Breimer, D.D. and Richter, E.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **11**, 287 (1977).
- 25) Novi, C., Bissoli, F., Simonat, V., Volpini, T., Baroli, A. and Vignati, G.: *JAMA*, **244**, 2521 (1980).
- 26) Boman, G., Flasson, K. and Odarcederlof, I.: *Brit. J. Clin. Pharmacol.* **10**, 89 (1980).
- 27) Poor, D.M., Self, T.H. and Davis, H.L.: *Arch. Intern. Med.* **143**, 599 (1983).
- 28) Houin, G. and Tillement, J.P.: *Int. J. Clin. Pharmacol.* **16**, 150 (1978).
- 29) Reimers, D. and Jezek, A.: *Prax. Pneumal.* **25**, 255 (1971).
- 30) Cohn, H.D.: *J. Am. Med. Assoc.* **228**, 828, (1974).
- 31) Laengner, H. and Detering, K.: *Lancet* **2**, 600 (1974).
- 32) Gary, A.B., Jesus, H.D., Walter, F.P. and Lee, A.H.: *JAMA* **236**, 1958 (1976).
- 33) Simos, A., Koutoulidis, C., Assikis, I. and Trapopoulos, G.: *Therapie*, **33**, 527 (1978).
- 34) Maisey, D.N., Brown, R.C. and Day, J.L.: *Lancet* **2**, 896 (1974).
- 35) Garfield, J.W., Kreek, M.J. and Giusti, L.: *Am. Rev. Resp. Dis.* **111**, 926 (1975).
- 36) Kreek, M.J., Garfield, J.W., Gutjahr, C.L. and Giusti, L.M.: *N. Eng. J. Med.* **294**, 1104 (1976).
- 37) Kreek, M.J., Garfield, J.W., Gutjahr, C.L., Bowen, D., Field, F. and Rothschild, M.: *Am. Rev. Resp. Dis.* **111**, 926 (1975).
- 38) Barima, Y.T. and Carruthers, S.G.: *Clin. Pharmacol. Ther.* **27**, 290 (1980).
- 39) Bolt, H.M., Bolt, M. and Kappus, H.: *Acta. Endocrinologica.* **85**, 189 (1977).
- 40) Ochs, H.R., Greenblatt, D.J., Roberts, G. and Dengler, H.J.: *Clin. Pharmacol. Ther.* **29**, 671 (1981).
- 41) Houin, G. and Tillement, J.P.: *Int. J. Clin. Pharmacol.* **16**, 150 (1978).
- 42) Rothstein, E.: *JAMA* **219**, 1216 (1972).
- 43) Hamilton-Miller, J.M.T. and Brumfitt, W.: *J.*

- Antimicrob. Chemother.* 2, 181 (1976).
- 44) Allan, B.W. and Ellard, G.A.: *Lancet* 2, 1309 (1975).
- 45) Fallon, R.J. and Allan, G.W.: *Lancet* 2, 792 (1975).
- 46) Boman, G., Hanngren, A., Malmberg, A.S., Borga, O. and Sjoqvist, F.: *Lancet* 1, 800 (1971).
- 47) Boman, G., Lundgren, P. and Stjernström, G.: *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 8, 293 (1975).
- 48) Zierski, M.: *Am. Rev. Resp. Dis.* 111, 926 (1975).
- 49) Shim, C.K. and Lee, J.U.: *Arch. Pharm. Res.* 8, 177 (1985).
- 50) Siegler, D.I. Burley, D.M., Bryant, M., Citron, K.M. and Standen, S.M.: *Lancet* 2, 197 (1974).
- 51) Kebearle, H.: *Acta. Pharmacol. Suppl.* 3, 29 (1971).
- 52) American Medical Association.: *AMA Drug Evaluation* 5th ed. W.B. Saunders Company (1983).
- 53) Gelber, R.H., Gooi, M.C. and Rees, R.J.W.: *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 18, 330 (1975).
- 54) Uorens, J., Serrano, R.J. and Sanchez, R.: *Chemotherapy* 24, 97 (1978).
- 55) Kutt, H., Brennan, R., Degejia, H. and Verebely, K.: *Ann. Rev. Respir. Dis.* 101, 378(1970).
- 56) Miller, R. R., Porter, J. and Greenblatt, D.J.: *Chest* 75, 356 (1979).
- 57) Valsalan, V.C. and Cooper, G.L.: *Br. Med. J.* 285, 261 (1982).
- 58) Ochs, H.R. and Greenblatt, D.J.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 33, 241 (1983).
- 59) Gibaldi, M.: *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics.* p.145 (1979).
- 60) Sunabara, S. and Nakagawa, H.: *Chest* 61, 526 (1972).
- 61) Gibaldi, M. and Perrier, D.: *in Pharmacokinetics* (J. Swarbrick, ed) vol 1, Marcel Dekker, New York p.293 (1975).
- 62) Stead, W.W. and Texter, E.C.: *Ann. Intern. Med.* 79, 125 (1973).
- 63) Scheur, P.J., Summerfield, J.A., Lal, S. and Sherlock, S.: *Lancet* 1, 421 (1974).
- 64) Lees, A.W., Allan, G.W., Smith, J., Tyrrell, W. F. and Fallon, R.J.: *Tubercle* 52, 182 (1971).
- 65) Lal, S., Singhal, S.N., Burley, D.M. and Crossley, G.: *Br. Med. J.* 1, 148 (1972).
- 66) Baron, D.N. and Bell, J.L.: *Tubercle* 55, 115 (1974).
- 67) Jenne, J.W. and Beggs, W.H.: *Am. Rev. Resp. Dis.* 107, 1013 (1973).
- 68) Boman, G. and Rinberger, V.A.: *Eur. J. Clin. Pharm.* 7, 369 (1974).