

그리세오폴린-페노바르비탈 상호작용(II) Rat 에 있어서 페노바르비탈 전처리가 그리세오폴린의 장·간순환에 미치는 영향

高翊培·李用福

전남대학교 약학대학
(1987년 1월 12일 접수)

Griseofulvin-Phenobarbital Interaction(II) Effects of Phenobarbital Pretreatment on Enterohepatic Recirculation of Griseofulvin in Rats

Ik-Bae Koh and Yong-Bok Lee

College of Pharmacy, Chonnam National University
(Received January 12, 1987)

Effects of phenobarbital pretreatment on the pharmacokinetics of enterohepatic recirculating griseofulvin were investigated by comparing normal to bile duct cannulated rats and also the effects of enhanced endogenous bile flow on the absorption of griseofulvin were studied by means of *in situ* recirculation method in phenobarbital-pretreated rats. Phenobarbital was administered orally for five days at the dose of 75 mg/kg/day. The influence of phenobarbital pretreatment on the absorption rate constant, area under the plasma concentration-time curve, maximum plasma concentration of orally administered griseofulvin was not found in bile duct cannulated rats. Decreased absorption clearance and apparent partition coefficient of griseofulvin in accordance with the amount of endogenous bile juice seemed to be due to the decrease of thermodynamic activity of griseofulvin as bile forms the micelle with griseofulvin.

griseofulvin(이하 GF로 약함)과 phenobarbital(이하 PB로 약함)의 상호작용에 대하여 高 등¹⁾은 PB를 전처리하였을 때 GF의 절대 생체이용율이 감소하였으나 전신 클리어런스에는 변화가 없었던 것으로 보아 그 상호작용은 PB에 의한 GF 대사효소 유도효과라기보다는 흡수저해에 기인된 것임을 밝힌 바 있다. 외인성 담즙산염 또는 계면활성제가 GF 흡수율속단계인 용출속도를 증가시킨다는 보고²⁻⁵⁾는 있으나 내인성 담즙산염이 GF 흡수에 미치는 영향에 대해서는 아직 보고된 바가 없을 뿐만 아니라 GF의 장·간순환에 미치는 PB의 효과에 대해서도 밝혀진 바가 없다. 따라서, GF의 흡수에 미치는 PB 전처리로 인해 증가된 담즙유당(담즙산염의 분비량은 감소)^{6,7)}의 영

향을 구명하기 위하여 rat의 담도에 삽관한 군과 대조군에 대한 약물속도론적 파라메타를 구하였으며, *in situ* 연속관류법에 의해 GF의 흡수에 미치는 내인성 담즙산염의 영향에 대하여 검토하였다.

실험방법

시약 및 기기

griseofulvin(Sigma), phenobarbital(K.P. IV), polyethylene glycol 400과 polysorbate 80 및 phenol red(Junsei Chemical Co., 일본)를 사용하였으며 분석기기로서 spectrofluorometer (Perkin-Elmer, LS-5), high pressure liquid

chromatograph(Pye-Unicam, PU 4850)를 사용하였다.

실험동물

체중 250~350g의 웅성 Wistar rat(서울대 병원 실험동물사육실)를 각 실험군으로 분류하여 물과 사료(제일사료사)를 자유로이 공급하면서 격리된 장소에서 동일조건으로 2주일 이상 사육하여 사용하였다.

실험동물의 전처리

PB 750 mg을 생리식염수 36 ml에 현탁시킨 현탁액을 rat kg 당 3.6 ml씩 ball tipped needle(Stoelting 사, 미국)을 사용하여 하루에 한번씩 5일간 GF 투여 24시간 전까지 경구투여한 PB 전처리군과, 같은 방법으로 PB 현탁액 대신 생리식염수만을 경구투여한 대조군으로 나누어 실험하였으며, GF를 정맥투여한 대조군과 PB 전처리군을 각각 GF(*i.v.*), PB-GF(*i.v.*)라 하고 경구투여한 대조군과 PB 전처리군을 각각 GF(*p.o.*), PB-GF(*p.o.*)라고 표시하였고, *in situ* 연속관류실험에서는 대조군을 GF(*situ*), PB 전처리군을 PB-GF(*situ*)라 하였으며, 각군 공히 담도삽관군은 GF(*i.v.-can.*), PB-GF(*i.v.-can.*), GF(*p.o.-can.*), PB-GF(*p.o.-can.*), GF(*situ-can.*), PB-GF(*situ-can.*)이라 각각 표시하였다.

경구 및 정맥투여 실험

24시간 절식시킨 상기 전처리 실험동물을 가볍게 에테르 마취시킨 후 왼쪽 대퇴 동맥 정맥에 PE-50 폴리에틸렌관(Intramedic[®], Clay Adams 사)을 삽입하고, 담도삽관군에 대하여는 정중선을 개복하여 담도에 별도로 PE-10 폴리에틸렌관을 삽입하였으며 절개부분을 봉합견사를 사용하여 봉합한 다음, 당 교실에서 제작한 Bollman-type restraint device에 옮겨 마취에서 깨어난 후 다음 실험을 행하였다.

경구투여군은 GF 1g을 0.5% Tween 80 36 ml에 현탁시킨 현탁액을 rat kg 당 3.6 ml씩을 ball tipped needle을 사용하여 경구투여한 후 왼쪽 대퇴동맥에 삽입된 삽입관으로부터 혈액 약 0.3 ml를 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 720, 960분에 채혈하였으며, 정맥투여

군은 GF 100 mg을 polyethylene glycol 400 50 ml에 녹여 rat kg 당 2 ml씩을 왼쪽 대퇴정맥에 삽입된 삽입관을 통하여 1분간에 걸쳐 서서히 주입하였으며, 왼쪽 대퇴동맥에 삽입된 삽입관으로부터 혈액 약 0.3 ml를 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480분에 채혈하였고, 담도삽관군에 대하여는 GF 투여 이후 30, 60, 120, 180, 240분에 분비된 담즙유량을 측정하였다. 실험도중의 실험을 보상해 주기 위하여 생리식염수 일정량을 왼쪽 대퇴정맥의 삽입관을 통해 공급하여 주었으며, 전 실험기간 동안 체온을 유지토록 하여 주었다.

In Situ 연속관류 흡수실험

24시간 절식시킨 상기 전처리 실험동물을 가볍게 에테르 마취시켜 배위고정한 후 정중선을 개복하여 순환펌프(Eyela, MP3, 일본)의 한쪽 끝에 연결된 실리콘관(Eyela, 2.7 mm i.d., 일본)의 첫 번째 관을 위 유문부에 담즙의 유출이 방해받지 않도록 삽입하고 두 번째 관은 그로부터 약 20cm 떨어진 곳에 삽입하여 봉합견사로 결찰한 이후 관주액⁹⁾으로 2번 세척⁹⁾하고 pH 6.2 Sørensen 동장인산염완충용액내 GF가 23 μ M 녹아 있는 관류액으로 또 다시 2번 세척하였다. 순환펌프의 다른 한쪽 끝은 열판자석식 교반기(ThermoLyne, Nuova 7, 미국) 위의 눈금이 표시된 reservoir(부피 50 ml)에 연결하여 온도는 $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 관류속도는 매분당 6.5 ml로 전 실험기간 동안 일정하게 유지시켰으며, 관류가 시작된 이후 3분이 지난 다음을 0분으로 하여 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120분에 관류액 일정량을 취하였고, 수분 흡수를 보정하기 위하여 동일조건에서 phenol red를 이용한 예비실험을 행하였다. 담도삽관군은 담도에 PE-10 폴리에틸렌관을 삽입하여 담즙을 채외로 배출시키고 상기와 같은 실험을 행하였으며, 각군 모두 관류가 끝난 후 곧바로 양쪽 결찰부분을 잘라 관주액⁹⁾으로 잘 세척한 다음 알루미늄 접시에 옮겨 105°C에서 48시간 건조시켜 그 건조중량을 정확히 측정하여 Grisafe 등¹⁰⁾의 방법에 따라 구한 흡수 클리어런스값을 건조중량으로 normalization 하였다.

유수분배계수의 측정

benzene 과 pH 6.2 Sørensen 등장 인산염완충액을 동용량비로 혼합하여 잘 교반시켜 48시간 방치하고 상층의 benzene 을 취하여 상기 완충액내 GF 5.67 μM 및 내인성 담즙이 0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.5, 1.0%(v/v) 녹아 있는 같은 부피의 용액에 대하여 유수분배계수를 측정하였으며 절보기 분배계수(P_a)는 다음 수식에 따라 구하였다.

$$P_a = \frac{\text{유층의 GF 농도}}{\text{수층의 GF 농도}}$$

GF의 정량

혈장중 GF의 정량은 高 등¹¹⁾의 HPLC 방법을 사용하여 정량하였으며, 관류액중의 GF의 농도 및 수층의 GF의 농도는 Carrigan 등^{11,12)}의 형광 분석법을 이용하여 정량하였다.

약물속도론적 파라메타의 해석

경구 또는 정맥투여된 이후의 혈장중 GF의 농도변화는 MULTI 프로그램¹³⁾을 사용하여 각각 1-컴파트먼트 모델과 2-컴파트먼트 모델로 해석하여 그 파라메타를 구하였다.

실험결과 및 고찰

경구 및 정맥투여시의 약물속도론적 파라메타

각 군의 혈장중 약물농도의 시간에 대한 추이는 Fig.1 및 2와 같으며, 이들 실선은 MULTI 프로그램¹³⁾을 써서 마이크로컴퓨터(PC-8001, NEC사)를 사용하여 계산한 값들을 나타내고, 이들 데이터로부터 얻은 약물속도론적 파라메타는 각각 Table I 및 II와 같았다.

GF의 경구투여시 담즙의 존재는 혈장중 농도곡선하면적(AUC), 최고혈장중농도(C_{max}) 및 절대생체이용율(F)을 유의성(p<0.005) 있게 증가시켰고 최고혈장중농도 도달시간(T_{max})을 유의성(p<0.005) 있게 감소시켰으며, 담즙이 존재하지 않는 경우 PB 전처리 영향이 없었던 것으로 보아 GF와 PB의 상호작용에 담즙이 가장 큰 영향을 미치고 있다고 사료되며 PB 전처리군에서 담즙이 존재하더라도 흡수속도정수(K_a)는 차이가 없었지

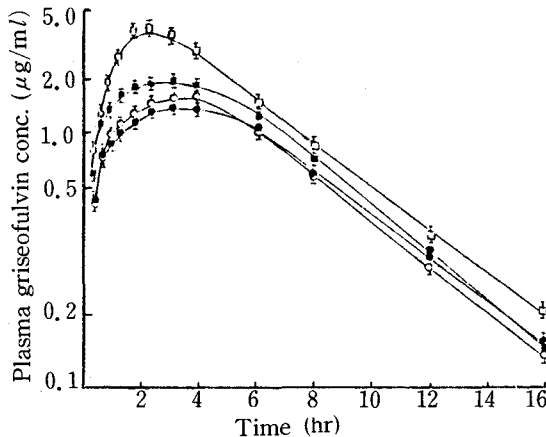


Figure 1—Mean plasma griseofulvin levels versus time following oral administration of 100 mg/kg in 0.5% Tween 80 to rats. Each solid curve was calculated by MULTI¹³⁾ on 1-compartment open model. Error bars represent the standard error of the mean.

Key: □, GF(p.o.); ■, PB-GF(p.o.); ○, GF(p.o.-can.); ●, PB-GF(p.o.-can.)

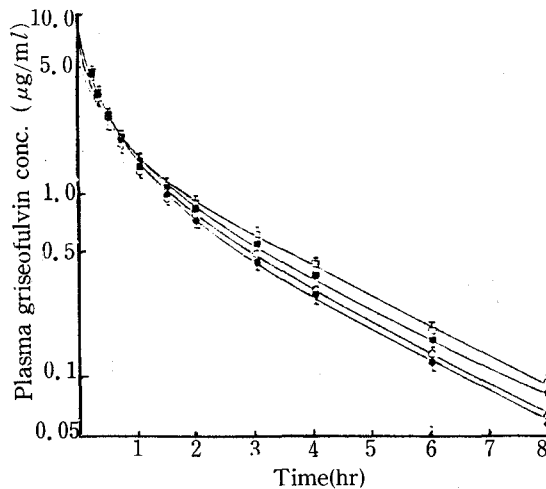


Figure 2—Mean plasma griseofulvin levels versus time following intravenous administration of 4 mg/kg in polyethylene glycol 400 to rats. Each solid curve was calculated by MULTI¹³⁾ on 2-compartment open model. Error bars represent the standard error of the mean.

Key: □, GF(i.v.); ■, PB-GF(i.v.); ○, GF(i.v.-can.); ●, PB-GF(i.v.-can.)

만 대조군에서 K_a가 증가하였을 뿐만 아니라 AUC 및 C_{max}의 증가비율과 T_{max}의 감소비율이 PB 전처리군보다 큰 변화를 나타낸 것은 PB 전처

Table I—The Effect of Bile Duct Excision on the Pharmacokinetic Parameters of Oral Administered Griseofulvin #.

Parameters	GF (p. o.)	GF (p. o. -can.)	PB-GF (p. o.)	PB-GF (p. o. -can.)
K_a (min^{-1})	$9.1(\pm 0.8) \times 10^{-3}$	$7.6(\pm 0.4) \times 10^{-3}$ *	$7.2(\pm 0.1) \times 10^{-3}$	$7.2(\pm 0.4) \times 10^{-3}$
K (min^{-1})	$5.9(\pm 0.3) \times 10^{-3}$	$4.4(\pm 0.2) \times 10^{-3}$ *	$6.2(\pm 0.3) \times 10^{-3}$	$4.1(\pm 0.2) \times 10^{-3}$ *
$AUC^{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$) ^{a)}	1495.3 \pm 74.6	520.2 \pm 50.1**	833.7 \pm 46.6	490.0 \pm 32.0 ^{e)}
T_{max} (min) ^{b)}	132.3 \pm 12.0	270.0 \pm 30.1**	166.8 \pm 12.0	270.0 \pm 30.0 ^{e)}
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) ^{c)}	4.8 \pm 0.5	1.5 \pm 0.1**	2.0 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1 ^{e)}
CL_s (ml/min/kg) ^{d)}	9.6 \pm 0.8	11.6 \pm 0.2*	9.8 \pm 0.8	11.8 \pm 0.1 ^{f)}
F (%) ^{e)}	14.4 \pm 0.6	6.1 \pm 0.6**	8.2 \pm 0.4	5.8 \pm 0.4 ^{e)}

Griseofulvin was administered orally at a dose of 100 mg/kg. ^{a)} Calculated by $AUC^{0-16hr} + (C_{16hr}/K)$, ^{b, c)} observed values, ^{d)} $F \cdot \text{Dose}/AUC^{0-\infty}$, ^{e)} Bioavailability, $(AUC)_{p.o.}/(\text{Dose})_{p.o.}/(AUC)_{i.v.}/(\text{Dose})_{i.v.}$.

Mean \pm S.E. from four rats. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$ between GF (p.o.) and GF (p.o.-can.).

^{f)} $p < 0.05$, ^{e)} $p < 0.005$ between PB-GF (p.o.) and PB-GF (p.o.-can.).

Table II—The Effect of Bile Duct excision on the Pharmacokinetic Parameters of Intravenous Administered Griseofulvin #.

Parameters	GF (i. v.)	GF (i. v. -can.)	PB-GF (i. v.)	PB-GF (i. v. -can.)
β (min^{-1})	$5.90(\pm 0.08) \times 10^{-3}$	$6.67(\pm 0.17) \times 10^{-3}$ **	$6.20(\pm 0.10) \times 10^{-3}$	$6.86(\pm 0.14) \times 10^{-3}$ ^{a)}
K_{10} (min^{-1})	$1.48(\pm 0.04) \times 10^{-2}$	$1.75(\pm 0.06) \times 10^{-2}$ **	$1.92(\pm 0.02) \times 10^{-2}$	$1.95(\pm 0.08) \times 10^{-2}$
V_{ss} (ml/kg)	1189.5 \pm 49.9	1280.4 \pm 32.1	1218.9 \pm 14.6	1168.6 \pm 38.2
$AUC^{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$) ^{a)}	414.3 \pm 14.6	342.7 \pm 12.1**	395.0 \pm 8.4	355.2 \pm 9.2 ^{a)}
CL_s (ml/min/kg) ^{b)}	9.7 \pm 0.3	11.6 \pm 0.5**	10.1 \pm 0.5	11.4 \pm 0.4 ^{c)}

Griseofulvin was injected intravenously at a dose of 4 mg/kg. ^{a)} Calculated by $AUC^{0-8hr} + (C_{8hr}/\beta)$, ^{b)} Dose/ $AUC^{0-\infty}$. # Mean \pm S.E. from four rats. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ between GF (i.v.) and GF (i.v.-can.). ^{c)} $p < 0.05$, ^{a)} $p < 0.01$ between PB-GF (i.v.) and PB-GF (i.v.-can.).

리로 인해 감소된 담즙산염분비량^{6,7)}이 GF의 용출속도를 지연시킨 것으로 사료된다.

담도를 삼관하지 않은 즉 장·간순환을 하는 대조군 및 PB 전투여군에 있어서 정맥투여시 분포속도 정수(β)값 및 전신클리어런스(CL_s)가 유의성 ($p < 0.05$) 있게 감소하고 AUC가 증가하며, 경구투여시 AUC, C_{max} 및 F가 유의성 ($p < 0.005$) 있게 증가하고 T_{max} 및 CL_s 가 유의성 ($p < 0.05$) 있게 감소하고 있는 것은 Colburn¹⁴⁾이 장·간순환 모델에 입각하여 속도론적으로 예측한 약물이 장·간순환을 하는 경우의 파라메타 변동과 일치하였다. 그러나, 담도를 삼관한 경우 대조군과 PB 전처리군에 있어서 AUC, CL_s , V_{ss} 및 β 값에 유의성 있는 차이가 없는 것으로 보아 PB 전처리는

Fig.3에서와 같이 담즙유량을 약 2배 유의성 ($p < 0.005$) 있게 증가시켰지만 GF의 장·간순환에는 큰 영향을 미치지 못한 것으로 사료된다.

In Situ 흡수 클리어런스

관류액중의 GF 농도를 시간에 따라 측정하여 그 잔존율의 대수를 Fig.4에 표시하였으며 그 결과로부터 구한 흡수 클리어런스를 Table III에 표시하였다. 대조군 및 PB 전처리군 모두에서 관류액중 담즙이 유입되는 경우 그 흡수 클리어런스가 저하하는 것은 내인성 담즙이 GF의 흡수를 저해하고 있다고 사료되며 담즙이 존재하지 않는 경우 대조군과 PB 전처리군에 있어서 흡수 클리어런스에 차이가 없는 것으로 보아 PB 전처리가 장점막에 영향을 주어 GF 흡수를 저해시켰을 가능성은 없

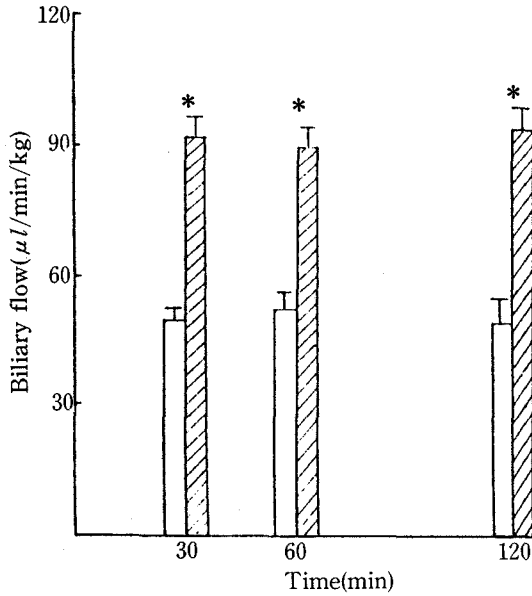


Figure 3—Biliary flow of control(GF, unshaded portion, n=6) and phenobarbital-pretreated(PB-GF, shaded portion, n=6) rats. Error bars represent the standard error of the mean. * $p < 0.005$

는 것으로 추정된다. 또한 담즙이 유입되는 경우 2개의 흡수상을 나타내는 것으로 보아 GF 흡수에 미치는 담즙의 한계 농도가 있으리라 사료되나 더 많은 연구가 필요하다고 여겨진다.

유수분배계수

benzene 에 대한 GF 의 겔보기 분배계수(P_a)를 내인성 담즙의 % (v/v) 농도에 따라 측정된 값을 Fig.5에 나타내었다. 내인성 담즙이 증가함에 따라 GF 의 P_a 값이 저하되는 것은 alloclamide 의 경우¹⁵⁾와 같이 담즙이 GF 와 micelle 을 형성함으로써 GF 의 열역학적 활성도를 저하시켰으리라 사료되며 이로부터 담즙은 GF 의 흡수에 대해 양면성

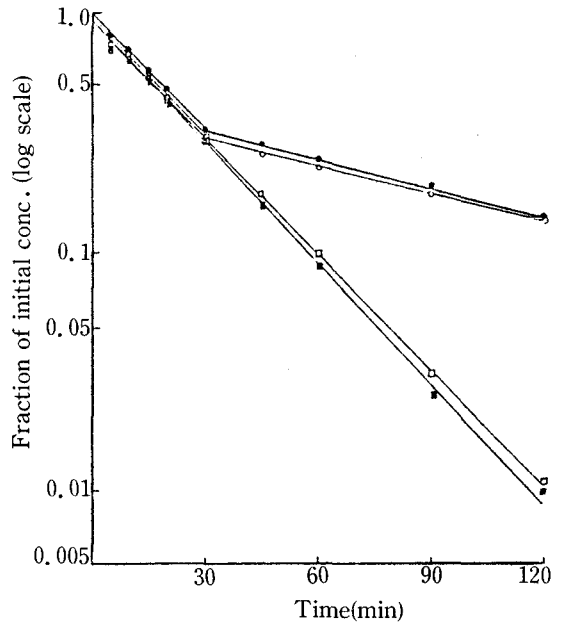


Figure 4—Disappearance of griseofulvin from perfusate. Each points represent the mean.

Key: ○, GF (*situ*) (n=5); □, GF (*situ-can.*) (n=5); ●, PB-GF (*situ*) (n=4); ■, PB-GF (*situ-can.*) (n=5)

을 나타내고 있다고 추정된다.

결 론

rat 에 있어서 5일간의 PB 전처리로 인하여 증가된 담즙유량이 GF 의 장·간순환과 흡수에 미치는 영향을 담도삼관에 의한 체내동태의 변화와 *in situ* 관류실험법에 의하여 검토하였던 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 내인성 담즙은 GF 경구투여시의 흡수속도정수, 혈장중농도곡선하면적, 최고혈장중농도 및 절

Table III—Absorption Clearance (CL_{ab})^{a)} of Griseofulvin.

	GF (<i>situ</i>)	PB-GF (<i>situ</i>)	GF (<i>situ-can.</i>)	PB-GF (<i>situ-can.</i>)
CL_{ab-1} ^{b)}	2.11±0.07*	1.79±0.06*	2.08±0.07	1.98±0.07
CL_{ab-2} ^{c)}	0.45±0.03	0.39±0.02*	2.12±0.08	2.02±0.07

^{a)}Absorption clearance calculated by infusion rate($\mu\text{g}/\text{min.}$)=clearance×concentration in the perfusate. Corrected for removal samples. ^{b,c)} CL_{ab-1} and CL_{ab-2} are the absorption clearance from 0 to 30 and 30 to 60 minutes, respectively. CL_{ab-1} and CL_{ab-2} are normalized with 250 mg of intestine dry weight. *Mean ± S.E. from rats. * $p < 0.05$ between GF (*situ*) and PB-GF (*situ*).

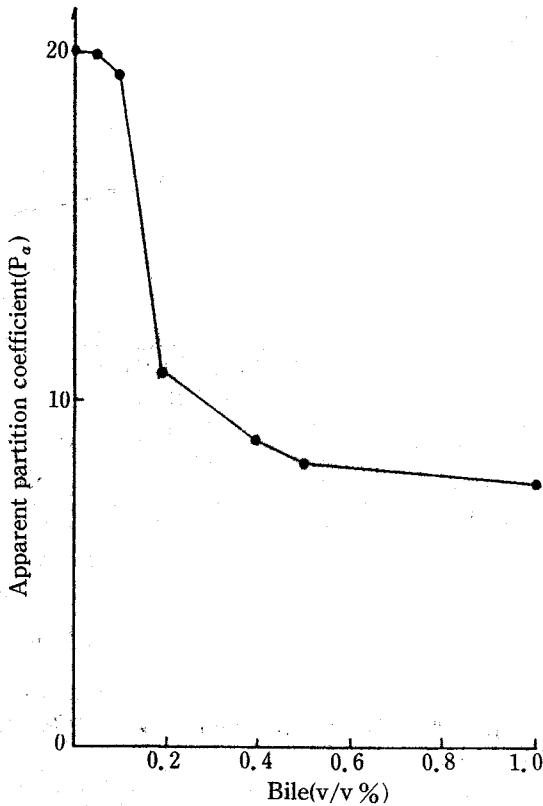


Figure 5—Effect of bile on the apparent partition coefficient (P_a) of griseofulvin. The concentration of griseofulvin was $5.67 \mu\text{M}$ in pH 6.2 Sörnsen phosphate butter.

대생체이용율을 유의성 있게 증가시켰으며 최고혈장중농도 도달시간을 유의성 있게 감소시켰다.

2. 담도에 삽관하여 담즙을 체외로 배출시킴으로써 GF 정맥투여시의 전신 클리어런스 및 β 값은 유의성 있게 증가하였으며 혈장중농도곡선하면적은 유의성 있게 감소하였다.

3. 담도삽관군에 대해 PB 전처리하는 경구투여시 GF의 흡수속도정수, 혈장중농도곡선하면적, 최고혈장중농도, 절대생체이용율 및 최고혈장중농도 도달시간에 영향을 미치지 못하였으며 정맥투여시 GF의 혈장중농도곡선하면적 및 전신 클리어런스에 영향을 미치지 못한 것으로 보아 PB 전처리하는 GF의 장·간순환에 영향을 미치지 않음을 알 수 있다.

4. 내인성 담즙은 GF의 흡수 클리어런스와 benzene 에 대한 유수분배계수를 유의성 있게 감

소시킨 것으로 보아 내인성 담즙 자체가 GF의 흡수를 저해하고 있음을 알 수 있었다.

감사의 말씀

MULTI 프로그램¹³⁾에 의한 데이터 처리에 도움을 주신 서울대학교 약학대학 심창구 교수님께 감사드립니다.

문헌

- 1) 고익배, 신상철, 이용복, 그리세오폴빈-페노바르비탈 상호작용(I), 페노바르비탈전처리 rat에 있어서 그리세오폴빈의 생체내 동태, 약학회지, **30**, 288 (1986)
- 2) T.R. Bates, M. Gibaldi and J.L. Kanig, Solubilizing properties of bile salt solutions I, Effect of temperature and bile salt concentration on solubilization of glutethimide, griseofulvin, and hexestrol, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 191 (1966)
- 3) T.R. Bates, M. Gibaldi and J.L. Kanig, Solubilizing properties of bile salts solutions II, Effect of inorganic electrolyte, lipids, and a mixed bile salt system on solubilization of glutethimide, griseofulvin, and hexestrol, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 901 (1966)
- 4) S. Symchowicz and B. Katchen, Griseofulvin absorption in man after single and repeated treatments and its correlation with dissolution rates, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1383 (1968)
- 5) 이강추, 김재백, 계면활성제가 그리세오폴빈의 흡수에 미치는 영향에 관한 연구, 약제학회지, **12**, 45 (1982)
- 6) C.D. Klaassen, Effects of phenobarbital on the plasma disappearance and biliary excretion of drugs in rats, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **175**, 289 (1979)
- 7) C.D. Klaassen, Studies on the increased biliary flow produced by phenobarbital in rats, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **176**, 743 (1971)
- 8) J.T. Doluisio, N.F. Billups, L.W. Dittert,

- E.T. Sugita and J.V. Swintosky, Drug Absorption I, An *in situ* rat gut technique yielding realistic absorption rates, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1196 (1969)
- 9) W.L. Hayton and G. Levy, Effect of complex formation on drug absorption XII, Enhancement of intestinal absorption of prednisone and prednisolone by dialkylpropionamide in rats, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 362 (1972)
- 10) J.A. Grisafe and W.L. Hayton, Intestinal absorption of griseofulvin from a triolen digestion mixtures in rats, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 895 (1978)
- 11) V.P. Shah, S. Riegelman and W.L. Epstein, Determination of griseofulvin in skin, plasma and sweat, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 634 (1972)
- 12) P.J. Carrigan and T.R. Bates, Biopharmaceutics of drugs administered in lipid-containing dosage forms I: GI absorption of griseofulvin from an oil-in-water emulsion in the rat, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1476 (1973)
- 13) K. Yamaoka, T. Nakagawa and T. Uno. Akeike's information criterion(AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **6**, 165 (1978)
- 14) W.A. Colburn, Pharmacokinetics and biopharmaceutic parameters during enterohepatic circulation of drugs, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 131 (1982)
- 15) K. Kakemi, H. Sezaki, R. Konish, T. Kimura and M. Murakami, Effects of bile salts on the gastrointestinal absorption of drugs I, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 275 (1970)