

노르플록사신의 체내동태에 대한 신장해의 영향

이 종 기

광주광역시 보건환경연구원
(1995년 8월 5일 접수)

Effect of Renal Failure on Pharmacokinetics of Norfloxacin in Rabbits

Chong Ki Lee

Kwangju City Public Health and Environment Research Institute, Kwangju 502-240, Korea
(Received August 5, 1995)

The pharmacokinetics of norfloxacin (100 mg/kg, oral) in renal failure rabbits was studied. Renal failure rabbits were induced by the i.v. injection of folate (50, 100 and 150 mg/kg). These produced significant increases of serum creatinine concentration (S_{cr}) and blood urea nitrogen (BUN). Plasma concentration and AUC of norfloxacin significantly increased. Elimination rate constant (K_e) of norfloxacin significantly decreased, and half-life ($t_{1/2}$) of norfloxacin significantly increased. Correlation between serum creatinine concentration (S_{cr}) and half-life ($t_{1/2}$) of norfloxacin, and correlation between BUN and AUC of norfloxacin have linear relationship respectively. These results suggest that adjustment of the dosage regimen of norfloxacin is desirable, and serum creatinine concentration (S_{cr}) as well as BUN can be used an index for adjusting the dosage regimen of norfloxacin in renal failure.

Keywords—Renal failure rabbits, Norfloxacin, Folate, Pharmacokinetic parameters, Dosage regimen.

노르플록사신은 새로운 4-quinolone계 항균제로 세균의 DNA복제를 억제하여 살균작용을 나타내며, 그람양성 및 그람음성균에 항균범위를 가진 약물로서 신우신염, 방광염, 요도염 등 요로감염증 치료와 편도염, 급성폐렴 등 호흡기감염증 치료에 많이 쓰이는 약물이다.¹⁻⁶⁾ 경구투여시 1~2시간에서 최고혈중농도를 나타내고,^{7,8)} 소실반감기는 3-7시간이며,^{9,10)} 단백결합률은 14% 정도이다.¹¹⁾ 체내에 흡수된 후 호흡기계, 비뇨생식기계, 신장조직 및 담관조직 등에 분포되며,^{12,13)} 미변화체로 30~40% 정도가 요중으로 배설되고, 12~48시간 후 거의 소실되어진다.¹⁴⁻¹⁶⁾

임상에서 신장해시의 약물투여는 중요한 의미를 갖는다. 그 이유는 신장해로 인해 체내동태가 변화하는 약물이 많고,¹⁷⁻²¹⁾ 요중으로 배설되는 약물 및 그 대사체가 체내에 축적되어 투여된 약물의 대사가 억제될 수도 있으며,^{22,23)} 또한 약리작용에 변화가 있을 수 있기 때문이다.²⁴⁾ 그러므로 신장해 환자에게는 상용량에서도 심한 독성과 부작용을 가져오는 경우가 있기 때문에^{25,26)} 투여용량, 투여간격, 투여제형과 타 약물과의 상호작용

등을 신중히 고려해야 한다. 신장해시의 약물 체내동태에 대한 연구는 신장해 동물^{17-21, 27-32)}과 신장해 환자³³⁻⁴⁰⁾를 대상으로 이루어져 왔으며, 이에 따라 몇몇 약물의 신장해시의 약물 투여 계획이 수립되어 있다.⁴¹⁻⁴⁴⁾ 연구자는 최근 화학요법제로 많이 사용되는 노르플록사신을 선택하여 신장해시 혈장농도, 혈청중 크레아티닌 농도, 혈장중 요소 질소(BUN), 그리고 약물 소실속도정수 등 약물속도론적 파라미터를 구하였으며, 이들 속도론적 파라미터와 혈액 임상 화학치위의 상호관계를 검토하여 노르플록사신의 투여계획에 도움을 주고자 하였다. 실험동물로는 토끼를 사용하였으며, 신장해 유발 물질로는 엽산(folate)을 사용하였다.

실험방법

재료 및 기기

노르플록사신(종근당), 엽산(순정화학), 탄산수소나트륨(순정화학), 우레탄(순정화학), 트리클로로아세트산(Janssen, 미국), 엽산(순정화학), 헤파린(중외제

약), 크레아티닌 측정용 시액 세트(아산제약), BUN 측정용 시액 세트(아산제약) 등을 사용하였으며, 분석 기기로는 UV/VIS 흡광도 측정기(Varian Co., Cary 13, 호주), 초음파 세척기(Branson Co., 미국), 혼합기(Barnstead Co., 미국), 원심분리기(한일산업) 등을 사용하였다.

실험동물

광주시 보건환경연구원 가축위생연구부에서 분양받은 체중 2.0 kg 전후의 Newzealand White계 웅성 토끼에 물은 자유롭게 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄 4 ml/kg을 피하주사하여 마취시킨 다음, 고정대에 고정시킨 후 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관(23 gauge)을 삽입하여 혈액을 채취하였으며, 채취한 혈액량을 보충하기 위해서 2시간마다 생리식염수 10 ml씩을 귀정맥내로 주사 하였다.

신장해 유발 및 약물투여

토끼 6마리를 1군으로 하여, 실험 24시간 전에 0.3 M 탄산수소나트륨액에 5%(w/v)가 되도록 만든 엽산^{26,45,46}을 50, 100, 150 mg/kg의 용량으로 각각 토끼 귀정맥내로 주사하여 신장해를 유발시켰다. 이 토끼에 물로 현탁시킨 노르플록사신을 침을 제거한 주사기(20 ml용)에 연결시킨 폴리에틸렌관(3.0×3.8 mm)을 통하여 100 mg/kg의 용량으로 경구투여하였다. 약물투여 후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8 및 10시간에 혈액을 채취하고, 관속에 남아있는 혈액은 헤파린액(100 IU/ml)을 사용하여 체내에 밀어 넣었다. 채취된 혈액은 곧바로 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장을 얻었고, 얻어진 혈장은 분석시까지 냉동고에 보관하였다.

노르플록사신 분석

국립보건원 고시에 따른 방법⁴⁷을 수정하여, 혈장 1.0 ml에 증류수 3.0 ml와 15% 트리클로로아세트산 2.5 ml를 넣고 혼합시킨 다음, 실온에서 15분간 방치시킨 후 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 상등액 2.0 ml를 취하고, 여기에 0.05 N 염산 시액 10.0 ml를 가하여 흔들어 섞은 다음, 실온에서 10분간 방치 후 277 nm에서 0.05 N 염산 시액을 대조액으로 흡광도를 측정하였다.

혈청 크레아티닌 농도 측정

크레아티닌 측정용 시액 세트를 이용 Jaffe법⁴⁸으로 측정하였다. 즉, 검체혈청 0.5 ml를 취해 제단백, 정색 시액(피크린 산 0.530 g/410 ml용액) 4.0 ml를 넣어 잘 혼합하여 실온에서 20분간 방치 한 다음, 3000 rpm에

서 10분간 원심분리하여 상등액 3.0 ml를 얻어 검체로 하였다. 따로, 크레아티닌 표준액(5.0 mg/dl) 3.0 ml와 대조용 시액(피크린산 0.235 g/55 ml 용액) 3.0 ml를 취한 다음, 검체와 표준액, 그리고 대조용 시액에 0.4 N 수산화 나트륨액 1.0 ml를 각각 넣어 잘 흔들어 준 다음 실온에서 20분간 방치 후 파장 520 nm에서 흡광도를 측정하고, [검체 흡광도/표준액 흡광도 X 5]식에 의해 혈청 크레아티닌 농도(mg/dl)를 구하였다.

BUN 측정

BUN 측정용 시액 세트를 이용 Indophenol법^{49,50}으로 측정하였다. 즉, 검체혈청 0.02 ml, 표준액(요소 질소로서 30 mg/dl) 0.02 ml, 그리고 대조액(증류수) 0.02 ml를 취한 다음, 여기에 효소 시액(urease 70.04 IU를 0.12% sodium nitroprussid 액 103 ml에 녹인 것) 2.0 ml를 각각 넣고 잘 혼합한 후 실온에서 15분간 방치하였다. 다음에 정색시액(sodium hypochlorite 0.06 % 액) 2.0 ml를 각각 넣고 잘 혼합한 후 15분간 실온에서 방치한 다음, 60분 이내에 파장 580 nm에서 흡광도를 측정하고 [검체 흡광도/표준액 흡광도×30]의 식으로부터 BUN (mg/dl)을 구하였다.

약물속도론적 분석

약물속도론적 분석은 Lagrange method를 사용한 LAGRAN computer program⁵¹을 이용하였다. 무한 대까지의 혈장중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 사다리꼴 공식에 의한 오차를 줄이기 위해 LAGRAN 프로그램에 의해 계산하였으며, 소실반감기($t_{1/2}$)는 다음 식에 의해 구하였고, 소실 속도정수(Kel)는 소실상 혈중농도를 회귀분석하여 구하였다.

$$AUC = \int_0^{\infty} C dt \quad (1)$$

$$t_{1/2} = 0.693 / kel \quad (2)$$

통계처리

모든 측정치와 계산치는 평균 표준편차로 표시하였으며, 각 군간의 차이에 관한 검정은 unpaired Student's t-test에서 p<0.05인 경우만을 유의성이 있다고 판정하였다.

결과 및 고찰

노르플록사신의 혈장농도

대조군 및 엽산 50, 100 및 150 mg/kg 전처리로 신장해를 일으킨 토끼에서 노르플록사신 100 mg/kg을 경구투여하였을 때 나타난 혈장농도추이를 Fig. 1에 나타내었다. 엽산 50 mg/kg 전처리군은 노르플록사신의 혈장농도가 증가하였으나 유의성은 없었고, 엽산 100 및 150 mg/kg 전처리군에서 혈장농도가 유의성(p<0.05)있게 증가하였다.

노르플록사신의 약물속도론적 파라미터

엽산 전처리로 신장해를 일으킨 토끼에서 경구투여된 노르플록사신의 약물속도론적 파라미터를 Table I에 나타내었다. 혈청크레아티닌 농도와 BUN은 대조군에 비해 엽산 100 및 150 mg/kg 전처리군에서 유의성(p<0.05)있게 증가되었다. 이는 신장해에 관한 다른 연구자들의 보고^{30,31,33, 35-41)}와 같은 결과로 혈청크레아티닌 농도와 BUN을 통한 신장해 정도를 판단할 수 있었다. 노르플록사신의 소실속도정수(Kel)는 엽산 전처리군(50, 100 및 150 mg/kg)에서 유의성(p<0.05)있게 감소되었으며, 이에따라 소실반감기(t_{1/2})가 유의성(p<0.05)있게 연장되고, AUC가 유의성(p<0.05)있게 증가되었다. 즉, 대조군의 소실반감기(t_{1/2})는 3.49±0.41 hr이었고, 엽산

50, 100 및 150 mg/kg 전처리군에서 각각 6.81±0.84, 8.69±0.95, 17.83±2.03 hr로 연장되었다. AUC는 대조군이 95.6±16.2 µg.hr/ml 이었으며, 엽산 50, 100 및 150 mg/kg 전처리군은 각각 172.1±23.5, 280.9±34.3, 567.8±65.7 µg.hr/ml 이었다.

이같은 사실은 furosemide,³⁰⁾ antipyrine,³²⁾ cimetidine,³⁵⁾ carbenicillin,³⁶⁾ cefazoline³⁷⁾ 등의 경우와 같이 신장해에 의해 요중으로의 약물배설이 억제되어 체내 소실 속도가 감소됨에 따른 결과로 생각된다.

약물속도론적 파라미터와 혈액 임상 화학치와의 상호관계

엽산 전처리로 신장해를 일으킨 토끼에서 노르플록사신의 약물속도론적 파라미터와 혈액 임상 화학치와의 상호관계를 살펴본 결과를 Fig. 2, 3, 4에 나타내었다. 신장해시 혈청 크레아티닌 농도가 증가함에 비례해서 노르플록사신의 소실반감기(t_{1/2})가 연장되어 직선적인 비례관계(Y=4.67 X-1.73, r=0.979, p<0.05)를 나타내었다.(Fig.2) 이러한 상관성은 gentamicin,

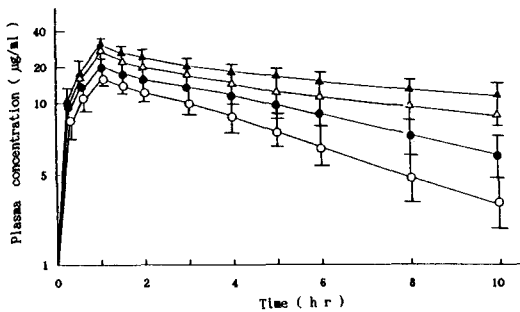


Figure 1 — Plasma concentration-time curves of norfloxacin in rabbits with folate-induced renal failure. Key : ○:control, ●:folate 50 mg/kg, △:folate 100 mg/kg, ▲:folate 150 mg/kg

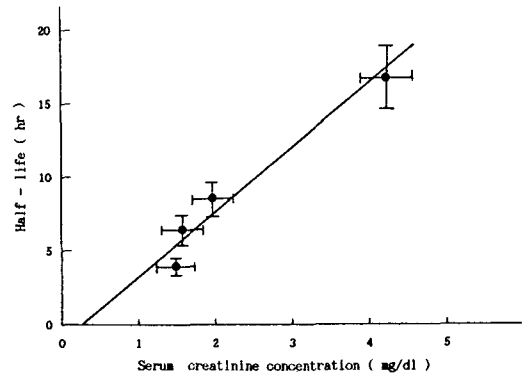


Figure 2 — Correlation between serum creatinine concentration and half-life of norfloxacin in rabbits with folate-induced renal failure. Y=4.67 X-1.73, r=0.979 (p<0.05).

Table I — Pharmacokinetic Parameters of Norfloxacin in Rabbits with Folate-induced Renal Failure

Parameters	Control	Folate administration		
		50 mg/kg	100 mg/kg	150 mg/kg
S _{cr} (mg/dl)	1.47±0.26	1.64±0.31	2.01±0.38*	4.24±0.61*
BUN (mg/dl)	26.06±3.08	29.07±3.72	37.10±4.58*	52.50±6.89*
K _{el} (hr ⁻¹)	0.198±0.02	0.102±0.02*	0.087±0.01*	0.041±0.01*
t _{1/2} (hr)	3.49±0.41	6.81±0.84*	8.69±0.95*	17.83±2.03*
AUC (µg · hr/ml)	95.6±16.2	172.1±23.5*	280.9±34.3*	567.8±65.7*

*; mean value ± S. D. (n=6), *; significantly different from control at p<0.05. S_{cr}; serum creatinine concentration, BUN; blood urea nitrogen, K_{el}; elimination rate constant, t_{1/2}; half-life, AUC; area under the plasma level-time curve.

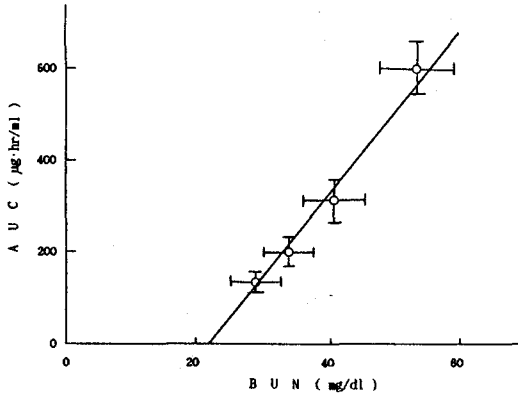


Figure 3—Correlation between BUN and AUC of norfloxacin in rabbits with folate-induced renal failure. $Y=17.45 X-352.2$, $r=0.998$ ($p<0.01$).

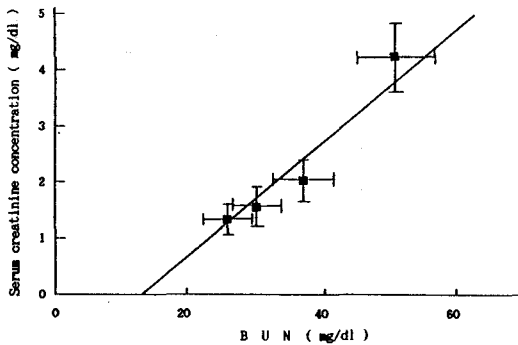


Figure 4—Correlation between BUN and serum creatinine concentration in rabbits with folate-induced renal failure. $Y=0.11 X-1.49$, $r=0.974$ ($p<0.05$).

kanamycin,³³⁾ cimetidine,³⁵⁾ cefazoline³⁷⁾ 등에서도 볼 수 있었으며, 신장해시 소실속도의 감소와 소실반감기의 연장에 따른 노르플록사신의 투여량 또는 투여간격의 조절은 혈청 크레아티닌 농도를 고려하여 조절^{33,43,44)}될 수 있으리라 생각된다.

한편, 신장해에서 BUN이 증가함에 비례하여 노르플록사신의 AUC가 증가되어 서로 직선적인 비례관계 ($Y=17.45 X-352.2$, $r=0.998$, $p<0.01$)를 나타내었다. (Fig.3) 이러한 사실로 미루어 신장해시 노르플록사신의 소실속도의 감소에 따른 AUC의 증가로 요구될수 있는 투여량 또는 투여간격의 조절에 BUN이 고려될 수 있다고 생각된다.

이 때 사용될 수 있는 투여계획의 지표로서 BUN이 혈청 크레아티닌 농도와 동등하게 고려될 수 있는지를 알아보기위해 신장해에 따른 BUN과 혈청 크레아티닌 농도의 상관성을 검토한 결과 직선적인 비례관계 ($Y=0.11 X-1.49$, $r=0.974$, $p<0.05$)가 성립되었으며, 이러

한 상관성은 furosemide³⁰⁾에 관한 보고에서도 볼 수 있었다. (Fig.4)

이상의 결과를 통해 엽산으로 신장해를 일으킨 토끼에서 경구투여된 노르플록사신의 혈장농도가 증가하고 약물속도론적 파라미터가 변화함을 알 수 있었다. Reidenberg 등^{22,23)}은 신장해시 간에서 약물의 대사가 부분적으로 저해된다고 하였고, Elion 등²⁴⁾은 신장해시 간에서 allopurinol의 대사가 저해됨을 보고하였는데, 이로 미루어 신장해에 따른 간대사의 저해가 노르플록사신의 혈장농도의 상승에 영향을 주었을 것으로도 볼 수 있지만, 노르플록사신의 대사체의 요중 배설량이 10% 미만^{10,13,16)}으로 대사체의 요중배설 억제가 혈장농도의 상승에 영향을 그리 많이 주지는 않았을 것으로 생각된다. 다만, 노르플록사신이 주로 능동적 세뇨관 분비를 하는 약물로서²⁴⁾ 엽산에 의한 세뇨관 분비의 기능 악화²⁹⁾로 노르플록사신의 세뇨관 분비가 억제되므로써, 소실속도의 감소가 혈장농도 및 AUC를 상승시키고, 아울러 소실반감기를 연장시켰을 것으로 생각된다.

그러므로 신장해에 따라 노르플록사신의 혈장농도 및 약물속도론적 파라미터가 변화하기 때문에, 신장해시 노르플록사신을 투여할 경우 투여계획의 수정이 바람직하다고 생각되며, 노르플록사신의 투여계획의 조절에 따른 지표로서 혈청 크레아티닌 농도와 함께 BUN이 고려될 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

엽산(50, 100 및 150 mg/kg)으로 전처리하여 신장해를 일으킨 토끼에서 화학요법제인 노르플록사신(100 mg/kg)을 경구투여한 후 약물속도론적 측면에서 검토한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 노르플록사신의 혈장농도와 AUC가 유의성 있게 증가되었다($p<0.05$).
2. 노르플록사신의 소실속도가 유의성있게 감소되었으며, 소실반감기가 유의성 있게 연장되었다($p<0.05$).
3. 혈청 크레아티닌 농도와 노르플록사신의 소실반감기, 그리고 BUN과 노르플록사신의 AUC 간에는 직선적인 비례관계를 나타내었다. 이상의 결과에서 신장해시 노르플록사신을 투여할 때 투여계획의 조절이 바람직할 것으로 사료되며, 혈청 크레아티닌 농도와 함께 BUN이 노르플록사신의 투여계획의 조절에 따른 지표로서 고려될 수 있을 것으로 사료된다.

문헌

- 1) S.W.B. Newsom, The antimicrobial spectrum of norfloxacin, *J. Antimicro. Chem.*, **13**, 25-31 (1984).
- 2) A.L. Barry and R.N. Jones, Cross-resistance among cinoxacin, ciprofloxacin, DJ-6783, enoxacin, nalidixic acid, norfloxacin and oxolinic acid after in vitro selection of resistant populations, *Antimicrob. Agents Chemoth.*, **25**, 775-777 (1984).
- 3) A.L. Barry, R.N. Jones, C. Thornsberry, L. W. Ayers, E.H. Gerlach and H.M. Sommers, Antibacterial activities of ciprofloxacin, norfloxacin, oxolinic acid, cinoxacin and nalidixic acid, *Antimicrob. Agents Chemoth.*, **25**, 633-637 (1984).
- 4) D.L. Shungu, E. Weinberg and H.H. Gadebusch, In vitro antibacterial activity of norfloxacin and other agents against gastrointestinal tract pathogens, *Antimicrob. Agents Chemoth.*, **23**, 86-90 (1983).
- 5) W.A. Heessen and H.L. Muyltjens, In vitro activities of ciprofloxacin, norfloxacin, piperidic acid, cinoxacin and nalidixic acid against *Chlamydia trachomatis*, *Antimicrob. Agents Chemoth.*, **25**, 123-124 (1984).
- 6) K. Masao, M. Kunio, F. Yoshihiro and I. Misako, Laboratory and clinical studies of norfloxacin in the respiratory tract infections, *Jap. J. Antibio.*, **41**, 1-9 (1988).
- 7) K. Okada, M. Ohkoshi, N. Kawamura and Y. Murakami, Experimental and clinical studies on AM-715 in urological field, *Chemotherapy*, **29**, 452-465 (1981).
- 8) K. Shimada, T. Inamatsu and K. Urayama, AM-715 Therapy in complicated urinary tract infections, *Chemotherapy*, **29**, 255-258 (1981).
- 9) B.N. Swanson, V.K. Boppana, P.H. Vlasses, H.H. Rotmensch and R.K. Ferguson, Norfloxacin disposition after sequentially increasing oral doses, *Antimicrob. Agents Chemoth.*, **23**, 284-288 (1983).
- 10) R. Wise, Norfloxacin - a review of pharmacology and tissue penetration, *J. Antimicrob. Chemoth.*, **13**, 59-64 (1984).
- 11) H. Lode, G. Höffken, C. Prinzing, P. Glatzel, R. Wiley, P. Olschewski, B. Sievers, D. Reimnitz, K. Borner and P. Koeppel, Comparative pharmacokinetics of new quinolones, *Drugs*, **34**, 21-25 (1987).
- 12) H. Shimamura, H. Yamamoto, H. Igimi, S. Arima, R. Ohkuma and Y. Kuroda, Fundamental and clinical studies of norfloxacin (AM-715) in biliary tract infection, *Chemotherapy*, **31**, 351-367 (1983).
- 13) T. Ozaki, H. Uchida and T. Irikura, Studies on metabolism of AM-715 in humans by high performance liquid chromatography, *Chemotherapy*, **29**, 128-135 (1981).
- 14) T. Abiko, A. Ishihama, N. Ogawa, H. Uchida, S. Murayama and K. Huai, Phase I study on AM-715, *Chemotherapy*, **29**, 136-145 (1981).
- 15) Y. Yamamoto, T. Ihara and H. Shimura, Laboratory and clinical investigations of AM-715 in surgical field, *Chemotherapy*, **29**, 663-668 (1981).
- 16) Z.N. Adhami, R. Wise, D. Weston and B. Crump, The pharmacokinetics and tissue penetration of norfloxacin, *J. Antimicrob. Chemoth.*, **13**, 87-92 (1984).
- 17) S.M. Robert and G. Levy, Pharmacokinetic studies of propoxyphen IV : Effect of renal failure on systemic clearance in rats, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 363-364 (1980).
- 18) C.K. Shim, Decrease of distribution volume of a basic drug in rats of experimental renal failure, *Yakhak Hoegi*, **27**, 21-28 (1983).
- 19) A.P. Vanpeer, F.M. Belpaire, M.T. Rossel and M.G. Bogaert, Distribution of antipyrine, phenylbutazone and phenytoin in experimental renal failure, *Pharmacol.*, **22**, 139-145 (1981).
- 20) A.P. Vanpeer, F.M. Belpaire and M.G. Bogaert, Binding of drugs in serum, blood cells and tissue of rabbits with experimental acute renal failure, *Pharmacol.*, **22**, 146-152 (1981).
- 21) C.K. Shim, Y. Sawada, T. Iga and M. Hanano, Estimation of renal blood flow by use of endogenous N¹-methylnicotinamide in rats, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **8**, 20-24 (1985).
- 22) M.M. Reidenberg and D.E. Drayer, Drug therapy in renal failure, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **20**, 45-54 (1980).
- 23) M.M. Reidenberg, The biotransformation of drugs in renal failure, *Am. J. Med.*, **62**, 482-485 (1977).
- 24) G.B. Elion, T.F. Yu, A.B. Gutman and G.H. Hitchings, Renal clearance of oxypurinol, the chief metabolite of allopurinol, *Am. J. Med.*, **45**, 69-77 (1968).

- 25) J. Fabre and L. Balant, Renal failure, Drug pharmacokinetics and drug action, *Clin. Pharmacokin.*, **1**, 99-120 (1976).
- 26) J.W. Smith, L.G. Seidl and L.E. Cluff, Studies on the epidemiology of adverse drug reactions, *Ann. Int. Med.*, **65**, 629-640 (1966).
- 27) J.S. Choi and C.K. Lee, Pharmacokinetics of acetaminophen in rabbits with experimental renal failure, *Yakhak Hoegi*, **29**, 216-219 (1985).
- 28) J.S. Choi and C.K. Lee, Pharmacokinetics of sulfamethoxazole in rabbits with experimental renal failure, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **16**, 152-157 (1986).
- 29) H.H. Preuss, F.R. Weiss, R.H. Janicki and H. Goldin, Studies on the mechanism of folate-induced growth in rat kidneys, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **180**, 754-758 (1972).
- 30) H. Yoshitomi, S. Abo, N. Yamashita, K. Ikeda, M. Takeda and S. Goto, Plasma protein-furosemide binding in acute renal failure rabbit, *Yakugaku Zasshi*, **103**, 589-593 (1983).
- 31) K.M. Giacomini, S.M. Roberts and G. Levy, Evaluation of methods for producing renal dysfunction in rats, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 117-121 (1981).
- 32) G.M. Pollack and D.D. Shem, Effect of renal failure and bis(2-ethylhexyl)phthalate pretreatment on the disposition and metabolism of antipyrine in the rat, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 29-33 (1984).
- 33) D. Perrier and M. Gibaldi, Estimation of drug elimination in renal failure, *J. Clin. Pharmacol.*, **13**, 458-462 (1973).
- 34) R.E. Cutler, A.M. Gyseynek, P. Fleet and A.W. Forrey, Correlation of serum creatinine concentration and gentamycin half-life, *JAMA*, **219**, 1037-1041 (1972).
- 35) R. Larsson, B. Norlander, G. Bodemar and A. Walan, Steady state kinetics and dosage regimens of cimetidine in renal failure, *Clin. Pharmacokin.*, **6**, 316-325 (1981).
- 36) D.L. Latos, C.S. Bryan and W.J. Stone, Carbenicillin therapy in patients with normal and impaired renal function, *Clin. Pharm. Ther.*, **17**, 692-700 (1975).
- 37) W.A. Craig, P.G. Welling, T.C. Jackson and C.M. Kunin, Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency, *J. Infect. Dis.*, **128**, 347-353 (1973).
- 38) K.W. Ma, D.C. Brown, D.S. Masler and S.E. Silvis, Effects of renal failure on blood levels of cimetidine, *Gastroenterology*, **74**, 473-477 (1978).
- 39) H. Halkin, L.B. Sheiner, C.C. Peck and K.L. Melmon, Determination of the renal clearance of digoxin, *Clin. Pharm. Ther.*, **17**, 385-394 (1975).
- 40) J.A. Linquist, J.Y. Siddiqui and I.M. Smith, Cephalexin in patients with renal disease, *New Eng. J. Med.*, **283**, 720-723 (1970).
- 41) L. Dettli, Individualization of drug dosage in patients with renal disease, *Medical Clinics of North America*, **58**, 977-985 (1974).
- 42) L. Dettli, P. Spring and S. Ryter, Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **29**, 211-224 (1971).
- 43) L. Dettli, Drug dosage in renal disease, *Clin. Pharmacokin.*, **1**, 126-134 (1976).
- 44) W.L. Chiou and F.H. Hsu, Pharmacokinetics of creatinine in man and its implications in the monitoring of renal function and in dosage regimen modifications in patients with renal insufficiency, *J. Clin. Pharmacol.*, **15**, 427-434 (1975).
- 45) U. Schmidt and U.C. Dubach, Acute renal failure in the folate-treated rat: Early metabolic changes in various structure of the nephron, *Kid. Int.*, **10**, 39-45 (1976).
- 46) U. Schmidt, J. Torhorst, M. Huguenin and U.C. Dubach, Acute renal failure after folate: Na-K-ATPase in isolated rat renal tubule, Ultramicrochemical and clinical studies, *Eur. J. Clin. Invest.*, **3**, 169-178 (1973).
- 47) 국립보건원고시 제85-9호, 의약품 기준 및 시험방법 제1개정, 국립보건원, 82 (1985).
- 48) M. Jaffe, Ueber den niederschlag, welchen pikrinsaure in normalen harn erzeugt und über eine neue reaction des kreatinins, *HoppeSeyler Z. Physiol. Chem.*, **10**, 391 (1886).
- 49) J.K. Fawcett and J.E. Scott, A rapid and precise method for the determination of urea, *J. Clin. Path.*, **13**, 156-159 (1960).
- 50) R.L. Searcy and F.M. Cox, A modified technique for ultramicro estimations of urea nitrogen, *Clin. Chem. Acta.*, **8**, 810-812 (1963).
- 51) M.L. Rocci Jr and W.J. Jusko, LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis, *Computer Programs in Biomedicine*, **16**, 203-216 (1983).