

Analysis of Fasting Effect on Biperiden Distribution Kinetics in Rats

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/6255

{Jpn. J. Hosp. Pharm.
— 一般論文 —
17(5) 322 — 329 (1991)}

絶食時のラットを用いたビペリデンの体内動態変動要因の解析

石崎純子†¹, 横川弘一†¹, 中島恵美†¹, 永野耐造†², 前田 均†², 市村藤雄*†¹
金沢大学医学部附属病院薬剤部†¹
金沢大学医学部法医学教室†²

Analysis of Fasting Effect on Biperiden Distribution Kinetics in Rats

JUNKO ISHIZAKI†¹, KOICHI YOKOGAWA†¹, EMI NAKASHIMA†¹,
TAIZO NAGANO†², HITOSHI MAEDA†², FUJIO ICHIMURA*†¹
Hospital Pharmacy†¹, Department of Legal Medicine†², School of Medicine,
Kanazawa University

(Received April 22, 1991)

Analysis of fasting effect on biperiden distribution in rats was examined. The plasma concentration at 24 hr after i.v. injection of 3.2 mg/kg varied between 0.45 ng/ml (10-week-old fasted rats) and 1.4 ng/ml (10-week-old normal rats). The steady state distribution volume of biperiden in the fasted rats was smaller by 2/3 than that in the normal rats. The determined percentage of fat tissue per body weight reduced from 7.6 to 2.3% was caused by fasting. There was a good correlation between the steady state distribution volume of biperiden per lean mass body weight and the fat volume per lean mass body weight ($r=0.989$) in four different groups (10-week-old fasted, 4-, 10-, and 50-week-old normal rats). The fat/plasma concentration ratios at 8 hr after the i.v. injection varied between 380 (10-week-old normal rats) and 550 (10-week-old fasted rats), whereas the brain/plasma concentration ratios were identical to those at steady state among the two groups. The time courses of biperiden concentration in plasma, brain, and fat were simulated using a physiological pharmacokinetic model. There was reasonable agreement between the model predictions and the observed data, suggesting that the change in the fat volume is a dominant determinant of the distribution volume of biperiden in rats. Changes in fasted tissue and plasma concentrations are discussed in relation to the clinical usefulness of the blood level monitoring.

Keywords—biperiden; physiological pharmacokinetics; fasting; fat volume; distribution

緒 言

臨床上、薬物投与計画を立案する場合に、絶食や肥満、加齢による薬物体内動態の変動をしばしば考慮しなければならない。

極めて高い脂溶性を持つ薬物や細胞外液にのみ移行する薬物では、体脂肪量による変動は特に顕著となる。肥満によって体内動態が変動することは nitrazepam¹⁾, trazodone²⁾ で報告されているが、いずれも血漿中濃度推移のデータのみから現象を記述したものであり、その変動要因の定量的な考察はなされていない。

†^{1,2} 金沢市宝町 13-1; 13-1, Takara-machi, Kanazawa, 920 Japan

前報³⁻⁵⁾において著者らは中枢性抗コリン剤 biperiden (BP) の体内動態を検討し、生理学的薬物速度論モデルを非結合型薬物の肝固有クリアランス及び組織-血漿間非結合型薬物濃度比を用いて構築し、血漿中及び組織内濃度推移の予測に成功した。また、見かけの脳/血漿濃度比及び脂肪組織/血漿濃度比から加齢時における組織分布変動について解析した⁶⁾。しかし、このモデルが絶食時の体脂肪量変動にも適用できるか否かは不明である。

そこで、今回著者らは絶食時における BP の体内動態の変動要因が体脂肪量変化に依存することを明らかにするために、絶食ラットを用いて lean mass body weight (LBW) あたりの体脂肪量と BP の定常状態分布容積との相関性について加齢時の場合と比較検討することとした。

実験の部

1. 試料

本実験に使用した biperiden は大日本製薬(株)より提供を受けた。その他の試薬はすべて市販特級品を使用した。

2. 動物実験

本実験には、すべて10週齢の Wistar 系雄性ラット(三共ラボラトリー)を用いた。絶食ラットは10週齢ラットに水のみを自由に与え、4日間絶食したものを用いた。動物実験は前報^{3,4,7)}に従って行った。すなわち実験開始前、軽いエーテル麻酔下で大腿動脈及び大腿静脈にポリエチレンチューブをカニューレションした。BP (3.2mg/kg) をラットの下腿静脈へ2分間かけ投与した後、所定時間毎に大腿動脈カニューレより、ヘパリン処理したスピッツに採血した。遠心分離した後、血漿を分析まで -30°C で保存した。

3. 血液-血漿間分配比 (RBP) の測定

前報³⁾に従って BP を 25-10000ng/ml の濃度範囲において、遠心法により 37°C で30分間インキュベートした後測定した。

4. 組織-血漿間薬物濃度比 (Kp) の測定^{7,8)}

BP (3.2mg/kg) を瞬時投与した後、ラットの大腿静脈に $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で定速注入し、定常状

態に達した16時間後に屠殺し瀉血させた後、組織を摘出し5倍量の生理食塩水でホモジネートした。

5. 肝抽出比 (ER) の測定³⁾

Kp の測定と同様な方法により定常状態に達した後、肝静脈及び大腿動脈より採血し、各血漿中 BP 濃度を測定した。

6. 血清中蛋白非結合型分率 (f_p) の測定⁵⁾

アクリル樹脂製のセルを用いて BP を 25-10000 ng/ml の濃度範囲において、平衡透析法により 37°C で8時間インキュベートした後測定した。

7. 肝血流量 (Q_h) の測定

Yokota ら⁹⁾の方法に従って、ラットの肝静脈及び大腿動脈にポリエチレンチューブをカニューレションし、下腿静脈から indocyanine green (ICG) を loading dose した後、 $13\sim 27\mu\text{g}/\text{min}$ で定速注入した。定常状態に達した投与開始60分後から10分毎に、肝静脈及び大腿動脈から同時に 0.4ml ずつヘパリン処理したスピッツに採血した。血漿中 ICG 濃度は吸光度法により測定した。肝血流量は Bradley ら¹⁰⁾の式に従って算出した。

8. 体脂肪量の測定

体脂肪量の測定は Entenman ら¹¹⁾の方法に準じて行った。ラットをエーテル麻酔下で屠殺し、胃腸を内容物と共に除去した後、直ちに残りの重量を測定した。その全量をチョッパーを用いてミンスにした後、等量の水を加えてホモジネートした。その約 10g を円筒ろ紙に正確に秤量し、完全に乾燥させた後、ソックスレー抽出装置に挿入し、エーテル 200ml で脂肪を抽出した。そのエーテル 5ml を蒸発乾固した後、乾燥残渣重量を秤量して求めた。

9. BP の定量法

前報¹²⁾で述べたムービングプレカラム式試料導入装置を装備したガスクロマトグラフにキャピラリーカラム (ULBON HR-52) を接続し、アルカリ熱イオン化検出器を用いたガスクロマトグラフィ法により測定した。

10. 生理学的薬物速度論モデルの構築

Fig. 1 に示すような BP の血漿中及び各組織

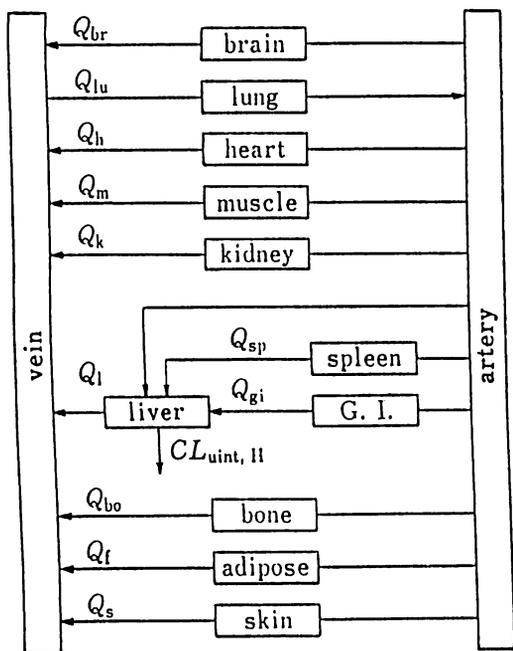


Fig. 1. Physiological Pharmacokinetic Model for Biperiden Fully Diagramming the Blood Circulation through the Various Tissues Studied

内濃度推移の予測に適用可能な生理学的薬物速度論モデルを以下のような仮定に基づいて構築した。

- 1) 各臓器・組織は well-stirred compartment である。
- 2) BPの分布は血流支配による。
- 3) BPの消失は線形性の肝代謝のみである。
- 4) BPの組織 - 血漿間非結合型薬物濃度比 (K_{pu}) は薬物濃度に非依存性である。

BP がこの生理学的薬物速度論モデルに従うならば、各臓器・組織での BP の動態は式(1)~(5)の各物質収支式で表すことができる。

非処理臓器・組織：

$$V_i \cdot dC_i/dt = RBP \cdot Q_i (C_a - C_i / (f_p \cdot K_{pu,i})) \dots\dots\dots(1)$$

静脈：

$$V_b \cdot dC_v/dt = Q_i \cdot C_i / (f_p \cdot K_{pu,i}) - Q_b \cdot C_v + IJ/RBP \dots\dots\dots(2)$$

$$Q_b = Q_{br} + Q_l + Q_k + Q_h + Q_m + Q_f + Q_{bo} + Q_s$$

動脈：

$$V_a \cdot dC_a/dt = Q_{lu} (C_{lu} / (f_p \cdot K_{pu,lu}) - C_a) \dots\dots(3)$$

肺：

$$V_{lu} \cdot dC_{lu}/dt = RBP \cdot Q_{lu} (C_v - C_{lu} / (f_p \cdot K_{pu,lu})) \dots\dots\dots(4)$$

肝：

$$V_l \cdot dC_l/dt = RBP ((Q_l - Q_{gl} - Q_{sp}) C_a + Q_{gl} \cdot C_{gl} / (f_p \cdot K_{pu,gi}) + Q_{sp} \cdot C_{sp} / (f_p \cdot K_{pu,sp}) - Q_l \cdot C_l / (f_p \cdot K_{pu,l})) - CL_{unit,H} \cdot C_l / K_{pu,l} \dots\dots\dots(5)$$

IJ：2分間で注入される投与速度

C：血漿中あるいは臓器・組織内濃度，ng/ml

$CL_{unit,H}$ ：非結合型薬物の肝固有クリアランス，ml/min

f_p ：血清中蛋白非結合型分率

K_{pu} ：組織 - 血漿間非結合型薬物濃度比

RBP：血液 - 血漿分配比

Q：血流速，ml/min

V：血漿あるいは臓器・組織量，ml

b：血液，a：動脈，l：肝，k：腎，gi：腸管，lu：肺，h：心臓，m：筋肉，br：脳，f：脂肪，bo：骨，v：静脈，s：皮膚，t：組織

11. データ解析

データ解析には、デジタルコンピュータ (FACOM-M360AP, 金沢大学情報処理センター) を使用した。生理学的薬物速度論モデルによる計算には前報^{3,13)} のプログラムを用いた。薬物速度論的パラメータは Yamaoka ら¹⁴⁾ に従ってモーメント解析法により求めた。データの統計的処理には Student-t 検定を用いた。また、計算による予測値と実測値との相関係数は前報¹⁵⁾ に従って求めた。

結 果

1. 絶食による体内動態の変動

Fig. 2 には絶食ラットに BP (3.2mg/kg) を静脈内投与した後の血漿中濃度推移を示した。すでに報告⁶⁾ した 4, 10, 50週齢ラットで得られた結果も同時に示した。絶食ラット及び 4, 10, 50週齢ラットにおける投与後24時間後の血漿中濃度は各々 0.45及び 0.8, 1.4, 5.0ng/ml であり、約10

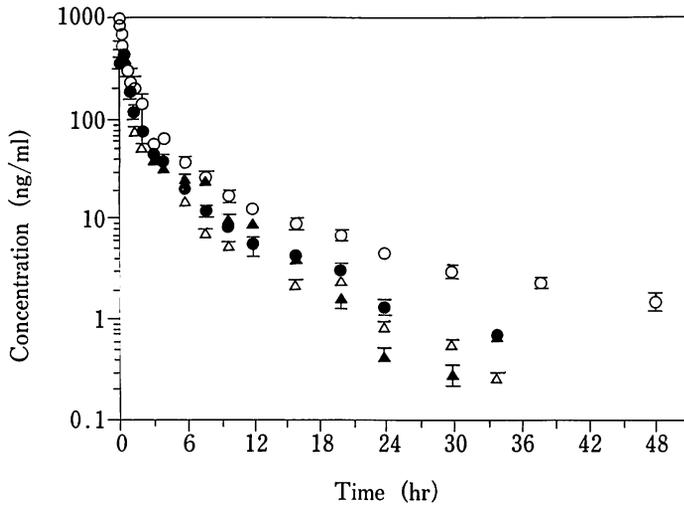


Fig. 2. Semilogarithmic Plasma Concentration-time Profiles following Biperiden (3.2 mg/kg) Administration as 2-min i.v. Infusion in 10-week-old Fasted, 4-, 10-, and 50-week-old Normal Rats
 Each data point represents the mean \pm SEM of more than three rats.
 ▲, fasted; △, 4 weeks; ●, 10 weeks; ○, 50 weeks

倍の濃度差が認められた。また、その terminal phaseの半減期は各々3.3及び5.1, 6.1, 15.0 hrであり、各群間で最大5倍異なることがわかった。

10週齢の正常及び絶食ラットにおける薬物速度論的パラメータを Table 1 に掲げた。絶食時のラットにおける体重あたりの定常状態分布容積 (V_{dss}/BW) 及び全身クリアランス (CL_{tot}/BW)

は、10週齢正常ラットに比較して有意に減少していた ($p < 0.01$)。一方、両群ラットの f_p , RBP, 及び肝抽出比はほぼ等しい値が得られた。

2. 生理学的パラメータと体内動態パラメータの関係

10週齢正常及び絶食時のラットにおける生理学的パラメータを Table 2 に掲げた。4日間の絶食により体重は約50 g減少し、実測した体重あた

Table 1. Pharmacokinetic Parameters of Biperiden in Rats

	Normal rats ^a	Fasted rats	
f_p^b	0.135 \pm 0.015 (N = 16)	0.179 \pm 0.024 (N = 16)	NS ^d
RBP ^b	1.16 \pm 0.07 (N = 12)	1.13 \pm 0.16 (N = 10)	NS ^d
hepatic extraction ratio ^b	0.91 \pm 0.07 (N = 4)	0.87 \pm 0.11 (N = 4)	NS ^d
V_{dss}/BW (liter/kg) ^c	14.0 \pm 1.4	9.34 \pm 1.08	$p < 0.01$
CL_{tot}/BW (ml/min/kg) ^c	67.7 \pm 3.0	54.3 \pm 2.9	$p < 0.01$

^a Values reported previously (6).

^b Each value represents the mean \pm SEM.

^c Each value represents the mean \pm SD.

^d No significant difference

Table 2. Physiological Parameters in Rats

	Normal rats ^a	Fasted rats	
Body weight (g)	290 ± 4 (N=45)	239 ± 4 (N=36)	p < 0.01
Fat/BW (%)	7.6 ± 0.7 (N=3)	2.3 ± 0.52 (N=3)	p < 0.01
Hct (%)	42.3 ± 2.2 (N=4)	48.1 ± 1.1 (N=4)	p < 0.01
Q _H /BW (ml/min/kg)	59.7 ± 4.0 (N=6)	52.4 ± 5.0 (N=5)	p < 0.05

Each value represents the mean ± SEM.

^a Values reported previously (6).

りの体脂肪量は正常ラットに比較して約 1/3 に減少していた。

ラットにおける LBW あたりの定常状態分布容積 (V_{dss}/LBW) と体脂肪量 (Fat/LBW) との相関性は、生理学的薬物速度論を用いて以下のように表すことができる¹⁶⁾。

$$V_{dss} = V_b \cdot RBP + \sum K_{p,lean,i} \cdot V_{t,lean,i} + K_{p,fat} \cdot V_{t,fat} \dots\dots\dots(6)$$

ここで V_b, V_{t,lean,i} 及び V_{t,fat} は血液量、脂肪組織を除く他の臓器・組織量及び脂肪組織量を表し、K_{p,lean,i} 及び K_{p,fat} は、それぞれの組織-血漿間薬物濃度比である。

本実験において各臓器・組織からエーテルにより抽出された脂肪量は、筋肉、皮膚、肝、心、腎及び肺では、その重量の 2% 以下であり、一方、脂肪組織では 95% 以上であった。そこで LBW は全体重と全身の脂肪組織量との差であると仮定できる。

また、各群ラット間で K_{p,lean,i} 及び K_{p,fat} 値は一定とし、V_b 及び V_{t,lean,i} 値は LBW に比例すると仮定すれば、V_{dss}/LBW 値は式(6)より式(7)で表すことができる。

$$V_{dss}/LBW = \text{constant} + K_{p,fat} \cdot V_{t,fat}/LBW \dots\dots\dots(7)$$

絶食及び 4, 10, 50 週齢正常ラットにおける V_{dss}/LBW と Fat/LBW との相関関係を Fig. 3 に示した。両者の間には相関係数 0.989 の良い相関性が認められた。図中の直線と式(7)の関係より縦軸の切片は、脂肪組織量がゼロの場合の V_{dss}/LBW 値を示す。また、傾きは 69.5 が得られ、実

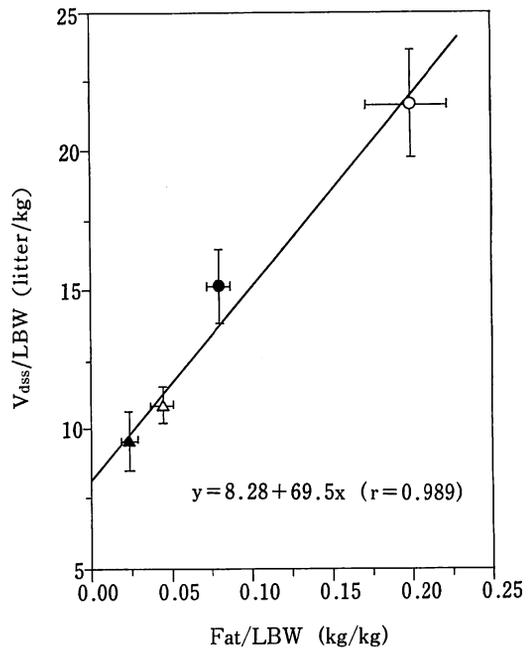


Fig. 3. Correlation between the Volume of Distribution at Steady State per Lean Mass Body Weight, V_{dss}/LBW, and Fat Volume in the Whole Body per LBW in Rats

r, represents the correlation coefficient.

▲, fasted; △, 4 weeks; ●, 10 weeks; ○, 50 weeks

測した脂肪の K_p 値 (66.2 ± 13.0, n=9) と良く一致した。

3. ラットにおける生理学的パラメータ

生理学的薬物速度論モデルによる計算に用いたラットの各臓器・組織重量及び血流速度の値を

Table 3. Tissue Volumes (V_t), Blood Flow Rate (Q_t) and Tissue-to-plasma Partitions (K_{pu}) Used for the Physiological Model of Biperiden in Rats

Tissue	Normal rats ^a		Fasted rats		K_{pu} ^a
	V_t	Q_t	V_t	Q_t	
Blood	21.0	48.9	17.3 ^b	40.3	
Lung	1.3	48.9	1.2 ^c	40.3	473.8±50.9
Brain	1.8	1.4	1.7 ^c	1.4	60.3±7.7
Heart	1.2	5.4	0.8 ^c	3.6	62.4±12.0
Kidney	2.2	14.6	1.8 ^c	12.0	78.7±7.9
Muscle	132.0	8.7	118 ^b	8.0	31.2±3.7
Adipose	22.0	3.2	5.5 ^c	1.4	464.0±34.8
Liver	14.0	17.3	8.2 ^c	12.5 ^c	
Gut	18.7	12.1	15.6 ^b	10.0	89.3±17.0
Skin	48.7	5.8	40.0 ^b	4.8	32.5±5.0
Bone	26.8	1.6	26.8 ^b	1.6	16.5±2.9
Spleen	1.1	1.0	0.9 ^b	0.8	

^a Values reported previously (6).

^b Calculated values based on normal weight rats.

^c Measured values in the present study.

Table 3に掲げた。皮膚、骨及び脾臓の臓器・組織重量は正常ラットの文献値⁷⁾を基に体重換算した。腸の臓器重量は Bischoff の式(8)¹⁷⁾を用いて換算し、その他の臓器・組織重量は実測値を掲げた。各臓器・組織の血流速度は正常ラットにおける文献値⁷⁾を基に、臓器・組織重量あたりで比例換算した。また肝血流量は実測値を使用した。

$$V_t = 0.091 \cdot BW^{0.94} \dots\dots\dots(8)$$

4. 生理学的薬物速度論モデルによる絶食ラットにおける BP 濃度推移予測

絶食時における体内動態変動の予測を生理学的薬物速度論モデルを適用し検討した。絶食ラットに BP (3.2 mg/kg) を静脈内投与した後の血漿中、脳及び脂肪組織内濃度の実測値を Fig. 4 に示した。同時に10週齢正常ラットの場合も示した。実測した体脂肪量を用いて生理学的薬物速度

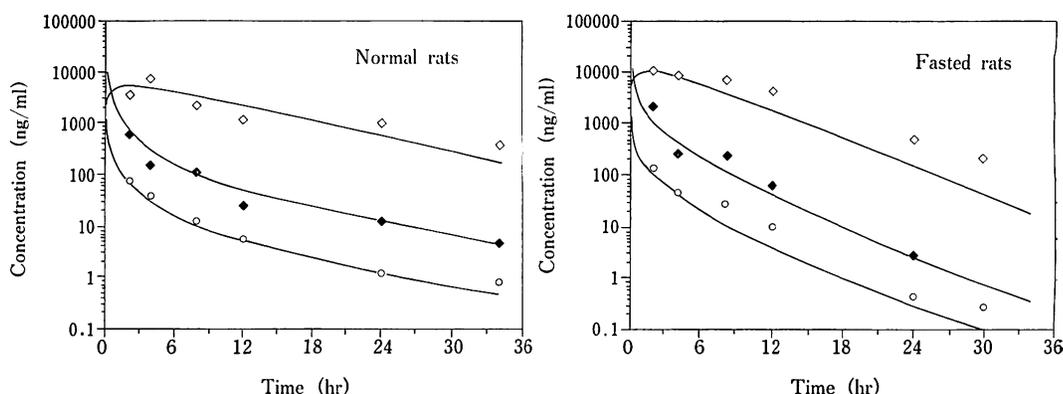


Fig. 4. Model-predicted (lines) vs. Observed (points) Tissue Concentrations of Biperiden in 10-week-old Fasted and Normal Rats

Rats receiving biperiden i.v. at 3.2 mg/kg were sacrificed at 2 to 34hr after administration, and brain, fat and plasma levels were determined.

○, plasma; ◆, brain; ◇, fat

論モデルにより算出した各計算曲線は実線で示した。いずれの場合も実測値と計算曲線の間には相関係数 0.962~0.991 の良い一致が見られた。BP の脳内への分布は速やかであるが、脂肪組織への分布は比較的緩やかであった。また、静脈内投与後、8~30時間における見かけの脂肪組織/血漿濃度比は各時間毎の脂肪組織内濃度と血漿中濃度の実測値の比を平均して求めた。この結果、絶食ラットにおいては 552 ± 146 (mean \pm SEM) であり、正常ラットの値より約46%増加していた。

考 察

本実験では絶食時のラットにおける BP の体内動態変動を生理学的薬物速度論モデルを用いて解析することができた。

前報⁶⁾で、著者らは加齢による BP の体内動態変動の要因に関する検討を行った。BP の消失過程のほとんどは肝代謝によるものであり、 CL_{tot}/BW 値は週齢に関係なく各々肝血流速度に良く一致していた。今回試みた絶食時の場合を含めても同様な結果が得られた ($r=0.937$)。すなわち、絶食後の BP の CL_{tot}/BW の低下は肝血流速度の低下で説明できた。

また、加齢ラットにおいて V_{dss}/LBW と Fat/LBW との間に良い相関関係が得られたが、Fig. 3 に示すように絶食ラットの場合もこの関係を良く満たしていた。また、この関係を用いて縦軸の切片から $V_b \cdot RBP/LBW$ と $K_{p,lean,1} \cdot V_{t,lean,1}/LBW$ の和 V_{dss}/LBW 値を求めることができる。以上のことは絶食に伴う BP の V_{dss}/BW の変動の主な決定因子は体脂肪量の減少であることを示している。

絶食ラットにおける BP 静脈内投与後の血漿中、脳及び脂肪組織内濃度推移を正常ラットで求めた K_{pu} の平均値と実測した脂肪組織量を用いて、生理学的薬物速度論モデルにより予測した曲線は、いずれの場合も実測値と良く一致した (Fig. 4)。この結果、BP の血漿中濃度推移は両群ラット間で異なっていたが、BP 静脈内投与後 8~34時間における脳内濃度と血漿中濃度との間に

は相関係数 0.987 の良い相関が見られ、見かけの脳/血漿濃度比は Table 3 に示した定常状態で求めた K_p 値に一致していた。一方、脂肪組織内濃度と血漿中濃度との間には良い相関性は見られず ($r=0.626$)、両群ラットにおける見かけの脂肪組織/血漿濃度比の各平均値は、10週齢正常ラットで約 380、絶食ラットで約 550 であり、定常状態で求めた K_p 値の 5 倍以上であった。生理学的薬物速度論によれば、このような両群ラット間における見かけの脂肪組織/血漿濃度比の差異は、BP の terminal phase での消失速度の違いによって説明できる⁶⁾。これらのことより、BP の標的臓器である脳内濃度は血漿中濃度と K_p 値の積から予測することができ、投与後の terminal phase における血漿中濃度測定の有用性が示唆された。しかし、血漿中濃度からの脂肪組織内濃度の単純な予測は困難であった。

以上、本実験では絶食時における BP の体内動態変動の要因を体脂肪量と V_{dss}/LBW の相関性を明確にすることにより定量的に解明した。更に、体脂肪量変動に対応した生理学的薬物速度論モデルを構築し、BP の標的臓器である脳内濃度推移を予測することができた。これらのことは、個体間変動を考慮した投与量決定の際に有用性の高いものと思われる。

謝辞 本研究は「救急医療をめぐる臨床法医中毒学的研究」の一部として文部省科学研究費の助成によってなされた。

引用文献

- 1) D.R. Abernethy, D.J. Greenblatt, A. Locniskar, H.R. Ochs, J.S. Harmatz, and R.I. Shader, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **22**, 551-557 (1986).
- 2) D.J. Greenblatt, H. Friedman, E.S. Burstein, J.M. Scavone, G.T. Blyden, H.R. Ochs, L.G. Miller, J.S. Harmatz, and R.I. Shader, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **42**, 193-200 (1987).
- 3) E. Nakashima, K. Yokogawa, F. Ichimura, K. Kurata, H. Kido, and N. Yamaguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 718-725 (1987).
- 4) E. Nakashima, K. Yokogawa, F. Ichimura, T. Hashimoto, T. Yamana, and A. Tsuji, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 10-13 (1987).

- 5) K. Yokogawa, E. Nakashima, F. Ichimura, and T. Yamana, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, 409-416 (1986).
- 6) K. Yokogawa, E. Nakashima, and F. Ichimura, *Drug Metab. Dispos.*, **18**, 258-263 (1990).
- 7) F. Ichimura, K. Yokogawa, T. Yamana, A. Tsuji, and Y. Mizukami, *Int. J. Pharm.*, **15**, 321-333 (1983).
- 8) F. Ichimura, K. Yokogawa, T. Yamana, A. Tsuji, K. Yamamoto, S. Murakami, and Y. Mizukami, *Int. J. Pharm.*, **19**, 75-88 (1984).
- 9) M. Yokota, T. Iga, S. Awazu, and M. Hanano, *J. Appl. Physiol.*, **41**, 439-441 (1976).
- 10) S. E. Bradley, F. J. Ingelfinger, and G. P. Bradley, *J. Clin. Invest.*, **24**, 890-897 (1945).
- 11) C. Entenman, General procedures for separating lipid components of tissue, *Methods Enzymol.* **III**, 299-317 (1957).
- 12) K. Yokogawa, E. Nakashima, F. Ichimura, and T. Yamana, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4581-4586 (1985).
- 13) F. Ichimura, Y. Deguchi, K. Yokogawa, and T. Yamana, *Int. J. Pharm.*, **27**, 45-60 (1985).
- 14) K. Yamaoka, T. Nakagawa, and T. Uno, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **6**, 547-558 (1978).
- 15) A. Tsuji, K. Nishide, H. Minami, E. Nakashima, T. Terasaki, and T. Yamana, *Drug Metab. Dispos.*, **12**, 729-739 (1985).
- 16) M. Gibaldi and D. Perrier, Physiological pharmacokinetic models. In "Pharmacokinetics" (M. Gibaldi and D. Perrier, ed), Marcel Dekker, Inc., New York, 1988, pp.355-384.
- 17) K. B. Bischoff, R. L. Dedrick, D. S. Zaharko, and J. A. Longstreth, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1128-1133 (1971).
- 18) M. Hollmann, E. Brode, G. Greger, H. Muller-Peltzer, and N. Wetzelsberger, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **27**, 619-621 (1984).