



중쇄중성지방 propofol을 수정 Marsh 모형과 Schnider 모형으로 목표농도조절주입하였을 때의 예측성능평가: 시뮬레이션 연구

울산대학교 의과대학 서울아산병원 *마취통증의학과, †임상약리학과

이주원* · 최병문* · 노규정*[†]

Predictive performance of target controlled infusion of propofol-MCT/LCT using the modified Marsh and Schnider models: a simulation study

Joo-Won Lee*, Byung-Moon Choi*, and Gyu-Jeong Noh*[†]

Departments of *Anesthesiology and Pain Medicine, †Clinical Pharmacology and Therapeutics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Only two pharmacokinetic models of propofol are commercially available in the category of target controlled infusion (TCI) pumps: the modified Marsh and Schnider models. Both models were developed using propofol-LCT (long chain triglyceride). Depending on the excipient, the pharmacokinetic properties of fast-acting drugs, such as propofol, vary. Hence, it is necessary to evaluate the predictive performances of both models using propofol-MCT (medium chain triglyceride)/LCT, which is frequently used in clinical practice.

Methods: This was a computer simulation study, using data collected in the previous clinical analysis used to evaluate the predictive performance of a pharmacokinetic model of propofol-MCT/LCT. The infusion profiles for each patient were applied as inputs to both models. Simulations were performed using TCI software, and the simulated plasma concentrations of both models were calculated.

Results: In total, 217 plasma samples, obtained from 35 patients,

were used to determine the predictive performance. The pooled median (95% CI) biases and inaccuracies were 9.6 (−1.7 to 15.4) and 32.1 (22.6–38.2) respectively, for the modified Marsh model, and −5.9 (−8.9 to −0.7) and 26.3 (21.7–27.8) respectively, for the Schnider model.

Conclusions: Although the pooled bias and inaccuracy of the Schnider models were clinically acceptable (< 10–20% and approximately 20–30%, respectively), the Schnider model consistently produced negatively biased predictions. Conversely, even though the pooled inaccuracy of the modified Marsh model failed to meet this criterion, the value did not deviate significantly from the standard. Therefore, it is reasonable to conclude that both TCI models can be used for propofol-MCT/LCT. (*Anesth Pain Med* 2017; 12: 117-122)

Key Words: Computer simulation, Model, Pharmacokinetics, Propofol.

서론

수면제나 아편유사제와 같이 작용이 빠른 약물의 수면심도와 진통심도를 적절하는데 사용되는 목표농도조절주입법은 체중, 연령, 제지방체중(lean body mass) 등의 환자 특이적 공변량(covariate)과 집단(population)을 대표하는 사람의 약동학 모수를 수학적으로 연결시킨 약동학 모형을 이용하여 목표농도를 일정하게 유지하도록 주입속도를 결정하는 방법이다[1,2]. Propofol을 이용한 목표농도조절주입법은 진정과 마취에 널리 사용되며, 상용화된 목표농도조절주입 전용펌프에는 수정 Marsh 모형과 Schnider 모형이 propofol의 약동학 모형으로 탑재되어 있다[3-5].

Propofol은 중쇄중성지방 propofol (medium chain triglyceride emulsion propofol, propofol-MCT/LCT), 장쇄중성지방 propofol (long chain triglyceride emulsion propofol, propofol-LCT), 미세 유탁액 propofol (microemulsion propofol) 등 여러 제형이 있다. 중쇄중성지방 propofol은 5% soy-bean oil, 5% medium chain triglyceride, 1.2% purified yolk lecithin, 0.04% oleic acid 로 구성되어 있다[6]. 장쇄중성지방 propofol은 10% soy-bean oil, 2.25% glycerol, 1.2% egg phosphatide의 유탁액(emulsion)으

Received: January 18, 2017.

Revised: 1st, February 14, 2017; 2nd, March 4, 2017.

Accepted: March 7, 2017.

Corresponding author: Byung-Moon Choi, M.D., Ph.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea. Tel: 82-2-3010-1704, Fax: 82-2-3010-6790, E-mail: byungmoonchoi7@gmail.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

로 구성되어있고, 미세유탕액 propofol은 10% purified poloxamer 188, 0.7% polyethylene glycol 660 hydroxystearate, 1% glycerin, 0.0008% disodium ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), 0.01% sodium ascorbate로 구성되어 있다[6,7]. 그중에 중쇄중성지방 propofol은 지질 관련 합병증, 정주통 및 혈전정맥염의 발생이 타 제형보다 낮아 사용이 증가하였다[8].

활성 물질은 동일하더라도 다른 제형의 propofol은 부형제에 따라 약동력학적 특성이 달라질 수 있다[9,10]. 동일한 자원자를 대상으로 장쇄중성지방 propofol과 미세유탕액 propofol을 교차설계로 진행한 약동력학 모형화 임상시험에서, 두 제형의 활성성분은 1% propofol로 동일하였지만, 일부 약동학, 약력학 모수는 차이를 보였다. 장쇄중성지방 propofol은 미세유탕액 propofol보다 항정상태 분포용적이 50 L 컸고, CE_{50} 은 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 더 컸다[9]. 다른 연구에 의하면 중쇄중성지방 propofol과 장쇄중성지방 propofol은 유사한 약동력학 특성을 보였다[11]. 두 제형을 비교하는 목적의 이 연구는, 마지막 채혈 시간을 충분히 길게 설정하지 않아서 제거기(elimination phase)를 반영하지 못하여 중쇄중성지방 propofol과 장쇄중성지방 propofol이 체내에 정주되었을 때 보이는 약동학 특성을 이구획 유선모형으로 설명하는 한계를 가지고 있다. 따라서 propofol의 각 제형에 맞는 약동학 모형을 이용하여 목표농도조절주입을 하는 것이 필요하나, 상용화된 목표농도조절주입 펌프에는 장쇄중성지방 propofol을 사용하여 구축된 수정 Marsh, Schnider 모형만이 탑재되어 있으므로 부득이하게 중쇄중성지방 propofol을 이들 모형을 이용하여 정주할 수밖에 없다. 이전 연구에 따르면 장쇄중성지방 propofol을 이용하여 구축한 약동학 모형으로 중쇄중성지방 propofol을 목표농도조절주입을 시행하여도 크게 문제가 없을 것으로 예상은 되지만[11], 그 정확성에 대해서는 연구된 바가 없다.

본 연구에서는 중쇄중성지방 propofol 약동학 모형의 예측 성능을 평가할 때 얻은 기존 propofol 농도 측정자료와 propofol 정주 이력(infusion history) 자료를 이용하여 수정 Marsh 모형 혹은 Schnider 모형에서의 혈장농도를 계산하여 중쇄중성지방 propofol을 목표농도 조절주입할 경우 TCI system의 예측 성능을 평가하고자 한다[12,13].

대상 및 방법

본 연구는 중쇄중성지방 propofol (Freefol, Daewon pharm, Korea) 약동학 모형의 예측성능을 평가할 때 얻은 propofol 농도 측정자료와 propofol 정주 이력 자료를 아산펌프 프로 그램(version 2.1.3, Bionet Co., Ltd., Korea)을 이용하여 시뮬레이션 분석하였다. 중쇄중성지방 propofol 약동학 모형의 예측성능을 평가할 때는 본 기관 임상연구심의위원회의 승인을 획득한 후에 진행하였고(승인번호: 2016-0008), 본 연

구를 위해서는 추가의 승인을 받지 않았다. 중쇄중성지방 propofol 약동학 모형의 예측성능을 평가한 임상시험 내용을 간략히 소개하면 마취 유지 시기에 중쇄중성지방 propofol로 구축한 약동학 모형으로 목표효과농도를 2-6 $\mu\text{g/ml}$ 범위 내에서 변화시켜 가면서 일정 농도를 20분 이상 유지시킨 후 동맥혈 채혈을 시행하였다. 평균적으로 한 환자에게서 6 번 정도의 채혈이 이루어졌다. 여기에서 획득한 각 환자의 주입이력(infusion history)의 시간별 투여량과 주입속도를 입력량으로 하여 수정 Marsh, Schnider 모형으로 정주하였을 경우 각 채혈 시간에 대한 예측값을 구하였다. 이 예측값과 propofol의 혈장농도 측정자료를 이용하여 중쇄중성지방 propofol로 목표농도조절주입을 시행하였을 때의 수정 Marsh와 Schnider 모형의 예측 성능을 평가하였다[14]. 예측 수행도 평가는 Varvel 등[15]에 의해 제시되었던 방법에 따라 전체 환자군에 대해 수행 오차 백분율(performance error, PE)을 계산한 후 수행오차중양값(median performance error, MDPE), 수행오차 절대중양값(median absolute performance error, MDAPE), 분기도(divergence)와 동요도(wobble)를 구하였다.

PE는 다음의 식에 따라 계산하였다. i 번째 환자에서 j 번째 혈액을 채취할 때 실제로 측정된 혈장 propofol의 농도가 Cm_{ij} 이고, 이 때의 propofol의 약동학 모수에 의해 예측된 값은 Cp_{ij} 이다.

$$PE_{ij}(\%) = \frac{Cm_{ij} - Cp_{ij}}{Cp_{ij}} \times 100$$

MDPE는 치우침(bias)의 정도, 즉 시스템의 평균적인 overshoot 혹은 undershoot을 반영하며 다음의 식에 따라 계산할 수 있다.

$$MDPE_i(\%) = \text{median} \{PE_{ij}, j = 1, \dots, Ni\}$$

MDAPE는 수행도의 부정확도(inaccuracy)를 의미하며, 예측 수행도 평가에 있어 가장 중요시 되는 척도이며, 다음 식에 의해서 계산할 수 있다.

$$MDAPE_i(\%) = \text{median} \{|PE_{ij}|, j = 1, \dots, Ni\}$$

분기도는 시간에 따른 수행도의 변화를 측정하는 것으로 다음과 같이 계산된다.

$$Divergence(\%/h) = 60 \times \frac{\sum_{j=1}^{N_i} |PE_{ij}| \times t_{ij} - \left(\sum_{j=1}^{N_i} |PE_{ij}| \right) \times \left(\sum_{j=1}^{N_i} t_{ij} \right) / N_i}{\sum_{j=1}^{N_i} (t_{ij})^2 - \left(\sum_{j=1}^{N_i} t_{ij} \right)^2 / N_i}$$

(t_{ij} 는 혈액샘플 ij 가 채취될 때의 시간을 의미한다)

동요도는 수행오차에서 전체적인 개체 내 변이도 (intra-individual variability)를 측정하는 것으로, 이는 약물 농도를 안정적으로 유지할 수 있는 기능과 직접 관련된다.

Wobbles_i (%) = median $\{|PE_{ij}| - MDPE_i|, j = 1, \dots, N_i\}$

전체 환자군에 대한 평가는 Varvel 등[15]에 의해 소개된 pooled data approach를 따랐다.

결 과

본 연구에서는, 이전 중쇄중성지방 propofol 약동학 모형의 예측성능 평가에 참여한 35명의 환자에게서 얻은 217개의 propofol 농도 측정값을 이용하였다. 중쇄중성지방 propofol 약동학 모형의 예측성능 평가에 참여한 35명 환자의 특성을 Table 1에 제시하였다. Propofol의 혈장농도 측정값과 이에 대응하는 수정 Marsh, Schnider 모형에서의 농도 예측값의 관계를 Fig. 1에 나타내었다. 일치선(line of identity)의 $\pm 30\%$ 범위 밖에 일부 자료들이 분포하였다. Fig. 2에서는 각 환자의 수정 Marsh, Schnider 모형에서의 농도 측정값에 대한 농도 예측값의 비율을 시간에 따른 변화로 표시하였다. 시간이 경과함에 따라 예측값과 측정값의 비가 특정한 경향을 보이지 않았다. Pooled data approach에 의해 시행한 두 모형의 예측 수행도 집단 분석 결과는 Table 2에 제시하였다. Schnider 모형에서 inaccuracy, 즉 MDAPE 값은 26.3%로 Varvel 기준을 만족하였지만 유의한 편향을 보였다. 수정 Marsh 모형의 경우 MDAPE 값이 30%를 초과하였지만, Schnider 모형의 MDAPE와 실제값 간의 차이는 크지 않았다.

고 찰

Propofol은 정맥 투여에 적합하지 않은 불수용성이기 때문에 다른 부형제와 결합한 다양한 제형이 개발되었다[6]. 부형제들은 정주통, 미생물 증식, 지질관련 합병증 등의 원인이 된다[8]. 중쇄중성지방 propofol은 장쇄중성지방 propofol에 비해 중등도 이상의 정주통을 감소시키고[8,16], 장쇄중성지방 propofol을 투여할 때 발생할 수 있는 고중성지방혈증, 췌장염과 같은 지질 관련 합병증을 감소시킨다[17,18]. 이러한 장점에 근거하여 임상적으로 중쇄중성지방 propofol의 사용이 증가하였다.

효과적인 목표농도조절주입을 위해서는 사용자가 설정한 목표 혈장 농도에 근접하게 실제 약물의 혈장농도가 안정적으로 유지되어야 한다. 부정확성(inaccuracy)을 측정하는 척도인 수행오차절대중앙값(MDAPE)은 예측 수행도 평가에서 가장 중요한 지표로, 그 값이 20-30% 미만일 때

Table 1. Characteristics of Patients (n = 35)

Age (yr)	53 (47.8-57.8)
Weight (kg)	68.4 \pm 12.7
Height (cm)	166.8 \pm 8.7
LBM (kg)	50.5 \pm 10.0
Male/Female	26/9
ASA PS 1/2	14/21

Data are presented as counts, mean \pm SD, or median (25-75%), as appropriate. LBM: lean body mass calculated using Janmahasatian formula [22]. ASA PS: American Society of Anesthesiologists physical status.

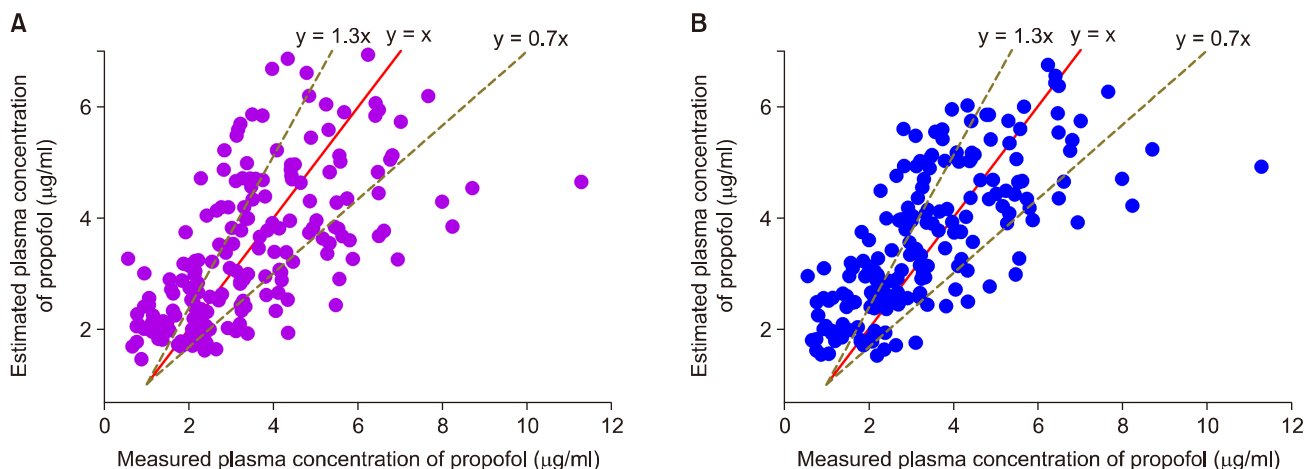


Fig. 1. Measured vs. estimated plasma concentration of propofol for the modified Marsh model (A) and Schnider model (B). The red solid line represents the line of identity; that is, the estimated concentration is equal to the measured concentration. The dashed lines represent a bias of $\pm 30\%$.

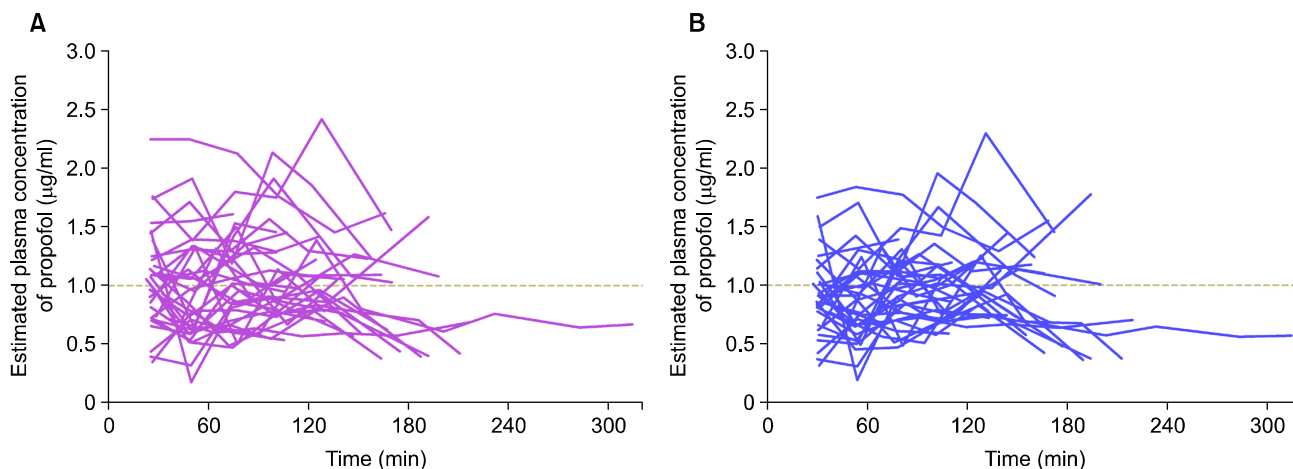


Fig. 2. The estimated-to-measured propofol concentration ratio over time for the modified Marsh model (A) and Schnider model (B). A ratio of 1 means that measured concentration equals estimated concentration.

Table 2. Pooled Biases, Inaccuracies, Divergences, and Wobbles of the Modified Marsh and Schnider Models

Parameter	Modified Marsh model (n = 35)	Schnider model (n = 35)
Bias (%)	9.6 (−1.7 to 15.4)	−5.9 (−8.9 to −0.7)
Inaccuracy (%)	32.1 (22.6 to 38.2)	26.3 (21.7 to 27.8)
Divergence (%/h)	−2.4 (−10.7 to 5.5)	0.0 (−3.7 to 3.7)
Wobble (%)	15.4 (7.2 to 21.3)	12.8 (9.4 to 14.9)

Data are expressed as median (95% CI). Bias: median performance error (MDPE), Inaccuracy: median absolute performance error (MDAPE).

해당 목표농도조절주입 시스템(TCI system)은 임상적으로 사용이 가능하다[12,19]. 이번 연구에서 수정 Marsh, Schnider 모형의 MDAPE는 각각 32.1%, 26.3%로, 두 모형이 임상적으로 허용 가능한 수준을 보였다. 수정 Marsh 모형에서는 수행오차중양값(MDPE)의 95% 신뢰구간에 0을 포함하여 유의한 편향은 없었지만, Schnider 모형에서는 0을 포함하지 않아 과대예측(overprediction)하는 유의한 편향을 보였다. 분기도의 경우 그 값이 0에 근접할 정도로 작은 것이 바람직하며, 본 연구에서는 분기도 −2.4%/h, 0%/h로 두 모형 모두 시간의 흐름에 따른 예측 수행도의 변화가 적었다. 동요도는 두 모형에서 각각 15.4%, 12.8%였으며, 이는 목표농도조절주입에서 약물농도를 안정적으로 유지할 수 있음 의미한다. TCI system의 예측능이 좋을수록 일치선을 중심으로 예측값이 밀집하게 되고, 일치선의 $\pm 30\%$ 범위 밖에 위치하는 예측값도 거의 없게 된다. 이처럼 측정값과 예측값의 관계를 그림으로 그려보면 전반적인 성능을 직관적으로 가늠해 볼 수 있다. TCI system의

예측능이 좋을수록 예측값과 측정값의 비가 1에 가까운 값을 가지게 되며, 시간이 경과함에 따라 1 주위로 값이 나타나게 될 것이다. 만일 시간이 경과함에 따라 예측값과 측정값의 비가 점차 증가하거나 혹은 감소하는 경향을 보일 경우 이는 TCI system의 부정확도를 반영해 준다고 볼 수 있다.

Glen 등[12,14]이 임상에서 사용되는 장쇄중성지방 propofol 목표농도조절주입 모형에 따른 예측 수행도를 평가한 연구에서 수정 Marsh, Schnider 모형의 MDAPE가 각각 24–26%, 20–23% 범위에서 산출되었고, 이번 시뮬레이션 분석에서 두 모형의 MDAPE는 모두 이전 연구와 유사하였다. 목표농도조절주입을 할 때 혈장 농도를 일정하게 유지하기 위한 지속 정주 속도는 다음 식으로 계산한다[20].

$$\text{Infusion rate} = C_T \times V_1 \times (k_{10} + k_{12} \cdot e^{-k_{21}t} + k_{13} \cdot e^{-k_{31}t})$$

여기에서 시간이 무한대로 간다고 가정을 하면, 정주 속도는 다음 식으로 표현된다.

$$\text{Infusion rate} = C_T \times V_1 \times k_{10} = C_T \times Cl$$

즉, 목표농도조절주입에서 지속 정주 속도를 결정하는데 중요한 약동학 모수는 청소율(clearance)이다. 서로 다른 제형의 propofol은 활성 물질은 동일하므로 청소율이 유사할 것이며, 두 제형 사이에 MDAPE값도 유사할 것이다. 장쇄중성지방 propofol과 미세유탁액 propofol의 약동력학적 특성에 대한 이전 연구에서, 두 제형 간 청소율(clearance)은 1.55 L/min, 1.53 L/min으로 유사하였고[9], 장쇄중성지방과 중쇄중성지방 프로포폴의 약동력학 특성을 비교한 이전 1상 연

구에서도 청소율은 동일하였다[11]. 따라서 이들 제형의 약동학적 차이는 부형제에 의한 분포(distribution)차이에 기인하였을 것이다.

이번 연구의 제한점은 목표농도조절주입 이력 자료를 이용하여 시행한 시뮬레이션 연구로, 실제로 중쇄중성지방 propofol을 사용하여 수정 Marsh, Schnider 모형으로 목표농도조절주입을 하며 propofol 농도를 실측하지 않았다는 점이다. 하지만 Glen and Servin [12]의 propofol의 네 가지 약동학 모형의 예측 수행도를 평가한 연구, Absalom 등[21]이 ketamine의 세 가지 약동학 모형의 예측 수행도를 평가한 연구 등에서도 시뮬레이션이 사용하여 시행되었고, 이 기법은 기존 연구자료를 활용하여 모형의 예측 성능을 평가하는 방법으로 사용할 수 있다.

결론적으로, 중쇄중성지방 propofol을 수정 Marsh, Schnider 모형을 이용하여 목표농도조절주입을 시행하였을 경우 Schnider 모형은 Varvel 기준을 만족하였지만 통계적으로 유의한 편향을 보인 반면, 수정 Marsh 모형의 경우 MDAPE가 30%를 벗어났지만 Schnider 모형의 MDAPE와 실제값에서는 큰 차이를 보이지 않았으며 유의한 편향도 없었다. 따라서 현재 상용화된 목표농도조절주입 펌프를 사용하여 중쇄중성지방 propofol을 수정 Marsh, Schnider 모형으로 목표효과농도 조절 주입법을 사용하는 것이 가능하다. 추가로 두 제형을 이용하여 목표농도조절주입을 하였을 경우 의식소실 시간, 각성시간을 비롯한 약력학적 임상지표들을 비교하는 연구를 시행할 필요성이 있다.

REFERENCES

- van den Nieuwenhuyzen MC, Engbers FH, Vuyk J, Burm AG. Target-controlled infusion systems: role in anaesthesia and analgesia. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 181-90.
- Absalom AR, Glen JJ, Zwart GJ, Schnider TW, Struys MM. Target-controlled infusion: a mature technology. *Anesth Analg* 2016; 122: 70-8.
- Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-8.
- Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000; 92: 399-406.
- Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170-82.
- Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology* 2005; 103: 860-76.
- Lee EH, Lee SH, Park DY, Ki KH, Lee EK, Lee DH, et al. Physicochemical properties, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a reformulated microemulsion propofol in rats. *Anesthesiology* 2008; 109: 436-47.
- Allford MA, Mensah JA. Discomfort on injection: a comparison between two formulations of propofol. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 971-4.
- Kim KM, Choi BM, Park SW, Lee SH, Christensen LV, Zhou J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol microemulsion and lipid emulsion after an intravenous bolus and variable rate infusion. *Anesthesiology* 2007; 106: 924-34.
- Cox EH, Knibbe CA, Koster VS, Langemeijer MW, Tukker EE, Lange R, et al. Influence of different fat emulsion-based intravenous formulations on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Pharm Res* 1998; 15: 442-8.
- Ward DS, Norton JR, Guivarc'h PH, Litman RS, Bailey PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology* 2002; 97: 1401-8.
- Glen JB, Servin F. Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol. *Br J Anaesth* 2009; 102: 626-32.
- Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann A, Bauer RJ. NONMEM users guides. NONMEM Project Group, University of California. San Francisco, 1992.
- Glen JB, White M. A comparison of the predictive performance of three pharmacokinetic models for propofol using measured values obtained during target-controlled infusion. *Anaesthesia* 2014; 69: 550-7.
- Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20: 63-94.
- Rau J, Roizen MF, Doenicke AW, O'Connor MF, Strohschneider U. Propofol in an emulsion of long- and medium-chain triglycerides: the effect on pain. *Anesth Analg* 2001; 93: 382-4.
- Leisure GS, O'Flaherty J, Green L, Jones DR. Propofol and postoperative pancreatitis. *Anesthesiology* 1996; 84: 224-7.
- Wicklmayr M, Rett K, Dietze G, Mehnert H. Comparison of metabolic clearance rates of MCT/LCT and LCT emulsions in diabetics. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 68-71.
- Choi BM, Lee HG, Byon HJ, Lee SH, Lee EK, Kim HS, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic model of propofol externally validated in children. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2015; 42: 163-77.
- Choi BM, Lee HG, Byon HJ, Lee SH, Lee EK, Kim HS, et al. Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20: 147-69.
- Absalom AR, Lee M, Menon DK, Sharar SR, De Smet T, Halliday J, et al. Predictive performance of the Domino, Hijazi, and

- Clements models during low-dose target-controlled ketamine infusions in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2007; 98: 615-23.
22. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1051-65.