

카페인 의 약물동태에 미치는 히스타민 H₂ 길항제의 영향(I)

梁在憲·姜仁鎬

전주우석대학 약학과

(1987년 8월 17일 접수)

Effect of Histamine H₂ Antagonist on Pharmacokinetics of Caffeine (I)

Jae Hean Yang and In Ho Kang

Department of Pharmacy, Jeonju Woosuck University

(Received August 17, 1987)

The effects of cimetidine or ranitidine pretreatment on the intestinal absorption, plasma and urine level of caffeine, gastric acidity of mouse, and sleeping time by hexobarbital sodium were investigated pharmacokinetically. Cimetidine and ranitidine pretreatments were found to increase both the rate and extent of absorption of caffeine in rats. Cimetidine pretreatment increased blood level of caffeine and decreased urine level, while ranitidine pretreatment had no effect on urine level of caffeine. Ranitidine pretreatment inhibited gastric secretion due to caffeine more than cimetidine pretreatment. Cimetidine pretreatment increased the action of caffeine and showed shorter sleeping time by hexobarbital sodium, comparing with ranitidine pretreatment.

카페인 은 xanthine계의 알카로이드¹⁾로서 일반적으로 물에 잘 녹지 않으므로 sodium benzoate, cinnamate, citrate 등 용해보조제를 첨가하여 사용하기도 한다. 카페인은 중추자극, 강심, 이뇨작용 등²⁾이 있으며, spinal cord의 활성을 높여 줌으로써 정신집중 뿐만 아니라 정신적 피로회복에도 유효하며³⁾, 다량(250~400 mg) 섭취시에는 기관지 천식환자에 있어서도 효과가 있는 것으로 보고되어 있다⁴⁾. 또한 과량 섭취시⁵⁾에는 불안, 흥분, 근육전율, 이명 등을 야기시키며 부작용⁶⁾으로는 오심, 불면, 만성두통, 케양, 습관성이 있다. 특히 신장 혈액순환을 증가시킴으로써 신장의 사구체 여과율을 높여 오히려 신장의 재흡수를 저하시키는 등의 신장독성⁷⁾을 유발시키는 것으로 알려져 있다. 이는 주로 간에서 대사되어^{8,9)} 1-methyl uric acid를 주 대사물로 하여 신

장으로 배설되며, 대사받지 않고 배설되는 것이 약 10%에 달한다. Debas 등¹⁰⁾은 카페인 섭취시 위산분비 및 팽신분비에 관한 연구에서 카페인을 인체에 투여할 경우 위산분비를 증가시키는 것으로 보고한 바 있다.

한편, 히스타민 H₂ 수용체 길항제¹¹⁾인 시메티딘과 라니티딘은 위산분비 억제제로서 histamine, betazole, insulin, pentagastrin과 위식(sham feeding)에 따른 위산분비를 저지¹²⁾함으로써 최근 위·십이지장 궤양치료에 널리 이용되고 있다. 시메티딘은 큰 독성은 없으나, 간 대사효소와 H₂ 수용체를 차단하여 간 혈류량을 저하시킴으로써 간에서 불활성화되는 약물과 상호작용을 일으키기 쉽다. 즉, 시메티딘은 간의 cytochrome P₄₅₀과 결합하여^{13,14)} 간소엽체의 약물대사기능을 저해시킴으로써 theophylline¹⁵⁾, diazepam¹⁶⁾ 등의 배설

속도를 낮추고 phenytoin¹⁷⁾, carbamazepine¹⁸⁾, propranolol¹⁹⁾, ibuprofen²⁰⁾ 등의 혈중농도를 증가시키는 것으로 보고되어 있다.

이러한 상호작용으로 볼 때 시메티딘, 라니티딘 전 투여가 카페인의 흡수, 분포, 대사, 배설 등에 영향을 미칠 수 있다고 생각되어 소장흡수, 혈중농도, 요중농도, 위산도, 수면시간 등을 비교 검토하였다.

실험방법

재료 및 기기

카페인(BDH Chemicals Ltd.), 시메티딘 및 라니티딘(II Dong Pham, Co.)을 사용하였으며 기타 시약은 시판 특급 혹은 일급을 사용하였다. 기기로는 high performance liquid chromatograph(model 244, Waters Associates Inc.), spectrophotometer(UV-250, Hitachi Co.) 등을 사용하였다.

실험동물

체중 20±2g의 DD계 자성 mouse와 체중 240±20g의 SD계 웅성 rat를 일정기간 동일조건으로 사육하였으며 실험시에는 24시간 이상 절식시켜 사용하였다.

소장흡수시험

Doluisio 법²¹⁾에 준하여 rat를 카페인 단독 투여군, 시메티딘(30 mg/kg) 또는 라니티딘(25 mg/kg) 전 투여군(꼬리 정맥투여)으로 나누어, rat를 마취시킨 다음 복부를 절개하여 소장을 십이지장, 공장 및 회장 부위로 구분하였다. 이렇게 구분한 장내부를 37°C 생리식염수로 깨끗이 세척한 다음 공기를 주입하여 남아 있는 생리식염수를 제거하였다. 이렇게 전 처리한 소장 내부에 3% methylcellulose로 현탁시킨 카페인(100 mg)을 주입하였다. 일정시간 정지시킨 후 잔류액을 취하여 일정농도로 만든 다음 최대 흡수파장인 270 nm에서 나타난 흡광도를 이용하여 카페인의 잔존량을 측정함으로써 흡수율을 산출하였다.

$$\text{소장 흡수율(\%)} = \frac{A_s - A_r}{A_s} \times 100$$

단, A_s : 투여량(mg), A_r : 잔존량(mg)

혈중 카페인의 정량

앞의 실험방법과 마찬가지로 전처리한 2군과 카페인 단독투여군으로 나누어 카페인(20 mg/kg)을 등장시킨 다음 rat의 꼬리 정맥에 약물을 투여하였다. 일정시간 간격으로 0.5 ml씩 채혈하여 등장시키고 trichloroacetic acid로 제 단백시킨 다음 원심분리하였으며 얻은 상정액을 여과하여 다음의 HPLC 분석조건에서 혈중 카페인의 농도를 정량하였다.

HPLC Analytical Condition.

Column; μ Bondapak C₁₈

Mobile phase; 50% acetonitrile in 10mM sodium phosphate

Flow rate; 1.1 ml/min

Volume analyzed; 2 μ l

Detector; 214nm

Sensitivity; serum 0.02-0.01 aufs,

urine 0.05-0.02 aufs

Retention time; 2.65min

요중 카페인의 정량

혈중농도의 측정시와 같이 약물을 투여하고 방광에서 일정시간 간격으로 소량씩 요를 취하여 디클로로메탄·이소프로판올 혼합액(9:1)으로 수 회 추출하였으며 얻은 유기층을 여과하여 위의 HPLC 분석조건으로 요중 카페인을 정량하였다.

위산도 측정

Keith 등²⁰⁾의 방법에 준하여 mouse를 크게 5군 즉, 카페인 단독 투여군, 시메티딘 투여군, 라니티딘 투여군, 카페인투여 30분전에 시메티딘 및 라니티딘을 경구투여한 군으로 나누어 카페인 20 mg/kg을, 시메티딘은 30 mg/kg을, 라니티딘은 25 mg/kg을 각각 경구투여한 후 30분 간격으로 위를 적출하여 위액을 취한 다음 소량의 생리식염수로 희석하여 pH를 측정하였다.

수면시간에 미치는 영향

金 등²²⁾의 방법에 준하였으며 mouse의 약물투여군을 2군 즉, 약물투여 1시간 및 2시간 후에 각각 hexobarbital sodium을 투여한 군으로 나누었으며, 그 1군을 다시 카페인 단독 투여군, 시메티딘 및 라니티딘 전 투여군으로 나누었으며 위산도 비교시험의 약물투여량을 경구투여한 다음 정확히 1시간 후에 hexobarbital sodium(50 mg/

Table I—Absorption Rate (%) of CA with and without Pretreatments of CMT or RNT in Duodenum, Jejunum and Ileum of Rat.

Time (min)	Absorption rate (%)								
	Duodenum			Jejunum			Ileum		
	CA	CA-CMT	CA-RNT	CA	CA-CMT	CA-RNT	CA	CA-CMT	CA-RNT
30	14.2	21.9	25.6	12.6	20.6	21.8	11.4	17.8	20.8
60	20.1	28.7	34.8	18.1	27.2	30.3	16.9	26.8	28.5
90	32.4	41.2	44.6	29.8	38.0	41.1	24.0	33.1	38.9
120	36.6	49.1	50.0	32.6	44.5	48.7	28.3	34.0	45.2
150	41.8	52.4	58.3	39.2	50.1	54.0	34.5	40.1	46.5
180	48.7	59.4	63.1	46.2	54.1	58.5	42.6	49.2	54.1

CA = caffeine, CMT = cimetidine, RNT = ranitidine

kg)을 복강내에 투여하여 수면시간의 변화를 측정하였다. 이 때의 수면시간 측정기준은 정향반사 소실로부터 회복시까지의 시간으로 하였다. 또 남은 1군에 대해서도 약물을 투여한 다음 정확히 2시간 후에 hexobarbital sodium을 투여한 군들에서도 같은 방법으로 수면시간의 변화를 측정하였다.

실험결과 및 고찰

소장흡수에 미치는 영향

약물을 소장에 직접 주입하고 일정시간 방치시킨 후 십이지장, 공장, 회장에서 카페인의 흡수율

Table II—Plasma Level of CA with and without Pretreatments of CMT or RNT.

Time (min)	Plasma level of CA ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
	CA	CA-CMT	CA-RNT
20	80.4 \pm 2.30	88.8 \pm 0.84	84.2 \pm 1.30
40	68.0 \pm 1.00	101.0 \pm 1.58	107.0 \pm 2.24
60	42.4 \pm 1.52	83.8 \pm 0.88	45.6 \pm 1.52
90	41.2 \pm 1.30	64.8 \pm 1.10	31.6 \pm 2.52
120	35.2 \pm 1.92	48.8 \pm 0.84	27.2 \pm 1.30
150	28.6 \pm 1.14	41.2 \pm 1.44	19.8 \pm 1.79
180	21.4 \pm 1.82	35.4 \pm 1.14	17.0 \pm 1.58
240	17.8 \pm 1.30	29.8 \pm 1.86	13.0 \pm 0.71
300	8.8 \pm 0.77	15.2 \pm 1.10	7.4 \pm 0.69

Results are given as the mean \pm S.D.

CA = caffeine, CMT = cimetidine, RNT = ranitidine.

을 측정된 결과를 비교해 보면 90분 후 각 장기의 카페인 흡수율은 각각 32.4, 29.8 및 24.0%이었으며, 시메티딘 전 투여시 카페인의 흡수율은 각각 41.2, 38.0 및 33.1%이었고, 라니티딘 전 투여시 카페인의 흡수율은 각각 44.6, 44.1 및 38.9%로 나타났다.

이상으로 카페인 단독 투여군의 흡수율에 비하여 시메티딘 및 라니티딘 전 투여군의 흡수율이 각각 약 10 및 13% 높았다. 이로 볼 때 시메티딘이나 라니티딘 전 투여가 카페인의 흡수율을 촉진시켜 주는 것으로 나타났다.

혈중농도에 미치는 영향

rat에 약물을 투여하여 나타난 혈중농도를 비교해 보면 카페인 단독투여군은 20분 후에 최고 혈중농도인 80.4 \pm 2.30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에 도달하였고, 시메티딘 전 투여군의 카페인 농도는 20분 후에 88.8 \pm 0.84 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 40분 후에 101.0 \pm 1.58 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 최고 혈중농도에 도달하였으며, 라니티딘 전 투여군의 카페인 농도는 20분 후에 84.2 \pm 1.30 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 40분 후에 107 \pm 2.24 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 최고 혈중농도에 도달하는 것으로 나타났다(Table II). 이와 같이 혈중농도 초기에는 군마다 비슷한 양상의 혈중농도를 나타내었으나 40분에 이르렀을 때는 라니티딘 전 투여군의 혈중농도가 카페인 단독이나 시메티딘 전 투여군보다 높게 나타났다. 그러나 라니티딘을 전 투여한 군은 최고 혈중농도에 도달한 후 시간의 경과에 따라 급격한 감소가 일어나 오히려 카페인 단독투여군 보다도 낮은 혈중농도를 나타낸 반면, 시메티딘 전 투여군의 카

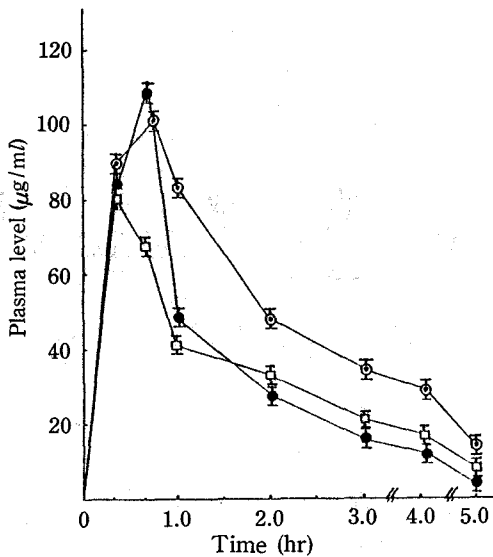


Figure 1—Comparison of plasma level of caffeine with and without pretreatment.

Key: □, non-pretreatment; ○, cimetidine pretreatment; ●, ranitidine pretreatment

페인 농도는 최고 혈중농도에 도달한 후에도 비교적 완만한 감소가 일어났다(Fig. 1).

이로써 라니티딘 전 투여군의 흡수율이 시메티딘 전 투여군보다 높았지만 최고 혈중농도에 도달한 후에 오히려 급격한 감소가 일어난 것은 생체내 조직분포와 빠른 배설에 기인된 것이라 생각된다.

또한, 얻은 혈중농도 수치로 일차식²³⁾에 준하여 약물동태학적 매개변수를 구한 결과 반감기는 카페인 단독투여시 1.40±1.30시간, 시메티딘 전 투여시는 1.90±0.21시간으로 카페인 단독투여에 비하여 약 1.3배 연장된 반면, 라니티딘을 전 투여한 군은 1.43±0.11시간으로 큰 차이는 없었다

(Table III). 이러한 혈중농도의 변화로 볼 때 시메티딘, 라니티딘 전 투여군이 카페인의 혈중농도를 높였으며 특히, 시메티딘 전 투여시 카페인의 혈중반감기가 다소 연장됨에 따라 카페인의 체내 유지시간이 지연되었다.

이러한 현상은 전 투여된 시메티딘이 약물대사 효소의 활성을 저해시켰거나 카페인의 대사억제에 기인된 것으로 사료된다. 또한 이러한 시메티딘의 약물상호작용은 imidazole ring에 기인된 것이며 같은 H₂ 수용체 길항제인 라니티딘의 경우에는 imidazole ring 대신에 furan ring을 가지고 있어 큰 영향을 주지 않은 것으로 생각된다.

요중농도에 미치는 영향

rat에 약물을 투여한 후 카페인의 요중농도를 비교해 보면 카페인 단독 투여군은 5시간 후에 82.0±0.71 µg/ml, 시메티딘 전 투여군은 52.2±1.20 µg/ml로 카페인 단독 투여군에 비하여 비교적 낮은 농도의 요중배설을 나타내었다. 또한 라니티딘 전 투여군은 74.8±0.59 µg/ml로 카페인 단독 투여군에 비하여 조금 낮았으나 비슷한 양상으로 배설되는 것으로 나타났다(Table IV). 이로써 시메티딘 전 투여시 카페인 배설이 다소 억제되어 체내 유지시간이 연장되는 것으로 나타났으며, 라니티딘 전 투여시에는 카페인 배설에 큰 영향이 없는 것으로 나타났다(Fig. 2).

이러한 결과로 볼 때 전 투여된 시메티딘이 카페인의 신장 클리어런스를 저하시키는 것은 시메티딘이 간의 약물산화능을 2차적으로 낮추는 것과 동시에 간혈류량도 감소시킨 때문으로 생각된다.

위산도에 미치는 영향

mouse에 약물을 투여한 후 위산도를 측정할 결과를 비교해 보면 카페인 단독 투여군은 시간이 경

Table III—Pharmacokinetic Parameters of CA after Intravenous Administration in Rats.

Parameter	CA	CMT pretreatment	RNT pretreatment
K (hr ⁻¹)	0.496 ± 0.056	0.365 ± 0.028	0.485 ± 0.031
AUC (µg/ml/hr ⁻¹)	31.8 ± 1.42	41.6 ± 2.44	30.8 ± 1.07
T _{1/2} (hr)	1.40 ± 0.13	1.90 ± 0.21	1.43 ± 0.11
C _{max} (µg/ml)	80.4 ± 2.30	101.0 ± 1.58	107.0 ± 2.24

Results are given as the mean ± S.D. CA = caffeine, CMT = cimetidine, RNT = ranitidine

Table IV—Cumulative Urine Level of CA with and without Pretreatments of CMT or RNT.

Time (min)	Cumulative urine level (μg/ml)		
	CA	CA-CMT	CA-RNT
20	4.3±0.37	3.8±0.15	5.4±0.45
40	14.6±1.14	7.0±0.71	14.6±1.14
60	27.8±0.84	16.4±1.14	25.4±1.86
90	44.4±1.41	26.2±0.84	36.0±1.08
120	50.8±2.00	33.8±1.14	42.8±1.82
150	61.8±0.89	38.0±0.93	54.2±0.84
180	69.4±1.15	41.0±1.58	59.2±1.48
240	77.2±2.00	45.8±1.30	72.2±1.30
300	82.0±0.71	52.2±1.20	74.8±0.59

Results are given as the mean±S.D.
CA = caffeine, CMT = cimetidine, RNT = ranitidine

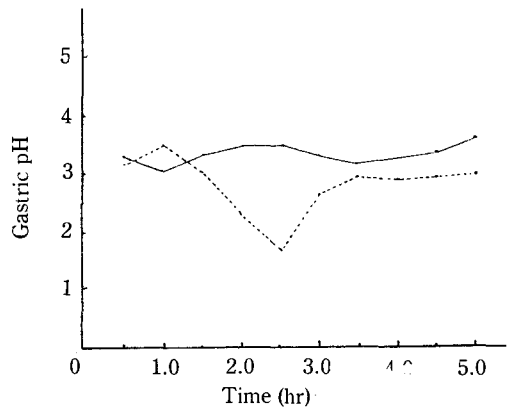


Figure 3—Comparison of gastric acidity of mice with and without caffeine administration.
Key: —, control; ---, caffeine administration

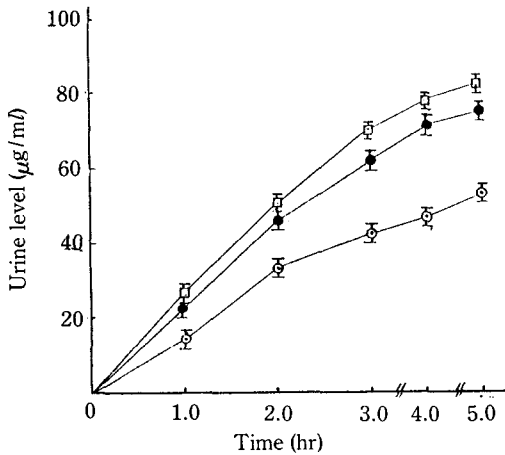


Figure 2—Comparison of urine level of caffeine and with and without pretreatment.
Key; □, non-pretreatment; ○, cimetidine pretreatment; ●, ranitidine pretreatment.

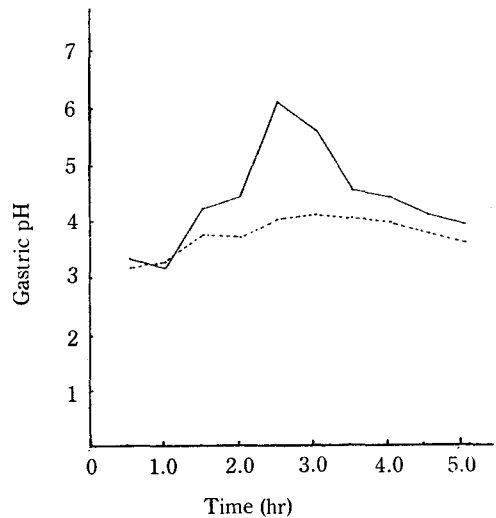


Figure 4—Comparison of gastric acidity of mice with cimetidine administration (—), and with cimetidine pretreatment and then caffeine administration (---).

과됨에 따라 pH가 낮아져서 2.5시간에 1.78을 나타내었고, 점차적으로 원상회복되는 경향으로 보아 카페인의 위산분비 촉진현상을 관찰 할 수 있었다(Fig. 3). 이와 달리 시메티딘, 라니티딘을 각각 경구투여한 군은 시간이 경과됨에 따라 pH가 점차 상승되어 시메티딘은 2.5시간 후에 6.27, 라니티딘은 3.0시간 후에 6.56으로 나타났고 시간이 경과됨에 따라 원상회복되는 경향을 보였다(Fig. 4 및 5). 이로써 시메티딘과 라니티딘의 강력한 위

산분비 억제작용을 인지할 수 있었으며, 라니티딘을 경구투여한 군은 시메티딘을 투여한 군보다 시간이 지체되었지만 더 강한 위산분비 억제작용이 있는 것으로 나타났다. 시메티딘이 전 투여된 군에서 카페인이 위산도에 미치는 영향을 비교하여 볼 때, 카페인의 위산분비 촉진작용과 시메티딘의 카페인 작용증강으로 단독 시메티딘 투여시보다 위산분비 억제현상이 저하되었으며, 라니티딘 전 투여군의 위산분비 억제작용은 라니티딘 단독 투

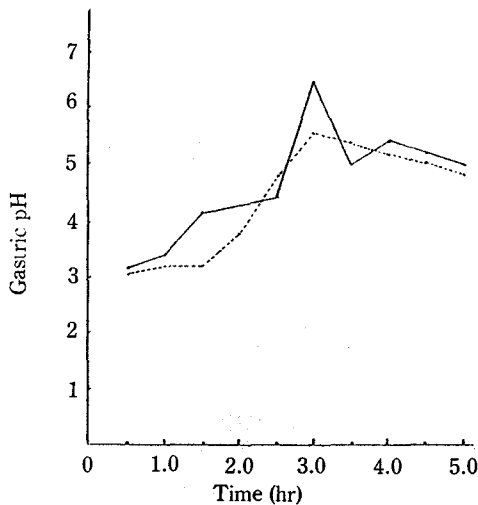


Figure 5—Comparison of gastric acidity of mice with ranitidine administration (—), and with ranitidine pretreatment and then caffeine administration (---).

여에 비해서는 약간 저하되었으나 카페인에 의한 위산분비를 다소 억제시키는 것으로 나타났다.

수면시간에 미치는 영향

mouse에 약물을 투여한 후 hexobarbital sodium에 의한 수면시간을 측정한 결과를 비교하여 보면 약물투여 1시간후 hexobarbital sodium을 투여한 경우 대조군의 수면시간은 48.2 ± 2.77 분이었고, 카페인 단독 투여군은 39.6 ± 2.51 분으로 대조군에 비하여 약간 단축되었으나 시메티딘 전 투여군은 24.8 ± 1.30 분으로 수면시간이 훨씬 단축되었다. 또한 라니티딘 전 투여군은 36.0 ± 1.58 분으로 카페인 단독에 비하여 별 차이가 없는 것으로 나타났다 (Table V).

이상으로써 시메티딘은 카페인의 작용을 증강시켰으나 라니티딘은 시메티딘에 비하여 카페인의 작용에 미치는 영향이 적은 것으로 나타났다. 시메티딘이 hexobarbital sodium에 의한 수면시간을 단축시킨 것은 전 투여된 시메티딘이 간소염체의 cytochrome P₄₅₀과 상호작용을 일으킨 것으로 사료된다.

결론

시메티딘 또는 라니티딘의 전 투여가 카페인의 흡수, 분포, 대사, 배설 등에 미치는 영향을 비

Table V—Changes of Sleeping Time of Mice by Hexobarbital Sodium with Pretreatments of CA, CA-CMT and CA-RNT.

Drug pretreatment	Sleeping time (min)	
	Peritoneal injection of hexobarbital sodium (50 μ g/kg)	
	1hr after pretreatment	2hrs after pretreatment
Control	48.2 ± 2.77	47.6 ± 1.82
CA	39.6 ± 2.51	39.6 ± 2.61
CA-CMT	24.8 ± 1.30	26.0 ± 1.80
CA-RNT	36.0 ± 1.58	38.4 ± 2.00

Results are given as the mean \pm S.D.

CA = caffeine, CMT = cimetidine, RNT = ranitidine

교·검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 카페인의 소장 흡수율은 카페인 단독 투여군에 비하여 시메티딘, 라니티딘 전 투여군이 높았다. 특히 라니티딘 전 투여군의 카페인 흡수율은 시메티딘 전 투여시보다 높았다.

2. 카페인의 혈중농도는 카페인 단독 투여군에 비하여 시메티딘이나 라니티딘의 전 투여군이 높았으며, 시메티딘 전 투여군은 카페인의 혈중반감기를 연장시킴으로써 체내 유지시간을 지연시켰다.

3. 시메티딘의 전 투여는 카페인의 요중배설을 억제시켰으나, 라니티딘의 전 투여는 카페인의 배설에 별다른 영향을 미치지 않았다.

4. 시메티딘과 라니티딘 전 투여는 카페인의 위산분비 억제현상을 나타내었는데 라니티딘이 시메티딘 보다 더 강하였다.

5. 시메티딘과 라니티딘의 전 투여는 카페인의 작용을 증강시켜줌으로써 수면시간의 단축을 나타내었는데, 그 작용은 시메티딘 전 투여군이 라니티딘 전 투여군보다 강하였다.

이상의 결과로 볼 때 카페인 제제가 치료를 위한 약제로서 투여될 경우 위·십이지장궤양 환자에 있어서 시메티딘이나 라니티딘과의 복합투여가 신중히 고려되어야 할 것으로 생각된다. 특히 시메티딘이 투여되는 환자에 있어서는 카페인 함량을 줄이거나, 시메티딘 제제를 라니티딘 제제로 대체하여 투여하는 방법 등이 바람직한 것으로 사료된다.

- 1) T. Colton, R.E. Gosselin, R.P. Smith, The tolerance of coffee drinkers to caffeine, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **9**, 31 (1968)
- 2) R. Knutti, Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of caffeine, *Arch. Toxicol.*, **5**, 187 (1982)
- 3) E.A. Swinyard, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Chapter 62, 1983, pp. 1133
- 4) A.S. Rebeck, The aetiology of asthma and the use of xanthines in treatment, *Drugs Basle*, **7**, 344 (1974)
- 5) D.J. Dobmeyer, Arrhythmogenic effects in humans, *N. Engl. J. Med.*, **308**, 814 (1983)
- 6) J.M. Peters, A review of factors affecting caffeine toxicity, *J. Clin. Pharmac.*, **7**, 131 (1967)
- 7) L.F. Prescott, Caffeine was present in most of the analgesic mixtures associated with nephritis and might add to the nephrotoxicity of phenacetin, *J. Pharm. Pharmac.*, **18**, 331 (1966)
- 8) D.D. Tang-Liu, Disposition of caffeine and its metabolites in man, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **224**, 180 (1983)
- 9) H.H. Cornish and A.A. Christman, A study of the metabolism of theobromine, theophylline and caffeine in man, *J. Biol. Chem.*, **228**, 315 (1957)
- 10) H.T. Debas, M.M. Cohen, I.B. Holubitsky and R.C. Harison, Caffeine-stimulated gastric acid and pepsin secretion: Dose-response studies, *Scand. J. Gastroenterol.*, **6**, 453 (1971)
- 11) G.J. Durant, Histamine H₁- and H₂-receptor agonists and antagonists, *J. Mednl. Chem.*, **18**, 905 (1975)
- 12) R. Cano, J.I. Isenberg and M.I. Grossman, Cimetidine inhibits caffeine-stimulated gastric acid secretion in man, *Gastroenterol.*, **70**, 1055 (1976)
- 13) J. Puurunen and O. Pelkonen, Cimetidine inhibits microsomal drug metabolism in the rat, *Eu. Pharmacol. J.*, **55**, 335 (1979)
- 14) M.J. Serlin, R.G. Sibeau, S. Mossman, A.M. Breckenridge, J.R.B. Williams, J.L. Atwood and J.M.T. Willoughby, Cimetidine: Interaction with anticoagulants in man, *Lancet*, **2**, 317 (1979)
- 15) R.K. Roberts, J. Grice, L. Wood and V. Petroff, Cimetidine impairs the elimination of theophylline and antipyrine, *Gastroenterol.*, **81**, 19 (1981)
- 16) U. Klotz and I. Reimann, Delayed clearance of diazepam due to cimetidine, *N. Engl. J. Med.*, **302**, 1012 (1980)
- 17) P.J. Neuronen, R.A. Tokola and M. Kaste, Cimetidine interaction with phenytoin, *Br. Med. J.*, **283**, 501 (1981)
- 18) T.H. Bouman and B.J. Kimeblatt, Cimetidine as an inhibitor of drug metabolism, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **16**, 380 (1982)
- 19) A.M. Heagerty, M.A. Donovan, C.M. Castleaden, L. Pater and J.F. Pohl, Influence of cimetidine on pharmacokinetics of propranolol, *Br. Med. J.*, **282**, 13 (1981)
- 20) A.P. Keith and J.M. Christensen, Influence of cimetidine on the disposition of ibuprofen in the rat, *Res. Comm. Chem. Path. Pharmacol.*, **43**, 3 (1984)
- 21) T.D. James, F.B. Norman, W.D. Lewis, T.S. Edwin and V.S. Joseph, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1196 (1969)
- 22) M.H. Kim, N.D. Kim and S.S. Lee, Effects of capsaicin on liver cytochrome P₄₅₀ in the rat, *Yakhak Hoeji*, **23**, 111 (1979)
- 23) M. Gibaldi and D. Perrier, "Pharmacokinetics", New York, Marcel Dekker, Inc., 1975, pp. 293