

이부프로펜이 씨프로플록사신의 생체이용률에 미치는 영향

박인숙 · 최기환 · 나한광 · 정혜주[#]

식품의약품안전청 국립독성연구소

(Received August 31, 2000)

Effects of Ibuprofen on Bioavailability of Ciprofloxacin

In-sook Park, Ki-hwan Choi, Han-Kwang Na and Hye-joo Chung[#]

Korea Food and Drug Administration, National Institute of Toxicological Research, Seoul 122-704, Korea

Abstract — The effects of ibuprofen on bioavailability of ciprofloxacin were studied in rabbits. Animals were divided into three groups ; group A received 60 mg/kg of ciprofloxacin; group B and C received 60 mg/kg of ciprofloxacin with 60 and 240 mg/kg of ibuprofen, respectively. Ciprofloxacin and ibuprofen were given by single oral administration. Serum concentrations of ciprofloxacin were measured by high performance liquid chromatography with UV detector and pharmacokinetic parameters were calculated. Area under the serum concentrations versus time curve (\pm S.E.) of ciprofloxacin were decreased in group B and C compared with group A (12.26 ± 0.94 and 12.57 ± 0.94 vs. $15.71 \pm 1.06 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, $p < 0.05$), whereas total clearances were increased (1.81 ± 0.13 and 1.76 ± 0.12 vs. $1.40 \pm 0.09 \text{ l/hr/kg}$, $p < 0.05$). No significant differences in these parameters were observed between group B and C. Relative bioavailability of group B and C to group A were 78 and 80%, respectively. These results suggest that the coadministration of ibuprofen with ciprofloxacin may reduce the bioavailability of ciprofloxacin.

Keywords □ Ibuprofen, ciprofloxacin, relative bioavailability, pharmacokinetics.

씨프로플록사신은 fluoroquinolone계 항생제로서 그람양성균 및 그람음성균에 대하여 광범위한 항균효과를 가진 약물이다.¹⁻⁴ 씨프로플록사신은 경구투여시 신속히 흡수되어 70%내외의 높은 생체이용률을 나타내며 경구투여량의 약 30~40%가 대사되지 않은 채 뇨중으로 배설됨이 보고되었다.⁵⁻⁷ 또한 혈중 단백질함량이 20~40%로 비교적 낮으며 분포용적이 커서 전립선, 연조직, 근육 및 골수 등에서도 쉽게 치료농도에 도달되어 요로감염, 전립선염, 연조직감염 및 골수염 등에서도 좋은 치료효과를 나타낸다.

비스테로이드성 소염진통제인 이부프로펜은 프로스타글란딘의 합성을 억제함으로써 효과를 나타내며⁸ 두통, 근육통과 같은 급성상태, 만성적인 골관절염, 류마

티스성 관절염 등 질환에 따라 투여량 및 투여기간이 다르다.

항생제와 진통소염제 모두 빈번히 처방되는 약물중의 하나이며 또한 임상적인 측면에서도 병용투여 가능성이 높은 바, 본 연구에서는 토끼를 이용하여 씨프로플록사신과 이부프로펜을 병용경구투여한 후 이부프로펜이 씨프로플록사신의 생체이용률에 미치는 영향을 검토하였다. 또한 이부프로펜의 투여량을 변화시켜 병용투여된 이부프로펜의 양에 따라라도 생체이용률에 미치는 영향이 차이가 있는지를 비교하였다.

실험방법

시약 및 실험동물 — HCl, ibuprofen 및 tetrabutylammonium hydroxide(40% in H₂O)는 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, U.S.A.)에서 HPLC용 distilled

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-380-1797 (팩스) 02-380-1806

water와 phosphoric acid(85%)는 Fisher Scientific Co.(Fair Lawn, NJ, U.S.A.)에서 각각 구입하였다. 실험동물은 체중 2.5~3.4 kg의 숫컷 New Zealand white rabbit를 사용하였다. 물과 사료는 자유로이 섭취할 수 있도록 하였고 약 7일간의 순화과정을 거친 후 혈액학적 및 혈액생화학적 검사를 실시하였으며 Mitruka 등⁹⁾의 자료를 바탕으로 검사치가 정상범위 안에 있는 토끼만을 본 실험에 사용하였다.

약물투여 및 채혈 - 토끼를 씨프로플록사신(60 mg/kg) 단독경구투여군, 씨프로플록사신(60 mg/kg)과 저용량의 이부프로펜(60 mg/kg) 병용경구투여군 및 고용량의 이부프로펜(240 mg/kg) 병용경구투여군 3군으로 나누고, Maeda 등¹⁰⁾의 방법에 따라 실험전날 오후 3시에 투명 아크릴판(내경 5 cm, 외경 28 cm, 두께 0.2 cm, 무게 약 110 g)으로 만든 칼(cangue)을 씌운 후 다음날 아침 9시까지 절식시켰다.

씨프로플록사신은 30 mg/ml의 농도로 조제하였고 이부프로펜은 해당용량(60 mg/kg 또는 240 mg/kg)을 현탁시켜 stomach tube를 통해 투여한 후 약 10 ml의 물을 더 투여하였다. 약물투여 직전과 투여 후 20, 40, 60, 80, 100, 120, 180, 240, 360 및 480분에 각각 3 ml씩 귀정맥으로부터 채혈하여 응고시킨 후 1 시간내에 원심분리하여 혈청을 얻었다. 분리된 혈청은 분석하기 전까지 -20°C에서 냉동보관하였다.

씨프로플록사신의 분석 및 정량 - Meyer 등¹¹⁾의 방법에 따라 다음과 같이 전처리하였다. 먼저 냉동시킨 혈청을 실온에서 녹인 후 시료혈청 1 ml에 phosphoric acid(85%) 20 µl와 acetonitrile 2 ml을 넣고 20초동안 vortex로 혼합하였다. 이 혼합물을 2,500 g에서 10분간 원심분리하여 상층액을 취하였다. HPLC-UV detector system(Waters Associates Inc., Milford, MA)을 이용하여 혈청중의 씨프로플록사신을 분석하였다. 검출기로는 Model 991 photodiode array detector를 사용하였으며 파장 277 nm에서 씨프로플록사신을 정량하였다. 칼럼은 C₁₈ 충전제로 채워진 guard column과 reverse phase column(µ Bondapak C₁₈, 3.9 nm×30 cm, 10 µm)을 사용하였다. 이동상은 Dudley 등¹²⁾의 방법을 수정하여 40% tetrabutylammonium hydroxide을 이용하여 pH 3.0으로 적정한 0.025 M phosphoric acid buffer-acetonitrile(90:10 v/v)혼합액으로 구성하였으며, membrane filter(pore size 0.22 µm, GVWP, Milipore)로 여과시키고 초음파 발생장치

에서 탈기시킨 후 사용하였다. 이때 유속은 1.0 ml/min으로 하였으며 시료주입량은 20 µl였다.

씨프로플록사신 표준액을 조제한 후 혈청 씨프로플록사신 0.15~5.0 µg/ml 농도 범위에서 시료와 동일처리 분석하여 구한 각 표준액의 피이크로부터 검량선을 구한 뒤 각 시료에서 얻은 씨프로플록사신 면적을 외삽하여 씨프로플록사신 농도를 정량하였다.

약동력학적 분석 및 통계처리 - 시간경과에 따른 각각의 혈청중 씨프로플록사신 농도로부터 다음의 약동력학 변수치를 계산하였다. 최고혈청중농도(C_{max})와 최고혈청중농도 도달시간(T_{max})은 혈청중 약물농도-시간 곡선에서 관찰된 값을 직접 사용하였고 흡수속도정수(Ka) 및 배설속도 정수(Ke)는 Gilbaldi 등¹³⁾의 잔차법을 이용하여 구하였으며 최종 배설상의 반감기(T_{1/2})는 다음 식으로부터 계산하였다.

$$T_{1/2} = 0.693/Ke$$

혈청중약물농도 - 간곡선하면적(AUC_{0-∞})은 trapezoidal rule과 extrapolation method를 이용하여 혈청중약물농도-시간곡선으로부터 구하였는데 약물의 농도가 같거나 증가할 경우에는 linear trapezoidal rule을, 농도가 감소할 경우에는 logarithmic trapezoidal rule을 이용하여 구한 계산치에 최종혈청중약물농도를 Ke로 나눈 값을 합하였다. 평균체류시간(MRT)은 모멘트 곡선하 면적(AUMC_{0-∞})을 AUC_{0-∞}로 나누어 구하였다. 또한 전신클리어런스(CL)는 투여량을 AUC_{0-∞}로 나누어 계산하였는데 이것은 생체이용률(F)이 100%라고 가정하였을 경우이므로 경구투여제에서는 CL/F를 의미한다. 씨프로플록사신 단독경구투여군에 대한 이부프로펜 병용경구투여군의 상대 생체이용률(F_{rel})은 각각의 AUC 및 씨프로플록사신 투여량으로부터 계산하였다.

$$F_{rel}(\%) = \frac{[AUC_{0-\infty}]_{\text{병용경구투여군}} / [DOSE]_{\text{병용경구투여군}}}{[AUC_{0-\infty}]_{\text{단독경구투여군}} / [DOSE]_{\text{단독경구투여군}}}$$

각 자료의 유의성 검정은 Student's t-test의 grouped t-test로 하였으며 p<0.05인 경우를 유의성이 있다고 판정하였다.

실험결과

혈청중의 씨프로플록사신 정량 - Blank serum 및

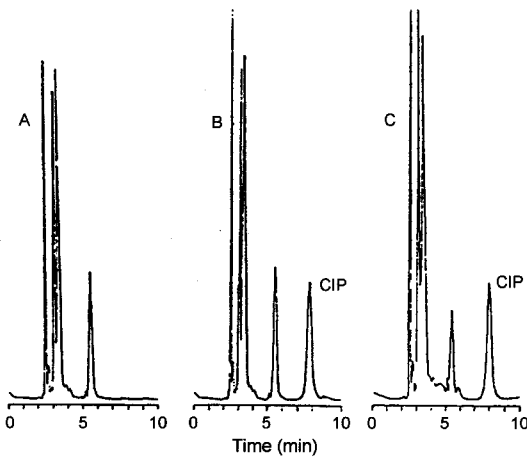


Fig. 1 – HPLC chromatograms of: (A) blank serum; (B) standard serum containing 2.5 µg/ml ciprofloxacin; (C) sample serum containing 2.7 µg/ml ciprofloxacin at 0.05 a.u.f.s.

시료를 전처리하여 얻은 씨프로플록사신의 HPLC 크로마토그램은 Fig. 1과 같았다. 씨프로플록사신 피이크의 retention time은 7.76분으로 분리상태가 양호하였으며

피이크의 분리는 대사산물이나 병용투여한 이부프로펜에 의해서 영향받지 않았다. 토끼에 사이프로플록사신 (60 mg/kg)을 단독 또는 이부프로펜(60 mg/kg 또는 240 mg/kg)과 병용경구투여하였을 때의 평균혈청중 사이프로플록사신 농도변화를 Table I에 나타내었다.

혈청중의 씨프로플록사신농도는 저용량(60 mg/kg)의 이부프로펜 병용경구투여군의 경우 사이프로플록사신 단독경구투여군에 비하여 약물 투여 후 180, 480 및 360분에서 각각 유의성있게 저하($p < 0.05$ 및 $p < 0.01$)된 반면 고용량(240 mg/kg)의 이부프로펜 병용경구투여군에서 최고혈청중농도 도달시간(T_{max})인 100분을 중심으로 약물투여 후 60, 80, 120, 180 및 480분에서 유의성있게 저하($p < 0.05$)되었다.

씨프로플록사신의 약동력학적 분석 – 각 시간경과에 따른 혈청중 씨프로플록사신농도로부터 약동력학적 파라미터를 계산하여 Table II에 나타내었다. C_{max} 및 T_{max} 는 혈청중약물농도-시간곡선에서 직접 관찰된 값으로서 저용량 및 고용량의 이부프로펜 병용투여군 모두 씨프로플록사신 단독투여군과 유의할 만한 차이가 없었고 약물속도론적 변수인 K_a , K_e 및 $T_{1/2}$ 또한 유

Table I – Mean (\pm S.E.) serum concentrations (µg/ml) of ciprofloxacin after oral administration of ciprofloxacin with or without ibuprofen in rabbits

Group	Time (min)									
	20	40	60	80	100	120	180	240	360	480
A	0.77(0.29)	2.10(0.49)	3.89(0.22)	4.21(0.38)	3.64(0.43)	3.34(0.30)	2.42(0.25)	1.39(0.12)	0.80(0.08)	0.58(0.08)
B	0.73(0.17)	3.02(0.44)	3.83(0.40)	3.72(0.38)	3.30(0.42)	3.06(0.38)	1.50(0.21)**	1.07(0.51)	0.57(0.06)*	0.34(0.02)**
C	0.61(0.25)	2.11(0.43)	2.92(0.49)*	2.98(0.31)*	3.01(0.49)	2.52(0.27)*	1.64(0.25)*	1.14(0.12)	0.61(0.07)	0.41(0.05)*

Group A (n=7): ciprofloxacin (60 mg/kg).
 Group B (n=7): ciprofloxacin with ibuprofen (60 mg/kg).
 Group C (n=7): ciprofloxacin with ibuprofen (240 mg/kg).

*means significantly different ($p < 0.05$) from Group A.
 **means significantly different ($p < 0.01$) from Group A.

Table II – Pharmacokinetic parameters for ciprofloxacin after oral administration of ciprofloxacin with or without ibuprofen in rabbits

Group	Parameters								
	C_{max} (µg/ml)	T_{max} (hr)	K_a (hr ⁻¹)	K_e (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (µg · hr/ml)	MRT (hr)	CL/F (l/hr/kg)	Frel (%)
A	4.39(0.31)	1.19(0.07)	2.37(0.39)	0.30(0.07)	2.40(0.23)	15.71(1.06)	4.12(0.35)	1.40(0.09)	100
B	4.09(0.36)	1.14(0.19)	2.11(0.10)	0.34(0.02)	2.07(0.10)	12.26(0.94)*	3.39(0.10)**	1.81(0.13)*	78
C	3.59(0.44)	1.33(0.10)	1.97(0.23)	0.28(0.05)	2.56(0.18)	12.57(0.94)*	4.28(0.30)	1.76(0.12)*	80

Group A (n=7): ciprofloxacin (60 mg/kg)
 Group B (n=7): ciprofloxacin with ibuprofen (60 mg/kg)
 Group C (n=7): ciprofloxacin with ibuprofen (240 mg/kg)

*means significantly different ($p < 0.05$) from Group A
 **means significantly different ($p < 0.05$) from Group C

의적인 차이를 나타내지 않았다. $AUC_{0-\infty}$ 는 저용량 및 고용량의 이부프로펜 병용투여에서 모두 씨프로플록사신 단독투여군에 비하여 유의성있게 감소($p < 0.05$)된 반면 경구투여시의 전신클리어런스(CL/F)는 증가($p < 0.05$)되었다. $AUC_{0-\infty}$ 및 CL/F 모두 이부프로펜 병용투여군 간에는 유의적인 차이는 없었다. 또한 저용량 이부프로펜 병용투여군의 평균체류시간은 씨프로플록사신 단독투여군에 비하여 유의성있게 감소($p < 0.05$)되었는데 이는 고용량 이부프로펜 병용투여군과 비교할 때도 유의성있는 차이($p < 0.05$)가 있음을 알 수 있었다. 씨프로플록사신 단독투여군에 대한 저용량 및 고용량 이부프로펜 병용투여군의 상대생체이용률(F_{rel})은 각각 78%와 80%로 이부프로펜을 병용투여함으로써 씨프로플록사신의 생체이용률은 저하되었다.

고 찰

씨프로플록사신은 현재 시판되고 있는 quinolone계 항생제 중 강력한 항균력을 지닌 약물 중 하나이다. 씨프로플록사신과의 약물상호작용에 대하여는 테오필린 등 많은 약물이 보고되었는데¹⁴⁻¹⁸ 알루미늄 및 마그네슘을 함유한 제산제와 병용경구투여하면 quinolone의 3-carboxyl기 또는 4-oxo기가 금속이온과 킬레이트 화합물을 형성함으로써 흡수가 저하되어 씨프로플록사신의 생체이용률이 감소됨이 알려져 있으며¹⁹⁻²² 황산제이철과 같은 조혈제 또는 이연을 함유한 종합비타민제의 병용경구투여에 의해서도 씨프로플록사신의 흡수가 저하됨이 보고된 바 있다.²³⁻²⁵ 항생제와 진통소염제는 임상적인 측면에서 병용투여 가능성이 높은 바 본 연구에서는 씨프로플록사신과 이부프로펜을 병용경구투여한 후 이부프로펜이 씨프로플록사신의 생체이용률에 미치는 영향을 검토하였다. 또한 이부프로펜의 투여량을 변화시켜 병용투여된 이부프로펜의 양에 따라라도 차이가 있는지를 비교하였다.

저용량 및 고용량의 이부프로펜 병용경구투여는 씨프로플록사신만을 단독경구투여하였을 때에 비하여 씨프로플록사신의 $AUC_{0-\infty}$ 를 유의성있게 감소시켰지만 병용투여한 씨프로플록사신의 용량에 따라서 차이가 있지는 않았다. Table I과 II에서 알 수 있듯이 고용량의 이부프로펜을 병용투여한 군은 씨프로플록사신 단독투여군과 비교할 때 저용량의 이부프로펜 병용투여군보다 비교적 여러시간에서 씨프로플록사신농도 감

소를 나타내었고 C_{max} 및 Ka 의 경우 병용투여한 이부프로펜의 양이 증가할수록 그 값이 감소하는 경향이 있었다. 그러나, 통계학적으로는 유의적인 차이가 없었기 때문에 이부프로펜 병용투여에 대한 씨프로플록사신의 $AUC_{0-\infty}$ 감소가 병용투여된 이부프로펜양과는 비례하지 않는 것에 대하여는 계속적인 연구가 이루어져야 될 것으로 사료되었다.

반면에 저용량 및 고용량의 이부프로펜 병용투여는 씨프로플록사신을 단독투여하였을 때에 비하여 씨프로플록사신의 CL/F를 증가($p < 0.05$) 시켰다. 또한 이부프로펜을 디곡신과 병용투여한 결과 디곡신의 신배설이 감소되어 디곡신의 혈중농도가 증가됨이 보고^{26,27}된 바 있으며, Ragheb 등²⁸도 lithium제제와 이부프로펜의 병용투여에 의해 lithium의 신배설이 감소되어 lithium의 혈중농도가 증가함을 보고한 바 있다. 이는 이부프로펜이 renal prostaglandin의 합성을 억제함으로써 신혈류가 감소되어 신장에서의 사구체 여과가 저하됨에 기인한 것이었다. 씨프로플록사신과 이부프로펜은 모두 경구투여시 신속히 흡수되는 약물이지만 씨프로플록사신의 경우 소량만이 간에서 대사되며 투여량의 30~40%는 대사되지 않은채 사구체여과 및 신분비를 거쳐 배설되는 반면 이부프로펜은 90% 이상이 hepatic microsomal enzyme에 의해 대사되어 배설되는²⁹ 차이점이 있다. 따라서 이부프로펜은 씨프로플록사신의 대사과정에 커다란 영향을 주지 않을 것으로 생각되며 오히려 renal prostaglandin 합성억제를 통한 glomerular filtration을 저하시키는 작용이 있기 때문에 이부프로펜의 병용투여에 의한 씨프로플록사신의 총소실속도의 증가는 단순히 $AUC_{0-\infty}$ 의 감소에 기인하는 것으로 사료되었다.

토끼에서의 씨프로플록사신 단독투여군에 대한 저용량 및 고용량의 이부프로펜 병용투여군의 상대생체이용률은 각각 78%, 80%로 씨프로플록사신과 이부프로펜을 병용투여할 경우에는 씨프로플록사신의 생체이용률이 감소됨을 시사해주고 있으나 이러한 변화가 실제 씨프로플록사신의 임상적 효능에도 영향을 주는지를 알기 위해서는 최소발열저지농도(MIC)에 대한 최고혈중농도 또는 $AUC_{0-\infty}$ 의 비율 등 약력학적 파라미터에 대한 연구가 수행되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

토끼에 씨프로플록사신(60 mg/kg)과 이부프로펜(60

mg/kg 또는 240 mg/kg)을 병용경구투여하여 이부프로펜이 씨프로플록사신의 생체이용률 및 약동력학 파라미터에 미치는 영향을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 저용량(60 mg/kg)의 이부프로펜 병용경구투여는 씨프로플록사신을 단독투여하였을 때에 비해 씨프로플록사신의 $AUC_{0-\infty}$ 와 MRT를 유의성 있게 감소($p < 0.05$)시켰으며 CL/F는 증가($p < 0.05$)시켰다.

2. 고용량(240 mg/kg)의 이부프로펜 병용경구투여 또한 씨프로플록사신을 단독투여하였을 때에 비해 씨프로플록사신의 $AUC_{0-\infty}$ 를 유의성 있게 감소($p < 0.05$)시켰고 CL/F는 증가($p < 0.05$)시켰다.

3. 씨프로플록사신 단독투여군에 대한 저용량 및 고용량 이부프로펜 병용경구투여군의 상대생체이용률은 각각 78%와 80%였다.

이상의 결과로 이부프로펜의 병용경구투여는 씨프로플록사신의 생체이용률을 감소시키나 이러한 감소는 병용투여한 이부프로펜의 양에 따라서는 차이가 없음을 알 수 있었으며 이부프로펜 병용투여에 의한 CL/F의 증가는 $AUC_{0-\infty}$ 의 감소에 기인하는 것으로 사료되었다.

문 헌

- Campoli-Richards, D. M., Monk, J. P., Price, A., Benfield, P., Todd, P. A. and Ward, A. : Ciprofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* **35**, 373 (1988).
- Koestner, J. A. : Topics in clinical pharmacology : Ciprofloxacin : A new fluoro-quinolone. *Am. J. Med. Sci.* **297**(2), 128 (1989).
- Walker, R. C. : The fluoroquinolones. *Mayo. Clin. Proc.* **74**(10), 1030 (1999).
- Wolfson, J. S. and Hooper, D. C. : The fluorquinolones : Structures, mechanisms of action and resistance and spectra of activity in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* **28**, 581 (1985).
- Drusano, G. L., Standiford, H. C., Plaisance, K., Forrest, A., Leslie, J. and Caldwell, J. : Absolute oral bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **30**(3), 444 (1986).
- Hoffken, G., Lode, H., Prinzing, C., Borner, K. and Koeppel, P. : Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and parenteral administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* **27**(3), 375 (1985).
- Wolfson, J. S. and Hooper, D. C. : Pharmacokinetics of quinolones : Newer aspects. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **10**(4), 267(1991).
- Gilman, A. G., Rall, T. W., Mies, A. S. and Taylor, P., Goodman and Gilman's : The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed., Pergamon Press, Inc., New York, p.664 (1991).
- Mitruka, B. M. and Rawnsley, H. M. : Clinical biochemical and hematological reference values in normal experimental animals and normal humans. 2nd ed., Masson Publishing USA, Inc., New York, p.74, p.177, p.413 (1981).
- Maeda, T., Takenaka, H., Yamahira, Y. and Noguchi, T. : Use of rabbits for GI drug absorption studies : Physiological study of stomach emptying controlled rabbits. *Chem. Pharm. Bull.* **27**, 3066 (1979).
- Meyers, C. M. and Blumer, J. L. : High-performance liquid chromatography of ciprofloxacin and its metabolites in serum, urine and sputum. *J. Chromatogr.* **422**, 153 (1987).
- Dudley, M. N., Ericson, J. and Zinner, S. H. : Effect of dose on serum pharmacokinetics of intravenous ciprofloxacin with identification and characterization of extravascular compartments using noncompartmental and compartmental pharmacokinetic models. *Antimicrob. Agents Chemother.* **31**, 1782 (1987).
- Gibaldi, M. and Perrier, D. : Pharmacokinetics. 2nd ed., Marcel Dekker Inc., New York, NY, 433, 1982.
- Barriere, S. L., Kaatz, G. W. and Seo, S. M. : Enhanced elimination of ciprofloxacin after multiple-dose administration of rifampin to rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.* **33**(4), 589 (1989).
- Brouwers, J. R. : Drug interactions with quinolone antibacterials. *Drug Saf.* **7**(4), 268 (1992).
- Marchbanks, C. R. : Drug-drug interactions with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy* **13**(2 Pt 2), 23S (1993).
- Tan, K. K. C., Allwood, M. C., and Shawket, S. : Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics of antipyrine in healthy volunteers. *J. Clin. Pharm. Ther.* **15**, 151 (1990).
- Thomson, A. H., Thomson, G. D., Hepburn, M. and Whiting, B. : A clinically significant interaction between

- ciprofloxacin and theophylline. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **33**, 435 (1987).
- 19) Golper, T. A., Hartstein, A. L., Morthland, V.H. and Christensen, J. M. : Effects of antacids and dialysate dwell times on multiple dose pharmacokinetics of oral ciprofloxacin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **31**, 1787 (1987).
- 20) Gugler, R. and Allgayer, H. : Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. *An update. Clin. Pharmacokinet.* **18**(3), 210 (1990).
- 21) Nix, D. E., Watson, W. A., Lender, M. E., Frost, R. W., Krol, G., Goldstein, H., Lettieri, J. and Schentag, J. J. : Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin. Pharmacol. Ther.* **46**, 700 (1989).
- 22) Teixeira, M. H., Vilas-Boas, L. F., Gil, V. M. and Teixeira, F. : Complexes of ciprofloxacin with metal ions contained in antacids drugs. *J. Chemother.* **7**(2), 126 (1995).
- 23) Kara, M., Hasinoff, B. B., McKay, D. W. and Campbell, N. R. : Clinical and chemical interactions between iron preparations and ciprofloxacin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **31**(3), 257 (1991).
- 24) Polk, R. E., Healy, D. P., Sahai, J., Drwal, L. and Racht, E. : Effect of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* **33**, 1841 (1989).
- 25) Wong, P. Y., Zhu, M. and Li, R. C. : Pharmacokinetic and pharmacodynamic 70 interactions between intravenous ciprofloxacin and oral ferrous sulfate. *J. Chemother.* **12**(4), 286 (2000).
- 26) Jorgensen, H. S., Christensen, H. R. and Kampmann, J. P. : Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **31**(1), 109 (1991).
- 27) Quattrocchi, F. P., Robinson, J. D., Curry, R. W., Grieco, M. L. and Schulman, S. G. : The effect of ibuprofen on serum digoxin concentrations. *Drug Intell. Clin. Pharm.* **17**, 286 (1983).
- 28) Ragheb, M. : Ibuprofen can increase serum lithium levels in lithium-treated patients. *J. Clin. Psychiatry* **48**, 161 (1987).
- 29) Lin, J. H., Cocchetto, D. M. and Duggan, D. E. : Protein binding as a primary determinant of the clinical pharmacokinetic properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Pharmacokinet.* **12**, 402 (1987).