

## 테오필린과 페플록사신과의 상호작용

장일효 · 최준식 · 이진환\*

조선대학교 약학대학

(Received June 19, 1992)

## Interaction of Theophylline and Pefloxacin

Il Hyo Chang, Jun Shik Choi and Jin Hwan Lee\*  
College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

**Abstract**—Pharmacokinetic interaction of theophylline with pefloxacin following *i.v.* administrations was investigated in rabbits. Pefloxacin was coadministered at doses of 10 and 20 mg/kg or previously administered for 6 days 10 and 20 mg/kg. Plasma concentration and AUC of theophylline were increased significantly ( $p < 0.05$ ) and the renal clearance ( $CL_r$ ), total body clearance ( $CL_t$ ) and the volume of distribution ( $V_{d_{ss}}$ ) were decreased significantly ( $p < 0.005$ ) by the pretreatment. It demonstrates that adjustment of dosage regimen of theophylline should be considered when concomitant administration of pefloxacin is prescribed.

**Keywords** □ Pharmacokinetic interaction, theophylline, pefloxacin, rabbit, coadministration, pefloxacin pretreatment, dosage regimen.

테오필린(이하 TP)은 크산틴계 유도체로서 기관지 확장제로 널리 쓰이는 약물이나 치료역이 좁으며, 여러가지 부작용과 개체간의 배설속도에 차이가 있으므로<sup>1-4)</sup> 안전하고 효율적인 치료를 위해서는 혈중 농도의 monitoring이 필요하다.<sup>5,6)</sup> TP는 거의 완전하게 흡수되어<sup>7-9)</sup> 간장에서 투여량의 85~90%가 대사를 받아 대부분 불활성 대사체로 신속히 요로 배설되며<sup>10)</sup> 배설과정은 비선형적이거나 전신 클리어런스( $CL_t$ )는 일정하다고 보고되어 있다.<sup>11)</sup>

페플록사신(이하 PFX)은 새로운 퀴놀린계 유도체로 그람 양성균에 특히 유효하며, 요로감염, 뇌수막염, 호흡기 및 이비인후감염 등 전신감염에 사용되고 있다.<sup>12,13)</sup> 퀴놀린계 항생제와 TP간의 상호작용으로는 enoxacin,<sup>14,15)</sup> norfloxacin,<sup>16)</sup> ofloxacin,<sup>17)</sup> ciprofloxacin<sup>18)</sup> 등이 보고되어 있으며, 일반 항생제와 TP간의 상호작용으로는 erythromycin, tetracycline, cephalixin

등이 보고되어 있다.<sup>19)</sup> 그러나, 퀴놀린계 항생제인 PFX와 TP와의 체내 상호작용에 관한 보고가 없으며, 또한 임상에서 호흡기 감염시 TP와 PFX를 병용투여하는 경우 TP는 안전역이 좁기 때문에 PFX에 의해 유해한 상호작용이 있을 수 있다.

따라서 저자 등은 PFX과 TP의 동시 병용투여와 PFX를 6일간 전처리한 후 병용투여한 가토에서 TP의 혈중농도, 요중배설, 분포용적, 반감기, 전신 클리어런스 등 약물 동태에 미치는 영향을 연구 검토하여, 임상에서 약물 투여계획에 도움이 되는 정보를 얻고자 하였다.

### 실험방법

**시료, 시약 및 기기**—TP와 PFX는 Sigma사 제품을 사용하였다. 시약은 염산, chloroform, isopropyl alcohol,  $\beta$ -hydroxyethyltheophylline, sodium acetate 등은 시판 특급품을 사용하였고, acetonitrile, methanol

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

및 증류수는 HPLC 용을 사용하였다. 기기로는 HPLC (Waters Co.), 개인용 컴퓨터(Trigem), microsyringe pump(Sage Co.) 등을 사용하였다.

**실험 동물**—일정한 조건 하에서 사육한, 체중 2.0 kg 전후의 New Zealand White계 웅성 토끼를, 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄을 4 ml/kg 피하주사하여 마취시킨 후, 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴 동맥과 양측 요관에 폴리에틸렌관(22 gage)을 삽입하여, 혈액과 뇨를 채취하였으며, 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 등속주입 펌프를 통하여 보충해 주었다.

**약물 투여**—토끼 6마리를 1군으로하여, PFX 10, 20 mg/kg(*i.v.*)과 TP 4 mg/kg(*i.v.*) 동시에 병용투여한 군과 PFX 10, 20 mg/kg(*s.c.*)으로 1일 2회 6일동안 전처리한 후, TP를 병용투여한 군으로 나누었다. TP를 약 20초 간에 걸쳐 서서히 정맥투여한 후, 혈액은 1, 5, 10, 15, 30분, 1, 2, 4, 6, 8시간에 채혈하여 혈장 1 ml를 취하였으며, 요는 0.5, 1, 2, 4, 6, 8시간에 집요하여 그 0.5 ml를 취하여 분석시까지 냉동 보관하였다.

**테오필린 분석**—Nakano 등<sup>20)</sup>의 방법을 수정하여, 혈장 1.0 ml와 뇨 0.5 ml에 내부 표준물질로  $\beta$ -hydroxyethyltheophylline액(100  $\mu$ g/ml) 100  $\mu$ l와 0.1 N 염산 0.1 ml를 넣어 혼합한 후, chloroform : isopropyl alcohol(95 : 5) 6 ml를 가하고 10분간 추출한 다음, 1시간 방치하고 3000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 수층을 제거한 후 유기 용매층 4 ml취하여 70°C 수용상에서 증발시킨 다음, 70% 메탄올 0.5 ml를 넣어 용해시켜 0.5  $\mu$ m 멤브레인필터로 여과하여 10  $\mu$ l를 HPLC에 주입하였다.

분석 조건은 다음과 같다. 칼럼으로는  $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub>을 사용하였고 이동상으로는 acetonitrile과 0.01 M 초산염 완충액 (pH 4.2)을 7대 93의 혼합액을 사용하였으며, 유속은 2.0 ml/min으로 하여 280 nm에서 UV 분석하였다. TP와 내부표준물질의 크로마토그램은 Fig. 1에서와 같이 분리가 양호하였다.

**약물동태학적 파라메타**—파라메타는 non-linear regression method인 MULTI program으로 해석하였다. TP의 혈중농도 추이를 2-compartment model을 적용해(1)식에 fitting하여 구했으며, 여기서 구한 값을 이용하여 다음 식으로 약물 동태학적 파라메타를 구하였다.

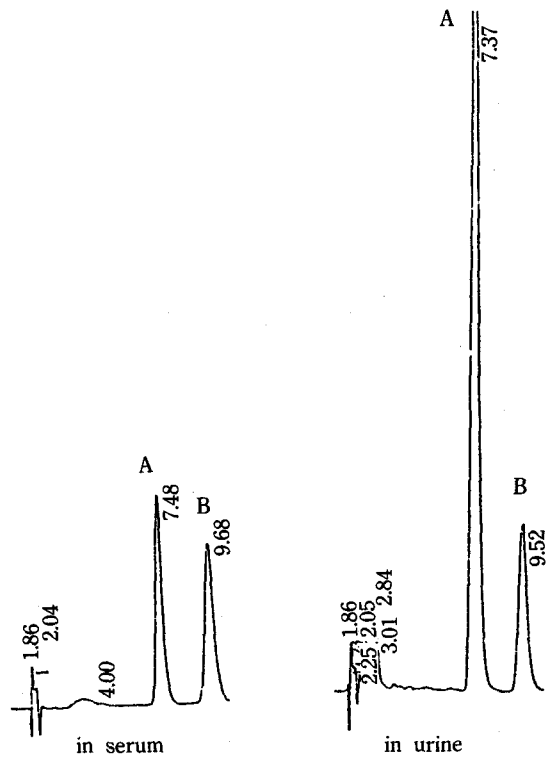


Fig. 1—Chromatogram of theophylline (A) and internal standard (B).

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (1)$$

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

$$Vd_{ss} = \text{Dose}(A/\alpha^2 + B/\beta^2)/AUC^2 \quad (3)$$

$$CL_t = \text{Dose}/AUC \quad (4)$$

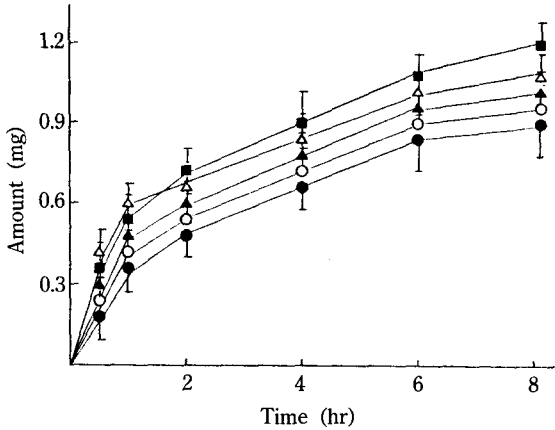
신 클리어란스는 각 구간에서 뇨중에 배설된 양( $C_u \cdot V$ )을 그 구간에 중간 시간에서의 혈장농도( $C_p$ )로 나누어 구하였다.

$$CL_r = C_u \cdot V/C_p \quad (5)$$

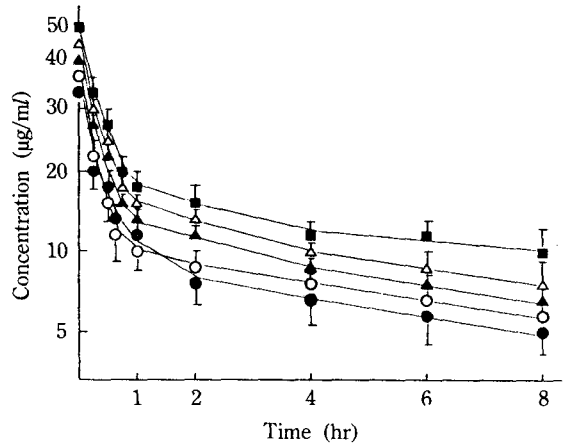
**통계 처리**—각 파라메타의 유의성 검정은 unpaired Student's t-test로 실시하였다.

### 실험결과

**혈중 농도**—PFX을 처리한 가토에서 TP의 혈중농도는 Fig. 2와 같았다. 혈중농도 추이는 2-compartment model을 나타내고 있으며, PFX 동시 투여군



**Fig. 2**—Plasma concentration of theophylline after *i.v.* administration (4 mg/kg) to rabbits. Each point represents the mean of 6 experiments.  
 ●: control  
 ○, ▲; pefloxacin 10 or 20 mg/kg coadministered intravenously respectively.  
 △, ■; pefloxacin 10 or 20 mg/kg pretreated for 6 days (*s.c.*, *bid*) respectively.



**Fig. 3**—Cumulative urinary excretion of theophylline with pefloxacin in rabbits. Each point represents the mean of 6 experiments.  
 ●: control  
 ○, ▲; pefloxacin 10 or 20 mg/kg coadministered intravenously respectively.  
 △, ■; pefloxacin 10 or 20 mg/kg pretreated for 6 days (*s.c.*, *bid*) respectively.

에서는 TP의 혈중 농도가 증가하였으나 유의성은 없었으며, 전처리군에서는 혈중농도가 유의성( $p < 0.05$ )있게 증가하였다.

**요중 배설**—TP의 누적 요중 배설량 및 신 클리어런스( $CL_r$ )는 Fig. 3 및 Table I과 같았다. 8시간까지의 TP의 총 배설량은 PFX 동시 및 전처리 투여군에서 약간 증가하였으나 유의성은 없었으며,  $CL_r$ 는 감소되었으나 유의성이 없었다. 즉 PFX는 TP의 요중 배설에는 큰 영향을 주지 않았다.

**약물동태학적 파라메타**—TP의 배설속도정수( $\beta$ )는 PFX에 의해 약간 감소하였으나 유의성이 없었으며,

생물학적 반감기( $t_{1/2\beta}$ )에도 영향을 주지 못하였다. 분포용적은 20 mg/kg 전처리군에서 유의성( $p < 0.05$ )있게 감소하였다. AUC는 TP단독 투여군에서  $111 \pm 10.4 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 에서 PFX 10 및 20 mg/kg 동시 투여군에서 각각  $123 \pm 21.5$  및  $133 \pm 20.3 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 로 증가하였으나 유의성은 없었다. 그러나 전처리군에서는 각각  $139 \pm 10.8$  및  $163 \pm 11.8 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 으로 유의성( $p < 0.05$ )있게 증가하였다. TP 단독투여시의 AUC에 대한 상대적 생체이용율이 PFX10 및 20 mg/kg 전처리군에서 각각  $125 \pm 10.5$  및  $147 \pm 12.2\%$ 로 유의성( $p < 0.05$ )있게 증가하였다(Table II).

**Table I**—Renal clearance of theophylline with pefloxacin in rabbits

Time (hr)	Control	Pefloxacin Coadministration		Pefloxacin Pretreatment	
		10 mg/kg	20 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
0-0.5	$19.84 \pm 2.24$	$18.87 \pm 1.33$	$16.36 \pm 1.62$	$16.63 \pm 1.99$	$13.22 \pm 0.28^*$
0.5-1	$9.66 \pm 1.22$	$8.08 \pm 1.13$	$7.88 \pm 0.88$	$8.35 \pm 0.98$	$6.46 \pm 0.57$
1-2	$7.91 \pm 0.78$	$7.12 \pm 0.82$	$6.77 \pm 0.58$	$6.03 \pm 0.54$	$5.29 \pm 0.99$
2-4	$5.13 \pm 0.29$	$5.69 \pm 0.44$	$5.26 \pm 0.29$	$4.60 \pm 0.33$	$4.98 \pm 0.29$
4-6	$4.18 \pm 0.49$	$4.96 \pm 0.21$	$4.03 \pm 0.59$	$3.94 \pm 0.28$	$3.68 \pm 0.36$
6-8	$4.33 \pm 0.28$	$3.47 \pm 0.29$	$4.44 \pm 0.54$	$3.12 \pm 0.25$	$2.46 \pm 0.22^*$
Mean	$8.51 \pm 0.78$	$8.03 \pm 0.55$	$7.46 \pm 0.45$	$7.11 \pm 0.89$	$6.01 \pm 0.47$

Mean values  $\pm$  S.E. (n=6) \* $p < 0.05$

Table II—Pharmacokinetic parameters of theophylline with pefloxacin in rabbits

Parameters	Control	Pefloxacin Coadministration		Pefloxacin Pretreatment	
		10 mg/kg	20 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
$\beta$ (hr)	0.085±0.007	0.076±0.008	0.070±0.005	0.073±0.008	0.076±0.004
$t_{1/2\beta}$ (hr)	8.16±0.99	0.17±1.25	9.88±1.88	9.55±2.58	9.07±2.44
$Vd_{ss}$ (ml/kg)	434±26.9	417±58.4	430±23.9	398±59.7	320±24.6
AUC ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ )	111±10.4	123±21.5	133±20.3	139±10.8*	163±11.8*
$CL_t$ (ml/hr/kg)	35.9±2.89	31.3±2.88	30.3±4.79	28.8±1.3	24.6±1.77*

Mean values±S.E. (n=6) \*p<0.05

$\beta$ ; slow disposition slope.  $t_{1/2\beta}$ ; half-life of  $\beta$  phase.

$Vd_{ss}$ ; volume of distribution at steady state. AUC; area under the plasma curve.

$CL_t$ ; total body clearance.

## 고 찰

TP는 치료역이 좁아서 다른 약물과의 병용투여시 유해작용을 초래할 가능성이 높기 때문에, 상호작용은 임상에서 매우 중요하다. PFX를 TP와 동시 병용투여한 군에서는 TP의 혈중농도에 별다른 영향이 없었으나 6일간 PFX으로 전처리한 군에서는 TP의 혈중농도와 AUC를 유의성있게 증가시켰다. 이러한 결과는 다른 퀴놀린계 항생제인 norfloxacin,<sup>16)</sup> ofloxacin<sup>17)</sup>에서와 같은 결과이다. 또 PFX을 6일간 전처리한 군에서는 TP의 전신 클리어란스를 유의성있게 감소시켰는데 이는 enoxacin<sup>15)</sup> ciprofloxacin,<sup>18)</sup>에서와 같은 결과를 보여준 것이다. 6일간 PFX 20 mg/kg 전처리투여한 군에서 TP의 분포용적이 감소되었다는 것은 다른 퀴놀린계 항생제의 결과와는 다른 점이다. PFX 용량에 따라 TP의 약물 동태학적 파라메타 값의 변화를 보여주었는데 이러한 결과는 enoxacin<sup>15)</sup>의 결과와 같았으며, 이러한 사실은 TP의 대사 억제에 기인한 것으로 사료된다. 즉 PFX의 전처리에 의한 TP의 AUC 및 혈중농도의 증가는 hepatic oxidative metabolism (Cytochrom C P-450)의 억제에 의한 전신 클리어란스의 감소에 기인한 것으로 사료된다.<sup>16)</sup> PFX과 TP를 동시에 병용투여한 단기간 내에서는 상호작용이 적으나, 6일간의 전처리후 병용투여군에서는 TP와의 상호작용이 있으므로, 부작용 또는 유해작용 등의 monitoring이 필요하다고 생각되며 앞으로 인체를 통한 PFX과 TP간의 체내 상호작용의 연구가 요구된다고 하겠다.

## 결 론

페플록사신(PFX)을 10 및 20 mg/kg 동시투여한 군과 PFX을 10 및 20 mg/kg으로 1일 2회 6일간 전처리한 토끼에서 테오필린(TP)과의 상호작용을 검토한 결론은 다음과 같다.

- 1) PFX 동시투여군에서는 TP의 혈중농도는 약간 증가하였으나 유의성이 없었으며, PFX 전처리군에서는 혈중농도가 유의성(p<0.05)있게 증가하였다.
- 2) TP의 총 뇨중 배설량 및 신 클리어란스에는 별다른 영향이 없었다.
- 3) PFX로 전처리한 토끼에서 TP의 AUC가 증가하여, 생체이용율이 유의성(p<0.05)있게 증가하였으며, 전신 클리어란스는 유의성(p<0.05)있게 감소하였고 분포용적은 20 mg/kg 전처리군에서 감소하였다.
- 4) 이상에서 TP의 혈중농도 및 생체이용율의 증가는 전신 클리어란스와 분포용적의 감소에 기인한 것으로 사료된다.

## 문 헌

- 1) Mountain, R.D. and Neff, T.A.: Oral theophylline intoxication: A serious error of patient and physician and understanding. *Arch. Intern. Med.*, **144**, 724 (1984).
- 2) Jacobs, M.H., Senior, R.M. and Kessler, G.: Clinical experience with theophylline: Relationships between dosage, serum concentration and toxicity. *JAMA*, **235**, 1983 (1976).
- 3) Helliwell, M. and Berry, D.: Theophylline poisoning in adults. *Br. Med. J.*, *a5/2*, 1114 (1979).
- 4) Ogilvie, R.I.: Clinical pharmacokinetics of theophylline. *Clin. Pharmacokin.*, **3**, 267 (1978).

- 5) Levy, G., Ellis, E.F. and Koysooko, R.: Indirect plasma theophylline monitoring in asthmatic children by determination of theophylline concentration in saliva. *Pediatrics*, **53**, 873 (1973).
- 6) Ginchansky, E. and Weinberger, M.: Relationship of theophylline clearance to oral dosage in children with chronic asthma. *J. Pediatr.*, **91**, 655 (1977).
- 7) Hendeles, L., Weinberger, M. and Bighley, L.: Absolute bioavailability of oral theophylline. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **34**, 525 (1977).
- 8) Jonkman, J.H.G., Berg, W.C., Schoenmmaker, R., Dezeeuw, R.W., Greving, J.E. and Orië, N.G.: Disposition and clinical pharmacokinetic of microcrystalline. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **17**, 379 (1980).
- 9) Upton, R.A., Samson, L., Guentert, T.W., Powell, J.R., Thiercelin, J.F., Shah, V.P., Cootes, P.E. and Riegelman, S.: Evaluation of the absorption from 15 commercial theophylline products indicating deficiencies in currently applied bioavailability criteria. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **8**, 229 (1980).
- 10) Cornish, H.H. and Christman, A.A.: A study of metabolism of theobromine, theophylline and coffee in man. *J. Biol. Chem.*, **228**, 315 (1957).
- 11) Tang-Liu, D.D.S., William, R.L. and Reigman, S.: Nonlinear theophylline elimination. *Clin. Pharm. Ther.*, **31**, 358 (1982).
- 12) Ito, A., Hirai, K., Inoul, M., Koga, H. and Mitsuhachis: *In vitro* antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **17**, 103 (1980).
- 13) Muytjens, H.I., Van der Ros-Van de Repe, J. and Van Veldhuizen, G.: Comparative activities of ciprofloxacin, pipemic acid and nalidixic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **24**, 302 (1983).
- 14) Mark, C.R., William, R.S., Allen, J.S. and John, G. W.: The theophylline-enoxacin interaction I. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **44**, 579 (1988).
- 15) Mark, C.R., William, R.S., Allen, J.S. and John, G. W.: The theophylline-enoxacin interaction II. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **46**, 420 (1989).
- 16) Ho, G., Tierney, M.G. and Dalas, R.E.: Evaluation of the effect of norfloxacin on the pharmacokinetics of theophylline. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **39**, 35 (1988).
- 17) Gregoive, S.L., Grasela, T.H.J. and Freer, J.P.: Inhibition of theophylline clearance by coadministered ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **31**, 375 (1987).
- 18) Nix, D.E., Devito, J.M. and Whitbread, M.A.: Effect of oral ciprofloxacin on the pharmacokinetic of theophylline. *J. Antimicrob. Chemother.*, **19**, 263 (1987).
- 19) Henry, J.P., David, J.O. and Paul, f.: Effects of three antibiotics on theophylline kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**, 36 (1979).
- 20) Nakano, M., Nakamura, Y., Juni, K. and Tomitauka, Y.: Analysis of theophylline in biological specimen. *J. Pharm. Dyn.*, **3**, 702 (1980).