

랫트에 있어서 시프로플록사신의 흡수와 생체이용율에 미치는 돔페리돈, 스코폴라민부틸브로마이드 및 시메티딘의 영향

임혜숙 · 박기배 · 이도익 · 이광표 †

중앙대학교 약학대학
(1992년 5월 4일 접수)

Effects of Domperidone, Scopolamine Butylbromide and Cimetidine on Absorption and Bioavailability of Ciprofloxacin in Rats

Hye-Suk Yim, Gee-Bae Park, Do-Ike Lee and Kwang-Pyo Lee †
College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea
(Received May 4, 1992)

The effects of domperidone, scopolamine butylbromide and cimetidine on the absorption and bioavailability of ciprofloxacin were studied in female rats. Ciprofloxacin was given in a single oral dose of 30 mg/kg to control group. Ciprofloxacin was concurrently administered with domperidone (T₁ group), scopolamine butylbromide (T₂ group), and cimetidine (T₃ group) to rats, respectively. Significantly changed pharmacokinetic parameters observed in T₂ group when compared with control group were first-order absorption rate constant, $K_a(4.43 \pm 0.85$ versus $2.86 \pm 0.41 \text{ hr}^{-1}$, $p < 0.05$), time needed to reach peak concentration, T_{max} (32.27 ± 2.46 versus $51.75 \pm 5.51 \text{ min}$, $p < 0.05$), area under the plasma concentration-time curve, AUC (332 ± 19 versus $477 \pm 27 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$, $p < 0.05$) and absolute bioavailability, F_{abs} (60.6 ± 3.6 versus $87.0 \pm 5.0\%$, $p < 0.05$). On the other hand, domperidone and cimetidine did not significantly affect the absorption of ciprofloxacin. It is suggested that when scopolamine butylbromide is selected for clinical use, there is need for awareness of the reduction in absorption rate and the enhancement in absorption extent of ciprofloxacin.

Keywords—Domperidone, scopolamine butylbromide, cimetidine, ciprofloxacin, absorption, bioavailability.

시프로플록사신은 fluoroquinolone carboxylic acid 유도체로서 그람양성균 및 음성균에 유효한 광범위 항균제로서,^{1,2)} 건강한 지원자에게 경구투여 시 흡수가 빠르며 비교적 타 항균제에 비해 우수한 생체이용율(69±7%)을 나타내는 약물이다.³⁾ 시프로플록사신은 알루미늄이나 마그네슘을 함유하는 제산제와 병용투여시 퀴놀론의 3-carboxyl- 또는 4-oxo-基와 금속이온이 킬레이트착물을 형성함으로 약물의 흡수를 저하시켜 생체이용율을 감소시키는 반면, 라니티딘은 시프로플록사신의 흡수 및 생체이용율에 영향을 미치지 않음이 보고되어 있다.^{4,5)}

또한 시프로플록사신을 황산제일철과 같은 조혈

제나 아연을 함유하는 종합비타민제와 병용투여시도 위장관에서 불용성 침전이나 킬레이트착물을 형성하여 흡수가 저하되며 이 상호작용은 약물을 동시에 경구투여할 때 가장 큰 것으로 알려졌다.⁶⁾ 그러나 음식물 섭취 후 투여하면 공복시보다 위내용배출시간의 지연으로 인하여 흡수속도는 늦어지지만 전체 흡수량에는 영향을 주지 않는다는 보고도 있다.^{7,8)}

돔페리돈은 도파민 길항제로서 메토클로프라미드와 유사하게 위장관 운동을 항진시키는 작용으로 인해 오심과 구토를 경감시킬 목적으로 사용되는 약물이고,⁹⁾ 스코폴라민부틸브로마이드는 평활근 경련을 완화시킬 목적으로 사용되는 제3급 아민 화

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

합물로 항콜린효능약인 프로판텔린과 같은 약리작용을 갖고 있어 위장관 운동을 감소시키는 것으로 알려진 약물이다.¹⁰⁾ 또한 H₂ 수용체길항제로서 십이지장궤양 및 위산과다증에 널리 처방되고 있는 시메티딘은 위산분비를 감소시켜 염기성 약물의 용해도를 감소시킴으로써 위장관흡수에 영향을 미치는 약물이다. 그러므로 돤펀페리돈과 스코폴라민부틸브로마이드는 위내용물 배출을 촉진 또는 지연시킴으로써 병용 약물의 위내 체류시간을 단축 혹은 연장시켜 흡수에 영향을 미치리라 생각되고, 또한 시메티딘도 위내용물 배출시간에 영향을 미쳐 이 약물의 흡수 속도에 개체차가 크게 존재함이 보고된 바 있기에¹¹⁾ 랫트를 사용한 동물실험에서 시프로플록사신과 이들 약물과의 상호작용을 흡수 및 생체이용율의 측면에서 비교 검토하고자 하였다.

실험 방법

재료 및 시약

약물로는 염산시프로플록사신(한국바이엘약품(주)), 돤펀페리돈(한국얀센(주)), 스코폴라민부틸브로마이드(한국베링거인겔하임(주)) 및 시메티딘(유한스미스크라인(주))을 사용하였다. 시약으로 *ortho*-인산(Merck)와 아세토니트릴(Mallinckrodt, Inc.)은 HPLC grade를 사용하였으며, tetrabutylammonium hydroxide(Fluka), 에텔(Duksan Pharmaceutical Co., LTD), 무수에탄올(Merck) 등은 1급을 사용하였다. 기기는 고성능액체크로마토그래프(Model 5020, Varian, U.S.A.)를 사용하였다.

실험 동물

체중 200±10g의 Sprague-Dawley계 자성랫트를 사용하였으며, 실험전 날까지 물과 고형사료를 자유로이 먹게 하였다.

약물 투여 계획

랫트를 한 군에 5마리씩 5군으로 분류하고 실험전 하룻밤 동안(16시간) 절식시킨 후 본 실험을 실시하였다. 실험기간 동안 물을 자유로이 먹게 하였으며 사료는 약물 투여 후 6시간이 지나서 먹게 하였다. 경구투여를 위한 약물용액은 0.9% 생리식염수에 녹여 조제하였으며, 시프로플록사신은 6 mg/ml(단, 정맥주사일 경우 2 mg/ml), 돤펀페리돈과 스코폴라민부틸브로마이드는 1 mg/ml로, 시메티딘은 10 mg/ml

농도로 하였다. 각 약물투여군은 다음과 같다.

대조군 : 시프로플록사신(30 mg/kg) 단독경구투여군
T₁군 : 시프로플록사신(30 mg/kg)과 돤펀페리돈(2.5 mg/kg)의 병용경구투여군

T₂군 : 시프로플록사신(30 mg/kg)과 스코폴라민부틸브로마이드(2.5 mg/kg)의 병용경구투여군

T₃군 : 시프로플록사신(30 mg/kg)과 시메티딘(20 mg/kg)의 병용경구투여군

i.v.군 : 시프로플록사신(15 mg/kg)을 랫트의 꼬리정맥내에 주사한 정맥투여군

혈액채취

혈액채취는 약물투여 후 10, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 720분에 실시하였으며, 채혈방법은 랫트를 에텔로 마취시킨 다음 좌심실에서 1 ml 주사기를 사용하여 0.3 ml씩 심장천자에 의해 행하고 항응고제 처리없이 3,500 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장은 약물농도를 측정할 때까지 -20°C로 냉동보관하였다.

혈장 중 시프로플록사신의 정량^{12,13)}

냉동시킨 혈장을 실온에서 녹이고 혈장용량의 4배에 해당하는 무수에탄올을 가한 후 즉시 wrap을 씌운 다음 20초간 vortexing하였다. 그리고 15분간 실온에서 방치한 후 4,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 에탄올층을 일정량 취하고, 이것을 Millipore 멤브레인필터(0.2 μm pore size, teflon)로 여과시킨 후 HPLC로 정량하였으며, 이때 HPLC의 분석조건으로 칼럼은 Micro pak MCH-5(4 mm ID×25 cm), 검출기는 fluorometer(Model 121, Gelson)를 사용하였으며, 이동상은 tetrabutylammonium hydroxide로 pH를 3.0으로 조절한 아세토니트릴-0.025 M *ortho*-인산혼합액(11 : 89, v/v)으로 유속은 1.0 ml/min로 하였다.

약물속도론 파라메타의 산출

시간변화에 따른 모든 군의 시프로플록사신 혈장 농도가 biphasic decay pattern을 나타냈기 때문에 약물속도론 파라메타의 산출은 경구투여 경우는 일차속도흡수과정을 수반한 two-compartment open model을 기초로 하였으며(식 (1) 참조),¹⁴⁾ 시프로플록사신의 주사투여군(i.v.군)은 AUC만을 구하였다.

$$C_p = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} - (A+B)e^{-K_{el}t} \quad (1)$$

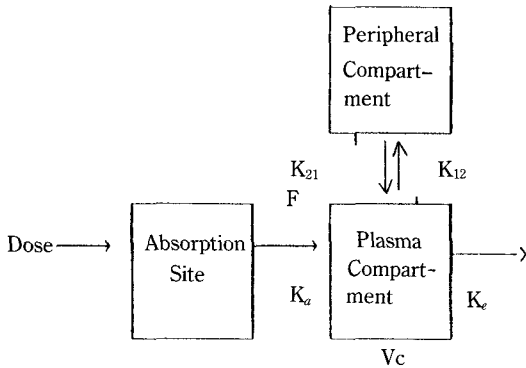


Figure 1—Schematic representation of two-compartment open model with first-order absorption.

- Cp : 임의의 시간 t에 있어서 약물의 혈장농도
- A : rapid distribution phase (α 상)의 t=0일 때의 절편
- B : slow distribution phase (β 상)의 t=0일 때의 절편
- α : distribution (rapid disposition) rate constant
- β : overall elimination (slow disposition) rate constant
- K_a : 흡수속도상수

Fig. 1은 일차흡수속도과정을 나타내는 two-compartment open model로 약물의 체내동태를 기술한 모식도를 나타낸 것이다.

여기에서의 A, B, C 및 α , β , K_a 값들은 Gibaldi 등의 잔차법¹⁵⁾를 이용하여 초기치를 구한 후, Yamaoka 등¹⁶⁾이 개발한 computer program 중에서 Simplex method를 이용하여 다시 구하였으며, 또한 T_{max} , C_{max} 등도 같이 구하였다.

그리고 α phase와 β phase의 반감기는 각각 다음 식으로부터 구하였다.

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

$$t_{1/2\beta} = \frac{0.693}{\beta} \quad (3)$$

AUC는 trapezoidal rules-외삽법¹⁷⁾를 이용하여 구하였는데 약물의 농도가 같거나 증가할 경우 또는 농도가 0인 경우에는 linear trapezoidal rule을 사용하고, 혈장농도가 감소할 경우에는 logarithmic trapezoidal rule을 사용하였으며 마지막 혈액 채취시간

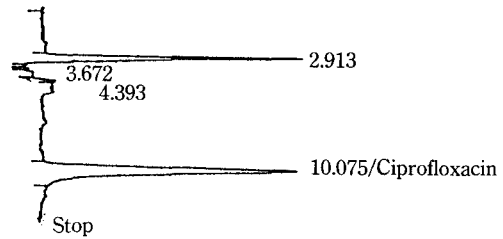


Figure 2—Typical HPLC chromatogram of ciprofloxacin in plasma.

(12시간제)부터 무한대 시간까지의 AUC는 terminal phase의 소실속도상수(λ_{last}) 및 마지막 채취 혈장의 농도(C_{plast})를 이용한 외삽법에 의해 구하였다(식 (4) 참조).

$$[AUC]_{0-\infty} = [AUC]_{0-12\text{ hr}} + \frac{C_{plast}}{\lambda_{last}} \quad (4)$$

상대생체이용율(F_{rel})은 다음 식으로 측정하였다.¹⁸⁾

$$F_{rel} = \frac{[AUC]_A/[Dose]_A}{[AUC]_B/[Dose]_B} \times 100 \quad (5)$$

위 (5)식에서의 첨자 A는 병용경구투여군, 첨자 B는 단독 경구투여군을 의미한다.

절대생체이용율(F_{abs})는 다음 식에 의해 구했다.

$$F_{abs} = \frac{[AUC]_A/[Dose]_A}{[AUC]_B/[Dose]_B} \times 100 \quad (6)$$

위 (6)식에서의 첨자 A는 단독 및 병용경구투여군, 첨자 B는 정맥투여군을 의미한다.

통계 처리

Tallardia 등¹⁹⁾이 개발한 grouped t-test 컴퓨터 프로그램을 이용하여 대조군과 병용투여군의 약물 속도론 파라메타간의 유의성을 $p < 0.05$ 의 신뢰수준으로 검정하였다.

결과 및 고찰

혈장중 시프로플록사신의 정량

Fig. 2는 혈장 중 시프로플록사신의 HPLC 크로마토그램을 나타내었으며 분리상태는 양호하였다. 그림에 나타난 결과를 미루어 볼 때 대사산물 및 병용약물에 대한 방해 피크는 없었다.

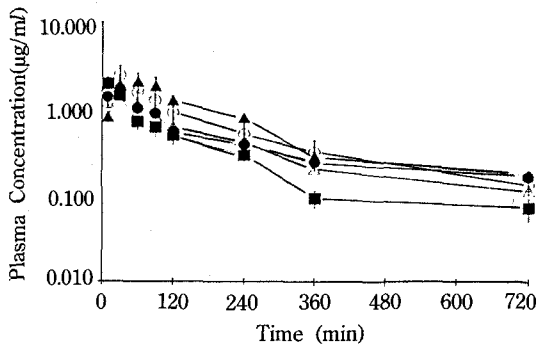
Table I—Mean(\pm SE) Plasma Concentration of Ciprofloxacin after Oral Administration and I.V. Injection to Rats

| Time (min) after dosing | Mean plasma conc. ($\mu\text{g}/\text{ml} \pm \text{SE}$) of ciprofloxacin in each group | | | | |
|----------------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | control | T ₁ | T ₂ | T ₃ | I.V. |
| 10 | 1.39 \pm 0.11 | 1.73 \pm 0.61 | 0.81 \pm 0.12 | 1.19 \pm 0.16 | 1.97 \pm 0.11 |
| 30 | 1.72 \pm 0.05 | 2.51 \pm 0.64 | 1.93 \pm 0.35 | 1.70 \pm 0.19 | 1.44 \pm 0.23 |
| 60 | 1.03 \pm 0.02 | 1.60 \pm 0.39 | 2.09 \pm 0.54 | 1.13 \pm 0.17 | 0.72 \pm 0.14 |
| 90 | 0.90 \pm 0.07 | 1.29 \pm 0.41 | 1.86 \pm 0.49 | 0.82 \pm 0.03 | 0.62 \pm 0.14 |
| 120 | 0.55 \pm 0.05 | 0.92 \pm 0.34 | 1.27 \pm 0.18 | 0.62 \pm 0.06 | 0.50 \pm 0.11 |
| 240 | 0.39 \pm 0.08 | 0.52 \pm 0.19 | 0.80 \pm 0.07 | 0.41 \pm 0.05 | 0.29 \pm 0.05 |
| 360 | 0.24 \pm 0.04 | 0.32 \pm 0.12 | 0.28 \pm 0.02 | 0.20 \pm 0.01 | 0.09 \pm 0.02 |
| 720 | 0.16 \pm 0.02 | 0.13 \pm 0.02 | 0.17 \pm 0.02 | 0.11 \pm 0.01 | 0.07 \pm 0.02 |

Table II—Pharmacokinetic Parameters of Ciprofloxacin in Each Group

| Parameter (unit) | Mean value (\pm SE) in each group | | | | |
|--|--------------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|----------------|
| | control | T ₁ | T ₂ | T ₃ | I.V. |
| K _a (hr ⁻¹) | 4.43 \pm 0.85 | 4.79 \pm 1.88 | 2.86 \pm 0.41 [†] | 3.69 \pm 0.65 | — |
| T _{max} (min) | 32.27 \pm 2.46 | 35.31 \pm 7.48 | 51.75 \pm 5.51 [†] | 35.23 \pm 1.36 | — |
| C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 1.65 \pm 0.02 | 2.38 \pm 0.61 | 2.06 \pm 0.42 | 1.58 \pm 0.18 | — |
| AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$) | 332 \pm 19 | 380 \pm 45 | 477 \pm 27 [†] | 300 \pm 2.5 | 274 \pm 11.5 |
| F _{rel} (%) ^a | — | 113 \pm 20.8 | 141 \pm 7.8 | 91 \pm 0.5 | — |
| F _{abs} (%) ^b | 60.6 \pm 3.6 | 69.5 \pm 12.8 | 87.0 \pm 5.0 [†] | 54.8 \pm 0.5 | — |

^a: relative bioavailability, ^b: absolute bioavailability, [†]p<0.05, grouped t-test.

**Figure 3**—Mean plasma level-time curves of ciprofloxacin following oral administration and intravenous injection in each group in rats.

●; control group, ○; T₁ group, ▲; T₂ group, △; T₃ group, ■; I.V. group

혈장농도-시간 데이터

Table I은 랫트에게 시프로플록사신을 단독 또는 병용경구투여하거나 정맥내 주사한 후의 시간 경과에 따르는 시프로플록사신의 평균혈장농도의 데이터를 표시하였다.

혈장농도의 변화

Fig. 3은 Table I의 시프로플록사신의 혈장농도-시간 데이터를 반대수지에 나타낸 혈장농도-시간곡선으로 각 투여군은 2-compartment open model로 기술할 수 있었으며, 경구투여한 후의 흡수는 1차 속도론적으로 일어남을 알 수 있었다.

약물속도론 파라메타

Table II에는 시프로플록사신의 대조군과 병용투여군에서의 약물속도론 파라메타들을 나타내었다.

대조군과 병용투여군의 약물속도론 파라메타들간의 유의성을 p<0.05의 신뢰수준으로 검정한 결과, 시프로플록사신과 스키폴라민부틸브로마이드의 병용투여군에서만 K_a, T_{max}, AUC 및 절대생체이용율(F_{abs})가 유의성있는 차이를 보였으며, 그 밖의 병용투여군에서의 약물속도론 파라메타들간의 유의한 차이는 관측할 수 없었다.

그리고 에탄올,²⁰⁾ 아세트아미노펜,²¹⁾ 테트라사이클린²²⁾ 및 피밤피실린²³⁾ 약물과 병용투여시 이들 약물의 흡수속도는 증가시키나 흡수정도에는 영향을 미치지 않았던 메토클로프라미드와 같이 돔페리돈은

도파민길항효과를 갖는 약리작용이 있어 위내용물 배출을 촉진시켜 시프로플록사신의 흡수에 영향을 미치리라 기대되었으나 본 연구에서 보듯이 흡수속도와 생체이용율이 대조군에 비해 약간 증가되었으나 유의성이 없는 것으로 판측되었다. 따라서 앞으로 다른 약물에 대해서도 돔페리돈과의 상호작용에 대해 계속 고찰할 필요가 있다.

프로판텔린은 위내용물 배출시간을 2배로 연장시킨 예가 사람을 대상으로 한 실험에 의해서 밝혀졌으며,²⁴⁾ 이로 인하여 에탄올,²⁰⁾ 아세트아미노펜,²¹⁾ 리보플라빈²⁵⁾ 및 설파메톡사졸²⁶⁾의 흡수속도가 감소된 예가 보고된 바 있고, 메페리딘이나 해로인과 같은 약물은 아세트아미노펜의 위내용물 배출을 현저하게 지연시켜 흡수속도를 감소시켰으며,²⁷⁾ 또한 항콜린효능제인 이미프라민과 트리헥실페니딜은 레보도파와 병용투여시 레보도파의 생체이용율을 저하시킨 예도 보고되어 있다.^{28,29)}

그러나 스코폴라민부틸브로마이드는 리보플라빈과 프로판텔린 병용투여군에서와 같이²⁵⁾ 시프로플록사신의 흡수속도를 지연시킨 반면에, 생체이용율은 크게 증가시킨 결과를 나타냈다. 또한 시프로플록사신을 라니티딘과 병용투여한 경우 흡수에 별로 영향을 받지않았던 것과 같이,⁴⁾ 시메티딘과의 병용투여한 경우도 시프로플록사신의 흡수속도, 최고혈중농도, 최고혈중농도에 도달하는 시간과 생체이용율은 시프로플록사신의 단독투여군(대조군)과 크게 차이가 없음을 알 수 있었다.

결 론

랫트를 실험동물로 하여 시프로플록사신의 흡수 및 생체이용율에 미치는 돔페리돈, 스코폴라민부틸브로마이드 및 시메티딘의 영향을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 시프로플록사신을 단독 또는 병용경구투여한 경우의 체내동태는 1차흡수과정을 수반한 two-compartment open model에 따름을 알 수 있었다.
2. 시프로플록사신 단독 투여군의 K_a 는 $4.43 \pm 0.85 \text{ hr}^{-1}$ 로 돔페리돈 또는 시메티딘과의 병용투여군에 비해 유의성있는 차이는 없었으나, scopolamine butylbromide와 병용투여군의 K_a ($2.86 \pm 0.41 \text{ hr}^{-1}$)는 단독투여군에 비해 유의한 감소($p < 0.05$)를 보임으

로, 스코폴라민부틸브로마이드는 소화관에서 시프로플록사신의 흡수를 지연시키는 것으로 나타났다.

3. 대조군과 각 병용투여군에서의 C_{max} 사이에는 유의성있는 차이는 없었으며, T_{max} 는 돔페리돈과 시메티딘병용투여군은 대조군(32.27 ± 2.46 분)과 유의성있는 차이는 나타나지 않았으나, 스코폴라민부틸브로마이드와 병용투여군(51.75 ± 5.51 분)에서는 유의한 증가($p < 0.05$)를 보였다.

4. 각 투여군에서의 평균절대생체이용율은 대조군에서 60.6%, 돔페리돈과의 병용투여군에서 69.5%, 시메티딘과의 병용투여군에서 54.8%로서 유의성있는 차이가 없는 반면에 스코폴라민부틸브로마이드와의 병용투여군에서는 87.0%로서 대조군에 비해 유의성있는 증가($p < 0.05$)를 보였다.

5. 본 연구결과 랫트에 있어서 돔페리돈과 시메티딘은 시프로플록사신의 흡수와 생체이용율에 영향을 미치지 않았으며, 스코폴라민부틸브로마이드는 시프로플록사신의 흡수속도의 지연과 절대생체이용율의 향상을 관측할 수 있었다. 이는 스코폴라민부틸브로마이드의 항콜린효과로 인한 위내용물 배출시간의 지연과 위장관운동의 감소때문이라고 사료된다.

문 헌

- 1) D.K. Terp and M.J. Rybak: Ciprofloxacin. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **21**, 568 (1987).
- 2) D.M. Campoli-Richards, J.P. Monk, A. Price, P. Benfield, P.A. Todd, and A. Ward: Ciprofloxacin, A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, **35**, 373 (1988).
- 3) G.L. Drusano, H.C. Standiford, K. Plaisance, A. Forrest, J. Leslie and J. Caldwell: Absolute oral bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **30**(3), 444 (1986).
- 4) D.E. Nix, W.A. Watson, M.E. Lener, R.W. Frost, G. Krol, H. Goldstein, J. Lettieri, and J.J. Schentag: Effects of aluminium and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **46**(6), 700 (1989).
- 5) T.A. Golper, A.I. Hartstein, V.H. Morthland and J.M. Christensen: 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**(11), 1787 (1987).
- 6) R.E. Polk, D.P. Healy, J. Sahai, L. Drwal and E. Racht: Effect of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **33**(11), 1841(1989).
 - 7) A.A. Somogyi, F. Bochner, J.A. Keal, P.E. Rolan and M. Smith: Effect of food on enoxacin absorption. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **31**(4), 638 (1987).
 - 8) J.H. Yuk, C.H. Nightingale, K.R. Sweeney, R. Quintiliani, J.T. Lettieri and R.W. Frost: Relative bioavailability in healthy volunteers of ciprofloxacin administered through a nasogastric tube with and without enteral feeding. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **33**(7), 1118 (1989).
 - 9) J. Heykants, A. Knaeps, W. Meuldermans and M. Michiels: On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.*, **6**(1), 27 (1981).
 - 10) J.P. Guignard, A. Herxheimer and R.M. Greenwood: Effects of hyoscine butylbromide on gut motility. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **9**(6), 745 (1968).
 - 11) R.C. Heading, G. Ligard, R.F.A. Logan, J.A.H. Forrest and G.P. McLoughlin: Effect of cimetidine on gastric emptying. *Int. Congr. Ser. -Excerpta. Med.*, **416**, 145(1977).
 - 12) C.M. Myers and J.L. Blumer: High performance liquid chromatography of ciprofloxacin and its metabolites in serum, urine and sputum. *J. Chromatogr.*, **422**, 153 (1987).
 - 13) W.M. Awni, J. Clarkson and D.R.P. Guay: Determination of ciprofloxacin and its 7-ethylenediamine metabolite in human serum and urine by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, **419**, 414 (1987).
 - 14) T.C. Gasser, S.C. Ebert, P.H. Graversen and P.O. Madsen: Ciprofloxacin pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **31**(5), 709 (1987).
 - 15) M. Gibaldi and D. Perrier: *Pharmacokinetics*, 2nd ed., Appendix C: Method of residuals, Marcel Dekker, Inc., New York, NY., p.433 (1982).
 - 16) 山岡 清 谷川原祐介: マイコンによる薬物速度論入門, 南江堂, 東京, p.141 (1983).
 - 17) M. Rowland and T.N. Tozer: *Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications*, 2nd ed., Lea and Febiger, Philadelphia, PA., p.459 (1989).
 - 18) L. Shargel and A.B.C. Yu: *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 2nd ed., Appleton-Century-Crofts, Norwalk, Conn., p.129 (1985).
 - 19) R.J. Tallarida and R.B. Murray: *Manual of Pharmacologic Calculations with Computer Programs*, Springer-Verlag, New York, NY., p. 112 (1981).
 - 20) D.O. Gibbons and A.F. Lant: Effects of intravenous and oral propantheline and metoclopramide on ethanol absorption. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **17**(5), 578 (1975).
 - 21) J. Nimmo: Pharmacological modification of gastric emptying: Effects of propantheline and metoclopramide on paracetamol absorption. *Br. Med. J.*, **1**, 578 (1973).
 - 22) J. Nimmo: The influence of metoclopramide on drug absorption. *Postgrad. Med. J.*, **49**(Suppl.), 28 (1973).
 - 23) G. Gothoni: Absorption of antibiotics: Influence of metoclopramide and atropine on serum levels of pivampicillin and tetracycline. *Ann. Clin. Res.*, **14**, 228 (1972).
 - 24) A. Hurwitz, R.G. Robinson and W.F. Herrin: Prolongation of gastric emptying by oral propantheline. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 206 (1977).
 - 25) G. Levy, M. Gibaldi and J.A. Procknal: Effect of an anticholinergic agent on riboflavin absorption in man. *J. Pharm. Sci.*, **61**(5), 798 (1972).
 - 26) J.A. Antonioli: Effect of gastrectomy and of an anticholinergic drug on the gastrointestinal absorption of sulfonamide in man. *Int. J. Clin. Pharmacol.*, **5**, 212 (1971).
 - 27) W.S. Nimmo, J. Wilson and L.F. Prescoff: Inhibition of gastric emptying and drug absor-

- ption by narcotic analgesics. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2**, 509 (1975).
- 28) J.P. Morgan, S. Algeri, C. Cerletti, M. Curcio, P.L. Morselli, L. Bonollo, G. Bunira, M. Minazzi and G. Minoli: Imipramine medicated interference with levodopa absorption from the gastrointestinal tract in man. *Neurology*, **25**, 1029 (1975).
- 29) S. Algeri, J.P. Morgan, L. Rivera-Calimlim, F. S. Messiha, P.R. Sundaresan and N. Trabert: Effect of anticholinergic drugs on gastrointestinal absorption of L-dopa in rats and in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **35**, 293 (1976).