

FARMACOCINETICA DE LA TROVAFLOXACINA: SU SIGNIFICADO CLINICO

LILIANA O. CLARA, MARÍA A. BIGLIA

Sección de Infectología, Hospital Italiano, Buenos Aires

Resumen La trovafloxacin se absorbe rápidamente después de su administración oral y llega a su concentración sérica máxima alrededor de una hora. La alatrofloxacin es la prodroga que, al administrarse por vía endovenosa, se hidroliza rápidamente a su estado original. La biodisponibilidad es equivalente cuando se administra por vía oral o endovenosa. La trovafloxacin es una fluoroquinolona de amplio espectro *in vitro*, con mayor actividad para cocos positivos, anaerobios y para bacterias productoras de neumonías atípicas. Presenta una vida media cercana a las 11 horas y una mayor unión proteica, lo que permite su dosificación única diaria. La excreción renal es inferior al 8% y no requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal. La trovafloxacin alcanza mayores concentraciones tisulares e intracelulares que las fluoroquinolonas clásicas. Todas estas características farmacocinéticas y farmacodinámicas permiten considerarla como una droga de posible aplicación para el tratamiento de infecciones mixtas o resistentes a drogas de primera línea.

Abstract *Pharmacokinetics of trovafloxacin: its clinical significance.* Trovafloxacin, once administrated by oral route, is rapidly absorbed and reaches its maximum seric concentration in about one hour. Alatrofloxacin is the prodrug, that is rapidly hydrolyzed to its original state when administered intravenously. Its bioavailability is equivalent when administered either oral or intravenously. It is a fluoroquinolone of extensive *in vitro* spectrum, with a higher activity for Gram positive coccus, anaerobic and atypical pneumonia-producing bacteria. The average half-life is around eleven hours, with an enhanced protein bound that allows to administrate it only once a day. The renal excretion is under 8%; it doesn't require any doses adjustment in renal insufficiency. Trovafloxacin reaches higher tissue and intracelular concentrations than classic fluoroquinolones. All these pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics allow to consider trovafloxacin as an interesting drug for the treatment of mixed infections or those resistant to the first line drugs.

Key words: trovafloxacin, alatrofloxacin, pharmacokinetics

El estudio farmacocinético de una droga determina cómo es su absorción, distribución y eliminación. Estas propiedades, combinadas con la administración de sucesivas dosis, resultan en la concentración de la misma en los diferentes compartimentos (suero, fluidos, tejidos) a lo largo del tiempo. La farmacodinamia de los antibióticos estudia el mecanismo de acción y la duración del efecto de la droga sobre el microorganismo, así como la relación entre concentración y efectos farmacológicos y tóxicos.

En la Fig. 1 se presenta un esquema que describe los componentes de estas propiedades farmacológicas.

Trovafloxacin es un nuevo antibiótico sintético de la familia de las fluoroquinolonas con un amplio espectro de acción contra bacterias Gram negativas, Gram positivas y anaerobios, siendo más potente que otras fluoroquinolonas contra estos dos últimos grupos de microorganismos. Surgió a partir de modificaciones rea-

lizadas a la estructura de las quinolonas ya conocidas, pero conservando algunos elementos constantes.

Mecanismo de acción

El ADN bacteriano está superenrollado en orientación negativa y condensado en una pequeña área de la célula. Para replicarse debe primero separarse en dos cadenas, lo que posibilita la transcripción de sus genes individuales. La enzima ADN girasa (topoisomerasa II) facilita este superenrollado negativo y posibilita la separación de las moléculas.

Esta enzima está compuesta por dos subunidades: la A, que es responsable del clivaje y la reunión del ADN y la B, que es el sitio de hidrólisis del ATP.

Las quinolonas inhiben la actividad de la topoisomerasa tipo II, generando así la acción bactericida. Se forma un complejo ADN-ADN girasa (entre las cadenas cortadas y aún no unidas) y las quinolonas, conjunto que impide la reconstrucción de la cadena original y resulta letal para la célula. Trabajos recientes sugieren que otra

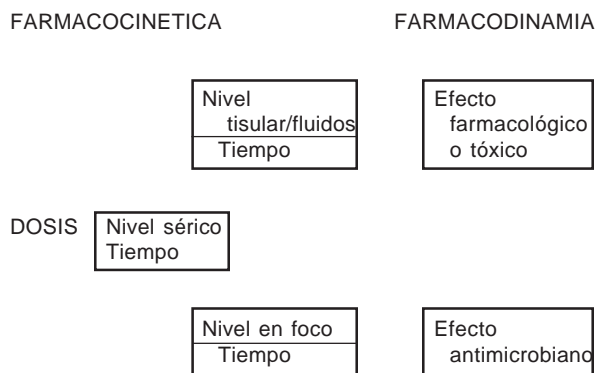


Fig. 1.- Farmacocinética y farmacodinamia. (Adaptado de Craig WA. *Clin Infect Dis* 1998, 26: 1-12)

enzima: la topoisomerasa IV, responsable de la separación de las cadenas hijas de ADN durante la división celular, sería el blanco de acción para microorganismos Gram positivos.

Todas las quinolonas presentan básicamente el mismo mecanismo de acción que requiere la síntesis activa de ARN y proteínas, de ahí el antagonismo *in vitro* con rifampicina, macrólidos, cloranfenicol y lincosamidas (mecanismo A). Las quinolonas nuevas poseen además un mecanismo de acción B que les permite actuar sobre células que no se están multiplicando ni están sintetizando proteínas.

Resistencia

Los principales mecanismos de resistencia de las quinolonas ocurren por mutación espontánea cromosómica, incluyendo mutaciones de la ADN girasa y alteraciones de la permeabilidad que impiden la incorporación de la droga a través de las porinas de los bacilos Gram negativos. El primer mecanismo es poco frecuente y provoca un bajo nivel de resistencia; el segundo, desafortunadamente, conduce a altos niveles de resistencia. En ambos mecanismos la resistencia desarrollada es cruzada para todas las fluoroquinolonas.

Existe otro mecanismo de resistencia que consiste en un incremento del eflujo activo, que se comparte con drogas no relacionadas como los betalactámicos. De allí la importancia de reservar la indicación de fluoroquinolonas para gérmenes resistentes o infecciones severas, ya que la presión de selección predispone a la emergencia de resistencia. No se ha descrito resistencia de origen plasmídico.

Relación entre estructura y actividad

El N en posición 8 transforma a la trovafloxacin en una "naphtiridona" pero su sistema de anillos la incluye

funcionalmente en la clase genérica de las fluoroquinolonas de segunda generación. La presencia de flúor en la posición 6 potencia su acción sobre bacilos Gram negativos. Al igual que otras drogas de su grupo, posee una excelente absorción oral, con una biodisponibilidad equivalente a la vía parenteral, una excelente penetración tisular y una menor tasa de selección de cepas mutantes respecto a las "viejas" quinolonas (ácido nalidíxico, oxolínico).

La introducción de un grupo difluorenilo en posición 1 aumenta su actividad para Gram positivos, de ahí su denominación de trovafloxacin al convertirse en un compuesto trifluorado. Esta última modificación mejoró, además, el perfil farmacocinético en lo que se refiere a una vida media ($T_{1/2}$) más prolongada, a una mayor concentración máxima (C_{max}) y mayor área bajo la curva (AUC o ABC) que las fluoroquinolonas clásicas.

La trovafloxacin es relativamente lipofílica, exhibiendo un coeficiente de distribución de 1.9 a pH 6.5, muy superior al de las quinolonas hidrofílicas como la ciprofloxacina, característica que le permite una mayor difusibilidad tisular, que se expresa en un volumen de distribución promedio de 1,3 l/kg con una dosis de 300mg.

Su alta unión proteica incrementa su vida media (T_{max}), permitiendo su dosificación en dosis única diaria. Desde una perspectiva farmacodinámica, las quinolonas tienen un mecanismo de acción que es dependiente de la concentración (a mayor concentración, mayor tasa de acción bactericida). Esta forma de acción bactericida es compartida con los aminoglucósidos y el metronidazol y, para estas drogas, la relación concentración pico/CIM puede ser más importante aún en infecciones donde hay un riesgo de emergencia de subpoblaciones de bacterias resistentes.

Las quinolonas poseen un mecanismo de acción llamado efecto post antibiótico (EPA) que consiste en la supresión del crecimiento bacteriano que sigue a la exposición a un antimicrobiano (aunque éste desaparezca o sea "lavado" del medio), compartido con otros antimicrobianos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos o la síntesis proteica. Este efecto se ha demostrado *in vitro* e *in vivo*. En general, la presencia de neutrófilos tiende a prolongar la duración del EPA. Estas características facilitan la utilización de la droga en dosis única diaria.

Ross y col¹ desarrollaron un modelo experimental *in vitro* de infección intraabdominal, en el cual consiguieron el crecimiento de dos cepas aisladas de humanos en un medio de infusión cerebro corazón (BHI) e inocularon sucesivamente *B. fragilis* y *E. coli*. Se analizaron las concentraciones bacterianas con y sin trovafloxacin (figs.4-5) y se observó que *E. coli* descendió con títulos de 1,2 log₁₀ ufc/ml.hs y *B. fragilis* con 0,1 log₁₀ ufc/ml.hs; los valores de las CIM fueron de 0,06 y 0,19 mg/l respectivamente y se evidenció un claro efecto bactericida sub-CIM para *B. fragilis*.

La trovafloxacin en estudios *in vivo*

- Girard *et al*, con el primer estudio en modelo animal², concluyeron que, en una infección aguda por *Streptococcus pneumoniae*, trovafloxacin es más activa que temafloxacin y ciprofloxacina, al igual que en una infección por *Streptococcus pyogenes*. En una infección mixta por *B. fragilis* y *S. aureus* trovafloxacin fue comparable a la de clindamicina y superior a las de ciprofloxacina, cefoxitina y metronidazol en prolongar la sobrevivida. El mismo autor realizó otros estudios que demostraron la efectividad de trovafloxacin contra infecciones por neumococo en diferentes modelos animales utilizando ratones. Trovafloxacin fue superior a otras quinolonas tales como ciprofloxacina, ofloxacina y temafloxacin³.
- En un modelo experimental con conejos con meningitis causada por cepas de neumococo resistentes a penicilinas y a cefalosporinas, trovafloxacin demostró tener un buen pasaje a través de la barrera hematoencefálica (BHE), esterilizar las meninges de los animales infectados y poseer una actividad comparable a la de la vancomicina y la ceftriaxona⁴⁻⁵.
- En otro modelo experimental en conejos que cursaban artritis séptica por *S. aureus* meticilino resistente, trovafloxacin logró esterilizar el líquido sinovial y demostró una mayor actividad que vancomicina y/o una combinación de vancomicina más rifampicina⁶.
- En un modelo experimental de infección mixta por *S. aureus*, *E. coli*, *B. fragilis* en ratones, trovafloxacin tuvo una buena actividad antibacteriana, reduciendo significativamente el número de colonias bacterianas y una destacada acción sobre el patógeno principal, que fue el *B. fragilis*.
- En 1997, Cunha B.A. et col⁷ estudiaron 1132 aislamientos bacterianos obtenidos de 952 pacientes con infecciones nosocomiales, por método de difusión en agar, la sensibilidad a trovafloxacin, y la compararon con la sensibilidad a ciprofloxacina, norfloxacina, betalactámicos y aminoglucósidos, demostrando que la trovafloxacin tiene una alta actividad bactericida. La susceptibilidad para trovafloxacin se estableció considerando resistente a aquellos microorganismos que tenían una CIM > a 4 mg/l.
- Estos autores observaron en 285 aislamientos de *Staphylococcus*, que todos ellos fueron sensibles a

Tabla 1: Sensibilidad de microorganismos expresada en Concentración Inhibitoria Mínima CIM90 (mg/l)

CIM ₉₀ (mg/l)	Gram +	Gram -	Anaerobios
5	—	—	—
4	—	<i>Escherichia coli</i> - <i>Proteus mirabilis</i>	—
3	—	—	—
2	<i>Enterococcus</i>	<i>Morganella morgagni</i> - <i>Pseudomona aeruginosa</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
1	<i>Stafilococcus aureus</i> meticilino resistentes	<i>Serratia marcensces</i> - <i>Xanthomona maltophyla</i>	—
0,50	—	<i>Enterobacter cloacae</i> - <i>Klebsiella pneumoniae</i>	—
0,25	<i>Streptococcus pneumoniae</i> y <i>viridans</i>	<i>Acinetobacter</i> - <i>Burkholderia cepacia</i>	—
0,12	<i>Stafilococcus coagulasa</i> negativa - <i>Streptococcus</i> <i>pyogenes</i> - <i>Streptococcus</i> <i>agalactiae</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	—
0,03	—	<i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Moraxella catarrhalis</i>	—
0	—	—	—

Nota: organismos resistentes con CIM > 4 mg/l

trovafloxacina, incluyendo 51 *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA), al igual que el 94% de 111 aislamientos de *Streptococcus* y 94 de *Enterococcus*. Más del 96% de 470 Enterobacterias, 97% de 92 *Pseudomonas aeruginosa* y 100% de 27 *Stenotrophomonas maltophilia* presentaron una CIM (0,03-4 mg/l, 4 mg/l y (0,03-2mg/l respectivamente⁷. (Tabla 1)

Características farmacocinéticas de la trovafloxacina

a) Vías de administración^{8,9}

Trovafloxacina (CP99-219): vía oral. Se presenta en tabletas.

Alatrofloxacina (CP116-517): vía parenteral. Es una prodroga no detectable en plasma al final de su infusión, lo que indica su rápida transformación en trovafloxacina

b) Absorción^{8, 9, 10}

Biodisponibilidad oral: 85%.

No se modifica por la presencia de alimentos, ni por la administración a través de sonda nasogástrica, si esta última no se halla en la porción distal del duodeno^{11, 12}. Se reduce cuando se administra junto a antiácidos con base de magnesio y/u omeprazol.

c) Características farmacocinéticas

La mayoría de los estudios que analizan las características farmacocinéticas de la trovafloxacina, se han realizado en voluntarios sanos expuestos a: dosis únicas y a dosis múltiples de la droga por vía oral^{8, 9, 13}.

1) Dosis únicas de 30, 100, 300, 600 y 1000mg se administraron a un grupo de voluntarios con edades que variaron entre 18 y 40 años (Fig. 6). Las conclusiones fueron las siguientes:

- T_{max} o tiempo requerido para alcanzar la Concentración máxima (C_{max}): fue de 1 hora para las diferentes dosis, excepto con 1000mg, con la cual el T_{max} = 3,3 horas
- El descenso de la C_{max} fue monoexponencial para las diferentes dosis e independiente de las mismas
- C_{max} y el área bajo la curva (AUC) se mostraron como parámetros dependientes de la dosis, con un incremento lineal: a mayor dosis, mayor C_{max} y mayor AUC, excepto con 1000mg
- La vida media fue de 9,9 (2,5 horas, independientemente de la dosis
- El *clearance* renal fue independiente de la dosis: 0,67 (0,36 l/hs

- La eliminación renal fue < 10% (7,7 (2%) de la dosis administrada

2) Se administraron dosis múltiples a voluntarios sanos de 18 a 45 años de edad. Primero se administró una dosis única y luego de 3 días de blanqueo farmacológico una dosis diaria durante 14 días. Las personas se dividieron en dos grupos, según las dosis recibidas: grupo A: 100mg/día y grupo B: 300mg/día (Fig. 7). Las conclusiones fueron:

- La C_{max} se alcanzó rápidamente en 1 hora
- El AUC de 24 horas tras la dosis de 100 mg fue de 9,4 ±1,5 mg/h/l y de 26,2 ± 2 mg/h/l en el grupo de 300mg, elevándose posteriormente tras los 14 días de tratamiento teniendo, por lo tanto, un factor de acumulación de 1,26 y 1,32 respectivamente. Estos parámetros sugieren una linealidad entre las dosis de 100 y 300mg y entre el primero y decimocuarto día, como corresponde a parámetros dependientes de la dosis
- La media de los valores de vida media fue, para el grupo A, de 9,2 (1,2 horas en el primer día y 10,5 (0,7 horas el día 17 y, para el grupo B, de 10,5 (1,4 y 12,2 (1,9 horas, lo cual permite que sea una droga apropiada para administración diaria, a diferencia de las otras quinolonas conocidas
- El *clearance* renal fue constante a lo largo del estudio, independientemente del día y de la dosis recibidas, con un valor de 0,44 (0,88 l/hs
- La eliminación renal fue de 5,5% de la dosis administrada e, incluso después de 24 horas, se alcanzan niveles de 2 mg/l, lo que permite proponerla para el tratamiento de infecciones urinarias. No requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

d) Unión a proteínas plasmáticas: 70 - 79%^{8, 9}

e) Distribución

La distribución que alcanza la trovafloxacina en los diferentes tejidos corporales en humanos fue analizada por distintos grupos de trabajo.

- Wise y col¹⁴, sobre un exudado inflamatorio provocado químicamente, demostraron que el 41% de la concentración plasmática se alcanzó rápidamente (T_{max}: 4 horas).
- Man y col¹⁵, en un estudio efectuado con 21 enfermos transplantados de pulmón, concluyeron que las concentraciones broncoalveolares de trovafloxacina estaban por encima de la CIM₉₀ para la mayoría de patógenos pulmonares hasta 24 horas después de la administración de una dosis de 200mg, los cuales son valores superiores a los observados con ciprofloxacina.

- Andrews y col¹⁶ señalaron que las concentraciones de trovafloxacin en la mucosa bronquial, el líquido alveolar y los macrófagos bronquiales superan las CIM₉₀ para la mayoría de los patógenos broncopulmonares.
- Cutler y col¹⁷ estudiaron la penetración de trovafloxacin en el sistema nervioso central en 12 voluntarios sanos tras la administración de una única dosis de 300mg de alatrofloxacin por vía intramuscular y observaron que la C_{max} en el Líquido cefaloraquídeo (LCR) fue igual a 0.91 (µml en 3 horas y que, finalizado el período postdistributivo, la concentración de la droga en el LCR es aproximadamente un 25% de la plasmática.
- En 1997, Alan J Fischman y col¹⁸ estudiaron la farmacocinética tisular de la trovafloxacin a través de un modelo experimental en ratones y conejos normales e infectados por *E.coli*. Les administraron (18F) trovafloxacin, les tomaron imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) y midieron la radioactividad con un contador de cámara gamma en muestras viscerales. De esta manera, demostraron que trovafloxacin tiene una rápida distribución en los órganos más periféricos. La concentración pico fue 5 veces superior a la CIM₉₀ para la mayoría de enterobacterias y anaerobios, y permaneció sobre estos niveles durante 2 horas.
- Otros estudios con trovafloxacin marcada radioactivamente sugieren que ésta tiene circulación enterohepática y/o eliminación intraepitelial, ya que se distribuye en la mucosa gástrica y la luz intestinal. Sobre la base de estos datos, se piensa que podría ser una droga útil contra *Helicobacter pylori*.

f) Penetración intracelular

Alvaro Pascual²² evaluó el ingreso de la droga en polimorfonucleares humanos, macrófagos peritoneales humanos y células epiteliales de cultivo celular y observó que la entrada de trovafloxacin es:

- **Rápida**, dado que con una concentración extracelular de 2 mg/ml la relación concentración celular/concentración extracelular (C/E) fue mayor a 10 luego de 1 minuto de incubación
- **Insaturable**, a un rango de concentración extracelular de 0,5 a 25 µg/ml
- **Y, además, Reversible y No dependiente de energía**
Se incrementó significativamente con un pH ácido y con temperatura de 4°C. Alcanzó una concentración intracelular 10 veces mayor que la extracelular en los polimorfonucleares y esto podría relacionarse con el hecho de que esta droga es más lipofílica que otras quinolonas y, teóricamente, ello le permitirá atravesar más fácilmente la membrana celular.

g) Metabolismo y excreción

La principal vía de metabolización es la glucuronización y la acetilación, produciendo varios metabolitos, de los cuales el M7 y el M6 se identifican en la bilis en estudios realizados en perros¹⁰.

La vía principal de excreción la constituyen la bilis (59-67%) y las heces. En cuanto a la orina, en humanos la eliminación fue < 10% de la dosis administrada, en forma inalterada^{8, 9, 10}.

Clearance renal: para trovafloxacin, en estudios humanos, se observó que es 10 veces menor que el obtenido con otras quinolonas conocidas e independiente de la dosis utilizada, con un valor de 0.67 ± 0.36 l/hs^{8,9}.

h) Influencia de edad y sexo

Tengs y col demostraron que las diferencias de edad y sexo no afectan el perfil farmacocinético de la trovafloxacin^{19, 20}.

i) Interacciones medicamentosas

Antiácidos: La C_{max} de trovafloxacin disminuye en presencia de antiácidos con base de magnesio y/u omeprazol²¹ y no se modifica ante dosis múltiples de cimetidina²³

Teofilina: No se modifican sus características farmacocinéticas en presencia de la trovafloxacin^{24, 25}

Cafeína: Aumentó un 17% su AUC cuando se la administró junto a trovafloxacin²⁶.

Bibliografía

1. Ross, *et al.* Activity of the antibiotic CP-99, 219 (Trovafloxacin) in a mixed microflora growth system model of intraabdominal infections in humans. *Infect Dis in Clin Pract* 1996; 5: 110-2.
2. Girar AE, *et al.* In vivo oral activity of CP-99,219 in models of acute and localized infections. 33rd Intersci Conf Ant Agents Chem 1993 (New Orleans, Oct. 17-20): Abst 1510.
3. Girard AE, *et al.* In vivo efficacy of trovafloxacin (CP-99,219), a new quinolone with extended activities against Gram positive pathogens, *Streptococcus pneumoniae* and *Bacteroides fragilis*. *Ant Agents Chem* 1995; 39:2210-6.
4. Paris MM, Hickler SM, *et al.* Efficacy of CP-99,219, a new fluoroquinolone, for therapy of experimental meningitis caused by penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. 34th Intersci Conf Ant Agents Chem 1994 (Orlando, Oct 2-5): Abst F-26
5. Paris MM, *et al.* Evaluation of CP-99,219, a new fluoroquinolone, for treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Ant Agents Chem* 1995; 39: 1243-6.
6. Paris MM, *et al.* Comparison of CP-99,219, a new fluoroquinolone, vs vancomycin with or without rifampicin in the treatment of experimental arthritis caused by

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 597.
7. Cunha BA *et al.* Antibacterial activity of trovafloxacin against nosocomial Gram positive and Gram negative isolates. *JAC* 1997; 39: 29-34.
 8. Frías Iniestra J. Farmacocinética de trovafloxacin y su significación clínica. *Rev Esp Quimioterapia* 1997; 10: 21-27.
 9. Fromling R, Castañer J. Trovafloxacin Mesylate. *Drugs of Future* 1996; 21: 496-505.
 10. Deepak K, Dalvie Natasha, *et al.* Metabolism and excretion of Trovafloxacin, a new quinolone antibiotic in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs. *Drugs metabolism and disposition* 1996; 1231-40.
 11. Teng R, Pelletier SM *et al.* Bioavailability of trovafloxacin (CP-99,219) administered as crushed tablets into the stomach and duodenum and with enteral feeding in health volunteers. Proceedings of Annual Congress of European Respiratory Society 1996; Abst N1189.
 12. Idem referencia 11.
 13. Teng SC, *et al.* Pharmacokinetics of CP-99,219, a new quinolone antibiotic, following single oral doses to health volunteers. 33rd Intersci Conf Ant Agents Chem 1993 (New Orleans, Oct. 17-20).
 14. Teng R, Baris BA, *et al.* Pharmacokinetics and safety of CP-116, 517, the prodrug of CP-99,219, following administration of single intravenous doses in male volunteers. Proceedings of the 19th International Congress of Chemotherapy, Montreal 1995; Abstract 4060.
 15. Mann HJ, Bitterman PB, Anderson AC, Teng R, Johnson *et al.* CP-99,219 penetration into human bronchial tissues and fluid following the administration of a single dose. 35th Intersci Conf Ant Agents Chem, San Francisco 1995; Abstract F 241.
 16. Andrews JM, *et al.* Concentrations of trovafloxacin in lung tissue. Program and abstracts of the 36th Intersci Conf Antim Agents Chem, 1996; Abstract A4.
 17. Cutler NR, Teng R, *et al.* Penetration of trovafloxacin into CSF in healthy subjects following intravenous administration of alatrofloxacin. Program and abstracts of the 36th Intersci Conf Antim Agents Chem, 1996; Abstract A5.
 18. Fichsman Alan J, *et al.* Pharmacokinetics of 18F-labeled trovafloxacin in normal and *Escherichia coli*-infected rats and rabbits studied with positron emission tomography. *Clin Microbiol and Infect* 1997; 3: 63-72.
 19. Vincent J, *et al.* Trovafloxacin and ofloxacin profiles in ambulatory subjects matched for age and gender. 5th Western Pacific Congress on Chem and Infect Dis, 1996 (Singapore, Dec. 1-4).
 20. Teng R, *et al.* The effect of age and gender on single and multiple dose pharmacokinetics of trovafloxacin. Int Congress for Infect Dis, 1996 (Hong Kong, June 1996).
 21. Teng R, *et al.* Effects of Maalox and omeprazole on the bioavailability of CP-99,219, a new quinolone antibiotic in healthy male volunteers. Proceedings 19th Intern Congress, 1995, Montreal: Abstract 4063.
 22. Pascual A, *et al.* Uptake and intracellular activity of trovafloxacin in human phagocytes and tissue-cultured epithelial cells. *Ant Agents Chem* 1997; 274-7.
 23. Patterson BE, *et al.* An open, placebo-controlled, two way crossover study to investigate the effects of cimetidine on the steady-state pharmacokinetics of Trovafloxacin. 7th Inter Congress of Infect Dis 1996; Abstract N 71019.
 24. Vincent J, Teng S, *et al.* Effect of steady-state CP-99, 219 on the pharmacokinetics of single and multiple doses of the theophylline in healthy male volunteers. 35th Intersci Confer Ant Agents 1995, San Francisco: Abstract F239.
 25. Vincent J, Teng R, *et al.* Effect of CP-99, 219 steady-state pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. 1995, Can J Infect Dis: 6(Suppl C), Abstract 4065.
 26. Lebel M, Teng R. The effect of steady-state trovafloxacin on the steady-state pharmacokinetics of caffeine in healthy subjects. 36th Intersci Conf Ant Agents Chem 1996; Abstract A1.