

기초의학 문제로서의 약물반응속도론

흡수속도론을 중심으로

李 光 杓

중앙대학교 이공대학 화학과

Pharmacokinetics as a Basic Medical Problem on Absorption Kinetics

Kwang P. LEE

College of Science and Engineering, Chung Ang University, Seoul, Korea

Pharmacokinetics란 용어는 pharmakon 약물 및 독물에 kinetics 반응속도론을 적용시켰다는 뜻이다. 즉 pharmacokinetics는 생체내에 있어서의 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설의 kinetics이다. pharmacokinetics의 목적은 혈액, 체액 및 배설물 내에 들어있는 약물 및 그 대사물의 농도 또는 양을 시간의 함수로 측정하고 이 data를 해석하기 위하여 적당한 model을 세워 이를 반응속도론적으로 해석함으로써 흡수, 분포, 대사 및 배설과정의 mechanism을 설명하려는데 있다.

약물요법에 있어서의 pharmacodynamics 약물동력학의 중요성은 일반적으로 널리 인정되고 있다. 의학에 있어서의 pharmacokinetics의 중요성은 pharmacodynamics와 pharmacokinetics와의 차이를 비교함으로써 쉽게 인정할 수가 있다.

연구대상이 「약물—생체계」란 점에서는 두 분야가 다를 바 없다. pharmacodynamics에서는 약물이 생체에 미치는 효과를 연구하며 한편 pharmacokinetics에 있어서는 약물과 생체간에는 일반적이라기 보다는 상호적인 작용이 있다는 사실을 고려한다는 점에서 양분야의 근본적인 차이가 있다. 생체가 약물에 미치는 작용은 흡수, 분포, 대사 및 배설의 네 과정으로 크게 나눌 수 있다. 이들 네 과정은 체내의 약물농도를 좌우하는 요인들이기 때문에 pharmacokinetics의 대상이 되며 한편 pharmacodynamics의 대상인 약물효과는 이 약물농도에 정량적으로 좌우된다. 이런 관계로 미루어 볼때에

pharmacokinetics는 생체내의 어떤 pharmacodynamic한 연구의 보조뿐만 아니라 그 기초를 이룬다고 말할 수 있다. 그러므로 pharmacokinetics는 pharmacodynamics와 함께 의학의 한 기초적인 문제가 된다는 것을 알 수 있다.

다음 그림에서는 이 두 분야의 상호관계를 도시하였다.

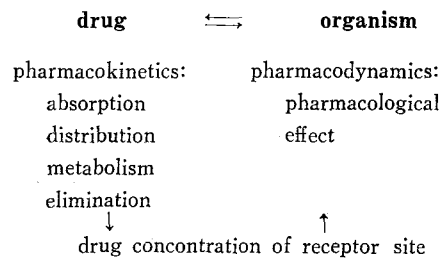
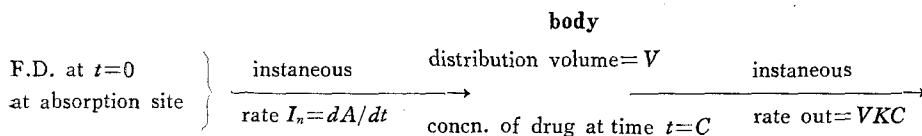


Fig. 1. Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics.

본문에서는 흡수속도론 absorption kinetics만을 논술키로 한다. 흡수속도론의 의학적인 면을 고찰할 때는 흡수분률 absorbed fraction과 흡수속도 rate of absorption가 문제가 된다. 수많은 연구자들은 생체내 약물 흡수를 연구하는데 있어서 약물속도론적 방법이 필요 불가결하다는 것을 강조하고 있다.

다음과 같은 속도과정에 대한 one compartment open model (一個別房開放模型)을 고찰하여 보자.



단 이 경우에 실험 data는 시간의 함수로 측정된 혈중농도값이다.

이 model에서 F =약물의 dose, D 의 흡수되는 fraction dA/dt =시간 t 에서의 순간적인 흡수속도

V =분포용적

C =시간 t 에서의 혈중농도

K =全除去一次定數(first order rate constant for over all elimination)

그러면 생체에 흡수되는 약물의 총량은 $F \cdot D$ 이고 feces로 배출되었다고 생각되는 흡수되지 않는 약물의 총량은 $(1-F)D$ 이며 이 두값의 합은 dose D 이다. 그런데 이 model은 다음과 같은 가정을 또한 가지고 있다.

1. 약물의 흡수와 배설은 일차반응과정이다.
2. 혈액중의 약물과 기타 체액중의 약물사이에는 시간 t 의 모든 순간에 있어서 평형을 유지하고 있기 때문에 혈중농도측정은 기타 체액내의 약물농도 측정을 대신한다.
3. V 와 K 는 상수이다.
4. 혈액과 기타 체액은 일개의 別房內에 들어있다.
5. 실험 data로 측정되는 약물과 흡수되는 약물은 동일화합물이다.
6. 또한 일회복용량 a single dose을 투여하였다.

이상의 model과 가정을 만족시키는 방정식은 1963년 WAGNER와 NELSON에 의하여 導出되었으며 그 도출법을 자세히 소개코져 한다.

지금 AT =시간 zero와 T 사이의 분포용적에 들어간 약물의 량

Ab =시간 T 에 분포용적에 남아있는 약물량

Ae =시간 T 까지 尿로 배설된량, 변화되지 않는 약물의 양

Am =시간 T 까지 대사가 된 약물이라고 하면 다음과 같은 물질균형식을 얻게 된다.

$$AT = Ab + (Ae + Am) \dots\dots\dots(1)$$

양변을 시간 t 로 미분하면

$$\frac{dAr}{dt} = \frac{dAb}{dt} + \frac{d(Ae+Am)}{dt} \dots\dots\dots(2)$$

그런데 $Ab = V \cdot C$ 이므로

$$\frac{d(Ae+Am)}{dt} = VKC \dots\dots\dots(4)$$

(3)과 (4)를 (2)에 대입하면

$$\frac{dAr}{dt} = V \cdot \frac{dC}{dt} + V \cdot K \cdot C \dots\dots\dots(5)$$

식 (5)는 시간 t 에 있어서의 흡수속도를 나타내는 방정식이며. 여기서 주의할 것은 흡수가 그친 뒤에는

$$\frac{dAr}{dt} = 0 \text{이 될것임으로 } \frac{dC}{dt} = -KC \text{가 되며 생체로}$$

부터의 약물의 소멸은 속도정수 K 를 가진 일차반응에 의하여 진행된다는 사실이다.

(5)를 $t=0$ 에서 $t=T$ 까지 적분하면

$$\int_0^T \frac{dAr}{dt} \cdot dt = V \cdot \int_0^T \frac{dC}{dt} \cdot dt + V \cdot K \cdot \int_0^T C \cdot dt \dots\dots(6)$$

$$AT = V \cdot C_T + V \cdot K \int_0^T C \cdot dt \dots\dots\dots(7)$$

양변을 V 로 나누면

$$\frac{Ar}{V} = C_T + K \int_0^T C \cdot dt \dots\dots\dots(8)$$

$T = \infty$ 일 때 (8)은 다음과 같이 표시된다.

$$\begin{aligned} [C_T + K \int_0^T C \cdot dt]_{T=\infty} &= K \cdot \int_0^{\infty} C \cdot dt = \frac{1}{V} [Ar]_{T=\infty} \\ &= \frac{F \cdot D}{V} \dots\dots\dots(9) \end{aligned}$$

그러면 시간 T 에서의 흡수분률은 (10)으로 표시되고

$$\frac{Ar}{F \cdot D} = \frac{(8)}{(9)} = \frac{Ar/V}{F \cdot D/V} = \frac{C_T + K \int_0^T C \cdot dt}{K \int_0^{\infty} C \cdot dt} \dots\dots\dots(10)$$

그리고 시간 T 에서의 흡수백분률(percentage absorbed)은 (11)으로 표시된다.

$$\frac{Ar}{F \cdot D} \times 100 = \frac{C_T + K \cdot \int_0^T C \cdot dt}{K \cdot \int_0^{\infty} C \cdot dt} \times 100 \dots\dots(11)$$

식 (8), (10) 및 (11)을 이용하는 방법을 다음에 도시하였다.

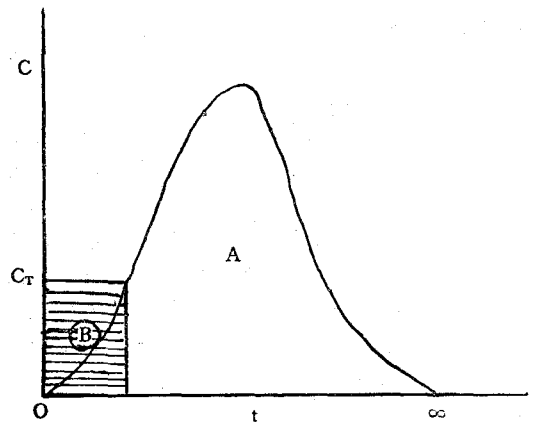


Fig. 2. Schematical method for deriving percentage absorbed based on blood level from blood level data:

$$\begin{aligned} \text{area 1} &= \int_0^{\infty} C \cdot dt; \text{ area 2} = \int_0^T C \cdot dt \\ A &: \text{ area 1, } B : \text{ area 2} \end{aligned}$$

시간 T 에 있어서의 C 의 값은 C_T , 시간 $t=0$ 로부터 $t=T$ 까지의 曲線下面積 area 2는 $\int_0^T C \cdot dt$ 에 해당하며 시간 $t=0$ 로부터 $t=\infty$ 까지의 곡선하총면적, area 1은 $\int_0^\infty C \cdot dt$ 에 해당한다.

K 의 값은 $\ln C$ 대 t 를 plot 하여 그 직선후미부의 기울기를 -2.303 곱하면 얻어진다.

약물요법에 있어서의 흡수문제의 근본적인 중요성은 약물이 그 효력을 나타내기 위해서는 우선 흡수되어야 한다는 사실로 미루어 짐작할 수 있다.

흡수과정은 외적조건에 의하여 크게 영향을 받는다.

1897년에 Noyes와 Whitney는 고체약물의 입자도와 흡수부위에서의 용해속도간에는 다음과 같은 관계식이 성립한다는 것을 발표하였다.

$$\frac{dA}{dt} = kS(C_s - C) \dots\dots\dots(12)$$

여기서 dA/dt 는 용해속도 dissolution rate k 는 정수, S 는 고체약물의 표면적, C_s 는 약물의 용해도, C 는 약물의 농도이다.

또한 약물의 물-기름분배계수와 ion 화도가 흡수에 영향을 준다는 사실도 후년에 알려졌다. 이같은 요인들은 왜 어떤 약물의 dosage form 이나 분자구조가 조금만 변하여도 흡수속도에 크게 영향을 미치는가를 잘 설명하여 준다.

지난 10년이래에 biopharmaceutics 라는 새로운 학문이 등장하여 미국을 위시한 서구 여러 약학대학에서 정규과목으로 채택되고 있는 실정이다. 진술한 흡수과정의 요인을 구명하는 것이 biopharmaceutics 의 중요과제이다.

Pharmacokinetics 와 biopharmaceutics 는 의심할 여지

없이 여러가지 dosage form 의 표준화와 평가를 위해서 없어서는 안될 중요성을 지니고 있다.

1971년 1월 14일 제2회 본학회 총회석상에서 특별강연을 한 요지이다.

문 헌

1. WAGNER, J.G.: *Pharmacokinetics to be published* (1970)
2. DOST, F.H.: *Grundlagen der Pharmacokinetik, 2. Aufl. Georg Thime Verlag.*(1967)
3. WAGNER, J. G.: *Pharmacokinetics, Ann. Rev. Pharmacol.* 8, 67~94(1968)
4. WAGNER, J.G. and NELSON, E: *J. Pharm. Sci.* 52: 610~611(1963)
5. WAGNER, J.G. and LEE, K.P. et al: *Studies on the in vivo and in vitro Availability of Some Commercial Warfarin Tablets, J. Pharmacol & Exper. Therap Submitted*(1970)
6. BINNS, J.B.: *Absorption and Distribution of Drugs, BaHimore, Md.; Williams and Wilkins.*(1964)
7. WAGNE, J.G.: *Biopharmaceutics, Drug Intelligence,* 2(1968)
8. NELSON, E. and KRÜGER- THIMER, E.: *Abstract of Pharmacokinetic Models and Symbols, Antibiotica et Chemotherapia* 12, VIII-XIV.(1964)
9. ARIENS, E.J.: *Physico-Chemical Aspects of Drug Action, Proceedings of the Third International Pharmacological Meeting,* 7. (1966)