약 제 학 회 지
J. Korean Pharm. Sci.
14 (1) 11~18 (1984)

Fluorouracil과 Metoclopramide 및 Propantheline·Bromide와의 併用時 抗癌效果에 관한 硏究

崔 俊 植·李 珍 煥·白 采 善
朝鮮大學校 藥學大學

Combined Effect of Fluorouracil with Metoclopramide or Propantheline Bromide in Rats and Rabbits

Jun Shik Choi, Jin Hwan Lee and Chai Sun Baik

(Received January 10, 1984)

This paper was attempted to study on the effect of metoclopramide or propantheline on the absorption rate and bioavailability and pharmacokinetic parameter of fluorouracil in rats and rabbits.

The result are as follows:

Metoclopramide increased the absorption rate of fluorouracil but propantheline decreased in situ experiment with rat small intestine. Metoclopramide increased the blood level and relative bioavailability and absorption rate constant of fluorouracil in rabbits. Prolonged the peak blood level (tmax) and decreased the absorption rate constant (Ka) but did not affect the blood level and relative bioavailability of fluorouracil in rabbits.

As a matter of fact, it is considerd that the coadministration of metoclopramide or propantheline is more desirable than the single administration of fluorouracil for available dosage regimen.

Fluorouracil(5-FU)은 消化器系, 泌尿生殖器系, 呼吸器系 등에 널리 사용하는 우수한 抗癌劑이다. 그러나 다른 抗癌劑에서와 마찬가지로 胃腸障害 내지는 毒性때문에 환자에게 지속적인 投與가 어려우므로 치료가 遲延되는 경우가 많다. 그러므로 副作用을 減少시키면서 利用效率을 增加시키기 위한 生物藥劑學的 硏究의 일환으로 消化器系에 작용하는 藥物과 併用

College of Pharmacy, Cho Sun University

投與가 불가피하며, 또한 2차적 合併症때 併用投與가 가능하다. 위장운동의 항진, 위공복시간 촉진 消化劑 등으로 사용하는 metoclopramide(MP)와 소화성 궤양 치료제, 胃腸 鎭靜 鎭痙劑 등으로 사용하는 propantheline(PT)과 併用投與를 設計하였다. MP 또는 PT가 藥物의 吸收에 미친 영향에 관한 硏究로는 Nimmo[1~2] 등의 acetaminophen과 paracetamol의 硏究, Manninen[3] 등의 digoxin에 관한 硏究, Jamuli[4] 등의 griseofulvin에 관한 硏究 Gibaldi[5] 등의 riboflavin에 관한 硏究, Gothoni[6] 등의 pivampicillin에 관한 硏究 등이 있다. 그리고 5-FU 單獨投與時의 藥物動態學的 硏究만 발표되었으나[7~15], MP와 PT이 각각 5-FU과의 併用投與時 5-FU의 小腸內 吸收와 藥物動態學的 硏究에 대해서 발표되어 있지 않다. 著者등은 MP 또는 PT의 濃度에 따른 5-FU의 rat小腸內 吸收와 rabbit 經口投與時 5-FU의 藥物動態學的 parameter에 대해서 實驗한 바 知見을 얻었기에 그 結果를 보고 한다.

實 驗 方 法

試料—5-Fluorouracil (5-FU, Chong Kun Dang), propantheline bromide (PT, Chosun Co.), metoclopramide (MP, Chosun Co.), KH_2PO_4(和光一級), Na_2HPO_4(和光一級), sodium chloride(和光一級), ether(和光一級), urethane(和光一級)

試料溶液—KH_2PO_4 6.0g, Na_2HPO_4 4.0g, sodium chloride 5.0g을 1*l*의 증류수에 용해하여 用時 調劑하였다.(pH 6.5) 여기에 5-FU 100mg을 용해시켰으며, PT와 MP는 각각 0.3 mg%, 1.0mg%, 2.5mg%가 되게 併用하여 調劑하였다.

Situ實驗—200g 前後의 Sparaque-Dowly系 雄性 rat를 實驗 前 24시간 絕食시킨(물만 공급)後 urethane으로 마취시켜 rat 복부를 절개하여 duodenum에서 ileum까지 절단하여 37°C 생리식염으로 일정한 조건으로 세척한 後 rat 腸을 환류장치에 고정하였다. 환류溶液은 100m*l*이며, 환류速度는 2m*l*/min이며 환류직후에 시료溶液 1.0m*l*를 취하여 대조용액으로 하고, 30分마다 1.0m*l*를 취하였으며 吸收率은 다음 式에 의하여 산출하였다.

$$\text{Percent absorbed} = 100 - 100 \cdot \frac{\text{Sample final}}{\text{Sample initial}}$$

藥物投與—체중 2.0±0.1kg의 雄性 家兎 6마리를 1群으로 하여 5-FU 5.0mg/kg을 經口投與하였으며, MP와 PT는 각각 2.5mg/kg을 併用投與하였다. 實驗中 家兎 체온을 37°C로 유지하기 위해서 백열등을 조사하였으며, 生體恒等性을 유지하기 위해서는 micro syring pump를 통해서 saline을 2m*l*/hr 속도로 귀정맥을 통해서 주입하였다.

5-FU의 定量—일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0±0.1kg의 雄性 家兎를 實驗 前 약 20시간 絕食시킨(물만 공급)後 20% urethane을 피하주사(4mg/kg)하여 마취시키고 家兎를 수술

대 위에 고정시킨 後 하복부를 正中線을 따라 국소절개하여 膀胱을 노출시킨 後 양측 輸尿管(ureter)에 폴리에틸렌 튜브(22gage)를 삽입하여 6시간까지 尿를 채취하였고, 血液은 오른쪽 대퇴동맥(femoral artery)에서 經口投與 後 15分에서부터 6시간 동안 採血하였으며 5-FU의 血中濃度는 Sita과 Macmillan[18~19] 등의 UV spectrophotometer 측정법을 써서 定量하였다.

Bioavailability parameter계산—血中濃度曲線下面積(AUC)의 계산은 trapezoidal rule을 적용하였다. MP 또는 PT와 併用投與時의 5-FU 投與後 6시간까지의 相對利用效率(comparative bioavailability)은 $\left(\left(\int_0^6 C\,dt\right)_{co} / \left(\int_0^6 C\,dt\right)_{s}\right) \times 100$式으로부터 구했다. 여기에서 C는 5-FU의 血中濃度, t는 시간, co는 併用投與, s는 單獨投與를 나타낸다. 기타 pharmacokinetic parameter는 血中濃度推移를 각각 one compartment model에 대응시켜서 계산하였다.

實 驗 結 果

Metoclopramide 또는 Propantheline과 併用投與時 5-FU의 Rat小腸吸收率 영향(in situ)—MP와 PT의 濃度에 따라서 5-FU의 rat 小腸吸收率에 미친 結果는 Table I 및 Fig 1과 같다. MP의 低濃度에서는 영향이 없었으나, 中間濃度 이상에서는(1.0mg%, 2.5mg%)

Table I—Effect of MP and PT on absorption rate in situ experiment from rat small intestine.

Time(min) / comb. drug(mg%)	30	60	90	120	150	180	AR
Control	♯7.2±0.6	10.8±0.9	14.0±1.3	17.6±1.7	20.6±1.9	23.7±2.3	100.0
MP*0.3	7.2±0.7	10.5±0.8	14.0±1.4	17.3±1.5	17.8±1.8	23.3±2.2	98.0
1.0	7.4±0.6	12.0±1.0	16.8±1.5	20.2±1.9	23.9±2.3	*28.0±2.6	*118.1
2.5	7.5±0.7	12.4±1.2	17.0±1.8	21.8±2.2	27.2±3.0	*32.1±3.2	*135.8
PT 0.3	7.2±0.7	10.3±0.9	13.2±1.3	16.1±1.5	19.3±1.8	22.7±2.3	95.8
1.0	6.8±0.6	9.2±0.8	12.4±1.2	15.3±1.4	18.4±1.7	21.1±2.1	88.6
2.5	6.5±0.5	8.4±0.7	11.6±1.2	14.4±1.4	17.2±1.8	*19.5±2.1	*82.2

Key : ♯, Absorption rate±SE(%) of 6 experiments; *, significantly different ($p<0.05$) from the control; AR, percentage absorption rate(%) to the control at 1880 min; MP, metoclopramide; 5-Fu, 5-Fluororacil; PT, propantheline bromide. *, combined drug concentration (mg%)

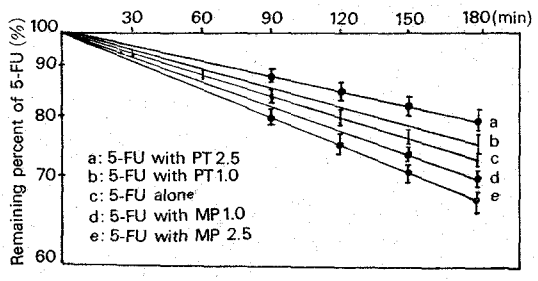

Figure 1—Linear relationship between remaining percent of 5-FU with or without metoclopramide (MP) or propantheline (PT) from rat small intestine (in situ) in logarithmic scale and time.
Significantly different from the control ($p<0.05$)

5-FU의 吸收를 有意性있게 增加시켰다. 180分에서의 吸收率은 百分率로 환산한다면 100.0%, 118.1%, 135.8%로 增加시켰다. PT는 어느 경우나 5-FU의 吸收를 억제시켰으나, 低濃度에서는 통계학상 意義가 없었다. 減少된 吸收率을 百分率로 환산해보면 control군 100%, 95.8%, 88.6%, 82.2%로 減少되었다. ($P<0.05$)

Metoclopramide 또는 Propantheline과 併用投與에 의한 5-FU의 血中濃度 영향—MP 또는 PT와 併用投與時 5-FU의 血中濃度는 Fig. 2.와 같다. MP는 5-FU의 血中濃度를 어느 경우에나 單獨投與群에 비해서 增加시켰다. 특히 15分, 30分, 1시간, 1.5시간, 2시간에서는 MP에 의해서 5-FU의 血中濃度가 有意性있게 ($P<0.05$) 增加되었다. 單獨投與群에서는 peak point가 60分(7.1±0.70 μg/ml)이었으나 MP 併用投與群에서는 30分(9.4±0.92μg/

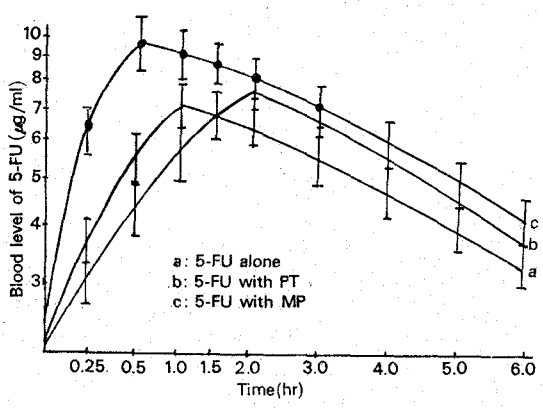

Figure 2—Similogarithmic plot of the blood level of 5-FU administered orally (50mg/kg) with or without metoclopramide (MP; 2.5mg/kg) or propantheline (PT; 2.5 mg/kg) in rabbits.
Significantly different from the conrtol ($p<0.05$)

ml)으로 단축되었다. PT와 併用投與群에서는 peak point가 120分(7.3±0.74μg/ml)으로 연장되었으며, 血中濃度는 單獨投與群에 비해서 약간 增加되는 경향은 있으나 有意性은 없었다.

Metoclopramide 또는 Propantheline과 併用投與에 의한 5-FU의 利用效率 영향—MP 또는 PT와 併用投與에 의한 5-FU의 AUC변화는 Table Ⅱ와 같다. MP와 併用投與時 5-FU의 利用效率이 有意性($p<0.05$)있게 增加되었음을 알 수가 있다. 6시간까지의 AUC는 單獨投與群에서 28.8±2.98μg/ml·hrs로 이것을 상대적 利用效率(%)로 환산해 보면 單獨投與群에 대해 126.4%($p<0.05$)이었다. 그러나 PT와 併用投與에 의한 5-FU의 利用效率은 약간의 增加가 있었지만 有意性은 없었다. 즉 6시간까지의 AUC를 상대적 利用效率(%)로 환산해 보면 單獨投與群에 대해서 105.6%($p>0.05$)이었다.

Table Ⅱ—Effect of coadminstered MP and PT on the bioavailability of 5-FU administered orally in rabbit

Time(hr)	Control	with PT	with MP
0—1	3.6±0.37	2.9±0.31	4.2±0.44
1—2	6.7±0.70	6.2±0.58	8.2±0.79
2—3	5.9±0.61	6.8±0.64	7.3±0.71
3—4	5.0±0.50	6.1±0.56	6.4±0.63
4—5	4.2±0.43	5.0±0.52	5.6±0.57
5—6	3.4±0.37	4.1±0.37	4.7±0.45
AUC(0→6)	28.8+2.98	31.1±2.98	*36.4±3.59
AUC(%)	100.0	108.0	*126.4

Key : #, Mean value±SE(μg/ml·hrs) ; *, Significantly different($p<0.05$) from the control; AUC, area under the blood concentration ; AUC%, comparative bioavailability(%) to the control ; PT, MP, combined drug concentration 2.5mg/kg to rabbits respectively.

Metoclopramide 또는 Propantheline과의 併用投與에 의한 5-FU의 Pharmacokinetic parameter의 변화—MP 또는 PT와 併用投與에 의한 藥物速度論的 parameter의 변화는 Table Ⅲ와 Fig. 3과 같았다. MP와 併用投與時 5-FU의 吸收速度定數(Ka)는 有意性있게 增加되었으나($p<0.05$), 排泄速度定數(Ke)와 生物學的 半減期($t_{1/2}$)는 약간의 변화는 있었으나 有意性있는 변화는 아니었다. 최고血中濃度시간(t_{max})는 60分에서 30分으로 단축되었으며 최고血中濃度(C_{max})는 7.1±0.70μg/ml에서 9.4±0.92μg/ml로 有意性있는 增加를 보여주었다($p<0.05$). PT와 併用投與時 5-FU의 吸收速度定數는 有意性있게 減少되었으며($p<0.05$), 최고血中濃度시간은 60分에서 120分으로 연장되었으나, 排泄速度定數와 生物學的 半減期는 약간의 변화는 있었으나 有意性있는 변화는 아니었다.

Table Ⅲ—Effect of coadminstered MP and PT on the pharmacokinetic parameters of 5-FU orally in rabbits.

Comb. drug / Pharmaco. pharm	Control	with PT	with MP
Ke	♯0.191±0.0184	0.157±0.0142	0.169±0.0153
Ka	1.609±0.152	*1.170±0.114	*2.03 ±0.196
$t_{1/2}$	3.628±0.305	4.414±0.412	4.101±0.386
t_{max}	60.0	*120.0	*30.0
C_{max}	7.1 ±0.70	7.3 ±0.74	*9.4 ±0.92

Key : ♯, Mean value±SE ; C_{max}, μg/ml ; Ke, Ka, hr^{-1} ; $t_{1/2}$, hr ; t_{max}, min ; *; Significantly different($p<0.05$) from the control.

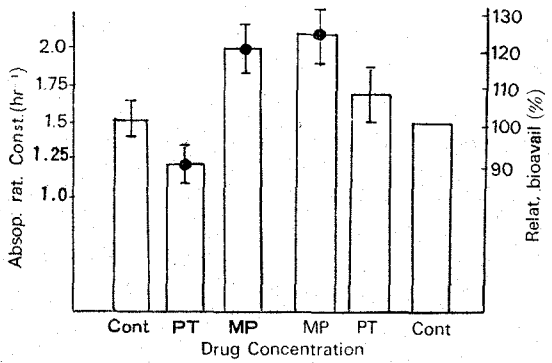

Figure 3—Effect of metoclopramide (MP) and propantheline (PT) on the absorption rate constant and relative bioavailability of 5-FU administered orally in rabbits.
Sinificantly different from the control($p<0.05$)

考 察

抗癌劑인 5-FU의 吸收를 신속하게 함으로써 胃腸障害를 減少시키며 또한 利用效率을 增加시키기 위해서 위장운동의 항진, 위공복시간 촉진겸 消化劑 등으로 사용되는 MP와 소화성궤양 치료제, 胃腸 鎭靜 鎭痙劑 등으로 사용되는 PT와의 併用投與를 設計하였다. 消化管의 吸收는 여러가지 因子에 의해서 영향을 받는다. 즉 藥劑學的 因子로는 製劑공정, 계면활성제, 입자도, 용해도, pH, 복합제 형성 등이며, 生理的 因子로는 위내용배출시간, 吸收부위 표면적, 혈류량, 생체의 조건(질병), 그리고 음식물 및 藥物상호작용 등이다. Table Ⅰ을 考察해 보면 situ實驗에서 MP가 5-FU의 吸收를 촉진시켰으나, PT는 吸收를 억제시켰다. 經口投與인 Table Ⅱ를 考察해 보면 MP가 5-FU의 吸收速度를 신속하게 하여 최고血中濃度시간

을 60分에서 30分으로 단축시켰으며, 동시에 血中濃度도 增加시켰다. PT는 5-FU의 吸收速度를 지연시켜 최고血中濃度시간이 60分에서 90分으로 연장되었으나, total AUC값은 control에 비해서 增加되는 경향이 있다. 혈류가 존재하는 in situ 경우에는 MP의 低濃度에서는 5-FU의 吸收에 영향을 미치지 못했으나, 高濃度에서 吸收의 增加와 經口投與時 血中濃度增加 그리고 최고血中濃度시간을 단축시킨 사실로 보아서 MP에 의한 胃腸運動亢進과 위공복시간 촉진 등의 작용에 起因한 것으로 思料된다. 이러한 結果에서 5-FU의 胃腸障害를 減少시키며 5-FU의 利用效率을 增加시키기 위해서 MP와 5-FU의 併用投與 設計는 調劑 및 製劑化에 있어서 바람직하다고 思料된다. PT는 situ 實驗에서는 5-FU의 吸收를 억제시켰지만, 經口投與에서는 최고血中濃度시간만 연장되었을 뿐 생체내 利用效率에는 오히려 增加된 사실을 알 수가 있다. 소화성 궤양, 또는 5-FU의 投與에 의한 궤양 및 障害時에 PT와 併用投與할 수가 있으며, 또한 PT는 slow release 수송계(drug delivery system)에도 사용 가능성이 있다고 思料되어진다.

結 論

Motoclopramide 및 propantheline과 fluorouracil과의 併用投與時 fluorouracil의 rat 小腸內 吸收, rabbit 經口投與時 血中濃度, 생체利用效率과 動態學的 parameter에 대한 結果는 다음과 같다.

1) Rat 小腸 situ 實驗에서 metoclopramide는 fluorouracil의 吸收를 增加시켰으나, propantheline은 억제시켰다.

2) Rabbit 經口投與時 metoclopramide는 fluorouracil의 血中濃度 및 생체利用效率(AUC)과 吸收速度(Ka)를 增加시켰으나($p<0.05$), 排泄速度(Ke)와 生物學的 半減期($t_{1/2}$)에는 영향을 주지 못했다.

3) Rabbit 經口投與時 propantheline은 fluorouracil의 최고血中濃度시간(t_{max})의 연장 및 吸收速度(α)의 減少($p<0.05$)를 나타냈으나, 血中濃度와 생체利用效率(AUC)에는 영향을 주지 못했다.

이상에서 fluorouracil의 胃腸障害의 減少, 2차적 合病症 예방 및 치료, 생체利用效率 등을 增加시키기 위해서 metoclopramide 및 propantheline과 fluorouracil의 併用投與 設計는 調劑 및 製劑化에 있어서 바람직하다고 思料된다.

文 獻

1. J. Nimmo, R.C. Heacling and P. Tothill, *Br. Med. J.*, **1**, 587 (1973)
2. J. Nimmo, *Med. J.*, **25**, 28 (1973)
3. V. Manninen, A. Apajalahti and J. Melin, *Lancet*, **1**, 398 (1973)
4. F. Jamali and J.E. Axelson, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 11 (1977)
5. M. Gibaldi and G. Levy, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 5(1972)
6. G. Gothoni, P. Pentikainen and H.I. Vapatalo, *Ann. Clin. Res.*, **4**, 228 (1972)
7. J.P. Bateman, R.P. Pagh and F.R. Cassidy, *Cancer*, **28**, 907 (197)
8. R.S. Bourke, C.R. West, G. Cheda and D.B. Tower, *Cancer*, **33**, 1935 (1973)
9. B. Clarkson, A.D, Gonnor, L. Winston and Hutchinson, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **5**, 581 (1964)
10. C.L. Khung, T.C. Hall, A.J. Piro and Dederick, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **7**,527 (1966)
11. K L. Mukherjee, J. Booher, D. Wentland, F.J. Ansfield, F.J. Ansfield, and C. Heidelberger, *Cancer*, **23**, 49 (1963)
12. J.R. Douglassho and A. Mittelman, *Canc. Res.*, **14**, 116 (1973)
13. H.W. Bruckner and W.A. Creasey, *Cancer*, **33**, 14 (1974)
14. M. Chadwick and C. Chang, *Cancer*, **60**, 845 (1976)
15. M. Erlanger, G. Marz and H. Stork, *Derm.*, **140**, 7 (1970)
16. L.S. Shanker, *J. Pharmacol.*, **123**, 81 (1958)
17. G. Wiseman, *J. Pharmacol.*, **120**, 63 (1953)
18. D.S. Sitar and D.H. Shaw, *Canc. Res.*, **37**, 3981 (1977)
19. W.E. Macmillan, W.H. Wolberg and P.G. Welling, *Canc. Res.*, **38**, 3479 (1978)