

경구투여된 약물의 혈장중 농도곡선에 나타나는 다중피크 현상의 해석

심창구[†] · 이혜원

서울대학교 약학대학

(1991년 10월 10일 접수)

Mechanisms of Multiple Peak Phenomenon in the Plasma Profile of Drugs Following Oral Administration

Chang-Koo Shim[†] and Hye-Weon Lee

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received October 10, 1991)

There are many drugs reported to show unusual pharmacokinetic behavior by producing a significant secondary peak in the plasma concentration-time curve after oral administration. The drugs are ranitidine, cimetidine, acetaminophen, aspirin, furosemide, bumetanide, piretanide, veralipride, sobrerol, penicillamine and doxycycline etc. Enterohepatic circulation-, two absorption site-, biphasic gastric emptying-, tissue deposition- and multi-fraction absorption theories have been suggested for the mechanisms of this phenomenon. Here, the theories were reviewed and criticized for their validity as a possible mechanism of the multiple peak phenomenon.

Keywords—multiple peak, ranitidine, acetaminophen, enterohepatic circulation, biphasic gastric emptying.

서 론

일반적으로 약물을 경구투여하면 한개의 최고 혈장중 농도(C_{max})를 보이는 혈장중 농도곡선을 나타낸다. 그러나 특이하게 2개 혹은 그 이상의 최고혈장중 농도를 보이는 다중(多重) 피크(multiple peak) 현상이 나타나는 약물이 발견되고 있어 관심을 끌고 있다. 이러한 경우 종래의 단순 1차 흡수과정만으로는 약물의 위장관 흡수를 도저히 설명할 수 없게 된다. 다중피크 현상을 보이는 약물들로는 ranitidine(RT),¹⁻¹⁶⁾ cimetidine,¹⁷⁻²⁷⁾ acetaminophen(AAP),²⁸⁻³²⁾ aspirin,³³⁾ furosemide,³⁴⁻³⁶⁾ bumetanide,³⁷⁾ piretanide,³⁸⁾ veralipride,^{39,40)} sobrerol,⁴¹⁾ penicillamine,⁴²⁾ doxycycline⁴³⁾ 등이 보고된 바 있다. 다중피크 현상이 나타나기는 하나 그다지 현저

하지 않아 주목을 받지 못한 약물까지 포함한다면 상당수의 약물이 다중피크 현상을 보이는 것으로 생각된다. 이런 다중피크 현상의 기전으로 제시되고 있는 이론들로는 腸-肝 순환설,^{1,17,18,34,43,44)} 2개의 흡수부위 존재설,^{36,39-42)} 2相性 胃내용 배출설,^{23,28,33-35)} 조직 축적설,^{2,3,18)} 多分劑 흡수설^{43,45)} 등이 있으나 그 어느 설도 다중피크 현상을 보편 타당하게 설명하고 있지 못한 실정이다. 아무튼 종래의 단순 1차 흡수과정으로 약물의 위장관 흡수를 설명할 수 없다는 사실은, 약물의 위장관 흡수를 제어함으로써 혈장중 농도를 제어하고자 하는 경구용 제어 방출제제(oral controlled drug delivery system)의 설계에 있어서 중대한 의미를 갖는다. 뿐만 아니라 종래의 curve

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Table I—Drugs of multiple plasma peaks

Drugs	Exp. Animal	Dosage Form	Admn. Route	Remarks
Aspirin ³³⁾	dog	tablet	p.o.	GI Absorption: 80-100%, M.W.: 180.15 Hydrolyzed in GI mucosa, $t_{1/2}$: 15-20 min
Acetaminophen ^{28,29,31,32)}	rat	suspension	p.o., i.v.	Rapid absorption(85%)
	human	solution	p.o.	$t_{1/2}$: 1.25-3 hr, M.W.: 151.16
	human	tablet	p.o.	Biliary excretion: 20%
Bumetanide ³⁷⁾	rat	solution	p.o.	M.W.: 364.42
Cimetidine ¹⁷⁻²²⁾	human	tablet	p.o.	Absorption: 60-70%, pKa=6.8, M.W.: 252.34
		solution	i.v.	Biliary excretion: 2-5%, $t_{1/2}$: 2 hr
Furosemide ^{34,35)}	human	solution	p.o., i.v.	GI Absorption: 60%
	human	tablet	p.o.	M.W.: 330.77, pKa=3.9
Piretanide ³⁸⁾	human	solution	p.o.	M.W.: 362.40
Ranitidine ^{1-11,16)}	human	solution	i.v.	Biliary excretion: 17%, M.W.: 314.41
	human	tablet	p.c.	Rapid absorption(50%)
	rat	solution	p.o.	Good solubility at all pH.
Sorbrerol ⁴¹⁾	human	syrup	p.o.	M.W.: 170.25
Veralpride ^{39,40)}	human	solution	p.o.	Rapid absorption(86.5%), M.W.: 383.47

fitting 등에 의해 흡수속도정수를 구하고 그 기전을 고찰하는 위장관 흡수에 관한 약물속도론도 경우에 따라서는 대폭 수정되거나 보완되어야 할 것으로 예상된다. 따라서 왜 경구투여된 어떤 약물은 혈장중 농도에 다중피크가 나타나고 다른 약물에서는 나타나지 않는가를 근원적으로 이해하지 않고서는 위장관 흡수를 인위적으로 제어할 수 있는 경구 DDS의 설계는 크게 제한될 것이다.

이 종설에서는 이 다중피크 현상에 대한 설명으로 제시된 각 이론들을 저자 등의 수년간의 연구 또는 경험에 비추어 가며 비판함으로써 약물의 다중피크 또는 단일피크 현상의 정체(正體)를 밝히려는 데 기여하고자 하였다.

본 론

다중피크 현상을 보이는 약물들

혈장중 농도곡선에서 다중피크 현상이 나타나는 약물들과 각 보고들에 나타난 실험조건은 다음과 같다(Table 1).

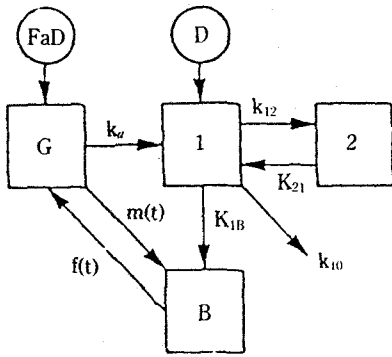
이들 약물은 대부분 수용성이 좋고 용출이 빠른 약물들이지만 약효면에서의 공통점은 거의 없다고 볼 수 있다. 표에서 보는 바와 같이 대부분의 경우, 다중피크가 나타나는 투여경로는 경구투여(p.o.)이

나 아세트아미노펜, 푸로세미드, 라니티딘, 씨메티딘은 정맥주사시에도 혈중농도에 다중피크가 나타나는 특이함을 보였다.

다중피크 현상의 기전들

앞에서 언급한 다중피크 기전에 관한 여러 이론들을 간단히 설명하면 다음과 같다.

腸-肝 순환(Enterohepatic Circulation) 설—이 설은 약물이 흡수된 후 간에서 산화와 포합 등에 의해 대사된 다음 담즙으로 배설되면 소장에서 장내 세균 등에 의해 다시 원래 약물로 바뀌거나 대사체 자체로 재흡수됨으로써 이 농도가 혈장중 농도에 반영되어 다중피크가 나타난다는 설이다. 씨메티딘,^{17,18,24)} 푸로세미드,³⁴⁾ RT,¹⁾ doxycycline⁴³⁾ 등 많은 약물의 다중피크 현상을 이 이론으로 설명하고 있다. 특히 Miller와 Pederson^{2,17)}은 RT나 씨메티딘의 경우에 서처럼 정맥주사시에 나타나는 다중피크의 원인으로 이 이론을 보고하였다(Scheme 1). 즉 약물에 따라 G(absorption site)에서 B(storage compartment)로 가는 속도와 I(sampling compartment)에서 B로 이동하는 속도가 다를 것이다. G에서 B로 이동하는 속도가 빠를수록 분명한 다중피크를 보일 것이나 I에서 B로 이동하는 속도가 느리면 분포와 배설이 경쟁적으로 진행되기 때문에 다중피크가 나타나지 않을 것이라 한다. 여기에서 축적부위로는 간 실질



Scheme 1—The pharmacokinetic model for discontinuous cyclic transfer process (Ref. 2, 17).

1: sampling compartment, 2: peripheral compartment, G: absorption site (G-I tract), B: storage compartment

세포 또는 담즙이 가상(假想)된다.

또한, Gutizat 등⁽²⁵⁾은 rat에 방사성 동위원소로 표지한 씨메티딘을 경구투여한 후 rat의 담관에 카테터를 삽입하고 담즙을 체외로 빼내어 장-간순환을 차단한 경우 대조군에서 보였던 다중피크 현상이 사라지는 현상으로부터 다중피크가 장-간 순환에 의해 생기는 것이라고 주장하였다(Fig. 1). 그러나

이 모델에서 장-간 순환에 의해 다중피크가 나타나기 위해서는 적어도 투여량의 약 10%가 담즙으로 배설되어야 하는데 씨메티딘은 사람에서 약 2%, rat에서는 약 5%밖에 담즙으로 배설되지 않았다. 또, 정맥주사시에는 다중피크가 사라지는데 이로부터 적어도 씨메티딘에 대해서는 장-간 순환설이 다중피크현상의 기전이 아닌 것 같다. 또한 담즙으로 배설된 씨메티딘의 대사체는 소화관내에서 원래의 씨메티딘으로 되돌아 가기 어렵다는 연구보고도 있는 등⁽²⁵⁾ 장-간 순환설의 타당성은 의문의 여지가 많다 하겠다.

또한 Spence⁽²⁶⁾ 등도 씨메티딘의 담즙배설 정도가 1% 미만인 것을 고려해 볼 때 장-간 순환이 다중피크 현상에 미치는 영향은 적을 것이라고 보고 있다. 즉, 담즙으로 배설되는 씨메티딘의 양에 비해 혈장중 농도곡선의 피크가 크기 때문에 장-간 순환이 다중피크 현상의 기전은 아니라는 것이다.

또, Miller⁽²⁾는 RT의 경우 경구투여시와 정맥투여시 모두 다중피크 현상을 보였다고 했으나, Hec-ken 등⁽⁸⁾이나 Shim과 Hong⁽⁹⁾은 정맥투여시 단일피크만을 보였다고 보고하였다. 이것은 Miller 등의

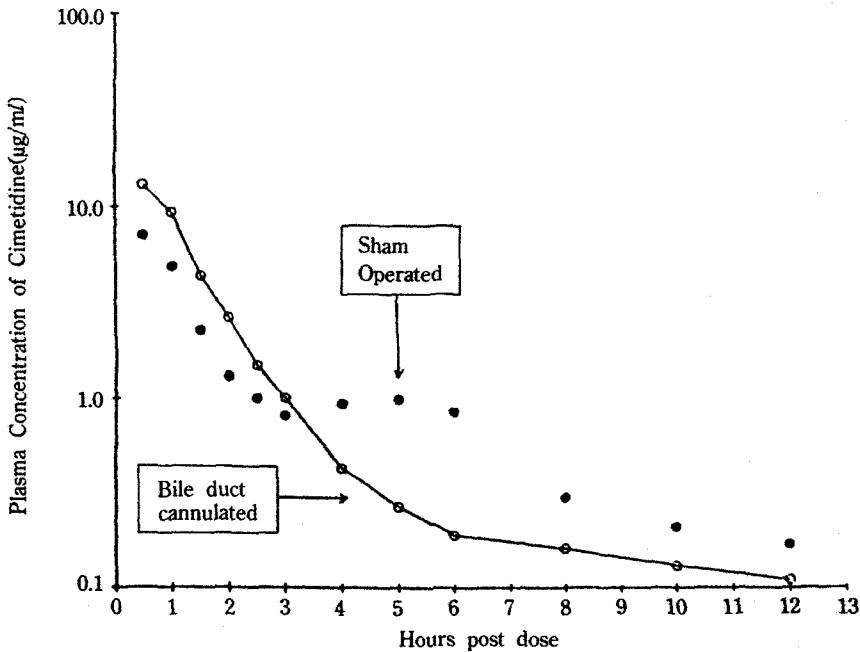


Figure 1—Whole blood radioactivity after oral administration of ¹⁴C-cimetidine (30 mg/kg) in bile cannulated or sham operated male CD-CR1:CD(SD) rats (Ref. 25).

경우 정맥투여시 경구투여와 같은 용량을 투여했으므로 혈장중 농도의 saturation이 일어났기 때문이라 생각된다.

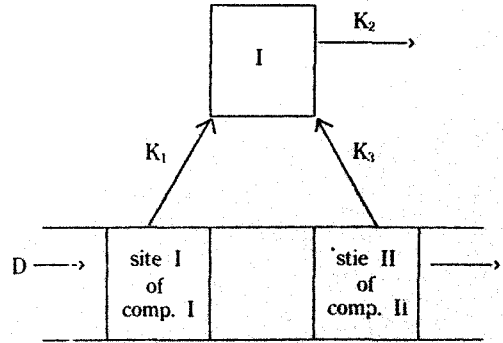
또한, Kim¹²⁾은 담즙배설이 17%나 되는 RT를 장-간 순환을 차단한 rat에 경구투여한 경우에도 다중 피크가 나타나는 사실을 확인하고 이로부터 RT의 경우 장-간 순환설은 타당하지 않다고 주장하였다. Jeong과 Shim²⁹⁾은 장-간 순환을 차단한 rat에게 AAP를 경구투여한 경우에도 다중피크가 나타남을 확인하였다. 또 Hjelle와 Klassen³⁰⁾에 의하면 AAP의 경우 정맥주사시, 담즙으로 약 20%나 배설되에도 불구하고 다중피크가 나타나지 않는다고 하였다.

그 밖에 Shukla⁴¹⁾는 sobrerol의 경우, 분자량이 170으로 장-간 순환이 되기 위한 분자량(약 500)보다 작음을 들어 sobrerol의 다중피크 현상이 장-간 순환에 기인하지 않음을 주장하였다. 참고로 Table 1에 나와 있는 약물들도 대개 그 분자량이 400 이하임에 유의하기 바란다.

또 Plusquelle 등³⁹⁾은 장-간 순환은 담즙으로 배설된 약물이 재흡수되는 것이므로 $C_{max1} > C_{max2}$ 이어야 하는데 veralipride의 경우 $C_{max1} < C_{max2}$ 이므로 장-간 순환설은 적합하지 않다고 주장하였다. 이러한 $C_{max1} < C_{max2}$ 현상은 RT의 경우⁹⁾에서도 나타났다. 그러나 두번째 피크는 첫번째 흡수된 약물이 나타내는 혈장중 농도 추이에, 장-간 순환에 의해 재흡수된 약물이 나타내는 혈장중 농도가 추가된 것이기 때문에 장-간 순환설이라고 해서 반드시 $C_{max1} > C_{max2}$ 이어야 된다는 주장 자체는 불합리하다고 생각된다. 즉, C_{max1} 과 C_{max2} 의 크기를 비교하여 장-간 순환설의 타당성 여부를 검증해서는 안된다고 본다.

이 이론은 근래에 와서 거의 부정되고 있기는 하나 초기 다중피크 현상을 발견하고 설명하는데 주로 이용되었다. 또, 종래의 curve fitting에 의해 흡수속도정수 등의 체내동태를 해석하는 방법론의 문제점을 제기하였다는 점에서 그 의의가 있다고 본다.

2개의 흡수부위 존재(Two Absorption Site)설—경구투여시에만 최고 혈장중 농도가 2개 이상 나타났다면 생각해 볼 수 있는 것이 소화관에 흡수 부위가 여럿 존재하지 않을까 하는 것이다. 2개 흡수부위 존재설은 소화관 내에 약물의 흡수부위가



Scheme 2—Pharmacokinetic model involving two different sites of drug absorption (Ref. 39).
 compartment I: body
 compartment II: gastrointestinal tract
 K_1 : absorption rate constant from site I
 K_3 : absorption rate constant from site II
 K_2 : elimination rate constant

서로 다른 두 곳에 존재하여 약물이 첫번째 흡수 부위에 도달하여 일정량이 흡수되고 나머지 약물이 일정시간 후 두번째 흡수부위에 도달하여 흡수됨으로써 혈장중 농도곡선에 다중피크가 나타난다는 주장이다. 이 이론으로 설명이 시도된 약물로는 푸로세미드,³⁶⁾ bumetanide,³⁷⁾ piretanide,³⁸⁾ veralipride,^{39,40)} sobrerol,⁴⁰⁾ penicillamine⁴²⁾ 등이 있다(Scheme 2).

Staveris 등⁴⁰⁾은 사람을 대상으로 veralipride 용액을 경구투여한 결과 대부분의 피험자의 혈장중 농도곡선에서 두번째 피크가 나타났다고 보고하였다. 그래서 이들은 고전적인 콤파트먼트 모델로 데이터를 fitting할 수 없었고 단지 콤파트먼트에 무관한 기본 파라메타만을 추정하였다. 이들은 두번째 피크의 원인으로 장-간 순환보다는 소화관내에 흡수부위가 두개 이상 존재하는 때문이라고 주장하였다. 왜냐하면 몇몇 약물은 투여용량에 관계없이 $C_{max1} < C_{max2}$ 이었고, 더구나 veralipride는 두개의 다른 pKa를 보이는 약물이기 때문이었다.

Plusquelle 등³⁹⁾은 veralipride를 용액과 캡셀제의 형태로 별도로 투여한 결과, 용액에서만 두번째 피크가 나타났다고 보고하였다. 이들은 veralipride를 캡셀제로 투여하였을 때 초기에 약물이 캡셀로부터 방출되지 못해 소화관에서 흡수가 일어나지 못하여 첫번째 피크가 나타나지 않으나, 용액으로 투여하

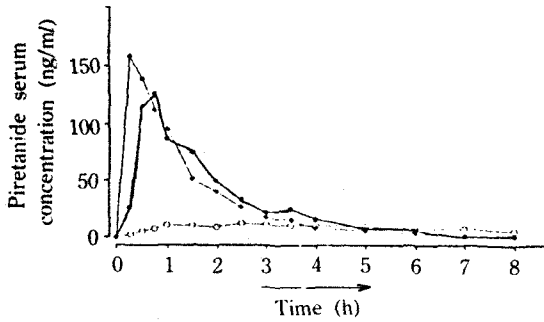


Figure 2—Median serum concentration of pirtanide administered at three different sites. The solution was instilled into the stomach (●), duodenum (◆), and ascending colon (○) under endoscopic control. For further details refer to the text (Ref. 38).

였을 때는 뱃나 소장상부에서 먼저 한번 흡수가 일어나고 나머지 약물은 소장으로 내려가서 거기에서 흡수된다고 추측하고 있다. 그러나 이 주장은 흡수부위에 대한 실험이 뒤따라지 않아 추측에 불과한 것으로 생각된다.

한편, Brockmeier 등³⁸⁾은 pirtanide의 소화관내 흡수를 연구하였다. 이들은 pirtanide 용액을 카테터를 사용하여 뱃, 십이지장, 상행 대장에 각각 투여하고 그때의 혈장중 농도를 측정하였다. 그 결과 뱃과 십이지장 투여시에는 비슷한 정도로 흡수되었으나 대장투여시의 흡수는 매우 적었다(Fig. 2). pH 분배설에 따르면 pirtanide는 뱃에서 가장 잘 흡수되고 소장과 대장에서 덜 흡수되어야 한다. 그러나 소장은 뱃에 비해 표면적이 월등히 넓기 때문에 결국 뱃과 비슷한 정도의 많은 약물이 소장에서 흡수된 것으로 생각할 수 있겠다. 대장도 뱃에 비해 훨씬 넓은 표면적을 갖고 있음에도 불구하고 대장으로부터의 흡수는 pH 분배설로 예측되는 정도보다 매우 낮았다. 이는 pirtanide가 대장에서 흡수될 때 어떤 포화특성을 보이는 기전에 따르는 때문이 아닌가 추측된다.

그러나 이 경우 뱃에서의 흡수실험은 뱃자체의 흡수능을 본 것이 아니라 뱃에 약물을 투여했을 때, 즉 경구투여시의 흡수를 본 셈이 된다. 여기에는 뱃뿐만 아니라 소장, 대장에서의 흡수도 모두 포함된 것이다. 그렇기 때문에 혈장중 농도의 onset만 느려졌지 소장투여시 보다도 높은 AUC를 보였던 것이다. 십이지장 투여 역시 대장을 포함한 경우이므로

소장만의 흡수능이라고 볼 수는 없다. Fig. 2에서 주목해야 할 것은 뱃에 투여시 보인 두번째 피크가 십이지장 투여시에는 사라졌다는 점이다. 이는 소장이하에서는 흡수부위가 두군데 존재하지 않는다는 것을 의미한다. Pirtanide가 뱃에서도 흡수되기 때문에 다중피크가 나타난다는 것을 증명하기 위해서는 유문이하로 약물이 흘러나가지 않게 해놓은 상태에서 뱃투여를 하고 혈중농도를 조사해야 할 것이다. Fig. 2의 경우, 뱃 투여시의 AUC에서 십이지장 투여시의 AUC를 뺀 것을 뱃에서 흡수된 양으로 생각할 수도 있겠다. 이 값이 매우 작은 것으로 보아 위에서의 흡수는 매우 적은 것으로 생각되었다. 그러나 이와 같이 위에서 소량 흡수된 후 일정시간 후 소장이하에서 다량 흡수된다고 가정해도 Fig. 2에서 보는 바와 같은 경구투여시의 다중피크 패턴을 설명하는 데에는 적합하지 못하다. 또 RT는 뱃에서 흡수되지 않으며¹³⁾ 소장투여시에는 다중피크가 나타나지 않는 사실¹²⁾로부터 흡수부위가 하나임이 분명함에도 불구하고 경구투여시 다중피크가 나타났는데 이는 2개의 흡수부위 존재설이 일반적으로 타당하지 못함을 의미하는 것으로 생각된다.

아무튼 이 설은 일부 약물에 대해서는 적용될 가능성이 있다고 보이나 적용에 앞서 2개의 흡수부위의 존재를 입증해야 할 것이다. 또 RT의 경우에서 부정되는 것처럼 이 설은 다중피크 현상에 대한 보편적인 기전이 될 수 없는 점은 분명하다.

조직 축적(Tissue Deposition)설—다중피크 현상은 경구투여시 뿐만 아니라 정맥 투여시에도 간혹 보고되었다. 이때 쉽게 생각할 수 있는 것이 생체내 조직중 어딘가에 약물이 축적될 가능성이다. 조직 축적설^{2,17)}은 투여된 약물이 생체내 조직에 부착 또는 축적되었다가 음식물 섭취 등의 어떤 자극에 의해 혈중으로 방출됨으로써 다중피크가 나타난다는 설이다. 약물의 축적부위에 따라서는 장-간 순환설과도 맥락을 같이하는 설이라고 생각된다. 실제로 Waller 등³⁴⁾은 푸로세미드의 다중피크 현상은 푸로세미드의 담즙분비와 장-간 순환에 기인한다고 설명하고 있다.

또한 Miller 등^{2,17)}은 RT와 씨메티딘의 두번째 피크는 이 약물들이 체순환혈로부터 담즙 또는 간 실질세포 등에 축적되었다가 음식물이 섭취되면 축적부위로부터 약물이 방출됨으로써 다중피크 현상이 나타난다고 주장하였다. 이때 약물의 방출시간은

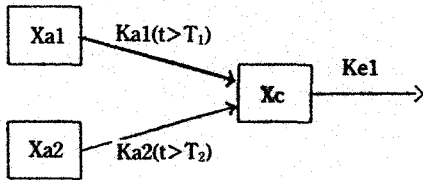
음식섭취 시간과 일치한다고 하였다.

그러나 Bondemar 등²²⁾은 절식상태의 레양 환자에게 씨메티딘 정제를 투여하였을 때에는 다중피크 현상이 나타났으나 정제 투여 후 곧바로 음식물을 섭취한 레양 환자에서는 다중피크 현상이 사라지는 현상을 관찰하였다. 이로부터 그들은 음식물 섭취에 의해蓄積부위로부터 약물이 방출됨에 의해 다중피크가 나타난다는 조직 축적설을 부정하였다.

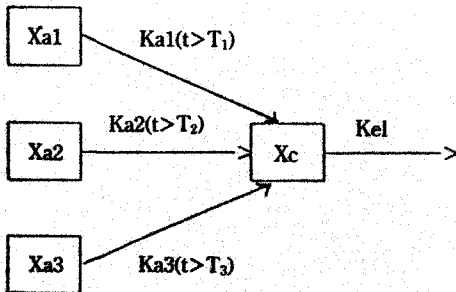
또한 Shim과 Hong⁹⁾도 RT 정제를 사람에게 경구투여시 음식물 섭취전에 두번째 피크가 나타남을 보고하여 역시 음식물 등의 자극에 의한 약물의 방출설을 부정하였다.

이 설도 2개 흡수부위 존재설과 마찬가지로 가능성을 배제할 수 없으나 명확한 축적 조직이 보고된 바가 거의 없어 입증된 안된 막연한 상태로 남아 있는 실정이다.

多分割 흡수(Multi-Fraction Absorption)설-1986년 Funkai 등²⁷⁾은 씨메티딘의 다중피크 현상을 소화관에서의 용출 특성에 기인한다고 보고 십이지장, 공장, 회장의 세 부위에서 각기 다른 속도로 3단계에



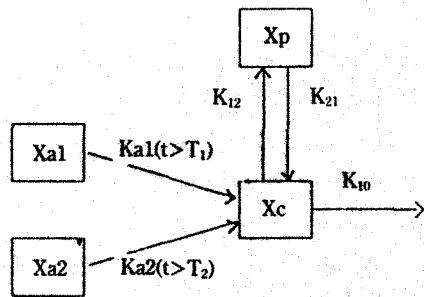
Scheme 3-1—One-compartment model with two first-order absorption processes from two fractions and one first-order elimination process.



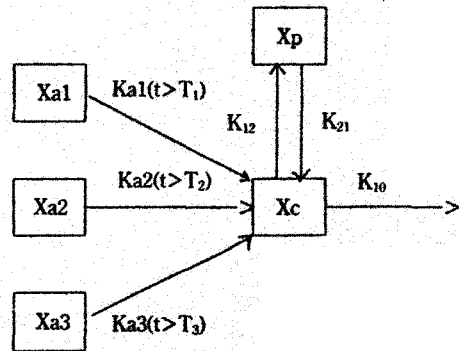
Scheme 3-2—One-compartment model with three first-order absorption processes from three fractions and one first-order elimination process.

걸쳐 불연속적으로 흡수되기 때문에 보고하였다.^{46,47)} 이에 조금 더 나아가, 1987년 Murata^{45,49)} 등은 불규칙한 흡수 양상을 갖는 약물의 혈장중 농도 해석을 위해 다분획설을 제안하였다. 이 설은 약물이 소화관에서의 용출속도 차이에 따라 몇 개의 분획으로 나뉘어 용출된 후 각 분획이 각각의 time lag와 흡수속도 상수를 갖고 흡수됨으로써 다중피크 현상을 보인다는 것이다(Scheme 3). 이 설은 다중피크 현상의 원인을 주로 체내 동태학적 측면에서 연구한 종래의 가설과 달리 제형적 측면에서 고찰한 설이라고 생각된다.

초기에 이들은 주로 서방성 제제의 혈장중 농도 해석에 이용되다가 차차 일반 약물중 흡수 양상이



Scheme 3-3—Two-compartment model with two first-order absorption processes from two fractions and one first-order elimination process.



Scheme 3-4—Two-compartment model with three first-order absorption processes from three fractions and one first-order elimination process.

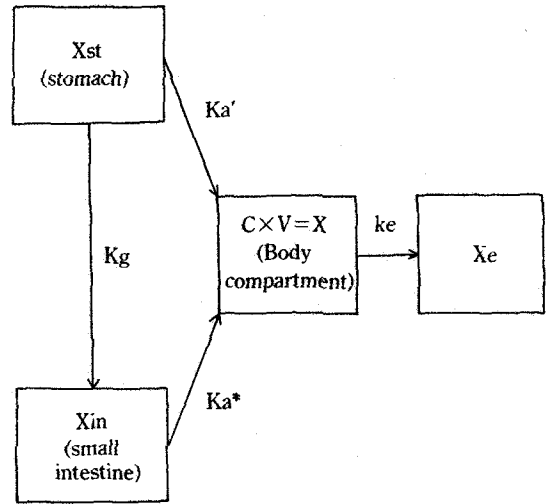
X_{a_i} = amount of drug in the i th fraction of the GI tract.
 X_c = amount of drug in the central compartment.
 X_p = amount of drug in the peripheral compartment.

불규칙하여 종래의 curve fitting으로 fitting이 잘되지 않는 경우에도 이용되었다. 즉, diltiazem(경구 서방형 제제), allopurinol, sulfisoxazole, pindolol, nalidixic acid, 씨메티딘의 혈장중 농도를 Scheme 3과 같은 네 가지 모델에 적용하여 비교적 좋은 결과를 얻었다. 그렇지만 이 모델은 출발이 서방성 제제에 대해 착안한 것이므로 처음부터 결과에 맞추어 모델을 설정한 셈이다. 따라서 제형이 빨리 방출되는 부분과 서서히 방출되는 부분으로 이루어진 서방성 제제의 경우에는 당연하게 생각할 수 있는 기전이지만, 일반 약물의 경우 왜 다분획으로 나뉘어지는가에 대한 명확한 근거가 없고, 또 다중피크 현상을 보이는 약물들이 대부분 수용성이 좋은 약물임을 고려해 볼 때, 또 정맥주사시에도 다중피크가 나타났다는 것으로 보아 다중피크 현상을 명확하게 설명하는 설이라고 보기는 어렵다.

2相性 胃내용 배출(Biphasic Gastric Emptying) 설—다중피크 현상이 주로 경구투여시 발견되었다는 것은 이 현상이 소화관의 생리와 관련이 있음을 시사하고 있다. 그런데 RT⁽²⁾는 소환관중 십이지장 부위로 약물을 투여하였을 때, 즉 胃를 배제했을 경우 다중피크 현상이 나타나지 않았다. 따라서 이 다중피크 현상은 약물이 십이지장으로 넘어오기 이전 단계에서 control된다고 볼 수 있다. 일반적으로 약물을 경구투여하였을 때 흡수되는 속도와 양은 약물이 胃와 소장에서 머무르는 시간에 많은 영향을 받는다. 특히 물에 잘 녹는 약물이나 용액을 경구 투여하였을 경우의 혈장중 농도 kinetics는 용출속도 율속이 아니라 위 내용 배출(GE) 율속이다.

2相性 胃 내용 배출(Biphasic Gastric Emptying : BGE) 설은 절식시의 胃의 운동이 약물의 흡수에 영향을 주어 다중피크 현상이 일어난다고 보는 설이다. 즉 약물을 경구투여시 胃에 도달한 후 단일 지수함수적으로 배출되지 않고, 먼저 일정량이 배출되고 난 후 일정시간 동안 약물이 배출되지 않다가 그 후 나머지 양이 배출된다고 본다. 많은 약물에 있어 주요 흡수부위가 십이지장이라는 것을 생각해 볼 때 약물이 일단 胃에서 십이지장으로 넘어오면 흡수는 매우 빠르게 될 것이므로 배출에 있어서의 time lag가 그대로 흡수의 time lag로 반영되어 다중피크가 나타난다고 보는 것이다(Scheme 4).

Clemants 등⁽²⁴⁾은 비흡수성의 InDTPA를 방사성



Ka*: rate constant for transfer of drug from small intestine into the systemic circulation
 Kg: rate constant for gastric emptying
 Ka': rate constant for stomach absorption (almost negligible)

$$C = \frac{Ka \times F \times X1}{Vd(Ka - K)} (e^{-K \times t} - e^{-Ka \times t}) + \frac{Ka \times F \times X2}{Vd(Ka - K)} (e^{-K(t-t_0)} - e^{-Ka(t-t_0)})$$

Scheme 4—The pharmacokinetic model for biphasic gastric emptying theory (Ref. 13).

표지로 붙인 AAP 용액(200 mg/kg)을 경구투여하는 연구를 하였다. 이때, 胃 내용 배출속도에 변화를 주기 위하여 meperidine(150 mg) 근육주사 후, pentazocine(60 mg) 근육주사 후, naloxone(1.2 mg) i.v. 직후 pentazocine(60 mg) 근육주사 후에 각각 AAP 용액을 경구투여하여 scintiscan으로 GE를 측정하면서 동시에 혈장중 농도를 정량하였다. 그 결과 GE 패턴은 단일 지수함수적인 과정(Type 1), 2相적(biphasic)인 과정이면서 time lag를 갖지 않는 경우(Type 2)와 이때 time lag를 갖는 경우(Type 3)의 3가지 형태를 보였는데 이 GE 패턴이 혈장중 농도곡선 패턴과 밀접한 관련이 있다고 하였다. 그리고 Fig. 3에서 보는 바와 같이 혈장중 농도곡선의 다중피크 현상은 interrupted GE 과정에 기인된다고 보고하였다. 또한 종래의 약물 속도론에 따라 구한 Ka는 관찰된 Kg값과 일치하지 않았으나 BGE 모델을 이용한 해석으로는 계산치와 실측치가 잘 일

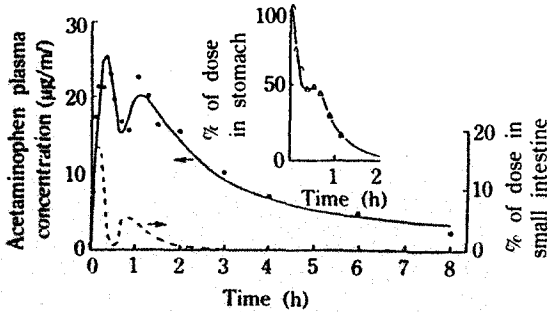


Figure 3—Plasma acetaminophen concentration plotted against time for Type 3 emptying (Subject 2, control). ● Data points; —, calculated curve; ---, predicted percentage of dose in small intestine. *Insert*, Gastric emptying pattern. △, Data points; —, calculated curve (Ref. 28).

치함을 보여 다중피크 현상이 나타나는 경우 이 모델에 따라 데이터를 해석하는 것이 바람직하다고 하였다. 그런데 일반적으로 AAP을 경구투여하면 다중피크 현상이 나타난다는 보고와는 달리 이 실험에서는 AAP만 투여한 경우 단일피크 현상만 나타났는데 이는 scintiscan으로 인해 흡수과정이 변화한 때문이라 여겨지며 이것이 이 실험계의 한계라고 생각된다. 하지만 이 논문은 GE과정과 흡수와의 관련여부를 동시에 관찰한 시도를 통해 GE가 혈장중 농도 패턴과 밀접한 관련이 있음을 시사하였다(Fig. 3).

최근 20년 동안 절식시 소화관 운동은 4 phase로 이루어진 cycle을 형성하는 것으로 생각되어 왔다.⁴⁸⁾ Phase 1은 정지기 또는 휴지기로 약 20-90분간 지

속되며, phase 2는 간헐적이고 불규칙적인 수축이 일어나는 시기로 그 지속시간은 약 10-135분간이다. Phase 3은 수축이 점점 강해져 잠깐의 강력한 수축에 이르는 시기로 약 3-25분간의 지속시간을 갖으며, phase 4는 phase 3에서 phase 1로 전환되는 시기라고 보고 있다. 전체적인 cycle의 주기는 약 80-150분이고 active phase라고도 불리는 phase 3은 위와 십이지장의 distal part에서 생성되어 십이지장 이하로 전달되며 이러한 motor activity를 空腹時 移動 운동계(Interdigestive migrating motor complex : IMMC)라고 한다(Fig. 4).

절식시 액체의 GE 패턴은 부피의 함수로서 100 ml 이하의 작은 부피인 경우 IMMC 싸이클에 의해 control 된다. 즉, phase 2에서 GE가 일어나기 시작하는데 이때의 속도론은 특정한 kinetic order에 따르지는 않는다. 한편 액체가 200 ml 이상의 큰 부피일 경우 기존 phasic activity에 상관없이 투여 후부터 GE가 일어나기 시작한다. 고체의 경우 소량의 물과 함께 투여하면 처음에는 기저부(fundus)에 머물게 되며 봉해는 되어도 phase I의 성질 때문에 분산이 거의 안되고 phase 2 동안은 대부분 물만 배출되며, 다량의 물과 함께 투여해도 섭취된 입자의 5% 미만이 배출되게 된다. 그러나 고체의 경우 크기, 밀도, 표면적 성질 등에 무관하게 배출되고 어떤 고체도 한 IMMC 싸이클 이상 위에 머무르게 하기 어려우며 phase 3에서 거의 완전히 배출된다. 또한, 음식물을 섭취하면 소화관의 운동성이 변하게 되어 IMMC에 무관하게 거의 phase

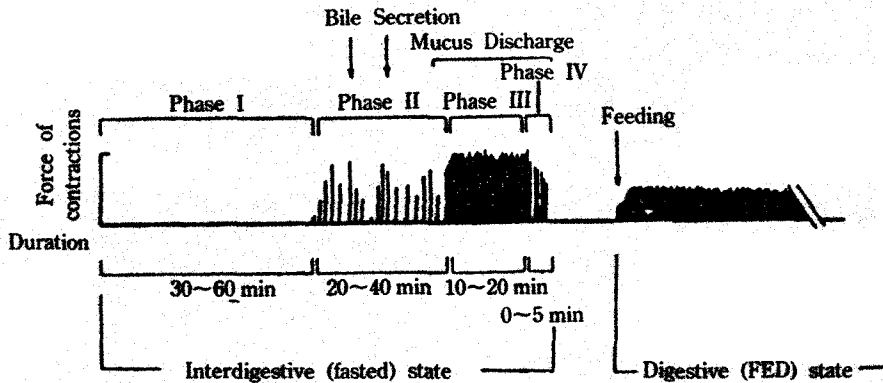


Figure 4—A pictorial representation of the typical motility patterns in the interdigestive (fasted) and digestive (fed) state. (Ref. 48).

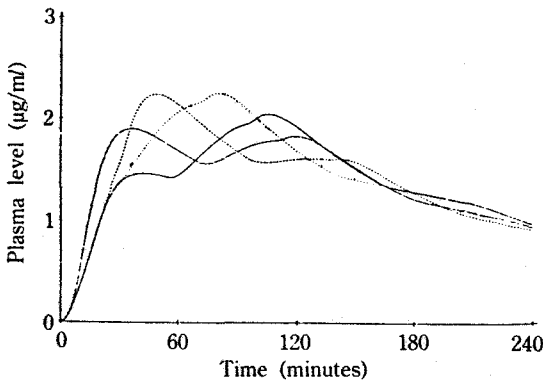


Figure 5—Effect of time of dosing in the gastric motility cycle on the plasma level time curves for cimetidine; (—) type 1 gastric emptying (region A); (···) type 2 gastric emptying (region B); (---) type 3 gastric emptying (region C); (-·-) type 4 gastric emptying (region D) (Ref. 23).

2가 지속되며 1차 속도 kinetics로 배출된다.

Amidon 등²³⁾은 RT, 씨메티딘과 같이 생체내 반감기가 짧은 약물의 경우 혈장중 농도 profile은 GE, 소장내 통과 속도, 약물투여 시기에 따라 달라진다고 주장하였다. 이들은 씨메티딘을 모델약로 하여 phasic activity에 대한 투여시간의 효과를 simulation 하였다(Fig. 5). 그 결과 다중피크 현상은 다양한 GE의 결과로 일어난 현상임이 강력하게 시사되었다. 즉, 다중피크 현상의 출현 여부는 약물투여 후 胃로부터 배출되는 流速과 IMMC 싸이클 중의 어느 시기에 투여되었는가 하는 투여 시점에 크게 의존한다고 하였다.

즉, phase 1의 초기(처음 약 15분 이내)에 약물을 투여시 $C_{max1} < C_{max2}$ (type 1)의 혈장중 농도 profile이 나타나고, phase 1 시작 후 15분에서 phase 2가 시작될 무렵(약 60분)에 투여되면 단일피크(type 2)현상이, phase 2 동안(약 60-90분) 투여시 $C_{max1} > C_{max2}$ (type 3) profile이, phase 2 후반부터 phase 3(약 90-105분)에 투여시 $C_{max1} = C_{max2}$ (type 4)의 profile이 나타남을 simulation 하였으며 각 type의 출현 확률까지 계산하여 이 설을 보다 구체화하였다.

또, Lui³³⁾ 등은 개에게 아스피린 장용정과 보통 정제를 투여하고 동시에 GE를 측정하여 두번째 피크가 나타나는 시기와 아스피린의 GE시기가 일치함을 보고하기도 하였다.

푸로세미드의 경우에 있어서도 Hammarlund 등³⁵⁾은 절식한 사람에게 정제를 투여했을 경우에도 다중피크 현상이 관찰되었으나 용액 투여시 또는 음식을 섭취 후 정제를 투여했을 때는 다중피크 현상이 관찰되지 않은 사실로 미루어 보아 GE의 변화가 다중피크 현상의 기전일 것이라고 하였다. 이것은 씨메티딘²¹⁾이 절식시에만 다중피크가 나타나고 음식을 섭취시에는 단일피크로 나타난다는 보고와도 일치하고 있다. 그러나 BGE설로도 설명이 곤란한 보고들도 있다. Shim⁹⁾ 등은 RT 정제를 사람 12명에게 일주일의 휴약기간을 두고 2회 투여시 혈장중 농도에 개체간 변동(inter-subject variation)은 컸으나 개체내 변동은 의외로 적음을 보고하였다. 즉, Fig. 6에서 실선 곡선과 점선곡선은 일주일 간격을 두고 투여된 RT의 혈장중 농도곡선 패턴인데 개인별로 두 곡선이 놀라우리만치 잘 일치하고 있다. 그러나 12명 개인간의 농도 패턴은 상당한 개체차를 보였다. 이처럼 혈장중 농도에 개체간 변동이 큰 것은 GE의 개체간 차이로 설명할 수 있지만 1주일간의 휴약기간을 둔 반복 투여에서 개체내 변동(intra-subject variation)이 적은 현상에 대해서는 IMMC 싸이클의 phasic activity를 생각해 보면 매우 이상한 현상이라 할 수 있다. 즉, IMMC 싸이클설이 사실이라면 2개의 곡선이 일치하기 위해서는 2번에 걸친 RT 투여 시점이 같은 phase이었어야 한다는 것을 의미한다. 그런데 Shim 등의 실험에서 2번의 투여 시점이 12명 모두에서 정확하게 일치하였으리라고는 생각하기 어려우므로 다중피크는 IMMC 싸이클에 따른다는 설도 나름대로 이해하기 어려운 측면이 많다고 생각된다(Fig. 6).

또한, Lui 등³³⁾의 보고서에서 장용피 코팅을 한 아스피린의 혈장중 농도 profile을 보면 GE 후에도 다중피크 현상을 보이기도 하였다. 그리고, GE와 전혀 무관한 투여경로인 정맥 투여시에도 AAP,²⁹⁾ 푸로세미드,^{34,35)} RT⁷⁾와 같은 약물에서 다중피크 현상이 보고되었다. 이러한 점들은 BGE설 만으로는 설명할 수 없는 현상들이다. 정맥주사의 다중피크 현상에 대해서는 현재 적절한 설명이 보고된 바 없으나 일본 구마모토 대학의 Maeda 등⁵⁰⁾은 neocarzinostatin이 방광으로부터 상당량(투여량의 43%) 재흡수된다고 하였으며, Au 등⁵¹⁾은 salicylate와 같이 약산성 약물은 방광으로부터 상당량 재흡수된다고

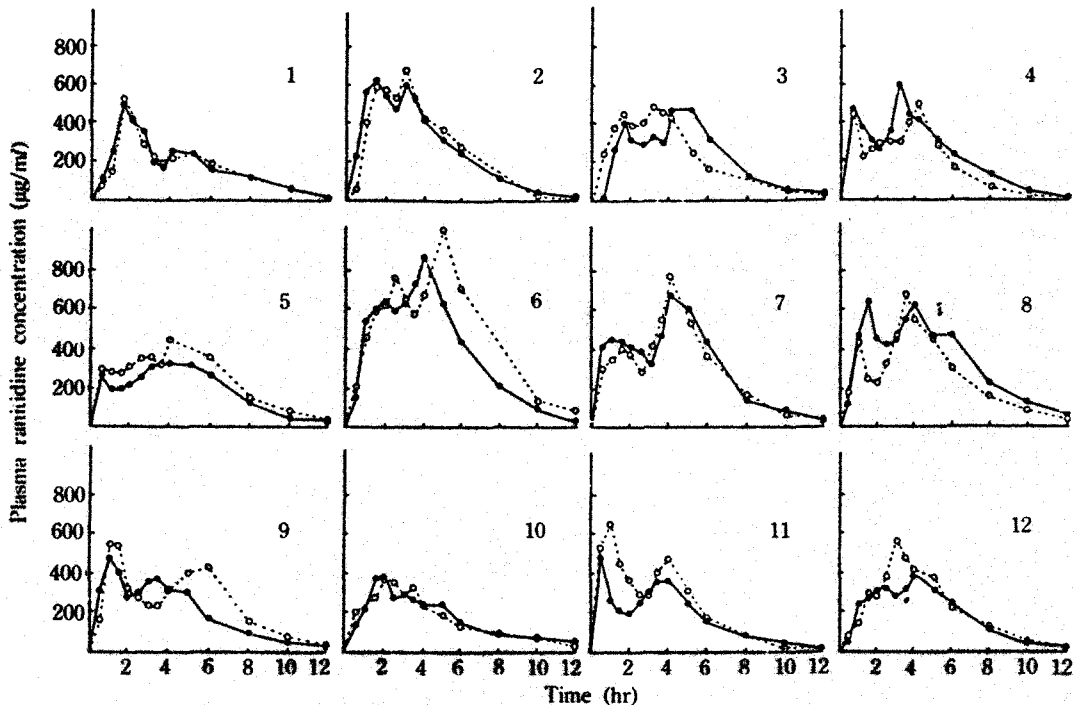


Figure 6—Plasma concentration-time profiles of ranitidine from 12 healthy Korean male subjects after oral administration of 150 mg (as ranitidine base) at periods I (O) and II (●). The time interval between periods I and II was one week (Ref. 9).

하였으므로 혹시 이와 같은 방광으로부터의 재흡수가 그 기전일 가능성도 앞으로 검토해야 할 것으로 생각된다.

고 찰

이상에서 약물을 투여시 혈장중 농도곡선에 나타나는 다중피크 현상의 기전에 관해 제시된 여러 이론을 알아보았다. 하지만 그 어떤 이론도 모든 다중피크를 완벽하게 설명하고 있지 못하므로 아직도 이 현상의 원인은 명확하게 밝혀지지 못했다고 할 수 있겠다.

예를 들어 저자 Shim 등의 연구에 따르면, 경구 투여시 분명한 다중피크 현상이 보고된 RT는 담즙 배설이 17%나 되는데 장-간순환을 차단한 rat에서도 다중피크를 보여 장-간 순환설의 타당성이 부정되었다.²⁰⁾ 또 십이지장으로 RT를 투여하였더니 다중피크가 사라지고 단일피크만 나타나 소장애 2개의 흡수부위가 존재한다는 설도 부정되었다.¹²⁾ 그리고

RT는 전 pH범위에서 수용성이 좋으므로 용출특성의 차이에 따라 두 분획 이상으로 나뉘어져 각각의 K_a , time lag를 갖고 흡수된다는 다분획 흡수설도 의문시 된다. 또 사람애 RT를 경구투여시 음식물 섭취 전에 두번째 피크가 나타난 것으로 보아 조직 축적설도 부적당하다고 생각되었다.⁹⁾ 또한 경구투여시 나타났던 RT의 다중피크가 정맥이나 복강투여시 사라진 점으로 보아 방광에서의 재흡수 가능성도 적을 것으로 생각된다. 저자 Shim 등은 최근 수년간 다중피크 현상의 기전을 연구해 왔다. 특히 RT용액을 rat의 담관 카테터를 통해 십이지장으로 2회 나누어 투여하고 혈장중 농도를 측정하는 실험을 통하여, 1, 2회로 나누어 투여되는 투여량 분획비(fraction ratio), 투여 간격(time lag)이 혈장중 농도의 두 피크의 크기(C_{max1} , C_{max2})와 피크간 시간간격을 좌우한다는 사실을 발견하였다.¹³⁾ 따라서 저자 등은 그간의 연구결과를 종합할 때 2相性 胃 내용 배출이 다중피크 현상의 가장 유력한 설명이 될 수 있을 것으로 보고 있다. 그러나 사람에게 RT

정제를 경구투여시 혈장중 농도에 개체간 변동은 크나 개체내 변동이 적다는 사실은 소량으로 투여된 액체는 IMMC 싸이클에 따라 위장관을 통과한다는 주장에 의문을 던져주고 있으며 따라서 BGE설에도 어느 정도 한계가 있다는 느낌이다.

결 론

약물 투여시 특이한 체내 거동중의 하나인 다중 피크 현상을 보이는 약물이 많아지면서, 이 현상의 기전으로 제시된 여러가지 이론들에 관한 연구가 활발해져 왔다. 초기에 많이 생각되었던 장-간 순환설은 여러 경우에 있어 부적당함이 보고되었고, 조직 축적설, 2개 흡수부위 존재설 등도 뚜렷한 생리학적 근거가 없는 설정이다. 또한 다분획 흡수설도 제형에 따른 현상을 설명할 수 있을 뿐 용액에서 많이 나타나는 다중 피크 현상을 설명하기에는 미흡하다고 생각된다. 이 현상을 보이는 약물들이 주로 수용성이 매우 좋고 흡수가 빠르며 짧은 반감기를 가진 점 등을 고려할 때, 흡수의 율속단계인 GE의 변동을 고려한 2相性 胃 내용을 배출설이 현재 가장 타당성이 있어 보인다. 그러나 RT 정제를 사람에게 투여하였을 때 개체내변동이 예상외로 적었던 점은 이 설도 어느 정도 한계를 보이는 것으로 생각된다. 이에 대해서는 용액 및 정제의 경구 투여시 GE 및 소화관 운동의 생리학적 변화에 대한 연구가 뒷받침되어야 할 것이다. 또한 다중피크 현상이 나타나는 약물의 경우 종래의 약물속도론적 해석법으로는 의미가 없게 되므로 콤팩트먼트 모델에 무관한 파라메타를 제외한 나머지 파라메타들은 구할 수 없으므로 새로운 해석법을 써서 구하지 않으면 큰 오류를 낳을 우려가 있을 것이다. 다중피크 현상을 보이는 혈장중 농도 추이를 단일 피크로 보고 해석하여 얻어지는 K_a 등은 참된 의미의 위장관내 흡수속도와는 큰 차이를 보일 것이기 때문이다.¹³⁾

끝으로 저자 Shim 등의 연구결과는 최근의 문헌에 투고중이거나 게재중^{11,29,31)}에 있으며, 본고 내용의 일부는 국제학술대회 등에 발표^{52,53)}되었거나 발표될 예정⁵⁴⁾에 있음을 부기한다.

감사의 말씀

본 종설에 관련된 연구는 신의약품개발연구센터(CRDND)의 연구비 지원(1991년)을 받았다. 이에 감사드린다.

참고문헌

- 1) T.A. Shephard, R.H. Euning and L.J. Aaron, Interpretation of area under the curve measurements for drugs subject to enterohepatic cycling, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 227-228 (1985).
- 2) R. Miller, Pharmacokinetics and bioavailability of ranitidine in Humans, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1376-1379 (1984).
- 3) D.C. Grag, D.J. Weidler and F.N. Eshelman, Ranitidine bioavailability and kinetics in normal male subjects, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **33**, 445-452 (1983).
- 4) Nguyen Ph. Chau, *et al.*, Ranitidine kinetics of normal subjects, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **31**, 770-774 (1982).
- 5) P.A. Lebert, S.M. Macleod, W.A. Mahon, S.J. Soldin and H.M. Vadenberghe, Ranitidine kinetics and dynamics, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **30**, 539-544 (1981).
- 6) J.J. Mcreil, G.W. Mihaly, A. Anderson, A.W. Marshall, R.S. Smallwood and W.J. Louis, Pharmacokinetics of the H2 receptor antagonist ranitidine in man, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **12**, 411-415 (1981).
- 7) E.P. Woodings, G.T. Dixon, C. Harrison, P. Carey and D.A. Richards, Ranitidine-a new H2 antagonist, *Gut*, **21**, 187-191 (1980).
- 8) A.M. Van Hecken, T.B. Yjandramaga, A. Mullie, R. Verbesselt and P.J. Deschepper, Ranitidine: Single dose pharmacokinetics and absolute bioavailability in man, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **14**, 195-200 (1982).
- 9) C.K. Shim, and J.S. Hong, Inter-Intra variations of ranitidine pharmacokinetics after oral administration to normal male subjects, *J. Pharm. Sci.*, **78**, 990-994 (1989).
- 10) C. J. C. Roberts, Clinical pharmacokinetics of ranitidine, *Clin. Pharmacokinetic*, **9**, 211-221 (1984).
- 11) C.K. Shim and M.K. Suh, Multiple plasma peaks of acetaminophen and ranitidine after

- simultaneous oral administration to rats, *Int. J. Pharm.* Submitted (1990).
- 12) M.S. Kim, Mechanism of multiple plasma peak phenomon of ranitidine after oral administration to rats, Seoul Nat. Univ. 약학석사 학위 논문 (1991).
 - 13) H.W. Lee, Multiple plasma peak of ranitidine after oral administration; Analysis of plasma profile by biphasic gastric emptying model, Seoul Nat. Univ. 약학석사학위 논문 (1992).
 - 14) N.R. Peden, Pharmacologically effective plasma concentration of ranitidine, *Lancet*, **28**, 199 (1979).
 - 15) C.J.C. Roberts, Clinical pharmacokinetics of ranitidine, *Clin. Pharmacokinet.*, **9**, 211-221 (1984).
 - 16) C.J.C. Roberts, Clinical pharmacokinetics of ranitidine, *Clin. Pharmacokinet.*, **9**, 211-221 (1984).
 - 17) P.V. Pederson and R. Miller, Phrmacokinetics and bioavailability of cimetidine in humans, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 394-398 (1980).
 - 18) P.V. Pederson, Pharmacokinetic analysis by linear system approach I: cimetidine bioavailability and second peak phenomenon, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 32-38 (1981).
 - 19) A. Grahen, C. von Bahr, B. Linstrom and A. Rosen, Bioavailability and Pharmacokinetics of cimetidine, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **16**, 335-340 (1979).
 - 20) W.E. Evans, J.J. Schentag and W.J. Jusko; Applied pharmacokinetics (Principle of therapeutic drug monitoring) 2nd ed.: 782-786 (1986).
 - 21) A. Somogyi, H.G. Rohner and R. Gagler, Pharmacokinetics and bioavailability of cimetidine in gastric duodenal ulcer patients, *Clin. Pharmacokinet.*, **5**, 84-94 (1980).
 - 22) G. Bondemar, B. Norlander, L. Fransson and A. Walan, The absorption of cimetidine before and during maintenance treatment with cimetidine and the influence of meal on the absorption of cimetidine studies in patients with peptic ulcer disease, *Br. J. Clin. Pharmac.*, **7**, 23-31 (1979).
 - 23) R.L. Oberle and G.L. Amidon, The influence of variable gastric emptying and intestinal transit rate on the plasma level curve of cimetidine: An explanation of the double peak phenomenon, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **15**, 529-544 (1987).
 - 24) S.S. Walkenstein, J.W. Dubb, W.C. Randolph, W.J. Westlake, R.M. Stote and A.P. Intoccia, Bioavailability of cimetidine in man, *Gastroenterology.*, **74**, 360-365 (1978).
 - 25) Personal communication, L. Gutizat; Drug metabolism, Smith Kline and Frech Laboratories, Philadelphia, PA.
 - 26) R.W. Spence, L.R. Celestin, R. De La Guardia, C.A. McMullen, D.A. HcCormick, "Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H2-Receptor antagonists"; Excerpta Medica, Amsterdam, The Netherlands, p. 81 (1977).
 - 27) T. Funkai, S. Furuta and N. Kaneniwa, Discontinuous absorption property of cimetidine, *Int. J. Pharm.*, **31**, 119 (1986).
 - 28) J.A. Clements, R.C. Heading, W.S. Nimmo and L.F. Prescott, Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **24**, 420-431 (1978).
 - 29) B.H. Jung and C.K. Shim, Noncontribution of enterohepatic recycling to multiple plasma peaks of acetaminophen in rats, *Int. J. Pharm.*, in press (1991).
 - 30) J.J. Hjelle and C.D. Klassen, Glucuronidation and billiary excretion of acetaminophen in rats, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **228**, 407-413 (1983).
 - 31) B.H. Jung and C.K. Shim, Inter-and intrasubject variations of multiple saliva peaks of acetaminophen after oral administration of tablets, *Int. J. Pharm.*, in press (1992).
 - 32) *Experientia.*, **33**, 1139-1140 (1977).
 - 33) C.Y. Lui, R.L. Oberle, D. Fleisher and G.L. Amidon, Application of a radiotelemetric system to evaluate the performance of entric coated and plain aspirin tablets, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 469-500 (1986).
 - 34) E.S. Waller, S.F. Hamilton, J.W. Massarella, M.A. Scharanevych, R.V. Smith, G.J. Yatakan, J.T. Dolusio, Disposition and absolute bioavail-

- lability of furosemide in healthy males, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1105-1108 (1982).
- 35) M.M. Hammarlund, L.K. Paalzow and B. Od-lind, Pharmacokinetics of furosemide in man after intravenous and oral administration. Application of moment analysis, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **26**, 197-207 (1984).
 - 36) V.S. Chungi, L.W. Dittert and P.B. Smith, Gastrointestinal sites of furosemide absorption in rats, *Int. J. Pharm.*, **74**, 94-96 (1985).
 - 37) S.H. Lee and M.G. Lee, The absorption site in GI tract and the effects of absorption time, pHs and dose on the GI absorption of bumetanide in rats: 대한약학회 일반 연제 (Abstr.).
 - 38) Brockmeier, The absorption of piretanide from the GI tract is site-dependent, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **30**, 79-82 (1986).
 - 39) Y. Plusquellec, G. Campistron, S. Starveris, J. Barre, L. Jung, J.P. Tillement and G. Houin, A double-peak phenomenon in the pharmacokinetics of veralipride after oral administration: A double-site model for drug absorption, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **15**, 225-239 (1987).
 - 40) S. Starveris, G. Houin, J.P. Tillement, G. Jamet, H. Schneider, L. Jung and J.C. Koffel, Primary dose-dependent pharmacokinetic study of veralipride, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 94-96 (1985).
 - 41) U. Shukla, The pharmacokinetics of sobrerol in normal human volunteers, Ph.D. dissertation, University of Michigan, 115-117 (1985).
 - 42) J.G. Wagner, In pharmacokinetics-A modern view, L.Z. Benet, G. Levy, B.L. Ferraiolo, Eds; Plenum: New York.
 - 43) P.V. Pederson and R. Miller, Pharmacokinetics of doxycycline reabsorption, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 204-207 (1980).
 - 44) R.H. Reuning and S.B. Ashcraft; (Abstracts) *Am. Pharm. Assoc. Acad. Pharm. Sci.*, **12**, 51 (1982).
 - 45) K. Murata, K. Tagawa, K. Noda and M. Samejima, Pharmacokinetics analysis of single-or multiple dose plasma drug concentration data with a microcomputer using multi-fraction absorption models, *J. Pharm. Sci.*, **78**, 154-159 (1989).
 - 46) T. Oguma, K. Shimamura and Y. Ushio, Pharmacokinetic analysis of discontinuous absorption process of ceftibuten in humans, *Int. J. Pharm.*, **63**, 101-111 (1990).
 - 47) Richard Surverkrup, Discontinuous absorption process in pharmacokinetic models, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1395-1400 (1979).
 - 48) Oral sustained release formulation design and evaluation; Edited by Avraham Yacobi, Eva Halperin Walega, 130-132.
 - 49) K. Murata, K. Noda, K. Kohno and M. Samejima, Pharmacokinetic analysis of concentration data of drugs with irregular absorption profiles using multi-fraction absorption models, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 109-113 (1987).
 - 50) H. Maeda, S. Sakamoto and J. Ogata, Mechanism of accumulation of the antitumor protein antibiotic neocarzinostatin in bladder tissue: Intravenous administration, urinary excretion and absorption into bladder tissue, *American Society for Microbiology.*, **11**, 941-945 (1977).
 - 51) J.L.S. Au, J.T. Dalton and M. G., Wientjes, Evidence of significant absorption of sodium salicylate from urinary bladder of rats, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **258**, 357-364 (1991).
 - 52) C.K. Shim, Multiple plasma peaks of drugs following oral administration. In B.K. Kim et al eds., "Advances in New Drug Development", p.806-814 (1991), The Pharmaceutical Society of Korea.
 - 53) C.K. Shim, '91 국내외 한국과학기술자 학술회의, (1991).
 - 54) 25th Annual Higuchi Research Conference, March 8-11, 1992 (Missouri, USA).