

시메티딘 및 제산제가 미노싸이클린의 약물동태에 미치는 영향

정의차 · 박기배 · 신화우* · 최영욱 · 이광표[†]

중앙대학교 약학대학

*원광대학교 약학대학

(1991년 11월 3일 접수)

Effect of Cimetidine and Antacid on Pharmacokinetics of Minocycline

Eui-Cha Jung, Gee-Bae Park, Hwa-Woo Shin, Young-Wook Choi, Kwang-Pyo Lee

College of Pharmacy, Chung Ang University

*College of Pharmacy, Won Kwang University

(Received November 3, 1991)

Effects of aluminum magnesium hydroxide (A) and cimetidine (C) on the pharmacokinetics of minocycline (M) were investigated in female rats. Blood samples were collected at various time intervals until 36 hrs following oral dosing of drugs. Plasma minocycline concentrations were determined by HPLC. Control group (M), T₁ group (M+A), T₂ group (A+M after 2 hrs), T₃ group (M+A after 2 hrs), T₄ group (M+C) and T₅ group (C+M after 2 hrs) were divided to examine interaction of the drugs with minocycline. Plasma minocycline level-time curves were well described by two-compartment open model with first-order absorption in rats. Antacid treatment was associated with reduced of 71.0, 45.9, 35.7% in minocycline absorption rate constant(K_a), maximum plasma concentration(C_{max}), and relative bioavailability(F_{rel}), respectively. Cimetidine treatment group exhibited no significant changes in plasma level-time curve when compared with control group and did not affect minocycline absorption as by any of these three parameters.

Keywords—pharmacokinetics, cimetidine, aluminum magnesium hydroxide, minocycline.

테트라사이클린 계열의 지속성 항생물질인 미노싸이클린은 물에 대한 용해도는 0°C에서 1.0 g/ml이고 묽은 알칼리용액에도 잘 녹는 약산성 약물이다.¹⁻⁴⁾ 미노싸이클린은 다른 테트라사이클린계 항생제 보다 지용성이 우수하여 경구투여시 장관내 흡수율이 옥시테트라사이클린은 58%, 테트라사이클린은 77%인데 비하여 미노싸이클린은 약 98%이며⁵⁾ 또한 마우스의 실험적 감염증에 대한 비교실험에서 미노싸이클린이 테트라사이클린 보다 우수한 항균효과가 있다고 한다.⁶⁾ 미노싸이클린은 1일 2회 투여로도 항생물질로서 우수한 치료효과를 유지할 수 있다고

보고되었다. 그러나 테트라사이클린계 항생물질을 경구투여할 때 식욕부진, 오심, 구토 등의 부작용이 유발되기 때문에 경구투여시 제산제와 우유를 병용 투여하는 등의 복용법을 쓰고 있으나 Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} 을 함유하는 제산제와의 병용투여에서 테트라사이클린과 chelate 형성으로 인한 용해성의 저하와 위산도의 변화 및 위배출시간의 지연으로 인해, 약물의 흡수가 감소되는 것으로 보고되고 있다.⁷⁻¹²⁾ 한편 시메티딘은 히스타민 H_2 -수용체 길항제로서 십이지장궤양, Zollinger-Ellison증후군 및 위산과다증에 제산제와 함께 널리 처방되고 있다.¹³⁻¹⁷⁾ 본 연

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

구에서는 암컷 랫트를 실험동물로 사용하여 제산제 및 씨메티딘이 미노싸이클린의 체내동태에 미치는 영향을 시험하였다.

실험 방법

시약 및 기기

미노싸이클린(American Cynamid사), 미노싸이클린 주사액(유한씨아나미드사), 씨메티딘(유한 스미스 클라인사), 알루미늄 마그네슘 수산화물 현탁액(Rorer사)을 사용하였고 시약으로는 isopropanol(HPLC급, Fisher), diethanolamine(HPLC급, Merck), EDTA(NH₄)₄(HPLC급, Merck), 인산(HPLC급, Merck)을 사용하였다.

기기로는 HPLC(Model No.5020, Varian사), 흡광도측정기(UV-Vis 검출기, Varian사)를 사용하였다.

실험동물

체중 200±10g의 Sprague-Dawley계 암컷 랫트를 사용하였으며 약물을 투여하기 전 14시간 동안 절식시켰다.

약물투여 계획

각 군을 5마리로 하여 7군(대조군, T₁군, T₂군, T₃군, T₄군, T₅군, IV.군)으로 나누어 약물을 경구투여 및 정맥주사 하였다. 약물의 투여 용량은 미노싸이클린은 50 mg/kg, 알루미늄 마그네슘 수산화물 현탁액은 1.2 g/kg, 씨메티딘은 50 mg/kg 이었다. 대조군은 미노싸이클린을 단독투여한 대조군이며 T₁군은 미노싸이클린과 제산제를 동시에 경구투여한 실험군이다. T₂군은 제산제를 경구투여한 2시간 후 미노싸이클린을 경구투여한 실험군이며, T₃군은 미노싸이클린을 경구투여한 2시간 후 제산제를 경구투여한 실험군이다. 또한 T₄군은 미노싸이클린과 씨메티딘을 동시에 투여한 실험군이며, T₅군은 씨메티딘을 경구투여한 2시간 후 미노싸이클린을 경구투여한 실험군이다. 그리고 IV.군은 절대 생체내 이용율을 구하기 위해 미노싸이클린을 50 mg/kg의 용량으로 랫트의 꼬리정맥에 정맥주사한 군이다.

혈장중 미노싸이클린 농도측정

각 실험군에서 미노싸이클린을 경구 및 정맥주사로 투여하고 0.17, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 12, 24, 36시간 후에 랫트를 에틸에테르 마취시킨 다음 심장천자로

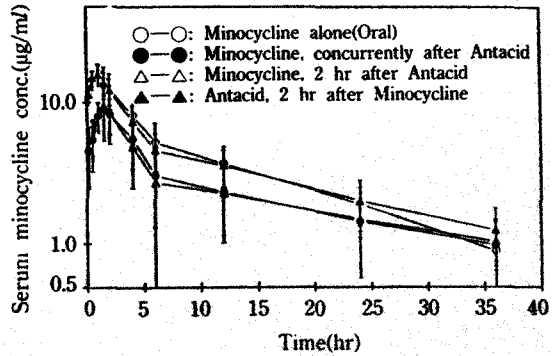


Figure 1—Plasma level-time curves of minocycline after oral administration in no treatment group and antacid treatment group.

0.3 ml/씩의 혈액을 채취하였다. 채취한 혈액은 항혈액응고제 처리없이 5분간 방치한 후 3,000 rpm에서 20분간 원심분리하고 분리된 혈장은 냉동시켜 분석에 사용하였다. 냉동보관한 혈장시료를 실온에서 녹인 후 혈장용량의 4배의 에탄올을 추가하고 즉시 wrap을 씌운 다음 20초간 vortex 믹서로 진탕하여 15분간 방치한 후 3,000 rpm에서 원심분리하여 에탄올층을 취하여 여과한 후 여액을 HPLC에 주입하였다.

HPLC 조건

분석조건은 칼럼: μ -Bondapak C₁₈, 이동상: isopropanol : diethanolamine : EDTA(NH₄)₄ : water (10 : 5 : 1 : 84), 유속: 1.5 ml/min, 검출파장: UV 254 nm이었다.

결과 및 고찰

혈장농도

미노싸이클린 단독투여군 및 제산제 병용투여군(대조, T₁, T₂, T₃군)에서의 혈장중농도-시간곡선을 Fig. 1에 도시하였으며, 씨메티딘 병용투여군(대조, T₄, T₅군)은 Fig. 2에 도시하였다. 또한 Fig. 3은 미노싸이클린을 경구와 정맥주사로 투여시 혈장중농도-시간곡선을 나타낸 것이다.

미노싸이클린은 정맥주사 및 경구용으로 단독투여시나 제산제 및 씨메티딘 병용투여시 2-컴파트먼트 모델에 따르는 체내동태를 나타내었다.

약물동력학적 파라메타

일반적으로 일차 흡수과정을 나타내는 2-컴파트

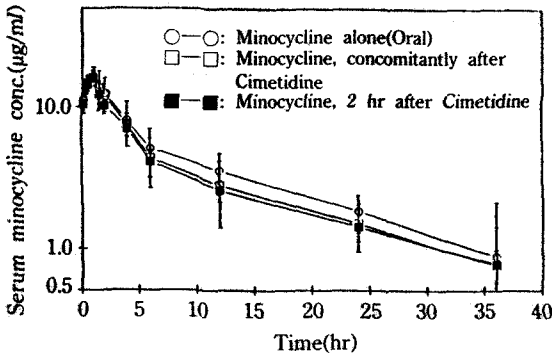


Figure 2—Plasma level-time curves of minocycline after oral administration in no treatment group and cimetidine treatment group.

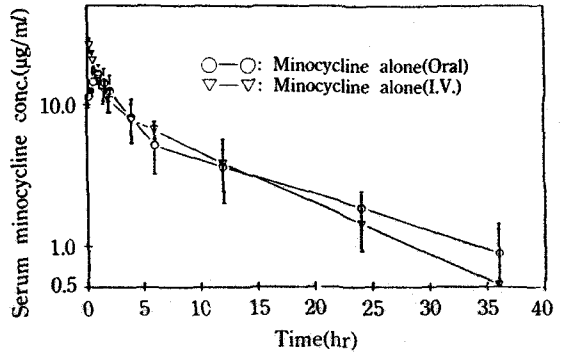


Figure 3—Plasma level-time curves of minocycline after minocycline alone was administered orally and intravenously.

먼트 모델의 약물은 다음과 같은 식으로 표시된다.

$$C_p = L \cdot e^{-at} + M \cdot e^{-bt} - (L + M)e^{-kat}$$

이 모델에 대해서 Yamaoka와 Tanigawara⁸⁾가 개발한 simplex법의 컴퓨터 프로그램을 이용하여 각군의 약물동태 파라메타(K_a , $t_{1/2\beta}$, C_{max} , T_{max} , AUC)를 구하였고, Tallardia와 Murray⁹⁾가 개발한 grouped t-test 컴퓨터 프로그램을 이용하여 대조군과 병용투여군의 약물동태 파라메타간에 유의한 차이가 있는지의 여부를 결정하였다.

Table I은 정맥주사 투여군과 경구로 투여한 제산제 병용투여군 및 씨메티딘 병용투여군의 약물동태 파라메타를 대조군과 비교하여 표시하였다.

Table I에서 T_1 , T_2 군의 K_a 는 각각 1.39, 1.32 hr⁻¹로써 대조군의 4.79 hr⁻¹에 비해 현저하게 감소($p < 0.01$)하였으나 T_3 , T_4 , T_5 군의 K_a 는 4.88, 4.39, 4.7 hr⁻¹으로써 대조군과 유의한 차이를 관측할 수 없었다. 또한 반감기에 있어 제산제 병용투여군인 T_1 ,

T_2 , T_3 군은 각각 23.1, 30.13, 23.9 hr를 나타냄으로써 대조군의 17.33 hr에 비해 연장되었음을 알 수 있었으나 씨메티딘 병용투여군인 T_4 , T_5 군에서 각각 18.73, 14.74 hr으로 대조군과 유의한 차이가 없었다. 그리고, T_1 , T_2 군의 T_{max} 는 1.5시간으로써 대조군의 0.5시간에 비해 1시간 정도 지연되었음을 알 수 있었으나, T_4 , T_5 군에서는 0.5시간으로 대조군과 동일한 시간이었다. T_1 , T_2 군의 C_{max} 는 8.69, 8.7 µg/ml로 대조군의 16.06 µg/ml에 비해 낮은 최고 혈장농도를 나타내고 있으나 T_3 , T_4 , T_5 군의 C_{max} 는 각각 16.07, 15.7, 15.25 µg/ml로써 대조군과 유의성 있는 차이를 발견할 수 없었다. 또한 미노싸이클린의 AUC에 있어서도 제산제 병용투여군 중의 T_1 , T_2 군은 88.95, 86.76 µg·hr/ml을 나타냄으로써 대조군의 137.62 µg·hr/ml에 비해 현저하게 감소($p < 0.01$)되었으나 미노싸이클린 경구투여 2시간 후에 제산제를 투여한 T_3 군과 씨메티딘 병용투여군인 T_4 , T_5 군은 각각 104.9, 120.47, 112.7 µg·hr/ml로써 대조군에 비해 유의성

Table I—Pharmacokinetic Parameters of Minocycline after I.V. and Oral Administration in Each Group

Parameters	Treatment groups						
	Control	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	I.V.
K_a (hr ⁻¹)	4.79 ± 1.37 ^a	1.39 ± 0.56**	1.32 ± 0.76**	4.88 ± 1.58	4.30 ± 1.95	4.70 ± 1.83	
$T_{1/2\beta}$ (hr)	17.33 ± 2.50	23.10 ± 3.70*	30.13 ± 5.30**	23.90 ± 1.90	18.73 ± 1.70	14.74 ± 1.05	8.06 ± 1.65
T_{max} (hr)	0.50 ± 0.01	1.50 ± 0.02*	1.50 ± 0.04*	0.50 ± 0.01	0.50 ± 0.01	0.50 ± 0.13	0.17 ± 0.03
C_{max} (µg/ml)	16.06 ± 2.24	8.69 ± 1.65**	8.70 ± 1.55**	16.07 ± 1.71	15.70 ± 1.64	15.25 ± 1.75	26.38 ± 2.00
AUC(µg·hr/ml)	137.62 ± 1.54	88.95 ± 2.73**	88.76 ± 8.38**	104.90 ± 8.99	120.47 ± 4.70	112.74 ± 3.14	140.11 ± 3.10
F	0.98 ± 0.01	0.63 ± 0.19*	0.62 ± 0.20*	0.76 ± 0.30	0.86 ± 0.01	0.85 ± 0.02	1.00

^aAll values are the means ± S.D. from experiments.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

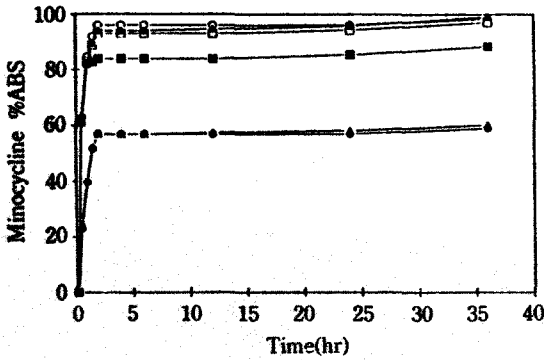


Figure 4—Percent absorbed vs. time of minocycline after oral administration. Control group(O—O), T₁ group(●—●), T₂ group(△—△), T₃ group(▲—▲), T₄ group(□—□), T₅ group(■—■).

있는 차이를 관측할 수 없었다. 또한 절대 생체내 이용률(F)은 T₃, T₄, T₅군에서 0.76, 0.86, 0.85로써 대조군의 0.98에 비해 유의한 차이가 없었으나 T₁, T₂군에서는 0.63, 0.62를 나타냄으로써 대조군에 비해 현저하게 감소(p<0.05)함을 알 수 있었다.

흡수백분율

Fig. 3은 Loo-Riegelman법을 이용하여, 각 군에서의 시간에 대한 미노싸이클린 흡수백분율을 도사한 것이다.

Fig. 4로부터 대조군의 흡수율(% ABS)은 15 hr에서 91.93%을 나타냄으로써 미노싸이클린의 흡수는 신속하다는 것을 알 수 있었으며, T₃, T₄, T₅군은 1.5 hr에서 각각 89.39, 88.84 및 82.85%의 흡수율을 보임으로써 대조군과 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 T₁, T₂군은 1.5 hr에서 각각 51.6 및 52.18%의 흡수율을 나타냄으로써 대조군에 비해 현저하게 흡수율이 감소됨을 알 수 있었다. 즉, 씨메티딘을 병용투여한 T₄, T₅에서는 씨메티딘이 미노싸이클린의 약물흡수에 유의한 영향을 미치지 않았음을 알 수 있었으며, 또한 미노싸이클린 경구투여 2시간 후에 제산제를 경구투여한 T₃군의 각 파라메타(AUC, % ABS, C_{max})들도 대조군과 유의한 차이가 없음을 알 수 있었다.

결 론

미노싸이클린과 제산제(aluminum magnesium

hydroxide 현탁액) 및 H₂-수용체 길항제인 씨메티딘의 올바른 병용투여 계획을 수립할 목적으로 랫트에서 제산제 및 씨메티딘이 미노싸이클린의 약물 동태에 미치는 영향을 연구하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 미노싸이클린 단독투여군에 비해 제산제 병용투여시의 1차 흡수속도정수(K_a) 및 최고혈장농도에 도달하는 시간(T_{max})은 지연되었으며 씨메티딘 병용투여시는 아무런 영향을 미치지 않았음을 알 수 있었다.
2. 미노싸이클린 단독투여군과 제산제 병용투여군의 최고혈장농도(C_{max})는 대조군에 비해 현저하게 감소된 반면에 씨메티딘 병용투여군은 별로 영향을 받지 않았다.
3. 제산제 병용투여군 중 T₃군과 씨메티딘 병용투여군인 T₄, T₅군의 절대적 생체내 이용률(F)은 대조군에 비해 유의한 차이를 관측할 수 없었으며 제산제를 병용경구투여한 T₁, T₂군은 대조군에 비해 유의성 있게 감소(p<0.05)됨을 알 수 있었다.
4. 결론적으로 미노싸이클린 복용시에 있어서의 안전한 투여방법은 미노싸이클린과 제산제와의 병용투여를 피하는 것이며, 만약 미노싸이클린과 제산제와의 병용투여가 불가피하다면 미노싸이클린 투여 후 2시간 이상의 간격을 두고 제산제를 투여하여야 한다. 그러나 씨메티딘을 병용투여했을 때 미노싸이클린의 위장관 흡수에 미치는 영향은 거의 관측할 수 없었다. 따라서 미노싸이클린 복용시에 있어 제산제와의 병용투여보다는 씨메티딘의 병용투여가 임상적으로 미노싸이클린 위장관 흡수에 상호작용이 없는 병용 투약제가 될 수 있음을 제시해 주었다.

문 헌

- 1) "Remington's Pharmaceutical Sciences," 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, Penn., pp. 1213-1215 (1990).
- 2) R.E. Notari: "Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics", 4th ed., pp. 298-304 (1987).
- 3) J.E.F. Reynolds: "Martindale-The Extra Pharmacopoeia", 29th. ed., The Pharmaceutical Press, London, pp. 262-264 (1989).

- 4) H. McDonald, R.G. Kelly, E.S. Allen, J.F. Noble and L.A. Kanegis, Pharmacokinetic studies on minocycline in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **14**, 852-861 (1973).
- 5) R.C. Willson, J.V. Kitzman, D.T. Kemp and D.D. Goetsch, Compartmental and noncompartmental pharmacokinetic analyses of minocycline hydrochloride in the dog, *Am. J. Vet. Res.*, **46**(6), 1316-1318 (1985).
- 6) L. Aronson, Pharmacokinetics of the newer tetracycline, *JAMA*, **176**(10), 1061-1068 (1980).
- 7) S. Miyazaki, H. Inoue and T. Nadai, Effect of antacids on the dissolution behavior of tetracycline and methacycline, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**(10), 2523-2527 (1977).
- 8) M. Garty and A. Hurwitz, Effect of cimetidine and antacids on gastrointestinal absorption of tetracycline, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**(2), 203-207 (1980).
- 9) M. Garty and A. Hurwitz, Effect of cimetidine on absorption of oral tetracycline in mice, *Pharmacology*, **20**, 155-159 (1980).
- 10) P.F. D'Arcy and J.C. McElany, Drug-antacid interactions: Assessment of clinical importance, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **21**, 607-617 (1987).
- 11) J.J. Leyden, Absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **12**(2), 308-312 (1985).
- 12) A.J. Bint and I. Burt, Adverse antibiotic drug interactions, *Drug*, **20**, 57-68 (1980).
- 13) A. Adenoyin, L. Aarons and J.B. Houston, Dose-dependent pharmacokinetics of cimetidine in the rat, *Xenobiotica*, **17**(5), 595-604 (1987).
- 14) M. Pasanen, P. Arnel, O. Pelkonen, E. Sotaniemi and U. Klotz, Effect of five structurally diverse H₂-receptor antagonists on drug metabolism, *Biochem. Pharm.*, **35**(24), 4457-4461 (1986).
- 15) R.F.A. Logan, J.A.H. Forrest, G.P. McLoughlin, G. Lidgard and R.C. Heading, Effect of cimetidine on serum gastrin and emptying in man, *Digestion*, **18**, 220-226 (1978).
- 16) R.J. Fruncillo, G.J. DiGregorio and A. Soli, Effect of cimetidine on the pharmacokinetics of quinidine and lidocaine in the rat, *J. Pharm. Sci.*, **72**(7), 826-828 (1983).
- 17) S. Shibasaki, M. Asahina, Y. Kawamata, M. Kojo, R. Nisigaki and K. Umemura, The inhibitory effect of cimetidine on elimination and distribution of propranolol in rats, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **12**, 549-557 (1989).
- 18) 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, pp.141-178 (1983).
- 19) R.J. Tallarida and R.B. Murray: "Manual of Pharmacologic Calculations with Computer Programs", Springer-Verlag, New York, N.Y., 112-113 (1981).