

흰쥐의 소장에서 음식물이 암피실린의 흡수에 미치는 영향

이현주 · 이정화 · 권용준 · 양재하* · 오두만†

대구효성가톨릭대학교 약학대학, *경산대학교 한의과대학

(1995년 10월 12일 접수)

Effect of Food on Ampicillin Absorption in the Rat Intestine

Hyun-Joo Lee, Jeong-Hwa Lee, Yong-Zun Kwon, Chae-Ha Yang* and Doo-Man Oh†

College of Pharmacy, Catholic University of Taegu-Hyosung,

*College of Oriental Medicine, Kyungsan University

(Received October 12, 1995)

The purpose of this study is to verify the interaction between food and ampicillin which is one of the aminopenicillins known to be absorbed by a specified dipeptide transporter in the small intestine. The absorption of ampicillin was measured in the presence of the high carbohydrate food, high fat food, and high protein food, and compared with that in the presence of the control normal food. *In situ* single-pass perfusion method was chosen in these experiments using two jejunal segments in the rat. Reduction in the absorption of ampicillin was not shown, when both high carbohydrate food and high fat food were co-perfused with ampicillin. When the high protein food was co-perfused with ampicillin, the difference of C_{out}/C_{in} of ampicillin ratio was 0.084 ± 0.082 , showing a trend of reduced absorption without a significance. Further, glycylosarcosine (Gly-Sar) which is a stable dipeptide in the small intestine was used in order to see the direct competitive inhibition with ampicillin on the dipeptide transporter. The difference of C_{out}/C_{in} ratio was 0.078 ± 0.020 in the presence of 10 mM Gly-Sar, showing a significant inhibition of ampicillin absorption ($p < 0.02$). It suggests that dietary di- and tripeptides, the digestive products of protein food, might have influence on the absorption of ampicillin, and that ampicillin could be given at the fasting state for better absorption.

Keywords— Absorption, Ampicillin, Dipeptide transporter, Food, Permeability

일반적으로 위장관에서의 흡수는 위의 공복시에 더 잘 된다. 질병의 치료 목적으로 약물을 경구투여할 때, 음식물과 약물 간의 상호작용이 일어날 확률은 매우 높다. 어떤 약물은 공복시에 위에 자극을 주기 때문에 식사와 함께 투여하여야만 하는 경우도 있다. 이런 여러 가지 측면에서 음식물은 약물흡수의 속도(rate)와 양(extent)에 현저하면서도 예측불허한 영향을 준다. 음식물은 일반적으로 위내용배출속도(gastric emptying rate)를 지연시키거나 위내 pH를 증가시키고, 위장관으로 효소의 분비 및 간헐류를 자극하기도 한다.¹⁾ 따라서 음식물과 약물 간의 상호작용에 대한 가능성이 매우 크기 때문에 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서는 경구투여되는 거의 모든 약물들에 대한 생물약제학적인 연구의 일환으로 음식

물이 약물흡수에 미치는 효과에 대한 연구를 필수적으로 요구하고 있다. 이미 확립된 약물에 대해 경구용 제형으로의 변형을 시도하거나, 방출 제어형 제제의 개발시에도 음식물의 영향에 대한 평가는 필수사항이 된다.²⁾

Welling³⁾은 음식물과 약물 간의 상호작용을 약물흡수에 미치는 영향을 기준으로 하여 영향이 없는 것, 지연시키는 것, 감소시키는 것, 증가시키는 것 등 4가지 형태로 나누었다. 흡수에 악영향을 미치는 요인으로서 는 장용정 등의 제형의 영향, 음식물 중에 존재하는 치올기와의 상호작용(예, 캡토프릴), 음식물에 존재하는 위공복의 지연이나 위장관 운동의 변화 등이 있다.¹⁾ 그러나 위장관 흡수 중에 일어날 수 있는, 동일한 흡수 수송체에 대한 상경적인 상호작용은 거의 연구되지 않

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

고 있다.

음식물의 소화분해산물인 당, 아미노산, 펩티드, 무기물 또는 비타민들은 각각에 특이한 수송체가 위장관에 상존하고 있기 때문에, 만약에 어떤 약물이 이러한 내인성 수송체에 의해 흡수된다면 그 약물의 흡수는 음식물에 의해 크게 영향을 받게 된다. 베타-락탐 아미노페니실린계 항생제인 암피실린, 아목시실린 및 시클라실린은 소장에서 흡수가 잘 된다고 알려져 있다.^{4,5)} 이 약물들은 생리적 pH에서 이온화되어 있고 분배계수도 낮기 때문에, 소장에서의 흡수 기전은 수동수송이 아닌 능동수송으로 알려져 있으며, 베타-락탐 아미노페니실린계 항생제들은 펩티드 유사체로서 펩티드 결합과 측쇄에 α -아미노기를 가지고 있어서 내인성 펩티드 수송체에 의해 흡수된다고 보고되어 있다.^{4,6)} 최근에는 디펩티드 수송체 자체에 대한 발현 및 유전자 분리에 대한 시도가 있었고^{9,10)} 펩티드 수송체 단백질에 대한 아미노산 배열 순서가 monoclonal antibody를 이용하거나,¹¹⁾ 개구리 알을 사용한 functional expression¹²⁾을 사용하여 규명되었다. Sjövall 등¹³⁾의 보고에 의하면, 사람이 있어서도 아미노페니실린이 수송체에 의한 용량의존적 기전에 의해 흡수된다고 한다. 즉, 동시에 경구투여된 시클라실린은 암피실린과 아목시실린의 흡수에 상호작용하여 농중 배설량을 감소시켰으며 혈장중 최고 농도에 도달하는 시간을 지연시켰다. 음식물 중의 단백질 성분은 섭취시 항상 존재하므로 소화과정 중에 디펩티드나 트리펩티드로 분해되어 소장내에서 내인성 펩티드 수송체에 의해 흡수된다. 따라서 음식물과 함께 아미노페니실린계 항생제들을 동시 복용할 때, 소장내에서의 흡수과정 중 소화성 디펩티드와 아미노페니실린계 항생제들은 동일한 디펩티드 수송체에 대해 길항적으로 작용하여 흡수가 저해되리라 사료된다.

또, Oh 등¹⁴⁾이 보고한 바에 따르면, 두 부분의 공장부분을 취해 실험하였을 때 암피실린의 장관벽투과도는 차이가 없음을 알 수 있다. 따라서, 같은 흰쥐에서 두 부분의 소장을 두 부분 취해 관류시키는 dual-segment perfusion 법은 흡수 실험에서 흰쥐 개개의 변동을 없앨 수 있는 유용한 도구가 될 수 있다.

따라서 본 연구에서는 흰쥐 간의 변동을 고려할 필요가 없도록, 동일한 흰쥐의 소장의 두 부분을 cannulation한 일회통과관류법을 채택하여 흡수과정 중 일어나는 음식물과 아미노페니실린계 항생제 중 하나인 암피실린과의 상호작용을 평가하고자 하였다.

실험방법

시약

Urethane, ampicillin anhydrous, glycylsarcosine (Gly-Sar)는 Sigma Chem. Co. (St. Louis, MO, U.S.A.)에서 구입하였고, monobasic potassium phosphate와 dibasic sodium phosphate는 Hayashi Pure Chem. Ind. (Japan)에서 구입하였다. Sodium chloride와 phenolsulfonphthalein (Phenolred)는 Wako Pure Chem. Ind. (Japan)에서 구입하여 사용하였다. 기타 언급되지 않은 시약은 분석용으로서 구입하여 그대로 더 이상 정제하지 않고 실험에 사용하였다.

실험 동물 및 식이

체중 200~250 g의 Sprague-Dawley계 숫 흰쥐 (Life Science, Taegu, Korea)를 사용하였으며, 실험 전 15~18시간 동안 절식시키고 물은 자유로이 먹게 하였다. 본 실험에 사용된 식이의 조성은 Table I과 같으며, 정제된 원료를 사용하여 각 식이를 조제하였다.

관류액의 제조

Table I의 조성에 따라 조제된 각 식이 중 5g을 취하여 물 15 ml에 현탁시킨 후 호모지나이저 (Seiki, Nihon)로 균질화하여 그 10 ml를 경구 투여용 튜브 (HMS feeding tube, 5FR, 한국 메디칼 사푸라이)가 달린 주사기로 취하여 각각 흰쥐에게 경구 투여하였다. 약 1시간 후, 흰쥐를 에테르 안락사시킨 후 복강을 절개하여 위장관 내용물을 채취하였다. 암피실린을 이 위장관 내용물에 넣어 농도를 0.1 mM이 되도록 하였고, 모든 관류액의 pH는 수산화나트륨을 사용하여 소장강내의 pH와 일치하도록 6.5로 조정하였으며 (pH Meter, DMS DP-880M, Korea), 삼투압은 osmometer (Karl Kolb GmbH & Co. KG, Germany)를 사용하여 염화나트륨으로 300 ± 20 mOsm이 되도록 조정하였으며, 모든 관류액에는 물의 유동을 측정하기 위한 비흡수성 표식물질로서 페놀레드를 0.03 mM이 되도록 첨가하였다.

흡수에 대한 직접적인 디펩티드의 영향을 보기 위한 glycylsarcosine (Gly-Sar)의 관류액으로는, pH 6.5의 인산 완충액을 사용하여 농도를 10 mM로 하고 위와 동일한 방법으로 pH와 삼투압을 조정하였고, 비흡수성 표식물질을 넣었다.

In situ single-pass dual segment perfusion

흰쥐를 50%(w/v) 우레탄 용액 (1.6 g/kg)으로 복강 주사하여 마취시킨 후, Oh 등¹⁴⁾이 사용한 일회통과관

Table I— *The Composition of Experimental Diets**

Ingredient	Control Food	High Carbohydrate Food	High Fat Food	High Protein Food
Casein	-	-	-	31.1
Sucrose	20	5	15	10
Corn starch	62.65	85.15	42.65	49.05
Corn oil	10	2.5	-	2.5
Cellulose	2.5	2.5	2.5	2.5
Hydrogenated palm oil	-	-	35	-
Mineral mixture**	3.5	3.5	3.5	3.5
Vitamin mixture***	1	1	1	1
Choline chloride	0.2	0.2	0.2	0.2
DL-Methionine	0.15	0.15	0.15	0.15
Total (g)	100	100	100	100

*Modification of formulas shown in the references 15), 16), and 17).

**Mineral mixture that contains CaHPO₄ (500 g), NaCl (74 g), K₂SO₄ (52 g), K₃C₆H₅O₇H₂ (220 g), MgO (24 g), 43~48 % Mn (3.5 g), 16~17% Fe (6.0 g), 70% ZnO (1.6 g), 53~55% Cu (0.3 g), KIO₃ (0.01 g), Na₂SeO₃ · 5H₂O (0.01 g), CrK(SO₄)₂ · 12H₂O (0.55 g), and sucrose to make 1,000 g of the powder.

***Vitamin mixture that contains vitamin A palmitate (400,000 IU), thiamine HCl (600 mg), riboflavin (600 mg), pyridoxine HCl (700 mg), nicotinic acid (3 g), folic acid (200 mg), D-calcium pantothenate (1.6 g), D-biotin (20 mg), vitamin B₁₂ (1 mg), vitamin E (5,000 IU), vitamin D₃ (2.5 mg), vitamin K₃ (5.0 mg), and sucrose to make 1,000 g of the powder.

류실험법을 약간 변형하여 흡수실험을 하였다 (Figure 1). 요약하면 마취 후, 체온을 유지시키기 위해 흰쥐를 열판 (C-SL, CHANGSHIN Scientific Co., Korea) 위에 놓고 가온 램프를 설치하였다. 복강의 중앙선을 절개한 후, Treitz ligament로부터 3~4 cm 아래의 약 10 cm의 공장 부분을 취하여 윗부분에 inlet cannula를 삽입하고, 아랫부분에 outlet cannula를 삽입하여 cannulation한 후, 다시 그 밑부분의 공장 약 10 cm의 부분을 취해 두번째의 cannulation을 하여 dual segment perfusion에 사용하였다. 다음, 관류액을 관류시키기 전에 장관내 이물질 제거하기 위해서 인산 완충액을 통과시켜 세척하였다. 각 cannula에 실리콘 튜브 (Cole-Parmer Instrument Co., Niles, Illinois, U.S.A.)를 연결시키고 inlet cannula에 연결된 튜브는 항속도 관류 펌프 (Infusion pump model 100, KD Scientific Inc., Boston, U.S.A., Infusion pump model KASP 005/150 MT, Keun-A Mechatronics Co., LTD., Korea)에 장치한 50 ml 주사기 (Hamilton Co., Reno, Nevada, U.S.A.)에 연결하였고 outlet cannula에 연결된 튜브는 시험관으로 들어가게 하였다. 한쪽 segment에는 각 고식이를, 다른 한쪽 segment에는 대조식이를 동시에 관류시켰고, 교대로 앞 뒤 segment를 사용하여 비교관류실험을 하였다. 정수압

에 의한 압력기울기 (hydrostatic pressure gradient)의 발생을 막기 위해 inlet과 outlet cannula에 연결된 튜브는 같은 높이에 위치하도록 하였다. Cannulation한 후 장관이 꼬이지 않게 주의하고, 절개 노출된 부위를 0.9 % 생리식염수로 적신 종이 수건으로 덮고, 증발을 막기 위해 파라필름 (Sigma Chem Co., St. Louis, MO, U.S.A.)으로 덮어주었다. 0.2 ml/min의 속도로 관류시켜 정상 상태 (steady state)에 도달한 30분 후부터, 15분 간격으로 5개의 시료를 취하였다. 실험이 끝난 후 관류시킨 장관의 길이를 실을 사용하여 측정하였다. 시료는 약 3000 rpm으로 원심 분리 (Mizuho ika kogyo Co., LTD., Japan)하고 440 nm에서 페놀레드의 흡광도를 측정한 후 (UV Spectrophotometer, 영우기기, SMART plus 190 DUV, Korea), 그 안의 압피실린의 농도를 역상 컬럼 (ODS 80-TM, Tosoh Corp., Japan)을 사용하여 고속액체크로마토그래피 (HPLC, Tosoh Corp., Japan)로 측정하였다. 이동상은 아세트니트릴과 0.01 M 인산이수소칼륨을 10:90의 비율로 섞어 만들었고, pH를 6.1로 맞추었으며, 유속은 1.2 ml/min, 검출기로서는 자외선 파장으로 215 nm로 조정하였으며 압피실린의 농도는 peak 높이로부터 구하였고, 페놀레드의 흡광도로부터 물의 유동치를 구하여 보정해 주었다.

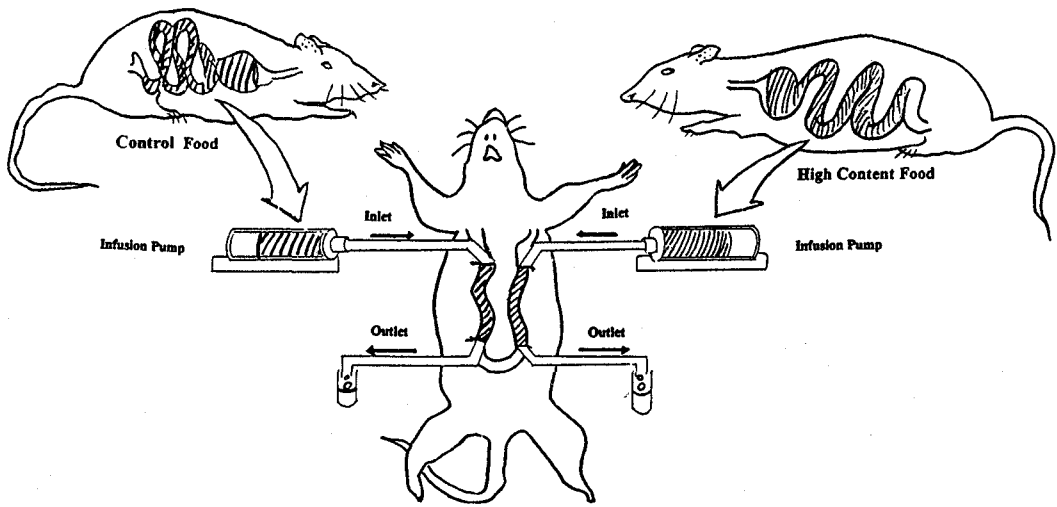


Figure 1— Schematic diagram of the *in situ* dual-segment perfusion in the rat intestine.

Data 처리

일회통과관류 중 소장내에서 약물이 흡수되는 양은 소장을 하나의 원통관으로 가정하고, 정상상태 (steady-state)에서 관류 전후의 약물 농도를 비교하여 그 차이로부터 평가할 수 있다.¹⁴⁾ 본 실험에서는 암피실린이 흡수되는 정도를 측정하기 위해, 관류 전후 관류액에서의 암피실린의 농도를 구하였다. 즉, C_{in} 을 관류 직전의 관류액에서의 암피실린의 농도라고 하고 C_{out} 을 관류후 관류액에서의 암피실린의 농도라고 했을 때, 흡수율(f)은

$$f = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}} \quad (1)$$

여기에서 C_{out} 은 소장내에서 항상 일어나는 물의 수송 (water transport)에 대해 보정해 주어야 하므로

$$C'_{out} = C_{out} \frac{A_{in}}{A_{out}} \quad (2)$$

여기에서 A_{in} 은 비흡수성 표식물질로서 사용한 페놀레드의 관류전 농도이고, A_{out} 은 페놀레드의 관류후 농도이다. 보정된 흡수율(f)은

$$f = \frac{C_{in} - C'_{out}}{C_{in}} = 1 - \frac{C'_{out}}{C_{in}} \quad (3)$$

으로 계산할 수 있다. 따라서 C'_{out}/C_{in} 가 크면 흡수는 작고, 이 비가 작으면 작을수록 흡수가 더 잘 됨을 알 수 있다.

암피실린의 흡수에 대해 음식물이 미치는 영향을 평가하기 위해서 같은 흰쥐의 두 segment를 사용해 실험함으로써 paired data를 얻었다. 한쪽 segment로부터 고식이에 있어서의 전후의 암피실린의 C_{out}/C_{in} ratio와 다른 한쪽 segment로부터 대조식이에 있어서의 C_{out}/C_{in} ratio를 구하고, 이 두 C_{out}/C_{in} ratio의 차이는 paired t-test를 사용하여 그 유의성을 검정하였다.

장관벽 투과도 (wall permeability)는 modified boundary model approach를 사용하여 정상상태 (steady-state)에서 구하면¹⁸⁾

$$P^*_{eff} = \frac{f' \cdot Q}{2\pi D \cdot L} \quad (4)$$

여기에서 P^*_{eff} 는 dimensionless effective wall permeability로서 걸보기 장관벽 투과도이다. Q 는 관류속도, D 는 약물의 확산계수, L 은 관류시킨 장관의 길이이다.

결 과

음식물과 암피실린이 공존하는 관류액에서의 암피실린은 HPLC로 정량하였다. 분석 중의 방해 물질은 Figure 2에서와 같이 전혀 없었으며, 암피실린은 5분대에서 peak를 나타내었고 주어진 조건하에서 만족스러운 정량 감도를 나타내었다.

음식물이 암피실린의 흡수에 미치는 영향을 알아보

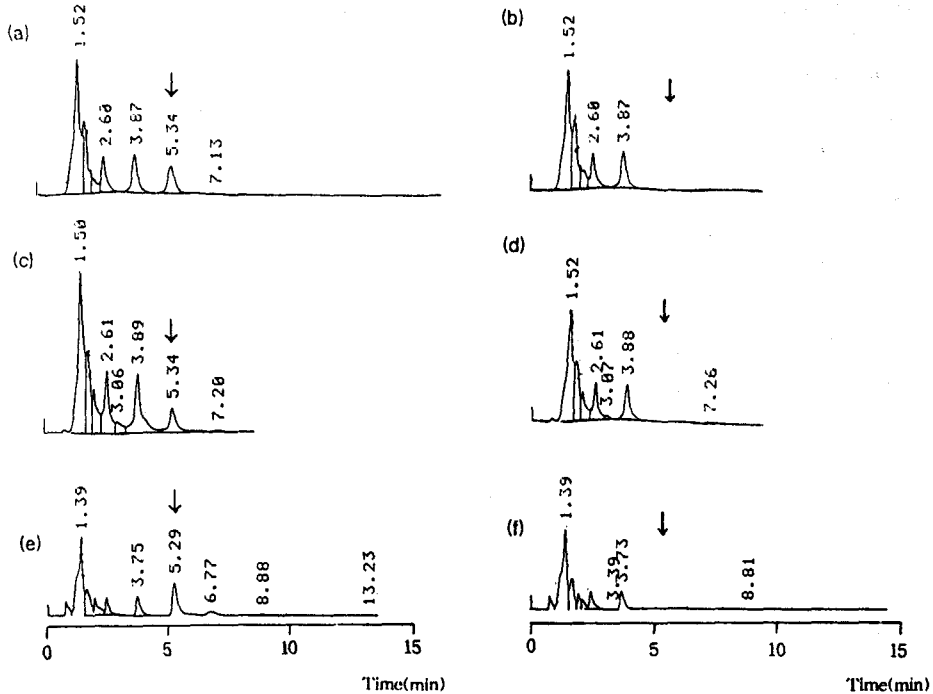


Figure 2—High performance liquid chromatographs of high protein food with ampicillin(a) or without ampicillin (b), high carbohydrate food with ampicillin(c) or without ampicillin(d), high fat food with ampicillin(e) or without ampicillin(f). The arrows indicate the ampicillin peaks.

기 위해, 환위의 소장을 사용하여 고탄수화물식, 고지방식, 그리고 고단백식을 각각 대조식이와 동시비교관류시켰다. 음식물이 암피실린의 흡수에 미치는 영향을 Figure 3에 나타내었다.

고식이의 존재가 암피실린의 흡수에 미치는 영향을 알아보기 위해, 각 고식이에 있어서의 관류한 소장의 입구와 출구에서의 암피실린의 농도비를 구하고 대조식이에 있어서의 암피실린의 농도비를 구한 다음 그 농도비의 차이에 대해 paired t-test로 유의성 검정을 하였다. 만약 양(+)의 값을 가지면 흡수가 저해되었음을 나타내고, 음(-)의 값을 가지면 흡수가 촉진되었음을 나타낸다. 고탄수화물식의 경우, 대조식이에 대한 농도비의 차이는 -0.169 ± 0.154 (mean \pm S.E., $n=3$) 으로서 유의성이 없었다 ($p=0.387$). 마찬가지로 고지방식에 있어서도 농도비의 차이는 -0.153 ± 0.151 ($n=5$) 으로서 대조식이와 비교하여 유의성있는 차이를 나타내지 않았다 ($p=0.367$). 소화 산물 중에 디·트리펩티드가 많아 암피실린의 흡수시 방해 효과가 클 것이라고 생각되는 고단백질식과 대조식이의 동시 비교 관류실험시, 소장 통과 후의 암피실린의 농도비의 차이는 0.084 ± 0.82 ($n=4$) 으로서 암피실린의 흡수저해

를 보여 주었는데 유의성은 없었다($p=0.38$).

흡수 과정 중 직접적인 디펩티드의 영향을 알아보기 위해, 소장 내에서 안정한 디펩티드인 글리코실사르코신 (Gly-Sar)을 10 mM로 함유시킨 관류액과 함유시키지 않은 관류액과의 동시비교관류실험을 하였다. Figure 3에서 보는 바와 같이 Gly-Sar의 존재시 암피실린의 농도비의 차이는 0.078 ± 0.020 ($n=5$) 으로서 디펩티드인 Gly-Sar와의 경쟁적인 흡수로 인해서 암피실린의 흡수 저하가 유의성있게 나타났다 ($p<0.02$). 암피실린의 무차원 유효 장관벽 투과도 (dimensionless effective wall permeability)를 식 (4)를 사용하여 구하고 Table II에 나타내었다. Gly-Sar의 공존시 암피실린의 유효 장관벽 투과도는 0.725 ± 0.082 이었으며, Gly-Sar가 없을 때 암피실린의 P_{eff}^* 는 1.048 ± 0.106 이었다. 따라서 Gly-Sar에 의한 암피실린의 유효 장관벽 투과도는 약 26 %가 억제되었으며, 암피실린 흡수저해를 가져 왔다고 사료된다.

고찰

일반적으로 음식물은 약물의 생체이용률에 다양하고

Table II—Dimensionless Effective Permeability (P_{eff}^*) of Ampicillin with or without Glycylsarcosine (Gly-Sar) in the Rat Jejunum

Rat	P_{eff}^*		Inhibition
	without Gly-Sar	with Gly-Sar	
1	1.099	0.825	24.96
2	1.200	0.564	53.05
3	0.843	0.788	0.07
Mean	1.048	0.735	26.03
S.E.	0.106	0.082	

도 복잡한 영향을 미친다. 장제의 붕해, 약물의 용해, 위장관에서의 약물의 체류 뿐만 아니라 위장관 벽과 간에서의 대사 등에도 영향을 주고 있다. 암피실린을 포함한 아미노페니실린계 항생제들은 α -아미노기가 없는 페니실린계 항생제들과는 달리 디펩티드 수송체를 통해서 능동수송으로 흡수된다는 것이 밝혀진 상태이므로^{4,6)}, 음식물 섭취로 인해서 그 수송체에 대해 경쟁 현상이 일어날 것이라고 사료된다. 따라서, 본 연구에서는 소화 분해되어 디·트리펩티드가 많이 생성되어 흡수저해 효과가 클 것이라고 예상되는 고단백질 음식물의 암피실린에 대한 영향을 확인하고자 하였다.

그러나 약물에 대한 음식물의 영향을 평가하는 것은 쉽지 않다. 본 연구에서는 위의 여러 요인 중에서, 대부분의 약물의 흡수 부위인 소장에서의 장관벽 투과도가 흡수의 주요인으로 생각이 되어 *in situ* 일회통과관류법을 사용하여 관류 전후의 약물 농도를 구하고 장관벽 투과도를 구하였다. 또 *in vivo*에서는 위장관에 다량 존재하는 소화 효소들에 의한 음식물의 소화 뿐 아니라 pH, motility 등의 생리학적인 고려도 필요하리라 고찰이 되었으나, 음식물의 소화에 대한 부분만 실험중의 고려에 넣기로 하고 pH는 6.5로 고정하였으며, 위장관 운동은 *in situ* 실험이기 때문에 별도의 고려는 하지 않았다. 흰쥐에게 음식물을 먹이고 1시간이 지난 후에 그 내용액을 모두 채취하여 *in situ* 실험법의 단점인 소장 이전의 소화 과정을 보충하여 주었다.

음식물 중, 고탄수화물식과 고지방식 및 대조식이와의 동시 관류에 의해서는 유의성있는 암피실린의 흡수 저해가 관찰되지 않았으며, 오히려 고식이에서의 암피실린 흡수가 약간 더 증가하는 경향을 보여 주었다 (Figure 3). 고단백질 식이를 동시 관류한 경우는, 이미 전처리에 의해 단백질 식이에는 다량의 펩티드나

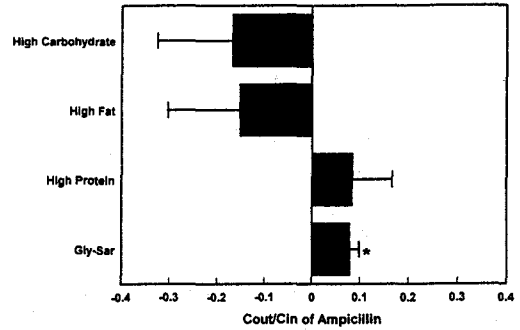


Figure 3—Effects of food and glycylsarcosine(Gly-Sar) on the ampicillin absorption in the small intestine of the rat. Absorption was shown as the difference in the ratio of ampicillin concentrations (C_{out}/C_{in}) at the inlet and outlet of the perfused intestine. Positive values represent absorption inhibition (mean \pm S.E., $n=3\sim5$, * $p<0.02$).

아미노산이 소화 분해 산물로 존재하기 때문에, 동일한 디펩티드 수송체에 의해 흡수되는 암피실린의 흡수 저해가 예상되었으나, 단지 흡수 저해의 경향만을 나타냈고 유의성은 없었다. 따라서 펩티드만을 사용하여 암피실린과 동시 관류시켜 암피실린의 흡수 저해를 직접적으로 확인하였다.

10 mM Gly-Sar의 공존시, 암피실린의 흡수 저하는 유의성있게 나타났다(Figure 3). 유효 장관벽 투과도의 계산에 의하면 약 26%가 억제되어 주된 흡수 저하는 장관벽 투과도의 감소때문으로 사료되며 (Table II), 이것은 장관벽에 존재하는 디펩티드 수송체에 암피실린과 디펩티드인 Gly-Sar가 상경적으로 작용하여 흡수가 저해된 것으로 여겨진다. 따라서 본 연구 결과로부터, 암피실린 등의 아미노페니실린계 항생제의 흡수 저해를 방지하기 위해서는 공복시나 식사 중간에 약물을 복용하도록 환자들에게 지도해야 할 것으로 사료된다. Welling³⁾이나 Melander¹⁹⁾의 보고에서도 암피실린은 음식물에 의해 흡수가 저해되는 것으로 보고되어 있어 본 실험 결과와 일치하였다. *In vivo* 흡수율이 암피실린보다 높은 다른 종류의 아미노페니실린계 항생제들, 예를 들자면 아목시실린이나 시클라실린 등에 대한 지속적인 연구와 함께 구조적으로 유사한 세팔로스포린계 약물에 대한 흡수 실험도 이후에 계속 진행되기를 희망하는 바이다.

또한, 본 연구에서는 dual-segment perfusion method를 사용하여, 한 흰쥐에서 두 부분의 공장 부위를 관류시키는 방법으로 실험을 함으로써 흰쥐 간의 변동을 제거할 수 있었으며, 소화과정에 대한 *in vitro*

incubation을 사용하여서 음식물의 소화 산물이 isolated 소장에서 약물에 미치는 영향을 관측하는 방법을 시도하였다는 데도 그 의의가 있다고 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 1994년도 한국과학재단에서 지원한 핵심 전문연구비 (과제번호 941-0700-010-1)에 의해 수행 되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) M. Gibaldi, *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. 4th ed. Lea & Febiger, Philadelphia (1984).
- 2) J.P. Skelly, W.H. Barr, L.Z. Benet, J.T. Doluisio, A.H. Goldberg, G. Levy, D.T. Lowenthal, J.R. Robinson, V.P. Shah, R.J. Temple and A. Yacobi, Report of the workshop on controlled-release dosage forms : Issues and controversies, *Pharm. Res.*, 4, 75-77 (1987).
- 3) P.G. Welling, Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption: a review. *J. Pharmacokinetic. Biopharm.*, 5, 291-334 (1977).
- 4) A. Tsuji, E. Nakashima, I. Kagami and T. Yamana, Intestinal absorption mechanism of amphoteric β -lactam antibiotics I: Comparative absorption and evidence for saturable transport of amino- β -lactam antibiotics by *in situ* rat small intestine, *J. Pharm. Sci.*, 70, 768-772 (1981).
- 5) K. Miyazaki, K. Ohtani, K. Umeniwa and T. Arita, Intestinal absorption of several β -lactam antibiotics III. Competitive inhibition behavior among zwitterionic β -lactam antibiotics in the rat intestinal absorption, *J. Pharm. Dyn.*, 5, 555-563 (1982).
- 6) K. Iseki, A. Iemura, H. Sato, K. Sunada, K. Miyazaki and T. Arita, Intestinal absorption of several β -lactam antibiotics. V. Effect of amino- β -lactam analogues and dipeptide on the absorption of amino- β -lactam antibiotics, *J. Pharm. Dyn.*, 7, 768-775 (1984).
- 7) E. Nakashima, A. Tsuji, H. Mizuo and Y. Yamana, Kinetics and mechanism of *in vitro* uptake of amino- β -lactam antibiotics by rat small intestine and relation to the intact peptide transport system, *Biochem. Pharmacol.*, 33, 3345-3352 (1984).
- 8) E. Nakashima and T. Tsuji, Mutual effects of amino- β -lactam antibiotics and glycylglycine on the transmural potential difference in the small intestinal epithelium of rats, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 8, 623-632 (1985).
- 9) Y. Miyamoto, Y.G. Thompson, E.F. Howard, V. Ganapathy and F.H. Leibach, Functional expression of the intestinal peptide-proton co-transporter in *Xenopus* oocytes, *J. Biol. Chem.*, 266, 4742-4745 (1991).
- 10) D.-M. Oh, G.L. Amidon and W. Sadée, Functional expression of endogenous peptide transporter and exogenous co-transporter in *Xenopus* oocytes, *Arch. Pharm. Res.*, 18, 12-17 (1995).
- 11) A.H. Dantzig, J. Hoskins, L.B. Tabas, S. Bright, R.L. Shepard, I.L. Jenkins, D.C. Duckworth, J.R. Sportsman, D. Mackenson, P.R. Rostek, Jr. and P.L. Skatrud, Association of intestinal peptide transport with a protein related to the cadherin superfamily, *Science*, 263, 430-433 (1994).
- 12) Y.-J. Fei, Y. Kanai, S. Nussberger, V. Ganapathy, F.H. Leibach, M.F. Romero, S.K. Singh, W.F. Boron and M.A. Hediger, Expression cloning of a mammalian proton-coupled oligopeptide transporter, *Nature*, 368, 563-566 (1994).
- 13) J. Sjövall, G. Alvan and D. Westerlund, Oral cyclacillin interacts with the absorption of oral ampicillin, amoxicillin, and bacampicillin, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 29, 495-502 (1985).
- 14) D.-M. Oh, P.J. Sinko and G.L. Amidon, Characterization of the oral absorption of several aminopenicillins: Determination of intrinsic membrane absorption parameters in the rat intestine *in situ*, *Int. J. Pharm.*, 85, 181-187 (1992).
- 15) Y.-J. Chung, S.-Y. Ly and K.-H. Ahn, Effects of glycosyl-sucrose on blood glucose, serum lipids and activities of carbohydrate hydrolysing enzymes in rats, *J. Korean Soc. Food Nutr.*, 20, 519-526 (1991).
- 16) T.-S. Sung, G.-M. Son, M.-J. Bae and C. Choi, Effects *acanthopanax* cortex boiling extract solutions on fat accumulation in the obese rats induced by high fat dietary, *J. Korean Soc. Food Nutr.*, 21, 9-16 (1992).
- 17) C.-G. Yoon, S.-I. Lee and J.-K. Shin, Effects of carbon tetrachloride on the changes of xanthine oxidase activity in rats previously fed

- low or high protein diet, *J. Korean Soc. Food Nutr.*, **20**, 527-537 (1991).
- 18) D.A. Johnson, and G.L. Amidon, Determination of intrinsic membrane transport parameters from perfused intestinal experiments : A boundary layer approach to estimating the aqueous and unbiased membrane permeabilities, *J. Theo. Biol.*, **131**, 93-106 (1988).
- 19) A. Melander, Influence of food on the bioavailability of drugs, *Clin. Pharmacokinet.*, **3**, 337-351 (1978).