

니페디핀이 암피실린의 흡수에 미치는 영향

정현정 · 옹철순* · 최윤수 · 오두만†

대구효성가톨릭대학교 약학대학, *영남대학교 약학대학
(1996년 12월 18일 접수)

Effect of Nifedipine on the Ampicillin Absorption

Hyun-Jeong Jeong, Chul Soon Yong*, Yoon-Soo Choi and Doo-Man Oh†

College of Pharmacy, Catholic University of Taegu-Hyosung, Kyungsan 712-702, Koera
*College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Koera

(Received December 18, 1996)

Amino- β -lactam antibiotics are absorbed by the dipeptide transporter in the small intestine. These uptakes are coupled to a proton influx. The inward proton gradient is partly induced by the Na^+/H^+ exchanger and calcium ion is involved in control of this antiport. Interaction between ampicillin which is one of the amino- β -lactam antibiotics and nifedipine which is one of calcium channel blocking agents was studied in rats *in vivo* and with rabbit jejunum mounted on the Sweetana/Grass diffusion cells *in vitro*. Bioavailability of ampicillin was increased significantly when nifedipine was co-administered orally in rats. There were no differences in the distribution phase and the elimination phase when ampicillin was given either alone or with nifedipine intravenously. Conditions for *in vitro* experiments were determined. The lift rate of O_2/CO_2 gas was controlled to 3 bubbles/sec and ampicillin was stable in the Kreb's buffer at pH 6.0. Absorption of ampicillin was the greatest when the completely-stripped serosal membrane was used. Transport of ampicillin from mucosal to serosal side in the rabbit jejunum was enhanced by 32% in the presence of nifedipine ($p=0.059$). Above results suggest that nifedipine might increase the plasma level of ampicillin via the improved absorption in the intestine rather than the reduction in the elimination or/and alteration in the distribution.

Keywords— Absorption, Ampicillin, Diffusion cell, Interaction, Nifedipine

질병의 만성화 및 다양성은 많은 약제의 투약을 초래하는 원인이 되고 있으므로 약물간의 상호작용에 대한 연구는 임상적으로 필수적이고 많은 연구자들에 의해 이루어지고 있다.^{1,2)} 약물상호작용은 크게 물리화학적 상호작용, 약물동태학적 상호작용, 약물동력학적 상호작용으로 구분될 수 있는데³⁾ 그 중에서 약물동태학적 상호작용은 흡수, 분포, 대사, 배설과정에서의 상호작용으로 다시 구분된다.

약물의 흡수 중에서 일어나는 약물상호작용은 위장관에서 약물의 결합 또는 킬레이트 형성, 위내용물 비움 속도 또는 위장관의 운동성의 변화 등 약물의 흡수를 저해한다.⁴⁾ 이외에도 위장관에서 동일한 수송체에 의해 흡수되는 약물들을 동시 복용하였을 때 상거적인

흡수저해가 나타난다. Sj vall 등⁵⁾은 동시에 경구투여된 시클라실린은 암피실린과 아목시실린의 흡수에 상호작용하여 노중 배설량을 감소시켰으며 혈장중 최고 농도에 도달하는 시간을 지연시켰다고 보고하였다. 나아가 이러한 상호작용을 예측하기 위한 약물속도론적인 모델이 개발되었다.⁶⁾

또한, 어떤 약물이 능동수송체에 의해 흡수되는 경우 간접적으로 영향을 미쳐 그 수송체가 약물을 흡수시키는데 유리한 생리화학적인 조건을 만들어 주어 오히려 병용투여에 의한 생체이용률을 증가시키는 경우도 있다. 생리적 pH에서 이온화되어 있고 분배계수도 낮음에도 불구하고 소장에서 흡수가 잘 되는 아미노베타락탐계 항생제들은, 펩티드 결합과 측쇄에 α -아미노 그룹을 가지고 있어서 펩티드와 구조적으로 유사하기 때문에 내원성 펩티드수송체에 의해서 능동적으로 흡

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

수된다고 알려져 있다.⁷⁻¹⁶⁾ Okano 등^{9,10)}도 아미노베타락탐계 항생제는 inward proton gradient에 능동흡수가 촉진된다고 보고하였다.¹⁷⁻²³⁾ 한편, 칼슘이온은 enterocyte membrane에서 전해질의 수송을 조절하는 세포성 조절물질로서 작용하는데, 특히 수송체에 에너지를 제공하는 수소이온 농도기울기를 만드는 Na^+/H^+ exchanger에 영향을 미치고 있다.^{24,25)} Westphal 등²⁶⁾은 사람에게 있어서 칼슘채널저해제중의 하나인 니페디핀이 아목시실린의 분포나 소실에는 영향을 미치지 않고 단지 흡수율과 생체이용률만을 증가시켰다고 보고하였다. 세픽심도 같은 방법으로 니페디핀에 의해 장내 흡수가 증가되었다는 보고가 있다.²⁷⁾ 그러나 이들의 실험은 *in vivo* 상태에서만의 결과로써, 실험중에 발생하는 여러 가지 변수에 대한 조절이 불가능할 뿐만 아니라 흡수이외의 대사, 분포 또는 소실에 미치는 영향에 대한 검토도 요구된다. 약물상호작용이 흡수과정에서 발생하는 지를 확인하기 위해서는 *in vivo* 실험법과 함께 *in situ* 법이나 *in vitro* 흡수실험법도 병행하여야 할 것이다.

본 연구에서는 아미노페니실린계 항생제중의 하나인 디페티드수송체에 의해 장내에서 능동흡수된다^{12,28)}고 알려진 암피실린의 흡수에 미치는 니페디핀의 영향을 흰쥐를 이용해서 경구투여 및 정맥주사하여 *in vivo*에서 평가하고, 확산 셀을 이용한 *in vitro* 실험을 함께 행하여 흡수과정에서의 니페디핀과 암피실린의 상호작용을 보다 자세히 검토하였다.

실험방법

시약 및 기기

암피실린, 페니실린 G 나트륨은 Sigma Chem. Co. (St. Louis, MO, U.S.A)에서 구입하였고, 인산이수소칼륨, 인산일수소나트륨은 Hayashi Pure Chem. Ind. (Japan)에서 구입하였다. 니페디핀은 시판되는 제제 (아달라트[®] 연질캡셀, 바이엘 코리아)를 사용하였다. 아세트니트릴은 Sigma-Aldrich Chem. Co. (St. Louis, MO, U.S.A)에서 구입하여 사용하였다. 기타 시약은 특급 또는 1급을 사용하였다.

In vitro 흡수 및 수송실험에는 diffusion chamber system (Precision Instrument Design, Los Altos, Calif.)을 사용하였으며, O_2/CO_2 gas regulator (Chiyoda Seiki, Japan) spectrophotometer (영우기기, SMART plus 190 DUV, Korea), centrifuge (비전

과학, 경기도, 부천)를 사용하였고, HPLC system은 pump (Waters Millipore Model 510), column (C₈, 4.6×250 mm Zorbax), detector (UV, Waters Millipore Model 481), integrator (Waters Millipore Model 745)를 주로 사용하였다.

실험 동물

체중 2~3 kg의 숫 토끼의 소장부분을 토끼사육장 (경상북도 하양)에서 공급받아 사용하였고 Sprague-Dawley계 숫 흰쥐 (대구 경북대 의대, 대전 한국화학연구소)는 물과 사료(삼양 사료)를 자유로이 공급하여 사육(대구효성가톨릭대 동물사육실)한 후 체중 200±50 g의 것을 사용하였다.

In vivo 실험

약물 투여 및 혈액의 채취—실험전 15~20시간 절식 시킨 흰쥐를 에텔로 마취시킨 후 좌측 대퇴부의 동맥 및 정맥에 폴리에틸렌 튜브를 삽입한 뒤 마취가 회복되기를 기다려 약물을 투여하였다. 약물 투여는 경구투여군과 정맥주사군으로 나누고 각 군을 다시 대조군과 실험군으로 나누어 실시되었다. 경구투여군 중 대조군은 암피실린을 인산염완충액(pH 6.5)에 녹여 kg당 84 mg의 용량을 경구투여용 튜브를 사용하여 투여하였고, 실험군은 암피실린을 인산염완충액에 녹인 용액에 연질캡셀 니페디핀의 내용물 일정량을 넣어 현탁상태로 한 액을 잘 섞어서 암피실린은 kg당 84 mg, 니페디핀은 kg당 10 mg씩 대조군과 같은 방법으로 경구투여 한 후 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 분과 300 분에 대퇴동맥으로부터 혈액을 채취하였다. 이 때 니페디핀은 빛에 의해 분해되는 성질이²⁹⁾ 있으므로 투여할 때까지 용액을 빛으로부터 차단시켰다. 정맥주사군 중 대조군은 생리식염수 40 μ l를 정맥에 삽입한 카테타를 통해 주입하고 곧 암피실린 용액을 kg당 8.4 mg씩 주입하였고, 실험군은 니페디핀 연질캡셀액 40 μ l(1 mg/kg)를 대조군과 같은 방법으로 주입한 뒤 곧 암피실린 용액을 kg당 8.4 mg씩 주입한 후 2, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120 분에 대퇴동맥으로부터 혈액을 채취하였다.

혈장중 약물농도의 측정—내부표준물질로써 페니실린 G 20 μ l를 혈장 180 μ l에 첨가한 후 200 μ l의 아세트니트릴을 가하여 제단백시킨 후 디클로로메탄으로 약물을 추출한 후 상정액을 취하여 HPLC로 정량하였다.³⁰⁾ 1 M 인산이수소칼륨 15 ml, 1 M 초산 1 ml과 아세트니트릴 80 ml를 넣고 물을 가해 1 l로 한 용액을 이동상으로 사용했으며 1.2 ml/min의 유속으로

215 nm의 파장에서 암피실린과 페니실린 G의 피크를 확인하고, 암피실린과 페니실린 G의 피크 높이 비로 혈중 암피실린의 양을 측정하여 혈장농도-시간곡선을 플롯하고 2-컴파트먼트 모델을 사용하여 RSTRIP (MicroMath Inc., U.S.A)으로 암피실린의 약물동태학적 파라미터를 계산하였다.

In vitro 실험

약물 용액의 조제—대조군에 사용하는 약물용액은 산소로 충분히 포화된 Kreb's Ringer bicarbonate buffer에 암피실린을 넣어 1 mM의 농도가 되게 하였고, 실험군에 사용하는 약물용액은 동일한 완충액을 사용하여 암피실린 1 mM, 니페디핀 0.1 mM 용액을 만들었다. Kreb's Ringer bicarbonate buffer는 실험 시작전에 매일 새롭게 조제하였고 조직의 생존능력을 유지하기 위해서 D-glucose (12 mM)를 첨가하였다.

확산 셀의 설치—토끼의 소장을 적출한 후 즉시 냉 Kreb's Ringer bicarbonate buffer에 넣고 O₂/CO₂ (95/5) 가스를 공급시킨 후 Grass 와 Sweetana³¹가 사용한 실험방법을 약간 변형하여 실험하였다. 즉, 토끼의 공장부분 약 40 cm를 잘라내어 이를 6조각으로 나누는 후 각각의 조직은 장간막의 가장자리를 따라 절개하여 상피세포의 표면을 노출시켰다. 만약 Peyer's patch가 있으면 그 부분은 사용하지 않았다. 처리된 각 조직을 37°C로 유지시키고 Figure 1에 나타낸 확산 셀의 한쪽에 올려놓고 장막의 막부분을 조심스럽게 벗겨 제거한 후 다른 한 쪽의 확산 셀을 누출이 없도록 접합시켰다. 이때 장막의 막부분의 제거방법에 따른 암피실린의 흡수의 차이를 측정하였다. 그리고 Kreb's Ringer bicarbonate buffer의 pH에 따른 암피실린의 안정성 여부를 pH 2.5, pH 6.0, pH 7.4에서 측정하였다. 조직이 장착된 셀은 신속히 온도 유지 장치에

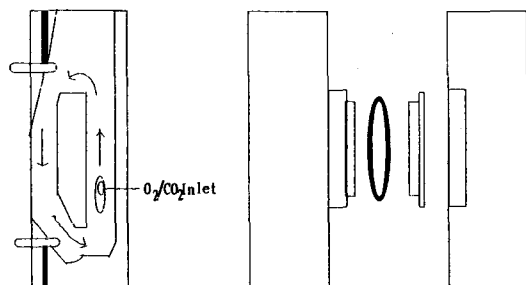


Figure 1—Sweetana/Grass diffusion cell. Tissue is mounted between acrylic half-cells. Buffer is circulated by gas lift (O₂/CO₂) at inlet and flows in the direction of arrows, parallel to the tissue surface.

장치시켜 receptor부분에 완충액 8 ml를 넣었고, donor부분에는 미리 만들어 둔 약물 용액 8 ml를 넣었다. Needle valve(내경=2.5 mm)를 통해 산소가스의 속도를 조절하면서 각 부분에 공급하여 주는 동시에 산소가스를 유입시켜 용액이 순환되도록 하였다. 그리고 가장 적당한 산소가스의 유출 속도를 구하기 위해서 초당 1방울(부피=1.95 µl), 3방울, 6방울의 산소를 공급하여 소장에서 거의 흡수되지 않는 페놀 레드를 완충액의 증발에 대한 marker로 사용한 용액을 1, 2, 3 시간에 페놀 레드의 흡광도를 측정함으로써 증발된 용액의 양을 결정하였고 이 결과로부터 가장 적당한 산소가스의 유출속도를 구하였다.

흡수된 약물의 정량—일정 시간 간격으로(T=0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 시간) receptor부분에서 1 ml의 용액을 조심스럽게 취하고, 37°C의 완충액 1 ml을 대체시켜 주었다. 채취한 용액은 215 nm의 파장에서 HPLC를 사용하여 암피실린과 내부표준물질과의 피크 높이 비를 구하여 이로부터 암피실린의 농도를 구한 후 암피실린을 단독 투여하였을 때와 니페디핀을 함께 투여하였을 때의 암피실린의 흡수의 차이를 관찰하였다.

결과 및 고찰

In vivo 실험

Figure 2는 암피실린 단독 또는 암피실린과 니페디핀을 동시에 흰쥐에게 경구투여한 후의 암피실린의 평

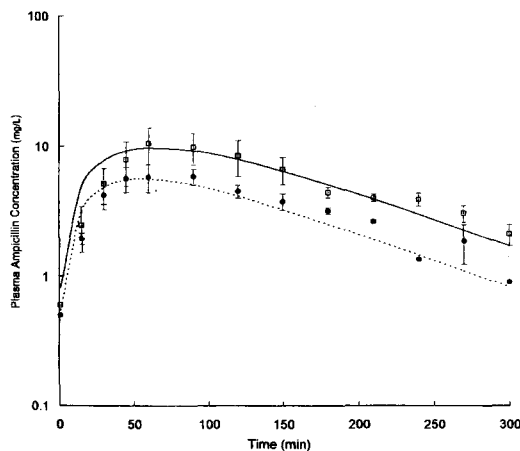


Figure 2—Plasma concentration (mg/L) of ampicillin after oral administration of ampicillin (84 mg/kg) with (—□—) or without (····●····) nifedipine (10 mg/kg). Each point represents the mean±SE(n=4).

Table I—Pharmacokinetic Parameters of Ampicillin Alone or With Nifedipine in the Rat. AMP (ampicillin) With or Without NIF (nifedipine) was Administered Orally and Intravenously. Each Value Represents the Mean±SE (n=3 to 5, *p<0.05).

Pharmacokinetic Parameters	Oral Administration		Intravenous Administration	
	AMP	AMP-NIF	AMP	AMP-NIF
C _{Max} (mg/L)	6.446±0.899	9.987±2.821	-	-
T _{Max} (min)	72.79±14.13	93.54±19.96	-	-
AUC (mg·min/L)	1183±132.7	2286±346.3*	2620±533.5	3006±962.2
F (%)	4.517±0.507	8.726±1.322	-	-
β (1/min)	0.009±0.001	0.007±0.002	0.019±0.007	0.01±0.001
T _{1/2β} (min)	85.88±17.91	107.3±23.03	79.08±38.01	75.74±13.08
Cl _T (L/kg/min)	0.074±0.009	0.039±0.005*	0.004±0.0008	0.003±0.0009
V _{D,β} (L/kg)	8.838±1.381	6.222±1.696	0.360±0.170	0.354±0.109

균 혈장 농도를 시간에 대한 곡선으로 나타낸 것이다. 이들로 부터 계산된 약물동태학적 파라메타들을 Table I에 나타내었다. 암피실린만을 경구투여하였을 때 혈장농도-시간곡선하면적(AUC)은 1183±132.7 mg·min/L이었으며, 암피실린과 니페디핀을 동시에 투여하였을 때는 2286±346.3 mg·min/L으로써 유의성 있게 증가함을 알 수 있었다(p<0.03). 또한 암피실린의 생체이용률도 니페디핀에 의해 4.517±0.507 %에서 8.726±1.322 %로 유의성있게 증가하였다(p<0.03). 그러나 암피실린만을 경구투여하였을 때의 최고혈장농도(C_{max})는 6.446±0.899 mg/L이었으며, 암피실린과 니페디핀을 동시에 투여하였을 때는 9.987±2.821 mg/L으로써 55% 증가함을 보였으나 유의성은 없었다(p=0.288). 또한 최고혈장농도에 도달하는데 걸리는 시간(T_{max})도 각각 72.79±14.13, 93.54±19.96 min으로써 암피실린과 니페디핀의 병용에 의해 28% 증가하였으나 유의성은 없었다. 암피실린만을 경구투여하였을 때와 암피실린과 니페디핀을 동시에 투여하였을 때의 소실반감기(T_{1/2})는 각각 85.88±17.91, 107.3±23.03 min으로 25% 증가하였고 분포용적은 각각 8.838±1.381, 6.222±1.696 L/kg으로써 30% 감소하였으나 유의성은 없었다. 암피실린만을 경구투여하였을 때와 암피실린과 니페디핀을 동시에 투여하였을 때의 전클리어런스(Cl_T)는 각각 0.074±0.009, 0.039±0.005 L/kg/min으로써 유의성 있는 감소를 나타내었다(p<0.05). 암피실린을 니페디핀과 함께 경구투여하였을 때 생체이용률이 증가하는 원인을 살펴 보면 다음과 같다. 첫째, 최고혈장농도값이 55% 증가된 것으로 보아 동시에 복용한 니페디핀에 의해 암피실린의 흡수가 증가되었다고 생각할 수 있다. 그러나 *in vivo*의 data만으로 흡수과정에서의 상호작용이라

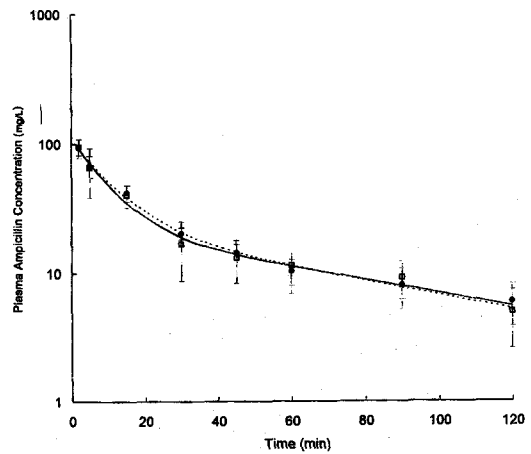


Figure 3—Plasma concentration (mg/L) of ampicillin after intravenous injection of ampicillin (84 mg/kg) with (—□—) or without (.....●.....) nifedipine (1 mg/kg). Each point represents the mean±SE (n=3 to 5).

규정짓기에는 미흡하므로 흡수과정에서 암피실린과 니페디핀의 상호작용을 보다 명확히 알아보기 위해 *in vitro* 흡수실험을 실시하였다. 또 다른 원인은 흡수에서의 영향은 없지만 배설이나 분포과정에서 암피실린과 니페디핀이 상호작용을 하거나 흡수, 분포 및 배설의 전과정에서 상호작용을 일으키는 것으로 생각할 수 있다. 이러한 상호작용에 대한 메카니즘을 구별하기 위하여 흡수과정을 배제시킬 수 있는 정맥투여후 약물의 동태를 검토하였다.

암피실린 단독 또는 암피실린과 니페디핀을 동시에 환쥐에게 정맥주사한 후 얻어진 평균혈장농도-시간곡선을 Figure 3에 나타내었고 이들의 약물동태학적 파라메타들을 Table I에 정리하였다. 암피실린만을 또는 암피실린과 니페디핀을 동시에 정맥주사하였을 때

의 소실반감기($T_{1/2}$)는 각각 79.08 ± 38.01 , 75.74 ± 13.08 min, 분포용적(V_D)은 각각 0.360 ± 0.170 , 0.354 ± 0.109 L/kg이었으며, 전클리어런스(CL_T)값은 각각 0.004 ± 0.0008 , 0.003 ± 0.0009 L/kg/min으로써 약간 감소되었으나 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다. 암피실린의 분포용적은 경구투여와 정맥주사시 모두 유의성 있는 차이를 보이지 않았으므로 분포에 있어서 암피실린은 니페디핀에 의해 영향을 받지 않았다고 생각할 수 있다. 또한 정맥주사하였을 때 암피실린의 $T_{1/2}$ 와 CL_T 도 유의성 있는 변화를 나타내지 않았으므로 배설에 있어서도 암피실린은 니페디핀에 의해 영향을 받지 않았다고 사료된다. 보다 명확한 근거를 확인하기 위해서는 배설에 대한 *in vitro* 실험 뿐만 아니라 니페디핀의 흡수량도 정량해야 할 것이다.

In vitro 실험

흡수과정에서의 명확한 상호작용을 규명하기 위해서 Sweetana-Grass확산 셀을 이용하여 *in vitro* 실험을 하였다. 이 확산 셀은 여러 가지 장점을 가지고 있으며 특히 시험액이 소장조직의 표면과 평행하게 흐르기 때문에 *in vivo* 상태와 유사한 조건을 가지고 있다.³¹⁾ 본 실험에 앞서 Sweetana-Grass확산 셀을 이용한 수송 실험의 최적조건을 알아보기 위해 산소 가스의 유출속도에 따른 완충액의 증발정도, 장막의 막부분의 제거 방법, 암피실린의 흡수에 최적인 크랩스 완충액의 pH 등에 대하여 실험하였다. 산소가스는 조직의 생명력을 유지시키면서 동시에 시험액의 교반효과를 얻기 위해서 공급하여 주었다. 산소 가스의 유출속도는 초

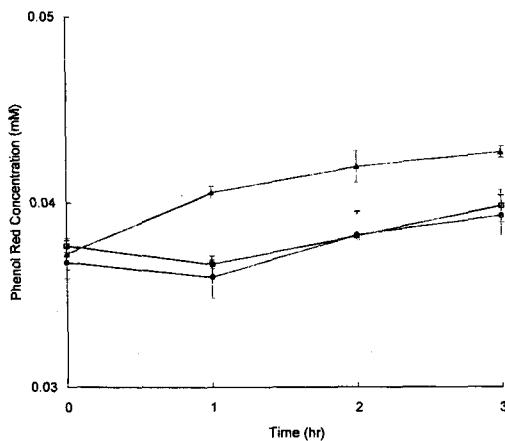


Figure 4—Effect of the O_2/CO_2 gas lift rate on the buffer evaporation during transport experiments. Each point represents mean \pm SE(n=3 to 4). Key : ● : 1 bubble/sec, □ : 3 bubbles/sec, ▲ : 6 bubbles/sec

당 6방울의 속도로 산소 가스를 공급하였을 때는 1시간부터 완충액이 유의성있게 증발하였고($p < 0.03$), 초당 1방울과 3방울은 2시간까지 완충액의 증발을 거의 관찰할 수 없었다(Figure 4). 그러나 초당 1방울의 속도로 산소 가스를 공급하였을 때는 완충액의 교반효과를 거의 얻을 수 없었기 때문에 본 실험은 초당 3방울의 속도로 산소 가스를 공급하여 실행하였다. Figure 5는 serosal membrane의 제거방법에 따라 암피실린이 흡수되는 차이를 나타낸 것이다. 일반적으로 *in vivo* 흡수과정에서 약물은 장막에 도달하기 전에 모세혈관으로 이동하므로 장막자체의 영향은 존재하지 않기 때문에, *in vitro* 실험시 장막의 제거 정도가 약물의 수송에 영향을 줄 수 있다. Serosal membrane을 제거하지 않은 것이 가장 흡수율이 떨어지고 1차막까지 제거한 것, 2차막까지 제거한 것 그리고 serosal me-

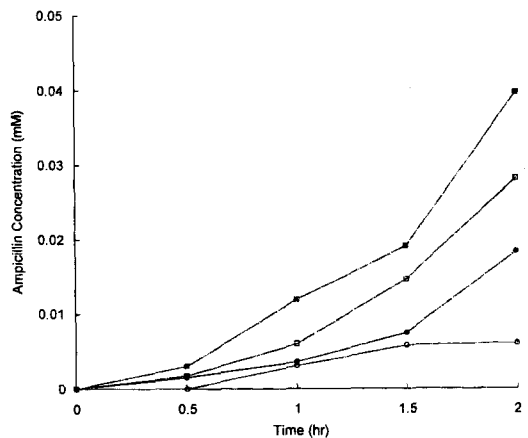


Figure 5—Effect of removal methods of serosal membrane on the ampicillin absorption from mucosal side to serosal side in the diffusion cell : Intact membrane (○), stripped once (●), stripped once (◐), completely removed (■).

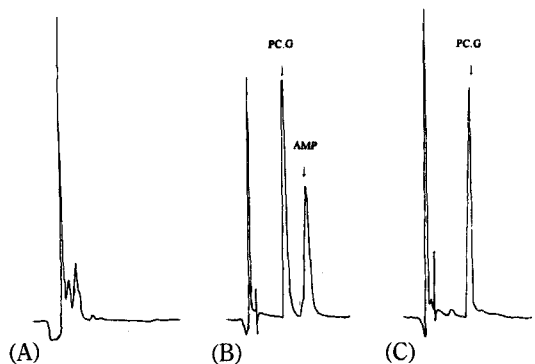


Figure 6—Chromatograms of ampicillin at pH 2.5 (A), 6.0 (B), and 7.4 (C).

membrane을 완전히 제거하고 혈관까지 제거한 것 순서로 흡수율이 증가하였다. 따라서 본 실험에서는 serosal membrane과 혈관까지 제거한 조직을 사용하였다. 암피실린의 안정성에 최적인 크랩스 완충액의 pH에 대한 실험의 결과는 Figure 6에 나타내었다. pH 2.5에서는 페니실린 G와 암피실린의 피크 모두를 관찰할 수 없었고 pH 7.4에서도 암피실린의 피크가 사라졌으나 pH 6.0에서 암피실린은 뚜렷한 피크를 나타내었다. 암피실린은 이염기성 분자로서 2.65, 7.24의 pKa를 가진다. 대부분의 크랩스 완충액을 사용하는 흡수실험에서 완충액의 pH는 7.4이다.^{31,32} 그러나 암피실린은 pH 의존적 분해를 일으키므로 완충액의 pH 조절은 불가피하다. 암피실린은 pH 5.8에서 가장 안정하며 pH 7이상에서는 base-catalyzed dimerization반응에 의해 분해가 촉진되므로 pH 7.4에서도 암피실린의 피크를 찾을 수 없고, pH 2.5에서도 암피실린의 분해속도가 크기 때문에³³ 암피실린의 피크는 사라졌다. 이러한 결과로 부터 본 실험은 완충액의 pH를 6.0으로 조절하여 serosal쪽과 mucosal쪽에 공급하였다. 이상의 최적 조건을 사용하여 대조군에는 암피실린만 들어있는 용액을, 실험군에는 암피실린과 니페디핀이 함께 들어있는 용액을 serosal side에 공급한 후 특정시간에 mucosal side에서 일정량 취하여 흡수된 암피실린의 양을 HPLC로 측정하여 시간에 따라 플롯하였다(Figure 7). 니페디핀을 암피실린과 함께 넣었을 때 30분 부터 암피실린의 흡수된 양이 증가하였고 특히 1시간이 경과한 후에는 약 32%까지 증가

하였다($p=0.059$). 니페디핀은 칼슘채널 저해제로서 칼슘의 세포내 유입을 차단하기 때문에 Na^+ 흡수가 증가되고³⁴ brush-border membrane상에 존재하는 Na^+/H^+ exchanger는 더 활발히 작용하여³⁵ 세포밖으로 H^+ 를 내보냄으로써 inward proton gradient를 생성시켜 간접적으로 brush-border membrane상에 존재하는 디펩티드 수송체를 통해 능동수송되는 암피실린의 흡수를 촉진시키는 것으로 생각된다.

결 론

암피실린과 니페디핀을 동시에 경구투여하였을 때 암피실린의 생체이용률이 증가되었다. 이러한 증가의 원인을 분포와 배설과정에서 확인하기 위해서 *in vivo* 상태에서 흰쥐에게 정맥주사하였고, 흡수과정에서의 확인을 위해서는 *in vitro* 상태에서 토기를 사용하여 확산 실험을 하였다. 정맥주사의 결과 니페디핀은 암피실린의 분포와 배설에 영향을 미치지 않았다. 그리고 *in vitro* 흡수실험에서 암피실린은 니페디핀에 의해 흡수가 증가함을 보여 주었다. 그러므로 니페디핀은 암피실린의 장관 흡수를 증가시키므로써 암피실린의 생체이용률을 증가시킨 것으로 생각된다.

본 연구의 결과로 볼때, 고혈압 등의 이유로 장기적으로 니페디핀을 복용하는 환자는 암피실린을 복용할 때 투여량을 감량시켜야 하며, 이러한 환자들의 dosage regimen을 설정하는데 기초적인 자료를 제공 하리라 생각된다. 나아가 장내 흡수 메카니즘에 대한 이해를 증진시켜 경구투여시 흡수가 불량하거나 일정하지 않은 약물의 생체이용률을 향상시키는 새로운 방법을 제시하였다고 생각된다.

감사의 말씀

본 연구는 대구효성가톨릭대학교의 연구비에 의해 연구되었기에 이에 감사드리며 본 연구수행에 많은 도움을 주신 경산대학교 한의과대학 약리학실의 양재하 교수님과 김미려 교수님께도 감사드립니다.

문 헌

- 1) T.K. Yeh, H.J. Kang, M.G. Wientjes and J. L.-S. Au, Pharmacokinetic interaction between intraveous 2,3-dideoxynosine and pentamidine in rats, *Pharm. Res.*, **13**, 628~632

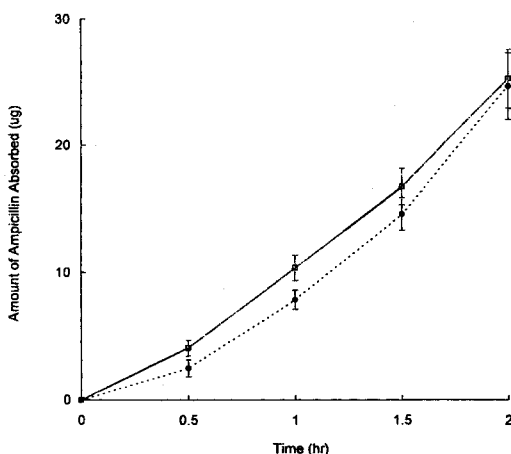


Figure 7—Effect of nifedipine on the ampicillin absorption in the rabbit jejunum. Each point represents mean \pm SE(n=9 to 10). Key :.....●.....: ampicillin alone, -□-: ampicillin with nifedipine

- (1996).
- 2) K. Okimoto, R.A. Rajewski, K. Uekama, J.A. Jona and V.S. Stella, The interaction of charged and uncharged drugs with neutral (HP- β -CD) and anionically charged (SBE7- β -CD) β -cyclodextrins, *Pharm. Res.*, **13**, 256-264 (1996).
 - 3) J.-S. Choi, *Clinical Drug Interaction and Pharmacapeutics*, Sin-il press, Seoul, Korea, pp 3-34 (1995).
 - 4) M. Gibaldi, *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, 4th, ed. Lea & Febiger, Philadelphia (1984).
 - 5) J. Sjvall, G. Alvan and D. Westerlund, Oral cycloacillin interacts with the absorption of oral ampicillin, amoxicillin and bacampicillin, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **29**, 495-502 (1985).
 - 6) D.-M. Oh, R.L. Curl, C.-S. Yong and G.L. Amidon, Effect of micronization on the extent of drug absorption from suspensions in humans, *Arch. Pharm. Res.*, **18**, 427-433 (1995).
 - 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 A. 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) T. Okano, K. Inui, H. Maegawa, M. Takano and R. Hori, H^+ coupled uphill transport of aminocephalosporins via the dipeptide transport system in rabbit intestinal brush-border membranes, *J. Biol. Chem.*, **261**, 14130-14134 (1986).
 - 10) T. Okano, K. Inui, M. Takano and R. Hori, H^+ gradient-dependent transport of aminocephalosporins in rat intestinal brush-border membrane vesicles, *Biochem. Pharmacol.*, **35**, 1781-1786 (1986).
 - 11) W. Kramer, C. Dechent, F. Girbig, U. Gutjahr and H. Neubauer, Intestinal uptake of dipeptides and β -lactam antibiotics I. The intestinal uptake of dipeptides and β -lactam antibiotics is not part of a brush-border membrane peptidase, *Biochem. Biophys. Acta.*, **1030**, 41-49 (1990).
 - 12) A. Tsuji, E. Nakashima, I. Kagami and T. Yamana, Intestinal absorption mechanism of amphoterin 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).
 - 13) 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).
 - 14) K. Iseki, A. Iemura, H.O. Sat, 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).
 - 15) T. Kimura, H. Endo, M. Yoshikawa, S. Muranishi and H. Sezaki, Carrier-mediated transport system for aminopenicillins in rat small intestine, *J. Pharmacobiodyn.*, **1**, 262-277 (1978).
 - 16) D.-M. Oh, P.J. Sinko and G.L. Amidon, Characterization of the oral absorption of some β -lactams: Effect of an α -amino side chain group, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 897-900 (1993).
 - 17) Y.J. Fel, Y.i Kana, 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).
 - 18) R. Liang, Y.J. Fel, P.D. Prasad, S. Ramamoorthy, H. Han, T.L. Yang-Feng, M. A. Hediger, V. Ganapathy and F.H. Leibach, Human intestinal H^+ /peptide cotransporter, *J. Biol. Chem.*, **270**, 6456-6463 (1995).
 - 19) W. Liu, R. Liang, S. Ramamoorthy, Y.J. Fel, M.E. Ganapathy, M.A. Hediger, V. Ganapathy and F.H. Leibach, Molecular cloning of PEPT2, a new member of the H^+ /peptide cotransporter family, from human kidney, *Biochim. Biophys. Acta.*, **235**, 461-466 (1995).
 - 20) W. Sad e, V. Drubbisch and G.L. Amidon, Biology of membrane transport proteins, *Pharm. Res.*, **12**, 1823-1837 (1995).
 - 21) V. Ganapathy, Vadivel and F.H. Leibach, Is intestinal peptide transport energized by a proton gradient?, *Am. J. Physiol.*, **249**, 153-160 (1985).
 - 22) A. Tsuji, H. Hirooka, T. Terasaki, I. Tamai and E. Nakashima, Saturable uptake of cefixime, a new oral cephalosporin without an alpha-amino group, by the rat intestine, *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 272-277 (1987).
 - 23) D.-M. Oh, P.J. Sinko and G.L. Amidon, Characterization of the oral absorption of several aminopenicillins: Determination of in-

- trinsic membrane absorption parameters in the rat intestine in situ, *Int. J. Pharm.*, **85**, 181-187 (1992).
- 24) M. Donowitz, Ca^{2+} in the control of active intestinal Na and Cl transport: involvement in neurohumoral action, *Am. J. Physiol.*, **245**, G165-G177 (1983).
 - 25) R. Hirose and E. Chang, Effect of serotonin on Na^+/H^+ exchange and intracellular calcium in isolated chicken enterocyte, *Am. J. Physiol.*, **254**, G891-G897 (1988).
 - 26) J.F. Westphal, J.H. Trouvin, A. Deslandes and C. Carbon, Nifedipine enhances amoxicillin absorption kinetics and bioavailability in humans, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **255**, 312-317 (1990).
 - 27) C. Duverne, A. Bouten, A. Deslandes, J.F. Westphal, J.H. Trouvin, R. Farinotti and C. Carbon, Modification of cefixime bioavailability by nifedipine in human involvement of the dipeptide carrier system, *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **36**, 2462-2467 (1992).
 - 28) S. Yamashita, Y. Yamazaki, M. Mizuno, M. Masada, T. Nadai, T. Kimura and H. Sezaki, Further investigations on the transport mechanism of cephalexin and ampicillin across rat jejunum, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **7**, 227-233 (1984).
 - 29) P. Pietta, A. Rova and P. Biondi, High performance liquid chromatography of nifedipine, its metabolites and photochemical degradation products, *J. Chromatogr.*, **210**, 516-521 (1981).
 - 30) A. Chamberlain, S. White, R. Bawdon, S. Thomas and B. Larsen, Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in pregnancy, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **168**, 667-673 (1993).
 - 31) G.M. Grass and S.A. Sweetana, In vitro measurement of gastrointestinal tissue permeability using a new diffusion cell, *Pharm. Res.*, **5**, 372-376 (1988).
 - 32) G.M. Grass and S.A. Sweetana, A correlation of permeability for passively transported compounds in monkey and rabbit jejunum, *Pharm. Res.*, **6**, 857-862 (1989).
 - 33) K.A. Connors, G.L. Amidon and V.J. Stella, *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc. U.S.A., 198-207 (1986).
 - 34) M. Donowitz and N. Asarkof, Calcium dependence of basal electrolyte transport in rabbit ileum, *Am. J. Physiol.*, **243**, G28-G35 (1982).
 - 35) C.E. Semrad and E.B. Chang, Calcium-mediated cyclic AMP inhibition of Na/H exchange in small intestine, *Am. J. Physiol.*, **252**, G315-G322 (1977).