

Aspartate함유 복합성분과 Ethanol의 약물동태학적 거동

김태원¹ · 이범진^{1†} · 최한곤² · 김종국² · 신희종³ · 김정우³

강원대학교 약학대학, 서울대학교 약학대학, 종근당 (주)

(1997년 7월 8일 접수)

Pharmacokinetics of Ethanol After Oral Administration of Aspartate-Containing Compositions

Tae-Wan Kim¹, Beom-Jin Lee^{1†}, Han-Gon Choi², Chong-Kook Kim²,
Hee-Jong Shin³ and Jung-Woo Kim³

¹College of Pharmacy, Kangwon National University, ²College of Pharmacy,
Seoul National University, ³Chong Kun Dang Co., Ltd., Korea

(Received July 8, 1997)

The purpose of this work was to investigate pharmacokinetics of alcohol as a function of dose and time of administration of ethanol. The pharmacokinetics of alcohol 15 min after and before oral administration of aspartate-containing compositions to rats were also evaluated. The retention time of acetaldehyde, alcohol and isopropyl alcohol an internal standard in gas chromatogram was 3.6, 6.0 and 10.5 min, respectively. The maximum concentration of alcohol (C_{max}) and area under the blood concentration (AUC) were significantly increased as a function of ethanol dose in a nonlinear fashion. The significant diurnal variation of alcohol pharmacokinetics was also noted, showing fast metabolism and elimination when given orally in the night time. When APAP was given after administration alcohol (1 g/kg) to rats, AUC and C_{max} were increased when compared to alcohol only. However, AUC and C_{max} were decreased when aspartate or standard complex compositions containing aceaminophen (APAP, 250mg), sodium L-aspartate(25 mg), dl-methionine (125 mg) and anhydrous caffeine (25 mg) was orally given by coupling malate/aspartate shuttle in hepatocyte. The blood alcohol concentration profiles between aspartate and standard complex compositions were similar when given before or after administration alcohol (1 g/kg) to rats. No significant difference of administration sequence was observed. However, it was noted that AUC and C_{max} of standard complex compositions given before alcohol administration were significantly lower when compared with alcohol only. Based on these findings, dose, time of administration and composition of drugs to improve alcohol metabolism and elimination were considered to be important in the pharmacokinetics of alcohol. The administration sequence of drug compositions and alcohol might be also considered.

Keywords—Alcohol pharmacokinetics, Aspartate, Acetaminophen, Complex compositions, Circadian rhythm

커피나 담배처럼 알코올(ethanol, alcohol)은 일상 생활의 사교용으로 복용하며 생활 습관과 관련 있는 약물이나 치료제로는 거의 사용되지 않는다. 알코올의 약물동태학적 거동은 매우 다양한 인자에 의해 좌우된다. 에탄올은 경구 투여시 지용성이고 비전해질인 성질 때문에 위장관을 통해 매우 신속히 흡수되며 체액 및 조

직으로 균일하게 확산된다. 위장관 및 간의 초회통과 효과는 없으나 알코올의 흡수는 음식, 혈류량, 섭취속도 및 농도 및 생리적 조건에 따라 크게 좌우된다.¹⁾

알코올은 소량만이 노, 호기 및 땀을 통해 배설되며 대부분은 효소촉매 산화 과정에 의하여 체내에서 대사되며 Michaelis-Menten식에 따르는 비선형으로 배설된다.²⁻⁴⁾ 알코올은 보조인자인 nicotinamide adenine dinucleotide(NAD⁺)의 존재하에 alcohol dehy-

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

drogenase 효소와 NADPH(환원형 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)하에서 MEOS (microsomal ethanol oxidizing system) 및 peroxisome내의catalase에 의해 acetaldehyde로 분해되며 이는 다시 NAD⁺하에서 aldehyde dehydrogenase 효소의 지속적인 작용으로 acetate가 형성되고 계속해서 citric acid cycle을 경유하여 에너지원으로 활용된다.⁵⁾ 그러나 과량의 알코올 복용시에는 알코올 분해 효소가 포화되면서 형성된 acetaldehyde를 계속 분해할 수 없게된다. 즉 혈중에 알코올과 함께 acetaldehyde의 농도가 증가하게 되며 특히 acetaldehyde는 외심, 구토 및 두통을 야기함으로써 흔히 말하는 숙취를 야기하게된다. 외국인에 비하여 효소의 분해활성이 낮은 한국인에게는 더욱 문제가 된다.^{2,6)}

한편 아미노산인 L-aspartic acid는 oxaloacetate를 거쳐 malate로 되는 과정에서 미토콘드리아 막의 malate-aspartate shuttle에 연계되어 알코올 보조효소인 NAD/NADH(환원형 NAD) 비율의 보정 작용을 통하여 알코올 대사촉진 효과를 가지는 것으로 보고되었다.⁷⁾ 즉 cytosol에서 aspartic acid는 malate를 형성하는 과정에서 NAD⁺를 생성하고 이 NAD⁺는 다시 NADH로 되면서 알코올의 분해를 촉진하는 작용을 한다. 이상의 알코올 분해 과정과 aspartate에 의한 malate-aspartate shuttle 과정을 나타내면 Figure 1과 같다.

한편 음주에 의한 두통 및 숙취가 발생하면 흔히 진통제를 복용하며 주로 진통제로써 aspirin의 대체 약물인 acetaminophen(APAP : N-acetyl-p-aminophenol, paracetamol, Tyrenol)을 500 mg의 용량까

지 단독 혹은 여러 제제의 복합 성분으로 폭넓게 사용되고 있다. 그러나 사용량에서 APAP은 일반적으로 안전한 약물이나 고용량에서 급성 간독성이 주지되었다. 또한 치료량에서도 소아나 간장애가 있는 알코올성 환자 혹은 간효소 유도제(i.e., phenobarbital)를 병용시 간독성이 발생할 수 있음을 주지하고 있다.⁵⁾ 즉 APAP은 저용량에서는 약 2% 정도만이 미대사체로 배설되고 대개 sulfation(20-30%)나 glucuronation (45-55%) 및 cysteine과 mercapturic acid conjugation(15-55%)에 의해 비활성체 대사체(nonreactive metabolite)로 대사되나 용량이 증가함에 따라 cytochrome P-450이 관여하여 활성대사체인 N-acetyl-p-benzoquinoneimine(NAPQI)을 형성한다. 대개 NAPQI는 glutathione과 conjugation에 의해 불활성화되나 세포내에서 고갈되면 세포단백의 -SH기와 결합하여 알킬화 혹은 산화에 의해 간독성을 유도한다.⁸⁾ 따라서 APAP의 간독성이 우려되는 경우 methionine등과 병용하여 투여하기를 권장하고 있다.⁹⁾ 즉 아미노산의 일종인 dl-methionine은 glutathione의 전구체로 이런 APAP의 간독성의 예방 및 치료에 사용되고 있다.

본 연구의 목적은 알코올의 약물동태학적 거동을 투여용량 및 투여시간대에 따라 고찰하고자 한다. 또한 알코올의 신속한 분해 및 숙취등에 복용이 가능한 L-aspartate함유 진통제 복합제가 알코올의 약물동태학적 거동에 미치는 영향을 고찰하고자 한다. 특히 표준 복합 성분들을 알코올 투여 전후에 각각 투여함으로써 투여순서에 따른 알코올의 약물동태학적 영향을 고찰하고자 하였다.

실험방법

재료 및 시약

특급의 ethanol은 Hayman Limited(England)에서 구입하였으며 내부표준 물질인 isopropyl alcohol은 Wako Pure Chemical Ind. Ltd.(Japan)에서 구입하였다. 한편 APAP, L-aspartate, dl-methionine 및 caffeine은 중근당(Seoul, Korea)에서 기증되어 사용하였다. 한편 ether는 Showa Chemical Inc. (Japan)에서 구입하였다. 한편 heparin은 중의제약(Seoul, Korea)에서 기증되어 사용하였다. 질소가스 및 수소가스는 강원질소(Chuncheon, Korea)에서 공급하여 사용하였다.

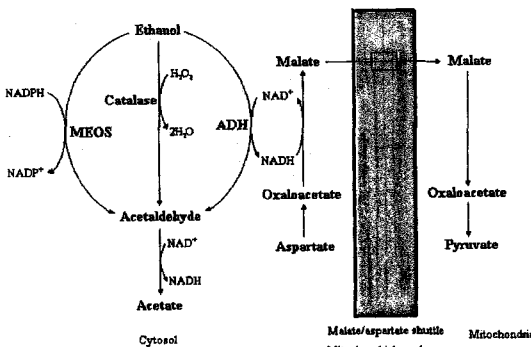


Figure 1—Oxidative metabolic pathway of ethanol coupled with malate/aspartate shuttle in the hepatocyte. NAD: nicotinamide adenine dinucleotide, ADH: alcohol dehydrogenase, NADPH: reduced NAD, MEOS: microsomal ethanol oxidizing system.

동물실험 및 혈액채취

국립보건원에서 구입한 250-310 g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 약 1-2주일 동안 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험 전날은 절식시킨 에텔로 마취시키고 좌측 대퇴 정맥을 cannulation하고 좌측 동맥을 주사기에 80 IU/ml의 heparin이 채워진 관을 삽입하였다. 약 2시간 후 마취에서 깨어난 다음 조성의 표준처방 성분을 함유하는 용액을 70 kg의 사람을 기준으로 쥐체중당 환산하여 알코올 투여전 15분 및 투여후 15분에 각각 경구용 sonde를 사용하여 투여하였다. 본 연구의 표준 복합처방(complex compositions)의 주성분으로 sodium L-aspartate monohydrate 25 mg, APAP 250 mg 외에 보조성분으로 dl-methionine 125 mg 및 무수 caffeine 25 mg을 함유하고 있다.

투약후 일정시간에 cannulation한 좌퇴동맥으로부터 혈액을 채혈하였다. Micropipette을 이용하여 혈액 0.1 ml를 정확히 여지를 간 vial에 넣고 내부표준물질(internal standard)인 isopropyl alcohol 10 μ l를 주입하였다. Vial은 즉시 capper를 사용하여 견고하게 밀봉하였으며 분석전까지 -40°C의 냉동고에 보존하였다.

Gas Chromatography(GC)에 의한 혈중 알코올 농도 분석

알코올 시료가 함유된 vial을 분석전 50°C의 항온조에서 약 30분이상 항온시켜서 평형에 도달시킨 후 gas tight syringe(Hamilton, Reno, NV, USA)를 사용하여 기체 0.5 ml를 정확히 취하여 GC(Perkin Elmer, USA)로 분석하였다. 컬럼은 porapak(80-100 mesh)을 사용하였으며 column, injector 및 detector의 온도는 100, 120 및 200°C로 고정하였다. 검출기는 FID(flame ionization detector)를 사용하였으며 수소발생 장치로부터 수소 가스의 유속은 20 psi이었으며 air compressor로부터 공기의 유속은 30 psi로 고정하였다. 한편 carrier 가스인 질소는 30 ml/min 속도로 고정하였다. 본 조건에서 acetaldehyde, ethanol 및 isopropyl alcohol의 chromatogram을 Figure 2에 표시하였다. Acetaldehyde, ethanol 및 내부 표준 물질(isopropyl alcohol)의 retention time은 각각 3.6, 6.0 및 10.5분에 유출되었다.

알코올투여 용량에 따른 약물동태학

알코올을 쥐 체중(kg)당 1, 2 및 4g을 각각 낮시간인 오전 10-12시에 경구로 쥐에 투여한 후 혈액을 채혈하고 혈액중 알코올 농도를 상기 방법에 따라 GC로

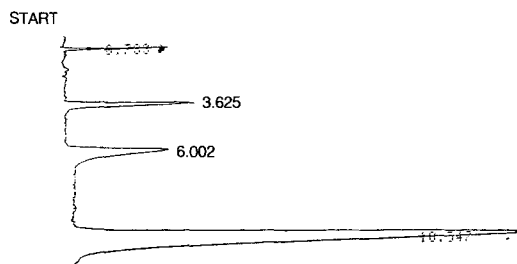


Figure 2—A gas chromatogram of acetaldehyde (peak 1), ethanol (peak 2) and isopropyl alcohol (peak 3) as an internal standard.

분석하였다.

알코올 투여 시간에 따른 약물동태학

알코올 1g/kg을 야간 시간대인 오후 10-12시에 경구로 쥐에 투여한 후 혈액을 채혈하고 혈장중 알코올 농도를 상기 방법에 따라 GC로 분석하였다.

복합처방 성분에 따른 약물동태학

표준처방 성분을 알코올 투여전 15분 및 투여후 15분 후에 각각 경구용 sonde를 사용하여 투여한 다음 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240 및 360분에 혈액을 채혈하였고 혈장중 알코올 농도를 상기 방법에 따라 GC로 분석하였다. 처방 성분들은 다음 두가지 방법에 따라 투약하였다. 즉 Treatment I : 알코올(1 g/kg)을 경구 투여 후 15분 후에 70 kg의 사람을 기준으로 표준처방 용량의 APAP, aspartate 및 복합처방을 흰쥐 체중으로 환산하여 각각 투여하였다. 한편 Treatment II : 표준처방 용량의 APAP, aspartate 및 복합처방을 각각 흰쥐에 경구로 투여한 후 15분 후에 알코올(1 g/kg)을 경구로 투여하였다.

약물동태학적 계산 및 통계처리

얻어진 혈중농도 곡선으로부터 최고혈중농도 (C_{max}) 및 최고 혈장농도에 도달되는 시간(T_{max})은 직접 읽었으며 Time 0에서부터 마지막 시간까지 검출된 알코올의 곡선하면적(AUC)은 사다리꼴 공식에 의하여 구하였다. 한편 마지막으로 알코올이 검출된 시간에서부터 무한대 시간까지의 알코올의 AUC는 다음 비선형 식을 사용하여 구하였다.

$$AUC_{\text{last time} \rightarrow \infty} = \frac{C_{\text{last}}}{V_m} \left(\frac{C_{\text{last}}}{2} + K_m \right)$$

여기서 C_{last} 는 마지막 시간에 검출된 알코올의 농도이며 V_m 은 최대 대사 속도, K_m 은 Michaelis-Menten정

수로 정상인에 경우에 0.202 mg/ml/h와 0.082 mg/ml을 사용하였다.¹⁾

한편 투여군들간의 통계적 유의성은 통계 프로그램인 Statgraphics™(Statistical Graphic Co., USA)를 활용하여 one-way ANOVA (Analysis of Variance)로 분석하였으며 투여군들간의 유의성은 Duncan방버을 사용하였다. 한편 p값이 0.05미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결과 및 고찰

알코올 투여용량에 따른 약물동태학

동물이나 사람에서 혈액중 알코올의 소실은 농도가 높을 경우 농도와 무관한 0차과정에 따른다고 보고되었다.³⁾ 한편 Wagner 등⁴⁾은 농도가 낮은 경우(0.2 mg/ml이하) Michalis-Menten식에 의한 비선형 소실 과정을 보고하였다. Figure 3은 알코올을 여러 용량에서 쥐에 경구 투여한 후 시간에 따른 혈장 알코올 농도의 변화를 나타낸 그림이다. 한편 알코올 및 여러 복합처방 성분들이 알코올의 약물동태학적 거동인 AUC, C_{max}, T_{max}에 미치는 영향을 Table I에 나타내었다. 비록 투여 군들간의 큰 개체 차이를 고찰하였으나 혈액중 알코올의 농도는 투여 용량이 헉쥐 체중당 1, 2 및 4g/kg로 증가함에 따라 T_{max}은 큰 차이가 없었으나 C_{max}는 0.76, 0.92 및 1.70 mg/ml, AUC는 1.01, 2.22 및 7.51 mg · h/ml로 유의성있게 증가하였으며 비직선적인 경향을 나타내었다. 즉 혈중 알코올의 농도는 비선형적 거동을 보이는 것으로 사료된다. 알코올은 비전해질이고 지용성인 성질때문에 흡수는

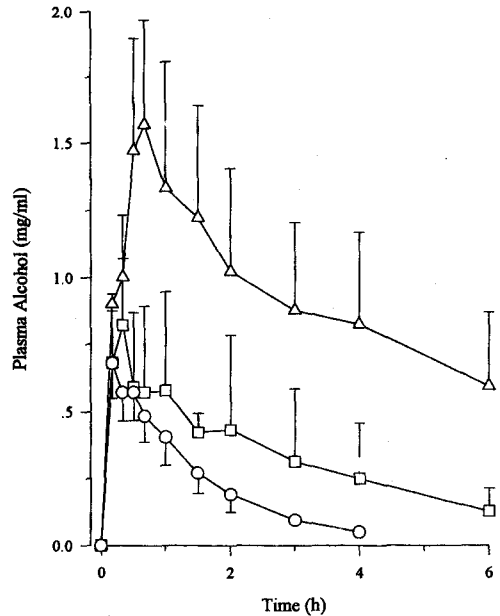


Figure 3—Blood alcohol concentration profiles after oral administration of alcohol at the given dose of 1g/kg (○), 2g/kg (□) and 4g/kg (△) per weight of the rat. The values are expressed as mean standard error (n≥5).

여러 인자들에 의해 영향을 받을 수 있으며 주로 위나 대장보다는 십이지장 및 공장을 통해 흡수되며 투여 용량에 의해 크게 좌우된다.¹⁰⁾ 알코올의 약물동태학적 배설 기전은 계속 고찰할 필요가 있다.

알코올 투여 시간에 따른 약물동태학

알코올을 포함하여 많은 약물들의 대사 및 배설기간의 대사 기능등이 생체 주기 리듬에 따라 변할 수 있기 때문에 투여 시간이 약물들의 혈중 농도에 큰 영향

Table I—Effects of aspartate-containing compositions on the Pharmacokinetics of Ethanol in Rats

No.	Compositions	Ethanol Dose	Sequence ¹	Time of day ²	Pharmacokinetic parameters ³		
					AUC	C _{max}	T _{max}
I	Ethanol	1 g/kg	-	D	1.01±0.39	0.76±0.26	0.33±0.23
II	Ethanol	2 g/kg	-	D	2.22±2.25 ^a	0.92±0.82	0.21±0.08
III	Ethanol	4 g/kg	-	D	7.51±6.25 ^a	1.70±0.83 ^a	0.46±0.25
IV	Ethanol	1 g/kg	-	N	0.70±0.33 ^a	0.47±0.24 ^a	0.36±0.22
V	APAP	1 g/kg	E/C	D	1.41±0.36	0.74±0.21	0.63±0.25 ^a
VI	Aspartate	1 g/kg	E/C	D	0.92±0.47	0.54±0.25	0.53±0.16
VII	Complex	1 g/kg	E/C	D	0.87±0.73	0.56±0.38	0.29±0.19
VIII	Aspartate	1 g/kg	C/E	D	0.88±0.16	0.52±0.11	0.37±0.27
IX	Complex	1 g/kg	C/E	D	0.74±0.53 ^a	0.47±0.14 ^a	0.31±0.22

¹⁾Administration sequence of ethanol and compositions. E/C: ethanol administration followed by drug compositions; C/E: drug compositions administration followed by ethanol.

²⁾Administration time of day. Ethanol was given orally at 10-11AM (D) or 10-11PM (N), respectively.

³⁾Mean±standard deviation

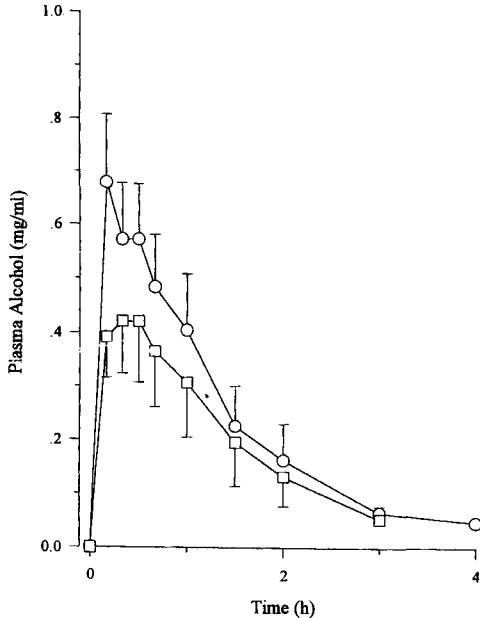


Figure 4—Diurnal variation of blood alcohol concentration after oral administration to rats (1 g/kg). Alcohol was given to rats during day (○) and night (□) time. The values are expressed as mean standard error ($n \geq 5$).

을 미칠 수 있다.¹¹⁻¹³⁾ English 등¹³⁾은 prednisolone의 혈장 농도가 생체 주기리듬에 따른 간대사 속도 및 효소활성에 따라 의존할 수 있다고 보고하였다. 한편 Wilson 등¹¹⁾은 알코올의 농도가 저녁시간대인 8PM 정도에서 가장 낮았으며 특히 수면 습관이 알코올의 주기리듬과 관련이 있다고 보고하였다. Figure 4은 알코올을 쥐에 낮(11 am)과 밤(11 pm) 시간에 경구 투여한 후 혈장중 알코올 농도의 변화를 나타낸 그림이다. 알코올의 혈장 농도는 낮시간대에 비하여 야간시간대에 투여했을때에 더 낮음을 고찰하였다. 즉 최고 혈장 농도(C_{max}) 및 AUC는 낮시간에 투여시 0.76 mg/ml 및 1.01 mg · h/ml이었으나 밤시간대에 투여시에는 0.47 mg/ml 및 0.70 mg · h/ml로 유의성 있게 감소되었다 (Table I). 즉 알코올의 투여 시간이 알코올의 대사 및 소실에 영향을 미칠 수 있으며 음주시 수면습관 및 투여 시간에 따라 약물동태학적 거동이 변할 수 있기 때문에 생체의 circadian rhythm을 고려하여야 한다. 그러나 두 군간의 큰 개체 차이를 고찰되었다.

복합 처방 성분에 따른 약물동태학

다양한 성분들이 숙취 제제 성분으로 혹은 전통적 습관에 따라 음주후 복용할 수 있는 다양한 식품들이 보고되었다. 본 연구에서는 음주시 숙취에 따라 혼히

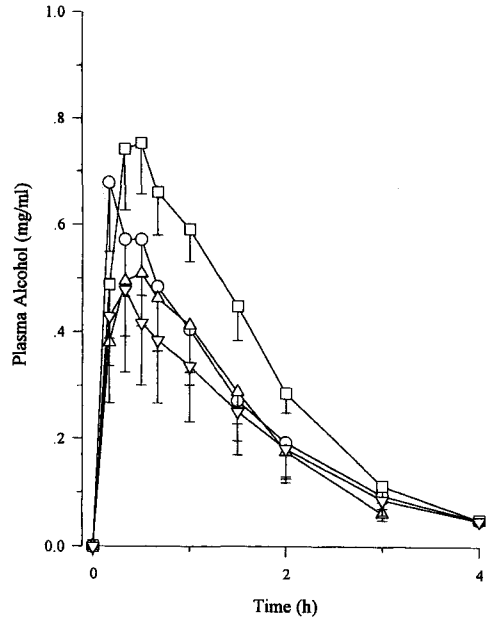


Figure 5—Blood alcohol concentration profiles when control only (○), APAP (□), aspartate (△) and standard complex compositions (▽) were given orally 15 min after administration alcohol (1 g/kg) to rats. The values are expressed as mean standard error ($n \geq 5$).

복용이 가능한 진통제인 APAP, 아미노산인 aspartate외에도 methionine과 caffeine을 함유하는 복합성분들이 알코올의 대사에 미치는 영향을 고찰하였다. 보통 음주시 약물을 음주전에 복용하는 경우와 음주 후 복용했을 경우에 따라 알코올대사에 미치는 영향을 고찰하였다.

먼저 알코올(1 g/kg)을 먼저 투여한 후 15분 후에 본 표준처방 복합성분들을 투여한 후 혈중 알코올 농도의 변화를 Figure 5에 나타내었다. APAP만을 투여하였을 때 알코올만 투여했을 때에 비하여 C_{max} 는 비슷하였으며 AUC의 경우 증가되었으나 큰 개체 차이로 말미암아 통계적 유의성은 고찰하지 못하였다. 그러나 T_{max} 는 통계적 유의성이 고찰하였다. 즉 APAP자체는 간의 알코올 대사성 경로를 억제하여 혈중 농도가 증가하는 것으로 사료된다. 특히 고용량에서 APAP의 간기능에 대한 세포 독성 가능성을 고려할 때 APAP과 알코올 병용 투여시 신중할 필요가 있다.⁵⁾ Aspartate만의 성분을 투여하였을 때는 대조군으로 알코올만 투여한 군에 비하여 알코올 AUC는 약간 저하되었으나 C_{max} 는 감소되었다. 즉 처방 성분인 aspartate는 미토콘드리아 막의 malate-aspartate shuttle에 연계되어 알코올 분해 보조효소인 NAD⁺/NADH 비율의 보정

작용을 통하여 알코올 대사촉진 효과를 가지는 것으로 보고되었다.⁵⁾ 한편 알코올 투여 후 복합 성분을 투여했을 때는 AUC 및 C_{max} 가 크게 감소하였다. 즉 첨가 성분중 aspartate와 APAP의 간 저해성을 방지하는 dl-methionine이 알코올 대사촉진 효과에 크게 기여했으리라 사료된다. 특히 dl-methionine은 glutathione의 전구체로 APAP의 간독성을 줄일 수 있다고 보고되었다.⁹⁾ 그러나 aspartate와 복합성분을 투여했을 때 AUC 및 C_{max} 는 큰 개체 차이로 말미암아 통계적 유의성은 고찰하지 못하였다(Table I).

한편 알코올을 투여한 후 약물의 영향을 고찰했을 때와 반대의 경우로 표준처방의 약물을 미리 복용한 후 알코올을 섭취했을 경우의 혈중 알코올 농도의 소실 양상을 고찰하고자 하였다. 복합 처방 성분 투여 후 15분에 알코올을 투여했을 때 혈중 알코올 농도의 변화를 Figure 6에 나타내었다. Aspartate 및 복합처방을 미리 투약 한 후 알코올을 섭취했을 때 이전에 알코올 투여 후 복합성분을 투여했을 때처럼 C_{max} 및 AUC가 알코올만 투여한 군에 비하여 감소됨을 고찰하였다(Table I). 특히 aspartate외에 dl-methionine등을 함유한 복합 처방(complex)의 경우 알코올

농도가 더 낮음을 알 수 있었으며 약물동태학적 변수들간에 통계적 유의성은 고찰하였다

한편 Figure 5와 Figure 6에서 보는 바와 같이 알코올 소실에 대한 각각의 약물의 투여 순서에 따라 혈중 알코올 농도가 차이가 있음을 알 수 있었으나 통계적 유의성은 고찰하지 못하였다. 즉 알코올 투여 후 복합성분을 복용하는 경우보다 미리 복용한 후 알코올을 복용했을 때 미리 간기능을 활성화하고 대사를 촉진하는 것으로 사료되었다. Aspartate 경우 알코올 복용 후 aspartate를 투여했을 때와 aspartate를 투여한 다음 알코올을 복용시 혈장중 알코올 농도에 유의성있는 차이는 없었으며 알코올의 소실양상도 비슷하였다. 즉 aspartate는 알코올의 대사를 촉진하나 투여 순서는 알코올대사에 큰 영향이 없었다. 한편 복합처방의 경우에는 미리 복합처방을 투여후 알코올을 복용했을 때 혈장중 알코올 농도가 더 낮아짐을 고찰하였으나 AUC 및 C_{max} 는 큰 개체 차이로 말미암아 통계적 유의성은 고찰하지 못하였다. 그러나 약물의 투여 순서가 알코올 대사 및 간기능의 활성화에 영향을 줄 가능성이 있다고 사료되었다. 즉 약물을 미리 투여했을 때 간기능이 활성화되고 알코올의 대사 촉진 작용이 있는 경우 미리 숙취 제제를 복용하고 알코올을 마시는 경우가 음주 후 약물을 복용하는 것보다 혈장중 알코올 농도를 낮추고 대사를 촉진하는데 효과적일 수 있을 것으로 사료되었다. 끝으로 aspartate함유 복합처방들이 알코올 대사시 간기능의 활성 정도에 미치는 영향은 더 연구할 필요가 있다.

결 론

이상에서 "Aspartate함유 복합성분과 Ethanol의 약물동태학적 거동"에 대한 결과를 요약하면 아래와 같다.

1. 비록 투여 군들간의 큰 개체 차이를 고찰하였으나 혈액중 알코올의 농도는 투여 용량이 증가함에 따라 T_{max} 은 큰 차이가 없었으나 C_{max} 및 AUC는 유의성있게 증가하였으며 비직선적인 경향을 나타내었다.

2. 알코올의 혈장 농도로부터 T_{max} 는 큰 차이가 없었으나 C_{max} 및 AUC는 낮시간에 투여시 0.76 mg/ml 및 1.01 mg · h/ml이었으나 밤시간대에 투여시에는 0.47 mg/ml 및 0.70 mg · h/ml로 감소됨을 고찰하였다. 알코올의 혈장 농도는 야간시간대에 투여시 낮시간대에 투여했을때에 비하여 더 낮았으며 통계적 유의성을 고찰하였다. 즉 알코올의 투여 시간이 알코올의 대사

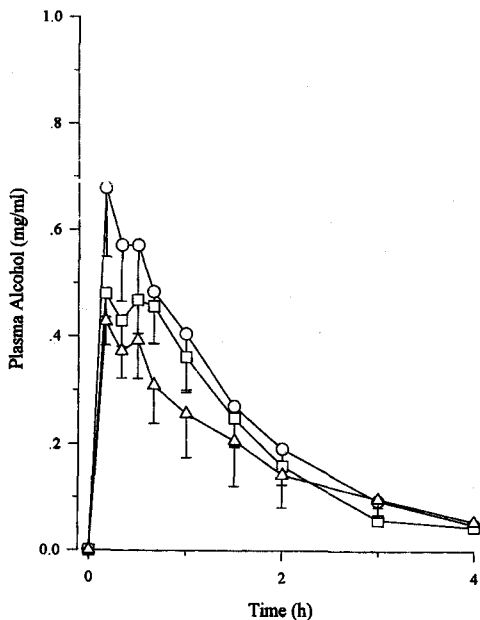


Figure 6—Blood alcohol concentration profiles when alcohol (1g/kg) was given orally 15 min after administration of control only (○), aspartate (□) and standard complex compositions (△) to rats. The values are expressed as mean standard error (n≥5).

및 소실에 영향을 미칠 수 있으리라 사료되었다.

3. 알코올을 투여하고 15분 후 약물을 투여하였을 경우 APAP만을 투여하였을 때 알코올만 투여했을 때에 비하여 C_{max} 는 비슷하였으며 AUC의 경우 증가되었으나 큰 개체 차이로 말미암아 통계적 유의성은 고찰하지 못하였다. 그러나 T_{max} 는 통계적 유의성이 고찰하였다. 한편 aspartate만의 성분을 투여하였을 때는 대조군으로 알코올만 투여한 군에 비하여 알코올 AUC는 약간 저하되었으나 C_{max} 는 감소되었다. 즉 처방 성분인 aspartate는 알코올의 대사를 촉진하는 것으로 사료된다. 한편 알코올 투여 후 복합 성분을 투여했을 때는 AUC 및 C_{max} 가 크게 감소하였다.

4. 약물을 투여하고 15분 후 약물을 투여하였을 경우, Aspartate 및 복합처방을 미리 투약 한 후 알코올을 섭취했을 때 이전에 알코올 투여 후 복합성분을 투여했을 때처럼 C_{max} 및 AUC가 알코올만 투여한 군에 비하여 감소됨을 고찰하였다. 특히 복합 처방 (complex)의 경우 약물동태학적 변수들간에 통계적 유의성은 고찰하였다

5. 알코올의 투여 시간을 기준으로, 알코올 소실에 대한 각각의 약물의 투여 순서에 따라 혈중 알코올 농도가 차이가 있음을 알 수 있었으나 통계적 유의성은 고찰하지 못하였다. 그러나 약물의 투여 순서가 알코올 대사 및 간기능의 활성화에 영향을 줄 가능성이 있다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 과학기술처의 중간핵심기술 개발 과제 연구비로 지원되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Y.C. Kim, S.H. Park and M.G. Lee, Effect of glutamate on the blood concentration of ethanol in healthy adults, *Yakhak Hoeji*, **37**(5), 549-553 (1993).
- 2) R.C. Baselt and R.H. Cravey, *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*, Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, U.S.A., (1989)
- 3) F.R. Sidell and J.E. Pless, Ethyl alcohol : Blood levels and performance decrements after oral administration to man, *Psychopharmacologia*, **19**, 246-261 (1971).
- 4) J.G. Wagner, P.K. Wilkinson, A.J. Sedman, D.R. Kay and D.J. Weiter, Elimination of alcohol from human blood, *J. Pharm. Sci.*, **65**(1), 152-154 (1976).
- 5) R.G. Meeks, S.D. Harrison and R.J. Bull, *Hepatotoxicology*, CRC Press, Boca Raton, FL, U.S.A., pp. 481-523 (1991)
- 6) M.A. Kosten, S. Matsuzaki, L. Feinman and C.S. Leiber, High blood acetaldehyde levels after ethanol administration, *New Eng. J. Med.*, **292**, 386-389 (1975)
- 7) A.L. Lehninger, *Biochemistry*, 2nd eds., Worth Publisher Inc., NY, USA, pp. 533-536 (1979)
- 8) D.C. Dalin, G.T. Miwa, A.Y.H. Lu and S.D. Nelson, N-acetyl-p-benzoquinoneimine : a cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **81**, 1327-1331 (1984).
- 9) J.E.F. Reynolds, *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, 31eds., Royal Pharmaceutical Society, London, UK
- 10) H. Kalant, B. Kissin and H. Begleiter, Absorption, diffusion, distribution and elimination of ethanol : Effects on biological membrane, *The biology of Alcoholism*, NY Plenum Press, 1, 1-62 (1971).
- 11) R.H.L. Wilson, E.J. Newman and H.W. Newman, Diurnal variation in rate of alcohol metabolism, *J. Appl. Physiol.*, **8**, 556-558 (1956).
- 12) A. Jori, E.D. Salle and V. Santini, Daily rhythmic variation and liver drug metabolism in rats, *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 2965-2969 (1971).
- 13) J. English, L.I. Biol. M. Dunne and V. Marks, Diurnal variation in prednisolone kinetics, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **33**(3), 381-385 (1983).