

病態動物에서 Oxytetracycline의 生物藥劑學的 研究

李 珍 煥 · 崔 俊 植

朝鮮大學校 藥學大學

A Biopharmaceutical Study on Oxytetracycline in Pathological Animals

Jin Hwan Lee* and Jun Shik Choi*

(Received May. 18, 1979)

The purpose of this paper was to investigate the bioavailability of oxytetracycline in pathological rats and rabbits pretreated with carbon tetrachloride and mercuric chloride. The results are as follows:

The blood level of oxytetracycline administered orally was mostly decreased significantly in rabbits damaged kidney and liver, and in rabbits severely damaged kidney, the blood level of oxytetracycline was not significant at 4 to 6 hours.

Urinary clearance of oxytetracycline in rabbits severely damaged kidney was inhibited at 5 to 6 hours but in rabbits damaged liver. Hepatic clearance of oxytetracycline was accelerated in rabbits damaged kidney but in rabbits damaged liver.

AUC of oxytetracycline orally administered in rabbits damaged liver and kidney was largely decreased.

The absorption of oxytetracycline was decreased in rats damaged liver and kidney as compared with that of normal rats. Especially, absorption of oxytetracycline in rats damaged liver was more decreased than that of rats damaged kidney.

The absorption of oxytetracycline was inhibited by combined administration of carbon tetrachloride and mercuric chloride.

治療目的을 위해서 大部分 處方調劑는 單一製劑보다는 二種以上の 製劑가 投與되므로 이 藥物들의 相互作用으로 인한 有害作用, 長期間投與로 인한 臟器障害 用量의 過量으로 인한 藥物中毒狀態, 特히 藥物投與로 인한 藥劑起因性疾患 등의 超來를 생각할 수 있다.

* College of Pharmacy, Chosun University

그리고 藥劑는 大部分 疾病을 治療하기 위해서 投與되므로 實際에 있어서 正常狀態의 生體에서 보다는 病態인 生體에서 藥劑의 生物藥劑學 및 臨床藥劑學的인 見知에서 藥劑의 生體內 利用効率에 關한 研究가 重要하다. 病態의 生體內에서 藥劑의 吸收, 排泄, 代謝, 分布, 蛋白 結合, 半減期, 相互作用, 等に 變化가 있을 수 있기 때문이다.

臨床적으로 肝臟障害와 腎臟障害患者 또는 그의 二次的 合併症에 治療藥劑의 投與가 不可 避할 때가 있다. 合理的이고 安全한 藥劑療法設計를 위해서 藥劑의 用量, 投與間隔, 投與劑型, 藥劑의 相互作用등에 關한 藥劑의 生體內 利用效率이 重要規된다.

病態인 動物에서 生體內研究로는 Niwa¹⁾등의 肝臟障害時의 aminopyrine과 phenacetine의 白鼠小腸內吸收, Levi²⁾등의 肝臟障害時의 phenylbutazone과 isoniazide의 吸收와 代謝, Choi³⁾등의 肝臟障害時의 sulfisoxazole의 吸收와 排泄에 關한 研究, Lee⁴⁾등의 肝臟 및 腎臟 障害時의 ampicillin의 吸收와 排泄에 關한 研究, Lippman⁵⁾등의 腎臟障害時의 hemoglobin 排泄實驗등의 消化管內吸收 Choi⁶⁾의 病態動物에서 sulfadimethoxine의 利用效率에 關한 研究등 小數의 論文만을 볼 수 있으며 oxytetracycline의 生體內 利用效率에 關한 研究의 手段으로서의 吸收와 排泄實驗은 大部分 正常狀態에서만이 報告되어⁷⁻¹⁷⁾ 있음에 착안하여 著者등은 광범위하게 使用하는 抗生劑인 oxytetracycline의 生體內 利用效率의 研究를 위해서 carbon tetrachloride와 mercuric chloride를 投與하여 實驗的 病態狀態로한 白鼠와 家兔로부터 oxytetracycline 經口投與時의 血中濃度를 實驗하였고 그 原因의 糾明方法으로서 膽汁中排泄, 尿中排泄, 靜脈投與, rat小腸吸收實驗, 吸收過程에서 相互作用等에 關해서 實驗한 바 그 結果를 報告한다.

實驗方法

試料—Oxytetracycline HCl (pfisher. Co), carbon tetrachloride(和光), mercuric chloride(和光), trichloro acetie acid(和光), urethane (E. merk), ammonium molybdenate (E. merck), PSP set (Sigma, Co), GOT set (Sigma Co), GPT set (Sigma, Co),

動物實驗—各群을 6마리로 하여 carbon tetrachloride 0.3ml/kg/day와 mercuric chloride (1%) 0.5ml/kg/day를 筋肉注射로 1日投與群(mild damage), 과 2日投與群(severe damage)으로 分類하여 最終投與한 後 24時間 後에 本實驗을 하였다.

腎臟障害與否는 phenol sulfon phthalein (PSP), 肝臟障害程度는 GOT, GPT를 각각 山島 및 前田利明法에 依해서 實施하였다.

白鼠小腸에서의 吸收—一定한 條件下에서 飼育된 200g前後의 白鼠를 實驗前 4時間 絶食시킨後 ether로 麻醉시켜 Shanker¹⁸⁾등의 方法에 따랐으며 이때 還流溶液은 KH₂PO₄ (6.2g), Na₂HPO₄ (4.4g), NaCl (5g)을 精製水에 溶解하여 1로한 緩衝液 (pH 6.5)에 oxytetracycline 0.5mM量을 用時 1로 調製하여 實施하였으며 이 때의 吸收率은 다음식에 따라 算出하였다. Percent absorbed = 100 - 100 $\frac{C \text{ sample final}}{C \text{ sample initial}}$

血中, 尿中 및 膽汁中の oxytetracycline의 測定—一定한 條件下에서 飼育한 體重 2kg 前後의 雄性家兔를 實驗前 24時間 絶食시킨後 urethane(20%) 4ml/kg로 皮下注射로 麻醉시키고 下腹部를 symphysis위에서 正中線을 따라 소절개하여 膀胱을 露出시킨 다음 兩側輸尿管(ureter)에 P. E. tube를 插入하여 尿를 採取하였고 또한 上腹部의 正中線을 따라 開腹하여

hepatic duct와 cystic duct가 합해진 common bile duct에 P.E. tube를 넣어 膽汁을 採取하였으며 血液은 한쪽 腹動脈(femoral artery)에서 oxytetracycline 100mg/kg을 經口投與, 靜脈投與, 한 後 1時間 間隔으로 6時間동안 採取하였으며 oxytetracycline은 Kakemi¹⁹⁾ 方法에 準해서 濃度를 測定하였다. oxytetracycline의 AUC는 trapezoidal rule에 적용하여 구하였다.

$$\text{Oxytetracycline percent relative availability} = \left[\int_0^b Co dt \right]_{\text{damage}} / \left[\int_0^b Co dt \right]_{\text{normal}} \times 100$$

吸收過程에서 相互作用實驗——一定한 條件下에서 飼育된 200g 前後의 rat를 實驗前 24時間 絶食시킨 後 Ether로 麻醉시켜 shanker 等の 方法에 依했다. 이 때 還流溶液은 phosphate buffer (pH 6.5)를 使用했으며 oxytetracycline 0.5mM量에 carbon tetrachloride 0.01, 0.05, 0.2%, mercuric chloride 0.1, 0.5, 2mg%로 併用調製하여 吸收率을 測定했다.

結 果

家兎에 있어서 oxytetracycline의 血中濃度——Mercuric chloride에 依한 腎臟障害와 carbon tetrachloride에 依한 肝臟障害를 일으킨 家兎에서 吸收에 對해 살펴보면 大部分 正常狀態時 oxytetracycline의 血中濃度보다 抑制되는 傾向이 있다.

Carbon tetrachloride에 依한 肝臟障害時의 oxytetracycline의 血中濃度는 mild 狀態에서 보다 severe 狀態에서 有意性 있게 減少되었다. 즉 正常狀態時의 血中濃度를 100%로 할 때 mild狀態時는 81.8%, severe狀態時는 75.8%로 抑制되었다. mercuric chloride에 依한 腎臟障害時의 oxytetracycline의 血中濃度는 mild 狀態에서는 正常狀態에 比해서 抑制되었으나 severe狀態의 4~6時間에서는 正常狀態보다 增加되었다.

病態動物에서 oxytetracycline의 血中濃度에 있어서 peak point는 2時間에서 3時間으로 延長되었으며 血中濃度消失은 緩慢하여 biological half life가 延長되었음을 알 수 있다.

Table I—A Blood Level of Oxytetracycline Administered Orally in Rabbits Pretreated with CCl_4 or $HgCl_2$

Time (hr)	Normal	Mild		Severe	
		Li	Ki	Li	Ki
1	30±2.7 #	24±3.0	23±2.8	21±2.4	27±3.1
2	33±2.4	27±3.2	25±3.1	24±2.6	29±3.0
3	31±3.0	26±2.9	25±2.7	25±3.2	30±3.4
4	29±3.5	24±2.5	24±3.2	23±3.0	29±3.1
5	27±2.9	22±3.0	23±2.5	21±2.4	28±3.5
6	25±2.8	20±2.0	22±3.0	19±2.1	27±3.2
AR	100.0	81.8	75.8	75.8	90.9

#, Blood level mean value±S.E: Li, Liver mildly or severely damaged by CCl_4 ; Ki, Kidney mildly or severely damaged by $HgCl_2$; AR, Absorption rate (%) at the peak point.

Oxytetracycline의 利用効率 比較——Trapezoidal rule을 適用하여 oxytetracycline의 血中濃度曲線으로부터 AUC값을 구하면 Table II와 같다. Carbon tetrachloride에 依한 肝臟

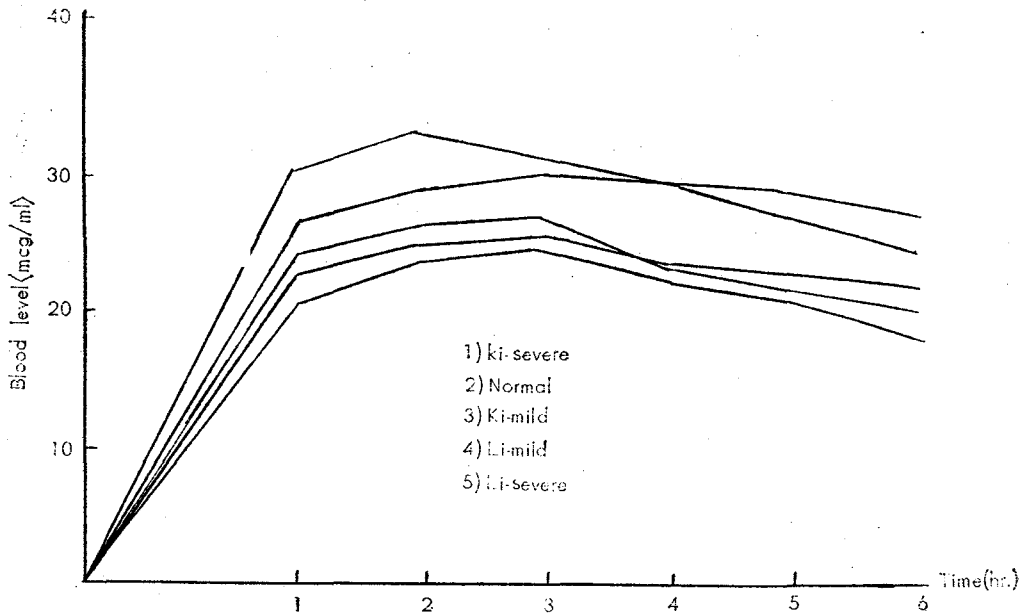


Figure 1—The blood level of oxytetracycline in rabbits pretreated with CCl_4 or HgCl_2 .

障害에서는 正常狀態에 比해서 利用効率が 低下되었으며 mild狀態에서보다 severe狀態에서 더 減少되었다. 즉 3時間 때를 比較해보면 normal 100.0%, mild 84.4%, severe 78.1% 이었다. Mercuric chloride에 依한 腎臟障害에서는 mild 狀態에서 比較 利用効率が 減少되었으나 severe 狀態에서는 normal群과 비슷하였다. 즉, 3時間 때를 比較해보면 normal 100.0%, mild 81.3% severe 93.7% 이었다.

Table II—AUC of Oral Administration of Oxytetracycline in Rabbits Pretrated with CCl_4 or HgCl_2

Time (hr)	Normal	Mild		Severe	
		Li	Ki	Li	Ki
1	15±1.4	12±2.0	12±1.4	11±1.2	13.5±1.6
2	32±2.6	26±3.1	24±2.9	23±2.5	28±3.1
3	32±2.7	27±3.1	26±2.9	25±2.9	30±3.2
4	30±3.3	25±2.8	25±3.0	24±3.1	30±3.3
5	28±3.2	23±2.8	24±2.9	22±2.7	29±3.3
6	26±2.9	21±2.5	23±2.8	20±2.3	28±3.4
AR ₁	100.0	84.4	81.3	78.1	93.7
AR ₂	100.0	83.3	83.3	80.0	100.0

AUC, Area under the blood level curve (mcg/ml, hrs): AR₁, Percent relative availability at 3hrs (%): AR₂, Percent relative availability at 4hrs (%).

家兎에서 oxytetracycline의 尿中排泄—Mercuric chloride에 의한 腎臟障害 및 carbon tetrachloride에 의한 肝臟障害時의 尿中排泄을 考察해보면 Table III와 같다. carbon tetrachloride에 의한 肝臟障害時의 oxytetracycline 排泄은 正常狀態와 비슷한 renal clearance 값을 가지고 있다.

Mercuric chloride에 의한 腎臟障害時는 oxytetracycline의 renal clearance값은 正常狀態에 비해서 抑制되는 傾向이 있다. 즉 300~360분 때의 normal 2.4 severe 2.0이었다.

Table III—The Urinary Excretion of Oxytetracycline in Rabbits Pretreated with CCl_4 or HgCl_2

Time	Normal			Li-severe			Ki-severe		
	U_TV	P_T	C_T	U_TV	P_T	C_T	U_TV	P_T	C_T
0~60	69.0	30±2.7	2.3	48.3	21±2.4	2.3	48.6	27±3.1	1.8
60~120	72.6	33±3.4	2.2	55.2	24±2.6	2.3	55.1	29±3.0	1.9
120~180	74.4	31±3.0	2.4	57.5	25±3.2	2.3	57.0	30±3.4	1.9
180~240	75.4	29±3.5	2.6	60.0	23±3.0	2.6	58.0	24±3.1	2.0
240~300	70.2	27±2.9	2.6	52.5	21±2.4	2.5	58.8	28±3.5	2.1
300~360	60.0	25±2.8	2.4	45.6	14.2.1	2.4	54.0	27±3.2	2.0

U_TV , Amounts of oxytetracycline excreted in urine (mcg/min): P_T , Blood level of oxytetracycline (mcg/ml): C_T , Clearance of oxytetracycline (ml/min.).

家兎에서 膽汁中 oxytetracycline의 排泄—病態動物에서 正常狀態 動物에서보다 血中濃度가 抑制 되는것을 糾明하는데는 尿中排泄도 重要하지만 膽汁排泄도 또 한 重要하다. 그것은 膽汁中 排泄된 藥物이 小腸에서 再吸收되기 때문이다. Mercuric chloride에 의한 腎臟障害時의 膽汁排泄量과 carbon tetrachloride에 의한 肝臟障害時의 膽汁排泄量과 血中濃度와의 比(hepatic clearance)는 Table IV와 같다. Oxytetracycline의 膽汁排泄은 carbon tetrachloride에 의한 肝臟障害 狀態에서는 正常狀態에 비해서 抑制되었으나 mercuric chloride에 의한 腎臟障害 狀態에서는 正常狀態에 비해서 增加되었다. 즉, oxytetracycline의 hepatic clearance값은 normal 1.3, liver-severe 1.0, kidney-severe 2.2 이었다.

Table IV—Biliary Excretion of Oxytetracycline in Rabbits Pretreated with CCl_4 or HgCl_2

Time (hr)	Normal			Li-severe			Ki-severe		
	B_TV	P_T	C_T	B_TV	P_T	C_T	B_TV	P_T	C_T
1	54.0	30	1.8	29.4	21	1.4	67.5	27	2.5
2	52.8	33	1.6	33.6	24	1.4	78.3	29	2.7
3	52.7	31	1.7	30.0	25	1.2	75.0	30	2.5
4	40.6	29	1.4	29.9	23	1.3	63.6	29	2.4
5	40.5	27	1.5	23.1	21	1.1	67.2	28	2.4
6	32.5	25	1.3	19.0	19	1.0	53.4	27	2.2

B_TV , Amounts of oxytetracycline excreted in bile for 60 min: P_T , Blood level±S.E. (mcg/ml): C_T , Hepatic clearance (ml/60min.).

Oxytetracycline의 靜脈投與時 血中濃度와 尿中排泄—經口投與로 인한 小腸內吸收의 影響을 排除시키기 위해서 oxytetracycline을 靜脈注射로 投與한 結果 病態狀態時의 Oxytetracycline의 血中濃度는 正常狀態보다 增加 되었다. 즉 4時間 때의 血中濃度を 比較해보면 normal 34 ± 4.1 , liver-severe 39 ± 4.0 , kidney-severe 41 ± 3.9 mcg/ml 이었다. 그리고 病態動物에서 oxytetracycline의 尿中排泄은 正常狀態에 比해서 多少 抑制되었다. 즉, 4時間 때의 尿中排泄을 比較해보면 normal 2.5, liver-severe 2.3 kidney severe 2.0 이었다. 靜脈投與時 病態動物에서의 血中濃度の 增加는 尿中排泄의 抑制에 起因된다는 것을 알수 있다. 그러나 經口投與時 血中濃度の 抑制는 消化管으로부터 吸收의 抑制에 起因한 것이다.

Table V—Blood Level and Urine Excretion of Oxytetracycline Administered Intravenously in Rabbits Pretreated with CCl_4 or $HgCl_2$

Time (min)	Normal			Li-severe			Ki-severe		
	BL	U _T V	C _T	BL	U _T V	C _T	BL	U _T V	C _T
0~60	48 ± 4.0	21.8	2.2	49 ± 4.8	22.3	2.2	51 ± 5.5	28.3	1.8
60~120	45 ± 4.2	20.5	2.2	47 ± 5.1	22.4	2.1	48 ± 5.0	25.3	1.9
120~180	40 ± 3.4	17.4	2.3	43 ± 4.5	20.5	2.1	45 ± 4.8	25.0	1.8
180~240	34 ± 4.1	13.6	2.5	39 ± 4.0	17.0	2.3	41 ± 3.9	20.5	2.0
240~300	29 ± 3.7	11.6	2.5	33 ± 3.9	14.3	2.3	35 ± 3.8	17.5	2.0
300~360	25 ± 3.0	10.5	2.4	29 ± 3.3	13.2	2.2	32 ± 2.9	16.8	1.9

BL, Blood level of oxytetracycline; U_TV, Amounts of oxytetracycline excreted in urine (mcg/min.); C_T, Renal clearance of oxytetracycline, (ml/min).

Rat 小腸에서 oxytetracycline의 吸收—Carbon tetrachloride에 의한 肝臟障害와 mercuric chloride에 의한 腎臟障害時의 rat 小腸에서의 oxytetracycline의 吸收는 抑制되는 傾向이 있다. 肝臟障害時의 rat 小腸內吸收는 正常狀態에 比해서 抑制되었다. 즉, oxytetracycline의 正常狀態의 吸收率을 100%로 할 때 mild 86.2% severe 79.8%, 로 抑制되었다. Mercuric chloride에 의한 腎臟障害時의 rat 小腸內 吸收는 severe 狀態가 mild 狀態에서 보다 더 抑制되었다. 즉, oxytetracycline의 경우 normal 100%, mild 89.1%, severe 83.7% 이었다.

Table VI—A Comparative Absorption Rate of Oxytetracycline in Small Intestine of Rats Pretreated with CCl_4 or $HgCl_2$

Time (min.)	Normal (Co-Ct)	Mild		Severe	
		Li (Co-Ct)	Ki (Co-Ct)	Li (Co-Ct)	Ki (Co-Ct)
30	4.3 ± 0.5	3.4 ± 0.3	3.8 ± 0.4	2.9 ± 0.3	3.2 ± 0.5
60	9.7 ± 1.3	6.9 ± 0.9	9.2 ± 1.1	6.5 ± 1.2	6.6 ± 1.0
90	12.2 ± 1.5	9.7 ± 1.3	11.2 ± 2.0	8.7 ± 1.3	9.3 ± 1.1
120	17.0 ± 2.1	12.6 ± 1.5	15.8 ± 2.5	11.3 ± 1.8	12.3 ± 1.9
150	19.2 ± 3.0	14.8 ± 2.4	17.4 ± 3.0	13.6 ± 2.0	14.5 ± 2.2
180	20.3 ± 3.1	17.5 ± 2.8	18.1 ± 2.9	16.2 ± 2.2	17.0 ± 3.0
AR	100.0	86.2	89.1	79.8	83.7

#, Absorption mean value \pm S.E. ($\times 10^{-2}$ mM/l): Co, Initial concentration (< 0.5 mM/l); Ct, Remaining concentration at each time; AR, Absorption rate % at 180 min.

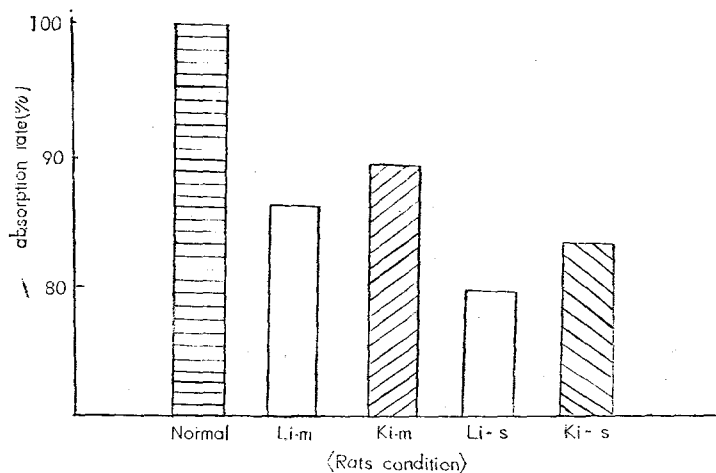


Figure 2—Percentage changes of absorption rate of oxytetracycline in small intestine of the rats pretreated with HgCl_2 and CCl_4 .

吸收過程에서 相互作用——肝臟 및 腎臟障害에서는 oxytetracycline의 rat 小腸內吸收가 低下되었다. 이것을 糾明하기 위해서 Table VII에서 同時併用投與 했을 때 rat 小腸內 吸收過程에의 相互作用을 檢討하였다. 즉, carbon triteachloride 濃度를 0.01%, 0.05%, 0.2%로 增加시킴에 따라서 oxytetracycline 吸收率은 현저히 減少되었으며 mercuric chloride에서도 그 濃度가 0.1mg%, 0.5mg%, 2.0mg%,로 增加함에 따라서 oxytetracycline의 吸收率이 漸次 抑制되었다.

Table VIII—Influence of Simultaneous Administration of Oxytetracycline and CCl_4 or HgCl_2 on the Absorption of Oxytetracycline in Small Intestine of Rats

Time (min.)	Control (Co-Ct)	CCl_4 %			HgCl_2 mg%		
		0.01	0.05	0.2	0.1	0.5	0.2
30	#4.3	3.8	3.1	2.8	3.9	3.2	3.0
60	9.7	8.4	5.9	4.9	9.2	6.6	5.5
90	12.2	10.9	8.5	7.7	11.4	9.3	8.1
120	17.0	14.7	12.6	11.0	16.1	13.3	11.6
150	19.2	16.9	14.2	12.5	17.9	14.5	13.8
180	20.3	18.8	16.3	15.0	19.0	17.2	16.2
AR	100.0	92.6	80.2	73.8	93.5	84.7	79.8

%, Combined percentage of CCl_4 or HgCl_2 concentration with oxytetracycline ($0.5\text{mM} \times 10^{-2}$): AR, Normal absorption rate % was calculated to 100 percent (at 180 min.) #, $1 \times 10^{-2}\text{mM}$ (initial concentration 0.5mM.)

考 察

Carbon tetrachloride 및 mercuric chloride에 의한 態病的인 家兎에서 oxytetracycline의 血中濃度는 正常狀態에 比해서 大部分 有意性있게 抑制되었다. 즉, oxytetracycline의 利用效率이 低下되었다. 이와같은 事實에 對한 原因을 糾明하기 爲해서 oxytetracycline의 尿中排泄, 膽汁排泄, 靜脈投與, 吸收단계에서 相互影響, 等を 實驗하였다. oxytetracycline의 尿中排泄은 血中濃度가 低下되는데는 아무런 影響을 미치지 못했다. 이는 統計學上 有意性은 없었지만 오히려 正常狀態에 比해서 多少 抑制되는 傾向이 있었다. 腎臟障害狀態에서는 oxytetracycline의 膽汁中排泄이 增加되어 小腸內排泄의 再吸收增加로 推측되며 尿中排泄도 多少 抑制되는 傾向이 있었지만 oxytetracycline의 血中濃度の 減少에는 多少 期待했던 바와는 달리 severe狀態의 4~6時間일 때를 除外하고는 大部分 影響을 미치지 못했다. 即, 腎臟障害時 尿中排泄의 多少 抑制와 膽汁中排泄 增加로 因해서 severe狀態의 4-6時間에서는 normal보다 血中濃度가 多少 增加되었으며 消失率이 緩慢하여 半減期가 延長되는 것을 觀察할 수가 있었다. 經口投與로 因한 小腸內 吸收影響을 排除시키기 爲해서 oxytetracycline을 靜脈注射로 投與하였을 때의 血中濃度は 正常狀態보다 增加되었으며 尿中排泄은 經口投與時와 같이 抑制되는 傾向이 있었다. 이 事實은 經口投與에서 血中濃度の 抑制가 小腸內吸收의 抑制에 起因된다는 것을 意味한다. 또한 rat 小腸內吸收 結果 Table VI~VII에서와 같이 carbon tetrachloride에 의한 肝臟障害, 또는 mercuric chloride에 의한 腎臟障害時 rat 小腸에서의 oxytetracycline의 吸收가 有意性있게 抑制되었다는 것이 더욱 이 事實에 입증되어진다. 이들은 Niwa¹⁾ 등의 肝臟障害時 aminopyrine phenacetin의 白鼠小腸內 吸收가 多少 抑制되었다고 發表한 것과 一致하였으며 Choi.²⁾ 등의 肝臟障害時 sulfisoxazole과 sulfadimethoxin은 白鼠小腸에서 吸收가 抑制되었으며 血中濃度は 有意性있게 抑制되었다고 發表한 것과 本 論文의 結果가 一致하였다. Lippman³⁾ 등은 腎臟障害時 hemoglobin의 排泄이 抑制되었다고 發表한 理論과도 一致하였다. 그러나 Levi⁴⁾ 등의 肝臟障害時 phenylbutazone과 isoniazide의 血中濃度가 增加되었으며 biological half-life가 延長되었다고 發表한 理論과는 相反되었으며 Lee⁵⁾ 등의 肝臟障害 및 腎臟障害時 ampicillin의 白鼠小腸內吸收에는 影響이 적었으며 血中濃度は 有意性있게 增加되었으며 排泄은 抑制되었다는 理論과도 相反되는 結果를 가져왔다. 大部分 藥物의 吸收는 擴散에 있어서의 物理化學的 法則에 依해서 支配되는 passive transport와 極少數의 藥物들은 그들의 選擇性, 飽和性, carries 依存性, energy가 要求되는 active transport에 依해서 吸收가 左右된다. 即 擴散의 促進 또는 阻害에 依한 輸送의 變化, 飽和性에 依한 吸收阻害, carrier의 促進, 또는 阻害와 energyion의 變化에 依해서 腸管內吸收가 影響을 받는다. 또한 脂溶性 物質 依存性, 非ion化 依存性, 酸鹽基平衡變化, 吸收部位의 血流變化, 吸收部位에서 相競的作用, 複合體의 形成과 藥物들의 相互作用 等に 依해서 腸管內吸收에 影響을 미칠 수 있다. 藥物의 血中濃度は 吸收의 促進, 또는 抑制, 排泄促進 또는 阻害, 代謝의 促進, 또는 阻害에 依해서 影響을 받는다. aminopyrine, phenacetin, ampicillin, 에서는 carbon tetrachloride 또는 mercuric chloride에 依한 病態動物, 即 白鼠小腸內 吸收에는 多少 抑制되는 傾向이 있으나 正常狀態와 거의 비슷하여 有意性이 없었다. phenylbutazone, isoniazide, ampicillin은 病態動物에서 期待하였던 바와같이 血中濃度가 有意性있게 增加되었다. 위 事實은 主로 排泄의 抑制 또는 代謝의 阻害에 起因한 것이며 吸收의 影響은 적은것을 알 수 있다. 그러나 sulfa

劑인 sulfisoxazole과 sulfadimethoxin과 oxytetracycline, ethambutol에서는 위의 藥物들과는 달리 血中濃度(利用効率)가 低下되었다. 이는 本 研究에서 證明하였듯이 小腸內吸收의 抑制에 起因된 것이며 尿中排泄, 膽汁中排泄 과는 影響이 적음을 알 수 있다. 이 事實은 carbon tetrachloride와 oxytetracyclin이 相互作用하여 擴散의 沮害, 또는 吸收部位의 血流減少 또는 自律神經系의 抑制로 因한 小腸의 吸收能力의 低下로 因하여 吸收가 抑制된 것으로 思料 되어진다.

結 論

Oxytetracycline의 生物藥劑學的 研究의 一環으로서 carbon tetrachloride와 mercuric chloride에 依한 實驗的 肝膨 및 腎臟障害를 일으킨 病態生體에서 oxytetracycline의 血中濃도와 尿中排泄, 膽汁排泄, 靜脈投與 rat 小腸에서의 吸收率, 吸收단계에서 相互作用 등을 正常的인 生體內와 比較檢討한 結果는 다음과 같다.

1. 肝臟 및 腎臟障害狀態의 家兎에서 oxytetracycline의 血中濃도는 腎臟障害 severe狀態인 4~6時間 때를 除外하고 正常狀態에 比해서 減少되었다.
2. 病態動物에서 oxytetracycline의 AUC값은 正常狀態에 比해서 大部分 減少 되었다.
3. 肝臟障害狀態의 家兎에서 oxytetracycline의 尿中排泄(renal clearance)은 正常狀態에 比해서 多少 抑制되는 傾向이 있다.
4. oxytetracycline의 膽汁中排泄(hepatic clearance)은 肝臟障害 狀態에서는 抑制되었으나 腎臟障害 狀態에서는 增加 되었다.
5. 靜脈投與群에서는 正常狀態에 比해서 血中濃도는 增加되었으며 尿中排泄은 減少 되었다
6. 肝臟 및 腎臟障害 狀態의 rat 小腸에서 oxytetracycline의 吸收는 正常狀態에 比해 抑制되었으며 腎臟障害에서보다 肝臟障害狀態에서 더 抑制되었다.

文 獻

- 1) Hiroshi Niwa. Noborn hikichi, *Yakuzaigaku*, **35**, 1 (1975).
- 2) A.J. Levi. sheila, sherlock, *Lanect*, **77**, 64 (1970).
- 3) J.S. Choi, *J. Korean Pharm. Sci.*, **6**, 2 (1976)
- 4) J.H. Lee, J.S. Choi, *Yak hak Hoeji*, **22**, 4 (1978)
- 5) R.W. Lippman, *J. Expt. Med.*, **93**, 2 (1951)
- 6) J.S. Choi, *J. Korean Pharm. Sci.*, **8**, 1 (1978)
- 7) J.H. Lee, and J.S. Choi, *J. Korean Pharm. Sci.*, **4**, 12 (1974)
- 8) J.S. Choi and J.H. Lee, *ibid.*, **5**, 4 (1975).
- 9) J.H. Lee, and J.S. Choi, *Korean J. Pharmac.*, **9**, 1 (1973).
- 10) J.H. Lee and J.S. Choi, *The Korean Central J. Medicine*, **28**, 1 (1973).
- 11) S.T. Ko, *J. Korean Pharm. Sci.*, **1**, 85 (1971)
- 12) M.H. Lee, *ibid.*, **1**, 62 (1971).
- 13) S.K. Kim, *J. Korean Pharm. Sci.*, **4**, 12 (1974).
- 14) J.W. Kim, *ibid.*, **4**, 19 (1974).
- 15) J.W. Kim, *ibid.*, **1**, 78 (1971).

- 16) 山島, 高橋, 最新醫學 18, 28 (1963)
- 17) 前田利明 日病理會誌 48, 2 (1959).
- 18) L. S. Shanker, *J. Pharm. Expt. Therap.*, 123, 8 (1958).
- 19) K. T. Kakemi et al., *J. Pharm. Sci., Japan* 75, 194 (1955).