

Sodium 5-Methoxy Salicylate의 흡수촉진 효과에 관한 연구(II). 흡수촉진제에 대한 반응성

金 琪 憲

釜山大學校 藥學大學

(Received January 22, 1986)

A Study on the Absorption Enhancing Effect of Sodium 5-Methoxysalicylate(II)
 —On the Activity of the Absorption Enhancing Agent—

Ki Heun Kim

College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 607, Korea

Abstract—Absorption enhancing effect of 5 MSA-Na at the mucous membranes of the rectum and duodenum was studied via *in vitro* sac test. There were no significant differences between two membranes. Effect of 5MSA-Na on the transfer of CMZ to the tissue was also studied via *in situ* loop method. There was no significant difference at the duodenum, compared to the control when CMZ was administered intravenously. Transfer of CMZ to the loop of the rectum was increased in the presence of 5MSA-Na compared to the control, which might be attributed to the enhanced permeability of the mucous membrane of the rectum.

전보¹⁾에서 cefamicine계 항생물질인 cefmetazol (CMZ)과 흡수촉진제인 sodium 5-methoxy salicylate(5MSA-Na)의 동태 및 수분이동에 대하여 rat를 사용하여 *in situ* loop법으로 조사 보고한 바 있다. 이번 실험에서는 *in vitro* sac법을 사용하여 점막의 투과성, CMZ 정맥주사 후의 loop내 조직에의 이행성 및 혈관투과성에 미치는 흡수촉진제의 영향을 직장과 12지장에서 비교 검토 하였다.

실 험 방 법

***in vitro* sac 실험²⁾**—장치는 Fig. 1과 같았다. sac의 상단은 실험이 끝났을 때 용액의 중량을 측정할 수 있게끔 실로 묶어 두었다. 시료채취는 50 μ l씩 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60분의 7회로 하고 끝난 직후 sac를 풀어 끄집어 내어 sac내 잔존량, 조직축적량, 수분중량을 측정하였다.

CMZ 정맥주사 후의 loop내와 조직내에의 이행 실험—Table I에 나타낸 방법으로 실험하였다. 수술은 *in situ* loop법과 같은 방법¹⁾으로 하

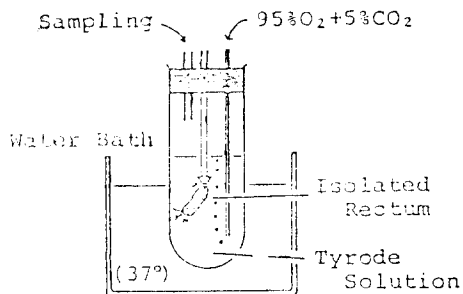


Fig. 1—*in vitro* sac method.

Table I—*in situ* loop method.

1/15M Phosphate buffer (Control)	1/15M Phosphate buffer containing 5MSA-Na (60mg/kg)
	10min
	I.V. inj. of 60mg/kg, CMZ (rat's tail)
	10 min
	Determination of CMZ in loop tissue and CMZ in the solution of loop

였다. 대조군과 시험군에 5MSA-Na 60mg/kg를 loop내에 투여하고 10분후에 CMZ 60mg/kg를 rat 꼬리정맥에 주사했다. 10분후에 斷頭脫血하고, loop를 꼬집어 내어 loop내에 이행된 CMZ를 1/15M pH7.4 인산염 완충액 1ml를 넣은 평량병을 준비하여 그곳에서 loop를 절개하여 내용액과 잘 혼합하여 그 액을 취하여 CMZ를 정량하였다.

실험결과 및 고찰

흡수촉진제는 상피점막에 어떠한 변화를 줌으로써 막투과성을 향진시킨다고 한다. 5MSA-Na의 효과가 직장과 12지장에서 다른 것은 양부위가 점막의 흡수촉진제에 대한 반응성이 다르기 때문인 것으로 생각할 수 있다.

이 가능성을 검토하기 위하여 *in vitro* sac 실험을 하였다. 5MSA-Na에 의해서 일어나는 점막의 변화는 적출한 장관의 점막에서도 같이 일어날 것으로 생각된다. 만약 *in vivo*에서 직장과 12지장에서 서로 다른 막변화가 나타난다면 *in vitro*에서도 같은 현상이 나타날 것이다.

Fig. 2는漿膜쪽(외액)의 CMZ 농도의 60분까지의 경시변화를 나타낸 것이다. 양부위에서 공히 CMZ의 농도는 5MSA-Na 첨가에 의해 대조군에 비해 거의 변화하지 않았다. 직장과 12지장을 비교하면 12지장쪽이 5분이 지나서 외

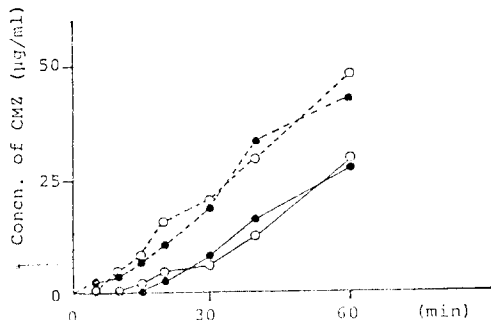


Fig. 2-CMZ concentration of the test medium versus time plots(sac method).
 —○— +5MSA-Na 60mg/0.4ml } rectum
 —●— control
 ...○... +5MSA-Na 60mg/0.4ml } duodenum
 ...●... control

액에 CMZ이 검출되는데 반해 직장에서는 더 늦게 검출되었다.

Fig. 3은 60분 후의 CMZ의 sac내 잔존량을 나타낸 것이다. 여기서도 직장 12지장에서 모두, 대조군과 5MSA-Na 첨가했을 때의 차를 인정할 수 없었다. 그러나 Fig. 2에서 60분 경과시에 12지장쪽이 직장보다 외액에 CMZ이 많이 검출됨에도 불구하고 sac내 농도도 오히려 12지장쪽이 직장쪽보다 높았다. 이는 직장 조직중에 CMZ이 상당량 존재하기 때문일 것으로 생각되었다.

Fig. 4는 sac의 homogenate중에 검출된 CMZ의 총량을 실측한 것이다. 확실히 직장 조직쪽에 많이 축적되어 있음을 알 수 있었다. 이는 Fig. 3으로부터 예상되었던 그대로의 결과이다.

Fig. 5는 60분 경과시의 sac내의 용액중량과 *in situ* loop 실험에서 30분 경과시의 용액중량을

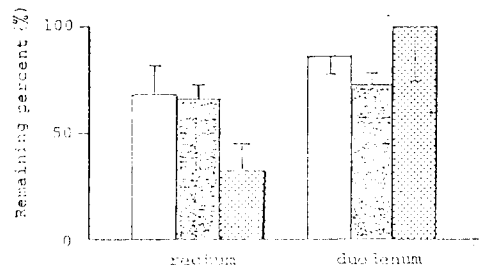


Fig. 3-Remaining amount of CMZ in the sac.
 □ control, □ sac(60min, +5MSA-Na), □ loop(30min, +5MSA-Na).
 Each value represents the mean±S.D. (N=4~6).

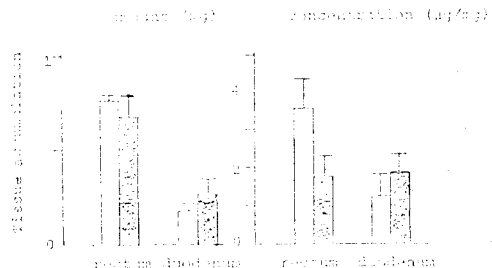


Fig. 4-Tissue accumulation of CMZ(sac method).
 □ control, □ +5MSA-Na 60mg/kg.
 Each value represents the mean±S.D. (N=4~6).

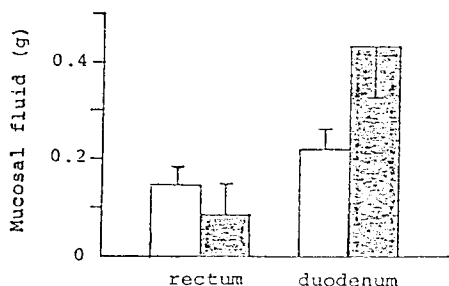


Fig. 5-Comparison of mucosal fluid volume of sac method and ligated loop method.

□ sac(60min), ▨ loop(30 min).

Each value represents the mean±S.D.
(N=4~6).

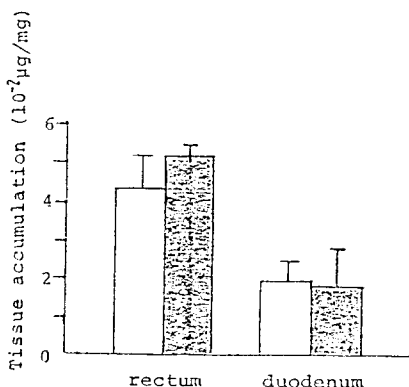


Fig. 6-Tissue accumulation of CMZ after intravenous injection of 5MSA-Na(loop method).

□ control, ▨ +5MSA-Na 60mg/kg

Each value represents the mean±S.D.
(N=4~6).

비교한 것이다. sac법에서는 loop법에서 만큼 용액중량의 증가가 보이지 않았다. 이와 같이 *in situ*와 *in vitro*에서의 수분이동이 서로 다른 것은 수분이동에 혈관계가 관여하는 탓으로 생각된다. 이와같은 결과로부터 5MSA-Na는 12지장에서 수분이동에 영향을 미침을 알 수 있었다.

in vitro sac실험(Fig. 2~5)에서와 달리 *in situ* loop법(Fig. 3, 5)에서 5MSA-Na의 효과가 인정된 것으로 보아 이의 흡수촉진기에는 혈관계가 관여하고 있을 가능성이 시사된다. 즉, 일반적으로 흡수촉진제의 효과는 주로 상피점막에 변화를 줌으로써 나타나는 것으로 생각되고 있으나 ϵ -aminocaproic acid에 의해 흡수촉진제의

효과가 억제된다는 최근의 보고로부터 생각할 때 흡수촉진제가 혈관에 어떠한 영향을 줄 수도 있다는 가능성이 시사된다. 따라서 혈관투과성에 대한 5MSA-Na의 영향을 Table I에 따라 조사하였다. 만약 5MSA-Na에 의해 혈관 투과성이 항진된다면 정맥주사된 CMZ이 loop내의 혈관에서 조직으로 이행하는 양은 control에 비해 다량이 될 것으로 생각된다. 이 실험에서 loop내에 투여한 후로부터 CMZ 60mg/kg를 정맥주사하기 까지의 10분이란 시간선풐정은 *in situ* loop법에서의 직장투여에 있어서 CMZ의 혈중농도의 피크가 나타나는 시간이 10분이었으므로 이 시간이면 5MSA-Na가 효과가 충분히 나타날 수 있을 것으로 보았기 때문이다. 그러나 Fig. 6에서 보는 바와 같이 loop내의 조직에 이행된 CMZ의 양은 5MSA-Na에 의해 양부위에서 공히 거의 변하지 않았다. 그러나 CMZ의 양과 농도는 12지장과 직장에서 차이를 보였다.

Fig. 7은 동시에 정맥주사 후 loop내로 나오는 CMZ을 측정할 결과이다. 직장에서는 5MSA-Na 첨가시 대조군에 비해 loop내에 많은 CMZ이 검출되었으나 12지장에서는 대조군과 차이가 없었다. 이것으로 보아 직장에서는 5MSA-Na에 의해서 점막의 투과성이 항진되어 조직중의 CMZ이 loop내로 이행된 것으로 생각할 수 있다. 그러나 12지장에서는 5MSA-Na에 의해 생긴 높은 삼투압 때문에 管腔쪽으로 수분이동이 생기고

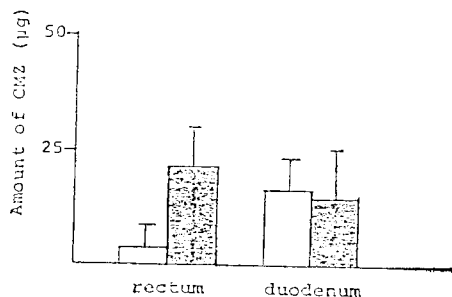


Fig. 7-Effect of 5MSA on the amount of passage of intravenously administered CMZ to ligated loop.

□ control, ▨ +5MSA-Na 60mg/kg

Each value represents the mean±S.D.
(N=4~6).

이 흐름에 따라 CMZ이 loop내로 이행될 가능성도 예상되었지만 실험결과는 대조군과 거의 변화가 없었다.

결 론

직장과 12지장은 그 구조, 기능이 다르다는 것이 알려져 있고 흡수에 가장 직접적으로 관계되는 것으로는 막 표면 구조의 차이점을 들 수 있다. 소장에서 볼 수 있는 輪狀皺襞과 絨毛는 직장을 포함해서 대장영역에는 존재하지 않고 소장의 상피점막은 단상원주 상피로 덮여져 있다. 직장 하단에서는 糞便통과에 의한 기계적 자극을 받으므로 상피는 중층편평 상피로 되어있다.³⁾ 이와 같이 직장과 12지장은 점막 자체에 차이가 있으므로 5MSA-Na에 의해서 일어난 막 변화가 특별한 것이 아닐까하는 가능성에 대해서 우선 *in vitro* sac법을 써서 검토하였다. 그러나 이 실험에서는 그 가능성이 인정되지 않았다. 다음으로 *in situ* loop법에서는 혈중에 검출되지 않는 CMZ 단독의 경우에도 상당한 투과가 인정되었

다. sac과 loop법의 차이를 고려해 보았을 때 혈관벽이 CMZ의 장벽으로 되어 있어서 5MSA-Na의 효과는 혈관투과성을 항진하기 때문인 것으로 생각되었다. 이는 최근 ϵ -aminocaproic acid가 흡수촉진 효과를 억제한다는 보고에 의해 지지된다고 생각된다. CMZ 정맥주사 후의 loop내 조직에의 이행성에 미치는 5MSA-Na의 영향을 조사한 결과, 12지장과 직장 양부위에서 대조군과 차이를 보이지 않았다(Fig. 6). 그러나 loop내에서의 CMZ의 이행은 직장에서만 5MSA-Na 첨가에 의해 촉진되었다.

이로부터 5MSA-Na는 직장점막의 투과성만을 항진하는 것으로 생각되었다.

문 헌

- 1) 金琪憲, 藥學會誌, 29, 111 (1985).
- 2) Cranc, R.K., and Wilson, T.H.: *J. Appl. physiol.* 12, 145 (1958).
- 3) 武藤泰敏, 消化・吸收, 第一出版株式會社, 39 (1981).