

局所麻醉劑가 Sulfanilamide의 直腸內 吸收에 미치는 영향

조선대학교 의과대학 약리학교실

하 춘 자

조선대학교 약학대학 약제학교실

이 진 환 · 최 준 식

=Abstract=

The Influence of the Local Anesthetics on the Absorption of Sulfanilamide through the Rectum

Department of Pharmacology, College of Medicine, Chosun National University

Chun Ja Ha

Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy, Chosun National University

Jin Hwan Lee, Jun Shik Choi

Author attempts to determine the absorption of the sulfanilamide by the various suppositorial bases contained the local anesthetics through the rectum of the rabbit.

The types of bases examined are four of lipophillic, hydrophillic and emulsion types such as oil in water and water in oil, otherwise the local anesthetics are procaine and lidocaine each other 2 and 20 percent in a suppository.

The results are as follows;

1. The absorption of sulfanilamide is higher when they are combined with the local anesthetics than when single drugs of them are used.
2. The promotion of absorption by the local anesthetics, both the procaine and lidocaine, are higher when they are used 20 percent than 2 percent as the concentration.
3. In excellency of the suppositorial base, the order of the blood level is polyethylene glycol, oil in water, water in oil as emulcon type and cacao butter.

I. Introduction

藥物이 藥理作用을 일으키는 것은 그 作用部位의 藥物濃도에 對한 函數의 관계가 있기 때문에 그 藥物活性에 對한 生體의 安定성의 確保를 爲해서는 藥物의 投與方法이 매우 중요하다. 이러한 점에서 近來 藥劑의 劑形의 변모를 記하고 있으며, 그 製劑의 分解性, 藥物의 安定化, 配合禁忌의 理想的 利用, 不活性 藥物의 活性化, 吸收促進劑, 첨가제 등에 의한 製劑의 availability¹⁾를 開拓하고 있다. 坐劑는 이와 같은 視點에서 經口 投與에서 오는 胃腸障害나 藥物分解 등이 없고, 또 經口

나 注射劑로 利用할 수 없는 경우에 利用된다.

이 製劑는 直腸下部를 利用하여 投與되기 때문에 門脈을 通하지 않는 關係로 sulfonamide 나 antibiotics 등은 肝臟에서 解毒作用을 當하기 前에 藥効를 發揮함으로써 經口投與에 비해 利益이 크다.

그러나 이러한 境遇 混合製劑란 共存化合物로 因한 吸收 排泄의 影響이 커서²⁾ 製劑品質의 指標인 physiological availability³⁾를 左右하게 된다. 그러나 坐藥에 對한 報文은 그리 많지 않을 뿐만 아니라 坐藥은 插入時 局所의 刺戟이 수반함으로 著者는 粘膜麻醉劑가 直腸吸收에 미치는 製劑設計를 하고져 p-aminophenyl sulfonamide에 對해서 血中濃度を 測定하여 吸收率을

比較하여 보았다.

本 研究에서 p-aminophenyl sulfonamide 를 實驗對象으로한 理由는 第三期化學療法劑로서 sulfa drugs 의 再登場에 依한 再評價를 感案한 點이며, 局所麻酔劑로서는 基本的인 藥物로서 procaine, lidocaine 을 選擇하였다.

但 本 實驗에서는 藥物相互間의 競爭的 藥物阻害物과는 無關하여 sulfa drugs 의 製劑設計에 依한 多成分系의 物理化學的 및 生理學的 吸收影響으로 招來한 血中 濃度로 因한 殺菌作用만을 考慮한 點에 있다. 即 藥物의 強度作用의 離散性에 對한 出現率은 相對的 強度에 依해 表示되는 것이므로 藥劑品質의 試 評價는 結局 吸收率이 重要하다는 點에서 檢討하고자 한 것이다.

基劑로서는 體溫融點基劑, 體液溶解性基劑 및 乳劑型 基劑로서 水中油와 油中水型으로 代表하였으며, 이들에 對한 結果는 다음과 같다.

II. Experiment

1. 試 料

實驗에 選擇對象으로한 sulfa drugs 는 代表的인 基本 構造를 가진 p-aminophenyl sulfonamide 로 하였으며, 한편 添加投與藥物은 p-aminophenyl sulfonamide 와 化學 構造에 類似性이 있는 procaine 과 類似性에 無關하며 作用濃度에 差異가 있는 lidocaine 으로 하였다.

Medicines

作 用	一 般 名	化 學 名	略 字	備 考
Bacteriocidal	Sulfanilamide	p-Aminophenyl sulfonamide	S.	U.S.P.
Local Anesthetics	Procaine	Diethylamino ethyl-4-amino benzoate	P.	J.P.
	Lidocaine	α -Diethylamino-2, 6-acetoxylidine	L.	J.P.

Bases of suppository

物 質 名	規 格	備 考
Cacao butter	J.P.	岩城, 日本
Polyethylene glycol 1, 500	Chemical pure	和光純藥工業社, 日本
Cholesterol	U.S.P.	E. Merck Co. Germany
Lecithine	Chemical pure	和光純藥工業社, 日本
Glycerine	U.S.P.	E. Merck Co. Germany

Analysing reagent

Ammonium sulfate	1 st grade reagent	E. Merck Co. Germany
N-(1-naphthyl) ethylene diamine	"	"
dihydrochloric acid	"	"
Ammonium oxalate monohydrate	"	"
Sodium carbonate anhydrate	"	和光純藥工業社, 日本
Sodium nitrite	"	"
Potassium oxalate monohydrate	"	"
Trichloro acetic acid	"	"

2. 坐劑의 調製

두었으며, 그 內容은 아래와 같다.

1) 坐劑基劑

Suppository I (略字 Sup. 1)

坐劑의 組成은 一般的으로 使用되는 處方에 基礎를

組成

Cacao butter 100

調劑法; 基劑를 30°C에서 熔融하여 2—2項의 濃度의 藥物을 混和後 型에 注入한 後 急冷하여 固化시켰다.

Suppository II (略字 Sup. 2)

組成

Cacao butter	47
Glycerin	50
Cholesterol	3
全量	100

調劑法; Glycerin에 藥物 一定量을 懸濁시켜 30°C에 加溫하고 次로 cacao butter에는 cholesterol을 含有시켜 30°C에 녹이고, 兩者를 攪拌하여 研和後 型에 注入하며 W/O의 乳劑型으로 한다.

Suppository III (略字 Sup. 3)

組成

Cacao butter	84
Lecithin	2
Purified water	14
全量	100

調劑法; Lecithin을 물에 分散溶解시켜 30°C로 熔融된 cacao butter에 研和하여 混和하고, 一定量의 藥物을 添加하여 均等히 分散시킨 다음 型에 注入하며, O/W 乳劑型으로 한다.

Suppository IV (略字 Sup. 4)

組成

Polyethylene glycol 1,500 100

調劑法; 水浴上에서 熔融되는 點(70°C以下)에서 所定量의 藥物을 含有시킨 다음 成型하였다.

2) 藥物 濃度

各 試料中에 含有된 藥物의 濃度는 實驗動物 家兔體重 2.0±0.1 kg을 基準으로 하였다. 坐劑 每個의 重量은 550 mg으로 하였으며, 여기에 每個마다 100벳슈분말 p-aminophenyl sulfonamide 1m Mole을 均一하게 含有시키고, 各 坐劑(Sup. 1—Sup. 4)마다 2%와 20%에 該

Table 1. The concentration of the drugs

Name of drugs	略字	Mol. Wt	Usual dose (in suppository)
Sulfanilamide	S.	172.22	0.580×10 ⁻³
Procaine (2%)	Pa	236.28	0.110×10 ⁻³
Procaine (20%)	Pb	236.28	0.425×10 ⁻³
Lidocaine (2%)	La	234.35	0.107×10 ⁻³
Lidocaine (20%)	Lb	234.35	0.420×10 ⁻³

當하는 procaine을 含有시킨 것과 局所麻酔劑를 함유시키지 않는 3群의 濃度로 試料를 製造하였으며, 그 含量關係를 mole 濃度로 하면 다음 Table 1.과 같다.

3. 實驗方法

1) 動物實驗^{5,6)}

白色雄性家兔 體重 2.0±0.1 kg을 實驗實施前 一週日間을 實驗時와 同一한 條件下에 飼育하고, 實驗實施 24時間前부터 絶食시킨 後 물만을 供給하여 各 試料에 對하여 五匹을 一群으로 하였다.

2) 血中濃度 測定

家兔를 固定板上에 背位로 固定시키고 試料를 肛門에서 約 2 cm 정도의 位置에 坐劑의 下端이 되도록 挿入한 後 耳靜脈으로부터 血液을 0.5 ml씩 採血하였다. 이때 採血間隔은 坐劑 投與後 30, 60, 90, 120, 150分으로 하였으며, 血液의 酸化 및 凝固防止를 爲해서 oxalate solution 0.1 ml씩을 넣은 注射器로 血液 0.5 ml을 採取하여 蒸溜水 7.5 ml를 加하여 稀釋시키고, 30% trichloroacetic acid 2 ml를 加하여 蛋白質을 凝固시킨 다음, 4,000 RPM의 遠心分離器에 10分間 回轉시켜 serum層을 分離시켰다. 이 上澄液 5 ml를 取하여 다음 的 定量法에 依해서 血中濃度를 求하였다.

4. 定 量

1) Sulfanilamide의 定量

動物實驗에서 採血한 試料檢體溶液 5 ml를 10 ml容량의 measuring flask에 取하여 여기에 4N HCl 1 ml를 加하여 沈澱하고, 다음 新鮮한 0.1% sodium nitrite solution 0.5 ml를 넣은 後 5分間 放置後 0.2% ammonium sulfamate solution 0.25 ml를 넣어 다시 5分間 放置後에 0.1% N-(1-naphthyl) ethylenediamine dihydrochloride solution 0.5 ml를 滴加한다. 다시 5分間 放置後 呈色溶液을 比色管에 取하여 553 mμ의 波長에서 spectrophotometer (Colman spectrophotometer Junior II type U.S.A.)에 依하여 比色定量^{7,8)}하였다.

測定條件; 電壓 110 volt, 溫度 20°C.

sulfanilamide 吸收 極大波長 553 mμ

그러나 本 實驗에 나타난 定量된 量은 procaine의 p-orientation aromatic amine 이 一級 amine에 屬하기 때문에 sulfanilamine 이 4-ethylene diamine N'-(naphthyl)-diazophenyl sulfonamide (I)가 形成되는 同時에 procaine도 같은 理由로 4-ethylene diamine N'-(naphthyl)-diazethyl benzoate (II)가 되며, 이 物質의 吸收 極大波長이 553 mμ에서 (lidocaine도 같음) 光學的 分

析法으로는 interfere를 미친다. 따라서 實驗은 二重으로 하여 本試料中 sulfanilamide를 含有하지 않은 局所麻醉劑만을 別個로 坐劑中에 含有시켜서 前記血中濃度測定法과 同一條件 및 同一操作에 依하여 局所麻醉劑 單獨投與에 依한 血中濃度を 測定하여 前記 全體量에서 나타나는 數値에서 局所麻醉劑의 量을 뺀 것을 血

中濃度量으로 하였으며 그 結果는 Table II-V의 內容과 같다.

III. Results & Discussion

以上の 各 血中濃度測定法에 準한 實驗結果는 다음 Table II-V와 같다.

Table II. The concentration of sulfanilamide combined with the local anesthetic in the blood (Sup. 1)

Time (min.)	S ①	S-L ②		S-P ②	
		a ③	b ④	a ③	b ④
30	0.104±0.021*	0.110±0.019**	0.151±0.020	0.112±0.020	0.151±0.018
60	0.149±0.020	0.165±0.019	0.235±0.031	0.221±0.030	0.275±0.033
90	0.201±0.030	0.226±0.031	0.304±0.032	0.240±0.025	0.275±0.029
120	0.172±0.022	0.212±0.024	0.280±0.021	0.215±0.031	0.267±0.034
150	0.131±0.019	0.175±0.021	0.265±0.019	0.185±0.022	0.250±0.027
A.R. ⑤	100	112	152	120	135

① Control

② Sulfanilamide combined with the local anesthetics

③ 2 percent local anesthetics

④ 20 percent local anesthetics

⑤ The ratio of blood level at the maximum concentration

tration

Unit: 1×10^{-2} m Mole / ml

* Mean±S.D.

** Mean±S.E.

Table III. The concentration of sulfanilamide combined with the local anesthetics in the blood(Sup. 2)

Time (min.)	S	S-L		S-P	
		a	b	a	b
30	0.112±0.019	0.151±0.016	0.174±0.013	0.150±0.015	0.186±0.019
60	0.179±0.023	0.250±0.021	0.267±0.021	0.225±0.025	0.285±0.017
90	0.212±0.032	0.282±0.018	0.345±0.019	0.278±0.029	0.350±0.021
120	0.174±0.029	0.251±0.021	0.335±0.023	0.270±0.018	0.350±0.017
150	0.151±0.030	0.220±0.015	0.312±0.013	0.245±0.022	0.325±0.019
A.R.	100	134	150	129	155

Table IV. The concentration of sulfanilamide combined with the local anesthetics in the blood(Sup. 3)

Time (min.)	S	S-L		S-P	
		a	b	a	b
30	0.139±0.021	0.158±0.027	0.174±0.018	0.147±0.020	0.186±0.021
60	0.198±0.025	0.260±0.022	0.275±0.026	0.240±0.016	0.295±0.028
90	0.279±0.019	0.314±0.018	0.345±0.021	0.314±0.031	0.351±0.030
120	0.245±0.027	0.267±0.028	0.341±0.029	0.279±0.029	0.340±0.024
150	0.221±0.018	0.245±0.024	0.315±0.022	0.255±0.021	0.315±0.021
A.R.	100	113	123	113	125

Table V. The concentration of sulfanilamide combined with the local anesthetics in the blood (Sup. 4)

Time (min.)	S	S-L		S-P	
		a	b	a	b
30	0.146±0.019	0.220±0.018	0.244±0.016	0.174±0.017	0.255±0.013
60	0.245±0.029	0.285±0.021	0.310±0.020	0.275±0.024	0.324±0.021
90	0.310±0.030	0.360±0.029	0.365±0.027	0.350±0.019	0.375±0.031
120	0.301±0.027	0.339±0.019	0.350±0.024	0.335±0.025	0.360±0.029
150	0.271±0.031	0.295±0.021	0.332±0.017	0.279±0.029	0.351±0.024
A.R.	100	116	118	114	126

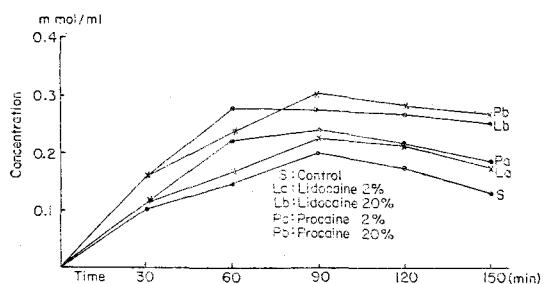


Fig. 1. Curves illustrating the blood level of sulfanilamide combined with the local anesthetics in the cacao butter suppository.

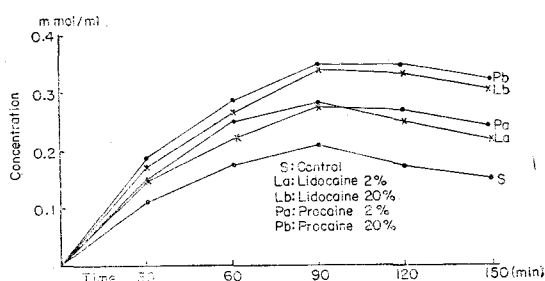


Fig. 2. Curves illustrating the blood level of sulfanilamide combined with the local anesthetics on the water in oil type suppository.

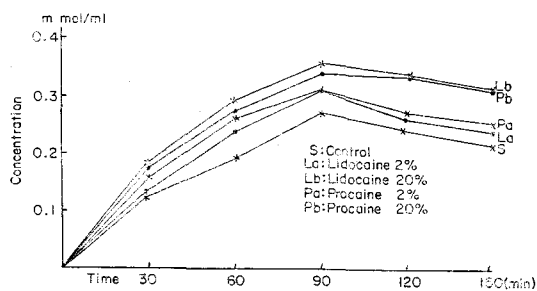


Fig. 3. Curves illustrating the blood level of sulfanilamide combined with the local anesthetics on the oil in water type suppository

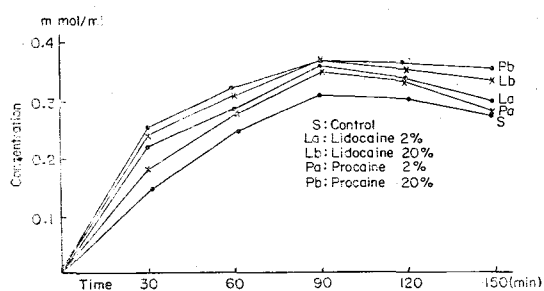


Fig. 4. Curves illustrating the blood level of sulfanilamide combined with the local anesthetics in the polyethylene glycol suppository

以上에서 고찰해 볼 때 局所麻醉劑를 含有시켰을 때는 sulfanilamide 단으로 된 坐劑보다도 sulfanilamide의 吸收를 促進시켰으며, 局所麻醉劑의 濃도가 높을 수록 비례적으로 sulfanilamide의 흡수를 增加시켰다.

Cacao butter 基劑(Table II or Fig. 1)에서 局所麻醉劑가 sulfanilamide의 吸收에 미치는 影響은 procaine에서도 濃도에 차이가 없이 吸收를 促進시켰다. Lidocaine의 低濃度(常用量)에서는 control에 比해서 吸收를 促進시켰으나 통계학상 有意성이 없었고($p > 0.05$), 高濃度에서는 procaine보다 吸收에 큰 影響을 주었다. 乳劑性基劑인 water in oil에서는 局所麻醉劑의 濃도에 比해서 sulfanilamide의 吸收가 促進되었다. 低濃度(常用量)에서나 高濃度에서 control를 100%라고 할 때 局所麻醉劑와 混合時는 130~150%로 sulfanilamide의 吸收가 促進되었다. ($p < 0.01$)

Procaine은 lidocaine보다 sulfanilamide의 吸收를 더 促進시키는 경향이 있다.

Oil in water (Table IV or Fig. 3)基劑에서는 procaine과 lidocaine이 sulfanilamide의 吸收에 미치는 影響에 對한 強度를 구별하기는 어려웠다. 특히 低濃度에서는 60~120분사이를 제외하고는 吸收를 促進시킨 것 같으나 통계학상 有効성이 없었다.

Polyethylene glycol 基劑에서는 lidocaine에서 濃도에 따라 sulfanilamide의 吸收에 차이가 없이 많은 影響을 주었다. Procaine에서는 低濃度에서 60~90분사이를 제외하고는 sulfanilamide의 吸收를 促進시킨 것 같지만 통계학상 별 의의는 없었다.

各種 基劑에 다른 sulfanilamide의 吸收를 고찰해 보면 水溶性인 polyethylene glycol이 가장 吸收를 促進시켰고 다음이 乳劑性中 水中乳型이었으며, cacao butter 단을 사용한 疎水性基劑에서 대조적으로 吸收가 낮았다. 이상을 볼 때 藥物의 吸收는 基劑와 添加劑의 종류에 依해서 影響을 받을 뿐 아니라 基劑와 主劑 및 添加劑의 物理化學의 性狀에 의해서 藥物吸收가 左右된 것을 알 수 있었다.

IV. Summary

坐劑에 對한 報文은 比較的 그 數가 貧弱한 狀態에 있는데, 이는 그 適用法이 簡單하지 않는데 原因이 있다.

本 研究은 이러한 點에서 插入時 粘膜炎刺戟을 緩和할 目的으로 施行하였던 바 그 總括은 다음과 같았다.

1. Sulfanilamide 단으로 된 坐劑보다 局所麻醉劑를 含有시킨 것이 sulfanilamide의 血中濃度가 높았다.
2. 이때 局所麻醉劑의 濃도가 높을 수록 比例적으로 sulfanilamide의 吸收는 增加되었다.
3. 坐劑基劑에 依한 藥物의 吸收는 sulfanilamide 단을 使用하였을 경우 水溶性, 乳劑性, 疎水性 基劑 順이었다.
4. 어떠한 境遇라도 基劑의 絕對的인 影響을 받았다.

V. REFERENCES

- 1) Hanano, M.: *Farmashia*, 312:804, 1967.
- 2) Kakemi, K.: *Ibid.*, 312:801, 1967.
- 3) Melnich, D., Hochberg, M., Oser, B.L.: *Nature*, 30:67, 1945.
- 4) Danielli, J.F., Brown, B.: *Selective toxicity and antibiotics*. 1919.
- 5) Woo, J.H., Chung, O.K.: 1968年度 大韓藥理學會 學術大會發表.
- 6) Woo, J.H., et al.: *J. National Seoul University C.* 18, 1967.
- 7) Kakemi, K., et al.: *Yakugaku Zasshi*, 21:103, 1961.
- 8) Bratton & Mashal: *J. Biol. Chem.*, 128:537 1939.