

Alloxan Diabetes 動物에서의 Sulfisoxazole의 吸收와 排泄에 關한 研究

李 珍 煥 · 崔 俊 植

朝鮮大學校 藥學大學

The Studies on the Absorption and Excretion of Sulfisoxazole from Alloxan Diabetes States

Jin Hwan Lee and Jun Shik Choi

(Received Nov. 10. 1976)

Absorption of sulfisoxazole after oral administration was significantly increased by small dose (60mg/kg) of alloxan but not increased significantly by large dose (160mg/kg) of alloxan from that of normal rabbits.

Pretreatment with alloxan did not give any effect on clearance of sulfisoxazole.

As the results, It could come to conclusion that increased absorption of the sulfisoxazole administered small dose of the alloxan was influenced by transport of intestinal membrane or intestinal enzyme activation or increase of intestinal absorption function.

緒 論

藥物の治療效果를 위한 調劑 및 製劑設計로써 病態의인 生體에서 藥劑의 生體內 利用效率이 正常狀態의 生體에서보다 더 重要視되고 있다. 各 病態時 生體內的 生理 및 生理學的인 變化가 일어나기 때문이다. 臨牀的으로 糖尿病患者 또는 糖尿病患者의 二次的 合併症이 나타날 때 治療藥劑의 投與가 不可避할 때가 많다. 이 때 副作用 및 中毒作用이 없는 安全한 藥物治療法을 위해서는 藥物의 投與用量, 投與間隔, 投與劑型, 藥物의 相互作用 生體內 利用 效率등이 重要視된다. 實驗的 糖尿病態時的 消化管內 吸收에 對한 報告는 Niwa¹⁾,

* College of Pharmacy, Chosun University

Hikichi²³, Choi²³, Zawulich⁴³ 등의 少數의 論文만이 報告되어 있을 뿐이며, 大部分 正常 狀態의 生體內에서의 藥物의 吸收와 排泄에 關한 報告만 되어 있다⁵⁻¹³. 著者는 alloxan diabetes를 惹起시킨 rat와 rabbit로 부터 化學治療法劑인 sulfisoxazole의 利用效率에 對한 研究로써 alloxan 投與用量에 따른 sulfisoxazole의 吸收, 排泄, 血糖과 吸收關係, insulin 과 吸收關係, 등을 實驗하여 知見을 얻어 그 結果를 報告하는 바이다.

實驗 方法

試料——sulfisoxazole(USP), sodium carbonate(和光一級), sodium potassium tartarate(和光一級), sodium bicarbonate(和光一級), sodium sulfate(和光一級), copper sulfate(和光一級), ammonium molybdate(和光一級), disodium arthoarsenate(和光一級), barium hydroxide(和光一級), zinc sulfate(和光一級), ammonium sulfamate(E. Merck)(N-C1-naphthyl) ethylenediamine 2HCl(E. Merck), sodium nitrate(和光一級), hydrochloric acid(和光一級), trichloroacetic acid(和光一級), sodium heparine(E. Merck) urethane (E. Merck), insulin(Dong shin pharm. Co.) alloxan(E. Merck), glucose(和光一級).

試料溶液의 調製——sulfisoxazole 0.5mM量을 還流溶液인 磷酸緩衝溶液에 用時 녹여 1l로 調製하였다.

還流溶液의 調製—— KH_2PO_4 (a. 2g), Na_2HPO_4 (4. 4g)을 蒸溜水에 溶解하여 1l로 한 緩衝溶液(pH6. 5)으로 使用 直前に 調製하였다.

對照試驗動物——各 群을 六마리로 하여 alloxan 60mg/kg을 投與한 群과 160mg/kg을 投與한 群으로 하여 3日째(a) 또는 7日째(b)에 本實驗을 하였다. 그리고 blood glucose 測定은 alloxan을 投與하기 前(Normal)과 alloxan의 投與量, 時間의 經過에 따라 Somogi-Nelson⁴⁴ 方法에 의하여 測定하였다.

Loop's Circulation Method (in Situ)에 의한 Rat 小腸에서의 吸收——一定한 條件下에서 處理된 200g 前後 sprague-powly系 rat를 24時間 絶食시키고, ether로 麻醉시켜 Shanker⁴⁵ 등의 方法으로 實驗하였다. 還流溶液은 100ml이며 還流速度는 2ml/min를 維持하였으며 還流가 始作된 지 5分後에 試料溶液 0.5ml를 取하여 對照液으로 하고 每 30分마다 0.5ml를 取하여 Braton & Marshall⁴⁶ 方法에 依하여 sulfisoxazole을 測定하여 다음 式에 따라 吸收率을 算出했다.

$$\text{percent absorbed} = 100 - 100 \frac{C_{\text{sample final}}}{C_{\text{sample initial}}}$$

Blood Level 및 Urine Level——一定하게 處理된 體重 2kg 前後의 雄性 家兔를 24時間 絶食시킨 後 麻醉는 urethane으로 皮下注射하였으며 sulfisoxazole 100mg/kg을 經口投與한 後 1時間 間隔으로 6時間동안 한쪽 腹動脈(femoral artery)에서 血液을 採取하였고 尿

는 下腹部를 symphysis위에서 正中線을 따라 小切開하여 膀胱을 露出시킨 後 양측 輸尿管에 P. E. tube를 삽입하여 尿를 採取한 後 Braton & Marshall¹⁶⁾ 方法에 따라 sulfisoxazole을 定量하였다.

結果 및 考察

病態時的 生體內 藥物利用効率에 關한 研究로써 alloxan으로 惹起시킨 糖尿病態인 rat小腸內에서의 sulfisoxazole의 吸收은 Table I에서 보는 바와 같이 alloxan의 投與는 吸收度에 有効性 있는 差는 없었다.

Alloxan diabetes rabbit에서의 吸收은 Table II에서 보는 바와 같이 小量投與群에서만 有意性있게 吸收가 增加되었을 뿐이다. 吸收 및 排泄速度가 늦는 傾向이 있으며 peak point는 2時間에서 3時間으로 延長되었다. Control의 吸收率을 100%로 換算할 때 small dose에서는 106~110%程度이며 large dose에서는 97.3~103%의 吸收率을 나타낸 바와 같이 大量投與에서는 吸收率이 3日째에서 多小 높은 感이 있으나 7日째에서는 control과 거의 大同小異하다는 것을 알 수 있다.

Table I—Comparative Absorption of Sulfisoxazole from Alloxan Pretreated Rat Small Intestine

Time (min)	Normal	60mg/kg of Alloxan		160mg/kg of Alloxane	
	(Co-Ct)	^a (Co-Ct)	^b (Co-Ct)	^a (Co-Ct)	^b (Co-Ct)
30	0.029	0.035	0.034	0.031	0.029
60	0.061	0.064	0.363	0.062	0.061
90	0.112	0.126	0.124	0.113	0.113
120	0.135	0.140	0.137	0.136	0.136
150	0.155	0.159	0.158	0.157	0.155
180	0.173	0.178	0.176	0.176	0.174
AR	34.6	35.6	35.2	35.0	34.8

Co; Initial concentration(0.5mM/l),

Ct; Concentration of sulfisoxazole at definite time

a; Experiment at 3 days after pretreatment with alloxan

b; Experiment at 7 days after pretreatment with alloxan

AR; Absorption percentage at 180 minutes.

alloxan diabetes 動物에서 sulfisoxazole의 吸收가 促進된 機轉을 알아보기 위해서 排泄에 對한 影響(table III)과 血糖과의 相互影響, insulin과의 相互影響(table IV)등을 實驗하였다. 正常狀態時的 clearance of sulfisoxazole의 값이 1.22인데에 對해서 60mg/kg dose에서 값이 1.21이며 160mg/kg dose에서는 1.20으로 多少 抑制된 傾向이 있으나 거의 비슷하여 統計學的 有性은 없다. 血糖과 sulfisoxazole의 吸收에 對한 相互作用등을 考察하기

Table II—Blood Level of Sulfisoxazole in Alloxan Pretreated Rabbit

Time hrs.	Normal	60mg/kg of Alloxan		160mg/kg of Alloxane	
		a	b	a	b
1	*44.8±3.3	50.1±3.8	47.2±4.2	44.5±4.1	44.5±3.5
2	50.6±4.2	55.4±3.7	53.6±4.4	49.8±3.9	48.6±3.6
3	48.1±2.8	53.6±3.5	51.3±3.9	51.5±4.0	50.8±2.8
4	46.5±3.6	51.2±4.1	48.6±3.4	49.7±3.5	47.9±3.4
5	44.2±4.0	49.4±4.3	47.4±3.7	48.0±2.9	45 ±4.1
6	42.0±3.8	47.2±3.9	44.2±4.1	46.1±3.7	43.9±3.5
A.R.	100	110	106	103	99.3

*; Mean value±SE(mcg/ml)

a; Experiment at 3 days after pretreatment with alloxan

b; Experiment at 7 days after pretreatment with alloxan

AR; Absorption ratio at peak blood level.

위해서(table IV) glucose를 投與한 群에서의 sulfisoxazole의 吸收에는 control에 比해서 거의 影響이 없었다.

Table III—The Urinary Excretion of Sulfisoxazole from Alloxan Pretreated Rabbits

Time (min)	Normal			60mg/kg of Alloxan			160mg/kg of Alloxane		
	UsV	Ps	Cs	UsV	Ps	Cs	UsV	Ps	Cs
0-60	39.8	44.8	0.89	44.5	50.1	0.89	40.1	44.5	0.90
60-120	49.5	50.6	0.98	53.7	55.4	0.97	48.8	49.8	0.98
120-180	52.9	48.1	1.10	58.9	53.6	1.10	56.1	51.5	1.11
180-240	54.4	46.5	1.17	60.1	51.2	1.18	57.2	49.7	1.15
240-300	53.5	44.2	1.21	57.3	49.4	1.20	58.1	48.0	1.21
300-360	51.3	42.0	1.22	57.1	47.2	1.21	55.3	46.1	1.20

UsV; Excretion rate of sulfisoxazole(mcg/min)

Ps; Blood level of sulfisoxazole(mcg/ml)

Cs; Clearance of sulfisoxazole (ml/min).

Table IV—Comparative Blood Level of Sulfisoxazole from Glucose, Insulin and Alloxan Pretreated Rabbits.

Time	Normal	Alloxan(S-a)	Alloxan(L-a)	Insulin	Glucose
1	44.8±3.3	50.1±3.8	44.5±4.1	55.6±4.0	43.5±3.7
2	50.6±4.2	55.4±3.7	49.8±3.9	53.6±3.8	51.0±2.9
3	48.1±2.8	53.6±3.5	51.5±4.0	52.4±3.6	48.5±3.0
4	46.5±3.6	51.2±4.1	49.7±3.5	50.1±4.1	47.1±4.2
5	44.2±4.0	49.4±4.3	48.0±2.9	48.4±3.5	44.5±3.8
6	42.0±3.8	47.2±3.9	46.1±3.7	46.6±3.3	42.7±2.6
	100	110	103	110	101

Insulin; Injection of 1 unit/kg of insulin by subcutaneously

Glucos; Oral administration of 5g/kg of glucose

S-a; Experiment at 3 days after pretreatment with 60mg/kg of alloxan

L-a; Experiment at 7 days after pretreatment with 160mg/kg of alloxan

AR; Absorption ratio at peak blood level

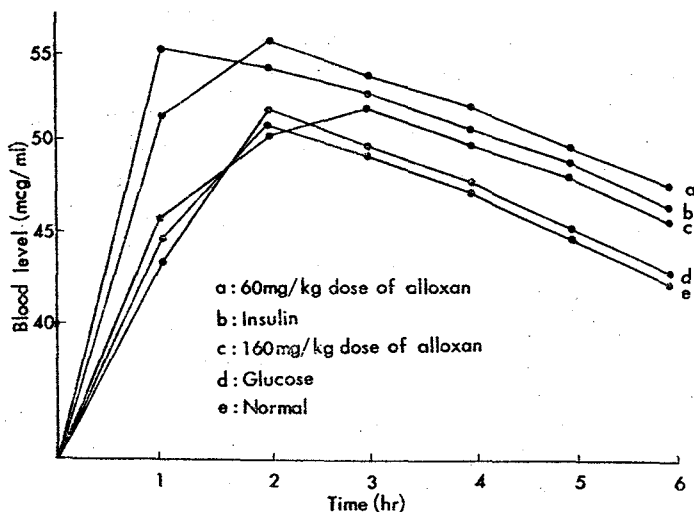


Figure 1—Comparative blood level of sulfisoxazole in rabbit pretreated with glucose, insulin, and alloxan.

그러나 insulin과 sulfisoxazole과의 吸收에 對한 相互作用등을 考察하기 위한(Table IV) insulin 投與群에서는 sulfisoxazole의 吸收이 促進되었다. 綜合하여 보면 alloxan diabetes 動物에서 sulfisoxazole의 吸收增加는 alloxan이 sulfisoxazole에 排泄抑制의으로 作用하는 것이 아니며 또한 blood glucose가 sulfisoxazole의 吸收을 促進시킨 것도 아니며, insulin의 投與가 오히려 sulfisoxazole의 吸收을 促進시킨 것으로 보아서 sulfisoxazole과 alloxan의 相互作用에 依한 sulfisoxazole의 消化管 透過性의 促進 또는 消化管 吸收機能充進으로 思料된다.

Table V—Effect of pretreatment with Alloxan on the Relationship Among Blood Glucose, Absorption and Excretion Rate

	Normal	60mg/kg		160mg/kg		Insulin	Glucose
		a	b	a	b		
Blood glucose	90-110	200-250	180-230	290-340	270-320	55-65	170-220
Blood level of sulfa. (mcg/ml)	50.6±4.2	55.4±3.7	53.6±4.4	51.5±4.0	50.8±2.8	55.6±4.0	51.0±2.9
Absorption ratio, %	100	110.1	106.0	103.5	99.3	110.2	100.8
clearance	1.22	1.21	1.22	1.20	1.20	1.23	1.21

a; Experiment at 3 days after pretreated with alloxan

b; Experiment at 7 days after pretreated with alloxan

Absorption Ratio; Calculation(%) at peak blood level

Clearance; Calculation at 6 hours

alloxan投與量에 따른 blood glucose量과 sulfisoxazole의 absorption rate와 excretion rate의 相關關係는 Table V에서 보는 바와 같이 alloxan 投與用量에 따라 blood glucose 量이 增加했지만 sulfisoxazole의 blood level은 blood glucose 增加에 따라 多少 減少된 感은 있지만 有意性은 없으며 sulfisoxazole의 excretion rate는 거의 비슷하여 相關關係性을 찾을 수 없다.

結 論

病態狀態時의 生體內 藥物의 利用效率에 關한 研究로써 alloxan으로 惹起시킨 糖尿病態時의 sulfisoxazole의 吸收, 排泄, 吸收機轉에 關한 結果는 다음과 같다.

1. Alloxan diabetes rabbit의 吸收는 少量에서 有意性있게 吸收가 促進되었으며 大量投與에서는 吸收는 多少 促進되었으나 有意性은 없다.
2. Alloxan diabetes rabbit에서 排泄은(Clearance of Sulfa) 거의 영향을 주지 못하였다.
3. Alloxan diabetes時 sulfisoxazole의 吸收가 促進된 機轉을 알아보기 위한 實驗으로써
 - a) 血糖의 影響을 보기 위해서 glucose를 投與한 群에서는 sulfisoxazole의 吸收에서 는 거의 影響이 없었다.
 - b) Insulin의 影響을 보기 위한 insulin投與群에서는 sulfisoxazole의 吸收가 오히려 促進되었다.

文 獻

- 1) Hiroshi Niwa *et al.*, *Yakuzaigaku* **35** (3) (1975)
- 2) Noboru Hikichi *et al.*, *Yakuzaigaku* **35**, 1 (1975)
- 3) J.S. Choi, *J. Korean Pharm. Sci.*, **6**, 1 (1976)
- 4) Water, S. Zawalich *et al.*, *Am. J. of Physio.*, **224**, 4 (1673)
- 5) J.H. Cee, J.S. Choi, *J. Korean Pharm. Sci.*, **4**, 12 (1974)
- 6) J.S. Choi, J.H. Lee, *ibid.*, **5**, 4 (1975)
- 7) J.H. Lee, J.S. Choi, *Korean J. Pharmacology*, **9**, 1 (1973)
- 8) J.H. Lee, J.S. Choi, *The Korean Central J. Medicine* **28**, 1 (1973)
- 9) M.H. Lee, *et al.*, *Korean Pharm. Sci.*, **1**, 1 (1971)
- 10) S.K. Kim, *et al.*, *J. Korean Pharm. Sci.*, **4**, (1.2) (1974)
- 11) J.W. Kim, *ibid.*, **4** 19 (1974)
- 12) J.W. Kim, *ibid.*, **1**, 78 (1971)
- 13) J.Y. Park, *et al.*, *ibid.*, **1**, 1 (1971)
- 14) Somogi—Nelson, *J. Biol. Chem.*, **153**, 1944
- 15) L.S. Shanker, *J. Pharm. Expt. Therap.*, **123**, 8 (1958)
- 16) Bratton & morchal, *J. Biol. Chem.*, **1**, 758 (1953)