

病態動物에서 Sulfadimethoxine의 利用効率에 關한 研究

崔 俊 植

朝鮮大學校 藥學大學

A Study on the Bioavailability of Sulfadimethoxine in Pathological Animals

Jun Shik Choi

(Received May 22, 1978)

The purpose of this paper was to investigate the bioavailability of sulfadimethoxine in pathological rats and rabbits pretreated with carbon tetrachloride and mercuric chloride.

The results are as follows:

The absorption of sulfadimethoxine was decreased in rats damaged liver and kidney as compared with that of normal rats.

Especially, absorption of sulfadimethoxine in rats damaged liver was more decreased than that of rats damaged kidney.

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

Urinary clearance of sulfadimethoxine in rabbits severely damaged kidney was inhibited at 5 to 6 hours. but in rabbit damaged liver.

Hepatic clearance of sulfadimethoxine was accelerated in rabbits damaged kidney but in rabbits damaged liver.

Protein binding percentage of sulfadimethoxine was not affected by the various concentration of carbon tetrachloride and mercuric chloride respectively.

* College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwang Ju, Korea

緒 論

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 動力學 및 生物藥劑學的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등에 變化가 있을 수 있기 때문이다.

臨床的으로 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 重要視된다.

病態的인 動物에서 生體內 研究로는 Hiroshi Niwa¹⁾ 등의 肝臟障害時의 aminopyrine과 phenacetin의 白鼠小腸內吸收, A. J. Levi²⁾ 등의 肝臟障害時의 phenylbutazone과 isoniazide의 吸收와 代謝 J. S. Choi³⁾ 등의 肝臟障害時의 sulfisoxazole의 吸收와 排泄에 關한 研究, J. H. Lee⁴⁾ 등의 肝臟 및 腎臟障害時의 ampicillin의 吸收와 排泄에 關한 研究 R. W. Lippman⁵⁾ 등의 腎臟障害時의 hemoglobin 排泄實驗등의 消化管內 吸收에 對한 極小數의 論文만을 볼 수 있으며 sulfa劑의 生體內 利用效率에 對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되어⁶⁻¹⁴⁾ 있음에 착안하여 著者は sulfa 劑中 廣範圍하게 使用하는 化學療法劑인 sulfadimethoxine의 生體內 利用效率의 研究로서 carbon tetrachloride나 mercuric chloride를 投與시켜 實驗的 病態狀態로 한 白鼠와 家兎로부터 sulfadimethoxine의 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, 蛋白結合, 吸收過程에서 相互作用등에 關해서 實驗한 바 그 結果로 報告한다.

實 驗 方 法

試料—Sulfadimethoxine(U. S. P), carbon tetrachloride(和光一級), mercuric chloride(和光一級), plasmanate(綠十字), ammonium sulfamate(E. Merk), (N-(1-naphthyl)) ethylenediamin, 2HCl(E. Merk), Sodium Nitrate(和光一級), Sodium Carbonate(和光一級), hydrochloric acid(和光一級), trichloro acetic acid(和光一級), urethane(E. Merk) GOT(Sigma Co), GPT(Sigma Co.), PSP(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(P. S. P), 肝臟障害 程度는 GOT, GPT를 各各 山島¹⁵⁾ 및 前田利明法¹⁶⁾에 依해서 實施하였다.

Loop's circulation method(in situ)에 依한 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 24時間 絶食시킨 後 ether로 麻醉시켜 Shanker¹⁷⁾ 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 1l로 한 緩衝液(pH6.5)에 sulfadimethoxine 0.5mM양을 用時 1l로 調製하여 實施하였으며 이때의 吸收率은 다음式에 따라 出하였다.

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

血中, 尿中 및 膽汁中の sulfadimethoxine의 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 symphysis 위에서 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 合해진 common bile duct에 P.E tube를 넣어 膽汁을 採取하였으며 血液은 한쪽 股動脈(femoral artery)에서, sulfadimethoxine 100mg/kg을 經口投與한 後 1時間 間隔으로 6時間동안 採取하였으며 sulfadimethoxine은 Braton & Marshall¹⁸⁾方法에 依해서 濃度를 測定하였다.

蛋白結合率測定——Klotz¹⁹⁾ 등의 方法에 따라 平衡透析法으로 測定하였다. 5% 加熱人血漿蛋白(plasmanate) 10ml를 visking cellophane bag에 넣고 이것을 sulfadimethoxine 0.5mM /l의 磷酸緩衝液 10ml에 一定時間 沈清시킨 後 透析外用液을 採取하여 sulfadimethoxine의 蛋白結合을 다음式에 依해서 算出하였다.

$$\text{bound \%} = \frac{\text{Concn of control} - \text{Concn of sample}}{\text{Concn of control}} \times 100$$

結 果

家兔에 있어서의 sulfadimethoxine의 血中濃度——Mercuric chloride에 依한 腎臟障害와 carbon tetrachloride에 依한 肝臟障害를 일으킨 家兔에서 吸收에 對해 살펴보면 大部分 正常狀態時 sulfadimethoxine의 血中濃度보다 抑制되는 傾向이 있다. 또한 carbon tetrachloride에 依한 肝臟障害時의 sulfadimethoxine의 血中濃度는 mild 狀態에서보다 severe 狀態에서 有意性있게 減少되었다. 즉 正常時의 血中濃度를 100%로 換算할 때 mild 狀態時는 92.1%, severe 狀態時는 88.2%로 抑制되었다. mercuric chloride에 依한 腎臟障害時의 sulfadimethoxine의 血中濃度는 正常狀態時의 血中濃度를 100%로 換算할 때 mild 狀態時는 90.3%, severe狀態時는 88.0%로 抑制되었으며 severe狀態의 4~6時間에서 多少 抑制되는 傾向은 있으나 統計學上 有意性은 없다. peak point는 2時間에서 3時間으로 延長되었으며 血中濃度 消失은 正常狀態에 比해서 緩慢하여 生物學的 半減期가 延長되었음을 알 수 있었다. 病態狀態에서 大部分 sulfadimethoxine의 血中濃度가 減少되었다는 것을 糾明하기 위한 手段으로서 다음과 같은 여러가지 實驗을 施行하였다.

Loop circulation method에 依한 白鼠小腸에서의 sulfadimethoxine 吸收率——Carbon tetrachloride에 依한 肝臟障害와 mercuric chloride에 의한 腎臟障害時의 白鼠腸內에서의 sulfadimethoxine 吸收는 Table I, II에서 보는 바와 같이 carbon tetrachloride에 依한 肝臟障害時의 白鼠小腸內 吸收는 正常狀態에 比較해서 抑制되었다. 즉, 正常狀態에 吸收率을 100%로 換算할 때 mild damage)一回 投與群) 狀態의 吸收率 89.0%, severe damage (二回 投與群) 狀態의 吸收率은 84.3%로 抑制되었다. mercuric chloride에 依한 腎臟障害時의 白鼠小腸內 吸收는 mild damage狀態나 severe damage 狀態에서도 다같이 抑制되는 傾向이 있었다. 즉, mild damage 狀態의 吸收率이 91.2%, severe damage 狀態의 吸收率은 88.9%였다. 이는 腎臟障害에서보다 肝臟障害에서 더 낮은 吸收率을 나타낼을 뜻한다. Fig. 1은 殘餘分을 時間에 對해서 semi-log graph로 그린 것이다.

Sulfadimethoxine의 尿中排泄—mercuric chloride에 依한 腎臟障害 및 carbon tetrachloride에 依한 肝臟障害時의 尿中排泄을 살펴 보면 Table III과 같다. carbon tetrachloride에 依한 肝臟障害時의 sulfadimethoxine의 排泄은 正常狀態와 거의 비슷한 sulfadimethoxine의 renal clearance 값을 가지고 있으며, mercuric chloride에 依한 腎臟障害時는 sulfadimethoxine의 renal clearance 값이 正常狀態에 比해서 多少 抑 되는 傾向은 있으나 5~6時間($p < 0.05$)에서만 餘外하고 有意性은 없었다.

Table I—Blood Level of Sulfadimethoxine Administered Orally in Rabbits Pretreated with CCl_4 and $HgCl_2$

Time (hr)	Normal	Mild		Severe	
		Li	Ki	Li	Ki
1	※49.1±4.2	44.5±3.6	43.2±4.1	42.1±4.0	40.2±3.8
2	51.5±5.1	46.3±5.0	45.1±4.7	44.2±5.0	42.2±3.9
3	48.2±3.7	44.5±4.3	43.0±3.8	42.5±3.8	44.4±4.5
4	46.4±4.0	41.2±4.2	42.1±4.0	40.2±3.5	☆43.2±4.0
5	42.3±4.4	37.2±3.4	38.3±3.7	36.1±2.9	☆40.1±3.4
6	38.2±3.0	32.3±2.8	33.6±3.2	31.5±4.0	☆36.0±2.9
AR	100.0	92.1	90.3	88.2	88.0

※ Blood level mean value±S.E.

☆ Nonsignificant ($p > 0.05$):

AR: Absorption rate(%) at the peak point. (Normal AR. was calculated to 100 percentage)

Li: Liver mildly or severely damaged by CCl_4 .

Ki: Kidney mildly or severely damaged by $HgCl_2$.

Table II—Absorption Rate of Sulfadimethoxine in Small Intestine of Rats Pretreated with CCl_4 and $HgCl_2$

Time (min)	Normal	Mild		Severe	
	(Co-Ct)	Li (Co-Ct)	Ki (Co-Ct)	Li (Co-Ct)	Ki (Co-Ct)
30	※3.1±0.4	2.8±0.3	3.0±0.4	2.8±0.3	3.1±0.5
60	8.5±1.2	6.1±0.9	8.6±1.0	6.1±1.2	6.0±0.9
90	11.1±1.5	8.5±1.3	11.0±2.0	8.6±1.2	9.2±1.0
120	16.0±2.1	12.8±1.5	15.1±2.5	11.1±1.8	12.0±2.0
150	18.2±3.0	15.8±2.4	16.5±3.0	13.4±2.0	14.1±2.2
180	19.0±3.1	16.8±3.0	17.3±2.8	16.0±1.9	16.8±3.2
AR	100.0	89.0	91.2	84.3	88.9

※ Absorption mean value±S.E(1×10^{-2} mM/l)

Co: Initial concentration(0.5mM/l)

Li: Liver damaged by CCl_4

Ct: Remaining concentration at each time.

Ki: Kidney damaged by $HgCl_2$

AR: Absorption rate(%) at 180min. (normal absorption rate(%) was calculated to 100 percent).

Table III—The Urinary Excretion of Sulfadimethoxine in Rabbits Pretreated with CCl_4 and HgCl_2

Time (min)	Normal			Li-severe			Ki-severe		
	UsV	Ps	Cs	UsV	Ps	Cs	UsV	Ps	Cs
0—60	30.0±3.5	49.1±4.2	6.1±0.5	25.9±2.9	42.1±4.0	6.1±0.4	25.1±3.0	40.2±3.8	6.1±0.4
60—120	34.5±3.1	51.5±5.1	6.6±0.4	29.0±4.0	44.2±5.0	6.5±0.5	27.6±2.5	43.2±3.9	6.5±0.4
120—180	33.7±3.4	48.2±3.7	7.0±0.6	29.8±3.7	42.5±3.8	7.0±0.5	30.2±3.6	44.4±4.5	6.8±0.5
180—240	33.9±4.0	46.4±4.0	7.3±0.6	28.9±3.2	40.2±3.5	7.2±0.6	30.2±3.3	43.2±4.0	7.0±0.5
240—300	33.8±3.2	42.3±4.4	8.0±0.7	27.4±2.5	36.1±2.9	7.6±0.6	29.3±2.0	40.1±3.4	7.3±0.6
300—360	28.7±2.5	38.2±3.0	7.4±0.5	22.8±3.0	31.5±4.0	7.2±0.5	26.2±3.3	36.0±2.9	7.0±0.6

※ Mean value±S.E.

☆ significant(p<0.05)

UsV: Amounts of sulfadimethoxine excreted in urine(mcg/min.)

Ps: Blood level of sulfadimethoxine(mcg/min.)

Cs: Clearance of sulfadimethoxine(ml/min.) ±S.E. (1×10^{-1} ml/min.).

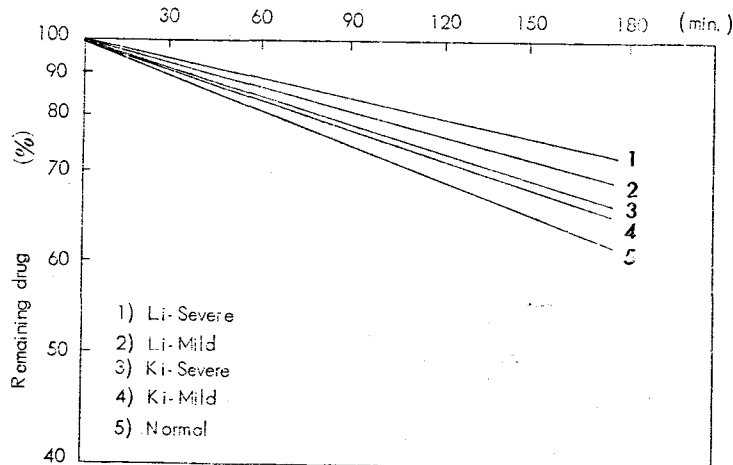


Figure 1—Linear relationship between remaining percent of sulfadimethoxine and time in small intestine of rat pretreated with HgCl_2 and CCl_4 in logarithmic scale.

膽汁中 sulfadimethoxine의 排泄——病態動物에서 正常狀態의 動物에서보다 血中濃度가 抑制되는 것을 糾明하는때는 尿中排泄도 重要하지만 膽汁中 排泄도 또한 重要하다. 그것은 藥物의 膽汁中 排泄된 藥物이 小腸에서 再吸收되기 때문이다. mercuric chloride에 依한 腎臟障害時의 膽汁排泄量, carbon tetrachloride에 依한 肝臟障害時의 膽汁排泄量과 血中濃度와의 比(hepatic clearance)를 比較한 값은 Table IV와 같다.

病態狀態時의 hepatic clearance 값을 觀察하여 보면 正常狀態의 家兔에서 sulfadimethoxine의 hepatic clearance는 14.0이며 肝臟障害狀態에서 sulfadimethoxine의 hepatic clearance 값은 10.0程度이고 腎臟障害狀態의 sulfadimethoxine의 hepatic clearance 값은 19.0

程度이다. 즉, sulfadimethoxine의 膽汁排泄은 carbon tetrachloride에 依한 肝臟障害狀態에 서는 正常狀態에 比해서 抄制되었으며 mercuric chloride에 依한 腎臟障害狀態에 있어서는 正常狀態에 比해 增加되었다.

Table IV—Biliary Excretion of Sulfadimethoxine in Rabbits Pretreated with CCl_4 and $HgCl_2$

Time (hr)	Normal			Li-severe			Ki-severe		
	BsV	Ps	BsV/p	BsV	Ps	BsV/p	BsV	Ps	BsV/p
1	92.8±8.9	49.1±4.2	18.9±1.4	44.8±6.2	42.1±4.0	10.4±0.8	92.2±10.0	40.2±3.8	22.4±1.9
2	71.1±9.2	51.5±5.1	13.8±1.2	44.7±4.5	44.2±5.0	9.9±0.7	86.4± 8.2	42.2±3.9	20.0±1.6
3	65.1±8.0	48.2±3.7	13.5±1.3	30.8±3.2	42.5±3.8	9.6±0.9	79.9± 8.9	44.4±4.5	18.0±1.7
4	57.5±4.7	46.3±4.0	13.6±1.1	39.0±2.7	40.2±3.5	9.7±0.8	76.6± 5.8	43.2±4.0	18.2±1.8
5	50.7±6.1	42.3±3.0	12.2±1.2	37.9±4.0	36.1±2.9	10.5±1.1	77.4± 7.0	40.1±3.4	19.3±1.8

BsV Amounts of sulfadimethoxine \pm S.E. excreted in bile for 60 min.; Ps, Blood level \pm S. E. (mcg/ml); BsV/p, Hepatic clearance (ml/60min.); # Hepatic clearance of sulfadimethoxine (1×10^{-1} ml/60 min.).

蛋白質結合率實驗—藥物の 蛋白質結合은 吸收, 排泄, 代謝에 많은 影響을 주기 때문에 mercuric chloride와 carbon tetrachloride가 sulfadimethoxine의 蛋白質結合에 어떤 影響을 주는가를 實驗한 結果는 Table V와 같다. mercuric chloride와 carbon tetrachloride의 濃度에 따라서 sulfadimethoxine의 蛋白質結合은 對照群과 비슷하여 統計學上 有意性은 없었다.

吸收過程에서 相互作用의 檢討—肝臟 및 腎臟障害에서는 sulfadimethoxine의 白鼠小腸內吸收가 抑制되었으며 家兔의 血中濃도가 低下되었다. 이것을 糾明하기 위해서 Table VI에서 sulfadimethoxine과 carbon tetrachloride 및 mercuric chloride의 濃度를 增加시키면서 同時에 投與했을 때 白鼠小腸內 吸收過程에서 相互作用을 檢討하였다. 即 carbon tetrachloride 濃度를 0.01%, 0.05%, 0.20%로 增加시키에 따라서 sulfadimethoxine의 吸收率은 顯著히 減少되었으며 mercuric chloride에서도 그 濃度가 0.1mg%, 0.5mg% 2.0mg%로 增加함에 따라 sulfadimethoxine의 吸收率이 漸次 抑制되었다. 이 結果로 보아서 carbon tetrachloride와 mercuric chloride가 sulfadimethoxine의 小腸內 吸收過程 또는 吸收部位에서 相互作用에 依해서 抑制의 作用한 것을 觀察할 수 있었다.

Table V—Influence of CCl_4 or $HgCl_2$ on Protein Binding of Sulfadimethoxine

Time (hr)	Control	CCl_4 Concentration		$HgCl_2$ Concentration	
		0.1%	1.0%	0.1%	1.0%
12	* 34.5±2.9	34.2±2.9	35.1±2.9	34.0±2.8	34.5±2.5
24	36.5±3.5	36.5±3.7	36.9±3.7	36.9±3.0	37.0±4.1
48	37.0±4.1	37.2±3.4	37.5±3.4	37.5±4.0	37.8±3.9

* Protein binding of sulfadimethoxine mean value (%) \pm S.E.; All values are nonsignificant ($p > 0.05$).

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

Time (min.)	Normal (Co-Ct)	CCl_4 Concentration, %			HgCl_2 Concentration, mg %		
		0.01	0.05	0.2	0.1	0.5	2
30	* 3.1 ± 0.4	3.0 ± 0.3	2.6 ± 0.2	2.1 ± 0.3	3.1 ± 0.5	2.8 ± 0.2	2.5 ± 0.3
60	8.5 ± 1.5	8.0 ± 1.0	5.7 ± 0.9	5.0 ± 0.8	8.2 ± 1.2	5.9 ± 1.0	5.3 ± 0.9
90	11.1 ± 1.5	10.2 ± 1.5	8.1 ± 1.2	7.4 ± 1.0	11.0 ± 2.0	8.3 ± 1.2	7.7 ± 1.3
120	19.1 ± 2.1	14.8 ± 2.0	12.2 ± 1.8	11.0 ± 2.0	15.5 ± 2.0	12.4 ± 1.6	11.3 ± 1.3
150	18.2 ± 3.0	16.9 ± 3.1	14.4 ± 2.7	12.5 ± 2.1	17.2 ± 2.9	14.6 ± 2.0	12.8 ± 2.0
180	19.0 ± 3.1	17.5 ± 2.2	16.0 ± 3.0	14.7 ± 2.5	17.8 ± 3.0	16.5 ± 1.9	15.3 ± 2.2
AR	100.0	90.2	84.3	77.3	93.6	86.8	80.5

* Absorption mean value \pm S.E. (1×10^{-2} (m m M/l)); %, Combined percentage of CCl_4 or HgCl_2 concentration with sulfadimethoxine; AR, Normal absorption rate (%) was calculated to 100 percent (at 180 min).

臟器障害程度와 吸收, 排泄에 對한 關係性—Table VI에서 carbon tetrachloride에 의한 肝臟障害時를 觀察해 보면 GOT와 GPT 값은 正常狀態에서는 46~61 unit이 되 mild damage 狀態에서 230~260 unit이고 severe damage 狀態에서는 350~370 unit의 값을 가졌다. mild damage 狀態(GOT, GPT=280 以下)에서 보다 severe damage 狀態(GOT, GPT=350 以上)에서는 rat의 小腸內 吸收, 血中濃度, 膽汁排泄은 抑制되었으나 尿中排泄은 거의 影響이 적었다. Hiroshi Niwa¹⁾에 依하면 carbon tetrachloride는 GOT, GPT 값이 300.0 unit 以上에서는 小腸의 吸收機能에 抑制적으로 影響을 주되 260 unit 以下에서는 肝臟機能에 影響이 있고 小腸의 吸收機能에 影響이 적다고 報告된 바와 대단히 類似하다.

Table VII에 依하면 正常狀態時는 PSP값이 $55 \pm 10\%$ (1 hr) $70 \pm 10\%$ (2 hrs)이 되 mercuric

Table VI—Dysfunction Degree of Kidney and Liver, Absorption Rate and Hepatic Clearances of Sulfadimethoxine

Kinds of Experiment	Normal	Mild		Severe	
		Li	Ki	Li	Ki
G O T	61 ± 5.8	260 ± 22	0	370 ± 29	0
G P T	46 ± 5.0	230 ± 15	0	365 ± 25	0
P S P(1 hr)	55 ± 10	0	32 ± 7	0	24 ± 7
P S P(2 hrs)	70 ± 10	0	44 ± 6	0	32 ± 6
Absorption Rate(in Rat)	100.0	89.0	91.2	84.3	89.9
Absorption Rate(in Rabbit)	100.0	92.1	90.3	88.2	88.0
Renal Clearance	100.0	98.3	96.1	97..	94.6
Hepatic Clearance	100.0	91.2	118.6	85.9	150.4

GOT, GPT, activity of Karman units; PSP, urinary excretion rate (%) of PSP for 1 hr and 2 hrs: absorption rate, percentage of blood level at the peak point (%); clearance, renal or hepatic clearance at 6 hrs (%); *, normal absorption rate or clearance values were calculated to 100 percentage.

chloride에 의한 腎臟障害時 mild damage 狀態에서는 PSP의 값이 $32 \pm 7\%$ (1 hr), $44 \pm 6\%$ (2 hrs)이 되 severe damage 狀態에서는 PSP의 腎臟排泄能力이 $24 \pm 7\%$ (1 hr), $32 \pm 6\%$ (2 hrs)로 減少하였다. 腎臟障害의 severe狀態에서는 白鼠의 小腸內吸收, 血中濃度, 尿中排泄은 腎臟의 mild damage狀態에 比해서 多少 抑制되는 傾向이 있으나 膽汁排泄은 오히려 增加되었다.

考 察

Carbon tetrachloride 및 mercuric chloride에 의한 病態的인 家兎에서 sulfadimethoxine의 血中濃度は 正常狀態에 比해서 大部分 有意性있게 抑制되었다. 이와같은 事實에 對한 原因을 糾明하기 위해서 sulfadimethoxine의 尿中排泄은 血中濃도가 低下되는 때는 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 sulfadimethoxine의 膽汁中排泄이 增加되어 排泄된 sulfadimethoxine의 再吸收增加로 推측되되 尿中排泄도 多少抑制되는 傾向이 있었지만 sulfadimethoxine의 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 肝臟障害時보다 血中濃도가 多少 增加되었으되 消失率이 緩慢하여 半減期가 延長되는 것을 觀察할 수가 있었다.

藥物의 血漿蛋白結合은 排泄을 遲延시켜 biological half-life 및 作用時間의 延長으로 因한 藥物療法設計가 重要視되어 carbon tetrachloride 및 mercuric chloride에 의한 sulfadimethoxine의 蛋白結合의 影響을 實驗하였으나 거의 影響을 미치지 못하므로 血中濃도에 減少에 아무런 影響을 미치지 못했다.

Hiroshi Niwa¹⁾ 등은 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하였으되 J. S. Choi²⁾ 등의 肝臟障害時 sulfisoxazole은 白鼠小腸에서 吸收가 抑制되었으되 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. R. W. Lippman³⁾ 등은 腎臟障害時 hemoglobin의 排泄이 抑制되었다고 發表한 理論과도 一致하였다. 그러나 A. J. Levi²⁾ 등은 肝臟障害時 phenylbutazone과 isoriazide의 血中濃도가 增加되었으되 biological half-life가 延長되었다고 發表한 理論과 相反되었으되 J. H. Lee⁴⁾ 등의 肝臟障害 및 腎臟障害時 ampicillin의 白鼠小腸內 吸收에는 別 影響이 없으되 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 法測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 沮害에 依한 輸送의 變化, 飽和性에 依한 吸收沮害, carries의 促進 또는 沮害와 energy의 變化에 依해서 腸管內吸收가 影響을 받는다. 또한 脂溶性物質依性性, 非 ion에 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 등에 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 沮害, 代謝의 促進, 또는 沮害에 依해서 影響을 받는다. aminopyrine, phenacetin, ampicillin에서는 carbon tetrachloride 또는 mercuric chloride에 의한 病態動物 即, 白鼠小腸內吸收에는 多少 抑制되는 影響은 있으나 正常狀態와 거의 비슷하여 有意性이 없었다.

phenylbutazone, isoniazide, ampicillin은 病態動物에서 期待하였던 바와 같은 血中濃度가 有意性있게 增加되었다. 위 事實은 주로 排泄의 抑制 또는 代謝에 阻害에 起因한 것이며 吸收의 影響이 적은 것을 알 수 있다. 그러나 sulfa劑인 sulfisoxazole과 sulfadimethoxine에서는 위의 藥物들과는 달리 血中濃度가 低下되었다. 이는 小腸內吸收의 抑制에 起因된 것이며 尿中排泄, 膽汁中排泄, 蛋白結合과는 影響이 없음을 알 수 있다. 이 事實은 carbon tetrachloride와 sulfadimethoxine이 相互作用하여 擴散의 阻害 또는 吸收部位의 血流減少 또는 carrier의 阻害, 또는 吸收部位에서 相競적으로 作用하여 抑制시킨 것으로 思料된다.

結 論

Sulfadimethoxine의 bioavailability의 研究의 一環으로서 carbon tetrachloride와 mercuric chloride에 依한 實驗的 肝臟 및 腎臟障害를 일으킨 病態인 生體에서 sulfadimethoxine의 經口投與 後 血中濃度와 正常的인 生體內에서의 sulfadimethoxine의 血中濃度와 比較檢討한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 肝臟 및 腎臟障害狀態의 家兔에서 sulfadimethoxine의 血中濃度は 腎臟障害 severe 狀態인 4~6時間($P > 0.05$)을 除外하고는 正常狀態에 비해서 有意性있게 抑制되었다.
2. 肝腎 및 腎臟障害狀態의 白鼠小腸에서 sulfadimethoxine의 吸收는 正常狀態에 비해 有意性있게 抑制되었다.
3. 肝臟障害狀態의 家兔에서 sulfadimethoxine의 尿中排泄은 正常狀態와 비슷하였고 腎臟障害에서는 5~6時間을 除外하고는 多少 抑制되었다.
4. Sulfadimethoxine의 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. Carbon tetrachloride와 mercuric chloride는 sulfadimethoxine의 血漿蛋白結合率에는 거의 影響을 주지 못했다.

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, *Program of the 26th Annual Convention of Pharm. Soc. of Korea* p. 28 (1977)
- 5) R. W. Lippman, *J. Expt. Med.*, **93**, 2 (1951)
- 6) J. H. Lee, J. S. Choi, *J. Korean Pharm. Sci.*, **4**, 12(1974)
- 7) J.S. Choi, J.H. Lee, *ibid.*, **5**, 4. (1975)
- 8) J. H. Lee, J.S. Choi, *Korean J. Pharmacology*, **9**, 1 (1973)
- 9) J.H. Lee, J.S. Choi, *The Korean Central J. Medicine*, **28**, 1. (1973).
- 10) S. T. K. *J. Korean Pharm. Sci.*, **1**, 85 (1971)
- 11) M. H. Lee, *ibid.*, **1**, 62(1971)
- 12) S. K. Kim, *J. Korean Pharm. Sci.*, **4**, 12 (1974).
- 13) J. W. Kim, *ibid.*, **4**, 19 (1974)

- 14) J. W. Kim, *ibid.*, **1**, 78 (1971)
- 15) 山島, 高橋, 最新醫學 **18**, 28 (1963).
- 16) 前田利明, 日病理會誌 **48**, 2 (1959).
- 17) L. S. Shanker, *J. Pharm. Expt. Therap.*, **123**, 8 (1958).
- 18) Bratton & Marshall, *J. Biol. Chem.*, **128**, 537 (1939)
- 19) I. M. Clotz, *The Protein* **1**, 758 (1953).