

Sulpyrin과 Ampicillin의 相互作用에 關한 研究

崔 俊 植

朝鮮大學校 藥學大學

The Studies on the Interaction of Sulpyrin and Ampicillin

Jun Shik Choi

(Received Aug. 2, 1980)

The purpose of this paper was to study the effect of sulpyrin on the absorption, excretion, metabolism, and protein binding of ampicillin in the small intestine of the rats and rabbits. The results are as follows;

The absorption of ampicillin in small intestine of rats was increased by the combination of sulpyrin and ampicillin. The blood level of ampicillin in rabbits was elevated by oral administration of sulpyrin. The bioavailability of ampicillin was increased by simultaneous administration of sulpyrin and ampicillin. The urinary excretion of ampicillin was slightly decreased by combined administration of sulpyrin. The blood level of ampicillin was decreased and the urinary excretion was increased by long term administration of sulpyrin.

On the other hand, metabolising enzyme (liver microsome enzyme) of ampicillin was influenced by long term administration of sulpyrin. Protein binding rate of ampicillin was decreased by combination of sulpyrin as compared with control.

藥劑는 臨床的으로 單一製劑보다는 二種以上の 配合調劑 投與되는 경우가 많으므로 配合된 藥物의 相互作用으로 인하여 吸收, 排泄, 代謝, 分布, 蛋白結合 등에 影響이 있을 수 있다. 藥物의 相互作用으로서는 有害한 作用으로 中毒作用등을 超來할 수 있어 臨床調劑에서 重要한 研究가 되고 있다. 細菌感染疾患에서는 一次的으로 發熱이 되므로 대증요법으로써 解熱鎮痛劑의 投與는 물론 原因治療를 위해서 抗生物質의 併用投與가 불가피하다. pyrazolone계와의 相互作用하는 藥物의 報告는 sulfonamide, diphenyl hydantoin, salicylate, coumarin anticoagulants, tolbutamide, phenobarbital¹⁻⁷⁾등 많은 報告가 되어 있으며 penicillin계와의 相互作用하는 藥物의 報告는 salicylate, sulfonamide, probenecid, chymotrypsin,⁸⁻¹³⁾

肝臟 및 腎臟障害藥物¹⁴⁻¹⁵⁾ 등의 相互作用이 있으나 廣範圍 解熱鎮痛劑인 sulpyrin과 ampicillin과의 相互作用에 對한 報告는 없음에 착안하여 sulpyrin의 用量에 따른 ampicillin의 rat小腸內吸收, rabbit에서 ampicillin의 血中濃度, 尿中排泄, 蛋白結合, 代謝, 利用效率에 對한 實驗을 하였다.

實 驗 方 法

試料—ampicillin(Youngin Co), sulpyrine(E. Merck) urethane(和光), Visking tube (Thomas Co), heparin(E. Merck), trichloro acetic acid(和光)

試料溶液의 調製—ampicillin 0.5mMol量과 sulpyrine 3mg%, 9mg%, 18mg%에 해당하는 量을 phosphate(pH 6.5) 완충용액에 同時 녹여 1l로 하였다.

Sulpyrine에 의한 ampicillin의 rat 小腸內 吸收形響—一定한 條件上에서 飼育한 體重 200g前後 Sparague-Dowyc rat를 實驗前 24時間 絶食시킨 後 ether로 痲醉시켜 Shanker¹⁶⁾ 등의 方法으로 實驗하였다. 還流溶液은 100ml이며 環流速度는 2ml/min를 유지하였으며 還流가 始作된 후 5分後에 試料液 0.5ml를 取해서 對照液으로 하고 每 30分마다 0.5ml를 取해서 Smith and Lee¹⁷⁻¹⁸⁾ 方法에 의하여 ampicillin을 定量하여 다음式에 의해서 吸收率을 算出했다.

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

Ampicillin의 血中濃度 및 尿中量—一定하게 飼育한 體重 2kg 前後의 雄性家兔를 實驗前 20時間 絶食시킨 後 痲醉는 urethane 4ml/kg로 皮下注射 하였으며 主藥인 ampicillin은 100 mg/kg을 經口投與하고 併用投與劑인 sulpyrine은 5mg/kg, 15mg/kg, 45mg/kg을 經口投與하여 每時間마다 6時間까지 一側 大腿동맥에 heparin으로 채워둔 P.E. tube를 插入하여 이로부터 血液을 採取하였으며 尿는 腹部 正中線을 따라 소절개하여 膀胱을 露出시킨 후 兩側 輸尿管에 P.E. tube를 插入하여 採取후 Smith and Lee方法에 의해서 ampicillin을 定量하였다.

Sulpyrine에 의한 Ampicillin의 A. U. C影響—sulpyrine濃度에 따른 ampicillin의 area under the blood level curve는 trapezoidal rule을 적용하였다.

$$\text{Ampicillin A. U. C} = \int_0^b Cdt,$$

$$\text{Ampicillin percent relative availability} = \left[\int_0^b Cdt \right]_{\text{combined}} / \left[\int_0^b Cdt \right]_{\text{control}} \times 100$$

Sulpyrin에 의한 Ampicillin의 蛋白結合 影響—Clotz¹⁹⁾ 등의 方法에 따라 平衡透析法으로 測定하였다. 人血漿蛋白(plasmanate)를 使用하여 sulpyrin 5mg%, 10mg%, 15mg%, 20mg%를 磷酸緩衝液을 使用하여 다음式에 의해서 算出하였다.

$$\text{Bound \%} = \frac{\text{Conc. of control} - \text{Conc. of sample}}{\text{Conc. of control}} \times 100$$

Sulpyrine 長期 投與에 의한 Ampicillin代謝 影響—sulpyrin 長期投與에 의한 代謝酵素 影響, 즉 liver microsome enzyme에 미친 影響은 間接적으로 ampicillin의 血中濃度와 尿中濃度의 結果로써 代謝酵素를 推측할 수 있다. sulpyrine 15mg/kg을 15日間과 30日間 投與하였다.

結 果

Rat小腸의 吸收단계에서 Sulpyrin과 Ampicillin의 相互作用—臨床藥劑學的 측면에서 sulpyrin과 ampicillin을 併用 投與할 경우가 있다. 併用 調製時 sulpyrine에 의한 ampicillin의 吸收는 Table I과 같이 sulpyrin의 濃度에 따라서 어떤 경우라도 ampicillin의 吸收는 促進되었다. 즉, ampicillin control이 180分에서 吸收率이 41.4%이며 sulpyrine 3mg%에서는 45.7%, 9mg%에서는 48.2%, 18mg%에서는 43.2%로 促進시켰다. 그러나 sulpyrine 高濃度인 18mg%에서는 control群과 비슷하게 吸收되었다.

Table I—Influence of Simultaneous Administration of Sulpyrine and Ampicillin on the Absorption of Ampicillin in Small Intestine of Rats

Time (min.)	Control		Sulpyrine, mg%					
			3		9		18	
	Co-C _t	AR	Co-C _t	AR	Co-C _t	AR	Co-C _t	AR
30	0.035	7.00	0.051	10.2	0.063	12.6	0.047	9.4
60	0.085	17.0	0.107	21.4	0.118	23.5	0.099	19.7
90	0.121	24.1	0.138	27.5	0.155	30.9	0.126	25.1
120	0.156	31.2	0.177	35.4	0.191	38.1	0.168	33.6
150	0.191	38.1	0.213	42.6	0.227	45.4	0.204	40.8
180	0.207	41.4	0.229	45.7	0.241	48.2	0.216	43.2

Key: Co, initial concen. (0.5mMol/l); C_t, Remaining concen. at sampling time.; AR, absorption percentage.

經口投與時 Sulpyrin과 Ampicillin의 相互作用—sulpyrin과 ampicillin의 併用投與時 ampicillin의 血中濃度를 단독投與 했을 때보다 어떤 경우라도 增加되었다. Table II에서 보는 바와 같이 sulpyrin의 濃度에 따라서 ampicillin의 血中濃度에 影響을 주었다. 즉

Table II—Influence of Simultaneous Administration of Sulpyrin and Ampicillin on the Blood Level of Ampicillin in Rabbits

Time (hr.)	Control	Sulpyrin Concentration		
		5mg/kg	15mg/kg	45mg/kg
1	32±3.1*	33±2.7	36±3.0	35±3.5
2	39±4.0	40±3.9	44±3.5	43±4.3
3	37±73.2	41±4.2	45±4.1	42±3.0
4	33±3.6	37±3.9	41±4.0	39±3.2
5	29±3.0	32±3.0	36±3.6	34±3.8
6	25±2.7	28±2.5	31±2.9	30±2.6
AR	100.0	110.8	121.6	113.5

*Blood level±S.E. (mcg/ml)

AR: Ratio of control to sulpyrin concentration.

control의 3시간때 ampicillin의 吸收된 血中濃度를 100.0%라 할 때 sulpyrin 5mg/kg併用投與時는 110.8%, 15mg/kg併用投與時는 121.6%, 45mg/kg併用投與時 113.5%로 Ampicillin 血中濃度가 留意性있게 增加되었다. Peak point는 sulpyrin에 의해서 2時間에서 3時間으로 增加되었으며 血中消失率도 control에 比해서 完滿하여 半減期도 增加되는 傾向이 있다.

Table III—Influence of Simultaneous Administration of Sulpyrine and Ampicillin on the AUC of Ampicillin

Time (hr)	Control	Sulpyrine Concentration		
		5 mg/kg	15 mg/kg	45 mg/kg
1	16.0±1.5	16.5±1.4	18.0±1.5	17.5±2.8
2	35.5±3.5	36.5±3.3	40.0±3.3	39.0±3.9
3	38.0±3.6	40.5±4.1	44.5±3.8	42.5±3.7
4	35.0±3.4	39.0±4.1	43.0±4.1	40.5±3.1
5	31.0±3.3	34.5±3.5	38.5±3.8	36.5±3.5
6	27.0±2.9	30.0±2.8	33.5±3.3	32.0±3.2
AR ₁	100.0	102.8	112.7	109.9
AR ₂	100.0	106.6	117.1	111.8

AUC : Area under the blood level curve(mcg/ml, hrs)

AR₁ : Percent relative availability at 2hrs(%).

AR₂ : Percent relative availability at 3hrs (%).

Sulpyrin에 의한 Ampicillin의 利用效率比較—sulpyrin과 ampicillin를 併用投與時 area under the blood level curve(A. U. C)는 Table III과 같다. sulpyrin의 濃度에 따라서 ampicillin의 A. U. C는 단독投與時보다 大部分 增加되었다. 즉 2時間때의 相對的利用效率백분율은 control에서 100%일 때 sulpyrin 5mg/kg에서는 102.8%, 15mg/kg에서는 112.7%, 45 mg/kg에서는 109.9%이다. 3時間 때의 ampicillin의 相對的利用效率백분율은 control에서 100%로 할 때 5mg/kg에서 106.6%, 15mg/kg에서 117.1%, 45mg/kg에서 111.9%로 增加되었다.

Table IV—Influence of Simultaneous Administration of Sulpyrine and Ampicillin on the Urinary Excretion of Ampicillin in Rabbits

Time (min.)	Control			Sulpyrine, 5mg/kg			Sulpyrine, 15mg/kg		
	UaV	Pa	Ca	UaV	Pa	Ca	UaV	Pa	Ca
0~ 60	43.20	32±3.1	1.35	44.22	33±2.7	1.34	48.24	36±3.0	1.31
60~120	55.38	39±4.0	1.42	55.60	40±3.9	1.37	59.84	44±3.5	1.36
120~180	49.21	37±3.2	1.33	54.12	41±4.2	1.32	58.52	45±4.1	1.30
180~240	39.93	33±3.6	1.21	44.40	37±3.9	1.20	49.20	41±4.0	1.20
240~300	34.80	29±3.0	1.20	37.76	32±3.0	1.18	42.12	36±3.6	1.17
300~360	30.00	25±2.7	1.20	32.76	28±2.5	1.17	35.65	31±2.9	1.15

UaV : Excretion rate of ampicillin(mcg/min). Pa : Blood level of Ampicillin(mcg/ml).

Ca : Clearance of ampicillin(ml/min).

Table V—Influence of Long Term Administration of Sulpyrine on the Blood Level and Urinary Excretoin of Ampicillin in Rabbits

Time (hr.)	Control Pa	Sulpyrine, 15mg/kg administered				
		15 days		30 days		Ca
		Ca	Pa	Ca	Pa	
1	32±3.1	1.35	31±2.5	1.37	29±3.2	1.42
2	39±4.0	1.42	37±3.8	1.46	35±4.0	1.50
3	37±3.2	1.33	35±2.9	1.40	32±2.9	1.48
4	33±3.6	1.21	30±2.2	1.28	28±3.1	1.34
5	29±3.0	1.20	26±3.1	1.31	23±2.7	1.36
6	25±2.7	1.20	22±2.4	1.30	19±2.2	1.35

Pa : Blood level of ampicillin±S.E. Ca : Clearance of ampicillin. ※Sulpyrine 15mg/kg was administered at 15 and 30 days.

排泄단계에서 Sulpyrin과 Ampicillin의 相互作用—ampicillin의 renal 단독投與時와 併用投與時를 比較한 結果 Table IV와 같다. ampicillin의 clearance는 sulpyrin의 併用投與로 인해서 약간 감소되는 傾向이 있으나 control群과 비슷하였다. 즉 5時間째 control에서 ampicillin의 clearance는 1.20이며, sulpyrine 5mg/kg에서 1.18, 15mg/kg에서 1.17ml/min로 약간 抑制되는 傾向은 있으나 control과 비슷한 것을 관찰할 수가 있다.

Sulpyrin長期投與時 Ampicillin의 代謝影響—sulpyrin이 liver microsome enzyme 즉 drug metabolism enzyme에 어떤 影響을 주는가를 間接的으로 예측하였다. sulpyrine을 長期投與하므로써 ampicillin代謝에 對한 影響의 考察은 ampicillin의 blood level과 urine level로 가능하다(Table V). sulpyrine 15日間 投與群, 30日間投與群에서 ampicillin의 血中濃度와 尿中排泄에는 많은 影響을 받았다. 즉 6時間째에서 control의 血中濃度는 25±2.7이며 sulpyrine 15日 投與時는 22±2.4, 30日投與時는 19±2.2로써 血中濃度는 意義있게 低下되었다. 또한 6時間째의 ampicillin의 renal clearance는 control에서 1.20이며 sulpyrine 15日投與에서는 1.30이며, 30日投與에서는 1.35로써 ampicillin의 排泄은 促進되었다. 위의 結果로 sulpyrin長期投與에 의해 liver microsome enzyme 즉 drug metabolism enzyme에 影響을 주므로써 ampicillin의 代謝에 影響을 주었다는 것을 관찰할 수가 있다.

蛋白質結合 단계에서 Sulpyrin과 Ampicillin의 相互作用—sulpyrin이 ampicillin의 蛋白質結合에 어떤 影響을 미칠 것인가를 考察하기 위해서 in vitro實驗을 하였다. Table VI에서와같이 sulpyrin濃度에 따라서 ampicillin의 蛋白質結合은 低下된 事實을 考察할 수가 있다.

Table VI—Influence of Sulpyrine Concentration on the Protein Binding of Ampicillin in Vitro

Time (rh.)	Control	Sulpyrine mg%			
		5	10	15	20
12	23.5±3.0	21.4±2.0	21.2±1.8	19.4±1.9	18.8±2.1
24	24.2±2.6	23.0±2.6	22.4±2.0	20.6±2.4	19.4±2.4
48	25.0±2.8	23.6±3.0	22.6±2.9	21.3±2.5	21.0±2.7

※Protein binding percent(%) of ampicillin±S.E.

sulpyrin의 濃度の 増加에 따라서 ampicillin의 蛋白結合은 低下되었다. 즉 48時間에서 control의 蛋白結合이 $25.0 \pm 2.8\%$ 일 때 sulpyrine 5mg%에서 $23.6 \pm 3.0\%$, 10mg%에서 $22.6 \pm 2.9\%$, 15mg%에서 $21.3 \pm 2.5\%$, 20mg%에서 $21.5 \pm 2.7\%$ 로 蛋白結合이 低下되는 事實을 考察할 수가 있다.

考 察

Sulpyrin과 ampicillin의 相互作用에 關한 研究로써 生物藥劑學的 見地에서 考察하였다. 吸收단계에서의 相互作用, 排泄단계에서 相互作用, 代謝단계에서의 相互作用, 蛋白結合 단계에서의 相互作用, 끝으로 生體內 利用效率 등을 比較하였다.

臨床藥劑學的 見지에서 解熱鎮痛劑와 抗生物質의 併用投與하는 事例가 많으므로 이에 對한 相互作用 研究는 重要視되는 것이다.

Sulpyrine과 ampicillin과 併用投與時 ampicillin의 rat小腸에서의 吸收는 增加되었다.

Rabbit經口投與時 sulpyrine에 의한 ampicillin의 血中濃度는 增加되었으며 相對利用效率(A.U.C)도 增加되었다. Sulpyrin에 의한 ampicillin의 排泄은 약간 抑制되는 傾向은 있지만 control群과 비슷하였다.

Sulpyrin에 의한 ampicillin의 吸收促進은 chymotrypsin에서도 考察되어지며 또한 안정 및 진정제의 passive transport의 增加로 起因한 것으로 思料되어지고 血中濃度の 增加는 吸收의 促進과 sulpyrin의 排泄이 多少 抑制되기 때문인 것으로 推測된다. Sulpyrin의 長期投與로 인한 ampicillin의 血中濃度の 低下 및 排泄이 增加되었다. 이것은 phenobarbital계, diphenyl hydantoin, antihistamine, phenylbutazone의 投與로 인한 代謝酵素誘起增加와 같은 作用으로 인해서 다른 藥物의 代謝를 促進시킴으로써 血中濃度の 低下, 排泄의 增加, biological half-life의 단축을 생각할 수 있다. Sulpyrin의 濃도에 따른 ampicillin의 蛋白結合이 低下되었다. Phenylbutazone과 sulfonamide, diphenylhydantoin, salicylate, coumarin anticoagulants등과 相互作用으로 인해서 置換시키므로써 이들의 藥物의 效果를 增加시키며 또한 penicillin은 salicylate, sulfonamide, PABA에 의해 蛋白結合에서 置換되는 現象을 생각할 수 있다. 生物藥劑學 및 臨床藥劑學的 見地에서 發熱性 疾患療法으로 sulpyrin使用과 原因治療를 위한 ampicillin의 併用投與는 ampicillin의 臨床의 效果를 增加시키므로써 바람직한 處方調劑가 될 수 있다고 思料된다.

結 論

1. Sulpyrin과 ampicillin의 併用投與時 rat 小腸에서의 吸收는 促進되었다. Sulpyrin의 濃度는 9mg%, 3mg%, 18mg% 順으로 促進되었다.
2. Rabbit에서 ampicillin의 血中濃度는 sulpyrin 15mg/kg에서 가장 增加되었으며 45mg/kg, 5mg/kg順이었다.
3. Ampicillin의 生體內利用效率는 sulpyrin에 의해서 增加되었다.
4. Ampicillin의 排泄은 control群과 비슷하나 약간 抑制되는 傾向이 있다.
5. Sulpyrin의 長期投與群에서 ampicillin의 血中濃度는 低下되었으며 排泄은 增加되었다.
6. Sulpyrin에 의해서 ampicillin의 蛋白結合率은 control群에 比해서 低下되었다.

文 獻

- 1) Aggeler, P.M, *New Engl. J. Med.* **276**, 496 (1967)
- 2) A.H., Anton, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **129** : 282 (1960)
- 3) W, Chen, et al, *Life Sci.*, **2** : 35, (1962)
- 4) L.K., Christensen, et al, *Lancet* **2** : 1298 (1963)
- 5) P.K.M., Lunde, et al, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **11** : 846 (1970)
- 6) J.H., Oyer, et al, *Am. J. Med. Sci.*, **251** : 1 (1966)
- 7) E.S., Vesell, *J. Clin. Invest.* **48** : 2202 (1965)
- 8) S.Avakian B.L. and kabacoff, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **5** : 716 (1964)
- 9) L.H. Block and P.P. Lamy, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **8** : 66 (1968)
- 10) M. Gibald, and M.A. Schwartz, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **9** : 345 (1968)
- 11) C.M. Kunin, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **117** : 69 (1964)
- 12) C.M. Kunin, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **7** : 180 (1966)
- 13) J.S. Choi, et al, *J. Korean Pharm. Sci.*, **5**. 4. (1975)
- 14) J.H. Lee, *Yak Hak Hoji*, **22**, 4 (1978)
- 15) J.S. Choi et al, *J. Korean Pharm. Sci.*, **9**, 2 (1979)
- 16) L.S. Shanker, *J. Pharm. Exptl. Therap.*, **123**, 8 (1958)
- 17) J.W.G. Smith, *Analyst* **19**, 247 (1967)
- 18) W.K. Lee, et al, *J. Pharm Soc., Korea* **18**, 190 (1974)
- 19) I.M. clotz, *The Protein* **1**, 758 (1953)