

## 시메티딘이 설프이소미딘의 藥物動態에 미치는 영향

李 珍 煥 · 崔 俊 植 · 范 鎮 弼

朝鮮大學校 藥學大學

(Received August 28, 1985)

### Effect of Cimetidine Pretreatment on the Pharmacokinetics of Sulfisomidine Administered Intravenously in Rabbits

Jin Hwan Lee, Jun Shik Choi and Jin Pil Burm

College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwangjoo 500, Korea

**Abstract**—These paper was attempted to investigate the mechanism of increased blood level of sulfisomidine by cimetidine pretreatment pharmacokinetically. Especially, effect of cimetidine pretreatment on both renal clearance and biliary clearance of sulfisomidine was studied in rabbits. The results are as follows. The blood level of sulfisomidine administered intravenously in dose of 25mg/kg was elevated significantly by cimetidine pretreatment. Relative bioavailability and biological half-life were increased significantly by cimetidine pretreatment. Overall elimination rate constant ( $\beta$ ) and distribution rate constant ( $K_{12}$ ) of sulfisomidine were decreased significantly by cimetidine pretreatment. The renal and biliary clearance of sulfisomidine were decreased significantly compared with those of control rabbits by cimetidine pretreatment. The results may be also related to the inhibition of sulfisomidine metabolism enzyme activity or reduction of blood flow in the liver.

消化性潰瘍 治療劑인 시메티딘은 히스타민 $H_2$ 受容體 拮抗藥으로 오랫동안 중추적인 治療劑로서 사용되어 왔다. 시메티딘은 治療에 장기간 投與를 요하므로 다른 藥物과 併用投與할 경우, 또는 治療도중 2차적 합병증으로 다른 藥物과 併用投與가 불가피할 때가 있을 수 있다. 일반적으로 併用投與함으로써 相互作用으로 인한 藥物의 吸收, 排泄, 代謝, 分布, 蛋白結合등의 변화로 인해서 治療效果에 영향을 줄 수 있으므로 藥劑의 臨床調劑에 있어서 投與計劃이 고려되어져야 한다. 시메티딘과 다른 藥物과의 相互作用에 대한 보고로는 Robert등<sup>1)</sup>의 antipyrine과 theophylline, Klotz등<sup>2)</sup>의 diazepam, Desmond등<sup>3)</sup>의 chlordiazepoxide, Feely등<sup>4-5)</sup>의 propranolol, Serlin등<sup>6)</sup>의 warfarin, Neuronen등<sup>7)</sup>의 phenytoin, Patwardhan등<sup>8)</sup>의 lorazepam과 oxazepam, Pelkonen등<sup>9-10)</sup>의 aminopyrine, Puurunen등<sup>11)</sup>의 quinidine과 lidocaine, Fairfax등<sup>12)</sup>의 benzylpenicillin 등이 있으며 Park등<sup>13)</sup>은 시메티딘이 化學療法劑인 설프이소미딘의 血中濃도와 相對的利用效率(relative bioavailability)을 增加시켰다고 보고했다. 著者등은 이에 대한 機轉을 규명하기 위해서 본 實驗을 시도하였다. 시메티딘 前處理에 따른 설프이소미딘의 血中濃度, 尿中排泄, 膽汁排泄, 藥物動態學的 파라메타등에 미치는 영향을 검토함으로써 설프이소미딘의 血中濃度 增加에 대한 원인규명을 위해 實驗하였다.

#### 實 驗 方 法

**實驗材料**—시메티딘(유한양행), 설프이소미딘(Sigima Co.), N-(naphthyl-1)-ethylenediamine·

2HCl(E. Merck)을 사용하였으며, HCl, NaNO<sub>3</sub>, urea, ether, urethane 등은 和光純藥의 特級品을 사용하였다.

**藥物投與**—체중 2.0±0.1kg의 雄性家兎 6마리를 1群으로 하여 설프이소미딘(0.5%)과 C.M.C.(0.2%)을 생리식염수에 넣어 12시간동안 homogenize 시킨 설프이소미딘(25mg/kg)을 귀靜脈에 投與하였다. 설프이소미딘 單獨投與群을 control로 하여 시메티딘(10mg/kg) 前處理는 설프이소미딘 投與 1시간 전부터 2시간 동안 syringe infusion pump를 통하여 귀靜脈에 주입한 群과, 9일간 하루 2차례 피하주사로 前處理하여 마지막 投與 12시간 후 설프이소미딘 投與群으로 나누어 實驗하였다. 實驗 中 家兎 體溫을 유지하기 위해서 백열등을 照明 加溫하였으며 生體恒等性을 유지하기 위해서 Syringe infusion pump로 생리식염수를 1ml/hr 속도로 귀 靜脈으로 주입하였다.

**血液, 尿 및 膽汁 中の 설프이소미딘 定量**—일정한 條件下에서 사육한 體重 2kg 後의 雄性家兎를 實驗 前 약 20시간 絶食시킨 후 (물만 공급) 20% 우레탄을 皮下注射(5ml/kg)하여 麻醉시키고 家兎를 고정대 위에 고정시킨 후 下腹部를 正中線을 따라 국소절개하여 膀胱을 노출시킨 후 양측 輸尿管에 폴리에틸렌튜브(22gauge)를 삽입하여 1시간 간격으로 8시간까지 尿를 採取하였고 또한 上腹部를 正中線을 따라 開腹하여 總肝管에 폴리에틸렌튜브(22gauge)를 삽입하여 1시간 간격으로 8시간까지의 膽汁을 採取하였다. 血液은 우측 大腿動脈에서 藥物投與 후 2.5분에서 8시간동안 採血하였으며 설프이소미딘 濃度는 Bratton등<sup>14)</sup>의 方法에 의해서 測定하였다.

**藥物動態學的 파라메타의 計算**—藥物動態學的 파라메타는 血中濃度推移를 각각 2-컴파트먼트 모델을 적용하여  $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ 에 대응시켜서 計算하였으며 血中濃度線下面積(AUC)의 計算은 trapezoidal rule을 적용하였다. 相對的利用效率(relative bioavailability)은

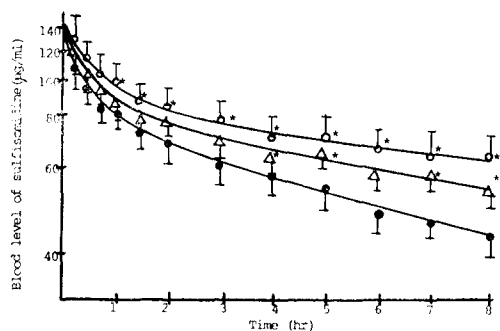
$$\left[ \int_0^8 C dt \right]_{\text{coad}} / \left[ \int_0^8 C dt \right]_{\text{sing}} \times 100$$
 식으로부터 구했으며 C는 설프이소미딘의 血中濃度, t는 時間, coad는 前處理, sing은 單獨投與를 나타낸다.

### 實驗結果 및 考察

**시메티딘 前處理에 따른 설프이소미딘의 血中濃度 變化**—설프이소미딘 單獨投與 및 시메티딘 前處理에 따른 血中설프이소미딘 時間推移는 Fig. 1과 같았다. 前處理 후의 설프이소미딘의 血中濃度는 單獨投與때보다 항상 높았다. 특히 시메티딘 9일간 投與群은 설프이소미딘 單獨投與群에 비해 有意性( $p < 0.05$ ) 있게 血中濃度가 增加하였다. 이런 結果는 Park<sup>13)</sup> 등이 발표한 結果와 같았다.

**시메티딘 前處理에 따른 설프이소미딘의 尿中排泄 變化**—시메티딘 前處理에 따른 설프이소미딘의 腎클리어런스 變化는 Table I과 같았다. 시메티딘 前處理후 腎클리어런스 값은 單獨投與때보다 항상 減少되었으며 특히 4시간 이후에서 有意性( $p < 0.05$ ) 있게 減少되었다. 8시간까지의 평균 腎클리어런스 값은 설프이소미딘 單獨投與群에서 2.60ml/min, 설프이소미딘 投與 1시간 전 시메티딘 投與群에서 2.28ml/min, 시메티딘 9일간 投與群에서 2.11ml/min으로 시메티딘에 의해 尿中排泄이 抑制되었음을 알 수 있었다.

**시메티딘 前處理에 따른 설프이소미딘의 膽汁排泄 變化**—시메티딘 前處理에 따른 설프이소미딘의 膽汁클리어런스 變化는 Table II와 같았다. 시메티딘 前處理 후 膽汁클리어런스 값은 單獨投與 群의 값보다 항상 減少되었다. 특히 2시간 이후에서 有意性( $p < 0.05$ ) 있게 減少되었다. 8시간까지의 평균 膽汁클리어런스 값은 單獨投與群에서 0.059ml/min, 1시간전 시메티딘 投與群에서 0.047ml/min, 9일간 시메티딘 投與群에서 0.041ml/min이었다.



**Fig. 1**—Semilogarithmic plot of blood level of sulfisomidine with pretreatment of cimetidine administered intravenously in rabbits. Each point represents the mean value from 6 experiments.

○—○ Pretreatment of cimetidine(10mg/kg) during 9 days (2 times/day) before sulfisomidine (25mg/kg) administration.

△—△ Pretreatment of cimetidine before 1hr sulfisomidine administration.

●—● Control.

\* Significantly different from the control ( $p < 0.05$ ).

**Table I**—Effect of cimetidine pretreatment on the renal clearance of sulfisomidine administered intravenously in rabbits.

Time (hr)	Cimetidine pretreatment		
	Control	Before 1 hr	During 9 days
	Cl <sub>r</sub>	Cl <sub>r</sub>	Cl <sub>r</sub>
0~1	7.19±0.42 <sup>#</sup>	6.78±0.42	6.06±0.42
1~2	3.96±0.21	3.19±0.28	3.07±0.14
2~3	2.86±0.19	2.45±0.18	2.30±0.14*
3~4	1.63±0.09	1.79±0.10	1.46±0.10
4~5	1.56±0.08	1.34±0.09*	1.26±0.09*
5~6	1.31±0.11	0.95±0.08*	0.95±0.06*
6~7	1.28±0.18	0.88±0.42*	0.92±0.04*
7~8	1.07±0.21	0.86±0.61*	0.84±0.06*
AMV	2.60±0.14	2.28±0.18	2.11±0.12*

<sup>#</sup>: Mean value±S.E. from 6 experiments.

$$Cl_r = \frac{C_u V}{C_p}$$

C<sub>u</sub>: Concentration of sulfisomidine in urine(µg/ml). V: Volume of urine excreted(ml/min). C<sub>p</sub>: Blood level of sulfisomidine(µg/ml). Cl<sub>r</sub>: Renal clearance of sulfisomidine(ml/min). AMV: Average mean value of renal clearance from 0 to 8 hrs. \*: Significantly different from the control ( $p < 0.05$ ).

**Table II**—Effect of cimetidine pretreatment on the biliary clearance of sulfisomidine administered intravenously in rabbits.

Time(hr)	Cimetidine pretreatment		
	Control	Before 1 hr	During 9 days
	Cl <sub>b</sub>	Cl <sub>b</sub>	Cl <sub>b</sub>
0~1	0.076±0.0051 <sup>#</sup>	0.067±0.0048	0.062±0.0054
1~2	0.052±0.0042	0.048±0.0032	0.044±0.0038
2~3	0.056±0.0021	0.046±0.0041*	0.039±0.0029
3~4	0.054±0.0023	0.043±0.0021	0.039±0.0036*
4~5	0.057±0.0042	0.042±0.0031*	0.037±0.0036*
5~6	0.060±0.0029	0.045±0.0021*	0.036±0.0021*
6~7	0.060±0.0048	0.044±0.0032*	0.037±0.0024*
7~8	0.059±0.0062	0.041±0.0054*	0.034±0.0032*
AMV	0.059±0.035	0.047±0.0031*	0.041±0.0032*

<sup>#</sup>: Mean value±S.E. from 6 experiments,  $Cl_b = \frac{C_b V}{C_p}$

C<sub>b</sub>: Concentration of sulfisomidine in bile (µg/ml). V: Volume of bile excreted (ml/min). C<sub>p</sub>: Blood level of sulfisomidine (µg/ml). Cl<sub>b</sub>: Biliary clearance of sulfisomidine (ml/min). AMV: Average mean value of biliary clearance from 0 to 8 hrs. \*: Significantly different from the control ( $p < 0.05$ ).

**Table III**—Effect of cimetidine pretreatment on the pharmacokinetic parameter of sulfisomidine administered intravenously in rabbits.

Parameter	Control	Cimetidine pretreatment	
		Before 1 hr	During 9 days
$\alpha$ (hr <sup>-1</sup> )	2.3398±0.311*	1.9219±0.224	1.8498±0.213
$\beta$ (hr <sup>-1</sup> )	0.0989±0.0098	0.0690±0.0058*	0.0530±0.0048*
K <sub>12</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.8367±0.092	0.7413±0.084	0.7238±0.082
K <sub>21</sub> (hr <sup>-1</sup> )	1.4409±0.211	1.1325±0.211	1.0889±0.198
K <sub>13</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.1622±0.018	0.1171±0.011*	0.1901±0.008*
Vd(ml)	371.18±35.14	368.01±42.12	360.14±31.12
t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> (hr)	0.30±0.028	0.36±0.035	0.38±0.028
t <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (hr)	6.94±0.52	10.04±0.98*	13.06±1.21*
AUC(0-8hr)	506.8±38.8	588.3±43.2*	629.9±44.8*
R.B.(0-8hr)	100	116.1*	124.3*

#: Mean value±S.E. from 6 experiments.

These parameters are calculated from 2-compartment model.

R.B.: Relative bioavailability (%) to control. \*: significantly different from the control (p<0.05).

시메티딘 前處理에 따른 설프이소미딘의 藥物動態學的 파라메타의 變化—시메티딘 前處理에 따른 설프이소미딘의 藥物動態學的 파라메타의 變化는 Table III과 같았다. 排泄速度 정수( $\beta$ )는 시메티딘 前處理에 의해 有意性있게 減少되었으나 分布容積( $Vd$ )은 有意性있게 減少하지 않았다. 生物學的 半減期( $t_{1/2}$ )는 單獨投與群에서 6.94hr, 1시간전 시메티딘 投與群에서 10.04 hr, 9일간 시메티딘 投與群에서 13.06 hr으로 거의 2배의 增加를 나타냈다. 또한 8시간까지의 AUC는 설프이소미딘 單獨投與에 비해 시메티딘 前處理로 有意性있게 增加되었으며 相對的利用效率(%)로 환산하여 보면 1시간전 시메티딘 投與群에서 116.1%, 9일간 投與群에서 124.3%로 增加되었다.

이상의 結果는 Klotz등<sup>15)</sup>이 발표한 시메티딘에 의한 demethyldiazepam의 排泄速度의 減少, Fruncillo등<sup>16)</sup>이 발표한 시메티딘에 의한 quinidine과 lidocaine의 total clearance의 減少, Desmond 등<sup>17)</sup>이 발표한 시메티딘에 의한 aminopyrine과 caffeine, chlordiazepoxide의 排泄速度의 減少와 生物學的 半減期의 增加, Heagerty등<sup>5)</sup>이 발표한 시메티딘에 의한 propranolol의 生體利用效率의 增加, Robert<sup>1)</sup>등이 발표한 시메티딘에 의한 theophylline과 antipyrine의 혈장 클리어란스의 減少와 半減期의 增加, 蛋白結合, 分布溶積에는 영향이 적다는 발표와 일치하였다. 시메티딘 前處理에 따른 설프이소미딘의 血中濃度가 增加된 原因은 腎클리어란스의 抑制와 더불어 膽汁클리어란스의 抑制때문인 것을 알 수 있다. 더 나아가 血中濃度의 增加는 시메티딘이 藥物代謝酵素(liver microsomal enzyme)의 活性을 저해<sup>1-7), 9-11)</sup>하거나 또는 肝血流量의 減少<sup>4, 18)</sup>로 인하여 설프이소미딘의 代謝가 抑制된 수 있으므로 血中濃度가 增加되어질 수 있다고 思料된다.

## 結 論

시메티딘 前處理에 따른 설프이소미딘의 血中濃度, 尿中 및 膽汁排泄, 藥物動態學的 파라메타에 미치는 結果는 다음과 같다.

1. 시메티딘은 설프이소미딘의 血中濃度를 有意性있게 增加시켰다.

2. 이러한 원인은 시메티딘이 설프이소미딘의 腎排泄 및 膽汁排泄을 減少시켰기 때문이다.
3. 이러한 結果로 시메티딘은 설프이소미딘의 排泄速度정수( $\beta$ )를 有意性있게 減少시켰으며 生物學的 半減期( $t_{1/2\beta}$ ) 및 相對的利用效率을 有意性있게 增加시켰으므로 시메티딘과 설프이소미딘 併用投與 때는 설프이소미딘의 投與計劃의 재조정이 바람직하다고 思料되어진다.

### 文 獻

1. R.K. Roberts, J. Grice, L. Wood, V. Petroff and C. Mcguffie, *Gastroenterology*, **81**, 19 (1981).
2. U. Klotz and I. Reimann, *N. Engl. J. Med.* **302**, 1012 (1980).
3. P.V. Desmond, R.V. Patwardhan, S. Schenker and K.V. Speeg, *Ann. Intern. Med.* **93**, 266 (1980).
4. J. Feely, G.R. Wilinon and A.J. Wood, *N. Engl. J. Med.* **304**, 692 (1981).
5. A.M. Heagerty, M.A. Donovan, C.M. Castleden, J.F. Pohl and L. Pater, *Bri. Med. J.* **282**, 13, (1981).
6. M.J. Serlin, R.G. Sibeon, S. Mossman, A.M. Breckenridge, J.B. Williams and J.L. Atwood, *Lancet*, **2**, 317 (1979).
7. P.J. Neuronen, R.A. Tokola and M. Kaste, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **21**, 215 (1981).
8. R.V. Patwardhan, G.W. Yarborough, P.V. Desmond, R.F. Johnson and S. Schenker, *Gastroenterology*, **79**, 912 (1980).
9. O. Pelkonen and J. Puurunen, *Biochem. Pharmacol.* **29**, 3075 (1980).
10. J. Puuruen, E. Sotaniemi and O. Pelkonen, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **18**, 185 (1980).
11. A.G. Goodman, L.S. Goodman and A. Gilman, *The pharmacological Basis of Therapeutics*, p.761(1980).
12. A.J. Fairfax and F.S. Pagan, *Bri. Med. J.* **1**, 820 (1978).
13. N.K. Park, J.H. Lee, J.S. Choi and J.P. Burm, *The 33rd annual convention of the pharmaceu. soc. of Korea*, p.119 (1984).
14. P. Bratton and A. Marshall, *J. Biol. Chem.* **125**, 539 (1939).
15. U. Klotz and I. Reimann, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **18**, 517 (1980).
16. R.J. Fruncill, G.J. Digregorio and A. Soll, *J. Pharm. Sci.* **72**, 7 (1983).
17. P.V. Desmond, R. Patwardhain, R. Parker, S. Schenker and K.V. speeg, *Gastroenterology*, **81**, 547 (1981).
18. G.A. Charbon, H.A. Brouwers and A. Sala, *Naunyn Schmiedeberg's Archivers of phamacol.* **312**, 123 (1980).