

## 알록산으로 유도된 당뇨병 토끼에서 겐타마이신의 약물동태 변화

장태숙 · 최준식<sup>#</sup> · 이진환

조선대학교 약학대학

(Received October 24, 2000)

## Pharmacokinetic Changes of Gentamycin After Intravenous Administration to Rabbits with Alloxan-Induced Diabetes Mellitus

T. S. Kang, J. S. Choi and J. H. Lee

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju, 501-759, Korea

**Abstract** — Many diabetic patients develop serious complications during the course of the disease, including cardiovascular disorders, nephropathy, neuropathy and retinopathy. Because some physiological changes occurring in diabetes mellitus patients could alter the pharmacokinetics of drugs used to treat the disease, the pharmacokinetics of gentamycin was investigated after intravenous administration (2 mg/kg) to control rabbits and acute or chronic alloxan-induced diabetes mellitus rabbits (AIDRs). After intravenous administration, the serum concentrations of gentamycin were significantly higher between 6 and 12 hr in chronic AIDRs compared with those in control rabbits. The AUC was significant greater in chronic ( $31.91 \pm 3.76$   $\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$ ) AIDRs than that in control ( $21.60 \pm 2.45$   $\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$ ) rabbits. Total body clearance (CLt) in AIDRs were significantly decreased compared with that in control rabbits. Cumulative urinary excretion of gentamycin was decreased, although not significantly, in AIDRs compared with that in control rabbits.

**Keywords** □ Alloxan-Induced acute and chronic diabetes mellitus, gentamycin, rabbits, pharmacokinetics.

Gentamycin은 *Micromonospora purpurea*에서 얻어진 tobramycin, amikacin과 같은 계열인 아미노글리코시드계 항생제이다.<sup>1)</sup> 호기성 그람 음성균 감염의 치료에 사용되며 *E. coli*, *Proteus*속, *Providencia*속, *Klebsiella*속, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter*속, *Pseudomonas*속 세균 등에 유효하다.<sup>2,3)</sup> Gentamycin은 주로 sulfate염으로 투여되고 혈장의 약물 농도는 gentamycin 형태로 나타나며 위장관 흡수가 좋지 않기 때문에 정맥이나 근육 주사 형태로 투여된다.<sup>1,4)</sup> 이 약물은 안전역이 좁고, 개인에 따른 약물동태학적 특성이 다르기 때문에 부작용을 최소화하고 효과를 높이기 위해서는 치료적 약물농도검사를 통한 약물용량 결정

이 필요하다.<sup>3-7)</sup> 또한 gentamycin은 주로 신장으로 배설되기 때문에 신기능이 저하된 환자인 경우 더 주의 깊은 혈중농도 검사가 필요하다.<sup>2,8)</sup> 정상 신장 기능을 가진 어른은 1~2 mg/kg 정도의 범위내에서 투여된다. 그리고 최고 혈장 농도는 4~10 mg/L이고, 최저 놓도는 2 mg/L이하일때는 약효가 나타나지 않는다. 정상적인 신장 기능을 가진 사람의 반감기는 보통 2~3 hr이고, 손상된 신장기능을 가진 환자는 10~30 hr이 되기도 한다.<sup>3,4)</sup> 또한 gentamycin의 최저 놓도가 2 mg/L를 넘을 때는 신 독성이 나타나며 4 mg/L가 넘을 때는 청각독성이 나타나기도 한다. 사실로 최저농도가 높은 것은 신장 손상의 지표로서 제시되기도 한다.<sup>2,9)</sup> 그런데 당뇨 환자들에게서는 합병증으로 신장기능이 손상되기도 한다.<sup>9-11)</sup>

Streptozotocin으로 유도된 당뇨병 쥐에서 약물 동태

<sup>#</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 062-230-6365 (팩스) 062-222-5414

에 관한 연구로는 Nadar 등<sup>12)</sup>은 cefazolin의 전신 및 신배설이 증가하였다고 보고했으나, 이는 초기 단계에서 신장의 과기능과 신장비대증으로 인해 사구체 여과가 증가했기 때문이며, 신장 단위 무게당 사구체 여과율이 감소한 것으로 보아 실제의 신장 기능은 손상되었다고 볼 수 있다. Lee 등<sup>13)</sup>은 alloxan으로 유발시킨 당뇨쥐에서 adriamycin의 AUC의 증가와 신장배설 등의 감소 등을 보고했다. Park 등<sup>14)</sup>은 alloxan으로 유발시킨 당뇨쥐에서 azosemide의 전신 및 신배설의 감소로 AUC가 증가하였다고 보고 하였으며, Park 등<sup>15)</sup>은 alloxan으로 유발시킨 당뇨쥐에서 furosemide를 경구투여시 흡수억제로 AUC가 감소 되었고, 정맥주사시는 전신 및 신배설의 감소로 AUC가 증가하였다고 보고하였고, Kim 등<sup>16)</sup>은 alloxan으로 유발시킨 당뇨쥐에서 carbapenem 일종인 DA-1131의 전신 및 신배설의 감소로 AUC가 증가, Choi 등<sup>17)</sup>은 alloxan으로 유도된 당뇨병 가토에서 간에서 Oxidation 대사를 받는 Tolbutamide의 신배설의 감소로 AUC가 증가했다고 보고하였다.

Dajani 등<sup>18)</sup>은 당뇨환자에서 phenacetin의 대사(포합) 억제를, Pirttiaho 등<sup>19)</sup>은 당뇨환자에서 cytochrome P450의 감소를, Daintith 등<sup>20)</sup>은 인슈린의 존성 당뇨환자에서 antipyrine의 산화적 대사 증가 및, 인슈린비의 존성 당뇨병에서의 감소를, Madacsy 등<sup>21)</sup>은 당뇨환자에서 penicillin 및 amikacin의 renal clearance(시구체여과 증가)의 증가를 그리고 Barry 등<sup>22)</sup>은 당뇨환자에서 알부민의 감소 그리고 단백질의 glycosylation 및 유리지방산의 증가에 의해서 diazepam, phenytoin 및 sulfisoxazole의 단백결합의 감소를 보고하였다. 이처럼 알록산으로 유발시킨 rat에서의 약물동태에 관한 연구와 당뇨환자에서의 약물동태연구는 약간 있으나, 알록산으로 유발시킨 토끼 또는 당뇨환자에게 gentamycin을 투여하여 gentamycin 동태의 변화에 관한 연구는 아직 보고된 바 없다.

이 논문에서는 간에서 대사되지 않고 신장으로 직접 배설되는 gentamycin을 모델 약물로 선택하여 고혈당 상태에서 약물동태변화를 연구하였다. 이것은 급·만성 당뇨환자에서 신장애를 일으킬 수 있기 때문이다. 실제로 gentamycin은 당뇨합병증으로 인해 이차적으로 발생할 수 있는 감염성 질환에 빈용되는 약물이기도 하다. 그러나 일반적으로 당뇨 합병증 치료시 투여 용량이나 투여 간격을 고려하지 않고 투여하게 되면 치료효과의 변화나 독성을 초래할 수도 있다. 그리하여

당뇨병 치료시 약물 동태학 측면에서 gentamycin의 투여 계획에 도움이 되고자 한다.

## 실험방법

### 시료, 시약 및 기기

Alloxan은 Sigma사(St. Louis, MO) 제품, gentamycin은 유한양행(Seoul, Korea)제품을 사용하였으며, TDx-FLX wedge gentamycin시약, gentamycin calibrator, gentamycin control 및 X-systems dilution buffer 용액은 Abbott Lab.(TM, USA)을 사용하였다. 기기로는 원심분리기와 TDx-FLX 분석기는 Abbott사(TM, USA), 등속주입 펌프(Boston, USA) 등을 사용하였다.

### 실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.2 kg 전후의 New Zealand white계 웅성 토끼를 물과 사료를 자유로이 공급하였다. 25% 우레단, 4 ml/kg을 피하주사하여 마취시켜 고정대에 고정시킨 다음, gentamycin 2 mg을 생리식염수 2 ml에 희석하여 2 mg/kg의 양으로 귀정 맥에 투여하였다. 우측 대퇴동맥에 폴리에칠렌관(22 Ga)을 삽입하여 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 헤파린(100 U/ml)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리 식염수를 등속주입 펌프(Sage Instruments사의 Model 341B)를 통하여 보충해 주었다. 오는 양측 요관에 폴리에칠관(21 Ga)을 삽입하여 요를 채취하였다.

### 당뇨 유도 및 약물 투여

급성 당뇨(acute DM) 토끼는 alloxan, 45 mg/kg 을 생리식염수 3 ml에 녹여 이를 연속 귀정맥을 통하여 서서히 투여한 후 5일째 되는 날 실험하였고, 실험 전 혈당을 측정하여 혈당이 240±90 mg/dl 된 것을 실험동물로 사용하였다. 만성 당뇨(chronic DM) 토끼는 이를 연속 귀정맥에 투여한 후 6일, 10일 째에 1 회씩 더 투여하여 13일째 되는 날 실험을 실시하였고, 실험전 혈당을 측정하여 혈당이 320±100 mg/dl 된 것을 실험동물로 사용하였다.

### 신장의 임상화학 및 조직학적 검사

Alloxan으로 유발한 급성 및 만성당뇨 가토에서 신

장의 임상화학 검사는 photometer 5010(Boheringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany)을 이용하여 혈장내 BUN, creatinine 및 albumin농도를 측정하였고, glucose kit(Boheringer Mannheim, Germany) 등을 사용하여 glucose양을 측정하였다.

조직학적 검사는 조직을 절취하여 10% 중성 포르마린으로 12시간 고정한 후에 수세, 틸수, 투명, 침투과정을 거쳐 파라핀으로 포맷하여 microtome을 사용하여 3  $\mu\text{m}$  두께로 박절하였다. 60°C의 slide warmer에 30분간 방치하여 탈파라핀 과정인 xylene 3단계를 각각 3분씩 거친 다음 함수과정인 고농도 alcohol에서 저농도로 옮긴 후 흐르는 물에 3분간 수세를 하였다. 그리고 hematoxylin으로 핵을 5분간 염색한 후 흐르는 물에 수세하고 핵 이외에 염색된 부분을 제거하기 위해 1% HCl-alcohol로 3회 dripping을 하고 흐르는 물에 수세를 한 다음 다시 0.5% ammonia water에 8회 dripping을 하고 수세를 하였다. Eosin에 30초 동안 대조염색을 시행한 다음 틸수과정인 저농도 alcohol에서 고농도 alcohol로 거친 후 xylene으로 3회 3분간씩 투명과정을 거쳐 비수용성 봉입제인 malinol로 봉입하여 현미경으로 관찰하였다.

#### 정맥 투여 및 시료 채취

Gentamycin 2 mg/kg을 정맥 주사를 이용하여 투여하였다. 혈액은 투여후 7.5분, 15분, 30분, 1, 2, 4, 6, 8, 10 및 12시간에 1 ml를 채혈하여 5,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청을 취해 분석시까지 -30°C에서 냉동 보관하였다. 요는 0-4, 4-8, 8-12, 및 12-24시간에 각각 배설된 총량을 기재하고 원심분리 후 상등액 0.1 ml를 취해 증류수를 넣어 희석한 후 분석 시까지 -30°C에서 냉동 보관하였다.

#### 혈청중 gentamycin 분석

혈청중 gentamycin농도는 Jolley<sup>23)</sup>의 방법인 fluorescence polarization immunoassay법으로 TDx-FLX 분석기를 이용하여 분석하였다. 검체 carousel를 선택하여 검체 cartridge와 cuvett를 준비한 후, 토끼의 혈청을 각각 200  $\mu\text{l}$ 씩 거품이 생기지 않도록 cartridge에 넣었다. 여기에 TDx-FLX wedge시약인 gentamycin 항혈청, gentamycin fluorescence tracer, 단백질 안정화 및 유화제를 넣어 fluorescence polarization을 측정하였다.

#### Gentamycin 약물동태학 분석

Gentamycin의 약물동태학 파라메타는 2-콤팩트멘트 모델을 적용하여 비선형 최소자승회귀법(nonlinear least squares regression)으로 분석하였다. 이 때 분석은 MULTI program을 이용하여 파라메타값을 산출하였다. Gentamycin의 약물동태학 파라메타를 다음 식으로 구하였다.

$$t_{1/2} = 0.693/\beta$$

$$CL_t = D/AUC$$

$$V_{dss} = CL_t/k = D/Co$$

AUC : trapezoidal rule을 적용한다.

$\alpha$  : distribution rate constant,

$\beta$  : elimination rate constant,

$k_{12}$  : distribution rate constant for transfer of drug from central to peripheral compartment,

$k_{21}$  : distribution rate constant for transfer of drug from peripheral to central compartment,

$k_{10}$  : elimination rate constant from central compartment,

$t_{1/2}$  ; half-life (hr)

$CL_t$  ; total body clearance (ml/min)

D ; dose (mg)

AUC ; area under the serum level-time curve ( $\mu\text{l}/\text{ml} \cdot \text{hr}$ )

$V_{dss}$  ; volume of distribution at steady-state (L)

위 식에서  $\alpha$ 와  $\beta$ 는 흡수 및 소실속도정수( $\text{hr}^{-1}$ )를,  $t_{1/2}$ 는 반감기(hr)를 그리고 AUC는 혈장농도곡선면적( $\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$ )을 나타낸다.

#### 통계 처리

각 약물동태학적 파라메타의 유의성 검정은 Student's T-test를 적용하여 대조군과 비교해  $p < 0.05$  일 때 유의성 있는 차이가 있는 것으로 처리하였다.

#### 결과 및 고찰

##### 신장의 임상화학 검사치 및 조직학적 소견

Alloxan 투여에 의해 신장기능이 약간 저하된 것으로 나타났다. 즉 BUN 농도는 control군에서 36.3  $\pm$

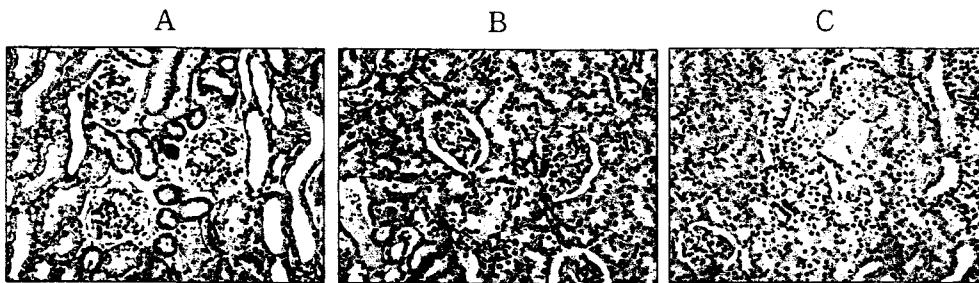


Fig. 1 – Morphology of kidney in control rabbits (A) and rabbits with acute (B) and chronic (C) alloxan-induced diabetes mellitus.

5.9 mg/ml, acute 및 chronic DM군에서는 각각 43.3  $\pm$  12.2, 49.2  $\pm$  14.4 mg/ml로 증가하였고, creatinine 농도는 control군에서 0.97  $\pm$  0.22 mg/ml, acute 및 chronic DM군에서는 각각 1.2  $\pm$  0.24, 1.4  $\pm$  0.36 mg/ml로 증가하였다. Glucose는 control군에서 112  $\pm$  20.6 mg/dl, acute 및 chronic DM군에서는 각각 260  $\pm$  87, 331  $\pm$  85 mg/dl를 나타내었다.

- 신장조직 검경에서 신장기능 저하가 나타났다 (Fig. 1).

Control군 : 사구체, 세뇨관 등의 구조는 정상이었다.  
Acute DM군 : 사구체의 혈관내피세포의 증식이 미세하게 증식되었으며 단백물질로 추정되는 물질의 침윤이 사구체내에서 관찰되었다.

Chronic DM군 : 사구체혈관내피세포의 증식이 미세하게 관찰되며 단백물질로 추정되는 물질의 침윤이 사구체 내에서 관찰되었다.

#### Gentamycin의 혈청농도

Alloxan에 의한 당뇨병 유발 가토에서 gentamycin의 평균 혈청농도는 Fig. 2와 같았다. 혈청농도추이는 2-compartment model을 나타내고 있다. 당뇨병 유발 가토에서 대조군에 비해 혈청농도가 증가하였다. 특히 chronic군에서 6-12 h에서 유의성있게 증가하였고 acute DM군에서는 혈청농도는 증가하였으나 유의성은 없었다.

#### Gentamycin의뇨증배설

Alloxan에 의한 당뇨병 유발 가토에서 gentamycin의 요증 누적배설량은 Fig. 3과 같았다. 대조군에서 24시간까지 배설된 평균 누적량은 2.66  $\pm$  0.39 mg이었으며, acute DM군과 chronic DM군에서 각각 2.47  $\pm$  0.34 mg, 2.29  $\pm$  0.31 mg으로 chronic에서는 감소되었으나 유의성은 없었다.

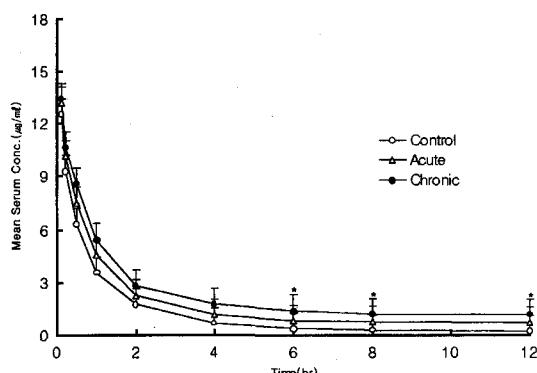


Fig. 2 – Mean arterial serum concentration-time profiles of gentamycin after intravenous administration (2 mg/kg) to control rabbits (○) and rabbits with acute (△) and chronic (●) Alloxan-Induced Diabetes Mellitus (n=6, each). Bars represent standard deviation.

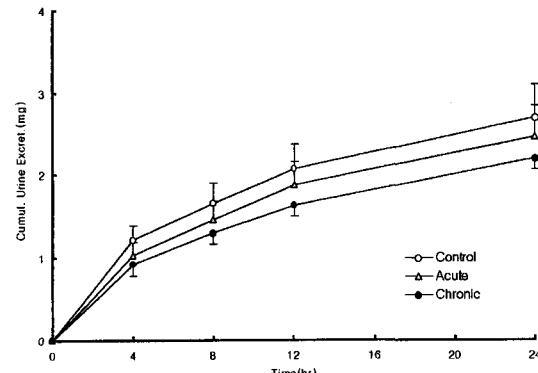


Fig. 3 – Mean cumulative urinary excretion (mg) of gentamycin after intravenous administration (2 mg/kg) to control rabbits (○) and rabbits with acute (△) and chronic (●) Alloxan-Induced Diabetes Mellitus (n=6, each). Bars represent standard deviation.

**Table I – Mean ( $\pm$  S.D.) pharmacokinetic parameters of gentamycin after intravenous administration (2 mg/kg) to control rabbits and acute or chronic alloxan-induced diabetes mellitus**

Rabbits Parameters	Control (n=6)	Acute (n=6)	Chronic (n=6)
$\alpha(\text{hr}^{-1})$	1.70 $\pm$ 0.26	1.76 $\pm$ 0.26	2.36 $\pm$ 0.35
$\beta(\text{hr}^{-1})$	0.12 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.01
$k_{12}(\text{hr}^{-1})$	0.98 $\pm$ 0.13	0.81 $\pm$ 0.11	0.89 $\pm$ 0.12
$k_{21}(\text{hr}^{-1})$	0.33 $\pm$ 0.04	0.28 $\pm$ 0.03	0.33 $\pm$ 0.04
$k_{10}(\text{hr}^{-1})$	0.72 $\pm$ 0.09	0.58 $\pm$ 0.08	0.49 $\pm$ 0.06*
$t_{1/2}(\text{hr})$	5.55 $\pm$ 0.71	6.77 $\pm$ 0.80	6.81 $\pm$ 0.84
$V_{\text{dss}}(\text{L})$	0.54 $\pm$ 0.05	0.53 $\pm$ 0.06	0.48 $\pm$ 0.05
$CL_t(\text{ml/hr})$	92.59 $\pm$ 10.66	76.81 $\pm$ 8.34	62.67 $\pm$ 7.26*
AUC(ml/hr)	21.60 $\pm$ 2.45	26.04 $\pm$ 3.01	31.91 $\pm$ 3.76*
F(%)	100	121	148*

$\alpha$ : distribution rate constant,  $\beta$ : elimination rate constant,  $k_{12}$ : distribution rate constant for transfer of drug from central to peripheral compartment,  $k_{21}$ : distribution rate constant for transfer of drug from peripheral to central compartment,  $k_{10}$ : elimination rate constant from central compartment,  $V_{\text{dss}}$ : volume of distribution at steady state,  $CL_t$ : total body clearance, AUC: area under the curve, F: Comparative bioavailability to control rabbits.

\* $p<0.05$  compared with control.

### Gentamycin의 약물동태학적 파라메타

Alloxan에 의한 당뇨병 유발 토끼에서 gentamycin의 혈청농도를 2-콤팩트멘트 model을 적용하여 비선형 최소자승회귀분석한 약물동태학 파라메타는 Table I과 같았다. Chronic DM에서 gentamycin의 serum 농도가 control군에 비하여 유의성있게 증가(Fig. 2) 하였으며( $p<0.05$ ), 그 결과 AUC가 148%로 유의성있게 증가하였다(Table I). 본 DM rabbit에서 정맥투여한 gentamycin이 주로 뇨로 배설되므로써, 신장기능 저하 또는 당뇨 질환 또는 당뇨병의 복합적 요인 및 생리적 요인에 의해서 배설속도정수와 전신클리언스가 감소된 것으로 사료된다.

Alloxan에 의한 당뇨병 유발 토끼에서 gentamycin의 AUC가 유의성있게 증가하고 요증누적배설량은 대조군에 비해 감소하였으나 유의성은 없었다.

당뇨병 유발 토끼에서 gentamycin의 소실속도정수( $\beta$ )값은 대조군에서  $0.12 \pm 0.01 \text{ hr}^{-1}$ , acute DM군과 chronic DM군에서 각각  $0.10 \pm 0.01$ ,  $0.10 \pm 0.01 \text{ hr}^{-1}$ 으로 약간 감소하였다. 반감기( $t_{1/2}$ )는 유의성( $p<0.05$ ) 있게 연장되었다. 그리고 소실속도정수( $k_{10}$ )값은 대조군에 비해 chronic DM군에서 유의성( $p<0.05$ ) 있게 감소하였다.

소하였다.

혈중농도곡선면적(AUC)값은 대조군에서  $21.6 \pm 2.45 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ , acute DM군과 chronic DM군에서 각각  $26.04 \pm 3.01$ ,  $31.91 \pm 3.76 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 으로 유의성( $p<0.05$ ) 있게 증가하였다.

이러한 결과는 Nadai 등<sup>12</sup>의 cefazolin의 전신 및 신배설의 증가, Dainith 등<sup>20</sup>의 antipyrine의 대사증가와 Madacsy 등<sup>21</sup>의 penicillin 신배설 증가의 결과와는 상반되는 경향이 있었으나 Lee 등<sup>13</sup>의 adriamycin의 AUC 증가, Park 등<sup>14,15</sup>의 azosemide, furosemide 등의 신배설 감소로 AUC 증가, Kim 등<sup>16</sup>의 carbapenem 유도체인 DA-1131의 신배설 감소의 결과와는 같았다.

이상의 결과에서 alloxan 유발 당뇨병 토끼에서 gentamycin의 약물동태에 미치는 영향인자로는 신손상이 중요시 되어지며 그 외에도 당뇨병시 생리적 변화 즉 고혈당, 유리지방산, 알부민 등이 관여할 수 있다고 사료된다. 본 rabbit 실험에서 당뇨병 상태에게 gentamycin의 투여계획의 조정(용량 감량)이 필요하다고 사료되며 더 나아가 당뇨환자에 대한 임상연구가 절실히 필요하다고 사료된다.

### 결 롬

Alloxan으로 유도된 급성 및 만성 당뇨 토끼에서 젠타미아신의 약물동태 변화에 대한 결과는 다음과 같다.

1. Alloxan 45 mg/kg을 토끼의 귀정맥에 투여시 혈당농도는 control군에서는  $112 \pm 20.6 \text{ mg/dl}$  전후, acute DM군에서는  $260 \pm 87 \text{ mg/dl}$ , chronic DM군에서는  $331 \pm 85 \text{ mg/dl}$ 로 당뇨가 유발되었음이 확인되었다.
2. Alloxan에 의한 당뇨병 유발토끼에서 혈중농도곡선면적(AUC)값은 대조군( $21.6 \pm 2.45 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ ) 보다 chronic DM군( $31.91 \pm 3.76 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ )에서 유의성( $p<0.05$ ) 있게 증가하였다.
3. 요증누적배설량은 대조군에 비해 acute 및 chronic DM군에서 감소되었으나 유의성은 없었다.
4. 당뇨병 유발 토끼에서  $k_{10}$ 값과  $CL_t$ 값은 대조군에 비해서 유의성있게 감소되었다.

### 문 헌

1) BASIC Clinical pharmacokinetics the 3rd edition of

- Michael E. Winter's* p.128.
- 2) *AHFS Drug Information*, AFS, p.74 (1998).
  - 3) Choi, J. S., Lee, J. H., Burm, J. P. and Kim, S. H. : Clinical pharmacokinetics of Gentamicin in Appendicitis Patients. *Kor. J. Clin. Pharm.* **5**, 2 (1995).
  - 4) Choi, J. S., Kim, J., Baek, C. S. and Park, Y. J. : The effet of Seasonal Rhythm on the Gentamycin phamacokinetics in healthy Volunteers. *Kor. J. Clin. Pharm.* **8**, 2 (1998).
  - 5) Jelliffe, R. W., Iglesias, T., Hurst, A. K. and Rodrigue, J. : Individualising Gentamycin Dogage Regimens. *Clin. Pharmacokinet.* **21**, 6 (1991).
  - 6) Dodge, W. F., Jelliffe, R. W., Richardson, J. and Snodgross, W. R. : Gentamycin population pharmacokinetic models for low birth weight infants using a new nonparametric method. *Clin. Pharmacol. Ther.* **50**, 1, 25 (1991).
  - 7) Franson, T. R., Quebbeman, E. J., Whipple, J. and Ausman, R. K. : Prospective comparison of traditional and pharmacokinetic Aminoglycoside dosing methods. *Critical Care Medicine.* **16**, 9, 840 (1988).
  - 8) Choi, J. S., Kim, C. K. and Lee, B. J. : Administration-time Differences in the pharmacokinetics of Gentamicin Intravenously Delivered to Human Beings. *Chrono. inter.* **16**(6), 821 (1999).
  - 9) Eric, T. H. : Diabetes and Acute and chronic renal diseases, *Clin. Therapeut.* p.1.
  - 10) Watkins, J. B. and Sanders, R. A. : Diabetes Mellitus-induced Alteration of Hepatobiliary Function Strep-tozocin and alloxan induced diabetes. *Pharmacol. Reviews.* **47**, 1 (1995).
  - 11) John, F. : Clinical pharmacokinetics and endocrine Disorders. Therapeutic Implications. *Clin. pharmacokin.* **13**, 345 (1987).
  - 12) Nadai, M., Hidei, Y., Takafumi K. and Shikifumi, K. : Effect of diabetes on disposition and renal handling of cefazolin in rats. *Drug Metab. Dispos.* **18**, 565, (1989).
  - 13) Lee, H. J., Park, W. H. and Lee, M. G. : Pharmacokinetic and tissue distribution changes of adriamycin and adriamycinol after intravenous administration of adriamycin to alloxan-induced diabetes mellitus rats. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* **89**, 165 (1995).
  - 14) Park, K. J., Yoon, W. H., Shin, W. G. and Lee, M. G. : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of azose-mide after intravenous and intravenous administration to rats with alloxan-induced diabetes mellitus. *J. Pharm. Pharmacol.* **48**, 1093 (1996).
  - 15) Park, J. H., Lee, W. I., Yoon, W. H., Park, Y. D. and Lee, M. G. : Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes of furosemide after intravenous and intravenous administration to rats with alloxan-induced diabetes mellitus. *Biopharm. Drug Dispos.* **19**, 357 (1998).
  - 16) Kim, S. H., Kim, W. B. and Lee, M. G. : Pharmacokinetics of a new carbapenam, DA-1131, after intravenous administration to rats with alloxan-induced diabetes mellitus. *Biopharm. Drug Dispos.* **19**, 303 (1998).
  - 17) Choi, B. C. : Pharmacokinetic change of tolbutamide after administration of Drug with Alloxan-Induced Diabetes Mellitus. *J. Kor. pharm. Sci.* **30**, 2 (2000).
  - 18) Dajani, R. M., Kayyali S. and Birbari, A. : A study of the physiological disposition of acetophenetidin by the diabetic man. *Comp. Gen. Pharmacol.* **5**, 1-9 (1974).
  - 19) Pirttiaho, H. I., Salmela, P. I. and Pitkanen, U. : Drug metabolism in diabetic subjects with fatty livers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **18**, 895 (1984).
  - 20) Daintith, H., Stevenson, I. H. and O'Malley, K. : Influence of diabetes mellitus on drug metabolism in man. *Inter. J. Clin. Pharmacol.* **13**, 55 (1976).
  - 21) Madacsy, L., Bokor, M. and Kozsca, G. : Carbenicillin half life in children with early diabetes mellitus. *Inter. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* **14**, 155 (1976).
  - 22) Barry, M. G., Collins, W. C. J. and Feely, J. : Plasma protein binding of drugs in insulin dependent diabetes mellitus. *Br. J. Pharmacol.* **89**, 719 (1986).
  - 23) Jolley, M. E. : Fluorescence polarization immunoassay. Monitoring amino-glycoside antibiotics in serum and plasma. *Clin. Chem.* **27**, 1190 (1981).