

Ethanol의 濃度에 따른 Sulfadimethoxine의 吸收와 排泄에 관한 研究

崔 俊 植, 李 珍 換

朝鮮大學校 藥學大學

Effect of Ethanol on Absorption and Excretion of Sulfadimethoxine

Jun Shik Choi and Jin Hwan Lee*

(Received Nov. 13, 1975)

The purpose of this investigation was to determine the effect of ethanol on the absorption, excretion and protein binding of sulfadimethoxine from the small intestine of the rat and rabbit.

The results are as follows:

1. The rat small intestinal absorption of sulfadimethoxine was increased by 0.5% and 2% ethanol.
2. Blood level of sulfadimethoxine after oral administration was significantly elevated ($p < 0.01$) by 0.5g/kg and 1g/kg ethanol respectively, but was significantly inhibited by 3g/kg ethanol, from that of the control.
3. Ethanol gave the effect on the clearance of sulfadimethoxine, which was increased by ethanol from that of control.
4. In the protein binding rate, it was found that ethanol decreased protein binding of sulfadimethoxine except 0.1% and 0.5% ethanol.

* College of Pharmacy, Chosun University.

緒 論

一般的으로 사람들은 ethanol을 기호飲料로 하는 경우가 있으므로 ethanol과 藥物, vitamin, amino acid, 기타 食物등과 服用하는 경우가 있다.

Ethanol이 吸收에 미치는 影響에 대해서는 Israel¹⁾ 등의 amino acid 吸收에 관한 報告, Rosenman²⁾ 등의 phenylalanin에 관한 報告, Sheldon³⁾ 등의 plasma glucose 및 insulin에 관한 報告, Coldwell⁴⁾ 등의 phenobarbital 및 pentobarbital의 吸收에 관한 報告, Chang⁵⁾ 등의 glucose 및 全般的 amino acid의 吸收에 미친 影響에 관한 報告, Charles⁶⁾ 등의 folic acid의 吸收에 관한 報告, Koysooko 등의 ethanol이 theophylline 吸收에 미치는 影響 등의 報告가 되어 있으며, ethanol이 藥物의 代謝에 미치는 影響에 대해서도 報告되어 있다.

그리고 化學療法劑로 廣範圍하게 使用되는 sulfadimethoxine의 吸收과 排泄에 대해서는 Tabachi⁸⁾, Tabaich⁹⁾ 및 Choi¹⁰⁾ 등의 發表가 되어 있다.

Ethanol과 sulfonamide의 同時投與는 藥物의 相互作用에 의한 吸收, 排泄, 蛋白結合, 半減期등에 影響을 미칠 것으로 思料되나 이에 대한 報告가 없기에 著者는 ethanol의 濃度에 따른 sulfadimethoxine의 吸收, 排泄, 蛋白結合등에 미치는 影響을 檢討하기 위하여 rat의 小腸內吸收, 家兔의 藥物血中濃度, 家兔의 尿中量 蛋白結合을 實驗한 바 知見을 얻었기에 그 結果를 報告한다.

實 驗

試 藥

- sulfadimethoxine (E. Merck)
- ethanol (E. Merck)
- Plasmanate® (녹십자)
- ammonium sulfate (E. Merck)
- N-(1-Naphthyl)-ethylene diamine·2HCl (E. Merck)
- sodium nitrate (和光)
- hydrochloric acid (和光)
- trichloro acetic acid (E. Merck)
- sodium heparine (E. Merck)
- urethane (E. Merck)

試料溶液의 調製—sulfadimethoxine 0.5mM量과 ethanol을 0.1%, 0.5%, 2%, 5%에 해당하는 量을 phosphate 緩衝溶液에 用時 녹혀 1/로 한다.

還流溶液의 調製— KH_2PO_4 (9.2g), Na_2HPO_4 (4.4g), NaCl (5g)을 蒸溜水에 溶解하여 1/로 한 緩衝溶液으로(pH 6.5)使用 直前に 調製.

Loop's Circulation method(in situ)에 依한 rat 小腸內吸收實驗—一定한 條件下에서 飼育한 體重 200g前後 Sparague-Dowly系 rat를 實驗前 24時間 絶食시키고 nembutal sodium으로 麻痺시켜 Shanker¹¹⁾ 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 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 Bratton & Marshall¹²⁾ 方法에 依하여 sulfadimethoxine을 定量하여 다음式에 따라 吸收率을 算出하였다.

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

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 麻痺는 urethane 4ml/kg로 皮下注射하였으며, sulfadimethoxine 50mg/kg을 經口投與하여 每 時間마다 6時間까지 一側 股動脈(femoral artery)에 heparin saline으로 채워둔 P. E. tube를 插入하여 이로부터 血液을 採取하였고, 尿는 腹部 正中線을 따라 小切開하여 膀胱을 露出시킨 後 兩測의 輸尿管에다 P. E. tube를 插入하여 採取後 Bratton & Marshall¹²⁾ 方法에 依하여 sulfadimethoxine을 定量하였다.

蛋白質結合 實驗—Klotz¹³⁾ 등의 方法에 따라 平衡透析法으로 測定하였다. 5% 加熱人血漿蛋白(plasmanate, 綠十字製) 5ml를 visking cellophane bag에 넣고 이것을 sulfadimethoxine 0.5mM/l의 磷酸緩衝液 10ml에 沈積시켜 자주 振盪 (horizontally, 90cycle/min)한 후 $30 \pm 1^\circ\text{C}$ 로 維持하면서 12時間, 24時間, 72時間마다 平衡시킨 透析外用液을 採取하여 測定하였다. 蛋白質溶液 대신 磷酸緩衝溶液을 對照로 하여 式

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

에 따라 蛋白質結合量을 算出하였다.

結果 및 考察

Loop's circulation method (in situ)에 依한 rat 小腸內의 sulfadimethoxine의 吸收는 Table I에서 보는 바와 같이 alcohol의 濃度에 따라서 sulfadimethoxine의 吸收에 影響이 있었다.

即 低濃度인 0.1%에서는 control의 吸收와 比較할 때 影響을 주지 못했다.

그러나 ethanol濃度 0.5%와 2%의 경우 sulfadimethoxine의 吸收를 促進시켰으며, 그러나 ethanol 5%인 경우 sulfadimethoxine의 吸收를 0.1% 때와는 달리 抑制的으로 作用하였다.

Table I—Comparative Absorption Rate of Sulfadimethoxine by Ethanol from Rat Small Intestine^{a)}

Time, min	Ethanol									
	Control		0.1%		0.5%		1%		5%	
	A.V.	A.R.	A.V.	A.R.	A.V.	A.R.	A.V.	A.R.	A.V.	A.R.
30	0.031	6.1	0.030	6.0	0.032	6.4	0.033	6.6	0.028	5.6
60	0.085	17.0	0.091	18.0	0.085	17.0	0.088	17.5	0.061	12.1
90	0.110	22.1	0.110	22.1	0.121	24.1	0.123	24.6	0.085	16.3
120	0.160	32.0	0.316	20.0	0.165	33.4	0.165	33.4	0.118	23.5
150	0.182	36.4	0.184	36.5	0.185	37.0	0.185	37.0	0.158	31.5
180	0.187	37.4	0.185	37.0	0.198	39.5	0.197	39.4	0.174	34.8

a), Initial concentration, (0.5mM/l) ; A.V., Absorption value (mM/l) ; A.R., Absorption ratio (%).

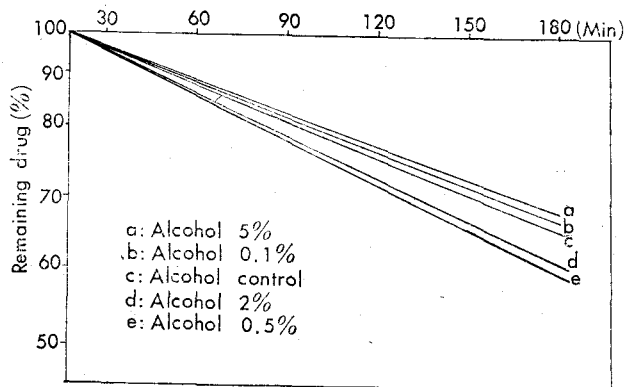


Figure 1—Semilogarithmic plot of the time course of sulfadimethoxine absorption from small intestine of anesthetized rats. The perfusion solution contained 0.5mM/l sulfadimethoxine and 0, 0.1%, 0.5%, 2%, or 5% ethanol.

Sulfadimethoxine 吸收率을 180分에서 比較하면 0.1濃度에서 37%, 0.5%와 2%濃度에서 39.5~39.1%, 5%濃度에서 34.8%로 나타나 alcohol 濃度 0.5~2%에서 sulfadimethoxine의 吸收를 促進시켰고, 高濃度인 5%에서는 sulfadimethoxine의 吸收를 抑制시킨 事實을 알 수가 있다.

Ethanol의 濃度에 따른 sulfadimethoxine의 血中濃度를 家兔의 經口投與後 檢討한 結果는 Table II와 Figure 2와 같다.

Table II, Fig.2에서 보는 바와 같이 ethanol이 sulfadimethoxine의 吸收에 미치는 影響은 ethanol의 量에 影響을 받는다. ethanol이 0.2g/kg에서는 control의 血中濃度에 比해서 거의 같거나 增加된 것 같지만 別影響을 주지 못하였다. 0.5g/kg, 1g/kg에서는 全般的으로 時間에 따라 sulfadimethoxine의 血中濃度를 增加시켰다.

Table II—Effect of Ethanol Concentration on Blood Level of Sulfadimethoxine after Oral Administration to Rabbit

Time, hr	Ethanol, g/kg				
	Control	0.2	0.5	1	3
1	50±4.5*	52±3.9	57±4.2#	62±4.8#	48±2.9#
2	54±5.0	56±4.4	60±1.6#	62±2.6#	52±3.2
3	56±3.2	55±3.7	58±2.7	60±3.8#	52±2.2#
4	56±2.8	54±3.5	57±3.9	58±1.9#	50±2.8#
5	52±3.9	51±4.0	52±2.2	54±2.7	48±3.1#
6	47±3.0	46±3.3	44±4.5	48±4.0	43±1.8
A.R.	100	104	112	115	97

* Average ± SE (mcg/ml); A.R., Absorption ratio at 2 hours (%);
#, Significantly different ($P < 0.05$).

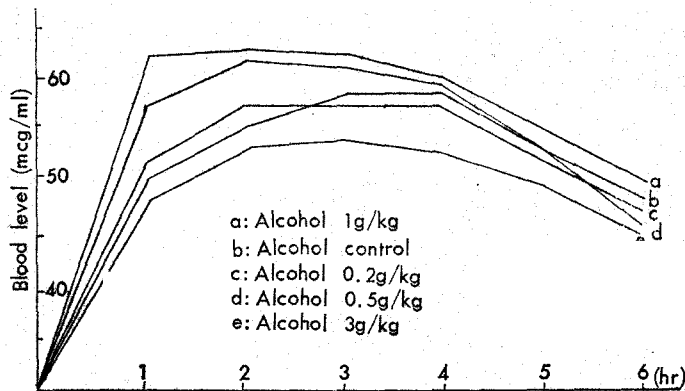


Figure 2— Effect of 0, 0.2g/kg, 0.5g/kg, 0.5g/kg, 1 g/kg and 3g/kg ethanol on the blood level of sulfadimethoxine after oral administration to rabbit.

그리고 control에 比해서 血中濃度의 peak point가 3~4時間 目에 比해서 1~2時間으로 吸收速度가 빨라졌음을 알 수 있다. alcohol量이 0.5g/kg에서 1~3時間에서는 有意性있게 ($p < 0.01$) sulfadimethoxine의 血中濃度를 增加시켰다. Ethanol 0.5g/kg 並用投與時는 2時間後의 control에 比해서 12%정도 ($p < 0.01$) 吸收를 增加시켰고 ethanol 1g/kg 投與時는 15%程度 sulfadimethoxine의 吸收를 增加시켰다.

Ethanol 濃度가 3g/kg에서는 sulfadimethoxine의 血中濃度가 오히려 減少된 것을 알 수 있다.

Ethanol의 濃度에 따라서 sulfadimethoxine의 吸收에 影響을 미친다는 것은 單純히 吸收를 促進, 遲延 또는 排泄을 抑制시켜서 影響을 미칠 수 있다.

그러므로 sulfadimethoxine의 除去率(clearance of sulfadimethoxine)을 $C_s = \frac{U_s \cdot V}{P_s}$ 式에 依해서 單位時間에 尿로 排泄되는 量과 血中濃度와의 相關關係를 測定하므로써 ethanol이 sulfadimethoxine의 吸收와 排泄에 미친 影響을 알 수 있으며, 그 結果는 Table III과 같다.

Table III—Effect of Ethanol Concentration on the Urinary Excretion of Sulfadimethoxine after Oral Administration to Rabbit

Time, min	Ethanol, g/kg											
	Control			0.5			1			3		
	UsV.	Ps.	Cs.	UsV.	Ps.	Cs.	UsV.	Ps.	Cs.	UsV.	Ps.	Cs.
0- 60	35	50	0.72	39	57	0.70	38	62	0.63	34	48	0.71
60-120	38	54	0.70	40	60	0.68	44	62	0.71	36	52	0.70
120-180	42	56	0.75	45	58	0.75	47	60	0.79	38	52	0.76
180-240	45	56	0.81	49	57	0.84	51	58	0.87	40	40	0.80
240-300	44	52	0.86	46	52	0.91	50	54	0.90	41	48	0.87
300-360	39	46	0.88	43	44	0.96	43	48	0.94	38	43	0.90

Cs=Us. V./Ps ; Us. V., Excretion rate of sulfadimethoxine mcg/min ; Ps., Blood level of sulfa. (mcg/ml) ; Cs: Clearance of sulfa. (ml/min), Us., Urine concentration (mcg/ml) ; V, Urine volum (ml/60)

Table III에서 보는 바와같이 처음 投與時부터 180分까지는 sulfadimethoxine의 clearance가 control과 거의 같지만, 24分부터는 大部分 control보다 sulfadimethoxine의 除去率이 커지는 것을 알 수 있다. 240~300分에서는 control clearance가 0.86ml/min 인데 비해서 ethanol 0.5g/kg에서 0.9ml/min이고, alcohol 1g/kg에서 0.90ml/min 3g/kg에서 0.87ml/min로 增加를 보인다. 이 結果로 ethanol은 sulfadimethoxine의 排泄을 促進시킨 것으로 思料된다.

Ethanol이 sulfadimethoxine의 蛋白結合에 어떤 影響을 미칠 것인가를 檢討하기 위해서 plasmanate(綠十字)를 visking cellophane tube에 넣고 0.5mM인 sulfadimethoxine의 磷酸緩衝液에 沈積시켜 一定한 時間後에 外溶液을 採取하여 sulfadimethoxine을 Bratton & Marshall 方法에 따라 定量하여 蛋白結合을 測定한 結果는 Table IV와 같다

Table IV—The Effect of Ethanol Concentration on Protein Binding of Sulfadimethoxine using Plasmanate®

Time, hr	Control	Ethanol, %			
		0.1	0.5	2	5
12	12.8 ^{a)}	14.2	13.9	12.2	11.8
24	14.0	17.50	17.0	13.6	13.0
72	15.2	18.0	17.0	13.8	13.8

^{a)} Initial concentration, 0.5mM/l, ^{b)} Binding ratio(%)

sulfadimethoxine의 蛋白結合을 %로 換算하였을 때 ethanol 0.1%, 0.5%에서는 control에 比해서 蛋白結合率이 增加되었지만 ethanol 濃度가 2~5%에서는 오히려 sulfadimethoxine의 蛋白結合率이 control에 比해서 低下되었다.

即, alcohol의 濃度가 높을수록 sulfadimethoxine의 蛋白結合率이 低下되는 傾向이 있는 것을 알 수 있다.

Israel¹⁾, Rosenman²⁾, Codwell³⁾ 등에 依하면 能動輸送으로 알려진 amino acid나 L-phenyl alanine, glucose 등은 ethanol에 依해서 吸收가 抑制되었다. 그러나 Rosenman³⁾, sheldon⁴⁾ 등에 依하면 受動輸送으로 알려진 D-phenyl alanine, phenobarbital에서는 ethanol에 依해서 吸收가 促進하였다.

Nogami⁴⁾ 등은 sulfiazole 吸收가 2-4-dinitrophenol에 依해서 抑制되었다고 發表된 적이 있으나 本研究에서는 sulfadimethoxine은 ethanol의 濃度에 따라서 吸收가 促進된 것으로 보아 能動輸送이 아닌 것으로 思料된다.

Ethanol은 低濃度에서 吸收를 促進 시키나 排泄이 빠르며, 高濃度에서는 吸收가 抑制되는 結果를 보였다. Alcohol 低濃度에서 吸收가 빠르지만 排泄이 빠르므로 半減期가 control에 比해서 빠르며 高濃度에서는 吸收가 抑制되나 排泄에는 別 影響이 없고 半減期에는 影響이 없다.

그 機轉에 對해서는 研究를 계속해서 究明 하어야 될 것이다.

結 論

Ethanol의 濃度에 따른 sulfadimethoxine의 吸收와 排泄, 蛋白結合에 미치는 影響에 대한 結果는 다음과 같다.

1. Rat 小腸에서 (in situ) ethanol 低濃度인 0.1%에서는 sulfadimethoxine의 吸收에는 影響이 없으며, ethanol 0.5%, 2%에서는 吸收를 促進시켰으며 ethanol 高濃度인 5%로 增加함에 따라 sulfadimethoxine 吸收는 抑制되었다.

2. Rabbit의 血中濃度는 ethanol 0.1g/kg에서는 別로 影響이 없으나 0.5g/kg, 1g/kg에서는 吸收를 促進시켰다. 그러나 ethanol 高濃度 3g/kg에서는 吸收速度는 빨라졌으나 sulfadimethoxine의 吸收는 抑制되었다.

3. Ethanol에 依한 sulfadimethoxine의 蛋白結合은 低濃度에서는 높았지만 高濃度로 增加함에 따라 control에 比해서 낮았다.

文 獻

- 1) Y. Israel et al., *J. Nutrition*, **98**, 224-224 (1969).
- 2) E. Rosenmann, *J. Nutrition*, **96**, 49-9-504 (1968)

- 3) B. Codwell, *J. Pharm. Pharmacol.*, **23**, 947 (1971)
- 4) J. Sheldon Bleicher, *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.*, 115-369 (1964)
- 5) T. Chang, *Biochem. Biophys.*, **135**, 100-1007 (1967)
- 6) H. Charles, *J. Lab. Clin. Med.*, **69**, 116 (1967)
- 7) R. Koysooko and G. Lery, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 829 (1974)
- 8) Akio Hoshi *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 8 (1967)
- 9) Tabaichi. A *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 5 (1971)
- 10) J.S. Choi, J. H. Lee, *J. Korean Pharm. Sci.*, **4**, 1.2 (1974)
- 11) L.S. Shanker *et al.*, *J. Pharm, Expt. Therap.*, **123**, 81 (1958)
- 12) Bratton and Marshal, *Biol. Chem.*, **128**, 537 (1939)
- 13) Klotz, I. M. *et al.*, *The Protein*, **1**, 758 (1953), Academic Press.
- 14) H. Nogami *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 2 (1966)