

실험적 신장장애 가토에서 설파메톡사졸의 약물동태학적 연구

최준식 · 이종기

조선대학교 약학대학
(1986년 11월 17일 접수)

Pharmacokinetics of Sulfamethoxazole in Rabbits with Experimental Renal Failure

Jun Shik Choi and Chong Ki Lee

College of Pharmacy, Chosun University

(Received November 17, 1986)

The pharmacokinetics of sulfamethoxazole were investigated in rabbits with folate-induced renal failure. The blood level, area under the blood concentration curve (AUC) and biological half-life were increased significantly, and the urinary excretion was decreased significantly compared with those of normal rabbits. Correlation of serum creatinine concentration and AUC, biological half-life, and correlation of creatinine clearance and renal clearance have linear relationship respectively. From these results, dosage regimen of sulfamethoxazole is considered to be adjusted for effective and safe therapy in renal failure.

약제는 대부분 질병의 예방보다는 치료를 위해 투여하는 경향이 많으므로 실제에 있어서 정상상태의 생체에서 보다는 병태적인 생체에서 약제의 약물동태학 및 생물약제학적 연구가 중요하다. 병태적인 생체에서 약제에 따라 그의 활성 및 대사에 변화가 있을 수 있기 때문이다. 임상적으로 신장장애 환자 또는 신장장애 환자의 2차적 합병증이 생겼을 때 치료약제의 투여가 불가피한 경우가 있다. 이 때 투여된 약물이 상용량인 경우에도 심한 독성과 부작용을 가져오는 경우가 있으므로¹⁾ 투여 약물의 용량, 투여간격, 투여제형과 약물의 상호작용 등이 고려되어야 한다.

설파메톡사졸은 요로감염 등에 쓰이는 항균제로 그의 효능 및 안전성이 높으므로 널리 사용되고 있으며, 간에서 대사를 받아 주로 신장으로 배설된다²⁾. 정상상태에서 설파메톡사졸에 대한 약물동태

학적 연구로는 Nolte 등³⁾, Schwartz 등⁴⁾의 보고가 있으며, 설파메톡사졸의 신장에서의 배설에 관한 연구로는 Bergan 등⁵⁾, Dettli 등⁶⁾, Reber 등⁷⁾의 보고가 있다. 신장장애 동물에서의 약제의 동태학적 연구로는 Robert 등⁸⁾의 propoxyphene에 관한 연구, Vanpeer 등^{9~11)}의 antipyrine, phenylbutazone, phenytoin에 관한 연구, Shim 등^{12, 13)}의 유기 양이온성 약물과 염기성 약물에 관한 연구, Dandekar 등¹⁴⁾의 4급 암모늄 화합물에 관한 연구, 그리고 Reidenberg^{15, 16)}의 신장장애시 간장에서의 부분적인 약물대사의 저하에 관한 연구 등이 있으며, 신장장애시 약물의 투여 계획에 관한 연구는 많이 보고되어 있다^{17~21)}

그러나 신장장애 동물에서의 설파메톡사졸에 관한 약물동태학적 보고는 없으므로 저자 등은 설파메톡사졸을 모델 약물로 하여 신장장애시 체내 동

태의 영향을 검토하여 설파메톡사졸의 투여계획을 위해 folate에 의한 신장장애 가토에서 설파메톡사졸의 혈중농도, 요중배설, 생물학적 반감기, 신장장애 정도와 혈중농도 및 요중배설과의 상관관계, 약물 동태학적 parameter 등을 검토하였다.

실험방법

재료 및 기기

설파메톡사졸(Sigma Co.), folate(순정화학), sodium nitrite(Kishida Co.), ammonium sulfamate(Hayashi Co.), N-[naphthyl-(1)]-ethylenediammonium dichloride(Merck Co.), trichloroacetic acid(화광, 일급), creatinine 측정용 시액 set(아산제약)을 사용하였으며, 기타 시약은 시판 특급 혹은 일급을 사용하였다. 기기로는 UV spectrophotometer(Coleman)를 사용하였다.

동물실험

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 ± 0.1 kg의 웅성가토를 각군 6 마리로 하여 0.3M 탄산수소나트륨액에 5%가 되도록 조제한 folate¹⁹⁾를 각각 75, 150 및 300 mg/kg의 용량으로 귀정맥에 주사하여 투여하고, 24시간 절식시킨 후(물만 공급) 20% 우레탄을 피하주사(4 ml/kg)하여 마취시키고, 가토를 수술대 위에 고정시킨 후 하복부를 정중선을 따라 국소절개하여 방광을 노출시킨 다음 양측 수뇨관에 폴리에틸렌 튜브(22 gage)를 삽입하여 60, 120, 180, 240, 300, 360, 480, 600분에 요를 채취하였으며, 혈액은 오른쪽 대퇴동맥에서 설파메톡사졸을 0.2% CMC 액에 현탁시킨 다음 체중 kg 당 100 mg 단위(0.75 ml/100g)로 경구투여한 후 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 480, 600분에 채혈하였으며, 설파메톡사졸의 총량은 Bratton 등²²⁾의 방법에 준하여 UV spectrophotometer로 측정하였다. serum creatinine 측정은 Dubach 등²³⁾과 Baker 등²⁴⁾의 방법에 준하였으며, Jelliffe 법²⁵⁾을 이용하여 creatinine clearance로 환산하였다.

Pharmacokinetic Parameter의 계산

혈중농도곡선하면적(AUC)의 계산은 trap-

ezoidal rule을 적용하였으며, 설파메톡사졸의 renal clearance(Cl_{ren})은 $Cu \cdot V/Cp$ 식으로부터 구하였다. 여기에서 Cu는 설파메톡사졸의 요중농도($\mu\text{g/ml}$), V는 요량(ml/min)이며, Cp는 설파메톡사졸의 혈중농도($\mu\text{g/ml}$)이다. creatinine clearance는 $80/Cs-7$ 식으로부터 구했다. 여기에서 Cs는 creatinine의 혈중농도(mg/dl)이다. 기타 pharmacokinetic parameter는 혈중농도 추이를 각각 1-compartment 모델에 대응시켜서 계산하였다.

실험결과 및 고찰

Folate에 의한 신장장애시 설파메톡사졸의 혈중농도 변화

folate에 의한 신장장애시 설파메톡사졸의 혈중농도 변화는 1-compartment 모델을 적용하였고, Fig.1과 같다. folate에 의한 신장장애시(150, 300 mg/kg) 혈중농도는 정상상태보다 유의성($p < 0.001$) 있게 증가하였으나, folate 75 mg/kg에서는 유의성이 없었다.

Folate에 의한 신장장애시 설파메톡사졸의 요중배설

folate에 의한 신장장애시 설파메톡사졸의 요중

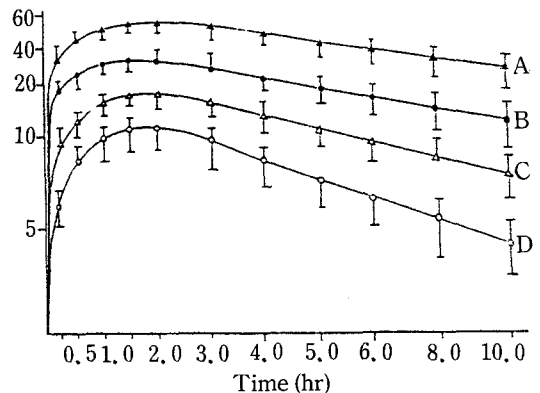


Figure 1—Semilogarithmic plot of blood concentration of sulfamethoxazole administered orally in rabbits with folate-induced renal failure. Key: A, folate 300 mg/kg; B, folate 150 mg/kg; C, folate 75 mg/kg; D, normal. Each point represents the mean \pm S.E.

Table I—The Renal Clearance (Cl_{ren}) of Sulfamethoxazole Administered Orally in Rabbits with Folate-induced Renal Failure

Time (min.)	Normal	Dose of folate (mg/kg)		
		75	150	300
60	*7.17 ± 0.63	4.12 ± 0.35	1.11 ± 0.09	0.95 ± 0.08
120	6.59 ± 0.61	4.10 ± 0.40	1.19 ± 0.10	0.97 ± 0.09
180	7.87 ± 0.71	4.55 ± 0.37	2.05 ± 0.17	1.07 ± 0.09
240	7.69 ± 0.68	4.41 ± 0.35	1.84 ± 0.13	0.98 ± 0.07
300	7.31 ± 0.69	4.09 ± 0.39	1.75 ± 0.14	0.97 ± 0.08
360	6.38 ± 0.57	3.83 ± 0.31	1.40 ± 0.11	0.96 ± 0.09
480	6.10 ± 0.53	3.21 ± 0.30	1.10 ± 0.09	0.95 ± 0.08
600	5.49 ± 0.49	2.86 ± 0.24	1.02 ± 0.08	0.95 ± 0.07
AMV	6.82 ± 0.59	3.89 ± 0.31*	1.43 ± 0.11**	0.97 ± 0.08**

*Mean value ± S.E. of 6 experiments. *Significantly different from the normal ($p < 0.05$), ** $p < 0.001$, $Cl_{ren} = Cu \cdot V / Cp$; Cu, concentration of sulfamethoxazole in urine (mg/ml); V, volume of urine excreted (ml/min); Cp, blood level of sulfamethoxazole (mg/ml); Cl_{ren} , renal clearance of sulfamethoxazole (ml/min); AMV, average mean value of renal clearance from 0 to 600 min.

배설은 Table I과 같았다. folate에 의한 신장장애시 (150 및 300 mg/kg) 설파메톡사졸의 요중배설은 정상상태에 비하여 유의성 ($p < 0.001$) 있게 억제되었다.

Folate에 의한 신장장애시 설파메톡사졸의 AUC 비교

folate에 의한 신장장애시 trapezoidal rule을 적용하여 구한 설파메톡사졸의 AUC 값은 Table II와 같다. folate에 의한 신장장애시 (150 및 300 mg/kg) AUC 값은 정상상태에 비하여 유의성

Table II—AUC of Sulfamethoxazole Administered Orally in Rabbits with Folate-induced Renal Failure

Dose of folate (mg/kg)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	Relative percentage (%) of AUC
0	*72.39 ± 5.85	100.0
75	111.49 ± 9.13	154.01
150	196.22 ± 14.53*	271.06*
300	417.62 ± 31.87*	576.90*

*Mean value ± S.E. of 6 experiments. * Significantly different from the normal ($p < 0.001$)

($p < 0.001$) 있게 증가되었는데, 정상상태를 100%로 환산하였을 때 folate 300 mg/kg에서 576.90%로 가장 높은 값을 보였다.

Folate에 의한 신장장애시 설파메톡사졸의 약물동태

folate에 의한 신장장애시 설파메톡사졸의 약물동태학적 parameter는 Table III과 같다. 혈장중 creatinine의 농도는 정상상태에서보다 유의성 ($p < 0.001$) 있게 증가되었고, 이를 creatinine clearance로 환산하였을 때 folate 300 mg/kg에서 가장 낮은 값을 보였다. 또한 1-compartment 모델에 따른 overall elimination rate constant (K_{el}) 값이 유의성 ($p < 0.001$) 있게 감소되었으며, absorption rate constant (K_a)는 각군 모두 감소하였으나 유의성은 없었다. volume of distribution (V_d)은 folate 300 mg/kg에서 가장 유의성 ($p < 0.001$) 있게 감소하였다. 이는 신장장애에 의한 설파메톡사졸의 신배설이 억제되었기 때문이라고 생각된다²⁾. 그 결과 생물학적 반감기 ($t_{1/2}$)는 정상상태 (8.45 ± 0.38 hrs) 보다 folate 150 mg/kg에서 3.3배 (27.72 ± 0.19 hrs), folate 300 mg/kg에서 4.3배 (36.47 ± 0.25 hrs) 연장되었다. 이는 신장장애 동물에 대한 다른 연구자들

Table III—Pharmacokinetic Parameter of Sulfamethoxazole Administered Orally in Rabbits with Folate-induced Renal Failure

Parameter	Normal	Dose of folate (mg/kg)		
		75	150	300
Cl _{creat.} ((ml/min)	*157.60±13.62	98.82±7.89*	40.28±4.03**	27.72±2.45**
Serum creatinine concentration (mg/dl)	0.48±0.05	0.76±0.81*	1.69±0.92**	2.30±1.47**
K _a (hr ⁻¹)	2.790±0.197	2.362±0.143	2.212±0.135	1.968±0.091
K _{el} (hr ⁻¹)	0.082±0.091	0.049±0.007*	0.025±0.005**	0.019±0.004**
t _{1/2} (hr)	8.45±0.38	14.14±0.12*	27.72±0.19**	36.47±0.25**
Vd (l/kg)	5.91±0.42	4.53±0.41	3.24±0.22*	1.59±0.11**

* Mean value±S.E. of 6 experiments. * Significantly different from the normal ($p < 0.05$), ** $p < 0.001$; Cl_{creat.}, creatinine clearance

*¹²⁻¹⁴의 연구 결과와도 일치하였다.

Folate에 의한 신장장애시 혈장중 Creatinine 농도와 AUC, 생물학적 반감기 및 Creatinine Clearance와 Renal Clearance와의 관계

folate에 의한 신장장애시 혈장중 creatinine 농도와 설파메톡사졸의 AUC와의 관계는 Fig.2와 같은 직선적인 상관관계 ($r=0.948$)를 가졌고, 혈

장중 creatinine 농도와 설파메톡사졸의 생물학적 반감기와의 관계는 Fig.3과 같은 직선적인 상관관계 ($r=0.997$)를 가졌다. 이는 kanamycin과 gentamycin에서 연구한 Cutler 등^{26,27}의 보고와 일치하였다. 또한 creatinine clearance와 설파메톡사졸의 renal clearance의 관계는 Fig.4와 같이 직선적인 상관관계 ($r=0.998$)를 가졌는데, 이와 같은 사실은 Burm 등¹⁴의 lithium car-

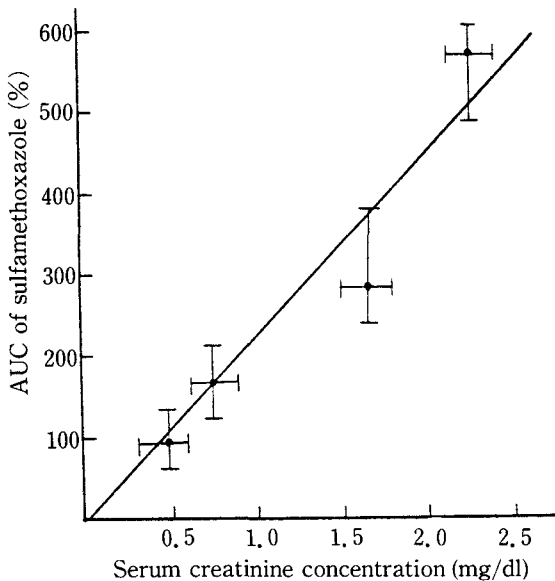


Figure 2—Correlation of serum creatinine concentration and AUC of sulfamethoxazole administered orally in rabbits with folate-induced renal failure.
 $y = 223.88x - 9.70$ ($r = 0.948$)

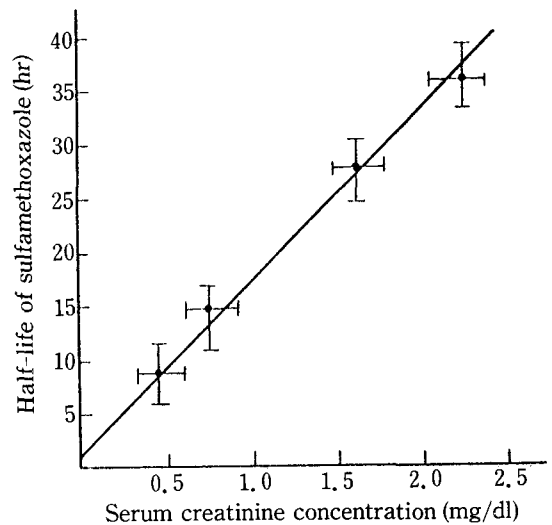


Figure 3—Correlation of serum creatinine concentration and biological half-life of sulfamethoxazole administered orally in rabbits with folate-induced renal failure.
 $y = 14.34x + 2.17$ ($r = 0.997$)

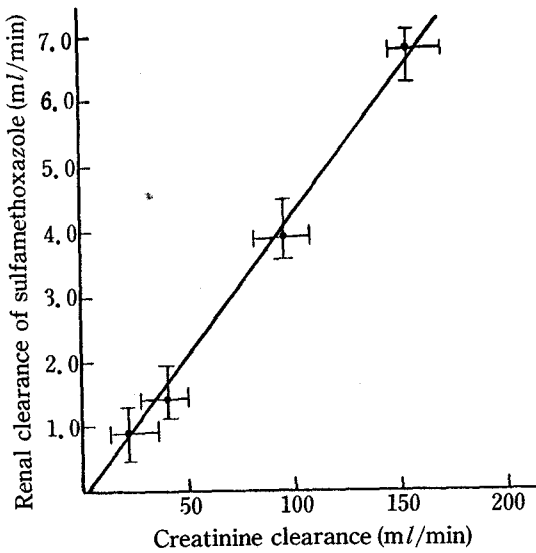


Figure 4—Correlation of creatinine clearance and renal clearance of sulfamethoxazole administered orally in rabbits with folate-induced renal failure.

$$y = 0.04x - 0.38 \quad (r = 0.998)$$

bonate에서의 연구와 Choi 등¹¹⁾의 acetaminophen에서의 연구, Larsson 등¹²⁾의 cimetidine에서의 연구와 Latos 등¹³⁾의 carbenicillin에서의 연구, 그리고 cefazolin 및 cephalosporin 등을 가지고 연구한 Craig 등¹⁴⁾의 보고와 일치하였다.

이상의 결과는 신장장애시 약물의 간대사가 저하된다고 하는 Reidenberg^{15, 16)}의 보고와도 관련이 있을 수 있으나, 여기에서는 신장장애에 의해 요중으로의 배설이 억제되어 체내에 축적된 것으로 사료된다. 이와 같은 약물의 총량(모약물+대사산물)이 체내에 축적되어 모약물의 약리작용이나 치료농도에 어떤 영향을 미칠 것인가는 확실치 않으나, 신장장애시 설파메톡사졸의 약물 투여는 신중을 기하여야 할 것으로 생각되며, 이때 신장 기능을 나타내는 혈장중 creatinine 농도 혹은 creatinine clearance를 이용한 설파메톡사졸의 투여 계획이 성립될 수 있다고 사료된다.

결 론

folate에 의한 실험적 신장장애를 일으킨 토끼

에서 설파메톡사졸을 경구투여한 후의 혈중농도와 요중배설을 약물 동태학적으로 비교 검토한 결과는 다음과 같다.

1. 설파메톡사졸의 혈중농도, AUC 및 생물학적 반감기는 정상상태에 비해서 유의성 있게 증가되었고, 설파메톡사졸의 요중배설은 정상상태에 비해서 유의성 있게 억제되었다.

2. 혈장중 creatinine 농도와 설파메톡사졸의 AUC, 생물학적 반감기, 그리고 creatinine clearance와 설파메톡사졸의 renal clearance 간에는 직선적인 상관관계가 성립되었다.

3. 이상에서 주로 간장의 대사를 받는 약물이라 하더라도 그 대사 산물이 신장을 통해서 배설되는 경우에는 신장장애에 의해 약물의 체내 동태가 많은 영향을 받으므로 약물의 독성 및 부작용의 방지와 안전한 치료 조절을 위해 투여 계획의 수정이 요구되며, pharmacokinetic parameter로부터 투여 계획의 한 지표로 혈장중 creatinine 농도 혹은 creatinine clearance를 이용할 수 있다고 사료된다.

문 헌

- 1) J. Fabre and L. Balant, *Clin. Pharmacokinetics*, **1**, 99 (1976)
- 2) P. Sharpstone, *Postgrad. Med. J.*, **45**, 38 (1969)
- 3) H. Nolte and H. Büttner, *Chemotherapy*, **18**, 274 (1973)
- 4) D.E. Schwartz and J. Rieder, *Chemotherapy*, **15**, 337 (1970)
- 5) T. Bergan and E.K. Brodwall, *Chemotherapy*, **17**, 320 (1972)
- 6) L. Dettli and P. Spring, *Int. Congr. Chemother.*, p.641 (1964)
- 7) H. Reber, G. Rutishauser and Thölen, *Int. Congr. Chemother.*, p.648 (1964)
- 8) S.M. Robert and G. Levy, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 363 (1980)
- 9) A.P. Vanpeer, F.M. Belpaire and M.G. Bogaert, *Pharmacol.*, **17**, 307 (1978)
- 10) A.P. Vanpeer, F.M. Belpaire, M.T. Rosset and M.G. Bogaert, *Pharmacol.*, **22**,

- 139 (1981)
- 11) A.P. Vanpeer, F.M. Belpaire and M.G. Bogert, *Pharmacol.*, **22**, 146 (1981)
 - 12) C.K. Shim, Y. Sawada, T. Iga and M. Hanano, *Am. J. Physiol.*, **31**, 227 (1983)
 - 13) C.K. Shim, *Yakhak Hoeji*, **27**, 21 (1983)
 - 14) K.A. Dandekar and H.B. Kostenbauder, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 56 (1977)
 - 15) M.M. Reidenberg, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **20**, 45 (1980)
 - 16) M.M. Reidenberg, *Am. J. Med.*, **62**, 482 (1977)
 - 17) W.M. Bennett, I. Singer and C.H. Coggins, *J.A.M.A.*, **214**, 1468 (1970)
 - 18) J.P. Burm and Y.H. Kim, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **15**, 113 (1985)
 - 19) J.S. Choi and C.K. Lee, *Yakhak Hoeji*, **29**, 216 (1985)
 - 20) T.N. Tozer, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **2**, 13 (1974)
 - 21) L.C. Dettli, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **16**, 274 (1974)
 - 22) A.C. Bratton and E.K. Marshall, *J. Biol. Chem.*, **128**, 537 (1939)
 - 23) U.C. Dubach and P. Schmid, *Klin. Wschr.*, **45**, 621 (1967)
 - 24) Z. Baker and B.F. Miller, *J. Biochem.*, **130**, 393 (1939)
 - 25) R.W. Jelliffe, *Lancet*, **1**, 975 (1971)
 - 26) R.E. Cutler, B.M. Orme, *J.A.M.A.*, **209**, 539 (1969)
 - 27) R.E. Cutler, A.M. Gyseynek, P. Fleet and A.W. Forrey, *J.A.M.A.*, **219**, 1037 (1972)
 - 28) R. Larsson, B. Norlander, G. Bodemar and A. Walan, *Clin. Pharmacokinetics*, **6**, 316 (1981)
 - 29) D.L. Latos, C.S. Bryan and W.J. Stone, *Clin. Pharm. Ther.*, **17**, 692 (1975)
 - 30) W.A. Craig, P.G. Welling, T.C. Jackson and C.M. Kunin, *J. Infect. Dis.*, **128**, 347 (1973)