

Sulphamethomidine 의 젖소에 있어서의 유선과 신장을 통한 배출

서울대학교 농과대학
이 장 낙

덴마크왕립수의과 농과대학
Per Kjærsgaard

I. 緒 論

Sulphaethoxypyridazine, Sulphadimidine 및 Sulfanilamidé (Egetoft and Rasmussen 1963)의, 그리고 Sulpha-chlorpyridazine(Edelbeck-Frederiksen and Rasmussen 1964)의, 또한 Sulphamethylphenazole (Kjærsgaard and Rasmussen 1967)의 유선과 신장을 통한 배출에 관해서는 이미 조사되어 있는바 여기서는 Sulphamethomidine 의 유선과 신장을 통한 배출을 조사하였다. 숄파메토미딘은 사람에게 있어서와 (Shioda et al. 1960; Cooper, Madoff and Weinstein 1962; DiCarlo, Malament, Haynes and Phillips 1963) 실험용 쥐, 집토끼 및 개에 있어서는 (DiCarlo, Malament, Haynes and Phillips 1962) 천천히 배출됨이 밝혀져 있다. 이 실험보고는 젖소에 관한 것이다.

II. 材料 및 方法

1. 유선을 통한 배출

유선을 통한 배출은 체중이 작기 약 300 kg 되는 젖소 5 마리를 사용해서 8 번에 걸쳐 실험하였다. 실험에 사용한 젖소의 수방은 모두 임상상으로 건전했으며 젖분비량은 하루에 한마리당 2-7 kg 이었다. 숄파메토미딘은 정맥내로 또는 경구적으로 혹은 정맥내 주사법과 경구적투여법을 연합해서 투여했으며 1 회용량은 체중 매 kg 당 60 mg 이었다. 숄파메토미딘의 단 1 회정맥내투여 실험에 있어서는 혈액표본과 유즙표본을 투약후 처음 6 시간 동안은 매 시간 마다 그리고 그 다음날부터는 매일 오전과 오후에 채취하였다. 단 1 회경구적투여 실험에 있어서는 혈액표본과 유즙표본을 투약후 12 시간 동안은

매 시간 마다 그리고 그 다음날부터는 오전과 오후에 채취하였다. 투약후 24 시간의 사이를 두고 반복하면서 실험하였을 경우에는 혈액표본과 유즙표본의 채취를 초경 맥내주사 후 1 시간과 6 시간 만에 그리고 그후 3 일간은 경구적투여 후 자기 1, 6, 8, 10 및 12 시간이 지났을 때에 그리고 또한 그 다음날 부터는 오전과 오후에 또는 오전에 한번만 실시하였다.

2. 신장을 통한 배출

신장을 통한 배출은 젖소 3 마리를 사용하여 4 번에 걸쳐 실험하였다. 실험이 끝나고서 실험에 사용하였던 젖소들 도살하였을 때 그 신장은 정상상태이었다.

숄파메토미딘은 왼쪽경정맥에 삽입한 카테테르를 통해서 정맥내로 투여하였다(Roberts and Dye 1951). 시초부터는 10% 수용액을 사용했으며 그 용량은 실험한 때 마다 조금씩 달리 했다. 숄파메토미딘의 신장농도를 계속유지하기 위해서는 0.15~0.7% 용액을 매분 3 ml 의 속도로 계속주입하였다.

신세뇨관을 통한 배출을 막기 위해서는 시초에 더오돈 diodone (Diodonum NFN)의 50% 용액 50 ml 를 주입했고 이어서 더오돈의 25% 용액을 매분 3 ml 의 비율로 계속주입했다(Poulsen 1956). 이와 같은 투여와 용량은 젖소에 있어서의 신세뇨관을 통한 배출을 효과적으로 막을 수 있을 것임이 밝혀진바 있다.

혈액표본은 오른쪽 경정맥에 삽입한 카뉴레(Braunüle 2R)를 통해서 채취했다. 뇨표본은 20 분 마다 반분카테르(Rüsch nr. 2)를 사용해서 얻었다. 각회 실험에 있어서 숄폰아미드의 농도와 크레아티닌의 농도를 측정하기 위해서 혈액표본을 8 차례 뇨표본을 6 차례 채취했다.

덴마크 정부위무부의 후원을 받아 1966 년 10 월부터 1967 년 8 월에 걸쳐 덴마크 코펜하겐 소재의 왕립수의과농과대학 약리학독물학교실에서 실험하고 그 결과를 "Nordisk Veterinær Medicin" vol. 19, 1967 에 영문으로 투고한 적이 있는바 이 논문은 그 투고내용을 번역한 것이다.

실험에 사용한 숄파메토미딘 Sulphamethomidine = Sulfametomidinum (NFN) = 6-methoxy-2-methyl-4-sulfanilamidopyrimidin (Deposulf®)는 코펜하겐 소재의 Alfred Benzon 제약회사에서 제공된 것이다.

신사구석여 파비올은 체내에서 생성되는 크레아티닌을 측정하는 방법(Poulsen 1965)을 통해서 계산했다. 뇨, 유즙 및 혈장 안에 존재하는 술폰아미드는 Bratton and Marshall 방법(1939)으로 그리고 유즙의 경우는 Rasmussen 씨 수정법으로 측정했다. 유즙, 혈액 및 뇨의 pH는 포본채취지후에 37°C로 유지되어있는 미세유리전극을 사용해서 전위차계적으로 측정했다. 술폰아미드의 혈장담백질과의 결합은 셀로판막을 사용한 한외여과에 의해서 측정했다(Poulsen 1965).

I. 實驗成績

1. 혈장, 혈장한외여과액 및 유즙의 술폰아미드농도

단 1회 정맥내 주사. 그림 1은 단 1회정맥내주사에 서 얻은 결과를 보여준다. 주사후 1시간만에 이루어진 非 아세틸화술폰아미드의 혈장내 농도는 315 $\mu\text{g/ml}$ 이었고 6시간 후의 것은 193 $\mu\text{g/ml}$ 그리고 24시간 후인 것은 67 $\mu\text{g/ml}$ 이었다.

혈장 안에 존재하는 총 술폰아미드의 평균 81%(79~84%)가 혈장담백질과 결합했다. 혈장한외여과액에 존재하는 술폰아미드의 농도는 그림 1의 그래프에 그려져 있다. 이그래프에서 술폰아미드의 농도가 유즙 안에서는 낮음을 알 수 있다.

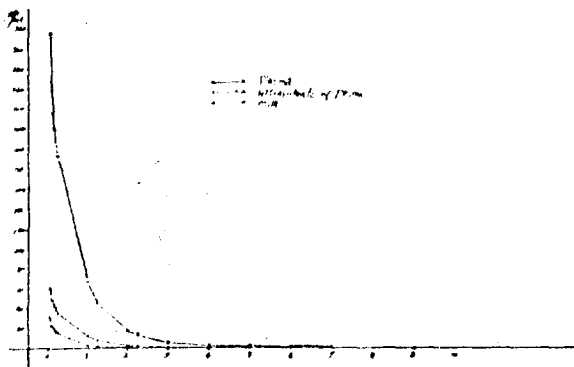


Fig. 1. Concentrations of non-acetylated sulphamethomidine in plasma, plasma ultrafiltrate, and milk after a single intravenous injection of 60 mg./kg. body weight.

이 실험에 있어서는 미량의 술폰아미드를 혈장안에서 투약후 9일에 이르기까지 찾아볼수 있었으며 유즙안으로의 술폰아미드의 배출은 투약후 5일만에 그쳤다.

단 1회경구적투여.

단 1회경구적투여를 통해서 얻은 결과는 그림 2와 같다. 투약후 1시간이 지났을 때의 혈장내 非아세틸화술폰아미드 농도는 60 $\mu\text{g/ml}$ 이었으며 최고농도는 투약후 7~10시간만에 이루어졌다. 24시간후에 있어서의 농도는 64 $\mu\text{g/ml}$ 이었다.

혈장 안에 존재하는 총술폰아미드의 약 90%가 혈장 담백질과 결합하였다.

혈장한외여과액 안에서의 술폰아미드농도는 그림 2와 같다. 그림 2에는 또한 유즙 안에서의 낮은 농도도 나

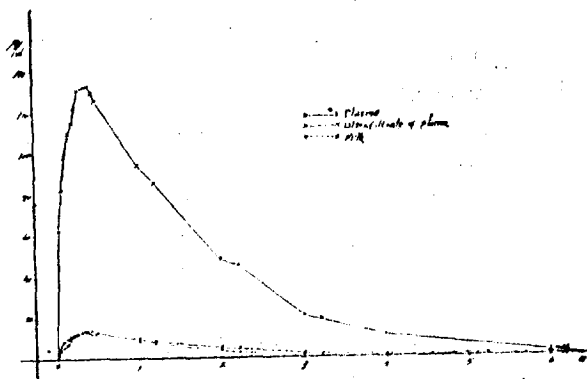


Fig. 2. Concentrations of non-acetylated sulphamethomidine in plasma, plasma ultrafiltrate, and milk after a single oral dose of 60 mg./kg. body weight.

나 있다. 이 실험에 있어서는 유즙 안으로의 배출은 투약 후 7일만에 그쳤으며 혈장 안에서는 미량이 투약 후 11일이 지날 때까지 검출되었다.

반복투여.

위에 적은 두가지 투약경로를 연합해서 실시하여보았다. 시초에 한번 정맥내로 주사하고 이어서 각기 24시간의 사이를 두고 3번 경구적으로 투여했다. 이와같은 반복투약의 결과는 그림 3과 같다. 그림 3에서 시초에

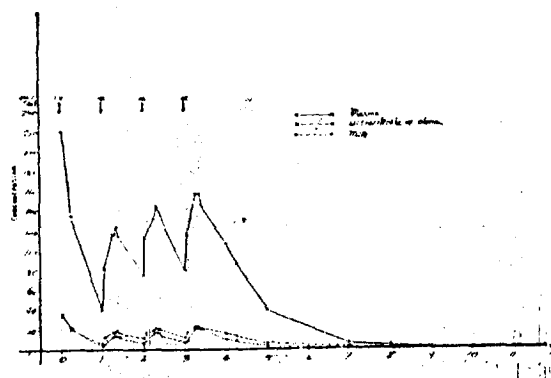


Fig. 3. Concentration of non-acetylated sulphamethomidine in plasma and milk after a single intravenous and three peroral administrations.

이루어진 높은 농도는 시초투약후 처음 24시간동안에 40 $\mu\text{g/ml}$ 로 줄어든것을 그리고 그후의 3번 경구적투여를 통해 3번에 걸쳐 123~156 $\mu\text{g/ml}$ 최고농도를 이루었음을 보여주고 있다. 3번의 경구적투여후 각기 24시간이 지났을 때의 농도는 76~108 $\mu\text{g/ml}$ 이었다. 유즙안의 술폰아미드농도는 매우 낮았다. 혈장 안에서는 최

중 무약후 11일이 지났을 때까지 그리고 유즙 안에서는 최종 무약후 7일이 지났을 때까지 각각 슬폰아미드를 검출할 수 있었다.

체중 매 kg 당 60 mg 비율의 경구적용량을 반복한 모든 실험관찰에 있어서 혈장안의 슬폰아미드농도는 속적으로 인해서 차차 높아짐이 관찰되었다.

2. 腎臟淨化値

표 1은 모든 실험에 있어서의 非아세틸화슬폰아미드 및 크레아티닌에 대한 신장정화치의 평균치를 보여준다. 혈장내 슬파메토미딘에 대한 정화치는 크레아티닌에 대한 정화치의 단지 약 10%에 지나지 않았다. 이 사실은 높은 용의 재흡수를 가리키고 있다. 표 1의 곁항에 기재되어있는 혈장환외여과액내 슬파메토미딘에 대한정화치와 크레아티닌에 대한 정화치의 비율(1.0 이하)도 역시 재흡수를 가리키고 있으며 이들 숫자는 그 비율은 혈장환외여과액내 슬파메토미딘농도에 달려있음을 보여주고 있다. 농도가 보다 높아질때 비율은 낮아진다. 이 사실은 신장의 경화 부담이 커짐에 따라 자체저하의 현상이 일어남을 가리키고 있다.

표 2에는 디오돈으로써 신세뇨관을 통한 배출을 막고서 실험했던 한 예의 결과이다. 그 결과는 디오돈으로써 신세뇨관을 통한 배출을 막았을 때는 슬파메토미딘의 배설이 36% 줄어들음을 증명하고 있다. 4차에 실험한 중 3차례 경우에 있어서 슬파메토미딘의 배설이 평균 39%(31~51%) 줄어들어 관찰되었으나 1차례 경우에 있어서는 아무런 감소도 밝혀낼 수 없었다.

모든 실험관찰에 있어서 노안에 존재하는 총 슬폰아미드의 34%(17~57%)가 아세틸화 되어 있었고 혈장안에서의 경우는 단지 5%(2~9%)가 아세틸화되어 있었다.

IV. 考 察

슬파메토미딘은 대부분(80~90%)이 혈장담백질과 결합함을 보여주고 있다. 이 결과는 사람과(Dicarlio et al. 1963) 실험용쥐에 (Dicarlo et al. 1962) 있어서의 결과와 일치한다. 몇몇 학자는 혈장안에서 혈장담백질과 결합하지않은 슬폰아미드 만이 치료학적 효력이 있다고 말하고있다(Davis 1942, 1943; Anton 1960; Krüger-Thiemer 1960; Newbould and Kilpatrick 1960; Krüger-Thiemer, Wempe and Tüpfel 1965). 그러므로 어떤 슬폰아미드제의 치료효과를 평가하기 위해서는 이 혈장담백질과 결합하지 않는 부분의 농도를 알 것이 꼭 필요하다. 실험결과는 혈장안에서의 슬파메토미딘의 높은 농도는 정맥내주사를 통해서도 물론 경구적투여를 통해서도 얻을 수 있기는 하나 혈장담백질과의 높은 용의 결합으로 말미암아 혈장환외여과액안에서의 농도는 낮을

을 보여주고 있다. Rasmussen (1958, 1966)의 보고에 의하면 슬폰아미드제의 담백질과 결합하지 않는 부분과 이온화하지않은 부분만이 유선의 상피를 통과할 수 있다고 한다. 따라서 대부분이 혈장담백질과 결합하는데는 pK_a -치가 6.95 인 슬파메토미딘을 유즙안으로는 소량이 배출될 것이 예상된다. 이 사실은 그림 1, 2 및 3에서 확인할 수 있으며 각실험관찰에 있어서 치료학적으로 중요한 농도가 유즙 안에서는 결코 이루어진적이 없다. Dicarlo 等 (1962)은 슬파메토미딘의 물리화학적 성질은 역시 이 약의 체조직안에서의 분배에 영향을 미친다는 것을 밝히기는 했으며 체조직 안에서 낮은 농도의 슬파메토미딘을 발견했을 따름이다. 따라서 이들은 체조직에 결합하는 정도는 무시해도 좋다고 생각했었다.

체중 매 kg 당 60 mg 비율의 용량을 투여한 후에 이루어지는 혈장내농도는 천천히 내리되 특히 혈장내농도가 치료학적으로 효력이 없을 정도로 내리났을 때에 그리하다. 이와 같은 느린 배출은 슬파메토미딘의 신장을 통한 배출로써 설명할 수 있다. 슬파메토미딘의 신장을 통한 배출은 신사구체에서의 여과와, 매우 높은 용의 재흡수와 그리고 세뇨관에서의 단지 소량만의 배출에 의해서 이루어지는 것 같다. 신세뇨관에서의 이와같은 배출은 혈장안에서 슬파메토미딘의 농도가 높아짐에 따라 슬폰아미드정화치가 줄어지는 사실(표 1)에 의해서 그리고 또한 디오돈으로써 신세뇨관을 막았을 때 슬폰아미드정화치가 낮아지는 사실(표 2)에 의해서 쉽게 알 수 있다. 이러한 까닭으로 슬파메토미딘은 것소에 있어서 이른바 "세가지 계통"에 의해서 배출되는 의약품에 속한다(Barclay, Cooke and Kenney 1947). 즉 신사구체에서의 여과, 신세뇨관에서의 여과, 신세뇨관에서의 재흡수의 세가지 요소가 모두 신장의 배설기전에 관련을 가지고 있는 것이다. 슬파미딘(Poulsen 1956, 1959)과 슬파메틸페나졸(Kjarsgaard and Rasmussen 1967)도 것소에 있어서 동일한 방식으로 배출된다는 것이 밝혀져 있다.

V. 結 論

슬파메토미딘을 것소에 대해서 정맥내주사 또는 경구적으로 혹은 정맥내주사와 경구적투여의 두가지 무약방법을 연합해서 투여하면서 슬파메토미딘의 것소에 있어서의 유선을 통한 배출을 조사하였다. 슬파메토미딘은 80~90%가 혈장담백질과 결합하였다. 체중 매 kg 당 60 mg. 비율의 투여량에 있어서 최고혈중농도는 경구적투여후 7~10 시간 만에 이루어졌다. 혈장내의 슬파메토미딘농도는 경구적투여와 정맥내주사의 양을 경우에 있어서 천천히 떨어졌다(그림 1, 2 및 3).

슬파메토미딘의 유즙내농도는 매우 낮으며 그리고 슬

술파메토미딘의 유습으로의 배출은 단 1회 경구적투여 후는 7일만에 단 1회정맥내주사 후는 5일만에 끝났다. 그러나 혈장내에서는 술파메토미딘을 단 1회 경구적투여의 경우는 11일만에 걸쳐서 단 1회정맥내주사의 경우는 7일만에 걸쳐 검출할 수 있었다.

한편 술파메토미딘을 정소에 대해서 정맥내로 계속주입하면서 술파메토미딘의 정소에 있어서의 신장을 통한

배출을 관찰하였다. 배출비율은 자체저하의 현상에 따라 달라진다. (표 1) 디오돈으로써 신세뇨관분비를 막았을 때는 술파메토미딘의 배출량이 줄어들었다. 술파메토미딘의 정소에 있어서의 신장을 통한 배출은 신사구체에서의 여과와 신세뇨관에서의 소량의 배출과 그리고 신세뇨관에서의 다량의 재흡수에 의해서 이루어진다.

Table 1. The mean values of three observations in each experiment of sulphamethomidine clearance

Cow No.	1 9 3 4	1 9 3 2	1 9 3 8	1 9 3 4
Sulphamethomidine(μ g/ml) in Plasma	44	157	180	236
Ultrafiltrate of plasma	5	25	39	47
Creatine (μ g/ml) in plasma	17	16	16	18
Clearance ml/min/100kg. b.wt. sulphamethomidine Plasma	14	12	16	8
Ultrafiltrate of plasma	126	76	72	42
Creatinine	143	120	141	97
Ratio: Clearance of sulphmethomidine Plasma creatinine clearance	0.10	0.10	0.11	0.09
Ratio: Clearance of sulphmethomidine Ultrafiltrate of plasma/ Creatinine clearance	0.87	0.63	0.52	0.45

Table 2. Clearance of sulfamethomidine in a cow during Diodone blockade

Observation no.	Concentration of sulfmethomidine in plasma μ g/ml	Clearance ml/min./100 kg b. wt.			Ratio S.U./Cr.
		Sulfamethomidine plasma Ultrafiltrate of plasma(S.U.)	Creatinine (Cr.)		
1	160	12	73	116	0.63
2	158	12	74	119	0.62
3	153	13	80	125	0.64
Diodone					
4	145	7	43	119	0.37
5	143	8	49	114	0.43
6	140	9	54	130	0.42

VI. 參 考 文 獻

Anton, A.H.: The relation between the binding of sulphonamides to albumin and their antibacterial efficiency. *J. Pharmacol. exper. Ther.* 1960, 129, 282-920.

Barday, J.A., W.T. Cooke and R.A. Kenney: Evidence for a three-component system of renal excretion. *Acta med. scandinav.* 1947, 128, 500-508.

Bratton, A.C. and E. Kl Marshall: A new coupling component for sulfanilamide determination. *J. Biol.*

Chem. 1939, 128, 537-550.

Cooper, L.Z., M.A. Madoff and L. Weinstein: Absorption and excretion of sulfamethomidine, A "Long-Acting" sulfonamide. *Antibiotics Chemother.* 1962, 12, 619-629.

Davis, B.D.: Binding of sulphonamides by plasma proteins. *Science* 1942, 95, 78.

Davis, B.D.: The binding of sulphonamide drugs by plasma proteins. A factor in determining the distribution of drugs in the body. *J. Clin. Invest.* 1943, 22, 753-762.

- DiCarlo, F.J., S.G. Malament, L.J. Haynes and G.E. Phillips: Metabolism and binding of N'-(2-Methyl-methoxy-4-pyrimidinyl) sulfanilamide (Sulfamethomidine) in the rat, the rabbit, and the dog. *Toxic. appl. Pharmacol.* 1962, 4, 475-488.
- DiCarlo, F.J., S.G. Malament, L.J. Haynes and G.E. Phillips: Metabolism and binding of N'-(2-methyl-6-methoxy-4-pyrimidinyl) sulfanilamide (Sulfamethomidine) in man. *Toxic. appl. Pharmacol.* 1963, 5, 61-70.
- Edelbeck-Frederikseen, M.J. and Folke Rasmussen: Mammar or renal Ekskretion of sulfachlorpyridazin hos koer. *Nord. Vet. Med.* 1964, 16, 632-642.
- Egetoft, V. and Folke Rasmussen: Mammar ekskretion of sulfathiazol, sulfadimidin of sulfanilamid, samt sulfonamidbehandlingsens effekt pa vomfloraens aktivitet. *Nord. Vet. -Med.* 1963, 15, 313-331.
- Kjærsgaard, P. and Folke Rasmussen: Mammar og renal ekskretion af sulfa-methylphenazol hos koer. *Nord. Vet. -Med.* 1967, 19, 1-10.
- Krüger-Thiemer, E.: Dosage schedule and pharmacokinetics in chemotherapy. *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Edn.* 1960, 49, 311-313.
- Krüger-Thiemer, E.: Funktionale Beziehungen zwischen den Pharmakokinetischen Eigenschaften und der Dosierung von Chemotherapeutica. *Klin. Wschr.* 1960, 38, 514-520.
- Krüger-Thiemer, E., E. Wempe and M. Töper: Die antibakterielle Wirkung des nicht eiweisgebundenen Anteils der Sulfanilamide in menschlichen Plasmaserum. *Arzneimitt. Forsch.* 1965, 15, 1309-1317.
- Newbould, B.B. and R. Kilpatrick: Long acting sulfonamides and protein binding. *Lancet* 1960, 71, 368-369.
- Poulsen, E.: Renale clearanceunde sogelser hos koer. *Acta pharm. Scand.* 1965, pp. 22, 42, 51, 66 og 79.
- Poulsen, E.: Renale Ekskretion von Sulfathiazol und Sulfamethazin (Sulfadimidinum) bei Kühen. *Nord. Vet. -Med.* 1959, 16, 127-137.
- Rasmussen, Folke: Mammary excretion of sulphonamide. *Acta pharm. Scand.* 1958, 15, 139-148.
- Rasmussen, Folke: Studies on the mammary excretion and absorption of drugs. *Copenhagen. Acta Pharm.* 1966.
- Roberts, S.J. and J.A. Dye: The treatment of acetonaemia in cattle by continual intravenous injection of glucose. *Cornell Vet.* 1951, 41, 3.
- Shioda, K. et al.: Blood concentration, excretion and antibacterial activity of sulfamethomidine. *Jap. J. Clin. Exp. Med.* 1960, 10, 1487-1488.

Mammary and renal excretion of sulphamethomidine in cows.

Jang-nag Lee

*Dept. of Veterinary Medicine, College of Agriculture
Seoul National University, Seoul, Korea*

Per Kjærsgaard

*Dept. of Pharmacology and Toxicology, Royal Veterinary
and Agricultural College, Copenhagen, Denmark*

The mammary excretion of sulphamethomidine after intravenous and/or oral administration was investigated in cows. The results show that sulphamethomidine is bound to plasma proteins to a great extent (80~90%). At a dosage of 60 mg./kg. maximal concentration in plasma of this sulphonamide was reached 7-10 hours after oral dosing. The sulphonamide concentration in plasma slowly declined after both oral and intravenous administration (fig. 1, 2, and 3). The concentration of sulphonamide in milk was very low and the excretion was completed in 7 days after a single oral dose and 5 days after intravenous injection while in the case of blood plasma it was 11 and 7 days, respectively. In addition, the renal excretion of sulphamethomidine was investigated while under continuous intravenous intravenous infusion. The excretion ratios varies according to self depression (table. 1). Blockade of the tubular secretion with diodone lowered the excretion of sulphamethomidine. It is concluded that the renal excretion of sulphamethomidine in cows occurs by filtration by slight tubular secretion and also by a high rate of back diffusion.