

副交感神經遮斷性藥物이 Sulfa 劑의 吸收에 미치는 影響에 關한 研究

金 在 完*

Jae Wan Kim: Studies on the Effect of various Parasympatholytic Agents to the Absorption of some Sulfonamides.

(Received Feb. 10, 1968)

Comparative studies were made on some sulfonamides, used individually and combined with parasympatholytic agents as regards (1) the absorption rate through isolated rat small intestine (*in vitro*), (2) the absorption rate through rat small intestine (*in vivo*), and (3) the blood concentration of sulfonamides were examined by its oral administration with each combined drug to rabbits, and the following effects were found, parasympatholytic agents inhibit the absorption of sulfonamides from the small intestinal tract.

Comparison of the inhibitive efficiency of parasympatholytic agents is as follows: oxazepam, oxyphencyclimine hydrochloride, probantheline bromide, atropine sulfate (The examples are from the weakest to the strongest).

Decrement of the absorption rate of sulfonamides is as follows: sulfadiazine, sulfathiazole, sulfamethoxypyridazine, sulfadimethoxine, sulfamerazine, sulfamethazine (The examples are from the strongest to the weakest).

Additionally, it is assumed that if the combined drugs were absorbed from the small intestine in the original form, those inhibitive effects should be best regarding to their sulfonamide per parasympatholytic agent combined rate "25 : 1" than to their any other rates.

* Department of Pharmacy, Duk-Sung Womens College.

緒 論

醫藥品の經口投與時の治療效果는 局所治療劑 및 腸內消毒劑를 除外하고는 모두 吸收되어 作用部位에 到達해야만 그 效力을 發生하게 되는 것으로 藥物效果의 첫 段階는 藥物의 吸收에 있으며, 그 效果의 先決條件은 有效血中濃度の 維持와 排泄速度에 依하여 左右된다. 따라서 優秀한 作用을 試驗管內에서 하는 藥物도 適切한 吸收作用이 缺如되면 優秀藥物로 應用될 수는 없는 것이다. 이와 같은 見地에서 일찍이 L. Karel(1948)等은^{1,2} 藥物吸收의 意義에 着眼하여 胃內에서의 吸收를 研究한 바 있다. 그 後 藥物吸收의 研究는 吸收速度의 測定 및 吸收過程의 動力學의 研究의 方向으로 發展하였다. 그리하여 最近의 吸收에 關한 研究는 多方面에서 여러가지 方法으로 이루어지고 있으며, *in vitro* 또는 *in vivo*의 方法으로 分類檢討되고 있다.

한편 醫藥品の 吸收過程은 藥物의 分子構造에 依하여서도 左右되는 것이나 投與時の 藥物의 性狀, 劑型等에 依하여서도 影響을 받게 되는 것이다. 그리하여 從來의 藥劑學의 研究는 醫藥品の 劑型中心의 研究가 많았으나 새로운 醫藥品吸收研究의 發展으로 因하여 生物藥劑學의 研究의 方向으로 發展開拓되어 가고 있다.

醫藥品の 吸收 및 排泄에 關한 生物藥劑學의 研究中 sulfa 劑에 關한 研究를 管見하여 보면 掛見 및 Anton 等³⁻⁵에 依하여 生物的 半減期가 究明되었고 Goldbaum 等⁶에 依하여 體內殘留率과 時間과의 關係가 研究되었으며, Davis 等⁴⁻¹⁰에 依하여 吸收된 sulfa 劑의 血中蛋白質과의 關係等이 研究究明된 바 있다.

이와 같이 單獨 sulfa 劑 또는 各種界面活性劑와의 配合投與時の 吸收 및 排泄에 關한 研究는 細部에 이르기까지 詳細히 研究發展되고 있음에 反하여 다른 配合藥物의 配合投與에 關한 研究는 一部 界面活性劑를 配合하였을 때의 研究가 N.K. Palel 및 掛見 等に 依하여 되었을 뿐이다.

여기에 있어서 우리나라와 같이 植物性榮養物을 主食으로 하는 環境條件에 있는 社會에서의 消化器系統의 疾患의 大部分은 胃酸過多分泌에 起因되는 副交感神經興奮性疾患인 것으로 이와 같은 條件下에서의 各種 sulfa 劑의 投與는 副交感神經遮斷性藥物과 sulfa 劑의 併用 또는 配合投與가 不可避한 境遇가 많다 하겠다.

이와 같은 境遇를豫想한 本研究는 이들 醫藥品の 配合投與時에 吸收抑制 및 排泄促進으로 因한 生物藥劑學의 配合禁忌面에서도 그 意義가 클 것을 期待하여 副交感神經遮斷性藥物을 그 作用面에서 區分하고, 이와 配合使用의 可能性이 많은 sulfa 劑를 化學構造, 吸收 및 作用의 持續性에 依하여 區分하여 *in vitro* 및 *in vivo*에서 研究한 結果 이에 對한 知見을 얻었기에 이를 報告하는 바이다.

實 驗

1. 試 藥

- ① Ammonium sulfamate (E. Merck. A.G. Darnstadt, Germany).
- ② N-(1-naphthyl)-ethylendiamine dihydrochloride (E. Merck. A.G. Darnstadt, Germany).
- ③ Absolute ethyl alcohol (E. Merck. A.G. Darnstadt, Germany).

- ④ Sulfadiazine (Lederle Lab. Div. American Cyanamid Co., N. Y., U. S. A.).
 ⑤ Sulfathiazole (Lederle Lab. Div. American Cyanamid Co., N.Y., U. S. A.).
 ⑥ Sulfamerazine (Lederle Lab. Div. American Cyanamid Co., N.Y., U. S. A.).
 ⑦ Sulfamethazine (Lederle Lab. Div. American Cyanamid Co., N.Y., U. S. A.).
 ⑧ Sulfamethoxyypyridazine (Lerdrele Lab. Div. American Cyanamid Co., N.Y., U. S. A.).
 ⑨ Sulfadimethoxine (Lerdrele Lab. Div. American Cyanamid Co., N.Y., U. S. A.).
 ⑩ Oxyphencyclimine hydrochloride (Chas. Pfizer & Co. inc., New York N.Y., U.S.A.).
 ⑪ Probantheline bromide (Chas. Pfizer & Co. inc., New York N.Y., U. S. A.).
 ⑫ Atropine sulfate (E. Merck. A.G. Darnstadt, Germany).
 ⑬ 7-Choro,-1, 3-dihydroxy-5-phenyl-2 H-,1, 4-benzodiazepin-2-one (Wyeth Co., U.S. A.).
 ⑭ Phenol red (E. Merck. A. G. Darnstadt, Germany).

2. **Perfusion solution**— Perfusion solution (pH. 6.0~6.4)은 新鮮한것을 使用直前に KH_2PO_4 : 9.2 gm., Na_2HPO_3 : 4.4 gm., NaCl : 5.0 gm., Phenol red: 100 mg., 를 蒸溜水에 溶解시켜서 全量 1000 ml. 로하여 調製使用하였다.

3. 實驗方法

1) *in vitro* 에서의 實驗(circulation method)

Rat(白鼠) 生後 90 日이된 體重 約 200 gm. 前後의 雄鼠를 實驗時와 同一한 條件下에서 飼料를 自由로히 制限없이 2 週日間 飼育하고 實驗實施 24 時間前부터 絶食(이때에 飲料水만은 充分히 繼續供給함)시킨 後 25% pentobarbital sodium 溶液 0.5 ml./100 gm.를 腹腔內에 注射하여 麻醉시킨다.

麻醉가 完全히 된것을 確認한다음 腹腔의 正中線에서 開腹, 胃直下の 12 指腸部位로부터 小腸 15 cm를 摘出하여 0.9% 生理食鹽水로 洗滌하고 前記 perfusion solution 을 使用하여 serosal solution 과 mucosal solution 을 만들어 Wiseman 裝置에 裝置하고 Schanker 氏法¹⁷⁾에 依하여 還流試驗하였다.

試料는 還流始發點에서 serosal solution 0.5 ml.를 取하여 初回로하여 每 15 分마다 0.5 ml. 짝을 取하여 比色定量하였다.

定量은 試料 0.5 ml.를 20 ml.의 measuring flask 에 取하고 여기에 0.1 N- Na_2CO_3 溶液을 注加하여 全量 20 ml.로 한다. 이中 4 ml.를 10 ml.의 Measuring flask 에 取하고(이때에 殘餘部는 Phenol red determination 을 波長 588 μ 에서 하여 水分移行으로 因한 補正에 使用한다), 여기에 4 N-HCl 溶液 1 ml.를 加한다. 또다시 0.2% NaNO_2 溶液 3 滴을 加하여 10 分間放置後, 10% $\text{NH}_4\text{SO}_3\text{NH}_2$ 溶液을 2 滴加하고, H. Nogami 等¹⁸⁾의 方法에 依하여 處理하였다.

이를 比色管에 取하여 波長 553 μ 에서 Spectrophotometer (Spectronic 20)를 使用하여 比色定量하였다.

2) *in vivo* 에서의 實驗

A. Loop's circulation 法

上記 *in vitro* 에서의 處理法과 같은 方法에 依하여 處理된 rat 를 固定臺위에 背位로 固定하고 腹腔正中線을 開腹하여 幽門直下部를 結着시키고, 還流管을 插入(perfusion solution 의 流入部)시키고 送流管의 他端을 大腸直上部位에 結着連結한다. 0.9%의 生理食鹽水로 完全히 腸管을 洗滌한 다음 미리 準備한 perfusion solution 으로 代置하여 還流直前に 0.5 ml. 의 試料를 取하고 每 15 分마다 0.5 ml. 씩 試料를 取하면서 Schanker 氏法¹⁷⁾에 依하여 試驗하였다.

phenol red determination 과 試料의 比色定量法은 上記 *in vitro* 에 準하여 H. Nogami 等¹⁸⁾의 方法에 依하여 測定하였다.

B. 血中濃度測定法

體重 2 kg. 前後의 家兔(雄兔)를 前記 rat 와 같은 條件下에서 2 週日間 飼育하고 試驗前 24 時間부터 絶食(이때에도 飲料水만은 充分히 供給하였음)시키고 尿道用 catheter 을 使用하여 對照群에는 0.1 gm./kg. 의 sulfa 劑만을 投與하고 試驗群에는 同量의 sulfa 劑外에 配合藥物을 配合投與(經口投與)하였다.

이와같이 處理된 家兔의 耳靜脈에서 初回は 30 分後에 그 後부터 每 1 時間마다 0.5 ml. 씩의 採血을 正確히하고 Bratton 等¹⁹⁾의 方法에 依하여 波長 545 m μ 에서 Spectrophotometer (Spectronic 20)를 使用하여 比色定量하였다.

實驗成績 및 考察

本實驗에서 使用한 sulfa 劑 및 配合投與藥物은 다음과 같으며(以下 各種表에서 藥物은 모두 이 略字로 表示함) 그 實驗成績은 다음 各種 Table I 의 같다.

1. 使用藥物

1) Sulfa 劑

- Sulfadiazine (SD)
- Sulfathiazole (ST)
- Sulfamerazine (SR)
- Sulfamethazine (SM)
- Sulfamethoxypyridazine (SP)
- Sulfadimethoxine (SX)

2) 配合投與藥物

- Oxyphencyclimine hydrochloride (Ox)
- Probantheline bromide (Pr)
- Atropine sulfate (At)
- 7-Chloro-1, 3-dihydroxy-5-phenyl-2 H-1, 4-benzodiazepin-2-one(Oxazepam)(Oz)

2. 實驗成績—本實驗結果를 綜合하여 그 成績을 *in vitro* 와 *in vivo* 의 各實驗別로 區分 表示하면 다음과 같다.

1) *in vitro* 에서의 實驗成績

in vitro 에서의 實驗結果를 綜合하여 Table 로 表示하면 다음과 같다(Table I ~ VI).

Table I. Absorption Values¹⁾ of SD *in Vitro*

Time(min.)	SD ²⁾	SD+Oz			SD+Ox			SD+Pr			SD+At		
		a ³⁾	b ⁴⁾	c ⁵⁾	a	b	c	a	b	c	a	b	c
15	4.6*	4.5	4.6	4.5	4.0	3.5	4.8	4.2	3.4	3.9	3.9	3.9	3.5
30	7.4	7.2	7.4	7.2	6.3	4.4	7.0	6.6	4.2	4.6	4.7	4.4	4.4
45	8.1	8.0	8.2	8.0	7.2	7.1	8.1	7.2	7.0	6.4	6.6	5.3	5.3
60	9.3	9.2	9.2	9.0	9.2	8.1	10.1	9.0	7.8	9.2	9.4	6.2	6.1
75	10.6	10.4	10.6	10.2	11.2	10.0	11.0	11.0	10.2	12.0	12.1	7.0	8.8
90	13.3	13.4	13.6	13.6	13.1	11.5	13.8	13.2	11.2	14.2	14.2	7.6	11.9
105	15.0	15.2	15.0	15.2	14.2	13.4	15.8	13.8	13.4	15.8	16.5	8.6	13.2
120	16.2	16.2	16.0	16.0	15.9	14.4	17.9	15.6	14.8	16.0	18.5	9.0	15.8
135	18.7	18.8	18.6	18.4	16.4	16.9	19.5	16.2	16.8	18.8	21.7	10.4	18.5
150	20.2	20.2	20.0	20.2	19.2	17.9	20.9	19.2	17.8	20.4	22.3	11.6	19.0
165	21.6	21.6	21.6	21.4	23.2	19.0	22.0	22.8	19.0	22.0	23.5	13.0	20.6
180	24.0	24.0	23.8	24.0	24.0	20.3	23.7	23.6	20.2	23.8	23.9	15.0	21.9
A.R.		100	99.2	100	100	82.8	97.1	98.3	82.8	99.2	99.2	62.0	89.4

1) Absorption value: Mean value of absorption.

2) Sulfadiazine dose: m Mole gm./a litre of perfusion solution.

3) Combined dose a: m Mole gm. of SD & 1×10^{-1} m Mole gm. of Oz/a liter of perfusion solution.4) Combined dose b: m Mole gm. of SD & 4×10^{-2} m Mole gm. of Oz/a liter of perfusion solution.5) Combined dose c: m Mole gm. of SD & 2×10^{-2} m Mole gm. of Oz/a liter of perfusion solution.

Dosage of the other combined drug: it takes same dose just above 3).

* Unit: $1 \times 10^{-2} \mu$ Mole gm./ml. (perfusion soln.)

A.R.: Absorption rate (percentage, at 180 min.).

Table II. Absorption Values of ST *in Vitro*

Time(min.)	ST	ST+Oz			ST+Ox			ST+Pr			ST+At		
		a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
15	6.0*	6.0	5.8	6.0	4.5	4.5	4.5	4.4	4.4	4.5	6.0	6.0	6.0
30	9.6	9.4	9.2	9.2	7.8	6.4	8.8	7.6	6.4	8.6	8.6	8.6	8.8
45	14.8	14.6	14.8	14.6	10.4	8.8	13.8	10.2	8.6	10.2	13.2	10.2	10.2
60	19.8	20.0	19.8	19.6	13.6	11.2	17.6	13.3	11.2	12.2	17.6	12.4	15.4
75	23.4	23.6	23.4	23.6	16.8	15.2	19.8	16.6	15.0	17.8	22.0	15.2	18.4
90	26.4	26.2	26.4	26.0	19.8	17.8	22.4	19.6	18.2	20.8	25.4	20.0	21.2
105	28.6	28.4	28.4	28.6	22.4	21.2	26.0	22.2	22.0	25.0	28.0	23.0	24.2
120	31.6	31.4	31.4	31.4	26.4	24.0	28.6	25.8	24.8	28.2	31.0	25.6	27.8
135	34.4	33.8	34.2	34.4	30.2	27.6	31.6	29.8	27.6	32.0	33.0	27.8	31.2
150	36.0	35.8	36.2	36.0	32.6	30.8	34.8	32.6	30.6	34.8	35.0	30.2	34.2
165	40.0	40.0	4.00	39.8	34.8	32.5	37.8	34.6	32.2	36.8	37.2	32.5	36.2
180	42.0	41.8	41.6	41.8	37.0	34.0	40.0	37.2	33.4	38.2	39.0	33.0	38.0
A.R.		99.5	99.4	99.5	88.1	81.0	96.7	88.2	79.5	90.9	92.8	78.6	90.5

* Unit: $1 \times 10^{-2} \mu$ Mole gm./ml. (perfusion solution.).

Table III. Absorption Values of SR *in Vitro*

Time (min.)	SR	SR+Oz			SR+Ox			SR+Pr			SR+At		
		a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
15	4.0*	4.0	3.8	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.6	4.0	4.0
30	6.0	5.8	6.0	6.0	4.8	5.6	7.0	6.0	5.6	6.0	6.8	5.6	6.0
45	8.2	8.0	8.0	8.2	6.5	7.8	8.6	7.8	7.8	8.6	8.6	7.4	8.6
60	10.2	10.4	10.2	10.4	8.6	9.8	10.6	9.8	9.8	10.2	10.6	8.6	10.2
75	12.8	12.8	12.6	12.8	10.0	11.4	12.4	11.2	12.2	12.0	12.4	11.2	12.0
90	15.0	15.0	15.0	15.2	12.5	13.6	15.2	14.0	14.2	14.2	14.5	13.4	14.2
105	16.8	16.8	16.4	16.6	15.0	15.5	16.0	15.8	16.6	16.2	15.8	15.4	16.2
120	20.0	20.0	20.0	20.0	17.0	18.0	19.6	17.8	18.6	18.0	17.0	17.4	18.0
135	22.4	22.2	22.4	22.2	19.0	20.0	22.0	20.2	20.6	21.0	18.8	20.0	21.0
150	24.0	24.0	23.8	23.8	20.0	22.0	23.0	22.2	22.0	22.0	20.6	21.8	22.0
165	25.8	25.6	25.6	25.8	22.0	22.4	25.6	23.2	23.0	23.2	22.4	22.2	23.0
180	26.5	26.4	26.4	26.2	25.5	25.2	26.6	25.8	24.8	26.2	25.0	24.4	26.2
A.R.		99.6	99.6	98.9	96.3	95.1	100	97.3	93.8	98.8	94.3	92.1	98.8

* Unit: $1 \times 10^{-2} \mu$ Mole gm./ml.Table IV. Absorption Values of SM *in Vitro*

Time (min.)	SM	SM+Oz			SM+Ox			SM+Pr			SM+At		
		a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
15	4.0*	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
30	6.4	6.2	6.4	6.4	6.0	6.0	6.4	6.0	6.0	6.4	6.4	6.4	6.4
45	9.8	9.8	9.8	9.6	6.4	6.8	7.4	6.2	6.4	8.2	8.2	8.6	8.6
60	12.8	12.6	12.8	12.8	9.2	7.4	8.6	7.8	7.4	10.0	8.8	10.0	10.0
75	13.6	13.8	13.6	13.6	11.2	8.6	10.2	11.2	8.4	11.8	11.2	10.8	12.4
90	14.6	14.4	14.6	14.6	13.8	10.6	12.2	13.8	10.4	14.0	11.8	12.6	14.8
105	16.2	16.0	16.0	18.0	15.6	13.2	13.8	16.2	13.2	16.4	15.0	15.0	16.0
120	18.2	18.0	18.0	19.2	17.2	14.6	15.8	17.4	14.4	17.8	16.4	16.0	17.6
135	19.4	19.2	19.4	20.4	18.2	16.4	16.4	18.2	16.2	18.8	17.4	18.2	18.6
150	20.4	20.4	20.6	21.4	19.6	18.4	17.8	19.8	18.8	20.0	18.2	19.2	20.0
165	21.8	21.6	21.6	12.6	21.6	21.2	20.6	22.0	20.8	22.6	21.2	20.6	22.4
180	23.2	23.0	23.2	23.0	23.1	22.5	22.9	23.0	22.8	23.4	23.0	23.0	23.6
A.R.		99.1	100	99.1	99.5	96.9	98.7	99.1	98.2	100	99.1	99.1	101

* Unit: $1 \times 10^{-2} \mu$ Mole gm./ml.

Table V. Absorption Values of SP *in Vitro*.

Time (min.)	SP	SP+Oz			SP+Ox			SP+Pr			SP+At		
		a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
15	4.5*	4.4	4.0	4.4	4.5	4.0	4.8	4.6	4.0	4.5	4.5	4.0	4.0
30	8.6	8.4	6.4	8.4	8.2	5.6	8.2	8.2	6.2	8.4	8.6	7.8	8.6
46	11.2	11.2	9.8	11.4	9.6	8.6	10.4	8.8	8.0	9.8	9.6	8.6	9.6
60	13.2	13.4	12.8	13.4	10.8	10.8	12.4	11.0	10.6	11.8	11.4	9.8	11.8
75	14.4	14.6	13.6	14.6	13.4	12.6	13.6	13.6	12.4	13.4	13.6	12.0	13.5
90	16.4	16.2	14.6	16.4	15.0	14.2	16.4	15.4	14.0	16.2	15.2	13.8	16.0
105	18.0	18.2	16.8	17.8	16.0	17.2	17.6	16.2	17.0	17.6	17.2	15.6	17.2
120	19.2	19.0	18.8	18.8	19.2	18.4	19.2	19.4	18.2	19.6	18.2	17.6	18.6
135	20.6	20.4	20.2	20.4	20.2	19.0	20.4	20.0	19.0	20.6	19.6	18.2	19.4
150	22.0	22.0	22.0	21.8	21.2	20.2	22.2	21.4	20.0	22.0	20.8	19.8	20.8
165	23.0	23.0	22.8	23.0	22.5	21.2	23.4	22.6	21.0	23.0	22.6	21.6	22.4
180	23.5	23.4	23.2	23.4	23.5	22.3	23.6	23.4	22.2	23.2	23.3	22.0	23.4
A.R.		99.6	93.8	99.6	100	94.9	100	99.6	93.6	98.8	99.1	90.2	99.6

* Unit: $1 \times 10^{-2} \mu$ Mole gm./ml.Table VI. Absorption Values of SX *in Vitro*

Time (min.)	SX	SX+Oz			SX+Ox			SX+Pr			SX+At		
		a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
15	4.5*	4.4	4.4	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.0	4.0	4.0	4.0
30	7.2	7.0	6.8	7.0	7.2	6.0	7.2	7.4	6.2	6.4	6.0	6.0	6.4
45	8.6	8.4	8.4	8.6	8.6	7.6	8.6	8.6	7.6	8.4	7.6	7.6	8.4
60	10.6	10.4	10.6	10.6	1.06	8.6	9.4	10.8	8.8	10.6	9.2	8.6	10.6
75	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	10.4	11.8	12.4	10.4	12.4	11.2	10.8	12.4
90	14.8	14.8	14.8	15.0	14.8	13.2	14.2	14.6	13.0	14.4	13.2	13.2	14.4
105	16.8	16.8	16.8	16.6	16.8	15.2	16.8	16.8	15.0	16.6	15.6	14.6	16.6
120	18.6	18.8	18.6	18.4	17.6	16.8	18.2	17.4	16.8	17.2	17.6	17.2	17.2
135	20.2	20.4	20.2	20.2	19.4	18.2	20.0	19.2	18.6	19.0	19.2	18.6	19.0
150	21.2	21.2	21.2	21.4	21.8	20.0	21.4	21.8	20.6	21.6	20.4	20.4	20.6
165	22.8	22.8	22.6	22.6	22.8	21.4	22.8	22.6	21.6	22.4	22.0	21.4	22.0
180	23.4	23.4	23.2	23.4	23.2	22.9	23.4	23.4	22.8	23.4	23.3	22.2	23.2
A.R.		100	99.1	100	99.1	98.0	100	100	98.0	100	99.6	94.9	99.1

* Unit: $1 \times 10^{-2} \mu$ Mole gm./ml.

2) *in Vivo*에서의 實驗成績

*in Vivo*에서의 實驗結果를 綜合하여 還流法과 血中濃度測定法으로 區分하여 Table로 表示하면 다음과 같다(Table VII~XIII).

(1) Loop 還流法에 依한 實驗成績(Table VII~XII).

Table VII. Observed Values¹⁾ of SD *in Vivo*.

Drug	Time(min.)	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	A.R.
SD ²⁾		35.0*	32.2	28.8	27.6	24.8	22.2	20.2	18.2	17.2	16.2	14.8	13.4	—
SD+Ox ³⁾		35.6	35.0	32.4	29.8	28.7	27.6	25.7	23.8	22.8	21.8	20.4	18.8	78.5
SD+Pr ⁴⁾		35.8	35.0	33.0	31.0	30.4	27.6	26.2	24.6	23.6	22.8	21.8	20.6	72.5
SD+At ⁵⁾		36.4	35.2	33.2	31.2	30.2	29.2	27.8	26.4	24.6	22.8	21.8	21.0	71.4

1) Observed values: Mean Value of determination.

2) Sulfadiazine dose: m Mole gm. of SD/a liter of perfusion solution.

3) Combined dose: m Mole gm. of SD & 4×10^{-2} m Mole gm. of Ox/a liter of perfusion solution.

4), 5): they take some dose just above 3).

* Unit: $1 \times 10^{-2} \mu$ Mole gm./ml. (perfusion solution).

A.R.: Absorption rate (percentage, at 180 min.)

Table VIII. Observed Values of ST *in Vivo*.

Drug	Time(min.)	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	A.R.
ST		33.0*	26.8	23.4	20.0	17.2	14.2	12.0	9.8	8.8	7.0	6.0	5.2	—
ST×Ox		35.8	32.2	29.2	26.4	24.2	20.0	16.4	16.0	14.4	12.8	11.2	10.2	85.6
ST×Pr		36.4	32.8	29.4	26.6	24.2	20.8	16.8	16.0	14.4	13.0	11.8	10.6	84.5
ST×At		36.6	33.0	29.8	26.8	24.8	21.0	17.2	16.4	15.2	14.0	12.6	11.2	82.8

* Unit: $1 \times 10^{-2} \mu$ Mole gm./ml. (perfusion solution).

Table IX. Observed Values of SR *in Vivo*.

Drug	Time(min.)	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	A.R.
SR		36.6*	34.2	31.4	28.2	26.6	24.2	21.2	19.8	18.0	16.4	15.8	14.2	—
SR+Ox		37.8	34.8	32.0	30.0	27.2	24.8	22.2	20.4	18.6	18.2	16.6	15.4	95.3
SR+Pr		37.8	34.8	32.8	30.0	27.4	25.2	22.6	22.0	18.8	18.4	16.8	16.4	91.5
SR+At		37.8	35.4	33.4	30.4	28.8	26.8	23.4	22.4	19.6	19.2	17.8	16.8	89.9

* Unit: $1 \times 10^{-2} \mu$ Mole gm./ml. (perfusion solution).

Table X. Observed Values of SM *in Vivo*.

Drug	Time(min.)	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	A.R.
SM		36.0*	34.2	32.4	30.0	27.8	25.6	23.8	22.2	21.0	19.8	18.6	16.8	—
SM+Ox		36.6	34.0	32.0	30.0	27.8	26.6	24.8	22.8	20.8	19.6	18.6	17.8	95.7
SM+Pr		36.6	34.8	32.4	30.2	28.0	26.8	24.8	22.8	21.8	20.6	19.8	18.0	94.8
SM+At		36.8	34.8	33.0	31.6	29.4	27.4	26.0	24.8	22.8	21.0	19.8	18.6	92.2

* Unit: $1 \times 10^{-2} \mu$ Mole gm./ml. (perfusion solution).

Table II. Observed Values of SX *in Vivo*.

Drug	Time(min.)	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	A.R.
SP		36.2	33.6	31.4	28.8	25.8	23.4	21.6	19.8	17.8	16.8	15.8	14.8	—
SP+Ox		37.2	35.2	33.2	31.0	28.2	26.2	24.8	23.4	21.6	20.6	19.4	17.8	88.1
SP+Pr		37.2	35.4	33.6	31.0	29.0	26.6	24.6	22.8	21.8	20.8	20.0	18.6	84.9
SP+At		37.2	35.6	33.8	32.0	29.4	26.8	25.0	23.0	22.4	21.4	20.8	19.4	81.7

* Unit: 1×10^{-6} Mole gm./ml. (Perfusion solution).

Table III. Observed Values of SX *in Vivo*.

Drug	Time(min.)	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	A.R.
SX		35.6	33.8	31.0	28.2	25.2	23.4	21.6	19.6	18.2	16.4	15.2	14.0	—
SX+Ox		36.8	33.8	31.2	28.6	26.6	24.6	23.0	21.2	20.0	17.8	16.4	15.4	94.6
SX+Pr		36.8	33.8	31.8	29.0	26.8	24.8	23.6	21.4	20.2	18.6	17.4	16.0	92.3
SX+At		36.8	33.8	32.0	29.8	27.4	25.8	24.0	22.2	20.6	19.0	17.8	16.4	90.8

* Unit: 1×10^{-2} μ Mole gm./ ml. (Perfusion solution).

(2) 血中濃度測定法에 의한 實驗成績 (Table III).

Table III. Determination Values of Sulfonamides Concentration in Rabbit Blood.

Drug	Time(min.)	30	60	120	180	240	300	360	A.R.
SD		10.8*	17.6	28.6	30.0	22.2	18.2	16.2	100
SD+Ox		7.6	13.4	19.8	22.8	18.8	15.6	14.2	76.0
SD+Pr		7.6	13.2	19.8	22.8	18.8	15.4	13.8	76.0
SD+At		7.4	10.4	18.2	20.2	18.4	15.4	13.8	66.7
ST		16.2	23.4	30.0	28.2	18.2	16.2	14.2	100
ST+Ox		6.6	13.0	17.8	18.8	17.6	15.6	14.2	66.7
ST+Pr		6.6	12.8	17.6	18.4	17.4	15.2	14.2	65.0
ST+At		6.4	12.8	17.2	17.8	17.2	15.0	14.2	60.1
SR		8.6	14.6	20.8	24.4	18.6	17.4	16.4	100
SR+Ox		7.4	11.6	18.2	19.8	18.4	17.2	16.2	81.1
SR+Pr		7.4	11.4	18.0	19.4	18.2	17.0	16.2	79.5
SR+At		7.5	11.4	18.0	19.4	18.2	17.0	16.0	79.5
SM		8.8	14.6	18.6	16.2	13.2	12.4	11.8	100
SM+Ox		8.8	13.4	17.8	15.4	13.0	12.2	11.6	95.0
SM+Pr		8.6	13.4	17.6	15.2	13.0	12.2	11.6	93.8
SM+At		8.6	13.2	17.4	15.0	12.8	11.8	11.6	92.5
SP		7.2	12.8	27.2	29.8	22.6	20.2	20.0	100
SP+Ox		6.4	12.2	18.2	21.8	21.2	20.0	20.0	73.4
SP+Pr		6.4	12.0	17.8	20.8	20.6	19.8	19.6	69.0
SP+At		6.2	12.0	16.8	18.6	17.8	16.8	16.6	62.8
SX		7.8	12.8	18.2	19.6	24.0	26.8	25.8	100
SX+Ox		5.8	9.6	14.2	14.8	18.2	18.8	19.8	75.2

SX+Pr	5.8	9.6	14.0	14.6	18.0	18.6	19.4	74.5
SX+At	5.4	9.4	13.4	14.6	18.0	18.4	19.2	74.5

* Unit: $1 \times 10^{-2} \mu$ Mole gm./ml. (Rabbit Blood).
 A.R.: Absorption rate (percentage, at 180 min.)

3. 考察—以上實驗結果를 *in vitro* 와 *in vivo* 로 區分하여 그 吸收速度를 比較圖示하면 다음과 같다.

1) *in vitro* 에서의 吸收速度에 對한 效果

in vivo 에서의 吸收速度를 測定하는 實驗은 摘出 rat 小腸의 吸收力 및 透過性을 物理化學

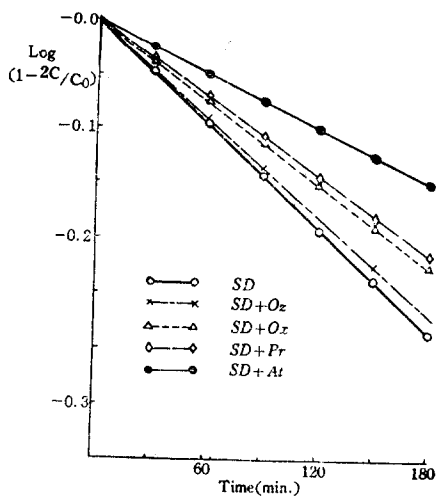


Fig. 1. Calculated curves of SD and combined effects (*in vitro*).

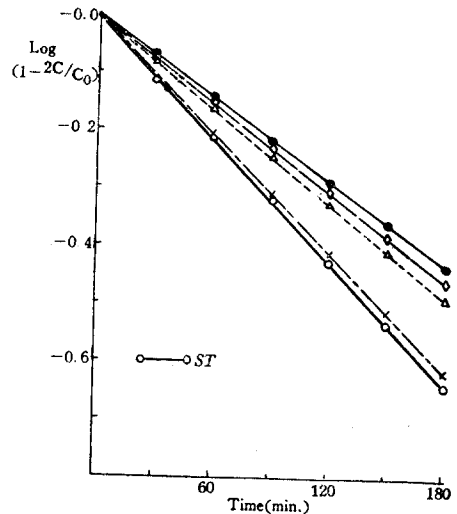


Fig. 2. Calculated curves of ST and combined effects (*in vitro*).

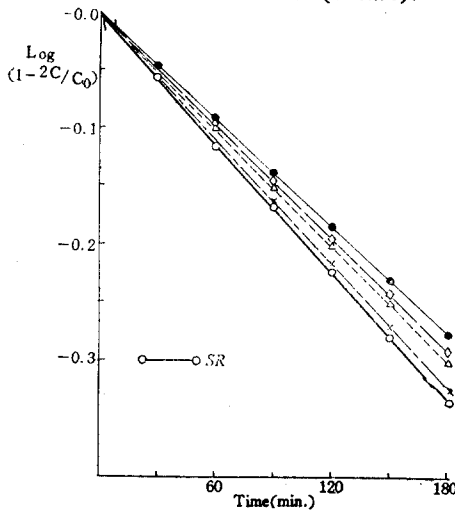


Fig. 3. Calculated curves of SR and combined effects (*in vitro*).

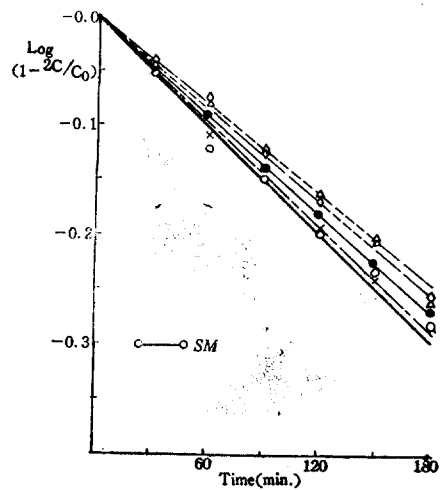


Fig. 4. Calculated curves of SM and combined effects (*in vitro*).

的擴散과 末梢神經의 作用의 關與與否에 重點을 두고 實施한것임으로 摘出腸管의 生理活動의 可能時間以內인 限度內에서 實施함을 前提로 하여 實驗하였다. 이 結果에 依하여 直線句配를 求하고자 H. Nogami 等¹⁹⁾의 計算法에 依하여 圖示하면 Fig. 1~6과 같다.

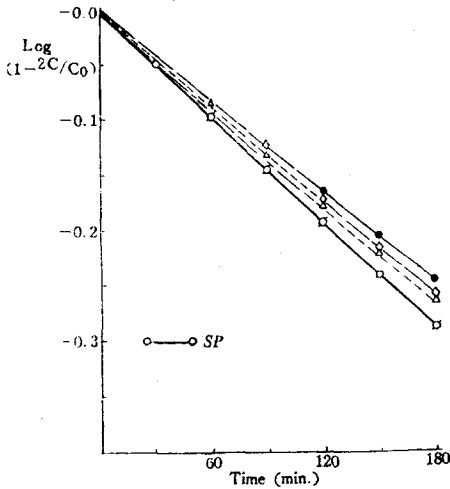


Fig. 5. Calculated curves of SP and combined effects (*in vitro*).

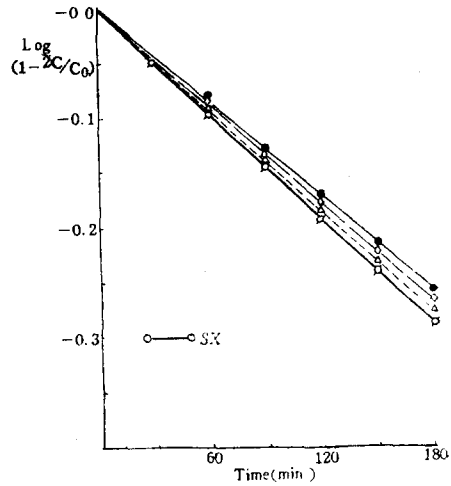


Fig. 6. Calculated curves of SX and combined effects (*in vitro*).

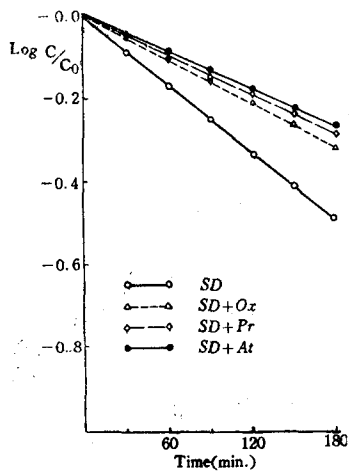


Fig. 7. Calculated curves of SD in perfusion solution after application of SD and combined drugs (through rat small intestine).

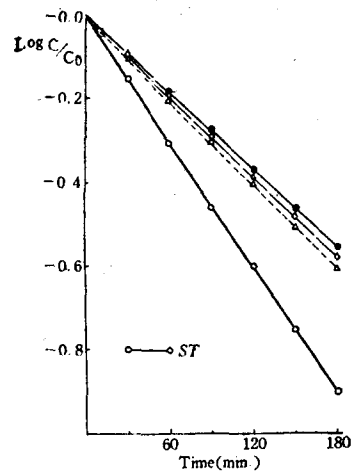


Fig. 8. Calculated curves of ST in perfusion solution after application of ST and combined drugs (through rat small intestine).

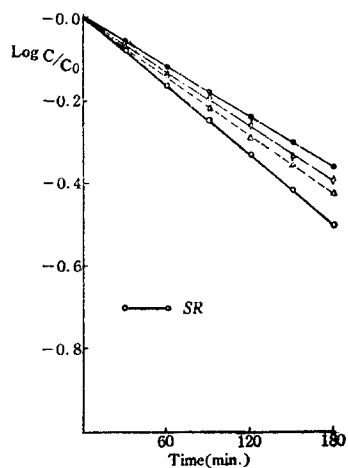


Fig. 9. Calculated curves of SR in perfusion solution after application of SR and combined drugs (through rat small intestine).

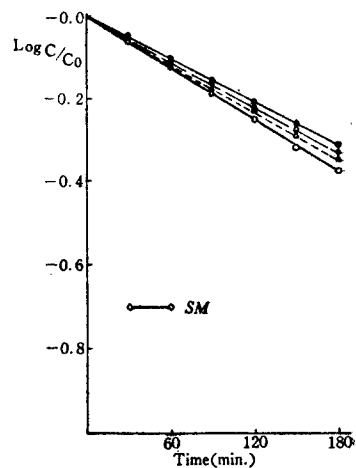


Fig. 10. Calculated curves of SM in perfusion solution after application of SM and combined drugs (through rat small intestine).

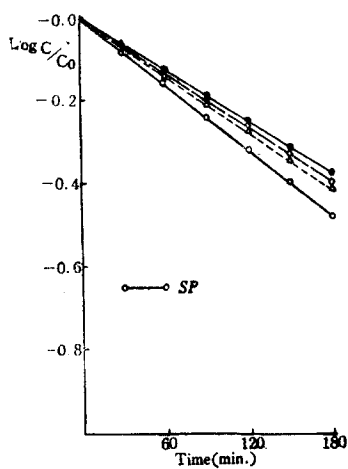


Fig. 11. Calculated curves of SP in perfusion solution after application SP and combined drugs (through rat small intestine).

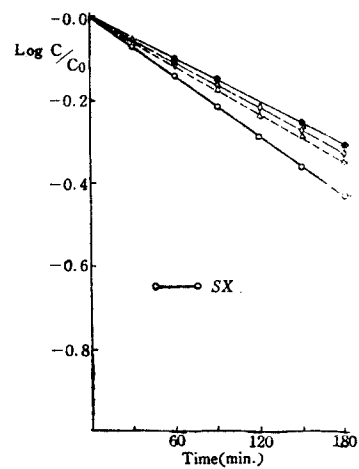


Fig. 12. Calculated curves of SX in perfusion solution after application of SX and combined drugs (through rat small intestine).

2) *in vitro*에서의 吸收速度에 對한 效果

配合藥物들의 吸收抑制效果는 例컨대 SD는 Fig. 7에서 보는 바와 같이 Ox, Pr, At의 順으로 吸收抑制作用이 더욱 強하여지며 吸收速度로서 算出表示하면 Table. XIV와 같다. 이와 같이 모든 實驗을 各各 區分表示하면 다음과 같다.

A. 還流試驗의 吸收曲線

前記 *in vitro*의 circulation method에서 檢討한 研究結果에서 oxazepam은 吸收抑制作用이 不確實하므로 이를 除外한 配合藥物의 吸收抑制效果를 *in vitro*에서의 實驗結果와 比較檢討하기 위하여 圖示하면 Fig. 7~12와 같다.

上記 圖示(Fig. 1~6과 Fig. 7~12)에서 *in vitro*에 있어서의 腸管透過吸收速度와 *in vivo*에 있어서의 腸管에서의 吸收速度를 森岡²¹⁾의 藥物吸收速度 算出方法에 따라서 dC_p/dt (Cp: 藥物의 吸收濃度, t: 時間)을 求하여 그 結果를 表示하면 다음과 같다.(Table XIV~XIX).

Table. XIV. Absorption Velocity of SD & Effect of Combined Drug

	SD	SD+Oz	SD+Ox	SD+Pr	SD+At
<i>in Vitro</i>	15.2*	14.4	12.3	11.7	8.4
<i>in Vivo</i>	9.9	—	6.4	5.8	5.4

* Absorption Velocity = $d C_p/dt$.

Table. XV. Absorption Velocity of ST & Effect of Combined Drug

	ST	ST+Oz	ST+Ox	ST+Pr	ST+At
<i>in Vitro</i>	16.0*	15.4	12.2	11.5	10.8
<i>in Vivo</i>	18.0	—	12.2	11.5	11.1

* Absorption Velocity = $d C_p/dt$.

Table. XVI. Absorption Velocity of SR & Effect of Combined Drug

	SR	SR+Oz	SR+Ox	SR+Pr	SR+At
<i>in Vitro</i>	16.7*	16.1	15.0	14.5	13.8
<i>in Vivo</i>	9.9	—	8.4	7.7	7.1

* Absorption Velocity = $d C_p/dt$.

Table. XVII. Absorption Velocity of SM & Combined Drug

	SM	SM+Oz	SM+Ox	SM+Pr	SM+At
<i>in Vitro</i>	14.8*	14.3	13.4	12.6	12.2
<i>in Vivo</i>	7.5	—	6.9	6.6	6.3

* Absorption Velocity = $d C_p/dt$.

Table. XVIII. Absorption Velocity of SP & Effect of Combined Drug

	SP	SP+Oz	SP+Ox	SP+Pr	SP+At
<i>in Vitro</i>	14.4*	14.4	13.2	12.8	12.2
<i>in Vivo</i>	9.7	—	8.3	8.0	7.5

* Absorption Velocity = $d C_p/dt$.

Table. XIX. Absorption Velocity of SX & Effect of Combined Drug

	SX	SX+Oz	SX+Ox	SX+Pr	SX+At
<i>in Vitro</i>	14.4*	14.4	13.8	13.3	12.8
<i>in Vivo</i>	8.8	—	7.1	6.7	6.3

* Absorption Velocity = dC_p/dt .

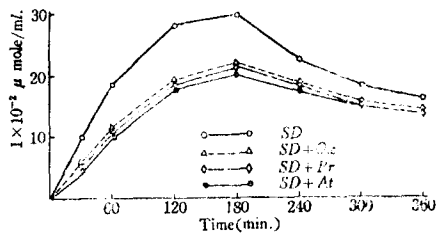


Fig. 13. Observed values of SD concentration in rabbit blood with SD & combined drugs (*in vivo*).

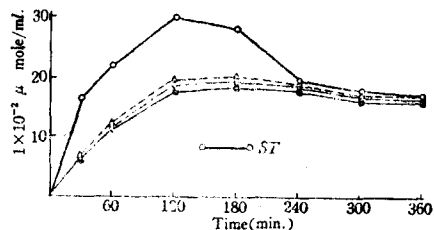


Fig. 14. Observed values of ST concentration in rabbit blood with ST & combined drugs (*in vivo*).

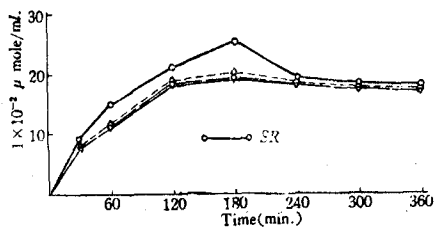


Fig. 15. Observed values of SR concentration in rabbit blood with SR & combined drugs (*in vivo*).

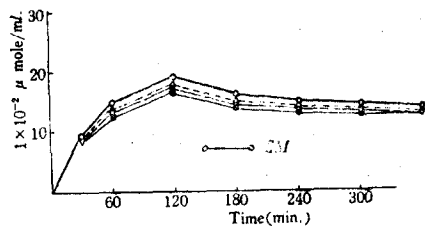


Fig. 16. Observed values of SM concentration in rabbit blood with SM & combined drugs (*in vivo*).

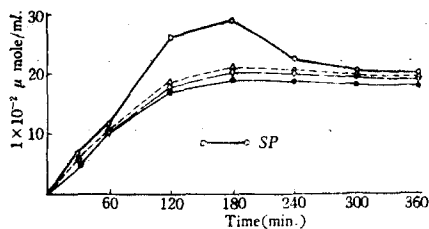


Fig. 17. Observed values of SP concentration in rabbit blood with SP & combined drugs (*in vivo*).

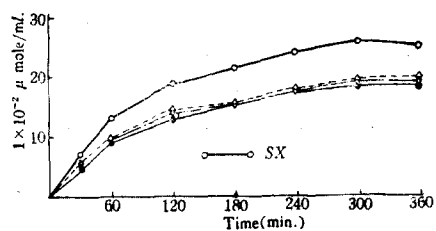


Fig. 18. Observed values of SX concentration in rabbit blood with SX & combined drugs (*in vivo*).

B. 血中濃度測定曲線

以上 *in vitro*(白鼠 摘出 腸還流法)와 *in vivo*(白鼠 生體內 全小腸還流法)에서 얻은 sulfa 劑에 對한 配合藥物(Ox, Pr, At)이 그 重量比 25 : 1 에서 가장 吸收抑制效果가 顯著함을 確認하였다. 이와 같은 結果가 經口投與時에 血中 sulfa 劑의 濃度の 變化에는 어떠한 結果를 招來하는 것인가를 檢討하기 爲한 血中 sulfa 劑의 濃度測定の 結果를 圖示하면 Fig. 13~18 와 같다.

結 論

醫藥品の 配合投與時의 吸收 및 排泄에 關한 本研究는 生物藥劑學的인 配合禁忌面에서 研究한것으로서 *in vitro*에서 Wiseman 裝置에 依한 摘出白鼠腸管還流法, *in vivo*에서 Loop 還流法 및 家兔血中濃度測定法에 依하여 研究하였다.

本研究에서의 sulfa 劑吸收抑制效果의 最適効用量的 比는 sulfa 劑 m Mole 濃도에 對하여 配合藥物 4×10^{-2} m Mole 의 濃度の 配合投與이었으며 그 作用을 作用強度順位 및 化學構造上으로 分類結論하던 다음과 같다.

A. 作用強度의 順位에 依하여 그 吸收抑制效果를 보면

1. sulfa 劑의 配合投與藥物에 依한 吸收抑制作用은 SD 가 가장 強하게 받으며 SD, ST, SP, SX, SR, SM 의 順으로 弱하게 받는다.

2. 配合藥物의 sulfa 劑에 對한 吸收抑制作用은 At 가 가장 強하며 At, Pr, Ox, Oz 의 順으로 弱化된다.

B. 化學構造에 依하여 그 吸收抑制效果를 보면

1. sulfa 劑의 "N¹"에 thiazole 이나 diazine 을 갖는 SD, ST 는 *in vitro* 나 *in vivo* 의 實驗에서 모두 吸收抑制作用을 配合藥物에 依하여 가장 強하게 받는다.

2. sulfa 劑의 "N¹"에 pyrimidine 環을 갖는 SR, SM 는 *in vitro*에서는 吸收抑制作用을 받으나 *in vivo*에서는 吸收抑制作用을 弱하게 받거나 不規則의이며 pyrimidine 環에 monomethyl 基를 갖는 SR 는 dimethyl 基를 갖는 SM 보다 多少 吸收抑制作用을 強하게 받거나(*in vivo*), 規則的이다(*in vitro*).

3. sulfa 劑의 "N¹"의 pyrimidine 環이나 pyridazine 環에 monomethoxy 基를 갖는 SP 는 dimethoxy 基를 갖는 SX 보다 吸收抑制作用을 더 強하게 받으며, SP, SX 는 그 吸收抑制作用은 弱하게 받으나 *in vitro* 나 *in vivo*에서 모두 確實하다.

本研究를 指導하여 주신 서울大學校 藥學大學 教授 禹鍾鶴 博士께 深甚한 謝意를 表하며 本研究進行에 助力하여준 서울大學校 藥學大學 金信根 助教授, 李民和 先生에게 感謝하고 德成女子大學 金曙景, 金吉香, 魯春子 助敎의 努苦에 謝意를 表하는 바이다.

(本 研究에 있어 研究費의 1 部는 德成女子大學 教授研究助成費에 依하여 充當되었다.)

REFERENCES

- 1) L. Karel, *Physiol. Rev.* 28, 433 (1948).
- 2) L.S. Schanker, P.A. Shore, B.B. Brodie & C.A.M. Hogben, *J. Pharmacol.* 128, 528 (1957).
- 3) 掛見, 藥劑學 24, 267-268 (1965).

- 4) B.D. Davis, *J. Clin. Invest.*, **22**, 753 (1943).
- 5) A.H. Anton, *J. Pharmacol. & exp. Therap.*, **129**, 282 (1960).
- 6) L.R. Goldbaum, P.K. Smith, *Ibid.*, **111**, 197 (1954).
- 7) 掛見等, 日薬誌, **82**, 536 (1932).
- 8) F.W. Garn, K.H. Kimbel, *Arzneimittel Forsch*, **11**, 701 (1961).
- 9) W. Schalten, *Ibid.*, **11**, 707 (1961).
- 10) I.M. Koltz, *The Proteins*, **1**, 758 (1953), *Academic Press*.
- 11) N.K. Patel, H.B. Kostenbauder, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.* **47**, 289 (1958).
- 12) K. Kakemi, T. Arita, S. Muranishi, *Chem. Pharm. Bull.* **13**, 975 (1965).
- 13) K. Kakemi, H. Sezaki, S. Muranishi, H. Matsui, *Ibid.* **15**, 172 (1967).
- 14) G. Levy, R. Reuning, *Ibid.* **53**, 1471 (1964).
- 15) 掛見, 瀬崎, 村西, 辻村, 第24回日本薬学大会発表(1967).
- 16) J.A. Nissim, *Nature*, **187**, 305 (1960).
- 17) L.S. Schanker, *et al.*, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **125**, 275 (1958).
- 18) H. Nogami, M. Hamano, & H. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **3**, 397 (1963).
- 19) 野上, 松澤, *Chem. & Pharm. Bull.*, **9**, 532 (1961).
- 20) 梅村, *J. Practical Pharm.* **17**, 309 (1966).
- 21) 森岡, 薬剂学 **23**, 1 (1963).