

## Sulfanilamide誘導體의 銅(II)錯化合物에 對한 生物藥劑學的 研究

金 在 百\*

(Received May 18, 1971)

Jae Baek Kim: Biopharmaceutical Studies on Copper (II)  
Chelates of Sulfanilamide Derivatives.

Cu(II) chelates of several sulfanilamide derivatives (Sulfa-Cu) were prepared and their effects on solubility, absorptivity in intestinal lumen, binding tendency with serum protein and erythrocytes, concentration in rabbit blood, and acetylation rate were studied in comparison with their free ligand forms. For solubility concerned, the partition coefficients of Sulfa-Cu are decreased as following order: Sulfadimethoxine Copper chelate(SDM-Cu), Sulfamethoxy-pyridazine Copper chelate (SMP-Cu), Sulfamonomethoxine Copper chelate (SMM-Cu), Sulfathiazole Copper chelate (ST-Cu), Sulfadiazine Copper chelate (SD-Cu), Sulfamerazine Copper chelate (SM-Cu), Sulfaisoxazole Copper chelate (SIX-Cu). The partition coefficients of SDM-Cu and ST-Cu were much greater than those of ligands. This phenomenon accounts for the rapid absorption of SDM-Cu and ST-Cu in the rat small intestine (*in situ*). The Sulfa-Cu were absorbed at the intestinal lumen of a rat in the rate of first order and there was no difference between long acting sulfa drugs and their Cu-chelates in biological half lives. In binding experiments, sulfa-Cu binded with serum protein in lower ratio than their ligands except SIX-Cu. On other hand, acetylation rates of sulfa-Cu were higher than those of free sulfa drugs and the acetylation rate were determined with a pigeon liver acetone powder. In a experiment on Sulfa-Cu concentration in rabbit blood, the half lives of SD-Cu, SIX-Cu, ST-Cu, and SM-Cu were longer than those of their ligands. Above all, the half life of SD-Cu appeared to be approximately 3.5 times longer than that of corresponding ligand, SD. When absorption of sulfa drugs or sulfa-Cu at the small intestinal lumen of a rat and the concentration in rabbit blood after absorption were compared, it was found that there was not always correlated.

Macarovici 等<sup>1)</sup>은 sulfathiazole, sulfadiazine 등을單獨으로 Cu<sup>2+</sup>과作用시켜 錯鹽形成을 確認하였고, Yamabe<sup>2)</sup>는 sulfanilamide誘導體(Sulfa劑)의 銅(II)錯化合物(Sulfa-Cu)은 Cu<sup>2+</sup>

\* Dept. of pharmacy, Wonkwang college.

에 對하여 Sulfa劑 :  $Cu^{2+} = 2 : 1$ 의 mole比로 結合되었으며, 그 構造는 銅(II)을 包含한 複素環化合物임을 元素分析 및 IR 吸收 Spectra를 測定하여 確認하였다.

李<sup>3)</sup>는 EtOH中에서 數種의 Sulfa劑와  $Cu^{2+}$ 을 作用시켜 Sulfa劑의 銅(II)錯化合物을 얻고, 그의 ligand인 Sulfa劑와의 細菌에 對한 感受性を 比較測定한 結果, 特히 sulfadimethoxine 銅(II)錯化合物은 그의 ligand인 sulfadimethoxine보다 感受성이 銳敏하다고 報告한 바 있다.

Sulfa劑의 吸收, 排泄 및 그 機構에 對하여서는 Nogami<sup>4-6)</sup>, Kakemi<sup>7,8)</sup>, Koizumi<sup>9)</sup> 등이 詳細히 報告하였고, 그의 分子化合物에 對하여서는 金<sup>10)</sup>이 報告한 바 있으나, Sulfa劑의 銅(II)錯化合物에 對한 吸收, 排泄 및 生理活性에 關한 研究는 아직 報告된 바 없다.

著者는 Sulfa劑가 그의 助作用團에 依하여 抗菌活性, 生體內 acetyl化速度, 血清蛋白結合, 血中濃度 등이 현저히 영향받는 點을 考慮하여 Sulfa劑가 金屬錯化合物을 形成하므로써 上記 諸生理活性에 影響을 주어 腸內吸收, 血中濃度 및 作用時間 등에 變化가 있을 것을 期待하여, 數種의 Sulfa劑의 銅(II)錯化合物과 그의 各 ligand에 對하여 rat小腸內吸收, 分配係數, 血清蛋白 및 血球에 對한 吸着, *in vitro* acetyl化速度, 家兔血中濃度 등을 比較實驗한 結果 有意性 있는 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

#### 實驗方法

試料—Sulfa-Cu는 Yamabe<sup>2)</sup> 및 李<sup>12)</sup>의 方法으로 製造하였고, 常法에 따라 Sulfa劑 :  $Cu^{2+} = 2 : 1$  mole比로 結合된 單一物質임을 確認하였다.

分配率測定—phosphate buffer soln. (pH 6.2)에 녹인 試料溶液 5.0ml와 精製한 chloroform 5.0ml를 共栓試驗官에 넣고  $37 \pm 1^\circ C$ 의 恒溫진탕기로 진탕시켜 平衡에 到達시킨 다음, 水層 및 油層中的 Sulfa-Cu 및 Sulfa劑를 各各 다음 定量法에 따라 定量하였다.

Sulfa劑의 定量—L. Bratton 등<sup>13)</sup>의 sulfanilamides 定量法에 따라 波長  $545m\mu$ 에서 分光光度計(Spectronic 20)로 Sulfa劑 및 sulfa-Cu를 各各 定量하였다.

*in situ*에 依한 rat小腸에서의 吸收實驗—Loop's circulation實驗(*in situ*)은 Schanker<sup>14)</sup> 등의 方法에 따라 實驗하였다. 但 腹部正中線에 따라 最少部位를 切開하고 幽門部直下 및 小腸下端에 vinyl管을 挿入<sup>15)</sup> 結縛하여 實驗하였다.

The following abbreviations were used; sulfa-Cu, Copper(II) chelates of sulfanilamide derivatives; SD, Sulfadiazine; ST, Sulfathiazole; SIX, Sulfaisoxazole; SM, Sulfamerazine; SMM, Sulfamonomethoxine; SDM, Sulfadimethoxine; SMP, Sulfamethoxypyridazine; SD-Cu, Sulfadiazine copper(II) chelate; ST-Cu, Sulfathiazole copper(II) chelate; SIX-Cu, Sulfaisoxazole copper(II) chelate; SM-Cu, Sulfamerazine copper(II) chelate; SMM-Cu, Sulfamonomethoxine copper(II) chelate; SDM-Cu, Sulfadimethoxine copper, (II) chelate; SMP-Cu, Sulfamethoxypyridazine copper(II) chelate.

還流溶液—sodium phosphate, dibasic 4.4g, sodium phosphate 9.2g, sodium chloride 5g 을 물에 녹여 총량을 1l로 한 Isotonic buffer soln. (pH 6.2)를 사용하였다.

試料溶液—Sulfa-Cu 및 Sulfa劑를 각각精密히 달아 還流溶液에 녹여, 그 1ml中 15~25 $\mu$ g 가 함유되게 각각調製하였다.

血球에 對한 吸着實驗—Masida 等<sup>16)</sup>의 方法에 따라 實驗하였다. 採血後 5日以內의 O型 保存血을 4,000 rpm으로 10分間遠心分離시켜 血漿을 除去하여 얻은 血球를 生理食鹽水로 洗滌하여 洗夜中에 10% trichloro acetic acid試液으로 沈澱이 生成되지 않을때까지 數回洗滌한다. 이 血球를 各各의 Sulfa-Cu 및 Sulfa劑의 濃度 20 $\mu$ g/ml의 Michaelis isotonic veronal buffer soln. (pH 7.4) 10.0ml에 浮遊시켜 30°C에서 平衡에 이룰때 까지 조용히 흔들어서 섞는다. 이 血球浮遊液中의 血球數가 約  $5.0 \times 10^8$  cell/mm<sup>3</sup>가 되게 調製하였다. 約 1時間後 平衡에 到達시킨 다음 上澄液을 取하여 Sulfa劑를 定量하므로써 間接的으로 血球에 吸着한 Sulfa-Cu 및 Sulfa劑의 量을 算出하였다.

血清蛋白結合에 對한 實驗—Klotz<sup>17)</sup>의 方法에 따라 實驗하였다. 乾燥人血漿을 5w/v% 溶液으로 만든다음, 이 溶液 5.0ml를 Visking's cellophane bag (size 15.9mm)에 封入하여 이것을 各 Sulfa-Cu 및 Sulfa劑의 濃度 20 $\mu$ g/ml의 phosphate buffer soln. (pH 7.4) 20ml中에 浸漬시켜 平衡에 到達(10~15°C의 溫度에서 4日이 要하였다) 시킨 다음, 透析外液을 取하여 Sulfa-Cu 및 Sulfa劑를 定量한다음 吸着率을 算出하였다. 이때에 Sulfa-Cu 및 Sulfa劑의 cellophane膜에 對한 吸着은 없었으며, 各各의 對照로서 蛋白質代身 phosphate buffer soln. (pH 7.4)를 넣은것을 같은 方法으로 實驗하여 補正하였다.

*in vitro*에서의 acetyl化實驗—Kakami 等<sup>18)</sup>의 方法에 따라 實驗하였다.

비둘기 肝臟末—新鮮한 비둘기 간장을 Me<sub>2</sub>CO에 적신다음 1分間 homogenate로 하여 이것을 10倍量의 Me<sub>2</sub>CO(氷冷시킨)中에 加하고 5分後 遠心分離하여 上澄液을 無水 calcium chloride 上에서 減壓乾燥하였다.

비둘기 肝臟抽出液—Me<sub>2</sub>CO末 60mg에 對하여 1.0ml식의 0.15M potassium fluoride를 加하여 5分間 乳針內에서 抽出하고 4,000rpm으로 5分間 遠心分離하여 얻은 微褐黃色의 上澄液을 直接反應에 使用하였다.

試料液의 組成—Sulfa-Cu 및 Sulfa劑의 acetyl化速度測定에 使用한 試料液의 組成은 다음과 같다.

Pigeon liver extract (acetone powder 60mg)	1.0ml
Sulfa-Cu and sulfanilamides	0.1m mole/l
Potassium acetate	0.02mole/l
Potassium citrate	0.02mole/l
Phosphate buffer (pH 7.4)	0.02mole/l
A.T.P.	0.0025mole/l
最終濃度	全量 5ml

*in vitro* acetyl化速度測定—Sulfa-Cu 및 Sulfa劑를 함유한 濃度가 다른 4種의 各試料溶液에 비둘기 肝臟抽出液 1.0ml를 加하고 37±1°C에서 조용히 흔들면서 反應시킨다. 反應開始後 10分, 20分, 30分, 40分, 60分마다 試料溶液을 各各 0.5ml식 取하여 Sulfa-Cu 및 Sulfa劑를 定量하여 未變化의 Sulfa-Cu 및 Sulfa劑의 量을 求하였다.

血中濃度實驗——健康한 體重 2 kg 前後의 家兎 6匹을 1群으로 하여 24時間 絶食시키고 各群에 Sulfa-Cu 및 Sulfa劑 (Sulfa-Cu는 Sulfa劑로서 100mg에 該當한 量을 使用하였다). 100mg 式을 經口投與한 다음, 耳靜脈에서 初回와 2회는 每 30分마다 그 後부터는 每 1時間마다 0.5ml式 精密히 採血하고 L.Bratton 等<sup>13)</sup>의 血液中の Sulfa劑 定量法에 準하여 定量하였다.

### 實驗結果 및 考察

藥物の 油水分配係數가 藥物の 吸收, 排泄의 重要한 因子가 되는 것은 Schanker 等<sup>19)</sup>의 研究에 依하여 널리 認定된 事實이다.

Sulfa-Cu 및 Sulfa劑에 對한 油水分配率 測定結果는 Table I과 같다. Sulfa-Cu의 分配係數는 SDM-Cu > SMP-Cu > SMM-Cu > ST-Cu > SD-Cu > SM-Cu > SIX-Cu 順으로 減少되었으며 그의 ligand인 Sulfa劑 보다 分配係數가 큰것은 SDM-Cu 및 ST-Cu이었다.

*in situ*에 依한 rat小腸에서의 吸收實驗結果는 Fig.1-7과 같으며 各各의 半減期 및 1次反應速度定數는 Table II와 같다. Sulfa-Cu가 그의 ligand보다 半減期가 긴것은 SD-Cu, SIX-Cu, SM-Cu, SMM-Cu, SMP-Cu이고 反對인 것은 ST-Cu, SDM-Cu이다. SIX-Cu 및 SIX의 分配係數가 적은데도 不拘하고 吸收되는 것은 Nogami 等<sup>14)</sup>이 指摘한바와 같이 腸管으로부터 血液側에의 透過速度가 逆方向의 透過速度보다 크기 때문인것으로 思料되며, SDM-Cu 및 ST-Cu가 그의 ligand 보다 잘 흡수되는 것은 分配係數로 說明할 수 있다.

Fig.1-7에서와 같이 Sulfa-Cu의 小腸內吸收는 1次反應式에 準하고, 그의 速度定數가 가장 큰것은 SDM-Cu의  $0.459 \times 10^{-2}/\text{min.}$ 이고 낮은 것은 SIX-Cu의  $0.211 \times 10^{-2}/\text{min.}$ 이다.

實驗中 小腸液의 分泌, 水分吸收 등으로 因한 試料溶液의 濃度變化는 phosphate uffer soln.을 使用하므로써 防止 할수 있었고 試料溶液의 pH變化는 없었다.

藥物과 血球 및 血漿蛋白質間의 吸着現象은 藥物の 體內에 있어서의 活性濃度, 排泄,

Table I—Partition coefficient of Sulfa-Cu and sulfanilamide derivatives (chloroform, pH 6.2, at 37°C).

	partition coefficient
SD-Cu	0.317
ST-Cu	0.408
SIX-Cu	0.049
SM-Cu	0.282
SMM-Cu	0.565
SDM-Cu	1.032
SMP-Cu	0.982
SD	0.382
ST	0.355
SIX	0.112
SM	0.780
SMM	0.595
SDM	0.919
SMP	1.270

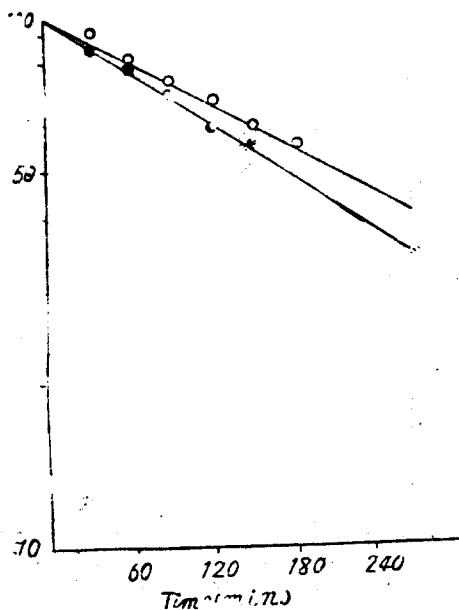


Fig. 1—Semilog plots for percent of remaining drugs in intestinal lumen versus time for SD-Cu(○) and SD(●) (pH 6.2, 100 ml lumen solution volume).

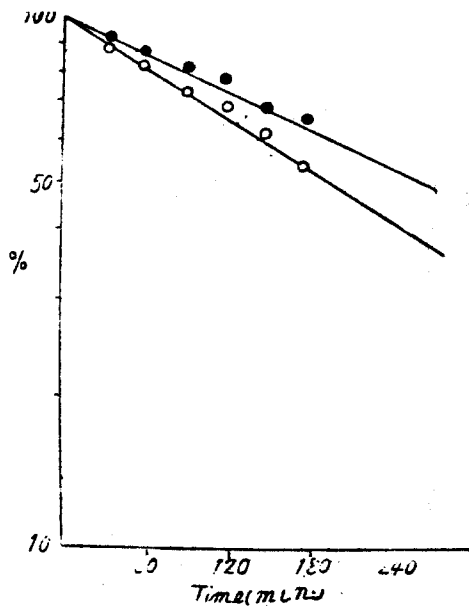


Fig. 2—Semilog plots for percent of remaining drugs in intestinal lumen versus time for ST-Cu(○) and ST(●) (pH 6.2, 100 ml. lumen solution volume).

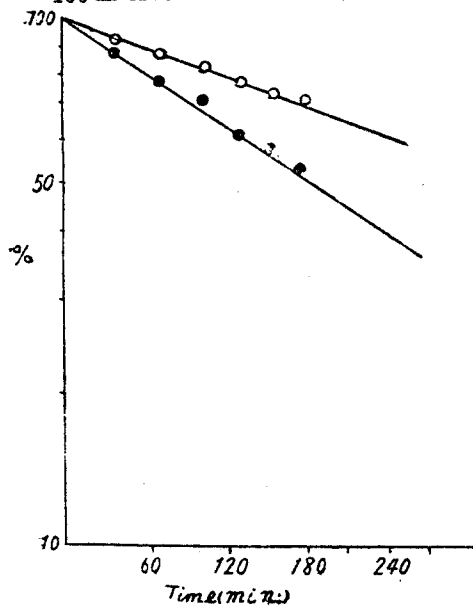


Fig. 3—Semilog plots for percent of remaining drugs in intestinal lumen versus time for SIX-Cu(○) and SIX(●) (pH 6.2, 100 ml lumen solution volume).

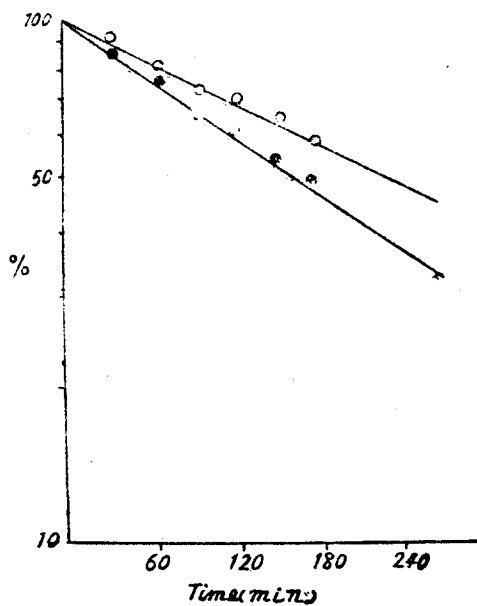


Fig. 4—Semilog plots for percent of remaining drugs in intestinal lumen versus time for SM-Cu(○) and SM(●) (pH 6.2, 100 ml. lumen solution volume).

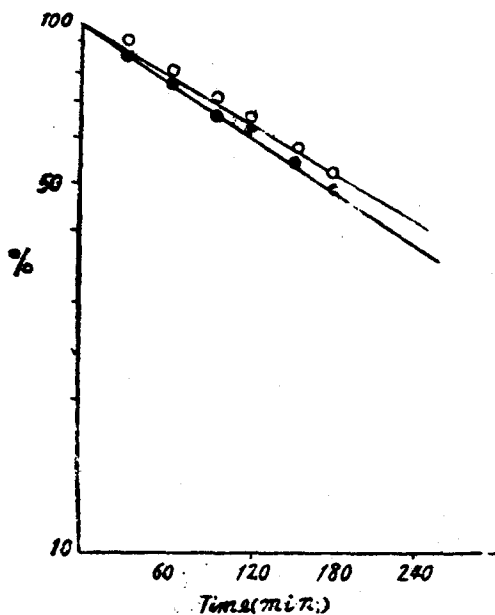


Fig. 5—Semilog plots for percent of remaining drugs in intestinal lumen versus time for SMM-Cu(○) and SMM(●) (pH 6.2, 100 ml lumen solution volume).

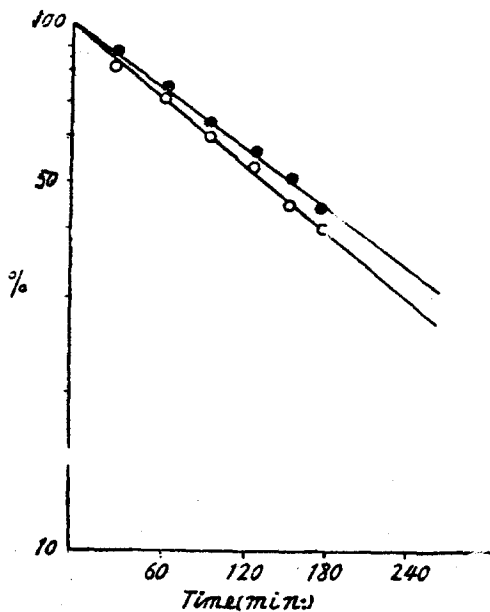


Fig. 6—Semilog plots for percent of remaining drugs in intestinal lumen versus time for SDM-Cu(○) and SDM(●) (pH 6.2, 100 ml lumen solution volume).

Table II—Half-lives and first-order rate constants( $k_a$ ) for disappearance of Sulfa-Cu and sulfanilamide derivatives from rat small intestinal lumen, *in situ* (pH 6.2).

	Average half-lives (min)	Average $k_a$ ( $\text{min}^{-1}$ ) $\times 10^{-2}$
SD-Cu	230	0.271
ST-Cu	219	0.320
SIX-Cu	350	0.211
SM-Cu	240	0.318
SMM-Cu	207	0.329
SDM-Cu	153	0.459
SMP-Cu	144	0.478
SD	195	0.344
ST	264	0.319
SIX	196	0.338
SM	145	0.479
SMM	186	0.356
SDM	165	0.438
SMP	135	0.602

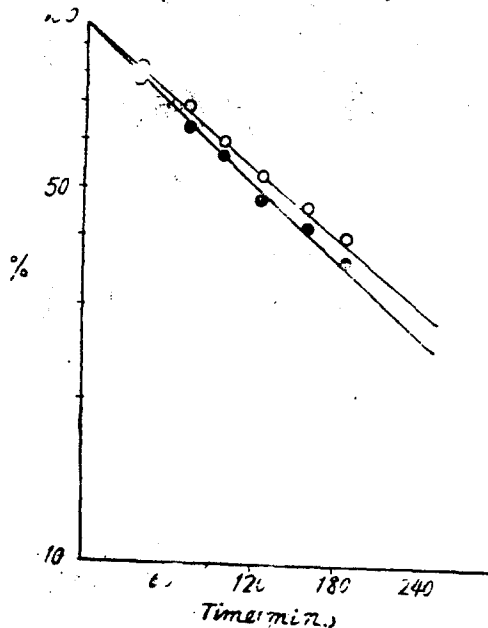


Fig. 7—Semilog plots for percent of remaining drugs in intestinal lumen versus time for SMP-Cu (○) and SMP(●) (pH 6.2, 100 ml lumen solution volume).

代謝速度 등에 影響을 주는 因子로서 이의 實驗結果는 Table III, IV와 같다.

Sulfa-Cu와 그의 ligand인 Sulfa劑의 血球에 대한 吸着率이나, 血清蛋白結合率에 있어서는 有意差를 認定할 수 없으나 Sulfa-Cu의 吸着率이 大體로 낮은 傾向이 있다. Anton<sup>21)</sup>은 數種의 Sulfa劑의 bovin serum albumin에 對한 結合 및 이로 인한 抗菌性의 低下는 Sulfa

Table III—Absorption(%) of Sulfa-Cu and sulfanilamide derivatives on human erythrocyts. (pH 7.7, at 37°C)

SD-Cu	6.8
ST-Cu	17.5
SIX-Cu	15.2
SDM-Cu	19.5
SMP-Cu	14.3
SD	7.0
ST	19.2
SIX	18.3
SDM	22.0
SMP	16.5

Table IV—Absorption(%) of Sulfa-Cu and sulfanilamide derivatives on plasma. (pH 7.4, at 37°C)

SD-Cu	16.2
ST-Cu	48.4
SIX-Cu	72.5
SM-Cu	52.2
SMM-Cu	57.8
SDM-Cu	94.2
SMP-Cu	61.5
SD	20.2
ST	52.1
SIX	64.8
SM	57.5
SMM	61.3
SDM	92.4
SMP	67.4

劑의 助作用團(R)에 依하여 顯著히 影響받는다고 指摘하였으며, 아울러 Sulfa劑의 負電荷는 主作用部の 水素原子의 解離에 依하여 生成되나 이것을 支配하는 것은 助作用團의 基電氣陰性度이므로 이 電氣陰性도가 클수록 窒素原子로 부터 電子가 助作用團에 끌리게 되어  $-SO_2NHR$ 部分에서  $H^+$ 이 放出되기 쉬우며 Sulfa-Cu가 그의 ligand보다 結合率이 낮은 傾向이 있는 것은 pH7.4에서 負 ion型을 取하고 있는 率이 저기 때문인 것으로 思料되며 특히 SIX는 pH 7.4에서 負 ion型이 約 99.5%인데도 不拘하고 結合率이 낮은 것은 Van der Waals結合의 關與가 적고 酸性이 強하므로 蛋白質과의 結合을 妨害하기 때문이며, SIX-Cu의 結合率이 그의 ligand인 SIX보다 큰것은 銅(II)chelate를 形成하므로서 酸性이 低下되어 蛋白質과의 結合을 妨害하지 않기 때문인 것으로 본다.

*in vitro* acetyl化 速度測定에 있어서 殘存 SMP-Cu量의 對數를 時間에 對하여 plot하면 Fig.8과 같으며 一定基質濃度에 對하여 大概 1次反應式이 成立됨을 確認하였다. 이 直線의 勾配에 2.303과 初濃度를 곱하여 各各의 初速度를 얻은 結果는 Table V와 같다. 이 初濃度の 逆數를 初速度의 逆數에 對하여 plot하면 Fig.9와 같으며 이 直線의 勾配로부터  $K_m$  (Michaelis Complex의 解離定數) $=0.212$ ,  $V$ (Complex로부터 acetyl化體가 生成하는 速度와 酵素量의 積) $=0.00274$ 를 얻었다.

이와 같은 方法으로 求한 各 Sulfa-Cu 및 Sulfa劑의  $K_m$  및  $V$ 값은 Table VI와 같다.

Perault<sup>22)</sup>에 依하면  $-NH_2$ 基에 對하여 *para*位置에 酸性基가 存在할 경우 acetyl化가 된다 하더라도 그의 acetyl化率은 僅少하다고 報告하였고, Pullman<sup>23)</sup>은 acetyl CoA의

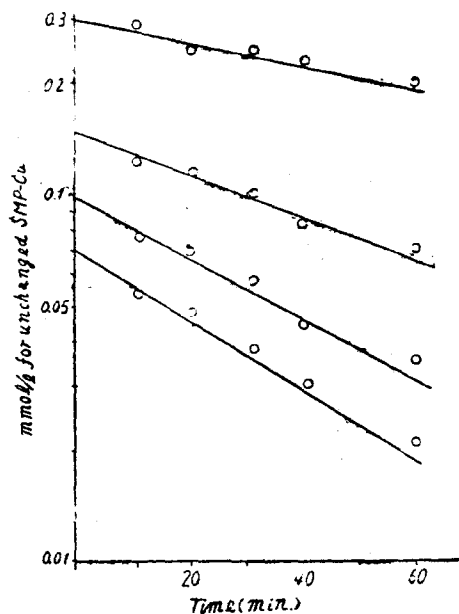


Fig. 8—Semilog plots *in vitro* acetylation for SMP-Cu.

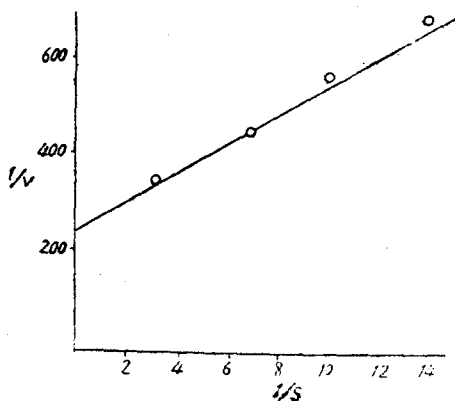


Fig. 9—Plots of Lineweaver-Burk for SMP-Cu.

Table V—*in vitro* acetylation for sulfamethoxy pyridazine copper (II) chelate (m mole/l, Unchanged drug)

No. of sample	Time(min.)						Initial velocity (m mole/l/min.)
	0	10	20	30	40	50	
1	0.298	0.272	0.250	0.230	0.212	0.180	0.00272
2	0.147	0.127	0.110	0.095	0.082	0.061	0.00216
3	0.099	0.082	0.068	0.057	0.048	0.033	0.00179
4	0.071	0.058	0.047	0.038	0.031	0.022	0.00146

Table VI— $K_m$ ,  $V$  value for acetylation of sulfa-Cu and Sulfanilamide derivatives.

	$K_m$	$V$ (m mole/l/min.)
SD—Cu	0.183	0.0019
ST—Cu	0.167	0.0009
SIX—Cu	0.890	0.0016
SMM—Cu	0.543	0.0013
SMD—Cu	0.217	0.0002
SMP—Cu	0.212	0.0027
SD	0.250	0.0007
ST	0.243	0.0008
SIX	0.128	0.0012
SMM	0.791	0.0011
SDM	0.325	0.0001
SMP	0.138	0.0019



carbonyl 基의 炭素 및 硫黃에 陽電荷가 集中되어 있기 때문에  $-NH_2$  基의 電子密度가 클 수록 acetyl 化 速度가 크다고 報告한바 있다. Sulfa劑에 比하여 그의 Sulfa-Cu의 acetyl 化速度가 큰것은 pH 7.4에서 非解離型으로 存在하는 率이 크기 때문이며 生體內에서 glucuronide 生成率이 높은 SDM는 그의 acetyl 化速度가 다른 Sulfa劑에 比하여 顯著히 낮았 으며 SDM-Cu도 같은 傾向을 나타냈다.

家兔血中の Sulfa-Cu 및 Sulfa劑의 濃度 測定結果는 Fig. 10-16과 같으며 Sulfa-Cu 의 血中에 있어서의 消失速度는 1次反應式에 準하므로

$$\log C = -\frac{k_b}{2.303} t + \log C_0 \dots \dots \dots \textcircled{1}$$

①式이 成立된다. C는 藥物投與 後 t 時間의 藥物血中濃度( $\mu\text{g}$ ),  $C_0$ 는 零時間에 있어 서의 藥物의 血中濃度( $\mu\text{g}$ ),  $k_b$ 는 藥物의 血中에 있어서의 消失速度定數 ( $\mu\text{g/hr}$ ), t는 時間 (hr.)이다.

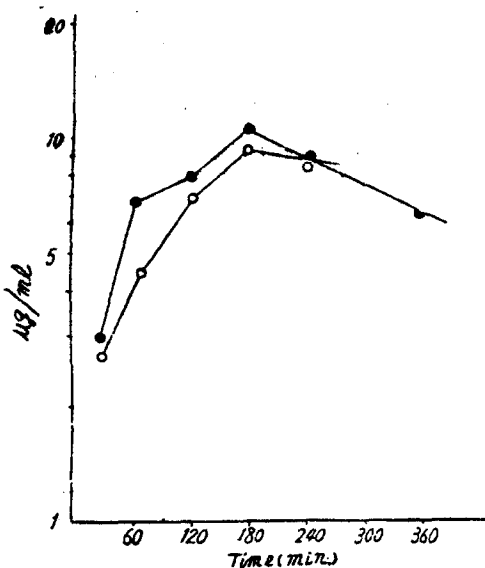


Fig. 10—Semilog plots of mean plasma level ( $\mu\text{g./ml}$ ) versus time for SD-Cu( $\circ$ ) and SD ( $\bullet$ ) in rabbit blood. (after administration 100 mg/kg to rabbits)

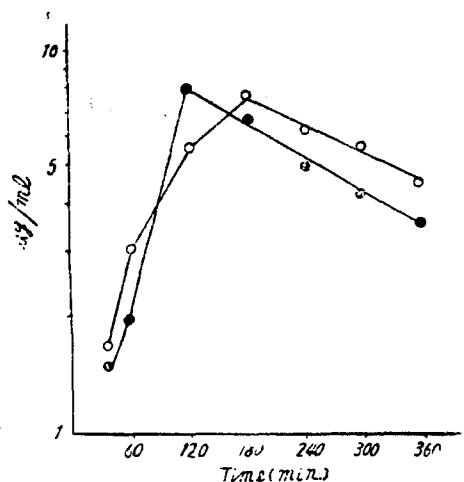


Fig. 11—Semilog plots of mean plasma level ( $\mu\text{g./ml}$ ) versus time for ST-Cu( $\circ$ ) and ST( $\bullet$ ) in rabbit blood. (after oral administration 100 mg/kg to rabbits)

血中濃度 C가  $C_0/2$ 로 되는 時間  $t^{1/2}$ (biological half life)은 ②式으로 나타낼 수있다.

$$t^{1/2} = 2.303 \frac{\log 2}{k_b} = \frac{0.693}{k_b} \dots \dots \dots \textcircled{2}$$

各 Sulfa-Cu 및 Sulfa劑의 外挿法에 依하여 求한  $C_0$ ,  $k_b$ , 및  $t^{1/2}$ 의 값은 Table VII과 같다.

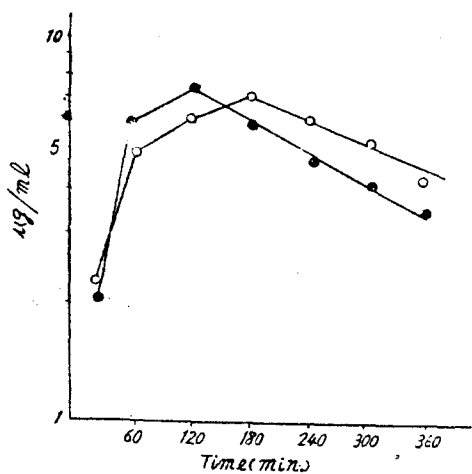


Fig. 12—Semilog plots of mean plasma level ( $\mu\text{g/ml}$ ) versus time for SIX-Cu (○) and SIX (●) in rabbit blood. (after oral administration 100 mg/Kg to rabbits)

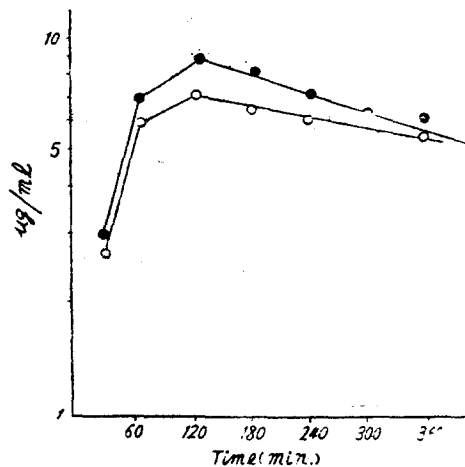


Fig. 13—Semilog plots of mean plasma level ( $\mu\text{g/ml}$ ) versus time for SM-Cu (○) and SM (●) in rabbit blood. (after oral administration 100mg/Kg to rabbits)

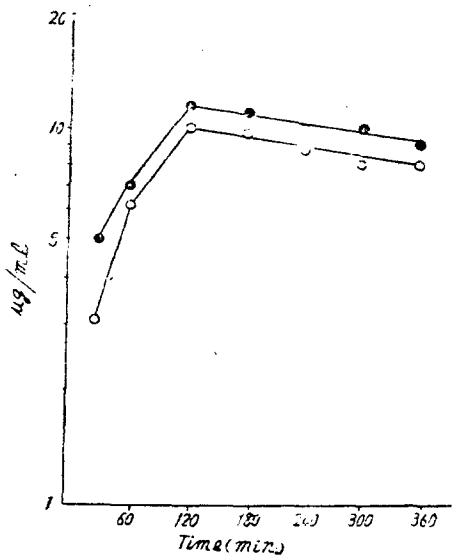


Fig. 14—Semilog plots of mean plasma level ( $\mu\text{g/ml}$ ) versus time for SMM-Cu (○) and SMM (●) in rabbit blood. (after oral administration 100mg/Kg to rabbits)

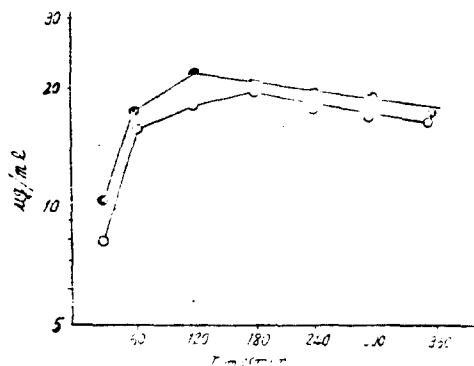


Fig. 15—Semilog plots of mean plasma level ( $\mu\text{g/ml}$ ) versus time for SDM-Cu (○) and SDM (●) in rabbit blood. (after oral administration 100mg/Kg to rabbits)

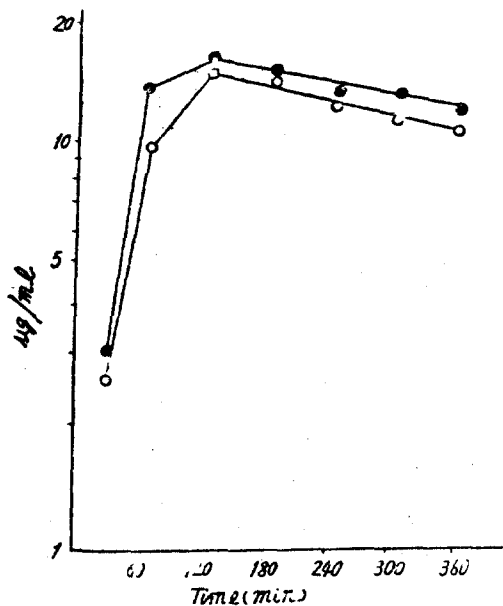


Fig. 16—Semilog plots of mean plasma level ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) versus time for SMP-Cu( $\circ$ ) and SMP( $\bullet$ ) in rabbit blood. (after oral administration 100mg/Kg to rabbits)

Table VIII—Half-lives and  $C_0$ (zero time concentration  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .) for disappearance of Sulfa-Cu and sulfanilamide derivatives in rabbit blood(*in vivo*).

	$C_0$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	kb ( $\mu\text{g}/\text{hr}$ )	Half lives (hr)
SD—Cu	16.8	0.042	15.09
ST—Cu	12.8	0.179	3.79
SIX—Cu	10.7	0.118	5.76
SM—Cu	8.0	0.071	9.50
SMM—Cu	11.8	0.068	9.93
SDM—Cu	23.0	0.049	13.68
SMP—Cu	17.0	0.069	9.82
SD	17.1	0.153	4.45
ST	12.3	0.217	3.13
SIX	11.2	0.213	3.11
SM	11.2	0.116	5.86
SMM	13.2	0.051	13.18
SDM	24.8	0.052	13.04
SMP	18.2	0.061	11.02

ST-Cu, SM-Cu, SIX-Cu, SD-Cu의 家兔血中에 있어서의 消失速度는 그의 ligand인 Sulfa劑보다 느리며, 그의 半減期가 延長되어 持續化되는 傾向이 있었고, 特히 SD-Cu는 그의 ligand인 SD보다 3.5倍程度延長되었으며, SMM-Cu는 그의 ligand보다 오히려 減少되었다.

rat 小腸內吸收實驗에서 ST-Cu는 ST보다 吸收가 良好한데 Fig. 12에서와 같이 ST-Cu의 家兔血中濃度의 peak가 ST보다 60分後에 나타났고, Fig. 11에서와 같이 SIX-Cu도 SIX보다 60分後에 peak가 나타났으며, 特히 半減期(rat 小腸內)의 差가 큰 SD-Cu와 SD는 그의 家兔血中濃度의 peak가 180分後에 同時에 나타났으며, Table IV에서와 같이 蛋白結合率이 그의 ligand보다 낮은데도 半減期가 延長되는 點等으로 보아 單只 蛋白結合率이나 rat 小腸內吸收의 動力學的 檢討만으로 持續性이나 血中濃度 등을 說明하기는 困難한 것으로 思料한다.

## 結 論

Sulfa-Cu의 rat 小腸內吸收(*in situ*)는 1次反應式에 準하였으며 吸收速度 定數가 가장 큰 것은 SMP-Cu ( $0.478 \times 10^{-2}/min.$ )였으며, 가장 낮은 것은 SIX-Cu ( $0.211 \times 10^{-2}/min.$ )였다.

Sulfa-Cu의 油水分配係數와 rat 小腸內吸收는 相關性이 있으며 SDM-Cu 및 ST-Cu는 SDM, ST보다 油水分配係數가 크다.

Sulfa-Cu와 Sulfa劑의 蛋白結合率 및 血球附着率은 有意差가 없었으며, Sulfa-Cu에 있어서는 SDM-Cu가 가장 높은 蛋白結合率을 나타냈다.

Sulfa-Cu의 acetyl化速度(*in vitro*)는 그의 ligand에 比하여 크고, 特히 SDM-Cu의 V-값은  $0.0002 (m \text{ mole}/l/min.)$ 로서 가장 느리다.

家兔血中의  $t^{1/2}$ 의 順은 SD-Cu > SDM-Cu > SMM-Cu > SMP-Cu > SM-Cu > SIX-Cu > ST-Cu이고, 特히 SD-Cu는 SD 보코 約 3.5 倍程度半減期가 延長되었고, SMP-Cu 및 SMM-Cu는 그의 ligand보다 오히려 減少되었다.

rat 小腸內吸收(*in situ*)의 動力學的 檢討만으로 Sulfa-Cu의 血中濃度를 論하기는 困難하다.

本研究을 始終指導하여주신 서울大學校 藥學大學 藥劑學教室 主任教授 禹鍾鶴博士께 感謝드리며, 助言하여주신 同教室 金信根博士, 그리고 實驗에 協助하여주신 同教室員 및 圓光大學 藥學部 藥劑學教室員들에게 謝意를 表하는 바이다.

## 文 獻

1. L. G. Magarovici, *et al*, C.A., 43, 38031 (1949)
2. S. Yamabe, *Science (Tokyo)*, 32, 37 (1962)
3. W, K. Lee, *J. pharm. Soc. (Korea)*, 9, 8 (1965)
4. H. Nogami, *et al*, *Chem, pharm, Bull. (Tokyo)*, 10, 1161 (1962)
5. H. Nogami, *et al*, *ibid.*, 11, 395 (1963)
6. H. Nogami, *et al*, *ibid.*, 14, 160 (1966)
7. K. Kakemi, *et al*, *J. pharm, Soc. (Japan)*, 81, 172 (1961)
8. K. Kakemi, *et al*, *ibid.* 82, 262(1962)
9. T. Koizumi, *et al*, *Chem. pharm, Bull.*, 12, 413 (1964)
10. S.K. Kim, *Seoul univ. J. Med. and pharm Series(C)*, 19, 116 (1968)
11. E.D. Weinberg, *Bact. Rev.*, 21, 46 (1957)
12. W.K. Lee; *J. pharm. Soc.(Korea)*, 7, 13 (1963)
13. L. Bratton, *et al*, *J. Biol. Chem.*, 128, 537 (1937)
14. L.S. Schanker, *et al*, *J pharmacol, Expl. Therap.*, 125, 275 (1958)
15. J.T. Dolusio, *et al*, *J. pharm, Sci.*, 58, 1716 (1969)
16. K. Masida, *et al*, *J. New, Med. (Tokyo)*, 51, 1873 (1960)
17. I.M. Klotz, *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 1486 (1946)
18. K. Kakami *et al*, *Arch, proct. pharm.(Tokyo)*, 25, 22(1965)
19. L.S. Schanker, *Ann. rev.Inc.*, 1, 29(1961)
20. J. Rieder, *Arzneimittel—Forsch.*, 13, 81 (1963)
21. A.H. Anton, *J. pharmacol, Expl. Therap.*, 129, 282 (1960)
22. A. Perault, *Biochem, Biophys. Acta.*, 66, 86 (1963)
23. B. Pullman, *Comp. Rind.*, 251, 158 (1960)