

Sulfadiazine의 膽汁中 排泄에 關한 研究

高 錫 太 · 林 東 潤

朝鮮大學校 藥學大學

A Study on the Biliary Excretion of Sulfadiazine in the Rats

Suk Tai Ko and Dong Yoon Lim

(Received Sept. 10. 1977)

This study on the biliary excretion of sulfadiazine has been established in the rats.

1. Sulfadiazine, administered intravenously to rats with ligated renal pedicles and a cannulated bile duct, rapidly appeared in the bile in high concentration.
2. Between 0-30min. and 30-60 min. after administration, the bile-to-plasma concentration ratios(B/P) of the sulfadiazine were 1.02-2.67, 1.14-3.79 for 1mg/kg dose, 1.48-3.89, 1.30-3.81 for 10mg/kg, 1.97-4.27, 2.11-4.07 for 50mg/kg, and 1.70-4.21, 1.71-5.34 for 100mg/kg. Thus, B/P ratios at any doses of sulfadiazine greatly exceeded 1.0 at all experimental periods.
3. Furthermore, the biliary excretion of sulfadiazine was inhibited by probenecid significantly.
4. Hepatic clearance of sulfadiazine in the rats was increased from 0.515 to 1.780 ml/60 min. when the dose was raised from 1.0mg/kg to 50.0mg/kg of sulfadiazine, but at 100mg/kg, decreased to 1.250ml/60min.

All these results indicate that sulfadiazine is excreted into the bile by active transport process in the rats with ligated renal pedicles and a cannulated bile duct.

緒 論

Sulfadiazine은 1940年 Roblin¹⁾等에 依하여 合成된 化學療法劑로써 殺菌 및 靜菌作用이 있는 藥品中の 하나이다.²⁻⁶⁾ 이 藥品의 吸收, 體內分布에 對해서는 잘 알려져 있으며,^{6,7)} 腎

* College of Pharmacy, Chosun University

臟이 排泄에 重要な 役割을 한다는 것과 또한 sulfonilamide와 類似하게 絲絨體濾過後 大部分이 腎細尿管에서 再吸收된다고 報告하였다^{6,7}. 한편 다른 sulfanamides⁹⁻¹²와 같이 尿量과 排泄量사이의 密接한 關係가 있다고 主張^{6,7}하였는가 하면 Loomis¹³ 등은 尿量의 影響을 否定하였다. 또한 高⁸ 등은 sulfadiazine이 家兔의 腎細尿管에서 再吸收 및 分泌가 同時에 일어나며, 再吸收는 能動輸送과 受動輸送이 共存하고 分泌過程은 probenecid에 影響을 받는 能動輸送機轉에 依한다고 하였다. 그러나 이와같이 sulfadiazine의 腎排泄에 關한 報告는 많이 發表되었으나 膽汁中 排泄에 關해서는 알려진 바가 많지 않으므로 本 實驗을 通해서 sulfadiazine이 어느 機轉에 依해서 膽汁中으로 排泄되는가를 究明코자 하였다.

實驗材料 및 方法

實驗動物로는 150—250g의 健康한 成熟한 흰쥐를 雌雄區別없이 使用하였다. 麻醉는 pentobarbital sodium(Nembutal[®]) 40mg/kg을 腹腔內 注射로 行하였으며, 흰쥐는 動物固定後에 背位로 固定한 後 腹部를 正中線을 따라 開腹하여 藥物의 腎排泄을 防止하기 爲하여 兩側 renal pedicle을 結紮하였고, 膽汁採取는 左右葉에서 나온 肝管이 合쳐지는 總肝管과 膽囊에서 連結되어 나오는 膽囊管이 合쳐 十二指腸으로 連結되는 總輸膽管에 No. 23의 polyethylene管을 넣어 graduated tube에 받았다. 體溫計를 直腸에 插入하여 實驗中 體溫을 37~38°C로 維持하도록 加熱電燈을 켜 주었다. 血液의 採取는 一側 頸動脈에 插入하여 heparin-saline으로 채워둔 polyethylene管으로 부터 每 bile-collection period의 끝에 行하였으며, 곧 遠沈分離하여 一部는 ultrafiltration에 使用하였고 나머지는 膽汁試料과 함께 分析에 使用하였다. 藥物投與는 一側 頸靜脈에 插入하여 0.9% saline으로 채워둔 polyethylene管을 通하여 施行하였다. 膽汁은 藥物投與後 30分 間隔으로 2回 받았다. 本研究에 使用한 sulfadiazine은 日本德洋會社에서 求得하였으며, 이 藥品은 물에 難容性이므로 dil-alkali로 溶解한 後 dil-acid로 中和하여 本實驗에 使用하였다. sulfadiazine의 定量은 Smith¹⁴ 등의 方法에 依하였고 血漿의 protein-free ultrafiltration은 Toribara¹⁵ 등의 方法을 modifying하여 施行하였다.

實驗 結果

Sulfadiazine의 血液에서 膽汁中으로의 移動——第 I 表는 兩側 renal pedicle을 結紮한 흰 쥐에 sulfadiazine을 投與하여 나타난 膽汁中の 濃度와 血中濃度를 觀察한 實驗結果를 綜合한 것이다. 여기서는 sulfadiazine 100mg/kg을 投與한 塚廻로써 藥物投與後 1st period에서 膽汁中の 濃度는 245.51 μ g/ml이었으며 血中濃度는 68.27 μ g/ml이었으며 2nd period에서는 各名 210.2 μ g/ml, 66.08 μ g/ml이었다. 또한 膽汁中對 血液濃度의 比率(B/P)은 1st period에서 3.60, 2nd period에서 3.18이었다.

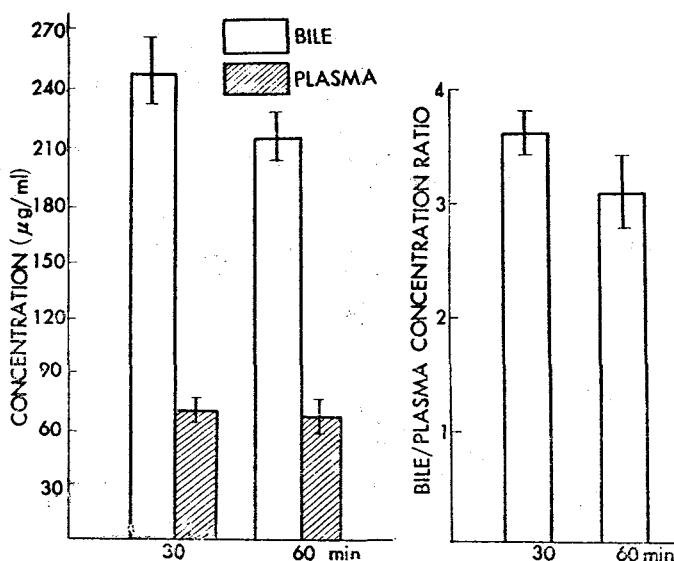


Figure 1—Concentrations of sulfadiazine in plasma and bile(left) and bile-to-plasma concentration ratios(right) after injection of sulfadiazine. Rats with ligated renal pedicles and a cannulated bile duct received sulfadiazine(100mg/kg) intravenously. Vertical bars mean the S. E. for 12 animals.

Table I—Concentrations of Sulfadiazine in Bile and Plasma of Rats after Injection of Sulfadiazine.

Time after Injection(min)	Concentration of Sulfadiazine(µg/ml)		Bile/Plasma Concentration
	Bile	Plasma	
0-30	245.5±20.01	68.27±3.12	3.60±0.22
30-60	210.2±12.30	66.08±4.34	3.18±0.34

Rats with ligated renal pedicles received sulfadiazine(100mg/kg) intravenously. Plasma was obtained at the end-point of the bile collection periods, which were usually of 30 min duration. Results are expressed as mean± S. E.

또한 Figure 1은 Table I을 그림으로 表示한 것이다. 左側의 그림은 膽汁中の 濃度和 血中濃度を 서로 比較觀察한 것으로 空 column은 膽汁中 濃도를, 斜線인 column은 血中濃도를 나타낸다. 또한 右側의 그림은 B/P ratio를 보여주고 있다. 이와 같이 어느 period에 서나 모두다 膽汁中の 濃도는 血中の 그것보다 훨씬 超過함을 알 수 있었다. 한편 本實驗中 血中濃도는 free form으로 換算하였으며, 其의 實驗結果는 Goodman의 報告¹⁵⁾와 一致함을 알 수 있었다.

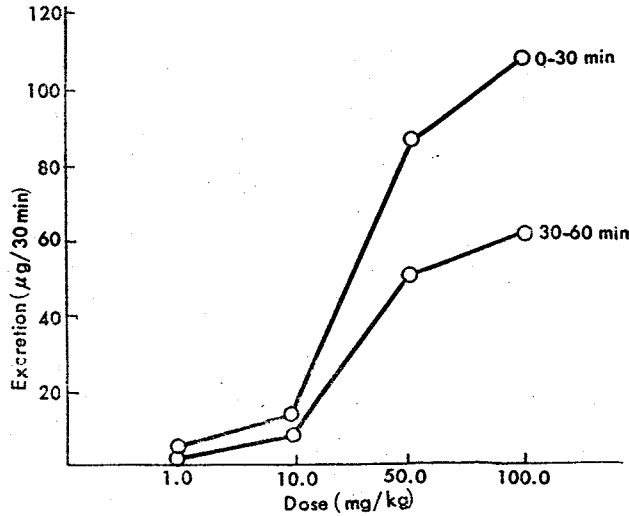


Figure 2—Effect of dosage on the biliary excretion of sulfadiazine. Legends are the same as Fig. 3.

Table II—Biliary Excretion of Sulfadiazine in Rats with Ligated Renal Pedicles at Various Doses

Dose (mg/kg)	Time after Injection (min)	Volume of Bile Excreted (ml)	Concentration of Sulfadiazine (μg/ml)		Bile/Plasma Concentration	Csd (ml/30min)
			Bile	Plasma		
1.0	0-30	0.42±0.03	9.14± 1.03	6.00±0.54	1.52±0.11	0.64±0.05
	30-60	0.25±0.02	7.72± 1.08	4.98±0.72	1.55±0.34	0.39±0.07
10.0	0-30	0.38±0.03	35.63± 2.83	17.71±0.86	2.01±0.18	0.76±0.10
	30-60	0.30±0.03	31.93± 2.19	15.73±1.10	2.03±0.13	0.61±0.08
50.0	0-30	0.58±0.05	150.93±10.93	40.53±2.14	3.72±0.16	2.16±0.21
	30-60	0.39±0.06	128.71± 9.55	35.75±3.57	3.60±0.17	1.40±0.19
100.0	0-30	0.44±0.04	245.50±20.01	68.27±3.12	3.60±0.22	1.58±0.17
	30-60	0.29±0.09	210.21±12.30	66.08±4.34	3.18±0.34	0.92±0.13

Rats with ligated renal pedicles and a cannulated bile duct received an intravenous injection of sulfadiazine. Bile was obtained at the end-point of the bile collection periods, which were usually of 30 min. duration. Each value is the mean±S.E. for 10-12 animals Csd means the hepatic clearance of sulfadiazine.

第II表는 sulfadiazine의 여러 投與量으로 膽汁中 排泄이 對한 影響을 比較觀察한 것이다. sulfadiazine 1, 10, 50, 100mg/kg을 投與하였을 때 어느 境遇에 있어서는 膽汁中の 濃度가 血中濃度보다 훨씬 高濃度로 나타났다. 또한 이때 藥物投與後 60分동안의 膽汁中對 血中濃度를 比較했을 때 各各 1.54, 2.02, 3.66, 3.39이었다. Figure 2는 sulfadiazine의

投與量과 膽汁中 排泄量의 關係를 圖示한 것이다. 여기에서 sulfadiazine의 投與量을 增量함에 따라서 膽汁中 排泄量이 거의 比較하여 增加함을 보여 고주 있다. 한편 第3圖는 sulfadiazine의 投與量과 hepatic clearance(以下는 Csd로 略함)와의 關係를 圖示한 것이다. 여기서 sulfadiazine 1mg, 10mg, 50mg, 100mg/kg을 靜脈投與하였을 때, 膽汁中에 나타한 濃度結果와는 一致하지 않게 各 投與量에 있어서 其의 Csd는 0.515ml, 0.685ml, 1.780ml, 1.250ml/60min으로 나타났다. 이 實驗結果中 特異한 것은 sulfadiazine 50mg/kg에서 最高値를 나타냈으나 其 以上の 投與量인 100mg/kg에서는 오히려 훨씬 意義 있는 減少를 보였다.

Sulfadiazine의 膽汁中 排泄에 對한 probenecid의 影響—다음은 腎臟에서 뿐만 아니라, 肝臟에서도 有機 ion에 對한 強力한 抑制劑¹⁷⁾로써, 尿酸排泄을 增加시키므로써 痛風治療에 쓰이는 probenecid^{18, 19)}가 sulfadiazine의 膽汁中 排泄에 對한 作用을 比較 檢討코져 하였다.

Table III은 이와 같은 實驗結果를 나타낸 것이다. 여기에서 sulfadiazine 50mg/kg만을 投與한 境遇와 sulfadiazine 50mg와 probenecid 50mg/kg을 同時投與한 境遇를 比較하였다. 이때 其의 膽汁中 排泄速度는 1st period에서 87.54 μ g/30min에서 65.5 μ g/30min으로 25%가 抑制되었으며, 2nd period에서도 50.20 μ g/30min에서 34.37 μ g/30min으로 32%가 減少되어 어느 境遇에서나 意義있게 抑制됨을 보여 주었다. 또한 B/P ratio와 Csd에 있어서도

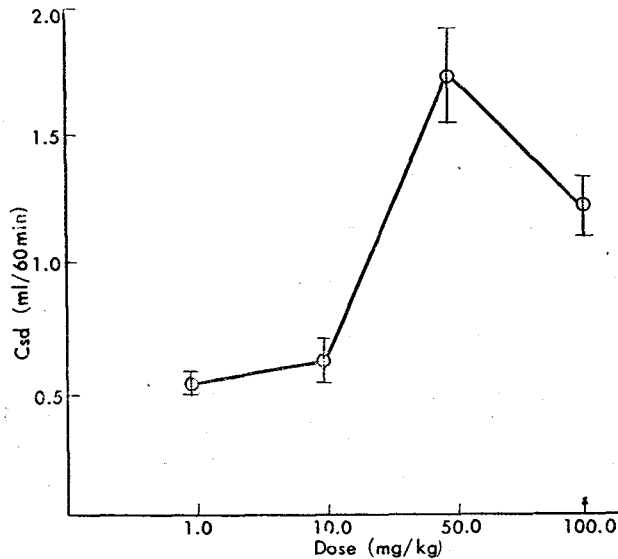


Figure 3—Effect of dosage on the hepatic clearance of sulfadiazine for 60 min. Rats with ligated renal pedicles and a cannulated bile duet received an intravenous injection of sulfadiazine(1.0–100.0mg/kg). Each value is the mean \pm S.E. for 10–12 animals. Csd means the hepatic clearance of sulfadiazine.

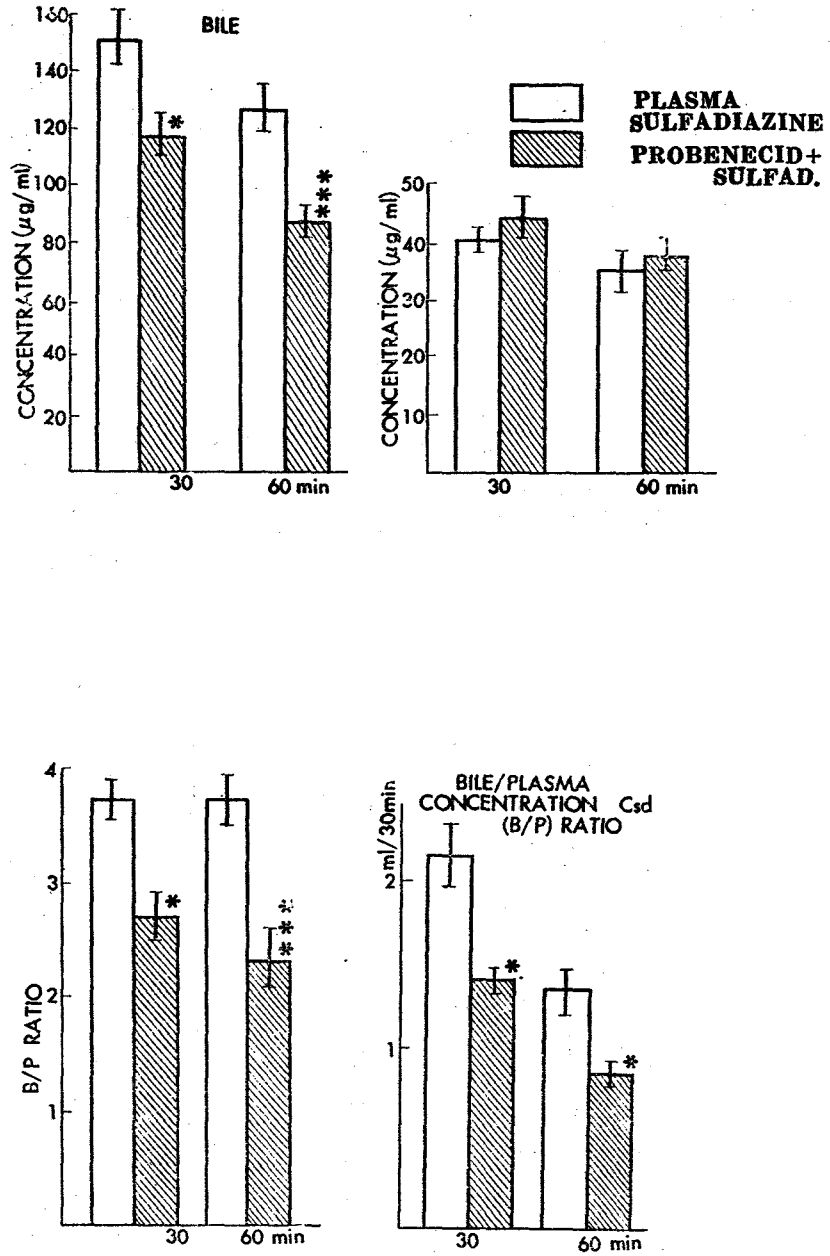


Figure 4—Effect of probenecid on the biliary excretion of sulfadiazine. C_{sd} is the hepatic clearance of sulfadiazine. The vertical bar is the S.E. * <0.05 *** <0.01
The protocol is shown in the Table III.

Table III—Effect of Probenecid on the Biliary Excretion of Sulfadiazine

Time after Injection (min)	Volume of Bile Excreted (ml)	Concentration of Sulfadiazine ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Bile	Concentration of Sulfadiazine ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Plasma	Bile/Plasma Concentration	Csd ml/30min	Depression of Excretion Rate, %
Sulfadiazine, 50mg/kg, I. V.						
0-30	0.58 \pm 0.05	150.93 \pm 10.94	40.53 \pm 2.14	3.72 \pm 0.16	2.16 \pm 0.21	
30-60	0.39 \pm 0.06	128.71 \pm 9.55	35.75 \pm 3.57	3.60 \pm 0.17	1.40 \pm 0.19	
Sulfadiazine, 50mg/kg + Probenecid, 50mg/kg, I. V.						
0-30	0.55 \pm 0.06	119.36 \pm 8.24*	44.62 \pm 2.72	2.68 \pm 0.26*	1.47 \pm 0.02*	25.01
30-60	0.39 \pm 0.03	88.12 \pm 4.18***	38.30 \pm 1.57	2.30 \pm 0.37***	0.90 \pm 0.08*	31.54

Rats with ligated renal pedicles and a cannulated bile duct received sulfadiazine (50mg/kg) or sulfadiazine with probenecid (50mg/kg) intravenously. Bile was collected for 30 min, and plasma was obtained at the end-point of bile collection periods. Results are expressed as the mean \pm S.E. for 10-12 animals.

* <0.05

*** <0.01

probenecid 投與前과 比較하여, 顯著하게 意義있는 減少를 보였다. 그러나 血中濃度는 probenecid 投與前에 比해 若干 增加하였으나 意義있는 것은 아니었다. 그리고 Figure 4는 Table III의 結果는 圖示한 것이다. 여기서 空 column은 sulfadiazine만을 投與한 境遇이고, 斜線선 column은 probenecid와 sulfadiazine을 投與한 境遇이다.

考 察

以上の 結果는 sulfadiazine이 兩側 renal pedicle을 結紮한 鼠에 靜脈投與時, 膽汁中에 迅速히 排泄되었다. 即, 血液中에서 膽汁中으로 큰 濃度 勾配에 逆行하여 排泄되었고 이 排泄은 probenecid에 依하여 減少되었으며, sulfadiazine의 hepatic clearance는 一定 血中濃度 以上에서는 더 以上 增加하지 않고 오히려 減少하였다. 以上の 結果로 보아 sulfadiazine의 膽汁中 排泄은 能動的인 輸送임을 알 수 있었다.

1959年 Brauer²⁰⁾는 藥物의 膽汁中對 血中濃度の 比率(B/P)을 바탕으로 세 group으로 膽汁中에 排泄되는 物質을 分類하였으며, 또한 Brauer와 Smith²¹⁾, Stowe 및 Plaa²²⁾ 등에 依하면, B/P ratio가 10-1,000인 物質은 通常的으로, 血液中에서 膽汁中으로 輸送하는데 一部 能動的인 分泌運程에 依한다고 하였으며, 特異하게 이같은 物質은 輸送하는데 競爭物이며, 이들의 輸送機轉은 過量の 化合物에 依해서 飽和될 수 있다는 說^{21), 22)}과 本研究의 結果中 Table I, II 및 Figure 1에서 表示한 것과 結付시켜 生覺할 때, sulfadiazine은 어느 點에서나 血中濃度로 훨씬 超過하는 高濃度로 rat bile中에 排泄되고, 即 B/P ratio가 1.0을 훨씬 넘는 濃度勾配의 逆行하여 일어났다. 더욱이 Figure 3에 表示한 바와 같이 Csd가 一定量(50mg/kg)까지 增加를 보이다가 其 以上(100mg/kg)에서는 도리어 減少를 나타낸 點은 sulfadiazine의 排泄이 飽和過程에 依함을 暗示해 주고 있으며, 따라서 sulfadiazine의 膽汁中 排泄은 energy requiring transport로써 一部 能動輸送過程에 依한다고 思料되

며, simple diffusion process만으로는 說明할 수 없음을 보여주고 있다. Schanker,^{23, 24)} Stowe²²⁾ 등은 肝臟中에는 有機化合物의 膽汁中 排泄에 對한 적어도 3個의 輸送機轉이 있음을 指摘하였다. 卽, 有機陰이온, 有機陽이온, 그리고 cardiac glycoside와 같은 確實한 neutral molecule에 對한 輸送過程中 하나 또는 其以上の 過程에 依해서 혹은 unique process에 依해서 排泄되는가에 對해서는 疑問이 提起되지만, Table III과 Figure 3에 表示된 바와 같이 probenecid에 依해서 sulfadiazine의 排泄은 意義있게 抑制됨을 보였다.

Probenecid는 Beyer²⁵⁾에 依해서 當時에는 아주 高價이던 penicillin의 尿中 排泄을 抑制할 目的으로 合成된 物質로써 penicillin, phenol red, para-aminohippuric acid 등의 有機酸의 能動的 輸送이 選擇적으로 抑制되는 反面에 N-methylnicotinamide 등의 organic base transport system에는 何等의 影響은 미치지 못함이 알려져 있으며, 지금은 尿酸排泄促進劑^{18, 19)}로써 그리고 腎臟生理의 研究뿐만 아니라 hepatic inhibitor로써 膽汁中 排泄機轉의 究明에 研究道具로써 분리 使用되고 있다. 本 研究에 있어서도 sulfadiazine의 膽汁中 排泄은 thiamphenicol glucuronide¹⁷⁾ 등과 같이 probenecid에 依해서 意義있게 抑制됨은 이들이 서로 競合에 依함을 알 수 있었다.

以上の 研究實驗結果로 보아, sulfadiazine은 thiamphenicol glucuronide, chloramphenicol glucuronide, phenolphthalein glucuronide¹⁷⁾, tetracycline²⁶⁾ nitrofurantoin²⁷⁾ N-acetyl procaine ethobromide²⁸⁾ colchicine²⁹⁾ 등에 있어서의 境遇와 類似하게 能動輸送過程에 依해서 rat bile에 排泄되는 것으로 思料된다.

結 論

원래에 있어서 sulfadiazine의 膽汁中 排泄機轉을 究明하기 爲한 實驗에서 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. sulfadiazine은 兩側 renal pedicle을 結紮한 원쥐에 靜脈投與時, 膽汁中에 迅速히 高濃度로 排泄되었다.

2. 藥物投與後 0~30分間과 30~60分間에서 sulfadiazine의 膽汁中對 血中濃度の 比率(B/P)은 投與量 1mg/kg에서는 1.02—2.67, 1.14—3.79이고, 10mg/kg에서는 1.48—3.89, 1.30~3.81이며 50mg/kg에서는 1.97—4.27, 2.11~4.07이며 100mg/kg에서는 1.70—4.21, 1.71~5.34였으며, 어느양에 있어서나 B/P ratio는 1.0을 훨씬 超過하였다.

3. sulfadiazine의 膽汁中 排泄은 probenecid에 依해서 意義있게 抑制되었다.

4. sulfadiazine의 投與量을 1mg/kg에서 50mg/kg로 增加함에 따라 其의 hepatic clearance(Csd)는 0.515ml/60min에서 1.780ml/60min으로 增加하였으나, 其以上 100mg/kg에서는 오히려 1.250ml/60min으로 減少하였다.

以上の 實驗結果로 보아, 兩側 renal pedicle을 結紮한 원쥐에서 sulfadiazine은 能動的 輸送過程에 依해서 血液中에서 膽汁中으로 排泄됨을 알 수 있었다.

文 獻

- 1) R. O. Roblin, Jr., J. H. Williams, P. S. Winnek and J. P. Englis, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2002(1940)
- 2) L. Neipp, W. Sackmann and J. Trypod, *Antibiotica et Chemotherapica. Advances* **9**, 19 (1961)
- 3) D. D. Woods, *J. Gen. Microbiol.*, **29**, 687 (1962)
- 4) J. Burchall, R. Ferone and G. Hitchings, *Ann. Rev. Pharmacol.*, **5**, 53 (1965)
- 5) G. M. Brown, *J. Biol. Chem.*, **237**, 536 (1962)
- 6) J. G. Reinhold, H. F. Flippin, L. Schwartz and A. H. Domm, *Am. J. Med. Soc.*, **201**, 106 (1941)
- 7) K. H. Beyer, L. Peters, E. A. Parch and H. E. Russo, *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **82**, 239 (1944)
- 8) 高錫太, 鄭鍾南, 高玉鉉, *藥劑學會誌* **2**, 18 (1972)
- 9) D. P. Earle, Jr., *J. Clin. Invest.*, **23**, 914 (1944)
- 10) J. D. Stewart, G. M. Rourke and J. G. Allen, *J. A. M. A.*, **110**, 1885 (1938)
- 11) E. K. Marshall, Jr., K. Emerson, Jr. and W. C. Cutting, *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **61**, 191 (1937)
- 12) E. K. Marshall, Jr., K. Emerson, Jr. and W. C. Cutting, *J. Am. Med. Ass.*, **108**, 953 (1937)
- 13) T. A. Loomis, R. S. Hubbard and G. F. Koepf, *Am. J. Physiol.*, **139**, 193 (1943)
- 14) H. W. Smith, N. Finkelstein, L. Alimoso, B. Crawford and M. Graber, *J. Clin. Invest.*, **24**, 288 (1945)
- 15) T. Y. Toribara, A. R. Terepka and P. A. Lewey, *J. Clin. Invest.*, **36**, 738 (1957)
- 16) L. S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed., MacMillan Company. New York. **1975**, P-1118.
- 17) T. Uesugi, M. Ikeda and Y. Kanei, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 433 (1974)
- 18) R. H. Kessler, K. Hierholzer and R. S. Gurd, *Am. J. Physiol.*, **197**, 601 (1959)
- 19) T. F. Yn, L. Berger, S. Kupfer and A. B. Gutman, *Am. J. Physiol.*, **199**, 1199 (1960)
- 20) R. W. Brauer, *J. Am. Med. Ass.*, **169**, 1462 (1959)
- 21) R. L. Smith, *Progress Drug Res.*, **9**, 299 (1966)
- 22) C. M. Stowe and G. L. Plaa, *A. Rev. Pharmacol.*, **8**, 377 (1968)
- 23) L. S. Schanker, *Handbook of Physiology. Alimentary Canal*, Washington D. C. **1968**, P-2433,
- 24) L. S. Schanker, *In Metabolic Pathways. Metabolic Transeport* (L. E. Hokin, Ed.), Academic, New York, **1972**, P-543.
- 25) K. H. Beyer, H. F. Russo, E. K. Miller, W. F. Verwey and S. R. Gass, *Am. J. Physiol.*, **166**, 625 (1951)
- 26) R. C. Lanman, M. Shozeand L. S. Schanker, *Am. J. Physiol.*, **225**, 1240 (1973)
- 27) J. D. Conklin and D. L. Wagner, *Br. J. Pharmacol.*, **43**, 140 (1971)
- 28) H. Shang W and L. S. Schanker, *Am. J. Physiol.*, **225**, 1437 (1973)
- 29) A. L. Hunter and C. D. Klaassen, *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **192**, 605 (1974)