

## Nalidixic Acid와 Probenecid의 藥物 相互作用

崔 俊 植

朝鮮大學校 藥學大學

(Received February 20, 1983)

Jun Shik Choi

College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwangjoo 500, Korea

### Drug Interaction of Nalidixic Acid and Probenecid in Rabbits

**Abstract**—The interaction between nalidixic acid and probenecid was studied pharmacokinetically in rabbits. The blood level and the area under the concentration curve(AUC) of nalidixic acid administered orally in dose of 100mg/kg was elevated by the coadministration of probenecid. Probenecid inhibited both the urinary excretion and the biliary excretion of nalidixic acid. Therefore, biological half-life of nalidixic acid was prolonged by the coadministration of probenecid. It was considered that the coadministration of probenecid is more desirable than the single administration of nalidixic acid for the therapeutic effect.

藥劑는 臨床應用時 單一製劑 보다는 2종이상 併用處方되는 경우가 많다. 併用投與된 藥物은 人體內에서 相互作用을 일으켜 藥物의 利用效率에 영향을 미칠 수 있기 때문에 生物藥劑學的 또는 藥物速度論의 측면에서 併用藥物이 主藥物의 吸收, 排泄, 代謝, 分布에 미치는 영향을 고려하여 合理的이고 안전한 投藥計劃을 設計함이 바람직하다고 생각된다. 著者は 化學療法劑인 nalidixic acid (NA)를 probenecid와 併用할 때의 生體內舉動의 變化를 藥物相互作用 측면에서 연구하였다. probenecid는 尿酸排泄促進劑<sup>1-2)</sup>로 有機酸性藥物의 近位細尿管에서의 排泄을 相競의으로 抑制시킨다고 한다. probenecid와 다른 藥物과의 相互作用에 관한 연구로는 penicillin,<sup>3)</sup> sulfonamide,<sup>4)</sup> dapsone,<sup>5)</sup> indomethacin,<sup>6-7)</sup> chlorothiazide,<sup>8)</sup> salicylic acid,<sup>9)</sup> para-aminosalicylic acid,<sup>10)</sup> uric acid,<sup>11)</sup> mandelic acid,<sup>12)</sup> methothrexate,<sup>13-17)</sup> furosemide,<sup>18-21)</sup>에 대한 것 등이 있으나 NA와의 相互作用에 관한 보고는 아직 없다. NA를 probenecid와 併用投與한 후 NA의 血中濃度推移, 尿中排泄, 膽汁排泄, 利用效率, 吸收速度, 排泄速度 및 生物學的半減期등을 조사하여 NA 單獨投與時와 比較 檢討하였다.

### 實 驗 方 法

**實驗材料**—nalidixic acid (Hong Sung Pharm. Ind. Co)와 probenecid (Hong Sung Pharm. Ind. Co)는 市販品을, borate, urethane, toluene 및 其他試藥은 和光純藥(日本東京)의 特級品을 사용하였다.

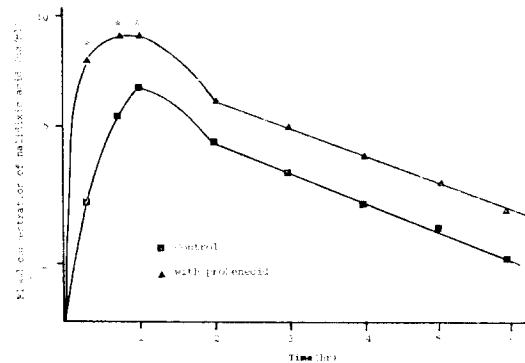
**藥物投與**—體重 2.0±0.1kg의 雄性 家兔 6마리를 1群으로 하여 NA와 probenecid를 0.5w/v%CMC 액에 각각 0.5w/v%되게 懸탁시켜 토끼당 20ml를 經口投與하였다(토끼 1마리당 NA 및 probenecid로 각각 100mg씩 투여). 實驗中 家兔體溫을 37°C로 유지하기 위해서 背열등을 照射 加溫하였다. 生體恒等性을 유지하기 위해서 採血 즉시 生理食염수를 채혈용적만큼씩 靜脈投與하였다.

血液, 尿 및 膽汁中の NA 定量—일정한 條件下에서 사육한 體重  $2.0 \pm 0.1$ kg의 雄性家兎를 實驗前 약 20시간 絶食시킨 후(물만 공급) 20% urethane을 皮下注射(4mg/kg)하여 麻醉시키고 家兎를 手術대 위에 고정시킨 후 下腹部를 正中線을 따라 국소절개하여 膀胱을 노출시킨 후 兩側輸尿管(ureter)에 폴리에틸렌 튜브 (22 gage)를 삽입하여 1시간 간격으로 6시간까지 尿를 採取하였고 또한 上腹部를 正中線을 따라 開腹하여 總膽管에 폴리에틸렌 튜브 (22 gage)를 삽입하여 1시간 간격으로 6시간까지 膽汁을 採取하였다. 血液은 오른 쪽 大腿動脈(femoral artery)에서 經口投與 후 20분에서부터 6시간동안 採血하였으며 NA의 全血中濃度는 Mcchesney 등의 螢光도 측정법<sup>22)</sup>을 써서 測定하였다.

**Pharmacokinetic Parameter의 計算**—血中濃度曲線下面積(AUC)의 計算은 trapezoidal rule을 적용하였다. probenecid와 併用投與時의 NA의 投與后 6시간까지의 相對利用效率(comparative bioavailability)은  $[\int_0^6 Cdt]_{co} / [\int_0^6 Cdt]_s \times 100$ 식으로 부터 구했다. 여기에서 C는 NA의 血中濃度, t는 시간, co는 併用投與, s는 單獨投與를 나타낸다. 기타 pharmacokinetic parameter는 血中濃度推移를 各各 2-compartment모델에 대응시켜서 計算하였다.

### 實驗 結果

**Probenecid의 併用投與에 의한 NA의 血中濃度 變化**—NA 單獨投與時 및 probenecid 併用投與時의 血中 NA의 시간推移는 Fig. 1과 같았다. probenecid와 併用投與時의 NA의 血中濃度는 投與 후 0~6시간 사이에서 NA 單獨投與時보다 항상 높았다. 특히 投與 후 20분, 40분, 60분에서는 probenecid併用に 의해 NA의 血中濃度가 有意性 ( $p < 0.05$ )있게 增加하였다. 80분 이후에서는 增加는 되었으나 有意性 있는 增加는 아니었다. NA 單獨投與群에서는 peak point가 90분 ( $8.0 \pm 0.62 \mu\text{g/ml}$ )이었으나 probenecid와 併用投與群에서는 60분 ( $9.1 \pm 0.88 \mu\text{g/ml}$ )으로 短縮되었다. 60분때의 NA 單獨投與群의 平均 血中濃度를 100%로 하였을 때 併用投與群의 平均 血中濃度는 123.0%로 增加하였다( $p < 0.05$ ).



**Fig. 1**—Semilogarithmic plot of the blood nalidixic acid administered orally (100mg/rabbit) with or without probenecid (100mg/rabbit) in rabbits. Each point represents the mean of 6 individual experiments. Solid lines show the gross tendency of each data. \*Significantly different from the control. ( $p < 0.05$ ).

**Table I**—Effect of coadministered probenecid(100 mg/rabbit) on the bioavailability (AUC) of nalidixic acid administered orally(100 mg/rabbit) in rabbits. #

Time(hr)	Control	with Probenecid
0~1	$3.7 \pm 0.36$	$4.6 \pm 0.44$
1~2	$6.7 \pm 0.62$	$8.1 \pm 0.85^*$
2~3	$5.3 \pm 0.51$	$6.3 \pm 0.72$
3~4	$4.1 \pm 0.50$	$5.1 \pm 0.61$
4~5	$3.1 \pm 0.43$	$4.3 \pm 0.55^*$
5~6	$2.3 \pm 0.37$	$3.6 \pm 0.50^*$
total (0~6)	$25.2 \pm 2.79$	$32.0 \pm 3.67^*$
AR	100.0	127.0*

# Mean value  $\pm$  S.E. ( $\mu\text{g/ml}$ . hrs) of 6 experiments. AR: Relative bioavailability(%). \*Significantly different from the control. ( $p < 0.05$ )

**Probenecid 併用投與에 의한 NA의 利用效率 變化**—probenecid 併用投與에 의한 NA의 AUC 變化는 Table I과 같았다. probenecid와 併用投與에 의해 NA의 利用效率이 有意性( $p < 0.05$ )있게 增加되었음을 알 수 있었다. 6시간까지의 AUC는 單獨投與群에서  $25.2 \pm 2.79 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hrs}$ , 併用에서  $32.0 \pm 3.67 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hrs}$ 로 이것을 相對的利用效率(%)로 환산하여 보면 單獨投與群에 대해 127.0% ( $p < 0.05$ )이었다.

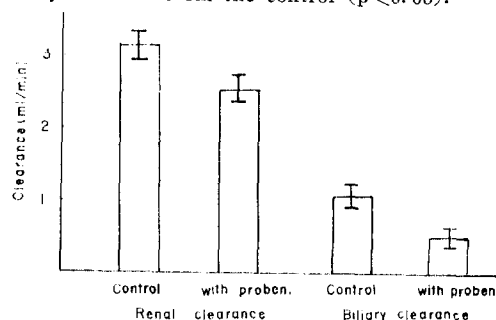
**Probenecid 併用投與에 의한 NA의 尿中排泄 變化**—probenecid와 併用投與에 의한 NA의 腎클리어런스(renal clearance) 變化는 Table II 및 Fig. 2와 같았다. 1~2시간대의 腎클리어런스값을 제외하고는 어느경우나 併用投與群의 값이 單獨投與群의 값보다 有意性( $p < 0.05$ )있게 減少되었다. 0~1 및 1~2시간 사이에서의 腎클리어런스値가 2시간 후의 値에 비해 變化가 큰 것은 血中濃度의 변화폭이 큰 소위  $\alpha$ 相에서의 血中濃度 및 尿排泄量을 써서 계산한 탓이라 생각된다. 따라서 두 群에 대한 평균 腎클리어런스値로는 2시간 이후의 腎클리어런스値를 평균하여 Table II에 보였다. 평균 腎클리어런스値는 單獨投與群에서  $3.28 \text{ml/min}$ , 併用投與群에서  $2.86 \text{ml/min}$ 이었다. 이로부터 probenecid는 尿排泄를 抑制시켰음을 알 수 있었다.

**Table II**—Effect of coadministered probenecid (100mg/rabbit) on the renal clearance of nalidixic acid administered orally (100mg/rabbit) in rabbits.

Time (hr)	Control			with Probenecid		
	<i>Cu·V</i>	<i>Cb</i>	<i>CLren</i>	<i>Cu·V</i>	<i>Cb</i>	<i>CLren</i>
0~1	$6.7 \pm 1.1$	$7.4 \pm 0.75$	0.91	$7.5 \pm 0.9$	$9.1 \pm 0.88$	0.82
1~2	$11.7 \pm 1.6$	$6.1 \pm 0.48$	1.92	$12.5 \pm 1.7$	$6.9 \pm 0.81$	1.81
2~3	$13.3 \pm 2.2$	$4.5 \pm 0.53$	2.96	$14.2 \pm 2.5$	$5.6 \pm 0.62$	2.53*
3~4	$13.0 \pm 2.0$	$3.6 \pm 0.47$	3.62	$14.9 \pm 2.3$	$4.5 \pm 0.60$	3.31*
4~5	$9.1 \pm 1.5$	$2.6 \pm 0.39$	3.51	$11.7 \pm 1.7$	$3.8 \pm 0.49$	3.08*
5~6	$6.1 \pm 1.2$	$2.0 \pm 0.34$	3.04	$7.4 \pm 0.8$	$2.9 \pm 0.50$	2.54*
AMV			3.28			2.86*

#. Mean value  $\pm$  S.E. of 6 experiments. *Cu*; concentration of nalidixic acid in urine ( $\mu\text{g/ml}$ ). *V*; volume of urine excreted (ml/min). *Cu·V*; amounts of nalidixic acid excreted into urine ( $\mu\text{g/ml}$ ). *Cb*; blood level of nalidixic acid ( $\mu\text{g/ml}$ ). *CLren*; renal clearance of nalidixic acid (ml/min). *AMV*; average mean value for 2–6hrs. \*Significantly different from the control ( $p < 0.05$ ).

**Probenecid 併用投與에 의한 NA의 膽汁排泄 變化**—probenecid 併用投與에 의한 NA의 膽汁排泄 클리어런스(biliary clearance) 變化는 Table III 및 Fig. 2와 같았다. probenecid는 NA의 膽汁排泄를 어느경우나 有意性( $p < 0.01$ )있게 抑制시켰으며 6시간까지의 평균 膽汁排泄 클리어런스도 單獨投與群에 비해 有意性( $p < 0.01$ )있게 減少시켰다. probenecid의 NA의 排泄에 대한 영향은 腎클리어런스( $p < 0.05$ )에 대해서 보다 膽汁排泄 클리어런스( $p < 0.01$ )에 더 많은 영향(抑制)을 미친 것을 알 수 있었다.



**Fig. 2**—Effect of probenecid on the renal clearance (*CLren*) and biliary clearance (*CLbil*) of nalidixic acid. Data are presented from Tables II and III.

**Table III**—Effect of coadministered probenecid (100mg/rabbit) on the biliary clearance of nalidixic acid administered orally (100mg/rabbit) in rabbits.

Time (hr)	Control			with Probenecid		
	<i>Ch·V</i>	<i>Cb</i>	<i>CLbil</i>	<i>Ch·V</i>	<i>Cb</i>	<i>CLbil</i>
0~1	6.3±0.91	7.4±0.75	0.85	5.2±0.75	9.1±0.88	0.75
1~2	5.0±0.48	6.1±0.48	0.82	3.7±0.52	6.9±0.81	0.53
2~3	4.5±0.42	4.5±0.53	1.00	3.3±0.45	5.6±0.62	0.60*
3~4	3.3±0.39	3.6±0.47	0.93	2.5±0.37	4.5±0.68	0.55*
4~5	2.7±0.33	2.6±0.29	1.02	2.0±0.32	3.8±0.49	0.53*
5~6	2.2±0.29	2.0±0.34	1.08	1.5±0.22	2.9±0.50	0.52*
AMV			0.95			0.55*

#; Mean value±S.E. of 6 experiments. *Ch*: concentration of nalidixic acid in bile ( $\mu\text{g/ml}$ ). *V*: volume of bile excreted (ml/min). *Ch·V*: amounts of nalidixic acid excreted into bile ( $\mu\text{g/ml}$ ). *Cb*: blood level of nalidixic acid ( $\mu\text{g/ml}$ ). *CLbil*: biliary clearance of nalidixic acid (ml/min). AMV: average mean value. \*: significantly different from the control ( $p<0.01$ ).

**Probenecid 併用投與에 의한 NA의 Pharmacokinetic Parameter의 變化**—probenecid 併用投與에 의한 藥物速度論的 parameter의 變化는 TableIV와 같았다. 有意性있는 變化는 아니었지만  $\alpha$ ,  $\beta$  및  $K_{13}$ 값은 probenecid 併用投與에 의해 減少되는 경향을 나타내었다. 吸收速度定數  $K_a$ 값은 併用投與群에서 약간 增加하였으나 有意性있는 것은 아니었다. 生物學的半減期  $t_{1/2}$ 는 單獨投與群에서 2.56hr, 併用投與群에서 3.16hr이었으며  $t_{max}$ 는 단독투여시의 90분에서 병용투여시 60분으로 단축되었다( $p<0.05$ ).

**Table IV**—Effect of coadministered probenecid (100mg/rabbit) on the pharmacokinetic parameters of nalidixic acid administered orally (100mg/rabbit) in rabbits.

Parameter	Control	with Probenecid
$\beta$	0.2703±0.0124	0.2194±0.0158*
$\alpha$	2.1400±0.0692	2.07945±0.0941
$K_a$	4.7881±0.224	5.3419±0.342
$K_{12}$	0.8788±0.0755	0.8751±0.0692
$K_{21}$	0.6768±0.0543	0.8028±0.0775
$K_{13}$	0.8644±0.0641	0.7442±0.0523
$t_{1/2\beta}$	2.56±0.12	3.16±0.21*
$t_{1/2\alpha}$	0.32±0.03	0.33±0.02
$t_{max}$	90.0±5.1	60.0±3.4*
$C_{max}$	8.0±0.62	9.1±0.88*

# Mean value±S.E. of 6 experiments. Dimensions of  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $K_a$ ,  $K_{12}$ ,  $K_{21}$  and  $K_{13}$  are  $\text{hr}^{-1}$ ,  $t_{1/2\beta}$  and  $t_{1/2\alpha}$  are hr,  $t_{max}$  is min and  $C_{max}$  is  $\mu\text{g/ml}$ . \*Significantly different from the control ( $p<0.05$ )

### 考 察

Probenecid와 NA와의 약물상호작용을 생분야제학 및 약물속도론의 측면에서 검토하였다. NA

의腎클리어런스 및 담즙 배설 클리어런스는 probenecid의 併用에 의해 有意性( $p < 0.05$ )있게 감소(Fig. 2) 하였으며, 生體內利用率(Fig. 1 및 Table I) 및 生物學的半減期(Table IV)는 각각 증가 또는 연장되었다. 이와 같은 결과는 다른 약물들에 대한 probenecid의 영향과 대체로 일치하였다. 즉 indomethacin의 腎分泌<sup>6)</sup>와 담즙배설<sup>7)</sup>이 probenecid에 의해 억제되었으며 methothrexate의 혈중농도<sup>12)</sup>와 생물학적반감기<sup>12)</sup>, 담즙배설<sup>16)</sup>도 probenecid 병용에 의해 각각 증가, 연장, 억제되었다. furosemide<sup>20)</sup>의 혈중농도도 probenecid 병용에 의해 증가되었다.

이와같은 보고들을 종합하여 볼 때, probenecid는 近位細尿管分泌 및 담즙배설과정에서 NA와 相競的 억제를 하며, 그 결과로 NA의 혈중농도가 높아지고 peak tme( $t_{max}$ )이 단축되었다고 사료된다(Fig. 1). 또한 이러한 消失과정의 억제때문에 겉보기 吸收速度定數  $K_a$ (Table IV)도 커지는 것으로 계산되었다고 본다.

Probenecid가 이와같이 NA의 生體內利用率에 영향을 미치는 점을 고려하여 NA의 投藥에 임하는 것이 바람직하다고 사료된다.

## 結 論

家兎에서 經口로 併用投與된 probenecid가 nalidixic acid의 血中濃度와 利用效率, 尿 및 膽汁排泄, 生物學的半減期에 미친 結果는 다음과 같다.

1. Probenecid는 nalidixic acid의 血中濃度 및 0~6시간까지의 利用效率(AUC), 生物學的半減期( $t_{\frac{1}{2}\beta}$ )를 有意性있게 增加시켰다.
2. 이는 probenecid가 nalidixic acid의 尿 및 膽汁排泄를 抑制시켰기 때문이다.
3. 따라서 nalidixic acid 投與時 probenecid를 併用함에 의해 nalidixic acid 藥效의 持續化가 期待된다고 思料된다.

끝으로 本論文이 나오기 까지 물질양면으로 도와주신 서울대학교 약학대학의 李民和 교수님과 沈昌求 교수님께 심심한 감사를 드린다.

## 文 獻

1. R.H. Kessler, and R.S. Gurd, *Am. J. Physiol.* **197**, 601 (1959).
2. T.F. yn, and A.B. Gutman, *Am. J. Physiol.* **199**, 1199 (1960).
3. J.M. Barnell, and W.M.F. Kirhy, *Clin. Invest.* **30**, 687 (1951).
4. L.S. Goodman, and A. Gilman, *Pharmacological basis of therapeutics*, p.882. New York (1960).
5. C.S. Goodwin, *Lancet* **25**, 884 (1969).
6. M.D. Skeith, and P.A. Simkin, *Clin. Pharmacol. Ther.* **9**, 89 (1968).
7. N. Baber. L. Halliday, and R. Sibeon, *Clin. Pharmacol. Ther.* **24**, 298 (1978).
8. D.C. Brater, *Clin. Pharmacol. Ther.* **23**, 259 (1987).
9. A.B. Gatman, and J.H. Sirota, *J. Clin. Invest.* **34**, 711 (1955).
10. K.S. Huang, and K.B. Moore, *Am. J. Physiol.* **199**, 5 (1960).
11. B.R. Nechary, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **126**, 291 (1959).
12. J.B. Nagwerar, and H.B. Kostenbauder, *J. Pharm. Sci.* **59**, 1775 (1970).
13. S.B. Howell, and R.A. Olshen, *Clin. Pharmacol. Thera.* **26**, 5 (1975).
14. R.S. Bourke, and D.B. Tower, *Cancer. Res.* **35**, 110 (1975).
15. F.R. Domer, and L.R. Kaiser, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **225**, 17 (1979).

16. A. Ramu, and D. Glaubiger, *J. Pharmacokin. Biopharm.* **6**, 389 (1978).
17. R.E. Kates, and T.N. Tozer, *J. Pharm. Sci.* **65**, 1348 (1976).
18. J.B. Hook, and H.E. Williamson, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **149**, 404 (1965).
19. B.R. Rennick, *Am. J. Pharmacol.* **233**, 133 (1977).
20. D.C. Brater, *Clin. Pharmacol. Ther.* **24**, 548 (1978).
21. A.D. Bliar, and J. Honari, *Clin. Pharmacol. Ther.* **22**, 395 (1977).
22. E.W. Mcchesney, E.J. Froelich, and G.Y. Leshner, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **6**, 292 (1964).