

## 에탄올과 Sulfamethazine의 약물상호작용

최준식 · 전종철 · 이진환 · 유영증

조선대학교 약학대학

(1985년 11월 26일 접수)

## Drug Interaction of Sulfamethazine and Ethanol

Jun Shik Choi, Jong Churl Chun, Jin Hwan Lee and Young Jong Yu

College of Pharmacy, Chosun University and \*Medical Center Kyung-Hee University

(Received November 26, 1985)

Effect of ethanol on the absorption rate, blood level and bioavailability of sulfamethazine (SM) in rats was determined. Absorption rate of SM was determined both by the *in vitro* and *in situ* experiment. *In vitro*, absorption rate of SM in rat small intestine was increased by 0.3, 1.0 and 3.0% ethanol. *In situ*, absorption rate of SM was increased by 0.3 and 1.0% ethanol but not by 3.0% ethanol. After oral administration, blood level of SM was elevated and relative bioavailability was significantly increased to 114.8% at the dose of 0.6g/kg ethanol but not significantly at the dose of 3.0g/kg ethanol. The time for attainment of peak blood level was changed from 2.5 to 1.5hr. Ethanol enhanced absorption rate constant of SM significantly and reduced elimination rate constant of SM administered orally at the dose of 0.6g/kg ethanol.

에탄올은 기호음료로서 치료약물, 비타민, 아미노산 기타 음식물과 함께 복용하는 경우가 많다. 특히 약물의 흡수에 영향을 미쳐 생체이용률에 영향을 줄 수 있다. 에탄올은 일반적으로 약물의 용해도를 증가시키며 능동적으로 흡수되는 물질의 흡수를 억제하는 작용을 가지고 있다. 에탄올이 약물의 흡수에 미치는 영향에 대해서는 아미노산<sup>1)</sup>, 페노바르비탈<sup>2)</sup>, 페닐알라닌<sup>3)</sup>, 포도당 및 인슐린<sup>4)</sup>, 엽산<sup>5)</sup>, 테오필린<sup>6)</sup>, sulfadimethoxine<sup>7-8)</sup>, 진정제<sup>9)</sup>, 디아제팜<sup>10)</sup> 등의 흡수 또는 배설에 미치는 영향이 보고된 바 있다. 그러나 화학요법제로서 단시간형으로 작용하며 수동수송되는 sulfamethazine(이하 SM)에 대해서는 보고된 바 없다. 따라서 저자 등은 에탄올과 SM을 병용 투여시 약물상호작용에 의하여 SM의 흡수, 혈중농도, 생체이용률이 어떻게 변화되는가를 검토하였다. 에탄올 농도에 따른 SM의 소장으로부터의 흡수율은 Shanker

방법<sup>11)</sup>과 Wisemann 방법<sup>12)</sup>에 의해서, 생체이용률은 경구투여후의 혈중농도로부터 구하였다.

### 실험방법

#### 재료

SM은 Sigma 사 제품을, ethanol, trichloroacetic acid, ammonium sulfate, N-(1-naphthyl)-ethylenediamine·2HCl은 E. Merck 사 제품을 사용하였고, ether, urethane, potassium phosphate monobasic, sodium chloride, hydrochloric acid, heparin 및 기타시약은 和光純藥(일본)의 특급품을 사용하였다.

#### Mucosal 및 Serosal 용액의 조제

mucosal 용액은 SM 100 mg을 100 ml의 serosal 용액에 용해하여 에탄올을 0.3, 1.0, 3.0% (v/v)가 되게 가하여 조제하였다. serosal 용액은 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 6.0 g, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 4.0 g, NaCl 5.0

g을 1000 ml 증류수에 용해하여 조제하였다(pH 6.5).

**In Vitro 흡수실험**

약 200 g 정도의 웅성 rat(Sprague Dawley 계)를 24시간 절식시킨 후(물만 공급) ether 로 마취시켜 소장을 적출한 다음 37°C serosal 용액으로 일정한 조건으로 세척한 후 15 cm 길이로 절단하여 Wisemann 장치에 고정하였다. 윗쪽 chamber에는 100 ml의 mucosal용액을, 아랫쪽 chamber에는 100 ml의 serosal용액을 넣은 후 각 chamber를 일정한 조건으로 환류시켰으며, 37°C로 조절된 수욕에 고정시킴으로써 실험조건을 일정하게 하였다. 그후 30분 간격으로 3시간 동안 serosal 용액에서 1.0 ml 씩 취하였다.

**In Situ 흡수실험**

우레탄으로 마취시킨 rat의 복부를 절개하여 십이지장에서 회장까지 절단하여 37°C 생리식염수로 일정한 조건으로 세척한 후 환류장치에 고정하였다. 환류액은 mucosal용액 100 ml이며 환류속도는 2ml/min으로 하여 환류직후에 시료용액 1.0 ml를 취하여 대조용액으로 하고 30분마다 1.0 ml를 취하여 Bratton & Marshall 방법<sup>13)</sup>에 의하여 SM을 정량하여 다음 식에 의하여 흡수율을 산출하였다.

$$\text{흡수율}(\%) = 100 - 100 \times \frac{\text{최종 시료중농도}}{\text{최초 시료중농도}}$$

**혈중농도의 측정 및 Pharmacokinetic Analysis**

우레탄으로 마취시킨 rat에 SM 100 mg/kg과 에탄올 0.6 g/kg, 3.0 g/kg을 병용 경구투여하여 8시간까지 한쪽 대퇴동맥에 폴리에틸렌 튜

브를 삽입하여 혈액을 250 μl씩 채취하였고 생체항상성을 유지시키기 위해서 마이크로실린지 펌프를 통하여 생리식염수를 0.5 ml/hr 속도로 대퇴정맥에 주입시켰으며 rat의 체온유지를 위해서 백열등을 조사하였다. 혈중농도곡선하면적(AUC)은 trapezoidal rule을 적용하여 계산하였고 대조군에 대한 병용군의 상대적인 생체이용율(%)은 다음 식에 의하여 구하였다.

$$\text{대조군에 대한 병용군의 상대적인 생체이용율}(\%) = \frac{\text{병용군에서의 AUC}}{\text{대조군에서의 AUC}} \times 100$$

**약물체내속도론적 파라메타**

혈중농도 추이를 1-컴파트먼트 모델에 대응시켜 계산하였다.

**실험결과**

**에탄올이 SM의 Rat 소장흡수율에 미치는 영향(In Vitro)**

에탄올이 SM의 소장흡수율에 미친 영향은 Table I 과 같았다. 에탄올과 병용투여시 SM 단독투여시보다 흡수율이 증가되었으며 1.0 및 3.0% 에탄올을 병용 투여하였을 때 유의성있게 증가하였다.

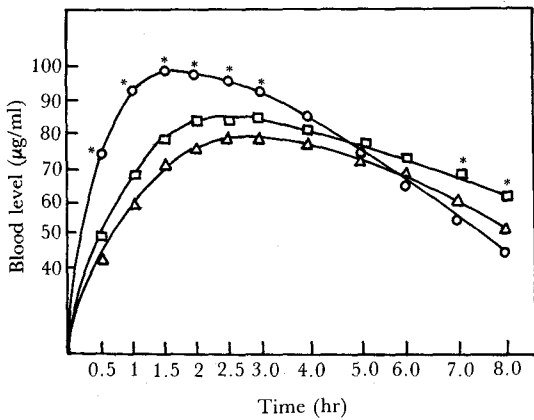
**에탄올이 SM의 Rat 소장흡수율에 미치는 영향(In Situ)**

에탄올 농도에 따라서 SM의 rat 소장흡수에 미치는 영향은 Table II 와 같았다. 0.3%, 1.0% 에탄올을 병용투여하였을 때 SM의 흡수율이 단독투여에 비해서 유의성 있게 증가하였으나 고농도인 3.0% 에탄올 병용투여시는 대조군과 비슷하였다. 대조군을 100%로 하였을 때

**Table I**—Effect of Ethanol on the Absorption Rate of Sulfamethazine *in vitro*. Experiment from Rat Small Intestine.

Ethanol concentration	Time (min.)					
	30	60	90	120	150	180
Control	1.0±0.09*	3.1±0.29	4.2±0.36	6.2±0.52	7.5±0.62	9.5±0.58
0.3%	1.4±0.12	3.4±0.31	4.4±0.38	6.7±0.56	7.0±0.68	10.2±0.99
1.0%	1.5±0.13	4.1±0.36	6.2±0.52	8.6±0.71*	9.9±0.86*	12.6±1.10*
3.0%	1.5±0.13	4.2±0.35	6.3±0.56	8.2±0.76*	9.3±0.86*	12.0±1.12*

\*Mean±S.E (%) from 6 experiments. \*Significantly different from the control (p<0.05)



**Figure 1**—Effect of ethanol on the blood level of sulfamethazine orally administered in rat.

Key: ☆, control; ○ ethanol 0.6g/kg; □, ethanol 3.0g/kg.

Each Point represents the mean ± S.E. (n=6), \*Significantly different from control (p<0.05).

0.3% 에탄올에서는 113.6%, 1.0%에서는 120.9%, 3.0%에서는 103.8%이었다.

**에탄올이 SM의 혈중농도에 미치는 영향**

에탄올 0.6g/kg과 3.0g/kg으로 rat에 병용 경구투여하였을 때 SM의 혈중농도 추이는 Fig. 1과 같았다. 에탄올 0.6g/kg 병용투여에서 혈중농도가 유의성 있게 증가되었으며, 고농도인 에탄올 3.0g/kg 농도에서는 단독투여에 비하여 증가되는 경향이 있었으나 7시간과 8시간에서만 유의성이 있었다.

**에탄올 병용에 의한 SM의 속도론적 파라메타의 변화**

에탄올 0.6g/kg과 3.0g/kg으로 rat에 병용 경구투여하였을 때 SM의 생체이용율과 관련된 속도론적 파라메타 값은 Table III과 같았다. 에탄올 0.6g/kg에서는 단독투여에 비해 AUC 값이 유의성 있게 증가하였으나 고농도인 에탄올

**Table II**—Effect of Ethanol on the Absorption Rate of Sulfamethazine in situ Experiment from Rat Small Intestine.

Ethanol concentration	Time (min.)						
	30	60	90	120	150	180	CP
Control	10.1±0.9*	22.2±1.8	28.0±2.0	36.1±2.8	40.1±3.2	43.0±3.3	100.0
0.3 %	13.2±0.9	26.0±1.6	35.2±1.6*	40.3±3.0*	44.2±3.8*	46.2±3.6*	113.6
1.0 %	13.3±1.1	27.2±2.0	37.4±2.9*	43.3±3.0*	47.5±4.0*	49.5±4.1*	120.9
3.0 %	11.2±0.8	22.3±1.8	28.4±2.2	36.3±3.2	40.5±3.1	44.6±3.2	103.8

#Mean±S.E.(%) from 6 experiments. \*Significantly different from the control (p<0.05). CP=Comparative percentage to control

**Table III**—Effect of Ethanol on the Pharmacokinetic Parameters of Sulfamethazine Orally Administered in Rats.

Pharmacokinetic parameters	Ethanol administered		
	Control	0.6 g/kg	3.0 g/kg
t <sub>max</sub> (hr)	2.2	1.5	2.0
C <sub>max</sub> (µg/ml)	81.0±6.4#	99.8±7.9	84.7±6.6
AUC (µg/ml·hr)	511.0±41.4	582.7±44.1*	556.1±42.2
RB (%)	100.0	114.8*	108.0
K <sub>a</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.766±0.041	1.503±0.171*	1.053±0.104
K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.055±0.004	0.099±0.009*	0.050±0.007
t <sub>1/2</sub> (hr)	12.60±0.99	7.00±0.41*	13.86±0.98

#Mean±S.E. of experiments. \*Significantly different from the control (p<0.05). RB=Relative bioavailability to control. AUC=Area under the blood concentration curve(0-8 hr).

3.0g/kg에서는 증가되는 경향이 있었으나 유의성은 없었다. 그리고 최고혈중농도 도달시간( $t_{max}$ )은 에탄올 투여로 흡수속도가 빨라져서 단독투여에서 2.5hr인데 비하여 에탄올 0.6g/kg에서는 1.5hr으로 단축되었다. 최고혈중농도( $C_{max}$ )는 대조군에서  $81.0 \pm 6.4 \mu\text{g/ml}$ 이며, 에탄올 0.6g/kg에서는  $99.8 \pm 7.9 \mu\text{g/ml}$ , 에탄올 3.0g/kg에서는  $84.7 \pm 6.6 \mu\text{g/ml}$ 이었다. 상대적인 생체이용율(%)은 대조군을 100%로 하였을 때, 에탄올 0.6g/kg과 병용투여시는 114.8%로 유의성 있게 증가되었으나 에탄올 3.0g/kg과 병용투여시는 108.0%로 증가는 되었으나 유의성 있는 증가는 못되었다. SM의 흡수속도정수( $K_a$ ) 값은 에탄올 0.6g/kg의 병용투여시 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다. 그러나 에탄올 3.0g/kg에서는 유의성 있는 증가는 아니었다. SM의 소실속도정수( $K_{el}$ )는 에탄올 0.6g/kg에서 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었다. 그러나 3.0g/kg에서는 오히려 유의성은 없었지만 억제되는 경향이 있었다. 따라서 소실상에서 대조군에 비해서(7시간과 8시간째) 혈중농도가 증가되었다. 생물학적 반감기( $t_{1/2}$ )는 대조군이 12.6시간이었으며, 에탄올 0.6g/kg에서는 소실속도가 증가되어 7.0시간으로 단축되었다. 그러나 고농도인 3.0g/kg에서는 반감기가 오히려 13.86시간으로 대조군에 비하여 연장되었다.

## 고 찰

이상의 결과는 수동수송되는 페노바르비탈<sup>2)</sup>, 테오필린<sup>6)</sup>, 디아제팜<sup>10)</sup> 등의 흡수가 에탄올 병용에 의하여 촉진된다고 보고한 바와 일치한다. 그리고 능동수송되는 아미노산<sup>1)</sup>, L-페닐알라닌<sup>3)</sup>, 포도당<sup>4)</sup> 등의 흡수가 에탄올에 의하여 억제되었다는 보고와는 상반되었다. 따라서 SM은 수동수송되는 약물 공통의 성질을 갖고 있는 것으로 생각되었다. 에탄올 병용투여에 의한 SM의 흡수증가는 장관벽에 대한 투과성이 에탄올에 의해 증가된 것으로 추측할 수 있다. 그러나 *in situ* 실험에서 고농도의 경우 대조군과 비슷한 흡수율을 가진 것은 장관운동의 억제 또는 혈류의 억제를 가져왔기 때문인 것으로 사

료된다. 경구투여에서 에탄올 0.6g/kg의 경우 혈중농도와 생체이용율의 증가는 흡수속도의 증가로 인한 것이며 이것은 장관의 혈류증가로 사료된다. 그러나 고농도인 에탄올 3.0g/kg에서 저농도인 에탄올 0.6g/kg에서보다 혈중농도와 생체이용율의 감소는 에탄올의 농도가 높아짐에 따라 오히려 저농도보다 장관운동의 억제와 장 혈류의 감소가 일어난 것으로 사료된다.

## 결 론

에탄올 병용시 SM의 rat소장 흡수율 및 혈중농도와 생체이용율, 약물체내속도론적 파라메타의 변화는 다음과 같았다.

1. *in vitro* 실험에서 에탄올 농도에 따른 SM의 흡수율은 에탄올 농도의 증가에 따라서 증가하였다.
2. *in situ* 실험에서는 고농도를 제외하고 SM의 흡수율이 증가되었다.
3. 경구투여에서는 에탄올 0.6g/kg 농도에서 혈중농도와 생체이용율이 114.8%로 단독투여에 비해 유의성 있게 증가되었으며 에탄올 3.0g/kg에서는 약간 증가되는 경향이 있었으나 유의성은 없었다.
4. 최고혈중농도 도달시간은 에탄올 0.6g/kg에서 2.5hr에서 1.5hr으로 단축되었으며 최고혈중농도는  $81.0 \mu\text{g/ml}$ 에서  $99.8 \mu\text{g/ml}$ 로 증가되었다.
5. 흡수속도정수( $K_a$ ) 값은 에탄올과 병용시 모두 증가되었지만 에탄올 0.6g/kg 농도에서만 유의성이 있었다.
6. 소실속도정수( $K_{el}$ ) 값은 에탄올 0.6g/kg 농도에서는 유의성 있게 증가하였으나 3.0g/kg의 농도에서는 단축되었다.

## 문 헌

- 1) Y. Israel, et al., *J. Nutrition*, **98**, 244 (1969)
- 2) B. Coldwell, *J. Pharm. Pharmacol.*, **23**, 947 (1971)
- 3) E. Rosenmann, *J. Nutrition*, **96**, 499 (1968)
- 4) J. Sheldon Bleicher, *Proc., Soc. Exp. Bio. Med.*,

- 15, 369 (1964)
- 5) H. Charles, *J. Lab. Clin. Med.*, **69**, 116 (1976)
- 6) R. Koysooko and G. Lery, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 829 (1974)
- 7) A. Tabaichi, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 5 (1971)
- 8) J.S. Choi and J.H. Lee, *J. Korean Pharm. Sci.*, **4**, 12 (1974)
- 9) K.I. Melville, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **9**, 363 (1966)
- 10) L. Sherarrd and M.D. Hays., *et al.*, *The New England Journal of Medicine*, Jan., 27 (1977)
- 11) L.S. Shanker, *et al.*, *J. Pharm., Exp. Therap.*, **123**, 81 (1985)
- 12) G. Wisemann, *J. Pharmacol.*, **120**, 63 (1953)
- 13) Bratton and Marshal, *Biol. Chem.*, **128**, 537 (1939)