

알록산으로 유도된 당뇨병 가토에 톨부타마이드 경구투여시 약물동태변화

최병철 · 이진환 · 최준식[†]

조선대학교 약학대학
(2000년 2월 25일 접수)

Pharmacokinetic Changes of Tolbutamide After Oral Administration to Rabbits with Alloxan-Induced Diabetes Mellitus

Byung Chul Choi, Jin Hwan Lee and Jun Shik Choi[†]

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

(Received February 25, 2000)

ABSTRACT— The changes in pharmacokinetic parameters of tolbutamide, such as the area under the plasma concentration-time curve from time zero to time infinity (AUC) and elimination rate constant (Kel) were evaluated after oral administration of the drug to rabbits with acute and chronic alloxan-induced diabetes mellitus (AIDRs). After oral administration, the plasma concentrations of tolbutamide were significantly higher between 9 and 12 hr in chronic AIDRs compared with these in control rabbits. Therefore, the AUC was significantly greater in chronic AIDRs ($3,490 \pm 649$ versus $5,020 \pm 1,030 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$). This could be due to inhibition of tolbutamide metabolism by liver in AIDRs since tolbutamide is essentially completely metabolized in liver. Impaired liver and kidney function in AIDRs were based on blood chemistry and tissue microscopy. The absorption rate constant and Kel were significantly slower in chronic AIDRs compared with those in control rabbits.

Keywords— Alloxan-Induced Acute and Chronic Diabetes Mellitus, Tolbutamide, Rabbits, Pharmacokinetics.

Tolbutamide(TB)는 1세대 설포닐우레아계통의 경구용 혈당강하제로 인슐린 내당능장애와 인슐린비의존성 당뇨병 치료에 사용하며, 췌장외 조직에서 당 섭취와 췌장에서 인슐린 분비를 촉진하여 혈당을 저하하는 효과를 가진다.^{1,4)} Tolbutamide의 인체에 대한 약물동태학 변수는 경구 생체이용률 $93 \pm 10\%$, 혈장단백결합률 $96 \pm 1\%$, 신 클리어런스 $17 \pm 3 \text{ ml/min}$, 분포용적 $7 \pm 1 \text{ L}$, 반감기는 5.9 ± 1.4 시간 그리고 유효혈중농도는 $80\text{-}240 \mu\text{g/ml}$ 이다.^{5,6)}

TB는 거의 전부가 간에서 산화반응에 의해 대사⁷⁻¹¹⁾되어 4-8시간에 걸쳐 소변에서 hydroxytolbutamide와 carboxy-tolbutamide가 검출되며,¹²⁾ 단백질결합율과 간대사능력에 따라 hydroxytolbutamide의 대사체 생성에 변화가 생긴다.¹³⁾ Alloxan이나 streptozotocin으로 유발시킨 당뇨쥐에서 약물동태에 관한 연구는 다음과 같다.

Nadai 등¹⁴⁾은 streptozotocin으로 유발시킨 당뇨쥐에서 ce-fazolin의 전신 clearance 및 renal clearance의 증가를, Lee 등¹⁵⁾은 alloxan으로 유발시킨 당뇨쥐에서 adriamycin의 혈장 농도-시간 곡선하면적(AUC)의 증가 및 renal clearance 감소를, Park 등¹⁶⁾은 alloxan으로 유발시킨 당뇨쥐에서 azose-

mid의 전신 clearance 및 renal clearance의 감소 및 AUC의 증가를, Park 등¹⁷⁾은 alloxan으로 유발시킨 당뇨쥐에서 furosemide를 경구투여시 위장관에서 흡수 감소 및 AUC의 감소를, 그리고 정맥 투여시는 전신 clearance의 감소 및 AUC의 증가를, Kim 등¹⁸⁾은 alloxan으로 유발시킨 당뇨쥐에서 carbapenam-유도체인 DA-1131의 전신 clearance 및 renal clearance의 감소 및 AUC의 증가를 보고하였다.

Dajani 등¹⁹⁾은 당뇨환자에서 phenacetin의 대사(포함) 억제, Pirttaho 등²⁰⁾은 당뇨환자에서 cytochrome P450의 감소를, Daintith 등²¹⁾은 인슐린비의존성 당뇨환자에서 antipyrine의 산화적 대사 증가 및 인슐린비의존성 당뇨환자에서의 감소를, Madacsy 등²²⁾은 당뇨환자에서 penicillin 및 amikacin의 renal clearance(사구체여과)의 증가를, Barry 등²³⁾은 당뇨환자에서 알부민의 감소 그리고 단백질의 glycosylation 및 유리지방산의 증가에 의해서 diazepam, phenytoin 및 sulfisoxazole의 단백질결합의 감소를 보고하였다.

이처럼 알록산으로 유발시킨 rat에서의 약물동태에 관한 연구와 당뇨병환자에서의 약물동태 연구는 있으나, 알록산으로 유발시킨 가토와 당뇨질환을 가진 환자에게 TB를 투여하여 TB의 동태의 변화에 관한 연구는 아직 보고된바 없는 것 같다.

TB는 인슐린 비의존성 당뇨병환자에게 오랫동안 사용했

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)230-6365, E-mail : jsachoi@mail.chosun.ac.kr

던 경구용 혈당강하제로서 단백결합력이 강한 약물이며 간에서 산화반응으로 대사되어 소실되므로 모델 약물로 선정하였다. 급, 만성 당뇨병자에서는 간대사 장애를 일으킬 수 있다고 보고¹⁹⁻²¹⁾되어 있어 간대사에 영향을 미쳐 약물동태에 변화를 가져올수 있다. 그러므로 alloxan으로 당뇨를 유도한 급성 및 만성 가토에 TB를 투여하여 TB의 약물동태 변화를 연구하고자 한다.

실험방법

시약 및 기기

TB 및 alloxan은 Sigma사 (St. Louis, MO) 제품을, High performance liquid chromatographic(HPLC) 분석시 내부표준 물질로 사용한 chlorpropamide는 Pfizer사(Seoul, Korea) 제품을 사용하였다. Acetonitril과 methanol은 Merck사 (Darmstadt, Germany), dimethylformamide는 Aldrich사 (Milwaukee, U.S.A.), ethyl acetate와 urethane은 순정화학(Kyoto, Japan)사의 특급품을, 인산일수소칼륨은 Ishizu사(Osaka, Japan)를, 인산일수소나트륨은 Hayashi사(Osaka, Japan), 그리고 헤파린과 생리식염수는 중외제약 (Seoul, Korea) 약전품을 사용하였다. HPLC System은 Shimadzu사 (Kyoto, Japan)의 liquid chromatograph (LC-10AD), autoinjector (SIL-10A), UV-Vis detector (SPD-10A) 그리고 Communications Bus Module (CBM-10A) C₁₈ column을 사용하였고, syringe pump는 Sage Instruments사(Boston, MA)의 Model 341B를, Heating block은 Yamato사(Tokyo, Japan), vortex mixer는 Scientific Industries사(Bohemia, N.Y.) 그리고 centrifuge는 미국 Abbot사(TM, U.S.A.) 기기를 사용하였다.

실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 New Zealand white계 웅성 토끼를 물론 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄, 4 ml/kg을 피하주사하여 마취시켜 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관 22 Ga(Clay Adams, NJ, U.S.A.)을 삽입하여 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 헤파린 (75 U/ml) 100 ul을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리 식염수를 등속주입 펌프를 사용하여 실험기간동안 보충해 주었다. 양측 노관에 폴리에틸관(21 Ga)을 삽입하여 요를 채취하였다.

당뇨 유도 및 약물 투여

급성 당뇨 (acute DM) 토끼는 alloxan, 40 mg/kg을 생리

식염수 3 ml에 녹여 이를 연속 귀정맥을 통하여 서서히(2 min) 투여한 후 5일째 되는 날 실험하였고, 실험전 혈당을 측정하여 혈당이 232±62 mg/dl 된 것을 실험동물로 사용하였다. 만성 당뇨 (chronic DM) 토끼는 같은 양의 alloxan을 이를 연속 귀정맥에 투여한 후 6일 및 10일 째에 1회씩 더 투여하여 13일째 되는 날 실험을 실시하였고, 실험전 혈당을 측정하여 혈당이 298±82 mg/dl인것을 실험동물로 사용하였다.

간 및 신장의 임상화학 및 조직학적 검사

Alloxan으로 유발한 급성 및 만성당뇨 가토에서 간 및 신장의 임상화학 검사는 photometer 5010 (Boheringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany)을 이용하여 혈장내 GOT, GPT, BUN, creatinine 및 albumin농도를 측정하였고, glucose kit (Boheringer Mannheim, Germany) 등을 사용하여 glucose양을 측정하였다.

조직학적 검사는 조직을 절취하여 10% 중성 포르마린으로 12시간 고정된 후에 수세, 탈수, 투명, 침투 과정을 거쳐 파라핀으로 포맷하여 microtome을 사용하여 3 μm 두께로 박절 하였다. 60°C의 slide warmer에 30분간 방치하여 탈파라핀 과정인 xylene 3단계를 각각 3분씩 거친 다음 함유과정인 고농도 alcohol에서 저농도로 옮긴 후 흐르는 물에 3분간 수세를 하였다. 그리고 hematoxylin으로 핵을 5분간 염색한 후 흐르는 물에 수세하고 핵 이외에 염색된 부분을 제거하기 위해 1% HCl-alcohol로 3회 dripping을 하고 흐르는 물에 수세를 한 다음 다시 0.5% ammonia water에 8회 dripping을 하고 수세를 하였다. Eosin에 30초 동안 대조염색을 시행한 다음 탈수과정인 저농도 alcohol에서 고농도 alcohol로 거친 후 xylene으로 3회 3분간씩 투명과정을 거쳐 비수용성 봉입제인 malinol로 봉입하여 현미경으로 관찰하였다.

경구 투여 및 시료 채취

Tolbutamide는 50 mg/kg을 증류수 10 ml에 녹여 카테터를 통해 경구투여하였다. 혈액은 0 및 30분 그리고 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12 및 24 시간에 채혈하여 12,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장을 취해 분석시까지 -30°C에서 냉동 보관하였다. 요는 0-2, 2-4, 4-6, 6-12 및 12-24 시간에 각각 증류수로 10배 희석한 후 0.5 ml를 취하여 배설된 총량을 기재하고 분석 시까지 -30°C에서 냉동 보관하였다.

Tolbutamide 분석

채취한 혈장 0.2 ml에 0.25% chlorpropamide 용액 1.0 ml 및 2 M 염산 2 ml를 넣고 에칠 아세테이트 7 ml를 가

한 후 15 분간 진탕하였다. 이것을 3,000 rpm에서 10 분간 원심분리한 다음 유기용매층 6 ml를 다른 시험관에 옮기고, 질소기류하에 40°C에서 유기용매를 증발시킨 후, 남은 잔사에 10% dimethylformamide 0.3 ml을 넣어 vortex mixer로 2분 동안 용해시켰다. 이 용액을 microtube에 취하고 13,000 rpm에서 5분간 원심분리 시킨 후 50 µl를 HPLC에 주입하였다. 요중 정량도 위의 방법과 동일하게 처리하여 Ferner⁶⁾ 등 및 Yamao⁷⁾ 방법을 기초로 하여 정량하였다. 칼럼은 µ-bondapak C₁₈ column을, mobile phase는 아세트니트릴 : phosphate 완충용액=24 : 76 (v/v) 비율로 섞고 degas한 후 사용하였으며, flow rate는 1.0 ml/min, retention time는 10.8 min, UV 흡광도는 254 nm에서 측정하였다.

Tolbutamide의 약물동태학 분석

Tolbutamide의 약물동태학 파라메타는 비선형 최소자승회귀 (nonlinear least square regression) 분석인 MULTI program으로 분석하였다. AUC는 trapezoidal rule을 그리고 K_a는 residual방법에 의해 산출하였다.

TB의 혈중농도 추이는 1-exponential decay model에 잘 fitting 되었으며 약물동태학 파라미터를 다음 식으로 구하였다.

$$C_{max} = K_a \times AUC \times e^{-k_{el} t_{max}} \tag{1}$$

$$T_{max} = \frac{2.303}{K_a - K_{el}} \log \frac{K_a}{K_{el}} \tag{2}$$

$$t_{1/2} = 0.693/K_{el} \tag{3}$$

위식에서 K_a와 K_{el}은 흡수 및 소실속도정수(hr⁻¹)를, C_{max}와 T_{max}는 최고혈중농도(µg/ml)와 최고혈중농도 도달시간(hr)을, t_{1/2}는 반감기(hr)를 그리고 AUC는 혈중농도곡선하면적(µg/ml · hr)을 나타낸다.

통계 처리

각 약물동태학적 파라미터의 유의성 검정은 Duncan's

multiple range test of SPSS posteriori ANOVA를 적용하여 대조군과 비교해 p<0.05일 때 유의성 있는 차이가 있는 것으로 처리하였다.

결과 및 고찰

간 및 신장의 임상화학검사치 및 조직학적 소견

Alloxan 투여에 의해 간기능이 저하된 것 같다. 즉 GOT치는 control군의 88 unit/m에서 acute 및 chronic AIDR군에서 각각 103 및 110 unit/m로 증가하였고, GPT치는 control군의 43 unit/m에서 acute 및 chronic AIDR군에서 각각 91 및 96 unit/m로 증가하였다. 간조직 검경에서도 간기능 저하가 나타났다.(Figure 1)

Control군 : 간세포는 정상적인 배열을 이루고 있으며 담관의 증식은 관찰되지 않았고 혈관주변의 염증세포의 침윤도 관찰되지 않았다.

Acute DM군 : 간세포의 배열은 정상이나 담관 및 혈관 주변에 만성염증 세포의 침윤이 관찰되었다.

Chronic DM군 : 간실질 세포의 국소적인 괴사가 관찰되었다. 침윤된 세포는 만성 염증세포인 림프구가 대부분이었고 Kupffer세포의 증식이 현저하였다.

Alloxan 투여에 의해 신장기능도 저하된 것 같다. 즉 BUN 농도는 control군의 34 mg/ml에서 acute 및 chronic AIDR군에서 각각 52 및 59 mg/ml로 증가하였고, creatinine 농도는 control군의 0.9 mg/ml에서 acute 및 chronic AIDR군에서는 각각 1.27 및 1.51 mg/ml로 증가하였다. 그러나 albumin 농도는 control군의 6.4 mg/dl에서 acute 및 chronic AIDR군에서 각각 5.5 및 5.1 mg/dl로 감소하는 경향이 있다. 신장조직 검경에서도 신장기능 저하가 나타났다.(Figure 2)

Control군 : 사구체, 세뇨관 등의 구조는 정상이었다.

Acute DM군 : 사구체의 혈관내피세포의 증식이 미세하게 증식되었으며 단백질로 추정되는 물질의 침윤이 사구체내에서 관찰되었다.

Chronic DM군 : 사구체혈관내피세포의 증식이 미세하게

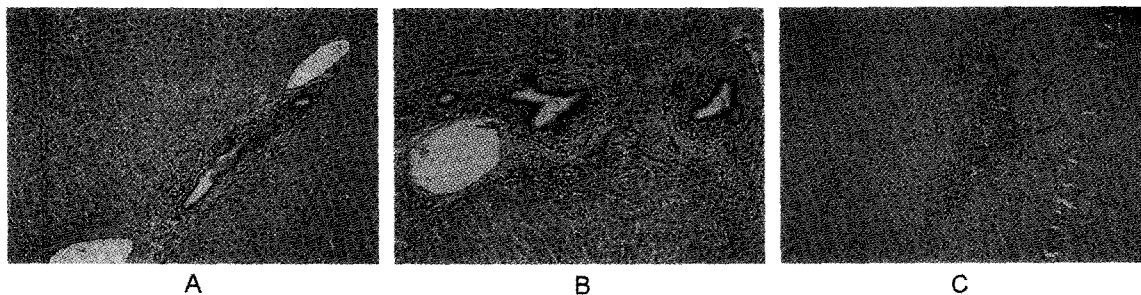


Figure 1—Morphology of liver in control rabbits (A) and rabbits with acute(B) and chronic (C) alloxan-induced diabetes mellitus.



Figure 2—Morphology of kidney in control rabbits (A) and rabbits with acute (B) and chronic (C) alloxan-induced diabetes mellitus.

관찰되며 단백질질로 추정 되는 물질의 침윤이 사구체 내에서 관찰되었다.

Alloxan투여에 의해 토끼에서 당뇨가 유발되었다. 즉 glucose는 control군의 101 mg/d에서 acute 및 chronic AIDR군에서는 각각 232 및 298 mg/d로 증가하였다.

Tolbutamide의 혈장농도

Alloxan에 의한 당뇨병 유발 가토에서 TB의 평균 혈장농도는 Figure 3과 같다. 혈장농도 추이는 1-exponential decay를 나타내고 있다. 혈장농도는 acute AIDR군에서는 4 시간대에서 유의성있게 감소하였으며, chronic AIDR군에서는 9시간부터 12 시간까지 유의성있게 증가하였다.

Tolbutamide의 요중 배설

Alloxan에 의한 당뇨병 유발 가토에서 TB의 요중 누적배설량은 Figure 4와 같다. 대조군에서 24시간까지 배설된 평균 누적량은 2.54 mg이었으며, acute AIDR군과 chronic AIDR군에서 각각 2.95 및 2.92 mg으로 약간 증가하였으나 유의성있는 차이는 없었다. 모든 group에서 24시간까지 요중의 미변화체 TB의 배설량은 투여량의 약 6% 정도였다.

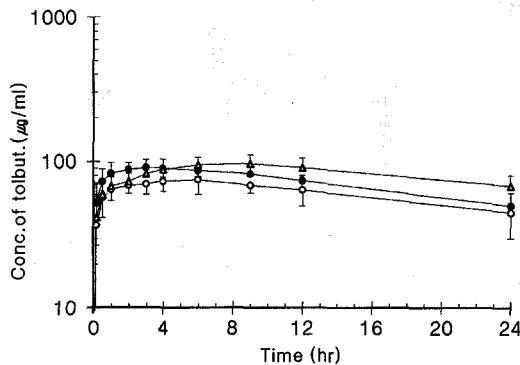


Figure 3—Mean arterial plasma concentration-time profiles of tolbutamide after oral administration of the drug, 50 mg/kg, to control rabbits (●) and rabbits with acute (○) and chronic (△) alloxan-induced diabetes mellitus (n=6, each). Bars represent standard deviation.

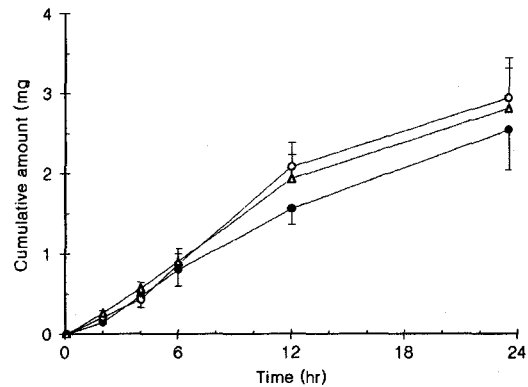


Figure 4—Mean cumulative urinary excretion (mg) of tolbutamide after oral administration of the drug, 50 mg/kg, to control rabbits (●) and rabbits with acute (○) and chronic (△) alloxan-induced diabetes mellitus (n=6, each). Bars represent standard deviation.

Tolbutamide의 약물동태학적 파라미터

Alloxan에 의한 당뇨병 유발 가토에서 TB의 혈장농도를 1-exponential decay model에 적용하여 비선형 최소자승회귀 분석한 약물동태학 파라미터는 Table I과 같다.

흡수속도정수(K_a)값은 대조군에서 1.75 hr^{-1} , acute AIDR군에서는 1.24 hr^{-1} 및 chronic AIDR군에서는 1.06 hr^{-1} 으로 감

Table I—Mean (\pm S.D.) Pharmacokinetic Parameters of Tolbutamide after Oral Administration of the Drug (50 mg/kg) to Control Rabbits and Acute or Chronic Alloxan-Induced Diabetes Mellitus

Parameters	Control(n=6)	Acute(n=6)	Chronic(n=6)
K_a (hr^{-1})	1.75 ± 0.29	1.24 ± 0.41	1.06 ± 0.27
K_{el} (hr^{-1})*	0.026 ± 0.005	0.023 ± 0.005	0.018 ± 0.003
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	91.0 ± 24.5	73.4 ± 12.5	87.3 ± 22.8
T_{max} (hr)**	2.84 ± 0.64	3.28 ± 0.54	4.93 ± 1.24
$t_{1/2}$ (hr)*	26.6 ± 4.56	30.1 ± 7.52	38.5 ± 6.16
AUC ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$)	3490 ± 649	3010 ± 517	5020 ± 1030
F (%)	100	86.7	143

* $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ between control and chronic diabetes mellitus K_a ; absorption rate constant, K_{el} ; elimination rate constant, C_{max} ; maximum plasma concentration, T_{max} ; time of C_{max} , $t_{1/2}$; terminal half-life, AUC; area under the plasma concentration-time curve from time zero to time infinity, F; comparative bioavailability to control rabbits

소하였으나 유의성 있는 차이는 없었다. 소실속도정수(K_{el})값은 대조군에서 0.026 hr^{-1} , acute AIDR군에서는 0.023 hr^{-1} 으로 감소하였으나 유의성 있는 차이가 없었고, chronic AIDR군에서는 0.018 hr^{-1} 으로 유의성있게 감소하였으며, 반감기($t_{1/2}$)는 유의성 있게 연장되었다.

C_{max} 값은 대조군에 비해 acute AIDR군에서 감소하였으나 유의성 있는 차이는 없었고, T_{max} 값은 대조군에 비해 chronic AIDR군에서 유의성 있게 연장되었다.

혈중농도곡선하면적(AUC)값은 대조군에서 $3492 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$, acute AIDR군에서 $3010 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 으로 유의성 있는 변화는 없었으나 chronic AIDR군에서는 $5015 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 으로 증가하여 상대적 생체이용효율이 143%로 유의성 있게 증가하였다.

Alloxan에 의한 당뇨병 유발 가토에서 tolbutamide의 혈장농도는 대조군에 비해 acute AIDR군에서 혈장농도가 감소하였으나 유의성은 없었으며, chronic AIDR군에서는 9시간부터 12시간까지 유의성($p < 0.05$) 있게 증가하였다. Chronic AIDR군에서 혈장농도의 증가는 간손상으로 인한 산화반응의 대사가 억제된 것으로 사료된다.

Alloxan에 의한 당뇨병 유발 가토에서 tolbutamide의 요중누적배설량은 대조군에 비해 acute AIDR군과 chronic AIDR군에서 증가되었으나 유의성은 없었다.

당뇨병 유발 가토에서 tolbutamide의 소실속도정수(K_{el})값은 대조군에서 0.026 hr^{-1} , chronic AIDR군에서는 0.018 hr^{-1} 으로 유의성있게 감소하였으며 반감기($t_{1/2}$)는 유의성있게 연장되었다. 간손상과 신손상으로 또는 고혈당으로 인해서 간대사와 신배설이 억제되어 소실속도정수가 감소된 것으로 사료된다. Chronic AIDR군에서의 혈중농도곡선하면적(AUC) 값 및 생체이용률의 증가(143%)는 tolbutamide의 대사억제와 소실속도정수값의 감소 때문인 것으로 사료된다.

이러한 결과는 Nadai 등¹⁴⁾의 cefazolin의 전신 및 신배설의 증가, Dainith 등²¹⁾의 antipyrine의 대사증가와 Madacsy 등²²⁾의 penicillin 신배설증가의 결과와는 상반되는 경향이 있었으나 Lee 등¹⁵⁾의 adriamycin의 AUC 증가, Park 등^{16,17)}의 azosemide, furosemide 등의 신배설 감소로 AUC 증가, Kim 등¹⁸⁾의 DA-1131의 신배설 감소의 결과와는 같았다.

이상의 결과에서 당뇨병 치료시 사용되는 경구용 저혈당제의 약물동태에 미치는 인자로서 신 및 간 손상외에도 혈당이나 단백결합 저해물질 등이 관여하는 것으로 사료된다.

결 론

1. Alloxan 40 mg/kg을 가토의 귀정맥에 투여시 glucose

농도가 control군에서는 106 mg/dl 전후 acute AIDR군에서는 232 mg/dl 전후, chronic AIDR군에서는 298 mg/dl 전후로 당뇨가 유발되었음이 확인되었다. Alloxan에 의한 당뇨병 유발 가토에서 tolbutamide의 혈장농도는 대조군에 비해 acute AIDR군에서 4시간대에 유의성 있게 감소하였으며, chronic AIDR군에서는 9시간부터 12시간까지 유의성 있게 증가하였다.

그 결과 혈중농도곡선하면적(AUC)값은 대조군에서 $3492 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$, acute AIDR군에서 $3010 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 으로 유의성 있는 변화는 없었으나 chronic AIDR군에서는 $5015 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 으로 증가하여 상대적 생체이용률이 143%로 유의성 있게 증가하였다.

2. Alloxan에 의한 당뇨병 유발 가토에서 tolbutamide의 요중누적배설량은 대조군에 비해 acute AIDR군에서 증가되었으나 유의성은 없었다.

3. 당뇨병 유발 가토에서 tolbutamide의 소실속도정수(K_{el})값은 대조군에서 0.026 hr^{-1} , chronic AIDR군에서는 0.018 hr^{-1} 으로 유의성 있게 감소하였으며 반감기($t_{1/2}$)는 유의성 있게 연장되었다.

이러한결과는 chronic AIDR rabbit에서 간손상으로 인한 간대사 감소가 주된 원인이라 생각된다.

문 헌

- 1) E.A. Ward, G.M. Ward and R.C. Turner, Effect of sulfonylurea therapy on insulin secretion and glucose control of insulin-treated diabetics, *Br. Med. J.*, **283**, 278-280 (1981).
- 2) J.P. Hosker, M.A. Brunett and R.C. Turner, Sulfonylurea therapy doubles beta-cell response to glucose in Type 2 diabetic patients, *Diabetologia*, **28**, 809-814 (1985).
- 3) H. Beck-Nielsen, E. Hj llund and N.S. Sorensen, Sulfonylureas improve insulin binding and insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Diabetes Care*, **7(Suppl 1)**, 100-105 (1984).
- 4) A. Melander, Clinical pharmacology of sulfonylureas, *Metabolism*, **36(Suppl 1)**, 12-16 (1987).
- 5) A. Melander, G. Sartor and P.O. Bitzen, Serum tolbutamide and chlorpropamide concentrations in patients with diabetes mellitus, *Br. Med. J.*, **1**, 142-144 (1978).
- 6) R.E. Ferner and S. Chaplin, The relationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral hypoglycemic drugs, *Clin. Pharmacokin.*, **12**, 379-401 (1987).
- 7) R.G. Knodell, S.D. Hall and F.P. Guengerich, Hepatic metabolism of tolbutamide, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **241**, 1112-1119 (1987).
- 8) J.O. Miners, K.J. Smith and M.E. Veronase, Tolbutamide hydroxylation by human liver microsomes, *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 1137-1144 (1988).

- 9) M.V. Relling, T. Aoyama and U.A. Meyer, Tolbutamide and mephenytoin hydroxylation by human cytochrome P450s in the CY2C subfamily, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **252**, 442-447 (1990).
- 10) M.E. Veronese, M.E. McManus and D.J. Birkett, Tolbutamide hydroxylation by human, rabbit and rat liver microsomes and by purified forms of cytochrome P-450, *Drug. Metab. Dispos.*, **18**, 356-361 (1990).
- 11) Y. Yamao, H. Nakagami and K. Furuhashi, Pharmacokinetics of tolbutamide following intravenous and oral administrations in rats with obstructive jaundice, *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 691-695 (1994).
- 12) M.A. Page, J.S. Boutagy and G.M. Shenfield, A screening test for slow metabolisers of tolbutamide, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **31**, 649-654 (1991).
- 13) W.L. Schary and M. Rowland, Protein binding and hepatic clearance, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **11**, 225-43 (1983).
- 14) M. Nadai, Y. Hideo and K. Shikifumi, Effect of diabetes on disposition and renal handling of cefazolin in rats, *Drug. Metab. Dispos.*, **18**, 565-569 (1989).
- 15) H.J. Lee, W.H. Park and M.G. Lee, Pharmacokinetic and tissue distribution changes of adriamycin and adriamycinol after intravenous administration of adriamycin to alloxan-induced diabetes mellitus rats, *Res Commun in Mol Pathol and Pharmacol*, **89**, 165-178 (1995).
- 16) K.J. Park, W.H. Yoon and M.G. Lee, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of azosemide after intravenous and oral administration to rats with alloxan-induced diabetes mellitus, *J. Pharm. Pharmacol.*, **48**, 1093-1097 (1996).
- 17) J.H. Park, W.I. Lee and M.G. Lee, Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes of furosemide after intravenous and oral administration to rats with alloxan-induced diabetes mellitus, *Biopharm. Drug. Dispos.*, **19**, 357-364 (1998).
- 18) S.H. Kim, W.B. Kim and M.G. Lee, Pharmacokinetics of a new carbapenam, DA-1131, after intravenous administration to rats with alloxan-induced diabetes mellitus, *Biopharm. Drug. Dispos.*, **19**, 303-308 (1998).
- 19) R.M. Dajani, S. Kayyali and A. Birbari, A study of the physiological disposition of acetophenetidin by the diabetic man, *Comp. Gen. Pharmacol.*, **5**, 1-9 (1974).
- 20) H.I. Pirttiaho, P.I. Salmela and U. Pitkanen, Drug metabolism in diabetic subjects with fatty livers, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **18**, 895-899 (1984).
- 21) H. Daintith, I.H. Stevenson and K. O'Malley, Influence of diabetes mellitus on drug metabolism in man, *Int. J. Clin. Pharmacol.*, **13**, 55-58 (1976).
- 22) L. Madacsy, M. Bokor and G. Kozsca, Carbenicillin half-life in children with early diabetes mellitus, *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.*, **14**, 155-158 (1976).
- 23) M.G. Barry, W.C.J. Collins and J. Feely, Plasma protein binding of drugs in insulin dependent diabetes mellitus, *Br. J. Pharmacol.*, **89**, 719-724 (1986).