

## 간장 장애 가토에서 프로프라놀롤의 체내 동태

이진환 · 안선엽

조선대학교 약학대학  
(1990년 10월 20일 접수)

### Pharmacokinetics of Propranolol in Rabbits with Hepatic Failure

Jin Hwan Lee and Seon Yeob An

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea  
(Received October 20, 1990)

The pharmacokinetics of propranolol administered orally (10 mg/kg) was investigated in the rabbits of carbon tetrachloride induced hepatic failure. The plasma concentration and relative bioavailability of propranolol were increased significantly in hepatic failure rabbits, compared with those of normal rabbits. There were significant relationship between GOT, GPT value and bioavailability parameters of propranolol. In short, dosage regimen of propranolol is considered to be adjusted in dose size and dosing interval using GOT or GPT an index.

**Keywords**— propranolol, hepatic failure, pharmacokinetics, rabbit, GOT-GPT.

약물은 대부분의 질병의 치료를 위해 투여하기 때문에, 정상상태에서 보다는 병태상태에서 약물의 체내 동태와 생물약제학적인 연구가 중요하다. 이는 병태상태에서 약물에 따라 흡수, 분포, 대사 및 배설에 변화가 있을 수 있기 때문이다. 임상적으로 간장장애 환자 또는 간장장애 환자의 2차적 합병증 때 투여해야 할 약물의 용량, 투여간격 및 투여제형이 고려되어야 한다.

프로프라놀롤은  $\beta$ -아드레날린 수용체 차단제로서 부정맥, 협심증 및 고혈압 치료에 사용되고 있으며,<sup>1)</sup> 경구투여시 거의 완전하게 흡수되나<sup>2)</sup> 간에서 초회 통과효과를 크게 받는 약물이다. 혈중에서 80-90%로 높은 단백결합을 하며,<sup>3,4)</sup> 약 1-4%만이 미변화체로 배설되며<sup>2)</sup> 주 대사경로는 o-dealkylation, 측쇄의 산화, 글루쿠론산 포합과 ring 산화이다.<sup>5-7)</sup> 병태상태에서의 프로프라놀롤의 연구,<sup>8-12)</sup> 프로프라놀롤의

체내 동태<sup>13,19)</sup> 및 고혈압 치료시 다른 약물과의 상호작용<sup>20,26)</sup>은 많이 보고되어 있으나, 간장장애 정도에 따른 프로프라놀롤의 연구는 적으므로, 사염화탄소에 의한 간장장애시, 혈중농도, 뇨중배설, 생체이용율, 동태학 파라미터 및 상관관계를 연구하여 간장장애 정도에 따른 프로프라놀롤의 투여계획을 제시하고자 한다.

### 실험 방법

#### 시료, 시약 및 기기

프로프라놀롤은 Sigma사 제품을 사용하였으며, n-헵탄, 이소아밀 알콜, 헤파린, 사염화탄소 등은 시판 특급품을 사용하였다. 기기로는 형광분광광도계 (Shimadzu) 등을 사용하였다.

#### 실험동물

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

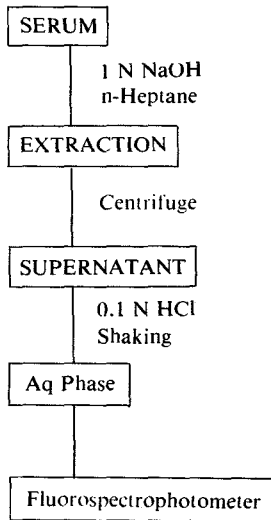


Figure 1—Analytic procedure of propranolol.

일정한 조건하에서 사육한, 체중 2.0 kg 전후의 웅성가토를 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식 시킨 후, 25% 우레탄을 4 ml/kg 피하 주사하여 마취시킨 후, 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴 동맥과 양측 노란에 폴리에틸렌관(22 gage)을 삽입하여, 혈액과 노를 채취하였으며, 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 주입펌프를 통해 등속으로 주입하였다.

#### 간장장애 및 약물투여

실험동물은 1군을 6마리로 하여, 실험 24시간 전에 사염화탄소를 동량의 olive oil을 혼합하여 0.025, 0.1, 0.25 ml/kg을 각각 피하 주사하여 간장장애 가토를 만들었다. 이 가토에 푸로푸라놀롤 용액을 10 mg/kg을 경구투여한 후, 혈액은 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 6, 9시간에서 채취하여 혈장 1 ml을 취하였으며, 노는 1, 2, 3, 6, 9시간에서 집뇨하여 그 중에서 0.5 ml을 취하여 분석시까지 냉동보관하였다. GOT, GPT는 사염화탄소 투여 24시간 후에 측정하였다.

#### 푸로푸라놀롤의 분석

Shand 등<sup>15,27)</sup>의 방법을 수정하여, 혈장 1.0 ml와 노 0.5 ml에 1N-NaOH을 넣은 후, n-헵탄(2% isoamylalcohol 함유) 7 ml로 추출하여 원심분리 후, 상정액을 5 ml 취하여, 0.1 N HCl을 넣어 혼합한 후, 수층을 취하여 여기파장 295 nm, 형광파장 353 nm에서 형광분광광도계로 푸로푸라놀롤 및 그 대사체 총농도를 측정하였다. 분석과정은 Fig. 1과 같다.

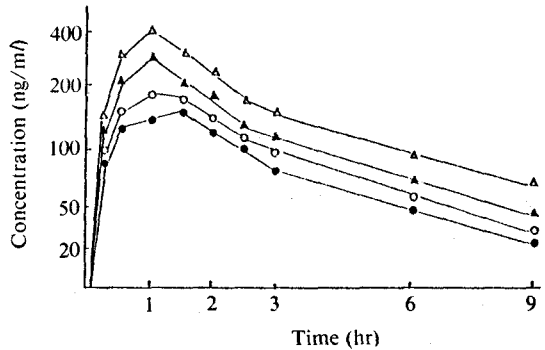


Figure 2—Semilogarithmic plot of plasma concentration of propranolol.

● Normal, ○ CCl<sub>4</sub> 0.025 ml/kg, ▲ CCl<sub>4</sub> 0.1 ml/kg, △ CCl<sub>4</sub> 0.25 ml/kg

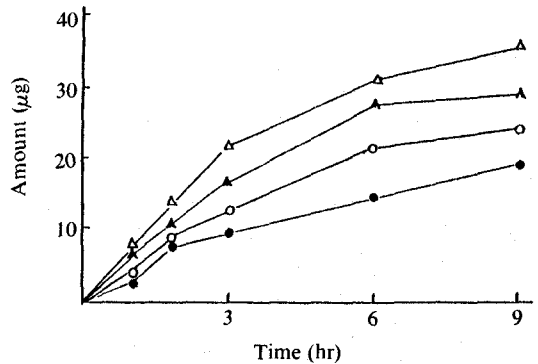


Figure 3—Cumulative amount of urinary excretion of propranolol.

● Normal, ○ CCl<sub>4</sub> 0.025 ml/kg, ▲ CCl<sub>4</sub> 0.1 ml/kg, △ CCl<sub>4</sub> 0.25 ml/kg

#### 약물속도론 파라메타

파라메타는 개인용 컴퓨터를 사용하여, 푸로푸라놀롤의 혈중농도 추이를 2-컴파트먼트 모델에 fitting하여 구했으며, AUC는 사다리공식과 Kel에 의해 구했으며, 상대적 생체이용율은 정상상태의 AUC에 대한 백분율로 구했으며, MRT값은 AUMC/AUC식으로 구했다.

#### 결과 및 고찰

##### 혈중농도

정상상태 및 사염화탄소에 의한 간장장애 가토에서의 푸로푸라놀롤의 혈중농도 시간 곡선은 Fig. 2와 같다. 혈중농도 추이는 콤팩트먼트 모델에 따르면

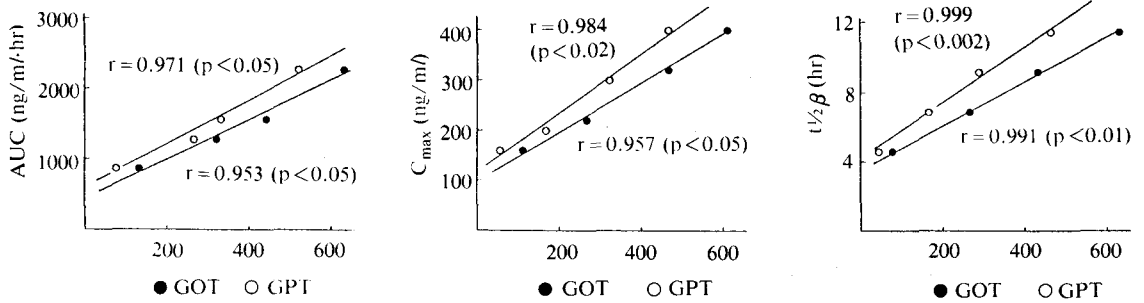


Figure 4—Relationship between GOT, GPT and bioavailability parameters

Table I—Pharmacokinetic parameters of propranolol in normal and CCl<sub>4</sub>-Treated Rabbits

Parameters	Normal	CCl <sub>4</sub> (ml/kg)		
		0.025	0.1	0.25
GOT (IU/l)	63 ± 48	290 ± 129*	430 ± 292**	618 ± 418**
GPT (IU/l)	49 ± 24	174 ± 98*	309 ± 129**	455 ± 209**
K <sub>a</sub> (hr <sup>-1</sup> )	1.940 ± 0.923	1.298 ± 0.924	1.319 ± 0.918	1.328 ± 0.624*
α (hr <sup>-1</sup> )	0.954 ± 0.442	1.188 ± 0.829	1.248 ± 0.724	1.247 ± 0.889
β (hr <sup>-1</sup> )	0.140 ± 0.096	0.095 ± 0.051	0.082 ± 0.062*	0.066 ± 0.039*
K <sub>12</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.326 ± 0.126	0.610 ± 0.329	0.709 ± 0.338	0.733 ± 0.448*
K <sub>21</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.501 ± 0.236	0.418 ± 0.312	0.374 ± 0.129	0.346 ± 0.218
K <sub>10</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.268 ± 0.156	0.255 ± 0.109	0.283 ± 0.109	0.235 ± 0.192
t <sub>1/2</sub> α (hr)	0.73 ± 0.43	0.58 ± 0.32	0.54 ± 0.39	0.56 ± 0.32
t <sub>1/2</sub> β (hr)	4.95 ± 2.59	7.29 ± 4.29	8.45 ± 6.29	10.50 ± 4.28*
AUC (ng/ml·hr)	950 ± 456	1196 ± 826	1548 ± 788*	2423 ± 998*
Fr (%)	100	132 ± 68	171 ± 98	268 ± 139
C <sub>max</sub> (ng/ml)	159 ± 89	190 ± 85	304 ± 124*	400 ± 228*
Cl <sub>r</sub> (ml/hr)	26.9 ± 19.5	25.7 ± 18.2	24.3 ± 18.9	24.0 ± 16.8
MRT (hr)	4.33 ± 2.99	5.75 ± 3.28	6.44 ± 3.98	8.36 ± 4.24*

Mean values ± S.D \*P<0.05 \*\*P<0.02

있으며 정상상태에 비해 간장장애 가토에서 혈중농도가 증가하였으며 사염화탄소의 중, 고농도 투여군에서는 유의성 있는 차가 있었다.

노중 배설

프로프라놀롤의 누적 노중 배설량은 Fig. 4와 같다. 9시간까지의 총 배설량이 정상상태에서 17.9 μg, 간장장애 가토에서 20.2, 24.0, 33.0 μg로 간장장애가 커짐에 따라 증가하였다. 그러나腎 클리어란스는 정상상태에 비해 간장장애 가토에서 약간 감소하였으나 유의성은 없었다. 프로프라놀롤은 초회 통과 효과를 크게 받는 약물로 노중에 미변화체 형태로

매우 적은 양이 배설되므로<sup>2)</sup> 간장장애 가토에서 배설에 큰 영향을 주지 않는 것으로 생각된다.

약물체내 속도론 파라메타

2-컴파트먼트 모델에 따라 해석하여 구한 파라메타와 GOT, GPT값은 Table I와 같다. GOT, GPT 값은 간장장애 가토에서 유의성 있게 증가하였다. K<sub>a</sub>값은 간장장애 가토에서 감소하였으며, 이것은 Niwa 등<sup>28)</sup>의 사염화탄소에 의한 간장장애 쥐에서 소장 흡수가 억제된다는 보고와 비슷하였다. β값은 간장장애 가토에서 감소하였으며 사염화탄소가 신장에도 약간의 영향을 주는 것으로 생각된다. K<sub>12</sub>는

증가하였으나  $K_{21}$ 과  $K_{10}$ 는 비슷하였다.  $\beta$ 상에서의 반감기는 정상상태에서 4.95시간에서 간장장애 가토에서 각각 7.29, 8.45, 10.5시간으로 연장되었다. 정상상태의 AUC를 100으로 했을 때의 상대적 생체이용율이 간장장애 가토에서 132, 171, 268%로 각각 증가하였으며 체내 체류시간은 연장이 되었다.

#### 상관관계

GOT, GPT와 생체이용율 파라메타와의 상관관계는 Fig. 4와 같았다. GOT, GPT와 AUC와의 상관관계는 각각  $y = -268x + 579$  ( $r = 0.953$ ,  $p < 0.05$ )  $y = 3.66x + 616$  ( $r = 0.971$ ,  $p < 0.05$ )로 각 유의성 있는 관계를 나타냈으며  $C_{max}$ 와도 높은 상관관계( $r = 0.957$ ,  $r = 0.984$ )가 있었으며,  $\beta$ 상에서의 반감기와도 상관관계를 나타냈다.

이상의 결과에서 Greene 등<sup>29)</sup>의 보고와 같이 사업화탄소에 의한 간장장애로 마이크로솜 효소의 활성이 감소되고, 간의 혈류 및 담즙유량이 떨어져, 초회 통과효과를 크게 받는 푸로푸라놀롤의 대사가 억제되어 담즙 배설이 감소하고 혈중농도가 증가한 것으로 생각된다. 그러므로 간장장애 정도에 따라 GOT, GPT를 측정하여 푸로푸라놀롤의 투여설계를 조정할 수 있을 것으로 생각된다.

## 결 론

사업화탄소에 의한 간장장애 가토에서 푸로푸라놀롤의 약물 동태에 관한 연구의 결론은 다음과 같다.

1 푸로푸라놀롤의 혈중농도는 간장장애 가토에서 증가하였다.

2 총 뇨중 배설량은 간장장애 가토에서 증가하였으나腎클리어란스에는 영향이 없었다.

3 정상상태에 대한 상대적 생체이용율이 간장장애 가토에서 각각 132, 171, 268%로 증가하였으며,  $\beta$ 상의 반감기는 연장이 되었다.

4 GOT, GPT와 생체이용율 파라메타와는 상관관계가 있었다.

5 이상에서 간장장애시 GOT, GPT 측정으로 간이적인 푸로푸라놀롤의 투여 설계를 할 수 있을 것으로 생각된다.

단 이상의 결과는 푸로푸라놀롤 및 그 대사체를 분리하지 않고 정량하여 얻은 결과이므로 보다 푸

로푸라놀롤 자체에 대한 정확한 결론을 도출하기 위해서는 이들의 분리정량이 필요할 것으로 생각된다.

## 문 헌

- 1) A.G. Gilman, L.S. Goodman, T.W. Rall and F. Murad, The pharmacological basis of therapeutics, 7th ed. Macmillan pub. Co., N.Y. p. 640 (1985).
- 2) J.W. Paterson, M.E. Conolly, A. Hayes and R.G. Cooper, The pharmacodynamics and metabolism of propranolol in man. *Pharmacologia Clinica*, 2, 127 (1970).
- 3) H.E. Barber, G.M. Hawksworth, N.R. Kitteringham, J. Petersen and J.M. Swann, Protein binding of atenolol of propranolol to human serum albumin and in human plasma. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2, 446 (1978).
- 4) B.J. Scott, A.R. Bradwell, R.E. Schneider and H. Bishop, Propranolol binding to serum orosomucoid, *Lancet*, 1, 930 (1979).
- 5) J.D. Fitzgerald and S.R. Donnell, Pharmacology of 4-hydroxypropranolol, a metabolite of propranolol. *Br. J. Pharmacol.*, 43, 222 (1971).
- 6) D.W. Schneck, J.F. Pritchard and A.H. Hayes, Measurement propranolol, 4-hydroxy propranolol and propranolol glycol in human plasma. *Res. Comm. Chem. Path. Pharmacol.*, 24, 3 (1979).
- 7) T. Walle, E.C. Conradi, K. Walle and T.E. Gaffney, Steady state plasma concentrations urinary excretion of propranolol-o-glucuronide and propranolol in patients during chronic oral propranolol therapy. *Fed. Proceed*, 35, 665 (1976).
- 8) A.J.J. Wodd, D.M. Kornhauser, G.R. Wilkinson, D.G. Shand and R.A. Branch, The influence of cirrhosis on steady state blood concentration of unbound propranolol after oral administration. *Clin. Pharmacokin.*, 3, 478 (1978).
- 9) G. Bianchetti, G. Graziani, D. Brancaccio, A. Morganti and P.L. Morselli, Pharmacokin-

- tics and effects of propranolol in terminal uremic patients and in patients undergoing regular dialysis treatment. *Clin. Pharmacokinetics*, **1**, 373 (1976).
- 10) R.G. Mcallister, D.W. Bourne, T.G. Tan, J.L. Erickson and E.P. Todd, Effects of hypothermia on propranolol kinetics, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **25**, 1 (1979).
  - 11) R.E. Schneider, J. Babb, H. Bishop, M. Mitchard and A.M. Hoare, Plasma levels of propranolol in treated patients with coeliac disease and patients with crohns disease. *Br. Med. J.*, **2**, 794 (1976).
  - 12) R.L. Parsons, C.M. Kaye, K. Raymond, J.R. Trounce and P. Turner, Absorption of propranolol and practolol in coeliac disease. *Gut*, **17**, 139 (1976).
  - 13) A. Hayesand, R.G. Cooper, Studies on the absorption, distribution and excretion of propranolol in rat, dog and monkey. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **176**, 302 (1970).
  - 14) G.H. Evans, A.S. Nies and D.G. Shand, The disposition of propranolol III. Decreased half life and volume of distribution as a result of plasma binding in man, monkey, dog and rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **186**, 114 (1970).
  - 15) D.G. Shand, E.M. Nucuolls and J.A. Oates, Plasma propranolol levels in adults with observation in four children. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **11**, 112 (1970).
  - 16) D.J. Weidler, N.S. Jallad, D.C. Garg and J.G. Wagner, Pharmacokinetics of propranolol in the cat and comparisons with humans and three other species. *Res. Commun. Chem. Patho. Pharmacol.*, **26**, 105 (1979).
  - 17) D.G. Shand, R.E. Rangno and G.H. Evans, The disposition of propranolol II. Hepatic elimination in the rat. *Pharmacology*, **8**, 344 (1972).
  - 18) D.G. Shand, Pharmacokinetic properties of the beta-adrenergic receptor blocking drugs. *Drugs*, **7**, 39 (1974).
  - 19) R.E. Vestal, D.M. Kornhauser, J.W. Hollifield and D.G. Shand, Inhibition of propranolol metabolism by chlorpromazine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **25**, 19 (1979).
  - 20) G. Anger and U. Bysted, The effect of alprenolol in combination with saluretics in hypertension. *Acta. Med. Scand.*, **554**, 39 (1974).
  - 21) E.L. Bravo, R.C. Tarazi and H.P. Dustan, Beta-adrenergic blockade in diuretic treated patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, **9**, 66 (1975).
  - 22) A.J. Goble, Diuretics, beta-blockers and vasodilators dosage in mild and moderate hypertension. *Med. J. Aust.*, **62**, 14 (1975)
  - 23) R. Wilkinson, The use of furosemide and propranolol in treatment of the hypertension of chronic renal disease. *Scott. Med. J.*, **19**, 25 (1974).
  - 24) A.S. Nies and D.G. Shand, Hypertensive response to propranolol in a patient treated with methydoxa a proposed mechanism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **14**, 82 (1973).
  - 25) C. Vernon and A. Sakula, Fatal rebound hypertension after abrupt withdrawal of clonidine and propranolol. *Br. J. Clin. Pract.*, **33**, 112 (1979).
  - 26) M. Lilja, Interaction of clonidine and betablockers, *Acta. Med. Scand.*, **207**, 173 (1980).
  - 27) E. Vervloet, B.F.M. Pluym, J. Cilissen, K. Kohelen and F.W.H.M. Merkus, Propranolol serum levels during twenty four hours. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 853 (1977).
  - 28) H. Niwa and N. Hikichi, Gastrointestinal absorption of phenacetin, aminopyrine, phenobarbital and phenylbutazone in rats pretreated with carbon tetrachloride. *Yakuzaigaku*, **33**, 21 (1975).
  - 29) F. Green, B. Stripp and J. Gillette, The effect of carbon tetrachloride on heme components in rat liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 1531 (1969).