

푸로푸라놀롤 전처리 가토에서 테오필린의 동태학적 연구

고숙영 · 이진환 · 최준식 · 범진필*

조선대학교 약학대학

*조선대학교 병설간호전문대학

(Received August 8, 1991)

Pharmacokinetics of Theophylline in Rabbits Pretreated with Propranolol

Suk Yung Goo, Jin Hwan Lee, Jun Shik Choi and Jin Pil Burm*

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

*Junior College of Nursing, Chosun University, Kwangju 501-140, Korea

Abstract—This study was attempted to investigate the pharmacokinetics of theophylline (4 mg/kg i.v) in the rabbits pretreated with propranolol (1 and 2.5 mg/kg/hr, infusion) for four hours. The plasma concentration and AUC of theophylline were increased in rabbits pretreated with propranolol as compared with those of normal rabbits. The amount of cumulative urinary excretion and renal clearance and total body clearance were decreased in rabbits pretreated with propranolol as compared with those of normal rabbits. The apparent volume of distribution was slightly affected by change of the clearance of theophylline. From the results of this experiment, it is desirable that dosage regimen of theophylline should be adjusted when theophylline combined with propranolol in clinical pharmacy practice.

Keywords □ Pharmacokinetics of theophylline, propranolol-pretreated rabbits, clearance, dosage regimen.

Theophylline(이하 TP)은 xanthine계 유도체로 기관지 확장제로 널리 쓰이는 약물로, 치료역이 좁으며, 여러가지 부작용 및 개체간에 배설속도에 차이가 있으므로¹⁻⁴⁾ 안전하고 효율적인 치료를 위해, 혈중농도의 monitoring이 필요하다.^{5,6)} TP는 거의 완전하게 흡수되어⁷⁻⁹⁾ 간장에서 투여량의 65~80%가 대사를 받아 대부분 불활성 대사체로 신속히 요로 배설되며¹⁰⁾ 배설과정은 비선형적이나 전신 클리어란스는 일정하다고 보고되어 있다.¹¹⁾

푸로푸라놀롤은 β -아드레날린 수용체 차단제로 부정맥, 협심증 및 고혈압 치료에 사용되고 있으며,¹²⁾ 경구투여시 거의 완전하게 흡수되나¹³⁾ 간에서 초회 통과 효과를 크게 받는 약물이다. 혈중에서 80~90%의 단백결합을 하며^{14,15)} 약 2~5%만이 미변화체로

배설되며 주대사경로는 o-deaklylation, side chain oxidation, glucuronic acid conjugation과 ring oxidation이다.¹⁶⁻¹⁸⁾

TP는 임상에서 각종 질환에 대한 약물동태에 관한 연구가 보고되고 있지만, 환자에 대한 약리학적 연구를 수행하는 데는 어려움이 많으며, 정확한 데이터의 부족으로, 치료에 따른 부작용이 없는 적절한 용량을 결정하는 데는, 아직도 개선의 여지가 많다. 푸로푸라놀롤과 다른 약물과의 상호작용이 많이 보고¹⁹⁻²⁵⁾되고 있으나, TP와의 상호작용은 푸로푸라놀롤이 TP의 전신 클리어란스에 대해서 인체에서 억제시킨다는 보고²⁶⁾만 있을뿐 구체적인 해명이 없고 더 나아가 푸로푸라놀롤을 복용하는 고혈압 환자 및 부정맥 환자가 2차적으로 기관지천식이 있을 때,

TP와 병용투여가 불가피 할 때가 있으므로 저자 등은 푸로푸라놀롤 전처리한 가토에서 TP의 혈중농도, 요 중배설, 간 및 신클리어런스, 전신클리어런스 그리고 분포용적 등을 측정하여 약물동태를 검토하여, 이 두 약물의 병용투여시 투여계획에 도움이 되고자 한다.

실험방법

시료, 시약 및 기기—Theophylline과 propranolol은 Sigma사 제품을 사용하였으며, 시약은 HCl, chloroform, isopropyl alcohol, β -hydroxyethyltheophylline, sodium acetate 등은 시판 특급품을 사용하였으며, acetonitrile, methanol 및 증류수는 HPLC용을 사용하였다. 기기로는 HPLC(Water Co.), personal computer(Trigem) microsyringe pump(Sage Co.), shaker(Eyela) 등을 사용하였다.

실험동물—일정한 조건하에서 사육한, 체중 2.0 kg 전후의 웅성가토를 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄을 4 ml/kg 피하주사하여 마취시킨 후, 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥과 양측 요관에 폴리에틸렌관(22 gage)을 삽입하여, 혈액과 뇨를 채취하였으며, 채취한 혈액량만큼의 생리식염수를 infusion pump를 통해 주입하였다.

Propranolol 전처리 및 약물투여—실험동물을 1군을 6마리로 하여, 푸로푸라놀롤 전처리 가토는 푸로푸라놀롤을 각각 1 mg/kg/hr과 2.5 mg/kg/hr을 4시간 동안 infusion한 두 군으로 만들었으며, 대조군은 saline 투여군으로 하였다. infusion 시작 3분 후에 TP 4 mg/kg을 약 20초간에 걸쳐 서서히 iv한 후, 혈액은 1, 5, 10, 15, 30분, 1, 2, 4, 6, 8시간에서 채취하여 혈장 1 ml을 취하였으며, 요는 0.5, 1, 2, 4, 6, 8시간에서 집뇨하여, 그 중에서 0.5 ml을 취하여 분석시까지 냉동보관하였다.

Theophylline 분석—Nakano 등의 방법²⁷⁾을 수정하여, 혈장 1.0 ml와 요 0.5 ml에 내부표준물질로 β -hydroxy ethyltheophylline액(100 μ g/ml) 100 μ l와 0.1 N 염산 0.1 ml을 넣어 혼합한 후, chloroform : isopropylalcohol(95 : 5)을 6 ml 가하고 10분 동안 추출한 후, 1시간 방치 후 3000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 수층을 제거한 후, 유기용매층을 4 ml 취하여 72°C의 water bath에서 건조시킨 다음 70% methanol 0.5 ml을 넣어 용해시킨 후 0.5 μ m millipore로 여과하여

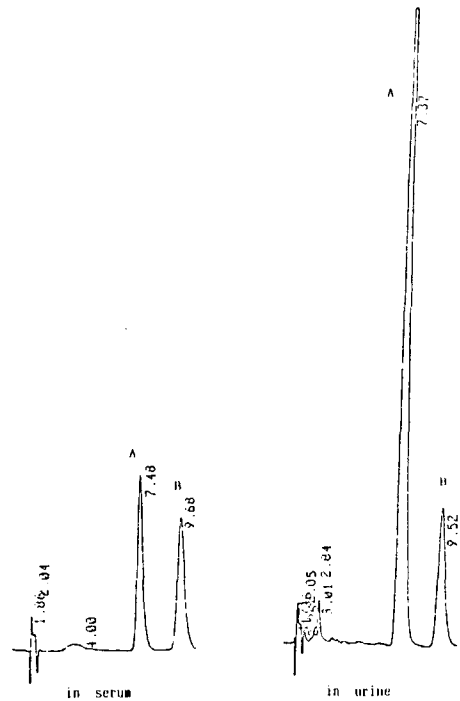


Fig. 1—Chromatogram of theophylline (A) and internal standard (B).

10 μ l를 HPLC에 주입하였다.

HPLC—Water사의 HPLC를 사용하였다. 컬럼은 μ -Bondapak C₁₈을 사용하고 이동상으로 acetonitrile : 0.01 M acetate buffer(pH 4.2) 혼합액(7 : 93)을 사용하였으며, 유속은 2.0 ml/min으로 하여 280 nm에서 UV 분석하였다. TP와 내부표준물질의 chromatogram은 Fig. 1과 같이 분리가 양호하였다. 위 분석 방법으로 혈액 및 요중에서 TP의 검량곡선을 작성하였다.

Pharmacokinetics parameter—parameter는 non-linear regression method인 Multi로 해석하였다. TP의 혈중농도 추이를 2-compartment model을 적용하여, fitting하여 구했으며, AUC는 trapezoidal rule과 Kel에 의해 구했다. 신클리어런스는 urinary excretion rate를 각 구간의 중간시간에서의 혈중농도로 나누어 구했으며, 간클리어런스는 전신클리어런스에서 신클리어런스를 빼 값으로 구했다.

통계처리—각 parameter의 유의성 검정은 unpaired Student's t-test를 실시하였다.

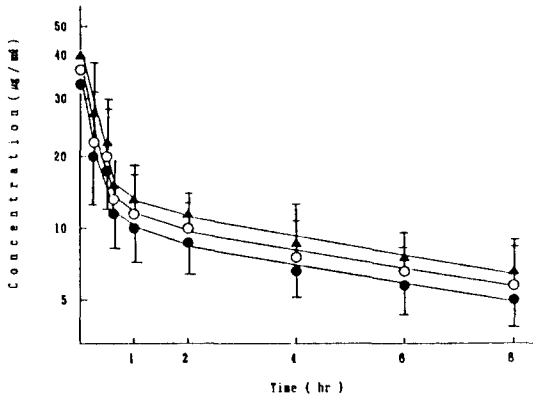


Fig. 2—Plasma concentration of theophylline in rabbits pretreated with propranolol. Mean values \pm S.D (n=6)

● Normal, ○ Propranolol 1 mg/kg/hr, ▲ Propranolol 2.5 mg/kg/hr

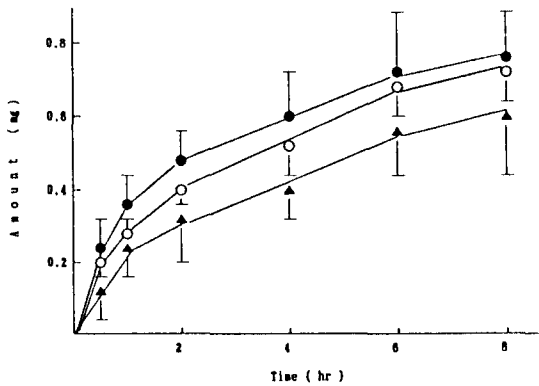


Fig. 3—Cumulative urinary excretion of theophylline in rabbits pretreated with propranolol. Mean values \pm S.D (n=6)

● Normal, ○ Propranolol 1 mg/kg/hr, ▲ Propranolol 2.5 mg/kg/hr

결과 및 고찰

혈중농도—정상상태 및 푸로푸라놀롤 전처리 가토에서 TP의 혈중농도는 Fig.2와 같다. 혈중농도 추이는 2-compartment model를 나타내고 있으며 정상상태에 비해 푸로푸라놀롤 전처리 가토에서 혈중농도가 유의성있게 증가하였다. 이것은 푸로푸라놀롤이 nisoldipine²⁸⁾과 verapamil²⁹⁾의 혈중농도를 증가시켰다는 보고와 일치하였다.

Table I—Renal clearance of theophylline in rabbits pretreated with propranolol.

Time	Normal	Propranolol Treatment	
		1 mg/kg/hr	2.5 mg/kg/hr
0~0.5	19.84 \pm 6.25	14.87 \pm 5.22	10.63 \pm 2.22*
0.5~1	9.66 \pm 3.25	7.08 \pm 5.88	5.35 \pm 2.46
1~2	7.91 \pm 3.57	6.12 \pm 2.77	4.03 \pm 1.29*
2~4	5.13 \pm 2.11	4.69 \pm 2.26	2.60 \pm 0.98**
4~6	4.18 \pm 1.22	2.96 \pm 1.03*	2.94 \pm 1.08*
6~8	4.33 \pm 2.29	3.47 \pm 2.44	3.12 \pm 1.46
Mean	8.51 \pm 3.96	6.53 \pm 2.28	4.78 \pm 1.03*

Mean values \pm S.D (n=6) CLr = Cu·V/Cp(ml/hr/kg)

*p<0.05, **p<0.02

Cu; concentration of theophylline in urine(μ g/ml).

V; volume of urine excreted (ml/hr).

Cp; plasma concentration of theophylline (μ g/ml).

요중배설—TP의 누적 요중배설량 및 신클리어란스는 Fig.3 및 Table I과 같다. 8시간까지의 TP의 총배설량은 정상상태에서 0.77 mg, 푸로푸라놀롤 전처리군에서 각각 0.71 mg, 0.55 mg으로 푸로푸라놀롤 농도증가에 따라 감소하였으며 총투여량의 6~7% 내외였다. 평균 신클리어란스는 정상상태에서 8.51 ml/hr/kg, 푸로푸라놀롤 전처리군에서 각각 6.53 ml/hr/kg, 4.78 ml/hr/kg로 2.5 mg/kg/hr 투여군에서 유의성있게 감소하였다. 이것은 Carruthers 등²⁹⁾의 보고와 같이 푸로푸라놀롤이 방실 결절을 억제하여 heart rate가 감소하여 신클리어란스가 감소한 것으로 사료된다.

Pharmacokinetic parameter—2-compartment model로 해석하여 non-linear regression method인 Multi를 사용하여 simplex method로 구한 parameter는 Table II와 같다. β 값은 정상상태에 비해 푸로푸라놀롤 전처리 가토에서 감소하였다. Vc와 Vdss값도 정상상태에 비해 푸로푸라놀롤 전처리 가토에서 감소하였으나 유의성은 없었다. β 상에서의 반감기는 정상상태에서 6.95시간, 푸로푸라놀롤 전처리 가토에서 각각 7.59시간, 8.01시간으로 연장되었다. AUC는 정상상태에서 107.9 μ g/ml·hr에서 132.0 μ g/ml·hr과 144.1 μ g/ml·hr으로 푸로푸라놀롤 2.5 mg/kg/hr 투여군에서 유의성있게 증가하였다. 전신클리어란스는 46.34 ml/hr/kg에서 37.87 ml/hr/kg과 34.69 ml/hr/kg로 2.5 mg/kg/hr 투여군에서 유의성있게 감소하였으며, 간클리어란스도 유의성있게 감소하였다.

Table II—Pharmacokinetic parameters of theophylline in rabbits pretreated with propranolol.

Parameters	Normal	Propranolol Treatment	
		1 mg/kg/hr	2.5 mg/kg/hr
β (hr ⁻¹)	0.099±0.042	0.091±0.058	0.087±0.055
t _{1/2β} (hr)	6.95±3.54	7.59±3.44	8.01±4.44
Vc(ml/kg)	158.5±92.33	145.1±88.24	135.1±56.89
Vdss(ml/kg)	468.3±287.5	409.4±178.5	390.9±189.2
AUC(μ g/ml·hr)	107.9±59.22	132.0±55.52	144.1±49.54*
CLtot(ml/hr/kg)	46.34±18.56	37.87±19.99	34.69±10.55*
CLh(ml/hr/kg)	37.83±10.23	31.34±12.56	29.91±8.21*

Mean values±S.D (n=6) *p<0.05

β ; slow disposition slope.

t_{1/2 β} ; half-life of β phase.

Vc; volume of distribution of the central compartment.

Vdss; volume of distribution at steady state.

AUC; area under the plasma curve.

CLtot; total body clearance.

CLh; hepatic clearance=CLtot-CLr

푸로푸라놀롤이 cytochrome P-450과 결합하여³⁰⁾ antipyrine 대사효소를 억제하여 간클리어란스를 감소시킨다는 보고³¹⁾와 그리고 인체에서 푸로푸라놀롤이 경구투여 TP의 클리어란스를 억제시킨다는 보고²⁶⁾와도 일치하였다. Bax 등³²⁾도 간혈류량의 감소보다는 직접적인 간대사의 억제로 lidocaine의 전신클리어란스가 감소되었다고 보고하였다. TP는 microsome의 mixed function oxidase에 의해 대사되어지며³³⁾ 푸로푸라놀롤에 의한 간혈류량의 변화는 TP의 분포에 영향을 주지않는다는 보고²⁶⁾와도 일치하였다. 푸로푸라놀롤 전처리 가토에서 TP 정맥투여시 혈중농도 증가는 푸로푸라놀롤이 TP의 대사효소를 억제하여 간클리어란스를 감소시켰으며, 또한 푸로푸라놀롤이 방실결절을 억제하여 heart rate가 감소²⁹⁾하여 TP의 신클리어란스가 감소되었기 때문으로 사료되어진다.

이상에서 푸로푸라놀롤과 TP의 병용투여시 TP의 투여용량을 줄이거나, 투여간격을 늘려주는 것이 바람직하다고 사료된다.

결 론

푸로푸라놀롤 전처리 가토에서 테오필린의 약물동태에 관한 연구의 결론은 다음과 같다.

1) 푸로푸라놀롤 전처리 가토에서, 테오필린의 혈중농도는 유의성있게 증가하였다.

2) 테오필린의 총 요중 배설량과 신클리어란스는 푸로푸라놀롤 2.5 mg/kg/hr 투여군에서 유의성있게 감소하였다.

3) 푸로푸라놀롤 전처리 가토에서 테오필린의 AUC는 2.5 mg/kg/hr 투여군에서 유의성있게 증가하였으며, 전신 및 간클리어란스는 2.5 mg/kg/hr 투여군에서 유의성있게 감소하였으며, β 상의 반감기는 연장이 되었으며, 분포용적은 감소하였으나 유의성은 없었다.

문 헌

- 1) Mountain, R.D. and Neff, T.A.: Oral theophylline intoxication: A serious error of patient and physician and understanding. *Arch. Intern. Med.*, **144**, 724(1984).
- 2) Jacobs, M.H. Senior, R.M. and Kessler, G.: Clinical experience with theophylline: Relationships between dosage, serum concentration and toxicity. *JAMA*. **235**, 1983(1976).
- 3) Helliwell, M. and Berry, D.: Theophylline poisoning in adults. *Br. Med. J.*, **2**, 1114(1979).
- 4) Ogilvie, R.I.: Clinical pharmacokinetics of theophylline. *Clin. Pharmacokinet.*, **3**, 267(1978).
- 5) Levy, G., Ellis, E.F. and Koysooko, R.: Indirect plasma theophylline monitoring in asthmatic children by determination of theophylline concentration in saliva. *Pediatrics*, **53**, 873(1974).
- 6) Ginchansky, E. and Weinberger, M.: Relationship of theophylline clearance to oral dosage in children with chronic asthma. *J. Pediatr.*, **91**, 655(1977).
- 7) Hendeles, L., Weinberger, M. and Bighley, L.: Absolute bioavailability of oral theophylline. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **34**, 525(1977).
- 8) Jonkman, J.H.G., Berg, W.C., Schoenmaker, R., Dezeeuw, R.W., Greving, J.E. and Orie, N.G.: Disposition and clinical pharmacokinetics of microcrystalline theophylline. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **17**, 379(1980).
- 9) Upton, R.A., Sansom, L., Guentert, T.W., Powell, J.R. Thiercelin, J.F., Shah, V.P., Cootes, P.E. and Riegelman, S.: Evaluation of the absorption from 15 commercial theophylline products indicating deficiencies in currently applied bioavailability cri-

- teria. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **8**, 229(1980).
- 10) Cornish, H.H. and Christman, A.A.: A study of metabolism of theobromine, theophylline and caffeine in man. *J. Biol. Chem.*, **228**, 315(1957).
 - 11) Tang-Liu, D.D.S., Williams, R.L. and Reigman, S.: Nonlinear theophylline elimination. *Clin. Pharm. Ther.*, **31**, 358(1982).
 - 12) Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: *The pharmacological basis of therapeutics*, 7th ed. Macmillon pub. Co., N.Y. p.640(1985).
 - 13) Paterson, J.W., Conolly M.E., Hayes, A. and Cooper, R.G.: The pharmacodynamics and metabolism of propranolol in man. *Pharmacologia Clinica.*, **2**, 127(1970).
 - 14) Barber, H.E., Hawksworth, G.M., Kitteringham, N. R., Petersen, J. and Swann, J.M.: Protein binding of atenolol and propranolol to human serum albumin and in human plasma. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2**, 446(1978).
 - 15) Scott, B.J. Bradwell, A.R., Schneider, R.E. and Bishop, H.: Propranolol binding to serum orosomucoid. *Lancet*, **1**, 930(1979).
 - 16) Fitzgerald, J.D. and Donnell, S.R.: Pharmacology of 4-hydroxy propranolol, a metabolite of propranolol. *Br. J. Pharmacol.*, **43**, 222(1971).
 - 17) Schneck, D.W., Pritchard, J.F. and Hayes, A.H.: Measurement propranolol, 4-hydroxy propranolol and propranolol glycol in human plasma. *Res. Comm. Chem Path. Pharmacol.*, **24**, 3(1979).
 - 18) Walle, T., Conradi, E.C., Walle, K. and Gaffney, T.E.: Steady state plasma concentrations urinary excretion of propranolol-o-glucuronide and propranolol in patients during chronic oral propranolol therapy. *Fed. Proceed*, **35**, 665(1976).
 - 19) Anger, G. and Bysted, U.: The effect of alprenolol in combination with saluretics in hypertension. *Acta. Med. Scand.* **554**, 39(1974).
 - 20) Bravo, E.L., Tarazi, R.C. and Dustan, H.P.: Beta-adrenergic blockade in diuretic treated patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, **9**, 66(1975).
 - 21) Goble, A.J.: Diuretics, beta-blockers and vasodilators dosage in mild and moderate hypertension. *Med. J. Aust.*, **62**, 14(1975).
 - 22) Wilkinson, R.: The use of furosemide and propranolol in treatment of the hypertension of chronic renal disease. *Scott. Med. J.*, **19**, 25(1947).
 - 23) Nies, A.S. and Shand, D.G.: Hypertensive response to propranolol in a patient treated with methyldopa a proposed mechanism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **14**, 823(1973).
 - 24) Vernon, C. and Sakula, A.: Fatal rebound hypertension after abrupt withdrawal of clonidine and propranolol. *Br. J. Clin. Pract.*, **33**, 112(1979).
 - 25) Lilja, M.: Interaction of clonidine and betablockers. *Acta. Med. Scand.*, **207**, 173(1980).
 - 26) Conrad, K.A. and Nyman, D.W.: Effect of metoprolol and propranolol on theophylline elimination. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**, 463(1980).
 - 27) Nakano, M., Nakamura, Y., Juni, K. and Tomitauka, T., *J. Pharm. Dyn.*, **3**, 702(1980).
 - 28) Mitchell, A.H., Richard, I.O. and Frans, H.H.L.: Pharmacokinetics and pharmacodynamic interactions between nisoldipine and propranolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **43**, 39(1988).
 - 29) Carruthers, S.G., Freeman, D.J. and Bailey, D.G.: Synergistic adverse hemodynamic interaction between oral verapamil and propranolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **46**, 469(1989).
 - 30) Von, B.C., Fellenius, E. and Fried, I.: On the first pass effect in the liver of nortriptyline, lidocaine and propranolol. *Acta. Pharmacol. Toxicol.*, **31**, 91(1972).
 - 31) Greenblatt, D.J.: Impairment of antipyrine clearance in human by propranolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **21**, 104(1978).
 - 32) Bax, N.D.S.: The impairment of lidocaine clearance by propranolol major contribution from enzyme inhibition. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 597(1985).
 - 33) Lohman, S.M. and Miech, R.P.: Theophylline metabolism by the rat liver microsomal system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **196**, 213(1976).