

## 포스포디에스테라제 III의 저해물인 KR-30075의 흰쥐에서의 약물속도론

이광표\* · 김효진\*\* · 권광일\*\*\* · 조송자#

\*중앙대학교 약학대학

\*\*동덕여자대학교 약학대학

\*\*\*충남대학교 약학대학

#고려대학교 의과대학부속병원 약제과

(Received June 10, 1992)

### Pharmacokinetics of KR-30075, A Potent Phosphodiesterase III Inhibitor in Rats

Kwang Pyo Lee\*, Hyo Jin Kim\*\*, Kwang Il Kwon\*\*\* and Song Ja Cho#

\*College of Pharmacy, Chung Ang University, Seoul 156-756, Korea

\*\*College of Pharmacy, Dong Duck Women's University, Seoul 136-714, Korea

\*\*\*College of Pharmacy, Chung Nam University, Daejeon 320-764, Korea

#Department of Pharmacy, Korea University Hospital, Seoul 136-701, Korea

**Abstract**—A procedure for the determination of KR-30075 and its metabolites in plasma and urine by high performance liquid chromatography is described.

For the study of pharmacokinetic properties of KR-30075, a new PDE III inhibitor, the plasma concentration and urinary excretion after an oral administration of KR-30075 (4 mg/kg) in the male rat (Sprague Dawley) were determined by high performance liquid chromatography. The best extraction efficiency of KR-30075 and KR-30072 is obtained with ethyl ether adjusted to pH 4.0. Retention times of both KR-30072 and KR-30075 were within 5 min and resolution was complete at the flow rate of 1.0 ml/min.

The sensitivity and specificity of this HPLC assay appears to be satisfactory for the pharmacokinetic study of KR-30075 and its metabolites.

One-compartment open model with first-order absorption was applied to evaluate the pharmacokinetic parameters of KR-30075 according to Minimum AIC Estimation.  $T_{max}$  was 1 hr,  $C_{max}$  was  $0.789 \pm 0.31 \mu\text{g/ml}$  and elimination half  $T_{1/2}$  was 6.31 min after oral administration of 4 mg/kg KR-30075 to male rats.

**Keywords** □ KR-30075, PDE inhibitor, HPLC, one-compartment open model with first-order absorption, minimum AIC estimation.

울혈성 심부전증(congestive heart failure)의 재래 식 요법은 강심배당체나 교감신경 흥분제와 같은 근수축력 증강제(positive inotropic agent)와 심장부전의 수축력의 증대와 심박출량의 과부담(volume overload)에 초점을 맞춘 이노제의 병용 요법이었다.<sup>1)</sup>

심부전증의 또 다른 처치법은 prazosin<sup>2)</sup>이나 captopril<sup>3)</sup>과 같은 동맥혈관 확장제의 사용이다. 이들 약물은 심장에 대한 afterload를 감소시키고 조직관류를 증가시킨다. 더욱 근년에 이르러서는 isorbide dinitrate, nitroglycerin 등과 같은 정맥혈관 확장제가 울혈성 심부전증을 가진 환자들에게 성공적으로 사용되어 왔다.<sup>4)</sup> 이들 질산염이나 니트로화합물들은 심

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

장에 대한 preload를 감소시키고 모세혈관 혈압을 강하시킴으로써 부종을 해소시킨다.<sup>5)</sup>

최근에 개발된 fenoximone, amrinone, milrinone, imazodan 등과 같은 phosphodiesterase inhibitors는 혈관 확장작용과 근수축력 증강작용의 양작용을 동시에 나타내는 것으로 생각된다.<sup>6-9)</sup>

Phosphodiesterase는 3',5'-cyclic AMP를 5'-AMP로 전환시키는 가수분해 효소인데, phosphodiesterase 저해제는 3',5'-cyclic AMP가 5'-AMP로 전환되는 것을 저해함으로써 심근의 cyclic AMP 농도를 증가시킨다. cyclic AMP의 농도가 증가되면 근수축력을 증가시키므로써 심장을 강화시키는 한편 혈관을 확장 시킴으로써 심부전에 수반되는 상승된 혈압을 강하시킨다.<sup>10-12)</sup>

새로이 합성된 KR-30075는 pyridazinone계 약물로서 화학명이 4,5-dihydro-6-[3-nitro-4-methoxyphenyl]-5-methyl-3-[2H]-pyridazinone으로 이 화합물은 guinea pig의 심장근육내의 phosphodiesterase isozymes에 대한 선택적 억제작용을 나타내며,<sup>13)</sup> 분리한 guinea pig의 심방에서 근수축력 증강작용을 나타내며 Langendorff 실험에서는 관상동맥의 유속을 증가시킨다.<sup>14)</sup> 또한 이 화합물은 guinea pig의 폐동맥, 소의 관상동맥과 신장동맥에서 감별 혈압강화작용(differential vasorelaxant effect)을 나타낸다.<sup>15)</sup>

본 실험에서는 내부 표준물질로 KR-30072를 사용하였고 KR-30075를 SD(Sprague Dawley)계 흰쥐에 경구 투여한 후 혈장중의 약물농도 및 그 대사물들의 정량분석법을 확립할 목적으로 KR-30075와 유사한 기본골격을 가진 pentoxifylling과 그 대사물의 gas chromatography,<sup>16)</sup> aminodarone과 desethylaminodarone의 HPLC,<sup>17)</sup> mitomycin C의 UV spectroscopy,<sup>18)</sup> pentoxifylline<sup>19,20)</sup>과 그 대사물들의 HPLC를 이용하였다.

약물의 최적 추출조건을 구하기 위하여 용매별, pH별로 분석조건을 조사하였으며 HPLC의 이동상을 변화시키면서 약물 방해 피크가 중복되지 않는 조건을 찾았다.

본 연구의 목적은 (1) KR-30075와 그 대사물들의 혈장농도의 측정법을 확립하고, (2) 이 분석법을 이용하여 KR-30075를 흰쥐에 경구투여한 후의 혈장농

시간 데이터를 얻고, (3) 이들 데이터로부터 약물 속도론적 파라미터를 산출함으로써 이 약물의 체내

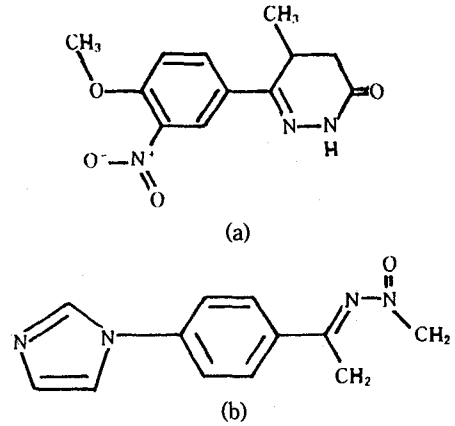


Fig. 1(a) - Chemical structure of KR-30075.

1(b) - Chemical structure of KR-30072.

동태를 규명하는데 있다.

KR-30075의 혈장농도-시간 데이터는 Akaike의 MAICE법<sup>21)</sup>을 적용시켜 compartmental analysis를 실시하였다.

## 실험방법

### 연구용 약물

연구대상 약물로는 표준품 KR-30075(한국화학연구소) Fig. 1(a)을 사용하고 HPLC에서의 내부 표준물질로서는 KR-30075와 retention time이 유사한 KR-30072(한국화학연구소) Fig. 1(b)를 사용하였다.

### 시약

Tween 80(polyoxyethylene sorbitan monooleate)은 Junsei Chemical Co.의 E.P. grade를 사용하였고 potassium acetate는 Syinyo Pure Chemical Co.의 G.R. Grade를 사용하였다. acetonitrile 및 water는 Tedia Co.의 HPLC용 grade를 사용하였으며 heparin은 Sigma Co.의 100,000 unit를 희석하여 사용하였다. acetate buffer(pH 4.0)는 potassium acetate 14 g과 acetic acid 20.5 ml 및 증류수를 혼합하여 조제하였다.

### 기기

High Performance Liquid Chromatography (HPLC)는 Perkin Elmer 410, LC1-100 Integrator를 사용하였고 column은 Lichrosorb RP C<sub>18</sub>(10 μm, 3.9 mm×30 cm) 및 precolumn으로는 Pellicular C<sub>18</sub>를 사용하였다. UV Spectrophotometer는 Perkin-Elmer

Landa 4A를 사용하였고, centrifuge는 DuPont Co.의 Sorvall(max. 3000 rpm)을 각각 사용하였다.

추출용매의 적당한 pH를 찾기 위하여 pH meter는 Fisher Co.의 Model 825MP를 사용하였다.

#### 실험동물

서울대학교 동물실험실에서 공급받은 SD계 수컷 흰쥐(80~120g) 55마리를 동일 조건하에서 충분한 고형사료(제일제당)와 물로 3주간 사육한 후 체중이 200~300g 정도 되었을 때 실험에 사용하였다. 실험 기간중 고형사료와 물은 자유로이 먹게 하였다.

#### 실험조작

약물 KR-30075는 물에 난용성이므로 PEG 계열인 Tween 80에 용해시켜 4 mg/kg을 경구투여 후 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간 그리고 약물을 투여하지 않은 blank군의 11군으로 나누고 각 군은 5마리로 하여 실험하였다. 노는 KR-30075를 경구투여한 후 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 7시간, 12시간, 24시간, 48시간까지 8군으로 나누어 노량을 측정하고 각각 시료로 사용하였다. 채혈시에는 각군의 흰쥐를 ethyl ether로 마취시킨 후 심장전공으로 채혈 후 즉시 heparin으로 처리된 원심분리관에 넣어 4°C에서 3000 rpm으로 10분간 원심분리하여 혈장을 얻어 분석 전까지 -20°C에서 냉동 보관하였다.

#### 혈장시료 전처리

흰쥐를 ethyl ether로 마취시킨 후 심장전공으로 혈액 2 ml를 채취하여 heparin으로 처리한 후 원심분리하여 상층의 혈장 2 ml를 취하였다. 실험관에 있는 혈장 2 ml에 내부표준물질인 KR-30072 20 µl와 pH 4.0인 acetate buffer 2 ml과 ethyl ether 10 ml를 가하였다. 이렇게 처리한 것을 vortex mixer에 넣어 10분간 혼합한 후 3000 rpm, 온도 4°C의 조건하에서 15분간 원심분리하였다. 두층으로 나뉜 것중 상층의 ethyl ether층을 취해 따로 모아둔 후 나머지 수층을 다시 ethyl ether 10 ml을 추가한 후 vortex mixer로 혼합하고 전자의 것과 동일조건하에서 원심분리한 후 역시 ethyl ether층 만을 따로 취해 처음의 것과 합하였다. 같은 조작을 두번 반복한 것은 추출효율을 높이기 위하여 하였다. 모아진 ethyl ether층을 60~80°C에서 건조하여 증발시키고 남아있는 잔여물을 1.0 ml acetonitrile로 용해시켰다.

이 용액을 각각 여과한 후 20 µl를 취하여 HPLC

#### Plasma 2 ml

pH 4.0 Acetate Buffer 2 ml  
20 µl Internal Standard (KR-30072)  
Ethyl ether 10 ml  
10 min mix  
Centrifuge (3000 rpm, 15 min, 4°C)

#### Ether layer

Dry  
1.0 ml Acetonitrile  
Filtration

#### 20 µl HPLC

**Scheme 1**—Plasma sample preparation for HPLC assay of KR-30075.

column에 주입한 결과 60분에서 최고 피크를 나타내었다.

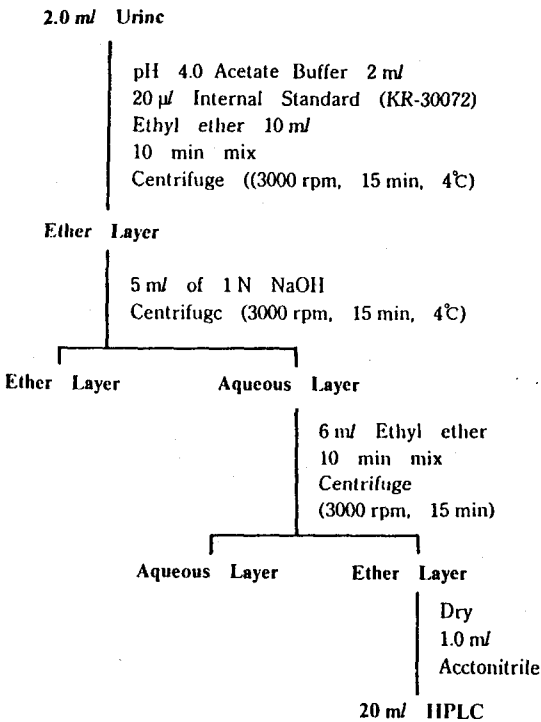
Scheme 1은 혈장시료 중 KR-30075 농도를 HPIC로 측정하기전 시료 전처리 방법의 계통도이다.

#### 노 시료 전처리

노 2 ml에 pH 4.0의 acetate buffer 2 ml씩을 넣은 후 acetonitrile에 녹인 내부표준물질 KR-30072를 20 µl씩을 넣어준다.

ethyl ether 5 ml씩을 넣고 vortex mixer로 혼합한 후 3000 rpm, 4°C 조건에서 원심분리하였다. 추출효율을 높이기 위해 이같은 조작을 한번 더 반복한다. 이중 ethyl ether층만을 취해 1 N-NaOH 5 ml씩 첨가하여 vortex mixer로 혼합한 후 처음과 마찬가지로의 조건으로 원심분리 하였다. 혈장과는 달리 노 추출 조작에서 이 단계가 포함되는 것은 노 중에 존재하는 방해물질을 제거하는데 있다.

다시 수층과 ethyl ether층으로 분리된 것을 이번에는 수층을 취해 5 ml의 ethyl ether를 넣은 후 vortex mixer로 혼합한 다음 3000 rpm, 4°C에서 15분간 원심분리한다. 그 다음 ethyl ether층만을 취하여 수층중에서 증발시킨 후 acetonitrile로 용해시켰다. 이 용액을 각각 여과한 후 20 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다.



Scheme 2—Urine sample preparation for HPLC assay of KR-30075.

Table I—Conditions of high performance liquid chromatography

Column	Lichrosorb RP C <sub>18</sub>
Guard Column	Pellicular C <sub>18</sub>
Mobile Phase	Acetonitrile:Acetate Buffer(70:30)
Injection Volume	20 µl
Flow Rate	1 ml/min
Detector	λ <sub>max</sub> 290 nm

Scheme 2에는 뇨 시료중 KR-30075 농도를 HPLC로 측정하기전 시료 전처리 방법이다.

**HPLC 조건**

본 실험에서 혈장중의 KR-30075와 그 대사물의 HPLC에 사용한 조건은 Table I과 같다.

Working column은 Lichrosorb RP C<sub>18</sub>로 충전한 것을 사용하였으며 column을 보호하기 위하여 pellicular C<sub>18</sub>로 충전한 guard column을 사용하였다.

HPLC 조건중의 하나는 이동상의 종류와 구성비율이

여러가지 용매를 이동상으로 사용해 본 결과 aceto-

nitrile과 acetate buffer의 혼합액이 가장 분리능이 좋았고, 이 두 용액의 혼합비율을 정하기 위해 acetonitrile과 acetate buffer의 비율은 100 : 0, 70 : 30, 50 : 50, 30 : 70으로 실험한 결과 30 : 70의 비율이 가장 분리능이 좋았다.

HPLC의 주입량은 20 µl로 하였고 용매최적 flow rate는 1 ml/min의 속도로 하였다. 검출기는 KR-30075와 KR-30072를 UV Spectrophotometer로 측정시 최대 흡수파장인 290 nm를 사용하였다.

**Pharmacokinetic analysis**

**Model의 선택**—Model 해석에 있어서는 여하한 기준에 바탕을 두고서 model을 선택하는가가 하나의 문제가 된다. 물론 눈으로 보아서 실측치와 계산치가 잘 일치하는지의 여부는 중요한 판정기준이 되며 잔차평방합 Residual Sum of Squares(SS)이 작은 것도 중요하다. 그러나 model 파라미터의 수를 증가시키면 계산치와 실측치가 잘 일치하게끔 되지만 data가 갖는 오차가 그대로 추정 파라미터에 반영되게끔 되므로 파라미터수를 최소한으로 증가시켜야 한다.

Akaike는 이 model 선택의 기준으로서 “Akaike의 정보량 기준 Akaike’s Information Criterion(AIC)”을 정의하였다.

$$AIC = n \times \ln(SS) + 2m$$

n : 측정 data수

m : model parameter수

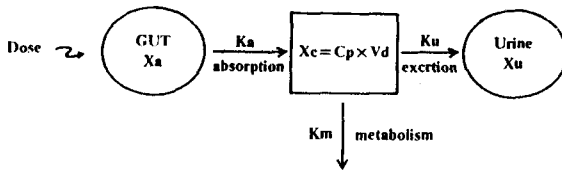
어떤 측정치에 대한 후보가 되는 model이 몇 가지 있는 경우 AIC<sup>(21,22)</sup>가 가장 작은 값의 model을 선택하는 것이 최적의 선택이 된다(Minimum AIC Estimation, MAICE).

AIC는 model 선택의 하나의 기준을 제공하지만 절대적인 의미를 갖는 것은 아니다.

예컨데 AIC가 two-compartment model이 최적이라고 하여도 목적에 따라서는 one-compartment model이 충분한 경우가 있을 것이다. model 선택은 AIC에 의해서 자동적으로 computer에 의해서 행하여지는 것이 아니라 최종적으로는 어디까지나 사람이 종합적으로 판정할 일이다.

본 연구에서 얻은 KR-30075의 혈장농도-시간 데이터를 one-compartment model에 적용시킬 때 AIC = -12.24로써 최소이었다.

**One-compartment open model with first-order absorption—one-compartment open model with first-**



Ka : absorption rate constant  
 Km : metabolism rate constant  
 Ku : urinary excretion rate constant  
 Cp : plasma concentration  
 Vd : volume of distribution  
 Ke : elimination rate constant ; Ke = Ku + Km

**Scheme 3**—One-compartment open model with first-order absorption

order absorption<sup>23)</sup>은 Scheme 3으로 표시할 수 있다.

Scheme 3은 약물이 1차적으로 흡수하는 경우의 one-compartment open model로서 첫째 compartment는 위장관을 나타내고, 둘째 compartment는 혈장을, 셋째 compartment는 뇨를 나타내었다.

위장관에서의 Ka의 흡수속도 상수는 약물이 혈장으로 들어간 후 그 일부는 Km의 대사속도 상수로 대사되며 또 일부 Ku의 배설속도 상수로 배설된다.

이 model에 의해서 주어지는 미분방정식은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} \frac{dX_a}{dt} &= -K_a \cdot X_a \\ \frac{dX_c}{dt} &= K_a \cdot X_a - K_e X_c \\ \frac{dX_u}{dt} &= K_u \times X_c \end{aligned} \quad (1)$$

t=0에서  $X_a(0)=F \cdot \text{Dose}$ ,  $X_c=0$ 이라는 초기조건을 사용하고 Laplace transform을 실시하여 (1)식을 풀면 다음의 식들이 얻어진다.

$$X_a = \text{Dose} \cdot e^{-K_a \cdot t} \quad (2)$$

$$X_c = \frac{K_a \cdot \text{Dose}}{K_a - K_e} (e^{-K_e \cdot t} - e^{-K_a \cdot t}) \quad (3)$$

$$X_u = \frac{K_a \cdot K_u \cdot \text{Dose}}{K_e} \left[ \frac{1}{K_a} + \frac{1}{K_e - K_a} e^{-K_e \cdot t} - \frac{K_e}{K_a(K_e - K_a)} e^{-K_a \cdot t} \right] \quad (4)$$

**Table II**—Effect of solvent on the extraction of KR-30075

Solvent	Absorbance
Chloroform	1.905
Hexane	0.134
Ethyl ether	1.949
Ethyl acetate	1.897

**Table III**—Effect of pH on the ethyl ether extraction of KR-30075

pH	Absorbance
2.0	0.3882
4.0	0.5527
6.0	0.1241
8.0	0.2822
10.0	0.3249

위 model에 의하여 산출된 파라미터를 이용하여 terminal half-life,  $T_{1/2}$ 은  $0.693/K_d$ 의 식으로 산출하였으며, AUC는 trapezoidal rule에 의하여 산출하였고, 산출된 AUC 값으로부터 total clearance = Dose/AUC의 식에 대입하여 산출하였다.

**결과 및 고찰**

**추출 용매**

본 실험에서 KR-30075를 가장 효율적으로 추출할 수 있는 용매를 선택하기 위하여 KR-30075 10 ppm을 수용액으로 조제한 후 chloroform, n-hexane, ethyl ether, ethyl acetate 등을 용매로 10분간 진탕한 후 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다.

각 용매의 추출된 KR-30075의  $\lambda_{max}$ (극대흡수파장)는 모두 290 nm이었다.

그 결과 chloroform에서의 흡광도는 1.905, hexane에서의 흡광도는 0.134, ethyl ether에서의 흡광도는 1.949, ethyl acetate에서의 흡광도는 1.897로서 ethyl ether이 흡광도가 가장 높았다(Table II).

따라서 본 실험에서는 KR-30075의 추출용매로 ethyl ether을 사용하였다.

**KR-30075의 ethyl ether 용액의 absorbance에 미치는 pH의 영향**

Table III에는 KR-30075를 ethyl ether에 용해시킨 후 각종 pH에서 측정된 absorbance값을 표시하였다.

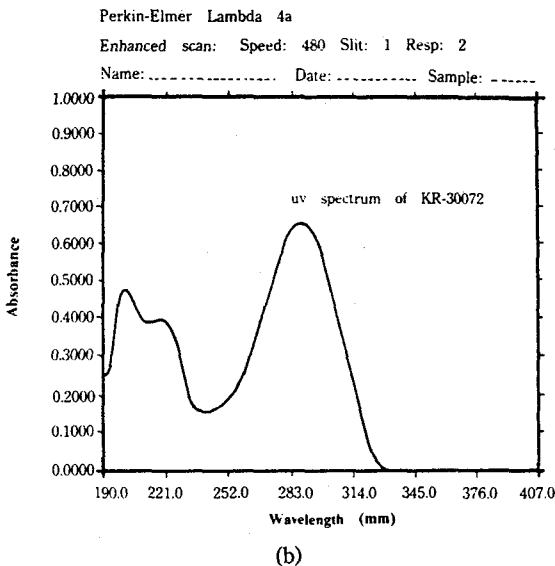
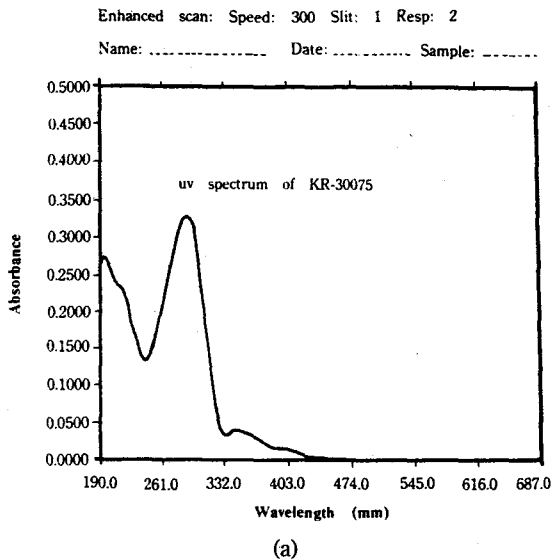


Fig. 2(a)—UV spectrum of KR-30075.

2(b)—UV spectrum of KR-30072.

이 Table III에서 보는 바와 같이 pH 4.0의 용액에서의 absorbance가 가장 높았으므로 본 실험에서는 acetate buffer를 사용하여 pH 4.0으로 조절한 ethyl ether을 추출용매로 사용하였다.

#### UV spectra of KR-30075 and KR-30072

Fig. 2(a)와 Fig. 2(b)에 가용화제로서 Tween 80을 사용하여 용해시킨 KR-30075와 KR-30072의 UV spectrum을 각각 표시하였다.

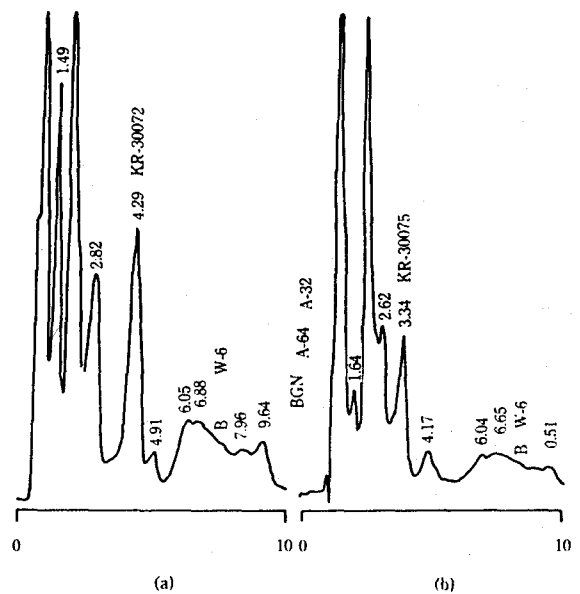


Fig. 3(a)—HPLC chromatogram of plasma spiked with 20  $\mu$ g of internal standard, KR-30072.

3(b)—HPLC chromatogram of plasma sample obtained at 60 minutes after an oral administration of 4 mg/kg KR-30075.

Fig. 2(a), (b)에서 보는 바와 같이 absorbance(ABS)와 Wavelength에서 KR-30075와 KR-30072의  $\lambda_{max}$ (극대흡수파장)는 모두 290 nm이었다.

#### 혈장 KR-30075의 HPLC chromatogram

Fig. 3(a)는 KR-30075를 투여하지 않고 내부표준물질인 KR-30072만을 20  $\mu$ g을 환취에 경구투여하고 1시간 후에 채혈한 혈액으로부터 분리한 혈장에 대하여 Scheme 1에 나타난 방법으로 처리한 후 얻은 시료에 대해 HPLC를 실시하여 분석한 chromatogram이다.

한편 Fig. 3(b)는 KR-30075 4 mg/kg과 내부표준물질인 KR-30072 20  $\mu$ g을 환취에 경구투여하고 1시간 후에 채혈한 혈액으로부터 분리한 혈장에 대해 Scheme 1에 나타난 방법으로 처리한 후 얻은 시료에 대해 HPLC를 실시하여 분석한 chromatogram이다.

Fig. 3(a), (b)에서 보는 바와 같이 KR-30072와 KR-30075의 retention time은 각각 1.66 min, 3.57 min이었으며 두 peak 모두 blank chromatogram과 비교할 때 방해피크가 존재하지 않고 분리되었다.

#### 노중 KR-30075의 HPLC chromatogram

Fig. 4(a)는 노에 KR-30072를 투여한 후 Scheme

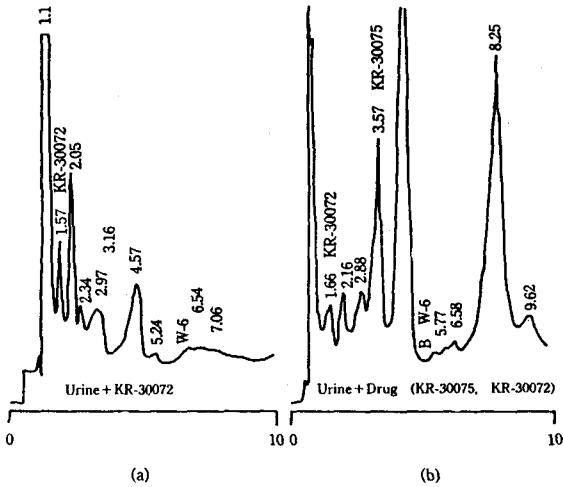


Fig. 4(a)—HPLC chromatogram of urine spiked with 20 µg of internal standard, KR-30072.  
4(b)—HPLC chromatogram of urine sample obtained at 60 minutes after an oral administration of 4 mg/kg KR-30075.

Table IV—Mean plasma concentration of KR-30075 with time after oral dosing of 4 mg/kg in rats

Time(hr)	Cp(µg/ml)
0.25	0.724
0.50	0.728
0.75	0.751
1.00	0.684
2.00	0.684
4.00	0.396
8.00	0.413

2의 방법으로 처리하여 얻은 시료의 chromatogram 이고, Fig. 4(b)는 KR-30072와 KR-30075를 투여한 후 Scheme 2의 방법으로 처리하여 얻은 시료의 chromatogram이다.

Fig. 4(a)에서 보는 바와 같이 뇨중에서의 KR-30072는 retention time이 1.57 min이었다.

Fig. 4(b)에서 보는 바와 같이 뇨주에서의 KR-30072와 KR-30075의 retention time은 각각 1.66 min, 3.57 min이었다.

**Pharmacokinetic parameters**

혈장 농도-시간 데이터—흰쥐에 4 mg/kg의 KR-30075를 경구투여한 경우의 평균 혈장농도-시간 데이

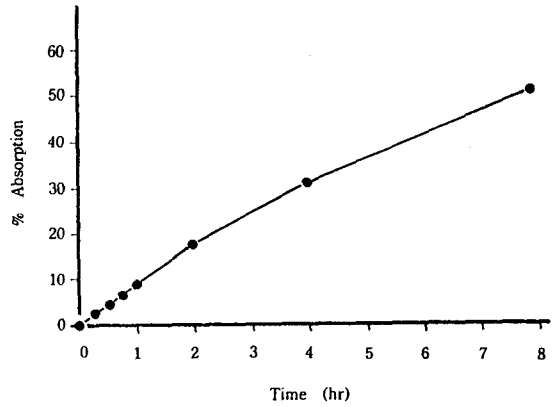


Fig. 5—Percent absorbed versus time plot of KR-30075 according to Nelson-Wagner method.

Table V—Mean cumulative amount of unchanged drug excreted in the urine with time following oral dosing of 4 mg/kg KR-30075 to rats

Time(hr)	Xu(mg)
0.25	5.84
0.50	8.62
0.75	13.07
1.00	15.79
2.00	17.71
4.00	20.02
8.00	21.40

타는 Table IV와 같다.

Fig. 5에는 Nelson-Wagner method<sup>24)</sup>로 구한 시간 경과에 대한 흡수 백분율을 도시하였다.

이 Fig. 5로부터 KR-30075는 경구투여 후 8시간 후에 전체 흡수량의 약 50%가 흡수됨을 알 수 있다.

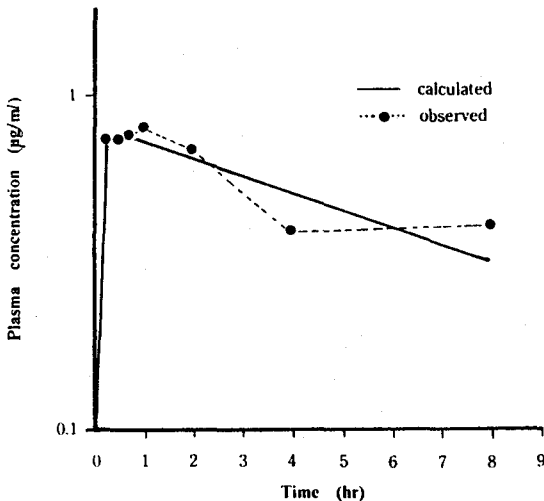
노중농도-시간 데이터—4 mg/kg의 KR-30075를 경구투여한 경우의 시간 경과에 따르는 미변화 약물의 노중 배설량은 Table V와 같다.

약물속도론적 파라미터의 계산—혈장중 KR-30075의 약물속도론적 파라미터를 Yamaoka 등<sup>25)</sup>이 개발한 computer program을 이용하여 계산한 결과는 다음의 Table VI과 같다.

혈장농도-시간 데이터는 노중농도-시간 데이터와 함께 Damping Gauss-Newton법<sup>26)</sup>으로 fitting 하였으며 Simpson's rule로 적분하였다. weighting은 1/8<sup>2</sup>을 혈장농도-시간 데이터 및 노중 데이터 모두에 사용

**Table VI**—Pharmacokinetic parameters of KR-30075 after oral dosing of 4 mg/kg to rats

Parameter	Mean value
$K_a(\text{hr}^{-1})$	$0.115 \pm 0.025$
$K_m(\text{hr}^{-1})$	$14.200 \pm 14.560$
$K_u(\text{hr}^{-1})$	$0.633 \pm 0.694$
Vd(ml)	$9.665 \pm 10.630$
$K_e(\text{hr}^{-1})$	$14.833 \pm 15.254$
$[AUC]_{0-8}(\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml})$	$7.670 \pm 4.121$
$T_{1/2}(\text{hr})$	$6.000 \pm 1.300$

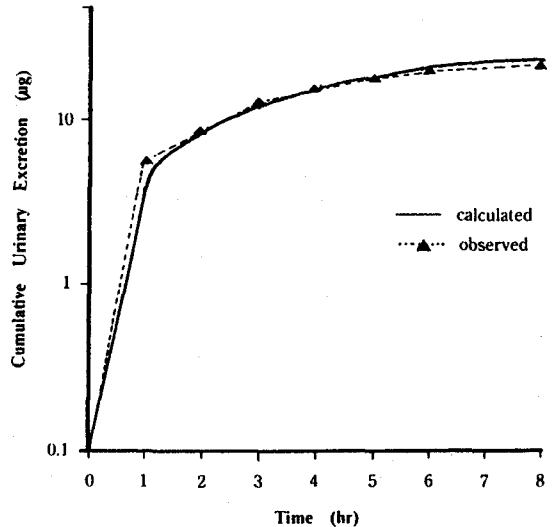


**Fig. 6**—Plot of KR-30075 plasma concentration versus time after oral dosing of 4 mg/kg in the rat. Each point represents the mean ( $n=5$ ). The solid line represents the curve calculated by computer program.

하였다. Yamaoka 등<sup>26)</sup>이 개발한 computer program을 사용하여 계산한 KR-30075의 약물속도론적 파라미터는 Table VI에 표시된 바와 같다.

흡수속도 상수( $k_a$ )가 소실속도 상수( $k_e = k_m + k_u$ )보다 상대적으로 작아 본 약물에 absorption rate-limited elimination되는 양상을 보였으며, 이에 따른 배설 반감기는  $6.0 \pm 1.3$  hr로 나타내었다. Urinary elimination rate는 간에서의 대사율( $k_m$ )보다 상대적으로 매우 적었으며 실제 8 hr 동안 뇨의 배설된 총량은  $21.4 \mu\text{g}$ 으로서 총 투여량의 2.1%에 불과했다.

Fig. 6에서 흰쥐에 4 mg/kg의 KR-30075를 경구투여한 후의 시간 경과에 따르는 실측과 혈장농도와



**Fig. 7**—Plot of mean cumulative urinary excretion of KR-30075 in rat. Each point represents the mean observed value. The solid line is calculated by computer program.

계산에 의해 구한 혈장농도를 표시하였다. 그림에서와 같이 관측치와 계산치가 잘 일치하는 것을 볼 수 있다.

Fig. 7에는 흰쥐에 4 mg/kg의 KR-30075를 경구투여한 후의 시간 경과에 따르는 실측한 미변화 KR-30075의 평균 누적 뇨중 배설량과 계산에 의해 구한 미변화 KR-30075의 평균 누적 뇨중 배설량을 각각 표시하였다. 그림에서와 같이 관측치와 계산치가 잘 일치하는 것을 볼 수 있다.

Fig. 6과 7로부터 KR-30075의 혈장농도-시간 데이터와 평균 누적 뇨중 배설량은 실측치와 계산치가 잘 일치함을 알 수 있다. 이는 KR-30075의 체내동태가 one-compartment open-model에 따른다는 것을 알 수 있다.

## 결 론

본 연구에서는 HPLC를 이용하여 혈중 KR-30075 및 그 대사물들의 정량법을 확립하였다. 또한 혈장농도-시간 데이터는 one-compartment open model에 적용시켜 KR-30075의 각종 pharmacokinetic parameters를 산출하였다.

흡수속도 상수( $k_a$ )가 소실속도 상수( $k_e = k_m + k_u$ )보다 상대적으로 작아 본 약물에 absorption rate-li-



mitted elimination되는 양상을 보였으며 이에 따른 소실 반감기는 6.0 hr를 나타내었다.

노중 소실속도는 간에서의 대사율(km)보다 상대적으로 매우 적었으며 실제 8시간 동안 뇨의 배설된 총량은 21.4 µg으로서 총 투여량의 2.1%에 불과했다. 이것은 KR-30075의 간대사율이 높은 점외에 사실상 흡수의 정도에 제한을 받는 것으로 간주된다.

## 문 헌

- 1) Steffen, R.P., Eldon, C.M. and Evans, D.B.: The effect of cardiotonic imazodan(CI-914) on myocardial and peripheral hemodynamics in the anesthetize dog. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **8**, 520-526 (1986).
- 2) Colucci, W.S., Williams, G.H. and Braunwald, E.: Clinical hemodynamic, and neuroendocrine effects of chronic prazosin therapy for congestive heart failure. *Am. Heart J.*, **120**, 615-621 (1981).
- 3) Bussmann, W.D., Störger, H., Hadler, D., Reifart, N., Fassbinder, W., Jungmann, E. and Kaltenbach, M.: Long-term treatment of severe chronic heart failure with captopril: A double-blind, randomized, placebo-controlled, long-term study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **9**(Suppl. 2), S50-S60 (1987).
- 4) Leftkowitz, C.A., Moe, G.W. and Armstrong, P.W.: A comparative evaluation of hemodynamic and neurohumoral effects of nitroglycerin and nifedipine in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **59**, 59B-63B (1987).
- 5) Cohn, J.N.: Nitrates for congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **56**, 19A-23A (1985).
- 6) Permanetter, B., Sebening, H., Hartmann, F. and Klein, G.: Acute effects of intravenous UD-CG 115 BS(pimobendan) on the cardiovascular system and left ventricular pump function. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **14**(Suppl., 12), S36-S40 (1989).
- 7) Weishaar, R.E., Burrows, S.D. and Kobylarz, D.C.: Phosphodiesterase in cardiac and smooth muscle and in platelets. *Biochem. Pharmacol.*, **35**, 787 (1986).
- 8) Ahn, H.S., Eardley, D., Watkins, R. and Proli, N.: Effect of several newer cardiotonic drugs on cardiac cyclic AMP metabolism. *Biochem. Pharmacol.*, **35**(7), 1113-1121 (1986).
- 9) Kariya, T., Wille, L.J. and Dage, R.C.: Studies on the metabolism of cardiotonic activity of MDL 19025: Effects on several biochemical systems. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **6**, 50 (1984).
- 10) Weiss, B. and Hait, W.N.: Selective cyclic nucleotide PDE inhibitors as potential therapeutic agents. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **17**, 441 (1977).
- 11) Erhardt, P.W., Hagendorn III, A.A. and Sabio, M.: cardiotonic agents; A topographical model of cardiac c-AMP phosphodiesterase receptor. *Molec. Pharmacol.*, **33**, 1 (1987).
- 12) Sircar, I., Weishaar, R.E., Kobylarz, D., Moos, W.H. and Bristol, J.A.: Inhibition of separated forms of cyclic nucleotide phosphodiesterase from guinea pig muscle by 4,5-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)phenyl-3-(2H)-pyridazones and related compounds. Structure-activity relationship and correlation with *in vitro* positive inotropic activity. *J. Med. Chem.*, **27**, 1099 (1984).
- 13) Lee, S.K., Kwon, K.I. and Zee, O.P.: Selective inhibitory effect of new phosphodiesterase inhibitors on PDE isozymes in guinea pig cardiac muscle. *Arch Pharm. Res.*, **12**(4), 276-281 (1989).
- 14) Jung, Y.S., Lee, B.H., Kwon, K.I. and Zee, O.P.: Cardiovascular pharmacology of KR-30075, a new phosphodiesterase(PDE)III inhibitor. *Kor. J. Pharmacol.*, **25**(2), 1171-1179 (1989).
- 15) Jung, Y.S., Kwon, K.I. and Zee, O.P.: Differential vasorelaxant effects of KR-30075, a new cyclic AMP-phosphodiesterase inhibitor on guinea-pig pulmonary, bovine coronary and renal arteries. *Arch. Pharm. Res.*, **13**(2), 136-141 (1990).
- 16) Bryce, T.A. and Burrows, J.L.: Determination of pentoxifylline and a metabolite, 1-15-hydroxyhexyl-3,7-dimethylxanthine by gas liquid chromatography using a nitrogen-selective detector. *J. Chromatogr.*, **225**, 261 (1981).
- 17) Storey, G.C.A. and Holt, D.W.: High-performance liquid chromatographic measurement of aminodarone and desethylaminodarone in plasma or serum at the concentrations attained following a single 400 mg dose. *J. Chromatogr.*, **245**, 377-380 (1982).
- 18) Determination of mitomycin C in plasma, serum

- and urine by HPLC with ultra-violet and ECD. *J. Chromatogr.*, **232**, 355-367 (1982).
- 19) Min, B.S., Choung, S.Y., Rho, Y.S., Youn, B.H. and Lim, S.H.: Determination of pentoxifylline and metabolite(I) by HPLC. *Yakhak Hoeji*, **32**(6), 415-419 (1988).
- 20) Kazumi, F., Shunichi, Y., Yumiko, M. and Takashi, S.: Absorption, distribution, excretion and metabolism of pentoxifylline in rats. *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1137 (1976).
- 21) Yamaoka, K., Nakagawa, T. and Uno, T.: Application of Akaike's information criterion(AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **6**, 165 (1978).
- 22) Akaike, H.: A new look at the sataistical model identification. *IEEE Trans. Aut. Contr.*, **19**, 716 (1974).
- 23) Wagner, J.G.: Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. *Drug Intelligence Publications, Hamilton, Il.*, p.75 (1975).
- 24) Wagner, J.G. and Nelson, E.: Percent absorbed time plots derived from blood level and of urinary excretion data. *J. Pharm. Sci.*, **52**, 610 (1963).
- 25) Yamaoka, K., Tanigawara, Y., Nakagawa, T. and Uno, T.: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J. Pharm. Dyn.*, **4**, 879 (1981).