

간장장애에서 Theophylline의 체내동태

문홍섭 · 이종기 · 최준식*
조선대학교 병원약국
(1992년 1월 15일 접수)

Pharmacokinetics of Theophylline in Rabbits with Hepatic Failure

Hong-Sub Moon, Chong-Ki Lee and Jun-Shik Choi*
Chosun University Hospital Pharmacy, Kwang Ju 501-759, Korea
(Received Jan. 15, 1992)

This study was attempted to investigate the pharmacokinetics of theophylline (4mg/kg) in the rabbits of carbon tetrachloride induced hepatic failure. The plasma concentration and relative bioavailability of theophylline were increased significantly in hepatic failure rabbits compared with those of normal rabbits. There was significant relationship between SGOT value and bioavailability parameters of theophylline. From the results of this experiments, dosage regimen of theophylline is considered to be adjusted in dose size and dosing interval using SGOT values.

서 론

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

테오필린은 xanthine계 유도체로서 기관지확장제로 널리 쓰이는 약물로 치료역이 좁으며, 여러 가지 부작용 및 개체간에 따라 배설속도에 차이가 있으므로^{1,4)} 안전하고 효율적인 치료를 위해 혈중농도의 모니터링이 필요하다.⁵⁾ 테오필린은 거의 완전하게 흡수되며⁶⁾ 간장에서 투여량의 65~80%

가 대사를 받아 대부분 불활성화 대사체로 신속히 요중으로 배설되며,¹⁰⁾ 배설과정은 비선형적이거나 전신혈리어판스는 일정하다고 보고되어 있다.¹¹⁾ 테오필린은 임상에서 심장질환,¹²⁻¹⁵⁾ 간장질환,¹⁶⁻¹⁹⁾ 기관지 폐쇄,^{15, 20)} 및 호흡기 질환^{21, 22)} 등에 대한 약물동태의 연구가 보고되어 있지만 간장장애 정도에 따른 테오필린의 연구는 적으므로 사염화탄소에 의한 간장장애시 혈중농도, 요중배설, 생체이용률, 동태학적 파라미터 및 상관관계를 연구하여 임상에서 간장장애 정도에 따른 테오필린의 투여계획에 도움이 되고자 한다.

실 험 방 법

1. 시료, 시약 및 시기

테오필린은 Sigma사 제품을, 시약으로는 CCl_4 ,

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

HCl, chloroform, isopropylalcohol, β -hydroxyethyltheophylline, sodium acetate 등은 시판 특급품을 사용하였으며, acetonitrile, methanol 및 증류수는 HPLC 용을 사용하였다. 기기로는 HPLC(Water Co.), personal computer(Trigem), microsyringe pump(Sage Co.), shaker(Eyela) 등을 사용하였다.

2. 실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0kg 전후의 웅성가토를 골은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄을 4ml/kg 피하주사하여 마취시킨 후 고정대에 고정시킨 다음, 우측대퇴동맥과 양측 요관에 폴리에틸렌관(22 gage)을 삽입하여 혈액과 요를 채취하였으며, 채취한 혈액량을 보충하기 위해서 생리식염수를 infusion pump를 통해 주입하였다.

3. 간장장애 및 약물투여

실험동물은 1군을 6마리로 하여 실험 24시간 전에 사염화탄소를 동량의 olive oil을 혼합하여 0.025, 0.1, 0.25ml/kg을 각각 피하주사하여 간장장애 가토를 만들었다. 이 가토에 테오필린 4mg/kg을 약 20초 간에 걸쳐 서서히 정맥투여한 후, 혈액은 1, 5, 10, 15, 30분, 1, 2, 4, 6, 8시간에서 채취하여 혈장 1ml를 취하였으며, 요는 0.5, 1, 2, 4, 6, 8시간에서 집뇨하여 그중에서 0.5ml를 취하여 분석시까지 냉동보관하였다. SGOT는 사염화탄소 투여 24시간 후에 측정하였다.

4. 테오필린의 분석

Nakano 등의 방법²⁴⁾을 수정하여 혈장 1.0ml와 요 0.5ml에 내부표준물질로 β -hydroxyethyltheophylline액(100 μ g/ml) 100 μ l과 0.1N 염산 0.1ml를 넣어 혼합한 후, chloroform : isopropylalcohol(95 : 5)을 6ml 가하고 10분동안 추출한 후 1시간 동안 방치한 다음 3000rpm에서 5분간 원심분리하였다. 수층을 제거한 후 유기용매층을 4ml 취하여 70 $^{\circ}$ C의 water bath에서 건조시킨 다음, 70% methanol 0.5ml를 넣어 용해시킨 후 0.5 μ m millipore로 여과하여 10 μ l를 HPLC에 주입하였다.

5. HPLC조건

Water사의 HPLC를 사용하였다. 컬럼은 μ -Bondapak C₁₈을 사용하고, 이동상으로 acetonitrile : 0.01M acetate buffer(pH 4.2) 혼합액(7 : 93)을 사용하였으며, 유속은 2.0ml/min으로 하여 280nm에서 UV분석하였다. 테오필린과 내부표준물질의 chromatogram은 Fig. 1과 같이 분리가 양호하였다.

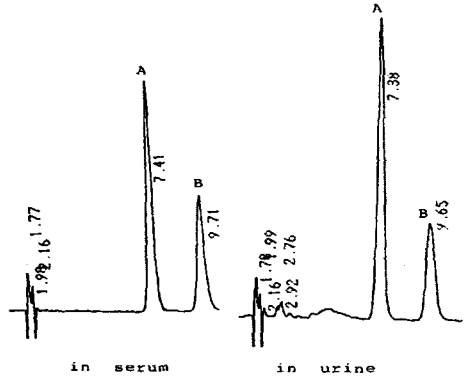


Fig. 1. Chromatogram of theophylline(A) and internal standard(B).

6. Pharmacokinetic parameter

Parameter는 nonlinear regression method인 MULTI로 해석하였다. 테오필린의 혈중농도 추이를 2-compartment model을 적용하여 fitting하여 구했으며, AUC는 trapezoidal rule과 Kel에 의해 구했다. 신클리어란스는 urinary excretion rate를 각 구간의 중간시간에서의 혈중농도로 나누어 구했다.

결과 및 고찰

1. 혈중농도

정상상태 및 사염화탄소에 의한 간장장애 가토에서의 테오필린의 혈중농도시간 곡선은 Fig. 2와 같다. 혈중농도추이는 2-compartment model을 나타내고 있으며, 정상상태에 비해 간장장애 가토에서 혈중농도가 증가하였으며, 사염화탄소의 0.1, 0.25ml/kg 부여군에서 유의성있는 증가를 보였다.

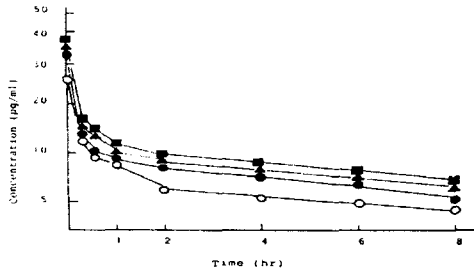


Fig. 2. Semilogarithmic plot of plasma concentration of theophylline.

○ Normal, ● CCl₄ 0.025ml/kg
▲ CCl₄ 0.1ml/kg, ■ CCl₄ 0.25ml/kg

2. 요중배설

테오필린의 누적 요중배설량 및 신클리어란스는 Fig. 3 및 Table I과 같다. 8시간까지의 테오필린 총배설량은 정상상태에서 0.79mg, 간장장애 가토에서 0.85, 0.98, 1.06mg으로 약간 증가하였으나 유의성은 없었으며, 신클리어란스는 정상상태에 비해 간장장애 가토에서 감소하였으나 유의성은 없었다.

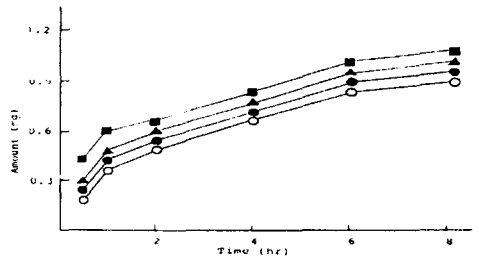


Fig. 3. Cumulative urinary excretion of theophylline.

○ Normal, ● CCl₄ 0.025ml/kg
▲ CCl₄ 0.1ml/kg, ■ CCl₄ 0.25ml/kg

3. Pharmacokinetic parameter

2-compartment model로 해석하여 구한 parameter와 SGOT값은 Tabel II와 같다. SGOT값은 간장장애 가토에서 유의성있게 증가하였다. β값은 간장장애 가토에서 감소하였으며 이는 사염화탄소가 신장배설에도 약간의 영향을 주는 것으로 생각된다. K₁₂, K₂₁ 및 K₁₀값은 간장장애 가토에서 감소

Table I. Renal clearance of theophylline in normal and CCl₄-treated rabbits.

Time (hr)	Normal	CCl ₄ (ml/kg)		
		0.025	0.1	0.25
0-0.5	19.82 ± 3.24	18.85 ± 3.04	16.35 ± 4.00	16.64 ± 2.44
0.5-1	9.65 ± 2.03	8.07 ± 2.09	7.87 ± 2.40	8.37 ± 1.08
1-2	7.90 ± 1.20	7.11 ± 1.18	6.76 ± 1.86	6.05 ± 1.22
2-4	5.12 ± 1.09	5.68 ± 1.02	5.25 ± 1.08	4.62 ± 1.06
4-6	4.17 ± 1.29	4.95 ± 1.11	4.02 ± 1.16	3.96 ± 0.89
6-8	4.30 ± 1.08	3.46 ± 1.00	4.40 ± 0.88	3.15 ± 0.92
Mean	8.50 ± 2.09	8.03 ± 1.82	7.45 ± 1.80	7.20 ± 1.60

Mean values ± S.D(n=6) Clr = Cu · V/Cp(ml/hr/kg)

Table II. Pharmacokinetic parameters of theophylline in Normal and CCl₄ treated rabbits.

Parameters	Normal	CCl ₄ (ml/kg)		
		0.025	0.1	0.25
GOT(IU/l)	63 ± 12.4	290 ± 34.6*	430 ± 52.6**	618 ± 71.9**
α (hr ⁻¹)	14.42 ± 2.56	14.67 ± 1.63	12.83 ± 2.18	12.69 ± 2.39
β (hr ⁻¹)	0.112 ± 0.024	0.098 ± 0.016	0.095 ± 0.023	0.094 ± 0.024
K ₁₂ (hr ⁻¹)	9.472 ± 3.231	10.076 ± 4.945	8.447 ± 4.957	8.193 ± 3.012
K ₂₁ (hr ⁻¹)	4.720 ± 1.251	4.365 ± 1.310	4.192 ± 1.257	4.319 ± 1.835
K ₁₀ (hr ⁻¹)	0.341 ± 0.125	0.331 ± 0.157	0.293 ± 0.103	0.281 ± 0.154
t _{1/2β} (hr)	6.21 ± 2.04	7.04 ± 3.38	7.24 ± 3.88	7.25 ± 4.02
Vd _d (ml)	384 ± 28.1	361 ± 31.4	310 ± 30.9	288 ± 29.5*
AUC(μg/ml · hr)	91 ± 32	110 ± 45	132 ± 41*	142 ± 39*
Fr(%)	100	121 ± 14.5	145 ± 15.8*	156 ± 18.6*

Mean values ± S.D.(n=6) * P<0.05 ** P<0.02

하였으나 유의성은 없었다. β상에서의 반감기는 정상상태의 6.21시간에서 간장장애시 7.04, 7.24, 7.25시간으로 연장되었으며, 분포용적은 사염화탄소 0.25ml/kg 투여군에서 유의성있게 감소하였다. 정상상태의 AUC를 100으로 하였을 때 상대적 생체이용율은 간장장애 가토에서 121, 145, 156%로 유의성있게 증가하였다.

4. 상관관계

SGOT와 AUC의 상관관계는 Fig. 4와 같고, y=0.1x+84.4 (r=0.987, P<0.05)로 유의성있는 상관관계를 나타냈다.

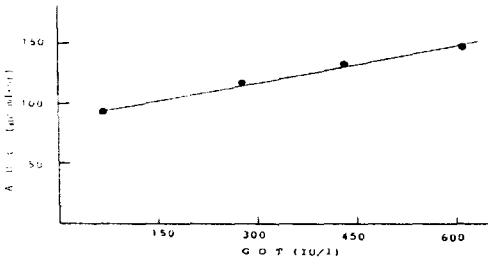


Fig. 4. Relationship between GOT and bioavailability parameters.

이상의 결과에서 사염화탄소에 의한 간장장애시 테오필린의 혈중농도가 유의성있게 증가하였으며, SGOT값의 증가에 따라 AUC가 유의성있게 증가하였다. 이것은 phenylbutazone과 isoniazid에서 연구한 Levi등²⁶⁾과 acetaminophen에서 연구한 Lee등²⁷⁾의 보고와 일치하였다. 중증의 간장장애 모델에서는 신배설에도 장애를 볼 수 있으나,²⁸⁾ 사염화탄소에 의한 간장장애시 마이크로솜 효소의 활성이 감소되고 간혈류량이 감소되므로²⁹⁾ 간장에서 주로 대사를 받는 테오필린이 간대사의 억제로 혈중농도가 증가한 것으로 생각된다. 따라서 간장장애시 테오필린의 투여계획을 위한 지표로 SGOT를 사용하는 것은 임상적으로 가치가 있으리라 사료된다.

결 론

사염화탄소에 의한 간장장애 가토에서 테오필린의 약물동태에 관한 연구의 결과는 다음과 같다.

1. 테오필린의 혈중농도는 간장장애 가토에서 유의성있게 증가하였다.
2. 테오필린의 총 요중 배설량은 간장장애 가토에서 증가하였으며, 신클리어란스는 감소하였으나 유의성은 없었다.
3. 정상상태에 대한 상대적 생체이용율이 간장장애 가토에서 각각 121, 145, 156%로 유의성 있게

증가하였다.

4. SGOT와 생체이용률 파라메터와는 유의성 있는 상관관계를 보였다.

5. 이상에서 간장장애시 테오필린의 투여계획을 위한 지표로 SGOT를 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

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) Helliwel, 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 theophyllin 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., R. W. Dezeuw, Greving, J. E., 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., Sha, V. P., Coates, P. E., and Riegelman, S. : Evaluation of

- the absorption from 15 commercial theophylline products indicating deficiencies in currently applied bioavailability criteria. *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 Reigelman, S. : Nonlinear theophyllin elimination. *Clin. Pharm. Ther.*, **31**, 358(1982).
- 12) Jenne, J. W., Chick, T. W., Killer, B. A. and Strickland, R. D. : Apparent theophylline half-life fluctuations in acute left ventricular failure. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **34**, 408(1977).
- 13) Powell, J. R., Vozch, S., Hopwell, P., Costell, J., Sheiner L. B. and Reigelman S. : Theophylline disposition in acutely ill hospitalized patients. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **118**, 229(1978).
- 14) Piasfsky, K. M., Sitar, D. S., Rango, R. E. and Olive, R. I. : Theophylline kinetics in acute pulmonary edema. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **21**, 310(1977).
- 15) Weinberger, M. W., Matthay, R. A., Ginchansky, E. J., Chidsey, C. A. and Petty, T. I. : Intravenous aminophylline dosage. *JAMA*, **2335**, 2110(1976).
- 16) Kenneth, M. P., Daniel, S. S., Robert, E. R. and Richard, I. O. : Theophylline disposition with hepatic cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, **296**, 227(1977).
- 17) Thomas, E. I., Richard, V. L. and William, J. J. : Pharmacokinetics of theophylline in hepatic disease. *Chest*, **73**, 616(1978).
- 18) Piasfsky, K. M., Sitar, D. S., Rangno, R. E. and Ogilvie, R. I. : Theophylline disposition in patient with hepatic cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, **96**, 1495(1977).
- 19) Zwillich, C. W., Sutton, F. D., Cohn, W. M., Mattay, R. A. and Weionberger, M. W. : Theophylline induced seizure in adults. *Ann. Int. Med.*, **82**, 784(1975).

- 20) Joseph, D., Jay, M. M. and Michael, A. : Comparison of standard and sustained release theophylline tablets in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **36**, 613(1979).
- 21) Chang, K. C., Lauer, B. A., Bell, T. D. and Chai, H. : Altered theophylline pharmacokinetics during acute respiratory viral illness. *Lancet*, **1**, 1132(1978).
- 22) Fleetham, J. A., Nakatsu, K. and Munt, P. W. : Theophylline pharmacokinetics and respiratory infection. *Lancet*, **2**, 898(1978).
- 23) Renton, K. W. : Theophylline pharmacokinetics in respiratory viral illness. *Lancet*, **2**, 160 (1978).
- 24) Nakno, M., Nakamura, Y., Juni K. and Tomitauka, T., *J. Pharm. Dyn.* **3**, 702(1980).
- 25) Levi, A. J. and Shrock, S. : Clinical pharmacokinetics of phenylbutazone and isoniazid in hepatic failure. *Lancet*, **77**, 64(1970).
- 26) Lee, J. H. and Choi, J. S. : Pharmacokinetics of ampicilline in rabbits with carbon tetrachloride induced hepatic failure. *Yakhak Hoeji*, **22**, 176(1978).
- 27) Green, F., Stripp, B. and Gillete, J. : The effect of carbon tetrachloride on heme components in rat liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 1531(1969).