



## Ebastine의 약동학에 미치는 Telmisartan의 영향

백상훈 · 박선경 · 장유정 · 임미선 · 강원구\*

영남대학교 약학대학

(2013년 8월 7일 접수 · 2013년 11월 13일 수정 · 2013년 11월 27일 승인)

### Effect of Telmisartan on the Pharmacokinetics of Ebastine

SangHoon Baek, Sunkyoung Park, Yoo-jeong Jang, Misun Lim, and Wonku Kang\*

College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyeongbuk 712-749, South Korea

(Received August 7, 2013 · Revised November 13, 2013 · Accepted November 27, 2013)

**Purpose:** Telmisartan, an angiotensin receptor blocker has been known to be a potent blocker of both CYP2J2 and P-glycoprotein (P-gp) in vitro. This study aims to investigate the drug-drug interactions between telmisartan and ebastine, a CYP2J2 and P-gp substrate in rats. **Method:** Ebastine (10 mg/kg) was orally given in the presence and absence of telmisartan (4 mg/kg, p.o.). Heparinized blood was serially taken and the plasma concentrations of ebastine and its three metabolites (hydroxyebastine, carebastine and desalkylebastine) were determined using LC-MS/MS, and their pharmacokinetic parameters were compared. **Results:** Peak concentrations ( $C_{max}$ ) and AUC of ebastine were significantly ( $p < 0.05$ ) increased in the presence of telmisartan by 2.1 and 1.9 times, respectively. While  $C_{max}$  of hydroxyebastine was significantly increased by 1.9 times, the half-life of hydroxyebastine was decreased significantly with telmisartan ( $p < 0.05$ ). There was no change in the pharmacokinetic parameters of carebastine, the active metabolite of ebastine, and desalkylebastine was not detected in plasma. The systemic exposure of ebastine was significantly augmented by telmisartan, indicating that telmisartan may enhance the absorption of ebastine by blocking P-gp. **Conclusion:** Although telmisartan may also partially contribute to inhibit the biotransformation to hydroxyebastine, the inhibitory action seemed to be overridden by the enhancement of absorption, because the generation of hydroxyebastine was not diminished. In spite of such interactions between telmisartan and ebastine, no clinical consequence could be expected due to no significant change of the active metabolite, carebastine.

□ Key words - Telmisartan, Ebastine, Pharmacokinetics, CYP2J2, P-glycoprotein

Ebastine은 알레르기성 비염이나 만성 특발성 발진 등의 치료에 사용되는 2세대 항히스타민제로써, 진정작용이나 항콜린작용과 같은 부작용이 없는 약물이다.<sup>1,2)</sup> Ebastine은 초회통과효과(first-pass effect)가 큰 약물로 흡수과정에서 소장 및 간에 존재하는 cytochrome P450 (CYP)에 의해 대부분이 대사되어 생리활성을 나타내는 carebastine으로 된다.<sup>3,4)</sup> 인체에서 ebastine 대사에 주로 관여하는 CYP isozyme은 CYP2J2와 CYP3A4로 알려져 있다.<sup>5-7)</sup> Ebastine은 CYP2J2에 의한 hydroxylation과정을 거쳐 hydroxyebastine으로 대사되며, hydroxyebastine에서 carebastine로 대사되는 carboxylation과정은 CYP2J2와 CYP3A4 모두 매개하나, CYP3A4가 주로 관여한다. 또한 ebastine, hydroxyebastine, carebastine은 CYP3A4

에 의한 N-dealkylation과정을 거쳐 desalkylebastine로 대사된다 (Fig. 1).<sup>5)</sup>

Ebastine은 P-glycoprotein (P-gp)의 기질약물이기 때문에, 체내에서 ebastine의 흡수과정을 포함한 약동학적 거동은 P-gp에 의해 영향을 받는다.<sup>8)</sup> P-gp는 간, 신장, 소장 등 많은 장기의 상피조직에 많이 발현되어 있으며, 기질물질의 능동수송을 담당한다. 이를 통해 기질약물들의 흡수, 분포, 대사, 배설에 관여하며, 기질에 대한 구조적 선택성이 매우 넓어 많은 약물을 기질로 작용한다.<sup>9-12)</sup>

Telmisartan은 benzimidazole 유도체로 고혈압 치료에 사용되는 약물이다. Telmisartan은 ARB (Angiotensin II receptor blocker) 계열의 약물로써, angiotensin II가 angiotensin II type I receptor에 결합하는 것을 저해함으로써 혈압강하효과를 나타낸다. 그리고 Losartan이나 candesartan과는 달리, telmisartan은 prodrug이 아니므로 대사를 통한 활성화 과정은 거치지 않으며, 대부분이 telmisartan의 형태로 배설된다.<sup>13,14)</sup>

Telmisartan은 P-gp억제활성이 있다고 밝혀진 바 있고, P-

Correspondence to : Wonku Kang

College of Pharmacy, Yeungnam University,  
Gyeongbuk 712-749, Korea  
Tel: +82-53-810-2815, Fax: +82-53-810-4654  
E-mail: wonkuk@yu.ac.kr

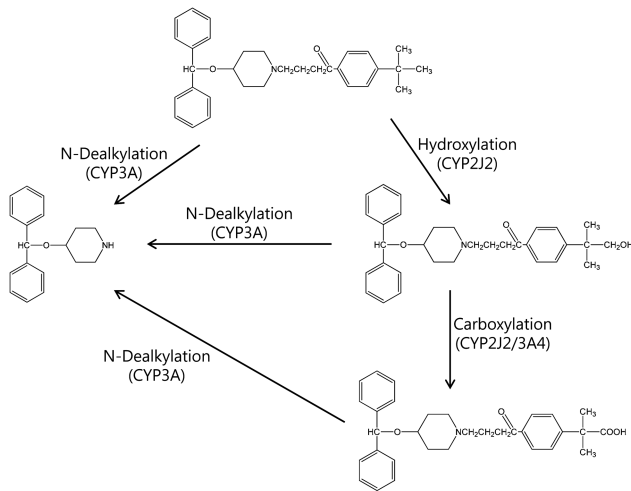


Fig. 1. Metabolic pathway of ebastine in human liver microsomes<sup>5)</sup>

gp기질 약물인 digoxin과의 약물상호작용 연구를 통해 체내에서도 P-gp억제활성이 있음이 밝혀져 있다.<sup>14-17)</sup> 그리고 최근 *in vitro* 연구에서 telmisartan의 여러 CYP isomer들에 대한 억제 활성을 연구한 결과, CYP2J2를 선택적으로 억제하였다고 보고된 바 있다.<sup>18-20)</sup> 이를 토대로 telmisartan과 ebastine을 병용투여 시, 두 약물간의 약물상호작용이 있으리라 사료되나, 현재 이에 대한 연구는 전무하다. 따라서 본 연구에서는 흰 쥐에서 telmisartan과의 병용투여가 ebastine의 체내 약물동태에 미치는 영향을 규명하고자 한다.

### 실험방법

#### 시료, 시약 및 기기

Telmisartan, 내부표준물질로 사용한 methaqualone과 corn oil은 Sigma-Aldrich사(St. Louis, MO, 미국)에서 구입하여 사용하였으며, ebastine hydroxyebastine, carebastine과 desalkylebastine은 Almirall Prodesfarma사(Barcelona, 스페인)에서 기증받아 사용하였다. 또한 acetonitrile은 Burdick & Jackson사(Muskegon, 미국)의 HPLC등급을 사용하였다. 기기로는 Agilent 사의 HPLC 1260 series를 사용하였으며, 검출기로는 AB SCIEX 사의 API4000을 사용하였다.

#### 실험동물

실험에 사용한 랫트는 Sprague-Dawley 종으로 약 9~10주령의 건강한 수컷을 각 군당 6마리씩 사용하였다. 체중 범위는 250~310 g 이었으며 1주일의 순화기간을 가졌다. 사육실의 온도와 습도는 22±3°C, 50±20%가 되도록 조절하였고 12 시간 점 · 소등하였으며, 조도는 300 Lux로 하였다. 또한, 소음과 공포 조건을 관리하여 스트레스를 최소화 하였다. 실험

에 앞서 12시간동안 절식하였다. 본 실험은 영남대학교 동물 실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)의 승인을 얻어 진행하였다.

#### 약물투여

Telmisartan 병용투여군에게 telmisartan을 4 mg/kg의 용량으로 경구투여하고 3시간이 지난 후, ebastine 단독투여군과 telmisartan 병용투여군 모두에게 ebastine을 10 mg/kg의 용량으로 경구투여하였다. Ebastine과 telmisartan은 corn oil에 각각 균질하게 현탁하여 사용하였다.

채혈은 ebastine 투여 전과 투여 후 5, 10, 15, 30, 45분, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14 및 24시간에 하였으며, 설펴하정맥에서 각각 0.2 mL씩 채혈하여 미리 10 µL씩 heparin을 담아둔 Eppendorf tube에 담았다. 혈액을 13,200 rpm에서 10분간 원심분리한 후, 혈장을 취하여 분석 시까지 -20°C에서 냉동 보관하였다.

#### 혈장 중 ebastine과 그 대사체 농도 분석

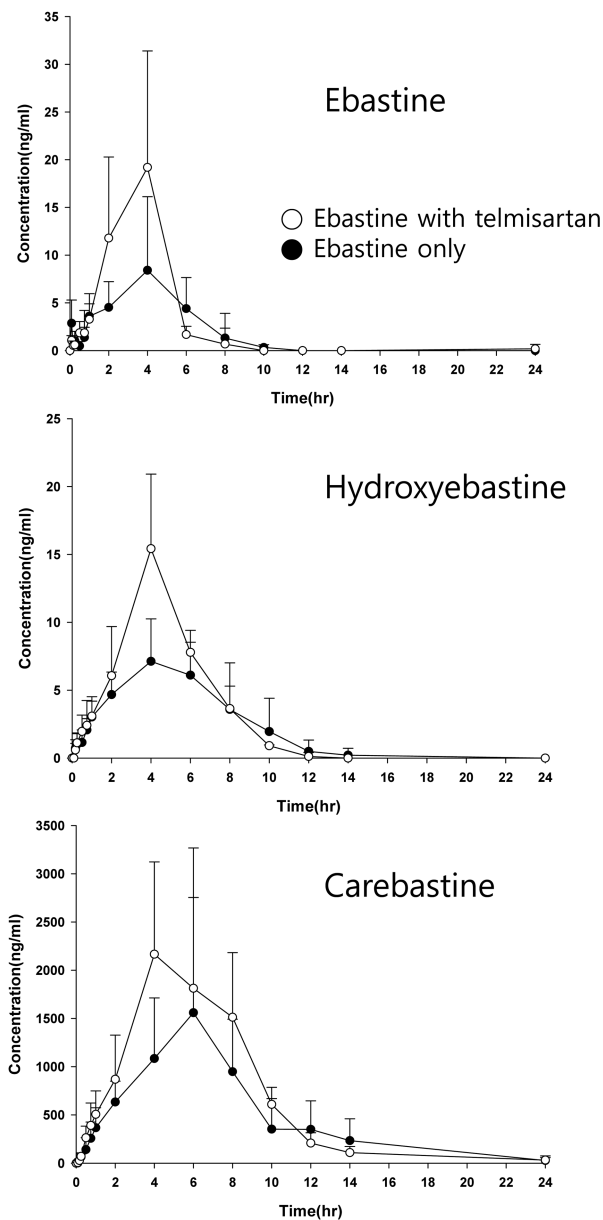
혈장 중의 ebastine과 그 대사체(hydroxyebastine, carebastine, desalkylebastine)의 농도는 기존에 보고된 방법을 참고하여 LC-MS/MS를 사용하여 분석하였다.<sup>21)</sup>

ESI positive mode를 사용했으며, precursor와 fragment ion의 mass transition은 ebastine (m/z) [M+H]<sup>+</sup>: 470.335 → 167.100, hydroxyebastine (m/z) [M+H]<sup>+</sup>: 486.370 → 167.100, carebastine (m/z) [M+H]<sup>+</sup>: 500.302 → 167.100, desalkylebastine (m/z) [M+H]<sup>+</sup>: 269.192 → 167.100, methaqualone (IS) (m/z) [M+H]<sup>+</sup>: 251.108 → 132.100였다. 컬럼은 Kinetex<sup>®</sup> C<sub>18</sub> (50×2.1 mm, particle size 2.6 µm, Phenomenex)을 사용하였으며, 이동상은 acetonitrile: 0.1% formic acid 수용액을 60:40 (v/v) 비율로 사용하였다. 컬럼 온도는 40°C로 유지하였으며, 유속은 0.3 mL/min으로 하였다.

혈장시료 30 µL씩을 취하고, IS (10 ng/mL methaqualone)를 포함한 ACN 90 µL를 가하여 제단백한 후, 13,200 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 그리고 상층액을 취하여 5 µL를 LC-MS/MS에 주입하여 분석하였다. Ebastine, hydroxyebastine, carebastine 및 desalkylebastine의 최저 정량한계는 각각 0.5, 1, 5 및 10 ng/mL였다.

#### Ebastine과 그 대사체의 약물동태학적 분석

Ebastine과 그 대사체의 약물동태학적 파라미터를 WinNolin<sup>®</sup> (version 2.1 Pharsight Corporation, mountain View, USA)을 이용해 모델 비의존적으로 구하였다. 혈중농도 곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve, AUC)은 사다리꼴공식에 따라 계산하였다. 최고혈중농도 (C<sub>max</sub>)와 최고혈중농도 도달시간(T<sub>max</sub>)은 시간별 혈중농도곡선으로부터 직접 구했으며, 반감기(t<sub>1/2</sub>)는 0.693/k<sub>d</sub>로 구했다.



**Fig. 2.** Mean plasma level of ebastine and its metabolites after an oral administration of ebastine (10 mg/kg) in the presence (○) and absence (●) of telmisartan (4 mg/kg) in rats.

**통계처리**

Telmisartan 병용투여에 따른 ebastine 및 그 대사체들의 약물동태학적 파라미터의 통계학적 유의성 검정은 Student t-test를 사용하였으며,  $p < 0.05$ 일 때 유의성 있는 것으로 판단하였다.

**실험결과**

Telmisartan 및 ebastine 병용투여군과 ebastine 단독투여군의 시간별 평균혈중농도 추이는 Fig. 2에, 약물동태학적 파라미터는 Table 1에 나타내었다. 사람에서와는 달리, ebastine 투여 후 랫트의 혈장 중에서 desalkylebastine은 검출되지 않았다. 사람에서는 ebastine 경구투여 후, 혈장 중에서는 carebastine과 desalkylebastine이 주대사체로써 검출되는 것으로 보고되어있다.<sup>19)</sup>

Ebastine의  $C_{max}$ 는  $10.6 \pm 6.2$  ng/mL였으며, telmisartan 병용투여 시  $22.4 \pm 10.5$  ng/mL로 2.1배( $p < 0.05$ ) 증가하였다. Ebastine 단독투여시 AUC는  $40.3 \pm 18.8$  ng·hr/mL였으며, telmisartan 병용투여 시 ebastine의 AUC는  $76.0 \pm 31.6$  ng·hr/mL로 1.9배( $p < 0.05$ ) 증가하였다. Ebastine의  $T_{max}$ 와 반감기는 각각 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다. Hydroxyebastine의  $C_{max}$ 는  $8.0 \pm 2.0$  ng/mL였으며, telmisartan 병용투여시  $15.4 \pm 5.5$  ng/mL로 1.9배( $p < 0.05$ ) 증가하였다. Ebastine 단독투여 시 hydroxyebastine의 반감기는  $2.9 \pm 1.1$  hr 이었으며 telmisartan 병용투여 시  $1.6 \pm 0.4$  hr로 감소하였다( $p < 0.05$ ). 그러나 hydroxyebastine의 AUC와  $T_{max}$ 는 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다. Telmisartan 병용투여에 따른 carebastine의 약물동태학적 파라미터에서는 유의성 있는 변화를 보이지 않았다.

**고찰**

Ebastine은 2세대 항히스타민제로 만성 비염이나 만성 특발성 발진 등에 사용되는 약물이다. 또한 P-gp 기질약물로 알려져 있으며,<sup>8)</sup> 여러 연구를 통해 CYP2J2의 기질약물임이 밝혀진 바 있다.<sup>5,8)</sup> 그런데 telmisartan의 CYP2J2에 대한 선택적 억제효과가 최근 *in vitro* 연구를 통해 밝혀졌다.<sup>15)</sup> 또한 앞서 여러 연구를 통해 *in vitro* 및 사람에서 telmisartan의 P-gp에 대한 억제활성이 보고된 바 있다.<sup>14, 16-18)</sup> 이런 연구결과들을

**Table 1** Pharmacokinetic parameters of ebastine and its metabolites after oral administration of ebastine (10 mg/kg) in the presence and absence of telmisartan (4 mg/kg) in rats (Mean±SD, n=6)

	Control			Telmisartan coadministration		
	Ebastine	Hydroxyebastine	Carebastine	Ebastine	Hydroxyebastine	Carebastine
$C_{max}$ (ng/ml)	10.6±6.2	8.0±2.0	1525.9±913.1	22.4±10.5*	15.4±5.5*	2451.5±880.5
AUC (ng·hr/ml)	40.3±18.8	52.4±7.6	11226.8±4911.1	76.0±31.6*	71.0±19.1	15496.8±4620.5
$T_{max}$ (hr)	4.7±2.1	3.3±1.0	5.7±2.0	3.3±1.0	4.0	6.3±2.0
$t_{1/2}$ (hr)	1.3±0.7	2.9±1.1	3.1±1.6	1.1±0.3	1.6±0.4*	2.3±0.4

\* $p < 0.05$  compared with control

토대로 telmisartan과 ebastine의 병용투여 시, 두 약물간의 상호작용이 있을 것으로 예상되었으며, 이는 telmisartan에 의한 CYP2J2 억제와 P-gp억제에 기인할 것으로 예상할 수 있다. 두 약물간의 상호작용을 알아보기 위해, telmisartan과 ebastine을 경구투여 후 ebastine과 그 대사체인 hydroxyebastine과 carebastine의 혈중농도를 측정하고, telmisartan 병용투여 여부에 따른 약동학적 파라미터들의 변화를 관찰하였다.

본 실험결과, 대조군과 비교해 telmisartan 병용투여군에서 ebastine의  $C_{max}$ 와 AUC가 모두 유의성 있게 증가하였다. Telmisartan은 CYP2J2억제와 P-gp억제라는 두 가지 기전을 통해 ebastine의 체내 약물동태에 영향을 미치게 되리라 예상되었으며, 두 기전은 모두 ebastine의 혈중농도 증가를 초래하게 된다. Telmisartan에 의한 CYP2J2억제는 이 효소가 매개하는 ebastine의 대사과정을 저해시키고, 이는 대사되지 않은 ebastine의 증가로 이어져 결과적으로 혈중농도가 증가되게 된다. 또한 telmisartan은 P-gp억제를 통해 ebastine의 체내 흡수량의 변화를 가져오게 된다. 앞서 언급한 바와 같이 P-gp는 여러 장기에서 발견되어 기질약물의 체내동태에 영향을 주게 되고,<sup>9-12)</sup> ebastine은 그 기질약물 중의 하나이다. 본 실험결과는 telmisartan과의 병용투여로 인한 P-gp 억제가 ebastine 흡수량의 증가로 이어진 것으로 사료된다. 이는 다른 P-gp기질약물인 digoxin과 telmisartan을 병용투여한 결과, digoxin의 흡수량이 증가했다는 보고와도 일치하는 결과이다.

Hydroxyebastine과 carebastine의  $C_{max}$ 와 AUC는 모두 telmisartan 병용투여 시 증가하는 경향을 나타냈으며, 그 중 hydroxyebastine의  $C_{max}$ 는 유의성 있게 증가하였다. Telmisartan에 의한 CYP2J2의 억제는 ebastine 대사과정의 저해로 이어지며, 이는 ebastine의 대사체들인 hydroxyebastine과 carebastine의 혈중농도는 저하되게 된다. 이에 반해 P-gp 억제제로 인한 영향은 ebastine의 흡수량의 증가를 불러온 만큼, 그 대사체인 hydroxyebastine과 carebastine의 혈중농도도 증가하게 된다. 그런데 대사체들의  $C_{max}$ 와 AUC는 증가하는 경향을 나타냈으며, 이는 telmisartan에 의한 P-gp 억제가 CYP2J2 억제보다 ebastine의 체내 약물동태에 더 큰 영향을 미쳤다는 것을 의미한다.

본 실험결과, Ebastine의 반감기는 telmisartan 병용투여군과 ebastine 단독투여군에서 큰 차이가 없었으며, hydroxyebastine과 carebastine의 반감기는 감소하는 경향을 나타내었다. 그 중 hydroxyebastine의 반감기는 유의성 있게 감소하였다. 반감기는 대사에 관련된 파라미터로써, 이는 telmisartan의 CYP2J2 억제만이 영향을 미친다. CYP2J2 억제는 CYP2J2가 매개하는 ebastine과 hydroxyebastine의 대사의 저해로 이어져, ebastine 및 hydroxyebastine의 반감기가 길어지게 된다. 그런데 ebastine의 반감기는 변화가 없었으며, hydroxyebastine의 반감기는 오히려 유의성 있는 감소를 보였다. 또한 carebastine의 반감기도 감소하는 경향을 나타낸 것으로 보아 telmisartan과의 병용투여가 hydroxyebastine과 carebastine의

대사를 촉진한 것으로 사료된다. 이에 대해서는 추후 연구가 필요할 것으로 보인다. 다만, Hydroxyebastine에서 carebastine으로의 대사과정에는 CYP2J2보다는 CYP3A4가 주로 대사에 관여하고,<sup>5)</sup> CYP2J2가 주로 관여하는 ebastine에서 hydroxyebastine으로의 반감기는 변화가 없는 것으로 보아 telmisartan에 의한 CYP2J2억제의 영향은 미미했던 것으로 보인다.<sup>5)</sup>

## 결론

흰 쥐에 telmisartan과 ebastine의 병용투여한 결과, 두 약물간의 상호작용이 있는 것으로 밝혀졌다. 그리고 이는 telmisartan의 P-gp억제활성에 주로 기인한 것으로 판단된다. 하지만 생리활성을 나타내는 carebastine의 약동학적 파라미터 상에서는 통계학적으로 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다. 따라서 telmisartan과 ebastine의 병용투여로 인해 발생하는 약물상호작용이 임상적인 중요성은 크지 않을 것으로 판단된다.

## 참고문헌

1. Wiseman LR, Faulds D. Ebastine. a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders. *Drugs* 1996; 51: 260-77.
2. Llupi J, Gras J, Llenas J. Comparative antiallergic effects of second-generation H1-antihistamines ebastine, cetirizine and loratadine in preclinical models, *Arzneimittelforschung* 2003; 53: 93-7.
3. Fujii T, Matsumoto S, Hatoyama T, *et al.* Studies on the first-pass metabolism of ebastine in rats. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 949-53.
4. Yamaguchi T, Hashizume T, Matsuda M, *et al.* Pharmacokinetics of the H1-receptor antagonist ebastine and its active metabolite carebastine in healthy subjects, *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 59-64.
5. Liu KH, Kim MG, Lee DJ, *et al.* Characterization of Ebastine, Hydroxyebastine, and Carebastine Metabolism by Human Liver Microsomes and Expressed Cytochrome P450 Enzymes: Major Roles for CYP2J2 and CYP3A, *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1793-7.
6. Hashizume T, Imaoka S, Mise M, *et al.* Involvement of CYP2J2 and CYP4F12 in the Metabolism of Ebastine in Human Intestinal Microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 298-304.
7. Hashizume T, Mise M, Terauchi Y, *et al.* N-Dealkylation and hydroxylation of ebastine by human liver cytochrome P450. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 566-71.

8. Imamura Y, Shimizu K, Yamashita F, *et al.* Transport Characteristics of Ebastine and Its Metabolites across Human Intestinal Epithelial Caco-2 Cell Monolayers. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 930-4.
9. Glavinas H, Krajcsi P, Cserepes J, *et al.* The Role of ABC Transporters in Drug Resistance, Metabolism, and Toxicity. *Curr Drug Deliv* 2004; 1: 27-42.
10. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, *et al.* Immunohistochemical localization in normal tissues of different epitopes in the multidrug transport protein P170: Evidence for localization in brain capillaries and crossreactivity of one antibody with a muscle protein. *J Histochem Cytochem* 1989; 37: 159-64.
11. Cummins CL, Jacobsen W, Benet LZ. Unmasking the Dynamic Interplay between Intestinal P-Glycoprotein and CYP3A4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 1036-45.
12. Schinkel AF, Wagenaar E, Deemter LV, *et al.* Absence of the *mdr1a* P-Glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporin. *J Clin Invest* 1995; 96: 1698-705
13. Stangier J, Schmid J, Turck D, *et al.* Absorption, Metabolism, and Excretion of Intravenously and Orally Administered [<sup>14</sup>C]Telmisartan in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1312-22.
14. Stangier J, Su CPF, Hendriks MGC, *et al.* The Effect of Telmisartan on the Steady-State Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Male Volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1373-9.
15. Weiss J, Sauer A, Divac N, *et al.* Interaction of angiotensin receptor type 1 blockers with ATP-binding cassette transporters. *Biopharm Drug Dispos* 2010; 31: 150-61.
16. Kamiyama E, Nakai D, Mikkaichi T, *et al.* Interaction of angiotensin II type 1 receptor blockers with P-gp substrates in Caco-2 cells and hMDR1-expressing membranes. *Life Sci* 2010; 86: 52-8.
17. Fenner KS, Troutman MD, Kempshall S, *et al.* Drug-drug interactions mediated through P-glycoprotein: clinical relevance and in vitro - in vivo correlation using digoxin as a probe drug. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 173-81.
18. Ren S, Zeng J, Mei Y, *et al.* Discovery and characterization of novel, potent, and selective cytochrome P450 2J2 inhibitors. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 60-71.
19. Yoon H, Osun B. Drug interaction of warfarin with simvastatin/gemfibrozil: high levels of ALT/AST, rhabdomyolysis and acute renal failure. *Kor J Clin Pharm* 2011; 21: 270-5.
20. Choi MK, Bang JS, Lee YJ. Patterns of over-the-counter drug use and interactions between over-the counter drugs and prescription drugs in adults visiting a community pharmacy. *Kor J Clin Pharm* 2013; 23: 49-56.
21. Kang W, Liu K, Ryu J, *et al.* Simultaneous determination of ebastine and its three metabolites in plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life* 2004; 813: 75-80.