

신장장애 가토에서 경구투여시 아세부톨롤과 활성대사체인 디아세톨롤의 약물동태

최준식[†] · 이진환

조선대학교 약학대학
(2001년 6월 25일 접수)

Pharmacokinetics of Acebutolol and Diacetolol After Oral Administration of Acebutolol in Rabbits with Folate-Induced Renal Failure

Jun Shik Choi[†] and Jin Hwan Lee

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea
(Received June 25, 2001)

ABSTRACT—Acebutolol (ABT) is almost absorbed after oral administration, but its bioavailability is reduced because of considerable first-pass metabolism in the gastrointestinal and liver. The purpose of this study was to report the pharmacokinetic changes of ABT and its metabolite, diacetolol (DAT) after oral administration of acebutolol to control rabbits and rabbits with mild and severe folate-induced renal failure (FIRRs). Both of the area under the plasma concentration-time curve (AUC_{∞}^0) of ABT and DAT were significantly increased in mild ($p < 0.05$) and severe FIRRs ($p < 0.01$), but the AUC_{∞}^0 of DAT was more influenced than that of ABT in severe rabbits. There was a good correlation between serum creatinine and both of AUC_{∞}^0 of ABT and DAT. The elimination half-life of ABT and DAT was significantly prolonged in mild ($p < 0.05$) and severe ($p < 0.01$) FIRRs, but the half-life of DAT was more influenced than that of ABT in severe FIRRs. The results suggest that the dosage of acebutolol should be adjusted according to the degree of renal disorder on the base of the serum creatinine concentration.

Keywords—Acebutolol, Diacetolol, Pharmacokinetics, Renal failure

Acebutolol(ABT)은 비교적 심장에 선택적으로 작용하는 β_1 -adrenoceptor 차단제로서 고혈압치료에 빈용되고 있는 약물이다.¹⁻⁶⁾ 아세부톨롤은 경구 투여후 위장에서 흡수가 잘 이루어지고 전신에 골고루 분포되지만, 위장 및 간장에서 초회 통과 효과를 받아 생체이용율이 낮다.⁷⁻⁹⁾ ABT은 주로 간장에서 acetylation되어 diacetolol(DAT)로 대사되며, DAT는 원 약물과 약리효과가 비슷하지만, 소실반감기는 더 길다.¹⁰⁻¹⁴⁾ 건강인에서 ABT와 DAT는 뇨로 각각 30%와 50%가 배설되고, 담즙으로도 배설되어 장간순환을 하며 변으로는 각각 50%가 배설된다.¹⁵⁻¹⁹⁾ 고혈압 환자중 많은 사람은 신기능장애를 동반하므로 신장장애 정도에 따라 약물 투여계획을 검토하는 것이 중요하나, 인체에서만 보고되어 있을 뿐²⁰⁻²⁴⁾ 동물에서의 보고는 거의 없다. 질병상태에서 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설은 정상인과 비교해 볼 때 다르게 나타난다. 따라서 신장장애 환자에서는 약물의 투여용량 및 투여간격을 환자 개개인에 맞게 조절하는 것이 바람직하다.

저자 등은 신장장애 정도에 따른 ABT의 연구가 거의 없으므로 염산에 의한 신장장애 가토에서 ABT와 그 주 대사체인 DAT의 혈장농도, C_{max} , T_{max} , AUC_{∞}^0 , 생체이용율, 반감기 등 약물동태를 연구 검토하여 임상에서 안전하고 효율적인 투여계획을 위한 기초 자료로 활용하고자 한다.

실험방법

시료, 시약 및 기기

Acebutolol과 HPLC 분석시 내부표준물질은 triamterene (Sigma Co., St. Louis, MO, USA)을 사용하였다. Folic acid, H_3PO_4 및 NaOH(준세이화학제품, Kyoto, Japan)을, KH_2PO_4 (Shinyo Pure Chemicals. Co., Osaka, Japan)을, 그리고 ether와 acetonitril(Merck, Darmstadt, Germany)를 사용하였다.

기기로는 HPLC System(Waters Co., Milford, MA, USA)으로 Waters 1515 isocratic HPLC pump, Waters 717 plus Autosampler, Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector, Symmetry C_{18} column을 사용하였고, syringe pump는 Mo-

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)230-6365, E-mail : jsachoi@mail.chosun.ac.kr

del 341B(Sage Instruments Co., Boston, MA, USA)를, vortex mixer(Scientific Industries Co., Bohemia, NY, USA), centrifuge(Abbot Co., TM, U.S.A)를 사용하였다.

실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 New Zealand White계 웅성 토끼를 물은 자유로이 공급하면서 24 시간 절식시킨 후, 25% 우레탄, 4 ml/kg을 피하주사하여 마취시켜 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관을 삽입하여 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 헤파린(75 U/ml)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리 식염수를 등속주입 펌프를 통하여 보충해 주었다.

신장장애 및 임상화학 검사

토끼 6마리를 1군으로 하여, 실험 30시간 전에 0.3 M 탄산소나트륨용액에 5% 엽산을 제조한 후 경증 신장장애군(Mild Renal Failure군)은 75 mg/kg/1.5 ml(saline)을, 중등도 신장장애군(Medium Renal Failure군)은 150 mg/kg/3 ml(saline)을 각각 귀정맥에 서서히 1분동안 투여하여 실험동물로 사용하였다. 신장장애가토의 신장 및 간의 임상화학적 검사는 photometer 5010(Boheringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany)을 이용하여 혈장내 sGOT, sGPT, BUN 및 creatinine 등을 측정하였다.

약물투여 및 시료채취

ABT를 증류수에 용해시켜 15 mg/kg/5 ml를 경구투여하였다. 혈액은 15, 30분, 1, 2, 4, 6, 9, 12 및 24시간에 1.5 ml를 채혈하여 12,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 혈장 0.5 ml를 취해 분석시까지 냉동 보관하였다.

ABT 및 DAT의 HPLC 분석

혈장중 ABT 및 DAT 분석은 Upton²⁵⁾ 등의 방법을 수정하여 측정하였다. 채취한 혈장에 내부표준물질인 triamterene (2 µg/ml) 0.1 ml와 1 M NaOH 0.2 ml를 넣고 2초간 vortex하였다. Ether 4 ml를 가하고 rotation으로 15분 동안 추출하였다. 이 혼합액을 3,000 rpm에서 5분간 원심분리한 다음 유기용매층 3.5 ml를 다른 시험관으로 옮기고 N₂상에서 evaporation시켰다. 0.05% 인산 0.2 ml를 넣고 vortex mixer로 1.5분간 용해시킨 후 500 ml tube로 옮겨 3분간 6000 rpm에서 원심분리시켰다. 원심분리시킨 후 윗부분의 잔여물은 먼봉으로 제거하고 50 µl를 주입하였다. 검량곡선은 ABT와 DAT 각각 20, 50, 100, 200 ng/ml 해당량을 각 시

험관에 50 µl씩 넣어 질소기류하에서 증발시킨 후, 정상 가토에서 채취한 혈장 0.5 ml를 가하여 vortex mixer로 2분 동안 녹인 후 위의 정량방법과 동일한 방법으로 정량하여 검량곡선을 작성하였다.

HPLC 조건은 칼럼은 symmetry C₁₈ column을, mobile phase는 acetonitril:water:0.1 M phosphate Buffer(pH=4) (22:68:10, v/v/v) 비율로 섞고 degas한 후 사용하였으며, flow rate는 1.0 ml/min으로 UV 흡광도 243 nm에서 측정하였다. 혈장 중 ABT, DAT 및 내부표준물질의 분리가 양호하였다.

약물동태학 분석

ABT 및 DAT의 약물동태학 파라메타는 비선형 최소자승 회귀(nonlinear least square regression) 분석인 MULTI program으로 분석하였다. ABT 및 DAT의 혈중농도 추이는 bi-exponential decay model에 잘 fitting 되었다. 약물동태학 파라메타는 다음식으로 구하였다. $t_{1/2} = 0.693/\beta$, AUC는 Trapezoidal rule에 의해서 산출하였으며, C_{max} 및 T_{max}는 실측치로부터 산출하였다.

통계처리

각 약물동태학적 파라메타의 유의성 검정은 unpaired Student's *t*-test로 적용하여 정상상태와 비교해 *p* 값이 0.05 보다 작을 때 유의성 있는 것으로 판단하였다. 모든 data는 평균값 ± 표준편차(S.D.)로 나타내었다.

결과 및 고찰

신장장애시 임상화학 검사치

엽산으로 유도된 경증 및 중등도 신장장애가토의 임상화학 검사치는 Table I과 같다. 혈중 크레아티닌농도는 정상상태에서 1.25 ± 0.32 mg/dl이었으며, 경증 및 중등도 신장장애시 각각 2.58 ± 0.81 및 4.24 ± 1.40 mg/dl로 각각 유의성 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) 있게 증가하였다. BUN 농도는 정상상태에서 13.4 ± 3.15 mg/dl이었으며, 경증 및 중등도 신장장애시

Table I—Serum Chemistry Data in Rabbits with Folate-induced Renal Failure

Parameter	Normal	Mild renal failure	Severe renal failure
Scr (mg/dl)	1.25 ± 0.32	2.58 ± 0.81*	4.24 ± 1.40**
BUN (mg/dl)	13.4 ± 3.15	26.4 ± 5.27**	34.6 ± 8.98**
sGOT (unit/dl)	41.3 ± 6.14	42.2 ± 3.41	39.7 ± 4.20
sGPT (unit/dl)	21.9 ± 7.73	24.4 ± 6.99	25.2 ± 8.18
Mean ± S.D (n = 6) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Scr, Serum creatinine concentration; BUN, Blood urea nitrogen.			

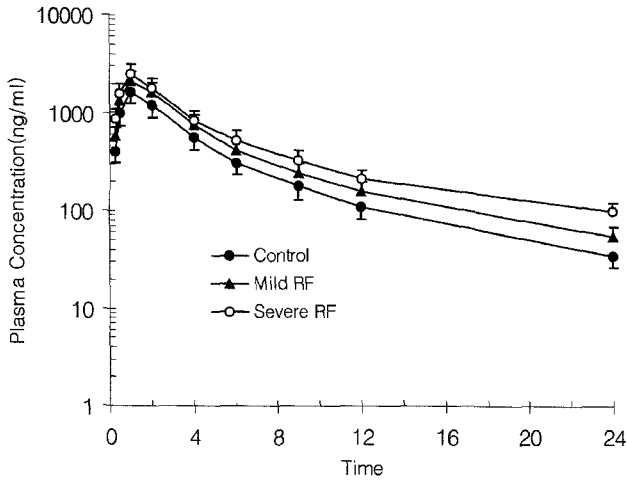


Figure 1—Plasma concentration-time profiles of acebutolol after oral administration to rabbits with folate-induced renal failure. Bars represent Mean \pm S.D.(n=6).

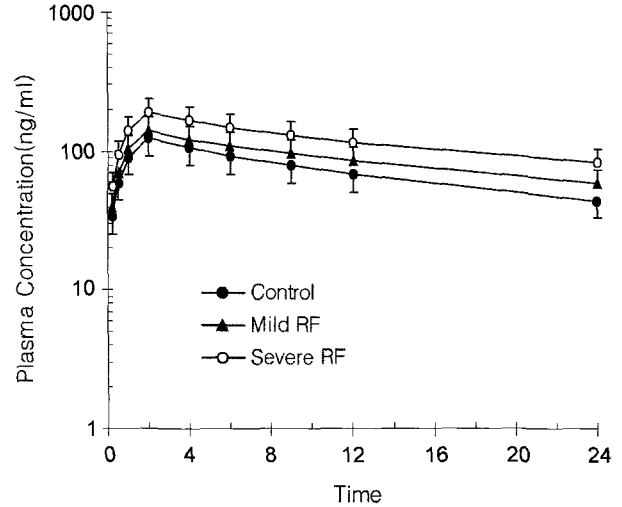


Figure 2—Plasma concentration-time profiles of diacetolol after oral administration to rabbits with folate-induced renal failure. Bars represent Mean \pm S.D.(n=6).

각각 26.4 ± 5.27 및 34.6 ± 8.98 mg/dl로 유의성($p < 0.01$) 있게 크게 증가하였다. sGOT, sGPT치는 엽산으로 유도된 경증 및 중등도 신장장애에서 영향을 주지 않았다. 따라서 경증 및 중등도 신장장애가토에서 신장장애가 나타났음을 알 수 있었다.

DAT의 평균혈장농도는 각각 Figure 1 및 Figure 2와 같다. 혈장농도 추이는 bi-exponential decay를 나타내고 있으며, 경증 및 중등도 신장장애 가토에서 정상가토에 비해 혈장농도가 8 h-24 h까지 각각 유의성($p < 0.05$, $p < 0.01$) 있게 증가하였다.

ABT 및 DAT의 혈중농도

엽산으로 유도된 신장장애가토에서 ABT 및 그 대사체인

약물동태학적 파라미터

엽산으로 유도된 신장장애가토에서 ABT의 혈장농도를 2-

Table II—Pharmacokinetic Parameters of Acebutolol after Oral Administration to Rabbits with Folate-induced Renal Failure

Parameter	Normal	Mild renal failure	Severe renal failure
Ka (hr ⁻¹)	1.19 \pm 0.30	1.03 \pm 0.26	1.30 \pm 0.33
β (hr ⁻¹)	0.114 \pm 0.022	0.071 \pm 0.018*	0.067 \pm 0.015*
C _{max} (ng/ml)	1,635 \pm 409	2,139 \pm 535	2,511 \pm 628*
T _{max} (hr)	1.3 \pm 0.25	1.3 \pm 0.25	1.2 \pm 0.25
t _{1/2} (hr)	6.3 \pm 1.58	9.6 \pm 2.40*	10.3 \pm 2.58**
AUC ⁰ _∞ (ng/ml · hr)	7,346 \pm 1737	10,099 \pm 2,525*	12,687 \pm 3,172**
A.R. (%)	100	137.5	172.7

Mean \pm S.D (n=6), * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Ka, absorption rate constant ; β , elimination rate constant ; C_{max}, peak concentration ; T_{max}, time of peak concentration ; t_{1/2}, half-life ; AUC⁰_∞, area under the plasma concentration-time curve ; A.R., AUC⁰_∞ ratio (%) compared to control.

Table III—Pharmacokinetic Parameters of Diacetolol after Oral Administration to Rabbits with Folate-induced Renal Failure

Parameter	Normal	Mild renal failure	Severe renal failure
β (hr ⁻¹)	0.049 \pm 0.011	0.040 \pm 0.009*	0.038 \pm 0.010*
C _{max} (ng/ml)	124 \pm 31.0	141 \pm 36.0	188 \pm 47.0*
T _{max} (hr)	2.4 \pm 0.50	2.5 \pm 0.50	2.6 \pm 0.50
t _{1/2} (hr)	13.8 \pm 3.34	17.2 \pm 4.12*	18.4 \pm 4.51**
AUC ⁰ _∞ (ng/ml · hr)	2,888 \pm 722	3,950 \pm 988*	5,695 \pm 1,424**
A.R.(%)	100	136.8	197.2

Mean S.D (n=6), * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; β , elimination rate constant ; C_{max}, peak concentration ; T_{max}, time of peak concentration ; t_{1/2}, half-life ; AUC⁰_∞, area under the plasma concentration-time curve ; A.R., AUC⁰_∞ ratio(%) compared to control.

compartment model를 적용하여 비선형 최소자승회귀분석한 약물동태학 파라미터는 Table II 및 Table III와 같다. C_{max} 값은 정상가토에서 $1,635 \pm 409$ ng/ml이었으며, 경증 및 중등도 신장장애시 각각 $2,139 \pm 535$ ng/ml 및 $2,511 \pm 628$ ng/ml이었다. T_{max} 값은 정상가토와 경증 신장장애가토에서 1.3 ± 0.25 hr이었으며, 중등도 신장장애가토에서는 1.2 ± 0.25 hr로 거의 비슷하였다. 소실속도정수(β)값은 정상가토에서 0.114 ± 0.022 hr⁻¹이었으며 중등도 신장장애가토에서 0.067 ± 0.015 hr⁻¹로 유의성($p < 0.05$) 있게 감소하였으며, 반감기($t_{1/2}$)는 6.3 ± 1.58 hr에서 10.3 ± 2.58 hr으로 유의성($p < 0.01$) 있게 증가하였다. 그 결과 혈장농도곡선하면적($AUC_{0-\infty}^0$)이 $7,346 \pm 1,737$ ng/ml·hr에서 $10,099 \pm 2,525$ ng/ml·hr과 $12,687 \pm 3,172$ ng/ml·hr으로 각각 유의성($p < 0.05$ 및 $p < 0.01$) 있게 증가하였다.

주 대사체인 DAT의 약물동태학 파라미터는 β 값은 정상가토에서 0.049 ± 0.011 hr⁻¹이었으며 경증 및 중등도 신장장애가토에서 0.040 ± 0.009 과 0.038 ± 0.010 으로 유의성($p < 0.05$) 있게 감소하였으며, $t_{1/2}$ 13.8 ± 3.34 hr에서 18.4 ± 4.51 hr으로 유의성($p < 0.01$) 있게 증가하였다. 그 결과 혈장농도곡선하면적($AUC_{0-\infty}^0$)이 $2,888 \pm 722$ ng/ml·hr에서 $3,950 \pm 988$ ng/ml·hr과 $5,695 \pm 1,424$ ng/ml·hr으로 각각 유의성($p < 0.05$ 및 $p < 0.01$) 있게 증가하였다.

Roux²³)와 Smith²⁴)들은 인체실험에서 아세부톨의 반감기는 6-8 hr이었으며, 신장장애에서는 연장되었지만 유의성은 없었다고 보고했으며, $AUC_{0-\infty}^0$ 값도 신장장애 정도에 따라 약간 증가하였으나 상관관계는 없었다고 보고했다.

활성형 주대사체인 디아세토롤의 반감기는 11-13 hr이며, 신장장애시는 20-23 hr으로 유의성 있게 연장되었으며, $AUC_{0-\infty}^0$ 값도 신장장애 정도에 따라 상관관계성 있게 증가했다고 보고했다.

본 논문인 가토 실험에서는 아세부톨의 반감기가 신장장애 정도에 따라 연장되었으며, $AUC_{0-\infty}^0$ 값도 증가되었다는 것이 인체 실험 결과와는 상이하였다. 그러나 주대사체인 디아세토롤의 반감기와 $AUC_{0-\infty}^0$ 값이 신장장애 정도에 따라 증가되었다는 결과는 인체실험 결과와 유사한 결과를 보여주었다.

결론적으로 acebutolol 약물로 신장장애가 있는 고혈압 환자 치료시는 반감기가 긴 활성형 대사체인 디아세토롤이 공존하므로 안전하고 효율적인 치료를 위해서 투여 용량과 투여간격의 조절이 필요하다고 사료된다.

결 론

염산으로 유도된 경증 및 중등도 신장장애가토의 혈중 크

레아티닌농도는 정상상태에서 1.25 ± 0.32 mg/dl이었으며, 경증 및 중등도 신장장애시 각각 2.58 ± 0.81 및 4.24 ± 1.40 mg/dl로 유의성($p < 0.05$, $p < 0.01$) 있게 증가하였다.

ABT 및 그 대사체인 DAT의 혈장농도는 신장장애 가토에서 정상가토에 비해 혈장농도가 유의성($p < 0.05$, $p < 0.01$) 있게 증가하였으며, 특히 중등도 신장장애에서 DAT의 혈장농도가 ABT에 비해서 더 영향을 받았다.

소실반감기($t_{1/2}$)는 정상가토에서 6.3 ± 1.58 hr이었으며 경증 및 중등도 신장장애가토에서 각각 9.6 ± 2.40 hr과 10.3 ± 2.58 hr으로 각각 유의성($p < 0.05$, $p < 0.01$) 있게 증가하였으며, 특히 중등도 신장장애에서 DAT의 소실반감기($t_{1/2}$)는 ABT보다 더 영향을 받았다. 그 결과 ABT와 주 대사체인 DAT의 혈장농도곡선하면적($AUC_{0-\infty}^0$)이 유의성($p < 0.05$, $p < 0.01$) 있게 증가하였다.

$AUC_{0-\infty}^0$ 의 상대적 비율(A.R.)은 ABT에서는 172.7%이었으나 DAT에서는 197.2%로 더 많은 영향을 미쳤다.

문 헌

- 1) B. Basil, R. Jordan, A. H. Loveless and D. R. Maxwell, -adrenoceptor blocking properties and cardioselectivity of M & B 17, 803 *A. J. Pharmac.*, **48**, 198-211 (1973).
- 2) R. H. Briant, C. T. Dollery, T. Fenyvesi and C. F. George, Assessment of selective -adrenoceptor blockade in man, *Br. J. Pharmac.*, **49**, 106-114 (1973).
- 3) F. Alhenz-gelas, P. F. Plouin, M. B. Ducrocq, P. Corvol and J. Menard, Comparison of the antihypertensive and hormonal effects of a cardioselective beta-blocker acebutolol and diuretics in essential hypertension, *Am. J. Med.*, **64**, 1005-1012 (1978).
- 4) M. A. Martin, C. A. Phillips, and A. J. Smith, Acebutolol in hypertension-a double-blind trial against placebo, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **6**, 351-356 (1978).
- 5) P. G. Baker and J. Goulton, A. multicentre study of a once daily dosage of acebutolol in the treatment of hypertension in general practice, *J. Int. Med. Res.*, **7**, 201-214 (1979).
- 6) E. Begg, S. R. Munn and R. R. Bailey, Acebutolol in the treatment of patients with hypertension and renal functional impairment, *N. Z. Med. J.*, **89**, 293-295 (1979).
- 7) P. J. Meffin, R. A. Winkle, F. A. Peters and D. C. Harrison, Acebutolol disposition after intravenous administration, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 557-564 (1977).
- 8) A. Roux, B. Flouvat, N. P. Chau, B. Letac and B. Lucsko, Pharmacokinetics of acebutolol after intravenous bolus administration, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **9**, 215-212 (1980).
- 9) A. J. McLean, R. J. McNamara, P. du Souich, M. Gibaldi and D. Lalka, Food, splanchnic blood flow, and bioavailability of drugs subject to first-pass-metabolism, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **24**, 5-11 (1978).

- 10) P. J. Meffin, S. R. Harapat, Y. G. Yee and D. C. Harrison, High-pressure liquid chromatographic analysis of drugs in biological fluids. V. analysis of acebutolol and its major metabolite, *J. Chromatogr.*, **138**, 183-191 (1977).
- 11) C. M. Kaye, C. R. Kumana, M. Leighton, J. Hamer and P. Turner, Observations on the pharmacokinetics of acebutolol, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **19**, 416-422 (1976).
- 12) J. Basil and R. Jordan, Pharmacological properties of diacetolol (M & B 16,942), a major metabolite of acebutolol, *Eur. J. Pharmacol.*, **80**, 47-53 (1982).
- 13) A. Roux, B. Flouvat, N. P. Chau, B. Letac and M. Luckso, Pharmacokinetics of acebutolol after intravenous bolus administration, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **9**, 215-222 (1980).
- 14) B. Flouvat, A. Roux, N. P. Chau, Pharmacokinetics and bioavailability of diacetolol, the main metabolite of acebutolol, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 276-282 (1981).
- 15) R. F. Collins and C. F. George, Studies on the disposition and fate of [¹⁴C]-acebutolol in man and dog, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **3**, 346-352 (1976).
- 16) C. F. George and B. S. Gruchy, Elimination of drugs by active intestinal transport, *J. pharm. Pharmacol.*, **31**, 643-649 (1979).
- 17) C. M. Kaye, The biliary excretion of acebutolol in man, *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 449-456 (1976).
- 18) A. A. Gulaid, I. M. James and C. M. Kaye, The Pharmacokinetics of acebutolol in man, following the oral administration of acebutolol HCl as a single dose (400 mg) and during and after repeated oral dosing (400 mg, b.d.), *Biopharm. Drug. Dispos.*, **2**, 103-110 (1981).
- 19) R. Gabriel, C. M. Kaye and M. G. Sankey, Preliminary observations on the excretion of acebutolol and its acetyl metabolite in the urine and feces of man, *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 386-393 (1981).
- 20) C. M. Kaye, C. R. Kumana, M. Leighton, J. Hamer and P. Turner, Observations on the pharmacokinetics of acebutolol, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **19**, 416-420 (1976).
- 21) W. Kirch, H. Kohler, G. Berggren and W. Braun, The influence of renal function on plasma levels and urinary excretion of acebutolol and its main N-acetyl metabolite, *Clin. Nephrol.*, **18**, 88-94 (1982).
- 22) S. Munn, R. R. Bailey, E. Begg, R. Ebert, and D. G. Ferry, Plasma and urine concentrations of acebutolol and its acetyl metabolite in patients with renal functional impairment, *N. Z. Med. J.*, **91**, 289-291 (1980).
- 23) A. Roux, P. Aubert, J. Guedon and B. Flouvat, Pharmacokinetics of acebutolol in patients with all grades of renal failure, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **17**, 339-348 (1980).
- 24) R. S. Smith, D. J. Warren, A. G. Renwick and C. F. George, Acebutolol pharmacokinetics in renal failure, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **16**, 253-258 (1983).
- 25) J. N. Buskin, R. A. Upton, R. M. Jones and R. L. Williams, High-performance liquid chromatography assay of acebutolol and two of its metabolites in plasma and urine, *J. Chromatogr.*, **230**, 438-442 (1982).