

개에서 피모벤단-펜톡시필린 분말 제형 합제의 경구투여시 약물약동학 및 약물약력학에 대한 연구

노웅빈·송두원·강여림·박유진·유초롱·이종호·김기훈*·정상희*·강민희¹

건국대학교 수의과대학, *호서대학교 바이오의과학연구소

(Received: January 17, 2019 / Accepted: January 24, 2019)

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Oral Administration of Pimobendan-Pentoxifylline Powder Formulation Mixture in Dogs

Woong-bin Ro, Doo-won Song, Yeo-lim Kang, You-jin Park, Cho-rong Yoo,
Jong-ho Lee, Ki-hun Kim*, Sang-hee Jeong* and Min-hee Kang¹

Department of Veterinary Internal Medicine, College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 05029, Korea

*Biomedical Science Research Institute, Hoseo University, Asan 31499, Korea

Abstract : Pimobendan has inotropic and vasodilating effects on cardiovascular system, and pentoxifylline is known to decrease blood viscosity and improve blood flow to the heart. This study investigated the pharmacokinetics and pharmacodynamics following oral administration of pimobendan-pentoxifylline powder mixture in dogs. Eight healthy dogs were included and were divided into control (n=4) and experimental (n=4) groups. Vehicle powder and pimobendan-pentoxifylline powder mixture (pimobendan 0.25 mg/kg, pentoxifylline 15 mg/kg) were administered orally to control and experimental groups, respectively. Plasma samples and measurement of echocardiographic indices were obtained for 24 hours following administration. Pimobendan and pentoxifylline concentrations were investigated using liquid chromatography-mass spectrometer (LC-MS) assay. The elimination half-life ($T_{1/2}$) were 2.65 ± 1.42 hours for pimobendan and 0.29 ± 0.23 hours for pentoxifylline. The time to reach maximum concentration (T_{max}) were 1.08 ± 0.72 hours for pimobendan and 0.29 ± 0.14 hours for pentoxifylline. The maximum blood concentration (C_{max}) were 2.83 ± 1.50 ng/mL for pimobendan and 1184.33 ± 932.37 ng/mL for pentoxifylline. Among echocardiographic indices, fractional shortening (FS), left ventricular internal diameter at end systole (LVIDs), and pre-ejection period (PEP) showed significant changes at 1-4 hours after the administration of pimobendan-pentoxifylline powder mixture. No adverse effects were observed during the investigation. This study demonstrates that pimobendan-pentoxifylline powder mixture can be used to control cardiovascular diseases in dogs.

Key words : pimobendan, pentoxifylline, powder mixture, dogs.

서 론

반려동물 임상에서도 최근 toy breed와 소형견종의 노령화로 인하여 심장의 판막 변성에 의한 심장질환이 자주 발생하고 있다. 특히 국내에서는 아파트 거주자의 증가로 대부분 실내에서 길러지는 환경이며 복미 및 유럽의 반려견 가정과는 상당한 종의 차이가 있다.

지금까지의 연구에 의하면 현재 소동물 임상에서 활용되는 약물인 피모벤단은 벤지미다졸-피리다지논(benzimidazole-pyridazinone) 유도체로, 포스포디에스테라아제 III(phosphodiesterase III) 억제와 칼슘 민감화(calcium sensitization)를 통해 혈관을 이완시키고 심근의 수축력을 증대시키는 효과를 나타내며 개의 울혈성 심부전 치료에 널리 사용되고 있다(1,5,9).

펜톡시필린은 합성 메틸잔틴(methylxanthine)으로, 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor- α), 인터루킨-1(interleukin-1)을 억제하고 적혈구와 혈소판의 응집을 저해하는 효과를 가져 혈액의 점도를 낮추고 혈류를 개선하며 심장으로의 혈류 흐름을 증대시키는 것으로 알려져 있다(4,8,12).

따라서 피모벤단과 펜톡시필린은 심장 질환을 가진 개에서 함께 사용하였을 때에 유의한 효과를 가질 것으로 생각된다. 본 연구는 기존에 개에서 실시된 피모벤단과 펜톡시필린의 연구를 참고하여(2,7,11), 건강한 비글견에 피모벤단-펜톡시필린 합제를 투여 시 나타나는 약물약동학과 약력학의 변화 및 심근에 미치는 영향을 확인하고자 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

개체

8마리(암컷 6마리, 수컷 2마리), 체중 7 kg에서 13 kg까지

¹Corresponding author.
E-mail : maho79@naver.com

의 건강한 실험견(비글견)을 사용하였다. 실험견은 기본 신체검사 및 혈액, 혈액화학, 뇨검사 등을 통하여 다른 질환이 없는 건강한 개체로 선발하였다. 실험 개체는 실험 전 1주간 같은 환경에 계류하였다. 실험기간 동안 온도, 습도는 동일하게 유지하며 사료는 하루 2회 동일 제품(Natural Balance LID Potato & Duck Grain Free, Natural Balance)으로 급이하고 물은 자유 급이하였다. 본 연구는 실험동물 윤리위원회 승인에 의해 실시하였다.

실험 설계

실험 설계는 기준에 개에서 실시된 연구 설계를 참고하였으며(7,11), 무작위적, 실험자-맹검적인 단회 투여, 동일 용량 연구방법이 실시되었다. 실험견은 무작위로 실험군과 대조군 두 그룹(각 4마리씩)으로 나누었다. 약물약력학 분석 및 약물약동학 지표 측정에 참여한 조사자들은 약물과 대사체의 혈중 농도와 심혈관 지표 측정 결과가 나올 때까지 치료개체에 대한 정보를 알지 못하도록 하였다.

실험 과정

실험 하루 전, 모든 실험견에 기본 신체검사를 재실시하였으며, 혈압 측정(petMAP™, Ramsey Medical) 및 심초음파를 실시하여 정상 심장 구조 및 기능을 확인하였다. 약물 투여 12시간 전 사료를 급여하여 공복을 유지하였다. 물은 자유 급이하였다.

약물 투여 당일, 각 그룹에 할당된 양의 경구용량을 단회 투여하였다. 대조군은 약물이 첨가되지 않은 분말 부형제를 급여하며, 실험군은 피모벤단-펜톡시필린 합제를 Pimobendan 0.25 mg/kg, Pentoxifylline 15 mg/kg으로 경구 투여하였다. 모든 개체는 투여 후 5-10 mL의 물을 급여하여 약물이 확실히 섭취되도록 하였다. 심초음파 검사(EPIQ 7 Cardiology Ultrasound Machine, Philips)는 투여 30분 전, 투여 직전, 투여 후 15분, 30분, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, 24시간에 실시하였다.

경정맥 채혈을 통한 혈액 5 mL 채취는 경구투여 후 5, 10, 15, 30, 45분과 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, 24시간에 실시

하였다. 샘플 채취 시간동안 모든 개체는 물을 자유 급이하며, 사료는 4시간째 샘플 채취 이후 급이하였다. 혈액샘플은 헤파린 튜브에 보관된 후 4시간 이내에 5분간 원심분리하여 혈장을 채취하였고, 액체 크로마토그래프 질량분석(LC-MS) 시까지 -70°C에 보관하였다.

심초음파 측정

실험견들은 심초음파 실시 전 횡와 자세에 익숙해지도록 미리 교육하였다. 보정자 외에 다른 진정 약물은 사용하지 않았다. 본 실험 동안 심초음파(EPIQ 7 Cardiology Ultrasound Machine, Philips)는 한 명의 조사자에 의해 실시되었다. 심초음파 측정 항목은 기존 연구를 참고하였으며(11), 좌심방 크기(left atrium size; LA), 대동맥 크기(aorta size; Ao), 좌심방과 대동맥 비율(left atrium to aorta ratio; LA/Ao), 이완기말 심실중격 두께(interventricular septal septum diastole; IVSd), 수축기말 심실중격 두께(interventricular septum systole; IVSs), 이완기말 좌심실 직경(left ventricular internal diameter diastole; LVIDd), 수축기말 좌심실 직경(left ventricular internal diameter systole; LVIDs), 이완기말 좌심실 후벽 두께(left ventricular posterior wall diastole; LVPWD), 수축기말 좌심실 후벽 두께(left ventricular posterior wall systole; LVPWs), 좌심실 단축률(fractional shortening; FS), 대동맥 혈류 속도(aortic flow velocity; Ao vel), 수축 전 기간(pre-ejection period; PEP), 좌심실 수축 시간(left ventricular ejection time; LVET)을 포함하였다.

약물약동학(Pharmacokinetics) 분석

전반적인 약물약동학(Pharmacokinetics) 분석은 호서대학교 바이오의과학연구소에서 진행하였다. 개에서 피모벤단(pimobendan)과 펜톡시필린(pentoxifylline)이 혼합된 제제를 경구로 적용하는데 있어 본제의 유효성분 중 피모벤단과 펜톡시필린의 혈중 유효 농도를 확인하고자 수행하였으며, 비글견에 피모벤단과 펜톡시필린을 각각 체중 kg당 0.25 mg/kg, 15 mg/kg의 용량으로 경구투여 한 후 투여 후 5분, 10분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 8시간, 12시

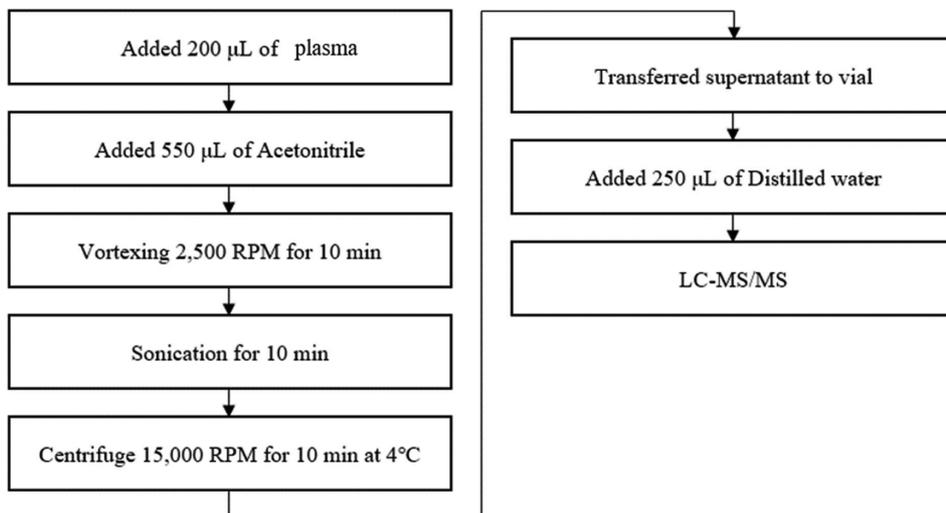


Fig 1. Sample preparation protocol for pimobendan and pentoxifylline analysis in dog plasma.

간 및 24시간째에 채혈한 후 분리된 혈장을 전처리를 거친 후 LC-MS/MS(Agilent 1200 series, Agilent; ABI API4500 MS/MS system, SCIEX)로 피모벤단과 펜톡시필린의 함량을 분석하여 약물약동학 분석을 실시하였다.

시료 전처리

냉동보관 중인 혈장을 해동 시킨 후 200 μ L을 1.5 mL 튜브에 담고, 550 μ L acetonitrile을 첨가한 뒤 2,500 RPM으로 10분간 강하게 흔들어주고 10분간 sonication하였다. 이후 15,000 G로 10분간 원심분리한 후 상층액을 vial에 옮겨 담고, 증류수 250 μ L을 첨가한 후 LC-MS/MS로 분석하였다 (Fig 1).

분석법 검증 및 검량선 시료의 조제

정확도(회수율)와 정밀도(변이계수, CV)를 산출하기 위하여 QC sample을 이용하여 각 농도에 대하여 최소 3번의 시험을 실시하였다.

검량선을 작성하여 혈장에서 피모벤단과 펜톡시필린을 정량하였고, 검출한계(LOD)는 S/N(Signal to noise) 비율의 3배로, 정량한계(LOQ)는 S/N 비율의 10배 이상의 농도로 계산하였다.

LC-MS/MS 분석 조건

질량 분석은 API 4000 MS/MS System(SCIEX, USA)를 사용하였고 ESI(Electrospray Ionization)로 fragmentation이 일어난 Positive ion은 MS/MS mode로 검출하였다.

질량분석기는 0.1% formic acid가 혼합된 acetonitrile을 흘려줌으로써 최적화하였고, 피모벤단의 Product ion이 319.2 m/z, 펜톡시필린의 Product ion이 181.1 m/z으로 확인되었다.

검출 한계(limit of detection) 및 정량한계(limit of quantitation)

무처치 개 혈장 시료에 표준물질을 첨가하고 전처리 과정을 거친 시료로 검량선을 그렸다. 측정값의 표준편차로 S/N (Signal to Noise) 비의 3배의 농도를 검출한계로 구하였으며 정량한계는 S/N비의 10배의 농도로 계산하였다. 피모벤단의 검출한계는 0.2 ng/mL, 정량한계는 1 ng/mL이었다. 펜톡시필린의 검출한계는 10 ng/mL, 정량한계는 50 ng/mL이었다.

정확도 및 정밀도 등 분석법 검증

무처치 개 혈장 시료에 각각의 농도로 첨가한 뒤 전처리 하여 LC-MS/MS로 분석한 결과 상관계수(r^2)가 0.99 이상으로 매우 양호한 직선성을 나타내었다.

정확성은 피모벤단의 QC에서 평균 회수율이 82.80-88.15% 이내 이었으며, 정밀성을 나타내는 변이계수는 0.53-0.90%로 확인되었고, 펜톡시필린의 QC에서 평균 회수율이 81.42-86.80% 이내 이었으며, 정밀성을 나타내는 변이계수는 0.52-1.26%로 확인되었다.

결론적으로 피모벤단과 펜톡시필린의 분석법의 검증 결과 모두 인정할 만한 수준의 분석법임이 확인되었다.

약물약력학(Pharmacodynamics) 분석

기존 연구방법에 준하여, 약물이 심장에 미치는 효과는 시

간에 따른 각 지표의 변화로 나타내었다. 개의 크기에 따라 IVSs, IVSDd, LVIDs, LVIDd, LVPWs, LVPWd, LA, Ao의 크기가 영향을 받을 수 있으므로, 몸무게를 통해 수치를 보정하였다(6). 약물약력학 분석의 결과는 평균과 표준편차로 나타내었다.

실험군과 대조군의 데이터 비교 및 약물 투여 전후 데이터 비교에는 Mann-Whitney test 방법이 사용되었다. 약물 투여 후 시간에 따른 LA size, Ao size, LA/Ao, IVSd, IVSs, LVIDd, LVIDs, LVPWd, LVPWs, FS, Ao vel, PEP, LVET를 측정하였으며 이러한 지표에서 나타난 실험군과 대조군의 차이, 혹은 약물 투여 전후의 차이가 통계적 유의성을 갖는지 분석하였다. 두 그룹간 지표의 차이는 P-value가 0.05 이하인 경우 유의성이 있다고 판단하였다. 통계적 분석에는 SPSS version 20(SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)이 이용되었다.

Table 1. Pre-examination characteristics of 8 dogs included in this study

Characteristics	Dogs
Number	8
Gender	2 Males, 6 Females
Body weight (Kg), mean \pm SD (Range)	10.6 \pm 1.8
Heart rate (bpm), mean \pm SD	114 \pm 27
Respiratory rate (/ min), mean \pm SD	34 \pm 6
Body temperature ($^{\circ}$ C), mean \pm SD	38.7 \pm 0.3
Hematologic evaluations	
WBC ($\times 10^3 / \mu$ L)	10.0 \pm 2.3
RBC ($\times 10^6 / \mu$ L)	6.9 \pm 0.8
Hb (gm/dl)	15.7 \pm 1.6
PCV (%)	48.8 \pm 5.8
PLT ($\times 10^3 / \mu$ L)	289.4 \pm 73.2

SD, standard deviation; CBC, complete blood count; WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hb, haemoglobin; HCT, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular haemoglobin; MCHC, mean corpuscular haemoglobin concentration; PLT, platelets.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of dogs (n = 4) administrated with pimobendan-pentoxifylline mixture

Pharmacokinetic parameter	Unit	Analytes	
		Pimobendan	Pentoxifylline
Lambda z	h^{-1}	5.67 \pm 2.08	3.25 \pm 0.50
AUC _(last)	ng-h / mL	4.50 \pm 1.44	1648.15 \pm 723.56
AUC _(inf)	ng-h / mL	5.04 \pm 0.84	1648.15 \pm 723.56
C _{max}	ng / mL	2.83 \pm 1.50	1184.33 \pm 932.37
T _{max}	h	1.08 \pm 0.72	0.29 \pm 0.14
T _{1/2}	h	2.65 \pm 1.42	0.29 \pm 0.23
CL _(inf) / F	L / h / kg	0.05 \pm 0.01	0.01 \pm 0.00
VZ _(terminal) / F	L / kg	0.20 \pm 0.07	0.00 \pm 0.00

Lambda z, elimination rate constant; AUC_(last), area under curve from time zero to 24 hours; AUC_(inf), area under curve from time zero to infinity; T_{max}, time to maximum concentration; C_{max}, maximum concentration; VZ_(terminal) / F, apparent terminal volume of distribution.

결 과

개체

본 실험에는 1 년령 이상의 비글견 8마리가 선발되었다. 모든 개체는 실험전 1 주일의 환경 적응 기간을 거쳤으며, 신체검사 및 기타 실험실 검사에서 문제가 없는 건강한 개체로 선발하였다. 실험에 이용된 실험 개체의 특징은 Table 1에 제시하였다.

약물약동학(Pharmacokinetics)

LC-MS/MS를 이용하여 피모벤단의 약물동태를 분석한 결

과, 모든 개체에서의 피모벤단 혈중 최고농도 도달시간(T_{max})은 1.08 ± 0.72 시간이었으며, 혈중최고농도(C_{max})는 2.83 ± 1.50 ng/mL으로 나타났다. 혈중 분포 용적($AUC_{(inf)}$)은 5.04 ± 0.84 이었고, 반감기($T_{1/2}$)는 2.65 ± 1.42 시간이었다.

펜톡시필린의 약물동태를 분석한 결과, 모든 개체에서의 펜톡시필린의 혈중 최고농도 도달시간(T_{max})은 0.29 ± 0.14 시간이었으며, 혈중최고농도(C_{max})는 1184.33 ± 932.37 ng/mL으로 나타났다. 혈중 분포 용적($AUC_{(inf)}$)은 1648.15 ± 723.56 이었고, 반감기($T_{1/2}$)는 0.29 ± 0.23 시간이었다.

실험군에서 피모벤단-펜톡시필린 합제의 경구투여에 따른 약물약동학 지표는 Table 2에 나타내었다.

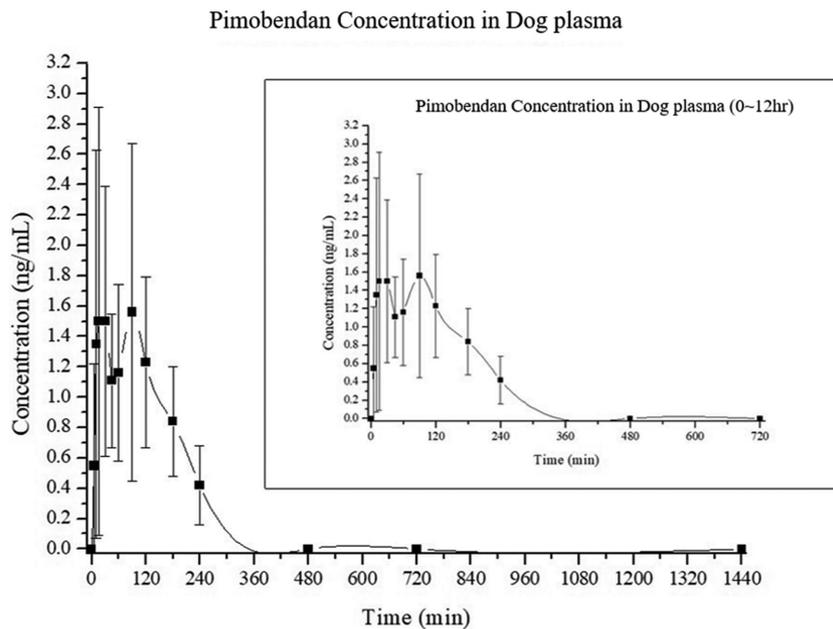


Fig 2. Time-course change graph of pimobendan concentration in plasma of dogs (n = 4) administrated with pimobendan-pentoxifylline mixture, determined by LC-MS/MS depending on points of time.

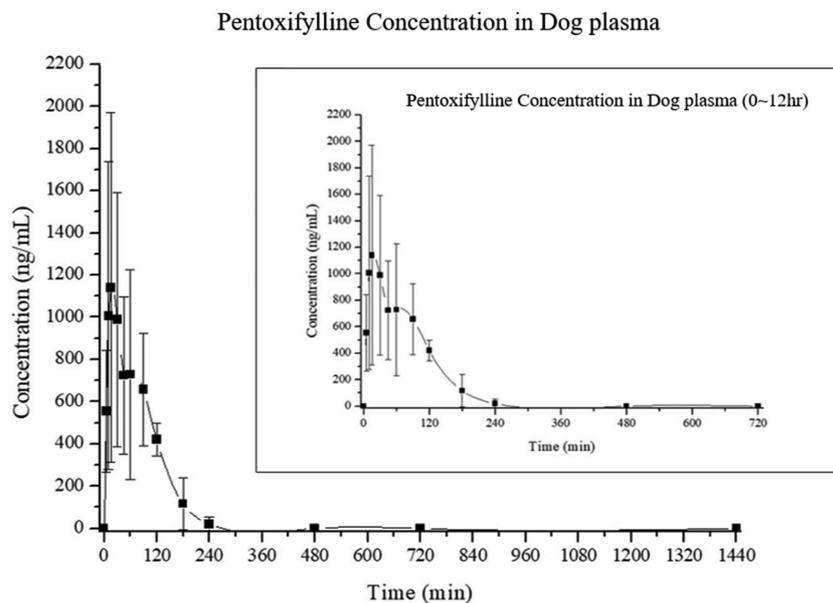


Fig 3. Time-course change graph of pentoxifylline concentration in plasma of dogs (n = 4) administrated with pimobendan-pentoxifylline mixture, determined by LC-MS/MS depending on points of time.

Table 3. Pre-examination echocardiographic indices of control group (n = 4) and experimental group (n = 4)

Parameter (units)	Control group	Experimental group
Ao Vel (m/s)	127.4 ± 30.2	123.3 ± 29.8
Ao* (cm)	1.7 ± 0.0	1.5 ± 0.6
FS (%)	43.1 ± 4.3	37.7 ± 2.5
HR (bpm)	134.5 ± 16.0	94.3 ± 17.9
IVSd* (cm)	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1
IVSs* (cm)	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.1
LA* (cm)	2.0 ± 0.1	1.8 ± 0.7
LVET (ms)	174.2 ± 7.1	198.7 ± 9.2
LVIDd* (cm)	3.0 ± 0.2	2.6 ± 0.8
LVIDs* (cm)	1.7 ± 0.2	1.6 ± 0.5
LVPWd* (cm)	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.2
LVPWs* (cm)	1.3 ± 0.1	1.1 ± 0.2
PEP (ms)	20.5 ± 3.1	25.8 ± 4.6
MBP (mmHg)	94.3 ± 6.7	101.5 ± 8.6
DBP (mmHg)	74.5 ± 13.5	90.0 ± 7.5
SBP (mmHg)	127.5 ± 10.1	123.5 ± 9.9

Echocardiographic indices referred to prior study in 2016 (11).

Ao Vel, aortic velocity; Ao, aortic diameter; FS, fractional shortening; HR, heart rate; IVSd, interventricular septum (diastole); IVSs, interventricular septum (systole); LA, left atrium; LVET, left ventricular ejection time; LVIDd, left ventricular internal diameter (diastole); LVIDs, left ventricular internal diameter (systole); LVPWd, left ventricular posterior wall (diastole); LVPWs, left ventricular posterior wall (systole); PEP, pre-ejection period; MBP, mean blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

No values were significantly different between treatment groups ($P > 0.05$).

Values expressed as mean standard ± deviation.

*Indexed to body weight (6).

피모벤단-펜톡시필린 합제의 경구투여 이후 실험군의 시간에 따른 피모벤단 농도 변화는 Fig 2에, 실험군의 시간에 따른 펜톡시필린 농도 변화는 Fig 3에 각각 나타내었다.

약물약력학(Pharmacodynamics)

실험전 기본 심초음파 지표 검사 결과 대조군과 실험군 간에 유의적 차이가 없음을 확인하였다(Table 3).

피모벤단-펜톡시필린 합제를 투여한 실험군에서 시간에 따라 기존 지표 값과 유의적인 차이를 나타낸 지표는 다음과 같았다: FS(1-4시간), LVIDs(1-3시간), PEP(3, 4시간) (Fig 4). FS는 기존 지표값에 비해 증가하였으며, LVIDs와 PEP는 감소하였다. 약물의 최대 효과는 투여 후 2시간과 4시간 사이에 나타났으며, 실험군과 대조군 간의 유의적 차이($P < 0.05$)는 FS에서 2시간에서 4시간째에, LVIDs에서 1시간에서 3시간째에, 그리고 PEP에서 3시간과 4시간째에 관찰되었다.

고 찰

본 연구는 기존에 개에서 실시된 피모벤단과 펜톡시필린의 약물약동학 및 약물약력학 연구를 바탕으로, 국내에서 개발된 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제를 투여하였을 때 나타나는 변화를 기존의 연구와 비교하고자 하였다.

피모벤단의 약물약동학의 경우, 최초로 개발되어 허가된

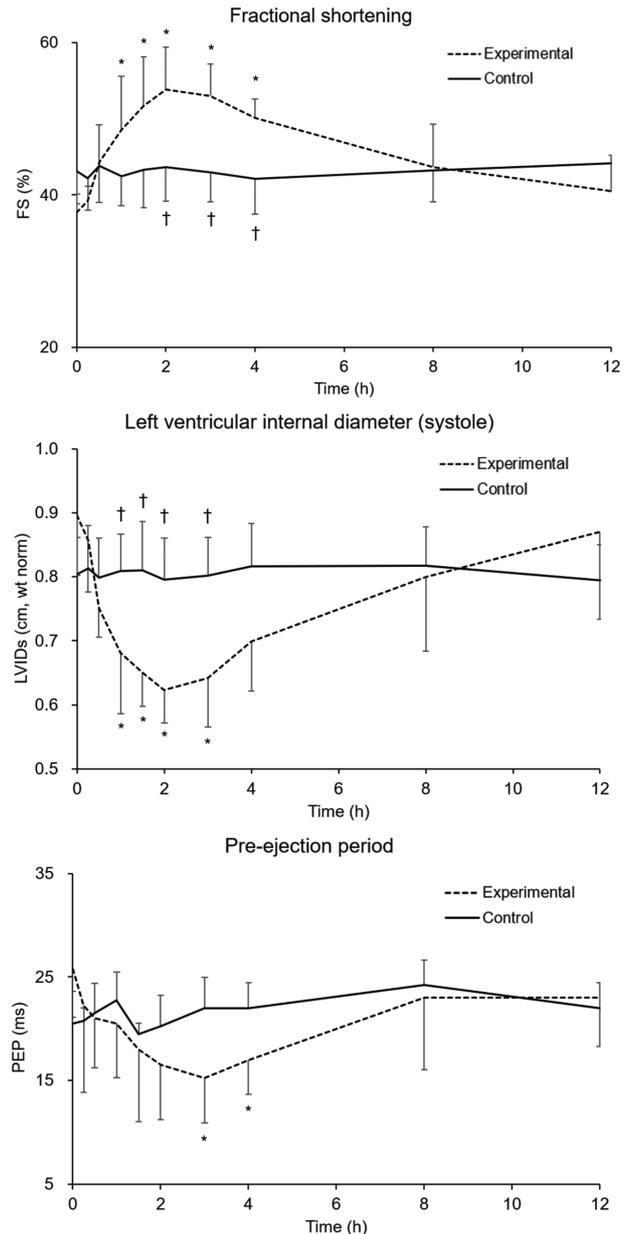


Fig 4. Echocardiographic indices (fractional shortening, left ventricular internal diameter systole, and pre-ejection period) of control (n = 4) and experimental (n = 4) groups over time after administration of vehicle powder and pimobendan-pentoxifylline mixture, respectively. Measurement and expression of echocardiographic indices referred to prior study (11). FS, fractional shortening; LVIDs, left ventricular internal diameter (systole); PEP, pre-ejection period; cm, wt norm, weight-normalized centimeters (6). *Significant difference ($P < 0.05$) from baseline (time 0) in the experimental group. There were no significant differences from baseline in the control group. †Significant difference ($P < 0.05$) between control and experimental groups. Mean and standard deviation are represented by point and bars, respectively.

Vetmedin(Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim, Germany) 정제의 경우, 제조사의 연구결과(3)에 따르면 허가 용량인 0.25 mg/kg으로 건강한 개에 경구투여시 혈장(plasma) 내 최대 평균 농도가 $3.09 \pm 0.76 \mu\text{g/L}$ 를 나타내었다. 본 연구에서 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제를 건강한 개

에 동일한 용량으로 투여하였을 때의 혈장 내 최대 평균 농도는 2.83 ± 1.50 ng/mL으로, Vetmedin 정제의 제조사 연구 결과와 유사한 결과를 나타내었다.

따라서, 본 연구에 사용된 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제가 경구투여 되었을 때 피모벤단의 혈장 내 최대 평균 농도는 특이적인 간섭이나 흡수저해 없이 유효한 수준을 유지할 수 있음을 확인하였다. 또한 Vetmedin 정제의 최대 농도는 투여 후 평균 2시간제에, 본 연구에 사용된 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제의 피모벤단 최대 농도는 투여 후 1.08 ± 0.72 시간제에 관찰되어, 본 연구에 사용된 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제의 피모벤단 농도가 더 빠른 시간 내에 최고 농도에 도달함을 확인하였다. 이는 본 연구에 사용된 피모벤단-펜톡시필린 합제의 제형인 분말의 특성 상 정제에 비해 더 빠르게 흡수되었을 가능성이 있으며, 혹은 두 약물의 절대적 생체이용률(absolute bioavailability)에 차이가 존재할 가능성도 존재한다는 보고와 일치한다(2). 반감기는 Vetmedin의 경우 대략 0.5시간, 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제의 경우 2.65 ± 1.42 시간으로, 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제의 체내 피모벤단 배출시간이 Vetmedin 정제에 비해 더 소요되는 것을 확인되었다. 이는 피모벤단과 함께 투여된 펜톡시필린에 의해 피모벤단의 대사 배출시간 및 반감기가 증가했을 가능성이 있을 것으로 생각된다. Vetmedin 정제와 본 연구에 사용된 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제 모두 동일하게 투여 4시간 이후에는 혈장 내 피모벤단 농도가 측정불가 수준으로 감소하였다. 한편, 2016년 실시된 연구에서는 건강한 개에 피모벤단 거울상체(enantiomer)를 0.25 mg/kg으로 경구투여하였을 경우 혈장내 최대 평균 농도가 38.1 ± 18.3 µg/L를 나타내었는데, 이는 Vetmedin과 본 연구에 사용된 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제에서 나타난 결과의 약 10배의 농도이며, 이에 대해 해당 연구의 저자는 실험 설계적 차이, 예를 들어 분석 기법, 혹은 제조된 약물간 절대적 생체이용률의 차이에 의한 것으로 판단하였다(2,3). 이는 서로 다른 제조사에 의해 제조되는 피모벤단의 화합물 구조 및 제형의 차이 등에 의해 생체이용률이 변화될 수 있음을 시사한다.

펜톡시필린의 약물약동학의 경우, 2000년에 실시된 연구에 따르면 펜톡시필린을 건강한 개에게 15 mg/kg의 농도로 경구투여 하였을 때 혈장 내 최대 평균 농도는 1.95 ± 0.38 µg/mL, 최대 농도 도달 시간은 47.5 ± 11.2 분, 반감기는 26.7 ± 5.0 분이었다(7). 본 연구에서 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제를 건강한 개에게 동일한 농도로 경구 투여하였을 때 혈장 내 펜톡시필린의 최대 평균 농도는 1.18 ± 0.93 µg/mL로 비슷한 수준을 나타내었고, 최대 농도 도달 시간은 17.4 ± 8.4 분으로 더 빠른 시간내에 최고 농도에 도달하였으며, 반감기는 17.4 ± 13.8 분으로 기존 연구와 비슷한 수준에서 약간 더 짧은 결과를 나타냈다.

따라서 본 연구에 사용된 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제가 경구투여 되었을 때 펜톡시필린의 혈장 내 최대 평균 농도는 특이적인 간섭이나 흡수저해 없이 유효한 수준을 유지할 수 있음을 확인하였으며, 기존 연구에 사용된 약물보다 더 빠른 시간 내에 최고 농도에 도달하였다. 이는 피모벤단의 경우와 마찬가지로 본 연구에 사용된 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제의 제형 특성 및 약물의 절대적 생체이용률 차

이에 의한 것으로 생각된다. 반감기의 경우 피모벤단과는 달리 기존 연구에 사용된 약물과 비슷한 수준의 시간을 나타내어, 함께 투여된 피모벤단에 의한 큰 영향 없이 대사 및 배출이 이루어졌을 것으로 생각된다. 기존 연구에 사용된 펜톡시필린과 본 연구에 사용된 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제 모두 동일하게 투여 4시간 이후에는 혈장 내 펜톡시필린 농도가 측정불가 수준으로 감소하였다(7).

피모벤단-펜톡시필린 분말 합제의 약물약력학의 경우, 2016년에 실시된 수용성 액체 피모벤단 제제 연구의 실험설계를 참고하여 심초음파를 이용한 약물 작용 평가를 실시하고자 하였다(11). 기존에 실시된 연구에 따르면 약 0.27 mg/kg의 액체 피모벤단 제제를 건강한 개에게 경구투여 시 투여 1-2시간 후 Ao vel, FS, 그리고 LVPWs가 유의적인 증가를 나타내었고, LVIDs와 PEP가 감소하였으며, 약물의 최대 효과는 약물 투여 후 3시간에서 4시간 사이에 나타났다(11). 또한 23마리의 개에서 바비투레이트(barbiturate)를 이용한 마취 및 개흉을 실시한 연구에 따르면 피모벤단 주사 이후 심박수, 좌심실 박출률(ejection fraction) 및 심근 수축력의 증가가 관찰되었다(10).

본 연구의 경우, 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제를 0.25 mg/kg의 농도로 경구투여 시 투여 1시간 후부터 FS가 증가하고 LVIDs와 PEP가 감소하였으며, 약물의 최대 효과는 투여 후 약 2시간과 4시간 사이에 나타났다. 따라서 본 연구에 사용된 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제가 경구 투여 이후 기존의 논문과 유사한 심초음파 지표에서 효과를 나타냄을 확인하였다. 펜톡시필린은 피모벤단과 마찬가지로 포스포디에스터라아제 억제제로(12), 피모벤단과 함께 심장의 후부하(afterload)를 감소시킬 수 있는 약물로 생각되며, 혈액의 점도를 낮추고 혈류를 개선하며 심장으로의 혈류흐름을 증대시키는 작용을 통해 심초음파 지표상에도 확인가능한 개선 효과를 가질 수 있을 것으로 생각된다. 이러한 결과는 기존 연구결과(4,8,12)와 유사한 결과를 보여주었다. 이러한 효과의 확인을 위해서는 동일 조건하에 동일한 제형의 피모벤단 및 피모벤단-펜톡시필린 합제를 이용한 향후 대규모 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구결과 이러한 합제를 이용한다면 반려견에서 흔히 발생하는 심장판막 변성에 의한 울혈성 심부전의 치료에 있어 혈관확장기능과 심근수축력 향상에 의해 심장의 기능을 개선시켜 줄 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

본 연구에서 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제는 건강한 개에 경구투여시 혈장 내 최대 평균 농도가 피모벤단 2.83 ± 1.50 ng/mL, 펜톡시필린 1184.33 ± 932.37 ng/mL로 두 성분 모두 유효한 수준의 농도를 나타냈으며, 최고 농도 도달시간은 피모벤단 1.08 ± 0.72 시간, 펜톡시필린 0.29 ± 0.14 시간으로 두 성분 모두 기존에 실시된 연구보다 빠른 시간 내에 최고 농도에 도달하였다. 또한 반감기는 피모벤단 2.65 ± 1.42 시간, 펜톡시필린 0.29 ± 0.23 시간으로 피모벤단의 경우 기존에 연구된 약물에 비해 더 긴 반감기를 가졌으며, 펜톡시필린은 기존 연구에 사용된 약물과 비슷한 수준의 시간을

나타냈다. 본 연구에 사용된 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제는 심초음파 지표를 통한 평가 상 기존 연구에 사용된 약물과 유사한 지표(FS, LVIDs, PEP)에서 1시간 이후부터 유의적인 효과를 나타내었으며, 약물의 최대 효과는 투여 후 2시간에서 4시간에 관찰되었다. 본 연구 결과를 통해 연구에 사용된 피모벤단-펜톡시필린 분말 합제가 개에서 적절하게 흡수되어 유효적으로 심장 기능 개선 효과를 가짐을 확인하였으며, 이는 추후 약물의 임상 적용 및 추가 연구에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

사 사

본 연구는 중소벤처기업부와 한국산업기술진흥원의 “지역특화산업육성사업(R&D, R0006046)”으로 수행된 연구결과입니다.

참고문헌

- Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Häggström J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 1142-1150.
- Bell E, Devi J, Chiu S, Zahra P, Whitem T. The pharmacokinetics of pimobendan enantiomers after oral and intravenous administration of racemate pimobendan formulations in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2016; 39: 54-61.
- Boehringer Ingelheim. Clinical pharmacology. In: *Vetmedin Detail Sheet*. Ingelheim am Rhein, Germany: Boehringer Ingelheim. 2007: 2.
- Bowton DL, Stump DA, Prough DS, Toole JF, Lefkowitz DS, Coker L. Pentoxifylline increases cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 1989; 20: 1662-1666.
- Boyle KL, Leech E. A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan. *J Vet Emerg Crit Care* 2012; 22: 398-408.
- Cornell CC, Kittleson MD, Torre PD, Häggström J, Lombard CW, Pedersen HD, Vollmar A, Wey A. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 311-321.
- Marsella R, Nicklin CF, Munson JW, Roberts SM. Pharmacokinetics of pentoxifylline in dogs after oral and intravenous administration. *Am J Vet Res* 2000; 61: 631-637.
- O'Grady MR, Minors SL, O'Sullivan ML, Horne R. Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 897-904.
- Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Comparison of the effects of levosimendan, pimobendan, and milrinone on canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Basic Res Cardiol* 1996; 91: 296-307.
- Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 34: 50-97.
- Yata M, McLachlan A, Foster D, Page S, Beijerink N. Pharmacokinetics and cardiovascular effects following a single oral administration of a nonaqueous pimobendan solution in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2016; 39: 45-53.
- Zhang M, Xu YJ, Mengi SA, Arneja AS, Dhalla NS. Therapeutic potentials of pentoxifylline for treatment of cardiovascular diseases. *Exp Clin Cardiol* 2004; 9: 103.