

Hydrochlorothiazide가 Carteolol의 藥動力學에 미치는 影響

鄭惠珠 · 趙允成 · 金洛斗 · 高光浩

서울대학교 藥學大學

(Received May 11, 1983)

Hye Joo Jeong, Yun Sung Chough, Nak Doo Kim and Kwang Ho Ko

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

The Effects of Hydrochlorothiazide on the Pharmacokinetics of Carteolol in Rabbits

Abstract—The effect of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics of carteolol in rabbits was studied. Animals were divided into two groups (group I and group II). Group I received carteolol (12mg/kg) and group II received carteolol (12mg/kg) with hydrochlorothiazide (20mg/kg) orally. The carteolol concentration in serum was measured by spectrofluorometric method and its pharmacokinetic parameter values were calculated. The serum concentration of carteolol in group II was significantly increased when compared with those in group I at 10min ($p < 0.01$), and at 30min ($p < 0.05$) after p.o. administration. In addition, the absorption rate constant of carteolol in group II was slightly increased and T_{max} of carteolol in group II was significantly shortened ($p < 0.05$) and C_{max} of carteolol in group II was significantly increased ($p < 0.02$) when compared with those in group I. But elimination rate constant and biological half-life of carteolol were similar in both groups.

Carteolol hydrochloride, [5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride; OPC-1085], 는 1974년에 Nakagawa¹⁾ 등에 의해 새로이 합성된 β -受容體 遮斷 藥物이다. Carteolol의 β -受容體 遮斷 效果는 propranolol에 비해 약 30배 크며²⁾, 이외에도 미약하나나 intrinsic sympathomimetic activity (ISA)와 membrane stabilizing effect를 지니고 있음이 報告된 바 있다³⁾. 비선택적 β -受容體 遮斷劑인 carteolol은 그 作用 지속 기간이 propranolol의 약 2배이며 pindolol과는 비슷하다⁴⁾.

일반적으로 β -受容體 遮斷劑는 不整脈, 高血壓, 狹心症 등의 治療에 쓰이며, 특히 利尿劑와 併用 投與함으로써 高血壓 治療에 좋은 效果를 보여주므로 臨床의으로도 利尿劑와 β -受容體 遮斷劑의 併用 投與에 대해 많은 報告가 있다. 利尿劑인 hydrochlorothiazide는 thiazide系 藥物로 그 利尿 效果는 chlorothiazide보다 強力하며 主 作用機轉은 腎臟의 遠位細尿管에서 sodium이온의 能動的 再吸收를 遮斷함으로써 이루어진다고 알려져 있다⁵⁾. Hydrochlorothiazide가 高血壓 治療에 많이 쓰이는 이유는 다른 利尿劑에 비해 毒性이 적으며 염류 排泄作用 이외에도 직접 血管에 作用하여 말초 저항을 減少시키는 效果도 있기 때문이다.

高血壓 환자에게 장기적으로 hydrochlorothiazide 및 amiloride 등의 利尿劑와 carteolol을 併用 投與했을 때, 그 血壓降下度는 利尿劑를 단독 投與한 경우에 비해서 有意性있게 增加하였음이 報告된 바 있다⁶⁾. 그러나 hydrochlorothiazide의 併用 投與가 carteolol의 藥動力學에 미치는 影響에 대해서 研究한 報告는 아직 없기에 저자는 이 두 藥物을 1회 併用 經口投與하여서 hydrochloro-

rothiazide가 carteolol의 藥動力學에 미치는 영향에 대해 考察하였다.

實 驗 方 法

實驗動物 및 試藥—실험동물로는 동일조건에서 飼育한 건강한 雄性토끼(體重 2.3~3.2kg인 New Zealand White)를 사용하였다. Carteolol hydrochloride는 Otsuka Pharmaceutical Company에서 제공받았으며 hydrochlorothiazide는 유한양행에서 제공받았다. Perchloric acid 및 hydrosulfuric acid는 和光純藥(東京)의 一級을 sodium hydroxide는 關東化學(東京)의 一級을, hydrochloric acid는 純正化學(東京)의 特級을, chloroform은 Tedia company (U.S.A.)의 特級을 썼으며 그 외에 quinine sulfate 및 CMC-Na를 使用하였다.

Carteolol의 檢量線 作成—Carteolol hydrochloride 원말을 1N-HCl에 녹여 2 μ g/ml, 4g/ml, 8 μ g/ml, 10 μ g/ml의 표준 용액을 만들었다. 각각의 표준 용액을 0.1ml씩 취하여서 0.9ml의

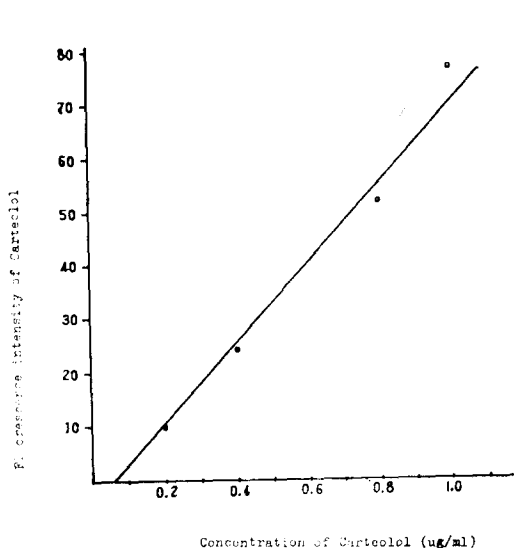


Fig. 1—Standard curve of carteolol.
 $y = -5.3 + 76.2x$ ($r = 0.949$)

serum에 가하여 전량을 1ml로 하여 Morita 法⁷⁾에 의해서 검량선을 작성하였다. carteolol은 0.1~1.0 μ g/ml의 血清濃度에서 재현성이 가장 좋고 직선성을 나타내었기에 상기의 濃度에 대해서 측정하였다(Fig. 1).

血清 中の carteolol의 定量—Blood 內的 carteolol의 定量은 下記와 같이 행하였다. 토

끼의 귀 靜脈에서 안과용 가위로 혈관 일부를 절단하여 3ml를 채혈한 다음 1,500g(3,000rpm)에서 20分間 원심분리하여 血清을 얻었다. 血清을 1ml 취하여서 1N-HClO₄ 3ml를 加하고 thermo-mixer로 5分間 강하게 진탕하여 1,500g에서 20分間 원심분리해 단백질을 침전시켰다. 상등액 3ml를 취하여 6N-NaOH 1ml를 加하고 수 초 동안 세게 흔들어준 後 chloroform 3ml를 加하고

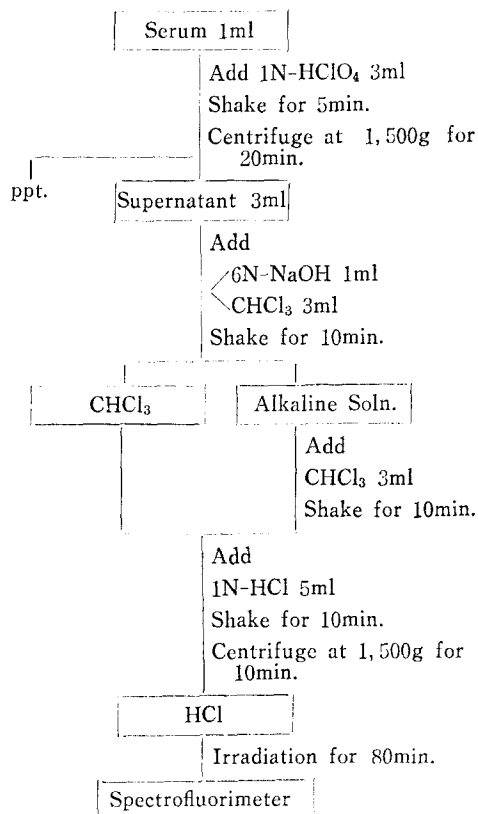


Fig. 2—Determination procedure of carteolol in serum.

10分間 진탕하여 carteolol을 chloroform 층으로 이행시켰다. 진탕이 끝난 後, chloroform 층은 다른 시험관에 옮기고 남은 알칼리性 溶液에 chloroform 3ml를 새로이 가해 同一 조작을 하였다. 두 chloroform溶液을 합하여 1N-HCl 5ml를 가하고 10分間 진탕했다. 이 溶液을 1,500g에서 10分間 원심분리 하였다. HCl층을 취해서 시험관에 옮긴 다음 빛이 새어 나가지 않도록 장치한 둥근 원통에서 100V—100W 백열전구로 80분간 照射했다. 실온에 방치하여 HCl溶液을 상온으로 식힌 후 spectrofluorometer를 利用하여 그 형광 強度를 測定하였다(Fig. 2). 本 實驗에서는 Biard-Atomic Fluoridcord(BIARD, FC-100)를 사용하였다. 이 때 excitation 파장은 310nm에 emission 파장은 460nm에 맞추어 측정하였고 형광 強度를 표준화하기 위하여 quinine sulfate의 0.1N-H₂SO₄溶液을 표준 物質로 使用하였다.

Carteolol 單獨 經口 投與—Carteolol hydrochloride를 증류수에 녹여 0.8mg/ml의 濃도가 되도록 조제한 후 하루 밤을 絶食시킨 토끼에게 體重 1kg당 12mg의 用量으로 經口投與하였다. 藥物을 投與하기 직전에 blank用으로 3ml를 채혈한 다음 藥物을 投與하고 일정 시간(10, 30, 45分 1, 1.5, 2, 3, 4, 6時間) 간격으로 모두 10번을 귀 靜脈에서 3ml씩 채혈하였다.

Carteolol 및 Hydrochlorothiazide의 併用 經口 投與—하루 밤을 絶食시킨 토끼에게 먼저 carteolol溶液을 12mg/kg의 用量으로 經口投與한 後 연이어 20mg/kg의 用量으로 hydrochlorothiazide 현탁액(1% CMC-Na용액)을 經口投與하였다. 藥物을 投與하기 직전에 blank用으로 3ml를 채혈한 後 藥物을 投與하고 일정 시간(10, 30, 45分 1, 1.5, 2, 3, 4, 6時間) 간격으로 모두 10번을 귀 靜脈에서 3ml씩 채혈하였다.

Pharmacokinetic Analysis—Carteolol의 藥動力學 모델에 대한 검정은 Akaike Information Criterion(AIC)에 따라 각 모델의 AIC값을 구하여 AIC값이 적은 쪽의 model로 채택하였다.⁸⁻¹⁰⁾ 血清中の carteolol濃도는 농도—시간 곡선을 semilogarithmic graph에 그려서 residual method를 이용해 一般式 $C = Ae^{-kt} + Be^{-ka't}$ 에 따라 흡수 속도 정수(ka), 소실 속도 정수(ke) 및 A, B 를 구하였다. 생물학적 반감기($t_{1/2}$)은 $t_{1/2} = \frac{0.693}{ke}$ 의 式으로부터 구하고 최고 血中濃도 도달시간(T_{max})는 $T_{max} = \frac{2.303}{ka - ke} \cdot \log \frac{ka}{ke}$ ¹¹⁾의 式으로부터 구하였다. 최고 血中濃도(C_{max})는 $C_{max} = A \cdot e^{-keT_{max}} + B \cdot e^{-kaT_{max}}$ 의 式에 의해서 구했다. 모든 통계학적 분석은 student's t -test로 하였다.

實驗 結果 및 考察

Carteolol 단독 經口 投與 時의 Carteolol의 藥動力學—Carteolol을 1回 단독 經口投與하여 얻은 각 時間에서의 血清中 濃도 추이는 Fig. 3과 같았다. 藥動力學的 모델을 선택하기 위해서 AIC를 使用하여 각각의 AIC값을 구한 결과 1-compartment model로서의 값이 2-compartment model로서의 값보다 적었으므로 1-compartment model에 적용시켜 pharmacokinetic parameter를 구하였다.

Carteolol 및 Hydrochlorothiazide의 併用 經口 投與 時의 Carteolol의 藥動力學—Carteolol 및 hydrochlorothiazide를 토끼에게 1回 併用 經口投與했을 때의 血清中의 carteolol 濃度變化 추이를 Fig. 3에 나타내었다. 각 時間에서의 有意性を 검정한 結果, 併用投與의 경우가 단독 投與에 비해서 投與 後 10分에서 $0.34 \pm 0.24 \mu\text{g/ml}$ 에서 $1.01 \pm 0.28 \mu\text{g/ml}$ 로의 有意性있는 濃度 增加($p < 0.01$)를 보였고 30分에서는 $0.89 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ 에서 $1.78 \pm 0.80 \mu\text{g/ml}$ 로 역시 有意性있는 增加($p < 0.05$)를 보였다.

Pharmacokinetic Parameter의 變化—토끼에게 carteolol을 단독 投與한 경우와 carteolol 및

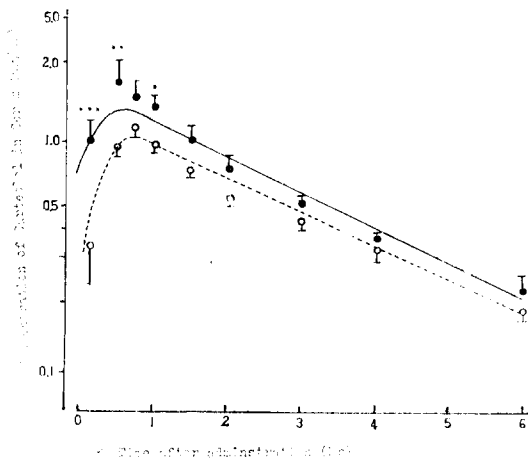


Fig. 3—Mean serum concentration of carteolol after *p.o.* administration of carteolol with (●) or without hydrochlorothiazide (○) in rabbits.

1. Each point represents the mean \pm S.E. M. from 5 replicates.
2. Each curve represents data calculated from experimental data fitted into one-compartment open model.
3. Statistic significance of the differences between the mean serum concentrations of carteolol with or without hydrochlorothiazide at the same time was shown as below:

* : $p < 0.1$ ** : $p < 0.05$ *** : $p < 0.01$

hydrochlorothiazide를 併用 投與했을 때의 각각의 pharmacokinetic parameter를 Table I에 나타내었다. 두 경우를 比較하여 볼 때, 흡수 속도 정수는 併用 投與時 增加하는 경향 ($p < 0.1$)을 보였으며 최고 血中濃도와 최고 血中濃도 도달 時間은 상당히 有意性있는 變化를 보였다. 그러나, 배설 속도 정수와 생물학적 반감기에는 차이가 없었다.

Thiazide를 비롯한 여러 利尿劑는 essential hypertension의 治療에 있어서 1次 治療藥으로 많이 쓰인다. 대부분의 경우 mild hypertension (확장기 血壓; 90~105mmHg)이나 moderate hypertension (확장기 血壓; 105~130mmHg) 때에는 利尿劑 단독 投與로도 血壓 調節이 가능 하다⁵⁾. 그러나 利尿劑로 治療가 되지않을 경우에는 利尿劑와 β -受容體 遮斷劑¹²⁻¹⁴⁾, 또는 α -受容體 遮斷劑^{15,16)}, catecholamine 고갈 藥物^{17,18)}, 및 血管擴張劑¹⁹⁾ 등을 2가지 이상 併用하여 使用한다. 藥物의 效力이나 毒性은 그 藥物의 血中濃도와 밀접한 관계가 있기 때문에 藥物의 血中濃도 變化는 매우 중요한 의미를 갖는다고 볼 수 있으므로 本 實驗은 이에 근거하여 利尿劑인 hydrochlorothiazide와 β -受容體 遮斷劑인 carteolol hydrochloride를 併用投與하여 carteolol의 血中濃도 變化를 관찰하였다.

Table I—Pharmacokinetic parameter values (\pm S. D.) after *p.o.* administration of carteolol (12mg/kg) with or without hydrochlorothiazide (20mg/kg) in rabbits. ($n=5$)

Parameter	Value		Statistical significance
	Carteolol	Carteolol+ hydrochlorothiazide	
K_a , ^a hr ⁻¹	3.18 \pm 1.43	4.99 \pm 0.81	$p < 0.1$
K_e , ^b hr ⁻¹	0.32 \pm 0.04	0.35 \pm 0.11	NS ^f
$t_{1/2}$, ^c hr	2.18 \pm 0.26	2.16 \pm 0.68	NS ^f
C_{max} , ^d μ g/ml	0.80 \pm 0.15	1.49 \pm 0.39	$p < 0.02$
T_{max} , ^e hr	0.85 \pm 0.21	0.57 \pm 0.02	$p < 0.05$

a : absorption rate constant of carteolol, b : elimination rate constant of carteolol, c : biological half-life of carteolol, d : maximum concentration of carteolol in serum, e : time of C_{max} , f : no significant differences

Carteolol은 단독 投與로도 essential hypertension에 쓰였으며²⁰⁾, carteolol이 rat, rabbit 및 사

림에 대해 단독 投與되었을 때의 carteolol의 藥動力學이 報告된 例가 있다²¹⁾. Carteolol은 meprobamate와의 併用 投與에 의해 그 흡수도가 매우 增加되었음이 報告된바 있다²²⁾. 두 藥物을 併用 投與했을 때 그 흡수도가 增加함은 흥미로운 사실로써 Anber等은 in vitro 實驗으로 propranolol hydrochloride의 흡수에 미치는 hydrochlorothiazide의 영향에 대해 研究하였는데 hydrochlorothiazide가 위장관에서의 propranolol의 흡수 속도 정수 및 확산률을 增加시킨다고 報告하였다²³⁾.

Carteolol과 propranolol은 모두 β -受容體 遮斷劑로 그 藥理學的 機能이 유사하며 구조도 매우 유사하다. 따라서 hydrochlorothiazide가 carteolol의 흡수 속도를 증가시킨 것은 propranolol의 경우와 유사한 機轉에 의한 것으로 생각된다.

또한 carteolol의 血中濃度를 비교해 볼 때, 併用 投與의 경우가 단독 投與에 비해서 주로 absorptive phase에서 유의성있게 증가되었다. 이것은 carteolol과 hydrochlorothiazide를 併用 投與했을 때의 소실 속도와 흡수 속도 정수의 變化에서 유추해 볼 수 있는 바로 그 소실 속도는 변하지 않은 반면 흡수 속도가 增加하므로써 carteolol의 血中濃度가 增加한 것이라고 思料된다.

併用 投與에 의해서 carteolol의 소실 속도 정수가 변화하지 않는 것은 hydrochlorothiazide가 carteolol의 간 대사에 영향을 미치지 않으며 (hydrochlorothiazide는 흡수된 대부분이 대사되지 않고 배설됨²⁴⁾.) carteolol의 腎臟 배설에도 영향을 미치지 않기 때문이라고 思料된다. 그러나, hydrochlorothiazide가 carteolol의 體內 動態에 미치는 機轉을 규명하기 위해서는 단백 결합, 肝臟에서의 대사, 腎臟에서의 배설에 미치는 영향에 대해 검토할 필요가 있다고 생각된다.

結 論

토끼에게 carteolol 및 hydrochlorothiazide를 併用 投與한 結果, carteolol의 血中濃度가 주로 absorptive phase에서 유의성있게 증가하였다. 이것은 carteolol의 소실 속도 정수에는 變化가 없었으므로 濃度 增加는 흡수 속도 정수의 增加에 의한 것으로 추정되었다.

따라서 carteolol을 hydrochlorothiazide와 併用할 경우에는 이와같은 血中濃度 增加 현상을 고려해야 할 것으로 思料되어진다.

이 연구는 부분적으로 서울대학교 약학대학 종합약학연구소 연구비의 지원으로 수행되었음.

文 獻

1. K. Nakagawa, N. Murakami, S. Ycshizaki, M. Teminaga, H. Mceri, Y. Yabuuchi, and S. Shintani, Derivatives of 3,4-dihydrocarbostyryl as β -adrenergic blocking agents. *J. Med. Chem.*, **17**, 529(1974).
2. Y. Yabuuchi, and D. Kineshita, Cardiovascular studies of 5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy)-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (OPC-1085), A new potent β -adrenergic blocking agent. *Jpn. J. Pharmacol.*, **2A**, 853 (1974).
3. T. Hiyama, K. Fujita, J. Douburi, H. Nishino, S. Yamashita, T. Uno, S. Shintani, M. Nishi, S. Tei, Y. Toba, and Y. Yabuuchi, The general pharmacological studies of a new β -adrenergic blocking agent carteolol, 5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy) propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride, OPC-1085. *Pharmacometrics*, **11**, 437 (1976).
4. T. Niki, Y. Yui, M. Veda, C. Kondo, K. Matsumura, Y. Nakaya, Y. Kitanaka, and H. Mori, Antagonism of OPC-1085, carteolol, a new potent β -adrenergic blocking agent, to positive chronotropic action by exercise and isoproterenol infusion in normal subjects: comparison with the action of propranolol and pindolol. *Heart*, **7**, 1151 (1975).
5. W.C. Bowman, and M.J. Rand, *Textbook of Pharmacology*, 2nd Ed. Blackwell, Oxford (1980).
6. A. Tarkiainen, K. Saraste, T. Seppälä, A. Gordin, and J. Auvinen, A controlled study of the antih-

- ypertensive effect of carteolol, a new β -adrenergic receptor blocking drug, in combination with hydrochlorothiazide and amiloride. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 239 (1981).
7. S. Morita, Y. Irie, S. Sakuragi, H. Kohri, and H. Nishino, Spectrofluorometric determination of carteolol hydrochloride (OPC-1085), a new β -blocking agent, in plasma and urine. *Pharmacometrics*, **11**, 827 (1976).
 8. H. Akaike, A new look at the statistical model identification. *IEEE Tr. Automat. Contr.*, **19**, 716 (1973).
 9. H. Akaike, An information criterion (AIC). *Math. Sci.*, **14**, 5 (1976).
 10. K. Yamaoka, T. Nakagawa, and T. Uno, Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **6**, 165 (1978).
 11. Milo Gibaldi, and Donald Penier, *Pharmacokinetics*, Marcel Dekker, Inc., 1975.
 12. T. Dafgård, *et al.*, Comparative study of hydrochlorothiazide and a fixed combination of metoprolol and hydrochlorothiazide essential hypertension. *Ann. Clin. Res. 13 Suppl.*, **30**, 37 (1981).
 13. R.K. Ferguson, P.H. Vlases, B.N. Swanson, P. Mojaverian and J.R. Koplín, Comparison of the effects of captopril, diuretic and their combination in low and normal-renin essential hypertension. *Life Sci.*, **30**, 59 (1982).
 14. P.A. Mitenko, *et al.*, Antihypertensive action of acebutolol (sectral) when used concomitantly with hydrochlorothiazide. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **13**, 209 (1982).
 15. Y.K. Seedat, *et al.*, Prazosin alone and combined with a thiazide diuretic in the treatment of hypertension. *S. Afr. Med. J.*, **51**, 461 (1977).
 16. A.Y. Gordon, *et al.*, Treatment of essential hypertension with single daily doses of a prazosin-polythiazide combination; a multicenter study with Minizide. *J. Int. Med. Res.*, **9**, 303 (1981).
 17. B.J. Channick, *et al.*, A comparison of chlorthalidone-reserpine and hydrochlorothiazide-methyl dopa as step 2 therapy for hypertension. *Clin. Ther.*, **4**, 175 (1981).
 18. T. Pitkäljärvi, *et al.*, Antihypertensive drug combinations; prazosin, hydrochlorothiazide and clonidine. *Ann. Clin. Res.*, **9**, 296 (1977).
 19. W.S. Aronow, *et al.*, Effect of timolol plus hydrochlorothiazide plus hydralazine on essential hypertension. *Circulation*, **57**, 1017 (1978).
 20. M. Ikeda, *et al.*, Hypotensive effect of carteolol in essential hypertension; multicenter open clinical trial. *J. Ault. Dis.*, **8**, 177 (1978).
 21. S. Morita, Y. Irie, S. Sakuragi, H. Kobri, and H. Nishino, 新 β -遮斷藥 carteolol hydrochloride(OPC-1085)의 生體內動態. *Fol. Pharmacol. Japon.*, **73**, 229 (1977).
 22. 박광준, 약학석사논문집, 서울대학교 대학원 (1982).
 23. S.A. Anber, I.I. Al-Janabi, R.M.A. Mustafa, and F.N. Razzo, In vitro detection of possible in vivo drug interactions. Part I; The effect of hydrochlorothiazide and furosemide on the vitro absorption characteristics of propranolol hydrochloride. *Pharmazie*, **39**, 485 (1981).
 24. B. Beerman, M. Groschinsky, and A. Rosén, Absorption, metabolism and excretion of hydrochlorothiazide. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **19**, 531 (1976).