

가역적상호대사과정 모델을 이용한 Prednisolone과 Prednisone의 약동학적 분석

인제대학교 의과대학 약리학교실 및 부산백병원 임상약리센터
서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실*

신 재 국·윤 영 란·차 인 준
장 인 진*·이 경 훈*·신 상 구*

= Abstract =

Pharmacokinetic Modeling of Reversible Interconversion between Prednisolone and Prednisone

Jae-Gook Shin, Young-Ran Yoon, In-June Cha
In-Jin Jang*, Kyung-Hoon Lee* and Sang-Goo Shin*

*Department of Pharmacology, Inje University College of Medicine and
Clinical Pharmacology Center/Pusan Paik Hospital, Pusan, Korea*

**Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine and
Clinical Pharmacology Unit/SNUH, Seoul, Korea*

Pharmacokinetics of prednisolone and prednisone undergoing reversible interconversion were analyzed from the model including this metabolic process. Blood samples were drawn serially upto 12 hours after I.V. bolus injection of 1 mg/kg prednisolone sodium phosphate and prednisone into 8 dogs as a crossover manner. Plasma concentrations of those two steroids were simultaneously measured with the method of HPLC.

After injection, plasma concentrations of administered prednisolone and prednisone were declined with a biexponential pattern and their metabolic partner was rapidly formed. Plasma concentrations of those metabolite were decayed in parallel with their parent steroids through the elimination phase. Apparent clearances of prednisolone and prednisone were 11.1 ± 2.0 ml/min/kg and 45.9 ± 6.4 ml/min/kg, and they were underestimated by 29.4% and 33.6% compared to their real clearances (15.7 ± 4.4 and 69.2 ± 17.7 ml/min/kg) estimated using reversible interconversion model. Apparent volume of distribution of prednisolone (1.32 ± 0.43 L/kg) and prednisone (4.81 ± 2.75 L/kg) were overestimated by 53.5 and 52.7% and were compared to the real volumes (0.86 ± 0.30 and 3.15 ± 2.13 L/kg). Mean residence time of prednisolone (2.0 ± 0.61 h) and prednisone (1.74 ± 0.74 h) were much longer than the real sojourn time (0.93 ± 0.26 and 0.88 ± 0.54 h). Essential clearances in the reversible interconversion were greater as following orders: Cl_{21} (44.3 ml/min/kg) > Cl_{20} (24.2 ml/min/kg) > Cl_{12} (7.9 ml/min/kg) > Cl_{10} (7.8 ml/min/kg). Estimated mean values of RF, EE, $\%X'_{ss}$ and RHO^2_1

were 0.31 ± 0.10 , 1.49 ± 0.23 , 69.3 ± 16.7 % and 0.65 ± 0.10 , respectively.

These results suggested that true pharmacokinetic parameters estimated from the model including reversible interconversion were significantly different from the apparent parameters estimated from the conventional mamillary model, and disposition of these two steroids seemed to be well explained by the model including reversible interconversion.

Key Words: Prednisolone, Prednisone, Pharmacokinetics, Reversible Interconversion, Dog

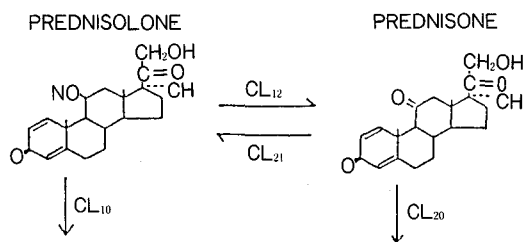
서 론

Prednisolone 및 Prednisone은 임상에서 소염 및 면역억제제로 광범위하게 사용되는 glucocorticoids로(Fauci등, 1976) 이들의 약리학적 효능 및 독성은 약물-수용체 상호결합의 증가와 같은 약력학적인 기전뿐만 아니라 이들 약물의 체내 대사감소와 같은 약동학적인 기전에 의해서도 증가될 수 있다(Kehrl and Fauci, 1983; La Force등, 1983).

Prednisolone은 용량증가에 따라 약동학적 성상이 변하는 용량 의존적, 비선형적 약동학적(dose dependent, nonlinear pharmacokinetic) 특성과 함께 prednisolone과 이의 비활성형 11-keto steroid 형태인 prednisone 사이에 가역적으로 상호변환(metabolic interconversion)되는 특징을 가지고 있다(Rose등, 1981; Hwang등, 1981; Meikle등, 1975). 그러나 현재까지 prednisolone 및 prednisone의 약동학에 대한 많은 연구에서는 이들 화합물의 가역적 상호변환과정이 고려되지 않는 고전적인 약동학적 model을 이용하여 약동학적 특성을 분석하여 왔다(Pickup, 1979; Milsap등, 1984; Nichols등, 1989). 이들 두 약물의 체내 분포(disposition)는 아래 그림과 같이 명백하게 가역적 상호변환 과정에 의해 밀접하게 영향을 받고 있으므로(Pepe등, 1976; Wagner등, 1981) 이들의 약동학적 성상에 대한 분석은 이러한 과정을 포함하는 약동학적 Model로부터 두 상호변환과정(CL_{12} 및 CL_{21})의 분석과 함께 이루어져야 할 것이다(Ebling등, 1985; Ebling and Jusko, 1986).

Prednisolone과 prednisone의 가역적 상호대사과정 Ebling과 Jusko(1986)는 가역적 상호변환과정을 포함하는 약동학적 분석에서 methylprednisolone과 methylprednisone의 실제청소율(real clearance)이 기존의 방법에 의해 산출되는 가시적 청소율(apparent clearance)에 비해 약 30% 이상 크며 또한 methylprednisone의 가시적 체내분포용적(apparent volume of distribution)의 약 40%가 가역적 상호변환과정에 의해서 기인된다고 보고 하였다. 또한 Ebling등(1985)의 연구결과도 기존의 약동학적 분석법은 이들 가역적 상호대사과정을 갖는 약물의 청소율을 실제보다 적게 산출하고 있음을 지적하였다.

본 연구에서는 가역적 상호대사과정의 특성을 보이는 또다른 steroid인 prednisolone과 prednisone의 약동학적 성상을 보다 정확하게 이해하고 가역적 상호대사과정이 이들 약물들의 체내분포에 미치는 영향을 분석하기 위하여 가역적 상호대사과정을 포함하는 약동학적 모델로부터 두 약물의 약동학적 성상을 분석하고 이를 기존의 mamillary moment 분석법에서 산출되는 가시적 약동학적 파라미터와 비교 평가하고자 하였다.



Prednisolone과 prednisone의 가역적 상호대사 과정

연구재료 및 방법

1) 실험동물 및 연구계획

실험동물은 암수 구분없이 체중 10~15 kg 내외의 성장이 끝난 한국산 잡견 8마리를 대상으로 하였다. 실험전 시행한 간 및 신기능 검사에서 이들 실험견은 모두 정상범위로 평균 혈장단백은 6.4 ± 1.4 mg/dl, 알부민 2.8 ± 0.4 mg/dl, BUN 11.0 ± 4.2 mg/dl, 및 Scr 0.6 ± 0.1 mg/dl로 각각 나타났다. 시험 시작전 pentobarbital 부하용량 30 mg/kg을 투여하여 마취 유도후 개를 고정하고 기관삽관 후 인공호흡기(Harvard Co.)에 연결한 후 고동맥에 catheter를 삽입하여 polygraph에 장치된 pressure transducer를 연결하여 지속적으로 혈압의 변화를 관찰하였다. 또한 전상박부 정맥에 angiocatheter(21 G)를 장치하여 시간당 pentobarbital 2 mg/kg을 섞은 생리 식염수를 60 ml/hr의 속도로 주입하여 지속적으로 일정한 마취상태를 유지하고 아울러 일정한 속도로 뇨가 배설되도록 하였다. 약물투여는 무작위로 prednisolone sodium phosphate 및 prednisone 1 mg/kg를 교차로 정맥투여 하였다. 이때 각 투약간의 washout period는 1주일로 하였으며 두 시기에 있어서 혈장 알부민 농도는 차이가 없었다. Prednisone 정맥주사용액은 prednisone(Sigma Co.)을 5 mg/ml 되게 polyethyleneglycol과 증류수의 혼합액(용적비율 4 : 1)에 용해시켜 이용하였으며, 투약후 남은 주사액에 녹아 있는 prednisone 용량을 HPLC로 확인하였을때 5 mg/ml농도를 기준으로 2% 이내의 오차를 보였다. 채혈은 약물투여 직전 및 약물투여후 2, 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60분, 그리고 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12시간에 각각 혈액 7 ml씩을 취하였다. 이때 prednisolone과 prednisone의 가역적 상호대사가 간 및 신장 뿐만 아니라 11β -hydroxysteroid dehydrogenase가 존재하는 폐, 태반, 그리고 근육조직에서도 이루어질 수 있으므로(Roci등, 1981; Kolanowski등, 1981), 본 연구에서는 말초조직에서 prednisolone의 대사

에 따른 동정맥의 약물농도 차이를 배제하기 위해 고동맥으로 부터 전신혈을 취하였다.

혈액시료는 곧 원심분리하여 혈장을 취한 후 측정시간까지 -70°C 에 보관하였다. 또한 신장청소율(renal clearance)을 구하기 위해 매 실험시에 Foley catheter(8 F)를 실험견의 방광내에 삽입하여 투약후 12시간까지 뇨를 취하였으며, 이 시료도 측정시까지 -70°C 에 냉동 보관하였다.

2) 혈장 및 뇨중 Prednisolone 및 Prednisone 농도의 측정

혈장 및 뇨중의 prednisolone 및 prednisone의 농도는 Rose and Jusko(1979) 및 Alvenerie and Toutain(1982)의 방법을 변형하여 HPLC로 측정하였다. 이를 간단히 요약하면, 먼저 약물의 추출을 위해 30 ml 용적의 유리추출관에 1 ml의 혈장, 250 ng의 내부표준물질(internal standard; dexamethasone)을 넣고 15 ml의 methylene chloride를 추가하여 20분간 격렬하게 진탕한후 원심분리하여 유기용매층을 취하였다. 유기용매층에 다시 1 ml의 0.1 M NaOH와 증류수 1 ml를 넣고 원심분리하여 수용액층을 제거하고 다시 유기용매층에 1 g의 무수 sodium sulfate를 첨가하여 유기용매층에 녹아 있는 수분을 제거하였다. Speed vac concentrator를 이용하여 유기용매를 증발시킨후 이동상(methylene chloride : methanol=965 : 35) 200 μ l를 넣어서 다시 녹인후 50 μ l를 HPLC system(구성; Gilson 302 pump, Gilson 116 UV detector, Rheodyne injector, Shimadzu CR 601 integrator)에 주입하였다.

Prednisolone 및 prednisone의 분리는 순상 Zorbax Silica column(25cm \times 4.6 mm I.D., 5 μ m particle size)을 이용하였으며 이동상의 유속은 1.5 ml/min로 하였다. 분리된 prednisolone, prednisone 및 내부표준물질의 농도는 254nm 파장에서 UV detector로 검출하였다. 이러한 조건에서 prednisone, 내부표준물질, 및 prednisolone의 머무름시간은 각각 4.7, 6.5, 10.2분이었으며, 농도측정의 일일 변이계수는 prednisolone 및 predni-

sone 25 ng/ml 농도에서 각각 3.4 및 4.2%였으며 1000 ng/ml의 고농도에서는 각각 2.3과 3.5%이었다. 또한 이 방법으로 prednisolone 및 prednisone을 측정할수 있는 한계는 각각 5 ng/ml 및 3 ng/ml까지였다.

3) 약동학적 분석

(1) 기존의 Mammillary Moment 분석법:

Prednisolone과 prednisone의 정맥투여후 분포반감기(distributional half-life: $t_{1/2\alpha}$)는 분포기 혈장농도데이터의 로그 혈장농도(log plasma concentration)들의 최소자승법에 의한 회귀분석법으로 구한 분포속도계수(α)로부터 산출하였다: $t_{1/2\alpha} = 0.693/\alpha$. 마찬가지로 소실반감기(elimination half-life; $t_{1/2\beta}$) 혈장농도 데이터의 말단부 로그-혈장농도(log-plasma concentration)들로부터 구한 말단소실속도계수(β)로부터 산출 하였다: $t_{1/2\beta} = 0.693/\beta$. Prednisolone 및 prednisone의 총혈장청소율(Cl_T)은 다음의 관계식으로 부터 산출하였다: $Cl_T = \text{Dose}/\text{AUC}$. 또한 투여약물이 체내에 평균잔존하는 시간(mean residence time; MRT)은 $\text{MRT} = \text{AUMC}/\text{AUC}$ 의 관계식으로부터 산출하였다. 여기서 AUC는 각 투여약물의 혈장농도곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve)을 나타내며 이는 trapezoidal rule에 따라 산출하였다(Yeh and Kwan, 1978): $\text{AUC} = \text{AUC}_0^{12} + C_{12}/\beta$. 또한 AUMC는 1차 moment 곡선하면적(area under the first moment curve; 이하 AUMC)을 나타내며 측정된 혈장농도값(C)에 측정시간(t)을 곱한 값들의 적분으로 표시된다: $\text{AUMC} = \int_0^{\infty} C \cdot dt$. 항정상상태(steady-state)에서 체내분포용적(V_{dss})은 다음의 수식으로부터 구하였다: $V_{dss} = Cl_T \cdot \text{MRT}$. 또한 중심분포용적(central volume of distribution; V_c)은 투여용량을 혈장농도-시간곡선의 다형지수(poly-exponential) 수식($C_p = \sum C_i e^{-k_i t}$)으로부터 구해지는 y절편계수(intercept coefficient)의 합으로 나눔으로써 구하였다: $V_c = \text{Dose} / (C_1 + C_2)$. 투여된 prednisolone 및 prednisone의 신장청소율

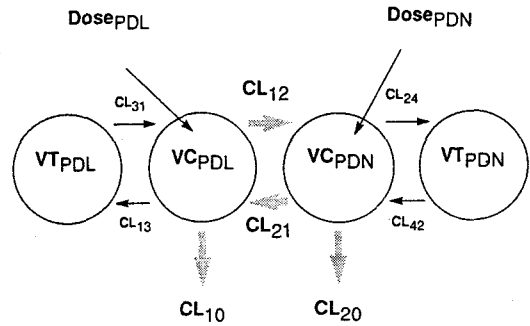


Fig. 1. Pharmacokinetic model of reversible drug metabolism of prednisolone and prednisone which have two-compartment characteristics. Abbreviations are: PDL; prednisolone, PDN; prednisone, Vc; central compartment volume, VT; tissue compartment volume, Cl_{12} and Cl_{21} ; interconvertible metabolic clearance from prednisolone to prednisone and from prednisone to prednisolone, Cl_{13} , Cl_{31} , Cl_{24} , and Cl_{42} ; intercompartmental clearance between central and tissue compartment.

(renal clearance; Cl_R)은 다음의 관계식으로 구하였다: $Cl_R = X_0^{12} / \text{AUC}_0^{12}$. 여기서 X_0^{12} 는 약물투여후 12시간까지 뇨중으로 배설된 prednisolone 혹은 prednisone의 양을 말한다.

(2) 가역적 상호대사과정을 포함하는 모델로 부터의 약동학적 분석: 가역적 상호대사의 특성을 갖고 있는 prednisolone 과 prednisone의 약동학적 분석을 위해 그림 1의 모델을 설정하였는데 이 모델은 몇가지 가정을 전제로 한다. 우선 모약물 및 대사산물이 모두 선형적 분포(linear disposition)를 하며 또한 이들의 소실 및 상호변환은 central compartment에서만 일어나며 tissue 혹은 peripheral compartment에서는 발생하지 않는다는 가정을 전제하고 있다.

이 모델에 의하면 가역적으로 상호대사되는 prednisolone과 prednisone의 소실과정은 4개의 기본적인 청소율(fundamental clearance)에 의해 설명된다. Prednisolone의 소실과정은 prednisolone에서 prednisone의 변환과정(Cl_{12})과 이를 제

외한 prednisolone의 비신장 및 신장청소율 (nonrenal and renal clearance)로 표시되는 Cl_{10} 으로 설명되며, prednisone의 소실과정은 prednisolone으로 변환되는 과정(Cl_{21})과 이를 제외한 prednisone의 총체내청소율(Cl_{20})의 합으로 표시된다. 이들 기본적 청소율들의 산출은 약동학적 모델에 따라 mass balance 관계식으로 부터 다음과 같이 유도하였다.

$$Cl_{10} = [Dose^1 \cdot AUC_2^2 - Dose^2 \cdot AUC_1^2] / H_1 \quad (1)$$

$$Cl_{20} = [Dose^2 \cdot AUC_1^1 - Dose^1 \cdot AUC_2^1] / H_1 \quad (2)$$

$$Cl_{12} = Dose^2 \cdot AUC_1^2 / H_1 \quad (3)$$

$$Cl_{21} = Dose^1 \cdot AUC_2^1 / H_1 \quad (4)$$

$$V_{ss}^1 = Dose^1 \cdot [(AUC_2^2)^2 \cdot AUMC_1^1 - AUC_1^2 \cdot AUC_2^1 \cdot AUMC_2^2] / H_2 \quad (5)$$

$$V_{ss}^2 = Dose^2 \cdot [(AUC_1^1)^2 \cdot AUMC_2^2 - AUC_2^1 \cdot AUC_1^2 \cdot AUMC_1^1] / H_2 \quad (6)$$

여기서 V_{ss}^1 및 V_{ss}^2 는 각각 prednisolone과 prednisone의 체내분포용적을 나타내며 AUC와 AUMC는 앞에서 설명된 바와 같이 area under the zero 및 first order moment concentration-time curve를 나타내는데, AUC_1^1 은 prednisolone을 투여후 prednisolone의 AUC를 AUC_1^2 는 prednisolone을 투여후 생성된 prednisone의 AUC를 나타내고 AUC_2^2 및 AUC_2^1 은 각각 prednisone 투여후의 경우를 나타낸다. 또한 상기 수식에서

$$H_1 = AUC_1^1 \cdot AUC_2^2 - AUC_2^1 \cdot AUC_1^2 \quad (7)$$

$$H_2 = (AUC_1^1)^2 \cdot (AUC_2^2)^2 - (AUC_2^1 \cdot AUC_1^2)^2 \quad (8)$$

약물이 체내에 투여된후 이들이 비가역적으로 소실되거나 가역적 상호대사물로 변환되기전까지 체내에 머무르는 약물분자들의 평균시간을 나타내는 sojourn time은 다음과 같이 산출 하였다.

$$S^1 = (V_{ss,real}^1) / (Cl_{10} + Cl_{12}) \quad (9)$$

$$S^2 = (V_{ss,real}^2) / (Cl_{20} + Cl_{21}) \quad (10)$$

여기서 S^1 및 S^2 는 각각 prednisolone과 prednisone의 sojourn time을 나타낸다. 또한 이 모델로 부터 recycled fraction(RF)을 산출할수 있는데

RF는 약물 molecule이 일단 가역적인 대사산물로 전환되었다가 이것이 다시 원래의 모약물로 다시 되돌아 오는 확률을 말하는데 이는 다음과 같이 산출 하였다.

$$RF = [(Cl_{12}) / (Cl_{10} + Cl_{12})] \cdot [(Cl_{21}) / (Cl_{20} + Cl_{21})] \quad (11)$$

가역적 상호 대사과정이 반복되므로서 그렇지 않은 약물에 비해 활성형의 prednisolone에 노출 되는 시간이 증가하게 되는 현상인 exposure enhancement(EE)는 아래 수식과 같이 산출하였다.

$$EE = 1 + (Cl_{12} \cdot Cl_{21}) / (Cl_{10} \cdot Cl_{21} + Cl_{20} \cdot Cl_{12} + Cl_{10} \cdot Cl_{20}) \quad (12)$$

또한 prednisolone을 투여후 prednisone으로 이용가능한 분획(fraction availability of prednisone from prednisolone ; RHO_1^2)과 이와 반대로 prednisone 투여후 prednisolone으로 이용 가능한 분획(RHO_2^1)은 다음과 같이 산출 하였다.

$$RHO_1^2 = Cl_{12} / (Cl_{12} + Cl_{10}) \quad (13)$$

$$RHO_2^1 = Cl_{21} / (Cl_{21} + Cl_{20}) \quad (14)$$

그리고 항정상태에서 체내에 활성형인 prednisolone이 두약물형태 중 몇 %로 존재하느냐 하는 % X_{ss}^1 값은

$$\% X_{ss}^1 = 100 \cdot [V_{ss}^1 \cdot (Cl_{20} + Cl_{10})] / [V_{ss}^1 \cdot (Cl_{20} + Cl_{21}) + V_{ss}^2 \cdot Cl_{12}] \quad (15)$$

의 관계식으로 구해지며 prednisone 투여후 항정 상태에서 가역적 대사과정에 관여하는 prednisolone 및 prednisone 형태의 총 가역적 용량(total reversible mass)의 퍼센트 (% X_{ss}^{2-1})는

$$\% X_{ss}^{2-1} = 100 \cdot [V_{ss}^2 \cdot Cl_{21}] / [V_{ss}^2 \cdot (Cl_{10} + Cl_{12}) + V_{ss}^1 \cdot Cl_{21}] \quad (16)$$

의 수식으로 구하였다.

한편 prednisolone의 가시적 청소율(Cl_{app})과 체내분포용적($V_{d,ss,app}$)은 실제청소율(Cl_{real})을 구성하는 기본적 청소율들(Cl_{10} , Cl_{12} , Cl_{20} , Cl_{21}) 및 실제 분포용적($V_{d,ss,real}$)과 다음의 관계식으로 나타낼수

있다.

$$Cl_{app} = Cl_{10} + [Cl_{20}/(Cl_{21} + Cl_{20})] \cdot Cl_{12} \quad (17)$$

$$Vd_{ss,app} = Vd_{ss,real}^1 + [Cl_{12} \cdot Cl_{21}/(Cl_{21} + Cl_{20})^2] \cdot Vd_{ss,real}^2 \quad (18)$$

연구 결과

동일한 실험견에 prednisolone sodium phosphate 및 prednisone 1 mg/kg을 각각 정맥 주입 후 시간경과에 따른 혈장농도 변화는 Fig. 2와 같았다. Prednisolone을 정맥주입후 급속하게 혈장 약물농도가 감소하는 분포기를 명백하게 보였으며 이때 분포반감기는 0.14 ± 0.04 시간이었다. Prednisolone을 정맥투여후 이의 대사산물인 prednisone이 매우 빠르게 생성되어 투여후 0.74 ± 0.39 시간에 최고농도에 도달하였고, 최고혈장농도는 31.9 ± 11.0 ng/ml 이었다. 이후 2시간부터는 대사산물인 prednisone의 혈장농도가 prednisolone의 혈장농도와 평형되게 감소하는 양상을 보였는데 전체 말단소실기에 걸쳐서 모약물인 prednisolone의 혈장농도는 대사산물인 prednisone보다 5배 정

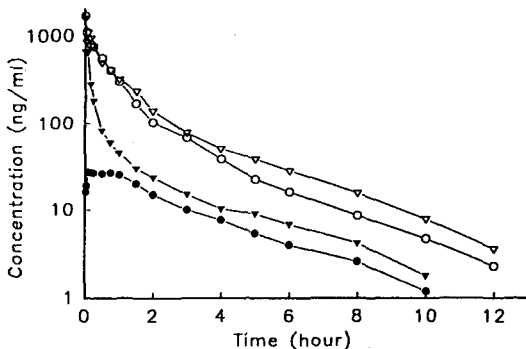


Fig. 2. Plasma prednisolone and prednisone concentrations following a 1.0 mg/kg dose of I.V. prednisolone and prednisone to Dog No. 4. Symbols are: ○ and ●; prednisolone and prednisone concentrations after prednisolone administration, ▽ and ▼; plasma prednisolone and prednisone concentrations after prednisone administration.

도 큰 것으로 나타났다.

Prednisone을 정맥주입시는 prednisolone의 경우보다 더 현저하게 분포기를 나타내었으며($t_{1/2\alpha}$: 0.12 ± 0.03 시간) prednisone은 신속하게 활성형 대사산물인 prednisolone으로 변환되어 투여후 5분 이내에 투여형태인 prednisone 농도를 초과하였으며, 말단소실기에서는 두 steroid가 평형되게 감소하는 양상을 보였다.

두 steroid의 혈장농도 데이터로 부터 기존의 mammillary moment 분석법으로 구한 가시적 약동학적 파라미터들의 평균값은 Table 1과 같다. Prednisolone의 평균 가시적 청소율(11.1 ± 2.0 ml/min/kg)은 prednisone(45.9 ± 6.4 ml/min/kg)의 24.1%에 불과하였으며 마찬가지로 체내분포용적도 prednisone(4.8 ± 2.2 L/kg)이 prednisolone의 1.32 ± 0.43 L/kg보다 3.6배 더 큰것으로 나타났다. 중심분포용적(V_c)은 prednisolone 및 prednisone이 각각 0.42 ± 0.12 L/kg 및 0.71 ± 0.19 L/kg로 V_c 값의 차이를 고려하더라도 prednisone의

Table 1. Apparent parameters of prednisolone/prednisone disposition in dogs

| Parameter | Prednisolone | Prednisone |
|---------------------|-------------------|-----------------|
| Tmax(h) | 0.18 ± 0.05 | 0.74 ± 0.39 |
| Cmax(ng/ml) | 674.5 ± 268.5 | 31.9 ± 11.0 |
| $t_{1/2\alpha}$ (h) | 0.14 ± 0.04 | 0.12 ± 0.03 |
| $t_{1/2\beta}$ (h) | 2.02 ± 0.81 | 2.39 ± 0.96 |
| Cl_T (ml/min/kg) | 11.1 ± 2.0 | 45.9 ± 6.4 |
| Cl_R (ml/min/kg) | 0.26 ± 0.11 | 0.42 ± 0.19 |
| V_c (L/kg) | 0.42 ± 0.12 | 0.71 ± 0.19 |
| Vd_{ss} (L/kg) | 1.32 ± 0.43 | 4.81 ± 2.15 |
| MRT(h) | 2.00 ± 0.61 | 1.74 ± 0.74 |

Each value indicates mean \pm S.D.

Abbreviations are: Tmax; observed time to reach peak concentration of metabolite after I.V. dose of prednisolone and prednisone, Cmax; observed peak concentration, $t_{1/2\alpha}$; distributional half-life, $t_{1/2\beta}$; terminal elimination half-life, Cl_T ; total clearance, Cl_R ; renal clearance, V_c ; central volume of distribution, Vd_{ss} ; volume of distribution at steady-state, MRT; mean residence time

경우 prednisolone보다 심부조직으로 더 잘 이동하는 것으로 나타났다. 그러나 두 steroid를 정맥 주입후 평균체내잔존시간은 prednisolone과 prednisone 각각 2.0 ± 0.61 시간 및 1.74 ± 0.74 시간으로 차이가 없는 것으로 나타났다.

상호대사과정을 포함하는 모델을 이용한 분석법에 의해 산출된 prednisolone과 prednisone의 실제 청소율은 Table 2에서와 같이 각각 15.7 ± 4.4 및 69.2 ± 17.7 ml/min/kg로 가시적 청소율에 비해 각각 41.6% 및 50.6%씩 큰것으로 나타나 가시적 청소율은 실제 청소율보다 29.4% 및 33.6%씩 적게 산출하게 됨을 보였다(Table 3). 이에 비해 prednisolone 및 prednisone의 실제 분포용적은 0.86 ± 0.30 L/kg 및 3.51 ± 2.13 L/kg로 각각 가시적 체내분포용적의 65.2% 및 73.0% 인것으

Table 2. Real parameters of prednisolone/prednisone disposition in dogs

| Parameter | Prednisolone | Prednisone |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Total clearance (ml/min/kg) | 15.7 ± 4.4 | 69.2 ± 17.7 |
| Volume of distribution at steady-state(L/kg) | 0.86 ± 0.30 | 3.51 ± 2.13 |
| Sojourn time(h) | 0.93 ± 0.26 | 0.88 ± 0.54 |

Each value indicates mean \pm S.D.

Table 3. Comparison of apparent and real parameters of prednisolone/prednisone disposition in dogs

| Parameter | Apparent | Real | P value* |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------|
| Prednisolone | | | |
| Total clearance(ml/min/kg) | 11.1 ± 2.0 | 15.7 ± 4.4 | $p < 0.05$ |
| Volume of distribution at steady-state(L/kg) | 1.32 ± 0.43 | 0.86 ± 0.30 | $p < 0.05$ |
| Mean residence time or sojourn time(h) | 2.00 ± 0.61 | 0.93 ± 0.26 | $p < 0.01$ |
| Prednisone | | | |
| Total clearance(ml/min/kg) | 45.9 ± 6.4 | 69.2 ± 17.7 | $p < 0.001$ |
| Volume of distribution at steady-state(L/kg) | 4.81 ± 2.15 | 3.51 ± 2.13 | $p < 0.001$ |
| Mean residence time or sojourn time(h) | 1.74 ± 0.74 | 0.88 ± 0.54 | $p < 0.001$ |

Each value indicates mean \pm S.D.

Statistical differences were considered significant at $p < 0.05$.

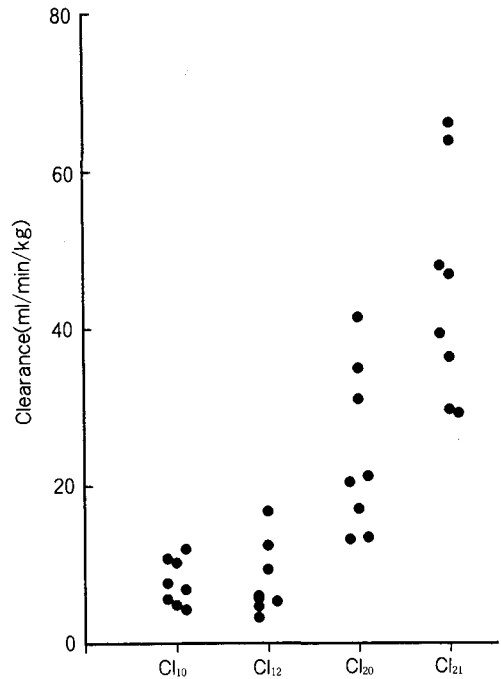


Fig. 3. Comparison of fundamental clearances of prednisolone/prednisone disposition model in dogs. Cl_{12} ; conversion clearance of prednisolone to prednisone, Cl_{10} ; clearance subtracted Cl_{12} from total body clearance of prednisolone, Cl_{21} ; conversion clearance of prednisone to prednisolone, Cl_{20} ; clearance subtracted Cl_{21} from total body clearance of prednisone.

Table 4. Pharmacokinetic parameters related to the interconversion of prednisolone/prednisone disposition in dogs

| Dog No. | Cl ₁₀ (ml/min/kg) | Cl ₁₂ (ml/min/kg) | Cl ₂₀ (ml/min/kg) | Cl ₂₁ (ml/min/kg) | RHO ₂ ¹ | RHO ₁ ² | RF | EE | %X _{ss} ¹ (%) | %X _{ss} ²⁻¹ (%) |
|---------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------|------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| 1 | 10.2 | 6.0 | 17.1 | 46.9 | 0.37 | 0.73 | 0.27 | 1.37 | 60.7 | 29.5 |
| 2 | 5.6 | 4.7 | 20.5 | 29.7 | 0.45 | 0.59 | 0.27 | 1.37 | 63.5 | 31.9 |
| 3 | 4.3 | 5.3 | 31.1 | 36.4 | 0.56 | 0.54 | 0.30 | 1.43 | 37.6 | 15.3 |
| 4 | 7.6 | 12.4 | 21.3 | 66.2 | 0.62 | 0.76 | 0.47 | 1.89 | 60.5 | 41.8 |
| 5 | 6.8 | 16.8 | 35.0 | 64.0 | 0.71 | 0.65 | 0.46 | 1.85 | 68.5 | 49.9 |
| 6 | 4.9 | 9.4 | 41.5 | 39.4 | 0.66 | 0.49 | 0.32 | 1.47 | 85.3 | 65.1 |
| 7 | 10.7 | 3.3 | 13.5 | 29.3 | 0.23 | 0.69 | 0.16 | 1.19 | 89.4 | 57.4 |
| 8 | 11.9 | 5.7 | 13.2 | 48.0 | 0.32 | 0.78 | 0.25 | 1.34 | 89.1 | 67.3 |
| Mean | 7.8 | 7.9 | 24.2 | 44.3 | 0.49 | 0.65 | 0.31 | 1.49 | 69.3 | 44.8 |
| ±S.D. | 2.7 | 4.3 | 9.8 | 13.3 | 0.16 | 0.10 | 0.10 | 0.23 | 16.7 | 17.3 |

Abbreviations are: Cl₁₂; conversion clearance of prednisolone to prednisone, Cl₁₀; clearance subtracted Cl12 from total body clearance of prednisolone, Cl₂₁; conversion clearance of prednisone to prednisolone, Cl₂₀; clearance subtracted Cl21 from total body clearance of prednisone, RHO₂¹; fraction availability of prednisone from prednisolone, RHO₁²; fraction availability of prednisolone from prednisone, RF; recycled fraction, EE; effect enhancement, %X_{ss}¹; percentage of prednisolone in the body at steady-state, %X_{ss}²⁻¹; percentage of total reversible mass existing as prednisolone and prednisone at steady-state following prednisone administration

로 나타나 두 steroid의 가시적 체내분포용적은 모두 이들의 가역적 상호대사과정에 의해 크게 영향을 받는것으로 보여진다. 또한 가시적 체내분포용적에서 뿐만 아니라 실제 분포용적에 있어서도 prednisone이 훨씬 큰것으로 나타나(Table 2) prednisolone보다 조직으로 훨씬 더 잘 이행함을 나타내었다.

투여되어진 약물이 대사되거나 배설되기전까지 실제체내에 머무르는 시간을 나타내는 sojourn time은 prednisolone 및 prednisone이 각각 0.93 ± 0.26시간 및 0.88 ± 0.54시간으로 측정된 혈장농도 값으로부터 구해진 평균체내잔존시간(MRT)의 53.5% 및 49.4%는 두 steroid의 상호변환과정에 의해 각각 prednisolone 및 prednisone의 형태로 체내에 잔존하는 시간이 연장되고 있음을 나타내는 결과였다.

Prednisolone과 prednisone의 상호변환과정을 설명하는 약동학적 파라미터인 기본적 청소율에 대한 결과는 Fig. 3과 Table 4에 각각 나타내었다. Prednisolone의 비가역적 소실과정의 청소율,

즉 prednisolone이 prednisone으로 변환되는(Cl₁₂) 과정을 제외한 대사 및 신장청소율을 나타내는 Cl₁₀은 평균 7.76 ± 2.70 ml/min/kg로 Cl₁₂의 7.94 ± 4.31와 유의한 차이는 없었다. 그러나 Fig. 3에서와 같이 각 개체간에는 이들의 기본적인 청소율 값들이 심한 차이를 보였다. Prednisone에 대한 청소율은 prednisolone의 청소율에 비해 훨씬 커서 비가역적 청소율인 Cl₂₀의 경우 24.2 ± 9.8 ml/min/kg로 Cl₁₀ 및 Cl₁₂에 비해 각 3.1배 및 3.0배 더 큰것으로 나타났다. Prednisone이 prednisolone으로 변환하는 청소율(Cl₂₁)은 44.3 ± 13.3 ml/min/kg로 가장 큰 것으로 나타나 prednisone 투여후 신속하게 혈장 prednisolone농도가 증가하는 Fig. 2의 결과를 잘 반영하였다.

두 steroid의 중심 분포용적은 차이가 없었으나 이들의 조직분포용적(V)은 현저한 차이를 보였다(Fig. 4). Prednisolone의 조직분포용적은 51 ml/kg에서 964 ml/kg의 범위(평균 444 ml/kg)로 중심분포용적(평균 419.8 ml/kg)과 큰 차이를 보이는 않았으나, prednisone은 678 ml/kg에서

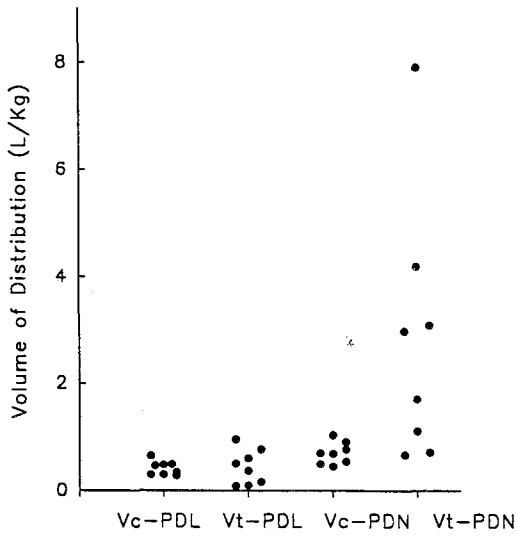


Fig. 4. Comparison of fundamental volumes of distribution of prednisolone/prednisone disposition model in dogs. Vc-PDL and Vc-PDN; central volume of distribution of prednisolone and prednisone, Vt-PDL and Vt-PDN; tissue volume of distribution of prednisolone and prednisone.

7914 ml/kg의 범위(평균 2804 ml/kg)를 나타내었으며 중심체내분포용적보다 4배 정도 큰 것으로 나타났다. 중심분포용적은 개체간에 큰 변이를 보이지 않았으나 조직분포용적은 prednisolone 및 prednisone 각각 개체간에 18.9배 및 11.6배의 큰 차이를 보였다.

Prednisolone과 prednisone의 상호변환과정에 의해 발생하는 또다른 파라메터인 RF(recycled fraction)과 EE(exposure enhancement)의 결과는 Table 4에 나타내었다. 8마리의 실험견에 투여된 prednisolone과 prednisone용량의 약 31%는 가역적 상호변환과정, 즉 metabolic recycling을 밟는 것으로 나타났다. 이러한 과정은 결과적으로 본 연구의 실험견에서 이들 steroid의 metabolic recycling이 없다고 가정할 경우에 비해 1.49 ± 0.23 배의 용량을 투여한 것과 동일한 효과를 제공하는 것으로 나타났다. Prednisolone 및 prednisone 투여후 이의 대사물로 이용가능한 분획

(RHO_2 및 RHO_2^1)은 각각 0.49 ± 0.16 및 0.65 ± 0.10 이었다(Table 4). 또한 항정상태에서 체내 존재하는 두 steroid중 prednisolone이 차지하는 양의 퍼센트를 나타내는 지표인 $\% X_{ss}^1$ 은 $69.3 \pm 16.7\%$ 로 활성형의 prednisolone형태로 더 많이 존재하고 있음을 나타내었으며 또한 prednisone의 투여후 항정상태에서 가역적 상호변환과정에 이용되는 steroid가 차지하는 퍼센트 $\% X_{ss}^{2-1}$ 은 $44.8 \pm 17.3\%$ 이었다.

고 찰

동일한 실험견에 prednisolone과 prednisone을 각각 정맥주입후 모든 실험동물에서 혈장농도-시간곡선의 말단소실기에서 prednisolone과 prednisone의 혈장농도가 평형되게 감소하는 특징을 보였으며, prednisolone과 prednisone을 교차투여시 각각의 가역적 대사산물들이 모두 생성되었는데(Fig. 2) 이는 두 steroid가 가역적으로 상호대사되고 있음을 잘 보여주는 결과였다. Prednisolone을 정맥주입후 이의 대사산물인 prednisone농도가 급격하게 증가하여 15분에 26.2 ± 8.0 ng/ml에 도달하였으며 이후 2시간까지 혈장농도의 급격한 변화는 없었다. 이러한 결과는 인체 및 가토에 prednisolone을 투여후 측정된 prednisone농도-곡선양상과 비슷한 결과로(Rocci & Jusko, 1981; Rose 등, 1981) 이는 이기간에 걸쳐서 혈장과 조직간에 prednisone농도가 위평형(pseudoequilibrium)을 이루기 때문인것으로 추정된다. 본 연구에서 구해진 prednisone의 체내분포용적은 가시적 및 실제용적은 각각 4.81 및 3.51 L/kg로 prednisolone에 비해 현저히 큰 것으로 나타났으며, 특히 중심분포용적을 뺀 조직분포용적은 prednisolone에 비해 약 6.3배나 큰 것으로 나타났다(Fig. 4). 이와같이 prednisolone 투여후 비활성형의 prednisone이 조직내에 현저하게 분포한다는 점은 Khalafallah 및 Jusko(1984)의 결과와 동일하였는데, 이들은 가토에서 prednisolone을 지속적으로 정맥주입후 항정상태에서 혈장 및 조직내 prednisone의 농도를

각각 측정하였을 때 대부분의 조직에서 혈장보다 높은 prednisone 농도를 보였으며, 특히 비장 및 신장에서 현저하게 축적되어 혈장농도에 비해 8배에서 30배 큰 것으로 보고 하였다.

Prednisone을 개에게 정맥주입 후 생성된 prednisolone의 농도-시간곡선(Fig. 2)은 prednisone보다 비교적 완만한 분포기를 보이다가 말단소실기에서 prednisone과 평형되게 감소하는 양상을 보였다. 이러한 결과는 체내투여된 prednisolone의 분포(disposition)가 그 자신의 체내분포에 의해서보다 투여되어진 형태인 prednisone의 혈장농도에 의해 주로 좌우된다는 것을 나타내며 조직으로의 이행이 비교적 크지 않음을 나타내고 있다. 실제로 본 연구에서 prednisolone의 체내분포용적은 가시적 및 실제분포용적이 각각 1.32 ± 0.43 L/kg 및 0.86 ± 0.30 L/kg인 것으로 나타났으며(Table 3) 가토에서 행해진 Khalafallah 및 Jusko(1984)의 연구결과와도 일치한다.

Prednisone에서 prednisolone으로의 청소율(Cl_{21})은 그 반대과정(Cl_{12})에 비해 5.57배나 큰 것으로 나타났다(Table 4, Fig. 3). 이 두과정은 모두 같은 내재성 steroid에 대한 공통적 효소계인 11β -hydroxysteroid dehydrogenase에 의해 대사되는데(Bush 등, 1968), 이 효소에 의해 같이 가역적으로 상호대사되는 steroid인 methylprednisolone/methylprednisone분포에 대한 가토에서의 연구에서도 methylprednisone에서 methylprednisolone으로의 변환이 약 6배 정도 큰 것으로 보고되고 있다(Ebling and Jusko, 1986). 이 효소계는 11-ketosteroid로 환원시키는 방향으로 훨씬 효과적으로 작용하지만 이와 반대과정 즉 prednisolone이 prednisone으로 변환되는 과정(Cl_{12})에도 관여하는데, 실제 이 대사과정은 체내에서 활성형의 steroid인 prednisolone의 주요한 제거방법의 하나이다. 본 연구에서도 Cl_{12} 의 평균값은 7.94 ml/min/kg로 prednisolone의 전체청소율($Cl_{10} + Cl_{12}$)의 50.61%를 차지하는 것으로 나타났다. 마찬가지로 Cl_{21} 은 prednisone의 제거에 주된 역할을 하며 prednisone 총청소율($Cl_{20} + Cl_{21}$)의 64.0%를 차지

하였다(Table 4). Steroid와 같이 상호대사과정을 가지고 있는 물질에서 산출되는 약동학적 파라미터 중 RF, EE 및 % X_{ss} 는 각각 이물질의 체내 “entrapment”, “conservation” 및 “equilibrium”의 성상을 대변하는 지표 들로(Ebling and Jusko, 1986) prednisolone 및 prednisone을 개에 정맥투여한 본 연구에서 이 steroid의 RF, EE 및 % X_{ss} 는 각각 0.31 ± 0.10 , 1.49 ± 0.23 그리고 69.3 ± 16.7 %로 각각 나타났다. 즉 투여된 용량의 31%는 가역적 상호대사과정을 통해 metabolic recycling을 밟으므로써 동일용량 투여 후 활성형의 prednisolone에 인체가 노출되는 시간이 길어지고 따라서 이로 인해 이 약물의 약리적 효과가 149%정도 증강되는 것으로 보여진다(Table 4). 그러므로 prednisolone 혹은 prednisone투여시 이들 두 steroid의 상호대사과정이 완전 차단되거나 혹은 일부 억제되었을 경우 상용량보다 149% 혹은 억제 정도에 따라 상응하는 용량을 변경 투여하여야 할 것으로 사료된다. 또한 prednisolone형태로 정맥투여할 경우 활성형 steroid인 prednisolone으로 이용가능한 분획은 65% 정도로 기대된다.

Fig. 5는 본 연구에서 산출된 기본적 파라미터들(Cl_{10} , Cl_{12} , Cl_{20} , Cl_{21} , V_{1ss} 및 V_{2ss})의 평균값을 이용하여 이들중 특정한 한 청소율의 변화시에 예측되는 가시적 청소율 및 체내분포용적의 변화를 식(17) 및 (18)의 관계식을 이용하여 simulation한 결과이다. 여기서 X축의 relative fundamental clearance는 본 연구에서 구해진 실험건에서의 특정한 한가지 청소율값을 1로 하였을 때 이를 기준으로 0에서 5배까지 변화하는 값을 나타낸다. 예측되는 prednisolone의 가시적 청소율 및 가시적 체내분포용적은 가역적 대사과정의 기본적인 청소율중 1개만 변화하여도 현저히 영향을 받게됨을 알수 있으며, 특히 가시적 청소율은 Cl_{10} 의 변화에 그리고 가시적 체내분포용적은 Cl_{12} 의 변화에 가장 큰 폭으로 영향을 받게됨을 나타내고 있다. 게다가 각각의 기본적 청소율들의 변화에 따른 가시적 약동학적 파라미터들의 변화양상도 매우 다양하여 기존의 mammillary moment 분석법

으로 구해지는 가시적 약동학적 파라미터 값들은 이들 steroid와 같이 가역적 상호대사가 이루어지는 약물의 실제 약동학적 성상을 정확하게 분석할 수 없으며, 특히 질병상태나 약물상호작용 등에 의해 이들 약물의 분포(disposition)가 변형되는 경우는 두 steroid의 약동학적 성상을 잘못 해석하는 결과를 초래할 수도 있음을 보여주는 결과이다. 효소유도후 prednisolone의 AUC가 감소할 경우, 기존의 약동학적 분석으로는 prednisolone의 총청소율 증가에 기인 하는 것으로 해석하는 것이 일반적이다. 그러나 효소유도로 Cl_{21} 과정이 증가된 경우에는 오히려 AUC가 더 커진 것으로 나타날 수 있는데, 이 경우 기존의 mamillary model에 따라 이 결과를 해석시에는 Fig. 5에서와 같이 prednisolone의 가시적 청소율이 Cl_{21} 의 증가에 따라 감소하게 되므로 효소유도에도 불구하고 청소율이 감소하는 것으로 잘못 해석할 수 있게 된다. Ebling 및 Jusko(1986)는 cortisol 및 cortisone의 청소율이 현저히 증가하는 갑상선기능항진증 환자에서 오히려 Cl_{21} 이 50%로 감소함을 보고하였으며, troleandomycin에 의해 methylprednisolone의 체내분포용적이 변형된다는 기존의 연구결과(Szefler 등, 1980)는 methylprednisolone의 혈장 혹은 조직 단백질결합의 변화 때문이라기보다 가역적 상호대사과정의 변형에 기인하였을 것으로 추정하였다.

이상의 연구결과에서와 같이 prednisolone과 prednisone의 가역적 상호대사과정을 포함하는 약동학적 분석법은 기존의 방법에 비해 체내에서 prednisolone과 prednisone의 체내동태를 보다 정확하게 규명할 수 있으며 특히 가역적 상호대사과정에 영향을 줄 수 있는 질병상태 혹은 약물상호작용으로 인한 prednisolone과 prednisone의 약동학적 성상의 변화를 보다 정확하게 설명해줄 수 있을 것으로 사료된다. 따라서 prednisolone을 포함하여 가역적 상호대사과정을 나타내는 약물의 약동학적 성상의 분석시는 이러한 모델을 통하여 분석하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

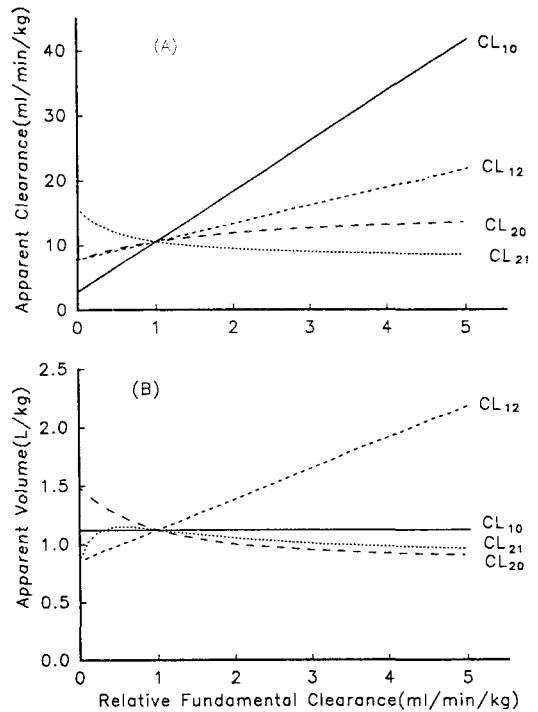


Fig. 5. Perturbation simulation for prednisolone apparent clearance(A) and apparent volume of distribution(B). Each curve represents the influence of perturbing the fundamental clearance (symbols at the right) on the apparent clearance and volume parameters, with 1.0 representing 100% of mean values obtained in 8 dogs.

결 론

가역적 상호대사과정의 특성을 갖고 있는 prednisolone과 prednisone의 약동학적 성상을 규명하고자 이과정을 포함하는 모델로부터 약동학적 분석을 시행하고 이를 기존의 mamillary moment 분석 결과와 비교 평가하였다. 본 연구를 통하여 기존의 분석법으로 얻어지는 가시적 약동학적 파라미터 들은 가역적 상호대사과정을 포함하는 약동학적 모델로부터 산출된 실제의 약동학적 파라미터와 현저한 차이를 보였으며, 이러한 결과는 prednisolone 및 prednisone 개개 약물의 약동학

적 특성이 가역적 상호변환에 의해 서로 영향을 미치고 있음을 보여주는 결과였다. 또한 가역적 상호대사의 결과로, 투여된 prednisolone 및 prednisone이 이들 투여된 형태로 체내에 머무르는 시간을 연장시키는 결과를 초래하고 이로 인해 기대되는 체내 약물의 노출 증가 및 효과의 증대가 있는 것으로 평가되며, 또한 본 연구에서는 가역적 상호대사 되는 약물들에서 약동학적 성상을 이해하기 위해 추가적으로 필요한 약동학적 특성(sojourn time, RF, EE, % X'_{ss} , RHO_1 등)을 산출하였다. 아울러 prednisolone과 prednisone 사이의 상호변환 및 이외의 소실과정의 실제 청소율을 나타내는 Cl_{10} , Cl_{12} , Cl_{20} , 및 Cl_{21} 을 각각 산출하여 이들 개개 청소율의 변화가 기존의 약동학적 분석법으로 산출되는 가시적 체내분포용적 및 가시적 청소율에 다양하게 미치는 정도를 분석함으로써 이들 약물의 가역적 상호대사에 변화를 초래할 수 있는 질병상태 혹은 약물상호작용의 경우에도 보다 정확하게 약동학적 성상의 변화를 분석할 수 있음을 제시하였다. 이상과 같이 가역적 상호대사의 특성을 가지고 있는 prednisolone과 prednisone의 체내 동태를 보다 정확하게 이해하기 위해서는 가역적 상호대사과정을 포함하는 약동학적 모델을 이용하여 분석하는 것이 바람직 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Alvenerie M and Toutain PL: *Simultaneous determination of corticosterone, hydrocortisone, and dexamethasone in dog plasma using high performance liquid chromatography. J Pharm Sci* 71: 816-818, 1982
- Ebling WF and Jusko WJ: *The determination of essential clearance, volume, and residence time parameters of recirculating metabolic systems: The reversible metabolism of methylprednisolone and methylprednisone in rabbits. J Pharmacokinet Biopharm* 14: 557-599, 1986
- Ebling F, Szeffler SJ and Jusko WJ: *Methylprednisolone disposition in rabbits: Analysis, prodrug conversion, reversible metabolism, and comparison with man. Drug Metab Dispos* 13: 296-304, 1985
- Fauci AS, Dale DC and Balow JE: *Glucocorticoid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. Ann Intern Med* 84: 304-315, 1976
- Hwang S, Kwan KC and Albert KS: *A linear model of reversible metabolism and its application to bioavailability assessment. J Pharmacokinet Biopharm* 9: 693-709, 1981
- Kehrl JH and Fauci AS: *The Clinical use of steroids. Ann allergy* 50: 2-8, 1983
- Khalafallah N and Jusko WJ: *Tissue distribution of prednisolone in the rabbit. J Pharmacol Exp Ther* 30: 323-329, 1986
- LaForce CF, Szeffler SJ, Miller MF, Ebling WF and Brenner M: *Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of erythromycin therapy. J Allergy Clin Immunol* 72: 34-39, 1983
- Meikle AW, Weed JA and Tayler FH: *Kinetics and interconversion of prednisolone and prednisone studied with new radioimmunoassays. J Clin Endocrinol Metab* 41: 717-721, 1975
- Milsap RL, Plaisance KI and Jusko WJ: *Prednisolone disposition in obese man. Clin Pharmacol Ther* 36: 824-831, 1984
- Nichols AI, D'Ambrosio R, Pyszczynski N and Jusko WJ: *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone in obese rats. J Pharmacol Exp Ther* 250: 963-970, 1989
- Pepe GJ, Ehrenkrantz RA and Townsley JD: *The metabolic clearance rates and interconversion of cortisol and cortisone in pregnant and nonpregnant baboons. Endocrinol* 97: 597-601, 1976
- Pickup ME: *Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. Clin pharmacokinet* 4: 111-128, 1979
- Rocci ML, Szeffler SJ, Acara MA and Jusko WJ: *Prednisone metabolism and excretion in the*

- isolated perfused rat kidney. Drug Metab Dispos* 9: 177-182, 1981
- Rose JQ and Jusko WJ: *Corticosteroid analysis in biological fluids by high performance liquid chromatography. J Chromatogr* 162: 273-280, 1979
- Rose JQ, Yurchak AM and Jusko WJ: *Dose dependent pharmacokinetics of prednisolone and prednisone in man. J Pharmacokinet Biopharm* 9: 389-417, 1981
- Szefler SJ, Rose JQ, Ellis EG, Spector SL, Green AW and Jusko WJ: *The effect of toleandomycin on methylprednisolone elimination. J Allergy Clin Immunol* 66: 447-451, 1980
- Wagner JG, Disanto AR, Gillespie WR and Albert KS: *Reversible metabolism and pharmacokinetics: Application to prednisone and prednisolone. Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 32: 387-405, 1981
- Yeh KC and Kwan KC: *A comparison of numerical integrating algorithm by trapezoidal, lagrange, and spline approximations. J Pharmacokinet Biopharm* 6: 79-95, 1978
-