

## 토끼에서 체내담즙이 아세부톨롤의 생체이용률 및 체내동태에 미치는 영향

최 준 식\*

조선대학교 약학대학

(Received October 8, 2001; Revised November 21, 2001)

### Effect of Bile juice on the Bioavailability and Pharmacokinetics of Acebutolol in Rabbits

Jun Shik Choi\*

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

**Abstract** — Although acebutolol (ABT) is almost completely absorbed in the gastrointestinal (GI) tract, oral bioavailability of the drug is low due to extensive first-pass metabolism in the GI tract and liver. In the present study, bioavailability and pharmacokinetics of ABT was studied in bile duct-bypassed rabbits after oral administration. For ABT, the time to reach the plasma peak ( $T_{max}$ ) and mean resident time (MRT) were increased by the treatment. For diacetolol (DAT), a metabolite of ABT, area under the plasma concentration-time curve (AUC),  $T_{max}$  and plasma half-life were increased by the treatment. These results indicate that oral bioavailability of ABT is associated with the enterohepatic recycling of bile juice components.

**Keywords** □ Acebutolol, diacetolol, bioavailability, bypass of bile duct

Acebutolol(ABT)은 비교적 심장에 선택적으로 작용하는  $\beta_1$ -adrenoreceptor 차단제로서 고혈압치료에 빈용되고 있는 약물이다.<sup>1-6)</sup> 아세부톨롤은 경구 투여시 위장에서 흡수가 잘 이루어져 전신에 분포되며, 위장 및 간장에서 초회통과 효과를 받아 생체 이용률이 감소된다.<sup>7-9)</sup> ABT은 주로 간장에서 acetylation되어 diacetolol(DAT)로 대사되며, DAT는 원약물과 약리효과가 비슷하며, 소실반감기는 더 길다.<sup>10-14)</sup> 건강인에서 ABT와 DAT는 30%, 50%의 비율로 배설되며, 담즙으로 배설되어 장간순환을 하며 변으로 각각 50%의 비율로 배설된다.<sup>15-19)</sup> 담즙은 유화 작용으로 약물에 따라 흡수촉진 또는 억제 할 수도 있으며, 약물의 장관 통과시간에 영향을 주어 흡수를 촉진 또는 억제 할 수도 있으며, 장간순환에 영향을 주어 재흡수를 촉진 또는 억제시킬 수도 있다. 간장장애, 담관폐쇄와 담낭절제시 담즙의 결핍이 초래 될 수 있어 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 담즙분비장애 환자에서는 약물의 투여용량 및 투여간격등을 환자 개개인에 맞게 조절하는 것이 바람직하다. 그

러나 신장장애시<sup>20-24)</sup>와 간장장애시<sup>25-27)</sup>에 대한 보고는 있으나 생체내에서 담즙분비장애에 대한 보고는 거의 없다. 저자는 담관폐쇄 또는 담낭절제수술로 인한 담즙결핍시 아세부톨롤의 생체이용률에 미치는 담즙의 영향을 검토하기 위해서 담관에 폴리 에틸렌관을 삽입하였다. 장관에서 담즙의 영향을 배제하기 위해서 체외로 담즙을 배출(bypass of bile duct)시킨 가토군, 정상(control)가토군과 정맥(iv)투여군에서 아세부톨롤과 그 대사체인, 디아세톨롤의 혈장농도곡선하면적, 최고혈중농도, 반감기와 생체 이용률 등 약물동태변수를 비교검토 하여 임상에서 안전하고 효율적인 투여계획을 위한 기초 자료로 활용하고자 한다.

#### 실험방법

##### 시료, 시약 및 기기

Acebutolol과 HPLC 분석시 내부표준물질로 사용한 triamterene 은 Sigma(St. Louis, MO) 제품을 사용하였다. Folic acid와  $H_3PO_4$ 과 NaOH는 Junsei제품(Kyoto, Japan)을,  $KH_2PO_4$ 는 Shinyo Pure Chemicals. Co.(Osaka, Japan)을, 그리고 Ether와 acetonitrile은 Merck(Darmstadt, Germany) 제품을 사용하였다.

HPLC System은 Waters Co.(Milford, MA, USA)의 Waters

\*본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 062-230-6365 (팩스) 062-230-5414  
(E-mail) jsachoi@mail.chosun.ac.kr

1515 isocratic HPLC pump, Waters 717 plus Autosampler, Waters 2487 Dual  $\lambda$  Absorbance Detector, Symmetry C18 column을 사용하였고, syringe pump는 Sage Instruments (Boston, MA)의 Model 341B를, vortex mixer는 Scientific Industries(Bohemia, N.Y.) 그리고 centrifuge는 Abbot(TM, U.S.A) 기기를 사용하였다.

### 실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 New Zealand White계 수컷 토끼를 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄, 4 ml/kg을 피하주사하여 마취시켜 고정대에 고정시켜 경구투여한 대조군(control), 복부우측부위를 절단하여 총담관에 폴리에틸렌관을 삽입하여 담즙을 체외로 배출시킨 (bypass of bile duct)군과 정맥투여(iv)군으로 하였다. 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.

### 약물투여 및 시료채취

ABT를 증류수에 용해시켜 15 mg/5 ml/kg를 경구투여 하였으며, 정맥투여는 생리식염수에 용해시켜 5 mg/3 ml/kg를 귀정맥에 투여하였다. 혈액은 15, 30분, 1, 2, 4, 6, 9, 12 및 24 시간에 대퇴동맥 으로부터 1.5 ml를 채혈하여 5,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 혈장 0.5 ml를 취해 분석시까지 냉동 보관하였다.

### ABT 및 DAT의 HPLC 분석

혈장중 ABT 및 DAT 분석은 Upton 등<sup>28)</sup>의 방법을 수정하여 측정하였다. 채취한 혈장에 내부표준물질인 triamterene 0.1 ml와 1M NaOH 0.2 ml를 넣고 2초간 vortex하였다. Ether 4 ml를 가하고 rotation으로 15분 동안 추출하였다. 이 혼합액을 5,000 rpm에서 5분간 원심분리한 다음 유기용매층 3.5 ml를 다른 시험관으로 옮기고 질소기류하 증발건고시켰다. 0.05% 인산 0.2 ml를 넣고 vortex mixer로 1.5분간 용해시킨 후 500  $\mu$ l tube로 옮겨 3분간 5000rpm에서 원심분리시켰다. 원심분리시킨 후 50  $\mu$ l를 주입하였다. 검량선은 ABT와 DAT 각각 20, 50, 100, 200 ng/ml 해당량을 각 시험관에 50  $\mu$ l씩 넣어 질소기류하에서 증발시킨 후, 정상 가토에서 채취한 혈장 0.5 ml를 가하여 vortex mixer로 2분 동안 녹인 후 위의 정량방법과 동일한 방법으로 정량하여 검량선을 작성하였다.

HPLC 조건은 칼럼은 symmetry C<sub>18</sub> column을, 이동상은 acetonitril : water : 0.1M Phosphate Buffer(pH=4)(22 : 68 : 10 v/v/v) 비율로 섞고 degas한 후 사용하였으며, 유속은 1.0 ml/min으로 UV 흡광도 243 nm에서 측정하였다. 혈장 중 ABT, DAT

및 내부표준물질의 분리가 양호하였다.

### 약물동태학 분석

ABT 및 DAT의 약물동태학 해석은 noncompartmental pharmacokinetic analysis으로 Lagrange방법을 사용한 LAGRANE computer program을 이용하였다. 무한대까지의 혈중농도곡선하 면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 trapezoidal rule에 의한 오차를 줄이기위해 LAGRANE방법에 의해 산출하였다. 최고혈중농도( $C_{max}$ )와 최고혈중농도 도달시간( $T_{max}$ )은 실험동물 각 개체의 실제 측정치에서 구했으며 소실속도정수는 배설상의 혈중농도의 regression분석에 의해 산출하였으며, 소실반감기( $t_{1/2}$ )는  $0.693/K_{el}$ 식으로로부터 산출하였다. 절대적 생체이용률은 정맥투여로부터 대조군과 담즙체외배출군의 값으로부터 구했으며, 상대적 생체이용률은 담즙체외배출군의 AUC에 대한 경구투여 AUC의 백분율로 구했다.

### 통계처리

각 약물동태학적 파라메타의 유의성 검정은 unpaired Student's t-test로 적용하여 정상상태와 비교해 p 값이 0.05 보다 적을 때 유의성 있는 것으로 컴퓨터로 처리하였다. 모든 data는 평균값  $\pm$  표준편차(S.D.)로 나타내었다.

## 실험 결과 및 고찰

### ABT의 생체이용률과 동태학적 파라메타

가토에서 ABT의 평균혈장농도는 Fig. 1과 같이 담즙을 체외로 배출시킴에 의해 다소 증가되는 경향을 보였다. 체외로 담즙을 배출시킨 가토에서의 ABT의 약물동태학 파라메타는 Table I과 같았다. 즉 혈장농도곡선하면적(AUC ng/ml  $\cdot$  hr)은 6,937로부터 8,466로 증가되었으나 유의성은 없었다. 절대적 생체이

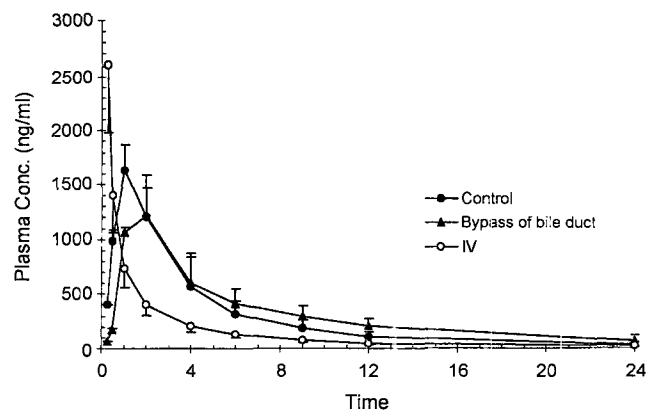


Fig. 1 - Plasma concentration-time profiles of acebutolol after oral administration to bile duct-bypassed rabbits and iv administration Bars represent Mean  $\pm$  S.D. (n=6).

Table I - Pharmacokinetic parameters of acebutolol after oral administration to bile duct-bypassed rabbits and IV administration

Parameter	control	bypass bile duct	IV
AUC (ng/ml · hr)	6937 ± 1597	8466 ± 1831	3927 ± 898
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1636 ± 377	1212 ± 259	-
T <sub>max</sub> (hr)	1.0 ± 0.24	2.0 ± 0.41*	-
MRT (hr)	6.2 ± 1.50	9.5 ± 2.12*	4.6 ± 1.13
K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.12 ± 0.03	0.10 ± 0.03	0.11 ± 0.02
t <sub>1/2</sub> (hr)	5.9 ± 1.51	7.3 ± 1.76	6.3 ± 1.48
A.B (%)	58.9	71.8	100
R.B (%)	100	122	-

Mean ± S.D (n=6), \*p<0.05, C<sub>max</sub>, peak concentration; T<sub>max</sub>, time of peak concentration; t<sub>1/2</sub>, half-life; AUC, area under the plasma concentration-time curve; R.B., relative bioavailability(%) compared to control; MRT, mean resident time; A.B., absolute bioavailability(%).

용률은 58.9로부터 71.8%로 증가하였고, 상대적 생체이용률은 122%로 1.22배 증가하였다. 최고 혈중농도(C<sub>max</sub> ng/ml)는 1,636에서 1,212로 감소되는 경향을 보였으나 유의성은 없었고, 최고 혈중농도 도달시간(T<sub>max</sub>)은 대조군에서 1.0에서 2.0 hr으로 유의성(p<0.05)있게 연장되었다. 평균혈장중체류시간(MRT)은 6.2에서 9.5 hr으로 유의성(p<0.05)있게 증가하였고, 소실반감기(t<sub>1/2</sub>)는 5.9에서 7.3 hr으로 연장되었으나 유의성은 없었다.

**DAT의 생체이용률과 동태학적 파라메타**

ABT의 주 대사체인 diacetolol(DAT)의 평균 혈장중 농도 주이는 Fig. 2와 같았고, 약물동태학 파라메타는 Table II와 같았다. AUC는 3,945에서 6,429 ng/ml · hr로 유의성(p<0.05)있게 증가하였다. 절대적 생체이용률은 39.5에서 64.3%로 대조군에 높아졌으며, 상대적 생체이용률은 1.6배 증가되었다. 최고 혈중농도(C<sub>max</sub>)는 135에서 153 ng/ml로 증가되는 경향을 보였다. 최고 혈중농도 도달시간(T<sub>max</sub>)은 2.0에서 6.0 hr으로 유의성(p<0.01)있게 연장되었다. 평균체류시간 (MRT)은 34에서 45

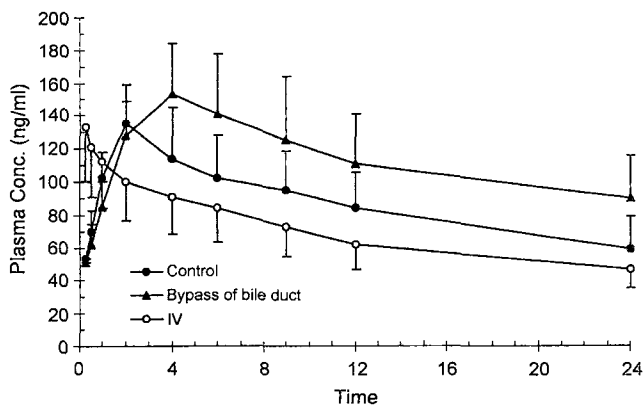


Fig. 2 - Plasma concentration-time profiles of diacetolol after oral administration to bile duct-bypassed rabbits and iv administration Bars represent Mean ± S.D. n=6).

Table II - Pharmacokinetic parameters of diacetolol after oral administration to bile duct-bypassed rabbits and IV administration

Parameter	control	bypass bile duct	IV
AUC (ng/ml · hr)	3945 ± 909	6429 ± 1385*	3333 ± 733
C <sub>max</sub> (ng/ml)	135 ± 34.6	153 ± 43.8	-
T <sub>max</sub> (hr)	2.0 ± 0.45	6.0 ± 1.62**	-
MRT (hr)	34 ± 7.26	45 ± 9.24*	35 ± 8.25
K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.031 ± 0.009	0.023 ± 0.006	0.029 ± 0.007
t <sub>1/2</sub> (hr)	22.5 ± 5.46	29.1 ± 6.24*	23.3 ± 5.49
Ratio (%)	100	163	-

Mean ± S.D (n=6), \*p<0.05, \*\*p<0.01, C<sub>max</sub>, peak concentration; t<sub>max</sub>, time of peak concentration; t<sub>1/2</sub>, half-life; AUC, area under the plasma concentration-time curve; Ratio., AUC ratio(%) compared to control; MRT, mean resident time

hr로 유의성(p<0.05)있게 증가하였다. 소실반감기(t<sub>1/2</sub>)는 22.5에서 29.1 hr으로 유의성(p<0.05)있게 연장되었다. 담즙체외배출군에서 활성대사체인 DAT의 AUC가 유의성있게 증가한 사실로부터, 대조군 가토에서는 담즙이 ABT의 흡수 또는 장간순환을 억제하는 것이 아닌가 생각할 수 있다. 한편 담즙체외배출군에서 ABT의 AUC는 증가하지 않았음에도 불구하고 DAT의 AUC가 증가하였는데 이는 담즙의 장간순환이 차단되어 간중의 담즙성분이 고갈된 탓으로 DAT의 담즙배설이 감소한 것을 의미할 가능성이 있다. DAT의 MRT와 t<sub>1/2</sub>이 길어진 사실은 이 추론을 뒷받침한다. 요컨대 담즙은 ABT의 소장흡수를 억제하는 작용을 하는 한편 간에서의 담즙으로의 배설을 촉진하는 작용을 나타내는 것 같다. 따라서 담즙생성이 저해된 환자에게 ABT를 투여할 경우, 약효가 증강될 가능성이 있으므로 투약시 유의하여야 할 것으로 생각되었다.

**결 론**

체내담즙이 아세부톨롤과 그대사체인 디아세토톨롤의 생체이용률 및 약물동태에 미치는 영향은 다음과 같다.

1. ABT 및 그 대사체인 DAT의 혈장농도곡선하면적(AUC)은 대조군에서 6937±1597 ng/ml · hr과 3945±909 ng/ml · hr 이었으며 담즙체외배출군에서 8466±1831 ng/ml · hr 과 6429±1385 ng/ml · hr 로서 증가되었으나 DAT에서만 유의성(p<0.05)있게 증가되었다. ABT의 절대적 생체이용률은 대조군에서 58.9%이며 담즙체외배출군에서 71.8%로 대조군에 비해서 높았으며, 상대적 생체이용률은 담즙체외배출군에서 122%로 증가되었다.

2. ABT 및 DAT의 최고혈중농도 도달시간(T<sub>max</sub>)는 대조군에서 1.0±0.24 hr, 2.0±0.45 hr 이었으며 담즙체외배출군에서 2.0±0.41 hr과 6.0±1.62 hr로 유의성(p<0.05, p<0.01)있게 연장되었다.

3. ABT 및 DAT의 평균체류시간(MRT)는 대조군에서  $6.2 \pm 1.50$  hr과  $34 \pm 7.26$  hr 이었으며 담즙체외배출군에서  $9.5 \pm 2.12$  hr과  $45 \pm 9.24$  hr으로 대조군에 비해서 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다.

4. ABT 및 DAT의 소실반감기( $t_{1/2}$ )는 연장되었으나 DAT에서 단  $22.5 \pm 5.46$  hr에서  $29.1 \pm 6.24$  hr으로 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다.

이상의 결과로부터 담즙생성 장애환자에서 아세부토롤을 투여할 경우 아세부토롤과 그활성대사체인 디아세토롤의 약효가 증가될 가능성이 있으므로 투약시 유의하여야 할 것으로 사료된다.

## 문헌

- 1) Basil, B., Jordan, R., Loveless, A. H. and Maxwell, D. R. :  $\beta$ -adrenoceptor blocking properties and cardioselectivity of M & B 17,803 A. *J. Pharmacol.*, **48**, 198 (1973).
- 2) Briant, R. H., Dollery, C. T., Fenyvesi, T. and George, C. F. : Assessment of selective  $\beta$ -adrenoceptor blockade in man. *Br. J. Pharmacol.*, **49**, 106 (1973).
- 3) Alhenz-gelas, F., Plouin, P. F., Ducrocq, M. B., Corvol, P. and Menard, J. : Comparison of the antihypertensive and hormonal effects of a cardioselective beta-blocker acebutolol and diuretics in essential hypertension. *Am. J. Med.*, **64**, 1005 (1978).
- 4) Martin, M. A., Phillips, C. A. and Smith, A. J. : Acebutolol in hypertension—a double-blind trial against placebo. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **6**, 351 (1978).
- 5) Baker, P. G. and Goulton, J. A. : Multicentre study of a once daily dosage of acebutolol in the treatment of hypertension in general practice. *J. Int. Med. Res.*, **7**, 201 (1979).
- 6) Begg, E., Munn, S. R. and Bailey, R. R. : Acebutolol in the treatment of patients with hypertension and renal functional impairment. *N. Z. Med. J.*, **89**, 293 (1979).
- 7) Meffin, P. J., Winkle, R. A., Peters, F. A. and Harrison, D. C. : Acebutolol disposition after intravenous administration. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 557 (1977).
- 8) Roux, A., Flouvat, B., Chau, N. P., Letac, B. and Lucsko, B. : Pharmacokinetics of acebutolol after intravenous bolus administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **9**, 215 (1980).
- 9) McLean, A. J., McNamara, R. J., du Souich, P., Gibaldi M. and Lalka, D. : Food, splanchnic blood flow, and bioavailability of drugs subject to first-pass-metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **24**, 5 (1978).
- 10) Meffin, P. J., Harapat, S. R., Yee, Y. G. and Harrison, D. C. : High-pressure liquid chromatographic analysis of drugs in biological fluids. V. analysis of acebutolol and its major metabolite. *J. Chromatogr.*, **138**, 183 (1977).
- 11) Kaye, C. M., Kumana, C. R., Leighton, M., Hamer, J. and Turner, P. : Observations on the pharmacokinetics of acebutolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **19**, 416 (1976).
- 12) Basil, J. and Jordan, R. : Pharmacological properties of diacetolol (M&B 16,942), a major metabolite of acebutolol. *Eur. J. Pharmacol.*, **80**, 47 (1982).
- 13) Roux, A., Flouvat, B., Chau, N. P., Letac, B. and Lucsko, M. : Pharmacokinetics of acebutolol after intravenous bolus administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **9**, 215 (1980).
- 14) Flouvat, B., Roux, A., Chau, N. P. : Pharmacokinetics and bioavailability of diacetolol, the main metabolite of acebutolol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 276 (1981).
- 15) Collins, R. F. and George, C. F. : Studies on the disposition and fate of [ $^{14}$ C]-acebutolol in man and dog. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **3**, 346 (1976).
- 16) George, C. F. and Gruchy, B. S. : Elimination of drugs by active intestinal transport. *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 643 (1979).
- 17) Kaye, C. M. : The biliary excretion of acebutolol in man. *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 449 (1976).
- 18) Gulaid, A. A., James, I. M. and Kaye, C. M. : 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 (1981).
- 19) Gabriel, R., Kaye, C. M. and Sankey, M. G. : Preliminary observations on the excretion of acebutolol and its acetyl metabolite in the urine and feces of man. *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 386 (1981).
- 20) Kaye, C. M., Kumana, C. R., Leighton, M., Hamer, J. and Turner, P. : Observations on the pharmacokinetics of acebutolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **19**, 416 (1976).
- 21) Kirch, W., Kohler, H., Berggren, G. and Braun, W. : The influence of renal function on plasma levels and urinary excretion of acebutolol and its main N-acetyl metabolite. *Clin. Nephrol.*, **18**, 88 (1982).
- 22) Munn, S., Bailey, R. R., Begg, E., Ebert, R. and Ferry, D. G. : Plasma and urine concentrations of acebutolol and its acetyl metabolite in patients with renal functional impairment. *N. Z. Med. J.*, **91**, 289 (1980).
- 23) Roux, A., Aubert, P., Guedon, J. and Flouvat, B. : Pharmacokinetics of acebutolol in patients with all grades of renal failure. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **17**, 339 (1980).
- 24) Smith, R. S., Warren, D. J., Renwick, A. G. and George, C. F. : Acebutolol pharmacokinetics in renal failure. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **16**, 253 (1983).
- 25) Borchard, U. : Pharmacokinetics of beta-adrenoreceptor blocking agents : Clinical significance of hepatic and renal clearance. *Clin. Physiol. Biochem.*, **8**, 28 (1990).
- 26) Lejeune, P. and Harvengt, C. : Kinetics of single dose combination

- of nifedipine and acebutolol in patients with chronic liver disease. *Inter. J. of Clin. Pharmacol. Therapy and toxicology*, **26**, 513 (1988).
- 27) Zaman, R., Jack, D. B. and Keudall, M. J. : Lack of effect of liver disease on the pharmacokinetics of acebutolol and diacetolol. *Biopharmacokinetica & drug disposition*, **6**, 131 (1985).
- 28) Buskin, J. N., Upton, R. A., Jones, R. M. and Williams, R. L. : High-performance liquid chromatography assay of acebutolol and two of its metabolites in plasma and urine. *J. Chromatogr.*, **230**, 438 (1982).