

흰쥐에서 글리피지드가 로살탄의 약물동태에 미치는 영향

유진욱 · 최진석 · 최준식[#]

조선대학교 약학대학

(Received April 28, 2011; Revised May 25, 2011; Accepted June 1, 2011)

Effects of Glipizide on the Pharmacokinetics of Losartan after Oral and Intravenous Administration in Rats

Jin Wook Yoo, Jin Seok Choi and Jun Shik Choi[#]

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

Abstract - The present study was to investigate the effect of glipizide on the pharmacokinetics of losartan in rats. Losartan was administered intravenously (3 mg/kg) and orally (9 mg/kg) in the presence and absence of glipizide (0.3 and 1 mg/kg) to rats. The pharmacokinetic parameters of losartan were significantly altered by the presence of glipizide compared with the control group (given losartan alone). Presence of glipizide significantly ($p < 0.05$, 0.3 mg/kg) increased the area under the plasma concentration-time curve (AUC) of losartan by 48.2% and peak plasma concentration (C_{max}) of losartan by 47.4%. Consequently, the absolute bioavailability (AB%) of losartan in the presence of glipizide was 38%, which was enhanced significantly ($p < 0.05$) compared to that in the oral control group (25%). The relative bioavailability (RB%) of losartan increased by 1.18- to 1.48-fold in the presence of glipizide. However, there was no significant change in the peak plasma concentration (T_{max}) and terminal half-life ($T_{1/2}$) of losartan in the presence of glipizide. In contrast, glipizide did not affect the pharmacokinetics of intravenous losartan. In conclusion, the presence of glipizide significantly enhanced the oral bioavailability of losartan, implying that glipizide might be mainly to inhibit the cytochrome P450 (CYP) 2C9-mediated metabolism, resulting in reducing gastrointestinal and/or hepatic first-pass metabolism of losartan rather than in reducing P-glycoprotein-mediated efflux and renal elimination of losartan. Concurrent use of glipizide with losartan should require close monitoring for potential drug interactions.

Keywords □ losartan, bioavailability, glipizide, pharmacokinetics, CYP2C9, P-gp, rat

로살탄은 고혈압치료제로서 안지오텐신 II 수용체(angiotensin II receptor)를 억제하는 항고혈압 약물이다.¹⁻³⁾ 경구투여 된 로살탄은 AT 수용체에서 지속적이고 선택적으로 작용한다고 보고되었다. 로살탄은 거의 완전히 흡수되며 활성대사체인 EXP-3174(1%)로 대사된다. 로살탄을 경구투여 후 투여량의 5% 정도가 미변화체로 소변으로 배설되며 약 10% 정도는 활성대사체인 EXP-3174로 배설된다.^{4,5)} Andrea 등에 의하면 로살탄은 cytochrom P450(CYPs)와 P-당단백질의 기질이라고 보고되었다.⁶⁾ *In vitro*⁷⁻⁹⁾와 *in vivo*¹⁰⁻¹²⁾ 실험에서 로살탄은 CYPs에 의해 초회 통과효과를 받아 대사 된다고 보고되었다.

P-당단백질은 소장 내에 CYPs와 공존하고 있어 약물의 흡수

와 대사에 상호협력적으로 작용하여 P-당단백질과 CYPs의 기질 약물의 생체이용률이 크게 영향을 미친다고 보고 되었다.¹³⁻¹⁷⁾ P-당단백질은 소장에서 CYPs와 함께 세포의 점막에 함께 존재한다.¹⁸⁾ P-당단백질은 그의 기질을 소장상피세포에서 장관 내로 유출시키는 단백질로서 기질 약물들이 장관에서 세포 내 재순환 하게 되며 CYPs와의 접촉기회를 증가하여 CYPs에 의한 대사를 촉진하여 흡수를 감소한다고 보고되었다.¹⁹⁻²²⁾ P-당단백질로 인해 항암약물을 포함한 많은 종류의 화합물(기질)들이 소장에서 유출되어 생체이용률이 감소 된다고 보고하였다.²³⁾

글리피지드는 2형 당뇨병에 효과가 있는 설포닐우레아 항당뇨병제이고, 최고 24시간 지속된다. 일반적으로 초기 투여량은 매일 아침식사 약 30분 전에 단일 투여량으로 3~5 mg이 투여된다.²⁴⁾

글리피지드는 복용 후 1~3 h 후 쉽게 위장관으로부터 흡수되어 최고혈중농도에 도달된다. 글리피지드는 광범위하게 혈장 단백질과 관련되어 있으며 반감기는 약 2~4 h이다.^{25,26)} 글리피지

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 062-230-6365 (팩스) 062-222-5414
(E-mail) jsachoi@chosun.ac.kr

드는 주로 간에서 대사하고 비활성적 대사의 산물은 소변으로 주로 배설되었다.²⁷⁾

또한 글리피지드가 사이토크롬 P450(CYP)2C9 활성과 P-당단백질 활성에 미치는 영향을 검토하기위해서 CYP2C9 억제 효과 평가 및 rhodamine-123 축적정도 평가방법으로 실험하였다.

경구 투여할 때 로살탄의 생체이용률은 주로 초회통과효과에 관여하는 CYPs와 소장관막에서 흡수를 억제(유출)하는 P-당단백질에 의해서 영향을 받는다. 그러므로 CYP2C9 저해제인 글리피지드와 로살탄을 당뇨병의 합병증인 고혈압치료를 위해서 병용 경구투여 하였을 때 로살탄의 생체이용률에 영향을 줄 것으로 사료되어 흰쥐에 글리피지드를 로살탄과 병용투여시 로살탄의 생체이용률과 약물동태 파라미터에 미치는 영향을 연구검토 하였다.

실험방법

시료, 시약 및 기기

로살탄 및 L-158,809(internal standard)는 Merck사(New Jersey, USA)에서 구입하였다. 글리피지드 Sigma-Aldrich사(St. Louis, MO, USA), 그리고 메탄올, 아세토니트릴은 Merck (Darmstadt, Germany)사의 HPLC 등급을 사용하였다. 생리식염수(0.9% NaCl 주사용)는 중외제약사(Seoul, Korea)에서 구입하여 사용하였다.

HPLC 기기는 Shimadzu(Kyoto, Japan)사의 액체크로마토그래피펌프(LC-10AD), autoinjector(SIL-10A), UV-Vis detector(SPD-10A), Communications Bus Module(CBM-10A)를 사용하였고, HPLC 컬럼 온도조절기는 Phenomenex사(CA, USA), Kromasil KR 100-5C₈ column(5 μm, 4.6×150 mm)은 Waters사(Milford, MA, USA)의 제품을 사용하였다. Vortex mixer는 Scientific Industries(Bohemia, NY, USA)사, 그리고 원심분리기는 Hitachi (Tokyo, Japan)사, 그리고 초음파세척기는 Branson Ultrasonic (Danbury, CT, USA)사의 기기를 사용하였다.

실험동물 및 전처리

일정한 조건하에서 사육한 체중 280~300 g인 Sprague-Dawley 계 웅성 흰쥐를 한 군당 각각 6마리씩 사용하였으며, 대조군은 로살탄을 경구(9 mg/kg) 및 정맥(3 mg/kg)투여 하였으며 동시투여 군은 글리피지드(0.1 및 0.3 mg/kg)을 각각 경구투여 한 30분 뒤 로살탄을 경구(9 mg/kg) 및 정맥(3 mg/kg)투여하였다. 물을 자유로이 공급하였으며 24시간 동안 절식시킨 후, 에테르로 마취시키고 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관(Clay adams, Parsippany, NJ, USA)을 삽입하여 혈액을 채취하였으며, 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 헤파린(50 IU/ml)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량만큼의 생리식염수를 피하주사로 보충해 주었다. 동물 연구 계획은 조선대학교 동물관리위원회에 의해 승

인을 받았다(Ap. No 201098).

약물투여 및 혈액 채취

대조군은 로살탄 9 mg/kg을 증류수에 용해시켜 0.3 ml/rat 경구투여 하였다. 정맥투여는 로살탄 3 mg/kg를 주사용 생리식염수에 용해시켜 정맥투여 하였다. 글리피지드 병용투여군은 글리피지드(0.1 및 0.3 mg/kg)을 증류수에 용해시켜 각각 경구투여한 30분 후에 로살탄을 경구 및 정맥 투여하였다. 정맥으로 투여 시에는 로살탄 3 mg/kg를 생리식염수에 용해하여 폴리에틸렌관으로 삽입된 대퇴정맥으로 투여 하였다.

로살탄을 경구투여하기 전 및 투여한 후 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8,12 및 24시간에 폴리에틸렌관으로 삽입된 대퇴동맥으로부터 혈액(0.4 ml)을 채취하여 13,000 rpm에서 5분간 원심분리 한 다음 혈장 0.2 ml를 취해 분석 전까지 -40°C 냉동고에 보관하였다.

로살탄의 HPLC 분석

혈장 중 로살탄의 분석은 Zarghi 등의²⁸⁾ 방법을 수정하여 측정하였다. 즉, 혈장 0.2 ml에 50 μg/ml의 L-158,809(internal standard) 50 μl와 acetonitril 0.5 ml를 가하고 vortex mixer로 제단백하였다. 이것을 13,000 rpm에서 10분 원심 분리한 다음 유기용매층 0.5 ml를 취하여 질소가스로 증발시켰다. 잔사에 이동상 150 μl를 가하고 vortex한 후 13,000 rpm에서 5분간 원심분리 한 다음 상층액 70 μl를 취하여 HPLC에 주입하였다.

이동상은 acetonitrile : 0.01 M phosphate buffer(41 : 59, v/v, phosphoric acid로 pH 2.5 맞춤)을 사용하였으며 유속은 0.8 ml/분, 파장은 215 nm로 고정하여 측정하였다. 35°C에서 L-158,809는 6.1분, 로살탄은 8.5분에서 분리되었으며, 분리가 양호하였다. 혈장중 로살탄에 대하여 검량곡선을 그린 결과 혈장중 농도가 5~200 ng/ml에서 양호한 직선성을 나타내었으며(r=0.9999) 최저측정농도는 5 ng/ml이었다. 일내(n=6) 및 일간(n=6) 약물농도의 CV%를 측정한 결과 로살탄은 13.8%보다 작았다.

CYP2C9 억제 효과 평가

인간의 CYP2C9 효소 활성의 inhibition assay는 CYP inhibition assay kit를 사용한 multiwell plate에서 시행하였다. 간단히 설명하자면 인간의 CYP 효소는 baculovirus에 감염된 곤충세포를 통해 얻었다. CYP 기질은 potassium phosphate buffer에서 1 pmol의 CYP2C9과 NADPH 생산 체계(1.3 μM NADP, 3.54 mM glucose 6-phosphate, 04 U/ml glucose 6-phosphate dehydrogenase와 3.3 mM MgCl₂)의 반응 혼합물을 첨가한 것과 첨가하지 않을 것을 배양하였다. 반응은 stop solution(0.5 M Tris Buffer, PH 7.5)을 첨가한 후, 45분 후 종결되었다. 대사체의 농도는 여기파장(excitation wavelength) 409 nm, 형광파장(emission wavelength) 530 nm로 설정하여 형광광도계(spectrofluorometer)

로 측정하였다. 모든 실험은 동일하게 수행하였고 결과는 저해 퍼센트로 표현하였다.

Rhodamine-123 측정정도 평가

MCF-7/ADR cell에 P-당단백질이 과발현되면 P-당단백질이 부족한 MCF-7 cell에 비하여 P-당단백질 형광기질인 Rhodamine-123의 축적이 증가한다. 본 실험에서는 글리피지드 또는 베라파밀을 전처리한 후 Rhodamine-123의 형광정도를 평가하였다.

MCF-7/ADR cell을 24-well plates에 배양 후 배지를 Hanks' balanced salt solution으로 바꾸고 37°C에서 30분간 안정화시켰다. 이후 세포에 20 µM의 rhodamine-123을 첨가하여 90분 동안 배양한 후 배지를 완전히 제거하였다. 세포는 차가운 인산완충액(pH 7.0)으로 3번 세척 후 lysis buffer로 용해하였다. 세포내 rhodamine-123형광은 여기파장(excitation wavelength) 480 nm, 형광파장(emission wavelength) 540 nm으로 측정하였다. 형광 값은 각 시료의 총 단백질 함량으로 정규화(normalized)하고 대조군 수치에 대한 비율로 표시하였다.

로살탄의 약물동태학적 분석

로살탄의 약물동태학적 매개변수들은 모델비의존적인(non-compartmental pharmacokinetic analysis) 방법을 사용한 WinNolin software version 4.1을 사용하여 얻었다. 혈중농도시간곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 trapezoidal rule에 의해 계산하였다. 최고혈중농도와 최고혈중농도에 도달하는 시간은 실제 실험 치에서 직접 구했으며, 반감기는 $0.693/K_{el}$ 로 구했다. 절대적 생체이용률(AB%)와 상대 생체 이용률(RB%)의 계산법은 아래와 같다.

$$\text{Absolute bioavailability (A, B\%)} = \frac{\text{AUC}_{\text{oral}}}{\text{AUC}_{\text{IV}}} \times \frac{\text{IV dose}}{\text{Oral dose}} \times 100$$

$$\text{Relative bioavailability (R, B\%)} = \frac{\text{AUC}_{\text{combined}}}{\text{AUC}_{\text{control}}} \times 100$$

통계 처리

각 실험군의 약물동태학적 파라미터의 유의성 검정은 one-way ANOVA를 사용하였으며 $p < 0.05$ 일 때 유의성 있는 차이가 있는 것으로 판정하였다.

실험결과

글리피지드의 CYP2C9 억제효과

CYP2C9 활성에 대한 글리피지드의 저해효과는 Fig. 1에서 보여주고 있다. 글리피지드는 CYP2C9 효소의 활성을 저해했고 CYP2C9에 대한 글리피지드의 50% 저해농도값(IC₅₀)은 18 µM

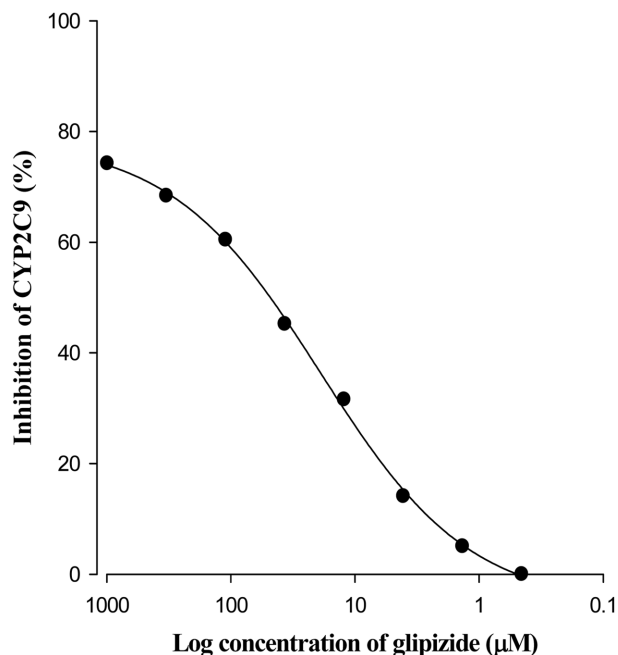


Fig. 1 – Inhibitory effects of glipizide on CYP2C9 activity. All experiments were performed in duplicate, and results are expressed as the percent of inhibition.

였다.

Rhodamine-123 측정정도 평가

Fig. 2에서 보여주듯 글리피지드를 병용투여할 때 농도 의존적

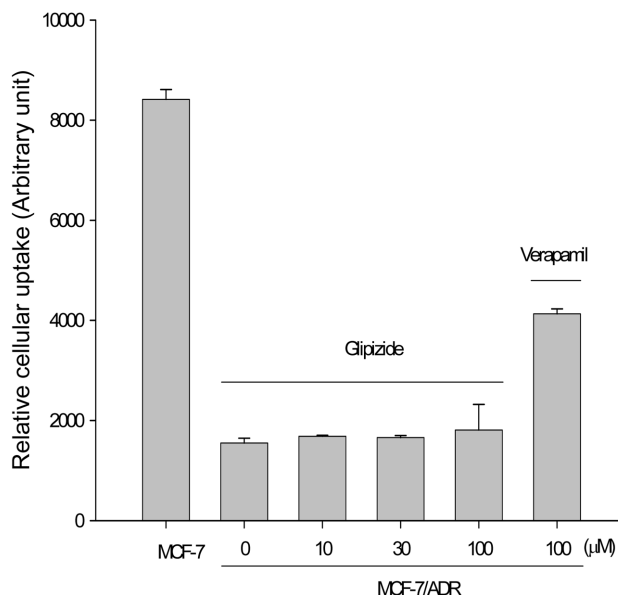


Fig. 2 – Effect of glipizide on the cellular accumulation of rhodamine-123 in MCF-7 and MCF-7/ADR cells. Verapamil (100 µM) was used as a positive control. Data represents mean ± SD of 6 separate samples (significant versus control MCF-7 cells).

으로 Rhodamine-123의 세포내 축적이 10~100 μM 범위 내에서 유의성을 보이지 않았다. 이런 결과는 글리피지드가 P-당단백질 활성을 저해할 수 없음을 시사한다.

글리피지드가 로살탄의 경구투여시 약동학에 미치는 영향

흰쥐에서 로살탄(9 mg/kg)을 단독으로 혹은 글리피지드(0.1 및 0.3 mg/kg)와 병용투여한 후 로살탄(9 mg/kg)을 경구투여 한 흰 쥐에서 얻은 로살탄의 시간에 따르는 평균혈장농도의 추이는 Fig. 3과 같고 약물동태학적 파라미터는 Table I과 같다.

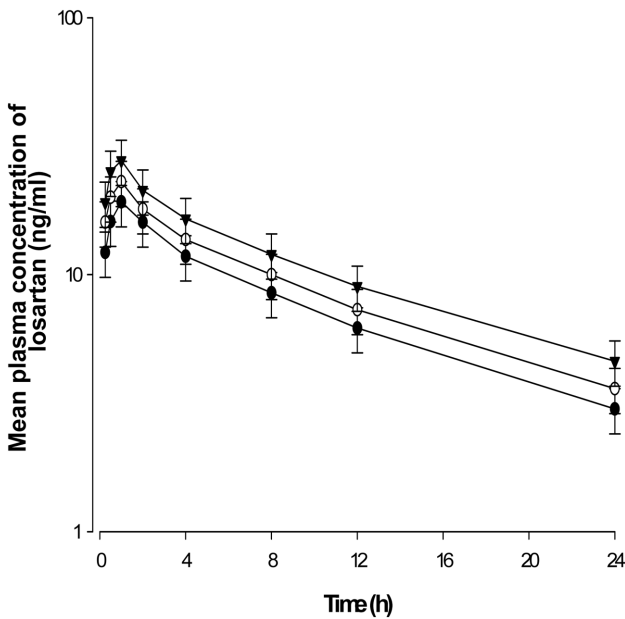


Fig. 3 – Mean plasma concentration–time profiles of losartan after oral (9 mg/kg) administration of losartan to rats in the presence or absence of glipizide (0.1 and 0.3 mg/kg) (n=6, each). Bars represent the standard deviation; (●) Oral administration of losartan (control, 9 mg/kg); (○) with 0.1 mg/kg glipizide; (▼) with 0.3 mg/kg glipizide.

Table I – Mean pharmacokinetic parameters of losartan after an oral (9 mg/kg) administration of losartan to rats with or without of glipizide (Mean±S.D., n=6)

Parameters	Control	Losartan+ Glipizide	
		0.1 mg/kg	0.3 mg/kg
AUC (ng/ml h)	228±43	271±54	338±71*
C _{max} (ng/ml)	19±3.6	23±4.7	28±5.8*
T _{max} (h)	1.0	1.0	1.0
T _{1/2} (h)	10.8±2.1	11.1±2.3	11.6±2.5
AB (%)	25±4.8	30±6.1	38±7.9*
RB (%)	100	118	148

*; *p*<0.05, significant difference compared to the control group. AUC: area under the plasma concentration-time curve from 0 hour to infinity, C_{max}: peak plasma concentration, T_{max}: time to reach peak concentration, T_{1/2}: terminal half-life, RB (%): relative bioavailability, AB (%): absolute bioavailability.

Table I에서 보는 바와 같이 글리피지드를 병용투여했을 때 로살탄의 약물동태학적 파라미터는 유의성 있게 변했다. 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)은 대조군에서 228±43 ng·hr/ml, 글리피지드(0.1 및 0.3 mg/kg) 동시투여 군에서는 각각 271±54 ng·hr/ml 및 338±71 ng·hr/ml로 대조군에 비해 0.3 mg/kg 글리피지드 병용 투여군에서만 유의성(*p*<0.05)있게 증가되었다. 최고혈중농도(C_{max})는 대조군에서 19±3.6 ng/ml, 글리피지드(0.1 및 0.3 mg/kg) 동시투여군에서는 각각 23±4.7 ng/ml 및 28±5.8 ng/ml로 대조군에 비해 0.3 mg/kg 글리피지드 병용 투여군에서만 유의성(*p*<0.05)있게 증가되었다. 최고혈중농도 도달시간(T_{max})과 생물학적 반감기(T_{1/2})는 대조군에 비해 증가 하였으나 글리피지드 병용투여 군에서 유의성 있는 변화가 없었다. 절대적생체이용률(AB%)은 글리피지드(0.3 mg/kg) 대조군(25%)에 비해 병용투여 군에서 유의성있게 38%로 증가되었다.

그리고 상대생체이용률(RB%)은 대조군에 비해 동시투여 군에서 18~48% 증가되었다.

글리피지드가 로살탄의 정맥투여시 약물동태에 미치는 영향

로살탄의 평균혈중농도 추이는 Fig. 4와 같았으며 약물동태학적 파라미터는 Table II와 같다. 혈중농도곡선하면적(AUC)는 대조군에서 299±59 ng·hr/ml이었으며, 글리피지드 병용투여군(0.1 및 0.3 mg/kg)에서 각각 324±62과 348±69 ng·hr/ml 로 약간의 증가를 보였으나 유의성은 없었다.

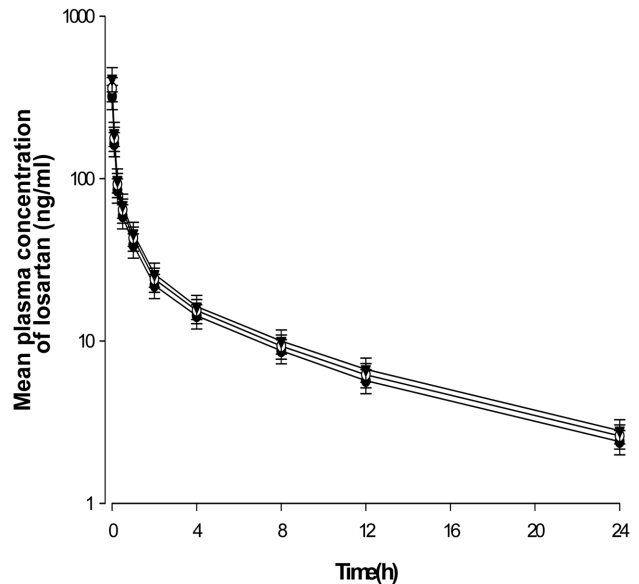


Fig. 4 – Mean plasma concentration–time profiles of losartan after intravenous (3 mg/kg) administration of losartan to rats in the presence or absence of glipizide (0.1 and 0.3 mg/kg) (n=6, each). Bars represent the standard deviation; (●) Intravenous administration of losartan (control, 3 mg/kg); (○) with 0.1 mg/kg glipizide; (▼) with 0.3 mg/kg glipizide.

Table II – Mean pharmacokinetic parameters of losartan after an intravenous (3 mg/kg) administration of losartan to rats with or without of glipizide (Mean±S.D., n=6)

Parameters	Control	Losartan+Glipizide	
		0.1 mg/kg	0.3 mg/kg
AUC (ng/ml h)	299±59	324±65	348±69
CL _t (ml/h/kg)	164±32	154±30	145±29
T _{1/2} (h)	8.8±1.7	8.9±1.8	9.0±1.8
RB (%)	100	108	116

AUC: area under the plasma concentration-time curve from time zero to time infinity, CL_t: total body clearance, T_{1/2}: terminal half-life, RB (%): relative bioavailability.

로살탄의 토탈보디클리어런스(CL)는 약간 감소되었으나 유의성은 없었다.

또한 로살탄의 생물학적반감기(T_{1/2})가 증가하였으나 유의성은 없었다.

고 찰

CYPs 효소는 많은 약물들의 초회통효과와 경구투여 시 생체이용률에 큰 영향을 끼친다. 더욱이, 소장에서의 CYPs 억제 또는 유도는 약물상호작용에 대한 요인이거나, 하나의 약제에 대해 병용투여 된 약물의 흡수가 증가되거나 감소가 된다.²⁹⁾

그러므로, CYP2C9 활성의 저해는 CYP2C9 대사되는 약물의 생체이용률에 큰 영향을 미치게된다. 로살탄은 CYP2C9 효소의 기질이고, CYP 효소 활성의 조절은 약동학적으로 로살탄의 효율을 유의성 있게 변화시키는 요인이 된다.³⁰⁾

고혈압은 당뇨병의 합병증에 의해 유발될 수 있다. 임상적으로 로살탄과 글리피지드는 당뇨병의 합병증으로서 고혈압을 중심으로하는 심혈관질환의 환자에게 처방될 수 있다. 그러므로, 항당뇨제와 항혈압제의 병용으로 이들 약물들의 상호작용을 초래할 수 있다. 글리피지드와 다른 약제 사이의 몇 가지 상호작용이 있다.³¹⁻³⁵⁾ 그러나, 글리피지드와 로살탄 사이의 생체 내 약물동태학적 상호 작용은 보고된 바가 없었다. 그러므로, 본 연구는 흰 쥐에서 글리피지드가 CYP2C9 활성과 로살탄의 경구와 정맥 투여시 로살탄의 생체이용률과 약물 동태 파라미터를 연구하고자 하였다.

Fig. 1에 나타난 바와 같이, 글리피지드는 CYP2C9 효소의 활성을 저해했고 CYP2C9에 대한 글리피지드의 50% 저해농도값(IC₅₀)은 18 μM였다. 그러므로, 로살탄의 약동학적 특성을 흰 쥐에서 대조군과 글리피지드의 병용투여군에서 평가했다. 사람의 CYP2C9와 3A4와 쥐의 CYP2C11과 3A1은 각각 77과 73% 단백질 상동성을 가지고 있다고 보고되어 있다.³⁶⁾ 쥐는 CYP2C9에 의해 조절된 약동학적 상호 작용을 평가하기 위해 이 연구에서 동물 모델로 선택되었지만, 사람과 쥐는 효소 활성 사이에서는

약간의 차이가 있을 수 있다는 보고가 있다.³⁷⁾ 그러므로, 글리피지드가 CYP2C9의 활성 억제를 통하여 소장에서 로살탄의 흡수를 증가시키는 것이 가능했을 것이라고 사료된다.

혈중농도-시간곡선하면적(AUC)은 대조군에 비해 48.2% 유의성($p < 0.05$ at 0.3 mg/kg)있게 증가되었고 최고혈중농도(C_{max})는 로살탄의 경구 투여에서 글리피지드의 존재하에 47.4% 유의성($p < 0.05$ at 0.3 mg/kg)있게 증가되었다. 따라서, 글리피지드의 존재하에 로살탄에 대한 상대적 생체이용률(RB%)은 1.18~1.48배 증가되었고, 절대적 생체이용률(AB%)은 38%로 유의성($p < 0.05$ at 0.3 mg/kg)있게 대조군(25%)에 비해 증가되었다.

이러한 결과는 미리세틴이 로살탄의 AUC와 C_{max}을 CYP2C9 효소의 억제에 의해 증가시킨다는 Choi 등³⁰⁾의 보고와 일치하였다.

포도 주스와 의 상호작용에 대한 연구는 경구투여 된 약물의 소장 흡수에서 CYP450 역할이 중요하며, CYP2C9는 주로 소장의 P450에 속해있다.³⁸⁾

글리피지드와 로살탄의 정맥 병용투여시에는 약동학적 파라미터에 유의성있는 변화가 없었다. 이러한 결과는 미리세틴이 로살탄의 정맥내 투여의 약물동태적 매개변수를 변화(AUC의 증가)시켰다는 Choi 등³⁰⁾의 결과와는 일치하지 않았다.

결론적으로, 글리피지드는 로살탄의 경구생체이용률을 증가시켰다. 로살탄의 증가된 생체이용률은 글리피지드가 P-당단백질 억제에 의한 소장에서 로살탄의 유출(efflux)감소와 신장 소실의 억제 보다는 소장 또는 간에서 로살탄의 CYP2C9-매개 대사의 억제에 주로 기인한 것이라 사료된다. 그러므로, 로살탄과 글리피지드와의 병용사용은 심장 혈관 질환 또는 당뇨병의 치료에서 잠재적 상호 작용을 고려하는 것이 바람직하다고 사료된다.

결 론

글리피지드를 동시투여한 흰쥐에서 로살탄 경구 및 정맥을 병용 투여후 얻은 로살탄의 약물동태학적 파라미터는 다음과 같다.

1. 글리피지드는 CYP2C9 효소의 활성을 저해했고 CYP2C9에 대한 글리피지드의 50% 저해농도값(IC₅₀)은 18 μM였다.
2. 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)은 경구 대조군에서 228±43 ng·hr/ml, 0.3 mg/kg 글리피지드 병용투여군에서는 338±71 ng·hr/ml로 대조군에 비해 유의성($p < 0.05$)있게 증가되었다.
3. 최고혈중농도(C_{max})는 경구 대조군에서 19±3.6 ng/ml, 0.3 mg/kg 글리피지드 병용투여군에서는 28±5.8 ng/ml로 대조군에 비해 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다.
4. 결과적으로 글리피지드와 로살탄을 병용경구투여시 로살탄의 생체이용률은 대조군(25%)에 비해 38%로 증가되었다.
5. 최고혈중농도 도달시간(T_{max})와 소실반감기(T_{1/2})는 대조군에 비해 글리피지드 병용투여 군에서 유의성 있는 변화가 없었다.
6. 정맥투여 시 글리피지드는 로살탄의 약물동태파라미터에 영

향을 미치지 못하였다.

결론적으로, 글리피지드는 로살탄의 경구생체이용률을 증가시켰다.

로살탄의 증가된 생물학적 이용률은 글리피지드가 P-당단백질 억제에 의한 소장에서 로살탄의 유출(efflux) 감소와 신장 소실의 억제 보다는 소장 또는 간에서 로살탄의 CYP2C9-매개 대사의 억제에 주로 기인한 것이라 사료된다. 따라서 앞으로 인체에서 글리피지드와 로살탄의 상호작용을 더 한층 연구 검토하는 것이 바람직하다고 사료된다.

참고문헌

- 1) Javier, D. : Review of the molecular pharmacology of losartan and its possible relevance to stroke prevention in patients with hypertension. *Clinical. Therapeutics*. **28**, 832 (2006).
- 2) McIntyre, M., Caffè, S. E., Michalak, R. A. and Reid, J. L. : Losartan, an orally active angiotensin (AT1) receptor antagonist: a review of its efficacy and safety in essential hypertension. *Pharmacol. Ther.* **74**, 181 (1997).
- 3) Inagami, T., Iwai, N., Sasaki, K., Yamamo, Y., Bardhan, S., Chaki, S., Guo, D. F. and Furuta, H. : Cloning, expression and regulation of angiotensin II receptors. *J. Hypertens.* **8**, 713 (1992).
- 4) Lo, M. W., Goldberg, M. R., McCrea, J. B., Lu, H., Furtek, C. I. and Bjornsson, T. D. : Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP-3174 in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* **58**, 641 (1995).
- 5) Soldner, A., Hildegard, S. L. and Mutschler, E. : HPLC assays to simultaneously determine the angiotensin-AT1 antagonist losartan as well as its main and active metabolite EXP-3174 in biological material of humans and rats. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **16**, 863 (1998).
- 6) Soldner, A., Christians, U., Susanto, M., Wacher, V. J., Silverman, J. A. and Benet, L. Z. : Grapefruit juice activates P-glycoprotein-mediated drug transport. *Pharm. Res.* **16**, 478 (1999).
- 7) Stearns, R. A., Chakravarty, P. K., Chen, R. and Chiu, S. H. : Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P450C and 3A subfamily members. *Drug Metab. Dispos.* **23**, 207 (1995).
- 8) Stearns, R. A., Miller, R. R., Doss, G. A., Chakravarty, P. K., Rosegay, A., Gatto, G. J. and Chiu, S. H. : The metabolism of DuP 753, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, by rat, monkey, and human liver slices. *Drug Metab. Dispos.* **20**, 281 (1992).
- 9) Yun, C. H., Lee, H. S., Lee, H., Rho, J. K., Jeong, H. G. and Guengerich, F. P. : Oxidation of the angiotensin II receptor antagonist losartan (DuP 753) in human liver microsomes. Role of cytochrome P4503A(4) in formation of the active metabolite EXP3174. *Drug. Metab. Dispos.* **23**, 285 (1995).
- 10) Meadowcroft, A. M., Williamson, K. M., Patterson, J. H., Hinderliter, A. L. and Pieper, J. A. : The effects of fluvastatin, a CYP2C9 inhibitor, on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* **39**, 418 (1999).
- 11) Kaukonen, K. M., Olkkola, K. T. and Neuvonen, P. J. : Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **53**, 445 (1998).
- 12) McCrea, J. B., Cribb, A., Rushmore, T., Osborne, B., Gillen, L., Lo, M. W., Waldman, S., Bjornsson, T., Spielberg, S. and Goldberg, M. R. : Phenotypic and genotypic investigations of a healthy volunteer deficient in the conversion of losartan to its active metabolite E-3174. *Clin. Pharmacol. Ther.* **65**, 348 (1999).
- 13) Wacher, V. J., Salphati, L. and Benet, L. Z. : Active secretion and enterocytic drug metabolism barriers to drug absorption. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **46**, 89 (2001).
- 14) Gottesman, M. M. and Pastan, I. : Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu. Rev. Biochem.* **62**, 385 (1993).
- 15) Gan, L. S. L., Moseley, M. A., Khosla, B., Augustijns, P. F., Bradshaw, T. P., Hendren, R. W. and Thakker, D. R. : CYP3A-Like cytochrome P450-mediated metabolism and polarized efflux of cyclosporin A in Caco-2 cells: interaction between the two biochemical barriers to intestinal transport. *Drug. Metab. Dispos.* **24**, 344 (1996).
- 16) Wacher, V. H., Silverman, J. A., Zhang, Y. and Benet, L. Z. : Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics. *J. Pharm. Sci.* **87**, 1322 (1998).
- 17) Ito, K., Kusuhara, H. and Sugiyama, Y. : Effects of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein on oral drug absorption theoretical approach. *Pharm. Res.* **16**, 225 (1999).
- 18) Gottesman, M. M. and Pastan, I. : Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu. Rev. Biochem.* **62**, 385 (1993).
- 19) Gan, L. S., Moseley, M. A., Khosla, B., Augustijns, P. F., Bradshaw, T. P., Hendren, R. W. and Thakker, D. R. : CYP3A-Like cytochrome P450-mediated metabolism and polarized efflux of cyclosporin A in Caco-2 cells: interaction between the two biochemical barriers to intestinal transport. *Drug Metab. Dispos.* **24**, 344 (1996).
- 20) Watkins, P. B. : The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **27**, 161 (1996).
- 21) Wacher, V. H., Silverman, J. A., Zhang, Y. and Benet, L. Z. : Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral

- absorption of peptides and peptidomimetics. *J. Pharm. Sci.* **87**, 1322 (1998).
- 22) Ito, K., Kusuhara, H. and Sugiyama, Y. : Effects of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein on oral drug absorption theoretical approach. *Pharm. Res.* **16**, 225 (1999).
- 23) Reynolds, J. E. F. : Martindale - The Extra Pharmacopeia, *Pharmaceutical Press. London* (1993).
- 24) Kradjan, W. A., Takeuchi, K. Y., Opheim, K. E. and Wood, F. C. Jr. : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glipizide after once-daily and divided doses. *Pharmacotherapy* **15**, 465 (1995).
- 25) Marchetti, P. and Navalesi, R. : Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of oral hypoglycaemic agents. An update. *Clin. Pharmacokinet.* **16**, 100 (1989).
- 26) Marchetti, P., Giannarelli, R., di Carlo, A. and Navalesi, R. : Pharmacokinetic optimisation of oral hypoglycaemic therapy. *Clin. Pharmacokinet.* **21**, 308 (1991).
- 27) Wahlin-Boll, E., Almer, L. O. and Melander, A. : Bioavailability, pharmacokinetics and effects of glipizide in type 2 diabetics. *Clin. Pharmacokinet.* **7**, 363 (1982).
- 28) Zarghi, A., Foroutan, S. M., Shafaati, A. and Khoddam, A. : A rapid HPLC method for the determination of losartan in human plasma using a monolithic column. *Arzneimittelforschung.* **55**, 569 (2005).
- 29) Kaminsky, L. S. and Fasco, M. J. : Small intestinal cytochromes P450. *Crit. Rev. Toxicol.* **21**, 407 (1991).
- 30) Choi, D. H., Li, C. and Choi, J. S. : Effects of myricetin, an antioxidant, on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite, EXP-3174, in rat: possible role of cytochrome P450 3A4, cytochrome P450 2C9 and P-glycoprotein inhibition by myricetin. *J. Pharm. Pharmacol.* **62**, 908 (2010)
- 31) Connacher, A. A., el Debani, A. H., Isles, T. E. and Stevenson, I. H. : Disposition and hypoglycaemic action of glipizide in diabetic patients given a single dose of nifedipine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **33**, 81 (1987).
- 32) Niemi, M., Backman, J. T., Neuvonen, P. J. and Kivisto, K. T. : Effects of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide and glipizide. *Clin. Pharmacol. Ther.* **69**, 400 (2001).
- 33) Kradjan, W. A., Witt, D. M., Opheim, K. E. and Wood, F. C. Jr. : Lack of interaction between glipizide and co-trimoxazole. *J. Clin. Pharmacol.* **34**, 997 (1994).
- 34) Kivisto, K. T. and Neuvonen, P. J. : Enhancement of absorption and effect of glipizide by magnesium hydroxide. *Clin. Pharmacol. Ther.* **49**, 39 (1991).
- 35) Arauz-Pacheco, C., Ramirez, L. C., Rios, J. M. and Raskin, P. : Hypoglycemia induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with non-insulin dependent diabetes receiving sulfonylurea therapy. *Am. J. Med.* **89**, 811 (1990).
- 36) Lewis, D. F. V. : Cytochrome P450. Substrate specificity and metabolism. In: *Cytochromes P450. Structure, Function, and Mechanism.* pp. 122-123. Taylor & Francis: Bristol. (1996).
- 36) Cao, X., Gibbs, S. T., Fang, L., Miller, H. A., Landowski, C. P., Shin, H. C., Lennernas, H., Zhong, Y., Amidon, G. L., Yu, L. X. and Sun, D. : Why is it challenging to predict intestinal drug absorption and oral bioavailability in human using rat model. *Pharm. Res.* **23**, 1675 (2006).
- 37) Kolars, J. C., Schmiedlin-Ren, P., Schuetz, J. D., Fang, C. and Watkins, P. B. : Identification of rifampin-inducible P450III_{A4} (CYP2C9) in human small bowel enterocytes. *J. Clin. Invest.* **90**, 1871 (1992).