

제 목	뇌로의 약물송달 (I) - 사람, 랫트 및 가토에 있어서의 할로페리돌의 약물속도론 연구
연구 자	박경호 ¹⁾ , 이민화 ^{1,2)}
소 속	¹ 서울대학병원 약제부, ² 서울대학교 약학대학
내 용	<p>할로페리돌(HP)은 정신분열증 환자에 널리 사용되는 Dopamine D₂-receptor의 antagonist인 antipsychotic drug이다. 이 약물의 혈장농도와 임상 반응사이의 'curvilinear'한 상관성 존재여부와 여기에 대한 대사체(reduced haloperidol, RH)의 영향에 대해 논란은 많지만, 본 연구 팀에서도 위의 상관성이 존재하며 또한 여기에 RH가 영향을 미칠 것으로 보고한바 있다. 따라서 본연구에서는 앞의 결과에 대한 기전을 밝히고, 궁극적으로 효율적인 뇌송달 시스템의 개발가능성을 검토하기위한 1차적 연구로 HP의 약물속도론적 연구를 사람, 랫트 및 가토에서 실시하여 그특성을 비교하였다.</p> <p>사람경우는 13명의 정신분열증 초기환자를 대상으로 경구(20mg HP, 5명) 및 주사(10mg HP, 8명) 투여한 후, 또한 랫트 및 가토의 경우는 체중당 5mg 및 마리당 5mg의 HP및 RH를 각각 정맥주사한 후 경시적으로 혈장중 HP및 RH의 농도를 측정하여 체내동태 특성을 검토하였다.</p> <p>정신분열증환자 8명에게 HP를 주사투여한 경우 Vd_{ss}, Clt, t_{1/2β} 및 MRT는 각각 11.87±3.21 L/kg, 13.39±3.25ml/mim/kg, 11.27±2.1hr 및 15.42±2.78 hr이었고, 5명에 경구투여시 생체이용율은 44±7%였다. 그리고 주사 및 경구 투여시 혈장 RH농도패턴은 HP농도 보다 낮고, 기울기가 완만하게 나타났다. HP 투여시 랫트에서의 Vd_{ss}, Clt, t_{1/2β} 및 MRT는 각각 38.48±5.99L/kg, 53.07±9.12ml/mim/kg, 10.55±2.35hr 및 12.22±2.90hr이었고, 가토에서는 각각 13.14±0.51 L/kg, 51.54±3.02ml/mim/kg, 3.32±0.18hr 및 3.99±0.20hr였다. 또한 RH투여시 랫트에서의 RH의 Vd_{ss}, Clt, t_{1/2β} 및 MRT는 각각 43.51±15.30L/kg, 96.08±25.94ml/mim/kg, 8.02±3.59hr 및 8.33±4.90hr이었고, 가토에서는 각각 16.12±2.74 L/kg, 14.25±4.26ml/mim/kg, 13.28±1.95hr 및 15.96±3.45으로 나타났다. 사람의 경우는 RH를 직접 투여할 수 없었지만, RH 투여시 미량의 HP가 혈중에 나타남을 보고한 Kamal등의 연구를 참고로, 사람에 있어 HP 및 RH의 상호전환대사가 일어남을 알 수 있었고, 또한 RH가 HP로 대사되는 것이 HP가 RH로 대사되는 것보다 느림을 추정할 수 있었다. 그리고 본 연구의 랫트에서도 상호전환대사를 확인 할 수 있었으나 가토경우는 RH 투여시 혈중에서 HP를 측정할 수 없었다. 그리고 본연구에서는 가토보다 HP 대사과정이 사람하고 비슷한 랫트를 선택하여 뇌를 포함한 조직중 HP 분포 및 이들 분포에 미치는 대사체 및 타 약물의 영향등을 앞으로 계속 연구하고자 한다.</p>