

Gas Chromatography-Nitrogen Phosphorous Selective Detection을 이용한 혈장중 Haloperidol 및 대사체인 Reduced Haloperidol의 동시정량

박경호^{1*} · 이민화^{1,2} · 심창구² · 이명걸² · 박종세³

¹서울대학교병원 약제부, ²서울대학교 약학대학, ³한국도핑컨트롤센터
(1992년 5월 11일 접수)

Simultaneous Determination of Haloperidol and Its Metabolite, Reduced Haloperidol, in Plasma by Gas Chromatography Using Nitrogen Phosphorous Selective Detection

Kyong Ho Park¹, Min Hwa Lee^{1,2}, Myung Gull Lee², Chang Koo Shim² and Jong Sei Park³

¹Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul 110-744, Korea,

²College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742 and

³Doping Control Center, Korea Institute of Science and Technology, Seoul 136-791, Korea

(Received May 11, 1992)

A gas chromatographic method using nitrogen phosphorous selective detection was developed for simultaneous determination of haloperidol and its metabolite, reduced haloperidol, in human plasma. Combelen was used as internal standard. The method involved extraction and trimethylsilylation followed by the injection of 2-4 μ l of benzene layer, which was used to dissolve the trimethylsilylated derivatives of haloperidol and reduced haloperidol, onto SE-54 column [5% phenyl methyl silica fused capillary column, 16m \times 0.22 mm (I.D.) \times 0.33 μ m (coated thickness)]. The temperature of column oven was programmed from 200 $^{\circ}$ C to 300 $^{\circ}$ C at the increase rate of 10 $^{\circ}$ C/min, and also the temperatures of injector and detector were set at 300 $^{\circ}$ C. Helium was used as carrier gas and its flow rate was maintained at 30 ml/min. The detection was conducted with nitrogen phosphorous selective detector. The retention times for combelen, reduced haloperidol and haloperidol were found to be 9.14, 9.75 and 9.99 min, respectively. The detection limits for haloperidol and reduced haloperidol in human plasma were both 0.2 ng/ml. The coefficients of variation of the intra-assay were generally low (below 9.8%). The mean absolute recoveries of added haloperidol and reduced haloperidol from plasma were 72% and 84%, respectively. No interferences from endogenous substances were found.

Keywords—Haloperidol, Reduced haloperidol, Gas chromatography, Nitrogen-phosphorous sensitive detector, Plasma, Combelen, Trimethylsilylation.

가스 크로마토그래피(GC)를 응용한 haloperidol(이하 HP라 함)의 혈장중 농도 측정방법이 1974년 Forsman 등¹⁾에 의해 개발되면서 HP의 pharmacokinetics에 대한 연구가 보고되기 시작하였으며,²⁻⁵⁾ 또한 이 분야의 연구가 활발히 진행됨에 따라 체액중 HP농도 측정을 위한 보다 높은 감도의 분석 방법이

요구되어졌고, 따라서 1970년대 후반부터 GC,⁶⁻⁸⁾ 고속액체크로마토그래피(HPLC),⁹⁻¹¹⁾ radioimmunoassay^{12,13)} 및 radioreceptor assay¹⁴⁻¹⁸⁾ 등의 분석 방법들이 보고되었다. 그러나 이들 대부분의 분석 방법에서는 HP의 활성대사체가 없는 것으로 간주하여¹⁹⁾ HP농도만을 측정하였는데, Forsman과 Lar-

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

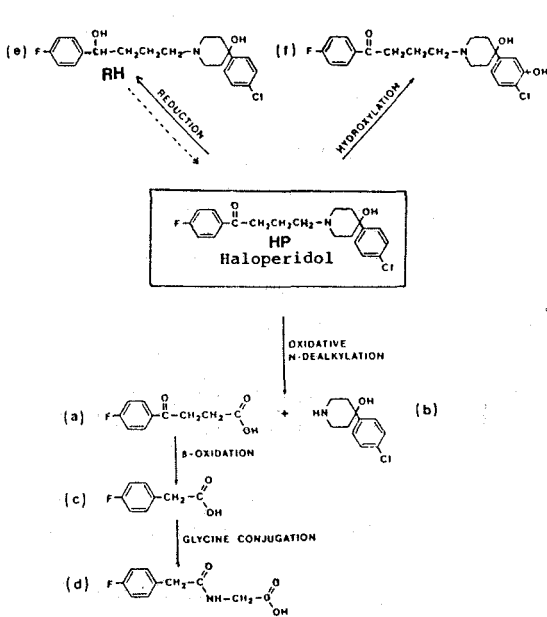


Figure 1 - The metabolic pathways of haloperidol in human.

sson²⁰⁾은 HP의 주된 대사 경로인 oxidative-N-dealkylation 이외에도 환원형인 reduced haloperidol [4-(4-chlorophenyl)-alpha-(4-fluoro-phenyl)-4-hydroxy-1-piperidine butanol, 이하 RH라 함]이 생성되며, 이것이 활성대사체임을 주장하였다(Fig. 1 참조). 또한 Browning 등²¹⁾은 HP를 투약하는 환자들중 혈장내 HP에 대한 RH의 농도 비(RH/HP ratio)가 높은 환자는 낮은 환자들에 비해 임상반응이 낮게 나타남을 보고하면서, 그 작용기전 등에 대해서는 뚜렷하게 밝히지 못하였지만, RH가 HP의 약리작용에 영향을 줄 수 있음을 시사하였다. 그리하여 HP 및 RH의 상호작용을 연구하기 위한 생체 시료중 이들 물질의 동시 분석에 대한 요구가 증가하게 되었다. 이에 대한 생체시료중 HP 및 RH를 동시 정량한 몇몇 연구보고도 있으나, 대부분이 HPLC를 이용한 경우로 Korpi 등^{22,23)} 및 Eddington 등²⁴⁾의 electrochemical detector(ECD)를 사용한 방법, Miller²⁵⁾의 U.V. detector(196 nm에서 측정)를 사용한 방법 및 Park 등²⁶⁾의 U.V. detector(214 nm에서 측정)를 사용한 방법 등이 있다. 그러나 GC를 이용하여 HP 및 RH를 동시분석한 경우는 거의 보고되어 있지 않는데, 이는 이들 물질의 열분해 특성 때문으로 사료된다.

따라서 본 연구에서 저자 등은 HPLC를 이용한 체액중 HP 및 RH의 동시 분석방법(제 1보)²⁶⁾의 개발에 이어 nitrogen phosphorous selective detector (NPD)를 이용한 GC 방법에 의한 혈장중 HP 및 RH를 높은 분석 감도로 동시정량 하는 방법을 연구 검토하였다.

실험 방법

시약 및 기기

시약으로는 haloperidol(Sigma Chem. Co.), reduced haloperidol(Janssen Pharm. Co., Beerse, Belgium), 내부 표준물질로 combelen(이하 CB라 함, 한국도핑콘트롤센터에서 기증 받음), 추출용매로 펜탄, 이소아밀알코올 및 벤젠(Fisher Scientific)을, 또한 trimethylsilylation(이하 TMS라 함) 반응시약으로 N-methyl-N-trimethylsilyl-heptafluorobutyramide(이하 MSHFBA라 함, Macherey & Nagel Co., Duren, Germany), trimethyl-silylimidazole(이하 TMSI라 함) 및 trimethylsilyl chloride(이하 TMS-Cl라 함, Sigma Chem. Co.)를 사용하였다.

기기로는 NPD를 부착한 GC(Hewlett Packard, Model 5890A), integrator(Hewlett Packard, Model 3392A), autoinjector(Hewlett Packard, Model 7673 A), controller(Hewlett Parkard, Model 7673), 진탕기(Edmund Buhler, Model SM25) 및 원심분리기(Heraeus, Varifuge F)를 사용하였다. 그리고 칼럼은 SE- 54(5% phenyl methyl silicone이 코팅된 것임)인 16m×0.22 mm(I.D.)×0.33 μm(coated thickness) 규격의 capillary column을 사용하였다.

저장용 용액 및 표준용액의 제조

HP, RH 및 CB의 저장용 용액은 각각 1 mg/ml 농도가 되도록 메탄올에 녹여 만들었고, 이들 HP 및 RH의 저장용 용액을 동량 섞고, 메탄올로 희석하여 HP 및 RH의 농도가 각각 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 및 5000 ng/ml인 표준용액을 만들었다. 내부표준 물질인 CB 용액도 메탄올로 다시 희석하여 필요농도 (1 μg/ml)를 만들어 사용하였다. 저장용 용액 및 표준용액은 냉장보관에서 6개월까지 안정성을 확인할 수 있었다.

RH의 합성

본 분석법을 개발하기 위한 표준물질로 사용한

RH는 Janssen Pharmaceutical Company로부터 기증받았으나, 본 분석법을 응용한 동물실험에서 랫트에 투여된 RH는 다음의 방법에 따라 합성한 것을 사용하였다. 즉, 300 ml 용량의 바닥이 둥근플라스크에 HP 1.879g(5 mmol)을 넣고, 메탄올을 200 ml로 녹인 후, NaBH₄ 0.374g(10 mmol)를 가하여 상온에서 자석교반기로 하루밤 교반하였다. 이때 NaBH₄는 반응이 완전히 일어날 수 있도록 HP보다 2배 당량을 가하였다. 그리고 반응의 진행 정도는 TLC로 확인하였는데, TLC의 전개 용매는 chloroform : butanol : ammonium hydroxide(70:30:1, v/v)를 사용하였다. 반응이 완전히 진행된 것을 확인한 후 감압농축기에서 용매를 증발시키고 그 잔사에 벤젠 200 ml 및 초산에칠 20 ml를 가하여 녹인 후 과량의 NaBH₄를 증류수 50 ml씩 2회 세척하였다. 그리고 벤젠층을 다른 플라스크에 취한 후 감압농축기로 벤젠층이 약 50 ml 남을 때 까지 증발시키고, 이것을 4°C의 냉장고에 방치하여 재침전을 시켰다. 이렇게 하여 합성한 RH를 GC-IR(Hewlett Packard Model 5890A-5965A) 및 GC-MSD(Hewlett Packard Model 5890A-5970B)로 동정하고, 이것을 다시 Janssen Pharmaceutical Company에서 공급받은 RH와 HPLC 분석으로 비교하여 함량이 98% 이상임을 확인한 후 본 실험에 사용하였다(IR 및 mass spectrum은 나타내지 않았음).

혈장중 HP 및 RH의 추출 및 TMS 유도체 합성반응

유리마개가 달린 시험관(16 mm×150 mm)에 HP 및 RH가 함유된 사람 혈장 1 ml를 취하고, 여기에 CB 용액(1 µg/ml) 25 µl를 가한 후 10초간 vortex mixer로 진탕하였다. 그리고 2 M NaOH 400 µl 및 추출용매(벤젠 : 이소아밀알코올=98:2 v/v%) 5 ml를 가하여, 다시 10분간 진탕한 후 2500 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 이것을 -30°C에서 5분간 방치시켜 수층은 얼리고, 윗층인 유기층만 유리마개가 달린 다른 시험관(16 mm×150 mm)에 옮긴 후 감압농축기에서 증발 건조시켰다. 남은 용매는 다시 질소가스를 가하면서 완전히 날려보내고, 감압농축기에서 하루밤 방치시킨 다음 유도체 합성반응을 시켰다.

그리고 추출조작에서 용매를 날려보낸 잔사에 TMS 반응시약(MSHFBA : TMSCl : TMSI=100:5:

2 v/v%)을 50 µl 가하여 녹이고, 이것을 70°C의 heating block에서 5분간 반응시켰다. 그리고 반응을 끝낸 후 다시 질소가스를 가하면서 여액의 TMS반응시약을 증발시키고, 그 남은 잔사에 벤젠 50 µl를 가하여 녹인 후 2 µl를 GC에 주입하였다.

또한 HP 및 RH의 TMS 유도체 합성반응 자체의 반응 정량성을 알아보기 위해 HP 및 RH의 표준용액을 이용하여 HP 및 RH의 양이 각각 0.5, 1, 2, 5, 및 10 ng이 되도록 유리마개가 달린 시험관에 취하고, 여기에 CB용액(1 µg/ml) 50 µl씩 가한 후 질소가스를 가하면서 메탄올을 날려 보낸 다음 위에 언급한 TMS 유도체 합성반응을 거친 후 GC-NPD로 분석하여 본 반응의 정량성을 검토하였다.

표준용액을 이용한 검량선 작성

HP 및 RH의 저장용 용액으로 HP 및 RH의 농도가 각각 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 및 5000 ng/ml가 되도록 만든 표준용액을 혈장 1 ml에 10 µl씩 각각 첨가하여 혈장중 HP 및 RH의 최종농도가 각각 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 및 50 ng/ml로 되도록 만든 후, 여기에 CB 용액(1 µg/ml)을 25 µl씩 가하고 추출조작 및 TMS-유도체 합성반응을 거쳐 GC-NPD로 분석하였다. HP 및 RH의 검량선은 CB를 일정량 사용하였기 때문에 HP 및 RH의 혈장농도와 CB의 피크높이에 대한 HP 및 RH의 피크높이 비로 작성하였다.

GC의 조건

칼럼 오븐의 온도는 처음 200°C에서 분당 10°C씩 300°C까지 온도 프로그램으로 증가시켰고, 또한 주입부 및 검출기의 온도는 각각 300°C로 하였다. Carrier gas는 고순도의 helium을 사용하였고, 유속은 30 ml/min로 하였다. 유도체 합성반응 후 남은 TMS 반응시약을 질소 가스를 가하면서 날려 보내고, 남은 잔사를 벤젠 50 µl에 녹인 후, 이 용액을 바이알에 옮겨 캡핑을 하고, autoinjector를 이용하여 2 µl씩 split mode로 GC에 주입하였다. 이때 벤젠의 양을 줄이면 분석가능 한계농도를 내릴 수 있었다. 검출기는 NPD를 이용하였다.

재현성 및 추출율

HP 및 RH를 각각 1, 5, 20 및 50 ng/ml가 되도록, 그리고 각 농도당 4-6개씩을 사람의 혈장에 spike 하여, 추출조작 및 TMS유도체 합성반응을 거친 후 GC-NPD로 분석하여 재현성 검토를 위한 intra-as-

say coefficient of variation(CV%)를 평가하였고, 또한 위의 혈장농도에 해당하는 약물양을 표준용액에서 따로 취하여(추출조작이 없음) 메탄올을 날려 보낸 후 TMS유도체 합성반응만을 시킨 것과 비교하여 혈장에서의 절대적 추출율을 검토하였다.

본 분석방법의 응용사례

본 분석방법을 임상 및 약물속도론 실험에 응용할 수 있는지의 가능성을 검토하기 위해 사람 및 동물을 대상으로한 실험을 실시하였다. 먼저 사람을 대상으로 한 경우는 정신분열증으로 서울대학교 병원 정신과에 입원하여 2주 이상 HP를 투여받아 HP의 혈장농도가 steady-state로 간주되는 11명의 환자로부터 투여직전의 HP 및 RH의 농도(즉, trough농도)를 측정하고, HP 농도에 따른 RH/HP농도 비를 검토하였다. 이때 대상환자들의 HP 1일 투여량은 5-25 mg이었으며, 이를 2-3회로 분복하고 있었다. 또한 동물실험으로는 Wistar계 웅성 랫트에 RH(5 mg/kg체중)를 정맥으로 급속 주사한 후 5, 10, 20, 30분 및 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12시간에서의 혈장농도를 측정하여 HP 및 RH의 시간에 따른 농도의 패턴을 보았다. 이때 RH를 투여한 것은 랫트에서 HP 및 RH가 상호전환(interconvertible metabolism)됨을 확인할 목적을 겸하였기 때문이었다.

결과 및 고찰

HP, RH 및 CB의 크로마토그램

HP, RH 및 CB를 일정농도로 첨가한 혈장을 이용하여 추출조작 및 TMS 유도체 합성반응을 거친 후 GC-NPD에 주입하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 2에 나타내었다. 내부표준물질로 사용된 CB의 retention time은 9.14분에서, RH 및 HP는 각각 9.75 및 9.99분에서 각각 검출되었으며, 혈장중의 타물질에 대한 방해는 없었다.

또한 HP 및 RH의 TMS유도체를 동정하기 위해 GC-MSD에 의한 mass spectrum으로 확인한 결과 HP의 TMS유도체(이하 HP-TMS라 함)는 피리딘 ring의 -OH기 부분에, 그리고 RH의 TMS유도체(이하 RH-2TMS라 함)는 HP의 ketone부분이 환원된 부위의 -OH기와 pyridin ring의 -OH기 부분에 결합해 있음을 확인할 수 있었다(mass spectrum 자료는 제시하지 않았음).

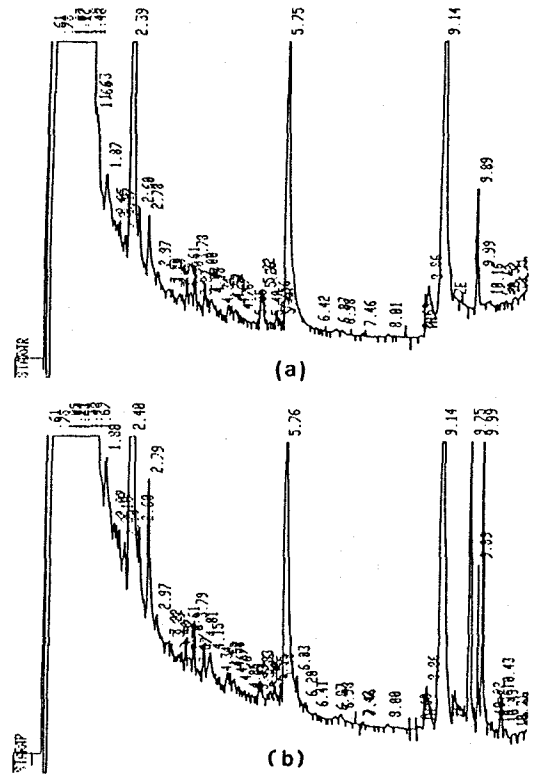


Figure 2—The chromatograms of the trimethylsilylated derivatives of haloperidol and reduced haloperidol spiked in plasma. (a) blank plasma spiked with combelen (internal standard, 50 ng/ml), (b) plasma spiked with haloperidol (30 ng/ml), reduced haloperidol (30 ng/ml) and combelen (50 ng/ml). The retention times of combelen, reduced haloperidol and haloperidol were 9.14 min, 9.75 min and 9.99 min, respectively.

HP 및 RH의 TMS유도체 합성반응의 정량성

유리마개의 시험관에 절대량이 각각 0.5, 1, 2, 5 및 10 ng이 되도록 HP 및 RH를 가하고 여기에 내부표준물질인 CB를 일정량씩 spike한 후 용매를 증발시키고 TMS유도체 합성반응을 시켜 GC-NPD로 분석한 결과, CB에 대한 HP 및 RH의 피크 높이비(Y)와 각 약물의 농도(X)와의 관계는 RH가 $y = 0.0032 + 0.0226x$ ($r = 0.9999$)로 또한 HP가 $y = 0.0056 + 0.0170x$ ($r = 0.9994$)로 매우 상관성이 높게 나타났는데, 이로써 유도체 합성반응이 정량적으로 일어남을 알 수 있었다. 이 결과를 Fig. 3에 나타내었다.

HP-TMS 및 RH-2TMS 유도체의 안정성

TMS 유도체는 일반적으로 매우 불안정하기 때

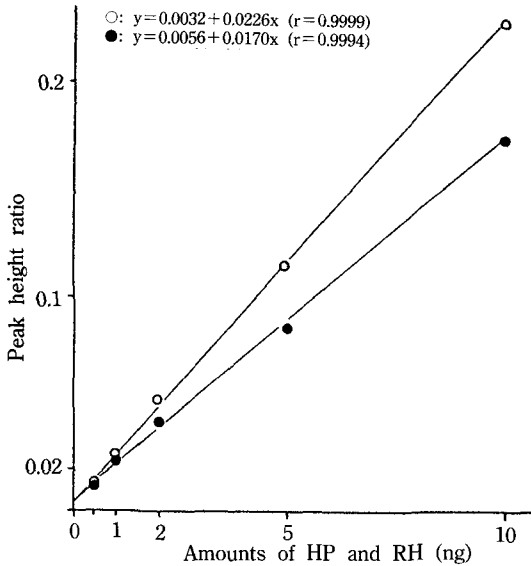


Figure 3—The calibration curves of trimethylsilylation of haloperidol and reduced haloperidol by GC-NPD. Key: ●; haloperidol, ○; reduced haloperidol.

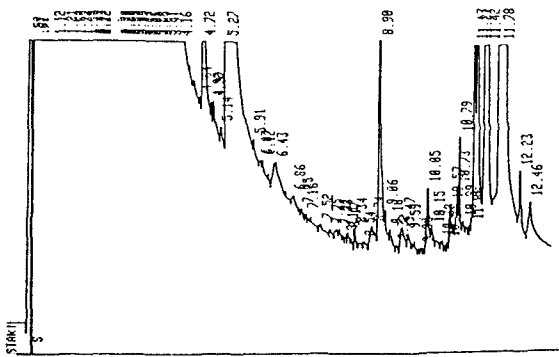


Figure 4—The chromatograms of the trimethylsilylated derivatives of haloperidol (HP-TMS) and reduced haloperidol (RH-2TMS) stored at room temperature for 24 hrs. The temperature of column oven was programmed from 180°C to 280°C with an increase of 10°C/min. The retention times of RH-2TMS, HP-TMS and RH-TMS were 11.23 min, 11.42 min and 11.78 min, respectively.

문에 본 실험에서 얻은 HP 및 RH의 TMS 유도체에 대해 안정성을 평가하였다. 즉, 이들 약물의 유도체를 유리마개가 달린 시험관에 넣은 상태로 상온에서 24시간 방치한 후, GC-NPD로 분석한 크로마토그램을 Fig. 4에 나타내었다. 이때 GC의 분석조건을 조금 변형하여, 칼럼의 온도를 180°C 부터 분당 10

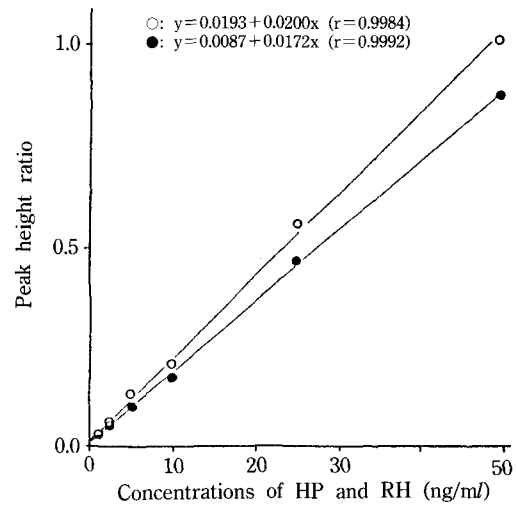


Figure 5—The calibration curves of trimethylsilylated haloperidol and reduced haloperidol spiked in human plasma by GC-NPD. Key: ●; haloperidol, ○; reduced haloperidol.

°C로 280°C 까지 프로그램하여 분석하였다.

이때 HP-TMS는 11.42분에, RH-2TMS는 11.23분에 피크가 나타남을 알 수 있었으나, 11.78분에 또한 많은 양의 물질이 검출됨을 알 수 있었다. 이 물질을 GC-MSD spectrum에서 확인해 본 결과, 이것은 RH-2TMS중 HP의 케톤기가 환원된 부위에 결합했던 TMS가 분해되고, RH의 피리딘 ring에만 TMS가 결합되어 있는 물질(이하 RH-TMS라 함)이 생성됨을 확인할 수 있었다(mass spectrum은 제시하지 않았음). 그리고 HP-TMS의 피크도 전반적으로 낮게 나타나고, 또한 불순물에 의한 방해피크도 나타났는데, 이로써 HP 및 RH의 TMS유도체는 상온에 방치할 경우 공기중의 수분에 의해 쉽게 분해됨을 알 수 있었다. 따라서 본 실험에서는 HP 및 RH의 TMS 유도체를 얻은 후 탈수시킨 벤젠에 녹여 분석 바이알에 충전하고, 즉시 단단히 캡핑하여 밀봉함으로써 별 문제점이 없이 분석을 행할 수 있었다. 또한 매회 분석시 이들 크로마토그램에서 HP 및 RH의 열분해로 인한 분해물의 피크가 나타나는지 확인하였으나 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

혈장중의 HP 및 RH농도 측정에 대한 검량선

사람 혈장에 0.5, 1, 5, 10, 25 및 50 ng/ml의 농도가 되도록 HP 및 RH를 첨가하여 추출조작 및

Table I—The Intra-assay Coefficients of Variation and Recoveries of Haloperidol and Reduced Haloperidol in Human Plasma

Concentration (ng/ml)	Haloperidol		Reduced haloperidol	
	Peak ratio ^{a)}	Recovery (%) ^{b)}	Peak ratio	Recovery (%)
1	0.018 ± 0.002(9.8) ^{c)}	69.5	0.025 ± 0.002(9.5)	81.2
5	0.092 ± 0.009(9.3)	72.5	0.120 ± 0.009(7.4)	83.5
20	0.361 ± 0.030(8.2)	74.0	0.425 ± 0.035(8.3)	87.2
50	0.885 ± 0.057(6.5)	73.4	1.012 ± 0.053(5.2)	85.2

a) Peak height ratio compared with internal standard; Mean ± S.D.

b) Absolute recovery.

c) Values in parentheses are intraassay coefficients of variation (C.V., %); n=4-5.

TMS유도체 반응을 시킨 후 GC-NPD에서 분석하고, 내부 표준물질인 CB에 대한 HP 및 RH의 피크 높이비(y)와 이들 약물의 농도간(x)의 상관관계를 분석한 결과, 각 물질의 검량선 식은 RH가 $y = 0.0193 + 0.0200x$ ($r = 0.9984$)로, 및 HP가 $y = 0.0087 + 0.0172x$ ($r = 0.9992$)로 상관성이 매우 높게 나타남을 알 수 있었다. 이들의 검량곡선을 Fig. 5에 나타내었다.

재현성 및 추출율

HP 및 RH를 사람의 혈장에 각각 1, 5, 20 및 50 ng/ml로 각 농도당 4-6개씩을 만든 후, 재현성 및 절대적 추출율을 검토한 결과 intra-assay CV%는

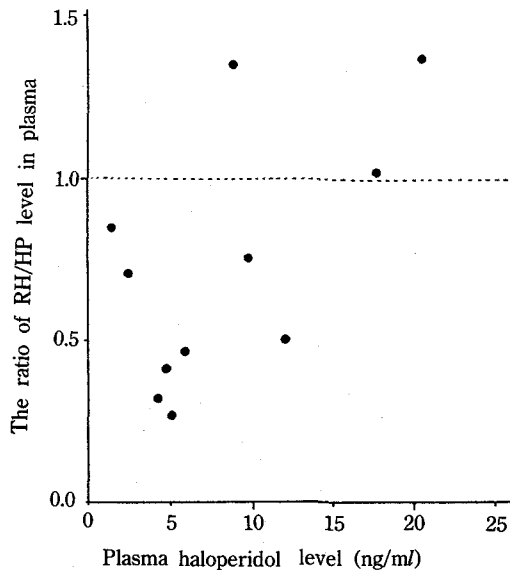


Figure 6—The relationship between plasma haloperidol levels and ratios of plasma reduced haloperidol to haloperidol levels (RH/HP) in psychiatric patients (n=1).

HP 및 RH의 경우 각각의 평균이 8.5% 및 7.6%로 매우 높은 재현성을 나타내었고, 또한 이들 농도에서 구한 평균 절대적 추출율(absolute extraction ratio)은 HP의 경우 72% 및 RH의 경우 84%로 나타내었다. 이들의 결과를 Table I에 나타내었다.

그리고 본 분석방법을 적용한 경우 1ml의 혈장 시료를 사용하였을 때 HP 및 RH의 분석가능한 계농도는 각각 0.2 ng/ml로 나타났다.

GC-NPD 분석법의 응용

HP를 장기간 복용하여 steady-state로 판단되는 (즉, 2주 이상 동일용량 복용환자) 11명의 정신질환 환자를 대상으로 약물투여 직전농도(trough농도)를 측정된 결과, 혈중에 RH가 많이 존재함을 알 수 있었고, 또한 RH/HP농도 비도 0.2에서 1.5까지 널리

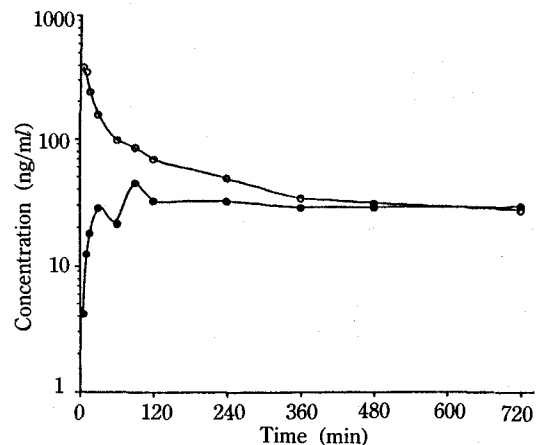


Figure 7—The plasma concentration-time profiles of haloperidol and reduced haloperidol after intravenous bolus administration of reduced haloperidol (5 mg/kg) to rat.

Key: ●; haloperidol, ○; reduced haloperidol.

분포함을 알 수 있었다. 그리고 전반적으로 HP의 농도가 증가할수록 HP/RH 농도비가 증가하는 양상을 나타내었는데(Fig. 6 참조), 이는 RH의 소실의 농도의존성을 나타내기 때문으로 사료되었다.

그리고 랫트에 체중당 5mg의 RH를 투여한 경우의 혈장중 HP 및 RH의 시간에 따른 농도곡선을 Fig. 7에 나타내었다. 이때 랫트 혈장중 HP 및 RH의 농도 측정은 사람 혈장경우와 같은 방법으로 하였는데 분석이 잘되었다(검량선만으로 확인했음). 이 실험결과 랫트에 RH 투여시 HP가 많이 생성됨을 알 수 있었는데, 이는 랫트에서 HP와 RH가 상호 전환 됨을 나타내는 것으로 사료되었다. 따라서 이들 환자 및 랫트에서 나타난 이들 현상들에 관한 연구는 별도로 진행중이다.

결 론

GC-NPD를 이용한 사람의 혈장중 HP 및 RH를 동시 정량하는 방법을 개발하고자 본 연구를 실시하였으며, 실험결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈장중 HP 및 RH의 분석한계 농도는 혈장 1 ml를 사용하였을 때 0.2 ng/ml까지 가능하였다.
2. GC-NPD 사용시 혈장중 HP 및 RH의 평균 intra-assay CV%는 각각 8.5% 및 7.6%로 매우 재현성이 높음을 알 수 있었고, 또한 이 농도에서의 절대적 추출율이 72 및 84%로 나타났다.
3. HP 및 RH의 TMS의 유도체는 상온에서 공기중의 수분과 접촉하여 쉽게 분해됨을 알 수 있었으며, 특히 RH-2TMS가 쉽게 RH-TMS로 분해됨을 확인할 수 있었다.
4. 본 분석조건에서의 CB, RH 및 HP의 유지시간이 각각 9.14, 9.75 및 9.99분으로 나타났다.
5. 본 분석방법을 랫트의 혈장에 적용한 경우에도 잘 분석됨을 알 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구는 서울대학교병원 1989년도 임상연구비로 충당되었으며, 이에 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) A. Forsman, E. Martensson, G. Nyberg and

R. Ohman. A gas chromatographic method for determining haloperidol, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, **286**, 113 (1974).

- 2) A. Forsman and R. Ohman, Pharmacokinetic studies on haloperidol in man, *Curr. Ther. Res.*, **20**, 319 (1976).
- 3) A. Forsman and R. Ohman, Studies on serum protein binding of haloperidol, *ibid*, **21**, 245 (1977a).
- 4) A. Forsman and R. Ohman, Applied pharmacokinetics of haloperidol in man, *ibid*, **21**, 396 (1977b).
- 5) W.A. Cressman, J.R. Bianchine, V.B. Slotnick, P.C. Johnson and J. Plostnieks, Plasma level profile of haloperidol in man following intramuscular administration, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **7**, 99 (1974).
- 6) G. Bianchetti and P.L. Morselli, Rapid and sensitive method for determination of haloperidol in human samples using nitrogen phosphorous selective detection, *J. Chromatogr.*, **153**, 203 (1978).
- 7) M. Franklin, Gas chromatographic measurement of haloperidol in plasma, *Clin. Chemistry*, **26**, 1367 (1980).
- 8) C.L. Hornbeck, J.C. Griffiths, R.J. Neborsky and M.A. Faulkner, A gas chromatographic mass spectrometric chemical ionization assay for haloperidol with selected ion monitoring, *Biomed. Mass Spectrometry*, **6**, 427 (1979).
- 9) K. Miyazaki and T. Arita, High performance liquid chromatographic determination of haloperidol in plasma, *J. Chromatogr.*, **223**, 449 (1981).
- 10) P.I. Jatlow, R. Miller and M. Swigar, Measurement of haloperidol in human plasma using reversed-phase high performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **227**, 223 (1982).
- 11) C. Cahard, P.P. Pop and T. Conquy, High performance liquid chromatographic analysis of haloperidol and hydroxyhaloperidol in plasma after solid-phase extraction, *ibid*, **532**, 193 (1990).
- 12) R.E. Poland and R.T. Rubin, Radioimmunoassay of haloperidol in human serum-Correlation of serum haloperidol with serum prolac-

- tin, *Life Science*, **29**, 1837 (1981).
- 13) J.L. Browning, C.A. Harrington and C.M. Davis, Quantification of reduced haloperidol and haloperidol by radioimmunoassay, *J. Immunoassay*, **6**, 45 (1985).
 - 14) I. Creese and S.H. Snyder, A simple and sensitive radioreceptor assay for antischizophrenic drugs in blood, *Nature*, **270**, 180 (1977).
 - 15) B.M. Cohen, J.F. Lipinski, P.Q. Harris, H.G. Pope and M. Friedman, Clinical use of the radioreceptor assay for neuroleptics, *Psychiatry Research*, **1**, 173 (1980).
 - 16) B.M. Cohen, M. Herschel, E. Miller, H. Mayberg and R.J. Baldessarini, Radioreceptor assay of haloperidol tissue levels in the rat, *Neuropharmacology*, **19**, 663 (1980).
 - 17) A.A. Kurland, A. Nagaraju, T.E. Hanlon and E.H. Wilkinson, A Comparison of dopamine receptor blocking assay with plasma drug levels of haloperidol in schizophrenic patients, *J. Clin. Pharmacol.*, **21**, 42 (1981).
 - 18) L.E. Tune, I. Creese, J.R. Depanlo, P.R. Slavney, J.T. Coyle and S.H. Synder, Clinical state and serum neuroleptic levels measured by dopamine radioreceptor assay in schizophrenia, *Am. J. Psychiatry*, **137**, 187 (1980).
 - 19) A. Forsman, G. Folsch, M. Larsson and R. Ohman, On the metabolism of haloperidol in man, *Curr. Ther. Res.*, **21**, 606 (1977).
 - 20) A. Forsman and M. Larsson, Metabolism of haloperidol, *ibid*, **24**, 567 (1978).
 - 21) J.L. Browning, C.A. Harrington, N.R. Burch and C.M. Davis, Quantitation of haloperidol and reduced haloperidol metabolite in plasma of psychiatric patients, *Fed. Proc.*, **41**, 1635 (1982).
 - 22) E.R. Korpi, B.H. Phelps, H. Granger, W.-H. Chang, M. Linnoila, J.L. Meek and R.J. Wyatt, Simultaneous determination of haloperidol and its reduced metabolite in serum and plasma by isocratic liquid chromatography with electron chemical detection (ECD), *Clin. Chemistry*, **29**, 624 (1983).
 - 23) E.R. Korpi and R.J. Wyatt, Reduced haloperidol-Effects on striatal dopamine metabolism and conversion to haloperidol in rats, *Psychopharmacology*, **83**, 34 (1984).
 - 24) N.D. Eddington and D. Young, Sensitive electrochemical high-performance liquid chromatography assay for the simultaneous determination of haloperidol and reduced haloperidol, *J. Pharm. Sci.*, **77**, 541 (1988).
 - 25) R. Miller, Measurement of haloperidol and reduced haloperidol in human plasma using reversed phase high performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **374**, 405 (1986).
 - 26) K.H. Park, M.H. Lee and M.G. Lee, Simultaneous determination of haloperidol and its metabolite, reduced haloperidol, in plasma, blood, urine and tissue homogenates by high-performance liquid chromatography, *ibid*, **572**, 259 (1991).