

일반 연제(Ⅲ)-16

DIAZEPAM과 그 대사산물의 새로운 분석방법 및 임상 약리학적응용

경상의대 약리 : 손동렬, 정근호, 정원석, 장기철

Benzodiazepine계의 대표적 약물인 diazepam은 간장에서 desmethyldiazepam, temazepam 및 oxazepam으로 대사된다. Diazepam의 약물반응은 개체간에 차이가 많으며 이 개체간의 차를 규명하기 위해서 약동학적인 분석방법이 필요할 것이나 아직까지 소변에서 diazepam 및 그 대사산물들의 동시측정법은 확립되어 있지 않다. 본 연구에서는 사람의 소변으로 배설되는 diazepam과 이 대사산물을 고속액체 chromatography를 이용하여 동시측정할 수 있는 방법을 개발하고 이의 임상약리학적인 응용가능성을 검토하였다. 각 분석물질의 측정 을 위해 소변 1 mL에 acetate buffer, beta-glucuronidase/arylsulfatase를 첨가하고 prazepam을 internal standard로 하여 dichlormethane으로 2회 및 HCl로 extraction 시킨 후 그 extract를 고속액체 chromatography에 주사하였다. 이 분석방법의 임상약리학적인 응용가능성을 검토하기 위하여 6명의 건강한 남자 자원자에게 4 mg의 diazepam을 투여한 후 각 분석물질의 경시적인 소변으로의 배설량을 측정하였다. 소변 내 diazepam과 그 대사산물들의 검출한계는 2 ng/mL이었고 각 분석물질들의 회수율은 82.9% 이상이었다. Intra-assay 및 interassay의 변동계수는 10 ng/mL인 경우에는 4.8% 및 8.7%, 100 ng/mL인 경우에는 2.4% 및 5.5% 이하로 각각 나타났으며 상대오차는 각각 10 ng/mL에서는 -7.7%에서 +7.3%, 100 ng/mL에서는 -1.9%에서 +0.6%의 범위에 있었다. 또한 diazepam을 경구투여한 자원자에서의 96시간 축적된 각 분석물질의 배설량은 temazepam이 $6.64 \pm 1.41\%$ 로 가장 많았으며 diazepam은 $0.27 \pm 0.12\%$ 로 가장 적었다. 따라서 본 연구에서 개발한 고속액체 chromatography에 의한 소변 내 diazepam 및 그 대사산물들의 동시측정법은 간편하고 실용적이며 정확하여 많은 수의 자원자와 환자에게서 비침습적인 방법으로 diazepam의 대사 및 임상약리학적 연구에 적합하다고 사료된다.