

## Haloperidol의 약물속도론적 연구(III) —정신분열증 환자에 있어서 Haloperidol의 일회 주사 및 경구투여시의 Pharmacokinetics—

박경호<sup>1</sup> · 이민화<sup>1,2</sup> · 이명걸<sup>1,2</sup> · 권준수<sup>3</sup> · 박원명<sup>3</sup> · 박진생<sup>3</sup>

<sup>1</sup>서울대학교병원 약제부, <sup>2</sup>서울대학교 약학대학, <sup>3</sup>국군수도병원 정신과

(Received November 10, 1990)

### Pharmacokinetics of Haloperidol (III) The Pharmacokinetics of Haloperidol after single oral and intravenous doses in schizophrenic patients

Kyoung Ho Park, Min Hwa Lee, Myung Gull Lee, Jun Soo Kwon,  
Won Myong Bahk and Jin Seng Park

*Dept. of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul 110, Korea*

*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea*

*Dept. of Psychiatry, Capital Armed Forces General Hospital, Seoul, Korea*

**Abstract**— The pharmacokinetics of haloperidol were determined after single oral and intravenous doses in 13 male schizophrenic patients. Plasma concentrations of haloperidol(HP) and reduced haloperidol(RH) were measured by high performance liquid chromatography. Plasma concentration data obtained were analyzed by both model dependent (one-or two exponential decay models using nonlinear regression) and model independent (AUC and first moment curve) approaches. The two methods were found to be in close results. After intravenous injections of HP in 8 patients (10 mg/man), the mean central and peripheral volume of distributions were  $2.85 \pm 1.70$  and  $8.09 \pm 2.10$  l/kg, respectively, and mean steady state volume of distribution was  $11.87 \pm 3.21$  l/kg. Mean clearance, MRT and elimination half life were  $12.39 \pm 3.25$  ml/min/kg,  $925.10 \pm 166.79$  min and  $676.35 \pm 126.45$  min, respectively. After oral administrations of HP in 5 patients, mean peak time and peak concentration were  $217.63 \pm 61.60$  min and  $9.77 \pm 2.92$  ng/ml, respectively. Mean MRT and elimination half life were  $1112.23 \pm 131.73$  min and  $724.02 \pm 120.03$  min, respectively, and these parameters were not significantly different from those of intravenous injection of HP. Absolute bioavailability of HP oral product was found to be about 44%. The profiles of plasma RH concentration-time curves after oral or intravenous doses of HP were similar. Also it was found that the elimination rate of RH was slower than that of HP by comparing the slopes of plasma concentration-time curves of HP and RH.

**Keywords** □ Haloperidol, reduced haloperidol, pharmacokinetics, schizophrenic patient, plasma concentration

Haloperidol(이하 HP라 함) {4-[4-(p-chloro-phenyl)-4-hydroxy piperidino]-4'-fluorobutyrophenone}은 phenothiazine 및 chlorpromazine 과 유사한 작용기전으로, 광범위하게 사용되는 butyrophenone 계 항정신질환 약물로, <sup>1)</sup> 임상에서 근

30년간 주로 성인 및 소아에 있어서의 급성 및 만성 psychoses, choreas, tics 및 Gilles de la Tourette's syndrome 등에 광범위하게 사용되어 왔으나, <sup>2)</sup> 이 약물의 pharmacokinetics에 대해서는 많이 보고되어 있지 않다. <sup>3-6)</sup> 또한, HP의 혈장

농도와 임상반응간의 상관성에 대해서도 일부 보고에서는 'curvilinear'한 관계가 있으며, 7-9) 유효혈장농도 범위도 5~20 ng/ml로 주장하고 있는 반면, 이에 상반되는 결과를 주장하는 보고도 있어, 아직 이들 상관성에 대한 연구가 계속되고 있는 실정이다. 10-13)

HP는 거의 대부분이 간에서 대사되어 소실되는 데, 14) HP의 혈장농도와 임상반응간의 상관성을 검토한 대부분의 보고에서는 HP의 활성대사체를 고려하지 않는 경우가 많다. 그러나 Jann 등<sup>15)</sup>은 HP의 환원형 대사체인 reduced haloperidol(이하 RH라 함)의 혈장농도를 HP와 동시 정량하여 혈장 중 RH/HP비가 1.0보다 큰 환자군이 1.0보다 낮은 환자군에 비해 HP투여에 대한 임상효과가 잘 나타나지 않았다고 보고하면서, HP의 임상반응에 RH의 영향이 있을 수 있다는 보고를 하였다. 또한, RH의 활성화에 대해 상반된 보고도 있으나, 3, 16-18) Korpi 등<sup>19)</sup>은 rat에서 HP투여시 RH가 생기며, 반대로 RH를 투여하면 신속히 HP로 대사됨을 보이면서, 사람에게 있어서도 이들의 상호전환(interconvertible metabolism) 가능성을 시사하였고, 실제 몇몇 보고에서는 사람에게 RH를 투여한 경우 혈중에 HP가 생성됨을 밝힘으로써 비록 RH가 활성화는 없거나 약하더라도 HP로 쉽게 대사될 수 있다는 점을 들어 HP의 임상반응에 영향을 미칠 수 있다고 주장하고 있다. 4, 20)

따라서 HP의 혈장농도와 임상반응간의 상관성을 체계적으로 검토하기 위해서는 HP투여시의 RH혈장농도를 고려한 pharmacokinetics 분석이 중요하리라 사료되어 본 연구에서는 HP의 일회 경구 및 주사투여시의 RH혈장농도 패턴 및 HP의 pharmacokinetic 특성을 검토하였다.

#### 실험재료 및 방법

시약 및 기기-약물농도 분석시 사용한 haloperidol(HP), reduced haloperidol(RH) 및 bromperidol(BP)의 표준품은 Janssen Pharm. Co.로부터 제공받았으며, 투여된 HP제제는 시판 HP정제(Peridol® 정제, 5mg/정, HI 제약회사) 및 시판 HP주사제(Peridol® 주사, 5mg/ml ampule, HI 제약회사)를 사용하였다.

HPLC system은 Hewlett Packard Model 1090, 100  $\mu$ l loop, Hewlett Packard Model 95B control system, Gilson Model 115 U.V. detector 및 Philips Model PM8221인 pen recorder로 구성되었으며, column은 NOVA-PAK® C18 (2.9mm $\times$ 15cm, 4  $\mu$ m, Warters Massachusetts, U.S.A.)를 사용하였다.

HPLC 용매인 methanol(Merk), acetonitrile(Burd & Jackson, U.V. cutoff 188nm) 및 기타 시약들은 특급 이상을 사용하였다.

**대상환자**-정신분열증으로 입원한 초진 성인 남성 환자를 대상으로 내과의사의 검진을 통해 다른 질병이 없고, 혈액 생화학검사에서 신장 및 간장기능의 장애가 없는 13명의 환자(Pt.01-Pt.13)를 선정하였다. 무작위로 선정된 주사투여 환자 8명의 평균 나이는 21.9 $\pm$ 2.3세(19~27세)고, 평균 체중은 65.5 $\pm$ 10.1kg(51~80kg)이었으며 또한, 경구투여 환자 5명의 평균 나이는 21.8 $\pm$ 2.5세(21~26세)였고, 평균 체중은 63.4 $\pm$ 5.1kg(58~68kg)이었다. 대상환자 13명에게 동의를 얻고 본 실험을 실시하였으며, 개개 환자의 특성은 Table I에 나타내었다. **HP의 일회 정맥주사 및 채혈**-본 실험은 아침 8시부터 실시하였으며, 8명의 환자(Pt.01-Pt.08)에게 각 환자당 HP 10mg에 해당하는 HP 주사액을 정맥으로 30초간 주입하였다. 체중당 평균 투여량은 0.156 $\pm$ 0.025 mg/kg이었다.

혈액채취는 약물투여 직전, 그리고 약물투여 후 5, 10, 15, 30, 60분, 1.5, 2, 4, 6(8), 10 및 24시간에 팔의 정맥에서 채취하였으며, 채취된 혈액은 heparin 처리된 tube에 옮긴 후 여러번 섞어 혈액 응고를 방지하고 2000~3000 rpm으로 20분간 원심 분리하여 혈장을 분리하였다. 채취된 혈장은 HP 및 RH의 농도를 동시정량할 때까지 -70°C의 냉동고에 보관하였다.

**HP의 일회 경구투여 및 채혈**-HP 주사투여 실험을 하지 않은 다른 환자 5명(Pt.09-Pt.13)에게 각 환자당 HP 20mg에 해당하는 HP정제(5mg/정, 4정)를 물 100ml와 함께 복용시켰으며, 체중당 평균 투여량은 0.317 $\pm$ 0.026 mg/kg이었다. 경구투여 시는 간 초회통과효과, 위·장 점막내 대사 및 흡수율을 감안하여 주사제 투여경우보다 약 2배의 용량을 복용시켰다.

Table I—The descriptions of patients participated in present study

Patient (Code)	Sex/Age (yr)	B. W. (Kg)	High (Cm)	BUN IU/Dl	GOT IU/Dl	GPT IU/Dl	Al-Phosphatase <sup>1)</sup> IU/Dl	S.Cr <sup>2)</sup> (mg/dl)	Hct (%)
Pt. 01	M/22	63	171	21.3	43.0	23.0	37.0	1.0	45
Pt. 02	M/21	72	176	14.8	34.0	27.0	52.0	1.3	46
Pt. 03	M/21	60	165	14.7	16.0	29.0	76.0	1.1	48
Pt. 04	M/19	73	165	15.3	24.0	24.0	125.0	1.0	-
Pt. 05	M/22	71	172	13.5	43.0	35.0	49.0	1.4	47
Pt. 06	M/27	54	169	18.9	18.0	20.0	34.0	1.3	48
Pt. 07	M/21	80	183	19.6	28.0	29.0	62.0	1.0	47
Pt. 08	M/22	51	180	15.3	23.0	18.0	68.0	0.4	-
Pt. 09	M/21	65	172	17.0	41.0	41.0	64.0	0.9	49
Pt. 10	M/22	68	175	13.0	23.0	20.0	42.0	1.0	-
Pt. 11	M/20	58	166	14.3	26.0	32.0	60.0	1.0	-
Pt. 12	M/26	68	174	7.1	41.0	44.0	78.0	0.9	-
Pt. 13	M/20	58	173	14.0	19.0	16.0	26.0	0.9	-

<sup>1)</sup> Alkaline phosphatase

<sup>2)</sup> Serum creatinine

혈액은 약물투여 전, 그리고 약물투여 후 10, 20, 30, 60 분, 1.5, 2, 3, 4, 6(8), 10 및 24 시간에 팔의 정맥에서 채취하였으며, 채취된 혈액은 주사재 투여 경우와 동일하게 처리하였다.

**HP의 주사 및 경구투여시의 Pharmacokinetic Parameters의 계산**—HP의 혈장농도-시간 곡선을 이용하여 모델 비의존적 방법(model independent method) 및 모델 의존적 방법(model dependent method)으로 pharmacokinetic parameters를 계산하였다.

**모델 비의존적 방법**: 소실반감기( $t_{1/2\beta}$ )는 분포후상의 시간에 대한 log scale 농도의 직선부위를 linear regression으로 구하였으며, AUC 및 AUMC는 측정된 농도까지 linear trapezoidal로, 그 이후는 마지막 측정농도와 분포후상의 기울기로 구하였다. 그리고 clearance(CL), 분포용적( $Vd_{\beta}$ ) 및  $Vd_{ss}$  및 mean resident time(MRT)는 다음 식 (1)~(4)를 이용하였다.

$$CL = \frac{\text{Dose (iv)}}{\text{AUC (iv)}} \quad (1)$$

$$Vd_{\beta} = \frac{CL}{\beta \text{ (iv)}} \quad (2)$$

$$Vd_{ss} = \text{Dose (iv)} \frac{\text{AUMC (iv)}}{\text{AUC (iv)}^2} \quad (3)$$

$$\text{MRT} = \frac{\text{AUMC}}{\text{AUC}} \quad (4)$$

**모델의존적 방법**: HP의 혈장농도-시간 곡선의 data를 microcomputer (IBM-AT)에서 MULTI (nonlinear computer program)로 분석하였다.<sup>20</sup> 주사투여 경우는 two-exponential decay로 해석되었으며 식 (5) 및 식 (6)을 적용하여 각 parameter를 구하였고, 반면 경구투여 경우는 one-exponential decay로 해석되어 식 (7)을 적용하였으며, 흡수시의 lag time은 무시하였다.

$$C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (5)$$

$$\text{AUC} = A/\alpha + B/\beta \quad (6)$$

$$C_p = \frac{K_a \cdot F \cdot \text{Dose}}{Vd(K_a - K)} (e^{-Kt} - e^{-K_a t}) \quad (7)$$

**생체이용률(F)**: HP의 경구 및 주사투여시 동일 환자로 cross-over 실험을 하지 않았기 때문에 정확하게는 구할 수 없었으나, 본 실험에서는 두 군의 체중 및 나이가 거의 같음을 감안하여 경구투여시의 개개 환자의 투여량에 대한 AUC를 주사투여시의

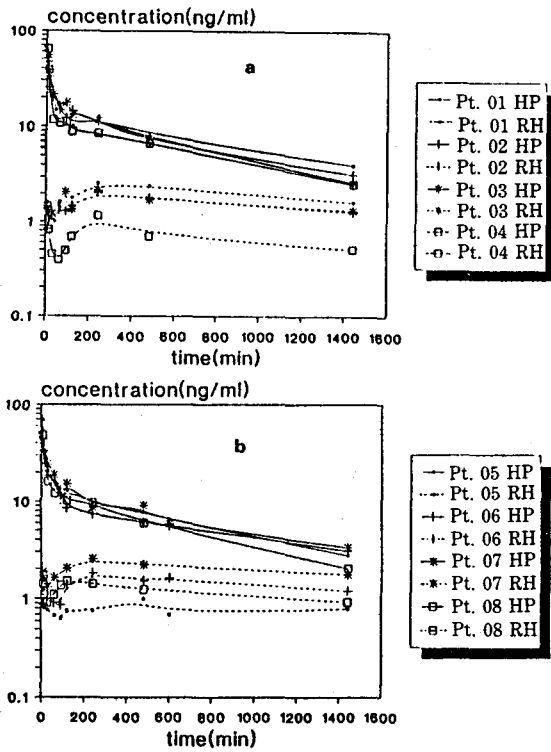


Fig. 1—The plasma HP and RH concentration-time curves of the patients (a: Pt. 01-04, b: Pt. 05-08) following single intravenous injection of HP (10 mg/man).

투여량에 대한 평균 AUC로 나누어 구하는 방법으로 식 (8)을 이용하였다.

$$F = \frac{\text{Dose (iv)}}{\text{Dose (po)}} \times \frac{\text{AUC (po)}}{\text{AUC (iv)}} \quad (8)$$

**혈장 중 HP 및 RH 농도의 동시정량**—본 연구실에서 개발한 혈장 중 HP 및 RH를 동시정량하는 방법<sup>22)</sup>을 이용하였다. 혈장 1ml에 내부표준물질(BP)를 가하고 여기에 2N NaOH 300  $\mu$ l로 알칼리화시킨 후 추출용매(hexane : isoamylalcohol = 98 : 2, v/v%)를 가하여 shaker로 10분간 진탕한 다음 2500~3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 유기용매층을 취하고, 여기에 다시 0.05N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 120  $\mu$ l를 가하여 vortex mixer로 1분간 진탕한 후 원심분리하여 약물을 역 추출한 다음 수층 50  $\mu$ l를 HPLC에 주입하였다.

이때 HPLC의 조건으로 전개용매는 0.5M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 수용액 : acetonitrile : methanol을 58 : 31 :

11(v/v/v%)로 혼합한 후 phosphoric acid로 pH를 3.8~4.0으로 조정하여 사용하였고, flow rate는 0.6ml/min로 하였다. 또한, UV 파장은 214nm를 이용하였다.

### 실험결과 및 고찰

**HP의 일회 정맥주사시의 Pharmacokinetics**—대상환자 8명(Table I 참조; Pt.01-Pt.08)에게 HP 10mg을 정맥으로 일회 주사한 후 얻은 시간에 따른 혈장 중 HP 및 RH의 농도변화 곡선을 Fig. 1(a-b)에 나타냈으며, 24시간까지 전반적으로 two-exponential decay로 분석이 되었다.

또한, pharmacokinetic 파라메타들은 Table II(모델 의존적 방법) 및 Table III(모델 의존적 방법)에 나타냈으며, pharmacokinetic 파라메타들(CL, Vdss 및 t<sub>1/2 $\beta$</sub> )은 모델 의존적 산출방식이나 비의존적 산출방식에서 거의 일치한 값을 얻을 수 있었다. 이들 HP의 pharmacokinetic 파라메타들 중 모델 비의존적 방법으로 구할 수 없었던 HP의 평균 V<sub>c</sub> 및 V<sub>p</sub>는 모델 의존적 방법으로 구한 결과 각각 2.85 $\pm$ 1.70 및 8.09 $\pm$ 2.10 l/kg으로 매우 크게 나타났으며, 분포상 및 소실상의 반감기도 13.89 $\pm$ 10.01 및 676.50 $\pm$ 126.47 min.로 나타났다. 또한 모델 비의존적으로 구한 CL 및 Vdss도 각각 12.39 $\pm$ 3.25 ml/min/kg 및 11.87 $\pm$ 3.21 l/kg였다. Vdss는 타약물에 비해 크게 나타났는데, 이는 이 약물의 지용성이 높아 조직분포가 크기 때문인 것으로 사료되었다.

이상의 pharmacokinetic 파라메타들을 Holley 등<sup>5)</sup> 및 Cheng 등<sup>6)</sup>이 연구보고한 것들과 비교검토한 것을 Table IV에 나타내었다. 이들 두 연구들의 결과도 HP를 일회 정맥 주사투여 후 pharmacokinetic 파라메타들을 모델 비의존적 방법으로 계산한 것이다. 6명의 건강한 남자 지원자를 대상으로 한 Holley 등의 연구에서 CL, Vdss 및 t<sub>1/2 $\beta$</sub> 는 각각 9.3~17.4 ml/min/kg(평균 12.5 ml/min/kg), 10.0~24.1 l/kg(평균 14.9 l/kg) 및 9.1~18.4 hr(평균 14.5 hr)으로 보고되었는데, Cheng 등<sup>6)</sup>이 남·여 정신질환 환자 6명을 대상으로한 실험에서 이들 파라메타들은 각각 4.0~9.4 ml/min/kg(평균 6.1 ml/min/kg), 5.1~11.0 l/kg(평균 7.9 l/kg)

**Table II**— The pharmacokinetic parameters of haloperidol after intravenous administration (Model independent approach).

Pt. No	A ng/ml	$\alpha$ min <sup>-1</sup>	B ng/ml	$\beta$ min <sup>-1</sup> , $\times 10^{-3}$	Vc l/kg	Vp l/kg	V $\beta$ l/kg	Vdss l/kg	t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> min	t <sub>1/2<math>\beta</math></sub> min	AUC ng/ml·min	CL ml/min/kg
Pt. 01	78.34	0.1483	14.00	0.8847	1.72	8.90	10.98	10.62	4.67	783.51	16348.21	9.71
Pt. 02	58.09	0.1522	15.74	1.1627	1.88	6.47	8.58	8.35	4.56	596.16	13919.23	9.98
Pt. 03	51.14	0.0754	16.60	1.3088	2.46	6.59	9.53	9.05	9.30	530.05	13379.61	12.46
Pt. 04	128.72	0.1640	11.10	1.0197	0.98	9.77	11.52	10.75	4.23	679.74	11665.60	11.74
Pt. 05	39.06	0.0407	12.89	1.0780	2.71	6.67	10.12	9.38	17.04	642.98	12916.26	10.90
Pt. 06	75.85	0.0214	8.96	0.7516	5.03	11.84	18.64	16.87	32.40	922.24	13220.48	14.01
Pt. 07	43.91	0.0352	13.34	1.0108	2.18	5.66	8.56	7.84	19.68	685.71	14445.98	8.65
Pt. 08	21.47	0.0361	11.86	1.2127	5.88	8.84	15.59	14.72	19.20	571.59	10373.59	18.90
Mean	62.07	0.0841	13.06	1.0536	2.85	8.09	11.69	10.95	13.89	676.50	13283.62	12.04
S.D.	32.82	0.0606	2.47	0.1795	1.70	2.10	3.60	3.21	10.01	126.47	1788.14	3.24

**Table III**— The pharmacokinetic parameters of haloperidol after intravenous administration (Model independent approach).

Pt. No	Vdss l/kg	AUC ng/ml·min	AUMC ng·min <sup>2</sup> /ml, $\times 10^7$	MRT min	CL ml/min/kg	t <sub>1/2<math>\beta</math></sub> min	AUC (0-1440)* ng/ml·min
Pt. 01	11.49	15940.33	1.7631	1106.05	9.96	783.35	11351.04
Pt. 02	9.67	13162.92	1.1372	863.97	10.55	596.03	10359.09
Pt. 03	10.28	12747.71	0.9232	724.24	13.07	529.93	10705.98
Pt. 04	11.68	11328.12	1.0509	927.71	12.09	679.68	8798.02
Pt. 05	9.85	12753.55	1.0897	854.44	11.04	642.85	10193.29
Pt. 06	17.86	12968.89	1.5836	1221.91	14.29	922.05	8862.09
Pt. 07	8.68	14028.54	1.3111	934.58	8.91	685.57	10724.36
Pt. 08	15.56	10210.73	0.7841	767.90	19.20	571.42	8116.16
Mean	11.87	12891.50	1.2054	925.10	12.39	676.35	9888.75
S.D.	3.21	1704.50	0.3304	166.79	3.25	126.45	1146.68

\*AUC was calculated from 0 to 1440 min.

및 13.4~25.0 hr (평균 18.8 hr)로 나타남이 보고되었다. 이들 두 연구결과에서 환자군이 정상군에 비해 약물의 소실이 현저히 떨어짐을 알 수 있었고, 또한 이것은 HP의 분포용적 및 소실반감기의 차이에 영향을 받음을 알 수 있었다.

본 연구결과를 앞의 두 연구결과와 비교해 볼 때, Cheng 등의 연구결과보다는 Holley 등의 연구결과에 더 근접함을 알 수 있었는데, 이것은 본 연구의 대상환자군이 19~27 세 (평균 22세)인 성인남성으로 군에 입대하여 훈련받던 중, 정신병 증세로 입원

한 초진환자들로 Cheng 등의 연구 대상군보다는 건 강한 남성 지원자를 대상으로 한 Holley 등의 연구 대상군에 더 가깝기 때문인 것으로 사료된다.

또한, 이들 두 보고<sup>5,6)</sup>에는 HP의 metabolite인 RH의 혈장농도 패턴에 대해 언급이 없었으나, 본 연구에서는 HP 투여시 RH 농도도 동시에 관찰하였다. 그러나 대상환자들에게 RH를 따로 투여할 수 없어 RH에 대한 정확한 pharmacokinetic 파라메타는 구할 수 없었으나, HP 정맥투여시 RH의 혈장농도 패턴을 알 수 있었으며, 또한 RH의 최고농

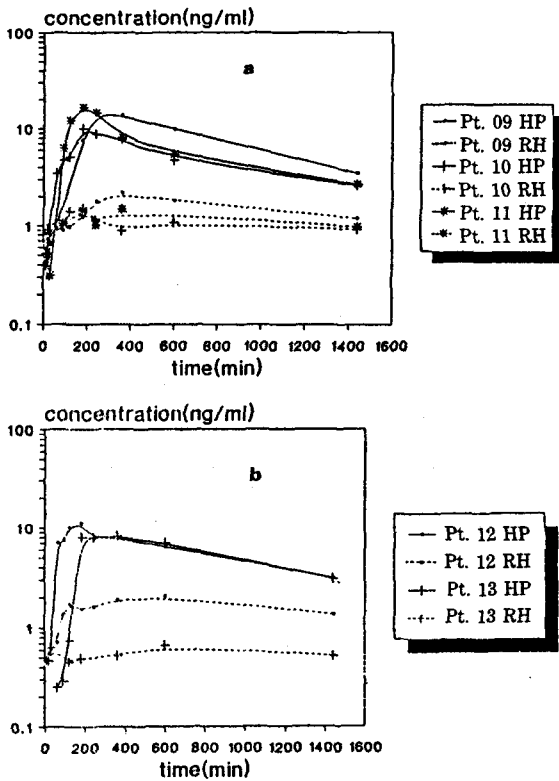


Fig. 2— The plasma HP and RH concentration-time curves of the patients (a: Pt. 09-11, b: Pt. 12-13) following single oral administration of HP (20 mg/man).

도가 약물투여 후 2~4hr 사이에 나타남과 그 기울기가 HP에 비해 좀더 완만한 것으로부터 RH의 소실속도가 HP에 비해 느림을 알 수 있었다.

이 결과는 저자 등이 본 연구와 별도로 실시한 HP의 혈장농도와 임상반응간의 상관성에 관한 연구<sup>23)</sup>에서 'HP 용량증가에 따라 steady state HP 혈장농도가 선형적으로 증가하지만, HP의 혈장농도가 증가함에 따라 대사체인 RH의 혈장농도는 비선형적으로 급격히 증가한 결과'와 연관시켜 고려해보면, HP의 용량증가에 따라 HP보다 소실속도가 낮은 RH의 소실경로에 포화현상이 나타날 수 있는 가능성을 암시해주는 것으로 사료되었다.

**HP의 일회 경구투여시의 Pharmacokinetics—**

실제 임상에서의 대부분 환자에게는 HP를 경구로 장기 투여하고 있으며, 또한 HP의 혈장농도와 임상반응과의 상관성 및 이에 미치는 RH의 영향 등을 관찰하는 연구에서도 HP를 경구투여 할 것이므로, 본 실험에서는 HP의 경구투여시의 pharmacokinetic 특성을 관찰하고, 주사투여시 경우와 비교 검토하였다.

주사투여 실험과는 별도로 5명의 대상환자(Table I 참조; Pt.09-Pt.13)에게 HP 20mg을 경구투여한 후 24시간까지의 혈장 HP 및 RH의 농도를 측정하였으며, 그 결과를 Fig.2(a-b)에 나타내었다. 이들 중 4명은 one-exponential decay로 분석이

**Table IV— Haloperidol pharmacokinetic parameters: summary and comparison with published data based on model independent analysis.**

Subjects	$t_{1/2\beta}$ (hr)	CL (ml/min/kg)	Vdss l/kg	F
1) Male volunteers, n=6 Age: 21 to 37 yr (30 yr) B.W.: 64 to 86 kg (72 kg)	9.1-18.4 (14.5)*	9.3-17.4 (12.5)	10.0-24.3 (14.9)	0.50-0.88 (0.65)
2) Male and female phychotic patients, n=6 Age: 25 to 43 yr (32 yr) B.W.: 45 to 92 kg (67 kg)	13.4-25.0 (18.8)	4.0- 9.4 ( 6.1)	5.1-11.0 ( 7.9)	0.36-0.71 (0.60)
3) Male schizophrenia, n=8 Age: 19 to 27 yr (22 yr) B.W.: 51 to 80 kg (66 kg)	8.8-15.4 (11.3)	8.9-19.2 (12.4)	8.7-17.9 (11.9)	0.38-0.53 (0.44)

1) F.O. Holley, J.R. Magliozzi and *et al.* (1983).<sup>5)</sup>  
 2) Y.F. Cheng, L.K. Paalzow and *et al.* (1987).<sup>6)</sup>  
 3) K.H. Park, M.H. Lee and *et al.*, Present study (1990).  
 \*( ) indicates mean value

**Table V**—The pharmacokinetic parameters of haloperidol after oral administration (Model dependent approach).

Pt. No	Ka min <sup>-1</sup> , ×10 <sup>-2</sup>	K min <sup>-1</sup> , ×10 <sup>-3</sup>	AUC ng/ml·min	t <sub>max</sub> min	C <sub>max</sub> ng/ml
Pt. 09	0.9669	1.2728	14853.59	241.50	13.90
Pt. 10	0.7963	1.0507	9149.49	293.01	7.07
Pt. 11	-	-	-	-	-
Pt. 12	2.0851	0.8944	11955.55	157.79	9.29
Pt. 13	1.8001	0.8462	12108.30	178.23	8.81
Mean	1.4121	1.0160	12016.73	217.63	9.77
S.D.	0.6274	0.1922	2329.59	61.60	2.92

**Table VI**—The pharmacokinetic parameters of haloperidol after oral administration (Model independent approach).

Pt. No	AUC ng/ml·min	AUMC ng·min <sup>2</sup> /ml, ×10 <sup>7</sup>	MRT min	t <sub>1/2β</sub> min	AUC (0-1440)* ng/ml·min	F**
Pt. 09	13699.29	1.2790	933.60	544.48	10949.37	0.53
Pt. 10	9330.42	0.9908	1061.88	659.59	6846.25	0.38
Pt. 11	11652.16	1.2892	1106.38	822.31	8460.22	0.40
Pt. 12	11810.67	1.3815	1169.71	744.81	8311.18	0.48
Pt. 13	11250.58	1.4514	1290.07	818.92	7599.12	0.39
Mean	11548.63	1.2784	1112.33	724.02	8433.23	0.44
S.D.	1558.37	0.1756	131.73	120.03	1546.04	0.07

\*AUC was calculated from 0 to 1440 min.

\*\*F: Bioavailability calculated from mean AUC (iv) based on dose (mg)/B.W. (kg)

가능하였으나, Pt.11은 모델에 잘 fitting 되지 않아 모델 비의존적 방법으로만 분석하였다. 그리고 이들의 pharmacokinetic 파라메타들을 Table V (모델 의존적 방법) 및 Table VI(모델 비의존적 방법)에 나타내었다.

HP를 경구로 투여한 결과 217.63±61.60 min에 최대 농도가 9.77±2.92 ng/ml로 나타났다. 모델 비의존적으로 구한 MRT는 1112.23±131.73 min로 주사투여시의 925.10±166.79 min와 유사하였으며, t<sub>1/2β</sub>도 724.02±120.03 min로 주사투여시의 676.35±126.45 min에 비해 약간 길게 나타났으나 통계학적 유의한 차이는 없었다. 또한 HP의 경구 투여시에도 주사투여시와 마찬가지로 RH의 혈장농도 기울기가 HP에 비해 완만하게 나타났는데, 이로써 RH의 소실속도가 HP의 소실속도에 비해 느림을 알 수 있었다.

**생체이용률**—AUC로 구한 HP의 절대 생체이용률은 0.44±0.07로, Holley 등<sup>5)</sup> 및 Cheng 등<sup>6)</sup>의 결과보다 낮게 나타났는데 (Table IV 참조), 이는 HP의 제형 및 대상군의 차이에 기인한 것으로 사료된다. 그리고 HP 경구투여에 따른 혈장 중 RH 농도의 패턴은 초기(약물투여 후 2시간 이내)에 HP 농도에 비해 높게 나타났는데, 이는 장점막 및 간에서의 초회통과 효과에 의한 것으로 사료되었으며, 이것이 HP의 생체이용률이 낮게 나타나는 원인의 하나일 것으로 사료되었다.

## 결 론

13명의 대상환자 중 8명에게는 HP 10 mg을 정맥으로, 나머지 5명에게는 HP 20 mg을 경구로 투여한 후, HP의 pharmacokinetic 특성 및 RH 혈

장농도 곡선 패턴을 비교 검토한 결과,

1) HP의  $V_c$  및  $V_d$ 는 각각  $2.85 \pm 1.70$  및  $8.09 \pm 2.10$  l/kg이었으며,  $V_{dss}$ 는  $11.87 \pm 3.21$  l/kg (모델 비의존적 방법)으로 나타났다.

2) Clearance는  $12.39 \pm 3.25$  ml/min/kg으로 나타났다.

3) HP의 주사 및 경구투여시의 MRT는 각각  $925.10 \pm 166.79$  및  $1112.33 \pm 131.73$  min로 유의한 차이는 없었다.

4) HP 주사투여시의  $t_{1/2\beta}$ 는  $676.35 \pm 126.45$  min였고 경구투여시의  $724.02 \pm 120.03$  min와 통계학적 유의한 차이는 없었다.

5) 본 연구에 사용된 HP 정제(5mg/정, HI 제약회사)의 절대적 생체이용률은 약 44%였다.

6) HP 경구투여시 초기시간(약물투여 후 2시간 이내)의 혈장 RH 농도는 혈장 HP 농도보다 높은 것으로 나타났다.

7) 혈장 HP 및 RH 농도-시간곡선의 기울기로 부터 RH의 소실이 HP의 소실보다 느림을 알 수 있었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 약학박사 학위 청구논문 일부로 서울대학교병원 1990년도 임상연구비로 일부 충당되었으며 이에 감사를 드립니다.

### 문헌

- 1) Ayd Jr, F.J.: Haloperidol-Twenty year's clinical experience. *The Journal of Clinical Psychiatry* **11**: 807 (1978).
- 2) Martindal: Haloperidol. 29th edition, p.743 (1989).
- 3) Forsman, A. and Ohman, R.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of haloperidol in man. In: B. Sale, P. Berner and L. Hollister (eds) *Neuropsychopharmacology*. Pergamon Press, Oxford, p.559 (1979).
- 4) Chang, W.H., Lin, S.K., Jann, M.W., Francis Lam, Y.W., Chen, T.Y., Chen, C.T., Hu, W.H. and Yeh, E.K.: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of haloperidol and reduced haloperidol in schizophrenic patients. *Bio. Psychiatry* **26**, 239 (1989).

- 5) Holley, F.O., Magliozzi, J.R., Stanski, D.R., Lombrozo, L. and Hollister, L.E.: Haloperidol kinetics after oral and intravenous doses. *Clin. Pharmacol. Ther.* **33**, 447 (1983).
- 6) Cheng, Y.F., Paalzow, L.K., Bondesson, U., Ekblom, B., Eriksson, K., Eriksson, S.O., Lindberg, A. and Lindstrom, L.: Pharmacokinetics of haloperidol in schizophrenia. *Psychopharmacology* **91**, 410 (1987).
- 7) Van Putten, T., Marder, S.R., May, P.R.A., Poland, R.E. and Obrien, R.P.: Plasma level of haloperidol and clinical response. *Psychopharmacology Bulletin* **21**, 69 (1985).
- 8) Mavroidis, M.L., Kanter, D.R., Hirschowitz, J. and Garver, D.L.: Clinical response and plasma haloperidol levels in schizophrenia. *Psychopharmacology*, **81**, 354 (1983).
- 9) Magliozzi, J.R., Hollister, L.E., Arnold, K.V. and Earles, G.M.: Relationship of serum haloperidol levels to clinical response in schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* **138**, 365 (1981).
- 10) Ericksen, S.E., Hurt, S.W. and Chang, S.: Haloperidol dose, plasma levels and clinical response: A double-blind study. *Psychopharmacology Bulletin* **14**, 15 (1978).
- 11) Smith, R.C., Crayton, J., Dekirmenjian, H., Klass, D. and Davis, J.M.: Blood levels of neuroleptic drugs in nonresponding chronic schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry* **36**, 579 (1979).
- 12) Cohen, B.M. and Baldessarini, R.J.: Haloperidol level and clinical response. (Letter). *American Journal of Psychiatry* **138**, 1513 (1981).
- 13) Dahl, S.G.: Plasma level monitoring of antipsychotic drugs, clinical utility. *Clinical Pharmacokinetics* **11**, 36 (1986).
- 14) Forsman, A. and Larssorn, M.: Metabolism of haloperidol. *Current Therapeutic Research* **24**, 567 (1978).
- 15) Jann, M.W.: Haloperidol and reduced haloperidol plasma levels in schizophrenic patients. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* **18**, 507 (1984).
- 16) Kirch, D.G., Palmer, M.R., Egan, M. and Freedman, R.: Electrophysiological interactions between haloperidol and reduced haloperidol and dopamine, norepinephrine and phencyclidine in rat brain. *Neuropharmacology* **24**, 375 (1985).
- 17) Curry, S.H.: Methodological pitfalls-The influence of



- experimental design on results. In: R. Porter and *et. al.*, eds: Drug concentrations in neuropsychiatry. Amsterdam. Excerpta Medica: 47 (1980).
- 18) Rubin, R.T. and Poland, P.E.: Serum haloperidol determination and their contributions to the of treatment of schizophrenia. In: S. Dahl and *et. al.*, eds: Clinical pharmacology in psychiatry. London. Macmillan: 217 (1981).
- 19) Korpi, E.R. and Wyatt, R.J.: Reduced haloperidol-Effects on striatal dopamine metabolism and conversion to haloperidol in the rat. *Psychopharmacology* **83**, 34 (1984).
- 20) Midha, K.K.: Interconversion between haloperidol and reduced haloperidol in humans. *J. Clin. Psychopharmacol.* **7**, 362 (1987).
- 21) Yamaoka, K.: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J. Pharmacobio-Dyn.* **4**, 879 (1981).
- 22) Park, K.H., Lee, M.H., Lee, M.G. and Kim, S.G.: Pharmacokinetics of Haloperidol (I)-Simultaneous determination of haloperidol and reduced haloperidol in biological fluid using high-press liquid chromatography. in press.
- 23) Park, K.H., Lee, M.W. and Kim, M.J.: Pharmacokinetics of Haloperidol (IV)-The relationship between plasma concentration and clinical response of haloperidol and its metabolite, reduced haloperidol. in press.