

## 클로르프로마진의 클로르프로마진 설펍시드로의 대사동태

정숙진 · 나한광\* · 이용복†

전남대학교 약학대학/약품개발연구소, \*식품의약품 안전청 약효약리과

(1998년 9월 24일 접수)

## Metabolite Kinetics of Chlorpromazine to Chlorpromazine Sulfoxide in Rats

Sug-Jin Jeong, Han-Kwang Na\* and Yong-Bok Lee†

College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development,  
Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

\*Department of Clinical Pharmacology, Toxicology Research Institute,  
KFDA, Seoul 122-020, Korea

(Received September 24, 1998)

In order to elucidate the fraction of sulfoxidation in the over all *in vivo* metabolism of chlorpromazine (CPZ), the sulfoxidation of CPZ to chlorpromazine sulfoxide (CPZSO) was studied in rats. CPZ (10 mg/kg) and CPZSO (1 mg/kg) were injected into the rat femoral vein, respectively. And the pharmacokinetic parameters were obtained from the plasma concentration-time profiles of CPZ and CPZSO determined by the simultaneous analysis using high-performance liquid chromatography. It was supposed that these drugs were almost metabolized *in vivo* because the total excreted amounts of CPZ and CPZSO via urinary and biliary route were lower than 1.4% and 10.61% of the administered dose, respectively. And also, it was found that the fraction of systemic clearance of CPZ which formed CPZSO ( $F_m$ ) was 0.115. These results showed that CPZ was sulfoxidized by 11.5% in rats and the residue would be metabolized via the other routes.

**Keywords**—Metabolite kinetics, Chlorpromazine, Chlorpromazine Sulfoxide, Sulfoxidation, HPLC

정신신경계에 작용하는 약중에는 직접 중추신경계 특히 뇌에 침입하여 내인성 신경전달물질을 유리시켜 약효를 나타내는 것이 많이 있다. 클로르프로마진(2-chloro-10-(3-dimethylamino-propyl)phenothiazine, 이하 CPZ라 함)은 중추신경계에 있는 도파민 수용체를 차단하여 약효를 나타내는데, 정신분열증의 과활동성과 같은 양성 증상에 주로 사용되고 조울증에도 사용된다.<sup>1-9)</sup>

그런데, 정신신경계용 약물에 의한 정신신경질환의 치료에는 장기복용에 따른 부작용 발현으로 말미암아 약제 투여를 중지하고 다른 약제로 반복 교체 투여해야 하는 등 여전히 많은 문제점들이 남아 있다. 특히, 폐노치아진계 염기성 약물인 CPZ는 간, 폐 및 신장에서 대사되어 수많은 대사체를 형성한다.<sup>10-16)</sup> 그런데 이들 대사체 중에서 특히 혈장중 클로르프로마진 설펍시드(이하 CPZSO

라 함)의 농도가 높은 환자는 잘 치료되지 않는다고 한다.<sup>17,18)</sup> 따라서 CPZ의 CPZSO로의 대사동태 연구를 통해 그 원인을 밝혀야 할 필요성이 대두되고 있다.

본 연구에서는 CPZ의 대사 과정이 사람과 매우 유사한 흰쥐<sup>10)</sup>를 사용하여 CPZ를 정맥투여한 후 얻은 혈장중 CPZ와 CPZSO의 약물농도 추이를 HPLC 동시정량법을 사용하여 구하고 아울러 CPZSO를 흰쥐에 정맥투여하여 얻은 혈장중 약물농도 추이를 이용하여 CPZ의 CPZSO로의 생체내 대사동태의 특성을 약물 속도론적 수법을 통하여 밝히고자 하였다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

염산 클로르프로마진(Sigma Co. Ltd. U.S.A.), 염산 클로르프로마진 설펍시드(순도 91.5 %, Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, Switzerland), 염산 할로

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

페리돌(Sigma Co. Ltd., U.S.A.), 아세토니트릴, 메탄올(이상 HPLC grade, J.T. Baker, U.S.A.), 암모늄 아세테이트(일급, Yakuri Pure Chemicals Co. Ltd., Japan), 소듐 아세테이트(ACS reagent, Sigma Co. Ltd., Japan), 부칠아민(Janssen Chimica, Belgium), 헤파린(25,000 IU/5 ml, 녹십자) 등을 사용하였으며 증류수는 Milli Q(Millipore Co., U.S.A.)에 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였고 기타 시약은 1급 및 특급 시약을 사용하였다. 실험장비 및 분석기기로서는 HPLC(펌프: Shimadzu LC-10AS, 자외선 검출기: Waters 484, 주입기: Rheodyne M7175, 50  $\mu$ l loop, 적분계: Waters 746, 컬럼: Capcell-pak CN, 4.6 mm $\times$ 25 cm, Shiseido Co. Ltd., Tokyo, Japan), 원심분리형 농축기(CVE-100, EYELA, Tokyo Rikakikai Co., Japan), 원심분리기(J-6B, Beckman, England), 미량원심분리기(Eppendorf 5415C, Brinkmann Instrument Inc., U.S.A.) 등을 사용하였다.

#### 실험동물

한국과학기술원 실험동물 사육장에서 분양 받은 4주령의 Wistar계 수컷 흰쥐를 각 실험군으로 분류하고, 물과 사료(제일사료사)를 자유로이 공급하여 2주 이상 동일조건(온도 22 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C, 상대습도 55 $\pm$ 5%, 조명은 12시간 명암주기)에서 사육한 후 체중 200~300 g에 해당하는 것을 사용하였다.

#### 약물투여

16시간 절식시킨 실험동물을 에틸로 가볍게 마취시킨 후 정중선을 따라 복부를 절개하여 담도에 PE-10 폴리에틸렌관을, 왼쪽 대퇴 동맥에 PE-50 폴리에틸렌관(Intramedic<sup>®</sup>, Clay Adams사)을 삽입하고 봉합견사를 이용하여 절개부위를 봉합한 후 배위고정시켰다. 체온은 직장온도 probe와 온도조절기 및 heating pad(Bioscience사, CFP 8185)를 통하여 전실험기간 37 $^{\circ}$ C로 유지하여 주었으며 마취에서 회복되었을 때 실험하였다. 약물투여는 CPZ와 CPZSO를 생리식염수에 각각 녹여 CPZ는 kg당 10 mg/2 ml의 용량으로, CPZSO는 kg당 1 mg/2 ml의 용량으로 대퇴정맥 내로 20초에 걸쳐 각각 투여한 후 2, 5, 10, 30분, 1, 2, 4, 6, 12 및 24시간에 대퇴동맥으로부터 혈액 약 300  $\mu$ l를 취하고, 관속에 남아있는 혈액은 헤파린액(20 IU/ml)을 사용하여 동물 체내에 밀어 넣었으며 실험을 보상에 주기 위하여 동량의 생리식염수를 투여하였다. 마지막 채혈이 끝난 직후 방광내 요를 주사침을 통하여 뽑아내어 실험기간 동안 배설된 요와 합하여 배

**Table I**—HPLC Conditions for the Simultaneous Determination of CPZ and CPZSO in Rat Plasma, Bile and Urine

Parameters	Conditions
Mobile phase	12 mM ammonium acetate, 12 mM sodium acetate, butylamine 0.01%, in HPLC grade water and acetonitrile (50:50, v/v %) adjusted with acetic acid (glacial) to pH 6.5
Column	Capcell-pak CN column(4.6 mm $\times$ 250 mm, 5 $\mu$ m) (Shiseido Co. Ltd., Tokyo, Japan)
Flow rate	1.0 ml/min
Detector	UV (250 nm)
Temperature	Ambient
Injection volume	50 $\mu$ l

설된 요중 총배설량을 구하였으며 담즙은 약물투여 직후부터 최종 채혈시간까지 배설된 담즙중 총배설량을 구하였다. 채혈한 혈액은 곧바로 원심분리(12,000 rpm, 2 min)하여 혈장 100  $\mu$ l를 취해서 정량할 때까지 -20 $^{\circ}$ C 이하에서 보관하였으며 요 및 담즙도 동일하게 보관하였다.

#### CPZ와 CPZSO의 동시정량

시료중 CPZ와 CPZSO의 농도는 Svendsen 등<sup>19)</sup>과 Midha 등<sup>20)</sup>의 HPLC 방법을 다소 수정하여 Table I의 조건에 따라 측정하였으며 내부표준물질로서 할로페리돌(HP)을 이용한 시료의 추출조건은 다음과 같다. 생체시료 100  $\mu$ l를 시험관에 취한 후 HP 표준용액(200 ng/ml) 100  $\mu$ l와 메탄올 500  $\mu$ l를 넣고 진탕기로 1분간 혼화한 후 4,000 rpm에서 20분간 원심분리하였다. 분리한 상정액에 알칼리화제로 0.1 M 카보네이트/비카보네이트 완충액(pH 10.6) 700  $\mu$ l를 가하고 진탕기로 1분간 혼화하였다. 여기에 추출용매로 1.5% 이소아밀 알코올을 함유한 n-헥산 5 ml를 가하여 30분간 진탕하여 추출한 후 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 유기용매층만 새 시험관에 취한 후 0.0015 N 염산시액 250  $\mu$ l를 가하고 10분간 진탕하여 추출한 후 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 이것을 냉동기에 방치시켜 수층을 얼린 후 유기층은 제거하고, 수층을 녹여 원심증발기로 질소가스하에서 염산시액을 완전히 증발시킨 후 그 잔사에 이동상 100  $\mu$ l를 가하여 녹인 다음 50  $\mu$ l를 취하여 HPLC에 즉시 주입하였다. 추출시 모든 과정은 빛에 의한 분해를 가능한 한 억제하기 위하여 차광 조건하에서 실시하였다. 검량선은 혈

장중 농도가 CPZ 및 CPZSO가 각각 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1,000, 2,000, 5,000 및 10,000 ng/ml가 되도록 메탄올에 녹인 여러 농도의 표준용액을 각각 가하여 상기의 추출조건에 따라 추출한 후 내부표준물질에 대한 시료물질의 피이크 높이비로서 작성하였으며 분석조건을 검증하기 위하여 일내변동과 연속 3일간의 일간변동률(C.V. %) 및 물을 기준으로 한 상대적 추출률을 구하였다. 한편, 요중 및 담즙중 CPZ와 CPZSO의 농도는 혈장중 농도 정량법에 따라 정량하였다.

**통계처리 및 약물속도론적 분석**

정맥투여 후 얻은 혈장중 CPZ와 CPZSO의 농도는 비선형 최소자승 회귀분석 프로그램인 RSTRIP<sup>21)</sup>에 의해 stripping하여 초기치를 구한 후 가중치 0을 사용하여<sup>22)</sup> 피팅하였다. 피팅의 적합도를 Akaike의 정보량 기준치(AIC)<sup>23)</sup>에 따라 결정한 결과 혈장중 CPZ와 CPZSO의 농도추이는 3개의 자연지수항 방정식(Ae<sup>-αt</sup> + Be<sup>-βt</sup> + Ce<sup>-γt</sup>)에 가장 잘 피팅되었다. CPZ와 CPZSO의 배설이 체순환 콤팩트먼트로부터 이루어지는 3개의 자연지수항 식으로 가정하여 속도상수를 구하였고 시간 0부터 ∞까지의 혈장중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 t=0 일 때 혈장중 약물농도는 0으로 하여 trapezoidal 방법에 따라 계산한 값과 최종 채혈시점의 혈장중 약물농도를 최종 소실상 기울기로 나누어 외삽하여 구한 값을 더하여 구하였다.<sup>24)</sup>

다른 약물속도론 파라미터 즉, 전신 혈장클리어런스(Cl<sub>T</sub>), 혈장중 약물농도-시간 곡선하 면적 1차 모멘트(AUMC), 평균 체류시간(MRT), 정상상태에서의 겉보기 분포용적(V<sub>ss</sub>), 요중 및 담즙중 미변화체 배설분율(f<sub>u</sub> 와 f<sub>b</sub>), 신클리어런스(Cl<sub>R</sub>), 담즙중 배설클리어런스(Cl<sub>B</sub>)는 다음 수식<sup>25)</sup>에 따라 구하였다.

$$Cl_T = \text{Dose}/\text{AUC} \tag{1}$$

$$\text{AUMC} = \int_0^\infty t \cdot C_p dt \tag{2}$$

$$\text{MRT} = \text{AUMC}/\text{AUC} \tag{3}$$

$$V_{ss} = Cl_T \cdot \text{MRT} \tag{4}$$

$$f_u = X_u/\text{Dose} \tag{5}$$

$$Cl_R = f_u Cl_T \tag{6}$$

$$f_b = X_b/\text{Dose} \tag{7}$$

$$Cl_B = f_b Cl_T \tag{8}$$

이때, C<sub>p</sub>는 시간 t에서의 CPZ나 CPZSO의 혈장중 약물농도를 의미한다. X<sub>u</sub>나 X<sub>b</sub>는 시간 ∞까지 배설된 요중 및 담즙중 총배설량을 의미하나 본 연구에서는 24시간 이후의 요중 및 담즙중 배설량은 거의 무시할 수 있었기 때문에 24시간까지의 배설량을 사용하였다.

한편, 투여량 범위내에서는 CPZ나 CPZSO의 대사가 포화되지 않으며, 대사체들의 총배설속도는 DTZ의 총배설속도보다도 훨씬 크고, CPZ로부터 CPZSO가 형성되는 속도(K<sub>m</sub>)는 체순환혈로의 이행속도와 동일하다고 가정하여, 생체내에서 CPZ가 대사되는 분율(F<sub>m</sub>)과 CPZ가 CPZSO로 대사되는 분율(F<sub>mi</sub>) 및 대사속도(K<sub>m,cal</sub>)를 다음 수식에 따라 구하였다.<sup>26)</sup>

$$F_m = 1 - (f_u + f_b) \tag{9}$$

$$F_{mi} = (\text{AUC}_{m,p})_{iv} \cdot (\text{Dose}_m)_{iv} / (\text{AUC}_m)_{iv} \cdot (\text{Dose})_{iv} \tag{10}$$

$$K_{m,cal} = 0.693 F_{mi} / t_{1/2,\gamma} \tag{11}$$

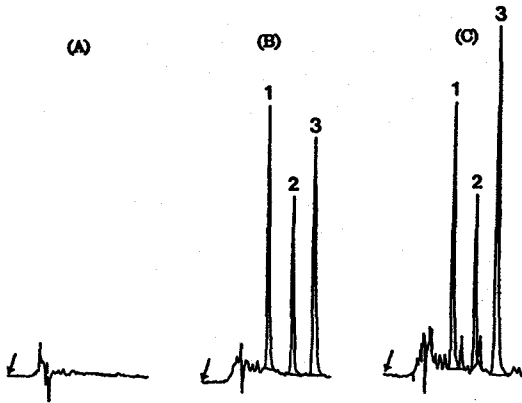
이때, AUC<sub>m,p</sub>는 CPZ투여후 체내에서 형성된 CPZSO의 혈장중 농도-시간 곡선하 면적을, AUC<sub>m</sub>은 CPZSO를 정맥내 투여한 후 얻어진 CPZSO의 AUC를 의미하고 t<sub>1/2,γ</sub>는 CPZ의 최종 소실상에서의 반감기를 나타내고 있다.

전신 혈장클리어런스(Cl<sub>T</sub>)와 정상상태에서의 겉보기 분포용적(V<sub>ss</sub>)을 제외한 모든 측정치와 계산치는 산술평균±표준오차(S.E.)로 표시하였으며 Cl<sub>T</sub>와 V<sub>ss</sub>는 산술평균 대신 조화평균<sup>27)</sup>을 사용하였다. 각 군간의 차이에 관한 검정은 Student의 unpaired t-test에서 p<0.05인 경우만을 유의성이 있다고 판정하였다.

**결과 및 고찰**

**CPZ와 CPZSO의 HPLC 동시정량**

흰쥐의 대조혈장과 CPZ(200 ng/ml), CPZSO(200 ng/ml), 할로페리돌(HP)을 포함하는 혈장 및 CPZ 10 mg/kg를 정맥투여한 후 1시간째의 혈장에 내부표준물질인 HP를 스파이킹한 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 각 물질의 피이크 출현 시간은 CPZSO는 4.7분, HP는 6.5분, CPZ는 8.0분으로 각 물질의 분리상태는 양호하였으며, 혈장, 요 및 담즙중 성분과의 간섭현상은 일어나지 않았다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하였을 때의 정량한도는 CPZ는 5 ng/

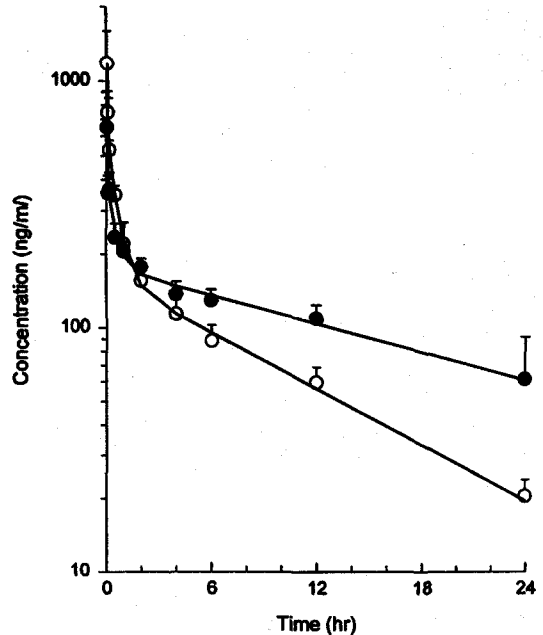


**Figure 1**—High performance liquid chromatograms of (A) blank rat plasma, (B) spiked plasma containing 200 ng/ml of chlorpromazine, chlorpromazine sulfoxide and internal standard (haloperidol) and (C) 1 hr plasma sample after intravenous administration of chlorpromazine(10 mg/kg) to rats. Key: 1: chlorpromazine sulfoxide(4.7 min), 2: internal standard(6.5 min), 3: chlorpromazine(8.0 min), √: injection.

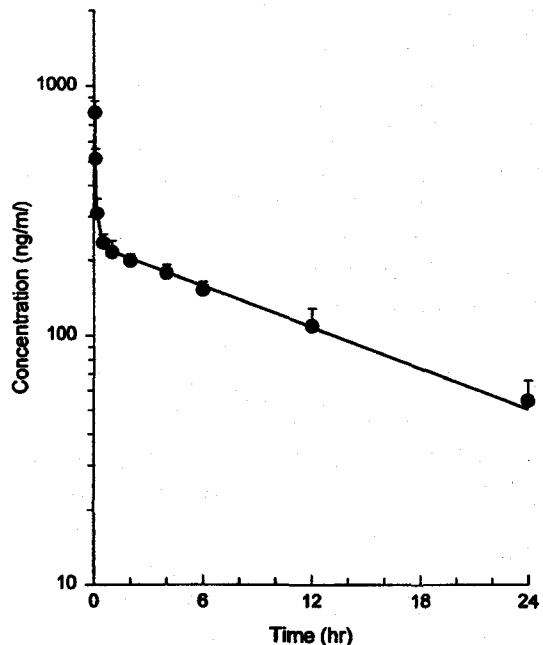
ml, CPZSO는 2 ng/ml이었다. 내부표준물질의 피이크 높이에 대한 혈장중 CPZ 및 CPZSO의 피이크 높이비로 구한 검량선은 피이크 높이비=0.006247×농도+0.01242( $r=0.999$ ,  $p<0.01$ ) 및 피이크 높이비=0.007607×농도+0.07760( $r=0.999$ ,  $p<0.01$ )로 각각의 혈장중 농도범위에서 양호한 직선성을 나타내었으며 이들 농도범위에서 CPZ의 일내변동계수(C.V. %)는 9.6% 이하, 일간변동계수는 9.2% 이하였고, CPZSO의 일내변동계수(C.V. %)는 9.7% 이하, 일간변동계수는 9.9% 이하였다. 그리고, 물에 녹인 각 약물의 피이크 높이에 대하여 동일 농도의 혈장 추출물의 피이크 높이로부터 구한 상대적인 추출 회수율은 CPZ인 경우  $80.8 \pm 2.7\%$ , CPZSO인 경우  $88.8 \pm 3.2\%$ 로 나타났다. 한편, 요 및 담즙에 대한 CPZ와 CPZSO의 정량 결과는 모두 혈장에 대한 정량 결과의 실험 오차 범위내에 존재하였다. 이로부터 CPZ와 CPZSO에 대한 상기 HPLC 동시 분석법은 환자의 혈장, 요 및 담즙을 이용하여 CPZ의 대사동태를 연구하기에 충분한 감도와 재현성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

**CPZ의 CPZSO로의 대사분율**

CPZ(10 mg/kg)를 대퇴정맥내로 투여하여 얻은 혈장중 CPZ와 그 대사체인 CPZSO의 농도추이를 Figure 2에, CPZSO(1 mg/kg)를 대퇴정맥내로 투여한 후의 혈장중 CPZSO의 농도추이를 Figure 3에 나타내었다. 이 그림에서 실선은 비선형 최소자승 회귀 분석 프로그램인 RSTRIP<sup>21)</sup>에 의해 stripping하여 초



**Figure 2**—Mean arterial plasma concentration-time profiles of CPZ and CPZSO after femoral vein administration of CPZ(10 mg/kg) to rats( $n=5\sim7$ ). Each solid line was calculated by RSTRIP.<sup>21)</sup> Vertical bar represents the standard error of the mean. Key: ○: CPZ, ●: CPZSO.



**Figure 3**—Mean arterial plasma concentration-time profiles of CPZSO after femoral vein administration of CPZSO(1 mg/kg) to rats( $n=5\sim7$ ). Solid line was calculated by RSTRIP.<sup>21)</sup> Vertical bar represents the standard error of the mean.

**Table II**—Pharmacokinetic Parameters Obtained from Femoral Vein Injection of CPZ(10 mg/kg) and CPZSO(1 mg/kg) to Rats<sup>a</sup>

Parameters	CPZ	CPZSO
AUC(ng · min/ml)	126390.8±10542.1	225956.9±18515.2
Cl <sub>T</sub> (ml/min/kg)	79.1±6.5	4.43±0.36
t <sub>1/2,γ</sub> (min)	439.6±32.0	711.6±59.4
f <sub>u</sub> (%) <sup>a</sup>	0.10±0.03	1.81±0.49
f <sub>b</sub> (%) <sup>b</sup>	1.30±0.31	8.80±2.10
Cl <sub>R</sub> (ml/min/kg)	0.077±0.023	0.080±0.021
Cl <sub>B</sub> (ml/min/kg)	1.027±0.245	0.390±0.093
V <sub>ss</sub> (l/kg)	44.33±3.35	4.16±0.29
F <sub>m</sub> <sup>c</sup>	0.986±0.088	0.894±0.081
F <sub>mi</sub> <sup>d</sup>	0.115	
K <sub>m,cal</sub> (min <sup>-1</sup> ) <sup>e</sup>	0.00018	
AUC <sub>m,p</sub> (ng · min/ml) <sup>f</sup>	259850.4±18792.5	

All parameters were calculated by statistical moment analysis.

<sup>a</sup>Urinary excreted fraction(f<sub>u</sub>,%) calculated by X<sub>u</sub>/administered dose.

<sup>b</sup>Biliary excreted fraction(f<sub>b</sub>,%) calculated by X<sub>b</sub>/administered dose.

<sup>c</sup>Metabolized fraction(F<sub>m</sub>) calculated by 1-(f<sub>u</sub>+f<sub>b</sub>).

<sup>d</sup>Sulfoxidation fraction(F<sub>mi</sub>) of CPZ to CPZSO calculated by eq. 10 in the text.

<sup>e</sup>Sulfoxidation rate of CPZ to CPZSO calculated by eq. 11 in the text.

<sup>f</sup>AUC<sub>m,p</sub> is the area under the concentration-time curve of CPZSO after CPZ administration.

<sup>#</sup>Mean±S. E. (n=5~7).

기치를 구한 후, 가중치 0을 사용하여<sup>22)</sup> 피팅한 결과인데 정맥투여 후 24시간까지 혈장중 CPZ의 농도추이는 3개의 자연지수항 방정식(Ae<sup>-αt</sup>+Be<sup>-βt</sup>+Ce<sup>-γt</sup>)에 가장 잘 피팅되었으며 이로부터 얻은 약물속도론적 파라미터를 Table II에 나타내었다. Sato 등<sup>28)</sup>은 흰쥐에게 CPZ 0.5와 4 mg/kg를 정맥으로 투여한 후 6시간까지의 CPZ의 체내동태가 3개의 자연지수항 식으로 잘 해석된다고 하였는데 이는 본 연구자의 결과와도 일치하였다. 한편, Curry 등<sup>29)</sup>에 의하면 CPZ의 배설은 미변화체 및 대사체 모두 요와 분변으로 주로 배설되며 극히 일부는 땀으로 배설된다고 하였고, 미변화체의 요로의 배설량은 투여량의 1% 이하로 신장에서 지용성 유기 염기인 CPZ가 거의 재흡수되었기 때문인 것으로 추론하였으며, 경구투여한 경우에만 분변에서 CPZ가 소량 측정된다고 하였는데 담관을 외부로 노출시킨 흰쥐 kg당 CPZ를 10 mg 정맥주사한 본 실험에 의하면 24시간 동안 요와 담즙중으로 배설된 CPZ의 투여량에 대한 분율 즉, f<sub>u</sub>와 f<sub>b</sub>는 0.10%와 1.30%로 CPZ의 대사분율(F<sub>m</sub>)은 98.60%임을 알 수 있었으며 이는 정맥 투여된 CPZ는 거의 모두 대사를 받아 대사체로 변화하고 있음을 시사하고 있다. CPZSO도 요 및 담즙중 배설량이 투여량의 1.81%와 8.80%로 CPZSO의 F<sub>m</sub> 값도 89.4%임을 알 수 있었으며 정맥투여된 CPZSO는 CPZ와 마찬가지로 거의 모두 대사를 받아 또 다른

대사체로 변화하고 있음을 알 수 있었다(Table II). 이렇게 요와 담즙중으로 CPZ의 배설이 극히 소량인 것은 각 배설경로로 CPZ가 투여량의 40~50%가 배설된다고 보고한 Emmerson 등<sup>15)</sup>의 연구결과보다는 Curry 등<sup>29)</sup>의 연구결과와 동일하였지만 혈장중 CPZ 농도의 소실은 F<sub>m</sub>값이 0.99인 것으로 보아 미변화된 CPZ의 신장에서의 재흡수에 의한 것이라기 보다는 CPZ의 대사에 의하여 일어나고 있음을 보여주고 있는데, 본 연구에서 Cl<sub>R</sub>이 0.077 ml/min/kg로 작을 뿐만 아니라 Cl<sub>B</sub>도 1.027 ml/min/kg로 모멘트 해석법으로 구한 Cl<sub>T</sub>가 79.120 ml/min/kg인 것에 비하여 매우 작으므로 CPZ는 거의 대사에 의해 체내에서 소실되고 있음을 보여주고 있다. 그렇지만 CPZ가 CPZSO로 대사되는 분율(F<sub>m</sub>)은 11.5%로 나타나 CPZ는 체내에서 sulfoxidation에 의하여 CPZSO로 11.5% 대사되고 나머지 88.5%는 문헌에서 보고된 바와 같이 3차와 2차 아민의 탈메틸화,<sup>11,12)</sup> 1차 아민의 산화성 탈아민화, 3차 아민의 N-산화, N-oxide 환원, 황산포합,<sup>12,14)</sup> nonsulfoxidized 대사체의 7번 위치(소량은 3번 위치)에 방향족 고리 수산화과정<sup>13,30)</sup>과 같은 또 다른 대사과정을 거쳐 수많은 대사체를 생성할 것으로 사료되었다. 한편, 흰쥐의 간에서 CPZ로부터 CPZSO가 5.9% 형성된다는 Chetty 등<sup>31)</sup>의 결과를 합쳐서 고려해 보면 CPZ는 간 이외의 조직에서도 간에서와 거의 같은 정

도로 CPZSO로 대사받을 것으로 예견되며 이와 관련해서는 추후 더욱 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 사료되었다.

## 결 론

흰쥐에 CPZ(10 mg/kg)와 CPZSO(1 mg/kg)를 정맥내로 각각 따로 투여하고 얻은 혈장중, 담즙중 및 요중 CPZ와 CPZSO의 농도를 HPLC를 이용하여 동시 정량하고 약물속도론적으로 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 요 및 담즙중으로 배설된 CPZ와 CPZSO의 총배설량이 각각 투여량의 1.4%와 10.61%인 것으로부터 CPZ 및 CPZSO는 체내에서 거의 모두 대사를 받아 다른 대사체로 변화하고 있음을 알 수 있었다.

2. CPZ가 CPZSO로 대사되는 분율( $F_m$ )은 11.5%로 나타나 CPZ는 체내에서 sulfoxidation에 의하여 CPZSO로 11.5% 대사되고 그 나머지는 또 다른 대사 과정을 거쳐 수많은 대사체를 생성함을 알 수 있었다. 그리고, 흰쥐의 간에서 CPZ로부터 CPZSO가 5.9% 형성된다는 기존의 결과를 합쳐서 고려해 보면 CPZ는 간 이외의 조직에서도 간에서와 거의 같은 정도로 CPZSO로 대사받을 것으로 예견되었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 1997년도 전남대학교 학술연구비 지원으로 이루어졌으며 클로르프로마진 설폭시드를 제공해 주신 Smith Kline Beecham Pharmaceuticals에 감사드린다.

## 문 헌

- G. Curzon, How reserpine and chlorpromazine act: The impact of key discoveries on the history of psychopharmacology, *Trends in pharmacological sciences(TIPS)*, **11**, 61-63 (1990).
- R.O. Friedel, Relationship of pharmacological models of bioavailability of chlorpromazine with drug and metabolite blood levels, *Psychopharmacological Bulletin*, **12**, 63-64 (1976).
- J.P. Buckley, M.L. Steenberg, H. Barry, III and A.A. Manian, Pharmacology of mono- and disubstituted chlorpromazine metabolites, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 715-722 (1973).
- P.R.A. May and T. Van Putten, Plasma levels of chlorpromazine in schizophrenia, *Arch. Gen. Psychiatry*, **35**, 1081-1087 (1978).
- S.H. Curry, M.H. Lader, G.P. Mould and G. Sakalis, Clinical pharmacology of chlorpromazine, *Br. J. Pharmac.*, **44**, 370-371 (1972).
- S.H. Curry, M.H. Lader, G.P. Mould and G. Sakalis, Pharmacology of chlorpromazine: Clinical studies, *ibid*, **41**, 431-435 (1971).
- H.S. Posner, E. Hearst, W.L. Taylor and G. J. Cosmides, Activity of model metabolites of chlorpromazine and promazine, *Fed. Proc.*, **21**, 418-424 (1962).
- H.S. Posner, E. Hearst, W.L. Taylor and G. J. Cosmides, Model metabolites of chlorpromazine and promazine: Relative activities in some pharmacological and behavioral tests, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **137**, 84-90 (1962).
- S. Lal and T.L. Sourkes, Effect of various chlorpromazine metabolites on amphetamine-induced stereotyped behaviour in the rat, *European J. Pharmacol.*, **17**, 283-286 (1972).
- M. Neptune and R.L. McCreery, Chemical and electrochemical oxidation of 7-hydroxychlorpromazine, *J. Med. Chem.*, **21**, 362-368 (1978).
- J.J. Ross, Jr., R.L. Young and A.R. Maass, Demethylation of chlorpromazine-(N-methyl)-C<sup>14</sup>, *Science*, **128**, 1279-1280 (1958).
- V. Fishman and H. Goldenberg, Metabolism of chlorpromazine: Organic-extractable fraction from human urine, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.(N.Y.)*, **104**, 99-103 (1960).
- V. Fishman and H. Goldenberg, Side-chain degradation and ring hydroxylation of phenothiazine tranquilizers, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **150**, 122-128 (1965).
- N.P. Salzman, N.C. Moran and B.B. Brodie, Identification and pharmacological properties of a major metabolite of chlorpromazine, *Nature(Lond.)*, **176**, 1122-1123 (1955).
- J.L. Emmerson and T.S. Miya, The metabolism and excretion of S<sup>35</sup>-chlorpromazine by the rat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **137**, 148-155 (1962).
- P.F. Coccia and W.W. Westerfeld, The metabolism of chlorpromazine by liver microsomal enzyme systems, *ibid*, **157**, 446-458 (1967).
- G. Sakalis, T.L. Chan, S. Gershon and S. Park, The possible role of metabolites in therapeutic response to chlorpromazine treatment, *Psychopharmacologia(Berl.)*, **32**, 279-284 (1973).
- A.V.P. Mackay, A.F. Healey and J. Baker, The relationship of plasma chlorpromazine to its 7-hydroxy and sulfoxide metabolites in a large population of chronic schizophrenics, *Br. J. Clin. Pharmac.*, **1**, 425-430 (1974).

- 19) C.N. Svendsen and E.D. Bird, HPLC with electrochemical detection to measure chlorpromazine, thioridazine and metabolites in human brain, *Psychopharmacology*, **90**, 316-321 (1986).
- 20) K.K. Midha, J.W. Hubbard, J.K. Cooper, T. Gurnsey, E.M. Hawes, G. McKay, B.S. Chakraborty and P.K.F. Yeung, Therapeutic monitoring of chlorpromazine IV: comparison of a new high-performance liquid chromatographic method with radio-immunoassays for parent drug and some of its major metabolites, *Ther. Drug Monit.*, **9**, 358-365 (1987).
- 21) M.L. Lamson, *RSTRIP-Polyexponential curve stripping/least squares parameter estimation, user handbook*, MicroMath Inc., Salt Lake City, Utha (1987).
- 22) H.G. Boxenbaum, S. Riegelman and R.M. Elashoff, Statistical estimations in pharmacokinetics, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **2**, 123-148 (1974).
- 23) K. Yamaoka, T. Nakagawa and T. Uno, Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations, *ibid*, **6**, 165-175 (1978).
- 24) W.L. Chiou, Potential pitfalls in the conventional pharmacokinetic studies. Effects of the initial mixing of drug in blood and the pulmonary first-pass elimination, *ibid*, **7**, 527-536 (1979).
- 25) S. Riegelman and P. Collier, The application of statistical moment theory to the evaluation of in vivo dissolution time and absorption time, *ibid*, **8**, 509-534 (1980).
- 26) K.S. Pang, A review of metabolite kinetics, *ibid*, **13**, 633-645 (1985).
- 27) W.L. Chiou, New calculation method for mean apparent drug volume of distribution and application to rational dosage regimens, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1067-1069 (1979).
- 28) S. Sato, I. Nakagawa, K. Katayama, M. Kakemi and T. Koizumi, A kinetic study on chlorpromazine disposition and hypothermic response in rats, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, 490-499 (1986).
- 29) S.H. Curry, J.M. Davis, D.S. Janowsky and J.H.L. Marshall, Factors affecting chlorpromazine plasma levels in psychiatric patients, *Arch. Gen. Psychiat.*, **22**, 209-215 (1970).
- 30) P.N. Kaul, M.W. Conway, M.K. Ticku and M.L. Clark, Chlorpromazine metabolism. III. Determination of conjugated metabolites in the blood of schizophrenic patients, *J. Lab. Clin. Med.*, **81**, 467-475 (1973).
- 31) M. Chetty, S.V. Moodley and R. Miller, Important metabolites to measure in pharmacodynamic studies of chlorpromazine, *Ther. Drug Monit.*, **16**, 30-36 (1994).