

천마 성분인 4-히드록시-3-메톡시벤즈알데히드 및 파라-히드록시벤즈알데히드의 흰쥐에서의 약물동태

용철순[†] · 권기철 · 김정애 · 하정희* · 이동웅** · 허 근
영남대학교 약학대학, *의과대학, **동국대학교 자연과학대학
(1999년 2월 13일 접수)

Pharmacokinetics of 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde and p-hydroxybenzaldehyde, Constituents of *Gastrodia Elata*, in Rats

Chul Soon Yong[†], Qi-Zhe Quan, Jeung-Ae Kim, Jeung-Hee Ha*, Dong-Ung Lee** and Keun-Huh

College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Korea

*College of Medicine, Yeungnam University, Taegu 705-035, Korea

**College of natural Science, Dongguk University, Kyongju, 780-714, Korea

(Received February 13, 1999)

ABSTRACT—*Gastrodia elata* (GE) is an oriental medicinal herb which has been used traditionally for the treatment of various brain diseases including convulsion and epilepsy. The purpose of this study was to determine pharmacokinetic parameters of 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (HMBA) and p-hydroxybenzaldehyde (PHBA), constituents of GE, in rats. Male rats were cannulated in the femoral vein, femoral artery, bile duct and ureter. They received a single i.v. bolus dose of either HMBA or PHBA through the femoral vein. The concentration of HMBA or PHBA in plasma, bile and urine samples were analyzed by reversed-phase HPLC. HMBA and PHBA have very short half-lives, i.e. 4.03 and 2.26 minutes respectively. Most of HMBA and PHBA were thought to be eliminated through metabolism as the metabolized fraction approaches unity. Derivatives of HMBA or PHBA with longer biological half-lives should be designed to develop better anticonvulsants and more complete qualitative and quantitative understanding of the overall pharmacokinetic fate of these compounds awaits further investigation.

Keywords—*Gastrodia elata*, Anticonvulsant, Pharmacokinetics, 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde, p-hydroxybenzaldehyde

간질은 의식상실, 불수의적 경련, 지각이상, 자율신경 증상 및 정신이상 증상이 복합적 또는 개별적으로 나타나는 발작적 질환이며, 치료를 위한 약물로 페노발비탈 유도체가 합성되어 사용되어 왔다. 최근에는 중추신경계의 중요한 억제성 신경전달체인 γ -aminobutyric acid(GABA)의 작용을 증강시키거나 GABA의 합량을 조절하는 약물들이 간질 치료약물의 주류를 이루고 있다.¹⁾

천마(天麻, *Gastrodia elata* Blume)는 난초과(Orchidaceae)에 속하는 약용식물로 뿌리와 잎이 없으며 갈색을 띄고 있다. 푸른 잎이 없어 광합성을 할 수 없고 생장에 필요한 영양소를 뿌리에서 흡수하지 못하므로 자신에 기생하는 곰팡이(Armillaria Mellea)로부터 에너지를 공급받는 특이한 식물이다. 천마는 거풍진경의 효과가 있어 간질, 중풍 등 난치성

신경질환 치료에 민간 및 한방에서 사용되어져 왔으며²⁻⁶⁾ 뇌 혈류 장애에 기인된 질환,⁷⁾ 신경쇠약,⁸⁾ 간질,^{9,10)} 치매¹¹⁾ 등 뇌 신경질환을 개선하는 효과가 여러 연구진에 의해서 실험적으로 확인되었다. 그러나 그 유효성분의 확인이나 항경련 효과를 나타내는 작용기전 및 유효성분의 체내동태에 대해서는 많은 부분이 밝혀지지 않고 있다. 현재까지의 성분 연구결과 gastrodin, 페놀성 화합물, 유기산, 당 및 β -sitosterol 등 몇 종류의 성분이 분리되었으나 그 외의 다른 활성물질 및 이들의 생체내에서의 체내동태에 대한 연구가 필요한 실정이다. 본 연구진은 천마의 메탄올, 부탄올, 및 dichloromethane 추출 분획의 항경련작용기전이 항산화작용과 관계 있음을 보고 하였으며¹²⁾ 활성을 나타내는 분획으로부터 γ -aminobutyric acid를 succinate로 분해하는 효소인 뇌의 GABA-T(GABA-transaminase) 저해효과 및 GABAa 수용체 효현제 활성을 나타내는 활성물질을 단리하여 4-히드록시-3-메톡시벤즈알데히드 및 파라-히드록시벤즈알데히드가 관련 있음을 확인하였다.¹³⁾

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 053)810-2812, E-mail : csyong@yuucc.yeungnam.ac.kr

본 연구에서는 천마성분을 이용하여 새로운 항경련제를 개발하기 위하여 천마로부터 선도물질을 분리하고 효과적으로 활성을 나타내는 유도체를 합성하며, 가장 적합한 투여경로를 결정하고 최적의 제형개발에 활용하며, 나아가 임상시험에 이용하기 위하여 선도물질로 밝혀진 4-히드록시-3-메톡시벤즈알데히드 및 파라-히드록시벤즈알데히드의 흰쥐에서의 체내동태 특성을 연구하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

시약으로 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde(HMBA)는 Nakaral Chemicals LTD에서, p-hydroxybenzaldehyde (PHBA)와 benzenesulfonamide(BS)는 Sigma Chemical Co.에서 구입하여 사용하였다. 에테르, 에틸알코올, sodium phosphate (monobasic), sodium phosphate(dibasic)는 Duksan Pure Chemicals Co.로부터 구입하였고, 아세토니트릴은 Riedel-deHaen사(HPLC grade)로부터 구입하였다. 헤파린(25,000 IU/5 ml)은 녹십자에서 구입하여 사용하였으며, 그 외 모든 시약은 특급 혹은 일급을 사용하였고, 실험에 사용한 모든 완충용액은 Milli Q(Millipore Co., U.S.A)에 18 M Ω -cm로 통과시켜 제조한 증류수를 사용하여 제조하였다. 본 실험에 사용한 HPLC는 Jasco사(Japan)의 것을, 컬럼은 Inertsil ODS-3(5 μ m, 4.6 \times 150 mm, Japan)을 사용하였다. 그 외 기기와 기구로는 자석교반기(Corning, USA), sonicator(Branson, USA), aspirator(Eyela, Japan), 미량원심분리기(Eppendorf 5415C, Germany), shaking water bath(KMC-1205SW1, Vision Co., Korea), pH meter(Orion Research Inc., USA) 등을 사용하였다.

실험 동물

실험에 사용한 동물은 효창 사이언스(대한실험동물센터 영남지역 대리점)에서 구입한 S.D.계 웅성 흰쥐를 본 대학 실험동물사에서 사육시킨 후 체중 200-250 g에 해당되는 것을 사용하였다. 실험기간 동안 물과 고형사료(삼양사료)를 충분히 공급하면서 실내온도를 22 \pm 2 $^{\circ}$ C, 상대습도는 55 \pm 5%로 유지하면서 조명은 12시간 명암주기가 되도록 조절하였다.

약물투여 및 시료 채취

실험전 16시간동안 물만 공급하며 절식시킨 흰쥐(n=3)를 에테르 가볍게 마취한 다음 폴리에틸렌관(PE-50, Clay Adams, USA)을 사용하여 대퇴부 동맥 및 정맥에 삽입하였다. 마취가 완전히 회복된 후에 문헌¹⁴⁾을 참고하여 HMBA,

PHBA를 각각 100 mg/kg(body weight)씩 생리식염수에 녹여 대퇴부 정맥으로 투여하였다. 약물투여 후 1, 2, 3, 5, 7, 9, 12, 15 및 20분에서 약 120 μ l를 대퇴부 동맥에 삽입한 cannula를 통해 채혈하고, 관속에 남아있는 혈액은 헤파린액(20 IU/ml)을 사용하여 흰쥐의 체내로 이입시켰으며 손실된 혈액을 보상하기 위하여 채혈한 양만큼의 생리식염수를 투여하였다. 채혈한 혈액은 즉시 원심분리한(12,000 rpm, 2 min) 후, 혈장 50 μ l을 채취하여 정량하기 전까지 -20 $^{\circ}$ C에서 냉동 보관하였다. HMBA 투여 후 흰쥐의 세뇨관과 총담관에 삽입한 폴리에틸렌관(PE-10, Clay Adams, USA)을 통하여 요는 30분 간격으로 6시간까지, 담즙은 30분 간격으로 150분까지 연속적으로 시료를 얻었다. PHBA 투여후 담즙 채취는 15, 30 및 45분에, 요는 1시간 간격으로 12시간까지 연속적으로 시료를 얻었다. 채취한 담즙액과 요는 12,000 rpm에서 5분간 원심분리한 후 정량하기 전까지 -20 $^{\circ}$ C에서 냉동 보관하였다.

약물의 정량

시료중 HMBA과 PHBA의 농도는 다음과 같은 HPLC방법을 사용하여 정량하였으며, HPLC의 조건은 Table I과 같다. 혈액중 HMBA를 정량하기 위하여 HMBA를 함유한 혈장 50 μ l에 내부표준물질로 BS(50 μ g/ml, in methanol)를 100 μ l 가하였다. 여기에 클로르포름 1.0 ml를 가하고 2분간 vortex mixing하였다. 12,000 rpm에서 3분간 원심분리시켜 HMBA와 BS를 함유한 유기용매층을 분리하여 질소가스로 증발 건조시킨 다음, 이동상 50 μ l를 가하여 녹인 후 HPLC로 정량하였다. 담즙과 요중의 HMBA를 정량하기 위하여 원심분리(12,000 rpm, 5 min) 후 적절히 희석시킨 다음 혈액에서와 동일한 조건에서 HPLC로 정량하였다. PHBA의 혈액, 담즙 및 요중의 농도는 HMBA의 정량방법과 동일하게 시행하였다. 검량선은 혈장중 농도가 HMBA 및 PHBA 모두 0.5, 1, 2, 5, 10, 25, 50, 100 μ g/ml되도록

Table I- HPLC Conditions for the Determination of HMBA and PHBA in Rat Plasma, Bile and Urine

Parameters	Conditions	
	HMBA	PHBA
Mobile phase	Acetonitrile : PB (0.01 M, pH 6.8) =23 : 97	Acetonitrile : PB (0.01 M, pH 6.8) =22 : 98
Flow rate	1.2 ml/min	
Injection volume	20 μ l	
Column	Inertsil ODS-3, 5 μ m, 4.6 I.D. \times 150 mm	
Detector	232 nm	220 nm

록 메탄올에 녹인 여러 농도의 표준용액을 각각 가하여 전술한 추출조건에 따라 추출한 후 내부표준물질에 대한 시료물질의 넓이 비로 작성하였으며, 분석조건을 검정하기 위하여 일내변동과 연속 3일간의 일간변동률(C.V. %) 및 물을 기준으로 한 상대적 추출률을 구하였다. 담즙 및 요중 HMBA의 농도는 2, 5, 10, 25, 50, 100 µg/ml가 되도록 메탄올에 녹인 HMBA를 사용하여 검량선을 작성하여 구하였으며, PHBA의 농도는 각각 2, 5, 10, 25, 50, 100 µg/ml 및 5, 10, 25, 50, 100, 200, 400, 800 µg/ml가 되도록 메탄올에 녹인 PHBA를 사용하여 검량선을 작성하여 구하였다. 정량한도는 signal to noise ratio를 4로 하여 구하였다.

체내동태 분석 및 통계처리

흰쥐의 정맥으로 HMBA 및 PHBA를 투여한 후의 혈장 농도 추이를 비선형 최소자승 회귀분석 프로그램인 RSTRIP¹⁵⁾으로 stripping하여 초기 값을 구한 다음, 가중치를 0(혈장중 약물농도 0승의 역수)¹⁶⁾으로 두어 피팅하였다. 피팅의 적합도는 Akaike¹⁷⁾의 정보량기준치(AIC)에 따라 결정하였다.

시간 0으로부터 무한대까지의 혈장농도-시간 곡선하 면적(AUC)을 trapezoidal rule extrapolation방법으로 구하였으며,¹⁸⁾ 마지막 데이터로부터 무한대까지의 면적은 마지막 농도를 elimination rate constant로 나누어 구하였다. 정맥주사 후의 전신 혈장클리어런스(CL_{total}), 혈장중 약물농도-시간 곡선하 면적 1차 모멘트(AUMC), 평균 체류시간(MRT), 정상상태에서의 걸보기 분포용적(V_{ss}), 신클리어런스(CL_R), 담즙중 배설 클리어런스(CL_B), 요중 및 담즙중 미변화체 배설분율(f_u 및 f_b) 등의 약물동태학적 파라미터를 다음과 같은 일반적인 방법으로 구하였다.¹⁹⁾

$$CL_{total} = \frac{Dose}{AUC} \tag{1}$$

$$AUMC = \int_0^{\infty} C \times t \, dt \tag{2}$$

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC} \tag{3}$$

$$V_{ss} = CL_{total} \times MRT \tag{4}$$

$$CL_R = \frac{X_u^{\infty}}{AUC} \tag{5}$$

$$CL_B = \frac{X_b^{\infty}}{AUC} \tag{6}$$

이때, C는 시간 t에서의 약물의 혈장농도이며, X_u[∞]는 요

로 배설된 미변화체 약물의 총 양이며, X_b[∞]는 담즙으로 배설된 미변화체 약물의 총 양이다. 전신 혈장클리어런스 및 정상상태에서의 걸보기 분포용적을 제외한 모든 측정치와 계산치는 산술평균±평균편차(S.D.)로 표시하였으며 전신 혈장 클리어런스 및 정상상태에서의 걸보기 분포용적은 harmonic mean 방법²⁰⁾으로 계산하였다. 통계적 유의성의 정도는 unpaired data의 두 평균을 t-test를 사용하여 평가하였으며, 유의성 있는 차이는 p<0.05로 판단하였다.

결과 및 고찰

HPLC 정량분석 방법

Figure 1은 혈장내 HMBA와 내부표준물질인 BS의 HPLC 분석에 의한 크로마토그램이다. HMBA와 BS의 retention time은 각각 약 8.8분 및 7.2분이었으며, 혈장, 요 및 담즙 중 성분과의 간섭현상이 없었다. 추출시의 평균회수율은 76%이었고, 정량한도는 0.2 µg/ml였다. 정량방법의 linearity를 결정하기 위하여 HMBA의 농도가 0.5~100 µg/ml인 8개의 표준시료를 사용하였으며, 이러한 방법으로 작성된 검량선의 식은 피크의 넓이비=0.1289×농도-0.0566이었으며, r은 0.9999(p<0.01)로 혈장중 농도범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 이러한 농도범위에서, 일내변동계수(C.V. %)는 9.2% 이하, 일간변동계수는 8.7%이하이었다. 담즙에서의 HMBA의 정량한도는 1 µg/ml이었으며, 정량방법의 linearity를 결정하기 위하여 HMBA의 농도가 2~100 µg/ml인 6개의 표준시료를 사용하였으며, 이러한 방법으로 작성된 검량선의 식은 피크의 넓이비=69602×농도-90562, r=0.9996(p<0.01)이었다.

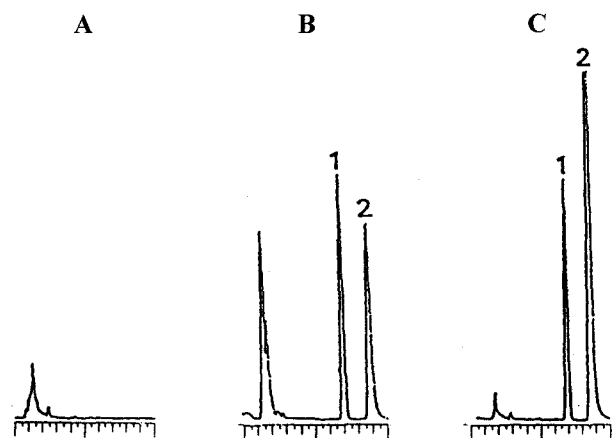


Figure 1—HPLC chromatograms of (A) blank rat plasma, (B) spiked plasma containing 25 µg/ml of HMBA and internal standard, (C) 5 minute plasma sample after intravenous administration of HMBA (100 mg/kg) to rats. Keys : 1 ; internal standard (7.2 min), 2 ; HMBA (8.8 min).

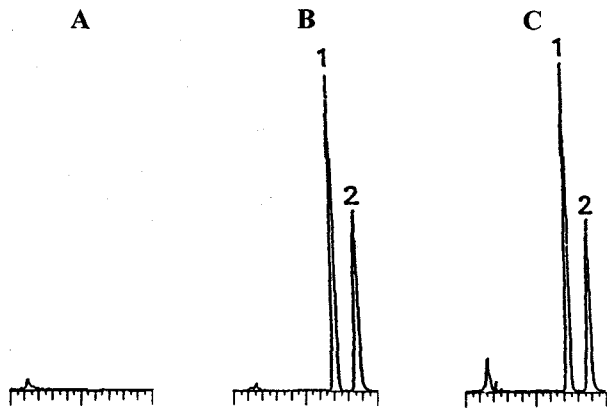


Figure 2—HPLC chromatograms of (A) blank rat plasma, (B) spiked plasma containing 20 µg/ml of PHBA and internal standard, (C) 5 minute plasma sample after intravenous administration of PHBA (100 mg/kg) to rats. Keys : 1 ; internal standard (7.3 min), 2 ; HMBA (8.5 min).

요중에서의 정량한도는 1 µg/ml이었으며, 정량방법의 linearity를 결정하기 위하여 PHBA의 농도가 2~200 µg/ml인 7개의 표준시료를 사용하였으며, 이러한 방법으로 작성된 검량선의 식은 피크의 넓이비=62039×농도-91815, r=0.9998(p<0.01)이었다.

Figure 2는 혈장내 PHBA와 내부표준물질인 BS의 HPLC 분석에 의한 크로마토그램으로, PHBA의 retention time은 약 8.5분이었고, 내부표준 물질인 BS의 retention time은 약 7.3 분이었으며, 혈장, 요 및 담즙중 성분과의 간섭현상이 없었다. 추출시 평균회수율은 66.33%이었으며, 정량한도는 0.2 µg/ml이었다. 정량방법의 linearity를 결정하기 위하여 PHBA의 농도가 0.5-200 µg/ml인 9개의 표준시료를 사용하였으며, 이러한 방법으로 작성된 검량선의 식은 피크의 넓이비=0.0237×농도-0.0136이었으며, r은 0.9999(p<0.01)로 혈장중

농도범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 이러한 농도범위에서, 일내변동계수(C.V. %)는 8.9%이하, 일간변동계수는 9.4%이하이었다. 담즙에서의 정량한도는 1 µg/ml이었으며, 정량방법의 linearity를 결정하기 위하여 PHBA의 농도가 2~100 µg/ml인 6개의 표준시료를 사용하여 작성한 검량선의 식은 피크의 넓이비=64892×농도-100124이었으며 r은 0.9996

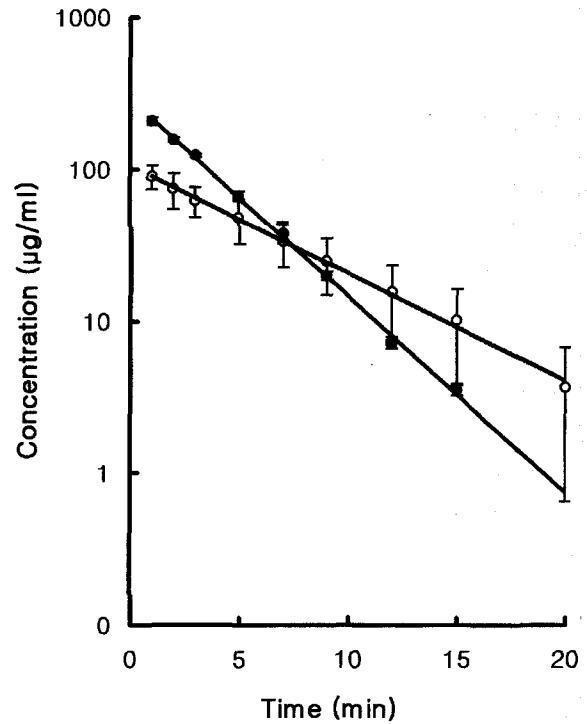


Figure 3—Mean plasma concentration-time profile of HMBA and PHBA after iv bolus administration of 100 mg/kg to rats. The continuous lines are the concentration curves predicted by RSTRIP.¹⁵⁾ The measured values are given as mean ± S.D. for 3 animals. Keys : ○ ; HMBA, ● ; PHBA.

Table II— Pharmacokinetic Parameters of HMBA(100 mg/kg) and PHBA(100 mg/kg) after Intravenous Injection to Rats

Parameters	HMBA	PHBA
AUC (mg · min/ml)	617.27 ± 172.14	972.75 ± 23.10
MRT (min)	6.72 ± 1.85	3.42 ± 0.065
CL _{total} (ml/min/kg)	162.00 ± 33.45	102.80 ± 2.36
t _{1/2} (min)	4.03 ± 1.23	2.26 ± 0.15
f _u ^a	2.10 × 10 ⁻⁴ ± 4.0 × 10 ⁻⁵	3.92 × 10 ⁻² ± 4.20 × 10 ⁻³
f _b ^b	1.90 × 10 ⁻³ ± 1.80 × 10 ⁻⁴	4.30 × 10 ⁻⁴ ± 2.60 × 10 ⁻⁵
CL _R ^c (ml/min/kg)	0.040 ± 0.0018	4.43 ± 0.19
CL _B ^d (ml/min/kg)	0.32 ± 0.031	0.044 ± 0.0028
V _{ss} (ml/kg)	1088.67 ± 2.23	351.58 ± 6.66
F _m ^e	0.998 ± 0.0981	0.960 ± 0.0212

^aUrinary excreted fraction calculated by X_u/administered dose

^bBiliary excreted fraction calculated by X_b/administered dose

^cRenal clearance

^dBiliary clearance

^eMetabolized fraction (F_m) calculated by 1-(f_u+f_b)

*Mean ± S.D.(n=3)

($p < 0.01$)이었다. 요중에서의 정량한도는 $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 이었으며, 정량방법의 linearity를 결정하기 위하여 PHBA의 농도가 $5 \sim 800 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 인 8개의 표준시료를 사용하여 작성한 검량선의 식은 피크의 넓이비 = $60869 \times \text{농도} - 45395$ 이었으며 r 은 0.9998 ($p < 0.01$)이었다.

요 및 담즙에 대한 HMBA 및 PHBA의 정량결과는 모두 혈장에 대한 정량결과의 실험 오차범위 내에 존재하였으며, 본 정량방법이 HMBA와 PHBA의 흰쥐에서의 체내동태 연구에 적합한 것으로 사료되었다.

약물의 체내동태

HMBA와 PHBA를 각각 대퇴부 정맥내로 투여(100 mg/kg)하여 얻은 혈장중 HMBA와 PHBA의 농도추이를 Figure 3에 나타내었다. 이 그림에서 실선은 비선형 최소자승 회귀 분석 프로그램인 RSTRIP에 의하여 stripping하여 초기치를 구한 후, 가중치 0을 사용하여 피팅한 결과이며, 정맥 투여 후 약 20분까지 혈장중 두 약물의 농도추이는 한 개의 자연지수항 방정식($C_0 e^{-kt}$)에 가장 잘 피팅되었으며 이로부터 얻은 약물동태학적 파라미터를 Table II에 나타내었다. 총담관 및 세뇨관에 삼관시킨 흰쥐 kg당 100 mg의 HMBA와 PHBA를 각각 정맥주사한 후 150분 및 6시간 동안 담즙 및 요중으로 각각 배설된 미변화체 HMBA와 PHBA의 배설

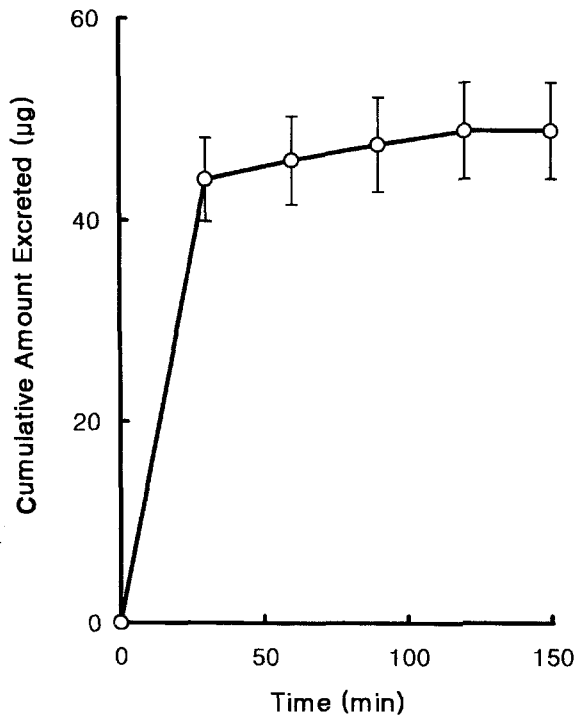


Figure 4—Cumulative amount of HMBA in bile after iv bolus administration of 100 mg/kg to rats.

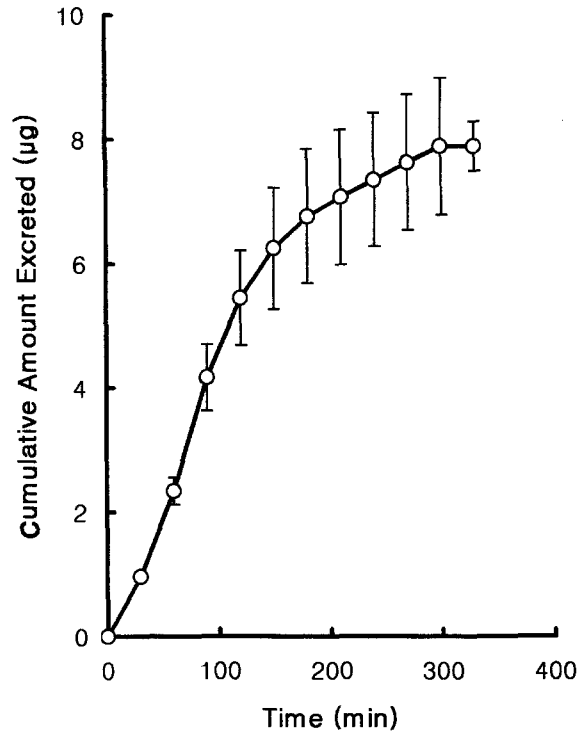


Figure 5—Cumulative amount of HMBA in urine after iv bolus administration of 100 mg/kg to rats.

양상을 Figure 4 및 Figure 5에 각각 나타내었다. 담즙 및 요중으로 배설된 총 미변화체 HMBA의 투여량에 대한 분율, 즉 f_b 와 f_u 는 각각 0.0019과 0.00021로 HMBA의 대사분율 (F_m)은 0.998임을 알수 있었다. 이는 정맥투여된 대부분의 HMBA가 거의 모두 대사를 받아 대사체로 변화된 후 체외로 소실되고 있음을 시사하고 있다. 이렇게 요와 담즙중으로 HMBA가 극히 소량만이 미변화체로 배설되는 것은 대부분의 HMBA가 다양한 대사체로 변화된다고 보고한 Strand 등²¹⁾의 연구결과와 일치하였다. Figure 6 및 Figure 7은 PHBA를 정맥투여한 후 담즙 및 요중으로 배설되는 미변화체 PHBA의 양상을 각각 나타낸 그림이다. PHBA의 담즙 및 요중으로 배설된 총 양은 투여량의 3.92%와 0.043%로 PHBA의 F_m 값은 0.96이었다(Table II). 이러한 결과는 방향족 알데히드의 동물에서의 대사체에 대한 연구보고에 의하면¹⁴⁾ 정맥투여 된 PHBA도 HMBA와 유사하게 거의 모두 대사체로 전환되어 소실되는 것으로 판단할 수 있다. 즉, PHBA의 F_m 값이 큰 것으로 미루어 PHBA도 HMBA와 유사하게 다양한 대사체로 전환될 것으로 사료되며 차후 이와 관련된 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

천마의 메탄을 추출물을 마우스에 경구로 투여하는 경우 펜틸렌테트라졸(P TZ)에 의한 마우스의 경련발작을 유의성 있게 감소시키며, 뇌조직에서 P TZ에 의한 과산화지질의 생성을

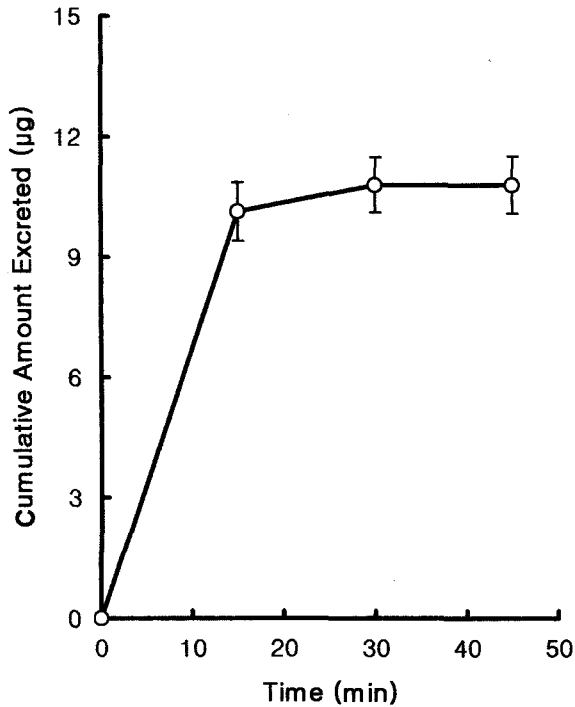


Figure 6—Cumulative amount of PHBA in bile after iv bolus administration of 100 mg/kg in rats.

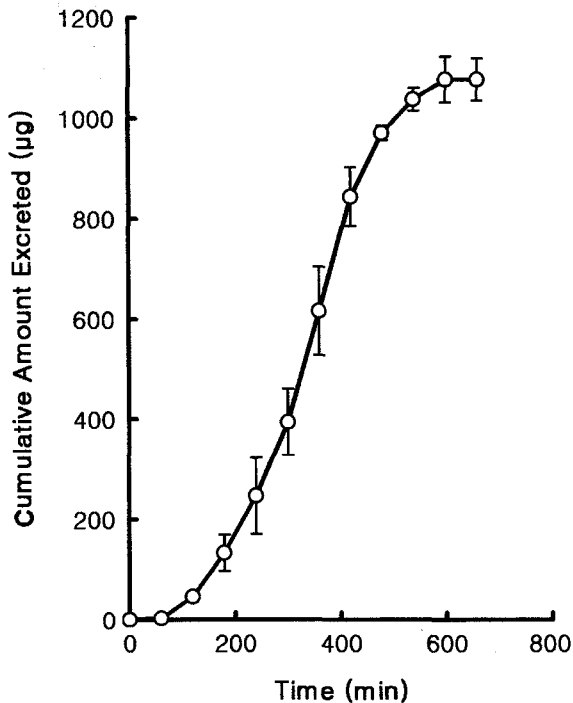


Figure 7—Cumulative amount of PHBA in urine after iv bolus administration of 100 mg/kg in rats.

역제적으로 조절하는 성분이 함유되어 있음을 관찰하였으며, 관련된 물질로 HMBA와 PHBA를 확인하였다.¹²⁾ 이와 같은

실험결과는 PTZ에 의한 경련 발작과 뇌조직의 과산화지질 생성증가의 상관관계 및 천마성분의 항경련효과와 항산화작용을 결부시켜 검토하는 계기를 부여한 흥미있는 연구결과라고 생각된다.¹²⁾ 이러한 결과를 근거로 HMBA와 PHBA를 흰쥐에 정맥투여 하였을 때 혈장중 반감기는 각각 4.03분 및 2.26분으로 매우 신속히 소실되었다. 이러한 약물의 약효지속 시간은 매우 짧아 HMBA 혹은 PHBA를 투여한 직후 PTZ를 투여할 경우는 항경련 효과를 나타내었으나 이러한 물질을 투여한 후 10분 이상이 경과한 후 PTZ를 투여할 경우 항경련 효과가 급격히 감소하는 것을 관찰하였다.¹³⁾ 그러므로 효과적인 항경련제 개발을 위하여 반감기가 긴 유도체의 합성이 필요하다고 사료되며, 또한 효과적인 항경련제 개발을 위해서는 뇌로의 이행상태에 대한 연구가 필요하다고 사료된다. HMBA와 PHBA의 전신클리어런스는 각각 162 및 102.8 ml·min⁻¹·kg⁻¹이었다. HMBA의 요 및 담즙에서의 클리어런스는 각각 0.04 및 0.32 ml·min⁻¹·kg⁻¹이었으며, PHBA에서는 4.43 및 0.044 ml·min⁻¹·kg⁻¹으로 전신클리어런스에 비하여 매우 낮은 값을 나타내었다. 이것은 방향족 알데히드가 주로 산화과정을 거쳐 관련된 산으로 대사된다는 보고²¹⁾와 일치한다. 따라서 천마로부터 효과적인 항경련제를 개발하기 위해서는 이러한 대사체의 특성에 대한 연구는 물론 다양한 활성물질의 체내동태에 대한 연구와 다회 투여시의 체내동태 및 용량 의존적 체내동태 및 대사과정 등에 관한 보다 상세한 연구가 계속되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

흰쥐의 정맥으로 HMBA 및 PHBA를 각각 100 mg/kg 투여한 후 얻은 혈장, 담즙 및 요중의 HMBA 및 PHBA의 농도를 HPLC 방법으로 정량하여 체내동태에 관한 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

HMBA 및 PHBA의 생체반감기는 각각 4.03 및 2.26분으로 정맥주사 후 신속히 소실되었다. 담즙 및 요로 배설된 HMBA 및 PHBA의 총 투여량에 대한 비율로부터 대사된 분획을 계산한 결과 각각 99.8 및 96.0%로, 대부분의 HMBA 및 PHBA는 대사체로 전환되어 체외로 소실되었다. HMBA 및 PHBA를 선도물질로 새로운 항경련제 개발을 위하여 이러한 물질의 체내동태에 관한 깊은 연구 및, 특히 반감기가 연장된 유도체의 합성이 필요할 것이다.

감사의 말씀

본 연구는 1998년도 보건 의료 기술연구기획평가단 연구비

자원(97-D-4-0019)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) J.O. McNamara, Drugs effective in the therapy of the epilepsies : In *Pharmacological Basis of Therapeutics*, J.G. Hardman and L.E. Limbard (Ed.), McGraw-Hill, New York, pp. 461-486 (1995).
- 2) 이영명, 동의학 사전, 삼문당, 서울, pp. 814 (1990).
- 3) 오 진, 신농본초경, 인민위생출판사, 북경, pp. 200 (1986).
- 4) 허 준, 동의보감, 남산당, 서울, pp. 374 (1976).
- 5) 오의낙, 본초(중신), 행림출판사, 서울, pp. 212 (1992).
- 6) 마홍민, 실용명귀중약재, 천축출판사, 북경, pp. 54 (1989).
- 7) Z.L. Huang, Recent developments in pharmacological study and clinical application of *Gastrodia elata* in China, *J. Modern Develop. Traditional Med.*, **5**, 251-254 (1985).
- 8) H.Q. Wu and L. Xie, The effect of vanillin on the fully amygdala-kindled seizures in the rat, *Yao Hsueh Hsueh Pao*, **24**, 482-486 (1989).
- 9) J. Liu and A. Mori, Antioxidant and free radical scavenging activities of *Gastrodia elata* Bl. and *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Jacks, *Neuropharmacology*, **31**, 1287-1298 (1992).
- 10) K. Huh, S.J. Yi, H.S. Shin and J.M. Park, Effect of the ether fraction of *Gastrodia elata* methanol extract on the PTZ-induced seizures, *J. Appl. Pharmacol.*, **3**, 199-204 (1995).
- 11) C.R. Wu, M.T. Hsieh, S.C. Huang, W.H. Peng, Y.S. Chang and C.F. Chen, Effect of *Gastrodia elata* and its active constituents on scopolamine-induced amnesia in rats, *Planta Medica*, **62**, 317-321 (1996).
- 12) K. Huh, J.-S. Kim, T.-H. Kwon, J.-A. Kim, C.S. Yong, J.-H. Ha, and D.U. Lee, The mechanism of anticonvulsive effect of the Rhizoma of *Gastrodia elata* in pentylenetetrazole treated rats, *Yakhak Hoeji*, **42**, 330-335 (1998).
- 13) C.S. Yong and K. Huh, "unpublished results".
- 14) L.P. Strand and R.R. Scheline, The metabolism of vanillin and isovanillin in the rat, *Xenobiotica*, **5**, 49-63 (1975).
- 15) M.L. Ramson, RSTRIP-polyexponential curve stripping/least square parameter estimation, user handbook, Micro-math. Inc., Salt Lake City, Utha (1987).
- 16) H.G. Boxenbaum, S. Riegelman and R.M. Elashoff, Statistical estimation in pharmacokinetics, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **2**, 123-148 (1974).
- 17) K. Yamaoka, Y. Nakagawa and T. Uno, Application of Akaike's information criterion(ACI) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **6**, 165-175 (1978).
- 18) M.L. Chen, G. Lam, M.G. Lee and W.L. Chiou, Arterial and venous blood sampling in pharmacokinetic study: Griseofulvin, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1386-1389 (1982).
- 19) M. Gibaldi and D. Perrier, *Pharmacokinetics*, 2nd ed., Marcel Dekker, New York (1982).
- 20) W.L. Chiou, New calculation method for mean apparent drug volume of distribution and application to rationale dosage regimen, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1068-1069 (1979).
- 21) R.E. McMahon, Concepts in biochemical pharmacology, part 2 : In *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol. XXVIII/2, B.B Brodie and J.R. Gillette(Ed.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 500 (1971).