

한국인에서의 경구용 클로나제팜의 약물동력학적 특성

정지훈 · 유대식 · 박준홍 · 이석용* · 손의동#

중앙대학교 약학대학 약물학실, *성균관대학교 약학대학 약물학실

(Received September 8, 2004; Revised October 7, 2004)

Pharmacokinetic Characteristics of Oral Clonazepam in Korean

Ji Hoon Jeong, Dae Sik You, Jun Hong Park, Seok-Yong Lee* and Uy Dong Sohn#

Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Chung Ang University, Seoul 156-756, Korea

*Lab. of Pharmacology, School of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

Abstracts — In order to determine the bioavailability of clonazepam, an anxiolytic drug, a simple, rapid and sensitive HPLC analysis was developed in healthy Korean volunteers. The analysis system was validated in specificity, accuracy, precision and linearity. The analysis condition we established was 2.58 min and 5 ng/ml in retention time and limit of quantitation of clonazepam, respectively, using reverse-phase C18 column connected to UV detector. Quantitation was performed at 235 nm wave length with p-hydroxybenzoic acid ethyl ester as internal standard. The method involved a simple extraction. In order to study blood level profiles as a function of time, eight volunteers were enrolled and orally took 6 mg clonazepam once. The blood samples were collected from 0 to 120 h after the drug administration. Mean AUC and Cmax value were 1028.17 ± 568.165 (ng/ml·hr) and 41.25 ± 10.82 (ng/ml), respectively. And mean Tmax and T_{1/2} value were 1.08 ± 0.42 (hr) and 30.78 ± 3.26 (hr). From the results we determine the pharmacokinetic characteristics of clonazepam in Korean people using a newly developed and useful HPLC method.

Keywords □ bioavailability, clonazepam, Korean, HPLC

클로나제팜은 벤조디아제핀계 약물로서, 다른 약물들과 복합적으로 간질 및 부분 발작, 원발성 및 2차적으로 전신성의 강직 간대발작, 유·소아 간질에 사용되는 항경련제이다.¹⁾ 그리고 통증소나 양극성인 정서장애에도 쓰여지고 있다. 상용량은 하루 성인 4~8 mg, 유아 및 소아는 1.5 mg~3 mg으로 되어 있고 연령과 증상에 따라 적절히 증감한다. 부작용으로는 의존성 및 금단증상과 내성, 졸음, 무기력 등이 드물게 나타난다. 장기 복용으로 인한 부작용은 5년 동안 사용하여도 큰 부작용은 없었다고 보고되어 진다.²⁾ 이 약물 금기 환자는 급성 협우각형 녹내장 환자, 중증의 근무력증 환자, 약물 의존성 환자, 알코올 또는 약물 남용 환자, 본제 및 본제의 성분에 과민증 환자, 벤조디아제핀계 약물에 과민증 환자, 중증의 간장애 환자, 중증의 호흡부전환자이다.³⁾

약물상호작용은 다른 항간질약과 병용투여 될 수 있으나 최적 효과를 위하여 각 약물의 용량을 조절한다. 또한 디설피람과 같이 복용할 경우 혈중 농도가 증가할 수 있으므로 신중히 투여한다. 비르비탈계 약물, 히단토인유도체 또는 카르바마제핀과 같은 간효소유발약물의 병용투여는 클로나제팜의 단백결합어는 영향을 끼치지 않으나 생체 내 변화를 가속화시킬 수 있다. 알콜과 병용 시 진정작용이 증가될 수 있으므로 피하는 게 좋다.

서양인을 대상으로 하는 약물 동력학은 경구투여 후 약 80%가 흡수 되고 반감기는 약 30시간이라 알려져 있다.⁴⁾ 그러나 아직까지 한국인에 대한 약물동력학적 실험결과가 없어서 용량조절에 이상이 없는 지는 연구되어진 바 없다.

따라서 본 연구에서는 건강한 한국인에 대하여 클로나제팜의 약물동력학적 파라미터인 AUC, Cmax, Tmax, T_{1/2}를 구하여 한국인의 약물동력학적 특성을 파악하고자 한다. 나아가서 혈중 클로나제팜의 농도 분석법의 확립을 통해 향후 클로나제팜 제제의 국내 생물학적동등성 시험의 기준이 되는 기초자료로 활용 될 수 있다.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-820-5614 (팩스) 02-826-8752
(E-mail) udsohn@cau.ac.kr

실험방법

피험자 선정 및 관리

피험자 선정 - 피험자는 지원자 모집 공고를 통해 후보자를 구하며, 피험자의 건강진단, 투약, 채혈, 이상약물반응 발생의 예방 및 처치 등은 삼성의료원에서 실시하고, 건강진단은 대한임상검사정도관리협회에 등록되어 정기적인 정도관리를 받고 있는 삼성의료원 임상센터에서 실시한다. 임상시험지원 신청서를 제출한 희망자들 중 이학적 검사, 뇨 검사, 심전도, 혈액검사 및 혈액화학 검사를 통해 정상 간, 심 및 신 기능을 가진 성인 피험자를 대상으로 하되, "생물학적 동등성 시험 기준"(식품의약품안전청 고시 제 2001-57호, 2001, 9, 5)의 원칙에 따라 다음과 같이 선정기준에 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 경우에 피험자로 선정한다.

<선정 기준>

- ① 건강진단 시 연령이 만 19세~55세인 자
- ② 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰 결과 병적 이상 또는 소견이 없는 자
- ③ 담당의사가 시험약의 특성에 따라 설정·실시한 혈액병리검사, 혈액화학검사, 뇨검사 등 임상병리검사 결과 피험자로 적합하다고 판정된 자
- ④ 여성피험자의 경우 건강진단 시 비임신 사실이 확인된 자

다만, 다음의 제외 기준에 해당하는 지원자는 피험자 선정 기준에 적합하더라도 시험에서 제외한다.

<제외 기준>

- ① 시험개시 1개월 이내 바르비탈류 약물 등의 약물 대사 효소 유도 및 억제 약물의 복용이나 과도한 음주를 한 자
- ② 시험 개시 10일 이내 시험에 지장을 줄 우려가 있는 약물 복용자
- ③ 담당의사가 생물학적동등성 시험에 적합하지 않다고 판단한 자

그 외, 다음사항에 해당하는 자도 시험에서 제외한다.

- 임상적으로 유의한 알러지성 질환이 있는 자
- 궤양성 위장관 질환, 위장관 출혈 포함한 위장관 질환 및 간 질환의 과거력이 있는 환자
- 신질환자
- 임상적으로 의미 있는 호흡기 또는 심혈관계 질환자
- 당뇨병 및 갑상선 질환을 포함한 내분비 질환자
- 알콜 혹은 약물남용의 기왕력이 있는 자
- 정신질환자 및 기타 중추신경계 질환의 기왕력이 있는 자

- 시험 개시 60일 이내에 타 임상시험에 피험자로 참여한 자
- 과다 알콜 섭취자(21 unit/주 혹은 3unit/일 이상)
- 과다 흡연자 (1일 20개피 이상 흡연자)

<건강검진 항목>

담당의사가 시험약의 특성에 따라 설정한 건강검진(임상병리검사 포함) 항목은 다음과 같다.

- ① 혈액병리검사 : hemoglobin, hematocrit, platelet, WBC, differential count of WBC
- ② 혈액화학검사 : BUN, creatinine, total protein, albumin, sGOT, sGTP, total bilirubin, fasting blood sugar, total cholesterol, alkaline phosphatase
- ③ 뇨검사 : specific gravity, colour, pH, glucose, albumin, bilirubin, WBC, RBC, β-HCG (여성의 경우)
- ④ 내과적 검진 : 기왕력 및 신체검진

참여 피험자는, 본 연구의 내용을 설명하고 피험자의 자의에 따라 서명동의서를 제출 후 본 연구에 참여하도록 한다. 본 연구에 따른 연구 계획서를 임상시험심사위원회에게 제출하여 심의 및 허가를 받은 후 연구를 시작한다.

피험자의 관리 - 피험자의 건강진단, 투약, 채혈, 이상약물반응 발생의 예방 및 처치 등은 의사의 감독 하에 실시한다. 지원자에게 지원신청서를 제출한 날로부터 과도한 음주나 타 약물을 복용 하지 않도록 하였다. 건강검진을 통하여 최종 선정된 피험자에게는 음주나 약물복용을 일절 금하도록 하며 투약 12시간 전부터 시험 종료 시까지 xanthine 계 음료, 운동, 흡연, 음주 및 과도한 지방식을 하지 않도록 제한한다. 피험자들은 임상시험 개시 12시간 전에 지정된 숙소에 투숙하고 시험내용, 일정 및 준수사항 등에 대하여 교육 후 동일한 종류의 식사를 제공하고 밤 10시에 취침을 하도록 한다. 투약 당일 오전 6시에 기상하여 체혈기관에 도착하여 투약 및 채혈을 하며 시험 전 과정은 시험책임자가 총괄 지휘한다. 피험자들은 시험약 투여 10시간 전부터 공복상태를 유지하도록 하며, 투약 후 4시간째 채혈이 끝나는 시점에 모든 피험자들에게 동일한 점심식사를, 투약 후 8시간째 채혈이 끝난 후에는 동일한 종류의 저녁 식사를 제공한다. 다음날 아침 투약 24시간 후 채혈한 뒤 주의사항과 이후 일정을 주지시키고 귀가 시켰다. 72시간 채혈 1시간 전에 미리 삼성 서울 병원에 소집한 후 채혈 준비를 시켰으며 채혈 후 다음 채혈 시까지 주의 사항을 주지시키고 귀가 시켰으며 마지막 채혈인 120 시간에서도 동일하게 시험하였다.

이상약물반응 발생에 대한 대책 - 투약 및 채혈은 반드시 시험책임자의 감독 하에 실시하고 이 약의 생체이용률 시험기간 중 또는 이 시험으로 인하여 시험 후 이상약물반응의 증상이 나타나는 경우에는 신속히 해당과 전문의의 검진과 치료를 통하여 곧

회복하도록 한다.

투약 및 채혈

투약 및 채혈 방법 - 피험자들이 최소 10시간 이상 금식의 상태에서 시험당일 오전 8시에 임상에서의 투여용량범위인 클로나제팜 3 mg을 물 240 ml와 함께 경구로 투여하며, 피험자 간 투약시간은 채혈시간을 고려하여 2분 간격으로 한다.

모든 피험자들은 투약 전 30분에 상박주전부 정맥에 헤파린이 채워진(100 unit/ml) angiocatheter를 거치하고 PRN adaptor를 연결 후 이를 통해 대조혈액 10 ml를 취한다. 투약 후 경시적으로 매 채혈 시에는 채혈세트 안에 남아있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 2 ml의 혈액을 빼내어 버리고, 10 ml 혈액을 채취하며, 이후 angiocatheter 내 혈액응고의 방지를 위해 주사용 헤파린을 넣은 생리식염수 1.0 ml를 다시 주입한다. 채취된 혈액은 3000 rpm에서 10분간 원심 분리 후 혈장을 취하여 분석 시까지 -70°C에서 보관한다.

채혈횟수 및 시간- 채혈은 약물의 예상 혈중소실반감기(24시간)를 토대로 반감기의 3배 이상인 120시간 동안 실시하였고, 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.33시간, 0.67시간, 1시간, 1.33시간, 1.67시간, 2시간, 3시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간, 72시간, 120시간 총 14시점에서 실시하였다. 경구 투여 후 최고 혈장농도 도달시간 이전에 적어도 2회 이상 채혈하도록 한다.

채혈 시 감염방지 대책 - 채혈 시 감염방지를 위하여 사용하는 모든 기구는 완전 멸균된 1회용을 사용한다. angiocatheter 삽입 및 제거 전후 또한 채혈 전후에 각각 해당 부위를 소독하도록 한다.

검체처리 및 분석 방법

HPLC 분석 - 혈장내 클로나제팜의 농도는 기존의 방법을 참조하고 혈장중에서의 클로나제팜 HPLC(High Performance Liquid Chromatography) 분석법을 개발하여 측정하였다.⁵⁾ 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 5번 시행하여 일간 재현성을 구하였다. 이외에도 측정법의 validation은 각각 intra-day 및 inter-day에서 정밀도(precision)와 정확도(accuracy), 검량선의 선형정도(linearity), 특이도(specificity) 등을 각각 평가하였다.

주요기기 및 장치 -

- HPLC : Younglin SP930D HPLC Pump
Midas type 830 Autosampler
Younglin UV730D Detector
Autochro Data Module (Younglin autochro win - Chromatography Data System)
- Balance : Sartorius analytical balance
- 원심분리기 : Union 5KR, Hanil

- 농축기 : MG-2000 Eyela

- Vortex : CM-1000 Eyela

HPLC 조건 - 전처리된 혈장 시료는 다음의 HPLC 조건에서 정량하였다. UV 검출기의 파장은 235 nm를, 컬럼은 C18 Luna Phenomenex(4.6 × 150 mm, 5 μm)를, 데이터 처리장치로는 Autochro Win plus 2.0을 사용하였다. 이동상으로는 H₂O : Acetonitrile : Tetrahydrofuran(65 : 32 : 3) 혼합용액을 사용하고 유속 1.5 ml/min에서 정량하였다.

검량선 작성 - 클로나제팜 표준품을 methanol에 녹여 농도를 1000 μg/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 blank 혈장으로 희석하여 클로나제팜의 혈장 중 농도가 각각 10, 50, 100, 200, 500 ng/ml 농도가 되도록 혈장시료를 만들었다. 각각의 표준혈장 1000 μl에 내부표준물질로 p-hydroxybenzoic acid ethyl ester(10 μg/ml) 50 μl를 가한 후 흔들어 섞었다. 여기에 5 ml의 dichloromethane을 가하고 5분 동안 vortexing 하여 추출한 다음 4500 rpm에서 10분간 원심분리시켰다. 여기에서 유기용매층을 취하여 깨끗한 시험관에 옮긴 다음 60°C 질소 기류 하에서 증발·건조시킨 후 잔사에 methanol 200 μl로 reconstitution 시키고 60초간 vortexing한 다음 syringe filter (Acrodisc LC 13 PVDF, Milipore)로 여과한 후, 이 최종 시료 용액 중 30 μl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적비에 대한 클로나제팜의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

혈중농도계산과 약동력학적 분석

언어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 클로나제팜의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 클로나제팜의 농도를 구하였다. 각 피험자별로 얻은 혈중농도-시간곡선으로부터 혈장농도-시간곡선하면적(AUC), 최고혈장농도(C_{max}), 최고혈중농도 도달시간(T_{max}), 소실속도 상수(Ke), 반감기(t_{1/2}) 등의 약물동력학적 파라메타들을 산출한다. 이 때 C_{max}와 T_{max}는 실측치이며, AUC_t는 사다리꼴 공식으로 산출한 수치로 한다.

실험결과

피험자의 선정

본 시험의 피험자로 최종 선정된 사람은 평균체중 67.6 kg, 평균연령 21.6세의 건강한 지원자 8명 이었으며, 피험자 3명의 연령과 신장, 체중은 각각 21.6 ± 1.7세, 176 ± 5.2 cm, 67.6 ± 4.4 kg 이었으며 병리 및 혈액학적 검사에서 모두 피험자 선정 기준을 통과 하였다.

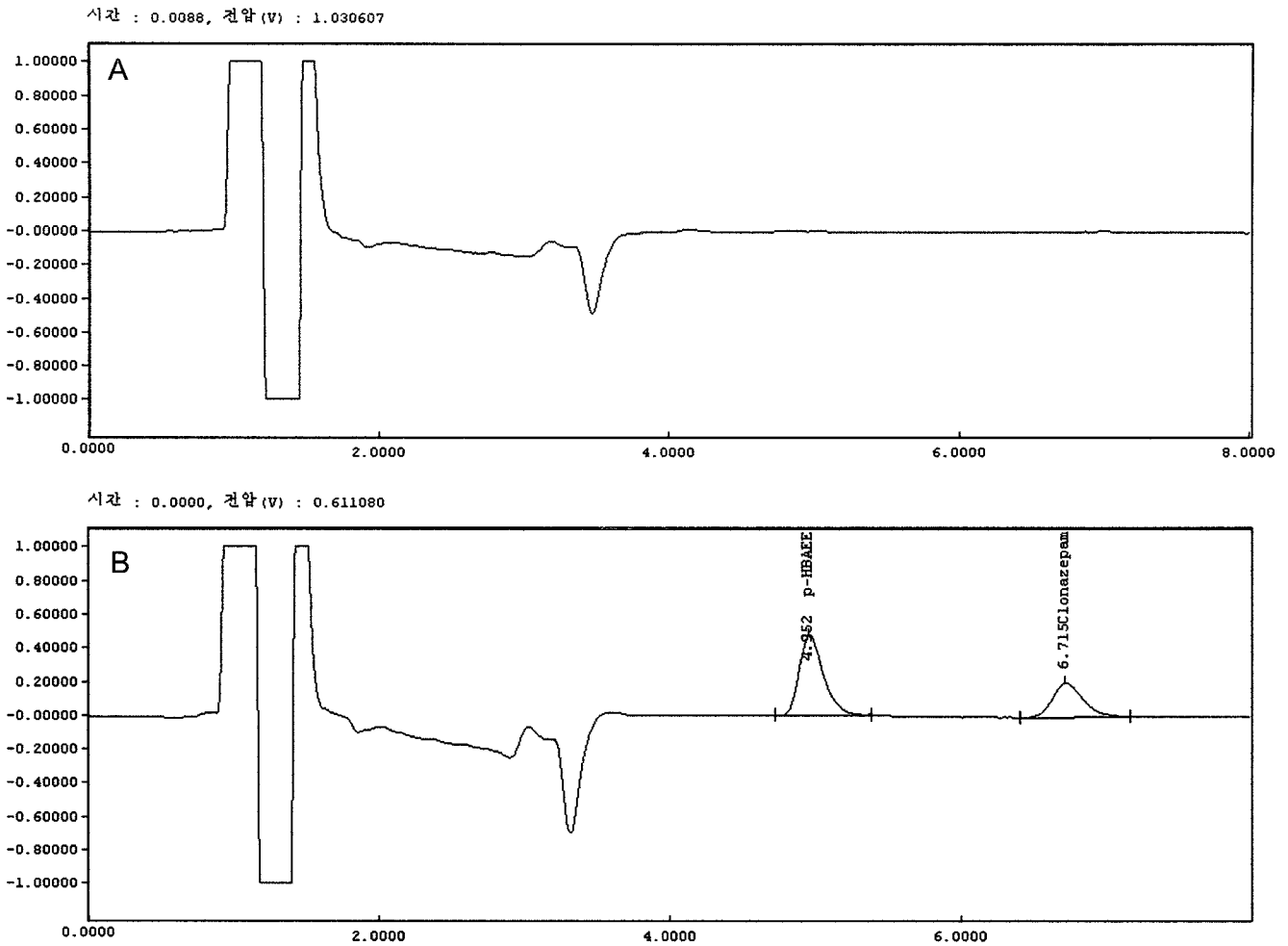


Fig. 1 – HPLC chromatogram of clonazepam and internal standard. A : Blank human plasma, B : Human plasma spiked with clonazepam and internal standard.

클로나제팜의 Validation

특이성 – 검체 처리방법으로 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 클로나제팜 피이크의 유지시간은 약 6.7분, 내부표준물질 피이크의 유지시간은 약 4.9분이었고, 분석조건에서 클로나제팜 및 내부표준물질은 기타 혈장 성분들과 잘 분리되었다(Fig. 1).

직선성 – Blank 혈장시료, 10 µg/ml 내부표준물질 50 µl를 spike한 혈장시료, 5(정량한계농도), 10, 50, 100, 200, 500의 표준액과 10 µg/ml 내부표준물질 50 µl를 spike한 혈장시료를 전처리하여 HPLC로 분석하였을 때, 혈장시료로부터 구한 클로나제팜의 검량선의 계산식은 $Y=0.0053X+0.0003(R^2=0.9999)$ 로 5 ng/ml~500 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다(Fig. 2).

정밀성, 정확성 및 감도 – 5(정량한계농도), 10, 50, 100, 200, 500 ng/ml, 6가지 농도의 클로나제팜의 혈장 표준액을 상기의 검체처리방법으로 처리하여 분석하였다.

정밀성은 클로나제팜과 내부표준물질의 피이크면적비의 표준편차를 클로나제팜과 내부표준물질의 피이크면적비의 평균값으로 나

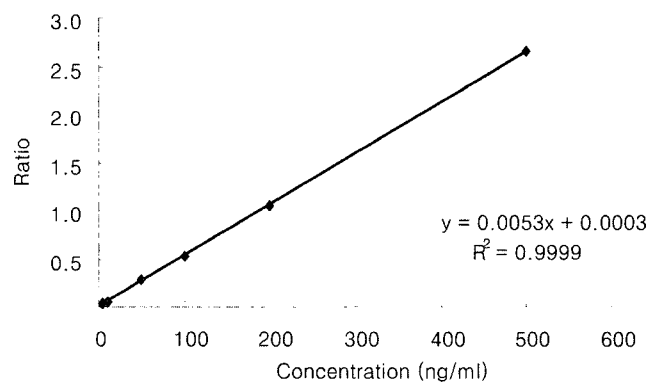


Fig. 2 – Calibration curve of clonazepam in human plasma.

눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 하루에 5번 시행하여 일내 정밀성(%)을 구하였고 5일간 실험을 반복 시행하여 일간 정밀성(%)을 구하였다.

정확성은 검량선에 의하여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농

Table I – Accuracy and precision data for clonazepam in spiked human plasma samples

| Concentration (ng/ml) | Precision (%) | | Accuracy (%) |
|---------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| | Intra-day (n=5) | Inter-day (n=5) | |
| 5 (Limit of Quantitation) | 7.1 | 4.8 | 100.2 |
| 10 | 9.1 | 4.6 | 92.4 |
| 50 | 4.3 | 6.4 | 106.3 |
| 100 | 1.7 | 2.6 | 99.3 |
| 200 | 3.5 | 9.3 | 99.5 |
| 500 | 7.3 | 4.5 | 100.5 |

도로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였으며 감도(정량 한계)는 크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 구하였다.

이때 본 분석방법의 정밀성(%)은 일내 정밀성이 9.1% 이하, 정량한계농도에서의 일내 정밀성은 7.1% 이하였고, 일간 정밀성은 9.3% 이하. 정량한계 농도에서의 일간 정밀성은 4.8% 이하였으며, 정확성은 92.4~106.3%, 정량한계 농도에서의 정확성은 100.2%였으며, 감도는 5 ng/ml이었다(Table I).

이로부터 혈장 중 클로나제팜에 대한 본 HPLC분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

각 피험자의 시간에 따른 클로나제팜의 농도

각 피험자에게 클로나제팜 정을 투여한 후 구한 시간별 혈장 중 약물 농도는 Table II에 나타내었으며, 각 피험자에 있어서의 혈장 중 약물농도-시간 곡선을 고려하여 이를 평균 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로 그려보면 Fig. 3와 같다.

생체이용률 파라미터의 산출

각 피험자의 AUC, Cmax, Tmax, Ke, t_{1/2} 등의 생체이용률 파

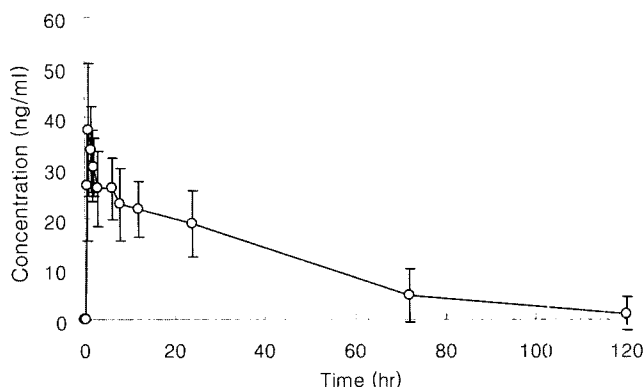


Fig. 3 – Mean plasma concentration-time curve of clonazepam after a single oral administration of 3 mg clonazepam to Korean health volunteers.

Table III – Pharmacokinetic parameters of each subject

| No. | AUC (ng/ml · hr) | Cmax (ng/ml) | Tmax (hr) | Ke (hr ⁻¹) | t _{1/2} (hr) |
|---------|------------------|--------------|-----------|------------------------|-----------------------|
| A-1 | 387.13 | 29.90 | 0.67 | 3.08 | 22.50 |
| A-2 | 2194.20 | 35.99 | 2 | 8.32 | 83.32 |
| A-3 | 652.12 | 59.46 | 1 | 3.60 | 19.24 |
| A-4 | 669.73 | 33.87 | 1 | 2.42 | 28.63 |
| A-5 | 687.18 | 54.94 | 1 | 0.04 | 19.72 |
| A-6 | 1232.27 | 34.03 | 1 | 2.69 | 25.68 |
| A-7 | 1176.04 | 45.20 | 0.67 | 3.24 | 21.41 |
| A-8 | 1226.73 | 36.61 | 1.33 | 2.69 | 25.77 |
| Average | 1028.17 | 41.25 | 1.08 | 3.26 | 30.78 |
| S.D. | 568.17 | 10.82 | 0.43 | 2.31 | 3.26 |

라메타는 BA-Calc 2002 프로그램을 이용하여 구하였으며, 각 피험자의 생체이용률 파라미터를 정리하면 Table III과 같다.

고 찰

클로나제팜은 벤조디아제핀계 약물로 발작, 수면장애, 불안 및

Table II – Plasma concentration-time relation of clonazepam after a single oral administration of 3 mg clonazepam to korean health volunteers (ng/ml)

| Subject | Times after administration (hr) | | | | | | | | | | | | | |
|---------|---------------------------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------|------|
| | 0 | 0.3 | 0.7 | 1 | 1.33 | 1.67 | 2 | 3 | 6 | 8 | 12 | 24 | 72 | 120 |
| A-1 | 0.0 | 0.0 | 29.9 | 25.7 | 25.9 | 24.5 | 23.1 | 19.0 | 17.1 | 14.4 | 16.9 | 13.1 | B.Q.L. | N.D. |
| A-2 | 0.0 | 0.0 | 19.3 | 22.8 | 33.5 | 33.2 | 36.0 | 34.3 | 34.5 | 27.5 | 24.6 | 25.5 | 14.6 | 11.0 |
| A-3 | 0.0 | 0.0 | 29.9 | 59.5 | 50.1 | 47.9 | 38.0 | 36.4 | 25.8 | 27.0 | 29.7 | 19.0 | N.D. | N.D. |
| A-4 | 0.0 | 0.0 | 21.7 | 33.9 | 22.3 | 26.1 | 25.8 | 15.6 | 20.8 | 17.1 | 14.8 | 7.6 | 6.1 | N.D. |
| A-5 | 0.0 | 0.0 | 37.9 | 54.9 | 39.0 | 27.8 | 37.2 | 26.0 | 28.5 | 31.3 | 30.0 | 25.6 | N.D. | N.D. |
| A-6 | 0.0 | 0.0 | 15.4 | 34.0 | 29.5 | 27.4 | 23.7 | 20.2 | 25.3 | 30.3 | 19.6 | 22.3 | 8.8 | N.D. |
| A-7 | 0.0 | 0.0 | 45.2 | 41.9 | 37.0 | 31.6 | 32.4 | 28.9 | 24.4 | 13.4 | 21.7 | 22.4 | 7.0 | N.D. |
| A-8 | 0.0 | 0.0 | 16.7 | 33.0 | 36.6 | 29.4 | 29.5 | 31.7 | 35.0 | 25.6 | 20.8 | 20.1 | 8.8 | N.D. |
| Mean | 0.0 | 0.0 | 27.0 | 38.2 | 34.2 | 31.0 | 30.7 | 26.5 | 26.4 | 23.3 | 22.3 | 19.4 | 5.7 | 1.4 |
| SD | 0.0 | 0.0 | 10.7 | 13.1 | 8.6 | 7.4 | 6.1 | 7.6 | 6.2 | 7.2 | 5.6 | 6.2 | 5.3 | 3.9 |

(B.Q.L. : Below quantitative limit, N.D. : Not detected).

기타의 정신장애의 보조제로 많이 사용되고 있다. 특히 비계열의 약물 중 클로나제팜은 안정성이 많이 확보되어 임신부 및 수유부에게도 일부 투여가 가능한 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 그러나 벤조디아제핀 계열의 약물은 그 부작용으로 과도한 진정 작용과 호흡 장애를 가져올 수 있으므로 치료에 신중을 기해야 하는 약물이다.

따라서 클로나제팜은 환자의 병적 상태와 기타의 상황을 고려하여 투여 할 필요성이 있다. 특히 중추 신경계에 작용하는 약물은 그 효과가 중추에 한정되면서도 2차적으로 말초에 대한 작용으로 확대 될 수 있으므로 큰 주의가 필요하다. 따라서 이런 약제의 사용은 특히 약물 동력학적인 면을 충분히 고려하여 그 용량과 치료 방법을 강구해야한다. 대부분의 약물과 같이 이 계열의 약물도 약물의 체내 동력에 있어 민족 간의 차이를 보일 수가 있다. 즉 백인과 흑인 그리고 아시아 인종 사이에 그 약물의 동력에서 큰 차이가 있을 수 있다. 더불어 국가 간의 생활 습관과 환경 기타 유전적 요인에 의하여 나타날 수 있는 약물 동력의 차이를 이해하고 습득하여 임상에서 나타날 수 있는 부작용을 최소화하고 그 효과를 극대화 시키는 방법을 모색해야한다. 따라서 본 연구는 외국의 체내 동력 자료에 의존하는 현 상황을 개선하여 한국인에 맞는 체내 동력을 알아보고자 하였다.

클로나제팜은 경구투여로 재빨리 흡수된다. 최고 혈장농도(Tmax)는 1~10시간 내에 이르는데 보통은 2~4시간이다. 혈장농도의 감소는 몇 일에 걸쳐 서서히 진행된다. 경구투여 후 생체이용률이 80%를 상회한다.⁷⁾ 약물반감기는 18~45시간으로 상대적으로 길며 개인차가 심하다. 간질환자에게서는 반감기가 평균 29시간으로 상대적으로 짧은데 이는 다른 항경련제에 의한 대사효소의 유도 때문으로 이해된다.⁶⁾

클로나제팜은 전신으로 급속히 분포하는데 이는 높은 지용성 때문이며 분포 용적은 2~41 kg/l이다. *In vitro* 실험에서 클로나제팜은 혈청알부민과 47% 결합율을 보인다.⁸⁾ 클로나제팜은 태반관문을 통과하며 모유중으로 분비될 수 있다. 클로나제팜은 대부분이 간에서 대사되며 1% 이하만이 미변화 상태로 뇨중에 분비된다.⁴⁾

클로나제팜의 생체 내 대사과정에는 산화성 수산화, 7-nitro 결합의 환원, 7-amino 또는 7-acetylamino 화합물의 생성등이 포함되어 있다. 주 대사산물인 7-aminoclonazepam은 실험에 의하면 항경련작용을 거의 나타내지 않았다. 양이 많지 않은 4종의 다른 대사산물이 밝혀져 있다.⁹⁾

본 연구에서 알아본 한국인에서의 클로나제팜의 약물동력학적 특징은 외국의 경우와 다른 면이 발견되었다. 본 연구에서의 한국인은 반감기가 개인차가 컸으나 한 명만 80시간을 넘었고 평균치는 33시간으로 외국인과 비슷하게 나타났다. Tmax는 1시간으로 빠르게 나타나 2~4배 빨랐다. 인도에서 건강한 지원자를 대상으로 실시한 한 연구에서 2 mg의 클로나제팜을 경

구 투여했을 때의 경우 Cmax는 16.31~19.75 ng/ml, Tmax는 1.42~1.63 hr이고 AUC는 207.70~215.70 ng/ml · hr 이라고 보고 하였다.⁵⁾ 이 연구는 본 연구와 투여 용량의 차이가 나므로 직접적인 비교는 어려울 것 같으나 클로나제팜의 생체 내 동력에 관한 자료가 드문 관계로 간접적인 비교 대상으로 생각해 볼 수 있다. 본 연구에서는 Cmax(41.24 ng/ml), Tmax(1.08 hr) 및 AUC(1028 ng/ml · hr)의 결과에서 용량에 크게 의존하지 않는 Tmax의 경우 한국인에서 감소한다는 것을 알 수가 있었다. 더불어 두 연구의 AUC와 Cmax를 비교 할 때 클로나제팜은 용량 의존적인 체내동력을 가지고 있다는 것을 확인 하였다.

이 두 연구로 두 인종간의 차이를 비교하는 것은 무리가 있을 것 같다. 그러나 본 연구에서는 한 지원자에서 체내 동력이 전혀 다른 결과를 가져왔다. 이 지원자의 AUC와 반감기는 다른 지원자의 3~5배에 이르나 오히려 cMAX는 다른 지원자와 같거나 낮은 결과를 가져왔다. 이런 결과는 클로나제팜을 대사시키는 사이토크롬 효소의 유전자 변이의 현상 일 것으로 생각된다. 이 지원자는 일반형 유전자가 아닌 변이형 유전자를 가진 사람으로 그 표현형이 다른 지원자와는 다른 대사 결핍자(poor metabolizer)로 인정되어야 할 것이다. 추가로 이 환자의 유전자형을 확인하여 표현형과 대조하는 시험이 필요 할 것 같다. 이 결과는 더불어 동족간의 차이를 보여 주는 것으로 인종간의 약물 동력에 차이가 있을 수 있다는 근거를 제시해 주고 있다.

이러한 약물의 체내 동력의 차이를 고려함에 따라서 임상에서의 부작용을 줄일 수 있을 것이다. 한편으로는 최근에 늘어나고 있는 동일성분 이종제제의 개발에 있어 약용량과 복용법을 개선하는데 도움이 될 것이다. 연구결과로부터 제시되는 클로나제팜의 한국인에 대한 약물동력학적특성을 파악하여 국내에서 클로나제팜을 함유하는 의약품의 시험자료 평가의 객관성을 높이는 등 보다 효율적인 의약품 개발 및 임상적 지원할 것으로 기대된다.

더 나아가 이러한 시험을 통해, 확보된 한국인의 약물 동력학적 자료는 한국인의 유전학적인 특성을 이해하는데 도움을 주어 향후 더욱 효율적인 의약품의 개발과 더불어 안전하고 효과적인 치료에 크게 기여하게 될 것이다.

감사의 말씀

이 논문은 2004년도 중앙대학교 박사후연수과정(Post-Doc)지원사업에 의한 것입니다.

참고문헌

- 1) Kims Annual, Hava MediMedia Korea Ltd. (2001)

- 2) Veall, R. M. and Hogart, H. C. : Thrombocytopenia during treatment with clonazepam. *Br. Med. J.* **4**, 462 (1975).
- 3) Therapeutic Drugs, 2nd Ed., Churchill Livingstone, 1, C291 (1999).
- 4) Sjo, O., Hvidberg, E. F., Naestoft, J. and Lund, M. : Pharmacokinetics and side-effects of clonazepam and its 7-amino-metabolite in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **8**, 249 (1975).
- 5) Chauhan, B. L., Sane, S. P., Revankar, S. N., Rammamurthy, L., Doshi, B., Bhatt, A. D., Bhate, V. R. and Kulkarni, R. D. : Comparative bioavailability study of clonazepam after oral administration of two tablet formulations. *J Assoc Physicians India.* **48**, 985 (2000).
- 6) Lin, A. E., Peller, A. J., Westgate, M. N., Houde, K., Franz, A. and Holmes, L. B. : Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth. Defects. Res. Part A Clin. Mol. Teratol.* **70**, 534 (2004).
- 7) Eschenhof, E. : Untersuchungen uber das schicksal des antikonvulsivums clonazepam in organismns der ratte, des hundes und des menschen. *Arzneimittel-Forschung* **23**, 390 (1973).
- 8) Mullert, W. and Wollert, U. : Characterization of the binding of benzodiazepines to human serum albumin. *Arch. Pharmacol.* **280**, 229 (1973).
- 9) Petters, I, Peng, D. R. and Rane, A. : Quantitation of clonazepam and its 7-amino and 7-acetamido metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **1984 Mar.** **9**, 241 (1973).