

흰쥐에서의 트리프로리딘의 대사

정병화 · 엄기동 · 유영숙 · 정봉철* · 박중세
한국과학기술연구원 도핑콘트롤센터
(Received January 3, 1992)

Metabolism of Triprolidine in Rat

Byung Hwa Jung, Khee Dong Eom, Young Sook Yoo,
Bong Chul Chung* and Jongsei Park
Doping Control Center, Korea Institute of Science and Technology,
P.O.Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea

Abstract—The metabolic profile of triprolidine, 2-[1-(4-methylphenyl)-3-(1-pyrrolidinyl-1-propenyl)] pyridine, was determined in rat urine and bile. The free fractions of urinary and biliary extracts were obtained without hydrolysis, and the conjugated fractions of extracts were obtained with enzyme hydrolysis using β -glucuronidase from *Escherichia coli*. The mixture of N-methyl-N-trimethylsilyltrifluoroacetamide/trimethylsilyl chloride (100 : 1, v/v) was used to derivatize the extracts and then analyzed by gas chromatography/mass spectrometry. Hydroxymethyltriprolidine, hydroxytriprolidine, triprolidine carboxylic acid, dihydroxytriprolidine 1, dihydroxytriprolidine 2, oxotriprolidine carboxylic acid and unchanged triprolidine were detected in rat urine and bile, which were obtained after oral treatment with triprolidine hydrochloride. The maximum urinary excretion rate of triprolidine and hydroxymethyltriprolidine which were extracted from free fraction was at 1 to 2 hours after drug administration. Hydroxymethyltriprolidine was detected in conjugated fraction, and the maximum urinary excretion rate of that metabolite was at 2 to 3 hours in rat. In rat bile analysis, triprolidine was detected only in free fraction and its biliary excretion rate showed the maximum within 30 minutes after drug administration and decreased continuously thereafter. The excretion percentage of triprolidine and hydroxymethyltriprolidine to the initial dose of the parent drug in bile and urine of rats were all low.

Keywords □ Triprolidine, metabolism, excretion, urine, bile, gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)

H₁ 형태의 항 히스타민제는 대부분 평활근을 이완시키며 모세혈관을 확장시키고, 과민성반응과 알레르기 현상에 antagonist로 사용되며, 중추신경계에도 억제 또는 자극을 준다. 또한 다른 수용체에도 작용하여 anticholinergic 성질을 가지는 경우도 있다. 대부분의 H₁ 형태의 항 히스타민제제는 위장관에서 흡수가 잘되며, 경구투여 후 30분 이내에 효과가 나타나고 1시간에서 2시간 안에 최대의 효과를 나타내며, 3시간에서 6시간 동안 그 효과가 지속된다. H₁ 형태의

항 히스타민제제는 유형에 따라 ethanolamine류, ethylenediamine류, alkylamine류, piperazine류, phenothiazine류 등 5가지 종류로 나눌 수 있다.¹⁾

Alkylamine류에 포함되는 propylamine derivative H₁-receptor antagonist인 triprolidine은 정제 또는 시럽제로 널리 사용되고 있는 over the counter drug 이다.²⁾ 그러나 1980년도에 ethylenediamine antihistamine인 methapyrilene이 rat hepatocarcinogen이라는 보고가 발표되면서 이런 유형의 약물들에 대한 독성 및 발암성 연구가 한층 더 활발해져 왔다.^{3,4)} triprolidine hydrochloride는 H₁-receptor antagonist로

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

서 동물^{5,6)}과 사람⁷⁻⁹⁾에 대해 antihistamine activity가 있다고 보고되었으며 그 구조에 따른 항 히스타민 효과는 Ison 등¹⁰⁾에 의하여 연구되어 졌다. triprolidine에 대한 대사체 및 약동학에 대한 보고로는 Findlay 등¹¹⁾이 발표한 rabbit과 human blood에서의 triprolidine의 disposition과 bioavailability 연구와 Kutzman 등¹²⁾이 guniea pig liver의 microsomes와 NADP generating system을 이용하여 triprolidine의 metabolite인 triprolidine carboxylic acid와 hydroxymethyltriproldine을 확인한 연구 등이 있으나, 직접 실험동물이나 사람에게 triprolidine을 투여한 후의 urine이나 기타 biological fluid에 대한 대사체 및 약동학 연구는 미비한 상태이다. 따라서 본 연구에서는 rat에 triprolidine을 경구투여한 후 urine과 bile로 배설되는 대사체를 질량 spectrum 분석에 의해 검출 확인하여 예상되어지는 대사경로를 제시하였으며, 시간에 따른 excretion rate profile을 살펴보고자 시도하였다.

실험방법

시 약

Tripolidine HCl과 internal standard인 tripelenamine은 Sigma Chemical Company에서 구입하였으며 hydroxymethyltriproldine은 NCTR(National Center for Toxicological Research, U.S.A.)에서 합성하여 제공하여 준 것을 사용하였다. Phosphate buffer 제조시에 필요한 K₂HPO₄와 KH₂PO₄는 Junsei Chemical Company에서 구입한 E.P. grade의 시약을 사용하였고, enzyme hydrolysis를 위하여 Boehringer Mannheim에서 구입한 β-glucuronidase(activity-200 U/ml, from *E. coli*)를 사용하였다. acid hydrolysis에서 사용한 HCl은 J.T. Baker에서 구입한 A.R. grade 시약을 사용하였고, 유도체화 시약으로는 Sigma Chemical Company에서 구입한 MSTFA(N-methyl-N-trimethylsilyl-trifluoroacetamide)와 TMSCl(trimethylsilylchloride)을 100 : 1로 혼합하여 사용하였다. urine으로부터 triproldine과 그 대사체를 분리하기 위하여 amberlite XAD-2 resin (100~200 microns)을 Serva Company에서 구입하여 사용하였고 동물 실험에 필요한 NaCl과 mannitol은 Sigma Chemical Company에서 구입하여 사용하였다. 그 외 추출용매

인 ether와 ethanol 등은 J.T. Baker의 G.R. grade 시약을 사용하였다.

실험기기

본 실험에서 사용한 분석기기로는 Hewlett-Packard (HP) 5890A Gas Chromatograph(GC)에 direct interface로 연결된 5970B Series Mass Selective Detector(MSD)를 사용하였고, 모든 시료는 HP 7673A Auto Sampler를 사용하여 GC에 주입하였다. data analyzing system으로는 HP 7946 disc drive가 연결된 HP 5970 MS Chemstation을 사용하였고, chromatogram과 mass spectrum은 HP 2934A Printer로부터 얻었다. 시료의 추출과정에서 사용한 장치로는 rotary vacuum evaporator(Buchi, Swiss), Buhler 7400 Tubingen Shaker(Edmond, Germany) Vari-fuge-F Centrifuge(Heraeus, Germany), Heating block(Gebr. Liebisch, Germany) 등이 있다. rat 실험시에는 3% mannitol-saline 용액의 등속주입을 위하여 Infusion withdrawal pump(Harvard apparatus, U.S.A.)를 사용하였다.

시료채취

1) Metabolite 확인용 24시간 Urine 채취방법

Sprague Dawley계 웅성 흰쥐 1마리에 triproldine hydrochloride 10 mg을 증류수에 녹여 경구로 투여 하고 metabolic cage 안에서 24시간 동안 배설된 뇨를 수집하여 분석 전까지 -20°C 냉동고에 보관하였다. 실험 전까지 흰쥐에게 정상적인 먹이와 음료를 공급 하였다. blank urine은 약물투여 하루 전에 채취하였다.

2) 시간별 Rat Urine 채취방법

Tripolidine과 그 metabolite들의 시간에 따른 rat urine으로의 배설경향을 알아보기 위하여 triproldine을 흰쥐에 경구투여한 후 시간별로 urine을 채 취하였다. 그 자세한 실험방법은 다음과 같다.

① 약물투여 - Sprague Dawley계 웅성 흰쥐 3마리에(240~260 g)에 triproldine hydrochloride을 증류수에 녹여 80 mg/ml로 만든 수용액을 40 mg/kg 용량으로 경구투여하였다. 약물투여 전 24시간 동안 실험에 사용할 흰쥐를 절식시켰으며 음료수는 자유로이 섭취할 수 있게 하였다.

② Rat 수술과정 및 Urine 채취계획 - 흰쥐를 ether로 가볍게 마취시킨 후 좌측대퇴부 정맥에 등속주입기로 연결된 polyethylene tube(PE-50, CLEA, Japan)

를 cannulation하였다. 마취가 완전히 갠후 3% mannitol-saline 용액을 1.2 ml/hr의 속도로 1시간 30분 동안 등속주입하였다.

3% Mannitol-saline 용액을 등속주입하는 동안 rat의 요도에 plastic tube를 삽입하고 blank urine을 채취하였다. 흰쥐의 urine이 나오는 속도가 거의 일정해졌음을 확인하고 약물을 ①과 같이 투여하였다. 약물투여 후 0~1, 1~2, 2~3, 3~4, 4~5, 5~6, 6~7 시간 간격으로 뇨를 채취하였다. 채취한 뇨는 분석 전까지 -20°C 냉동고에 보관하였다.

3) 시간별 Rat Bile 채취방법

Tripolidine과 그 metabolite들의 시간에 따른 rat bile로의 배설경향을 알아보기 위하여 tripolidine을 경구투여한 후 시간별로 bile을 채취하였다. 그 자세한 실험방법은 다음과 같다.

① 약물투여 - 흰쥐의 시간별 urine 채취실험과 동일하게 하였다.

② Rat의 수술과정 및 Bile 채취계획 - 흰쥐를 ether로 마취시키고 복부의 정중선을 따라 개복한 후 담관을 찾아 polyethylene tube(PE-10, CLEA, Japan)를 담관에 삽입하고 흑색 수술실로 묶어 고정하였다. 담관에 PE-10 tube의 삽입이 끝난 후 개복부의 근육부분과 모피부분을 따로 흑색 수술실로 봉합하였다.

흰쥐가 마취에서 완전히 깨면 약물을 40 mg/kg 용량으로 경구투여하였으며 약물투여 후 0~0.5, 0.5~1, 1~2, 2~3, 3~4, 4~5, 5~7시간 동안 담즙을 채취하였다.

Urine 시료 분석방법

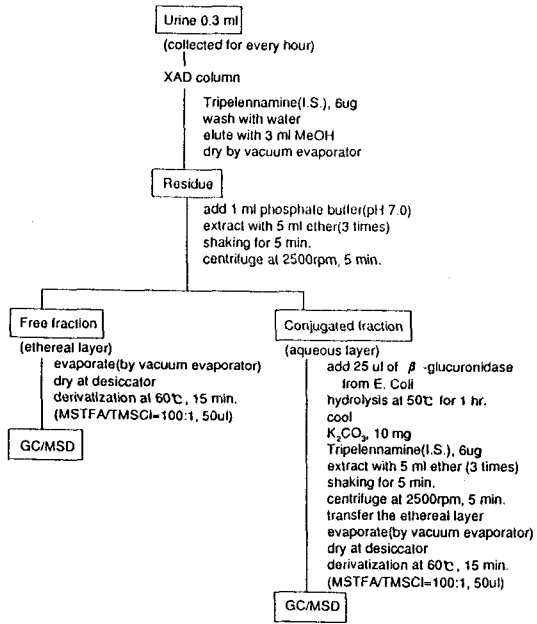
내경이 0.5 cm인 disposable glass pasteur pipette에 glass bead를 넣어서 아래 부분을 막은 다음, 충분히 세척된 XAD-2 resin을 높이 2 cm 정도로 채워서 만든 후 rat urine 시료 0.3 ml (metabolite의 검출 및 확인을 위하여는 24시간 동안 채취한 urine 5 ml를 사용하였다)를 plastic syringe로 뽑아서 XAD-2 column에 흘려주면서 내부표준물질(internal standard : IS.)로 tripelennamine 6 μg 을 넣어준다. 흘러준 urine은 동량의 증류수로 XAD-2 column을 씻어주고, free와 conjugated compound들을 흡착하고 있는 XAD-2 column에 methanol을 1 ml씩 3번 흘려서 stopper가 있는 원심분리 tube에 받는다. 그리고 methanol 용액은 vacuum rotary evaporator로 건조시킨다. residue에 1 ml의 phosphate buffer(pH 7.0)를 넣고

diethyl ether 5 ml를 사용하여 5분간 shaker에서 흔들어 추출한다. 혼합된 용액을 2500 rpm에서 5분간 원심분리하고 freezer에 넣어 buffer층을 열린 다음 ether층을 다른 원심분리 tube에 옮긴다. 이 ether층은 evaporator에서 건조시킨다. buffer층은 다시 녹여 ether로 추출하여 위와 같은 조작을 총 3번 반복한다. 이렇게 하여 모은 residue는 유도체화 반응을 시키기 전에 수분을 제거하기 위하여 vacuum desiccator ($\text{P}_2\text{O}_5/\text{KOH}$)에 30분간 넣어둔다.

Free form을 추출하고 남은 buffer층은 60°C heating block에 잠시 방치하여 수층위에 남아있는 ether층을 날려보낸다. 수층을 잠시 상온에 방치하여 식히고, conjugated form을 가수분해를 시키기 위해 β -glucuronidase(from *E. coli*) 25 μl 를 넣고, 50°C 에서 1시간 동안 반응시킨다. 가수분해 시킨 후 enzyme의 활동을 정지시키기 위해 potassium carbonate 10 mg와 free form 분리시와 마찬가지로 tripelennamine(I.S.) 6 μg 을 넣고 diethyl ether 5 ml를 사용하여 5분간 shaker에서 흔들어 추출한다. 혼합된 용액을 2500 rpm에서 5분간 원심분리하고 -30°C 의 freezer에 넣어 buffer층을 열린 다음 ether층은 다른 원심분리 tube에 옮긴다. 이 ether층은 vacuum evaporator에서 건조시키고 free form의 추출과정과 마찬가지로 총 3번 추출조작을 반복한다. 이렇게 하여 모은 residue는 유도체화 반응을 시키기 전에 수분을 제거하기 위하여 vacuum desiccator ($\text{P}_2\text{O}_5/\text{KOH}$)에 30분간 넣어둔다. tripolidine과 그 대사체를 유도체화 반응 시키기 위해 MSTFA : TMSCl(100 : 1) 혼합용액 50 μl 를 추출조작 후 건조시킨 tube에 넣고 60°C 에서 15분간 반응시켰다. 반응 후 약간 식힌 다음 반응액을 auto sampler용 vial에 옮기고 GC/MSD에 injection 하였다. urine의 전체적인 analytical procedure를 Scheme 1에 나타내었다.

Bile 시료분석 방법

Rat bile 0.3 ml에 내부표준물질로 tripelennamine 6 μg 을 넣고 phosphate buffer(pH 7.0)를 1 ml가한다. 추출용매로 ether를 사용하고 urine의 free form의 추출방법과 같은 방법으로 조작하였다. free form을 추출하고 남은 buffer층을 60°C heating block에 잠시 방치하여 수층위에 남아있는 ether층을 날려보낸다. 수층의 모든 conjugated form의 parent drug과 metabolite들을 가수분해 시키기 위하여 acid hydrolysis로



Scheme 1—Sample extraction procedure of urine in rat

6 N HCl을 150 µl 넣고 105°C에서 30분간 반응시켰다. 가수분해 시킨 후 urine의 conjugated form의 추출 방법과 같은 방법으로 조작하였다. rat urine과 마찬가지로 유도체화 반응을 위하여 MSTFA : TMSCl (100 : 1) 혼합용액 50 µl를 추출조작 후 건조시킨 tube에 넣고 60°C에서 15분간 반응시켰다. 반응 후 약간 식힌 다음 반응액을 auto sampler용 vial에 옮기고 GC/MSD에 injection 하였다.

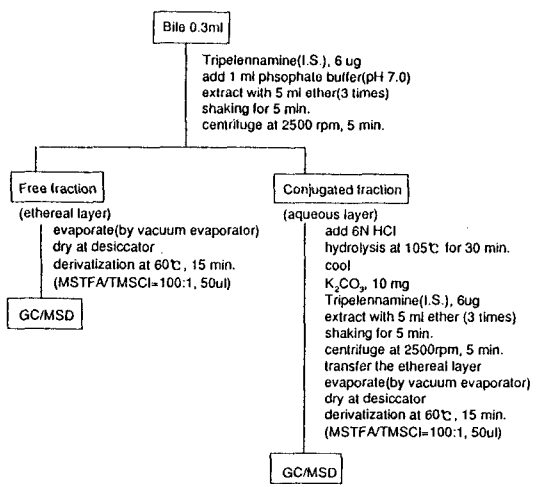
rat bile의 전체적인 analytical procedure를 Scheme 2에 나타내었다.

GC-MSD 작동조건

Column은 SE 30(길이 17 m, 내경 0.2 mm, film thickness 0.11 µm)capillary column을 사용하였고, carrier gas로 H₂ gas(1.4 ml/min)를 사용하였다. injector temperature는 280°C였고 split mode(ratio 10 : 1)로 injection하였으며 분리관의 온도는 150°C에서 5분간 머무르고 10°C/min으로 300°C까지 상승시킨 후 300°C에서 3분간 머물도록 하였다.

결과 및 고찰

Metabolite의 검출 및 확인—흰쥐에 triprolidine HCl 10 mg을 투여한 후 24시간 동안 채취한 urine을 enz-



Scheme 2—Sample extraction procedure of bile in rat

yme hydrolysis 시키지 않은 free fraction만 얻어 유도체화 시키고 GC-MSD의 scan mode를 이용하여 분석한 결과 blank urine에서 나타나지 않는 peak 7 개를 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 그 mass spectrum을 Fig. 2에 나타내었다. peak I은 parent drug인 triprolidine으로 확인되었으며 peak II는 분자량이 366으로서 peak I보다 질량이 88이 큰 것으로 보아 수산화기를 가지고 있어 hydroxymethyltriprolidine으로 생각되었으며 NCTR에서 합성하여 준 standard로 확인하였다. peak III는 peak II와 분자량이 366으로 같았으며 mass spectrum도 동일하여 peak II의 이성체로 생각되었다. peak IV와 peak VI는 분자량이 454이고 peak II, III보다는 분자량이 88이 더 큰 mass spectrum이 관찰되었다. 따라서 peak IV와 VI는 두 개의 수산화기를 가지는 것으로 생각되어 dihydroxy-triprolidine이라 명명하였으며 이 두 peak는 서로 이성질체인 것으로 생각된다. peak V는 분자량이 380이며 peak II, III 보다 질량이 14가 더 커서 hydroxymethyltriprolidine에서 더 산화가 일어나 m ethyl기가 carboxyl기로 전환된 형태일 것으로 추정되어 triprolidine carboxylic acid의 peak인 것으로 생각되었다.

Peak VII은 분자량이 394로서, peak V보다 분자량이 14가 더 큰 것으로 보아 peak V의 대사체에 산화반응이 더 진행된 대사체임을 짐작할 수 있다. 질량스펙트럼을 보면 분자량에서 85, 84가 떨어진 309, 310이 크게 나타났으며 309이온이 base 이온으로

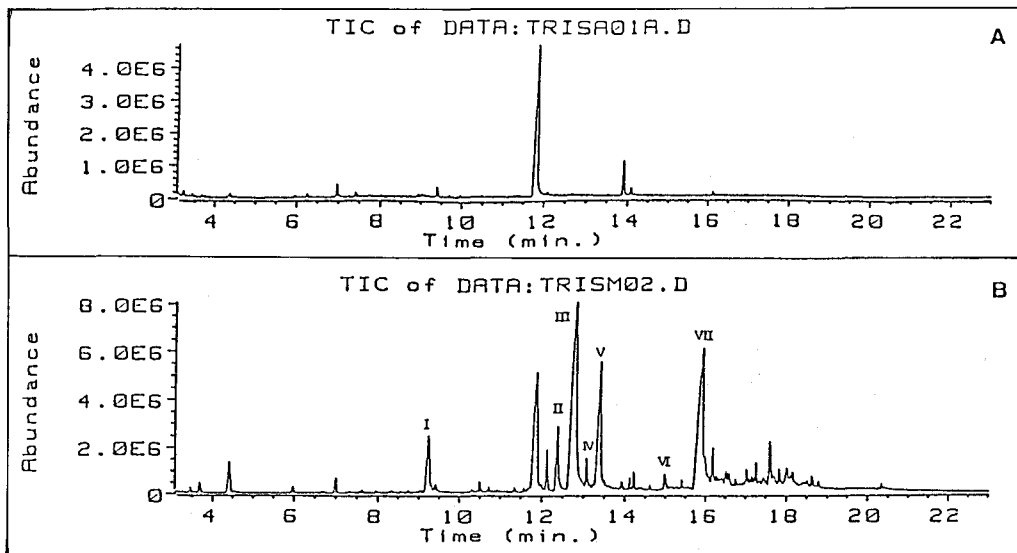


Fig. 1—Total ion chromatogram of tripolidine and its metabolites in free fraction of urine. A: blank urine, B: 24 hr urine.

Table I—The relative retention time and characteristic ions of tripolidine and its metabolites

Compound	Molecular Weight	Relative Retention time	Ions (m/e)
Tripolidine	278	1.78	208, 209, 278
Hydroxymethyltripolidine	366*	2.34	271, 296, 297, 366
Hydroxytripolidine (OH-tripolidine)	366*	2.40	271, 296, 297, 366
Dihydroxytripolidine 1	454*	2.49	384, 385, 454
Tripolidine carboxylic acid (Tripolidine-COOH)	380*	2.53	285, 310, 311, 380
Dihydroxytripolidine 2	454*	2.90	384, 385, 454
Oxotripolidine carboxylic acid (Oxotripolidine-COOH)	394*	3.00	309, 310, 394
Tripelennamine (I.S.)	255*	1	91, 197, 255

*TMS derivatized molecular weight

나타났다. 그런데 pyrrobutamine의 대사체인 oxopyrrobutamine의 질량스펙트럼¹³⁾을 보면 분자량에서 85 이온이 떨어진 이온이 크게 나타난 것으로 보아 peak VII은 tripolidine carboxylic acid의 pyrrolidine ring에 oxidation이 일어난 것으로 생각되었으며 nicotine 및 tremorine¹⁴⁾에서 pyrrolidine ring에 oxidation 위치는 질소 옆자리인 2번 위치에서 일어난 것으로 보아 이 대사체도 2번 위치에 oxidation이 일어났을 것으로 생각되었다. tripolidine으로부터 이들 대사체로의 대사경로를 추정하여 Fig. 3에 나타내었다.

Rat에서의 Tripolidine과 그 대사체들의 시간에 따른 Urine으로의 배설경향—tripolidine과 그 meta-

bolite인 hydroxymethyltripolidine의 stock solution을 blank rat urine에 spike하여 urine내의 농도가 각각 5, 10, 25, 100 $\mu\text{g/ml}$ 가 되게한 후 urine sample 추출시와 동일한 방법으로 조작하여 검량선을 만들어 rat urine내의 tripolidine과 hydroxymethyltripolidine을 정량하였다. 이 때 검량선의 r값은 각각 0.998, 0.997이었다. 정량에 사용한 각 compound의 relative retention time과 characteristic ion을 Table I에 나타내었다. 각 시간별로 배설된 urine내의 tripolidine과 hydroxymethyltripolidine의 urinary excretion rate를 구한 결과(Fig. 4) free fraction에서는 tripolidine, hydroxymethyltripolidine 모두 maximum

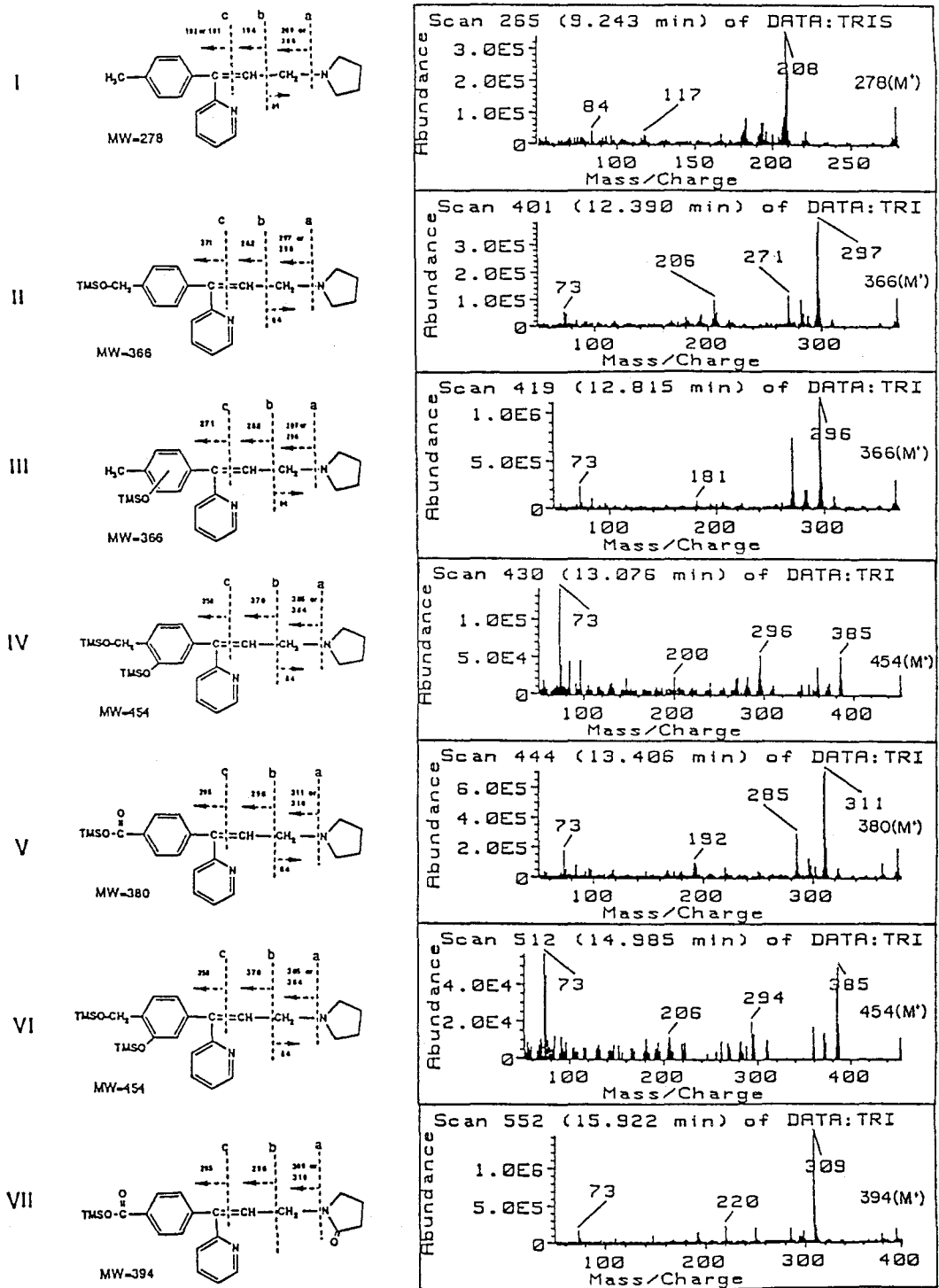


Fig. 2—Mass spectrum of tripolidine and its metabolites. I. tripolidine, II. hydroxymethyltripolidine, III. hydroxytripolidine, IV. dihydroxytripolidine 1, V. tripolidine carboxylic acid, VI. dihydroxytripolidine 2, VII. oxotripolidine carboxylic acid.

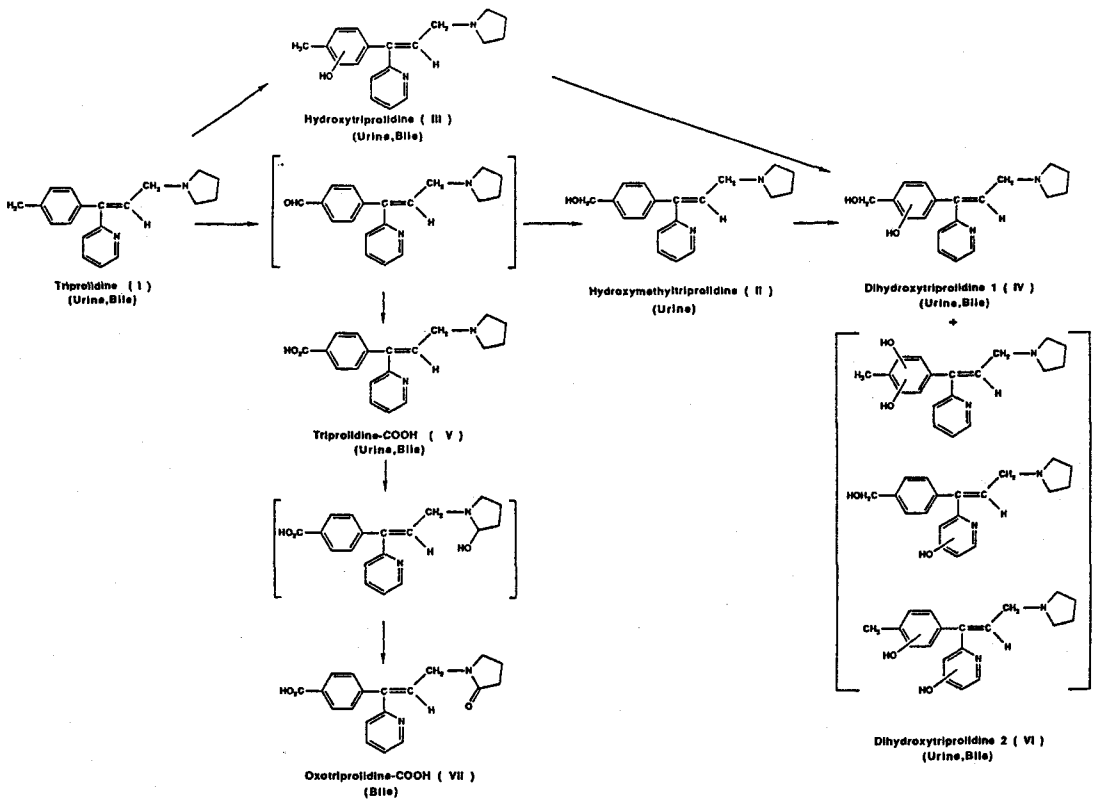


Fig. 3—Proposed metabolic pathway of triprolidine in rats.

Table II—Maximum excretion rate of triprolidine and its metabolites in rat urine

Compounds	T _{max} in free fraction	T _{max} in conjugated fraction	Quantification
Triprolidine	1~2 hr	ND	+
Hydroxymethyltriprolidine	1~2 hr	2~3 hr	+
OH-triprolidine	1~2 hr	5~6 hr	
Dihydroxytriprolidine 1	ND	1~2 hr, 5~6 hr	
Triprolidine COOH	1~2 hr	1~2 hr, 5~6 hr	
Dihydroxytriprolidine 2	ND	1~2 hr, 5~6 hr	
Oxotriprolidine-COOH	ND	ND	

*T_{max}: Time interval when maximum excretion rate was observed

*ND: not detected

excretion rate가 약물투여 후 1~2 hr에 나타났으며, conjugated fraction에서는 hydroxymethyltriprolidine의 maximum excretion rate가 약물투여 후 2~3 hr에 나타나, free fraction에 비해 조금 늦어졌다. conjugated fraction에서는 triprolidine의 peak가 관찰되지 않았다. rat urine의 free와 conjugated fraction에서 triprolidine과 hydroxymethyltriprolidine 이외에 다른 metabolite들이 검출되었으나, 다른 me-

tabolite들의 표준물질을 보유하지 못한 관계로 정확한 정량을 할 수 없었다. 그러나 각 시간대의 urine내의 각 metabolite양을 각 compound의 height/I.S. height의 height ratio를 기본으로 하여 계산하여 시간에 따른 urine내의 배설경향만을 살펴볼 수 있었으며, 이때 각 fraction에서 관찰된 metabolite들과 그들의 maximum excretion rate의 시간대를 Table II에 나타내었다.

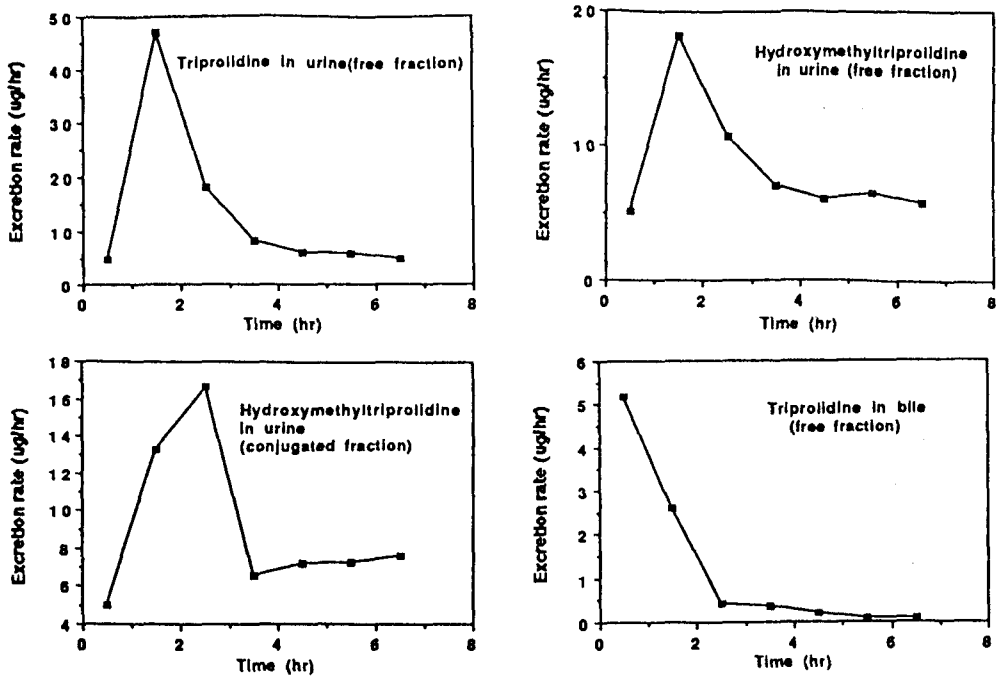


Fig. 4—Excretion rate of tripolidine and its metabolites.

Table III—Maximum excretion rate of tripolidine and its metabolites in rat bile

Compounds	T _{max} in free fraction	T _{max} in conjugated fraction	Quantification
Tripolidine	0~0.5 hr	ND	+
Hydroxymethyltripolidine	ND	ND	
OH-tripolidine	0~0.5 hr	0.5~1 hr, 2~3 hr	
Dihydroxytripolidine 1	ND	0.5~1 hr, 2~3 hr	
Tripolidine COOH	0.5~1 hr, 3~4 hr	0.5~1 hr, 2~3 hr	
Dihydroxytripolidine 2	ND	0.5~1 hr, 2~3 hr	
Oxotripolidine-COOH	0.5~1 hr, 3~4 hr	0.5~1 hr, 3~4 hr	

*T_{max}: Time interval when maximum excretion rate was observed

*ND: not detected

Rat에서의 Tripolidine과 그 대사체들의 시간에 따른 Bile로의 배설경향—채취한 rat bile을 분석한 결과 free fraction에서 tripolidine의 peak이외에 OH-tripolidine, tripolidine carboxylic acid와 oxotripolidine carboxylic acid의 peak가 관찰되었으며 rat urine에서 나타났던 hydroxymethyltripolidine의 peak는 관찰되지 않았다. conjugated fraction에서는 OH-tripolidine, dihydroxytripolidine 1, 2, tripolidine carboxylic acid, oxotripolidine carboxylic acid의 peak가 관찰되었다. tripolidine의 양은 urine분석시와 마찬가지로 검량선을 작성하여 정량

하였다. 검량선의 농도범위는 0.1~3 µg/ml이었으며 검량선의 r값은 0.997이었다. rat bile내의 tripolidine의 amount를 bile을 채취한 시간간격으로 나누어 excretion rate를 구한 결과(Fig. 4) tripolidine은 약물투여 후 30분 이내에 bile로 배설되어 최고 excretion rate에 이른 후 bile을 채취한 7시간까지 계속 감소함을 관찰할 수 있었다. bile 분석시에서도 urine의 분석시와 마찬가지로 표준물질이 없어 정량하지 못한 metabolite들에 대하여는 height ratio를 기초로 하여 계산한 excretion rate로서 시간에 따른 bile로의 배설경향을 살펴보았다.

이 때 각 fraction에서 관찰된 metabolite들과 그들의 maximum excretion rate의 시간대를 Table III에 나타내었다.

Triprolidine과 Hydroxymethyltriprolidine의 총 Dose에 대한 배설량의 Percentage—투여된 triprolidine이 대사되지 않은 parent drug의 형태나 hydroxymethyltriprolidine의 형태로 약물투여 후부터 urine을 채취한 7시간 까지 얼마의 양으로 배설되는지 알아보기 위하여 평균배설량을 총 dose로 나누어 dose에 대한 평균배설량의 percentage를 계산해 보았다. 그 결과 triprolidine은 free fraction에서 총 dose의 0.85%만이 urine으로 배설되었으며 hydroxymethyltriprolidine은 free fraction에서 총 dose의 0.48%, conjugated fraction에서 0.61%만이 urine으로 배설되었다. 7시간 까지 bile로 배설된 triprolidine의 평균배설량은 총 dose의 0.06%로 urine분석시와 마찬가지로 triprolidine의 매우 적은 양만이 bile로 배설됨을 알 수 있었는데 triprolidine의 bioavailability가 4% 정도로 워낙 낮고¹¹⁾ hydroxymethyltriprolidine의 다른 metabolite를 정량하지 못해, 위의 결과와 같은 낮은 excreted percentage를 얻었다고 생각된다.

결 론

1. 흰쥐의 urine과 bile에서 triprolidine 및 그 대사체들을 검출 확인한 결과 rat urine에서는 triprolidine 및 hydroxymethyltriprolidine, OH-triprolidine, triprolidine-COOH, dihydroxytriprolidine 1, dihydroxytriprolidine 2, oxotriprolidine-COOH가 관찰되었으며, rat bile에서는 triprolidine 및 oxotriprolidine-COOH, OH-triprolidine, triprolidine-COOH, dihydroxytriprolidine 1, dihydroxytriprolidine 2가 관찰되었다.

2. Rat urine의 free fraction에서의 triprolidine과 hydroxymethyltriprolidine의 최고 excretion rate는 약물투여 후 1~2 hr에서 관찰되었고 conjugated fraction에서 hydroxymethyltriprolidine의 최고 excretion rate는 약물투여 후 2~3 hr에 관찰되었다. rat bile에서의 triprolidine의 최고 excretion rate는 약물투여 후 30분 이내에 최대에 도달하였다가 계속 감소하였다.

3. 정량이 가능하였던 triprolidine과 hydroxymethyltriprolidine의 rat urine과 bile로 7시간 까지 배설된 양을, 투여한 triprolidine dose에 대한 percentage로 계산한 결과, urine에서 triprolidine과 hydroxymethyltriprolidine 모두 1% 이하, bile에서는 triprolidine이 0.1% 이하의 소량만이 배설되었다.

문 헌

- Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F. : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Macmillan Pub., New York, pp. 606 (1985).
- Hansen Jr, E.B., Heflich, R.H., Korfmacher, W.A., Miller, D.W. and Cerniglia, C.E. : Microbial transformation of the antihistaminic drug, triprolidine hydrochloride, *J. Pharm. Sci.*, **77**, 259-264 (1988).
- Haley, T.J. : Physical and biological properties of pyrrolamine, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 3 (1983).
- Lijinsky, W., Renber, M.D. and Blackwell, B.N. : Liver tumors induced in rats by oral administration of the antihistaminic methapyrilene hydrochloride, *Science*, **209**(15), 817-819 (1980).
- Green, A.F. : *Br. J. Pharmacol.*, **8**, 171 (1953).
- Becker, E.L., Mota, I. and Wang, D. : *Br. J. Pharmacol.*, **34**, 330 (1968).
- Glassow, F. : *Br. Med. J.*, **1**, 217 (1970).
- Wasserman, H.P. : *Dermatologica*, **130**, 201 (1965).
- Fowle, A.S.E., Hughes, D.T.D. and Knight, S.J. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **3**, 215 (1971).
- Ison, R.R. and Casy, A.F. : Structural influences upon antihistamine activity; 3-amino-1-aryl-1-(2-pyridyl)propens and related compounds. *J. Pharm. Pharmacol.*, **23**, 848-856 (1971).
- Findlay, J.W.A., Butz, R.F., Coker, G.G., Deangelic, R.L. and Welch, R.M. : Triprolidine radioimmunoassay : Disposition in Animals and Humans. *J. Pharm. Sci.*, **73**(10), 1339 (1984).
- Kutzman, R., Sernatinger, E., Tsai, I. and Klutch, A. : *An Importance of Fundamental Principles in Drug Evaluation*. D. Tedeschi, R. Tedeschi, eds., Raven, New York, pp. 87-103 (1968).
- Maurer, H. and Pflieger, K. : Identification and differentiation of alkylamine antihistamines and their metabolites in urine by computerized gas chroma-

tography-mass spectrometry, *J. Chromatogr.*, **430**, pp. 31-41 (1988).

14) Testa, B. and Jenner, P. : *Drug Metabolism; Chemi-*

cal and Biochemical Aspects., J. Swabrich, eds., Marcel Dekker Inc., pp. 25-34 (1976).