

트리메부틴의 N-모노데스메틸 트리메부틴으로의 대사동태

이용복* · 장우익* · 고익배

전남대학교 약학대학, *(주)대웅제약 중앙연구소
(1998월 3월 17일 접수)

Metabolite Kinetics of Trimebutine to N-monodesmethyl Trimebutine in Rats

Yong-Bok Lee¹, Woo-Ik Chang^{*} and Ik-Bae Koh

College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea
^{R & D Center, Dae Woong Pharmaceutical Co., Ltd., Sunngam, Kyunggi-Do 462-120, Korea}
(Received March 17, 1998)

In order to elucidate the effect of N-demethylation on the *in vivo* metabolite kinetics, especially hepatic first-pass effect of trimebutine(TMB), the N-demethylation of TMB to N-monodesmethyl trimebutine(N-TMB) was studied in rats. TMB(10 mg/kg) and N-TMB(10 mg/kg) were injected into the femoral and the portal vein, respectively. And the pharmacokinetic parameters were obtained from the plasma concentration-time profiles of TMB and N-TMB determined by the simultaneous analysis using high-performance liquid chromatography. It was supposed that these drugs were almost metabolized *in vivo* because the urinary and biliary excreted amounts of TMB and N-TMB were lower than 0.1% of the administered dose. According to the hepatic biotransformation model and metabolic pathways of TMB proposed, it was found that the fraction of systemic clearance of TMB which formed N-TMB in liver(G_{mi}) was 0.826, that of TMB which furnishes the available N-TMB to the systemic circulation(F_{mi}) was 0.083, and the absolute hepatic bioavailability of N-TMB formed from TMB($F_{mi,p}$) was 0.1. These results showed that TMB was suspected of the sequential hepatic first-pass metabolism and N-demethylated by 82.6%. Therefore, the residue would be hydrolyzed by the esterase in the liver. That is, the ability of N-demethylation of TMB was 4.75-fold larger than that of hydrolysis by the esterase in rats.

Keywords—Metabolite kinetics, Trimebutine, N-monodesmethyl trimebutine, Sequential hepatic first-pass metabolism, N-demethylation

트리메부틴(이하 TMB라 함)은 동물 및 사람의 위 장관 운동성 장애에 효과가 있는 약물^{1,2)}로 그 약리작용이 날록손에 의해 차단되는 것으로부터 그 작용부위가 마약 수용체이며, 마약 길항제로서 작용함이 밝혀졌다.³⁻⁹⁾ 그리고, TMB 및 이 약물의 활성대사체가 μ , δ 및 $kappa$ 수용체에 미치는 영향에 대해서도 보고가 되었다.¹⁰⁻¹³⁾

TMB는 경구투여시 거의 대부분이 간 및 위장관에서 대사를 받아, TMB의 활성대사체인 N-모노데스메틸 트리메부틴(이하 N-TMB라 함)으로 체순환혈에 도달된다. 따라서, 생체이용률이 4~6%로 매우 낮다

고 보고되어 있다.¹⁴⁾ 그리고, Miura 등^{15,16)}은 TMB는 초기에 선택적으로 에스터 가수분해와 N-탈메틸화를 받는다고 제안하였다(Figure 1). 또한, McMahon¹⁷⁾은 TMB의 지용성이 TMB의 에스테라제 가수분해체인 2-dimethylamino-2-phenylbutanol보다 더 커서 N-탈메틸화에 더 민감하다고 보고하였으나 그 상대적인 기여도를 밝히지는 못하였다.

한편, Pang¹⁸⁾에 의하면, 체내에 투여된 약물중 일부는 1차 대사물이 형성되고 있는 동안에도 1차 대사물이 더욱 더 대사되거나 체외로 배설되어 소실되는 연속적인 간초회 통과효과를 받는데, 대사물의 형성속도나 조직내로부터 전신순환혈로의 이행속도 차이 때문에 예기치 않은 체내동태나 독작용을 나타낼 수 있다고 한다.

¹본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

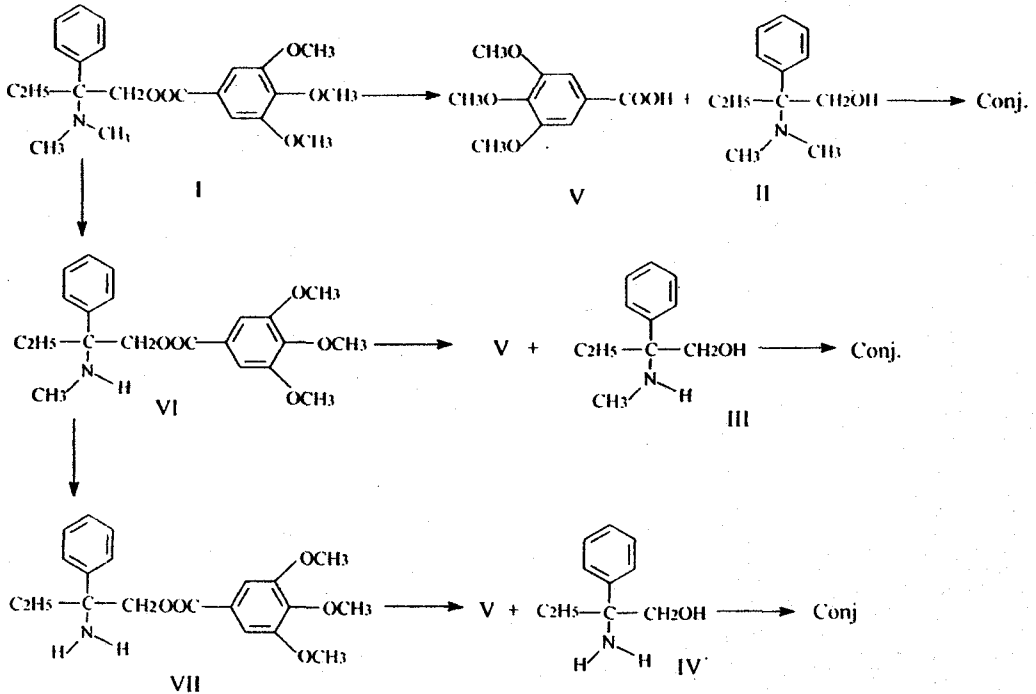


Figure 1—Proposed metabolic pathways of trimebutine.¹⁶⁾ Key: I: trimebutine, II: 2-dimethylamino-2-phenylbutanol, III: N-mono-demethylamino-2-phenylbutanol, IV: N-di-demethylamino-2-phenylbutanol, V: trimethoxy benzoic acid, VI: N-mono-desmethyl trimebutine, VII: N-di-desmethyl trimebutine.

따라서, 본 연구에서는 흰쥐의 정맥내 및 간문맥내로 TMB와 N-TMB를 각각 따로 투여하여 얻어진 혈장중 약물 농도추이를 간대사 모델을 설정하여 약물속도론적으로 해석함으로써 TMB에서 N-TMB로 어느 정도 N-탈메틸화되는가와 연속적인 대사과정이 어느 정도인가를 구명하고자 하였으며 흰쥐 간에서의 TMB의 에스터 가수분해율과 N-탈메틸화의 상대적인 기여도를 밝히고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

TMB 및 TMB 말레이트(JO 1061, 삼일제약), N-TMB(N-monodesmethyl-trimebutine, JO 1069, 삼일제약), 아세트니트릴, 메탄올(이상 J.T. Baker Inc., HPLC grade, U.S.A.), monohydrated sodium heptane sulfonate, 베라파밀(이상 Sigma Co., U.S.A.), 이소프로필 알콜(Hayman Limited, U.K.), 헤파린(한림제약) 등을 사용하였으며 증류수는 Milli Q(Millipore Co., U.S.A.)에 18 mΩ-cm로 통과시킨 것을 사용하였고 기타 시약은 1급 및 특급 시약을

사용하였다. 실험장비 및 분석기기로서는 HPLC(펌프: Waters 501, 자외선 검출기: Waters 484, U6K injector, Waters Co., U.S.A., 적분계: 520A, 영인과학), 원심분리형 농축기(EYELA, CVE-100, Tokyo Rikakikai Co., Japan), 원심분리기(J-6B, Beckman, England), 미량원심분리기(Eppendorf 5415C, Brinkmann Instrument Inc., U.S.A.) 등을 사용하였다.

실험동물

한국과학기술원 실험동물 사육장에서 분양받은 4주령의 Wistar계 숫 흰쥐를 각 실험군으로 분류하고, 물과 사료(제일사료사)를 자유로이 공급하여 2주 이상 동일조건(20~25°C, 50~60% RH)에서 사육한 후 체중 200~300g에 해당하는 것을 사용하였다.

약물투여

16시간 절식시킨 실험동물을 에텔로 가볍게 마취시킨 후 정중선을 따라 복부를 절개하여 담도에 PE-10 폴리에틸렌관을, 왼쪽 대퇴 동·정맥에 PE-50 폴리에틸렌관(Intramedic®, Clay Adams사)을 삽입하였다. 간문맥내 투여군에서는 간문맥에 25게이지 주사침이 장치된 폴리에틸렌관을 간문맥 혈류가 저해받지 않도록

록 삽입하고 시아노아크릴레이트 순간접착제(Aron- α^{\circledR} , Toagasei Chemical Industry사)를 사용하여 고정시킨 후 봉합견사를 이용하여 절개부위를 봉합하였다. 체온은 직장온도 probe와 온도조절기 및 heating pad(Bioscience사, CFP 8185)를 통하여 전실험기간 37°C로 유지하여 주었으며 마취에서 회복되었을 때 실험하였다. 약물투여는 TMB 및 N-TMB를 생리식염수에 녹여 kg당 10 mg/ml의 용량으로 20초에 걸쳐 투여한 후 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120분에 대퇴동맥으로부터 혈액 약 300 μ l를 취하고, 관속에 남아있는 혈액은 해파린액(20 IU/ml)을 사용하여 동물체내에 밀어 넣었다. 마지막 채혈이 끝난 직후 방광내 요를 주사침을 통하여 뽑아내어 실험기간 동안 배설된 요와 합하여 배설된 요중 총배설량을 구하였으며 담즙은 약물투여 직후부터 최종 채혈시간까지 배설된 담즙중 총배설량을 구하였다. 채혈한 혈액은 곧바로 원심분리(12,000 rpm, 2 min)하여 혈장 100 μ l를 취해서 정량할 때까지 -20°C 이하에서 보관하였으며 요 및 담즙도 동일하게 보관하였다.

TMB와 N-TMB의 동시정량

시료중 TMB와 N-TMB의 농도는 Astier 등¹⁹⁾과 이 등²⁰⁾의 HPLC 방법을 다소 수정하여 Table I의 조건에 따라 측정하였으며 내부표준물질로서 베라파밀을 이용한 시료의 추출조건은 다음과 같다. 혈장시료 100 μ l에 내부표준물질이 녹아있는 메탄올 용액(3 μ g/ml) 100 μ l와 메탄올 200 μ l 및 5% 소듐 카보네이트 용액 500 μ l를 가한 후, n-헥산:이소프로필 알콜 용액(99:1 v/v%) 3 ml를 가하여 1분간 강하게 진탕추출한 후, 2,500 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 이것을 freezing machine에 넣고 약 1분간 방치하여 수층을 얼린 후, 유기층만 0.1 N 염산용액 100 μ l가 들어있는

유리시험관으로 옮겨 1분간 vortex mixing하여 역추출하였다. 이것을 다시 2,500 rpm에서 5분간 원심분리한 후, freezing machine에 넣어 수층을 얼리고 유기층을 제거하였다. 수층을 녹여 원심분리형 증발기에 넣고 물을 날려보면 다음 100 μ l의 이등상으로 잔사를 녹인 후, 10 μ l를 취하여 HPLC에 주입하였다. 검량선은 혈장중 농도가 TMB는 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 ng/ml가 되도록, N-TMB는 25, 50, 100, 250, 500, 1000, 2500, 10000, 25000 ng/ml가 되도록 메탄올에 녹인 여러 농도의 표준용액을 각각 가하여 상기의 추출조건에 따라 추출한 후 내부표준물질에 대한 시료물질의 피크 높이비로서 작성하였으며 분석조건을 검정하기 위하여 일내변동과 연속 3일간의 일간변동율(C.V. %)을 구하였다. 한편, 요중 및 담즙중 TMB와 N-TMB의 농도는 혈장중 농도 정량법에 따라 정량하였다.

TMB의 N-TMB로의 간대사 모델

Miura 등¹⁶⁾에 의하면 TMB의 대사는 장관과 간에서 에스터 가수분해와 N-탈메칠화에 의해 이루어지는데, TMB가 간에 도달하게 되면 부분적으로 간 에스테라제에 의해 가수분해되기는 하나 TMB의 높은 민감성 때문에 N-탈메칠화되는 경향이 크다고 보고하였다. 예비 실험에 의하면, TMB나 N-TMB의 요중으로의 배설은 거의 나타나지 않았으므로 TMB의 N-탈메칠화 반응이 주로 간에서 일어나는 간대사 모델을 설정

Table I—HPLC Conditions for the Simultaneous Determination of TMB and N-TMB in Rat Plasma, Urine and Bile

Parameters	Conditions
Mobile phase	0.05M Sodium acetate buffer including 0.005M heptane sulfonate (pH 5.5) : acetonitrile=180 : 820
Column	Nova-Pak C ₁₈ reverse-phase column (4 μ m, 3.9 \times 300 mm)
Flow rate	1.0 ml/min
Detector	UV(267 nm)
Temperature	Ambient
Injection volume	10 μ l

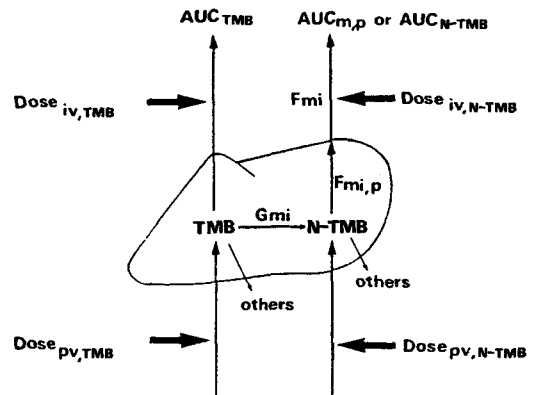


Figure 2—Diagrammatic representation of the biotransformation of TMB to N-TMB in rat liver. Both TMB and N-TMB are only metabolized and excreted in the liver. The fraction of systemic clearance that furnishes the available N-TMB to the systemic circulation (F_{mi}) is the product of the fraction of systemic clearance that forms N-TMB (G_{mi}) and the absolute hepatic availability of N-TMB ($F_{mi,p}$). See text for the meaning of the other symbols.

하였다(Figure 2). 이 모델에서 TMB는 간에서만 대사 되고 TMB나 N-TMB의 투여용량 범위내에서 대사포 화가 일어나지 않는 선형성이 가정되었으며, 대사체들의 총배설속도는 TMB의 총배설속도보다도 훨씬 크고, 또한 외부에서 투여된 N-TMB의 간조직내 이행성은 TMB로부터 형성된 N-TMB의 간조직내 이행성과 동일하다고 가정하여 다음과 같은 물질수지식을 세웠다.

한편, TMB의 전신클리어런스중 N-TMB로의 대사 클리어런스의 분율을 G_{mi} , TMB의 전신클리어런스중 생성된 N-TMB가 간세포 밖의 전신순환혈로 유출되는 클리어런스의 분율을 F_{mi} , TMB로부터 형성된 N-TMB의 간통과율을 $F_{mi,p}$ 라 하면 다음 (1)식이 성립한다.²¹⁾

$$F_{mi} = F_{mi,p} \times G_{mi} \quad (1)$$

여기에서 외부에서 투여된 N-TMB의 간통과율($F_{a,N-TMB}$)은 $F_{mi,p}$ 와 같다고 가정하였으므로 다음 (2)식이 성립한다.

$$F_{a,N-TMB} = F_{mi,p} = \frac{AUC_{pv,N-TMB}}{AUC_{iv,N-TMB}} \cdot \frac{Dose_{pv,N-TMB}}{Dose_{iv,N-TMB}} \quad (2)$$

또한, F_{mi} 는 TMB 정맥투여량중 N-TMB를 전신순환혈에 내보내는 분율이므로, F_{mi} 와 TMB 정맥투여량($Dose_{iv,TMB}$)을 곱하면 TMB 정맥투여량중 전신순환혈에 들어간 N-TMB의 양이 될 것이다. 이 값을 N-TMB 투여 후 형성된 N-TMB의 혈장중 농도-시간 곡선하 면적($AUC_{m,p}$)으로 나누어 모델 비의존적 방법에 따라 TMB로부터 형성된 N-TMB의 전신클리어런스($CL_{m,p}$)를 구할 수 있다.

$$CL_{m,p} = F_{mi} \cdot \frac{Dose_{iv,TMB}}{(AUC_{m,p})_{iv,TMB}} \quad (3)$$

한편, 가정에 따르면 $CL_{m,p}$ 는 외부에서 투여된 N-TMB의 전신클리어런스(CL_{N-TMB})와 같게 되므로 (4)식을 유도할 수 있고,

$$CL_{N-TMB} = CL_{m,p} = \frac{Dose_{iv,N-TMB}}{AUC_{iv,N-TMB}} \quad (4)$$

따라서, (3)과 (4)식으로부터 (5)식을 얻을 수 있고,

$$F_{mi} = \frac{(AUC_{m,p})_{iv,TMB}}{AUC_{iv,N-TMB}} \cdot \frac{Dose_{iv,N-TMB}}{Dose_{iv,TMB}} \quad (5)$$

(2)와 (5)식을 (1)식에 대입하면 (6)식이 유도된다.

$$G_{mi} = \frac{(AUC_{m,p})_{iv,TMB}}{AUC_{iv,N-TMB}} \cdot \frac{Dose_{pv,N-TMB}}{Dose_{iv,TMB}} \quad (6)$$

이때, 사용된 첨자 m,p 는 TMB 투여 후 형성된 N-TMB를, TMB 와 $N-TMB$ 는 각각 외부에서 투여된 약물들, iv, pv 는 각각 정맥 및 문맥내 투여를 의미한다.

약물속도론적 분석 및 통계처리

시간 0부터 ∞까지의 혈장중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 trapezoidal 방법에 따라 계산한 값과 최종 채혈시점의 혈장중 약물농도를 최종 소실상 기울기로 나누어 외삽하여 구한 값을 더하여 구하였다. 다른 약물속도론적 파라미터, 즉 전신 혈장클리어런스(CL), 담즙중 미변화체 배설분율(f_b), 요중 미변화체 배설분율(f_u)은 일반적인 방법에 따라 다음 수식에 의해 구하였다.²²⁾

$$AUC = \int_0^{\infty} C \cdot dt \quad (7)$$

$$CL = Dose/AUC \quad (8)$$

$$f_b = X_b/Dose \quad (9)$$

$$f_u = X_u/Dose \quad (10)$$

이때, C는 시간 t에서의 TMB나 N-TMB의 혈장중 약물농도를, X_b 와 X_u 는 각각 시간 ∞까지 배설된 담즙 및 요중 총배설량을 의미하며, 본 연구에서는 2시간 이후의 담즙 및 요중 배설량은 거의 무시할 수 있었기 때문에 2시간까지의 배설량을 각각 X_b 값과 X_u 값으로 가정하였다. 한편, TMB 및 N-TMB의 각 혈장중 농도변화는 2-컴파트먼트 모델로 해석하여 RSTRIP 프로그램²³⁾을 사용하여 각 파라미터 값을 구하였다. 모든 측정치와 계산치는 평균±평균편차(S.D.)로 나타냈으며 Student의 t-test 방법을 이용하여 p<0.05인 경우만을 유의성이 있다고 판정하였다.

결과 및 고찰

TMB와 N-TMB의 HPLC 동시정량

흰쥐의 대조혈장과 TMB(500 ng/ml), N-TMB(1000 ng/ml), 베라파밀을 포함하는 혈장 및 TMB 10 mg/kg를 정맥투여한 후 20분째의 혈장에 내부표준 물질인 베라파밀을 스파이킹한 크로마토그램을 Figure 3에 나타내었다. 각 물질의 피이크 출현 시간은 N-TMB는 3.43분, 베라파밀은 4.20분, TMB는 5.43분으로 각 물질의 분리상태는 양호하였으며, 혈장, 요 및 담즙중 성분과의 간섭현상은 일어나지 않았다. 신

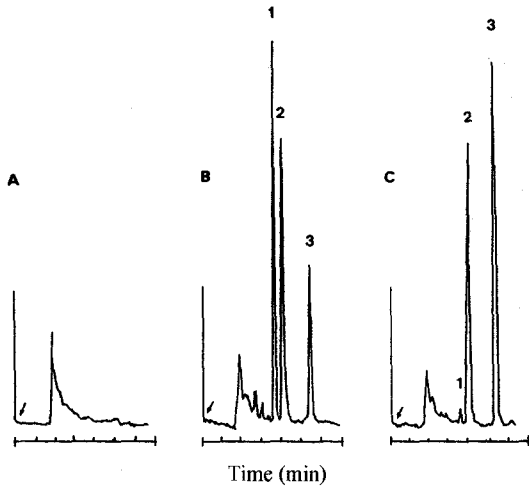


Figure 3—High performance liquid chromatograms of (A) blank rat plasma, (B) plasma sample containing of TMB(500 ng/ml), N-TMB(1000 ng/ml) and verapamil and (C) plasma sample at 20 min after intravenous administration of TMB(10 mg/kg). Key: 1: N-TMB(3.43 min), 2: verapamil(internal standard, 4.20 min), 3: TMB(5.43 min), ✓: injection.

호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하였을 때의 정량한도는 TMB는 1 ng/ml, N-TMB는 5 ng/ml이었다. 내부 표준물질의 피이크 높이에 대한 혈장중 TMB 및 N-TMB의 피이크 높이비로 구한 검량선은 피이크 높이비=0.001314×농도+0.06595($r=0.999$, $p<0.01$) 및 피이크 높이비=0.001427×농도+0.01330($r=0.999$, $p<0.01$)로 각각의 혈장중 농도범위에서 양호한 직선성을 나타내었으며 이들 농도범위에서 TMB의 일내변동계수(C.V. %)는 9.7% 이하, 일간변동계수는 9.8% 이하였고, N-TMB의 일내변동계수(C.V. %)는 9.4% 이하, 일간변동계수는 7.5% 이하였다. 그리고, 이동상에 녹인 각 약물의 피이크 높이에 대하여 동일 농도의 혈장 추출물의 피이크 높이로부터 구한 추출 회수율은 TMB인 경우 $95.18 \pm 1.65\%$, N-TMB인 경우 $91.48 \pm 4.56\%$ 로 나타났다. 한편, 요 및 담즙에 대한 TMB와 N-TMB의 정량 결과는 모두 혈장에 대한 정량 결과의 실험 오차 범위내에 존재하였다. 이로부터 TMB와 N-TMB에 대한 상기 HPLC 동시 분석법은 환위의 혈장, 요 및 담즙을 이용하여 TMB의 대사동태를 연구하기에 충분한 감도와 재현성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

TMB와 N-TMB의 혈장중 약물농도 추이

TMB(10 mg/kg)를 대퇴정맥내 및 간문맥내로 각각 따로 투여하여 얻은 혈장중 TMB와 그 대사체인 N-TMB의 농도추이를 각각 Figure 4 및 5에 나타내었

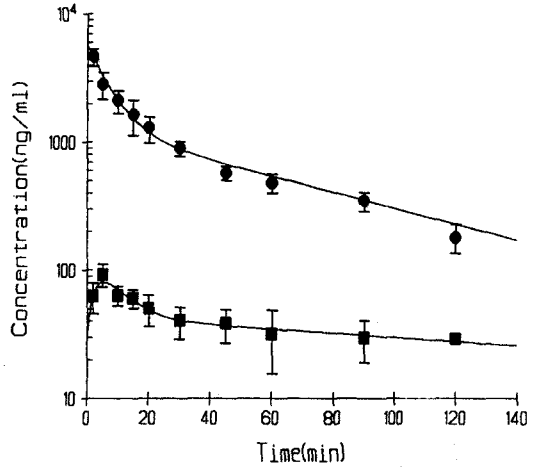


Figure 4—Mean arterial plasma concentration-time profiles of TMB and N-TMB after femoral vein administration of TMB(10 mg/kg) to rats($n=5\sim7$). Each solid line was calculated by RSTRIP.²³⁾ Vertical bar represents the standard deviation of the mean. Key: ●: TMB, ■: N-TMB.

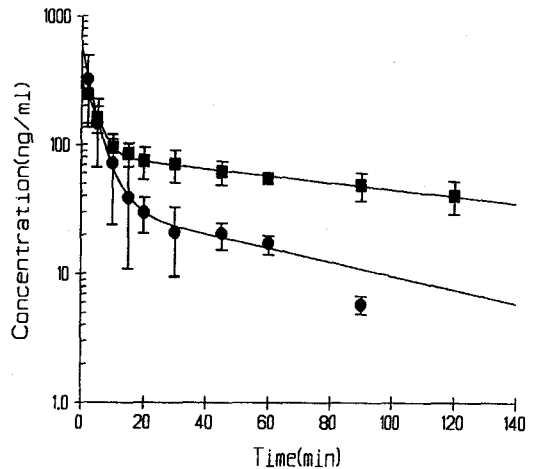


Figure 5—Mean arterial plasma concentration-time profiles of TMB and N-TMB after portal vein administration of TMB(10 mg/kg) to rats($n=5\sim7$). Each solid line was calculated by RSTRIP.²³⁾ Vertical bar represents the standard deviation of the mean. Key: ●: TMB, ■: N-TMB.

다. 이 그림에서 실선은 비선형 최소자승 회귀분석 프로그램인 RSTRIP²³⁾에 의해 stripping하여 초기치를 구한 후, 가중치 0을 사용하여²⁴⁾ curve fitting한 결과이고 이로부터 얻은 약물속도론적 파라미터를 Table II에 나타내었다. N-TMB(10 mg/kg)를 대퇴정맥내 및 간문맥내로 각각 따로 투여한 후의 혈장중 농도추이 및 이로부터 얻은 약물속도론적 파라미터를 각각

Table II—Pharmacokinetic Parameters Obtained from Femoral Vein and Portal Vein Injection of TMB(10 mg/kg) to Rats[‡]

Parameters	Femoral vein	Portal vein
AUC(ng · min/ml)	100438.05±7078.15	3797.93±780.61*
CL(l/hr/kg)	5.97±0.43	157.98±53.53*
t _{1/2,β} (min)	44.51±4.32	31.99±6.75*
f _u (%) ^a	0.01±0.001	0.001±0.0002*
f _b (%) ^b	0.02±0.005	0.004±0.0006*
AUC _{m,p} (ng · min/ml) ^c	4751.15±780.61	8222.31±869.81*
X _{u,m,p} (μg/kg) ^d	0.56±0.009	0.34±0.003*
X _{b,m,p} (μg/kg) ^e	3.44±1.22	5.25±1.02

All parameters were calculated by statistical moment analysis.

^aUrinary excreted fraction(f_u,%) calculated by X_u/administered dose.

^bBiliary excreted fraction(f_b,%) calculated by X_b/administered dose.

^cAUC_{m,p} is the area under the concentration-time curve of N-TMB after TMB administration.

^dX_{u,m,p} is the urinary excreted amounts of N-TMB upto 2 hours after TMB administration.

^eX_{b,m,p} is the biliary excreted amounts of N-TMB upto 2 hours after TMB administration.

[‡]Mean±S.D. (n=5~7), *p<0.01.

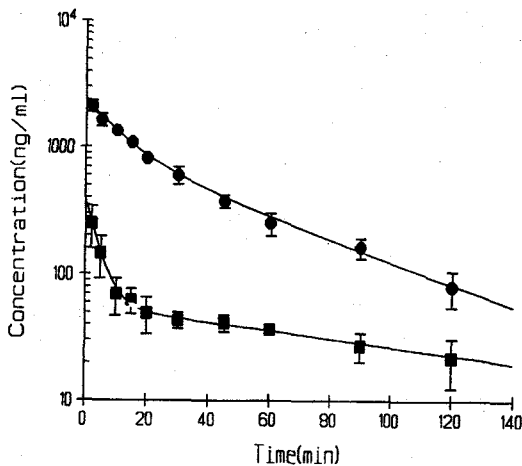


Figure 6—Mean arterial plasma concentration-time profiles of N-TMB after femoral vein and portal vein administration of N-TMB(10 mg/kg) to rats (n=5~7). Each solid line was calculated by RSTRIP.²³⁾ Vertical bar represents the standard deviation of the mean. Key: ■: portal vein administration, ●: femoral vein administration.

Figure 6 및 Table III에 나타내었다. 한편, 요 및 담즙으로 배설되는 TMB와 N-TMB의 양은 정맥내 투

여군과 간문맥내 투여군 모두에서 투여량의 0.1% 이하로 나타났는데 이는 TMB 및 N-TMB의 전신 클리어런스가 간 클리어런스를 반영하고 있음을 나타내고 있고, 또한 Figure 2에 제시된 간대사 모델이 TMB 및 N-TMB의 체내동태를 설명할 수 있는 유용한 모델 될 수 있음을 시사하고 있다.

Table II와 III으로부터 알 수 있듯이 간문맥내 투여군에서 TMB 및 N-TMB의 전신 혈장클리어런스(CL) 즉, 간고유 혈장클리어런스는 각각 157.98±53.53, 104.32±46.20(l/hr/kg)으로 정맥내 투여군의 전신 혈장클리어런스(CL) 즉, 간 클리어런스인 5.97±0.43, 10.46±0.18(l/hr/kg)보다 훨씬 크게 나타났다. 이는 TMB 및 N-TMB가 간에서 신속히 대사되어 배설됨을 나타내고 있다. 또한, TMB의 AUC, f_b 및 f_u 값을 TMB가 N-탈메칠화 과정을 거쳐 형성된 N-TMB의 AUC_{m,p}, X_{b,m,p} 및 X_{u,m,p} 값과 비교해 보면, N-TMB는 더욱 더 대사되어 또 다른 대사체로 변화됨을 알 수 있다(Table II).

TMB에서 N-TMB로의 형성분율

TMB의 간대사 모델에 따라 구한 각 파라미터 값을

Table III—Pharmacokinetic Parameters Obtained from Femoral Vein and Portal Vein Injection of N-TMB(10 mg/kg) to Rats[‡]

Parameters	Femoral vein	Portal vein
AUC(ng · min/ml)	57358.76±948.10	5751.80±1104.38*
CL(l/hr/kg)	10.46±0.18	104.32±46.20*
t _{1/2,β} (min)	37.61±5.85	88.41±29.42*
f _u (%) ^a	0.02±0.001	0.10±0.001*
f _b (%) ^b	0.03±0.004	0.13±0.002*

All parameters were calculated by statistical moment analysis and expressed as mean±S.D. of 5 to 7 experiments. For the meaning of each parameter and symbol(*), see Table II.

Table IV—Hepatic Metabolism-related Parameters of TMB and N-TMB in Rats

Parameters	F _{a,N-TMB} ^a	G _{mi} ^b	F _{mi} ^c
	0.100	0.826	0.083

^aF_{a,N-TMB}=F_{mi,p}=AUC_{pv,N-TMB} · Dose_{iv,N-TMB}/AUC_{iv,N-TMB} · Dose_{p,N-TMB}

^bG_{mi}=(AUC_{m,p})_{iv,TMB} · Dose_{p,N-TMB}/AUC_{p,N-TMB} · Dose_{iv,TMB}

^cF_{mi}=(AUC_{m,p})_{iv,TMB} · Dose_{iv,N-TMB}/AUC_{iv,N-TMB} · Dose_{iv,TMB}

AUC_{m,p} is the area under the concentration-time curve of N-TMB after TMB administration.

Subscripts, *iv* and *p*, mean the femoral and portal vein, respectively.

Table IV에 나타내었다. 요 및 담즙중 배설량이 투여량의 0.1% 이하였으므로 TMB의 대사분율은 0.999 이상임을 알 수 있었으며 이는 정맥투여된 TMB는 거의 모두 대사를 받아 대사체로 변화하고 있음을 시사하고 있다. TMB가 N-TMB로 변화하는 분율(G_{mi})이 0.826으로 나타난 것으로부터 TMB는 N-TMB 이외의 다른 대사체로 약 17.4% 변화하고 있음을 알 수 있었다. 실제로 Miura¹⁶⁾ 등에 의하면 TMB는 에스테르 가수분해에 의해 알코올성 대사체로 변화된다고 한다.

N-TMB도 TMB와 마찬가지로 요 및 담즙중 배설량이 투여량의 0.1% 이하였으므로 N-TMB의 대사분율은 거의 0.999 이상임을 알 수 있었으며 정맥투여된 N-TMB는 거의 모두 대사를 받아 또 다른 대사체로 변화하고 있음을 알 수 있었다.

간내에서 TMB로부터 형성된 N-TMB의 체순환혈로 귀속된 N-TMB의 전신 클리어런스 또는 정맥투여량 분율(F_{mi})은 8.3%이고 N-TMB의 간통과율(F_{a,N-TMB})이 약 10%이었으며 TMB는 간내에서 N-TMB로 투여된 양의 82.6%(G_{mi} 값)가 변화하는 것으로 나타났다. 즉, TMB는 간내에서 N-TMB로 82.6% 변화되었지만 이중 약 90%는 또 다른 대사체로 간내에서 더욱 더 대사를 받아 소실되고 약 10%만이 간을 통과하기에 N-TMB가 전신순환혈에 귀속된 것은 투여량의 8.3%뿐인 것임을 알 수 있었다. 이로부터, TMB는 간에서 연속적인 간초회 통과효과를 받음을 알 수 있었다.

한편, 제시된 간대사 모델(Figure 2)과 TMB의 대사경로(Figure 1)에 따르면, TMB의 N-TMB로의 간 대사클리어런스를 나타내는 G_{mi} 값이 82.6%인 것으로부터 TMB는 간에서 82.6% N-탈메칠화되며 나머지 17.4%가 에스테라제에 의해 가수분해받을 것으로 사료되었다. 따라서, 흰쥐의 간에서 TMB의 N-탈메칠화

능은 에스테라제에 의한 가수분해능보다 4.75배 클 것으로 사료되었다.

그러나, 이러한 *in vivo* 결과에서 보이는 현상이 간 대사 효소에 의한 것인지 아니면 간세포나 혈구 등의 단백질에 침착되어 전신 순환혈로 귀속되지 않아 발현되지 않는 것인지에 대해서는 TMB의 *in vitro* 대사실험 등을 통하여 검증될 필요가 있다고 사료된다.

결론

흰쥐에 TMB(10 mg/kg)와 N-TMB(10 mg/kg)를 정맥내 및 간문맥내로 각각 투여하고 얻은 혈장중, 담즙중 및 요중 TMB와 N-TMB의 농도를 HPLC를 이용하여 동시정량하고 얻은 결과를 TMB의 N-TMB로의 체내대사를 기술한 간대사 모델을 사용하여 약물속도론적으로 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 요 및 담즙중으로 배설된 TMB와 N-TMB의 양이 정맥내 투여군과 간문맥내 투여군 모두에서 투여량의 0.1% 이하로 나타난 것으로부터 TMB 및 N-TMB의 전신 클리어런스는 간 클리어런스를 반영하고 있음을 알 수 있었다.

2. N-TMB의 간통과율이 약 10%이었으며 TMB의 G_{mi}와 F_{mi} 값이 차이가 나는 것으로부터 TMB는 간내에서 연속적인 간초회 통과효과를 받음을 알 수 있었다.

3. 제시된 간대사 모델과 TMB의 대사경로에 따르면, TMB의 N-TMB로의 간 대사클리어런스를 나타내는 G_{mi} 값이 82.6%인 것으로부터 TMB는 간에서 82.6% N-탈메칠화되며 나머지 17.4%가 에스테라제에 의해 가수분해받을 것으로 사료되었다. 따라서, 흰쥐의 간에서 TMB의 N-탈메칠화능은 에스테라제에 의한 가수분해능보다 4.75배 클 것으로 사료되었다. 그리고, 제시된 간대사 모델은 TMB의 N-TMB로의 연속적인 간초회 통과효과를 설명할 수 있는 유용한 모델로 이용될 수 있을 것으로 사료되었다.

문헌

- 1) K. Luttecke, A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome, *Current Medical Research and Opinion*, **6**, 437-444 (1980).
- 2) P. Poitras, C. Honde, J. Havrankova, R.G. Lahaie, L. Trudel, R. Goyer, J.L. Junien and X. Pascaud, Effect of trimebutine on intestinal motility and plasma motilin in the dog, *Am. J.*

- Physiol.*, **251**(3 pt 1), G349-355 (1986).
- 3) F. Blanquet, M. Bouvier and J. Gonella, Action of trimebutine in cat and rabbit colon: Evidence of an opioid-like action, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **234**, 708-715 (1985).
 - 4) K. Taniyama, I. Sano, S. Nakayama, S. Matsuyama, K. Takeda, C. Yoshihama and C. Tanaka, Dual effect of trimebutine on contractility of the guinea pig ileum via the opioid receptors, *Gastroenterology*, **101**, 1579-1584 (1991).
 - 5) J. Fioramonti, M.J. Fargeas and L. Bueno, The involvement of opiate receptors in the effects of trimebutine on intestinal motility in the conscious dog, *J. Pharm. Pharmacol.*, **36**, 618-624 (1984).
 - 6) S. Chaussade, S. Grandjouan, D. Couturier, D. Thierman-Duffaud and J.F. Henry, Induction of phase 3 of the migrating motor complex in human small intestine by trimebutine, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **32**, 615-620 (1987).
 - 7) H. Kaneto, M. Takahashi and J. Watanabe, The opioid receptor selectivity for trimebutine in isolated tissues experiments and receptor binding studies, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **13**, 448-454 (1990).
 - 8) F. Roman, X. Pascaud, J.E. Taylor and J.L. Junien, Interactions of trimebutine with guinea-pig opioid receptors, *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 404-409 (1987).
 - 9) H.D. Allescher, S. Ahmad, M. Classen and E.E. Daniel, Interaction of trimebutine and Jo-1196(Fedotozine) with opioid receptors in the canine ileum, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **257**, 836-841 (1991).
 - 10) E.E. Daniel, F. Kostolanska, H.D. Allescher, S. Ahmad and J.E.T. Fox, Local actions of trimebutine maleate in canine small intestine, *ibid.*, **245**, 1002-1007 (1988).
 - 11) N. Boige, G. Cargill, L. Mashako, J.P. Cezard and J. Navarro, Trimebutine-induced phase III-like activity in infants with intestinal motility disorders, *J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **6**, 548-553 (1987).
 - 12) J. Frexinos, J. Fioramonti and L. Bueno, Effect of trimebutine on colonic myoelectrical activity in IBS patients, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **28**, 181-186 (1985).
 - 13) M. Gue, X. Pascaud, C. Honde, J.L. Junien and L. Bueno, Peripheral antagonistic action of trimebutine and opioid substances on acoustic stress-induced gastric motor inhibition in dogs, *Eur. J. Pharmacol.*, **146**, 57-63 (1988).
 - 14) X. Pascaud, F. Roman, F. Petoux, D. Vauche and J.L. Junien, In vitro evidence for the involvement of opiate receptors in the mode of action of trimebutine, Proceedings of an international symposium, Madrid, France, JOUVEINAL laboratories fresnes, 92-108 (1987).
 - 15) Y. Miura, S. Takeyama, M. Yoshikawa, H. Endo, S. Furuuchi and S. Harigaya, Metabolism of trimebutine maleate, a gastrointestinal tract motility regulator in rats and mice: Characterization and quantification of metabolites in urine, bile and plasma, *Yakugaku Zasshi*, **108**(10), 989-995 (1988).
 - 16) Y. Miura, S. Chishima and S. Takeyama, Studies of metabolic pathways of trimebutine by simultaneous administration of trimebutine and its deuterium-labeled metabolite, *Drug Metab. Dispos.*, **17**(4), 455-462 (1988).
 - 17) R.E. McMahon, Demethylation studies: 1. The effect of chemical structure and lipid solubility, *J. Med. Pharm. Chem.*, **4**, 67-75 (1961).
 - 18) K.S. Pang, A review of metabolic kinetics, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **13**, 633-662 (1985).
 - 19) A. Astier and A.M. Deutsch, Quantitative high-performance liquid chromatographic determination of antispasmodic trimebutine in human plasma, *J. Chromatogr.*, **224**, 149-156 (1981).
 - 20) M.H. Lee, J.W. Lee, K.H. Park and M.Y. Yang, Pharmacokinetic evaluation of trimebutine maleate sustained release tablet (300 mg/tablet), Report of Institute of College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul (1991).
 - 21) Y.B. Lee, I.K. Koh, C.K. Shim, S.K. Kim and M.H. Lee, Effect of phenobarbital on the metabolite kinetics of diltiazem in rats, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **22**, 301-306 (1992).
 - 22) S. Riegelman and P. Collier, The application of statistical moment theory to the evaluation of *in vivo* dissolution time and absorption time, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **8**, 509-534 (1980).
 - 23) M.L. Ramson, RSTRIP-polyexponential curve stripping/least square parameter estimation, user handbook, Micromath. Inc., Salt Lake City, Utha, U.S.A. (1987).
 - 24) H.G. Boxenbaum, S. Riegelman and R.M. Elashoff, Statistical estimations in pharmacokinetics, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **2**, 123-148 (1974).