

GC/MS를 이용한 소변 중 Pseudoephedrine과 Dextromethorphan 및 대사체의 동시분석

이원웅 · 안성호 · 이성우 · 홍종기★

경희대학교 약학대학 약학과
(2007. 5. 28. 접수. 2007. 6. 29. 승인)

Determination of pseudoephedrine, dextromethorphan and their metabolites in human urine by gas chromatography - mass spectrometry

Won Woong Lee, Sung-Ho Ahn, Sung-Woo Lee and Jongki Hong★

College of Pharmacy, Kyung Hee University, Korea

(Received May 28, 2007; Accepted June 29, 2007)

요 약: 본 연구는 1명의 건강한 성인남자로부터 pseudoephedrine과 dextromethorphan 복합제제 약물의 복용 후 24시간동안 배설된 소변을 채취하여 이들 혼합약물의 대사과정과 배설에 관하여 연구를 수행 하였다. 소변 중에 약물과 대사체의 검출을 위하여 가수분해 및 추출과정을 거쳐 MSTFA와 MBTFA를 사용하여 유도체 반응 후 GC-MS로 동시 분석을 수행하였다. 각 대사체는 질량스펙트럼의 해석을 통하여 구조가 규명되었으며, 시간에 따른 모 약물과 대사체의 배설율을 조사하였으며, 본 실험결과로부터 pseudoephedrine과 dextromethorphan의 체내 대사경로를 제안하였다.

Abstract: This study has been described the metabolism and excretion in a healthy male urine collected for 24 hr after oral administration of a complex (pseudoephedrine and dextromethorphan). To detect the trace amounts of parent drugs and their metabolites, acid-hydrolyzed urine was extracted and derivatized with MSTFA and MBTFA followed by gas chromatography/mass spectrometric analysis. Two parent drugs and their metabolites were tentatively identified as their derivatives based on the mass spectral interpretation and compared with previous reports. In addition, the time profile of urinary excretion rate for parent drugs and metabolites was studied. On the basis of metabolites identified and excretion rate, the metabolic pathways of both drugs are suggested.

Key words: Pseudoephedrine, dextromethorphan, oral administration, metabolites, urine, and GC-MS

1. 서 론

Pseudoephedrine (ψ -EPD)은 비염, 인후염 및 공동의

울혈, 출혈 및 막힘 등의 치료에 쓰이는 약으로 대부분의 일반 의약품으로 항히스타민제등과 함께 사용되고 있다.¹ 또한 과거에 이러한 질병의 주요 치료 약물

★ Corresponding author

Phone : +82-(0)2-961-9255 Fax : +82-(0)2-966-3885

E-mail: jhong@khu.ac.kr

로 쓰였던 ephedrine에서 보고되었던 중추신경계 흥분 작용을 적게 가져 불편증이나 빈맥 등과 같은 부작용은 줄어든 반면 비강 점막의 혈관 팽창 작용은 ephedrine 보다 뛰어나 비염 등의 치료에는 뛰어난 효능을 보이고 있다.^{2,3}

복합 제제로써 사용된 dextromethorphan (DMP)은 중추신경계 경감작용을 증가시켜 기침을 억제시키는 진해작용을 나타낸다. 이 약물은 codeine류의 methorphan으로 다른 codeine류와 달리 오피오이드 수용기와 작용하지 않아 진통의 기능과 모양체 운동의 저해 작용이나 중독성 작용이 없어 다른 마약류 진해제와는 달리 일반 의약품용 기침약으로 사용되고 있다.^{4,5}

이들 두 약물은 체내에서 대사 과정을 거쳐 여러 형태의 대사체로 변형이 일어나는데, 산화, 환원, 가수분해 반응을 통한 반응으로 약물에 관능기를 생성하여 극성이 증가된 화합물로 변환되는 제 1상 과정과, 1상 반응을 거친 대사 약물 혹은 그 자체인 모체 약물에 체내의 내인성 구성물질(당이나 아미노기와 같은 극성의 분자)을 중합시켜 기존에 가졌던 생리 활성을 완전히 소멸시키거나 독성을 소멸 혹은 경감시키는 제 2상 과정을 포함한다. 이러한 두 가지 대사 과정을 통해서 약물은 배설이 용이한 형태가 되어 주로 소변으로 배출되어 체내에서 제거되며, 약물들은 약효가 더욱 증가되거나 감소된다. 혹은 약효가 전혀 없었던 물질이 체내 대사 과정을 거쳐 특정한 약효를 나타내기도 한다. 이렇게 체내에서 일어난 대사 과정은 체외로 배출된 소변 등에 포함되어있는 원래의 모체 약물 혹은 대사체들의 구조를 분석함으로써 알 수 있다. 일반적으로 약물 대사는 간 뿐만 아니라 피부, 혈액, 폐, 위장과 더불어 신장에서도 일어나므로⁶ 소변으로부터 대사체를 분석해내는 것이 약물의 최종 대사산물을 확인하여 체내에서 약물의 동태를 명확히 알아볼 수 있다는 장점이 있다.

최근 체내에서 약물의 동태를 알아보고 약물의 대사체 중에서 약리 활성을 나타내는 물질들과 부작용을 나타내는 물질들의 연구, 규명에 관한 연구가 많이 수행되고 있다. DMP의 소변 중 약물동태를 연구하기 위하여 liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)^{7,8}, 또는 LC-fluorimetric 방법⁹ 등을 이용하여 혈장 내에서의 DMP와 그 대사체를 분석하는 방법이 소개되었다. 이외에도 화학유도체방법을 도입한 gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)¹⁰ 등을 이용하여 약물동태 및 대사체 분석에 활용되었다. ψ -EPD의 경우에도 단일 제제로써 혈장내의 모체약물

과 대사체를 LC-UV¹¹를 이용한 분석법이나 알러지 비염치료에 쓰이는 복합제제로써 loratadine과 ψ -EPD를 혈장 내에서 LC-electrospray MS (LC-ESI/MS)¹²를 이용하여 분석하는 실험 등이 이루어졌다. 다양한 생체 시료 중 ψ -EPD의 대사체의 검출을 위하여 유도체화 반응을 도입한 GC-MS 방법도 소개되었다.^{13,14} 최근에는 다양한 분석방법을 이용하여 단일 및 복합제제의 약물 동태 및 대사체에 대한 연구가 진행되고 있다.^{12,15}

현재 치료제로 사용되고 있는 많은 약들이 단일 제제로써 사용되는 것 보다는 복합제제로써 사용되는 경우가 더 많지만 대부분 단일제제에 대한 연구가 주류를 이루므로 복합제제에 대한 연구가 실제적으로 필요하다. 하지만 복합제제의 분석 시 각각의 약물의 분석 조건 차이, 체내에서 약물 섭취 시 내분비 물질로 인한 방해, 체내 대사 및 분포로 인해 줄어든 극미량의 시료를 이용하여 분석을 해야 한다는 점으로 인해 이에 대한 연구가 부족하다. 또한 혈장을 이용한 실험보다 소변을 통하여 대사체들을 연구하고 분석해내는 실험은 신장 대사를 통한 체외배설양상을 보다 면밀히 관찰할 수 있다는 이점이 있지만 소변 내에 포함되어 있는 수많은 대사산물들과 노폐물들로 인하여 분석하고자 하는 목표 약물과 대사체를 정확히 분별해내는 데에 어려움이 있다.

따라서 본 연구에서는 복합제제로써 감기약을 섭취한 후 배출된 소변을 분석하여 복합제제로써 각각의 약물들의 체외배설양상과 각 대사체들의 구조의 분석을 통해 체내에서의 대사 양상을 규명하고자 하였다. 이들 미량의 대사체 분석을 위하여 화학 유도체 반응 후 GC-MS로 분석하였으며, 시간에 따른 약물과 대사체의 배출율을 조사하였다.

2. 실험

2.1. 시약

피험자가 섭취한 ψ -EPD와 DMP 복합제제는 현재 시판 중인 약을 사용하였다. 시료의 전처리 과정 중 소변의 중화를 위해 사용한 6 M-HCl 용액은 Merck사(Darmstadt, Germany)의 제품을 사용하였고 산화의 방지를 위해 사용한 L-cysteine은 Junsei사(Tokyo, Japan)의 제품을 사용하였다. 액체-액체 추출법에 사용한 에테르는 J.T baker사(Phillipsburg, NJ, USA)의 제품을 사용하였고 pH의 조절을 위하여 사용한 borate buffer (pH 9.6)는 Junsei사 회사의 borane을 증류수에 희석하여 사용하였으며 수분 제거를 위한 무수

Na₂SO₄는 Junsei사의 제품을 사용하였다. 대사체의 화학 유도체 반응에서 사용한 용매인 ethyl acetate는 J.T baker사의 제품을 사용하였고 *N*-methyl-*N*-trimethylsilyltrifluoroacetamide (MSTFA)와 *N*-methyl-bis-trifluoroacetamide (MBTFA)는 Sigma-Aldrich사(St. Louis, MO, USA)의 제품을 사용하였다.

2.2. 분석기기 및 조건

시료의 분석을 위하여 사용한 GC-MS는 6890N gas chromatograph/5973 mass selective detector로 Agilent Technologies사(Palo Alto, CA, USA) 제품을 사용하였으며, 컬럼은 J&W Scientific사(Folsom, CA, USA)의 DB5-MS (cross-linked 5% phenylmethylsilicon, 30 m × 0.2 mm I.D × 0.25 μm, film thickness)을 사용하였다. 운반기체는 헬륨가스를 사용하였고, 유속은 1.0 mL/min으로 하였다. 시료 주입은 직접 주입하였으며 주입구 온도는 280°C, 10:1의 분할방법을 사용했고, 이온 검출 방법은 스캔모드를 사용하여 *m/z*값 50~600의 범위를 조사하였다. 컬럼 온도는 100°C에서 3분간 유지시킨 후 15°C/min의 속도로 300°C까지 온도를 높이고 5분간 유지하였다.

2.3. 실험 과정

2.3.1. 표준품의 제작

표준품은 피험자가 복용하는 약품을 가지고 제작하였다. 약품을 분쇄하고 나서 에테르에 녹인 후 그것을 물과 1:1 비율로 섞은 뒤 액체-액체 추출법으로 에테르 층만을 채취한 후, 농축하고, 적당한 농도로 표준 용액을 만들어 4°C 냉장 보관하였다.

2.3.2. 약물 복용 및 소변 채집 방법

약물을 복용한 피험자는 건강한 성인 남성(나이: 22세, 체중: 82 kg)으로 ψ -EPD (30 mg)과 DMP (15 mg) 복합제제를 1회 복용시킨 후 21시간 동안 소변을 채취하였다. 채집한 소변시료는 4°C로 냉장 보관하였다.

2.3.3. 시료 전 처리 방법

시간대 별로 채집한 소변 시료 5 mL을 시험관에 넣고 6 M-HCl 용액 1 mL과 l-cysteine 을 소량 넣은 후 100~110°C로 온도에서 30 min 동안 반응시킨다. 반응 후 혼합된 시료를 실온에서 방치한 뒤 시험관에 옮겨 담고 에테르 5 mL을 넣어 10분간 흔들어 준다. 2500 rpm으로 5분간 원심 분리시켜 에테르층을 제거시킨 후 borate buffer (pH 9.6)를 첨가하여 pH를 9.6에

맞춘다. 에테르 5 mL과 무수 Na₂SO₄ 3 g을 넣은 후 20 min 동안 흔들어 준다. 다시 2500 rpm으로 5분간 원심 분리시킨 후 시험관에 에테르 층의 분획만을 옮겨 담은 후 회전식 감압건조기를 이용하여 감압건조시킨다. Ethyl acetate 를 50 μL 넣은 후 유도체 반응 바이알에 옮겨 담은 후 유도체화 반응을 위해 MSTFA 50 μL 첨가한 후 80°C에서 15분간 반응시키고 실온 방치 후 MBTFA 15 μL 넣은 후 다시 80°C에서 30분간 가열시킨다. 시료가 담긴 바이알을 실온 방치 후 GC-MS를 통해 분석한다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 표준품의 분석

복합제제에서 추출 정제한 ψ -EPD와 DMP를 MSTFA로 silylation 반응을 시킨 후, 다시 MBTFA로 trifluoroacylation 반응시켜 GC-MS로 분석한 결과 이들 두 약물의 질량분석스펙트럼과 GC 머무름 시간을 조사하였다(Fig. 2-C 및 Fig. 3-A 참조). 유도체화 반응 결과 ψ -EPD는 benzylic 위치의 수산화기는 trimethylsilylation (TMS)화 되고, 2차 아민기는 trifluoroacylation (TFA)화 되어 분자량이 333인 유도체가 형성되지만, 실제 질량분석스펙트럼에서는 분자이온이 나타나지 않았다. 그러나 TMS 유도체의 특징이온인 [M-15]⁺ 이온인 *m/z* 318이 약하게 검출되었고, 기준 피크인 *m/z* 179 이온은 α -cleavage에 의해 생성되었다.¹⁶ 이 기준 피크는 다른 형태의 ψ -EPD 유도체를 확인하는데 사용될 수 있다. DMP의 경우는 어떠한 활성 수소를 갖지 않아 화학유도체화 과정에서 유도체화 반응이 일어나지 않는다. DMP의 질량분석스펙트럼에서 보듯이, narcotic analgesic형 약물인 morphine류처럼 이들의 화학구조는 비교적 안정한 형태를 취하고 있어 분자이온인 *m/z* 271 이온이 기준 피크로 나타난다.¹⁷ GC-MS 분석조건에서 ψ -EPD-OTMS,NTFA와 DMP 복합물에 대한 머무름 시간은 각각 9.69 및 14.18분에서 용리되었다.

3.2. 소변 시료에서 pseudoephedrine 및 dextromethorphan의 대사체 분석

복합제제를 복용한 후 0, 2, 4, 7, 11, 21시간 경과하였을 때 피험자의 소변을 채취하여 본 분석조건으로 산 가수분해, 추출 및 유도체화 반응 후 GC-MS 스캔모드로 분석하였다. 일반적으로 약물의 conjugation된 형태인 제 2상 대사체(glucuronidation 및 sulfation)는

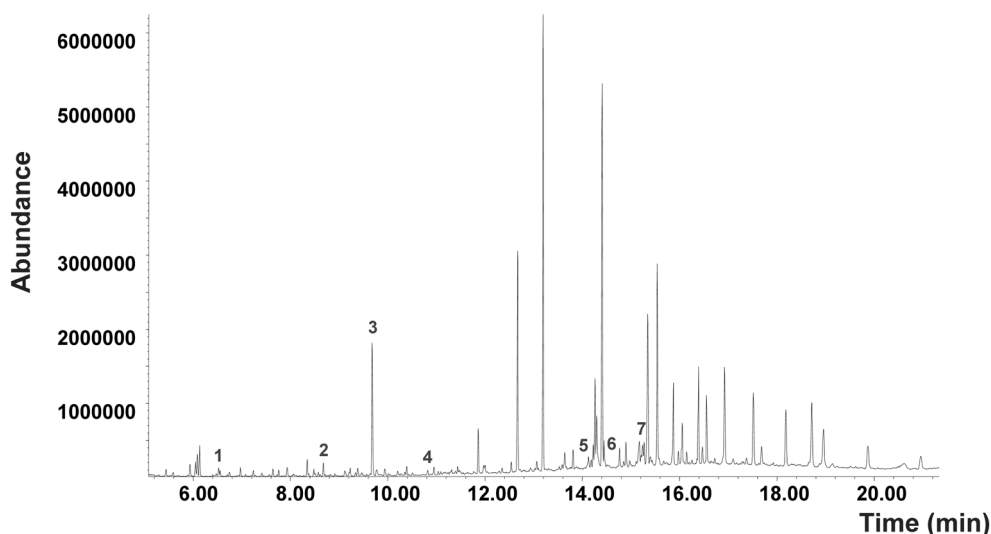


Fig. 1. Total ion chromatogram obtained from a urine sample collected after 11 hr of oral administration. Peak identified is as follows; 1. benzoic acid-OTMS, 2. nor- ψ -EPD-OTMS,NTFA 3. ψ -EPD-OTMS,NTFA, 4. *p*-hydroxy- ψ -EPD-(OTMS)₂, NTFA, 5. DMP 6. *O*-demethylated-DMP-OTMS. and 7. *di-N,O*-demethylated DMP-OTMS, NTFA

Table 1. GC/MS data of derivatized pseudoephedrine, dextromethorphan and their metabolites detected in urine sample

OTMS,NTFA-Derivative	M.W.	retention time (min)	[M-15] ⁺	characteristic ion (m/z)
benzoic acid-OTMS	194	6.56	179	179 77 105 194
<i>nor</i> - ψ -ephedrine-OTMS, NTFA	319	8.68	304	179 73
ψ -ephedrine-OTMS, NTFA	333	9.68	318	179 73
<i>p</i> -hydroxylated ψ -ephedrine-(OTMS) ₂ -NTFA	407	10.82	392	267 73 179
dextromethorphan	271	14.17	259	271 150 214 171
<i>O</i> -demethylated dextromethorphan-OTMS	329	14.45	314	329 150 272 73 229
<i>di-N,O</i> -demethylated dextromethorp-OTMS, NTFA	411	15.24	396	271 73 411

유기 용매에 추출되기 어렵기 때문에 free form으로 전환시킬 필요가 있다. 이들 conjugated 대사체를 강산 가수분해 시키거나 효소가수분해(enzymatic hydrolysis) 시키면 쉽게 모핵 약물로 전환된다.¹⁶ 본 연구에서도 6 M-HCl를 사용하여 제 2상 대사체를 가수분해시켰으며, ψ -EPD과 DMP 모두 강산 조건에서 분해 현상이 보이지 않았다. 또한 약물의 대사화 과정에서 모핵 약물은 보다 극성인 형태로 변화하고 실제 배설되는 양은 매우 미량이기 때문에 이들을 GC-MS로 분석하기 위하여 본 실험에서는 2단계 유도체화 반응을 시켰다. 첫 번째 단계에서는 수산화기에 반응성이 높은 TMS 반응을 시키고, 두 번째 단계에서 아민기는 TFA 반응을 시키면 유도체의 열적 안정성을 높일 수 있으며, GC에서 흡착현상을 줄일 수 있어 크로마토그램에서 피이크의 모양을 향상시킬 수 있다. 또한 유도체

화 반응을 통하여 화합물의 감도를 크게 향상시킬 수 있으며, 질량분석 시 특징이온을 발생시켜 화합물의 확인을 용이하게 할 수 있다. Fig. 1은 복용 후 11시간 후 채취한 시료를 GC-MS 스캔모드에서 분석한 total ion chromatogram (TIC)이다. TIC에서 보듯이, 유도체화된 ψ -EPD와 그의 대사체인 물질이 3가지가 검출되었으며, DMP의 2개의 유도체화 대사체도 검출되었다. 이들 유도체화 약물과 대사체들의 머무름 시간과 특징이온을 Table 1에 실었다. 우선 소변시료에서 추출된 ψ -EPD와 그의 대사체들을 화학유도체 반응 후 얻어진 질량분석스펙트럼을 Fig. 2에 실었다. Fig. 2-(A)에서 보듯이 benzoic acid는 ψ -EPD의 benzylic 위치에 산화반응에 의해 형성된 대사체로 추측된다. 이 대사체는 ephedrine의 대사과정에서도 검출되었다고 보고되었다.¹³ 본 연구에서도 이 화합물의 확인을 위

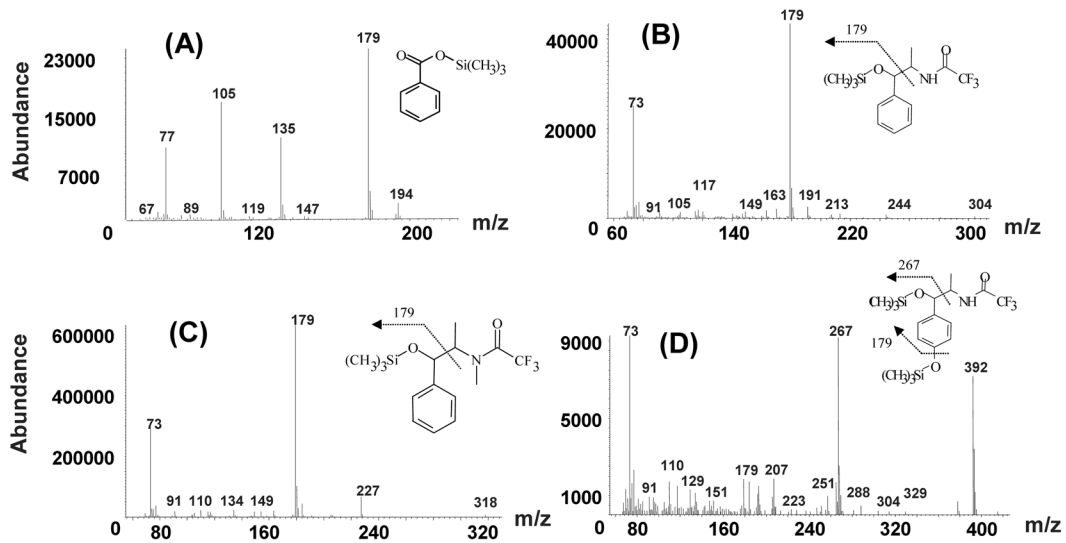


Fig. 2. The electron impact mass spectra of (A) benzoic acid-OTMS, (B) *nor*- ψ -EPD-OTMS, NTFA, (C) ψ -EPD-OTMS, NTFA, and (D) *p*-hydroxylated- ψ -EPD-(OTMS)₂-NTFA derivatives.

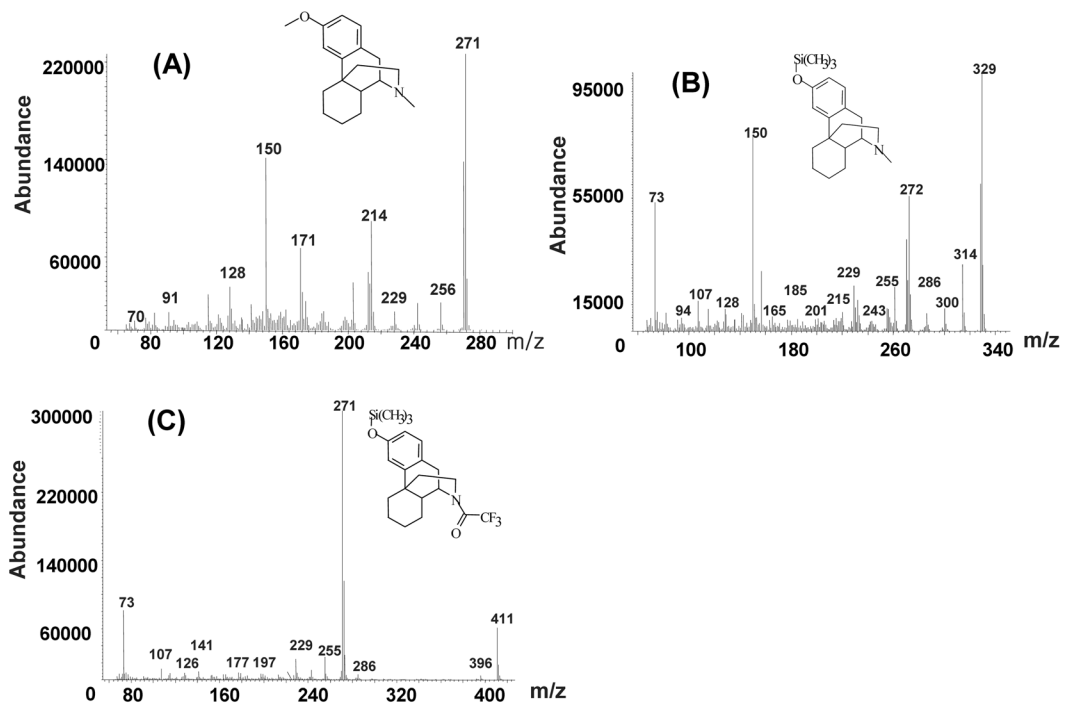


Fig. 3. The electron impact mass spectra of (A) DMP, (B) *O*-demethylated DMP-OTMS, and (C) *di-N,O*-demethylated DMP-OTMS, NTFA derivatives.

하여 benzoic acid 표준품을 분석한 결과 GC 머무름 시간과 질량스펙트럼이 동일하게 나타났다. benzoic acid-OTMS 유도체의 질량스펙트럼은 분자이온인 m/z 194와 기준피크인 $[M-15]^+$ 이온이 m/z 179에서 관

측되었다. Fig. 2-(B)는 ψ -EPD에서 *N*-demethylated 되어 생성된 대사체인 *nor*- ψ -EPD-OTMS, NTFA 유도체의 질량분석스펙트럼이다. 질량스펙트럼 상에서 이 화합물의 분자이온은 검출되지 않았지만 $[M-15]^+$ 이온

인 m/z 304와 기준 피이크인 m/z 179 이온이 benzylic α -cleavage에 의해 생성되었다. Fig. 2-(C)는 ψ -EPD-OMS,NTFA의 스펙트럼으로 표준품의 화학유도체와 동일하게 나타났다. ψ -EPD의 벤젠 고리의 *para*-위치에 수산화된 p -OH- ψ -EPD도 이미 보고된 대사체 중 하나이다.¹⁸ Fig. 2-(D)는 p -OH- ψ -EPD-(OTMS)₂,NTFA 유도체의 질량분석스펙트럼으로, [M-15]⁺ 이온인 m/z 392과 benzylic α -cleavage에 의해 생성된 기준 피이크인 m/z 267이 잘 나타났다.

다른 연구에서 DMP의 대사화과정은 O와 N 부분에 각각 탈메틸화되며 그 부분에 다시 당 포함 반응이 일어나는 것으로 보고되었다.¹⁹ 본 실험에서는 산 가수분해를 통해서 포합체를 제거하여 제 1상의 대사 반응에만 초점을 맞추어 분석하였다. Fig. 1에서 보듯이, N과 O 양쪽 모두 demethylation된 *di-N,O*-demethylated DMP과 O에만 demethylation된 *O*-demethylated-DMP이 검출되었다. 이들 화합물의 화학유도체반응을 통해 얻어진 질량분석스펙트럼은 Fig. 3에 실었다. Fig. 3-(A)는 DMP의 질량분석 스펙트럼으로 이 화합물은 활성 수소가 없어 유도체화 반응이 진행되지 않는다. Fig. 3-(B)는 *O*-demethylated DMP-OTMS의 질량분석 스펙트럼으로 분자이온인 m/z 329와 [M-15]⁺ 이온인 m/z 314 및 분자이온으로부터 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OTMS}$ 기가 떨어져 나가 생성된 m/z 150 이온과 [M- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$]⁺로 기인되는 m/z 272 이온들의 존재를 통하여 이 화합물을 확인할 수 있었다.¹¹ Fig. 3-(C)는 *di-N,O*-demethylated DMP-OTMS,NTFA의 질량분석 스펙트럼으로 분자이온인 m/z 411 외에도 [M- $\text{C}_2\text{H}_5\text{-CH}_3\text{N-TFA}$]⁺에 대응되는 m/z 272 이온과 거기서 수소하나가 떨어진 271이

온의 존재를 통해서 이 화합물임을 확인할 수 있었다. 이 화합물의 확인은 표준품의 머무름 시간과 질량분석 스펙트럼의 동일성으로 알 수 있었다. 분자량 누적 배설 양상 그래프는 Fig. 5에서 나타내었는데 여기서 보면 두 대사체 모두 2시간째부터 검출되기 시작하여 4시간째에 가장 많은 양이 검출되었고 이후 시간대로는 검출량이 줄어드는 경향을 보였다. 이로 미루어 보아 DMP의 대사는 빠른 시간에 이루어지며 주로 2시간에서 4시간 사이에 가장 많은 배설을 한다는 것을 알 수 있다.

3.3. Pseudoephedrine 및 dextromethorphan 대사과정의 규명

앞서 약물들의 대사체의 확인을 기반으로 이들 약물의 시간에 따라 배설된 소변 시료의 대사체의 양을 조사하여 이들의 대사과정을 예측하였다. 또한 본 연구에서는 산 가수분해 반응을 시행하여 제 1상 대사 과정에 대하여 초점을 맞추어 진행하였다. 이들 약물의 대사체 표준품의 확보가 어려워 대사약물의 정확한 양을 측정할 수 없어 시간에 따른 각 대사체의 상대적인 양을 측정하여 누적배설 양상에 대하여 살펴 보았다. ψ -EPD의 시간에 따른 누적배설 양상 그래프를 Fig. 4에 실었다. 누적 배설 양상 그래프에서 보면 ψ -EPD는 대사되지 않은 형태로 점차적으로 배설되는데 2시간째부터 검출되어 11시간까지 점진적으로 배설되었고, 11시간 이후에는 배설량이 줄어드는 것으로 보였다. 또한 methylamine기에서 탈메틸화되어 생성된 형태인 *nor*- ψ -EPD는 2시간째에는 검출되지 않았지만 4시간째부터 배설되기 시작하여 11시간까지

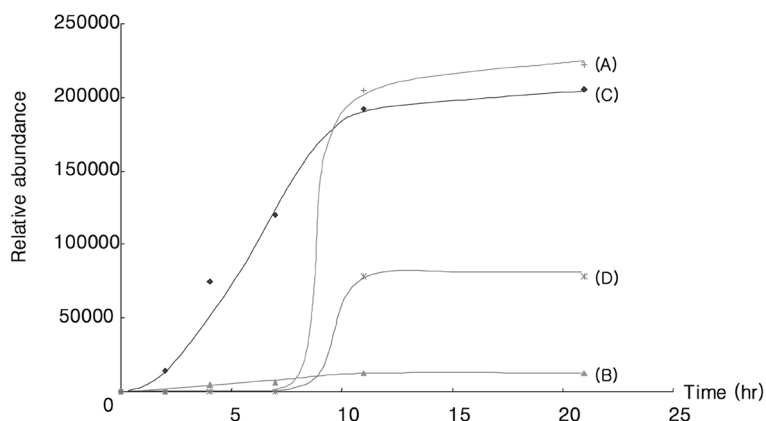


Fig. 4. Time profiling of urinary excretion for the accumulated (A) benzoic acid, (B) *nor*- ψ -EPD, (C) ψ -EPD and (D) *p*-hydroxylated- ψ -EPD.

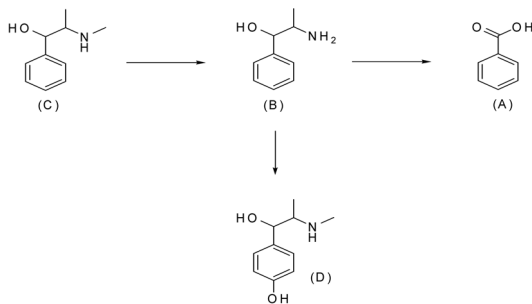


Fig. 5. Metabolism of pseudoephedrine.

서서히 증가하는 것으로 나타났으며, 11시간 이후에는 배설되지 않았다. para위치에 수산화기가 붙은 형태인 *p*-hydroxylated- ψ -ephedrine과 알킬아민기가 떨어지고 산화가 일어난 benzoic acid는 7시간까지는 배설되지 않았으나, 11시간째에는 배설되었고 21시간 이후에는 배설되지 않았다. 이와 같은 축적배설양상현상으로부터 ψ -EPD는 체내에서 대사되지 않은 형태로 존재하다가, 일단 최우선적으로 *N*-demethylated 형태로

대사되는 것으로 보여졌다. 그 다음 대사과정으로 7시간 이후에는 *p*-hydroxylated- ψ -EPD, benzoic acid의 형태로 대사되어 배설된다는 것을 알 수 있다. 따라서 ψ -EPD의 대사는 일단 탈메틸화 과정을 거쳐서 nor ψ -EPD가 생성되고 그 후 para 위치에 수산화 반응이 일어나 *p*-hydroxylated ψ -EPD가 생성되거나 산화과정을 거쳐서 benzoic acid가 생성되는 대사과정을 거치는 것을 예상할 수 있었다.

DMP의 시간에 따른 누적배설 양상 그래프(Fig. 6)에서 보면 DMP의 대사는 빠른 시간에 이루어지며 주로 2시간에서 4시간 사이에 가장 많은 배설을 한다는 것을 알 수 있다. 또한 탈메틸화 과정을 통하여 형성된 *O*-demethylated-DMP과 *di-N,O*-demethylated DMP 두 대사체 모두 2시간째부터 검출되기 시작하여 4시간째에 가장 많은 양이 검출되었고 이후 시간대로는 배설량이 줄어드는 경향을 보였다. 이와 같이 DMP의 대사는 ψ -EPD에 비하여 매우 빠르게 진행되고, 복용 후 11시간 이후에는 더 이상 배설되지 않는 것으로 나타났다. 따라서 DMP의 대사는 빠르게 배설되고 *O*-

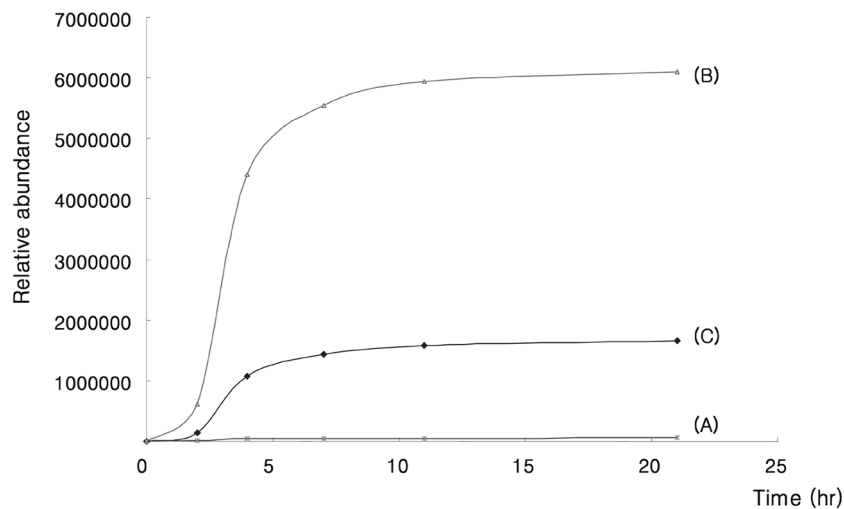


Fig. 6. Time profiling of urinary excretion for the accumulated (A) DMP, (B) *O*-demethylated-DMP and (C) *di-N,O*-demethylated-DMP.

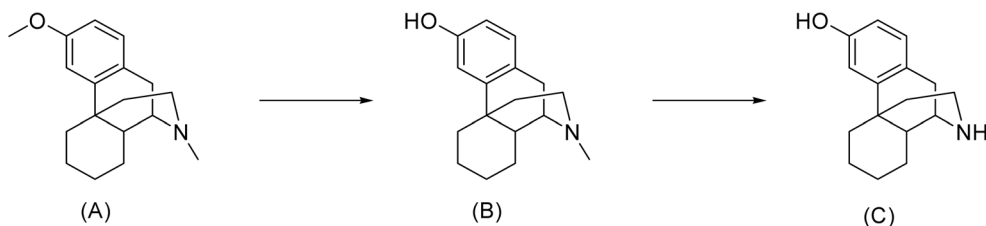


Fig. 7. Metabolism of dextromethorphan.

demethyl 대사과정과 *N,O*-di-demethyl 대사과정이 거의 동시에 일어나는 것으로 나타났다.

4. 결 론

본 연구에서는 pseudoephedrine과 dextromethorphan 복합제제의 복용 후 GC-MS를 통한 소변 중 대사체 분석 실험을 시행하였다. 약물복용 후 21시간까지 받은 소변을 분석하여 약물의 대사형태와 배설 속도를 고찰하였다. 또한 GC-MS방법과 TMS 및 TFA 유도체화 반응을 통하여 극미량의 대사 물질을 동시에 분석해낼 수 있었다. 본 연구를 통하여 pseudoephedrine과 dextromethorphan 복합제제의 대사는 dextromethorphan이 상당히 빠르게 진행되는 것을 알 수 있었고, 약물의 대사과정은 탈메틸화 반응과 benzylic 위치의 산화반응 및 벤젠 고리의 *para*-위치의 산화반응이 일어나는 것을 확인 할 수 있었다. GC-MS를 이용한 체내 대사물의 동시 분석은 이러한 배설양상과 대사체 확인을 통하여 향후 약물의 복용시간 및 복용약물의 확인을 하는데 활용될 수 있을 것이다.

감사의 글

본 연구는 2007년도 경희대학교 연구지원사업의 연구비에 의해 수행되었다.

참고문헌

1. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Keith Parker, McGraw-Hill, 1997.
2. G.W. Kunsman, R. Jones, B. Levine, M. L. Smith, *J. Anal. Toxicol.* **10**, 310-313 (1998).
3. M. Lawrence, M. D. DuBuske, *Clin. Appl. Immun. Rev.* **1**, 277-289 (2001).
4. D. C. Bolser, J. A. Hey, R. W. Chapman, *J. Appl. Physiol.* **86**, 1017-1024 (1999).
5. T. J. Grattan, A. E. Marshall, K. S. Higgins, A. H. Morice, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **39**, 261-263 (1995).
6. 의약화학, 의약화학 편집위원회, p 85-106, 신일상사, 2004.
7. T. H. Eichcold, D. L. McCauley-Myers, D. A. Khambe, G. A. Thompson, S. H. Hoke II, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **43**, 586-600 (2007).
8. M. L. Constanzer, C. M. Chavez-Eng, I. Fu, E. J. Woolf, B. K. Matuszewski, *J. Chromatogr. B*, **816**, 297-380 (2005).
9. M. Afshar, M.-R. Rouini, M. Amini, *J. Chromatogr. B* **802**, 317-322 (2004).
10. H. Bagheri, A. Es-Haghi, M.-R. Rouini, *J. Chromatogr. B* **818**, 147-157 (2005).
11. J. Macek, P. Ptek, J. Klma, *J. Chromatogr. B* **766**, 289-294 (2002).
12. J. Sun, G. Wang, W. Wang, S. Zhao, Y. Gu, J. Zhang, M. Huang, F. Shao, H. Li, Q. Zhang, H. Xie, *J. Pharmac. Biomed. Anal.* **39**, 217-224 (2005).
13. L. B. Hansen, *J. Pharm. Sci.* **70**, 943-948 (2001).
14. Y. L. Tseng, M. H. Shieh, Fan-H. Kuo, *Foren. Sci. Inter.* **157**, 149-155 (2006).
15. S. Stavchansky, S. Demirbas, L. Reyderman, C.K. Chai, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **13**, 919-925 (1995).
16. D. S. Rho, J. Hong, H. K. Paek, J. A. Lee, J. Park, *J. Anal. Toxicol.* **14**, 77-78 (1990).
17. Y. J. Wu, Y. Y. Cheng, S. Zeng, M. M. Ma, *J. Chromatogr. B* **784**, 219-224 (2003).
18. P. S. Sever, L. G. Dfing, R. T. Williams, *Europ. J. Clin. Pharmacol.* **9**, 193-198 (1975).
19. U. Lutz, W. Vlkel, R. W. Lutz, W. K. Lutz *J. Chromatogr. B* **813**, 217-225 (2004).