

Metoclopramide의 生體內代謝에 미치는 安定劑의 영향에 관한 實驗的 研究

智 雄 吉

成均館大學校 藥學大學

Experimental Studies on the Metabolism of Metoclopramide: The Effects of a Few Stabilizers

Ung Kil Jee*

(Received April. 10, 1979)

It has been reported from our department that a few agents, such as $K_2S_2O_5$, $NaHSO_3$, nicotinamide have a marked stabilizing effect *in vitro* on metoclopramide which is relatively unstable compound.

In order to study the effect of these stabilizers on the action of metoclopramide *in vitro*, the fate of this compound combined with $K_2S_2O_5$, $NaHSO_3$ and nicotinamide, respectively, was studied and furthermore, the change of the biological activity of metoclopramide due to these stabilizers was studied by using the isolated stomach strip of rat.

The blood concentration of metoclopramide was measured by using Bakke's method at the various time after intravenous injection of the mixed metoclopramide solution with the stabilizers.

In order to study the excretion of the drug, rabbits were anesthetized and catheterized into bladder for withdrawal of urine. After intravenous injection of the mixed metoclopramide solution, urine was collected for 5 hours and the conjugated forms of metoclopramide as well as the free form were determined by using Arita's method. In the biological study of the metoclopramide combined with stabilizers, the contractability of the isolated rat stomach strip was observed by using polygraph recorder.

* College of pharmacy, Sungkyoungwan University

The results were following:

1. When metoclopramide was administered with nicotinamide as stabilizer, the blood concentration of the unchanged form and the rate of the clearance of this compound were very similar to that of metoclopramide alone. On the other hand, other stabilizers, $K_2S_2O_5$ and $NaHSO_3$, brought about 40% decrease in blood concentration of the unchanged form at 15 min after intravenous injection however, the rate of clearance of metoclopramide with $K_2S_2O_5$ or $NaHSO_3$ was very slow.
2. In the case of urinary excretion, the excretory pattern of the metabolites of metoclopramide with $NaHSO_3$ or nicotinamide was very similar to that of metoclopramide alone. But metoclopramide plus $K_2S_2O_5$ group showed the marked depression of excretion for first 1 hour.
3. In composition of metabolites, when metoclopramide was administered with $K_2S_2O_5$ or $NaHSO_3$, the sulfonate conjugation was predominant. But the glucuronic acid conjugation was predominant in metoclopramide plus nicotinamide group.
4. In the experiments on the biological activity of the metoclopramide, this compound exhibited the marked contracting effect in isolated rat stomach strip. Specially, the metoclopramide combined with $K_2S_2O_5$ showed the strong contraction of the isolated strip, suggesting the potentiating effect of $K_2S_2O_5$ on the action of metoclopramide in the isolated strip.

鹽酸 metoclopramide (MCP로 略)는 4-amino-5-chloro-N-[(2-diethyl amino) ethyl]-2-methoxybenzamide로서 1964년 Justin-Besancon 및 Grivaux^{1,2)}에 의해서 처음으로 鎮吐作用이 있음이 관찰되었고 그후 人體에서 胃腸運動에 흥분작용이 있음도 밝혀졌다. 이어 Jacoby 및 Brodie³⁾도 흰쥐, 원숭이, 개등의 실험에서 胃, 十二指腸運動의 亢進作用이 있음을 확인하였다.

Eisner⁴⁾, Hay²²⁾는 小腸과 結腸切片을 사용한 실험에서 MCP의 흥분작용이 atropine에 의하여 拮抗됨을 관찰하였고, Tinker⁵⁾, Howells⁶⁾, Johnson⁹⁾도 개에서 胃, 十二指腸에서는 강한 수축작용이 일어났으나 담낭에는 별 영향이 없다고 보고하였다.

그리고 Connel⁶⁾, Kreel⁷⁾, Johnson¹⁰⁾은 臨床實驗에서 MCP는 胃內容物 排出時間은 단축시키나 胃酸度에는 별 영향이 없다고 하였다.

한편 MCP의 生體內 代謝에 대해서는 Arita^{14, 13, 15)}등이 토끼오줌에서 檢討하여 N⁴-glucuronide와 N⁴-sulfonate가 主 代謝物임을 밝혔다. 그후 Bakke 및 Segura¹⁵⁾는 흰쥐, 토끼, 개등의 실험에서 N-deethylation을 追加하였고 Teng등¹⁴⁾은 高壓液體 크로마토그래피를 이용하여 N-monodeethylation과 N-dideethylation 代謝產物을 확인하였다.

MCP의 다른 藥物과의 相互作用에 관한 연구는 ethanol의 吸收를 높여준다는 보고¹⁹⁾와 griseofulvin¹⁸⁾을 懸液제로 투여할 때 흡수를 지연시켰으며 apomorphine¹⁶⁾의 胃內容物 排出抑制作用에 대하여 MCP가 拮抗한다는 연구가 있을 뿐이며 MCP에 대한 다른 藥物의 影響에 대해서는 연구가 별로 없고 다만 1974년 李등 및 著者²⁵⁾가 MCP의 安定性에 관한 연구에서 pot. metabisulfite, sod. metabisulfite, nicotinamide등이 試驗管內에서 우수한 성적을 나타냄을 보고하였었다.

이번에는 이들 安定劑가 生體內 MCP의 代謝에 미치는 影響을 구명하고자 이들 安定劑를 混合한 주사제를 家兎에 정맥주사한 다음 藥物의 血中濃度에 의한 消失速度 및 排泄에 관한 代

謝관계를 검토하고 흰쥐의 摘出 胃切片의 收縮運動에 미치는 영향을 檢討하여 몇가지 知見을 얻었기에 보고하고자 한다.

試藥 및 器機

試藥

Metoclopramide-HCl (Dong wha pharm.), potassium metabisulfite (Showa chemical Co.), sodium bisulfite (Kisida chemical Co.), nicotinamide (E. Merck), chlorform (Tedia company Ind.), 20% urethane solution, 0.1M sod. borate solution (pH8), 1/15M KH_2PO_4 solution (pH4.5), 0.1% NaNO_2 solution, 0.5% ammonium sulfamate solution, 0.1% N-[naphthyl-(1)]-ethylene diammonium dichloride solution, Krebs' solution [Composition: NaCl 118mM, KCl 4.7mM, NaHCO_3 24.4mM, KH_2PO_4 1.2mM, $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 2.5mM, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1.2mM, Dextrose 10.1mM.]

器機

Aminco-Bowmann spectrophotofluorometer (American Instrument Co.), Coleman Junior spectrophotometer model 6C (Coleman Instruments Co.), Clinical centrifuge (Kokusai Instrument Co.), Shaker (Isui Co.), Grass model 7 polygraph (Grass Instrument Co.)

實驗方法

實驗動物—家兎는 體重 1.8~2.5kg의 발육이 좋은 雄性家兎를 12시간 굶긴다음 血中濃度測定 및 尿排泄에 관한 代謝試驗에 사용하였으며 Rat는 體重 250g의 흰 쥐에서 胃를 적출하여 胃上位部分을 적당한 크기로 자른다음 사용하였다.

家兎에 사용된 注射液—1% MCP 40ml와 NaCl 0.9g을 증류수에 녹여 100ml로 만들었다. 1% MCP 40ml와 NaCl 0.9g과 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 400mg을 증류수에 녹여 100ml로 만들었다. 1% MCP 40ml와 NaCl 0.9g과 NaHSO_3 400mg을 증류수에 녹여 100ml로 만들었다. 1% MCP 40ml와 NaCl 0.9g과 nicotinamide 400mg을 증류수에 녹여 100ml로 만들었다.

血中 MCP의 濃度測定—MCP 및 MCP와 安定劑 混合注射液을 家兎 體重 kg當 MCP 15mg을 귀혈관에 정맥주사하고 15min, 30min, 60min, 90min 마다 血液을 1ml씩 채취하여 0.1M borate buffer buffer soln. (pH: 8)을 1ml 넣은 시험관에 넣고 CHCl_3 5ml를 넣어 1시간동안 진탕한 다음 원심분리하여 CHCl_3 층을 2ml 정확히 취하고 1/15M KH_2PO_4 液(pH: 4.5) 4ml를 넣고 20분간 진탕한 다음 원심분리하여 KH_2PO_4 층을 취하여서 Aminco-Bowmann type spectrophotofluorometer를 사용하여 螢光度를 측정하여서 血中濃度を 算出하였다(Chart 1.)

尿中 MCP의 N⁴抱合物質 및 未代謝物質 測定—家兎 體重 kg當 20% urethane液 7.5ml를 皮下注射하여 麻醉시킨 다음 kg當 MCP 15mg에 해당하는 양을 이각정맥에 주사하고 Nelaton's catheter를 방광에 삽입시켜서 정하여진 시간마다 尿를 채취하여 즉시 定量하였다.

尿中 MCP 分離: Arita 方法¹²⁾을 引用하였다. 즉 sample 1ml에 0.1N-NaOH 5ml와 CHCl_3 5ml를 넣고 20분간 진탕한 다음 원심분리하여 CHCl_3 층 3ml를 정확히 취하고 1/15M KH_2PO_4 4ml를 넣은 다음 다시 10분간 진탕하고 원심분리하여 KH_2PO_4 용액층을 취하여 다음 ②와 같은 방법에 의하여 diazo化 시킨다음 발색시켜 540nm에서 Coleman Junior type spectro-

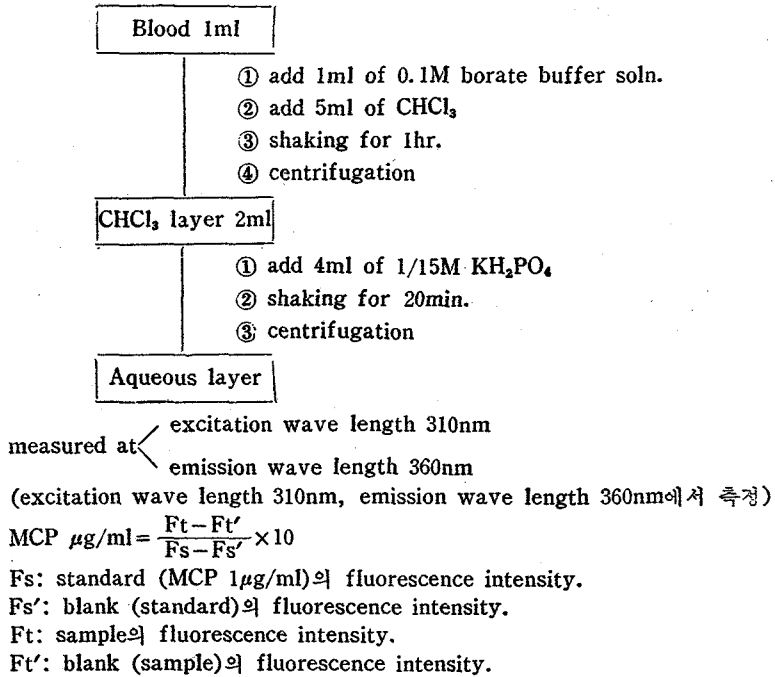
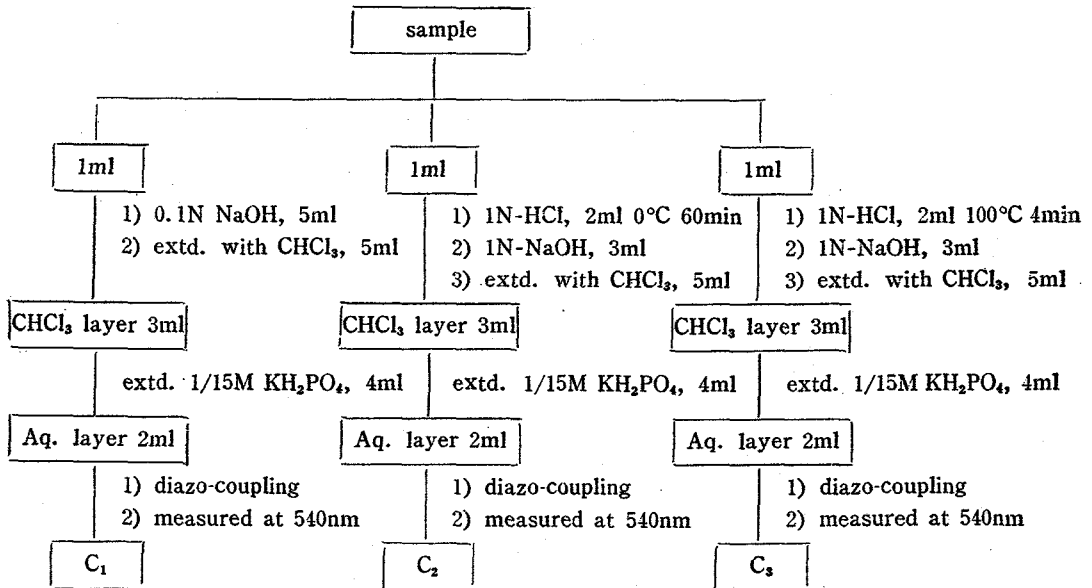


Chart 1. Fluorometric determination of MCP in blood.



C₁ =amt. of unchanged MCP in 1ml of urine.
 C₂-C₁=amt. of MCP equivalent to the glucuronide in 1ml of urine.
 C₃-C₂=amt. of MCP equivalent to the sulfonate in 1ml of urine.

Chart 2. Method for the determination of free MCP and its metabolites in urine.

tometer로 측정하였다.

MCP의 比色定量: ①의 KH₂PO₄용액층 2ml에 2N-HCl 5ml를 넣고 0°C로 冷却시킨 다음 0.1% NaNO₂ 0.5ml를 넣어 잘 혼합하고 4분간 방치하였다가 0.5% ammonium sulfamate 1ml를 넣고 4분후에 0.1% N-[naphthyl-(1)]-ethylenediammonium dichloride 1ml를 넣어

10분간 방치한 다음 정량하였다.

N⁴-抱合物質의 分離定量—N⁴-glucuronide는 sample 1ml에 1N-HCl 2ml를 넣고 0°C에서 1시간 방치하여 加水分解시켰다.

N⁴-sulfonate는 sample 1ml에 1N-HCl 2ml를 넣고 100°C에서 4분이상 加熱하여 加水分解시켰다.

이렇게 加水分解된 N⁴-glucuronide 및 N⁴-sulfonate액을 尿中 MCP 分離定量法에 따라 定量하여 N⁴-抱合物質의 量을 計算하였다(Chart 2).

摘出 胃切片의 收縮効能 試驗—Vane²³⁾ 方法에 準하여 試驗하였다. 즉 원위의 胃를 摘出하여 上胃部分의 縱走筋을 폭 1cm길이 4cm로 절단한 다음 95% O₂, 5% CO₂ 混合 gas를 통하여 37°C로 恆溫시킨 Krebs' solution內에서 胃의 收縮運動을 Grass model 7 polygraph를 사용하여 묘사하였다.

먼저 MCP 10⁻⁴g/ml의 용액으로 檢토후 다시 胃切片을 세척한 다음 安定劑를 같은 농도로 넣어서 수축운동에 주는 影響을 檢토후 다시 세척하고 MCP+安定劑를 각각 10⁻⁴g/ml의 농도로 하여 收縮曲線을 poly graph上에 묘사하였다.

實 驗 結 果

MCP의 血中濃度 變化—MCP 注射液을 家兎에 정맥주사 한 다음 각각 15, 30, 60, 90분 후에 혈액 중의 MCP농도를 比較한 結果를 보면 (Table 1)

MCP 단독 투여군은 MCP 농도가 15분에 3.32, 30분에 2.38, 60분에 1.47, 90분에 0.73 μg/ml로 完만한 消失速度를 나타냈고 安定劑와 함께 투여한 群中에서는 nicotinamide군이 MCP 단독군과 비슷한 경향을 나타 냈으나 K₂S₂O₈ 및 NaHSO₃군은 15분에서 MCP 단독때 보다 40%이상 낮은 농도를 나타냈으나 시간이 경과함에 따라 完만한 消失速度를 나타내어 60분과 90분에는 MCP 단독 투여군과 농도에 있어서 別차이를 나타내지 않았다.

Table 1—The Changes of Free MCP Concentration in Whole Blood of Rabbit After Intravenous Injection of MCP Alone or with Stabilizers

Time (min.)	Drugs			
	MCP	MCP+K ₂ S ₂ O ₈	MCP+NaHSO ₃	MCP+Nicotinamide
15	3.32*±0.22**	2.11±0.16	1.97±0.23	3.49±0.24
30	2.38±0.10	1.63±0.23	1.64±0.21	2.55±0.23
60	1.47±0.06	1.48±0.14	1.20±0.17	1.07±0.10
90	0.73±0.04	0.91±0.15	0.87±0.12	0.81±0.06

* MCP in whole blood (μg/ml)

** Mean±S.E.

尿中 代謝物質의 變化—家兎에 MCP주사액을 정맥주사한 다음 각각 1, 3 및 5시간 후에 尿中으로 배설되는 MCP, N⁴-glucuronide (N⁴-G로 略), N⁴-sulfonate (N⁴-S로 略)를 측정하여 比較한 것을 보면 (Table 2) N⁴-抱合物質의 量은 各군 모두가 0~1시간에서 보다 1~3시간 사이에 배설량이 급격히 증가하였으며 3~5시간 사이에 현저히 감소하는 경향을 나타내어 MCP는 3시간 후에 대부분 대사 배설됨을 나타냈다.

MCP 단독의 작용—0~1시간에 未代謝物이 17%, N⁴-G 가40%, N⁴-S가 43%였으나 1~3

Table II—The Effect of MCP Stabliizers on Urinary Excretion of Unchanged MCP and MCP Metabolites in Rabbit

Hours	Metabolites	Drugs							
		MCP		MCP+K ₂ S ₂ O ₅		MCP+NaHSO ₃		MCP+Nicotinamide	
		μg	%	μg	%	μg	%	μg	%
0~1	MCP	896	17	168	9	365	5	267	4
	N ⁴ -G	2,141	40	1,105	57	3,603	47	3,298	48
	N ⁴ -S	2,257	43	644	34	3,735	48	3,252	48
1~3	MCP	1,243	15	547	6	944	11	464	6
	N ⁴ -G	4,097	50	4,216	45	3,286	37	4,261	58
	N ⁴ -S	2,929	35	4,709	49	4,512	52	2,649	36
3~5	MCP	240	11	403	10	139	7	100	6
	N ⁴ -G	853	41	1,377	33	1,034	56	1,055	61
	N ⁴ -S	996	48	2,418	57	688	37	858	33

시간에는 未代謝物이 15%, N⁴-G가 50%, N⁴-S가 35%로 변화하여 主代謝物은 N⁴-G인 것을 나타내었다(Fig. 1).

K₂S₂O₅의 영향—0~1시간에 未代謝物이 9%, N⁴-G가 57%, N⁴-S가 34%였으나 1~3시간에는 未代謝物이 6%, N⁴-G가 45%, N⁴-S가 49%로 변화했고 3~5시간에는 未代謝物이 10%, N⁴-G가 33%, N⁴-S가 57%로 변화하여 시간이 지남에 따라 主代謝物이 N⁴-G에서 N⁴-S로 변환을 나타냈다(Fig. 2).

NaHSO₃ 영향—0~1시간에 未代謝物이 5%, N⁴-G가 47%, N⁴-S가 48%였으나 1~3시간 사이에서는 未代謝物이 11%, N⁴-G가 37%, N⁴-S가 52%로 변화하여 처음부터 主代謝物은 N⁴-S임을 나타냈으나 3~5시간에는 未代謝物이 7%, N⁴-G가 56%, N⁴-S가 37%로 변화하여 다시 主代謝物이 N⁴-G로 변화됨을 나타냈다(Fig. 3).

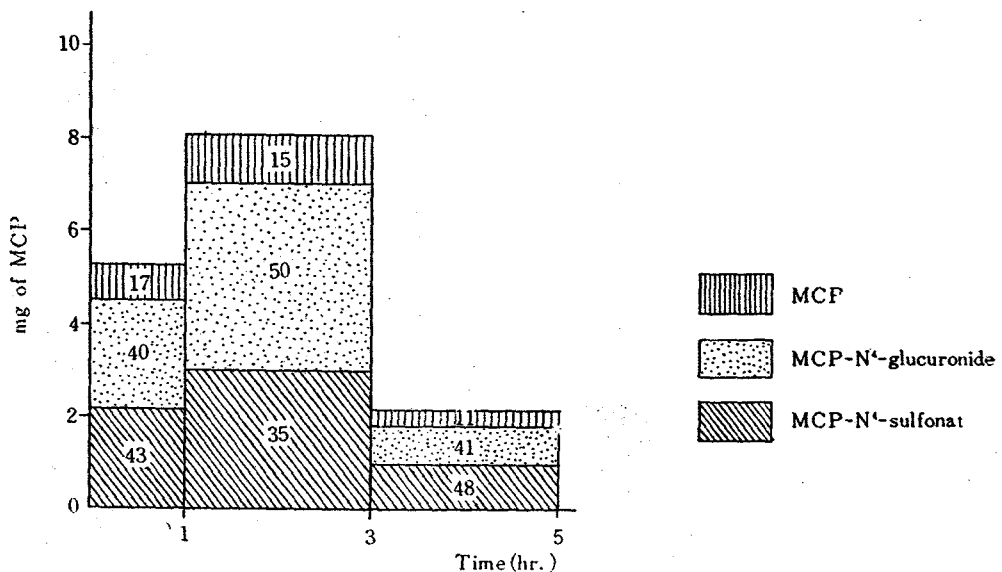


Figure 1—The patterns of urinary excretion of unchanged MCP and its metabolites in rabbit administered MCP alone (Dose: 15mg/kg). Numbers in rectangles indicates the percentages of each excrement to total amount recovered in each time interval.

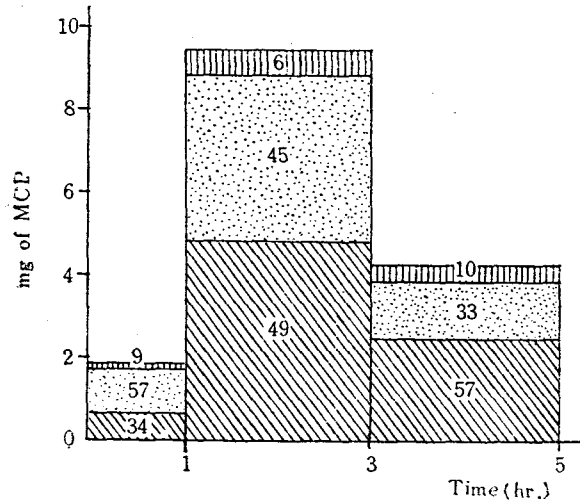


Figure 2—The patterns of urinary excretion of unchanged MCP and MCP metabolites in rabbit administered MCP with K₂S₂O₅ (Dose: MCP 15mg/kg and K₂S₂O₅ 15mg/kg).

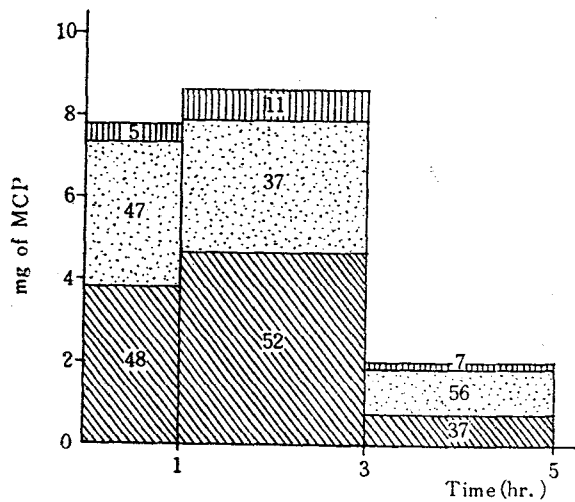


Figure 3—The patterns of urinary excretion of unchanged MCP and MCP metabolites in rabbit administered MCP with NaHSO₃ (Dose: MCP 15mg/kg and NaHSO₃ 15mg/kg).

Nicotinamide의 영향—0~1시간에 未代謝物이 4%, N⁴-G가 48%, N⁴-S가 48%였으나 1~3시간 사이에 未代謝物이 6%, N⁴-G가 58%, N⁴-S가 36%로 변화하였고 3~5시간에는 未代謝物이 6%, N⁴-G가 61%, N⁴-S가 33%로서 主代謝物은 N⁴-G임을 나타냈다(Fig. 4).

總排泄量의 比較—정맥주사한 다음 5시간 까지의 總排泄量에 대한 結果를 보면 (Table 3) MCP는 注射量의 49%가 代謝 排泄됐으며 $K_2S_2O_5$ 와 nicotinamide도 50%정도로서 安定劑의 影響은 별로 없었으나 $NaHSO_3$ 는 약간 많아서 57%가 排泄되었다.

代謝되는 樣相을 보면 MCP 단독은 N^4-G 가 우위에 있으며 $K_2S_2O_5$ 및 $NaHSO_3$ 는 N^4-S 가 우위에 있으나 $NaHSO_3$ 보다는 $K_2S_2O_5$ 가 약간 강함을 나타냈다. nicotinamide는 MCP 단독

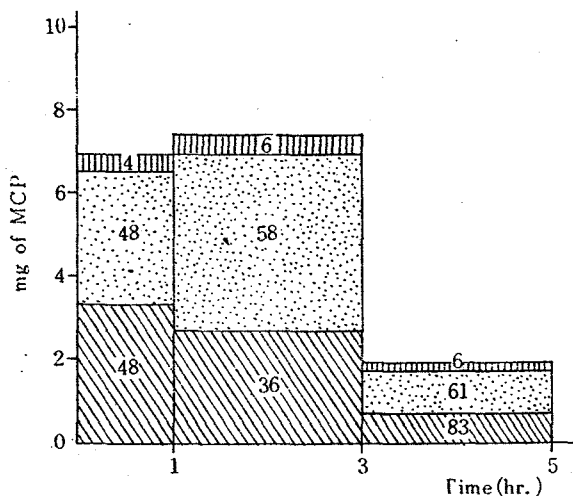


Figure 4—The patterns of urinary excretion of unchanged MCP and MCP metabolites in rabbit administered MCP with nicotinamide (Dose: MCP15mg/kg and nicotinamide 15mg/kg).

과 같은 樣相을 나타냈으나 N^4-G 가 더 증가함을 나타냈다. 未代謝物 排泄量을 보면 nicotinamide가 제일 적었고 다음 $K_2S_2O_5$, $NaHSO_4$ 의 순이었다.

Table III—The Amount of Unchanged MCP and its Metabolites in Rabbit Urine Collected for 5 hrs

Metabolites	Drugs							
	MCP		MCP+ $K_2S_2O_5$		MCP+ $NaHSO_3$		MCP+Nicotinamide	
	μg	%	μg	%	μg	%	μg	%
MCP	2,379	7.4	1,118	3.5	1,448	4.5	831	2.6
N^4-G	7,091	22.2	6,698	20.9	7,923	24.8	8,614	26.9
N^4-S	6,182	19.3	7,771	24.3	8,935	27.9	6,489	20.3
Total	15,652	48.9	15,587	48.7	18,306	57.2	15,934	49.8

∴: percentages of each excrement to I.V. administered amount.

抽出 胃切片의 收縮運動에 대한 作用—원위의 上胃縱走筋의 運動에 대하여 MCP는 $10^{-4}g/ml$ 의 濃度에서 2.5배 정도의 收縮運動의 亢進을 나타냈다.

같은 濃度の $NaHSO_3$ 와 nicotinamide 단독으로는 胃운동에 별 影響이 없었으나 $K_2S_2O_5$ 는 약간 收縮運動의 亢進을 나타냈고 MCP $10^{-4}g/ml$ 와 $K_2S_2O_5$ $10^{-4}g/ml$ 를 동시에 투여한 결과 MCP 단독때 보다 더 강한 收縮作用을 나타냈다 (Fig. 5).

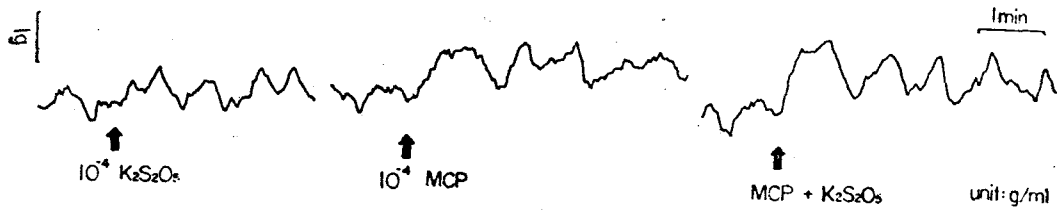


Figure 5—Effects of MCP and $K_2S_2O_5$ on isolated longitudinal strip of rat stomach.

考 察

MCP는 Justin-Besancon^{1,23}에 의하여 발견되어 臨床實驗^{6,7,10}을 거쳐 현재 胃運動 促進劑로서 市販되고 있다.

著者등²⁵은 試驗管內에서 MCP의 經時變化를 $K_2S_2O_5$, $NaHSO_3$ 및 nicotinamide 등의 安定劑가 安定化 시키는 것을 報告한바 있어 이번에는 이들 安定劑가 生體內에서 MCP의 代謝에 대하여 미칠수 있는 可能性을 檢討하기 위하여 본 實驗에 着手한 것이다.

MCP의 代謝는 N^4 -抱合作用과^{11,12,13} diethylamine側鎖의 脫 ethyl化作用^{14,15}이 동물실험에서 알려져 있다.

N^4 -抱合作用 즉 glucuronide合成(N^4 -G)과 sulfuric acid ester合成(N^4 -S)은 側鎖의 脫 ethyl化에 관계없이 일어나므로 본 實驗에는 MCP의 未代謝物, N^4 -G 및 N^4 -S를 測定하였다.

MCP는 주로 경구투여하는 例가 많으므로 본 實驗에서도 경구투여에 의해 일어나는 體內變化를 관찰하는 것이 좋겠으나 藥物吸收에 대한 個體差를 없애기 위하여 직접 정맥주사 한 다음에 관찰하였다.

血中の MCP 消失速度에 대한 실험에서 Bakke 및 Segura¹⁵는 동물에 따라 차이가 있어 흰쥐는 2.081, 개는 1.197, 家兎는 4.193으로 速度定數가 발표되었는데 家兎를 사용한 본 實驗에서도 速度定數 1.215로서 거의 비슷한 수치를 나타내었다 (Fig. 6).

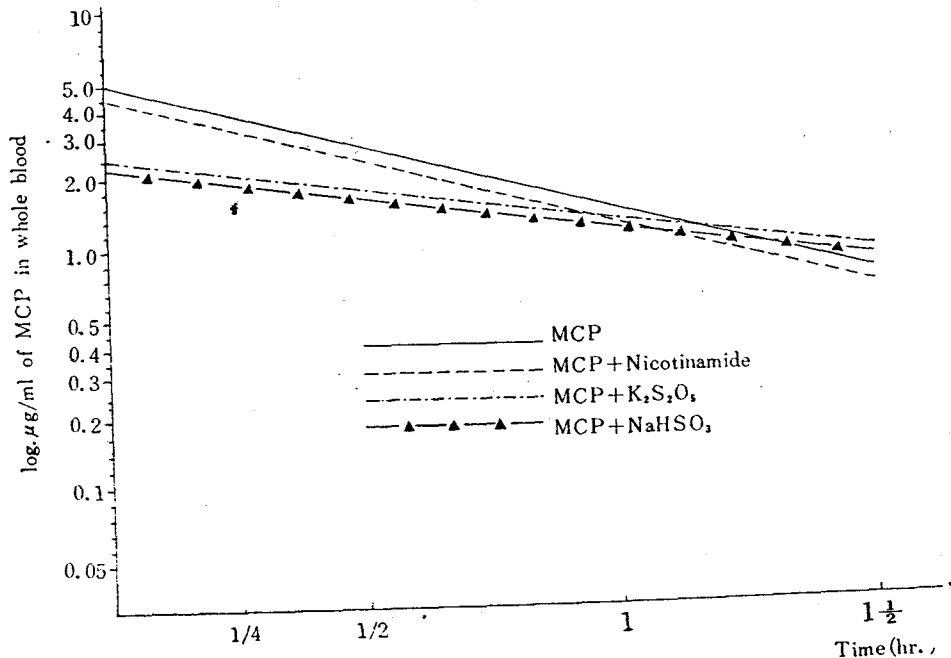


Figure 6—The changes of free MCP concentration in whole blood after intravenous injection of MCP alone or with stabilizers.

MCP에 대한 nicotinamide의 영향은 별로 없어 거의 비슷하나 $K_2S_2O_5$ 및 $NaHSO_3$ 는 처음 15분에는 MCP 단독보다 血中濃도가 40%정도나 떨어졌으나 消失速度는 완만하여서 速度定數는 각각 0.677 0.672로 나타났고 半減期는 길어져 血中濃度는 60분경 부터 거의 비슷해졌다(Table 4).

Table IV—Elimination Constant and Half-life of MCP after Intravenous Injection of MCP alone or with Stabilizers

Drugs	Rate constant (hr ⁻¹)	Half-life (hr)
MCP	1.215	0.57
MCP+ $K_2S_2O_5$	0.677	1.02
MCP+ $NaHSO_3$	0.672	1.03
MCP+Nicotinamide	1.162	0.57

MCP의 尿中代謝物의 排泄에 대해서 Teng등¹⁴⁾은 흰쥐에서 71.9%, 개가 65.3%, 사람에서 77.8%가 24시간 내에 排泄된다고 하였는데 본 實驗에서는 MCP 단독 투여때 전체 투여량의 50% 정도가 5시간 내에 排泄되었으며 代謝產物의 量은 $N^4-G \rangle N^4-S \rangle$ 未代謝物의 순으로 나타났다.

이것은 6시간 동안에 50%가 排泄되었고 代謝物의 量은 $N^4-G \rangle N^4-S \rangle$ 未代謝物의 순이었다는 Arita¹²⁾의 보고와 잘 일치하였다.

그리고 安定劑의 影響을 보면 5시간까지의 總排泄量은 16mg 內外로서 MCP 단독과 별차가 없었으나 N^4 -抱合物의 比率에 흥미있는 변화를 볼수 있었다.

즉 $K_2S_2O_5$ 와 $NaHSO_3$ 에서 시간에 따라 N^4-G 에서 N^4-S 로 代謝物의 量이 변화하는것을 볼수 있었으며 이 작용은 $NaHSO_3$ 에 비해 $K_2S_2O_5$ 에서 더욱 크게 나타났다.

이것은 sulfuric acid ester 合成에는 처음 SO_4^{--} 가 ATP 의해 活性化되어 抱合을 일으키는 것으로 $K_2S_2O_5$ 및 $NaHSO_3$ 가 SO_4^{--} 의 材料가 될수 있다는 뜻에서 수궁이 가는 현상이다.

또 nicotinamide는 MCP단독, $K_2S_2O_5$ 및 $NaHSO_3$ 에 비하여 시간 경과에 따라 N^4-G 가 우세하게 증가함을 나타냈다.

이것은 glucuronide 合成이 일어나는 과정에는 UDPG가 NAD에 의해 UDPGA로 活性化되어 glucuronide 抱合을 일으키는데²⁴⁾ nicotinamide는 體內에서 NAD로 변화하므로서 glucuronide 抱合을 促進시킬수 있는 것이라고 理解할수가 있으며 代謝物 排泄의 時間的인 추이를 보면 MCP 단독, $NaHSO_3$ 및 nicotinamide는 비슷한 變化樣相을 보이나 $K_2S_2O_5$ 는 0~1시간에는 MCP에 비하여 代謝物의 量이 현저히 감소되었다가 1~3시간에 급격히 증가하고 3~5시간에도 계속 증가하고 있음을 볼수 있다.

이는 MCP가 비교적 작용발현이 빠른 약물에 속하므로 $K_2S_2O_5$ 가 3가지 安定劑중에서 제일 배설이 느린점은 藥効면에서 볼때 좋은 점으로 생각된다.

胃切片에 대한 收縮運動의 실험에서는 Hay²²⁾가 물뚝트에서 MCP 2×10^{-5} g/ml에서 3배가량의 수축항진을 보고하고 있으나 個體差가 심하여 實驗에 사용하기에는 적당치 않았으며 본 實驗에 사용한 흰쥐의 胃切片 標本은 10^{-4} g/ml에서 2.5배 정도의 收縮亢進作用을 나타내어 作用은 약했으나 標本에 따른 차이가 없었다.

다른 安定劑는 별 影響이 없었고 다만 $K_2S_2O_5$ 가 약한 收縮作用을 나타내며 MCP와 약하나마 相加作用을 나타냈을 뿐이었다.

이상 安定劑가 MCP의 代謝에 미치는 影響 및 胃切片에 대한 作用을 종합하여 安定劑의 우열을 가린다면 $K_2S_2O_5$ 가 제일 우수하다고 보겠다.

結 論

MCP의 體內 代謝에 미치는 $K_2S_2O_5$, $NaHSO_3$ 및 nicotinamide 등의 安定劑의 영향을 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 血中濃度 및 消失速度는 MCP 단독 및 nicotinamide는 같은 樣相을 나타냈으며 $K_2S_2O_5$ 및 $NaHSO_3$ 는 15분에서 MCP 단독때 보다 약 40%의 감소를 나타냈으나 消失速度는 완만하였다.
2. 尿中 代謝物에서 5시간 동안의 總排泄量은 모두 비슷하였으나 $K_2S_2O_5$ 는 0~1시간에 현저한 代謝 抑制作用을 나타냈다.
3. 代謝되는 樣相은 MCP에 비해서 $K_2S_2O_5$ 및 $NaHSO_3$ 는 N^4 -sulfonate가 增加하는 경향을 나타냈고 nicotinamide는 N^4 -glucuronide가 증가하는 경향을 나타냈다.
4. 摘出 胃 切片에서 安定劑들은 별 영향이 없었으나 $K_2S_2O_5$ 는 MCP의 收縮作用에 相加作用을 나타냈다.

REFERENCES

- 1) Justin-Besan, con L. and M. Grivax, *Arch. Mal. Appar. Dig.* **53**, 1273~1286 (1964)
- 2) Justin-Besan, con L. and M. Grivaux, *C.R. Soc. Biol. (paris)* **158**, 723~727 (1964)
- 3) H.I. Jacoay and Brodie, D.A. *Gastroenterology* **52**, (No.4) 676 (1967)
- 4) M. Eisner, *Brit. Medical. J.* 676 (1968)
- 5) J. Tinker and Alan G. Cox, *Gut*, **10**, 986~989 (1969)
- 6) A.M. Connel and Geoge, J.D. *ibid*, **10**, 678~680 (1969)
- 7) L. Kreel, *Brit. J. Radiol.* **43** (No.505), 31~35. (1970)
- 8) T.H. Howells, T. Khanam, L. Kreel and C. Seymour, *Brit. Medical. J.* 558~560 (1971)*
- 9) A.G. Johnson, *Gut*, **12** 158~163 (1971)
- 10) Johnson A.G. *ibid.*, **12** 421~426 (1971)
- 11) T. Arita, R. Hori and K. Ito, *Chem. Pharm. Bull.* **18**, 1675~1679 (1970)
- 12) T. Arita, R. Hori, K. Ito and K. Ichikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1670~1674 (1970)
- 13) T. Artia, R. Hori and K. Ito, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1675~1679 (1970)
- 14) L. Teng, Robert B. Bruce, and L.K. Dunning, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1615 (1977)
- 15) O.M. Bakke and J. Segura, *J. Pharm. Pharmac.*, **28**, 32~39 (1976)
- 16) N. Ramsbottom and J.N. Hunt, *Gut*, **28**, 989~993 (1970)
- 17) Giuseppe Pagnini and Raffaele Di carlo, *Arzneim. Forsch.*, **22**, 780~783 (1972)
- 18) Jamali F. and J.E. Axelson, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1540~1543 (1977)
- 19) D.O. Gibbons and Ariel F. Lant, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **17**, 578~584 (1975)
- 20) T. Komuro, S. Kitazawa and H. Sezaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 400~408 (1975)
- 21) K. Inui, M. Horiguchi, T. Kimura, S. Muranishi and H. Sezaki, *ibid*, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1781~1784 (1974)
- 22) A.M. Hay, *Gastroenterology*, **72**, 864~869 (1977)
- 23) J.R. Vane *Brit. J. Pharmac. Chemoth.*, **12**, 344(1957)
- 24) A. Goldstein, L. Aronou and S.L. Kalman, *Principles of Drug Action*, P258 1974 2nd Ed John wiley and sons New york.
- 25) 李琬夏, 智雄吉, 金陽瑞, 梁在憲, 成均館大學校 論文集 自然系, **19**, 49 (1974)