

## 인체 뇨중의 숙신산 독실아민의 대사체

엄기동 · 정병화 · 정봉철\* · William Slikker Jr.\* · 박종세

한국과학기술연구원 도핑콘트롤센터, \*미국 국립독성센터

(Received May 13, 1992)

### Metabolites of Doxylamine succinate in Human Urine

Khee Dong Eom, Byung Hwa Jung, Bong Chul Chung\*,  
William Slikker, Jr.\* and Jongsei Park

Doping Control Center, Korea Institute of Science & Technology, P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea.

\*Department of Health and Human Services, National Center for Toxicological Research,  
Jefferson, Arkansas 72079, U.S.A.

**Abstract**—The metabolic profile of doxylamine, N,N-dimethyl-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy] ethanamine, was determined in the human urine. The free fractions of extracts were obtained without hydrolysis, and the conjugated fractions of extracts were obtained with enzyme hydrolysis using  $\beta$ -glucuronidase/arylsulfatase from *Helix pomatia*. The mixture of acetic anhydride/pyridine (10 : 1, v : v) was used to derivatize the urinary extracts and then analyzed by gas chromatography and mass selective detector. N-desmethyldoxylamine, doxylamine carboxylic acid, desaminohydroxydoxylamine, N, N-didesmethyldoxylamine, N-acetyl conjugates of N-desmethyl and N, N-didesmethyldoxylamine, quarternary ammonium N-glucuronide of doxylamine, N-desmethyldoxylamine N-glucuronide and unchanged doxylamine were detected in the human urine obtained after oral treatment with doxylamine succinate. N-methyl- $\alpha$ -hydroxy-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy] ethanamine, which can be a key intermediate of this metabolism, was tentatively identified by the interpretation of its mass spectrum. In this study, we proposed the metabolic pathway of doxylamine in the human on the basis of our data of the identified metabolites of doxylamine.

**Keywords** □ Doxylamine succinate, metabolism, excretion, urine, gas chromatography-mass spectrometry.

H<sub>1</sub> 수용체의 antagonist인 doxylamine succinate는 감기 및 알레르기 치료에 매약 및 조제에 자주 사용되는 antihistamine 계열에 속하는 약물이다.<sup>1)</sup>

Antihistamine 계열 약물들의 독성학적 연구는 약물의 변이성 및 발암성 연구에 많은 초점을 두어 왔었으며,<sup>2-9,15)</sup> 약물의 대사에 관한 연구가 triprolidine 등에 대하여 진행되어왔다.<sup>20)</sup> 그리고 doxylamine의 대사체 연구는 실험동물에게서 비교적 많이 행해져왔다.<sup>16-21)</sup>

지금까지 밝혀진 doxylamine의 대사체들은 rhesus

원숭이 소변에서는 Holder 등이 10개의 대사체를 찾아냈으며, 그것들의 ammonia CI스펙트럼 결과를 나타내 주었다.<sup>17)</sup> 또한 GC/NPD를 사용한 대사체 연구에서는 원래 약물인 doxylamine, 1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethane, 1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethene, 1-phenyl-1-(2-pyridinyl) ethanol, doxylamine carboxylic acid, didesmethyl-doxylamine, desmethyldoxylamine, doxylamine N-oxide 등이 검출되었으며,<sup>21)</sup> 1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethanol과 1-phenyl-1-(2-pyridinyl) ethene은 doxylamine carboxylic acid에서 산 가수분해에 의하여 생기는 대사체로 밝혀졌다.<sup>20)</sup>

또한 Fischer 344 쥐들을 이용한 대사체 연구에서는

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

소변에서 doxylamine N-oxide, didesmethyldoxylamine, desmethyldoxylamine, 그리고 원래 약물인 doxylamine이 검출되었으며 대변에서는 원래 약물인 doxylamine, desmethyldoxylamine, ring-hydroxylated doxylamine, ring-hydroxylated desmethyldoxylamine 등이 검출되었다. 사람의 소변에서는 1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethene, N-demethylation된 대사체들 그리고 몇몇의 ring-hydroxylated 대사체들이 검출되었다고 보고되었다.<sup>21)</sup> 그러나 이 경우 정확한 대사경로 및 대사체가 밝혀지지 않았으며, 특히 conjugated 대사체들에 대한 연구가 미비하였다. 따라서 본 실험에서는 인체를 통한 doxylamine의 대사체 및 대사경로를 질량 spectrum의 해석에 의하여 살펴보았다.

### 실험방법

**시약**—사람에게 투여한 doxylamine succinate는 신평제약회사(서울, 한국)에서 구입하여 사용하였고 internal standard인 triprolidine은 Sigma Chem. Co.,에서 구입하였다. Acetate buffer 제조시에 사용한  $\text{CH}_3\text{COOH}$ 와  $\text{CH}_3\text{COONa}$ 는 Junsei Chem. Co.,에서 구입한 E.P. grade 시약을 사용하였고, enzyme hydrolysis를 위하여 Boehringer Mannheim에서 구입한  $\beta$ -glucuronidase/aryl-sulfatase( $\beta$ -glucuronidase activity, 5.5 U/ml, aryl sulfatase activity 2.6 U/ml, from *Helix pomatia*)를 사용하였다. 유도체화시약으로는 Junsei Chemical Company에서 구입한 acetic anhydride와 pyridine을 10 : 1로 혼합하여 사용하였다. Urine로부터 doxylamine과 그 대사체를 분리하기 위하여 amberlite XAD-2 resin(100~200 microns)을 Serva company에서 구입하여 사용하였고 그외로 methanol과 추출용매인 dichloromethane은 J.T Baker의 HPLC grade 시약을 사용하였다.

**실험기기**—본 실험에서 사용한 분석기로는 Hewlett-Packard 5890/5970B GC/MSD를 사용하였다. 시료의 추출과정에서 사용된 장치로는 Büchi rotary vacuum evaporator(스위스), Edmund Bühler 7400 Tubingen shaker(독일), Verifuge-F centrifuge(독일), Brinkmann freezer(미국) 등을 사용하였다.

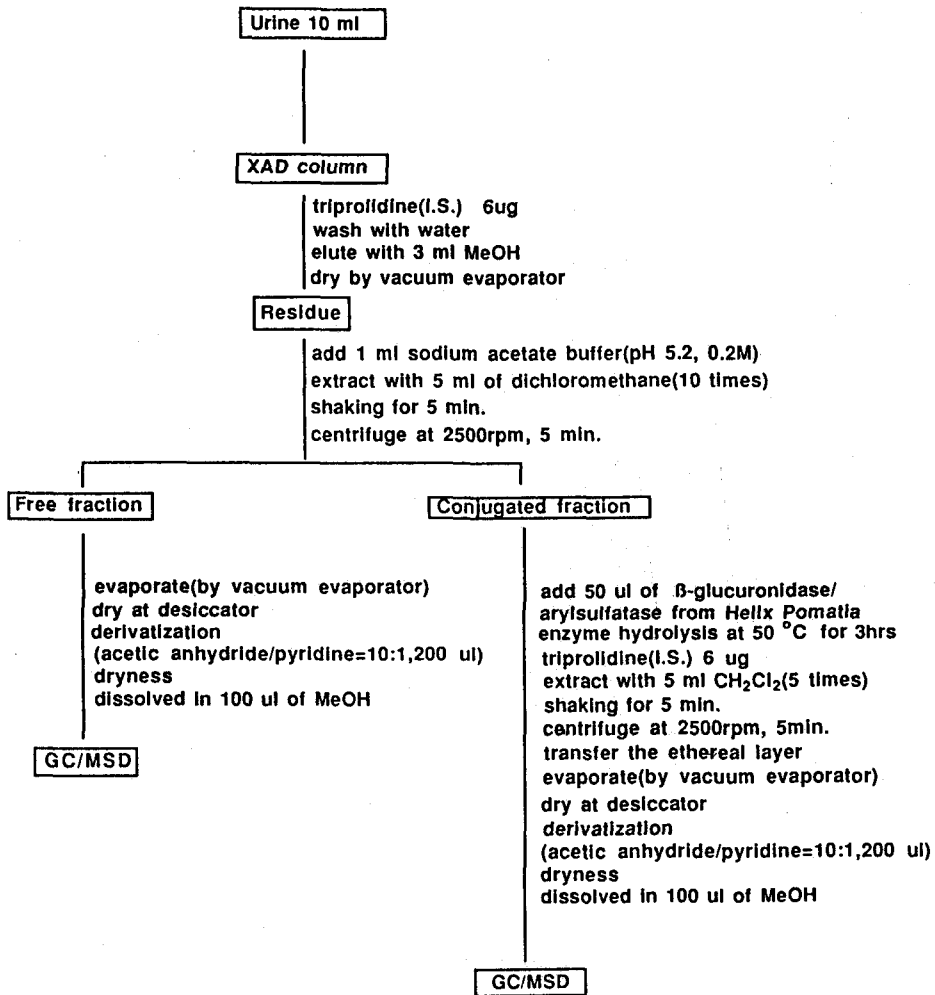
**시료채취**—Doxylamine succinate 50 mg을 건강한 남자(c.a. 70 kg)에게 경구투여 하였으며, 뇨시료는

복용전에 blank시료를 받고 약물투여 후 8, 11.5, 16.5, 22, 30, 35, 40시간대로 시료를 받았으며, 뇨시료들은 실험하기 전까지  $-20^\circ\text{C}$ 에서 보관하였다.

**Urine시료분석방법**—Disposable glass pasteur pipette(내경 0.5 cm)에 glass ball을 넣고, 충분히 세척된 XAD-2 resin(100~200 microns)을 pasteur pipette에 높이 3 cm 정도로 채운후 10 ml urine을 10 ml plastic syringe로 XAD-2 column에 넣어주면서 internal standard로서 triprolidine을 넣어준다. Urine을 다 넣었으면 동량의 증류수로 XAD-2 column을 씻어준다. Free와 conjugated 대사체들을 포함하는 흡착된 시료를 1 ml methanol로 3번 흘려서 stopper가 있는 원심분리 tube에 받는다. 그리고 methanol용액은 vacuum rotary evaporator로 건조시킨다. Residue에 acetate buffer(pH 5.2)와 5 ml dichloromethane을 넣는다. 그리고 5분동안 shaker에서 흔들어 준 다음 원심분리(2500 rpm, 5분)하고 freezer( $-30^\circ\text{C}$ )에 넣어 buffer 층을 얼린다음 윗층을 다른 원심분리 tube에 옮긴다. Ether층은 rotary evaporator를 써서 solvent를 날려 보낸다. 얼려있는 buffer 용액은 다시 녹여서 같은 방법으로 free대사체들이 완전히 제거될 때까지 여러번 추출하여 농축시켰다. 말려진 원심분리 tube는 vacuum desiccator( $\text{P}_2\text{O}_5/\text{KOH}$ )에서 30분간 넣어 완전히 수분을 제거시킨다. 완전히 free대사체(들)가 추출된 buffer용액에  $\beta$ -glucuronidase/arylsulfatase 50  $\mu\text{l}$ 를 넣는다.

효소가 넣어진 buffer용액은  $50^\circ\text{C}$ 에서 3시간 hydrolysis를 시킨다. Hydrolysis가 끝나면 buffer용액에 internal standard로서 triprolidine을 넣고 실온까지 식힌 후, 5 ml dichloromethane을 넣는다. 그 다음 추출방법은 free대사체를 추출하는 것과 같은 방법으로 추출하였고, 말려진 원심분리 tube는 vacuum desiccator에 넣어서 수분을 제거하였다. Free대사체를 추출한 원심분리 tube와 conjugated대사체를 추출한 원심분리 tube 모두는 acetic anhydride/pyridine(10 : 1, v : v)의 혼합 유도체 시약 200  $\mu\text{l}$ 을 넣고 상온에서 1시간 반응시킨 다음, 용액은 vacuum desiccator에서 말리고 methanol 100  $\mu\text{l}$ 로 농축시켜 GC/MSD에 주입하였다. Urine시료시의 전체적인 analytical procedure를 Scheme 1에 나타내었다.

**GC-MSD 작동조건**—Column은 SE30(길이 17 m, 내경 0.2 mm, film thickness 0.11  $\mu\text{m}$ ) capillary co-



Scheme 1—Sample extraction procedure.

lumn을 사용하였고, carrier gas로  $H_2$  gas(1.4 ml/min)를 사용하였다. Transfer line 온도는  $300^\circ C$ , injector 온도는  $280^\circ C$ 였고 split mode(ratio 10 : 1)로 injection 하였다. 분리관의 온도는  $100^\circ C$ 에서 3분간 머무름을 하고  $5^\circ C/min$ 으로  $130^\circ C$ 까지 올린 다음  $10^\circ C/min$ 으로  $260^\circ C$ 까지 올리고,  $30^\circ C/min$ 으로  $300^\circ C$ 까지 올렸으며  $300^\circ C$ 에서 3분간 머물렀다.

#### 실험결과 및 고찰

원래 약물인 doxylamine 그리고 N-desmethyldoxylamine과 N, N-didesmethyldoxylamine의 N-acetyl conjugated 대사체들은 유도체화 반응없이 free 대사

체로 검출이 되었으며, N-desmethyldoxylamine, N, N-didesmethyldoxylamine, doxylamine carboxylic acid, desaminohydroxydoxylamine, 그리고 새로운 대사체로 생각되는 N-methyl- $\alpha$ -hydroxy-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy] ethanamine은 유도체화 반응을 하였다.

Doxylamine 대사체를 검출하기 위해서는 먼저 특정이온들을 살펴보고 여기에서 doxylamine의 대사체들에 대한 질량스펙트럼과 GC 머무름시간을 표준물질과 비교하여 검출하였다.

Fig. 1은 blank urine의 전체이온 크로마토그램과 11.5시간 소변시료의 전체이온 크로마토그램이다. 전체이온 크로마토그램에서는 blank의 peak와 겹쳐서

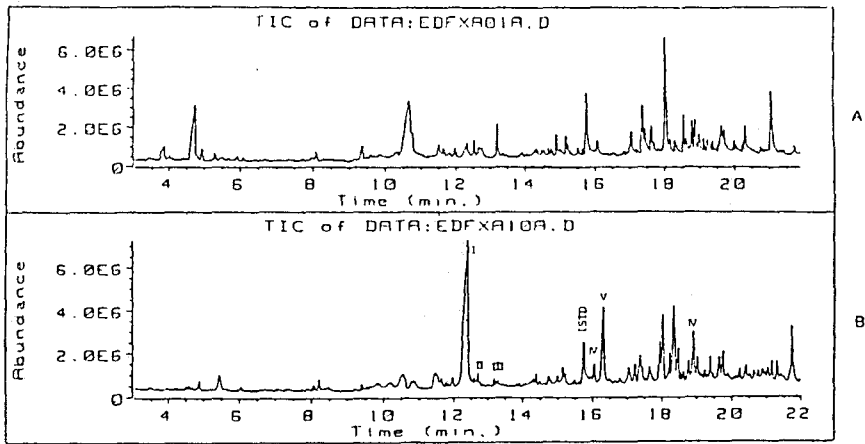


Fig. 1—Total ion chromatogram in free fraction.(A: blank urine, B: 11.5 hr urine)

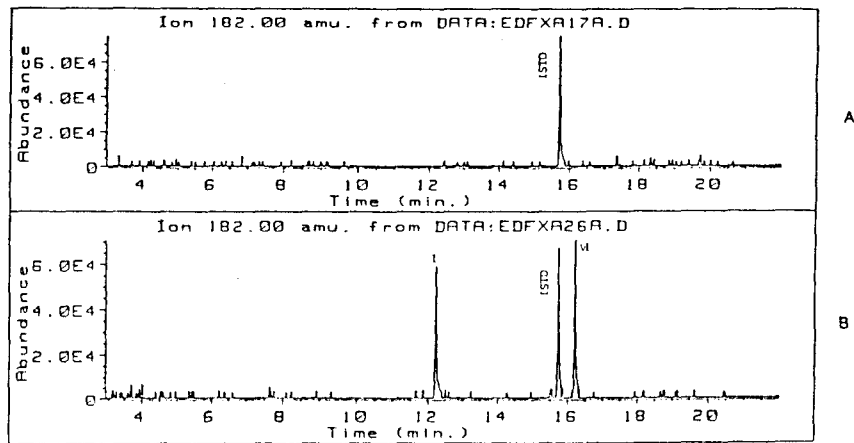


Fig. 2—Ion(m/e:182) chromatogram in conjugated fraction.(A: blank urine, B: 11.5 hr urine)

나오는 peak들이 있기 때문에 대사체 검출에 있어서 검색이 안되는 경우가 있다. 그러나 특성이온 크로마토그램을 사용하면 훨씬 쉽게 대사체들을 검출할 수가 있다.

Doxylamine의 경우 이온 58은 doxylamine, ring-hydroxylated desmethyldoxylamine과 ring-hydroxylated methoxydoxylamine, desmethyldoxylamine의 특성이온이기 때문에 이같은 대사체들을 검출하기 위해서 살펴보았으나, doxylamine과 desmethyldoxylamine만 검출할 수 있었다.<sup>22)</sup> 이온 86은 didesmethyl-doxylamine과 ring-hydroxylated didesmethyl-doxylamine의 특성이온 이므로 이온 86을 찾아보았으나 특별히 검출되는 peak가 없었기 때문에 didesmethyl-doxylamine과 ring-hydroxylated didesmethyl-doxylamine이

소량있던지 아니면 없을 수도 있다는 것을 알 수 있었다.<sup>22)</sup>

이온 100은 desmethyldoxylamine과 ring-hydroxylated desmethyldoxylamine의 특성이온이며, desmethyldoxylamine만을 검출할 수 있었다.<sup>22)</sup> 이온 167, 182, 196들은 doxylamine대사체들의 대부분 공통되는 이온들이며, 특히 이온 182에서는 모든 doxylamine 대사체들을 가장 잘 발견할 수 있었다.<sup>22)</sup> 이온 180은 산 가수분해에 의해서 나타나는 대사체인 1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethene과 ring hydroxylated 1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethene의 특성이온이므로 이 이온을 검출하여 보았으나 본 효소 가수분해에 의한 실험에서는 검출되지 않았다.

유도체화를 시키지 않은 시료에서 이온 182를 찾

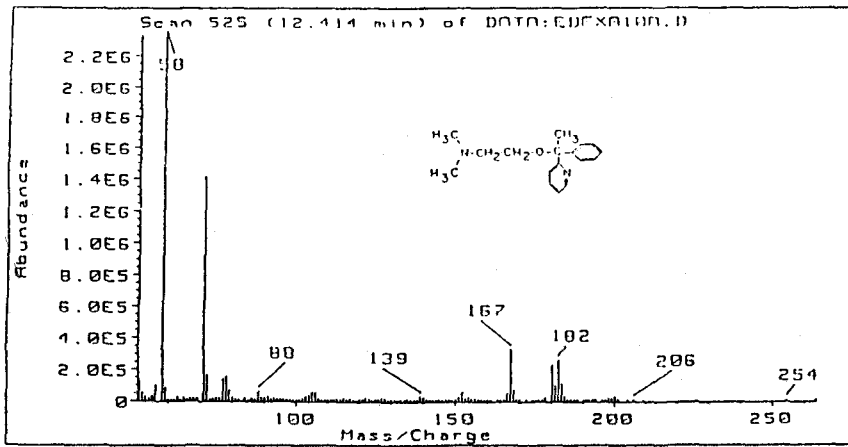


Fig. 3—Mass spectrum of doxylamine.(I)

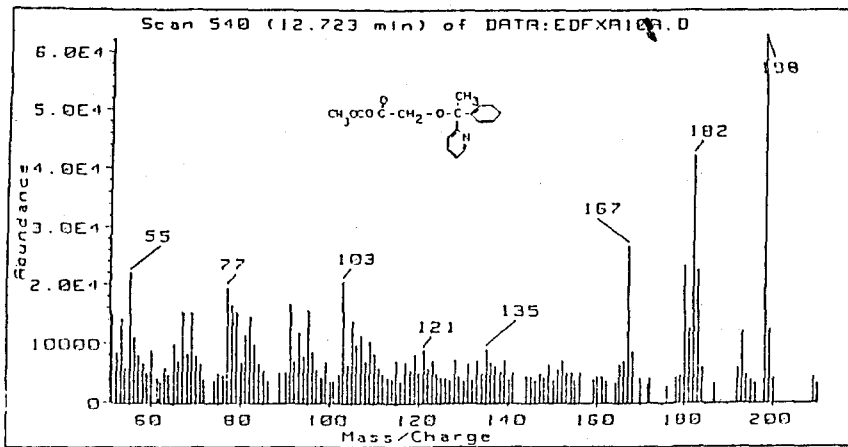


Fig. 4—Mass spectrum of doxylamine carboxylic acid.(II)

아보았을 때(Fig. 2), 여기에서는 doxylamine과 desmethyl-doxylamine, didesmethyl-doxylamine의 N-acetyl conjugated 대사체를 확인할 수 있었다. Conjugated 대사체를 효소 가수분해시킨후 유도체화 반응을 시킨 결과 doxylamine과 유도체화 반응을 한 desmethyl-doxylamine을 검출할 수 있었고, 사람에게서 doxylamine은 quaternary ammonium glucuronide를 형성한다는 것이 확인되었으며, desmethyl-doxylamine의 검출은 N-glucuronide형태인 것으로 추정하였다.

Doxylamine은 free대사체로 주로 검출되었으며, 분자량 270이었고, 특성 파편이온들은 58, 167, 182이었다. Doxylamine은 표준물질로서 확인을 하였다. 그리고 doxylamine의 free대사체를 완전히 제거시킨

후 효소 가수분해하였을 때 미량의 doxylamine을 검출하였다. 따라서 Doxylamine은 quaternary ammonium N-glucuronide 형태로 배설되는 것으로 추정하였으며,<sup>10-13)</sup> 그 질량 스펙트럼을 Fig. 3에 나타내었다.

Doxylamine carboxylic acid는 단지 free대사체로만 검출이 되었으며, 특성 파편이온들은 198, 182, 167이었다. 질량 spectrum에서 이 대사체의 분자량은 나타나지 않았지만 표준 물질로서 무름시간 및 질량스펙트럼을 비교하여 확인하였으며 이 대사체의 질량 스펙트럼은 Fig. 4에 나타내었다.

Desaminohydroxydoxylamine은 free대사체로만 검출이 되었으며, 역시 분자량은 나타나지 않았고, 특성 파편이온들은 198, 182, 87이었다. 이온 87은  $\text{CH}_2\text{CH}_2$

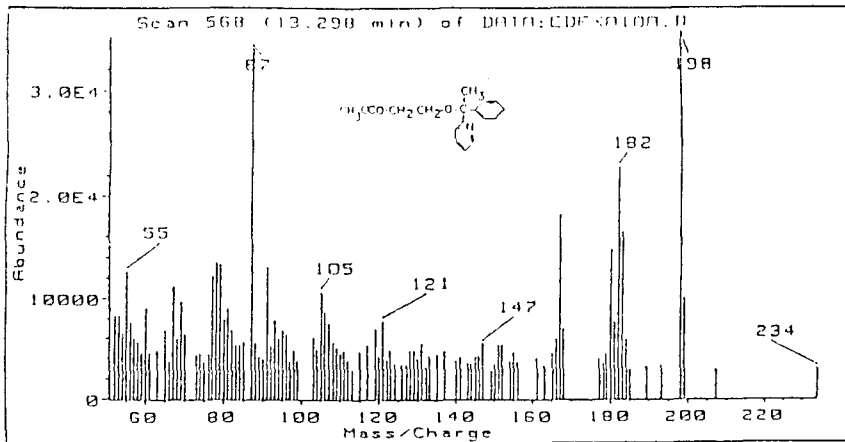


Fig. 5—Mass spectrum of desaminohydroxydoxylamine.(III)

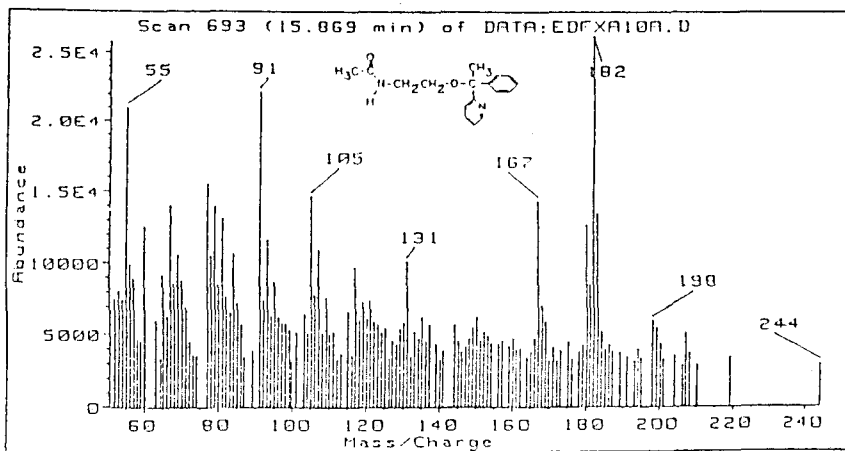


Fig. 6—Mass spectrum of didesmethyldoxylamine.(IV)

OCOCH<sub>3</sub>로서 다른 대사체들에서는 나타나지 않는 이 대사체의 특성이온이며, 이 대사체의 확인은 이미 보고<sup>22)</sup>된 질량 스펙트럼을 비교하여 확인하였다. 또한 이 대사체의 질량 스펙트럼은 Fig. 5에 나타내었다.

N, N-didesmethyldoxylamine은 free대사체로만 미량검출이 되었으며, 특성파편이온들은 198, 182, 167이고 분자량은 나타나지 않았다. 이 대사체는 표준물질과 비교해본 결과 머무름시간 및 특성이온들이 잘 일치하였다. 이 대사체의 질량스펙트럼은 Fig. 6에 나타내었다.

N-desmethyldoxylamine은 대사체로서 가장 많이 검출이 되는 대사물이며, free와 conjugated대사체로 검출이 되었으며, 특성파편 이온들은 182, 167, 100, 58이었다. 그리고 표준물질과 비교해 본 결과 잘 일

치하였고, 이 대사체는 doxylamine 대사경로의 중요한 대사체중의 하나로 생각이 되며, conjugated metabolite는 N-glucuronide형태로 배설이 되는 것으로 추정되는데, 이 대사체의 질량 스펙트럼은 Fig. 7에 나타내었다.

새로운 대사체로 검출이 된 N-methyl- $\alpha$ -hydroxy-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy]ethanamine은 free대사체로만 검출이 되었으며, 특성 질량파편이온들은 198, 182, 167, 158, 101, 58 등이었다. 그러나 분자량은 볼 수 없었다. 따라서 이 대사체의 구조를 질량스펙트럼으로 추정해 보면 이온 58, 101은 이 대사체가 N-desmethyl의 구조가 가지고 있는 것으로 추정하였으며, 이온 198, 182, 167으로부터 1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy 부분에는 아무런 변화가 없는 것으

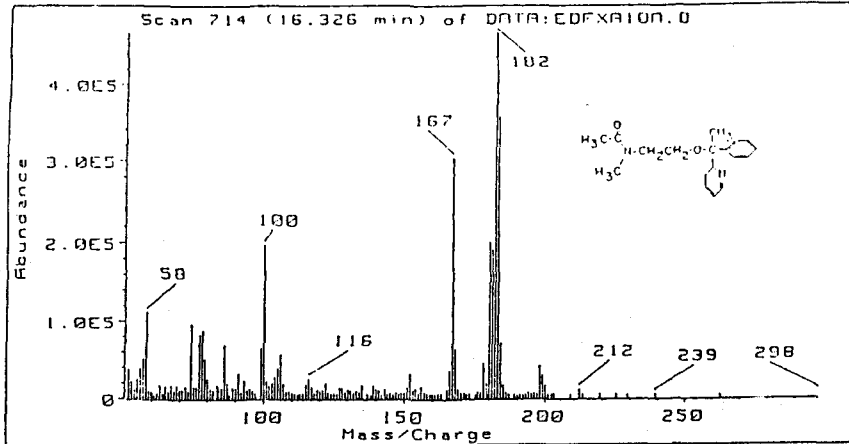


Fig. 7—Mass spectrum of desmethyldoxylamine.(V)

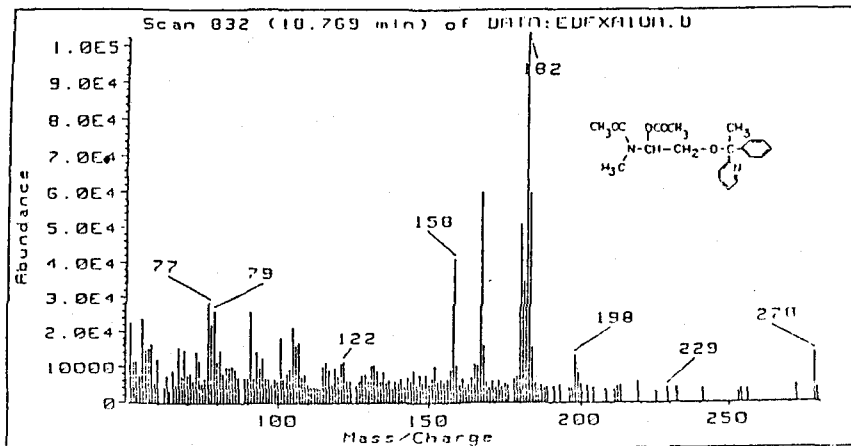
Fig. 8—Mass spectrum of N-methyl- $\alpha$ -hydroxy-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy] ethanamine.(VI)

Table I—The retention time and characteristic ions of doxylamine, its related metabolites in EI mass spectrometry.

Compound	Molecular weight	retention time	Ions(m/e)
I Doxylamine*, unchanged	270	12.409	58, 167, 182
II Doxylamine carboxylic acid	299**	12.721	198, 182, 167
III Desaminohydroxydoxylamine	285**	13.299	198, 87, 182
IV Desmethyldoxylamine*	298**	16.322	182, 167, 100, 58
V Didesmethyldoxylamine	284**	15.868	182, 167, 101
VI N-methyl- $\alpha$ -hydroxy-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy]ethanamine	356**	18.769	182, 167, 158, 101, 58
VII Acetylated desmethyldoxylamine	298	16.322	182, 167
VIII Acetylated didesmethyldoxylamine	284	15.868	182, 167

\*Detected ion both the free and conjugated fraction.

\*\*Acetylated molecular weight.

로 추정되었다. 이 대사체에서만 나타나는 이온 158은 N, N-dimethylethyleneamine 구조에서 N-methyl이

며 ethylene구조에 수산화기가 있어서 이 구조에 acetyly유도체가 되면 나타날 수 있는 이온으로 생각이

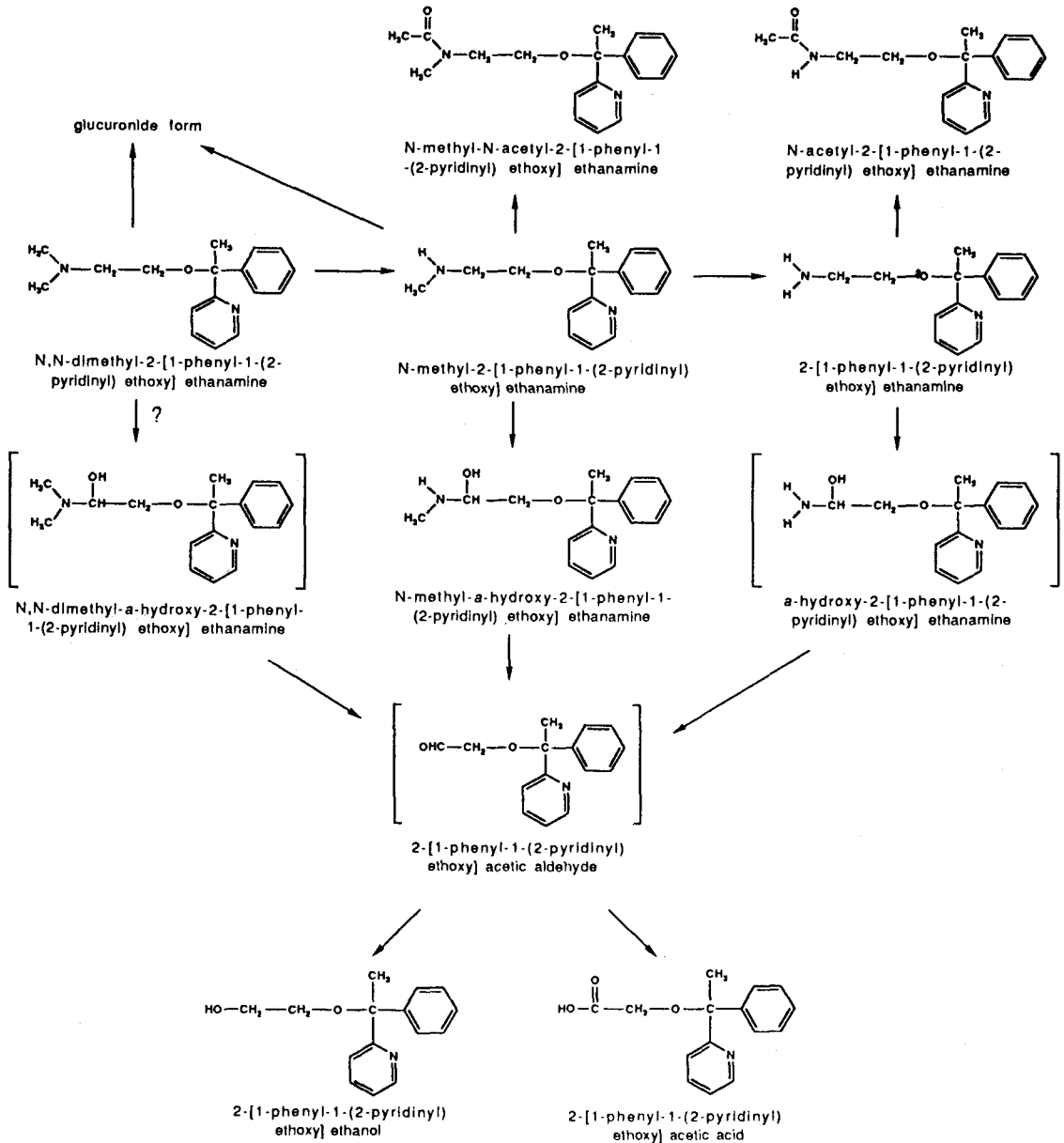


Fig. 9—Proposed metabolic pathway of Doxylamine.

되었다.

따라서 문제가 되는 것은 수산화기의 위치였으므로 수산화기의 위치가  $\alpha$  혹은  $\beta$  위치냐에 관점을 두어야 하는데 대사체들중에서 desaminohydroxydoxylamine과 doxylamine carboxylic acid로 대사되는 대사경로가 지금까지 밝혀지진 않았으나, 이 대사체가 N-desmethyldoxylamine에서  $\alpha$  위치에 수산화기를

가진 다음 탈아민 반응이 일어나면서 aldehyde 형태로 변형되는 것으로 추정하면 desaminohydroxydoxylamine과 doxylamine carboxylic acid의 대사경로가 타당성있는 것으로 여겨지며, 따라서 위의 두 대사체들의 형성으로 미루어 보아  $\alpha$  위치에 수산화기가 있는 것으로 추정하였다. 이 대사체의 질량 스펙트럼은 Fig. 8에 나타내었다.



앞의 대사체를 종합하여 Table I에 나타냈으며, doxylamine의 대사경로는 Fig. 9에 제시하였다. 검출된 탈아실화된 대사체들과 그들의 N-acetyl화된 대사체들인 N-desmethyldoxylamine, N,N-didesmethyldoxylamine, N-acetyl-N-methyl-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy]ethanamine, N-acetyl-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy]ethanamine들은 doxylamine succinate를 경구투여하여 사람의 뇨에서 이미 검출이 되었으며, 또한 doxylamine carboxylic acid 역시 합성된 reference 표준물질에 의하여 확인이 되었다.

1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethanol과 1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethene은 산가수분해후 doxylamine carboxylic acid로부터 생성되는 대사체로 보고가 되어 있다.<sup>20)</sup> 또한 doxylamine N-oxide, 2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy] methanol, 1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethane 들도 사람의 뇨에서 검출이 된다고 보고 되었으나<sup>16)</sup> 본 대사체 연구에서는 검출할 수 없었으며 이러한 차이는 실험적인 방법과 개체간의 차이에서 오는 것으로 생각되었다.

Doxylamine의 ring에 수산화된 대사체는 검출할 수 없었으며, 수산화기를 가진 대사체로서는 aliphatic 탄소에 수산화기를 가진 N-methyl- $\alpha$ -hydroxy-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy]ethanamine뿐이었다. 이러한 산화적탈아민반응은 imidazole acetaldehyde를 형성하기 위해서 diamine oxidase가 필요하고 그 후 다시 imidazole acetic acid로 산화되기 위해 aldehyde dehydrogenase가 요구되는 산화적 탈아민반응의 대사경로와 비슷하며,<sup>24)</sup> 또한 doxylamine과 구조적으로 유사한 propranolol이 monoamine oxidase에 의해 aldehyde중간체를 거쳐 diol carboxylic acid을 형성하는 산화적 탈아민반응을 한다는 보고<sup>24-27)</sup>로 미루어 보아 N, N-dimethyl- $\alpha$ -hydroxy-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy]ethanamine,  $\alpha$ -hydroxy-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy]ethanamine은 2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy]ethanol의 형성과 doxylamine carboxylic acid의 형성에 중요한 대사체로 생각되었다.

## 결 론

1. Doxylamine의 새로운 대사체 N-methyl- $\alpha$ -hydroxy-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy]ethanamine

은 desaminohydroxydoxylamine과 doxylamine carboxylic acid 형성의 중요한 대사체로 생각되며, 검출된 대사체를 토대로 doxylamine의 전반적인 대사 경로를 제시하였다.

2. Doxylamine과 N-desmethyldoxylamine은 conjugated metabolite로도 검출이 되었으며, doxylamine은 quaternary ammonium N-glucuronide 형태로 배설된 것으로 생각되고 N-desmethyldoxylamine은 N-glucuronide 형태로 배설되는 것으로 추정하였다.

3. 인체에서 N-desmethyldoxylamine과 N, N-didesmethyldoxylamine이 acetyl conjugated 대사체로도 배설이 되는 것을 알았다.

## 문 헌

- 1) Douglas, W.W.: Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin and their antagonists). In *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (A.G. Gilman, L.S. Goodman, and A. Gilman, eds.), Macmillan Publishing Co., New York, pp. 622-629 (1980).
- 2) Haley, T.J.: Physical and biological properties of pyrilamine. *J. Pharm. Sci.*, **72**, 3 (1983).
- 3) Linjin, W., Reuber, M.D. and Blackwell, B.N.: Liver tumors induced in rats by oral administration of the antihistamine methapyrilene hydrochloride. *Science* **209**(15), 817 (1980).
- 4) Probst, G.S. and Neal, S.B.: The induction of unscheduled DNA synthesis by antihistamines in primary hepatocyte cultures. *Cancer Lett.*, **10**, 67 (1980).
- 5) McQueen, C.A. and William, G.M.: Characterization of DNA repair elicited by carcinogens and drugs in the hepatocyte primary culture/DNA repair test. *J. Toxicol. Environ. Health* **8**, 463 (1981).
- 6) Budroe, J.D., Shaddock, J.G. and Casciano, D.A.: A study of the potential genotoxicity of methapyrilene and related antihistamines using the hepatocyte/DNA repair assay. *Mutat. Res.*, **135**, 131 (1984).
- 7) Andrews, A.W., Lijinsky, W. and Snyder, S.W.: Mutagenicity of amine drugs and their products of nitrosation. *Mutat. Res.*, **135**, 105 (1984).
- 8) Oberly, T.J., Brewsby, B.J. and Probst, G.S.: An

- evaluation of the L517B TK+/ mouse lymphoma forward mutations assay using 42 chemicals. *Mutat. Res.*, **125**, 291 (1984).
- 9) Casciano, D.A. and Schol, H.M.: The failure of pyrilamine and related anti-histamines to induce mutations in the Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase mutational assay. *Environ. Mutagen.*, in press.
- 10) Porter, C.C., Arlson, B.H., Gruber, V.F., Titus, D.C. and Vanden Heuvel, W.J.A.: Human metabolism of cyproheptadine. *Drug Metabolism Dispos.*, **3**, 189 (1975).
- 11) Chaudhuri, N.K., Servanco, O.A., Manniello, M.J., Luders, R.C., Chao, D.K. and Bartlett, M.F.: Metabolism of tripeleminamine in man. *Drug Metab. Dispos.*, **4**, 372 (1976).
- 12) Hucker, H.B., Stauffer, S.C., Balletto, A.J., White, S.D., Zacchei, A.G. and Arison, B.H.: Physiological disposition and metabolism of cyclobenzaprine in the rat, dog, rhesus monkey, and man. *Drug Metab. Dispos.*, **6**, 659 (1978).
- 13) Bridges, J.W. and Chasseaud, L.F.: *Progress in Drug Metabolism*, John Wiley Sons. Vol. 6. pp. 162-164 (1981).
- 14) Swarbrick, J.: Oxidation of Aromatic carbon Atoms, In *Drug Metabolism: Chemical and Biochemical Aspects* (T. Bernard, J. Peter), Marcel Dekker Inc., New York and Basel, pp. 35-55 (1976).
- 15) Homts, L.B.: Teratogen update: Bendectin. *Tetatology* **27**(2) 277 (1983).
- 16) Gielsdorf, W. and Schubert, K.: Metabolism of doxylamine: Isolation, Identification and synthesis of some metabolites. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, **19**(7), 485 (1981).
- 17) Holder, C.L., Korfmacher, W.A., Slikker, W. Jr., Thompson, H.C. Jr. and Gosnell A.B.: Mass spectral characterization of doxylamine and its rhesus monkey urinary metabolites. *Biomed. Mass Spectrom.*, **20**(7), 435 (1985).
- 18) Korfmacher, W.A., Holder, C.L., Freeman, J.P., Mitchum, P.K. and Gosnell, A.B.: Chemical ionization mass spectrometry of doxylamine and related compounds. *Org. Mass. Spectrom.*, **20**(7), 435 (1985).
- 19) Ganes, D.A., Hindmarsh, K.W. and Midha, K.K.: Doxylamine metabolism in rat and monkey. *Xenobiotics*, **16**(9), 781 (1986).
- 20) Holder, C.L., Korfmacher, W.A., Rushing, L.G., Thompson, H.C. Jr., Slikker, W. Jr. and Gosnell, A.B.: Formation of artifactual metabolites of doxylamine following acid hydrolysis. *J. Chromatogr.*, **419**, 113 (1987).
- 21) Rushing, L.G., Gosnell, A.B., Holder, C.L., Korfmacher, W.A. and Slikker, W. Jr.: Separation and detection of doxylamine and its rhesus monkey urinary metabolites by high resolution gas chromatography utilizing nitrogen/phosphorous detection. *J. High Resolut. Chromatogr. chromatogr. Commun.*, **9**, 343 (1986).
- 22) Ganes, D.A. and Midha, K.K.: Identification in *in vivo* acetylation pathway for N-dealylated metabolites of doxylamine in humans. *Xenobiotica*, **7**(8), 993 (1987).
- 23) Hans, M. and Karl, P.: Screening procedure for the detection of alkanolamine antihistamines and their metabolites in urine using computerized gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr.*, **428**, 43 (1988).
- 24) Maslinsk, C.: Histamine and its metabolism in mammals Part II: *Catabolism of Histamine and Histamine Liberator*. In *Agents and Actions*, Vol. 5. Birkhauser Verlag, Basel, pp. 183-91 (1975).
- 25) Testa, B. and Jenner, P.: In *Drug metabolism: Chemical and Biochemical Aspects*. Marcel Dekker Inc., New York and Basel, pp. 103-111 (1976).
- 26) Paril, C.J. and McMahon, R.E.: Mechanism of microsomal deamination. Heavy isotope studies. *Drug Metab. Dispos.*, **1**, 337 (1973).
- 27) Parli, C.J., Lee, N.W. and McMahon, R.E.: The relation between the metabolism of 2,4-dichloro-6-phenylphenoxyethylamine(DPEA) and related compounds and their activities as microsomal monooxygenase inhibitors. *Drug Metab. Dispos.*, **1**, 628 (1973).
- 28) Walle, T., Ishizaki, T. and Gaffney, T.E.: Isoprenaline: A biologically active deamination product of propranolol in dogs. Identification of deuterated

and unlabelled isopropylamine by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **183**, 503 (1972).

29) Jung, B.H., Eom, K.D., Yoo, Y.S., Chung, B.C. and Park, J.S.: Metabolism of triprlidine in rats. *Yakhak Hoeji*, **36**, 26 (1992).