

흰쥐에서 펜플루라민이성질체의 뇨중 배설

정희선[#] · 박미정 · 진원택 · 양원경 · 최화경 · 유영찬

국립과학수사연구소

(Received August 20, 1998)

Urinary Excretion of Racemic Fenfluramine in Rat

Hee Sun Chung[#], Mee Jung Park, Won Tack Jin, Won Kyung Yang,
Hwa Kyung Choi and Young Chan Yoo

National Institute of Scientific Investigation, 331-1 Shinwol 7-dong,
Yangchon-ku, Seoul, Korea 158-097

Abstract—Fenfluramine, an anorectic agent, is widely abused as a diet pill in Korea because it is freely marketed in China without any regulation. The optical isomers of fenfluramine have different pharmacological actions: *d*-form is used as an anorectic agent, while *l*-form as a neuroleptic agent. To investigate the metabolism when racemic fenfluramine was administered orally, the urinary excretion of fenfluramine was studied in rats. The enantiomeric separation of fenfluramine was performed on achiral column by gas chromatography using (S)-N-(trifluoroacetyl)-*l*-prolyl chloride (TFP) as a derivatizing agent. After administration of 15 mg/kg of racemic fenfluramine to rats, *d*-, *l*-fenfluramine and its metabolites *d*- and *l*-norfenfluramine in urine were determined by chromatographic separation of TFP derivatives on DB-1 at retention time of 11.2, 11.8, 8.4 and 8.6 min respectively. Urinary recoveries of *d* and *l*-fenfluramine in rat were 0.42~5.90% and 0.18~1.20% respectively in urine specimens collected during first 24hr. The comparison in the levels of isomers showed that *d*-fenfluramine were higher than *l*-form, while *d*-norfenfluramine were lower than *l*-form. The ratios between parent compound and metabolite revealed that *d*-norfenfluramine to *d*-fenfluramine ranged from 1.0 to 4.4, while the ratio of *l*-norfenfluramine to *l*-fenfluramine was 8.2~21.1 indicating that *l*-fenfluramine is metabolized faster than the *d*-isomer.

Keywords □ Fenfluramine, anorectic agent, urinary excretion, norfenfluramine, enantiomeric separation.

우리 나라 약물남용에 대한 특징중의 하나는 법적으로 규제되지 않는 테스트로메토르판, 카리소프로돌, 날부핀 등이 주로 청소년층에서 많이 남용되고 있다는 것이다.¹⁾ 또한 이와 더불어 법적으로 규제되는 약물이지만 외국에서 밀반입 되어 건강보조식품인 것같이 선전하며 수입상품처럼 판매되어 남용되는 약물이 있는데 여기에 속하는 대표적인 약물이 fenfluramine이다. Fenfluramine은 우리 나라에서는 항정신성의약품으로 지정되어 있어 이의 사용이 규제되는데 중국 등에서는

규제 없이 판매되기 때문에 여행자들이 이 약을 단순히 비만치료제로 알고 구입하거나 중국교포가 입국시 휴대하는 등의 방법에 따라 국내에 유입되어 무분별하게 사용되고 있다. Fenfluramine의 부작용으로는 어지러움, 설사, 구갈, 복통 등이 일어날 수 있다고 하며, 만성적으로 복용할 경우 정신분열증과 같은 정신증상의 악화를 유발할 수 있다고 되어 있다.²⁾ 실제 이 약을 10개월간 과량 복용한 주부가 환각 및 망상 등 정신이상 증세를 일으켜 어린아이를 흉기로 찔러 숨지게 한 사건이 발생하는 등 이 약물에 대한 피해가 보고되고 있다. Fenfluramine은 암페타민류와는 달리 상동행동이나 흥분작용을 동반하지 않고 비만치료에 효과가 있다

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-600-2320 (팩스) 02-600-2333

고 알려져 있으나, 오랫동안 이 약물을 투여하다 갑자기 약물복용을 중단하면 일시적으로 정신적 억울증이 나타나며³⁾ 주요 금단현상으로 안락감, 인격파괴, 지각변화, 불안, EEG의 변화 등이 알려져 있다.⁴⁾ 남용가능성에 대한 보고에 따르면 fenfluramine은 동물실험이나 초기임상실험에서는 남용될 가능성이 낮은 것으로 보고되었으나 다른 약물을 남용한 경험이 있는 사람은 이 약물을 쉽게 남용할 수 있다고 하였다.⁴⁾

Fenfluramine은 racemic형태로 비만증 치료에 쓰이는데 비만에 효과가 있는 것은 d체이고 l체는 신경이완에 효과가 있음이 알려져 있으며, 대사체인 norfenfluramine 역시 d체가 비만에 효과가 있는 등,^{5,6)} fenfluramine의 이성질체는 그 생화학적, 약물학적 작용이 아주 상이함이 보고되어 있다. dl-Fenfluramine의 이성질체에 관한 연구로는 Caccia,^{5,7-8)} 등이 흰쥐에 dl-fenfluramine을 투여하고 뇌 및 혈액에서 농도를 측정한 보고가 있을 뿐 약물검사에 주로 쓰이는 뇨에서 이들 이성질체의 대사 동태 등에 대한 연구는 많지 않은 형편이다.

본 실험에서는 fenfluramine 이성질체의 흰쥐 뇨중 대사 및 배설 과정을 규명하고자 먼저 dl-fenfluramine의 이성질체를 분리할 수 있는 시험법을 확립한 후 이 시험법에 따라 뇨시료에서 fenfluramine의 d-와 l체의 함량을 측정하였다. dl-Fenfluramine의 분리법으로는 HPLC,⁹⁾ GC/MS법¹⁰⁾ 등이 알려져 있는데 본 실험에서는 유 등의 보고¹¹⁾에서와 같이 (S)-(-)-N-(trifluoroacetyl)-l-propylchloride 유도체를 만들어 achiral column이 연결된 GC로 fenfluramine 및 그 대사체의 이성질체를 분리 측정하였다. 또한 흰쥐에 dl-fenfluramine을 15 mg/kg 경구투여하고 매 24시간 간격으로 72시간 동안 뇨를 채취하여 뇨중에 대사되는 fenfluramine 이성질체와 그 대사체의 이성질체를 측정하고 대사체와 parent 약물비 등을 비교하여 대사에 따른 거울상 이성질체의 배설변화를 살펴보았다.

실험방법

시약 - dl-Fenfluramine-HCl 및 dl-methoxyphenamine-HCl은 Sigma사 제품을 사용하였으며, 유도체화 시약인 (S)-(-)-N-(trifluoroacetyl)-l-propylchloride(l-TFP-Cl)는 Aldrich사 제품을 구입하여 사용하였고, 기타 시약은 특급 시약을 사용하였다.

실험동물 - Sprague-Dawley계 흰쥐(수컷)를 식품의약품안전청에서 생후 6주의 것을 분양 받아 1주일 이상 실험실에서 적응시킨 후 약물 투여 전 24시간 동안 절식시키고 물만 섭취시킨 다음 시험에 사용하였다.

약물투여 및 채뇨 - dl-Fenfluramine-HCl를 생리식염수에 용해시키고 이 용액을 흰쥐 체중 1 kg당 15 mg에 해당하는 양을 1회 경구투여하고 매 24시간 간격으로 3일간 뇨를 채취하여 분석시료로 하였다.

뇨에서 약물 추출 - 약물투여 1~24시간 내에 채취한 뇨는 1 ml, 24~72시간 사이에 채취된 뇨는 2 ml를 취하여 여기에 내부표준물질로 선정한 methoxyphenamine(100 µg/ml in MeOH) 50 µl를 넣고 6 M-NaOH 1~2적을 가하여 알칼리성으로 한후 ethyl acetate 5 ml로 3회 추출하였다. 유기용매층은 모아 0.125 M-H₂SO₄ 2 ml로 역추출을 실시하였다. 유기용매층을 버리고 수층을 취하여 6 M-NaOH 2~3적으로 알칼리성으로 한후 ethyl acetate 5 ml로 추출하였다. 유기용매층을 취해 여기에 0.1% HCl이 함유된 MeOH 1~2적을 가하고 45°C이하에서 질소농축하였다.

유도체화 과정 - 유도체화 과정은 methamphetamine 이성체 분리에서 쓰인 방법¹¹⁾을 이용하였다. 뇨에서 추출한 잔사에 50 µl의 chloroform과 50 µl의 l-TFP-Cl을 가한 후 85~90°C에서 10분간 반응시켰다. 반응액을 질소가스로 증발건고시키고 2% NaHCO₃액 0.5 ml를 넣고 미반응의 l-TFP-Cl을 제거한 후 ethylacetate 1 ml로 추출하였다. 상층을 취하여 질소농축하고 이 잔사에 ethanol 50 µl를 넣어 용해한 후, 이를 GC 및 GC-MS 분석용 시료로 하였다.

기기 및 분석조건 - 가스크로마토그래피는 FID가 장착된 Varian Star 3400을 사용하였으며, 칼럼은 DB-1(30 m×0.53 mm I.D.)을 이용하였고 오븐 온도는 160°C에서 1분간 머무르고 195°C까지 10°C/min로 다시 3°C/min로 260°C까지 올렸다. 시료용액중 1.5 µl를 GC에 주입하였으며, splitless mode로 30초간 purge시켰다. GC-MS는 HP 5972 MSD를 사용하였고 칼럼은 HP-5 MS(30 m×0.32 mm I.D.)를 사용하였으며, EI mode로 70 eV에서 이온화시켰다. 오븐 온도는 160°C에서 4분간 머무르고 190°C까지 10°C/min로 올린 후 다시 3°C/min로 260°C까지 올렸다.

검량선의 작성 - Sigma사 제품 dl-fenfluramine을 MeOH에 녹여 1 mg/ml로 하여 표준원액으로 하였다. 이것을 다시 MeOH로 희석하였으며, d-와 l체를 등량으

로 하여 표준용액을 조제하였다. 검량선작성은 표준용액을 각각 1, 5, 10 및 20 µg이 되도록 취하고 여기에 내부 표준물질인 *dl*-methoxyphenamine 10 µg이 든 ethanol용액을 넣고 농축한 다음 전술한 방법으로 유도체화한 후 GC에 주입하여 검출되는 표준물질의 피크를 내부 표준물질에 대한 면적비로서 작성하였다.

결과 및 고찰

Fenfluramine의 거울상 이성질체를 분리하기 위해 본 실험에서는 메스암페타민류의 이성질체 분리에 가장 많이 쓰인 TFP-Cl 유도체를 이용하여¹¹⁻¹⁴⁾ fenfluramine의 거울상 이성질체를 분리, 확인하는 시험법의 확립을 시도하였다. 유도체화 방법은 메스암페타민류 실험에서 사용한 것과 같이 시판중인 *l*-TFP-Cl을 이용하였는데 이 TFP-Cl은 3%의 *d*-TFP-Cl이 함유된 *l*-TFP-Cl이기 때문에 본 실험에서도 유¹¹⁾가 언급한 것과 같이 유도체 시약 중에 혼재된 이성질체에 의한 peak

가 일정하게 검출되었으나 fenfluramine의 *d*-와 *l*체의 분리에는 영향을 미치지 않았다.

dl-Fenfluramine을 TFP-Cl에 의해 유도체화한 구조는 Fig. 1과 같으며, 유도체화 후 achiral column인 DB-1로 분석한 결과는 *l*-fenfluramine유도체가 11.2분에 검출되고, *d*-fenfluramine유도체가 11.6분에 검출되어 Fig. 2와 같이 양호하게 분리됨을 볼 수 있었다.

15 mg/kg 용량의 *dl*-fenfluramine을 흰쥐에 투여하고 24시간 동안 채취한 뇨에서 추출한 fenfluramine과 그 대사체인 norfenfluramine의 GC-MS에 의한 TIC(total ion chromatogram)은 Fig. 3과 같다. *d*- 및 *l*-Fenfluramine과 같이 대사체인 norfenfluramine유도체도 *l*체가 8.4분에, *d*체가 8.7분에 양호하게 분리되어 검출되었다. GC/MS에 의한 fenfluramine의 확인을 살펴보면 fenfluramine이 TFP-Cl과 반응하여 생성되는 fenfluramine-TFP 구조는 아민기가 유도체화 되기 때문에 그 *m/z*는 434가 되는데 본 조건에서는 분자량은 검출되지 않고 불소가 하나 떨어진 405 *m/z*이온이 검출되었다. 따라서 *l*- 및 *d*체의 fenfluramine-TFP는 공히 166, 72, 265, 159, 187등의 단락 이온들과 분자량에서 불소가 한 개 빠진 405 *m/z*이온에 의해 fenfluramine임을 확인하였다. 그러나 이성질체사이에서 각 대응 이온들간의 강도 차는 없어 *l*체와 *d*체는 동일한 질량분석스펙트럼을 보였다(Fig. 4). Norfenfluramine-TFP의 경우에도 *l*체와 *d*체에서 166, 237, 194, 139 등의 단락이온과 분자량에서 불소이온이 빠진 377 *m/z*이온에 의해 이들을 확인할 수 있었다. 대사체에서도 역시 이성질체간에서

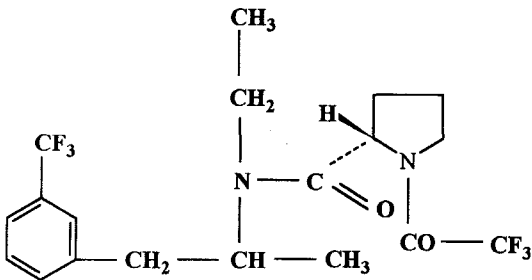


Fig. 1 — Structure of *l*-TFP-*d*-fenfluramine derivative.

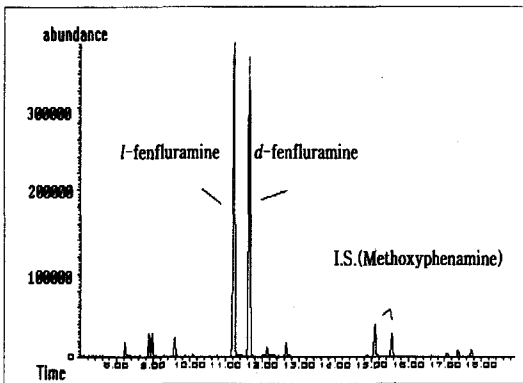


Fig. 2 — Total Ion Chromatogram of TFP-fenfluramine derivatives. (GC-MSD: HP 5972, column: HP-5 MS (30 m×0.32 mm I.D.), EI mode, Ionization voltage: 70 eV)

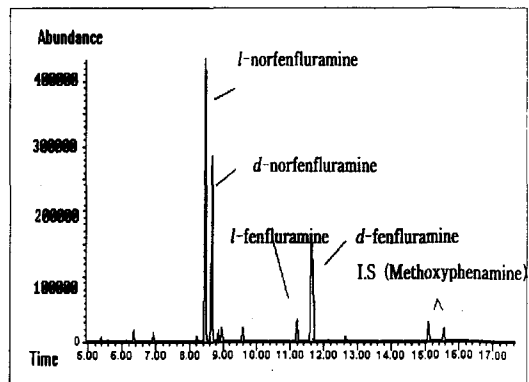


Fig. 3 — Total ion chromatogram of fenfluramine extracted from rat urine collected during first 24 h(GC-MS condition은 Fig. 2와 동일).

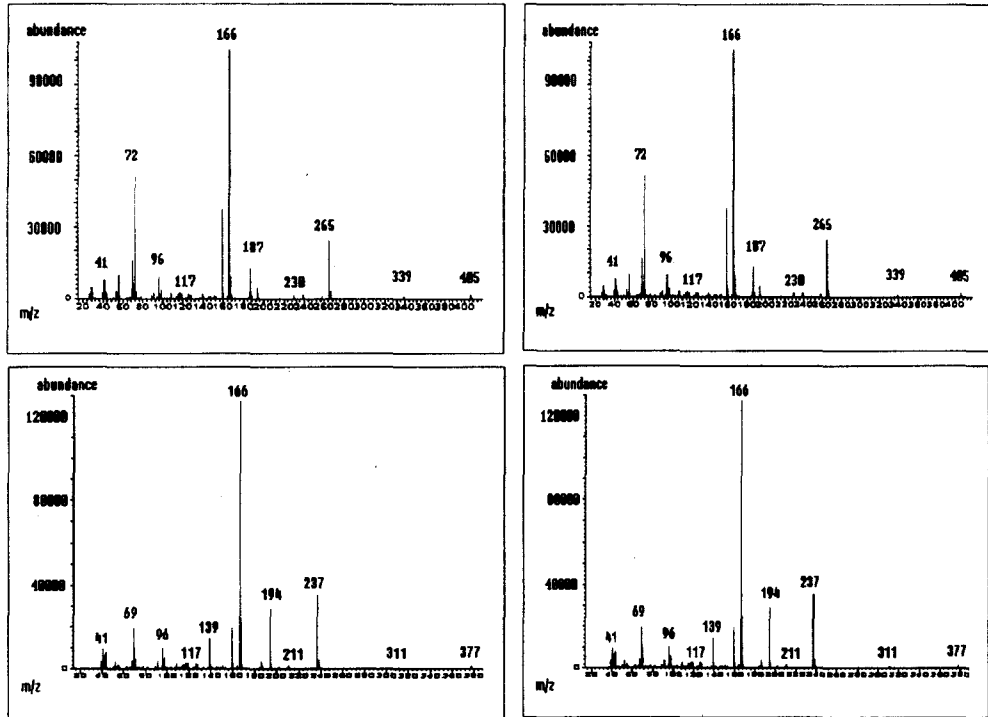


Fig. 4 — Mass spectra of *l*-TFP-*l* (top left) and *l*-TFP-*d*-fenfluramine (top right) and *l*-TFP-*l* (bottom left) and *l*-TFP-*d*-norfenfluramine (bottom right) derivatives.

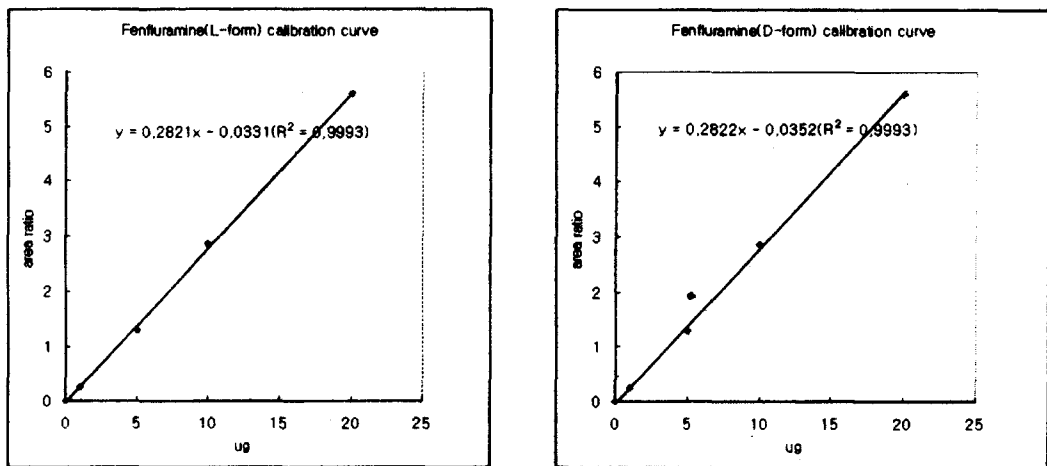


Fig. 5 — Calibration curves of fenfluramine (left: *l*-form, right: *d*-form).

각 대응 이온들간의 강도 차는 볼 수 없었다(Fig. 4). 검량선작성은 1, 5, 10, 20 µg/ml농도의 *d*- 및 *l*-fenfluramine의 표준액을 위하여 TFP-Cl로 유도체화 한 후 검량선을 작성하였다. Fig. 5 에서와 같이 *l*- 및 *d*체 모두에서 r값이 0.9993으로 양호한 직선성을 보였다.

사람들이 과량의 fenfluramine을 복용하는 사례에 비

추어 본 실험에서는 d-fenfluramine을 경구투여시 약물학적 효과가 있다고 보고된⁸⁾ 용량인 0.3~1.25 mg/kg의 10배이상에 해당하는 과량인 15 mg/kg의 fenfluramine을 흰쥐에 경구투여하고 채취한 뇨에서 *l*-fenfluramine과 *d*-fenfluramine의 대사변화를 측정하였다. 약물투여 24시간이내에 채취한 뇨에서 *l*체의 농도

Table I—Urinary excretion of *d*- and *l*-fenfluramine and its metabolite in rat for 2 days after 15 mg/kg dose of *dl*-fenfluramine

Time	Sample	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)		Elimination (%) of dose		<i>l</i> -F/ <i>d</i> -F
		<i>l</i> -F	<i>d</i> -F	<i>dl</i> -F	<i>d</i> -F	
0-24h	1	0.459	1.058	0.18	0.42	0.4
	2	2.639	13.018	1.20	5.90	0.2
	3	0.637	2.989	0.22	1.04	0.2
	4	3.346	15.987	0.36	3.84	0.2
	5	0.579	1.797	0.23	0.72	0.3
24-48h	1	0.705	2.054	0.38	1.10	0.3
	2	0.117	0.972	0.07	0.62	0.1
	3	1.168	3.951	0.65	2.21	0.3
	4	0.393	2.993	0.06	0.48	0.1
	5	0.692	2.779	0.42	1.70	0.2

l-F: *l*-fenfluramine, *d*-F: *d*-fenfluramine value is the average of three determinations.

는 0.46~3.35 $\mu\text{g/ml}$ 로 *d*체의 1.06~15.99 $\mu\text{g/ml}$ 에 비해 0.2~0.4배로 적었으며, 24~48시간 동안에 채취한 뇨에서 *l*체의 양은 0.39~1.17 $\mu\text{g/ml}$ 로 *d*체의 0.97~3.95 $\mu\text{g/ml}$ 의 0.1~0.3배에 해당하였으며, 48~72시간 내에 채취한 뇨에서는 *l*, *d*체의 fenfluramine이 모두 뇨에서 검출되지 않았다. 따라서 뇨중 fenfluramine의 배설량은 *d*체가 *l*체에 비해 많고 시간 경과에 따른 차이 없이 전과정에서 약 2.5~10배가 배설됨을 알 수 있었다. 뇨중 배설량은 Table I에서 보는바와 같이 24시간 이내에 *d*체의 경우 투여량의 0.18~1.20%가 배설된 반면, *l*체는 0.42~5.90%로 극히 적었다. 사람에게 *d*-fenfluramine을 투여하고 *d*-fenfluramine을 뇨에서 측정한 Richards¹³⁾는 *d*-fenfluramine의 뇨중 배설량은 투여량의 약 8%로 작다고 보고하며, 이는 parent약물이 상당량 대사되었기 때문이라고 하였다. 그러나 이성질체 상호간의 대사 및 배설에 대하여는 *d*체의 fenfluramine을 투여하고 *l*체가 *d*체의 대사에 미치는 영향 등에 대하여 발표한 Caccia 등⁵⁾에 의하면 *l*체는 *d*체의 흡수, 분포, 대사에 커다란 영향을 미치지 않는다고 보고하고 있다. 그러나 대사체인 norfenfluramine 배설량은 parent drug의 배설과는 아주 상반되었다. 뇨중 norfenfluramine과 fenfluramine의 배설량을 비교하기 위해 내부표준물질에 대한 fenfluramine과 norfenfluramine의 면적비율로 배설량을 비교하여 보았다(Table II). *l*체의 경우 parent약물에 대한 대사체의 비가 24시간 이내에 채취한 뇨에서 8.2~21.1으로 아주 높았으나 *d*체의 경우는 1.0~4.4로 그 비가 현저히 낮았다. 또한 이 변화는 24~48시간 이내에 채취한 뇨에서도 보여져 *l*체의 경우 그 비가 8.4~34.5이었고, *d*체의 경우 1.5~5.2로 비슷

Table II—Ratios between area of norfenfluramine and fenfluramine in rat urine specimens after 15 mg/kg *dl*-fenfluramine administration

Time	Sample	<i>l</i> -noF/ <i>l</i> -F	<i>d</i> -noF/ <i>d</i> -F	<i>l</i> -noF/ <i>d</i> -noF
0-24 h	1	12.260	3.447	1.3
	2	8.208	1.053	1.5
	3	21.080	2.973	1.3
	4	9.578	1.383	1.4
	5	18.500	4.398	1.2
24-48 h	1	8.744	2.063	1.3
	2	12.848	2.823	1.2
	3	8.386	1.583	1.5
	4	34.541	5.154	1.1
	5	16.351	2.775	1.3
48-72 h	1	-	-	1.4
	2	-	-	1.2
	3	-	-	1.1
	4	-	-	1.4
	5	-	-	-

l-noF: *l*-norfenfluramine, *l*-F: *l*-fenfluramine, *d*-noF: *d*-norfenfluramine, *d*-F: *d*-fenfluramine, -: no parent drug or metabolite detected.

하였다. 대사체 대 parent약물 비는 약물 투여용량에 따라 차이가 큰 것으로 보고되어있는데 Caccia⁸⁾에 의하면 *dl*-fenfluramine을 5 mg/kg, 13 mg/kg, 40 mg/kg 흰 쥐에 투여하고 뇌 중 fenfluramine 과 norfenfluramine의 양을 측정할 때 대사체 대 parent약물 비는 투여용량을 증가할수록 감소한다고 보고하였다. 또한 본 실험에서의 투여용량과 비슷한 13 mg/kg을 투여할 때 뇌에서 측정된 대사체 대 parent약물 비는 *d*-fenfluramine에 대한 *d*-norfenfluramine의 비가 약물투여 2시간 후 0.29 이었던 반면, *l*-fenfluramine에 대한 *l*-norfenfluramine의 비가 2.38로 보고되었는 바 본 실험에

서 측정된 뇨에서의 수치와 비교할 때 상당한 차이가 보여졌다. 시간경과에 따른 대사체 대 parent 약물 비에 대하여도 Caccia⁶⁾는 13 mg/kg 투여시 *l*-fenfluramine에 대한 *l*-norfenfluramine의 비가 2시간 후에는 2.38이었던 것이 6시간 후에는 14.1로 증가되었다고 보고하였으나 본 실험에서는 24시간 내에 채취된 뇨에서 비율이 평균 13.9 이었고, 48시간 내에 채취한 뇨에서는 16.2로 시간경과에 따른 유의성 차이가 보여지지 않았다. 따라서 차후 배설과정에서 시간경과에 따른 대사체 대 parent 약물 비의 변화를 보기 위해서는 24시간 이내에 일정한 격으로 채취된 뇨에서 약물농도를 측정하여 대사체의 함량변화를 보는 것이 필요할 것으로 생각된다. 또한 대사체 상호간의 배설량을 비교하여 보면 24시간 이내에 채취한 뇨에서 *l*-norfenfluramine의 배설량은 *d*-norfenfluramine의 1.2~1.5배에 이르렀고, 24~48시간 이내에 채취한 뇨에서도 1.1~1.5배에 이르렀다. 48~72시간 이내에 채취한 시료에서도 *l*-norfenfluramine의 배설량 비가 1.1에서 1.4로 이성질체의 대사체는 시간의 경과에 따라 커다란 차이 없이 일정하게 배설됨을 알 수 있었다. 이는 fenfluramine이 N-dealkylation에 의해 norfenfluramine으로 변하는 과정이 *l*체가 *d*체에 비해 유난히 빨라 *l*-fenfluramine이 빨리 몸에서 변화되어 *l*-norfenfluramine으로 대사된 후 축적되기 때문이라고 생각된다. 이는 *l*체 대사체의 양이 *d*체에 비해 빨리 대사되어 축적된다는 Caccia의 보고와 일치하는 결과이나,⁵⁾ Caccia⁷⁾는 이러한 변화가 rat에 특이적이며, 사람에게서는 커다란 변화가 없고 이 변화 역시 용량에 비례한다고 하였던 바 용량에 대한 실험과 사람에게 대한 실험이 계속 검토되어야겠다.

본 실험에서는 고용량(15 mg/kg)의 fenfluramine을 흰쥐에 투여하였음에도 *l*체의 대사체가 빠르게 배설되었는데 고용량과 저용량의 fenfluramine을 흰쥐에 투여하고 뇨에서 대사체를 측정된 Marchant¹⁶⁾에 의하면 저용량에서 fenfluramine의 대사체는 포합체와 더불어 norfenfluramine이 주이지만 고용량(24 mg/kg)투여시에는 변화되지 않고 배설되는 fenfluramine의 양이 42%에 이른다는 보고하였는 바 이를 본 실험 결과와 비교하여 볼 때 본 실험에 사용한 15 mg/kg은 대사체가 포화될 정도로 고용량은 아닌 것으로 생각된다. 따라서 first-pass대사와 *l*-fenfluramine의 hepatic clearance에 의해 나타나는 norfenfluramine의 포화는 15 mg/kg 이상의 fenfluramine을 투여

해야 일어날 것으로 생각된다.

따라서 앞으로는 투여용량의 차이 및 종차의 변화 등을 고려하여 약물검사에 주로 쓰이는 시료인 뇨에서 fenfluramine의 배설에 대한 연구가 진행되어야겠고, 특히 우리 나라에서는 fenfluramine이 고용량 투여가 우려되므로 과량복용에 의한 대사 등이 중점적으로 연구되어야겠다.

결 론

1. *dl*-Fenfluramine을 흰쥐에 1회 투여후 채취한 뇨에서 *d*-, *l*-fenfluramine과 그 대사체인 *d*-, *l*-norfenfluramine을 TFP-Cl로 유도체화하여 분리할 때 이들 각각의 유지시간이 11.2, 11.6, 8.4 및 8.7분으로 양호하게 achiral column이 연결된 GC로 분리되었고 GC-MS로 확인되었다.

2. 15 mg/kg의 *dl*-fenfluramine을 흰쥐에 경구투여하고 48시간까지 채취한 뇨에서 *d*체와 *l*체의 fenfluramine과 norfenfluramine이 검출되었으며, 48~72시간 사이에 채취한 뇨에서는 대사체인 norfenfluramine만이 검출되었다. *d*체와 *l*체 fenfluramine의 배설량을 비교하면 *d*체의 배설량이 *l*체보다 많았다. 그러나 24시간 내 뇨중 배설량은 *l*체가 0.18~1.2%, *d*체가 0.42~5.9%로 투여량에 비해 극히 적었다.

3. 흰쥐에서 fenfluramine의 대사는 거울상이성질체에 따라 커다란 차이가 있어 fenfluramine의 경우 뇨에서 *d*체의 양이 *l*체보다 많았으나 norfenfluramine의 경우는 *l*체의 양이 *d*체보다 현저히 많았다. 대사체와 parent drug의 배설량을 비교할 때 24시간까지 채취한 뇨에서 *l*체의 경우 그 비는 8.2~21.1, *d*체는 1.0~4.4로 *l*체의 경우 대사체량이 월등히 많이 배설됨이 보여져 *l*체의 대사가 빠르게 진행됨을 알 수 있었다.

문 헌

- 1) Yoo, Y. C., Chung, H. S., Choi, H. K. and Kim, E. M. : Determination of control and non-controlled drugs in biological fluids. Preceeding of the 1996 TIAFT International Meeting, Aug. 11-15 Interlaken, Switzerland (1996).
- 2) Reynolds, J. E. F. : *Martindale; The Extra Pharmacopoeia*, 13th ed., The Pharmaceutical Press,

- London, 1226 (1993).
- 3) Baselt, R. C. and Cravey, R. H. : *Disposition of toxic drugs and chemicals in Man*, 4th ed. Chemical Toxicology Institute, California, 316 (1995).
 - 4) McEvoy, G. K. : *Drug Information 97*, American Society of Health-system Pharmacists, 1769 (1997).
 - 5) Cassia, S., Dagnino, G., Garattini, S., Guiso, G., Madonna, R. and Zanini, M. G. : Kinetics of fenfluramine isomers in the rat. *Eur. J. Drug. Met. and Pharmacokinetics* **6**, 297 (1981).
 - 6) Spinelli, R., Fracasso, C., Guiso, G., Garattini, S. and Caccia, S. : Disposition of (-)fenfluramine and its active metabolite, (-)norfenfluramine in rat : a single dose-proportionality study. *Xenobiotica* **18**, 573 (1988).
 - 7) Caccia, S., Nallabio, M., Guiso, G., Rocchetti, M. and Garattini, S. : Species Differences in the kinetics and metabolism of fenfluramine isomers. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **25**, 15 (1982).
 - 8) Caccia, S., Anelli, M., Ferrarese, A., Fracasso, C. and Garattini, S. : Single and multiple-dose kinetics of *d*-fenfluramine in rats given anorectic and toxic doses. *Xenobiotica* **22**, 217 (1992).
 - 9) Clausing, P., Rushing, I. G., Newport, G. D and Bowyer, J. F. : Determination of *d*-fenfluramine, *d*-norfenfluramine and fluoxetine in plasma, brain tissue and brain microdialysis using high performance liquid chromatography after precolumn derivatization with dansyl chloride. *J. Chro.* **692**, 419 (1997).
 - 10) Haritos, V. S., Ching, M. S., Ghabrial, H. and Ahokas, J. T. : Measurement of desfenfluramine metabolism in rat liver microsomes by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chro.* **683**, 327 (1997).
 - 11) 유영찬, 정희선, 최화경, 김은미, 김미경, 김선춘 : 우리나라에서 남용되는 메스암페타민의 거울상 이성질체 분리. *약학회지* **41**(3), 277 (1997).
 - 12) Liu, J. H., Tsay, W. W., Fitzgerald, M. P. and Kim, S. : Approaches to drug sample differentiation. III. A comparative study of the use of chiral and achiral capillary column gas chromatography/mass spectrometry for the determination of methamphetamine enantiomers and possible impurities. *J. Forensic Sci.* **27**(1), 39 (1982).
 - 13) Hornbeck, C. and Czarny, R. : Retrospective analysis of some *l*-methamphetamine/*l*-amphetamine urine data. *J. Anal. Toxicol.* **17**, 23 (1993).
 - 14) Cody, J. T. and Schwarzhoff, R. : Interpretation of methamphetamine and amphetamine enantiomer data. *J. Anal. Toxicol.* **17**, 321 (1993).
 - 15) Richards, R. P., Gordon, B. H., Ings, M. J., Campbell, D. B and King, I. J. : The measurement of *d*-fenfluramine and its metabolite, *d*-norfenfluramine in plasma and urine with an application of the method to pharmacokinetic studies. *Xenobiotica* **19**, 547 (1989).
 - 16) Marchant, N. C., Breen, M. A., Wallace, D., Bass, A. R., Taylor, R. M., Ings, J., Campbell, D. B. and Williams, J. : Comparative biodisposition and metabolism of C-(*dl*) fenfluramine in mouse, rat, dog and man. *Xenobiotica* **22**, 1251 (1992).