

인체 뇨에서의 트리프로리딘 배설

정병화 · 엄기동 · 정봉철* · 박종세

한국과학기술연구원 도핑콘트롤센터

Urinary Excretion of Triprolidine in Human.

Byung Hwa JUNG, Khee Dong EOM, Bong Chul CHUNG* and Jong Sei PARK

Doping Control Center, Korea Institute of Science and Technology, P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul, Korea

(Received August 3, 1993; accepted October 4, 1993)

Abstract—The metabolic profile of triprolidine, 2-[(4-methylphenyl)-3-(1-pyrrolidinyl-1-propenyl)] pyridine, was determined. Urinary extracts obtained with enzyme hydrolysis were derivatized with MSTFA/TMMSI (N-methyl-N-trimethylsilyl trifluoroacetamide/trimethylchlorosilane) and analyzed by GC/MSD. In human urine, which were obtained after the oral administration with triprolidine, hydroxymethyltriproli-dine, triprolidine carboxylic acid, oxotriprolidine carboxylic acid and unchanged triprolidine were detected. The maximum urinary excretion rate of triprolidine and hydroxymethyltriproli-dine which were extracted from human urine was at 2 to 4 hours after the drug administration. Triprolidine and hydroxymethyl triproli-dine were identified by comparison with authentic standards in chromatographic and mass spectral properties. Triprolidine carboxylic acid was detected as a major metabolite of its metabolites in the urine. Oxotriproli-dine carboxylic acid and triproli-dine carboxylic acid were tentatively identified by the interpretation of its mass spectral patterns. These data suggest that in human, hydroxylation of either the benzyl or pyrrolidine ring can occur during triproli-dine elimination.

Keywords □ triprolidine, human, excretion, GC-MS(gas chromatography-mass spectrometry).

Alkylamine류에 포함되는 propylamine derivative H₁-receptor antagonist인 triprolidine, 2-[1-(4-methyl-phenyl)-3-(1-pyrrolidinyl-1-propenyl)] pyridine은 정제 또는 시럽제로 널리 사용되는 약물이다(Hansen 등, 1988; Hansen 등, 1989).

Triprolidine은 1955년에 Adamson과 Burrow Wellcome에 의하여 만들어진 이래 allergic condition 치료에 쓰이는 항히스타민제로 사용되어 왔으며(Deangelis 등, 1977)구조에 따른 항 히스타민 효과는 1971년 Ison 등에 의하여 연구되었다(Ison 등, 1971). 또한 동물(Green, 1953; Becker 등, 1968)과 사람(Glassow, 1970; Fowle 등, 1971)에 대해 항히스타민 작용이 있다고 보고되었으며, 대략의 약효지속 시간은 4~6시간인 것으로 알려져 있다(Fike 등, 1965).

Triprolidine에 대한 대사체 및 약동학에 대한 연구로는 Findlay 등이 실험동물로서 가토와 beagle dog을 사용하여 이들 동물들의 혈장내에서의 triproli-dine의 dis-

position과 반감기, 분포용적, AUC(Area under the concentration-time curve), 생체이용률을 구하고, 또한 인체혈장에서도 이들 parameter를 구하여 사람과 동물의 약물동력학적 특성을 비교한 보고가 있으며(Findlay 등, 1984), Kutzman 등이 guinea pig liver의 microsomes와 NADP generating system을 이용하여 in vitro에서의 ¹⁴C-triproli-dine의 대사를 연구하여 대사체로서 triproli-dine carboxylic acid와 hydroxymethyltriproli-dine을 확인한 보고(Kutzman 등, 1968), 그리고 랫트에서 triproli-dine을 경구로 투여하고 뇨와 담즙을 채취하여 뇨와 담즙내에서의 대사와 배설경향을 연구한 보고(Jung 등, 1992) 등이 있으나 사람에서의 대사에 관한 연구는 미비한 상태이다. 또한 1980년도에 ethylene diamine anti-histamine인 methapyrilene이 랫트의 hepatocarcinogen 이라는 보고가 발표되면서 이런 유형의 약물들에 대한 독성 및 발암성연구도 한층 활발해 졌다(Haley, 1983; Lijinsky 등, 1980; Althaus 등, 1982; Lijinsky 등, 1982; Lijinsky 등, 1986; Habs 등, 1986). 따라서 본 연구에서는 독성물질로 알려진 항 히스타민제인 triproli-

* To whom correspondence should be addressed.

dine에 대하여 인체 뇨에서 생성되는 대사체 및 대사경로를 GC/MS(gas chromatography-mass spectrometry)를 사용하여 밝혀보고자 하였다. 그리고 인체 뇨에서의 triprolidine과 그 대사체들의 시간에 따른 배설량과 속도를 측정하여 경시적인 인체 뇨로의 배설경향을 살펴보고자 하였다.

실험방법

시약

Triprolidine HCl과 내부표준물질인 tripeleennamine은 Sigma Chemical Co.(U.S.A.)에서 구입하였으며 hydroxymethyltriproolidine은 NCTR(National Center for Toxicological Research, U.S.A.)에서 합성하여 제공한 것을 사용하였다. 인산완충액 제조에 필요한 Na_2HPO_4 와 NaH_2PO_4 는 Junsei Chemical Co.(Japan)에서 구입한 일급시약을 사용하였고, 효소가수분해를 위하여는 Boehringer Mannheim(Germany)에서 구입한 β -glucuronidase를 사용하였다. 유도체화시약으로는 Sigma Chemical Co.(U.S.A.)에서 구입한 MSTFA (N-methyl-N-trimethylsilyltrifluoroacetamide)와 TMSCl(trimethylsilyl chloride)을 100 : 1로 혼합하여 사용하였다. 인체 뇨로부터 triprolidine과 그 대사체를 분리하기 위하여 Amberlite XAD-2 resin (100~200 microns)을 Serva (Germany)에서 구입하여 사용하였다. 그 외의 추출 용매인 ether와 ethanol 등은 J.T. Baker(U.S.A.)의 특급시약으로 사용하였다.

실험기기

본 실험에 사용한 분석기기로는 Hewlett-Packard(HP) 5890A gas chromatograph(GC)에 direct interfacc로 연결된 5988A mass spectrometer를 사용하였다. Data분석시에는 HP 7946 disc drive가 연결된 HP 5970 MS chemstation을 사용하였고, chromatogram과 mass spectrum은 HP 2934A printer로 부터 얻었다.

시료의 추출과정에서 사용한 장치로는 rotary vacuum evaporator (Büchi, Switzerland), Bühler 7400 Tubingen 진탕기(Edmond, Germany), Varifuge-F 원심분리기(Heraeus, Germany), Heating block(Gebr. Liebsch, Germany) 등이었다.

GC/MSD 작동조건

Column은 SE 30(length : 17m, I.D. : 0.2 mm, film thickness : 0.11 μm) methyl silicon capillary column을 사용하였고 carrier gas로는 He(0.9 ml/min)을 사용하였다. Injection mode는 split mode(ratio 10 : 1)를 사용하였고, 주입기 온도는 280°C, transfer line 온도는 300°C였으며 분리관의 온도는 150°C에서 5분간 머무르고 10°C/min으로 300°C까지 상승시킨 후 300°C에서 3분간 머물도록 하였다.

시료채취

건강한 성인남자 2명에게 약물투여전까지 정상적인

식사를 하게 한 후 triprolidine hydrochloride 5 mg(토프리던정, 삼희약품 : triprolidine hydrochloride 2.5 mg, 2정)을 경구로 투여하고 0~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~10, 10~14, 14~24, 시간 간격으로 배설된 뇨를 수집하였다. 약물투여전 blank 뇨를 채취하였으며 수집한 뇨는 분석 전까지 -20°C 냉동고에서 보관하였다.

인체 뇨시료분석방법

내경이 0.5 cm인 disposable glass pasteur pipette에 glass bead를 넣어서 아래 부분을 막은 다음, 충분히 세척된 XAD-2 resin을 높이 2 cm 정도로 채워서 XAD-2 column을 준비하였다.

인체 뇨시료를 5 ml plastic syringe로 뽑아서 XAD-2 column에 흘려주면서 내부 표준물질로 tripeleennamine 6 μg 을 넣어주었다. 흘러준 뇨는 동량의 증류수로 XAD-2 column을 씻어주었고, free와 conjugated compound들을 흡착하고 있는 XAD-2 column에 methanol을 1 ml씩 3번 흘려서 마개가 있는 원심분리관에 받았다. 그리고 methanol 용액은 vacuum rotary evaporator로 건조시켰다.

잔사에 1 ml의 인산완충액(pH 7.0)을 넣은 후 가수분해를 시키기 위하여 β -glucuronidase(from *E. coli*) 25 μl 를 넣고 50°C에서 1시간 반응시켰다. 반응 후 수층을 잠시 상온에 방치하여 식히고, diethylether 5 ml를 사용하여 5분간 진탕기에서 흔들어 추출하였다. 혼합된 용액을 2500 rpm에서 5분간 원심분리하고 -30°C의 freezer에 넣어 완충액층을 얼린 다음 ether층은 다른 원심분리관에 옮겼다. 이 ether층은 vacuum evaporator에서 건조시켰고 완충액층은 다시 녹여 ether로 추출하여 위와 같은 조작을 총 5번 반복하였다. 이렇게 하여 모은 잔사는 유도체화 반응을 시키기 전에 수분을 제거하기 위하여 $\text{P}_2\text{O}_5/\text{KOH}$ vacuum desiccator에서 30분간 넣어두었다.

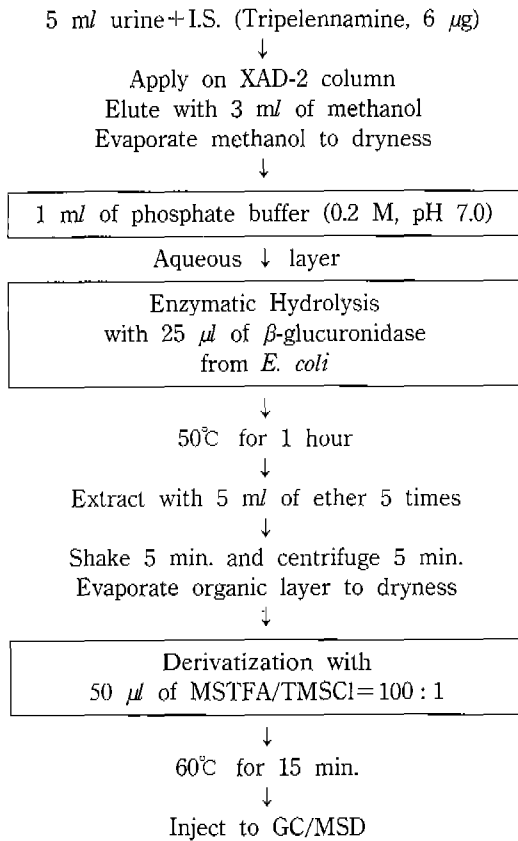
MSTFA : TMSCl(100 : 1) 혼합용액 50 μl 를 추출조작 후 건조시킨 시험관에 넣고 60°C에서 15분 반응시켰다. 반응후 약간 식힌 다음 반응액을 auto sampler용 vial에 옮기고 GC/MSD에 주입하였다. 인체 뇨의 전체적인 분석과정을 Scheme 1에 나타내었다.

실험결과 및 고찰

Triprolidine과 그 대사체들의 확인 및 대사경로

Triprolidine hydrochloride를 사람에게 경구투여한 후, 시료처리를 free fraction과 conjugated fraction으로 나누어 추출하고 GC-MSD의 SIM Mode를 사용하여 분석하여 본 결과, conjugated fraction에서 parent triprolidine 및 다른 대사체들의 피크가 발견되지 않았으므로 scheme 1에서와 같이 free와 conjugated fraction을 구별하지 않고 한꺼번에 분석하는 방법을 택하여 분석하였다.

Triprolidine hydrochloride 10 mg을 경구투여한 랫트



Scheme 1. Analytical procedure for triprolidine and its metabolites in human urine.

의 뇨에서는 7개의 대사체들이 발견되었던 결과(Jung 등, 1992))와는 달리 인체 뇨에서는 parent triprolidine의 피이크외에 hydroxymethyltriproliidine, triprolidine carboxylic acid, oxotriproliidine carboxylic acid의 3개의 대사체만이 발견되었다.

Hydroxymethyltriproliidine은 NCTR에서 제공한 표준품으로, triprolidine carboxylic acid는 표준품을 합성하여 머무름시간과 mass spectrum이 동일함을 확인하였다. Parent triprolidine과 각 대사체들의 mass spectrum은 Fig. 1에 나타내었다. 흰 쥐의 경우 triprolidine의 phenol ring의 -CH₃기가 산화되어 hydroxymethyltriproliidine이나 carboxylic acid 형태가 되고 phenol ring 자체에도 hydroxylation이 일어나서 hydroxytriproliidine이나 dihydroxytriproliidine 1, 2(Jung 등, 1992)를 형성한 형태의 대사체들을 GC-MSD로 검출할 수 있었던 반면 인체 뇨에서는 phenol ring의 -CH₃기에 hydroxylation이 진행된 형태인 hydroxymethyltriproliidine과 triprolidine carboxylic acid는 관찰되었으나, phenol ring 자체에 hydroxylation이 일어나 한 개 혹은 두 개의 수산기를 갖는 hydroxytriproliidine이나 dihydroxytriproliidine 1, 2의 피이크는 발견되지 않았다. 그러므로 triprolidine이 인체

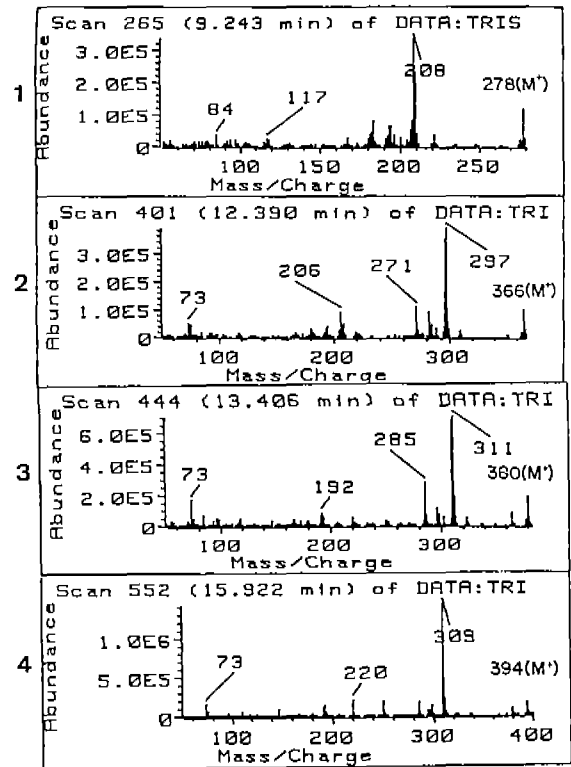


Fig. 1. Mass spectrums of triprolidine and its metabolites in human urine. 1. Triprolidine, 2. Hydroxymethyltriproliidine, 3. Triprolidine carboxylic acid, 4. Oxotriproliidine carboxylic acid.

뇨로 대사되어 배설될 때는 흰 쥐의 경우와 같은 phenol ring 자체의 hydroxylation은 일어나지 않는 것으로 생각된다.

또한 triprolidine의 phenyl ring의 산화나 phenyl ring의 메틸기의 산화가 진행될 때 중간체로서 triproli-dine-al(triproliidine aldehyde, Fig. 2)가 생성 될 가능성이 있다고 생각되어 GC-MSD의 SIM mode를 사용하여 인체 뇨에서 triproliidine aldehyde를 검출하여 보고자 시도하였는 데 그 결과 인체 뇨에서 triproliidine aldehyde는 검출되지 않았다.

이 실험에서 triproliidine aldehyde가 검출되지 않은 것은 중간체가 생성된 후 다시 다른 대사체로 전환되는 시간이 매우 빨라 인체 뇨에서 triproliidine aldehyde를 검출하기 어려운 것으로 생각되나, triproliidine aldehyde를 검출할 수 있는 보완실험을 하여야만 확실한 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 이때 triproliidine aldehyde는 합성하여 실험에 사용하였으며, GC-MSD의 SIM-mode에서 사용한 characteristic ion들은 m/z 222, 223, 292였다.

흰 쥐의 뇨에서 거의 발견되지 않던 oxotriproliidine carboxylic acid(Jung 등, 1992)는 인체 뇨에서는 잘 관찰되었는데 이로 미루어 보아 pyrrolidine ring의 hydro-

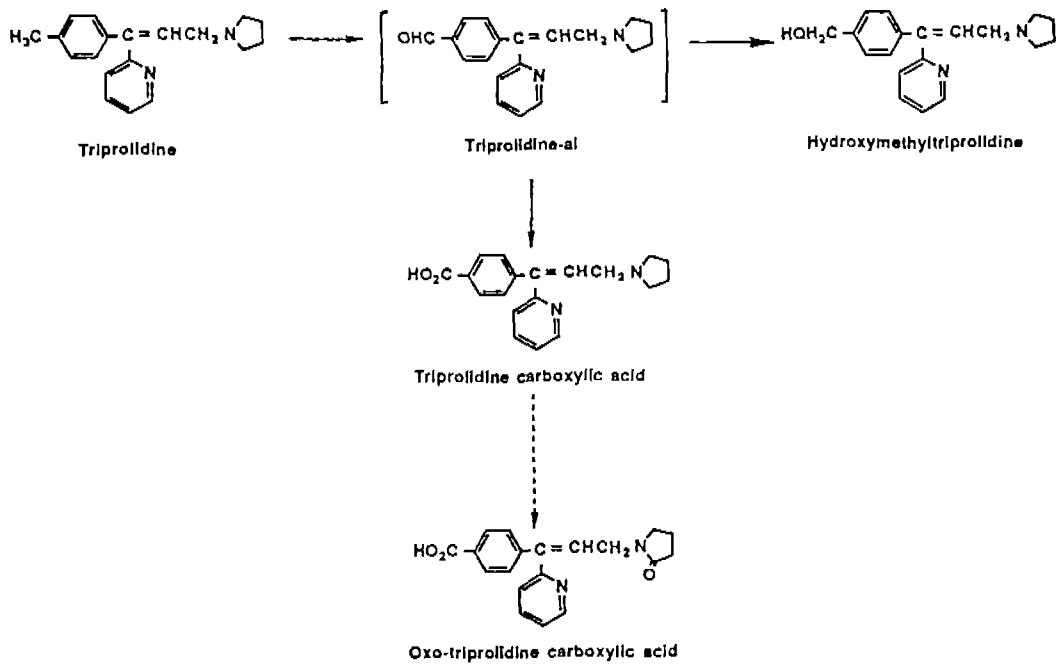


Fig. 2. Plausable metabolic pathway of triprolidine in human urine.

xylation은 흰 쥐에서보다 인체에서 더 잘 일어나는 것으로 생각된다. 인체 뇨에서 발견된 대사체들과 위의 고찰들을 토대로 하여 인체 뇨에서의 triprolidine의 배설경로를 추정해 보아 Fig. 2에 나타내었다.

Triprolidine 및 그 대사체들의 정량분석

사람에게 Triprolidine HCl 5 mg을 경구로 투여하고 24시간 동안 시료채취에서 서술한 시간간격으로 뇨를 채취한 후 Scheme 1의 방법으로 분석하였다.

인체 뇨에서는 parent triprolidine 외에 대사체로서 hydroxymethyltriprolidine, triprolidine carboxylic acid, oxotriprolidine carboxylic acid가 발견되었는데 triprolidine과 hydroxymethyltriprolidine에 대해서는 각각에 대한 검량선을 작성하여 정량하였으며 triprolidine carboxylic acid와 oxotriprolidine carboxylic acid는 내부표준물질의 피이크 높이에 대한 triprolidine carboxylic acid, oxotriprolidine carboxylic acid의 피이크 높이의 비로서 각 물질의 인체 뇨로의 배설경향을 관찰해 보았다.

정량시 검량선은 내부표준물질의 피이크높이에 대한 triprolidine, hydroxymethyltriprolidine의 피이크 높이의 비와 검량선 작성시 사용하였던 각 생체내 물질내의 triprolidine과 hydroxymethyltriprolidine의 농도를 plot하고 직선회귀를 하여 작성하였다. Triprolidine과 hydroxymethyltriprolidine의 검량선의 r값은 각각 0.990, 0.987 이었다.

정량은 인체 뇨에서 발견된 parent drug과 대사체에 대해서만 하였으며 SIM mode에서 characteristic ion으

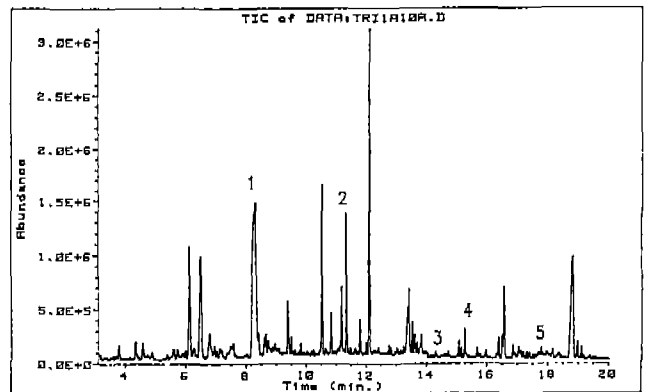


Fig. 3. Total ion chromatogram of human urine in SIM mode of GC-MSD.
 1. Tripeleannamine (I.S.), 2. Triprolidine, 3. Hydroxymethyltriprolidine, 4. Triprolidine carboxylic acid, 5. Oxotriprolidine carboxylic acid.

로 사용한 ion 중 하나의 ion 만 택하여 정량에 사용하였다. Fig. 1의 경우 carrier gas로 수소를 사용하였고 GC-MSD의 SCAN mode로 각 화합물들의 mass spectrum을 확인하였으나(Jung 등, 1992), 정량분석에서는 인체 뇨내의 미량의 triprolidine과 그 대사체들을 검출하여야 했으므로 carrier gas로 분석능이 더 좋은 헬륨을 사용하였다. SIM mode분석시에 얻은 TIC(total ion chromatogram)과 각 특성 이온들의 extracted ion chromatogram을 Fig. 3과 Fig. 4에 각각 나타내었다. 정량을 한 화합물들과 각 화합물들의 characteristic ion들과 상대적

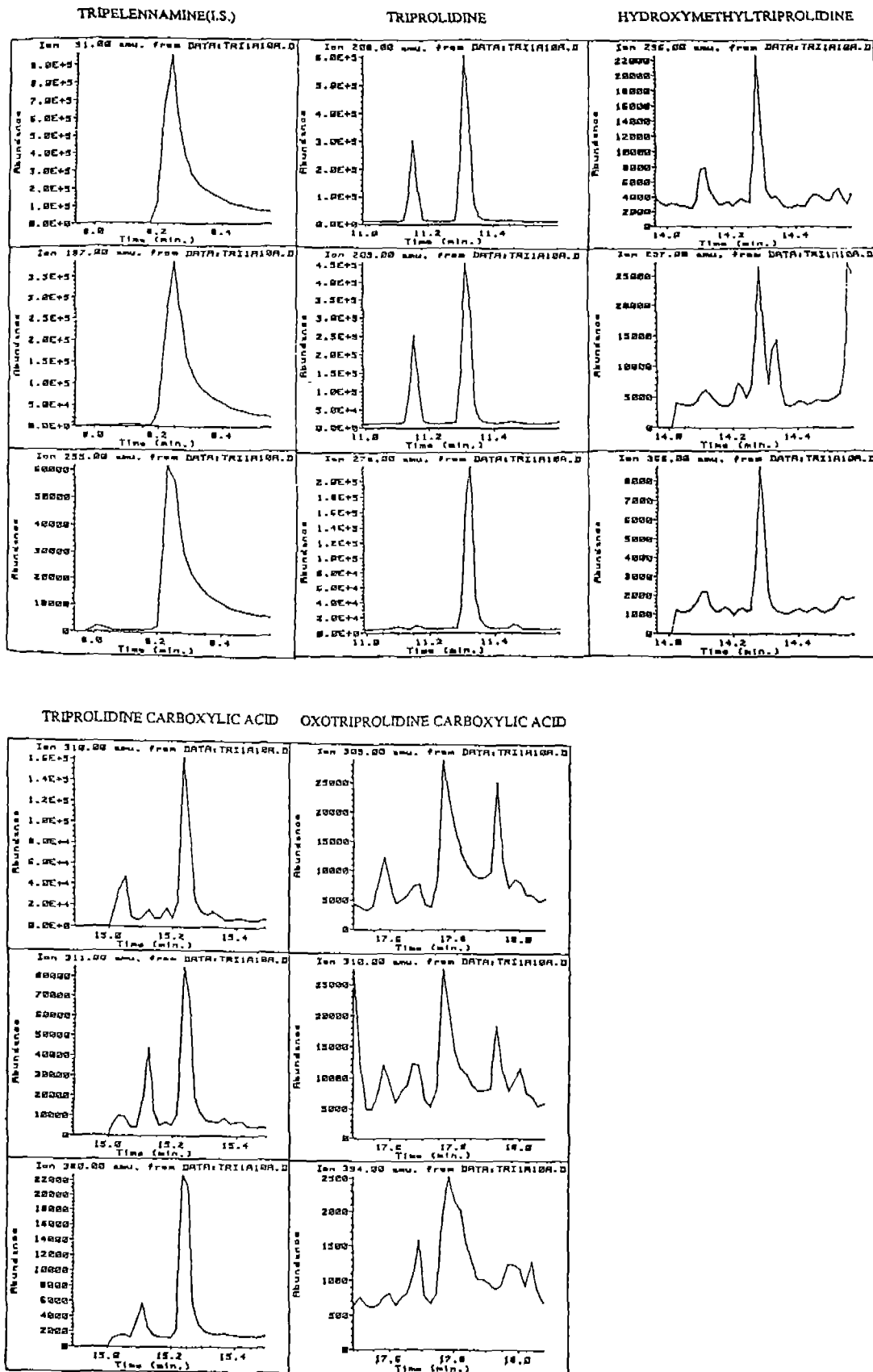


Fig. 4. Extracted ion chromatograms of characteristic ions of human urine in SIM mode of GC-MSD.

Table I. The retention time, relative retention time and characteristic ions of TMS-derivatized triprolidine and its metabolites

Compound	Relative retention time (min.)	Characteristic ions (m/z)
Tripelennamine (I.S.)	1.00	91, 197*, 255
Tripolidine	1.37	208*, 209, 278
Hydroxymethyltriprolidine	1.73	296*, 297, 366
Tripolidine carboxylic acid	1.85	310*, 311, 380
Oxotripolidine carboxylic acid	2.03	309*, 310, 394

* Characteristic ion that was used in quantitative analysis.

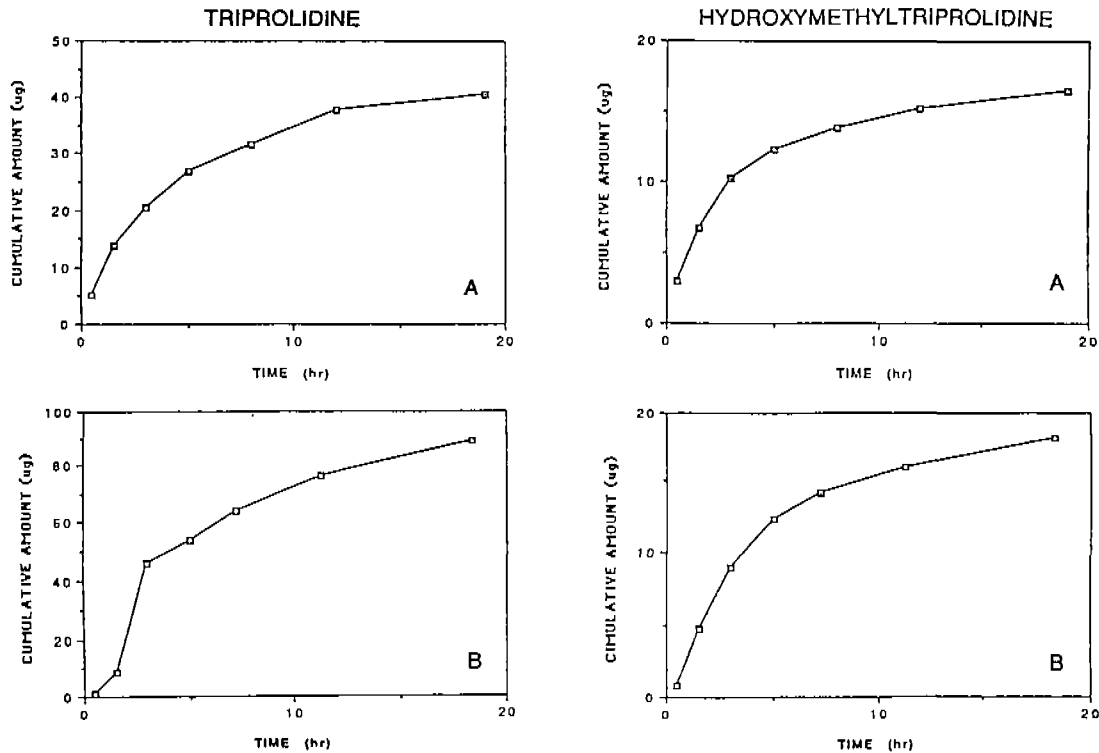


Fig. 5. Cumulative amount of triprolidine and hydroxymethyltriprolidine in human urine. A: Subject 1, B: Subject 2.

머무름시간은 Table. I에 나타내었다.

인체 뇨에서의 triprolidine과 그 대사체들의 시간에 따른 배설경향 각 시간별로 채취한 뇨시료를 분석하여 triprolidine과 hydroxymethyltriprolidine을 정량하였고 그 각 시간별로 채취한 뇨의 부피와 농도를 곱하여 그 시간대에 배설된 배설량을 구하였다. 그리고 각 시간대의 배설량을 더하여 누적배설량을 구하였다(Fig. 5). 누적배설량의 그래프가 24시간에 가까이 갈수록 plateau에 도달하는 것이 관찰되었으므로 triprolidine 및 그 대사체들의 인체 뇨로의 배설은 약물투여후 24시간 안에 거의 완결됨을 알 수 있었다.

각 시간대로 배설된 인체 뇨내의 triprolidine과 hydroxymethyltriprolidine의 양(ΔXu)은 뇨를 채취한 시간 간격(Δt)으로 나누어 각 화합물의 배설속도($\Delta Xu/\Delta t$)를 구하였다. Triprolidine의 최대배설속도가 관찰된 시간대

는 subject 1에서는 1~2시간, subject 2에서는 2~4시간으로 약물투여 4시간 이전에 모두 최대배설속도가 관찰되었으며 hydroxymethyltriprolidine은 subject 1, 2 모두에서 약물투여후 1~2시간에 채취한 뇨시료에서 배설속도가 최대에 도달한 후 배설속도가 계속 감소하였다 (Fig. 6).

Tripolidine carboxylic acid와 oxotripolidine carboxylic acid는 표준품을 얻지 못하여 정량을 하지 못하였으므로 각 시간대의 피크높이의 비를 뇨시료의 부피와 곱한 값(Δ height ratio)을 시간간격(Δt)으로 나누어 배설속도(Δ height ratio/ Δt)를 구하여 인체 뇨로 배설되는 경향만을 정시적으로 관찰해 보았다. 또한 각 시간대의 피크높이의 비를 더하여 누적피크높이의 비를 구하였는데 triprolidine과 hydroxymethyltriprolidine의 경우와 마찬가지로 24시간에 가까이 갈수록 plateau에 도달

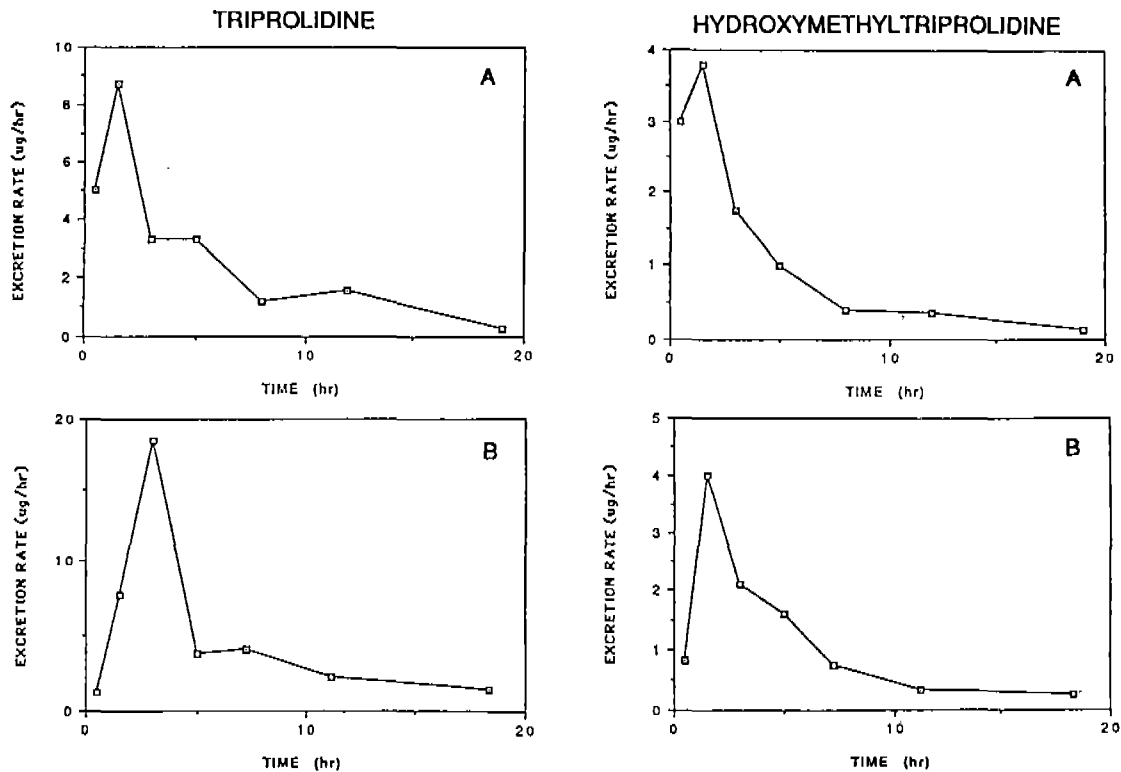


Fig. 6. Excretion rate of triprolidine and hydroxymethyltriprolidine in human urine. A: Subject 1, B: Subject 2.

하는 것이 관찰되었으므로 triprolidine carboxylic acid와 oxotriprolidine carboxylic acid도 약물투여 후 24시간 안에 인체 뇨로의 배설이 거의 완결됨을 알 수 있었다.

Triproildine carboxylic acid는 subject 1에서는 약물 투여후 1~2시간에, subject 2에서는 약물투여후 2~4 시간에 최대배설속도가 관찰된 후 배설속도가 계속 감소하였으며, oxotriprolidine carboxylic acid는 배설속도가 계속 증가하다가 subject 1에서는 약물투여후 2~4 시간에, subject 2에서는 약물투여후 4~6시간에 최고치에 이룬후 계속 감소하였다.

정량을 할 수 있었던 triprolidine과 hydroxymethyltriprolidine에 대하여는 24시간까지 채취하였던 각 시간대의 뇨시료내의 양을 더하여 24시간내에 배설된 총량을 구하고 이를 투여량(triprolidine hydrochloride : 5 mg, triprolidine : 4.42 mg)에 대하여 몇 %가 배설되었는지 계산하여 보았다. 그 결과 triprolidine과 hydroxymethyltriprolidine 모두 2% 이하의 소량만이 인체 뇨로 배설됨을 알 수 있었다.

이결과는 흰 쥐의 경우 총 투여량의 3% 미만이 흰 쥐의 뇨로 배설되었던 결과(Jung 등, 1992)와 일치하며, Findlay 등이 발표한 결과와 같이 triprolidine의 생체이용률이 4% 정도로 워낙 낮고(Findlay 등, 1984) hydroxymethyltriprolidine 외의 대사체들도 정량하지 못하였으

며 다른 대사경로로 배설되는 triprolidine과 그 대사체에 대하여 실험해 보지 못하여 위의 결과와 같은 낮은 urinary excreted percentage를 얻었다고 생각된다.

결론

Triprolidine hydrochloride를 사람에게 경구로 투여하고 약물투여후 24시간까지 채취한 urine을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Parent drug(triprolidine) 외에 hydroxymethyltriprolidine, triprolidine carboxylic acid, oxotriprolidine carboxylic acid의 피이크를 발견하였다.
2. 사람에 있어서 triprolidine의 인체 뇨로의 대사경로는 phenyl ring의 -CH₃기가 hydroxylation 되어 carboxylic acid로 진행되며, pyrrolidine ring에도 산화가 일어나 oxo form을 형성하는 주로 hydroxylation 과정인 것으로 생각된다.
3. 인체 뇨로의 triprolidine과 그 metabolite들의 배설속도는 약물투여후 4시간 정도에 가장 최고 속도를 나타내었다.
4. 인체 뇨로 배설된 triprolidine과 hydroxymethyltriprolidine의 양은 총 투여량에 대하여 2% 이하로 매우 적은 양만이 배설되었다.

감사의 말씀

본 연구는 과학기술처의 특정 연구사업에 의한 연구비(UCU113-4532-6)에 의해 수행된 것으로 지원에 감사드립니다.

참고문헌

- Hansen Jr., E. B., Heflich, R. H., Korfmacher, W. A., Miller, D. W. and Cerniglia, C. E. (1988). Microbial transformation of antihistaminic drug, triprolidine hydrochloride. *J. Pharm. Sci.* **77**, 259-264.
- Hansen Jr., E. B., Getek, T. A. and Korfmacher, W. A. (1989). Application of HPLC-thermospray ionization mass spectrometry for the analysis of triprolidine and its metabolite hydroxymethyltriprolidine in biological sample. *J. Anal. Toxicol.* **13**, 185.
- Deangelis, R. L., Kearney, M. F. and Welch, R. M. (1977). Determination of triprolidine in human plasma quantitative TLC. *J. Pharm. Sci.* **66**, 841.
- Ison, R. R. and Casy, A. F. (1971). Structural influences upon antihistamine activity 3-amino-1-aryl-(2-pyridyl) propenes and related compound. *J. Pharm. Pharmacol.* **23**, 848-856.
- Green, A. F. (1953). Analgesic and other properties of 3,3-dithienylalkenylamines. *Br. J. Pharmacol.* **8**, 2-9.
- Becker, E. L., Mota, I. and Wong, D. (1968). Inhibition by antihistamines of the vascular permeability increase induced by bradykinin. *Br. J. Pharmacol.* **34**, 330.
- Glassow, F. (1970). Recurrent inguinal and femoral hernia. *Br. Med. J.* **1**, 215-216.
- Fowle, A. S. E., Hughes, D. T. D. and Knight, S. J. (1971). The evaluation of histamine antagonists in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **3**, 215-220.
- Fike, W. W. and Sunshine, I. (1965). Identification of antihistamines in extracts of biological materials using thin-layer chromatography. *Anal. Chem.* **37**, 127-9.
- Findlay, J. W. A., Butz, R. F., Coker, G. G., Deangelic, R. L. and Welch, R. M. (1984). Triprolidine radioimmunoassay disposition in animals and humans. *J. Pharm. Sci.* **73**, 1339.
- Kutzman, R., Sernatinger, E., Tsai, I. and Klutch, A. (1968). *An importance of fundamental principles in drug evaluation.* (D. Tedeschi, R. Tedeschi Eds.) pp. 87-103. Raven, New York.
- Jung, B. H., Eom, K. D., Yoo, Y. S., Chung, B. C. and Park, J. S. (1992). Metabolism of triprolidine in rat. *Yakhak Hoeji.* **36**, 26-36.
- Haley, T. J. (1983). Physical and biological properties of pyrilamines. *J. Pharm. Sci.* **72**, 3.
- Lijinsky, W., Renber, M. D. and Blackwell, B. N. (1980). Liver tumors induced in rats by oral administration of the antihistamine methapyrilene hydrochloride, *Science* **209**, 817-819.
- Althaus, F. R., Lawrence, S. D., Sattler, G. L. and Pitot, H. C. (1982). DNA damage induced by the antihistamine drug methapyrilene hydrochloride. *Mutat. Res.* **103**, 213-218.
- Lijinsky, W. and Muschik, G. M. (1982). Distribution of liver carcinogen methapyrilene in Fisher rats and its interaction with macromolecules. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **103**, 69-73.
- Lijinsky, W. and Kovatch, R. M. (1986). Carcinogenicity studies of some analogs of the carcinogen methapyrilene in F 344 rats. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **112**, 57-60.
- Habs, M., Shubik, P. and Eisenbrand, G. (1986). Carcinogenicity of methapyrilene hydrochloride, methapyramine hydrochloride, thenyldiamine hydrochloride, and pyribenzamine hydrochloride in Sprague-Dawley rats. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **111**, 71-74.