

# <sup>13</sup>C 標識テオフィリン服用後の ヒト尿中代謝物の NMR による定量

五郎丸毅、柿原良枝、本屋敷敏雄

*RADIOISOTOPES*, 61 (5), 255-260 (2012)

## Determination of Human Urinary Metabolites by NMR after Administration of <sup>13</sup>C-labeled Theophylline

Tsuyoshi Goromaru, Yoshie Kakihara, and Toshio Motoyashiki

**ABSTRACT:** Determination of human urinary metabolites after oral administration of <sup>13</sup>C-labeled theophylline (TP) was examined by <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy. <sup>13</sup>C-labeled TP (1,7-dimethyl-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>-xanthine) was administered at dose of 50mg to 5 male volunteers who have normal hepatic and renal functions. Urinary samples were prepared by solid phase extraction with Sep-Pac Vac RC columns. NMR spectra of the urinary extracts indicated the specific resonances signals of unchanged TP and its main metabolites, 1,3-dimethyluric acid (13U), 3-methylxanthine (3X) and 1-methyluric acid (1U). The integral signal intensity ratio of authentic <sup>13</sup>C-labeled metabolites to [3-methyl-<sup>13</sup>C]caffeine (3-<sup>13</sup>C-CF) as an internal standard was directly proportional to the molar ratio of the compounds. Similar relationship was expected to other metabolites. From the results of quantification of urinary metabolites of <sup>13</sup>C-labeled TP, remarkable individual difference was observed in the urinary excretion of metabolites between smoker and nonsmoker due to influence of hepatic CYP1A2 activity. In drug metabolism study, <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy with <sup>13</sup>C-tracer was useful technique for detection and quantification of the metabolites.

**抄録** <sup>13</sup>C 標識テオフィリン (TP) 経口投与後のヒト尿中代謝物の <sup>13</sup>C-NMR による定量を検討した。腎及び肝機能正常な 5 人の男性被験者に <sup>13</sup>C 標識テオフィリン (1,7-ジメチル-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>-キサンチン) 50mg を投与し、Sep-Pac Vac RC カラムにより固相抽出した。抽出試料より未変化 TP 及び 1,3-ジメチル尿酸 (13U)、3-メチルキサンチン (3X)、1-メチル尿酸 (1U) を NMR により特異的に検出できた。<sup>13</sup>C 標識代謝物標品と内部標準として [3-メチル-<sup>13</sup>C] カフェイン (3-<sup>13</sup>C-CF) のシグナル積算値の比はそれらのモル比に比例した。他の代謝物についても同様の関係が成立するものと推定される。<sup>13</sup>C 標識 TP の尿中代謝物の定量結果より、喫煙者と非喫煙者の間には肝臓の CYP1A2 活性を反映した著しい個人差が認められた。薬物代謝研究において、<sup>13</sup>C-NMR 法は代謝物の検索及び定量に有用であることが認められた。