

Minaprine의 말초 항콜린 효과에 관한 연구*

박목희** · 이종범*** · 정성덕***

서 론

30년전 항 히스타민제인 imipramine hydrochloride가 항 우울 효과를 갖고 있다는 것이 알려진 이후¹⁾, 동류의 삼환계 항 우울제가 많이 개발되었다. 또한 정동장애에서의 biogenic amine가설이 나오면서, 삼환계 항 우울제가 신경전달 물질의 재흡수를 방해하여 그 효과를 나타낸다는 것이 알려지고 나서 우울증 치료에 있어서 주종을 이루게 되었다.²⁾ 이 삼환계 항 우울제는 히스타민성, 콜린성 및 아드레날린성 수용체 모두에 길항 작용을 하는 것으로 알려져 있다.²⁾

우울증 치료의 획기적 전기는 마련하였으나 이 약물들의 말초 항콜린성 작용으로 인한 증상들, 즉 구갈, 변비, 배뇨곤란 등³⁾이 부작용으로 문제화 되어 실제 임상에서의 약물 투여에 어려움이 있어왔다.⁴⁾ 따라서 같은 항우울 효과를 가지며 항 콜린 효과가 약하거나 또는 거의 없는 약물들이 개발되어 왔으며 mianserine⁵⁾, zimelidine과 nomifensine⁶⁾ 등이 있다.

특히 최근에 삼환계 항우울제와 같은 항우울 효과를 가지나 말초항 콜린 효과가 없는 minaprine⁷⁾이 개발되어 우울증 치료시 환자들이 부작용없이 복용할 수 있게 되었다.

따라서 저자들은 minaprine의 말초 항콜린 작용 유무를 동물실험을 통해 알아보고, 실제 말초 항콜린 효과가 없을시 임상에서 환자에게 사용이 간편하고 안전한 약물로 취급될 수 있는 기대를 갖고 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

실험 동물로는 200~250gm의 양성의 백서(Sprague-Dawley)를 사용하였다. 백서를 단 두 희생 시킨 후 십이지장, 상행결장 및 방광을 적출하였다.

적출된 장기는 4°C의 Tyrode씨 식염 완충액으로 내용물을 세척하였다. Tyrode씨 식염 완충액의 조성(mM)은 NaCl : 136.9, KCl : 2.68, NaHCO₃ : 11.9, NaHPO₄ : 0.42, MgCl₂ : 1.05, Glucose : 5.5, CaCl₂ : 2.0으로 하였다.

내용물 세척후, 적출된 십이지장과 상행결장은 길이 1cm의 종절편을 만들고 방광으로는 폭 2mm의 수평고리를 만들었다. 이렇게 만들어진 각 근 절편의 양끝을 견사로 결찰하여, 한 끝은 용량 15ml의 초자체 적출 근편 실험조의 기저부에 고정하고 다른 한 끝은 등척성 장력 측정기(Isometric force displacement tension transducer, Myograph F-60, Narcobiosystem)을 이용하여 각 근 절편에서의 수

* A study on the peripheral anticholinergic effect of minaprine

** 포항 의료원 신경정신과

Dept. of Neuropsychiatry, Pohang Medical Center, Pohang

*** 영남대학교 의과대학 정신과학교실

Dept. of Psychiatry, College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea

축력의 변화를 묘기 하였다.

실험이 실시되는 동안에 실험조 내의 온도는 37°C로 유지하였으며, 95%의 산소와 5%의 이산화탄소의 혼합 기체를 관류하여 식염 완충액의 pH를 7.4로 유지하였다.

실험조에 현수된 단 절편은 최초 2gm의 수동 장력을 가하여 약 1시간 동안 식염 완충액을 관류시킨 후 관류를 중단하여 30분 이상 안정 시킴으로써 그 장력이 일정하게 유지되도록 하였다. 먼저 대조 실험으로서 각 장기에서의 bethanechol에 대한 농도-반응 실험을 하였고, atropine전 처치군과 minaprine전 처치군에서의 성적을 서로 비교하였다. Atropine전 처치군에서는 각 장기의 평활단 절편의 장력이 안정되었을 때 제1군은 실험조내에 10⁻⁸M의 atropine을 첨가하였고, 제2군은 10⁻⁷M의 Atropine을 첨가하였다. Atropine첨가 후 15분간 방치하여 장력의 변화가 관찰되지 않음을 확

인한 후에 bethanechol에 대한 농도 반응 실험을 하였다. Minaprine전 처치군에서도 atropine군에서와 같은 방법으로 제1군에서는 minaprine 10⁻⁸M, 제2군에서는 10⁻⁷M을 전 처치하여 실험을 실시하였다. 반응의 측정은 약물 첨가 이전의 장력으로부터 bethanechol로 인하여 증가된 증분(ΔT), 즉 수축기 장력에서 휴식기 장력을 제한 값을 구한 후, 실험군에서 얻어진 반응치(ΔT)를 대조군에서의 bethanechol에 대한 최대 반응치(ΔTmax)에 대한 백분율로 표시하였다. 약물의 효과를 관찰하기 위하여 각 실험군에서의 농도 반응 곡선으로부터 ED50를 계산하고 이것을 대조군의 ED50와 비교하였다.

ED50의 계산은 Tallarid RT와 Murray RB의 방법⁸⁾에 따라 전산되었다. ED50의 비교는 James Rafferty등에 의해 고안된 Statworks (Version 1.2, Cricket Software Inc. Philadel-

Table 1. Concentration-responses to bethanechol on the contractilities of the smooth muscles isolated from duodenum of rat under the presence of atropine & minaprine

Group	Atropine				Minaprine					
	Control (n=22)	SE	10 ⁻⁸ M (n=7)	SE	10 ⁻⁷ M (n=7)	SE	10 ⁻⁸ M (n=9)	SE	10 ⁻⁷ M (n=9)	SE
Bethanechol										
-7	0.35 ± 0.237		0		0		2.02 ± 0.875		1.01 ± 0.505	
-6.5	15.95 ± 2.95		0		0		10.10 ± 1.597		7.07 ± 1.675	
-6	33.74 ± 2.453		12.44 ± 2.793		7.86 ± 3.513		27.95 ± 2.564		26.56 ± 2.525	
-5.5	53.91 ± 2.826		21.8 ± 3.099		10.84 ± 4.892		49.83 ± 4.075		47.81 ± 4.279	
-5	80.1 ± 2.563		49.63 ± 5.289		20.35 ± 5.51		78.45 ± 3.658		81.82 ± 2.988	
-4.5	97.17 ± 0.919		67.17 ± 7.697		27.94 ± 4.085		100 ± 3.154		105.05 ± 4.040	
-4	100 ± 0		81.94 ± 7.166		47.14 ± 7.708		100 ± 3.154		105.05 ± 4.040	
ED50	2.97 × 10 ⁻⁶ M		1.46 × 10 ⁻⁵ M*		ND		3.03 × 10 ⁻⁶ M		3.96 × 10 ⁻⁶ M	

* p < 0.01 : significantly shifted to right from control

ND means the ED50 was not necessary to be calculated. The response of muscle to bethanechol in this condition(atropine 10⁻⁷M) did not reach 50% of contractilities of control group.

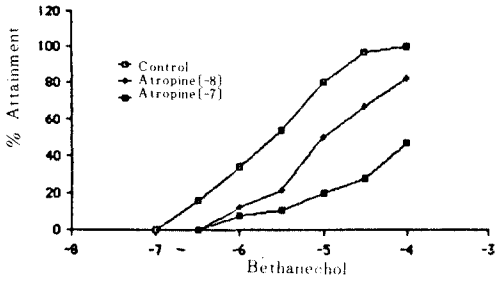


Fig. 1-1 Concentration-response to bethanechol on the contractilities of the smooth muscles isolated from duodenum of rat under the presence of atropine

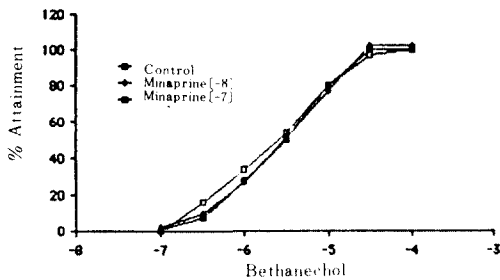


Fig. 1-2 Concentration-response to bethanechol on the contractilities of the smooth muscles isolated from duodenum of rat under the presence of minaprine

ohia, PA, USA)에 의해 전산된 unpaired student's t-test로 하였다.

성 적

표1은 atropine과 minaprine 존재하에서 백서에서 적출된 십이지장 평활근의 수축성에 대한 bethanechol의 농도 반응을 나타내 보인다.(Fig. 1-1, Fig. 1-2).

Atropine 10⁻⁸M 존재하에서는 bethanechol 10⁻⁶M에서부터 12.44%의 수축을 시작하여 bethanechol 10⁻⁴M에 대해서는 81.94%의 수축성을 보였고, atropine 10⁻⁷M 존재하에서는

bethanechol 10⁻⁶M에서부터 7.86%의 수축을 시작하여 bethanechol 10⁻⁴M에 대해서는 47.14%의 수축성을 보인다. 이때 atropine 10⁻⁸M 존재하에서의 bethanechol에 대한 ED50는 1.46% × 10⁻⁵M으로서 대조군의 2.97 × 10⁻⁶M에 비하여 유의한 차이가 있었다.(P < 0.01)

Minaprine 10⁻⁸M 존재하에서는 bethanechol 10⁻⁷M에서부터 2.02%의 수축을 시작하였고 bethanechol 10⁻⁴M에 대해서는 100%의 수축성을 보였고, minaprine 10⁻⁷M 존재하에서는 bethanechol 10⁻⁷M에서부터 1.01%의 수축을 시작하였고 bethanechol 10⁻⁴M에 대해서는 105.05%의 수축성을 보였다. 이때 minaprine 10⁻⁸M 및 10⁻⁷M 존재하에서의 bethanechol에 대한 ED50는 각각 3.03 × 10⁻⁶M, 3.06 × 10⁻⁶M로서 대조군과 유의한 차이가 없었다.

표2는 atropine과 minaprine 존재하에서 백서에서 적출된 상행결장 평활근의 수축성에 대한 bethanechol의 농도 반응을 나타내 보인다.(Fig. 2-1, Fig. 2-2)

Atropine 10⁻⁸M 존재하에서는 bethanechol 10⁻⁸M에서부터 2.72%의 수축을 시작하였고 bethanechol 10⁻⁴M에서 85.02%의 수축성을 보였다. Atropine 10⁻⁷M 존재하에서는 bethanechol 10^{-5.5}M에서부터 2.51%의 수축을 시작하였고 bethanechol 10⁻⁴에 대해서는 38.75%의 수축성을 보였다. 이때 atropine 10⁻⁸M 존재하에서의 bethanechol에 대한 ED50는 1.56 × 10⁻⁵M로서 대조군의 2.60 × 10⁻⁶M에 비하여 유의한 차이가 있었다.(P < 0.01)

Minaprine 10⁻⁸M 존재하에서는 bethanechol 10⁻⁷M에서부터 0.92%의 수축을 시작하였고 bethanechol 10⁻⁴M에 대해서는 91.72%의 수축성을 보였고, minaprine 10⁻⁷M 존재하에서는 bethanechol 10^{-6.5}M에서부터 7.08%의 수축을 시작하였고 bethanechol 10⁻⁴M에 대해서는 96.03%의 수축성을 보였다. 이때 minaprine 10⁻⁸M 및 10⁻⁷M 존재하에서의 be-

Table 2. Concentration-responses to bethanechol on the contractilities of the smooth muscles isolated from ascending colon of rat under the presence of atropine & minaprine

Group	Atropine				Minaprine					
	Control (n=18)	SE	10 ⁻⁸ M (n=7)	SE	10 ⁻⁷ M (n=7)	SE	10 ⁻⁸ M (n=9)	SE	10 ⁻⁷ M (n=9)	SE
Bethanechol										
-7	0.16 ± 0.154		0	0			92 ± 0.653		0	
-6.5	7.75 ± 1.196		0	0			8.62 ± 0.555		7.08 ± 2.219	
-6	28.66 ± 2.618		2.72 ± 1.339		0 ± 0		20.93 ± 1.539		21.85 ± 1.419	
-5.5	50.85 ± 3.359		15.98 ± 4.135		2.51 ± 1.729		45.24 ± 3.232		48.94 ± 1.599	
-5	74.53 ± 3.363		39.39 ± 4.915		8.54 ± 4.25		80.64 ± 3.008		78.49 ± 3.917	
-4.5	88.96 ± 2.847		68.74 ± 1.882		20.04 ± 6.602		91.72 ± 3.499		95.11 ± 4.594	
-4	100 ± 0		85.02 ± 4.759		38.75 ± 7.653		91.72 ± 3.499		96.03 ± 4.380	
ED50	2.60 × 10 ⁻⁶ M		1.56 × 10 ⁻⁵ M*		ND		3.57 × 10 ⁻⁶ M		3.70 × 10 ⁻⁶ M	

* p<0.01 : significantly shifted to right from control

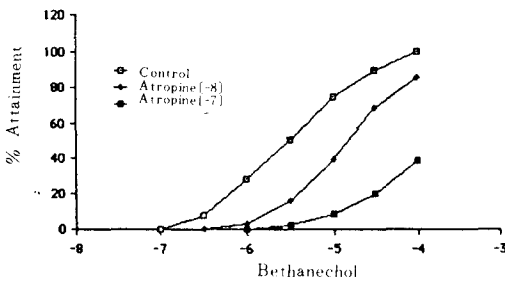


Fig. 2-1 Concentration-response to bethanechol on the contractilities of the smooth muscles isolated from ascending colon of rat under the presence of atropine

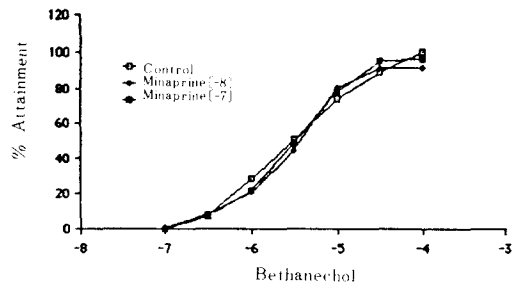


Fig. 2-2 Concentration-response to bethanechol on the contractilities of the smooth muscles isolated from ascending colon of rat under the presence of minaprine

thanechol에 대한 ED50은 각각 3.57 × 10⁻⁶M, 3.70 × 10⁻⁶M로서 대조군과 유의한 차이가 없었다.

표3은 atropine과 minaprine 존재하에서의 백서에서 적출된 방광 평활근의 수축성에 대한

bethanechol의 농도 반응을 나타내 보인다. (Fig. 3-1, Fig. 3-2).

Atropine 10⁻⁸M 존재하에서는 bethanechol 10⁻⁶M에서부터 1.28%의 수축을 시작하여 bethanechol 10⁻⁴M에 대하여는 87.1%의 수축

Table 3. Concentration-responses to bethanechol on the contractilities of the smooth muscles isolated from urinary bladder of rat under the presence of atropine & minaprine

Group	Atropine				Minaprine					
	Control (n=20)	SE	10 ⁻⁸ M (n=7)	SE	10 ⁻⁷ M (n=7)	SE	10 ⁻⁸ M (n=6)	SE	10 ⁻⁷ M (n=6)	SE
Bethanechol										
-7	0.55±0.387						8.42±0.422		0	0
-6.5	6.43±1.111		0	0			2.53±0.654		3.38±0.844	
-6	22.24±2.024		1.28±0.868		0	0	8.44±1.067		8.86±1.266	
-5.5	44.94±3.402		11.31±0.749		3.55±1.703		16.03±1.566		17.30±1.208	
-5	72.22±3.646		27.59±1.367		10.35±1.502		43.88±3.904		32.49±1.374	
-4.5	90.2±1.988		49.04±3.497		19.95±1.598		76.08±7.465		57.38±3.904	
-4	100±0		87.1±6.602		29.39±1.98		93.25±7.232		88.19±3.890	
ED50	2.49×10 ⁻⁶ M		3.10×10 ⁻⁵ M*		ND		1.68×10 ⁻⁶ M*+		2.32×10 ⁻⁵ M*	

* p<0.01 : significantly shifted to right from control

+ p<0.05 : significantly different from atropine 10⁻⁸M group

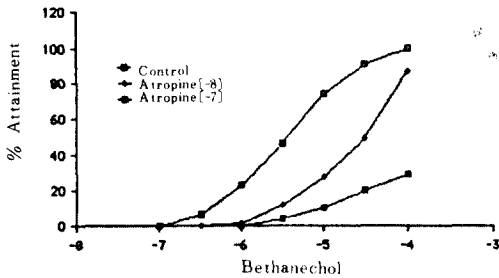


Fig. 3-1 Concentration-response to bethanechol on the contractilities of the smooth muscles isolated from urinary bladder of rat under the presence of atropine

성을 보였고, atropine 10⁻⁷M 존재하에서는 bethanechol 10^{-5.5}M에서 3.55%의 수축을 시작하여 bethanechol 10⁻⁴M에서 29.39%의 수축성을 보였다. 이때 atropine 10⁻⁸M 존재하

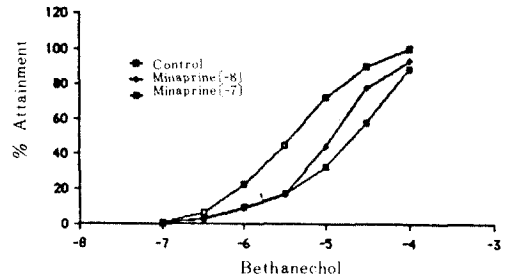


Fig. 3-2 Concentration-response to bethanechol on the contractilities of the smooth muscles isolated from urinary bladder of rat under the presence of minaprine

에서의 bethanechol에 대한 ED50는 3.10×10⁻⁵M로서 대조군의 5.49×10⁻⁶M에 비하여 유의한 차이가 있었다.(P<0.01)

Minaprine 10⁻⁸M 존재하에서는 bethane-

chol $10^{-7}M$ 에서부터 0.42%의 수축을 시작하였고 bethanechol $10^{-4}M$ 에서 93.25%의 수축성을 보였다. Minaprine $10^{-7}M$ 존재하에서는 bethanechol $10^{-6.5}M$ 에서 3.38%의 수축을 시작하였고 bethanechol $10^{-4}M$ 에 대해서는 88.19%의 수축성을 보였다. 이때 minaprine $10^{-8}M$ 및 $10^{-7}M$ 존재하에서의 bethanechol에 대한 ED50는 각각 $1.68 \times 10^{-5}M$, $2.32 \times 10^{-5}M$ 로서 대조군에 비하여 유의한 차이가 있었다. ($P < 0.01$) 또한 atropine $10^{-8}M$ 존재하에서의 bethanechol에 대한 ED50와 minaprine $10^{-8}M$ 존재하에서의 bethanechol에 대한 ED50는 각각 $3.10 \times 10^{-5}M$, $1.68 \times 10^{-5}M$ 로서 유의한 차이가 있었다. ($P < 0.05$)

고 찰

새로이 개발된 항우울제인 minaprine[3-(2-minaprine-ethylamino) 4-methyl 6-phenyl pyridazine, dihydrochloride]은 타 항우울제와는 연관이 다른 pyridazine계통의 약물로서 여러 형태의 우울증에 있어서 효과적임이 입증되고 있다.⁹⁻¹⁰⁾ Minaprine는 세로토닌과 도파민 전달을 증가시킴으로써 우울증상 개선에 도움이 되는 것으로 알려져 있다.¹¹⁾

Minaprine은 중추신경계에서 도파민 전달을 활성화시켜 도파민 자극시 나타나는 여러 행동들을 유발시키는 효과를 보인다고 알려져 있는데, 이러한 효과는 amphetamine이나 nomifensine, apomorphine과는 다르며, bromocryptine과 유사한 기전에 의한 것으로 생각되고 있다.¹¹⁾

Minaprine은 급성 투여시 쥐의 뇌에 있어서 5-HT(5-hydroxy tryptamine)을 증가시키고 5-HIAA(5-hydroxy indole acetic acid)를 감소시키며 type A MAO(monoamine oxidase)를 억제 시키며 5-HT₁, 5-HT₂ 수용

체의 수를 감소시킨다.¹²⁾ 결과적으로 minaprine 투여시 뇌에 있어서 노어아드레날린이나 MHPG(3-methoxy-4-hydroxy phenyl glycol)에 영향을 미치지 않는다고 한다. 따라서 minaprine은 세로토닌과 도파민 연관 전달을 활성화시키고 항 콜린 효과가 없는 새로운 약물이라고 하며, 동시에 동물 실험에서 보면 심장 독성이 거의 나타나지 않는다고 하며 사람에게 있어서도 삼환계 약물에서 종종 나타나는 항 콜린성 부작용이 없다고 알려져 있다.¹²⁻¹³⁾ Imipramine과의 항우울 효과 비교에 있어서도 약물 반응이 먼저 일어나며 또한 효과도 우월하다는 보고가 있다.¹⁴⁻¹⁵⁾

본 실험에서는 우선 대조 실험에서 atropine의 bethanechol작용 차단 능력을 검증하였다. Atropine은 전형적인 콜린성 무스카린성 수용체의 차단제이므로 대조군에 비해 atropine으로 전처치한 실험군은 유의한 차이를 보이리라고 예상할 수 있다. 대조 실험에서 이러한 결과가 확증되면, minaprine으로 전처치한 실험에서 만일 minaprine이 항 콜린성 효과가 있다면 atropine으로 전처치한 대조 실험의 결과와 유사한 결과가 나타날 것이다. 이러한 방법으로 새로운 항우울제인 minaprine의 항 콜린성 작용 유무를 판별하고자 실험을 실시하였다.

우선 십이지장 및 상행결장에서 적출된 근 절편에서 보면 atropine $10^{-8}M$ 및 $10^{-7}M$ 존재하에서의 bethanechol에 대한 ED50는 대조군의 ED50와 통계적으로 유의한 차이가 있었으나, minaprine $10^{-8}M$ 및 $10^{-7}M$ 존재하에서의 bethanechol에 대한 ED50는 대조군의 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과를 고려해 볼 때, 즉 minaprine이 본 실험에서 항 콜린 효과가 십이지장과 상행결장 근 절편에서 없는 것으로 나타난 것을 볼 때 그동안 기존의 항우울제를 투여받고 있는 환자에서 나타날 수 있는 변비, 장마비 등의 말초 항콜린 작용을 감소시킬 수

있으며 약물 순응(drug compliance)에 있어서 상당한 진전을 보여 지속적인 약물투여에 도움이 될 것으로 생각된다.

단 본 실험에서 보면 방광 근 절편에서 minaprine 10⁻⁸M 및 10⁻⁷M 존재하에서의 bethanechol에 대한 ED50는 대조군에 비하여 유의한 차이를 보임으로써 말초 항콜린 작용중의 하나인 배뇨근을 초래할 수 있다고 예상할 수 있다. Minaprine이 심이지장이나 상행결장과는 달리 방광 근 절편에서 유의한 차이를 보이는 이유에 대해서는 좀더 자세한 조직학적, 신경학적 소견을 첨가한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 그러나 특기할 것은 그럼에도 불구하고 minaprine 10⁻⁸M 존재하의 bethanechol에 대한 ED50는 atropine 10⁻⁸M 존재하의 bethanechol에 대한 ED50와 유의한 차이를 보임으로써 전형적인 항콜린 효과는 방광에서 보이지는 않는다는 것이 검증되었다.

일반적으로 삼환계 항 우울제 치료시 나타나는 흔한 부작용으로는 심장에 대한 작용 및 기립성 저혈압을 들 수 있으며¹⁶⁻¹⁷⁾, 그 다음으로 중요한 것이 본 논문에서 관심을 둔 구갈, 변비, 장마비, 시력장애¹⁸⁾ 등의 말초 항콜린 작용과 혼돈, 지남력 상실, 섬망, 환청, 환시 등의 중추 신경계 항콜린 증상을 들 수 있는데¹⁹⁻²⁰⁾ 향후 더욱 잘 구조화된 말초 항콜린 효과에 대한 연구 뿐 아니라 자세한 중추 신경 항콜린 효과에 대한 연구도 필요한 것으로 생각된다.

결론적으로 minaprine은 심이지장과 상행결장 근 절편에서 대조군에 비하여 bechanechol에 대한 ED50에 있어서 유의한 차이를 보이지 않음으로 해서 그 동안 문제가 되었던 기존의 타 항우울제의 말초 항콜린 효과가 거의 없다고 사료됨에 따라 우울증 치료에 더욱 효과적일 수 있다고 사료된다.

요 약

Minaprine의 말초 항콜린 작용 유무를 판별하기 위하여 백서를 단독 사혈하여 적출된 심이지장, 상행결장, 방광으로부터의 평활근 절편을 사용하여 atropine의 bethanechol 차단 능력을 기준으로하여 minaprine의 차단 능력을 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

심이지장 절편에서 atropine 10⁻⁸M 존재하에서의 bethanechol에 대한 ED50는 대조군에 비하여 유의한 차이를 보였으나(P<0.01), minaprine 10⁻⁸M 및 10⁻⁷M 존재하의 bethanechol에 대한 ED50는 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다. 상행결장 절편에서 atropine 10⁻⁸M 존재하에서의 bethanechol에 대한 ED50는 대조군에 비하여 유의한 차이를 보였으나(P<0.01), minaprine 10⁻⁸M 및 10⁻⁷M 존재하의 bethanechol에 대한 ED50는 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다. 방광 절편에서 atropine 10⁻⁸M 존재하에서의 bethanechol에 대한 ED50는 대조군에 비하여 유의한 차이를 보였으며(P<0.01), minaprine 10⁻⁸M 및 10⁻⁷M 존재하의 bethanechol에 대한 ED50는 대조군에 비하여 모두 유의한 차이를 보였다.(P<0.01) 그러나 minaprine 10⁻⁸M 존재하의 bethanechol에 대한 ED50는 atropine 10⁻⁸M 존재하의 bethanechol에 대한 ED50에 비해 유의한 차이를 보였다.(P<0.05)

참 고 문 헌

1. Kuhn, R. : The imipramine story. In Ayd FJ Jr. Blackwell B(eds) : Discoveries in Biological Psychiatry. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1970.
2. Richelson, S. : The use of antidepressant in chronic gastrointestinal pains J. Clin.

- Psychiatry, 43 : 8 : 50-55, 1982.
3. Hollister, L. E. : Monitoring tricyclic antidepressant plasma concentration JAMA, 241 : 23 : 2530-2533, 1979.
 4. Marshall, J. B., Forker, A. D. : Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant drugs : Therapeutic usage, overdose and management of complications. American Heart Journal, 103 : 3 : 401-404, 1982.
 5. Branconnier, R. J., Cole, J. O., Ghazvinian, S., Rosenthal, S. : Treating the depressed elderly patient : The comparative behavioral pharmacology of mianserin and amitriptyline. Adv. Biochem. Psychopharmacol., 32 : 195-212, 1982.
 6. Rafelson, O. J., Clemmesen, L., Lund, H., Mikkelsen, P. L., Bolwig, T. J. : Comparison of peripheral anticholinergic effects of antidepressants. Acta. Psychiatr. Scand. Suppl., 290 : 364-369, 1981.
 7. Biziere, K., Kan, J. P. : Pharmacological evaluation of minaprine hydrochloride. Arzenimittelforschung, 32 : 824-831, 1982.
 8. Tallarida, R. J. and Murray, R. B. : Manual of pharmacologic calculations with computer programs. 2nd ed. Springer-Verlag, New York, 1987.
 9. Biziere, K., Worms, P., Kan, J. P. : Minaprine, a new drug with antidepressant properties. Drugs Exp. Clin. Res., 11 : 831-840, 1985.
 10. Gandolfi, O., Roncada, P. : Molecular mechanisms in the action of minaprine. Biol. Psychiatry, 12 : 629-637, 1988.
 11. Worms, P., Kan, P., Perio, A. : Pharmacological profile of an original psychotropic drug. Minaprine : Comparison with six reference antidepressives. J. Pharmacol., 17 : 126-128, 1986.
 12. Okuyama, S., Ahira, H. I. : Effect of minaprine on synaptic transmission in the neocortex of the rat in vivo. Neuropharmacology, 27 : 915-922, 1988.
 13. Muramatsu, M., Tamaki, J., Usuki, C. : Seroton-2 receptor-mediated regulation of release of acetylcholine by minaprine in cholinergic nerve terminal of hippocampus of rat. Neuropharmacology, 27 : 603-609, 1988.
 14. Bohacek, N., Ravic, M., Biziere, K. : A double-blind comparison of minaprine and imipramine in the treatment of depressed patient. J. Clin. Psychopharmacol., 6 : 320-321, 1986.
 15. Bohacek, N., Ravic, M., Biziers, K. : Minaprine and imipramine in the treatment of major depressive disorders. A comparative double-blind study. Drugs Exp. Clin. Res., 13 : 435-442, 1987.
 16. Dolton, P. T. : Cardiac effects of antidepressant. Geriatrics, 374 : 53-60, 1982.
 17. Mathew, R. J., Weinman, M. L., Thapar, R., Reck, J. J., Claighorn, J. L. : Somatic symptoms in depression and antidepressant. J. Clin. Psychiatry, 44 : 10-12, 1983.
 18. Asberg, M., Germanis, M. : Ophthalmological effects of nortryptiline : Relationship to plasma level. Pharmacology, 7 : 349-356, 1972.
 19. Kaplan, H. I. and Sadock, B. J. : Comprehensive Textbook of Psychiatry. 4th ed. Vol.2, Williams and Wilkins, Baltimore, 1526-1527, 1987.
 20. Kuhar, M. J., Sethy, V. H., Roth, R. H. : Selective accumulation by central cholinergic neurons. J. Neurochem. 20 : 581-593, 1973.

-Abstract-

A Study on the Pheripheral Anticholinergic Effect of Minaprine

Mook Hee Park*, Jong Bum Lee**, Seung Douk Cheung**

** Department of Neuropsychiatry
Pohang Medical Center*

*** Dept. of Psychiatry
College of Medicine, Yeung Nam University
Taegu, Korea*

The authors studied ED50 of bethanechol on the contractilities of the smooth muscles isolated from various organs of rat under the presence of atropine(a classical competitive blocker of cholinergic muscarinic receptor) or minaprine(a newly developed antidepressant drug) to investigate the pheripheral anticholinergic effect of minaprine.

The results were as follows :

- 1) There was no significant difference between ED50 of bethanechol in the control group and that under the presence of minaprine $10^{-8}M$ and $10^{-7}M$ in the smooth muscles isolated from the duodenum.
- 2) There was no significant difference between ED50 of bethanechol in the control group and that under the presence of minaprine $10^{-8}M$ and $10^{-7}M$ in the smooth muscles isolated from the ascending colon.
- 3) There was significant difference between ED50 of bethanechol in the control group and that under the presence of minaprine $10^{-8}M$ and $10^{-7}M$ in the smooth muscles isolated from the urinary bladder($P < 0.01$)
- 4) There was significant difference between ED50 of the atropine $10^{-8}M$ and minaprine ($10^{-8}M$) in the smooth muscles isolated from the urinary bladder($P < 0.05$).