

配合藥物の 吸收効果에 關한 生物藥劑學的 研究(IV)

Salicylamide에 Chlorpheniramine Maleate를 配合投與하였을
경우의 Writhing Syndrome에 미치는 影響에 關하여

鄭 淇 化

德成女子大學 藥學部

A Biopharmaceutical Study on the Absorptive Effect of Some Compounding Drugs (IV)

—Effect on the Writhing Syndrome of Salicylamide
Combined with Chlorpheniramine Maleate—

Ki Hwa Chung

(Received Dec. 2, 1975)

The intentional test of the clinical test on the mouse, which are orally administered salicylamide combined with chlorpheniramine maleate were made by writhing syndrome method of 0.7% acetic acid-saline solution and following effects were found.

- 1) The cross-over test of writhing syndrome method have intention in case of three days rest after the first examination.
- 2) The most active rate of salicylamide by administration combined with chlorpheniramine maleate is salicylamide 20mg/kg : chlorpheniramine maleate 20mg/kg (1:1)
- 3) The most active range of chlorpheniramine maleate used for assistant action of salicylamide is 15mg/kg~20mg/kg

緒 論

著者들은 이미 醫藥品 配合投與時의 吸收에 關한 生物藥劑學的인 系統的研究를 爲하여 salicylamide와 scopolamine 및 chlorpromazine을 配合投與했을 경우의 鎮痛效果에 關하여 報告¹⁾한 바 있다.

이는 醫藥品의 副作用을 減少시키고 藥物相互間의 協同作用을 有効性높게 利用하기 爲하여 그 配合投與法을 究明코자 追求한 報告^{2), 3)}로 *in vitro* 및 *in situ*에서 動力學的으로 追求하고 있는 研究로서 많은 뒷받침을 받고 있다.

이와같이 醫藥品의 生物藥劑學的인 研究는 實效的인 面으로 指向하고, 前臨床的인 試驗方法으로 發展되어 가고 있다.

이와같은 事實은 이들 一連의 研究動向⁴⁻⁷⁾에서 살필 수 있는 것으로 그 意義의 重要性을 充分히 알 수 있게 하고 있다. 事實에 있어서 經口投與한 藥物의 效果가 吸收나 排泄에 關한 追求만으로 뒷받침되기는 힘든 點이 많다.

따라서 前臨床的인 段階의 發展으로 이것이 臨床試驗의 應用에 先行實施될 充分한 價値性 있는 試驗方法의 發見과 그 成績의 應用化는 各醫藥品의 配合投與의 先行條件으로 반드시 必要한 事實이라고 할 수 있다.

여기에 있어서 著者는 解熱鎮痛劑에 抗 choline劑를 配合投與했을 경우 解熱鎮痛作用을 contact thermal method에 따라 追求¹⁾한 바 있으나 이는 screening test내지는 blandness test에 그치게 되는 것이므로 이것보다 다른 試驗方法으로서 配合經口投與效果를 測定할 수 있는 것으로 交叉試驗이 可能한 方法을 發見코자 近來에 새로 考案된 writhing method⁸⁾를 改良하여 이에 應用하기로 하였다.

當初 writhing method는 亦是 blandness test의 一種으로 交叉試驗으로 利用될 수 없는 것이었고 또 이 writhing syndrome의 抑制效果가 鎮痛劑나 副交感神經遮斷劑외에도 sodium bicarbonate, sodium hydroxide, calcium lactate, calcium acetate, calcium chloride, magnesium chloride 및 calcium hydroxide등의 腹腔內注射⁹⁾나 chlorpromazine, levomepromazine등의 tranquilizer⁹⁾, diphenhydramine과 같은 抗 histamine¹⁰⁾, amphetamine 및 pirodrol과 같은 中樞興奮劑¹¹⁾, 또는 nalorphine, levallorphan, pentazocine¹²⁾등이나, rutine, quercetine 및 hesperidine등의 isoflavone 誘導體¹³⁾등에서도 確認되고 있다.

그러나 여기에서는 이들 陽性抑制藥物이 아닌 chlorpheniramine maleate를 salicylamide와 配合하여 各種濃度比로 經口投與하고 一定한 休息期間을 두고 交叉試驗을 한 바 再現性이 있는 研究結果를 얻었기에 이는 配合藥劑의 前臨床試驗의 한 方法으로 利用할 수 있는 것으로 思料되므로 이에 그 研究結果를 報告하는 바이다.

實驗方法

試料 및 試藥

- ① Salicylamide(Chas Pfizer & Co. U. S. A.)
- ② Chlorpheniramine maleate(Chas Pfizer & Co. U. S. A.)
- ③ Acetic acid(Kanto Chem. Co., Japan)

實驗方法

Mouse(體重 20g 內外의 雌雄區別없이)를 10마리씩 1群으로 하여 實驗과 同一條件下에서 1週日間 飼育한 後에 實驗에 使用하였다.

Acetic acid는 使用直前に 0.7% 生理食鹽溶液으로 만들어 每마리당 0.1ml/10g의 比로 體重을 計量하여 腹腔內 注射하였으며, 藥物投與도 증류수에 녹여서 每마리당 0.1ml/10g이 되도록 하여 0.7% acetic acid 生理食鹽溶液을 注射하기 30分前에 經口投與하였다.

Writhing syndrome은 0.7% acetic acid 生理食鹽溶液 注射後 10分부터 10分間씩 測定하였으며 한번 試驗하는 데에 1人當 5마리씩을 기준으로 하여 回數를 測定토록 하였다.

이와같이 하여 豫備試驗에서 體重 및 反應回數가 비슷하게 分布케 하여 1群씩으로 하고 本 實驗前 12時間前부터 絶食(물은 制限하지 않음)시킨 후 實驗에 使用하였다.

配合藥物的 投與用量은 다음 Table I과 같이 하여 投與하였으며 交叉試驗은 3日間 休息케 한 뒤에 1回 反覆試驗하였다.

Table I. Dosages of Drugs

Drug	Dose(mg/kg;p.o.)	Signal
Salicylamide	5	Sa
"	10	Sb
"	15	Sc
"	20	Sd
"	25	Se
Chlorpheniramine maleate	5	Ca
"	10	Cb
"	15	Cc
"	20	Cd
"	25	Ce

實驗結果

위 實驗의 結果 얻어진 配合藥物的 writhing syndrome의 效果를 綜合整理하면 Table

II와 같다.

Table II. Compounding Effect of Salicylamide with Chlorpheniramine Maleate by Writhing Syndrome

No.	Compounding Drug(signal)	Effect
1	Sa	None
2	Sb	"
3	Sc	"
4	Sd	ED ₂₅
5	Se	ED ₅₀
6	Ca	None
7	Cb	"
8	Cc	"
9	Cd	"
10	Ce	"
11	Sa+Ca	"
12	Sa+Cb	"
13	Sa+Cc	"
14	Sa+Cd	"
15	Sa+Ce	"
16	Sb+Ca	"
17	Sb+Cb	"
18	Sb+Cc	"
19	Sb+Cd	"
20	Sb+Ce	"
21	Sc+Ca	"
22	Sc+Cb	"
23	Sc+Cc	"
24	Sc+Cd	"
25	Sc+Ce	"
26	Sd+Ca	"
27	Sd+Cb	ED ₂₅
28	Sd+Cc	ED ₅₀
29	Sd+Cd	ED ₁₀₀
30	Sd+Ce	"
31	Se+Ca	ED ₅₀
32	Se+Cb	ED ₁₀₀
33	Se+Cc	"
34	Se+Cd	"
35	Se+Ce	"

考 察

解熱鎮痛劑인 salicylamide와 副交感神經遮斷劑인 atropine sulfate가 woolfe macdonald's method에 의하여 그 效率性和 一律性이 있다는 報告²⁾는 이미 著者등이 한 바 있으며 그 後 writhing syndrome method에 따라 aminopyrine과 atropine sulfate를 配合하였을 경우 atropine sulfate의 補助劑로서 가장 有效한 用量이 0.004~0.005mg/kg이었음을 報告³⁾한 바도 있다.

또 salicylamide와 副交感神經遮斷劑인 scopolamine과의 配合比는 經口投與時 用量比로 보아 1:1에서 가장 吸收도 잘되고 有効性도 가장 좋다는 報告²⁾도 있다.

한편 持續的인 效果面에서는 salicylamide와 chlorpromazine의 配合比가 2:1인 경우에 가장 有效하다는 것²⁾도 이미 著者등에 의하여 報告된 바 있으며 이와같은 事實은 salicylate類가 血漿中의 prothrombin值를 低下시킴으로서 經口用 抗血液 凝固劑의 併用時와 같이 配合投與에 注意를 必要로 한다는 研究報告⁴⁾가 있다.

여기에 있어서 salicylamide는 解熱鎮痛劑이면서 抗炎作用이 다른 salicylate類와는 달리 없고 또 salicylate類에 過敏한 患者에게 allergy作用을 일으키지 않아서 投與가 可能하다는 點에 着眼하여 抗 histamine劑인 chlorpheniramine maleate와 配合投與했을 경우의 writhing syndrome의 抑制作用을 交叉耐性의 方法으로 算術平均法에 따라 平均有效量(ED₅₀)을 測定하고 이에 따라 ED₂₅, ED₅₀, ED₈₀, 등을 求하여서 有効性인 面에서 一定配合比를 追求한 것이 本 實驗이다.

여기에 있어서 salicylamide 單獨經口投與時에는 writhing syndrome의 抑制作用이 20 mg/kg에서 有效하게 나타났으나 chlorpheniramine maleate는 25mg/kg이나 그 以上の 量에서도 전혀 나타나지 않았다.

그러나 配合投與時에는 salicylamide 20mg/kg에 chlorpheniramine maleate 10mg/kg을 配合하였을 경우에는 ED₂₅, salicylamide 15mg/kg에 chlorpheniramine maleate 20 mg/kg을 配合하였을 경우에는 ED₅₀, salicylamide 20mg/kg에 chlorpheniramine maleate 25mg/kg에서는 ED₁₀₀이었으며 한편 salicylamide 25mg/kg에 대해서는 chlorpheniramine maleate를 5mg/kg만 配合하여도 ED₅₀이었으며, chlorpheniramine maleate 10mg/kg以上을 配合하면 ED₁₀₀으로 有効性을 나타냈다.

이와같은 成績은 一連의 生物藥劑學的인 前臨床試驗方法으로서 writhing syndrome method가 有意性이 있을 뿐만 아니라 3日間 休息시킨 후 다시 交叉試驗을 했을 경우에도 이와 同一한 成績을 얻을 수가 있었다는 것은 交叉試驗의 有意性도 뒷받침 하는 것이라고 생각할 수 있다.

結 論

0.7% acetic acid 生理食鹽溶液을 사용한 writhing syndrom method를 利用하여 salicylamide에 chlorpheniramine maleate를 配合經口投與한 mouse에 대한 前臨床試驗의 有意性試驗에서 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Writhing syndrome method의 交叉試驗은 一次試驗한 後 3日間 休息시키면 試驗의 有意성이 있다.

2. Salicylamide에 chlorpheniramine maleate를 配合投與했을 경우 그 對比는 1:1인 20mg/kg씩의 用量이 가장 有効하다.

3. Chlorpheniramine maleate는 salicylamide의 補助作用으로 15mg/kg에서 20mg/kg 사이에 가장 有効하였다.

文 獻

- 1) 鄭洪化, 金在完, 德成女大論文集, 1, 147~151(1972)
- 2) 金在完, 藥劑學會誌, 1, 74~84(1971)
- 3) 鄭洪化, 朴英玉, 金在完, 藥劑學會誌, 4, 19~24(1974)
- 4) 金信根, 서울大學校論文集(醫藥系) 19, 116(1968)
- 5) 韓世鎬, 藥學會誌 13, 4, 125(1969)
- 6) 金鍾甲, 中央大學校論文集 14(1969)
- 7) 韓世鎬, 藥學會誌 14, 28 (1969)
- 8) R. Koster, M. Anderson, E. J. De Beer, *Ecderation Proc.*, 18, 412(1959)
- 9) 阿部武志外 2人, 日藥理誌 9, 67(1964)
- 10) 藤村一 外 2人, 日藥理誌 56, 83(1960)
- 11) L. B. Witkin, C. F. Huebner, F. Caldi, E. D. Keefe, P. Spitaletta, A. J. Plummer, *J. Pharmac. Expt. Therap.*, 133, 400(1961)
- 12) B. A. Whittie, *Brit. g. Pharmac.*, 22, 246(1964)
- 13) 山崎俊治; 日藥理誌. 64, 186(1968)
- 14) L. S. Good man and A Gilman, *The Pharmac. Basis of Therap.*, 314-329 (1970)