

Promethazine pamoate의 藥劑學的 研究

李 暎 煥

成均館大學校 藥學大學

Pharmaceutical Study on Promethazine Pamoate

Young Whan Lee*

(Received June. 15, 1979)

This study was undertaken to establish the different pharmaceutical properties between promethazine·HCl and promethazine pamoate.

First, promethazine pamoate was prepared by using the modified method of Saias. Second, in order to study the different pharmacokinetics between promethazine pamoate and promethazine ·HCl, absorption rate, plasma concentration, and distribution, as well as urinary excretion of the both compounds were examined in rabbits as an experimental animal:

The results were as follows.

1. In the *in vitro* isolated intestine of rabbit, the rate constant for absorption of promethazine pamoate was 0.347hr^{-1} and that of promethazine·HCl was 0.532hr^{-1} .
2. After oral administration of promethazine pamoate, the increase of plasma concentration of promethazine was much slower than that of promethazine ·HCl.
3. The urinary excretion rate of promethazine pamoate was significantly low in comparison to that of promethazine·HCl; i.e. about 50% of promethazine·HCl was excreted within 3 hours, and 5 to 15 hours for that of promethazine pamoate.
4. The tissue concentration of promethazine after oral administration of promethazine pamoate in rabbit was steadily increased for 5 hours. However, promethazine ·HCl concentration reached to maximum 1 hour after administration, then decreased slowly.
5. A significant amount of promethazine was mainly distributed in spleen, kidney, lung, liver and heart in this order, rather than other organs, such as brain, and muscle.
6. In the toxicity test by using mouse, LD_{50} for promethazine pamoate was 3,250 mg/kg, while LD_{50} for promethazine·HCl was 298mg/kg.

* College of Pharmacy, Sungkyunkwan University

Promethazine은 10H-phenothiazine-N, N, α -trimethyl-10-ethanamine으로서 1944년 Halpern 및 Ducrot¹⁾에 의해 처음으로 항히스타민 작용이 발견 보고된 이래 항히스타민 작용^{2, 3, 4)}, 鎮吐작용^{5, 6)}, 鎮痙작용^{7, 8, 9)}, 抗과킨슨症候群^{10, 11)}, 鎮咳작용¹²⁾, 麻醉작용^{13, 14, 15, 16, 17)}, 肝臟保護작용^{18, 19, 20)}, 生體移植促進작용²¹⁾, 抗菌작용^{22, 23)} 등 광범위한 약리작용이 밝혀지고 있다.

藥物力學的인 면에서는 Bert²⁴⁾가 promethazine鹽酸鹽을 동물에 皮下注射한 후 각 臟器중에서 肝, 脾臟, 腎臟에 가장 많이 또 오래 잔류한다고 보고한바 있다. Heyndrickx등²⁵⁾은 Promethazine으로 中毒死亡한 인체에서 鹽酸鹽의 體內 分布狀態를 관찰한 바 있으며, Huang등²⁶⁾은 promethazine의 ¹⁴C-methiodide鹽을 흰쥐의 腹腔內에 注入하였을 때 대부분이 糞便으로 배설되고 注射能기 肝臟과 腎臟에서 다른 臟器에 비하여 높았으며, 血中濃度는 이 두 臟器에 비해 낮고 腦에서도 검출된다고 보고하였다.

그러나 Hansson과 Schmitterlow²⁷⁾는 promethazine-³⁵S를 흰쥐에 투여했을 때 尿中에서 放射能기 가장 많이 검출되었으며, 主代謝產物은 sulfoxide라고 보고하였다. 또 Beckett등²⁸⁾은 promethazine을 *in vivo* 및 *in vitro*에서 代謝研究를 한 결과 phenothiazine核에 N-oxidation이 일어난다고 보고하였다.

Magnussen³⁰⁾은 promethazine의 吸收能을 胃와 小腸에서 비교 관찰하여 대부분이 小腸에서 흡수된다고 보고하였고, Quinn과 Calvert²⁹⁾는 promethazine이 血漿蛋白과 강하게 결합하며(약 93%) 經口投與후 血清濃度의 半減期는 7시간, 排泄尿中에서는 10시간이 된다고 하였다

急性毒性은 비교적 약하여 Halpern등³¹⁾은 promethazine鹽酸鹽의 LD₅₀는 흰쥐에서 700mg/kg이고, 低體溫症을 일으킨다고 보고하였다.

한편 Elslager등³²⁾은 pyrinium chloride의 강한 苦味를 제거할 목적으로 pamoate鹽을 제조하여 臨末에 응용하였다. 그후 Saias³³⁾는 promethazine, piperazine, pholcodine noscapine, chlorpheniramine 및 codeine등의 pamoate鹽을 제조하였고, codeine, noscapine, pholcodine의 pamoate鹽들은 經口投與할때 鹽酸鹽보다 藥效가 2~4시간 지연되어 발현하며 그후 4~6시간이 더 持續된다고 보고³⁴⁾하였다.

Elslager와 Worth³⁵⁾는 실험동물 개에서 clamoxyquin의 pamoate鹽과 鹽酸鹽의 藥效 및 毒性을 비교 실험한 결과 clamoxyquin의 藥效는 pamoate鹽일때 더욱 持續性을 나타내며 毒性도 낮아진다고 보고 하였다. Coldwell등³⁶⁾은 dihydrostreptomycin의 pamoate鹽과 sulfate鹽을 개에 투여하고 血中濃度를 비교실험한 결과 pamoate鹽이 더욱 장시간 동안 血中濃度가 유지되었음을 보고하였다.

Promethazine은 현재 사용되고 있는 항히스타민作用외에도 肝臟保護, 生體移植에 따르는 拒否反應의 지연 등 여러방면으로 應用領域이 넓혀지고 있음에 비추어, 著者는 持續性製劑로 기대되는 promethazine pamoate의 實用化를 위한 基礎研究로서 이의 製造法과 腸管에서의 吸收速度, 血中濃度, 尿中排泄速度, 각 臟器內 分布濃度 등 藥物力學的인 면과 아울러 急性毒性을 鹽酸鹽과 비교 검토하여 意義있는 몇가지 知見을 얻었기에 보고하고자 한다.

實驗材料

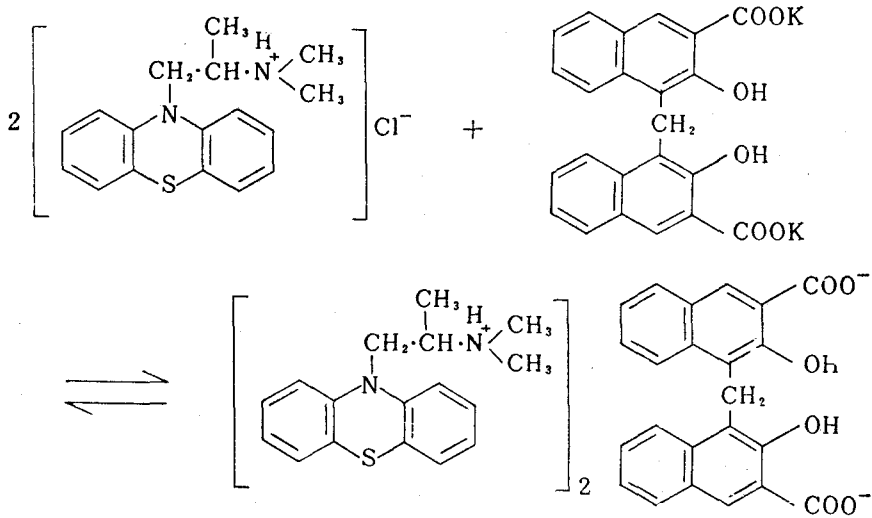
試藥—Pamoic acid, E. P. (Tokyo Kasei Co.), promethazine·HCl (Wyeth Laboratories), promethazine pamoate (standard) (Lab. Sobio S. A.) Kieselgel G type 60, for TLC (E. Merck), Krebs-Ringer bicarboante solution (pH 7.4) (Composition: 1,000ml NaCl 6.9g, KCl 0.35g, MgSO₄·7H₂O 0.3g, KH₂PO₄ 0.16g, CaCl₂·2H₂O 0.37g, NaHCO₃ 2.5g, dextrose 1.8g), mixed gas (95% O₂ + 5% CO₂)

器 機—UV spectrophotometer SP 400 (PYE UNICAM), Infrared spectrophotometer (PERKIN-ELMER), Chromato-Vue(Ultra-Violet Products, Inc.)

實驗動物—家兔: 체중 1.8~2.5kg의 건강한 家兔를 약 12시간 絶食시킨 다음 小腸에서의 吸收速度, 血中濃度, 排泄速度, 臟器內分布濃度등의 측정에 사용하였다. mouse: 체중 20g 정도의 mouse를 5시간 絶食시킨 다음 急性毒性 試驗에 사용하였다.

實 驗 方 法

Promethazine pamoate의 제조—Saias와 Kornowick³⁹⁾의 方法에 準하였다. Pamoic acid 10g 10%KOH 53ml를 加하고 加温하여 용해시킨 후 여과하고 증류수를 각각 300ml, 600ml, 900ml, 1,200ml씩 加하여 회석시킨 용액을 17% promethazine·HCl 수용액 100ml에 교반하면서 滴加하여 28°C에서 반응시켰다. 生成된 沈澱物을 증류수로 충분히 세척한 후 EtOH로 1회 세척하고 60°C에서 건조하였다. 收得率이 가장 좋았던 증류수 900ml를 加한 것 에 대해서는 반응조건을 50°C 및 80°C로 달리하여서도 실험했다.



薄層크로마토그래프法에 의한 **Promethazine pamoate**의 확인—檢體와 標準品을 각각 dimethylformamide에 녹이고 Benzene: Acetone: 25% NH₄OH(75:15:7.5)와 cyclohexane: Dioxane: EtOH (70:20:15)를 展開溶媒로 하여 Silicagel G에 展開하고 PdCl₂ color reagent 분무와 紫外部 lamp로 검색하였다.

赤外部吸收스펙트럼測定法에 의한 **Promethazine pamoate**의 확인—Dimethylformamide로 再結晶한 檢體와 標準品을 완전히 건조한 후 KBr cell을 사용하여 赤外分光光度計로 측정한 曲線을 비교 하였다.

小腸에서의 吸收速度 측정에 사용한 試料—漿膜溶液: pH 7.4인 Krebs-Ringer bicarbonate 용액을 漿膜溶液으로 사용하였다. Promethazine pamoate(이하 P-P로 略): 100mesh로 篩過한 P-P를 pH 7.4인 Krebs-Ringer bicarbonate 용액에 10⁻³M 농도로 현탁시켜 粘膜溶液으로 사용하였다. Promethazine·HCl(이하 P-HCl로 略): P-HCl를 Krebs-Ringer bicarbonate 용액에 10⁻³M 농도로 용해시켜 粘膜溶液으로 사용하였다.

血中濃度, 尿中排泄速度 및 臟器중 分布濃度の 측정에 사용한 試料—P-P: 100mesh로 節過한 P-P를 家兔 體重 kg當 200mg에 해당하는 量을 20ml의 증류수에 懸탁시켜 사용하였다. P-HCl: 0.3352% P-HCl 水溶液 (67.045mg/20ml: P-P의 대응량)을 家兔體重 kg當 20ml를 사용하였다.

急性毒性 試驗에 사용한 試料—P-P: 100mesh로 節過한 P-P를 증류수에 懸탁시켜 사용하였다. P-HCl: P-HCl를 증류수에 용해시켜 사용하였다.

小腸 吸收速度的 측정—Barr³⁷⁾에 의해 改良된 cannulated everted intestine法에 따라 家兔의 小腸을 十二指腸 바로아래 部位에서 10cm길이로 切取하고, 유리棒을 사용하여 反轉시킨 다음 pH 7.4의 Krebs-Ringer bicarbonate용액 10ml를 注入하고(漿膜溶液), 前述한 粘膜溶液 100ml 속에 넣어 37°C로 유지시키면서 O₂와 CO₂ 혼합 gas로 계속 飽和시켰다.

漿膜溶液을 1, 2, 3시간 후에 정확히 1ml씩 취하고 Huang의 定量法³⁸⁾에 準하여 波長 520nm에서 吸光度를 측정하고 P-HCl의 농도로 算出하였다.

血中濃度の 측정—家兔 體重 kg當 200mg의 P-P와 67.045mg의 P-HCl를 stomach tube를 사용하여 각각 經口 投與한 후 1, 3, 5, 15시간 후에 각각 耳殼靜脈에서 採血하고 원심분리하여 血漿 3ml를 정확히 취한 다음, 前述한 3의 방법에 따라 측정하여 血漿 1ml중의 P-HCl 농도를 算出하였다.

尿中 濃度の 측정—前述한 바와 같은 方法으로 試料를 家兔에 投與한 후 각각 0~1, 0~3, 0.5, 0~15시간 후의 尿를 採尿한 다음 원심분리하여 上澄液을 정확히 3ml씩 취한 다음 前述한 3의 방법에 따라 측정하여 總尿量중의 P-HCl 농도로 算出하였다.

臟器 中 分布濃度の 측정—前述한 바와 같은 方法으로 試料를 家兔에 투여한 후 1, 3, 5, 15시간 후에 屠殺하여 腦, 心臟, 肺, 肝臟, 脾臟 腎臟 및 筋肉을 摘出하고 homogenization한 후 일정량을 정밀하게 秤取하고 前述한 3의 方法에 따라 측정하여 各 臟器 1g에 대한 P-HCl의 농도를 算出하였다.

Promethazine-HCl의 定量에 있어서 Promethazine의 吸光度 측정—Homogenization한 臟器 組織 약 5g(血漿 및 尿는 3ml)을 정확히 秤量 하고, 1ml의 10% NaOH를 넣어 水浴上에서 30분간 加温한뒤 12ml의 CCl₄를 넣고 30분간 진탕 混和 한 후 원심분리하여 CCl₄층 10ml를 정확히 取하고 여기에 As₂O₅시액 3ml를 加하고 10분간 진탕 혼합한뒤 원심분리한 다음 上澄液을 취하여 波長 520nm에서 吸光度를 측정하였다.

Promethazine-HCl의 濃度測定—濃度既知의 P-HCl수용액(5μg간격으로 5~50μg/ml)을 前述한 바와 같이 처리하여 波長 520nm에서 吸光度를 측정한 후 相關圖表를 작성하였다.

急性毒性 試驗—試料를 mouse의 腹腔內에 투여하여 24시간 관찰하고 Behrens法³⁹⁾에 따라 LD₅₀을 측정하였다.

實 驗 結 果

Promethazine pamoate의 收得率—Potassium pamoate용액에 증류수 900ml를 加하여 회색시킨 용액을 28°C에서 P-HCl 용액과 반응시킨 것이 가장 좋은 收得率을 나타냈으며 반응온도가 80°C일때는 粘稠한 상태가 되어 반응이 不適合하였다. 반응조건에 따른 收得率은 Table 1에서 보는바와 같다.

Promethazine pamote의 확인—薄層크로마토그래프法에서는 promethazine base와 pamoic acid가 분리되어 2個의 spot를 나타냈으며 Rf值, 發色狀態, 螢光등이 標準品과 一致하였다. (Table II)

Table I—The Yield of Promethazine Pamoate at Various Conditions

Conditions		Yield (%)
Volume of Water(ml.)	Temp(°C)	
300	28	30
600	28	87
900	28	90
1,200	28	77
900	50	87
900	80	—

— 9 —

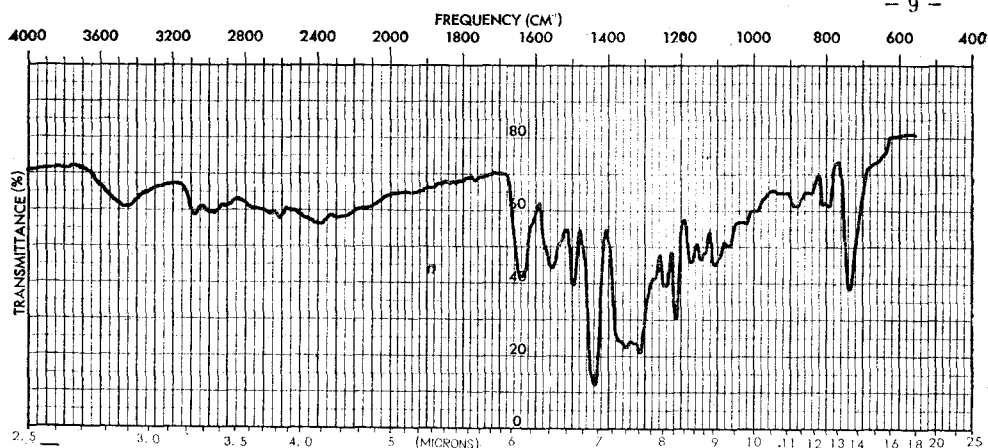


Figure 1 Infrared spectra of the standard promethazine pamoate.

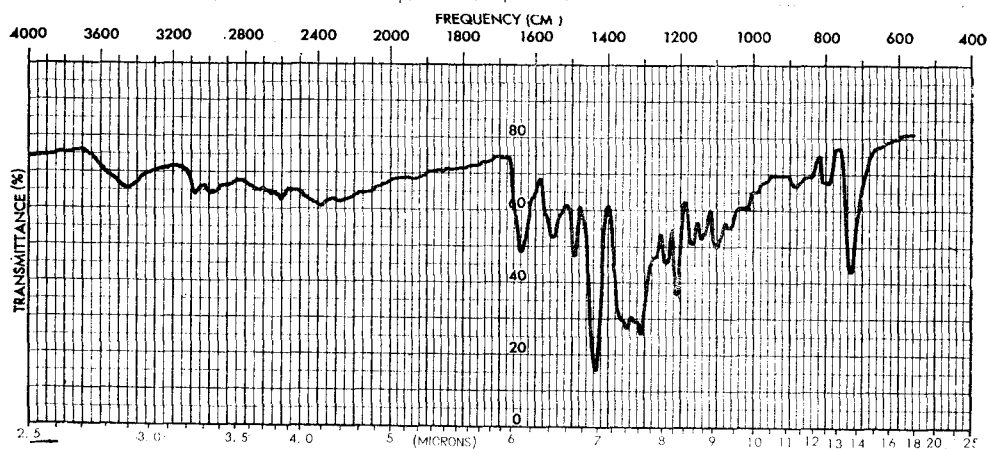


Figure 2 Infrared spectra of the prepared sample.

赤外分光光度計에 의한 吸收스펙트라도 標準品과 一致하였다(Fig. 1 and 2)

小腸의 吸收速度 비교—摘出한 小腸을 사용하여 P-P와 P-HCl의 *in vitro* 吸收速度를 비교해 보면(Table 3) 1시간동안 粘膜을 통해 漿膜속으로 흡수된 P-P는 2.3 μ g/ml(P-HCl로 환산)를 나타냈으나 P-HCl은 25.9 μ g/ml였다. 2시간 경과후에는 P-P가 3.3 μ g/ml이고 P-HCl이 43.9 μ g/ml였고, 3시간 경과후에는 P-P가 4.6 μ g/ml이고 P-HCl이 72.8 μ g/ml를 나타내

Table II—Comparison of the Rf Values of the Standard with the Prepared Promethazine Pamoate

Developed Solvent	Material	Rf Value	UV Lamp	PdCl ₂
Benzene: Acetone: 25% NH ₄ OH (75 : 15 : 7.5)	Sample	0.54	fluorescence	violet
	Standard	0.54	fluorescence	violet
Cyclohexane: Dioxane: EtOH (70 : 20 : 15)	Sample	0.41	fluorescence	violet
	Standard	0.41	fluorescence	violet

Table III—Comparison of *in vitro* Absorption of Promethazine Pamoate with Promethazine-HCl in Isolated Intestine

Time (hr)	Concentration in Serosal Fluid	
	P-P Group	P-HCl Group
1	2.3 ^a ±0.15	25.9±0.54
2	3.3 ^a ±0.25	43.9±2.06
3	4.6 ^a ±0.43	72.8±1.91

unit, $\mu\text{g/ml}$: ^a, $p < 0.001$

腸에서의 吸收率은 P-HCl에 비해 P-P는 현저하게 낮았다.

小腸에 P-P의 吸收速度 定數는 0.347이고, P-HCl은 0.532이었다.

Promethazine pamoate와 Promethazine-HCl의 血中 濃度 비교—P-P와 P-HCl을 각각 투여한 다음 1, 3, 5, 15시간후에 採血하여 血中濃도를 비교하여 보면 (Table 4) 1시간 경과 했을때 P-P투여군은 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 이고 P-HCl투여군은 2.7 $\mu\text{g/ml}$ 였으나 3시간이 경과했을 때는 P-P투여군은 增加하여 1.7 $\mu\text{g/ml}$ 이고 P-HCl은 減少하여 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 였다. 5시간이 경과 했을때는 1.7 $\mu\text{g/ml}$ 로 兩群이 같았으며 15시간이 경과했을 때는 P-P투여군은 2.8 $\mu\text{g/ml}$ 이고 P-HCl투여군은 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 로서 P-P투여군이 더 높았다.

P-P투여군의 血中濃度は 1시간때 부터 서서히 增加하였으며 P-HCl 투여군의 血中濃度は 1시간 때부터 서서히 減少되는 현상을 나타냈다.

Table IV—Plasma Concentration of Promethazine as Promethazine-HCl at Various Time after Administration of Promethazine Pamoate and Promethazine-HCl

Time(hr)	P-P Group	P-HCl Group
1	1.5 ^b ±0.15	2.7±0.17
3	1.7 ±0.17	2.5±0.34
5	1.7 ±0.24	1.7±0.35
15	2.8 ^a ±0.44	0.8±0.15

unit: $\mu\text{g/ml}$ ^a, $p < 0.05$; ^b, $p < 0.01$

Promethazine pamoate와 Promethazine-HCl의 尿中 總排泄量의 비교—尿中에 배설 되는 promethazine의 量을 0~1, 0~3, 0~5, 0~15시간으로 구분하여 비교해 보면 (Table 5) 0~1시간에서 P-P투여군은 224 μg 이 배설되고 P-HCl 투여군은 576 μg 이 배설되었으며, 0~3시간에서도 P-P 투여군은 645 μg 이 배설되고 P-HCl투여군은 1,999 μg 이 배설되었다. 0~5시간에서는 P-P 투여군이 1,353 μg 배설되고 P-HCl 투여군은 2,388 μg 을 배설하였고 0~15시간

의 총 排泄量에서는 P-P 투여군이 약간 적었으나 큰 差異가 없었다.

Table V—Comparison of Urinary Excretion Rate of Promethazine Pamoate with Promethazine ·HCl

Time (hr)	P-P Group	%, Urinary Excreted	P-HCl Group	%, Urinary Excreted
0~ 1	224 ^b	0.14	576	0.46
0~ 3	645 ^c	0.41	1,999	1.40
0~ 5	1,353 ^c	0.85	2,388	2.01
0~15	3,478	2.56	3,653	3.20

unit, μg , : a, $p < 0.05$; b, $p < 0.01$; c, $p < 0.001$

臟器중의 Promethazine pamoate 및 Promethazine·HCl 分布濃度 비교—P-P 투여군과 P-HCl 투여군의 각 臟器중 promethazine 농도를 시간별로 비교하여 보면 (Table V) 臟에서의 농도는 1시간 경과했을 때 P-P 투여군이 $2.4\mu\text{g/g}$ 이고 P-HCl 투여군이 $2.6\mu\text{g/g}$ 로서 P-P 투여군이 약간 낮았으나 3시간이 경과했을 때는 P-P 투여군은 $2.5\mu\text{g/g}$ 이 되고 P-HCl 투여군은 $2.2\mu\text{g/g}$ 이 되어 P-P 투여군이 약간 높았다. 5시간이 경과했을 때는 P-P 투여군은 더 증가하여 $3.4\mu\text{g/g}$ 이 되었으나 P-HCl 투여군은 계속 減少되어 $2.0\mu\text{g/g}$ 이 되었으며 15시간이 경과하였을 때는 兩群의 濃도가 모두 減少되어 비슷한 數值를 나타냈다(Fig. 6).

心臟에서의 濃度は 1시간 경과했을 때 P-P 투여군은 $2.5\mu\text{g/g}$ 이고 P-HCl 투여군은 $3.8\mu\text{g/g}$ 로 P-P 투여군이 낮았으나 3시간이 경과 했을 때는 P-P 투여군은 증가하여 $3.0\mu\text{g/g}$ 이 되고 P-HCl 투여군은 감소하여 $2.2\mu\text{g/g}$ 이 되었다. 5시간이 경과했을 때 P-P 투여군은 계속 증가하여 $4.6\mu\text{g/g}$ 이 되었고 P-HCl 투여군은 계속 감소되어 $1.6\mu\text{g/g}$ 이 되었으며 15시간이 경과했을 때는 P-P 투여군은 $1.2\mu\text{g/g}$ 로 감소되고 P-HCl 투여군은 $0.7\mu\text{g/g}$ 로 감소되었다.(Fig. 7)

Table VI— Comparison of Organ Distribution of Promethazine as Promethazine ·HCl at Various Time after Administration of Promethazine Pamoate with Promethazine·HCl

Time (hr)	Brain		Heart		Lung		Liver		Spleen		Kidney		Muscle	
	P-P	P-HCl	P-P	P-HCl	P-P	P-HCl	P-P	P-HCl	P-P	P-HCl	P-P	P-HCl	P-P	P-HCl
1	2.4 ± 0.27	2.6 ± 0.15	2.5 ± 0.27	3.8 ± 0.52	$2.1^b \pm 0.34$	10.6 ± 1.01	$3.9^b \pm 0.55$	6.6 ± 0.63	$4.3^c \pm 0.48$	18.2 ± 1.28	$3.9^b \pm 0.25$	11.1 ± 0.93	$1.2^a \pm 0.16$	2.1 ± 0.15
3	2.5 ± 0.36	2.2 ± 0.15	3.0 ± 0.25	2.2 ± 0.30	$2.4^b \pm 0.25$	4.5 ± 0.21	$4.5^a \pm 0.28$	3.5 ± 0.18	$6.0^b \pm 0.45$	15.3 ± 1.49	6.3 ± 0.87	6.5 ± 0.44	$1.6^b \pm 0.18$	2.2 ± 0.18
5	$3.4^a \pm 0.16$	2.0 ± 0.36	$4.6^b \pm 0.54$	1.6 ± 0.16	$5.3^a \pm 0.46$	3.0 ± 0.26	$4.0^c \pm 0.39$	1.7 ± 0.26	$18.7^b \pm 0.89$	9.6 ± 0.86	9.2 ± 0.84	5.8 ± 0.73	$2.9^a \pm 0.34$	1.4 ± 0.18
15	1.6 ± 0.25	1.4 ± 0.25	1.2 ± 0.29	0.7 ± 0.19	2.4 ± 0.25	1.9 ± 0.23	$3.1^b \pm 0.29$	1.0 ± 0.18	$16.3^b \pm 0.92$	9.0 ± 0.95	$2.1^a \pm 0.18$	1.2 ± 0.18	1.3 ± 0.20	0.9 ± 0.08

unit: μg Promethazine ·HCl/g wet weight of tissue. a, $p < 0.05$; b, $p < 0.01$; c, $p < 0.001$

肺에서의 농도는 1시간 경과했을 때 P-P 투여군은 $2.1\mu\text{g/g}$ 이고 P-HCl 투여군은 $10.6\mu\text{g/g}$ 으로서 P-P 투여군이 현저히 높았다. 3시간후에서는 P-HCl 투여군은 急激히 減少하여 $4.5\mu\text{g/g}$ 을 나타낼 때 비해 P-P 투여군은 약간 증가하여 $2.4\mu\text{g/g}$ 이 되었으며 5시간이 경과했을 때는 P-HCl 투여군은 계속 減少되어 $3.0\mu\text{g/g}$ 이 되고 P-P 투여군은 더 증가하여 $5.3\mu\text{g/g}$ 이 되었으

며 15시간 경과후에도 P-P투여군은 2.4 μ g/g로 P-HCl투여군의 1.9 μ g/g 보다 더 높았다 (Fig. 8).

肝에서의 濃度는 P-P투여군과 P-HCl투여군이 다같이 다른 臟器보다 높았다. 1시간 경과했을 때는 P-P투여군이 3.9 μ g/g이고 P-HCl투여군은 6.6 μ g/g로서 P-P투여군이 낮았으나 3시간 후에는 P-P투여군은 증가하여 4.5 μ g/g이고 P-HCl투여군은 감소하여 3.5 μ g/g으로 P-P투여군이 높아졌다. 5시간 후에는 兩群이 다같이 감소하였으나 P-P투여군은 4.0 μ g/g, P-HCl투여군은 1.7 μ g/g로서 P-P투여군이 P-HCl투여군 보다 높았으며 15시간 후에도 兩群이 다같이 감소하였으나 P-P투여군은 3.1 μ g/g였고 P-HCl투여군은 1.0 μ g/g로 P-P투여군이 현저하게 높았다(Fig. 9).

脾臟은 모든 臟器中 가장 높은 濃度의 分布狀態를 나타내었으며 1시간 경과후에 P-P투여군 4.3 μ g/g, P-HCl투여군 18.2 μ g/g으로 P-P투여군이 P-HCl투여군에 비하여 약 24%정도였으나 3시간 후에는 P-P투여군은 약간 增加하고 P-HCl투여군은 減少하여 P-P투여군이 6.0 μ g/g, P-HCl투여군이 15.3 μ g/g을 나타냈다. 그러나 5시간 후에는 P-P투여군이 急增하여 18.7 μ g/g이 되고 P-HCl투여군은 急減少되어 9.6 μ g/g이 되어 P-P투여군이 P-HCl투여군의 190%가 되었으며 15시간후에도 P-P투여군이 P-HCl투여군 보다 180% 높게 나타났다 (Fig. 10).

腎臟에서의 濃도는 1시간 경과했을 때는 P-P투여군이 3.9 μ g/g, P-HCl투여군은 11.1 μ g/g이 되어 P-P투여군이 P-HCl 투여군의 35%정도였으나 3시간 후에는 P-P투여군은 증가하여 6.3 μ g/g, P-HCl투여군은 감소하여 6.5 μ g/g가 되어 거의 같은 濃度였으나 5시간후에는 P-P투여군은 계속 증가되어 9.2 μ g/g이고 P-HCl투여군은 계속 감소되어 5.8 μ g/g이였으며 15시간후에는 兩群이 다같이 감소되었으나 P-P투여군이 P-HCl투여군보다 약 180%정도 높은 濃도를 나타냈다(Fig. 11).

筋肉에서는 다른 臟器중의 濃도에 비하여 낮은 分布狀態를 나타냈으며 1시간 경과했을 때 P-P투여군은 1.2 μ g/g, P-HCl투여군은 2.1 μ g/g로서 P-P투여군이 P-HCl투여군의 약 57%정도였으나 3시간 경과후에는 P-P투여군은 1.6 μ g/g, P-HCl투여군은 2.2 μ g/g였다. 5시간후에는 P-P투여군은 增加하여 2.9 μ g/g이고 P-HCl투여군은 감소하여 1.4 μ g/g이였으며 15시간 후에는 兩群이 다같이 감소하였으나 P-P투여군은 1.3 μ g/g, P-HCl투여군은 0.9 μ g/g로서 P-P투여군이 P-HCl투여군보다 높았다(Fig. 12).

Promethazine Pamoate와 Promethazine ·HCl의 急性毒性—P-P와 P-HCl의 mouse에 對한 急性毒性試驗 결과를 Behrens法에 따라 LD₅₀을 算出한 數値는 다음과 같다. P-P, LD₅₀ I. P. in mouse 3,250mg/kg; P-HCl, LD₅₀ I. P. in mouse 298mg/kg.

考 察

P-P의 製法에서 반응조건을 검토한 결과 pamoate鹽의 80배 수용액과 17% P-HCl수용액을 28°C에서 반응시켜 90%의 收得率을 얻었는데 이것은 Saias와 Kornowick³⁹⁾가 같은 收得率을 얻기 위해 pamoate鹽의 3배수용액과 32.1% P-HCl수용액을 100°C에서 반응시킨 것과 비교하면 반응조건과 操作에서 볼 때 훨씬 有利한 方法이라고 생각된다.

P-P가 粘膜용액에 현탁된 상태에서 漿膜용액으로 흡수될때의 吸收速度를 보면(Fig. 3), 매우 완만한 상태이며 이때의 速度定數는 0.347이고 同一條件에서 P-HCl의 吸收速度定數는 0.532로서 매우 빠른 吸收狀態를 나타냈다. 이때 두 물질의 吸收狀態는 first-order-reaction에 따르는 것으로 생각된다.

P-P의 吸收는 分子가 크기는 하나 小腸에서의 吸收速度가 人工腸液(pH: 7.5)에서의 加水

分解速度 보다 약간 빠른 것으로 보아 promethazine base상태로만 흡수되는 것이 아니고 일부는 P-P分子상태로도 흡수되는 것으로 생각된다.

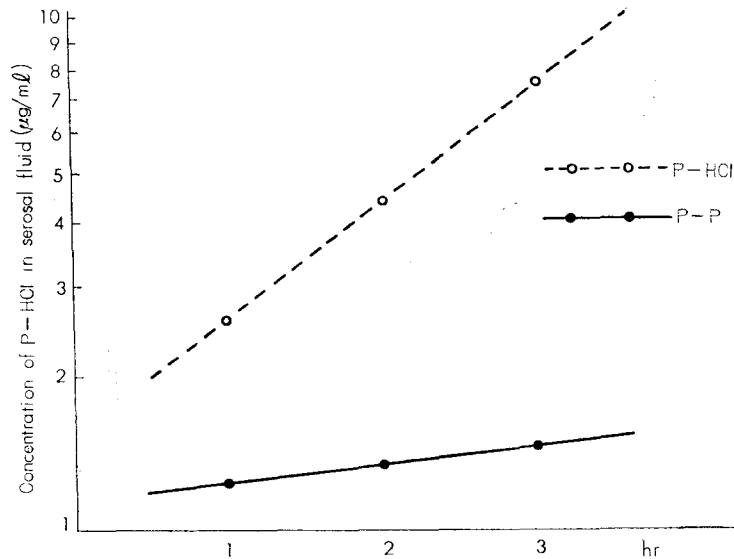


Figure 3— Absorption pattern of promethazine pamoate and promethazine·HCl in the cannulated *in vitro* everted intestine.

血中 promethazine濃도를 비교하여 볼때 (Fig. 4) 1시간 경과후에는 P-P투여군의 농도가 P-HCl투여군의 56%였으나 3시간후에는 68%로上昇하였고, 5시간후에는 兩群이 같았으며 15시간후에는 P-P투여군의 농도가 더욱上昇하여 P-HCl투여군의 농도에 비하여 약 350%였다. 이것은 pamoate鹽의 薬效발현이 鹽酸鹽보다 늦다는 Sobio Lab.³⁴⁾의 보고와 一致한다고 생각된다.

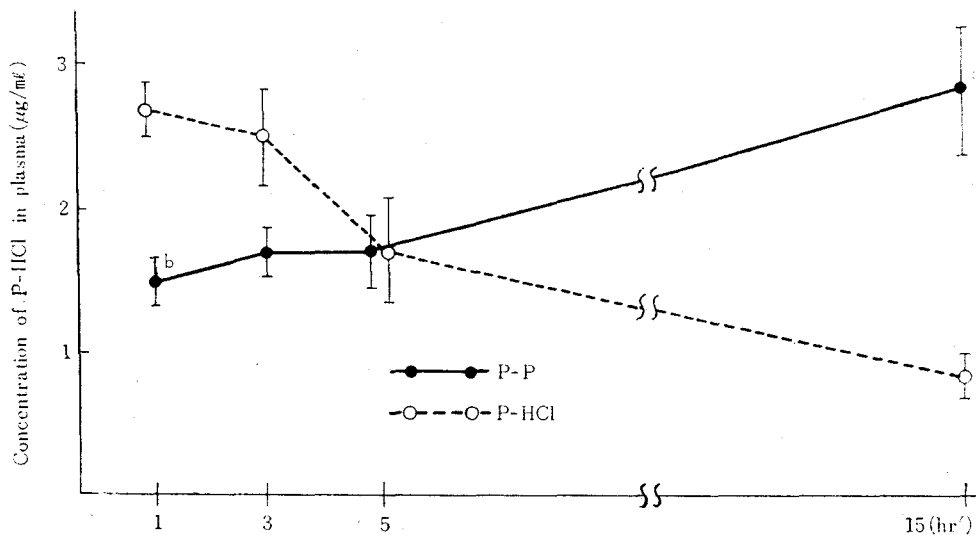


Figure 4— Plasma concentration of promethazine as promethazine·HCl at various time after administration of promethazine pamoate and promethazine·HCl.
a, $p < 0.05$; b, $p < 0.01$

尿中 promethazine 排泄量을 시간별로 검토하여보면 (Fig. 5) 投與初期에는 P-P투여군이 P-HCl투여군에 비하여 적고, 시간이 경과하면 P-P투여군이 P-HCl투여군보다 많다. 0~1시간, 0~3시간에서의 배설량은 P-P투여군이 P-HCl투여군의 39%, 32%로 매우 적었으나 3~5시간에서 비로서 P-P투여군의 배설량이 P-HCl투여군보다 증가하여 180%나 되었고, 5~15시간에서도 P-P투여군의 배설량은 P-HCl투여군의 170%나 되었다. 그러나 0~15시간의 총배설량은 P-P투여군이 P-HCl투여군의 95%로서 거의 비슷하였다. 이와같이 P-P투여군이 P-HCl투여군에 비하여 늦게 배설되는 것은 pamoate鹽이 鹽酸鹽에 비하여 4~6시간정도 작용이 더욱 지속된다는 Sobio Lab.³⁴⁾의 보고와 一致한다고 생각된다.

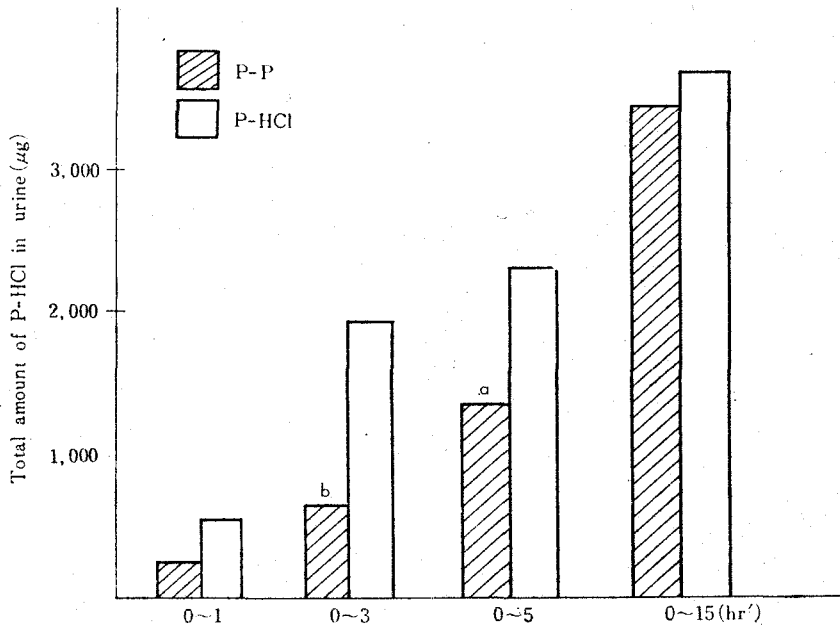


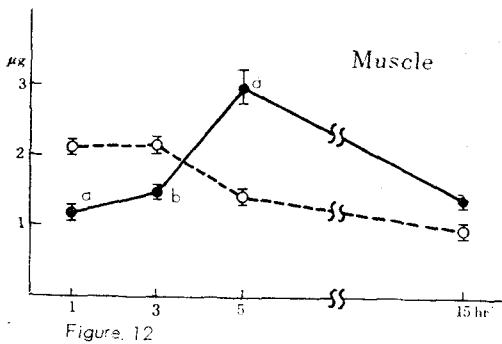
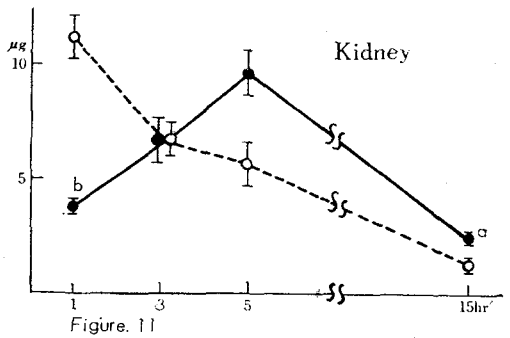
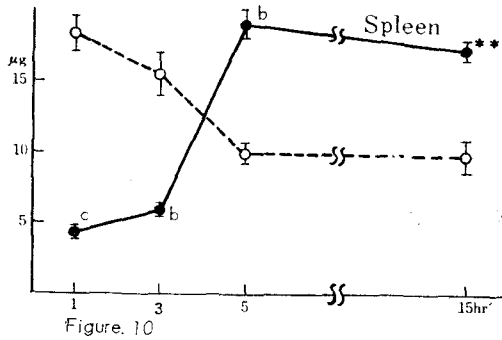
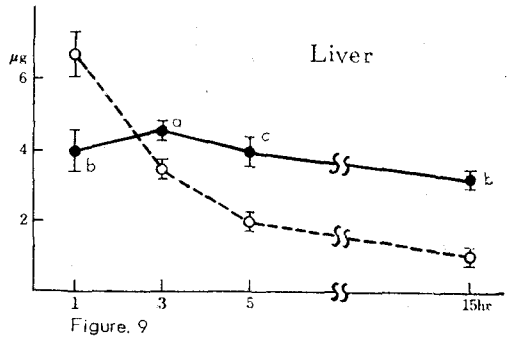
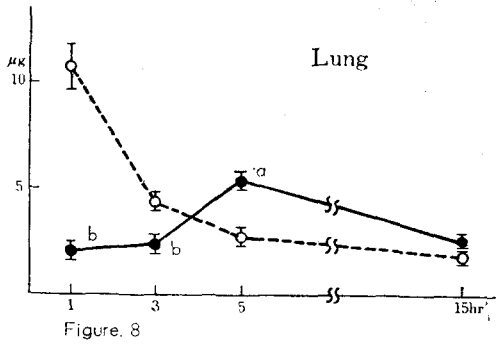
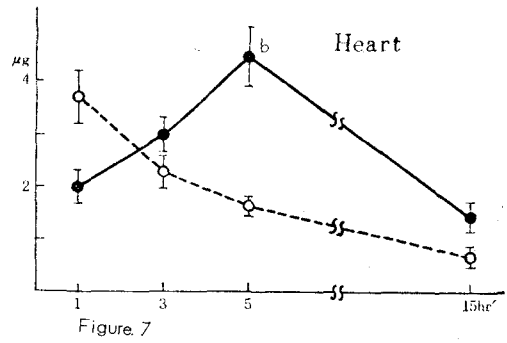
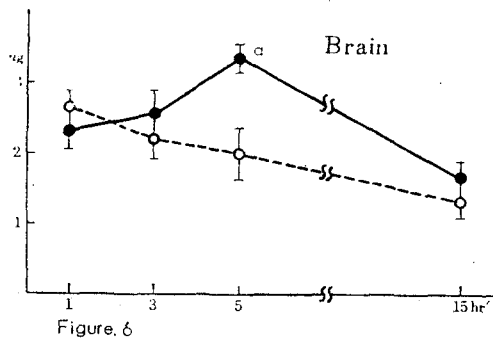
Figure 5— Comparison of urinary excretion of promethazine pamoate with promethazine·HCl. a, $p < 0.05$; b, $p < 0.01$; c, $p < 0.001$.

各 臟器中 promethazine의 농도를 보면 (Fig. 6~12) P-P투여군에서 各 臟器들의 分布濃度는 투여후 5시간 까지 점차 增加하고, 그 이후부터는 점차 減少되는데 그중에서 肝만은 3시간까지 增加하고 그후부터는 점차 減少되었다.

반면 P-HCl투여군에서는 투여후 1시간에서 높은 농도를 보이고 그후부터는 점차 감소되었다.

그중에서 脾臟, 肺, 腎臟, 肝은 다른 臟器에 비해 현저히 농도가 높은 것을 볼 수 있는데 이것은 Berti²⁴⁾의 보고와, Huang 등²⁶⁾이 promethazine methiodide의 生體內 分布實驗에서 肝과 腎臟이 다른 臟器보다 높은 농도를 보였다는 보고와 一脈相通하였다.

전체적으로 血中濃度, 尿中排泄 및 各 臟器중의 分布狀態들을 비교검토할 때 P-HCl 투여군에서는 1시간 경과후 血液과 各 臟器중의 分布濃度가 가장 높았으며, 다른 기관에 비하여 특히 肺, 腎臟, 肝 등의 기관에서 농도가 높으며 尿中 排泄量도 0~3시간까지에 많은 것으로 보아 P-HCl의 작용은 經口投與후 1시간 정도에서 강하게 나타나고 약 3시간 정도는 지속된다고 생각된다. 그러나 P-P투여군에서는 血中濃度가 15시간이 경과할때까지 계속 上昇하고 各 臟器중의 分布狀態는 肝을 제외한 다른 臟器에서 5시간 경과후에 높은 濃度를 나타낸 것으로 보아 P-P의 작용은 經口投與후 5시간 이후에도 강하게 나타난다고 생각된다.



●—● P-P
 ○—○ P-HCl

a, P < 0.05
 b, P < 0.01
 c, P < 0.001

Figure 6~12— Comparison of organ distribution of promethazine as promethazine ·HCl at various time after administration of promethazine pamoate with promethazine·HCl.

P-P는 毒性도 약하며 마우스에 대한 LD₅₀值도 P-HCl보다 11배 더 安全한 것으로 나타났다 이상에서 P-P는 예상대로 P-HCl보다 현저하게 작용이 持續的이며 毒性도 낮아 臨床에 응용해 不만한 價値가 있는 藥物이라고 생각된다.

結 論

Promethazine pamoate의 實用化를 위한 基礎研究로서 吸收速度, 血中濃度, 排泄速度, 臟器分布 등 藥物力學的인 面과 急性毒性을 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

Promethazine pamoate(이하 P-P로 略)의 製造法에서 potassium pamoate수용액(1:80)을 17% promethazine·HCl(이하 P-HCl로 略)수용액과 28°C에서 반응시킬때 收得率이 가장 좋았다(90%).

1. P-P의 小腸에 대한 吸收速度定數는 0.347이고 P-HCl의 吸收速度定數는 0.532이었다.
2. 經口投與후 P-P의 血中濃度는 P-HCl에 비하여 서서히 증가하였으며 15시간후 까지 계속 上昇하였다.
3. 尿中 排泄速度는 總排泄量의 약 50%가 P-HCl는 0~3시간에 배설되고, P-P는 5~15시간에 배설되었다.
4. 臟器중의 分布濃度는 P-HCl이 1시간후에 가장 높고 점차 減少되는데 비해 P-P는 5시간 경과후까지도 서서히 上昇하여 가장 높았고 그후부터 점차 減少되었다.
5. 臟器중 分布는 P-HCl와 P-P가 다같이 脾臟, 腎臟, 肺, 肝臟, 心臟, 腦, 筋肉의 순위로 높았다.
6. 急性毒性은 마우스의 腹腔內에 투여할때 P-HCl의 LD₅₀은 298mg/kg이고, P-P는 3,250 mg/kg이었다.

本研究를 指導하여 주신 李琬夏教授님과 助言하여 주신 趙台淳博士, 智雄吉博士, 李香雨博士 그리고 후원과 격려를 아끼지 않으신 同和藥品工業株式會社 尹光烈 會長님께 깊은 감사를 드립니다.

文 獻

- 1) B. N. Halpern and R. Ducrot, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **140**, 361~3 (1946)
- 2) B. N. Halpern and Jean Martin, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **140**, 830~2 (1946)
- 3) G. L. Waldbott, *J. Med. Assoc.*, **135**, 207~9 (1947)
- 4) C. Ross, *Lancet*, **261**, 62~3 (1951)
- 5) R. Ducrot and Ph. Decourt, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **145**, 356~8 (1951)
- 6) B. Isaacs and J. G. Mac Arthur, *Lancet*, **267**, 570~2 (1954)
- 7) A. Balestrieri, *Arch. Intern. Pharmacodynamie*, **103**, 1~12 (1955)
- 8) Nakashima, Yasutaka, *Yonago Igaku Zasshi*, **9**, 989~1001 (1958)
- 9) G. Vivoll, *Bull. Soc. Med.*, **60**, 105~7 (1960)
- 10) D. E. Hutcheon, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **108**, 340~8 (1953)
- 11) S. C. Gupta, *Indian J. Exp. Biol.*, **12**, 504~8 (1974)
- 12) R. Chermat, H. Kornowski and A. Jondet, *Ann. Pharm. Franc.*, **24**, 181~4 (1966)
- 13) Chatterjee, L. Madhat and Chatterjee, Sandhya, *Bull. Calcutta. Sch. Trop. Med.*, **17**, 81 (1969)
- 14) J. Reuther, *Med. Welt* **25**, 812~6 (1974)
- 15) J. A. Goldman, *Br. J. Anaesth.*, **44**, 381~2 (1972)
- 16) J. Yamashita, *Jap J. Anesthesiol.*, **20**, 279~89 (1971)

- 17) Lopez E. Vargas, *Ginecol. Obstet. Mex.*, **36**, 65~74 (1974)
- 18) G. Fernandez, and Jose A. Castro, *Drug Metab. Dispos.*, **5**, 91 (1977)
- 19) H. Petzold, S. Zimmermann and S. Amer, *Arch. Toxikol.*, **20**, 284~9 (1965)
- 20) SK Bartsokas, *Res. Exp. Med.*, **162**, 235~41, 28 (1977)
- 21) Eyal Zwi, W.J. Warwick and C.H. Mayo, *Science*, **148**, 1468~9 (1965)
- 22) Decourt, Phillippe, *Compt. Rend.*, **236**, 1195~7 (1953)
- 23) J. Molnar, J. Kiraly, and Mandi Yvette, *Experientia*, **31**, 444~5 (1975)
- 24) T. Berti, *Il. Farmaco, Ed. Sci.*, **9**, 374 (1954)
- 25) A. Heyndrickx, A. de Leenheer and A.M. Massart-Leen, *J. Pharm. Belg.*, **20**, 359 (1965)
- 26) C.L. Huang, J.A. Yeh and S.Y. Hsu: *J. Pharm. Sci.*, **59**, 772 (1970)
- 27) E. Hansson, and C.G. Schmitterlow, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, **131**, 309 (1961)
- 28) J. Quinn, and R. Calvert, : *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, Suppl., 59p. (1976)
- 29) A.H. Beckett, S. Al-Sarraj and E.E. Essien, *Xenobiotica*, **5**, 325 (1975)
- 30) Magnussen, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **26**, 130 (1968)
- 31) B.H. Halpern, and M. Briot, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **144**, 887(1950)
- 32) Elslager, F. Edward and Donal F. Worth, *U.S. Patent 2925417*. Feb., 1960
- 33) E. Saias, and H. Kornowick, *Bull. Offi. Propr. Indust.*, **50**, 9(1966)
- 34) Sobio, S.A. Laboratories, *Fr. M.* **5**, 581 (1968) (C.A. 71, 42304y (1969).
- 35) Edward F. Elslager, and Donald F. Worth, *J. Med. Chem.*, **10**, 971~2 (1967)
- 36) H.C. Caldwell, A.B. Rednick, G.C. Scott, G.J. Yakatan and D. Ziv, *J. Pharm. Sci.* **59**, 1689 (1970)
- 37) William H. Barr, and Sidney Riegelman: *J. Pharm. Sci.*, **59**, 154 (1970)
- 38) C.L. Huang, and Albert A. Kurland: *Arch. Gen. Psych.* **5**, 113 (1961)
- 39) B.: Behrens, *Arch Exp. Path. Pharmacol.*, **140**, 237 (1929)