

## Benorylate 와 Ethoxybenzamide 및 Lorazepam 과의 相互作用

許 仁 會 · 李 明 煥

中央大學校 藥學大學

(Received January 20, 1979)

In Hoi Huh and Myung Hwan Lee

*College of Pharmacy, Chung Ang University, Seoul 151*

Benorylate Interaction with Ethoxybenzamide and Lorazepam

**Abstract**—Benorylate and ethoxybenzamide have been used alone or in combination as an analgesic, antipyretic and antiinflammatory agent. We investigated the significance of the differences of analgesic activities between single and concurrent administration of benorylate and ethoxybenzamide and lorazepam in mice and also antipyretic activity between single and concurrent administration of benorylate and ethoxybenzamide in rats. 1). Concurrent administration of each half dose of benorylate and ethoxybenamide showed much inhibiting effect on the acetic acid-induced writhing syndrome of mice than the above drug alone, and the some increased analgesic response by hot plate method. 2). The synergistic and analgesic effect of combined administration of benorylate and lorazepam was found to be significant. 3). Antipyretic effect of half-dose combined administration of benorylate and ethoxybenzamide on the rat pyrexia induced by yeast(s.c.) and T. T.G. (i.v.) was shown to be similar to the effect of each drug.

benorylate 는 1963年 Robertson<sup>1)</sup>에 의하여 paracetamol 과 acetyl salicylic acid 의 ester 化한 藥物로 現在 臨床의으로 류마티스性關節炎<sup>2~8)</sup> 解熱<sup>9~10)</sup> 鎮痛劑<sup>11~13)</sup>로 應用되고 있으며 4-acetamidophenyl-2-acetoxybenzoate (Win 11450)란 化學名을 갖고 있다.

이 藥物은 脂溶性으로 paracetamol 이나 aspirin 과는 物理化學의 性質이 다르며 經口的으로 吸收가 잘 되는데 Rosner 等<sup>14)</sup>은 動物을 使用하여 藥理의 評價를 하였으며 Nicholson<sup>15)</sup>은 人體에서 吸收, 排泄, 代謝等에 관한 總說을 發表하였다. 쥐에<sup>16)</sup> C<sup>14</sup>로 標識한 benorylate 를 48mg/kg



**Table I**—Effects of Benorylate and Its Combined Administration on Analgesic Activity by HAc Chemical Method

Drug	No. of mice	Dose(mg/kg p. o.)	No. of Writhes	Inhibition %
Control	8	—	24.4 <sup>a</sup> ± 1.3 <sup>b</sup>	—
Benorylate	6	300	11.5 ± 1.2 <sup>++</sup>	53
"	6	150	15.7 ± 2.0	36
"	6	75	18.2 ± 2.2	25
Aspirin	6	300	10.7 ± 1.7 <sup>++</sup>	56
"	6	150	15.1 ± 1.7 <sup>+</sup>	38
"	6	75	17.3 ± 2.6	29
Ethoxybenzamide	6	150	13.3 ± 4.0	45
"	6	75	15.3 ± 3.0	37
"	6	37.5	22.5 ± 1.6	8
Ethoxybenzamide Benorylate	6	75 150	9.8 ± 2.7 <sup>++</sup>	60
"	6	37.5 75	14.7 ± 1.1 <sup>++</sup>	40
"	6	18.7 37.5	21.0 ± 1.5	14
Lorazepam	6	5	11.9 ± 1.5 <sup>++</sup>	51
"	6	2.5	18.3 ± 1.3 <sup>+</sup>	25
"	6	1	21.5 ± 1.7	12
Benorylate Lorazepam	6	150 5	4.3 ± 1.7 <sup>++</sup>	82
"	6	150 2.5	7.2 ± 1.6 <sup>++</sup>	70
"	6	150 1	11.7 ± 1.4 <sup>++</sup>	52
"	6	75 2.5	9.7 ± 2.7 <sup>++</sup>	60
"	6	75 1	16.7 ± 3.0	32
Benorylate*	6	300	7.5 ± 2.1 <sup>++</sup>	69
Aspirin*	6	300	12.7 ± 1.0 <sup>++</sup>	48

*a* : Mean    *b* : S. E.    ++ : Significance  $P < 0.01$     + : Significance  $P < 0.05$

\* : drug administered 90 min before HAc inj.

1-2) 熱板法 ; Woolfe<sup>30)</sup> 方法에 따라 恒溫水槽로 溫度를  $60 \pm 0.1^\circ\text{C}$  로 恒溫시킨 熱銅圓筒上에서 mouse 의 跳躍反應을 指標로 하여 對照群과 比較試驗하였다. 藥物投與後 30分, 60分, 90分에 測定한 結果는 表 II 와 같다.

2) 解熱作用—2-1) T. T. G. method<sup>31)</sup> ; 白鼠를 前日 絶食한 後 미정맥에 T. T. G. (藤澤藥品製, *Pseudomonas fluorescens* 의 菌體成分을 分離精製한 1種의 複合配糖體)를  $0.1\mu\text{g}/0.2\text{ ml}/\text{body}$  씩 注射하여 發熱시켰다. 藥物을 經口投與시키고 同時에 發熱物質 T. T. G. 를 注射한 後 時間에 따라 直腸體溫을 測定하여 對照群과 比較하였다.

**Table II**—Effects of Benorylate and Its Combined Administration on Analgesic Activity by Hot Plate Method

Drug	No. of mice	Dose (mg/kg p. o.)	Time (Sec)			
			0	30min	60min	90min
Control	6	—	1.5 <sup>a</sup> ±0.2 <sup>b</sup>	1.8±0.3	2.4±0.4	3.6±1.3
Benorylate	6	300	2.6±0.6	7.8±2.2 <sup>c</sup>	11.7±1.7 <sup>d</sup>	9.9±2.4
Benorylate	6	150	1.1±0.8	4.6±2.2	6.2±2.8	7.6±2.5
Ethoxybenzamide	6	150	2.1±0.2	6.9±1.8 <sup>c</sup>	9.0±2.8	8.0±2.8
Aspirin	6	300	2.5±0.6	9.3±2.0 <sup>c</sup>	10.6±2.8 <sup>c</sup>	11.0±2.4
Benorylate	6	150	1.9±0.2	7.2±1.8 <sup>c</sup>	10.3±2.3	11.5±2.4
Ethoxybenzamide		75				
"	6	75	1.7±0.3	2.9±0.6	8.1±2.9	7.7±2.5
Lorazepam	6	2.5	2.3±0.5	2.3±0.5	4.0±1.4	5.4±2.1
Benorylate	6	150	2.1±0.2	7.9±2.4	10.3±2.4 <sup>c</sup>	11.7±2.2
Lorazepam		2.5				

a : Mean    b : S. E.    c : Significance P<0.05    d : Significance P<0.01

**Table III**—Antipyretic Effects of Benorylate and Its Combined Administration on the Increased Rectal Temperature Induced by T. T. G.

Drug	Dose (mg/kg p. o.)	No. of rats	Change in Rectal Temp. in °C			
			1hr	2hr	3hr	4hr
Control	Water	5	1.1 <sup>a</sup>	0.9	0.9	1.0
Benorylate	300	5	0.1	-0.3	-0.4	-0.6
Aspirin	300	5	-0.3	-0.4	-0.5	-0.3
Ethoxybenzamide	150	5	-0.2	-0.2	-0.2	0.1
Benorylate	150	5	-0.1	-0.3	-0.2	-0.1
Ethoxybenzamide						

a : Mean

2-2) Brewer's yeast method<sup>32)</sup>; yeast 를 rat 의 皮下에 注射하여 일어나는 發熱에 대한 解熱作用을 檢討하였다. 前日 絶食시킨 白鼠에 yeast 를 500mg/2ml/body씩 生理食鹽液 懸탁액을 背部皮下注射하여 16時間後에 溫度가 上昇된 것을 골라 1群을 5 마리씩으로 하여 對照群과 比較試驗하였다. 藥物投與後 經時에 따라 直腸溫度를 測定하였다.

**Table IV**—Antipyretic Effects of Benorylate and Its Combined Administration on the Increased Body Temp. Induced by Yeast

Drug	Dose (mg/kg p. o.)	No. of rats	Change in Body Temp.			
			1hr	2hr	3hr	4hr
Control	Water	5	1.2	1.1	1.0	0.8
Benorylate	300	5	0.6	0	-0.1	0.0
Aspirin	300	5	0.1	-0.4	-0.3	0
Ethoxybenzamide	150	5	0.1	-0.2	0.1	0.1
Benorylate	150	5	0.1	-0.1	-0.2	-0.3
Ethoxybenzamide						

## 考 察

醋酸注射後 writhing syndrome 의 回數에 따른 鎮痛効果는 表 I 에서 나타난 바와 같이 benorylate 의 作用은 aspirin 과 거의 對等한 效果를 나타내고 있다. Koster 等<sup>35)</sup>은 醋酸法에 따른 aspirin 의 ED<sub>50</sub> 는 190mg/kg (P. O.) 라고 한 바 있다. 또한 benorylate 와 ethoxybenzamide 를 半量씩 併用投與할 때 writhing syndrome 의 抑制率이 benorylate 나 ethoxybenzamide 를 單獨 投與時 보다 上昇效果를 發現한다. lorazepam 의 경우 大量(5 mg/kg)을 mouse 에 投與時 writhing syndrome 抑制率을 크게 나타내나 1mg/kg 으로 減量시킬 때 현저히 줄어들고 있다. 그러나 benorylate 와 lorazepam 을 併用時 抑制效果는 크게 上昇됨을 볼 수 있다. Ellis 等<sup>26)</sup>이 報告한 바와 같이 L-propoxyphene 과 lorazepam 을 併用할 때 鎮痛活性和 持續時間이 增大된다고 볼 수 있다. L-propoxyphene 은 opiate-like 藥物이나 nonspecific antipyretic analgesics 와도 有意性있는 鎮痛活性和을 增加시킬 수 있다. 熱板法에 따른 効力 檢定에서도 mice 에 benorylate 300mg/kg 와 ethoxybenzamide 150mg/kg 을 各各 單獨 投與時와 半量씩 併用投與할 때 거의 類似한 鎮痛活性和을 나타내고 있고 benorylate 150mg 과 lorazepam 2.5mg/kg 을 併用時도 有意性있는 鎮痛活性和의 上昇作用을 나타낸다. Fennessy 等<sup>33)</sup>은 morphine 과 sodium salicylate 와 benzodiazepine 系藥物을 mice 에 併用投與時 chlordiazepoxide 는 morphine 의 鎮痛效果를 增強시키고 chlordiazepoxide 와 clonazepam 도 Na-salicylate 의 鎮痛效果를 上昇시킨다고 報告하였으며 한편 diazepam, medazepam 및 flurazepam 은 Na-salicylate 의 鎮痛效果를 變化시키지 않는다고 하였다. 또한 Chawla<sup>34)</sup>도 hydroxyzine-HCl 의 tranquilizer 는 Na-noramidopyrine methane sulfonate (Novalgin) 과 pethidine-Hcl 의 鎮痛效果를 上昇시킨다고 示唆하였다. lorazepam 은 anti-anxiety drug 으로서 limbic system 에 作用點을 갖고 있으며 中樞性抑制藥物로 benorylate 의 鎮痛效果를 上昇시킨다고 思料된다. chlorpromazine 等 tranquilizer 를 醋酸法에 따라 鎮痛效果를 檢定할 때 阿部武志等<sup>36)</sup>은 鎮痛效果를 나타낸다고 示唆하였다. 이 醋酸方法의 短點이 抗 histamine 劑 또는 tranquilizer 等 鎮痛劑가 아닌 藥物이 効力이 있는 것 같이 큰 抑制率을 나타내는 것이다. lorazepam 에서도 醋酸의 writhing syndrome 을 크게 抑制시키나 熱板法에 의한 實驗에서는 有意性이 없는 鎮痛效果를 나타내고 있다. 異種蛋白質 Brewer's yeast 를 皮下注射할 때 體溫이 上昇하는 것은 그 部位에 leukocyte 가 浸透되고 이어 leukocyte pyrogen 이 局所的으로 生成되어 이 pyrogen 이 腦血管 管門을 浸透하여 體溫을 上昇시킨다고 한다<sup>37)</sup>. 또한 T. T. G. 를 投與하여도 比較의 一定한 體溫을 上昇시키는데 對照群과 藥物投與群을 比較할 때 aspirin 과 benorylate 를 各各 300mg/kg 投與하면 上昇된 體溫이 거의 一定하게 下降하고 半量씩 併用하여도 類似한 解熱效果를 나타낸다.

## 結 論

現在 많이 使用되고 있는 benorylate 와 ethoxybenzamide 의 複合劑와 各各 單獨 投與時 mouse 를 使用하여 鎮痛作用과, rat 를 使用하여 解熱作用을 比較 檢討하였으며 benorylate 와 lorazepam 의 併用に 따른 鎮痛效果를 mouse 를 利用하여 試驗하였다.

1. 醋酸으로 일으킨 writhing syndrome 에 對한 benorylate 나 ethoxybenzamide 單獨 投與時보다 半量씩 併用投與時 抑制效果가 增加되었으며 熱板法에서 鎮痛作用이 약간 上昇되었다.
2. benorylate 와 lorazepam 을 併用時 顯著하게 鎮痛效果가 上昇되었다.

3. benorylate 와 ethoxybenzamide 半量씩 併用은 各各 藥物投與時와 類似한 解熱效果를 나타내었다.

### 文 獻

1. A. Robertson, *British Patent Specification* No. 1101747(1964).
2. W. Reiter, *et al.*, *Arzt. Prax.*, **21**, 5572(1969).
3. L.S. Bain, *et al.*, *Clin. Trials J.*, **7**, 307(1970).
4. N. Cardoe, *Clin. Trials J.*, **7**, 313(1970).
5. D.I. Haslock, *et al.*, *ibid.*, **8**, 43(1971).
6. M. Franke, *et al.*, *Curr. Therap. Res.*, **14**, 113(1972).
7. D.L. Beales, *et al.*, *Brit. Med. J.*, **2**, 483(1972).
8. L. May, *et al.*, *Z. Rheumatol.*, **33**, 352(1974).
9. J. Weill, *et al.*, *Therapie*, **23**, 541(1968).
10. F. Alexander, *et al.*, *Bruxelles-Medical*, **50**, 439(1970).
11. M. Vest, *et al.*, *Ther. Umsch.*, **28**, 625(1971).
12. C. Vialatel, *et al.*, *Therapie*, **23**, 535(1968).
13. G. Hart, *et al.*, *Clin. Trials J.*, **8**, 51(1971).
14. I. Rosner, *et al.*, *Therapie*, **23**, 525(1968).
15. P.A. Nicholson, *Proc. XII Intern. Congr. Rheum.*, Prague, 733(1969).
16. E. Liss and G. Palme, *Arzneim-Forsch.*, **19**, 1177(1969).
17. E. Liss and A. Robertson, *ibid.*, **25**, 1792(1975).
18. A. Robertson, *et al.*, *Xenobiotica*, **2**, 339(1972).
19. H. Khalili-Varastch, *et al.*, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **219**, 149(1976).
20. 金吉香 등, 藥劑學會誌, **1**, 30(1971).
21. 金尙敏 등, 同德女大論文集, **1**, 3(1969).
22. S.H. Ferreira, *et al.*, *Ann. Rev. Pharmacol.*, **14**, 57(1974).
23. F. Guzman, C. Braun, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **149**, 511(1964).
24. C.V. Winder, *Nature*, **184**, 494(1959).
25. R.K.S. Lim, *et al.*, *ibid.*, **152**, 25(1964).
26. M.E. Ellis, *et al.*, *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, **36**, 1024(1977).
27. DE Thibault DE Boesinghe L., *et al.*, *Ars. Med.*, **29**, 2481(1974).
28. D. Meta, *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **136**, 226(1962).
29. B.A. Whittle, *Brit. J. Pharmacol.* (1964).
30. G. Woolfe and A.D. MacDonald, *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **80**, 300(1944).
31. 滝野勝行, 日藥理誌, **61**, 192(1965).
32. C.V. Winder, *et al.*, *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **133**, 117(1961)
33. M.R. Fennessy, *et al.*, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **204**, 77(1973).
34. P.P. Chawla, *Indian J. Med. Res.*, **56**, 1381(1968).
35. R. Koster, *et al.*, *Federation Proc.*, **18**, 412(1959).
36. 阿部武誌 등, 日藥理志, **67**, 9(1971).
37. C.J.E. Niemegeers, *et al.*, *Arzneim-Forsch.*, **25**, 1519(1975)