

## 配合解熱鎮痛劑의 前臨床試驗에 關한 研究

金 在 完

德成女子大學藥學部

### The Pre-Clinical Experiments of the Compounding Antipyretic Analgesics

Jae Wan Kim

(Received Jan. 5, 1980)

The studies of the compounding analgesic antipyretics were examined by the converted Koster's method (mice) and the converted Mac Donald's method (mice) induced on the three assumption crossover test. And the following results were found.

1. The same effect of the writhing inhibition in this compounding antipyretic dosage by it's oral administration is as follows.

Aminopyrine 100mg/kg. (standard), aminopyrine 50mg/kg compounding with chlorpheniramine maleate 2mg/kg., compounding with diphenhydramine hydrochloride 8mg/kg., compounding with atropine sulfate 0.2mg/kg., or compounding with scopolamine hydrobromide 0.2mg/kg. And aspirin 80mg/kg., Salicylamide 90mg/kg., sulpyrine 60mg/kg., or phenacetin 70mg/kg. compounding with the same dosage of the adjuncts above.

2. The elevation-rate of the reaction threshold in this compounding antipyretic dosage by it's oral administration calculate as follows.

When the elevation-rate (ER) of aminopyrine (100mg./kg.) is 1.00 (Standard), ER of aminopyrine (50mg./kg.) compounding with chlorpheniramine maleate (2mg./kg.) calculated 1.42, aspirin (80mg./kg.) compounding with diphenhydramine hydrochloride (80mg./kg.) calculated 1.18, salicylamide (90mg./kg.) compounding with chlorpheniramine maleate (2mg./kg.) calculated 1.15, sulpyrine (60mg./kg.) compounding with chlorpheniramine maleate (2mg./kg.) calculated

\* Faculty of Pharmacy, Duk Sung Women's College.

1.28, and ER of phenacetin (70mg./kg.) compounding with chlorpheniramine maleate (2mg./kg.) calculated 1.19.

醫藥品開發 및 製劑化의 最終目的은 이것을 人體에 適用하였을때 有効性, 安定性이 確保된 것으로 만들어 그 利用率을 極大化 하려는데 있다.

그러나 臨床的으로 醫藥품을 適用하였을때의 豫期된 人體에 對한 治療效果가 動物實驗에서 얻어진 成績과 반드시 一致하는 것은 아니므로 臨床成績을 合理的으로 뒷받침할 수 있는 前臨床實驗法의 探索<sup>1)</sup>은 臨床成績 및 方法에 對한 解決 情報源으로서 緊要한 基本課題가 된다.

여기에 있어서 著者は 比較的 그 適用領域이 넓어서 配合藥劑의 種類가 多様な 配合解熱鎮痛劑에 있어서 그 主效能藥과 補助藥의 合理的인 配合比등의 應用을 뒷받침할 수 있는 前臨床實驗法<sup>2)</sup>의 開拓이 必要하다는 것에 着眼하고, 이미 이들을 生物藥劑學的인 面에서 研究報告<sup>3-6)</sup>한 바 있거니와, 著者は 今般 이들을 實驗할 수 있는 前臨床實驗法을 開拓하고, 이를 活用하여 配合解熱鎮痛劑의 主藥으로 널리 쓰이는 aspirin, salicylamide, aminopyrine, sulpyrine 및 phenacetin과, 補助藥으로 잘 쓰이는 抗 histamine 劑인 chlorpheniramine maleate, diphenhydramine hydrochloride, 副交感神經遮斷劑인 atropine sulfate 및 scopolamine 등을 配合投與하여 研究檢討한 바 그 成績을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

## 實 驗

### 實驗藥物 및 試藥

Aspirin (Chas Pfizer and Co., U.S.A.), salicylamide (Chas Pfizer and Co., U.S.A.), aminopyrine (Ishizu Pharmaceutical Co., Japan), sulpyrine (Ishizu Pharmaceutical Co., Japan), phenacetin (Ishizu Pharmaceutical Co., Japan), chlorpheniramine maleate (Chas Pfizer and Co., U.S.A.), diphenhydramine hydrochloride (Chas Pfizer and Co., U.S.A.), atropine sulfate (Ishizu Pharmaceutical Co., Japan), acetic acid anhyd. (Kanto Chemical Co., Japan), sodium chloride (Kanto Chemical Co., Japan)

### 實驗方法

**Koster法의 改良法**—Koster 등<sup>7)</sup>에 의하여 개발된 酢酸 Writhing's method를 다음과 같이 3相交叉實驗法으로 改良 實驗하였다. 즉 實驗動物은 體重 20g內외의 mouse(此雄佳의 區分없이)를 10마리씩 1群으로 하여, 미리 實驗時와 同一條件下(20°C)에서 1週日前부터 飼育한 것을 使用하였다.

모든 實驗 mouse는 實驗前 24時間부터 絶食(이때 물은 充分히 供給)시키고, 對照群에 0.7% acetic acid 生理食鹽液 0.1ml./10g를 腹腔內注射 30分前에 生理食鹽液 0.1ml./10g를 經口投與한다. 基準群에는 0.7% acetic acid 生理食鹽液 0.1ml./10g.씩을 腹腔內注射 30分前

에 aminopyrine 100mg./kg.를 蒸溜水에 녹여서 0.1ml./10g이 되도록 調製하여 經口投與한다. 實驗藥物群에는 0.7% acetic acid 生理食鹽液 0.1ml./10g.를 腹腔內注射 30分前에 實驗藥物을 0.1ml./10g.씩 經口投與할 수 있도록 調製하여 投藥한다.

이와같이 0.7% acetic acid 生理食鹽液을 腹腔內注射液 10分後부터 20分間사이에 일으키는 mouse의 Writhing's syndrome의 回數를 測定한다.

1次實驗한 各 mouse群은 2日間 休藥하고, 3日째에 2次實驗을 1次와 같은 要領으로 交叉實驗한다. 다시 2次實驗한 各 mouse群은 2日間 休藥하고, 3日째에 3次實驗을 함으로써 相交叉實驗法을 適用시킨다.

**Mac Donald法의 改良法**—Mac Donald등<sup>8)</sup>에 의하여 開發된 熱板法을 改良하여 反應閾值 上昇測定法으로 誘導實驗하였다.

즉 미리 實驗 1週日前부터 實驗時와 同一한 條件下(20°C)에서 直徑 13cm, 높이 18cm의 stainless still 圓筒을 60±0.1°C로 保存하고 여기에 mouse를 한 마리씩 넣어서 跳躍時間秒을 stop-watch mouse로 測定한다. 이와같은 訓練을 實驗해야하는 mouse群에 대하여서 1週日間 每日 1定時間에 反復시켜서 이들중 2秒以上 跳躍이 遲延되는 것은 除去하고 體重과 跳躍分布가 비슷한 것으로 10마리씩 1群으로 한다.

實驗 mouse는 實驗前 24時間부터 絶食(이때 물은 充分히 供給)시키고, 對照群에는 生理食鹽液을 0.1ml./10g.씩 經口投與한다. 基準群에는 aminopyrine 100mg./kg.을 蒸溜水에 녹여서 0.1ml./10g.이 되도록 調製하여 經口投與한다. 實驗藥物群에는 實驗藥物을 0.1ml./10g.씩 經口投與할 수 있도록 調製하여 投藥한다. 이와같이 投藥한 各 mouse群은 投藥 15分後부터 每 15分마다 熱板反應을 測定한다. 이들 1次實驗한 各 mouse群은 2日間 休藥하고, 3日째에 2次實驗을 1次와 같은 要領으로 交叉實驗한다.

다시 2次實驗한 各 mouse群은 2日間 休藥하고 3日째 3次實驗을 1次와 같은 要領으로 交叉實驗을 함으로써 3相交叉實驗法을 適用시킨다.

이와같은 實驗의 成績을 다음과 같이 反應閾值上昇法을 導入하여 各 實驗藥物의 反應閾值 上昇率(值)를 算出하였다.

즉 15分마다 8回跳躍反應時間(抄)을 測定하고 3~4回째의 反應時間의 平均을 그 mouse의 正常反應時間으로 하여 다음 式으로 算出한다.

$$D_i = B_i - A \dots\dots\dots ①$$

- $D_i$  : 平均反應遲延時間
- $B_i$  : 各 mouse의 8回跳躍反應時間의 平均値
- $A$  : 正常反應時間의 平均値

$$M = \frac{\sum D_i}{N} \dots\dots\dots ②$$

- $M$  : 疼痛閾值의 平均値
- $D_i$  : 平均反應遲延時間
- $N$  : 測定回數

$$R = \frac{b - A}{2 - A} \dots\dots\dots ③$$

- $R$  : 疼痛閾值의 上昇率
- $b$  : 藥物投與後의 各反應時間의 平均중 最大의 值

2 : Aminopyrine 100mg./kg(P.O.) 投與時의 反應出現遲延時間 2 秒

A : 正常反應時間의 平均値

이 計算에 의하면 모든 藥物의 鎮痛效果를 Aminopyrine 100mg./kg(P.O.)의 效果를 "1"로 하는 것으로 對比하여 얻어진다.

## 成績 考察

配合解熱鎮痛藥의 生體活性을 測定하기 위하여 實施한 實驗에서 얻은 成績은 다음과 같다.

**Koster法의 改良法에 의한 實驗成績**—Koster 등의 酢酸 Writhing's method를 3相交叉試驗法으로 改良하여 Aminopyrine 100mg./kg.를 經口投與한 基準群에 한 比較實驗에서 얻은 實驗成績을 整理하면 Table I과 같다.

**Mac Donald 1 法의 改良法에 의한 實驗成績**—Mac Donald 등의 熱板法을 3相交叉實驗法으로 改良하고 여기에서 얻어진 成績을 反應閾值上昇法을 導入하여 反應閾值上昇率(值)을 算出하고, 이를 整理하면 다음 Table II와 같다.

## 考 察

醫藥品의 活性에 의한 前臨床的評價法이 머리에서 論及한 바 各種藥物에 대하여 定着되어 있는데 비하여 비교적 널리 多樣하게 臨床에서 活用되고 있는 配合解熱鎮痛劑에 대한 前臨床的評價法은 아직 確立되어 있지 않다.

특히 鎮痛效果에 대한 評價法은 機械的 刺戟法,<sup>9-18)</sup> 熱刺戟法<sup>19-30)</sup>, 電氣刺戟法<sup>31-42)</sup> 化學的刺戟法<sup>43-51)</sup> 多樣하게 있으나 모두가 一長一短이 있어 經驗的으로 screening method로 活用되어 있는데 그치고 있다. 여기서 및 實驗에서 特殊施設이나 裝置가 必要하지 않고, 動物은 mouse로 되며, 典型的인 Writhing's syndrome만 알아두면 反應出現判定을 正確하게 할 수 있고, 實驗時間이 1回 約 1時間 정도로 끝낼 수 있으며, 各種用量에서 data의 處理가 簡便하고, 藥物에 대한 感度가 좋으며, 再現性이 優秀한 利點을 利用하여 3相交叉試驗法에 따라 全實驗 mouse가 100% 反應하는 投藥 藥物의 用量을 決定함으로써 基準藥物인 aminopyrone 100mg./kg, 投與時에 대한 効力을 測定한 것이 本實驗이다. 이렇게 함으로 交叉實驗에 의한 既知醫藥品의 用量 基準效果를 正確하게 測定할 수 있게 하고 있다.

한편 이들 藥物의 効力의 基準藥物에 대한 反應閾值으로써 表示하기 위하여 Mac Donald의 熱板法을 改良하여 反應閾值上昇率(值)을 算定表示할 수 있도록 追求함으로써 配合藥物의 効力을 反應閾值上昇率로 測定할 수 있게 한 것이 本實驗에서 試圖한 劃期的인 成果이다.

즉 모든 解熱鎮痛劑의 screening test 및 既知藥物에 대한 作用의 對照試驗은 Koster's method의 改良法인 3相交叉實驗으로 再現性의 正確性 높게 實驗할 수 있는데, 다만 그들의 實驗은 各實驗間隔을 48時間씩 休藥期間을 두되 3회에 限하여 反覆實施하여야 하며 Writhing's syndrome의 測定時間은 0.7% acetic acid 生理食鹽液注射後 10分부터 20分間에서 有意성이 있다.

또 이들 解熱鎮痛劑의 作用強建은 aminopyrine 100mg./kg.를 經口投與했을 경우를 基準하여 1週日間 訓練된 mouse 體重 20g 前後한 1秒以下の 反應時間을 갖는 것으로 每15분마다

**Table I**—The Writhing Inhibiting Effects of the Some Antipyretic Analgesics Compounding with the Some Adjutants by the Converted Koster's method (mice)

No.	Dosage of Drug (P. O.)		Effect
	Antipyretics	Adjutants	
1	Aminopyrine 100mg./kg.	—	ED100
2	Aspirin 150mg./kg.	—	ED100
3	Salicylamide 160mg./kg.	—	ED100
4	Sulpyrine 100mg./kg.	—	ED100
5	Phenacetin 140mg./kg.	—	ED100
6	Chlorpheniramine maleate 4mg./1kg.	—	ED100
7	Diphenhydramine 16mg./kg.	—	ED100
8	Atropine sulfate 0.2mg./kg.	—	ED100
9	Scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.	—	ED100
10	Aminopyrine 50mg./kg.	Chlorpheniramine maleate 2mg./kg.	ED100
11	Aminopyrine 50mg./kg.	Diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg.	ED100
12	Aminopyrine 50mg./kg.	Atropine sulfate 0.2mg./kg.	ED100
13	Aminopyrine 50mg./kg.	Scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.	ED100
14	Aspirin 80mg./kg.	Chlorpheniramine maleate 2mg./kg.	ED100
15	Aspirin 80mg./kg.	Diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg.	ED100
16	Aspirin 80mg./kg.	Atropine sulfate 0.2mg./kg.	ED100
17	Aspirin 80mg./kg.	Scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.	ED100
18	Salicylamide 90mg./kg.	Chlorpheniramine maleate 2mg./kg.	ED100
19	Salicylamide 90mg./kg.	Diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg.	ED100
20	Salicylamide 90mg./kg.	Atropine sulfate 0.2mg./kg.	ED100
21	Salicylamide 90mg./kg.	Scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.	ED100
22	Sulpyrine 60mg./kg.	Chlorpheniramine maleate 2mg./kg.	ED100
23	Sulpyrine 60mg./kg.	Diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg.	ED100
24	Sulpyrine 60mg./kg.	Atropine sulfate 0.2mg./kg.	ED100
25	Sulpyrine 60mg./kg.	Scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.	ED100
26	Phenacetin 70mg./kg.	Chlorpheniramine maleate 2mg./kg.	ED100
27	Phenacetin 70mg./kg.	Diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg.	ED100
28	Phenacetin 70mg./kg.	Atropine sulfate 0.2mg./kg.	ED100
29	Phenacetin 70mg./kg.	Scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.	ED100

**Table II**—The Elevation-Rate of the Pain Reaction Threshold of the Some Antipyretic Analgesics Compounding with the Some Adjutants by the Converted Mac Donald's Method

No.	Dosage of Drug (P.O.)		Elevation rate*
	Antipyretics	Adjutants	
1	Aminopyrine 100mg./kg.	—	1.00
2	Aspirin 150mg./kg.	—	0.92
3	Salicylamide 160mg./kg.	—	0.91
4	Sulpyrine 100mg./kg.	—	0.95
5	Phenacetin 140mg./kg.	—	0.94
6	Aminopyrine 50mg./kg.	Chlorpheniramine maleate 2mg./kg.	1.42
7	Aminopyrine 50mg./kg.	Diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg.	1.39
8	Aminopyrine 50mg./kg.	Atropine sulfate 0.2mg./kg.	1.36
9	Aminopyrine 50mg./kg.	Scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.	1.37
10	Aspirin 80mg./kg.	Chlorpheniramine maleate 2mg./kg.	1.17
11	Aspirin 80mg./kg.	Diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg.	1.18
12	Aspirin 80mg./kg.	Atropine sulfate 0.2mg./kg.	1.12
13	Aspirin 80mg./kg.	Scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.	1.14
14	Salicylamide 90mg./kg.	Chlorpheniramine maleate 2mg./kg.	1.15
15	Salicylamide 90mg./kg.	Diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg.	1.14
16	Salicylamide 90mg./kg.	Atropine sulfate 0.2mg./kg.	1.08
17	Salicylamide 90mg./kg.	Scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.	1.09
18	Sulpyrine 60mg./kg.	Chlorpheniramine maleate 2mg./kg.	1.28
19	Sulpyrine 60mg./kg.	Diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg.	1.27
20	Sulpyrine 60mg./kg.	Atropine sulfate 0.2mg./kg.	1.20
21	Sulpyrine 60mg./kg.	Scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.	1.21
22	Phenacetin 70mg./kg.	Chlorpheniramine maleate 2mg./kg.	1.19
23	Phenacetin 70mg./kg.	Diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg.	1.18
24	Phenacetin 70mg./kg.	Atropine sulfate 0.2mg./kg.	1.11
25	Phenacetin 70mg./kg.	Scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.	1.12

\* The elevation-rate is the elevation-rate of the pain reaction threshold.

8回 反應時間을 測定하고, 3~4回째의 反應時間을 正常反應時間(非投藥時)으로 하여서 反應 閾值上昇率로 換算함으로써 모든 鎮痛效果를 對比測定할 수 있다.

이 2가지의 動物實驗을 併用實施하면 藥物의 前臨床實驗인 3相交叉試驗이 可能하므로 解熱 鎮痛劑의 鎮痛作用에 대한 實驗을 過去의 그 어느 實驗法보다 再現性이 높고, 効力の 強度를 比較測定할 수 있는 것으로 遂行할 수 있게 된다.

## 結 論

Koster 등의 酢酸 Writhing's method를 3相交叉試驗法으로 改良하고, Mac Donald 등의 熱板法을 3相交叉試驗에서 疼痛閾值上昇率(值)을 誘導算出할 수 있도록 改良하여 이 두實驗法을 配合解熱鎮痛劑의 前臨床의 效果를 評價하는 實驗法으로 活用할 수 있게 하였으며, 이들을 適用하여 얻은 實驗結果는 다음과 같다.

1. Koster의 改良法에 의하여 얻은 配合解熱鎮痛劑의 效果는 다음과 같다.

① Aminopyrine 50mg./kg.에 補助藥으로써 chlorpheniramine maleate 2mg./kg., diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg., atropine sulfate 0.2mg./kg., 또는 scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.를 각각 配合한것은 aminopyrine 100mg./kg에 該當하는 Writhing's syndrome의 抑制效果가 있었다.

② Aspirin 80mg./kg.에 補助藥으로써 chlorpheniramine maleate 2mg./kg., diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg., atropine sulfate 0.2mg./kg., 또는 scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.를 각각 配合한 것은 salicylamide 160mg./kg.에 該當하는 Writhing's syndrome의 抑制效果가 있었다.

③ Salicylamide 90mg./kg.에 補助藥으로서 chlorpheniramine maleate 2mg./kg., diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg., atropine sulfate 0.2mg./kg., 또는 scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.를 각각 配合한 것은 salicylamide 160mg./kg.에 該當하는 Writhing's syndrome의 抑制

④ Sulpyrine 60mg./kg.에 補助藥으로써 chlorpheniramine maleate 2mg./kg., diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg., 또는 atropine sulfate 0.2mg./kg.를 각각 配合한 것은 scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.에 該當하는 sulpyrine 100mg./kg.의 抑制效果가 있었다.

⑤ Phenacetin 70mg./kg.에 補助藥으로써 chlorpheniramine 2mg./kg., diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg., atropine sulfate 0.2mg./kg., 또는 scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.를 각각 配合한 것은 phenacetin 140mg./kg.에 該當하는 Writhing's syndrome의 抑制效果가 있었다.

2. Mac Dodald의 改良法에 의하여 얻은 配合解熱劑의 疼痛閾值上昇率은 aminopyrine 100mg./kg. = 1.00에 비하여, aminopyrine 50mg./kg.에 chlorpheniramine maleate 2mg./kg.를 配合投與한 것이 1.42, aminopyrine 50mg./kg.에 diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg.를 配合投與한 것이 1.39, aminopyrine 50mg./kg.에 atropine sulfate 0.2mg./kg.를 配合投與한 것이 1.36, aminopyrine 50mg./kg.에 scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.를 配合한 것의 1.37, aspirin 80mg./kg.에 chlorpheniramine maleate 2mg./kg.를 配合投與한 것 1.17, aspirin 80mg./kg.에 diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg.

를 配合役與한 것이 1.18, aspirin 80mg./kg.에 atropine sulfate 0.2mg./kg.를 配合役與한 것이 1.12, aspirin 80mg./kg.에 scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.를 配合한 것이 1.14, salicylamide 90mg./kg.에 chlorpheniramine maleate 2mg./kg.를 配合役與한 것이 1.15, salicylamide 90mg./kg.에 diphehydramine hydrochloride 8mg./kg.를 配合役與한 것이 1.14, salicylamide 90mg./kg.에 atropine sulfate 0.2mg./kg.를 配合한 것이 1.08, salicylamide 90mg./kg.에 scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.를 配合한 것이 1.09, sulpyrine 60mg./kg.에 chlorpheniramine maleate 2 mg./kg.를 配合한 것이 1.28, sulpyrine 60mg./kg.에 diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg.를 配合한 것이 1.27, sulpyrine 60mg./kg.에 atropine sulfate 0.2mg/kg.를 配合한 것이 1.20, sulpyrine 60mg. kg.에 scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.를 配合하는 것이 1.21, phenacetin 70mg./kg.에 chlorpheniraminemaleate 2mg./kg.를 配合한 것이 1.19, phenacetin 70mg./kg.에 diphenhydramine hydrochloride 8mg./kg.를 配合한 것이 1.18, phenacetin 70mg./kg.에 atropine sulfate 0.2mg./kg.를 配合한 것이 1.11, phenacetin 70mg./kg.에 scopolamine hydrobromide 0.2mg./kg.를 配合한 것이 1.12이었다.

## 文 獻

- 1) 津田恭介·野上壽：醫藥品開發概論 **1**, 1 (1970)
- 2) 津田恭介·野上壽：藥効評價 **6**, 283 (1971)
- 3) J.W. Kim et al.: *J. Korean Pharm. Sci.*, **1**, 30 (1971)
- 4) *ibid.*, **1**, 78 (1971)
- 5) *ibid.*, **4**, 19 (1974)
- 6) 金在完：徳成女大論文集 **1**, 147 (1974)
- 7) R. Koster, M. Anderson, E.J. De Beer, *Ecderation Proc.*, **18**, 142 (1959)
- 8) G. Woolfe, A.D. Mac Donald, *J. Pharmac. Exptl. Therap.*, **80**, 300 (1944)
- 9) F. Haffner, *Deut. Med. Wochr.*, **55**, 731 (1929)
- 10) E. Hesse, *Arch. Exp. Path. u. Pharmacol.*, **158**, 233 (1930)
- 11) C. Bianchi, J. France shini, *Brit. J. Pharmac.*, **2**, 280 (1954)
- 12) J.Y.P. Chen, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, **117**, 451 (1956)
- 13) H. Takaki, T. Inukai, M. Nakama, *Jap. J. Pharmac.*, **16**, 287 (1966)
- 14) H.O.J. Collier, B.T. Warner, R.J. Skerry, *Brit. J. Pharmac.*, **17**, 28 (1961)
- 15) N.B. Eddy, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, **45**, 339 (1932)
- 16) A.F. Green, P.A. Yonu. g, El Godfrey, *Brit. J. Pharmac.*, **6**, 572 (1951)
- 17) 柳井明：日藥理誌, **51**, 34 (1955)
- 18) 高木敬次郎, 龜山勉, 矢野剋二：藥誌, **78**, 553 (1958)
- 19) F.E. D'Amour, D.L. Smith, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, **72**, 74 (1941)
- 20) C.A. Winter, L. Flataker, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, **98**, 305 (1950)
- 21) F. Gross, *Helv. Physiol. Acta.*, **5**, C 31 (1947)
- 22) N. Ercoli, M.N. Lewis, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, **84**, 311 (1945)
- 23) C.V. Winder, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **74**, 176 (1947)
- 24) H.L. Andrews, W. Workman, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, **73**, 99 (1941)



- 25) T.B. O'Dell, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **134**, 154 (1961)
- 26) N.B. Eddy, D. Leimbach, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, **107**, 385 (1953)
- 27) 上島孝活：日藥理誌, **50**, 550 (1954)
- 28) E. Frommel, C. Fleury, *Helv. Physiol. Acta.*, **16**, 163 (1958)
- 29) J. Ben-Bassat, E. Peretz, F.C. Sulman, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **122**, 434 (1959)
- 30) P.A.J. Janssen, C.J.E. Niemegeers, J.G.H. Dony, *Arzneimittel-Forsch.*, **13**, 502 (1963)
- 31) R.S. Grewal, *Brit. J. Pharmac.*, **7**, 433 (1952)
- 32) M.F. Lockett, M.M. Davis, *J. Pharm. Pharmacol.*, **10**, 80 (1958)
- 33) J.H. Burn, *Biological Standardization* 2nd Ed., 316 (1950, Oxford Press)
- 34) J.S. McKenzie, N.R. Beechey, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **135**, 376 (1962)
- 35) T. Johannessen, J. Schou, *Acta Pharmac. Toxicol.*, **20**, 165 (1963)
- 36) D. Romer, *Pain* (ed. A. Soulaïrac), 165 (1968, Academic Press)
- 37) C. Radouco-Thomas, S. Radouco-Thomas, E. Frommel, *Helv. Physiol. Acta.*, **15**, 193 (1957)
- 38) E. Frommel, C. Fleury, *Helv. Physiol. Acta.*, **18**, 163 (1958)
- 39) 長崎信行, 勝田信夫：Microvibration 基礎・應用, 132(1966, 醫學書院)
- 40) R.D. Gibson, T.S. Miya, L.D. Edwards, *J. Amer. Pharm. Ass.*, **44**, 605 (1955)
- 41) D.J. Macht, M.B. Macht, *J. Amer. Pharm. Ass.* **29**, 193 (1940)
- 42) R. Charlier, M. Prost, F. Binon, G. Deltour, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **134**, 306 (1961)
- 43) E. Siegmund, R. Cadmus, G. Lu, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **95**, 729 (1957)
- 44) L.C. Hendershot, J. Forsaith, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, **125**, 237 (1959)
- 45) J.F. Emele, J. Shanaman, *Fed. Proc.*, **22**, 248 (1963)
- 46) H.O.J. Collies, I.R. Lee, *Brit. J. Pharmac.*, **21**, 155 (1963)
- 47) R.K.S. Lim, F. Guzman, et al., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **152**, 25 (1964)
- 48) C. Deffenu, L. Pegpassi, B. Lumachi, *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 135 (1966)
- 49) G.F. Blane, *J. Pharm. Pharmacol.*, **19**, 367 (1967)
- 50) 阿部武志, 金子武稔, 高木博司：日藥理誌, **67**, 9 (1971)
- 51) W.J. Hurray, J.T. Miller. *J. Pharmac. Exp. Therap.*, **128**, (1960)