

副交感神經遮斷劑 및 抗Histamine劑의 配合投與가 Salicylamide의 鎮痛作用에 미치는 效果에 關한 研究*

金吉香, 金在完**, 禹鍾鶴, 金信根***

德城女子大學 藥學部**, 서울大學校 藥學大學***

Study on the analgesic Effect of Salicylamide and Combined with some Parasymptholytics and Serveral Antihistaminics.

Kyl Hhung Kim, Jae Wan Kim, Chong Hak Woo
and Shia Keun Kim

(Received September, 18, 1971)

Comparative studies were made on the analgesic effect of salicylamide, used individually and combined with parasymptholytics (propantheline and atropine) and antihistaminics (tripeleppamine, diphenhydramine) as regards the analgesic effect (in thermal contact method) were examined by its oral administration with each combined drug to mouse (three assumption cross-over test), and the following effects were found.

1. The increasing order of the parasymptholytics to the analgesic effect of salicylamide is as follows:
propantheline > atropine.
2. The increasing order of the antihistaminics to the analgesic effect of salicylamide is as follows:
chlorpheniramine > diphenhdramine > tripeleppamine.

In the ratio "1 : 1" salicylamide to parasymptholytics and antihistaminics, the analgesic effect of salicylamide was more increase than the other ratio in this study.

緒 論

醫藥品の 配合投與效果가 單純하게 各個藥物의 個個作用의 綜合的인 것으로서 나타나지 않고 여러가지 問題點을 內包하고 있다는 事實은 Cocinell等¹⁾의 研究結果에 依하여 그 效果評價面에서 더욱 明確히 顯바 있다.

그中 特히 解熱鎮痛劑로 흔히 쓰이는 salicylic acid 誘導體에 關하여 Konin等²⁾이 研究한바

* 大韓藥學會 第19回總會 學術報告大學에서 發表

** Faculty of Pharmacy, Duk Sung Women's College, Seoul, Korea

*** College of Pnarmacy, Seoul National University, Seoul, Korea

에 依하면 aspirin을 penicilline과 併用했을 때 aspirin은 penicilline의 排泄을 促進시켜 抗菌作用時間을 短縮시켰다고 하였으며 金³⁾은 副交感神經遮斷性藥物이 解熱鎮痛劑의 吸收를 抑制한다고 하였고, 金⁴⁾은 salicylamid와 抗 histamine劑를 配合投與했을 때 tripeleennamine 및 diphenhydramine은 salicylamide의 吸收를 抑制시키고 chlorpheniramine은 salicylamide의 吸收를 促進시킨다고 研究한바 있다.

여기에 있어서 著者等은 이와같은 配合投與效果가 鎮痛, 鎮靜作用에도 影響을 미치게 할 것으로 보고 이들 副交感神經遮斷性藥物인 propantheline 및 atropine과 抗 histamine劑인 tripeleennamine, diphenhydramine 및 chlorpheniramine을 各各 salicylamide와 配合投與했을 때 鎮痛, 鎮靜作用의 有意性있는 評價實驗方法과 그들 配合藥物效果에 對하여 研究檢討한바 意義性있는 結果를 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

實 驗 方 法

實驗方法

A. 配合使用藥物

(解熱鎮痛劑)

① Salicylamide (SA); Chas. Pfizer and Co., Inc.

(副交感神經遮斷劑)

② Atropine sulfate (At); 上同

③ Propantheline bromide (Pt); 上同

(抗histamine劑)

④ Tripeleennamine (Tp) E. Merck. A. G.

⑤ Diphenhydramine hydrochloride (Dp) Wyeth Co.,

⑥ Chlorpheniramine maleate (Cp); 上同

B. 實驗

Contact thermal method 中에서 Woolfe-Mac Donald's method⁵⁾에 따라 60°C의 銅板 跳筒上에서의 mouse의 跳躍反應을 指標로하여 實施하였으며 各藥物의 投與基準 實施條件 및 有効判定은 다음과 같이하고 mouse의 各 group를 6마리씩 1群으로하여 3相交叉試驗法에 따라 實驗하였다.

① 各藥物의 投與量

a. 各種 單一藥物의 投與量; ED₅₀(Table 1)

b. 配合投與時의 各種 藥物의 投與量; 1/2 × ED₅₀

② Mouse의 反射條件

雄 mouse(體重; 15~20 gm)의 것으로 跳躍反應의 standard deviation(SD)이 mean value (MV)의 0.5%(單位時間; second)以內인 것을 選擇使用하였다.

③ 有効判定의 基準

本實驗에서의 有効判定의 基準은 다음 3段階로 區分하였다.

- + ; 同一群 6마리中 4마리以上이 SD值의 4倍以上의 跳躍時間의 延長을 이르게했을 때.
- ± ; 同一群 6마리中 2~4마리가 SD值의 2~4倍 跳躍時間의 延長을 일으켰을 때.
- ; 同一群 6마리中 2마리미만의 mouse가 SD值 2~4倍 跳躍時間以內의 延長을 이르게했을 때

Table I. Dosage(ED₅₀) of drug.

Drug	Dose(oral)
Salicylamide	5 mg/kg)
Atropine	0.005 mg/kg
Propantheline	0.5 μg/kg
Tripelennamine	0.5 mg/kg
Diphenhydramine	0.5 mg/kg
Chlorpheniramine	0.05 mg/kg

實驗成績

上記 實驗成績은 Table II, -III. 과 같다.

Table II. Comparatives analgesic effect of salicylamide (SA) and salicylamide combined with propantheline (Pt) and atropine (At) in the contact thermal method.

Drug	Time(min.)	0	15	30	60	90	120	150
SA		-	±	+	+	+	±	-
SA+Pt		-	±	±	+	+	±	-
SA+At		-	±	±	±	-	-	-

Table III. Comparatives analgesic effect of salicylamide (SA) and salicylamide combined with tripelennamine (Tp), diphenhydramine (Dp) and chlorpheniramine (Cp) in the contact thermal method.

Drug	Time(min.)	0	15	30	60	90	120	150
SA		-	±	+	+	+	±	-
SA+Tp		-	±	+	+	+	+	±
SA+Dp		-	±	±	+	+	+	±
SA+Cp		-	±	±	+	+	+	+

考察 및 結論

以上 實驗成績에서 얻은바 視床下部에서 解熱鎮痛作用을 갖는 Salicylamide⁶⁾에 副交感神經遮斷作用이 있는 4級 ammonium 誘導體인 propantheline⁷⁾ 및 tropane alkaloide인 atropine⁸⁾과 抗histamine劑中 ethylenediamine 誘導體인 tripelennamine⁹⁾, aminoalkylether의 誘導體인 diphenhydramine¹⁰⁾ 및 alkylamine 誘導體인 chlorpheniramine¹¹⁾을 配合投與하여 3相

交叉試驗한 鎮痛效果試驗結果를 綜合하여 보면 다음과 같다.

1. Salicylamide 에 副交感神經遮斷性藥物인 propantheline 및 atropine을 配合 經口投與한 結果 그 鎮痛作用은 本試驗方法으로 局限 有意的인 協同效果는 없으며 非有意性이나 propantheline이 atropine보다 多少 協同的인 것 같다.

2. Salicylamide 에 抗 histamine 劑인 tripeleennamine, diphenhydramine 및 chlorpheniramine을 配合經口投與한 結果 그 鎮痛作用은 모두 協同的이었으며 그 作用強度는 tripeleennamine 은 速効性이며 強하고 chlorpheniramine 은 遲効性이나 持續的이었으며 그中 diphenhydramine이 第一弱하였다.

따라서 Salicylamide와 副交感神經遮斷性藥物인 propantheline 및 atropine의 配合投與는 mouse에 經口投與時 그 鎮痛效果面에서는 有意性이 없으며,

salicylamide 와 抗histamine 劑인 tripeleennamine, diphenhydramine 및 chlorpheniramine 의 配合投與는 mouse 에 經口投與時 그 鎮痛效果面에서도 有意性있는 強化作用이 있음을 알았다.

文 獻

- 1) Cocinell, S.A., Kostas, R. Conny, A.H., and Burns, J.J.: *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **141**, 157 (1963)
- 2) Konin, C.M.: *Clin. Pharmacol. Therap.*, **7**, 180 (1966).
- 3) Kim, S.M.: 同德女子大學論文集 **3**, 17 (1969)
- 4) Kim, J.W.: 未發表
- 5) Woolfe, G.S., and MacDonald, A.D.: *J. Pharmacol.*, **300**, 80(1944)
- 6) Gverra, F. and Barbour, H.G.: *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, **55**, 79(1943)
- 7) Friend, D.G.: *Clin Pharmacol and Therap.* **4**, 815(1963)
- 8) Gill, B.F.: *Gastroenterology*, **19**, 331(1931)
- 9) Yonkman, F.F., Oppenheimer, E., Rennick, B., and Pettet, E.: *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, **31**, 89 (1947)
- 10) Wells, J.A.: *Ann. New York Acad. Sc.*, **1202**, 50(1950)
- 11) Wilhelm, R.F.: *Med. Clin. North America.*, **887**, 45 (1961)