

配合藥物の 生物藥劑學的 研究(Ⅲ)

Aminopyrine의 解熱鎮痛作用에 미치는 Atropine Sulfate의 配合效果

朴 英 玉 · 鄭 淇 化 · 金 在 完

德成女子大學 藥學部

The Biopharmaceutical Studies on the Some Compounding Drugs(Ⅲ)

Antipyretic Analgesic Effect on the Aminopyrine Combined with
Atropine Sulfate by Writhing Method

Young Ock Park, Ki Hwa Chung and Jae Wan Kim*

(Received Feb. 15, 1974)

The comparative studies were made on the analgesic antipyretic effects of aminopyrine used individually and combined with parasympathetic agents(atropine sulfate).

The analgesic antipyretic effects were examined by Writhing's method to the experimental groups(mouse), and the following effects were found :

- 1) The active intensity of aminopyrine by it's oral administration combined with atropine sulfate is as follows.

Aminopyrine 80 mg/kg combined with Atropine sulfate 0.005 mg/kg = Aminopyrine 100 mg/kg

- 2) The most active range of intensity of Atropine sulfate(adjutant) by it's oral administration is as follows.

Atropine sulfate 0.004~0.005 mg/kg.

緒 論

著者は 醫藥品 配合投與時의 藥物相互作用을 生物藥劑學的인 面에서 追求하고자 이미

* Faculty of Pharmacy, Duk Sung Women's College

sulfa劑와 副交感神經遮斷性藥物과의 配合投與時的 動力學的인 研究報告¹⁾를 위시하여 salicylamide와 抗 histamine劑를 配合投與하였을 경우의 效果面에서의 研究檢討²⁾, salicylamide에 scopolamine과 chlorpromazine을 配合投與하였을 경우의 鎮痛效果面에서의 研究檢討³⁾등을 報告한 바 있다.

이와같은 一連의 研究는 生物藥劑學的인 研究가 臨床藥劑學으로의 應用의 基礎로서 가장 重要한 役割을 擔當할 수 있기 때문이므로 國內外에서의 研究發表^{4~8)}만도 많은 比重을 藥劑學的인 研究部門에서 차지하고 있다는 것을 強調케 하는 證左이다.

이와 같은 事實은 經口投與한 藥劑가 그 吸收, 分布, 代謝 및 排泄過程에서 보다 生體內에서의 變化와 安定性を 保存할 수 있게하고 그 効力面에서의 安全性을 確保하게 하여 綜合的인 初期 臨床試驗段階에서의 適用의 適否性を 더욱 實現性 있는 것으로 할 수 있게 하여 in vitro에서의 吸收過程의 動力學的인 研究나 이들 有効性物質의 體內移行에 各種 藥物配合의 適否와 그 配合比率의 合理性등 有効性 높은 藥物配合과 製劑化에의 科學的인 根據를 追求하고자 하는 데에 있다고 하겠다

이와같은 見地에서 本研究報告는 從前의 鎮痛效果의 研究方法이 Contact thermal method에서 Woolfe Mac Donald's method⁸⁾에 따르는 것이었으나 이 研究檢討가 보다 正確性이 있고 나아가서는 그 實驗成績의 有意性を 再確認할 수 있는 것으로 얻어지게 하기 위하여 새로운 實驗方法인 Writhing method⁹⁾를 導入하여 이들의 信憑性 있는 研究資料와 適應性を 檢討한 것이다.

즉 Writhing method를 一部 改良하고 3相交又試驗法을 導入하여 連續試驗을 追求한 結果를 이에 報告하는 바이다.

實 驗 方 法

A. 試料 및 試藥

- ① Aminopyrine(Ishizu pharmaceutical Co., Japan).
- ② Atropine sulfate(Kanto chemical Co., Japan).
- ③ Sodium chloride(Kanto chemical Co., Japan).
- ④ Actic acid(Kanto chemical Co., Japan).

B. 實驗方法

試 液

0.7% Acetic acid 生理食鹽溶液을 每實驗實施直前に 新鮮한 것을 만들어서 使用하였다.

動物

雄性 mouse(體重; 15~17g)를 實驗과 同一한 條件下에서 一週日間 사육하고 1群을 10마리씩으로 하여 每隔日로 上午 10시에 實驗 12時間前에 絶食시킨 mouse의 體重을 秤量한 다음 0.7% acetic acid 生理食鹽溶液을 腹腔內에 注射하여 Writhing 反應을 시켜서 그 data를 反應度數로 表示할때 20 ± 5 回以內의 偏差로 되는 것을 選擇하였다.

이렇게 選擇된 mouse를 다시 1群을 10마리씩으로 分類하였는데 各群의 mouse의 體重과 反應度類의 分配가 비슷하게 取한 것으로 하여 實驗에 使用하였다.

① 藥物投與法

藥效發現을 一定하게 하기 위하여 實驗 12時間前부터 絶食시킨 mouse의 體重을 測定한 다음 미리 準備한 試科의 各 配合藥物을 經口投與하고 30分後에 0.7% acetic acid 生理食鹽溶液을 腹腔內에 注射하여 Writhing syndrome을 測定하였다.

② 配合藥物의 投與用量

다음 Table 1. 에 表示된 大文字의 記號로 表示된 藥物은 單獨投與한 藥物用量的 表示이며 小文字의 記號로 表示된 藥物은 各 配合投與한 藥物用量的 表示이다.

이들은 모두 體重 20g의 mouse를 基準하여 0.2 ml씩의 水溶液으로 經口投與할 수 있도록 調製하여 投與하였다.

Table 1. Dosages of drugs

Drug	Dose(mg/kg; p.o.)	Signal
Atropine sulfate	0.005	A or a
" "	0.001	c
" "	0.002	d
" "	0.003	e
" "	0.004	f
Aminopyrine	100.0	B or b
"	10.0	g
"	20.0	h
"	40.0	i
"	80.0	j

實驗結果

以上 實驗에서 얻어진 配合藥物의 效果를 綜合整理하면 (Table 2.) 같다.

Table 2. Compounding effect.

No.	Compounding method	Effect
1	A	Analgesic effect (AGE) ED ₅₀
2	B	Anticholinergic effect (ACE)D ₅₀
3	g+a	None
4	g+c	"
5	g+d	"
6	g+e	"
7	g+f	"
8	h+a	"
9	h+c	"
10	h+d	"
11	h+e	"
12	g+f	"
13	i+a	ED ₂₅ (AGE)
14	i+c	None
15	i+d	"
16	i+e	"
17	i+f	"
18	j+a	ED ₅₀ (AGE)
19	j+c	None
20	j+d	"
21	j+e	ED ₂₅ (AGE)
22	j+f	ED ₅₀ (AGE)

考 察

解熱鎮痛劑와 抗 histamine劑²⁾ 및 解熱鎮痛劑인 salicylamide와 副交感神經遮斷劑인 末梢遮斷劑 scopolamine의 配合投與³⁾가 Woolfe Mac Donald's method⁹⁾에 의하여 一定比率에 그 效率性和 一律性を 檢討한 바 있다. 즉 salicylamide와 chlorphemiramine의 配合比가 1:1인 경우에서 그 作用度가 가장 強하였고 salicylamide와 副交感神經遮斷劑인 scopolamine과의 配合比는 經口投與時 用量比로 보면 가장 強한 것이 1:1이면 그 다음이 2:1이고 1:2인 경우가 가장 弱하였다.

그리고 持續性的의 면에서 보면 salicylamide와 chlorpromazine의 配合比가 2:1이 가장 有効성이 좋고 그 다음이 1:1이며 1:2가 效果面에서는 오히려 좋지 못함을 볼 수 있었다

이와같은 事實은 salicylate類가 血漿의 prothrombin值를 低下시킴으로서 經口抗血液凝固劑의 併用이나 配合投與를 삼가하는 것이 좋다는 研究報告¹⁰⁾, sulfonylurea系의 血糖低

下劑의 配合投與가 이들의 蛋白結合과 代置함으로서 血糖低下作用을 增強시킨다는 報告¹¹⁾, PAS와 併用 또는 配合投與가 PAS의 效果를 增強시킨다는 報告¹²⁾ 및 methotrexate¹³⁾, corticosteroid類¹⁴⁾, probenecid¹⁵⁾, salfinpyrazone¹⁶⁾등과 併用 또는 配合投與時에 각각 salicylate의 作用을 增強하고 있다는 報告가 있다.

한편 우리가 藥物의 主作用性藥劑를 配合하는 경우 대개 一律적으로 두가지成分인 경우 常用量の 1/2씩을 協同效果의 目的으로 投與하거나 세가지成分인 경우 常用量の 1/3씩을 協同效果의 目的으로 配合製劑 또는 調劑하고 있는 것이 現實이다. 이것은 分子化合物이나 錯鹽化合物과 같이 配合比를 생각하지 않고 科學的인 實驗 data의 뒷받침 없이 投與하고 있는 것이다. 이와같은 것을 보다 有効性인 面에서 一定比率의 有効配合比를 찾고자 하여 本研究는 一連性을 지니고 研究檢討되고 있는 것이다.

이들중에서 本試驗으로 얻어진 結果에서만 보아도 aminopyrine 40 mg/kg와 atropine 0.005 mg/kg의 配合投與는 aminopyrine 50 mg/kg의 單獨投與時의 效果와 同等한 效果를 가지고 있으며 aminopyrine 100 mg/kg와 atropine 0.005 mg/kg의 配合投與는 aminopyrine 100 mg/kg와 같은 가장 좋은 協同效果를 Writhing Syndrome에서 나타내고 있다.

한편 aminopyrine과 atropine sulfate를 配合投與하는 경우 mouse를 使用한 Writhing Syndrome에 있어서는 aminopyrine 80 mg/kg未滿과 atropine sulfate 0.004 mg/kg 以下の 配合投與에서 配合의 有意性이 作用面에서 찾아 볼 수 없으며 atropine 0.005 mg/kg 以上の 配合投與는 모두 atropine 0.005 mg/kg와 對等한 效果밖에 볼 수 없었으며 以上은 ED₅₀ 以上이 되므로 여기에서도 配合用量增加의 意義을 찾아 볼 수 없는 配合比였다 고 생각된다.

이와같은 結果는 著者등의 一連의 研究結果와 比較 檢討할 때 그 實驗의 有意性을 뒷받침하는 것이라고 思料된다.

結 論

Aminopyrine의 解熱鎮痛作用을 補助增加케 하고 副作用을 最少限으로 制限케 하여 科學的인 藥物相互作用의 配合藥物의 有効性을 밝히기 위하여 mouse에 의한 Writhing method에 따르는 改良된 實驗方法으로 研究한 바 다음과 같은 結果를 얻었다.

① Atropine sulfate를 補助劑로 配合하는 경우의 最適量은 aminopyrine 80 mg/kg에 atropine sulfate 0.005 mg/kg를 配合한 것의 效果로서 이는 aminopyrine 單獨 100 mg/kg 投與時의 效果(ED₅₀)과 같았으며

② Atropine sulfate를 補助劑로 使用하는 경우 ② 0.004~0.005 mg/kg에서 가장 有効 하였으며

⑤ 0.003 mg/kg以下에서 不確實한 效力를 나타내고 있었고 ⑥ 0.006 mg/kg以上을 配合하는 경우에는 atropine自體의 毒性을 aminopyrine에 의하여 強化시키는 結果를 나타내게함을 알 수 있었다.

文 獻

- 1) Kim, J. W.; *J. Pharm. Soci. Korea*, **12**, 16 (1968)
- 2) Kim, J. W., et al.; *J. Korean Pharm. Sci.*, **1**, 30(1971)
- 3) Kim, J. W., et al.; *ibid.*, **1**, 78 (1971)
- 4) 金尙敏; 同德女子大學論文集 **3**, 17 (1969)
- 5) 金在完壽; 德成女子大學論文集 147~151 (1972)
- 6) Friend, D. G.; *Clin. Pharmacol. and Therap.*, **4**, 815 (1963)
- 7) Cucinell, S. A. et al.; *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **157**, 141 (1963)
- 8) Woolfe, G. S. et al.; *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **80**, 300 (1944)
- 9) Schänker, L. S.; *Annu. Rev. Pharmacol.*, **19**, 1 (1961)
- 10) Goodman, L. S. and Gilman A.; *The Pharmacol. Basis of Therap.*, 314~329 (1970)
- 11) Peaston, M. J. T. and Finnegan P.; *Brit. J. Clin. Pract.*, **30**, 22 (1968)
- 12) Goodman, L. S. and Gilman, A.; *The Pharmacol. Basis of Therap.*, 1320~1324 (1970)
- 13) Liegler, D. G. et al.; *Clin. Pharmacol. Therap.*, **10**, 849(1969)
- 14) Elliott, H. C.; *Metabolism*, **11**, 1059 (1970)
- 15) Bluestone, R. et al.; *Brit. Med. J.*, **4**, 590 (1969)
- 16) Oyer, J. H., et al.; *Amer. J. Med. Sci.*, 251, 1(1966)