

Hormon製劑의 安定性에 關한 研究(I)
抗 Allergy性Hormon劑 및 Sulfonyl-
urea誘導體에 關한 安定性

金 在 完*

德成女子大學 藥學部

Studies on the Stabilities of Hormones Combined
with Some Stabilizers.

Jae Wan Kim

(Received September 9, 1971)

Comparatives studies were made on stabilities of some hormones, used individually and combined with some stabilizers, and the following results were found.

1. The increasing order of antiallergic hormones (prednisolone, dexamethasone) to the stabilities as follows :
Chlorpheniramine>Menadione>Inositol>Ascorbic acid.
2. The increasing order of sulfonylureas in as follows :
Chlorpheniramine>Thiamine>Inositol>Ascorbic acid.

緒 論

元來 hormon劑는 正常體質에서는 需要供給이 正常的으로 이루어지는 것이나 여기에서 選擇한 抗炎作用을 갖는 prednisolone 및 dexamethasone 과 糖尿病治療劑인 tolbutamide 및 chlorpropamide는 生體內의 供給보다 動的이고 立體的治療目的에서 더욱 有效한 治療劑인 것이다.

抗炎症治療劑에 關하여 論及하면 일찌기 1899年 aspirin의 使用으로 抗炎症治療를 한 것에 遡及되는 것이나 이 方面의 研究開發이 急速한데 反하여 他分野에 比하여 그 方法의 多樣性を 免치 못하고 있다. 이것은 炎症의 病理學, 組織學的 및 生化學的인 複雜性에서 오는 不正確에 基因되는 것이라 하겠다. 여기에 있어서 副腎皮質系의 抗炎症作用藥物에 對한 연구는 Kelema等¹⁾의 研究와 Bobalik²⁾의 연구등이 있다. 이 밖에 炎症巢에서의 抗炎症性物質에 關한 연구는 Robinson³⁾의 연구가 있다. 이 抗炎症性副腎皮質 hormon劑의 濫用은 生體防禦反應의 減少에 따르는 免疫力 減退 및 感染巢에의 抗生物質의 移行등의 惡化도 있으나 干先 安定性 毒性 및 品質管理의 向上面에서 究明하고자 prednisolone 및 dexamethasone을 對象으로 研究하고자 한 것이다.

한便 糖尿病治療劑는 臨床上으로 보아 非進行性的 毒物性疾患을 말한다. 糖尿病의 治療劑의 관리에 有效한 藥物의 연구로는 葡萄糖負荷 Rat法¹⁾ 靜脈內 葡萄糖投與耐糖試驗法²⁾ 下垂

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

體副腎摘出 rat法³⁾등이 있다. 本연구에서는 이들 糖尿病治療劑中 sulfonylurea의 誘導體인 tolbutamide와 chlorpropamide의 安定性 및 有効性에 關한 研究를 하고져 하는 것이다. 이는 經口投與用糖尿病治療劑로서 그 治療作用機轉이 胰臟의 β -cell에서의 insulin의 生成分泌를 促進하는 것이라는 것과 持續的인 效果가 있기 때문이다.

이와같은 見地에서 以上 2大系列의 horman劑의 安定性 및 中毒性에 關한 研究에 착수한 바 知見을 얻었기에 이를 報告하는 바이다.

實 驗 方 法

1. 試料 및 安定劑

試料로서는 1,4-pregnadiene-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-dione(prednisolone), 9 α -fluoro-16 α -methylprednisolone(dexamethasone), 1-butly-3-(p-tolylsulfonyl) urea (tolbutamide) 및 1[(p-chlorophenyl) sulfonyl]-3-propyl urea(chlorpropamide), 安定劑로서는 menadione, ascorbic acid, inositol, chlorpheniramine 및 thiamine을 使用하였다.

2) 實驗方法

A. 抗炎症 hormon劑의 實驗

抗炎症 副腎皮質合成 hormon劑인 prednisolone과 dexamethasone을 使用하여 Wilhe-m's method⁷⁾에 따라서 Mouse를 使用하여 透過의 亢進效果로 그 効力を 測定하였다.

B. 糖尿病治療劑의 實驗

Sulfonylurea 誘導體로 糖尿病治療劑인 tolbutamide와 chlorpropamide를 使用하여 Kobayashi등⁸⁾의 alloxan으로 糖尿病家兔를 만들고, Takeuchi등⁹⁾의 方法에 따라서 2.5~3 kg의 雄性的의 家兔를 使用하여 實驗하여 그 治療效果를 比較檢討하였다.

實 驗 成 績

A. 抗炎症 hormon劑의 實驗成績

抗炎症 hormon인 prednisolone 및 dexamethasone에 menadion, ascorbic acid, inositol 및 chlorpheniramine을 配合投與하고 얻은 實驗結果는 다음과 같다.

Table I. Antiinflatamic effect of glucocorticoids and combined with increasing agents on the wounded mouse. (i. m. inject.)

Inceasing agentdrug	Menadione	Ascorbic acid	Inositol	Cholorpnen- iramine
Perdnisolone	++	-	+	++
Dexamethasone	++	±	+	++

Increasing effect: ++, strong; +, moderate; ±, week; -, absent.

Dosage; Prednisolone 0.8 mg/kg

Dexamethasone; 0.12 mg/kg

Menadione; 0.2 mg/kg

Ascorbic acid; 2 mg/kg

Inositol; 1mg/kg

Chlorpheniramine; 0.4 mg/kg

B. 糖尿病治療劑의 實驗成績

Sulfonylurea誘導體인 糖尿病治療性藥物인 tolbutamide 및 chlorpropamide에 thia-mine, ascorbic acid, inositol 및 chlorpheniramine을 配合投與하고 얻은 實驗結果는 다음과 같다.

Table II. Increasing effect on the agents in diabetis mellitus (for the rabbit)

Incr asing agentdrug	Thiamine	Ascorbic acid	Inositol	Chlorphenir- amine
Tolbutamide	±	-	±	++
Chlorpropamide	±	-	-	++

Increasing effect: ++, strong; +, moderate; ±, week; -, absent.

Dosage; Tolbutamide; 100 mg/kg(i. v. inject.)

Chlorpropamide; 50 mg/kg(i. v. inject.)

Thiamine; 2mg/kg(i. m. inject.)

Ascorbic acid; 2mg/kg(i. m. inject.)

Inositol; 1mg/kg(i. m. inject.)

Chlorpropamide; 0.4mg/kg(i. m. inject.)

考 察. 및 結 論

以上 實驗에서 얻은바 hormon 劑인 合成副腎皮質 horman 作用性藥物인 prednisolone 및 dexamethasone 과 合成經口投與用持續性糖尿病治療作用性藥物인 sulfonylurea 誘導體인 tolbutamid 및 chlorpropamide는 現在 優秀經口投與劑로서 모두 大端히 安全한 藥物로 널리 알려져 있다. 그러나 이들의 効力強化劑에 關한 研究나 安定性에 關한 研究는 거의 없다 여기에 있어서 本研究者는 이를 安定성과 品質管理面에서 重點的으로 前記와 같이 研究한 結果에 따라 系列別로 區分檢討하여 結論하면 다음과 같다.

먼저 合成 steroid 副腎皮質 hormon 作用性藥物인 prednisolone 및 dexamethasone에 menadione, ascorbic acid, inositol 및 chlorpheniramine등의 安定劑를 混合投與한 結果 Table 1.에서 보는 바 抗炎作用이 전혀 없는 menadione이 가장 有効한 強化作用이 있는 것

은 그 意義가 큰 것이라 하겠다. Pyridoxal이 lysine의 ϵ -amino基의 결합으로 非特異性 抗 炎作用이 있다는 것은 Whitehouse⁹⁾에 의하여 이미 밝혀진바 있거니와 이와 같은 작용은 chlorpheniramine과의 協同作用과는 全然 그 지니는 意義가 다르기 때문이다.

한편 糖尿病治療劑인 sulfonylurea의 誘導體의 作用機轉은 이미 Lazarus¹⁰⁾가 밝힌바 있으며 이들 持續的인 製劑로서 작용한다는 것도 Hasselblatt¹¹⁾ 및 Johnson¹²⁾등이 밝힌바 있다. 그러나 本研究의 結果를 檢討하여 보면 Table II.에서 보는바 이들 安定劑로서 抗 histamine劑인 chlorpheniramine을 除外하고는 thiamine이 多少作用을 가지는 것 같으나 우수성이 있는 作用增強은 確認할 수 없었다.

本研究에서 檢討한바에 의한 hormone劑의 安定성에 관한 研究는 다음과 같이 結論할 수 있다.

1. 抗炎症 hormone劑인 prednisolone 및 dexamethasone에 安定劑 menadione, ascorbic acid, inositol 및 chlorpheniramine을 配合投與한 效果의 增強度는 Chlorpheniramine>menadione>inositol>ascorbic acid의 順이었다.
 2. Sulfonyl urea誘導體인 糖尿病治療劑인 tolbutamide 및 chlorpropamide에 安定劑 chlorpheniramine, thiamine, ascorbic acid 및 inositol을 配合投與한 結果의 增強度는 Chlorpheniramine>thiamine>inositol>ascorbic acid의 順이었다.
- 이 모든 藥物의 用量은 적어도 藥用量에서는 有効性을 가지고 있음을 알 수 있다.

文 獻

- 1) Keleman, M. et al.: *Experientia*, **61**, 435 (1950)
- 2) Pobalik, G.R., Bastian, J.W.: *Arch, int. pharm acodyn.* **166**, 465 (1967)
- 3) Robinson, B.V., Robson, J.M.: *Brit. J. pharm.*, **26**, 372 (1966)
- 4) Dulin, W.E., Oster, H.L., McMahon, F.G.: *Proc. Soc. Expl. and Med.* **10**, 245 (1961)
- 5) Takeuchi, S., Tobe, M., Sasaki, T.: *Endocrinol. Jap.*, **8**, 247 (1961)
- 6) Dulin, W.E., Miller, W.L.: *Diabetes*, **8**, 199 (1959)
- 8) Kobayashi, Y., Okashi, S., Takeuchi, S.: *Jap. J. pharmacol.*, **1**, 9 (1951)
- 9) Whitehouse, M.W.: *Progressin drug research*, **8**, 321 (1964)
- 10) Lazarus, S.S., Volk, B.W.: *Endocrinology*, **62**, 292 (1958)
- 11) Hasselblatt, A.: *Metabolism*, **12**, 302 (1963)
- 12) Johnson, P.C., Hennes, R.R.: Driscoll, T. and West K.M.: *Ann. New York Acad. So.*, **74**, 459 (1959)