

## 配合藥物の 吸收에 關한 生物藥劑學의 研究 1.

Salicylamide에 抗 Histamine劑를 配合하였을 때의  
吸收效果에 關하여

金 在 完\*

德成女子大學 藥學部

### A Biopharmaceutical Study on the Absorption of Some Compounding Drugs.

Jae Wan Kim

(Received September 9, 1971)

The comparative studies were made on Salicylamide, used individually and compounded with antihistaminics as regards.

(1) the absorption rate through isolated rat small intestine (in vitro)

(2) the absorption rate through rat small intestine (in vivo), and the following effects were found.

1. The Absorption velocity of 2m Mole gm. of salicylamide in the small intestine were decreased, when the agents compounded with tripeleennamine indicating the greatest absorption inhibition in the case of m Mole gm. of tripeleennamine.

2. The Absorption velocity of 2m Mole gm. of salicylamide in the small intestine were decreased, when the agents compounded with diphenhydramine indicating the greatest absorption inhibition in the case of 2m Mole gm. of diphenhydramine.

3. The Absorption velocity of 2m Mole gm. of salicylamide in the small intestine were increased, when the agents compounded with chlorpheniramine indicating the greatest absorption augmentation in the case of 0.2m Mole gm. of chlorpheniramine.

### 緒 論

著者は 이미 醫藥品 配合投與時의 吸收에 關한 生物藥劑學의인 系統的研究로서 sulfa劑에 副交感神經遮斷性藥物을 配合投與한바를 in vitro 및 vivo에서 動力學의인 面에서 研究<sup>1)</sup>한 바 있다. 그後 이와같은 研究는 生物藥劑學의인 面에서 매우 重要視되어 國內에서만도 많은 研究結果<sup>2-6)</sup>가 發表된 것은 그 意義를 더욱 強調하는 것이라 하겠다.

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

이 사실은 經口投與藥物의 吸收 및 分布가 效果面에서 正確히 評價되고 나아가서 그들의 配合藥物의 綜合적인 初期 臨床試驗의 段階로서 가장 基本이 되는 *in vitro*에서의 吸收過程의 動力學的인 研究와 이를 利用한 體液으로의 移行結果의 究明으로 各種醫藥品을 配合하여 만들어지는 各種醫藥品製劑의 새로운 指標를 얻을 수 있게 하기 때문이다.

이와같은 見地에서 著者가 이미 研究한바 있는 小動物의 反轉小腸을 使用하는 T. H. Wilson 및 G. Wiseman(1954)<sup>7)</sup>의 方法에 따라 現在 가장 많이 解熱鎮痛劑로서 繁用되고 있는 Salicylamide를 主作用藥物로 하고 그 作用의 補助劑로서 또한 흔히 使用되는 各種 抗 histamine劑를 이와 配合投與했을 때의 吸收效果를 動力學的으로 研究檢討하고자 Kakemi<sup>9)</sup> 등의 Salicylic acid 誘導體의 rat의 小腸에서의 吸收에 關한 研究<sup>8)</sup>를 參考로 하여 各各 配合比率를 變更하여 投與實驗하던 動力學的인 面에서 가장 有效한 配合比率를 찾을 수 있고 나아가서는 가장 有效한 治療效果가 있는 製劑의 基本이 되는 結果를 얻게하는 必要한 措置라고 着眼하여 研究追究하였던 것이다.

本研究는 salicylamide의 吸收에 對하여 抗 histamine劑(Tripelennamine, Diphenhydramine, Chlorpheniramine)를 配合投與했을 때에 各種濃度比에서 어떻게 그 吸收가 變化되느냐를 追求하였고 이 研究結果가 *in vivo*에서 如何한 結果를 招來할 수 있는 것인가를 研究檢討한 것으로 이 結果가 새로운 製劑開發을 爲한 研究에 寄與할 수 있는 것이었으므로 이에 그 研究結果를 報告하는 바이다.

## 實 驗 方 法

### 가. 試藥

1. Ethylene dichloride (Kanto chem. Co., Japan)
2. Hydrochloric acid(Kanto chem. Co. Japan)
3. Ferric nitrate (Kanto chem. Co. Japan)

### 나. 試料

1. Salicylamide (Chas Pfizer and Co. U. S. A.)
2. Tripelennamine (Chas Pfizer and Co. U. S. A.)
3. Diphenhydramine (Chas Pfizer and Co. U. S. A.)
4. Chlorpheniramine maleate (Chas Pfizer and Co. U. S. A.)
5. Phenol red (E. Merk A. G. Darnstadt Germany)

### 다. *in Vitro*의 實驗

白鼠 生後 90日前後의 體重約 200gm 內외의 雄鼠를 1群 10마리씩 試驗과 同一條件下에서 10마리 飼料에 制限없이 自由로히 2週日間 飼育하고 實驗實施 24間前부터 絶食(이때에 飲料水만은 充分히 繼續供給하였음)시킨後 25% pentobarbitale sodium 溶液 0.5ml/100 gm 를 腹腔內注射하여 麻醉시켜서 開腹 12 指腸部位부터 小腸 15 cm 를 摘出하여 37±°C 의 0.9% sodium chloride 溶液으로 內容物을 完全히 洗滌한다. 이를 Wiseman 裝置<sup>6)</sup>에 裝置하고 Schanker's method<sup>10)</sup>에 依하여 還流試驗하였다.

試液은 還流始發點에서 Serosal solution 0.5 ml 를 取하여 初回基準液으로 하고 每 30분마다 0.5 ml 씩을 取하여 Brodies method<sup>7)</sup>에 따라 spectronic 20을 使用, 波長 525m $\mu$ 에서 測

定(phenol red는 558m $\mu$ 에서 測定)定量하였다.

#### 라. in Vivo에서의 實驗

體重 150~200gm의 雄白鼠를 前記 in vitro에서와 같은 方法으로 飼育한 것을 實驗前 約 15時間前부터 絶食(이때 물은 充分히 供給)시키고 體重 100gm當 pentobarbital 4~4.5mg를 腹腔內에 注射麻醉시킨다. 腹部正中線에 따라서 切開하고 幽門에서 12指腸을 向하여 vinyl 管을 結索한다. 한편 排出管은 回盲部에 vinyl 管을 結索하고 腹部를 結合한다. 이때에 38°C로 加溫된 生理食鹽水를 이 結索區間의 內容物을 每分間 10ml의 流出速度로 5分間 洗滌한다. 다음에 perfusion溶液(試液)을 같은 速度로 5分間 洗滌하여 던져 使用한 生理食鹽水를 完全除去한다.

여기에 perfusion溶液(試液)을 交換連結하고 1.5ml./min.의 速度로 吸收實驗을 實施하고 每 30分마다 流出液 0.5ml적을 取하여 吸收率을 測定算出하였다.

#### 實驗成績 및 考察

本實驗에서 얻은 結果를 綜合하여 그 成績을 in vitro의 in vivo의 各實驗別로 區分表示 하면 다음과 같다.

#### 가. in Vitro에서의 實驗成績

in vitro에서의 實驗結果를 綜合하여 Table로 表示하면 Table I~III과 같다.

Table I. Absorption value<sup>1)</sup> of salicylamide in vitro compounding tripeleannamine.

Time(min.)	Salicylamide <sup>2)</sup>	Salicylamide + Tripeleannamine				
		a <sup>3)</sup>	b <sup>4)</sup>	c <sup>5)</sup>	d <sup>6)</sup>	e <sup>7)</sup>
0	28.2*	28.2	28.2	29.2	28.2	28.2
30	26.0	26.0	27.0	26.6	26.2	26.0
60	23.4	23.6	23.8	23.8	23.6	23.5
90	22.0	22.0	22.4	22.2	22.2	22.1
120	19.4	19.4	20.2	21.8	19.4	19.5
150	17.8	17.8	19.2	20.2	17.8	17.8
180	17.0	17.2	18.0	19.4	17.2	17.0
Absorption rates	100%	98.1%	91.0%	78.5%	98.1%	100%

1) Absorption value; Mean value of absorption.

2) Salicylamide dose; 2m Mole gm. per a litre of perfusion solution.

3) Compounding dose; 2mMole gm. of salicylamide and 5mMole gm of tripeleannamine per a liter of perfusion solution.

4) Compounding dose b; 2m Mole gm. of salicylamide and 2m Mole gm of tripeleannamine per a liter of perfusion solution.

5) Compounding dose c; 2m Mole gm. of salicylamide and 1m Mole gm. of tripeleannamine per a liter of perfusion solution.

6) Compounding dose d; 2m Mole gm. of salicylamide and 0.5m Mole gm. of tripeleannamine per a liter of perfusion solution.

7) Compounding dose e; 2m Mole gm. of salicylamide and 0.2m Mole gm. of tripeleannamine

per a liter of perfusion solution.

8) Absorption rate; percentage, at 180min.

Unit:  $1 \times 10^{-2} \mu$  Mole gm per ml (perfusion soln)

**Table II.** Absorption value<sup>1)</sup> of salicylamide in vitro (Compounding Diphenhydramine).

Time(min)	Salicylamide <sup>2)</sup>	Salicylamide + Diphenhydramine				
		a <sup>3)</sup>	b <sup>4)</sup>	c <sup>5)</sup>	d <sup>6)</sup>	e <sup>7)</sup>
0	28.2	28.2	28.2	28.2	28.2	28.2
30	26.0	26.2	27.2	26.2	26.0	26.0
60	23.4	23.4	24.4	23.8	23.6	23.6
90	22.0	22.2	23.8	22.4	22.2	22.0
120	19.4	19.4	23.6	20.0	19.5	19.4
150	17.8	17.8	21.8	17.8	17.8	17.8
180	17.0	17.0	19.4	17.4	17.0	17.0
Absorption rate <sup>8)</sup>	100%	100%	78.5%	96.8%	100%	100%

1) Absorption value; Mean value of absorption.

2) Salicylamide dose; 2m Mole gm per a litre of perfusion soln.

3) —8) Compounding dose a, b, c, d, e; it take same dose just "Table I"

\* Unit;  $1 \times 10^{-2} \mu$  Mole gm per ml. (perfusion soln.)

**Table III.** Absorption Value<sup>1)</sup> of salicylamide in vitro (Compounding Chlorpheniramine).

Time (min.)	Salicylamide <sup>2)</sup>	Salicylamide + Chlorpheniramine				
		a <sup>3)</sup>	b <sup>4)</sup>	c <sup>5)</sup>	d <sup>6)</sup>	e <sup>7)</sup>
0	28.2	28.2	28.2	28.2	28.2	28.2
30	26.0	26.2	26.0	24.8	26.0	26.0
60	23.4	23.4	23.0	22.4	23.4	23.4
90	22.0	22.2	21.2	20.0	22.2	22.0
120	19.4	19.4	19.2	17.8	20.0	19.6
150	17.0	17.0	18.0	17.8	15.2	28.0
180	17.0	17.0	14.6	13.8	16.8	17.0
Absorption rate <sup>8)</sup>	100%	100%	121.0%	128.6%	117.9%	100%

1) Absorption value; Mean value of absorption

2) Salicylamide dose; 2mMole gm. per a liter of perfusion soln.

3) Compounding dose a; 2mMole gm. of salicylamide and 1m Mole gm. of chlorpheniramine per a liter of perfusion soln.

4) Compounding dose b; 2mMole gm. of salicylamide and 0.5m Mole gm. of chlorpheniramine per a liter of perfusion soln.

5) Compounding dose c; 2m Mole gm. of salicylamide and 0.2m Mole gm. of chlorpheniramine per a liter of perfusion pre a litre of perfusion soln.

6) Compounding dose d; 2m Mole gm. of salicylamide and 0.1m Mole gm. of chlorpheniram-

ine per a liter of perfusion soln.

7) Compounding dose e; 2m Mole gm. of salicylamide and 0.4m Mole gm of chlorpheniramine per a liter of perfusion soln.

8) Absorption rate; percentage, at 180min.

\*Unit:  $1 \times 10^{-2} \mu$  Mole gm per ml. (perfusion soln.)

#### 나. in Vivo에서의 實驗成績

in vivo에서의 實驗結果를 綜合表하면 Table IV ~ VI와 같다.

**Table IV.** Relation between absorption of salicylamide and compounding effect of tripelenamine from the small intestine of the rat at 38°C (pH 7.2)

Drug	Salicylamide	Salicylamide + Tripelleneamine		
		a <sup>1)</sup>	b <sup>2)</sup>	c <sup>3)</sup>
A. R. *(%)	54.8 ± 1.5	49.8 ± 1.0	42 ± 0.9	53.7 ± 0.8

\* A. R. (%); Absorption rate (percentage) of salicylamide

1) Compounding dose a; 2m Mole gm. of salicylamide and 2m. Mole gom tripelenamine par a liter of perfusion soln.

2) Compounding dose b; 2m Mole gm. of salicylamide and 2m Mole gm. of tripelenamine per a liter of perfusion soln.

3) Compounding dose c; 2m Mole gm. of salicylamide and 0.5m Mole gm. of tripelenamine per a litre of perfusion soln.

**Table V.** Relation between absorption of salicylamide and compounding effect of diph-enhydramine from the small intestine of the rat at 38°C (pH 7.2)

Durg	Salicylamide	Salicylamide + Diphenhydramine		
		a <sup>1)</sup>	b <sup>2)</sup>	c <sup>3)</sup>
A. R. *(%)	54.8 ± 1.5	54.8 ± 1.5	42.8 ± 0.8	53.0 ± 0.9

\* A. R. (%) Absorption rate (percentage) of salicylamide.

1) Compounding dose a; 2m Mole gm. of salicylamide and 5m Mole gm. of diphenhydramine per a litre of perfusion soln.

2) Compounding dose b; 2m Mole gm. of salicylamide and 2m Mole gm. of diphenhydramine per a litre of perfusion soln.

3) Compounding dose c; 2m Mole gm. of salicylamide and 1m Mole gm. of dliphenhydramine per a litre of perfusion soln.

**Table VI.** Relation between absorption of salicylamide and compounding effect of chlor-pheniramine from the small intestine of the rat at 38°C (pH 7.2)

Drug	salicylamide	Salicylamide + Chlorpheniramine		
		a <sup>1)</sup>	b <sup>2)</sup>	c <sup>3)</sup>
A. R. *(%)	54.8 ± 1.5	56.3 ± 1.2	56.1 ± 1.6	64.1 ± 1.3

\* A. R. (%) Absorption rate (percentage) of salicylamide.

- 1) Compounding dose a: 2m Mole gm. of salicylamide and 0.5m Mole gm. of chlorpheniramine per a liter of perfusion soln.
- 2) Compounding dose b: 2m Mole gm. of salicylamide and 0.2m Mole gm. of chlorpheniramine per a liter of perfusion soln.
- 3) Compounding dose c: 2m Mole gm. of salicylamide and 0.1m Mole gm. of chlorpheniramine per a litre of perfusion soln.

以上 實驗에서 中性溶液인 pH 7.2의 緩衝液을 使用한 것은 salicylamide는 이 pH에서 거의 非解離型으로 存在함으로서 吸收率에 가장 높기 때문<sup>8)</sup>이다.

또한 phenol red를 實驗中 perfusion溶液중에 恒時 溶解使用한 것은 實驗操作中 水分의 吸收移行과 腸液分泌로 因한 試料溶液變化를 補正하기 위한 措置이다.

한편 이와같은 實驗結果를 動力學的으로 檢討를 하기 위하여 實驗成績을 吸收速度로 表示하면 Table VII.과 같다.

**Table VII.** Absorption velocity of salicylamide and effect of compounding drug.

Drug	A. V*
Salicylamide	1
Salicylamide + Tripelemamine(2 : 1)	0.78
Salicylamide + Diphenhydramine(1 : 1)	0.78
Salicylamide + Chlorpheniramine(10 : 1)	1.38

\* A. V. Absorption velocity =  $dc_p/dt$ .

Salicylamide는 解熱鎮痛劑로서 從來 投藥時 흔히 抗 histamine劑를 併用하여 왔다. 그러나 以上 研究結果에서 이를 化學構造 및 그 吸收效果를 藥物作用面에서 檢討하면 다음과 같다.

1. 化學構造面에서 ethylenediamine의 誘導體인 tripelemamine과 aminoalkylether의 誘導體인 diphenhydramine은 salicylamide의 吸收를 各抑制하며 alkylamine의 誘導體인 chlorpheniramine은 오히려 salicylamide의 吸收를 促進시킨다.

2. 藥物作用面에서 抗 histamine作用面에서 鎮靜作用이 藥用量에서 比較的 강한 tripelemamine과 diphenhydramine의 併用은 salicylamide의 吸收를 抑制하며 그 作用強度는 diphenhydramine > tripelemamine이며,

抗 histamine劑中 比較的 鎮靜作用이 藥用量에서 적고 그 藥用量도 1/5~1/10밖에 안되는 chlorpheniramine은 salicylamide의 吸收를 促進시킨다.

以上 事實은 in vitro나 in vivo에서 모두 一致함을 確認할 수 있다.

## 結 論

抗 histamine劑인 tripelemamine, diphenhydramine, chlorpheniramine을 解熱鎮痛劑인 salicylamide의 吸收에 對한 配合投與作用效果面에서 研究한 結果는 다음과 같다.

1. Tripelemamine과 salicylamide의 配合比는 1 : 2에서 가장 吸收抑制作用이 强하며
2. Chlorpheniramine과 salicylamide의 配合比는 1 : 2에서 가장 吸收抑制作用이 强하고

3. Chlorpheniramine과 salicylamide의 配合比는 1 : 10에서 가장 吸收促進作用이 強하였다.

따라서 抗 histamine劑와 salicylamide의 配合製劑는 配合比는 勿論 作用效果面에서 生物製劑學的 配合禁忌 또는 協同作用이 있다는 것을 留意하여 配合製劑해야 할 것이다.

#### 文 獻

- 1) 金在完 : 藥學會誌, **12**, 1~2 (1968)
- 2) 金信根 : 서울大學校 論文集(醫藥系), **19**, 116 (1968)
- 3) 金尙敏 : 同德女子大學 論文集 : **1**, 3 (1969)
- 4) 韓世鎬 : 藥學會誌 **13**, 4, 125 (1969)
- 5) 金鍾甲 : 中央大學校 論文集, **14** (1969)
- 6) 韓世鎬等 : 藥學會誌 **14**, 28 (1970)
- 7) T.H. Wilson and G. Wiseman: *J. physiol. (Lond)* **123**, 116 (1954)
- 8) Brody, Udenfriend and Coburn: *J. pharm. Exp. Therap*, **80**, 114 (1944)
- 9) K. Kakemi, T. Arita, and H. Yamashina: *Arch. pract. pharm.* **21**, 20~23 (1961)
- 10) L.S. Schanker: *Annu. Rev. pharmacol*, **1**, 19 (1961)