

## Benorylate 와 Ethoxybenzamide 및 Lorazepam 과의 相互作用

許 仁 會 · 李 明 煥

中央大學校 藥學大學

(Received January 20, 1979)

In Hoi Huh and Myung Hwan Lee

*College of Pharmacy, Chung Ang University, Seoul 151*

Benorylate Interaction with Ethoxybenzamide and Lorazepam

**Abstract**—Benorylate and ethoxybenzamide have been used alone or in combination as an analgesic, antipyretic and antiinflammatory agent. We investigated the significance of the differences of analgesic activities between single and concurrent administration of benorylate and ethoxybenzamide and lorazepam in mice and also antipyretic activity between single and concurrent administration of benorylate and ethoxybenzamide in rats. 1). Concurrent administration of each half dose of benorylate and ethoxybenzamide showed much inhibiting effect on the acetic acid-induced writhing syndrome of mice than the above drug alone, and the some increased analgesic response by hot plate method. 2). The synergistic and analgesic effect of combined administration of benorylate and lorazepam was found to be significant. 3). Antipyretic effect of half-dose combined administration of benorylate and ethoxybenzamide on the rat pyrexia induced by yeast(s. c.) and T. T. G. (i. v.) was shown to be similar to the effect of each drug.

benorylate 는 1963年 Robertson<sup>1)</sup>에 의하여 paracetamol과 acetyl salicylic acid의 ester 化한 藥物로 現在 臨床的으로 류마티스性關節炎<sup>2~8)</sup> 解熱<sup>9~10)</sup> 鎮痛劑<sup>11~13)</sup>로 應用되고 있으며 4-acetamidophenyl-2-acetoxybenzoate(Win 11450)란 化學名을 갖고 있다.

이 藥物은 脂溶性으로 paracetamol이나 aspirin과는 物理化學的 性質이 다르며 經口的으로 吸收가 잘 되는데 Rosner 等<sup>14)</sup>은 動物을 使用하여 藥理的評價를 하였으며 Nicholson<sup>15)</sup>은 人體에서 吸收, 排泄, 代謝等에 關한 總說을 發表하였다. 쥐에<sup>16)</sup> C<sup>14</sup>로 標識한 benorylate 를 48mg/kg

投與하여 排泄速度와 回收率을 檢討하였고 또한 100mg/kg 을 쥐에 投與하여 分布와 排泄에 관한 研究를 하였다<sup>17)</sup>. Robertson 等<sup>18)</sup>은 benorylate 를 人體에 經口投與後 83% 가 胃腸管을 통하  
요 잘 吸收되고 aspirin 과 paracetamol 로 代謝되며 吸收速度는 aspirin 에 比하여 보다 늦어 連用하는 경우 投與時間은 延長하여도 높은 血中濃度를 이룬다고 한다. Khalili-Varastch 等<sup>19)</sup>은 benorylate 와 indomethacin 및 phenylbutazone 을 同시에 쥐에 投與한 後 抗炎作用을 觀察 報告하였고 單獨投與보다 有意性 있는 더우 큰 効果를 發現한다고 報告하였다. 金 等<sup>20, 21)</sup>은 salicylamide 와 副交感神經遮斷劑 및 抗 histamine 劑를 併用時 鎮痛效果의 上昇等을 보고한 바 있다. 近來 非스테로이드性抗炎症劑(nonsteroidal antiinflammatory agents)는一般的으로 prostaglandin synthetase 를 抑制하여 prostaglandin(P.G.) 形成을 抑制시킨다고 하며 또한 生體內 疼痛作用性因子인 bradykinin 에拮抗하여 末梢的으로 작용하는 것으로 알려지고 있다<sup>22)</sup>. 역시 aspirin 도 炎症으로 일어나는 痛症에 末梢的으로 作用하며 morphine 은 中樞的으로 鎮痛效果를 일으킨다고 Guzman<sup>23)</sup>과 Lim 等<sup>25)</sup>은 主張하고 있다. Winder<sup>24)</sup>도 aspirin 은 末梢的으로 作用하여 鎮痛效果를 내며 解熱은 體溫調節中樞에 作用하여 末梢血管을 擴張하여 热의 放散을 增加시키는 것이라 하였다. Ellis 等<sup>26)</sup>은 L-propoxyphene 과 D-propoxyphene 의 热板法을 利用한 鎮痛效果를 報告하였는데 이들과 benzodiazepine 系 藥物과 併用投與時 鎮靜作用等 다른 効果를 피하면서 鎮痛活性과 持續時間이 커진다고 報告하였다. 더우기 이들은 併用의 臨床的으로 有効하였다고 報告하였다. 또한 DE Thibault DE Boesinghe 等<sup>27)</sup>도 癌患者에 lorazepam 과 鎮痛劑와 併用時 鎮痛劑를 1/3로 減量시켜도 좋은 鎮痛效果를 얻었다고 報告하였다. 이런 점에 考慮하여 benorylate 와 効力이 크다고 알려진 lorazepam 과 鎮痛劑<sup>28)</sup>인 ethoxybenzamide 와 併用時 鎮痛 및 解熱作用을 檢討한 바 그 成績을 報告하는 바이다.

## 實驗 및 結果

**試藥 및 實驗動物**—1) 試藥 Benorylate(日東製藥) ·Lorazepam(Wyeth Co.) ·Ethoxybenzamide (市販品) ·Aspirin(Bayer Co.)

2) 實驗動物 : rat(體重 180g 內外)는 同一한 條件下에서 2週以上 飼育시킨 것을 使用하였고, mouse(15g 內外)도 同一한 條件下에서 2週間 사육한 것을 使用하였다.

### 藥理試驗—1) 鎮痛作用

1-1) 酢酸法 : Whittle<sup>29)</sup>法에 따라 mouse 에 0.7% 酢酸生理食鹽液을 0.1ml/body 씩 腹腔內 注射하여 일으키는 writhing syndrome 을 痛覺의 指標로 하였다. 藥物은 酢酸 注射前 30分에 經口投與하고 酢酸 注射 10分後 5分間에 일으키는 writhing syndrome 的 回數를 測定하였다. 對照群과 aspirin 을 投與한 藥物對照群과 比較試驗하였다. 그 實驗結果는 表 I 에서 나타내었다.

**Table I**—Effects of Benorylate and Its Combined Administration on Analgesic Activity by HAc Chemical Method

Drug	No. of mice	Dose(mg/kg p. o.)	No. of Writhes	Inhibition %
Control	8	—	24.4 <sup>a</sup> ± 1.3 <sup>b</sup>	—
Benorylate	6	300	11.5 ± 1.2 <sup>++</sup>	53
"	6	150	15.7 ± 2.0	36
"	6	75	18.2 ± 2.2	25
Aspirin	6	300	10.7 ± 1.7 <sup>++</sup>	56
"	6	150	15.1 ± 1.7 <sup>+</sup>	38
"	6	75	17.3 ± 2.6	29
Ethoxybenzamide	6	150	13.3 ± 4.0	45
"	6	75	15.3 ± 3.0	37
"	6	37.5	22.5 ± 1.6	8
Ethoxybenzamide Benorylate	6	75 150	9.8 ± 2.7 <sup>++</sup>	60
"	6	37.5 75	14.7 ± 1.1 <sup>++</sup>	40
"	6	18.7 37.5	21.0 ± 1.5	14
Lorazepam	6	5	11.9 ± 1.5 <sup>++</sup>	51
"	6	2.5	18.3 ± 1.3 <sup>+</sup>	25
"	6	1	21.5 ± 1.7	12
Benorylate Lorazepam	6	150 5	4.3 ± 1.7 <sup>++</sup>	82
"	6	150 2.5	7.2 ± 1.6 <sup>++</sup>	70
"	6	150 1	11.7 ± 1.4 <sup>++</sup>	52
"	6	75 2.5	9.7 ± 2.7 <sup>++</sup>	60
"	6	75 1	16.7 ± 3.0	32
Benorylate*	6	300	7.5 ± 2.1 <sup>++</sup>	69
Aspirin*	6	300	12.7 ± 1.0 <sup>++</sup>	48

*a* : Mean    *b* : S. E.    ++ : Significance P<0.01    + : Significance P<0.05

\* : drug administered 90 min before HAc inj.

1-2) 热板法 ; Woolfe<sup>30)</sup>方法에 따라 恒温水槽豆 溫度를 60±0.1°C로 恒温시킨 热銅圓筒上에 서 mouse 의 跳躍反應을 指標로 하여 對照群과 比較試驗하였다. 藥物投與後 30分, 60分, 90分에 測定한 結果는 表Ⅱ와 같다.

2) 解熱作用—2-1) T. T. G. method<sup>31)</sup> ; 白鼠를 前日 絶食한 後 미정액에 T. T. G. (藤澤藥品製, *Pseudomonas fluorescens*의 菌體成分을 分離精製한 1種의 複合配糖體)를 0.1μg/0.2 ml/body 씩 注射하여 發熱시켰다. 藥物을 經口投與시키고 同時に 發熱物質 T. T. G. 를 注射한 後 時間에 따라 直腸體溫을 測定하여 對照群과 比較하였다.

**Table II**—Effects of Benorylate and Its Combined Administration on Analgesic Activity by Hot Plate Method

Drug	No. of mice	Dose (mg/kg p. o.)	Time (Sec)			
			0	30min	60min	90min
Control	6	—	1.5 <sup>a</sup> ±0.2 <sup>b</sup>	1.8±0.3	2.4±0.4	3.6±1.3
Benorylate	6	300	2.6±0.6	7.8±2.2 <sup>c</sup>	11.7±1.7 <sup>d</sup>	9.9±2.4
Benorylate	6	150	1.1±0.8	4.6±2.2	6.2±2.8	7.6±2.5
Ethoxybenzamide	6	150	2.1±0.2	6.9±1.8 <sup>c</sup>	9.0±2.8	8.0±2.8
Aspirin	6	300	2.5±0.6	9.3±2.0 <sup>c</sup>	10.6±2.8 <sup>c</sup>	11.0±2.4
Benorylate	6	150	1.9±0.2	7.2±1.8 <sup>c</sup>	10.3±2.3	11.5±2.4
Ethoxybenzamide	6	75	—	—	—	—
"	6	75 37.5	1.7±0.3	2.9±0.6	8.1±2.9	7.7±2.5
Lorazepam	6	2.5	2.3±0.5	2.3±0.5	4.0±1.4	5.4±2.1
Benorylate	6	150	2.1±0.2	7.9±2.4	10.3±2.4 <sup>c</sup>	11.7±2.2
Lorazepam	6	2.5	—	—	—	—

*a* : Mean    *b* : S. E.    *c* : Significance P<0.05    *d* : Significance P<0.01

**Table III**—Antipyretic Effects of Benorylate and Its Combined Administration on the Increased Rectal Temperature Induced by T. T. G.

Drug	Dose (mg/kg p. o.)	No. of rats	Change in Rectal Temp. in °C			
			1hr	2hr	3hr	4hr
Control	Water	5	1.1 <sup>a</sup>	0.9	0.9	1.0
Benorylate	300	5	0.1	-0.3	-0.4	-0.6
Aspirin	300	5	-0.3	-0.4	-0.5	-0.3
Ethoxybenzamide	150	5	-0.2	-0.2	-0.2	0.1
Benorylate	150	5	-0.1	-0.3	-0.2	-0.1
Ethoxybenzamide	75	5	—	—	—	—

*a* : Mean

2-2) Brewer's yeast method<sup>32)</sup>; yeast 를 rat 의 皮下에 注射하여 일어나는 發熱에 대한 解熱作用을 檢討하였다. 前日 絶食시킨 白鼠에 yeast 를 500mg/2ml/body 씩 生理食鹽液 혼탁액을 背部皮下注射하여 16時間後에 溫度가 上昇된 것을 골라 1群을 5마리씩으로 하여 對照群과 比較試驗하였다. 藥物投與後 經時에 따라 直腸溫度를 測定하였다.

**Table IV**—Antipyretic Effects of Benorylate and Its Combined Administration on the Increased Body Temp. Induced by Yeast

Drug	Dose (mg/kg p. o.)	No. of rats	Change in Body Temp.			
			1hr	2hr	3hr	4hr
Control	Water	5	1.2	1.1	1.0	0.8
Benorylate	300	5	0.6	0	-0.1	0.0
Aspirin	300	5	0.1	-0.4	-0.3	0
Ethoxybenzamide	150	5	0.1	-0.2	0.1	0.1
Benorylate	150	5	0.1	-0.1	-0.2	-0.3
Ethoxybenzamide	75	5	—	—	—	—

## 考　　察

醋酸注射後 writhing syndrome의回數에 따른鎮痛效果는表I에서나타낸바와같이 benorylate의作用은 aspirin과거의對等한效果를나타내고있다.Koster等<sup>35)</sup>은醋酸法에따른aspirin의 ED<sub>50</sub>는190mg/kg(P.O.)라고한바있다.또한benorylate와ethoxybenzamide를半量씩併用할때writhing syndrome의抑制率이benorylate나ethoxybenzamide를單獨投與時보다上昇效果를發現한다.lorazepam의경우大量(5mg/kg)을mouse에投與時writhing syndrome抑制率을크게나타내나1mg/kg으로減量시킬때현저히줄어들고있다.그러나benorylate와lorazepam을併用時抑制效果는크게上昇됨을볼수있다.Ellis等<sup>36)</sup>이報告한바와같이L-propoxyphene과lorazepam을併用할때鎮痛活性과持續時間이増大된다고볼수있다.L-propoxyphene은opiate-like藥物이나nonspecific antipyretic analgesics와도有意性있는鎮痛活性을增加시킴을알수있다.熱板法에따른effort檢定에서도mice에benorylate300mg/kg와ethoxybenzamide150mg/kg을각各單獨投與時와半量씩併用投與할때거의類似한鎮痛活性을나타내고있고benorylate150mg과lorazepam2.5mg/kg을併用時도有意性있는鎮痛活性의上昇作用을나타낸다.Fennessy等<sup>33)</sup>은morphine과sodium salicylate와benzodiazepine系藥物을mice에併用投與時chlordiazepoxide는morphine의鎮痛效果를增强시키고chlordiazepoxide와clonazepam도Na-salicylate의鎮痛效果를上昇시킨다고報告하였으며한편diazepam,medazepam및flurazepam은Na-salicylate의鎮痛效果를變化시키지않는다고하였다.또한Chawla<sup>24)</sup>도hydroxyzine-HCl의tranquilizer는Na-noramidopyrinemethane sulfonate(Novalgin)과pethidine-HCl의鎮痛效果를上昇시킨다고示唆하였다.lorazepam은antianxietydrug으로서lymbic system에作用點을갖고있으며中樞性抑制藥物로benorylate의鎮痛效果를上昇시킨다고思料된다.chlorpromazine等tranquilizer를醋酸法에따라鎮痛效果를檢定할때阿部武志等<sup>36)</sup>은鎮痛效果를나타낸다고示唆하였다.이醋酸方法의短點이抗histamine劑또는tranquilizer等鎮痛劑가아닌藥物이effort이있는것같이큰抑制率을나타내는것이다.lorazepam에서도醋酸의writhing syndrome을크게抑制시키나熱板法에이한實驗에서는有意性이없는鎮痛效果를나타내고있다.異種蛋白인Brewer's yeast를皮下注射할때體溫이上昇하는것은그部位에leukocyte가浸透되고이어leukocyte pyrogen이局所의으로生成되어이pyrogen이腦血管관문을浸透하여體溫을上昇시킨다고한다<sup>37)</sup>.또한T.T.G.를投與하여도比較的一定한體溫을上昇시키는데對照群과藥物投與群을比較할때aspirin과benorylate를각各300mg/kg投與하면上昇된體溫이거의一定하게下降하고半量씩併用하여도類似한解熱效果를나타낸다.

## 結　　論

現在 많이 使用되고 있는 benorylate 와 ethoxybenzamide 의 複合劑와 각各 單獨 投與時 mouse 를 使用하여 鎮痛作用과, rat 를 使用하여 解熱作用을 比較 檢討하였으며 benorylate 와 lorazepam 의 併用에 따른 鎮痛效果를 mouse 를 利用하여 試驗하였다.

1. 醋酸으로 일으킨 writhing syndrome에 對한 benorylate나ethoxybenzamide 單獨 投與時보다半量씩併用投與時抑制效果가增加되었으며 热板法에서 鎮痛作用이 약간 上昇되었다.
2. benorylate와lorazepam을併用時顯著하게 鎮痛效果가 上昇되었다.

3. benorylate 와 ethoxybenzamide 半量씩 併用은 各各 藥物投與時와 類似한 解熱效果를 나타내 었다.

### 文 獻

1. A. Robertson, *British Patent Specification No. 1101747*(1964).
2. W. Reiter, et al., *Arzt. Prax.*, **21**, 5572(1969).
3. L.S. Bain, et al., *Clin. Trials J.*, **7**, 307(1970).
4. N. Cardoe, *Clin. Trials J.*, **7**, 313(1970).
5. D.I. Haslock, et al., *ibid.*, **8**, 43(1971).
6. M. Franke, et al., *Curr. Therap. Res.*, **14**, 113(1972).
7. D.L. Beales, et al., *Brit. Med. J.*, **2**, 483(1972).
8. L. May, et al., *Z. Rheumatol.*, **33**, 352(1974).
9. J. Weill, et al., *Therapie*, **23**, 541(1968).
10. F. Alexander, et al., *Bruxelles-Medical*, **50**, 439(1970).
11. M. Vest, et al., *Ther. Umsch.*, **28**, 625(1971).
12. C. Vialatel, et al., *Therapie*, **23**, 535(1968).
13. G. Hart, et al., *Clin. Trials J.*, **8**, 51(1971).
14. I. Rosner, et al., *Therapie*, **23**, 525(1968).
15. P.A. Nicholson, Proc. XII Intern. Congr. Rheum., Prague, 733(1969).
16. E. Liss and G. Palme, *Arzneim-Forsch.*, **19**, 1177(1969).
17. E. Liss and A. Robertson, *ibid.*, **25**, 1792(1975).
18. A. Robertson, et al., *Xenobiotica*, **2**, 339(1972).
19. H. Khalili-Varastch, et al., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **219**, 149(1976).
20. 金吉香 등, 藥劑學會誌, **1**, 30(1971).
21. 金尚敏 등, 同德女大論文集, **1**, 3(1969).
22. S.H. Ferreira, et al., *Ann. Rev. Pharmacol.*, **14**, 57(1974).
23. F. Guzman, C. Braun, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **149**, 511(1964).
24. C.V. Winder, *Nature*, **184**, 494(1959).
25. R.K.S. Lim, et al., *ibid.*, **152**, 25(1964).
26. M.E. Ellis, et al., *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, **36**, 1024(1977).
27. DE Thibault DE Boesinghe L., et al., *Ars. Med.*, **29**, 2481(1974).
28. D. Meta, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **136**, 226(1962).
29. B.A. Whittle, *Brit. J. Pharmacol.* (1964).
30. G. Woolfe and A.D. MacDonald, *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **80**, 300(1944).
31. 澪野勝行, 日藥理誌, **61**, 192(1965).
32. C.V. Winder, et al., *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **133**, 117(1961).
33. M.R. Fennessy, et al., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **204**, 77(1973).
34. P.P. Chawla, *Indian J. Med. Res.*, **56**, 1381(1968).
35. R. Koster, et al., *Federation Proc.*, **18**, 412(1959).
36. 阿部武誌 등, 日藥理志, **67**, 9(1971).
37. C.J.E. Niemegeers, et al., *Arzneim-Forsch.*, **25**, 1519(1975)