

## Etomidoline과 Nefopam · HCl 併用投與時의 鎮痙 및 鎮痛效果에 關한 研究

許仁會·安炯洙

中央大學校 藥學大學

(Received February 13, 1981)

In Hoi Huh and Hyung Soo Ann

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

Antispasmodic and Analgesic Effects

by Concurrent Administration of Etomidoline and Nefopam · HCl

**Abstract**—Etomidoline is a new synthetic atropine-like drug. The present investigation aimed to study the combined effects of etomidoline and nefopam hydrochloride which has an analgesic and muscle relaxant activity, compared with the effects of each drugs. Acute toxicities ( $ID_{50}$ ) in mouse were 132 mg/Kg (*p.o.*) and 49mg/Kg (*i.p.*) when combination ratio of etomidoline and nefopam was 1 : 5 and 103 mg/Kg (*p.o.*) and 30mg/Kg (*i.p.*) with the ratio of 1 : 10. Etomidoline showed more potent anticholinergic effects than nefopam in the isolated rat intestine. Whereas, antitubercular effects were twice as active with nefopam than with etomidoline. When etomidoline and nefopam were added in combination ratio of 1 : 5, papaverine-like activity was increased, but no changes of anticholinergic effect were observed. Analgesic effect was measured by the anti-writhing method of Whittle in mice. Both of the concurrent and single administration of etomidoline and nefopam reduced significantly the writhing number and the effect of the concurrent administration was more active than that of single, and 1 : 5 combination was slightly more potent than 1 : 10. Each drug or the combined drug was administered to mice and observed the change of the pupil size. Pupil sizes were increased with each drug and with combined drug, although there were no significant differences between the each group of drugs. However, those effects were less than that of atropine sulfate.

Etomidoline은 isoindoline 構造를 갖는 Carl-Erba社 (Italy)에서 開發한 새로운 鎮痙劑이다.

1973년 竹田등은<sup>1~2)</sup> 動物의 적출장기실험을 통해 etomidoline이 atropine에 비해 1/12의 向神 神性作用과 papaverine의 1/3 정도 向筋肉性作用을 併有하며, 胃, 腸 등의 消化器에 對한 장기 친화성이 atropine 보다 우수하고 散瞳, 口渴 등의 副作用은 적다고 報告하였다.

한편 nefopam·HCl은 다른 진통제와는 달리 特異한 heterocyclic 構造를 지니는 非麻藥性 鎮痛 劑로서 1975년 Sunshine등은<sup>4~5)</sup> 臨床實驗을 통해 aspirin의 약 10배, morphine에 비해 약 0.6배 만큼 強한 진통작용이 있으며 진정 및 호흡억제 작용은 없다고 報告한 바 있다<sup>6)</sup>.

Nefopam·HCl은 처음에 antidepressant로 간주되었으며 動物實驗을 통해 筋弛緩劑로서 orphenadrine의 5~10배 筋弛緩作用과 1/30 抗 choline 作用 및 抗 histamine 作用이 있다고 보고된

바도 있다<sup>9~11)</sup>.

鎮痙藥과 鎮痛藥의 配合使用은 小腸, 담관 및 비노생식기의 平滑筋에서 일어나는 경련과 통증의 악순환을 각기 다른 作用點에서 遮斷하여 同一目的의 治療효과를 나타낼 수 있다<sup>12~13)</sup>. 이러한 점에서 相加 또는 相乘效果를 기대할 수 있으므로 이들 이들藥物들은 單一製劑로 뿐만 아니라 複合製劑로서 scopolamine butylbromide와 sulpyrine<sub>(a)</sub><sup>14~15)</sup>, valethamate bromide와 sulpyrine<sub>(b)</sub><sup>16)</sup>, trospium chloride와 sulpyrine<sub>(c)</sub><sup>17)</sup>, prifinium chloride와 sulpyrine<sub>(d)</sub><sup>18)</sup>, pramirine과 metimizol<sub>(e)</sub><sup>19)</sup> 등과 같이 임상치료상 실제로 널리 쓰이고 있다.

1979년 Schiantarelli 등은<sup>21)</sup> 動物實驗을 통해 抗 muscarine 作用 및 직접적인 筋弛緩作用을 갖고 있는 새로운 진경제인 rociverine과 진통제 sulpyrine을 併用使用時 鎮痙 및 鎮痛效果가 相互증가 되었다고 報告하였다.

(a) Buscopan® comp. (Boehringer Iangelheim), (b) Epidosin® comp. (Kali-Chemie), (c) Spasmex® comp. (Pfleger), (d) Padrin® comp. (Fujisawa), (e) Sistolgin® comp. (Bracco).

또한 1976년 Chieri 등은<sup>22)</sup> 진경제 pramiverine과 진통제 metamizole을 併用時 鎮痙作用이 相加적으로 증가되었으며 pramiverine 단독은 鎮痛作用이 전혀없음에도 불구하고 metamizole의 鎮痛作用을 증가시켰다고 보고하였다.

이에 本 研究에서는 새로운 진경제인 etomidoline에 對한 진통제와의 配合使用에 관한 報告가 없으므로 筋弛緩作用을 지니는 nefopam·HCl을 配合劑로 使用하여 진경 및 진통효과를 각각 藥物의 單獨投與時 效果와 比較 검토하였다. 이에 약간의 結果를 얻었기에 報告코자 한다.

## 實 驗 方 法

**實驗 材料**—1) etomidoline : etomidoline (Carlo-Erba Co. Italy)을 tween 80과 함께 증류수에 현탁 사용하였다.

2) nefopam · HCl : nefopam · HCl (Riker Lab. Inc. U. S. A)을 증류수에 溶解시켜 使用하였다.

3) acetylcholine choride (E. Merck, Germany), atropine sulfate (E. Merck, Germany), barium chloride (E. Merck, Germany) : 각농도에 따라 증류수에 용해시켜 사용하였다.

**實驗動物**—同一條件에서 2 주이상 사육한 마우스(20~35g)를 雌雄구별없이 使用하였으며, 흰쥐(210~260g)는 6~10주된 雄性을 실험에 따라 각 群當 6마리씩 使用하였다.

**實驗方法**—1) 急性毒性 實驗 : etomidoline과 nefopam · HCl을 각각 1 : 5 및 1 : 10(중량비)의 비율로 配合하여 10ml/kg의 投與液量으로 마우스에게 一回投與하였다. 투여방법은 경구와 복강내 투여로 나누어 실시하였으며 一回用量 當 마우스 6마리를 性的 區別없이 使用하였다.

試料投與後 一般症狀 및 生死를 7日間 관찰하고 7日後의 死亡率로부터 Litchfield & Wilcoxon 法<sup>23)</sup>을 利用하여 LD<sub>50</sub>를 算出하였다.

2) 鎮痙效果 : a) 抗 chloine 作用—常法에 따라 흰쥐를 ether마취후 죽이고, 즉시 4cm 길이로 回腸을 摘出하여 50ml의 tyrode液이 담긴 magnus관 內에 작은 뉘시바늘로 고정하고 일단은 writing lever에 연결하였다. tyrode 液內에는 공기를 充分히 注入하였으며 37±1°로 유지시켰다. 장관의 收縮은 kymograph (Erma Optical Works, LTD. Japan Electricodel Mu)上的 대연지에 기록하였으며 kymograph의 회전속도는 每分 6mm 內外로 調整하였다. 檢體를 5分間 前處置한 後 累積法에 따라 0.5log<sub>10</sub>의 증가율로 ACh의 用量反應曲線을<sup>24)</sup> 求하였다. 각 檢體의

拮抗作用은 對照群의 收縮길이 (A)에 대한 검체투여군의 收縮길이 (B)로부터  $(A-B)/A \times 100$ 의 계산식을 이용하여 抑制率로 表示하였으며  $ACh10^{-7}g/ml$ 에 대한 각 檢體의 50% 억제 농도를 구하였다.

b) 抗 Barium 作用——rat의 臍腸을 사용하여 위와 同一한 方法으로 실험하였다. 단 收縮劑로는  $BaCl_2$ 를 使用하였다.

3) 鎮痛效果 : Whittle (1964)<sup>25)</sup>의 anti-writhing method에 準하여 1日間 절식시킨 마우스를 使用하였다. Etomidoline과 nefopam·HCl을 單獨또는 1:5 및 1:10의 配合비율로하여 10ml/kg의 投與液量으로 mouse에 經口投與하였다. 30分後 0.7%-HAc를 10ml/kg 用量으로 복강내 注射한뒤 5分간격으로 (0-5, 5-10, 10-15, 15-20)으로 각 마우스의 writhing 회수를 측정하였다. 진통효과는 對照群의 writhing수에 대한 檢體投與群의 억제율로 表示하였다.

4) 散瞳效果 : Ing 등 (1945)<sup>26)</sup>의 方法을 變形하여 조용한 암실에서 30W 형광등 불빛하 검체를 mouse 복강내 注射한 後 40, 70, 200分 뒤에 각 瞳孔의 직경을 ophthalmoscope (Kealer Co. England Ref. A2703)를 使用하여 측정하였다. 瞳孔의 散大作用은 眼球直徑을 10으로 하고 동공의 直徑을 목측에 의거 比較計數로 表示하였다. 效力比는 投與前에 對한 瞳孔直徑의 增加率로 나타냈다.

### 實驗 結果 및 考察

急性毒性——投與直後 高濃度에서는 運動過多, 振顫 舉尾現狀등을 나타냈으며 뛰어오름, 강직성 경련을 일으키는 마우스에 있어 死亡例가 많았다. 投與後 5分내지 2時間內에 死亡을 초래하였으며 7日間 관찰時 도중 死亡例는 없었다. 1:5 및 1:10의 配合比에 對해 각각經口및 腹腔內 注射로 投與한 結果 얻은  $LD_{50}$ 는 Table I과 같다.

Table I—Acute toxicity of etomidoline (E)+nefopam·HCl (N) in mice.

Combination ratio E : N	Route	$LD_{50}$ (95% confidence limits) mg/kg
1 : 5	<i>i. p.</i>	49 (44 — 54)
	<i>p. o.</i>	132 (96 — 180)
1 : 10	<i>i. p.</i>	39 (33 — 46)
	<i>p. o.</i>	103 (72 — 149)

이 結果는 mouse에 etomidoline의 經口投與時  $LD_{50}$  : 168 (132—192) (♂), 251 (205—294) (古)mg/kg<sup>27)</sup>과 nefopam·HCl : 119 (101—139) mg/kg<sup>28)</sup>에 비해 有意性 있는 毒性의 증가를 나타내지 않았다. 1:5의 配合時 1:10의 경우보다 비교적 毒性이 減少되었으나 統計的으로 有意性있는 差異는 없었다.

鎮痙效果——1) 抗 choline 作用 : acetylcholine  $10^{-7}g/ml$  농도에서 etomidoline 및 nefopam·HCl 각각 單獨投與群과 複合投與群은 收縮反應에 있어 단지 低濃度에서의 nefopam·HCl의 경우를 제외하고는 모두 對照群에 비해 有意性있는 差異를 나타내었다 (Table II).

收縮抑制效果를 比較해 보면 併用使用群은 nefopam·HCl 單獨投與群보다 有意性있는 抑制效

**Table II**—Effects of etomidoline and nefopam · HCl on the contraction of isolated rat ileum induced by acetylcholine.

Drugs	Dose g/ml	10 <sup>-7</sup>							
		Contraction response (%)				Inhibition of contraction (%)			
		x10 <sup>-9</sup>	x10 <sup>-8</sup>	x10 <sup>-7</sup>	x10 <sup>-6</sup>	x10 <sup>-9</sup>	x10 <sup>-8</sup>	x10 <sup>-7</sup>	x10 <sup>-6</sup>
Control	—	83±1	83±1	83±1	83±1	—	—	—	—
Etomidoline	1	* 69±4 <sup>a</sup>	65±2 <sup>a</sup>	33±4 <sup>a</sup>	8±3 <sup>a</sup>	19.6 5.1	25.5±2.6	58.3±4.7	90.0±3.7
Nefopam · HCl	5	** 79±2	79±1	63±2 <sup>a</sup>	41±3 <sup>a</sup>	7.9+3.4	9.4±1.8 <sup>b</sup>	19.6±5.4 <sup>b</sup>	48.1±3.6 <sup>b</sup>
Etomidoline + Nefopam · HCl	1+5	69±5 <sup>a</sup>	62±1 <sup>a</sup>	23±3 <sup>a</sup>	3±2 <sup>a</sup>	20.3±5.5	29.0±1.4	70.3±3.8	97.0±2.0

Each value is the mean±SE for 6 experiments.

\* Etomidoline dose : 1×10<sup>-9</sup>, \*\* Nefopam · HCl dose : 5×10<sup>-9</sup>

a. Statistically highly significant difference from controls (P<0.01)

b. Statistically highly significant difference from results with etomidoline plus nefopam (P<0.01)

과가 있었으나 etomidoline 單獨投與群과는 별로 差異가 없었다. 어느 경우에 있어서도 各各 單獨投與時의 鎮痙作用에 대해 서로 拮抗效果를 나타내지는 않았다. 檢體各群의 ACh10<sup>-7</sup>에 대한 50% 억제농도는 Table III와 같으며 相對的인 效力比는 etomidoline : nefopam · HCl : etomidoline + nefopam · HCl = 81 : 1 : 36이었다.

**Table III**—Spasmolytic effects of etomidoline and nefopam · HCl in the isolated rat ileum and jejunum.

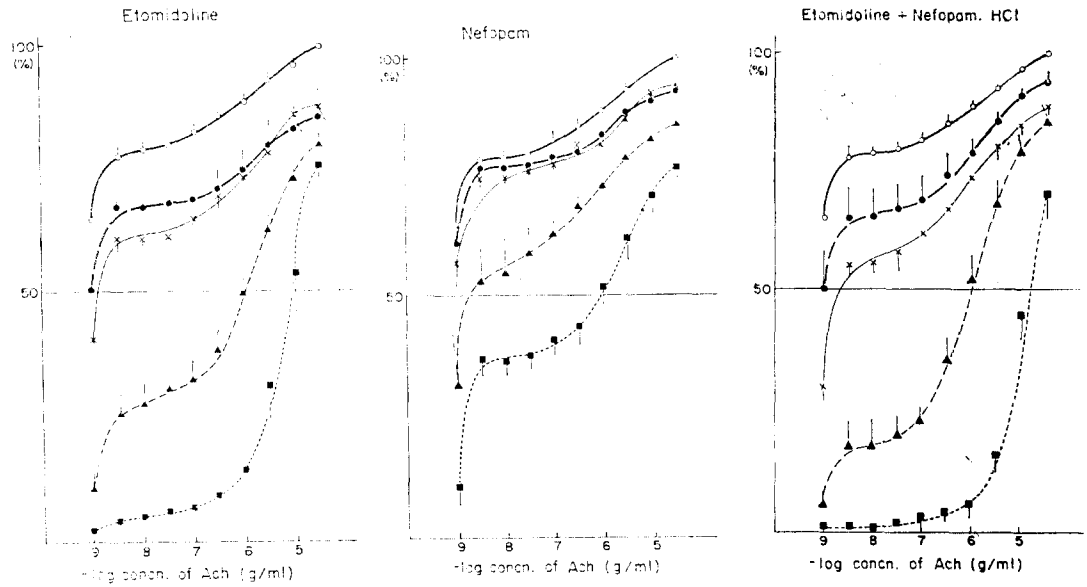
Drugs	50% Inhibitory dose (g/ml)	
	Ach 10 <sup>-7</sup>	BaCl <sub>2</sub> 3x 10 <sup>-4</sup>
Etomidoline	(6.9±0.7)×10 <sup>-8</sup>	(2.5±0.5)×10 <sup>-5</sup>
Nefopam · HCl	(5.6±1.2)×10 <sup>-6</sup>	(1.1±0.1)×10 <sup>-5</sup>
Etomidoline+Nefopam · HCl	(1.6±0.2)×10 <sup>-7</sup>	(9.1±1.6)×10 <sup>-6</sup>

Each value is the mean±SE for 6 experiments.

이 結果는 etomidoline의 50% 抑制농도가 (6.8±1.3)×10<sup>-8</sup>g/ml라고 報告한 竹田(1973)등<sup>1)</sup>의 實驗結果와 일치하였으며 또한 nefopam · HCl이 orphenadline의 1/30 抗 choline 作用을 지니고 있다<sup>9)</sup>고한 보고와 類似하였다. ACh의 用量反應曲線은 (Fig. 1) 檢體의 농도에 따라 抑制效果가 強해졌으며 복합투여의 경우 atropine 作用과 papaverine 作用을 併有한 藥물의 用量反應曲線의 變化<sup>29)</sup>와 유사하였다.

2) 抗 barium 作用——50% 抑制농도의 比較時 etomidoline에 비해 nefopam · HCl은 약 2배, 복합투여군은 약 3배의 效力을 나타냈다(Table III).

各檢體의 抗 barium 作用은 Table IV와 같으며 單獨投與群과 併用投與群의 抑制效果를 比較해 보면 etomidoline과 nefopam · HCl의 併用投與群은 etomidoline 보다 統計學的으로 有意性있는 抑制效果가 있었으나 nefopam · HCl과는 별로 差異가 없었다.



concentration (g/ml)	Etomidoline	Nefopam	Etomidoline + Nefopam·HCl (1:5)
○	0	0	0
●	$10^{-9}$	$5 \times 10^{-9}$	$6 \times 10^{-9}$
×	$10^{-8}$	$5 \times 10^{-8}$	$6 \times 10^{-8}$
▲	$10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$	$6 \times 10^{-7}$
▲	$10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$6 \times 10^{-6}$

Fig. 1- Influence of etomidoline, nefopam·HCl and etomidoline+nefopam·HCl on cumulative dose-response curves for acetylcholine (ACh.) in the isolated rat ileum. Each mark represents mean  $\pm$  SE from 6 experiments.

이것은 BaCl<sub>2</sub>의 用量反應曲線 (Fig. 2)에서도 입증된 바와 같이 單獨投與群과 併用投與群은 對照群에 비해 收縮을 抑制하였으며 etomidoline과 nefopam·HCl은 相互증가작용을 나타내었다. etomidoline의 50% 抑制效果는 竹田 (1973) 등<sup>11)</sup>의 實驗結果와 일치하였으며 nefopam·HCl은 Klohs (1972) 등<sup>10)</sup>에 依해 보고된 바에 依하면 筋이완작용이 orphenadrine의 5~10배 強하였다. nefopam·HCl의 筋弛緩作用 기전은 臨床實驗을 통해 뇌간망양체와 척수促進系의  $\gamma$ -efferent

**Table IV**—Effects of etomidoline and nefopam · HCl on the contraction of the isolated rat jejunum induced by barium chloride.

Drugs	Dose g/ml	3×10 <sup>-5</sup>				3×10 <sup>-4</sup>			
		Contraction (%)		Inhibition of contraction (%)		Contraction (%)		Inhibition of contraction (%)	
		×10 <sup>-6</sup>	×10 <sup>-5</sup>	×10 <sup>-6</sup>	×10 <sup>-5</sup>	×10 <sup>-6</sup>	×10 <sup>-5</sup>		
Control	—	28±4	28±4	—	—	84±4	84±4	—	—
Etomidoline	1	* 25±8	19±5	22.1±9.3 <sup>b</sup>	31.7±5.6 <sup>c</sup>	70±6	50±4 <sup>a</sup>	18.0±3.1 <sup>b</sup>	39.5±2.9 <sup>c</sup>
Nefopam · HCl	5	** 17±3	4±2 <sup>a</sup>	43.2±7.6	83.3±7.2	62±6 <sup>a</sup>	9±4 <sup>a</sup>	26.5±5.9	88.4±5.2
Etomidoline + Nefopam · HCl	1+5	16±3	4±2 <sup>a</sup>	46.9±4.7	87.0±6.1	56±6 <sup>a</sup>	3±1 <sup>a</sup>	33.8±6.1	96.6±1.5

Each value is the mean±SE for 6 experiments.

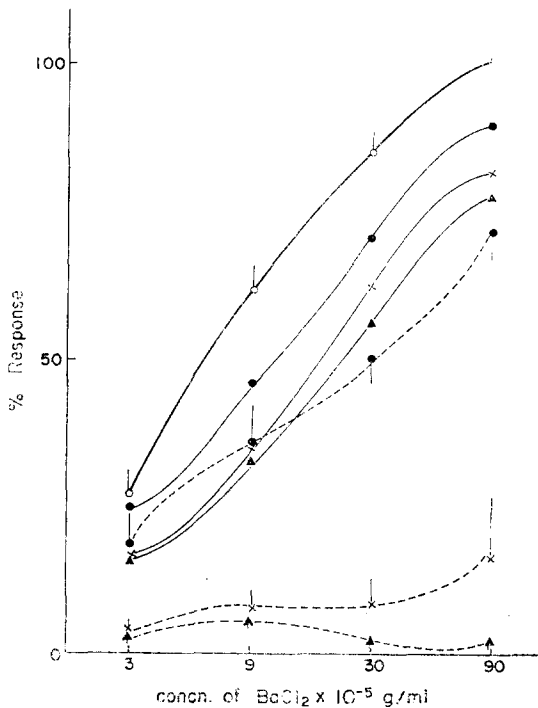
\* etomidoline dose

\*\* nefopam · HCl dose : 5×10<sup>-6</sup>

a : Statistically highly significant difference from controls (P<0.01)

b : Statistically significant difference from results with etomidoline plus nefopam · HCl (P<0.05)

c : Statistically highly significant difference from results with etomidoline plus nefopam · HCl (P<0.01)



**Fig. 2**—Influence of etomidoline, nefopam and eto. + nef. on the cumulative dose-response for barium chloride in the isolated rat jejunum. Each mark represents mean±SE from 6 experiments. Final concentration (g/ml) of

(원심성신경)을 抑制함으로써 근이완효과를 나타내는 中樞性 筋弛緩劑라고 보고된 바 있다<sup>11)</sup>.

그러나 本 實驗에서 向筋肉性作用을 나타낸 것은 papaverine과 같이 phosphodiesterase를 저해함으로써 平滑筋의 cyclic AMP 含量을 증가시켜 平滑筋 이완효과를 나타낸<sup>30)</sup> 것으로 고려된다.

**鎮痛效果**—Etomidoline과 nefopam · HCl 單獨投與群및 복합투여군은 對照群에 비해 모두 統計學的으로 有意性있는 抑制效果를 나타냈으며 etomidoline과 nefopam · HCl은 서로 拮抗하지 않았다. (Table V)

Etomidine과 nefopam · HCl을 1 : 5 및 1 : 10 配合比率로하여 진통효과를 比較한 結果 各各의 ED<sub>50</sub> (95% confidence limits)는 3.9 (2.3~6.6)mg/kg과 5.1(2.9~8.9)mg/kg 으로서 1 : 5의 경우가 비교적 效力이 높았다. 이 結果는 codeine 및 methadon의 抑制

Etomidoline	: 10 <sup>-6</sup> (—●—)	10 <sup>-5</sup> (...●...)
Nefopam	: 5×10 <sup>-6</sup> (—×—)	5×10 <sup>-5</sup> (...×...)
Eto. +Nef.	: 6×10 <sup>-5</sup> (—▲—)	6×10 <sup>-5</sup> (...▲...)
Control	: 0 (—○—)	

Table V—Analgesic activity of etomidolone (E) and nefopam·HCl (N) in the acetic acid writhing test in mice.

Periods after treatment (min)		0—5	5—10	10—15	15—20	20—25	25—30	0—20	
Drugs	Dose (mg/kg) <i>p.o.</i>	mean no. writhings±SE. from 6 experiments							% inhibition vs. controls.
Control	—	13.5±2.7	24.5±1.5	22.3±1.0	20.7±1.5	16.3±0.9	12.2±1.1	181.0±5	—
E	2	3.3±2.8*	5.7±3.0**	5.5±3.2**	4.3±2.6**	3.0±1.3**	2.5±1.2**	18.8±11.7**	77
N	10	0.8±0.5**	5.0±2.7**	5.8±2.0**	4.3±1.6**	3.3±1.4**	2.0±0.9**	16.0±6.0**	80
1 : 5	E + N 1 + 5	0.7±0.4**	9.2±3.5**	6.8±2.4**	4.3±1.5**	4.2±1.4**	3.0±1.2**	20.8±7.6**	74
	E + N 2 + 10	0.2±0.2**	2.0±1.4**	3.3±1.6**	2.5±1.5**	1.3±0.8**	1.3±0.8**	8.0±4.3**	90
	E + N 6 + 30	0**	0.7±0.7**	0.7±0.6**	2.2±1.6**	3.0±2.6**	2.5±2.1**	3.5±2.2**	96
1 : 10	E + N 0.5 + 5	1.5±0.9**	7.7±2.8**	10.7±3.3**	8.7±2.8**	6.3±2.1**	5.5±2.1**	28.5±8.7**	65
	E + N 1 + 10	2.7±0.9**	10.5±3.5**	9.2±3.4**	7.3±3.4**	7.3±3.5**	6.0±2.5**	28.5±10.6**	65
	E + N 3 + 30	0.5±0.3**	6.8±3.4**	7.5±2.8**	6.5±3.0**	7.0±2.5**	5.3±1.9**	21.3±9.1**	74
	E + N 5 + 50	0**	0.7±0.7**	0.7±0.6**	2.3±1.2**	2.3±0.8**	1.3±0.7**	3.7±2.3**	95

Statistically significant difference : \*P&lt;0.05 \*\*P&lt;0.01 vs. controls

Table VI—Effect of etomidolone and other drugs on the pupil size in mice.

Drugs		Dose (mg/kg) <i>i.p.</i>	Periods after treatment (min)	Pupil size index	Dilation activity	P. vs controls
Controls		—		1.6±0.2 <sup>a</sup>	1	
Atropine sulfate		0.5	70	8.8±0.5	5.5	P<0.01
			200	7.8±0.9	4.9	"
Experimental 1	Etomidolone	5	40	5.3±0.7	3.3	"
	Nefopam · HCl	25	4.	6.3±0.8	3.9	"
	Etomidolone	5	40	6.8±1.0	4.3	"
	+ Nefopam · HCl	+ 25	70 200	5.3±1.0 4.2±0.4	3.3 2.6	" "
	Etomidolone	10	40	8.3±0.3	5.2	"
Experimental 2	Neopam · HCl	50	40	7.3±0.3	4.5	"
	Etomidolone	10	40	7.7±0.5	4.8	"
	+ Nefopam · HCl	+ 50	70 200	7.3±0.5 7.2±0.4	4.5 4.5	" "

a : mean±SE from 6 experiments

效果<sup>25)</sup>와 類似하였다. 이것은 또한 nefopam · HCl이 codeine과 유사한 진통효과가 있다고 보고한 Conway(1977)<sup>7)</sup>의 結果와 일치한다.

**散瞳效果**—Etomidoline 및 nefopam · HCl는 各各 單獨, 併用投與時 對照群에 比해 有意性 있는 散瞳作用을 나타내었으나 atropine sulfate에 比해서는 보다 作用이 弱했다(Table VI).

그러나 併用投與群과 單獨投與群과의 有意性있는 差異는 인식할수 없었다.

etomidoline의 散瞳效力比는 이미 報告된 실험결과와 一致하였으며 용량에 따라 현저한 變化를 나타내었으나 nefopam · HCl의 경우는 變化가 적었다. 複合投與群의 경우 散瞳效果는 3時間以上 持續되었다.

## 結 論

鎮痙劑 etomidoline과 筋弛緩作用을 지니는 鎮痛劑 nefopam · HCl을 併用使用時의 진경 및 진통효과를 各 藥物 單獨投與群과 比較試驗하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 마우스에 對한 急性毒性은 1:5의 配合比率의 경우 132mg/kg(*p.o.*), 49mg/kg(*i.p.*)였으며 1:10의 配合比率인 경우에는 103mg/kg(*p.o.*), 39mg/kg(*i.p.*)였다.

2) 흰쥐의 적출장기를 이용한 鎮痙效果實驗에서 抗 choline 作用은 etomidoline이 nefopam · HCl 보다 매우 強했으나, 반대로 抗 barium 作用은 nefopam · HCl 이 약 2 배정도 強했다.

1:5의 비율로 配合時 진경작용에 있어 두 藥物은 서로 拮抗作用을 나타내지 않았으며, nefopam · HCl은 papaverine樣 作用을 相加적으로 증가시켰다.

3) HAc writhing法으로 실시한 鎮痛作用에서 두 藥物의 各 單獨 및 複合投與群은 對照群에 比해 모두 有意性있는 抑制效果를 나타냈다. 복합투여시 各各의 단독 투여군보다 效果가 增加되었으며 1:5의 配合비인 경우 1:10의 比보다 약간 效力이 強했다.

4) 마우스에 복강내 투여한후 散瞳效果를 측정한 結果 두 藥物 各各 單獨投與群과 複合投與群은 有意性있는 散瞳作用을 나타냈으나 atropine 보다는 弱했다.

複合投與群과 單獨投與群사이에 有意性있는 差異는 인식되지 않았다.

## 文 獻

1. 竹田正明: 応用藥理, 7, 903 (1973).
2. 竹田正明, 野崎順久, 富岡健一, 応用藥理, 7, 1073(1973).
3. 高木 敬次郎, 高柳一成, 岡部 進, 竹内考治基礎と臨床, 8, 1701(1974).
4. A. Sunshine and E. Laska, *Clin. Pharmacol. Therap.* 18, 530(1975).
5. A. Sunshine E. Laska and J. Slafka, *Clin. Pharmacol. Therap.* 24, 555(1978).
6. J. C. Gasser and J. W. Belleville, *Clin. Pharmacol. Therap.* 18, 175(1975).
7. A. C. Conway and C. L. Mittchel, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 226, 156(1977).
8. N. J. Tresnak-Rustad and M. B. Wood, *Fed. Proc.* 37, 764(1978).
9. J. R. Bassett *et al.* *Br. J. Pharmacol.* 37, 69(1969).
10. M. W. Klob, M. D. Draper and F. J. Petracek, *Arzneim-Forsch.*, 22, 132(1972).
11. W. E. Tobin and R. H. Gold, *J. Clin. Pharmacol.*, 12, 230(1972).
12. 高柳一成, 藥局, 21, 1345(1970).
13. 増田正典, 郡大裕, 依岡省三, 藥局, 31, 25(1980).
14. 橋本昌平, 飯塚滿男, 福住十三, 藥物療法, 10, 97(1977)
15. 角田浩一, 基礎と臨床, 11, 175(1977).
16. 梶原茂: 新藥と臨床, 16, 1011(1967).
17. 岡島 等, 新藥と臨床, 19, 229(1970).
18. 山形 敏, *Padrin Symposium*, 43, 1969 (藤沢藥品)



19. E. Koch and W. Eisele, *Arzneim-Forsch*, **26**, 745(1976).
20. 大川光央, 黒田恭一, 能川浩二, 日泌尿会誌, **63**, 112(1977).
21. P. Schiantarelli, W. Murmann and S. Magi, *Arzneim-Forsch*, **29**, 760(1979).
22. R. A. Chieri, *Arzneim-Forsch*, **26**, 969(1976).
23. J. T. Litchfield Jr. and F. Wilcoxon, *J. Phamac. Exp. Ther.*, **96**, 99(1949).
24. J. M. van Rossum, *Arch. Int. Phamacodyn.*, **143**, 299(1963).
25. B. A. Whittle, *Brit. Phamacol.*, **22**, 246(1964).
26. H. R. Ing, G. S. Dawes and I. Wajda, *J. Phamac. Exp. Ther.*, **85**, 85 (1945).
27. 鈴木 弘, 柴田正勝, 佐度卓朗, 基礎と臨床 **8**, 34(1975).
28. M. T., Case, J. K. Smith and R. A. Nelson, *Toxicol. and Applied Pharmacol.* **33**, 46 (1970)
29. 伴義雄 等, 医薬品研究法, 朝倉書店, 東京, pp. 294 1968.
30. 木問美之, 薬局, **31**, 19(1980).