

클로로페닐아민 말산

(Chlorpheniramine Maleate)

산업화학연구실

2020. 08

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요약(Summary)

클로르페닐아민 말산(Chlorpheniramine Maleate)은 항히스타민제로서 의학 및 수의학에서 두드러기, 가려움 진정용 의약품으로 사용되고 있으며, 국내에서 2016년 기준 연간 약 3,000톤이 사용되고 있다.

인체대사연구에서 혈장 내 반감기는 12-15시간으로 알려져 있으며, 동물에 투여시 24시간 내에 50% 이상 소변을 통해 배설되는 것으로 알려져 있다.

동물 시험의 결과 설치류의 급성 경구독성 시험의 LD50은 130~306 mg/kg로 흥분, 경련 및 발작 증세가 보고되었고, 랫드 및 마우스를 대상으로 실시된 발암성 시험에서 부신 및 갑상선의 종양이 증가하였으나 시험물질에 의한 발암성의 증거로 채택되지 않아 비발암성 물질로 보고되었다.

닭 및 설치류(마우스, 랫드 및 토끼)에서의 시험 결과 닭의 배자에서 발달 이상이 관찰되었고, 마우스에서 태자의 유산 또는 생존률의 감소가 관찰되었으며, 염색체 이상시험 및 복귀돌연변이 유전독성 시험의 결과 음성으로 알려져 있다.

클로르페닐아민 말산은 GHS 분류에 따라 유해성·위험성에서 급성독성(경구) 구분 4 및 생식독성 구분 2로 분류되고 있다. 물질의 물리화학적 특성 상 물에 잘 녹는 고체 형태로, 기존의 동물을 이용한 발암성 시험 결과 비발암성으로 보고되었고, 급성독성 및 생식독성의 여부가 이미 알려져 있는 물질로 흡입독성시험은 불필요할 것으로 판단된다.

중심단어 : 클로르페닐아민 말산, Chlorpheniramine Maleate, 항히스타민제, 발암성, 폐

차례(Contents)

요약(Summary)	2
약어(Abbreviations)	4
1. 서론(Introduction)	5
1.1. 구성(Composition)	5
1.2. 사용(Uses)	6
2. 인체 연구(Human Studies)	7
2.1. 사례 연구(Case Reports)	7
2.2. 역학 연구(Epidemiologic Studies)	7
3. 독성 연구(Toxicological Studies)	8
3.1. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)	8
3.2. 급성 독성(Acute Toxicology)	8
3.3. 아급성 독성(Subacute Toxicology)	9
3.4. 아만성 독성(Subchronic Toxicology)	10
3.5. 만성독성·발암성(Chronic Toxicology/Cancer Information)	10
3.6. 생식·발생 독성(Reproductive/Developmental Toxicology)	11
3.7. 유전 독성/변이원성(Genotoxicity, Mutagenicity)	12
3.8. 그 외 독성 정보(Others)	13
4. 유해성 분류(Hazard Classification)	14
5. 결론(Conclusion)	15
참고문헌(References)	16

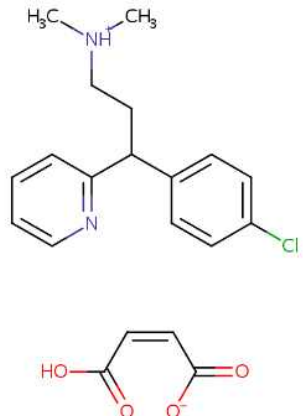
약어(Abbreviations)

ECHA	European Chemicals Agency, 유럽화학물질청
NTP	National Toxicology Program, 미국독성물질국가관리프로그램
LD ₅₀	Lethal Dose for 50 percent kill, 반수치사량
LC ₅₀	Lethal concentraton for 50 percent kill, 반수치사농도
EC ₅₀	Half maximal Effective Concentration, 최대효과 절반농도
NOEL	No Observed Effect Level, 최대무작용량
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level, 최대무독성용량
GHS	Globally Harmonized classification System for chemical substances and mixture, 화학물질분류 및 표지를 위한 세계조화시스템
HSDB	Hazardous Substances Data Bank

1. 서론(Introduction)

1.1. 구성(Composition)

클로르페닐아민 말산은 다음과 같은 물리화학적 특성을 가지고 있다.

구조	
영문 물질명	Chlorpheniramine Maleate
국문 물질명	클로르페닐아민 말산
CAS No	113-92-8
분자식	$C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ ^e
분자량	390.9 ^a
색깔 및 성상	고체 ^c
끓는점	녹는점: 266°F ~ 275°F ^d
어는점	-20°C ^b
인화점	자료없음
자연발화온도	자료없음
증기압	자료없음
밀도/비중	증기밀도 13.49 ^c
점도	자료없음
옥탄올-물 분배계수	자료없음
용해도	수용성/70°F에서 10-50mg/kg/mL ^d , pH 4.0 ~ 5.5 ^b
기타	화합물 중 다수가 유기반응 촉진, 분해시 자극성·부식성 흡과 독성가스 발생

^a ChemIDplus, ^b Chemical book, ^c 공단 MSDS, ^d Pubchem ID, ^e ECHA 발체

1.2. 사용(Uses)

클로르페닐아민 말산은 클로로페니라민말레산염으로 통칭되며, 의학 및 수의학에서 히스타민의 작용을 차단하는 항히스타민제로 사용된다. 기관지, 모세 혈관, 및 근육에 효능이 적용되며 멀미, 계절성 비염, 알레르기 피부염을 예방 또는 완화를 위한 치료제로 FDA승인되어 의약품으로 사용되고 있다(ChemIDplus).

국내의 경우 2016년 통계조사결과를 바탕으로 연간 5,841톤이 유통되어지고 있으며, 480명의 근로자가 연간 2,970톤을 사용하고 있는 것으로 나타났다(화학물질안전원). 히스타민 H1 길항제의 주성분으로서 고전적인 항히스타민제 중 가장 널리 사용되며, 일반적으로 항히스타민제 중 Promethazine(프로메타진)보다 줄음이 덜한 것으로 알려져 있다(ChemIDplus).

기존화학물질(고유번호: KE-05616)로 관리되고 있으며 유해화학물질로 분류되지 않는다.

유통량* [톤/년]	제조량 [톤/년]	수입량 [톤/년]	수출량 [톤/년]	사용량 [톤/년]	근로자 [명]
5,841	2,871	2,970	-	2,970	480

* 화학물질안전원, 2016년 국내 통계조사결과

2. 인체 연구(Human Studies)

2.1. 사례 연구(Case Reports)

해당자료 없음

2.2. 역학 연구(Epidemiologic Studies)

인체 연구를 통해, 3H- 클로르페닐 아밀말산의 약동학 및 대사가 연구되었다. 인간에서 혈장 최대 농도 시간은 섭취 후 2-4시간이며, 3H- 클로르페닐 아밀말산 12mg 투여 후 혈장 내 농도가 급격히 상승하였고, 2시간 후 32.48µg/ml로 유지되었다. 2시간의 혈장 최대 농도 시간이 지난 후 3H- 클로르페닐 아밀말산 농도는 꾸준히 감소하였으며, 혈장 내 반감기는 12-15시간이었다. 3H- 클로르페닐 아밀말산은 투여 후 48시간 이내 투여량의 1/3이 배설되었다. 하지만 투여된 3H- 클로르페닐 아밀말산은 이후 완전히 흡수되었고, 극소량만이 대변으로 배설되었다(Peets et al., 1972a; Huang et al., 1982).

3. 독성 연구(Toxicological Studies)

3.1. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)

체중 150-200g F344 랫드 수컷(3마리씩 2그룹)에게 2~20mg/kg의 용량으로 클로르페닐아민 말산을 경구 투여한 결과 비뇨기 또는 대변 배설 비율에는 차이가 없었다. 투약 후 처음 24시간 동안 용량의 약 50%가 배설되었고, 2일 후 70%, 4일 후 90%, 9일 후 98~99%가 배설되었으며, 배설의 주요 경로는 소변을 통한 것이었다(65~70%)(NTP, 1986).

정맥 투여시험결과는 경구 투여 후 배설 프로파일과 유사하였다. 복용량의 68%가 24시간 내에 배설 되었고, 약 65% 가 9일 이내에 배설되었다(NTP, 1986).

3.2. 급성 독성(Acute Toxicology)

1) Rat를 이용한 경구독성 시험에서 LD₅₀은 306 mg/kg으로 보고되었으며, 여러 종류의 실험동물에게 공통적으로 흥분(excitement), 경련(convulsions), 발작(threshold) 증상이 관찰되었다. 또한 눈에서 유루증(Lacrimation)이 관찰되었다.(Pubchem).

2) 경구 독성 시험에서 기니피그의 LD₅₀은 198mg/kg, 마우스의 LD₅₀은 130mg/kg, 조류의 LD₅₀은 75mg/kg 으로 보고되었고, 정맥 투여 시험에서 기니피그의 LD₅₀ 68mg/kg, 개의 LD₅₀은 97.6mg/kg, 마우스의 LD₅₀은 26.1mg/kg 으로 보고되었다(Pubchem).

3) 복강 투여 시험에서 마우스의 LD₅₀은 26.1mg/kg 으로 보고되었으며, 피하 투여 시험에서 기니피그의 LD₅₀은 101mg/kg, 랫드의 LD₅₀은 365mg/kg,마우스의 LD₅₀은 104mg/kg 으로 보고되었다(Pubchem).

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
Rat	경구	LD ₅₀ : 306mg/kg	ChemIDplus
	피하	LD ₅₀ : 365mg/kg	Labelle and Tislow (1955)

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
Mouse	경구	LD ₅₀ : 130mg/kg	Loux et al. (1978)
	복강	LD ₅₀ : 76.7mg/kg	Labelle and Tislow (1955)
	피하	LD ₅₀ : 104mg/kg	Labelle and Tislow (1955)
	정맥	LD ₅₀ : 26.1mg/kg	Beliles (1972)
Dog	정맥	LD ₅₀ : 97.6mg/kg	Labelle and Tislow (1955)
Guinea pig	경구	LD ₅₀ : 198mg/kg	Labelle and Tislow (1955)
	피하	LD ₅₀ : 101mg/kg	Labelle and Tislow (1955)
	정맥	LD ₅₀ : 68mg/kg	Naranjo (1958)
Bird	경구	LD ₅₀ : 75mg/kg	Schafer (1972)

3.3. 아급성 독성(Subacute Toxicology)

1) 29일 동안 SD 랫드에 각각 0, 2, 5, 10 또는 25mg/kg 농도로 식이투여 하였다. 그 결과 임상, 혈액학, 병리학적 변화는 없었다(Labelle and Tislow, 1955).

2) 6주(주당 5일) 간 각 8마리의 랫드(계통은 알 수 없음) 암컷 및 수컷에 5 또는 10mg/kg 농도로 식이투여 한 시험의 결과 또한 화학적 영향이 없다고 보고되었다(NTP, 1986). 7주(주당 5일) 간 2마리의 원숭이(Rhesus monkey)에 20mg/kg 농도 실험에서도 유의한 결과는 없었다(Roth and Govier, 1958).

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
Rat (SD)	식이투여	변화없음	Labelle et al. (1955)
Rat	식이투여	변화없음	NTP (1986)
Monkey (Rhesus)	식이투여	변화없음	Roth et al. (1958)

3.4. 아만성 독성(Subchronic Toxicology)

13주동안 7주령 F344/N 랫드에 0, 3.75, 7.5, 15, 30 또는 60mg/kg 및 5주령 B6C3F1 마우스에 0, 12.5, 25, 50, 100 또는 200mg/kg 투여한 결과 투여에 의한 과민반응 또는 흥분반응이 관찰되었으며 육안소견 및 현미경적 소견에서 시험 물질에 의한 변화는 관찰되지 않았다.

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
Rat (F344/N)	경구	변화없음	NTP (1986)
Mouse (B6C3F1)	경구	변화없음	NTP (1986)

3.5. 만성독성·발암성(Chronic Toxicology/Cancer Information)

해당 물질에 대해 IARC, NTP 및 USEPA에서 발암성 등급이 분류되지 않았다.

IARC	NTP	USEPA
해당 자료 없음	해당 자료 없음	해당 자료 없음

설치류 대상 103주 경구 투여 실험에서 그룹 당 50마리의 쥐(F344/N rats and B6C3F1 mice)에게 매주 5일씩 투여(수컷 랫드 0, 15, 30 mg/kg, 암컷 랫드 0, 30, 60mg/kg, 수컷 마우스 0, 25, 50mg/kg 및 암컷 마우스 0, 100, 200mg/kg) 한 결과에서 고용량 암컷 쥐와 고용량 수컷 쥐의 체중이 감소하고 생존율이 감소하였다. 투여에 의한 과잉반응(hyperactivity) 또는 흥분반응(hyperexcitability)이

관찰되었으며, 암수 랫드에서 대조군에 비해 종양 발생이 증가하지 않았고, 수컷 마우스에서 대조군에 비해 투여군에서 부신 피막 선종(adrenal gland capsule adenomas)의 증가 경향이 관찰되었으나, 부신 피막 과형성(adrenal gland capsule hyperplasia)의 빈도와 경향성이 일치하지 않아 시험물질과 관련된 변화가 아니며, 수컷 마우스 투여군에서 증가된 피하종양 역시 시험물질에 의한 영향이 아닌 것으로 판단되었다. 암컷 마우스에서 관찰된 갑상선 여포세포(follicular cell)의 낭(cysts), 과형성(hyperplasia) 및 선종(adenomas)이 대조군에 비해 증가하였으나, 이는 마우스의 경우 갑상선 종양이 드물고, 갑상선 여포상피(follicular epithelium)의 과형성이 종종 선행되기에 독성학적으로 중요하다고 보고되었다. 추가적으로 클로르페닐아민 말산에 대한 2년간의 발암성 시험에 대해 실험 데이터 리뷰가 실시되었고, 최종 해석에 영향을 미치는 데이터 불일치는 발견되지 않았다. 이 시험 조건에서 암수 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 발견되지 않았고, 암컷 랫드 및 수컷 마우스의 높은 사망률 때문에 이 군들에서 종양에 대한 결과의 민감성이 감소되었으며 암컷 마우스의 시험물질 투여군에서 갑상선의 증식성 병변이 나타났다(NTP, 1986)

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
Rat (F344/N)	경구 (103주)	- 발암성 여부: 비발암성	NTP (1986)
Mouse (B6C3F1)	경구 (103주)	- 발암성 여부: 비발암성 - 기타: 암컷 마우스의 갑상선 과형성 및 종양 증가	NTP (1986)

3.6. 생식·발생 독성(Reproductive/Developmental Toxicology)

1) 클로르페닐아민 말산을 4 또는 8 mg의 용량으로 닭의 배아에 주입한 결과 발가락 결손 및 체중 및 체장이 감소하였으며, 임신한 마우스에 음수로 0.1, 0.5 또는 1 g/L을 투여하였으나 음수 섭취 삼소로 계산 상 18, 80 또는 142 mg/kg의 용량으로 투여되었으며 최고 농도의 암컷에서 태자가 유산(abortion)되었고, 저농도 및 중농도의 새끼들은 생존률이 심각하게 감소되었다.

2) 25 또는 40마리의 암수 CD 랫드에 0, 5, 10 또는 20 mg/kg의 용량으로 물에 녹인 클로르페닐아민 말산을 경구 투여하였다. 수컷은 짝짓기 전 63일부터,

암컷은 짝짓기 전 21일일부터 임신 14일 이후 또는 분만 21일까지 투여하였으며, 물질의 투여는 생식 활동, 임신률, 임신 기간, 착상수, 비착상수, 새끼수 및 새끼의 성별에 영향을 주지 않았다. 기형률에도 영향을 미치지 않았으며, 포유기 동안 사망한 새끼수는 20 mg/kg 군에서 출생 후 4일째 대조군에 비해 감소하였으나 출생 직후 및 출생 21일째는 영향을 받지 않았다.

3) 25 또는 35마리의 암컷 CD 랫드에 임신 6일부터 15일까지 0, 5, 15, 또는 25 mg/kg의 클로르페닐아민 말산을 경구 투여 하였다. 새끼에 미치는 영향은 없었으나, 미약하게 체중 감소가 관찰되었다.

4) 25 또는 40마리의 암컷 CD 랫드에 임신 14일부터 분만 후 21일까지 0, 5, 10, 또는 20 mg/kg의 클로르페닐아민 말산을 경구 투여하였다. 임신기간, 착상수, 새끼 크기, 새끼의 성별에 영향을 미치지 않았으며, 10 과 20 mg/kg 투여군의 새끼에서 출산 이후 생존률이 감소하였고, 20 mg/kg 투여군의 새끼는 출생 후 4일까지 대조군에 비해 체중이 감소하였으나 출생 후 21일에는 회복되었다.

5) 14 또는 16마리의 토끼(New zealand white rabbit)에게 0, 3, 6 또는 15 mg/kg의 용량으로 임신 6일부터 18일까지 경구 투여를 실시하였다. 임신기간 동안 모체의 체중증가량 변화, 태자의 재흡수, 새끼 수, 성별 및 체중, 출생 24시간 동안의 생존률, 새끼의 기형성에 영향을 주지 않았다(NTP, 1986)

3.7. 유전독성/변이원성(Genotoxicity, Mutagenicity)

1) 마우스의 복강 내 투여 후 골수 세포를 이용한 염색체이상 시험에서 음성 결과로 분류되었다(NTPDB, 1993).

2) 시험관 시험에서는 대사 활성화(NTPDB(1982년)와 대사 활성화 시 CHO세포를 사용한 염색체 이상 테스트에서 음성 결과가 보고되었다(NTPDB, 2011).

3) 살모넬라균(*S. typhimurium*) 균주: TA98, TA100, TA1535, T1537 대사 활성화 여부에 관계없이 시험한 균주에서 돌연변이를 유발하지 않았고(Andrews et al., 1980; Mortelmans et al., 1986)

4) Rat hepatocytes 염색체 이상 시험에서 Chlorpheniramine Maleate의 시험 결과는 음성이었다(Probst and Neal, 1980; McQueen and Williams, 1981).

시험법	시험계(종)	시험 결과	참고문헌
in vivo 염색체이상	마우스 골수	음성	NTPDB (1993)
in vitro 염색체이상	CHO cell	음성	NTPDB (2011)
복귀돌연변이	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, T1537)	음성	Andrews et al. (1980) Mortelmans et al. (1986)
in vitro 염색체이상	Rat hepatocyte	음성	Probst and Neal (1980) McQueen and Williams (1981)

3.8. 그 외 독성 정보(Others)

이 물질은 항히스타민제(H1수용체 길항제)로 사용되며, H1수용체 길항제는 중추 신경계의 흥분이나 우울증을 유발하는 것으로 알려져 있다(NTP, 1986).

교란과 혼동은 심각한 부작용으로 분류되며, 진정, 긴장, 졸음, 현기증, 떨림, 조정 이상 등은 신경 심리학적 시스템의 다른 부작용으로 표시된다. 그리고 H1수용체 길항제들의 급성 중독은 환각, 흥분, 근육 위축, 부조화, 위축, 경련 등의 증상을 보이며 중추 신경 자극에 의해 매우 위험 할 수 있다(HSDB, 2003).

위를 바탕으로 특정 표적 장기 독성 카테고리 1(중추 신경계)에 분류되었으며, 추가적으로 실험 동물들의 경우 흥분, 근육 떨림, 아트래시아, 그리고 경련 발작은 쥐를 이용한 급성 독성 테스트에서 증상으로 보고되었다(NTP, 1986).

원숭이 경구 투여 시 심박 수 감소, 부정맥이 발생했으며, 충격, 청색증, 호흡 곤란, 협심증, 저혈압과 같은 심각한 부작용이 사람의 의료 정보에도 열거되어 있다. 또한 혈전 색전증, 골수 억제, 재생 불량성 빈혈과의 연관성을 보여 주는 사례 보고서가 있다(NTP, 1986).

4. 유해성 분류(Hazard Classification)

유해성·위험성 분류	급성 독성(경구) : 구분4 생식독성 : 구분2 특정 표적 장기 독성(반복노출) : 범주1(중추 신경계)
예방조치문구를 포함한 경고표지 항목	- 유해·위험문구 H302 : 삼키면 유해함 H361 : 태아 또는 생식능력에 손상을 일으킬 것으로 의심됨 - 예방조치문구 · 예방 P201 : 사용 전 취급 설명서를 확보하십시오. P202 : 모든 안전 예방조치 문구를 읽고 이해하기 전에는 취급하지 마시오. P264 : 취급 후에는 취급 부위를 철저히 씻으시오. P270 : 이 제품을 사용할 때에는 먹거나, 마시거나 흡연하지 마시오. P280 : (보호장갑·보호의·보안경·안면보호구)를(을) 착용하십시오. · 대응 P301+P312 : 삼켜서 불편함을 느끼면 의료기관(의사)의 진찰을 받으시오. P308+P313 : 노출되거나 노출이 우려되면 의학적인 조치·조언을 구하십시오. P330 : 입을 씻어내시오. · 저장 P405 : 잠금장치가 있는 저장장소에 저장하십시오. · 폐기 P501 : (관련 법규에 명시된 내용에 따라) 내용물 용기를 폐기하십시오.
유해성·위험성 분류기준에 포함되지 않는 기타 유해성·위험성	자료없음
참고문헌	공단 MSDS, PubChem

5. 결론(Conclusion)

클로르페닐아민 말산(Chlorpheniramine Maleate)은 FDA 승인 의약품이며 항히스타민제로서 의학 및 수의학에서 두드러기, 가려움 진정제로 널리 사용되는 화학 물질이다. 국내에서 2016년 기준 연간 약 3,000톤이 사용되고 있다.

인체 내 대사연구에서 혈장 내 반감기는 12-15시간으로 알려져 있으며, 동물을 이용한 대사연구에서 투여 24시간 내에 50% 이상이 배설되며, 소변을 통해 배설되는 것으로 알려져 있다.

동물 시험의 결과 설치류의 급성 경구독성 시험의 LD₅₀은 130~306 mg/kg로 흥분, 경련 및 발작 증세가 보고되었고, 29일간 랫드에게 최대 25 mg/kg의 용량으로 식이투여 한 결과 시험물질에 의한 변화는 보고되지 않았으며, 랫드 및 마우스를 대상으로 실시된 발암성 시험에서 부신 및 갑상선의 종양이 증가하였으나 시험 물질에 의한 발암성의 증거로 채택되지 않았다.

클로르페닐아민 말산에 의한 닭 및 설치류(마우스, 랫드 및 토끼)에서의 시험 결과 닭의 배자에서 발달 이상이 관찰되었고, 마우스에서 태자의 유산 또는 생존률의 감소가 관찰되었다. 랫드 및 토끼의 생식독성 시험에서는 시험물질에 의한 새끼의 생존률 등에 영향이 관찰되지 않았다.

염색체 이상시험 및 복귀돌연변이 유전독성 시험의 결과 음성의 결과로 나타났고, 기타 항히스타민제의 부작용으로 중추신경계의 흥분 또는 우울증을 유발하는 것으로 보고되었다.

클로르페닐아민 말산은 GHS 분류상 유해성·위험성에서 급성독성(경구) 구분 4 및 생식독성 구분 2로 분류되고 있고, 물리화학적 특성 상 물에 잘 녹는 고체 형태이지만 기존의 동물을 이용한 발암성 시험 결과 비발암성으로 보고되었고, 급성독성 및 생식독성의 여부가 이미 알려져 있는 물질로 흡입독성시험은 불필요할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. 클로르페닐아민말산, 물질안전보건자료, 안전보건공단. [(accessed on 27 July 2020)]. Available from: <http://msds.kosha.or.kr/>
2. 화학물질안전원 2016년도 통계조사결과(기존화학물질).
3. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of chlorpheniramine maleate(CAS No.113-92-8) In F344/N Rats and B6C3F1 Mice(Gavage studies). 1986, NTP
4. Peets EA, Jackson M, Symchowicz S. Metabolism of chlorpheniramine maleate in man. J Pharmacol Exp Ther. 1972 Feb;180(2):364-74.
5. Huang SM, Athanikar NK, Sridhar K et al. Pharmacokinetics of chlorpheniramine after intravenous and oral administration in normal adults. European Journal of Clinical Pharmacology volume 22, pages359–365(1982)
6. LABELLE A, TISLOW R. Studies on Prophepyridamine(trimeton) and Chlorprophenpyridamine(Chlortrimeton). J Pharmacol Exp Ther. 1955 Jan;113(1):72-88.
7. Loux JJ, Smith S, Salem H et al. Comparative analgetic testing of various compounds in mice using writhing techniques. Arzneimittel-forschung, 01 Jan 1978, 28(9):1644-1647
8. Beliles RP. The influence of pregnancy on the acute toxicity of various compounds in mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1972;23(4):537-540.
9. NARANJO P, DE NARANJO EB. Local anesthetic activity of some antihistamines and its relationship with the antihistaminic and anticholinergic activities. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 01 Jan 1958, 113(3-4):313-335

10. Schafer EW. The acute oral toxicity of 369 pesticidal, pharmaceutical and other chemicals to wild birds. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1972;21(3):315-330.
11. ROTH FE, GOVIER WM. Comparative pharmacology of chlorpheniramine (Chlor-Trimeton) and its optical isomers. *J Pharmacol Exp Ther* 1958 Dec;124(4):347-9.
12. Andrews AW, Fornwald JA, Lijinsky W. Nitrosation and mutagenicity of some amine drugs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1980;52(2):237-244.
13. Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen.* 1986;8 Suppl 7:1-119.
14. Probst GS, Neal SB. The induction of unscheduled DNA synthesis by antihistamines in primary hepatocyte cultures. *Cancer Lett.* 1980;10(1):67-73.
15. McQueen CA, Williams GM. Characterization of DNA repair elicited by carcinogens and drugs in the hepatocyte primary culture/DNA repair test. *J Toxicol Environ Health.* 1981;8(3):463-477.
16. Chlorphenamine hydrogen maleate, European Chemical Agency [(accessed on 27 July 2020)]. Available from: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.003.670>
17. NITE-CMC. National Institute of Technology and Evaluation. [(accessed on 27 July 2020)]. Available from: <https://www.nite.go.jp/chem/english/ghs/11-mhlw-0051e.html>
18. Chemical book. [(accessed on 27 July 2020)]. Available from: https://www.chemicalbook.com/Search_EN.aspx?keyword=113-92-8
19. Chlorpheniramine maleate, ChemIDplus. [(accessed on 27 July 2020)]. Available from: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/113-92-8>