

위장질환 치료용 의약조성물(DWP 302)의 일반약리작용

임승욱 · 염제호 · 김영만 · 장병수 · 남권호 · 김동오 · 유영효 · 박명환*

(주) 대웅제약 중앙연구소

General Pharmacology of DWP 302, a New Combined Drug for Gastroduodenal Diseases

Seung Wook LIM, Je Ho YEOM, Young Man KIM, Byeong Su JANG,
Kweon Ho NAM, Dong O KIM, Young Hyo YU and Myung Hwan PARK

R & D Center, Daewoong Pharmaceutical Co. Ltd.
223-23, Sangdaewon-Dong, Sungnam, Kyunggi-Do 462-120, Korea

(Received August 23, 1993; accepted September 15, 1993)

Abstract—The general and some pharmacological actions of DWP 302 were investigated in animals and the following results were obtained. In central nervous system, DWP 302 had no effects on the pentobarbital induced anaesthesia, locomotor activity, rotarod test, traction test, analgesic action in the mice and body temperature in the rat. DWP 302 showed no depressive action on the convulsion induced by strychnine and electronic shock. From these results, DWP 302 was considered to have no or little pharmacological effect on the central nervous system. Furthermore, DWP 302 had no influences on the normal blood pressure and heart rate. In the isolated ileum of guinea pig, DWP 302 showed neither contractive nor relaxing effects against the acetylcholine (10^{-6} g/ml), histamine (10^{-6} g/ml) and $BaCl_2$ (10^{-4} g/ml) at a concentration of 1.9×10^{-4} g/ml in bath. But it caused a slight increase in basal tone at a concentration of 6.3×10^{-4} g/ml and this effect was inhibited by atropine 10^{-7} g/ml. In the isolated trachea and vas deference, DWP 302 showed no effect on the contractions produced by histamine and norepinephrine, respectively. And DWP 302 showed no effect on the contractions produced by acetylcholine and oxytocin in the isolated nonpregnant rat uterus. DWP 302 had no effect on bile excretion, urine volume, pH and gastrointestinal motility. But, DWP 302 showed a significant inhibitory effect on gastric secretion in the rat.

Key words □ DWP 302, ranitidine, tripotassium dicitrato bismuthate, sucralfate, pharmacological profile.

위장질환의 원인은 매우 다양한 것으로 알려져 있으며 최근의 연구 결과로는 위산, 펩신, *Helicobacter pylori* 등의 공격인자와 점막에서 분비되는 점액, 조직 재생능력, 혈행개선능력 등 방어인자 불균형에 의한 것이 가장 타당한 것으로 받아들여 지고 있다. 그러므로, 현재의 위장관 질환의 치료제로는 위산, 펩신과 같은 공격인자의 억제제 및 점액분비 증강작용, 점막세포, 조직 재생능력, 혈행개선능을 가진 방어인자 증강제가 있으며 최근 위궤양 등의 재발의 원인으로 알려진 *Helicobacter pylori*의 사멸인자 제제 등 새로운 치료개념을 갖는 제제의 개발이 활발히 진행되고 있다. 그러나, 단일물질에 의해서 공격인자와 방어인자의 불균형을 바로 잡을 수 있는 약물이

없고 그러한 신물질을 개발하기 위해서는 많은 시간과 비용이 필요하므로 배합신약의 개발로서 그러한 어려움을 극복하려는 노력이 있었다. 즉, H_2 길항제 단독투여 또는 bismuth제제의 단독투여 보다는 병용투여가 더 높은 치료효과를 갖는다는 보고(Place, 1988)가 있으며, H_2 길항제와 sucralfate제의 병용투여시에도 각 약물군의 단독투여시보다 위궤양의 재발이 효과적으로 억제된다고 하는 보고(Magnanelli 등, 1984)도 있다.

DWP 302는 ranitidine · HCl, tripotassium dicitrato bismuthate, sucralfate 배합물로서 본 제제의 유효성분에 관한 치료기전과 문제점으로는 위산 등의 공격인자를 억제하여 위궤양을 억제할 목적으로 cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine 등의 H_2 수용체 길항제가 개발되어 왔으나 그 효과는 지속적이지 못하여 위장관

*To whom correspondence should be addressed.

치료에 있어 재발율이 높은 것으로 알려져 있고(Grant 등, 1989), 방어인자를 증강시킴으로써 위 십이지장 궤양 부위를 보호하고 *Helicobacter pylori*의 사멸을 목적으로 bismuth subcitrate, bismuth subsalicylate 등의 bismuth제제가 개발되어왔으나 위산의 분비억제 및 위산에 의한 동통억제작용은 없는 것으로 알려져 있다(Wieriks 등, 1982; Lambert, 1990). 최근에는 공격인자인 펩신을 불활성화하고 제산작용, 점막세포 재생촉진작용, prostaglandin 분비자극 등의 작용을 가진 sucralfate제제가 위염, 위궤양의 치료목적으로 사용되고 있으나 산분비억제에는 관여치 않는 것으로 알려져 있다(Nagashima, 1981; Hollander 등, 1985; Salmloff 등, 1985). 이처럼 각각의 성분이 위장질환의 치료에 장단점이 있으므로 위장질환을 단기간 내에 치료하고 재발율을 저하시키기 위하여 공격인자로 작용하는 요소와 방어인자로 작용하는 요소가 이상적으로 보완된 DWP 302를 개발하게 되었으며 위 및 십이지장 질환에 우수한 효과가 있음을 rat를 사용한 5가지 model의 약효시험을 통하여 확인하였다. 즉, Shay법에 있어서는 위액량과 유리산, 총산도에서 ranitidine에 비하여 유의성있는 효과를 보였고, ethanol-HCl법, cystamine법, acetic acid법에서는 궤양 치료율에서, 유문 결찰법에서는 위액량에서 유의성있는 치료효과를 확인하였다. 이에 저자 등은 각각의 안전성이 확보되어 있는 ranitidine, tripotassium dicitrato bismuthate, sucralfate의 3가지 약물이 배합시의 상승 또는 상가작용으로 인한 부작용의 유무를 검증하기 위한 안전성검토의 일환으로 이 제제에 대한 일반약리작용 시험을 중추신경계, 심순환계, 자율신경계 및 기타작용에 대하여 수행한 바 있어 보고하는 바이다.

실험방법

시료

본 DWP 302는 ranitidine, tripotassium dicitrato bismuthate(TDB), sucralfate가 1.5 : 2 : 6 의 조성으로 구성되어 있으며 0.5% Sodium carboxymethyl cellulose에 현탁하여 사용하였으며, ranitidine·HCl은 (주)일동제약에서 구입하였다. Tripotassium dicitrato bismuthate는 스페인의 Exquim Co.에서 생산되었으며 이성 International Co.에서 구입하였다. Sucralfate는 (주)중외제약에서 구입하였다.

시험군

약효 시험의 ranitidine 용량반응곡선에서 구한 ED₅₀치(약 30 mg/kg)를 근거로 하여 190 mg/kg(ranitidine 30 mg/kg, TDB 40 mg/kg, sucralfate 120 mg/kg)를 저용량군으로, 760 mg/kg(ranitidine 120 mg/kg, TDB 160 mg/kg, sucralfate 480 mg/kg)를 중용량군, 3040 mg/kg(ranitidine 480 mg/kg, TDB 640 mg/kg sucralfate 1920 mg/kg)을 고용량군으로 하였으며, 이에 해당하는 ranitidine 30, 120, 480 mg/kg의 용량과 비교하였다.

dine 30, 120, 480 mg/kg의 용량과 비교하였다.

시약 및 기구

사용한 시약으로서 sodium carboxymethyl cellulose, acetylcholine, norepinephrine, histamine, pentobarbital, strychnine, aminopyrine, diethylstilbesterol, BaCl₂, hydralazine, atropine, chlorpromazine은 Sigma Chem. Co.에서 구입하였고, oxytocin은 (주)유한양행, phenobarbital은 (주)대한약품에서 구입하였다. 기타약물은 대한약전품 또는 일급시약을 사용하였다.

사용기기로서 rotarod 장치, ECT(Electro convulsive treatment) unit 및 운동성 측정의 activity cage는 Ugo Basile사의 제품을 사용하였고 polygraph는 6 channel의 Grass Co. 제품을, 체온측정계는 rat용 수은 직장체온계를 사용하였다.

실험동물 및 사육조건

실험동물은 한국실험동물원에서 구입한 SD계의 rat, ICR계의 mouse 및 guinea pig를 1주일 이상 본 연구소 동물실에서 순화하여 사용하였다. 동물실내의 명암은 12 시간으로 자동조절시켰으며 사료는 (주)신촌사료의 제품을 사용하였고 물은 수도수를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

시험방법

중추신경계에 미치는 영향

수면 연장작용 : 체중 20~30 g의 5~6주령 수컷 ICR mouse를 1군 10마리로 하여 사용하였다. 검체를 경구 투여하고, 1시간 후에 pentobarbital 50 mg/kg을 복강내 투여하여 정향반사의 소실시간 및 각성시간을 측정하여 비교하였다. 양성대조물질은 chlorpromazine을 사용하였다.

자발운동량 : 체중 22~27 g의 5~6주령 수컷 mouse를 1군 10마리, 1조 2마리로 하여 약물을 경구투여 하고, 동물의 움직임에 따라 전기적 신호를 발생하여 일정시간에 그 수를 계산하여 운동성을 측정하는 기기인 activity cage(Svensson 등, 1959)를 이용하여 0.5, 1, 2, 4 시간에서 5분간의 mouse의 자발운동량을 측정하였다. 양성대조물질은 chlorpromazine을 사용하였다.

운동협조능에 미치는 영향 (rotarod test) : 체중 23~30 g의 5~6주령 수컷 mouse 10마리를 1군으로 하여 Dunham(1957)의 방법에 따라 직경 4 cm, 8 rpm으로 회전하는 회전봉에 5분이상 낙하하지 않는 mouse를 실험 전날에 선발하여 시료를 경구투여하고 0.5, 1, 2, 4 시간에서 2분내에 낙하하는 mouse를 계수하였다. 양성대조물질은 chlorpromazine을 사용하였다.

정상체온에 미치는 영향 : 체중 150~190 g의 5~6주령 수컷 rat를 1군 6마리로 하여 시험물질 경구투여 15 분전에 기초체온을 측정하고 경구투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4시간에서 rat용 직장 수은체온계로 체온을 측정하였다. 양성대조물질은 chlorpromazine을 사용하였다.

진통작용

Whittle의 초산에 의한 writhing syndrome 억제법(Whittle, 1964)에 따라 체중 20~30 g의 5~6주령 수컷 mouse 1군 10마리에 시료를 경구투여하고 1시간 후에 0.7% 초산-생리식염액 0.1 ml/10 g을 복강내에 투여한 다음 10분 후부터 10분간 writhing syndrome의 발생수를 측정하였다. 양성대조물질은 aminopyrine을 사용하였다.

현수시험(Traction test)

체중 20~30 g의 5~6주령 수컷 mouse를 1군 10마리로 하여 시험물질을 경구투여한 후 0.5, 1, 2, 4, 6시간에 Courvoisier(1957)의 방법에 따라 높이가 20 cm인 수평의 긴 철사에 mouse의 양쪽 앞발을 현수하여 10초 이내에 뒷발을 올리지 못하는 mouse를 계수하였다. 양성대조물질은 chlorpromazine을 사용하였다.

항경련시험

strychnine 경련 : 체중 20~28 g의 5~6주령 수컷 mouse를 1군 10마리로 하고, Araki(1972) 등의 방법에 따라 시험물질을 경구투여하고 1시간 후에 strychnine 1.5 mg/kg을 피하주사하여 경련 발현시간 및 사망시간을 측정하였다. 양성대조물질은 phenobarbital을 사용하였다.

최대전격경련 : 체중 22~27 g의 5~6주령 수컷 mouse를 1군 10마리로 하여 시험약물 경구투여 1시간 후에 전격경련 자극장치(ECT unit)(Woodbury 등, 1952)를 이용하여 양쪽 귀에 50 mA, 250 cps의 정전류를 0.2초간 통전하여 뒷발의 강직성 신진경련의 발현을 지표로 하여 최대 전격경련의 발현 및 사망의 유무를 관찰하였다. 양성대조물질은 phenobarbital을 사용하였다.

심순환계에 대한 작용

무마취 rat의 혈압 및 심박수에 미치는 영향 : 체중 200~280 g의 6~7주령 수컷 rat를 1군 5마리로 하여 Gerold 등(1968)의 방법에 따라 시험약물을 경구투여하고 0.5, 1, 2, 4시간에 혈압(blood pressure) 및 심박수(heart rate)를 sphygmomanometer 및 tachograph를 이용하여 polygraph상에 기록하였다. 양성대조물질은 hydralazine을 사용하였다.

자율신경계 및 평활근에 미치는 영향

소장 소송능 : 20시간 절식시킨 체중 20~27 g의 5~6주령 수컷 mouse를 1군 10 마리로 하여 Takemori(1969) 등의 방법에 따라 시험약물을 경구투여하고 1시간 후에 charcoal meal(탄말 5% 함유 10% arabia 고무현탁액)을 0.2 ml/mouse로 하여 경구투여하였다. 30분 후에 치사하고 위장관을 적출하여 유문부로부터 charcoal meal의 이동거리를 측정하였다. 이동율은 다음식으로 구하였다.

$$\text{이동율(\%)} = \frac{\text{charcoal meal의 장관내 이동거리}}{\text{유문부에서 회맹부까지의 거리}}$$

적출장기에 대한 작용 : 적출장기에 대한 영향의 실험은 magnus법(Perry, 1968)에 따라 시행하였으며 ranti-

dine의 문헌(年光 芳信 등, 1983)과 비교 검토하였다.

Guinea pig 적출회장에 대한 작용 : 24시간 절식시킨 체중 300 g 내외의 8마리의 수컷 guinea pig를 후두부를 강타하여 방혈치사 시킨 후, 회장을 약 15 mm의 길이로 적출하여 95% O₂+5% CO₂ 혼합 gas를 통하는 32±1 °C의 tyrode액의 organ bath 안에 현수하였다. 시험약물을 3분간 전 처치한 후 acetylcholine 10⁻⁶ g/ml, histamine 10⁻⁶ g/ml 및 BaCl₂ 10⁻⁴ g/ml을 작용하여 그 수축반응을 isometric transducer(FT-03)를 통하여 polygraph상에 표시하였고 각 약물당 2회 반복시험하였다.

Guinea pig 적출기관에 대한 작용 : 체중 300~400 g의 3마리의 수컷 guinea pig의 후두부를 강타하여 방혈치사 시킨 후, 기관을 노출하여 기관 ring 6개를 실로 묶어 strip-chain으로 만들고 95% O₂+5% CO₂ 혼합 gas를 통하는 37±1°C의 tyrode액의 organ bath 중에 현수하였다. 시험약물을 3분간 전 처치하고 histamine 10⁻⁶ g/ml을 작용하여 그 수축반응을 isometric transducer(FT-03)를 통하여 polygraph상에 표시하였으며 3회 반복시험하였다.

적출수정관에 대한 작용 : 체중 300~350 g의 3마리의 수컷 guinea pig의 후두부를 강타하여 방혈치사 시킨 후 수정관을 적출하여, 약 15 mm의 길이로 표본을 만들어 95% O₂+5% CO₂ 혼합가스가 통하는 32±1°C의 tyrode액의 organ bath 중에 현수하였다. 시험약물을 3분간 전 처치한 후 norepinephrine 3×10⁻⁶ g/ml을 작용하여 그 수축반응을 isometric transducer(FT-03)를 통하여 polygraph상에 기록하였고 3회 반복시험하였다.

적출 비임신 자궁에 대한 작용 : 체중 150~180 g의 6마리의 암컷 rat에 0.1 mg/kg의 diethylstilbesterol(DES)을 olive oil에 현탁하여 1 ml/100 g으로 피하주사하여 전 처치하고 24시간 후에 자궁을 적출하여 상법에 따라 표본을 만들어 95% O₂+5% CO₂ 혼합가스가 통하는 영양액중에 현수하고 시험약물을 3분간 전 처치하고 acetylcholine 10⁻⁶ g/ml 및 oxytocin 3×10⁻³ IU/ml을 작용하여 그 발생장력을 isometric transducer(FT-03)를 통하여 polygraph상에 기록하였다. 액은 및 영양액은 acetylcholine 수축의 경우 32±1°C의 de Jalon액 및 oxytocin 수축의 경우는 32±1°C의 Locke-Ringer액을 사용하였으며 각 약물당 3회 반복시험하였다.

기타작용

위액 분비에 미치는 영향 : 24시간 절식시킨 체중 180~220 g의 수컷 rat를 1군 6마리로 하여 시험약물을 경구투여하고 1시간 후에 Shay의 방법(1954)으로 유문부를 결찰하고 5시간 후에 위액을 채취하여 위액 부피 및 pH, 산도, 총산도를 구하여 비교하였다.

담즙분비에 미치는 영향 : 체중 250~280 g의 수컷 rat를 1군 6마리로 하여 ether 마취하에 복부를 절개하고 담관에 polyethylene tube를 삽입하여 담즙을 받았다. 복부를 봉합한 후 시험약물을 경구투여하고 rat를 고정

하여 무 마취하에서 시험약물 경구투여후 1시간 간격으로 6시간까지 경시적으로 담즙분비량을 측정하였다.

노량에 미치는 영향 : 체중 170~200 g의 수컷 rat를 1군 6마리로 하여 실험 18시간 전에 절식하고 급수병은 2시간 전에 제거하였다. 시험약물을 경구투여하고 그 직후 생리식염액을 2.5 ml/100 g으로 경구투여하고, 방광내의 뇨를 배설시킨 다음 5시간의 뇨량 및 pH를 측정하였다.

통계처리

대조군과 시험군의 유의성 검정은 Student's t test를 이용하여 통계처리하였다.

실험결과

중추신경계에 미치는 영향

수면연장작용 : DWP 302 190, 760, 3040 mg/kg의 경구투여는 pentobarbital 유발 수면연장작용을 나타내지 않았으며, 비교약물로 사용한 ranitidine 120 및 480

mg/kg에서도 유의한 차이를 나타내지 않았다. 그러나, 양성대조물질로 사용한 chlorpromazine 10 mg/kg의 경구투여는 유의성있는($p < 0.01$) 수면연장작용을 나타내었다(Table I).

자발운동량 : Mouse의 자발운동량에 대하여 DWP 302 190, 760 및 3040 mg/kg와 ranitidine 120, 480 mg/kg의 경구투여는 어떠한 영향도 미치지 않았으며, 양성대조물질로 사용한 chlorpromazine 5 mg/kg에서는 경구투여 후 30분부터 4시간까지 유의한($p < 0.01$) 자발운동량의 감소를 나타내었다(Table I).

운동협조능에 미치는 영향 : DWP 302 190, 760 및 3040 mg/kg와 ranitidine 120, 480 mg/kg의 용량에서 전혀 영향을 미치지 않았으며, 양성대조물질로 사용한 chlorpromazine 10 mg/kg에서 경구투여 후 0.5, 1, 2, 4 시간에서 각각 20, 50, 50, 10%의 실패율을 나타내었다(Table I).

정상체온에 미치는 영향 : Rat의 정상체온에 대하여 DWP 302 190, 760 및 3040 mg/kg와 ranitidine 120, 480

Table I. The Pharmacological profile of DWP 302 on the central nervous system

Method	Animal	Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	Response ^{a)}
1. Pentobarbital sleeping time	mouse	DWP 302	190	-
			760	-
			3040	-
2. Locomotor activity	mouse	chlorpromazine DWP 302	10	+
			190	-
			760	-
3. Rotarod test	mouse	chlorpromazine DWP 302	5	+
			190	-
			760	-
4. Rectal temperature	rat	chlorpromazine DWP 302	10	+
			190	-
			760	-
5. Traction test	mouse	chlorpromazine DWP 302	5	+
			190	-
			760	-
6. Antiepileptic	mouse	chlorpromazine DWP 302	3040	-
			190	-
			760	-
1) Strychnine induced convulsion test	mouse	DWP 302	10	+
			190	-
			760	-
2) ECT induced convulsion test	mouse	phenobarbital DWP 302	30	+
			190	-
			760	-
		phenobarbital	3040	-
		phenobarbital	100	+

^{a)}The significant difference at a level of $p < 0.05$ is represented as positive result. (grouped t-test), $n=10$
Ranitidine data was not shown.

Table II. Effect of DWP 302 on acetic acid-induced writhing syndrome in mice (Mean± S.E.)

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Writhing lag (sec)	Writhing syndrome (No./10 min)
Control		10	235.6± 15.5	18.2± 1.2
DWP 302	190	10	256.2± 18.6	21.6± 1.3
DWP 302	760	10	265.2± 19.3	18.1± 1.6
DWP 302	3040	10	300.3± 25.5*	16.6± 2.4
Ranitidine	120	10	261.6± 17.7	22.2± 2.1
Ranitidine	480	10	289.3± 16.4*	14.8± 1.7
Aminopyrine	100	10	496.0± 83.0**	9.5± 1.0**

Significantly different from control group: * p<0.05, ** p<0.01.
N: number of animal.

Table III. Effect of DWP 302 on the blood pressure and heart rate in normotensive rats (Mean± S.E.)

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Blood pressure (BP, mmHg) & Heart rate (HR, beats/min)					
			Before	0.5	1	2	4 hr	
Control		5	BP	128± 4.2	128± 5.1	128± 1.4	127± 6.5	123± 4.3
			HR	409± 13.3	398± 10.7	394± 8.5	393± 11.2	388± 13.5
DWP 302	190	5	BP	126± 2.9	131± 4.4	129± 3.7	126± 5.0	123± 5.1
			HR	395± 12.4	393± 16.9	392± 12.0	396± 14.0	391± 14.0
DWP 302	760	5	BP	134± 3.2	136± 2.8	130± 3.5	130± 2.3	124± 4.2
			HR	404± 7.9	410± 8.1	403± 11.6	395± 5.3	389± 8.3
DWP 302	3040	5	BP	122± 7.3	120± 4.5	123± 6.5	119± 9.5	120± 7.3
			HR	389± 20.7	380± 12.5	385± 10.4	382± 6.3	370± 11.2
Ranitidine	120	5	BP	125± 5.3	117± 1.8	123± 3.3	119± 3.9	123± 2.6
			HR	385± 24.0	380± 18.6	373± 23.7	386± 11.8	385± 10.7
Ranitidine	480	5	BP	124± 2.2	128± 5.4	127± 2.9	122± 8.6	122± 6.3
			HR	391± 16.8	395± 14.0	394± 10.1	390± 10.5	396± 12.7
HRZ ^{a)}	5	5	BP	128± 1.4	75± 7.1**	78± 8.6**	82± 9.0**	98± 8.4*
			HR	377± 17.2	489± 9.1**	476± 12.2**	464± 22.6*	450± 21.4*

Significantly different from control group: * p<0.05, ** p<0.01.
^aHRZ; Hydralazine.
N: number of animal.

mg/kg의 용량에서 4시간까지 대조군에 비하여 영향이 없었으나, 양성대조물질로 사용한 chlorpromazine은 5 mg/kg의 용량에서 경구투여 후 1시간부터 유의한(p<0.01) 체온의 저하를 나타내었으며, 4시간까지 지속되었다 (Table I).

진통작용 : DWP 302 190, 760 mg/kg 및 ranitidine 120 mg/kg 경구투여에서는 대조군에 비하여 발현시간 및 writhing 수에는 유의한 차이를 나타내지 않았으나, DWP 302 3040 mg/kg 및 ranitidine 480 mg/kg에서 진통발현시간의 유의한(p<0.05) 증가를 나타내었으며 writhing 수에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 양성대조물질로 사용한 aminopyrine 100 mg/kg에서는 진통발현시간 및 writhing수를 유의하게(p<0.01) 억제하였다 (Table II).

현수시험 : DWP 302 190, 760, 3040 mg/kg 및 ranitidine 120, 480 mg/kg의 경구투여에 대하여 전혀 영향을 미치지 않았으나, 양성대조물질로 사용한 chlorproma-

Table IV. Effect of DWP 302 on the gastrointestinal motility in mice (Mean± S.E.)

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	G.I Motility (%)
Control		10	68.3± 4.4
DWP 302	190	10	67.8± 2.4
DWP 302	760	10	69.2± 4.4
DWP 302	3040	10	76.9± 2.4
Ranitidine	120	10	71.1± 3.5
Ranitidine	480	10	75.2± 4.3

N: number of animal

zine 10 mg/kg의 경구투여 후 30분부터 1, 2, 3, 4 및 6시간까지 각각 30, 50, 40, 30, 20 및 10%의 실패율을 나타내었다(Table I).

항경련작용

Strychnine 유발 경련 : DWP 302 190, 760, 3040 mg/kg 및 ranitidine 120, 480 mg/kg에서 대조군에 비하여

경련발현시간, 사망을 및 사망시간에서 유의한 차를 나타내지 않았다. 그러나, 양성대조물질로 사용한 phenobarbital 30 mg/kg의 경구투여에서는 경련발현시간, 사망을 및 사망시간을 유의적으로 증가시켜 항경련작용을 나타내었다(Table I).

최대전격경련 : 전격자극의 유발에 대한 mouse의 강직성경련에 대하여 DWP 302 190, 760 및 3040 mg/kg와 ranitidine 120 및 480 mg/kg의 경구투여는 영향을 미치지 않았다. 양성대조물질로 사용한 phenobarbital의 경구투여는 강직성경련 및 사망수를 유의적으로 억제하였다(Table I).

심순환계에 대한 작용

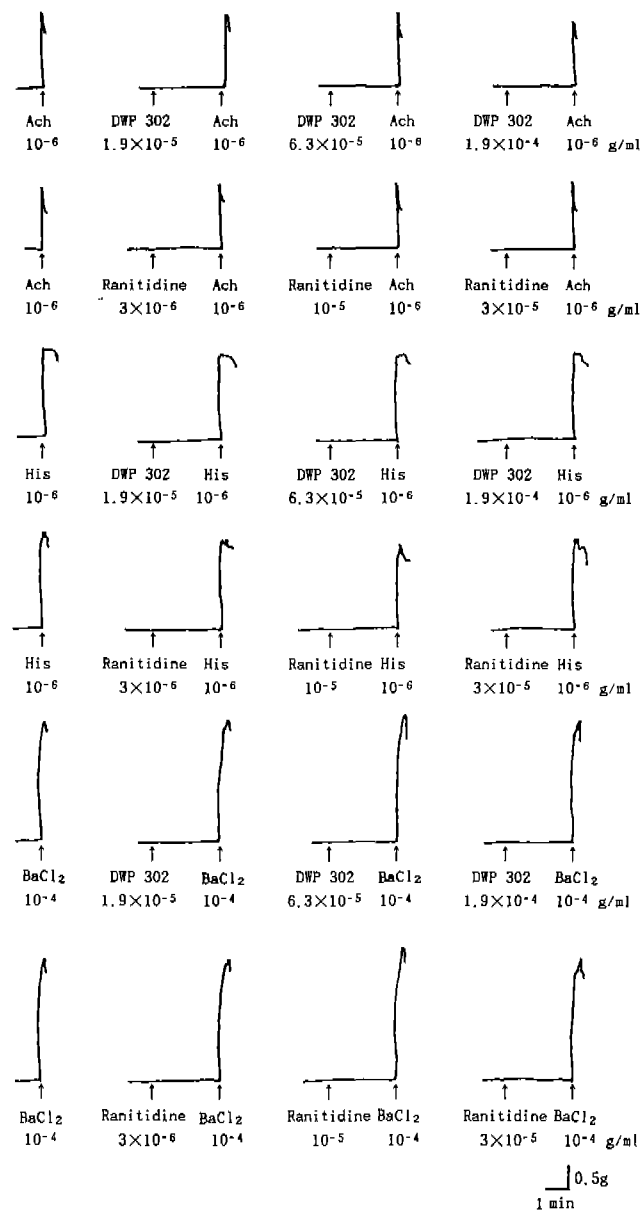


Fig. 1. Effect of DWP 302 on the guinea-pag ileum.

무마취 rat의 혈압 및 심박수에 미치는 영향 : DWP 302 190, 760 및 3040 mg/kg와 ranitidine 120, 480 mg/kg의 용량에서 영향을 미치지 않았으며 양성대조물질로 사용된 hydralazine 5 mg/kg에서는 경구투여 후 30분부터 혈압의 저하와 심박수의 증가를 유의적으로 나타내었고 4시간까지도 지속되었다(Table III).

자율신경계 및 평활근에 미치는 영향

소장수축능 : DWP 302 190, 760 및 3040 mg/kg와 ranitidine 120, 480 mg/kg의 용량에서 대조군에 비하여 유의한 영향을 나타내지 않았다(Table IV).

적출장기에 대한 영향

Guinea pig 적출회장에 대한 작용 : 회장 평활근의 acetylcholine, histamine 및 BaCl₂에 대한 수축에 대하여 DWP 302 1.9×10⁻⁵, 6.3×10⁻⁵ 및 1.9×10⁻⁴ g/ml의 농도에서 자체로는 영향을 나타내지 않았다. 6.3×10⁻⁴ g/ml에서는 tonus의 증가가 나타났으며 이것은 atropine 10⁻⁷ g/ml에서 완전히 길항하였다. 한편, 비교대조약물로 사용한 ranitidine 3×10⁻⁶, 10⁻⁵, 3×10⁻⁵ g/ml에서도 전혀 영향을 나타내지 않았으며 10⁻⁴ g/ml에서는 DWP 302와 마찬가지로 tonus의 증가가 나타났으며 atropine 10⁻⁷ g/ml에서 완전히 길항되었다(Fig. 1, Fig. 2).

Guinea pig 적출기관 평활근에 대한 작용 : DWP 302 1.9×10⁻⁵, 6.3×10⁻⁵, 1.9×10⁻⁴ 및 6.3×10⁻⁴ g/ml은 histamine수축에 대하여 영향을 나타내지 않았다. 또한,

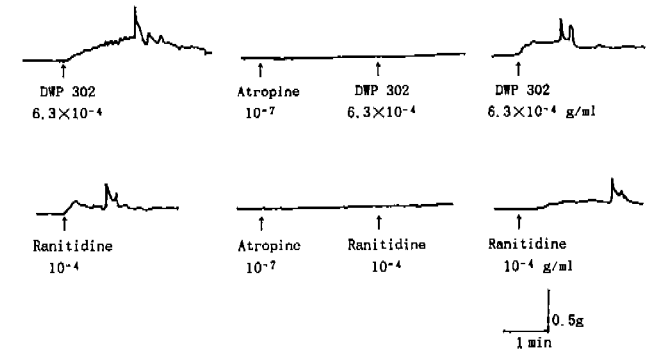


Fig. 2. Effect of atropine on the contraction of isolated guinea-pig ileum induced by DWP 302 and ranitidine.

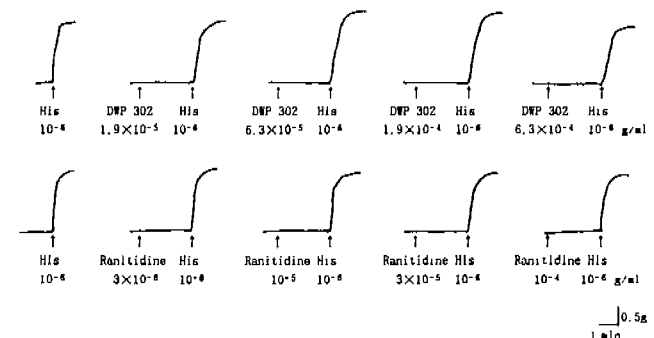


Fig. 3. Effect of DWP 302 on the guinea-pig trachea.

비교대조약물인 ranitidine 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} 및 10^{-4} g/ml도 영향이 없었다(Fig. 3).

적출 수정관에 대한 작용 : Guinea pig 수정관의 norepinephrine 수축에 대하여 DWP 302 1.9×10^{-5} , 6.3×10^{-5} , 1.9×10^{-4} 및 6.3×10^{-4} g/ml은 영향을 나타내지 않았다. 또한 비교대조약물인 ranitidine 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} 및 10^{-4} g/ml도 영향이 없었다(Fig. 4).

적출 비임신 자궁에 대한 작용 : 비임신 rat 자궁의

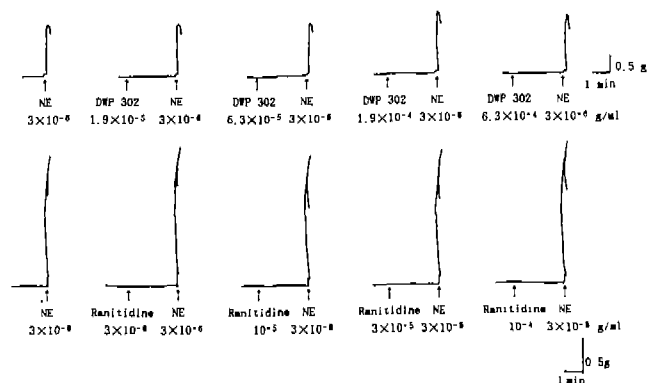


Fig. 4. Effect of DWP 302 on the guinea-pig vas deference.

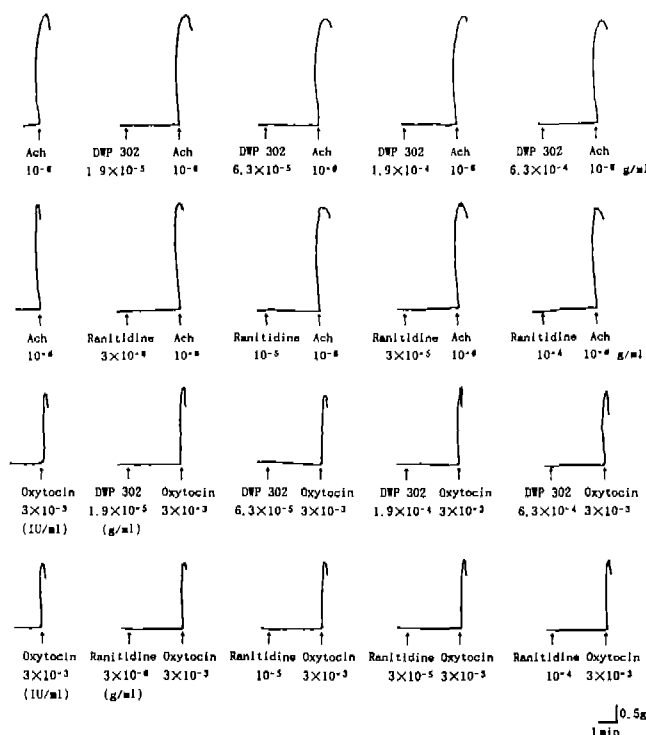


Fig. 5. Effect of DWP 302 on the nonpregnant rat uterus.

Table V. Effect of DWP 302 on gastric juice secretion and output in pylorus ligated rats (Mean \pm S.E.)

Drug	Dose (mg/kg)	N	Volume (ml/5hrs)	pH	Acidity (mEq/l)	Total acidity (μ Eq/5hr)
Control		6	7.25 \pm 0.76	1.66 \pm 0.05	77.5 \pm 4.8	588 \pm 77.6
DWP 302	190	6	3.54 \pm 0.47**	6.92 \pm 0.70**	10.5 \pm 2.8**	42 \pm 16.8**
DWP 302	760	6	3.58 \pm 0.53**	6.41 \pm 0.72**	13.5 \pm 3.7**	49 \pm 13.8**
DWP 302	3040	6	3.88 \pm 0.46**	7.02 \pm 0.64**	7.0 \pm 2.1**	29 \pm 12.1**
Ranitidine	30	6	4.90 \pm 0.56*	3.86 \pm 0.72*	36.2 \pm 7.4**	189 \pm 53.5**
Ranitidine	480	6	7.33 \pm 1.01	2.34 \pm 0.29*	39.6 \pm 6.6**	299 \pm 82.5*

The rats were fasted for 24 hours and pylorus of them was ligated for 5 hours. Drugs were administered orally to the rats 1 hour before pylorus ligation. Significantly different from control: *p<0.05, **p<0.01, N: number of animal.

Table VI. Effect of DWP 302 on biliary secretion (g/individual) in rats (Mean \pm S.E.)

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Before	Bile weight (g)						Total (g)
				1	2	3	4	5	6 hr	
Control		6	0.756 \pm 0.0627	0.790 \pm 0.0625	0.690 \pm 0.0351	0.574 \pm 0.0238	0.538 \pm 0.0271	0.454 \pm 0.0367	0.392 \pm 0.0347	3.290 \pm 0.2300
DWP 302	190	6	0.637 \pm 0.0663	0.638 \pm 0.1069	0.693 \pm 0.0634	0.633 \pm 0.0726	0.573 \pm 0.0650	0.508 \pm 0.0788	0.478 \pm 0.0760	3.523 \pm 0.4529
DWP 302	760	6	0.660 \pm 0.0734	0.695 \pm 0.1064	0.680 \pm 0.0819	0.578 \pm 0.0524	0.502 \pm 0.0437	0.423 \pm 0.0442	0.422 \pm 0.0377	3.295 \pm 0.3431
DWP 302	3040	6	0.762 \pm 0.0682	0.762 \pm 0.0956	0.844 \pm 0.1218	0.656 \pm 0.0874	0.564 \pm 0.0877	0.506 \pm 0.0803	0.470 \pm 0.0750	3.802 \pm 0.5332
Ranitidine	30	6	0.765 \pm 0.0387	0.772 \pm 0.0671	0.772 \pm 0.0454	0.6821 \pm 0.448	0.597 \pm 0.0501	0.533 \pm 0.0465	0.482 \pm 0.0558	3.837 \pm 0.2945
Ranitidine	120	6	0.655 \pm 0.0279	0.757 \pm 0.0578	0.745 \pm 0.0558	0.653 \pm 0.0384	0.610 \pm 0.0447	0.550 \pm 0.0416	0.468 \pm 0.0342	3.785 \pm 0.2485
Ranitidine	480	6	0.733 \pm 0.0453	0.732 \pm 0.0593	0.695 \pm 0.0532	0.625 \pm 0.0627	0.555 \pm 0.0521	0.512 \pm 0.0450	0.515* \pm 0.0374	3.635 \pm 0.2786

Significantly different from control group: *p<0.05, N: number of animal.

Table VII. Effect of DWP 302 on the urinary excretion in rats (Mean \pm S.E.)

Drug	Dose (mg/kg, p.o)	N	Volume (ml)	pH
Control		6	3.14 \pm 0.286	5.96 \pm 0.076
DWP 302	190	6	2.79 \pm 0.649	6.08 \pm 0.045
DWP 302	760	6	3.57 \pm 0.506	6.00 \pm 0.044
DWP 302	3040	6	3.14 \pm 0.884	5.94 \pm 0.077
Ranitidine	30	6	2.50 \pm 0.473	6.17 \pm 0.130
Ranitidine	120	6	3.24 \pm 0.592	6.04 \pm 0.088
Ranitidine	480	6	3.53 \pm 0.659	6.12 \pm 0.061

N: number of animal.

acetylcholine 및 oxytocin 수축에 대하여 DWP 302 1.9×10^{-5} , 6.3×10^{-5} , 1.9×10^{-4} 및 6.3×10^{-5} g/ml은 영향을 나타내지 않았으며 비교대조약물인 ranitidine 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} 및 10^{-4} g/ml도 영향이 없었다(Fig. 5).

기타작용

위액분비에 미치는 영향: DWP 302 190, 760 및 3040 mg/kg와 ranitidine 30 mg/kg를 경구투여한 다음 1시간 후의 유문결찰에서는 부피, pH, 산도 및 총산도에 대조군에 비하여 유의한 증가를 나타내었으나 ranitidine 480 mg/kg의 용량은 위액량에 유의한 영향을 미치지 않았다(Table V).

담즙분비에 미치는 영향: DWP 302 190, 760 및 3040 mg/kg와 ranitidine 30, 120 및 480 mg/kg의 경구투여 후 6시간까지 대조군에 비하여 각 시간별로 유의한 차이를 나타내지 않았으나 ranitidine 480 mg/kg의 용량에서 6시간에 대조군에 비하여 분비량이 유의적($p < 0.05$)으로 증가 하였다. 그러나, 6시간까지의 총분비량에서는 대조군에 비하여 차이를 인정할 수 없었다(Table VI).

노량 및 pH에 미치는 영향: DWP 302 190, 760 및 3040 mg/kg와 ranitidine 30, 120 및 480 mg/kg의 경구투여는 대조군에 비하여 노량 및 pH에 대하여 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table VII).

고 찰

본 연구에서는 항궤양 작용 및 위산분비 억제작용이 있는 H_2 -receptor antagonist인 ranitidine과 제산효과, 위점막 보호 및 재생 촉진작용을 가진 tripotassium dicitrato bismuthate, sucralfate의 3가지 약물을 적절히 배합하여 우수한 약효가 확인된 DWP 302의 일반약리작용을 안전성의 측면에서 검토하고자 하였으며 ranitidine을 제외한 tripotassium dicitrato bismuthate, sucralfate는 거의 흡수(Wieriks 등, 1982; AHFS, 1990) 되지 않으므로 ranitidine과 비교 검토하였다. DWP 302의 중추신경계에 미치는 영향에 대하여 pentobarbital 유발 수면 연장작용, 자발 운동량, 운동 협조능, 근이완작용,

체온, strychnine 및 ECT 유발 경련에 대한 항경련작용에 영향을 미치지 않았다. 초산유발 진통시험에서는 진통작용을 나타내지 않았으나 ranitidine 480 mg/kg와 DWP 302 3040 mg/kg의 용량에서 writhing syndrome 발현시간을 유의적 수준으로 연장시켰다.

심순환계에 대해서는 무 마취하에서 혈압 및 심박수에 영향을 미치지 않았고, 위장관 운동면에서도 소장수축능에 영향이 없었다.

한편, 적출장기 시험에서 DWP 302는 적출회장, 적출 기관지, 적출수정관 및 적출 비임신 자궁에서 영향을 나타내지 않았으나 적출회장에서 ranitidine 10^{-4} g/ml 및 DWP 302 6.3×10^{-4} g/ml의 농도에서 basal tone 및 자발운동을 증가시켰으며, 이는 atropine 10^{-7} g/ml의 전 처치로 완전히 억제된 것으로 보아 이 효과는 ranitidine에 의한 cholinergic like effect임을 알 수 있었으며 이는 문헌에서(年光 芳信 등, 1983; Bertaccini 등, 1982) 보고 된 것과 일치한다.

약효적 측면외에 위액분비에 미치는 영향을 관찰한 바 DWP 302는 고용량에서 위액량, 산도 및 총산도의 감소, pH의 상승을 유의적으로 나타내었으며, 담즙분비능, 노량 및 pH에 대해서는 영향을 미치지 않았다. 이상으로 DWP 302의 일반약리 작용을 검토한 결과 이 배합제는 ranitidine의 문헌(年光 芳信 등, 1983; 佐古 博恒, 1983)의 결과와 일치하며, 중추신경계, 심순환계 및 자율신경계에 특이한 영향이 없는 것으로 사료된다.

참고문헌

- Araki, S. and Ueki, S. (1972). Changes in sensitivity to convulsion in mice with olfactory bulb ablation. *Jap. J. Pharmacol.* **22**, 447-456.
- Bertaccini, G. and Coruzzi, G. (1982). Cholinergic-like effects of the new histamine H_2 -receptor antagonist ranitidine. *Agents and Actions* **12**, 168-171.
- Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julou, L. (1957). Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés de la phénothiazine. *Psychotic Drugs*. 373-391. Elsevier, Amsterdam.
- Dunham, N.W., Miya, T.S. and Edwards, C.D. (1957). Pharmacological activity of a series of basic esters mono- and dialkyl malonic acid. *J. Am. Pharm. Assoc.* **46**, 208-209.
- Gerold, M. and Tschirky, H. (1968). Measurement of blood pressure in unanaesthetized rats and mice. *Arzneimittelforschung* **18**, 1285-1287.
- Grant, S.M., Langtry, H.D. and Brogden, R.N. (1989). Ranitidine. An updated reviews of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer and other allied diseases. *Drugs* **37**, 801-870.
- Hollander, D., Tarnawski, A., Krause W.J. and Gergely, H. (1985). Protective effect of sucralfate against alcohol-induced gastric mucosal injury in the rat. *Gastroenterology* **88**, 366-374.
- Lambert, J.R. (1990). Effect of antiulcer drugs on the *Helicobacter pylori*. *Drug Investigation* **2** (Suppl. 1), 52-55.

- Magnanelli, M., Belvisi, A., Toninelli, A., Mategri, M. and Cammari, E. (1984). The association of ranitidine and sucralfate in the short-term treatment of duodenal ulcers as compared to other forms of treatment. *Int. J. Tiss. React.* **6**, 189-193.
- Nagashima, R. (1981). Mechanisms of action of sucralfate. *J. Clin. Gastroenterol.* **3** (Suppl. 2), 117-127.
- Perry, W. L. M. (1968). Pharmacological experiments on isolated preparations. 58-102. E. & S. Livingstone Ltd. Edinburgh and London
- Place, G. (1988). 胃腸疾患を治療するための組成物及び方法. 公開特許公報(A) 昭63-290830.
- Salmloff I.M. and O'Dell C. (1985). Inhibition of peptic activity by sucralfate. *Am. J. Med.* **79** (Suppl. 2c), 15-18.
- Shay, H., Sun, D. C. and Gruenstein, M. (1954). A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterology* **26**, 906-913.
- Stewart, J. A., Douglas, R. A. and Jeffry, L. A. (1990). *AHFS Drug Information*. 1695-1696. American Society of Hospital Pharmacists, Inc. Bethesda
- Svensson, T. H. and Thieme G. (1969). An investigation of a new instrument to measure motor activity of small animals. *Psychopharmacologia* (Berl.) **14**, 157-163.
- Takemori, A. E., Kupferberg, H. T. and Miller, J. W. (1969). Quantitative studies of the antagonism of morphine by nalorphine and naloxone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **169**, 39-45.
- Whittle, B. A. (1964). The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and non-narcotic analgesics. *Brit. J. Pharmacol.* **22**, 246-253.
- Wieriks, J., Hespe, W., Jaitly, K. D., Koekkoex, P. H. and Lavy, V. (1982). Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, DE-NOL). *Scand. J. Gastroenterol.* **17** (Suppl. 80), 11-16.
- Woodbury, L. A. and Davenport, V. D. (1952). Design and use of a new electroshock seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **92**, 97-107.
- 年光 芳信, 藤原 肇, 工藤真理子, 西村 一, 田村 穰, 板東 丈夫 (1983). General pharmacology on ranitidine, a new histamine H₂ receptor antagonist. *應用藥理* **25**, 55-78.
- 佐古 博恒 (1983). Effects of ranitidine, a new histamine H₂-antagonist, on the central nervous system. *應用藥理* **25**, 107-113.