

DWP-301 (수산화알루미늄, 수산화마그네슘, Simethicone, Aceglutamide Aluminum)의 흰쥐에 대한 4주간 반복 경구투여 독연구

김은주# · 송시환
한국화학연구소 안전성연구센터
(Received January 18, 1994)

Toxicity of DWP-301 (Al(OH)₃, Mg(OH)₂, Simethicone, Aceglutamide Aluminum) to Rats by Repeated Oral Administration for 4 Weeks

Eun Joo kim# and Si Whan Song
Korea Research Institute of chemical Technology, Toxicology
Research Center, P. O. Box 9, Taedeog-Tanji, Taejeon 305-606, Korea

Abstract—Daily oral administration to Sprague Dawly rats for 4 weeks of DWP-301, at doses of 0, 500, 1000, 2000 mg/kg presented following results; 1) No animals died and there were no significant differences in general signs, body weight, food consumption, urinalysis haematological, biochemical, gross pathological and histopathological examination between control and treated rats. 2) Water consumption, pH-, protein- urobilinogen-, ketone-values in urine were significantly increased in the treated male and female rats. It is supposed that these differences in animals are a consistent feature of repeated overdosage with test suspensions. The results indicate that the non toxic dose of test compounds in rats is over 2000 mg/kg in this test system.

Keywords □ Al(OH)₃, Mg(OH)₂, Simethicone, Aceglutamide Aluminum, Anti-peptic ulcer agent, 4 week repeated dose toxicity

현재 국내외적으로 소화성 위궤양 치료약으로는 강력한 위액분비 억제 효과를 지니고 있는 histamine H₂-수용체 길항제인 cimetidine, ranitidine, famotidine 등의 사용,¹⁾ 수산화 알루미늄(Aluminium hydroxide), 수산화 마그네슘 (Magnesium hydroxide) 또는 이들을 혼합한 제산제를 시간제로 경구투여 하여 위액량, 위액이나 위 내용물의 산도, 펩신활성²⁾ 그리고 담즙염을 감소³⁾시키거나, 수크랄레이트(sucralfate)와 같은 점막 강화제를 투여하여 점액분비, 점막보호 및 재생을 증가 시키는 방법이 사용되어 오고 있다. 그러나 cimetidine 등, H₂-수용체 길항제들은 점막보호 능력이 약하여 ethanol에 의해서 발생된 궤양에는 효과가 적으며 또한 이러한 물질들은 수산화 알루미늄, 수산화 마그네슘과 같은 제산제와 동시에 투여

했을때 생물학적 이용율 (Bioavailability)이 현저히 감소⁴⁾되는 단점이 있다.

반면에 수산화 알루미늄, 수산화 마그네슘들을 혼합한 제산제 등은 위산을 중화하여 위액의 pH를 감소시키는 능력외에 점막보호작용^{5,6)}이 있다고 알려져 있다. 따라서 이러한 제산제들이 에탄올에 기인한 궤양에도 효과가 있다고 보고 되었다.⁴⁾ 이들 물질의 점막보호 효과에 대한 정확한 작용기전은 아직 밝혀져 있지 않으나 prostaglandin을 위강내로 방출시켜 위 점막 방어를 증가시키기 때문이라고 추정되고 있다. 그러나 이러한 제산제 및 기타 다른 항 궤양제를 소화성 궤양치료를 단독으로 투여할 경우 만족할 만한 치료효과를 얻기 어렵기 때문에 제산제와 항 궤양제들을 합리적으로 혼합하여 궤양치료 효과를 극대화할 수 있는 배합제산제의 필요성이 강조되어 (주)대웅제

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

약에서는 제산성분으로 수산화 알루미늄, 수산화 마그네슘, 마그네슘 트리실리케이트와 항 케양성분으로 아세글루타미드 알루미늄을 합리적으로 배합한 제산제 DWP-301을 개발하였다.

DWP-301의 주요 성분인 수산화 알루미늄, 수산화 마그네슘은 현재 국내에서 현탁액제로 제품화되어 제산제로 사용되고 있으며 AGA는 N-아세틸-L-글루타민-알루미늄 트리하이드록사이드 복합제로 점액분비 및 점막재생작용^{7,8,9)} 외에 제산작용 및 항펩신작용^{10,11)} 가지고 있는 물질로 알려져 있다. DWP-301 제제에 대한 케양치료 효과를 실험한 결과는 본 제제의 조성 성분을 각각 단독투여할 때 보다 배합하여 투여 하였을 때 월등한 항케양 효과를 나타냄을 알수 있었다.¹²⁾

본 연구에서는 시험물질인 DWP-301의 개발시 필요한 독성평가 자료를 구하기 위하여 흰쥐에 4주간 경구반복 투여 후 전신에 나타나는 독성검색을 실시하였고 시험은 국립보건 안전 연구원 독성시험 기준에 준하여 실시하였다.

실험재료 및 방법

시험물질—(주)대웅제약 중앙연구소로부터 공급받아 시험한 시험물질인 DWP-301은 함습성을 지닌 겔 상태의 액체로 $Al(OH)_3 : Mg(OH)_2 : Simethicone : 아세글루타미드 알루미늄$ 이 600 : 600 : 60 : 625의 비율로 혼합된 배합 제산제이다.

시험물질 조제에 사용된 DWP-301-Al(Lot. No. 21 32403), DWP-301-Mg(Lot. No. DMA 216), DWP 301-Si(Lot. No. H 4032126)은 (주)대웅제약에서 DWP-3010 GL(Lot. No. 042456)은 (주)Kyowa Hakko Kogyo 에서 부형제인 HPMC는 (주) Johnson & Johnson 에서 공급하였다.

실험동물 및 사육환경—시험동물은 본 연구소에서 생산된 S. D.계통의 특정병원균 부재(SPF) 흰쥐(4주령)를 공급받아 시험계의 병원체 검사 성적서를 참고로 하여 입수동물의 검역을 실시하였고 동물실에서 입수후 7~8일간 순화시키고 순화기간 중 일반증상을 관찰하여 건강한 동물만을 시험에 사용하였다.

시험은, 사육환경이 온도 $23 \pm 3^\circ C$, 상대습도 $50 \pm 10\%$, 조명시간 12시간(오전 7시~오후 7시), 조도 150~300 Lux로 설정된 동물실에서 실시하였고 동물은 스

테인레스제 망 사육상자(220W/410L/200 Hmm)에 순화 기간중에는 5마리/사육상자, 시험물질 투여 및 관찰기간 중에는 2마리/사육상자로 사육하였다. 사육상자에는 시험번호 및 동물번호를 기입한 개체식별카드를 부착하였다. 사료는 실험동물용 고품사료(제일사료)를 방사선(2.0 Mrad) 멸균하여 사용하였고 물은 상수도를 자외선 살균기로 소독시킨 후 물병을 이용하여 자유섭취 시켰다.

군분리 및 투여용량의 설정—동물의 군분리는 순화기간중 건강하다고 판정된 동물의 체중을 측정하여 체중 5g 간격으로 구분하여 암수 각각 평균체중에 가까운 개체를 선택하였고, 동물의 개체표식은 ear-punch 법을 이용하여 실시하였다. 투여량의 설정은 본 시험물질의 구성성분에 대한 기존의 독성자료와 단회투여독성시험, 반복투여독성 예비시험결과를 참고로 하여 국립 보건원 독성시험법에 기재되어 있는 한계 투여용량인 2000 mg/kg (임정에정용량의 약17배)정하고 공비 2로 하여 2000, 1000, 500 mg/kg 및 매체대조군으로 설정하였다.

시험물질의 투여직전 동물의 체중범위는 수컷 122.8~144.2g, 암컷 103.2~127.0g 이었고 5주령 이었다.

시험물질의 조제 및 투여—시험물질인, $Al(OH)_3$, $Mg(OH)_2$, Simethicone, Aceglutamide Aluminium (AGA)를 정확히 칭량하여 생리식염수에 용해 시키고 HPMC로 현탁시켜 조제 하였으며, 2~3일에 1회 조제하여 사용하였고 조제된 투여 물질 중 일부를 채취하여 주요 성분대 대한 안정성 및 균질성 시험을 실시하였다. 시험물질의 투여는 흰쥐용 존데를 이용하여 1회/1일, 6일/1주로 4주간 투여하였다. 투여용량은 투여직전 이후에는 주 1회 체중을 측정하여 이를 기준으로 투여액량을 산출하였다.

일반증상, 사망동물의 관찰 및 안검사—시험기간중 모든 동물에 대하여 매일 1회 이상 일반증상, 중독증상, 사망의 유무를 관찰하였고, 이상이 있었던 경우 증상의 종류, 발견일 및 증상의 정도를 기록하였다. 모든 동물에 대하여 투여 개시전 및 투여종료 최종주에 눈의 외관을 육안적 및 검안경 체중측정 모든 동물에 대하여 투여개시 직전에 1회, 그후에는 주 1회 체중을 측정하였다.

사료섭취량의 측정—모든동물에 대하여 사육상자 별로 주 1회 체중측정일에 사료급여 및 익일에 사료잔량을 측정하여 평균 사료섭취량 (g/rat/day)을 계

산하였다.

음수섭취량 측정—모든 동물에 대하여 사육상자별로 주 1회 체중 측정일에 정량을 급여하고 익일에 잔량을 측정하여 평균 물섭취량(g/rat/day)을 계산하였다.

노검사—계획도살 예정동물의 모든동물에 대하여 투여 최종주에 3시간 이내의 신선노를 채취하여 이중 일부를 노비중, pH, 노단백, 노량, ketone body, 잠혈(occultblood), bilirubin, urobilinogen 및 nitrate을 노시험지 (n-Multistix-SG, Ames)와 노자동분석장치 (Clinitek-100, Ames)을 이용하여 검사하였고 일부는 현미경을 이용한 노침사검사를 실시하였다. 또한 17시간의 측노를 채취하여 노량을 측정하였다.

혈액학적 검사—모든 동물에 대하여 부검전에 하룻밤 절식시킨 후 에테르 마취하여, 후대 정맥에서 채혈한 혈액을 항 응고처리 (EDTA-K₂)된 채혈병 ((주) 녹십자)에 채집 후 WBC (White blood cell), RBC(Red blood cell), HGB(Hemoglobin), Hct(Hematocrit), MCV(Mean corpuscular volume), MCH(Mean corpuscular Hemoglobin), MCHC (Mean corpuscular hemoglobin concentration) 및 platelet를 혈구자동계측장치 (S-880 coulter counter, Coulter electronics)를 이용하여 측정하였고 differential leucocyte count 를 혈액도말표본을 만들어 광학현미경하에서 검사하였다.

혈액생화학적 검사—후대정맥부에서 채혈한 혈액을 3,000 rpm으로 10분간 원심분리한 혈청을 혈청 자동분석장치(JCA VX-1000, Jeol Co.) 전혈질 자동분석장치 (IL 943 flame photometer, Instrumentation laboratory) 및 염소측정장치(Chlor Meter C-200AP, Joo Koo)를 이용하여 GOT (Glutamic-oxaloacetic transaminase), GPT (Glutamic-pyruvic transaminase), ALP (Alkaline phosphatase), GLU (Glucose), TP(Total protein), ALB (Albumin), BUN (Blood urea nitrogen), CRE (Creatinine), TCHO(Total cholesterol), TBIL(Total bilirubin), Cl(Chloride), Na (Sodium), K(Potassium)을 측정 하였다.

부검 및 장기중량 측정—계획도살시 까지 생존한 모든 동물을 에테르 마취하고 후대정맥에서 채혈후 방혈치사 시킨 후 모든 장기를 적출하고 적출된 장기 즉 신장, 간장, 비장, 심장, 폐장, 부신, 갑상선, 뇌, 정소, 난소, 흉선, 뇌하수체에 대한 절대 및 상대 중

량을 측정하였다.

병리조직학적 검사—전 동물의 장기는 10% 중성 포르말린액에 고정 후 파라핀 포매, 박절하여 H&E 염색을 실시하여 검경하였다. 정소 및 안구는 Davison's 액에 고정시켰다. 대조군 및 최고용량군의 동물은 모든동물에 대해서 조직을 표본제작하였고 저농도 및 중간농도군에서는 육안적 부검소견이 인정되는 장기 및 최고용량군에서 시험물질에 의한 변화가 있는 장기에 대하여 병리조직 검사를 실시하였다.

통계학적 분석—체중, 사료섭취량, 음수섭취량, 노량, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사 및 장기중량에 대해서는 Duunett's test 또는 Scheff's test 를 사용하였고 노검사 항목은 Kruskal-wallis test, scheffe's test 를, 일반증상, 부검소견 및 병리조직학적 소견은 백분율 (Frequently)로 표시하고 필요에 따라 Fisher's exact test를 이용하여 구간 유의차를 조사하였다.

실험결과

일반증상 및 사망률—시험물질 투여기간중 사망동물은 관찰되지 않았으며 암수컷 모든동물에서 시험물질 투여에 기인된 특별한 이상증상은 관찰되지 않았다. 종합적인 임상증상의 결과는 Table 1 에 나타내었다.

체중측정—암수컷 모든 동물에서 체중의 증가량 및 각 주별 체중에서 대조군에 비하여 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 1).

사료섭취량 및 음수 섭취량—사료섭취량의 경우는 전 투여군에서 대조군에 비해 유의성 있는 변화는 없었고(Fig. 2) 음수섭취량의 경우 대조군에 비해 시

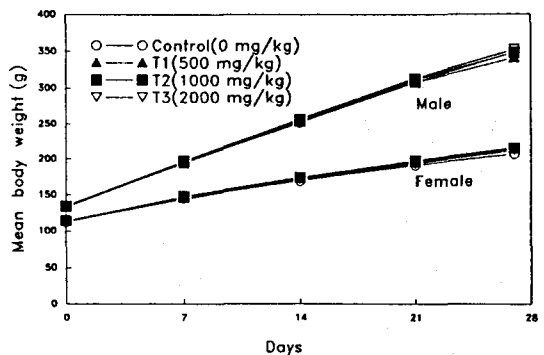


Fig. 1—Mean body weight changes in rats treated with DWP-301 for 4 weeks.

Table I—Summary of clinical findings of male and female rats examined at 4 weeks

Sex	Observation	Dose(mg/kg):				
		Group:	0	500	1000	2000
			Control	T1	T2	T3
Male						
	Terminal sacrifice		10	10	10	10
	Normal		8	10	9	10
	Edema of right anterior finger		1	0	1	0
	Total Number of Animals		10	10	10	10
Female						
	Terminal sacrifice		10	10	10	10
	Normal		10	10	9	10
	Dark materials around eye		0	0	1	0
	Total Number of Animals		10	10	10	10

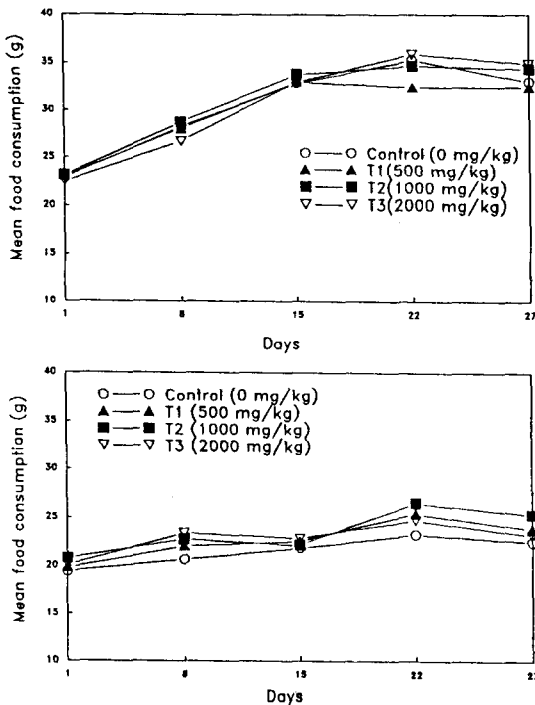


Fig. 2—Mean food consumption in rats treated with DWP-301 for 4 weeks.

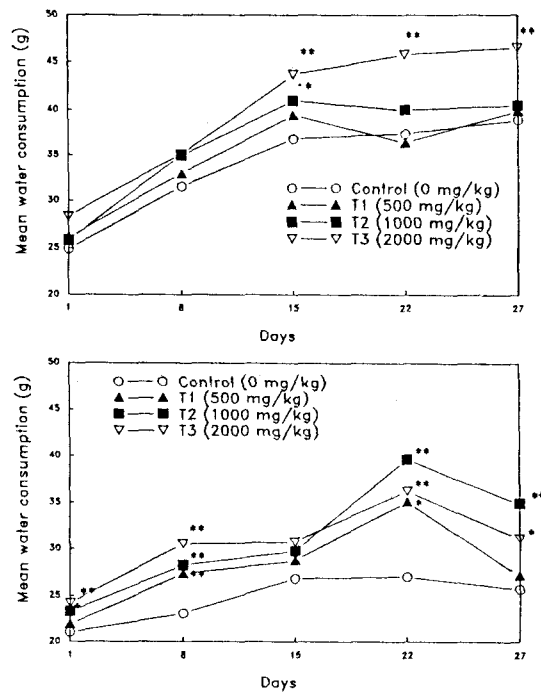


Fig. 3—Mean water consumption in rats treated with DWP-301 for 4 weeks.
 * Significantly different from control value at $p < 0.05$
 ** Significantly different from control value at $p < 0.01$

험물질 투여군에서의 유의성 있는 증가가 인정되었다 (Fig. 3).

안검사— 암수컷 전 동물에서 이상증상은 관찰되지 않았다.

노검사— Table 2에 나타낸 결과에서 암수컷 모든 동물에서 노비중, 노량, 빌리루빈 및 잠혈에서 대조 동물에 비하여 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았으나 전 시험물질 투여동물에서 pH의 유의성 있는 증가,

수컷동물의 전 투여군 및 암컷 500, 2000 mg/kg 투여군에서 노단백의 유의성 있는 증가, 수컷동물의 전투여군 및 암컷 2000 mg/kg 투여군에서의 케톤체의 유의성 있는 증가, 수컷 1000, 2000 mg/kg 투여군 및 암컷 1000 mg/kg 투여군에서 유의성 있는 상피세포의 생성이 관찰되었다.

혈액학적 검사— 암수컷 모든 동물에서 시험물질

Table II-1—Urinalysis of male and female rats* examined at 4 weeks (continued)

Sex	Male				Female				
	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000	
Dose(mg/kg):	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000	
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	
Examined									
Urine volume (ml/day)	16.0 ± 5.7	15.5 ± 4.7	15.4 ± 4.8	15.3 ± 5.2	9.6 ± 3.3	11.4 ± 5.1	10.9 ± 3.4	12.8 ± 7.4	
1) Specific Gravity	0	4	6	3	5	2	2	3	4
	1	4	2	3	1	0	3	3	1
	2	2	2	2	1	4	1	1	5
	3	0	0	1	1	3	2	2	0
	4	0	0	0	2	0	0	0	0
	5	0	0	1	0	1	2	1	0
2) pH	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	1	0	0
	5	0	0	0	0	1	0	0	0
	6	1	0	0	0	2	1	0	0
	7	7	2	2	2	6	2	1	2
	8	2	8	8	8	1	6	9	8
			**	**	**		*	**	**
3) Protein	0	1	0	0	0	9	2	4	2
	1	7	2	0	0	0	2	2	2
	2	2	3	6	3	0	5	3	2
	3	0	5	4	5	1	1	1	4
	4	0	0	0	2	0	0	0	0
			*	**	**		*		**
4) Glucose	0	10	10	10	10	10	10	10	10
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
5) Ketone	0	4	1	0	0	8	4	5	4
	1	6	2	3	1	2	5	4	3
	2	0	7	6	8	0	1	1	3
	3	0	0	1	1	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
			**	**	**				*
6) Bilirubin	0	10	9	9	7	10	9	8	7
	1	0	1	1	3	0	1	2	3
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
7) Occult Blood	0	9	8	7	10	8	10	9	10
	1	1	2	2	0	2	0	1	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0

Table II-2—Urinalysis of male and female rats[#] examined at 4 weeks

Sex :		Male				Female			
Dose(mg/kg):		0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
No. of animals Examined		10	10	10	10	10	10	10	10
8) Nitrite	0	10	10	10	10	10	8	9	10
	1	0	0	0	0	0	2	1	0
9) Urobilinogen	0	9	5	5	0	6	5	6	4
	1	1	5	5	10	4	5	4	6
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
			*	*	**				
10) Sediment									
Casts	—	10	10	10	10	10	10	10	10
	±	0	0	0	0	0	0	0	0
Rbc	—	9	8	9	6	8	6	6	6
	±	0	0	0	0	0	0	1	0
Wbc	—	9	8	7	6	7	5	1	3
	±	1	2	3	4	2	5	8	7
	+	0	0	0	0	1	0	1	0
Epi	—	10	10	5	6	9	6	2	4
	±	0	0	4	4	0	4	8	6
	+	0	0	1	0	1	0	0	0
			**	*			**		

1) 0 : ≤1.005 2) 0 : 5.0 6 : 8.0 3) 0 : —(negative) 4) 0 : —(negative) 5) 0 : —(negative)
 1 : 1.010 1 : 5.5 7 : 8.5 a : +/—(trace) 1 : +/—(trace) 1 : +/—(trace)
 2 : 1.015 2 : 6.0 8 : ≥9.0 2 : 1⁺(30 mg/dl) 2 : 1⁺(250 mg/dl) 2 : 1(15 mg/dl)
 3 : 1.020 3 : 6.5 3 : 2⁺(100 mg/dl) 3 : 2⁺(500 mg/dl) 3 : 2(40 mg/dl)
 4 : 1.025 4 : 7.0 4 : 3(≥300 mg/dl) 4 : 3⁺(≥1000 mg/dl) 4 : 4+(≥80 mg/dl)
 5 : ≥1.030 5 : 7.5

6) 0 : —(negative) 7) 0 : —(negative) 8) 0 : —(negative) 9) 0 : 0.1 EU/dl
 : 1+(small) 1 : +/—(Ca 10 ea/μl) : +(positive) 1 : 1.0 EU/dl
 : 3+(large) 3 : 2+(Ca 80 ea/μl) 3 : 4.0 EU/dl
 4 : 3(Ca 200 ea/μl) 4 : ≥8.0 EU/dl

10) 400 배율 1시야 평균치

	CASTS	RBC	WBC	EPI
—	0	0	0	0
±	≤1	≤4	≤5	수개(전시야)
+	1~5	4~8	5~20	수시야에 1개 전후

[#] Sampling day; Male Day 27~28

Female Day 27~28

* Significantly different from control group(p<0.05)

** Significantly different from control group(p<0.01)

Table III—Hematological values of male and female rats examined at 4 weeks

Group:	Cotrol	T1	T2	T3
Sex Dose(mg/kg):	0	500	1000	2000
No. of animals	10	10	10	10
Male				
WBC(thousand)	11.41± 2.116	11.20± 2.444	11.65± 1.521	13.26± 2.798
RBC(millions)	7.90± 0.341	7.92± 0.320	8.00± 0.449	8.09± 0.275
HGB(g/dl)	15.51± 0.760	15.48± 0.370	15.63± 0.444	15.75± 0.679
HCT(%)	46.58± 2.298	46.92± 1.465	47.61± 2.444	47.64± 1.573
MCV(fl)	58.93± 1.515	59.26± 1.562	59.51± 0.957	58.89± 1.285
MCH(pg)	19.63± 0.496	19.55± 0.817	19.57± 0.734	19.47± 0.579
MCHC(g/dl)	33.32± 0.668	33.00± 0.773	32.88± 1.090	33.06± 0.845
PLT(thousand)	1222± 77.6	1336± 106.6**	1324± 109.0	1278± 107.3
Female				
WBC(thousand)	9.18± 3.599	8.27± 2.602	9.01± 3.520	9.58± 3.098
RBC(millions)	7.87± 0.329	7.85± 0.346	7.82± 0.297	7.88± 0.374
HGB(g/dl)	15.62± 0.637	15.55± 0.361	15.40± 0.558	15.28± 0.607
HCT(%)	46.30± 2.392	45.74± 1.493	45.55± 1.901	45.72± 2.430
MCV(fl)	58.78± 1.442	58.31± 1.074	58.23± 1.718	58.11± 1.012
MCH(pg)	19.83± 0.355	19.84± 0.632	19.70± 0.728	19.44± 0.620
MCHC(g/dl)	33.76± 0.769	34.02± 0.622	33.85± 0.955	33.46± 0.892
PLT(thousand)	1235± 74.6	1294± 88.9	1253± 100.4	1313± 92.5

Mean± S.D.

*: Significantly different from control value at $p < 0.05$

투여에 기인한 변화는 없었다(Table 3).

혈액생화학적 검사—암수컷 모든 동물군에서 시험물질 투여에 기인한 변화는 없었다.

(Table 4)

장기중량—암수컷 모든 동물에서 절대 장기중량 및 상대 장기중량에서 시험물질 투여에 기인한 변화는 없었다(Table 5, 6).

부검소견—암수컷 모든 동물에서 시험물질 투여에 기인한 변화는 없었다(Table 7).

병리조직학적 검사—암수컷 모든 동물에서 대조군 동물에 비하여 시험물질 투여에 기인한 이상증상은 관찰되지 않았다(Table 8).

고찰 및 결론

시험물질인 DWP-301을 랫트에 4주간 500, 1000, 2000 mg/kg로 반복경구 투여 한 후 독성작용을 검사한 결과, 본 시험물질은 일반증상, 체중, 사료섭취량, 혈액화학, 혈액생화학적 검사, 부검소견, 장기중량 및 병리조직학적 검사에서 대조군 동물과 비교하여 아무런 이상증상도 유발시키지 않았다. 그러나 음수

섭취량의 경우, 수컷동물의 2000 mg/kg군, 암컷의 전 투여군에서 대조군과 비교하여 유의성 있게($p < 0.05$, $p < 0.01$) 증가 했는데 이러한 현상은 다른 검사항목들 즉, 뇨비중, 뇨량 및 신장조직 검사에서 어떠한 병변도 관찰되지 않았던 점으로 보아 이는 고농도의 시험물질이 경구적으로 적용되었기 때문에 나타난 생리적 보상작용으로 추정된다. 또한 뇨검사 항목중 뇨의 pH, 뇨단백, urobilinogen의 유의성 있는 증가와 수컷동물의 전 투여군과 암컷동물의 2000 mg/kg 투여군에서 keton체가 유의성 있게 증가함($p < 0.05$, $p < 0.01$) 관찰되었다. 뇨의 pH 증가현상은 본 시험물질을 고농도 투여 함으로써 나타난 현상이며 뇨 pH 증가로 뇨단백 및 urobilinogen치가 위양성 반응에 의해 유의성 있게 증가했다고 사료된다.^{13,14} 케톤체에 대한 증가는 본 시험만으로는 그 발생원인을 정확히 규명할 수 없었으나 케톤체의 생체내 생성에 관련되어 나타날 수 있는 증상들 즉, 체중, 혈중 Glucose 및 단백질, 병리조직 소견 등에서 아무런 이상이 발견되지 않았으므로 케톤체와 연관된 생체내 대사이상에 의한 독성학적 변화는 아니라고 추정된다.

Table IV—Serum biochemical values of male and female rats examined at 4 weeks

Group:		Cotrol	T1	T2	T3
Sex	Dose(mg/kg):	0	500	1000	2000
No. of animals		10	10	10	10
Male					
	GOT(IU/l)	124.12± 18.693	115.28± 20.845	119.93± 13.162	109.54± 22.519
	GPT(IU/l)	32.33± 3.349	34.48± 7.550	28.98± 3.194	30.79± 3.434
	ALP(IU/l)	407.74± 72.698	360.96± 86.514	336.77± 81.821	345.05± 66.772
	BUN(mg/dl)	12.86± 1.340	13.06± 1.479	12.31± 1.154	12.82± 1.698
	CRN(mg/dl)	0.09± 0.034	0.12± 0.036*	0.09± 0.027	0.12± 0.040
	GLU(mg/dl)	114.79± 14.023	112.39± 11.000	118.02± 12.317	113.40± 11.432
	TCHO(mg/dl)	78.34± 14.025	75.79± 11.437	82.36± 6.476	85.70± 11.174
	TP(g/dl)	5.99± 0.152	6.05± 0.153	6.05± 0.215	6.02± 0.153
	ALB(g/dl)	3.88± 0.130	3.88± 0.191	3.84± 0.121	3.90± 0.146
	TBIL(mg/dl)	0.70± 0.110	0.76± 0.111	0.72± 0.158	0.73± 0.155
	NA(mmol/l)	149.10± 6.580	147.00± 2.900	146.00± 2.350	147.20± 2.050
	K(mmol/d)	4.68± 0.286	4.77± 0.287	4.87± 0.275	4.75± 0.204
	CL(mmol/l)	101.20± 1.900	101.00± 1.120	101.20± 1.360	100.30± 1.130
Female					
	GOT(IU/l)	140.08± 26.343	129.15± 22.513	129.14± 31.374	120.11± 12.430
	GPT(IU/l)	23.54± 4.498	25.40± 4.967	25.02± 5.438	23.09± 3.875
	ALP(IU/l)	228.60± 51.490	205.66± 49.289	242.89± 59.844	209.93± 28.325
	BUN(mg/dl)	16.86± 2.643	15.41± 4.822	14.61± 5.804	17.42± 4.566
	CRN(mg/dl)	0.21± 0.083	0.22± 0.085	0.21± 0.062	0.20± 0.064
	GLU(mg/dl)	111.35± 13.754	107.80± 12.159	110.03± 9.453	108.32± 7.705
	TCHO(mg/dl)	76.53± 10.799	76.26± 14.711	75.94± 11.516	74.73± 7.631
	TP(g/dl)	6.41± 0.369	6.25± 0.194	6.35± 0.268	6.29± 0.262
	ALB(g/dl)	4.07± 0.356	3.88± 0.024	3.85± 0.270	3.78± 0.261
	TBIL(mg/dl)	0.48± 0.158	0.56± 0.253	0.44± 0.164	0.49± 0.229
	NA(mmol/l)	145.00± 2.310	143.40± 3.800	144.70± 3.910	145.60± 2.990
	K(mmol/l)	4.37± 0.111	4.55± 0.335	4.61± 0.172**	4.51± 0.150
	CL(mmol/l)	101.50± 1.040	100.60± 2.280	101.30± 1.940	101.70± 0.970

Mean ± S.D.

*: Significantly different from control value at p<0.05

Table V—Absolute organ weights of male and female rats examined at 4 weeks

Group:		Control	T1	T2	T3
Sex	Dose (mg/kg):	0	500	1000	2000
No. of animals		10	10	10	10
Male					
	Body weight (g)	322.05± 15.012	313.43± 23.964	316.85± 19.988	323.50± 20.554
	Brain (g)	2.002± 0.0466	1.962± 0.0732	1.994± 0.0735	1.928± 0.0639
	Hypophysis (g)	0.012± 0.0024	0.011± 0.0018	0.012± 0.0012	0.012± 0.0018
	Adrenal gland-left (g)	0.027± 0.0033	0.028± 0.0030	0.028± 0.0047	0.029± 0.0030
	Adrenal gland-right (g)	0.025± 0.0023	0.025± 0.0034	0.027± 0.0042	0.026± 0.0042
	Liver (g)	9.008± 0.5938	9.036± 1.503	9.083± 0.9381	8.887± 0.8190
	Spleen (g)	0.594± 0.0903	0.561± 0.0560	0.555± 0.0978	0.601± 0.0816

Table V—(continued)

Sex	Group: Dose (mg/kg):	Control 0	T1 500	T2 1000	T3 2000
	No. of animals	10	10	10	10
	Kidney-left (g)	1.228± 0.1190	1.185± 0.1019	1.250± 0.0848	1.236± 0.0535
	Kidney-right (g)	1.215± 0.1108	1.214± 0.0793	1.273± 0.0978	1.242± 0.0697
	Heart (g)	1.106± 0.0674	1.139± 0.1434	1.107± 0.1319	1.161± 0.1108
	Thymus (g)	0.765± 0.1364	0.683± 0.1424	0.872± 0.2439	0.788± 0.1443
	Lung (g)	1.286± 0.1393	1.327± 0.0934	1.399± 0.2259	1.369± 0.2823
	Testis-left (g)	1.504± 0.1224	1.457± 0.0763	1.485± 0.1415	1.459± 0.0879
	Testis- right (g)	1.487± 0.0929	1.463± 0.0705	1.459± 0.0879	
	Thyroid-left (g)	0.009± 0.0015	0.009± 0.0028	0.009± 0.0023	0.009± 0.0020
	Thyroid-right (g)	0.009± 0.0017	0.009± 0.0023	0.009± 0.0023	0.009± 0.0020
Female					
	Body weight (g)	193.21± 17.100	197.20± 11.766	197.48± 15.202	196.96± 11.278
	Brain (g)	1.813± 0.0872	1.794± 0.0578	1.860± 0.0416	1.825± 0.0658
	Hypopysis (g)	0.010± 0.0026	0.009± 0.0034	0.011± 0.0025	0.011± 0.0027
	Adrenal gland-left (g)	0.030± 0.0030	0.030± 0.0038	0.034± 0.0059	0.031± 0.0054
	Adrenal gland-right (g)	0.030± 0.0037	0.028± 0.0042	0.029± 0.0066	0.031± 0.0037
	Liver (g)	5.665± 0.6791	5.913± 0.3773	5.874± 0.7156	5.825± 0.5485
	Spleen (g)	0.388± 0.0436	0.389± 0.0421	0.408± 0.0510	0.365± 0.0334
	Kidney-left (g)	0.737± 0.0644	0.754± 0.0529	0.767± 0.0766	0.770± 0.0676
	Kidney-right (g)	0.756± 0.0728	0.762± 0.0577	0.788± 0.1043	0.783± 0.0692
	Heart (g)	0.696± 0.0707	0.721± 0.0434	0.725± 0.0801	0.743± 0.0668
	Thymus (g)	0.511± 0.1126	0.562± 0.1092	0.515± 0.0573	0.486± 0.0854
	Lung (g)	1.051± 0.1489	1.011± 0.0961	0.977± 0.1576	1.103± 0.1158
	Ovary-left (g)	0.037± 0.0097	0.039± 0.0069	0.039± 0.0108	0.041± 0.0135
	Ovary-right (g)	0.040± 0.0101	0.042± 0.0057	0.039± 0.0108	0.041± 0.0135
	Thyroid-left (g)	0.007± 0.0021	0.005± 0.0012	0.008± 0.0026	0.008± 0.0018
	Thyroid-right (g)	0.006± 0.0020	0.006± 0.0021	0.007± 0.0025	0.007± 0.0016

Mean± S.D.

Table VI—Relative organ weights of male and female rats examined at 4 weeks

Sex	Group: Dose (mg/kg):	Control 0	T1 500	T2 1000	T3 2000
	No. of animals	10	10	10	10
Male					
	Brain (g)	0.623± 0.0323	0.630± 0.0601	0.631± 0.0389	0.598± 0.0379
	Hypophysis (g)	0.004± 0.0008	0.004± 0.0005	0.004± 0.0005	0.004± 0.0006
	Adrenal gland-left (g)	0.008± 0.0010	0.009± 0.0008	0.009± 0.0013	0.009± 0.0008
	Adrenal gland-right (g)	0.008± 0.0008	0.008± 0.0010	0.008± 0.0013	0.008± 0.0012
	Liver (g)	2.797± 0.1192	2.877± 0.1651	2.863± 0.1944	2.746± 0.1604
	Spleen (g)	0.184± 0.0247	0.179± 0.0101	0.175± 0.0255	0.186± 0.0207
	Kidney-left (g)	0.381± 0.0285	0.379± 0.0309	0.395± 0.0229	0.383± 0.0247
	Kidney-right (g)	0.377± 0.0238	0.389± 0.0290	0.402± 0.0283	0.385± 0.0278
	Heart (g)	0.344± 0.0195	0.364± 0.0399	0.349± 0.0350	0.359± 0.0276

Table VI—(continued)

Sex	Group: Dose (mg/kg): No. of animals	Control 0 10	T1 500 10	T2 1000 10	T3 2000 10
	Thymus (g)	0.238±0.0413	0.217±0.0362	0.278±0.0768	0.244±0.0453
	Lung (g)	0.399±0.0318	0.424±0.0300	0.442±0.0678	0.426±0.1044
	Testis-left (g)	0.468±0.0426	0.467±0.0453	0.469±0.0373	0.453±0.0389
	Testis-right (g)	0.463±0.0392	0.469±0.0395	0.474±0.0289	0.450±0.0327
	Thyroid-right (g)	0.463±0.0392	0.469±0.0395	0.474±0.0289	0.450±0.0327
	Thyroid-left (g)	0.003±0.0005	0.003±0.0008	0.003±0.0005	0.002±0.0006
	Thyroid-right (g)	0.003±0.0005	0.003±0.0007	0.003±0.0007	0.003±0.0006
Female					
	Brain (g)	0.944±0.0861	0.912±0.0462	0.947±0.0698	0.930±0.0717
	Hypopysis (g)	0.005±0.0015	0.005±0.0017	0.005±0.0013	0.006±0.0013
	Adrenal gland-left (g)	0.016±0.0021	0.015±0.0020	0.017±0.0035	0.016±0.0031
	Adrenal gland-right (g)	0.016±0.0024	0.014±0.0024	0.015±0.0039	0.016±0.0024
	Liver (g)	0.003±0.0005	0.003±0.0008	0.003±0.0005	0.002±0.0006
	Spleen (g)	0.201±0.0199	0.197±0.0127	0.207±0.0214	0.186±0.0163
	Kidney-left (g)	0.382±0.0216	0.383±0.0296	0.388±0.0179	0.391±0.0340
	Kidney-right (g)	0.392±0.0228	0.387±0.0295	0.398±0.0301	0.398±0.0346
	Heart (g)	0.361±0.0267	0.366±0.0231	0.367±0.0264	0.377±0.0207
	Thymus (g)	0.264±0.0565	0.285±0.0532	0.261±0.0182	0.247±0.0426
	Lung (g)	0.545±0.0746	0.513±0.0452	0.493±0.0508	0.562±0.0725
	Ovary-left (g)	0.019±0.0053	0.020±0.0037	0.019±0.0033	0.021±0.0047
	Ovary-right (g)	0.021±0.0052	0.021±0.0033	0.019±0.0042	0.021±0.0066
	Thyroid-left (g)	0.004±0.0011	0.003±0.0005	0.004±0.0011	0.004±0.0009
	Thyroid-right (g)	0.003±0.0008	0.003±0.0010	0.004±0.0011	0.004±0.0010

Mean±S.D.

Table VII—Macroscopic pathology incidence summary in male and female rats exam

Sex	Group Dose(mg/kg)	Control 0	T1 500	T2 1000	T3 2000
No. of animals		10	10	10	10
Male					
Brain					
	Hydrocephaly	1	0	0	0
Liver					
	Milky discoloration	0	1	0	0
Kidney-right					
	Dilation of renal pelvis	0	1	1	0
Lung					
	Red-spot	0	0	0	1
Female					
Kidney-right					
	Dilation of renal pelvis	0	0	1	0
Thymus					
	Dark-red discoloration	0	0	0	1

Table VIII—Histopathology incidence summary in male and female rats examined at 4 weeks

Sex	Group Dose(mg/kg)	Control 0	T1 500	T2 1000	T3 2000
No. of animals					
		10	10	10	10
Male					
Brain					
	Hydrocephaly	1	0	0	0
Liver					
	Milky discoloration	0	1	0	0
Kidney-right					
	Dilation of renal pelvis	0	1	1	0
Lung					
	Red-spot	0	0	0	1
Female					
Kidney-right					
	Dilation of renal pelvis	0	0	1	0
Thymus					
	Dark-red discoloration	0	0	0	1

이상의 결과를 종합하면 시험물질인 DWP-301을 랫트에 4주간 반복 경구 투여한 후 동물에 나타난 독성학적 변화는 관찰되지 않았으며 따라서 본 시험물질의 무해용량(NOEL)은 2000 mg/kg 이상으로 사료된다.

문 헌

- 1) Leslie, G. B. & Walker, T. F. pp 24~37 in Burland W. L. & Simkins, M. A.(eds): Cimetidine, Proceedings of the second international symposium on histamine H₂-receptor antagonist. Excerpta Medica (1977).
- 2) Takagi, K and Okabe, S.: A new method for the protection of chronic gastric ulcer in the rats and the effect of several drugs on its healing. *Japan. J. Pharmacol.* **19**, 418 (1969).
- 3) Garner, A, and Whittle, B. Jr.: Advanced in drug therapy of gastrointestinal ulceration. John Willy and Sons Ltd. pp 1-15 (1989).
- 4) Tarnawski, A., Hallander D. and Gergely, H.: Comparison of antacid, sucralfate, cimetidine and ranitidine in protection of the gastric mucosa against ethanol injury *Am. J. Med* **79**(suppl. 2C), 19-23 (1985).
- 5) Szelinyi I. and Postius S.: Functional cytoprotection by certain antacids and sucralfate in the rat stomach *Gastroenterology*, **88**, 1604 (1985).
- 6) Szelinyi, I., Postius, S. and Engler, H.: Evidence for a functional cytoprotective effect produced by antacids in the rat stomach. *Eur J. Pharmacol.* **88**, 403-406 (1983).
- 7) Yamgata, S. Ishimori. S. and Ogawa, N.: Study of Nacetyl-L-glutamine aluminium complex. *J. Adult Disease*, **4**, 894-906 (1974).
- 8) Tanaka, H.: Nacetyl-L-glutamine aluminium complex 응용약리 **11**(1), 71-80 (1978).
- 9) Tanaka, H.: N-acetyl-L-glutamine aluminium complex 응용약리 **9**(4), 519-522 (1975).
- 10) Tanaka, H.: Gastric cytoprotection of aceglutamide aluminium in rats. *Arzneim-Forsch/Drug RES.* **36** (II), 1485-1489 (1986).
- 11) Tanaka, H. and Nagashima, Z.: Study of N-acetyl-L-glutamine aluminium complex on experimental chronic gastric ulcer. *Pharmacometrics* **7**, 1035-1045 (1973).
- 12) 한국특허번호: 제 7952호
- 13) 13. Maxime M.: Outline of veterinary clinical pathology Chapter 18, Urinalysis pp189 (1978).
- 14) 14. Maxime M.: Outline of veterinary clinical pathology, Chapter 18, Urinalysis, pp201 (1978).