

흰쥐의 급만성궤양모델에서 제산제와 Aceglutamide aluminium의 병용효과

장병수* · 염제호 · 강진석 · 유영효 · 박명환 · 김운자* · 천선아* · 김상미* · 이은방*
(주) 대웅제약 중앙연구소, *서울대학교 천연물과학연구소

(Received June 29, 1994)

Effect of Antacids, Aceglutamide Aluminium or Their Combination on Acute and Chronic Ulcer Models in Rats

Byeong Su Jang*, Je Ho Yeom, Jin Suk Kang, Young Hyo Yu, Myung Hwan Park, Woon Ja Kim*, Sun A Chun*, Sang Mee Kim* and Eun Bang Lee*

R/D Center, Daewoong Pharm, Co. Ltd., Kyunggi-do 462-120, Korea

*Natural Product Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460 Korea

Abstract—The combined products of antacids(AM) composed of aluminium hydroxide, magnesium hydroxide, and simethicone with a ratio of 1 : 1 : 0.1 and aceglutamide aluminium(AGA) were assayed for the antiulcer activity. The effect of the antacids(AM) in concurrent treatment with AGA was studied in acute gastric lesion induced by Shay's method, stress, ethanol, and indomethacin, in chronic gastric ulcers induced by acetic acid, and in duodenal ulcer induced by mepirizole. In all experimental models, the combined treatment of AM and AGA in the ratio of 2.3:1 showed significant potentiation in inhibition against acute gastric and duodenal ulcer and revealed a significant potentiation of the healing of chronic gastric ulcer.

Keywords □ Antacids[Al(OH)₃, Mg(OH)₂, simethicone], Aceglutamide aluminium, Gastric ulcer, Duodenal ulcer.

위염, 위산과다증, 위궤양 및 십이지장궤양의 치료에 사용하는 제산제는 위액중의 염산을 중화하여 동통을 완화하고, 펩신을 불활성화시켜 궤양의 진전을 방지하는 작용을 하며,¹⁾ 이 외에 그 종류에 따라서는 완충, 흡착, 피복 등의 작용으로 염증부위를 보호하는 효과도 있다.²⁾ 이상적인 제산제는 그 효능의 발현이 신속하고 지속적이어야 하며, 위액의 pH를 바람직한 범위로 유지해야 한다.

소화성 위궤양 및 십이지장궤양의 치료약으로는 강력한 위산분비 억제 효과를 지니고 있는 히스타민 H₂-수용체 길항제인 cimetidine, ranitidine, famotidine제제,³⁾ H⁺, K⁺-ATPase 저해제인 omeprazole,⁴⁾ 수산화알루미늄, 수산화마그네슘 또는 이들의 혼합제제가 있으며, 경구 복용함으로써 위액이나 위내용물의 산도, 펩신활성⁵⁾ 그리고 담즙산염을 감소시키

거나,⁶⁾ 수크랄페이트와 같은 점막방어인자 증강제를 투여하여 점액분비항진, 점막보호 및 재생을 증가⁷⁾시키는 방법이 사용되고 있다. 그러나 H₂-수용체 길항제들은 점막보호능력이 약하여 ethanol에 의해서 발생되는 궤양에는 예방효과가 적으며 또한 이러한 물질들은 수산화알루미늄이나 수산화마그네슘과 같은 제산제와 동시에 투여했을 때 생체이용률이 감소되는 단점이 있다.⁸⁾

반면에 수산화알루미늄과 수산화마그네슘을 혼합한 제산제는 위산을 중화하여 위액의 pH를 감소시키는 능력 외에 점막보호작용이 있다⁹⁾고 알려져 있다. 따라서 에탄올에 의한 궤양에도 효과가 있다고 보고되었다. 이들 물질의 점막보호 효과에 대한 작용기전의 하나는 prostaglandin을 위강내로 방출시켜 위 점막 방어를 증가시키기 때문이라고 추정하고 있다.⁹⁾ 현재 이러한 제산제와 다른 항궤양제를 거의 단독으로

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

사용하고 있으나 이들을 합리적으로 배합하여 궤양 치료 효과를 높일 수 있는 시도를 하고자 제산약물로서 수산화알루미늄과 수산화마그네슘, 항궤양성분으로서 아세글루타미드알루미늄을 배합한 제산제를 개발하고자 하였다.

본 배합제의 주요 성분인 수산화알루미늄, 수산화마그네슘 및 시메치콘은 현재 국내에서 현탁액제로 제품화 되어 제산제(이하 AM으로 칭함)로 사용되고 있으며 항궤양 성분인 aceglutamide aluminium(이하 AGA로 칭함)은 위점액, 점막성분 생성 촉진작용, 육아형성 촉진작용, 점막부착작용,¹⁰⁻¹²⁾ 지속적 제산작용 및 펩신 활성억제작용^{13,14)}이 보고되어 위궤양 및 십이지장궤양의 치료에 사용되고 있는 약물이다. 본 연구에서는 제산제와 AGA의 배합처방제제의 항궤양 작용을 평가하고자 급만성 위궤양 및 급성 십이지장 궤양 모델에서 실험하여 병용투여의 유효성을 얻었다.

실험재료 및 방법

실험검체—본 실험에 사용된 제산제 AM은 aluminium hydroxide dried gel, magnesium hydroxide, simethicone이 1 : 1 : 0.1의 비율로 구성되어 있고 AM의 용량은 제산 성분인 aluminium hydroxide dried gel과 magnesium hydroxide의 총량으로 나타내었으며, AGA는 N-acetyl-L-glutamine과 Al(OH)₃의 complex로서 일본의 협화발효(주)로부터 원료를 구입하여 동물에 투여시에는 생리식염수로 현탁시키어 사용하였다.

시약 및 기구—실험에 사용한 시약으로서 indomethacin은 약전품을, mepirizole은 Sigma Chem. Co.(USA) 제품이었다고 기타 시약은 1급품을 사용하였다. Stress cage는 Natsume Co. 제품을 사용하고 현미경은 Olympus사의 해부현미경을 사용하였다.

실험 동물—체중 200 g 내외의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 동물실에 일주일 이상 적응시킨 후 사용하였다. 동물은 사용 전에 24~48시간 절식시키고 물은 자유로이 섭취토록 하였으며, 실험 2시간 전에는 절수시켰다.

Shay 위궤양—Shay 등의 방법¹⁵⁾에 준하여 웅성 흰쥐(체중 230~250 g)를 48시간 절식시킨 후, ether 마취하에서 회복하고, 유문을 결찰하였다. 18시간 후에 동물을 ether 마취하에서 도살하고 위내에 저류된

위액을 채취하여 분석하고, 위궤양의 발생 상태를 관찰하였다. 궤양 지수(ulcer index)는 확대경(×10)하에서 손상 면적(mm²)을 측정하여 1마리당의 면적의 합계를 계산하였다. 약물은 봉합 직후에 경구로 투여하였다. 대조군은 생리식염수를 투여하였다. 억제율은 다음 식으로 계산하였다.

$$\text{억제율(\%)} = \frac{\text{대조군 궤양지수} - \text{약물투여군 궤양지수}}{\text{대조군 궤양지수}} \times 100$$

Stress 유발 위궤양—Takagi 등의 방법¹⁶⁾에 준하여 웅성 흰쥐(체중 180~200 g)를 24시간 절식 후 stress cage에 1마리씩 고정시키고, 23~25℃로 조정된 수조에 홍골돌기까지 침수시켜 스트레스를 부하시켰다. 20시간 후에 회복하여 위를 적출하고 대만부를 따라 절개한 다음, 위점막을 확대경(×10)을 통하여 점막상에 나타난 궤양 부분의 면적을 측정하여 궤양 지수를 산출하였다. 약물은 부하 10분 전에 경구로 투여하고 대조군은 생리식염수를 사용하였다. 억제율은 Shay 궤양과 같은 방법으로 구하였다.

Ethanol 유발 위손상—Tarnawski 등의 방법⁸⁾에 따라서 웅성 흰쥐(체중 180~200 g)를 24시간 절식시키고 약물을 체중 100 g당 1 ml의 용적으로 경구 투여하고 1시간 후에 무수 ethanol을 체중 100 g당 0.5 ml 용적으로 경구투여하였다. 4시간 후에 경추 탈골하여 치사하고 위장을 적출한 다음 대만부를 따라 위장을 펼치고 확대경(×10)을 이용하여 손상 부위의 면적을 산출하여 손상 지수로 하였다. 억제율은 Shay 궤양과 같은 방법으로 구하였다.

Indomethacin 유발 위궤양—Kasuya 등의 방법¹⁷⁾에 준하여 실시하였다. 즉, 체중 200 g 내외의 웅성 흰쥐를 24시간 절식시키고 indomethacin 20 mg/kg을 피하 주사하여 궤양을 유발시키고 7시간 후에 위를 적출하여 궤양 면적(mm²)을 측정하여 궤양 지수로 하였다. 검체는 indomethacin 피하 주사 10분 전에 경구투여하였다. 억제율은 Shay 궤양과 같은 방법으로 구하였다.

초산 유발 위궤양—Takagi 등의 방법⁹⁾에 준하여 웅성 흰쥐(체중 180~200 g)를 20시간 절식시키고, ether 마취하에 정중선을 따라 회복하여 위장을 꺼내 30% 초산 30 μl를 외장막에 주입하였다. 회복부를 봉합하고 정상 사료로 사육하였다. 약물은 수술후 1일

Table I—Effect of antacids(AM), aceglutamide aluminium(AGA), and antacid+aceglutamide aluminium(AGA) on Shay ulceration in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	Ulcer index(mm ²) (mean± S.E.)	Inhibition rate (%)	P value	Incidence (%)	Calculation for potentiation
Control(saline)		20	38.6± 4.06			100.0	
AM	300	19	15.7± 1.29	59.3	<0.001	41.7	
AGA	88	13	27.3± 3.69	29.3	N.S.*	70.7	
	131	13	25.2± 3.93	34.7	<0.05	65.3	
	263	13	21.6± 2.68	44.0	<0.01	56.0	
AM+AGA	300+88	14	11.8± 1.72	69.4	<0.001	30.6	0.417×0.707 =0.295<0.306
AM+AGA	300+131	10	4.8± 1.02	87.6	<0.001	12.4	0.417×0.653 =0.272>0.124
AM+AGA	300+263	13	4.3± 0.84	88.9	<0.001	11.1	0.417×0.560 =0.234>0.111

*N.S.; not significant

The rats were fasted for 48 hours and their pylorus was ligated for 18 hours.

Drugs were given orally to the rats immediately after pyloric ligation.

째부터 1일 2회(오전 09시, 오후 05시) 10일간 경구투여하고 대조군은 생리식염수를 투여하였다. 투여 종료 후 실험동물을 치사시켜 위장을 노출시키고 10% formalin 10 ml를 주입하여 5분간 고정시킨 후 대만 부를 따라 절개하여 확대경(×10)하에서 궤양 면적(mm²)을 측정하여 궤양 지수로 하였다.

궤양치유촉진율(healing ratio)은 다음 식으로 계산하였다.

$$\text{궤양치유촉진율(\%)} =$$

$$\frac{\text{대조군 궤양지수} - \text{약물투여군 궤양지수}}{\text{대조군 궤양지수}} \times 100$$

Mepirizole 유발 십이지장궤양—체중 200~250 g의 흰쥐 수컷에 식수는 공급하면서 24시간 절식시키어 Okabe 등의 방법¹⁰⁾에 따라 실시하였다. 즉, 절식시킨 흰쥐에 검체를 경구투여하고 1시간 후에 mepirizole 200 mg/kg을 피하 주사하였다. 체중 100 g당 0.5 ml씩을 투여할 수 있도록 1% CMC용액에 현탁시킨 액을 사용하였다. Mepirizole 투여 후에 24시간 절식, 절수시키고 동물을 ether로 치사시키어 십이지장을 적출하고 formalin 처리 후 발생한 개개의 궤양 면적(mm²)을 측정하고 그 총화를 산출하였다. 이때에 면적(mm²)이 1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 25 이상 또는 천공일 때의 궤양 지수를 각각 1, 2, 3, 4, 5, 6으로 하였다. 억제율은 Shay 궤양과 같은 방법으로

구하였다.

실험 결과의 정리—약물의 효력은 unpaired Student's t-test를 이용하여 대조군과 시험 물질의 궤양 지수를 비교하여 유의성을 검정하였다.

약물의 배합에 따른 상승 작용의 검정은 Okabe의 응용 방법¹⁰⁾을 이용하여 각 약물을 단독투여시 나타나는 궤양발생율(incidence)을 곱하여 얻어지는 값이 약물병용시 얻어지는 발생율보다 클 경우 상승 작용이 발생한 것으로 판정하였다. 이 실험에서는 대조군의 발생율을 100%로 하여 계산하였다.

실험 결과

Shay 궤양에 대한 효과—이 결과를 Table I에 표시하였다. AM 300 mg/kg의 투여시에 궤양 지수가 대조군에 비하여 유의성있게 억제되었으며 그 억제율은 59.3%이었다. AGA 88 mg/kg 투여시에도 억제는 나타났으나 유의성은 없었으며 131 및 263 mg/kg을 투여시에는 각각 34.7 및 44.0%의 억제를 나타내어 대조군에 비하여 유의성있는 억제를 나타내었다. 이와 병행하여 AM 300 mg/kg과 AGA 각각 88, 131 및 263 mg/kg을 병용 투여하였을 때에는 단독 투여시보다도 현저한 궤양 지수의 감소를 나타내었는데 각각 69.4, 87.6 및 88.9%의 억제율을 나타내었고 이는 대조군에 비하여 유의성있는 억제였다. AM 300 mg/

Table II—Effect of antacids(AM), aceglutamide aluminium(AGA), and antacid+aceglutamide aluminium(AGA) on the stress-induced gastric ulcer in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	No.of animals	Ulcer index(mm ²) (mean± S.E.)	Inhibition rate (%)	P value	Incidence (%)	Calculation for potentiation
Control		17	20.2± 1.51			100.0	
AM	600	18	15.7± 1.97	22.2	N.S.*	77.8	
AGA	175	11	17.7± 1.45	12.4	N.S.	87.6	
	263	12	14.3± 1.69	29.2	<0.05	70.8	
	525	12	11.2± 1.63	44.6	<0.001	55.4	
AM+AGA	600+175	11	9.7± 1.57	52.0	<0.001	48.0	0.778×0.876 =0.68>0.48
AM+AGA	600+263	12	7.6± 1.56	62.4	<0.001	37.6	0.778×0.708 =0.551>0.376
AM+AGA	600+525	10	5.6± 1.05	72.3	<0.001	27.7	0.778×0.554 =0.43>0.277

*N.S.; not significant

The rats were immersed into the water bath(23~25°C) for 20 hours. Drugs were given orally to the rats 10 minute before stress.

Table III—Effect of antacids(AM), aceglutamide aluminium(AGA), and antacid+aceglutamide aluminium(AGA) on gastric lesions induced by ethanol in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	No.of animals	Ulcer index(mm ²) (mean± S.E.)	Inhibition rate (%)	P value	Incidence (%)	Calculation for potentiation
Control		12	70.3± 14.2				
AM	300	12	39.0± 6.32	45	N.S.*	55	
AGA	88	11	55.4± 6.30	21	N.S.	79	
	131	11	40.0± 6.60	43	N.S.	57	
	263	10	25.8± 6.60	63	<0.05	37	
AM+AGA	300+88	9	30.5± 6.60	56	<0.05	44	0.55×0.79 =0.43<0.44
AM+AGA	300+131	9	20.4± 4.80	71	<0.01	29	0.55×0.57 =0.31>0.29
AM+AGA	300+263	10	10.0± 2.40	86	<0.001	14	0.55×0.37 =0.20>0.14

*N.S.; not significant

Drugs were given to the rats 60 minutes before the administration of 99.5% ethanol. The rats were sacrificed 4 hours after instillation of ethanol.

kg과 AGA 88 mg/kg을 각 단독 투여하였을 때의 궤양발생율은 0.417 및 0.707이었으며 이의 곱한 값 0.295는 병용투여시의 발생율 0.306 보다 작았다. 그러나 AGA 131 및 263 mg/kg을 투여하였을 경우에는 단독투여시의 궤양발생율의 곱한 값이 각각 0.272 및 0.234로서 병용투여시의 0.124 및 0.111보다 커서 상승작용이 있음을 알 수 있었다.

Stress 위궤양에 대한 효과—이 결과는 Table II에

표시한 바와 같다. AM 600 mg/kg을 투여시와 AGA 175 mg/kg을 투여시에 stress 궤양에 대하여 약간의 억제 경향은 있으나 대조군에 비하여 유의성있는 억제는 아니었고 AGA 263 및 525 mg/kg을 투여하였을 경우에는 각각 29.2 및 44.6%의 유의성있는 억제를 나타내었다. 반면에 AM 600 mg/kg의 투여와 AGA 175, 263 및 525 mg/kg을 병용 투여시에는 각각 52.0, 62.4 및 72.3%의 유의성있는 억제율을 나타내었다.

Table IV—Effect of antacids(AM), aceglutamide aluminium(AGA), and antacid+aceglutamide aluminium(AGA) on indomethacin-induced gastric ulcer in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	Ulcer index(mm ²) (mean±S.E.)	Inhibition rate(%)	P value	Incidence (%)	Calculation for potentiation
Control		9	36.4±5.60			100.0	
AM	600	9	28.6±7.40	21.6	N.S.*	78.4	
AGA	175	9	36.1±5.40	0.9	N.S.	99.2	
	263	9	23.3±3.47	36.0	N.S.	64.0	
	525	8	12.4±3.78	66.0	N.S.	34.0	
AM+AGA	600+175	9	22.3±4.58	38.7	N.S.	61.3	0.784×0.991 =0.777>0.613
AM+AGA	600+263	9	17.7±5.74	51.5	N.S.	48.5	0.784×0.640 =0.502>0.485
AM+AGA	600+525	9	9.1±2.97	75.1	<0.01	24.9	0.784×0.340 =0.267>0.249

*N.S.; not significant

The rats were fasted for 24 hrs and drugs were given orally 10 min after subcutaneous injection of indomethacin.

AM 600 mg/kg과 AGA 175 mg/kg을 단독 투여했을 때에 궤양발생율은 각각 0.778 및 0.876 이었으며 이의 곱한 값 0.682는 병용투여시의 발생율 0.48 보다 컸으므로 상승 작용을 인정할 수 있었다. 또 AM 600 mg/kg과 AGA 263 및 525 mg/kg을 각각 단독투여시의 궤양발생율의 곱이 0.551 및 0.431 로서 각각 AM 600 mg/kg과의 병용투여시의 값 0.376 및 0.277보다 큰 값으로서 상승 작용이 있음을 알 수 있었다.

Ethanol 유발 위손상에 대한 효과—이 결과는 Table III에 표시하였다. AM 300 mg/kg, AGA 88, 131 및 263 mg/kg을 단독 투여하였을 때, 각각 45, 21, 43 및 63%의 손상 억제를 보였으나 263 mg/kg을 투여시에만 대조군에 비하여 유의성있는 억제를 나타내었다. 또 AM 300 mg/kg과 AGA 88, 131 및 263 mg/kg을 병용투여시에 용량작용적으로 억제율이 컸으며 이는 대조군에 비하여 유의성있는 억제를 보였다. AM 300 mg/kg과 AGA 88 mg/kg을 단독 투여하였을 경우의 손상발생율은 각각 0.550 및 0.790로서 이의 곱한 값 0.435는 그들의 병용투여시에 얻어진 발생율인 0.440과 거의 비슷하여 이의 상승 작용을 인정할 수 없으나, AM 300 mg/kg과 AGA 131 mg/kg을 단독투여시의 손상발생율은 각각 0.55 및 0.57이었고 이의 곱한 값 0.314는 그의 병용투여시의 발생율 0.290보다 크므로 그 병용투여시에의 상승 작용이 인정되었다. 또 AM과 AGA 263 mg/kg을 병용투여시에에도 각각

투여시의 0.204보다 작은 0.140이었으므로 상승 작용이 인정되었다.

Indomethacin 유발 위궤양에 대한 효과—이의 실험 결과는 Table IV에 표시한 바와 같다. 즉, AM 600 mg/kg의 경구투여시에 궤양 계수의 억제는 21.6%이었고 AGA 176, 263 및 525 mg/kg을 경구투여시의 억제율이 각각 0.9, 36.0 및 60.0%이었고 AM 600 mg/kg과 AGA 525 mg/kg의 병용 투여군에서 유의성있는 억제를 나타내었다. AM 600 mg/kg과 AGA 176, 263 및 525 mg/kg 투여시 단독투여시의 발생율의 곱한 값 0.777, 0.502 및 0.267은 병용투여시의 발생율 0.613, 0.485 및 0.249보다 컸으므로 병용 투여로 인한 상승 작용을 인정할 수 있었다.

초산 유발 위궤양에 대한 효과—이 결과를 Table V에 표시하였다. AM 300 mg/kg과 AGA 88 mg/kg을 각각 1일 2회 10일간 단독 또는 병용투여하였을 경우의 상승 작용은 인정할 수 있었고 AM 300 mg/kg과 AGA 131 mg/kg을 단독 투여하였을 경우의 궤양발생율의 곱 0.728이 병용투여시의 0.656보다 크므로 병용 투여로 인한 상승 작용이 인정되었다. 또 AM 300 mg/kg과 AGA 263 mg/kg을 병용 투여하였을 경우에도 상승 작용을 인정할 수 있었다.

Mepirizole 유발 십이지장궤양에 대한 효과—대조군에 있어서 mepirizole 투여 24시간 후에 궤양 지수 2.4이었고 10마리 전부에서 궤양이 나타나고 1마

Table V—Effect of antacids(AM), aceglutamide aluminium(AGA), and antacid+aceglutamide aluminium(AGA) on the healing of acetic acid-induced gastric ulcer in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	Ulcer index(mm ²) (mean± S.E.)	Healing ratio(%)	P value	Relativity (%)	Calculation for potentiation
Control		5	15.4± 3.18			100.0	
AM	300×2	8	13.1± 2.28	14.9	N.S.*	85.1	
AGA	88×2	11	14.2± 1.23	7.8	N.S.	92.2	
AM+AGA	300+88×2	8	11.0± 2.42	28.6	N.S.	71.4	0.851×0.922 =0.785>0.714
Control		14	21.5± 2.27			100.0	
AM	300×2	14	18.6± 2.68	13.5	N.S.	86.5	
AGA	131×2	14	18.1± 2.53	15.8	N.S.	84.2	
AM+AGA	300+131×2	18	14.1± 1.21	34.4	<0.01	65.6	0.865×0.842 =0.728>0.656
Control		15	26.2± 3.74			100.0	
AM	300×2	13	22.8± 3.08	12.6	N.S.	87.4	
AGA	263×2	11	21.4± 2.58	18.0	N.S.	82.0	
AM+AGA	300+263×2	8	16.2± 1.58	37.9	N.S.	62.1	0.874×0.820 =0.717>0.621

*N.S.; not significant

Drugs were given to the rats orally twice a day for 10 days after ulcerative operation.

After exposing the stomach, 30% acetic acid in a volume of 30 μl per animal were injected into subserosal layer in the glandular part of anterior wall.

Table VI—Effect of antacids(AM), aceglutamide aluminium(AGA), and antacid+aceglutamide aluminium(AGA) on mepirizole-induced duodenal ulcer in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	Ulcer area(mm)	Ulcer index(mm ²) (mean± S.E.)	Inhibition rate (%)	P value	Incidence (%)	Calculation for potentiation
Control		10	9.88± 2.17	2.40± 0.43			100.0	
AM	600	10	8.53± 2.11	2.20± 0.44	8.3	N.S.*	91.7	
AGA	175	10	7.50± 2.08	2.10± 0.52	12.5	N.S.	87.5	
	263	9	8.94± 2.21	2.22± 0.41	7.5	N.S.	92.5	
	525	9	6.83± 2.06	1.67± 0.42	30.4	N.S.	69.6	
AM+AGA	600+175	9	7.44± 1.87	2.00± 0.42	16.7	N.S.	83.3	0.917×0.875 =0.802<0.833
AM+AGA	600+263	9	1.31± 0.30	0.78± 0.14	67.5	<0.01	32.5	0.917×0.925 =0.848>0.325
AM+AGA	600+525	10	2.00± 0.62	0.70± 0.20	70.8	<0.01	29.2	0.917×0.696 =0.638>0.292

*N.S.; not significant

Drugs were given to the rats 60 minutes before subcutaneous injection of mepirizol.

리는 천공이 나타났다. 검체에 대한 결과는 Table VI에 표시한 바와 같다. 즉, AM 600 mg/kg을 mepirizole 투여 10분 전에 경구투여하였을 경우에 궤양 지수의 억제 경향은 있으나 유의성이 없었고 AGA 525 mg/kg을 투여하였을 경우에 30%나 억제되었으나 유의

성은 없었다. AM 600 mg/kg과 AGA 263 mg/kg을 각각 단독투여시의 궤양발생율이 0.917과 0.925인데 이의 곱한 값 0.848는 병용투여시의 발생율 0.325 보다 매우 크므로 병용 투여로 인한 상승 작용을 인정할 수 있었다. 또 AGA 525 mg/kg을 병용투여시에도 단

독투여시보다 상승작용을 인정할 수 있었다.

고 찰

실험적으로 유발시킨 궤양에서의 제산제의 효능은 확립되어 있다. 본 실험에서 $Al(OH)_3$ 와 $Mg(OH)_2$ 의 혼합제제인 AM은 300 mg/kg의 용량에서 Shay 궤양에만 유효하였고, 기타 궤양 모델에서는 사용한 용량에서 억제 경향은 있으나 유의성있는 억제 효과는 아니었는데 이는 용량의 증가나 사용 동물수의 증가를 요한다고 본다.

AGA의 위 및 십이지장궤양에 대한 효과는 잘 알려져 있고,^{20,21)} 그 작용은 점막보호작용과 점액의 분비항진^{22,12)} 및 제산작용²³⁾이 중요한 기전으로 알려져 있다. 이 실험 결과에서 AGA는 Shay 궤양에서 131 mg/kg의 용량 투여시에 유효하였고, stress 궤양에서는 175 mg/kg에서 유효하였는데 이는 Tanaka 등²²⁾의 실험과 매우 유사한 결과이다. 또 ethanol 유발 위손상에서는 263 mg/kg에서 유효하였고 indomethacin 궤양에서는 525 mg/kg에서 대조군에 비하여 66%나 억제는 되었으나 유의성은 없었다. 초산 궤양에서도 263 mg/kg을 1일 2회 10일간 투여에서 유의성이 없었으며 Tanaka 등²²⁾도 200 mg/kg을 1일 2회 15일간 투여하였을 때는 효과가 없었고 2000 mg/kg의 대량 투여시에 49%를 억제하여 효과를 인정할 수 있다고 하였다. AGA는 mepirizole 유발 십이지장궤양에서 525 mg/kg의 용량에서 30%의 억제를 보였으나 유의성은 없었다.

AM과 AGA의 병용 투여에 대한 실험 결과를 종합하면 Shay 위궤양, stress 유발 위궤양, ethanol 유발 위손상, indomethacin 유발 위궤양, 초산 유발 위궤양 및 mepirizole 유발 십이지장궤양에 있어서 각각 용량의 차이는 있으나 AM : AGA가 3.4 : 1-1.1 : 1 (w/w)의 범위에서 상승 작용이 있음이 확인되었다. 한편 이러한 상승작용을 나타내는 기전은 각각 단독 작용기전이 복합적으로 작용함으로써 나타나는 것으로 추정된다.

결 론

제산제 AM과 항궤양약물인 AGA의 복합처방제제인 DWP 301의 항궤양작용을 평가하고자 *in vivo*에서

항궤양 실험을 실시하였다.

AM과 AGA를 복합하였을 때 AM이 AGA의 항궤양효과에 미치는 영향을 Shay 궤양, stress 궤양, ethanol 유도 위손상, indomethacin 궤양, 초산 유발 위궤양 및 mepirizole 유발 십이지장궤양에 대하여 실험하여 병용투여시에 상승작용이 있음을 확인하였다.

따라서 제산제인 AM에 항궤양제인 AGA를 복합하였을 때 급만성 위궤양 및 십이지장궤양에 상승적으로 작용하여 항궤양 효과를 나타내므로, AM과 AGA의 복합제제는 제산 작용과 항궤양작용을 겸비한 제제임을 알 수 있었다.

문 헌

- 1) Park, K. H., Cha, S. M., Choi, J. S. and Kim, N. D.: Evaluation of neutralizing capacities of antacid products. *Yakhak Hoeji* 27, 2, 139 (1983).
- 2) Yu, B. S.: Studies on antacid(III) evaluation of antacids in Korea. *Yakhak Hoeji* 6, 37-40 (1957).
- 3) Leslie, G. B. and Walker, T. F. W. L. and Simkins, M. A(eds): Cimetidine, Proceedings of the second international symposium on histamine H_2 -receptor antagonist. *Excerpta Medica* p. 24-37 (1977).
- 4) Beil, W., Madge, S., Hannemann, H., Zimmer, K. O. and Sewing, K. -Fr.: Characteristics of K^+/H^+ -ATPase inhibitor by omeprazole and omeprazole-sulfide. *Hepato-gastroenterology* 32, 47 (1985).
- 5) Takagi, K. and Okabe, S.: A new method for the production of chronic gastric ulcer in the rats and the effect of several drugs on its healing. *Japan. J. Pharmacol.* 19, 418 (1969).
- 6) Garner, A. and Whittle, B. Jr.: Advances in drug therapy of gastro-intestinal ulceration. John Willy and Sons Ltd. p. 1-15 (1989).
- 7) Szeliny, I. and Postius, S.: Functional cytoprotection by certain antacids and sucralfate in the rat stomach. *Gastroenterology* 88, 1604 (1985).
- 8) 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 (1985).
- 9) Szeliny, I. and 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).
- 10) Yamata, S. Ishimori, S. and Ogawa, N.: Study of N-acetyl-L-glutamine aluminium complex. *J. Adult Disease* **4**, 894-906 (1974).
 - 11) Tanaka, H.: N-acetyl-L-glutamine aluminium complex. *Pharmacometrics* **11**, 71-80 (1978).
 - 12) Tanaka, H., Kojima, T. and Marumo, H.: Effect of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex(KW-110) on hexosamine content in gastric mucosa. *Pharmacometrics*. **9**, 519-522 (1975).
 - 13) Tanaka, H.: Gastrocytoprotection of aceglutamide aluminium in rats. *Arzneim-Forsch.* **36**(2), 1485-1489 (1986).
 - 14) Tanaka, H., Nagashima, Z. and Takahira H.: Studies of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex(KW-110) on experimental chronic gastric ulcer. *Pharmacometrics* **7**, 1035-1045 (1973).
 - 15) Shay, H., Komarov, S. A. F. F., Meraze, D., Gruentfein, M. and Siple, H.: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* **5**, 43 (1945).
 - 16) Takagi, K. and Okabe, S.: The effect of drugs on the production and recovery process of the stress ulcer. *Japan. J. Pharmacol.* **18**, 9 (1968).
 - 17) Kasuya, Y., Urushidani, T. and Okabe, S.: Effects of various drugs and vagotomy on indomethacin-induced gastric ulcer in the rat. *Japan. J. Pharmacol.* **29**, 670 (1979).
 - 18) Okabe, S., Ishihara, Y., Inoo, H. and Tanaka, H.: Mepirizole-induced duodenal ulcers in rats and their pathogenesis. *Dig. Dis. Sci.* **27**, 242 (1982).
 - 19) Okabe, S., Takeuchi, K., Urushidani, T. and Murata, T.: Effects of aluminium hydroxide, magnesium oxide(AH-MO), dicyclomine HCl and AH-MO + dicyclomine HCl on acute gastric ulcers in experimental animals. *Pharmacometrics* **12**, 759 (1976).
 - 20) Takagi, K., Takeuchi, K., Nakamura, K., Morita, A. and Okabe, S.: Effect of an antiulcer agent, N-acetyl-L-glutamine aluminum complex(KW-110) on the duodenal and gastric ulcer models in the rats. *Japan. J. Pharmacol.* **24**, 357-361 (1974).
 - 21) Tanaka, H., Shuto, K. and Maruno, H.: Effect of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex(KW-110), an antiulcer agent, on the non-steroidal anti-inflammatory drug-induced exacerbation of gastric ulcer in rats. *Japan. J. Pharmacol.* **32**, 307-313 (1982).
 - 22) Tanaka, H., Shuto, K., Ishii, S., Orima, H. and Takahira, H.: Anti-ulcerogenic action and other pharmacological properties of N-acetyl-L-glutamine aluminium complex(KW-110). *Folia Pharmacol. Japon.* **68**, 602 (1972).
 - 23) Shiraki, H., Mineura, K. and Takahira, H.: Biochemical studies on N-acetyl-L-glutamine aluminum complex(KW-110). II. The effects of KW-110 on gastric secretory components in rats. *Yakugaku Zashi* **94**, 559-565 (1974).