

## 흰쥐의 만성궤양모델에서 Aceglutamide aluminium를 함유한 복합제산제의 점막방어인자 증강작용

장병수\* · 유은주 · 박준우 · 유영효 · 박명환  
(주)대웅제약중앙연구소

(Received September 8, 1994)

### Enhancing Effect of the Combined Preparation Containing Antacid and Aceglutamide Aluminium on Defensive Factors in Chronic Ulcer Model of the Rat

Byeong Su Jang\*, Eun Ju Yoo, Joon Woo Park, Young Hyo Yu and Myung Hwan Park  
R/D Center, Daewoong Pharm. Co. Ltd., 223-23, Sangdaewon-dong, Sungnam, Kyunggi-do 462-120, Korea

**Abstract**—Antacid(AM, 600 mg/kg=aluminium hydroxide, magnesium hydroxide, and simethicone with a ratio of 1:1:0.1) and aceglutamide aluminium(AGA, 263 mg/kg)-Effect of the combined preparation containing on the gastric mucosal hexosamine, sialic acid, and aluminium contents adhered to the gastric wall of the rat was investigated. Severe ulcers were produced in rats by injecting of 30  $\mu$ l acetic acid(30%) into the subserosal layer of one position in the corpus. When given orally for 15 consecutive days, AM(1,200 mg/kg), AGA(525, 1,050 mg/kg), and the combined preparation significantly decreased the ulcer area. AGA(525, 1,050 mg/kg) and the combined preparation also increased the amount of hexosamine and sialic acid in the intact and ulcerated areas. On the other hand, the contents of hexosamine and sialic acid were not affected by AM (600, 1,200 mg/kg). The amount of aluminium adhered to the gastric wall of the rat was higher in the combined preparation when compared to the AM(600 mg/kg) and AGA(263 mg/kg). The aluminium contents adhered may play an important role protecting mucosa from aggressive action of gastric juice and potentiating defensive factors through the increase of mucosa-forming components by AGA.

**Keywords** □ Antacid [ $Al(OH)_3$ ,  $Mg(OH)_2$ , simethicone], Aceglutamide Aluminium, Hexosamine, Sialic acid, Anti-ulcer effect.

위염, 위산과다증, 위궤양 및 십이지장궤양의 치료에 사용하는 제산제는 위액중의 염산을 중화하여 동통을 완화하고, 펩신을 불활성화시켜 궤양의 진전을 방지하는 작용을 하며,<sup>1)</sup> 이 외에도 완충, 흡착, 피복 등의 작용으로 염증부위를 보호하는 효과도 있다.<sup>2)</sup>

수산화마그네슘은 신속하고 강력한 제산력을 나타내며, 수산화알루미늄은 완만하고 지속적인 제산작용을 발휘하고 점막보호작용도 있다고 알려져 있다. 이것에 대한 작용기전은 궤양부위에 궤양의 형성과 prostaglandin E의 분비 촉진으로 인한 bicarbonate 분비 및 점막혈류 증가에 의한 것으로 알려져 있다.<sup>3,4)</sup>

한편 항궤양 성분인 aceglutamide aluminium(이하 AGA로 칭함)은 위점액 및 점막성분 생성 촉진작용, 육아형성 촉진작용, 점막부착작용,<sup>5,6,7)</sup> 지속적 제산작용 및 펩신 활성억제작용<sup>8,9)</sup> 등이 보고되어 있으며 위궤양 및 십이지장궤양의 치료에 사용되고 있는 약물이다. 현재 이러한 제산제와 항궤양제를 거의 단독으로 사용하고 있으나 궤양치료 효과를 높일 수 있도록 제산약물로서 수산화알루미늄 및 수산화마그네슘과, 항궤양성분으로 AGA를 복합한 제제의 항궤양 작용을 Shay 궤양법, stress 유도 궤양법, ethanol 유도 궤양법, mepirazole법과 indometacin법으로 급성 궤양 유도-항궤양 실험을, acetic acid 유도 궤양

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

법으로 만성 유도-항궤양 실험을 수행하여 병용투여의 유효성을 얻은 바 있다.<sup>10)</sup> 본 연구의 목적은 제산제와 항궤양성분을 함유한 복합제제의 작용기전을 규명할 목적으로 점액당단백의 주요 구성성분으로 위점막에 고농도로 존재하는 hexosamine과 sialic acid<sup>11)</sup>의 함량을 측정하고 알루미늄의 위점막 부착 정도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하고자 한다.

**실험 방법**

**재료** - 본 실험에 사용된 제산제(AM)는 aluminium hydroxide dried gel, magnesium hydroxide 및 simethicone이 1 : 1 : 0.1의 비율로 구성되어 있고, AGA는 N-acetyl-L-glutamine과 Al(OH)<sub>3</sub>의 complex로서 일본의 협화발효(주)로부터 원료를 구입하였으며 동물에 투여시에는 생리식염수로 현탁시켜 사용하였다.

**시약 및 기구** - 실험에 사용한 시약으로서 sodium periodate, sodium arsenite, 2-thiobarbituric acid (TBA), acetylacetone, isoamylalcohol 및 cyclohexanone 등은 Sigma Chem. Co.(St. Louse, USA) 제품을 사용하였고 기타 시약은 1급품을 사용하였다. Hexosamine과 sialic acid의 정량에는 자외 분광광도계 (Hitachi U-2000, Japan)를 사용하였고, aluminium의 정량에는 Desk-Top ICP Emission Spectrometer (Seiko SPS-7000A, Japan)를 사용하였다.

**실험 동물** - 체중 200 g 내외의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 동물실에 일주일 이상 적응시킨 후 사용하였다. 동물은 사용전에 24~48시간 절식시키고 물은 자유로이 섭취토록 하였으나 실험 2시간 전에는 절수시켰다.

**초산유도 위궤양유발** - Takagi<sup>12)</sup> 등의 방법에 준하여 수컷 흰쥐(체중 180~200 g)를 20시간 절식시키고, ether 마취하에 정중선을 따라 개복하여 위장을 꺼낸 후 30% 초산용액 30 μl를 외장막에 주입하였다. 개복부를 다시 봉합한 후 정상 사료로 사육하였다. 약물은 수술 후 1일째부터 1일 2회(오전 09시, 오후 05시) 간격으로 15일 동안 경구투여하였으며 대조군은 생리식염수를 투여하였다. 투여 종료 후 실험동물을 처사시켜 위장을 노출시키고 10% formalin 10 ml를 주입하여 5분간 고정시킨 후 대만부를 따라 절개하여

확대경(×10) 하에서 궤양 면적(mm<sup>2</sup>)을 측정하여 궤양 지수(ulcer index)로 하였다.

궤양치유촉진률(healing ratio)은 다음 식으로 계산하였다.

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

**Hexosamine량의 측정** - Tanaka<sup>7)</sup> 등의 방법에 따라 위장을 적출한 후 ethanol에 담근 다음 acetone에 2일, ether에 1일간 방치하여 탈지하고 건조하였다. 이 표본의 무게를 단 후 4N HCl 용액 5 ml를 가하여 100℃에서 9시간 동안 가열하여 가수분해시킨 후 상온에서 냉각 후 여과하였다. Neuhaus<sup>13)</sup> 등의 방법에 따라 여액 0.5 ml에 4N NaOH 용액 0.5 ml를 가하여 중화시키고 acetylacetone 용액 1 ml를 가하여 진탕한 후 100℃에서 20분간 가열하고 냉각한 후 isoamylalcohol 5 ml 가하여 2분간 진탕한 다음 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 상정액 2 ml를 취하였다. 발색용액 0.5 ml를 가하여 15분간 방치한 다음 530 nm에서 흡광도를 측정하였다. Glucosamine을 사용하여 작성한 검량선으로부터 hexosamine의 함량을 환산하였다.

**Sialic acid량의 측정** - Ito<sup>14)</sup> 등의 방법에 따라 위장을 적출한 후 ethanol에 담근 다음 acetone에 2일, ether에 1일간 방치하여 탈지하고 건조하였다. 이 표본의 무게를 단 후 0.1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 용액 5 ml를 가하여 80℃에서 1시간 동안 가열하여 가수분해시킨 후 상온에서 냉각한 후 여과하였다. Warren<sup>15)</sup> 등의 방법에 따라 여액 0.2 ml에 0.2M periodate 용액 0.1 ml를 가하여 혼화하고 상온에서 20분간 방치한 후 10% arsenite 용액 1 ml를 가하여 황갈색이 소실될 때까지 혼화한 후 0.6% TBA 용액 3 ml를 가하여 혼화한 후 뚜껑을 막고 100℃에서 15분간 가열하고 냉각한 후 5분간 냉탕에서 방치한 다음 cyclohexanone 3 ml 가하여 2분간 진탕한 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상정액을 취하여 549 nm에서 흡광도를 측정하였다.

Sialic acid의 함량은 N-acetylneuraminic acid를 사용하여 위와 같이 행한 다음 작성한 검량선으로부터 환산하였다.

**Aluminium의 위점막 부착량 측정** - Tanaka<sup>6)</sup> 등의

방법에 따라 최종 약물투여 6시간 후에 위장을 적출한 후 acetone에 2시간 동안 담근 다음 감압 건조하였다. 표본의 무게를 단 후 4N HCl 용액 5 ml을 가하여 100°C에서 1시간 동안 가열하여 가수분해시킨 후 상온에서 냉각한 다음 여과하였다. 여액중의 알루미늄 함량측정은  $Al^{3+}$ 의 표준농도를 10 ppm로 하고 Desk-Top ICP Emission Spectrometer(Seiko SPS-7000A, Japan)를 사용하여 측정하였다.

**실험 결과의 정리**—약물의 효력은 unpaired student's t-test를 이용하여 대조군과 시험 물질을 비교하여 유의성을 검정하였다. 약물의 배합에 따른 상승작용의 검정은 Okabe<sup>16)</sup>의 응용 방법을 이용하여 대조군의 발생률을 100%로 하고 각 약물을 단독투여시 나타나는 궤양발생률(incidence)을 곱하여 얻어지는

값이 약물병용시 얻어지는 발생률보다 클 경우 상승작용이 발생한 것으로 판정하였다.

### 실험 결과

**Hexosamine 함량에 미치는 영향**—이 결과를 Table I에 표시하였다. AM과 AGA 및 이들을 복합투여한 후 위장조직 중의 hexosamine 함량( $\mu\text{g}$  glucosamine HCl/100 mg 건조조직)을 비교 관찰하였다. AM 600 mg/kg과 1,200 mg/kg 투여시에는 대조군과 별다른 차이가 없었다. AGA의 용량이 증가함에 따라 hexosamine 함량이 증가되었으며, 특히 AGA 525, 1,050 mg/kg의 투여시에는 대조군에 비해 유의성있는 증가를 보였다. AM 600 mg/kg과 AGA 263 mg/kg의

**Table I**—Effect of antacid(AM), aceglutamide aluminum(AGA), and AM/AGA on hexosamine contents in rats(n=8) with acetic acid-induced gastric ulcer

| Treatment | Dose(mg/kg) | $\mu\text{g}$ glucosamine·HCl/100 mg dry tissue |                |
|-----------|-------------|-------------------------------------------------|----------------|
|           |             | Intact area                                     | Ulcerated area |
| Control   |             | 1582±57.9                                       | 1869±55.2      |
| AM1       | 600         | 1660±72.7                                       | 1878±39.3      |
| AM2       | 1200        | 1655±65.2                                       | 1895±93.0      |
| AGA1      | 263         | 1745±50.1                                       | 2145±88.2      |
| AGA2      | 525         | 1973±81.9**                                     | 2318±83.3**    |
| AGA3      | 1050        | 2144±73.3**                                     | 2477±76.7**    |
| AM/AGA1   | 600/263     | 1946±29.7**                                     | 2268±62.5**    |

Drugs were orally given to rats twice a day for 15 days after ulcerative operation.

After exposing the stomach, 30  $\mu\text{l}$  acetic acid(30%) per animal was injected into subserosal layer in the glandular part of anterior wall.

\*and \*\*, Significantly different from the control at  $P<0.05$  and  $P<0.01$ .

**Table II**—Effect of antacid(AM), aceglutamide aluminum(AGA), and AM/AGA on sialic acid contents in rats(n=8) with acetic acid-induced gastric ulcer

| Treatment | Dose(mg/kg) | $\mu\text{g}$ N-acetylneuraminic acid/100 mg dry tissue |                |
|-----------|-------------|---------------------------------------------------------|----------------|
|           |             | Intact area                                             | Ulcerated area |
| Control   |             | 187.7±6.7                                               | 188.9±7.8      |
| AM1       | 600         | 185.4±7.2                                               | 187.3±8.1      |
| AM2       | 1200        | 186.9±9.6                                               | 191.3±6.4      |
| AGA1      | 263         | 205.6±4.3                                               | 210.3±4.5      |
| AGA2      | 525         | 230.7±8.2**                                             | 240.2±8.8**    |
| AGA3      | 1050        | 256.1±8.0**                                             | 268.4±8.8**    |
| AM/AGA1   | 600/263     | 221.6±5.2**                                             | 227.8±4.2**    |

Drugs were orally given to rats twice a day for 15 days after ulcerative operation.

After exposing the stomach, 30  $\mu\text{l}$  acetic acid(30%) per animal was injected into subserosal layer in the glandular part of anterior wall.

\*and\*\*, Significantly different from the control at  $P<0.05$  and  $P<0.01$ .

복합투여시에도 대조군에 비하여 유의성을 고찰하였다.

**Sialic acid 함량에 미치는 영향**—이 결과를 Table II에 표시하였다. AM과 AGA 및 이들을 복합투여한 후 위장조직 중의 sialic acid 함량(ng N-acetylneuraminic acid/100 mg 건조조직)을 비교 관찰하였다. AM 600 mg/kg과 1,200 mg/kg 투여시에는 대조군과 별다른 차이가 없었다. AGA의 용량이 증가함에 따라 sialic acid 함량이 증가되었으며, AGA 525, 1050 mg/kg의 투여시 정상부위 조직에서의 sialic acid 함량은 유의성있게 증가되었고, 궤양부위 조직에서는 AGA 525, 1,050 mg/kg의 투여시 유의성을 고찰하였다. AM 600 mg/kg과 AGA 263 mg/kg의 복합투여시에도 대조군에 비하여 유의성있는 증가를 고찰하였다.

**Aluminium의 위점막 부착량에 미치는 영향**—이

결과를 Table III에 표시하였다. AM과 AGA 및 이들을 복합투여한 후 위장점막조직 중에 부착된 aluminium의 함량( $\mu\text{g aluminium}/100 \text{ mg 건조조직}$ )을 비교 관찰하였다. AM 600 mg/kg과 1,200 mg/kg 투여시 궤양부위의 부착량이  $63.3 \pm 7.5$ 과  $131.9 \pm 10.7$ 이었고, AGA 263, 525, 1,050 mg/kg의 투여 경우는  $47.8 \pm 5.1$ ,  $105.3 \pm 10.7$ ,  $807.1 \pm 59.0$ 로 투여용량 증가율보다 부착량의 현저한 증가를 고찰하였다. AM 600 mg/kg과 AGA 263 mg/kg의 복합투여시 부착량은 131.2으로 각각 단일 투여시의 부착량의 합인 111.1에 비하여 약 18% 상승작용을 고찰할 수 있었다.

**초산 궤양**—이 결과를 Table IV에 표시하였다. AM 1,200 mg/kg, AGA 525, 1,050 mg/kg 각각 단일 및 AM 600 mg/kg과 AGA 263 mg/kg을 복합하여 1일 2회 15일간 투여하였을 경우에 대조군에 비하여 유

**Table III**—Effect of antacid(AM), aceglutamide aluminum(AGA), and AM/AGA on aluminium contents adhered to the gastric wall of the rat(n=8) with acetic acid-induced gastric ulcer

| Treatment | Dose(mg/kg) | Aluminium content( $\mu\text{g}/100 \text{ mg dry tissue}$ ) |                  |
|-----------|-------------|--------------------------------------------------------------|------------------|
|           |             | Intact area                                                  | Ulcerated area   |
| AM1       | 600         | $52.7 \pm 6.2$                                               | $63.3 \pm 7.5$   |
| AM2       | 1200        | $124.5 \pm 19.3$                                             | $131.9 \pm 10.7$ |
| AGA1      | 263         | $35.1 \pm 4.2$                                               | $47.8 \pm 5.1$   |
| AGA2      | 525         | $91.9 \pm 36.1$                                              | $105.3 \pm 10.7$ |
| AGA3      | 1050        | $721.1 \pm 10.6$                                             | $807.1 \pm 59.0$ |
| AM/AGA    | 1600/263    | $117.5 \pm 15.3$                                             | $131.2 \pm 9.9$  |

Drugs were orally given to rats twice a day for 15 days after ulcerative operation.

After exposing the stomach,  $30 \mu\text{l}$  acetic acid(30%) per animal was injected into subserosal layer in the glandular part of anterior wall.

**Table IV**—Effect of antacid(AM), aceglutamide aluminum(AGA), and AM/AGA on the healing of acetic acid-induced gastric ulcer in rats(n=8)

| Treatment       | Dose (mg/kg) | Ulcer index( $\text{mm}^2$ ) (mean $\pm$ S.E.) | Healing ratio (%) | Relativity (%) | Calculation for potentiation         |
|-----------------|--------------|------------------------------------------------|-------------------|----------------|--------------------------------------|
| Control(saline) |              | $22.1 \pm 1.7$                                 |                   | 100.0          |                                      |
| AM1             | 600          | $18.7 \pm 1.5$                                 | 15.4              | 84.6           |                                      |
| AM2             | 1200         | $15.7 \pm 1.1^{**}$                            | 29.0              | 71.0           |                                      |
| AGA1            | 263          | $18.3 \pm 1.3$                                 | 17.2              | 82.8           |                                      |
| AGA2            | 525          | $15.1 \pm 1.7^*$                               | 31.7              | 68.3           |                                      |
| AGA3            | 1050         | $13.7 \pm 1.4^{**}$                            | 38.0              | 62.0           |                                      |
| AM/AGA1         | 600/263      | $14.6 \pm 0.9^{**}$                            | 34.0              | 66.0           | $0.846 \times 0.828 = 0.694 > 0.660$ |

Drugs were orally given to rats twice a day for 15 days after ulcerative operation.

After exposing the stomach,  $30 \mu\text{l}$  acetic acid(30%) per animal was injected into subserosal layer in the glandular part of anterior wall.

\*and\*\*, Significantly different from the control at  $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ .

의성있는 케양치유효과를 나타내었고, AM 600 mg/kg과 AGA 263 mg/kg을 단독 투여하였을 경우의 케양발생률의 곱(0.694)이 병용투여시의 곱(0.660)보다 크므로 병용 투여로 인한 상승 작용이 인정되었다.

## 고 찰

위점액을 구성하는 성분은 mucopolysaccharide이고 이것의 중심 구성성분인 hexosamine과 sialic acid가 다량으로 존재하는데 절식에 의한 위케양을 일으킨 동물은 hexosamine량이 감소되고 케양의 치유와 점막내 hexosamine과의 관계를 추구하였을 때 케양부위의 hexosamine함량의 변화가 케양의 크기와 일치한다고 보고되었다.<sup>17,18)</sup> 정상동물의 위점막내 hexosamine함량을 각 부위별로 비교하였을 때 점액분비세포가 결핍된 전위(forestomach)와 선위(glandular stomach)간에 유의한 차이가 있었고, 그와 관련해서 유문결찰에 의해 유발된 shay rat 케양에서 위액저류, 위액침투 등이 위케양의 발생에 큰 영향을 미칠경우 전위부위에 대부분의 케양이 발생된다는 사실을 고려해 볼 때, 위의 방어막으로서 작용하는 점액량의 지표로 hexosamine량을 측정하는 것은 타당한 것으로 알려져 있다.<sup>7)</sup>

10~30% 초산으로 유발된 만성초산케양에 AGA를 200~1,000 mg/kg로 10~15일간 투여시 정상 위장 조직과 케양부위 모두에서 hexosamine과 sialic acid가 대조군에 비해 유의하게 증가된다는 보고가 있다.<sup>7,10)</sup> 알루미늄은 케양부위 병소에서 방어벽을 형성할 뿐만 아니라 prostaglandin E의 분비를 촉진시켜 bicarbonate분비와 점막혈류가 증가되어 항케양효과를 나타낸다고 알려져있다.<sup>3)</sup> 또한 AGA는 Al(OH)<sub>3</sub>보다 알루미늄의 위점막 부착력이 강하고 지속적이다.<sup>6)</sup> 또한 이러한 두 가지 성분을 복합하였을 때 병용투여의 유효성이 보고되었다.<sup>10)</sup> 이에 대한 기전을 규명할 목적으로 수산화알루미늄과 수산화마그네슘으로 구성된 제산제와 점막보호작용이 우수한 AGA를 복합하여 점막방어인자가 증강된 제산제를 개발하고자 만성 초산유도 위케양에 대한 항케양효과를 평가하였다. AM 및 AGA의 용량별 단독투여와 병용투여시의 위장조직(glandular stomach)중의 hexosamine과 sialic acid함량을 측정하였다. 그 결과 AM 단독투여군에서는 hexosamine과 sialic acid함량이 증가되지

않았고 AGA는 용량의존적으로 증가되었으며 AM 600 mg/kg과 AGA 263 mg/kg 단독투여시는 대조군에 비해 유의하게 증가되지 않았으나 이들을 복합하여 투여 하였을 때는 hexosamine과 sialic acid함량이 대조군에 비해 유의하게 증가되었다. 또한 aluminium의 위점막부착량을 측정하였을 때 AM 600 mg/kg과 AGA 263 mg/kg 단독투여시의 aluminium의 위점막부착량의 합보다 이들을 복합하여 투여하였을 때의 부착량이 약18% 증가하였다. 또한 케양치유효과에서도 AM 600 mg/kg과 AGA 263 mg/kg을 병용투여시 상승작용이 인정되었다.

이와 같은 결과를 종합해 볼 때 단일투여군에 비하여 병용투여시의 탁월한 항케양효과와 유효성이 관찰되었다. 따라서 AM과 AGA의 상호작용으로 점막방어력이 증대되어 항케양효과를 나타내는 것으로 생각된다. 약효에서의 이러한 상승작용은 AGA가 자체내의 aluminium 뿐만 아니라 외부에서 첨가된 aluminium의 위벽부착력도 증가시켜 방어벽의 형성이 증대되어 AGA에 의한 hexosamine과 sialic acid함량 증가가 촉진된 것으로 사려되며 이것에 대한 심도있는 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

AM과 AGA를 복합하였을 때 병용투여 유효성이 인정되었으므로 이에 대한 기전을 규명할 목적으로 AM 및 AGA의 용량별 단독투여와 복합시의 위장조직(glandular stomach)중의 hexosamine과 sialic acid함량과 aluminium의 위점막부착량을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. AM 단독투여군에서는 hexosamine과 sialic acid함량의 증가가 관찰되지 않았고 AGA는 용량의존적으로 증가되었으며 AM 600 mg/kg과 AGA 263 mg/kg 단독투여시는 대조군에 비해 유의한 증가가 관찰되지 않았으나 이들을 복합하여 투여하였을 때는 hexosamine과 sialic acid함량이 대조군에 비해 유의적으로 증가하였다.

2. AM 600 mg/kg과 AGA 263 mg/kg를 단독으로 투여한 경우 aluminium의 위점막부착량의 합보다 이들을 복합하여 투여하였을 때의 부착량이 약 18% 증가하였다.

3. AM 1,200 mg/kg, AGA 525, 1,050 mg/kg 각각

단일 및 AM 600 mg/kg과 AGA 263 mg/kg을 복합하여 1일 2회 15일간 투여한 군에서는 대조군에 비하여 유의성있는 궤양치유효과를 나타내었고, 병용투여로 인한 상승작용이 인정되었다.

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 (1957).
- 3) Szeliny I. and Postius S.: Functional cytoprotection by certain antacids and sucralfate in the rat stomach. *Gastroenterology*, **88**, 1604 (1985).
- 4) Szeliny I., Postius S. and Engler, H.: Evidence for a functional cytoprotective effect produced by antacids in the rat stomach. *Eur. J. Pharmacol.*, **88**, 403 (1983).
- 5) Yamata, S. Ishimori, S. and Ogawa, N.: Study of N-acetyl-L-glutamine aluminium complex. *J. Adult Disease*, **4**, 894 (1974).
- 6) Tanaka, H. Kojima, T. and Marumo, H.: Relation between the anti-ulcer effect and the formation of the adhered complex to the mucosa by N-acetyl-L-glutamine aluminium complex(KW-110). *Pharmacometrics*, **11**(1), 71 (1976).
- 7) 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 (1975).
- 8) Tanaka, H.: Gastrocytoprotection of aceglutamide aluminium in rats. *Arzneim-Forsch/Drug RES.*, **36** (2), 1485 (1986).
- 9) Tanaka, H., Nagashima, Z. and Takahira H.: Studies of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex(KW-1

- 10) on experimental chronic gastric ulcer. *Pharmacometrics*, **7**, 1035 (1973).
- 10) Jang, B. S., Yeom, J. H., Kang, J. S.: Effect of antacids, aceglutamide aluminium or their combination on acute and chronic ulcer models in rats. 약학회지 투고중.
- 11) Holland, F.: The two components mucus barrier. Its activity in protecting the gastroduodenal mucosa against peptic ulceration. *Arch. int. Med.*, **93**, 107 (1954).
- 12) 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).
- 13) Neuhaus, O. and Letzring, M.: Determination of hexosamine in conjugation with electrophoresis on starch. *Analyt. Biochem.*, **29**, 1230 (1957).
- 14) Ito, M., Yokochi, E., Kobayashi, C. and Suzuki, Y.: Studies on defense factors of experimental ulcers (2). Increasing action of N-acetyl- L-glutamine aluminum complex(KW-110) on defensive factors in acetic acid ulcers of rats. *Folia Pharmacol. Japon.*, **79**, 327 (1982).
- 15) Warren, L.: The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J. Biol. Chem.*, **234**(8), 1971 (1959).
- 16) Okabe, S., Takeuchi, K., urushidani, T. and Murata, T.: Effect of aluminum hydroxide magnesium oxide (AH-MO), Dicyclomine HCl and AH-MO+Dicyclomine HCl on acute gastric ulcers in experimental animals. *Pharmacometrics*, **12**, 759 (1976).
- 17) Robert, A., Bayer, R. B. and Nezamis, J. E.: Gastric mucus content during development of ulcers in fasting rats. *Gastroenterology*, **45**, 740 (1963).
- 18) 高木敬二郎: 實驗潰瘍の治癒に關する研究 (第一報) -酢酸潰瘍の治癒にともなう胃組織構成成分の變化. *日藥理誌*, **68**, 504 (1972).