

위장질환 치료용 의약조성물(DWP 301)의 일반약리작용

임승욱* · 염제호 · 김영만 · 심점순 · 박남준 · 장병수 · 연제덕

김병오 · 강진석 · 유은주 · 김점용 · 유영효 · 박명환

(주) 대웅제약 중앙연구소

General Pharmacology of DWP 301, a New Combined Drug for Gastroduodenal Diseases

Seung Wook LIM*, Je Ho YEOM, Young Man KIM, Jeom Soon SHIM, Nam Jun PARK, Byeong Su JANG, Je Duk YEON, Byung O KIM, Jin Seok KANG, Eun Joo YU, Jeum Yong 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 September 23, 1994; accepted October 28, 1994)

Abstract—The general and some pharmacological actions of DWP 301 were investigated in animals and the following results were obtained. In central nervous system, DWP 301 had no effects on the pentobarbital induced anaesthesia, rotarod test, traction test, analgesic action, anticonvulsant action in mice and body temperature in rat. But DWP 301 showed a little decrease of locomotor activity at a dose of 3,000 mg/kg. From these results, DWP 301 was considered to have little pharmacological effect on the central nervous system. Furthermore, DWP 301 had no influences on the normal blood pressure and heart rate. DWP 301 showed no effect on the isolated guinea pig ileum, trachea, right atrium, and nonpregnant rat uterus. But, in the isolated guinea pig vas deference, DWP 301 had showed inhibitory effect on the contractions produced by norepinephrine. DWP 301 showed rise of gastric juice pH and decrease of urine volume. Also, DWP 301 had no effect on the gastrointestinal motility and blood aggregation. From these results, it is concluded that the general pharmacological effect of DWP 301 are similar to or weaker than M and AGA.

Keywords □DWP 301, aceglutamide aluminum, antacid, pharmacological profile

위염, 위산과다증, 위궤양 및 십이지장 궤양의 치료에 사용하는 제산제는 위액중의 염산을 중화하여 동통을 완화하고 펩신을 불활성화시켜 궤양의 진전을 방지하는 작용을 하며(Park 등, 1983) 이 외에도 완충, 흡착, 피복등의 작용으로 염증부위를 보호하는 효과도 있다(Yu 등, 1957). 이상적인 제산제는 위점막을 자극하지 않고, 중화작용이 강하며 그 효능의 발현이 신속하고 지속적이어야하고, 체내의 산 염기평형을 유지시키고, 설사나 변비등의 부작용이 없으며 이차적 산반동이 없어야한다. 소화성 위궤양및 십이지장궤양의 치료제로서는 강력한 위산분비 억제효과를 가지고 있는 히스타민 H₂ 수용체 길항제인 cimetidine, ranitidine, famotidine제제(Leslie

등, 1977), H⁺, K⁺-ATPase 저해제인 omeprozole(Beil 등, 1985), 수산화 알루미늄, 수산화 마그네슘 또는 이들을 혼합한 제제를 경구투여하여 위액이나 위내용물의 산도, 펩신활성(Takagi 등, 1969) 그리고 담즙산염을 감소시키거나(Garner 등, 1989) 수크랄 페이트와 같은 점막 방어인자 증강제를 투여하여 점액분비, 점막보호 및 재생을 증가(Szeliny 등, 1985) 시키는 방법이 사용되고 있다. 그러나 ranitidine등, H₂ 수용체 길항제들은 점막 보호능력이 약하여 ethanol에 의해서 발생하는 궤양에는 예방효과가 적고 또한 이러한 물질들은 수산화알루미늄, 수산화마그네슘과 같은 제산제와 동시에 투여했을때 생체이용율이 감소되는 단점이 있다(Tarnawski, 등). 반면에 수산화알루미늄, 수산화마그네슘들을 혼합한 제산제 등은 위산을 중화하여 위액의 pH를 감소시키는 능력외에

* To whom correspondence should be addressed.

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 시험물질을 경구투여하고 0.5, 1, 2, 4시간에서 2분내에 낙하하는 mouse를 계수하였다. 양성대조물질은 chlorpromazine을 사용하였다.

정상체온에 미치는 영향

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

진통작용

체중 20~30 g의 5~6주령 수컷 mouse 1군 10마리에 시험물질을 경구투여하고 1시간 후에 phenylquinone 2 mg/kg을 0.1 ml/10 g을 복강내에 투여한 다음 5분후부터 10분간 writhing syndrome의 발생수를 측정하였다. 양성대조물질은 acetylsalicylic acid을 사용하였다.

현수시험(Traction test)

체중 20~30 g의 수컷 mouse를 1군 10마리로 하여 시험물질을 경구투여한 후 0.5, 1, 2, 4시간에 Courvoisier 등(1957)의 방법에 따라 높이가 20 cm인 수평의 긴 철사에 mouse의 양쪽 앞발을 현수하여 10초 이내에 뒷발을 올리지 못하는 mouse를 계수한다. 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 2.5 mg/kg을 복강내 주사하여 경련의 발현시간 및 사망시간을 측정하였다. 양성대조물질은 phenobarbital을 사용하였다.

최대 전격 경련

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

pentyleneetetrazole 경련

체중 23~30 g의 5~6주령 수컷 mouse를 1군 10마리로 하여 시험물질을 경구투여 하고 1시간 후에 pentyleneetetrazole 150 mg/kg을 복강내 주사하여 경련 발현 시간 및 사망시간을 측정하였다. 양성대조물질은 phenobarbital을 사용하였다.

심순환계에 대한 작용

무미취 rat의 혈압 및 심박수에 미치는 영향

체중 200~280 g의 6~7주령 수컷 rat를 1군 5마리로 하여 Gerold 등(1968)의 방법에 따라 시험물질을 경구투여하고 0.5, 1, 2, 4시간에 수축기 혈압(systolic 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 12마리로 하여 Takemori(1969) 등의 방법에 따라 시험물질을 경구투여하고 1시간 후에 charcoal meal (탄말 5% 함유 10% arabia 고무현탁액)을 0.2 ml/mouse로 하여 경구투여하였다. 30분 후에 치사하여 위장관을 적출하여 유문부에서부터의 이동거리를 측정하였다. 이동율은 다음식으로 구하였다.

이동율(%)

$$= \frac{\text{유문부에서부터 charcoal meal의 이동거리}}{\text{유문부에서 맹장까지의 거리}} \times 100$$

적출장기에 대한 작용

적출장기에 대한 영향의 시험은 magnus법(Perry, 1968)에 따라 시행하였다.

Guinea pig 적출회장에 대한 작용

24시간 절식시킨 체중 300 g 내외의 8마리의 수컷 guinea pig를 후두부를 강타하여 방혈치사시킨 후, 회장을 약 15 mm의 길이로 적출하여 95% O₂ + 5% CO₂ 혼합 gas를 통하는 32±1°C의 tyrode액의 organ bath 안에 현수하였다. 시험물질을 3분간 전처리한 후 acetylcholine 10⁻⁶ g/ml, histamine 10⁻⁶ g/ml, serotonin 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 pig를 후두부를 강타하여 방혈치사 한 후 기관을 노출하여 기관 ring 6개를 실로 묶어 strip-chain으로 만들고 95% O₂ + 5% CO₂ 혼합 gas를 통하는 37±1°C의 tyrode액의 organ bath중에 현수하였다. 시험물질을 3분간 전처리하고 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 pig를 후두부를 강타하여 방혈치사 시킨 후 수정관을 적출하여, 약 15 mm의 길이로 표본을 만들어 95% O₂ + 5% CO₂ 혼합가스가 통하는 32±1°C의 Tyrode액의 organ bath중에 현수하였다. 시험물질을 3분간 전처리 한 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 150~185 g의 6마리의 암컷 rat에 0.1 mg/kg의 diethylstilbesterol(DES)을 olive oil에 현탁하여 1 ml/100 g으로 피하주사하여 전처치하고 24시간후에 자궁을 적출하여 상법에 따라 표본을 만들어 95% O₂ + 5% CO₂ 혼합가스가 통하는 영양액중에 현수하고 시험물질 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 oxytocin수축의 경우는 32±1°C의 Locke-Ringer액을 사용하였으며 각 약물당 3회 반복시험하였다.

적출 임신방에 미치는 영향

체중 300~350 g의 3마리의 수컷 guinea pig의 심장을 적출하여 27~28°C의 95% O₂ + 5% CO₂ 혼합가스를 통하는 Krebs액중에서 임신방을 적출하여 표본을 만들고 영양액중에서 현수하여 시험물질을 3분간 전처치하여 그 발생장력을 isometric transducer(FT-03)를 통하여 polygraph상에 기록하였다.

기타작용

위액 분비에 미치는 영향

18시간 절식시킨 체중 180~220 g의 수컷 rat를 1군 6마리로 하여 시험물질을 경구투여하고 1시간 후에 Shay의 방법(1954)으로 유문부를 결찰하고 5시간후에 위액을 채취하여 위액 부피 및 pH, 산도, 총산도를 구하여 비교하였다.

뇨량에 미치는 영향

체중 170~200 g의 수컷 rat를 1군 10마리로 하여 실험 18시간 전에 절식하고 급수명은 2시간전에 제거하였다. 시험물질을 경구투여하고 그 직후 생리식염액을 2.5 ml/100 g으로 경구투여하고, 에테르 마취하에 고정틀에 고정시키고 채뇨관을 방광에 삽입한다음 방광내의 뇨를 배설시킨 후 5시간의 뇨를 채취하여 뇨량 및 pH를 측정하였다.

혈액 응고능에 미치는 영향

체중 200~250 g의 수컷 rat를 1군 10마리로 하여, 실험 전 24시간 동안 절식하고 시험물질 경구투여 후 1시간에 3.13% sodium citrate 1 ml에 혈액 9 ml를 넣어 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈장을 분리하고 kit를 사용하여 prothrombine time(P.T.)과 activated partial thromboplastin time(A.P.T.T.)을 측정하였다.

통계처리

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

실험결과

중추신경계에 미치는 영향

수면연장작용

Pentobarbital 유발 수면연장작용 시험에서는 DWP 301 750, 1,500, 3,000 mg/kg 및 비교 대조물질인 AGA 884 mg/kg와 M 2116 mg/kg용량의 경구투여에서 유의한 효과를 나타내지 않았다. 그러나, 양성대조물질로 사용한 chlorpromazine 10 mg/kg의 경구투여는 유의성 있는(P<0.01) 수면연장작용을 나타내었다(Table I).

자발운동량

Mouse의 자발운동량에 대하여 DWP 301 750, 1,500

Table I. Effect of DWP 301 on pentobarbital induced sleeping time in mice.

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Onset		Duration	
			Mean± S.E.(min)	S.E.(min)	Mean± S.E.(min)	S.E.(min)
Control		12	3.63± 0.26		115.27± 12.43	
DWP 301	750	12	3.78± 0.25		103.08± 11.53	
DWP 301	1500	12	3.51± 0.21		105.08± 15.97	
DWP 301	3000	12	3.48± 0.37		98.61± 17.27	
M	2116	12	3.65± 0.21		139.08± 19.45	
AGA	884	12	3.65± 0.20		108.57± 13.58	
CPZ	10	11	2.99± 0.14*		211.83± 10.92**	

Significantly different from the control group : *P<0.05, **P : <0.01, CPZ : Chlorpromazine · HCl.

Table II. Effect of DWP 301 on the locomotor activity in mice.

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Locomotor activity (counts/5 min)					(Mean± S.E.)
			0	0.5	1	2	4 hr	
Control		12	701.0± 35.29	593.0± 72.33	487.0± 55.44	408.2± 56.35	280.8± 58.53	
DWP 301	750	12	632.2± 46.71	497.5± 21.57	391.5± 34.34	300.3± 65.54	232.0± 18.66	
DWP 301	1500	12	668.8± 56.52	533.0± 66.63	435.8± 80.87	310.6± 84.00	186.8± 53.25	
DWP 301	3000	12	712.6± 34.55	493.6± 50.56	404.2± 31.11	221.8± 44.82**	149.6± 44.44	
M	2116	12	699.2± 36.18	442.7± 43.61	336.5± 34.79**	268.2± 66.69	189.5± 37.36	
AGA	884	12	634.9± 27.27	443.1± 54.39	383.7± 63.86	368.9± 73.22	273.9± 93.42	
CPZ	10	12	623.5± 32.72	248.2± 74.50**	60.5± 22.25**	74.7± 15.12**	90.5± 23.69**	

Significantly different from the control group : *P<0.05, **P<0.01, CPZ : Chlorpromazine · HCl

및 AGA 884 mg/kg에서는 영향을 미치지 아니하였으나 대조군에 비하여 억제경향을 나타내었으며 DWP 301 3,000 mg/kg에서는 2시간에, M 2116 mg/kg에서는 1시간에 대조군에 비하여 유의적인($P < 0.05$) 자발운동량의 감소를 나타내었다. 한편, 양성대조물질로 사용한 chlorpromazine 10 mg/kg에서는 경구투여 후 30분부터 자발운동량의 유의한($P < 0.01$) 감소를 나타내었으며 4시간까지 지속되었다(Table II).

운동협조능에 미치는 영향

DWP 301 750, 1,500 및 3,000 mg/kg와 AGA 884 mg/kg 및 M 2,116 mg/kg 용량의 경구투여 전군에서 운동협조능에 전혀 영향을 미치지 않았으나, 양성대조물질로 사용한 chlorpromazine 10 mg/kg에서 경구투여 후 0.5, 1, 2, 4 시간에서 각각 20, 50, 60, 20%의 실패율을 나타내었다(Table III).

정상체온에 미치는 영향

Rat의 정상체온에 대하여 DWP 301 750, 1,500 및 3,000 mg/kg와 AGA 884 mg/kg 및 M 2,116 mg/kg 용량의 경구투여에서 4시간까지도 대조군에 비하여 영향이 없었으나, 양성대조물질로 사용한 chlorpromazine은 5 mg/kg의 용량에서 경구투여 후 1시간부터 유의한($P < 0.01$) 체온의 저하를 나타내었으며, 4시간까지 지속되었다(Table IV).

진통작용

Penylquinone으로 유발한 진통작용시험에서 DWP 301

750, 1,500 및 3,000 mg/kg와 AGA 884 mg/kg 및 M 2,116 mg/kg용량의 경구투여에서는 대조군에 비하여 발현시간 및 writhing 횟수에 유의성없는 차이를 나타내었으며, 양성대조물질로 사용한 acetylsalicylic acid 600 mg/kg에서는 통증발현시작시간을 유의하게($P < 0.05$) 연장시켰고, writhing 횟수를 유의하게($P < 0.01$) 억제하여 진통작용을 나타내었다(Table V).

현수시험

Mouse를 이용한 현수시험에서는 DWP 301 750, 1,500, 3,000 mg/kg 및 AGA 884 mg/kg, M 2,116 mg/kg용량의 경구투여에 대하여 전혀 영향을 미치지 않았으나, 양성대조물질로 사용한 chlorpromazine 10 mg/kg의 농도에

Table V. Effect of DWP 301 on phenylquinone-induced writhing syndrome in mice. (Mean \pm S.E.)

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Writhing lag (sec)	Writhing syndrome (No/10 min)
Control		10	236.2 \pm 25.68	9.3 \pm 0.79
DWP 301	750	10	192.4 \pm 18.16	10.5 \pm 1.54
DWP 301	1500	10	203.6 \pm 14.16	11.9 \pm 1.50
DWP 301	3000	10	184.8 \pm 11.12	10.4 \pm 1.25
M	2116	10	227.4 \pm 13.91	9.1 \pm 0.72
AGA	884	10	247.4 \pm 13.18	12.5 \pm 1.69
ASA	600	10	414.4 \pm 7.65*	1.6 \pm 0.45*

Significantly different from the control group: * $P < 0.01$, ASA: acetylsalicylic acid.

Table III. Effect of DWP 301 on the rotarod test in mice.

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Inhibition of performance (%)			
			0.5	1	2	4 hr
Control		10	0	0	0	0
DWP 301	750	10	0	0	0	0
DWP 301	1500	10	0	0	0	0
DWP 301	3000	10	0	0	0	0
M	2116	10	0	0	0	0
AGA	884	10	0	0	0	0
CPZ	10	10	20	50	60	20

CPZ: Chlorpromazine · HCl.

Table VI. Influence of DWP 301 on traction test in mice.

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Inhibition of performance (%)			
			0.5	1	2	4 hr
Control		10	0	0	0	0
DWP 301	750	10	0	0	0	0
DWP 301	1500	10	0	0	0	0
DWP 301	3000	10	0	0	0	0
M	2116	10	0	0	0	0
AGA	884	10	0	0	0	0
CPZ	10	10	60	30	20	30

CPZ: Chlorpromazine · HCl.

Table IV. Effect of DWP 301 on the body temperature in rat.

(Mean \pm S.E.)

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Body temperature($^{\circ}$ C)					
			-15	15	30	60	120	240 min
Control		6	37.43 \pm 0.12	38.10 \pm 35.29	38.00 \pm 0.11	37.75 \pm 0.06	37.30 \pm 0.04	37.25 \pm 0.07
DWP 301	750	6	37.65 \pm 0.16	37.37 \pm 0.18	37.25 \pm 0.16	37.78 \pm 0.12	37.43 \pm 0.09	37.42 \pm 0.07
DWP 301	1500	6	37.22 \pm 0.05	38.08 \pm 0.11	37.03 \pm 0.10	37.83 \pm 0.14	37.47 \pm 0.07	37.27 \pm 0.10
DWP 301	3000	6	37.68 \pm 0.11	38.38 \pm 0.11	38.30 \pm 0.12	37.87 \pm 0.06	37.42 \pm 0.05	37.32 \pm 0.12
M	2116	6	37.47 \pm 0.10	38.27 \pm 0.17	37.05 \pm 0.13	37.63 \pm 0.08	37.33 \pm 0.16	37.33 \pm 0.06
AGA	884	6	37.37 \pm 0.13	38.03 \pm 0.11	38.02 \pm 0.12	37.72 \pm 0.07	37.20 \pm 0.04	37.37 \pm 0.08
CPZ	10	6	37.48 \pm 0.16	38.05 \pm 0.20	36.20 \pm 0.17**	36.40 \pm 0.18**	36.50 \pm 0.15**	36.65 \pm 0.17**

Significantly different from the control (before value): ** $P < 0.01$, CPZ: Chlorpromazine · HCl

Table VII. Influence of DWP 301 on strychnine induced convulsion and death in mice. (Mean± S.E.)

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Onset		T.E. ^a		Death	
			Inci ^b (%)	Latency ^c (sec)	Inci ^b (%)	Latency ^c (sec)	Inci ^b (%)	Latency ^c (sec)
Control		10	100	239.4± 10.0	100	256.6± 11.1	100	256.3± 9.3
DWP 301	750	10	100	257.4± 14.5	100	267.9± 13.9	100	313.8± 18.7
DWP 301	1500	10	100	242.6± 10.8	100	261.7± 11.5	100	305.7± 21.4
DWP 301	3000	10	100	229.8± 7.3	100	245.6± 7.0	100	288.9± 12.6
M	2116	10	100	234.4± 14.4	100	257.9± 15.5	100	289.4± 15.5
AGA	884	10	100	245.0± 6.9	100	259.2± 8.1	100	292.2± 12.0
PHB ^d	30	10	100	379.4± 28.7***	100	397.9± 28.4**	80	658.5± 101.3**

^atonic extensive convulsion, ^bincidence, ^clatent time from strychnine injection, ^dphenobarbital, ^eSignificantly different from the control, **P<0.01.

Table VIII. Effect of DWP 301 on the ECT induced convulsion and death in mice.

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Convulsion (%)		Death(%)
			T.E.	C.L.	
Control		10	100	20	80
DWP 301	750	10	100	40	60
DWP 301	1500	10	100	20	80
DWP 301	3000	10	100	10	90
M	2116	10	100	20	80
AGA	884	10	100	10	90
PHB	100	10	0	100	0

T.E. : tonic extensive convulsion, C.L. : clonic convulsion, PHB : phenobarbital.

서는 경구투여 후 30분부터 1, 2, 4시간까지 각각 60, 30, 20, 30%의 실패율을 나타내었다(Table VI).

항경련작용

strychnine 유발 경련

DWP 301 750, 1,500 및 3,000 mg/kg와 AGA 884 mg/kg 및 M 2,116 mg/kg의 용량에서 대조군에 비하여 경련발현시간, 사망을 및 사망시간에서 유의한 차를 나타내지 않았다. 그러나, 양성대조물질로 사용한 phenobarbital 30 mg/kg의 경구투여에서는 경련발현시간 및 사망시간의 유의적인 증가와 사망율의 감소를 나타내어

항경련작용을 나타내었다(Table VII).

최대전격경련

전격자극에 의한 mouse의 강직성경련에 대하여 DWP 301 750, 1,500 및 3,000 mg/kg와 AGA 884 mg/kg 및 M 2,116 mg/kg용량의 경구투여는 영향을 미치지 않았으나 양성대조물질로 사용한 phenobarbital 100 mg/kg의 경구투여는 강직성경련 및 사망수를 억제하여 항경련 효과를 나타내었다(Table VIII).

pentylentetrazole 유발 경련

DWP 301 750, 1500, 3000 mg/kg와 AGA 884 mg/kg 및 M 2,116 mg/kg의 용량에서 대조군에 비하여 경련발현시간, 사망을 및 사망시간에서 유의한 차를 나타내지 않았다. 그러나, 양성대조물질로 사용한 phenobarbital 30 mg/kg의 경구투여에서는 경련발현시간과 사망시간의 유의적인 증가 및 강직성 경련을 억제하여 항경련작용을 나타내었다(Table IX).

심순환계에 대한 작용

무마취 rat의 혈압 및 심박수에 미치는 영향

DWP 301 750, 1,500 및 3,000 mg/kg와 AGA 884 mg/kg 및 M 2,116 mg/kg의 용량에서 4시간까지 전혀 영향을 미치지 않았으며 양성대조물질로 사용된 hydralazine 5 mg/kg에서는 경구투여 후 30분부터 혈압의 저하와 심박수의 증가를 유의적으로 나타내었고 4시간까지도 지속되었다(Table X).

Table IX. Influence of DWP 301 on pentylentetrazol induced convulsion and death in mice. (Mean± S.E.)

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Onset		T.E.		Death	
			Inci(%)	Latency(sec)	Inci(%)	Latency(sec)	Inci(%)	Latency(sec)
Control		10	100	48.8± 2.1	100	157.1± 10.8	100	177.1± 10.7
DWP 301	750	10	100	50.0± 2.8	100	153.8± 8.9	100	170.7± 8.6
DWP 301	1500	10	100	55.5± 3.0	100	149.2± 8.8	100	168.1± 8.5
DWP 301	3000	10	100	49.0± 2.0	100	146.6± 13.5	100	174.0± 8.7
M	2116	10	100	45.7± 2.5	100	146.3± 8.1	100	162.5± 7.2
AGA	884	10	100	55.5± 4.0	100	149.6± 17.1	100	177.6± 21.1
PHB	30	10	100	136.2± 23.7**	0		80	2379.8± 328.0**

T.E. : tonic extensive convulsion, Inci. : incidence, Latency : latent time from pentylentetrazol injection, PHB : phenobarbital, Significantly different from the control; **P<0.01.

Table X. Effect of DWP 301 on the systolic 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	1.5	2	4 hr	
Control		5	BP	123± 1.0	125± 2.5	126± 2.0	125± 1.6	124± 0.8	119± 1.2
			HR	369± 10.4	376± 9.4	375± 6.5	376± 7.0	367± 7.5	361± 8.0
DWP 301	750	5	BP	126± 0.9	121± 3.2	120± 3.1	120± 4.0	119± 2.8	120± 3.2
			HR	363± 7.2	373± 13.7	374± 6.4	378± 5.6	365± 7.6	368± 7.5
DWP 301	1500	5	BP	123± 1.7	126± 2.7	133± 2.5	128± 4.7	130± 4.9	126± 2.9
			HR	376± 5.1	410± 14.3	417± 17.7	410± 22.4	412± 15.9	396± 17.0
DWP 301	3000	5	BP	124± 0.7	124± 1.2	127± 2.0	132± 3.4	130± 4.6	126± 3.0
			HR	372± 13.7	393± 13.8	385± 21.0	378± 12.5	376± 14.6	367± 20.5
M	2116	5	BP	124± 0.6	127± 3.0	128± 3.2	125± 1.4	125± 0.9	123± 1.7
			HR	367± 3.7	379± 4.2	358± 12.5	365± 8.2	362± 4.6	359± 4.9
AGA	884	5	BP	124± 1.6	116± 4.0	119± 2.1	122± 3.2	121± 4.0	123± 2.4
			HR	371± 7.0	382± 10.2	388± 12.3	390± 5.2	394± 14.2	377± 4.0
HRZ	5	5	BP	125± 0.6	79± 8.0*	81± 6.3*	85± 6.8*	90± 4.8*	92± 4.0*
			HR	372± 1.2	530± 12.9*	528± 9.2*	502± 10.7*	497± 10.1*	477± 17.4*

Significantly different from the control(before value) : *P<0.01 HRZ : Hydralazine

Table XI. Effect of DWP 301 on the gastrointestinal passage in mice. (Mean±S.E.)

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Route	G.I. Motility (%)
Control		12	p.o.	76.0± 2.9
DWP 301	750	12	p.o.	75.6± 2.5
DWP 301	1500	12	p.o.	77.4± 1.9
DWP 301	3000	12	p.o.	74.7± 4.2
M	2116	12	p.o.	75.1± 2.1
AGA	884	12	p.o.	75.0± 2.5
PHB	100	12	i.p.	59.0± 3.2

Significantly different from the control : <0.01, G.I. motility : gastrointestinal motility.

자율신경계 및 평활근에 미치는 영향

소장수송능

DWP 301 750, 1,500 및 3,000 mg/kg와 AGA 884 mg/kg 및 M 2,116 mg/kg 용량에서 대조군에 비하여 소장수송능에 유의한 영향을 나타내지 않았으나 비교대조약물인 atropine 10 mg/kg의 용량에는 유의한 감소(P<0.01)를 나타내었다(Table XI).

적출장기에 대한 영향

Guinea pig 적출회장에 대한 작용

Guinea pig의 회장 평활근에 대하여 DWP 301 1.7×10^{-5} , 1.7×10^{-4} , 1.7×10^{-3} g/ml과 M 1.2×10^{-5} , 1.2×10^{-4} , 1.2×10^{-3} g/ml 및 AGA 5×10^{-6} , 5×10^{-5} , 5×10^{-4} g/ml의 전농도에서 acetylcholine, histamine, serotonin 및 BaCl₂에 의한 수축에 있어 거의 영향을 미치지 아니하였으나 AGA 5×10^{-4} g/ml의 농도에서는 일과성의 수축 현상이 관찰되었다(Fig. 1, 2, 3, 4).

Guinea pig 적출기관 평활근에 대한 작용

Guinea pig 적출 기관지의 histamine 10^{-6} g/ml에 의한

수축에 대하여 DWP 301 1.7×10^{-5} , 1.7×10^{-4} , 1.7×10^{-3} g/ml과 M 1.2×10^{-5} , 1.2×10^{-4} , 1.2×10^{-3} g/ml 및 AGA 5×10^{-6} , 5×10^{-5} , 5×10^{-4} g/ml의 전농도에서 거의 영향을 미치지 못하였다(Fig. 5).

적출 수정관에 대한 작용

Guinea pig 수정관의 norepinephrine 3×10^{-6} g/ml 수축에 대하여 DWP 301 1.7×10^{-5} , 1.7×10^{-4} 과 M 1.2×10^{-5} , 1.2×10^{-4} , 1.2×10^{-3} g/ml 및 AGA 5×10^{-6} , 5×10^{-5} g/ml에는 거의 영향을 미치지 않았으나 DWP 301 1.7×10^{-3} g/ml과 AGA 5×10^{-4} g/ml의 농도에서는 약 40%의 수축력의 억제를 나타내었다(Fig. 6).

적출 비임신 자궁에 대한 작용

비임신 rat 자궁의 acetylcholine 수축에 대하여 DWP 301 1.7×10^{-5} , 1.7×10^{-4} , 1.7×10^{-3} g/ml과 M 1.2×10^{-5} , 1.2×10^{-4} , 1.2×10^{-3} g/ml 및 AGA 5×10^{-6} , 5×10^{-5} , 5×10^{-4} g/ml의 농도에서 거의 영향을 미치지 않았다. 그러나 oxytocin 3×10^{-3} IU/ml의 수축에 대하여 DWP 301 및 M의 전농도와 AGA 5×10^{-6} , 5×10^{-5} g/ml에는 거의 영향을 미치지 않았으나 AGA 5×10^{-4} g/ml의 농도에서는 약 75%정도의 수축을 억제하였다(Fig. 7, 8).

적출 우심방에 대한 작용

Guinea pig의 적출우심방에 대하여 DWP 301은 1.7×10^{-5} , 1.7×10^{-4} , 1.7×10^{-3} g/ml의 농도와 M 1.2×10^{-5} , 1.2×10^{-4} , 1.2×10^{-3} g/ml 및 AGA 5×10^{-6} , 5×10^{-5} g/ml의 농도에서는 전혀 영향을 미치지 못하였으나, AGA 5×10^{-4} g/ml의 농도에서는 수축력의 현저한 감소를 인정할 수 있었다(Fig. 9).

기타작용

위액분비에 미치는 영향

DWP 301, M 및 AGA는 위액량에는 효과를 나타내지 않았으며 유의적으로 pH의 상승효과를 나타내었는데

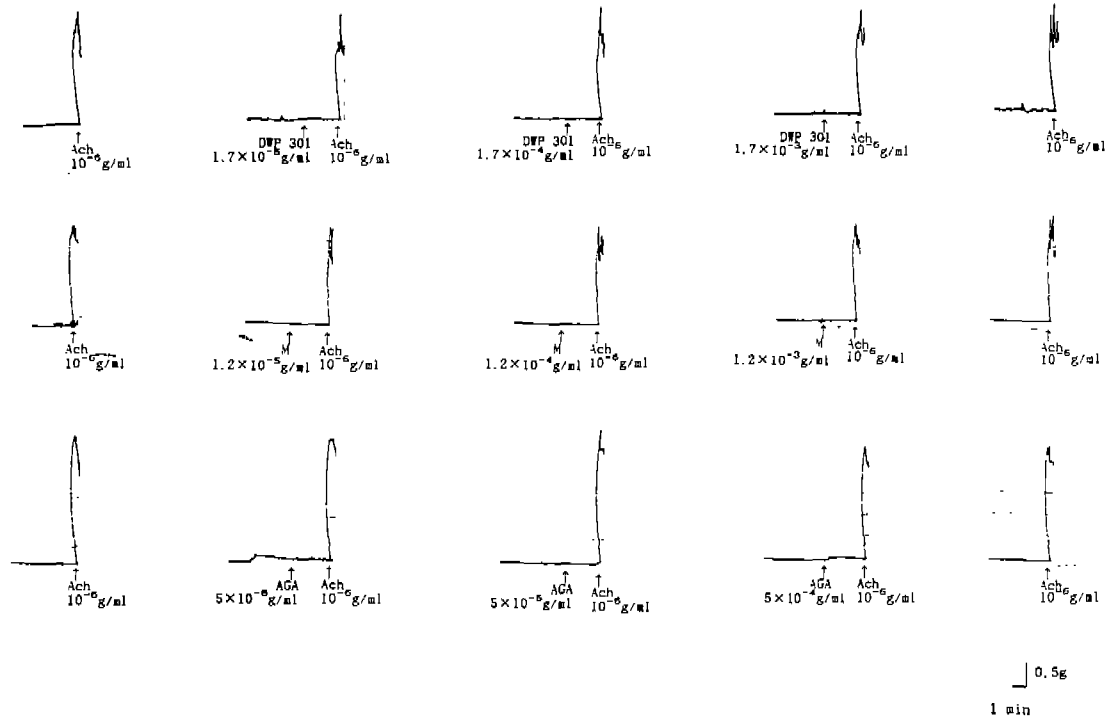


Fig. 1. Effect of DWP 301 on the contraction of guinea pig ileum induced by acetylcholine.

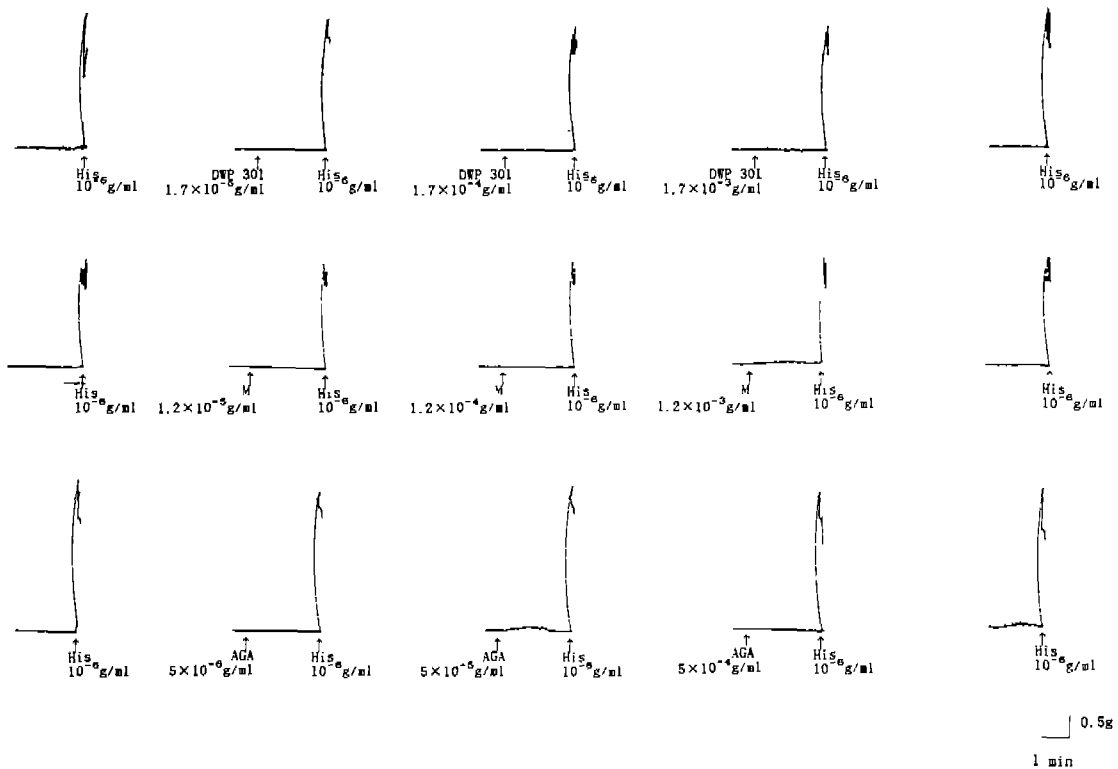


Fig. 2. Effect of DWP 301 on the contraction of guinea pig ileum induced by histamine.

DWP 301의 경우 용량의존적으로 pH의 상승효과를 나타내었다. 산도및 총산도에 있어서는 DWP 301 1,500, 3,000 mg/kg 및 M 2,116 mg/kg의 용량에서 유의적인

산도및 총산도의 감소효과를 나타내었다. 그러나 AGA 884 mg/kg의 용량에서는 대조군에 비하여 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table XII).

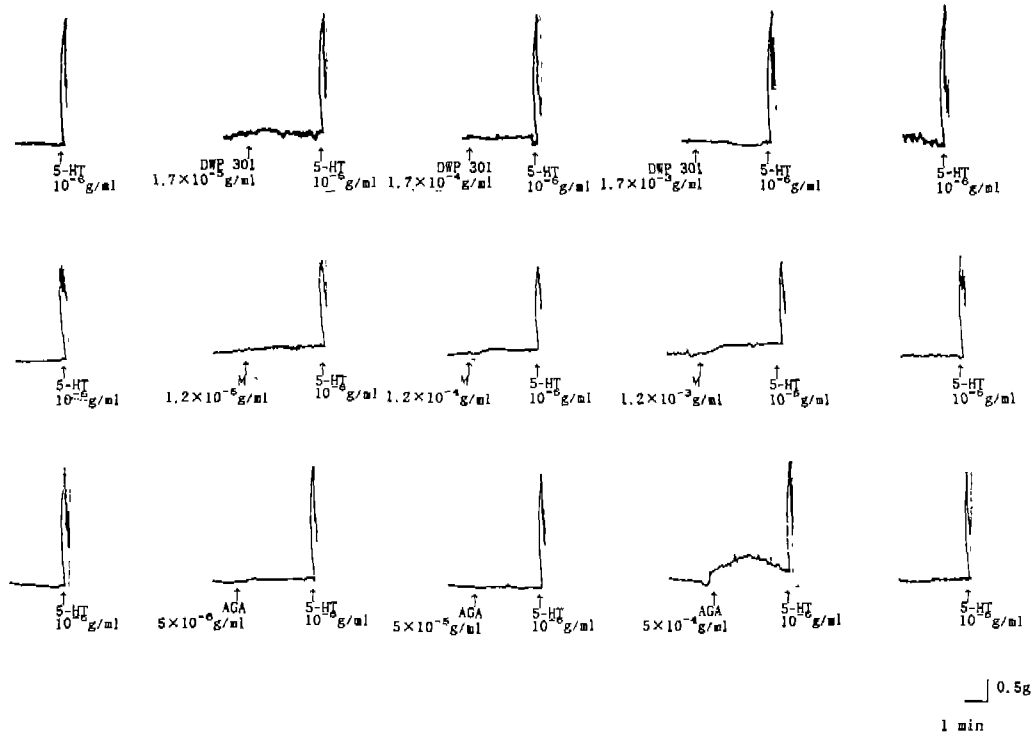


Fig. 3. Effect of DWP 301 on the contraction of guinea pig ileum induced by 5-HT.

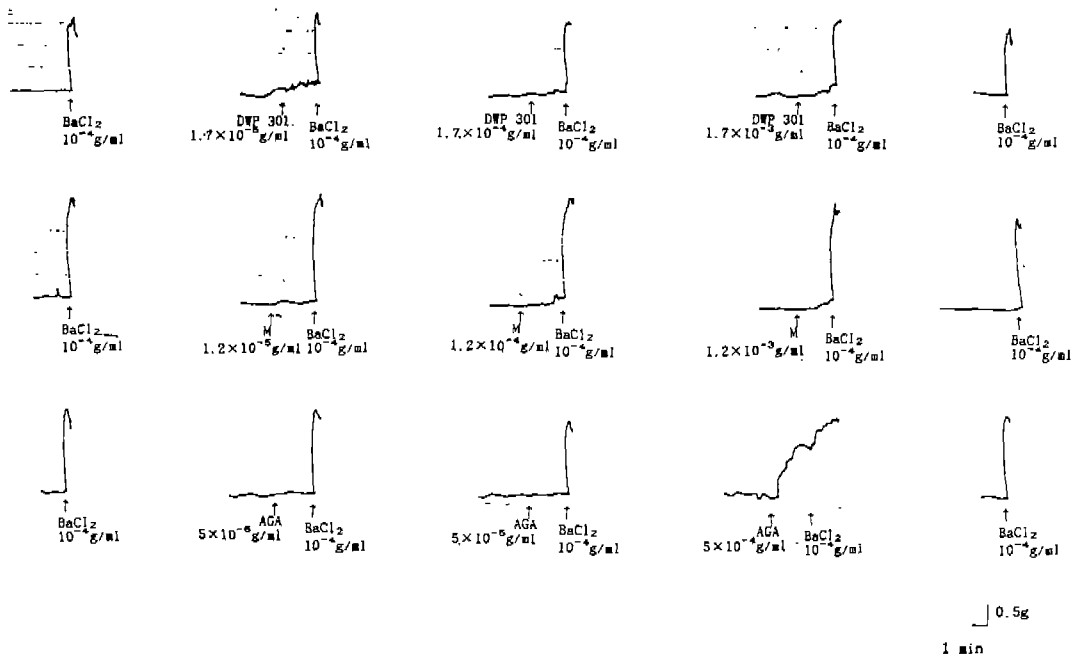


Fig. 4. Effect of DWP 301 on the contraction of guinea pig ileum induced by BaCl₂.

노량 및 pH에 미치는 영향

DWP 301 750, 1,500 및 3,000 mg/kg 및 M 2,116 mg/kg의 경구투여는 대조군에 비하여 노량의 유의한 감소를 나타내었으나, pH에는 영향을 미치지 않았으며 AGA 884 mg/kg의 용량에서는 유의한 노량의 감소 및

pH의 저하효과를 나타내었다. 한편, 양성대조물질인 furosemide 20 mg/kg의 경구투여는 유의적으로 노량의 증가 및 pH의 저하를 나타내었다(Table XIII).

혈액응고능에 미치는 영향

DWP 301 750, 1,500 및 3,000 mg/kg와 AGA 884

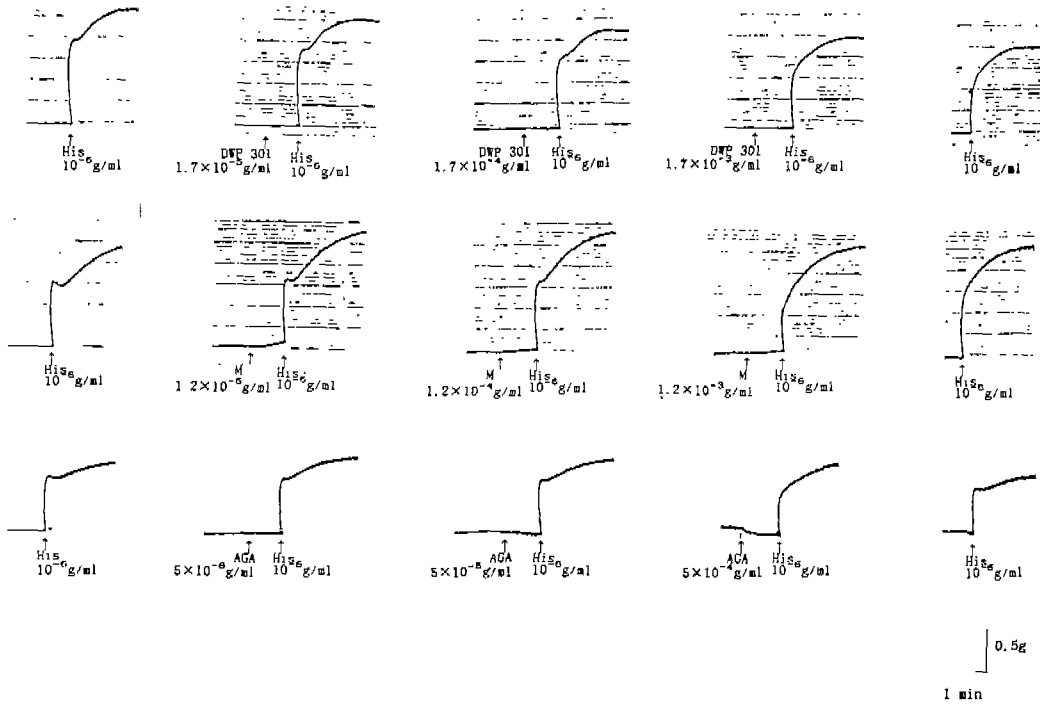


Fig. 5. Effect of DWP 301 on the contraction of guinea pig trachea induced by histamine.

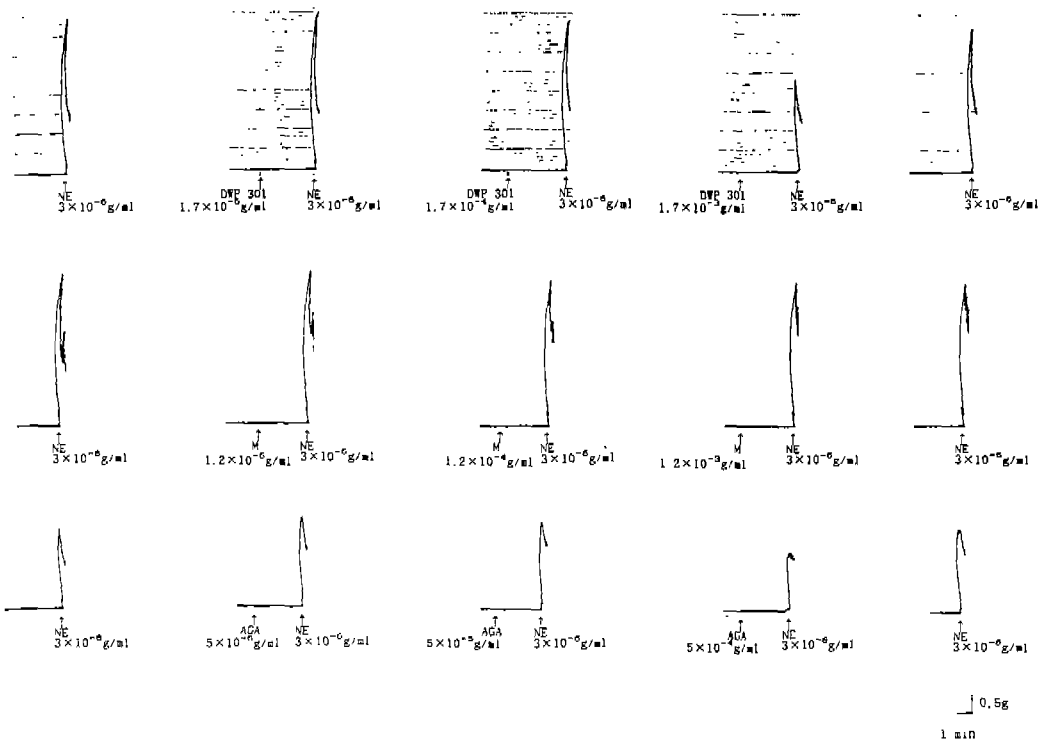


Fig. 6. Effect of DWP 301 on the contraction of guinea pig vas deference induced by norepinephrine.

mg/kg 및 M 2,116 mg/kg 용량의 경구투여는 대조군에 비하여 prothrombin time(P.T.) 및 activated partial thromboplastin time(A.P.T.T.)에 전혀 영향을 미치지 않았다(Table XIV).

고찰

본 연구에서는 제산제로서 널리 사용되고 있는 aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, simethicone과

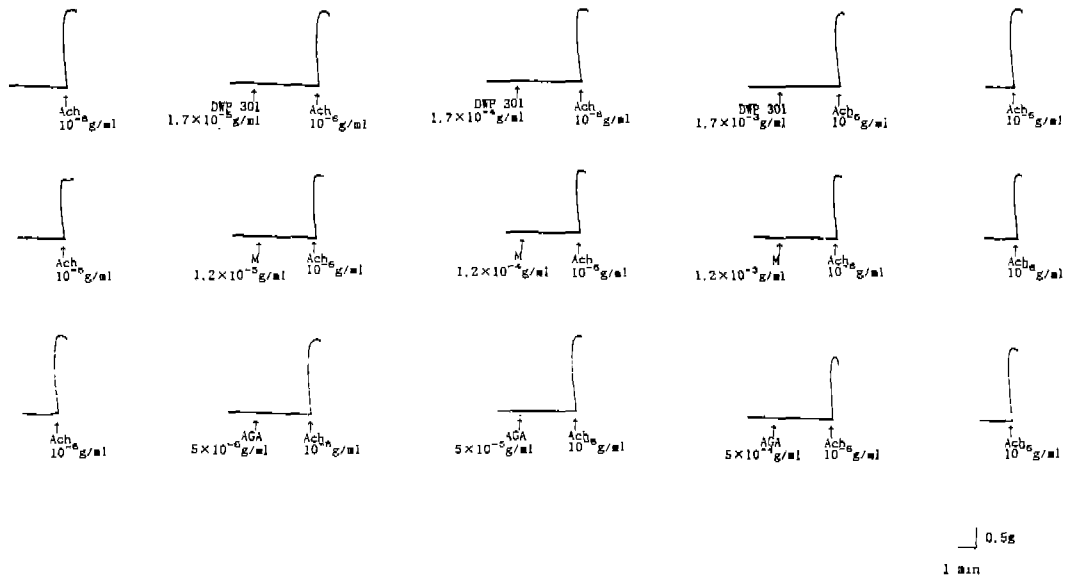


Fig. 7. Effect of DWP 301 on the contraction of nonpregnant rat uterus induced by acetylcholine.

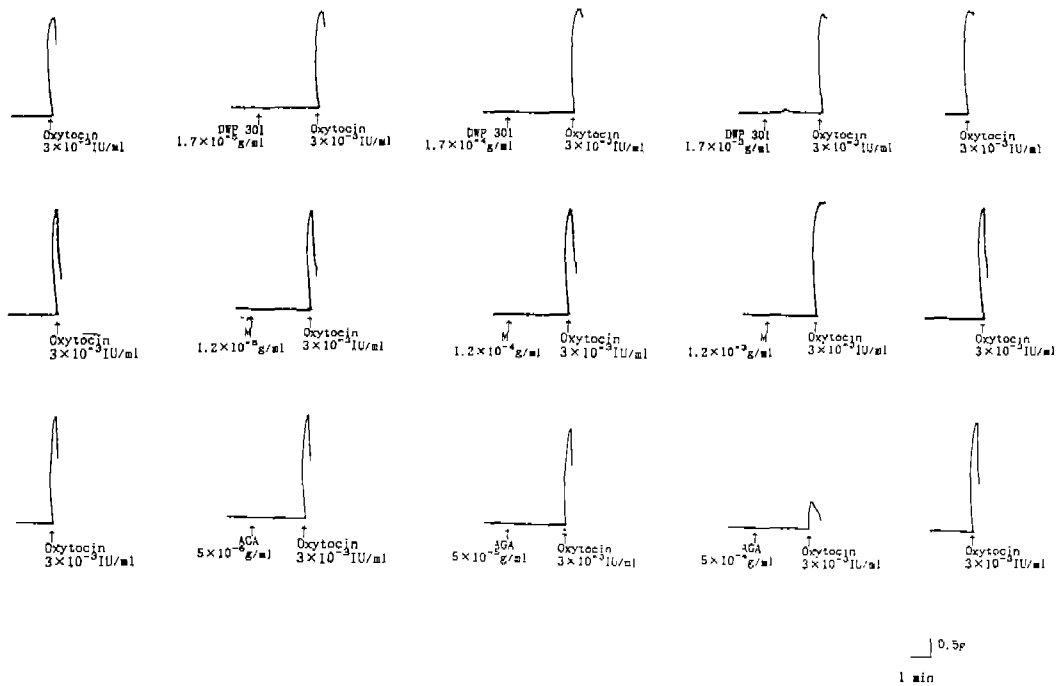


Fig. 8. Effect of DWP 301 on the contraction of nonpregnant rat uterus induced by oxytocin.

항 케양성분으로서 위점액, 점막 성분 생성 촉진작용, 육아형성 촉진작용, 점막부착작용, 지속적 제산작용 및 펩신활성 억제작용을 가지고 있는 aceglutamide aluminum을 적절히 배합하여 우수한 약효가 확인된 DWP 301의 일반약리작용을 안전성 및 부작용검색의 측면에서 검토하고자 하였다. DWP 301의 중추신경계에 미치는 영향에 대하여 pentobarbital 유발 수면연장작용, 운동협조능, 근이완작용, 진통작용, 정상체온에 대한 작용, stry-

chnine, pentylenetetrazole 및 ECT 유발 경련에 대한 항경련작용에 영향을 미치지 않았으며 자발운동량 시험에서는 DWP 301 3,000 mg/kg의 용량에서 2시간에 대조군에 비해서 유의적인 운동성의 감소를 나타내었으며 전체적으로 보면 4시간 까지도 대조군에 비하여 자발운동량의 감소 경향을 인정할 수 있었고 이는 M과 AGA (Tanaka 등, 1972)에서도 마찬가지로 관찰된 현상이다. 그러므로 DWP 301는 중추신경계에 크게 영향을 미치지

않음을 알 수 있었다.

또한, 심순환계에 대해서는 무마취하에서 혈압 및 심

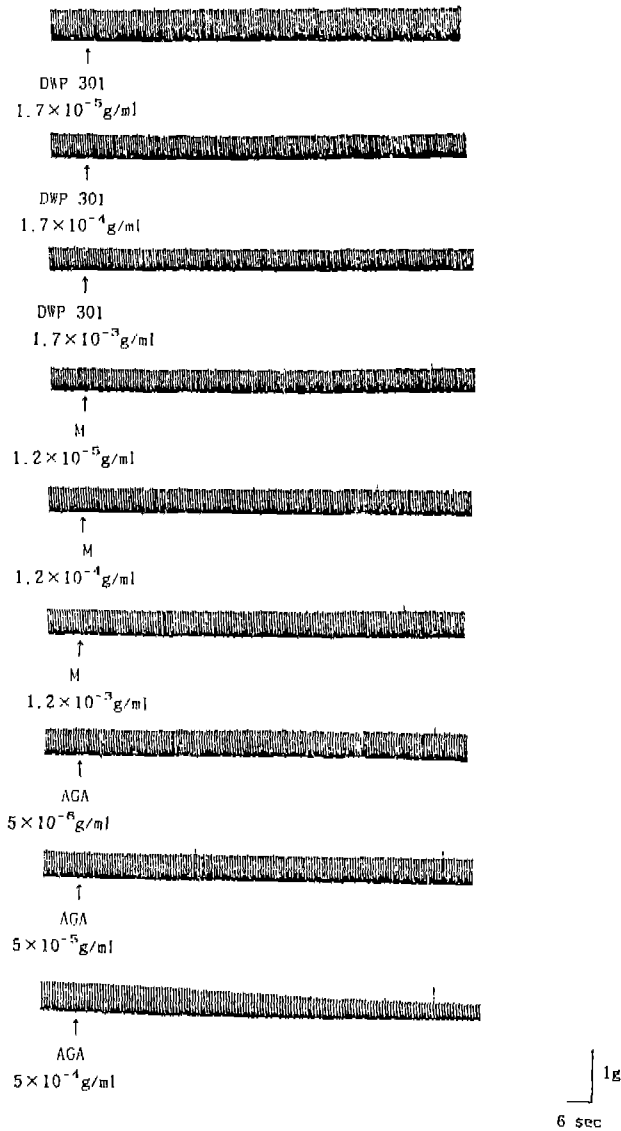


Fig. 9. Effect of DWP 301 on the contraction of guinea pig right atrium.

박수에 영향을 미치지 않았고, 위장관 운동면에서도 소장수송능에 영향이 없었다.

한편, 적출장기 시험에서 DWP 301은 적출 회장에 있어서 acetylcholine, histamine, serotonin, BaCl₂에 의한 수축에 영향을 미치지 못하였으며 적출기관지에도 histamine 수축에 별다른 영향을 미치지 못하였다. 적출 비임신 자궁에서는 AGA 5×10⁻⁴ g/ml의 전처치에서 oxytocin 유발수축을 약 70% 정도 억제하였으나 DWP 301 및 M은 acetylcholine 및 oxytocin 수축에 영향을 미치지 못하였으며, 적출수정관에 있어서는 DWP 301 1.7×10⁻³

Table XIII. Effect of DWP 301 on the urinary excretion in rats (Mean± S.E.)

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Volume (ml/5 hr)	pH
Control		10	3.60± 0.35	5.86± 0.05
DWP 301	750	10	2.08± 0.19**	5.81± 0.06
DWP 301	1500	10	1.53± 0.27**	5.77± 0.06
DWP 301	3000	10	1.16± 0.10**	5.76± 0.06
M	2116	10	1.76± 0.29**	5.87± 0.05
AGA	884	10	2.26± 0.30**	5.69± 0.04*
CPZ	10	10	7.42± 0.36**	5.15± 0.04**

Significantly different from the control group : *P<0.05, **P<0.01

Table XIV. Effect of DWP 301 on prothrombin time (P.T.) and activated partial thromboplastin time(A.P.T.T.) in rats.

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	P.T. (second)	A.P.T.T. (second)
Control		10	14.5± 0.27	24.6± 0.31
DWP 301	750	10	14.4± 0.31	24.5± 0.27
DWP 301	1500	10	14.5± 0.17	24.7± 0.21
DWP 301	3000	10	14.7± 0.26	24.7± 0.30
M	2116	10	14.6± 0.22	24.6± 0.31
AGA	884	10	14.8± 0.22	24.6± 0.31

The rats were fasted for 24 hours before drug administration. Drugs were administered orally to the rats 1 hour before blood collection. Values are means± S.E.

Table XII. Effect of DWP 301 on gastric juice secretion and output in pylorus ligated rats (Mean± S.E.)

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Volume ml/5 hrs	pH	Acidity (mEq/l)	Total acidity (μEq/5 hr)
Control		6	5.30± 0.51	1.78± 0.06	76.49± 7.41	422.11± 52.37
DWP 301	750	6	5.44± 0.58	3.46± 0.27**	58.28± 4.93	300.33± 36.10
DWP 301	1500	6	5.26± 0.53	4.81± 0.60**	47.66± 7.47*	263.00± 48.13*
DWP 301	3000	6	5.66± 0.45	5.37± 0.34**	19.51± 8.59**	147.01± 26.08**
M	2116	6	5.25± 0.54	5.44± 0.66**	25.31± 3.87**	199.29± 31.51**
AGA	884	6	5.94± 0.61	3.50± 0.26**	77.10± 8.58	424.11± 43.75

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 the control : *p<0.05, **p<0.01.

g/ml의 농도에서 norepinephrine유발 수축을 억제하여 항 adrenaline 효과를 나타내었는데 이는 AGA 5×10^{-4} g/ml의 농도에서도 관찰된 것으로 보아 DWP 301의 작용은 AGA의 영향인 것으로 생각된다. 또한 적출 위 심방에 대하여 DWP 301 및 M은 전혀 영향을 나타내지 않았는데 비하여 AGA 5×10^{-4} g/ml의 농도에서는 위 심방의 수축고를 약 40% 정도 억제하는 결과를 나타내어 AGA의 위심방 수축억제작용이 M과의 배합에 의하여 소실되어 DWP 301에는 영향이 없음을 알 수 있었다. 기타작용면에서는 위액분비능에 있어서 DWP 301은 위액량에는 영향을 미치지 않고 용량의존적으로 pH의 상승 및 산도, 총산도의 감소를 나타내었으며 비교대조약물인 M 2,116 mg/kg의 용량에서도 DWP 301과 마찬가지로 pH의 상승 및 산도, 총산도의 감소를 나타내었으나 AGA 884 mg/kg의 용량에서는 위액량, 산도, 총산도에는 변화 없이 pH의 유의적인 상승효과를 나타내었다. 한편 뇨량에 미치는 영향에서는 DWP 301 및 M에서 유의적인 뇨량의 감소 효과를 나타내었고 AGA는 유의적인 뇨량의 감소 및 pH의 저하효과를 나타내었다. 그러나 혈액응고능에 있어서는 DWP 301, M 및 AGA가 전혀 영향을 미치지 못하였다. 이상으로 DWP 301의 일반약리 작용을 검토한 결과 위장질환 치료용으로서 이 의약조성물은 중추신경계, 심순환계에 미치는 효과는 그다지 크지 않으며 자율신경계 및 기타작용에서 관찰된 일부작용은 M 및 AGA에 근거한 작용(Tanaka 등, 1972)으로서 DWP 301은 M 및 AGA 등 각 약물에 의한 일반약리 작용양상으로 볼 때 이들 약물의 배합에 의한 약물상호 작용 및 안전성에 미치는 영향은 크지 않은 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.
- Beil, W., Madge, S., Hannemann, H., Zimmer, K. O. and Sewing, K.-Fr. (1985). Characteristics of K^+/H^+ -ATPase inhibitor by omeprazole and omeprazole-sulfide. *Hepato-gastroenterology* **32**, 47-47.
- Courvoisier, S., Ducrot, R. et Julou, L. (1957). Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés de la phénothiazine. *Psychotic drugs*. Elsevier Pub. Co., Amsterdam 373-391.
- 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.
- Garner, A. and Whittle, B. Jr. (1989). Advanced in drug therapy of gastrointestinal ulceration. John Willy and Sons Ltd. pp 1-15.
- Gerold, M. and Tschirky, H. (1968). Measurement of blood pressure in unanaesthetized rats and mice. *Arzneimittelforschung* **18**, 1285-1287.
- Jang, B. S., Yeom, J. H., Kang, J. S., Yu, Y. H., Park, M. H., Kim, W. J., Chun, S. A., Kim, S. M. and Lee, E. B. (1994). Effect of antacids, aceglutamide aluminium or their combination on acute and chronic ulcer models in rats. *Yakhak Hoeji* **38**(4), (in press).
- Leslie, G. B. and Walker, T. F. in Burland W. L. and Simkins, M. A.(eds). (1977). Cimetidine, Proceedings of the second international symposium on histamine H_2 -receptor antagonist. *Excerpta Medica*. 24-37.
- Park, K. H., Cha, S. M., Choi, J. S. and Kim, N. D. (1983). Evaluation of neutralizing capacities of Antacid products, *Yakhak Hoeji* **27**(2), 139-148.
- Perry, W. L. M. (1968). Pharmacological experiments on isolated preparations. 58-102. E. & S. Livingstone Ltd. Edinburgh and London.
- Shay, H., Sun, D. C. and Gruenstein, M. (1954). A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterology* **26**, 906-913.
- Shiraki, H., Mineura, K. and Takahira, H. (1974). Biochemical studies on N-Acetylglutamine-Aluminum complex(KW-110). II. The effects of KW-110 on gastric secretory components in rats. *Yakugaku Zasshi* **94**(5), 559-565.
- 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.
- Szeliny, I. and Postius, S. (1985). Functional cytoprotection by certain antacids and sucralfate in the rat stomach. *Gastroenterology* **88**, 1604-1610.
- Szeliny, I. and Postius, S. and Engler, H. (1983). Evidence for a functional cytoprotective effect produced by antacids in the rat stomach. *Eur. J. Pharmacol.* **88**, 403-406.
- Takagi, K. and Okabe, S. (1969). 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**, 418-426.
- 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.
- Tanaka, H. (1978). N-acetyl-L-glutamine aluminium complex. *Pharmacometrics* **11**(1), 71-80.
- Tanaka, H. (1986). Gastrocytoprotection of aceglutamide aluminium in rats. *Arzneim-Forsch/Drug RES.* **36**(2), 1485-1489.
- Tanaka, H., Kojima, T. and Marumo, H. (1975). Effect of N-acetyl-L- glutamine aluminum complex(KW-110) on hexosamine content in gastric mucosa. *Pharmacometrics* **9**(4), 519-522.
- Tanaka, H., Shuto, H. and Marumo, H. (1980). Effect of N-acetyl-L- glutamine aluminum complex(KW-110) on experimental duodenal ulcer in rats. *Pharmacometrics* **20**, 185-193.
- Tanaka, H., Shuto, H. and Marumo, H. (1982). 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.
- Tanaka, H., Shuto, K., Ishii, S., Orima, H. and Takahira, H. (1972). Antiulcerogenic action and other pharmacological properties of N-Acetyl-L-glutamine aluminum complex (KW-110). *Folia Pharmacol. Japon.* **68**, 602-617.

- Tanaka, H. Kojima, T. and Marumo, H. (1976). Relation between the antiulcer effect and the formation of the adhered complex to the mucosa by N-Acetylglutamine-Aluminum complex(KW-110). *Pharmacometrics* **11**(1), 71-76.
- Tanaka, H., Nagashima, Z. and Takahira H. (1973). Studies of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex (KW-110) on experimental chronic gastric ulcer, *Pharmacometrics* **7**, 1035-1045.
- Tarnawski, A., Hallander, D. and Gergely, H. (1985). Comparison of antacid, sucralfate, cimetidine and ranitidine in protection of the gastric mucosa against ethanol injury, *Am. J. Med.* **79**(suppl 2c), 19-23.
- 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.
- Yamata, S. Ishimori, S. and Ogawa, N. (1974). Study of N-acetyl- L-gutamine aluminium complex. *J. Adult Disease* **4**, 894-906.
- Yu, B. S. (1957). Studies on antacid (III) evaluation of antacids in Korea, *Yakhak Hoeji* **6**, 37-40.