

애엽 추출분획, DA-9601의 일반 약리작용

이은방^{1*} · 천선아¹ · 이은심¹ · 김옥경¹ · 고석태² · 유강준² ·
신동숙² · 강선영² · 김순희³ · 손문호³

¹서울대학교 천연물과학연구소, ²조선대학교 약학대학, ³동아제약(주)연구소

General Pharmacology of *Artemisia* Extract Powder, DA-9601

Eun Bang LEE^{1*}, Seon Ah CHEON¹, Eun Shim LEE¹, Ok Kyung KIM¹, Suk Tai KO²,
Kang Jun YU², Dong Sook SHIN², Seon Young KANG², Soon Hoe KIM³ and Moon Ho SOHN³

¹Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460,

²College of Pharmacy, Chosun University, Kwang Ju 501-759 and

³Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co. Ltd., Kyungki-do 449-900, Korea

(Received March 14, 1996; accepted June 11, 1996)

Abstract - The general pharmacological properties of *Artemisia* extract powder (DA-9601) produced from *Artemisia asiatica* leaves were investigated in mice, rats, guinea pigs and rabbits. DA-9601 at the dose of 800 mg/kg *po* had no influences on general behaviour, barbital sleeping time and motor coordination of mice. The material at the oral dose of 800 mg/kg did exhibit neither analgesic action nor hypothermic effect. Anticonvulsant action, muscle relaxant action and the effect on intestinal propulsion were not identified at 800 mg/kg *po*. In the isolated ileum and trachea of guinea pig, the material did not show direct effect and inhibitory action of chemically or electrically stimulated contraction at the concentration of 2×10^{-5} g/ml. The sinus rates of atria and contractility of papillary muscle of guinea pig were not influenced by DA-9601 at a dose of 2×10^{-5} g/ml. No influences on blood pressure and respiration were observed at 40 mg/kg *iv*, in rabbits. However, transient decreases in blood pressure of rabbits were observed as given 120 mg/kg in *iv* route with slight respiratory depression, and slight diuretic effect could be found without any changes in Na⁺ and K⁺ excretion.

Keywords □ *Artemisia* extract, *Artemisia asiatica*, DA-9601, general pharmacology

애엽 추출분획은 흰쥐에 유발시킨 위염 및 위궤양에 강력한 억제작용이 있는 분획물이다. 이미 Lee(1995)는 애엽으로부터 항 궤양 성분인 eupatilin을 분리하고 이 물질이 흰쥐의 위염 및 위궤양 억제작용이 cimetidine보다 3배이상 강력함을 보고한 바 있다. 이 애엽추출물은 eupatilin을 지표로 제조된 분획물로서 흰쥐의 aspirin유발 궤양 및 indomethacin유발 궤양에 경구 투여시에 측정된 ED₅₀은 각각 34.36 mg/kg 및 36.08 mg/kg이다. 따라서 이 용량의 20배 이상인 800 mg/kg을 이 실험의 최고 용량으로하였다. 또 임상 일회 용량은 성인에 250 mg으로 예상하는 바, 흰쥐에 800 mg/kg의 투여는 성인투여량의 약 200배의 용량에 해당한다.

실험재료 및 방법

*To whom correspondence should be addressed.

실험검체, 시약 및 기기

실험용 검체인 애엽추출분획(DA-9601, Lot No. L-01, 유평틸린 함량 0.5%)은 동아제약(주)로부터 공급받았으며, 시약은 chlorpromazine(부광약품), naproxen(Sigma), atropine sulfate(Merck), thiopental sodium(중외제약), acetic acid(Hayashi), carrageenan(Sigma), Tween 80(Junsei), sodium CMC(Katayama) 등이고, DA-9601은 1% Tween 80과 0.5% sodium CMC혼합액에 현탁시켜 사용하였고 thiopental sodium은 dimorpholamine이 포함된 용매에, 다른 약물은 0.9% saline에 용해시켜 사용하였다. 사용기기는 rotarod apparatus(Ugo Basile), analgesy meter(Ugo Basile), physiography(Grass), flame photometer (Ciba Corning), infusion pump(Harvard), spectrophotometer(Coleman), thermistor thermometer (Cole-Parmer), plethysmometer(Ugo Basile)등이었다.

실험동물

시중에서 구입한 ICR계 생쥐, Sprague-Dawley계 흰쥐, Hartley계 기니픽 및 New Zealand White계 토끼등 모두 수컷으로 사용하였다. 동물실온도는 23-25℃로 유지하였고 12시간의 명암 조절상태에서 일주일이상 사육하여 적응시켰고 삼양유지(주)의 사료를 급식하였다.

중추신경계 및 행동에 미치는 영향

일반행동에 미치는 작용

체중 25 g 정도의 생쥐에 검체 200 mg/kg, 800 mg/kg, 그리고 대량인 1600 mg/kg을 경구투여한 다음, 일정시간후에 실험용 관찰 케이지에 넣어 관찰하였다. 대조군에는 생리식염수를 투여하였으며, 관찰방법은 주로 Irwin(1964)의 방법에 준하여 Lee(1975)가 개편한 방법으로 실시하였다.

Thiopental-Na의 수면작용에 대한 작용

체중 20~25 g 정도의 생쥐를 사용하여 DA-9601을 80, 254 및 800 mg/kg으로 경구투여하고 30분후에 thiopental-Na 40 mg/kg을 복강주사하여 정향반사 소실점을 수면개시점으로 하고 정향 소실부터 회복때까지의 시간(min)을 수면시간으로 하였다. 대조약물로서 chlorpromazine 10 mg/kg을 경구투여하였다.

운동 협조능에 미치는 작용

운동협조능력이 정상임을 확인한 체중 20~25 g 정도의 생쥐(40 rpm에서 3분 이상 지속한 것만 채택)를 1군 10마리로 하여 Dunham 등(1957)의 방법에 따라 rotarod장치를 사용하여 실험을 시행하였다. DA-9601은 각군에 80, 254 및 800 mg/kg을 경구로 투여하고 약물투여 후 30분 및 1시간 후에 각 군당 2분 이내에 원통상에 체류하지 못하고 떨어진 숫자를 나타내었다. 대조약물로서 chlorpromazine 10 mg/kg을 경구투여하였다.

정상체온에 대한 작용

체중 180~200 g 정도의 웅성 흰쥐를 군당 10마리씩 사용하였으며, 실험 전날 thermistor thermometer를 이용하여 30분 간격으로 3회 체온을 측정하여 체온 변동이 0.5℃ 미만인 것을 선택하여 실험에 사용하였다. 약물투여 15분전에 체온을 측정하고, DA-9601을 각 군에 80, 254 및 800 mg/kg으로 경구투여한 후 30분, 1시간, 2시간 및 4시간에 직장 온도를 측정하였다. 대조물질은 chlorpromazine 10 mg/kg을 경구투여 했다.

진통작용

초산 writhing법

체중 20~25 g의 생쥐를 각 군당 10마리씩 사용하였으며, Koster 등(1959)의 방법에 따랐다. DA-9601은 각군에 80, 254 및 800 mg/kg을 경구로 투여한 30분 후에 0.7% acetic acid-saline용액을 0.1 ml/10 g의 용량으로 복강 주사

한 다음, 초산 투여 후 10분부터 10분동안의 총 writhing syndrome의 발생횟수를 측정하여 기록하였다. 대조약물로는 naproxen 500 mg/kg을 경구투여하였다.

Randall-Selitto 시험법

체중 200~250 g의 흰쥐를 각 군당 10마리로 하여 실험을 시행하였다. Randall 및 Selitto법(1957)에 따라서 20% yeast 현탁액을 발바닥에 주사하고 2시간 후에 검체를 경구투여하였다. Analgesy meter의 침을 흰쥐의 발에 올려놓은 다음 모터를 작동하여, 점진적으로 침에 가해지는 압력을 증가시켰을 때, 발을 움직여 빠려 할때의 침에 가해진 무게를 동통역치로 삼았다. DA-9601 80, 254 및 800 mg/kg을 경구로 각 군에 투여한 1시간, 2시간 후의 값을 측정하여 약물투여전의 값과 비교하였으며 대조약물로는 naproxen을 500 mg/kg을 사용하였다.

항 경련작용

Strychnine 유발경련에 대한 작용

체중 20~25 g의 생쥐를 군당 5마리씩 이용하여 DA-9601을 80, 254 및 800 mg/kg씩 경구투여하고 15분후에 strychnine 2.0 mg/kg을 복강주사하여 강직성경련의 발현 및 사망유무를 30분 동안 관찰하였다(Araki 등, 1972). 이때 대조약물로서 phentobarbital sodium을 30.0 mg/kg을 사용하였다.

Pentylentetrazole 유발 경련에 대한 작용

수컷 생쥐 8마리를 1군으로 하여 Swinyard 등(1952)의 방법에 준하여 실시하였다. 즉, pentylentetrazole 85 mg/kg을 피하주사하여 1시간 동안의 간대성 경련 유무를 관찰하였다. 검체는 80, 254 및 800 mg/kg을 경련 유발 10분 전에 경구로 투여하였으며, 참조약물로는 diallylbarbiturate를 사용하였다.

골격근의 이완작용

체중 25~30 g의 생쥐를 군당 10마리로 하여 Courvoisior등의 방법(1957)에 의하여 시행하였다. DA-9601을 각 군에 80, 254 및 800 mg/kg씩 경구투여한 후 30분, 1시간, 2시간, 4시간의 4회에 걸쳐 측정하였다. 30 cm높이의 수평으로 설치한 철사줄(지름 1 mm)에 앞발을 걸치게 현수하여 10초 이내에 뒷다리가 따라오지 않는것을 양성으로 하였으며 이때 대조약물로는 chlorpromazine을 10 mg/kg을 경구로 투여하였다.

가토의 호흡 및 혈압에 대한 작용

체중 2.0 kg 내외의 수컷 가토에 urethane 2.0 g/kg을 피하 주사하여 마취시킨 뒤, physiograph와 연결된 cannula를 경동맥에 삽입하여 경동맥압(mmHg) 및 맥박수(rate/min)를 측정하였다. 호흡수(rate/min)는 bellow pneumograph를 흉부에 묶은 다음 physiograph에 연결하여 측정하였다. 검체는 귀정맥으로 주입하였다.

적출장기에 대한 작용

체중 200-300 g의 웅성 기니피크의 적출한 기관, 회장 및 심장을 이용하여 실시하였으며 각 군은 5-6마리로 하였다.

적출회장시험

기니피크를 방혈치사 시킨 후 회장을 적출하여 organ bath (37°C, Krebs-Henseleit 액, 95% O₂ and 5% CO₂)에 현수한 후 0.5 g의 tension을 가하였다. 약 1시간 안정화시킨 후 다음의 시험을 실시하였다.

i) 수축작용: Carbachol 0.18-1,800 µg/l을 누적적으로 가하여 농도 반응곡선을 얻은 후 세척하고 1시간 안정화 후에 DA-9601 20-20,000 µg/l를 가하여 농도반응곡선을 구하고 이때 나타나는 수축력의 변화를 carbachol 1차 농도반응곡선의 최대값에 대한 %로 나타내었다.

ii) Carbachol 수축반응에 대한 영향: Carbachol 0.18-1,800 µg/l을 누적적으로 가하여 농도반응곡선을 얻은 후 세척하고 1시간 안정화 후에 vehicle 또는 DA-9601 20 µg/ml(2×10⁵ g/ml)를 30분 간 전처치하고 carbachol을 가하여 농도반응곡선을 구하였다. 이때 나타나는 수축력의 변화는 carbachol 1차 농도반응곡선의 최대 값에 대한 %로 나타내었다.

iii) Histamine 수축반응에 대한 영향: Histamine 0.18-5,400 µg/l를 누적적으로 가하여 농도반응곡선을 얻은 후 세척하고 1시간 안정화 후에 vehicle 또는 DA-9601 20 µg/ml(2×10⁵ g/ml)를 30분간 전처치하고 histamine을 가하여 농도반응곡선을 구하였다. 이때 나타나는 수축력의 변화는 histamine 1차 농도반응곡선의 최대 값에 대한 %로 나타내었다.

iv) 전기자극 수축반응에 대한 영향: 회장 표본을 전기자극(0.1 Hz, 1 msec and 70 volts)하여 수축을 유발시킨 후 DA-9601(20-20,000 µg/l) 또는 atropine(0.68-680 µg/l)을 가하여 농도반응곡선을 구하였다. 이때 나타나는 수축력의 변화는 약물투여전 수축력에 대한 %로 나타내었다.

적출 기관 시험

기니피크를 방혈치사시킨 후 기관을 적출하여 organ bath (37°C, Krebs-Henseleit 액, 95% O₂ and 5% CO₂)에 현수한 후 2.0 g의 tension을 가하였다. 약 1시간 안정화시킨 후 다음의 시험을 실시하였다.

i) 수축작용: Carbachol 0.018-1,800 µg/l을 누적적으로 가하여 농도반응곡선을 얻은 후 1시간 안정화 후에 carbachol 0.018-1,800 µg/l 또는 DA-9601 20-20,000 µg/l를 가하여 농도반응곡선을 구하고 이때 나타나는 수축력의 변화를 carbachol 1차 농도반응곡선의 최대 값에 대한 %로 나타내었다.

ii) Carbachol 수축반응에 대한 영향: Carbachol 0.018-1,800 µg/l을 누적적으로 가하여 농도반응곡선을 얻은 후 세척하고 1시간 안정화 후에 vehicle 또는 DA-9601 6 µg/ml 또는 20 µg/ml를 30분간 전처치하고 carbachol을 가하여 농도반응곡선을 구하였다. 이때 나타나는 수축력의 변화는 carbachol 1차 농도반응곡선의 최대값에 대한 %로 나타내었다.

iii) Histamine 유발 수축반응에 대한 영향: Histamine 0.18-5,400 µg/l을 누적적으로 가하여 농도반응곡선을 얻은 후 세척하고 1시간 안정화 후에 vehicle 또는 DA-9601 6 µg/ml 또는 20 µg/ml를 30분간 전처치하고 histamine을 가하여 농도반응곡선을 구하였다. 이때 나타나는 수축력의 변화는 histamine 1차 농도반응곡선의 최대 값에 대한 %로 나타내었다.

적출 심장에 대한 시험

기니피크를 방혈치사 시킨 후 심장을 적출하여 심방표본을 제작하여 organ bath(37°C, Krebs-Henseleit 액, 95% O₂ and 5% CO₂)에 현수한 후 1.0 g의 tension을 가하였다. 약 1시간 안정화시킨 후 다음의 시험을 실시하였다. 즉 심방표본이 안정화되어 수축력 및 횡수가 일정하게 되면 vehicle 또는 DA-9601 20-20,000 µg/l을 가하여 농도반응곡선을 구하고 이때 나타나는 수축횡수의 변화는 약물투여전 값에 대한 %로 나타내었다. 또, 유도근표본은 전기자극(1Hz, 0.5 msec, threshold의 1.3배 voltage)을 이용하여 수축을 유발시켰다. 표본이 안정화되어 수축력이 일정하게 되면 vehicle 또는 DA-9601 20-20,000 µg/ml를 가하여 농도반응곡선을 구하고 이때 나타나는 수축력의 변화는 약물투여전 값에 대한 %로 나타내었다.

장관 수송능에 대한 작용

24시간 절식시킨 체중 20~25 g 정도의 생쥐를 각 군당 10마리씩 사용하여 Takemori 등의 방법(1969)에 따라 시행하였다. DA-9601 80 mg/kg 또는 800 mg/kg을 경구투여하고 30분 후에 3% charcoal meal(0.5% Sod. CMC에 용해)을 1.0 ml/100 g씩 경구로 투여했다. 투여 20분 후에 생쥐를 처사시켜 소장을 적출하고, 유문부에서 맹장입구까지의 이송율을 측정하여 백분율로 환산 표시하였으며 대조약물로는 atropine 10 mg/kg을 사용하였다.

노량 및 전해질 배설에 대한 작용

체중 1.7~2.0 kg의 토끼를 사용하여 시행하였다. 토끼에 25% urethane 4.0 ml/kg을 피하주사하여 마취하고, 동물고정대에 배위로 고정시킨 후 정중절개하여 양쪽 수뇨관에 적당한 크기의 polyethylene관을 삽입하고 경정맥을 통하여 3% glucose를 함유한 0.3% saline을 0.5 ml/min의 속도로 3~4시간 주입하여 노량이 일정해졌을 때 20분 간격으로 두 번의 집뇨후에 DA-9601을 80, 254 및 800 mg/kg으로 경구 투여한 후 6회에 걸쳐 노량을 측정하였고, 노중의 Na⁺ 및 K⁺은 flame photometer로 측정하였다(Kook 등, 1985).

피부혈관 투과성에 대한 작용

체중 200~250 g의 웅성 흰쥐를 각 군에 10마리씩 사용하였다. 흰쥐에 25% urethane 4.8 ml/kg을 피하주사하여 마취한 후 동물고정대에 고정하고 DA-9601을 80 및 800 mg/kg으로 각 군에 경구투여하고 30분 후에 1% Evans blue를 5 ml/kg으로 미리 polyethylene관을 삽입 고정된 경정맥을

통하여 투여하였다. 투여후 30분에 복부의 털을 깎고 피부를 박리하여 일정 면적을 0.6N 인산과 아세톤 혼합액(5:13)으로 1시간 추출하고 620 nm에서 흡광도를 측정하여 색소 누출정도를 관찰하였다(Kim 등, 1994). 대조물질로는 kallikrein(1U/ml) 0.1ml를 Evans blue정맥 투여 직전에 피하주사 하였다.

통계처리

모든 실험결과는 평균치와 표준오차를 사용하여 나타내었고, 각 군간의 비교는 Student's t-test 또는 χ^2 -test를 사용하였으며, 대조군과 비교하여 p 값이 5% 미만일 때를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

실험결과

중추신경계 및 행동에 미치는 작용

일반행동에 미치는 작용

이 결과는 Table I에 표시하였다. DA-9601 200, 800 및 1600 mg/kg을 경구투여하였을 때에 행동과 운동성의 변화, 중추흥분성 및 특이한 자율신경 증상이 전혀 나타나지 않았다.

Thiopental-Na의 수면작용에 대한 작용

Table II는 DA-9601을 경구 투여한 후 thiopental-Na를 투여하여 정향반사의 소실시간과 수면시간을 나타낸 것이다. DA-9601의 경구투여는 thiopental-Na유발 수면작용에 있어서 수면유도 시간과 수면시간에 유의성있는 영향을 나타내지 않았다. 즉 DA-9601 80, 254 및 800 mg/kg의 경우에 수면 유도시간은 각각 3.74분, 3.4분 및 3.38분으로써 대조군의 3.22분과 별다른 차이를 보이지 않았고 수면 시간에 있어서도 각각 35.9분, 36.6분 및 36.1분으로 대조군의 39.2분과 유사하게 나타났다. 그러나 양성대조 물질로 사용한 chlorpromazine 10mg/kg의 경우 유의적인 수면 연장 작용을 나타냈다.

운동 협조성에 미치는 작용

Table III은 생쥐에서 DA-9601이 운동 협조성에 미치는 영향을 관찰하여 통계처리한 것이다.

DA-9601 투여군에서는 모두 3분이상 원통상에 체류하여 전군에서 운동협조능에 전혀 영향을 미치지 않았으나, 이때 대조물질인 chlorpromazine군에서는 1분 이내에 10마리 모두 체류하지 못하고 떨어졌다. 많은 보고들에 의하면 이와같은 조건에서 2분 이내에 떨어지는 것을 운동협조 장애로 판정하는데 2분간을 기준으로 하는 경우에 DA-9601투여군에서는 운동협조 장애가 인정되지 않았다.

정상체온에 대한 작용

Table IV은 흰쥐의 정상체온에 대한 DA-9601의 영향을 관찰한 실험을 종합 평가한 것이다.

흰쥐에서 정상체온에 대하여 DA-9601 투여후 4시간 까

지 별다른 영향을 미치지 않았으나 양성 대조물질인 chlorpromazine 10.0mg/kg에서 60분 후 부터 유의적인 체온 하강 반응이 나타났고 그 효능은 4시간까지 계속되었다.

진통작용

초산 writhing법

Table V는 초산으로 유도한 writhing syndrome을 10분 동안 관찰한 것을 나타낸 것이다.

대조군에서의 10분간 writhing syndrome의 발생횟수는 평균 22.8회 이었으며 DA-9601 80 mg/kg 투여군에서 19.8회, 254 mg/kg 투여군에서는 20.8회 800 mg/kg 투여군에서는 20.0회 이었다. DA-9601 투여후 약간의 writhing syndrome의 감소 현상을 보였으나 유의성인 것은 아니었다. 이때 대조약물인 naproxen 500 mg/kg 투여군에서는 평균 11.6회의 writhing syndrome을 나타내었으며, 이 결과는 49%의 감소를 나타낸 것이며 유의적인 억제 현상이었다.

Randall-Selitto

Table VI는 Randall-Selitto 법에 따라 흰쥐가 반응하는데 소요되는 analgesy meter상의 압력을 나타낸 것이다.

양성 대조약물인 naproxen 500 mg/kg의 경우 대조치 10.4에 비하여 1시간 후에는 15.2으로 증가하였고, 2시간 후에는 15.8로 유의성 있게 증가하였다. DA-9601 80 mg/kg의 경우 대조치 9.4에 비하여 각각 9.4, 8.0으로 유의성 있는 영향을 관찰할 수 없었으며 254 mg/kg 의 경우도 대조치 8.1에 비하여 각각 8.8과 8.6으로써 유의성을 인정할 수 없었고 800 mg/kg에서도 대조치 12.0에 비하여 각각 11.2, 12.4으로써 유의성 있는 변화를 관찰할 수 없었다.

항 경련작용

Strychnine 유발경련에 대한 작용

Table VII는 DA-9601 투여군과 대조군에서 strychnine유발 경련에 대한 작용을 나타낸 것이다.

DA-9601 80, 254 및 800 mg/kg 투여군에서 대조군과 비교할때 strychnine에 의한 경련 유발 및 사망에 차이가 없었다. 즉 strychnine유발 항경련작용 시험에서 사망과 경련 유발을 억제하지 못하였다. 그러나 양성 대조물질인 pentobarbital의 경우에는 경련이 5마리중 2마리에서 나타났으나 그 경련의 강도는 극히 미약하였고 사망하는 동물도 나타나지 않았다.

Pentyletetrazole 유발경련에 대한 작용

Table VIII에서 DA-9601 80, 254 및 800 mg/kg 투여군에서 경련을 유발한 동물을 전연 방어하지 아니하였다. Di-allylbarbiturate 40 mg/kg 투여군은 전부 억제되었다.

골격근의 이완작용

Table IX은 DA-9601 투여군 및 대조군에서 약물 투여후 30분 부터 4회에 걸쳐 관찰하여 10초 이내에 뒷다리가 따라오지 못한 것을 양성으로 하여 나타낸 것이다. DA-9601 80, 254 및 800 mg/kg투여군에서 전혀 영향을 미치지 않았

Table I. Pharmacological profiles of DA-9601

	Profile ^a	Score			
		Dose (mg/kg, po)			
		Control	200	800	1600
Behaviour profile	1. Awareness (-4~4)				
	alertness	0	0	0	0
	visual placing	0	0	0	0
	passivity	0	0	0	0
	stereotypy	0	0	0	0
	traction test	0	0	0	0
	2. Mood (-4~4)				
	grooming	0	0	0	0
	vocalization	0	0	0	0
	irritability	0	0	0	0
	3. Motor activity (-4~4)				
	spontaneous movement	0	0	0	0
	touch response	0	0	0	0
pain response	0	0	0	0	
Neurological profile	1. CNS excitation (-4~4)				
	startle responses	0	0	0	0
	straub's reaction	0	0	0	0
	tremors	0	0	0	0
	twitches	0	0	0	0
	convulsions	0	0	0	0
	2. Motor incoordination (-4~4)				
	abnormal gait	0	0	0	0
	righting reflex	0	0	0	0
	paralysis	0	0	0	0
	3. Muscle tone (-4~4)				
	grip tone	0	0	0	0
	body tone	0	0	0	0
	4. Reflex (-4~4)				
	pinna reflex	0	0	0	0
	corneal reflex	0	0	0	0
Autonomic profile	Piloerection (-4~4)	0	0	0	0
	Body temperature (-4~4)	0	0	0	0
	Pupile size (-4~4)	0	0	0	0
	Palpable opening (-4~4)	0	0	0	0
	Ptosis (-4~4)	0	0	0	0
	Exophthalmus (-4~4)	0	0	0	0
	Lacrimation (-4~4)	0	0	0	0
	Salivation (-4~4)	0	0	0	0
	Urination (-4~4)	0	0	0	0
	Fecal excretion (-4~4)	0	0	0	0
	Diarrhea (-4~4)	0	0	0	0
	Writhing (-4~4)	0	0	0	0
	Vomiting (-4~4)	0	0	0	0
	Respiratory (-4~4)	0	0	0	0
	Ear color (-4~4)	0	0	0	0
Heart rate (-4~4)	0	0	0	0	

^aThe figures in parenthesis represent score ranges.

으나 양성 대조물질로 사용한 chlorpromazine 10 mg/kg 투여군에서는 유의성있는 양성 반응을 나타내었다.

가토의 호흡 및 혈압에 대한 작용

본 실험결과는 Fig. 1에 표시하였다. Acetylcholine 10 µg/kg의 정맥 내 투여시에 일시적인 혈압하강과 호흡 심도의 증가를 나타내었고 epinephrine 5 µg/kg의 투여시는 일시적인 상승을 나타내었다. 가토의 정상혈압에 대하여 DA 9601 20 mg/kg 및 40mg/kg의 정맥내 주사시에 혈압 및 호흡심도에 아무런 영향이 없었고 이때 호흡 빈도 및 맥박수에도 영향이 없었다. 120 mg/kg의 투여시에는 일시적인 혈압상승을 나타내었고 호흡심도에 약간의 증가를 일으키고 검체 20 mg/kg의 투여는 epinephrine 5 µg/kg의 혈압상승작용을 길항하지 못하였다.

적출장기에 대한 작용

적출 회장에 대한 작용

Carbachol과 DA-9601을 직접 회장에 작용시켰을 때의

결과는 Fig. 2에 표시하였다. Carbachol은 용량반응적으로 수축을 일으키나 DA-9601은 아무런 수축 또는 이완작용이 없음을 알수 있었다. 또 Fig. 3은 carbachol의 용량 반응 곡선이 DA-9601 2×10⁵ g/ml을 전처치하였을 때에 아무런 길항작용이 없음을 나타낸다.

또 Fig. 4에서도 histamine의 작용 곡선에 DA-9601이 영향을 미치지 아니하였다. Fig. 5에서 전기적으로 자극시켰

Table II. Effect of DA-9601 on thiopental-Na induced sleeping time in mice

Drug	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	sleep-inducing time (min, M.±S.E.)	sleeping time (min, M.±S.E.)
Control	-	10	3.22±0.27	39.2±3.46
DA-9601	80	10	3.74±0.29	35.9±3.10
	254	10	3.40±0.19	36.6±2.80
	800	10	3.38±0.33	36.1±3.15
Chlorpromazine	10	10	1.52±0.13*	117.5±11.02*

Significant difference from the control group (*p<0.05).

Table III. Effects of DA-9601 on the rotarod test in mice

Drug	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	No. of fallen mice after treatment	
			0.5 hr	1.0 hr
Control	-	10	0	0
DA-9601	80	10	0	0
	254	10	0	0
	800	10	0	0
Chlorpromazine	10	10	10*	10*

Significant difference from the control group (*p<0.01 in χ²-test).

Table IV. Effect of DA-9601 on the body temperature in rats.

Drug	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	Rectal temperature (°C, M.±S.E.)				
			-15 min	30 min	60 min	120 min	240 min
Control	-	10	37.4±0.38	37.2±0.35	37.3±0.63	37.6±0.25	37.5±0.35
DA-9601	80	10	37.4±0.42	37.5±0.47	37.7±0.35	37.5±0.38	37.4±0.70
	254	10	37.3±0.38	37.4±0.41	37.3±0.44	37.6±0.41	37.5±0.38
	800	10	37.2±0.44	37.2±0.35	37.1±0.47	37.1±0.57	37.3±0.28
CPZ	10	10	37.4±0.41	37.3±0.32	36.3±0.41*	36.2±0.47*	35.9±0.32*

Significant difference from the control group (*p<0.05).

Table V. Effects of DA-9601 on the writhing syndrome induced by acetic acid in mice

Drug	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	No. of writhing (M.±S.E.)	Inhibition (%)
Control	-	10	22.8±2.78	-
DA-9601	80	10	19.8±2.22	13.2
	254	10	20.8±1.31	8.8
	800	10	20.0±1.61	12.3
Naproxen	500	10	11.6±1.21*	49.1

Significant difference from the control group (*p<0.01).

Table VI. Effect of DA-9601 on the rat paw pressure test in rats

Drug	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	Wt. of Analgesy meter(×30g, M.±S.E.)		
			Control	1.0 hr	2.0 hr
Control	-	10	8.0±1.7	7.7±2.2	7.7±1.5
DA-9601	80	10	9.4±1.1	9.4±1.0	8.0±0.6
	254	10	8.1±1.2	8.8±0.9	8.6±0.8
	800	10	12.0±2.3	11.2±2.0	12.4±1.7
Naproxen	500	10	10.4±1.0	15.2±1.4*	15.8±1.3*

Significant difference from the control group (*p<0.01).

Table VII. Effect of DA-9601 on strychnine induced convulsions and death in mice

Drug	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	No. of incidence	
			convulsion	death
control	-	5	5	5
DA-9601	80	5	5	5
	254	5	5	5
	800	5	5	5
Phentobarbital	30 (sc)	5	2*	0*

Significant difference from the control group (*p<0.05 in χ²-test).

을 때의 수축에 대하여 atropine은 길항하였으나 DA-9601은 영향을 미치지 아니함을 나타낸다.

적출 기관근에 대한 작용

적출 기관근에 대하여 carbachol은 용량반응적으로 수축력을 나타냈으나 DA-9601은 2×10^5 g/ml의 농도에서도 아무런 수축반응을 나타내지 아니하였다(Fig. 6). 또 carbachol의 용량 반응곡선에 대하여 DA-9601 6×10^6 g/ml 또는 2×10^5 g/ml의 전처치도 아무런 영향이 없었다(Fig. 7).

Histamine의 용량반응곡선에 대하여 DA-9601 6×10^6 g/ml 및 2×10^5 g/ml의 전처치도 아무런 길항을 나타내지 아니하였다(Fig. 8).

적출 심장에 대한 작용

이 결과는 Fig. 9에 표시한 바와 같다. 즉, 적출심장의 수축력은 DA-9601 2×10^5 g/ml의 농도에서 변화를 볼 수 없었으며 유두근의 수축력도 DA-9601 2×10^5 g/ml의 농도에서 변화를 볼 수 없었다.

장관 수송능에 대한 작용

Table X은 흰쥐에서 장관 수송에 대한 DA-9601의 영향을 관찰한 실험 결과를 종합한 것이다.

Table X에서 나타난 것처럼 대조군은 표식 화합물 투여 후 20분에 소장 전체의 72.5% 까지 진행 하였으며 DA-9601 80 mg/kg 투여군은 79.0% 로써 약간의 이송율 증가를 볼 수 있으나 유의적인 것은 아니었고 DA-9601 800 mg/kg 투여군에서는 73.0의 이송율을 나타냈으나 유의적인 것은 아니었다. 이때 양성 대조물질로 사용된 atropine 10 mg/

kg 투여군에서는 38.8%의 유의성 있는 이송율의 감소를 나타내었다.

노량 및 전해질 배설에 대한 작용

Table XI는 DA-9601을 80, 254 및 800 mg/kg을 각 군에

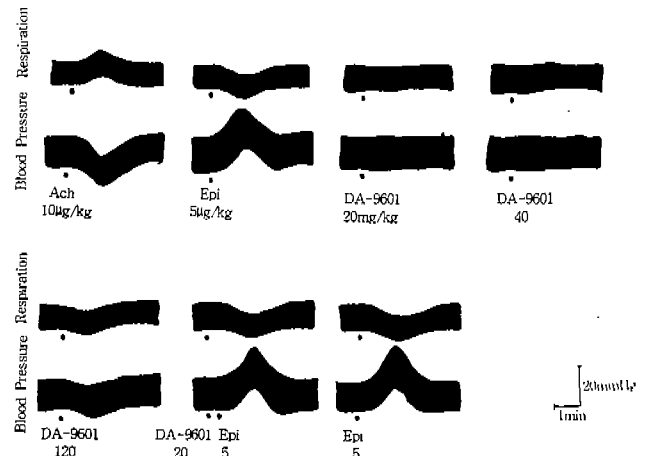


Fig. 1. Effect of Da-9601 on respiration and blood pressure in rabbits.

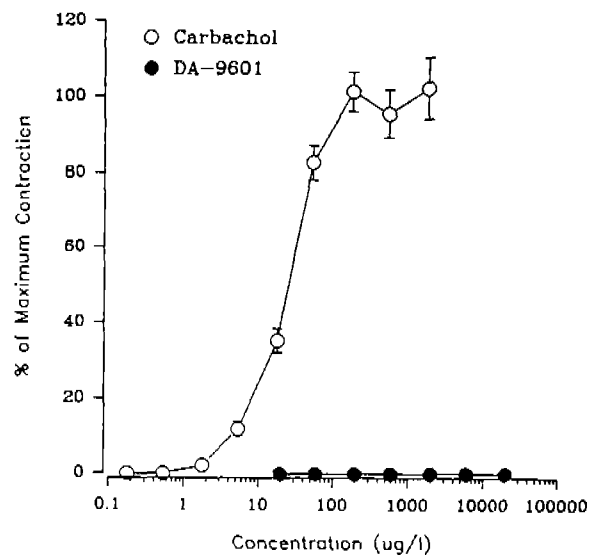


Fig. 2. Effects of carbachol and DA-9601 on contractile forces of isolated guinea pig ileum.

Table VIII. Effect of DA-9601 on pentetrazole-induced convulsion in mice

Treatment	Dose (mg/kg, po)	No. of used mice	No. of convulsion mice
Control	-	8	8
DA 9601	80	8	8
	254	8	8
	800	8	8
Diallylbarbiturate	40	8	0*

Significant difference from the control group (* $p < 0.01$ in χ^2 -test).

Table IX. Effect of DA-9601 on traction test in mice

Drug	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	No. of positive mice			
			0.5 hr	1.0 hr	2.0 hr	4.0 hr
Control	-	10	0	0	0	0
DA-9601	80	10	0	0	0	0
	254	10	0	0	0	0
	800	10	0	0	0	0
Chlorpromazine	10	10	9*	10*	10*	10*

Significant difference from the control group (* $p < 0.05$ in χ^2 -test).

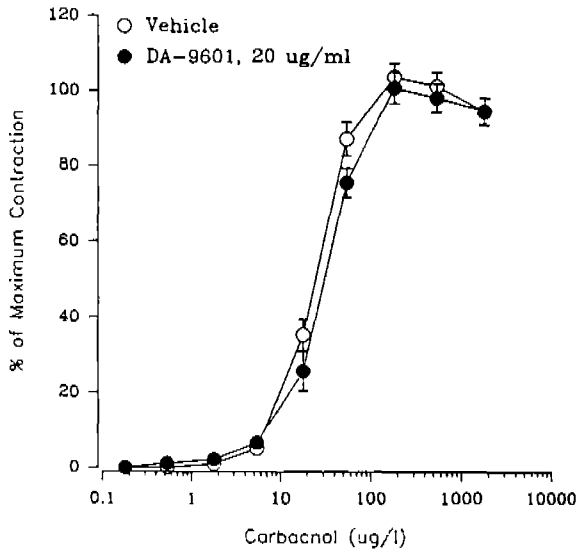


Fig. 3. Effect of DA-9601 on carbachol-induced contractions in isolated guinea pig ileum.

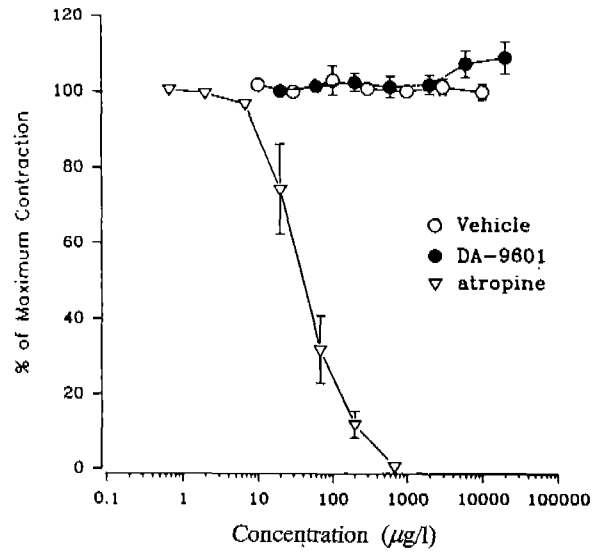


Fig. 5. Effect of DA-9601 and atropine on electrically stimulated contractions in isolated guinea pig ileum.

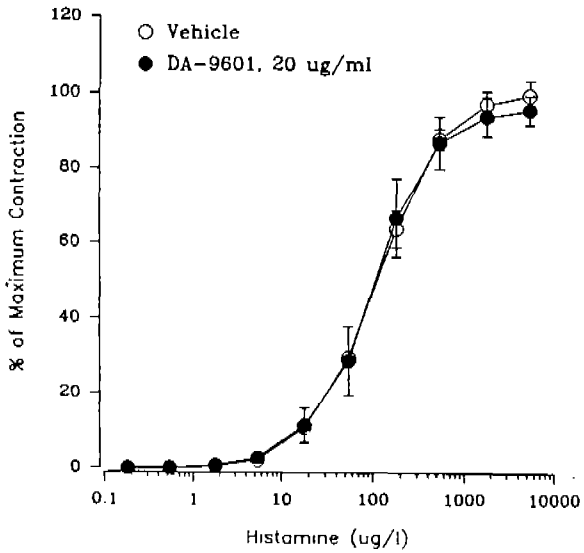


Fig. 4. Effects of DA-9601 on histamine-induced contractions in isolated guinea pig ileum.

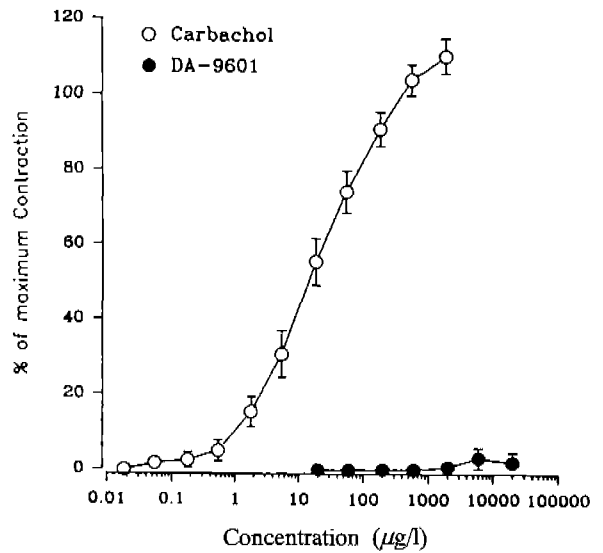


Fig. 6. Effects of carbachol and DA-9601 on contractile forces of isolated guinea pig trachea.

경구투여했을때 나타나는 뇨량 및 전해질 배설량의 변화를 나타낸 것이다. Table X에서 나타난 것 처럼 뇨량의 경우 DA-9601 80 및 254 mg/kg의 경구투여에 의하여 유의성인 변화를 관찰할 수 없었으나 800 mg/kg의 투여시에는 투여 후 80-100분, 및 100-120분에서 대조군에 비하여 유의성있는 배설증가를 관찰할 수 있었다. 그러나 Na⁺ 및 K⁺의 배설량은 아무런 유의적인 차이를 나타내지 아니하였다. 대조 물질로 사용한 furosemide 50 mg/kg에서는 뇨량의 경우, 약물 투여 초기부터 유의성있는 증가를 나타냈고 Na⁺과 K⁺의 배설량에 있어서도 모두 유의성있는 증가 현상을 나타냈다.

피부혈관 투과성에 대한 작용

Table XII은 DA-9601을 80 및 800 mg/kg씩을 각군에 투여했을때 나타나는 피부혈관 투과성의 변화를 나타낸 것이다. 피부혈관 투과성에 대한 영향을 검토한 결과 DA-9601 80 및 800 mg/kg, 투여군에서는 대조군과 비교하여 별다른 차이를 발견할 수 없었으나 양성 대조물질로 사용한 kallikrein투여군에서는 유의적인 투과성의 증대를 관찰할 수 있었다.

고찰 및 결론

DA-9601은 eupatilin이 0.5% 함유된 애엽의 에탄올 추출

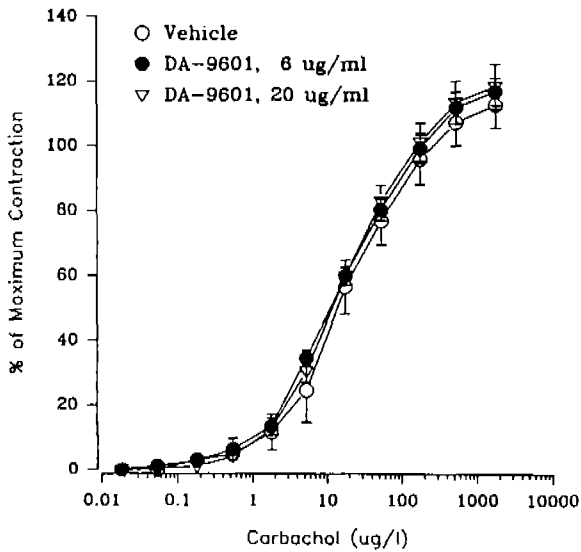


Fig. 7. Effect of DA-9601 on carbachol-induced contractions in isolated guinea pig ileum.

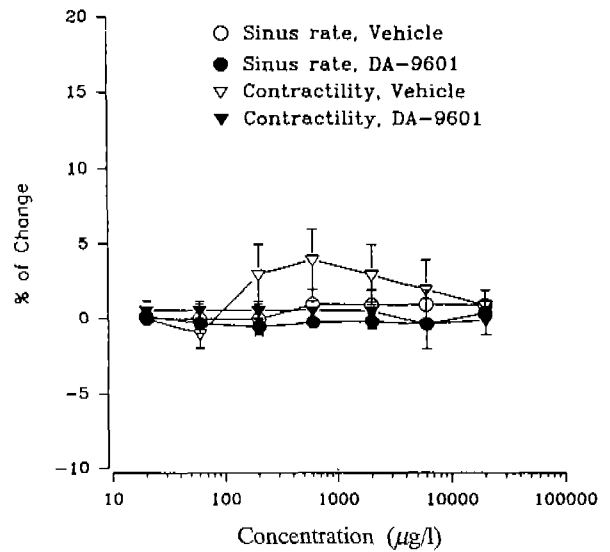


Fig. 9. Effect of DA-9601 on sinus of atria and contractility of papillary muscle in isolated guinea pig heart.

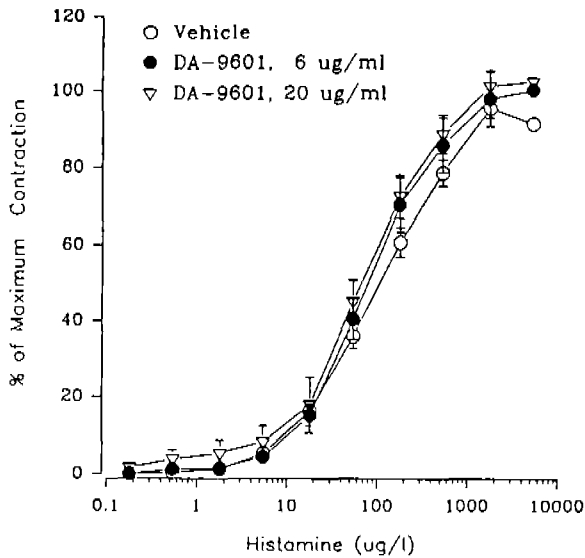


Fig. 8. Effects of DA-9601 on histamine-induced contractions in isolated guinea pig trachea.

분획물로서 이의 일반 약리작용에 관하여 실험을 실시하였다. 이 대상 물질은 800 및 1600 mg/kg의 다량의 경구 투여시에 실험동물에 대한 일반행동이나 증상에 아무런 영향이 없었고 barbital수면작용, 운동협조성 및 정상체온에도 전혀 영향이 없었다. 또, 초산유발 writhing증상을 억제하지 아니하였고 Randall-Selitto법에 의한 진통작용이 나타나지 아니하였고 strychnine 및 pentylenetetrazole유발 경련에 억제작용을 나타내지 않았으므로 항경련작용이 없었고 골격근 이완 작용도 없었다. 이러한 일련의 작용은 DA-9601을 위장계 약물로서 개발하는데 장애요소로 고려할 필요가 없다고 사료되는 바이다. DA-9601을 죽상으로 현탁시켜 가토의

Table X. Effect DA-9601 on the intestinal transport of charcoal meal in mice

Drug	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	Propulsion (%)	Inhibition (%)
Control	-	10	72.5±0.06	-
DA-9601	80	10	79.0±3.84	9.0
	800	10	73.0±3.33	6.9
Atropine	10	10	38.8±9.78*	46.5*

Significant difference from the control group (*p<0.05).

정맥에 투여하였을 때에 40 mg/kg의 용량은 혈압에 영향이 없었으나 120 mg/kg을 투여시에 일시적인 혈압강하를 나타내었다. Guinea pig의 적출회장시험에서 DA-9601의 2×10^{-5} g/ml의 농도에서 직접적인 수축이나 이완작용이 없었으며 carbachol 또는 histamine으로 유발된 수축과 전기자극에 의한 수축을 길항하지 아니하였다. 또 guinea pig의 적출 기관에서의 실험에서도 DA-9601은 2×10^{-5} g/ml의 농도에서 직접적인 수축이나 이완작용이 없었으며 carbachol 또는 histamine에 의한 수축을 길항하지 아니하였다. 또 적출 심방의 수축횟수나 유두근의 수축력에도 영향이 없었다. DA-9601은 charcoal의 장관 수송능에도 영향을 미치지 아니하였고 피부혈관 투과성에도 영향이 없었다.

이노작용에서는 본 물질을 800 mg/kg의 경구투여시에 80분 후부터 뇨량의 증가가 인정되었으나 Na⁺과 K⁺의 배설은 정상적이었다.

이상의 실험에서 결론하면 DA-9601은 가토에 고용량에서만 배뇨량이 증가되었고 정맥투여시에 대량에서 일시적인 혈압강하 및 약간의 호흡억제를 나타내었으나 800 mg/kg의 경구 용량에서는 중추신경계에 전혀 영향이 없었고 적출장관에서의 무영향, 장관 수송능에의 무영향등의 사실은

Table XI. Effect of DA-9601 on urine volume and electrolytes excretion in rabbits

Drug	Dose (mg/kg, po)	No. of animals		Control	0-20	20-40	40-60	60-80	80-100	100-120 (min)
DA-9601	80	6	Vol	3.03±0.74	3.23±1.78	2.77±1.22	2.77±1.34	2.77±0.82	2.50±0.96	2.67±0.95
			ENa ⁺	20.87±4.11	20.63±4.42	21.53±4.23	22.93±4.20	23.2±5.31	22.6±4.72	22.03±4.41
			EK ⁺	9.02±2.55	10.43±3.79	8.70±1.05	8.70±0.10	8.20±1.02	8.87±0.74	8.47±1.10
DA-9601	254	6	Vol	2.20±0.16	2.05±0.25	1.90±0.10	2.15±0.15	2.30±0.20	2.30±0.20	2.25±0.25
			ENa ⁺	21.8±5.26	15.5±2.50	16.25±2.25	17.90±2.60	16.0±4.00	17.5±3.00	17.65±2.65
			EK ⁺	10.15±1.10	6.30±0.50	5.9±0.40	7.0±1.00	7.40±1.40	8.15±0.85	7.25±0.75
DA-9601	800	6	Vol	1.96±0.29	1.90±0.32	2.50±0.83	2.05±0.56	2.58±0.67	3.50±0.60*	3.65±0.89*
			ENa ⁺	19.8±3.35	18.43±3.67	20.35±3.14	18.98±2.90	18.58±2.58	20.7±3.21	20.53±3.17
			EK ⁺	9.4±0.91	8.85±1.67	8.58±1.67	8.52±1.87	9.02±2.32	9.40±2.49	9.89±2.53
Furosem- ide	50	6	Vol	2.24±0.28	4.77±0.51*	12.90±2.95*	11.50±2.75*	7.20±0.85*	6.20±0.75*	5.00±0.71*
			ENa ⁺	14.40±1.58	20.46±2.60*	31.50±4.58*	35.00±5.32*	21.6±3.65*	15.8±2.13*	13.2±1.95
			EK ⁺	2.02±0.21	5.67±0.68*	7.40±0.85*	5.76±0.69*	4.77±0.51*	4.32±0.50*	4.00±0.39*

Volume; Urine flow rate (ml/20 min). ENa and EK; Amounts of Na⁺ and K⁺ excreted in urine (uEq/min). Significant difference from control group (*p<0.05).

Table XII. Effect of DA-9601 on vascular permeability in the skin of rats

Drug	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	Absorbance (620 nm)
Control	-	10	0.052±0.008
DA-9601	80	10	0.060±0.007
	800	10	0.064±0.007
Kallikrein	1 (U, sc)	10	0.095±0.004*

Significant difference from the control group (*p<0.05).

일반약리작용면에서 볼 때, 신약개발로 추진하는데에 있어서 장애가 될 요소가 없다고 고려되는 바이다.

감사의 말씀

이 논문은 보건복지부에서 시행한 1995년도 보건의료기술연구개발 사업의 지원금으로 이루어졌기에 감사드립니다.

참고문헌

Araki, S. and Ueki, S. (1972). Changes in sensitivity to convulsion in mice with olfactory bulb ablation. *Jap. J. Pharmacol.* **22**, 447-456.
 Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julou, L. (1957). Nouveaux aspects experimentaux de l'activite centrale des derives de la phenothiazine. *Psychotic Drugs*, Elsevier Publsh. Co. Amsterdam. pp. 373-391.
 Dunham, N. W., Miya, T. S. and Edwards, C. D. (1957). Phar-

macological activity of a series of basic esters mono and dialkyl malonic acid. *J. Am. Pharm. Assoc.* **46**, 208-209.
 Irwin, S. (1964). Comprehensive observational assessment. Ia. A systematic quantitative procedure for assessing the behavioural physiologic state of the mouse, *Psychopharmacologia* **12**, 222-257.
 Kim, M. S., Park, J. W., Kim, Y. H., Kim, S. H., Shin, M. S., Kim, W. B. and Yang, J. N. (1994). General pharmacology of DA-125, a new anthracycline anticancer agent. *Korean J. Pharmacol.* **30**, 227-242.
 Kook, Y. J., Kim, K. K. and Kim, S. J. (1985). Influence of intracerebroventricular yohimbine on the renal function of the rabbit. *ibid.* **21**, 119-127.
 Koster, R., Anderson, M. and de Beer, E. J. (1959). Acetic acid for analgesic screening. *Fed. Proc.* **18**, 412-418.
 Lee, E. B. (1975). Pharmacological approach of crude drugs. *Yakhak Hoeji* **19**, 53-59.
 Lee, E. B. (1995). The effect of Artemisia Herba on gastric lesion and ulcers in rats with isolation of eupatilin, in Unesco Regional Seminar on the Chemistry, Pharmacology and clinical use of flavonoid compounds. pp. 13-20, Oct. 11-15, Chungnam National Univ. Taejon, Korea.
 Randall, L. O. and Selitto, J. J. (1957). A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch. int. Pharmacodyn.* **111**, 409-419.
 Swinyard, E. A., Brow, W.C. and Goodman, L.S. (1952). Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **106**, 319-330.
 Takemori, A. E., Kupferberg, H. T. and Miller, J. W. (1969). Quantitative studies of the antagonism of morphine by nalorphine and naloxone. *ibid.* **169**, 39-45.