

l-Muscone의 일반약리작용

이선미* · 조태순 · 심상호¹ · 박석기¹ · 홍채영¹ · 김성수¹ · 신대회¹ · 김용기¹ · 박대규¹
성균관대학교 약학대학, ¹조선무약(자) 생명과학연구소

General Pharmacology of *l*-Muscone

Sun-Mee LEE*, Tai-Soon CHO, Sang-Ho SHIM¹, Seok-Ki PARK¹, Chai-Young HONG¹,
Sung-Soo KIM¹, Dae-Hee SHIN¹, Yong-Kee KIM¹ and Dai-Kyu PARK¹

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746, Korea

¹Institute of Life Science Research, Cho Seon Pharm. & Trading Co., Ltd.,
1229, Shingil-dong, Ansan-si, Kyunggi-do 425-120, Korea

(Received August 25, 1997; accepted September 29, 1997)

Abstract – General pharmacological properties of *l*-muscone, the major component of musk, were investigated in mice, rats and guinea pig. The administration of *l*-muscone (1, 10, 100 mg/kg, *p.o.*) in mice had no effects in general behaviors, and no influences on analgesic actions and normal body temperature. Muscle relaxant action, intestinal propulsion and gastric secretion were not observed even at the high dose of 100 mg/kg. *l*-Muscone (1, 10, 100 mg/kg, *p.o.*) given to conscious rats showed no effect on mean blood pressure and heart rate. It showed no direct effect at 2.4×10^{-3} mg/ml and 2.4×10^{-2} mg/ml in isolated uterus of rats and ileum of guinea pig, and also had no inhibition of contraction induced by oxytocin and histamine.

Keywords □ *l*-muscone, general pharmacology

사향은 사향사슴(*Moschus moschiferus* L.) 또는 그 밖의 근연동물[우제목(*Artiodactyla*) 사슴과(*Cervidae*)]의 수컷의麝香腺分泌物로서 그의 주성분은 *l*-muscone이다.

사향은 고래로부터 강심, 흥분, 개규, 통경, 진정, 진경, 배농, 해독, 구어혈 작용이 있어 중풍, 소아경간, 신혼섬, 심복강통, 심장쇠약, 신경쇠약, 월경곤란, 혈전, 질타손상 등의 치료에 사용되어 왔으며, 심혈관 흥분작용(Mukhopadhyay 등, 1973), 남성호르몬양 작용(Sano, 1937), 항염증작용(Mishra 등, 1962)과 β-아드레날린성 효과 증강작용 등이 보고된 바 있다.

한편, 사향은 1973년 멸종위기에 처한 야생동·식물에 관한 협약(CITES)에 관리대상 종목으로 선정되어 있기 때문에 이 협약이 발효됨에 따라서 사향의 사용이 제한되어지자 이에 따른 사향의 대체물질의 개발이 시급한 실정이 되었다.

Muscone에 대한 약리작용으로는 약한 심순환계작용(Toyoguchi 등, 1987), 혈압강하 및 심수축력 증가작용(Matsubara, 1990) 및 진정작용(Kimura 등, 1986)등이 보고되어 있으나, 실제, 사향의 주성분인 muscone은 *l*-형태만으로 존재하며, 이에 대한 약리작용의 보고는 거의 전무한 상태이다.

따라서, 본 연구에서는 사향의 주성분인 *l*-muscone의 약리작용을 알아보고 그 부작용 등을 예견하기 위하여 임상적용경로인 경구투여에 의한 일반약리작용을 추구한 것이다.

실험방법

실험동물

200 g 내외의 암, 수 Sprague-Dawley계 흰쥐, 20-25 g의 ICR계 웅성 마우스 및 250 g 정도의 Hartely계 기니픽을 삼육실험동물(주)에서 공급받아, 항온·항습이 유지되는 동물사육실에서 일주일 이상 적응시킨 후 모든 실험에 사용하였다. 사육환경은 사육실내의 명암을 12시간 간격으로 자동 조절하였고, 온도는 $22 \pm 1^\circ\text{C}$, 습도는 $50 \pm 5\%$ 로 일정하게 유지하였고, 삼양사(주)의 실험동물 사료를 급식하였으며, 물은 자유롭게 공급하였다.

시험물질 및 시약

l-Muscone은 조선무약(자)에서 제조된 것을 사용하였으며, 0.5% sodium carboxymethyl cellulose 용액(이하 CMC-Na)을 가하여 균질하게 혼화한 후 실험에 이용하였다. Oxytocin은 중의제약(주), β-estradiol은 삼일제약(주), ranitidine은 일동제약(주)의 것을 시중에서 구입하여 실험에 사용하

* To whom correspondence should be addressed.

였다. Atropine, histamine, aminopyrine, heparin, chlorpromazine, propranolol 및 생리영양액 조제에 사용된 모든 시약은 Sigma Chemical Co.(U.S.A.)로 부터 구입하였다.

일반행동에 미치는 영향

체중 20-25 g의 웅성 마우스를 사용하였으며, Irwin(1968)의 방법에 따라 실험하였다. *l*-Muscone을 1, 10 및 100 mg/kg 용량으로 경구 투여한 다음 0.5, 1, 2, 4 및 6시간 후에 관찰용 케이지에 넣고 일반행동을 관찰하였다. 이후 7일간 계속 관찰하면서 특이한 증상 및 사망여부를 관찰하였다. 대조약물로서 chlorpromazine 10 mg/kg을 경구투여하였다.

진통작용

초산 Writhing 법

체중 20-25 g의 웅성 마우스를 사용하였으며, Whittle (1964)의 방법에 따라 실험하였다. *l*-Muscone을 1, 10 및 100 mg/kg 용량으로 경구투여한 다음 30분 후에 0.7% acetic acid-saline용액을 0.1 ml/10 g의 용량으로 복강주사한 다음 10분 후 부터 10분 동안의 총 writhing syndrome 발생횟수를 측정하였다. 대조약물로서 aminopyrine 50 mg/kg을 경구투여하였다.

Hot plate 법

체중 20-25 g의 웅성 마우스를 사용하였으며, *l*-muscone을 1, 10 및 100 mg/kg 용량으로 경구 투여하였다. 동통반응은 55℃로 유지되는 hot plate에 조심스럽게 올려놓고 열 판위에 접촉할 때 부터 뛰어오를 때 까지의 시간(초)을 측정하여 그 지표로 하였으며, 실험물질 투여직전, 30, 60 및 120분 후에 각각 측정하였다. 대조약물로서 aminopyrine 50 mg/kg을 경구투여하였다.

정상체온에 미치는 영향

체중 20-25 g 정도의 웅성 마우스를 실험에 사용하였으며, 약물 투여 직전에 digital 전자 체온계로 직장내 온도를 측정한 후 *l*-muscone을 1, 10 및 100 mg/kg 용량으로 경구투여한 다음 0.5, 1, 2 및 4시간 후의 체온변화를 측정하였다. 대조약물로는 aminopyrine 50 mg/kg을 경구로 투여하였다.

골격근에 미치는 영향

현수실험

체중 20-25 g의 웅성 마우스를 사용하였으며, Courvoisier 등(1957)의 방법에 준하여 실시하였다. 즉, 바닥에서 약 12 cm 높이에 직경 2 mm의 철사를 수평으로 매달아 놓고 마우스의 앞발을 걸쳐놓았을 때 2초이내에 뒷발을 걸치는 것을 선별한 다음 *l*-muscone을 1, 10 및 100 mg/kg 용량으로 경구투여한 다음 0.5, 1, 2 및 4시간 후에 앞발을 올려놓아 뒷발을 걸치는 시간 및 낙하하는 시간을 측정하였다. 2초 이내에 뒷다리를 걸치지 못하거나 낙하하는 경우를 근이완작용 양성이라 판정하였다. 대조약물로는 chlorpromazine 10 mg/kg을 경구로 투여하였다.

Pull-up 실험

진정작용 등을 제외한 순수한 근이완작용만을 관찰하기 위하여 Deacon과 Gardner(1984)의 방법에 준하여 실험하였다. 체중 200 g 내외의 웅성 흰쥐를 이용하여 *l*-muscone을 1, 10 및 100 mg/kg 용량으로 경구투여한 다음 0.5, 1, 2 및 4시간 후에 앞다리를 손으로 잡고 가만히 들어올려 축 늘어뜨린 후 뒷다리가 손에 닿는 데까지 걸리는 시간을 측정하였다. 최대관찰시간을 30초로 하여 실험하였으며, 대조물질은 chlorpromazine 10 mg/kg을 경구로 투여하였다.

위장관계에 대한 영향

장관수송능에 대한 작용

24시간 절식시킨 체중 20-25 g의 웅성 마우스를 사용하여, Takemori 등(1969)의 방법에 따라 *l*-muscone을 1, 10 및 100 mg/kg 용량으로 경구투여한 다음 30분 후에 3% charcoal meal(0.5% CMC-Na 용액에 현탁) 0.1 ml/10 g을 경구투여하였다. 20분 후에 치사시키고 위장관을 적출하여 유문부로 부터 맹장입구 까지의 이송율을 측정하여 백분율로 환산표시하였으며, 대조약물로는 atropine 10 mg/kg을 경구로 투여하였다.

위액분비에 미치는 영향

체중 200 g 내외의 웅성 흰쥐를 24시간 절식시킨 뒤 실험에 사용하였다. *l*-Muscone을 1, 10 및 100 mg/kg 용량으로 경구투여한 다음 30분 후에 ether 마취하에서 Shay 등(1954)의 방법에 따라 유문부를 절찰하였다. 절찰 4시간 후에 ether로 치사시켜 위를 적출한 후 위액을 채취하였다. 채취된 위액을 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 위액분비량, pH, 산도 및 총산분비량을 측정하였다. 산도 및 총산분비량은 0.05N-NaOH 수용액으로 적정하여 구하였다(종말점 pH 7.0). 대조약물은 ranitidine 20 mg/kg을 경구로 투여하였다.

혈압 및 심박수에 미치는 영향

체중 250~300 g 내외의 웅성 흰쥐를 sodium pentobarbital(40 mg/kg *i.p.*)로 마취시킨 후 왼쪽 대퇴동맥을 통해 하행 대동맥혈관까지 PE10 catheter를 삽입하고 그 반대편 끝에 PE50 catheter를 피하를 통해 mid scapular region에서 몸밖으로 끼집어내었다. 이때 catheter는 heparin 용액(100 I.U.)으로 채워 넣었다. 수술효과에서 완전히 회복되도록 24시간 경과 후 실험을 실시하였고, 평균혈압(mean arterial pressure, MAP)과 심박동수(heart rate, HR)는 대퇴동맥에 연결된 catheter를 computerized physiograph에 연결된 BP transducer에 접속하여 측정하였다(Wong 등, 1990). 동물을 약 2시간 동안 안정화 및 적응시킨 후, *l*-muscone을 1, 10 및 100 mg/kg 용량으로 경구투여한 다음 10, 30, 60, 90, 120, 150, 180분 간격으로 평균혈압 및 심박동수를 측정하였다. 대조약물은 propranolol 100 mg/kg을 경구로 투여하였다.

적출장기에 대한 작용

흰쥐 적출자궁에 대한 작용

체중 200 g 내외의 암컷 흰쥐에 β -estradiol-3-benzoate 0.5 mg을 면실유에 현탁하여 피하주사하고 24시간 후에 자궁

을 적출하여 표본을 만들어 20 ml organ bath에 현수하였다. 생리액은 De Jalon buffer(mM: 154 NaCl, 5.63 KCl, 0.54 CaCl₂, 5.95 KH₂PO₄, 2.78 glucose)를 사용하였으며 실험을 진행하는 동안 carbogen gas(95% O₂+5% CO₂)를 계속 통해 주었고, 수욕의 온도는 33°C로 하였다. Resting tension으로 0.5 g을 주었으며 장력의 변화는 isometric transducer를 통해 computerized physiograph로 기록하였다. 자궁을 현수하고 약 1시간 동안 안정화시킨 뒤 *l*-muscone의 직접작용과 oxytocin(3×10⁻⁵~3×10⁻² IU/ml)에 의한 수축작용에 대해 미치는 효과를 관찰하였다. 실험결과는 적출자궁 조직에 oxytocin만을 농도별로 적용했을 때의 최대수축장력에 대한 백분율로 나타내었다.

Guinea pig 적출회장에 대한 작용

24시간 동안 절식된 체중 300 g 내외의 웅성 기니픽을 후 두부 강타로 치사시킨 후 회장을 적출하여 약 2 cm 길이로 잘라 20 ml organ bath에 현수하였다. 생리액은 Krebs-Henseleit buffer(mM: 118 NaCl, 4.7 KCl, 2.52 CaCl₂, 1.66 MgSO₄, 24.88 NaHCO₃, 1.18 KH₂PO₄, 5.55 glucose, 2.0 pyruvate)를 사용하였으며 온도는 37°C를 유지시켜 주고 실험

을 진행하는 동안 carbogen gas를 계속 공급해 주었다. Resting tension으로 0.5 g을 주었으며 장력의 변화는 isometric transducer를 통해 computerized physiograph로 기록하였다. 회장을 현수하고 약 1시간 동안 안정화시킨 뒤 *l*-muscone의 직접작용과 histamine(10⁻⁸ M~3×10⁻⁶ M)에 의한 수축력에 미치는 효과를 관찰하였다. 실험결과는 적출 회장 조직에 histamine만을 농도별로 적용했을 때의 최대수축장력에 대한 백분율로 나타내었다.

통계처리

모든 실험결과는 평균값과 표준오차로 나타내었다. 실험군간의 비교는 현수실험은 χ^2 -test로, 그외의 실험항목은 분산분석(one-way ANOVA)으로 검증하였으며 대조군과 비교하여 P 값이 0.05 미만일 경우를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

실험결과

일반행동에 미치는 영향

Table I에서 보는 바와 같이 양성 대조물질인 chlorprom-

Table I. Effect of *l*-muscone on general behaviors in mice

Items	0.5					1					2					4					6 (hr)				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
Locomotor activity	0	0	0	1	5	0	0	0	1	5	0	0	1	1	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4
Writhing response	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fighting	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stereotyped behavior	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exophthalmos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ptosis	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3
Piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Tail elevation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Traction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Motor incoordination	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4
Muscle Tone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Catalepsy	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3
Righting reflex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pain response	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2
Pinna reflex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil reflex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin color	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiration	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5
Lacrimation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vocalization	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Each value represents the number of abnormalities on general behavior (n=5). A; Control (CMC-Na), B; *l*-muscone 1 mg/kg, *p.o.*, C; *l*-muscone 10 mg/kg, *p.o.*, D; *l*-muscone 100 mg/kg, *p.o.*, E; Chlorpromazine 10 mg/kg, *p.o.*

Table II. Effect of *l*-muscone on acetic acid-induced writhing response in mice

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	No. of writhing syndrome for 10 min	Inhibition (%)
<i>l</i> -Muscone	1	22.6±2.9	9.6
	10	21.2±1.5	15.2
	100	21.4±1.6	14.4
Aminopyrine	50	8.1±1.3*	67.6

Values are means±S.E.M. for 10 mice per group. *Significantly different from control group (p<0.05).

azine은 운동량감소, 안검하수, 근육부조화, 근육강직, 통각 감소, 호흡수감소 증상이 관찰되었다. *l*-Muscone은 약간의 운동량감소를 나타내었을 뿐 다른 일반행동에는 특이한 영향을 미치지 않았다.

진통작용

초산 Writhing 법

0.7% 초산으로 유발시킨 진통시험에서 대조군의 진통반응 횟수는 25.0±2.1이었으나, 양성대조물질인 aminopyrine은 이를 68%까지 감소시켰다. *l*-Muscone은 모든 용량군에서 writhing 횟수를 약간 감소시키는 경향만 나타내었을 뿐 대조군과 차이가 없었다(Table II).

Hot Plate 법

Hot plate 법을 이용한 진통시험에서 양성대조물질인 aminopyrine은 투여 30분 및 60분 후에 대조군에 비해 동통반응 시간을 현저하게 연장시켰으나, *l*-muscone은 대조군과 차이가 없었다(Table III).

Table III. Analgesic effect of *l*-muscone by hot plate method in mice

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Time (sec)			
		0	30	60	120 (min)
Control	-	9.5±0.6	8.6±0.7	8.5±0.7	8.0±0.5
<i>l</i> -Muscone	1	10.3±0.6	10.4±0.7	10.4±0.5	9.0±0.8
	10	9.5±0.6	10.0±0.6	9.5±0.5	10.3±0.5
	100	10.4±0.5	10.4±0.9	9.6±0.4	9.3±0.4
Aminopyrine	50	9.5±0.5	19.3±1.2*	13.6±1.4*	10.7±1.0

Values are means±S.E.M. for 10 mice per group. *Significantly different from control group (p<0.05).

Table IV. Effect of *l*-muscone on the body temperature in mice

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Body Temperature (°C)				
		0	0.5	1	2	4 (hr)
Control	-	37.6±0.2	37.7±0.1	37.5±0.1	37.2±0.2	37.2±0.2
<i>l</i> -Muscone	1	37.8±0.2	37.6±0.1	37.5±0.2	37.3±0.2	37.0±0.2
	10	37.8±0.1	37.6±0.1	37.4±0.1	37.1±0.2	37.1±0.3
	100	37.7±0.2	37.6±0.3	37.7±0.2	37.4±0.2	37.4±0.2
Aminopyrine	50	37.7±0.1	36.9±0.2*	36.6±0.1*	36.8±0.1	37.0±0.2

Values are means±S.E.M. for 10 mice per group. *Significantly different from control group (p<0.05).

Table V. Effect of *l*-muscone on traction test in mice

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	No. of positive mice				
		0	0.5	1	2	4 (hr)
Control	-	0	0	0	0	0
<i>l</i> -Muscone	1	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0
Chlorpromazine	10	0	10*	10*	8*	7*

Each value represents the number of mice showed muscle relaxation (n=10). *Significantly different from control group (p<0.05).

정상체온에 미치는 영향

Table IV에서 보는 바와 같이 *l*-muscone을 경구투여한 다음 4시간 까지 체온을 측정할 결과 모든 용량군에서 정상체온에 아무런 영향을 인정할 수 없었으나, 양성대조물질인 aminopyrine은 투여 30분 부터 1시간 까지 유의성있는 체온 하강 작용을 나타내었다.

골격근에 미치는 영향

l-Muscone을 경구투여한 다음 4시간 까지 마우스를 이용하여 현수시험을 실시한 결과 근이완작용에 아무런 영향을 미치지 않았으나, 양성대조물질인 chlorpromazine은 투여 후 30분 부터 4시간 까지 유의성있는 근육이완작용을 보였다(Table V). 또한 진정작용 등을 제외한 순수한 근이완작용만을 관찰하기 위하여 흰쥐를 이용한 pull-up 시험에서도 *l*-muscone은 근이완작용을 나타내지 않았다(Table VI).

위장관계에 대한 영향

장관수송능에 대한 작용

Table VI. Effect of *l*-muscone on pull-up test in rats

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Time (sec)				
		0	0.5	1	2	4 (hr)
Control	-	5.2±0.5	5.1±0.4	5.7±0.8	5.3±0.4	5.6±0.6
<i>l</i> -Muscone	1	5.4±0.3	5.9±0.4	5.5±0.5	5.2±0.4	5.1±0.5
	10	5.9±0.6	5.7±0.5	5.8±0.4	6.6±0.5	6.0±0.6
	100	5.8±0.4	5.7±0.4	5.7±0.6	5.2±0.3	6.3±0.5
Chlorpromazine	10	5.8±0.7	5.2±0.5	9.2±0.9*	18.1±1.6*	24.3±1.6*

Values are means±S.E.M. for 10 rats per group. *Significantly different from control group ($p<0.05$).

Table VII. Effect of *l*-muscone on the intestinal transport of charcoal meal in mice

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Propulsion (%)	Inhibition (%)
Control	-	62.1±1.3	-
<i>l</i> -Muscone	1	63.3±3.7	-1.9
	10	58.2±3.5	6.3
	100	56.7±2.4	8.7
Atropine	10	41.1±1.9*	33.8

Values are means±S.E.M. for 10 mice per group. *Significantly different from control group ($p<0.05$).

마우스의 장관수송능 실험에서 *l*-muscone 1 mg/kg 투여 군에서는 -1.9%, 10 mg/kg 투여군에서는 6.3% 및 100 mg/kg 투여군에서는 8.7% 로서 장관운동에 아무런 영향을 미치지 못하였다. 양성대조물질인 atropine은 장관수송능을 약 34% 감소시켰다(Table VII).

위액분비에 미치는 영향

l-Muscone은 위액분비 작용에 있어 위액분비량, pH, 산도 및 총산분비량 모두에서 대조군과 차이가 없었으나, 양성대조물질인 ranitidine은 위액분비량, 산도 및 총산분비량

Table VIII. Effect of *l*-muscone on gastric secretion in rats

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Volume (ml)	pH	Acidity (μ Eq/ml)	Total acid output (μ Eq/4 hrs/100g b.wt.)
Control	-	7.0±0.3	2.15±0.05	92.7±7.7	358.4±41.5
<i>l</i> -Muscone	1	7.6±0.7	2.34±0.08	74.8±6.5	306.1±40.6
	10	6.9±0.7	2.24±0.05	77.4±5.5	302.0±26.9
	100	7.7±0.5	2.06±0.07	92.8±9.7	376.8±37.4
Ranitidine	20	3.8±0.3*	2.43±0.33	56.8±4.6*	114.5±17.4*

Values are means±S.E.M. for 6 rats per group. *Significantly different from control group ($p<0.05$).

Table IX. Effect of *l*-muscone on mean blood pressure in normotensive rats

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Mean Blood Pressure (mmHg)							
		0	10	30	60	90	120	150	180 (min)
Control	-	103.5±3.0	110.0±2.5	104.3±3.4	100.5±3.3	99.2±3.4	100.2±3.1	100.3±3.3	100.2±3.2
<i>l</i> -Muscone	1	99.2±3.5	107.4±4.2	99.4±4.4	96.6±3.3	95.0±2.6	94.2±3.2	94.2±3.1	94.8±3.7
	10	102.8±1.8	108.6±3.1	102.6±2.0	100.8±2.0	99.2±2.5	98.6±2.1	100.4±1.4	96.6±2.7
	100	105.8±4.2	110.6±2.6	106.2±4.5	102.6±2.5	99.8±4.8	99.0±4.3	97.0±5.4	96.6±4.7
Propranolol	100	108.8±2.8	116.0±2.6	110.2±4.6	104.2±3.6	104.7±2.7	101.8±3.7	101.0±4.1	100.7±3.1

Values are means±S.E.M. for 5 to 6 rats per group.

Table X. Effect of *l*-muscone on heart rate in normotensive rats

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Heart Rate (beats/min)							
		0	10	30	60	90	120	150	180 (min)
Control	-	362.3±13.6	384.2±10.7	357.5±10.6	367.7±7.9	364.8±11.5	373.3±14.4	367.0±12.0	370.3±16.3
<i>l</i> -Muscone	1	367.0±11.4	400.6±8.4	380.4±9.0	370.4±9.1	358.2±13.0	355.0±15.0	369.4±19.9	371.0±19.6
	10	351.0±14.2	377.2±24.2	352.0±17.2	353.2±12.3	353.6±12.3	349.2±22.1	368.0±16.4	347.0±15.6
	100	357.8±11.2	384.0±6.6	382.2±15.7	370.8±8.9	362.2±8.5	366.2±17.5	347.4±7.3	351.8±5.9
Propranolol	100	361.5±11.8	340.7±11.3	289.8±22.6*	250.8±17.4*	250.7±19.0*	248.7±19.4*	249.5±22.6*	252.5±17.7*

Values are means±S.E.M. for 5 to 6 rats per group. *Significantly different from control group ($p<0.05$).

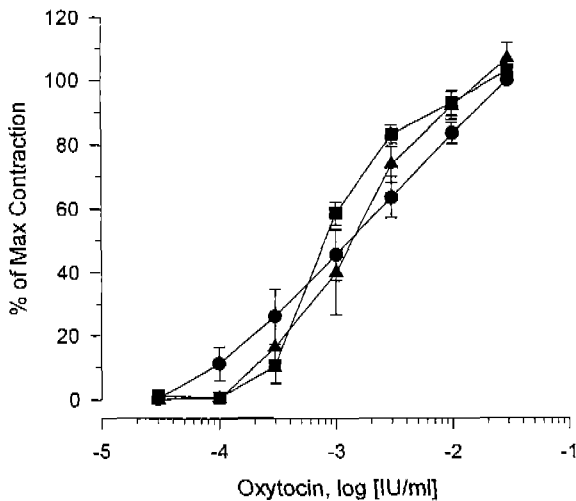


Fig. 1. Effect of *l*-muscone on oxytocin-induced contractions in isolated rat uterus. ●; Control, ■; *l*-muscone 2.4×10^{-3} mg/ml, ▲; *l*-muscone 2.4×10^{-2} mg/ml.

을 유의성있게 감소시켰다(Table VIII).

혈압 및 심박수에 미치는 영향

l-Muscone의 정상 흰쥐의 혈압 및 심박수에 미치는 영향을 약물투여 후 3시간 동안 관찰한 결과 *l*-muscone은 평균 혈압 및 심박수에 아무런 영향을 주지 못하였다. 양성대조 물질인 propranolol의 평균혈압은 대조군과 차이가 없었으나, 심박수는 현저히 감소하였다(Table IX, X).

적출장기에 대한 작용

흰쥐 적출자궁에 대한 작용

Fig. 1에서 보는 바와 같이 *l*-muscone 2.4×10^{-3} 및 2.4×10^{-2} mg/ml 농도에서 흰쥐 적출자궁수축에 직접적인 작용이 없었으며, oxytocin($3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-2}$ IU/ml)에 의한 수축에

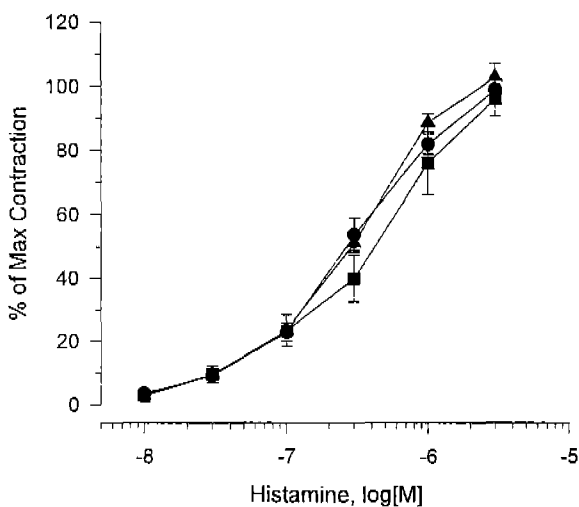


Fig. 2. Effect of *l*-muscone on histamine-induced contractions in isolated guinea pig ileum. ●; Control, ■; *l*-muscone 2.4×10^{-3} mg/ml, ▲; *l*-muscone 2.4×10^{-2} mg/ml.

대해서도 길항작용을 나타내지 않았다.

Guinea pig 적출회장에 대한 작용

Fig. 2에서 보는 바와 같이 guinea pig 적출회장에 대하여 *l*-muscone 2.4×10^{-3} 및 2.4×10^{-2} mg/ml의 농도는 아무런 직접적인 작용을 나타내지 아니하였을 뿐 아니라 histamine ($10^{-8} M \sim 3 \times 10^{-6} M$)의 수축작용에 대해서도 길항작용을 나타내지 않았다.

고 찰

l-Muscone이 생체내에서 유발될 수 있는 부작용 등을 예견하고, 기타 약리작용의 유무를 검증하기 위하여 일반약리작용을 검토하였다.

l-Muscone을 생쥐에 경구투여시 중추성 또는 자율신경증상의 일반행동에 별다른 영향이 인정되지 않았다. 0.7% 초산으로 유발한 writhing syndrome 및 hot plate에서의 동통 반응시간에 영향을 미치지 않아 진통작용이 인정되지 않았으며, 정상체온에 대해서도 별다른 영향이 없었다. 근이완 작용 등의 골격근에 미치는 영향을 확인하기 위하여 현수 실험 및 pull-up 실험을 병행한 결과 골격근에는 별다른 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있었다.

또한, 소화기계에 미치는 영향을 확인하기 위하여 장관수송능 및 위액분비에 관한 실험을 한 결과 위장관의 운동성, 위액 분비량, pH 및 산도에 별다른 영향을 미치지 않았다.

마취되지 않은 정상상태의 흰쥐에 *l*-muscone을 경구투여한 후 혈압 및 심박수에 미치는 영향을 실험한 결과 평균혈압 및 심박수에 아무런 영향을 미치지 않아 순환계에 영향을 주지 않는 것을 확인하였다.

또, 적출 평활근에 미치는 영향에 대해서도 *l*-muscone은 흰쥐의 자궁근 및 guinea pig 회장에서 직접적인 수축이나 이완작용을 나타내지 않았으며, oxytocin 및 histamine의 수축반응에 대해서도 별다른 영향을 나타내지 않았다.

이상의 결과로 판단하면, *l*-muscone은 일반행동, 진통작용, 정상체온, 골격근, 위장관계, 혈압 및 심박수 및 적출장기에 미치는 영향등의 일반약리작용에 대하여 비교적 고용량에서도 별다른 영향을 나타내지 않았기 때문에 생체내에서 특별한 부작용이 유발되지 않을 것으로 사료된다.

감사의 말씀

이 실험은 1997년도 조선무약(자)의 연구비지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julon, L. (1957). Nouveaux aspects experimentaux de l'activite centrale des derives de la

- phenothiazine. In *Psychotropic drug* (Gartini, S. and Ghetti, V.), pp. 373-391. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam.
- Deacon, R. M. J. and Gardner, C. R. (1984). The Pull-up test in rats: A simple method for evaluating muscle relaxation. *J. Pharmacol. Methods* **11**, 119-124.
- Irwin, S. (1968). Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic quantitative procedure for assessing the behavioural physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia* **12**, 222-257.
- Kimura, M., Suzuki, J., Miura, K. and Watanabe, H. (1986). The sedative effects by muscone, a musk component, on mice. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **3**, 324-325.
- Matsubara, T. (1990). Pharmacological studies of civetone, a fragrant component, in civet. - Comparison with actions of muscone on cardiovascular and respiratory systems-. *富山薬研年報* **17**, 42-48.
- Mishra, R. K., Arora, R. B. and Seth, S. D. S. (1962). Anti-inflammatory Activity of Musk. *J. Pharm. Pharmacol.* **14**, 830.
- Mukhopadhyay, A., Seth, S. D. S. and Bagchi N. (1973). Cardiac and CNS actions of musk. *Ind. J. Pharm.* **35**, 169-170.
- Sano, T. (1937). Über die maennlich sexualhormonartige substanz des Moschus. *J. Pharm. Soc. Japan* **57**, 851-852.
- Shay, H., Sun, D. C. and Gruenstein, M. (1954). A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterol.* **26**, 906-913.
- Takemori, A. E., Kupferberg, H. T. and Miller, J. W. (1969). Quantitative studies of antagonism of morphine by nalorphine and naloxone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **169**, 39-45.
- Toyoguchi, Y., Satoh, H., Otorii, T. and Sugawara, K. (1987). Pharmacological actions of muscone on cardiovascular system. *應用藥理* **33**, 701-716.
- Whittle, B. A. (1964). The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and non-narcotic analgesics. *Brit. J. Pharmacol.* **22**, 246-253.
- Wong, P. C., Price, W. A. Jr., Chiu, A. T., Duncia, J. V., Carini, D. J., Wexler, R. R., Johnson, A. L. and Timmermans, P. B. M. W. M. (1990). Hypotensive action of Dup 753, an angiotensin II antagonist, in spontaneously hypertensive rats-Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: X-*Hypertension* **15**, 459-468.