

간장질환 치료용 의약조성물(DWP 305)의 일반약리작용

임승욱* · 염제호 · 김영만 · 심점순 · 박남준 · 장병수 · 연제덕 · 김병오 ·
강진석 · 유은주 · 유영호 · 박명환

(주) 대웅제약 중앙연구소

General Pharmacology of DWP 305, a New Combined Drug for Hepatic 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
Young Hyo YU, Myung Hwan PARK

R & D Center, Daewoong pharmaceutical Co. Ltd. 223-23, Sangdaewon-Dong,
Sungnam, kyunggi-Do, 462-120, Korea

(Received June 2, 1994; accepted July 15, 1994)

Abstract—The general and some pharmacological actions of DWP 305 were investigated in animals and the following results were obtained. In central nervous system, DWP 305 had no effects on the pentobarbital induced anaesthesia, locomotor activity, rotarod test, traction test, analgesic action in mice and body temperature in rat. DWP 305 showed no depressive action on convulsion induced by strychnine, electronic shock and pentylenetetrazole. From these results, DWP 305 was considered to have no pharmacological effect on the central nervous system. Furthermore, DWP 305 had no influences on the normal blood pressure and heart rate. In the isolated ileum of guinea pig, DWP 305 inhibited contractive effects against the acetylcholine (10^{-6} g/ml), histamine (10^{-6} g/ml), 5-hydroxytryptamine (10^{-6} g/ml) and BaCl_2 (10^{-4} g/ml) at a concentration of 2.15×10^{-4} g/ml in bath. In the isolated trachea and vas deference, DWP 305 showed no effect on the contractions produced by histamine and norepinephrine, respectively. DWP 305 showed inhibitory effect on the contractions produced by acetylcholine and oxytocin at a concentration of 2.15×10^{-4} g/ml on the isolated nonpregnant rat uterus. DWP 305 had no effect on the isolated right atrium of guinea pig, bile excretion, urine volume, pH, gastrointestinal motility, gastric secretion and blood aggregation.

Keywords □ DWP 305, ursodeoxycholic acid, silymarin, fursulthiamine, riboflavin tetrabutryate, pharmacological profile.

간장질환의 원인은 매우 다양한 것으로 알려져 있으나 최근의 연구 결과로는 바이러스에 의한 감염, 약물 또는 독성물질에 의한 중독, 담도폐쇄, 면역질환 등이 대표적인 원인으로 알려졌다. 따라서 간질환 치료 약물들은 특별한 치료제가 없으며 간질환 발생시 간장기능이 급격히 쇠약해지므로 단백질합성, 해독기능의 저하로 발생하는 현상을 제거하고 결핍된 부분을 보충하는 대증요법과 인체의 자연치료효과를 증강시키는 약물을 투여하고 있는 정도이다. 즉 결핍되기 쉬운 비타민의 투여, 간세포 단백질합성 촉진제, 항지간제(silymarin, malotilate, methionine), 담즙생성 배설 촉진제(UDCA), 간장해독 기능 보

조제(glutathione, ornithine), 간섬유화 억제 제거약물 등이 병용되고 있다.

현재 간질환 치료목적으로 널리 사용되고 있는 약물 중 우루소데옥시콜린산은 인간과 동물의 담즙에 함유되어 있으며 이담작용(Kitani 등, 1982), 간혈류 증가작용(Ward 등, 1984), 지방의 흡수 촉진작용(Lanzini 등, 1988) 및 미세담도를 통한 노폐물 배설작용(Roslyn 등, 1989)을 가지고 있다. 실리마린은 *Silybium marianum* 열매의 구성성분으로서 간세포 재생효과(Magliulo 등, 1979), 과산화지질 생성 억제효과(Valenzuela 등, 1985), 간세포 보호작용(Tyutyukova 등, 1981)이 있다고 알려졌다. 또한 간세포의 신진대사를 활성화시키기 위하여 비타민류가 사용되고 있다. 그러나, 간질환의 원인이 다양하고 복잡한

* To whom correspondence should be addressed.

증상을 나타내므로 단일물질에 의한 치료가 어렵고, 또한 신물질을 개발하기 위해서는 많은 시간과 비용이 필요하므로 배합신약의 개발로서 그러한 어려움을 극복하려는 노력이 있었다. 본 연구소에서는 배합 신약 개발의 일환으로 우루소데옥시콜린산, 실리마린 그리고 비타민 류를 적당한 비율로 배합함으로써 각 약물의 단점을 보완하고자 DWP 305의 개발에 많은 노력을 기울여 왔으며 DWP 305가 간질환 치료 및 예방에 우수한 효과가 있음을 동물모델에 의한 급성 간장해, 지방간, 약물중독, 항피로, 허혈 및 재순환 실험을 통하여 확인하였다.

따라서 안전성 평가의 일환으로 DWP 305의 일반약리작용을 시험하였으며 이에 저자 등은 중추신경계, 심순환계, 자율신경계 및 기타 항목에 대한 DWP 305의 일반약리작용을 평가하였으므로 이에 보고하는 바이다.

실험방법

시료

DWP 305는 ursodeoxycholic acid(이하 UDCA), silymarin, fursulthiamine, riboflavin tetrabutyrate(이하 RTB)가 1 : 1 : 0.1 : 0.05의 조성으로 구성되어 있으며 0.5% CMC에 균질하게 현탁하여 사용하였고, UDCA 및 RTB는 (주)대웅제약에서, silymarin은 Indena(Italy)에서, fursulthiamine은 송일약품에서 구입하였다.

시험군

시험물질의 용량은 약효시험에서 최대의 효과를 나타내었던 50 mg/kg용량의 10배인 500 mg/kg(UDCA 232.5 mg/kg, silymarin 232.5 mg/kg, fursulthiamine 23.25 mg/kg, RTB 11.6 mg/kg)을 저용량군으로, 1000 mg/kg(UDCA 465 mg/kg, silymarin 465 mg/kg, fursulthiamine 46.5 mg/kg, RTB 23.25 mg/kg)을 중용량군, 2000 mg/kg(UDCA 930 mg/kg, silymarin 930 mg/kg, fursulthiamine 93 mg/kg, RTB 46.5 mg/kg)을 고용량군으로 하였으며, 고용량군에 해당하는 UDCA 및 silymarin 각각 930 mg/kg의 용량과 비교하였고, 대조군은 0.5% CMC를 경구투여하였다.

시약 및 기구

사용한 시약으로서 sodium carboxymethyl cellulose, acetylcholine, norepinephrine, aminopyrine, barium chloride, chlorpromazine, furosemide, histamine, hydralazine, pentobarbital, strychnine, pentylenetetrazole, serotonin, diethylstilbesterol(DES) 및 PT(prothrombin time), APTT(activated partial thromboplastin time)측정용 kit는 Sigma Chem. Co.(USA)에서 구입하였고, oxytocin은 (주)유한양행, phenobarbital은 (주)대한약품에서 구입하였다. 기타약물은 대한약전품 또는 일급시약을 사용하였다.

사용기기로서 rotarod 장치, ECT(Electro convulsive treatment) unit 및 운동성 측정의 activity cage는 Ugo

Basile사(Italy)의 제품을 사용하였고 polygraph는 6 channel의 Grass Co.제품(USA)을, 체온측정계는 rat용 수은 직장체온계를 사용하였다.

실험동물 및 사육조건

실험동물은 한국실험동물원에서 구입한 SD계의 rat, ICR계의 mouse 및 guinea pig를 1주일 이상 본 연구소 동물실에서 순화하여 사용하였다. 동물실내의 명암은 12시간으로 자동조절시켰으며 사료는 (주)신촌사료의 제품을 사용하였고 물은 수도수를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

시험방법

중추신경계에 미치는 영향

수면 연장작용

체중 20~30 g의 5~6주령 수컷 ICR mouse를 1군 12마리로 하여 사용하였다. 시험물질을 경구투여 하고 1시간 후에 pentobarbital 50 mg/kg을 복강내 투여하여 정향반사의 소실시간 및 각성시간을 측정하여 비교하였다. 양성대조물질은 chlorpromazine을 사용하였다.

자발운동량

체중 22~27 g의 5~6주령 수컷 mouse를 1군 10마리, 1조 2마리로 하여 시험 전일에 외관상 건강한 mouse를 선별하여 시험전 5분간 activity cage에 적응시킨 후 시험물질을 경구투여 하고 동물의 움직임에 따라 전기적 신호를 발생하여 일정시간에 그 수를 계산하여 운동성을 측정하는 기기인 activity cage(Svensson 등, 1959)를 이용하여 0.5, 1, 2, 4시간에서 5분간의 mouse의 자발운동량을 측정하였다. 양성대조물질은 chlorpromazine을 사용하였다.

운동협조능에 미치는 영향(rotarod test)

체중 23~30 g의 5~6주령 수컷 mouse 10마리를 1군으로 하여 Dunham(1957)의 방법에 따라 직경 4 cm, 8 rpm으로 회전하는 회전봉에 5분 이상 낙하하지 않는 mouse를 실험 전날에 선별하여 시험물질을 경구투여 하고 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 15분 전에 기초체온을 측정하고 경구투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4시간에서 rat용 직장 수은체온계로 체온을 측정하였다. 양성대조물질은 chlorpromazine을 사용하였다.

진통작용

Whittle의 초산에 의한 writhing syndrome 억제법(Whittle, 1964)에 따라 체중 20~30 g의 5~6주령 수컷 mouse 1군 10마리에 시험물질을 경구투여하고 1시간 후에 0.6% 초산-생리식염액 0.1 ml/10 g을 복강내에 투

여한 다음 10분 후부터 5분간 writhing syndrome의 발생수를 측정하였다. 양성대조물질은 aminopyrine을 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 계수하였다. 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 시험물질을 경구투여 1시간 후에 전격경련 자극장치(ECT unit)(Woodbury 등, 1952)를 이용하여 양쪽 귀에 50 mA, 250 cps의 정전류를 0.2 초간 통전하여 뒷발의 강직성 신진경련의 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 경구투여하고 1시간 후에 pentyleneetetrazole 150 mg/kg을 복강내 주사하여 경련 발현시간 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 혈압(blood pressure) 및 심박수(heart rate)를 sphygmomanometer 및 tachograph를 이용하여 polygraph상에 기록하였다. 양성대조물질은 hydralazine을 사용하였다.

자율신경계 및 평활근에 미치는 영향

소장 수축능

20시간 절식시킨 체중 20~27 g의 5~6주령 수컷 mouse를 1군 10마리로 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.

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

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 전처치한 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 방혈치사한 후 기관을 노출하여 기관 ring 6개를 실로 묶어 strip-chain으로 만들고 95% O₂+5% CO₂ 혼합 gas를 통하는 37±1°C의 tyrode액의 organ bath 중에 현수하였다. 시험물질을 3분간 전처치하고 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 방혈치사시킨 후 수정관을 적출하여, 약 15 mm의 길이로 표본을 만들어 95% O₂+5% CO₂ 혼합가스가 통하는 32±1°C의 Tyrode액의 organ bath 중에 현수하였다. 시험물질을 3분간 전처치 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 6 마리의 암컷 rat에 0.1 mg/kg의 diethylstilbesterol (DES)을 olive oil에 현탁하여 1 ml/100 g으로 피하주사하여 전처치하고 24시간 후에 자궁을 적출하여 상법에 따라 표본을 만들어 95% O₂+5% CO₂ 혼합가스를 통하여 영양액 중에 현수하고 시험물질을 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 위심방에 미치는 영향: 체중 300~350 g의 3마리의 수컷 guinea pig의 심장을 적출하여 27~28°C의 95% O₂+5% CO₂ 혼합가스를 통하는 Krebs액 중에서 위심방을 적출하여 표본을 만들고 영양액 중에서 현수하여 시험물질을 3분간 처치하여 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 5시간 후에 위액을 채취하여 위액 부피 및 pH, 산도, 총산도를 구하여 비교하였다.

담즙분비에 미치는 영향

체중 250~280 g의 수컷 rat를 1군 6마리로 하여 ether 마취하에 복부를 절개하고 담관에 polyethylene tube를 삽입하여 담즙을 받았다. 복부를 봉합한 후 시험물질을 경구투여하고 rat를 고정하여 무마취 하에서 시험약물 경구투여 후 1시간 간격으로 6시간까지 경시적으로 담즙분비량의 무게를 측정하였다.

뇨량에 미치는 영향

체중 170~200 g의 수컷 rat를 1군 6마리로 하여 실험 18시간 전에 절식하고 급수병은 2시간 전에 제거하였다. 시험물질을 경구투여하고 그 직후 생리식염액을 2.5 ml/100 g으로 경구투여하고, 에테르 마취하에 고정틀에 고정시키고 채뇨관을 방광에 삽입한 다음 방광내의 뇨를 배설시킨 후 5시간의 뇨를 채취하여 뇨량 및 pH를 측

정하였다.

혈액 응고능에 미치는 영향

체중 200~250 g의 수컷 rat를 1군 8마리로 하여, 실험 전 24시간 동안 절식하고 시험물질 경구투여 후 1시간에 3.13% sodium citrate 1 ml에 혈액 9 ml을 넣어 3000 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

DWP 305 500, 1000, 2000 mg/kg의 경구투여는 pentobarbital 유발 수면 연장작용에 있어 정향반사 소실시간 및 수면시간에 전혀 영향을 나타내지 않았으며, 비교약물로 사용한 UDCA 및 silymarin 930 mg/kg에서도 유의한 차이를 나타내지 않았다. 그러나, 양성대조물질로 사용한 chlorpromazine 10 mg/kg의 경구투여는 유의성 있는(P<0.01) 수면연장작용을 나타내었다(Table I).

자발운동량

Table I. Effect of DWP 305 on pentobarbital induced sleeping time in mice

| Drug | Dose (mg/kg, p.o.) | N | Onset | Duration |
|-----------|--------------------|----|-------------------|-------------------|
| | | | Mean± S. E. (min) | Mean± S. E. (min) |
| Control | | 12 | 3.40±0.16 | 78.12±7.04 |
| DWP 305 | 500 | 12 | 3.61±0.15 | 78.07±5.85 |
| DWP 305 | 1000 | 12 | 3.47±0.14 | 75.92±7.04 |
| DWP 305 | 2000 | 12 | 3.42±0.22 | 91.14±12.60 |
| U D C A | 930 | 12 | 3.36±0.27 | 77.04±6.66 |
| Silymarin | 930 | 12 | 3.44±0.15 | 77.37±6.44 |
| C P Z | 10 | 12 | 2.81±0.23* | 177.52±25.36** |

Significantly different from control group: * p<0.05, ** p<0.01. CPZ: Chlorpromazine·HCl. UDCA: Ursodesoxycholic acid.

Table III. Effect of DWP 305 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 305 | 500 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DWP 305 | 1000 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DWP 305 | 2000 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| U D C A | 930 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Silymarin | 930 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CPZ | 10 | 10 | 20 | 40 | 70 | 30 |

CPZ; Chlorpromazine·HCl.

Table II. Effect of DWP 305 on the locomotor activity in mice

| Drug | Dose (mg/kg, p.o.) | N | Locomotor activity (counts/5 min) | | | | |
|-----------|--------------------|----|-----------------------------------|--------------|---------------|---------------|-------------|
| | | | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 4 hr |
| Control | | 10 | 647.3±39.35 | 470.2±51.99 | 354.3±42.03 | 258.8±26.93 | 200.8±30.26 |
| DWP 305 | 500 | 10 | 694.6±29.78 | 499.4±47.77 | 372.1±47.64 | 276.7±50.14 | 208.2±35.27 |
| DWP 305 | 1000 | 10 | 694.1±37.51 | 464.0±39.94 | 331.9±35.19 | 271.1±35.26 | 219.6±25.49 |
| DWP 305 | 2000 | 10 | 703.0±29.86 | 428.0±36.98 | 273.3±34.61 | 245.5±26.19 | 229.0±22.94 |
| U D C A | 930 | 10 | 702.3±39.64 | 418.4±56.13 | 301.3±45.61 | 279.8±33.32 | 230.3±34.86 |
| Silymarin | 930 | 10 | 651.9±31.60 | 397.7±50.89 | 284.7±53.71 | 265.7±49.84 | 200.6±35.49 |
| C P Z | 10 | 10 | 656.9±44.96 | 255.1±54.66* | 124.2±33.70** | 134.5±29.87** | 188.9±27.07 |

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

Table IV. Effect of DWP 305 on the body temperature in rat

(Mean ± S. E.)

| Drug | Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>) | N | Body temperature (°C) | | | | | |
|-----------|-------------------------------|---|-----------------------|--------------|--------------|----------------|----------------|---------------|
| | | | -15 | 15 | 30 | 60 | 120 | 240 min |
| Control | | 6 | 37.39 ± 0.12 | 37.96 ± 0.14 | 38.09 ± 0.11 | 37.76 ± 0.14 | 37.50 ± 0.10 | 37.44 ± 0.08 |
| DWP 305 | 500 | 6 | 37.17 ± 0.11 | 37.91 ± 0.40 | 37.76 ± 0.11 | 37.64 ± 0.06 | 37.33 ± 0.11 | 37.54 ± 0.05 |
| DWP 305 | 1000 | 6 | 37.57 ± 0.12 | 38.16 ± 0.12 | 37.84 ± 0.16 | 37.69 ± 0.13 | 37.59 ± 0.11 | 37.60 ± 0.15 |
| DWP 305 | 2000 | 6 | 37.54 ± 0.14 | 38.04 ± 0.10 | 38.09 ± 0.07 | 37.87 ± 0.10 | 37.60 ± 0.09 | 37.44 ± 0.06 |
| U D C A | 930 | 6 | 37.51 ± 0.13 | 38.01 ± 0.07 | 37.83 ± 0.09 | 37.74 ± 0.09 | 37.50 ± 0.05 | 37.57 ± 0.07 |
| Silymarin | 930 | 6 | 37.51 ± 0.15 | 38.06 ± 0.11 | 37.99 ± 0.12 | 37.81 ± 0.08 | 37.47 ± 0.09 | 37.60 ± 0.10 |
| CPZ | 5 | 6 | 37.49 ± 0.10 | 37.89 ± 0.12 | 37.73 ± 0.18 | 36.86 ± 0.17** | 36.44 ± 0.22** | 36.70 ± 0.33* |

Significant difference from control (before value): * P<0.05, ** P<0.01.

CPZ: Chlorpromazine-HCl.

UDCA: Ursodesoxycholic acid.

Table V. Effect of DWP 305 on acetic acid-induced writhing syndrome in mice (Mean ± S. E.)

| Drug | Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>) | N | Writhing lag (sec) | Writhing syndrome (No./15 min) |
|-------------|-------------------------------|----|-----------------------|--------------------------------------|
| | | | | |
| DWP 305 | 500 | 10 | 254.7 ± 17.8 | 16.5 ± 1.3 |
| DWP 305 | 1000 | 10 | 228.8 ± 10.9 | 12.6 ± 2.3 |
| DWP 305 | 2000 | 10 | 216.1 ± 10.5 | 14.6 ± 2.2 |
| U D C A | 930 | 10 | 192.3 ± 14.9 | 14.5 ± 1.0 |
| Silymarin | 930 | 10 | 238.6 ± 12.6 | 16.8 ± 1.8 |
| Aminopyrine | 100 | 10 | 403.8 ± 49.5** | 5.2 ± 0.8** |

Significantly different from control group: ** P<0.01.

UDCA: Ursodesoxycholic acid.

Mouse의 자발운동량에 대하여 DWP 305 500, 1000 및 2000 mg/kg와 UDCA 및 silymarin 930 mg/kg의 경구투여는 어떠한 영향도 미치지 않았으며, 양성대조물질로 사용한 chlorpromazine 10 mg/kg에서는 경구투여 후 30분부터 2시간까지 유의한(P<0.01) 자발운동량의 감소를 나타내었다(Table II).

운동협조능에 미치는 영향

DWP 305 500, 1000 및 2000 mg/kg와 UDCA 및 silymarin 930 mg/kg의 용량에서 전혀 영향을 미치지 않았으며, 양성대조물질로 사용한 chlorpromazine 10 mg/kg에서 경구투여 후 0.5, 1, 2, 4시간에서 각각 20, 40, 70, 30%의 실패율을 나타내었다(Table III).

정상체온에 미치는 영향

Rat의 정상체온에 대하여 DWP 305 500, 1000 및 2000 mg/kg와 UDCA 및 silymarin 930 mg/kg의 용량에서 4시간까지 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

DWP 305 500, 1000 및 2000 mg/kg와 UDCA 및 sily-

Table VI. Influence of DWP 305 on traction test in mice

| Drug | Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>) | N | Inhibition of performance (%) | | | |
|-----------|-------------------------------|----|-------------------------------|----|----|----|
| | | | 0.5 | 1 | 2 | 4 |
| Control | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DWP 305 | 500 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DWP 305 | 1000 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DWP 305 | 2000 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| U D C A | 930 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Silymarin | 930 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CPZ | 10 | 10 | 30 | 50 | 40 | 20 |

CPZ: Chlorpromazine-HCl.

UDCA: Ursodesoxycholic acid.

marin 930 mg/kg의 경구투여에서는 대조군에 비하여 발현시간 및 writhing 수에 유의성없는 차이를 나타내었으며, 양성대조물질로 사용한 aminopyrine 100 mg/kg에서는 진통발현시간을 유의하게 연장시켰고, writhing수를 유의하게(P<0.01) 억제하여 진통작용을 나타내었다(Table VI).

현수시험

DWP 305 500, 1000, 2000 mg/kg 및 UDCA, silymarin 930 mg/kg의 경구투여에 대하여 전혀 영향을 미치지 않았으나, 양성대조물질로 사용한 chlorpromazine 10 mg/kg의 경구투여 후 30분부터 1, 2, 4시간까지 각각 30, 50, 40, 20%의 실패율을 나타내었다(Table VI).

항경련작용

strychnine 유발 경련 : DWP 305 500, 1000 및 2000 mg/kg와 UDCA 및 silymarin 930 mg/kg에서 대조군에 비하여 경련발현시간, 사망을 및 사망시간에서 유의한 차를 나타내지 않았다. 그러나, 양성대조물질로 사용한 phenobarbital 100 mg/kg의 경구투여에서는 경련발현시간, 사망을 및 사망시간을 유의적으로 증가시켜 항경련작용을 나타내었다(Table VII).

최대전격경련

전격자극의 유발에 대한 mouse의 강직성경련에 대하여 DWP 305 500, 1000 및 2000 mg/kg와 UDCA 및 sily-

Table VII. Influence of DWP 305 on strychnine induced convulsion and death in mice (Mean± S. E.)

| Drug | Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>) | N | Onset | | T.E. ^c | | Death | |
|------------------|----------------------------|----|------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------|-----------|---------------|
| | | | Inci. ^b (%) | Latency ^c (sec) | Inci. (%) | Latency (sec) | Inci. (%) | Latency (sec) |
| Control | | 10 | 100 | 208.5± 5.9 | 100 | 232.3± 9.2 | 100 | 256.3± 9.3 |
| DWP 305 | 500 | 10 | 100 | 242.1± 20.1 | 100 | 269.6± 21.4 | 100 | 297.3± 24.8 |
| DWP 305 | 1000 | 10 | 100 | 254.1± 25.1 | 100 | 270.3± 27.1 | 100 | 311.0± 26.8 |
| DWP 305 | 2000 | 10 | 100 | 230.0± 16.9 | 100 | 258.2± 25.3 | 100 | 277.9± 25.4 |
| U D C A | 930 | 10 | 100 | 223.6± 14.7 | 100 | 246.6± 16.0 | 100 | 281.6± 19.1 |
| Silymarin | 930 | 10 | 100 | 194.7± 15.6 | 100 | 220.6± 20.6 | 100 | 269.4± 26.9 |
| PHB ^d | 100 | 10 | 90 | 474.0± 37.0 ^{***e} | 40 | — | 0 | — |

a; tonic extensive convulsion.
 b; incidence.
 c; latent time from strychnine injection.
 d; phenobarbital.
 e; Significantly different from control: ** P<0.01.

Table VIII. Effect of DWP 305 on the ECT induced convulsion and death in mice

| Drug | Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>) | N | Convulsion (%) | | Death (%) |
|-----------|----------------------------|----|----------------|-------|-----------|
| | | | T. E. | C. L. | |
| Control | | 10 | 100 | 20 | 80 |
| DWP 305 | 500 | 10 | 100 | 20 | 80 |
| DWP 305 | 1000 | 10 | 100 | 50 | 50 |
| DWP 305 | 2000 | 10 | 100 | 40 | 60 |
| U D C A | 930 | 10 | 100 | 40 | 60 |
| Silymarin | 930 | 10 | 100 | 40 | 60 |
| PHB | 100 | 10 | 0 | 100 | 0 |

T. E.; tonic extensive convulsion.
 C. L.; clonic convulsion.
 PHB; phenobarbital.

marin 930 mg/kg의 경구투여는 영향을 미치지 않았다. 양성대조물질로 사용한 phenobarbital의 경구투여는 간직성경련 및 사망수를 억제하였다(Table VIII).

pentylentetrazole 유발 경련

DWP 305 500, 1000 및 2000 mg/kg 및 UDCA 및 silymarin 930 mg/kg에서 대조군에 비하여 경련발현시간,

사망을 및 사망시간에서 유의한 차를 나타내지 않았다. 그러나, 양성대조물질로 사용한 phenobarbital 100 mg/kg의 경구투여에서는 경련발현시간, 사망을 및 사망시간을 유의적으로 증가시켜 항경련작용을 나타내었다(Table IX).

심순환계에 대한 작용

무마취 rat의 혈압 및 심박수에 미치는 영향

DWP 305 500, 1000 및 2000 mg/kg와 UDCA 및 silymarin 930 mg/kg의 용량에서 영향을 미치지 않았으며 양성대조물질로 사용된 hydralazine 5 mg/kg에서는 경구투여 후 30분부터 혈압의 저하와 심박수의 증가를 유의적으로 나타내었고 4시간까지도 지속되었다(Table X).

자율신경계 및 평활근에 미치는 영향

소장수송능

DWP 305 500, 1000 및 2000 mg/kg와 UDCA 및 silymarin 930 mg/kg의 용량에서 대조군에 비하여 유의한 영향을 나타내지 않았다(Table XI).

적출장기에 대한 영향

Guinea pig 적출회장에 대한 작용 : Guinea pig의 회장

Table IX. Influence of DWP 305 on pentylentetrazol induced convulsion and death in mice (Mean± S. E.)

| Drug | Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>) | N | Onset | | T. E. | | Death | |
|-----------|----------------------------|----|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
| | | | Inci. (%) | Latency (sec) | Inci. (%) | Latency (sec) | Inci. (%) | Latency (sec) |
| Control | | 10 | 100 | 47.8± 1.7 | 100 | 164.5± 5.9 | 100 | 191.5± 5.8 |
| DWP 305 | 500 | 10 | 100 | 54.0± 2.8 | 100 | 167.1± 7.1 | 100 | 185.3± 6.4 |
| DWP 305 | 1000 | 10 | 100 | 50.6± 3.8 | 100 | 172.6± 6.9 | 100 | 193.8± 6.7 |
| DWP 305 | 2000 | 10 | 100 | 46.0± 3.2 | 100 | 167.8± 9.5 | 100 | 181.6± 9.4 |
| U D C A | 930 | 10 | 100 | 53.5± 2.2 | 100 | 140.1± 11.7 | 100 | 181.5± 7.2 |
| Silymarin | 930 | 10 | 100 | 47.0± 4.0 | 100 | 157.9± 8.2 | 100 | 179.3± 8.9 |
| PHB | 100 | 10 | 0 | — | 0 | — | 0 | — |

T. E.: tonic extensive convulsion.
 Inci.: incidence.
 Latency: latent time from pentylentetrazol injection.
 PHB: phenobarbital.

Table X. Effect of DWP 305 on the 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 | 2 | 4 hr | |
| Control | | 5 | BP | 123± 1.2 | 124± 2.0 | 123± 3.7 | 123± 2.6 | 125± 2.3 |
| | | | HR | 393± 10.9 | 374± 11.2 | 373± 12.5 | 362± 11.5 | 367± 11.2 |
| DWP 305 500 | 500 | 5 | BP | 124± 1.3 | 117± 3.1 | 114± 3.1 | 118± 2.3 | 120± 5.1 |
| | | | HR | 361± 14.9 | 366± 15.1 | 359± 14.4 | 358± 11.5 | 352± 11.0 |
| DWP 305 1000 | 1000 | 5 | BP | 125± 2.5 | 121± 1.5 | 117± 3.0 | 118± 3.6 | 117± 4.3 |
| | | | HR | 364± 3.0 | 361± 3.0 | 358± 6.2 | 354± 4.2 | 345± 8.0 |
| DWP 305 2000 | 2000 | 5 | BP | 126± 1.9 | 123± 3.8 | 129± 4.7 | 126± 2.7 | 124± 1.4 |
| | | | HR | 360± 7.5 | 366± 10.7 | 362± 10.7 | 357± 15.6 | 357± 12.7 |
| U D C A 930 | 930 | 5 | BP | 125± 2.3 | 123± 1.8 | 125± 1.7 | 125± 2.4 | 120± 4.8 |
| | | | HR | 373± 16.9 | 374± 16.3 | 372± 15.1 | 364± 15.1 | 357± 14.1 |
| Silymarin 930 | 930 | 5 | BP | 126± 2.3 | 123± 5.6 | 119± 6.7 | 125± 2.4 | 120± 4.8 |
| | | | HR | 364± 11.2 | 361± 12.7 | 372± 15.1 | 364± 15.1 | 357± 14.1 |
| HRZ 5 | 5 | 5 | BP | 126± 3.7 | 87± 2.9** | 91± 4.9** | 96± 5.5** | 105± 3.2** |
| | | | HR | 355± 6.3 | 518± 7.0** | 495± 6.9** | 465± 14.8** | 420± 14.3* |

Significantly different from control (before value): * P<0.05, ** P<0.01.
HRZ: Hydralazine.

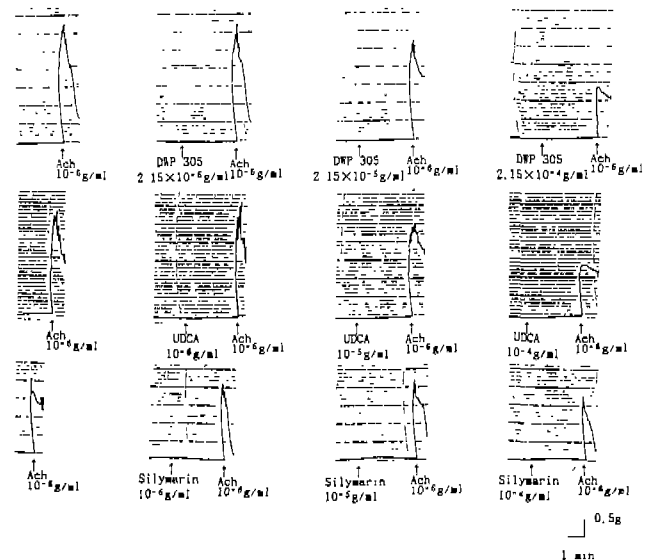
Table XI. Effect of DWP 305 on the gastrointestinal motility in mice (Mean± S. E.)

| Drug | Dose (mg/kg, p.o.) | N | G. I Motility (%) |
|-----------|--------------------|----|-------------------|
| Control | | 10 | 53.2± 2.86 |
| DWP 305 | 500 | 10 | 55.6± 3.52 |
| DWP 305 | 1000 | 10 | 56.2± 4.11 |
| DWP 305 | 2000 | 10 | 55.4± 4.28 |
| U D C A | 930 | 10 | 51.8± 3.27 |
| Silymarin | 930 | 10 | 54.2± 3.39 |

평활근에 대하여 DWP 305 2.15×10^{-6} , 2.15×10^{-5} g/ml은 acetylcholine, histamine, serotonin 및 BaCl₂에 의한 수축에 있어 거의 영향을 미치지 아니하였으나 2.15×10^{-4} g/ml의 농도에서는 현저한 수축억제작용을 나타내었다. 한편, 비교대조약물로 사용한 UDCA 10^{-6} , 10^{-5} g/ml의 농도에서는 acetylcholine, histamine 및 BaCl₂ 수축에 대하여 거의 영향이 없었으나, 10^{-4} g/ml의 농도에서는 수축억제작용을 나타내었는데 serotonin수축의 경우는 농도가 증가함에 따라 수축력의 감소를 나타내었다. silymarin은 acetylcholine, histamine 및 serotonin 수축에 대하여 큰 영향을 미치지 않았으나 BaCl₂수축에 대하여는 10^{-4} g/ml의 농도에서 현저한 수축억제효과를 나타내었다(Fig. 1, 2, 3, 4).

Guinea pig 적출기관 평활근에 대한 작용: guinea pig 적출 기관지의 histamine 10^{-6} g/ml에 의한 수축에 대하여 DWP 305 2.15×10^{-6} , 2.15×10^{-5} , 2.15×10^{-4} g/ml과 UDCA 및 silymarin 각각의 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/ml의 농도에서 전혀 영향을 미치지 못하였다(Fig. 5).

적출 수정관에 대한 작용: Guinea pig 수정관의 norepinephrine 3×10^{-6} g/ml 수축에 대하여 DWP 305 2.15

**Fig. 1.** Effect of DWP 305 on the contraction of guinea pig ileum induced by acetylcholine.

$\times 10^{-6}$, 2.15×10^{-5} 및 2.15×10^{-4} g/ml의 농도에서 어떠한 영향도 나타내지 않았다. 또한 비교대조약물인 UDCA 및 silymarin의 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/ml이 농도에서도 영향이 없었다(Fig. 6).

적출 비임신 자궁에 대한 작용: 비임신 rat 자궁의 acetylcholine 수축에 대하여 DWP 305 2.15×10^{-6} , 2.15×10^{-5} g/ml 및 UDCA 10^{-6} , 10^{-5} g/ml 및 silymarin 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/ml에서는 acetylcholine수축에 거의 영향을 미치지 못하였고, DWP 305 2.15×10^{-4} g/ml 및 UDCA 10^{-4} g/ml은 약 30%의 수축 억제효과를 나타내었다. 한편, oxytocin 3×10^{-3} IU/ml에 의한 수축에 있어서는 DWP 305 2.15×10^{-6} , 2.15×10^{-5} g/ml, UDCA

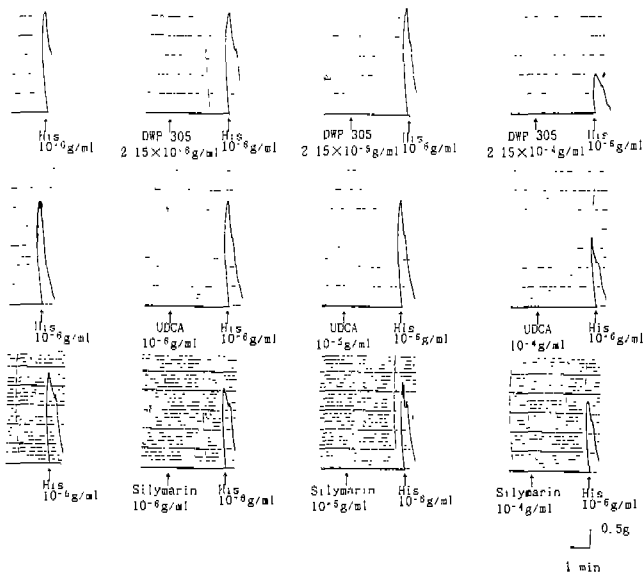


Fig. 2. Effect of DWP 305 on the contraction of guinea pig ileum induced by histamine.

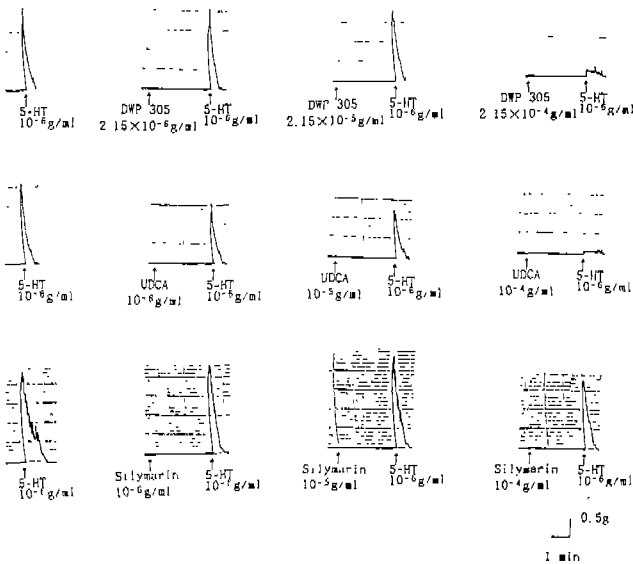


Fig. 3. Effect of DWP 305 on the contraction of guinea pig ileum induced by 5-HT.

10^{-6} , 10^{-5} g/ml 및 silymarin 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/ml의 농도에서 약간의 수축억제가 나타났으며 DWP 305 2.15×10^{-4} g/ml 및 UDCA 10^{-4} g/ml의 농도에서는 완전히 수축을 억제하였으나 silymarin 10^{-4} g/ml의 농도에서는 약 30%정도 수축을 억제하였다(Fig. 7, 8).

적출 우심방에 대한 작용 : Guinea pig의 적출우심방에 대하여 DWP 305는 2.15×10^{-6} , 2.15×10^{-5} , 2.15×10^{-4} g/ml의 전농도에서 전혀 영향을 미치지 못하였고 UDCA의 경우도 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/ml의 농도에서 영향을 미치지 못하였다. 그러나 silymarin 10^{-6} g/ml의 농

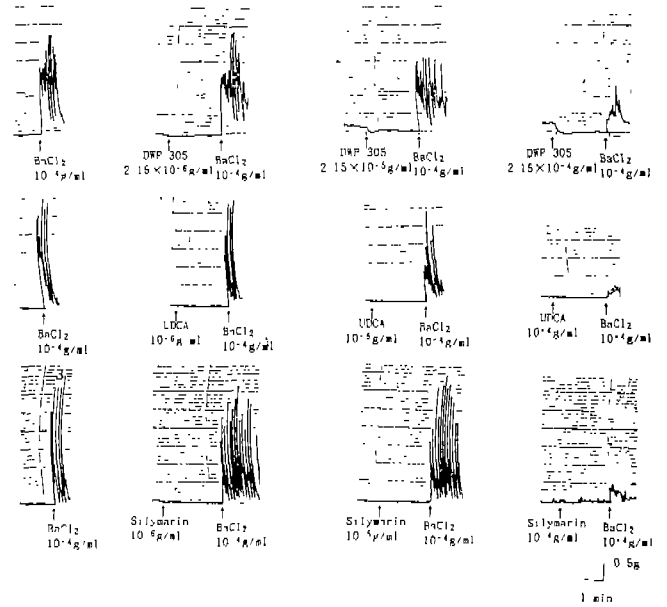


Fig. 4. Effect of DWP 305 on the contraction of guinea pig ileum induced by $BaCl_2$.

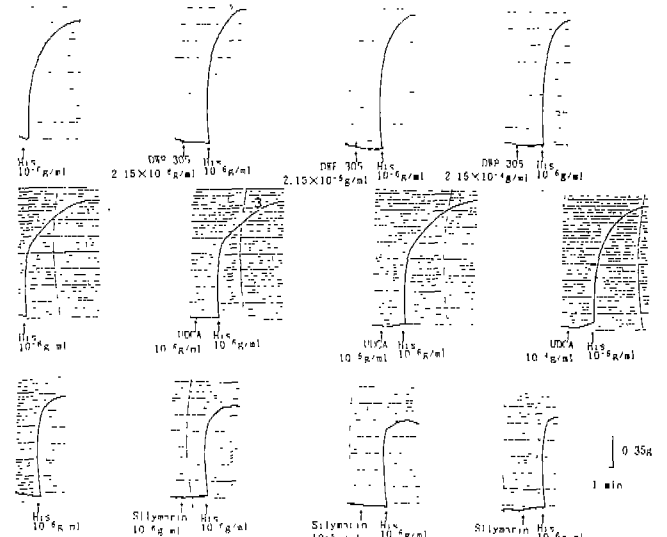


Fig. 5. Effect of DWP 305 on the contraction of guinea pig trachea induced by Histamine.

도에서부터 약간의 부정박동이 10^{-4} g/ml의 농도까지 관찰되었다(Fig. 9).

기타작용

위액분비에 미치는 영향

DWP 305 500, 1000 및 2000 mg/kg와 UDCA 및 silymarin 930 mg/kg를 경구투여한 다음 1시간 후의 유문 결찰에서는 부피, pH, 산도 및 총산도에서 대조군에 비하여 유의한 증가를 나타내지 않았다(Table XII).

담즙분비에 미치는 영향

DWP 305 500, 1000 및 2000 mg/kg와 UDCA 및 sily-

marin 930 mg/kg의 경구투여 후 6시간까지 대조군에 비하여 각 시간별로 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table XIII).

노랑 및 pH에 미치는 영향

DWP 305 500, 1000 및 2000 mg/kg와 UDCA 및 sily-

marin 930 mg/kg의 경구투여는 대조군에 비하여 노랑 및 pH에 대하여 유의한 차이를 나타내지 않았으나 비교대조약물인 furosemide 20 mg/kg의 경구투여는 유의적으로 노랑의 증가 및 pH의 저하를 나타내었다(Table XIV).

혈액응고능에 미치는 영향

DWP 305 500, 1000 및 2000 mg/kg와 UDCA 및 sily-

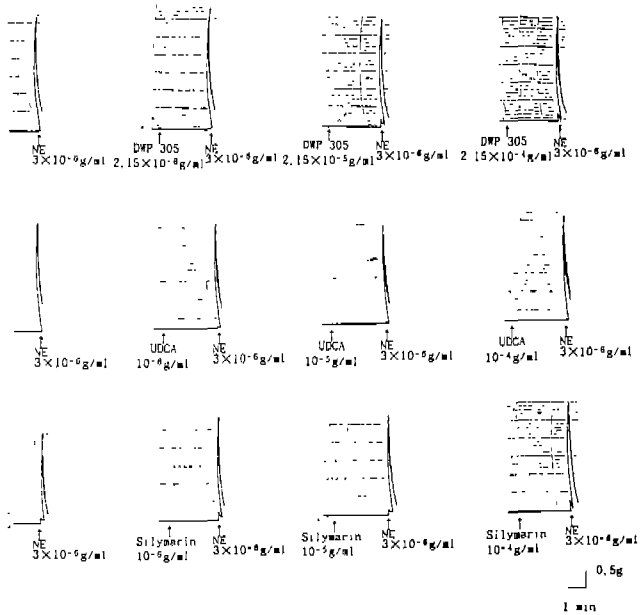


Fig. 6. Effect of DWP 305 on the contraction of guinea pig vas deference induced by norepinephrine.

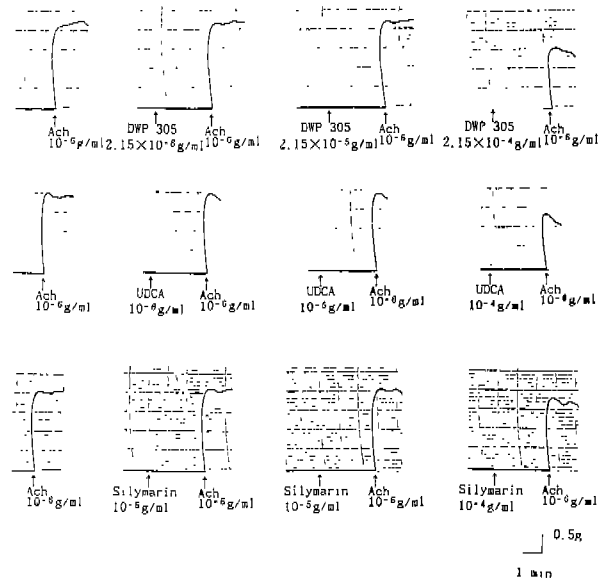


Fig. 7. Effect of DWP 305 on the contraction of nonpregnant rat uterus induced by acetylcholine.

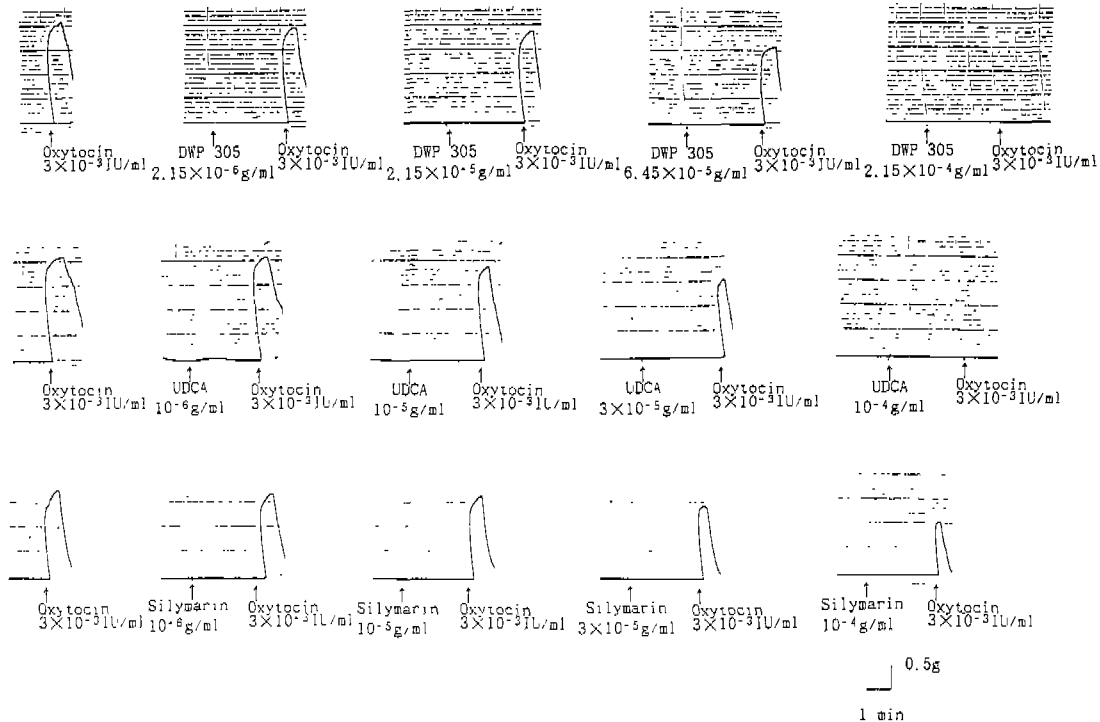


Fig. 8. Effect of DWP 305 on the contraction of nonpregnant rat uterus induced by oxytocin.

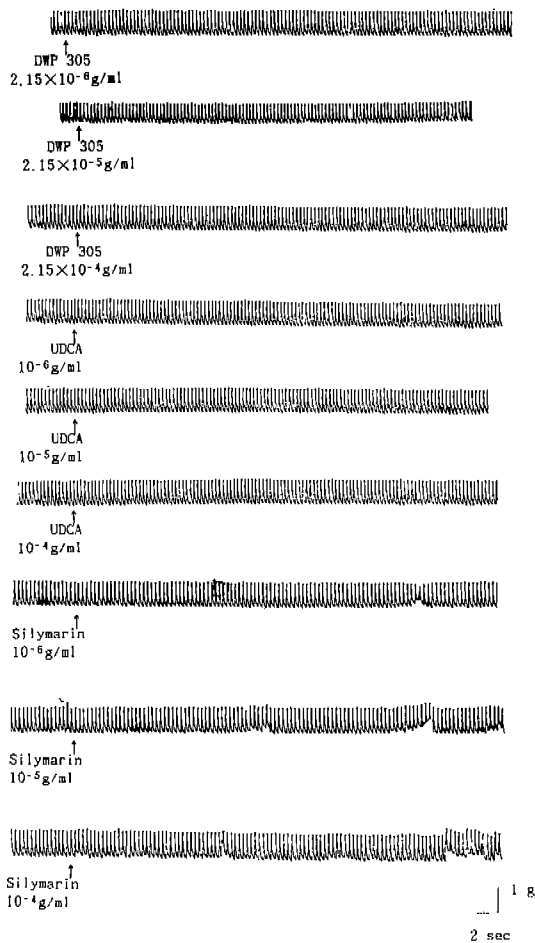


Fig. 9. Effect of DWP 305 on the guinea pig right atrium.

marin 930 mg/kg의 경구투여는 대조군에 비하여 prothrombin time(P. T.) 및 activated partial thromboplastin time(A. P. T. T.)에 전혀 영향을 미치지 않았다(Table XV).

고찰

본 연구에서는 간장질환에 널리 사용되고 있는 약물인 UDCA(石田 征治 등, 1976) 및 silymarin과 vitamin류를 적절히 배합하여 우수한 약효가 확인된 DWP 305의 일반약리작용을 안전성 및 부작용검색의 측면에서 검토하고자 하였다. DWP 305의 중추신경계에 미치는 영향에 대하여 pentobarbital 유발 수면연장작용, 자발운동량, 운동협조능, 근이완작용, 정상체온, strychnine, pentyle-netetrazole 및 ECT 유발 경련에 대한 항경련작용에 영향을 미치지 않았다. 그러므로 DWP 305는 중추신경계에 거의 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

또한, 심순환계에 대해서는 무마취하에서 혈압 및 심박수에 영향을 미치지 않았고, 위장관 운동면에서도 소장수축능에 영향이 없었다.

한편, 적출장기 시험에서 DWP 305는 적출 기관지와 수정관에는 별다른 영향을 미치지 못하였으나 guinea pig 적출회장에서 2.15×10^{-4} g/ml의 고농도에서 acetylcholine, histamine, 5-HT, BaCl₂ 등으로 유발시킨 수축에 대하여 현저한 수축억제작용을 나타내었고 UDCA에서도 마찬가지로 수축억제작용을 나타내었다. 이는 UDCA의 일반약리 문헌(伊藤 信也 등, 1976)에서도 언급된 결과이다.

Table XII. Effect of DWP 305 on gastric juice secretion and output in pylorus ligated rats (Mean ± S. E.)

| Drug | Dose (mg/kg) | N | Volume (ml/5 hrs) | pH | Acidity (mEq/l) | Total acidity (μEq/5 hr) |
|-----------|--------------|---|-------------------|-------------|-----------------|--------------------------|
| Control | | 7 | 4.95 ± 0.87 | 2.06 ± 0.17 | 56.2 ± 2.9 | 308 ± 60.9 |
| DWP 305 | 500 | 7 | 4.78 ± 0.50 | 1.69 ± 0.08 | 57.4 ± 3.2 | 295 ± 23.0 |
| DWP 305 | 1000 | 7 | 4.70 ± 1.00 | 1.87 ± 0.13 | 61.6 ± 3.3 | 338 ± 93.8 |
| DWP 305 | 2000 | 7 | 4.33 ± 0.61 | 2.10 ± 0.20 | 57.4 ± 5.1 | 277 ± 34.1 |
| U D C A | 930 | 7 | 4.94 ± 0.50 | 1.78 ± 0.10 | 53.7 ± 3.1 | 264 ± 27.4 |
| Silymarin | 930 | 7 | 5.78 ± 0.50 | 1.78 ± 0.10 | 64.6 ± 2.7 | 371 ± 36.7 |

The rats were fasted for 24 hours and pylorus of rats was ligated for 5 hours. Drugs were administered orally to the rats 1 hours before pylorus ligation. Significantly different from control: * p<0.05, ** p<0.01.

Table XIII. Effect of DWP305 on biliary secretion (g/individual) in rats (Mean ± S. E.)

| Drug | Dose (mg/kg, p.a.) | N | Bile weight (g) | | | | | |
|-----------|--------------------|---|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | | 0 Before | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Control | | 6 | 0.889 ± 0.0702 | 0.923 ± 0.0791 | 0.900 ± 0.0972 | 0.805 ± 0.0650 | 0.730 ± 0.0552 | 0.630 ± 0.0372 |
| DWP 305 | 500 | 6 | 0.748 ± 0.0880 | 0.846 ± 0.0295 | 0.803 ± 0.0431 | 0.690 ± 0.0312 | 0.643 ± 0.0370 | 0.551 ± 0.0261 |
| DWP 305 | 1000 | 6 | 0.711 ± 0.0611 | 0.945 ± 0.0536 | 0.896 ± 0.0750 | 0.781 ± 0.0521 | 0.693 ± 0.0280 | 0.555 ± 0.0231 |
| DWP 305 | 2000 | 6 | 0.861 ± 0.0491 | 0.950 ± 0.0883 | 0.948 ± 0.0761 | 0.761 ± 0.0532 | 0.551 ± 0.0231 | 0.545 ± 0.0232 |
| U D C A | 930 | 6 | 0.879 ± 0.0581 | 0.932 ± 0.0900 | 0.858 ± 0.0674 | 0.755 ± 0.0547 | 0.680 ± 0.0421 | 0.572 ± 0.0543 |
| Silymarin | 930 | 6 | 0.842 ± 0.0571 | 0.885 ± 0.0540 | 0.853 ± 0.0612 | 0.738 ± 0.0471 | 0.682 ± 0.0442 | 0.593 ± 0.0589 |

Table XIV. Effect of DWP 305 on the urinary excretion in rats (Mean \pm S. E.)

| Drug | Dose (mg/kg, p.o.) | N | Volume (ml) | pH |
|------------|--------------------|---|-------------------|-------------------|
| Control | | 6 | 3.19 \pm 0.508 | 6.13 \pm 0.216 |
| DWP 305 | 500 | 6 | 2.48 \pm 0.661 | 6.61 \pm 0.510 |
| DWP 305 | 1000 | 6 | 2.80 \pm 0.740 | 5.87 \pm 0.017 |
| DWP 305 | 2000 | 6 | 2.73 \pm 0.781 | 6.13 \pm 0.324 |
| U D C A | 930 | 6 | 2.61 \pm 0.384 | 5.87 \pm 0.040 |
| Silymarin | 930 | 6 | 3.06 \pm 0.657 | 5.73 \pm 0.091 |
| Furosemide | 20 | 6 | 7.78 \pm 1.389* | 5.21 \pm 0.068* |

Significantly different from control group: * $p < 0.05$.

Table XV. Effect of DWP 305 on prothrombin time (P. T.) and activated partial thromboplastin time (A. P. T. T.) in rats

| Group | Dose (mg/kg) | N | P. T (second) | A. P. T. T (second) |
|-----------|--------------|---|------------------|---------------------|
| control | | 8 | 18.6 \pm 0.305 | 26.5 \pm 0.463 |
| DWP 305 | 500 | 8 | 18.1 \pm 0.398 | 26.8 \pm 0.453 |
| DWP 305 | 1000 | 8 | 18.6 \pm 0.263 | 27.3 \pm 0.366 |
| DWP 305 | 2000 | 8 | 18.5 \pm 0.327 | 26.4 \pm 0.565 |
| UDCA | 930 | 8 | 18.4 \pm 0.324 | 27.0 \pm 0.598 |
| Silymarin | 930 | 8 | 18.4 \pm 0.263 | 27.0 \pm 0.627 |

The rats were fasted for 24 hours before drug administration. Drugs were administered orally to the rats 1 hours before blood collection.

Values are means \pm S. E.

또한, DWP 305는 비임신 rat의 적출자궁에 대하여 acetylcholine수축에는 영향을 미치지 못하였으나, oxytocin으로 유발시킨 수축에서는 DWP 305 2.15×10^{-4} g/ml 및 UDCA 10^{-4} g/ml의 고농도에서 완전히 수축을 봉쇄하였다. Guinea pig의 적출우심방에 대한 영향에 있어서는 DWP 305 및 UDCA는 전혀 영향을 미치지 못하였는데 비하여 silymarin은 약간의 부정박동이 관찰되었는데 DWP 305에 영향이 없었던 것은 UDCA가 이러한 silymarin의 효과를 봉쇄한 것으로 추측된다.

이러한 결과는 UDCA 및 silymarin의 문헌(vogel 등, 1975)을 검토한 결과 DWP 305의 효과는 주로 UDCA의 영향으로 생각되며 기타작용으로서 위액분비, 담즙분비, 뇨량 및 pH, 혈액응고능에 있어서는 DWP 305가 거의 영향을 미치지 못하였다. 한편, 담즙분비능에 있어서 일반적으로 보고된 UDCA의 담즙분비촉진작용(Kitani 등, 1982; 伊藤 信也 등, 1976)이 DWP 305 및 UDCA에서 관찰되지 않은 것은 UDCA 자체의 담즙분비촉진작용이 단발성으로서 정맥투여후 불과 20~30분 이내에 잠시 증가시키는 것으로서 경구투여에 의해서는 효과를 기대할 수 없는 것으로 생각된다.

이상으로 DWP 305의 일반약리 작용을 검토한 결과 간장질환 치료용으로서 이 배합제는 중추신경계, 심순환계에 특이한 영향이 없으며 자율신경계의 일부항목에

서 관찰된 일부작용은 silymarin이나 UDCA가 갖고 있는 작용이 DWP 305에서 동일한 양상을 보여주고 있다. 따라서 UDCA, silymarin 등 각 약물의 일반약리 작용 양상과 배합에 의한 약물상호 작용 및 안전성에 미치는 영향은 없는 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.
- 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.
- Gerold, M. and Tschirky, H. (1968). Measurement of blood pressure in unanaesthetized rats and mice. *Arzneimittelforschung* **18**, 1285-1287.
- Kitani, K. and Kanai, S. (1982). Effect of ursodeoxycholic acid on the bile flow in the rat. *Life Sci.* **31**, 1973-1985.
- Lanzini, A. and Northfield T. C. (1988). Effect of ursodesoxycholic acid on biliary lipid coupling and on cholesterol absorption during fasting and eating in subjects with cholesterol gallstones. *Gastroenterology* **95**, 408-416.
- Magliulo, E., Carosi, G. P. (1979). Investigations on the actions on regenerating rat liver. *Arzneim. Forsch.* **29**(2), 1024-1028.
- Perry, W. L. M. (1968). Pharmacological experiments on isolated preparations. 58-102. E. & S. Livingstone Ltd. Edinburgh and London.
- Roslyn, J. J., Abedin M. Z., Strichartz, S. D., Abdou, M. S. and Palant C. E. (1989). Regulation of gallbladder ion transport (role of bile lipids). *Surgery* **105**, 207-212.
- Shay, H., Sun, D. C. and Gruenstein, M. (1954). A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterology* **26**, 906-913.
- 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.
- 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.
- Tyutyukova, N., Tuneva, S., Gorantcheva, U., Tanev, G., Zhivkov, V., Chelibonova L. H. and Bozhkov, S. (1981). Hepatoprotective effect of silymarin on liver of D-galactosamine treated rats. *Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol.* **3**, 71-77.
- Valenzuela, A., Lagos, C. Schmidt, K. and Videla L. A. (1985). Silymarin protection against hepatic lipid peroxidation induced by acute ethanol intoxication in the rat. *Biochem. Pharmacol.* **34**, 2209-2212.
- Vogel, G., Trost, W., Braatz, R., Odenthal, K. P., Br sewitz, G., Antweiler, H., Seeger, R. (1975). Untersuchungen zu pharmacodynamik, angriffspunkt und wirkungsmechanismus

- von silymarin, dem antihepatotoxischen prinzip aus Silybum mar. (L.) Gaertn. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* **25**(1), 82-89.
- Ward, A., Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M. and Avery G. S. (1984). Ursodeoxycholic acid: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* **27**, 95-131.
- 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.
- 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.
- 石田 征治, 細野 仁一, 笠井 博, 石田 泰江, 岩崎 守南, 松岡 繁 (1976). UDCA 肝障害 抑制作用. 基礎と 臨床 **10**(2). 412-418.
- 伊藤 信也, 明石 卓三, 桑子富美江, 松田美知子 (1976). ウルソデオキシコール酸の薬理作用について. 基礎と 臨床 **10**(1). 24-39.