

새로운 항암제 AG 60의 일반약리작용

성연희^{1*} · 안희열² · 김선돈¹ · 이선애¹ · 조순옥¹ · 강종구¹ · 유보림³ · 정영신³ · 홍은경³ · 한영복³

¹충북대학교 수의과대학, ²의과대학, ³태림생명과학연구소

General Pharmacology of AG 60, a New Anticancer Drug

Yeon Hee SEONG^{1*}, Hee Yul AHN², Sun Don KIM¹, Sun Ae LEE¹, Soon Ok JO¹, Jong Koo KANG¹,
Bo Rim YOO³, Young shin JUNG³, Eun Kyung HONG³ and Young Bok HAN³

¹College of Veterinary Medicine and ²College of Medicine, Chungbuk National University and
³Taerim Institute of Life Sciences

(Received August 25, 1997; accepted November 7, 1997)

Abstract – General pharmacological properties of AG 60 (mixture of acriflavine and guanosine (1:1, w/w)), which has anticancer effect, following intramuscular administration were examined in terms of effects on central nervous system, gastrointestinal system, cardiovascular system, respiratory system and autonomic nervous system in mice, rats, guinea-pigs and rabbits. AG 60 at the dose of 15 mg/kg had no influences on pentobarbital sleeping time, spontaneous motor activity, chemoshock produced by pentylenetetrazole solution, writhing syndromes induced by 0.8% acetic acid solution, and motor coordination of mice. However, AG 60 at the dose of 7.5 and 15 mg/kg caused significant decrease of normal body temperature 1 and/or 2 h after the administration. No influence on body temperature was observed at 3.75 mg/kg in mice. Gastric secretion of rat and intestinal motility of mice were not influenced by the dose of 15 mg/kg. In terms of autonomic nervous system, AG 60 did not show direct effect and inhibitory or augmentative action of histamine- or acetylcholine-induced contractions at the concentration of 5 mg/L in the isolated ileum of guinea-pig. The administration of 15 mg/kg of AG 60 did not affect mean arterial blood pressure and heart rate in rat. AG 60 (15 mg/kg) given to anesthetized rabbits showed no effect on respiratory rate.

Keywords □ AG 60, anticancer, acriflavine, guanosine, general pharmacology

Acriflavine은 acridine의 유도체로서 3,6-diamino-10-methylacridium chloride(trypaflavine)과 3,6-diamino acridine (proflavine)이 2:1의 비율로 섞여 있는 화합물로서 항트리파노조마 작용이 확인된 이후, 강력한 항균작용을 인정받아 화농성 질환에 외용 또는 정맥주사로서 많이 이용되어 왔다(Macadam and Williamson, 1974). 그러나 acriflavine은 DNA topoisomerase II의 작용을 저해하여 세포의 분열을 억제하며, RNA 합성을 저해하고 핵과 세포질에서의 단백질 합성을 저해한다고 보고되었으며(Bose *et al.*, 1966; Canellakis and Chen, 1979), acriflavine을 포함하는 amino-acridine 유도체들이 protein kinase C의 작용을 억제한다고 보고되었다(Hannun and Bell, 1988). 또 세포막에 acriflavine이 결합하면 세포막의 구조나 세포표면 항원을 변화시켜 암세포에 대한 면역성을 높힐 가능성에 대하여도 보

고되는 등(Chakraborty and Bose, 1987; Chakraborty *et al.*, 1980, 1984) acriflavine의 항암작용에 대한 많은 보고가 있으나 항암제로서 응용된 바는 없다.

Guanosine은 화학명이 2-amino-9-β-D-ribofuranosyl-9H-purine-6(1H) one으로서 guanine과 β-D-ribose가 glycosidic결합으로 된 nucleoside중의 하나이다. Guanosine은 단독으로 투여될 경우 세포독작용이 미약하고, 사용되는 여러 용량범위에서 어떠한 항암효과도 보고되지 않았다. 그러나 guanosine을 다른 항암제와 병용투여할 경우 항암제의 효과가 증진된다는 연구 결과들이 있다(Iigo and Hoshi, 1984; Iigo *et al.*, 1987; Osswald and Yssek, 1979).

AG 60는 위와 같은 acriflavine과 guanosine의 약리작용에 근거하여 두 화합물의 복합물로서, 태림제약에서 차세대 항암제로서 개발하여 실험동물에서의 뛰어난 항암효과에 대하여 보고하고 있다(Kim *et al.*, 1997; 홍은경 등, 1997). 그리하여 본 화합물을 항암제로서 응용하기 전의 전

* To whom correspondence should be addressed.

임상시험의 한 단계로서 근육투여에 의한 일반약리작용을 검토하였으므로 그 결과를 보고한다.

실험재료 및 방법

시험물질

실험에 사용한 AG60은 (주)태림제약으로부터 수령하였다. AG 60은 황색을 띠는 고형으로서 갈색 기밀용기에 넣어 4℃에서 냉장보관하였고, 시험시 주사용 생리식염수에 용해하여 사용하였다.

시약 및 기구

Pentylentetrazole, hemoglobin은 Sigma Chemical Co. (USA)의 제품을 사용하였고, pentobarbital sodium은 동경 화성공업의 것을 사용하였다. 사용 기기로서 rotarod는 대 중기기의 제품이며, activity cage는 AMB-10, O'hara & Co. Ltd.(Tokyo)의 제품을, 직장체온계는 Physitemp의 것을 사용하였다.

실험동물 및 사육조건

ICR계 웅성 마우스(20~25 g)와 Sprague Dawley계 웅성 랫드(200~300 g), New Zealand White계 토끼(2~2.5 kg), Hartley계 기니픽(300~350 g)은 삼육동물사로부터 공급받아 1주일 이상의 순화 기간을 거친 후 사용하였다. 동물실의 온도와 상대습도는 23±2℃, 55±5%로 유지하였고, 배기는 10~15회/시간으로 명암은 12시간으로 조절시켰으며 사료는 삼양사료의 제품을 사용하였고 물은 수돗물을 청결한 병에 넣어 자유로이 공급하였다.

용량설정

AG 60의 성인에게 1회에 투여하는 임상예정용량은 6 mg으로서, 60 kg의 성인을 기준으로 하여 0.1 mg/kg을 근육투여하게 된다. 따라서 본 실험에서는 성인에 투여예정량의 150배인 15 mg/kg을 이 실험의 최고 용량으로 하여 시험군에 체중 kg당 7.5와 3.75 mg을 대퇴이두근에 근육투여하였다. 대조군은 같은 부피의 생리식염수를 사용하였다.

중추신경계에 미치는 영향

수면 연장작용

하룻밤 절식시킨 마우스에 시험물질을 근육 투여하고 1시간 후에 pentobarbital sodium 32 mg/kg을 복강내 투여하여 정향반사의 소실을 지표로 하여 수면개시시간과 수면지속시간을 측정하였다.

자발운동량

실험 하루전에 자발운동량이 50~150회/10 min인 마우스를 선별하여 하룻밤 절식시킨 후 시험전 5분간 activity cage에 적응시키고 10분간의 자발운동량을 측정하였다 (prevalue). 마우스를 activity cage에서 꺼내고 1시간 후 시험물질을 근육주사하고 투여후 30분 및 1, 2, 3, 5, 7시간에서 10분간 자발 운동량을 측정하였다. 자발운동량은 직경

20 cm, 높이 18 cm의 tilting-type의 둥근 activity cage로 된 ambulator(AMB-10, O'hara & Co. Ltd, Tokyo)를 이용하였다.

정상체온에 대한 작용

실험전날 직장체온계를 사용하여 30분 간격으로 3회 체온을 측정하여 체온 변동이 0.5℃ 미만인 마우스를 선택하여 실험에 사용하였다. 시험물질투여전 15분에 직장체온을 측정하고 근육주사후 30분 및 1, 2, 3, 5, 7시간의 직장체온을 측정하였다.

항경련시험

하룻밤 절식시킨 마우스에 시험물질을 근육투여하고 1시간후에 pentylentetrazole 85 mg/kg을 피하투여하고 1시간 동안에 간대성경련 또는 강직성경련의 발현유무를 관찰하였다(Williams 등, 1988).

초산 writhing 진통작용

하룻밤 절식시킨 마우스에, Koster 등(1959)의 방법에 따라서, 시험물질을 근육투여하고 50분 후에 0.8% 초산-생리식염액을 0.1 ml/10 g을 복강내 주사한 다음 10분 후부터 10분간의 writhing syndrome횟수를 측정하였다.

운동협조능에 미치는 작용

Dunham 등(1957)의 방법에 따라, 10회/분 회전하는 직경 3 cm의 rota-rod회전봉에 마우스를 올려놓아 2분 이상 낙하지 않는 마우스를 운동협조능력이 정상인 것으로서 실험 전날에 선별하여 절식시켰다. 시험물질을 근육주사하고 투여직후(0분) 및 30분, 1, 2, 3, 5, 7시간에서 2분내에 낙하는 개체수를 측정하였다.

소화기계에 대한 영향

장관수송능에 대한 작용

마우스를 24시간 절식시킨 후 시험물질을 근육주사하고 1시간후 5% charcoal(in 0.5% CMC 현탁액)을 개체당 0.2 ml씩 경구투여하였다. 20분 후 치사하여 소장을 적출하여 유문부에서부터의 charcoal의 이동거리를 전체소장길이의 백분율로써 나타냈다(Takemori 등, 1969).

위액분비에 미치는 영향

24시간 절식시킨 랫드를 Shay(1954)의 방법으로 유문부를 결찰하고 시험물질을 근육투여하고 5시간 후에 위액을 채취하여 위액 부피 및 pH, 산도, 총산도를 측정하여 대조군과 비교하였다.

호흡 순환기계에 대한 작용

무마취 랫드의 혈압 및 심박수에 미치는 영향

랫드를 혈관을 충분히 이완시키기 위하여 heating chamber내에 넣어 33℃에서 10분 정도 예열시켰다. 동물을 measuring chamber에 장착한 후 꼬리를 tail cuff pulse sensor에 끼우고, Blood pressure monitor를 작동시켜 평균동맥 혈압과 심박동률(1분간 박동수)를 측정하였으며, 이는 digital식으로 그 수치가 표시되었다. 이를 3번 반복하여 이에

대한 평균값을 구하고, 일정시간후 시험물질을 근육주사하고 30분, 1시간, 2시간에 동일 방법으로 혈압 및 심박동수를 측정하였다.

마취 토끼의 호흡수에 미치는 영향

토끼에 pentobarbital sodium(50~60 mg/kg)을 복강내 주사하여 마취시킨 후 복부에 호흡 sensor를 포함하는 respiration belt(Hugo Sachs)를 장착하고 amplifier(Hugo Sachs)와 recorder(IITC Life Science)를 통하여 기록되는 호흡 곡선으로부터 호흡수를 측정하였다. 시험물질을 귀근육주사하고 5, 15, 30분 및 1시간에 1분간의 호흡수를 측정하였다.

기니픽 적출 장관평활근을 이용한 자율신경계에 대한 영향

기니픽을 방혈치사시킨 후, 회장을 적출하여 표본을 만들어 32~35°C, 95% O₂/5% CO₂로 포화된 Tyrode's solution이 담긴 organ bath에 현수하고 0.5 g의 tension을 가하였다. 약 1시간 안정화시킨 후, 다음과 같은 방법으로 약물을 가하여 일어나는 수축을 등척성으로 기록하였다.

i) 5 mg/L의 AG 60을 가하여 일어나는 평활근의 수축 유무를 검토한다.

ii) Histamine(10⁻¹⁰~10⁻⁴ M)을 누적적으로 가하여 농도반응곡선을 얻은 후 세척하고 일정시간후 AG 60(5 mg/L)을 전처리하고 5분 후 같은 방법으로 histamine에 의한 농도반응곡선을 구하며, 이때 나타나는 수축력의 변화를 histamine의 1차농도반응곡선의 최대값에 대한 %로 나타내었다.

iii) Acetylcholine(10⁻¹⁰~10⁻⁴ M)을 누적적으로 가하여 농도반응곡선을 얻은 후 세척하고 일정시간후 AG 60(5 mg/L)을 전처리하고 5분 후 같은 방법으로 acetylcholine에 의한 농도반응곡선을 구하며, 이때 나타나는 수축력의 변화를 acetylcholine의 1차농도반응곡선의 최대값에 대한 %로 나타내었다.

Table I. Effect of AG 60 on pentobarbital sleeping time in mice

Treatment	Dose (mg/kg, i.m.)	No. of animal	Sleeping time (min)	
			Onset	Duration
Control	-	10	5.7±0.4	34.1±5.2
AG 60	7.5	10	5.3±0.4	42.0±3.7
	15	12	4.8±0.3	44.1±4.3

Each value represents the mean±SEM.

통계처리

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

실험결과

중추신경계에 미치는 영향

수면 연장작용

본 결과는 Table I에 나타내었다. AG 60은 15 mg/kg 이하의 용량을 근육내 투여하였을 때, pentobarbital로 유도되는 수면개시시간과 수면지속시간에 아무런 영향을 미치지 않았다.

자발운동량

본 결과는 Table II에 나타내었다. 대조군으로서 생리식염수 및 AG 60을 근육주사하고, 투여직후 30분 및 1, 2, 3, 5, 7시간에 자발운동량의 변화를 검토한 결과, 투여 전에 비하여 대조군과 AG 60 투여군 모두 자발 운동량이 감소하였다. 15 mg/kg 이하의 AG 60을 근육주사하였을 때, 대조군과 비교하여 자발운동량에 대한 유의성있는 변화는 일으키지 않았다. 즉 AG 60은 15 mg/kg 이하의 용량에서는

Table II. Effect of AG 60 on spontaneous motor activity in mice

Treatment	Dose (mg/kg, i.m.)	No. of animal	Activity (% of Prevalue)					
			0.5 h	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h
Control	-	13	60.3±7.8	42.1±6.4	39.2±8.3	35.2±9.5	28.8±7.2	36.5±6.4
AG 60	7.5	20	59.7±8.4	53.7±9.0	38.2±6.4	30.0±4.2	32.6±6.3	36.4±6.3
	15	13	37.9±9.5	23.8±7.3	22.3±10.0	16.6±4.9	19.2±5.4	24.6±7.3

Each value represents the mean±SEM.

Table III. Effect of AG 60 on body temperature in mice

Treatment	Dose (mg/kg, i.m.)	No. of animal	Body temperature (°C)						
			before	0.5 h	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h
Control	-	9	38.2±0.1	37.8±0.1	38.0±0.1	36.9±0.2	35.8±0.4	35.6±0.2	36.1±0.4
AG 60	3.75	10	37.8±0.2	37.8±0.2	37.8±0.3	36.3±0.3	36.4±0.2	36.3±0.3	36.1±0.2
	7.5	9	38.2±0.1	38.0±0.2	37.5±0.2	36.0±0.2**	36.0±0.3	36.0±0.2	36.0±0.2
	15	10	38.0±0.2	37.4±0.2	36.9±0.3**	35.5±0.4**	35.2±0.3	35.0±0.4	34.7±0.4*

Each value represents the mean±SEM. Significant difference from the control group (**p*<0.05, ***p*<0.01)

Table IV. Effect of AG 60 on pentylenetetrazole-induced convulsion in mice

Treatment	Dose (mg/kg, i.m.)	No. of animal	No. of convulsion
Control	-	12	12
AG 60	7.5	12	12
	15	12	12

Table V. Effect of AG 60 on acetic acid induced writhing syndrome in mice

Treatment	Dose (mg/kg, i.m.)	No. of animal	Number of writhing response
Control	-	10	32.9±2.6
AG 60	7.5	12	37.9±3.4
	15	11	34.0±5.4

Each value represents the mean±SEM.

자발운동에 대한 억제효과를 인정할 수 없었다.

정상체온에 대한 작용

AG 60의 7.5, 15 mg/kg을 근육내로 투여한 후 7시간까지 체온을 측정된 결과, 대조군과 비교하여 7.5 mg/kg 투여군은 2시간에서, 15 mg/kg 투여군은 1시간 및 2시간에서 정상체온에 대한 현저한 감소를 나타내었다. 그러나 3.75 mg/kg의 용량에서는 대조군과 비교하여 정상체온에 대한 감소를 일으키지 않았다. 즉 AG 60은 3.75 mg/kg 이하의 농도에서 정상체온에의 영향을 인정할 수 없었다. Table III은 마우스의 정상체온에 대한 AG 60의 영향을 나타낸 것이다.

항경련시험

대조군으로서 주사용 생리식염수 및 AG 60의 7.5, 15 mg/kg을 근육주사후, pentylenetetrazole 85 mg/kg을 투여한 결과, 경련은 대조군 및 검체투여군의 모든 마우스에서 유발되었다(Table IV). 그러므로 본 검체의 pentylenetetrazole로 유발시킨 경련에 대한 항경련작용은 인정할 수 없었다.

초산 writhing 진통작용

AG 60 7.5 및 15 mg/kg을 근육주사한 후 초산으로 유도한 writhing 횟수를 측정된 결과, 대조군에 비하여 AG 60의 투여군의 진통작용은 인정할 수 없었다. 그 결과는 Table V에 나타내었다.

운동협조능에 미치는 작용

Table VI은 AG 60이 운동협조능에 미치는 영향을 검토한 결과이다. 대조군은 투여후 30분에 19마리중 2마리가

Table VI. Effect of AG 60 on rota-rod test in mice

Treatment	Dose (mg/kg i.m.)	No. of animal	Number of mice which fell down						
			0 h	0.5 h	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h
Control	-	19	0	2	1	1	0	1	0
AG 60	7.5	19	0	2	0	1	0	1	1
	15	19	0	1	3	1	1	3	2

회전봉에서 낙하하였고, 1시간, 2시간, 5시간에 각 1마리가 낙하하였다. AG 60 7.5 mg/kg의 투여군은 투여후 30분에 2마리, 2시간, 5시간, 7시간에 각각 1마리가 낙하하였다. 15 mg/kg 투여군은 투여후 30분, 2시간, 3시간에 각각 1마리가, 투여후 2시간 및 5시간에 3마리가, 7시간에 2마리가 낙하하였다. 이 결과는 x²-test에 의하면 통계학적 유의성은 없는 결과로서 본 검체는 사용한 용량에서 운동협조능에 전혀 영향을 미치지 않았다.

소화기계에 대한 영향

장관 수송능에 대한 작용

대조군으로서 주사용 생리식염수 및 AG 60 7.5, 15 mg/kg을 근육주사하고 charcoal을 투여하여 장운동 변화를 측정된 결과, 본 검체 투여시에 장관수송능에는 전혀 영향을 나타내지 않았다. 그 결과는 Table VII에 나타내었다.

위액분비에 미치는 영향

본 결과는 Table VIII에 나타내었다. AG 60의 7.5, 15 mg/kg과 주사용 생리식염수(대조군)를 근육주사하고 5시간 동안 저류된 위액에 대하여 실험을 실시하였을 때, 본 검체는 위액분비량, pH 및 산도의 변화를 일으키지 않았으며, 5시간의 산분비량도 증가나 억제의 경향을 나타내지 않았다.

자율신경계에 미치는 영향

기니픽의 적출 회장에 대하여, AG 60은 5 mg/L의 농도에서 basal tension에 영향을 주지 않은 것으로 보아 회장평활근에 직접 영향을 주지 않으며, histamine 및 acetylcholine에 의한 수축반응에 대하여도 영향을 미치지 않았다. Histamine 및 acetylcholine에 의한 수축반응의 농도반응곡선 및 AG 60에 의한 변화를 Fig. 1과 Fig. 2에 나타내었다.

순환기계에 미치는 영향

AG 60의 7.5, 15 mg/kg 및 주사용 생리식염수(대조군)를 근육주사하고 평균동맥혈압, 심박동률(1분간 심박수)의 변

Table VII. Effect of AG 60 on small intestinal peristaltic movement

Treatment	Dose (mg/kg, i.m.)	No. of animal	Rate of movement (%)
Control	-	12	37.9±3.5
AG 60	7.5	11	38.3±3.1
	15	10	34.5±3.2

Each value represents the mean±SEM.

Table VIII. Effect of AG 60 on Gastric secretion in rats

Treatment	Dose (mg/kg, i.m.)	No. of animal	pH	Gastric vol. (ml)	Free HCl (mmol/L)	Total acidity (mmol/L HCl)
Control	-	14	1.2±0.1	11.6±1.1	36.9±3.0	48.6±2.2
AG 60	7.5	15	1.4±0.1	10.7±1.3	29.2±3.4	42.2±3.5
	15	15	1.3±0.1	14.2±1.3	32.2±3.8	41.3±3.1

Each value represents the mean ± SEM.

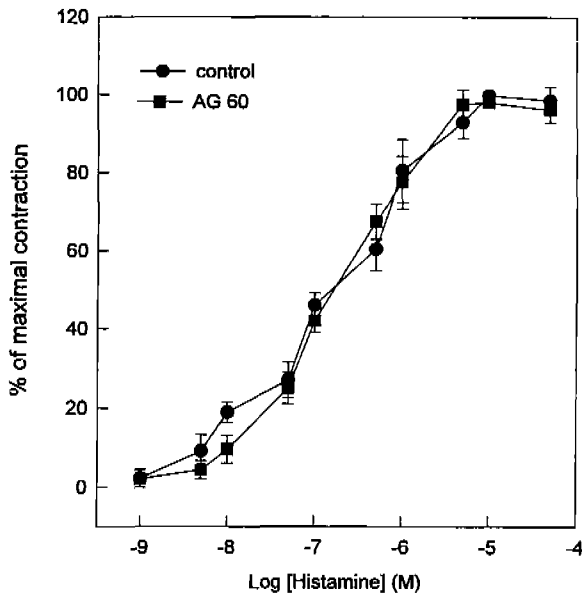


Fig. 1. Effect of AG 60 on histamine-induced contractions in isolated guinea pig ileum. Concentration-response curves of histamine were obtained either in the absence (●, control) or presence (■, AG 60) of AG 60(5 mg/L). To obtain concentration-response curve, histamine was added cumulatively, and AG 60 was treated 5 min prior to histamine addition. Values are means ± SEM for 6 preparations.

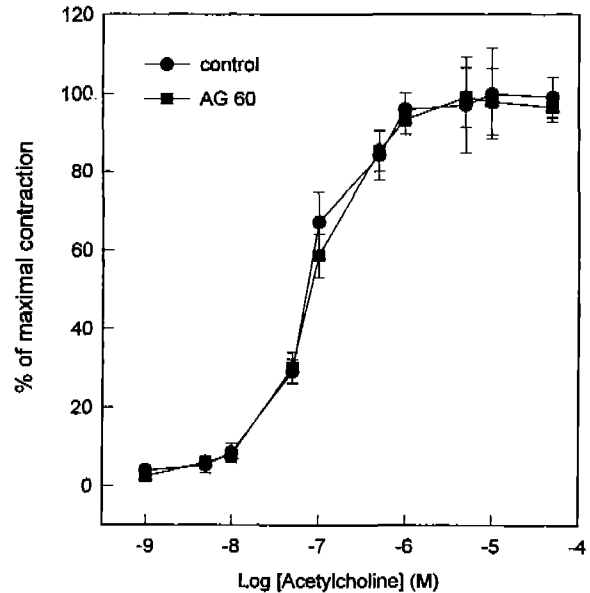


Fig. 2. Effect of AG 60 on acetylcholine-induced contractions in isolated guinea pig ileum. Concentration-response curves of acetylcholine were obtained either in the absence (●, control) or presence (■, AG 60) of AG 60 (5 mg/L). To obtain concentration-response curve, acetylcholine was added cumulatively, and AG 60 was treated 5 min prior to acetylcholine addition. Values are means ± SEM for 6 preparations.

화를 측정하고 결과, 본 검체는 7.5 mg/kg의 용량에서 평균동맥혈압, 심박수에 아무런 영향을 미치지 않았다. 그러나, 15 mg/kg의 용량에서는 평균동맥혈압, 심박수를 약하게 억제 하였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 즉, 15 mg/kg 이하의 용량에서는 본 검체의 순환기계에 대한 영향을 인정할 수 없었다. 본 결과는 Table IX과 X에 나타내었다.

호흡기계에 미치는 영향

AG 60의 7.5, 15 mg/kg 및 주사용 생리식염수(대조군)를

근육주사하고 호흡수를 측정하고 결과, 대조군 및 본 검체 투여군에서 모두 투여전과 후의 호흡수에 있어서의 유의성있는 변화가 없었다(Table XI). 즉, 본 검체의 호흡기계에 대한 영향을 인정할 수 없었다.

고찰 및 결론

Acriflavine과 guanosine의 복합제로서 항암제를 목표로

Table IX. Effect of AG 60 on mean arterial blood pressure in rats

Treatment	Dose (mg/kg, i.m.)	Mean arterial blood pressure (mm Hg)			
		before	30 min	1 h	2 h
Control		107.7±4.3	105.0±2.9	108.3±1.7	109.0±2.1
AG 60	7.5	106.7±4.4	108.3±1.7	106.7±1.7	105.0±2.9
	15	110.0±2.9	98.3±3.3	98.3±4.4	98.3±3.3

Each value represents the mean ± SEM (n=3).

Table X. Effect of AG 60 on heart rate in rats

Treatment	Dose (mg/kg, i.m.)	Heart rate			
		before	30 min	1 h	2 h
Control		390.0±17.3	390.0±15.3	393.3±17.6	400.0±11.5
AG 60	7.5	403.3± 8.8	398.3± 8.3	390.0± 5.8	403.3± 3.3
	15	410.0±10.0	393.3±17.6	396.7± 6.7	373.3±13.3

Each value represents the mean±SEM (n=3).

Table XI. Effect of AG 60 on respiratory rate in rabbits

Treatment	Dose (mg/kg, i.m.)	Respiratory rate (beats/min)				
		before	5 min	15 min	30 min	1 h
Control		51.3±4.8	50.7±3.5	49.3±4.8	50.7±4.4	50.0±5.0
AG 60	7.5	47.3±2.9	47.7±3.2	46.3±3.2	47.3±3.9	47.0±2.6
	15	51.7±4.7	50.0±2.9	51.7±3.5	50.7±4.8	51.7±5.2

Each value represents the mean±SEM (n=3).

개발한 AG 60을 근육내 투여했을 때의 일반약리작용에 관하여 검토하였다. 최대용량은 15 mg/kg으로 하여 적용하였다.

본 검체를 마우스에 근육내 투여한 후 Irwin test를 한 결과, 15 mg/kg에서 행동 및 운동성의 변화, 중추흥분성 및 특이한 자율신경 증상은 전혀 나타내지 않았다(data 미표시). 중추신경계에 미치는 영향을 검토한 결과, 15 mg/kg 이하의 용량에서 pentobarbital에 의한 수면 개시시간이나 지속시간의 연장이나 단축효과를 나타내지 않았으며, 또한 자발운동량에 대하여도 전혀 자발운동에 영향을 미치지 않았다. Pentylentetrazole로 유발된 경련에 대한 항경련작용을 인정할 수 없었고, 초산 유발 writhing 증상을 억제하기 않아 진통작용도 인정할 수 없었으며, rota-rod법에 의하여 측정된 운동협조능에도 전혀 영향을 미치지 않았다. 그러나 AG 60은 7.5 mg/kg 이상의 용량에서 정상체온을 하강시킴이 확인되었다. 그러므로 AG 60은 적어도 3.75 mg/kg 이하의 용량에서는 중추신경계에 전혀 영향을 미치지 않음을 알 수 있다.

소화기계에 대하여는, charcoal을 지표로 한 장관수송능에 대하여 사용한 모든 용량에서 전혀 영향을 미치지 않았으며, 위액분비에 대한 실험에서는 5시간 동안의 위액분비량, pH 및 산도에 전혀 영향을 미치지 않았다.

이 검체의 적출평활근에 미치는 영향에 대하여, 기니픽의 회장에서 직접적인 수축이나 이완은 일으키지 않으며, 5 mg/L 이하의 농도에서 histamine 및 acetylcholine에 의한 회장평활근의 수축에도 증가시키거나 억제시키지 않았다.

랫드에 대하여 투여후 2시간까지 본 검체는 7.5, 15 mg/kg의 용량에서 평균동맥혈압 및 심박수에 유의성 있는 영향을 미치지 않았다. 호흡수에 있어서도 검체 7.5, 15 mg/kg의 용량에서 호흡수에 영향을 미치지 않았다.

이상의 결과로 보아, AG 60은 3.75 mg/kg 이하의 용량에

서 중추신경계에 전혀 영향을 미치지 않고, 15 mg/kg의 용량에서 소화기계에 대한 장애를 일으키지 않으며, 호흡순환기계에 대하여도 전혀 영향을 미치지 않음이 인정되었다. 또한 적출평활근을 이용한 자율신경계에 대하여도 5 mg/L 이하의 농도에서는 영향을 미치지 않았다. 위의 결과를 종합하면, AG 60은 안전성이 큰 물질로 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.

Bose, S., Gothoskar, B. P. and Ranadive, K. J. (1966). Studies of biological macromolecules: II. Effect of acriflavine exposure on the synthesis of macromolecules in liver cells *in vitro*. *Exper. Cell Res.*, **42**, 89-98.

Canellakis, E. S. and Chen, T. K. (1979). Relationship of biochemical drug effects to their antitumor activity-I. *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 1971-1976.

Chakraborty, N. G. and Bose, S. R. (1987). Protective immunity by chemically modified tumor cell antigens extracted by 3 M KCl. *Neoplasia*, **34**, 427-430.

Chakraborty, N. G. and Bose, S. R. and Joy Chowdhury, J. R. (1980). Enhancement of immunogenicity of tumor cells by modification of cell surface with acridine dyes. *Indian J. Exper. Biol.*, **18**, 927-930.

Chakraborty, N. G. and Bose, S. R. and Joy Chowdhury, J. R. (1984). Acriflavine-induced surface changes in three tumor cell types and differential sensitivity to lectins. *Tumori*, **70**, 127-130.

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.

Hannun, Y. A. and Bell, R. M. (1988). Aminoacridines, potent inhibitors of protein kinase C. *J. Biol. Chem.*, **263**, 5124-5131.

- Iigo, M. and Hoshi, A. (1984). Effects of guanosine on antitumor activity of fluorinated pyrimidines against P388 leukemia. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **13**, 86-90.
- Iigo, M., Miwa, M., Ishitsuka, H. and Nitta, K. (1987). Potentiation of the chemotherapeutic action of 5'-deoxy-fluorouridine in combination with guanosine and related compounds. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **19**, 61-64.
- Kim, S. G., Kim, C. W., Ahn, E. T., Lee, K. Y., Hong, E. K., Yoo, B. I. and Han, Y. B. (1997). Potentiated antitumor effects of acriflavine in combination with guanosine. *J. Pharm. Pharmacol.* (in press)
- Koster, R., Anderson, M. and de Beer, E. J. (1959). Acetic acid for analgesic screening. *Fed. Proc.*, **18**, 412-418.
- Macadam, R. F. and Williamson, J. (1974). Drug effects on the fine structure of *Trypanosoma rhodesiensis*: acriflavine, ethidium and antrycide. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **68**, 291-299.
- Osswald, H. and Yussef, M. (1979). Potentiation of the chemotherapeutic action of 5'-fluorouracil by combination with cytidine or guanosine on HRS-Sarcoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **93**, 241-244.
- Shay, H., Sun, D. C. and Gruenstein, M. (1954). A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterol.*, **26**, 906-913.
- Swinyard, E. A., Brow, W. C. and Goodman, L. S. (1952). Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **106**, 319-330.
- Takemori, A. E., Kupferberg, H. T. and Miller, J. W. (1969). Quantitative studies of the antagonism of morphine by nalorphine naloxone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **169**, 39-45.
- Williams, P. D., Bennett, D. B. and Comerreski, C. R. (1988). Animal model for evaluating the convulsive liability of β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **32**(5), 758-760.
- 홍은경, 김환목, 이경영, 정영신, 유보림, 김상건, 안의태, 한영복 (1997). Acriflavine과 guanosine 복합체(AG60)의 항암 효과. *대한암학회지* (in press)