

Aspalatone의 일반약리작용

이은방* · 조성익 · 천선아 · 장혜옥
서울대학교 천연물과학연구소

General Pharmacology of Aspalatone

Eun Bang LEE*, Sung Ig CHO, Sun A CHUN, Hye Ok CHANG
Natural Products Research Institute, Seoul National University, 110-470, Korea

(Received February 20, 2000; accepted March 13, 2000)

Abstract – Aspalatone [3-(2-methyl-4-proponyl)]-2-acetyloxybenzoate, CAS 147249-33-0) is a compound having an antithrombotic action. General pharmacological properties of aspalatone were studied. Aspalatone had no effect on central nervous system and no anticonvulsant effect up to 1200 mg/kg p.o. However, the compound has hypothermic and analgesic effect. When administered intravenously in rabbits, aspalatone did not affect blood pressure, heat rate and respiration rate and depth, and it did not inhibit the transient hypotensive effect of acetylcholine. The compound did not affect isolated guinea-pig ileum and tracheal strip at a concentration of 1×10^{-4} g/ml, and did not inhibit histamine-induced contraction of guinea-pig ileum. It also did not affect isolated rat stomach fundus and estrogenated rat uterus at 1×10^{-4} g/ml, and did not inhibit contraction produced by acetylcholine or oxytocin. The pupil size and intestinal propulsion were not influenced at a large dose of 1200 mg/kg in mice. Antiedematous action was shown at 200 and 600 mg/kg in rats and no gastric damage was shown. The compound showed a slight increase in urine volume and led to decreased excretion of potassium in urine of rats. The results suggest that aspalatone may have no considerable adverse effects in general pharmacological aspect.

Keywords □ Aspalatone, general pharmacology

아스팔라톤은 아스피린과 말톨을 에스터화하여 합성한 새로운 화합물로서 그 구조식은 [3-(2-methyl-4-proponyl)]-2-acetyloxybenzoate, CAS 147249-33-0 이다. 이 화합물 (mp 105°C)은 항산화 작용이 있고 출혈시간 연장 작용과 혈소판 응집 억제작용 및 항혈전 작용이 있으며, 급성 독성 시험결과, 생쥐의 경구 투여시에 2.1 g/kg로서 약한 독성을 갖고 있다(Han 외, 1994). 본 연구는 이 화합물에 대하여 흰쥐, 생쥐, 기니픽 및 토끼에서의 일반 약리작용에 관한 실험결과이다.

재료 및 방법

시료

여기서 사용한 시료인 아스팔라톤은 부광약품에서 제공 받은 것으로써 백색 판상 결정성 물질이었다. 이 실험을 실시함에 있어서 아스팔라톤은 0.5% CMC-생리식염액에 현탁하여 사용하였고, 검체의 경구투여량은 별도의 표시가

없는 한, 200, 600 및 1200 mg/kg으로 하였다. 생쥐 및 흰쥐에 경구투여시의 현탁액의 용적은 체중 100 g당 1 ml로 하였으며 현탁액이 농후할 경우에는 2 ml로 하였다. 기타 투여시약은 생리식염액에 녹이고 불용성인 경우에는 0.5% CMC-생리식염액에 현탁하여 사용하였다. 대조군에는 0.5% CMC-생리식염액을 사용하였다.

사용동물 및 사육조건

본 연구소 동물실(22-25°C)에서 분만하여 사육시킨 Sprague-Dawley계의 흰쥐와 ddY계의 생쥐를 사용하였고, Hartley계의 guinea-pig와 New Zealand White계 토끼는 시중에서 구입하여 일주일 이상 동물실에 적응시켜 사용하였으며, 동물실내의 명암은 12시간씩으로 자동조절시켰으며, 삼양유지(주)의 사료를 급식하였고 물은 수도수를 자유롭게 섭취토록 하였다.

시약 및 기구

시약 λ -carrageenan 및 phenylbenzoquinone은 Sigma Chem. Co.의 제품을 사용하였고, 대조약물은 대한약전품을

*To whom correspondence should be addressed.

사용하였다.

사용한 기기로서 자발운동성 시험의 activity cage 및 rotarod 시험장치는 Ugo Basile사의 제품이고, 체온측정기는 일본 Shibaura Electronics Co.의 digital thermometer이며, 호흡 및 혈압측정은 Narco Biosystems의 physiograph(MK-IV)를 사용하였다. 또 sodium과 potassium의 측정에는 Atomic Absorption Spectrophotometer(AA-680/G V-5, Shimadzu Co. Japan)를 사용하였다.

중추신경계 및 행동에 미치는 영향

일반행동에 미치는 영향

체중 22~25 g의 수컷 생쥐에 검체 300, 1000 및 2000 mg/kg을 경구투여한 다음, 실험용 관찰 케이지에 넣어 30분 후에 관찰하였다. 대조군에는 0.5% CMC-생리식염수를 투여하였으며, 관찰방법은 주로 Irwin의 방법(1968)에 준하였고 약간 개변하여 실시하였다(Lee, 1975).

자발운동성

바닥에 전류가 흐르는 철봉이 있어서 생쥐의 운동에 따라 활동횟수가 기록되는 activity cage를 이용하여 실시하였다(Nahorski, 1959). 즉, 24~28 g의 수컷 생쥐 8마리를 1군으로 하여 2마리씩 한 cage에 넣어 30분간 적응시킨 후, 검체를 경구투여하고 30분 후부터 30분 동안의 자발운동성을 측정하였다. 대조약물은 caffeine을 사용하였다.

Rotarod 시험

선택된 체중 22~27 g의 수컷 생쥐 8마리를 1군으로 하여 검체를 경구 투여한 다음, 30분 후에 본 실험을 실시하여 1분 이내에 떨어지는 생쥐를 계수하였다(Dunham 외, 1957). 대조약물로는 chlorpromazine을 사용하였다.

Hexobarbital 수면시간에 대한 작용

체중 20~25 g의 수컷 생쥐 7마리를 1군으로 하여 hexobarbital-Na 50 mg/kg을 복강 주사한 다음, 정향반사가 상실되는 시간을 측정하였다. 검체는 hexobarbital 투여 30분전에 경구 투여하였으며 대조약물은 chlorpromazine을 사용하였다.

정상체온에 미치는 영향

체중 24~28 g의 수컷 생쥐의 직장체온을 digital 전자 체온계로 측정한 후, 검체 60, 200 및 600 mg/kg을 경구투여하고 일정시간 간격으로 체온을 측정하였다. 대조약물은 아미노피린을 사용하여 실시하였고 1군 7마리를 사용하였다.

진통작용

Phenylbenzoquinone으로 유발한 writhing 반응의 억제

체중 20~24 g의 수컷 생쥐 8마리를 1군으로 하여 검체 60, 200 및 600 mg/kg을 경구투여하고 1시간 후에

phenylbenzoquinone 0.1 mg/10 g을 복강 내 주사하고 5분 후부터 10분간 writhing syndrome의 발생 수를 계수하였다(Hendershot 및 Forsaith, 1983). 대조약물은 아미노피린 200 mg/kg을 경구투여 비교실험을 행하였다.

꼬리압력 자극법에 의한 동통역치의 측정

체중 18~22 g의 수컷 생쥐 8마리를 1군으로 하여 실험을 실시하였다(Lee, 1993). 20% yeast-saline 0.1 ml/mouse를 마우스꼬리의 일정부위에 피하 주사한 후 1시간 뒤에 검체 60, 200 및 600 mg/kg을 경구 투여하였다. 경구 투여 후 30분, 90분 후에 각각 일정한 속도로 압력(20 mmHg/sec)을 일정높이에서 꼬리의 염증유발 부위에 가하여 머리를 꼬리 쪽으로 돌릴 때의 압력을 동통 반응 역치(mmHg/sec)로 하였다. 대조약물로는 아스피린 400 mg/kg을 경구 투여하여 비교실험 하였다.

Randall-Selitto 방법

체중 110~125 g의 수컷 흰쥐 8마리를 1군으로 하여 실험을 실시하였다(Randall 및 Selitto, 1957). 20% yeast-saline 0.1 ml/rat를 흰쥐 뒷발바닥의 피하에 주사한 후 2시간 뒤에 검체 60, 200 및 600 mg/kg을 경구투여하고 그 후 30분, 60분 후에 일정한 속도로 증가되는 압력을 염증이 유발된 발과 유발되지 않은 발에 모두 가하여 몸을 뒤틀거나 발을 뺄 때의 압력을 동통역치(g)로 하였다. 측정장치인 analgesy meter는 압력이 일정속도로 가중되는 장치이며, 실험 시작 전에 먼저 200 g이상의 압력에서도 반응을 하지 않는 쥐들을 제외하고 3회 반복 훈련하여 적용시켰다. 대조약물로는 아스피린을 사용하였다.

항경련작용

Strychnine 유발 경련에 대한 작용

체중 22~26 g의 수컷 생쥐 8마리를 1군으로 하여 실시하였다(Araki 및 Ueki, 1972). 즉, strychnine nitrate 1.5 mg/kg을 피하주사한 후 30분간의 강직성 경련에 의한 생쥐의 사망 수를 계수하였다. 검체를 경련 유발 30분전에 경구 투여하였으며 대조약물은 diallylbarbiturate를 사용하였다.

Pentetrazol 유발 경련에 대한 작용

체중 22~26 g의 수컷 생쥐 8마리를 1군으로 하여 실시하였다(Swinyard 외, 1952). 즉, pentetrazol 85 mg/kg을 피하 주사하여 1시간 동안의 간대성 경련 유무를 관찰하였다. 검체를 경련 유발 30분전에 경구 투여하였으며 대조약물은 diallylbarbiturate를 사용하였다.

토끼의 호흡 및 혈압에 대한 작용

체중 2.0 kg 내외의 수컷 토끼에 urethane 2.0 g/kg을 피하 주사하여 마취시킨 뒤, physiograph와 연결된 cannula를 경동맥에 삽입하여 경동맥압(mmHg) 및 맥박 수

(rate/min)를 측정하였다. 호흡심도(rate/min)는 bellow pneumograph를 흉부에 묶은 다음 physiograph에 연결하여 측정하였다. 검체는 귀정맥으로 주입하였다.

적출장기에 대한 작용

Guinea pig 적출회장에 대한 작용

24시간 절식시킨 체중 300 g 내외의 수컷 guinea pig의 회장을 상법에 의해 적출하여 상기와 같은 조건에서 실시하였다.

Guinea pig 적출기관평활근에 대한 작용

체중 300 g 내외의 guinea pig 기관을 절개하고 쇄상으로 연결하여 상기와 같은 조건하에서 실시하였다(Takagi 외, 1958).

흰쥐 적출위절편에 대한 작용

체중 180 g 내외의 수컷 흰쥐를 24시간 절식시킨 다음, 위의 fundus절편을 만들어 상기와 같은 조건하에서 실시하였다(Vane, 1957).

흰쥐 적출자궁근에 대한 작용

체중 200 g 내외의 암컷 흰쥐에 β -estradiol-3-benzoate 0.5 mg을 면실유에 현탁하여 피하주사하고, 24시간 후에 자궁을 적출하여 표본을 만들어 사용하였다. 영양액은 Locke-Ringer액을 사용하였고 수욕의 온도는 33°C로 하였으며 영양액에의 주입가스는 carbogen을 사용하였다. Resting tension은 0.5 g으로 하였다.

생쥐의 동공에 대한 작용

체중 25~30 g의 수컷 생쥐 10마리를 1군으로 하여, micrometer를 이용하여 동공의 크기를 약물투여 후 3시간까지 측정하였다(Takagi 및 Lee, 1972). 약물은 경구투여로 하고 atropine sulfate를 대조약물로 하였다.

위장에 대한 작용

생쥐의 intestinal propulsion에 미치는 영향

체중 26~30 g의 수컷 생쥐 10마리를 1군으로 하여 검체를 경구 투여한 1시간 후에 지표로서 황산바리움 현탁액(1 g/ml) 0.2 ml씩을 경구 투여하였다. 그 30분 후에 장관을 적출하여 유문부로부터 황산바리움의 이동거리를 전체 소장 길이의 백분율로써 나타냈다. 검체는 200 및 600 mg/kg을 사용하였으며, 대조약물로는 5% 황산마그네슘을 사용하였다(Takagi 및 Lee, 1972).

흰쥐의 gastric mucosa에 미치는 영향

24시간 절식시킨 흰쥐에 본 검체를 다량 투여했을 때, 위 손상의 유발 여부를 알아보기 위한 실험을 실시하였다(Okabe 외, 1974). 체중 150~180 g의 수컷 흰쥐 7마리를 1군으로 하였으며, 검체 투여 4시간 후에 위를 적출하여 2% 포르말린으로 고정시킨 뒤 lesion의 길이(mm)를 측정

하였다. 검체는 400 및 800 mg/kg을 사용하였으며 대조약물로는 아스피린을 사용하였다.

항부종작용

Carrageenan 유발 부종 억제실험을 실시하였다(Winter 외, 1962). 150~180g의 웅성 흰쥐에 검체 200 및 600 mg/kg을 경구 투여한 30분 뒤, 흰쥐의 뒷 발바닥에 1% carrageenan 0.1 ml를 피하 주사하여 부종을 유발시키고, 1시간 간격으로 4회에 걸쳐 부종의 용적을 plethysmometer로 측정된 후 주사전의 용적을 기준으로 하여 그 증가율을 아래의 식으로 계산하여 부종억제 정도를 검정하였다. 대조약물로는 ibuprofen을 사용하였다.

$$\text{부종증가율}(E) = \frac{(V_t - V_n)}{V_n} \times 100$$

V_t : 주사후 일정시간 후의 발의용적

V_n : 주사직전의 발의 용적

흰쥐에서의 노배설량과 배설 전해질의 영향

체중 120~140 g의 흰쥐를 12시간 절식시키고 물만 공급하고, 몸무게의 2.5%에 해당하는 생리식염수를 1차 투여한 후, 3시간 후에 몸무게의 5%에 해당하는 양의 생리식염수를 2차 투여하였다. 2회의 생리식염수 투여 후, 검체를 경구투여하고 5시간 동안의 뇨를 수집하였다(Shay 및 Sun, 1945). 단백, pH, 케톤, 당, 잠혈 등은 영동제약(주)의 YD strip을 이용하여 측정하였으며, sodium과 potassium은 원자흡광 spectrophotometer(Shimadzu AA-680/G V-5)를 이용하여 측정하였다.

결과 및 고찰

중추신경계 및 행동에 미치는 영향

일반행동에 미치는 영향

300 mg/kg의 경구투여에 의하여 자발운동과 같은 운동성이나 중추흥분성 및 자율신경증상이 나타나지 아니하였고 1000 및 2000 mg/kg을 투여시에도 상기의 행동이나 증상을 관찰할 수 없었다.

자발운동성

검체 200, 600 및 1200 mg/kg의 경구투여시에는 자발운동성에의 영향을 인정할 수 없었으나 caffeine 10 mg/kg의 투여시에는 유의성 있는 운동성의 증가를 나타내었다. 그 결과는 Table I에 표시한 바와 같다.

Rotarod 시험

본 검체 200, 600 및 1200 mg/kg을 생쥐에 경구투여시에 아무런 영향을 인정할 수 없었으며, chlorpromazine 10 mg/kg의 투여시에는 유의성 있는 영향을 미쳤다(Table I).

Hexobarbital 수면시간에 대한 작용

Table I. Some results of pharmacological profile of aspalatone in mice

Effect	Test	Drug	Dose (mg/kg, po)	Response ^{a)}		
1. CNS	(1) Spontaneous activity	Aspalatone	200	-		
			600	-		
			1,200	-		
		Caffeine	10	+		
			Aspalatone	200	-	
				600	-	
	1,200	-				
	(2) Rotarod test	Chlorpromazine	10	+		
			Aspalatone	200	-	
				600	-	
	1,200	-				
	(3) Hexobarbital sleeping time	Aspalatone	200	-		
600			-			
1,200			-			
Chlorpromazine		10	+			
		2. Body temperature	(1) Rectal temperature	Aspalatone	200	-
					600	+
1,200	+					
Aminopyrine	200		+			
	3. Anticonvulsant		(1) Strychnine mortality test	Aspalatone	200	-
					600	-
1,200		-				
Diallylbarbiturate		60	+			
		(2) Pentetrazol-induced convulsion test	Aspalatone	200	-	
				600	-	
1,200	-					
Diallylbarbiturate	40	+				
	4. Pupil	Size measurement	Aspalatone	600	-	
				1,200	-	
Atropine				2	+	
5. Intestinal Propulsion	Propulsion	Aspalatone	200	-		
			600	-		
			1,200	-		
			6. Stomach Gastric lesion	Gastric lesion	Aspalatone	400
800	-					
Aspirin	500	+				

^{a)} The significant differences at a level of $p < 0.05$ in Dunett's t-test or Chi-square test

Table II. Effect of aspalatone on phenylbenzoquinone writhing syndrome in mice

Treatment	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	No. of writhing	Inhibition rate(%)
Control	-	8	55.25	-
Aspalatone	60	8	14.38 [*]	74.0
	200	8	15.25 [*]	72.4
	600	8	12.63 [*]	77.1
Aminopyrine	200	8	27.71 [*]	49.8

Significantly different from control group (*, $p < 0.01$)

Table III. Effect of aspalatone on the pain threshold in inflamed mouse tail

Treatment	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	Pain threshold (mmHg)	
			30 min	90 min
Intact	-	8	168.93±0.16	142.19±10.23
Control	-	8	110.19±5.57 [#]	113.75±6.18 [#]
Aspalatone	60	8	132.45±8.13 [*]	134.64±9.20
	200	8	179.90±7.98 ^{**}	148.93±13.54 [*]
	600	8	183.86±16.55 ^{**}	203.33±10.78 ^{**}
Aspirin	400	6	145.28±13.49 [†]	140.56±11.48

All data represent the mean±S.E.M.

Significantly different from the intact group (#, $p < 0.01$)

Significantly different from control group (*, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$)

Pain threshold was measured at 30 mins and 90 mins after the drug treatment.

본 결과는 Table I에 표시한 바와 같다. 검체 200, 600 및 1200 mg/kg의 경구투여시에 수면시간에 아무런 영향을 미치지 아니하였다. 대조약물인 chlorpromazine 10 mg/kg 투여군에서는 유의성 있는 수면시간의 증가를 나타내었다.

정상체온에 미치는 영향

생쥐의 정상체온에 미치는 검체의 영향에 대한 결과를 Table I에 표시하였다. 검체 60을 경구투여했을 때는 정상체온에 아무런 영향이 없었으나, 200 mg/kg의 투여시에는 투여 후 30분만에 대조군에 비하여 유의성 있는 차이를 나타내어 일시적인 체온하강을 나타내었고($p < 0.05$), 600 mg/kg을 투여하였을 때는 30분에서부터 2시간에 걸쳐서 체온하강을 나타내었다($p < 0.05$). 특히 90분만에 최저의 체온을 나타내었다. Aminopyrine 200 mg/kg의 투여시에도 대조군에 비하여 유의성 있는 체온의 하강을 나타내었다.

진통작용

Phenylbenzoquinone으로 유발한 writhing 반응의 억제

Phenylbenzoquinone으로 유발된 writhing syndrome의 억제여부는 Table II와 같다. 검체 60, 200 및 600 mg/kg

의 투여 모두에서 유의성 있는 억제율을 나타냈으며, 검체 60 mg/kg의 저용량 투여시에도 억제율이 74.0%로 aminopyrine 200 mg/kg 투여시의 49.8% 보다 훨씬 높았다.

꼬리압력 자극법에 의한 동통역치의 측정

검체를 투여한 모든 군에서 생리식염수를 투여한 군에 비해 동통역치의 증가가 유의적이었으며, 최소량인 60 mg/kg 투여군에서도 아스피린 400 mg/kg 투여시와 거의 비슷한 동통역치의 증가를 나타내었다(Table III).

Randall-Selitto 방법

본 결과는 Table IV에 나타내었다. 생리식염수 투여군의 평균 동통역치에 표준편차의 2배를 더한 값을 "protected"로 표시하였다(Swingle 외, 1971). 검체 200 mg/kg을 투여했을 때, 30분에는 생리식염수 투여군에 비해 동통역치의 증가도 유의적이었고 "protected"도 75%이었으나 60분에는 동통역치의 증가경향은 보였으나 유의적이지는 않았고 "protected"도 25%로 동통의 억제가 지속적이지는 않았다. 그러나, 검체 600 mg/kg을 투여했을 때는 30분, 60분 모두 유의적인 동통역치의 증가를 나타내었고, "protected"도 100%로 지속적인 동통의 억제를 보였다. 대조로서 사용한 아스피린은 아스팔라톤 600 mg/kg에 해당

하는 폴리올인 375 mg/kg을 투여하였을 때, 30분 후에는 100%의 "protected"를 60분에는 75%의 "protected"를 나타내었다.

항경련작용

Strychnine 유발 경련에 대한 작용

본 검체 200, 600 및 1200 mg/kg의 투여시에 strychnine 유발 경련치사를 억제하지 못했으나 diallylbarbiturate 60 mg/kg의 투여시에는 유의성 있는 사망의 억제를 나타내었다(Table I).

Pentetrazol 유발경련에 대한 작용

Table I에 표시한 바와 같이 본 검체는 pentetrazol로 유발시킨 경련에 대하여 억제작용을 인정할 수 없었다. Diallylbarbiturate 40 mg/kg의 투여시에는 유의성 있는 경련의 억제를 나타내었다.

토끼의 호흡 및 혈압에 대한 작용

본 실험결과는 Fig. 1에 표시하였다. Epinephrine 2.5 g/kg의 투여시는 일시적인 상승을 나타내었고, acetylcholine 5 g/kg의 투여는 일시적인 강하를 나타내었다. 토끼

Table IV. Effect of aspalatone on the pain threshold by Randall-Selitto method

Treatment Dose (mg/kg, po)	No. of animals	Pain threshold (g)						
		30 min			60 min			
		Inflamed	Protected (%)	Non-inflamed	Inflamed	Protected (%)	Non-inflamed	
Control	-	8	63.6±2.04 [#]	-	132.9±5.93	67.9±4.70 [#]	-	118.0±7.02
Aspalatone	200	8	86.0±5.87 [*]	75.0	124.2±7.26	85.6±7.11	25.0	115.6±3.86
	600	8	125.4±6.90 [*]	100.0	154.2±8.24	118.8±4.45 [*]	100.0	131.7±3.64
Aspirin	375	8	101.0±8.58 [*]	100.0	126.5±4.97	106.6±4.46 [*]	75.0	127.8±7.36

All data represent the mean±S.E.M.

Significantly different from the non-inflamed paw of control group (#; p<0.01)

Significantly different from control group (*; p<0.01)

Pain threshold was measured at 30 mins and 60 mins after the drug treatment.

Right paws of rats were inflamed with 0.1ml injection of 20% brewers yeast.

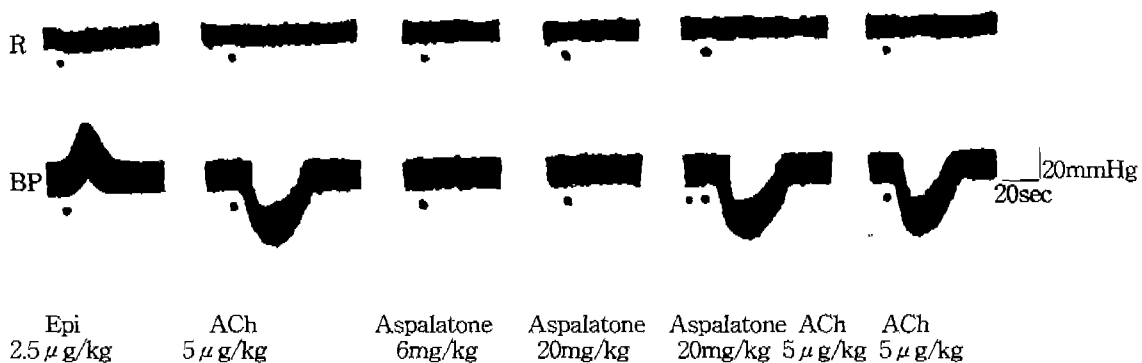


Fig. 1. The effect of aspalatone on blood pressure and respiration in rabbit R: Respiration, BP: Blood pressure, ACh: Acetylcholine, Epi: Epinephrine

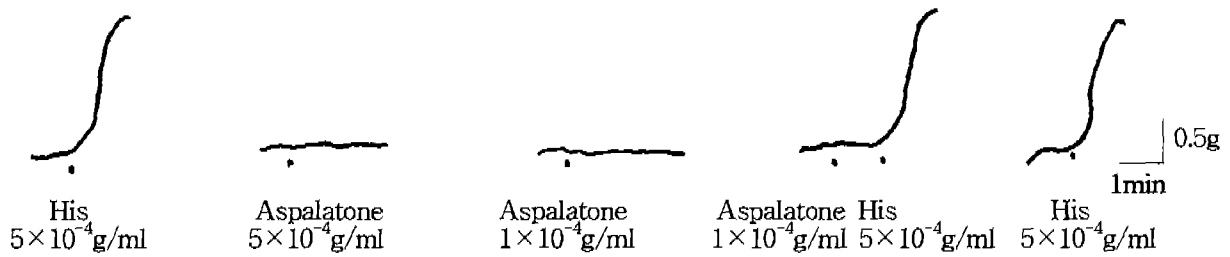


Fig. 2. The effect of aspalatone on the guinea pig ileum. His: Histamine

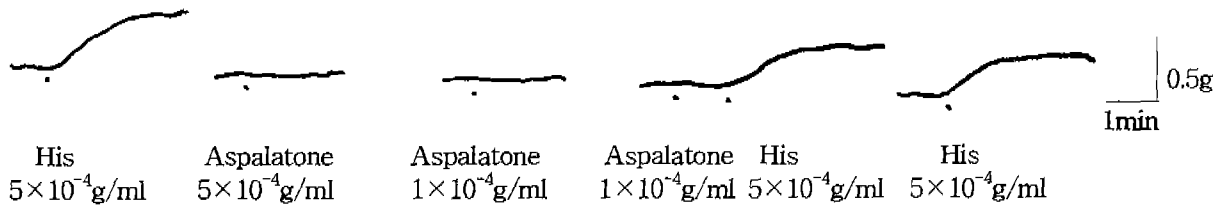


Fig. 3. The effect of aspalatone on the guinea pig trachea. His : Histamine

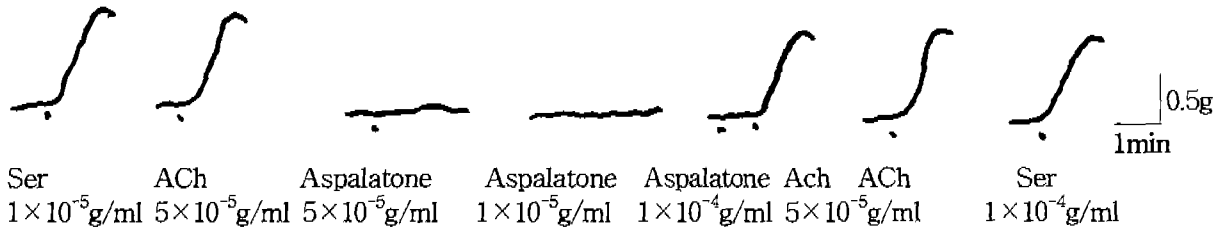


Fig. 4. The effect of aspalatone on the rat fundus. Ser : Serotonin, ACh : Acetylcholine

의 정상혈압에 대하여 검체 2, 6 및 20 mg/kg의 정맥내 주사시에는 아무런 영향이 없었다. 검체 20 mg/kg의 전처치는 epinephrine의 혈압 상승 및 acetylcholine의 혈압 강하작용에 대하여 길항작용을 나타내지 아니하였다.

적출 잠기에 대한 작용

Guinea pig 적출 회장에 대한 작용

Guinea pig 적출 회장에 대하여 본 검체 5×10^{-5} 및 1×10^{-4} g/ml의 농도에서 수축이나 이완하는 직접적인 작용이 나타나지 아니하였고, 검체 1×10^{-4} g/ml의 전처치는 histamine 1×10^{-5} g/ml에 의한 수축에 대하여 길항작용을 나타내지 않았다. 그 결과는 Fig. 2에 표시하였다.

Guinea pig 적출 기관평활근에 대한 작용

본 실험의 결과는 Fig. 3에 표시하였다. 즉, 검체 5×10^{-5} 및 1×10^{-4} g/ml의 농도에서 기관평활근에 아무런 영향이 없었으며, histamine 5×10^{-5} g/ml의 수축에 대하여 검체 1×10^{-4} g/ml의 전처치는 길항작용을 나타내지 않았다.

흰쥐 적출 위절편에 대한 작용

본 결과는 Fig. 4에 표시한 바와 같이 검체 5×10^{-5} 및 1×10^{-4} g/ml의 용량에서도 직접적인 작용이 없었으며,

acetylcholine 5×10^{-5} g/ml에 의한 수축에 대하여 검체 1×10^{-4} g/ml의 전처치가 아무런 길항을 나타내지 못하였다.

흰쥐 적출 자궁근에 대한 작용

에스트로젠을 전처치한 흰쥐의 자궁근은 검체 5×10^{-3} 및 1×10^{-4} g/ml의 농도에서도 수축 혹은 이완작용이 없었으며, oxytocin 5×10^{-4} IU/ml에 의한 수축에 대하여 검체 1×10^{-4} g/ml의 전처치는 길항작용을 나타내지 아니하였다. 그 결과는 Fig. 5에 나타내었다.

생쥐의 동공에 대한 작용

Table I에 나타낸 바와 같이 검체 600 및 1200 mg/kg의 투여시에는 동공의 확대나 축소에 아무런 영향을 미치지 아니하였다. 한편, 대조약물인 atropine sulfate 2 mg/kg의 투여시에는 1, 2, 3시간 모두 유의적인 동공의 확대를 나타내었다.

위장에 대한 작용

생쥐의 intestinal propulsion에 미치는 영향

Intestinal propulsion이 대조군은 50.76%인데 반하여, 검체 200 mg/kg 투여군에서는 50.37%, 600 mg/kg 투여군

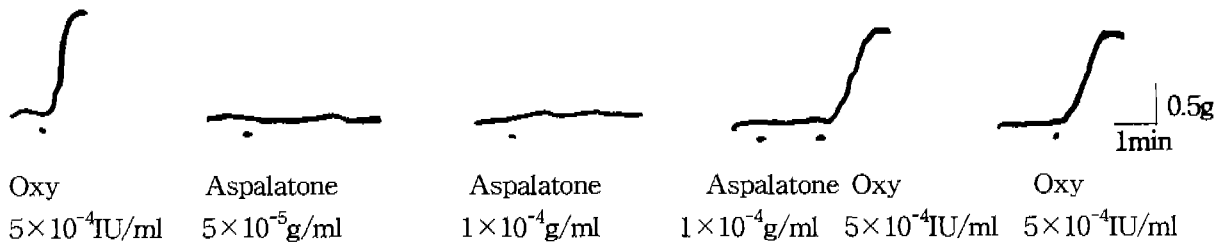


Fig. 5. The effect of aspalatone on estrogenized rat uterus. Oxy : Oxytocin

Table V. The antiedematous effect of aspalatone on carrageenan induced paw edema in rats

Treatment	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	Increase percent of paw volume			
			1	2	3	4 (hr.)
Saline	-	7	46.2±3.8	61.6± 5.8	81.9±6.0	89.6±5.1
Aspalatone	200	7	53.5±7.9	63.0±11.4	76.9±7.7(6.10)	70.3±6.7 [†] (21.54)
	600	7	44.8±6.7(3.03)	45.2±6.9(26.62)	46.3±7.2 ^{**} (43.47)	46.8±9.7 ^{**} (47.77)
Ibuprofen	200	7	29.4±2.8 ^{**} (36.36)	33.7±2.4 ^{**} (45.29)	38.1±2.4 ^{**} (53.48)	28.6±2.3 ^{**} (68.08)

All data represent the mean±S.E.M.

Significantly different from the saline group (*; p<0.05, **; p<0.01)

The figure in parentheses indicate inhibition percents

Table VI. The effect of aspalatone on urination in rats

Treatment	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	Volume (ml/100g/5hr)	odium (mEq/L)	potassium (mEq/L)	Protein trace	pH				Ketone		Glucose		Blood	
							6.0	6.5	7.0	7.5	-	+	-	+	-	+
Saline	-	8	4.0±0.3	0.61±0.02	1.25±0.01	0	0	4	2	2	8	0	8	0	6	0
Aspalatone	200	8	4.9±0.3	0.63±0.01	1.15±0.01 [*]	0	1	0	5	2	8	0	8	0	7	0
	600	7	4.9±0.2	0.60±0.00	1.15±0.01 [*]	0	0	0	6	1	7	0	7	0	7	0
	1200	7	5.8±0.3 [*]	0.58±0.00	1.17±0.01 [*]	0	1	0	5	1	7	0	7	0	5	1

All data represent the mean±S.E.M.

Significantly different from control group (*; p<0.01)

에서는 50.98%, 1200 mg/kg 투여군에서는 54.09%로서 아무런 영향을 미치지 아니하였다(Table I).

흰쥐의 gastric mucosa의 영향

Aspirin 500 mg/kg의 경구투여시에는 39.64 mm의 손상이 생겼으나 본 검체 400 및 800 mg/kg을 투여했을 때, 대조군과 마찬가지로 거의 손상을 유발하지 않았다. 그 결과는 Table I 와 같다.

항부종작용

검체 200 mg/kg의 투여시에는 대조군과 비교해 부종의 큰 억제효과를 보이지는 않았고, 4시간째에만 유의성 있는 억제를 보였다. 그러나 carrageenan 투여 1시간~4시간째의 부종의 정도가 대조군이 46.2%, 61.6%, 81.9%, 89.6%로 계속 증가한데 반하여, 검체 600 mg/kg의 투여시에는 44.8%, 45.2%, 46.3%, 46.8%로써 계속 일정하게 유지되었으며, 특히 3, 4시간째에는 그 억제의 정도가 유의적이었다. 그 결과는 Table V에 표시한 바와 같다.

흰쥐의 뇨배설량과 배설 전해질에의 영향

본 결과는 Table VI에 나타내었다. 검체를 200 및 600 mg/kg 투여시에는 뇨배설량에 영향이 없었으나 1200 mg/kg의 대량 투여시에 5시간의 배설노량이 증가하였고, sodium 배설농도에는 전연 영향이 없었으며, potassium의 배설농도는 200 mg/kg에서도 감소를 나타내었다. 그밖에 단백, pH, 당, 케톤 등에는 별다른 영향을 미치지 아니하였고 잠혈도 나타나지 아니하였다.

고찰 및 결론

아스팔라톤은 항혈전작용이 있는 새로운 화합물로써 일반약리작용에 관하여 검토하였다. 그 결과는 아스피린의 작용과 비교할 때 예상되는 바와 같이 중추신경계를 위시하여 대개의 일반약리작용이 유사한 양상으로 나타났다.

우선, 생쥐의 일반행동 및 증상에 미치는 작용이 체중 kg 당 아스팔라톤 2000 mg의 대량 투여시에도 관찰되지 아니

하였다. 또, 아스팔라톤은 자발 운동시험이나 rotarod 시험, hexobarbital 유발 수면시간에 대하여 1200 mg/kg의 다량 투여에서도 영향이 없으므로 중추신경계의 행동반응이 없음을 알 수 있었다. 그러나 이 화합물은 600 mg/kg에서 정상체온을 하강하는 작용을 나타내서 해열작용이 있음을 알 수 있으며, phenylbenzoquinone 유발 writhing 증상의 억제, 생쥐 꼬리 압력법에서 동통역치의 상승 및 Randall-Selitto 법에서의 발의 동통역치의 상승 등의 결과로부터 aspirin보다 강력한 진통작용이 있음을 확인할 수 있었다. 이 물질은 strychnine이나 pentetrazolo로 유발시킨 경련치사에 대하여 1200 mg/kg의 다량에서도 억제작용을 나타내지 아니하였으므로 항경련작용을 인정할 수 없었다. 이 물질은 2, 6 및 20 mg/kg을 토끼의 정맥내 투여시에 혈압에 아무런 영향이 없었으며 맥박, 호흡의 심도 및 호흡수에도 영향이 없었다. 또, 이 물질을 전처치하였을 때에도 acetylcholine의 일시적인 혈압강화작용을 길항하지 아니하였다. 이 물질은 적출한 기니 피크의 회장과 기관평활근에 대하여 1×10^{-4} g/ml의 고농도에서도 직접적인 작용이 전연 없었으며, histamine에 의한 수축작용이 아스팔라톤의 전처치로 길항하지 아니하였으므로 항히스타민작용이 인정되지 않는다. 또, 흰쥐의 적출 위절편과 자궁근은 이 물질 1×10^{-4} g/ml의 농도에서 직접적인 작용이 없었으며 acetylcholine 및 oxytocin에 의한 수축을 길항하지 아니하였다. 아스팔라톤은 1200 mg/kg의 대량투여에서도 생쥐의 동공의 크기에 영향을 주지 않았고, 생쥐의 장의 음식소화물 배출 속도에도 영향을 미치지 않았으므로 자율신경계에의 영향은 인정되지 않았다. 한편, 아스피린은 흰쥐 위점막에 손상을 주지만 아스팔라톤은 그러한 작용이 무시할 정도이다. 또, 이 물질은 아스피린과 마찬가지로 carra-geenan 유발 발 부종을 억제하는 작용이 있으며, 흰쥐에 대량 투여시에 뇨량의 약간 증가와 potassium의 배설량이 증가됨을 관찰할 수 있었다. 아스팔라톤의 항혈전 작용의 ED₅₀은 흰쥐에 경구 투여시 32 mg/kg로서(Han 외, 1994), 600 및 1200 mg/kg의 용량은 각각 약 20 및 40배의 용량에 해당하는 대량을 사용하여 본 실험을 실시한 것이다.

결론적으로 기술하면 아스팔라톤은 ED₅₀의 20배의 용량에서 아스피린과 유사하게 해열, 진통작용과 항부종작용이 있었으며 중추신경계에의 작용, 항경련작용, 평활근 말단에의 직접적인 작용이 없었다. 또한 혈압 및 호흡에도 영향을 미치지 아니하였다. 아스피린은 위장손상을 유발하지만 그에 비하여 본 물질은 그러한 작용이 거의 없었다. 이러한 일반약리작용의 결과들은 부작용 유발 가능성이 면을 고려할 때, 아스팔라톤은 임상실험상 부작용이 발현되지 않을 것으로 예측되는 바이다.

감사의 말씀

본 연구는 1995년도 보건복지부의 보건의료기술연구 지

원에 의하여 수행되었기에 깊이 감사드립니다.

참고문헌

- Araki, Y. and Ueki, S. (1972). Changes in sensitivity to convulsion in mice with olfactory bulb ablation. *Jpn. J. Pharmacol.* **22**, 447-456.
- 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.
- Han, B.H., Suh, D.-Y., Yang, H.O., Park, Y.-H., Kang, Y.H. and Kim, Y.C. (1994). Synthesis and antiplatelet effects of the new anti-thrombotic agent aspalatone with low ulcerogenicity. *Arzneim-Forsch.* **44**, 1122-1126.
- Hendershot, L.C. and Forsaith, J. (1959). Antagonism of the frequency of phenylquinone-induced writhing in the mouse by weak analgesics and nonanalgesics. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **125**, 237-240.
- Irwin, S. In., Nodine, J.H. and Siegler, P.E. (1964). Animal and clinical pharmacologic techniques in drug evaluation. pp. 36-54. Yearbook Medical Publishers, Chicago.
- Lee, E.B. (1975). Pharmacological approach of crude drugs. *Yakhak Hoeji* 53-59.
- Lee, E.B. (1992). An evaluation method in analgesic action. In *Methods in New Drugs Development from Traditional Medicinal Materials* (H. S. Yoon Ed.). pp. 24-27, Natural Prod. Res. Inst., Seoul National Univ., Seoul.
- Nahorski, S.R. (1975). Behavioural sensitivity to apomorphine following cerebral dopaminergic denervation by 6-hydroxydopamine. *Psychopharmacologia* **42**, 159-162.
- Okabe, S., Takeuchi, K., Nakamura, K. and Takagi, K. (1974). Pathogenesis of gastric lesions induced by aspirin in the pylorus-ligated rat. *Jpn. J. Pharmacol.* **24**, 363-371.
- Randall, L.O. and Selitto, J.J. (1957). A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **61**, 409-419.
- Shay, H. and Sun, D.C.H. (1963). Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. In *Gastroenterology* (Buchus, H. L. & Saunders, W.B. Co.). pp. 420-465, Philadelphia and London.
- 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.
- Swingle, K.F., Grant, T.J. and Kvam, D.C. (1971). Quantal responses in the Randall-Selitto assay. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **137**, 536-538.
- Takagi, K. and Lee, E.B. (1972). Pharmacological studies on *Platycodon grandiflorum* A. DC. III. Activities of crude platycodin on respiratory and circulatory systems and its other pharmacological activities. *Yakugaku Zasshi* **92**, 969-973.
- Vane, J.R. (1957). A sensitive method for the assay for 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.* **12**, 344-347.
- Winter, C.A., Risley, E.A. and Nuss, G.W. (1963). Anti-inflammatory and antipyretic activities of indomethacin. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **141**, 369-376.