

라니티딘을 함유한 새로운 의약조성물(DWP302)의 위장질환 치료효과

유병권 · 조태순* · 김영만 · 염제호 · 유영호¹
성균관대학교 약학대학, ¹(주) 대웅제약 중앙연구소

Therapeutic Effects on Gastrointestinal Diseases of a New Combined Ranitidine Preparations, DWP302

Byoung Kweon RYU, Tai Soon CHO*, Young Man KIM,
Je Ho YEOM and Young Hyo YU¹

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon, Kyunggi-Do, 400-746, Korea
¹R & D Center, Daewoong pharmaceutical Co. Ltd. 223-23,
Sangdaewon-Dong, Sungnam, kyunggi-Do, 462-120, Korea

(Received July 11, 1994; accepted August 2, 1994)

Abstract—The eight combined products composed of ranitidine·HCl, tripotassium dicitrato bismuthate and sucralfate were prepared with various ratios and studied in therapeutic effects of them on various gastrointestinal diseases. These were induced in rats with the pylorus ligation, ethanol-HCl, acetic acid and cysteamine method, etc. In all experimental setting, the effect of the combined treating was more pronounced than the effect of each drug alone. Specially, the combined treatment consisted of ranitidine : tripotassium dicitrato bismuthate : sucralfate ratio of 1.5 : 2 : 6 showed the most powerful therapeutic effect on acute gastric ulcer model and revealed a significant acceleration of the healing on chronic gastroduodenal ulcer model. And that, therapeutic doses of ranitidine, tripotassium dicitrato bismuthate and sucralfate given in combination had an additive or, in some case, synergistic effect. From the above results, this combined treatment may useful to heal the gastrointestinal diseases that aren't cured well by treatment of each them alone.

Keywords □ ranitidine·HCl, tripotassium dicitrato bismuthate, sucralfate, gastrointestinal diseases, synergistic effect.

위장질환은 매우 다양한 원인에 의해 발생되는데 근본적인 원인은 위산, 펩신, *Helicobacter pylori* 등의 공격인자와 점막에서 분비되는 점액, 조직재생능력, 혈행 개선능력 등 방어인자의 불균형에 의한 것이 가장 타당한 것으로 받아들여지고 있다. 따라서 이러한 질환을 치료하기 위해서 많은 노력을 기울여 왔으며, 현재에는 위산, 펩신 등의 공격인자 억제와 방어인자 증강 효과를 가진 약물들이 개발되고 있다. 또한 위궤양 재발의 원인으로 알려진 *Helicobacter pylori*의 사멸효과를 가진 약물이 개발되었다. Ranitidine은 H₂ 길항제의 일종으로 위산, 펩신 등의 공격인자를 억제하여 위궤양을 치료할 목적으로 개발되었으나(Calvo 등, 1990), 그 효과가 지속적

이지 못하여 재발율이 높은 것으로 알려졌다. Tripotassium dicitrato bismuthate, bismuth subcitrate 등의 bismuth 제제는 방어인자를 증강시킴으로서 위십이지장궤양 부위를 보호하고 *Helicobacter pylori*의 사멸을 목적으로 개발되어 왔으나(Lambert 등, 1990), 위산의 제산작용과 위산에 의한 동통억제작용이 없는 것으로 알려졌다. 최근에는 공격인자인 펩신을 불활성화시키고 방어인자인 점액분비촉진, 제산작용, 점막세포의 재생촉진, 프로스타그란딘 분비자극작용 등이 있는 sucralfate 제제가 위염, 위궤양의 치료목적으로 사용되고 있으나 위산 분비 억제에는 크게 관여하지 않는 것으로 알려졌다.

그러나 이 약물들은 각각 장점을 가지고 있으나 다양한 원인에 의한 위장질환에 완벽한 치료를 기대할 수 없다(Grant 등, 1989; Nagashima 등, 1981). 따라서 다양한

* To whom correspondence should be addressed.

원인의 위장질환을 효과적으로 치료하고 재발율을 낮추기 위하여 배합투여에 관한 연구가 활발히 진행되어 왔다 (Salmloff 등, 1985). 실례로서 ranitidine 단독투여 또는 bismuth 제제 단독투여 보다는 병용투여 하는것이 더 높은 치료효과를 갖는다는 보고가 있으며(Place, 1988), ranitidine과 sucralfate 제제의 병용투여시에도 각 약물군의 단독투여시 보다 위궤양의 재발이 효과적으로 억제된다고 보고되었다(Magnanelli 등, 1984).

따라서 위궤양 등의 위장질환을 단기간내에 치료하고 재발율을 저하시키기 위해서는 공격인자로 작용하는 요소와 방어인자로 작용하는 요소가 균형을 이루게 함으로써 위장기능을 정상화시킬 수 있다는 점에 착안하여 가장 널리 사용되고 있으며 작용기전이 서로 상이한 ranitidine·HCl, tripotassium dicitrato bismuthate, sucralfate 를 배합한 위장질환 치료용 의약조성물 DWP302를 개발하였다.

본 실험은 위에서 설명한 DWP302의 약효를 평가하고자 하였다. 약효평가를 위하여 위액분비에 대한 영향 및 유문결찰법, ethanol-HCl 법, acetic acid 법, cysteamine 법을 이용하였으며, 또한 ranitidine·HCl, tripotassium dicitrato bismuthate, sucralfate 의 3가지 약물이 배합시 상승 또는 상가작용이 있는지를 평가하였다.

실험방법

시료

DWP302는 ranitidine·HCl, tripotassium dicitrato bismuthate(이하 TDB), sucralfate가 1.5 : 2 : 6의 조성으로 구성되어 있으며 0.5% sodium carboxymethyl cellulose에 현탁하여 사용하였다. Ranitidine·HCl은 (주)일동 제약에서 구입하였으며, TDB는 스페인의 Exquim Co.에서 생산된 제품을 이성 International Co.에서 구입하였다. Sucralfate는 (주)중외제약에서 구입하였다. 시험물질의 활성유지를 위하여 ranitidine·HCl은 건냉암소에, TDB와 sucralfate는 실온에 보관하였다.

시험군

DWP302의 각 구성분의 투여용량은 용량-반응곡선에서 구한 ED₅₀치를 근거로 하여 ranitidine·HCl(20, 30 mg/kg), TDB(40 mg/kg), sucralfate(120, 240 mg/kg)로 정하였으며, 각 성분을 조합하여 시험군을 구성하였다 (Table I).

시약 및 기구

사용한 시약으로서 ether, formalin, acetic acid는 Sigma Chem. Co.에서 구입하였고, cysteamine은 Tokyo Kasei Co.에서 구입하였다. 기타약물은 대한약품 또는 일급시약을 사용하였다.

사용기기로서 광학현미경은 Leica사의 제품을 사용하였고, 원심분리기는 Jouan사의 제품을 사용하였다.

실험동물및 사육조건

Table I. Groups used in the screening of therapeutic effects on gastrointestinal diseases (unit: mg/kg)

Group	Ranitidine	Bismuth	Sucralfate
Control	—	—	—
T1	30	—	—
T2	30	40	—
T3	30	—	240
T4	—	40	240
T5	30	—	120
T6	20	40	120
T7	30	40	120
T8	30	40	240

국립보건안전연구원에서 분양받은 specific pathogen free Sprague-Dawley 웅성 랫드를 사용했으며, 본 연구소 동물사육실에서 1주일 이상 순화시켜 외관상 건강한 동물을 선별하여 사용하였다. 동물실내의 명암은 12시간으로 자동조절시켰으며 사료는 (주)신촌사료의 제품을 사용하였고 물은 수도수를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

시험방법

위액분비에 대한 약효실험 : 랫드(180~220 g)를 24시간 절식시킨 다음 시험약물을 경구투여하여 45분간 방치한 후, 에테르로 마취하여 고정대에 동물을 고정시키고 복부정중선을 따라 흉부검상골에서 밑으로 약 1.5 cm의 피부와 근육을 절개하였다. 핀셋을 이용하여 위를 들추어낸 후 유문부와 십이지장의 접합부를 봉합사로 결찰한 후 절개부위를 봉합하였다. 절식 절수하에 6시간 지난 후에 랫드를 단두치사시켜 위를 적출하고 위액을 회수하였다.

회수된 위액을 3000 rpm에서 15분간 원심분리한 후 상등액만 취하여 위액량, pH를 측정하고 위액 1 ml을 취하여 0.05N NaOH로 유리산(pH 3) 및 총산(pH 7)을 pH meter로 적정하여 HCl의 배출량을 계산하였다.

Ethanol-HCl 위염모델에 대한 약효실험 : 랫드(180~210 g)를 24시간 절식시킨 다음 시험약물을 경구투여하고 30분 방치한 후 150 mM HCl로 최종농도가 60%가 되도록 ethanol 용액을 만들고 랫드 한마리당 1 ml씩 경구투여 하였다.

1시간 동안 절식 절수시키면서 방치한 후에 랫드를 단두치사시켜 위를 적출하고 유문부로부터 약 8 ml의 2% formalin액을 주입하고 결찰한 다음 전체를 2% formalin액에서 약 10분간 위벽의 내외를 가볍게 고정하였다. 위를 대만부에 따라 절개하고 유리판상에 펼친 후 위내에 생성된 염증부위의 총면적을 측정하였다.

유문결찰 위궤양 모델에 대한 급성 약효실험 : 랫드(210~250 g)를 36시간 절식시키고 시험약물을 경구투여하여 30분간 방치한 후 유문부를 결찰봉합하였다. 사육 cage에 넣어 12시간 절식 절수하여 방치한 후 단두치

사시켜 위를 적출하였다. 적출한 위를 formalin으로 고정시킨 후 절개하여 궤양의 면적을 측정하여 다음의 궤양지수 6단계 분류표를 기준으로 표시하였다.

궤양면적(mm ²)	0	1~10	11~20	21~30	31~40	40~천공
궤양지수	0	1	2	3	4	5

초산유발 만성위궤양 모델에 대한 약효실험 : Ether 마취하에서 랫드(280~330 g)의 위를 들추어낸 후 위전면 유문부위에 30% acetic acid 30 μ l를 장막하층에 피내주사하여 봉합한 후 정상적인 사료로 사육하면서 시험물질을 1일 1회씩 10일 동안 경구투여하였다. 투여가 완료된 후 단두치사시켜 위를 적출하여 formalin으로 고정시키고 손상부위의 면적을 측정하여 치료율을 다음과 같이 계산하였다.

$$\text{curative ratio(\%)} = \frac{\text{ulcer index (control)} - \text{ulcer index (drug)}}{\text{ulcer index (control)}} \times 100$$

Cysteamine유발 십이지장 궤양에 대한 약효실험 : 24시간 절식시킨 랫드(260~310 g)에 시험약물을 경구투여하고 30분 후에 cysteamine을 300 mg/kg씩 피하주사하고 18시간 후에 단두치사시켜 위와 십이지장을 함께 적출한 후 십이지장 점막의 병변의 변화를 관찰하고 궤양의 면적을 측정하였다.

통계학적 분석

대조군과 시험군의 유의성 검정은 Student's t-test를 이용하였으며, p값이 0.05 미만일때 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

실험결과

위액분비에 대한 작용

DWP302의 위액분비에 대한 억제작용을 Table II에 나타냈다. pH의 변화는 모든 실험군에서 대조군에 비하여 현저히 유의성(p<0.001) 있는 증가를 나타냈다. 위액량과 산(유리산 및 총산) 배출량에서도 모든 실험군에서 대조군에 비하여 현저히 유의성(p<0.001) 있는 억제작용을 나타냈다. Ranitidine 30 mg/kg 단독 투여군(T1)과 비교해 보면 위액량에서 T6군과 T7군에서 p<0.05의 유의성 있는 억제효과를 나타냈고 T8군에서는 p<0.001의 현저한 억제작용을 나타냈다.

유리산 배출량에서는 T6군과 T7군에서 T1군에 비하여 유의성(p<0.05)있는 억제효과를 나타냈고 T8군에서는 현저한(p<0.001) 억제작용을 나타냈다.

총산배출량에서는 T1군에 비하여 T7군에서 p<0.05로 유의성있는 억제 효과를 나타냈고 T8군에서 p<0.001의 현저한 억제작용을 나타냈다.

위염에 대한 작용

Ethanol과 HCl의 혼액으로 유발시킨 위염에 대한 억제작용을 Table III에 표시하였다. 대조군에 비하여 모든 실험군에서 현저한(p<0.001)억제효과를 나타냈다. Ranitidine 30 mg/kg 단독투여군(T1)에 비하여 T3군, T7군 및 T8군에서 현저한 억제작용(p<0.001)을 나타냈고 T6군에서도 유의있는 억제효과(p<0.01)를 나타냈다.

급성위궤양에 대한 작용

유문결찰법에 의한 급성위궤양에 대한 억제작용을 Table IV에 표시하였다. 대조군에 비하여 T3군에서 유의성(p<0.05) 있는 억제효과를 나타냈고 T4군 이하의 모든 군에서 현저한(p<0.001) 억제작용을 나타냈다. Ranitidine 30 mg/kg 단독투여군(T1)과 비교해 보면 T3군, T4군, T6군 및 T7군에서 유의성(p<0.05) 있는 억제효과를 나타냈고 T8군에서는 현저한(p<0.001) 억제작용을 나타냈다.

만성위궤양에 대한 작용

모든 실험군이 대조군에 비하여 현저한 궤양억제작용

Table II. The effect of DWP302 on gastric secretion in pylorus ligated rats

Treatment	pH	Volume (ml/6 hrs)	Free acid out put (μ Eq/6 hrs)	Total acid out put (μ Eq/6 hrs)
Control	1.34 \pm 0.04	5.07 \pm 0.20	268.73 \pm 18.57	444.45 \pm 9.49
T1	1.80 \pm 0.11***	3.54 \pm 0.22***	93.68 \pm 9.40***	221.42 \pm 17.89***
T2	1.91 \pm 0.28***	2.62 \pm 0.28***	83.84 \pm 14.35***	183.03 \pm 22.71***
T3	2.27 \pm 0.26***	2.64 \pm 0.26***	70.92 \pm 14.98***	160.40 \pm 24.39***
T4	2.23 \pm 0.19***	3.05 \pm 0.28***	70.83 \pm 28.06***	204.83 \pm 41.07***
T5	2.25 \pm 0.39***	2.70 \pm 0.24***	75.95 \pm 12.57***	175.30 \pm 22.36***
T6	2.03 \pm 0.12***	2.58 \pm 0.27***, +	63.85 \pm 10.26***, +	167.45 \pm 29.36***
T7	2.30 \pm 0.25***	2.52 \pm 0.42***, +	55.80 \pm 11.07***, +	149.85 \pm 28.68***, +
T8	2.29 \pm 0.10***	2.12 \pm 0.25***, +++	51.18 \pm 9.54***, ++	123.53 \pm 18.70***, ++

***: Significantly different from the control group at p<0.001, from 10 rats.
 +: Significantly different from the T1 group at p<0.05, from 10 rats.
 ++: Significantly different from the T1 group at p<0.01 from 10 rats.
 +++: Significantly different from the T1 group at p<0.001 from 10 rats.

Table III. The effect of DWP302 on ethanol-HCl induced gastric lesion in rats

Treatment	No. of animals	Lesion index (mm ²) Mean ± S. E.	Inhibition (%)
Control	10	72.6 ± 3.99	—
T1	10	19.8 ± 3.18***	72.7
T2	10	4.9 ± 1.59***	79.5
T3	10	6.0 ± 1.28***, +++	91.7
T4	10	13.9 ± 2.99***	80.8
T5	10	12.8 ± 1.84***	82.4
T6	10	7.6 ± 1.68***, ++	89.5
T7	10	3.2 ± 0.76***, +++	95.6
T8	10	1.7 ± 0.49***, +++	97.6

***: Significantly different from the control group at p<0.001.
++: Significantly different from the T1 group at p<0.01.
+++: Significantly different from the T1 group at p<0.001.

Table IV. The effect of DWP302 on gastric ulceration in pylorus ligated rats

Treatment	No. of animals	Lesion index (mm ²) Mean ± S. E.	Inhibition (%)
Control	10	1.7 ± 0.15	—
T1	10	1.3 ± 0.44	23.5
T2	10	1.1 ± 0.52	35.3
T3	10	0.2 ± 0.13*, +	98.8
T4	10	0.1 ± 0.10***, +	99.4
T5	10	0.5 ± 0.16***	97.1
T6	10	0.3 ± 0.15***, +	98.2
T7	10	0.2 ± 0.13***, +	98.9
T8	10	0.0 ± 0.00***, +++	100.0

*: Significantly different from the control group at p<0.05.
***: Significantly different from the control group at p<0.001.
+: Significantly different from the T1 group at p<0.05.
+++: Significantly different from the T1 group at p<0.001.

을 나타냈다(Table V). Ranitidine 30 mg/kg 단독투여군(T1)과 비교해 보면 T6군에서 유의성(p<0.05) 있는 억제효과와 T7군과 T8군에서 현저한(p<0.001) 억제작용을 나타냈다.

십이지장궤양에 대한 작용

Cysteamine 피하주사로 유발시킨 십이지장궤양에 대한 억제효과를 Table VI에 표시하였다. 모든 실험군에서 대조군에 비하여 현저한(p<0.001) 억제 작용을 나타냈으며, ranitidine 30 mg/kg 단독투여군(T1)에 비해서도 모든 실험군에서 현저한(p<0.001) 억제작용을 나타냈다.

고 찰

현재까지 개발된 위장질환 치료약물들은 크게 H₂ 길항제, 비스마스 제제, 수크랄레이트 제제 등으로 대표되며 각 약물들은 다양한 위장질환 치료에 부분적으로 기여하였다. 그러나 이러한 약물들은 다양한 원인의 위장질

Table V. The effect of DWP302 on acetic acid induced gastric ulcer in rats

Treatment	No. of animals	Lesion index (mm ²) Mean ± S. E.	Inhibition (%)
Control	10	14.3 ± 1.52	—
T1	10	7.5 ± 0.64***	47.6
T2	10	6.3 ± 0.68***	55.9
T3	10	6.1 ± 0.57***	57.3
T4	10	8.8 ± 1.01**	38.5
T5	10	6.6 ± 0.69***	53.8
T6	10	4.8 ± 0.77***, +	66.4
T7	10	1.3 ± 0.26***, +++	90.9
T8	10	1.2 ± 0.25***, +++	91.6

** : Significantly different from the control group at p<0.01.
***: Significantly different from the control group at p<0.001.
+ : Significantly different from the T1 group at p<0.05.
+++: Significantly different from the T1 group at p<0.001.

Table VI. The effect of DWP302 on cysteamine induced duodenal ulcer in rats

Treatment	No. of animals	Lesion index (mm ²) Mean ± S. E.	Inhibition (%)
Control	10	11.7 ± 0.90	—
T1	10	4.6 ± 0.43***	68.7
T2	10	1.0 ± 0.68***, +++	91.5
T3	10	0.3 ± 0.21***, +++	97.4
T4	10	1.0 ± 0.58***, +++	91.5
T5	10	0.8 ± 0.47***, +++	93.2
T6	10	0.7 ± 0.21***, +++	94.1
T7	10	0.5 ± 0.22***, +++	95.3
T8	10	0.1 ± 0.10***, +++	99.2

***: Significantly different from the control group at p<0.001.
+++: Significantly different from the T1 group at p<0.001.

환에 완벽한 치료효과를 기대하기 어려운 실정이다. 따라서 최근에 새로운 약물의 개발과 병행하여 기존 약물들을 적절히 배합하여 보다 우수한 치료효과를 가진 약물을 개발하고자 노력하고 있다. 이와 관련하여 본 연구에서는 histamine H₂-수용체 길항제인 ranitidine에 궤양보호막형성, 점액분비촉진 및 헬리코박터필로리 사멸효과가 보고된 bismuth염과 제산 및 항 pepsin 작용을 갖는 sucralfate를 기존 보고, 즉 ranitidine 단독투여 또는 bismuth 제제 단독투여 보다는 병용투여 하는것이 더 높은 치료효과를 나타내며(Place, 1988), ranitidine과 sucralfate 제제의 병용투여시에도 각 약물군의 단독투여시 보다 위궤양의 재발이 효과적으로 억제된다(Magnanelli 등, 1984)는 점을 기초로 하여 ranitidine, bismuth, sucralfate를 배합한 의약조성물 DWP302 개발하고자 하였으며, 위장질환 치료에 가장 널리 쓰이고 있는 ranitidine을 양성대조군으로 하여 DWP302의 다양한 위장질환에 대한 치료효과를 밝히고자 하였다.

위액분비 억제실험에서 위액분비량, 유리산 배출량 및 총산 배출량 등에서 모두 ranitidine 단독투여군(T1)에 비하여 비스마스 서브살리실레이트와 수크랄페이트를 동시에 투여한 군(T7, T8)에서 통계학적으로 유의있는 억제효과를 나타냈다(Table II). Sucralfate는 aluminum hydroxide와 sulfated sucrose의 복합체로 위에서 분해되어 sucrose는 위점막 방어작용을 나타내며, aluminum hydroxide는 산분비에는 관여하지 않으나 제산효과를 나타낸다고 알려졌다(Mark 등, 1983). 따라서 T3, T5군에서 총산도가 저하된것은 aluminum hydroxide에 의한 제산효과라고 사료되나, 산분비 억제효과가 나타난 것은 연구과제로 남아있다.

한편 sucralfate는 위장의 정상 pH에서만 활성화가 잘되어 약효를 나타낸다는 보고가 있고(Konturek, 1989), 한편 Danish 등(Danish 등, 1988)은 산성은 물론 중성(pH 6.5)에서도 점막보호작용에 별로 영향을 받지 않는다고 보고하였다. 본 실험에서 ranitidine과 sucralfate를 배합투여시(T3, T5) 상승적인 약효를 나타내는 것은 상기 용량에서 ranitidine 자체가 위액의 pH에 별로 영향을 미치지 않으며(Table II), 배합 투여시 라니티딘의 위산 분비 억제작용이 sucralfate 활성화 이후에 나타나기 때문이라고 추정되며 Konturek 등(Konturek, 1989)은 ranitidine 투여 2시간 후 sucralfate의 약효를 평가한 반면 본 실험에서는 동시 병용투여를 하였기 때문에 sucralfate의 약효가 감소하지 않고 상승작용의 요인으로 작용한 것으로 사료된다.

또한 급성 및 만성위궤양, 위염에 대한 억제실험에서도 ranitidine 단독투여군(T1)에 비하여 배합투여군에서 현저한 억제효과를 나타냈다. 십이지장궤양 억제실험에서는 모든 투여군에서 현저한 억제효과를 나타냈다. 따라서 각 약물의 단독 투여군 보다 배합투여군이 위장질환 치료에 확실히 우수한 효과가 있다고 사료된다.

배합투여군 중에서 T6군과 T7군을 비교해 보면 위액 분비량, 유리산배출량, 급성위궤양 억제율 및 십이지장 궤양 억제율 등에서 비슷한 효과를 나타냈으나 총산 배출량, 위염의 억제율 및 만성위궤양 억제율 등에서 T7군이 T6군 보다 강한 효과가 있음을 알 수 있었다.

이상의 실험결과를 요약하면 의약조성물 DWP302는 단일 약물보다 위장질환 치료에 확실히 우수한 효과가 있고 적용범위도 넓은 약물이라 사료되며, Kim 등(Kim 등, 1993)은 약물동력학적 연구에서 약물의 흡수 및 약물상호간에 특이한 영향을 미치지 않았다고 보고하였고, 일반약리 평가를 통해서도 안전성을 확인하였다(Lim 등, 1993).

참고문헌

Calvo, M. V., Fruns, I. and Dominguez-Gil. (1990). Decision analysis applied to selection of histamine H₂ receptor anta-

- gonists for the formulary. *Am. J. Pharm.* **47**, 2002-2006.
- Danesh, B. J., Duncan, A., Russell, R. I. and Mitchell, G. (1988). Effect of intragastric pH on mucosal protective action of sucralfate. *Gut* **29**, 1379-1385.
- Grant, S. M., Langtry, H. D. and Brogden, R. N. (1989). Ranitidine (An updated reviews of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer and other allied diseases). *Drugs* **37**, 801-890.
- Kim, Y. M. et al. (1993). Pharmacokinetics of DWP302, a new combined ranitidine preparations for gastroduodenal diseases. *Yakhak Hoeji* **37**(5), 544-548.
- Konturek, S. J., Brzozowski, T., Mach, T. and Konturek, W. J. (1989). Importance of an acid milieu in the sucralfate-induced gastroprotection against ethanol damage. *Scand. J. Gastroenterol.* **24**, 807-812.
- Lambert, J. R. (1990). Effect of antiulcer drugs on the *Helicobacter pylori*. *Drug Investigation.* **2**(Suppl. 1), 52-55.
- Lim, S. W., Yeom, J. H. (1993). General pharmacology of DWP 302, a new combined drug for gastroduodenal diseases. *J. Appl. Pharmacology* **2**, 211-219.
- Magnaleilli, M., Belysi, A., Toninelli, A., Matergi, M. and Gammari, E. (1984). The association of ranitidine and sucralfate in the short-term treatment of duodenal ulcers as compared to other forms of treatment. *Int. J. Tiss. React.* **4**(2), 180-193.
- Mark A. Peppercorn. (1983). Drug therapy of peptic ulcer diseases. *Comprehensive therapy* **9**(11), 47-52.
- Mizui, T., Doteuchi, M. (1983). Effect of polyamines on acidified ethanol induced gastric lesion in rat. *Jap. J. Pharmacol.* **33**, 939.
- Nagashima, R. (1981). Mechanisms of action of sucralfate. *J. Clin. Gastroenterol.* **3**(Suppl. 2C), 117-127.
- Okabe, S., Takeuchi, K., Okada, M., Kumadaki, Y., Nakata, M., Nakada, H. (1989). Effects of nizatidine, a new histamine H₂-receptor antagonist, on gastric acid secretion and various gastric and duodenal lesions in rat. *Folia pharmacol. Japan* **93**, 133.
- Okabe, S., Pfeiffer, C. J. (1972). Chronicity of acetic acid ulcer in the rat stomach. *Am. J. Dig. Dis.* **17**, 619.
- Place, G. (1988). 胃腸疾患を治療するための組成物及び方法. 公開特許公報 昭 63-290830.
- Robert, A., Nezamis, J. E., Lancaster, C., Badalamenti, J. N. (1974). Cysteamine induced duodenal ulcers: A new model to test antiulcer agents. *Digestion* **11**, 199.
- Selye, H., Szabo, S. (1973). Experimental model for production of perforating duodenal ulcers by cysteamine in the rat. *Nature* **244**, 458.
- Shay, H., Komarov, S. A., Fels, S. S., Merance, D., Gruenstein, M., Siplet, H. (1945). A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* **5**, 43.
- Takagi, K., Okabe, S., Saziki, R. A. (1969). New method for production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Jap. J. Pharmacol.* **199**, 418.
- Toshimitsu, Y., Nishimura, M., Fujiwara, H., Kudo, M. (1984). Effects of ranitidine, a new histamine H₂-receptor antagonist, on various experimental gastric-duodenal ulcers and gastric hemorrhage. *Pharmacometrics* **28**, 1085.