

흰쥐에서 제산제와 병용투여된 아세글루타미드 알루미늄의 약물동태 및 위장관 부착

조재열[†] · 남권호 · 유은숙 · 유영효 · 박명환 · 박정일*

(주) 대웅제약 중앙연구소, *서울대학교 약학대학

(Received July 21, 1995)

Pharmacokinetics and Gastric Adhesion of Aceglutamide Aluminium on the Combination of Antacid in Rats

Jae Youl Cho[†], Kweon Ho Nam, Eun Sook Yoo, Young Hyo Yu,
Myung Hwan Park and Jeong Hill Park*

R & D Center, Daewoong Pharm. Co., Ltd., Sungnam, Kyonggi-do 462-120, Korea

*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract—On the combination of antacid, the pharmacokinetics and gastric adhesion of [¹⁴C]aceglutamide aluminium complex([¹⁴C]AGA) were examined in rats. Specially, this study was focused on the drug interaction that the co-administration of antacid may affect the oral absorption and gastric adhesion of aceglutamide aluminium complex(AGA). In the study of the oral co-administration of [¹⁴C]AGA and antacid(aluminium hydroxide and magnesium hydroxide(AM)), the radioactivity of plasma and urinary recovery was lower than that of [¹⁴C]AGA alone administered group. However, the cumulative recovery of radioactivity in feces was increased significantly. The comparative bioavailability of [¹⁴C]AGA from the plasma concentration-time curve and urinary recovery was about 60%. *In vitro*, the effect of antacid on the gastric adhesion of AGA was not significantly different between AGA and AGA/antacid treatment. And it accorded well with the result of *in vivo* experiment. In conclusion, on the combination of antacid, the oral absorption of AGA was decreased but the gastric adhesion was not affected in respect of drug interaction.

Keywords □ Pharmacokinetics, bioavailability, gastric adhesion, antacids(Al(OH)₃, Mg(OH)₂, simethicone), aceglutamide aluminium complex, radioactivity.

제산제는 위염, 위궤양, 위산과다증 및 십이지장궤양의 치료에 사용되며 위액중의 염산 중화 및 펩신 불활성화에 의해 동통을 완화하고, 궤양 진전을 방지한다.¹⁾ 또한 그 종류에 따라서는 완충, 흡착 및 피복 등의 작용으로 염증부위를 보호하는 효과도 지니고 있다.²⁾ 이들 중 수산화 알루미늄은 위산 중화능력 외에 프로스타그란딘 생성을 촉진하여 위점막 방어능력을 부여하는 것으로 보고되었다.³⁻⁵⁾ 특히 수산화 마그네슘은 수산화 알루미늄의 부작용인 변비를 완화하는 것으로 보고되어 있

어 이들의 배합 제산제는 이미 시판중에 있다. 그러나 제산제는 일시적인 위산중화 능력은 강하지만, 약효가 일과성이고 점막재생 효과 등의 방어인자 증강에 대한 역할이 탁월하지 못하여 임상에서는 흔히 제산제와 항궤양제의 병용투여 요법이 행해지고 있다.

따라서 지속적이며 위점막 방어능력을 상승시키는 제산제의 개발이 요구되어 저자 등은 제산성분으로서 수산화 알루미늄과 수산화 마그네슘(이하 AM이라 칭함)을, 점막방어 증강성분으로서 아세글루타미드 알루미늄 복합체(aceglutamide aluminium complex, 이하 AGA로 칭함)를 복합하여 그 효과를 상승시키고자 하였다.⁶⁻⁹⁾ 본 복합 의약조성물 중 AGA는 N-

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 0342-41-7700-651 (팩스) 0342-731-7554

acetylglutamine의 약리작용에 의해 위점액 및 점막 성분과 같은 방어인자의 생성을 촉진하며, 육아형성 촉진작용 및 점막부착작용 등을 나타내고 동시에 알루미늄의 약리작용에서 기인되는 지속적 제산작용 및 펩신 활성억제작용 등도 보고되어¹⁰⁻¹⁵⁾ 위궤양 및 십이지장궤양의 치료¹⁶⁻¹⁸⁾에 사용되는 약물이다. 또한 AGA는 흡수형태보다는 위장관 부착상태로 약효를 나타내다가^{12,13)} 위장관에서 N-acetylglutamine과 알루미늄으로 해리되어 N-acetylglutamine형태로 흡수되고 다시 이들은 체내에서 글루타민과 글루탐산 등으로 대사된다. 흡수된 N-acetylglutamine의 대부분은 호기증으로 배출되고(약 75%), 변과 요로 각각 14%, 8%가 배설되며 주 배설형은 N-acetylglutamine, 글루탐산 및 요소의 형태이다.¹⁹⁾ 특히 AGA는 위나 장과 같은 소화기관에 매우 높게 분포되어 위장관 관련 치료제로서 큰 장점을 지닌 약물로 보고되었다.¹⁹⁾ 따라서 각 성분들의 복합은 증가된 알루미늄에 의한 제산력의 상승과 더불어 표적장기인 위장관의 점막방어인자 증강에서 기인된 항궤양 효과를 기대할 수 있을 것으로 사료되었다. 또한 이와같은 효과는 위점막 방어인자인 점액당단백의 주요 구성성분으로서, 위점막에 고농도로 존재하는 hexosamine과 sialic acid의 함량 및 위점막내 알루미늄의 부착이 현저히 증가된 것에 의해서도 증명되었다.⁸⁾ 실제 각 성분들의 복합병용투여는 shay 궤양법, 스트레스 유도궤양법, 에탄올 유도궤양법, mepirizole법 및 인도메타신법과 같은 급성궤양 유도 항궤양실험과 초산에 의한 만성 유도 항궤양실험에서도 각 성분들의 단독 투여보다 복합에 의한 매우 우수한 상승효과를 확인할 수 있었다.⁷⁾

그러나 AM과 AGA의 복합병용투여시 *in vivo*에서 확인된 약효 상승작용과는 달리 일반적으로 항생물질, 라니티딘과 같은 H₂-수용체 길항제, 디곡신 및 프레드니손 등 많은 약물들은 제산성분과 병용투여후 약물의 생체이용률이 감소되고 약효가 저하된다고 알려져있다.^{5,20,21)} 따라서 약물동태학적 관점에서 AM과 복합병용투여된 AGA의 생체이용률이나, 표적장기 분포 등의 결과와 위의 여러 약물들의 결과간에 특이적인 차이가 있는지를 검증해 볼 필요가 있었다.

그러므로 이를 위하여 저자들은 [¹⁴C]로 표지된 AGA를 이용하여 단독투여군을 대조로 AGA의 약물동태 파라메타와 혈중추이, 요와 변중 배설 및 표적 장기인 위장관에서의 부착을 조사하여 제산성분이 미치는

영향을 평가하였다. 또한 이들 결과를 통해 AGA와 각 제산성분들과의 약물 상호작용 및 *in vivo* 약효와의 상관성을 검토하였다.

실험방법

시약 - AGA는 일본의 협화발효(주), [¹⁴C]AGA (uniformed label, specific activity 6.82 μ Ci/mg)는 신경인더스트리로 부터 구입하였고 방사화학적 순도는 NMR과 IR을 이용하여 확보하였다. 수산화 알루미늄, 수산화 마그네슘 및 시메치콘은 (주)대웅제약의 것을, scintillation cocktail(S_eINT-A XFTM)은 Packard Instrument Co., Inc.(U.S.A.)의 제품을 사용하였다. 기타 시약은 특급 시약을 이용하였다.

기기 - Liquid scintillation analyzer(Tri-Carb 1900TR, Packard, U.S.A.), centrifuge (MicrofugeTM 11, Beckmann, U.S.A.), homogenizer(Ultra-Turrax T25, Janke & Kunkel, Germany), shaking incubator(비전과학), water bath 및 metabolic cage(대중기기) 등을 이용하였다.

실험동물 및 사육조건 - B & K사(중국)에서 분양 받은 5~6주령의 Sprague Dawley계 흰쥐 수컷을 1주 이상 순화시켜 체중 200~250 g 범위의 것을 사용하였다. 동물실내의 명암은 12시간으로 자동조절시켰으며 물과 사료(신촌사료사)를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

사용약제 - AM/AGA군은 AGA, Al(OH)₃, Mg(OH)₂, 시메치콘이 0.875 : 1 : 1 : 0.1의 조성비로 구성되어 있으며, 흰쥐 kg당 약물 각각을 131, 150, 150, 15 mg(AM/AGA-I) 및 525, 600, 600, 60 mg(AM/AGA-II)이 투여되도록한 것 등 두가지 용량에서 실험하였다. 대조군으로는 AGA만을 131 mg/kg(AGA-I), 525 mg/kg(AGA-II)을 투여하였다. 각 약액에서 [¹⁴C]AGA가 가지는 방사활성도는 혈장 중 방사능량의 측정시험시 흰쥐 kg당 약 30 μ Ci, 위장관 부착능 시험시 약 12.5 μ Ci, 요 및 변중배설 시험시 20 μ Ci [¹⁴C]AGA가 투여되도록 첨가하여 제조하였다. 투여용액은 흰쥐 kg당 10 ml가 되게 증류수에 용해, 현탁하였다.

약물의 투여 및 시료의 채취 - 실험에 사용한 모든 흰쥐는 실험전 하룻밤을 절식시켰고 체중을 측정된 다음 실험을 행하였다. 시간에 따른 혈장 중 방사능량의 경시적변화를 측정하기 위하여 흰쥐를 배위고정 후 에틸로 가볍게 마취시키고 좌측대퇴동맥에 폴리에틸렌관(PE-

50, Intramedic, Clay Adams Co.)을 삽관하였다. 약물은 흰쥐가 마취에서 깨어나도록 충분히 방치한 다음 sonde를 통하여 위내에 투여하였다. 약물투여 후 0, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 10, 24 및 48시간에 혈액 약 300 μ l를 채취하였고, 동량의 헤파린 첨가 생리식염수(100 IU/ml)을 보충하여 주었으며, 채취 즉시 12,000 rpm에서 2분간 원심분리하여 혈장을 분리하고 정량시까지 냉동 보관하였다. 약물투여 후 10시간까지는 배위고정하여 좌측대퇴정맥으로부터 혈액을 채취하였고 이후에는 배위고정을 풀어주어 자유롭게 활동할 수 있도록 하고 물과 사료를 제공하였다. 24시간 및 48시간의 혈액은 안와정맥으로부터 채취하였다. 요 및 변중배설물을 검토하기 위하여 약물을 경구투여한 후 각군 당 3 마리씩의 흰쥐를 동일한 metabolic cage에 넣고 7시간, 1, 2 및 3일째의 요를 채취하였고 변은 7시간, 1, 2, 3, 4 및 6일째 채취하여 8배의 증류수를 가하여 균질화하였다.

위장관 부착능 시험 - 위의 절편 및 homogenate를 이용하여 위장관내 부착능을 *in vitro*에서 실험하였다. 흰쥐를 방혈치사시킨 후 위를 떼어내서 대만곡부위를 절개하여 절편 및 homogenate를 제작하였다. 위의 절편을 HCl 용액(pH 4.0) 5 ml에 담고 [14 C]AGA(3 μ Ci/ml)를 함유한 AGA 및 AM/AGA용액 200 μ l를 각각 가하여 37°C에서 한시간 동안 서서히 진탕하면서 incubation하였다.²²⁾ 위를 꺼내서 여지에 물기를 제거한 후 3배의 생리식염수를 가하여 균질화하고 방사활성치를 측정하였다. 이로부터 전체의 방사활성치에 대한 위부착 방사활성치의 비율을 구하였다. 또, 2 배의 HCl 용액을 위절편에 가하여 균질화하고 1 ml을 취하여 상기의 [14 C]AGA를 함유한 AGA 및 AM/AGA용액 20 μ l를 각각 가하여 위와 동일하게 incubation하고 원심분리하여 침전물의 방사활성치를 측정하였다. 이로부터 전체의 방사활성치에 대한 위 homogenate 침전물의 방사활성치 비율을 구하였다.

In vivo 위점막부착능 시험은 약물투여 후 1, 5 및 20시간에 흰쥐를 경추탈골하여 희생시키고 위를 떼어내었다. 위의 대만곡부위를 절개하여 안의 내용물을 생리식염수에 가법계 수세하였다. 위는 여지에서 충분히 물기를 제거한 후 3배의 생리식염수를 가하고 균질화하였다.

정량 방법 - 채취한 시료(혈장, 요, 균질화된 변 및 위 homogenate) 각 100 μ l를 scintillation vial에 취하고 동량의 70% 과염소산과 두배의 30% 과산화수소수를 가하여 60°C의 수욕상에서 한시간 동안 반응시켰

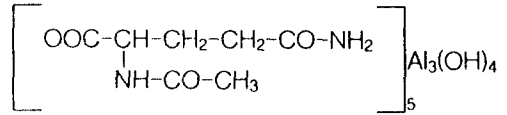


Fig. 1 - Chemical structure of N-acetyl-L-glutamine aluminium complex(AGA).

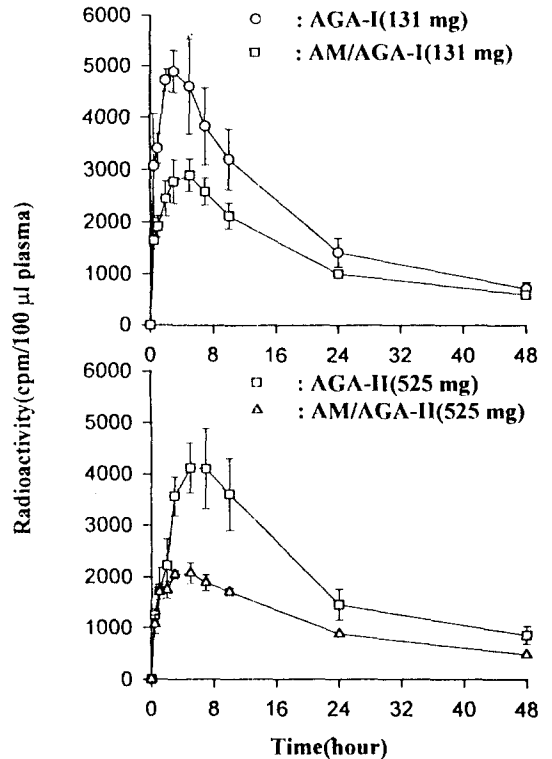


Fig. 2 - Radioactivities in rat plasma after oral administration of AGA or AM/AGA(All Group contains 30 μ Ci [14 C]AGA/kg, n=4).

다.¹⁹⁾ 여기에 15 ml의 scintillation cocktail을 가하여 충분히 혼화하고 하룻밤을 방치한 후 liquid scintillation counter로 방사능을 측정하였으며 측정된 시료의 cpm치에서 blank 시료의 cpm치를 감하고 이를 정량치로 하였다.

통계처리 - 모든 측정치와 계산치는 평균 \pm 표준오차로 나타내었으며 Student's t-test로 유의성을 판정하였다.

실험결과

혈장 중 방사능량의 추이 - AGA 및 AM/AGA용액

Table I—Effect of AM on pharmacokinetic parameters of AGA calculated by its radioactivities after oral dosing of AGA and AM/AGA in rats(each preparation contains 30 μ Ci [14 C]AGA/kg, n=4)

Groups	C _{max}	T _{max}	MRT (hr)	T _{1/2β} (hr)	AUC _(0-48h) (hr · cpm/ml)
AGA-I	5148.4±226.5	2.5±1.2	13.7±1.5	10.5±1.4	88648.7±17384.3
AM/AGA-I	2825.0±352.5**	3.3±0.2	16.9±0.7*	16.0±1.7*	64050 ± 4254.9*
AGA-II	4065.2±468.0	5.6±1.2	15.8±0.6	11.0±2.1	87284.7± 8692.7
AM/AGA-II	2063.4±146.7*	3.0±0.4	18.0±0.5*	19.4±2.1*	51751.0± 1543.5*

*p<0.05, **p<0.01: significantly different with control groups.

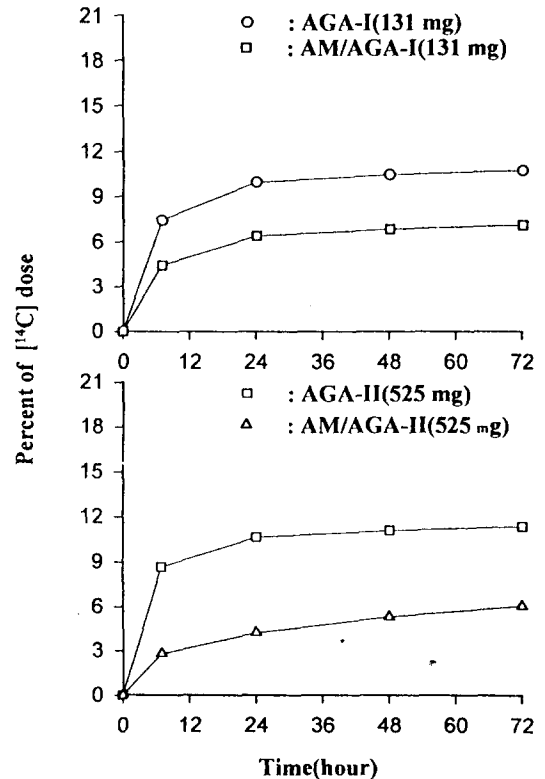
Table II—Relative bioavailability calculated by radioactivities between single and combined administration of AGA

Groups	*Relative bioavailability(%)	
	Blood	Urine
AM/AGA-I	66.6	66.4
AM/AGA-II	53.9	53.4

* Relative bioavailability(%) = (AUC_{AM/AGA}/AUC_{AGA}) × 100

에 30 Ci/kg의 방사활성도를 가지도록 [14 C]AGA를 첨가하여 흰쥐에 경구투여한 후 시간에 따른 혈장중 방사능량을 시간곡선으로 하여 Fig. 2에 나타내었다. 또한 이들 결과를 통해 약물동태학적 파라메타를 구하여 Table I과 II에 제시하였다. AGA 단독투여와 AM과의 병용투여 결과를 비교할 때 두 용량 모두에서 C_{max}, mean residence time(MRT), T_{1/2} 및 AUC등의 파라메타는 단독투여에 비해 유의적인 감소를 보였다. 특히 AM과 병용투여된 AM/AGA군은 두 용량 모두에서 50%정도의 C_{max} 감소를 보였고 MRT도 3시간 정도 지연되었다. 또한 두 용량간에 C_{max}와 AUC 등은 저용량에 비해 고용량에서 뚜렷이 감소되는 경향을 보였다. AGA 단독투여군을 기준으로 하여 AM/AGA의 상대적 생체이용률을 구한 결과 Table II에서 처럼 AM/AGA-I군은 66.6%, AM/AGA-II군은 53.9%로 45% 이상 감소되었다. AGA 단독 투여군과 함께 병용투여군의 방사능량 추이는 저용량에 비해 고용량에서 더욱 감소되었는데, 이것은 조제된 각 약물들의 방사활성도는 동일하지만 각 용량에 따라 비표지 AGA의 상대적인 흡수를 저하에서 기인되는 것으로 판단된다.

요 및 변중 배설 - 72시간까지의 요중 방사능배설량을 Fig. 3에 나타내었다. 모든군에서 요중 총배설량의 대부분이 24시간 이내에 회수되었으며 AGA투여군에 대한 AM/AGA투여군간에 요중 배설량의 백분율로 부터 얻은 상대적 생체이용률은 Table II에서처럼 저용량군과 고

**Fig. 3**—Cumulative excretion radioactivity in rat urine after oral administration of AGA or AM/AGA (All group contains 20 μ Ci [14 C]AGA/kg, n=3).

용량군에서 각각 66.4, 53.4%였다. 또한 약물투여 후 6일 까지의 변중 방사능 배설량을 Fig. 4에 나타내었다. 요중 배설에서 처럼 24시간 내에 대부분이 회수되었으며 AM/AGA투여군의 변중 방사능 배설량은 단독투여군에 비해 3배에서 5배로 현저히 높음을 알 수 있었다.

위장관부착능 - *In vitro*에서, 보다 정확한 평가를 위하여 *in vivo*방법에서 처럼 위 전체절편을 그대로 이용하여 실시한 것과, 위 homogenate와 함께 배양후 원심분리하여 점액질층에 있는 AGA의 방사활성치를 측

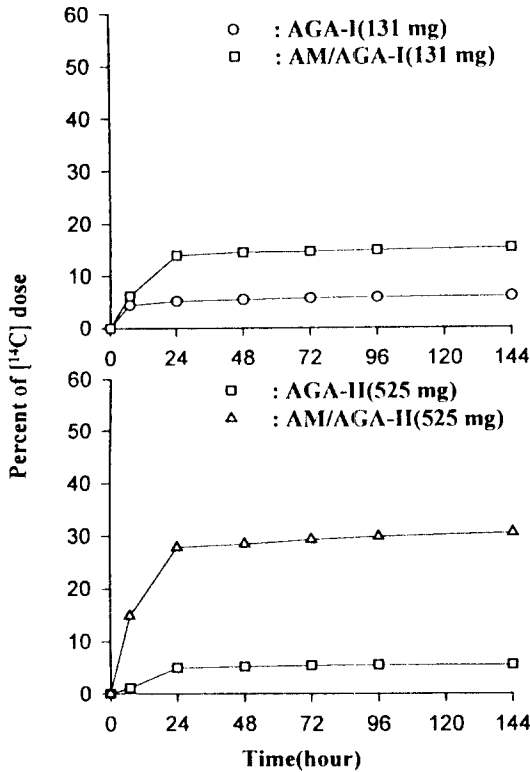


Fig. 4—Cumulative excretion radioactivity in rat feces after oral administration of AGA or AM/AGA (All group contains 20 μ Ci [14 C]AGA/kg, n=3).

Table III—*In vitro* binding ratio of radioactivities adhered to the intact rat stomach wall and stomach homogenate(37°C, 1 hour shaking incubation, n=4)

Groups	Intact stomach (%)	Stomach homogenate(%)
AGA	12.6 \pm 0.4	38.6 \pm 0.2
AM/AGA	13.4 \pm 0.4	42.0 \pm 0.8

정하였다. 위절편에서의 [14 C]AGA 부착능시험 결과, AGA 및 AM/AGA처리시 각각의 위부착 백분율이 12.6, 13.4%였으며, 위 homogenate의 경우는 각각 38.4, 42.0%로 AM/AGA군이 다소 높았으나 큰 차이를 보이지는 않았다(Table III).

*In vivo*의 경우, AGA 단독군과 AM/AGA 병용투여군의 저용량, 고용량군에서 20시간까지의 방사활성치는 유의적인 차이를 보이지 않았다. 각 군의 최대 방사활성은 1시간에서 관찰되며 이후 서서히 감소되었다. 투여 시간에 고용량의 AGA와 AM/AGA군의 위내 부착 잔류방사능치는 저용량에 비해 2에서 3배 현저히 증

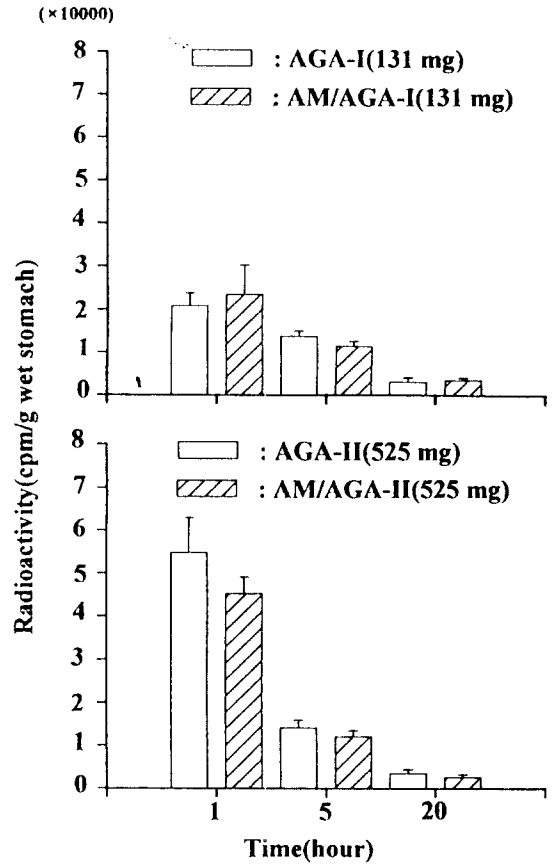


Fig. 5—Radioactivities in rat stomach after oral administration of AGA or AM/AGA(12.5 μ Ci [14 C]AGA/kg, n=10).

가되었으나 이후 저용량의 양상과 유사하였다(Fig. 5).

고 찰

위산 중화작용 및 점막방어인자 증강작용이 있는 것으로 알려진 AM과^{3,4)} 위점막 성분 생성 촉진작용, 육아형성 촉진작용, 점막 부착작용, 지속적 제산작용 및 펩신활성 억제작용을 가지고 있는 AGA¹⁰⁻¹⁸⁾의 병용투여는 각각의 성분들을 단독으로 투여한 경우보다 급성 및 만성궤양 모델에서 복합에 의한 상승 효과를 확인할 수 있었다.^{6,7)}

이와 같은 효과는 hexosamine과 sialic acid의 함량 상승 및 위점막내 증가된 알루미늄의 부착에서 기인되는 것으로 추측되었다.⁸⁾ 그러나 문헌에 의하면 제산성분과 약물간의 병용투여는 약물의 생체이용률이나 반감기 및 최대 혈장중 농도 등 약물동태학적 파라메타의 변

화를 유도하는 약물상호작용이 관찰되는 것으로 보고되었다. 따라서 병용투여시 복합에 기인된 상승효과와 AGA의 체내 약물동태와의 관련성을 밝히는 것이 요구되었다. 이에 저자 등은 AM/AGA 병용투여후 AGA의 위점막부착 및 혈장 중 추이, 요 및 변 중 배설률 등을 조사하였다.

AGA는 위장관에서 N-acetylglutamine과 알루미늄으로 해리되어 N-acetylglutamine 형태로 흡수되고 다시 이들은 체내에서 글루타민, 글루탐산 등으로 대사된다.¹⁹⁾ 따라서 AGA의 분석은 N-acetylglutamine, 글루타민, 글루탐산 등 생체내에 존재하는 물질로 인하여 정량이 매우 어렵고, 개체차가 큰 난점을 가지고 있다. 이런 문제점을 극복하고 정량에 정확성을 기하기 위하여 본 실험은 [¹⁴C]로 표지된 [¹⁴C]AGA를 이용하여 실시하였다.

제산제와 타약물과의 약물상호작용은 여러 문헌에서 보고되었다. 혐기성 세균질환 항생물질인 metronidazole과 AM을 동시 병용투여했을 때 C_{max} 및 $T_{1/2}$ 의 유의적 감소와 생체이용률에서 25% 이하의 저하를 확인하였으며,²⁰⁾ 몇 종류의 퀴놀론계 항생제(ofloxacin, enoxacin 및 norfloxacin)와 수산화 알루미늄의 병용투여에서도 생체이용률 및 약효 감소를 초래하였다.²¹⁾ 이와같은 결과들은 본 실험에서도 두드러지게 나타났다. 단독투여군과 제산제 병용투여군 간에 혈장 중 방산농도 추이로부터 계산된 C_{max} 및 AUC 등과 같은 파라메타를 보면 각 용량 모두에서 뚜렷한 감소와 $T_{1/2}$ 의 지연현상을 확인할 수 있었다. 또한 혈장중 방산농도 추이에 의해 얻어진 상대적 생체이용률을 보면 각 용량에서 단독군의 66%와 53% 정도로 40~50% 이상 감소되었다. 이와같은 결과는 요중 배설률에서도 유사하여 요중 배설률에 의한 상대적 생체이용률 역시 혈장을 통해 계산된 수치와 동일하였다. 즉 이것은 수산화 알루미늄과 수산화 마그네슘 등과 같은 제산성분들이 AGA의 생체내 흡수를 저해하는 것으로 사료되며 AM/AGA군에서 변중 배설률이 3배에서 5배 증가된 것으로도 확인되었다. 그러나 실제 증가된 변중 배설은 담즙으로의 분비 등에 의한 결과로도 생각될 수 있으나, 동일용량의 AGA 단독투여군과 비교시 상대적으로 낮은 혈중농도 및 요중 배설로 미루어 보아 체내 흡수에서 기인된 담즙을 통한 배설은 크게 관여되지 않는 것으로 추측된다.

그러나 AGA의 약효를 나타내는 표적장기인 위장관 내에서 20시간까지의 AGA의 부착능은 혈장 중 동태와

달리 각 병용투여군에서 단독투여군과 유의적 차이를 보이지 않았다. 이것은 *in vitro*에서 확인한 위점막부착 결과와 동일하였으며, AGA의 고용량 투여시 확인된 위장관운동 억제효과^{23,24)}에서 기인되는 높은 위점막부착력 역시 AM/AGA-II(고용량)에서도 동일한 양상으로 관찰할 수 있었다.

따라서 라니티딘과 같은 H_2 -수용체 길항제가 생체이용률에 의해 약효 발현이 결정되는 것과 달리, AGA는 표적장기인 위 및 장점막에서의 국소 약물량에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있으므로,^{12,13)} 제산 성분들과의 병용투여에 의한 혈중 흡수율 및 생체이용률의 저하에도 불구하고 동등한 위장점막 부착에서 기인된 위내 점막방어인자 증강효과는 영향받지 않을 것으로 사료된다. 게다가 이와같은 혈중 흡수율의 감소는 AGA 단독투여군의 장기복용시 다량의 글루탐산에 의해 형성되는 신경계의 부작용²⁵⁾을 감소시킬 수 있을 것으로 추측되며, 이것은 2,000 mg/kg로 4주간 반복 경구투여 독성연구에서도 증명되었다.⁹⁾

이상의 결과에서 볼 때 AGA와 제산제의 병용투여 역시 약물 상호작용으로 인하여 AGA의 체내 혈중흡수 및 생체이용률이 감소되었으나 AGA의 약효발현부위인 위점막에서의 부착력은 단독투여의 경우와 비교해 볼 때 영향받지 않았으며, 이로 인해 AGA는 위장점막 내에서 N-acetylglutamine에서 기인된 점막방어인자 생성 증강작용과 알루미늄에 의한 제산 및 펩신 불활성화 작용이 종합적으로 발현되어 궤양치료에 있어서 제산제와의 상승작용을 유도하는 것으로 판단된다.

감사의 말씀

본 연구는 1994년 과학기술처가 주간으로 시행하는 국책(중간핵심)기술 개발사업 연구비에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Park, K. H., Cha, S. M., Choi, J. S. and Kim, N. D.: Evaluation of neutralizing capacities of antacid products. *Yakhak Hoeji* **27**, 139 (1989).
- 2) Yu, B. S.: Studies on antacid(III) evaluation of antacids in Korea. *Yakhak Hoeji* **6**, 37 (1957).
- 3) Szeliny, I., Postius, S. and Engler, H.: Evidence for a functional cytoprotective effect pro-

- duced by antacids in the rat stomach. *Eur. J. Pharmacol.* **88**, 403 (1983).
- 4) Szeliny, I. and Postius, S.: Functional cytoprotection by certain antacids in the stomach. *Gastroenterology* **88**, 1604 (1985).
 - 5) Tarnawski, A., Hallander, D. and Gergely, H.: Comparison of antacid, sucralfate, cimetidine and ranitidine in protection of the gastric mucosa against ethanol injury. *AM. J. Med.* **79**(suppl 2c), 19 (1985).
 - 6) Kim, C. K., Ahn, H. J., Jeong, E. J., Oh, K. H. and Lah, W. L.: *In vitro* and *in vivo* evaluation of the combined products of antacid and anti-ulcer drug. *J. Kor. Pharm. Sci.* **23**, 217 (1993).
 - 7) Jang, B. S., Yeom, J. H., Kang, J. S., Yu, Y. H., Park, M. H., Kim, W. J., Chun, S. A., Kim, S. M. and Lee, E. B.: Effect of antacids, aceglutamide aluminium or their combination on acute and chronic ulcer models in rats. *Yakhak Hoeji* **38**, 496 (1994).
 - 8) Jang, B. S., Yoo, E. J., Park, J. W., Yu, Y. H. and Park, M. H.: Enhancing effect of the combined preparation containing antacid and aceglutamide aluminium on defensive factors in chronic ulcer model of the rat. *Yakhak Hoeji* **38**, 800 (1994).
 - 9) Kim, E. J. and Song, S. W.: Toxicity of DWP 301(Al(OH)₃, Mg(OH)₂, simethicone, aceglutamide aluminium) to rats by repeated oral administration for 4 weeks. *Yakhak Hoeji* **38**, 46 (1994).
 - 10) Yamata, S., Ishimori, S. and Ogawa, N.: Study of N-acetyl-L-glutamine aluminium complex. *J. Adult Disease* **4**, 894 (1974).
 - 11) Tanaka, H.: N-acetyl-L-glutamine aluminium complex. *Pharmacometrics* **11**, 71 (1978).
 - 12) Tanaka, H., Kojima, T. and Marumo, H.: Effect of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex(KW-110) on hexosamine content in gastric mucosa, *Pharmacometrics* **9**, 519 (1975).
 - 13) Tanaka, H., Kojima, T. and Marumo, H.: Relation between the antiulcer effect and the formation of the adhered complex to the mucosa by N-acetylglutamine-aluminum complex(KW-110). *Pharmacometrics* **11**, 71 (1976).
 - 14) Tanaka, H.: Gastrocytoprotection of aceglutamide aluminium in rats. *Arzneim-Forsch/Drug RES.* **36**, 1485 (1986).
 - 15) Shiraki, H., Mineura, K. and Takahira, H.: Biochemical studies on N-acetylglutamine-aluminum complex(KW-110). II. The effects of KW-110 on gastric secretory components in rats. *Yakugaku Zasshi* **94**, 559 (1974).
 - 16) Tanaka, H., Nagashima, Z. and Takahira H.: Studies of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex (KW-110) on experimental chronic gastric ulcer. *Pharmacometrics* **7**, 1035 (1973).
 - 17) Tanaka, H., Shuto, H. and Marumo, H.: Effect of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex(KW-110) on experimental duodenal ulcer in rats. *Pharmacometrics* **20**, 185 (1980).
 - 18) Tanaka, H., Shuto, H. and Marumo, H.: Effect of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex(KW-110) an antiulcer agent, on the non-steroidal anti-inflammatory drug-induced exacerbation of gastric ulcer in rats. *Japan J. pharmacol.* **32**, 307 (1982).
 - 19) Hiroshi, S., Eiko, T., Kozuyuki, M. and Hiroshi, T.: Biochemical studies on the N-acetylglutamine-aluminum complex(KW-110). I. Studies on the metabolic fate of ¹⁴C-KW-110 in rats. *Yakugaku Zasshi* **94**, 553 (1974).
 - 20) Lee, D. I., Chang, W. K. and Lee, K. P.: Effect of aluminium magnesium hydroxide suspension on pharmacokinetics of metronidazole in rats. *Chung-Ang J. Pharm. Sci.* **4**, 50 (1990).
 - 21) Shiba, K., Saito, A., Miyahara, T., Tachizawa, H. and Fujimoto, T.: Effect of aluminium hydroxide, and antacid, on the pharmacokinetics of new quinolones in humans. *Drug. Metab. Dispos.* **3**, 717 (1988).
 - 22) Hayakawa, E., Kondo, A. and Isoya, M.: Studies on physico-chemical properties of N-acetyl-L-glutamine aluminium complex: Interaction with chondroitin sulfate. *Yakugaku Zasshi* **97**, 731 (1977).
 - 23) Masatoshi, H., and Shingo, Y.: Inhibitory effect of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex(KW-110) and related compounds on gastric erosion and motility in stressed animals.

Pharmacometrics **8**, 1 (1974).

- 24) Tanaka, H., Shuto, K., Ishii, S., Orima, H. and Takahira, H. : Antiulcerogenic action and other pharmacological properties of N-Acetyl-L-glutamine aluminum complex (KW-110). *Folia*

Pharmacol. Japan. **68**, 602 (1972).

- 25) Filer, L. J., Tr., Garattini, S., Kare, M. R., Reynolds, W. A. and Wurtman, R. J.: *Glutamic acid: Advances in biochemistry and physiology*, Raven press, p. 295, New York (1979).