

피페리디노피리미딘계 유도체의 모발성장에 대한 효과

신준수 · 김경순 · 강경환 · 문성준* · 이우영* · 김박광*

서울대학교 약학대학, *태평양 중앙연구소

(Received January 4, 1996)

Antialopecic Effect of Piperidinopyrimidine Derivative

Joon Su Shin, Kyoung Soon Kim, Kyoung Hwan Kang, Seong Joon Moon*, Woo-Young Lee* and Bak-kwang Kim*

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 152-742, Korea

*Pacific R&D Center, 314-1, Bora-Ri, Kiheung-Eup, Yongin-Kun, Kyonggi-Do 449-900, Korea

Abstract—To investigate the antialopecic effect of N-4-salicyloamide-2-amino-6-piperidinopyrimidine 3-oxide(SALMI) and its salt on the hair of black mouse (C57BL/6), this study was carried out. When salmi and its salt in ethanol solution were administered to the black mouse (C57BL/6) by route of skin, both of them promoted the growth of hair.

Keywords □ N-4-salicyloamide-2-amino-6-piperidinopyrimidine 3-oxide (Salmi), black mouse (C57BL/6), hair growth effect.

미녹시딜은 말초혈관 확장제로서 중증의 고혈압 환자 치료¹⁻³⁾ 및 탈모증 치료제로서 널리 사용되고 있다.⁴⁻⁷⁾ 그리고 김⁸⁾ 등은 새로운 piperidinopyrimidine계 약물인 Salmi를 합성하였으며, 또한 이 물질이 혈압에 미치는 영향을 검토 보고한 바 있다.⁹⁾ 본 저자들은 이 물질에 대한 계속적인 생물활성 연구의 일환으로서 모발성장에 미치는 영향을 검토하였기에 그 결과를 보고하고자 한다.

실험방법

시약 및 기기 - 시약은 시판 특급품을 사용하였다. 사용한 기기로는 clipper (Oster #40), electric shaver, silastic tube (ID : 0.025in, OD : 0.047in, L : 10 mm), Microscope 등을 사용하였다.

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-880-7841 (팩스) 02-878-1652

육모효과시험 방법

- A. Implant method에 의한 육모물질의 효능 평가
1. 시험액조제 및 투여방법
salmi와 salmi·HCl염의 2% 현탁액은 Alc:PG:DW (30 : 50 : 20)을 써서 조제하였고, 대조군으로서 무처리, 30% alcohol 또는 minoxidil (2%)은 Alc : PG : DW (30 : 50 : 20)을 써서 조제하여 사용하였으며, 투여방법으로서는 도포 또는 silastic tube를 이용하였다.
 2. 시험방법
 - 1) black 생쥐(C57BL/6), 생후 45~53일, 23~27g을 이용하여 clipper (Oster #40) 및 electric shaver로 등 부위의 털을 깎아서 실험동물로써 사용한다.
 - 2) silastic tube (ID : 0.025in, OD : 0.047in, L : 10 mm)에 일정량의 시험물질을 넣고 접착제로 밀봉하여 보관한다.
 - 3) 털을 깎은 다음날에 시험물질을 넣은 silastic

Table I — Hair growth score of C57BL/6

n = number of animal

Treatment	Hair growth score (0~3)						
	0	10	12	14	17	19	21(d)
Salmi (n=5)	0	0.04±0.09	0.16±0.09	0.48±0.33	1.00±0.50	1.60±0.55	2.30±0.57
Salmi · HCl (n=5)	0	0.08±0.11	0.24±0.25	0.54±0.68	0.90±0.89	1.44±1.20	1.90±1.34
Minoxidil(2%) (n=10)	0	0.22±0.39	0.28±0.58	0.65±0.73	1.14±0.93	1.67±1.06	2.09±1.16
Vehicle (30% alc) (n=10)	0	0.10±0.20	0.24±0.38	0.43±0.53	0.73±0.93	1.10±1.11	1.39±1.21
Untreated (n=5)	0	0.04±0.09	0.10±0.22	0.20±0.45	0.30±0.67	0.54±1.09	0.74±1.28

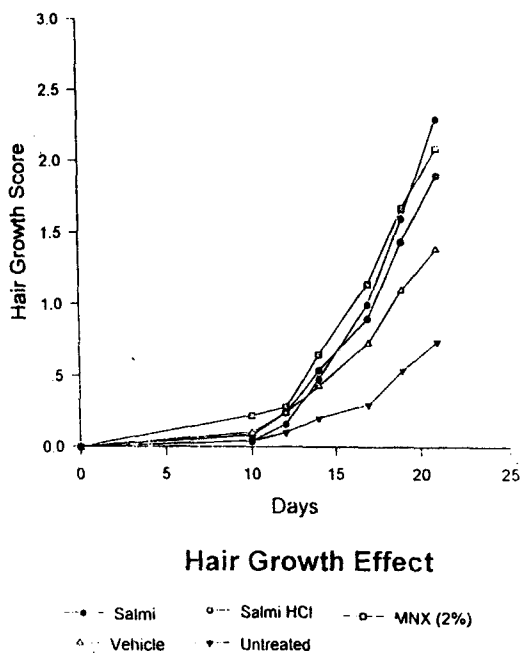


Fig. 1—Hair growth effect of C57BL/6.

tube를 피내에 implant시키고, 3주간 동안 시간경과에 따른 털의 성장정도를 hair score 및 모낭 조직학적 관찰을 통하여 검색한다.

4) hair score는 털의 복원정도 및 복원면적을 기준으로 0~3 grade로 부가한다.

5) 모낭 조직학적 변화 관찰은 피부 생검을 통하여 나타난 변화를 모낭의 길이 및 털의 주기상의 상태를 측정한다.

6) 물질 도포에 따른 실험동물에의 이상 유무를 관찰하기 위하여 각 시점에서의 몸무게 변화도 동시에 관찰 기록한다.

B. 피내주사에 의한 모발 성장물질의 효능 평가

1. 시험물질

시험물질은 Salmi로서 squalene 현탁액 (10 mg/1

ml)을 조제하여 사용하였으며, 대조군으로는 Saline을 사용하였다.

2. 시험방법

1) 생쥐(C57BL/6), 생후 45~53일, 23~27g을 이용하여 clipper (Oster #40) 및 electric shaver로 등 부위의 털을 깎아서 실험동물로써 사용한다.

2) 털을 깎은 다음날에 시험물질 0.1 ml를 피내주사한다. 시간의 경과에 따른 모발 성장정도를 hair score 및 모낭 조직학적 관찰을 통하여 검색한다.

3) 모발 스코어는 털의 복원정도 및 복원면적에 따라, 완전 탈모상태를 "0"으로 하고, 모낭이 완전히 복원된 상태를 "3"으로 하며, 그 사이를 모낭의 길이 및 면적을 측정하여 "0.5" 단위로 세분하여 이를 기준으로 0~3 grade로 판정하였다.

4) 모낭 조직학적변화 관찰은 피부생검을 통하여 나타난 변화를 모낭의 길이 및 털 주기상의 상태를 측정한다.

5) 물질도포에 따른 실험동물에의 이상유무를 관찰하기 위하여 각 시점에서의 몸무게 변화도 동시에 관찰 기록한다.

결과 및 고찰

모발성장에 대한 시험에 있어서 시험물질로서 Salmi 및 그 염산염을, 음성대조군으로서 무처리, 30% 알코올을, 양성대조군으로는 미녹시딜을 도포 또는 silastic tube를 이용하여 피내에 체액을 유입하여 삼투압적으로 물질을 투여한 결과로서 Salmi의 털의 복원효과는 Fig. 1과 같이 Untreated < 30% Alcohol < Salmi · HCl < Minoxidil = Salmi 순으로 성장효과를 나타내었으며, 측정된 hair growth score 및 body weight를 Table I 및 II에 표시하였다. 피내주사시는 2주 후에도 털의 재생에 별차이가 없어서 피내 주사방법을 명확한 성장효과를 확인하지 못하였다. 그리고 미녹시딜(10^{-3} ~ 10^{-11})의 cy-

Table II — Body weight of C57BL/6

n=number of animal

Treatment	Body weight (g)						
	0	4	7	11	15	18	21(d)
Salmi (n=5)	28.1±1.60	28.6±1.52	29.4±1.82	29.8±2.28	30.9±1.80	30.7±3.40	32.3±2.26
Salmi · Hcl (n=5)	27.2±1.30	28.6±1.78	29.1±2.30	29.9±2.45	31.0±2.52	31.2±2.51	33.6±3.21
Minoxidil(2%) (n=10)	27.1±1.52	29.5±2.22	30.1±2.24	30.9±2.42	31.9±2.42	32.8±2.28	33.9±2.51
Vehicle (n=10)	26.8±1.62	28.6±1.51	28.8±1.89	29.2±2.38	29.2±2.11	30.5±2.21	32.7±2.98
Untreated (n=5)	26.2±1.64	27.6±2.10	27.5±2.42	28.5±2.76	29.0±2.57	29.5±3.40	31.8±3.02

totoxic range는 10^{-3} M, 10^{-4} ~ 10^{-5} M, optimum growth range는 10^{-7} ~ 10^{-8} M로서, 미녹시딜에 비해 낮은 농도에서 optimum growth를 나타내었다.

전보¹²⁾에서 언급한 바와 같이 항 고혈압 효과는 사용량이 100배 정도의 고용량 (100 mg/kg)을 사용할 경우 30분 정도의 혈압강하작용이 있기때문에, 모발성장 측면에 있어서는 미녹시딜의 부작용을 완화할 수 있다는 점과 약물의 피부침투성을 높일 수 있다는 이점이 있다. 이상과 같이 Salmi는 미녹시딜과 같은 털의 복원효과를 나타내었으나, Salmi의 용해성때문에 silastic tube를 이용하여 실험하였고, 차후에 이 약물의 용해성을 개선함으로서 더 정확한 결과를 얻을 수 있으리라 생각된다.

감사의 말씀

이 연구는 1995년도 서울대학교 발전기금 일반학술연구비 및 약학대학 교육연구재단 학술연구조성비의 일부로 수행되었으며, 이에 심심한 사의를 표하는 바이다.

문헌

- 1) Katritsky, A. R. and Lapowski, J. M. : Chemistry of the Heterocyclic N-oxides. Academic Press, New York, N.Y., p. 22 (1971).
- 2) McCall, J. M., Aiken, J. W., Chidester, C. G., Ducharme, D. W. and Wendling, M. G. : Py-

rimidine and Triazine 3-oxide sulfates : A New Family of Vasodilators. *J. Med. Chem.* **26**, 1791 (1983).

- 3) Carlson, R. G. and Feenstra, E. S. : Toxicologic Studies with the Hypotensive Agent Minoxidil. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **39**, 1 (1977).
- 4) Frenz, G. : Topical Minoxidil for Extended Areata Alopecia. *Acta. Derm. Venereol (Stockh)* **65**, 172 (1985).
- 5) Fiedler-Weiss, V. C., West, D. P., Buys, C. M. and Rumsfield, J. A. : Topical Minoxidil Dose-Response Effect in Alopecia Areata. *Arch. Dermatol.* **122**, 180 (1986).
- 6) De Villez, R. L. : Topical Minoxidil Therapy in Hereditary Androgenetic Alopecia. *Arch. Dermatol.* **121**, 197 (1985).
- 7) Fenton, D. A. and Wilkinson, J. D. : Alopecia areata treated with topical minoxidil. *JR. Soc. Med.* **75**, 963 (1982).
- 8) Kim, K. S., Shin, J. S., Kang, K. H., Suh, Y-G. and Kim, B-K. : Condensation of salicylic acid with minoxidil. *Yakhak Hoeji* **39**, 511 (1995).
- 9) Kim, K. S., Shin, J. S., Kang, K. H., Lee, J. W. and Kim, B-K. : Effect of N-4-salicyloamide-2-amino-6-piperidinopyrimidine 3-oxide on the blood pressure of rat. *J. Appl. Pharmacol.* **3**, 238 (1995).