

## 항당뇨물질 (R)-JG-381의 일반약리작용

오우용 · 이상호 · 주상섭<sup>1</sup> · 박형근<sup>1</sup> · 함광수<sup>2</sup> · 조장섭<sup>2</sup> · 이선미\*  
성균관대학교 약학대학, <sup>1</sup>서울대학교 약학대학, <sup>2</sup>(주)태평양제약 중앙연구소

### General Pharmacology of (R)-JG-381, A New Antidiabetic Agent

Woo-Yong OH, Sang-Ho LEE, Sang-sup JEW<sup>1</sup>, Hyeung-geun PARK<sup>1</sup>,  
Kwang-Su HAM<sup>2</sup>, Jang-Sup CHO<sup>2</sup> and Sun-Mee LEE\*

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

<sup>2</sup>Central Research Institute, Pacific Pharm. Co., Ltd., Anseong 456-370, Korea

(Received March 1, 2001; accepted March 23, 2001)

**Abstract** – General pharmacological properties of (R)-JG-381 were examined in laboratory animals to investigate its safety profile. Administration of (R)-JG-381 (50 and 100 mg/kg) in mice and rats had no effects of general behaviors, central nervous system of the animals in test systems of pentobarbital-induced sleeping time, writhing syndromes induced by 0.7% acetic acid, chemo-shock produced by pentylenetetrazole, and, however, had mild effects on motor coordination. Heart rate and blood pressure were not changed by (R)-JG-381 treatment. (R)-JG-381 also showed mild effects on intestinal propulsion and gastric secretion. These results suggest that (R)-JG-381 dose not exert serious pharmacological effects.

**Key words** □ (R)-JG-381, Antidiabetic, General pharmacology

당뇨병은 전세계적으로 평균 수명의 연장과 식생활의 변화로 그 발생빈도가 꾸준히 증가하고 있는 난치병 중 하나이다. 당뇨병 치료제로는 인슐린이 가장 이상적이고 효능적이나 그 지속시간이 짧고 경구적으로는 작용을 나타내지 못하므로 주사제로 사용하여야 하는 단점이 있다. 현재까지 사용되고 있는 경구용 혈당강하제로는 설폰요소계(sulphonyl-urea) 및 biguanide계 약물이 있다. 설폰요소계 약물은 췌장 섬의 베타세포에서 만들어진 인슐린의 분비를 촉진시켜 혈당강하작용을 나타내나, 장기간 복용 시 심장과 조혈기능 이상 및 저혈당을 야기한다(Karam 등, 1995; Davis와 Granmer, 1996; Burge 등, 1998). Biguanide계 약물도 역시 유산증(lactic acidosis)을 유발하는 부작용을 가지고 있다(Assan 등, 1976). 따라서 이러한 부작용을 감소시킬 수 있는 우수한 경구용 당뇨치료제의 개발이 필요하게 되었다.

당뇨병은 생체내 주 에너지원인 당의 대사 장애가 주요 인이며 당은 생체내 또 다른 에너지원인 지방의 대사와 함께 조절된다(Randle 등, 1963). 지방은 지방산의 산화(fatty acid oxidation)를 통해 생체내 에너지원으로 이용되며, 이 지방산의 산화를 억제하여 혈당을 조절할 수 있다는 것이

밝혀졌다(Senior와 Sherratt, 1968; McGarry와 Foster, 1974; Kean와 Pogson, 1979).

한편 Ho 등(1986)은 글리시드산(alkylglycidic acid)유도체를 합성하였고 이들이 흰쥐의 혈당을 낮출 뿐 아니라 생체내 실험에서 지방산 산화를 현저히 억제하며 미토콘드리아 내 지방산 산화에 필요한 효소인 carnitine palmitoyl-transferase활성을 억제함을 보고하였다(Ratheiser 등, 1991; Wolf, 1992). 이러한 기전의 경구용 혈당강하제로 개발이 시도된 대표적인 혈당강하물질로는 독일의 Byk Gulden사의 etomoxir(ethyl 2-(6-(4-chlorophenoxy) hexyl) oxirane-2-carboxylate, Fig. 1)가 있으며 이의 입체이성질체 중 R form이 혈당강하효과가 더 크다고 한다(Agius 등, 1991). 그러나 etomoxir의 경우 심장비대독성이 있는 것으로 확인되었고, 이로 인해 임상과정 중 당뇨치료제로서의 개발이 중단되었다(Ratheiser 등, 1991; Wolf, 1992). 이러한 글리시드산계 화합물에 착안하여 본 연구팀에서는 이의 여러 유도체들을 합성하였고 그중 혈당강하작용이 있으며 심장비대독성을 나타내지 않는 JG-381(ethyl 2-[6-(2-thienylmethoxy) hexyl] oxirane-2-carboxylate)을 얻게 되었다(Fig. 2). 또한 최근에는 JG-381의 입체이성질체 중 R form을 선택적으로 합성하였고 racemic form보다 우수한 혈당강하작용이 있음

\*To whom correspondence should be addressed.

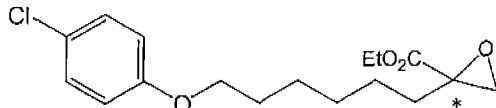


Fig. 1. Chemical structure of etomoxir (Byk Gulden, Constance, Germany). \*Chiral center.

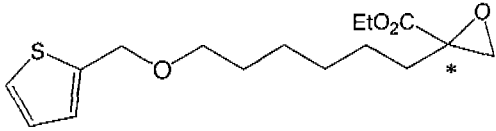


Fig. 2. Chemical structure of JG-381 (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>S, M.W. 312). \*Chiral center.

을 알아내어 현재 당뇨병치료제로서 개발 중에 있다.

따라서 본 연구실에서는 안전성 평가의 일환으로 당뇨병 치료제로 개발중인 (R)-JG-381를 투여시 사람에게서 나타날지도 모르는 부작용을 예견하고 기타 특이한 약리작용의 유무를 밝히기 위해 일반약리작용을 검토하였다.

## 실험방법

### 시험물질 및 시약

(R)-JG-381(Lot No. MK00303)은 서울대학교 약학대학 박형근 교수로부터 제공받았으며 약간 미황색을 띠는 투명한 oil상의 액체로서 냉장보관하였고 0.5% sodium carboxymethylcellulose 용액(CMC)을 용매로 하여 실험에 사용하였다. 기타시약은 Sigma 사(St. Louis, MO, U.S.A.)시약과 국내 시판 일급시약을 사용하였다.

### 실험동물

200 g 내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐, 20-25 g의 ICR계 웅성 마우스를 제일상사에서 공급받아, 항온, 항습이 유지되는 동물사육실에서 순화시킨 후 육안적 증상을 관찰하여 정상적인 동물만을 모든 실험에 사용하였다. 사육실내의 명암은 12시간 간격으로 자동 조절하였고, 온도는 23±1°C, 상대습도 55±5%로 일정하게 유지하였다. 사료(실험동물용 고형사료, 삼양사)와 물은 자유로이 섭취시켰다.

### 실험방법

#### 일반행동에 미치는 영향(다차원관찰법)

체중 25 g 정도의 웅성 마우스를 사용하였으며, Irwin (1968)의 방법에 따라 실험하였다. (R)-JG-381을 경구 투여한 다음 30분에서 240분 사이에 실험용 관찰 케이지에 넣고 일반행동을 관찰하였다. 대조물질로는 0.5% CMC를 경구투여하였다.

## 중추신경계 및 행동에 미치는 영향

### Pentobarbital 수면시간에 대한 작용

체중 25 g 정도의 웅성 마우스에 (R)-JG-381을 경구투여한 후 30분 후와 2시간 후에 pentobarbital sodium 35 mg/kg을 복강 내로 주사하여 정향반사 소실을 지표로 수면효과를 관찰(정향반사가 소실되는 시점부터 정향반사가 회복되는 시점까지의 시간)하였다. 대조물질로는 염산 chlorpromazine 50 mg/kg을 경구투여 하였다.

### 운동협조능에 미치는 영향(Rotarod test)

체중 25 g 정도의 웅성 마우스를 Dunham 등(1957)의 방법원리에 따라 직경 4 cm, 속도 8 rpm으로 회전하는 회전봉에 올려놓고 1분 이상 낙하하지 않는 마우스를 선발한 다음 2회 반복 훈련한 후 (R)-JG-381을 경구투여하고 0.5, 1, 2, 4 시간에서 1분 이내에 떨어지는 마우스를 계수한다. 대조물질로는 염산 chlorpromazine 10 mg/kg을 경구투여 하였다.

### 항경련작용

체중 25 g 정도의 웅성 마우스에 (R)-JG-381을 경구투여한 후 30분 후와 2시간 후에 pentylenetetrazole 85 mg/kg을 피하주사하여 1시간 동안에 간대성 또는 강직성 경련 발현 여부 및 발현시간과 사망시간을 측정하였으며, 경련 지속시간은 경련발현시점부터 사망시점까지의 시간으로 정하였다.

### 진통작용(초산 Writhing 법)

체중 25 g 정도의 웅성 마우스에 (R)-JG-381을 경구투여한 후 Whittle(1964)의 방법에 따라 30분 후와 2시간 후에 0.7% 초산-생리식염액(acetic acid-saline) 0.1 ml/10 g을 복강주사 한 후 10분 후부터 10분간 총 writhing syndrome 발생횟수를 측정하였다.

### 정상체온에 미치는 영향

체중 200 g 정도의 웅성 흰쥐의 직장체온을 digital 전자 체온계로 측정한 후, 시험물질을 경구 투여하고 0.5, 1, 2 및 4시간 에서의 체온변화를 측정하였다.

## 순환기계에 대한 작용

### 혈압 및 심박수에 미치는 영향

Wong 등(1990)의 방법에 따라 체중 250~300 g 내외의 웅성 흰쥐를 sodium pentobarbital(40 mg/kg i.p.)로 마취시킨 후 왼쪽 경동맥에 catheter(cannula)를 삽입수술을 하고 3시간 이상 안정화시킨 다음 (R)-JG-381을 경구투여 한 후 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180 및 240분 간격으로 평균혈압 및 심박동수를 측정하였다.

## 소화기계에 미치는 영향

### 장관 수송능에 미치는 영향

체중 20-25 g의 웅성 마우스를 24시간 절식시킨 후

Takemori 등(1969)의 방법에 따라 (R)-JG-381을 경구투여한 다음 30분 후에 3% charcoal meal(0.5% CMC-Na 용액에 현탁) 0.1 ml/10 g을 경구투여 한 후 30분 후에 치사시키고 위장관을 적출하여 유문부로부터 맹장입구까지의 이송율을 측정하여 백분율로 나타내었다. 대조물질로는 atropine 10 mg/kg을 경구투여 하였다.

$$\text{이동율(\%)} = \frac{\text{charcoal meal의 장관 내 이동거리}}{\text{유문부에서 맹장까지의 거리}}$$

**흰쥐의 위액분비에 미치는 영향**

체중 200 g 내외의 웅성 흰쥐를 24시간 절식시킨 후, ether 마취하에서 Shay 등(1954)의 방법에 따라 유문부를 결찰하고, 그 직후에 (R)-JG-381을 십이지장으로 주입하였다. 4시간 후에 과량의 ether로 동물을 희생시켜 저류된 위액을 채취하였다. 채취한 위액은 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 위액분비량(ml), pH, 산도( $\mu\text{Eq/ml}$ ) 및 총산분비량( $\mu\text{Eq/4hrs/100g b.wt.}$ )을 측정하였다.

**이노작용에 미치는 영향**

체중 200 g 내외의 웅성 흰쥐를 실험 18시간 전에 절식하고 급수병은 2시간 전에 제거하였다. (R)-JG-381을 경구투여하고, 그 직후 생리시염액을 2.5 ml/100 g으로 경구투여하고, metabolic cage를 이용하여 방광내의 뇨를 받아 5시간의 뇨량 및 pH를 측정하였다.

**통계학적 분석**

본 시험에서 얻어진 체중 등의 자료는 mean  $\pm$  SEM로 나타내었으며 이에 대한 통계학적인 분석은 운동협조능에 미치는 영향에 대한 실험은  $\chi^2$ -test로, 그외의 실험항목은 Student's *t*-test를 이용하여 대조군과 각 투여군 사이의 유의성을 검정하였다.

**실험결과**

**일반행동에 미치는 영향(다차원관찰법)**

Table I에서 보는 바와 같이 (R)-JG-381은 고용량에서 약간의 운동량 감소 및 운동 이상과 배뇨가 관찰되었을 뿐 다른 일반행동에는 특이한 영향을 미치지 않았다.

**중추신경계 및 행동에 미치는 영향**

**Pentobarbital 수면시간에 대한 작용**

Pentobarbital sodium로 유발시킨 수면실험에서 양성대조물질로 사용된 염산 chlorpromazine은 투여 30분 및 120분 후에 대조군에 비해 수면시간을 현저하게 연장시켰으나 (R)-JG-381은 대조군과 차이가 없었다(Table II).

**Table I.** Effect of (R)-JG-381 on general behaviors in mice

Items	0.5		1		1.5		2		4(hr)	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Locomotor activity	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Writhing response	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fighting	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stereotyped behavior	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exophthalmos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ptosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tail elevation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Traction	0	0	0	2	0	2	0	1	0	1
Motor incoordination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscle Tone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Catalepsy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pain response	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pinna reflex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil reflex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin color	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lacrimation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1
Diarrhea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vocalization	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Each value represents the number of abnormalities on general behavior (n=5). A; Control(vehicle), B; (R)-JG-381 50 mg/kg, p.o., C; (R)-JG-381 100 mg/kg, p.o.

**Table II.** Effect of (R)-JG-381 on pentobarbital sodium-induced sleeping time in mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	sleeping time (sec)	
		0.5	2(hr)
Control(vehicle)		63 $\pm$ 4	63 $\pm$ 4
Chlorpromazine	50	185 $\pm$ 11**	199 $\pm$ 16**
(R)-JG-381	50	58 $\pm$ 3	55 $\pm$ 5
	100	60 $\pm$ 4	65 $\pm$ 4

Values are means  $\pm$  SEM for 10 mice per group. \*\*=P<0.01; Sig-nificantly different from control group.

**운동협조능에 미치는 영향**

Table III은 (R)-JG-381이 운동협조능에 미치는 영향을 검토한 결과이다. 양성대조군은 투여후 30분에서 4시간에 모든 흰쥐가 낙하하였다. (R)-JG-381 50 mg/kg 투여군은 투여후 2시간, 4시간에 각각 1마리가 낙하하였고 (R)-JG-

**Table III.** Effect of (R)-JG-381 on traction in mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of mice				
		0	0.5	1	2	4 (hr)
Control (vehicle)		0	0	0	0	0
Chlorpromazine	10	0	10**	10**	10**	10**
(R)-JG-381	50	0	0	0	1	1
	100	0	0	1	3	4*

Each value represents the number of mice showed muscle relaxation (n=10). \*= $P < 0.05$ , \*\*= $P < 0.01$ ; Significantly different from control group.

381 100 mg/kg 투여군은 투여후 1시간에 1마리, 2시간에 3마리, 4시간에 4마리가 낙하하였으나 투여 4시간 후에서만 유의성 있는 차이를 나타내었다(Table III).

#### 항경련작용

Pentylentetrazole로 유발한 항경련실험에서 pentylentetrazole를 투여한 모든 흰쥐에서 경련이 유발되었으나, (R)-JG-381 두 용량군에서는 투여 후 30분 및 2시간 모두 대조군에 비해 발현시간과 경련지속시간에 유의적인 차이는 없었다(Table IV).

#### 진통작용

0.7% 초산-생리식염액(acetic acid-saline)으로 유발한 writhing 횟수를 측정한 결과 (R)-JG-381 투여 후 30분 및 2시간 모두에서 대조군에 비해 유의적인 차이가 없었다(Table V).

#### 정상체온에 미치는 영향

Table VI에서 보는 바와 같이 (R)-JG-381을 경구투여한 다음 4시간 까지 체온을 측정한 결과 모든 용량군에서 정상

**Table V.** Effect of (R)-JG-381 on acetic acid-induced writhing syndrome in mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of writhing syndrome	
		0.5	2 (hr)
Control(vehicle)		21 ± 1	22 ± 2
(R)-JG-381	50	22 ± 2	19 ± 2
	100	18 ± 2	18 ± 3

Values are means ± SEM for 6 mice per group. Writhing syndrome was induced by 0.7% acetic acid-saline (0.1 ml/10 g, i.p.).

체온에 아무런 영향도 나타나지 않았다.

#### 순환기계에 대한 작용

##### 혈압 및 심박수에 미치는 영향

(R)-JG-381의 정상 흰쥐의 혈압 및 심박수에 미치는 영향을 약물투여 4시간 동안 관찰한 결과 (R)-JG-381은 평균 혈압 및 심박수에 아무런 영향을 주지 못하였다(Table VII).

##### 소화기계에 미치는 영향

##### 장관 수송능에 미치는 영향

마우스의 장관수송능 실험에서 양성대조물질인 atropine은 장관 수송능을 47% 감소시켰다. (R)-JG-381 50 및 100 mg/kg 투여군에서는 각각 17 및 36%씩 장관수송능을 대조군에 비해 유의성 있게 감소시켰다(Table VIII).

##### 흰쥐의 위액분비에 미치는 영향

(R)-JG-381 두 용량 투여군 모두에서 위액분비 작용에

**Table IV.** Effect of (R)-JG-381 on pentylentetrazole-induced convulsion in mice

Time(hr)	Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Response %		Convulsion time (sec)	
			Convulsion	Death	Onset	Duration
0.5	Control(vehicle)		100	100	407 ± 15	1308 ± 265
	(R)-JG-381	50	100	100	507 ± 52	845 ± 160
		100	100	57	378 ± 55	908 ± 267
2	Control(vehicle)		100	71	426 ± 22	918 ± 198
	(R)-JG-381	50	100	29	471 ± 57	824 ± 76
		100	100	43	382 ± 47	864 ± 16

Values are means ± SEM for 7 mice per group. Convulsion was induced by pentylentetrazole (85 mg/kg, s.c.).

**Table VI.** Effect of (R)-JG-381 on the body temperature in rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Body Temperature (°C)				
		0	0.5	1	2	4 (hr)
Control(vehicle)		37.6 ± 0.1	37.3 ± 0.2	37.4 ± 0.2	37.5 ± 0.1	37.2 ± 0.1
(R)-JG-381	50	37.6 ± 0.5	37.4 ± 0.4	37.5 ± 0.3	37.1 ± 0.5	37.3 ± 0.1
	100	37.8 ± 0.1	37.6 ± 0.2	37.6 ± 0.2	37.2 ± 0.1	36.6 ± 0.3

Values are means ± SEM for 5 rats per group.

**Table VII.** Effect of (R)-JG-381 on mean blood pressure and heart rate in rat

	Dose (mg/kg, p.o.)	Time (min)							
		0	15	30	60	90	120	180	240
Mean of blood pressure <sup>1)</sup>	50	110 ± 22	99 ± 18	97 ± 10	94 ± 18	87 ± 22	88 ± 14	88 ± 21	91 ± 13
	100	109 ± 15	96 ± 13	94 ± 6	88 ± 7	80 ± 7	82 ± 10	87 ± 1	91 ± 2
Heart rate <sup>2)</sup>	50	372 ± 37	340 ± 22	360 ± 25	355 ± 14	350 ± 31	351 ± 27	357 ± 11	374 ± 10
	100	380 ± 26	337 ± 7	360 ± 17	352 ± 2	345 ± 13	352 ± 14	365 ± 3	373 ± 3

The values are mean ± SEM for 5 rats per group. Time after feeding (R)-JG-381 50, 100 mg/kg, p.o. <sup>1)</sup>mmHg, <sup>2)</sup>beats/min

**Table VIII.** Effect of (R)-JG-381 on the intestinal transport of charcoal meal in mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Propulsion(%)
Control(vehicle)		69 ± 3
Atropine	10	36 ± 3**
(R)-JG-381	50	57 ± 4*
	100	44 ± 6**

Values are means ± SEM for 7 mice per group. \* = P < 0.05, \*\* = P < 0.01; Significantly different from control group.

있어 위액분비량을 약 6 ml에서 2 ml로 유의성 있게 감소시켰으나 pH에는 아무런 영향을 미치지 못하였다. 또한 산도는 약 100 μEq/ml에서 60 μEq/ml으로 유의적으로 감소시켰으며 총산비량도 약 300 μEq/4hrs/100 g b.wt.에서 65 μEq/4 hrs/100 g b.wt.으로 유의성 있게 감소시켰다 (Table IX).

**이노작용에 미치는 영향**

(R)-JG-381 두 용량 투여군 모두에서 이노작용에 있어 뇨량 및 pH에 아무런 영향을 미치지 못하였다 (Table X).

**고 찰**

항당뇨 치료제로 개발 중인 (R)-JG-381이 생체내에서 유발될 수 있는 부작용 등을 예견하고, 기타 약리작용의 유무를 검증하기 위하여 일반약리작용을 검토하였다. (R)-JG-381을 마우스에 경구투여 시 일반행동 및 중추신경계에 별 다른 영향을 미치지 않았다. Pentobarbital sodium로 유발시킨 수면실험에서 (R)-JG-381은 수면시간에 별 다른 영향

**Table X.** Effect of (R)-JG-381 on urine excretion in rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Volume (ml)	pH
Control(vehicle)		3.4 ± 0.7	7.44 ± 0.14
(R)-JG-381	50	5.4 ± 0.8	7.66 ± 0.13
	100	5.6 ± 2.0	7.65 ± 0.23

Values are means ± SEM for 5 rats per group.

을 나타내지 못하였으며 rotarod test의 운동협조능에 대한 영향은 (R)-JG-381의 고용량에서만 대조군과 차이가 있었을 뿐 영향을 미치지 못하였다. Pentylenetetrazole로 유발한 항경련실험에서 (R)-JG-381은 경련지속시간에 대조군과 유의적인 차이를 나타내지 못하였으며 0.7% 초산-생리식염액 (acetic acid-saline)으로 유발한 동통 반응시간에 영향을 미치지 않았고 진통작용이 관찰되지 않았다. (R)-JG-381은 정상체온에 대해서도 별 다른 영향을 미치지 못하였다. 즉, (R)-JG-381은 운동협조능에 일부 미약한 영향을 나타내었을 뿐 실험동물의 일반행동, pentobarbital sodium 유발 수면 실험, rotarod 실험, 초산 writhing 실험 및 pentylenetetrazole 항경련 작용 실험, 정상체온의 중추신경계에 별 다른 영향을 나타내지 않았다.

마취되지 않은 정상상태의 흰쥐에 (R)-JG-381을 경구투여 한 후 혈압 및 심박수에 미치는 영향을 실험한 결과 평균혈압 및 심박수에 아무런 영향을 미치지 않아 순환기계에 영향을 주지 않는 것을 확인하였다.

또한 소화기계에 미치는 영향을 확인하기 위하여 장관수송능 및 위액분비에 관한 실험을 한 결과 (R)-JG-381은 위장관의 운동성을 감소시켰다. (R)-JG-381은 위액분비 작용에 있어 위액분비량을 감소시켰으나 pH에는 아무런 영향을

**Table IX.** Effect of (R)-JG-381 on gastric secretion in rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Volume (ml)	pH	Activity (μEq/ml)	Total acid output (μEq/4hrs/100g b.wt.)
Control(vehicle)		5.7 ± 1.0	1.27 ± 0.07	102 ± 10	309 ± 61
(R)-JG-381	50	2.0 ± 0.5*	2.29 ± 0.40	55 ± 12*	66 ± 28*
	100	1.9 ± 0.3*	1.70 ± 0.20	67 ± 10*	63 ± 9*

Values are means ± SEM for 7 rats per group. \* = P < 0.05; Significantly different from control group.

미치지 못하였다. 또한 산도 및 총산분비량도 유의성 있게 감소시켰다. 이처럼 (R)-JG-381은 소화기계에 일부 영향을 미치는 것으로 관찰되었다.

이노작용에 미치는 영향에 대해서는 (R)-JG-381은 뇨량 및 pH에 아무런 영향을 미치지 않아 이노작용에 영향을 주지 않는 것을 확인하였다.

이상의 결과로 보아 (R)-JG-381은 일부 장관수송 및 위액분비 억제작용을 제외하고는 일반약리 작용에 별다른 큰 영향이 없는 것으로 사료된다.

### 감사의 말씀

본 연구는 2000년도 보건 의료기술연구개발사업(HMP-98-D-7-0018)의 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사 드립니다.

### 참고문헌

- Agius, L., Meredith, E. J. and Sherratt, H. S. (1991) Stereospecificity of the inhibition by etomoxir of fatty acid and cholesterol synthesis in isolated rat hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.* **9**, 1717-1720.
- Assan, R., Heuclin, C., Girard, J. R. and Attali, J. R. (1976) Lactic acidosis induced by biguanides. *Nouv. Presse. Med.* **31**, 247-249.
- Burge, M. R., Schmitz-Fiorentino, K., Fischette, C., Qualls, C. R. and Schade, D. S., (1998) Prospective trial of risk factors for sulfonylurea-induced hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *J.A.M.A.* **279**, 137-143.
- Davis, S. N. and Granmer, D. K. (1996) Insulin and oral Hypoglycemic Drugs; Glucagon. In *The Pharmacology Basis of Therapeutics* (Hardman, J. G. et al, Ed.), pp. 1487-1517. McGraw-Hill, New York.
- 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.
- Ho, W., Tutwiler, G. F., Cottrell, S. C., Morgans, D. J., Tarhan, O. and Mohrbacher, R. J. (1986) Alkylglycidic acids: potential new hypoglycemic agents. *J. Med. Chem.* **29**, 2184-2190.
- Irwin, S. (1968) Comprehensive observational assessment : Ia. A systematic quantitative procedure for assessing the behavioural physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia* **12**, 222-257.
- Karam, J. (1995) Pancreatic Hormones &-Antidiabetic Drugs. In *Basic and Clinical Pharmacology* (Katzung, B. G., Ed.), pp. 637-654. Appleton & Lange, Connecticut.
- Kean, E. A. and Pogson, C. I. (1979) Inhibition of gluconeogenesis in isolated rat liver cells by methylenecyclopropylpyruvate (ketohypoglycin). *Biochem. J.* **182**, 789-796.
- McGarry, J. D. and Foster, D. W. (1974) Studies with (plus)-octanoylcarnitine in experimental diabetic ketoacidosis. *Diabetes* **23**, 485-493.
- Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N. and Newsholme, E. A. (1963) The glucose fatty acid cycle: Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus. *Lancet.* **1**, 785-789.
- Ratheiser, K., Schneeweiss, B., Waldhausl, W., Fasching, P., Korn, A., Nowotny, P., Rohac, M. and Wolf, H. P. (1991) Inhibition by etomoxir of carnitine palmitoyltransferase I reduces hepatic glucose production and plasma lipids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* **40**, 1185-1190.
- Senior, A. E. and Sherratt, H. S. (1968) Biochemical effects of the hypoglycaemic compound pent-4-enoic acid and related non-hypoglycaemic fatty acids. *Carbohydrate metabolism. Biochem. J.* **110**, 521-527.
- Shay, H., Sun, D. C. and Gruenstein, M. (1954) A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterol.* **26**, 906-913.
- Takemori, A. E., Kupferberg, H. T. and Miller, J. W. (1969) Quantitative studies of antagonism of morphine by nalorphine and naloxone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **169**, 39-45.
- Whittle, B. A. (1964) The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and non-narcotic analgesics. *Brit. J. Pharmacol.* **22**, 246-253.
- Wolf, H. P. (1992) Possible new therapeutic approach in diabetes mellitus by inhibition of carnitine palmitoyltransferase I (CPT1). *Horm. Metab. Res. Suppl.* **26**, 62-67.
- Wong, P. C. Price, W. A. Jr., Chiu, A. T., Duncia, J. V., Carini, D. J., Wexler, R. R., Johnson, A. L. and Timmermans, P. B. M. W. M. (1990) Hypotensive action of Dup 753, an angiotensin II antagonist, in spontaneously hypertensive rats-Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: *X-hypertension* **15**, 459-468.