

흰쥐의 염증반응에 대한 CW-501027과 CW-501029의 억제효과

정지훈 · 심재호 · 양성준 · 민영실 · 송현주 · 우재광 · 김용성 · 조영래 · 손의동*

중앙대학교 약학대학 약물학교실

(Received September 30, 2004; Revised October 22, 2004)

The Inhibitory Effect of CW-501027 and CW-501029 on the Anti-inflammatory Action in Rats

Ji Hoon Jung, Jae Ho Sim, Sung Jun Yang, Young Sil Min, Hyun Ju Song, Jae Gwang Woo,
Yong Sung Kim, Young Rae Cho and Uy Dong Sohn*

Department of Pharmacology, Chung Ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract — The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is limited by their ability to induce gastrointestinal injury. It has been shown that nitric oxide (NO), similar to prostaglandins (PGs), appears to play an important role in gastric mucosal defence. We hypothesized that NSAIDs contained NO group would be less acutely toxic to the gastric mucosa, but would not interfere with their ability to suppress inflammatory process in rats. We have compared the ulcerogenic and anti-inflammatory effect of CW-501029 (NO-NSAIDs), CW-501027 (NSAIDs) and indomethacin. Both did not change mean blood pressure and heart rates, indicating that they had no side effect on cardiovascular system. We found that CW-501029 increased nitrite/nitrate levels without changing of blood pressure and heart rates. We suggest that it may help gastric mucosal blood flow, the which helps reducing the discomfort in gastrointestinal system. Carrageenan-induced PGE2 increase was reduced in a similar tendency when compared CW-501027 or CW-501029 with control in back exudate of rats, but CW-501029 less reduced PGE2 than CW-502027 or indomethacin in gastric tissues. CW-501027 or CW-501029 reduced platelet aggregation. From these results we suggest that CW-501029 may improve the side effect by reduction of short-term gastric injury and less inhibition of PGs synthesis.

Keywords □ anti-inflammatory effect, CW-501029, NO, NSAIDs

Aspirin이 개발된 이래로 오랫동안 nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs)는 pain, fever, inflammation, arthritis에 주로 사용되어져 왔다. 그러나 이 약의 장기 사용은 위궤양, 출혈, 천공 같은 심각한 부작용을 초래하여 왔다.¹⁾ NSAIDs의 약효(anti-inflammatory, antipyretic, analgesic, antithrombotic)와 부작용(ulcerogenic)은 cyclo-oxygenase 억제에 의한 prostaglandins(PGs) synthesis를 저해하는 이 약의 작용에 기인하는 것으로 보인다.²⁾ PGs 합성을 억제함으로써 점막 혈류량을 감소시키고 점막 혈관 내피를 따라 neutrophils의 활성화와 점착을 증가시키는 것 등이 그 원인으로 지적되고 있다.³⁻⁵⁾

과거 20여 년 동안 위장장해를 감소시킬 NSAIDs들이 연구되었는데 그 방법으로는 장용 코팅을 하는 방법과 pro-drug 형태로 만들어 대사에 의해서만 활성을 갖게 하는 방법이 연구되었

으나 효과를 나타내기는 미흡한 것으로 알려져 있다. 최근에는 PGs analogue를 투여하는 방안이 고안되어 효과가 있었으나 상당수 환자에서 역효과를 초래하여 사용이 제한되고 있다.⁶⁾

Nitric oxide(NO)는 위 점막 방어에 있어 PGs와 유사한 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁷⁾ NSAIDs와 마찬가지로 NO 합성 억제는 indomethacin에 의해 유발된 위 점막손상을 악화시키며, 혈관내피에 neutrophils를 점착시키는 것으로 알려져 있다. Neutrophils의 점착으로 위 내의 미세혈관의 부분적인 폐색이 일어나는 것으로 알려져 있다. 한편 nitric oxide를 생성하는 약물들은 실험적 모델에서 위 점막 상해를 감소시키는 것으로 보고 되어 있다.⁸⁾

이러한 결과를 토대로 우리는 organic nitrates에서 발견되어지는 것과 유사한 성분을 함유한 NSAIDs가 위장 점막손상을 감소시키면서도 기존 NSAIDs의 약효를 지닐 것이라 가정하였다. 만약 NSAIDs에 함유된 NO moiety가 organic nitrates와 비슷하게 작용한다면, 혈관 평활근에서 대사를 통해 nitrogen oxide(예를 들면, NO, nitrate 또는 nitrite 같은 것)가 유리 또는 생성

*본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-820-5614 (팩스) 02-826-8752
(E-mail) udsohn@cau.ac.kr

될 것이다.⁹⁾

이에 본 실험에서는 NO기를 부착한 NSAIDs인 CW-501029와 indomethacin, NSAIDs인 CW-501027를 가지고 위점막 상해에 대한 방어효과와 항염증효과 등을 아래 실험으로 비교 실험하였다.

실험 방법

시약과 실험동물

Sodium pentobarbital(Chung Wae, Korea), Heparin(Chung Wae, Korea), Sulfanilamide(Sigma, USA), NEDD(naphthylethylene diaminedihydrochloride; Sigma, USA), Phosphoric acid(Sigma, USA), Sodium Nitrite(Sigma, USA), Carrageenan λ (Sigma, USA), Na₂HPO₄(NAKARAI Chemical, Japan), Corn oil(Sigma, USA), Collagen(Type 6)(Sigma, USA), EDTA(ethylenediamine-tetraacetic acid tetrasodium salt, Sigma, USA), KH₂PO₄(SHIMAKYU'S PURE Chemical, Japan), Formalin(YAKURI PURE Chemical, Japan) 등이다. 전체실험을 통하여 시험군은 CW-501029, 대조군으로는 Indomethacin, CW-501027을 사용하였다. 실험동물은 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 사용하였다. 실험 시 흰쥐의 체중은 200~300g이었다. 항온 항습(20±1°C, 55±3%)의 조건 하의 environment controlled rearing system에서 사육하였으며, 물과 사료는 제한하지 않았다.

Plasma Nitrite/Nitrate level 및 Mean Blood Pressure 실험

혈압의 측정 - 흰 쥐 두 마리를 sodium pentobarbital(50 mg/kg, i.p.)로 마취하고 수술대에 고정된 후 70% alcohol로 절개부위를 소독하고 제모 후 목 부위 피부를 절개한다. 그 중 한 마리의 좌측 경동맥을 찾아 cannula를 삽입하고 수혈을 위해 right carotid vein에 cannula를 삽입한다. 나머지 한 마리는 수혈하기 위해 우측 경동맥에 cannula를 삽입한다. 그 후 혈압 측정을 위해 physiograph에 좌측 경동맥에 꽂은 cannula를 연결하여 10분간 혈압이 안정될 때까지 기다린다. 혈압이 안정이 되면 feeding tube를 이용하여 vehicle과 시험약물, 대조약물을 각각 20 mg/kg, 40 mg/kg 경구투여 하였다. 경구투여 직후 1시간동안 혈압의 변화를 측정하였다.

혈압은 평균 혈압치를 구하여 corn oil 투여군과 비교하였다.

* 평균 혈압=확장기 혈압+(수축기 혈압 - 확장기 혈압)×1/3

Nitrite/Nitrate 농도 측정 - 혈액채취는 경구투여 직전, 경구투여 30분 후, 경구투여 60분 후의 세 시점에서 좌측 경동맥에 연결한 cannula를 통해 혈액을 채취하고 right carotid vein에 연결한 cannula를 통해 수혈용으로 준비한, 흰쥐에서 채혈한 혈액을 수혈하였다. 혈액은 채취 직후 plasma를 분리하기 위해 9000 g

에서 3분간 원심분리한 후 Nitrite/Nitrate 농도를 측정하기 위해 -70°C에 보관하였다.

Nitrite/nitrate 농도 측정을 위한 표준곡선은 10⁻⁷, 3×10⁻⁷, 10⁻⁶, 3×10⁻⁶, 10⁻⁵, 3×10⁻⁵, 10⁻⁴, 3×10⁻⁴ 농도로 8개를 잡아 산출하였다. 원심분리까지 마친 sample 250 μl에 3차 증류수 250 μl과 Griess reagent 500 μl를 섞어 상온에서 10분간 반응시켜 550 nm에서 흡광도를 측정하여 얻은 수치의 2배를 sample의 농도로 삼았다.

Inflammatory Exudates와 Gastric Tissue에서의 PGE₂ 실험

삼출물채취 - 시험 전 18-22시간 절식 시킨 흰쥐를 urethane (1 g/kg, i.p.)으로 마취하고 수술대에 고정된 후 70% alcohol로 등 부위를 소독하고 제모 후 피하를 1 cm 절개한다. 절개부위를 통해 0.5% carrageenan 2 ml를 흡수시킨 polyester sponge (2.5 cm×1 cm×0.5 cm)를 이식한 후 봉합사로 봉합하였다. 이식 5시간 후 vehicle과 시험물질, 대조물질, indomethacin을 각각 20 mg/kg, 40 mg/kg 용량으로 feeding tube를 이용하여 경구투여 하였다. 약물투여 한 시간 후 흰쥐의 봉합부위를 절개하여 sponge를 조심스럽게 제거한다. 제거된 sponge를 3ml 주사기에 넣어 미를 때까지 짜서 volume을 측정한다. 이 삼출액은 ELISA 측정을 위해 -70°C에서 보관한다.

Gastric tissue에서 조직 배양액 채취 - Stomach corpus (100 mg)을 재빨리 절개한 다음 이 tissue를 가위로 30초 동안 잘게 자른다. 이 sample을 10 mmol/l sodium phosphate buffer (pH 7.4) 1 ml가 들어있는 eppendorff tube에 넣는다. 이 eppendorff tube를 shaking water bath에 넣고 37°C에서 10분 동안 배양한 후 9000 g에서 30초간 원심분리 했다. 원심분리하여 나온 상등액을 ELISA Test를 위해 -70°C에 보관한다.

PGE₂ 측정 - PGE₂용 ELISA Kit(Cayman company)로 측정하였다.

In vivo Platelet Aggregation 실험¹⁰⁾

Aggregation 유발 - 시험 전 18~22시간 절식시킨 흰쥐를 feeding tube를 이용하여 vehicle과 시험약물, 대조약물을 각각 20 mg/kg, 40 mg/kg 경구투여 하였다. 다음 sodium pentobarbital (50 mg/kg, i.p.)로 마취하고 수술대에 고정된 후 70% alcohol로 절개부위를 소독하고 제모 후 목 부위 피부를 절개했다. left jugular vein과 우측 경동맥을 찾아 cannula를 삽입했다. Cannula 삽입시 보통 혈액응고를 방지하기 위해 사용하는 heparin 대신 saline을 사용함으로써 혈액의 이상을 방지하였다. 수술 후 안정이 되면 collagen을 2 mg/kg/1 ml의 용량으로 left jugular vein을 통하여 투여했다.

Platelet aggregation 측정 - Collagen 투여 3분 후 0.4 ml의 혈액 sample을 혈구가 손상되지 않게 천천히 취해 formalin이 포

함된 EDTA buffer 1.6 ml이 들어있는 centrifuge용 polystyrene tube에 옮긴다(sample A). 다시 동일한 방법으로 혈액 sample을 취해 EDTA buffer 1.6 ml이 들어있는 centrifuge용 polystyrene tube에 옮긴다(sample B). 이 옮겨진 sample을 상온에서 15분간 방치한 후 4°C, 200 g에서 10분간 원심분리 한다. 원심분리된 각각의 sample을 micropipet으로 50 µl 취해 hemacytometer에 옮긴다. Electric microscope로 50배율로 눈금을 찾은 후 400배에서 숫자를 세었다. Aggregation 정도는 아래 식에 의해 백분율로 나타냈다.

$$\text{Aggregation \%} = 1 - \frac{\text{sample A}}{\text{sample B}} \times 100$$

통계처리

모든 실험은 평균치와 평균오차를 산출하였고 각 군의 차이는 Student's t-test를 사용하여 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결과 및 고찰

Mean Blood Pressure의 변화

약물투여 후 1시간 동안의 평균혈압의 변화를 측정된 결과 대조약물과 시험약물을 투여한 군 모두에서의 혈압의 변화는 CW-501029가 NO를 생성시켜 혈압에 영향을 줄 것이라는 예상에도 불구하고 vehicle군과 비교해서 유의성있는 변화가 없었다(Fig. 1). Vehicle의 혈압 평균변화는 -9.0 ± 5.0 mmHg, 시험약물(20 mg/kg)에서는 -10.0 ± 4.0 mmHg, 시험약물(40 mg/kg)에서는 -9.1 ± 3.7 mmHg, 대조약물(20 mg/kg)에서는 -5.2 ± 7.7 mmHg, 대조약물(40 mg/kg)에서는 -7.1 ± 11.5 mmHg이었다. 그리고 그림으로는 나타내지 않았으나 확장기 혈압이나 수축기 혈압 자체도 각 용량별로 군간에 유의성 있는 차이를 보이지 않았다.

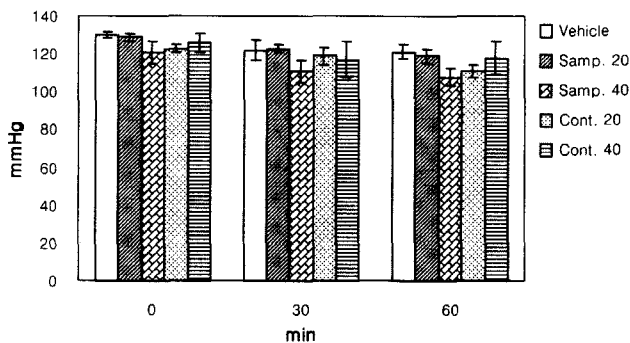


Fig. 1 – Effect of CW-501029, CW-501027 on Mean blood pressure. Each group consisted of 5 rats, with the mean \pm S.E. shown. Vehicle : corn oil 1 ml/rat, Cont. 20 : CW-501027 20 mg/kg, Cont. 40 : CW-501027 40 mg/kg, Samp. 20 : CW-501029 20 mg/kg, Samp. 40 : CW-501029 40 mg/kg is administered orally, respectively.

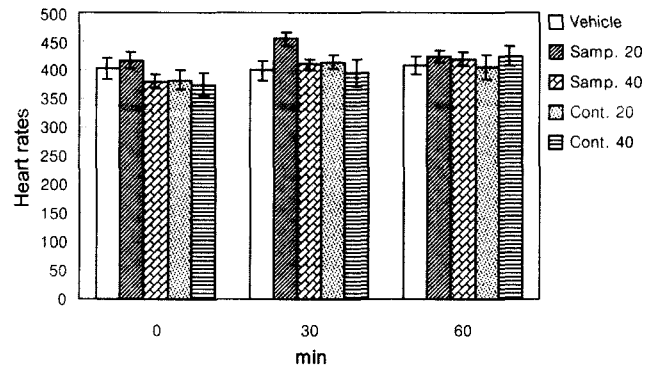


Fig. 2 – Effect of CW-501029, CW-501027 on Heart Rates. Each group consisted of 5 rats, with the mean \pm S.E. shown. Vehicle : corn oil 1 ml/rat, Cont. 20 : CW-501027 20 mg/kg, Cont. 40 : CW-501027 40 mg/kg, Samp. 20 : CW-501029 20 mg/kg, Samp. 40 : CW-501029 40 mg/kg is administered orally, respectively.

심박동수의 변화

약물투여 후 1시간 동안의 심박수의 변화를 측정된 결과 대조약물과 시험약물을 투여한 군 모두에서의 심박수의 변화는 vehicle 군과 비교해서 유의성 있는 변화가 없었다(Fig. 2) 이러한 사실로 보아 CW-501029, CW-501027 모두가 혈관 수축이나 이완, 심박수에 영향을 주지 않았으므로 심혈관계에 영향이 없는 것으로 사료된다.

Nitrite/Nitrate Concentration

CW-501029를 경구투여 한 후 nitrogen oxide를 유리하는 것은 plasma nitrite/nitrate levels을 측정함으로써 알 수 있다. Fig. 3에서 보는 바와 같이 투여 전, 투여 30분 후, 투여 60분 후의 세 시점에서 vehicle로 사용한 corn oil(1 ml/rat)만을 단독으로 투여한 군과 비교 하였을 때 20 mg/kg 용량으로 투여한 시험물

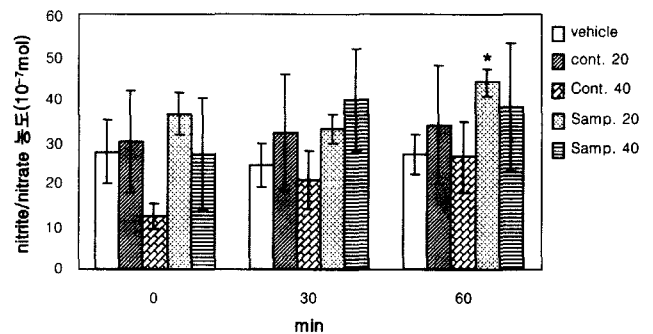


Fig. 3 – Plasma nitrite/nitrate levels 30 min and 1 hour after oral administration of CW-501029, CW-501027 and vehicle. Each group consisted of 5 rats, with the mean \pm S.E. shown. Vehicle : corn oil 1 ml/rat, Cont. 20 : CW-501027 20 mg/kg, Cont. 40 : CW-501027 40 mg/kg, Samp. 20 : CW-501029 20 mg/kg, Samp. 40 : CW-501029 40 mg/kg is administered orally, respectively.

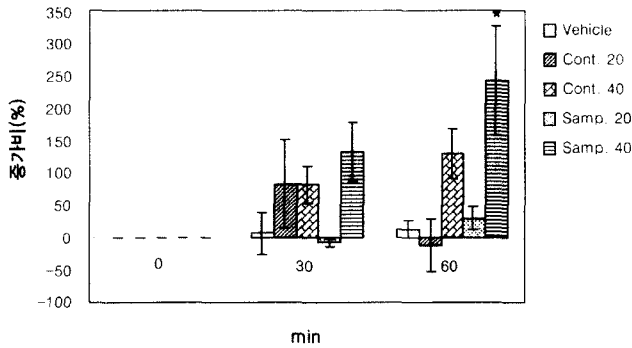


Fig. 4 – Plasma nitrite/nitrate levels 30 min and 1 hour after oral administration of CW-501029, CW-501027 and vehicle. Each group consisted of 5 rats, with the mean \pm S.E. shown. Vehicle : corn oil 1 ml/rat, Cont. 20 : CW-501027 20 mg/kg, Cont. 40 : CW-501027 40 mg/kg, Samp. 20 : CW-501029 20 mg/kg, Samp. 40 : CW-501029 40 mg/kg is administered orally, respectively.

질균(CW-501029)에서 유의성 있는 plasma nitrite/nitrate levels의 증가를 보였다(* : $P < 0.05$).

투여 전과 비교하였을 때 30분 후에는 vehicle의 증가비와 비교하여 유의성 있는 증가비를 보이지 않았으나 60분 후에는 40 mg/kg 용량에서 시험물질(CW-501029)이 유의성 있는 증가비를 보였다(Fig. 4) (* : $P < 0.05$).

이와 같이 plasma nitrite/nitrate levels이 시험물질(CW-501029)처리 후 증가된 것은 매우 흥미 있는 일이고 이는 아마도 NO group을 함유한 시험물질로부터 생성되었을 것이라고 생각된다. 또한 심혈관계에 대한 작용은 유의성 있는 변화를 보이지 않는다는 사실을 통해(Fig. 1, Fig. 2) 심혈관계 부작용 없이 NSAIDs 투여 시 나타나는 위장장해를 NO 생성을 통하여 개선시킬 가능성을 보여준 것으로 사료된다.

그러나 이에 대한 확실한 증거는 좀 더 보충연구가 필요할 것으로 생각된다.

등 삼출액에서의 PGE₂ 농도

CW-501029는 NO group을 치환하더라도 NSAIDs의 고유기능인 prostaglandin E₂ 합성을 현저하게 억제하였다(Fig. 5). Vehicle을 투여한 군과 비교한 PGE₂ 억제비를 백분율로 나타내면 CW-501027을 20 mg/kg를 투여한 군에서는 86.39%, CW-501027을 40 mg/kg를 투여한 군에서는 90.27%, indomethacin 20 mg/kg를 투여한 군에서는 83.97%, indomethacin 40 mg/kg를 투여한 군에서는 96.80%, CW-501029를 20 mg/kg 투여한 군에서는 73.98 %, CW-501029를 투여한 군에서는 77.62%이다. 이 결과는 NSAIDs나 본 시험물질들이 염증 시 증가되는 PGE₂의 농도를 낮추어 줌으로써 염증억제 효과를 나타내는 것으로 생각된다.

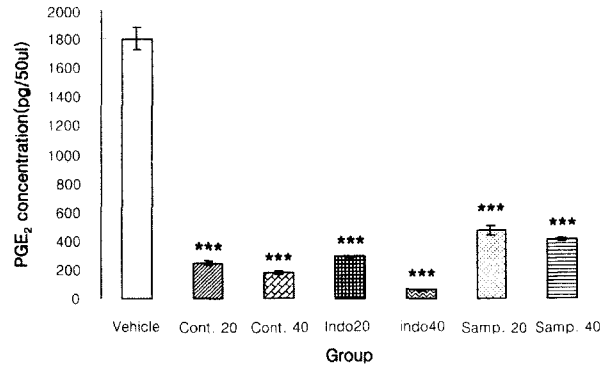


Fig. 5 – Effect of CW-501029, CW-501027 and Indomethacin on prostaglandin E₂ concentration in subcutaneously implanted carrageenan-soaked sponge. Note that CW-501029, CW-501027, indomethacin produced comparable suppression of prostaglandin E₂ synthesis compared to the vehicle-treated control group (***) : $P < 0.001$). Each group consisted of 5 rats, with the mean \pm S.E. shown. Vehicle : corn oil 1 ml/rat, Cont. 20 : CW-501027 20 mg/kg, Cont. 40 : CW-501027 40 mg/kg, indo20 : Indomethacin 20 mg/kg, indo40 : Indomethacin 40 mg/kg, Samp. 20 : CW-501029 20 mg/kg, Samp. 40 : CW-501029 40 mg/kg is administered orally, respectively.

Gastric tissue에서의 PGE₂ 농도변화

Fig. 6은 위 조직에서 각 compound의 PGE₂ 합성 억제를 나타낸 것이다. CW-501029는 vehicle군과 비교하여 볼 때 상당히 PGE₂ 합성을 억제하는 것으로 나타났지만 CW-501027과 indomethacin의 각 용량과 비교하였을 때에는 PGE₂ 합성을 덜 억제하는 것으로 나타났다.

20 mg/kg의 용량으로 투여한 군들을 비교해보면, CW-501029

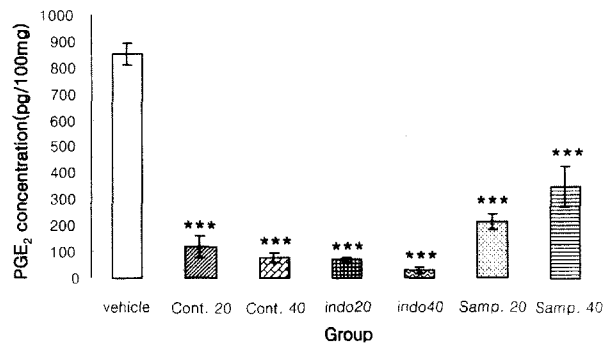


Fig. 6 – Effect of CW-501029, CW-501027 and Indomethacin on prostaglandin E₂ concentration in gastric tissue (** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$). Each group consisted of 5 rats, with the mean \pm S.E. shown. Vehicle : corn oil 1 ml/rat, Cont. 20 : CW-501027 20 mg/kg, Cont. 40 : CW-501027 40 mg/kg, indo20 : Indomethacin 20 mg/kg, indo40 : Indomethacin 40 mg/kg, Samp. 20 : CW-501029 20 mg/kg, Samp. 40 : CW-501029 40 mg/kg is administered orally, respectively.

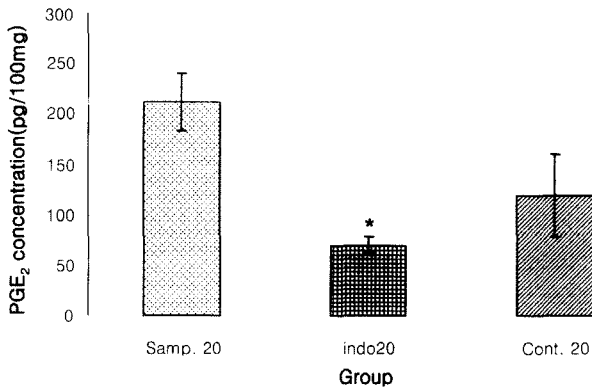


Fig. 7 – Effect of CW-501029, CW-501027 and indomethacin on prostaglandin E₂ concentration in gastric tissue (* : P<0.05). Each group consisted of 5 rats, with the mean ± S.E. shown. Cont. 20 : CW-501027 20 mg/kg, indo20 : Indomethacin 20 mg/kg, Samp. 20 : CW-501029 20 mg/kg is administered orally, respectively.

군을 control 군으로 보고 indomethacin군과 CW-501027군을 Student's *t*-test를 행하였을 때 indomethacin 군에서 유의성 있는 변화를 보였다(Fig. 7) (P<0.05).

40 mg/kg의 용량으로 투여한 군들을 비교해보면, CW-501029 군을 control군으로 보고 indomethacin군과 CW-501027군을 Student's *t*-test하였을 때 indomethacin군과 CW-501027군 모두에서 유의성 있는 변화를 보였다(Fig. 8) (P<0.05). Fig. 7과 Fig. 8에서와 같이 조직에서는, indomethacin 투여군과 대조물질(CW-501027)투여군보다는 시험물질(CW-501029)에서 PGE₂ 합성억제 작용이 미약한 것으로 나타났다. 이는 일반적인 NSAIDs 가 위 조직에서 PGE₂ 합성을 강력하게 억제하여 생기는 부작용을 개선할 가능성을 제시하고 있다.

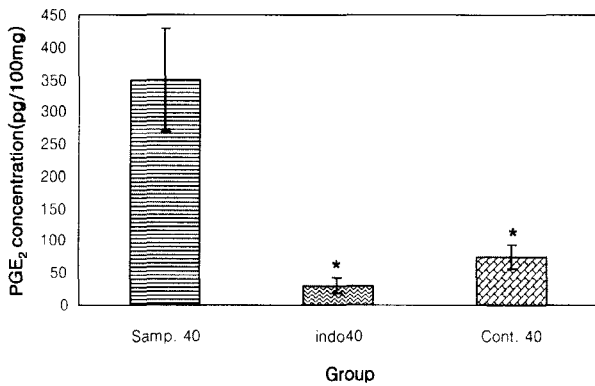


Fig. 8 – Effect of CW-501029, CW-501027 and Indomethacin on prostaglandin E₂ concentrations in gastric tissue (* : P<0.05). Each group consisted of 5 rats, with the mean ± S.E. shown. Cont. 40 : CW-501027 40 mg/kg, indo40 : Indomethacin 40 mg/kg, Samp. 40 : CW-501029 40 mg/kg is administered orally, respectively.

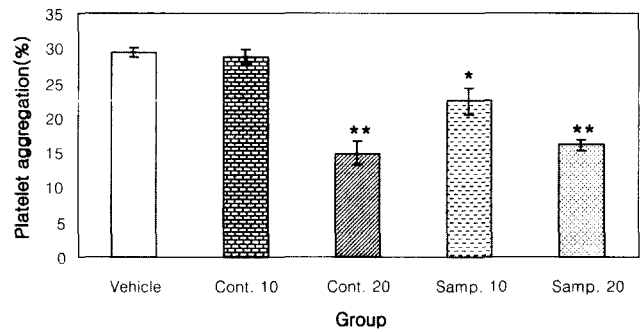


Fig. 9 – Collagen-induced platelet aggregation 1 hour after oral administration of 1 hour after oral administration of CW-501029, CW-501027 and vehicle. Each group consisted of 5 rats, with the mean ± S.E. shown. Vehicle : corn oil 1 ml/rat, Cont. 10 : CW-501027 10 mg/kg, Cont. 20 : CW-501027 20 mg/kg, Samp. 10 : CW-501029 10 mg/kg, Samp. 20 : CW-501029 20 mg/kg is administered orally, respectively.

혈소판응집실험

Vehicle 투여 군에서 collagen이 유발하는 응집율은 circulating platelet의 29.4±0.6%였다. Vehicle과 비교하여 다른 약물의 응집율을 보면 대조물질(CW-501027) 10 mg/kg에서 28.8%로 유의성 있는 감소를 보이지 않으나 대조물질(CW-501027) 20 mg/kg에서 14.9%, 시험물질(CW-501029) 10 mg/kg, 20 mg/kg에서 각각 22.4%, 16.1%로 유의성 있는 감소를 보이고 있다(Fig. 9) (*P< 0.05, **P<0.01).

이 결과를 통해 시험물질(CW-501029)과 대조물질(CW-501027)에서 유사한 정도의 platelet aggregation 억제를 나타내어 시험물질(CW-501029)이 위 점막 상해에 대한 방어효과를 갖고 있음에도 불구하고 혈소판 응집억제작용을 갖는다는 것을 알 수 있다.

결 론

약물 투여 후 1시간 동안 plasma nitrite/nitrate levels를 측정하였고, 그에 따른 평균혈압의 변화를 검색하였다. 약물 투여 1시간 후 collagen 유발 platelet aggregation 정도를 보았고, 위 조직과 carrageenan으로 유발된 prostaglandin E₂의 농도를 측정 한 결과는 다음과 같다.

1. Plasma nitrite/nitrate levels은 20 mg/kg 용량으로 경구 투여한 CW-501029에서만 유의성 상승을 보였다. 경구 투여 전 대비 증가율로 본 결과에서는 40 mg/kg 용량으로 경구 투여한 CW-501029에서만 유의성 있는 상승을 나타냈다. CW-501029가 plasma nitrite/nitrate levels를 상승시키에도 불구하고, 전신 평균혈압의 변화는 vehicle군과 비교해서 유의성 있는 변화가 없었다. Plasma에서 전신 평균혈압을 상승시키지 않는 범위의 NO 농도증가는 NSAIDs 투여 시 발생하는 위 점막 혈류량을 개선시켜 위장장애를 줄일 것으로 기대된다.

2. Carrageenan으로 유발된 기염부위에서의 PGE₂ 농도는 CW-501029를 각각 20 mg/kg, 40 mg/kg로 투여하였을 때, 동일 용량을 투여한 indomethacin군, CW-501027군과 비교하여 유사한 억제율을 보였다. 이는 CW-501029가 기존의 NSAIDs와 비슷한 정도의 소염효과를 갖고 있음을 보여준 것이다. Gastric tissue에서 vehicle투여군과 비교하였을 때 각 compound가 유의성 있게 PGE₂의 합성을 억제하였으나 용량별 비교에서는 CW-501029가 CW-501027이나 indomethacin에 비하여 유의성 있게 PGE₂의 합성을 덜 억제하는 것으로 나타나 NSAIDs가 위 조직에서 PGE₂의 합성을 억제하여 생기는 부작용을 개선할 가능성을 제시하였다.

3. CW-501029의 platelet aggregation 정도는 위 점막 상해 방어작용에도 불구하고 기존의 NSAIDs인 CW-501027과 유사한 정도의 억제율을 보였다.

감사의 말씀

중외제약의 연구비 일부 지원에 감사드립니다.

문헌

- 1) Semble, E. L. and Wu, W. C. : NSAID-induced gastric mucosal damage. *Am. Fam. Physician.* **35**(6), 101 (1987).
- 2) Vane, J. R. and Botting, R. M. : Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Int. J. Tissue React.* **20**(1), 3 (1998).
- 3) Wallace, J. L., Mccafferty, D.-M., Carter, L., Mcknight, W. and Argentieri, D. : Tissue-selective inhibition of prostaglandin synthesis in rat by tepoxalin: anti-inflammatory without gastropathy? *Gastroenterology* **105**, 1630 (1993).
- 4) Wallace, J. L., Reuter, B., Cicala, C., Mcknight, W., Grisham, M. B. and Cirino, G. : A diclofenac derivative without ulcerogenic properties. *Eur. J. Pharmacol.* **257**, 249 (1994).
- 5) Wallace, J. L., Reuter, B., Cicala, C., Mcknight, W., Grisham, M. B. and Cirino, G. : Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat. *Gastroenterology* **107**, 173 (1994).
- 6) Wallace, J. L., Keenan, C. M. and Granger, D. N. : Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am. J. Physiol.* **259**, G462 (1990).
- 7) Jun, C. D., Ryu, H., Um, J. Y., K, T. Y., Kim, J. M., Kang, S. S., Kim, H. M. and Chung, H. T. : Involvement of protein kinase C in the inhibition of nitric oxide production from murine microglial cell by glucocorticoid. *Biochem. Biophys. Res. Commu.* **199**(2), 633 (1994).
- 8) Whittle, B. J. R., Higgs, G. A., Eakins, K. E., Moncada, S. and Vane, J. R. : Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. *Nature* **284**, 271 (1980).
- 9) Granger, D. L., Hibbs, J. B., Pergect, Jr. J. R. and Durack, D. T. : Metabolic rate of L-arginine in relation to microbiostatic capability of murine macrophages. *J. Clin. Invest.* **88**, 264 (1990).
- 10) Pinon, J. F. : *In vivo* study of platelet aggregation in rats. *J. Pharmacol. Methods* **12**, 79 (1984).