

## SB-31<sup>®</sup>의 일반약리작용

박우규 · 천혜경 · 권경자 · 윤여생<sup>1</sup> · 신화섭 · 공재양\*  
한국화학연구소 의약스크리닝연구팀, <sup>1</sup>한보제약 주식회사

### General Pharmacology of SB-31<sup>®</sup>

Woo Kyu PARK, Hye Gyeong CHEON, Kyoung Ja KWON, Yeo Saeng YOON<sup>1</sup>  
Hwa Sup SHIN and Jae Yang KONG\*

Pharmaceutical Screening Research Team, Korea Research Institute of Chemical Technology,  
Taejon 305-600, Korea, <sup>1</sup>Han Bo Pharmaceutical Co., Ltd., Gong Ju, Korea

(Received October 21, 1997; accepted November 13, 1997)

**Abstract** – General pharmacological effects of SB-31<sup>®</sup>, the extracts of *Pulsatilla koreana*, were investigated in mice, rats and guinea-pigs. Intravenous injection of SB-31 (3 and 6 ml/kg) produced almost no effect on central nervous system; no effects on the general symptom and behaviors of mice, spontaneous locomotor activity, pentobarbital-induced sleeping time, rotarod performance, electroshock and pentylenetetrazole-induced seizures, acetic acid-induced writhing and normal body temperature in mice. SB-31 showed little effects on the spontaneous movement of the isolated ileum and contraction induced by agonists in isolated ileum, suggesting no influence on autonomic nervous system. Administration of SB-31 also did not show any effect on blood pressure in conscious rats. However, a slight decrease in heart rate was observed at high doses (6 and 10 ml/kg) of SB-31 in conscious rats. Similarly, a slight increase in respiratory rate was observed at 6 ml/kg of SB-31 in anesthetized rats. SB-31 did not produce any effect at the dose of 3 ml/kg, but showed a tendency to increase the urinary volume at 6 ml/kg, and produced a decrease in urinary excretions of Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> at 6 ml/kg. However, transport capacity within the gastrointestinal tract and the secretion of the gastric juice were not influenced by 6 ml/kg of SB-31. In conclusion, these results suggest that SB-31 did not produce any acute effects on the central nervous system, autonomic nervous system, respiratory and circulatory systems, digestive system and kidney function at the dose of below 3 ml/kg.

**Keywords** □ SB-31, *Pulsatilla koreana*, antitumor agent, general pharmacology

SB-31은 한보제약주식회사에서 항암제로 개발중인 제제로써, 민간처방에서 상당한 항암효과가 있다고 알려진 백두옹(*Pulsatilla koreana*; 할미꽃)을 주제로한 천연물 혼합추출물이다. 백두옹의 뿌리는 또한 소염, 수렴 및 지혈작용이 있어 민간에서 이질치료에 사용되었고, 아네모닌, 프로토아네모닌 및 사포닌이 주성분인 것으로 알려지고 있다. 김 등(1994a, 1994b)은 최근 SB-31이 위암, 자궁경부암, 유방암 및 간암 등과 같은 각종 고형암 세포주에 대하여 매우 우수한 항암효력을 나타냈다고 발표한 바 있다. SB-31은 이와 같은 in vitro 효과는 물론 동물실험에서도 매우 강한 항암활성을 보였으며, 마우스에 경구, 피하 또는 정맥 투여시에 급성 독성의 정도가 매우 미약한 것으로 알려지고 있다(미발표). SB-31은 또한 정상인의 림프구와 같은 정상세

포에 대하여는 그 억제 정도가 매우 미미하고, apoptosis 작용도 유발하지 않는 것으로 나타났다(김 등, 1995).

본 연구는 SB-31을 새로운 항암제로 개발하기 위한 일환으로, 임상시험시 나타날 수 있는 부작용을 미리 예견하고자 SB-31의 전반적인 약리작용에 대하여 검토하였다.

### 실험 재료 및 방법

#### 시험물질 및 시약

SB-31은 백두옹(*Pulsatilla koreana*)을 주제로한 천연물 혼합추출물로서 한보제약으로부터 주사제(대한약전의 제제총칙 및 주사제의 제법에 따라 주사용증류수로 추출·여과하고 여기에 염화나트륨을 가하여 등장화한후 세균여과기를 거쳐서 일정량씩 앰플에 분주한 후 밀봉하였음)의 형태로 제공받았으며, 통상 -20℃에 냉동 보관하다가 실험직

\* To whom correspondence should be addressed.

전에 녹여서 사용하였다. 그 밖에 pentobarbital sodium(한림 제약), pentylenetetrazole(Sigma Chemical Co., 미국), Acetic acid(Sigma), Acetylcholine(Sigma) 및 Histamine(Sigma) 등을 사용하였다.

### 실험 동물

실험 동물로는 한국화학연구소 실험 동물실로부터 공급 받은 ICR 마우스(♂, 20-30 g) 및 SD 랫드(♂, 200-450 g)를 사용하였고, 삼육 실험동물 육종연구소로부터 웅성 Hartley계 기니피크를 구입하여 일주일 이상 동물실에서 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 동물실내(온도  $22 \pm 3^\circ\text{C}$ , 습도  $50 \pm 10\%$ )의 명암은 12시간을 주기로 자동조절 하였으며, 사료는 실험 동물용 고품 사료(제일사료주식회사)를 방사선( $2.0 \text{ Mrad}$ )으로 멸균하여 섭취시켰고, 물은 상수도수를 자외선 멸균기로 소독시킨 후 자유로이 섭취시켰다.

### 용량설정

본 시험에서 SB-31은, 예상 임상 용량인  $0.06 \text{ ml/kg}$ 의 50, 100 및 167배 고용량인 3, 6 또는  $10 \text{ ml/kg}$ 의 농도로 각각 실험에 사용되었고, 꼬리정맥내로 서서히 투여하여 실험을 실시하였다.

### 중추신경계 및 행동에 미치는 영향

#### 일반증상 및 행동에 미치는 영향

마우스에 SB-31을 정맥내로 투여한 후, Irwin의 다차원 관찰법(Irwin, 1968)을 약간 변형하여 일반행동변화, 신경증상, 자율신경증상 및 중독증상을 관찰하였고, 주사용 생리식염수를 투여받은 대조군과 비교하였다.

#### 자발운동에 미치는 영향

약물을 마우스에 정맥내로 투여한 후 마우스를 자발운동량 측정용 cage에 넣고 5분간 적응 후 자발운동량을 Motility meter(Rhema Scientifika, 독일)를 이용하여 측정하였다. 자발운동량은 약물 투여 후 30, 60, 90 및 120분에 각각 5분간 측정하여 대조군과 비교하였다.

#### Pentobarbital sodium 수면작용에 미치는 영향

마우스에 약물을 정맥내로 투여하고 15분 후에 pentobarbital sodium  $32 \text{ mg/kg}$ 을 복강으로 투여하여 수면을 유도하였다. 정향반사(righting reflex)가 소실되는 시점을 수면개시시간으로 하였고, 수면개시시간 및 수면지속시간을 측정하여 대조군과 비교하였다.

#### Rotarod 시험

Dunham 등 (1957)의 방법에 따라, 먼저 마우스를 rotarod (Rotarod for mice 7650, Ugo Basile, 이탈리아)의 회전봉(직경  $3 \text{ cm}$ ,  $5 \text{ rpm}$ ) 위에 올려놓고 3분 이상 걷는 마우스를 선별한 다음 약물을 투여하였다. 약물 투여 15, 30, 60 및 120분 후에 다시 실험을 실시하여, 2분 이내에 회전봉으로부터 떨어지는 마우스의 수를 세어 백분율(%-Rotarod deficit)로 나타내었다.

#### 항경련 작용시험

#### 최대전격경련시험(Maximal Electroshock Seizure Test)

마우스에 약물을 정맥내로 투여하고, 약물 투여 15분 후에 마우스의 각막을 통하여 ECT unit 7801(Ugo Basile, 이탈리아)로 전기자극( $50 \text{ mA}$ ,  $60 \text{ Hz}$ ,  $0.2 \text{ sec}$ )을 가하여 경련을 유발시켰다. 전기 자극 후 정향반사가 소실되면서 나타나는 강직성 신전 경련(Tonic extensive convulsion)의 발현 유무를 관찰하였다(Krall 등, 1978).

#### Pentylenetetrazole에 의한 경련시험

마우스에 약물을 정맥내로 투여하고 15분 후에 pentylenetetrazole  $110 \text{ mg/kg}$ 을 피하로 투여하여 경련을 유발시켰다. Pentylenetetrazole 투여에 의한 강직성 경련의 발현유무 및 경련개시 시간을 측정하여 대조군과 비교하였다.

#### 진동작용시험

마우스에 약물을 정맥내로 투여하고, 약물 투여 15분 후에  $1\%$  acetic acid 용액을  $0.1 \text{ ml}/10 \text{ g}$  용량으로 마우스에 복강내 주사한 후, 아크릴로 만든 투명한 관찰상자에 마우스를 넣고 acetic acid 용액 투여 3분 후부터 10분간 마우스의 writhing syndrome 횟수를 측정하여 대조군과 비교하였다(Collier 등, 1968).

#### 정상 체온에 대한 작용 시험

실험 전에 마우스용 직장체온계(Thermalert TH-5, Physitemp, 미국)를 이용하여 마우스의 체온을 30분 간격으로 2-3회 측정하여 체온이 거의 일정하게 안정화된 마우스를 선택하여 약물을 정맥내로 투여하였고, 약물 투여 15, 30, 60, 90, 120 및 240분 후에 직장체온( $^\circ\text{C}$ )을 측정하여 대조군과 비교하였다.

#### 자율신경계에 미치는 영향

##### 기니피크의 적출 회장에 대한 작용

웅성 Hartley계 기니피크( $350-450 \text{ g}$ )를 방혈치사시킨 후 회장을 적출하여  $95\% \text{ O}_2-5\% \text{ CO}_2$  혼합가스로 포화시킨 Krebs-Henseleit bicarbonate 용액이 담긴 organ bath(Schuler organ bath, Hugo Sachs Electronics, 독일) 내에 현수하고 Gould 2000 recorder(Gould Ins., 미국)를 이용하여 isotonic 수축을 측정하였다. 적출 표본을 안정화시킨 후 시험물질인 SB-31( $0.1, 1, 3 \text{ ul/ml}$ )에 대한 직접적인 작용 및 시험물질의 5분간 전 처치가 acetylcholine( $5 \times 10^{-7} \text{ M}$ ) 및 histamine( $2 \times 10^{-6} \text{ M}$ )에 의한 수축작용에 미치는 효과를 측정하였다. 이 때 나타나는 수축력의 변화는 각 수축제의 약물 투여 전의 수축력에 대한 %로 나타내었다.

#### 호흡 및 순환기계에 대한 작용

##### 마취 랫드의 호흡수에 미치는 영향

웅성 SD 랫드에 urethane( $900 \text{ mg/kg/ml}$ )을 복강주사하여 마취시킨 후 배위 고정하고, 경부의 털을 제거하고 약물투여를 위해 경정맥을 cannulation 하였다. 또한 기관을 절개한 후 tracheal catheter를 기관에 삽입하고 이를 Modular Instrument에 연결하였고, computerized signal processing center

**Table I.** Effect of SB-31 on spontaneous locomotor activity in mice

Drugs	Dose (ml/kg, i.v.)	Activity (counts/5 min)				
		Before	Time after administration (min)			
			30	60	90	120
Control	-	77.0±17.2	67.0±17.8	74.8±16.3	31.8±8.2	24.8±9.5
SB-31	3	74.6±15.4	66.6±14.6	59.3±10.5	31.4±9.6	13.6±6.8
	6	69.8±17.7	81.8±13.4	51.6±6.60	13.9±4.0	11.6±4.7

Each value represents the mean±SEM (n=8).

를 이용하여 호흡곡선을 기록하고 호흡수(rate/min)를 측정하였다.

#### 랫드의 혈압 및 심박수에 대한 영향

체중 350-450 g인 SD계 랫드를 ketamine hydrochloride (125 mg/kg, i.p.)로 마취시킨 다음 대퇴 동맥과 대퇴 정맥에 각각 cannula를 삽입하고 cannula의 다른쪽 끝은 피하를 따라 목뒤로 뽑아 낸 후 고정하였다. 동물을 혈압 측정용 cage에서 안정시킨 후 다음날 대퇴 동맥에 삽입한 catheter를 pressure transducer 및 physiograph (Polygraph, Grass model 7, 미국)에 연결해 혈압 및 심박수를 측정하였다. 약 1시간 동안 혈압이 안정된 것을 확인한 후 약물을 정맥내로 투여하고, 일정시간 간격으로 투여후 24시간까지 혈압 및 심박수를 측정하여 이를 약물 투여 전의 혈압 및 심박수에 대한 변화율로 나타내었다.

#### 소화기계에 미치는 영향

##### 장관 수송능에 대한 작용

24시간 절식시킨 마우스에 약물을 정맥내로 투여하고, 15분 후에 5% charcoal meal(0.5% CMC 용액에 현탁)을 마우스에 경구로 투여하였다. 20분 후에 마우스를 치사시키고, 즉시 유문부에서 맹장 직전까지 적출한 후 charcoal meal의 이동 거리(cm)를 측정하고, 이를 전체 소장길이에 대한 백분율(%), transfer rate)로 환산하여 나타내었다(Takemori, 1969).

##### 위액분비에 미치는 영향

24시간 절식시킨 랫드를 ether로 마취시킨 후에, Shay 등 (1954)의 방법에 따라 복강을 절개하여 유문부를 결찰한 후 약물을 십이지장내에 주사하였다. 5시간 후에 위액을 채취하여 위액의 pH 및 분비량, 산도 및 총산배출량을 Orion 960 자동 분석기를 이용하여 측정하였다.

#### 노량 및 전해질 배출에 미치는 영향

랫드를 ketamine hydrochloride(125 mg/kg, i.p.)로 마취시킨 다음 두 개의 outlet tube를 갖는 특수 제작된 cannula 및 혈관 cannula를 방광 및 대퇴 정맥에 각각 삽입하였다. 실험 당일 실험 전 기간 동안 0.9% NaCl을 syringe pump를 이용해 일정 속도로(40 ul/min) 정맥내로 주입하였고 방광 cannula의 두 개의 outlet tube중 한 개는 roller pump를 이용해 지속적으로 노를 채취하였으며 다른 outlet tube는 공

기에 노출하여 방광의 위축을 방지하였다. 이와 같은 상태에서 2 시간 동안 안정화시킨 후 20분 간격으로 2번에 걸친 control period후 약물을 정맥내 투여하고, 6시간에 걸쳐 20분 간격으로 채뇨하여 노량, Na<sup>+</sup> 및 K<sup>+</sup> 배출량을 Na/K/Cl analyzer(Ciba-Corning, 미국)를 이용하여 분석하고, 약물 투여전의 수치에 대한 변화율로 나타내었다.

#### 통계처리

모든 실험 결과는 평균치(mean)와 표준오차(SEM)를 사용하여 나타내었고, 통계적 유의성은 ANOVA를 거쳐 Dunnett's test로 또는 Chi-square test로 검정하였으며, P<0.05일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

## 실험 결과

#### 중추신경계 및 행동에 미치는 영향

##### 일반증상 및 행동에 미치는 영향

SB-31은 3 ml/kg 은 물론 6 ml/kg의 고용량 투여에서도 일반 행동변화를 일으키지 않았고, 아울러 신경 및 자율신경 증상은 물론 특이한 중독증상도 전혀 일으키지 않았다.

##### 자발운동에 미치는 영향

SB-31을 마우스 정맥내 주사하여 자발운동량을 측정된 결과, 각 측정 시간대에서의 자발운동량은 대조군의 자발운동량과 비교할 때 차이를 보이지 않았다(Table I).

##### Pentobarbital sodium 수면 작용에 미치는 영향

SB-31은 대조군과 비교할 때 모든 시험용량에서 pentobarbital에 의한 수면유도시간 및 수면시간에 아무런 영향도 미치지 못하였다(Table II).

##### Rotarod 시험

SB-31을 투여 받은 마우스는 모든 측정 시간대에서 대조

**Table II.** Effect of SB-31 on pentobarbital-induced sleeping time in mice

Drugs	Dose (ml/kg, i.v.)	Sleeping time (min)	
		Onset	Duration
Control	-	3.88±0.33	41.36±3.91
SB-31	3	3.82±0.44	44.58±4.42
	6	3.93±0.42	44.26±4.39

Each value represents the mean±SEM (n=10).

**Table III.** Effect of SB-31 on rotarod activity in mice

Drugs	Dose (ml/kg, i.v.)	% Rotarod deficit			
		15 min	30 min	60 min	120 min
Control	-	0	0	0	0
SB-31	3	0	0	0	0
	6	0	0	0	0

Each value represents the mean ± SEM (n=10).

**Table IV.** Effects of SB-31 on maximal electroshock (MES) and pentylenetetrazole-induced convulsions in mice

Drugs	Dose (ml/kg, i.v.)	Tonic convulsions		
		MES	Pentylenetetrazole	
		% convulsion	Time of onset (min)	% Convulsion
Control	-	100	10.95 ± 1.05	100
SB-31	3	100	12.28 ± 1.72	100
	6	100	12.03 ± 1.93	100

Each value represents the mean ± SEM (n=10).

군과 마찬가지로 rotarod의 회전봉으로부터 전혀 떨어지지 않은 것으로 보아, 협조운동장애를 일으키지 않은 것으로 사료된다(Table III).

**항경련 작용시험**

SB-31은 최대 전격(maximal electroshock)에 의한 경련 발현에 아무런 영향을 미치지 못하였고, pentylenetetrazole 투여에 의한 경련 발현 유무 및 발현 시간에도 전혀 영향을 보이지 않은 것으로 보아 항경련 작용이 없는 것으로 나타났다(Table IV).

**진통작용에 미치는 영향**

SB-31을 마우스 정맥내로 투여하고 초산-writhing 법으로 진통력을 측정된 결과, SB-31은 진통작용이 전혀 없는 것으로 나타났다(Table V).

**정상 체온에 대한 작용 시험**

SB-31을 마우스에 정맥내로 투여한 후 4시간까지 체온 변화를 관찰한 결과, SB-31은 마우스 정상체온에 아무런 영향도 미치지 않았다(Fig. 1).

**자율신경계에 미치는 영향**

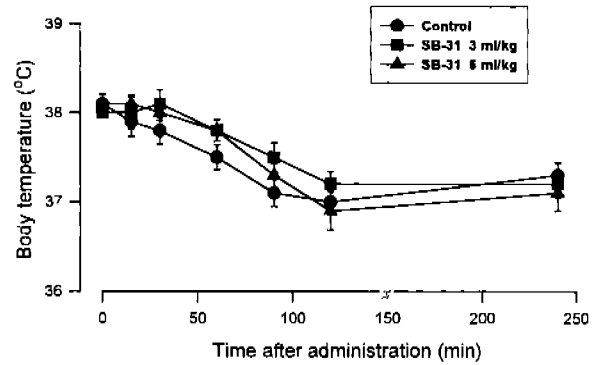
**기니픽의 적출 회장에 대한 작용**

SB-31은 모든 시험 용량(0.1, 1.0, 3.0 ul/ml)에서 기니픽 적출회장에 대해 직접적인 이완작용을 나타내지 않았으며,

**Table V.** Effect of SB-31 on acetic acid-induced writhing in mice

Drugs	Dose	Writhing (counts/10 min)
Control	-	22.2 ± 3.75
SB-31	3	21.8 ± 3.01
	6	19.8 ± 3.23

Each value represents the mean ± SEM (n=10).



**Fig. 1.** Effect of SB-31 on body temperature in mice. Each value represents the mean ± SEM (n=10).

5분간 전처치하였을때 acetylcholine( $5 \times 10^{-7}$  M) 및 histamine( $2 \times 10^{-6}$  M)에 의해 유발된 수축에 대하여도 유의성있는 효과를 나타내지 않았다(Table VI).

**호흡 및 순환기계에 미치는 영향**

**마취 랫드의 호흡수에 미치는 영향**

SB-31 3 ml/kg 투여군에서는 대조군과 비교할 때 호흡수의 증가가 관찰되지 않았으나, 6 ml/kg의 고용량 투여군에서는 호흡수가 시간이 경과함에 따라 서서히 증가되기 시작하여 약물 투여 2시간 후에 약 31%의 호흡수 증가가 나타났다( $P < 0.05$ ). 그러나 약물 투여 4시간 후에는 호흡수의 증가폭이 약간 둔화되어 대조군과 비교할 때 차이가 없는 수준으로 회복되었다(Table VII).

**랫드의 혈압 및 심박수에 대한 영향**

SB-31(3 및 6 ml/kg)을 비마취 랫드에 정맥투여시 혈압에 미치는 영향이 관찰되지 않았으며, 10 ml/kg의 고용량(예상 임상용량의 약 170배) 투여시 투여 30분 경에 약 32%의 최대혈압상승을 보였으나 통계적으로 유의성은 없었으며, 시간이 경과함에 따라 서서히 회복되어 투여후 2 시간 경과 시에는 정상으로 회복되었다(Table VIII). 심박수의 경우에는 6 및 10 ml/kg 투여군에서 투여 초기에 반사성 서맥이 일시적으로 관찰되었다( $P < 0.05$ ).

**소화기계에 미치는 영향**

**Table VI.** Effects of SB-31 on acetylcholine- and histamine-induced contractions in isolated guinea-pig ileum

Drugs	Concentration ( $\mu$ l/ml)	Contraction rate (%)*		
		Alone	Acetylcholine ( $5 \times 10^{-7}$ M)	Histamine ( $2 \times 10^{-6}$ M)
Control	-	0.98 ± 0.49	97.39 ± 6.33	92.04 ± 0.53
SB-31	0.1	-0.94 ± 0.66	100.26 ± 3.09	101.12 ± 0.58
	1	-3.85 ± 1.18	79.32 ± 11.06	134.99 ± 17.51
	3	-5.31 ± 1.39	96.01 ± 12.77	100.19 ± 3.22

Each value represents the mean ± SEM (n; control=7~8, drug=4~5). \*% of pre-drug response.

**Table VII.** Effect of SB-31 on respiration in anesthetized rats

Drugs	Dose (ml/kg, i.v.)	Respiration rate (strokes/min)						
		Before	Time after administration (min)					
			15	30	60	90	120	240
Control	-	75.0±3.0	69.5±3.0	70.3±4.3	67.8±4.2	67.3±4.6	65.8±3.0	68.8±4.3
SB-31	3	76.2±3.0	75.0±2.8	75.6±3.7	75.0±4.4	76.4±4.4	75.4±4.2	80.6±4.1
	6	79.4±2.9	81.0±3.1	81.2±3.0	81.6±4.4	86.8±3.8*	86.4±3.7*	83.2±3.1

Each value represents the mean±SEM (n=4~5). \*Significantly different from the control (P<0.05).

**Table VIII.** Effects of SB-31 on blood pressure and heart rate in conscious rats

Parameter	Drug	Dose (ml/kg,i.v.)	Time after administration (min/hr)					
			Before	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min
M.B.P.	Control	-	106.7±3.7	101.9±3.5	104.1±1.8	103.3±1.7	105.3±0.6	108.8±6.8
	SB-31	3	105.5±2.6	111.2±5.1	111.8±4.9	115.6±4.3	114.4±3.6	111.4±2.8
		6	106.7±4.9	106.5±4.2	107.3±5.1	114.9±5.6	118.5±3.7	113.9±0.3
		10	101.0±3.0	104.3±0.3	108.0±1.7	121.5±4.3	133.4±5.9	113.9±1.2
H.R.	Control	-	323.3±14.5	319.7±1.1	323.0±1.9	328.9±3.6	332.0±4.5	329.5±2.8
	SB-31	3	325.0±2.90	317.6±2.6	305.0±1.2	307.5±0.8	320.1±4.1	325.0±3.3
		6	330.0±10.8	344.6±3.2	301.3±4.6	276.4±4.5*	281.2±3.9	315.0±2.6
		10	310.0±10.0	306.7±2.8	290.6±3.1	280.6±3.5*	300.2±6.5	320.0±1.8

Parameter	Drug	Dose (ml/kg,i.v.)	Time after administration (min/hr)					
			90 min	2 hr	4 hr	6 hr	22 hr	24 hr
M.B.P.	Control	-	102.3±5.5	102.7±5.7	98.9±4.4	99.8±3.9	114.2±7.6	106.2±2.9
	SB-31	3	110.7±2.6	107.8±2.2	98.4±1.8	101.1±4.4	102.6±4.8	99.5±3.9
		6	110.1±4.4	106.7±3.2	106.2±3.5	101.2±5.5	106.9±3.3	110.0±3.8
		10	117.5±3.5	112.6±3.1	105.3±3.0	100.7±0.9	110.0±0.7	108.6±1.0
H.R.	Control	-	326.4±2.8	320.2±3.7	309.9±2.1	300.1±0.7	350.3±3.8	338.8±6.2
	SB-31	3	332.7±4.0	340.1±2.7	325.0±5.6	327.0±5.9	334.7±5.2	314.7±4.2
		6	321.8±3.0	3345±1.5	337.0±2.9	335.6±5.4	324.8±4.8	327.5±4.4
		10	336.8±1.2	350.7±3.8	353.9±4.2	347.2±3.2	317.1±4.3	333.9±3.2

Each value represents the mean±SEM (n=4~5). M.B.P.: mean blood pressure (mmHg), H.R.: heart rate (beats/min). \*Significantly different from the control (P<0.05).

#### 장관 수송능에 미치는 영향

SB-31은 시험 용량에서 장관의 charcoal meal 수송능에 아무런 영향을 미치지 않았다(Table IX).

#### 위액분비 억제에 대한 시험

SB-31(6 ml/kg)은 위액 분비량(Juice volume), 산도(Juice concentration) 및 총산배출(Acid output)에 변화를 일으키지 않았고, 위액의 pH는 13% 정도 감소되는 결과가 나타났으나 대조군에 비교할 때 통계적인 유의성은 없었다(Table X).

**Table IX.** Effect of SB-31 on gastrointestinal motility in mice

Drugs	Dose (ml/kg, i.v.)	Transfer rate (%)
Control	-	55.55±2.70
SB-31	3	51.20±2.36
	6	52.56±3.25

Each value represents the mean±SEM (n=10).

#### 노량 및 전해질 배출에 미치는 영향

SB-31 3 ml/kg을 비마취 랫드에 정맥투여시 노량과 Na<sup>+</sup> 및 K<sup>+</sup> 배출에 대해 유의성있는 작용을 나타내지 않았으나, 6 ml/kg 고용량 투여군에서는 투여 60분에 일시적인 노량 증가 작용이 나타났고(P<0.05), 이후 1-3시간 동안에 Na<sup>+</sup> 및 K<sup>+</sup> 배출 감소 작용도 일시적으로 나타났으나(P<0.05) 투여후 5 시간에 걸쳐 회복되었다(Table XI).

**Table X.** Effect of SB-31 on gastric secretion in pylorus-ligated rats

Drugs	Dose (ml/kg, i.v.)	pH	Juice Vol. (ml/200 g)	Juice Con (μeq/ml)	Acid Output (μeq/5 hr)
Control	-	2.98±0.09	7.17±1.27	93.21±2.84	671.43±136.29
SB-31	6	2.60±0.03	7.57±0.20	99.07±8.33	749.15±65.97

Each value represents the mean±SEM (n=6).

**Table XI.** Effects of SB-31 on urine volume and urinary excretion of electrolytes in hydrated rats

Parameter	Drugs	Dose (ml/kg)	Time after administration			
			Before	20 min	40 min	1 hr
Urine vol. ( $\mu$ l/100 g/min)	Control	-	28.1 $\pm$ 5.8	21.9 $\pm$ 3.9	18.6 $\pm$ 6.6	14.6 $\pm$ 8.3
	SB-31	3	28.2 $\pm$ 0.8	26.7 $\pm$ 1.7	22.7 $\pm$ 2.6	18.4 $\pm$ 4.0
		6	23.9 $\pm$ 5.7	21.4 $\pm$ 1.7	27.0 $\pm$ 3.5	30.3 $\pm$ 3.6*
Na <sup>+</sup> excretion ( $\mu$ Eq/100 g/min)	Control	-	791.2 $\pm$ 223.1	935.7 $\pm$ 128.7	960.1 $\pm$ 95.5	979.5 $\pm$ 114.9
	SB-31	3	562.7 $\pm$ 140.1	392.4 $\pm$ 80.0	586.9 $\pm$ 98.0	796.8 $\pm$ 95.1
		6	539.5 $\pm$ 173.2	418.5 $\pm$ 55.8	492.4 $\pm$ 114.5	597.8 $\pm$ 101.8
K <sup>+</sup> excretion ( $\mu$ Eq/100 g/min)	Control	-	654.8 $\pm$ 79.4	633.8 $\pm$ 92.5	661.6 $\pm$ 105.0	749.0 $\pm$ 84.3
	SB-31	3	591.9 $\pm$ 92.6	646.7 $\pm$ 73.7	648.3 $\pm$ 101.3	590.0 $\pm$ 117.1
		6	579.5 $\pm$ 141.0	587.7 $\pm$ 95.0	492.2 $\pm$ 145.6	341.4 $\pm$ 133.6*

Parameter	Drugs	Dose (ml/kg)	Time after administration			
			2 hr	3 hr	4 hr	5 hr
Urine vol. ( $\mu$ l/100 g/min)	Control	-	15.4 $\pm$ 8.4	11.9 $\pm$ 6.6	11.7 $\pm$ 7.1	10.2 $\pm$ 7.0
	SB-31	3	13.7 $\pm$ 3.3	9.1 $\pm$ 1.1	10.3 $\pm$ 1.3	7.5 $\pm$ 1.0
		6	19.8 $\pm$ 8.8	12.0 $\pm$ 5.5	12.2 $\pm$ 4.1	12.6 $\pm$ 7.7
Na <sup>+</sup> excretion ( $\mu$ Eq/100 g/min)	Control	-	1005.2 $\pm$ 237.4	1355.8 $\pm$ 158.4	1659.7 $\pm$ 262.5	1794.9 $\pm$ 295.0
	SB-31	3	1135.1 $\pm$ 186.0	1437.3 $\pm$ 166.8	1871.9 $\pm$ 114.3	1713.6 $\pm$ 314.6
		6	1007.4 $\pm$ 130.3	1051.7 $\pm$ 174.1	1005.6 $\pm$ 85.7*	853.6 $\pm$ 96.5
K <sup>+</sup> excretion ( $\mu$ Eq/100 g/min)	Control	-	740.8 $\pm$ 144.0	855.6 $\pm$ 119.0	813.2 $\pm$ 87.2	762.0 $\pm$ 83.1
	SB-31	3	440.2 $\pm$ 141.2	566.9 $\pm$ 127.5	699.1 $\pm$ 112.3	628.7 $\pm$ 122.7
		6	244.4 $\pm$ 133.9*	521.7 $\pm$ 96.9	612.9 $\pm$ 65.2	582.9 $\pm$ 110.0

Each value represents the mean  $\pm$  SEM (n=5). \*Significantly different from the control (P<0.05).

## 고찰 및 결론

항암제로 개발된 SB-31을 정맥내로 투여하고 일반약리 작용을 검토한 결과, SB-31은 일반증상 및 행동에 미치는 영향이 전혀 없었고, 자발운동량, pentobarbital 수면작용, rotarod 시험, 진통작용 및 정상체온에 대한 시험 등에 있어서 전혀 부작용을 나타내지 않은 것으로 보아 중추신경계에 대한 영향이 없는 것으로 판단된다.

또한 SB-31은 기니픽 적출회장에 대하여 직접적인 수축이나 이완작용이 없었으며, acetylcholine 및 histamine에 의해 유발된 수축에 대하여도 아무런 영향을 나타내지 않았다. 따라서 SB-31은 자율신경계에도 아무런 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.

SB-31을 랫드에 투여하였을 때 저용량(3 ml/kg) 투여군에서는 호흡수의 변화를 관찰할 수 없었으나, 6 ml/kg 투여군에서는 호흡수가 약간 증가하였고 약물 투여 4시간 후에 대조군과 같은 수준으로 회복되었다. SB-31은 또한 혈압이나 심박동에 별다른 영향이 없었으나, 예상 임상용량의 약 170배 고용량인 10 ml/kg 투여군에서는 반사성 서맥이 관찰되었다. 그러나 이 작용 역시 일시적이었으며, 약물 투여 2시간 이후부터는 거의 정상으로 복구하였다. 따라서 SB-31은 예상 임상용량의 50배 고용량인 3 ml/kg 이하의 용량에서는 호흡 및 순환기계에 미치는 영향이 전혀 없는 것으로 사료된다.

뇨량 및 전해질 배출에 대한 시험에서, SB-31은 3 ml/kg 투여군에서는 별 다른 영향이 없었으나, 6 ml/kg 투여군에서 약간의 뇨량 증가와 Na<sup>+</sup> 및 K<sup>+</sup> 배출 감소 작용이 일시적으로 나타났다가 약물 투여 5시간에 걸쳐 회복되었다. 따라서, SB-31은 3 ml/kg 이하의 용량에서는 뇨량 및 전해질 배출에 전혀 영향이 없는 것으로 생각된다.

SB-31은 장관의 charcoal meal 수송능력은 물론, 위액 분비량, pH, 산도 및 총산배출에도 아무런 변화를 일으키지 않은 것으로 보아 시험용량에서 소화기계에 미치는 영향도 전혀 없는 것으로 나타났다.

이상의 결과들을 종합해 볼 때, 항암제로 개발중인 SB-31은 6 ml/kg 이하 용량에서 일반 증상 및 행동에 변화를 일으키지 않았고, 중추신경계, 자율신경계 및 소화기계에도 전혀 영향을 미치지 않았으며, 예상임상용량의 50배 고용도인 3 ml/kg 이하의 용량에서는 호흡 및 순환기계에 미치는 영향도 전혀 나타나지 않았다. 따라서, SB-31은 예상 임상 적용용량 범위내에서는 전신적인 부작용이 전혀 없는 매우 안전한 약물로 사료된다.

## 참고문헌

Collier, H. O. J., Dinneen, L. C., Johnson, C. A. and Schneider, C. (1968). The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. *Brit. J. Pharmac.*

- Chemother.* **32**, 295-310.
- 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.
- Irwin, S. (1968). Comprehensive observational assessment; Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia* **13**, 222-257.
- Kim, S. Y. and Kim, S. B. (1994a). Anti-tumor effects of extracts of *Pulsatilla koreana* (SB-31) in vitro. *J. Kor. Cancer Assoc.* **26**, 959-963.
- Kim, S. Y., Mo, S. H., Jang, E. M., Choi, J. Y., Yun, W. J., Chun, E. G., Jo, D. Y., Park, W. J. and Kim, S. B. (1994b). Anti-tumor effects of extracts of *Pulsatilla koreana* (SB-31) in vitro. *Proceed. American Assoc. Cancer Res.* **35**, 408p.
- Kim, S. Y., Kim, H. S., Park, S. J., Kim, J. S., Choi, J. Y., Yun, W. J., Yoon, S. H. and Jo, D. Y. (1995). Induction of apoptosis and single strand breaks by extract of *Pulsatilla koreana* (SB-31). *Kor. J. Medicine* **47**, 302p.
- Krall, R. L., Penry, J. K., White, B. G., Kupferberg, E. A. and Swinyard, E. A. (1978). Antiepileptic drug development: II. Anticonvulsant drug screening. *Epilepsia* **19**, 409-428.
- 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 the antagonism of morphine by nalorphine and naloxone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **169**, 39-45.