

새로운 캡사이신 유도체 DA-5018의 급성통증 모델에서의 진통작용

손문호 · 배은주 · 김희기 · 신명수 · 김순희 · 김원배* · 양중익 · 박노상¹

동아제약(주) 연구소, ¹한국화학연구소

Analgesic Effects of DA-5018, a New Capsaicin Derivative, against Experimental Acute Pain

Moon Ho SON, Eun Ju BAE, Hee Kee KIM, Myeong Soo SHIN, Soon Hoe KIM, Won Bae KIM*, Junnick YANG and No-Sang PARK¹

Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co. Ltd., 47-5, Sanggal-ri, Kiheung-up, Yongin-si, Kyunggi-do, 449-900, Korea

¹Korea Research Institute of Chemical Technology(KRICT), Division of Medicinal Chemistry, Taejon 305-606, Korea

(Received December 11, 1996; accepted March 8, 1997)

Abstract - Analgesic effect of DA-5018, a new capsaicin derivative, was evaluated in various rat models of experimentally induced acute pain. DA-5018(0.2~10.0 mg/kg, p.o.) prevented the writhing syndromes induced by acetic acid or phenyl-p-benzoquinone(PBQ). It increased the pain threshold of inflamed paw when tested by the Randall-Selitto method at the dose of 2.0~20.0 mg/kg by oral administration. And also it showed antinociceptive activities in tail-pinch(1.0~20.0 mg/kg, p.o.) and tail-flick test(5.0~50.0 mg/kg, p.o.). The potency and efficacy of DA-5018 were comparable to morphine · HCl in all the models mentioned above. Acetaminophen exhibited the inhibition of acetic acid-induced writhing syndromes and also analgesic activity in Randall-Selitto test, but it showed the limited efficacy in tail-pinch and tail-flick test. These results mean that DA-5018 has a broader analgesic activity profile than acetaminophen. And we found out that the analgesic activity of DA-5018 was 100 times more potent when administered centrally than administered orally in tail-flick test. These results suggest that DA-5018 has an orally active analgesic activity, and central nervous system may be involved in the action of DA-5018.

Keywords □ DA-5018, capsaicin derivative, analgesic, acute pain

Capsaicin은 고추의 매운 성분으로서 신생랫드에 투여시 구심성 감각신경의 비가역적 손상을 유도하여 유해 자극에 대한 감수성을 낮추고(Szolcsanyi와 Jancso, 1975; Nagy와 Kooy, 1983; Saunet와 Duclaux, 1982), 성숙한 랫드에서는 가역적으로 유해자극에 대한 감수성을 낮추는 것으로 알려져 있다(LaHann과 Farmer, 1983). 이에 LaHann등은 새로운 기전의 진통제연구 방향으로 capsaicin유도체 연구를 제시한 바 있다(LaHann, 1982). Capsaicin의 진통효능은 기존의 비스테로이드성 소염진통제와는 달리 매우 강력하여 morphine과 동등하다고 보고되어 있고(LaHann과 Farmer, 1983), 최근에는 capsaicin에 비해 약 1000배 강력한 potency를 나타내는 resiniferatoxin이 발견되어 capsaicin에 특이적으로 결합하는 부위가 생체내에 존재하는 것이 밝혀짐으로서 그 유

도체연구가 활발히 진행되고 있으며(Geza등, 1994; Arpad 등, 1993), 그 중 하나로서 olvanil은 경구투여시 진통효능이 있는 것으로 보고되어 주목받은 바 있다(Brand등, 1987).

DA-5018(KR-25018)은 한국화학연구소의 박노상 박사 연구팀에서 최초로 합성한 capsaicin유도체로서 경구투여시 진통효과가 보고된 바 있으며(Park등, 1993), 본 실험에서는 랫드의 급성 통증모델을 이용하여 DA-5018의 경구투여시 진통효력 및 효능을 morphine · HCl 및 acetaminophen과 비교 평가하고자 하였다.

실험방법

시 료

DA-5018(N-{3-(3,4-dimethylphenyl)propyl}-4-(2-aminoethoxy)-3-methoxyphenylacetamide hydrochloride salt)

* To whom correspondence should be addressed.

은 동아제약 연구소 합성연구실에서 합성하여 사용하였으며, 실험당일 주사용증류수에 용해시킨 후 랫드에 투여하였다.

시 약

Brewer's yeast, 초산, phenyl-p-benzoquinone(PBQ), uric acid, acetaminophen 및 capsaicin 등은 Sigma사에서, morphine · HCl(이하 morphine)은 동광약품에서 구입하여 사용하였다.

실험동물

실험동물은 Sprague-Dawley(SD)계 웅성 랫드로서 특정 병원체 부재(SPF) 동물을 미국 B&K에서 구입하여 1주간 순화사육을 거쳐 체중 180-250 g 동물을 사용하였다. 사육 기간중 온도는 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도는 40~70%, 조명시간은 12시간(07:00~19:00)을 유지하였고 사료와 음수는 자유롭게 섭취시켰으며, 실험 1일전에 18시간 절식시켜 사용하였다.

초산 writhing법

DA-5018, morphine 및 acetaminophen을 경구투여하고, 20분 후에 3% 초산용액을 체중 100 g 당 0.1 ml 복강주사하였다(Kishioka 등, 1992). 초산투여 10분 후부터 30분간 총 writhing 횟수를 측정하였으며, 다음의 식을 이용하여 % inhibition을 계산하고 regression analysis를 통하여 ED_{50} 을 구하였다.

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{(\text{Control writhing counts} - \text{Drug writhing counts})}{\text{Control writhing counts}} \times 100$$

PBQ(phenyl-p-benzoquinone) writhing법

DA-5018과 morphine을 경구투여하고, 20분 후에 0.1% PBQ를 체중 100 g 당 0.1 ml 복강주사하였다(Thuy와 Barry, 1988). PBQ주사 10분 후부터 30분간 총 writhing 횟수를 측정해서 용매 투여군에 대한 약물투여군의 writhing 횟수를 % inhibition으로 계산하여 regression analysis를 통하여 ED_{50} 을 구하였다.

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{(\text{Control writhing counts} - \text{Drug writhing counts})}{\text{Control writhing counts}} \times 100$$

Randall-Selitto법

주사용증류수에 현탁시킨 20% brewer's yeast 0.1 ml을 랫드 오른쪽 뒷발바닥에 피하주사하고 2시간 후 약물을 경구투여하였다. Analgesimeter(Ugo Basile, Italy)를 이용하여 랫드 발등에 66 g/sec로 압력을 가했을 때, 랫드가 소리를 지르거나 발을 빼려는 순간의 추 이동거리에 추 무게를 곱하여 역치로 나타내었다. 약물투여후 0.5, 1, 2 시간 및 3 시간에 역치를 측정하고 후, 추의 이동거리를 기준으로, 대조군에 비해 추가 10 cm 더 이동하면 100% 진통효과가 있다고 정하고 다음 식을 이용하여 % inhibition을 계산한 후 regression analysis를 통하여 ED_{50} 을 구하였다(Kathleen 등, 1990).

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{(\text{Drug threshold} - \text{Control threshold})}{10} \times 100$$

Tail-pinch법

랫드의 꼬리에 압력을 가하는 기구로서 1.0 kg의 힘을 가할 수 있는 랫드 동맥검자를 사용하였다(Saito와 Nomura, 1989). 랫드 꼬리끝에서 약 3~5 cm 부위를 동맥검자로 집은 후 랫드가 몸을 돌려서 검자나 꼬리를 물거나 핏을 때까지 걸린 시간을 역치로 측정하였고, 꼬리의 손상을 피하기 위해 cutoff는 60초로 하였다. 약물투여 한시간 전에 2회 측정하여 2회째에 10초 내에 반응을 보인 개체를 선별한 후 약물을 경구투여하였고, 약물투여 0.5, 1, 2 시간 및 4 시간에 역치를 측정하고 후 다음의 식을 이용하여 % inhibition을 계산하고 regression analysis를 통하여 ED_{50} 을 구하였다.

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{(\text{Drug latency} - \text{Control latency})}{(60 - \text{Control latency})} \times 100$$

Tail-flick법

랫드에 약물을 경구 또는 뇌실내 투여한 후 진통효과를 평가하였는데, 약물의 뇌실내 투여를 위한 수술은 다음과 같이 실시하였다. 랫드를 pentobarbital 마취하에서 stereotaxic apparatus (Columbus Instruments, No. 51600)에 고정하고 bregma에서 posterior로 0.5 mm, midline에서 lateral로 1.3 mm 위치에 guide cannula(26-G stainless steel tube)를 dura mater에서 4.0 mm 깊이로 삽입한 후 고정하고, 33-G stainless steel tube로 제작한 stylet을 끼운 후 1주간 회복시켜서 실험에 사용하였다. 약물투여시는 stylet을 제거하고 guide cannula에 injector(33-G tube)를 삽입하고 1~2분간에 걸쳐 microsyringe로 약물을 천천히 투여(5 $\mu\text{l}/100 \text{ g}$)하였다. Tail-flick test는 랫드에 약물을 투여한 후 0.5, 1, 2 시간 및 4 시간에 랫드 꼬리끝 2~5 cm 부위에 고밀도 beam(Hugo Sachs Elektronik, type 812)을 비쳤을 때 꼬리를 옆으로 피할 때까지 걸리는 시간을 역치로 측정하였다(Harris 등, 1976). 꼬리의 손상을 피하기 위해 cutoff는 15초로 하였고 다음의 식을 이용하여 % inhibition을 계산한 후 regression analysis를 통하여 ED_{50} 을 구하였다.

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{(\text{Drug latency} - \text{Control latency})}{(15 - \text{Control latency})} \times 100$$

Sodium urate유발 관절통

Terence 등(1987)의 방법에 따라 sodium urate 침상결정을 얻은 후, 실험직전에 injection 용매(saline 90%+Tween80 10%)로 100 mg/ml 현탁액을 제조하였다. 랫드를 ether로 마취시킨 후 왼쪽 뒷다리 무릎관절에 26-G needle을 3~5 mm 삽입하고 현탁액 50 μl 를 관절내 주사하였다. 현탁액 투여 17~18시간후 약물을 동일한 방법으로 왼쪽 무릎관절에 투여하거나 목뒤에 피하투여하였다. 약물에 의한 진통 효과는 회전봉(Letica, LE-8500)을 이용하여 다음의 방법으로 평가하였다(Robert B.R. 등 1993 ; Vinicio 등 1993). 우선 랫드를 30초에 3.5 rpm씩 회전속도가 증가하도록 조절된 회전봉에서 90초 이상 걸을 수 있도록 이틀간 훈련시키고,

현탁액을 관절내 투여하고 17~18시간후 랫드가 회전봉에서 낙하할 때까지의 시간을 측정하였다. 한시간 후에 위의 방법으로 약물을 투여하고, 약물투여 1, 3 및 5시간후에 각각 3회 측정하여 랫드가 낙하할 때까지의 시간을 측정한 후, 그 중 최대값을 역치로 사용하였다.

굴근반사에 미치는 영향

DA-5018을 측뇌실에 투여하고 2분, 0.5, 1, 2, 4 시간 및 6 시간째에 굴근반사에 대한 영향 유무를 판정하였다 (Junnarkar 등, 1992 ; Block과 Schwarz, 1993). DA-5018 투여후 tail-flick test를 실시한 랫드를 대상으로 왼쪽 또는 오른쪽 뒷발을 당겼을 때 앞으로 발을 빼는 동작이 없으면 굴근반사가 소실된 것으로 판정하였다.

통계처리

여러시간에 걸쳐 경시적으로 약물의 진통효과를 측정할 경우는 그 중 최대반응을 약물효과로 결정하여 least square analysis방법으로 ED₅₀을 계산하였다. 결과는 mean ± S.E.M.으로 표시하였으며, 각 약물의 효과는 ANOVA test를 실시하여 유의성이 인정될 경우 Duncan's test를 실시하였고, 모든 통계해석에서 유의수준으로 p<0.05와 p<0.01을 이용하

였다.

실험결과

초산 writhing 법

대조군의 30분간 writhing 횟수는 27.4±2.9회였으며 acetaminophen, morphine 및 DA-5018은 모두 용량의존적으로 writhing을 억제하였고(Fig. 1. A), ED₅₀은 각각 18.2, 2.5 및 2.4 mg/kg이었다. DA-5018은 대조물질인 morphine과 동일한 효력을 나타내었고 유의적인 효능의 차이도 나타나지 않았다.

PBQ writhing 법

대조군의 30분간 writhing 횟수는 27.0±5.4회였으며 morphine 및 DA-5018 투여군은 용량의존적으로 writhing이 억제되었고(Fig. 1. B), ED₅₀은 각각 1.8 및 1.3 mg/kg으로서 두 약물은 동일한 효력을 나타내었고 유의적인 효능차이도 없었다.

Randall-Selitto법

대조군은 용매를 투여하고 30분 후에 약 200 g 전후의 역치를 나타내었고 이후 경시적으로 감소하여 3시간 후에는 약 80 g 전후의 무게에 반응하여 hyperalgesia가 유발되었음을 확인하였다. DA-5018은 yeast로 유발시킨 염증발에 용량의존적인 진통효과를 나타내었고(Fig. 2), 이때 ED₅₀은 4.5 mg/kg이었으며 acetaminophen과 morphine의 ED₅₀은 477 및 18.3 mg/kg이었다. 한편 morphine, acetaminophen 및 DA-5018은 투여한 최고용량에서 각각 76.4±5.7%, 53.1±4.5% 및 100%의 진통효능을 나타내었으며, 이때 DA-5018과 acetaminophen은 유의적(p<0.01)인 효능차이가 있었다.

Tail-pinch법

대조군의 경우 동맥절자로 꼬리를 집으면 약 4~7초 후

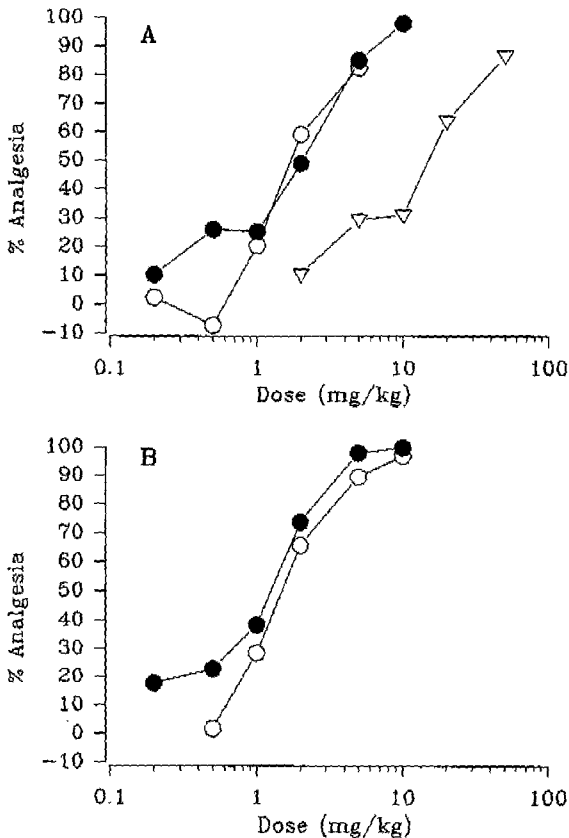


Fig. 1. Dose-response curves of morphine(○), acetaminophen(▽) and DA-5018(●) analgesia on writhing syndromes induced by acetic acid(A) and PBQ(B). Each point represents the mean of 12 to 17 animals.

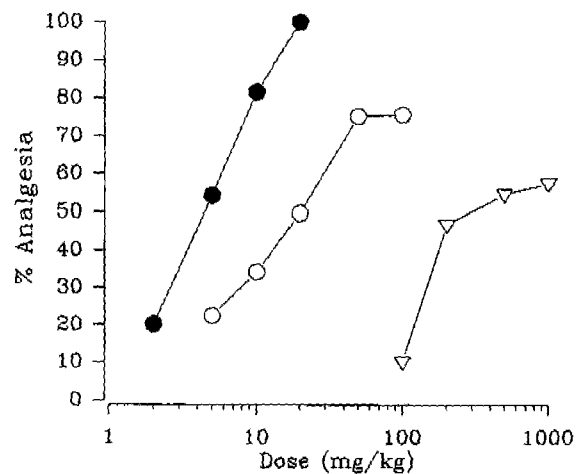


Fig. 2. Dose-response curves of morphine(○), acetaminophen(▽) and DA-5018(●) analgesia by Randall-Selitto test in rats. Each point represents the mean of 15 to 19 animals.

에 통증을 반영하는 행동을 나타냈으며 morphine, acetaminophen 및 DA-5018에 의해 용량의존적으로(Fig. 3.) 그 시간이 지연되었고 각각의 ED_{50} 은 18.2, 932 및 5.8 mg/kg이었다. 한편 morphine, acetaminophen 및 DA-5018은 투여한 최고용량에서 각각 54.9 ± 3.2 , 35.3 ± 4.7 및 53.5 ± 3.2 초로 진통역치가 상승되었는데, 이때 DA-5018과 morphine은 진통효능의 차이가 없었으나 acetaminophen은 DA-5018 및 morphine에 비해서 유의적($p < 0.01$)으로 효능이 낮았다.

Tail-flick법

대조군의 latency는 약 4~5초였고 morphine 및 DA-5018은 용량의존적으로 latency를 증가시켰으며(Fig. 4.) ED_{50} 은 각각 39.9 및 20.5 mg/kg이었다. Acetaminophen은 진통효과를 확인할 수 없었다. 한편 측뇌실에 DA-5018을 투여한 경우 ED_{50} 은 0.21 mg/kg으로서 경구투여시에 비해 약 100

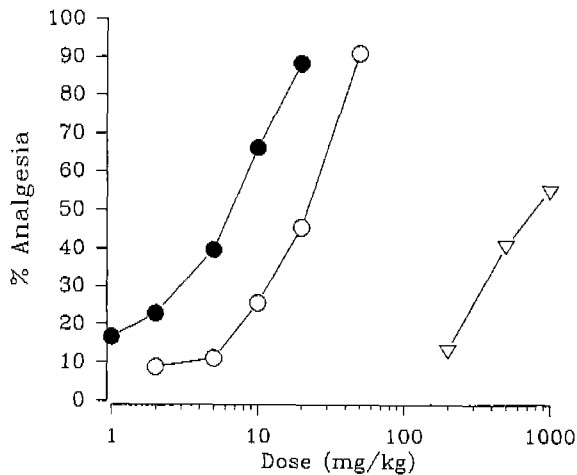


Fig. 3. Dose-response curves of morphine(○), acetaminophen(▽) and DA-5018(●) analgesia by tail-pinch test in rats. Each point represents the mean of 8 to 21 animals.

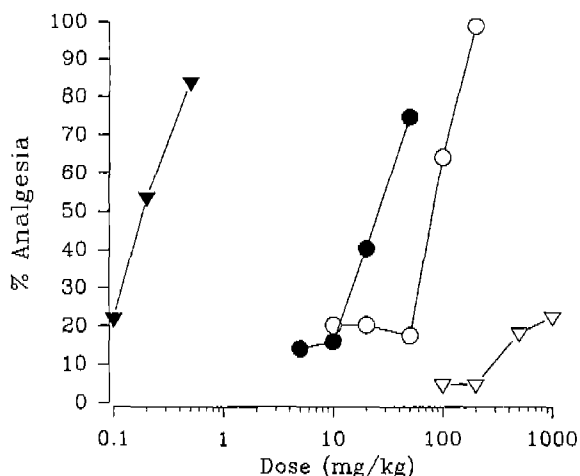


Fig. 4. Dose-response curves of morphine(○), acetaminophen(▽) and DA-5018(p.o., ●; i.c.v., ▼) analgesia by tail-flick test in rats. Each point represents the mean of 6 to 21 animals.

배 강한 효력을 나타내었다(Fig. 4.).

Sodium urate유발 관절통

Seegmiller등(1962)은 sodium urate로 관절염을 유발시키기 위해서는 sodium urate 침상결정을 사용하는 것이 관절염유발에 보다 효과적이라고 보고한 바 있는데, 본 실험에서도 재결정 과정을 통해서 얻은 침상결정이 시약으로 구할 수 있는 무정형의 sodium urate보다 관절염 유발에 보다 효과적임을 확인할 수 있었다(data 생략). 대조군의 경우 sodium urate 투여 18 시간 경과후 latency는 투여전에 비해 약 45% 감소하였다(Fig. 5.). 왼쪽 관절내에 투여한 DA-5018은 용량 의존적인 latency 증가를 나타내었는데, 0.1 mg/knee 투여군의 latency는 약물투여전보다 증가하였고 (paired t-test, $p < 0.01$) 1 시간 및 3 시간째에는 대조군에 비해 유의적인 차이를 나타내었다(Duncan's test, $p < 0.01$). DA-5018 0.01 mg/knee 투여군 및 capsaicin 투여군은 latency 증가 경향은 있었으나 대조군 및 약물투여전에 비해 유의적인 차이는 없었다. 한편 관절내 투여량과 동일량의 DA-5018을 랫드의 목뒤에 피하투여하였을 때는 투여군 모

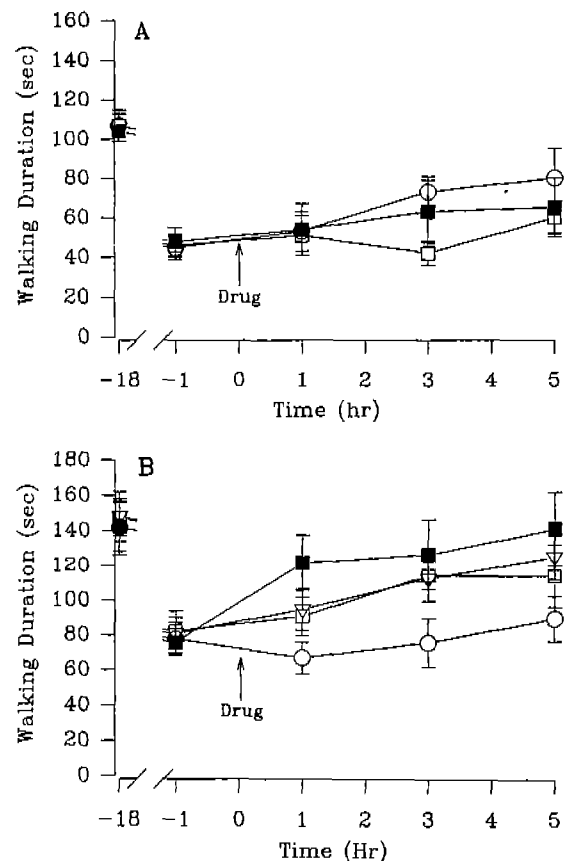


Fig. 5. Effects of capsaicin(▽), DA-5018(0.01 mg, □; 0.1 mg, ■) and vehicle(○) on walking duration of sodium urate-induced arthritic rats. Drugs were administered subcutaneously (A) or intra-articularly (B). Each point represents the mean of 6 to 8 animals.

두에서 대조군에 비해 latency의 유의적인 변화가 관찰되지 않았다.

굴근반사에 대한 영향

DA-5018을 뇌실내에 투여한 경우 0.1 및 0.2 mg/kg 투여시는 영향이 없었고, 0.5 mg/kg 투여군은 약물투여 개체 6마리 모두에서 약물투여 직후 굴근반사가 소실되었으나 점차 회복되어 6 시간까지 정상적인 반사를 보였다.

고 찰

DA-5018은 capsaicin유도체로서 랫드에 경구투여시 강력하고 용량의존적인 진통효과를 나타내었다. Capsaicin은 랫드에 경구투여시 3 시간 이내에 투여량의 85%가 위장관을 통해 흡수되나(Kawada등, 1983), 그 대부분은 장관막과 간을 통과하면서 분해되기 때문에 경구투여시 진통효과를 나타내지 못하고, 따라서 capsaicin의 진통효과는 거의 모두 피하투여(LaHann등, 1983) 또는 국소(Gamse등, 1982; Abbott등, 1984)에 약물을 도포하여 확인하였다. DA-5018은 capsaicin유도체이기 때문에 capsaicin과 유사한 진통작용이 나타날 것으로 기대되었으나 본 실험은 경구투여시 약효평가가 목적이었기 때문에 임상투여경로가 경구인 acetaminophen과 morphine을 비교물질로 하여 DA-5018의 효능 및 효력을 비교하였다. DA-5018은 랫드에 경구투여시 비교적 낮은 25.1%의 생체내이용율을 나타내었는데(미발표) 이는 morphine을 랫드에 경구투여하였을 때 간초회통과효과가 85%이고(Dahlstrom등, 1978), morphine의 경구투여용 제제가 개발된 점을 고려하면 DA-5018의 경구투여 흡수율은 의미있는 것으로 생각된다. 본 실험 결과에 따르면 초산 또는 PBQ에 의해 발생하는 writhing syndrome을 DA-5018은 용량의존적으로 억제하였고 그 정도는 morphine의 효력과 동등하였으며, 효능도 morphine 및 acetaminophen과 차이가 없음을 확인하였다. 이는 DA-5018이 진통효과를 갖고 있을 가능성을 시사하는 결과로 생각된다(Saito와 Nomura등, 1989). 또한 yeast로 유발된 hyperalgesia 실험에서 DA-5018은 morphine에 비해 동등이상의 효력을 나타내었으며 효능은 유의적인 차이가 없었다. 한편 acetaminophen은 100~1000 mg/kg 투여시 용량의존적인 진통효과를 나타내었으나 최대효능은 58%에 불과했고, 특히 1000 mg/kg 투여시는 tremor등의 부작용을 나타내었다. Acetaminophen의 독성이 나타나지 않는 최대용량인 500 mg/kg 투여시의 진통효능은 DA-5018에 비해 유의적으로 낮음을 확인하였다. 이같은 결과는 Chipkin등(1983)이 발표한 바와 같이 acetaminophen등의 비스테로이드성 소염진통제는 100% 진통효과를 나타내기 이전에 효능이 plateau에 도달한다는 보고와 일치하는 결과(Kathleen등, 1990)로서, DA-5018은 임상적으로 중등도 이상의 통증에서도 효능을 기대할 수 있다고

생각된다. 한편 tail-pinch test는 opioid 수용체중 kappa subtype에, tail-flick test는 mu subtype에 작용하는 약물에 보다 선택적으로 진통효과가 나타나는 실험계로 알려져 있으며 (Patricia등, 1990), 두 실험계 모두 indomethacin과 aspirin류의 약물은 효능이 제한적으로 나타난다고 보고된 바 있다 (Ono등, 1988). Tail-pinch 및 tail-flick test에서 DA-5018은 고용량의 acetaminophen에 비해 유의적으로 높은 효능을 나타내었고 morphine과는 동등한 효능 및 효력을 나타내었다. 한편 tail-flick test에서는 DA-5018을 뇌실내 투여하였을 때 진통효능 평가에 영향을 미칠 수 있다고 판단되는 일시적인 근이완작용이 관찰되었다. Yamamoto등(1977)은 중추성 근이완제인 mephenesin이 tail-pinch test에서 latency를 증가시킨다고 보고하였으며, 이와 함께 mephenesin에 의한 굴근반사 억제 효과도 보고된 바 있다(Junnarkar등, 1992). 따라서 DA-5018 투여시 나타나는 근이완작용이 DA-5018의 효능평가에 미치는 영향을 배제하기 위하여 진통효능 측정과 함께 근이완작용을 굴근반사의 소실을 지표로 경시적으로 관찰하였다. DA-5018 투여 후 나타나는 근이완반응은 최초 측정시점인 약물투여 30분에는 사라짐을 확인하였고 따라서 tail-flick test에서 고용량의 DA-5018투여시 나타나는 진통효과에 근이완작용이 영향을 미칠 가능성은 거의 없다고 판단되었다. 이상의 결과로부터 DA-5018은 비스테로이드성 소염진통제에 비해 broad spectrum의 진통효능을 갖고 있음을 확인할 수 있었다. DA-5018의 경구투여시 나타나는 이같은 진통작용은 현재까지 경구흡수가 가능하다고 보고된 capsaicin 유도체인 olvanil (Brand 등, 1987)의 PBQ writhing test에서 ED₅₀이 170 mg/kg인 점을 고려할 때, 약 100배 효력이 강한 것으로 생각된다. 이같은 효력 및 효능은 말기암환자의 통증(Boureau등, 1992; Aksamija와 Rukavina, 1989)과 같이 기존의 진통제는 효능 또는 부작용으로 인해 사용상의 한계가 있는 통증에 응용될 가능성을 시사하는 결과로 생각된다.

한편 capsaicin이 진통효과를 나타내는 작용점에 대해서는 중추 또는 말초에 작용한다는 실험결과가 보고된 바 있다. Dickenson등(1990)은 capsaicin의 작용점을 확인하기 위해 진통효과를 나타내는 충분량의 capsaicin을 피하투여한 후 capsaicin의 조직분포를 확인한 결과, 주로 중추에 분포하고 말초에는 미량이 분포함을 확인하였고, 이로부터 전신투여시 capsaicin의 작용점을 유해감각신경의 중추말단으로 제시한 바 있다. 한편 DA-5018의 경구투여시의 효력이 뇌실내에 투여하였을 경우보다 약 100배 낮은 것은 첫째, DA-5018 5 mg/kg투여시 생체내이용률이 25.1%(미발표)로서 경구흡수율이 높지않고 둘째, 랫드에 정맥투여후 조직분포를 확인한 결과 뇌조직대 혈장농도비(brain/plasma concentration ratio)가 투여 5분 후 0.38로서, capsaicin 2 mg/kg 정맥투여후 3분에서의 brain/plasma ratio 4.75

(Saria, 1982)와 비교할 때 DA-5018이 뇌로의 이행이 어렵기 때문에 생각된다. 이처럼 DA-5018을 중추에 투여하는 것이 말초에 투여하는 것에 비해 훨씬 강력한 효력을 나타낸다는 사실은 DA-5018의 진통효과를 나타내는 작용점이 중추에 있을 것이라는 추정을 가능하게 한다(Zulma 등, 1996). 한편 말초에 대한 capsaicin의 진통작용은 sciatic nerve(Abbott 등, 1984)와 관절에서 주로 연구되었는데, capsaicin을 관절에 투여하면 CGRP 및 substance P 관련 신경섬유의 소실(Mapp 등, 1996)이 나타나고 myelinated fiber수에는 변화없이 unmyelinated fiber수의 감소 등이 확인된 바 있다(Ferrell 등, 1992). 또한 2% sodium urate로 유발된 관절염 모델에서 capsaicin은 염증반응 억제(Lam과 Ferrell, 1991)효과가 있고, 마취고양이에서는 10^{-4} - 10^{-3} M 범위에서 통증유발제인 bradykinin에 의한 nociceptive afferent의 흥분을 억제(He 등, 1990)한다고 보고되어 있다. 본 실험에서는 DA-5018의 말초에 대한 작용으로 나타나는 진통효과를 확인하기 위해서 관절염 모델을 이용하였다. Sodium urate로 유발된 관절염 모델에서 피하투여시 진통효과를 확인할 수 없는 저용량의 DA-5018을 관절내투여하였을 때 진통효과가 나타난다는 사실은 DA-5018의 작용점이 중추에만 국한되는 것이 아님을 시사하는 결과로 생각된다. 즉, 경구투여시 DA-5018의 주된 작용점은 중추이지만 투여경로에 따라 말초에 대한 작용도 있음을 의미한다고 생각되며, 현재 DA-5018의 중추 또는 말초에 대한 기전연구는 capsaicin의 진통작용기전에 근거하여 진행중에 있다.

이상의 결과로부터 DA-5018은 경구투여시 morphine과 동등한 진통효력 및 효능을 나타내며 이는 주로 중추신경계에 대한 작용으로 나타나는 것으로 사료된다.

감사의 말씀

뇌실내 약물투여를 위한 수술법을 지도해 주신 도평센터의 진창배 박사님께 깊은 감사를 드리며, 이 연구는 1994년도 과학기술처 선도기술개발사업의 지원에 의해 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Abbott, F. V., Grimes R. W. and Melzack R. (1984). Single nerve capsaicin: effects on pain and morphine analgesia in the formalin and foot-flick test. *Brain Res.* **295**, 77-84.
- Aksamija, M. and Rukavina Z. (1989). New aspects in the treatment of pain in patients with carcinomas. *Med. Arch.* **43**, 253-256.
- Arpad, S., Nancy A. L. and Peter M. B. (1993). Vanilloid (capsaicin) receptor in the rat: positive cooperativity of resiniferatoxin binding and its modulation by reduction and oxidation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **266**(2), 678-683.
- Block, F. and Schwarz M. (1993). N-methyl-D-aspartate(NMDA)-mediated muscle relaxant action of dextromethorphan in rats. *Neuroreport* **4**(7), 941-943.
- Boureau, F., Luu M., Koskas-Sergent A. S. and Doubrere J. F. (1992). Need of risk reevaluation in morphine dependence in pain patients. *Therapie* **47**(6), 513-518.
- Brand, L., Berman E., Schwen R., Loomans M., Janusz J., Bohne R., Maddin C., Gardner J., Lahann T., Farmer R., Jones L. and Chiabrando C. (1987). Vanilloids. 1. Analogs of capsaicin with antinociceptive and antiinflammatory activity. *Drugs Exptl. Clin. Res.* **13**(5), 259-265.
- Dahlstrom, B. E. and Paalzow L. K. (1978). Pharmacokinetic interpretation of the enterohepatic recirculation and first-pass elimination of morphine in the rat. *J. Pharmacokin. Biopharm.* **6**(6), 505-519.
- Dickenson, A., Ashwood N., Sullivan A. F., James I. and Dray A. (1990). Antinociception produced by capsaicin: spinal or peripheral mechanism? *Eur. J. Pharmacol.* **187**, 225-233.
- Ferrell, W. R., Lam F. Y. and Montgimery I. (1992). Differences in the axon composition of nerves supplying the rat knee joint following intra-articular injection of capsaicin. *Neurosci. Lett.* **141**(2), 259-261.
- Gamse, R., Petsche U., Lembeck F. and Jancso G. (1982). Capsaicin applied to peripheral nerve inhibits axoplasmic transport of substance P and somatostatin. *Brain Res.* **239**, 447-462.
- Geza, A., Miklos P. and Peter M. B. (1994). [³H]Resiniferatoxin binding by the human vanilloid(capsaicin) receptor. *Mol. Brain Res.* **23**, 185-190.
- Harris, R. A., Loh H. H. and Way E. L. (1976). Antinociceptive effects of lanthanum and cerium in nontolerant and morphine tolerant-dependent animals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **196**(2), 288-297.
- He, X., Schepelmann K., Schaible H. G. and Schmidt R. F. (1990). Capsaicin inhibits responses of fine afferents from the knee joint of the cat to mechanical and chemical stimuli. *Brain Res.* **530**(1), 147-50.
- Junnarkar, A. Y., Singh P. P., Patnaik G. K. and Shrotri D. S. (1992). Neuropsychopharmacological study of 2,4-dihydro [1,2,4]triazole[3,4-c][1,4]benothiazine-1-one(IDPH-791). *Pharmacol. Res.* **26**(2), 131-141.
- Kathleen, R. G., William G., Richard J. R., Stephen B. H., Janet S. K., William K. S., Christine S., Walter E. H. and Neil R. A. (1990). Anti-inflammatory and safety profile of DuP697, a novel orally effective prostaglandin synthesis inhibitor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **254**(1), 180-187.
- Kawada, T., Suzuki T., Takahashi M. and Iwai K. (1983). Gastrointestinal absorption and metabolism of capsaicin and dihydrocapsaicin in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **72**, 449-456.
- Kishioka, S., Morita N., Kitabata Y., Yamanishi T., Miyamoto Y. and Ozaki M. (1992). Dynorphin: antinociceptive action and its effects on morphine analgesia and acute tolerance. *Jpn. J. Pharmacol.* **60**(3), 197-207.
- LaHann, T. R. and Farmer R. W. (1983). Antinociceptive actions of capsaicin in rodents. *Proc. West. Pharm. Soc.* **26**,

- 145-149.
- LaHann, T. R. (1982). Method of producing analgesia. U.S. Patent No. 4, 313, 958.
- Lam, F.Y. and Ferrell W.R. (1991). Neurogenic component of different models of acute inflammation in the rat knee joint. *Ann. Rheum. Dis.* **50**, (11) 747-751.
- Mapp, P. I., Kerslake S., Brain S. D., Blake D. R. and Cambridge H. (1996). The effect of intra-articular capsaicin on nerve fibers within the synovium of the rat knee joint. *J. Chem. Neuroanat.* **10**(1), 11-18.
- Nagy, J. I. and Kooy D. (1983). Effects of neonatal capsaicin treatment on nociceptive thresholds in the rat. *J. Neurosci.* **3**, 1145-1150.
- Ono, M. and Satoh T. (1988). Pharmacological studies of lapaconitine. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **38**(7), 892-895.
- Park, N. S., Ha D. C., Choi J. K., Kim H. S., Hong M. S. Lim H. J. and Lee K. S. (1993). Phenylacetamide derivatives and pharmaceutical compositions thereof. U.S. Patent No. 5, 242, 944.
- Patricia, F. O., Daniel B. C., Arthur K., James W. K., Nancy E. A. and Szyfelbein S. K. (1990). Antinociception in the rat induced by a cold environment. *Brain Res.* **507**, 11-16.
- Robert, B. R., Elmar F., Wolfgang R., Richard P. S., Ellen E. C., Jeffrey L. V., Henry I. J. and Norma S. (1993). Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **267**(1), 331-340.
- Saito, H. and Nomura Y. (1989). *Screening methods for drug evaluation*. Hirokawa Publishing Company., Tokyo.
- Saria, A., Lembeck F. and Skofitsh G. (1981). Determination of capsaicin in tissue and separation of capsaicin analogues by high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **208**, 41-46.
- Saunet, J. L. and Duclaux R. (1982). Analgesia induced by neonatal treatment in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **16**, 241-243.
- Seegmiller, J. E., Howell R. R. and Malawista S. E. (1962). The inflammatory reaction to sodium urate. *J. Am. Med. Assoc.* **180**, 469-475.
- Szolcsanyi, J. and Jancso G. A. (1975). Functional and fine-structure characteristics of the sensory neuron blocking effects of capsaicin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **287**, 157-169.
- Terence, J. C. and Patrick D. W. (1987). Ankle joint urate arthritis(AJUA) in rats: an alternative animal model of arthritis to that produced by Freund's adjuvant. *Pain.* **28**, 379-393.
- Thuy, T. C. and Barry M. W. (1988). Pemedolac: a novel and long-acting non-narcotic analgesic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **248**, (3) 907-913.
- Vinicio, G., Francisco J. L., Gilberto C., Luis A. S., Julian E. V. and Francisco J. F. (1993). Characterization of the analgesic effects of paracetamol and caffeine combinations in the pain-induced functional impairment model in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* **45**, 627-631.
- Yamamoto, H., Kuki M. and Ozaki M. (1977). Effects of β -(p-chlorophenyl)-GABA (baclofen) on response to noxious stimuli. *Folia. Pharmacol. Japon.* **73**, 703-715.
- Zulma, R. V., Valdir C. F., Rosendo A. Y. and Joao B. C. (1996). Antinociceptive action of 2-(4-bromobenzoyl)-3-methyl-4,6-dimethoxy benzofuran, a novel xanthoxyline derivative on chemical and thermal models of nociception in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **278**(1), 304-312.