

Mechanism of analgesic effects of DA-5018, a non-narcotic agent

Eun Ju Bae [°], Miwon Son, Moon Ho Son, Soon Hoe Kim,
Won Bae Kim and Junnick Yang

Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co. Ltd.

(목적) 새로운 capsaicin유도체 DA-5018의 진통작용에 대한 기전연구로서 opiate receptor 경유여부와 arachidonic acid (AA) pathway의 차단여부를 확인하고, capsaicin과 동일한 진통기전을 갖는가를 검토하고자 하였다.

(방법) Opiate receptor 관련여부를 확인하기 위해 opiate수용체 결합시험, 기니픽 회장 표본실험, 랫드의 수정관 표본실험, naloxone에 의한 진통길항시험을 실시하였고, AA pathway 차단여부를 검토하기 위해서 랫드의 peritoneal neutrophil를 이용하여 cyclooxygenase와 5-lipoxygenase의 억제활성을 측정하였으며, capsaicin과 동일한 진통기전을 갖는가를 검토하기 위해 기니픽 기관 표본실험 및 랫드의 유해자극역치와 substance P의 관련성을 검토하였다.

(결과) DA-5018은 여러 opiate수용체 실험에서 morphine 또는 naloxone 보다 10-100배 정도 낮은 친화력을 나타내었다. 기니픽 회장표본과 랫드 수정관표본의 전기자극 실험에서는 DA-5018의 의해 유도된 수축반응이 naloxone의 영향을 받지 않았고, 랫드에서의 진통효과도 naloxone 전처리에 의해 차단되지 않았으므로, DA-5018은 opiate 수용체를 경유하지 않는 것으로 생각된다. 또한, DA-5018 120 μ M에서 cyclooxygenase 생성을 50% 증가시켰고 mM 농도에서 5-lipoxygenase 활성을 약간 억제하였으므로, NSAID계 유사약물이 아님을 확인하였다.

DA-5018은 기니픽 기관 표본에 대해 capsaicin과 동일하게 수축반응을 나타내었고, 이것은 capsazepine 전처리에 의해 억제되었다. 척수에서의 substance P 유리활성은 capsaicin 보다 약 9배 강한 것으로 나타났다. 또한 랫드에 DA-5018 진통유효용량인 1mg/kg을 피하주사한 후 분리한 척수에서 capsaicin에 의한 substance P의 유리활성은 15분후에 감소하였고 120분후에는 회복되었다. 따라서 DA-5018의 진통작용에도 substance P의 고갈이 관여하는 것으로 생각된다.

이상의 결과로부터, DA-5018의 진통작용은 capsaicin 수용체를 매개하는 것으로 사료된다.