

## Fentiazac의 抗炎症·鎮痛 및 消化器潰瘍形成作用에 관한 研究

金忠奎·金元培·梁仲益·閔信泓  
東亞製藥 中央研究所

(Received January 30, 1981)

Choong Kyu Kim, Won Bae Kim, Joong Ik Yang and Shin Hong Min

Central Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co., Ltd. Seoul 131, Korea

### Anti-inflammatory, Analgesic and Ulcerogenic Activities of Fentiazac

**Abstract**—Anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenic activities of fentiazac were investigated in comparison with those of acetylsalicylic acid, fenbufen, naproxen and phenylbutazone. On the anti-inflammatory activity in carrageenin-induced rat paw edema and the analgesic activity on writhing syndrome induced with acetic acid in mice, fentiazac displayed more potent effect than acetylsalicylic acid, fenbufen and phenylbutazone. But the ulcerogenic action of fentiazac on gastrointestinal tract in fasting rats was less than that of reference drugs. From these investigation, fentiazac seemed to indicate a poor correlation between the extent of anti-inflammatory activity and ulcerogenic action.

Fentiazac은 비교적 최근에 합성된 산성의 비스테로이드성 항염증약으로서 Brown 등<sup>1)</sup>에 의해 항염증 작용이 보고 되었으며 Marmo 등<sup>2)</sup>은 phenylbutazone이나 aspirin 보다 강한 항염증 및 진통효과를 갖는다고 보고한바 있다.

또한 이 약물은 부작용이 비교적 적은 것으로 알려져 있어<sup>3)</sup> 임상에 널리 사용되고 있다.

현재 이 물질과 비슷한 산성 비스테로이드성 항염증 약이 개발되어 임상적으로 역시 사용되고 있으며 이들 항염증약에 대하여 개별적으로 그 약리학적 유용성이나 부작용에 대하여 검토되어 있다.

그러나 이들 결과로부터 그대로 각 약물의 약리학적 성격을 비교하는 데에는 곤란한 면이 있다.

따라서 저자들은 동시에 동일조건하에서 fentiazac을 비롯한 5가지 항염증약의 항염증 및 진통효과와 부작용의 하나로 생각되는 소화기 장해작용을 마우스 및 랫트를 사용해서 비교 검토하였다.

### 實 驗 方 法

**實驗材料**—1) 試料 : fentiazac (이태리 LPB Pharmaceutical Institute 제, 99.5%) 대조로

사용한 약물은 aspirin (KP. III), naproxen (Syntex Co., Ltd) fenbufen (Lederle, USA.), phenylbutazone (KP. III)이다. 피검약물은 1% Na-CMC 수용액에 현탁하여 경구 투여하였다.

2) 動物 : 사용한 동물은 ICR 계 숫컷 마우스와 Sprague-Dewley 계 숫컷 흰쥐이다. 동물은 온도  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , 습도  $50 \pm 10\%$ 의 조건하에서 시판 고형사료 및 수도수를 섭취시켰으며 건강한 것을 사용하였다.

實驗方法—1) 급성독성 : 16시간 절식시킨 흰쥐 (체중 : 120~150g)를 1군 5마리로 하여 피검 약물을 투여한후 7일간의 사망수로 부터 Litchfield-Wilcoxon법<sup>4)</sup>에 따라  $LD_{50}$ 치를 산출하였다.

2) 항염증작용 : carrageenin 부종법—Winter등<sup>5)</sup>의 방법에 준하였다. 즉 1군 5마리의 흰쥐 (체중 : 120~150g)를 사용하여 16시간 절식한후 피검약물을 투여하여 1시간후에 오른쪽 발바닥 피하에 1% carrageenin 현탁액 0.1ml/paw을 주사하였다. 그 직후 및 4시간후에 volume meter로 발의 용적을 측정하여 다음식에 따라 부종억제율을 구한 다음 50% 억제하는 약물의 투여량 ( $ED_{50}$ 치)을 대수용량 반응직선으로 부터 구하였으며 potency ratio는 평행선 검정법으로 계산하였다.

$$\text{부종억제율} = \left(1 - \frac{\text{약물처리군과 후지부종율}}{\text{대조군의 후지부종율}}\right) \times 100$$

Paper disk법—Hara등<sup>6)</sup>의 방법에 준하였다. 즉 체중 150g 전후의 흰쥐를 1군 5마리로 하여 마취하에 배부정중선에 따라 제모한 피부를 소절개하고 양측 견갑부 피하에 paper disk를 삽입하였다. paper disk는 동양여지제 항생물질검색용 disk로서 직경 type 8mm, 두께 1.5mm, 중량  $31.0 \pm 1.2\text{mg}$ 의 것을 autoclave로 멸균 ( $120^\circ\text{C}$ , 30min)한 후 사용하였다.

피검약물은 disk 삽입직후로 부터 1일 1회 6일간 연속투여하여 7일째에 동물을 죽여 disk 주위에 증식한 육아조직을 조심스럽게 박리하여  $60^\circ\text{C}$ , 24시간 건조후 중량을 측정해서 증식된 육아중량을 비교하였다.

3) 진통작용 : 초산 writhing 법—Kostel등<sup>7)</sup>의 방법에 준하였다. 즉 1군 10마리의 마우스(체중 20~24g)을 사용하여 16시간 절식한 마우스에 피검약물을 투여, 30분후에 0.7% 초산용액 10ml/kg을 복강내 주사하여 그 10분후부터 10분간에 나타난 writhing 반응의 회수를 측정하여 대조군에 대한 writhing 억제율을 구한 다음 50% 억제하는 용량 ( $ED_{50}$ 치)를 대수용량반응직선으로 부터 구하였으며 potency ratio는 평행선 검정법으로 계산하였다.

동통억치법—Randall-Selitto<sup>8)</sup>의 방법에 따라 실험하였다. 즉 흰쥐 양후지에 압자극을 가하여 정상적으로 반응하는 흰쥐를 선별한 후 흰쥐 오른쪽 후지 발바닥피하에 10% brewer's yeast 현탁액 0.1ml/paw를 주사하였다. 효모액 주사후 4시간에 평균적으로 억치변동을 나타내는 흰쥐를 선발, 1군 5마리의 흰쥐 (체중 : 120~150g)을 사용하여 피검 약물을 투여하였다.

동통억치의 변동은 피검약물 투여 2시간후에 측정하였다. 염증된 발에 Randall-Selitto 장치로 압자극을 가하여 흰쥐가 동통반응 (울거나, 몸부림 치거나 후지의 withdrawal 반응)을 나타냈을 때의 압자극을 동통억치로 하였으며 진통작용은 대조군과 약물투여군과의 동통억치를 비교하여 50% 상승시키는 용량을  $ED_{50}$ 로 하여 대수용량 반응직선으로 부터 구하였다 potency ratio는 평행선 검정법으로 계산하였다.

4) 소화기궤양형성작용 : Maeda등 의 방법에 준하였다. 즉 1군 5마리의 흰쥐 (체중 : 200~250g)를 사용하여 48시간 절식후 피검약물 100mg/kg을 투여하였다. 그 18시간후에 위에서 공

장부까지 적출하고 공장부로부터 십이지장을 거치면서 대만부를 따라 절개하여 궤양 혹은 미란 유무를 관찰하였다. 위선부에 있어서는 Adami등<sup>10)</sup>의 방법에 따라 계산하였다.

5) Prostaglandin 생합성억제작용 : 피마자유 설사법—Awouters등<sup>11)</sup>의 방법에 준하였다. 즉 1군 10마리의 흰쥐 (체중 : 200~250g)을 사용하여 16시간 절식후 피검약물 20mg/kg을 투여하였다. 그 1시간후에 피마자유 1ml/100g 체중을 경구투여하여 그후 1시간마다 4시간까지의 설사유무를 관찰하였다.

### 實驗結果

**급성독성**—각 약물의 LD<sub>50</sub>치는 Table I 과 같다.

Fentiazac의 LD<sub>50</sub>치는 620mg/kg으로서 aspirin의 1/2정도이었으나 fenbufen, naproxen, phenylbutazone 보다 컸으며 naproxen의 LD<sub>50</sub> 치는 366mg/kg으로서 대상약물중 가장 독성이 강한 것으로 나타났다.

Table I—Acute toxicity of fentiazac and reference drugs in rats.

Drugs	LD <sub>50</sub> (95% confidence limit) mg/kg, <i>p. o.</i>
Fentiazac	620 ( 537— 716)
Aspirin	1362 (1124—1651)
Fenbufen	505 ( 435— 586)
Naproxen	366 ( 288— 466)
Phenylbutazone	560 ( 470— 667)

**항염증작용**—carrageenin 부종억제작용 : 흰쥐 후지발바닥은 carrageenin 현탁액의 국소주사에 의하여 부종을 일으켰으며 주사후 4시간에서 88%의 부종을 나타내 최고로 달하였다.

이러한 부종에 대하여 fentiazac은 용량 의존적으로 강한 항염증 작용을 나타냈으며 ED<sub>50</sub>치는 30mg/kg이었다.

이것은 naproxen, phenylbutazone의 활성과 같은 정도이며 fenbufen의 약 2배, aspirin의 약 8배 강력한 것이다.

또한 fentiazac의 치료계수 (LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>)는 20.7로서 대상약물중 가장 안전역이 넓은 것으로 나타났다(Table II).

Table II—Anti-inflammatory activity of fentiazac and reference drugs on carrageenin-induced rat hind paw edema.

Drugs	Anti-inflammatory ED <sub>50</sub> , mg/kg <i>p. o.</i>	Potency ratio	Therapeutic index (LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> )
Fentiazac	30	1.0	20.7
Aspirin	197	0.13	6.9
Fenbufen	62	0.50	8.1
Naproxen	21	1.28	17.4
Phenylbutazone	40	0.72	14.0

**Paper disk 육아형성억제작용**—평량멸균한 paper disk 삽입 7일째에 관찰된 육아형성 (건조중량 : 41.6±2.7mg, n=5)에 대하여 fentiazac은 20mg/kg을 1일 1회 6일간 연속투여로 유의성

있게 억제하였으며 그 억제율은 29.8%로서 대상약물중 가장 강력하였다. 이때 체중증가 변화에 대하여 대상약물은 영향을 미치지 않았다(Table III).

**Table III**—Anti-inflammatory activity of fentiazac and reference drugs on the paper disk granuloma formation in rats.

Drugs	Granuloma		Body weight change (%)
	dry weight(mg)	Inhibition (%)	
Control	41.6±2.7		18.8
Fentiazac	29.9±3.0	29.8*	16.6
Aspirin	38.4±4.2	7.7	14.3
Fenbufen	34.3±2.9	17.5	16.9
Naproxen	31.5±2.2	24.3*	13.8
Phenylbutazone	33.2±3.2	20.2	17.4

Drugs (50mg/kg) were orally administered immediately after the implantation and once daily for the next 5 days.

\* Significant difference from control,  $p < 0.05$

**鎮痛作用**—초산 writhing 억제작용—마우스에 초산을 투여했을시 관찰되는 writhing 반응에 대한 각 약물의 억제효과를 요약하면 Table IV와 같다. Fentiazac의 진통활성은 fenbufen, naproxen과 대략 동정도이었으며 aspirin, phenylbutazone보다는 약 6배 강력하였다.

**Table IV**—Analgesic activity of fentiazac and reference drugs in writhing syndrome induced by acetic acid in mice.

Drugs	Analgesic ED <sub>50</sub> mg/kg, <i>p. o.</i>	Potency ratio
Fentiazac	48	1.0
Aspirin	234	0.18
Fenbufen	77	0.69
Naproxen	31	1.61
Phenylbutazone	219	0.18

**Brewer's yeast 동통역치저하 억제작용**—흰쥐 후지발바닥에 brewer's yeast를 국소주사하면 동통역치가 저하된다. (주사후 4시간의 동통역치  $18 \pm 2.4$ mmHg,  $n=5$ ) 이러한 동통역치저하

**Table V**—Analgesic activity of fentiazac and reference drugs in altering pain threshold responses in the brewer's yeast induced edematous state in rats.

Drugs	Analgesic ED mg/kg, <i>p. o.</i>	Potency ratio	Therapeutic index (LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> )
Fentiazac	24	1.0	25.8
Aspirin	280	0.08	4.9
Fenbufen	46	0.54	11.0
Naproxen	38	0.68	9.6
Phenylbutazone	60	0.38	7.0

에 대하여 fentiazac은 강한 억제작용을 나타냈으며 ED<sub>50</sub>치는 24mg/kg이었다. Fentiazac의 진통 활성은 대상약물중 가장 강력하였으며, phenylbutazone의 약 3배, aspirin의 약 13배에 달하였다. 또한 fentiazac의 치료계수(LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>)는 25.8로서 가장 안전역이 넓었다 (Table V).

**소화기 궤양형성작용**—48시간 절식한 흰쥐에 대하여 피검약물 100mg/kg을 투여하여 18시간후에 위, 십이지장, 공장부에 보이는 궤양, 출혈반, 미란의 유무를 관찰하였다.

위선부에 대해서는 대상약물 모두가 궤양야기작용을 나타냈으며, 그중 Fentiazac이 가장 약했으며, 반면에 aspirin이 가장 강력하였다. fentiazac 투여군은 5마리중 2마리에 궤양이 관찰된 데 비해 기타 약물투여군은 5마리 모두에 관찰되었다. 한편 위선부 이외에 부위에서는 거의 영향을 미치지 않았다 (Table VI).

Table VI—Ulcerogenic activity of fentiazac and reference drugs in fasting rats.

Drugs	No. of rats	Gastric grandular	Gastric rumen	Duodenum & jejunum
		Score <sup>a</sup>	Ulcer incidence	Erosion incidence
Control	10	0.60±0.24	0/10	1/10
Fentiazac	5	1.9 ±0.27*	0/5	0/5
Aspirin	5	3.2 ±0.22***	1/5	1/5
Fenbufen	5	2.6 ±0.15***	0/5	0/5
Naproxen	5	2.7 ±0.23	0/5	1/5
Phenylbutazone	5	2.3 ±0.6	0/5	1/5

After 48hr-fast, drugs were given 100mg/kg *p. o.* to rats and the animals were sacrificed after another 18hr-fast.

*a* : determined by the Adami's scoring system (0, no lesion ; 1, petechial or erosion ; 2, 1~5 small ulcers ; 3, many small ulcers ; 4, many large ulcers ; 5, perforation).

\* : significant difference from control  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

**Prostaglandin 생합성 억제작용**—피마자유 설사 억제작용—피검약물 20mg/kg을 투여하였을 때의 피마자유 설사억제작용의 결과는 Table VII와 같다.

즉 prostaglandin 생합성 억제작용이 있음이 알려져 있는 대조 약물들과 같이 fentiazac은 피마자유에 의한 설사를 지연시켰다.

Table VII—Preventive effect of fentiazac and reference drugs on castor oil diarrhoea in rats.

Drugs	No. of rats	No. of protected rats			
		Time after castor oil administration			
		1hr	2hr	3hr	4hr
Control	10	0	—	—	—
Fentiazac	10	7	3	1	0
Aspirin	10	6	2	0	—
Fenbufen	10	7	0	—	—
Naproxen	10	10	6	2	1
Phenylbutazone	10	4	1	0	—

Drugs were given 20mg/kg *p. o.* to rats and 1hr after treatment castor oil (1ml) was administered orally.

## 考 察

현재까지 비스테로이드성 항염증약이 많이 개발되어 임상에 널리 사용되고 있으나 그 대부분은 산성화합물로서 급성 및 아급성 만성 염증 반응을 억제하나, 그와 거의 비례해서 소화기장해를 일으키고 있다<sup>12)</sup>. Fentiazac은 강력한 항염증 및 진통활성을 가진 반면에 소화기 장애작용은 약한 것으로 알려져 있으므로<sup>1~3)</sup> 항염증, 진통 및 소화기궤양 형성작용을 실험적으로 시험하여 그 효력을 동시에 동일 조건하에서 aspirin, fenbufen, naproxen, phenylbutazone과 비교검토하였다. 아울러 LD<sub>50</sub>치를 구하여 급성독성 및 치료계수를 비교하였으며, 약효와 위장장애의 원인으로 알려지고 있는 prostaglandin (PG) 생합성억제작용을 간접적으로 검토하였다.

Fentiazac의 항염증작용과 염증성 동통에 대한 진통작용은 강력하다는 것인 확인되었으나 fentiazac의 절식원취에 있어서의 궤양야기작용은 대상약물중 가장 약하였다. 즉 이 결과는 항염증효과와 소화기 장애작용은 반드시 상관되지 않는다는 지견과 일치된다<sup>13)</sup>.

종래부터 비스테로이드성 항염증약은 염증부위에 있어서 PG 생합성을 저해함이 보고<sup>14)</sup> 되어 왔으며 또한 비스테로이드성 항염증약에 의해 소화기 PG의 생합성이 억제됨이 밝혀져 있다<sup>15)</sup>.

Fentiazac에 의한 PG 생합성 억제작용에 대하여 보고된바가 없으므로 간접적인 방법인 피마자유 설사법<sup>11)</sup>을 이용해서 실험한 결과 fentiazac은 PG 생합성억제작용이 있음이 밝혀진 대조약물과 미찬가지로 피마자유에 의한 설사를 억제한 것으로 봐서 PG 생합성억제작용이 있는 것으로 추측된다.

## 結 論

Fentiazac은 LD<sub>50</sub>치가 620mg/kg *p. o.*로서 보통약의 범주에 들어 있으며 carrageenin 부종 및 염증성동통시의 치료계수가 대조약물에서 보다 크다. 이상 fentiazac의 유효성 및 안전성을 대조약물과 비교검토한 결과 fentiazac은 현저한 carrageenin 부종억제작용, paper disk 육아형성 작용, 초산 writhing 억제작용 및 염증성 동통억치저하억제 작용을 나타낸 반면에 소화기궤양형성 작용은 약하였다.

## 文 獻

1. K. Brown, J. F. Cavalla, D. Green and A. B. Wilson, *Nature*, **219**, 164(1968).
2. E. Marmo, F. Rossi, R. Di Nota and F. Cazzola, *Cazz. Med. Ital.*, **133**, 333(1974).
3. E. Mirelli, G. Flchera and A. Tittobello, *Acta Endoscopica*, **4**, 149(1974).
4. J. T. Jr. Litchfield and F. Wilcoxon, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **96**, 99(1949).
5. C. A. Winter, E. A. Risley and G. W. Nass, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **111**, 544(1962).
6. Y. Hara and S. Tomizawa, *Folia Pharmacologica Japonica*, **73**, 557(1977).
7. R. Kostel, M. Anderson and E. J. Debeer, *Fed. Proc.*, **18**, 412(1959).
8. L. O. Randell and J. J. Sellitto, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **111**, 409(1957).
9. M. Maeda, Y. Tanaka, T. Suzuki and K. Nakamura, *Folia Pharmacologica Japonica*, **73**, 557(1977).
10. E. Adami, E. Marazzi-Vertti and C. Turba, *Archs. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **147**, 113(1964).
11. F. Awouters, C. J. E. Niemegeers, F. M. Lenaerts and P. A. J. Jassen, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 41(1978).
12. J. Moragues, K. Thiele, M. Marquez, M. Colombo and J. D. Roberts, *Arzneim. Forsch.* **24**, 1785(1974). 14. R. J. Flower, *Pharmac. Rev.*, **26**, 33(1974).
15. A. Robert, *Gastroenterology*, **66**, 765(1974).