

## Bucillamine과 Lornoxicam의 혼합에 의한 진통소염 효과 향상

김미정\* · 황인영 · 권순경 · 정춘식#

덕성여자대학교 약학대학, \*서울대학교 보건대학

(Received August 12, 2011; Revised August 30, 2011; Accepted September 2, 2011)

### Improvement of Analgesic and Anti-inflammatory Effects by Mixing with Bucillamine and Lornoxicam

Mi Jeong Kim\*, In Young Hwang, Soon Kyoung Kwon and Choon Sik Jeong#

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

\*School of Public Health, Seoul National University, 1-Gwanak, Gwanak, Seoul 151-742, Korea

**Abstract** — The aim of this study was to reduce the side effects and to develop effective drugs using bucillamine (B), lornoxicam (L), and its mixtures on the analgesic and anti-inflammatory effects. With this goal, we compared their effects on the four different mixtures with a sole treatment (B 40 mg/kg and L 1.60 mg/kg). The mixture 1, 2, 3, and 4 ratios of B to L (mg/kg) were 20 to 0.80, 40 to 1.60, 80 to 3.20, and 40 to 1.14, respectively. In terms of acetic acid-induced vascular permeability, B and L inhibited the amount of dye leakage approximately 37.8 and 66.5%, respectively. And mixture 1, 2 and 3 showed inhibition of 47.4%, 81.5%, and 84.3%. The mixture 4 inhibited approximately 49.4%. In carrageenan-induced paw edema model, mixtures of B and L effectively inhibited paw edema measured 1/2~3 hours after carrageenan injection. Especially, mixture 2 inhibited 50.7%, 52.7%, 50.9% of paw edema after 1, 2, and 3 hr, significantly. We also examined an analgesic effect using the writhing test. In terms of the acetic acid-induced writhing syndrome, the control group showed writhing syndrome 18.5 times. B and L showed 9 and 6.3 times, inhibiting 51.6% and 65.9% respectively. And aspirin, as a positive control drug, showed the 7.1 times writhing syndrome. The mixture 1, 2, 3, and 4 also significantly inhibited the writhing syndrome to 62.2%, 93.0%, 51.4%, and 77.8%, respectively. From these results, we could suggest that the range of B and L ratio of 25 : 1 to 35 : 1 may be applicable to developing analgesic and anti-inflammatory drugs.

**Keywords** □ bucillamine, lornoxicam, analgesic, and anti-inflammation

염증이란 물리적 자극이나 화학적 물질, 세균 감염 등에 의한 체내의 모든 조직과 기관에서 일어날 수 있으며, 경우에 따라서는 만성 염증 상태까지 이끌 수 있는 생체 방어 반응 과정이다. 즉, 염증반응은 생체의 세포나 조직에 어떠한 기질적 변화를 가져오는 침습이 가해질 때, 그 손상 부위를 수복, 재생하려는 메커니즘으로써 급성염증에 의한 조직 장애가 오면 혈관 내피 세포의 변화로 혈관이 확장되고, 혈관 투과성이 항진되며, 백혈구가 유주되는 등 일련의 염증 반응이 일어난다.<sup>1)</sup> 이 때, 주로 관여하는 세포는 polymorphonuclear leucocyte, macrophage, lymphocyte, mast cell 등이 있다. 즉 염증발생에 관계하는 화학적 매개 물질에 의해 모세혈관이 확장되어 혈류가 느려지게 되면

모세혈관이나 세정맥의 외막세포 부착부의 내피세포 틈 사이로 중성 다핵 백혈구가 이동하게 되며, 이렇게 국소에 유주된 백혈구는 phagocytosis를 일으키는 동시에 백혈구 내의 lysosome이 degranulation 되어 이들 과정에서 lysosome enzyme인 acid phosphatase,  $\beta$ -glucuronidase, elastase 등이 유리되고 백혈구 막의 arachidonic acid가 유리되어 염증과 관련된 반응이 일어나게 된다. 또한 물리 화학적, 생리학적 자극에 의해 활성화된 phospholipase에 의해 유리된 arachidonic acid는 cyclooxygenase에 의한 대사를 거쳐 생리활성을 갖는 PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub> 및 PGI<sub>2</sub>가 되며, 또 lipoxygenase의 대사를 거쳐 5-HETE 및 최종산물인 leukotriene C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>(LTD<sub>4</sub>), E<sub>4</sub>(LTE<sub>4</sub>)가 됨으로서 혈관 투과성 항진, 백혈구 유주 등 염증 반응에 중요한 역할을 하게 된다.<sup>2,3)</sup>

관절에 일어날 수 있는 흔한 질환으로는 골관절염(osteoarthritis)과 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis) 및 다발성 관절염(polyarthritis)이 있다. 골관절염은 동통과 경직으로 인해 중년기

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 02-901-8382 (팩스) 02-901-8386  
(E-mail) choonsik@duksung.ac.kr

이후 만성적인 무능력의 가장 흔한 원인이며, 기본적인 병리학 적 과정은 염증성인 류마티스 관절염과 달리 변성성이다.<sup>4)</sup> 일반적으로 류마티스는 만성 류마티스관절염(chronic rheumatoid arthritis)을 의미하며 이러한 질환은 관절을 중심으로 전신에 분포되어 있는 결합조직에 대한 질환이므로 발병원인의 규명이 어려운 난치성질환으로 알려져 있다. 만성 류마티스 관절염의 발병률은 인종 및 지리적 위치에는 차이가 없으나 여자가 남자보다 발병률이 높으며 특히 35세에서 45세 사이에 발병률이 가장 높으나, 나이가 들어감에 따라 남녀 차가 감소된다. 활막의 활동성 만성염증으로 수축이 뻣뻣하고 관절부위에 통증, 종창(swelling), 변형(degeneration)이 일어나며 무릎, 손가락 등에 피하결절까지 일으킨다.<sup>5)</sup> 주 원인은 명확하지 않으나, 각종 감염설, 비타민 결핍설, 호르몬의 부조화와 면역학적 인체반응설 등이 제기되어 왔다.<sup>6)</sup> 현재 류마티스성 질환 진단 후 초기 증상으로 관절통, 근육통이 많이 보이므로, 항염과 진통 소염제를 일차적으로 선택하고, 만성화 또는 전신증상의 발생 하였을 경우 항 류마티스 제제나 면역 억제제를 사용하기도 한다.<sup>7)</sup> 관절염에 관한 연구들 중 선구물질의 유도체 합성 및 검색을 통하여 수행되는 경우에는 간혹 재원의 낭비를 초래할 수 있으며, 주요 target pathway의 일부를 차단하는 경우, 예를 들어 TNF- $\alpha$  억제제인 아라바(Arava)의 경우 기형발생의 위험으로 여성의 사용이 조심스러울 뿐 아니라 간독성의 위험까지 있는 것으로 보고되었으며,<sup>8,9)</sup> non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs)에서 흔히 나타나는 위장장애 부작용이 거의 없던 것으로 알려지어서 관절염 환자들에게 각광받고 있는 cyclooxygenase-II(COX-II) 억제제인 세레브렉스(Celebrex)의 경우에는 알레르기<sup>6)</sup> 및 심장질환을 유발할 가능성<sup>10)</sup>이 있을 뿐 아니라 다른 NSAIDs와 효능면에서도 크게 차이가 없다는 보고가 있었다.<sup>11)</sup>

지난 20여 년간 류마티스 관절염 치료에 획기적인 발전이 있었는데, 그 중 한가지로 항류마티스 약제 즉 disease modifying antirheumatic drug(DMARD)의 등장을 들 수 있다. 현재 흔히 사용되고 있는 항류마티스 약제는 methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine 등이 있으며,<sup>12)</sup> 최근에 안정성과 효능이 입증된 약으로는 bucillamine, leflunomide, cyclosporine 등을 들 수 있다. Bucillamine은 D-penicillamine의 부작용을 줄인 제품으로 지효성 제제이다. 호르몬제나 소염진통제가 통증과 부종을 억제하나 류마티스 관절염을 치료할 수 없는데 반해, bucillamine은 관절염의 진행을 늦추어주고 불구를 예방하는 효과를 지닌다. 또한 다른 항류마티스약제와 같이 bucillamine은 초기에 효과가 늦게 나타나 환자의 순응도가 떨어지므로 효과가 나타날 때까지 소염진통제등과 병용 투여하는 것이 바람직하다. 또한 부작용으로 과민증, 정신신경계, 감각기계, 소화기계, 호흡기계, 혈액, 근골격계, 피부, 간장, 신장 및 내분비계에 이상반응이 올 수 있으므로 주의해야 한다.<sup>13)</sup>

Lornoxicam은 (3E)-6-chloro-3-[hydroxy(pyridin-2-ylamino)methylene]-2-methyl-2,3-dihydro-4H-thieno[2,3-e][1,2] thiazin-4-one 1,1-dioxide로서 분자량은 371.82<sup>2)</sup>이며 분자식은 C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>이다. Lornoxicam은 oxicam계 NSAIDs로 piroxicam, tenoxicam 등과 같이 nonselective COX inhibitor이며 5-lipoxygenase는 억제하지 않는다. 다른 oxicam계 NSAIDs와 비교하여 짧은 소실반감기(3~5시간)를 가지는 것이 특징이다.<sup>14)</sup> 골관절염(osteoarthritis, OA), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis, RA), 발치 후 통증(post operative dental pain), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis) 등에 유용한 것으로 보이나, 아직 보고된 임상시험 결과는 많지 않다. Lornoxicam은 현대약품에서 주사제는 급성의 중등도 수술 후 통증을 적응증으로, 정제는 RA, OA, 발치 후 통증, 요통을 적응증으로 식품의약품안전청의 승인신청을 2001년 1월 하였다. 진통, 소염효과의 작용기전(mechanism of action)은 COX를 저해하여 prostaglandin 합성을 차단이다.

Lornoxicam은 rat polymorphonuclear leucocytes를 사용한 *in vitro* 실험에서 PGD<sub>2</sub> 형성을 억제하는 효력이 tenoxicam의 100배, piroxicam의 50배, diclofenac의 20배로 보고 되었고, rat에서의 carrageen 유도 edema test<sup>15)</sup>에서는 tenoxicam, piroxicam의 10배 효력을 보였으며, 진통 작용을 보기 위한 mice에서의 acetylcholine 유도 writhing test에서도 tenoxicam보다 약 12배 강한 효력을 나타냈다는 보고가 있다. 그러나 약물의 효력(potency)이 다른 oxicam계 NSAID보다 크다고 하여도 이것이 임상적 효과가 크다는 것을 의미하지는 않는다.<sup>15)</sup>

본 연구에서는 NSAIDs로 해열, 진통, 소염제인 lornoxicam(L)과 DMARD로 만성 류마티스성 관절염 치료제인 bucillamine(B)의 단독 투여시 염증과 통증에 미치는 영향을 각각 확인하고 이들을 복합제제로 할 경우 B와 L의 비율이 25:1의 경우 mixture 1, 2 및 3을 각각 20:0.80 mg/kg, 40:1.60 mg/kg과 80:3.20 mg/kg로 경구투여 하였을 때와 비율이 35:1의 경우 각각 40:1.14 mg/kg으로 경구 투여하였을 때, 병용시의 효과와 양의 감소 및 증가에 따른 효과를 비교함으로써 기존의 제품이 갖고 있는 부작용은 줄이고 효력은 우수한 복합제제를 개발하고자 한다.

즉, 항염 활성을 확인하기 위해 Evan's blue를 정맥투여 후 초산으로 모세혈관 투과성을 증진 시킨 생쥐에 대한 투과성 억제 실험과 carrageenan으로 흰쥐의 발에 부종을 일으킨 후 억제되는 정도 실험을 실시 하였으며 진통효과를 확인하기 위하여 복강 내 초산치치로 유도되는 복부의 수축반응을 지표로 하는 초산병(Writhing syndrome)을 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 시약 및 기기

Bucillamine(B)은 Nanjing Chemlin Chemical industry Co.에

서 Lornoxicam(L)은 SINOCHEM NINGBO Co.사에서, 그 외 carrageenan, Evan's blue, aspirin, ibuprofen은 Sigma Co.에서 구입하였으며 기타시약은 일급시약을 사용하였다. 기기는 plethysmometer(Ugo Basile, Italy), UV spectrophotometer (ASIS UVM340), thickness gauge(Mitutoyo Co., Japan), 원심분리기(Eppendorf Centrifuge 5810R, Hamburg)를 사용하였다.

### 실험동물

(주) 샘타코에서 분양 받은 체중 170~180 g의 Sprague-Dawley 계 웅성 흰쥐 및 체중 25~28 g의 ICR계 웅성 생쥐를 본교 실험동물 사육실에서 2주 이상 사육하여 적응시킨 뒤 실험에 사용하였으며, 사육장은 인공 조명에 의하여 조명 시간을 아침 8시부터 저녁 8시까지 12시간으로 조절하였으며 실내 온도는  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 로 유지하였다.

### 항염활성 실험

**초산유발 생쥐 모세혈관 투과성 실험** - Whittle의 방법<sup>16)</sup>에 따라서 검체가 단백질 친화성 색소인 Evan's blue의 모세 혈관 투과성에 미치는 영향을 검토하였다. 생쥐 7~10마리를 1군으로 하여 약물을 경구투여 하고, 30분 후에 Evan's blue 1%액 0.1 ml/mouse로 꼬리정맥에 주사하였다. 20분 후에 0.7% 아세트산-생리식염수액을 0.1 ml/10 g로 복강내 주사하여, 혈관 투과성을 증대시키고, 20분 후 복강내부를 10 ml 생리식염수로 씻은 다음 채취하고 3000 rpm에서 10분간 원심분리 한 후, 610 nm 자외선 흡수 스펙트럼 하에서 혈관 투과성의 정도를 대조약물로 aspirin을 경구 투여하여 비교 검정하였다.

**Carrageenan 유발 흰쥐 부종 실험** - Winter 등의 방법<sup>17)</sup>에 따라서 흰쥐에 carrageenan edema 억제작용을 실시하였다. 120~160 g 웅성 흰쥐의 뒷 발바닥에 1% carrageenan 0.1 ml을 피하 주사하여 부종을 유발시키고, 검체는 carrageenan 주사 30분 전에 경구투여하였다. Carrageenan 주사 후부터 1시간 간격으로 3회에 걸쳐 부종의 용적을 plethysmometer로 측정함 다음, 주사 전의 용적을 기준으로 하여 그 증가율을 다음 식으로 계산하여 부종 억제 정도를 검정하였다. 대조약물로는 ibuprofen 200 mg/kg을 경구투여하여 비교하였다.

부종증가율(%)=

$$\frac{\text{유발 후 뒷발 용적}-\text{유발 전의 뒷발 용적}}{\text{유발 전의 뒷발 용적}} \times 100$$

### 진통작용 대한 효과

**Writhing syndrome** - 생쥐에 검체를 경구투여하고, 30분 후에 Koster 등의 방법<sup>18)</sup>에 의해 0.7%초산-생리식염액 0.1 ml/10 g을 복강 내 주사한 다음 10분에서 20분 사이의 writhing 증상의 발생수를 계수 하였다. 대조약물로는 aspirin 200 mg/kg을 경구

투여하여 비교하였다.

### 통계처리

모든 실험결과는 평균±표준편차(MeanS.D.)로 계산하였다. 각 군 간의 유의성 검정은 Student's *t*-test를 사용하고, 유의수준을 0.05로 하였다.

## 실험결과 및 고찰

### 항염활성 실험

**초산유발 생쥐 모세혈관 투과 억제 작용** - 염증(inflammation)은 침해자극으로부터 시작하여 치유에 이르는 반응으로 조직 장해에 대한 방어 및 회복을 위한 목적 반응이다. 염증의 4가지 주요한 증상은 발적, 종창, 열감, 동통이라고 할 수 있다.<sup>19)</sup> 염증의 원인으로는 물리적 자극, 화학적 자극과 같은 외인적 인자나 각종 병원성 미생물에 의한 감염과 이종항원의 감염에 의한 알레르기 반응이 있다.

염증 부종에 있어서 모세혈관투과성이 항진되는 것은 혈장성분이 혈관 외로 누출하는 것에 의해 일어나는 증상으로 염증의 초기단계인 모세혈관투과성에 미치는 작용에 의하여 항염증 효과를 검정한다. 따라서 혈관투과성 항진의 염증병태모델의 작성을 위하여 기염제로써 초산을 투여하고, 투과성 항진의 지표로 복강 내로 유출하는 Evan's Blue의 색소량을 지표로 하였다. B와 L 및 복합제제 투여군이 생쥐 모세혈관 투과성에 미치는 실험결과는 Table I과 Fig. 1, 2와 같다. B 경구투여 시 복강액 중에 삼출된 Evan's Blue의 농도가 대조군에 비해 37.8% 가량 억제되었고, L 투여군은 66.5%의 억제율을 보였다.

그리고 mixture 1, 2, 3의 복합제제 투여군에서는 Evan's Blue의 농도가 각각 47.4%, 81.5%, 84.3%로 유의적으로 억제되었다. Mixture 4 투여군은 49.4%로 유의적인 억제를 나타내었다. 특히

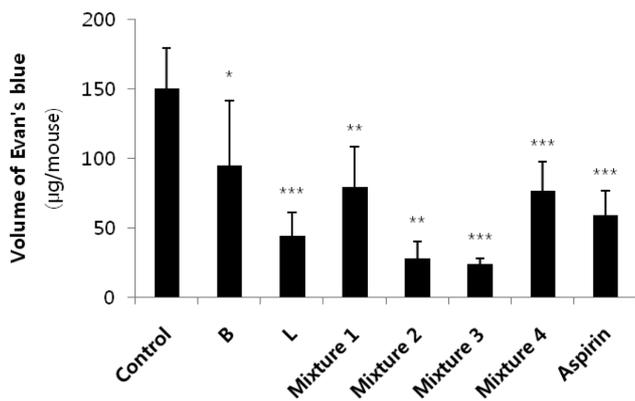
**Table I** - Effect of bucillamine, lornoxicam, and its mixtures on the amount of dye leakage in acetic acid-induced vascular permeability in mice

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of mice	Evan's Blue ( $\mu\text{g}/\text{mouse}$ )	Inhibition (%)
Control	-	10	150.2 $\pm$ 36.8	-
B	40	8	93.4 $\pm$ 35.6*	37.8
L	1.6	8	50.4 $\pm$ 18.2***	66.5
Mixture 1	20+0.80	8	79.0 $\pm$ 36.8**	47.4
Mixture 2	40+1.60	8	27.8 $\pm$ 15.6***	81.5
Mixture 3	80+3.20	8	23.7 $\pm$ 5.7***	84.3
Mixture 4	40+1.14	8	76.0 $\pm$ 26.9**	49.4
Aspirin	200	8	58.6 $\pm$ 22.4***	61.0

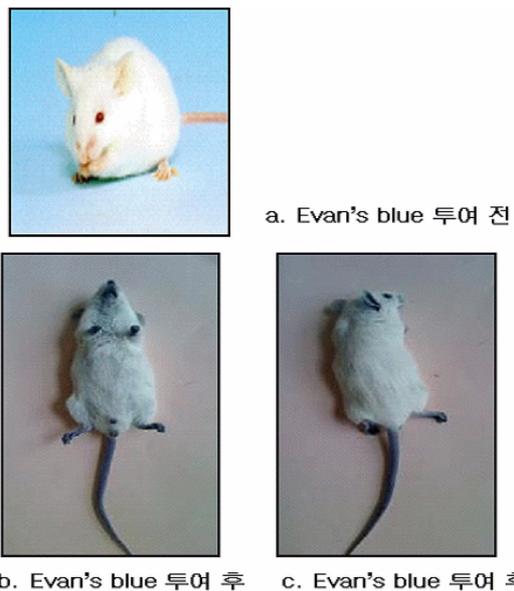
B: Bucillamine, L: Lornoxicam.

The values are mean $\pm$ S.D.

\**p*<0.05, \*\**p*<0.01, \*\*\**p*<0.001; Significantly different from the control group.



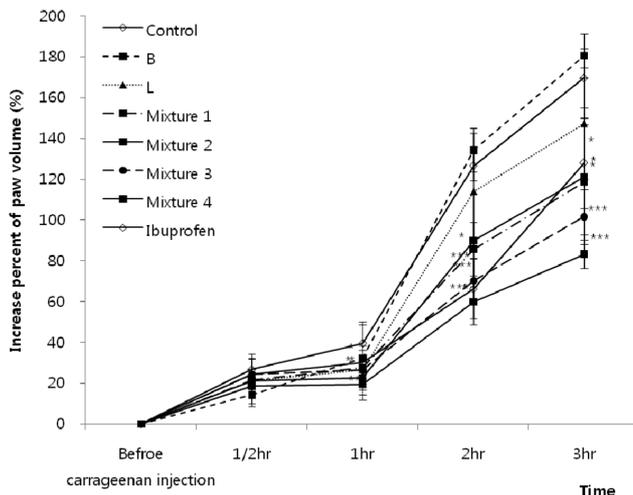
**Fig. 1** – Effect of bucillamine, lornoxicam, and its mixtures on the amount of dye leakage in acetic acid-induced vascular permeability in mice. B: Bucillamine, L: Lornoxicam. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001; Significantly different from the control group.



**Fig. 2** – Dye leakage in acetic acid-induced vascular permeability in mice.

mixture 2와 3이 거의 비슷하게 강력한 모세혈관 투과 억제 작용을 나타내었으며 복합제제 투여군은 용량 의존적으로 억제됨을 알 수 있었다. 한 편 대조약물인 aspirin 200 mg/kg 투여군에서 억제율은 61.0%이었다. 이 결과 단독 투여군보다 혼합제제 투여군이 용량의존적으로 모세혈관투과성을 억제함을 확인하였다.

**Carrageenan 유발 흰쥐 부종 실험** – Carrageenan은 해조류로부터 얻을 수 있는 sulfated polygalactan으로, 특히 λ-carrageenan은 대식세포에 대한 선택적 독성작용에 의해 급만성 염증을 일으키는 특성을 가지고 있으며,<sup>20)</sup> plasmin을 활성화시켜 kinin의 생성을 항진시키는 특성이 있다. B와 L 및 복합제제 투여군이 급성 염증이 carrageenan 유발 족부종을 억제하는 정도를 파악하기 위한 실험에서는 Table II, Fig. 3 및 4와 같은 결과를 얻었다. B 투여군은 carrageenan 주사 후 30분, 1시간대에 46.7%, 18.4% 억제 되었으나 2시간, 3시간 대에서 억제 효과가 없었다.



**Fig. 3** – Inhibitory effect of bucillamine, lornoxicam, and its mixtures on carrageenan-induced paw edema in rats. B: Bucillamine, L: Lornoxicam. The values are mean±S.D. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001; Significantly different from the control group.

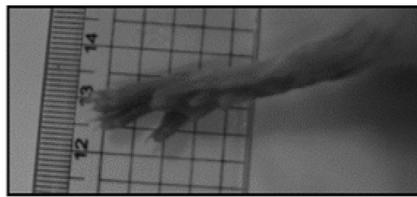
**Table II** – Inhibitory effect of bucillamine, lornoxicam, and its mixtures on carrageenan-induced paw edema in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	Increased percent of paw volume (Inhibition %)			
		1/2 h	1 h	2 h	3 h
Control	-	26.7±5.4	39.5±9.2	126.4±7.3	169.5±14.5
B	40	14.2±4.1 (46.7)	32.2±17.8 (18.4)	134.1±10.7 (-6.1)	180.5±10.8 (-6.5)
L	1.6	21.0±5.9 (21.4)	26.5±4.3 (33.0)*	113.9±28.4 (9.9)	147.3±27.3 (13.1)
Mixture 1	20+0.80	21.5±12.9 (19.3)	27.5±10.8 (30.3)	85.7±13.1 (32.2)*	118.5±28.3 (30.1)*
Mixture 2	40+1.60	18.6±8.1 (30.3)	19.5±7.8 (50.7)*	59.8±11.1 (52.7)***	83.2±6.9 (50.9)***
Mixture 3	80+3.20	24.4±7.4 (8.5)	26.4±6.6 (33.2)*	70.2±11.1 (44.5)***	101.5±13.4 (40.1)***
Mixture 4	40+1.14	21.2±4.3 (20.6)	22.5±4.3 (43.1)**	89.9±22.7 (28.9)*	121.0±28.5 (28.6)*
Ibuprofen	200	24.3±1.0 (9.1)	30.2±5.8 (23.4)	66.2±14.8 (47.6)***	127.8±22.1 (24.6)*

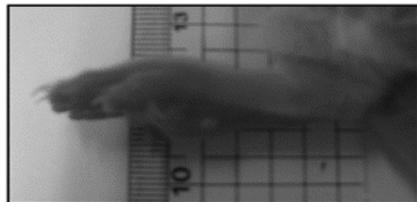
B: Bucillamine L: Lornoxicam.

The values are mean±S.D.

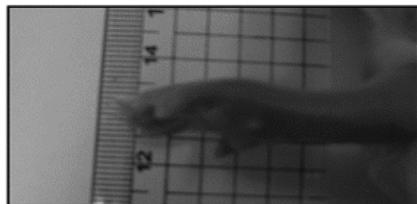
\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001; Significantly different from the control group.



a. Carrageenan 투여 전



b. Carrageenan 투여 후 2 시간 (Control)



c. Carrageenan 투여 후 2 시간 (Mixture 2)

Fig. 4 – Carrageenan induced paw edema in rats.

L 투여군은 또한 30분, 1시간 대에 각각 21.4%, 33.0%로 유의적인, 2시간, 3시간대에 9.9%, 13.1%로 억제 됨을 확인하였다. 그리고 복합제제 투여군 중 특히 mixture 2에서는 1, 2, 3시간 대에 걸쳐 각각 50.7%, 52.7%, 50.9%의 유의적인 억제 효과를 나타내었으며 mixture 1 투여군에서 2, 3시간 대에 32.2%, 30.1%의 유의적인 억제효과를 확인하였다. 그리고 mixture 3 투여시 2, 3시간 경과 시 44.5%, 40.1%로 억제 되었다. Mixture 4 투여군은 1, 2, 3시간 대에 43.1%, 28.9%, 28.6%의 억제효과를 확인하였다. 대조약물인 ibuprofen의 억제율은 1, 2, 3시간 대에 각각 23.4%, 47.6%, 24.6%이었다. 이 결과 단독투여군보다 혼합제제투여군중 mixture 2, 3, 4 투여군의 발부중 억제효과가 뛰어난 것을 확인할 수 있었다. 이는 carragenan 주사 후, 전반기에 방출되는 histamine, serotonin 등의 매개 물질뿐만 아니라 후반기의 bradykinin 및 prostaglandin류의 생성 억제와 관련된 것으로 생각된다.

**진통작용에 대한 효과**

**Writhing syndrome** – 검체의 진통효과를 평가하기 위하여 초산치로 유도되는 복부의 수축반응을 지표로 하는 초산법을 이용한 통증억제작용에 대한 실험결과는 Table III, Fig. 5와 같다. 초산법은 Koster 등이 초산을 이용한 writhing syndrome 반응을 abdominal contraction response라 하여 진통약물 검정에 유

Table III – Effect of bucillamine, lornoxicam, and its mixtures on acetic acid-induced writhing syndrome

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of mice	No. of writhing	Inhibition (%)
Control	-	10	18.5±6.2	-
B	40	9	9.0±5.1*	51.6
L	1.6	9	6.3±4.1**	65.9
Mixture 1	20+0.80	9	7.0±2.5**	62.2
Mixture 2	40+1.60	9	1.3±1.0**	93.0
Mixture 3	80+3.20	9	9.0±3.5**	51.4
Mixture 4	40+1.14	9	4.1± 1.1**	77.8
Aspirin	200	9	7.1±2.5**	61.6

B: Bucillamine L: Lornoxicam.

The values are mean±S.D.

\*p<0.01, \*\*p<0.001; Significantly different from the control group.

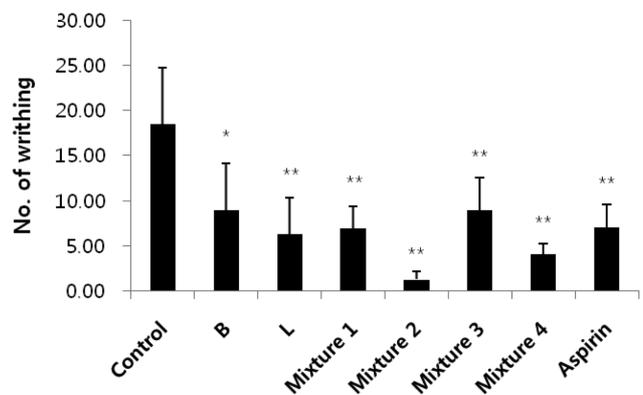


Fig. 5 – Effect of bucillamine, lornoxicam, and its mixtures on acetic acid-induced writhing syndrome. B: Bucillamine, L: Lornoxicam. \*p<0.01, \*\*p<0.001; Significantly different from the control group.

용한 방법의 하나로, 이 반응의 억제여부를 확인하여 진통효과를 평가하였다. 대조군은 10분 동안 18.5회의 writhing 증상을 일으켰고, B 투여군은 동 시간에 9회의 writhing 증상을 일으켜서 대조군에 비해 51.6%의 억제작용을 보여주었다. 그리고 L 투여군은 6.3회(65.9%)의 writhing 증상을 보여 B 투여군(51.6%)보다 높은 진통작용을 보였으며, 양성 대조군으로 사용한 aspirin 또한 61.6%의 유의적인 억제현상을 나타내었다. 그리고 mixture 1, 2, 3의 경우 각각 62.2%, 93.0%, 51.4%의 유의성 있는 억제 현상을 보였으며 mixture 4 투여군은 77.8%의 억제현상을 보였다. 이들 제제의 복합제제 중 mixture 2의 경우 대조약물인 aspirin의 61.1% 보다도 약 1.5배가량 높은 효과를 보여주었다.

**결 론**

이상과 같이 NSAIDs 로 해열, 진통, 소염제인 lornoxicam과 DMARD로 만성 류마티스성 관절염 치료제인 bucillamine의 단

독 투여 시 염증과 통증에 미치는 영향과 이들 제제의 복합제제를 경구 투여하였을 때, 병용시의 효과와 양의 감소 및 증가에 따른 효과를 비교한 실험을 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 항염활성 실험인 초산유발 생쥐 모세혈관 투과 억제작용을 보는 실험에서는 B와 L의 비율이 25:1과 35:1인 복합제제 투여군 모두 유의적인 억제 효과를 나타내었다. 특히 동량과 2배량 투여군이 거의 비슷하게 강력한 모세혈관 투과 억제 작용을 나타내었으며 복합제제투여군은 용량 의존적으로 억제됨을 알 수 있었다.

2) 항염활성실험인 carrageenan유발 흰쥐 발부종 실험에서도 B와 L의 비율이 25:1인 것과 35:1인 복합제제 투여군 모두 발부종을 억제하였다. 특히, 단독투여군보다 혼합제제투여군중 35:1 비율의 투여군과 mixture 2, 3 투여군의 발부종 억제효과가 뛰어난 것을 확인 할 수 있었다.

3) 진통작용에 대한 효과인 writhing syndrome 억제효과 실험 역시 B와 L의 비율이 25:1, 35:1인 투여군 모두 억제현상을 보였다. 특히 mixture 2는 대조약물인 aspirin의 61.1% 보다도 약 1.5배가량 높은 효과를 보여주었다.

본 연구결과는 B와 L의 용량비율이 25:1부터 35:1의 조성비 이내의 복합제제인 진통 소염제 개발에 자료로 응용할 수 있을 것으로 사료된다.

## 참고문헌

- 1) Tizard, I. R. : An introduction of inflammation, Immunology, 2nd ed., Saunders College Publishing, Philadelphia, 432-441 (1986).
- 2) Land, W. E. : Mechanisms of action of anti-inflammatory drugs. *Advan. Drug. Res., Academic Press, London* **14**, 147 (1985).
- 3) Samuelsson, B., Hammarstrom, S. and Borgeat, P. : Pathways of arachidonic acid metabolism. *Advan. Inflamm. Res., Raven Press, New York* 405-412 (1979).
- 4) Brent, R. L. : Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* **63**, 106 (2001).
- 5) Weinblatt, M. E., Dixon, J. A. and Lchuk, K. R. : Serious liver disease in a patient receiving methotrexate and leflunomide. *Arthritis Rheum.* **43**, 2609 (2000).
- 6) Cleland, L. G., James, M. J., Stamp, L. K. and Penglis, P. S. : COX-2 inhibition and thrombotic tendency: a need for surveillance. *Med. J. Aust.* **175**, 214 (2001).
- 7) Koh, E. M. : Medical treatment of rheumatoid arthritis (I): Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease modifying antirheumatic drugs and glucocorticoids. *J. Korean Med. Assoc.* **53**, 871 (2010).
- 8) van Roon, E. N., Jansen, T. L., Houtman, N. M., Spoelstra, P. and Brouwers, J. R. : Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: incidence and severity of hepatotoxicity. *Drug. Saf.* **27**, 345 (2004).
- 9) Chambers, C., Koren, G., Tutuncu, Z. N., Johnson, D. and Jones, K. L. : Are new agents used to treat rheumatoid arthritis safe to take during pregnancy? Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) study. *Can. Fam. Physician.* **53**, 409 (2007).
- 10) Schneider, F., Meziari, F., Chartier, C., Alt, M. and Jaeger, A. : Fatal allergic vasculitis associated with celecoxib. *Lancet* **359**, 852 (2002).
- 11) Pomp, E. : A critical evaluation of side effect data on COX-2 inhibitors. *Tidsskr Nor Laegeforen.* **122**, 476 (2002).
- 12) Park, Y. B. and Lee, S. K. : Leflunomide; A new disease modifying anti-rheumatic drug. *Journal of the Korean Rheumatism Association* **7**, 323 (2010).
- 13) Hur, J. W., Lee, C. W. and Yoo, D. H. : Bucillamine-induced pemphigus vulgaris in a patient with rheumatoid arthritis and polymyositis overlap syndrome. *J. Korean Med. Sci.* **21**, 585 (2006).
- 14) Kim, Y. H., Ji, H. Y., Park, E. S., Chae, S. W. and Lee, H. S. : Liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometric determination of lornoxicam in human. *Plasma Archives of Pharmacol Research* **30**, 905 (2007).
- 15) Pruss, T. P., Stroissnig, H., Radhofer-Welte, S., Wendtlandt, W., Mehdi, N., Takacs, F. and Fellier, H. : Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam. *Postgrad. Med. J.* **66**, S18 (1990).
- 16) Whittle, B. A. : The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic analgesics. *Brit. J. Pharmacol.* **22**, 246 (1964).
- 17) Winter, C. A., Risley, E. A. and Nuss, G. W. : Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **111**, 544 (1962).
- 18) Koster, R., Anderson, M. and Beer, E. J. : Acetic acid for anafesic and screening. *Fed. Proc.* **18**, 412 (1959).
- 19) Park, Y. H., Lim, S. H., Ham, H. J., Kim, H. Y., Jeong, H. N., Kim, K. H. and Kim, S. M. : Isolation of anti-inflammatory active substance -sitosterol from seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) stem. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **39**, 980 (2010).
- 20) Bonney, R. J., Grey, I., Lin, T. Y., Meyenhofer, M. F., Acevedo, W. and Davies, P. : Mononuclear phagocytes from carrageenan-induced granulomas. Isolation, cultivation, and characterization. *J. Exp. Med.* **148**, 261 (1978).