

## 새로운 캡사이신 유도체 DA-5018의 국소자극성에 관한 연구

손문호 · 배은주 · 신명수 · 김희기 · 김순희 · 김원배\* · 양종의  
동아제약(주) 연구소

### Studies on the Local Irritation of DA-5018, a New Capsaicin Derivative

Moon Ho SON, Eun Ju BAE, Hee Kee KIM, Myeong Soo SHIN,  
Soon Hoe KIM, Won Bae KIM\* and Junnick YANG

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

(Received March 26, 1997; accepted April 12, 1997)

**Abstract** – Capsaicin cream has been used to attenuate the pain associated with diabetic neuropathy, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and postherpetic neuralgia. But its common side effect, local irritation, limits the use of it and there is still a need for a new analgesic devoid of this side effect. This study was conducted to compare the local irritant effect of DA-5018, a new capsaicin derivative, with that of capsaicin in various animal models and human beings. Capsaicin, applied topically to the mouse ear, produced dose-dependent increase of ear volume and the frequency of ear scratching behavior in mice. Neither ear volume nor scratching behavior was affected by DA-5018. In eye wiping test of rat, DA-5018 was 10 times less irritant than capsaicin. Capsaicin administered intradermally into the rat paw elicited paw lick/lift response with a potency which was three times that of DA-5018. Zostrix-HP (0.075% capsaicin cream), but not DA-5018 0.3% cream, increased ear volume of rat and induced thermal hyperalgesia in normal and carrageenan inflamed paws. Six day-treatment of Zostrix-HP failed to develop tolerance against this thermal hyperalgesia. In human beings, Zostrix-HP produced burning sensation and itching in more than 90% of volunteers involved and its maximum irritant effect was significantly higher than that of DA-5018 cream. These results suggest that local irritation and burning sensation produced by DA-5018 is much less than capsaicin.

**Keywords** □ DA-5018, capsaicin derivative, Zostrix-HP, irritation

Capsaicin은 고추의 매운 성분으로서 통증을 전달하고 열 증반응을 일으키는 비수초성 구심성 지각신경에 주로 작용하여 초기의 신경흥분 후에 탈감작을 유발시키기 때문에 통증 및 염증이 관여하는 여러 가지 피부질환에 국소제제로서 사용되고 있다. Capsaicin 크림은 대상포진(Frank 등, 1988; Joel 등, 1991), 관절염(Chad 등, 1991) 및 당뇨병성 신경병증(Karen과 Fred, 1991; Tandan 등, 1990; Levy 등, 1991)에 기인한 통증의 경감 목적으로 현재 0.025 및 0.075% 크림이 임상적으로 사용되고 있다. 그러나 정상인 및 당뇨병환자를 대상으로 capsaicin 0.075% 크림제의 임상시험을 실시한 결과 대상자의 60% 이상에서 적용초기에 작열감을 나타내었고(Donofrio 등, 1991; Scheffler 등, 1991; Simone

과 Ochoa, 1991) 그 중 30%는 이 때문에 국소적용을 포기하였다(Rumsfield와 West, 1991). 따라서 capsaicin유도체를 국소 적용제제로 개발하기 위해서는 피부에 적용시 나타나는 작열감 등의 피부자극성을 제거하는 것이 매우 중요하다고 보고된 바 있다(Fuller, 1990; Carter, 1991). DA-5018은 동아제약에서 외용진통제로 연구중인 새로운 capsaicin유도체로서, 0.3% 크림을 국소적용하였을 때 관절염 및 당뇨병성 신경병증에 기인하는 통증에 capsaicin 0.075% 크림과 동등한 진통효능이 있음을 확인하였다(Kim 등, 1997; Bae 등, 1996). Capsaicin의 국소적용시 나타나는 자극성은 동물실험을 통해서 이미 보고된 바 있으며(Szolcsanyi와 Jancso, 1975; Veronesi 등, 1995), 본 실험은 이들 실험법을 이용하여 DA-5018원말 및 크림의 국소적용시 자극성을 capsaicin원말 및 capsaicin 0.025% 및 0.075% 크림

\* To whom correspondence should be addressed.

제와 비교평가하고자 하였다.

**실험방법**

**시료**

DA-5018(N-{3-(3,4-dimethylphenyl)propyl}-4-(2-aminoethoxy)-3-methoxyphenylacetamide hydrochloride salt)은 동아제약 연구소 합성연구실에서 합성하여 사용하였으며, 실험당일 주사용증류수에 용해시켰고, DA-5018 free base는 100% ethanol에 용해시킨 후 실험동물에 도포하였다. DA-5018 0.1%와 0.3% 크림 및 그 기제는 동아제약 연구소 제품개발연구실에서 isopropylmyristate를 주성분으로 제조하였다.

**시약**

Carrageenan과 capsaicin은 미국 Sigma사에서, Zostrix(capsaicin 0.025%, Genderm, USA)와 Zostrix-HP(capsaicin 0.075%, Genderm, USA)는 시중에서 구입하여 사용하였다. Capsaicin은 피부에 도포시 100% ethanol에 용해시켜 사용하였고 기타 안점막이나 피내투여시는 ethanol:tween80: saline (1:1:8) 용매에 녹인후 생리식염수로 희석하여 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 사용하였으며 ICR 마우스는 일본 Charles River사에서 구입하여 사용하였다. 사육기간중 온도는 23±2℃, 습도는 40~70%, 조명시간은 12시간(07:00~19:00)을 유지하였고 사료와 음수는 자유롭게 섭취시켰다.

**원말의 자극성시험**

**Ear scratching test**

체중 35~40 g의 마우스 왼쪽 귀 안쪽에 100% ethanol에 용해시킨 DA-5018 free base 또는 capsaicin을 10 µl 적용하고 약 30초간 고정된 후, 2 liter 비이커에 넣고 왼쪽 귀를 왼쪽 앞발로 scratching하는 횟수를 30분간 측정하였다 (van der Kooy와 Nagy, 1985).

**Ear swelling test**

위의 실험과 동일한 방법으로 마우스에 약물을 처치하고, 30분후 경추탈골하여 치사시킨 후 직경 5 mm의 punch를 이용하여 좌우측 귀의 일정 부위 표본을 채취하여 무게를 0.1 mg까지 측정하였다(Veronesi등, 1995). 귀에 발생한 부종은 왼쪽 귀와 오른쪽 귀 무게차이로 계산하였다.

**Eye wiping test**

체중 150~200 g의 랫드의 오른쪽 눈에 DA-5018 또는 capsaicin 용액 20 µl를 가한 후 즉시 관찰용 랫드케이지에

넣고 이때부터 앞발로 눈을 닦는 횟수를 10분간 측정하였다. 한 랫드당 한가지 약물의 한 농도에 대해서만 실험을 실시하였다. 농도반응곡선으로 부터 중등도의 통증을 유발시키는 농도(moderate pain-producing potency, MPP), 즉 7회 wiping 동작을 유발시키는 농도를 regression analysis를 통해서 구하였다(Szolcsanyi와 Jancso, 1975).

**피내투여시 자극성**

랫드의 오른쪽 뒷발바닥에 DA-5018 및 capsaicin 용액 10 µl을 microsyringe를 이용하여 피내투여한 후 관찰용 랫드케이지에 넣고 15 분간 다음 기준에 따라 자극성 정도를 판정하였다(Sekizawa등, 1994; Chellman등, 1994). 랫드의 오른쪽 발이 정상적으로 체중을 받치고 있으면 0점, 지면에 발을 완전히 대지 못하고 약간 위로 든 상태이면 1점, 우측 발을 완전히 들고 있는 상태를 유지하면 2점, 발을 완전히 들어올린 상태에서 발을 활거나 깨우는 동작이 5초 이상 지속되면 3점으로 정하고, 약물투여 후 1분 간격으로 10분간 관찰하여 점수를 합한 후 각 실험군당 평균을 구하였다.

**크림의 자극성시험**

**Ear swelling test**

체중 32~38 g의 마우스 왼쪽 귀 안쪽에 250 µl 유리주사기를 이용하여 DA-5018 0.1%, 0.3% 크림, 기제 및 Zostrix-HP 20 mg을 바르고 면봉을 이용하여 약 20 초간 골고루 문질러서 도포하였다. 약물투여 30분 후 경추탈골로 마우스를 치사시킨 후 직경 5 mm의 punch를 이용하여 좌우측 귀의 일정 부위 표본을 채취하였다. 귀에 발생한 부종은 왼쪽 귀와 오른쪽 귀 무게차이로 계산하였다. 랫드의 경우는 크림 50 mg을 바른후 동일한 방법으로 도포하고 30분후 직경 9 mm punch를 이용하여 부종발생을 측정하였다.

**정상랫드 후지의 통각과민**

Plantar test기(Ugo Basile, Italy)의 intensity를 20으로 고정하고 좌우측 발이 빛에 의한 열자극으로 발을 위로 올릴 때까지의 시간(paw flick latency, PFL)을 측정하였다(Hargreves등, 1988). DA-5018 0.3% 크림, 기제 및 Zostrix-HP 100 mg을 오른쪽 뒷 발바닥에 약 60초간 문질러서 도포한 후 parafilm으로 감싸주었고, 약물을 랫드가 핥는 것을 방지하기 위해 목에 collar를 씌우고 3시간 동안 랫드용 케이지에 방치하였다. 약물을 물로 씻어낸 후 약 5분간 안정화시키고 PFL을 측정하여 PFL이 감소하는 것을 통각과민(hyperalgesia)이 발생한 것으로 평가하였다. 이같은 조작을 6 일간 동일 개체에 반복 실시하여 크림제 적용에 의해 발생하는 통각과민 반응의 경시적 변화를 관찰하였다. 결과는 약물처치전 PFL에 대한 처치후 PFL의 차이로 나타내었다.

**염증랫드 후지의 통각과민**

Plantar test기를 이용하여 위와 동일한 방법으로 PFL을 측정하고 생리식염수로 현탁시킨 2% carrageenan을 오른쪽 뒷 발바닥에 0.1 ml 피하투여하였다. Carrageenan 투여 1 시

간후 DA-5018 0.3% 크림, 기제 및 Zostrix-HP 100 mg를 오른쪽 뒷 발바닥에 약 30초간 문질러서 도포한 후 parafilm으로 감싸고 목에는 collar를 씌운 후 3시간 동안 랫드용 케이지에 방치하였다. 약물을 물로 씻어내고 약 5분간 안정화시킨 후 PFL을 측정하였다. PFL의 감소를 통각과민 발생으로 평가하였고, 결과는 carrageenan 처치전 PFL에 대해 약물처치후 PFL의 차이로 나타내었다.

### 사람의 피부에 대한 자극성

좌우측 손등에 외상 및 기타 특이반응의 경험이 없는, 22세에서 45세 미만의 건강한 성인 37명(남성 20명 및 여성 17명)이 자발적으로 시험에 참여하였다. 시험에 사용한 약물은 전신반응을 전혀 기대할 수 없는 극소량으로서 단지 국소의 피부자극성만을 시험할 목적으로 용량을 설정하였다. 왼손과 오른손에 DA-5018 0.3% 크림 50  $\mu$ g (DA-5018, 150  $\mu$ g), 기제 또는 Zostrix-HP 50  $\mu$ g (capsaicin, 37.5  $\mu$ g) 중 2가지 약물을 선정하여 각각 4 cm<sup>2</sup> 면적에 도포한 후 약 30초간 문질러 주었다. 이후 5분, 15분, 30분 및 크림을 온수로 씻어낸 직후의 자극성 정도를 Visual Analogue Scale(Bernstein 등, 1989)에 따라 비교토록 하였다. 약물에 의한 피부자극성은 적용부위의 작열감(burning sensation), 소양감(itching), 발적 및 부종으로 세분하여 10 cm 직선위에 그 강도를 표시하도록 하였다. Visual Analogue Scale (VAS)를 나타내는 직선의 왼쪽 끝(0 cm)은 전혀 자극성이 없는 경우에, 오른쪽 끝(10 cm)은 느낄 수 있는 가장 강한 자극이 나타나는 경우에 표시하도록 하였으며, 시험이 완료된 후 왼쪽 끝에서 자극의 강도가 표시된 지점까지의 길이를 caliper를 이용하여 측정하였다. 약물처치군은 무작위로 구성하였으며 시험 전과정은 맹검시험으로 실시하였다.

### 통계처리

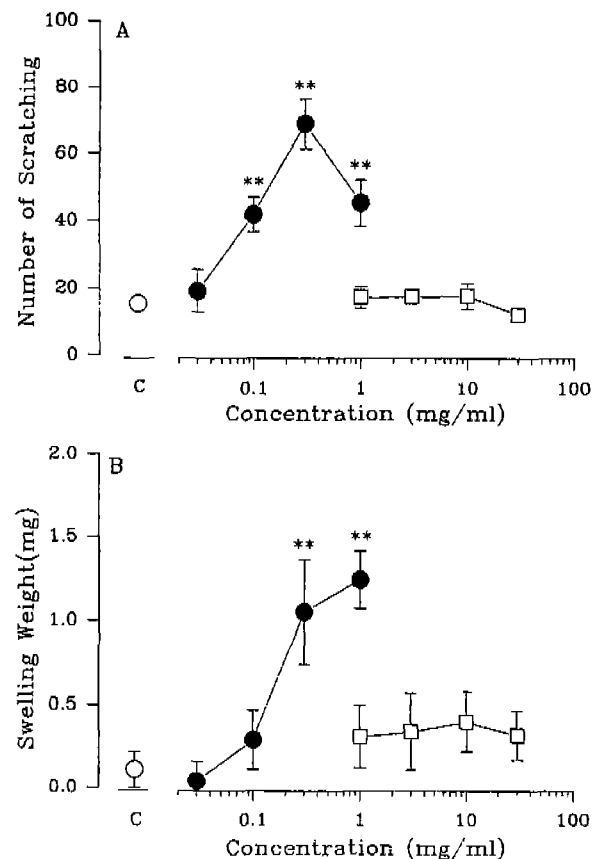
각 약물의 효과는 ANOVA test를 실시하여 유의성이 인정될 경우 Duncan's test를 실시하였으며, 자극성의 발생빈도를 평가할 때는 Chi square test를 이용하였다. 결과는 mean  $\pm$  SEM으로 나타내었고 모든 통계해석에서 유의수준으로  $p < 0.05$ 와  $p < 0.01$ 을 이용하였다.

## 실험결과

### 원말의 자극성시험

#### Ear scratching test

용매처치군은 30분 동안  $15.4 \pm 2.2$ 회의 scratching 반응이 나타났는데 DA-5018 처치군은 17회 전후의 scratching 반응을 보여 대조군과 유의적인 차이를 나타내지 않았다(Fig. 1A). Capsaicin 처치군은 0.03~0.3 mg/ml에서 약물농도가 증가함에 따라 약물을 처치한 왼쪽귀의 scratching 횟수도 농도의존적으로 증가하였고, 0.1~1.0 mg/ml 용액 처치시는 용매 및 DA-5018 처치군에 비해 유의적인( $p < 0.01$ )



**Fig. 1.** Ear scratching behavior(A) and ear swelling(B) elicited by DA-5018 (□) and capsaicin (●) in mice. Vehicle (○) induced 2% increase of ear weight in observation period. Each point represents the mean of 6 to 9 animals. \*\* $p < 0.01$ ; Significantly different from the vehicle-treated group.

scratching 횟수 증가가 있었다.

#### Ear swelling test

용매처치군의 부종발생은  $0.11 \pm 0.11$  mg으로 차이가 없었고, DA-5018 처치군은 약물을 처치한 왼쪽 귀의 무게가 0.3~0.4 mg 증가하였으나 용매처치군과 유의적인 차이는 없었다(Fig. 1B). Capsaicin 처치군은 0.03~1.0 mg/ml에서 부종이 발생하였는데 0.3 및 1.0 mg/ml 처치군은 용매 및 DA-5018 처치군에 비해 유의적인( $p < 0.01$ ) 차이가 있었다.

#### Eye wiping test

랫드의 눈에 capsaicin 또는 DA-5018 용액을 적용하면 농도의존적으로 wiping 반응을 나타냈으며(Fig. 2), 각각의 MPP는 3.4  $\mu$ g/ml 및 35.4  $\mu$ g/ml로서 DA-5018은 capsaicin에 비해 10배 자극성이 약하였다.

#### 피내투여시 자극성

DA-5018 투여시 전신적인 진통작용이 나타나지 않는 최대농도인 1 mg/ml에서 국소 자극성이 확인되었으며, 그 정도는 capsaicin 0.3 mg/ml 투여시와 동등하였고 자극성이 나타나는 농도에서는 동시에 발적도 발생되었다(Fig. 3).

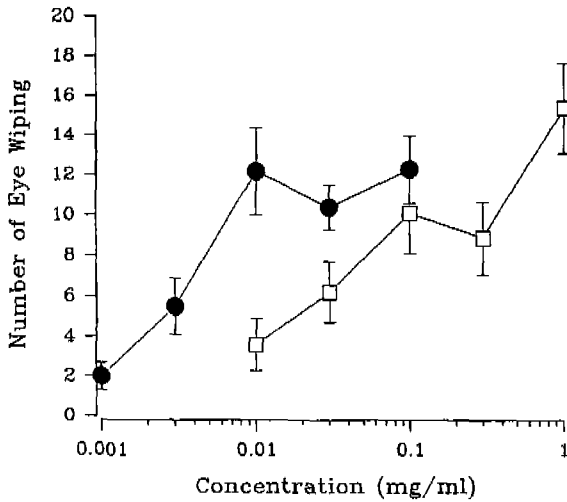


Fig. 2. Dose-response curves obtained on the basis of the number of protective wiping movements to instillation of DA-5018 (□) and capsaicin (●) solutions into the eye of rats. Each point represents the mean of 10 animals.

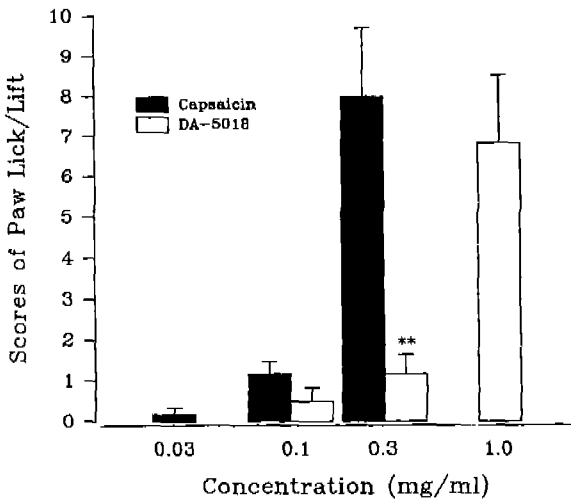


Fig. 3. Responses of subplantar injection of DA-5018 (□) and capsaicin (■) in the rat paw lick/lift assay. Each bar represents the mean of 6 animals. \*\*p<0.01; Significantly different from the capsaicin-treated group.

크림의 자극성시험

Ear swelling test

기체 처치군의 경우 귀부중은  $0.30 \pm 0.37$  mg으로서 부종 발생이 없었고, DA-5018 0.1% 및 0.3% 크림을 처치한 경우도 각각  $0.11 \pm 0.24$  및  $0.51 \pm 0.33$  mg의 귀 무게 변화가 있었으나 기체 처치군과 유의적인 차이는 없었다(Fig. 4A). 한편 Zostrix-HP 처치군은  $2.04 \pm 0.85$  mg의 귀부중이 나타났고, 기체 처치군에 비해 유의적인(p<0.05) 차이가 있었다. 랫드의 경우 기체 처치군의 부종발생은  $0.92 \pm 0.47$  mg이었고, DA-5018 0.1 및 0.3% 크림을 처치한 경우는  $2.07 \pm 1.10$  및

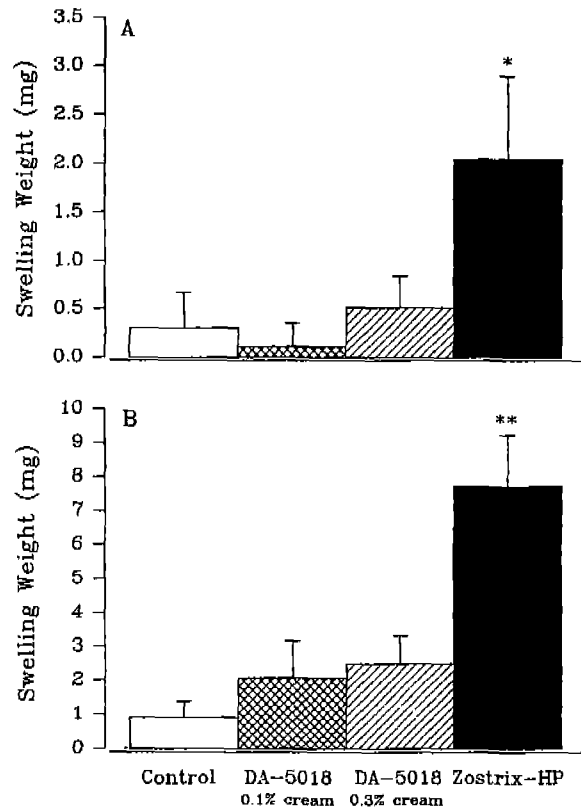


Fig. 4. Ear swelling induced by DA-5018 cream and Zostrix-HP in mice (A) and rats (B). Each bar represents the mean of 10 to 13 animals. \*p<0.05, \*\*p<0.01; Significantly different from the control group.

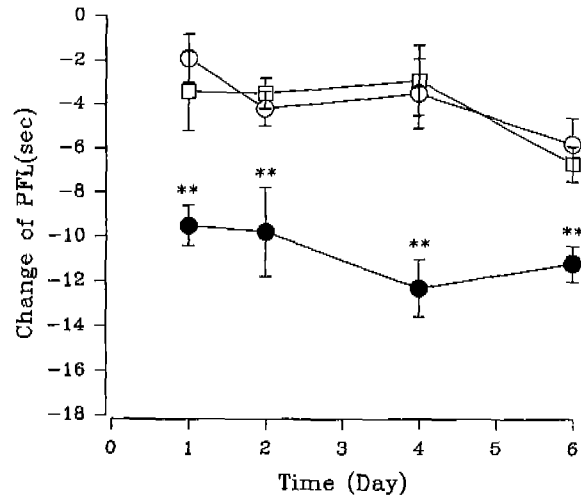


Fig. 5. Hyperalgesia-inducing effects of DA-5018 0.3% cream (□), Zostrix-HP (●) and vehicle (○). Drugs were treated for 6 days. Each point represents the mean of 6 animals. \*\*p<0.01; Significantly different from the vehicle-treated group.

$2.50 \pm 0.84$  mg으로서 기체 처치군에 비해 약간 증가하는 경향은 있으나 유의적인 차이가 인정되지는 않았다(Fig. 4B).

Zostrix-HP 처치군은 7.72±1.52 mg의 귀부종이 나타났으며, 기제 처치군에 비해 유의적인(p<0.01) 차이가 있었다.

**정상랫드 후지의 통각과민**

약물처치전에 모든 개체는 18초 전후의 PFL을 나타내었다. DA-5018 0.3% 크림 처치군은 기제처치군과 비교시 처치 1 일째부터 6 일째까지 유의적인 PFL의 변화가 나타나지 않았다(Fig. 5). 그러나 Zostrix-HP 처치군은 처치 1 일째에 PFL이 기제 처치군에 비해 유의적(p<0.01)으로 감소하여 통각과민이 발생되었음을 확인하였고, 이같은 작용은 6 일째까지 지속되었다.

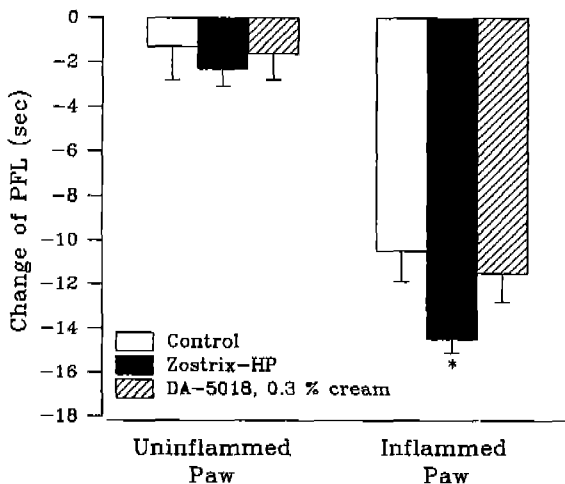
**염증랫드 후지의 통각과민**

Carrageenan으로 통각과민이 유발된 랫드에서 염증을 유발시키지 않은 왼쪽발의 PFL은 4 시간전의 PFL과 차이를 나타내지 않은 반면, 염증이 유발된 우측발은 염증 유발전 16.9±0.3초에서 6.9±1.0초로, PFL이 염증유발전에 비해 59.2% 감소되어, 통각과민이 발생되었음을 확인하였다(Fig. 6). DA-5018 0.3% 크림 처치군은 염증 유발전에 비해 71.9% PFL이 감소되었으나 기제 처치군과 유의적인 차이는 없었다. Zostrix-HP 처치군의 PFL은 염증 유발전에 비해 87.9% 감소하였고, 기제 처치군과 유의적인(p<0.05) 차이를 나타내어 carrageenan에 의한 통각과민 반응이 더 증가됨을 확인하였다.

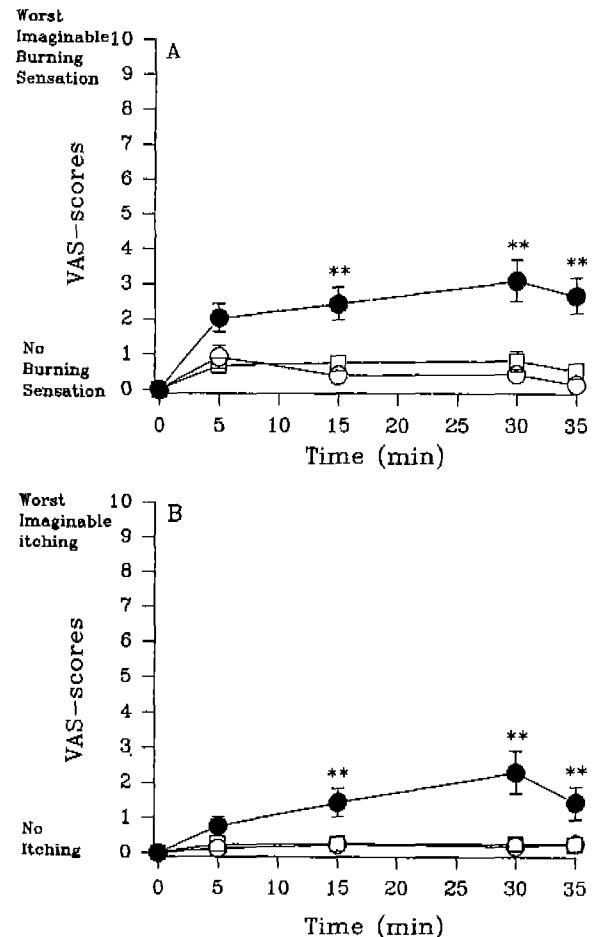
**사람의 피부에 대한 자극성**

Zostrix-HP를 처치한 경우는 처치 5분 후부터 대부분의 실험참가자는 작열감 및 소양감을 호소하였으며 처치 15분 후부터는 기제 처치군 및 DA-5018 크림 처치군에 비해 유의적(p<0.01)으로 자극성이 증가하였고 30분 후에 Zostrix-HP를 씻어내고 약 5 분이 경과해도 피부에 대한 자극성은

지속적으로 남아 있었다(Fig. 7A and B). 특히 Zostrix-HP를 처치한 경우, 약물을 씻어내고 1 시간이 경과한 후에도 그 자극성이 지속적으로 나타나는 여성참가자가 있었고, 이 경우는 작열감을 감소시킬 목적으로 약물적용 부위를 얼음으로 냉각시켰고(Koltzenburg등, 1992) 이후 약 10분 경과후에 통증이 없어짐을 확인하였다. Zostrix-HP가 처치된 11명의 여성참가자 중 3명은 VAS의 10 cm 직선중 7 cm 이상에 자극성을 표시하여 강한 작열감을 호소하였다. 여성참가자는 남성참가자에 비해 작열감 및 소양감의 강도가 큰 경향은 있으나 유의적인 차이를 나타내지는 않았으며 그 발현 빈도에도 차이가 없었다(결과 생략). DA-5018 0.3%크림에 의한 작열감 및 소양감의 정도는 기제처치군과 차이가 없었다. 작열감의 발현빈도는 기제처치군, DA-5018 크림처치군 및 Zostrix-HP 처치군 각각 46.2%(12명/26명), 50%(12명/24명) 및 91.7%(22명/24명)로서 Zostrix-HP 처치군은 유의적으로(p<0.05, Chi square test) 빈도가 높았다.



**Fig. 6.** Hyperalgesia-potentiating effects of DA-5018 0.3% cream, Zostrix-HP and vehicle in carrageenan-induced inflamed rats. Each bar represents the mean of 6 to 8 animals. \*p <0.05; Significantly different from the control group.



**Fig. 7.** Visual analogue scale for measurement of burning sensation (A) and itching (B) induced by DA-5018 0.3% cream (□), Zostrix-HP (●) and vehicle (○) in human beings. Each point represents the mean of 24 to 26 human beings. \*\*p <0.01; Significantly different from the vehicle-treated group.

피부발적은 약물처리기간 동안에는 서로 차이가 없었으나 약물을 씻어낸 후에는 Zostrix-HP 처리군은 다른군에 비해 유의적( $p < 0.01$ )으로 발적이 증가하였으며, 피부 부종은 참가자의 20% 미만에서 나타났으며 그 정도도 강하지 않았고 처리군간 차이도 없었다.

## 고 찰

DA-5018은 capsaicin 유도체로서 피하투여 또는 0.3% 크림제를 제조하여 당노랫드 및 관절염 랫드의 피부에 도포하였을 때 capsaicin 0.075% 크림제와 동등한 효력이 있음이 보고된 바 있다(Bae 등, 1996). 본 실험에서는 외용진통제로 연구중인 capsaicin 유도체 DA-5018의 국소자극성을 평가하기 위해 capsaicin의 자극성 평가에 이용되었던 귀부종, ear scratching 유발 및 eye wiping test를 이용하였으며, 사람에게 capsaicin을 국소적용하였을 때 작열감과 동시에 열에 대한 통각과민 반응이 동시에 나타난다는 보고(Simone 등, 1991)에 근거하여, DA-5018에 의한 작열감의 지표로 랫드에서 열에 대한 통각과민 유발정도를 capsaicin과 비교평가하고자 하였다.

Capsaicin은 피부에 적용시 비수초성 구심성 지각신경에 대한 초기 흥분작용으로 substance P 등의 유리를 통해 neurogenic inflammation을 유발시켜서 혈관확장 및 혈관투과성 항진이 일어나고 적용부위에 발적 및 부종을 유발시키는 것으로 알려져 있으며(Lynn 등, 1992; Inoue 등, 1993) 그 결과 적용 부위에서 작열감 및 급성적으로 통증을 유발시키는 것으로 보고되었다(Bernstein 등, 1989). 약물의 피부 자극성을 평가하는 한가지 방법으로, Kooy와 Nagy(1985)는 ear scratching test를 이용하여 말초에 존재하는 내인성 opiate가 저용량에서는 자극성을, 고용량에서는 진통작용을 나타낸다는 사실을 확인한 바 있다. 동일한 실험법을 이용하여 측정한 결과 DA-5018원말은 용매 처리군에서 볼 수 있는 grooming 정도의 ear scratching을 나타낸 반면 capsaicin원말은 0.1~1.0 mg/ml 농도 범위에서 유의적으로 scratching횟수를 증가시켜서 capsaicin이 DA-5018보다 자극성이 강함을 확인하였다. Veronesi 등(1995)은 강한 피부 자극성이 있는 것으로 알려진 dinitrofluorobenzene이 substance P 또는 NKA와 같은 nerokinin을 피부에서 유리시키고 그 결과 마우스의 귀부종을 유발시키는 것을 확인하였고, 마우스 귀부종 유발정도를 자극성의 지표로 사용한 바 있다. 본 실험 결과 DA-5018원말 및 크림은 capsaicin 원말 및 크림에 비해 귀부종 유발능이 현저히 낮음을 확인하였다. DA-5018원말의 경우 에탄올에 녹여서 마우스 귀에 적용하면 croton oil에 의해서 유발되는 neurogenic inflammation을 capsaicin과 같은 농도에서 억제하였고(data 미발표), DA-5018 0.3% 크림 및 Zostrix-HP는 hairless mouse의

피부를 이용한 *in vitro* 투과도실험에서 초기 투과도가 거의 동일하였고, *in vivo* 효력 실험에서도 거의 동등한 효능을 나타내었기 때문(data 미발표)에 이같은 부종유발능의 차이가 약물의 피부투과도 차이 때문은 아니라고 판단된다. 약물의 자극성에 의해 나타나는 귀부종은 마취제 투여로 scratching이 억제될 경우 약 60~70% 감소한다는 보고(Veronesi 등, 1995)를 고려하면 capsaicin에 의한 귀부종과 scratching은 서로 관련이 있다고 생각되나, DA-5018은 capsaicin과 달리 귀부종 및 scratching이 나타나지 않았고 따라서 피부자극성이 매우 약하다고 판단된다. DA-5018의 안점막에 대한 자극성은 capsaicin에 비해 낮은 것으로 나타났다, 이는 피부에 적용하였을 경우 자극성이 낮을 가능성을 시사하는 결과로 생각된다. Chellman 등(1994)은 비스테로이드성 소염진통제의 국소자극성을 평가하기 위해 약물을 랫드의 발바닥에 주사한 후 랫드의 행동을 기준으로 약물의 국소자극성 정도를 평가하였다. 본 실험에서는 DA-5018을 국소로 도포하였을 때는 투과량을 일정 수준 이상으로 조절할 수 없기 때문에 이를 보완하기 위해 약물을 피내투여한 후 그 자극성 정도를 비교하고자 하였다. Capsaicin은 0.3 mg/ml 농도에서 자극성이 나타나는 것을 관찰하였고 동시에 발적이 유발되는 것을 확인하였는데, 이같은 결과는 capsaicin 1% 용액을 정상인에게 피내주사하면 발적과 함께 물리적 자극에 대한 통각과민이 나타나며 발생된 통각과민은 주사후 1~3분 후에 소실된다는 보고와 일치하는 결과로 생각된다(Lamotte 등, 1992). DA-5018은 capsaicin에 비해 3배 낮은 자극성을 나타내었다.

작열감과 동시에 나타난다고 알려진 capsaicin에 의한 통각과민을 동물실험에서 확인하고자 정상 및 염증유발 랫드의 발에 열자극을 가하였다. Zostrix-HP는 정상 및 염증유발 랫드의 발에서 통각과민을 유발시켰으며, 이는 사람에게서도 작열감을 유발시킬 가능성이 있음을 나타내는 결과로 생각된다. DA-5018 크림은 이같은 열에 대한 통각과민 유발효과가 없었다. 특히 Zostrix-HP를 반복적으로 6일간 처리하였을 때 통각과민에 대한 tolerance는 발생하지 않았으며, 이는 임상적으로 capsaicin 크림의 작열감은 적용후 2주까지 나타난다는 보고와 일치되는 결과로 생각된다(Schffler 등, 1991).

이같은 동물실험 결과를 바탕으로 사람의 피부에 크림제를 처리하였을 때 나타나는 자극성을 작열감을 중심으로 평가하였다. DA-5018 0.3% 크림 및 그 기제는 대상자의 절반이 작열감을 느낀 것으로 나타났으나 그 강도가 미약하였고, 발현빈도 및 강도에서 유의적인 차이가 없었다. 반면 Zostrix-HP는 참가자의 90% 이상이 작열감을 호소하였고 그 강도는 DA-5018 크림 및 기제처리보다 유의적으로 강하였다. 이것은 랫드에서 Zostrix-HP에 의해 열에 대한 통각과민이 발생한 것과 일치되는 결과로 생각된다. Zos-

trix-HP에 의한 작열감과 함께 소양감에서도 유의적인 차이를 나타내었는데, 두가지 자극성 모두 노출시간이 증가함에 따라서 그 정도가 증가하였고, 크립을 세척함으로써 그 정도가 감소함을 확인하였는데, 이는 시간경과에 따른 약물의 피부투과도 증가와 관련된 결과로 생각된다. 한편 capsaicin 국소적용시의 진통작용을 적용 초기에 나타나는 격렬한 작열감 때문에 counterirritant로 해석하는 경우도 있으나(Barbanti 등, 1993), DA-5018 크립은 국소 적용시에는 피부에 대한 자극성이 capsaicin에 비해서 약하면서도 진통작용은 capsaicin 크립과 동일하게 나타나는 것으로 보아 DA-5018의 국소적용시 진통기전은 capsaicin과 같은 counterirritant와는 다른 것으로 생각된다.

이상의 실험결과로부터 DA-5018은 실험동물 및 사람의 피부에 대한 자극성 및 작열감은 당뇨병성 신경병증에 사용하는 Zostrix-HP에 비해 현저히 낮은 것으로 사료된다.

### 감사의 말씀

이 연구는 1994년도 과학기술처 선도기술개발사업의 지원에 의해 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

- Bae, E. J., Kim, S. H., Son, M. H., Kim, H. K., Shin, M. S., Cha, B. J., Kim, H. J., Kim, W. B. and Yang, J. (1996). Analgesic effects of DA-5018, a new capsaicin derivative, in hyperalgesia of experimental diabetic neuropathy. *J. Kor. Diabet. Asso.* (in press).
- Barbanti, G., Maggi, C. A., Beneforti, P., Baroldi, P. and Turini, D. (1993). Relief of pain following intravesical capsaicin in patients with hypersensitive disorders of the lower urinary tract. *Br. J. Urol.* **71**(6), 686-691.
- Bernstein, J. E., Korman, N. J., Bickers, D. R., Dahl, M. V. and Millikan, L. E. (1989). Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J. Am. Acad. Dermatol.* **21**, 265-270.
- Carter, R. B. (1991). Topical capsaicin in the treatment of cutaneous disorders. *Drug Develop. Res.* **22**, 109-123.
- Chad, L. D., Thomas, J. S., Esther, L., James, R. S., Randall, M. S., Moise, D. L., Daniel, A. and Frederick, R. (1991). Treatment of arthritis with topical capsaicin. A double blind trial. *Clin. Ther.* **13**, 383-395.
- Chellman, G. J., Lollini, L. O., Dorr, A. E. and DePass, L. R. (1994). Comparison of ketorolac tromethamine with other injectible nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain-on-injection and muscle damage in the rat. *Hum. Exp. Toxicol.* **13**(2), 111-117.
- Donofrio, P., Walker, F. and Hunt, V. (1991). Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. *Arch. Intern. Med.* **151**, 2225-2229.
- Frank, A. B., Christopher, F. G. and Gregory, B. K. (1988). Successful treatment of postherpetic neuralgia with capsaicin. *Am. J. Ophthalmol.* **106**, 758-759.
- Fuller, R. W. (1990). The human pharmacology of capsaicin. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **303**, 147-156.
- Hargreaves, K., Dubner, R., Brown, F., Flores, C. and Joris, J. (1988). A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* **32**, 77-88.
- Inoue, H., Nagata, N. and Koshihara, Y. (1993). Profile of capsaicin-induced mouse ear oedema as neurogenic inflammatory model: comparison with arachidonic acid-induced ear oedema. (1993). *Br. J. Pharmacol.* **110**, 1614-1620.
- Joel, E. B., David, R. B., Mark, V. D. and Jay, Y. R. (1987). Treatment of chronic herpetic neuralgia with topical capsaicin. *J. Am. Acad. Dermatol.* **17**, 93-96.
- Karen, M. and Fred, W. (1991). Capsaicin; A therapeutic option for painful diabetic neuropathy. *Henry Ford Hosp. Med. J.* **39**(2), 138-140.
- Kim, H. K., Bae, E. J., Shin, M. S., Son, M. H., Kim, S. H., Kim, W. B., Yang, J. and Kong J. Y. (1997). Analgesic effects of DA-5018, a new capsaicin derivative, after subcutaneous injection and topical application. *J. Appl. Pharmacol.* (in press).
- Koltzenburg, M., Lundberg, L. E. and Torebjork, H. E. (1992). Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain* **51**(2), 207-219.
- Levy, D. M., Abraham, R. R. and Tomlinson, D. R. (1991). Topical capsaicin in the treatment of painful diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.* **14**, 1176-1177.
- Lynn, B., Ye, W. and Cotsell, B. (1992). The action of capsaicin applied topically to the skin of the rat on C-fibre afferents, antidromic vasodilation and substance P levels. *Br. J. Pharmacol.* **107**, 400-406.
- Lamotte, R. H., Lundberg, L. E. and Torebjork, H. E. (1992). Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin. *J. Physiol.* **448**, 749-764.
- Rumsfield, J. A. and West, D. P. (1991). Topical capsaicin in dermatologic and peripheral pain disorders. *DICP Ann. Pharmacother.* **25**, 381-387.
- Sekizawa, J., Yasuhara, K., Suyama, Y., Yamanaka, S., Tobe, M. and Nishimura, M. (1994). A simple method for screening of skin and eye irritation. *J. Toxicol. Sci.* **19**(1), 25-35.
- Scheffler, N. M., Sheitel, P. L. and Lipton, M. N. (1991). Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%. *J. Am. Pediat. Med. Asso.* **81**(6), 288-293.
- Simone, D. A., Sorkin, L. S., Oh, U., Chung, J. M., Owens, C., LaMotte, R. H. and Willis, W. D. (1991). Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J. Neurophysiol.* **66**(1), 228-246.
- Simone, D. A. and Ochoa, J. (1991). Early and late effects of prolonged topical capsaicin on cutaneous sensibility and neurogenic vasodilation in humans. *Pain* **47**, 285-294.
- Szolcsanyi, J. and Jancso-Gabor, A. (1975). Sensory effects of capsaicin congeners. I. Relationship between chemical structure and pain-producing potency of pungent agents. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* **25**(12), 1877-1880.
- Tandan, R., Aronin, N., Chad, D., Donofrio, P., Ramamurthy, S., Scheffler, N. and Kallal, J. (1990). Topical capsaicin in

- painful diabetic polyneuropathy. *Neurology* **40** Suppl: 1, 380-381.
- Van der Kooy, D. and Nagy, J. I. (1985). Hyperalgesia mediated by peripheral opiate receptor in the rat. *Behav. Brain Res.* **17**(3), 203-211.
- Veronesi, B., Sailstad, D. M., Doerfler, D. L. and Selgrade, M. (1995). Neuropeptide modulation of chemically induced skin irritation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **135**(2), 258-267.