

비 마약성진통제 0.3% DA-5018 cream의 피부 1차 자극성 및 안점막 자극성 시험

김옥진 · 김동환 · 강경구 · 백남기 · 김원배* · 양중익
동아제약(주)연구소

Primary Skin and Eye Irritation Test of 0.3% DA-5018 Cream, a New Non-narcotic Analgesic

Ok Jin KIM, Dong Hwan KIM, Kyung Koo KANG, Nam Gi BAIK, Won Bae KIM*
and Junnick YANG

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

(Received September 5, 1996; accepted November 2, 1996)

Abstract—The primary skin and eye irritation test of 0.3% DA-5018 cream, a capsaicin analogue, were carried out in rabbits. As control materials, Zostrix-HP cream (0.075% capsaicin cream) and the base of 0.3% DA-5018 cream were used in the same manners. In the primary skin irritation test, the Primary Irritation Index (P.I.I.) was 1.6, 1.9 and 0.5 in groups treated with 0.3% DA-5018 cream, Zostrix-HP cream and the base of 0.3% DA-5018 cream, respectively. The irritation ratings of 0.3% DA-5018 cream and Zostrix-HP cream were mildly irritating. The base of 0.3% DA-5018 cream was evaluated as a non-irritating material. In the eye irritation test, 0.3% DA-5018 cream and Zostrix-HP cream could be considered as mildly irritating materials. But, the base of 0.3% DA-5018 cream was a non-irritating material. These results suggest that 0.3% DA-5018 cream has mildly irritating activity and its irritancy is similar to that of Zostrix-HP cream.

Keywords □ DA-5018, analgesic, cream, toxicity, skin and eye irritation

DA-5018은 동아제약(주) 연구소에서 개발중인 capsaicin 유도체로서 강력한 진통작용을 나타내는 비마약성 진통물질이다. Capsaicin은 고추의 매운맛을 내는 주된 성분으로 심혈관계 및 호흡기계에 다양한 생물학적 활성을 나타내며 (Monsereenusom 등, 1982), 신경전달물질인 substance P의 분비에 영향을 주어 진통효과를 나타내는 것으로 보고되어 있다(Fitzgerald, 1983). Capsaicin의 진통작용은 기존 진통제의 opiate 수용체 또는 prostaglandin 매개에 의한 진통작용과 그 기전이 다르며 효과도 우수하여 새로운 진통제로 개발하기 위한 연구가 활발히 진행되어 왔으나 경구나 정맥내 투여시 호흡부전, 신경독성 및 안구독성 등의 발현 위험이 있어 최근에는 국소적용제로 개발하여 임상에서 사용하고 있다(Rumsfield와 West, 1991). 천연형 capsaicin을 포함하는 국소적용제는 크림 형태의 제제로서 당뇨병성 신경통(Ross와 Varipapa, 1989) 및 대상포진통(Bernstein 등,

1989)을 적응증으로 사용되고 있으며 류마티스성 관절염에 의한 통증(Lotz 등, 1987)과 유방절제술과 같은 수술 후 통증(Watson 등, 1989) 등에도 효과적인 것으로 보고되고 있다. 요리에 사용하기 위하여 고추(*Capsicum spp.*)를 장시간 만질 경우에 접촉된 피부에 작열통(burnig pain)과 발적 등의 증상이 수시간에서 수일간 지속되는 예가 보고되었는데 이것은 천연 capsaicin의 약리작용에 의한 것으로 설명되고 있으며(Jones 등, 1987) 천연 capsaicin을 포함하는 국소적용제 크림의 임상사용시 또한 적용부위에 일시적인 작열통과 자통(stinging) 및 발적 등의 증상이 유발될 수 있는 것으로 보고되고 있다(Basha와 Whitehouse, 1991). Capsaicin은 동물시험에서 안구에 적용시 결막부종, 충혈 및 축동(miosis) 등의 급성안구자각 증상이 유발되며 사람에서도 capsaicin 국소적용제의 우발적인 안점막 접촉에 의하여 통증이 유발되는 것이 보고되고 있다(Camras와 Bitto, 1980; Dupay 등, 1988). DA-5018은 capsaicin 유도체로서 여러 동물모델 시험에서 천연 capsaicin과 비교하여 우수한 진통효

* To whom correspondence should be addressed.

과를 보이며 그 작용기전이 morphin이나 NSAID계와 달라 새로운 진통제로의 개발이 기대되는 물질이다(Lee 등, 1994). 본 시험은 국소적용제로 개발예정인 0.3% DA-5018 cream의 임상적용시 국소독성을 검토하고자 토끼를 이용한 피부자극시험과 안점막자극시험을 실시하였으며 대조물질로 DA-5018 cream base와 현재 시판중인 천연 capsaicin 성분의 국소진통제인 Zostrix™-HP cream(0.075% capsaicin cream)을 사용하여 동일한 방법으로 시험을 실시하였다.

실험방법

시험물질

시험에 사용된 0.3% DA-5018 cream (lot No. C-138T1) 과 0.3% DA-5018 cream base (lot No. C-145)는 동아제약(주)연구소 제제연구실에서 공급받은 백색의 cream제로서 냉장보관하며 시험에 사용하였다. 대조물질로 사용된 Zostrix™-HP cream (Lot No. HHAU)은 GenDerm(USA)사의 제품을 구입하여 사용하였다.

실험동물

피부자극시험 및 안점막자극시험을 위하여 2.0-2.5 kg의 웅성 New Zealand White계 토끼 47마리를 연암축산으로부터 구입하여 본 시험에 사용하였다. 시험개시전 1주일간 순화사육을 하였으며, 시험기간중 토끼는 토끼용 스테인레스 사육상자(W300×H400×L380 mm)에 1마리씩 수용하였다. 사육환경은 통상적인 조건(온도 23±2 °C, 습도 55±15%)을 유지하였고 사료(퓨리나 토끼용사료)와 물(수도수)은 자유섭취시켰다.

피부자극시험

순화사육을 거친 건강한 토끼 18마리를 선택하여 사용하였다. 시험물질 적용 24시간 전에 각 개체의 등부위를 제모하고 2.5×2.5 cm²의 비찰과피부 2개소와 찰과피부 2개소를 만들었다. 0.3% DA-5018 cream과 Zostrix™-HP cream

및 0.3% DA-5018 cream base을 각각 6마리의 동물을 사용하여 척추를 중심으로 좌측은 무치치 대조구획으로, 우측에는 시험물질을 도포하는 치치구획으로 하였으며 도포방법은 2.5×2.5 cm²의 피부에 시험물질을 0.5 g씩 적용하였다. 시험물질 적용 후 가아제로 덮고 비자극성 테이프로 고정하여 24시간 적용한 후에 미온수를 이용하여 도포부위를 가볍게 세정하였다. 관찰은 검체적용 후 24시간 및 72시간에 실시하고 피부반응평가표(의약품 등의 독성시험기준, 1994년)에 의하여 평점을 산출하여, 흥반평점과 부종평점의 평균치로 일차자극지수(primary irritation index, P.I.I.)를 구한 후 Table I의 피부자극도 분류기준에 따라 물질의 자극도를 분류하였다.

안점막자극시험

시험개시 24시간전 육안 및 검안경(Mini Miroflex 2™, Heine)을 이용하여 안구, 각막손상의 유무를 확인 후 양안이 정상인 토끼 27마리를 선택하여 시험에 사용하였으며 0.3% DA-5018 cream과 Zostrix™-HP cream 및 0.3% DA-5018 cream base을 각각 9마리의 동물에 적용 후 동일 시험물질 처치 동물들을 세척군과 비세척군으로 각각 3마리와 6마리를 사용하였다. 적용방법은 각각의 시험물질을 100 mg씩 왼쪽 안구결막낭에 적용후 세척군은 20-30초 후 미온생리식염수 20 ml을 사용하여 1분간 세척하고 오른쪽 눈을 무치치 대조군으로 사용하였다. 비세척군은 시험물질을 왼쪽 안구에 적용 후 세척하지 않고, 오른쪽 눈을 무치치 대조군으로 사용하였다. 관찰은 약물의 적용 후 1, 2, 3, 4 및 7일에 관찰하고, 그 후에도 상해가 잔존하면 3일 간격으로

Table I. Irritation rating for primary dermal reaction

Rating	Range of primary irritation index
Non-irritating	0 to 0.5
Mildly irritating	0.6 to 2.0
Moderately irritating	> 2.1 to 5.0
Severely irritating	>5.1

Table II. Irritation rating for ocular reaction

Rating	Evaluation value		
	A.O.I ^{a)}	M.O.I ^{b)}	Day-7 I.O.I ^{c)}
Non-irritating	0-5	0 (after 48 hrs)	
Minimally irritating	5-15	≤5 (after 48 hrs)	
Mildly irritating	15-30	≤5 (after 4 days)	
Moderately irritating	30-60	≤20 (after 7 days)	≤30 (6 animals all) ≤10 (more than 4 animals)
Severely irritating	60-80	≤40 (after 7 days)	≤30 (more than 4 animals) ≤60 (6 animals all)
Extremely irritating	80-110		

^{a)}Acute ocular irritation index; Maximum value among M.O.I

^{b)}Mean ocular irritation index; Total score in each observation time/tested animals

^{c)}Day-7 individual ocular irritation index; scores of each animal on day 7.

투여 13일 이상 실시하였다. 평가는 국립보건안전연구원 "의약품 등의 독성시험기준"(1994년)의 안구병변의 등급표에 준하여 실시하고 이에 따른 평점을 산출 후 그 결과에 대한 자극성의 정도판정은 Table II의 안구자극도분류기준에 따라 물질의 자극도를 분류하였다.

실험결과

피부자극시험

0.3% DA-5018 cream의 피부자극시험 결과는 Table III과 같다. 시험기간 중 약물의 영향으로 보이는 임상증상은

관찰되지 않았다. 0.3% DA-5018 cream 0.5 g을 도포하고 24시간에 관찰한 결과 찰과 및 비찰과소에서 가벼운 홍반이 관찰되었으며 찰과소에서는 가벼운 부종도 인지되었다. 또한 72시간에 관찰한 각 동물의 찰과 및 비찰과부위의 처치구획은 24시간에 비교하여 그 정도가 경감되었으며 개체에 따라 가벼운 홍반과 부종이 관찰되었다.

Zostrix™-HP cream의 피부자극시험 결과는 Table IV와 같다. 약물도포후 24시간 및 72시간에 관찰된 소견은 가벼운 홍반과 부종이었다. 관찰종료후 산출한 0.3% DA-5018 cream과 Zostrix™-HP cream의 피부일차자극지수(P.I.I.)는 각각 1.6과 1.9이었다.

Table III. Results of skin reaction treated with 0.3% DA-5018 cream

Sites		Control site								Test site							
Changes		Erythema & Eschar				Edema				Erythema & Eschar				Edema			
Applied area		Intact		Abraded		Intact		Abraded		Intact		Abraded		Intact		Abraded	
Phases ^{a)} (hrs)		24	72	24	72	24	72	24	72	24	72	24	72	24	72	24	72
No.	Sex																
1	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	3	2	0	0	2	1
2	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	0	1	0
3	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	1	0
4	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
5	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	3	1	0	0	1	1
6	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	0	0	1	0
Total score		0	0	0	0	0	0	0	0	8	4	13	6	0	0	6	2
Mean Score		0	0	0	0	0	0	0	0	1.3	0.7	2.2	1.0	0	0	1.0	0.3
Total mean score		0								6.5							
P.I.I. ^{b)}		0								1.6							

^{a)}Time after topical application. ^{b)}primary irritation index = $\frac{\text{Total mean score}}{4}$

Table IV. Results of skin reaction treated with Zostrix™-HP cream

Sites		Control site								Test site							
Changes		Erythema & Eschar				Edema				Erythema & Eschar				Edema			
Applied area		Intact		Abraded		Intact		Abraded		Intact		Abraded		Intact		Abraded	
Phases ^{a)} (hrs)		24	72	24	72	24	72	24	72	24	72	24	72	24	72	24	72
No.	Sex																
1	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	3	2	1	0	2	1
2	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	0	1	0
3	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	3	1	0	0	1	0
4	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	0	1	0
5	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	3	1	0	0	1	1
6	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	0	1	0
Total score		0	0	0	0	0	0	0	0	8	4	13	6	0	0	6	2
Mean Score		0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	0.5	2.5	1.3	0.2	0	1.3	0.3
Total mean score		0								7.6							
P.I.I. ^{b)}		0								1.9							

^{a)}Time after topical application. ^{b)}primary irritation index = $\frac{\text{Total mean score}}{4}$

0.3% DA-5018 cream base의 피부자극시험 결과는 Table V와 같으며 적용 후 24시간에 개체에 따라 가벼운 발적이 인지되었으나 72시간에는 변화가 관찰되지 않았으

며 P.I.I.는 0.5이었다.

안점막자극시험

0.3% DA-5018 cream의 안점막자극시험 결과는 Table

Table V. Results of skin reaction treated with base of DA-5018 cream

Sites		Control site								Test site							
Changes		Erythema & Eschar				Edema				Erythema & Eschar				Edema			
Applied area		Intact		Abraded		Intact		Abraded		Intact		Abraded		Intact		Abraded	
Phases ^{a)} (hrs)		24	72	24	72	24	72	24	72	24	72	24	72	24	72	24	72
No.	Sex																
1	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
2	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0
4	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
5	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1
6	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Total score		0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	6	0	0	0	0	0
Mean Score		0	0	0	0	0	0	0	0	0.8	0	1.0	0	0	0	0	0
Total mean score				0				1.8									
P.I.I. ^{b)}				0				0.5									

^{a)}Time after topical application. ^{b)}primary irritation index = $\frac{\text{Total mean score}}{4}$

Table VI. Eye irritation scores of animals treated with 0.3% DA-5018 cream

Group	Time ^{a)}	Animal No.	Score			Total score	M.O.I. ^{b)}	A.O.I. ^{c)}
			Cornea	Iris	Conjunctiva			
Irrigation	Day 1	1	0	0	2	2	2.0	2.0
		2	0	0	2	2		
		3	0	0	2	2		
	Day 2	1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0		
		3	0	0	0	0		
	Day 3	1	0	0	0	0	2.0	
		2	0	0	0	0		
		3	0	0	0	0		
	Day 4	1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0		
		3	0	0	0	0		
Day 7	1	0	0	0	0	0		
	2	0	0	0	0			
	3	0	0	0	0			
Non-irrigation	Day 1	4	0	0	8	8	5.3	
		5	0	0	4	4		
		6	0	0	8	8		
		7	0	0	4	4		
		8	0	0	4	4		
	Day 2	9	0	0	4	4	0	
		4	0	0	2	2		
		5	0	0	0	0		
		6	0	0	2	2		
		7	0	0	0			
		8	0	0	0			
		9	0	0	0			

Table VI. Continued

Group	Time ^{a)}	Animal No.	Score			Total score	M.O.I. ^{b)}	A.O.I. ^{c)}
			Cornea	Iris	Conjunctiva			
Non-irrigation	Day 3	4	0	0	0	0	0	5.3
		5	0	0	0	0		
		6	0	0	0	0		
		7	0	0	0	0		
		8	0	0	0	0		
		9	0	0	0	0		
	Day 4	4	0	0	0	0	0	
		5	0	0	0	0		
		6	0	0	0	0		
		7	0	0	0	0		
		8	0	0	0	0		
		9	0	0	0	0		
	Day 7	4	0	0	0	0	0	
		5	0	0	0	0		
		6	0	0	0	0		
		7	0	0	0	0		
		8	0	0	0	0		
		9	0	0	0	0		

^{a)}Time after topical application. ^{b)}Mean ocular irritation index; Total score in each observation time/tested animals.

^{c)}Acute ocular irritation index; Max among M.O.I. ^{d)}Day 7 I.O.I. (individual ocular index)

Table VII. Eye irritation scores of animals treated with Zostrix™-HP cream

Group	Time ^{a)}	Animal No.	Score			Total score	M.O.I. ^{b)}	A.O.I. ^{c)}	
			Cornea	Iris	Conjunctiva				
Irrigation	Day 1	1	0	0	4	4	2.7	2.7	
		2	0	0	2	2			
		3	0	0	2	2			
	Day 2	1	0	0	2	2	0.7		
		2	0	0	0	0			
		3	0	0	0	0			
	Day 3	1	0	0	0	0	0		
		2	0	0	0	0			
		3	0	0	0	0			
	Day 4	1	0	0	0	0	0		
		2	0	0	0	0			
		3	0	0	0	0			
	Day 7	1	0	0	0	0	0		
		2	0	0	0	0			
		3	0	0	0	0			
	Non-irrigation	Day 1	4	0	0	6	6		6.0
			5	0	0	8	8		
			6	0	0	6	6		
7			0	0	4	4			
8			0	0	4	4			
9			0	0	8	8			
Day 2		4	0	0	2	2	1.0		
		5	0	0	2	2			
		6	0	0	0	0			
		7	0	0	0	0			
		8	0	0	2	2			
		9	0	0	2	0			

Table VII. Continued

Group	Time ^{a)}	Animal No.	Score			Total score	M.O.I. ^{b)}	A.O.I. ^{c)}
			Cornea	Iris	Conjunctiva			
Non-irrigation	Day 3	4	0	0	0	0	0	6.0
		5	0	0	0	0		
		6	0	0	0	0		
		7	0	0	0	0		
		8	0	0	0	0		
		9	0	0	0	0		
	Day 4	4	0	0	0	0	0	
		5	0	0	0	0		
		6	0	0	0	0		
		7	0	0	0	0		
		8	0	0	0	0		
		9	0	0	0	0		
	Day 7	4	0	0	0	0	0	
		5	0	0	0	0		
		6	0	0	0	0		
		7	0	0	0	0		
		8	0	0	0	0		
		9	0	0	0	0		

^{a)}Time after topical application. ^{b)}Mean ocular irritation index; Total score in each observation time/tested animals.

^{c)}Acute ocular irritation index; Max among M.O.I. ^{d)}Day 7 I.O.I. (individual ocular index)

Table VIII. Eye irritation scores of animals treated with Zostrix™-HP cream

Group	Time ^{a)}	Animal No.	Score			Total score	M.O.I. ^{b)}	A.O.I. ^{c)}		
			Cornea	Iris	Conjunctiva					
Irrigation	Day 1	1	0	0	2	2	1.3	1.3		
		2	0	0	2	2				
		3	0	0	0	0				
	Day 2	1	0	0	0	0	0			
		2	0	0	0	0				
		3	0	0	0	0				
	Day 3	1	0	0	0	0	0			
		2	0	0	0	0				
		3	0	0	0	0				
	Day 4	1	0	0	0	0	0			
		2	0	0	0	0				
		3	0	0	0	0				
	Day 7	1	0	0	0	0	0			
		2	0	0	0	0				
		3	0	0	0	0				
	Non-irrigation	Day 1	4	0	0	6	6		4.0	4.0
			5	0	0	6	6			
			6	0	0	3	2			
7			0	0	3	2				
8			0	0	3	2				
9			0	0	6	6				
Day 2		4	0	0	0	0	0			
		5	0	0	0	0				
		6	0	0	0	0				
		7	0	0	0	0				
		8	0	0	0	0				
		9	0	0	0	0				

Table VIII. Continued

Group	Time ^{a)}	Animal No.	Score			Total score	M.O.I. ^{b)}	A.O.I. ^{c)}
			Cornea	Iris	Conjunctiva			
Non-irrigation	Day 3	4	0	0	0	0	0	4.0
		5	0	0	0	0		
		6	0	0	0	0		
		7	0	0	0	0		
		8	0	0	0	0		
		9	0	0	0	0		
	Day 4	4	0	0	0	0	0	
		5	0	0	0	0		
		6	0	0	0	0		
		7	0	0	0	0		
		8	0	0	0	0		
		9	0	0	0	0		
	Day 7	4	0	0	0	0	0	
		5	0	0	0	0		
		6	0	0	0	0		
		7	0	0	0	0		
		8	0	0	0	0		
		9	0	0	0	0		

^{a)}Time after topical application. ^{b)}Mean ocular irritation index; Total score in each observation time/tested animals.

^{c)}Acute ocular irritation index; Max among M.O.I. ^{d)}Day 7 I.O.I. (individual ocular index)

VI와 같다. 0.3% DA-5018 cream 100 mg을 적용 후 1일에 실시한 안검사결과 세척군의 개체는 일부 혈관의 충혈을 동반한 결막의 가벼운 발적이 관찰되었으며 비세척군의 개체에서는 결막의 일부 혈관이 충혈되거나 심홍색의 색조를 나타내었고 안검의 가벼운 부종과 2마리에서 약간의 배출물이 인지되었을 뿐 각막이나 홍채의 이상은 관찰되지 않았다. 이 때 안구자극평점(A.O.I.)은 세척시 2.0이었고 비세척시 5.3이었다. 적용후 3일 이후에는 약물을 적용한 안구의 유의한 변화는 관찰되지 않았으며 관찰은 적용후 7일에 종료하였다.

Zostrix™-HP cream의 안점막자극시험 결과는 Table VII과 같다. Zostrix™-HP cream을 안구결막낭에 적용 후 1일에 실시한 안검사결과 세척군에서는 일부 혈관이 명확히 충혈되거나 넓은 심홍색 색조를 나타내 결막의 발적이 인지되었다. 비세척군에서는 결막이 심홍색조를 띄어 결막발적이 나타났으며 약간의 결막 부종과 2마리에서 약간의 배출물이 인지되어 A.O.I.는 세척시 2.7이었고 비세척시 6.0이었다. 시험물질 적용후 2일에 실시한 안검사 결과에서는 세척군의 경우 1마리에서 일부 혈관의 충혈을 동반한 결막발적이, 비세척군의 경우 3마리에서 일부 혈관의 충혈을 동반한 결막발적이 인지되었으며 적용 3일 이후에는 안구의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

DA-5018 cream base의 안점막자극시험 결과는 Table VIII과 같다. Base 적용 후 1일에 실시한 안검사 결과 세척군에서는 2마리에서 몇몇 혈관의 충혈을 동반한 결막발적

이 나타났으며, 비세척군에서는 심홍색조나 일부혈관의 충혈을 동반한 결막발적과 2마리에서 결막부종이 인지되어 A.O.I.는 세척시 1.3이었고 비세척시 4.0이었다. 이후 7일까지 관찰한 결과에서 모든 항목이 정상으로 나타났다.

고 찰

DA-5018(N-{3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl}-4-(2-aminoethoxy)-3-methoxy phenyl acetamide)은 동아제약(주) 연구소에서 postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy, arthritis 등을 적응증으로 하여 연구중인 국소도포용 진통제로 capsaicin 유도체이다. DA-5018은 본 연구소에서 실시한 국소자극성시험 결과 피부자극성은 없었으나 안점막자극성은 있는 것으로 관찰되었다(미발표자료 a, b, 1995). 즉, 토끼에 대한 피부 1차 자극성 시험에서 DA-5018 분말 500 mg을 찰과 및 비찰과소에 도포한 다음 24시간 및 72시간에 관찰한 결과 홍반이나 부종 등의 병변을 일으키지 않는 것으로 나타났으며, 안점막 자극성 시험에서는 분말 100 mg을 안구 결막낭에 적용한 경우 세척과 비세척시 모두 심한 각막혼탁과 홍채의 빛에 대한 반응소실 및 결막 발적과 부종, 안검 종창, 화농성 배출물 등이 관찰되어 A.O.I.(acute ocular irritation index)는 110으로 최대치를 나타내었고 시험물질 적용 19일까지 중등도의 병변이 잔존하였다. 또한 안점막에 대한 최대무자극 농도를 확인하기 위하여 용액(0.03%~30%, 공비 3)과 분말상태(0.1 mg~9 mg, 공비 3)로

실시한 농도별 안점막자극성 시험결과 DA-5018을 용액상태로 적용시 최대무자극 농도는 세척시 3.0% 비세척시 1.0%, 분말상태로 적용시 최대무자극농도는 세척 및 비세척시 모두 0.1 mg로 관찰되었다. 이상의 결과에서와 같이 DA-5018은 제형에 따라 안점막자극성이 다르게 관찰되었는데 용액상태로 적용한 최대무자극 농도인 1.0%(비세척시)의 경우 실제 적용된량은 1.0 mg으로 이는 분말상태로 적용한 경우에 경도자극도를 발현하는 용량이다. 따라서 제형변경시 DA-5018의 제형에 따른 안점막자극성은 충분한 검토가 필요할 것으로 사료되었다. 한편, 이와 같이 동일 용량의 DA-5018을 적용해도 용액상태의 적용이 분말상태의 적용보다 약한 자극도를 보이는 것은 액상의 물질이 고체인 분말에 비하여 안구전체에 넓게 적용되고 보다 빠르게 제거될 수 있기 때문인 것으로 추정되었다.

본 시험은 최종 제형 형태인 DA-5018 cream제의 안전성 평가의 일환으로 임상사용 예정 농도인 0.3% DA-5018 cream의 국소독성을 알아보기 위하여 실시되었으며 시험계로는 토끼를 이용한 피부자극시험과 안점막자극시험을 이용하였다. 또한 자극도의 비교를 위하여 DA-5018 cream base와 현재 국소도포용 진통제로 사용되고 있는 0.075% capsaicin 제제인 Zostrix™-HP cream을 사용하여 동일한 방법으로 시험을 실시하였다. 피부자극시험 결과 피부일차 자극지수(P.I.I.)는 0.3% DA-5018 cream은 1.6이었고 Zostrix™-HP cream은 1.9로 모두 약한 자극성물질로 판단되었으며 0.3% DA-5018 cream base는 P.I.I가 0.5로 무자극 물질로 분류되었다. 일반적으로 토끼를 이용한 피부자극시험 결과로부터 사람으로의 외삽은 강한 자극성과 비자극성 물질에 대하여는 정확한 예측이 가능하지만 약한 자극성 물질로 평가된 경우는 사람에서 발현 가능한 자극도의 정확한 예측이 어려우며 일반증상과 가역성 등을 고려하여 최종평가를 하도록 권장된다. 본 시험의 결과 0.3% DA-5018 cream은 피부에 접촉시 약한 자극성을 발현할 수 있을 것으로 판단되었으나 이러한 자극성은 그 정도가 경미하고 가역적이기 때문에 자극성의 발현 가능성은 거의 없을 것으로 생각되었다. 또한 피부자극성 시험에서는 시험물질 적용부위를 테이프 24시간 occlusion을 실시하기 때문에 임상사용시 occlusion을 실시하지 않고 적용하는 물질의 경우에 피부자극성 시험결과와 실제 임상사용시 자극도와 차이가 있을 수 있을 것으로 생각되며, 0.3% DA-5018 cream을 실제 임상사용시와 유사하게 occlusion을 실시하지 않는 방법으로 랫드에 1주간 반복투여한 결과 2 g/kg의 용량까지 피부에 홍반이나 발적 등의 특이한 변화가 관찰되지 않았다는(Powell과 Baik, 1996) 점에 미루어 보면 0.3% DA-5018 cream에 의한 피부자극성은 큰 문제가 없을 것으로 판단된다.

안점막자극시험 결과 0.3% DA-5018 cream과 Zostrix™-HP cream은 모두 세척시는 무자극물질로 분류되었으나 비

세척시는 경도자극성물질로 분류되었다. 본시험에 사용한 0.3% DA-5018 cream의 경우 적용된 DA-5018의량은 0.3 mg에 해당한다. 이와 같은 양은 분말로 적용한 경우 세척과 비세척시 모두 경도자극도를 발현하는 용량이며, 용액상태로 적용하는 경우 0.3%에 해당하는 용량으로 무자극농도에 해당한다. 따라서 본 시험에서 0.3% DA-5018 cream은 세척시 무자극물질로 비세척시는 경도자극물질로 분류된 결과는 DA-5018 cream이 반 고형성의 cream제인 점을 고려하면 위에서 언급한 바와 같이 시험물질의 용액상태와 분말상태의 차이에 기인한 것으로 사료되며, cream제의 경우 안점막 자극도는 분말상태 보다는 약할 것으로 판단되어 0.3% 농도에서 DA-5018 cream의 안점막자극성은 경도자극 이하일 것으로 예측된다. 본시험의 결과 0.3% DA-5018 cream은 안점막에 약한 자극성을 나타냈지만 이러한 자극성도 그 정도가 경미하고 가역적이기 때문에 우발적인 접촉이 되더라도 즉시 세척하면 자극성은 큰 문제가 없을 것으로 판단된다. 0.3% DA-5018 cream base는 피부자극시험 및 안점막자극시험 결과 모두 무자극 물질로 분류되었다. Cream제의 경우 base에 의한 자극성의 발현도 간혹 보고되고 있으나 본 시험에서 0.3% DA-5018 cream의 base는 피부 및 안점막에 무자극한 물질로 분류되어 0.3% DA-5018 cream의 피부 및 점막 자극성은 DA-5018 자체의 자극성으로 판단되었다.

한편, 동일계 유사약물인 capsaicin은 토끼를 이용한 동물시험에서 1.0% 농도의 용액을 안구에 적용시 즉각적인 통증, vocalization, 결막의 종창과 충혈 및 결막부종과 축동(miosis) 등의 급성안구자각 증상이 유발되는 것으로 보고되어 있다(Camras와 Bito, 1980; Dupay 등, 1988). 이와같은 결과는 용액상태로 적용시 DA-5018의 최대무자극 농도가 1.0~3.0% 였다는 본 연구소 시험자료와 비교할 때, DA-5018의 안점막자극성이 capsaicin에 비하여 상대적으로 약한 것으로 사료되었다. 또한 본 시험결과 0.3% DA-5018 cream은 0.075% capsaicin cream과 동등 이하 정도의 안점막자극성을 나타내어 cream제형에 있어서도 농도측면에서 DA-5018 cream제가 capsaicin cream제보다 자극성이 약한 것으로 사료되었다.

이상의 결과로부터, 국소도포용 진통제로 설계된 0.3% DA-5018 cream은 토끼에서 피부 및 점막에 약한 자극성을 나타내어 실제 임상 사용시에도 자극성이 유발될 수 있으나 그 정도가 경미하고 가역적이기 때문에 자극성의 발현 가능성은 거의 없을 것으로 판단되었으며, 또한 자극성의 정도는 동일계열의 유사약물인 Zostrix™-HP cream(0.075% capsaicin cream)과 유사할 것으로 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 과학기술처의 특정연구개발사업의 지원을 받

아 실시되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Basha, K. M. and Whitehouse, F. W. (1991). Capsaicin: A Therapeutic Option For Painful Diabetic Neuropathy. *Henry Ford Hospi. Med. J.* **39**, 138-140.
- Bernstein J. E., Korman, N. J., Bickers, D. R., Dahl, M. V. and Millikan, L. E. (1991). Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J. Am. Acad. Dermatol.* **21**, 265-270.
- Camras, C. B. and Bito, L. Z. (1980). The pathophysiological effects of nitrogen mustard on the rabbit eye: The inhibition of the initial hypertensive phase by capsaicin and the apparent role of substance P. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **19**, 423-428.
- Dupay, B., Thompson, H. and Beurerman, R. (1988). Capsaicin: A physiological tool to explore corneal sensitivity. ARVO Abstracts. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **29** (suppl), 454.
- Fitzgerald, M. (1983). Capsaicin and Sensory Neurones-A Review. *Pain* **15**, 109-130.
- Jones, L. A., Tandberg, D. and Troutman, W. G. (1987). Household Treatment For "Chile Burns" of The Hands. *Clin. Toxicol.* **25**, 483-491.
- Lee, B., Kim, J. H., Park, N. S. and Kong, J. Y. (1994). KR-25018: A novel, orally active analgesic with non-narcotic properties. *Arch. Pharm. Res.* **17**, 304-308.
- Lotz, M., Carson D. A. and Vaughan, J. H. (1987). Substance P activation of rheumatoid synoviocytes:neural pathway in pathogenesis of arthritis. *Science* **235**, 893-895.
- Monsereenusorn Y., Kongsamut, S. and Pezella, P. D. (1982). Capsaicin-a literature survey. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* **10**, 321-339.
- Powell, L. A. J. and Baik, N. G. (1996). DA-5018 Analgesic Cream, Preliminary Toxicity to Rats by dermal Administration for 1 week. *Unreported data.*
- Ross, D. R. and Varipapa, R. J. (1989). Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. *N. Engl. J. Med.* **321**, 474-475.
- Rumsfield, J. A. and West, D. P. (1991). Topical capsaicin in dermatologic and peripheral pain disorders. *DICP Ann. Pharmacother.* **25**, 381-387.
- Watson, C. P. N., Evans, R. J. and Watt, V. R. (1989). The postmastectomy pain syndrome and the effect of topical capsaicin. *Pain* **38**, 177-186.
- 의약품등의 독성시험기준(1994). 국립보건안전연구원 고시 제94-3호.
- DA-5018의 국소독성시험(1995). 미발표자료 a.
- DA-5018의 농도별 안점막 자극시험(1995). 미발표자료 b.