

피하주사 및 국소도포시 [¹⁴C]DA-5018의 약동력학

이응두 · 이종진 · 심현주 · 이상득 · 김원배* · 양종익 · 이명걸¹

동아제약(주) 연구소, 서울대학교 약학대학¹

Pharmacokinetics of [¹⁴C]DA-5018 after Subcutaneous Injection and Topical Application

Eung Doo LEE, Jong Jin LEE, Hyun Joo SHIM, Sang Deuk LEE, Won Bae KIM*, Junnick YANG and Myung Gull LEE¹

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

College of Pharmacy, Seoul National University¹

(Received December 17, 1996; accepted March 8, 1997)

Abstract - Pharmacokinetics of a new capsaicin analog, DA-5018 were evaluated after a subcutaneous injection or topical application of ¹⁴C-labelled or unlabelled DA-5018 to rats and rabbits. After subcutaneous injection of ¹⁴C-labelled or unlabelled DA-5018, 0.5 mg/kg (equivalent to DA-5018) to rats, the plasma total activity peaked at 2 hr with the terminal half life of 5.34 hr, however, unlabelled-DA-5018 peaked at 1 hr with the terminal half life of 1.26 hr. Moreover, the AUC (0.726 versus 0.233 μg hr/ml) and MRT (7.82 versus 3.55 hr) increased significantly based on total radioactivity compared with intact DA-5018. Above data indicated that DA-5018 is extensively metabolized in rats and the terminal half-life of the metabolite(s) had a longer half-life than that of DA-5018. The cumulative percentages of biliary excretion of dose after subcutaneous injection of [¹⁴C]DA-5018 was 40.2%, however, the value was only 2.14% when unlabelled DA-5018 was injected. After topical application of 0.1% or 0.3% ¹⁴C-labelled or unlabelled DA-5018 cream, 500 mg/kg to rats, the plasma and tissue concentrations except applied skin were under the detection limit. After consecutive 7 days topical application of unlabelled DA-5018, 0.1% and 0.3% cream to rats, the plasma concentrations were also under the detection limit. But the urinary excretion of DA-5018 was significantly increased by repeated topical administration. After topical application of unlabelled DA-5018, 0.1% and 0.3% cream to rabbits, the plasma and urine concentrations were under the detection limit. Above data indicated that the skin permeation of DA-5018 was lower and the metabolism of DA-5018 was higher in rabbits than that in rats.

Keywords □ ¹⁴C-labelled and unlabelled DA-5018, pharmacokinetics, subcutaneous injection, topical application

당뇨병성 신경병증, 관절염, 및 대상포진등에 수반되는 통증을 개선하는데 효과가 있다고 알려진(Tandan 등, 1992; Watson 등, 1993) 캡사이신크림은, 발적 및 작열감을 유발하는 등의 단점을 갖고있다. DA-5018은 동아제약에서 개발 중인 새로운 캡사이신 유도체로서 전신 또는 국소투여에 의하여 캡사이신보다 강력한 진통효과를 나타내면서도 국소 자극성은 적은 비마약성 진통제이며, 현재 외용제로서의 개발을 추진중에 있다. DA-5018의 약동력학적 특성을 알아보기위한 여러 실험등이 진행되어 '랫드 혈장, 뇨, 및 담즙중에서 HPLC 정량하는 방법 (Shim 등, 출판중)', 'DA-5018의 혈장 및 혈구중 분배계수, 안정성 및 단백질합

(Shim 등, 1996)', 그리고 '정맥, 경구 및 피하 투여시의 약동력학(Lee 등, 투고중)' 등이 최근에 발표되었다.

본 연구에서는 [¹⁴C]DA-5018 및 비표지-DA-5018을 랫드에 피하주사 및 피부에 국소 도포한 후 혈장중 농도, 조직 분포, 담즙, 뇨, 및 변중 배설을 알아보았으며, 또한 반복 국소도포시의 축적 여부도 평가하였다. 또한 토끼의 피부에 국소 도포하여 혈장중 농도 및 뇨중 배설을 측정하였다.

실험방법

동물

8주령, 체중 230-320 g의 웅성 Sprague-Dawley계 SPF 랫드는 Charles River Co. (Atsugi, Japan)에서, 그리고 체중 1.9

* To whom correspondence should be addressed.

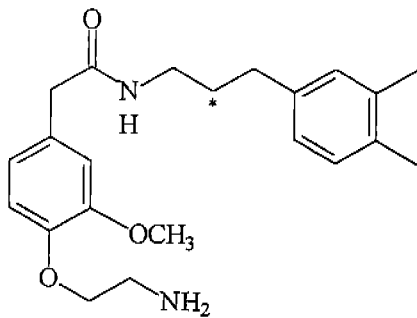


Fig. 1. Chemical structure of DA-5018. The position of the ¹⁴C-label is marked with asterisk.

-2.0 kg의 웅성 Newzeland white 토끼는 연암 축산(천안, 충청남도)에서 구입하여 실험전 본 실험실에서 1주일 동안 순화 사육하였다. 사육 환경은 온도 23±2℃, 습도 55±10%, 및 조명 12시간을 유지하였으며, 사료와 물은 자유로이 섭취케 하였다.

시약 및 재료

[¹⁴C]DA-5018은 동아제약(주)연구소의 DA-5018을 모태로 하여 미국의 SRI사에서 합성하였으며(Fig. 1), 비방사능은 45.8 mCi/mmol (124 μCi/mg) 이었으며, TLC 분석한 결과 방사능 순도는 96%였다. 0.1% 및 0.3% [¹⁴C]DA-5018 및 비표지-DA-5018을 함유한 크림제제는 동아제약(주)연구소에서 제조하였다.

HPLC 분석에 사용한 내부 표준물질, propranolol HCl과 protriptyline HCl은 Sigma에서 구입하여 사용하였으며, 그의 실험에 사용한 모든 시약은 HPLC grade를 사용하였다.

랫드에 피하주사시의 약동력학 및 담즙 배설

랫드를 ether로 가볍게 마취한 후 대퇴동맥에 polyethylene tube (PE-45, Clay Adams)를 삽입하고 랫드가 마취에서 완전히 회복한 후 실험을 시작하였다. 약물투여 전에 대퇴 동맥에서 control로 혈액을 소량 취하고, 피하로 [¹⁴C]DA-5018 (군당 3마리) 및 비표지-DA-5018 (군당 8마리)을 각각 kg당 0.5 mg씩, kg당 1 ml 용량으로 투여한 후 5, 15, 30분, 1, 2, 4, 6, 및 8시간에 혈액 250 μl씩을 채혈하였다. 채취한 혈액은 즉시 10000 rpm에서 1분간 원심분리한 후 [¹⁴C]DA-5018 투여군은 혈장 50 μl를, 비표지-DA-5018 투여군은 혈장 100 μl를 취하여 정량시까지 -20℃에서 냉동보관하였다. 또한 투여 후 24 시간까지의 뇨 및 변을 채취하여 정확한 부피 및 무게를 측정하고 정량시까지 냉동보관하였다. 한편 랫드를 에테르로 가볍게 마취하고 담관을 cannulation한 후, 피하로 [¹⁴C]DA-5018 (군당 3마리) 및 비표지-DA-5018 (군당 4마리)을 kg당 0.5 mg용량으로 투여하고 30분, 1, 2, 4, 8 및 24시간의 담즙을 모아 정확한 부피를 측정한 후 정량시까지 -20℃에서 냉동보관하였다.

랫드에 국소도포시 약동력학 및 조직 분포

랫드의 대퇴동맥에 polyethylene tube (PE-45, Clay Adams)를 삽입하고, [¹⁴C]DA-5018 (군당 3마리) 및 비표지-DA-5018 (군당 5마리) 크림제제 0.1% 및 0.3%를 각각 랫드 등 부위를 제모하여 3 cm×4 cm에 kg당 크림무게로 500 mg씩 도포하였다. 도포 후 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 및 24시간에 혈액 250 μl씩을 채혈하였다. 채취한 혈액은 즉시 10000 rpm에서 1 분간 원심분리한 후 혈장 100 μl씩을 취하여 정량시까지 -20℃에서 냉동보관하였다. 또한 투여 후 24 시간까지의 뇨를 채취하여 정확한 부피를 측정하고 정량시까지 냉동보관하였다.

또한 [¹⁴C]DA-5018 크림제제 0.1% 및 0.3% 투여군은 투여 12 시간 및 24시간에 실험치사 시킨 후 투여 부위의 피부, 심장, 폐, 간, 비장 및 신장을 적출하여 100 mg씩 취하고 Soluene 350 (Packard)을 1 ml씩 가하여 녹인 후 total radioactivity를 측정하였다.

랫드에 반복 국소 도포시 약동력학

7주령의 웅성 랫드에 비표지-DA-5018 크림제제 0.1% 및 0.3%를 랫드 등 부위를 제모하여 3 cm×4 cm에 kg당 크림무게로 500 mg씩 각각 5마리에 6일간 반복 도포 하였다. 7일 째에 랫드의 대퇴동맥을 수술하여 polyethylene tube (PE-45, Clay Adams)를 삽입하고, DA-5018 크림제제 0.1% 및 0.3%를 각각 랫드 등 부위 3 cm×4 cm에 kg당 500 mg씩 도포 한 후 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 및 24시간에 혈액 250 μl씩을 채혈하여, 즉시 10000 rpm에서 1 분간 원심분리한 후 혈장 100 μl씩을 취하고 정량시까지 -20℃에서 냉동보관하였다. 또한 투여 후 24 시간까지의 뇨를 채취하여 정확한 부피를 측정하고 정량시까지 냉동보관하였다.

토끼에 국소도포시 약동력학

Pentobarbital sodium을 kg당 20 mg씩 토끼의 이정맥으로 투여하여 마취시킨 후 경동맥을 Silastic tube (Silastic Medical Grade Tubing, Dow Corning)로 cannulation하고 Forley catheter를 요관에 삽입시켰다. 토끼 등 부위를 제모한 후 10 cm×10 cm에 비표지-DA-5018 크림 제제 0.1% 및 0.3%를 각각 도포하고(각각 4 마리) 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 및 24시간에 2 ml씩 채혈하여 즉시 10000 rpm에서 1분간 원심분리한 후 혈장 1 ml씩을 취하여 정량시까지 -20℃에서 냉동보관하였다. 또한 투여 후 24 시간까지의 뇨를 채취하여 정확한 부피를 측정하고 정량시까지 냉동보관하였다.

정량법

[¹⁴C]DA-5018 투여군의 total radioactivity는 Liquid scintillation counter (Tri-carb 4000 series, Packard)로 측정하였다. 혈장, 뇨, 및 담즙중 농도는 혈장, 뇨, 및 담즙 시료 100 μl에 동일량의 Soluene 350®(Packard)을, 조직 및 변 중 농도는 시료 100 mg에 Soluene 350®(Packard) 1 ml을 가하여 조직을 녹인 후 Aquasol®-2 cocktail (Packard) 10 ml을 가

하고 30% phosphoric acid로 중화하여 Liquid Scintillation Counter로 total radioactivity를 측정하였다. Total radioactivity의 정량한계는 2 ng 이었다.

비표지-DA-5018 투여군은 intact DA-5018을 HPLC로 정량하였는데 0.1 ml의 생체시료 (혈장, 뇨 및 담즙)에 0.1 N NaOH, 0.1 ml, 내부 표준 물질 (혈장에는 propranolol (0.05 µg/ml), 뇨 및 담즙에는 protriptyline (0.2 µg/ml)) 0.1 ml, 및 ethyl ether 0.6 ml을 가하고 1분간 진탕 후 10000 rpm에서 3 분간 원심분리하였다. 유기층을 eppendorf tube에 이동시킨 후 0.1 N HCl 0.15 ml을 가하고 혼합, 원심분리한 후 수층 (HCl 층) 0.1 ml를 HPLC column에 주입하였다. HPLC 기기는 Model 7125 injector (Reodyne Inc., Cotati, CA, USA), Model 9600 ternary gradient pump (Eldex, San Carlos, CA, USA), reversed-phase column (Waters, Milford, MA, USA, Symmetry™ C₁₈; 3.9 mm i.d. × 15 cm L; particle size 5 µm), fluorescence detector (Linear fluor LC304, Linear, Reno, NE, USA, excitation wave length of 270 nm, emission wavelength of 330 nm), integrator (D-2500, Hitachi, Japan) 이었다. 이동상은 5 mM methanesulfonic acid/10 mM NaH₂PO₄ (pH 2.5): acetonitrile을, 혈장시료에는 70:30(v/v), 뇨 및 담즙 시료는 75:25(v/v)로 사용하였다. 혈장 시료에서 DA-5018의 정량 한계는 2 ng이었으며, 뇨 및 담즙시료에서는 10 ng이었다(Shim등, 출판중).

약동력학적 해석

시간 0에서 시간 무한대까지 DA-5018의 혈장중 농도-시간곡선하 면적(AUC)은 trapezoidal rule-extrapolation method에 의해 구하였다(Kim등, 1993). 이 방법은 혈장중 농도가 감소하는 동안에는 logarithmic trapezoidal rule을 (Chiou, 1978), 증가하는 동안에는 linear trapezoidal rule을 사용한다. 마지막 혈액 채취시간부터 무한대까지의 면적은 마지막 측정된 혈장중 농도를 마지막 phase의 속도상수로 나누어 계산하였다. 피하주사후 time-averaged total body clearance(CL), area under the first moment of the plasma concentration-time curve (AUMC), mean residence time (MRT), 및 apparent volume of distribution at steady state (Vd_{ss})는 다음식에 의하여 구하였다(Gibaldi 와 Perrier, 1982).

$$CL = \frac{Dose}{AUC}$$

$$AUMC = \int_0^{\infty} C_p \times t \, dt$$

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

$$Vd_{ss} = CL \times MRT$$

여기서 C_p는 시간 t일때 DA-5018의 혈장중 농도이다. 반감

기, CL 및 Vd_{ss}의 평균은 조화평균방법으로 산출하였는데 이는 Chiou등의 주장에 따른 것이다(Chiou, 1979, 1980; Lam등, 1985).

통계분석

Unpaired data의 평균값을 가지고 t-test를 사용하여 통계 처리하였으며, 유의수준은 p<0.05으로 판단하였다.

실험결과 및 고찰

[¹⁴C]DA-5018 및 비표지-DA-5018을 랫드에 kg당 0.5 mg씩(equivalent to DA-5018) 피하 주사한 후 평균 동맥 혈장 농도(total radioactivity 또는 intact DA-5018)-시간 추이를 Fig. 2 에 나타내었고, 그에 해당하는 약동력학 정수는 Table I에 나타내었다. 피하 주사 [¹⁴C]DA-5018 투여군은 2 시간에 최고 혈장 total radioactivity 0.108 µg eq/ml를, 비표지-DA-5018 투여군은 투여 1 시간에 최고 혈장 intact DA-

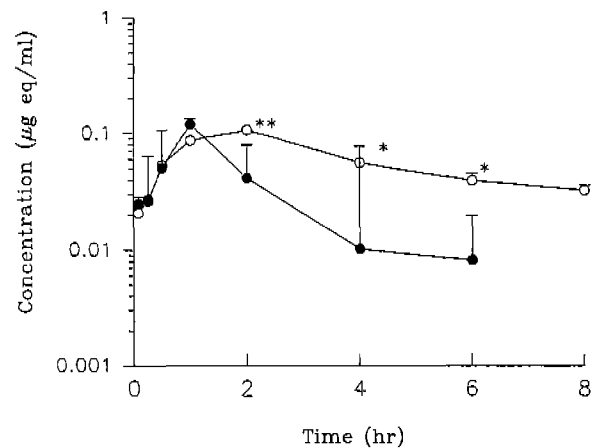


Fig. 2. Mean arterial plasma total radioactivity (O, n=3) and intact DA-5018 concentration-time profiles (●, n=8) after a subcutaneous injection of [¹⁴C]DA-5018 and unlabelled DA-5018 at a dose of 0.5 mg eq/kg to rats, respectively. Bars represent standard deviation. *p<0.05, **p<0.01.

Table I. Mean (±standard deviation) pharmacokinetic parameters of total radioactivity and intact DA-5018 after subcutaneous injection of [¹⁴C]DA-5018 and unlabelled DA-5018 at a dose of 0.5 mg eq/kg to rats, respectively.

	Total radioactivity after [¹⁴ C]DA-5018 (n=3)	Intact DA-5018 after unlabelled DA-5018 (n=8)
Terminal t _{1/2} (hr)**	5.32±1.61	1.26±1.59
AUC (µg hr/ml)**	0.726±0.0411	0.233±0.155
AUMC (µg hr ² /ml)*	5.70±1.27	0.996±1.44
MRT (hr)*	7.82±1.49	3.55±2.33
CL (ml/hr/kg)	689±40.2	2140±2460
Vd _{ss} (ml/kg)	5330±899	5780±9660

*(p<0.05), ***(p<0.01).

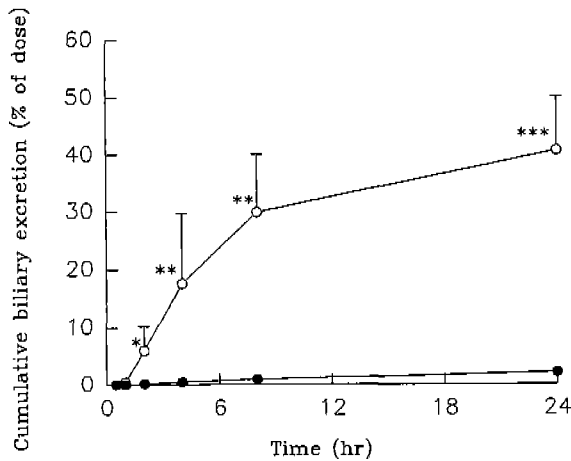


Fig. 3. Cumulative biliary excretion of total radioactivity (○, n=3) and intact DA-5018 (●, n=5) after subcutaneous injection of [¹⁴C]DA-5018 and unlabelled DA-5018 at a dose of 0.5 mg/kg to rats, respectively. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

5018 농도, 0.119 µg/ml를 나타내었다. 2시간 이후 [¹⁴C] DA-5018 투여군에서 total radioactivity는 비표지 DA-5018 투여군의 intact DA-5018 농도보다 유의성있게 증가하였으며, 이때 total radioactivity의 혈장 반감기는 5.34 시간으로 비표지-DA-5018 투여군의 반감기 1.26 시간보다 유의성있게 증가하였는데, 이는 비표지-DA-5018 투여군은 HPLC로 DA-5018만을 specific하게 정량한 반면, [¹⁴C]DA-5018 투여군은 DA-5018 및 그 대사체를 모두 포함하여 방사능을 측정하였기 때문이다. MRT 역시 [¹⁴C]DA-5018 투여시 유의성있게 증가하였다(7.82 대 3.55 시간). 비표지-DA-5018 투여 후 intact DA-5018의 AUC는 0.233 µg hr/ml로서 [¹⁴C] DA-5018 투여군의 total radioactivity의 AUC, 0.726 µg hr/ml의 32%를 차지하였다. 이는 DA-5018 투여시 혈장에서 약 2/3가 대사된다는 것을 의미한다. 랫드에 [¹⁴C]DA-5018을 kg당 0.5 mg씩 (equivalent to DA-5018) 피하 주사한 후 24시간동안 뇨중으로 배설된 total radioactivity는 투여량의 10.2±2.93%, 비표지-DA-5018을 피하주사한 후에 24 시간동안 뇨중으로 배설된 DA-5018은 투여량의 1.96±0.812%를 차지하였으므로, 뇨중에서 DA-5018 자체는 19.2%, 약 1/5을 차지하였다. 24시간동안 변중으로 투여용량의 21.0±8.89%의 radioactivity가 배설되었다.

[¹⁴C]DA-5018 및 비표지-DA-5018을 랫드에 kg당 0.5 mg씩(equivalent to DA-5018) 피하 주사한 후 경시적으로 측정된 담즙중의 누적 배설율을 Fig. 3에 나타내었다. 24 시간까지 담즙중으로 배설된 total radioactivity는 40.7±9.37%, DA-5018은 2.14±0.723%로 담즙중 원체의 비율은 5.27%였다. 뇨와 담즙중 배설을 합하였을 때 24 시간동안 배설된 total radioactivity는 50.9%, intact DA-5018은 4.2%로, DA-5018은 주로 대사체로 배설되었다. 이상의 data로

보아 DA-5018 자체가 뇨 및 담즙으로 배설되는 것은 아주 적으므로 Table I에서 비표지 DA-5018 투여 후 CL는 DA-5018의 nonrenal clearance (metabolic clearance)와 거의 동등하다고 하겠다.

0.1% 및 0.3% [¹⁴C]DA-5018 및 비표지-DA-5018 크림 제제를 각각 랫드 kg당 500 mg씩 국소도포한 후 경시적으로 측정된 동맥 혈장중 농도는 모두 정량한계이하였다. 그러나 국소도포시 0.1% 크림제제 경우 24 시간동안 뇨중으로 배설된 radioactivity는 도포 용량의 2.80±0.265%, 원체의 뇨중배설은 0.0757±0.105% 였다. 0.3% 크림제제 경우 24 시간동안 뇨중배설된 total radioactivity는 도포 용량의 0.876±0.265%, 원체의 뇨중배설은 0.774±0.419% 였다.

0.1% 및 0.3% [¹⁴C]DA-5018 크림제제를 국소도포한 후 12 시간 및 24 시간에서의 투여부위 피부, 심장, 신장, 간, 폐 및 비장 중 total radioactivity를 측정하였을 때 도포한 피부를 제외한 전 조직중에서 모두 정량 한계이하로 검출되지 않았다. 투여 24시간 후 도포한 피부에서의 잔존량은 0.1% 크림제제 경우 도포 용량의 102±11.9%, 0.3% 크림제제 경우 도포 용량의 102±10.6%로 대부분의 total radioactivity가 그대로 도포한 피부에 존재하여 있었다. 이상의 결과를 볼때 DA-5018은 랫드 피부에 도포시 극히 소량만이 체내에 흡수됨을 알 수 있었다.

랫드에 비표지-DA-5018 크림제제를 7일간 반복 투여하고 혈중 농도 및 뇨중 배설을 HPLC로 정량하여 단회투여와 비교하였을 때 반복 및 단회 투여 후의 혈장중 농도는 모두 정량 한계(2 ng)이하로 검출되지않았으나, 뇨중에서의 원체 배설은 반복 투여 후 24시간에 0.1% 크림제제 경우 1.26±0.756%로 단회투여시의 0.0757±0.105% 보다 유의성있게(p<0.05) 증가하였으며, 0.3% 크림제제의 24시간 뇨중배설도 반복 투여시 3.05±0.733%로 단회 투여시의 0.774±0.419% 보다 유의성있게(p<0.01) 증가하였다. 이는 크림제제를 랫드 피부에 반복 도포하면 지속적으로 서서히 흡수가 이루어지기 때문에 단회투여군보다 반복 투여군에서의 뇨중배설이 증가하였다고 생각된다.

토끼에 0.1% 및 0.3% 비표지-DA-5018 크림제제를 kg당 500 mg씩 단회 국소도포한 후 혈중 및 뇨중 DA-5018 농도를 HPLC로 정량하였을 때, 혈장 및 뇨중에서 모두 정량 한계이하로 DA-5018이 검출되지않았다. 이는 토끼에서 DA-5018 크림제제의 피부흡수율이 랫드보다 낮았거나, 토끼 체내에서 DA-5018이 랫드보다 대사를 많이 받았다는것을 나타내 준다.

감사의 말씀

본 연구는 1996년도 과기처 G7 선도기술개발사업연구의 지원에 의하여 이루어진 것입니다.

참고문헌

- Chiou, W. L. (1978). Critical evaluation of potential error in pharmacokinetic studies using the linear trapezoidal rule method for the calculation of the area under the plasma level-time curve. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **6**, 539-546.
- Chiou, W. L. (1979). New calculation method for mean apparent drug volume of distribution and application to rational regimen. *J. Pharm. Sci.* **68**, 1067-1069.
- Chiou, W. L. (1980). New calculation method for mean total body clearance of drugs and application to rational regimen. *J. Pharm. Sci.* **69**, 90-91.
- Gibaldi, M. and Perrier, D. (1982). *Pharmacokinetics*, 2nd Edn., Marcel-Dekker., New York.
- Kawada, T., Watanabe, K., Katsura, K., Takami, H. and Iwai, K. (1985). Formation and metabolism of pungent principal of capsicum fruits, *J. Chromatogr.* **329**, 99 -105.
- Kim, S. H., Choi, Y. M. and Lee M. G. (1993). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide in protein-calorie malnutrition. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **23**, 1-17.
- Lam, F. C., Hung, C. T., Perrier, D. G. (1985). Estimation of variance for harmonic mean half-lives. *J. Pharm. Sci.*, **74**, 229-231.
- Lee, J. J., Shim, H. J., Kim, S. H., Lee, S. D., Kim, W. B., Yang, J., and Lee, M. G., Pharmacokinetics of a non-narcotic anesthetic, DA-5018, in rats, *Biopharm. Drug Dispos.* (submitted)
- Masami, K., Hitoshi, A., Naotoshi, K., Gohachiro, M. and Takefumi, S. (1990). The distribution of OPC-7251 in the skin, *Pharmacokinetics* **5**(2), 69-78.
- Saria, A., Lembeck, F. and Skofitsch, G., (1981). Determination of capsaicin in tissue and separation of capsaicin analogs by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.* **208**, 41-46.
- Shim, H. J., Lee, J. J., Lee, S. D., Kim, W. B., Yang, J., Kim, S. H. and Lee, M. G. (1996). Stability, blood partition, and protein binding of DA-5018, a new nonnarcotic analgesic, *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* **91**, 97-108.
- Shim, H. J., Lee, J. J., Lee, S. D., Kim, W. B., Yang, J., Kim, S. H. and Lee, M. G., Determination of a new non-narcotic analgesic, DA-5018, in plasma, urine and bile by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.* (in press)
- Tandan, R., Lewis, G. A., Krusinski, P. B. and Fries, T. J. (1992). Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. *Diabetes Care.* **15**, 8-14.
- Vinod, P. S and Howard, I. M. (1993). Topical drug bioavailability, bioequivalence and penetration, Plenum Press, New York.
- Watson, C. P., Tyler, L. K., Bickers, D. R., Millikan, L. E., Smith, S. and Coleman, E. (1993). A randomized vehicle controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin. Ther.* **15**, 510-526.