경피흡수제제의 약동학적 분석 : Ketoprofen 첩포제의 예

장인진 · 임동석 · 이우영* · 신상구

= Abstract =

Pharmacokinetic Analysis of Transdermal Drug Delivery : Application to Ketoprofen Patches

In-Jin Jang, Dong-Seok Yim, Woo-Young Lee,* Sang-Goo Shin

Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine and
Clinical Pharmacology Unit, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

*Pacific Co. Pharmaceutical Research Institute

A compartmental pharmacokinetic model with two different zero order absorption rate from transdermal drug delivery formulation to systemic circulation was applied to analyze the plasma concentration data obtained from 2 different patches of ketoprofen(Ketotop and Mohrus). This model incorporated in PCNONLIN program, predicted the plasma concentration profiles of both patches with good accuracy. The calculated pharmacokinetic parameters of CL/F , V_d/F , initial burst infusion time, and maintenance infusion time were consistent with the results of non-compartment analysis. Those pharmacokinetic parameters were applied to estimate steady-state drug concentrations of both ketoprofen transdermal delivery formulations.

KEY WORDS : Pharmacokinetics · Transdermal drug delivery · Ketoprofen.

서 론

경피용제제는 약물의 경구투여에 비해 투여횟수를 줄이고 지속적인 약물 농도를 유지할 수 있는 장점과 경구투여시 나타날 수 있는 소화관계 부작용을 줄이며 장관내에서나 간에서 초회통과 효과에 의한 약물의 불활성화를 피할 수 있는 장점이 있다.

경피용제제의 약동학적 특성은 일회 부착시 일정한 혈장농도에 도달하는 시간 즉 time lag와 plateau 혈장농도 그리고 부착제제의 제거후 소실기의 세 단계로 구분할 수 있다. 이러한 특성은 정맥이나 경구 투여

시와는 차이가 있으며 이는 경피용 제제의 특성, 약물의 피부투과도, 부착위치, 피부조직의 약물대사활성 등에 따라 흡수량상이 달라지며 부착부위의 피부가 약물의 depot 역할 등으로 달라질 수 있다¹⁾.

따라서, 경피용제제의 약동학적 분석에는 특히 이러한 흡수과정의 변화된 특성을 반영할 수 있는 모델의 적용이 필요하다. 저자들은 본 잡지 2권 1호에 발표된 경피용제제인 ketoprofen 첩포제 두 제형의 부착후 얻어진 데이터²⁾ 인용하여 compartment model을 이용한 경피용제제의 약동학적 분석을 보고하고자 한다.

서울대학교 의과대학 약리학교실, 서울대학교병원 임상약리실 및 태평양 중앙연구소
교신저자 : 장인진, 서울특별시 종로구 연건동 28, 110-799

대상 및 방법

12명의 건강지원자를 대상으로 3일의 휴약기간을 두고 ketoprofen 첩포제인 Ketotop®(30mg 함유, 70cm²)와 Mohrus®(30mg 함유, 140cm²)를 각각 3매씩 부착하여 부착후 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 14, 24시간 및 첩포제 제거후 0.25, 0.5, 1, 2, 4시간에 각각 혈액을 채혈하였고 혈장의 약물농도를 고속액체크로마토그래피방법으로 측정하였다²⁾.

첩포제로부터 전신순환으로 약물의 흡수동태를 분석하기위해 Fig. 1과 같은 모델을 이용하였다³⁾. 이 모델에서는 약물의 분포와 배설과정은 통상적인 1-compartment 모델을 이용하였으나 약물의 흡수에서는 초기에만 관찰되는 상대적으로 빠른 약물농도의 증가와 첩포제 부착기간에 걸쳐 관찰되는 다소 느리나 지속적인 흡수양상을 분석하기 위해 2가지의 서로 다른 zero-order 주입속도를 가정하였다. 이 모델을 이용한 분석은 PCNONLIN⁴⁾ 프로그램에 아래의 미분방정식을 적용하여 각 약동학적 파라메터를 산출하였다.

Fig. 1. Pharmacokinetic model to analyze transdermal drug delivery. C_p ; plasma ketoprofen concentration, V_d ; volume of distribution, Ab ; amount in the body, F_{FST} ; initial burst absorption rate, DB ; amount absorbed initially, t_B ; duration of burst absorption, F_{INF} ; maintenance absorption rate, DM ; amount absorbed during maintenance absorption, t_i ; duration of maintenance absorption.

F_{FST} ; 초기용량의 흡수 속도(DB/t_B)

CL/F ; 청소율

V_d ; 분포용적

F ; 생체이용율

DM ; 유지 흡수 용량

t_i ; 유지용량의 흡수기간

DB ; 초기 흡수 용량

t_B ; 초기 주입 용량의 흡수기간

결과 및 고안

두가지 ketoprofen 첩포제를 24시간 부착 후 혈장 약물 농도의 변화는 Fig. 2와 같다. Ketotop®의 경우 약 12시간에 최고농도에 도달하였고 이후 약간의 농도감소를 보인후 24시간까지 유사한 농도로 지속되는 양상을 보였으나 Mohrus®는 3시간 정도까지만 농도 증가가 빨리 일어났고 이후 서서히 증가되었다. Non-compartment 모델로 분석한 결과(Table 1)에서 두 제제는 같은 용량임에도 평균 3.4배의 농도곡선하면적

Fig. 2. Time course of plasma ketoprofen concentration after 24 hour application of single ketoprofen patch of two different formulations(mean±S.E.).

Table 1. Pharmacokinetic characteristics of ketoprofen patches after 24 hour application (mean±S.E.)

Parameters	Ketotop®	Mohrus®
C _{max} (ng/ml)	42.5±2.8	15.4±2.6
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/ml)	701.8±56.1	215.2±32.2
AUC(ng·hr/ml)	838.8±65.3	179.6±39.1
AUC Ratio	3.43±0.44	

Table 2. Pharmacokinetic parameters of ketoprofen patches obtained from compartment analysis(Mean±S.E)

	Vd/F(L)	CL/F(L/hr)	DB(mg)	T _{FST} (hour)	T _{INF} (hour)	FRC ₁ (%)
Ketotop®	286.2±31.9	32.9±2.3	26.0±0.9	11.2±0.6	23.3±0.3	13.6±3.1
Mohru®	1335.7±216.4	91.9±8.6	25.5±1.3	3.1±0.3	23.4±0.7	14.8±4.3

Vd/F; volume of distribution CL/F; clearance DB; initial burst dose

T_{FST}; duration of initial burst dose absorption T_{INF}; duration of maintenance dose absorption

FRC₁; fraction of burst dose/maintenance infusion dose

Fig. 3. Observed(symbols) and predicted(lines) plasma ketoprofen concentrations fitted to single compartment two zero order absorption pharmacokinetic model.

(AUC) 차이를 보여 Ketotop®이 더 흡수가 잘 되는 즉 생체이용률이 높은 양상을 보였다.

Compartment 모델을 이용한 분석에서 산출된 예측농도와 실제 관찰된 농도를 보면(Fig. 3) 두가지 zero-order 주입속도를 적용한 모델이 잘 적용됨을 알 수 있고 청소율, 유지흡수량, 초기흡수기간, 유지흡수기간과 초기흡수량/유지흡수량의 비(FRC₁) 등의 약동학적 파라메터가(Table 2) non-compartment 모델에서 얻어진 결과와 일치함을 알 수 있다. 즉 청소율이 Mohrus®에서 3배정도 크게 산출된 것은 생체이용률(F)이 3배정도 작기 때문이며 이는 AUC가 그 만큼 작은 사실과 일치한다. 한가지 유의할 점은 유지흡수량으로 산출된 26.0±0.9와 25.5±1.3mg은 실제로 흡수된 양이 아니고 투여량을 생체이용율로 나눈 값이란 점이다. 실제 흡수된 양을 정확히 알기 위해서는 부착전의 철폐와 부착후의 철폐를 분석하여 부착후 철폐에 남아있는 잔류량을 제한 흡수용량을 산출하여야하며 따라서 본 약동학 분석방법에서는 단지 초기흡수량과 지속적으로 흡수되는 용량의 비인 FRC₁만을 정확히

Fig. 4. Plasma ketoprofen concentrations predicted from the pharmacokinetic parameters calculated by compartment model. Patches were assumed to be applied every 24 hours.

산출 할 수 있다. 두 철폐제의 초기흡수 양상의 차이는 초기흡수용량의 흡수기간인 Ketotop®의 11.2±0.6시간과 Mohrus®의 3.1±0.3시간으로도 파악할 수 있다. 유지용량의 흡수기간은 두 제제 모두 약 23시간으로 차이를 보이지 않았고 이는 철폐제 제거후 피부조직에 잔류하는 약물의 잔류량이 많지 않음을 의미한다.

이상의 약동학적 파라메터를 이용하여 두 철폐제를 24시간 마다 1매씩 부착했을때 얻어질 것으로 예측되는 혈장농도 변화는 Fig. 4와 같다. 항정상태에서 평균 혈장농도는 $C_{ss,avr} = \text{Dose} \times F / \tau \times CL(\tau; \text{부착간격 즉 24시간})$ 의 관계에서 Ketotop®이 38.0ng/ml이며 Mohrus®는 13.6ng/ml로 산출되었고 이는 Fig. 4에서와 같다.

이상의 결과와 같이 경피용제제의 약동학적 연구에서 non-compartment 모델을 이용한 흡수정도의 분석

외에도 두가지의 zero-order 흡수속도를 이용한 compartment 모델의 적용으로 흡수속도 및 양상, 청소율, 첩포제거후 흡수 양상, 피부잔류 여부등을 비교적 정확히 분석할 수 있어 다른 경피용제제의 약동학적 연구에도 유용하게 적용될 수 있을 것으로 사료되었다.

요 약

경피용제제의 전신순환으로의 약물흡수와 약동학적 특성을 분석하기 위한 모델을 평가하고자 두 가지 ketoprofen 첩포제로 부터 얻어진 혈장농도 데이터를 인용하여 PCNONLIN 프로그램을 이용한 1-compartment 모델과 초기용량과 유지용량의 서로 다른 두가지 zero-order 흡수속도를 포함하는 모델을 적용하였다. 그 결과, 이러한 모델은 관찰된 혈장농도를 잘 반영하였고 산출된 청소율, 흡수속도, 흡수기간 등의 약동학적 파라미터들도 non-compartment 모델을 이용한 분석과 일치 하였다. 따라서 이 모델을 이용한 분석은

경피흡수제제의 흡수속도, 흡수량상, 청소율, 피부잔류 여부, 및 항정상태 평균 혈장농도 등을 분석하고 예측하는데 유용할 것으로 사료되었다.

References

- 1) Berner B, John VA : *Pharmacokinetic characterisation of transdermal delivery systems. Clin Pharmacokinet* 1994 ; 26(2) : 121-134
- 2) 임동석 · 장인진 · 신상구 · 유재학 · 은희철 : *Ketoprofen 첩포제 (Ketotop)의 경피적용에 따른 혈장농도 및 피부자극의 검토*. 대한임상약리학회지 1994 ; 2 : 41-47
- 3) Gabrielsson J, Weiner D : *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis ; Concepts and Applications*. Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, Sweden 1994
- 4) Metzler CM, Weiner DL : *PCNONLIN User Guide. 4th ed. Statistical Consultations, Inc. Lexington, Kentucky* 1994