Ketoprofen 첩포제(Ketotop :)의 경피적용에 따른 혈장농도 및 피부자극의 검토*

임동석¹ · 장인진¹ · 신상구¹ · 유재학² · 은희철²

= Abstract =

Pharmacokinetics and Skin Irritation of Transdermal Ketoprofen

Dong-Seok Yim¹, In-Jin Jang¹, Sang-Goo Shin¹,
Jae-Hak Yoo², Hee-Chul Eun²

Department of Pharmacology¹, Clinical Pharmacology Unit¹/SNUH and
Department of Dermatology², Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : The aim of this study was to determine the relative bioavailability and the degree of skin irritation of new matrix type ketoprofen transdermal system (Ketotop®) compared with the different formulation(M) having same dose-strength marketed.

Method : Three transdermal patches of 30mg ketoprofen and one control surgical plaster were applied for 24 hours to 12 male volunteers in a balanced, randomized crossover design. Blood samples were collected serially up to 28 hours and plasma concentrations of ketoprofen were analyzed by high-performance liquid chromatographic method. Clinical scoring, transepidermal water loss and laser doppler flowmetry were used for the evaluation of the irritation of the tested formulations.

Results : The New matrix type formulation(Ketotop®) showed significantly higher plasma ketoprofen levels after 3 hour application compared with those of the after 6 hours of application, ketoprofen level maintained higher than 30mg/ml/patch up to 24 hours in subjects with application of the new matrix type formulations. The AUC and Cmax of the new matrix type formulation were more than 3 times greater than those of M. Neither of the two transdermal formulations caused any significant skin irritation examined by visual, evaporimetric and laser doppler analysis.

Conclusion : These results suggest that the newly developed matrix-type transdermal patch of ketoprofen would show excellent skin permeation relevant to efficacy on local application for the corresponding clinical indications.

KEY WORDS : Ketoprofen · Transdermal System · Pharmacokinetics.

*본 연구는 1994년 서울대학교 의과대학 위탁연구비 보조에 의해 이루어졌음.

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교 병원 임상약리학 Unit¹,

서울대학교 병원 피부과²

교신저자 : 신상구, 서울 특별시 종로구 연건동 28, 110-799

서 론

비스테로이드계 소염, 진통제는 현재 다양한 계열이 사용되고 있으며 그 적용범위도 상당히 넓다. 그러나 이들 소염, 진통제의 경구용제는 약물에 따라 약간의 빈도의 차이는 있으나 위장장애^{1,2,3)}가 가장 흔한 부작용이며 발진⁴⁾, 신독성⁵⁾ 등의 전신적 부작용이 어떠한 약제에서도 나타나고 있다. 따라서, 이들 약물들의 개발은 현재 새로운 단순 소염, 진통제의 개발과 더불어 기존 소염, 진통제의 전신부작용을 줄이며, 효율적으로 국소 약물침투만을 가능토록하는 경피흡수형제형의 개발이 관심을 모으고 있다. 즉, 경피흡수형 제형을 개발함으로써 피부를 통해 근육, 관절부 등에 소염, 진통효과를 발휘하는데 충분한 농도로 침투시켜 첫째는 적용 부위 약물농도에 비해 전신순환 약물 농도의 상승을 낮춤으로서 위장장애뿐 아니라 전신적으로 부작용을 경감시키자는 것이며, 둘째는 피부를 통한 지속적인 약물침투로 염증국소부위의 약물농도를 일정하게 유지함으로써 경구투여시 투여간격에 의한 국소부위의 약물농도의 fluctuation을 줄이고 지속적인 소염, 진통효과를 얻는다는 것이다.

Ketoprofen, [2-(3-benzoylphenyl) propionic acid]는 propionic acid 계열의 소염진통제로서 류마치스성 관절염을 위시하여 각종 염증성 관절질환치료에 널리 이용되며, 혈중 반감기가 짧아^{6,7)} 경피흡수형 제제로의 개발에 적합한 소염, 진통제중 하나로 꼽히고 있으며, ketoprofen의 피부를 통한 국소 투여시도는 겔 타입의 연고로 가장 먼저 시도되어 시판되고 있으나 겔타입의 경우 연속 사용시 조직내 약물농도 유지가 적절히 못하다는 단점이 지적되고 있다. 이후 흡수촉진제(enhancer)를 첨가한 액상의 reservoir 형태의 제제와 첩포제가 고안되었으나 첩포제 형태의 경피흡수제형이 일본에서 개발 시판되고 있다. 최근 국내 태평양화학 연구소에서 피부투과성을 증대시킨($10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 예측) matrix type의 ketoprofen 첩포제를 개발하였다. 본 연구에서는 국내에서 새로 개발된 matrix type의 ketoprofen 첩포제(Ketotop[®])의 생체내

유용성과 피부자극성을 일본의 기존 첩포제와 비교함으로써 그 임상적 유용성을 검토코자 하였다.

대상 및 방법

1. 시험제제

시험제제는 태평양제약에서 개발한 matrix type의 첩포제 Ketotop[®](30mg ketoprofen 함유, 70cm, in vitro 피부투과속도 $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)를 사용하였고 대조 제제로는 일본 久光제약의 습포제형의 첩포제인 M제품(140cm², in vitro 피부투과속도 $2 \sim 4 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)을 사용하였다. 시험제제 및 대조제제의 피부자극성을 검토하기 위한 대조물질로는 외과용 plaster를 이용하였다.

2. 피험자 및 시험방법

본 연구의 피험자는 이상체중(ideal body weight)의 10% 내외인 정상 성인남성(나이 : 24.2 ± 1.5 세, 체중 $64.6 \pm 10.5\text{kg}$; 평균, 표준편차) 12명을 대상으로 하였다. 피험자는 시험전 혈액화학, 뇨 검사 및 심전도 검사상 정상 간, 신 및 심기능을 가진자를 대상으로 하였으며, 과거 NASID 또는 타첩포제에 과민반응의 기왕력이 있는자, 피부질환자, 연구개시일 3일전 타약물 복용자 등 시험에 부적합하다고 판단되는 자는 제외하였다. 모든 피험자는 연구개시전 연구의 내용 및 경피제의 부착후 시험과정에서 나타날 수 있는 부작용등에 관하여 충분히 설명을 듣고 동의서에 서명한 후 시험에 참여토록 하였다.

피험자는 무작위로 이분할하여 2시기 2 제형의 라틴 방격법(Latin square method)에 따라 3일의 Washout 기간을 두고 교차 시험을 시행하였다. 각 시험시 매 피험자의 상체 배부에 Ketotop[®] 또는 M제품 3매를 부착시켰으며 동시에 대조로 1매의 plaster를 부착하였다. 시험에 사용한 시험 및 대조제제의 피부 밀착을 확실히 하기위해 첩포제를 외과용 테이프로 고정하였다. 피험자는 첩포제 부착전 상박전완부 정맥내 heparin-locked(100 Unit/ml) 카테터를 거치하여 대조혈액을 채취한 후, 첩포제 부착후 15분, 30분, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 14, 24시간에 7ml씩 채혈하고 첩포제를 제거하였으며,

칩포제 제거후 15분, 30분, 1, 2, 4시간 후 채혈하였다. 채혈액은 heparinized tube에 넣고 1000g에서 10분간 원심분리하여 혈장을 분리하고 혈장내 약물농도 측정시까지 -70°C 에서 보관하였다.

3. 부작용 및 피부 자극성 검토

피험자는 혈압과 맥박을 칩포제 부착전, 부착후 1, 4, 9, 12, 14, 24시간에 측정하였으며, 주관적인 부작용의 발현은 피험자 스스로 보고케하고 발현강도 및 지속 시간등을 기록토록 하였다.

피부자극의 객관적 소견은 칩포제 부착전과 칩포제 제거후 1, 6시간 후에 관찰하였으며 피부자극의 평가는 modified Draize visual scale법에 의한 검토(Evaporimeter(EPI, servo Med. Stockholm, Sweden)를 이용한 경피수분손실(transdermal water loss; TEWL)의 측정 및 Laser doppler flowmetry(Perimed, Stockholm, Sweden)을 사용한 표재성 혈류변화를 검토를 시행하였다.

Evaporimetry는 날씨에 따른 차이를 최소화하기 위해 실내온도 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $30\sim 60\%$ 내에서 시행하였으며, 공기의 이동이 없도록 출입을 제한하고 직사광선을 차단한 방에서 시행하였다. Laser Doppler flowmetry는 측정시 혈관 압박을 피하기 위하여 양면 테이프가 부착된 플라스틱 고정판을 이용하여 소식자를 고정하였고 gain 10에서 측정하였다.

4. 혈장 Ketoprofen 농도의 측정

혈장 ketoprofen의 농도는 Royer등(1986)⁸⁾의 방법을 일부수정하여 HPLC법으로 측정하였다. 0.5 ml의 혈장에 1M phosphoric acid를 0.5ml 가한 후 7ml의 ether을 사용하여 ketoprofen을 추출하고 ether층을 질소하에서 증발시킨 후 유동상 100 μl 에 녹인 후 Reodyne injector에 주입후 256nm에서 흡광도를 측정하였다. 컬럼은 reverse phase C_{18} column(Novapak)을 사용하였으며 유동상은 acetonitrile/phosphate 완충액(pH 7.5, v/v=15/85)을 유속 1.0ml/min로 하였다. 이 때 ketoprofen의 retention time은 10분이었고 최저측정한계는 2ng/ml이었다.

5. 약동학적 분석 및 통계처리

Ketoprofen 칩포제들의 경시적 혈장농도의 변화

는 1매를 부착했다고 가정했을 때의 혈장농도 데이터로부터 최고혈장농도(C_{max}), AUC_{0-24} , $\text{AUC}_{0-\infty}$, 대조칩포제에 대한 Ketotop[®]의 상대적 생체이용율을 검토하였다. AUC는 linear/log-linear Trapezoidal rule에 의해 산출하였으며 최종 혈장농도 이후의 혈장농도 면적은 Cp/β 에 의해 산출하였다. Ketotop[®]의 M제품에 대한 상대적 경피흡수율은

$$\frac{\text{AUC}_{\text{test}}}{\text{AUC}_{\text{ref}}} \times \frac{\text{Dose}_{\text{ref}}}{\text{Dose}_{\text{test}}} \times 100 \text{에 의해 산출하였다.}$$

두칩포제의 피부 자극성의 유의성 검토는 ketoprofen 칩포제와 동시에 부착한 외과용 plaster 부착에 대한 상대적인 경피수분손실 정도($\text{g}/\text{m}^2 \times \text{hr}$)와 표재성 혈류변화의 척도지수(volt)의 변화를 각 시기별로 paired-t test에 의해 검정하였다.

결 과

Ketoprofen 30mg을 함유하는 시험제제(Ketotop[®]) 및 대조 경피칩포제(M)를 각 피험자에 3매씩 첩포한 후 경시적인 ketoprofen 혈장 농도를 1매 첩포에 대한 농도로 변환한 결과는 Fig. 1과 같다. 두 제제 공히 첩포후 1시간 경과후부터 혈중 ketoprofen을 감지할 수 있었으며, 이후 혈장 ketoprofen의 농도 상승 양상은 유사하였으나 대조제제인 M 칩포제의 경우 부착 3시간후 10.02ng/ml의 최고혈중농도(C_{max})를 보이고 이후 14시간후까지 유사한 농도로 유지되는 양상을 보였다. 이에 비해 시험제제는 3시간($15.1 \pm 2.7 \text{ ng/ml}$) 이후 대조칩포제에 비해 유의하게 높은 혈중농도의 상승이 계속되었으며 6시간 이후에는 30ng/ml 이상의 농도가 24시간 후까지 지속되는 결과를 보였다. 칩포제 부착 24시간 후 이들을 제거했을때, 제거 직후에는 혈장약물농도 곡선의 하락이 최종 혈장농도 변화에 비해 덜하였다. 이러한 현상은 칩포제 제거직후에도 진피층에 흡수되어 있던 ketoprofen이 혈중으로 이행되는 lag time 때문으로 추측된다. 시험제제와 대조칩포제의 약동학적 특성은 Table 1에 요약하였다. 최고혈중농도는 시험제제의 경우 2.76배, 부착 24시간까지의 혈장농도는 3.26배 이었으며 24

Fig. 1. Time course of plasma ketoprofen concentration after application of single ketoprofen patch(Mean $\pm$ S.E.) ; Patches were removed at 24th hour.

Table 1. Pharmacokinetic characteristics of ketoprofen patches after 24 hours application (Mean $\pm$ S.E.)

Parameter	Ketotop®	Mohrus®
Cmax(ng/ml)	42.5 $\pm$ 2.8	15.4 $\pm$ 2.6
AUC ₀₋₂₄ (ng $\times$ hr/ml)	701.8 $\pm$ 56.1	215.2 $\pm$ 32.2
AUC(ng $\times$ hr/ml)	838.8 $\pm$ 65.3	279.6 $\pm$ 39.1
AUC Ratio ⁺ (K/M)	3.43 $\pm$ 0.44	

⁺ Relative bioavailability of Ketotop® compared with Mohrus®

시간 경과후 첩포제 제거후 혈중농도의 변화를 포함한 총 AUC(농도곡선하면적)의 비 즉, 대조 M 제제에 대한 시험제제의 상대적 생체 흡수율은 3.43 $\pm$ 0.44배로 나타났다.

시험 및 대조 첩포제 제거후 1시간 경과시 이들 첩포제에 의한 피부 자극성을 modified draize법에 의해 검토시 자극성의 징후로 인정될 수 있는 홍반등은 전 시험제에서 관찰할 수 없었다. 첩포제 부착에 따른 피부 자극성을 보다 면밀히 검토코자, evaporimeter와 laser doppler를 이용하여 TEWL 및 표재성 현행변화(LDF)를 검토한 결과는 Fig. 2, 3과 같다. 피부 자극성의 포용도의 기준으로 흔히 사

용되는 surgical plaster를 대조로 부착하여, 상대적인 TEWL 및 LDF의 변화를 검토시 각 시기 및 제제 별로 볼 때 대조인 surgical plaster 부착 부위와 비교시 Ketotop® 및 M 공히 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

고 안

본 연구에서는 국내 태평양 제약에서 matrix type으로 조직침투 정도와 각종 관절염 및 건관절 주위염, 건초염, 근육통등을 대상으로 그 임상적 유용성이 많이 검토되어 60%의 전반적 유용성을 보고하고 있는 일본의 M 첩포제와 피부를 통한 흡수성상을 비교 검토하였다. 본시험 결과 시험제제는 동일 함량의 ketoprofen을 함유하는 대조제제에 비해 흡수면적을 1/2로 경감시킨 경우에도 초기흡수 속도는 유사하나, 흡수정도에 있어서는 약 3배의 흡수율을 보이며 항정상태에 도달한 혈중농도는 본시험에서 검토한 24시간 후 까지도 지속적으로 유지되는 결과를 보였다. Ketoprofen 30 mg을 함유하는 시험제제를 24시간동안 경피적용시

Fig. 2. TEWL(Transdermal Water Loss) value on skin area of ketoprofen patch application(Mean± S.E.).

Fig. 3. LDF(Laser-Doppler flow) values on skin areas of ketoprofen patch application(Mean± S.E.).

생체흡수율은 Bebruyne등⁷⁾의 ketoprofen 정주후 검토한 약동학적 파라미터와 비교시 적용한 용량의 약 4.2%가 흡수된 것으로도 추정되는 결과였다. 새로운 matrix type ketoprofen 첩포제를 ketoprofen 투여가 필요한 관절염환자 등에서 환부 관절등에 부착시 골막 또는 관절활액(synovial fluid)내 농도의 변화에 대해서는 아직 연구 검토되지 않았으나, 대조 첩포제로 사용한 일본의 M 제제의 연구결과들^{9,10)}로부터 유추해볼 때, 시험제제를 슬관절에 반복 적용시 지속적으로 활액중에는 80ng/ml 이상, 골막 및 근접근육에는 1μg/gm의 농도를 유지할 수 있을 것으로 기대된다. 이상과 같이 유추되는 조직농도는 시험제제의 환부 경피적용시 근육, 골막 등의 근접부위의 조직에서 cyclooxygenase 등의 활성도 억제에 따른 소염, 진통효과를 얻기에 충분한 농도를 지속적으로 유지시킬 수 있다고 본다. 현재까지 관절염 환자에서 ketoprofen 투여후 관절 활액내 약물농도 변화에 따른 활액내 prostaglandin 농도 변화검토로 활액내 유효 약물농도에 대한 검토는 되어 있지 않으나, 혈장 및 활액내 반감기가 약 6시간인 tolmetin의 경우 1회 용량의 경구투여 24시간 후 매우 낮은 활액내 약물농도의 조건에서 prostaglandin E 합성의 억제가 충분히 유지된다고 보고하고 있다¹¹⁾. 이러한 보고와 더불어 M 첩포제의 경우 실험적 슬관절염 유발 동물실험에서 prostaglandin E₂ 상승을 억제한다는 결과⁹⁾로 미루어, 시험제제 적용시 활액내 농도 또한 염증반응의 억제에 충분한 농도로 유지할 수 있을것으로 추측된다.

이상의 새로운 matrix type의 ketoprofen 경피흡수 첩포제의 경피를 통한 체내 흡수 및 피부자극성 검토 연구결과는 국부적 치료가 요구되는 적응증 환자에 적용시 기존의 경구, 근육 및 정맥주사의 경로의 투약에 따른 혈중농도의 fluctuation과 불필요한 장기로의 약물의 과다한 이행 분포에 따른 전신적 부작용의 출현 빈도를 낮추면서 효율적인 치료효과를 얻을 수 있는 제형으로 기대되며, 향후 관절염 환자를 대상으로 한 임상효과의 검토 및 염증반응의 억제등에 관한 임상약리학적 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

연구배경 :

본 연구는 matrix type으로 개발한 Ketoprofen 경피적용 첩포제의 임상적 유용성을 검토하기 위한 일환으로 기존의 습포제형 첩포제로 일본에서 시판되고 있는 M제품을 대조약물로, 이들제형의 경피흡수율 및 피부자극성을 비교 검토하였다.

방 법 :

12명의 건강한 성인남성 지원자를 대상으로 무작위 교차시험을 시행하였다. 시험제제 및 대조제제 3매(각 30mg 함유 첩포제)를 상체 배면에 24시간 적용하였으며, 두 제제의 피부자극 정도를 검토하기 위한 기준척도로 동일 크기의 surgical plaster를 동시에 부착하였다. 혈장 ketoprofen 농도의 경시적 변화를 검토하기 위해 첩포제 부착후 28시간 까지 경시적으로 채혈하였으며, 약물농도의 측정은 고성능 액체 크로마토 그래피법을 이용하였다. 피부자극의 검토는 visual scale에 의한 검정, 경피수분손실 및 표재성 혈류변화 측정에 의하였다.

결 과 :

새로운 matrix type의 ketoprofen 첩포제는 부착 3시간 이후부터 기존의 습포제에 비해 유의하게 높은 혈중 약물농도를 보였으며, 6시간 이후에는 24시간까지 첩포제 1매로 환산시 30ng/ml 이상의 농도를 유지하였다. 새로운 제형의 혈장 ketoprofen AUC 및 Cmax는 기존의 습포제에 비해 3배 이상의 값을 보였다. Matrix type의 새로운 제형과 기존 습포제는 surgical plaster에 비해 유의한 피부자극성을 관찰 할 수 없었다.

결 론 :

이상의 시험결과 새로운 matrix type의 ketoprofen 제제는 기존제제의 임상시험 효율 등으로 미루어 유추할 때 국부적용 진통소염제로서 임상적으로 유용하게 사용될 수 있는 경피흡수율을 보인다고 생각된다.

References

- 1) Caruso I, Porro GB. *Gastroscopic evaluation of an-*

- tinflammatory agents. *Br Med J* 1980 ; 280 : 75-78
- 2) Silvosio GR, Ivey KJ, Butt JH, Lockard OO. Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic disease on chronic aspirin therapy. *Ann Intern Med* 1979 ; 91 : 517-520
- 3) Drug Evaluations. *Antiarthritic drugs*, 6th ed, 1986
- 4) Rainsford K. Side-effects of antiinflammatory/analgesic drugs : *Epidermiology and gastrointestinal tract*. *TIPS* 1984 ; 156-159(April)
- 5) Fox DA, Jick H : Nonsteroidal antiinflammatory drugs and renal disease. *JAMA* 1984 ; 25 : 1299-1300
- 6) Ishizaki T, Sasaki T, Suganuma T, Horai Y, Chiba K, et al. Pharmacokinetics of ketoprofen following single oral, intramuscular and rectal doses and after repeated oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1980 ; 18 : 407-414
- 7) Debruyne D, Hurault de Ligny B, Ryckelynck JP, et al. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen after single intravenous administration as a bolus or infusion. *Clin Pharmacokinet* 1987 ; 12 : 214-221
- 8) Royer RJ, Lopicque F, Netter P, et al. Estimation by high-performance liquid chromatography of ketoprofen in plasma. Application to the study of its protein binding. *Biomed Pharmacother* 1986 ; 40 : 100-105
- 9) 菅原幸子・大野博子・上田禮子 등. 케토프로펜 침부제(HKP-210)의 경피적용에 따른 환자 관절액 및 조직내 농도의 검토 *Therapeutic Research* 1987 ; 6 : 295-300
- 10) 菅原幸子・大野博子・上田禮子 등. HKP-210 경피적용에 의한 환자의 관절액 및 조직내의 농도의 검토 약리와 치료 1986 ; 14 : 591-597
- 11) Dromgoole SH, Furst DE, Desiraju RK, et al. Tolmetin kinetics and synovial fluid prostaglandin E levels in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 1982 ; 32 : 371-377.