Piroxicam 경피흡수 패취제(트라스트®)의 약동학적 특성 및 피부자극성 평가

김형기¹⁾ · 임동석 · 장인진 · 유재학²⁾ · 은희철²⁾ · 손동렬¹⁾ · 박찬웅 · 신상구

= Abstract =

Evaluation of Pharmacokinetics and Skin Irritation of Transdermal Piroxicam Patch(Trast®)

Hyung-Kee Kim¹⁾, Dong-Seok Yim, In-Jin Jang, Jae Hak Yoo²⁾

Hee Chul Eun²⁾, Dong-Ryull Sohn¹⁾, Chan-Woong Park, Sang-Goo Shin

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

Department of Clinical Pharmacology,¹⁾ Soonchunhyang University College of Medicine,
Chunan, Korea

Department of Dermatology,²⁾ Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : This study was performed to evaluate the extent of absorption, other pharmacokinetic properties, and the degree of skin irritation of piroxicam transdermal patch (Trast®).

Method : Two transdermal patches of 48mg piroxicam were applied to each of 12 volunteers for 72 hours. Blood samples were collected serially up to 120 hours and plasma concentrations of piroxicam were measured by high-performance liquid chromatographic method. The amount of piroxicam systemically delivered was evaluated by determining residual content of piroxicam in the patches after 72 hours application. Compartment analysis using PCNONLIN program was done to evaluate the pharmacokinetic properties of piroxicam patch such as half-life, amount absorbed during initial burst, amount absorbed during maintenance dose etc. Draize's scoring, transepidermal water loss and laser doppler flowmetry were used for the evaluation of the skin irritation of the tested formulations.

Results : The average 72 hr-absorbed amount of piroxicam was 5.14 ± 2.83 (S.D) mg per one patch. Initial burst absorbed amount was 1.96 ± 2.35 mg and amount released continuously was 3.18 ± 1.84 mg. Peak plasma concentration of piroxicam after application of two patches was 208 ± 107 ng/ml and total AUC was 10.77 ± 5.31 μ g/ml · hr. Visual, evaporimetric and laser doppler analysis did not show any significant evidence for skin irritation.

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

KEY WORDS : Piroxicam, Transdermal patch, Pharmacokinetics, Skin irritation

* 본 연구는 서울대학교 병원 위탁 임상연구비의 보조로 이루어졌음.
서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교 병원 임상약리실, 순천향대학교 의과대학 임상약리학교실¹⁾,
서울대학교 의과대학 피부과학교실²⁾
교신저자 : 장인진, 서울시 종로구 연건동 28 서울대학교 의과대학 약리학교실

서론

최근 활발히 연구, 개발되고 있는 약물전달시스템(drug delivery system) 중 하나인 경피흡수제제는 약물을 기존의 경구 및 정맥으로 투여하는 것에 비해 여러 가지 장점을 가지고 있다. 특히 경구로 복용하였을 때와 비교하면 위장관 부작용을 줄일 수 있으며 위장관내 약물분해와 초회 통과 효과(1st pass effect)를 피할 수 있다. 또한, 흡수속도의 조절에 따른 체내 약물농도의 경시적인 변동 폭(fluctuation)을 경감시킬 수 있으며 투여 경로에 따라서는 체내 동태 양상의 변화를 주어 특정 부위에 비교적 선택적인 약물의 노출을 유도할 수 있어 전신적인 독성을 줄일 수도 있다.¹⁾

이러한 장점 때문에 현재까지 여러 약물이 경피흡수제제로 개발되거나 연구중이며 이중에는 협심증치료제, 고혈압치료제, 금연보조제, 호르몬제, 말미약 및 국소작용 목적으로 사용되는 국소마취제, 국소진통제, 국소소염진통제 등이 있다.

이중 국소소염진통제로 사용될 수 있는 약물로는 비스테로이드성 소염 진통제를 들 수 있는데, 소염진통 경피흡수제제는 이들 소염진통제를 경구 사용했을 때 나타나는 위장장애, 중추신경계 부작용, 발진 등의 전신적 부작용을 줄이고 종래 상용되어 왔던 파스류나 습포제와는 달리 국소염증부위로 소염진통제가 지속적으로 높은 농도로 유입 가능토록하여 근골격계의 염증성 질환에 대한 치료효과를 높이려는 목적으로 개발되고 있다.

소염진통 경피흡수제제에서 사용될 수 있는 비스테로이드성 소염진통제 중 piroxicam은 타 약물보다 위장관 부작용이 큰 반면 1일 복용량이 적고, 매우 우수한 약효 역가(항염효과 : aspirin의 200배, indomethacin의 30배)를 가지고 있다. Piroxicam의 이러한 특성을 이용하여 개발된 트라스트®패취는 전임상 효력시험 결과, carrageenan으로 염증을 유발시킨 쥐에서 압통역치를 유의성있게 증가시켰고 mouse에서는 acetic acid 복강주사로 유발된 writhing을 억제시켰으며, carrageenan으로 유발한 쥐의 발바닥 부종에 뚜렷한 항염증 작용을 나타내었다. 또한, histamine에 의해 유발된 Evans blue의 혈관투과성 항진에 대한 억제작용과, 만성염증

모델인 쥐 adjuvant 관절염에 대한 억제작용을 나타내었다. 국소독성연구결과에서는 Draize법 등에 의거하여 관찰, 평가한 결과 토끼피부에 대한 자극성이 거의 없는 무자극성을 보였다. 이에 본 연구에서는 트라스트® 패취의 인체 피부를 통한 piroxicam의 흡수 및 약동학적 성상과 피부자극성을 검토하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 시험개시전 연구계획서 및 피험자동의서를 서울대학교병원 임상시험 심사 위원회의 승인을 얻은 후 시행하였다. 본 연구의 피험자는 과거에 특별한 병력이 없고 시험개시전 1주일 이내에 타 약물을 복용치 않은 평균나이 24.4세(표준편차 : 1.4, 범위 : 22~27), 평균 체중 66.5kg(8.3, 58~83)의 건강한 성인 남성 지원자 12명을 대상으로 하였다. 피험자는 본 연구에 시험의 목적, 내용, 약제의 성상 등에 대해 충분히 설명을 듣고 자의로 참여하였으며 서면동의를 한 대상으로 하였다. 피험자는 시험에 앞서 문진 및 진찰과 시험전 임상검사(일반혈액검사, 혈액화학검사, 소변검사, 심전도 등)를 실시하여 건강인으로 판정된 사람을 대상으로 하였으며 piroxicam을 비롯한 NSAIDs에 대한 과민성이 있는 자, 연구에 지장이 될 수 있는 피부병이 있는 자, 패취 부착부위에 체모가 과다히 있는 자, 시험 개시 예정일 1개월 이전에 1pint 이상 수혈을 한 자, 시험 개시 예정일 3개월 이전에 타 약물의 임상시험에 참가한 자, 약물이나 알코올 중독자, 연구자의 주관적 판단으로 연구에 부적당한 사람으로 인정되는 자 등은 시험 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

피험자는 시험 개시전 정맥용 catheter를 전완부의 정맥에 설치하고 대조혈액으로서 10ml씩을 채혈하였다. 채혈한 후 catheter는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 heparin-locking(heparin 농도 : 100 unit/ml)을 하였다. 각 피험자에 piroxicam 패취(48mg) 2매를 견관절 배면 피부에 밀착시켰다.

패취 부착 후 채혈(7ml)은 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 30, 36, 48, 60, 72시간째 실시하였고 72시간

부착후 패취를 제거한 다음 1, 2, 4, 6, 10, 24, 48시간에 동량의 채혈을 시행하였다. 72시간 부착된 패취를 제거하고 이를 잔류량 검사의 검체로 보관하였다.

채취한 7ml의 혈액은 혈장 분리를 위해 4℃ 3,000 rpm(1,000 G)에서 15분간 원심분리하였다. 이후 혈장 약물 농도 분석시 까지 -20℃에 검체를 보관하였다.

1) 피부 자극성의 검토

패취의 피부자극성 여부를 검토하기 위해 surgical plaster를 대조로 하여 그 자극성을 부착직전과 제거후 1.5시간에 경피수분손실(evaporimeter; EPI, Servo Med, Stockholm, Sweden), 표재성 혈류변화(laser doppler flowmeter; Perimed, Stockholm, Sweden) 및 육안적 소견으로 검사하였다. 경피수분손실 측정시에는 직사광선이 없는 방에서 실내온도, 상대습도 및 사람의 이동을 조절하거나 제한한 상태에서 30분간 측정부위를 노출후 시행하였다. 피부반응의 육안적 평가는 Draize-FHSA scoring system(FHSA; Federal Hazardous Substance Act, USA)을 이용하였다. Draize법에 의한 육안적 피부반응 평가의 객관성을 유지하기 위해 평가시점에서 각 지원자의 피부상태를 photocopy로 남겼다.

2) 혈중 Piroxicam 농도의 분석

혈중 piroxicam 농도의 분석은 HPLC 방법에 의하였으며 이 때 내부표준물질로는 isoxicam을 사용하였다. 시료혈장 0.5ml를 원심분리용 시험관에 넣고 1N HCl 0.25ml로 산성화시킨 후 내부표준액 100μl와 ethyl ether 5ml를 가하여 충분히 진탕한 후 2,000 rpm에서 15분간 원심분리하였다. 이후 -40℃ 저온조에서 동결시켜 상층의 유기용매 층을 취하여 conical tube에 넣은 후 질소가스를 불어넣어 유기용매를 증발시키고 잔사에 0.05M tris(hydroxymethyl)aminomethane 250μl를 가하여 용해시킨 후 HPLC로 분석하였다. HPLC 분석은 μBondapak CN 칼럼을 이용하였고 이동상은 50 mM NaH₂PO₄ in acetonitrile/water(30:70 v/v at pH 3.2)의 조성으로 하여 1.0 ml/min의 유속으로 흘렸다. 검출기의 파장은 UV 365nm로 하였다. 이상의 조건에서 혈장 piroxicam의 검출한계는 5ng/ml이었으며 50ng/ml과 150ng/ml 농도의 표준시료에서 변

이계수(coefficient of variation)는 6%와 5%이었다. 내부표준물질에 대한 peak height 비로 부터 얻은 표준 검량선을 이용하여 경시적인 혈장 piroxicam 농도를 산출하였다.

3) 패취내 잔류 piroxicam 량 검정

시험에 사용한 동일 lot의 패취 20매와 개별 피험자에서 제거한 시험용 패취에서 ethylacetate로 piroxicam을 추출하여 잔류 piroxicam의 양을 HPLC 방법으로 정량하고 이들 자료로 부터 각 피험자에서 72시간 패취 부착에 따른 piroxicam의 72시간 흡수량을 산출하여 piroxicam 패취의 약동학적 특성 분석에 이용 하였다.

3. 약동학적 분석 및 통계처리

Piroxicam 패취 부착 후 혈장 piroxicam 농도의 AUC는 trapezoidal rule을 이용하여 산출하였다. Piroxicam 패취에서 약물의 체내 흡수는 초기의 빠른 흡수(initial burst absorption)와 느린 흡수(slow continuous absorption) 양상을 보이는 1-compartment 2-simultaneous infusion rate model을 이용하여 분석하였다(Fig. 1).

분석모델의 각종 약동학 파라미터는 아래의 미분방정

Fig. 1. Pharmacokinetic model to analyze transdermal drug delivery.

Cp : plasmal piroxicam concentration ; Vd : volume of distribution ; Ab : amount in the body ; DB : amount absorbed during initial burst dose ; DM : amount absorbed during amaintenance dose ; tB : duration of burst absorption ; tI : duration of maintenance absorption

석과 PCNONLIN program을 이용하여 산출하였다.

$$dC_p/dt = (F_{INF} + F_{FST} - CL/F \times C_p) \times V_d/F$$

C_p : 혈장농도

F_{INF} : 유지용량의 흡수 속도 (DM/ti)

F_{FST} : 초기용량의 흡수 속도 (DB/tB)

CL/F : 청소율/생체이용율

V_d/F : 분포용적/생체이용율

F : 생체이용율

DM : 유지 흡수 용량

ti : 유지용량의 흡수기간

DB : 초기 흡수 용량

tB : 초기 주입 용량의 흡수기간

이러한 분석으로 초기의 빠른 흡수의 속도 및 시간, 청소율, 분포용적 등의 약동학적 지표를 구하였으며, 이로부터 평균 항정상태 혈장 농도, 반복 부착시 예상 혈장 약물 농도 등을 산출하였다.

피부자극성의 검토 결과 얻어진 자료는 paired t-test를 이용하여 부착전의 결과와 부착후 결과를 비교하였고 또한 대조로 사용한 외과용 plaster에 의한 피부 자극성 정도와도 비교하였다.

결 과

1. Piroxicam 패치의 흡수 및 약동학적 특성

Piroxicam 패치 72시간 부착 후 piroxicam의 잔류량 분석결과 패치 1매당 평균 흡수량은 $5.14 \pm 2.83\text{mg}$ 으로 약 10.16%의 흡수율을 보였다. 패치로부터 흡수된 piroxicam의 혈장농도 변화(Fig. 2)는 2매의 패치 부착 후 72시간까지 평균 혈장농도가 약 100ng/ml(1장당 50ng/ml) 정도로 유지되는 양상을 보였고 그 때의 평균 총농도곡선하 면적은 $10.769 \pm 5.306\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 였으며 평균 최고 혈장농도(C_{max})는 $208 \pm 107\text{ng/ml}$ 이었

Fig. 2. Mean plasma concentration-time curve after application of 2 piroxicam patches to twelve normal male volunteers(Mean $\pm$ S.E.).

Table 1. Pharmacokinetic profiles of transdermal piroxicam patch analyzed by 1-compartment, 2-infusion model

Subjects No.	C _{max} (ng/ml)	V _d (L/kg)	Dose (mg)	DM (mg)	DB (mg)	T _{1/2} (hr)	tB (hr)	AUC ₇₂ (mg/L·hr)	AUC _{total} (mg/L·hr)
1	276	0.27	8.20	0.99	7.21	61.1	36.2	9.862	13.925
2	192	0.29	9.28	6.11	3.17	25.5	36.0	6.034	7.181
3	78	0.66	10.50	10.49	0.01	31.5	8.9	2.450	3.625
4	328	0.35	9.51	2.01	7.50	70.4	36.0	11.867	20.119
5	72	0.42	6.67	5.91	0.76	37.5	42.2	3.313	4.500
6	139	1.31	11.36	10.83	0.53	84.5	1.9	2.205	12.038
7	84	0.37	4.02	2.80	1.22	38.5	26.8	2.472	3.740
8	305	0.38	18.50	12.51	5.99	30.5	36.0	10.275	12.723
9	290	0.46	6.50	5.96	0.54	54.9	30.0	6.119	16.613
10	374	1.16	19.28	3.44	15.84	81.2	24.0	10.839	14.150
11	228	0.48	12.33	8.13	4.20	46.6	36.0	9.378	12.339
12	127	0.41	7.19	7.19	0.00	45.1	37.1	5.333	8.273
mean	207.8	0.55	10.28	6.36	3.91	50.6	29.3	6.679	10.769
SD	106.8	0.34	4.63	3.67	4.69	19.9	12.3	3.619	5.306

C_{max} : maximum plasma piroxicam concentration, V_d : volume of distribution, DM : amount absorbed during the maintenance dose, DB : amount absorbed during burst dose, tB : duration of burst absorption, AUC : area under the concentration-time curve

다.

이러한 약물농도 데이터의 1-compartment, 2-in-fusion 모델에 따른 분석결과 분포용적은 $0.55 \pm 0.33L/kg$ 이었으며 초기의 빠른 흡수속도(t_B)는 평균 29.3 ± 12.3 시간이었고 느린 흡수속도로 72시간 동안 흡수된 양(DM)은 $6.36 \pm 3.67mg$ 으로 전체흡수량 $10.28 \pm 4.63mg$ 의 61.9%였다(Table 1).

대표적인 2명의 피험자의 관찰된 혈장농도와 모델에 따른 예측농도(Fig. 3) 그리고 12명 피험자의 평균 혈장농도와 평균 약동학 파라미터에서 얻어진 예측농도(Fig. 4)를 비교하여 보면 piroxicam 경피 패취제에서 약물의 체내 흡수는 2-infusion 모델에 따른 분석이 혈장농도 변화를 비교적 잘 반영함을 알 수 있었다.

이상의 평균 약동학적 파라미터를 이용하여 1매의 piroxicam 패취를 72시간 간격과 48시간 간격으로 반복적으로 부착했을 때 예측되는 혈장 piroxicam 농도의 변화는 Fig. 5와 같다.

2. Piroxicam 패취의 피부자극성

Draize-FHSA Score를 적용하여 패취 부착 후 발적이나 부종의 관찰결과 대조 제제로 이용한 외과용

Fig. 3. Two representative cases of observed(circle) and simulated(line) piroxicam concentrations.

plaster와 TRAST[®] 패취 모두에서 72시간 피부부착후 패취를 제거한 다음 1.5시간 경과후의 부착부위에서 뚜렷한 발적이나 부종은 관찰되지 않았다.

경피수분소실은 외과용 plaster를 피부에 72시간 부착시 부착전 $2.58 \pm 0.67g/m^2/hr$ 에서 2.92 ± 0.79 로 약간 증가하였으며 2매의 패취의 경우 부착전 부착부위에서 2.67 ± 0.78 과 2.25 ± 0.62 의 수분소실률을 보였고 부착후 4.08 ± 1.93 , 4.00 ± 1.71 로 증가 하였으나 부착후 수분소실률은 그 값의 범위가 1에서 $7g/m^2/hr$ 로 임상적으로 유의한 값이 아니었으며 대조로 사용한 외과용 plaster에서의 변화와 비교시 통계적으로 유의하지 않은 변화였다. Laser doppler flowmetry로 표재성 혈류

Fig. 4. Mean plasma piroxicam concentration(circle with standard error bar) and simulated concentration (line) from mean pharmacokinetic parameters in twelve volunteers.

Fig. 5. Simulated plasma concentration of piroxicam when a patch is applied every 48 and 72 hours.

Fig. 6. Changes of the values in laser doppler flow and transepidermal water loss after 72 hour application of piroxicam patch or surgical plaster.

변화를 관찰한 결과 외과용 plaster는 3.33 ± 1.07 에서 4.50 ± 1.73 volt로 증가하였고 패취의 경우 부착전 3.67 ± 1.56 , 3.33 ± 1.37 에서 부착후 각각 5.08 ± 2.31 , 3.75 ± 2.01 volt로 증가 하였으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다(Fig. 6).

그 외 piroxicam 패취 부착과 연관된 주관적 증상의 호소나 객관적인 증후는 12명의 모든 피험자에서 시험기간 중 관찰되지 않았다.

고 안

경피흡수제제는 여러 가지 장점을 가지고 있지만 경피용 제제의 특성, 약물의 피부투과도, 부착위치, 피부조직의 약물대사활성 등에 따라 흡수양상이 다르고 흡수가 불규칙하므로 그 혈중농도의 분석 등을 통한 약동학적 분석 및 약동학적 모델의 설정에는 정맥주사용 제제나 경구용 제제에 비해 여러 인자들을 고려하여야 한다.

Piroxicam 패취제제의 부착에 따른 혈장 piroxic-

am의 약동학적 특성은 경구투여시의 보고들과 비교시 분포용적이 $0.55 \pm 0.34 \text{ L/kg}$ 으로 경구투여시보다 다소 컸으나²⁾ 반감기는 mixed effect 모델로 분석시 50.6 ± 19.9 시간으로 경구투여시의 평균 50시간(범위 30~86시간) (Prod Info Feldene, 1992)과 비교시 유사한 값을 보였다. 분포 용적이 다소 크게 산출된 것은 잔류량 검사로 산출한 용량보다 실제 전신순환으로 흡수된 약물의 양이 적을 가능성을 시사하며 이는 패취 제거시 피부 부착 약물의 완벽한 회수가 불가능하여 실제보다 많은 양이 흡수된 것처럼 산출될 가능성이 그 원인일 것으로 추정된다.

Piroxicam 20mg 경구 투여시 진통효과와 항염증효과를 보이는 혈장농도는 $2 \mu\text{g/ml}$ 과 $5 \mu\text{g/ml}$ 이상으로 보고되었으나 실제 관절염 치료시 혈장농도와 치료효과의 관계는 명확하지 않은 것으로 보고되고 있으며^{3,4)} 지속적인 혈장 농도와 치료 효과와의 관계는 검토된 바 없다. 특히 경구 투여시 관절염 환자의 활액조직내 약물 농도는 매우 낮으며 치료효과와 상관이 없다는 보고가 있으며⁵⁾ 일반적으로는 $20 \mu\text{g}$ 이상 경구 반복투여시 활액내 농도가 $3 \sim 5 \mu\text{g/ml}$ 로 보고되고 있다⁶⁾. 본 패취 2매의 총혈장농도곡선하 면적인 $10.769 \mu\text{g/ml/hr}$ 에서 산출할 수 있는, 72시간마다 1매 부착시 얻어지는 항정상태 평균혈장농도는 $C_{ss,avt} = \text{AUC}_{0-72} / 72 = 10.769 / 72 = 0.149 \text{ ng/ml}$ 로 경구투여시 의 혈중농도에 비해서는 낮은 혈장 농도가 유지된다. 그러나 본 시험제제와 같은 패취제는 국소조직의 염증이나 통증의 치료에 이용되어 전신 순환 도달전에 비교적 높은 농도로 부착부위 주변 국소조직에 존재하므로 piroxicam의 경우에도 경피로 국소적으로 적용시 부근 조직 및 활액으로 이행되는 농도는 훨씬 높을 것으로 추측된다. 따라서 국소용 패취제의 임상 치료 효과와 혈장 약물 농도의 상관성은 경구제와는 다른 각도에서 해석 해야 하며, 추후 임상 연구에서 검토 되어야 할 것이다. 즉, piroxicam 패취제의 임상적 유용성은 최종적으로 적응증 환자를 대상으로 한 임상연구에서 향후 검증되어야 할 사항이며, 가능한 경우 실제 활액 및 근 조직내 약물농도 및 염증 mediator의 감소 등을 검토하는 연구가 중요할 것이다.

경피흡수제제에서 나타나는 일반적인 피부 부작용은 주로 밀폐의 효과로 나타나는 한진, 접촉물질에 의한 일

시적 발적, 접촉성 피부염 등⁷⁾이 있는데 트라스트[®] 패취제는 그 피부자극성 정도가 surgical plaster와 비교시에도 차이가 없었으며 경피수분소실이나 표재성혈류변화도 같은 측정기구를 이용하여 6명의 피험자에서 생리식염수를 12분간 첩포한후 20분에 관찰된 $4.83 \pm 2.14 \text{ g/m}^2/\text{hr}$, $4.33 \pm 1.03 \text{ volts}$ 의 관찰치와 유사한 정도로 72시간 부착시에도 거의 피부 자극을 보이지 않았다⁸⁾. 따라서 본 piroxicam 48 mg 함유 첩포제인 트라스트[®] 패취제는 1매 72시간 부착시에도 임상적으로 유효한 효과를 안전하게 유지할 수 있을 제형으로 사료되며 추후 반복 적용하는 임상시험을 통해 이를 증명해야 할 것이다.

또한, 본 연구 결과에서 보듯이 경피용 제제의 약동학적 연구에서 non-compartment 모델을 이용한 흡수 정도의 분석 외에도 두가지의 zero-order 흡수속도를 이용한 compartment 모델의 적용^{9,10)}은 piroxicam의 흡수속도 및 양상, 청소율 등을 비교적 정확히 분석할 수 있었으며 다른 경피용 제제의 약동학적 연구에도 유용할 것으로 사료되었다. 그러나 흡수량상의 변이가 심한 경피용 제제에서 정확한 약동학적 특징을 더욱 정확하게 분석하기 위해서는 본 연구에서 설정한 모델 이외에도 실제 약물흡수 및 체내동태를 잘 반영할 수 있는 모델을 검토, 설정해야 할 것이다.

요 약

연구배경 :

본 시험은 비스테로이드성 항염증약물인 piroxicam의 경피흡수제제(Trast[®])의 흡수 및 약동학적 성상과 피부자극성을 평가하고자 하였다.

방 법 :

건강한 성인 남성 12명을 대상으로 piroxicam의 경피흡수용 패취(1매 당 piroxicam 48mg 함유)를 2매씩 72시간동안 부착하였으며 패취 부착전과 부착후 및 패취 제거후에 경시적인 채혈을 하여 고속액체크로마토그래피를 이용하여 혈장 약물농도를 측정하였다. 혈장농도 자료는 non-compartment 모델과 compartment 약동학 모델을 이용하여 그 동태 특성을 분석하였다. 피부자극성의 평가를 위해 육안적 검사, 표재성 혈류변화 및

경피수분소실 측정을 시행하였다

결 과 :

패취로부터 72 시간 동안 흡수된 piroxicam은 패취 1매당 평균 $5.14 \pm 2.83 \text{ mg}$ 이었으며, 패취 1매로 환산한 평균 최고 혈장농도는 104 ng/ml 이었고 분포용적은 $0.55 \pm 0.34 \text{ L/kg}$ 이었다. 또한 piroxicam 패취는 부착후 72시간까지 지속적으로 흡수되며 총농도곡선하면적으로 유추할 때 3일마다 일회 부착시 평균 74.8 ng/ml 의 항정상태 혈장농도를 유지할 수 있을 것으로 예상되었으며 경피수분소실, 표재성 혈류변화 및 육안적 피부 검사에서도 피부자극의 결과는 관찰되지 않았다.

결 론 :

이상의 결과로 piroxicam 경피흡수제제는 국소적용 진통소염제로서 유의한 피부자극성을 보이지 않았으며 임상적으로 유용하게 사용될 수 있는 경피흡수율을 보인다고 생각되었다.

중심단어 : Piroxicam, 경피 흡수용 패취, 약동학, 피부 자극성

References

- 1) Berner B, John VA : Pharmacokinetic characterisation of transdermal delivery systems. Clin Pharmacokinet 1994 ; 26 : 121-134
- 2) Hobbs DC, Twomey TM : Piroxicam pharmacokinetics in man. Aspirin and antacid interaction studies. J Clin Pharmacol 1979 ; 19 : 270-281
- 3) Pitts NE : Efficacy and safety of piroxicam. Am J Med 1982 ; 72 : 77-87
- 4) Pitts NE : Review of clinical trial experience with piroxicam. In piroxicam, a new nonsteroidal anti-inflammatory agent. New York, Acad Prod Info Svs, 1980
- 5) Julkunen H : Piroxicam concentrations in hip arthrosis. In : Boyle AJ(Ed) : Rheumatology in the Eighties : an Advance in Therapy-Piroxicam. Excerpta Medica, Princeton, NJ, 1980
- 6) Kurowski M, Dunky A : Transsynovial kinetics of piroxicam in patients with rheumatoid arthritis. Eur J Clin Pharmacol 1988 ; 34 : 401-6
- 7) Daniel JH, Howard IM : Adverse dermatologic reac-

- tions to transdermal drug delivery systems. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 811-4
- 8) 유재학 · 은희철 · 서대현 · 유일재 : 비침습적 측정 방법을 이용한 수중 용제가 자극피부염에 미치는 영향. *대한피부과학회지* 1994 ; 32 : 1026-1033
- 9) John Gabrielsson, Daniel Weiner : *Pharmacokinetic / Pharmacodynamic data analysis. Concepts and applications. Swedish Pharmac Press. Stockholm Sweden, 1994.*
- 10) 장인진 · 임동석 · 이우영 · 신상구 : 경피흡수제제의 약동학적 분석 : Ketoprofen 첩포제의 예. *임상약리학회지* 1994 ; 2 : 146-149