Ketoprofen 첩포제의 약동학적 특성에 대한 온도의 영향

가톨릭대학교 의과대학 약리학교실

성기욱, 강정혜, 김성윤, 김옥녀, 이상복

= Abstract =

Influence of Temperature on Pharmacokinetic Characteristics of Ketoprofen Patch Preparation

Ki Wug Sung, Jeong Hae Kang, Seong Yun Kim, Ok Nyu Kim and Sang Bok Lee

Department of Pharmacology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background : The present study was performed to investigate the effect of temperature on the bioavailability of transdermal patch preparation of ketoprofen, non-steroidal anti-inflammatory drug.

Method : Fourteen, healthy, male volunteers completed the study. Each subject was applied single doses ($3 \times 30\text{mg}$ patch) of ketoprofen (Ketotop[®], Pacific Pharmaceuticals) at back and kept in different temperature [control group ($n=7$), room temperature ; test group ($n=7$), 32°C]. Blood was taken on schedule up to 24 hours after the drug administration. Concentrations of ketoprofen in serum were measured by reverse-phase high-performance liquid chromatography with UV detection. A non-compartmental approach was used to estimate parameters on concentrations in serum such as the area under the serum concentration-time curve (AUC).

Results : There was a significant difference between the control and high temperature group when AUC_{0-24} , the maximum concentration of drug in serum (C_{max}), the time to reach C_{max} (T_{max}) and the elimination half life ($t_{1/2}$) of two groups were compared. A marked increase in AUC_{0-24} , C_{max} and the $t_{1/2}$, and a significant decrease in T_{max} were observed in the test group than in control group.

Conclusion : These results suggest that temperature plays an important role in determining pharmacokinetic characteristics of ketoprofen patch preparation.

KEY WORDS : Ketoprofen · Temperature · Transdermal · Pharmacokinetics.

교신저자 : 이상복

주소 : 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실

서울특별시 서초구 반포동 505, 137-701

TEL : (02) 590-1201, FAX : (02) 536-2485

서 론

Ketoprofen [2-(3-benzoylphenyl)propionic acid]은 골관절염^{1,2)}, 류마티스성 관절염^{3~5)}, 강직성 척추염⁶⁾, 통풍성 관절염^{2,6)}의 치료 뿐만아니라 건염, 점액낭염의 통증 치료 등 다양한 적응증을 가진 propanoic acid 계의 비스테로이드성 소염진통제이다. Ketoprofen은 내약성 및 소염진통작용이 우수하고 널리 사용되고 있는 비스테로이드성 소염진통제인 indomethacin이나 aspirin에 비하여 중증의 부작용은 드문 것으로 알려져있다⁷⁾. 그러나 경구용 제제의 ketoprofen의 경우 다른 계통의 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 소화불량과 그밖의 위장관 부작용이 나타나며 채액정체와 혈장 크레아틴 농도의 증가가 나타날 수 있는 것으로 알려져있다²⁾.

최근 약물의 효능 및 효력을 증진 시키면서 전신 부작용을 감소시킬 수 있는 다양한 약물을 개발하고자하는 노력의 일환으로 경피성 약물전달 시스템(Transdermal Drug Delivery System, TDDS)에 대한 연구가 활발히 진행되고있다. 특히 ketoprofen의 경우 혈중 반감기가 짧기 때문에 지속적인 유효 혈중 약물 농도를 유지하기 위해서는 TDDS 제제의 개발이 적당한 것으로 알려져 있다⁸⁾. 한편 약물의 경피성 흡수는 부작 부위 및 성, 연령, 인종, 피부질환의 유무에 따른 피부의 자체의 특성에 따라 차이가 있는 것으로 알려져있다⁹⁾. 따라서 첩포제에 의한 약물 투여의 경우 피부 표면의 온도 및 습도가 중요한 요인으로 작용하리라 사료된다. 그러나 TDDS제형으로 개발되어 널리 시판되고 있는 ketoprofen에 있어 경피적 흡수에 대한 피부 온도 및 습도의 효과에 대하여 많은 연구가 이루어지지 않고 있다. 따라서 현재 활발히 연구되고있는 경피제형에 대한 약동학적 연구를 통하여 약물치료에 유용한 자료를 제공하고 아울러 앞으로 개발될 경피제형의 약물개발에 필요한 자료를 제공하기 위하여 국내에서 개발되어 현재 임상에서 이용되고 있는 matrix type의 첩포제 Ketotop[®] 을 이용하여 주변 환경의 온도에 의한 약동학적 특성의 변화를 관찰하고

자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 시험약제

시험약제는 태평양제약의 Ketotop[®] 플라스타(ketoprofen 30 mg)을 사용하였다.

2. 시험계획 검토 및 동의서

본 연구에 대한 연구 계획서와 동의서 (informed consent)는 가톨릭 중앙의료원 임상의학연구심의위원회에서 윤리적 측면을 비롯한 제반 사항을 검토 승인 받았다. 모든 피험자는 본 연구의 목적, 방법 및 부작용을 포함하여 시험 약제에 대하여 자세히 설명을 들은 후 자발적으로 동의서에 서명하고 시험에 참여하였다.

3. 피험자

본 연구의 피험자는 건강한 남자 14명의 자원자를 대상으로 하였으며 나이는 20~25세(평균 22.8세), 신장은 169~181cm(평균 175.4cm), 체중은 60~79kg(평균 68.4 kg)이었다. 피험자의 건강상태는, 시험개시 1주일 전에 신체검사, 혈액화학검사, 혈액검사, 면역화학검사, 뇨검사를 실시하여 결격사유가 없음을 확인하였다.

4. 시험계획 및 약제투여

피험자는 무작위로 2군으로 나누어 대조군(20℃ ; 7명)과 고온 시험군(32℃ ; 7명)으로 구분하였다. 고온 시험군은 항온실(온도 32℃, 습도 40%)에 12시간 동안 수용하였다. 피험자의 상체 배부를 세척한 후 Ketotop[®] 플라스타 3매를 부착시키고 피부 밀착을 유지하기 위하여 외과용 테이프로 고정하였다.

약제는 24시간째 시료의 채혈 후에 제거하였다.

5. 채혈 및 채뇨

피험자의 하박부에 헤파린 (200 unit/ml)이 채워진 정맥 카테타 (22 G)를 삽입하고 rubber cap (PRN adaptor, Deseret Medical Inc.)을 연결하여 채혈하였으며 채혈은 투약직전 및 투약 후 1, 3, 6, 9, 12, 24시간에 각각 5ml씩 채취하였다. 채혈액은 1000g에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 이렇게 얻은 혈청은 ketoprofen 농도 분석 시까지 -20°C 에서 냉동보관 하였다.

6. 체액내 ketoprofen 분석

1) 혈청 시료의 전처리

혈청 및 뇨중 ketoprofen의 농도 측정은 임 등 (1994)¹⁰⁾의 방법을 변형하여 고속액체 크로마토그래피 (HPLC)와 자외선 검출기로 측정하였다. 혈청 0.5ml에 내부표준물질로서 naproxen $2.5\mu\text{g}$ 을 더한 후 1 M phosphoric acid 0.5ml를 넣은 다음 1 분 동안 vortex로 진탕 혼합하였다. 이 혼합물에 7ml의 ether를 첨가한 후 3분간 vortex로 진탕혼합하고 원침 (2,500g, 10min)하여 전량의 상층액을 취하였다. SpeedVac Concentrators (Savant, 미국)를 이용하여 ether를 증발시킨 후 유동상 $100\mu\text{l}$ 에 녹인 후 HPLC에 주입하였다.

2) HPLC 분석

본 연구에 사용한 HPLC system은 pump(Model 510, Waters, 미국), autosampler (Triathlon Model 900, Spark Holland, 네덜란드), UV detector (M441, Waters; wave length 313 nm, 미국) 및 Spectra-physics사의 integrator (Chromjet, 미국)로 구성하였다. 이동상은 0.05 M KH_2PO_4 와

acetonitril을 70 : 30의 부피비로 혼합하고 phosphoric acid를 이용하여 pH 5.0으로 적정하였다. 이동상을 membrane filter (GVHP, Millipore, 미국; pore size $0.22\mu\text{m}$)를 통하여 여과시키고 초음파 발생 장치로 탈기시킨 후 C_{18} 충전제로 채워진 guard column과 C_{18} 역상 column ($\mu\text{Bondapak}$, 미국; 3.9mm(i.d.) $\times$ 300mm, 충전물 크기 $10\mu\text{m}$)에 $1.0\text{ml}/\text{min}$ 의 유속으로 흘렸다. 이와 같은 조건하에서 Fig. 1과 같은 chromatogram을 얻었다. 내부표준물질 naproxen ($2.5\mu\text{g}$)에 대한 ketoprofen $10\text{ng}/\text{ml} \sim 1\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도 범위에서 HPLC 분석법으로 peak area ratio를 구하여 ketoprofen의 농도검량선으로 채택하고 각 시료에서 얻은 내부표준물질에 대한 ketoprofen의 peak area ratio를 외삽함으로써 약물농도를 정량 하였다.

7. 자료 분석

최종 채혈시간까지의 혈청약물농도-시간곡선하 면적 (AUC_{0-24})은 혈청약물농도-시간곡선으로부터 trapezoidal rule에 따라 산출하였다. 최고 혈청농도 (C_{max})와 최고혈청농도 도달시간(T_{max})은 혈청약물농도-시간곡선에서 관찰된 값을 직접 사용하였다. 대조군과 고온 시험군 사이의 유의성은 student의 t 검정으로 검출하였다.

결 과

Ketoprofen 30mg을 함유한 첩포제 3매 투여로 어느 피험자에서도 전신적 부작용은 관찰되지 않았다. 또한 육안으로 관찰하여 첩포제를 부착한 부위에서도 심각한 피부발적이나 소양감등의 국소적 부작용이 관찰되지 않았다.

HPLC에 의한 혈장 ketoprofen 분석시 ketoprofen은 8.46분에, 내부표준물질인 naproxen은 9.46분에 검출되었다(Fig. 1). 본 실험의 조건하에서 혈청중 ketoprofen의 분석감도는 $3\text{ng}/\text{ml}$ 이었다.

Fig. 1. HPLC chromatograms of (A) a human serum containing 100ng/ml ketoprofen (keto) and internal standard (I) ; (B) a volunteer serum after the administration of ketoprofen patch (3×30mg)

Fig. 2. Mean serum concentration-time curve of ketoprofen in 14 health volunteers after the administration of ketoprofen patch (3×30mg) at room temperature and high temperature.

Ketoprofen 철편제 투여에 의한 평균 혈청약물농도-시간곡선은 Fig. 2와 같다. 이들 측정치로부터 구한 약동학적 지수는 Table 1과 같다. 즉 AUC_{0-24} 는 대조군에서 $1.33 \pm 0.22 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, 고온 시험군에서는 $4.20 \pm 0.76 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 로 고온 시험군에서 유의하게 높은 AUC_{0-24} 값을 보였다 ($P < 0.05$). $C_{\max}$ 는 대조군과 고온 시험군에서 각각 $139 \pm 24 \text{ng/ml}$ 와 433

$\pm 126 \text{ng/ml}$ 로 고온 시험군에서 유의하게 높았다 ($P < 0.05$). $T_{\max}$ 는 대조군에서 $8.57 \pm 0.78 \text{hr}$, 고온 시험군에서는 $3.85 \pm 0.55 \text{hr}$ 로 대조군에 비하여 고온 시험군에서 빨리 혈중최고치에 도달하였다 ($P < 0.05$). $t_{1/2}$ 는 고온 시험군에서 $110.7 \pm 78.08 \text{hr}$ 로서 대조군에서 $17.7 \pm 7.24 \text{hr}$ 에 비하여 높았다 ($P < 0.05$).

Table 1. Pharmacokinetic parameters of ketoprofen patch preparations (3×30mg) in 14 healthy volunteers at room temperature and high temperature

	AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	$C_{\max}(\text{ng/ml})$	$T_{\max}(\text{hr})$	$t_{1/2}(\text{hr})$
room temperature group	1.33 ± 0.22	139 ± 24	8.57 ± 0.78	110.7 ± 78.08
high temperature group	4.2 ± 0.76	433 ± 126	3.85 ± 0.55	17.7 ± 7.24

values are mean $\pm$ S.E.

AUC_{0-24} : area under the serum concentration-time curve from zero to 24 hours

$C_{\max}$: maximum concentration of drug in serum

$T_{\max}$: time to maximum concentration of drug in serum

$t_{1/2}$: terminal elimination half-life

고 안

본 실험은 경피성 흡수를 통한 첩포제의 약동학적 특성을 알아보고자 비스테로이드성 소염진통제로서 다양한 적응증을 가진 ketoprofen 첩포제(Ketotop®)의 약동학적 지표에 대한 주변 환경 온도의 영향을 관찰하였다.

Ketoprofen 등 비스테로이드성 소염진통제의 경피성 체내흡수는 약물자체의 지질 친화성, pH 등 물리화학적 특성에 의하여 차이가 나타날 수 있을 뿐만 아니라^{11,12)} 제형에 포함된 약물의 농도 및 흡수보조제 등 첩포제형의 특성에 따라서도 차이가 나는 것으로 알려져 있다^{13,14)}. 그외에도 피험자의 성별, 연령, 인종과 피부의 상태에 의하여 ketoprofen의 경피적 흡수에 차이가 있음이 보고되었다. 특히 Shah 등¹⁵⁾은 피부 적용 장소에 의해서도 ketoprofen의 체내 약동학적 특성이 차이가 난다고 보고하였다. 또한 Flynn 등¹⁶⁾은 표면온도, 습도 등 피부의 국소 조건이 첩포제의 흡수에 중요하다고 보고한 바 있다. 따라서 피부 표면온도 및 습도가 첩포제형의 ketoprofen의 생체이용율에 영향을 미칠 수 있음을 시사하였다. 본 연구에서 관찰된 ketoprofen 첩포제의 AUC_{0-24} , C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$ 등 약동학적 지표는 주변 환경의 온도에 따라 변화됨을 알 수 있었다. 즉 AUC_{0-24} 는 첩포제 부착시기 처음 12시간 동안 주위 온도를 32℃로 유지한 시험군에서 상온(20℃)의 대조군에 비하여 높았고 C_{max} 역시 고온 시험군에서 유의하게 높게 관찰되었다. T_{max} 는 대조군에 비하여 시험군에서 더 빠른 시간에 도달하였다. AUC_{0-24} 는 약물의 흡수량을, C_{max} 와 T_{max} 는 약물흡수속도를 반영하는 약동학적 지표이므로 ketoprofen의 피부를 통한 흡수는 주변 온도가 높은 환경에서 더욱 신속하고 높은 생체이용율을 나타냄을 본실험의 결과에서 알 수 있었다. 또한 흡수된 약물의 소실기의 반감기($t_{1/2}$)도 고온 시험군에서 대조군에 비하여 더욱 긴 것으로 관찰되었으므로 유효 혈중약물 농도 유지면에서도 주변 환경의 온도 변화가 유의한 영향을 준다고 사료된다. 따라서 높은 주변환경 온도

는 첩포제형의 ketoprofen의 빠른 흡수속도를 유지하며 또한 흡수의 양을 증가시키고 아울러 혈중 약물 농도를 지속적으로 높게 유지한다는 것을 알 수 있었다. 그러나 위와 같은 현상이 주변 환경의 온도 변화에 따른 피부온도의 변화 및/혹은 발한 정도의 차이에 기인한 첩포제 부착 부위의 습도 차이 등에 의해서 발생했는지에 대해서는 본 실험에서 명확히 밝힐 수 없다. 한편 최근 장 등¹⁷⁾은 경피흡수제제의 경우 경구 혹은 정맥투여와는 다른 독특한 양상의 약동학적 특성을 나타낸다고 보고함으로써 경피흡수제제를 위한 새로운 약동학적 model에 대한 개발의 필요성을 강조하였다. 따라서 경피제형의 약동학적 연구는 새로운 약동학적 model의 개발과 아울러 주변 환경의 온도 및 습도 등 피부환경에 영향을 미치는 여러변수들도 고려되어야 할 것으로 사료된다. 이상의 결과는 첩포제형의 ketoprofen의 피부를 통한 생체이용율에 있어 주변 환경의 온도가 약동학적 지표에 영향을 미침으로써 중요한 변수가 되며 따라서 ketoprofen 첩포제의 임상 적용에 있어 계절 및 기후에 따른 온도의 변화를 고려해야 할 것으로 사료된다.

요 약

배 경 :

본 연구는 건강한 지원자를 대상으로 ketoprofen 첩포제로 국내 개발된 태평양제약의 Ketotop® Patch (ketoprofen 30mg)의 약동학적 특성을 관찰하고 이에 주변 환경의 온도가 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방 법 :

건강한 남자 14명을 대상으로 ketoprofen 90mg (3×30mg)을 배측 피부에 부착하고 24시간까지 경시적으로 채혈하였다. 혈중 ketoprofen의 정량을 위하여 전처리 과정을 거친 후 고속액체크로마토그래피법과 자외선검출기를 이용하였다.

결 과 :

본 연구에서 경피제형을 통한 ketoprofen 투여 시

AUC₀₋₂₄, C_{max}, T_{max} 및 t_{1/2} 등 약동학적 지표가 온도에 의하여 변함을 알 수 있었다. 즉 AUC₀₋₂₄는 대조군에서 1.33±0.22 µg·hr/ml, 고온 시험군에서는 4.20±0.76 µg·hr/ml로 고온 시험군에서 높은 AUC₀₋₂₄값을 보였다(P<0.05). C_{max}는 대조군과 고온 시험군에서 각각 139±24ng/ml와 433±126ng/ml로 고온 시험군에서 유의하게 높았다(P<0.05). T_{max}는 대조군에서 8.57±0.78hr, 고온 시험군에서는 3.85±0.55hr로 대조군에 비하여 고온 시험군에서 빨리 혈중최고치에 도달하였다(P<0.05). t_{1/2}는 고온 시험군에서 110.7±78.08hr로서 대조군에서 17.7±7.24hr에 비하여 높았다(P<0.05).

결 론 :

이상의 결과는 경피흡수제형의 경우 주변 환경의 온도 변화에 의하여 약동학적 지표가 달라지며 따라서 이러한 제형의 임상적용에는 계절 및 기후등 온도 요건을 고려해야 할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구를 수행함에 있어 항온실 제공등 많은 도움을 주신 태평양 제약 중앙연구소 여러분께 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Famaey JP, Colinet E. *A double-blind trial of ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the hip*. *Scand J Rheum* 1976;14:129-132
2. Kantor TG. *Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties*. *Pharmacotherapy* 1986;6:93-103
3. Lussier A, Camerlain M, Menard H, Myhal D, Wehner S. *A double blind cross-over evaluation of ketoprofen and aspirin in rheumatoid arthritis*. *Scand J Rheum* 1976;14:99-104
4. Peltola P. *Long-term treatment with keto-*

profen in rheumatoid arthritis. A clinical trial with special reference to side-effects. *Scand J Rheum* 1976;14:115-117

5. Zutshi D, Mason M. *Ketoprofen in rheumatoid arthritis: Its tolerance and therapeutic effect*. *Scand J Rheum* 1976;14:77-84
6. Fossgreen J. *Ketoprofen. A survey of current publications*. *Scand J Rheum* 1976;14:11-32
7. Avouac B, Teule M. *Ketoprofen: the European experience*. *J Clin Pharmacol*. 1988;28:S2-S7
8. Wildfang IL, Maibach HI. *Topical Application of NSAIDs. In Therapeutic Applications of NSAIDs. Subpopulations and New Formulations*. Famaey JP, Paulus HE (eds). Marcel Dekker Inc, New York, 461-490, 1992
9. Flynn GL, Linn EE, Kurihara-Bergstrom T, Govil SK, Hou SE. *Parameters of skin condition and function. In Transdermal Delivery of Drugs (Volume II)*. Kydonieus AF, Berner B (eds). CRC Press Inc, Florida, 3-17, 1987
10. 임동석, 장인진, 신상구, 유재학, 은희철. Ketoprofen 첩포제(Ketotop®)의 경피적용에 따른 혈장농도 및 피부자극 검토. *임상약리학회지* 1994;2:62-69
11. Cordero JA, Alarcon L, Escribano E, Obach R, Domenech J. *A comparative study of the transdermal preparation of a series of nonsteroidal antiinflammatory drugs*. *J Pharmaceutical Sci* 1997;86:503-508
12. Roy SD, Flynn GL. *Solubility and related physicochemical properties of narcotic analgesics*. *Pharmaceutical Res* 1988;5:580-586
13. Singh SK, Durrani MJ, Reddy IK, Khan MA. *Effects of permeation enhancers on the release of ketoprofen through transdermal drug delivery systems*. *Pharmazie* 1996;51:741-744

14. Gurol Z, Hekimoglu S, Demirdamar R, Sumnu M. *Percutaneous absorption of ketoprofen, I. In vitro release and percutaneous absorption of ketoprofen from different ointment bases. Pharmaceutical Acta Helvetiae* 1996;71: 205-212
15. Shah AK, Wei G, Lanman RC, Bhargava O, Weir SJ. *Percutaneous absorption of ketoprofen from different anatomical sites in man. Pharmaceutical Res* 1996;13:168-172
16. Flynn GL, Linn EE, Kurihara-Bergstrom T, Govil SK, Hou SE. *Parameters of skin condition and function. In Kydonieus AF, Berner B. Transdermal Delivery of Drugs (Volume II), CRC Press, Inc., Florida, p 317, 1987*
17. 장인진, 임동석, 이우영, 신상구. 경피흡수제제의 약동학적 분석 : Ketoprofen 첩포제의 예. *임상약리학회지* 1994; 2: 146-149