골관절염환자에 있어서 경피투여후 피록시캄의 조직분포

삼성서울병원¹, 성균관대학교 의과대학², 삼성생명과학연구소³, 선경인더스트리⁴

정원희¹, 김명민³, 최경업^{1,3}, 윤경호¹, 하권익^{1,2}, 민동선⁴

= Abstract =

Disposition of Piroxicam Following Transdermal Administration in Patients with Osteoarthritis

Won H. Jung,¹ Myoung M. Kim,³ Kyung E. Choi,^{1,3} Pharm.D., Kyoung H. Yoon, M.D.,¹
Kwon I. Ha, M.D., Ph.D.,^{1,2} and Dong S. Min, Ph.D.⁴

*Samsung Medical Center¹, College of Medicine, Sungkyunkwan University²,
Samsung Biomedical Research Institute³, and R&D Center of Sunkyong Industries Corporate⁴, Seoul, Korea*

Background : Piroxicam(P) is usually administered once or twice a day for the treatment of arthritis. Since arthritis is a chronic disease, patients require a long term therapy with P, which results in a number of side effects such as gastrointestinal disorders and bleeding. In order to lessen these side effects and to increase patient's compliance, the P transdermal patch has been developed. The purpose of this study was to compare the disposition of transdermal P with that of oral P at steady state.

Methods : A total of twenty patients (4 males and 16 females) aged 54 to 77 years with osteoarthritis were randomized and equally divided into 2 groups. Group I was treated with TrastTM transdermal patch containing 48mg of P (manufactured by Sunkyong Pharm., Seoul) on the knee every other day for 14 days, and Group II received oral P 20mg once a day for 14 days. We collected plasma and tissue samples from Group I at 36 hrs after the last application of transdermal patch and from Group II at 12 hrs following the last oral dose. P Concentrations in plasma and tissues were analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC) with UV detection. Wilcoxon rank sum test was performed to evaluate the differences between the two formulations.

교신저자 : 최경업

소 속 : 삼성서울병원 약제부

연락주소 : 서울시 강남구 일원동 50번지

전 화 : 02)3410-3360, Fax : 02)3410-3366

Results : P concentration in plasma following transdermal administration was significantly lower compared to that of oral administration (0.11 ± 0.19 vs. $5.69 \pm 2.26 \mu\text{g}/\text{ml}$, $p < 0.01$). However, there was no statistical difference in the synovial fluid between Group I and Group II (5.44 ± 0.36 vs. $5.37 \pm 3.72 \mu\text{g}/\text{ml}$, $p = 0.2483$), while the inter-individual differences were lesser in Group I than in Group II (coefficient variation; 6.6% vs. 69.3%). When compared to Group II, P concentrations in Group I were significantly lower in synovium, muscle, and adipose tissue (0.0101 ± 0.0148 vs. 0.0740 ± 0.0249 , 0.0036 ± 0.0021 vs. 0.0552 ± 0.0341 , and 0.0034 ± 0.0019 vs. $0.0256 \pm 0.0118 \mu\text{g}/\text{g}$; $p < 0.01$)

Conclusion : The plasma concentration in Group I was 50 times lower than that in Group II, but the synovial fluid concentration was comparable, suggesting that the transdermal patch would be expected to produce equivalent therapeutic effects and reduce systemic side effects.

KEY WORDS : Piroxicam · Transdermal patch · Plasma concentration · Synovial fluid · HPLC.

서 론

골관절염의 치료 목적은 통증을 감소시키고 관절기능을 유지시키며, 증상이 더욱 악화되는 것을 억제하는 데에 있다. 본 질환치료에 가장 먼저 선택되는 약물은 salicylate나 비스테로이드성 소염 진통제(NSAID)들로서 이 약물들은 병변의 진행을 변화시키지는 못하나, 염증반응을 억제시키며 부종과 통증을 경감시켜주기 때문에 널리 사용되고 있다¹⁾.

그러나 이들 NSAID는 약물에 따라서 정도와 빈도의 차이가 있으나 위장장애를 비롯하여 발진, 신독성 등의 전신적 부작용들을 나타낼 수 있으며 일부에서는 위장관 출혈의 합병증으로 생명의 위협까지 받는 경우도 있다. 보고에 의하면 류마치스 관절염 때문에 NSAID를 투여받은 환자들이 대조군에 비해서 위장관 합병증이 6배나 더 많이 발생하였으며 골관절염 환자에 있어서는 20% 이상의 환자들에게 출혈성 병변이 나타났다^{2,3)}.

NSAID의 전신투여시 나타나는 부작용을 경감시키기 위한 많은 연구들이 수행되어 왔으며, 그 연구결과 NSAID를 피부에 국소적용할 수 있는 경피흡수제제나 겔과 같은 새로운 제형들이 소개되었다. 트라스트™는 oxicam계 NSAID의 일종인 피록시캄(Piroxicam)을 국소적으로 투여할 수 있도록 개발된 경피흡수제

제의 일종이다. 피록시캄은 반감기가 비교적 길기 때문에, 일반적으로 20mg의 용량으로 하루에 한번 정도 경구 투여가 가능하며 만성 질환 치료에 매우 용이하게 쓰이고 있으나, 다른 NSAID에 비해 위장관 부작용이 크기 때문에^{4,5)} 경피제형에 응용하기에 적합한 약물로 생각된다.

경피제제의 개발은 경구 투여시 나타날 수 있는 위장관 장애 등과 같은 전신적 부작용은 감소시키면서, 국소염증부위에 실제로 NSAID를 일정농도이상 유지하고자한 의도였다고 생각할 수 있는데, 경피제제의 임상적 유용성은 케토프로펜(Ketoprofen) 경피제제에 대한 임상시험에서 유의성있는 통증 감소를 나타냈다고 이미 보고된 바가 있다⁶⁾.

피록시캄은 겔제제 형태로 먼저 개발되었으며 겔 제제의 흡수에 대해 연구된 보고는 피부에 적용한 후 혈장과 피부의 약물 농도를 측정하였을 때 피록시캄이 빠르게 각질층을 통과하고 표피 및 진피에 30분 이내에 유의성있는 조직 농도까지 도달되었다고 하였다⁷⁾. 그러나, 경피제제에 대해서는 전반적인 실험 data도 부족하며 또한 국소조직내로의 흡수 및 분포에 관해서도 아직 보고된 바가 없다.

따라서 본 실험에서는 실제 골관절염 환자의 병변이 있는 조직을 대상으로 하여 경피제제 또는 경구제제를 투여한 후 steady state에서의 혈중 및 치료부위 조

직의 약물농도와 분포도를 측정하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는, 삼성서울병원에 골관절염으로 내원한 외래 환자들로서 슬관절에 객관적인 압통, 종창, 운동장애가 있으며 Total Knee Replacement Arthroplasty (TKRA) 수술을 받을 예정인 환자들을 대상으로, 실험에 대한 충분한 설명을 거친 뒤 자의로 환자서면동의를 얻은 후 실시하였다.

병력, 이학적 소견, 방사성 소견상 골관절염으로 판단되고, 시험개시전 1주일 이내에 타 약물을 복용하지 않는 환자들로서, 심한 합병증이나 심혈관질환, 혈액질환, 소화성 궤양, 또는 루프스 등의 결합조직 질환 등의 기왕력이 있는 경우나 연구에 지장이 될 수 있다고 생각되는 피부질환 등이 있는 환자 및 그밖에 연구자가 부적합하다고 판단되는 환자들을 제외시키고, 간기능, 신기능이 정상인 성인 남성 4명과 성인 여성 16명, 총 20명을 선정하였다(Table 1).

2. 연구 방법

위와 같이 선정된 20명의 환자들은 무작위로 두 그룹으로 나누었다. 그룹 I의 환자 10명에게는 격일로 피록시캄 48mg 함유 패취 1매(트라스트™, 신경제약)씩을 2주동안 일정한 시간에 수술할 예정인 슬관

절 부위에 부착하게 하였다. 그룹 II에 속한 10명의 환자들에게는 피록시캄 경구용제(로시텐™, 신평제약)를 1일 1정(20mg 함유)씩 2주동안 매일 일정한 시간에 복용하도록 하였다. 두 그룹 모두 약물 투약전에 미리 10mℓ 정도씩 채혈하였고, 그룹 I은 마지막 7번째 패취를 적용하고 36시간 후, 15일째 아침에, 그룹 II는 마지막 14일째까지 약물을 투약하고 12시간 후, 15일째 아침에 TKRA 수술을 행하면서 혈액 및 활액(synovial fluid), 활막(synovium), 근육, 피하지방 등을 채취하였다. 경피제제의 경우는 흡수가 서서히 진행되어 투약후 24시간이후부터 약 72시간까지 plateau를 유지하고⁸⁾, 경구투여 또한 피록시캄의 긴 반감기로 인하여 dosing interval동안 거의 일정한 약물농도를 유지한다고 보고되어 있다⁹⁾. 두 군의 dosing interval 및 흡수양상도 다르며 또한 수술 스케줄도 고려해야 되었기 때문에, 샘플 채취시간을 결정하는데 어려움이 있었으나, 피록시캄이 위와 같이 fluctuation이 적은 약동학적 특성을 가지므로 본 시험의 샘플 채취 시점은 두 그룹의 steady-state 약물 농도를 비교하는데 있어서 크게 영향을 미치지 않았다고 사료된다.

위와 같이 채취한 혈액들은 heparinized Vacutainer™ tube에 모아서 3000rpm에서 10분간 원심분리하고 혈장만을 취하여 1mℓ 씩 분취하였고, 활액 및 조직들은 각각, 마개가 있는 2.0mℓ Cryovial™ (Nalgene, USA)과 tissue culture dish (35×10mm, Falcon™)에 채취하였다. 모든 검체들은 분석전까지 -80℃에 보관하였다.

Table 1. Patient characteristics (n=20)

	Group I	Group II
No. of Patients	10	10
Age (yrs)	66.7 ± 5.5 (59~74)	65.8 ± 6.8 (54~77)
Sex (M/F)	1 M, 9 F	3 M, 7 F
Body Weight (kg)	61.5 ± 6.6 (52~70)	63.5 ± 9.4 (53~82)
Height (cm)	155.6 ± 8.9 (145~174)	152.9 ± 6.1 (147~165)

Fig. 1. On-line Extraction using Column Switching System.

Column 1 ; preparation, Column 2 ; concentration, and Column 3 ; analysis.

Mobile phase in Pump 1 ; ACN/50mM Phosphate buffer (6/94, pH 7.0)

Mobile phase in Pump 2 ; ACN/H₂O (39/61, 0.1% TEA, pH 2.5)

HPLC analysis

약물 농도는 HPLC를 이용하여 측정하였다. HPLC 기기는 Shiseido SI-1 Nanospace을 사용하였고, 특별한 전처리 과정은 거치지 않고 on-line extraction (Fig. 1)을 이용하여 검체를 처리하였다. 혈장의 경우는 마이크로필터링하였고 활액은 이동상으로 100배 희석한 후에 바로 HPLC 전처리칼럼에 주입하였다. 활막, 근육, 피하지방의 조직들은 수분을 완전히 제거하고 0.2g씩 칭량한 뒤, 인산 완충액

(pH 7.0) 2mℓ 씩을 가한 후 균질화하여 원심분리한 후 상등액을 취하여 주입하였다.

표준액은 선정에서 제공받은 피록시캄 reference standard를 acetonitrile (ACN)에 0.1mg/ml의 농도로 만든 stock solution을 인산 완충액으로 단계적으로 희석하여 사용하였다.

칼럼은 전처리, 중간, 분석 칼럼 3가지를 사용하였고 각각 Capcell Pak MF ph-1 (4.6×50mm), Capcell Pak C₁₈ UG 120 (2.0×35mm), Capcell Pak C₁₈ UG 120 (1.5×250mm)을 이용하였다. 이동상은, 전처리와 중간 칼럼에는 ACN/50 mM sodium phosphate buffer (v/v=6/94, pH 7.0)의 조성으로 사용하였고, 분석 칼럼에는 ACN/H₂O (v/v=39/61, 0.1% triethylamine)을 인산을 사용하여 pH 2.5로 조정하여 사용하였다. 칼럼에 주입한 양은, 혈장의 경우는 100 μℓ, 관절액 및 조직들은 각각 200 μℓ 를 주입하였고, 칼럼내 유속은 전처리 칼럼 1.0ml/min, 전처리 중간 칼럼 0.5ml/min, 그리고 분석 칼럼 100 μℓ /min으로 정하였다. 칼럼은 40℃로 항온을 유지시켰으며, UV 340nm에서 흡광도를 측정하였다(Table 2).

통계 처리

약물 투여후 두 그룹에서 얻어진 혈장 및 조직내 약물 농도들은 Wilcoxon rank sum test를 이용하여

Table 2. Analytical conditions

Step	Preparation	Concentration	Analysis
Column	Capcell Pak MF Ph-1 (4.6×50mm)	Capcell Pak C ₁₈ UG 120 (2.5×35mm)	Capcell Pak C ₁₈ UG 120 (1.5×250mm)
Temp.	Room temp.		40℃
Mobile Phase	ACN : 50 mM Phosphate buffer (pH 7.0) 6 : 94		ACN : H ₂ O (0.1% TEA, pH 2.5) 39 : 61
Flow Rate	1.0ml /min	0.5ml /min	100 μℓ /min
UV Absorb.	340nm

Fig. 2. Representative chromatograms of extracts of SF obtained after transdermal (a) and oral (b) administration of piroxicam. Conditions as in Table 2. Concentrations are $5.5 \mu\text{g/ml}$ (a) and $6.7 \mu\text{g/ml}$ (b).

통계분석하였다. 검체들을 채취하는 과정에서 수술시간 변경에 따라 1~2시간정도 채취시간의 차이가 있었으나, steady state에서의 약물 농도에 크게 영향을 끼치지 않을 것이라는 가정하에서 동일 조건으로 분석하였다.

결 과

HPLC 분석결과 intra- 및 inter-day variation은 모두 10% 이내로 나타났으며 크로마토그램은 Fig. 2와 같았다.

혈중 피록시캄 농도는 그룹 I 이 그룹 II에 비해서 50배 이상 유의성있게 ($p < 0.01$) 낮게 나타났으나 활액내의 농도는 그룹 I 과 그룹 II가 각각 $5.44 \pm 0.36 \mu\text{g/ml}$ 와 $5.37 \pm 3.72 \mu\text{g/ml}$ 로 유의성있는 차이를 보이지 않았다($p = 0.2483$). 그밖에 활막을 비롯하여 근육조직과 피하지방조직 농도는 혈중농도의 10분의 1에서 100분의 1정도로 두 그룹 모두 매우 낮았으며, 그룹 I 이 그룹 II보다 유의성있게 ($p < 0.01$) 낮았다.

따라서 전체적인 약물 분포도를 보면, 활막 및 근육, 피하지방과 같은 조직에는 두 그룹 모두 거의 분포되지 않았으며, 혈장과 활액에는, 그룹 I 에서는 혈

장보다는 활액내로만 집중적으로 전달된 결과가 나타난 것에 비해서, 그룹 II에서는 평형상태에 도달하여 거의 유사한 농도로 분포하였다(Fig. 3).

더불어 coefficient of variations (C.V.)을 살펴보면, 혈장 및 조직내 농도들이 모두 개체간에 높은 차이를 나타냈으나, 그룹 I 의 활액내 농도는 6.6%, 69.3%로 그룹 II에서보다 10배이상 낮은 C.V.를 보였다.

고 찰

많은 연구자들이 NSAID를 비롯한 여러 관절염 치료제에 대한 표적 조직으로서 활액내의 분포를 연구해 왔다¹⁰⁻¹². 관절염의 여러 가지 염증 초기 증상들은 일반적으로 활막의 모세혈관주변에서 나타나며 활막 조직의 증식이나 활액의 축적으로 인하여 관절이 붓게 되는 등의 임상적 증상이 나타나게 된다. 따라서 관절의 조직에 산소와 영양분 공급 및 노폐물의 교환 역할을 하는 활액은 관절염 치료에 있어서 전신순환외 조직내 약물동학을 관찰할 수 있는 좋은 저장고로 여겨지고 있으며 활액내의 약물 농도는 매우 중요한 치료의 지표라 할 수 있다.

NSAID에 관한 현재까지의 연구 결과들을 살펴보면 혈중 약물 농도와, 임상적 유효성이나 부작용 발현

	Group I		Group II		p value
	Mean* ± S.D.	C.V.(%)	Mean* ± S.D.	C.V.(%)	
Plasma	0.11 ± 0.19	172.7	5.69 ± 2.26	39.7	<0.01
Synovial fluid	5.44 ± 0.36	6.6	5.37 ± 3.72	69.3	0.2483
Synovium	0.0101 ± 0.0148	146.5	0.074 ± 0.0249	33.6	<0.01
Muscle	0.0036 ± 0.0021	58.3	0.0552 ± 0.0341	61.8	<0.01
Adipose tissue	0.0034 ± 0.0019	55.9	0.0256 ± 0.0118	46.1	<0.01

*unit : $\mu\text{g}/\text{ml}$ or $\mu\text{g}/\text{g}$

Fig. 3. Piroxicam concentrations in plasma and tissues.

울간의 관계는 아직도 논란의 대상이 되고 있지만¹³⁻¹⁵⁾ 활액내 약물농도와 임상적인 유효성간의 유의성있는 상관관계에 대해서 몇가지 연구들이 보고되어 있다. 케토프로펜에 대한 연구 보고에 의하면 비결합형 케토프로펜의 활액내 농도와 활액내의 PGE_2 농도 및 통증 감소간에 양성 상관관계가 있었으며¹⁶⁾ 또한 플러비프로펜에 대한 보고에서도 미약하지만 염증 정도와 활액내 약물농도간에 상관관계를 보였다¹²⁾.

본 실험에서는 피록시캠 경피제제를 격일 투여하는 것이, 경구제제를 매일 투여하는 것과 동등한 농도로 약물이 활액내에 분포하는 것을 확인할 수 있었다. 따라서, 혈장 및 다른 조직내의 농도는 낮았지만 활액내

농도의 중요성을 고려하여 볼 때, 피록시캠 경피제제가 골관절염치료에 있어서 경구제제와 동등한 항염증 효과를 나타낼 것으로 기대된다.

경피제제를 적용한 그룹은 대부분의 약물이 활액내로 주로 분포하였고 혈장내에는 $0.11 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로서 경구제제에 비해 약 50배이상 낮은 농도로 분포되었다. 이러한 결과는 경피제제의 사용이 여러 가지 전신적 부작용을 감소시킬 수 있다는 사실을 뒷받침 해준다. 실제로 골관절염 환자에 대한 피록시캠 패취의 제3상 임상시험 결과에서 경미한 피부자극등의 부작용이외에 위궤양 발생등과 같은 전신적인 부작용은 발견되지 않았다¹⁷⁾.

피록시캄 경피제제와 같이 피부를 통해서 약물을 전달시킬 경우에는, 사용된 기제나 약물의 피부투과 정도, 피부내에서의 대사활성, 적용 위치, 적용 시간, 적용 부위의 국소 depot 형성 등의 여러 가지 이유로 흡수 정도가 많이 달라질 수 있다¹⁸⁾. 그러나 실험 결과, 경피제제 투여시에 혈액내 약물농도의 개체차는 C.V.가 6.6%로서 경구투여시보다 유의성있게 낮았다. 보다 많은 피험자에 대한 data가 필요하겠지만, 피록시캄을 경피제제로써 투여할 경우에 여러 환자들에 대해서 경구제제에 비해 비교적 일정한 약물효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

일반적으로 경피투여시의 흡수경로에는 피부의 모세혈관으로 흡수되어 전신순환으로 분포된 후에 표적조직으로 이행되는 경로와 적용부위로부터 직접적으로 전달되는 경로가 있다.

이번 실험에서 두 그룹간의 혈액-혈장 ratio 차이가 크게 나타난 점은, 경피적용시에 직접적인 흡수경로가 지배적으로 관여되었기 때문으로 생각된다. 피록시캄을 국소적으로 쥐에게 적용시켰던 보고¹⁹⁾에서도 이와같은 직접적인 흡수를 확인할 수 있는데, 정맥투여시보다 국소적으로 투여하였을 때 조직-혈장 ratio가 5~15배로 높았으며 국소 적용부분의 근육조직내에서는 C_{max} 가 2번 나타나면서 처음에는 직접적인 경로로 흡수되고 그 이후에 전신순환으로부터의 또다른 분포가 이루어졌다. 이러한 직접적인 전달에는 피부 맥관계와 같은 국소적인 맥관계를 통한 수송이 부분적으로 관여된다는 보고²⁰⁾도 있다.

그러나 관절내의 혈액을 제외한 나머지 조직에서는 경피제제 투여그룹에서도 약물이 거의 검출되지 않았으며, 오히려 경구제제 투여그룹에서보다도 조직내 약물 농도가 낮았다. NSAID와 관련된 다른 연구들^{12, 21)}에서 나타난 결과를 보면, 혈액조직은 염증반응과 함께 양이 증가되며 혈액으로부터의 약물배설이 다른 조직보다 늦게 이루어진다. 따라서 다른 조직들과 달리 혈액내의 약물농도만 높은 결과는, 경피투여시 적용부위로 직접적인 흡수경로에 의해 약물이 전달되어지고, 혈액조직 자체의 특성으로 인해 steady-state에

서 약물이 축적되었기 때문으로 사료된다. 본 실험결과에서 혈액내에만 약물이 주로 분포되었던 현상은, Plutner 등의 살리실레이트 겔에 대한 연구²²⁾에서도 유사하게 관찰되었다.

결론적으로, 경피제제로 피록시캄을 투여한 그룹이 경구투여그룹에 비해서 전신순환으로는 약물이 50배 이상 낮은 농도로 분포되면서 혈액내에는 경구투여시와 거의 동등한 농도로 분포되었으므로, 피록시캄 경피제제는 경구투여시 우려되는 전신적인 부작용은 감소시키면서 염증부위에 약물을 지속적으로 전달시킬 수 있는 매우 효과적인 제형이라고 평가된다.

참 고 문 헌

1. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy, A pathophysiologic approach*. 3rd ed. Appleton & Lange, Stamford, CT, 1735-1749, 1997
2. Fries JF, Miller SR, Spitz BW, Williams CA, hubert HB, and Bloch DA. *Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use*. *Gastroenterol* 1989;96:647-655
3. Graham DY, Agrawal NM, and Roth SH. *Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostil: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet* 1988;2:1277-1280
4. Olkkola KT, Brunetto AV, and Mattila MJ. *Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflammatory agents*. *Clin Pharmacokin* 1994;26(2):107-120
5. Goodwin JS. *Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory agents*. *AM J Med* 1984;77(1A):57-64
6. 유빈, 최승원, 이무송, 문희범. 슬관절 골관절염 환자에게서 *ketoprofen* 플라스타 (*ketotop™*)

- 효과에 관한 연구; *Double-blind placebo-controlled randomized study*. 대한류마티스학회지 1996;3(1):70-75
7. Dykes P, and Marks R. *Plasma and cutaneous drug levels after topical application of piroxicam gel: A study in healthy volunteers*. *Skin Pharmacol* 1994;7:340-344
 8. 김형기, 임동석, 장인진, 유재학, 은희철, 손동렬, 박찬웅, 신상구. *Piroxicam 경피흡수 패취제 (트라스트™)의 약동력학적 특성 및 피부 자극성 평가*. 임상약리학회지. 1995;3(2):214-221
 9. Wiseman EH, Hobbs DC. *Review of pharmacokinetic studies with piroxicam*. *AM J Med* 1982;72:9-16
 10. Wallis WJ, and Simkin PA. *Antirheumatic drug concentrations in human synovial fluid and synovial tissue. observations on extravascular pharmacokinetics*. *Clin pharmacokinet* 1983;8:496-522
 11. Simkin PA, and Nilson KL. *Transsynovial exchange of large and small molecules*. *Clinics in Rheumatic Diseases*. 1981;7(1):99-129
 12. Aarons L, Salisbury R, Alam-Siddiqi, Taylor L, and Grennan DM. *Plasma and synovial fluid kinetics of flurbiprofen in rheumatoid arthritis*. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:155-163
 13. Hobbs DC. *Piroxicam pharmacokinetics: Recent clinical results relating kinetics and plasma levels to age, sex, and adverse effects*. *AM J Med* 1986;81(suppl 5B):22-27
 14. Hundal O, Kvien TK, Glennas A, Andrup O, Karstensen B, Thoen JE, and Rugstad HE. *Total and free plasma and total synovial fluid piroxicam concentrations: Relationship to antiinflammatory effect in patients with re-*
active arthritis and other arthritides. *Scand J Rheumatol* 1993;22(4):183-187
 15. Simkin PA. *Concentration and effect relationships of NSAID*. *J Rheumatol Suppl* 1988;17:40-43
 16. Netter P, Bannwarth B, Lapique F, Abiteboul M, Lequintrec FS, Dousset B, Pere P, Gaucher A. *Influence of synovial fluid concentrations of ketoprofen on PGE₂ and arthritic pain*. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53(2):152
 17. 정영복, 태석기. 골관절염 및 정형외과 영역의 급만성 동통성 질환에 대한 Piroxicam Patch (TRAST™)의 임상 연구. 선경제약주식 회사 신약청구자료. 123-159
 18. Berner B, and Vivian AJ. *Pharmacokinetic characterisation of transdermal delivery systems*. *Clin pharmacokinet* 1994;26(2):121-134
 19. Mcneil SC, Potts RO, and Francoeur ML. *Local enhanced topical delivery of drugs: does it truly exist?* *Pharmaceutical Research* 1992;9(11):1422-1427
 20. Moteiro-Riviere NA, Inman AO, Riviere JE, McNeill SC, and Francoeur ML. *Topical penetration of piroxicam is dependent on the distribution of the local cutaneous vasculature*. *Pharmaceutical research* 1993;10(9):1326-1331
 21. Small RE. *Diclofenac sodium*. *Clinical Pharmacy* 1989;8(8):545-558
 22. Plutner M, Fitzek J, Jahnel-Kracht H, Otto J, Krause W. *Therapy of rheumatic disease with a hydroxyethylsalicylate gel. Results of 2 clinical studies of effectiveness and bioavailability*. *Fortschritte Der Medizin* 1995;113(8):111-113