

Diclofenac Diethylammonium 플라스티제 (류마스탑®)의 경피흡수에 따른 임상약학적 특성의 분석

인제대학교 의과대학 약리학교실 및 인제대학교 부산백병원 임상약리센터, 피부과학교실¹,
정형외과학교실², (주)종근당 임상의학팀³

윤영란, 차인준, 손지홍, 김경아, 김민정, 박성욱¹, 서승식², 최장석², 이형기³, 신재국

Abstract

Clinical Pharmacokinetics of Transdermal Absorption of Diclofenac Diethylammonium Plaster in Healthy Volunteers

Young-Ran Yoon, In-June Cha, Ji-Hong Shon, Kyoung-Ah Kim, Min-Jung Kim,
Sung-Wook Park, Seung-Seok Seo, Jang-Seok Choi, Hyeong-Ki Lee, Jae-Gook Shin

Department of Pharmacology, Inje University College of Medicine & Clinical Pharmacology Center,
Department of Dermatology, ²Orthopedic Surgery, Inje University Pusan Paik Hospital, Pusan
and ³Medical Support Team of Chong Kun Dang Corp., Seoul, Korea

Background : Transdermal absorption pharmacokinetics of diclofenac diethylammonium(DEA) plaster (Rheumastop®) were estimated after single and multiple application in normal healthy subjects.

Methods : Single plaster of 120 mg diclofenac DEA was applied to upper arm of 14 healthy male subjects for 24 hours and replaced with new plaster every 24 hours for following 14 days. Serial blood samples were drawn after the first dose and the last dose of the plaster and intermittent blood samples were drawn at 3, 5, 7 and 10 days of the study. Diclofenac concentrations in plasma, urine and plaster were determined by high performance liquid chromatography method. Pharmacokinetic parameters were estimated by both non-compartmental analysis and compartmental analysis of 2-compartment, 2-segment simultaneous input model with using NONMEM®.

Results : The amount of diclofenac absorbed during 24 hour application of each diclofenac DEA plaster was estimated to 6.6 ± 3.5 mg and was corresponded to 6.9 % of total amount of diclofenac measured in the intact plaster (average 95.17 mg). After the first dose of a diclofenac plaster, the average peak plasma concentration was reached to maximum concentration (7.4 ± 3.6 ng/ml) at 12.4 ± 9.2 hr. After multiple doses of diclofenac DEA plaster, the plasma concentration reached to peak level (15.9 ± 11.7 ng/ml) at 7.9 ± 7.4 hours, then concentrations were declined very slowly to 10.0 ± 5.1 ng/ml at the time of next application. The mean AUC of diclofenac at steady state was estimated to 273 ± 205 ng/ml · h. From the compartmental model for the transdermal absorption of diclofenac DEA plaster, 75 ± 14 % of diclofenac dose was described by the burst zero order input model and the remained was by slow first order input model. The estimated volume of distribution (Vd/F) was estimated to 2.2 ± 0.8 L/kg and half life was 3.4 ± 0.8 hour.

Conclusions : The diclofenac DEA plaster which shows initial burst and slow continuous input absorption kinetics appears to be able to maintain constant plasma level during 24 hour application. The measured plasma concentration-time profiles at steady-state are expected to be adequate for therapeutic effect, taking into account the comparable results to those from twice a day application of 185 mg diclofenac HEP plaster of which clinical effect has been well established. However, further clinical trials in patients are remained to document the clinical effects of this new diclofenac plaster.

KEY WORDS : Diclofenac DEA · Plaster · Pharmacokinetics · Transdermal absorption.

교신저자 : 신재국

소 속 : 인제대학교 의과대학 약리학교실

주 소 : 부산시 부산진구 개금동 633-165 ☎614-735

전 화 : (051) 890-6720 FAX : (051) 893-7761 E-mail : phshinig@ijrc.inje.ac.kr

서 론

Diclofenac (2-[2,6-dichlorophenyl)amino]phenylacetate)은 1960년대에 개발된 phenylacetic acid계 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)로, 프로스타글란딘의 합성을 강력하게 억제하는 물질이다¹⁾. 류마티스성 관절염, 골관절염, 강직성 척추염 및 급성 통풍성 관절염 등에 대한 diclofenac의 치료효능은 타 NSAID들과 동등한 것으로 알려져 있으며²⁾, 이외에도 강력한 진통효과를 가지고 있어 임상에서 수술 후 통증 완화, 월경통 및 여러 가지 통증상 등에 널리 이용되고 있다^{3, 9)}.

하지만, diclofenac 경구제제는 다른 NSAID들과 마찬가지로 위장관 부작용이 흔하게 발생하며, 신기능 장애 및 과민성 반응 등은^{2, 3)} 이 약물의 우수한 치료효과에도 불구하고 이의 장기간 전신 투여를 제한하는 요인이 되고 있다. 특히 이 약물에 많이 노출되는 노인 환자군에서는 젊은 연령층에 비해 NSAID로 인한 심각한 부작용이 2배 이상 그 빈도가 높은 것으로 보고 되고 있다^{4, 5)}. 따라서 최근에는 이론적으로 경구투여에 따른 전신 부작용을 최소화할 수 있을 것으로 기대되는⁶⁾ NSAID제, 특히 우수한 약효가 입증된 기존의 경구용 소염 진통제를 이용하여 해당 병소 부위에만 약물을 전달함으로써 치료효과를 극대화하고 전신부작용을 최소화하고자 하는 경피 흡수제의 개발이 두드러지고 있다. 국소적용 diclofenac 제제로는 외용제인 Voltaren[®] Emulgel (Ciba-Geigy) 및 스위스의 IBSA사에서 diclofenac hydroxyethylpyrrolidone (DHEP)을 합성하여 경피 흡수제제로 개발한 Flector[®] 플라스타터가 이미 시판 중에 있다.

Diclofenac 젤은 양측성 슬관절 삼출이 있는 환자에서 한 쪽 슬관절 피부에 적용 후 반대편 슬관절에서도 국소적용한 슬관절의 85%에 해당하는 최고 농도를 보였으나⁷⁾, 이 제제는 혈중 치료농도를 유지하기 위해 하루에 3~4회씩 적용 하여야 하는 제한점이 있다. 하루 2회 부작하는 접착 밴드형의 DHEP 플라스타터(Flector[®])는 지속적인 약물의 유리를 통해 혈장 및

염증 부위의 diclofenac 농도를 지속적으로 유지할 수 있도록 고안되었다⁸⁾. 임상시험에서 DHEP 플라스타터는 항정상태에서 1% diclofenac 젤보다 약물 유리가 더 지속적으로 이루어져 해당 부위에서 약물의 지속적인 유리를 가능하게 하였으며, 경구 투여시에 비해 혈장 약물농도 AUC가 10-20배 낮음에도 불구하고⁹⁾ 관절, 혹은 관절 주변부위의 여러 가지 염증성 질환에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다^{10, 11)}.

국내에서 최근 개발 시판 중에 있는 국소용 소염 진통 플라스타터제(류마스탐[®])는 diclofenac에 diethylammonium(DEA)염을 결합하여 diclofenac-DEA 120 mg을 함유하고 있으며, 일일 1회 투여용법으로 보다 나은 치료 효과 이외에 기존의 외용제들에 비해 환자의 순응도를 높일 수 있을 것으로 기대되고 있으나 인체에서 약물의 경피흡수를 통한 혈장 약물동태를 평가하기 위한 약동학적 연구는 이루어지지 않은 실정이다. 본 연구에서는 한국인에서 diclofenac 플라스타터(류마스탐[®])의 인체내 흡수 약동학을 평가하기 위해 건강강한 지원자를 대상으로 diclofenac 플라스타터(류마스탐[®])를 반복적으로 국소 부착 후 체내 전신순환으로의 흡수에 따른 diclofenac의 약동학적 특성을 분석하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구의 피험자는 정상성인 남자 16명(연령: 23.3 ± 0.6세, 신장: 174.6 ± 4.4 kg, 체중: 66.8 ± 4.3 kg)을 대상으로 하였다. 이들은 모두 시험 참여전 실시된 이학적 검사, 심전도, 그리고 기본적인 혈액화학적 검사 및 뇨검사 등에서 모두 정상적인 소견을 보였다. 이들 중 2명의 경우는 각각 연구계획서 위배 및 약물농도 분석 과정에서 diclofenac의 peak와 겹치는 미상의 물질이 검출되어 본 연구결과 분석에서 제외하였다. 한편, 본 연구 참여자의 약물대사능의 동질성을 확보하기 위해 diclofenac의 대사에 관여하는

CYP2C9의 유전형은 Nasu 등¹²⁾이 시행한 PCR (polymerase chain reaction) 방법을 변형하여 분석하였으며, 피험자 모두 이 효소의 유전적 결함이 없는 wild type으로 판명되었다.

본 연구는 인제대학교 부산백병원 임상시험심사위원회(IRB)의 임상시험 계획서 심의 및 승인을 득한 후 시행하였으며, 피험자는 모두 서면 동의 후에 본 연구에 참여하였다.

2. 연구방법

약물투여 및 시료채취 :

연구 첫날 피험자는 정맥용 catheter를 전완부 정맥에 설치하였으며, 대조혈로 7 ml 씩을 채혈한 후 catheter를 PRN adapter로 막고 혈액의 응고를 방지하기 위하여 heparin을 넣은 주사용 생리식염수 (heparin농도 : 100 unit/ml)로 채워두었다. 연구 시작 직전 피험자는 방광을 비우고 diclofenac DEA 120mg을 함유한 류마스탐[®] 및 위약 플라스터 각 1매 씩을 동시에 양쪽 팔의 상완부 안쪽에 부착하였다. 류마스탐[®] 플라스터 및 위약 플라스터는 모두 중근당(주)로부터 제공받았으며, 이 때 류마스탐[®] 플라스터 내 함유된 총 diclofenac양은 사용하지 않은 9매의 플라스터를 무작위로 추출하여 이를 methanol에 녹인 후 HPLC 방법으로 농도를 측정하여 산출하였다. 각 피험자에 대한 채혈(7 ml)은 패취 부착 직전 및 부착 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24시간 째에 실시하였고, 투약 후 12시간까지 요를 수집하였다. 이 후 혈장 약물농도가 충분히 항정상태에 도달하였을 것으로 기대되는 13일 째까지 매 24시간 간격으로 류마스탐[®] 및 위약 플라스터를 반복적으로 동일한 상완부 피부에 부착하였다. 24시간마다 매 플라스터 교환 시에 플라스터 부착 부위를 알콜솜으로 깨끗이 닦아내고 일괄솜과 플라스터를 50 ml cornical tube에 함께 밀봉하여 diclofenac 잔류함량을 측정할 때까지 -20℃에 보관하였다.

연구시작 3일, 5일, 7일, 10일 째 아침 플라스터

교환 직전 7 ml의 채혈을 실시하였고, 혈중 diclofenac 농도가 항정상태에 도달하였을 것으로 예상되는 13일 째에는 연구 첫날과 마찬가지로, 피험자 모두에게 정맥용 catheter와 PRN adapter를 전완부의 정맥에 설치하고, 류마스탐[®] 위약 플라스터 교환 직전 및 교환 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24시간 째에 7 ml 씩 채혈 및 12시간까지 요를 수집하였다.

연구시작 14일 째 아침에는 새로운 플라스터의 추가 부착없이 플라스터를 완전히 제거하고 제거 직전 및 제거 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24시간에 각 7 ml 씩 채혈 및 12시간까지 요를 수집하였다.

채혈한 혈액은 heparin이 처리된 시험관(Becton-Dickinson, Co., NJ, USA)에 넣고 30분 이내에 2500 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈장을 취하였으며, 이는 약물 농도 측정시까지 -20℃에 냉동보관하였다. 수집된 보시로는 정확한 용적을 기록 후 이중 10 ml를 취하여 diclofenac 농도 측정시까지 -20℃에 냉동보관하였다.

플라스터, 혈장 및 요내 diclofenac 농도의 측정 : 플라스터, 혈장 및 요내의 diclofenac 농도는 Broughton 등¹³⁾과 Avgerinos 등¹⁴⁾의 방법을 변형하여 HPLC (High performance liquid chromatography)를 이용하여 측정하였다. 이 때의 HPLC 시스템은 Gilson사의 307 pump, 7161 Rheodyne injector, UV 검출기(Gilson 118) 및 Nova-Pak C₁₈ (150×3.9 mm, Waters) 컬럼으로 구성하였다. 이동상은 1M phosphate buffer : methanol : acetonitril (58 : 25 : 17 v/v)을 사용하였으며 이의 유속은 0.6 ml/min 로 하고 UV 검출기를 이용하여 280 nm 파장에서 측정하였다.

혈장 혹은 요 시료 1 ml에 내부표준 물질(fluorfenamic acid) 200 ng을 첨가하고 가법계 섞은 후 2 M HCl 용액 600 μ l 와 hexane 5 ml을 넣고 5분 동안 vortex mixer로 진탕하였다. 이를 3000 rpm 에서 5분 동안 원심분리 후 유기용매층을 새 시험관에 옮기고 질소 가스하에서 말린 후 70 μ l의 이동상으로

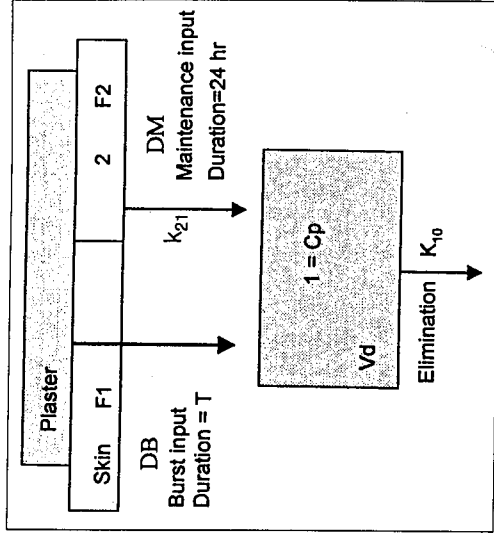


Fig. 1. Pharmacokinetic model to analyze transdermal drug absorption. Cp: plasma diclofenac concentration; Vd: volume of distribution; DB: amount absorbed during initial burst infusion; F₁: fraction of DB to total absorbed dose; DM: amount absorbed during maintenance infusion; F₂: fraction of DM to total absorbed dose; K₁₀: elimination rate constant.

녹인 후 이 중 50 μl을 HPLC 시스템에 주입하였다. 이 방법을 이용하였을 때 측정 가능한 diclofenac의 최소 농도는 0.2 ng/ml이었으며, 일일 변이계수는 diclofenac 5 ng/ml에서 9.8%, 50 ng/ml에서는 7.2%이었다.

플라스테어내 함유된 diclofenac 함량을 측정하기 위해 임상 시험용 플라스테어 중 9매를 무작위로 취하여 박리지를 제거하고 이를 methanol 50 ml가 들어있는 병에 넣어 6시간 동안 추출하였다. 추출액 중 100 μl를 취하여 연속적으로 희석하여 methanol 용액내 최종 diclofenac 농도가 표준곡선 범위(5~500 ng/ml)안에 들도록 한 후, 최종 희석액 50 μl를 HPLC 시스템에 주입하여 diclofenac 농도를 측정하였다. 이와 같은 방법으로 측정하였을 때 사용된 루미스탐®내 diclofenac 함유량은 평균 95.17 ± 0.71 mg(n=9)이었다. Diclofenac 플라스테어를 국소 부착 후 경

피흡수된 diclofenac 양의 산출은 경피부착 전 플라스테어내의 diclofenac 양으로부터 24시간 상완부 피부 부착 후 회수된 플라스테어내 잔류 diclofenac 양과 피부 부착 부위에 남아있는 diclofenac을 뺀 값인 알콜솜의 diclofenac 양을 뺀 값으로 추정하였다.

약동학적 분석 :

Diclofenac DEA 플라스테어의 24 시간 부착에 따른 diclofenac의 체내 전신순환으로의 흡수 약동학은 각 개개 피험자에서 측정된 경시적인 혈장 diclofenac 농도 데이터로부터 Fig. 1에서와 같이 2-compartment, 2-segment simultaneous input model¹⁵⁾을 이용하여 NONMEM® (Pharsight co. Palo Alto, CA, USA)으로 분석하였으며, 모델로부터 체내 전신순환을 포함하는 central compartment (compartment 2) 및 총 흡수된 diclofenac 용량 중 지속적으로 흡수가 이루어진 diclofenac 용량의 흡수 부위에 해당하는 compartment (compartment 1)에서 diclofenac 양의 순간적인 변화에 대한 미분방정식은 아래와 같다.

$$\cdot dA(1)/dt = A(2) \times k_{21} - A(1) \times k_{10}$$

$$\cdot dA(2)/dt = -A(2) \times k_{21}$$

(Total absorbed amount(A)) = DB + DM, DB = F₁ × A, DM = F₂ × A 단, Cp = A(1)/(Vd/F) (A : 총흡수용량, A(1) : central compartment 내 diclofenac의 양, A(2) : 흡수부위 compartment내 diclofenac의 양, DM : 지속적 유지 흡수 용량, DB : 초기 빠른 흡수용량, k₂₁ : compartment간 약물이동 속도상수, k₁₀ : 소실속도상수, F₁ : 총 흡수용량 중 DB의 분획, F₂ : 총 흡수용량 중 DM의 분획, Cp : 혈장 약물농도, tB : 초기 빠른 흡수기간, ti : 유지용량의 흡수기간(=24시간), Vd/F : 분포용적)

이상의 compartment 분석법에 추가하여 non-compartment 방법으로 diclofenac 부착 후 최고 혈장농도(C_{max}) 및 최고 혈장농도에 도달하는 시간

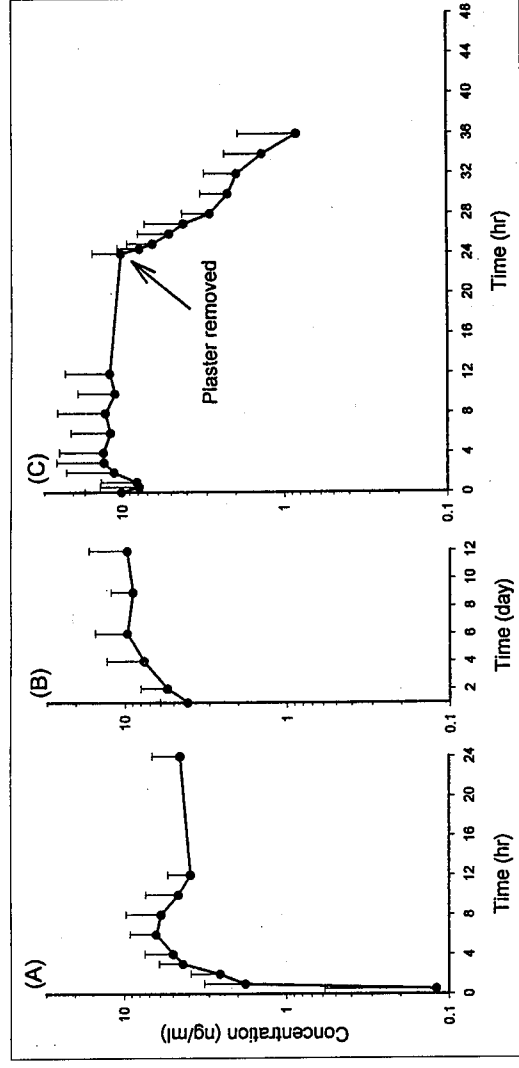


Fig. 2. Mean plasma diclofenac concentration-time curves after single (A) and multiple once-daily doses of 120 mg diclofenac DEA plaster for 14 days (B, C) in 14 healthy volunteers. Vertical bars indicate standard deviations.

(T_{max})을 관찰된 값으로부터 직접 구하였으며, 혈장 농도 곡선의 면적(AUC)은 항정상태에서 투약기간(24 시간) 동안의 혈장농도 데이터로부터 trapezoidal rule¹⁶⁾에 따라 산출하였다:

$$AUC = \int_0^{t+\tau} C_{ss} * dt \quad (\tau : \text{투여간격}).$$

신장을 통한 diclofenac의 청소율(C_{l_r})은 12시간 동안 수집한 요에서 얻은 diclofenac의 총량을 동일한 시간대의 혈장 AUC비로 산출하였다. 모든 데이터는 평균 ± 표준편차로 나타내었다.

결 과

각 피험자에서 diclofenac DEA 플라스터를 24시간 부착 후 피부부를 통해 체내 진신순환으로 흡수된 diclofenac 양을 플라스터 부착 전 평균 diclofenac 함유량 95.17 mg 으로부터 각 피험자들에게 24시간 부착 후 플라스터내 잔류 diclofenac 양 및 부착부위의 피부에 남아있는 diclofenac의 양을 빼 값으로 가정하였을 때, 14명의 피험자에서 24시간 동안 경피

흡수된 diclofenac 용량은 평균 6.60 ± 3.48 mg으로 산출되었으며, 이는 전체 플라스터내 총 diclofenac 함유량(95.17 ± 0.71 mg)의 6.9 ± 3.5%에 해당하는 양이었다.

14명의 피험자에서 diclofenac DEA 플라스터를 14일 동안 매 24시간 간격으로 반복 부착 후 전연 구 기간동안 측정된 각 피험자에서의 평균 혈장 diclofenac농도는 플라스터를 7일 간 반복하여 경피투여시 거의 항정상태에 도달하였으며, 반복투여 후 4일 째에 항정상태 약물농도의 약 86%에 도달하는 것으로 나타났다(Fig. 2). 경피투여 마지막 날인 14일 째, 플라스터 제거 후에는 diclofenac 혈장 농도가 단일지수함수 형태(monoexponential decay)로 급격히 감소하였다(Fig. 2).

Diclofenac DEA 플라스터® 1회 부착 후 혈장 최고 diclofenac 농도(C_{max})는 7.4 ± 3.6 ng/ml 이었으며 최고농도에 이르는 시간(T_{max})은 13.2 ± 9.4시간이었다. Diclofenac DEA 플라스터를 매 24시간 간격으로 반복하여 14일 부착 후 항정상태 혈장 최고 농도는 15.6 ± 11.3 ng/ml 이었으며 최고농도에

Table 1. Pharmacokinetic parameters for transdermal absorption of diclofenac after once daily application of 120 mg diclofenac DEA plaster for 14 days in 14 healthy subjects.

Subject	K ¹⁰ Half life (h)	VD/F (L/kg)	Fraction of DB	Fraction of DM	Lag time (h)	Duration of burst (h)	AUC (ng/ml · h)	Cl ^{renal} (ml/min)	T _{max} (h)		C _{max} (ng/ml)
									single	multiple	
102	0.20	3.41	2.1	0.44	0.00	6.71	107.3	2.80	12.0	12.0	6.2
103	0.26	2.67	1.8	0.88	0.12	1.32	275.5	3.28	24.0	24.0	6.0
104	0.23	3.05	2.5	0.69	0.31	8.00	179.7	1.82	8.0	3.0	15.2
105	0.23	3.01	3.4	0.50	0.15	5.12	353.2	1.49	4.0	4.0	7.2
106	0.31	2.23	1.7	0.91	0.09	0.75	223.8	2.37	24.0	24.0	5.7
107	0.19	3.63	1.4	0.76	0.24	0.86	263.2	0.94	8.0	24.0	14.1
108	0.26	2.67	1.5	0.68	0.32	0.50	938.4	3.43	3.0	3.0	5.9
109	0.20	3.41	3.7	0.67	0.33	0.02	310.2	1.93	24.0	24.0	1.8
110	0.18	3.79	2.1	0.82	0.18	0.00	271.2	3.87	6.0	3.0	7.5
111	0.14	5.06	1.6	0.87	0.13	0.39	148.6	4.65	6.0	5.0	4.6
112	0.18	3.96	1.3	0.88	0.12	0.27	146.5	1m79	4.0	4.0	11.3
114	0.18	3.94	3.5	0.79	0.21	0.35	160.1	4.50	3.0	4.0	5.9
115	0.29	2.39	1.4	0.73	0.28	0.15	285.2	4.22	24.0	24.0	5.6
116	0.17	4.13	2.7	0.87	0.13	0.38	159.6	1.0	24.0	24.0	5.3
Mean	0.22	3.38	2.20	0.75	0.25	0.37	273.0	2.7	12.4	7.9	7.3
s.d.	0.05	0.78	0.85	0.14	0.14	0.39	205.0	1.3	9.2	7.4	3.7

*K¹⁰: elimination rate constant, Vd/F: volume of distribution, DB: amount absorbed during initial burst infusion, DM: amount absorbed during maintenance infusion.

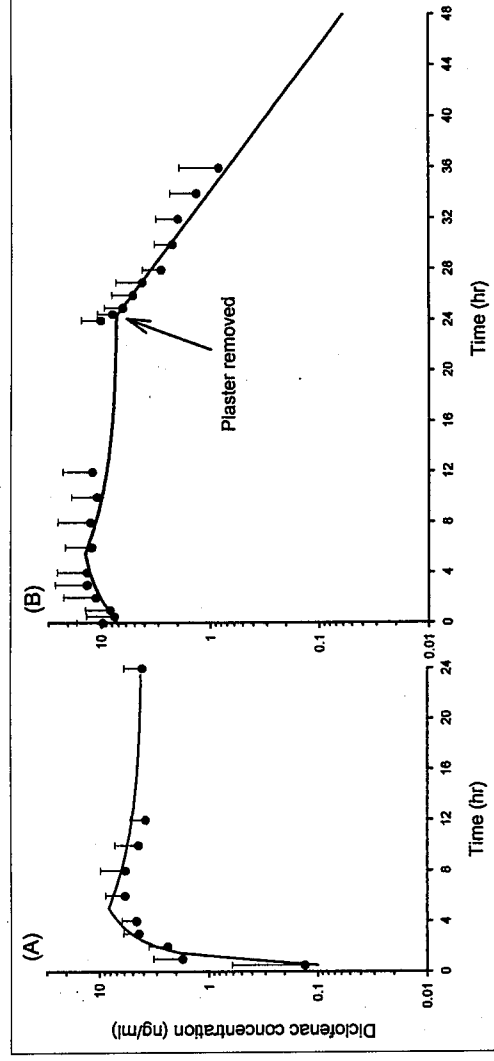


Fig. 3. Observed (●) and predicted (solid lines) plasma diclofenac concentrations fitted to 2-compartment, 2-segment simultaneous input model. (A) after single application of diclofenac DEA plaster, (B) after last application of diclofenac DEA plaster for 24 hours at day 13 and removal of the plaster at day 14.

이르는 시간(T_{max})은 7.9 ± 7.4 시간이었다(Fig. 2, Table 1). 최고농도에 도달 이후 혈장 약물농도는 시 매우 완만한 감소를 보여 24시간 부착이 끝나는 시간의 혈장 약물농도는 10.0 ± 5.1 ng/ml을 유지하였다. 이 때 C_{max} 는 개인간에 현저한 차이를 보여 1회 부착 후에는 8.4배, 그리고 항정상태에서는 8.9배의 개인차를 보였다(Table 1). 한편, diclofenac DEA 플라스터 반부 투여 후 항정상태 혈장 diclofenac 농도 데이터로부터 산출된 평균 AUC는 273.0 ± 205 ng/ml · h 이었으며, 개인간에 8.7배의 차이를 보였다(Table 1).

매 24시간 간격으로 diclofenac DEA 플라스터를 반부 부착 후 각 개인에서의 혈장농도 데이터는 2-compartment, 2-segment simultaneous input model (Fig. 1 참조)에 의해 잘 설명 되어졌으며 (Fig. 3), 이 모델로부터 각 피험자에서 산출한 약동학적 경수들은 Table 2와 같았다. 평균 소실속도 상수(k_e)는 0.22 ± 0.05 , 반감기($t_{1/2}$)는 3.38 ± 0.78 시간, 신장 청소율(Cl_R)은 2.7 ± 1.3 ml/min, 그리 고 체내분포용적은 2.20 ± 0.86 L/kg로 개체간에

큰 차이를 보이지 않았다. 한편, 모델로부터 경피 투여후 체내 전신순환으로 diclofenac이 흡수되기 까지 lag time은 0.37 ± 0.39 시간이었고, 초기에 빠르게 흡수되는 burst input(DB)은 개개 피험자에서 흡수된 총 diclofenac 용량의 $75 \pm 14\%$ 가 5.30 ± 2.07 시간에 걸쳐 체내 전신순환으로 흡수되는 것으로 산출되었고, 부착 전 기간(24 시간)에 걸쳐 지속적으로 흡수가 이루어지는 용량(DM)은 전체 흡수된 diclofenac 용량 중 $25 \pm 14\%$ 를 차지하는 것으로 산출되었다(Table 2).

고 안

Diclofenac을 포함하여 많은 NSAID들이 근육염증부위의 치료효과를 유지하면서 동시에 전신 부작용을 최소화 하고자 경피 흡수제 형태로 개발되고 있지만, 이들을 피부 부착시 실제 경피를 통해 흡수되는 양은 매우 제한적이며 그 정도는 피부의 pH, 온도 및 습도 등 여러 가지 요인에 의해 현저히 영향을 받을 수 있는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 한

Table 2. Comparison of transdermal absorption pharmacokinetics of Rheumastop® plaster to those of Flector® plaster at steady-state.

Parameters	Diclofenac DEA	Diclofenac HEP†
Amount (mg)	120	185.5
Dosage	q24h	q12h
Absorbed amount(%)	6.9 ± 3.5 (4.8-9.0)	~5
AUC (ng/ml · h)	273.0 ± 205.0 (149.2-396.8)	119.3 ± 75.7 (65.2-173.4)
T _{max} (h)	7.9 ± 7.4 (3.4-12.4)	5.4 ± 3.7 (2.8-8.0)
C _{max} (ng/ml)	15.6 ± 11.3 (8.8-22.4)	17.4 ± 13.5 (7.8-27.0)
C _{min} (ng/ml)	9.6 ± 7.0 (15.3-13.8)	~8

*DEA : diethyl ammonium, HEP : hydroxyethyl pyrrolidine.

*Values in parenthesis indicate 95% confidence intervals.

†Reference from Assandri et al. (1993)

편, 본 연구는 14일 간 플라스터를 1일 1회씩 부착하였으므로, 전체 시험기간에 걸쳐서 모든 피험자에서 동일한 온도 및 습도를 유지하기는 현실적으로 용이하지 않았다. 하지만, 적어도 약동학 연구일 경우에는 모든 피험자가 동일한 장소에서 임상시험에 참여함으로써 피험자간의 온도 및 습도의 차이에 의한 흡수율의 차이를 최소화 하고자 하였다.

정상 피험자에서 120 mg의 diclofenac DEA를 함유한 플라스터를 반복 부착한 본 연구에서 diclofenac의 경피를 통한 흡수량은 전체 플라스터내 함유량(95.17 mg)의 약 6.9 % 인 것으로 나타났다. 이러한 결과는 185 mg의 diclofenac hydroxyethyl pyrrolidine (DHEP) (Flector®, Institut Biochimique SA (IBSA), Lugano, Switzerland)를 12시간 간격으로 15회 반복 경피 투여 후의 흡수율 5 %를 약간 상회하는 결과이지만(Table 2)⁹⁾, DHEP gel 제형을 국소 도포에 따른 6-7 % 흡수율과는 비슷한 결과였다¹⁰⁾.

혈장 diclofenac 농도는 거의 모든 피험자에서 일관되게 투약 후 초기에는 hyperbolic 한 형태로 증가하였다가 이후 다소 감소하여 전 부착기간동안 일정한 농도를 유지하는 양상을 보였다. 그러나 약물의 총흡수량과 마찬가지로 혈장 diclofenac 농도는 개인간에 현저한 차이를 보였는데, 각 피험자에서의 항상상태

혈장 최고 농도(C_{max})와 13일 간의 평균 diclofenac 흡수량과의 상관계수가 $r=0.520$ ($r^2=0.271$, $p<0.05$)으로 개체간 혈장 약물 농도가 흡수량에 의해 영

향을 받는 것으로 나타났으나, 이러한 혈장약물 농도의 차이를 약물 흡수량으로써 설명할 수 있는 부분은 약 27 % 정도로 그 외의 다른 복합적인 요소들, 즉, 개개 피험자에서 체내 분포용적 및 소실능과 같은 약

물의 분포(disposition) 약동학적 차이 이외에도 피부를 통한 약물의 관통력, 온도 및 습도 등이 개체에 따라 다양한 차이를 보이기 때문으로 추정된다¹⁹⁾. 본 연구에서 diclofenac DEA 플라스터를 반복 부착 후 혈장 diclofenac 농도는 평균 15.9 ± 11.7 ng/ml로 diclofenac 서방형 제제 100 mg을 전신투여 후 얻어진 농도 (417 ng/ml)²⁰⁾에 비해서는 약 25 배 (417 ng/ml ÷ 15.9 ng/ml × 95.2 mg ÷ 100 mg) 정도 낮은 것으로 산출되었다. 마찬가지로 diclofenac DEA 플라스터 투여 후의 diclofenac 농도에 대한 AUC는 273.0 ± 205.0 ng/ml · hr로 이는 서방형 제제 100 mg을 전신투여 후에 산출된 AUC 3040 ng/ml · hr에 비해 약 11배 (3040 ng/ml · hr ÷ 273 ng/ml · hr × 95.2 mg ÷ 100 mg) 정도 작은 값이었다. 하지

만, 경피 투여체의 경우 다소 논란이 있지만 혈액마 등 심부 조직으로의 직접적인 이행 가능성 및 적어도 피부, 피하, 근육 조직 등 상부 조직으로의 직접적인

이행이 상대적으로 크다는 점을 고려할 때^{6,21)} 단순히 혈장 농도 및 AUC 비교만으로 두 제형의 임상효과를 직접 유추 비교하기는 곤란할 것으로 사료된다.

한편 본 연구 결과를 diclofenac HEP 플라스테제 (Flector[®]) 185 mg을 12 시간 간격으로 동일한 연구 방법으로 반복 경피 투여 후 얻어진 결과와 비교할 때, 측정된 최고 혈장 diclofenac 농도는 거의 유사하였으나, 항정상태 AUC는 용량 차이의 고려 없이도 오히려 diclofenac DEA 플라스테가 약 2배 정도 더 큰 것으로 나타났다(Table 2). 또한 diclofenac DEA 플라스테의 경우 24 시간 간격으로 경피투여하였을에도 불구하고 12시간 간격으로 반복 투여한 diclofenac HEP 플라스테에 비해 최저 혈장 농도가 각각 9.6 ± 7.0 ng/ml 및 약 8 ng/ml로 비슷한 것으로 나타났다⁹⁾. 이러한 결과는 diclofenac DEA 플라스테가 diclofenac HEP 플라스테에 비해 상대적으로 경피흡수율이 높을 뿐만 아니라 특히 전체 부착기간 동안 지속적인 경피 흡수를 통해 상대적으로 높은 혈장 약물농도를 유지하기 때문으로 추정된다. 한편, diclofenac HEP 플라스테의 경우 상기의 약물용량으로 여러 가지 염증성 질환, 퇴행성 관절염, 관절 주부의 여러 가지 염증성 질환, 및 가벼운 스포츠 외상 등에서 위약에 비해 유의한 소염 진통 효과가 입증되었다는 보고를 고려할 때^{8,10,11,22)} 비슷한 경시적 혈장 diclofenac 농도 변화를 보이는 diclofenac DEA 플라스테의 경우에도 diclofenac HEP 플라스테에 못지 않은 임상효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다. 다수의 의문이 제기되고 있지만, 경피 흡수제가 부착 부위에서 심부 관절 조직으로의 직접적인 이행이 있을 가능성성을 완전히 배제할 수 없으므로²³⁾, 향후 혈액내 diclofenac 농도를 측정하는 연구 및 나아가서는 환자를 대상으로 하여 임상효능을 직접 평가하는 추가적인 임상시험을 통해, 본 diclofenac DEA 플라스테의 임상효과를 확인하는 과정이 필요할 것으로 기대된다. 국소 경피투여 제제의 약동학을 분석하기 위한 여러 가지 방법이 고안되어 왔지만, 현재는 2-segment input model이 주로 이용되고 있으며¹⁵⁾, 본 연구에서

는 이를 약간 변형한 2-compartment, 2-segment input model (Fig. 1)이 diclofenac DEA 플라스테 부착 후 측정된 경시적인 혈장 diclofenac 농도 변화를 잘 설명하는 것으로 나타났다(Fig. 3). 이러한 모델로부터 diclofenac DEA 플라스테 부착 후 측정된 혈장 약물농도 데이터는 투여 후 초기에 빠른 흡수과정이 zero order infusion 형태로 hyperbolic한 형태의 농도 증가를 유발하며, 이러한 형태의 경피흡수는 전체 흡수된 용량의 75 ± 14 %가 약 5.3 ± 2.1 시간에 걸쳐 체내 전신순환으로 유입되는 것으로 추정되었다. 전체 투여된 용량 중 나머지 25 ± 14 %는 부착 전 기간(24 시간)에 걸쳐서 천천히 체내 전신순환으로 유입되어 혈장 diclofenac 농도를 지속적으로 유지해주는 역할을 하는 것으로 나타났다(Fig. 3, Table 2). 본 연구에서 플라스테 부착후 혈장 diclofenac 농도가 인지될 때 까지 약 0.37 시간의 lag time이 있는 것으로 나타났으며, 이의 혈장 반감기는 평균 3.4 ± 0.8 시간으로 diclofenac을 전신 투여 후 얻어지는 결과와 차이가 없었다²⁰⁾. 그러나 diclofenac DEA 플라스테 경피 투여 후 산출된 체내분포용적(Vd/F)은 2.2 L/kg (Table 2)로 경구 투여시에 산출된 체내분포용적 보다 크게 산출되었는데, 이는 타 경피흡수제인 piroxicam patch 연구에서의 마찬가지로²⁴⁾ 경피로 흡수된 총 diclofenac의 총량을 잔류량으로 산출시 피부 및 피하조직에 남아있는 약물의 완벽한 회수가 불가능하여 실제보다 많은 양이 흡수된 것처럼 산출되는 것에 일부 기인할 것으로 추정된다.

본 연구에서 산출된 약동학적 경수들의 평균값을 이용하여 diclofenac HEP 플라스테(Flector[®])와 동일하게 12시간 간격으로 diclofenac DEA (류마스탑[®])를 반복 투여할 경우의 혈장 농도 변화를 simulation 하였을 때는 각각 항정상태 최고농도 및 최저농도가 20.9 ng/ml 및 16.2 ng/ml로 추정되어, diclofenac HEP 플라스테 185 mg을 12 시간 간격으로 부착시에 비해 특히 최저농도의 경우 2 배까지 높게 예측되어져(Fig. 4) diclofenac DEA 제제의 경피흡수가 오랜 시간에 걸쳐 일정하게 혈장약물농도

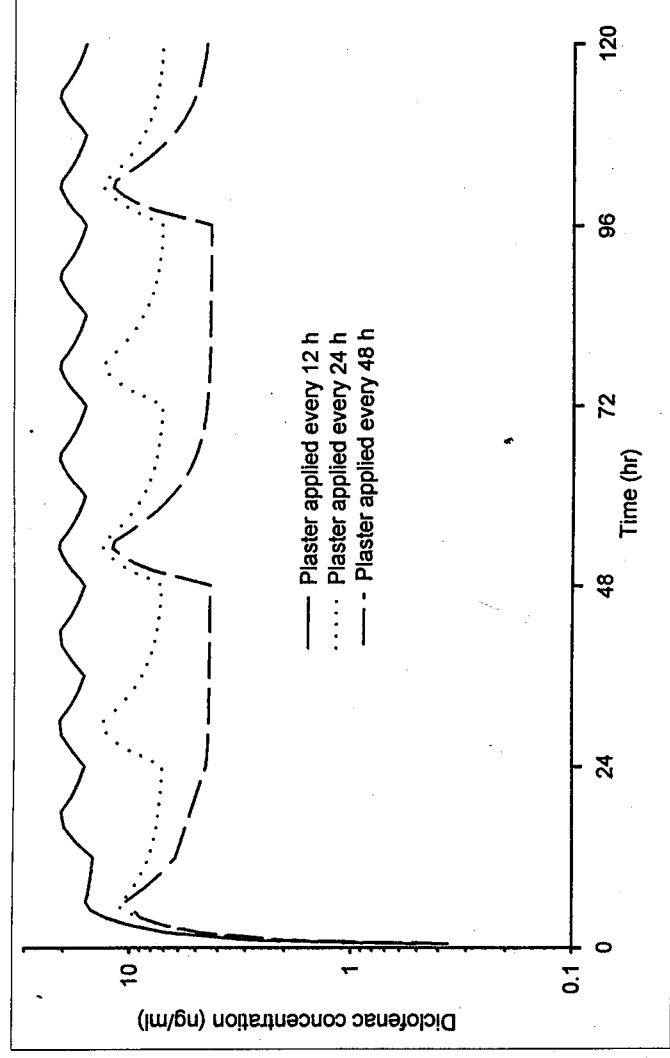


Fig. 4. Predicted plasma diclofenac concentration simulated from average parameters of diclofenac DEA plaster in 2-compartment, 2-segment simultaneous input model. The pharmacokinetic parameters and diclofenac dose used for simulation are; lag time : 0.37 h, F_1 (fraction of DB) : 0.75, duration of DB : 5.3 h, V_d : 2.2 L/Kg, K_{10} : 0.22.

를 유지하는 능력이 상대적으로 좋은 것으로 사료된다. 한편, diclofenac DEA 플라스터를 48 시간 간격으로 반복부착할 경우에는 항정상태 최고 및 최저 diclofenac 농도가 각각 12.2 ng/ml 및 4.5 ng/ml 로 임상적으로 효능이 확인된 12 시간 간격의 185 mg diclofenac HEP 플라스터 용법에서 측정한 혈장 약물농도보다 다소 낮아질 것으로 예측되므로, 향후 임상시험에서도 본 연구에서와 같이 diclofenac DEA를 24 시간 간격으로 반복 부착하는 용법을 일차적으로 선택하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

감사의 말씀

약동학적 분석을 위한 약동학적 모델 개발에 조인을 해 주신 장 인진 선생님께 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. Ku EC, Wasvary JM, Cash WD. *Diclofenac sodium* (GP 45840, Voltaren), a potent inhibitor of prostaglandin synthetase. *Biochem Pharmacol* 1975;24:641-643
2. Brogden RN, Heel RC, Pakes GE, et al. *Diclofenac sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin.* *Drugs* 1980;20:24-48
3. Todd PA, Sorkin EM. *Diclofenac sodium: a re-appraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy.* *Drugs* 1988;35:244-285
4. Johnson AG, Quinn DJ, O Day R. *Non-steroidal*

anti-inflammatory drugs. Med J Aust 1995; 163:155-158

5. Figueras A, Capella D, Casterl JM et al. *Spontaneous reporting of adverse drug reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:297-303

6. Grahame R. *Transdermal non-steroidal anti-inflammatory agents. Br J Clin Pract* 1995; 49:33-35

7. Radermacher J, Jentsch D, Scholl MA, Lustinetz T, Frolich JC. *Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. Br J Clin Pharmacol* 1991;31: 537-741

8. Galeazzi M, Marcolongo R. *A placebo controlled study of the efficacy and tolerability of nonsteroidal anti-inflammatory drug, DHEP plaster, in inflammatory peri- and extra-articular rheumatological diseases. Drugs Exptl Clin Res* 1993;19:111-119

9. Assandri A, Canali S, Giachetti C. *Local tolerability and pharmacokinetic profile of a new transdermal delivery system, diclofenac hydroxyethylpyrrolidone plaster. Drugs Exptl Clin Res* 1993;19(3):89-95

10. Rosenthal M, Bahous I. *A controlled clinical study on the new topical dosage form of DHEP plasters in patients suffering from localized inflammatory diseases. Drugs Exptl Clin Res* 1993;19:101-110

11. Dreiser RL, Tisne-Camus M. *DHEP plasters as a topical treatment of knee osteoarthritis-a double-blind placebo-controlled study. Drugs Exptl Clin Res* 1993;19:121-127

12. Nasu K, Kubota T, Ishizaki T. *Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese.*

Pharmacogenetics, 1997, 7:405-409

13. Blagbrough IS, Daykin MM, Doherty M, Patrick M, Shaw PN. *High-performance liquid chromatographic determination of naproxen, ibuprofen and diclofenac in plasma and synovial fluid in man. J. Chromatogr., 1992; 578:251-257*

14. Avgerinos A, Karidas T, Malamataris S. *Extractionless high-performance liquid chromatographic method for the determination of diclofenac in human plasma and urine. J. Chromatogr., 1993;619:324-329*

15. 장인진, 임동석, 이우영, 신상구. 경피흡수제의 약동학적 분석 : Ketoprofen 철포제의 예. *임상약리학회지* 1994;2:2:146-149

16. Yeh KC, Kwan KC. *A comparison of numerical integrating algorithms by trapezoid, Lagrange, and spline approximation. J. pharmacokin. Biopharm.* 1978;6:79-98

17. 성기욱, 강정혜, 김성운, 김옥녀, 이상복. Ketoprofen 철포제의 약동학적 특성에 대한 온도의 영향. *임상약리학회지.* 1997;5:163-169

18. Galzigna L, Mautone G, Lualdi P. *Percutaneous absorption of diclofenac after topical application. Clin Trials J* 1989;26:304-309

19. Sioufi A, Pommier F, Boschet F, et al. *Percutaneous absorption of diclofenac in healthy volunteers after single and repeated topical application of diclofenac Emulgel. Biopharm Drug Dispos* 1994;15:441-449

20. Davies NM & Anderson KE. *Clinical pharmacokinetics of diclofenac; therapeutic insights and pitfalls. Clin Pharmacokin* 1997;33(3):184-213

21. Day RO, McLachlan AJ, Graham GG, Wil-

- liams KM. *Pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in synovial fluid. Clin Pharmacokinet* 1999;36(3):191-210
22. Jenoure P, Segesser B, Luhti U, Gremion G. *A trial with diclofenac HEP plaster as topical treatment in minor sport injuries. Drugs Exptl Clin Res* 1993;19:129-137
23. Riess W, Schmid K, Botta L, Kobayashi K, Moppert J, Schneider W, et al. *Die percutane Resorption von dcllofenac. Arzneimitteiforschung* 1986;7:1092-1096
24. 김형기, 임동석, 장인진, 유재학, 은희석, 손동렬, 박 찬웅, 신상구. Piroxicam 경피흡수 패취제 (Trast[®])의 약동학적 특성 및 피부 자극성 평가. *임상약리학회지* 1995;3(2):214-221