

건강한 자원자에서 무르페[®] 패치와 트라스트[®] 패치 투여 시 약동학적 특성 및 피부자극성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 2-Way 교차 임상 연구

¹서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과, ²한양대학교 약학대학 약학과

최윤정¹, 김영미², 정재웅¹, 조주연¹, 유경상¹, 장인진¹, 임경수¹

=Abstract=

A Randomized, Open Label, 2-Way Crossover Study to Assess the Pharmacokinetic Characteristics and Skin Irritation of Murupe[®] Patch Compared with Trast[®] Patch in Healthy Volunteers

Yoon Jung Choi¹, Young Mi Kim², Jae-Yong Chung¹, Joo-Youn Cho¹,
Kyung-Sang Yu¹, In-Jin Jang¹, Kyoung Soo Lim¹

¹Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University College of Medicine and Hospital, Seoul, Republic of Korea, ²College of Pharmacy, Hanyang University, Ansan-Si, Gyeonggi-Do, Republic of Korea

Background: A piroxicam patch has been widely used to treat musculoskeletal pain. The aim of this study was to assess the pharmacokinetic (PK) characteristics and skin irritation of Murupe[®] patch (piroxicam 96 mg) compared with Trast[®] patch (piroxicam 96 mg) in healthy volunteers.

Methods: A randomized, open-label, 2-way crossover study was conducted in 12 healthy Korean male subjects. They were allocated to one of the two treatment sequences of RT and TR (R, reference drug, Trast[®] patch; T, test drug, Murupe[®] patch). Each patch was applied to the subject once during 48 hours. Serial blood samples were collected up to 72 hours after removing the patch and plasma concentrations were determined by high performance liquid chromatography. Safety was monitored and the skin irritation potential was assessed.

Results: The plasma concentration - time profile during 48 hours showed an exponential increase in both of two patch products. Mean C_{max} and AUC_{last} values were not statistically different between two patch groups. Mean $AUC_{[0-48h]}$ was lower in Murupe[®] patch group than that in Trast[®] patch group; 806.4 and 1196.5 ng·h/mL. However, the mean $AUC_{[48-120h]}$ value tended to be higher in Murupe[®] patch group, implying more delayed excretion than in Trast[®] patch group; 2724.7 ng·h/mL and 1989.2 ng·h/mL. The overall results of skin irritation potential test showed no clinically significant differences between two patch groups.

Conclusion: Mean C_{max} and AUC_{last} values in Murupe[®] patch group were comparable to those in Trast[®] patch group. Murupe[®] patch was safe and well tolerated in healthy male subjects.

Key words: Piroxicam patch, Pharmacokinetics, Skin irritation

본 연구는 제일약품(주)의 지원에 의하여 이루어졌음. 저자들은 이해상충과 관련하여 밝힐 것이 없음.

교신저자: 임경수

소 속: 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

주 소: 서울특별시 종로구 대학로 101 번지 (우 110-744)

전화번호: 02-2072-3520, Fax: 02-742-9252, E-mail: kslim96@snu.ac.kr

접수일자: 2013. 06. 19. 수정일: 2013. 06. 24. 게재확정일: 2013. 06. 26.

서론

퇴행성관절염과 같은 골관절염은 전세계적으로 가장 흔한 관절질환으로 통증과 기능장애, 쇠약의 원인이 되며 40 - 60대에서 흔하게 발생한다. 방사선 촬영을 통한 연구에 따르면 골관절염 환자의 유병율은 65세 이상 인구의 50 % 이상, 80세 이상 인구의 80 %에 이른다.¹⁾

골관절염의 근본적인 병태를 예방하는 약물은 아직 개발되지 않았으나 최근까지 골관절염 환자의 선택적인 치료 약물로 비스테로이드성 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)가 처방되고 있다. NSAID에는 여러가지 약물들이 있으며, aspirin, ibuprofen, naproxen 등의 약물들은 효과적인 면에서 거의 비슷하나 개인 간 반응의 차이가 큰 것으로 알려져 있다.²⁾ 골관절염뿐 아니라, 류마티스성 관절염, 급성 통풍질환, 급성 근골격질환, 강직성 척추염 등에 널리 사용되고 있는³⁾ NSAID는 반감기가 짧아 하루 3 - 4회 약물을 투여해야 하는 단점이 있으며⁴⁾ 장기간 NSAID를 복용하는 다수의 골관절염 환자들에서 위장관 출혈과 같은 위장장애와 위궤양 등 중요한 소화기계에서의 이상반응이 보고되었다.⁵⁾ 이와 같이 골관절염 환자들이 약물을 지속적으로 장기간 투여함에 따라 소화기계 및 혈액응고기전의 부작용 발생빈도가 높아⁶⁾ 경구투여 이외의 방법을 이용한 제제의 개발이 필요한 상태이다.

피록시캄(4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide)은 oxycam계 NSAID로서 cyclooxygenase (COX)를 억제함으로써 arachidonic acid에서 프로스타글란딘의 합성을 차단하여 염증을 가라앉히고 통증을 경감시킨다. 피록시캄은 퇴행성관절염뿐만 아니라 건초염, 근육통, 골관절통, 외상후 동통 및 골절

치유 후의 동통 등 각종 염증성 관절질환 및 통증의 치료에도 널리 사용되고 있다.⁷⁾

피록시캄 제제는 경구(oral) 투여, 직장(rectal) 투여, 비경구적(parenteral) 투여 등으로 약물이 개발되어 있으나⁸⁾ 최근 유럽의약청(EMEA)은 국소제제를 제외한 전신작용을 하는 피록시캄 제제가 다른 NSAID에 비해 위장관계 및 피부 부작용의 위험성을 증가시킨다고 보고했다.⁹⁾ 특히, 위장을 통해 약물이 전달되는 경구투여의 경우 위점막에 직접적인 자극을 줌으로써 높은 약효에도 불구하고 장기 투여가 어렵다는 단점이 지적되었다.⁵⁾

국소용 NSAID에 사용되는 제제는 본 연구에서 사용된 패치 형태 이외에도 크림과 겔, 스프레이 등 다양한 형태로 시판되어 환자들에게 적용되고 있다.¹⁰⁻¹³⁾ Allegrini 그룹과 Elena 그룹은 각각 피록시캄 크림제제와 겔제제를 이용한 피록시캄의 경피투과 연구를 수행함으로써 경피를 통한 약물의 효과적인 흡수 정도를 분석하였다.^{11,12)} 경피흡수제제는 피부를 통하여 활성성분이 흡수되기 때문에 위장장애를 방지할 수 있으며, 간 초회통과 효과를 피할 수 있는 장점이 있다.¹³⁾

피록시캄의 피부를 통한 국소투여 시도는 겔 타입으로 가장 먼저 개발, 시판되었으나 겔타입의 경우 연속 사용시 조직내 약물농도 유지가 적절치 못하다는 단점이 지적되고 있다.¹⁴⁾ 최근 국내에서 피부투과성을 증대시킨 매트릭스 타입의 피록시캄 패치를 개발하여 환자들에게 임상적으로 사용 중에 있는데, 패치제는 치료부위에 직접 약물을 전달함으로써 조직내 약물농도를 높여 이 같은 단점을 줄이는 효과를 지니고 있다. 하지만 시판중인 트라스트® 패치는 국소적인 소양감, 발적, 발진, 광과민증, 습진, 피부염 등의 부작용이 보고되어 피부자극성은 적으면서도 효과는 동등

하거나 그 이상인 패치제의 개발이 필요한 실정이다. 피록시캄 패치의 구조는 약물층, 지지체, 점착제 등 세 단면으로 구성되어 있으며¹⁵⁾ 이중 약물층에는 주성분인 피록시캄을 비롯해 약물이 피부를 잘 투과할 수 있도록 하는 물질인 피부투과 촉진제와 약물방출 속도를 조절하는 약물방출 속도 조절제 등을 포함하고 있다. 방출제어막이 없는 매트릭스형인 무르페[®] 패치와 트라스트[®] 패치는 0차 속도로 약물이 일정하게 방출됨으로써¹⁴⁾ 투여 횟수를 줄일 수 있다는 장점이 있으며 비스테로이드성 소염진통제로 적용하기에 적합한 제형으로 판단된다.

본 연구에서는 임상시험용의약품 무르페[®] 패치와 대조약인 트라스트[®] 패치를 건강 자원자에 대하여 단회 교차 투여하여 무르페[®] 패치의 약동학적 특성과 피부자극성을 트라스트[®] 패치와 비교 평가하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 임상실험실검사, 신체검진, 심전도검사, 질병기왕력 등에서 이상이 없고 이상체중의 $\pm 15\%$ 이내인 만 19세 이상 55세 이하의 건강한 한국인 남성 13명을 대상으로 하였다. 피험자들은 모두 자발적으로 참여를 결정하였으며 피험자 동의양식은 시험계획서와 의학연구윤리심의위원회(IRB)에서 허가 받은 대로 사용되었고 피험자로부터의 동의 취득 및 설명 과정은 식품의약품안전청 고시 의약품임상시험관리기준¹⁶⁾을 준수하여 시행하였다.

2. 연구방법

1) 연구설계

본 연구는 단회투여, 2-sequence, 2-way 교차시험 설계로 수행되었다. 교차시험 디자인에서 평균의 차이에 대한 paired t-test를 시행하였을 때 차이를 비교하기 위한 통계적 방법을 토대로 각 순서군 RT 혹은 TR군(R, reference drug, 대조약; T, test drug, 시험약)의 피험자 수는 각각 6명으로 설정하였다. 무르페[®] 패치 2매와 트라스트[®] 패치 2매의 단회 투약 예비시험 결과 혈장농도-시간 곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve, AUC)의 변이계수는 두 제제에서 모두 0.2로 나타났다. 따라서 유의수준 0.05에서 두 제제의 약동학적 파라미터 평균이 20 %이상 차이가 나는 것을 80 %의 검정력으로 확인하기 위한 최소한의 피험자 수는 10명이다. 따라서 이러한 산출 근거로 피험자 수를 12명으로 설정하였다.

선정기준/제외기준 판정과 안전성 평가에 필요한 모든 검사와 평가는 투약개시 3주 이내에 실시하였다. 피험자들은 각 시기의 시험약 또는 대조약 투약 전날 저녁 9시 - 10시경(투약전 10 - 12 시간 정도)에 입원하였으며 무작위 배정으로 RT 혹은 TR 순서군에 배정되었다. 즉, RT군에 배정된 피험자는 제 1기에 트라스트[®] 패치 2매(1매당 48 mg), 제 2기에 무르페[®] 패치 2매(1매당 48 mg)를 부착하도록 하였다. TR군에 배정된 피험자는 제 1기에 무르페[®] 패치 2매, 제 2기에 트라스트[®] 패치 2매를 부착하였다. 투약개시 전날 밤 10시부터 10 시간 이상을 공복한 후, 오전 8시 - 9시경에 공복상태에서 한쪽 어깨에 밀착포를 사용하여 2매를 부착하도록 하였다. 패치 부착 시, 만약 1기에 좌측 어깨에 부착하였다면, 2기에는 우측 어깨에 부착하도록 하였다. 부착 후 2 시간 동안은 금식하며, 2 시간 이후부터는 물은 자유롭게 마실 수 있었고, 부착 후 4 시간까지 45°이상

곧게 앉아 있거나 서 있도록 하였다. 부착 후 약 4시간 경과 후에 중식, 약 9시간 경과 후에 석식을 제공하였다. 입원기간은 투약 하루 전에서 투약 4일째, 첫 투약 14일째에서 18일째까지로 2차례에 걸쳐 입원하였다. 각 시기 사이에는 투약시작 시점을 기준으로 2주일간의 휴약기간(washout period)을 가진 후 치료약의 종류만 달리하여 동일한 방식으로 투약하였다.

시험약의 약동학적 특성을 평가하기 위하여 계획된 일정에 따라 혈액을 채취하였다. 부착 직전 및 패치 부착 후 1, 2, 5, 8, 12, 16, 24, 30, 36, 48시간, 패치 제거 후 1, 2, 5, 8, 12, 24, 48, 72시간, 총 19회에 걸쳐 피험자로부터 정맥혈 9 ml를 채혈하였다. 채취한 혈액은 즉시 heparinized tube에 넣은 후 혼합시키고 얼음통에 일시적으로 보관하였다. 이 후 30분 이내에 원심분리하였고, 1 ml 혈장시료 3개를 취하여 보관용 tube에 담아 분석시까지 -20 °C에 냉동 보관하였다.

패치 부착 후 48시간째 채혈한 직후 약물의 잔류량 분석을 위해 패치를 조심스럽게 탈착하였다. 패치를 떼어낸 후 패치를 부착한 피부부위에 잔류한 piroxicam 잔류물을 에탄올 거즈로 2회 닦아내어, piroxicam 패치보관 시험관에 수거하여 잔류함량 측정 때까지 -20 °C에 냉동보관 하였다. 제거한 패치의 약물저장층을 가위로 자르고 거즈와 함께 bottle에 50 % 에탄올 용액(DW:EtOH=1:1) 1000 ml을 가한 후 150 rpm의 속도로 3시간 동안 25 °C에서 shaking하고 용액 1 ml을 filtering하고 적당한 농도로 희석하였다. 이를 검증된 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC)에 주입한 다음 peak area의 면적으로서 잔류량을 산출하였다.

시험약의 안전성을 평가하기 위하여 투약전과 투약기간 중, 투약완료 후 방문 시, 정기적/비정기

적 문진, 신체검진, 임상실험실검사 등을 수행하였다. 피험자의 상태는 시험 전기간에 걸쳐 모니터링하였다. 또한 각 패치 부착 시기에서 패치 부착 전과 패치 제거 후 1.5 시간 후에, 패치 부착 부위와 안쪽(medial side) 대조부위(control)에 대해 피부자극반응(primary skin irritation, PSI), 레이저 도플러 혈류측정(laser doppler blood flowcytometry, LDF) 그리고 경표피수분손실(transepidermal water loss measurement, TEWL) 검사 방법으로 피부의 국소 자극 상태를 평가하였다. 피부에 대한 국소자극 평가는 동일한 관찰자에 의해 일관된 방법으로 이루어졌다.

국소적으로 피부에 적용하는 연고제 혹은 패치제 등 피부접촉 가능성이 있는 물질에 대한 자극성 시험으로 약물도포 후 나타나는 홍반, 가피(상처딱지) 형성, 부종형성을 국소(접촉부위)에서 관찰하여 자극도를 판정하는 PSI (Primary Skin Irritation) 시험을 수행하였다. 이는 SRI (Skin Reaction Intensity)와 SRI>0.5 값에 해당하는 DE (Degree of Erythema) 점수를 합산하여 평가하였으며 6등급을 기준으로 피부반응을 측정하였다.

$$PSI = SRI + DE(\text{점수범위: } 0 \sim 4.66)$$

0: 무반응

0.5: 확실치 않음

1: 홍반

2: 홍반 및 경결

3: 홍반, 경결 및 소수포

4: 홍반, 경결 및 대수포

피부의 혈류 속도 측정이 가능한 LDF 방법을 이용하여 경피흡수에 의한 혈관 반응을 평가하였다. Patch를 제거하고 1.5시간 후에 항온항습실(온도: 18 - 24 °C, 습도: 35 - 45 %)에서 레이저 도플러 혈류측정기 Periflux2 (Perimed, Stockholm, Sweden)를 사용하여 혈류량의 평균값을 측정하

였다.

피부 각질층의 장벽 기능을 조사하기 위해서 TEWL을 사용하였다. 패치를 제거하고 1.5시간 후에 항온항습실(온도: 18 - 24 °C, 습도: 35 - 45 %)에서 TEWLmeter (Tewameter TM 210, Courage & Khazaka GmbH Electronic, Koln, Germany)를 사용하여 경피수분소실 정도를 측정하였다. 이에 따라 측정된 값은 각질층의 피부장벽 기능의 통합성을 반영하며 측정단위는 g/h/m²이다. TEWL 측정값은 경피수분소실량을 의미하므로 수분증발량이 증가할수록 TEWL 측정치는 높은 수치로 나타난다.

시험약 패치를 제거한 후 24시간이 경과하면 시험담당자가 피험자의 활력징후와 문진을 통해 안전상태를 확인하고 특이 소견이 없는 경우 퇴원하였으며, 투약 23일째에 post-study visit을 하여 문진 및 활력징후, 신체검진, 임상실험실검사 등의 모든 안전성 평가를 마친 후에 임상시험을 종료하였다.

2) 농도측정방법

약동학적 분석을 위해 채취된 혈액 샘플 중의 피록시캄의 농도는 HPLC 방법으로 측정하였다. 이동상은 메탄올/물/인산(600:399:1, v/v %)으로 하였고 파장 338 nm에서 측정하였다. 내부표준물질인 indobufen을 포함하는 acetonitrile을 plasma sample에 가해서 단백질을 제거한 후 HPLC 분석하였다. 모든 분석 batch에서의 최소정량한계 농도는 0.2 ng/ml이었으며 back-calculated concentration의 정밀도(precision)는 모든 농도에서 5.7 % 이하, back-calculated concentration의 정확도(accuracy)는 모든 농도에서 95.1 %와 106.0 % 사이로 나타났다.

3) 약동학적 분석

WinNonlin[®] 5.0 (Pharsight Corporation, CA, USA) 프로그램을 이용하여 비구획 약동학 분석법으로 피록시캄의 약동학적 파라미터를 산출하였다. AUC는 혈중 농도-시간 곡선으로부터 선형 사다리꼴 방식(linear trapezoidal method)으로 계산하였다. 최고혈장농도(Peak plasma concentration, C_{max})는 관측된 값을 기술하였다. 두 패치 제제의 약동학 파라미터를 비교하기 위해, C_{max}, AUC_[0-48h], AUC_[48-120h] 및 AUC_{last}의 피험자 개인별 수치를 로그 변환하여 평균치 차의 90 % 신뢰구간을 산출한 후 순서군 및 투여시기에 따른 영향을 보정하여 이를 분석하였다. 약동학적 파라미터중 최고혈중농도 도달시간(T_{max}) 및 무한대 시간까지의 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC_[0-inf])은 산출하지 않았다. 이는 많은 피험자에서 T_{max}가 패치부착중인 36시간에서부터 패치탈착 직후, 패치탈착 48시간 후까지 광범위하게 걸쳐 있어 T_{max}를 비교하는 것의 임상적 의미가 적다고 판단했기 때문이다. 또한 최고혈중농도 이후의 농도가 하나뿐인 피험자가 많아 소실 양상을 관찰하기 어려웠고, 소실속도상수(ke)나 반감기, AUC_[0-inf]를 구할 수 없었다. 따라서 패치 탈착 이전과 패치 탈착 이후의 시간-약물농도 곡선하면적(AUC)을 AUC_[0-48h] 및 AUC_[48-120h]으로 나누어 비교하였다.

4) 통계분석

SAS[®] 소프트웨어(SAS Institute, Cary, NC) version 8.1를 사용하여 통계 분석하였다. 인구학적 정보는 각 순서군 별로 기술통계학적 분석을 시행하여, 순서군 간의 차이를 Wilcoxon rank sum test를 적용하여 비교하였다. 약동학 파라미터는 각 치료군별로 군별 평균, 표준편차, 변이계수, 90 % 신뢰구간 등을 기술통계학적으로 분석

하였고, 시험약과 대조약 사이에 약동학적 파라미터의 차이는 대조약에 대한 시험약의 비율로 표시하였다. 투약군에 따른 유해사례 발생 양상을 비교하기 위해 Chi-square test 혹은 Fisher's exact test를 이용하였으며, 피부자극검사 결과는 Wilcoxon rank sum test를 적용하여 비교하였다.

결 과

스크리닝 검사를 시행한 총 16명의 자원자 중 2명은 임상실험실검사 결과에서 이상소견을 보여 최종 피험자로 부적합하다고 판단하였고, 1명은 검사 결과에 이상은 없었으나 임상시험 참여에 동의를 철회하여 자원 탈락하였다. 이후 최종적으로 선정된 13명의 피험자 중 1명의 피험자가 1기 임상시험 도중 패치가 떨어져서 탈락하여 실제 12명의 피험자가 각 시기별로 해당 시험약 또는 대조약을 투약받았으며 임상시험계획서에 따라 시험을 종료하였다. 중간 탈락한 1명의 피험자는 안전성 평가 대상에 포함하였다. 피험자들의 연령, 신장, 체중 등 기본적인 인구학적 특성에는 순서군간 유의한 차이가 없었다(Table 1). 또한, 흡연, 음주, 카페인섭취, 비정상 식이 및 임상시험 전 약물복용 여부에 관한 정보를 약물투여 전 피험자와의 사전면담을 통해 확인한 결과 모든 항목에 있어서 순서군간 통계적으로 유의한 차이를

보이지 않았다.

1기 중간에 탈락한 피험자를 포함하여 13명의 피험자를 대상으로 한 연구기간 중, 4명의 피험자에서 총 6건의 유해사례가 발생하였다. 발생한 유해사례 6건 중 묶은 변 2건, 근육통, 혈액흔적코트물, 혈액흔적가래, 복부 불편감이 각각 1건씩 나타났다. 혈액흔적가래는 경미한 것으로 약물과의 인과성은 적은 것으로 나타났다. 발생한 유해사례는 모두 경증의 중증도를 보였으며, 중대한 유해사례는 발생하지 않았다. 유해사례는 모두 투약 전에 발생하거나 패치 제거 후에도 계속 존재하는 등 모두 시험약 혹은 대조약과의 인과관계가 의심되지 않는 것들이었다. 6건의 유해사례 중 3건은 시험약 투여 기간에, 3건은 대조약 투여 기간에 발생하여 투여 약물에 따른 유해사례 발생 빈도의 차이는 없었다(Table 2).

TR군에서 무르페® 패치의 잔류량은 48.35 ± 1.68 mg, 트라스트® 패치의 잔류량은 48.70 ± 1.26 mg 이었으며 RT군에서 트라스트® 패치와 무르페® 패치 잔류량은 각각 48.74 ± 1.06 mg, 48.84 ± 0.90 mg으로 두 패치 간 피부잔류량은 큰 차이를 나타내지 않았다.

투약 후 모든 피험자에서 임상실험실검사를 비롯한 심전도 검사, 활력징후, 신체검진을 시행한 결과, 시험기간 중 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다. 다만, 피부자극검사 결과 피부

Table 1. Demographic data of subjects

	Treatment sequences		Total (n=12)	P-value*
	RT* (n=6)	TR* (n=6)		
Age (yrs)	24.7 \pm 4.6	26.3 \pm 6.7	25.5 \pm 5.6	0.628
Height (cm)	175.9 \pm 4.0	175.7 \pm 9.2	175.8 \pm 6.8	0.953
Weight (kg)	73.1 \pm 7.3	65.3 \pm 9.9	69.2 \pm 9.2	0.155

Data are presented as mean \pm standard deviation. * R: Reference drug (Trast® patch), T: Test drug (Murupe® patch). † Wilcoxon rank sum test.

Table 2. Adverse event profile

Period	Treatment sequence		Total [†]
	RT [*]	TR [*]	
Number of subjects			
Period 1	2 / 6	1 / 6 (1 / 7) [*]	3 / 12 (3 / 13) [†]
Period 2	2 / 6	1 / 6	3 / 12
Total	2 / 6	2 / 6 (2 / 7) [*]	
Number of adverse events			
Period 1	2	1 (1)	3 (3)
Period 2	2	1	3
Total	4	2 (2)	

* T: Test drug (Murupe[®] patch), R: Reference drug (Trast[®] patch). [†] Chi-square test. [‡] These data include adverse events occurred in those who withdrew after period 1.

반응 강도와 TEWL 항목에서 기저치로부터 변화량이 시험약에서 높게 측정되었다. 그러나 레이저 도플러 LDF에서는 패치 전후 변화 정도에 대해 두 패치 제제간 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 3). 따라서 본 연구에서 적용한 용량 범위 내에서는 치료효능 이외의 임상적으로 중대한 문제점을 나타낼 가능성은 적을 것으로 판단하였다.

약동학 파라미터는 RT 혹은 TR 순서군에 따라 각각 6명의 피험자에게 단회 투약한 후 측정된 혈중 약물농도를 이용하여 산출하였다. 피험자 개인별 혈중 농도-시간 곡선은 패치 탈착까지 48시간 동안 일

반적인 약물을 정맥주입(IV constant infusion)하였을 때와 비슷하게 증가하는 양상을 보였고, 패치 탈착 후 72시간(부착 후 48 - 120시간) 동안에는 서서히 감소하는 양상을 보여 마지막 채혈 시점까지도 유의한 농도를 유지하였다(Figure 1). 무르페[®] 패치를 투약하였을 때, AUC_[0-48h]는 트라스트[®] 패치 부착 시에 비하여 45 % 정도 낮은 값을 보였으며 이는 통계적으로 유의하였다. 무르페[®] 패치의 경우, 로그 변환한 C_{max}는 평균 10 % 정도, AUC_{last}는 9 % 정도 트라스트[®] 패치 부착 시에 비해 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의성은 없었다(Table 4). 전체적으로 트라스트[®] 패치에 비해

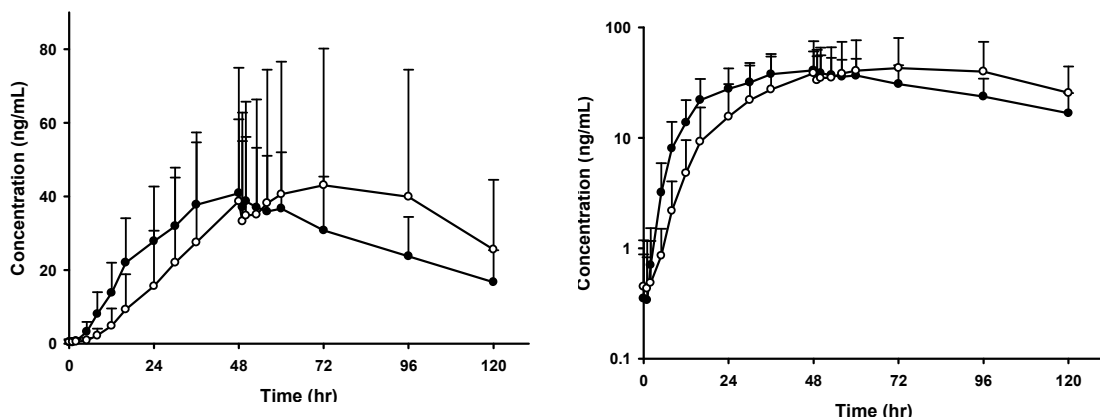


Figure 1. Mean plasma piroxicam concentration-time profile by treatment group. Bars represent standard deviations (Left: linear scale, right: log-linear scale. ○: Murupe[®] patch. ●: Trast[®] patch).

Table 3. Evaluation of skin irritation test taken from two sides of the attachment sites

	Treatment		P-value [§]
	Murup [®] patch	Trast [®] patch	
	PSI [*]		
Lateral	0.44 ± 0.36	0.04 ± 0.14	0.0012
Middle	0.44 ± 0.36	0.04 ± 0.14	0.0012
Medial Control	0 ± 0	0 ± 0	1.0
	LDF [†]		
Lateral	6.23 ± 7.92	2.18 ± 2.04	0.2852
Middle	7.43 ± 12.17	1.60 ± 3.64	0.1123
Medial Control	0.62 ± 3.09	0.48 ± 4.23	0.7074
	TEWL [‡]		
Lateral	3.03 ± 2.20	0.90 ± 3.82	0.0303
Medial	2.54 ± 4.07	2.54 ± 4.07	0.4529
Medial Control	1.83 ± 3.41	0.24 ± 1.40	0.1652

Data are presented as mean ± standard deviation. * PSI (primary skin irritation). † LDF (laser doppler blood flowcytometry). ‡ TEWL (transepidermal water loss measurement). § Wilcoxon rank sum test.

무르페[®] 패치에서 혈중 농도가 서서히 증가했고, 패치 탈착 후에도 서서히 감소하여 보다 높은 농도를 유지하는 경향을 보였다(Figure 1 and Table 4). 또한 C_{max}, AUC_[0-48h], AUC_[48-120h] 및 AUC_{last}의 변이계수는 트라스트[®] 패치가 43 % - 52 %, 무르페[®] 패치가 83 % - 98 % 정도로 개체간 차이가 큰 특성을 보였다.

고 찰

약물 성분을 분류하는 과학적 분류체계인 생물 약제학적 분류체계(Biopharmaceutics Classification System)에 따르면 피록시캄은 Class II로 분류되며 이는 수용액에서의 낮은 용해도와 장관에서의 높은 투과도를 가지는 약물을 포함한다.¹⁷⁾ 피록시캄은 물에 대한 용해도가 낮은 단점이 있어 용해도 개선을 통한 관절 내 약물의 효과적인 투여를 위한 연구의 필요성이 대두되고 있다.¹⁸⁾ 약물의 피부 흡수율 향상에 경피투여 조성물의 영향을 고려할 수 있다. 국소용 NSAID의 효과와 부작용은 소염제의 경피 흡수율과 패치제에 사용된 보

조 성분들의 작용에 의해서도 영향을 받는다.¹⁸⁾ Dixit 등은 약물의 입자 크기와 결정화 구조에 초점을 둔 피록시캄 스프레이 제제 개발 연구¹³⁾를 수행하였으며 약물의 용해도를 현저히 증가시키는 조성물과의 조합으로 피록시캄의 용해도를 향상시켰다. 피록시캄의 물리화학적 특성인 낮은 용해도는 피록시캄 패치제의 효과적인 경피흡수 향상을 위해 고려되어야 하는 부분이다. 무르페[®] 패치는 트라스트[®] 패치와 주성분은 동일하지만 새로운 흡수제와 용해제를 사용하여 개발된 패치제이다. 무르페[®] 패치는 매트릭스 내 피록시캄의 용해도와 안정성 향상을 위해 전체 조성물중 0.1~10 중량 %의 수산화나트륨 및 아민류를 경피투여 조성물로써 함유하였다.¹⁹⁾ Cheong 등은 피록시캄의 소염진통효과를 유지하면서 약물의 물리화화학적 특성을 한층 향상시키고자 피록시캄 염을 이용하여 패치제의 약물 투과도 개선 연구를 수행하였다.²⁰⁾ 난용성약물인 피록시캄이 강알칼리 용액에서 높은 용해도를 가지는 성질을 이용하여 약물의 경피 흡수를 증진시키고자 하였다. 이는 누드마우스를 대상으로 한 피록시캄 패치제의 경

Table 4. Summary of pharmacokinetic parameters

Parameter	Murupe [®] patch	Trast [®] patch	Ratio [‡] (90 % CI)
C_{max} (ng/mL)	45.5 ± 37.9 [†] 3.54 ± 0.74 [†]	42.8 ± 20.6 3.65 ± 0.48	0.90 (0.62 - 1.30)
$AUC_{[0-48h]}$ (ng·h/mL)	806.4 ± 785.3 6.37 ± 0.79	1196.5 ± 616.0 6.97 ± 0.51	0.55 (0.37 - 0.81)
$AUC_{[48-120h]}$ (ng·h/mL)	2724.7 ± 2319.0 7.63 ± 0.75	1989.2 ± 862.3 7.51 ± 0.45	1.13 (0.78 - 1.64)
AUC_{last} (ng·h/mL)	3531.6 ± 3085.0 7.88 ± 0.76	3186.6 ± 1448.7 7.97 ± 0.47	0.91 (0.63 - 1.33)

* Mean ± SD. † Log-transformed mean ± SD. ‡ These data are reported on the exponential of the means of log-transformed values (CI = confidence interval).

피투과도 비교 실험에서 피록시캄의 경피투과도를 개선시키는 결과를 보였다. 수산화 나트륨과 아민류에 대한 피록시캄의 용해도를 이용하여 매트릭스 층에 농도 구배를 형성하여 패취제의 효과를 향상시킨 것으로 생각된다.

패치 탈착 직후인 패치 부착 48시간째에 약물 농도가 급격히 감소한 것은 패치를 탈착함에 따라 약물이 체내로 유입되는 속도보다 약물 제거 속도가 더 빠른 상태로 약물의 혈중농도가 감소되었기 때문인 것으로 생각된다. 어느 수준의 감소 이후 다시 약물농도 증가 경향을 보인 것은 피부층의 확산 개념으로 설명할 수 있다. 경피흡수는 일반적으로 수동확산을 통해 이루어지고, 각질층이 주요 확산 장벽으로 작용하므로 패치 탈착 이후에도 피하층에 유입되어 있던 약물이 혈중으로 확산되면서 약물농도를 지속적으로 유지할 수 있었던 것으로 생각된다. 추후 약물흡수와 약물의 체내동태를 잘 반영하는 수학적 모델링을 통해 패치제의 경피흡수기전을 제시할 수 있을 것으로 기대한다.

피부 각질층은 여러 형태의 외부환경에 의한 자극으로부터 물리, 화학적으로 인체 방어 기전의 역할을 하고 있다.²¹⁾ 본 제제와 같은 패치 제제는 비교적 높은 농도로 패치 부착부위 주변의 국소

조직에 작용함으로써 경피 흡수율이 높고 진통 효과가 상대적으로 우수하여 염증과 통증의 효과적인 치료로 이용되고 있다.²²⁾ 하지만 패치 제제는 국소부위에 고농도로 작용함으로써 장단기적인 부작용 발생 가능성을 우려하지 않을 수 없다. 본 연구에서는 무르페[®] 패치와 트라스트[®] 패치를 골관절염 환자 치료에 적용시 안전한지 여부를 예측하기 위하여 건강한 성인을 대상으로 피부안전성 평가를 실시하였다. 이를 위해 PSI를 수행하였으며, 피부 각질층 장벽 기능을 평가하는 방법으로 TEWL과 레이저 도플러 LDF 검사를 이용하였다. TEWL검사는 땀을 통한 수분손실을 배제하여 표피를 통한 수분의 발산에 초점을 둔 피부 수분손실 평가 방법이다. 이는 비침습적으로 간편하게 피부 각질층의 기능을 측정할 수 있어 피부 장벽 기능 검사와 자극성 및 알레르기성 평가를 객관적으로 수행하기 위한 패치제 검사 수단으로 이용된다.²³⁾ 본 연구에서도 TEWL 검사를 통해 패치제의 피부반응을 육안으로 관찰하였으며, 경피흡수에 의한 혈관 반응을 레이저 도플러 장치로 측정하여 피부안전성을 평가하였다. 레이저 도플러 혈류측정치 검사는 피록시캄 패치제를 피부에 도포 후 경피흡수를 통해 일어나는 혈관 반응을 측정함으로써 피부 장벽의 기능을 객관적으로

관찰할 수 있었다. PSI 판정기준에 따라 홍반, 경결 및 수포형성을 관찰한 결과, 1건의 홍반이 관찰되었으나 일시적인 자극으로 판단되며, 24시간 이내 회복됨이 관찰되었다. 이외의 피부자극 지수는 모두 무반응 범위에 속하는 수치를 나타내었다. TEWL과 LDF 검사의 경우는 일부 처치부위에서 무르페® 패치를 적용한 경우가 트라스트® 패치보다 높은 수치를 보였으나 패취 전후 변화 정도에 대해 투여제제별로 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 이상의 검사결과 무르페® 패치와 트라스트® 패치는 피부에 적용될 경우 요구되는 안전성 평가 항목에서 안전하다고 판단되며, 피록시캄 패치제로써 임상에 적용 가능할 것으로 생각된다. 본 연구의 무르페® 패치 투약군은 1회 2매 48시간 투여 범위에서 안전하였으며, 안전성 및 내약성에 임상적으로 중대한 문제는 없을 것으로 판단되었다. 반복투여에 대한 임상적 유용성은 적응증 환자를 대상으로 한 임상연구에서 향후 검증되어야 할 것이다.

결론적으로 건강한 성인 남성을 대상으로 무르페® 패치를 부착하였을 때 대조약인 트라스트® 패치에 비해 서서히 흡수되고 오랫동안 높은 혈중 농도를 유지하는 특성을 보였으며 약동학 파라미터에 있어서는 개체간 변이가 컸다. 또한 무르페® 패치는 기존 패치 제제와 다른 새로운 흡수 촉진제와 용해 보조제의 조합으로 안전성 및 내약성 면에서 수용할 만한 경미한 이상반응만을 보여 관절염 환자에게 유용한 약제로 적용될 가능성이 있을 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instr Course Lect*, 1998;47:487-504.
2. Day RO, Brooks PM. Variations in response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 1987;23(6):655-658.
3. Gennaro AR. Remington's Pharmaceutical Sciences. 18th ed, *Mack Publishing Company*, 1990:1116.
4. Skjoldt NM, Davies NM. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxamic. *Clin Pharmacokinet*, 1998;34(6):421-428.
5. Bombardier C. An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs. *Am J Cardiol*, 2002;89(6A):3D-9D.
6. Bijlsma JW. Patient benefit risk in arthritis-a rheumatologist's perspective. *Rheumatology*, 2010;49:ii11-ii17.
7. Dahl SL, Ward JR. Pharmacology, clinical efficacy, and adverse effects of piroxicam, a new nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Pharmacotherapy*, 1982;2(2):80-90.
8. Fourtillan JB, Girault J. Piroxicam plasma concentrations following repeated topical application of a piroxicam 0.5 % gel. *Drug Invest*, 1992;4(5):435-440.
9. EMEA, EMEA web sites on PRESS RELEASE. Key expected results, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500012655.pdf [Online] (last visited on 5 Feb 2013).
10. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;9:CD007400.
11. Allegrini A, Nuzzo L, Pavone D, Tavella- Scaringi A, Giangreco D, Bucci M, Toniato E, Mezzetti A, Martinotti S, Comuzio S, Di Grigoli M, Bonani S. Efficacy and safety of piroxicam patch versus piroxicam cream in patients with lumbar osteoarthritis. A randomized, placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung*, 2009;59(8):403-409.
12. Campione E, Diluvio L, Paterno EJ, Chimenti S. Topical treatment of actinic keratoses with

- piroxicam 1 % gel: a preliminary open-label study utilizing a new clinical score. *Am J Clin Dermatol*, 2010;11(1):45-50.
13. Dixit M, Kini AG, Kulkarni PK. Preparation and characterization of microparticles of piroxicam by spray drying and spray chilling methods. *Res Pharm Sci*, 2010;5(2):89-97.
 14. van Haselen RA, Fisher PA. A randomized controlled trial comparing topical piroxicam gel with a homeopathic gel in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)*, 2000;39(7):714-719.
 15. Roy SD, Gutierrez M, Flynn GL, Cleary GW. Controlled transdermal delivery of fentanyl: characterizations of pressure-sensitive adhesives for matrix patch design. *J Pharm Sci*, 1996;85(5):491-495.
 16. KFDA, Korean Good Clinical Practice (KGCP), 2011.7.19 <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?mid=95&seq=3566&cmd=v> [Online] (last visited on 5 Feb 2013).
 17. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basic for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vitro bioavailability. *Pharm Res*, 1995;12(3):413-420.
 18. Dixit M, Kulkarni PK. Lyophilization monophasic solution technique for improvement of the solubility and dissolution of piroxicam. *Res Pharm Sci*, 2012;7(1):13-21.
 19. Lee JJ, Kim SY. Non-steroidal anti-inflammatory drug patch having improved penetration rate thereof by concentration gradient in matrix. *patent registered*, 10-2012-0054135 (2012).
 20. Cheong HA, Choi HK. Enhanced percutaneous absorption of piroxicam via salt formation with ethanolamines. *Pharm Res*. 2002;19(9):1375-1380.
 21. Komatsu T, Sakurada T. Comparison of the efficacy and skin permeability of topical NSAID preparations used in Europe. *Eur J Pharm Sci*, 2012;47(5):890-895.
 22. Hobbs DC. Pharmacokinetics of piroxicam in man. *Eur J Rheumatol Inflamm*, 1983;6(1):46-55.
 23. Plessis JD, Stefaniak A, Eloff F, John S, Agner T, Chou TC, Nixon R, Steiner M, Franken A, Kudla I, Holness L. International guidelines for the in vivo assessment of skin properties in non-clinical settings: Part 2. Transepidermal water loss and skin hydration. *Skin Res Technol*, 2013 Jan 19. doi: 10.1111/srt.12037.