

Ketoprofen 전신투여후 활액내로의 분포 약동학 : 집단약동학적 분석

인제대학교 의과대학 약리학교실 및 인제대학교 부산백병원 임상약리센터, 정형외과학교실¹⁾

박지영, 손정환¹, 윤영란, 손지홍, 차인준, 서승석¹, 최장석¹, 신재국

= Abstract =

Disposition Kinetics of Ketoprofen into Synovial Fluid Following Systemic Administration : Population Pharmacokinetic Analysis

Ji-Young Park, Jeong-Hwan Sohn¹, Young-Ran Yoon, Ji-Hong Shon, In-June Cha, Seung-Suk Seo¹, Jang-Suk Choi¹, Jae-Gook Shin

Department of Pharmacology, College of Medicine, Inje university & Clinical Pharmacology Center, and Department of Orthopedic Surgery¹, Inje University Pusan Paik Hospital, Pusan, Korea

Background : The disposition kinetics of ketoprofen into synovial fluid was estimated to predict the time course of ketoprofen concentration in synovial fluid in patients with arthritis.

Methods : After repeated oral doses of ketoprofen 100 mg twice daily, ketoprofen concentrations of plasma and synovial fluid were determined at steady-state by high performance liquid chromatography(HPLC) in 17 arthritic patients. Plasma pharmacokinetic parameters were estimated from one compartmental open model and the penetration pharmacokinetic parameters into synovial fluid were estimated from nonlinear fitting to the effect compartment model using NONMEM[®].

Results : At steady-state, the observed peak concentrations of plasma and synovial fluid were $4.6 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$ and $2.4 \pm 1.9 \mu\text{g/ml}$ at 2 hours and 5 hours after the last dose, respectively. Plots of plasma ketoprofen concentration against synovial concentration showed anticlockwise hysteresis, suggesting the time delay in the distribution of ketoprofen into synovial fluid from plasma. The estimated average rate constant for the ketoprofen loss from synovial fluid(k_{eo}) was 0.16 h^{-1} . From the simulation of ketoprofen concentration curves, the predicted C_{max} of synovial fluid was corresponded to 76.6 % of the plasma concentration($1.44 \mu\text{g/ml}$ vs $1.88 \mu\text{g/ml}$) and time lag of T_{max} between both fluid spaces was estimated to 3.1 hours.

Conclusions : These results suggest that the time course of ketoprofen concentration in synovial fluid is different from plasma concentration-time profile after systemic administration of ketoprofen. The effect compartment model approach appears to be useful to predict the kinetics of ketoprofen in synovial fluid from the plasma data.

KEY WORDS : Ketoprofen · Synovial fluid · Distribution pharmacokinetics · Effect compartment model · NONMEM[®].

교신저자 : 신재국

소 속 : 인제대학교 의과대학 약리학교실

주 소 : 부산시 부산진구 개금동 633-165 ☎614-735

전 화 : (051) 890-6709 FAX : (051) 893-7761 E-mail : phshinjg@ijnc.inje.ac.kr

서 론

Ketoprofen (2-(3-benzoylphenyl) propionic acid)은 propionic acid계 비스테로이드성 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug; NSAID)로 류마티스성 관절염 혹은 퇴행성 관절염 등 염증성 관절질환에 널리 사용되고 있는 약물이다¹⁾.

류마티스성 관절염 환자에서 ketoprofen을 체내 전신투여 후 혈장 농도가 0.5 µg/ml 이상일 때 소염 작용을 보이는 것으로 보고되고 있으나²⁾, ketoprofen을 포함한 이들 NSAIDs 약물의 치료효과는 혈장 약물 농도보다는 이들 약물의 주된 작용부위인 활액막(synovium)과 면하고 있는 활액(synovial fluid)내 약물농도와 상관성이 큰 것으로 알려져 있다³⁻⁷⁾. NSAIDs의 체내 분포약동학에 대한 연구는 약물의 혈장농도로부터의 단순한 약동학적 분석 뿐만 아니라, 전신투여 후 활액내 약물농도를 측정하고 활액내 약물 농도와 이들 약물의 임상효과의 상관관계를 규명하는 연구와 함께 혈장 약물농도 및 활액내 농도를 동시에 측정하여 이들의 농도비를 산출함으로써, 혈장 약물 농도에 비해 직접적인 약리작용을 반영하는 활액내 약물농도와의 상관관계를 설정하는 방향으로 이루어져 왔다⁸⁻¹⁶⁾. Mitchell 등³⁾은 5명의 류마티스성 관절염 환자에서 ketoprofen을 50-100 mg 1회 경구투여 후, McCrea 등¹⁷⁾은 100mg ketoprofen을 반복투여 후, 그리고 Netter 등¹⁸⁾은 ketoprofen 100mg을 1회 근주 후 혈장 및 활액내 약물농도를 각각 측정하였다. 그러나 이들의 연구는 약물투여 후 한 피험자에서 1회씩 일정한 시간에 동시에 혈장 및 활액농도를 측정 후 각 시간대에서 이들의 농도비를 구하고 또한 각 시간에서의 평균값으로부터 활액내 약물농도 변화를 관찰하는 연구로 이들의 결과에 의하면 혈장과 활액의 ketoprofen 농도비가 측정 시간에 따라 각각 다르게 산출되어 실제 평형상태에서 이 두 생체액 사이의 약물분포 정도를 명확하게 설명할 수가 없을 뿐만 아니라 체내 전신 투여된 ketoprofen의 분포관계를 자세히 설명할 수 없다는 문제점이 있다. 체내로 투여된 ketoprofen의 활액내 농도의 경시적인 변화는, 피험

자의 관절강내에 도관을 일정기간 삽입한 채로 적절한 시간간격을 두고 활액시료를 수집하는 것이 일반적인 방법으로 활용되어 왔다^{18,19)}. 하지만 이처럼 일정기간 관절강내에 도관을 삽입한 채 유지할 경우 관절강내 감염의 기회가 증가할 뿐만 아니라, 대상 환자에게 불편이 가중된다는 점에서 정상인 피험자 연구에서는 물론 임상적으로 환자를 대상으로 하는 연구에서도 용이하지 않다는 제한점이 있다. 따라서, 본 연구에서는 ketoprofen을 복용하고 있는 관절염환자를 대상으로 혈장 및 활액내 ketoprofen 농도가 항정상태에 도달한 상태에서 간헐적으로 피험자에 따라 1-4회씩 활액내 ketoprofen 농도 및 경시적인 혈장농도를 측정하고, 이로부터 약동학/약력학 동시모형을 이용하여 혈장 및 활액농도 변화의 상관관계를 설명하고자 하였다. 특히, 본 연구에서는 한 개인에서 측정된 활액농도 데이터가 1-4개에 불과할 뿐만 아니라 시간 간격을 두고 수집이 되어 개체간 변이를 고려하여야 하므로, 전체 피험자에서 얻어진 활액내 ketoprofen 농도 데이터를 NONMEM®(version V, level 1.1, Pharsight Co., Palo Alto, CA, USA) 프로그램을 이용하여 집단약동학적 분석법의 형태로 ketoprofen의 활액내 분포약동학을 분석하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

인제대학교 부산백병원 정형외과에 입원 또는 외래 환자 중 관절염으로 ketoprofen을 투여 받는 17명(남자 8명, 여자 9명)의 환자를 대상으로 연구를 수행하였으며 이들 중 12명은 경시적으로 반복하여 혈액을 채취하는 전체 약동학적 연구(full pharmacokinetic study)가 가능하였으나 5명은 간헐적인 혈액 및 활액 시료의 채취만 가능하였다. 모든 피험자는 관절염 이외에는 기본적 혈액 화학적 검사 및 뇨 검사 등에서 모두 정상적인 소견을 보였다. 본 연구에 참여한 17명의 연령은 44.2±13.3세(범위: 22-63세)이며 체중은 62.2±8.8 kg(범위: 46-75 kg)이었다.

Table 1. Demography of 17 patients with arthritis

	Value	Range
Number (M/F)	17 (8/9)	
Age (years)	44.2±13.3*	(22-63)
Body weight (kg)	62.2±8.8*	(46-75)
Diagnosis (RA/OA)	7/10	
Protein (g/dl)	6.8±0.5*	(5.8-7.8)
Albumin (g/dl)	3.8±0.3*	(3.2-4.4)
BUN (mg/dl)	12.4±3.4*	(5.3-28.0)
Scr (mg/dl)	1.0±0.4	(0.8-2.4)

*; mean ±S.D. Abbreviations: RA, rheumatoid arthritis; OA, osteoarthritis

이중 전체 약동학 연구과정에 참여한 12명의 환자는 류마티스성 관절염 환자가 4명, 퇴행성 관절염 환자가 8 명이였다. 두 질환은 서로 다른 기전으로 발병 및 진행되는 질환이나 본 연구가 약물의 임상적 효과 보다는 활액내로의 분포 약동학에 국한되어 있으므로 두 질환을 구분하여 분석하지는 않았다(Table 1).

본 연구는 인제대학교 부산백병원 임상시험심사위원회(IRB)의 임상시험 계획서 심의 및 승인을 득한 후 시행하였으며, 피험자는 모두 연구내용 및 연구에 따른 부작용의 가능성 등에 대해 충분히 설명을 듣고 동의한 후, 본 연구에 참여하였다. 연구시작 후 1주전부터 연구종료시까지 ketoprofen의 약동학에 영향을 줄 수 있는 타 약물의 병용을 금했으며, 약물 전 시험기간 중에 투여된 모든 약물의 투여 용법을 일정하게 유지하였다. Ketoprofen의 장기 투여에 따른 위장관 장애를 호소한 6명의 환자에서는 제산제의 병용을 허용하였고 이때 ketoprofen 복용과 제산제 투여 사이에는 적어도 2시간 이상의 간격을 두었다.

2. 연구 방법

약물투여 및 시료채취 :

17명의 환자에게 동일 용량(100mg)의 ketoprofen을 12시간 간격으로 4일 이상 경구투여 후 항정 상태에서 본 연구를 시행하였다.

연구 당일, 혈액시료의 채취는 heparin(100 units

/ml)이 채워진 angiocatheter를 상완정맥내에 거치 후 경시적으로 ketoprofen 경구 투여 직전(0시간) 및 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 및 24시간에 각각 8 ml씩 채혈하였다. 24시간 쯤 혈액채취를 위해 연구당일 12시간 쯤 투여되는 ketoprofen은 투여를 하지 않았으며 이후, 연구 종료시까지 일일 2회 용법을 유지하였다. 활액시료는 전체 약동학 연구당일을 포함하여 ketoprofen을 계속 투여중인 항정상태에서 각각 일정한 간격을 두고 취하였으며, 이 때 각 환자에서 활액시료의 채취시각은 전 투여시간에 걸쳐 고루 분포 하도록 채취시각을 조정하였고 혈액 채취와 동시에 일인당 1-4회에 걸쳐 활액을 각각 1 ml이상 취하였다. 추가적인 혈액 및 활액의 채취는 연구시작 후 2주 이내에 간헐적으로 시행하였으며, 활액 채취일 간에는 적어도 3일 이상의 간격을 두었고 활액 샘플중 활액 내에 혈액이 유입된 시료는 본 연구에서 제외하였다.

채취한 혈액은 heparin이 함유된 시험관(Becton Dickinson Co., NJ, USA)에 넣어 2500 rpm에서 15분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 ketoprofen 농도 분석시까지 -70℃에서 보관하였으며 활액시료는 채취 후 전처치없이 농도 분석시까지 -70℃에 냉동보관 하였다.

혈장 및 활액내의 ketoprofen의 농도측정 :

혈장 및 활액의 ketoprofen의 농도는 Wanwimolruk 등²⁰⁾과 Royer 등²¹⁾의 방법을 변형한 high per-

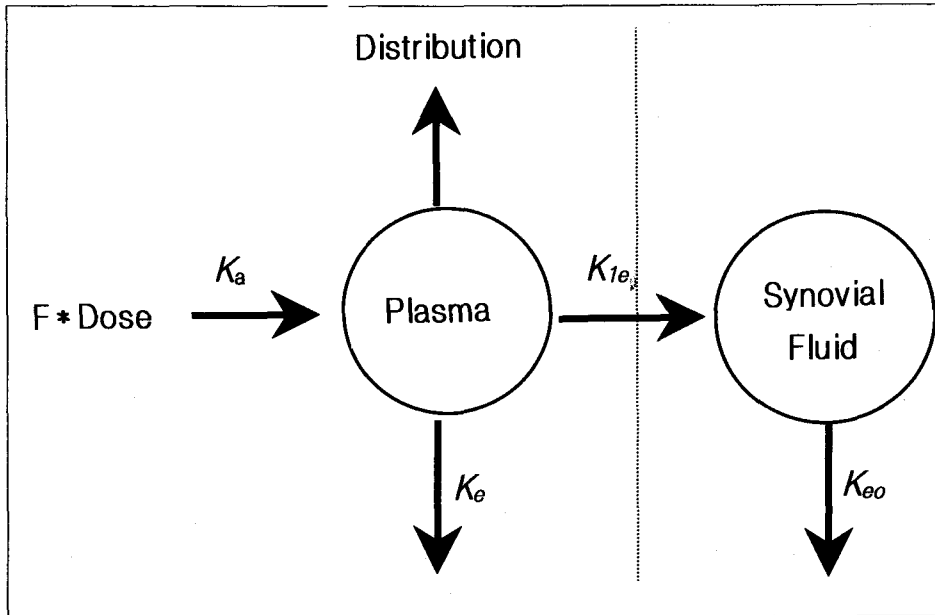


Fig. 1. Pharmacokinetic/pharmacodynamic model describing the link between the central compartment of pharmacokinetic model and the effect compartment of pharmacodynamic model. Abbreviations are k_{eo} ; disposition rate constant from synovial fluid, k_a ; absorption rate constant, k_e ; transfer rate constant from plasma to synovial fluid, k_e ; elimination rate constant from body, k_{eo} ; elimination rate constant from synovial fluid.

formance liquid chromatography (HPLC) 방법을 이용하여 측정하였다. 혈장 및 활액내 ketoprofen 추출은 1 ml의 혈장 혹은 활액을 7 ml diethylether 및 32 ng의 내부 표준물질 (32 μ l, 1 μ g/ml naproxen in methanol)을 첨가한 후 10분간 진탕하고 원심분리하여 용매층을 0.2 ml의 0.1 M NaOH가 첨가된 다른 polypropylene 튜브로 옮긴 후, 다시 15분간 진탕 후 원심분리하여 이 중 수용액층 100 μ l를 HPLC에 주입하였다. HPLC 시스템은 Gilson사의 307 펌프 (Gilson Co, France), 자외선 검출기 (Gilson 118, Gilson Co, France), C-R 6A chromatopac integrator (Shimatzu, Japan), Rheodyne사의 M7161 시료 주입기 및 100 μ l sample loop로 구성되었다. 내부표준물질과 ketoprofen은 분리를 위한 이동상 (mobile phase)의 조성을 5 mM phosphate buffer (pH 7.0) : acetonitrile (85 : 15 v/v)로 하여 역상

Nova-Pak C_{18} column (4 μ m particle size, 3.9 \times 150 mm ID, Waters, MA, USA)을 이용하여 분리하였다. 256 nm 파장에서 유속 0.8 ml/min으로 내부표준물질 naproxen과 ketoprofen의 검출시각은 각각 6.4분 및 8.4분이었다. Chromatogram에서 내부 표준 물질과 ketoprofen의 peak 높이의 비로부터 정량하는 이 방법에서 ketoprofen의 최소 검출한계농도는 2 ng/ml이었으며 일일 변이계수는 ketoprofen 1 μ g/ml 및 10 ng/ml에서 각각 3.4% 및 4.5%이었으며 추출을 통한 회수율은 ketoprofen 및 내부 표준물질 모두 90% 이상이었다.

약동학적 분석 :

Ketoprofen 투여에 따른 체내 전신순환으로의 분포약동학은 개개 피험자에서 측정된 경시적인 혈장 ketoprofen 농도 데이터로부터 one-compartment

모델에 적용하여 WinNONLIN® (Scientific Consulting, Apex, NC, USA)을 이용하여 분석하였다. 추가적으로 non-compartment 방법으로 ketoprofen 투여후 최고 혈장농도(C_{max}) 및 최고 혈장농도에 도달하는 시간(T_{max})을 관찰된 값으로부터 직접 구하였으며, 혈장 농도 곡선하면적(AUC; area under the plasma concentration-time curve)은 혈장농도 데이터로부터 trapezoidal rule에 따라 산출하였다²²⁾.

또한 경구투여 후 약물의 평균체내잔류시간(mean residence time)은 Yamaoka 등²³⁾이 제시한 $MRT = AUMC/AUC$ 로부터 구하였다. 여기서 AUMC는 혈장 약물농도 데이터의 1차 moment 곡선하면적(area under the first moment curve)을 나타낸다.

한편, ketoprofen의 활액내로의 분포약동학을 분석하기 위하여, 본 연구에서는 Holford 및 Sheiner²⁴⁾가 제시한 약동학/약력학 모델(effect compartment model)을 적용하였다(Fig. 1). 이 모델의 기본적인 가정은 활액내에 분포하는 ketoprofen 양은 체내에 존재하는 총량에 비해 상대적으로 무시할 정도이므로 활액내 존재하는 ketoprofen은 혈장 ketoprofen의 약동학에 전혀 영향을 주지 않는다는 것이다. 이 모델에 따르면 관절강내 활액 부위가 기존에 제시된 약동학/약력학 모델에서의 약물의 주작용 부위인 “effect compartment”가 되며 여기서 k_{1e} 는 평형상태에서 혈장에서 활액으로의 분포속도계수(transfer rate constant)이며 k_{e0} 는 활액에서 ketoprofen이 소실되는 소실속도계수이다(Fig. 1). k_{e0} 는 평형 상태에서의 effect compartment에서 약물농도 50%에 도달하는 시간, 즉 평형반감기(equilibration half life)를 결정하므로 평형 속도 계수(equilibration rate constant)라고도 한다²⁴⁾; Equilibration half life = $0.693/k_{e0}$.

이 주어진 모델에 따라 시간에 따른 활액에서의 ketoprofen 농도변화(C_{sf})는 다음과 같은 수식으로 관계되어진다.

$$\frac{dC_{sf}}{dt} = K_{1c} \cdot C_p - K_{e0} \cdot C_{sf} \dots\dots\dots 1)$$

본 연구에서는, 관찰된 활액내 약물농도 데이터가 개개 피험자에서 시간적 차이를 두고 측정된 1-4개에 불과하므로 이를 극복하기 위한 방법으로 NONMEM®을 이용하여 전체 피험자에서 활액농도 데이터를 동시에 상기 수식 1)에 적용하는 집단약동학적 분석법을 이용하고자 하였다²⁵⁾. 이때 k_{e0} 의 개체간 및 개체내 변이를 설명하기 위한 오차모델(error model)은 각각 가장 작은 최소목적 함수값(minimum objective function value) 관측치와 개별 및 집단예측치간의 분포 등에서 상대적으로 적합하였으며, 또한 본 연구에서 관찰된 활액농도 결과의 범위가 매우 넓다는(0.01-4.6 $\mu\text{g/ml}$) 점을 고려하여 다음과 같은 비례오차 모델(proportional error model)을 가정하였다.

$$k_{e0,j} = \bar{k}_{e0} (1 + \eta_{ke0}) \dots\dots\dots 2)$$

여기서 $k_{e0,j}$ 는 j번째 피험자에서의 k_{e0} 로, \bar{k}_{e0} 는 집단평균값을 나타내고, η_{ke0} 는 무작위 변수(random variable)를 나타내는데 이는 평균이 0, 분산이 ω_{ke0}^2 인 정규분포를 가지는 것으로 가정하였다. 개체간 오차를 설명하는 모델로는

$$C_{ij} = C_{pred,ij} (1 + \epsilon_{ij}) \dots\dots\dots 3)$$

의 비례오차 모델을 적용하였으며, 여기서, C_{ij} 는 j번째 환자에서 i번째 측정된 활액의 농도이고 $C_{pred,ij}$ 는 모델로부터 예측된 농도를, 그리고 잔차(residual error)를 설명하기 위한 무작위 변수로 ϵ_{ij} 는 평균 0, 분산 σ^2 을 가지는 정규분포를 따르는 것으로 가정하였다.

한편, 활액이 ketoprofen에 노출된 정도를 반영하는 AUC_{sf} 는 앞서와 같이 trapezoidal rule에 따라 산출하였으며, 같은 방법으로 구해지는 $AUMC_{sf}$ 값으로부터 다음과 같이 MRT_{sf} 를 구하였다; MRT_{sf}

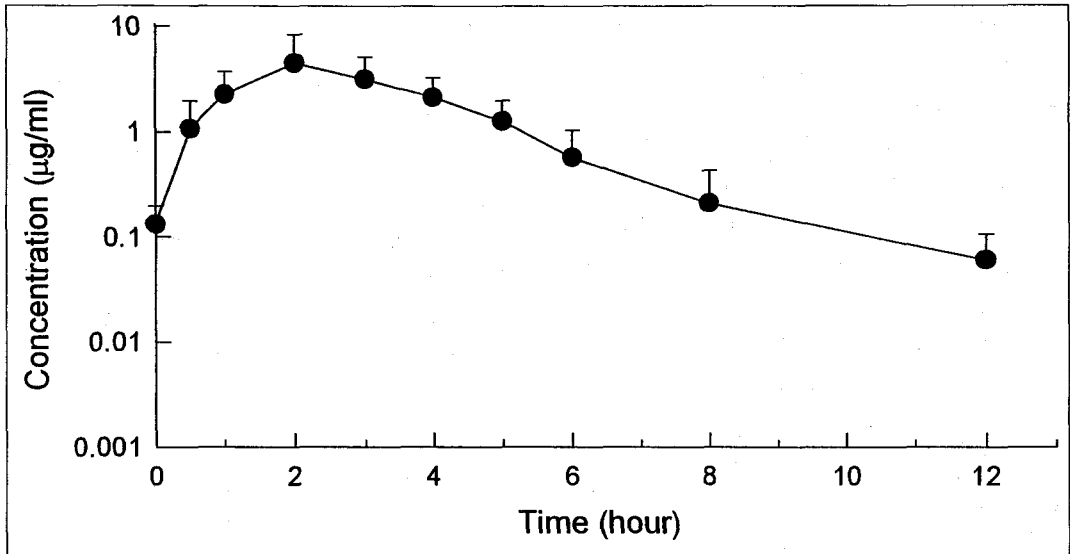


Fig. 2. Mean plasma ketoprofen concentration-time profile at steady-state after repeated oral administration of ketoprofen 100 mg twice daily in 12 patients with arthritis. Each bar indicates standard deviation.

= $AUMC_{SF}/AUC_{SF}$.

결 과

Ketoprofen 100 mg을 경구 투여 후 항정상태에서 ketoprofen의 최저혈장농도는 $0.13 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ 이었으며 ketoprofen 투여후 2.3 ± 0.7 시간에 최고농도 $4.6 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$ 에 이르렀다(Fig 2, Table 2). 12시간 후에 측정된 혈장농도가 $0.07 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ 로 총 12시간의 투여간격에 걸쳐 혈장 ketoprofen 농도는 최소 $0.05\text{--}0.1 \mu\text{g/ml}$ 이상 유지되는 것으로 나타났다. 혈중농도 데이터로부터 compartment 분석법으로 산출된 평균 흡수속도상수(k_a)는 $0.80 \pm 0.69 \text{ h}^{-1}$, 평균소실속도상수(k_e)는 $0.55 \pm 0.16 \text{ h}^{-1}$, 소실반감기($t_{1/2}$)는 1.3 ± 0.3 시간, 체내분포용적(Vd/F)은 $0.39 \pm 0.25 \text{ L/kg}$ 였으며, 경구 혈장청소율(CI/F)은 $0.20 \pm 0.13 \text{ L/kg/h}$ 이었다.

개개인에서 관찰된 활액 농도는 ketoprofen 투여 후 혈장 농도증가에 비해 완만하게 증가하여, 약물투

Table 2. Pharmacokinetic parameters of ketoprofen at steady-state after repeated oral administration of ketoprofen 100 mg twice daily in 12 patients with arthritis.

Parameter	Value (Mean \pm S.D.)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	4.6 ± 3.2
T_{max} (hour)	2.2 ± 0.7
k_a (h^{-1})	0.80 ± 0.69
k_e (h^{-1})	0.55 ± 0.16
$t_{1/2}$ (hour)	1.3 ± 0.3
Vd/F (L/kg)	0.39 ± 0.25
CI/F (L/kg/h)	0.20 ± 0.13
AUC ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$)	13.3 ± 7.3

*Abbreviations are : k_a , absorption rate constant ; k_e , elimination rate constant ; Vd/F, volume of distribution ; CI/F, clearance ; $t_{1/2}$, half-life ; AUC, area under the plasma concentration-time curve.

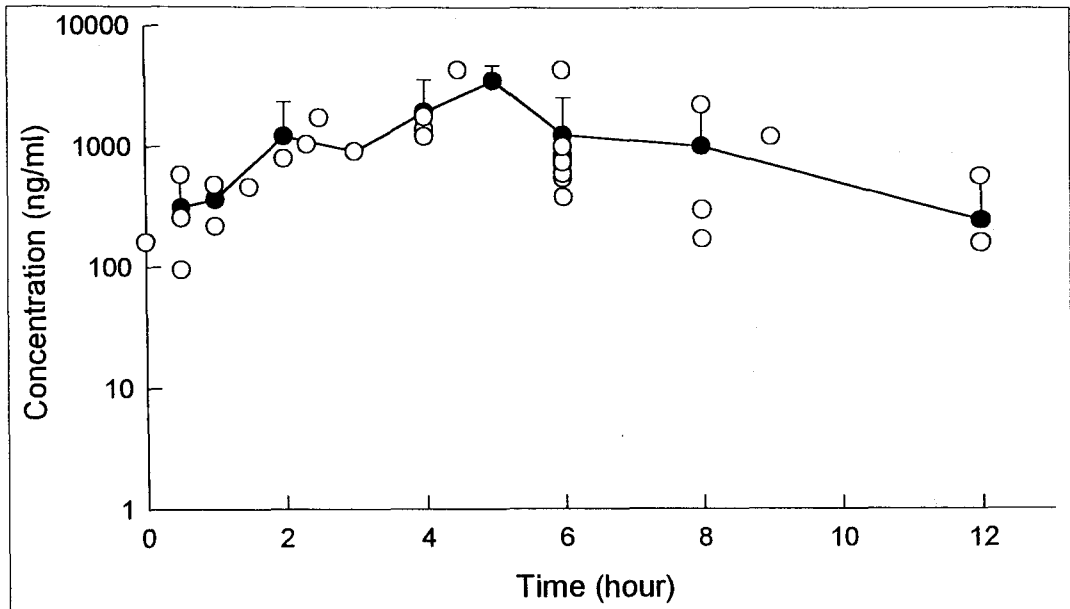


Fig. 3. Scatter plots of observed synovial fluid concentrations of ketoprofen at steady-state after multiple oral administration of ketoprofen 100 mg twice daily in 17 patients with arthritis. Solid line with closed circle indicates the time course of the average ketoprofen concentrations. Each bar indicates standard deviation.

여 후 5시간에 최고 농도에 도달하였으며, 이 때의 평균 농도는 $2.4 \pm 1.9 \mu\text{g/ml}$ 이었다(Fig. 3). 이후 활액내 ketoprofen 농도는 완만하게 감소하여 12시간에는 평균 $0.2 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ 으로 나타났다. 동시에 측정된 혈장농도와 활액내 ketoprofen 농도비는 측정된 시간마다 0.28에서부터 3.65까지 다양한 차이를 보였으며, ketoprofen 투여 후 시간경과에 따라 점차 활액/혈장 농도비가 증가하는 양상을 보여, 혈장 ketoprofen 농도 변화에 대하여 활액내 ketoprofen의 농도 변화의 상관관계를 경시적으로 나타내었을 때 반시계 방향(anticlockwise)의 hysteresis curve를 보였다. 평균 활액 농도-시간 곡선으로부터 산출된 활액내 농도곡선하면적(AUC_{sf})은 $11.2 \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 로 평균 혈장농도 곡선하면적 (AUC_p) $13.33 \pm 7.29 \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 의 84%에 해당하였다. 또한 경구 투여된 ketoprofen의 체내 평균 잔존시간(MRT)은 혈장 및 활액에서 각각 3.2시간 및 5.4시간으로 체내 전신순

환보다 활액내 분포된 ketoprofen의 잔류시간이 1.7배 정도 더 긴 것으로 나타났다.

본 연구에서 얻어진 ketoprofen의 혈장 및 활액내 농도 데이터로부터 약동학/약력학적 모델을 이용하여 산출한 k_{10} 값은 0.16 h^{-1} 으로 산출되었으며 그림 1에서 제시한 약동학적 모델에 적용하여 혈장 및 활액내 ketoprofen의 경시적인 농도 변화를 simulation 하였을 때 ketoprofen의 활액 및 혈중 최고농도는 각각 4.6시간 및 1.5시간에 $1.44 \mu\text{g/ml}$ 및 $1.88 \mu\text{g/ml}$ 로 각각 나타나 활액내 최고농도는 혈중 최고농도의 76.6%까지 도달하는 것으로 추정되었다. 혈장에서의 최고농도에 이르는 시간과 활액에서 최고농도에 이르는 시간사이의 lag time은 3.1시간이었다(Fig. 4, Table 3). 혈장 ketoprofen 농도의 증가에 비해 비교적 서서히 증가하는 활액내 약물 농도는 ketoprofen 투여 후 초기에는 혈장 농도보다 현저히 낮지만, 약물투여 후 3.1시간 후에는 혈중 및 활액내

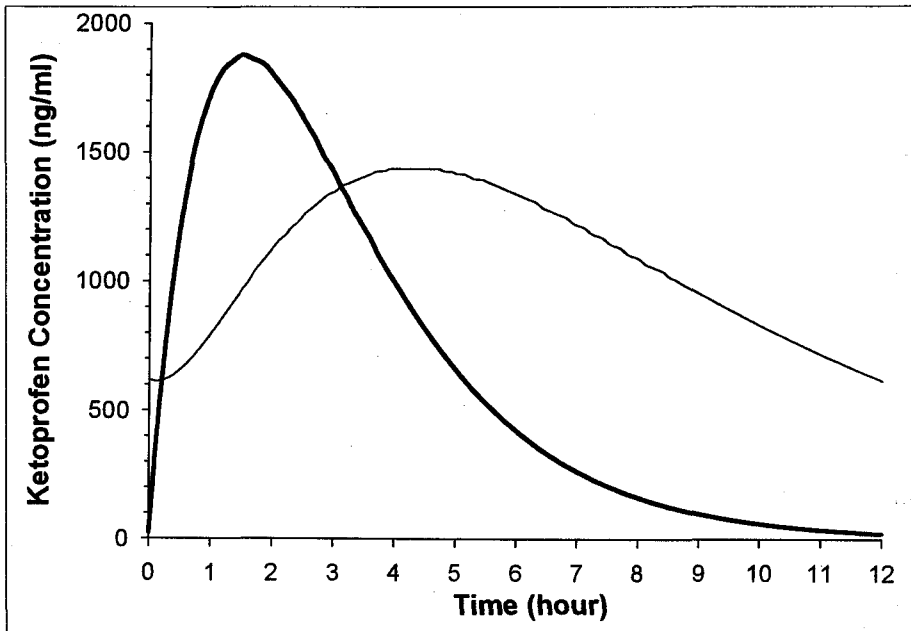


Fig. 4. Simulation of plasma and synovial fluid concentrations at steady-state after multiple oral administration of ketoprofen 100 mg. Population average parameters used were $k_a=0.80 \text{ h}^{-1}$, $V_d/F=0.39 \text{ L/kg}$, and $k_{eo}=0.16 \text{ h}^{-1}$. Thick solid line indicates the plasma concentration and thin line indicates the ketoprofen concentration in synovial fluid.

Table 3. Disposition kinetic parameters of ketoprofen into synovial fluid after multiple oral dose of ketoprofen 100 mg twice daily.

Parameter	Value
Disposition rate constant (k_{eo})	0.16 h^{-1}
CV_{keo}	24.5%
95% CI	$0.14-0.19 \text{ h}^{-1}$
CV_{σ}	40%
Peak lag time	3.1 hour
Peak level ratio (synovial fluid/ plasma)	0.77
Terminal half-life in synovial fluid	3.7 hour

Terminal half-life of ketoprofen in synovial fluid was estimated from linear regression of terminal slope of ketoprofen concentration-time curve in synovial fluid.

의 ketoprofen 농도가 같아지며, 그 이후에는 활액 농도가 혈장 농도보다 계속 높게 유지되는 양상을 보였다(Fig. 4).

고 찰

Ketoprofen을 포함한 많은 NSAID들은 이들의 치료효과가 약물의 주작용 부위와 접하고 있는 활액내 약물 농도와 매우 연관성이 큰 것으로 알려져 있다⁵⁻⁷. 따라서 활액에서의 경시적인 약물 농도에 대한 정보는 관절염의 치료시 적정 약물요법에 있어 매우 중요하며 이를 연구하기 위한 많은 시도들이 있어 왔다¹³⁻¹⁸. Stuber²⁶의 연구에 의하면 혈관 이외로의 약물분포는 약물작용 부위로의 이동에 따른 지연효과로 인해 혈장과 조직에서의 약물농도 비율이 일정하게 유지되는 것이 아니라 시간에 따른 차이가 발생하여 혈장 및 조직에서의 약물농도는 시간경과에 따라 반시계 방향의

hysteresis를 보이는 것으로 알려져 있는데, 본 연구에서도 이와 일치하는 반시계 방향의 hysteresis가 관찰되었다. 이는 혈장내 ketoprofen의 활액내로의 이동에 있어서 상당한 지연이 있음을 잘 반영하는 결과이다. 또한, Netter 등¹⁸⁾의 연구 방법과 마찬가지로 혈장 및 활액내 약물농도를 동시에 측정된 후 이들의 비를 얻은 결과로 동일한 시간대에서도 개인에 따라 농도비의 차이가 현저할 뿐만 아니라 이들의 평균값들도 측정시간에 따른 차이를 보였다. 이는 Shin 등²⁷⁾ 및 Holford 및 Sheiner²⁴⁾가 지적인 바과 같이 일정 시간대에 단순히 활액 및 혈장 약물 농도비 또는 혈중 약물농도만으로 작용부위에서의 약물 분포의 특성을 평가하는 것의 부적절함을 보여준다. 따라서 혈장과 활액내 ketoprofen 농도간의 평형상태 도달의 지연을 설명하기 위해서는 Holford 및 Sheiner²⁴⁾가 제시한 effect compartment model을 도입하는 것이 적절하며, 본 연구에서 실제 이러한 모델은 관찰된 활액내 농도와 혈장농도와의 경시적인 상관관계의 변화를 잘 설명하는 것으로 나타났다.

본 연구에서 effect compartment model로부터 산출한 k_{12} 를 이용하여 예측한 ketoprofen 혈장 및 활액에서의 농도변화는 항정상태에서 ketoprofen을 경구로 투여 후 완만하게 증가하는 활액내 ketoprofen 농도 변화에 비해 혈장 농도는 매우 빠르게 증가하여 1.5시간에 최고농도에 도달하며 그 이후 빠르게 농도의 감소를 보여 3.1시간에는 활액 및 혈장 약물농도가 같아지며 그 이후부터는 활액내 농도가 혈장보다 계속 높게 유지되는 것으로 예측되어졌다. 이때 활액내에서의 ketoprofen의 소실반감기는 3.7시간으로 혈장의 1.3시간에 비해 현저히 긴 것으로 나타났고, 최고농도 도달시간은 혈장에 비해 활액이 3.1시간 지연되는 것으로 나타났다. 이와 같이 본 연구에서 ketoprofen은 혈장내에서와는 다른 양상으로 활액내에 분포하고 소실되는 것으로 나타났는데, ketoprofen을 포함한 NSAIDs의 활액막을 통한 이동을 결정하는 요인들은 크게 약물의 물리화학적 특성 및 활액막의 특성에 의해 결정되는 것으로 알려져 있으며⁷⁾, 약물의 물리화학

적 특성 중 특히 활액막으로의 분포를 결정하는 가장 중요한 인자는 이들 약물의 단백 결합능으로 알려져 있다^{28,29)}. Ketoprofen의 혈장단백 결합율은 Ishizaki 등³⁰⁾은 98.7%로, Williams 등³¹⁾은 60-95%로 각각 보고하였으며 활액내 단백질 농도는 혈장에 비해 비교적 낮아 활액과 혈장의 albumin 농도비는 0.54-0.8 정도로 알려져 있는데³²⁾, 실제로 본 연구에서 측정된 피험자의 활액 및 혈장 albumin 농도는 각각 2.4 g/dl 및 3.8 g/dl로 0.68의 비율로 나타나 기존의 연구결과와 일치하였다. 하지만 ketoprofen의 단백결합율은 특히 albumin 농도가 1.0 g/dL이 이상인 경우 큰 변화가 없는 것으로 알려져 있어¹⁸⁾ albumin이 정상수치 이상인 경우 ketoprofen 농도분포의 중요 결정인자라고 볼 수 없다. Ketoprofen의 분포에 영향을 줄 수 있는 인자로 단백결합 이외에도 약물의 분자량, 관절강내의 삼출액의 위치나 양, 또는 삼투압 등이 영향을 줄 수 있다는 보고가 있으나⁷⁾ 명확하지 않으므로 이에 대해서는 향후 좀 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

이와 같이 여러 가지 요인에 의해 혈장에서 활액으로의 이동에 있어서 평형상태에 도달하기까지의 시간 지체(equilibration half-life=4.3시간) 및 혈장에 비해 훨씬 긴 활액내 ketoprofen농도의 소실 반감기(혈장:활액 반감기=1.3시간:3.7시간)의 차이로 인해 활액내 ketoprofen의 최저 농도가 충분히 유지되므로, 항정상태에서 ketoprofen 100 mg 경구투여 후 추정되는 혈장 최저 농도는 0.02 µg/ml 이하로 치료농도범위 이하로 낮아짐에도 불구하고 ketoprofen을 12시간 간격을 투여하더라도 활액내에서는 치료농도 범위의 유지가 가능한 것으로 추정되어진다.

이상과 같이 본 연구에서 effect compartment model은 체내 전신투여된 ketoprofen의 활액내 분포 약동학적 특성을 설명하는 하나의 연구방법으로 활용될 수 있으며, 이를 이용한 혈장과 활액에서의 ketoprofen의 농도 변화관계의 경시적인 예측은 ketoprofen 약물요법시 적정약물 요법을 위한 약물용법의 설계에 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Ellsworth AJ, Witt DM, Dugdale DC, Oliver LM. *2001-2002 Medical Drug Reference 2001; Mosby. Inc., p. 537-538, 2001*
2. Lewellen OR and Templeton R. *The pharmacokinetics of ketoprofen in man during and after repeated oral dosing(50 mg q.i.d.) with Orudis. Scand J Rheumatol, 1976;suppl.1053-1062*
3. Mitchell WS, Scott P, Kennedy AC, Brooks PM. Templeton R, Jeffries MC. *Clinicopharmacological studies on ketoprofen(Orudis). Curr Med Res Opin 1975;3:423-30*
4. Verbeeck RK, Blackburn JL, Loewen GR. Clinical pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet 1983;8(4):297-331*
5. Grennan DM, Aarons L, Salisbury R. *Problems with demonstrating NSAID concentration-response relationships. Agents Actions Suppl 1985;17:163-8*
6. Kalbhen DA. *Permeability of synovial membrane to antirheumatic and antiarthritic drugs and its implication in pharmacotherapy of rheumatic joint diseases. Articular Synovial International Symposium Bruges. 1982;Karger, Basel, P154-156.*
7. Netter P, Bannwarth B, Royer-Morrot MJ. *Recent findings on the pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in synovial fluid. Clin Pharmacokinet 1989;17(3): 145-62*
8. Daymond TJ, Rowill FJ. *Reduction of prostaglandin E2 concentrations in synovial fluid of patients suffering from rheumatoid arthritis following tiaprofenic acid or indomethacin treatments. Drugs 1988;35(suppl 1): 4-8*
9. Day RO, Williams KM, Graham GG, Lee EJ, Knihinicki RD, Champion GD. *Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in synovial fluid. Clin Pharmacol Ther 1988;43(5):488-7*
10. Dromgoole SH, Furst DE, Desiraju RK, Nayak RK, Kirschenbaum MA, Paulus HE. *Tolmetin kinetics and synovial fluid prostaglandin E levels in rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther 1982;32(3):371-7*
11. Gallo JM, Gall EP, Gillespie WR, Albert KS, Perrier D. *Ibuprofen kinetics in plasma and synovial fluid of arthritic patients. J Clin Pharmacol 1986;26(1):65-70*
12. Glass RC, Swannell AJ. *Concentrations of ibuprofen in serum and synovial fluid from patients with arthritis. Br J Clin Pharmacol 1978; 6(5):453-454*
13. Rabinowitz JL, Feldman ES, Weinberger A, Schumacher HR. *Comparative tissue absorption of oral ¹⁴C-aspirin and topical triethanolamine ¹⁴C-salicylate in human and canine knee joints. J Clin Pharmacol 1982;22(1):42-48*
14. Ray JR, Wade DN, Graham GG, Day RO. *Pharmacokinetics of carprofen in plasma and synovial fluid. J Clin Pharmacol 1979;19(10):635-43*
15. Sitar DS, Chalmers IM, Hunter T. *Plasma and synovial fluid concentration of salicylic acid and its metabolites in patients with joint effusions. J Rheumatol 1985;12:134*
16. Whitlam JB, Brown KF, Crooks MJ, Room GF. *Transsynovial distribution of ibuprofen in arthritic patients. Clin Pharmacol Ther*

- 1981;29(4):487-92
17. McCrea JD, Telford AM, Kaye CM, Boyd MW. *A comparison of plasma and synovial fluid profiles of standard and controlled-release formulations of ketoprofen in patients rheumatoid arthritis. Curr Med Res Opin* 1986;10(2):73-81
 18. Netter P, Bannwarth B, Lapique F, Harrewyn JM, Frydman A, Tamisier JN, Gaucher A, Royer RJ. *Total and free ketoprofen in serum and synovial fluid after intramuscular injection. Clin Pharmacol Ther* 1987;42(5):555-61
 19. Nichol FE, Samanta A, Rose CM. *Synovial Fluid and plasma kinetics of repeat dose sustained action tiaprofenic acid in patient with rheumatoid arthritis. Drugs* 1988;35(Suppl 1):46-51
 20. Wanwimolruk S, Wanwimolruk SZ, Zoest AR. *Sensitive HPLC assay for ketoprofen in human plasma and its application to Pharmacokinetic study. J. Liquid Chromatogr* 1991;14(20):3685-94
 21. Royer RJ, Lapique F, Netter P, Monot C, Bannwarth B, Cure MC. *Estimation by high-performance liquid chromatography of ketoprofen in plasma. Application to the study of its protein binding. Biomed Pharmacother* 1986;40(3):100-5
 22. Rowland M, Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics: concepts and applications. 3rd ed. Williams & Wilkins, p.469-470, 1995*
 23. Yamamoka K, Nakagawa T, Uno T. *Statistical moments in pharmacokinetics. J Pharmacokinetic Biopharm, 1978;6(6):547-558*
 24. Holford NH, Sheiner LB. *Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. Clin Pharmacokinetic* 1981;6(6):429-53
 25. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. *NONMEM Users Guide. University of California, San Francisco, 1991*
 26. Stuber J. *Ablauf der Konzentrationsveränderung verschiedener sulfonamide in serum, im Gewebssaft der Haut und in Dentinliquor. Dtsch Zahn Mund Kieferheilk* 1957;26:177-205
 27. Shin SG, Roh JK, Shin JG, Jang IJ, Park CW, Myung HJ. *Kinetics of isoniazid transfer into cerebrospinal fluid in patients with tuberculous meningitis. J Kor Med Sci* 1990;5(1):39-45
 28. Lin JH, Cocchetto DM, Duggan DE. *Protein binding as a primary determinant of the clinical pharmacokinetic properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clin Pharmacokinetic* 1987;12(6):402-432
 29. Day RO, McLachlan AJ, Graham GG, Williams KM. *Pharmacokinetics of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in synovial fluid. Clin Pharmacokinetic* 1999;36(3):191-210
 30. Ishizaki T, Sasaki T, Suganuma T, Horai Y, Chiba K, Watanabe M, Asuke W, Hoshi H. *Pharmacokinetics of ketoprofen following single oral, intramuscular and rectal doses and after repeated oral administration. Eur J Clin Pharmacol* 1980;18(5):407-14
 31. Williams RL, Upton RA, Buskin JN & Jones RM. *Ketoprofen-aspirin interactions. Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):226-231
 32. Furst DE. *Synovial fluid kinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Agents and Actions* 1985;17(Suppl):67-78