

A pharmacokinetic crossover study to compare
the absorption characteristics
of three trans-dermal nicotine patches.
세가지 경피적 니코틴 패치의 흡수상의 특징을 비교한
약동학적 교차연구

정성훈
한국 노바티스

1. Abstract(개요)

교차연구를 이용하여 시장점유율이 가장 높은 세 가지의 다른 용량의 patch들을 약동학적으로 비교해 보았다.

특별히 파마시아&업존의 15mg/16hr patch , 노바티스의 21mg/24hr patch , Alza의 21mg/24hr patch 를 각각 25개 주제로 나누어 비교하였다.

주제는 각각의 patch를 3일간 연속으로 이용하는 것과 아침마다 새로운 patch를 부착하는 방법으로 이루어졌다.

혈장 내 nicotine농도는 처음 24시간 동안 15번 측정되었고, 다음 48시간 / 48.5시간/49.5시간/ 51시간 동안은 처음 patch를 부착할 때만 농도 측정하였다.

총 nicotine흡수(AUC), 혈장 내 nicotine의 최고 와 최저농도(Cmin)는 사용 첫 날과 지속적으로 48~72시간 붙이고 있었던 두 가지 경우에서 모두 15mg/16hr 보다 21mg/24hr patch가 높았다.

21mg/24hr patch의 경우 Alza의 AUC와 Cmax 수치가 첫날 사용했을 때와 지속적으로 사용한 두가지 경우에서 유의하게 높았다 . 하지만, Cmin 수치에서는 차이가 없었다.

Cmax에 도달하기까지의 시간은(-혈장내 최고 농도에 이르기까지의 시간, Tmax)Alza patch제품이 가장 빨랐다. : 파마시아&업존의 Tmax는 노바티스 patch보다 빨랐다.

결과는 현재 시장의 흐름을 주도하는 이 제품들 사이에는 금단증상과 담배를 피고자 하는 욕구의 효과적인 경감에 중요한 영향을 미칠 수 있는 약동학적 특징들에 유의한 차이가 있음을 보여준다.

2. Introduction

니코틴 대체요법을 이용한 몇몇 치료방법은 대체로 placebo와 금연성공률을 비교해 보았을 때 대략 두 배정도로 유의한 결과를 나타낸다. [9]

역시, patch로부터의 니코틴 전달 pattern과 양의 차이는 흡연으로 니코틴을 얻는 방법으로부터 패치를 사용하는 방법으로 바꾸려는 흡연자들에게 임상적으로 이득 혹은 불이익을 줄 수도 있다.

예를 들어, heavy smoker의 경우 아침에 자각하고, 전반적으로 혈액에서 높은 수준 니코틴을 얻게 되므로 낮시간 동안에는 흡연을 일시적으로 줄일 수 있다. [5]

더 나아가, 니코틴의 투여의 속도와 양을 조절하는 기능으로 인해 니코틴을 얻는 방법의 변화 시킬 수 있는 효과를 기대할 수 있다.

예를 들어, 지나치게 흡연할 경우에는 전기생리학적, 심혈관계 그리고 신경호르몬계에서 연속적인 반응을 일으키며 니코틴 양이 매우 빠르게 흡수된다.[8,14]

마찬가지로, pH를 변화시키지 않는 니코틴 유사 성분 oral snuff의 세가지 brand제품의 교차실험, 혈장내 니코틴 최고 농도, 그리고 몇몇 행동에서 보여지는 효과는 pH와 더 나아가 빠른 니코틴의 흡수와의 연관되어 있다. [6]

4가지 patch system의 몇몇 review(재고)에서 약동학(약물동태학)적으로 보고되어 왔다. [1,4,7,8,10]

이러한 review들은(재검토/관찰) 니코틴의 전달률과 전달량 에서 차이가 있다는 것이 보여준다. 그러나, 그 data는 각각의 연구로부터 도출된 것이다. 왜냐하면, 다른 주제와 프로토콜(실험계획안)로 진행된 연구들과, systems간의 차이에 관한 결론에 한정되어졌기 때문이다.

현재 진행되고 있는 연구는 현재 유통되고 있는 patch system의 약동학적 profiles과, 이중맹검, 불완전한 차단연구를 이용해 비교하였다.

이 세 가지의 patch system연구는 파마시아&업존 / 노바티스 / Alza에 의해 상품화 되었다.

다른 patch system도 출시되어있으나, 세계적으로 이용되고 있고, 다른 종류의 patch type을 보여줄 수 있어서 이 연구에서는 이 제품들을 근거로 하였다

3. Results

[Fig.1]은 patch를 붙이고 처음 24시간 동안의 혈장 내 니코틴 농도(AUC혈중약물농도곡선하면적)와 지속적으로 2일 동안 붙였을 때의 혈장내 니코틴농도를 보여준다.

[Table1]은 패치를 붙인 첫 날 동안(0~24h) 약동학적 파라미터의 실제적인 측정치를 보여준다.

[Table2]는 패치를 붙이고 2~3일 동안(48~72h) 약동학적 파라미터의 실제적인 측정치를 보여준다.

Table 1,2에서 보여지듯이, 니코틴과 관련한 용량은 혈류에서 21mg/24h 패치가 15mg/16h 패치보다 높게 나타났다. 이것은 단기간 붙인 것과 지속적으로 붙인 경우 두 가지 모두에서 유의하게 나타났다.

Cmax와 Cmin 또한 단기간과 지속적으로 붙인 경우 두 가지 모두에서 혈류에서 21mg/24h 패치가 15mg/16h 패치보다 유의하게 높게 나타났다.

21mg/24h 제품들 사이에선 AUC와 Cmax수치를 보았을 때, Alza제품이 노바티스 제품에 비해 니코틴 전달속도가 높았다. ; 그러나, Cmin 수치는 유의하게 차이가 없었다.

Tmax 수치는 21mg/24h Alza 패치가 가랑 낮았다.

Tmax 수치는 15mg/16h의 파마시아 업존 제품이 21mg/24h의 노바티스 제품보다 낮았다.

Novartis 제품이 파마시아제품보다 AUC(0~24h), Cmax, Cmin, Tmax 수치가 높았다.

(Shown by Table 1,2 ; 단 0~24h 동안Tmax는 파마시아 제품이 높았다.)

4. Discussion

이 연구 결과는 시장에 가장 많이 유통되어 있는 사용기간이 입증된(16시간 or 24시간) 경피용 패치제품 사이에서 니코틴 전달의 차이가 유의하게 나타난다.

이는 각각의 system에 대한 연구에서 4가지 patch system에 대해 약동학적으로 보고되어온review[1,4,7,8,10] 에서 일관되게 나타난다.

21mg/24h제품은 15mg/16h 제품보다 낮동안에 니코틴을 빠르게 이동시키며, 이는 AUC 수치로 나타난다.

15mg/16h patch는 가장 낮은 Cmin를 보이며, 이는 밤 시간 동안 패치를 붙임에 따라 니코틴 수치를 저하시킨다.

게다가, 21mg 상품은 서로 유사함에도 불구하고 이 두 24h제품 간에도 차이가 있다.(게다가 같은 21mg 제품임에도 불구하고 24h 제품들 간에도 차이점이 있

다.) : 24h 제품들을 살펴보면, Alza의 patch는 노바티스의 patch보다 Cmax가 높고, 빠르게 도달한다(높은 니코틴(비교조사량)을 전달한다).

니코틴 흡수량과 니코틴 전달 속도의 차이는 금단증상과 흡연욕구를 경감시키는데 중요한 영향을 준다.

몇몇 연구에서 보여주는 니코틴의 대체로 인한 금단증상의 경감은 용량 의존적이다 .[2,3]

나아가, 다수의 흡연자들은 그들의 아침에 일어났을 때의 강한 흡연욕구에 대해 호소한다. [13]

그리고 아침의 흡연욕구는 재흡연(재발)을 예견(예상)할 수 있다.[12]

그래서 기상 후 처음 몇 시간 동안의 수치에 따른 니코틴 patch간의 유의한 차이는 금단증상의 경감으로 연결될 수 있다.

또한, 최근 아침에 흡연욕구를 느끼는 흡연자를 대상으로 파마시아업존의16h patch와 Alza의 24h patch를 비교하기 위한 무작위 실험에서 Alza의 patch를 받은 흡연자들이 보다 적은 아침흡연욕구를 느끼며, 낮시간 동안의 금연을 하는 수도 높음을 보여줬다.[11]

이는 Alza의 24h patch 가 아침과 낮시간 동안 내내 체내로 높은 수치의 니코틴을 운반하기 때문이다.

나아가 이러한 연구들은 니코틴을 다른 방법으로 운반하는 다양한 패치 제품들에 대해 임상적으로 유의한가 그렇지 않은가에 대해 명확한 증거가 요구된다. 그러나 용량에 관한 parameter의 유의한 변화는 지속적으로 이러한 패치들이 개개인의 사용자에게 동일한 효과를 나타내지 않다는 결론을 갖는다.