

케토프로펜 겔의 궤양형성작용 평가

단현광¹ · 지상철^{2*} · 전홍원³

¹일동제약(주) 중앙연구소 · ²성균관대학교 약학대학 · ³미국 조지아대학교 약학대학
(1994년 4월 4일 접수)

Evaluation of Ulcerogenic Activity of Ketoprofen Gel

Hyun-Kwang Tan¹, Sang-Cheol Chi^{2*} and H. Won Jun³

¹Central Research Laboratories, I Dong Pharmaceutical Co., Ltd., Ansung, Kyunggi-Do 456-830, Korea

²College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon, Kyunggi-Do 440-746, Korea

³College of Pharmacy, University of Georgia, Athens, GA 30602, U.S.A.

(Received April 4, 1994)

The ulcerogenic activity of a 3% ketoprofen gel (ID-GEL) after its transdermal application in rats was determined with the Litchfield and Wilcoxon method in reference to the oral administration of ketoprofen in a suspension. The UD_{50} (dose producing ulcers in 50% of the rats tested) of ID-GEL after its transdermal application was approximately 4 times greater than that after the oral administration of the drug, indicating that the ulcerogenic activity of ketoprofen was much lowered with its transdermal application.

Keywords—Ketoprofen, Gel, Ulcerogenic activity, Rat

케토프로펜은 강력한 소염 및 진통작용을 나타내는 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)로 시클로옥시게나제(cyclooxygenase)의 효력을 저해함으로써 프로스타글란딘의 생합성을 억제한다.^{1,2)}

본 연구자들은 이 약물의 경구투여에 따른 전신적 부작용과 위장관 장애를 감소시키기 위해, 케토프로펜을 플루로닉 F-127 (Pluronic F-127)을 사용하여 국소적용하는 3% 케토프로펜 겔(ID-GEL)을 제조하였다. ID-GEL은 랫트를 사용한 카라기난 유발 족부종 및 adjuvant 유발 관절염에 대한 항염증작용에 있어서 기존의 케토프로펜 외용제제에 비해 훨씬 효과가 우수하였다.³⁾

Cioli 등⁴⁾은 동물실험에서 경구로 투여된 NSAID의 위장·장해는 국소 및 전신작용의 2가지 기전에 의해 발생된다고 보고하였다. 즉, 국소작용은 약물분자가 직접 세포막에 작용하여 발생되는 것이며, 전신작용은 흡수된 약물의 약효작용에 따른 것이다. 이중 전신작용은 대부분의 NSAID가 점막의 생체

학적 방어인자로 알려져 있는 프로스타글란딘의 생합성을 억제하므로 발생된다. 따라서 케토프로펜을 ID-GEL로 경피투여하더라도 전신혈로 흡수된 약물로 인하여 위장장애가 나타날 수 있기 때문에 본 연구에서는 ID-GEL의 경피투여시 궤양형성 정도를 케토프로펜의 경구투여시와 비교하여 검토하였다.

실험 방법

체중 180~220g의 Sprague-Dawley계 음성 랫트를 사용하였으며, 실험군은 각군당 7마리씩으로 하였으며, 대조군은 8마리로 사용하였다. 랫트는 실험 12시간 전부터 금식시키고 실험기간동안 물은 자유롭게 마시게 하였다.

ID-GEL의 경피투여시에는 랫트를 에텔로 가볍게 마취한 후, 미리 털을 제거한 등쪽 2cm×3cm의 면적에 ID-GEL을 부드럽게 문지르면서 도포하였다. 5개 랫트군에 국소적용한 ID-GEL의 양은 각각 0,

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

0.17, 0.33, 0.67, 1.67 g/kg이었으며 케토프로펜으로 환산하면 각각 0, 4.8, 10.8, 20.5 및 53.8 mg/kg 이었다. 경구투여군의 랫트에게는 일정량의 케토프로펜을 트라가칸타 0.5%를 함유하는 생리식염수에 현탁시킨 후 경구존대를 사용하여 0.5 ml/씩 투여하였다. 케토프로펜으로서의 투여량은 각각 0, 1, 2.1, 5.3, 10.7 mg/kg으로 하였다.

케토프로펜의 현탁액 및 ID-GEL을 경구 및 경피로 투여하고 6시간 후 각군의 랫트를 탄산가스로 죽인 후, 위를 절제하고 대만부를 따라 절개하여 생리식염수로 세척한 다음 위장벽의 궤양형성 정도를 확대경으로 관찰하였다. 궤양의 정도는 Nakamura 등⁹⁾의 측정방법에 따라 그 점수를 0 (정상), 1 (점막의 발적), 2 (1~4개의 작은 궤양 형성), 3 (4개 이상의 작은 궤양이나 1개의 큰 궤양 형성) 및 4 (1개 이상의 큰 궤양 형성)로 구분하였다. 이때 작은 궤양이란 길이나 폭이 2 mm미만인 것으로, 큰 궤양은 길이나 폭이 2 mm이상의 것으로 구분하였다. 그러나, 약물을 투여하지 않은 대조군의 랫트에서도 점막의 발적이나 1~2개의 작은 궤양이 발견되었기 때문에 궤양점수가 3이상일때 약물에 의해 궤양이 형성되었다고 판정하였다. 경구투여 또는 경피투여된 양에 대한 3이상의 궤양을 나타내는 퍼센트 비를 로그-확률 그래프에 플롯하여 실험에 사용한 랫트중 50%에서 궤양을 나타내는 용량인 UD₅₀을 Litchfield와 Wilcoxon방법으로¹⁰⁾ 구하였다.

결과 및 고찰

NSAID를 경구로 투여할 경우 직접 점막을 자극하는 것이 위궤양 형성에 제일 중요한 원인으로 알려져 있다. 그러나 NSAID의 소염진통작용은 생리적인 점막보호 방어작용을 하는 프로스타글란딘의 생합성을 방해하는 것이기 때문에 이 약물을 복용하면 위장관 자극을 유발하게 된다. NSAID 의외제제를 경피투여하더라도 상대적으로 높은 혈장 농도에서는 위장 자극이 유발될 수 있으므로 ID-GEL을 랫트에 투여하여 위궤양 발생정도를 경구투여시와 비교하여 측정하였다. Table I에 케토프로펜으로서 0~10.7 mg/kg의 경구투여시와 0~53.8 mg/kg의 경피투여시 각군의 위궤양을 나타낸 랫트의 수와

Table I—Ulcerogenic Activity of Ketoprofen in Rats after Transdermal Application of ID-GEL and Oral Administration of the Drug in a Suspension.

Administration Route	Dose ^a (mg/kg)	Ulcerogenic Lesions		UD ₅₀ (mg/kg)
		Ulcer Rats ^b	Mean± S.D.	
Oral	0	0/8	0.88± 0.64	6.31
	1.0	1/7	1.57± 0.79	
	2.1	2/7	2.14± 1.07	
	5.3	3/7	2.57± 0.79	
	10.7	5/7	3.14± 0.90	
Transdermal	0	0/8	0.88± 0.64	24.02
	4.8	1/7	1.14± 1.21	
	10.8	2/7	1.57± 1.27	
	20.5	3/7	1.86± 1.35	
	53.8	6/7	3.29± 0.76	

^a as ketoprofen

^b number of rats showing ulcers/number of rats tested

위궤양형성 점수를 나타내었다. 위궤양은 경구투여시 1 mg/kg에서, ID-GEL을 경피투여시는 4.8 mg/kg에서 나타나기 시작하였다. 경구투여시 10.7 mg/kg의 양에서 7마리중 5마리에서 궤양이 형성된 반면, 경피투여시는 53.8 mg/kg의 높은 투여량에서 7마리중 6마리에서 궤양이 형성되었다. 경구투여시와 경피투여시 궤양의 형성은 모두 용량 의존성을 나타냈다.

케토프로펜의 경구투여에 의해 발생하는 위궤양이 겔제제로 설계하여 경피투여할때 얼마나 감소되는가를 알아보기 위하여 4가지 용량에서의 경구투여 및 경피투여시 궤양을 나타낸 랫트의 퍼센트와 용량의 관계를 로그-확률 그래프에 플롯하여 Fig.1에 나타내었으며 이 그래프를 이용하여 산출한 경구투여 및 경피투여시의 UD₅₀을 Table I에 나타내었다. 경피투여시 UD₅₀은 24.02 mg/kg이었고, 경구투여시 UD₅₀는 6.31 mg/kg이었다. ID-GEL을 경피투여하였을때 UD₅₀이 높은 수치를 나타내는 것은 이 제제에 의해 야기되는 위궤양 형성이 현저하게 적다는 것을 의미한다. Saita 등⁷⁾도 케토프로펜을 여러가지 처방의 3% 겔제제로 설계한 후 본 실험과 동일한 방법으로 UD₅₀을 측정하였다. 대조군으로 사용된 경구

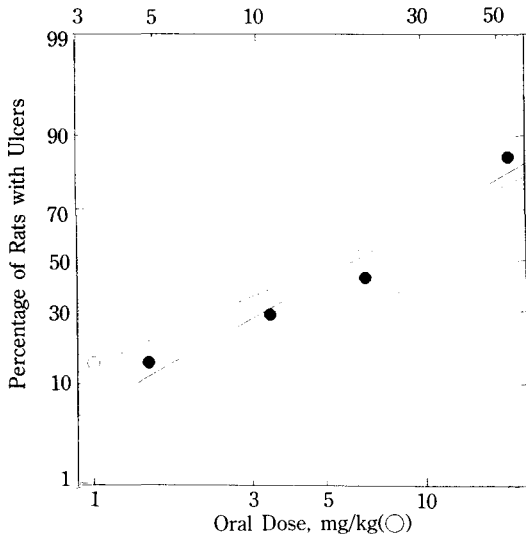


Figure 1—Percentage of rats with ulcers after oral administration of ketoprofen in a suspension (○) and transdermal application of ID-GEL (●). Regression lines were drawn on log-probability scale. (n=7)

투여시의 UD_{50} 은 3.0 mg/kg으로 본 실험과 큰 차이가 없었으나 그들이 제조한 3% 케토프로펜 겔에서의 UD_{50} 은 192 mg/kg이상으로 본 실험에서 얻은 UD_{50} 값보다 훨씬 높았다. 그러나 Saita등⁹⁾이 몰무트에게 3% 케토프로펜 겔을 경피투여하여 6시간 후에 측정된 혈장중의 케토프로펜 농도가 0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었는데 비하여 본 연구자에 의해 랫트에 ID-GEL을 경피투여하고 6시간째의 혈장농도를 측정된 결과는 0.81 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.⁹⁾ 비록 종이 다른 동물을 실험에 사용하였으나 Saita 등이 사용한 겔제제로부터는 혈관계로 흡수가 매우 적게된 것을 알 수 있다. Cioli 등⁸⁾은 여러가지의 NSAID를 정맥주사한 후 위장관에 궤양이 형성되는 정도를 측정된 실험에서 혈액중의 NSAID 양이 증가할수록 위자극이 심해지는 것을 알 수 있었다. 그러므로 Saita등이 사용한 겔제제에서는 케토프로펜의 흡수가 적었기 때문에 낮은 궤양정도가 나타난 것으로 사료된다.

ID-GEL의 경피투여시 UD_{50} 은 케토프로펜의 경구투여시에 비하여 4배정도 큰 결과로부터 ID-GEL을 경피투여하므로 케토프로펜을 경구투여하여 나타나는 위장자극을 현저히 줄일 수 있음을 알 수 있었다. 경구투여 UD_{50} 에 대한 경피투여 UD_{50} 의 비가

크다는 것은 경피투여에 의한 케토프로펜에 대한 위장의 내성이 향상되었음을 의미하는데 이는 케토프로펜의 경구투여 후에 나타나는 높은 혈중농도가 경피투여하므로써 상당히 줄어든 것에 기인한다. 본 실험에서 케토프로펜을 외용제제로 설계하여 경피투여하였는데도 불구하고 이 정도의 위점막 자극작용이 나타난 것은 그만큼 ID-GEL로부터 많은 양이 흡수되어 높은 혈중농도를 나타냄으로 간접적인 위장자극작용이 나타났기 때문으로 사료된다.

감사의 말씀

이 논문은 1993년도 과기처의 중간핵심기술개발 시범사업과제의 연구비에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) T.G. Kantor, Ketoprofen: A review of its pharmacological and clinical properties, *Pharmacotherapy*, **6**, 93-103 (1986).
- 2) F. Jamali and D.R. Brocks, Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers, *Clin. Pharmacokinet.*, **19**, 197-217 (1990).
- 3) H.-K. Tan, S.-C. Chi and H. W. Jun, Antiinflammatory activity of ketoprofen gel, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**, 17-24 (1994).
- 4) V. Cioli, S. Putzolu, V. Rossi, P. S. Barcellona and C. Corradino, The role of direct tissue contact in the production of gastrointestinal ulcers by anti-inflammatory drug in rats, *Toxicol. Applied Pharmacol.*, **50**, 283-289 (1979).
- 5) H. Nakamura, Y. Yokoyama, S. Motoyoshi, K. Ishii, C. Imazu, Y. Seto, T. Kadokawa and M. Shimizu, *Arzneim.-Forsch.*, **33**, 1555-1569 (1983).
- 6) J. T. Litchfield and F. Wilcoxon, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **96**, 99-113 (1949).
- 7) M. Saita, T. Mizoguchi, T. Aoki, H. Takenoshita, K. Faruta, K. Nakamura, I. Nakatomi, A. Nakagawa, M. Hibi, K. Matsuura and M. Tsuji, Pharmacological studies of ketoprofen gel-type ointment(KPG)(3) Local anti-inflammatory effects and gastrointestinal damage, *Oyo Yakuri*, **29**, 1023-1029 (1985).

- 8) M. Saita, Y. Taniguchi, H. Takenoshita, A. Toda, K. Furukawa, H. Gondo, E. Araki, A. Nakagawa, K. Matsuura and M. Tsuji, Pharmacological studies of ketoprofen gel-type ointment(KPG) (2) Anti-inflammatory activity and percutaneous absorption, *ibid*, **29**, 845-856 (1985).
- 9) H.-K. Tan, S.-C. Chi and H. W. Jun, Percutaneous absorption of ketoprofen from gel preparations, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**, 11-16 (1994).