

## 비글견을 이용한 케토롤락트로메타민 서방형 펠렛 제제의 위궤양 증상 비교와 약물속도론적 평가

윤양노<sup>1,3</sup> · 김수지<sup>2,3</sup> · 정석현<sup>3</sup> · 김효정<sup>3</sup> · 박은석<sup>1</sup> · 황성주<sup>2</sup> · 이영원<sup>4</sup> · 성하수<sup>3</sup> · 신병철<sup>3</sup> · 조선행<sup>3†</sup>

<sup>1</sup>성균관대학교 약학대학, <sup>2</sup>충남대학교 약학대학, <sup>3</sup>한국화학연구원 바이오소재연구센터, <sup>4</sup>충남대학교 수의과대학  
(2009년 8월 4일 접수 · 2009년 11월 2일 수정 · 2009년 11월 11일 승인)

### Pharmacokinetic Evaluation and Gastric Ulcer Symptoms comparison of Ketorolac Tromethamine Sustained-Release Pellets after Oral Administration in Beagle Dogs

Yang-no Yoon<sup>1,3</sup>, Su-ji Kim<sup>2,3</sup>, Suk-Hyun Jung<sup>3</sup>, Hyo-Jeong Kim<sup>3</sup>, Eun-Seok Park<sup>1</sup>, Sung-Joo Hwang<sup>2</sup>,  
Yong-Won Lee<sup>4</sup>, Ha-soo Seong<sup>3</sup>, Byung-Cheol Shin<sup>3</sup> and Sun-Hang Cho<sup>3†</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, 300 Cheoncheon-dong, Jangan-gu, Suwon, Gyeonggi-do 440-476, Korea

<sup>2</sup>College of Pharmacy, Chungnam National University, 220 Kung-dong Yuseong-gu, Daejeon 305-764, Korea

<sup>3</sup>Korea Research Institute of Chemical Technology Biomaterial Research Center, P.O. Box 107, Yuseong-gu, Daejeon 305-600, Korea

<sup>4</sup>College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

(Received August 4, 2009 · Revised November 2, 2009 · Accepted November 11, 2009)

**ABSTRACT** – Ketorolac tromethamine (KT), a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) is required repeated administration due to its short blood half-life. To avoid dose-dependent side effects of KT, sustained-release pellets containing KT were prepared by coating with Eudragit® RS 100 and Eudragit® NE 30D. The in vitro and in vivo drug release behavior of KT from Eudragit® RS 100 and NE 30D coated pellet (SR-A), Eudragit® RS 100 coated pellet (SR-B) and conventional commercial immediate-release tablet (IR) was investigated. KT from SR-A and SR-B was slowly released over several hours, whereas IR showed rapid initial release in vitro. The pharmacokinetic study in vivo was performed by oral administration in beagle dogs. 5 mg IR was administered 3 times at intervals 5 hr. Five milligrams of IR was administered 3 times at intervals of 5 hr and 15 mg of SR-A and SR-B did once. After administering IR, KT concentration in blood showed high peak- trough fluctuation and stomach ulcer were discovered. On the other hand, SR-A and SR-B sustainedly released KT and reduced the occurrence of stomach ulcer. There sustained-release pellets will be effective system to minimize dose-dependent of side effect and improve patient compliance.

**Key words** – Ketorolac tromethamine, Sustained-release, Pellets, Pharmacokinetics, Gastric endoscopy

약물이 기대되는 효과를 발휘하기 위해서 일반적으로 최소독성농도 (minimum toxic concentration, MTC)와 최소유효농도 (minimum effective concentration, MEC)사이 치료영역 (therapeutic window)의 혈중농도를 보여야한다. 그러나 보통의 경구용 고형제제에서 약물은 1차 반응 속도의 방출양상을 보여 1회 복용 후 혈중농도가 초기에 최고점에 달하고 급속히 감경되는 성질이 있다. 이러한 제제를 반복해서 복용할 경우, 혈중 농도 곡선은 일반적으로 피크밸리 모양을 나타내어 최고점 부분에서는 독성 발현 농도에 도달할 우려가 있고 저하 부분에서는 혈중 농도가 유효농도 이하로 내려가므로 치료 농도 범위에 머무는 시간이 제한될 수 있다.<sup>1,2)</sup>

따라서 혈중농도를 장시간 치료 농도 범위로 유지시키기 위한 수단이 중요시 되므로 이를 위한 제제학적 방법으로 서방형 제제에 대한 연구가 널리 수행되고 있다.<sup>3)</sup> 서방형 제제란 약물을 서서히 방출시켜 약물의 흡수 속도를 제어하여 지속적으로 일정한 혈중농도를 유지할 수 있는 제제로 복약순응도를 높이고 부작용을 경감시키는 장점을 가지고 있다.

본 연구에서는 서방형제제로 시도되지 않은 비스테로이드성 소염진통제 약물인 케토롤락트로메타민(Ketorolac tromethamine, KT)을 서방형제제로 설계하였다. 여러 가지 약물 방출 제어 방법 중 서방형 고분자인 Eudragit® NE 30D와 Eudragit® RS 100으로 코팅된 펠렛을 서방형 제제<sup>4)</sup>로 제조한 후 사용하였고 구조는 Figure 1과 같다.

KT는 pyrrolopyrrole 그룹의 비스테로이드성 소염진통제 (nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)로서 cyclooxygenase 등의 효소를 저해하여 프로스타글란딘(prostaglandin) 복합제

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 042)860-7225, E-mail : shcho@kriect.re.kr  
DOI : 10.4333/KPS.2009.39.6.401

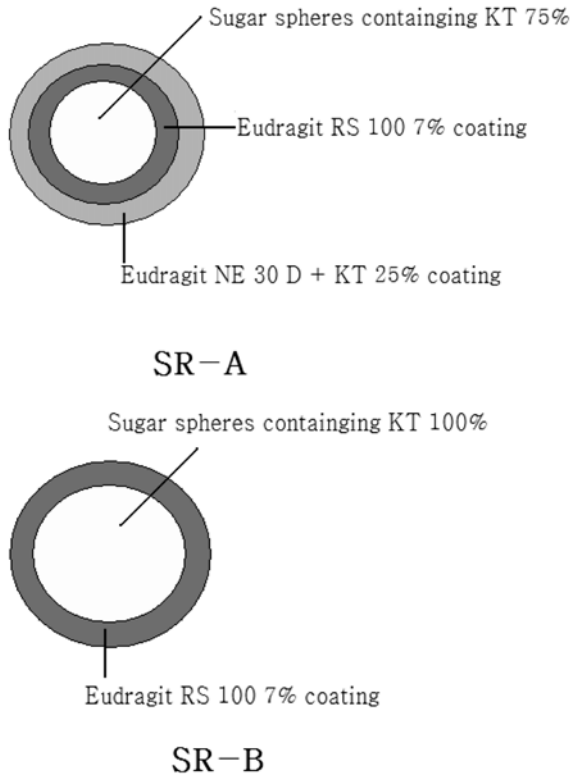


Figure 1—Structure of sustained-release pellet.

의 합성과 생성을 억제하며 말초신경에 작용해 소염, 진통 및 해열작용을 하는 진통제로 알려져 있으며,<sup>5-7</sup> KT의 구조식은 Figure 2와 같다. KT는 비마약성 진통제보다 소량의 약물을 사용해도 진통효과가 뛰어남이 보고되었다. 예를 들어 5~30 mg의 KT를 경구로 1회 투여하였을 때, 아스피린 650 mg, 파라세타몰 500~1000 mg, 글라페닌 400 mg, 나프록센 550 mg을 투여하였을 때 보다 진통 효과가 더 우수하며<sup>8</sup>, 근육주사시 KT 10 mg은 황산모르핀 6 mg보다 수술 후 통증 완화에 더 효과적임이 보고되었다.<sup>9,10</sup> KT는 경구제 제일 때 신속하게 흡수되어 최고혈중농도 도달시간( $T_{max}$ )이 약 45분으로, 유효치료 용량 범위에서 선형적 약물속도 양상을 나타낸다. 또한, KT는 약 99%의 단백결합률을 나타내고, 약 90%가 뇨중으로 배설되며, 최소유효농도는 0.3 µg/mL, 최소독성농도는 5 µg/mL로 알려져 있다.<sup>5,11,12</sup> 경구용 KT 정제는 FDA 승인을 받았으며, 경구투여 제제<sup>5</sup>, 근육주사제<sup>11,13</sup>, 정맥주사제 및 점안제<sup>14-16</sup>로 임상적으로 사용되고 있다. KT는 마약성 진통제에서 나타나는 호흡억제 및 탐닉성 등의 문제가 없기 때문에 수술 후 통증의 치료에 선호되는 약물이지만 반감기가 5~6시간으로 매우 짧아 수술 후 환자의 통증을 완화하기 위해 자주 투여해야하는 문제점을 가지며, 또한 KT는 장기간 복용 시 위장관 궤양 및 위출혈을

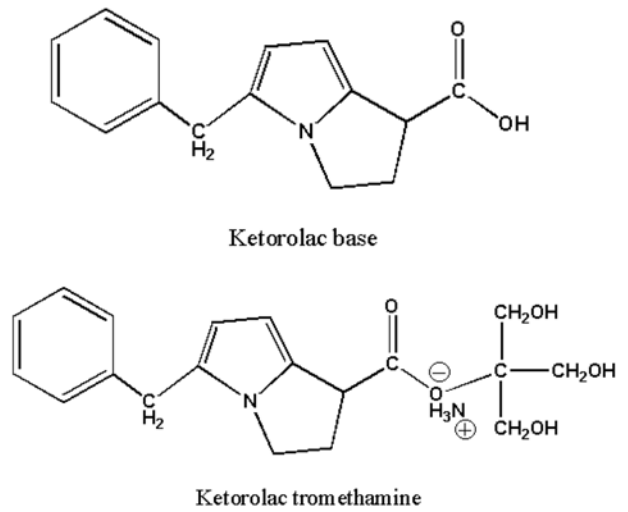


Figure 2—Structure of ketorolac tromethamine and ketorolac base.

유발하는 부작용이 심하기 때문에 앞서 제시한 문제점을 해결하기 위해서 경피흡수제제,<sup>17-24</sup> 경구용 서방형 제제,<sup>25,26</sup> 겔제,<sup>27</sup> 좌제<sup>28</sup> 등에 대한 연구가 시행되고 있으나 아직 큰 성과를 거두지 못하고 있다. 특히 KT를 짧은 시간 반복 복용 할 경우, 약물의 최소독성농도에 도달하여 독성이 있는 부작용이 나타날 수 있으며 약물 복용을 거르게 되면 일정 기간 치료 농도 아래의 혈중농도로 머물거나 최소유효농도 이하로 약물의 혈중농도가 떨어져 환자에게 아무런 유익한 효과도 나타나지 않을 것이다.<sup>29,30</sup>

본 연구에서는 이러한 비 마약성 진통제인 KT의 낮은 혈중 반감기 및 다회 투여의 단점을 개선하기 위하여 내부약물함유층(100% KT)을 Eudragit® RS 100으로 코팅한 서방형 펠렛 제제 A (sustained-release pellet A, SR-A)와 내부약물함유층(75% KT)을 Eudragit® RS 100으로 코팅한 후 외부약물함유층(25% KT)을 Eudragit® NE 30D로 코팅한 서방형 펠렛 제제 B (sustained-release pellet B, SR-B)인 각각 코팅이 다른 서방형 펠렛 제제를 제조하였으며<sup>4</sup> 이렇게 제조된 두 가지 서방형 펠렛 제제를 *in vitro* 약물 방출 시험을 통하여 방출양상을 보았으며, 비글견에 경구 투여 후 혈중농도를 분석하여 기존의 속방형 제제(immediated-release 정제, IR)와 비교 및 평가 하였다. 또한 KT가 갖는 부작용인 위장출혈이나 궤양 발생을 위내시경을 통하여 평가하였다.

실험 방법

시약 및 기기

시약

Ketorolac tromethamine (KT)는 대화제약(주)으로부터 제

공받았으며, 내부표준품으로 나프록센은 종근당(주)으로부터 제공받아 사용하였다. 헤파린(5000 I.U./ $\mu$ L), Ketamine HCl (Ketalar<sup>®</sup>, 유한양행, Korea), Acepromazine (Sedazect<sup>®</sup>, 삼우화학, Korea), tert-부틸메틸에틸(MTBE, Sigma Chemical Co., U.S.A) 그리고 HPLC 급은 메틸렌클로라이드(Tedia Co. Inc., U.S.A)와 아세트나이트릴(Tedia Co. Inc., U.S.A)를 사용하였으며 염산 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

### 기기

위내시경 기기로 파이버스코프는 GIF (Graphics interchange Format)타입 XP20 (Olympus, Japan), 광원은 CLV-E (Olympus, Japan), FTP(File Transfer Profile)캡은 MB-156 (Olympus, Japan) 그리고 외부영상장치와의 연결을 위한 CCD (charge-coupled device)는 IK C43H47 (Toshiba, Japan)을 사용하였으며 HPLC로 프로그램(Dynamax Software, Rainin, U.S.A.), 펌프(Dynamax SD-200, Rainin, U.S.A.), UV/VIS 검출기(Dynamax UV-1, Rainin, U.S.A.), 자동샘플 주입기(Dynamax AI-3, Rainin, U.S.A.)를 사용하였다. 또한 원심분리기(UNION 32R, Hanil one-chip microprocessor centrifuge, Hanil Science Industrial Co., Ltd.) 및 탁상용 혼합기(Type 16700 Mixer, Thermolyne, U.S.A.)를 사용하였다.

### 실험동물

실험동물로는 체중 10.20~12.20 kg (10.99 $\pm$ 0.87 kg)의 건강한 수컷 비글견 6두를 샴타코(경기도 오산시)로부터 구입하였으며 충남대학교 수의과대학 내 동물실험실에서 실험 전 약 2주일 동안 각각의 cage안에서 기초 사육하였다. 또한 비글견은 NIH (National institution of Health)가이드라인에 의한 7IBR All in - All out System인 국제표준의 고품질 실험동물을 공급받았다.

### 시험 제제

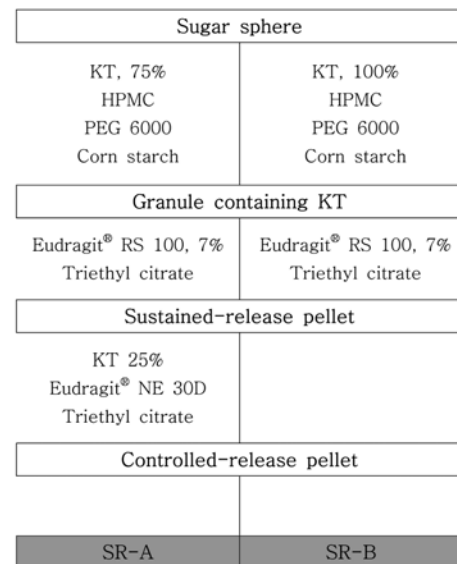
대조제제로써 KT 경구용 제제로써 시판용 속방형 제제인 타라신<sup>®</sup>정(Tarasyn<sup>®</sup> 정제, 10 mg, 한국로슈)을 사용하였으며, 시험제제로써 서방형 펠렛 제제로 250 mg당 KT가 30 mg 함유되어 있는 것을 사용하였다.

### 서방형 펠렛의 제조

결정성 핵을 사용하여 결합제인 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose, HPMC)와 가소제로 폴리에틸렌글리콜 6000 (polyethyleneglycol, PEG), 부형제

**Table I—Condition of coating machine for preparation of sustained-release pellets**

Coating condition	
Nozzle size	0.8 mm
Automizing air pressure	1.25 ~ 1.75 bar
Outlet temperature	30°C
Inlet air temperature	36°C
Inlet air volume	25
Air distribution plate type	D
Flow rate	12
Increasing spray air pressure	0.5 bar / 5 flow rate
Increasing flow rate	2 flow rate / 5 min
Increasing temperature rate	2°C / 5 min



Key: HPMC; hydroxy propyl cellulose, PEG 6000; poly ethylene glycol 6000 KT; ketorolac tromethamine, SR-A; sustained-release pellet A, SR-B; sustained-release pellet B

**Scheme I—Preparation of sustained-release pellets containing ketorolac tromethamine.**

로 전분, 산화티탄, 그리고 활택제로 탈크는 KT 총량의 75%에 해당하는 양을 함유하게 용매에 용해 또는 분산시켜 약물층 코팅을 실시한다. 약물층 코팅을 실시한 과립으로 Eudragit<sup>®</sup> RS 100과 가소제인 트리에틸시트레이트(Triethyl citrate, TEC)를 용매에 용해 또는 분산시켜 7%의 방출제어층 코팅을 실시한다. 마지막으로 Eudragit<sup>®</sup> RS 100으로 방출제어층 코팅한 과립을 이용하여 전체 KT양의 25%에 해당하는 양과 Eudragit<sup>®</sup> NE 30D 10%를 용매에 녹여 코팅

을 실시하여 초기방출률을 증가시키면서 약물이 서서히 방출되도록 하는 250 mg당 KT가 30 mg 함유된 SR-A를 제조하였다. SR-B는 SR-A와 동일한 약물층 코팅을 실시한 후 Eudragit® RS 100과 TEC를 사용하여 7%로 방출제어막 코팅을 실시해 280 mg당 KT가 30 mg 함유되게 제조한다. 코팅을 실시하기 위한 코팅기 가동조건은 Table I에 나타내었다. 서방형 펠렛 제제의 약물함유층 조성, Eudragit® RS 100을 이용한 방출제어층의 조성 그리고 초기방출 조절을 위한 외피층의 조성은 Table I에 나타내었으며, 서방형 펠렛 제제 제조과정 모식도를 Scheme I에 나타내었다.

### In vitro 약물 방출 시험

제조된 KT를 함유한 서방형 펠렛 제제인 SR-A, SR-B와 기존 시판용 속방형 제제인 타라신® 정제(IR)의 약물방출거동을 비교하기 위하여 대한약전 제1법(회전검체통법, 100 rpm, 37±0.5°C)으로 방출시험을 수행하였다. SR-A 250 mg, SR-B 280 mg, IR 280 mg (KT 30 mg 포함)을 10시간동안 방출시험하고 시료를 채취한 다음 여과하여 HPLC로 정량하였다.<sup>4)</sup> 방출시험은 0~2시간까지 pH 1.2 인공위액 500 mL에서 실시하였고 2~10시간까지는 0.234 M의 인산일수소나트륨 용액 400 mL을 추가하여 인공장액 조건인 pH 6.8를 만들어 연속적으로 행하였다.

### 약물속도론적 연구

#### 투여방법 및 투여경로

비글견은 기본적인 신체검사, 혈액 및 혈장검사, 복부 방사선검사, 복부 초음파검사를 통해 임상적으로 건강하다는 것을 확인한 후 본 실험에 이용하였다. 또한, 약제를 투여하기 24시간 전에 절식시켰으며 실험동물을 3두씩 그룹으로 나누어 SR-A과 IR을 경구 투여하였다. 일반적인 약제의 경구 투여방법으로 비글견 1 마리당 KT 5 mg에 해당하는 양의 IR은 5시간 간격으로 3회 투여하였고, SR-A는 15 mg 해당하는 양을 공갑셀에 충전하여 1회 투여하였다.

#### 혈액채취 및 혈장의 분리

혈액은 약제 투여 전과 투여 후 일정시간에 각각 경정맥에서 4 mL씩을 채혈한 후, cap tube에 담아 실온에서 3,000 rpm으로 30분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 그 후 실험하기 전까지 -20°C에서 냉동 보관하였다. 채혈시간은 약물 투여 전 30분에 1회 실시하고 약물 투여 후 IR과 SR-A의 경우 각각 혈액채취시간을 다음과 같이 다르게 하였다. IR은 투여 직전, 20분, 40분, 1시간, 2시간, 3시간, 5시간(2차 투여직전), 5시간 20분, 5시간 40분, 6시간, 7시간, 8시간, 10시간(3차 투여직전), 10시간 20분, 10시간 40분, 11시간, 12시간, 13시간, 15시간, 24시간으로 하였으며, SR-

Table II—Formulations of sustained-release pellets layer ingredients

Ingredients	Eudragit® RS 100 layer		Containing KT layer		Membrane layer	
	SR-A	SR-B	SR-A	SR-B	SR-A	SR-B
KT	-	-	100	100	9.7	-
Sugar spheres	-	-	300	300	-	-
Granule containing KT	200	200	-	-	-	-
Eudragit® RS 100	14	14	-	-	200	-
Eudragit® NE 30D	-	-	-	-	53.3	-
Granules coated Eudragit® RS 100	-	-	-	-	-	-
Triethyl citrate	2	2	-	-	-	-
HPMC	-	-	40	40	-	-
PEG 6000	-	-	6	6	-	-
TiO <sub>2</sub>	-	-	5	5	-	-
Talc	14	14	10	10	16	-
Starch	-	-	350	350	-	-
pigment	-	-	0.054	0.054	-	-
Water	-	-	1060	1060	184	-
Methylene chloride	107	107	-	-	-	-
Ethanol	-	-	740	740	-	-
Acetone	107	107	500	500	-	-
Total	444	444	3,111.054	3,111.054	463	0

Key: SR-A; sustained-release pellet A, SR-B; sustained-release pellet B, KT; ketorolac tremethamine, HPMC; hydroxy propyl cellulose, PEG 6000; polyethylene glycol 6000

A는 투여직전, 20분, 40분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 24시간에 채혈하였다.

### HPLC에 의한 약물 혈청 농도 분석

#### 검량선작성

KT 10 mg을 메탄올 100 mL에 녹여 100 µg/mL의 원액을 만들었다. 이 용액을 희석하여 농도가 0.25, 0.5, 1.0, 5.0, 10 및 20 µg/mL이 되도록 희석하였다. 나프록센 5 mg을 메탄올 100 mL에 용해하여 50 µg/mL 농도의 내부표준물질(IS)을 조제하였다. 공혈장 0.5 mL에 KT 표준액을 각각 50 µL 첨가하고, 내부표준액(나프록센 50 µg/mL) 50 µL를 첨가하여, KT의 최종농도가 0.025, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0 및 2.0 µg/mL이 되도록 하였으며, 내부표준물질의 농도는 5 µg/mL이 되도록 하였다. 여기에 MTBE 3 mL를 가한 후 1분 동안 vortexing하였다. 이렇게 혼합된 내부표준물질을 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 수상에 2 M의 HCl 0.7 mL를 가하여 수상의 pH가 1이 되도록 하였다. 여기에 MTBE를 5 mL가하여 3분간 vortexing한 후 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 유상을 역추출하였다. 이 유기용매층을 취하여 시험관에 넣고 40°C heating block에서 질소 하에 건조시켰다. 건조된 증발 잔사에 이동상 200 µL를 가하여 60초간 vortexing하여 완전히 용해시켰다.<sup>31)</sup> 이 액을 검액으로 20 µL를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 검체 피크면적의 비를 구하여 세로축에, KT의 농도를 가로축에 위치시킨 후 검량선을 작성하였다. UV 검출기를 이용하여 313 nm에서 분석된 비글견의 혈중 KT검량선은  $Y=1.9458 \cdot X + 0.0012$ 이었으며 (상관계수  $R^2=0.9987$ ), 이 때 X는 비글견의 혈장 중의 약물 농도이고 Y는 내부표준물질인 나프록센과 KT의 면적비이다.

#### 검액조제

앞에서 채혈하여 냉동 보관한 비글견의 혈장시료 0.5 µL에 대하여 검량선 작성 시와 동일한 과정으로 전처리하여 검액을 만들었다. 검액 20 µL를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램에서 KT의 피크면적과 내부표준물질의 피크면적의 비를 가지고 위에서 작성한 검량선 으로부터 혈중농도를 계산하였다.

#### HPLC조건

컬럼으로는 µ-Bondapak<sup>TM</sup> C<sub>18</sub> 3.9 × 300 mm (Waters)을 사용하였고, 이동상으로 아세트니트릴 : 증류수 : 초산(40 : 60 : 0.2) 혼합액을 사용하였으며, 이동상의 유속은 1.0 mL/min, 주입량은 20 µL로 UV 검출기를 이용하여 313 nm에서

검출하였다.<sup>32)</sup>

#### 약물속도론적 변수 계산

혈중농도 데이터로부터 혈장 중 약물 농도를 구하기 위해 시간 곡선을 그리고, 최고 혈중약물 농도(maximum concentration, C<sub>max</sub>) 및 도달시간(time of maximum concentration, T<sub>max</sub>)은 시간 곡선에서 직접 도출하였으며, AUC<sub>0→12hr</sub> (area under the concentration-time curve)는 뉴턴-코츠 법칙 중 하나인 사다리꼴 공식(Trapezoidal formula)에 의해 적분값을 구하였다.

#### 위내시경시험

약물속도론 연구에서와 같은 비글견 조건하에서 3두씩 SR-A와 IR을 두 그룹으로 나누어 13일간 각각의 제제 총 195 mg의 약물을 투여하였다. 위장의 궤양발생 여부를 확인하기 위한 위내시경 검사를 하기 위해 주사제 ketamine HCl (Ketalar<sup>®</sup>, 유한양행) 5 mg/kg와 acepromazine (세다젝트<sup>®</sup>, 삼우화학) 0.03 mg/kg를 정맥주사로 병용하여 전신마취를 실시한 후 좌·우측 회외위, 배·복측 양외위 자세를 취하면서 위의 대만부, 소만부, 유문부 및 분무부에서 투여 전 후 4일, 7일, 10일 13일째에 검사를 실시하였다.

## 결과 및 고찰

#### 방출시험

IR, SR-A 그리고 SR-B에 대한 방출 시험 결과는 Figure 3과 같았다. SR-A는 초기 1시간에 18% 이상 방출되었으며, SR-B는 1시간에 1% 이내 방출을 보여 약 1시간 정도의 lag time이 존재함을 알 수 있었다. 사용된 Eudragit<sup>®</sup> RS 100과 NE 30D는 pH 비의존형 고분자이며, Eudragit<sup>®</sup> RS 100은 Eudragit<sup>®</sup> 구조에서 폴리메타아크릴레이트에 3차 암모늄이 결합되어 있어 위장관내에서 용해되지 않고 물을 흡수하여 팽윤하는 성질을 갖고 있으며 막이 단단하기 때문에 가소제를 필요로 하고 약물 방출에서 lag time이 발생한다. 그러나 Eudragit<sup>®</sup> NE 30D는 매우 유연한 형태의 고분자로 가소제에 의한 영향이 없고 낮은 온도에서 코팅이 가능한 특징을 지닌다. 펠렛의 약물 방출은 코팅의 두께, 코팅 온도, 가소제의 종류에 영향을 받기 때문에 Eudragit<sup>®</sup> RS 100으로 방출 제어 층까지 코팅한 SR-B가 초기 lag time이 발생된 것으로 보인다. Figure 3의 방출곡선으로부터 방출 시간에 따른 길보기 약물방출 속도( $\Delta\%/ \Delta\text{time}$ )로 시간별 약물 방출량을 추정할 수 있다. 이는 Figure 4에 나타내었다.<sup>4)</sup> IR은 1시간 이내 초기 방출량이 80% 이상을 보이며, 1시간 이후

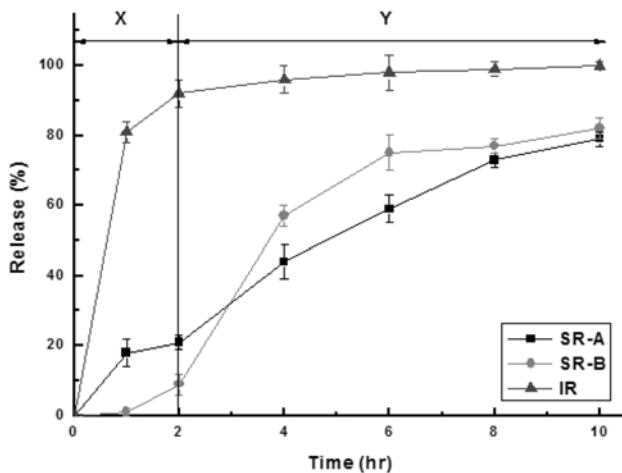


Figure 3—Release profiles of IR, SR-A and SR-B (n=6).

Key: ■; SR-A, ●; SR-B, ▲; IR, X; simulated gastric fluid area, Y; simulated intestinal fluid area, SR-A; sustained-release pellet A, SR-B; sustained-release pellet B, IR; immediated-release tablet (Tarasyn® tablet).

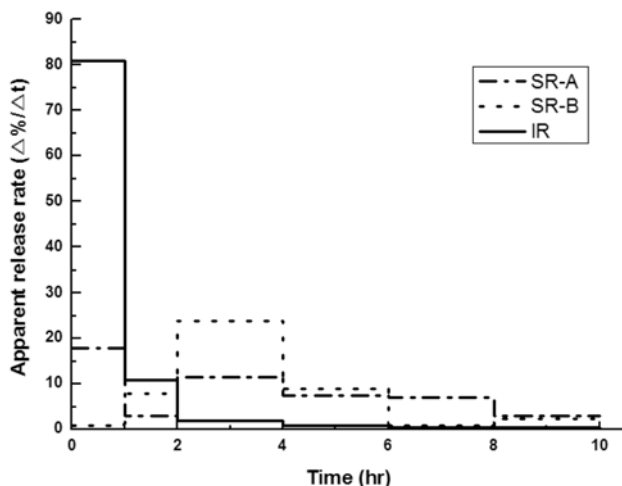


Figure 4—Apparent release rate ( $\Delta\%/ \Delta t$ ) of IR, SR-A and SR-B. Key: —; SR-A, ---; SR-B, ···; IR, SR-A; sustained-release pellet A, SR-B; sustained-release pellet B, IR; immediated-release tablet (Tarasyn® tablet).

로 방출량이 빠르게 나타나 약물의 잔량이 2% 미만을 보이며 용출이 완료되었다. 이에 반해 SR-A는 1시간 이내 초기 용량(loading dose)이 방출되고, 1시간에서 2시간에 방출이 감소되다가 2~4 시간에는 가장 빠른 방출량을 나타내었다. 이는 초기의 약물 방출로 Eudragit® NE 30D가 위액에서 용해되므로 이 고분자층에 분산되어 있는 KT가 신속하게 방출되고 Eudragit® RS 100 막에 의해 서서히 감소되다가 완전히 수화되면서 방출이 서서히 증가되는 것으로 사료된다. SR-B는 초기 lag time이 존재하다가 2~4시간 사이에 빠른 방출 속도를 보이며 6시간 이후에는 방출 속도가 현저히 떨

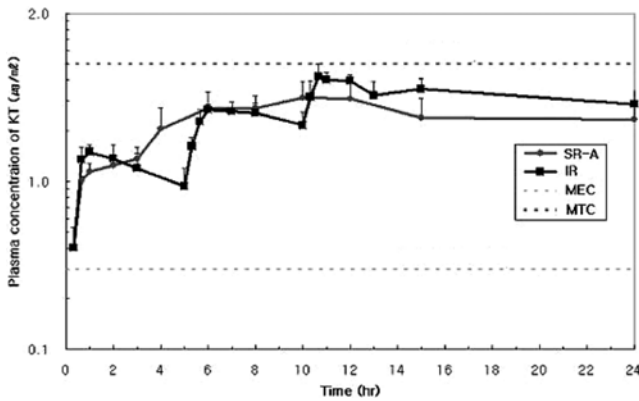
어지는 양상을 나타내었다. 이는 수화되지 않는 Eudragit® RS 100 막으로 약물함유층이 코팅되어 수화되는데 시간이 걸리므로 초기에 약물이 방출되지 않다가 일정 시간이 경과 되면 Eudragit® RS 100 막이 수화되면서 확산에 의해 약물이 서서히 방출돼 Figure 4와 같은 방출양상을 나타낸 것으로 사료된다.

*In vitro* 약물 방출시험에서의 서방형 펠렛 제제인 SR-A와 SR-B의 혈중농도양상을 비교하였을 때, SR-A와 SR-B의 8시간 이후의 방출양상은 비슷하게 나타나지만 초기 약물방출이 신속하게 방출되며, 이후 유지 용량의 유효혈중농도가 치료영역에서 장시간 유지하는 방출양상을 보이는 SR-A로 서방형 제제를 설계할 경우 더욱 바람직하므로 KT를 함유한 서방형 펠렛 제제로 SR-A를 선택하여 차후 실험을 진행하였다.<sup>4)</sup>

#### 약물속도론적 연구

앞서 시험한 *in vitro* 약물 방출 시험에서의 KT를 함유한 새로운 서방형 펠렛 제제인 SR-A와 타라신®정인 IR의 *in vivo*상의 약물 혈중 농도 간의 관계를 알기 위하여 비글견에 투여 후 약물의 생체 내 투여량, 투여간격 및 투여제형과 유효하고 안전성이 높은 약물임을 확인하는 약물속도론 (pharmacological pharmacokinetics)적 연구를 실행하였다.

SR-A와 IR를 비글견에게 경구 투여한 후 혈액을 채취하여 혈장 중에 있는 약물 농도를 측정된 결과는 Figure 5와 같았다. 이 데이터를 근거로 하여 각각을 Moment 해석법으로 각종 변수인 AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  값을 계산하여 Table III에 나타내었다. Figure 5의 혈중농도 그래프에서 보는 바와 같이 IR과 SR-A 모두 본 실험에서 투여한 투여 용량에서 초기에 신속하게 유효 혈중농도(MEC 0.3  $\mu\text{g/mL}$ , MTC 5  $\mu\text{g/mL}$ )에 도달하였으며 24시간까지 장시간동안 유효혈중농도를 유지하였다. 그러나 IR의 경우 SR-A에 비하여 혈장 중 약물 농도가 신속하게 감소되어 투여 중간에 유효 혈중농도를 유지하지 못하여 다회 투여 시 혈중 농도인  $C_{max}$ 가 높아 기복(fluctuation)이 심하게 나타나는 반면, SR-A은 Eudragit® 고분자의 코팅막이 형성되어 약물 방출 속도가 조절되어 기복이 적었으며 치료영역인 유효혈중 농도를 장시간 유지하였다. 이는 앞서 시험한 *in vitro* 방출시험에서와 같은 양상이 나타남을 알 수 있다. 일반적으로 진통제는 통증을 신속하게 완화시켜야 할 필요성이 있기 때문에<sup>5)</sup> 신속한 약효발현시간을 얻기 위해서 초기방출도 어느 정도 확보되어야 한다. 또한, IR의 경우 반복 투여에 의한 약물 축적 현상을 나타내었다. 이는 약물속도론적 변수 중 각각의 투여에 따른 AUC<sub>i</sub> 계산 값이 증가한 것으로부터 알 수 있다.



**Figure 5**—Plasma concentration of KT after oral administration of IR and SR-A in the beagle dogs. Plasma concentrations were represented in a logarithmic scale.

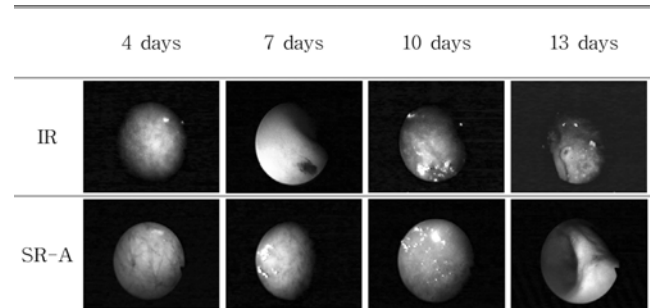
Key: ●; SR-A, ■; IR, KT; ketorolac tromethamine, SR-A; sustained-release pellet A, IR; immediated-release tablet (Tarasyn<sup>®</sup> tablet), MEC; minimum effective concentration, MTC; minimum toxic concentration.

투여 용량을 고려해 볼 때, 약물속도론적 연구에서 비글견 1마리당 투약량이 10 mg/kg의 경구 투여방법으로 비글견 1마리당 KT 5 mg에 해당하는 양의 IR은 5시간 간격으로 3회 투여하였고, SR-A는 15 mg 해당하는 양을 공캡셀에 충전하여 1회 투여하였다. 투여용량을 고려해 볼 때, IR을 60 kg의 사람이 복용하였을 경우 하루 3회 KT양은 10 mg으로 하루 30 mg를 복용하게 되며, 즉 0.5 mg/kg을 복용하게 된다. 하지만 비글견의 경우 2.68 mg/kg으로 사람에서보다 약 5배 더 많은 용량을 투여한 것의 결과이다. 혈중농도가 사람과 비글견 간에 용량과 정비례한다 볼 수는 없지만, 사람에게 상용량으로 투여하면 혈중농도가 더 감소될 것이 예상된다. 또한 IR을 반복투여하면 혈중농도가 SR-A보다 더 높을 우려가 있어 부작용이 발생할 확률이 높다. 따라서 본 연구에서 설계한 SR-A를 IR과 비교해 볼 때 서방형 제제가지만 속방형 제제와 유사하고 신속하게 유효 혈중농도에 도달하면서 혈중농도의 커다란 기복 없이 장시간동안 유효 혈

중 농도를 유지하는 것으로 보아, KT의 경우 서방형 제제로 개발하는 것이 복용이 간편하며 환자의 복용순응도가 높고 부작용 발생을 줄일 수 있으며 치료 효과를 더 높일 수 있다고 사료된다.

**위내시경 시험 결과**

비글견 두 그룹을 각각 SR-A와 IR을 경구 투여하여 약제에 의한 위장의 궤양발생 여부를 확인하기 위하여 위내시경 검사를 수행한 결과는 Figure 6에 나타내었다. IR과 SR-A를 경구 투여한 모든 비글견에서 전반적으로 위의 발적과 출혈, 그리고 궤양조건을 관측할 수 있었으며, 약물 투여 후 처음에는 부분적인 발적을 보이며 그 후 위점막의 전반적인 발적 및 미란을 형성하고 출혈을 보이다가 궤양을 나타내었다. IR을 투여한 비글견의 경우 약 7일경부터 궤양이 관측되었으나 SR-A를 투여한 비글견의 경우 약 13일 후부터 궤양이 관측되므로 궤양 발적은 비슷하나 서방형 제제의 궤양 조건이 속방형에 비해 더욱 늦게 나타나는 것을 알 수 있었다. 이는 *in vitro* 약물 방출 시험과, *in vivo* 약물속도론 결과에서 알 수 있었듯 IR의 반복적인 다회 투여 하는 경우, 약물이 2시간 이내에 빠르게 방출되어 혈중농도가 SR-A보다 더 높을 우려가 있어 위에서 체류될 때 최소독성농도에 도



**Figure 6**—The gastric endoscopy study of beagle dogs after administration of IR and SR-A at 4, 7, 10 and 13 days.

Key: SR-A; sustained-release pellet A, IR; immediated-release tablet (Tarasyn<sup>®</sup> tablet)

**Table III**—Pharmacokinetic parameters of ketorolac tromethamine in beagle dogs (n=6, mean±SD)

Parameter	IR				SR-A
	1st dose	2nd dose	3rd dose	Total	
AUC <sub>t</sub> (µg · hr/mL)	5.64±1.89	11.62±2.86	17.44±5.93	64.03±19.43	56.33±28.79
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1.95±0.51	3.25±0.65	4.92±0.95	-*	3.76±1.89
C <sub>valley</sub> (µg/mL)	0.93±0.62	2.14±1.02	2.87±1.46	-*	2.34±0.58
T <sub>max</sub> (hr)	1.78±1.05	2.28±1.57	0.89±0.58	10.89±0.58	9.33±3.01

Key: SR-A; sustained-release pellet A, IR; immediated-release tablet (Tarasyn<sup>®</sup> tablet), AUC<sub>t</sub>; area under the concentration-time curve, C<sub>max</sub>; maximum concentration, C<sub>valley</sub>; valley concentration, T<sub>max</sub>; time of maximum concentration, \*; not detectable

달하여 독성이 위점막에 대한 자극이 더 크기 때문에 부작용으로 위궤양이 빠르게 발적된 것으로 사료된다.

## 결 론

비스테로이드성 소염진통제 약물인 KT의 낮은 혈중 반감기 및 다회 투여의 단점을 개선하기 위한 서방형 제제 설계를 위해 메타크릴산계 고분자인 Eudragit®을 이용하여 SR-A와 SR-B를 제조하였고 *in vitro* 약물 방출 시험을 실시하여 Eudragit® RS 100과 NE 30D로 코팅한 SR-A의 초기 방출량이 신속하게 나타나며 유효혈중농도를 장시간 유지하는 바람직한 서방형 제제의 방출양상을 보였다. 또한 선택된 서방형 펠렛 제제인 SR-A와 시판용 속방형 제제인 IR를 비글견에 투여한 후 약물속도론적 거동을 관찰한 결과, SR-A와 IR 모두 초기에 신속하게 유효혈중농도에 도달하였으며 24시간까지 장시간동안 유효혈중농도를 유지하였으나 SR-A의 혈중농도가 커다란 기복 없이 유효혈중농도에 도달하며 장시간동안 치료영역에 유지되는 양상을 보인 반면 IR은 혈중 농도의 기복이 심하고, 반복 투여에 의한 약물 축적 현상을 나타내었다. 약제에 의한 위장 궤양 발생 여부를 확인하기 위해 실시한 위내시경 시험 결과, SR-A의 경우 투여 후 13일에 궤양이 발견된 것에 반해 IR은 더욱 빠른 7일경부터 궤양의 발적을 확인할 수 있었다. 이상의 실험결과에서 KT를 서방형 펠렛 으로 제제화 하는 것이 치료 효과를 유지하면서 약제로 인해 나타나는 위궤양의 발생을 감소시키며 환자의 복약 순응도를 높일 수 있는 제형이라 사료된다.

## 참고문헌

- 1) P. Maden, Sustained release drug delivery system; Part I-an overview. *Pharm Manuf.*, **2(1)**, 23 (1985)
- 2) G. Ballard, *An overview of prolonged action drug dosage forms, in sustained and controlled release drug delivery system*, (J.R. Robinson, ed), Marcel Dekker, Inc., 1-69 (1978)
- 3) A. Rubinstein, V.H.K. Li, P. Gruber and J.R. Robinson, *Gastrointestinal-physiological variables affecting the performance of oral sustained release dosage forms. Oral sustained release formulation ; design and formulation.*, 125-156 (1990).
- 4) S.H Kwak and S.J hwang, Pharmacokinetic Evaluation of ketorolac Tromethamine Sustained-Release Pellets after Oral Administration in Rabbits, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30(4)**, 241-246 (2000)
- 5) M.S Gordon, T.L. Ling and J.P. Yee, Ketorolac tromethamine bioavailability via tablet, capsule, and oral solution dosage forms, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **21**, 1143-1115 (1995)
- 6) M. Brandl, D. Conley and D. Johnson, Racemization of ketorolac in aqueous solution, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 1045-1048 (1995)
- 7) M. Brandl, A. Magill, V. Rudraraju and M.S. Gordon, Approaches for improving the stability of ketorolac in power blends, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 1151-1153 (1995).
- 8) S.T. Borodkin and F.E. Tucker, Linear drug release from laminated hydroxypropylcellulose-polyvinyl acetate films. *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1289-1293 (1975)
- 9) L. Gu, H.S. Chiang and A. Becker, Kinetics and mechanisms of the autoxidation of ketorolac tromethamine in aqueous solution. *Int. J. Pharm.*, **41**, 95-104 (1988)
- 10) J.P. Yee, J.E. Koshiver, C. Allbon and C.R. Brown, Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after major surgery. *Pharmacotherapy.*, **6**, 253-261 (1986).
- 11) D. Jung, E.J. Mroszczak, A. Wu, T.L. Ling, H. Sevelius and L. Bynum, Pharmacokinetics of ketorolac and p-hydroxyketorolac following oral and intramuscular administration of ketorolac tremethanmine, *Pharm. Res.*, **6**, 62-65 (1989)
- 12) M. Vakily, B. Corrigan and F. Jamali, The problem of racemization in the stereospecific assay and pharmacokinetic evaluation in ketorolac in human and rats, *Pharm. Res.*, **12**, 1652-1657 (1995)
- 13) L. Gu, H.S. Chiang and A. Becker, Kinetics and mechanisms of the autoxidation of ketorolac tromethamine in aqueous solution, *Int. J. Pharm.*, **41**, 95-104 (1988).
- 14) R.C.C. Fu and D.M. Lidgate, *In vitro* rabbit corneal permeability study of ketorolac tromethamine, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **12**, 2403-2430 (1986).
- 15) D.M. Lidgate, R.C. Fu and J.S. Fleitman, Corneal permeability of ketorolac tromethamine when formulated with tobramycin, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **15**, 1779-1795 (1989).
- 16) C. Madhu, P.J. Rix, M.J. Shackleton, T.G. Nguyen and D.D. Tang-Liu, Effect of benzalkonium chloride/EDTA on the ocular bioavailability of ketorolac tromethamine following ocular instillation to normal and de-epithelialized corneas of rabbits, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 415-418 (1996).
- 17) S.D. Roy and E. Manoukian, Permeability of ketorolac acid and its ester analogs (prodrug) through human cadaver skin, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 1548-1553 (1994).
- 18) S.D. Roy, E. Manoukian and D. Combs, Absorption of transdermally delivered ketorolac acid in humans, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 49-52 (1995).
- 19) S.D. Roy and E. Manoukian, Transdermal delivery of ketorolac tromethamine: permeation enhancement device design, and pharmacokinetics in healthy humans, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 1190-1196 (1995).
- 20) J.A. Cordero, L. Alarcon, E. Escribano, R. Obach and J. Domenech, A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal anti-inflammatory



- drugs, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 503-508 (1997).
- 21) K. Devi and K.L. Paranjothy, Development and evaluation of free films and transdermal patches of ketorolac tromethamine using polymers and pressure sensitive adhesives, *Eastern Pharmacist.*, **41**, 97-100 (1998).
- 22) R. Kamineni, R.A. Naresh and N. Udupa, ketorolac tromethamine: oral vs transdermal iontophoresis, plasma concentration- time profiles, *Indian Drugs.*, **32**, 50-52 (1995).
- 23) K. Park, D. Verotta, S.K. Gupta and L.B. Sheiner, Passive versus electrotransport-facilitated transdermal absorption of ketorolac, *Clinical Pharmacology & Therapeutics.*, **63**, 303-315 (1998).
- 24) S.D. Roy, D.J. Chatterjee, E. Manoukian and A. Divor, Permeability of pure enantiomers of ketorolac through human cadaver skin, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 987-990 (1995).
- 25) D.M. Brahmanekar, R.M. Karwa and S.B. Jaiswal, Cellulose matrices for controlled release of ketorolac tromethamine, *Indian Drugs.*, **33**, 120-123 (1996).
- 26) L. Genc, E. Guler and N. Hegazy, Film coated enteric tablet formulation of ketorolac tromethamine, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23**, 1007-1011 (1997).
- 27) B.A. Sathyamurthy, Formulation and evaluation of ketorolac tromethamine gels, *Eastern Pharmacist.*, **41**, 135-136 (1998).
- 28) H. Zia, S.F. Rashed, M. Quadir, T.E. Needham and E. Squillante, ketorolac tromethamine and ketoprofen suppositories: release profiles and bioavailability of a cocoa butter base formula in rabbits, *Int. J. Pharm. Compounding.*, **2**, 390-393 (1998).
- 29) D.K. Fuller and P.J. Kalekas, ketorolac and gastrointestinal ulceration, *Ann. Pharmacother.*, **27**, 978-979 (1993).
- 30) J.E. Wiedrick, E.G. Friesen, A.M. Garton and N.H. Otten, Upper gastrointestinal bleeding associated with oral ketorolac therapy, *Ann. Pharmacother.*, **28**, 1109 (1994).
- 31) M.A. Campanero, A. Lopez-Oc riz, E. Garcia-Quetglas, B.S. daba and J.R. Azanza, Determination of ketorolac enantiomers in plasma using enantioselective liquid chromatography: application to pharmacokinetic studies, *Chromatographia.*, **48**, 203-208 (1998).
- 32) U.K. Jee and I.S. Cho, Preparation and evaluation of hydrogel of ketorolac for transdermal formulation, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **33(1)**, 21-28 (1999).
- 33) J.S. Park, K.W. Nam, *In Vitro* Dissolution of Felodipine from Extended-Release Pellets, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **37(3)**, 193-196 (2007)