

Fentanyl Patch의 사용후 잔량분석

배양수 · 안정순 · 최경업
삼성서울병원 약제부

Quantitation of Fentanyl Remaining in Used Patches

Yang Soo Bae, Jung Soon Ahn and Kyung Eob Choi
Division of Pharmaceutical Services, Samsung Medical Center

In order to determine whether there was a clinically sufficient amount of drug remaining in used fentanyl patches, quantitative analysis of two different types of patches, each containing 2.5 mg (n=36) and 5 mg (n=20) was performed. After being used for approximately 72 hours by patients with cancer, each patch was put in the plastic bag and stored at 4 °C until analysis. Fentanyl remaining in patches was extracted with 50 ml methanol, diluted with water, and counted twice in a γ -Counter (expressed as CPM). Patches that originally contained 2.5 mg and 5 mg of fentanyl were shown to have 0.48~1.86 mg (mean: 1.03 mg, 41.16%) and 0.37~3.95 mg (mean: 2.37 mg, 47.33%) after use, respectively. A wide interpatient variability was observed in the rate of fentanyl release from patches although the application period was standardized to 72 hours. Since a significant amount of drug remained in the discarded patches, it is highly recommended that patients dispose used ones under supervision to prevent abuse or misuse of the narcotic drug. (Kor. J. Clin. Pharm. 1996; 6(2): 24-27)

□ Keywords - Fentanyl, Patch, Transdermal system, Remaining amount, Abuse

Durogesic™ (Janssen Pharmaceutica, USA)은 강력한 마약성 진통제인 fentanyl을 일정 시간동안 지속적으로 방출하는 경피제제 (transdermal system)로서, 투여가 간편하고 72시간 동안 유효한 혈중농도를 유지하여 환자의 복약이행율을 크게 개선할 수 있도록 고안되었다. 따라서 암환자의 통증완화를 비롯한 그밖의 만성 통증에 사용이 증가되고 있는 추세이다.

이런 장점에도 불구하고, 여러개의 patch를 한꺼번에 붙이거나 내용물을 흡입, 주사, 또는 경구복용하는 등의 오남용하는 사례들이 최근에 보고되고 있다.¹⁻³⁾ 외래환자를 위해 일회 다량을 처방하거나 특별한 주의없이 폐기한 경우 fentanyl patch를 주변에서 쉽게 습득할 수 있으므로 올바른 사용법 뿐만 아니라 사용후 처리방법에 대한 특별한 교육이 요구된다.

본 실험에서는 사용후 폐기되는 fentanyl patch 중 남아있는 약물량이 임상 및 사회적 문제성을 야기하기에 충분한지를 확인하기 위하여, 본원 암환자에게 적용후 폐기할 patch를 수거하여 fentanyl의 잔량을 측정하였다.

실험방법

검체의 채취

본원 암병동에 입원한 암환자에게 사용된 후 버려지는 2.55 mg patch 36개와 5 mg 함유된 20개를 수거하여 실험하였다. Fentanyl patch는 원칙적으로 72시간동안 부착하도록 되어있으나 상황에 따라 적용시간이 달라지는 경우도 있으므로 담당 간호사가 환자에게 patch를 적용시 부착시간과 제거시간을 정확히 기록하도록 하였다.

검체의 처리

수집된 patch는 개별로 비닐백에 담아 분석전까지 냉장보관 하였다. Patch의 이면지를 벗기고 반으로 접은 후 약 3~5 mm의 크기로 잘라 뚜껑이 있는 시험관에 넣었다. 시험관에 methanol 50 ml를 가한 후 밀봉하여 70 °C 수욕상에서 30 rpm으로 진탕하면서 4시간 동안 추출하였다. 추출액을 실온으로 식힌 후 흔들어 잘 섞고 이 액을 증류수를 이용하여 5 mg patch에 추

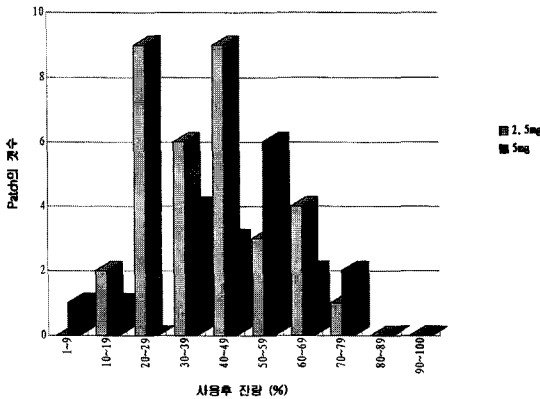


Fig. 1. Fentanyl patch의 사용후 잔량분포.

출한 용액은 1/1000로 2.5 mg patch에서 추출한 용액은 1/500로 각각 희석하여 분석하였다.

Fentanyl 정량분석

분석방법은 Coat-A-Count™ Fentanyl RIA Kit (Diagnostic Products Corporation, USA)를 이용하여 radioimmunoassay를 하였다.⁴⁾ 각 sample에 대해 두 번씩 CPM (Count Per Minute)을 측정하여 그 평균값으로 calibration curve에서 농도를 계산하였다.

대조군으로는 개봉하지 않은 5 mg patch를, 공시험은 methanol만 넣은 검체를 대상으로 하여 위와 같은 방법으로 분석하였다.¹⁾

결 과

총 56개의 patch를 대상으로 실험한 결과, 3개의 검체는 결과분석에서 제외하였다. 실험에 사용된 폴리프로필렌 시험관의 크기가 고르지 못하여 γ -Counter에서 CPM 측정시 오류가 생겨 2.5 mg 및 5 mg 검체 각각 1개씩을 결과분석에서 제외시켰고 나머지 1개의 5 mg 검체는 증류수 희석 단계에서 잔량값이 162%가 나와 실험오류로 간주하여 제외되었다. Kit의 calibrator로 작성한 calibration curve의 R factor는 0.999이상이었다. 5 mg patch를 대조군으로 실험한 결과 96.2%의 회수율을 보였고, methanol만 넣은 공시험에서는 fentanyl이 전혀 검출되지 않았다.

35개의 2.5 mg patch에는 0.48~1.86 mg, 18개의 5 mg patch에는 0.37~3.90 mg의 약물이 남아 있었고 (Fig. 1), 잔량을 원함량의 백분율로 나타내었을 때 2.5 mg 제형은 41.16 (± 14.08)%, 5 mg 제형은 47.33

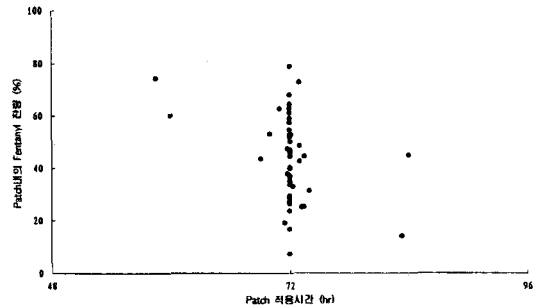


Fig. 2. Patch 적용시간과 Fentanyl 잔량분석.

(± 17.22)%로 5 mg 제형이 2.5 mg 제형보다 많은 비율의 잔량이 남아 있었다.

분석한 53개의 patch중 정확히 72시간을 적용한 경우는 34건 (64.15%)이었으며, 71~73시간동안 적용한 건수를 합하면 43건 (81.13%)이었다. 또한 patch의 적용시간이 72시간 보다 짧은 경우는 8건 (15.00%), 긴 경우는 11건 (20.75%)이었다.(Fig. 2)

고 찰

각 patch내에 남아있는 fentanyl 잔량은 원래 함유된 양의 7.34%에서 79.00%까지 매우 다양하게 나타났다. Patch의 적용시간과 적용부위가 일정하지 않은 것이 검체간의 잔량차이가 크게 나타나는 주된 이유로 사려된다.

Patch의 적용시간이 72시간이 아닌 총 19건 중 8건은 patch를 빨리 제거했는데 그 이유는 용량의 변경, 진통제의 변경, 환자의 사망 등이었고, 늦게 제거한 11건은 환자의 검사나 다른 치료계획에 의해 제거시간을 놓치거나 간호사가 제거시간을 지키지 않은 경우였다. Fentanyl patch의 경피제형의 특징을 고려하여 적용시간동안 각각의 patch에서 일정한 속도로 약물이 방출되었다는 가정하에 적용시간을 72시간으로 보정한 후 잔량을 추정해보면 5 mg patch에는 평균 47.33 (± 17.22)%, 2.5 mg patch에는 평균 41.16 (± 14.08)%의 잔량이 남고 제형에 관계없이 계산하면 평균 43.37 (± 15.41)%의 잔량이 남았다. Patch에 표기된 속도대로 약물이 방출된다고 가정시 72시간 적용후에 28%가 남는다는 보고와 비교할 때, 개인에 따라 단위 시간당 많은 흡수량의 차이를 보임을 알 수 있다. 잔량의 개체차에 영향을 주는 다른 요인으로는 경피제제 자체의 특성을 들 수 있다. 경피제제는 몸의 부착

위치, 환자의 체온, 피부의 수분함유 정도, 피부의 상해정도, 비누와 같은 화학물질 유무, 체모, 피하 혈류량 등에 따라 약물흡수속도는 많은 차이를 나타낼 수 있다.⁵⁾ 실험에 사용한 patch는 각 환자의 조건과 적용 환경이 다르고 cancer fever나 발열, 도한 (night sweat) 등 여러 요인이 fentanyl의 흡수량에 영향을 줄 수 있었을 것이다.

Fentanyl의 최소 유효혈중농도는 기존에 마약을 투여받은 경험이 없는 경우 0.2~2 ng/ml로 보고되었다. 혈중농도 2 ng/ml 이상에서는 심각한 저호흡(hypoventilation)이 많이 발현되며 3 ng/ml 이상의 농도에서는 중추신경계 증상이 나타날 수 있고,¹⁰⁾ morphine과 유사한 의존성이 생길 수 있다.⁷⁾ Fentanyl의 치사량은 사람에 따라 다른데 fentanyl 과량투여에 의한 2건의 사망보고에 의하면 혈중농도가 각각 4.9 ng/ml, 27.5 ng/ml이었으며, 치명적인 경우의 혈중농도는 3.7 ng/ml, 4.8 ng/ml이었음이 보고된 바 있다.^{5,8)} Fentanyl의 분포용적(Vd)은 4 L/kg이므로 70 kg의 사람에게서 4.9 ng/ml의 혈중농도를 나타내기 위한 IV 용량은 약 1.37 mg이었다. Patch의 내용물을 기화시켜 흡입시 생체이용율(bioavailability)을 100%로 가정할 때 사용후 버려지는 patch에서 fentanyl 5 mg을 함유한 18개 검체중 17개(94.44%), 2.5 mg을 함유한 36개중 6개(16.67%)가 1.37 mg이상 남아 있어 인체에 치명적인 부작용을 나타낼 수 있다.

Fentanyl patch를 폐기할 때 현재는 아무런 규제 없이 병원이나 가정에서 쓰레기통에 그냥 버려지고 있는데 이는 마약남용자들이 쉽게 patch를 습득할 수 있는 경로가 될 수 있다. 따라서 의료진은 사용된 patch의 폐기에 대해서도 주의를 기울여야 하며, 폐기 방법에 대한 병원내 방침이나 마약법상의 규제가 필요하다고 사려된다. 특히 5 mg patch는 실험대상 검체중 94.4%가 임상적으로 유의한 용량을 함유하므로 폐기할 때 각별한 주의가 필요하다.

따라서, 약사는 병원에 입원해 있는 환자는 물론 간호사가 patch를 분리수거하도록 교육하고, 외래환자의 경우 병원에서 새 patch를 받아갈 때 사용한 patch와 교환하는 방법을 쓰거나 제약회사에서 추천하는 방법대로 환자주변의 믿을 만한 사람이 보는 앞에서 화장실에 버리는 방법 등의 폐기방법에 대해 교육해야 한다.

결 론

Fentanyl patch는 경피제형의 진통제로 환자의 복약

이행도를 크게 높혀 그 사용량이 점차 증가하는 추세이다. 그러나 patch형태의 마약이 임상에 처음 적용되어 관리방법에 대한 방침이 잘 정립되어 있지 않다. 본 실험에서 이미 사용한 fentanyl patch의 잔량을 정량한 결과, 5 mg patch와 2.5 mg patch에서 각각 94.4% 및 16.7%가 임상적으로 유의한 용량이 남아있었다. 이와 같이 사용한 후의 fentanyl patch는 완전히 약물이 소비된 상태가 아니고 의도적으로 남용할 수 있는 충분한 양이 남는 경우가 많으므로 철저한 관리방법이 요구된다. 그러므로 약사들은 사용후 버려지는 patch의 남용 가능성을 잘 인식하고 환자는 물론 의사, 간호사에게도 올바른 폐기방법에 대하여 교육을 해야 할 것이다.

문 헌

1. Marquardt KA, Tharratt RS, Nusallam NA, Fentanyl in a transdermal system following three days of continuous use. *The Ann Pharmacotherapy* 1995; 29: 969-71.
2. DeSio JM, Bacon DR, Peer G, Lema MJ. Intravenous abuse of transdermal fentanyl therapy in a chronic pain patient. *Anesthesiology* 1993; 79: 1139-41.
3. Marquardt KA, Tharratt RS. Inhalation abuse of fentanyl patch. *Clin. Toxicol.* 1994; 32: 75-8.
4. Watt VW, Calplan YH. Evaluation of Coat-A-Count ¹²⁵I fentanyl RIA: comparison of ¹²⁵I RIA and GC/MS-SIM for quantification of fentanyl in case urine specimens. *J. Anal. Toxicol.* 1990; 14: 266-72.
5. Henderson GL. Fentanyl-related deaths. demographics, circumstances and toxicology of 112 cases. *J. Forensic. Sci.* 1991; 36(2): 422-33.
6. CCIS International, Drug Information, Drugdex™ system, Drug Evaluation Monographs. Topic: fentanyl.
7. Physician' Desk Reference, 50th Edition, 1996; 1288-92.
8. Poisondex™ Toxicologic management, Topic: opioids/opioid antagonists.
9. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989; 70: 928-34.
10. Calis KA, Kohler DR, Corso DM. Transdermally administered fentanyl for pain management. *Clin. Pharm.* 1992; 11: 23-36.
11. Sebel PS, Barrett CW, Kick CJ, Heykants J. Transdermal absorption of fentanyl and sufentanyl in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 32(5): 529-31.
12. Plezia PM, Kramer TH, Linford J. Hameroff SR.

- Transdermal fentanyl: pharmacokinetics and preliminary clinical evaluation. *Pharmacotherapy* 1989; 9(1): 2-9.
13. *Drug Facts and Comparisons, 50 Edition, 1996;* 1264-68.
14. Janssen pharmaceutical, *Durogesic™ Drug Insert Information, 1994.*