

## 케토롤락트로메타민 서방성 펠릿의 약물속도론적 평가

곽손혁 · 황성주<sup>†</sup> · 장 혁 · 남경완 · 문영걸 · 이해방\* · 조선행\*  
육순홍\*\* · 이한구\*\*\* · 정상영\*\*\* · 이영원\*\*\*\*

충남대학교 약학대학, \*한국화학연구소 화학소재연구부 2팀, \*\*한남대학교 분자학과,  
\*\*\*대화제약(주) 중앙연구소, \*\*\*\*충남대학교 수의과대학  
(2000년 7월 18일 접수)

## Pharmacokinetic Evaluation of Ketorolac Tromethamine Sustained-Release Pellets after Oral Administration in Rabbits

Son-Hyok Kwak, Sung-Joo Hwang<sup>†</sup>, Ge Jiang, Kyung-Wan Nam, Young-Girl Moon,  
Hai Bang Lee\*, Sun Hang Cho\*, Soon Hong Yuk\*\*, Han Koo Lee\*\*\*,  
Sang Young Jeong\*\*\* and Young-Won Lee\*\*\*\*

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

\*Advanced Materials Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, Taejon 305-600, Korea

\*\*Department of Macromolecular Science, Hannam University, Taejon 300-791, Korea

\*\*\*Central Research Institute, Dae Hwa Pharm. Co., Ltd., Kyunggido 429-450, Korea

\*\*\*\*College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

(Received July 18, 2000)

**ABSTRACT**—To develop a sustained-release preparation containing ketorolac tromethamine, two sustained-release pellet formulations were evaluated with a pharmacokinetic study as compared with a conventional commercial tablets (10 mg Tarasyn<sup>TM</sup>, Roche Korea Ltd.). Two sustained-release formulations were as follows; formulation A was composed of an inner layer containing 75% of drug coated with Eudragit<sup>TM</sup> RS 100 membrane and an outer layer containing 25% of drug mixed with Eudragit<sup>TM</sup> NE30D, and formulation B was composed of only an inner layer containing 100% of drug coated with Eudragit<sup>TM</sup> RS 100 membrane. The dissolution test was performed for two formulations. In case of conventional tablets, 2.5 mg of drug per a dose was administered orally into male Albino rabbit (2.0-2.3 kg of body weight) 3 times at intervals of 4 hours. In case of two sustained formulations, 7.5 mg of drug was administered once orally. Blood samples were withdrawn periodically after the administration, and the blood concentration was determined by HPLC. The conventional tablets showed very high peak-trough fluctuation between administered doses, but two sustained formulations showed less fluctuation. Formulation A with the loading dose showed the time to reach minimum effective concentration (MEC) i.e. the onset time was less than 20 min, while Formulation B had more than 1 hr of the onset time. Formulation A had the more constant plasma level than formulation B. However, formulation B had a time lag, so the plasma level was less than MEC for an initial period of 1 hr. In formulation A, the plasma level was maintained within the therapeutic window (0.3-5 µg/ml) for a long period. Formulation A was thought to be an ideal sustained-release formulation for ketorolac tromethamine oral delivery system.

**Keywords**—Ketorolac tromethamine, Sustained-release, Pellets, Pharmacokinetics

케토롤락트로메타민(ketorolac tromethamine, 이하 KT라 함)은 pyrrolopyrrole 그룹의 비스테로이드성 소염진통제로서 진통, 소염 및 해열작용이 있다.<sup>1-3)</sup> KT는 프로스타글란딘의 합성을 억제하며, 말초에 작용하는 진통제로 알려져 있다. KT에 대한 효력시험에서 경구투여시 KT 10 mg은 아스피린 650 mg과 동등하거나 더 좋은 진통효과가 있으며, 나프록센

나트륨 550 mg이나 황산모르핀 10 mg과 진통효과에 있어서 차이가 없음이 보고되었다.<sup>4)</sup> 근육주사시 KT 10 mg은 황산 모르핀 6 mg 보다 수술 후 통증완화에 더 효과적임이 보고 되어 있다.<sup>5,6)</sup> KT는 경구투여시 신속하게 흡수되어 최고혈 중농도 도달시간( $T_{max}$ )이 30-40분으로 알려져 있으며, 유효 치료 용량 범위에서는 선형적 약물속도 패턴을 나타낸다. KT는 단백질합률이 약 99%로 높고, 약 90% 정도가 요로 배설되며, 최소유효농도는 0.3 µg/ml, 최소독성농도는 5 µg/ml로 알려져 있다.<sup>1,7,8)</sup> 1991년 경구용 KT 정제가 FDA 승

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel: 041)821-5922, E-mail : sjhwang@cnu.ac.kr

인을 받았으며, 임상적으로는 경구투여 제제,<sup>1)</sup> 근육주사제,<sup>5,7)</sup> 정맥주사제 및 점안제<sup>9-11)</sup>로 사용되고 있다. KT는 마약성 진통제에서 나타나는 탐닉성과 호흡억제 등의 문제가 없기 때문에 수술 후 통증의 치료에 선호되는 약물이다. 그러나, 반감기가 4-6시간으로 짧기 때문에 수술 후 통증 환자의 통증을 치료하기 위해서는 약효를 지속적으로 유지시키기 위해 자주 투여하여야 하는 문제점이 있으며, 이를 해결하기 위해서 경피흡수제제,<sup>12-19)</sup> 경구용 서방성 제제,<sup>20-21)</sup> 겔제,<sup>22)</sup> 좌제<sup>23)</sup> 등에 대한 연구가 보고되어 있으나 기초연구 수준이다. 또한, KT는 장기간 복용시 위장관 궤양을 유발하는 부작용이 심한 약물로 알려져 있다.<sup>24,25)</sup> 특히, 혈중농도가 너무 높을 경우 부작용이 발생할 우려가 더 높을 것으로 생각되고, 너무 낮을 경우 약효를 발휘하지 못할 우려가 있을 것으로 생각되므로, 혈중농도를 보다 일정하게 유지키면서, 투여회수를 감소시켜 복용순응도를 높일 수 있는 서방성 제제의 개발이 필요하다고 생각된다.

이 연구에서는 1일 4-6회 투여하는 기존의 속방성 제제를 1일 1-2회 투여할 수 있는 서방성 펠렛제제로 개발하기 위하여 설계된 서방성 제제의 약물동태를 토끼를 사용하여 평가한 결과를 보고하고자 한다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

KT는 대화제약(주)으로부터 제공받았으며, 내부표준품으로 나프록센은 중근당(주)으로부터 제공받아 사용하였다. HPLC용 아세토니트릴(Tedia Co., U.S.A.), 해파린(중외제약)을 사용하였고, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., U.S.A.)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. *tert*-부틸메틸에텔(methyl tert-butyl ether, MTBE), 염산 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 그대로 사용하였다.

기기로는 HPLC용 펌프 (Dynamax SD-200, Rainin, U.S.A.), 컬럼( $\mu$ -Bondapak<sup>TM</sup> C<sub>18</sub>, 3.9 $\times$ 300 mm, Waters, U.S.A.), UV/VIS 검출기(Dynamax UV-1, Rainin, U.S.A.), 프로그램(Dynamax software, Rainin, U.S.A.), autosampler (Dynamax AI-3, Rainin, U.S.A.), 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

실험 동물로는 체중 2.0~2.3 kg의 건강한 수컷 Albino 토끼를 삼육실험동물연구소(경기도 오산시)로부터 구입하여

사용하였으며, 철망 상자 속에서 동일한 조건으로 4일 이상 일정한 고체 사료(삼양사)와 물을 자유롭게 먹도록 하였다. 24시간 절식 시에는 중외제약(주)의 10% 포도당 용액을 자유롭게 마실 수 있도록 하였다.

### 시험 제제

대조제제로는 시판용 속방성 KT 경구용 제제로서 타라신<sup>®</sup>정(Tarasyn tablets, 10 mg, 한국로슈)을 사용하였으며, 시험제제는 코팅 조성을 달리한 2종의 신규 서방성 제제(A, B)를 한국화학연구소에서 제공받아 사용하였다. 주성분 함량은 신규 서방성 제제 A는 펠렛 250 mg당 KT가 30 mg 함유되어 있으며, 신규 서방성 제제 B는 펠렛 280 mg당 KT가 30 mg 함유되어 있다. 시험제제로 사용한 서방성 제제의 대략적인 조성은 다음과 같다. 신규 서방성 제제 A는 1) 설탕 결정에 부형제를 코팅한 nonpareil seed, 2) 전체 KT량의 75%를 함유한 수용성 고분자와 부형제로 구성된 약물함유층, 3) 7% Eudragit RS 100 방출제어막, 4) 전체 KT량의 25%와 10% Eudragit NE30D의 혼합물로 구성된 약물함유 matrix 층으로 구성되어 있으며, 신규 서방성 제제 B는 1) 설탕 결정에 부형제를 코팅한 nonpareil seed, 2) 전체 KT량의 100%를 함유한 수용성 고분자와 부형제로 구성된 약물함유층, 3) 7% Eudragit RS 100 방출제어막으로 구성되어 있다.<sup>26)</sup>

### 방출시험

대한약전 제1법(회전검체통법, 100 rpm, 37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C)으로 신규 서방성 제제 A 250 mg 및 서방성 제제 B 280 mg (KT 30 mg에 해당)을 10시간동안 방출시험하고 시료를 채취한 다음 여과하여 HPLC로 정량하였다.<sup>27)</sup> 이때 2시간까지는 pH 1.2의 인공위액 500 ml에서 실시하였고, 2시간 이후에는 0.235 M-인산일수소나트륨 용액 400 ml를 추가하여 pH 6.8인 인공장액 조건으로 만들어 연속적으로 방출시험을 행하였다.

### 약물속도론적 연구

**투여 방법** - 대조기기(주)에서 제조한 아크릴 고정틀에 토끼를 넣어 몸전체의 움직임을 제한하고 토끼의 입은 약물투여용 막대로 고정시킨 뒤 양쪽 끝의 직경이 각각 3, 5.5 mm인 고무 tube에 물 5 ml가 들어있는 주사기와 펠렛이 충전된 캡셀을 끼웠다. 이 tube를 식도 입구 부분까지 5 cm 만큼 일정하게 삽입하고 연결된 주사기를 통해 물을 미는 수압으로 캡셀이 tube에서 빠져 투여되도록 하였다.

**투여 용량** - 토끼 1마리당 시판 속방성 정제(Taracin

**Table I**—Pharmacokinetic Parameters of Ketorolac Tromethamine Preparation in Rabbits (mean  $\pm$  standard error, n = 6-8)

Parameter	Conventional IR Tablet (n=6)				SR formulation (n = 7-8)	
	1st dose	2nd dose	3rd dose	Total	A	B
AUC <sub>t</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ )	1.02 $\pm$ 0.40	1.78 $\pm$ 0.42	3.68 $\pm$ 1.05	6.55 $\pm$ 1.39	8.83 $\pm$ 2.76*	11.96 $\pm$ 1.96**
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.77 $\pm$ 0.32	1.16 $\pm$ 0.22	2.46 $\pm$ 0.62	-	1.69 $\pm$ 0.64	1.82 $\pm$ 0.40
C <sub>valley</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.12 $\pm$ 0.06	0.29 $\pm$ 0.09	0.42 $\pm$ 0.10	-	1.69 $\pm$ 1.69	1.82 $\pm$ 1.14
T <sub>max</sub> (hr)	0.67 $\pm$ 0.12	0.61 $\pm$ 0.13	0.5 $\pm$ 0.08	-	7.08 $\pm$ 1.77	7.00 $\pm$ 1.00

IR : immediate release

SR : sustained release

\* Not significant difference between IR and SR-A (p = 0.498) by t-test.

\*\* Not significant difference between IR and SR-B (p = 0.057) by t-test.

tablets)의 경우에는 무게를 달아 잘라서 4시간 간격으로 KT로서 2.5 mg에 해당하는 양을 3회(2.5 mg $\times$ 3회 = 7.5 mg) 투여하고, 서방성 제제는 7.5 mg에 해당하는 양을 4회 공복 상태에서 투여하여 1회 투여하였다.

**혈액 채취 및 혈장의 분리** - 24시간 절식시킨 2.0~2.3 kg의 건강한 수컷 토끼 24마리를 8마리씩 임의대로 3 그룹(시판 속방성 제제, 신규 서방성 제제 A, B)으로 나누고 투여용량을 각각 경구투여하였다.

크실렌을 사용하여 토끼의 귀 정맥혈관(maginal ear vein)을 확장시키고 혈액응고 방지를 위해 50 I.U./ml의 헤파린으로 기벽을 적신 2 ml용 1회용 주사기로 혈액을 2 ml 채혈하여 50 I.U./ml의 헤파린으로 전처리 한 polypropylene tube에 받아 즉시 10000 rpm에서 5 분간 원심분리하여 혈장을 얻은 후 이를 -20°C에서 냉동보관하였다.

채혈은 약물 투여전 30분에 1회 실시하고 약물 투여후에는 속방성 제제와 서방성 제제의 경우 각각 혈액채취시간을 다음과 같이 다르게 하였다. 즉, 속방성인 대조제제는 투여 직전, 20분, 40분, 1시간, 2시간, 4시간(2차 투여직전), 4시간 20분, 4시간 40분, 5시간, 6시간, 8시간(3차투여 직전), 8시간 20분, 8시간 40분, 9시간, 10시간, 12시간으로 하였으며, 신규 서방성 제제들(A, B)은 투여직전, 20분, 40분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12 시간째에 채혈하였다.

#### HPLC에 의한 약물 혈장농도 분석

**검량선 작성** - KT 10 mg을 메탄올 100 ml에 녹여 100  $\mu\text{g/ml}$ 의 원액을 만들었다. 이 용액을 메탄올로 희석하여 농도가 0.25, 0.5, 1.0, 5.0, 10 및 20  $\mu\text{g/ml}$ 이 되도록 희석하였다. 따로 내부표준물질인 나프록센 5 mg을 메탄올 100 ml에 용해하여 50  $\mu\text{g/ml}$  농도의 나프록센 용액을 조제하였다. 공혈장 0.5 ml에 앞의 KT 표준액을 각각 50  $\mu\text{l}$  가하고, 내부표준액(나프록센 50  $\mu\text{g/ml}$ )도 50  $\mu\text{l}$ 를 가하여, KT의 최종

농도가 0.025, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0 및 2.0  $\mu\text{g/ml}$ 이 되도록 하였으며, 내부표준물질의 농도는 5  $\mu\text{g/ml}$ 이 되도록 하였다. 여기에 MTBE 3 ml를 가한 후 1분 동안 vortexing 하였다. 이 튜브를 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 유상을 취하여 버리고 남은 수상에 2 N-HCl 0.7 ml를 가하여 수상의 pH가 1이 되도록 하였다. 여기에 MTBE를 5 ml 가하여 3 분간 vortexing한 후 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 유상을 역추출하였다. 이 유기용매층을 취하여 시험관에 넣고 40°C heating block에서 질소 공급장치 하에서 건조시켰다. 건조된 증발 잔사에 이동상 200  $\mu\text{l}$ 를 가하여 60초간 vortexing하여 완전히 용해시켰다.<sup>28)</sup> 이 액을 검액으로 20  $\mu\text{l}$ 를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 검체 피크면적의 비를 구하여 세로축에, KT의 농도를 가로축에 plot 하여 검량선을 작성하였다. 313 nm에서 시행한 토끼의 혈중 KT 농도 분석 검량선은  $Y = 1.4089 \cdot X$ 이었으며(상관계수  $r = 0.993$ ), 이 때 X는 토끼 혈장 중의 약물농도이고 Y는 내부표준물질인 나프록센과 KT의 면적비이다.

**검액의 조제** - 앞에서 채혈하여 냉동 보관한 토끼의 혈장 시료 0.5 ml 대하여 검량선 작성시와 동일한 과정으로 전처리하여 검액을 만들었다. 검액 20  $\mu\text{l}$ 를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램에서 KT의 피크면적과 내부표준물질의 피크면적의 비를 가지고 위에서 작성한 검량선으로부터 혈중 농도를 계산하였다.

**HPLC 조건** - 컬럼으로는  $\mu$ -Bondapak<sup>TM</sup> C<sub>18</sub> 3.9 $\times$ 300 mm (Waters)을 사용하였고, 이동상으로 아세트니트릴 : 증류수 : 초산(40 : 60 : 0.2) 혼합액을 사용하였으며, 이동상의 유속은 1.0 ml/min, 주입량은 20  $\mu\text{l}$ 로 하여 313 nm에서 검출하였다.<sup>27)</sup>

#### 약물속도론적 변수 계산

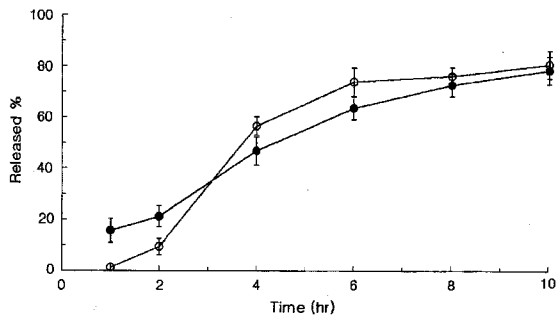
혈중농도 data로부터 혈장중 약물 농도 - 시간 곡선을 그리

고,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 는 이 곡선에서 직접 읽었으며,  $AUC_{0 \rightarrow 12hr}$ 는 사다리꼴 공식에 의하여 구하였다.

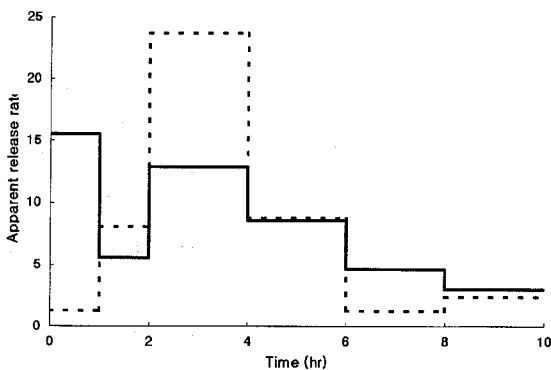
### 결과 및 고찰

#### 방출시험

신규 서방성 제제 A, B 2종에 대한 방출시험 결과는 Figure 1과 같았다. 신규 서방성 제제 A는 초기 1시간 동안 15% 이상 방출되었으며, 서방성 제제 B는 1시간 동안 1.3% 이내로 방출되어 약 1시간 정도의 lag time이 존재함을 알 수 있었다. Figure 1의 방출곡선으로부터 방출시간에 따른 겉보기 약물방출 속도( $\Delta\%/ \Delta\text{time}$ )를 구해보면 시간대별로 약물이 방출되는 양을 대략적으로 용이하게 추정할 수 있어서 이를 Figure 2에 나타내었다. 이 Figure에서 보는 바와 같이, 신규 서방성 제제 A는 1시간 이내에 초기용량(loading dose)이 방출되고, 1시간에서 2시간사이에는 방출이 감소되다가 2시간에서 4시간 사이에 방출이 가장 빨리 되는 것을 알 수 있으며, 그 이후에는 방출속도가 서서히 감소하는 경향을 나타내었다. 그 이유를 고찰 해 보면, 초기의 약물방출



**Figure 1**—Release profiles of sustained-release (SR) pellet formulations A and B. Error bars were represented as standard deviation (n = 6).  
Key : ● ; SR pellet A, ○ ; SR pellet B



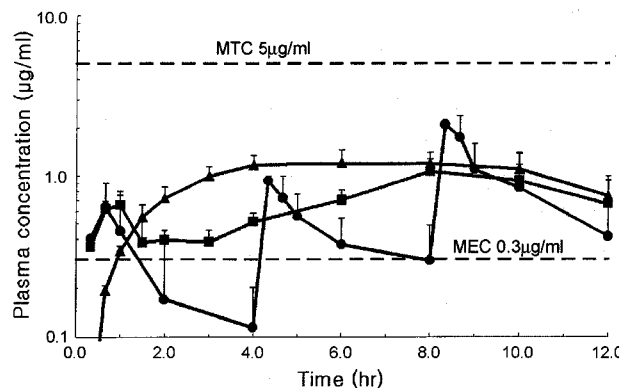
**Figure 2**—Apparent release rate ( $\Delta\%/ \Delta t$ ) of sustained-release (SR) pellet formulations A and B.  
Key : — ; SR pellet A, - - - ; SR pellet B

은 Eudragit NE30D가 위액에 용해되므로 이 고분자층에 분산되어 있는 KT가 신속하게 방출된 결과이며, 그 이후에는 물에 녹지 않는 Eudragit RS 100 막이 수화되기까지 약물의 방출이 감소되다가 Eudragit RS 100 막이 완전히 수화되면서 방출이 서서히 증가된 결과라 사료된다. 신규 서방성 제제 B는 초기에는 lag time이 존재하다가 2시간에서 4시간 사이에 빠른 속도로 방출이 진행되고 6시간 이후에는 방출속도가 현저히 떨어지는 양상을 나타내었다. 그 이유는 신규 서방성 제제 B에는 약물함유층이 물에 녹지 않는 Eudragit RS 100 막으로 코팅되어 있어서 초기에는 Eudragit RS 100 막이 수화되는데 시간이 걸리므로 약물이 방출되지 않고 일정시간이 경과하여 Eudragit RS 100 막이 수화되면서 확산에 의하여 서서히 방출되기 때문이라 생각된다. 일반적으로 진통제는 약효발현 시간이 신속한 것이 요구되므로,<sup>1,29,30</sup> 서방성 제제를 설계할 경우에는 초기용량(loading dose)가 신속하게 방출되고, 그 이후 유지용량이 서서히 방출되어 장시간 유효혈중농도를 유지하는 것이 바람직하다고 생각해 볼 때, 신규 서방성 제제 A가 B보다 더 바람직할 것으로 예상된다.

#### 약물속도론적 연구

속방성 제제와 서방성 제제를 토끼에 경구투여한 후 혈액을 채취하여 혈장 중에 있는 KT의 농도를 측정된 결과 Figure 3과 같았다. 이 data를 근거로 하여 각각을 각종 parameter인 AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  값을 계산하여 Table I에 나타내었다.

Figure 3의 혈중농도 그래프에서 보는 바와 같이 시판 중인 속방성 제제는 혈중농도의 기복(fluctuation)이 심한 반면,



**Figure 3**—Plasma concentration of ketorolac tromethamine after oral administration of conventional immediate-release (IR) tablets and new sustained-release (SR) preparations (A, B) in rabbits. Plasma concentrations were represented as mean  $\pm$  standard error in a logarithmic scale (n = 6-8).  
Key : ■ ; SR pellet A, ▲ ; SR pellet B, ● ; Tarasyn IR tablets

서방성 제제는 혈중농도 기복이 적으면서 치료영역(therapeutic window)인 유효혈중 농도를 장시간 유지하였다. 특히, 서방성 제제 A는 초기에 신속하게 유효혈중농도에 도달하면서 장시간 유효혈중농도를 유지하므로 가장 양호하다고 볼 수 있다. 일반적으로 진통제는 통증을 신속하게 완화시켜야 할 필요성이 있기 때문에 신속한 약효발현시간을 얻기 위해서는 초기방출도 어느 정도 확보되어야 한다.<sup>1)</sup> 또한, 평균 AUC를 비교해 볼 때 서방성 제제 A는 속방성 제제에 비하여 약 1.3배 증가하였고, 서방성 제제 B는 약 1.8배 증가하였으나 t-test 결과 유의성 있는 차이는 없었다( $p>0.05$ ). Granados-Soto<sup>29)</sup>은 흰쥐를 사용하여 KT를 체중 kg당 0.3, 1.0, 1.8, 3.2 및 5.6 mg으로 경구투여하여 KT의 투여용량 및 혈중농도와 진통작용간의 상관관계를 연구한 결과, 혈중농도와 진통작용간의 상관관계는 Hill equation의 sigmoidal maximal effect 모델에 따름을 보고하였으며, 그 때의 진통작용은 혈중농도가 약 3 µg/ml까지는 진통작용이 선형적으로 증가하다가 그 이상의 혈중농도에서는 진통작용이 증가되지 않고 포화되는 경향을 나타내었다. 체중 kg당 3.2 mg 이상 투여시 최대의 진통효과가 나타났는데, 이 경우 혈중농도가 3 µg/ml 이상으로 도달하였다. 따라서 KT의 경우 혈중농도가 3 µg/ml 이상으로 도달하였다. 따라서 KT의 경우 혈중농도가 최소독성농도(MTC)인 5 µg/ml 이상에 도달하더라도 진통작용이 개선되지 않으며, 독성이 나타날 우려가 더 높다고 생각된다.

투여 용량을 고려해 볼 때, 체중 60 kg인 사람을 기준으로 생각하면  $10 \text{ mg} \times 3 \text{ 회} = 30 \text{ mg/체중 } 60 \text{ kg} = 0.5 \text{ mg/체중 kg}$ 이며, 이 실험에서 토끼에 투여한 용량은  $7.5 \text{ mg/체중 } 2 \text{ kg} = 3.75 \text{ mg/kg}$ 으로 사람에서 보다 약 7배 더 많은 용량을 투여한 결과이며, 혈중농도가 사람과 토끼간에 용량에 정비례하지는 않지만 사람에게 상용량으로 투여하면 혈중농도가 더 감소될 것이 예상된다. 또한 속방성 제제를 반복투여하면 peak 농도가 서방성 제제 보다 더 높을 우려가 더 크므로 부작용이 발생할 우려도 더 높다고 할 수 있다. 따라서, KT의 경우에는 서방성 제제로 개발하는 것이 복용이 간편하며 환자의 복약순응도가 높고, 부작용 발생을 줄일 수 있으며, 치료효과를 더 높일 수 있다고 사료된다.

신규 서방성 제제 A, B를 기존의 시판 정제와 비교해 볼 때 기존 속방성 제제는 혈장 중 약물 농도가 신속하게 감소되어 투여중간에 유효 혈중농도를 유지하지 못하는 기간이 있고, 반복투여시 혈중농도가 신규 서방성 제제에 비하여  $C_{\text{max}}$ 가 높아 치료기간 동안 혈중농도의 기복이 심하였다. 그러나 신규 서방성 제제는 치료기간 동안 혈중 농도가 치료영역내에서 장시간 유효혈중 농도를 유지하였다. 신규 서방성 제제 A, B를 비교하여 볼 경우 서방성 A 제제는 용출

시험에서 초기 방출량이 높기 때문에 속방성 제제와 마찬가지로 신속하게 유효혈중 농도에 도달하므로 약효발현도 신속하면서도 장시간 유효혈중 농도를 유지하는 장점이 있다. 그러나, 신규 서방성 제제 B는 방출 초기 약 1시간 동안 약물이 거의 방출되지 않는 lag time이 존재하기 때문에 실제로 약물을 투여하였을 경우에도 유효혈중농도에 도달하는 시간이 늦어 약효발현 시간이 늦게 나타남을 예상할 수 있다.

## 결 론

KT 함유 신규 서방성 제제 A, B를 시판 속방성 제제와 비교하여 토끼에서의 약물속도론적 특징을 평가하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 방출제어막이 Eudragit RS 100 단일막으로만 구성된 신규 서방성 제제 B는 약 1시간 정도의 lag time이 존재하였으나, 내부약물함유층(75% KT)을 Eudragit RS 100로 코팅한 후 외부약물함유층(25% KT)을 Eudragit NE30D로 코팅된 서방성 제제 A는 초기 약물방출이 확보되었다.
2. 신규 서방성 제제 A, B는 시판 속방성 제제에 비하여 혈중농도의 기복이 적고 장시간 유효 혈중 농도를 유지하였다.
3. 신규 서방성 제제 A는 B에 비하여 신속하게 유효 혈중농도에 도달하였으며, 전체적인 혈중농도 곡선과 방출시험 결과가 유사한 양상을 나타내었다.

## 감사의 말씀

이 연구는 보건복지부 선도기술의료공학기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것이므로(HMP-98-G-2-051-B) 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) 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**, 1143-1155 (1995).
- 2) M. Brandl, D. Conley and D. Johnson, Racemization of ketorolac in aqueous solution, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 1045-1048 (1995).
- 3) M. Brandl, A. Magill, V. Rudraraju and M. S. Gordon, Approaches for improving the stability of ketorolac in powder blends, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 1151-1153 (1995).
- 4) S. S. Bloomfield, J. Mitchell, G. B. Cissell, T. P. Barden and J. P. Yee, Ketorolac versus aspirin for postpartum uterine pain,

- Pharmacotherapy*, **6**, 247-252 (1986).
- 5) 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).
  - 6) 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).
  - 7) 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 tromethamine, *Pharm. Res.*, **6**, 62-65 (1989).
  - 8) M. Vakily, B. Corrigan and F. Jamali, The problem of racemization in the stereospecific assay and pharmacokinetic evaluation of ketorolac in human and rats, *Pharm. Res.*, **12**, 1652-1657 (1995).
  - 9) 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).
  - 10) 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).
  - 11) 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).
  - 12) 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).
  - 13) S. D. Roy, E. Manoukian and D. Combs, Absorption of transdermally delivered ketorolac acid in humans, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 49-52 (1995).
  - 14) 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).
  - 15) 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).
  - 16) 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).
  - 17) R. Kamineni, R. A. Naresh and N. Udupa, Ketorolac tromethamine: oral vs transdermal iontophoresis, plasma concentration-time profiles, *Indian Drugs*, **32**, 50-52 (1995).
  - 18) 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).
  - 19) 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).
  - 20) D. M. Brahmankar, R. M. Karwa and S. B. Jaiswal, Cellulose matrices for controlled release of ketorolac tromethamine, *Indian Drugs*, **33**, 120-123 (1996).
  - 21) L. Genc, E. Guler and N. Hegazy, Film coated enteric tablet formulation of ketorolac tromethamine, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23**, 1007-1011 (1997).
  - 22) B. A. Sathyamurthy, Formulation and evaluation of ketorolac tromethamine gels, *Eastern Pharmacist*, **41**, 135-136 (1998).
  - 23) 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).
  - 24) D. K. Fuller and P. J. Kalekas, Ketorolac and gastrointestinal ulceration, *Ann. Pharmacother.*, **27**, 978-979 (1993).
  - 25) 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).
  - 26) G. J. Rhee, S. H. Park, S. S. Suh and S. -J. Hwang, The formulation and dissolution properties of oral sustained release sulindac delivery system, *Yakhak Hoeji.*, **41**, 48-59 (1997).
  - 27) I. -S. Cho, Preparation and evaluation of hydrogel of ketorolac for transdermal formulation, *M.S. Thesis for Pharmacy*, Chungnam National University (1999).
  - 28) M. A. Campanero, A. L. pez-Oc riz, E. Garc a-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).
  - 29) V. Granados-Soto, F. J. Lopez-Munoz, E. Hong and F. J. Flores-Murrieta, Relationship between pharmacokinetics and the analgesic effect of ketorolac in the rat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **272**, 352-356 (1995).
  - 30) G. J. Rhee, S. H. Park and S. -J. Hwang, The formulation and bioavailability of oral sustained release sulindac delivery system, *Yakhak Hoeji*, **41**, 60-73 (1997).