

식단에 따르는 페노피브레이트 서방성 캡슐의 1회 경구 투여 후 약물동태학 및 약물동력학의 평가

윤휘열¹ · 김정현¹ · 이은주¹ · 정수연¹ · 최선옥² · 김형기² · 권준택³ · 강원구⁴ · 권광일¹

¹충남대학교 약학대학 임상약학 연구실

²식품의약품 안전청 생물측정과

³순천향 대학교 의과대학 임상약리학 실험실

⁴한국 화학 연구소 부설 안전성 평가 연구소

Effect of Food on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fenofibric Acid after a Single Oral Dose of Fenofibrate Sustained-Release Capsule

Hwi-yeol Yun¹, Joung-hyun Kim¹, Eun Joo Lee¹, Soo Youn Chung², Sun-oK Choi²
Hyung Kee Kim³, Jun-tack Kwon³, Wonku Kang⁴, Kwang-il Kwon¹

¹College of pharmacy, Chungnam National University, Daejeon, 305-764, Korea

²National Institute of Toxicological Research, Seoul, Korea

³College of Medicine, Soonchunhyang University, Chunan, Choongnam, Korea

⁴Korea Institute of Toxicology, Daejeon, Korea

We examined the effects of food on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of fenofibrate released from sustained-release (SR) capsule as therapy for hypolipidemia. Twenty-four healthy volunteers were used in 3 × 3 crossover pharmacokinetic and pharmacodynamic study; Additional six volunteers were used as a control group(i.e., no fenofibrate administration). A single dose of fenofibrate (SR capsule, 250 mg) was administered on three occasions: after overnight fasting, after consumption of a standard breakfast, and after a high-fat breakfast. Serial blood samples were collected for the next 72 hours. Plasma fenofibric acid concentrations were measured by high performance liquid chromatography, and pharmacokinetic parameters were calculated using ADAPT II program. Plasma triglyceride concentrations were measured by blood chemistry analyzer (CH-100). The pharmacokinetic parameters were significantly affected by food intake. The high-fat breakfast affected the rate of absorption of fenofibrate more than did the standard breakfast and fasted conditions. Plasma concentrations of triglyceride at 24 hours decreased significantly after the administration of fenofibrate compared with the concentration at 0 hours(P<0.05). In healthy volunteers, the bioavailability of fenofibrate was greater when administered via sustained-release capsules immediately after the consumption of food than after fasting condition.

□ Key words - fenofibrate, pharmacokinetic, pharmacodynamic

Fenofibrate 의 화학명은 2-[4-(4-chlorobenzyl)phenoxy]-2-methyl-2-propanoic acid로써 고지질혈증의 치료에 사용되며¹⁾ fenofibrate의 활성형은 fenofibric acid이다(Fig. 1). Fenofibric acid는 지단백 lipase를 활성화하여 very low density lipoprotein(VLDL)-triglyceride의 이화 작용을 촉진하고 acetyl coenzyme A carboxylase 활성을 억제하여 간에서 지방산 합성을 억제한다. 또한 죽상동맥경화증 발생 위험이 보다 높은 소형 고밀도 LDL 입자의 생성을 줄이고 대형 저밀

도 입자의 생성을 촉진한다.²⁾ 또한 acetyl coenzyme A cholesterol transferase의 활성을 억제함으로써 세포내 에스테르화 콜레스테롤의 축적을 감소시킨다.

Fenofibrate는 peroxisome proliferators activated receptors α (PPAR α) 와 반응하여 apolipoprotein C-III 생성 유전자 등 다수의 유전자를 조절하고 그 결과 간에서 apolipoprotein 농도가 감소하며, chylomicron 및 VLDL 제거율이 증가한다.³⁻⁵⁾ 그리고 혈소판 기능의 정상화와 혈장 fibrinogen 저하능 및 요산 배설을 촉진시킨다.⁶⁾

Fenofibrate의 용량과 지질 저하 효과 사이의 상관 관계에 관한 연구에 따르면, 총 콜레스테롤 및 triglyceride 수치가 fenofibrate 용량에 비례하여 감소하였고, 유의한 차이를 나타내었다.⁷⁾ 하지만 혈장 중 fenofibric acid의 농도에 대한 총

Correspondence to : 권광일, PhD
충남대학교 약학대학 임상약학연구실
대전광역시 유성구 궁동 220
충남대학교 약학대학 405호
Tel: 042-821-5937, Fax: 042-823-6781
E-mail: kwon@cnu.ac.kr

cholesterol 수치 사이의 상관관계를 연구한 보고에서는 혈장 중 약물 농도와 약효 사이의 관계가 관찰되지 않았다.⁸⁾

본 연구에서는 고지혈증 치료제로 광범위하게 사용되고 있는 fenofibrate 서방성 캡슐을 공복시 그리고 조절된 식단을 섭취한 건강한 성인 지원자에게 1회 경구 투여한 후 혈장 중 약물농도가 약효에 미치는 영향을 연구·검토하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 삼천당 글리펜 서방 캡슐 (제조번호: 04003, 유효기간: 2007년 6월 24일)로서 fenofibrate 250mg을 함유하였다. 혈장 중 약물농도를 측정하기 위한 시약으로 HPLC용 메탄올, 아세토니트릴과 분석에 사용된 염산, n-hexane, ethylacetate 및 기타시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다. 분석 기기로는 HPLC용 펌프(LC-10Avp, SHIMADZU Co., Kyoto, Japan), 자외선검출기(SPD10-Avp, SHIMADZU Co., Kyoto, Japan), 역상 컬럼(Superspher 100 RP-18, 250 x 4 mm, I.D. Merck, Germany) 등을 사용하여 혈장 샘플을 분석하였다.

혈장 중 triglyceride의 농도를 측정하기 위한 시약으로 Triglyceride liquicolor[®] (Stanbio laboratory INC., Houston, U.S.A) 을 사용하였고, 측정 기기로는 CH-100 (SEAC, Firenze, Italy) 을 사용하였다.

피험자의 선정

본 연구에 있어서 지원자는 순천향대학교 의과대학 부속 천안병원에서 실시한 건강 진단 결과 정상인 경우에 한하여 선발하였다. 건강 진단 내용은 식품 의약품 안전청이 고시한

생물학적 동등성 시험 기준에 근거하여 내과 진찰, 신장 기능, 간기능, 및 심장 순환 기능을 알기 위한 혈액 화학 및 혈액 병리 검사와 기타 감염성 질환에 대한 감염 여부를 검사하여 정상 범위를 벗어난 항목이 2가지 이하인 24명과, 시험약을 투여하지 않을 대조군 시험을 위한 피험자로 8명을 각각 최종 선정하였다. 최종 피험자들은 동의서에 서명한 후 본 시험에 참가하였다. 피험자로 선정된 지원자들은 남자 13명과 여자 11명으로 구성되었고 평균 체중은 62.83 ± 8.73 kg, 평균 신장은 169.63 ± 7.71 cm, 그리고 평균 연령은 21.0 ± 1.64 세이었다. 시험약을 투여하지 않을 대조군 시험에 참여하는 지원자 8명의 평균 체중은 60.75 ± 5.42 kg, 평균 신장은 168.21 ± 8.45 cm, 그리고 평균 연령은 20.5 ± 2.23세 이었다. 모든 지원자는 정해진 투약일 전 10일간 및 시험 기간에는 음주를 삼가고 타 약물의 복용을 금하도록 하였으며 시험 전 3일부터는 커피 및 콜라 등 카페인을 함유하고 있는 음식의 섭취를 금하도록 하였다.

시험 디자인

투약은 라틴 방격법에 따라 총 24명의 지원자를 임의로 세 그룹으로 나누어 3회에 걸쳐 실시하였고 휴약기간은 5일로 하였다. 글리펜 서방 캡슐 각 1 캡슐을 240 ml의 물과 함께 공복 상태, 표준 식단을 섭취한 상태, 고지방 식단을 섭취한 상태의 3그룹에게 투약하였고 교차 시험을 하였다. 시험에 사용된 식단의 종류와 열량 및 3대 영양소의 비율은 Table 1과 같았다.⁹⁾ 대조군에게는 공복시에 글리펜 서방 캡슐 대신 위약을 투약한 후 시험군과 동일한 조건으로 시험 하였다.

시험약을 투여한 그룹에서의 채혈은 약물 투약 전 및 투약 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 24, 48, 및 72시간에 실시하여 총 13회에 걸쳐 시행하였다. 시험약을 투여하지 않은

Table 1. Meal compositions

Composition	Standard meal		High-fat meal	
	Food	Ingredients (g)	Food	Ingredients (g)
	Steamed rice	Rice (90 g)	Steamed rice	Rice (90 g)
	Dried shrimp and sea mustard soup	Shrimp dried (20g), Sea mustard dried (5 g)	Beef and sea mustard soup	Sea mustard dried (6 g), beef brisket (30 g)
	Grilled yellow croaker	Yellow croaker (70g)	Fried yellow croaker	Yellow croaker (70g), soybean oil (5 g)
	Steamed egg	Whole egg (50 g), sesame oil (1 g)	Egg roll	Whole egg (50 g), soybean oil (3 g)
	Radish salad	Korean radish (70g)	Boiled spinach seasoned with soy sauce	Spinach (70 g), sesame oil (1 g), soybean oil (1 g)
	Kimchi	60 g	Kimchi	60 g
	Apple	100 g	Cracker with peanuts	32 g
	kcal (content of fat, %)	686.3 kcal (19.9%)		908.0 kcal (35.5%)
	Carbohydrate:Protein:Fat	56.3:23.9:19.9		45.5:19.0:35.5

대조군에서의 채혈은 위약 투약 전 및 투여 후 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 및 시간에 실시하여 총 9회에 걸쳐 시행하였다. 채혈된 혈액은 헤파린이 처리된 튜브에 넣어 혈액 응고를 방지한 상태로 3000rpm 에서 10분간 원심분리하였고 분리된 혈장은 혈청 분리관으로 옮겨 분석시까지 -20°C에서 냉동 보관하였다.

혈장 중 fenofibric acid 의 농도 정량

Fenofibrate는 흡수되어 빠르게 가수분해되어 주 대사체인 fenofibric acid로 대사된다. 그러므로 혈장 중에서의 fenofibrate의 농도는 거의 정량되지 않으며, 주 대사물인 fenofibric acid를 통하여 혈중 농도를 정량하였다. Fenofibric acid 표준품을 아세트니트릴에 녹여 농도를 1 mg/mL 로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 아세트니트릴로 계열 희석하여 검량선 농도의 10배의 농도로 만들어 각 시험관에 100uL를 가한 후 공혈장 900uL 를 가하여 fenofibric acid 의 혈장 중 농도가 각각 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 15 µg/mL 농도가 되도록 혈장시료를 만들었다. 표준 혈장 시료 1 mL 을 정확히 취하고 아세트니트릴 50uL, 1 mg/mL clofibric acid (internal standard) 50 uL, 1M HCl 1 mL, n-hexane: ethyl-acetate(90:10, v/v)을 5 mL 가하여 20분간 추출 한 후 3000 rpm 에서 10분간 원심분리하였다. 유기 용매층을 취하여 질소 기류 하에서 증발, 건조 시킨 후 잔사를 아세트니트릴: 물 (3:7, v/v) 1mL 로 재분산시키고 60초간 vortexing 하여 완전하게 녹인 후 이 최종시료 용액중 5uL를 취하여 HPLC 에 주입하였다. 이동상은 0.02M 인산 완충액(pH 3.4): 아세트니트릴을 55: 45 비율로 제조하였다. 이동상의 유속은 1.0 mL/min 이었으며, 자외선 검출기의 파장은 287nm 이었다.¹⁰⁾

위의 HPLC 분석법에 따라 얻어진 크로마토그램으로부터 fenofibric acid 피크와 내부표준물질로 사용한 clofibric acid 피크의 면적비로 검량선을 작성하였고 이 검량선에 의해 혈장 중 fenofibric acid의 농도를 산출하였다.

혈장 중 triglyceride의 농도 정량

약물의 복용법이 1일 1회 투여인 점을 감안하여 혈장 중 triglyceride의 농도는 투약군에서 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 및 24시간까지의 농도를 측정하였고, 시험약을 투여하지 않은 대조군의 경우도 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 및 24 시간에 서의 농도를 측정하였다. Triglyceride liquicolor 시약에 activator 7방울을 가하여 수회 흔들어 준 뒤 15분간 실온에 방치한 후 사용하였다. 혈장 10uL에 시약 1mL을 가하고 37°C에서 5분간 incubation 시킨 후 측정하였다.¹¹⁾

약물동태학 및 약물동력학적 변수의 산출 및 통계학적 분석

각 군의 경구 투여 후의 fenofibric acid에 대한 약물동태 파라미터(AUC_{inf}, C_{max}, Cl_{total}/F, K_a, K_{el}, t_{1/2}, 및 V_d/F)를 산출하여 비교 평가하였다. AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 산출하였고 C_{max}는 측정 최고 농도, T_{max}는 측정 최고 농도를 나타낸 시간으로 하였다. 고유 클리어런스(Cl_{total}/F)은 투여량을 AUC_{inf}로 나누어 계산하였다. 컴퓨터 프로그램 ADAPT II을 이용하여 지원자 각각의 혈중농도 데이터를 흡수 지연 시간 및 1차 속도 흡수 과정을 가지는 one compartment open model에 fitting하여 compartmental analysis를 수행하였다. Fitting된 그래프로부터 K_a, K_{el}을 구하였고 이 값을 이용하여 소실 반감기 (t_{1/2} = 0.693/K_{el})를 구하였다. V_d/F는 투여량을 AUC_{inf}와 K_{el}로 나누어 산출하였다.

약물동력학적 변화는 0시간에서의 triglyceride의 농도를 기

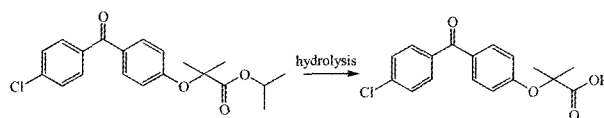


Fig. 1. Molecular structure of fenofibrate (left) and its active metabolite, fenofibric acid (right).

Table 2. Pharmacokinetic parameters (mean ± SD) of fenofibric acid in healthy volunteers after a single oral dose of fenofibrate (250 mg; sustained-release capsule)

Parameter	Fasted condition	Standard meal	High-fat meal
Non-compartmental parameter			
AUC _{inf} (µg·h/mL)	52.32 ± 26.20	128.42 ± 48.07*	174.78 ± 71.87*
C _{max} (µg/mL)	2.39 ± 1.84	6.92 ± 2.67*	9.15 ± 3.46* [†]
T _{max} (hr)	6.38 ± 4.46	7.83 ± 2.46	8.08 ± 4.30*
Compartmental parameter			
V _d /F (L)	134.65 ± 92.13	38.30 ± 14.07*	30.21 ± 16.45*
K _a (L/hr)	1.19 ± 1.58	1.13 ± 1.15	1.19 ± 1.10
K _{el} (L/hr)	0.04 ± 0.01	0.05 ± 0.05	0.05 ± 0.02
T _{lag} (hr)	0.97 ± 0.45	3.36 ± 1.98*	3.83 ± 1.88*

AUC_{inf}, area under the curve for plasma concentration vs. time; C_{max}, peak concentration; T_{max}, time to reach C_{max}; V_d/F, volume of distribution; K_a, absorption rate constant; K_{el}, elimination rate constant; T_{lag}, lag time of drug absorption. *Significant change from the fasted condition (P < 0.01); [†]Significant change from the standard meal condition (P < 0.05).

준으로 하여 투약 후 24시간에서의 triglyceride농도의 변화율을 계산하였다.

모든 데이터는 평균 ± 표준 편차로 표현하였다. 모든 변수들은 ANOVA를 통해 평가하였으며 SPSS 11.0 for windows (SPSS inc., Chicago, Illinois, USA)을 이용하였다.

실험 결과 및 고찰

조절된 식단에 의한 페노피브레이트 서방성 캡슐의 약물 동태학적 효과

공복 상태, 표준 식단을 섭취한 상태, 고지방 식단을 섭취한 상태에서 글리펜 서방 캡슐을 3그룹에 대한 약물 동태학적 파라미터들을 Table 2에 나타내었다. 무한 시간까지의 혈중농도 곡선 하 면적(AUC_{inf})값은 공복 상태, 표준 식단을 섭취한 상태, 고지방 식단을 섭취한 상태 각각 52.32, 128.42 및 174.78 µg · hr/mL로 계산되었다. 최고혈중농도(C_{max})값은 각각 2.39, 6.92, 9.15 µg/mL 로 측정되었다. 최고

혈중 농도 도달 시간(T_{max})은 각각 6.38, 7.83 및 8.08 hr으로 관찰되었다. AUC_{inf}의 경우 공복시에 투약한 군과 비교하여 표준 식단을 섭취한 군은 2.45배 증가하였고, 고지방 식단을 섭취한 후 투약한 군은 3.34배 증가하였다. C_{max}의 경우 각각 2.89배와 3.82배 증가하였다. 위 세 군 사이의 생물학적 동등성을 검정하기 위하여 two one-sided tests (TOST)를 통해 검정한 결과 90% 신뢰구간 범위인 0.80에서 1.25범위를 세 군 모두 벗어나 세 군 비교시 모두 동등하지 않은 것으로 판정 되었다. Schuirmann t-테스트를 통한 결과도 역시 TOST방법을 통한 신뢰구간 추정과 비슷한 결과를 나타내었다. T_{max}의 경우 Wilcoxon test를 통해 검정한 결과 공복시에 투약한 군과 비교하여 표준식단을 섭취한 군, 고지방 식단을 섭취한 군간의 유의한 차이를 보였다(Table 3).¹²⁾ 조절된 식단 섭취 후 약물을 투약한 군과 공복시 약물을 투여한 군 간의 세가지 non-compartmental 파라미터들 모두 유의한 차이를 보였다(p<0.01). 최고 혈중 농도(Cmax)의 경우 고지방 식단을 섭취한 군과 표준 식단을 섭취한 군간에

Table 3. Statistical comparisons of pharmacokinetic parameters for fenofibric acid in the fasted, standard meal, and high-fat meal conditions

Std(I):Fast(J)	90% C.I. (0.80-1.25)	Result of Schuirmann's test				Result of Wilcoxon test	
		Side I		Side II		z	P
		t ₁	P	t ₂	P		
C _{max}	0.23-0.38	-6.98	<0.01	7.67	<0.01	-	-
AUC _t	0.28-0.48	-6.66	<0.01	9.61	<0.01	-	-
T _{max}	-	-	-	-	-	3.09	<0.01
High(I):Fast(J)							
C _{max}	0.17-0.29	-7.02	<0.01	9.83	<0.01	-	-
AUC _t	0.20-0.34	-8.49	<0.01	11.44	<0.01	-	-
T _{max}	-	-	-	-	-	2.60	<0.01
High(I):Std(J)							
C _{max}	0.59-0.98	-0.75	0.23	3.56	<0.01	-	-
AUC _t	0.57-0.93	-0.35	0.36	3.31	<0.01	-	-
T _{max}	-	-	-	-	-	0.201	0.84

Statistical analysis was based on a comparison of the results and confidence interval (C.I.) of group J versus I. Std, standard meal condition; Fast, fasted condition; High, high-fat meal condition.

Table 4. Plasma concentrations of fenofibric acid in the fasted, standard meal, and high-fat meal conditions

Time (h)	1	2	3	4	5	6	8	10	12	24	48	72
	Fasted											
Mean	0.21	1.21	1.73	2.15	1.96	1.89	1.82	1.77	1.48	0.97	0.41	0.20
SD	0.23	1.41	1.88	1.67	1.31	1.18	1.05	0.95	0.75	0.4	0.22	0.19
	Standard meal											
Mean	0.01*	0.22	1.16	2.65	4.38*	5.16*	5.59*	5.46*	4.71*	2.36*	0.98*	0.34
SD	0.04	0.47	1.37	2.51	3.15	3.42	3.23	2.05	2.38	1.03	0.54	0.21
	High-fat meal											
Mean	0.05*	1.12	2.16	3.18	5.24*	6.56*	6.85*	6.33*	5.55*	3.53* [¶]	1.28* [¶]	0.60* [¶]
SD	0.16	2.57	3.97	4.35	4.13	4.55	3.67	2.86	2.06	1.99	0.81	0.51

*Significant change from the fasted condition (P<0.01); [¶]Significant change from the standard meal condition (P < 0.05).

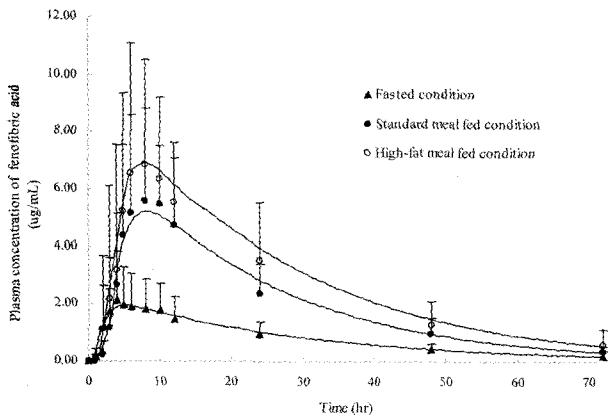


Fig. 2. Plasma concentrations (mean + SD) of fenofibric acid in healthy volunteers (n = 24) after a single oral dose of fenofibrate (sustained-release capsule; 250 mg). The curves are maximum likelihood fits of a one-compartment open model with lag time (see Methods).

도 유의한 차이를 나타내었다(p<0.01).

위 세 군간의 혈중 농도 곡선 사이의 유의한 차이는 Table 4와 같았다. 공복시 투약한 군과 조절된 식단을 섭취한 후 투약한 군 간에는 absorption phase를 제외한 elimination phase에서는 유의한 차이를 보이며 감소하였다(p<0.01). 표준 식단을 섭취한 후 투약한 군과 고지방 식단을 섭취한 후 투약한 군 간에는 elimination phase 중에서 24-72시간에서만 유의한 차이를 보이며 감소하였다(p<0.05).

흡수 지연 시간을 가지는 one compartment open model로 fitting한 결과를 Fig. 2의 실선으로 나타내었다. Compartmental 약물동태학적 파라미터들은 Table 2에 나타내었다. 위 세군에서의 소실 속도 상수(Kel)는 공복시, 표준식단 섭취 시, 고지방 식단을 섭취시 각각 0.04, 0.05 및 0.05 hr⁻¹로 계산되었다. 분포용적(V_d/F)의 경우 각각 134.65, 38.30 및 30.21 L로

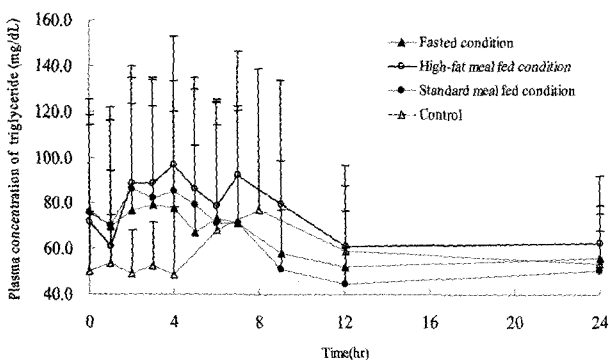


Fig. 3. Plasma concentrations (mean + SD) of triglyceride in healthy volunteers (n = 24) after a single oral dose of fenofibrate (sustained-release capsule; 250 mg) and in control group (n=8).

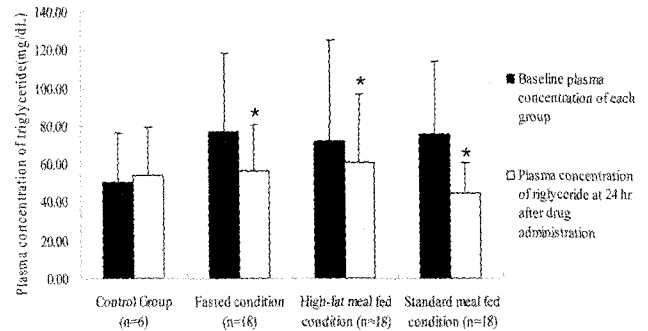


Fig. 4. Mean percent changes from baseline plasma concentration of triglyceride in each group. *Significant change from baseline plasma concentration of triglyceride (P<0.05).

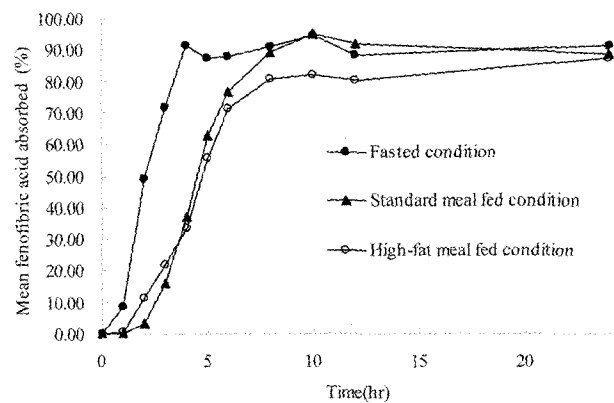


Fig. 5. The percent fenofibric acid absorbed vs. time profiles after an oral administration of fenofibrate. Each data point is the mean value for 24 subjects.

계산되었으며, 흡수 속도 상수(Ka)의 경우 각각 1.19, 1.13 및 1.19 hr⁻¹로 계산되었다. 흡수지연시간(T_{lag})의 경우 각각 0.97, 3.36 및 3.83hr으로 계산되었다. 위 compartmental 약물동태학적 파라미터들의 경우 약물의 분포 용적(V_d/F)과 흡수 지연 시간(T_{lag})은 공복시 투약한 군과 조절된 식단을 섭취한 군 사이에 유의한 차이를 가지고 변화하였다(p<0.01).

조절된 식단에 의한 페노피브레이트 서방성 캡슐의 약물 동력학적 효과

글리펜 서방 캡슐을 복용하지 않은 대조군과 공복시, 표준 식단을 섭취한 후, 고지방 식단을 섭취한 후 글리펜 서방 캡슐을 투약한 세 군에 대한 triglyceride의 농도를 측정할 결과는 Fig. 3과 같았다. 식단 섭취에 의한 triglyceride의 변화는 고지방 식단의 경우 4시간에서 96.7±56.4mg/dL로 최고 농도를 나타냈고, 표준식단을 섭취한 그룹에 경우 2시간에서 86.4 ± 53.5mg/dL로 최고 농도를 나타내었다.

투약 전 triglyceride의 농도와 투약 후 24시간에서의 triglyceride의 농도의 변화는 Fig. 4에 나타내었다. 공복시 투약한 군, 고지방 식단을 섭취한 후 투약한 군, 표준식단을

섭취 한 후 투약한 군에서 투약 전 triglyceride의 농도는 각각 76.7±41.6, 71.8±53.6 및 75.7±38.4 mg/dL 에서 투약 후 24시간 에서는 56.2±19.2, 62.7±29.3 및 50.7±17.6 mg/dL로 각각 26%, 13%, 33% 로 유의한 차이를 보이며 감소하였다 ($p<0.05$). 약물을 투약하지 않은 대조군의 경우 0시간에서 50.2±25.7 mg/dL 에서 24시간 후 53.7±25.4 mg/dL 로 7% 증가하였지만 유의한 차이를 보이지는 않았다.

고 찰

Fenofibrate은 지용성이 강한 약물로서 경구 투여시 체내에서 빠르게 가수분해되어 fenofibric acid로 대사된다. 이 연구에서는 조절된 식단을 섭취한 뒤 또는 공복시 fenofibrate을 1회 경구 투여한 후 fenofibric acid 의 혈중 농도 변화와 혈장 중 triglyceride의 농도의 변화를 알아보고자 하였다. Fenofibric acid 의 AUC_{inf} 와 C_{max} 가 공복시 약물을 투약한 군에 비하여 표준식단을 섭취한 군의 경우 2배, 고지방 식단을 섭취한 군의 경우 4배 정도 증가하였다. 이러한 현상이 나타나는 원인은 fenofibrate의 경우 지용성이 높은 약물로서 음식물의 지방 함량과 칼로리, 위장관에서의 약물에 대한 음식물의 물리적인 보호 작용, 위장관의 혈류속도 증가로 인한 약물의 흡수 촉진으로 인한 작용등이 복합적인 원인으로 작용하여 공복 상태에서 약물의 혈중농도보다 식후 투약한 약물의 혈중 농도가 증가되는 것으로 보고되고 있다.¹³⁾

Fenofibric acid의 혈장 중 농도의 경우 흡수 지연 시간을 가지는 1-compartmental open model을 통해 잘 설명되었고, Wagner-nelson plots을 통한 흡수 속도 양상은 1차 속도로서 설명되어졌다(Fig. 5).¹⁴⁾ 각 군에서의 흡수 속도 상수는 유의한 차이를 보이지 않았지만 흡수 지연 시간의 경우 공복 시에 비하여 식후에 투약한 군에서 유의한 차이를 보이며 지연되었다.

흡수 지연 시간의 증가와 T_{max} 의 지연은 위장관내에서 음식물과 상호 경쟁적인 흡수로 인해 상대적으로 약물의 흡수가 지연되는 것으로 보고 되고 있고, 흡수 속도의 지연으로 인한 생체 이용률과 최고 혈중 농도의 감소가 나타나지는 않았다. 이러한 이유는 음식물로 인한 약물의 위장관내 체류 시간이 공복 시보다 길어지게 되어 절대적인 약물의 흡수량이 증가되었기 때문인 것으로 보고되었다.

12시간 절식한 상태에서 공복 시 투약한 그룹, 고지방 식단을 섭취한 후 투약한 그룹과 표준 식단을 섭취한 후 투약한 그룹에서 triglyceride는 4시간까지 지방의 함량과 칼로리에 의존적으로 증가하는 경향을 보였다. 대조군의 경우 투약 후 4시간까지의 triglyceride의 농도는 큰차이를 보이지 않았지만 투약 후 4시간 후 점심식사로 인한 triglyceride 농도의 증가를 확인할 수 있었다. 하지만 약물을 투약한 군에서는 투약후 4시간 후 점심 식사 이후의 triglyceride의 농도의 증가가 나타나지 않는 것을 확인 할 수 있었다. 그리고 약물

투약군에서는 투약전의 baseline triglyceride 농도에 비교하여 fenofibrate투약 후 24시간 에서의 triglyceride의 수치가 정상인 지원자에서 유의하게 감소하였다($p<0.05$). 이러한 변화는 약물의 혈중 농도와는 비의존적으로 감소하는 경향을 나타내었다. 선행된 연구의 보고에 의하면 fenofibric acid의 혈장 농도와 총 콜레스테롤 수치 사이에 유의한 상관관계가 관찰되지 않았고, 다른 연구에서도 혈장 fenofibric acid 농도와 지질 수치의 변화 사이에 유의한 상관관계가 없었다고 보고되었다.

결론적으로 fenofibrate SR capsule 250mg의 경우 약물의 흡수에 있어서 음식에 의한 영향을 크게 받았으며, 약물의 흡수는 식단의 지방 함량과 총 칼로리에 의존적으로 증가하였다. 혈장 중 triglyceride의 경우도 식단의 지방 함량과 총 칼로리에 의존적으로 증가하는 경향을 나타내었고, 1회 경구 투여로 약물에 의한 혈장 중 triglyceride의 농도가 유의하게 감소 하였다. 하지만 triglyceride의 농도와 약물의 혈장 중 농도와의 관계를 연구하기 위해서는 보다 광범위하고 장기간에 걸친 연구가 필요하리라 생각된다.

감사의 말씀

본 연구는 식품의약품안전청의 지원을 받아 충남대학교 약학대학 의약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Hans UK, Structure and biochemical effects of fenofibrate. Am J Med. 1987; 83(5): 9-20.
2. Robert WP, The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol. 2000; 86: 35-40.
3. Jeong SH, Kim MN, Han MY *et al.* Fenofibrate prevents obesity and hypertriglyceridemia in low-density lipoprotein receptor-null mice. J. metabol. 2003; 53(5): 607-13.
4. Gonzalez FJ, Peters JM, Cattley RC. Mechanism of action of the nongenotoxic peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1702-9.
5. Kockx M, Gervois PP, Poulain P. Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of the peroxisome proliferators-activated receptor-alpha. Blood 1999; 93: 2991-8.
6. Najib J. Fenofibrate in the treatment of dyslipidemia: a review of the data as they relate to the new suprabioavailable tablet formulation. Clin ther. 2002; 24: 2022-50.
7. Balfour JA, Mc Tavish D, Heel RC. Fenofibrate. A

- review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in dyslipidemia. *Drugs* 1990; 40: 260-90.
8. J.Genest, Nguyen NH, Theroux P *et al.* Effect of micronized fenofibrate on plasma lipoprotein levels and hemostatic parameters of hypertriglyceridemic patients with low levels of high-density lipoprotein cholesterol in the fed and fasted state. *J cardiovasc pharmacol* 2000; 35(1): 164-72.
 9. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: Food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies 2002. p. 1-9.
 10. Streeb B, Hubert PH, Caccato A. Determination of fenofibric acid in human plasma using automated solid-phase extraction coupled to liquid chromatography. *J Chromatogr B* 2000; 742: 391-400.
 11. CH 100 user's manual. SEAC, Italy
 12. Guivarc'h PH, Micheal G, Diana F. A new fenofibrate formulation: results of six single-dose clinical studies of bioavailability under fed and fasting conditions. *Clin Ther* 2004; 26: 1456-69.
 13. Leonard W, Judith A, Davud T. The influence of food on the absorption and metabolism of drugs. *Clin Nutr* 1993; 77: 815-29.
 14. Leon S, Andrew Y. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 4th ed. New York: Prentice-Hall International, Inc. 1999. p. 231-4.