

## 생체내 예측 및 흰쥐를 이용한 니코틴 패취의 약물동력학적 평가

이우영\* · 백승희\* · 박은석 · 지상철

성균관대학교 약학부, \*삼천당제약 (주) 제제연구실  
(2005년 6월 16일 접수 · 2005년 7월 25일 승인)

### *In Vivo* Prediction and Biopharmaceutical Evaluation of Nicotine Transdermal Patch

Woo-Young Lee\*<sup>†</sup>, Seung-Hee Baek\*, Eun-Seok Park and Sang-Cheol Chi

College of Pharmacy, SungKyunKwan University, Suwon 440-746, Korea

\*Pharmaceutical Development Labs, SamChunDang Pharma. Co., LTD., HyangNam 904-1, Korea

(Received June 16, 2005 · Accepted July 25, 2005)

**ABSTRACT** – Nicotine transdermal therapeutic systems (TTS<sub>s</sub>) have been regarded as an effective mean to aid smoking cessation. However, most of nicotine TTS<sub>s</sub> in the market have some problems such as unpleasant side effects and skin irritation due to the excess amount of the drug permeated and the properties of the additives employed. In order to solve these problems, new nicotine TTS<sub>s</sub> were formulated using biocompatible additives. The optimized formula of the drug layer consisted of nicotine, propylene glycol and poloxamer 188 at the ratio of 1.2: 17.0: 2.0. The drug layer had the thickness of 1,250 μm, the pH of 8.12. The skin permeation rate of nicotine from optimized nicotine patch (NP) was 21.5 μg/cm<sup>2</sup>/h. Transdermal administration of nicotine patch has been carried out for the determination of pharmacokinetic parameters in rats. Steady-state plasma concentration of nicotine following transdermal application of NP (area of patch = 15 cm<sup>2</sup>) on the dorsal skin of rats was 143.2 ng/ml and AUC for 24 hrs was 3,022 ng · h/ml. In case of EXODUS<sup>®</sup> and Nicotinell TTS<sup>®</sup>, the steady-state plasma concentration of nicotine and AUC for 24 hrs were 428.9 ng/ml, 9,121 ng · h/ml and 155.3 ng/ml, 3,152 ng · h/ml, respectively. NP showed the experimental plasma nicotine concentration profile was very similar to the simulated one and had an appropriate skin permeation rate and a steady-state concentration of nicotine, which can show therapeutic blood levels of the drug for 24 hrs without severe side effects.

**Key words** – *In vivo* prediction, Nicotine patch, Biopharmaceutical evaluation

피리딘 알칼로이드 (pyridine alkaloid)계에 속하는 자유티인 경질 작용약인 니코틴은 흡연시 호흡기관을 통해 흡수되고 지속적인 흡연으로 인한 니코틴 중독시 만성 기관지염, 폐암, 동맥경화,<sup>1)</sup> 구강암<sup>2-3)</sup> 등을 일으킨다. 흡연자의 금연을 돕기 위한 여러 가지의 방법이 강구되었는데 이중 니코틴 대체 치료가 신체적 의존성을 최소화시킴으로서 효율적인 방법으로 여겨지고 있으며 이와 관련하여 니코틴 경피흡수형 제제가 개발되어<sup>4-10)</sup> 금연보조제로 사용되고 있으나 국내에 수입 시판중인 EXODUS<sup>®</sup>는 니코틴 피부농도량이 130 μg/cm<sup>2</sup>/h가 되어 Nicotinell TTS<sup>®</sup>의 경우보다 약 4배 높아 피부의 홍반, 가려움증 등의 피부 자극과 두통, 현기증 등의 부작용을 야기시킬 위험성이 높다.<sup>11)</sup> 피부투과 속도를 Nicotinell TTS<sup>®</sup> 수준으로 하여 상기의 부작용 개선을 꾀함은 물론 Nicotinell TTS<sup>®</sup> 보다 초기 방출량을 증대시켜 약

효 발현시간을 단축시키고자 니코틴 (NI) 1.0 g, 프로필렌글리콜 (PG) 17.0 g, 폴록사머 188 (P 188) 2.0 g의 첨가량을 사용 약물층인 하이드로겔을 제조하고, 흰쥐의 적출 피부를 장치한 Keshary-Chien diffusion cell을 사용하여 투과속도를 구하여 최적화시킨 니코틴 패취(이하 NP)에 대한 피부투과 파라메타를 측정된 결과 Nicotinell TTS<sup>®</sup> 의 19.8 μg/cm<sup>2</sup>/h에 비해 NP의 상대적 피부투과 속도가 1.1배인 21.5 μg/cm<sup>2</sup>/h였다. 이에 본 저자는 NP의 처방으로 니코틴 패취를 제조하고 기존제품인 EXDOUS<sup>®</sup>와 Nicotinell TTS<sup>®</sup>을 대조군으로 하여 약물동력학적 특성을 흰쥐를 사용 비교 평가하고 또한, 생체내에서의 약물 농도를 예측하여 실험에서 얻은 니코틴 혈장 중 농도와 비교 검토하였다.

### 실험 방법

#### 시약 및 기기

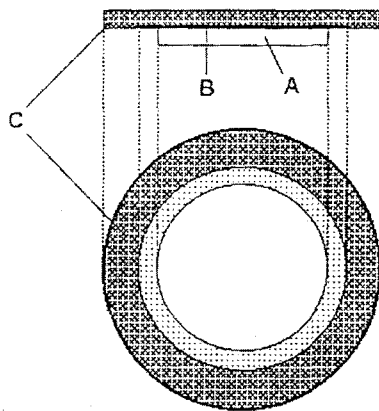
니코틴 (Sigma Chemical Co., 미국), 폴록사머188 (BASF

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 031)353-1729, E-mail : pwylee@scd.co.kr

Wyandott Co., 독일), 로진 (KP 규격품), 프로필렌글리콜 (Yakuri Pure Chemical Co., 일본), 젤라틴 (Shinyo Pure Chemical Co., 일본), 에탄올 (Farmitalia Carlo Erba., 이태리), 폴리비닐알코올 (Yakuri Pure Chemical Co., 일본), HPLC용 아세트니트릴 및 메탄올 (Merck Co., 미국) 시약들은 공급자로부터 받아 더 이상 정제하지 않고 사용하였으며, 그 외 사용된 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

### NP 제조

pH 7.4 인산염 완충액 (0.01 M) 53.0 g에 폴리비닐알코올 5.0 g과 아황산나트륨 0.1 g을 가한 후 90°C에서 서서히 가하고 교반하면서 용해시킨 폴리머 용액을 70°C로 냉각시킨 후 젤라틴 11.0 g을 서서히 가하고 교반하면서 용해시킨다. 이를 40°C로 냉각시킨 후 에탄올 10.0 g과 프로필렌글리콜 17.0 g에 용해시킨 NI (1.2 g)을 가하고 균질하게 혼합한 후



**Figure 1**—Sectional view of transdermal system.  
Key: A, gel formulation, B, aluminum foil, C, PIB (polyisobutylene) adhesive.

**Table I**—Optimum Formula of Drug Layer for NP (unit : g/100 g)

Ingredients	Formula	
	NP	NP-1
Nicotine	1.2	1.2
Propylene Glycol	17.0	17.0
Rosin	-	0.2
Poloxamer 188	2.0	2.0
Polyvinylalcohol (#1500)	5.0	5.0
Gelatin	11.0	11.0
Sodium Bisulfite	0.1	0.1
Ethanol	10.0	10.0
Buffer <sup>a</sup>	q.s. to 100	

<sup>a</sup>pH 7.4 phosphate buffer (0.01 M).

전량을 100 g으로 맞추고 직경 9 cm인 페트리 접시 (petri dish)에 NI 30 mg/15 cm<sup>2</sup> 되도록 충전하고 실온에서 2일간 방치하여 약물층인 하이드로겔을 제조하였고, 흰쥐의 적출 피부를 장치한 Keshary-Chien diffusion cell을 사용 투과속도를 구하여 최적화시킨 약물층인 하이드로겔을 점착층과 가압하여 NP를 제조하였다 (Figure 1, Table I).

### 실험동물

실험에는 체중 350±20 g의 옹성 Sprague-Dawley계 흰쥐 4마리를 1군으로 사용하였다. 실험기간동안 음식과 물은 제한하지 않았으며, 실험하기 전날 약한 에테르 마취하에 흰쥐의 경정맥에 Silastic 튜브(Dow Corning, 미국)를 사용하여 cannulation하였다.

### 니코틴 패치의 경피투여

니코틴 30 mg/patch를 함유하는 NP와 EXODUS<sup>®</sup> 및 니코틴 35 mg/patch를 함유하는 Nicotinell TTS<sup>®</sup>을 미리 털을 제거한 흰쥐 등부의 피부에 점착시켰다. 투여직전과 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 및 24 시간째에 혈액 250 µl씩을 경정맥으로부터 취하여 헤파린 5 unit를 함유하는 Eppendorf 튜브에 넣고 미량원심분리기 (비전과학, Model VS-15000)를 사용하여 15,000 rpm에서 5분간 원심분리하고 혈장 100 µl를 취하여 -20°C에서 분석시까지 보관하였다.

### 혈장 중의 니코틴 분석

100 µl 분석용 혈장시료에 디아제팜 150 mg을 아세트니트릴 100 ml에 녹인 후 희석하여 1,500 ng/ml의 농도로 만든 내부표준액 50 µl, pH 7.4 인산염 완충액 (0.01 M) 100 µl, 아세트니트릴 250 µl를 가하여 30초간 vortex mixer로 혼합한 후 원심분리기를 사용하여 12,500 rpm에서 5분간 원심분리하였고 상등액 300 µl를 취하여 이 시료 200 µl를 칼럼에 주사하고 HPLC로 혈장 중 니코틴을 정량하였다.

### HPLC의 분석조건

HPLC 시스템은 펌프 (Isocratic Pump, Hitachi, Model L-6000, 일본), 시료주입기 (Manual Injector, Rheodyne, Model 7125, 일본), 검출기 (UV/Visible Detector, Hitachi, Model L-4000, 일본), 적분계 (Integrator, Hitachi, Model D-2500, 일본)을 사용하였고 이동상은 pH 7.4 인산염 완충액 (0.01 M): 아세트니트릴: 메탄올 (36:31:33 v/v/v%), 유속은 1.0 ml/min, 칼럼은 µ Bondapak C<sub>18</sub> (3.9×300 mm, 10 µm 입도크기, Water Associates, 미국), 칼럼 온도는 상온, 검출파장은 254 nm이고 감도는 0.005 AUFS다.

**검량 및 분석방법의 유효성 검토**

니코틴 표준액으로 150, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000 ng/ml의 농도가 되도록 니코틴을 pH 7.4 인산염 완충액 (0.01 M)에 녹여 제조하였다. 내부표준액은 디아제팜 150 mg 을 아세토니트릴 100 ml에 녹인 후 희석하여 1,500 ng/ml의 농도로 만들고 이 용액들을 냉장고에 보관할 때 적어도 4주 동안 안정하였다. 각 표준액 100 µl를 환위 혈장에 가하여 혈장내에서 니코틴의 농도가 30, 50, 100, 300, 500, 1,000 ng/ml가 되도록 분석용 시료를 제조하였고 상기 혈장 중의 니코틴 분석방법에 준하여 실시하였다. 검량선은 기지의 니코틴 농도를 함유하는 혈장을 분석하여 정량하였고 각각 다른 농도의 6개 표준 용액에 있어서 내부표준물질의 피크 높이에 대한 니코틴의 피크 높이 비율을 계산하여 혈장내의 니코틴 농도에 대한 함수로써 플롯하였다. 정밀성과 정확성은 분석에 사용된 전 병위의 니코틴 농도에 대하여 산출하였으며 intra-day 정밀성과 정확성은 전 검량 농도의 시료 3세트에 대하여 30~1,000 ng/ml 병위의 각기 다른 6개의 표준시료를 분석하여 평가하였고 inter-day 정밀성과 정확성도 6개의 각기 다른 농도의 약물을 함유하는 시료 3세트를 1주일 동안에 걸쳐 다른 날에 분석을 하여 평가하였다. 이때 정확성 평가는 각 표준농도에서의 absolute % deviation으로 나타낼 수 있는데, 즉 실제 이 혈장을 분석하여 얻은 약물농도 (recovered conc., 회수농도)에서 혈장내 약물농도 (spiked conc., 표준농도)를 뺀 차를 표준농도로 나누고 백분율로 환산하였고 분석의 정밀성은 분석에 사용된 6개의 다른 표준농도에 대한 각각의 회수 농도를 가지고 변동계수 (variance coefficient, CV)로써 결정하였다.

**생체내 예측**

기존 제품 및 최적처방의 피부투과 실험으로부터 산출한 피부투과 속도 파라메타와 기준에 발표된 니코틴 관련 논문<sup>12-15)</sup>으로부터 구한 정맥내투여에 의한 니코틴의 클리어런스를 이용하여 약물의 주입속도 및 소실속도를 구하였으며 생체내에서의 약물의 농도를 예측하고자 비선형회귀법으로 다음과 같은 식에 적용하고 시뮬레이션 하였다.

$$C_1 = \frac{K_0}{CL} (1 - e^{-K_e \cdot (t - Tlag)})$$

$$C_2 = \frac{K_0}{CL} (1 - e^{-K_e \cdot Tapp1}) \cdot e^{-K_e \cdot ((t - Tlag) - Tapp1)}$$

$$C = C_1 + C_2$$

이때, CL은 클리어런스,  $K_e$ 는 소실속도 정수,  $K_0$ 는 주입 속도,  $Tapp1$ 는 피부에서 패치를 제거할 때의 시간,  $Tlag$ 는

흡수 지연시간,  $t$ 는 약물적용 후 경과시간,  $C_1$ 은 흡수과정에서의 약물의 농도 즉,  $t$ 가  $Tapp1$  보다 크거나 같은 때의 농도이고,  $C_2$ 는 배설과정에서의 약물의 농도 즉,  $t$ 가  $Tapp1$  보다 클 때의 농도이다.

**약물동력학적 특성**

기존제품 및 NP를 경피투여로 투여된 각 4마리 환위에서 얻어진 니코틴의 혈장내 시간곡선을 가지고 필요한 약물동력학적 파라메타들을 구하였으며 24시간까지의 혈장중농도 시간곡선하면적인 AUC는 Lagran의 polynomial 법<sup>16-17)</sup>을 이용하여 구하였다.

**결과 및 고찰**

NP, NP-1, EXODUS<sup>®</sup> 및 Nicotinell TTS<sup>®</sup>에 대해 피부투과 시험하고 lag time 방법<sup>18)</sup>을 사용하여 구한 파라메타는 Table II와 같으며 NP의 NI 피부투과 속도는 각각 21.5 µg/cm<sup>2</sup>/h이었고 NP-1, Nicotinell TTS<sup>®</sup> 및 EXODUS<sup>®</sup>는 각각 17.5, 19.8과 114.9 µg/cm<sup>2</sup>/h이었다. NI와 내부표준물질 디아제팜을 함유하는 환위 혈장을 아세토니트릴로 제단백시킨 후 역상의 C<sub>18</sub> 칼럼을 사용하여 분석하였는데 Figure 2에서와 같이 크로마토그램상에서 니코틴 및 내부표준물질은 혈장 중 내인성 물질과의 피크 분리가 양호하였으며 각각의 retention time은 7.1분과 8.9분이었고, 검량선은 30~1,000 ng/ml의 NI 농도범위 내에서 모두 직선적이었으며 상관계수는 0.999 이상이었다. Intra-day 정밀성과 정확성을 % CV(variance coefficient)와 absolute % deviation으로 나타낼 때 1.71과 4.03%이었으며 inter-day의 정밀성과 정확성은 각각 1.63과 4.58%이었다 (Table II, III). 또한 약물과 내부표준물질의 평균 회수율은 각각 92.3과 97.5%이었으며 HPLC 분석법에 의한 NI 검출한계는 1.0 ng/ml이었다. Figure 3~5은 기존제품 및 NP를 경피로 투여한 환위의 평균 혈장 중 농도대 시

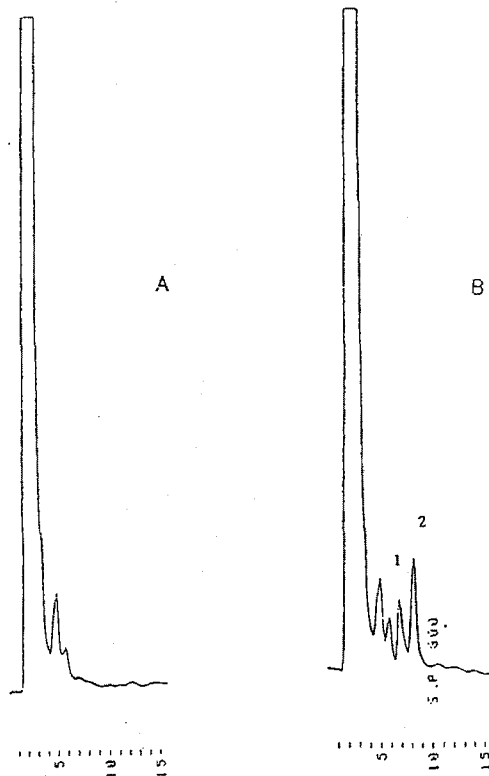
**Table II—Permeation Parameters of Nicotine through Rat Skins from Nicotine Transdermal Patches**

Products	Permeation Parameters <sup>a</sup>			
	T <sub>L</sub> (h)	D (×10 <sup>3</sup> , cm <sup>2</sup> /h)	J <sub>s</sub> (µg/cm <sup>2</sup> /h)	Relative J <sub>s</sub> <sup>b</sup>
Nicotinell TTS <sup>®</sup>	2.2 ± 0.4 <sup>c</sup>	1.32 ± 0.16	19.8 ± 3.0	1.00
Exodus <sup>®</sup>	2.1 ± 0.4	1.31 ± 0.03	114.9 ± 21.7	5.80
NP	2.1 ± 0.8	1.22 ± 0.35	21.5 ± 1.2	1.09
NP-1	2.0 ± 0.7	1.21 ± 0.08	17.5 ± 5.3	0.88

<sup>a</sup>T<sub>L</sub> : lag time, D : diffusion coefficient, J<sub>s</sub> : steady-state permeation rate.

<sup>b</sup>Compared to Nicotinell TTS.

<sup>c</sup>Mean±S.D.



**Figure 2**—Representative chromatograms of blank rat plasma (A) and rat plasma spiked with nicotine and the internal standard (B). Key: 1, Nicotine, 2, Internal Standard (diazepam).

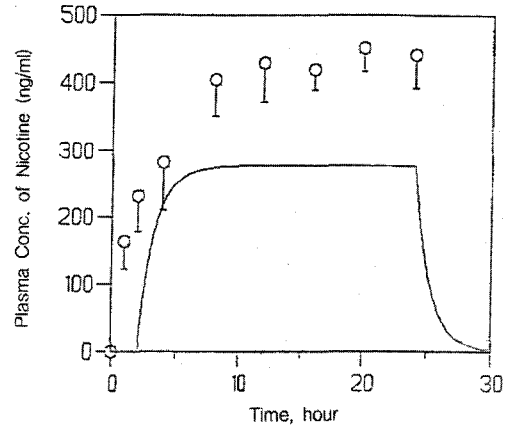
**Table III**—Evaluation of the Intra-day Accuracy and Precision of Nicotine Assay in rat Plasma

Conc. (ng/ml)	Recovered Conc. (ng/ml)	% Deviation	% CV
30	31.846 <sup>a</sup>	6.15	1.34
	31.565 <sup>b</sup>	5.22	
	31.015 <sup>c</sup>	3.38	
50	47.005	5.99	1.21
	47.704	4.59	
	48.146	3.71	
100	90.783	9.22	3.39
	96.661	9.34	
	96.148	3.85	
300	303.42	1.14	1.11
	301.95	0.65	
	297.06	0.98	
500	512.50	2.50	2.21
	513.54	2.71	
	493.62	1.28	
1,000	1,040.7	4.07	0.98
	1,037.8	3.78	
	1,056.8	5.68	
Mean		4.03	1.71

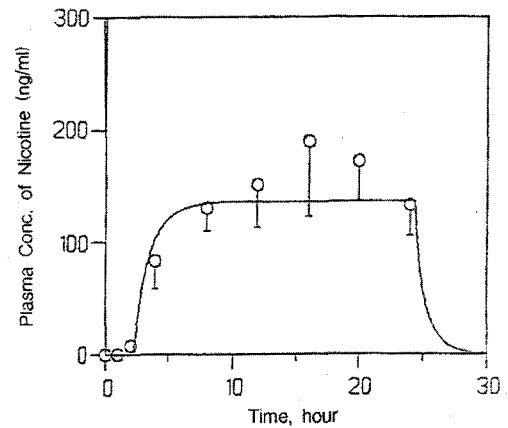
<sup>a</sup>Assay 1: ratio=0.00148×conc.–0.00774

<sup>b</sup>Assay 2: ratio=0.00145×conc.–0.01336

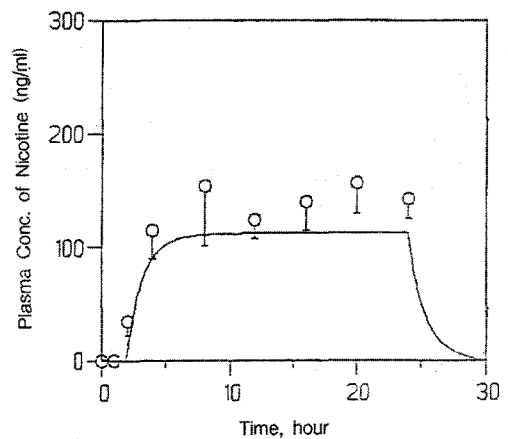
<sup>c</sup>Assay 3: ratio=0.00152×conc.–0.02365



**Figure 3**—Simulated (line) and experimental (symbols) plasma nicotine concentration following transdermal application of EXODUS® (area of patch = 7 cm<sup>2</sup>) on the dorsal skin of rats. Each point represents the mean±S.D. of four determinations.



**Figure 4**—Simulated (line) and experimental (symbols) plasma nicotine concentration following transdermal application of Nicotinell TTS® (area of patch = 20 cm<sup>2</sup>) on the dorsal skin of rats. Each point represents the mean±S.D. of four determinations.



**Figure 5**—Simulated (line) and experimental (symbols) plasma nicotine concentration following transdermal application of NP (area of patch = 15 cm<sup>2</sup>) on the dorsal skin of rats. Each point represents the mean±S.D. of four determinations.

간을 나타낸 곡선들로서 이 그래프들에서 알 수 있듯이 흰 쥐내 혈장 중 농도가 8시간까지는 급격한 증가추세를 나타 내었으나 패취를 제거한 24시간까지는 비교적 일정한 농도 를 유지하고 있어 8~24시간 동안의 혈장 중 농도를 평균하 여 각각의 평균 최고혈장 중 농도를 구하였다. 그 결과 NP 인 경우 143.2 ng/ml이었으며 EXODUS<sup>®</sup>와 Nicotinell TTS<sup>®</sup> 는 각각 428.9와 155.3 ng/ml이었고 24시간동안 니코틴의 흡수는 지속적이었다. 니코틴 관련 논문<sup>12-15)</sup>으로부터 구한 정맥내투여에 의한 니코틴의 클리어런스 및 분포용적은 각 각 2.9 liters/h/kg, 3.7 liters/kg이었으며 이들로부터 구한 소 실속도는 0.784 h<sup>-1</sup>이었고, Table V에서 알 수 있듯이 *in vitro* 피부투과 속도 (Table II)로부터 구한 NP, EXODUS<sup>®</sup>

와 Nicotinell TTS<sup>®</sup> 각각의 주입속도는 322.5, 804.3 그리 고 396 µg/h이었다. 시뮬레이션하여 얻은 steady-state 상태에 서의 니코틴의 혈장 중 농도는 NP의 경우 111.2 ng/ml, EXODUS<sup>®</sup>와 Nicotinell TTS<sup>®</sup>는 각각 312.9와 136.5 ng/ml이 었으며 니코틴 패취를 경피투여한 후 얻은 혈장 중 농도 대 시간곡선으로부터 얻은 니코틴의 약물동력학적 파라메타를 Table V에 나타내었다. 투여량은 *in vitro* 피부투과 시험으로 부터 얻은 피부투과 속도를 이용하여 니코틴 패취를 적용한 24시간까지의 니코틴 피부투과량을 구하여 산출하였으며, Table V에서 알 수 있듯이 흰쥐에 대한 NP와 EXODUS<sup>®</sup>의 투여량은 니코틴으로 7.74와 19.30 mg이었으며, Nicotinell TTS<sup>®</sup>에서는 9.50 mg이었다. 기존제품인 Nicotinell TTS<sup>®</sup>와 EXODUS<sup>®</sup> 및 NP에 대한 24시간까지의 AUC는 Nicotinell TTS<sup>®</sup>의 경우 3,152 ng·h/ml이며 EXODUS<sup>®</sup>와 NP는 각각 9,121과 3,022 ng·h/ml이었다. NP의 24시간까지의 AUC는 Nicotinell TTS<sup>®</sup>와 유사하였으나 Figure 4와 5에 나타낸 2, 4 및 8시간째의 각각의 피부투과량은 NP가 34.8, 114.5 및 154 ng/ml이었고 Nicotinell TTS<sup>®</sup>가 7.9, 83.6 및 130.9 ng/ m/로서 NP의 8시간까지의 초기방출량이 Nicotinell TTS<sup>®</sup>에 비해 많았다.

Shah와 Maibach<sup>19)</sup>는 Nicotinell TTS<sup>®</sup>와 EXODUS<sup>®</sup>을 인체에 경피투여한 후 흡수된 니코틴의 최고·최저 혈장 중 농도가 각각 17.9와 16.5 ng/ml이었다고 보고했으며, Lin과 Chien<sup>11)</sup>의 발표에 따르면 인체 피부를 통한 *in vitro*에서의 피부투과 속도가 Nicotinell TTS<sup>®</sup>의 경우 71 µg/cm<sup>2</sup>/h이고 EXODUS<sup>®</sup>의 경우 165 µg/cm<sup>2</sup>/h로서 EXODUS<sup>®</sup>가 Nicotinell TTS<sup>®</sup>에 비해 2.3배 높은 피부투과 속도를 나타내었고 Chiang<sup>20)</sup>이 설계한 니코틴 패취(TBS 패취, 면적 10 cm<sup>2</sup>)에 서의 피부투과 속도는 68 µg/cm<sup>2</sup>/h이었다. Lin과 Chien<sup>11)</sup>은 Nicotinell TTS<sup>®</sup>(면적 20 cm<sup>2</sup>, 니코틴 35 mg 함유)와 TBS 패취(면적 10 cm<sup>2</sup>, 니코틴 22.4 mg 함유)를 인체에 경피투여 하여 얻은 니코틴의 혈장 중 농도대 시간곡선으로부터 구한 각각의 최고혈장 중 농도와 24시간까지의 AUC는 Nicotinell TTS<sup>®</sup>의 경우 15.58과 391.04 ng·h/ml이었고 TBS 패취에서 는 7.66과 190.50 ng·h/ml/로서 TBS 패취의 크기를 20 cm<sup>2</sup> 로 하면 약제학적으로 Nicotinell TTS<sup>®</sup>와 거의 동등하다고 발표하였다.

**Table IV**—Evaluation of the Inter-day Accuracy and Precision of Nicotine Assay in rat Plasma

Conc. (ng/ml)	Recovered Conc. (ng/ml)	% Deviation	% CV
30	31.452 <sup>a</sup>	4.84	1.90
	31.651 <sup>b</sup>	5.50	
	32.586 <sup>c</sup>	8.62	
50	47.183	5.63	1.60
	46.610	6.78	
	45.705	8.59	
100	94.890	5.11	2.34
	94.363	5.64	
	90.875	9.13	
300	297.63	0.79	1.25
	303.47	1.16	
	296.47	1.18	
500	499.47	0.11	1.87
	500.80	0.16	
	516.48	3.30	
1,000	1,056.8	5.68	0.81
	1,043.2	4.32	
	1,058.8	5.88	
Mean		4.58	1.63

<sup>a</sup>Day 1: ratio=0.00160×conc.+0.00106

<sup>b</sup>Day 2: ratio=0.00159×conc.-0.02255

<sup>c</sup>Day 3: ratio=0.00161×conc.-0.03015

**Table V**—Pharmacokinetic Parameters of Nicotine after Transdermal Administration of Nicotine Patch in Rats<sup>a</sup>

Parameters	Products		
	NP	EXODUS <sup>®</sup>	Nicotinell TTS <sup>®</sup>
Dose (mg)	7.74	19.30	9.50
Css <sup>b</sup> (ng/ml)	143.2 ± 13.2	428.9 ± 18.1	155.3 ± 25.4
K <sub>0</sub> <sup>c</sup> (µg/h)	322.5	804.3	396
AUC <sub>0</sub> <sup>24</sup> (ng·h/ml)	3,022 ± 628	9,121 ± 960	3,152 ± 784

<sup>a</sup>Mean±S.D (n=4).

<sup>b</sup>steady-state concentration of nicotine.

<sup>c</sup>Calculated infusion rate.

## 결 론

이상과 같이 니코틴 1.0 g, 프로필렌글리콜 17.0 g, 폴록사 머 188 2.0 g의 첨가량을 사용 최적화시킨 처방으로 제조한 니코틴 패취 NP에 대해 비선형회귀법으로 생체내에서의 약

물 농도를 예측하고 실험하여 얻은 니코틴의 혈장 중 농도를 비교 검토한 결과 평균 최고혈장 중 농도는 Nicotinell TTS®와 유사하였으며 Nicotinell TTS®에 비해 초기 피부투과량이 높은 니코틴 패취임을 알 수 있었다. 따라서 NP는 EXDOUS®의 상기 부작용 발현의 위험성을 감소시키고 Nicotinell TTS®에 비해 초기 방출량을 증대시켜 약효 발현 시간을 줄일 수 있는 최적화된 니코틴 패취로 사료되었다.

### 참고문헌

- 1) C.B. Thomas, Familial and epidemiologic aspects of coronary disease and hypertension, *J. Chron. Dis.*, **7**, 198 (1958).
- 2) M.M. Weir, J.F. Dunn and P.E. Buell, Smoking and oral cancer: epidemiological data, educational responses, *Am. J. Public Health.*, **59**(6), 959-966 (1969).
- 3) E.N. Valentine, Squamous metaplasia of the bronchus, *Cancer*, **10**, 272-279 (1957).
- 4) S.C. Mulligan, J.G. Masterson, J.G. Devane and J.G. Kelly, Clinical and pharmacokinetic properties of a transdermal nicotine patch, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **47**(3), 331-337 (1990).
- 5) S.K. Gupta, R.A. Okerholm, P. Coen, R.D. Prather and J. Gorsline, Single- and multiple-dose pharmacokinetics of nicoderm (Nicotine transdermal system), *J. Clin. Pharmacol.*, **33**, 169-174 (1993).
- 6) K.K.H. Chan, H.D. Ross, B. Berner, A.J. Piraino and V.A. John, Pharmacokinetics of a single transdermal dose of nicotine in healthy smokers, *J. Controlled Release*, **14**, 145-151 (1990).
- 7) N.L. Benowitz, K. Chan, C.P. Denaro and P.I. Jacob III, Stable isotope method for studying transdermal drug absorption : the nicotine patch, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **50**(3), 286-293 (1991).
- 8) N.L. Benowitz, P.I. Jacob III, P. Olsson and C.J. Johansson, Intravenous nicotine retards transdermal absorption of nicotine : evidence of blood flow-limited percutaneous absorption, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **52**(3), 223-230 (1992).
- 9) G.M. Kochak, J.X. Sun, R.L. Choi and A.J. Piraino, Pharmacokinetic disposition of multiple-dose transdermal nicotine in healthy adult smokers, *Pharm. Res.*, **9**(11), 1451-1455 (1992).
- 10) S. Caspary, B. Keller-Stanislawski, T. Huber and P.-G. Merz, Pharmacokinetics of nicotine after application of a 30 cm<sup>2</sup> nicotine patch under steady-state conditions, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **29**(3), 92-95 (1991).
- 11) S. Lin and Y.W. Chien, Transdermal nicotine delivery systems: multi-institutional cooperative bioequivalence studies, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **19**(20), 2765-2793 (1993).
- 12) D.R. Plowchalk, M.E. Andersen and J.D. Debethizy, A physiologically based pharmacokinetics model for nicotine disposition in the Sprague-Dawley rat, *Toxico. Appl. Pharmacol.*, **116**, 177-188 (1992).
- 13) G.A. Kyerematen, L.H. Taylor, J.D. Debethizy and E.S. Vesell, Pharmacokinetics of nicotine and 12 metabolites in the rat, *Drug Metab. Dispos. Biol. Chem.*, **16**(1), 125-129 (1988).
- 14) K.S. Rotenberg and J. Adir, Pharmacokinetics of nicotine in rats after multiple cigarette smoke exposure, *Toxico. Appl. Pharmacol.*, **69**, 1-11 (1983).
- 15) K.S. Rotenberg, R.P. Miller and J. Adir, Pharmacokinetics of nicotine in rats after single-cigarette smoke inhalation, *J. Pharm. Sci.*, **69**(9), 1087-1090 (1980).
- 16) S.C. Shin and J.S. Choi, Enhanced bioavailability of triprolidine from the transdermal TPX matrix system in rabbits, *Int. J. Pharm.*, **234**(1-2), 67-73 (2002).
- 17) S.C. Shin and J.S. Choi, Enhanced bioavailability of atenolol by transdermal administration of the ethylene-vinyl acetate matrix in rabbits, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **56**(3), 439-43 (2003).
- 18) B.W. Barry, Dermatological formulations, Marcel Dekker, Inc., New York (1983).
- 19) V.P. Shah and H.I. Maibach, Topical drug bioavailability, bioequivalence, and penetration, *Plenum*, **29** (1993).
- 20) C.-C. Chiang, Transdermal nicotine absorption dosage unit and process, *WO 93/00057* (1993).