(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0104695
(43) 공개일자 2010년09월29일

(51) Int. Cl.
A61M 5/168 (2006.01) *A61K 31/05* (2006.01)
A61D 99/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-0023279
(22) 출원일자 2009년03월18일
심사청구일자 2009년03월18일

(71) 출원인
울산대학교 산학협력단
울산 남구 무거2동 산29
(72) 발명자
이수한
서울특별시 송파구 풍납동 388-7 우성아파트 5동 409호
노규정
서울특별시 송파구 풍납2동 서울아산병원 임상약리학과
백승호
서울특별시 광진구 군자동 467-24 대원제약
(74) 대리인
특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 개에서 마취유도 및 유지에 대한 미세유탁과 장쇄지방산 프로포폴 투여량 제어

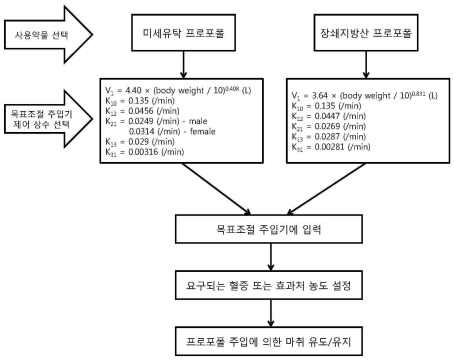
(57) 요 약

본 발명은 개에서 마취유도 및 유지에 대한 미세유탁(microemulsion)과 장쇄지방산(long chain triglyceride) 프로포폴(propofol) 투여량 제어에 관한 것으로 1) 미세유탁 프로포폴에 특이한 약동학 모형(pharmacokinetic model)을 이용하여 개에서 마취 유도 및 유지를 하는 방법 2) 장쇄지방산 프로포폴에 특이한 약동학 모형을 이용하여 개에서 마취유도 및 유지를 하는 방법 3) 미세유탁 프로포폴에 특이한 약력학 모형(pharmacodynamic model)을 이용하여 효과처 농도(effect site concentration)를 고려하여 마취 유도 및 유지 하는 방법 4) 장쇄지방산 프로포폴에 특이한 약력학 모형(pharmacodynamic model)을 이용하여 효과처 농도(effect site concentration)를 고려하여 마취 유도 및 유지 하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 미세유탁 프로포폴 투여량 제어를 위해 개의 체중과 성별을 약동학 모형에 공변량(covariate)으로 이용하는 방법과; 장쇄지방산 프로포폴 투여량 제어를 위해 개의 체중을 약동학 모형에 공변량으로 이용하는 방법과; 상기의 미세유탁과 장쇄지방산 프로포폴 투여량 제어에 약력학 모형을 부가하여 효과처 농도조절을 통한 투여량 제어를 특징으로 한다.

본 발명을 적용하면, 개에서 외과수술을 위한 마취 및 수의학적 처치를 위한 진정 시, 마취자가 원하는 마취효과를 손쉽게 유도하고, 변경할 수 있어 마취자에게 편의성을 마취 대상의 개에 안전성을 제공할 수 있게 된다. 또한 본 발명은 개의 마취의 유도 및 유지 뿐 만이 아니라 혈중 및 효과처의 약물 농도를 예측할 수 있게 하여 마취효과에 대한 예측력을 기대할 수 있고, 마취유도 및 유지에 요구되는 필요량의 미세유탁 및 장쇄지방산 프로포폴 만을 주입할 수 있어 약물의 과도투여에 따른 부작용 예방과 더불어 경제적 효과를 기대할 수 있다.

대 표 도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A070001

부처명 보건복지부 국가임상시험사업단

연구관리전문기관

연구사업명 보건의료기술진흥사업 국가임상시험사업단

연구과제명 국내개발 개량신약 microemulsion propofol의 집단약동, 약력 모형 및 remifentanil과의 반응표면 모형을 이용한 임상시험기술 개발 및 모형화 플랫폼 개발

기여율

주관기관 울산대 산학협력단

연구기간 2008년 07월 01일 ~ 2010년 03월 31일

특허청구의 범위

청구항 1

개에서 미세유탁 프로포폴을 이용한 마취 유도 및 유지를 위해 다음의 약동학 모수의 세트를 이용하여 목표조절 주입기의 투여량을 제어하는 방법.

$V_1 = 4.40 \times (\text{body weight} / 10)^{0.408}$ (L)

$K_{10} = 0.135$ (/min)

$K_{12} = 0.0456$ (/min)

$K_{21} = 0.0249$ (/min) - male; 0.0314 (/min) - female

$K_{13} = 0.029$ (/min)

$K_{31} = 0.00316$ (/min)

청구항 2

개에서 미세유탁 프로포폴을 이용한 마취 유도 및 유지에서 효과처 농도 조절을 위해 다음의 약력학 모수를 이용하여 투여량을 제어하는 방법

$k_{e0} = 0.476$ (/min)

청구항 3

제 1 항과 제 2 항의 모수를 동시에 이용하여 개에서 마취 유도 및 유지를 위해 미세유탁 프로포폴의 투여량을 제어하는 방법.

청구항 4

개에서 장쇄지방산 프로포폴을 이용한 마취 유도 및 유지를 위해 다음의 약동학 모수의 세트를 이용하여 목표조절 주입기의 투여량을 제어하는 방법.

$V_1 = 3.64 \times (\text{body weight} / 10)^{0.831}$ (L)

$K_{10} = 0.135$ (/min)

$K_{12} = 0.0447$ (/min)

$K_{21} = 0.0269$ (/min)

$K_{13} = 0.0287$ (/min)

$K_{31} = 0.00281$ (/min)

청구항 5

개에서 장쇄지방산 프로포폴을 이용한 마취 유도 및 유지에서 효과처 농도 조절을 위해 다음의 약력학 모수를

이용하여 투여량을 제어하는 방법

k_{e0} = 0.696 (/min)

청구항 6

제 4 항과 제 5 항의 모수를 동시에 이용하여 개에서 마취 유도 및 유지를 위해 장쇄지방산 프로포폴의 투여량을 제어하는 방법.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 개에서 외과수술 및 수의학적 처치 시 미세유탁과 장쇄지방산 프로포폴 이용하여 적정한 마취효과에 도달 및 유지를 위해 투여량을 제어하는 방법으로, 보다 상세하게 개의 정맥마취에 있어서 미세유탁 프로포폴과 장쇄지방산 프로포폴에 대해 각각 특이한 약동학 모형을 이용하여 원하는 혈중농도로 프로포폴을 유도 및 유지하게 하는 방법과 미세유탁과 장쇄지방산에 대한 각각의 약력학 모형을 이용하여 개에서 원하는 프로포폴 효과처 농도를 조절하는 방법에 관한 것이다.

[0002] 프로포폴의 약동학 프로파일은 마취유도 및 유지에 이상적으로 적합하고 프로포폴을 이용한 완전정맥마취(total intravenous anesthesia)는 마취가스 흡입에 의한 마취자의 위협을 피할 수 있게 하여 준다. 완전정맥마취는 연속적 주입을 수단으로 마취를 유지하는 것으로 간헐적 볼루스(bolus) 주입보다 전체 약물 사용의 관점에서 경제적 효과를 준다. 많은 약동학 연구와 임상보고서는 완전정맥마취에 프로포폴이 적합함을 제시한다. 여러 매뉴얼적 주입방법이 개에서 묘사되어왔으나, 컴퓨터 기술발전이 목표조절 주입기(target controlled infusion device)의 개발을 가능하게 하여, 마취자에 의해 예측된 혈중농도로 프로포폴을 전달할 수 있다. 이러한 목표조절 주입 시스템은 마취자가 기화기(vaporizer)와 흡입마취제로 마취의 깊이를 변환하는 방식과 유사하게 사용할 수 있게 하여 준다.

[0003] 프로포폴을 사용한 목표조절 주입은, 치과시술의 진정으로부터 심장수술의 마취에 이르는 많은 분야의 의료시술에서 사람 환자의 마취에 사용되어 왔다. 이러한 기술은 내시경 검사 시 의식상태의 진정(conscious sedation) 및 중환자실(intensive care unit)에서 또한 사용된다. 사람에서 수술 시 마취에 요구되는 프로포폴의 혈중 농도는 부가적 약물투여, 환자상태, 의료시술 종류에 의해 결정된다. 개에서도 외과적 수술에 요구되는 프로포폴의 혈중농도가 여러환경에 따라 다양함이 보고 되었다(Nolan and Reid, 1993).

[0004] 마이크로프로로세서 조절 주입(microprocessor controlled infusion)의 개념은 1981년 Schwilden에 의해 소개되었고, 프로포폴에 대한 컴퓨터 조절 휴대주입 시스템(computer driven portable infusion system)이 1990년 White와 Kenny에 의해 개발되었다. 사람에서 프로프폴의 투여에 대한 소프트웨어(Diprifusor, AstraZeneca)는 약동학 모형, 프로포폴에 대한 특수한 약동한 변수, 주입조절 알고리즘으로 구성되어있다.

[0005] 개에서 목표조절 주입기의 적용을 위해서는 도 2에서 보는 것과 같은 3구획 약물 모형에서 다음의 약동학적 모수(parameter)가 요구된다.

[0006] 1. V_1 (the volume of central compartment): 중심구획 농도

[0007] 2. K_{10}(the elimination rate constant): 제거속도 상수

[0008] 3. K_{12}, K_{21}, K_{13}, K_{31}(the rate constants for transfers between

[0009] compartments V_1, V_2 and V_3): V_1, V_2, V_3 구획간의 이동속도 상수

[0010] 혈중 혹은 효과처의 목표 약물농도에 신속하게 도달하고 지속적으로 유지하기 위해 프로포폴의 목표조절 주입기는 정확한 상기의 약동학 모수가 탑재되어야 한다. 효과처와 혈중 농도사이의 평형은 효과처 평형 속도상수(effect site equilibration rate constant, k_{e0})에 의해 결정된다. 여기서 효과처라 함은 약물이 실질적으로 작용하는 가상의 공간으로 프로포폴과 같은 마취제는 중추신경계와 같은 구획을 지칭하므로, 실제적 마취효과의

판정은 혈중 프로포폴 농도보다 효과처의 프로포폴 농도가 더 좌우한다 할 수 있다. 이러한 이유로 효과처에 약물이 신속히 도달하기 위해서는 초기에 혈중 구획에 대해 과용량(overdose) 주입이 이루어져야 만 한다. 그리고 이러한 효과처 목표주입은 저혈압의 위험 없이 보다 빠른 의식소실을 유발할 수 있다. 따라서, 효과처 농도를 목표로 하는 약물 주입 및 농도 예측은 마취효과 조절에 매우 중요하고, 이를 위해서는 상기의 약력학 모수인 k_{e0}가 반드시 포함되어야 한다.

배 경 기 술

[0011] 대한민국 공개특허 특2001-0079309 (2001년 08월 22일)

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0012] 본 발명은 상기한 종래의 기술과 사정을 기반으로 하여 이루어진 것으로, 개에서 미세유탁 프로포폴과 장쇄지방산 프로포폴에 대한 상이한 약동학 모형을 감안하여 투여량을 제어함에 그 목적이 있다.

[0013] 부가적으로 본 발명은 미세유탁과 장쇄지방산 프로포폴의 약력학적 모형을 기반으로 개에서 실지 프로포폴이 작용하는 효과처에서 농도조절을 통해 마취효과 제어에 다른 목적을 가진다.

과제 해결수단

[0014] 상기와 같은 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 개에서 체중과 성별에 따라 미세유탁 프로포폴에서 약동학적 모수를 설정하고, 장쇄지방산 프로포폴에서는 체중에 따라 약동학적 모수를 설정하여 목표조절 주입기를 제어한다 (도 1).

[0015] 바람직하게, 효과처 농도에 대한 신속한 도달과 정확한 조절을 위해 미세유탁과 장쇄지방산 프로포폴에 대한 약력학 모수 중 효과처 평형 속도상수를 이용하여 효과처 농도를 제어함을 특징으로 한다.

[0016] 상기의 목표조절 주입기에 사용되는 약동학과 약력학 모수는 도 2의 3구획모형에 효과처 구획이 추가된 모형을 기반으로 결정되고, 미세유탁 및 장쇄지방산 프로포폴에 대한 7개의 독립적인 약동학 및 약력학 모수(V_1, k_{10}, k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}, k_{e0})가 목표조절 주입기에 제공된다.

[0017] 본 발명에서 목표조절 주입기에 제공되는 미세유탁 프로포폴에 대한 약동학 모수들(V_1, k_{10}, k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31})은 Aquafol™ (대원제약) 사용에 제공되고, 장쇄지방산 프로포폴에 대한 약동학 모수들은 Diprivan (AstraZeneca) 사용에 제공된다.

[0018] 또한, 본 발명에서 목표조절 주입기에 제공되는 미세유탁 프로포폴에 대한 약력학 모수인 k_{e0}는 Aquafol™ (대원제약) 사용에 제공되고, 장쇄지방산 프로포폴에 대한 약력학 모수는 Diprivan (AstraZeneca) 사용에 제공된다.

[0019] 이하, 개에서 미세유탁과 장쇄지방산 프로포폴에 대한 목표조절 주입기에서 투여제어에 대하여 기술한다.

[0020] 먼저, 목표조절 주입기에 다음과 같은 미세유탁 프로포폴에 대한 약동학 모수의 수치를 제공하여 혈중 및 효과처 농도를 제어한다. 여기서 V_1은 개의 체중(body weight)에 따른 공식에 의해 제공되고, k_{21}은 암컷(female)과 수컷(male)에 따라 다른 수치가 제공된다.

[0021] $V_1 = 4.40 \times (\text{body weight} / 10)^{0.408}$ (L)

[0022] $K_{10} = 0.135$ (/min)

[0023] $K_{12} = 0.0456$ (/min)

[0024] K_{21} = 0.0249 (/min) - male; 0.0314 (/min) - female

[0025] K_{13} = 0.029 (/min)

[0026] K_{31} = 0.00316 (/min)

[0027] 한편, 장쇄지방산 프로포폴은 목표조절 주입기에 다음과 같은 약동학 모수의 수치를 제공하여 혈중 및 효과처 농도를 제어한다. 여기서 V_1은 개의 체중(body weight)에 따른 공식에 의해 제공된다.

[0028] $V_1 = 3.64 \times (\text{body weight} / 10)^{0.831}$ (L)

[0029] K_{10} = 0.135 (/min)

[0030] K_{12} = 0.0447 (/min)

[0031] K_{21} = 0.0269 (/min)

[0032] K_{13} = 0.0287 (/min)

[0033] K_{31} = 0.00281 (/min)

[0034] 또한, 미세유탁과 장쇄지방산 프로포폴의 효과처 농도에 대한 도달 및 유지 조절을 위해 약력학 모수 중 k_{e0}가 미세유탁과 장쇄지방산 프로포폴에 대하여 다음과 같이 목표조절 주입기에 제공된다.

[0035] 미세유탁 프로포폴의 k_{e0}: 0.476 (/min)

[0036] 장쇄지방산 프로포폴의 k_{e0}: 0.696 (/min)

효 과

[0037] 상기한 바와 같이, 본 발명에 의한 개에서 마취유도 및 유지에 대한 미세유탁과 장쇄지방산 프로포폴 투여량 제어는 외과적 수술과 수의학적 처치에 요구되는 프로포폴의 혈중 및 효과적 농도를 효과적으로 제어 할 수 있도록 하여 마취자에게 편의성을 제공하고 마취대상인 개에 안전성을 확보할 수 있게 한다. 또한, 마취유도 및 유지에 수학적으로 정확히 계산된 약동학 및 약력학 모형을 기반으로 투여량을 제어하기 때문에 불필요한 약물사용량을 배재함으로 경제적 효과와 약물남용의 방지를 기대할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0038] **실시예 1. 약동학 모형의 구성**

[0039] 본 발명의 다음 실시예는 상술한 개에서 미세유탁 및 장쇄지방산 프로포폴의 투여량 제어를 위해 목표주입 장치에 탑재되는 약동학 모수의 수치 산출을 위한 약동학 모형구성을 제공한다.

[0040]

[0041] 1) 대상 약물

[0042] 약동학 모형 구성에 사용된 미세유탁 프로포폴은 1% 프로포폴, 10% 정제된 폴록사머 188(purified poloxamer 188), 0.7% 폴리에틸렌 글라이콜 660 하이드록시스티어레이트(polyethylene glycol 660 hydroxystearate), 1% 글리세린(glycerin), 0.0008% 디소디움 에틸렌디아민테트라아세틱 에시드(disodium ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA), 및 0.01% 소디움 아스코베이트(sodium ascorbate)의 혼합물로 구성된 아쿠아폴(Aquafol™, 대원제약)이다.

[0043] 약동학 모형 구성에 사용된 장쇄지방산 프로포폴은 1% 디프리반(Diprivan, AstraZeneca)이다.

[0044] 2) 연구 동물

[0045] 동물을 사용한 연구는 아산생명과학연구소(서울)의 동물실험윤리위원회 (Institutional Animal Care and Use Committee of the Asan Institute for Life Sciences)의 승인 후 실시되었다(승인번호 2007-11-174). 모든 실험동물은 입식 후 1주일 이상의 적응기간을 거친 후 실험에 제공되었다.

[0046] 동물 종: 개

[0047] 품종: 비글

[0048] 사용두수: 30두 (암컷 15두/수컷 15두)

[0049] 연령: 11 - 16개월령

[0050] 체중: 8.3 - 13.5 kg

[0051] 공급처: (주) 중앙실험동물

[0052] 사육환경: 12시간 광주기 조절(6시 점등, 18시 소등)

[0053] 환경온도 섭씨21-22도

[0054] 사료 및 음수: 사료 1일 2회(체중의 4%/일) 급여

[0055] 자유음수/약물투여 12시간 전 금식

[0056] 3) 연구 디자인

[0057] 무작위(randomized), 2기간(two-period), 교차 디자인(crossover design) 실험으로 7일간의 약물 세척기간(wash-out period)를 두고 미세유탁과 장쇄지방산 프로포폴을 투여하였다.

[0058] 4) 프로포폴 투여 및 시료채취

[0059] 상기 30두의 동물을 3개 군(군당 암/수 각각 5두씩)으로 구분하여 각 군 마다 용량(0.75, 1, 1.25 mg/kg/min)을 달리하여 프로포폴이 연속정맥주입으로 20분간 투여되었다.

[0060] 약물투여 시작 전과 시작 후 2, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360분에서 혈중 내 프로프폴의 농도 측정을 위한 혈액(3ml)을 채취하여 이디티에이(EDTA)가 처리된 용기에 수집하였다. 수집된 혈액은 원심분리(3,000rpm, 30분, 섭씨 4도)되어 혈장이 추출되고 프로포폴 농도 측정 시까지 섭씨 -80도에 보관되었다.

[0061] 5) 혈중 내 프로포폴 농도의 측정

[0062] 혈장 내 프로포폴의 농도는 형광검출을 이용한 고성능 액체 크로마토그라피(high-performance liquid chromatography with fluorescence detection)를 이용하여 결정되었고, 0.75 mg/kg/min으로 투여한 군의 측정된 농도는 도 3a, 1 mg/kg/min으로 투여한 군의 측정된 농도는 도 3b, 1.25 mg/kg/min으로 투여한 군의 측정된 농도는 도 3c와 같다.

[0063] 6) 집단약동학 분석

[0064] 미세유탁 및 장쇄지방산 프로포폴에 특이한 약동학 모수의 수치를 산출하기 위해 NONMEM 소프트웨어(GloboMax LLC)를 이용하여 집단약동학 분석이 실시되었다.

[0065] 약동학 모형은 NONMEM 소프트웨어의 ADVAN 1, 3, 11 서브루틴을 사용하여 상호작용(interaction)을 갖는 FOCE

(first-order conditional estimation) 방법을 사용하여 1, 2, 3구획 모형으로 적합화를 실시하였다.

[0066] 7)결과:

[0067] 미세유탁 및 장쇄지방산 프로포폴의 약동학은 3구획 모형으로 묘사되었고, 산출된 미세유탁 프로포폴 약동학의 모수 수치는 아래의 표 1과 같다.

[0068] <표 1>

[0069]

약동학모수	산출된 수치
V_1	$4.40*(체중/10)^{0.408}$ (L)
k_{10}	0.135 (/min)
k_{12}	0.0456 (/min)
k_{21}	암컷: 0.0314 (/min)
	수컷: 0.0249 (/min)
k_{13}	0.0290 (/min)
k_{31}	0.00316 (/min)

[0070] 산출된 장쇄지방산 프로포폴의 약동학 모수 수치는 아래의 표 2와 같다.

[0071] <표 2>

[0072]

약동학모수	산출된 수치
V_1	$3.64*(체중/10)^{0.831}$ (L)
k_{10}	0.135 (/min)
k_{12}	0.0447 (/min)
k_{21}	0.0269 (/min)
k_{13}	0.0287 (/min)
k_{31}	0.00281 (/min)

[0073] **실시예 2. 약력학 모형의 구성**

[0074] 본 발명의 다음 실시 예는 상술한 개에서 미세유탁 및 장쇄지방산 프로포폴의 효과처 농도 유도 및 유지를 위한 투여량 제어에 대해 목표주입 장치에 탑재되는 약력학 모수인 k_{e0}의 수치 산출을 위한 약력학 모형구성을 제공한다.

[0075] 1) 연구 방법

[0076] 상기 실시예인 약동학 모형 구성에서 미세유탁과 장쇄지방산 프로포폴 투여시작 후 약 60분 간 뇌파를 연속 측정하여 미세유탁 및 장쇄지방산 프로포폴의 투여에 따른 마취효과를 판정하고, 상기 실시예에서 측정된 프로포폴의 농도와 연결하여 약력학 모형화를 실시하였다.

[0077] 2) 뇌파 분석

[0078] 뇌파의 연속변화는 QEEG-8 ((주) 락싸)를 이용하여 전두에서 2채널, 후두에서 2채널이 측정되었고, 이를 위한 뇌파전극은 도 4와 같이 부착되었다.

[0079] 마취효과의 정량적 평가를 위해 Telescan version 2.89와 Complexity version 2.83 ((주) 락싸)를 이용하여 측정된 뇌파신호에서 어플록시메디트 엔트로피(approximate entropy, 이하 ApEn)가 산출되었다.

[0080] 산출된 ApEn 중 후두의 좌측채널(도 4의 O1)이 신호의 안정성으로 프로포폴 투여에 따른 약력학 분석에서 마취효과의 대리표지자(surrogate)로 제공되었다.

[0081] 3) 집단약력학 분석

[0082] 미세유탁 및 장쇄지방산 프로포폴에 특이한 약력학 모수의 수치를 산출하기 위해 NONMEM 소프트웨어를 이용하여 집단약력학 분석이 실시되었다.

[0083] 약력학 모형은 표면적 효과처 농도(apparent effect site concentration)를 추측할 때 사용되는 효과처 평형상수인 k_{e0}를 갖는 효과처 구획 모형을 사용하여 기술되었다.

[0084] 각 동물에서 ApEn과 프로포폴의 효과처 농도는 아래와 같은 수학식으로 정의되는 시그모이드 이멕스 모형(sigmoid Emax model)을 사용하여 분석되었다.

$$Effect = E_0 + (E_{max} - E_0)\frac{Ce^{\gamma}}{Ce_{50}^{\gamma} + Ce^{\gamma}}$$

[0085]

[0086] Effect: 마취효과, E_0: 프로포폴 투여 전 ApEn 수치, E_{max}: 최대마취효과 시 ApEn 수치, Ce: 계산된 효과처 농도, Ce_{50}: E_{max} 절반 효과가 나타날 때 효과처 농도, g: 프로포폴 농도 대 반응 관계 곡선의 기울기.

[0087] 약력학 모형은 NONMEM 소프트웨어의 ADVAN6 서브루틴과 상호작용(interaction)을 갖는 FOCE로 적합화되었다.

[0088] 4) 결과:

[0089] 산출된 미세유탁 프로포폴의 약력학 모수 수치는 다음 표 3과 같다.

[0090] <표 3>

[0091]

약력학모수	산출된 수치
E_0	1.06
E_{max}	0.609
Ce_{50}	2.06 (ug/ml)
g	3.27
k_{e0}	0.476 (/min)

[0092] 산출된 장쇄지방산 프로포폴의 약력학 모수 수치는 다음 표 4와 같다.

[0093] <표 4>

[0094]

약력학모수	산출된 수치
E_0	1.01
E_{max}	0.601
Ce_{50}	2.50 (ug/ml)
g	2.95
k_{e0}	0.696 (/min)

[0095] **실시예 3. 모형의 예측력 검증**

[0096] 본 발명의 다음 실시예는 상기의 개에서 미세유탁 및 장쇄지방산 프로포폴의 약동학과 약력학 모수의 수치를 목표주입 장치에 탑재하여 투여량 제어 시 예측수행도를 평가하기 위한 예비실험이다.

[0097] 1) 대상 약물

[0098] 미세유탁 프로포폴은 상기의 실시예의 아쿠아폴(Aquafol™, 대원제약)이고, 장쇄지방산 프로포폴은 1% 디프리반(Diprivan, AstraZeneca)이다.

[0099] 2) 연구 동물

[0100] 동물을 사용한 연구는 아산생명과학연구소(서울)의 동물실험윤리위원회 (Institutional Animal Care and Use Committee of the Asan Institute for Life Sciences)의 승인 후 실시되었다(승인번호 2007-11-174).

[0101] 동물 종: 개

[0102] 품종: 비글

[0103] 사용두수: 4두 (수컷)

[0104] 연령: 12 - 14 개월령

[0105] 체중: 11 - 13 kg

[0106] 공급처: (주) 중앙실험동물

[0107] 사육환경: 12시간 광주기 조절(6시 점등, 18시 소등)

[0108] 환경온도 섭씨21-22도

[0109] 사료 및 음수: 사료 1일 2회(체중의 4%/일) 급여

[0110] 자유음수

[0111] 약물투여 12시간 전 금식

[0112] 3) 프로포폴 투여 및 시료채취

[0113] 상기 4두의 동물 중 2두는 미세유탁 프로포폴(개체 1, 2번)을, 나머지 2두는 장쇄지방산 프로포폴(개체 3, 4번)을 투여 하였다. 도 5a에서 보는 것과 같이 각 제형에서 한 마리(개체 1, 3번)는 효과처 농도를 3,000 ng/ml 목표로 투여 후 혈중농도와 효과처 농도가 평형에 도달한 후 10분간 유지시키고, 5,000 ng/ml을 목표하여 동일하게 실시하고, 그후 7,000 ng/ml을 목표하여 동일하게 실시한 다음, 반대순서로 5,000 ng/ml, 3,000 ng/ml을 목표하여 동일한 방법으로 효과처 농도를 조절하여 주었다. 각 목표농도 도달하고 10분간 유지 후 혈중내 프로프폴의 농도 측정을 위한 혈액(3ml)을 채취하여 이디티에이(EDTA)가 처리된 용기에 수집하였다.

[0114] 한편, 각 제형에서 다른 한 마리(개체 2, 4)는 목표 효과처 농도를 5,000 ng/ml로 설정하여 60분간 유지시키고, 주입시작 후 10분 간격으로 혈중 내 프로프폴의 농도 측정을 위한 혈액(3ml)을 채취하여 이디티에이(EDTA)가 처리된 용기에 수집하였다.

[0115] 수집된 혈액은 원심분리(3,000rpm, 30분, 섭씨 4도)되어 혈장이 추출되고 프로포폴 농도 측정 시까지 섭씨 -80도에 보관되었다.

[0116] 4) 혈중 내 프로포폴 농도의 측정

[0117] 혈장 내 프로포폴의 농도는 상기 실시예와 같은 형광검출에 의한 고성능 액체 크로마토그라피를 이용하여 측정되었다.

[0118] 5) 자료분석

[0119] 미세유탁 프로포폴과 장쇄지방산 프로포폴에 대한 약동학과 약력학 모수 탑재에 의한 예측수행도는 다음과 같은 수행오차(performance error, PE)의 중앙값(median performance error, MDPE)과 수행오차 절대값의 중앙값(median absolute performance error, MDAPE)을 이용하여 계산되었다.

[0120] $$MDPE_i\ (\%) = \text{median}\ \{PE_{ij},\ j = 1, \cdots, Ni\}$$

[0121] 수행오차(performance error, PE)는 PE_{ij} (%)=〔($Cm_{ij}$$Cp_{ij}$)/$Cp_{ij}$〕 × 100으로 계산되며, 여기에서 Cp_{ij}는 i 동물의 j 샘플에서 예측된 propofol의 농도를, Cm_{ij}는 i동물의 j샘플에서 측정된 propofol의 농도를 의미한다. Ni는 i 동물에서의 혈액 채취 횟수이다.

[0122] $$MDAPE_i\ (\%) = \text{median}\{|PE_{ij}|,\ j = 1, \cdots, Ni\}$$

[0123] Ni는 i 동물에서의 혈액 채취 횟수이다

[0124] 6) 결과:

[0125] 미세유탁 프로포폴의 투여량 제어의 수행예측도 평가에서 실시된 두 개체별(개체 1과 3) 수행오차, 수행오차의 중앙값, 수행오차 절대값의 중앙값은 다음 표 5와 같다.

[0126] <표 5>

[0127]

미세유탁 프로포폴의 수행오차				
개체번호	목표 효과처 농도	실측 농도	수행오차	수행오차의 절대값
1	3000	2773.965	-7.5	7.5
1	5000	4690.485	-6.2	6.2
1	7000	7782.383	11.2	11.2
1	5000	4313.275	-13.7	13.7
1	3000	2579.705	-14.0	14.0
1	1000	1183.725	18.4	18.4
3	5000	6476.136	29.5	29.5
3	5000	6273.818	25.5	25.5
3	5000	6244.573	24.9	24.9
3	5000	6284.81	25.7	25.7
3	5000	6241.746	24.8	24.8
중앙값(%)			18.4	18.4

[0128] 장쇄지방산 프로포폴의 투여량 제어의 수행예측도 평가에서 실시된 두 개체별(개체 2와 4) 수행오차, 수행오차의 중앙값, 수행오차 절대값의 중앙값은 다음 표 6과 같다.

[0129] <표 6>

[0130]

장쇄지방산 프로포폴의 수행오차				
개체번호	목표 효과처 농도	실측 농도	수행오차	수행오차의 절대값
2	3000	2266.233	-24.5	24.5
2	5000	3842.377	-23.2	23.2
2	7000	4763.9	-31.9	31.9
2	5000	3284.482	-34.3	34.3
2	3000	2143.178	-28.6	28.6
2	1000	799.339	-20.1	20.1
4	5000	4617.972	-7.6	7.6
4	5000	4588.945	-8.2	8.2
4	5000	4663.278	-6.7	6.7
4	5000	4461.393	-10.8	10.8
4	5000	4097.176	-18.1	18.1
4	5000	4003.126	-19.9	19.9
중앙값(%)			-20.1	20.1

[0131] 본 실시예에서 상기에서 제공된 미세유탁 및 장쇄지방산 프로프폴에 대한 약동학과 약력학 모수를 기반으로 투여량을 제어하는 방법이 20% 내외의 수행오차를 나타내는 것으로 평가되었다.

도면의 간단한 설명

[0132] 도 1는 본 발명에서 개에게 목표조절 주입기를 이용하여 마취 유도/유지를 하기위한 개략적인 구성을 도시한 도면,

[0133] 도 2은 본 발명에서 사용하는 프로포폴의 투여량 제어를 위해 목표조절 주입기에 탑재되는 약동학 및 약력학 모수 및 작용개념을 설명하기 위한 도면,

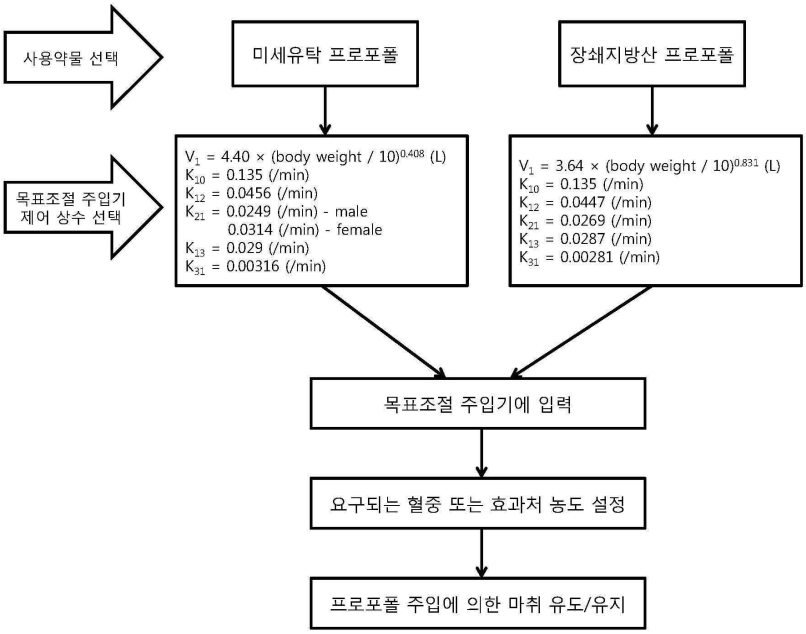
[0134] 도 3a, 3b, 3c는 본 발명의 일실시예로 약동학 모수 산출을 위해 미세유탁과 장쇄지방산 프로포폴의 투여용량에 따라 얻어진 프로포폴의 혈중농도,

[0135] 도 4은 본 발명의 일실시예에서 약력학 모수 산출 시 미세유탁과 장쇄지방산 프로포폴 투여로 얻어지는 투여효과 측정을 위해 개에게 부착된 뇌파전극의 위치,

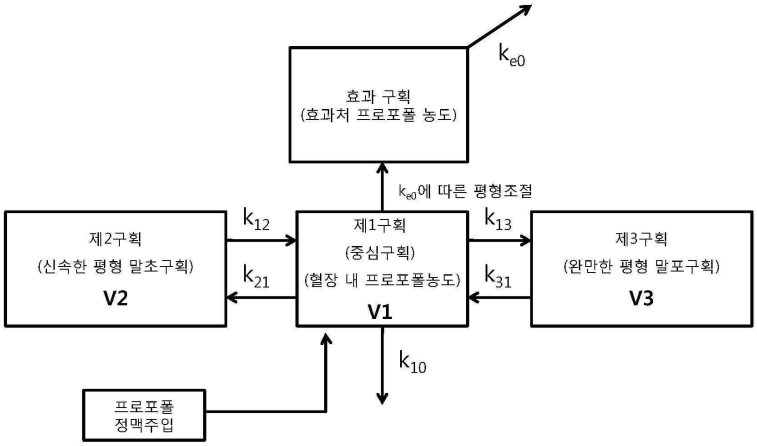
[0136] 도 5a, 5b는 본 발명에 의한 미세유탁 및 장쇄지방산 프로포폴의 약동학, 약력학 모수를 목표조절 주입기에 탑재하여 개에서 투여 후 혈중 농도를 실측하여 예측수치와 비교한 그래프이다.

도면

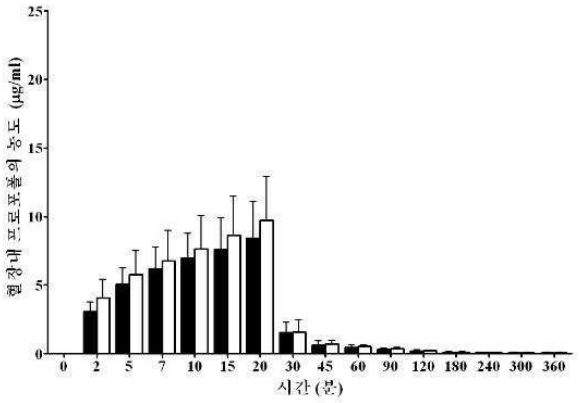
도면1


사용약물 선택
미세유탁 프로포폴
장쇄지방산 프로포폴
목표조절 주입기 제어 상수 선택
V_1 = 4.40 × (body weight / 10)$^{0.408}$ (L)
K_{10} = 0.135 (/min)
K_{12} = 0.0456 (/min)
K_{21} = 0.0249 (/min) - male
0.0314 (/min) - female
K_{13} = 0.029 (/min)
K_{31} = 0.00316 (/min)
V_1 = 3.64 × (body weight / 10)$^{0.831}$ (L)
K_{10} = 0.135 (/min)
K_{12} = 0.0447 (/min)
K_{21} = 0.0269 (/min)
K_{13} = 0.0287 (/min)
K_{31} = 0.00281 (/min)
목표조절 주입기에 입력
요구되는 혈중 또는 효과처 농도 설정
프로포폴 주입에 의한 마취 유도/유지

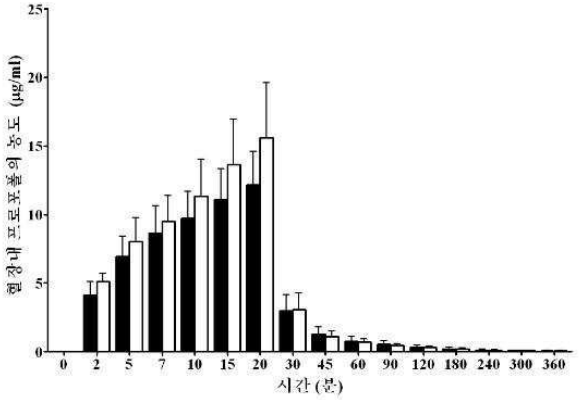
도면2


k_{e0}
효과 구획
(효과처 프로포폴 농도)
k_{e0}에 따른 평형조절
제2구획
(신속한 평형 말초구획)
V2
k_{12}
k_{21}
제1구획
(중심구획)
(혈장 내 프로포폴농도)
V1
k_{13}
k_{31}
제3구획
(완만한 평형 말포구획)
V3
k_{10}
프로포폴
정맥주입

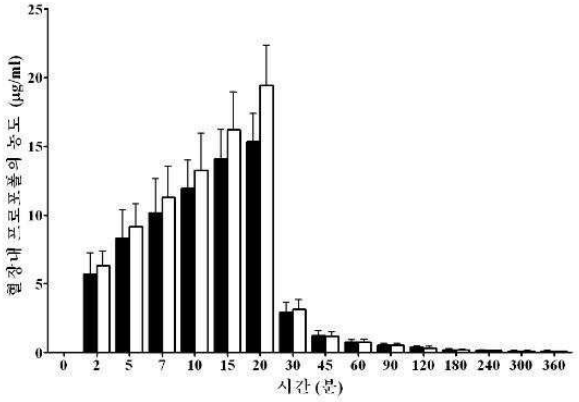
도면3a



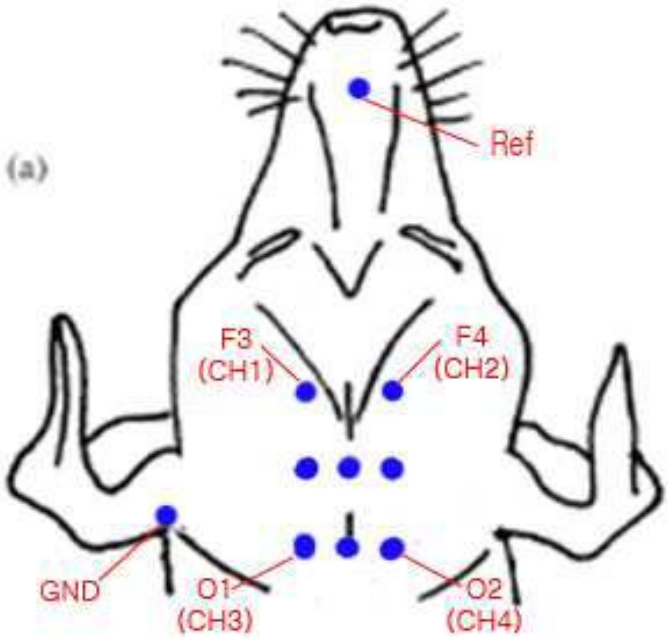
도면3b



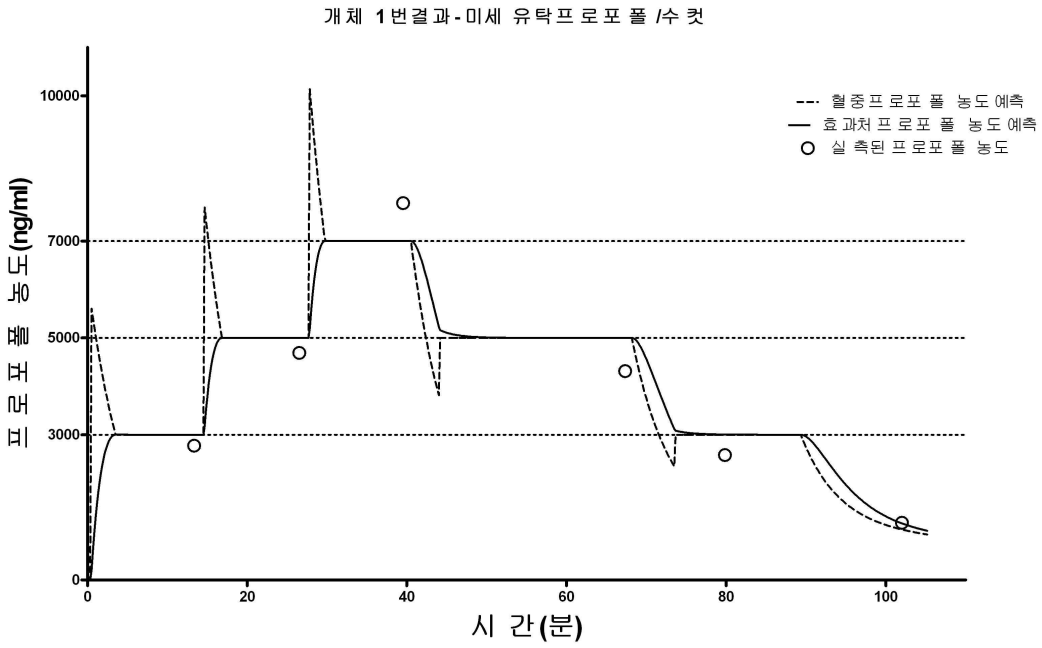
도면3c



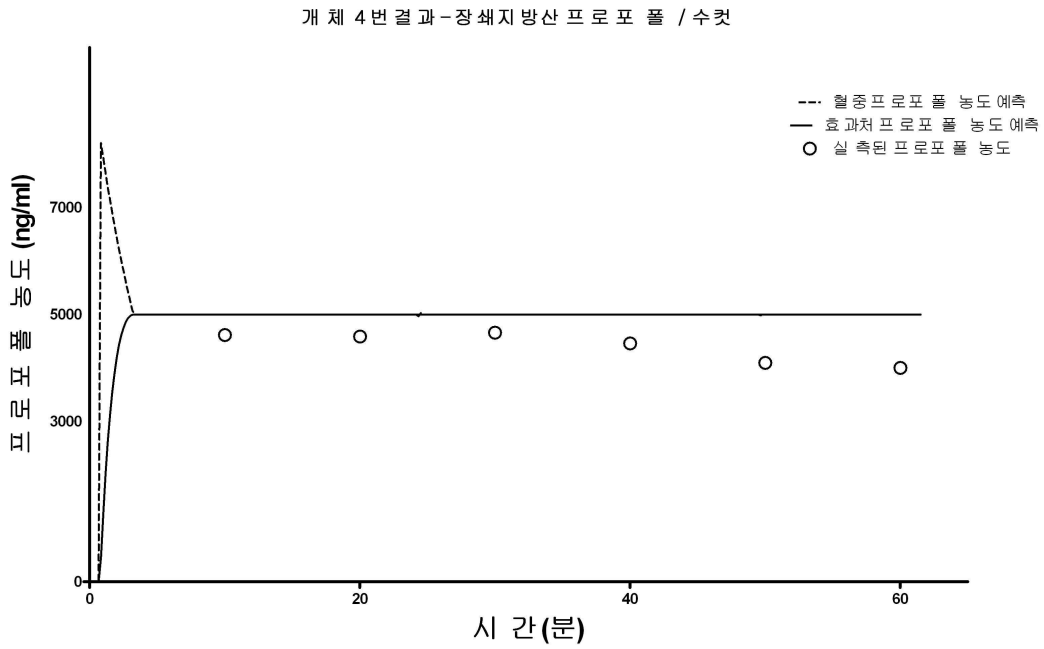
도면4


(a)
Ref
F3
(CH1)
F4
(CH2)
GND
O1
(CH3)
O2
(CH4)

도면5a


개체 1번결과-미세 유탁프로포폴/수컷
혈중프로포폴 농도예측
효과처프로포폴 농도예측
실측된프로포폴 농도
프로포폴 농도(ng/ml)
10000
7000
5000
3000
0
0
20
40
60
80
100
시 간(분)

도면5b


개 체 4번 결 과 - 장 쇄 지 방 산 프 로 포 폴 / 수 컷
혈중프로포폴 농도예측
효과처프로포폴 농도예측
실 측된 프로포폴 농도
프 로 포 폴 농 도 (ng/ml)
7000
5000
3000
0
0
20
40
60
시 간 (분)