

플루비프로펜의 1,2-에탄디올에스테르와 1,4-부탄디올에스테르의 생물 약제학적 연구

노재일 · 이완하*†

경동제약(주) 중앙연구소 *성균관대학교 약학대학
(1991년 6월 1일 접수)

Biopharmaceutical Studies of 1,2-Ethanediolester and 1,4- Butanediolester of Flurbiprofen

Jae-II Rho and Wan-Ha Lee*

Kyung Dong Pharm. Co., Ltd. and *College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University
(Received June 1, 1991)

Prodrugs of flurbiprofen, 1,2-ethanediolester(FE) and 1,4-butanediolester(FB) were prepared and their biopharmaceutical studies were performed. The prodrugs showed high stability in simulated gastric fluid, simulated intestinal fluid and pancreatin-saturated solution. Pharmacokinetic parameters of the prodrugs were similar to those of their parent drug. However they showed less acute toxicity and gastric irritation and higher anti-inflammatory and analgesic effects.

Keywords—prodrug, flurbiprofen, biopharmaceutical studies, pharmacokinetic parameters, acute toxicity, gastric irritation, anti-inflammatory and analgesic effects

비스테로이드성 소염진통제는 정도의 차이는 있으나 위장장애, 식욕부진, 이명, 혈액장애 등의 부작용이 있다고 보고되어 있다.¹⁾ 일반적으로 이 계열의 약물은 장기간에 걸쳐 투여하게 되므로 생체내 이용율을 높이고 부작용을 줄이기 위해 염이나 pro-drug의 연구가 다수 보고된 바 있다. 예를들어, ketoprofen lysinate는 케토프로펜에 비해 진통효과가 우수하며²⁾ indoprofen lysinate는 사람의 혈청 알부민과 동일한 결합부위에서 약한 결합력을 갖는다고 보고되었다.³⁾ 또한 pranoprofen arginate와 lysinate는 프라노프로펜에 비해 부종억제작용이 강하고 흡수속도가 빠르며 안전성이 높다고 보고되었다.⁴⁾ 인도메타신의 2-알콜에스테르인 SY-6001은 인도메타신에 비해 위점막 장애 독성이 1/10로 감소되었다.⁵⁾

한편, 플루비프로펜(이하 FP라 약함)은 프로피온산 계열의 비스테로이드성 진통 소염제로써 약물활성은 뛰어나지만 상기한 여러 가지 부작용이 나타나므로 FP tetrazole 유도체로 하여 급성독성 및 위점막 장애를 줄이거나⁶⁾ 베타와 감마 싸이클로헥스트린 포접화합물로 하여 생체내 이용율을 높이고 위점막 장애를 감소시켰음이 보고된 바 있다.⁷⁾

저자들은 인도메타신의 2-알콜에스테르가 인도메타신에 비해 급성독성 및 위점막 장애가 감소되는 것에 착안하여 플루비프로펜 2-알콜에스테르인 FP 1,2-ethanediolester(이하 FE라 약함)와 FP 1,4-butanediolester(이하 FB라 약함)을 제조하여 가수분해 실험, 급성독성, 진통효과, 부종억제, 위점막 장애 실험과 생체내 약물동태 실험을 수행하였다.

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

실험 방법

시약

FP(Novel Chemi, Italy), 1,2-ethanediol(G.R., Fluka, U.K.), 1,4-butanediol(G.R., Fluka, U.K.)을 사용하였고 기타시약은 1급 또는 특급을 사용하였다.

기기

자외가시부 분광광도계(Backman, Model DU-40), HPLC(Gilson), IR(Shimadzu, Model IR 435), NMR(Bruker, Model AW-80) 등을 사용하였다.

FE 및 FB의 제조

Ogawa 등⁸⁾의 방법에 따라 FE 및 FB를 제조하였다.

가수분해 실험

FE 및 FB 100 mg을 각각 제 1, 2액(KPV)과 판크레아틴 포화용액(UDP XXI)에 가하여 전량을 100 ml로 한 후 37°C를 유지시켜 제 1, 2액은 1, 2, 5, 9, 12, 24시간 후, 판크레아틴 포화용액은 0.5, 1, 2, 3, 4시간 후 검체를 취하여 HPLC로 함량을 측정하였다.

급성독성 실험⁹⁾

체중 20g 내외의 ICR계 마우스를 암수 구분없이 실험 전 24시간 동안 물만 공급하고 절식시킨 후 6마리를 1군으로 하여 0.1% 카르복시메틸셀룰로오스나트륨에 현탁시켜 피하 및 복강 투여하였다. 투여 후 72시간 이내에 치사된 수를 Behrens-kärber법¹⁰⁾에 의하여 LD₅₀치를 산출하였다.

진통효과 실험

Koster의 초산법¹¹⁾에 따라 마우스 6마리를 1군으로 하여 FP 40 mg/kg과 이에 대응하는 FE, FB 각각 50, 55 mg/kg을 경구투여하고 30분 후 0.6% 초산 생리식염액 0.1 mg/10g을 복강주사하였다. 그 후 5분부터 20분까지 15분간의 writhing syndrome 발생수를 측정하여 대조군과 비교 관찰하였다.

부종억제 실험

체중 200g 내외의 Wistar계 음성 rat 6마리를 1군으로 하여 FP 10 mg/kg, 이에 대응량인 FE 12.5 mg/kg, FB 13.8 mg/kg을 각각 경구투여하고 Van Aman 등¹²⁾의 방법에 따라 실험하여 부종억제율을 계산하였다.

위점막 장애 실험

체중 200g 내외의 Wistar계 음성 rat 6마리를 1

군으로 하여 E. Cioli 등¹³⁾의 방법에 따라 FP 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4 mg/kg, FE 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4, 12.6 mg/kg과 FB 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 16.0, 32.0 mg/kg을 각각 경구투여하고 6시간 후에 위를 적출하여 위 내벽의 궤양이나 출혈성 반점을 육안으로 관찰하였다.

약물동태 실험¹⁴⁻¹⁶⁾

체중 3 kg 내외의 New Zealand산 White계 음성 rabbit를 1군 6마리로 하여 실험 전 24시간 절식시키고 실험중 물의 섭취는 자유롭게 하였다. FP, FE와 FB는 각각 0.1% 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 용액에 100 mg/ml의 농도로 현탁시킨 후 FP는 100 mg/kg을 FE와 FB는 125 mg/kg, 137.5 mg/kg (FP로써 100 mg/kg)을 각각 경구투여하였다. 투여 후 0.08, 0.16, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 24시간마다 귀정맥에서 1.5 ml씩 채혈하고 즉시 원심분리하여 혈장을 얻어 약물분석 전까지 -20°에 보관하였다. 혈장중 FP, FE와 FB의 분석은 Virginia 등¹⁷⁾의 방법에 따라 HPLC로 실시하였다. 이 혈중농도를 이용하여 2-콤포트먼트 모델을 바탕으로 필요한 약물 속도론적 파라미터를 산출하였다.

실험결과 및 고찰

FE 및 FB의 제조

FE—UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm : 247 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1710, 3400

NMR(CDCl₃) : δ 1.5, 2.6, 3.0, 6.0, 7.2

수율 : 66.9%

FB—UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm : 247 IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1722, 3500

NMR(CDCl₃) : δ 1.5, 1.6, 2.6, 3.6, 7.2

수율 : 87.9%

가수분해 실험

FE는 제 1액에서 5시간 후 5.77%, 제 2액에서 12시간 후 3.09% 가수분해되었으며 FB는 제 1액에서 5시간 후 10.01%, 제 2액에서는 12시간 후 3.76% 가수분해 되었다(Table Ia, b).

또한 판크레아틴 포화용액에서는 4시간 후 FE와 FB는 각각 2.9%, 3.9% 가수분해되어 소화액에 의한 영향은 거의 없었다(Table II).

급성독성 실험

Table Ia—Residual Percent of FE after Its Hydrolysis in Simulated Gastric and Intestinal Fluid T.S (unit : %)

Test Solution	Time (hrs)					
	1	2	5	9	12	24
simulated gastric fluid T.S	98.99	97.69	94.23	92.71	88.43	78.37
simulated intestinal fluid T.S	99.59	99.36	99.09	97.58	96.91	94.72

Table Ib—Residual Percent of FE after Its Hydrolysis in Simulated Gastric and Intestinal Fluid T.S (unit : %)

Test Solution	Time (hrs)					
	1	2	5	9	12	24
simulated gastric fluid T.S	96.67	94.11	89.99	89.51	87.84	76.45
simulated intestinal fluid T.S	99.93	97.67	96.95	96.92	96.24	96.09

Table II—Residual Percent of FE, FB after Hydrolysis in Pancreatin-Saturated Solution (unit : %)

Compound	Time (hrs)				
	0.5	1	2	3	4
FB	99.84	99.20	97.39	97.20	97.10
FE	99.73	99.18	98.15	96.76	96.10

Table III—Analgesic Effect of Flurbiprofen and Its Esters on the Acetic Acid-Induced Writhing Syndrome in Mice.

Compound	Dose (mg/kg)	Number of writhing syndrome	Inhibition (%)
Saline	—	25.8± 2.23	—
Flurbiprofen	40	15.8± 1.50	39.9
1.2 FE	50	13.2± 1.70	48.8
1.4 FB	55	7.3± 2.33	71.7

피하투여시 LD₅₀은 FP가 375.0 mg/kg인 반면 FE와 FB는 각각 833.3 mg/kg(FP로써 666.6 mg/kg), 1291.7 mg/kg(FP로써 939.4 mg/kg)이었으며, 복강투여시 LD₅₀은 FP가 188.3 mg/kg인 반면 FE와 FB는 각각 466.7 mg/kg(FP로써 373.4 mg/kg), 583.3 mg/kg(FP로써 424.2 mg/kg)이었다. 즉, 피하투여시 FP에 비해 FE는 1.8배, FB는 2.5배, 경구투여시 FP에 비해 FE는 2.0배, FB는 2.3배 안전한 결과를 얻었다.

진통효과 실험

Table III과 같이 FP의 억제율은 39.9%로, FE는 48.8%, FB는 71.1%로 결과를 얻었다. 즉, FE와

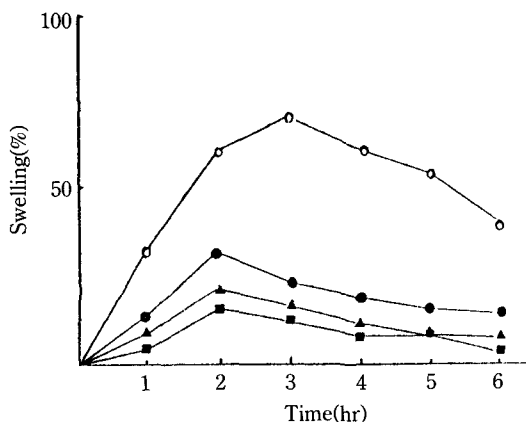


Figure 1—The effect of flurbiprofen and its esters on the swelling of rat behind paw induced by carrageenin. Key: —●—; Flurbiprofen, —▲—; 1.2 FE, —■—; FB, —○—; Saline

FB가 각각 FP에 비해 1.2배, 1.8배 진통효과가 높음을 나타냈다.

부종억제 실험

Fig. 1에서와 같이 대조군의 부종 증가율은 투여 후 3시간에서는 70%로 증가한 다음 감소되어 6시간 후에는 40%로 감소되었으며 약물 투여군에서는 2시간 후 최대치를 나타내어 FP는 30.61%, FE는 20.42%, FB는 14.17%가 되었다.

3시간 후의 부종 억제율은 FP 67.9%에 비하여 FE는 76.8%, FB는 80.4%로써 FP에 비하여 각각 1.1배, 1.2배가 높았다.

위점막 장애 실험

Table IV—Ulcerogenic Action of Flurbiprofen and Its Esters on Rat's Stomach.

Compound	Dose (mg/kg)	Ulcer incidence	SUD ₅₀ (95% CL) mg/kg
FP	0.2	0/6	1.3 (0.68–2.37)
	0.4	2/6	
	0.8	3/6	
	1.6	4/6	
	3.2	4/6	
	6.4	6/6	
FE	0.4	0/6	2.0 (1.24–3.18)
	0.8	1/6	
	1.6	3/6	
	3.2	4/6	
	6.4	4/6	
	12.8	6/6	
FB	1	0/6	5.6 (2.98–10.52)
	2	1/6	
	4	3/6	
	8	4/6	
	16	4/6	
	32	6/6	

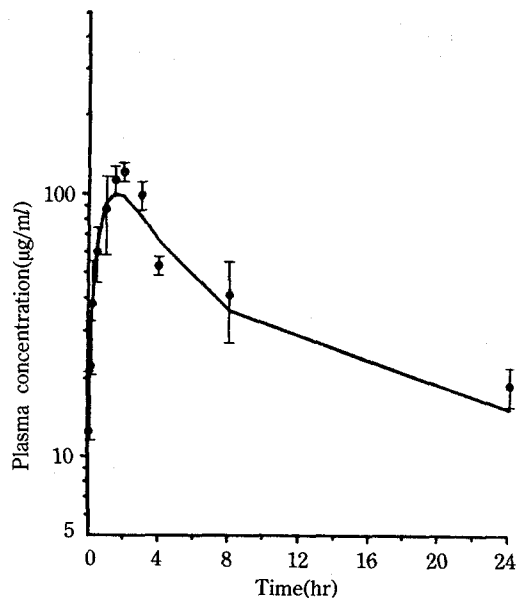


Figure 2—Plasma concentration time curve after oral dosing of Flurbiprofen in rabbits.

FP의 SUD₅₀(50% Stomach Ulcerogenic Dose)은 1.3 mg/kg이었으며 FE는 2.0 mg/kg, FB는 5.6 mg/

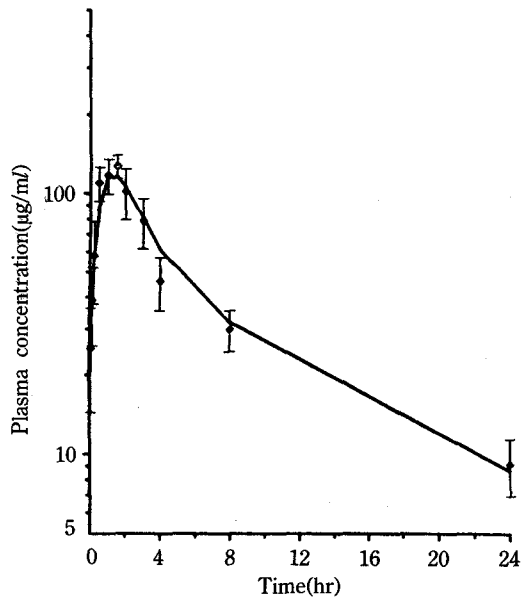


Figure 3—Plasma concentration time curve after oral dosing of 1.2 FE in rabbits.

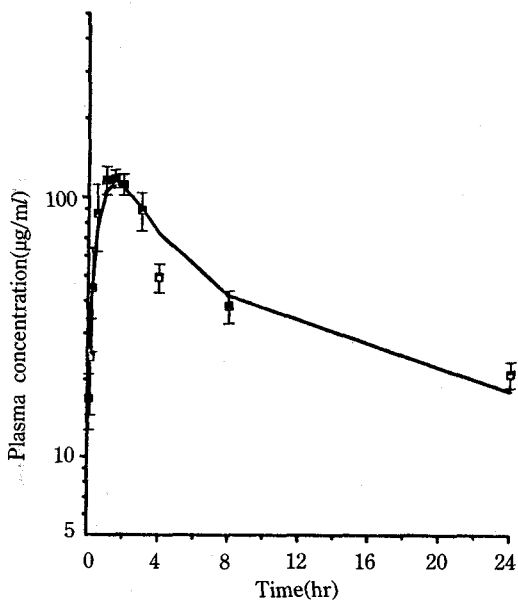


Figure 4—Plasma concentration time curve after oral dosing of 1.4, FB in rabbits

kg으로 나타났다(Table IV). 즉, 위점막 장해 실험 결과 FE와 FB는 FP에 비해 각각 1.2배, 3.1배 안전한 것으로 나타났다.

약물동태 실험

Table V—Pharmacokinetic Parameter after a Single Oral Administration of FP, FE and FB

Pharmacokinetic parameter	Compound		
	FP	FE	FB
Ka(hr ⁻¹)	0.7632	0.9761	0.8060
Kel(hr ⁻¹)	0.1997	0.3240	0.1926
K ₁₂ (hr ⁻¹)	0.4265	0.4857	0.4599
K ₂₁ (hr ⁻¹)	0.1894	0.2446	0.2098
t _{1/2} (hr ⁻¹)	3.47	2.12	3.60
T _{max} (hr)	2	1.5	1.5
C _{max} (μg·ml ⁻¹)	120.8±9.87	126.9±12.96	117.8±9.24
[AUC] (μg·hr·ml ⁻¹)	1360	930	1410

Ka: Absorption rate constant, Kel: Elimination rate constant, K₁₂, K₂₁: Distribution rate constant, AUC: Area under the plasam level curve

FP, FE, FB를 가토에 경구투여 후 일정시간 마다 FP의 혈중농도를 측정하여 plot하면 Fig. 2, 3, 4와 같다. 이 때 시간에 따른 혈중농도 값을 2-컴파트먼트 모델을 적용하고 컴퓨터 프로그램(Boomer)을 이용하여 Table V와 같은 약물동태 파라메타를 구하였다. FP, FE와 FB는 C_{max}에서 거의 비슷한 값을 나타낸 반면 T_{max}는 FE와 FB가 FB에 비해 빨라 속효성임을 알 수 있었다.

결 론

비스테로이드성 소염진통제인 FP의 부작용을 경감시키기 위해 prodrug인 FE와 FP를 제조하고 이 화합물의 가수분해, 독성, 약효 및 약물동태를 검토하였다. FE와 FB는 제 1액과 제 2액에서 안정하였으며, 약물동태 파라메타는 거의 비슷하였지만 FP에 비해 각각 급성독성은 피하투여시 1.8배, 2.5배, 경구투여시 2.0배, 2.3배 안전하였으며 진통효과는 1.2배, 1.8배 높아졌고 부종억제도 유의성있는 결과를 얻었다. 또한 위점막 장애 실험에서는 1.2배, 3.1배 개선된 결과를 나타냈다.

문 헌

- 1) E. Wolff Manfred 「Bergers Medicinal Chemistry」 4th ed. Part III N.Y 1225 (1984).
- 2) W.H. Lee, J.B. Kim, U.K. Jee and B.T. Rhyu, Ketoprofen Lysinate의 약제학적 연구, *J. Kor. Pharm. Sci.* **12**, 237 (1984).
- 3) 李婉夏, 柳柄泰, 智雄吉, 金東吉; Indomethacin Lysinate의 약제학적 연구. 成均館大學校 論文集 自然系 第35 No.1, 7 (1984).
- 4) Ung Kil Jee, Pharmaceutical study on pranoprofen arginine and pranoprofen lysinate, *J. Kor. Pharm. Sci.* **17**, 4, 197 (1987).
- 5) Urabe, M, Takasaki, K, Maeda, S, Inoki, R, Kohda, T, Ohno, H, Ito, R, Pharmacological profiles of SY-6001, a new anti-inflammatory agent, with low gastrointestinal disordero *Jap. J. Pharmacol* **33**(supple) (1983).
- 6) Valenti, Guisti *Arch Pharm* 316, 751 (1983).
- 7) Otagiri Masaki, Imai Teruko, Matsuo Naoki, Uekama Kaneto Improvements to some pharmaceutical properties of flurbiprofen by β- and γ- cyclodextion complexations *Acta. Pharm. Succ* **20**(1), 1 (1983).
- 8) Ogawa Y, Kuwamura T, Sato S, Mogi K JP 83134077.
- 9) 醫藥品 研究法 朝倉書店 (1968).
- 10) Behrens, B, Kärber, G. *Arch exp path parmak* 177, 379 (1935).
- 11) Koster, R, *Federation Prac* **22**, 249 (1959).
- 12) Van Aman, *J. Pharmacol exp Ther.* **150**, 328 (1965).
- 13) E. Cioli, V. Patzolu, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **50**, 283 (1939).
- 14) K.S. Albert, W.R. Gillespie, A Reabe, M. Garry Determination of flurbiprofen in human serum by reverse-phase HPLC with fluoreocence detection, *J. Pharm. Sci.* **73**, 12, 1823

- (1984).
- 15) C. Scaroni, P.L. Mazzoni, E. Damico, C. Benvenuti, I.D. Hind Pharmacokinetics of oral and rectal flurbiprofen in children, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **27**, 367 (1984).
- 16) David, G. Kaiser, Paul L. Lomen The Ame. *J. Med.* **80** (supple 3A).
- 17) Virginia A. Johnson, John T. Wilson Flurbiprofen analysis in plasma and breast milk by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatography* **328**, 367-371 (1986).