

로나졸락 초산에스테르 및 로나졸락 알지니네이트의 생물약제학적 연구

함광수[†] · 이완하 · 양재현*

성균관대학교 약학대학, *전주우석대학교 약학과
(1991년 6월 10일 접수)

Biopharmaceutical Studies of Lonazolac Acetic Acid Ester and Lonazolac Arginate

Kwang-Su Ham[†], Wan-Ha Lee and Jae-Heon Yang*

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746, Korea

*College of Pharmacy, Jeon Ju Woosuk University, Jeon Ju, Korea.

(Received June 10, 1991)

Two new prodrugs of lonazolac, lonazolac acetic acid ester and lonazolac arginate, were prepared and examined for physicochemical properties and biopharmaceutical characteristics. The prodrugs were stable in solid state and lonazolac arginate showed higher dissolution rate than lonazolac-Ca in both artificial gastric and intestinal juices. These prodrugs have higher analgesic effect than that of lonazolac-Ca in mice, and increased anti-inflammatory activities in rats. In addition, ulcerogenic effects and acute toxicity of these prodrugs were lower than those of lonazolac-Ca. Lonazolac acetic acid ester showed larger area under the plasma concentration-time curves (AUC) than that of lonazolac. Therefore, it was suggested that these prodrugs of lonazolac have advantages over lonazolac-Ca for not only enhanced bioavailability but also decreased ulcerogenic and toxic effects.

Keywords—prodrugs, anti-inflammatory activity, bioavailability, AUC, ulcerogenicity, acute toxicity, lonazolac-Ca(LAC), lonazolac acetic acid ester(LAA), lonazolac arginate(LAR).

각종 염증성 질환에 사용되는 항염증제는 스테로이드계와 비스테로이드계(NSAID)로 대별할 수 있으며, 다시 NSAID는 비산성 NSAID와 약산성 NSAID로 분류되는데 약물들간에 구조상 공통점이 없는 비산성 NSAID는 약산성 NSAID보다 비교적 강한 진통효과를 나타내나 항염증작용은 약산성 화합물에 비해 약하며, 항류마티스작용은 거의 없고 또한 일반적으로 부작용이 약하게 나타나며, 프로스타글란딘의 합성억제작용이 없어 그의 작용기전은 불분명하다고 알려져 있다.

반면 약산성 NSAID는 프로스타글란딘의 합성억제작용에 의한 항염증효과를 나타내나 여러 가지 부작용이 보고되고 있는 바 그 중에서도 소화관장애는 가장 빈발하는 부작용인데 이의 경감을 목적으로 장용성제제, 좌제 및 경피흡수제제 등의 제형변경이나 prodrug 등의 분자수식, 또는 targeting 요법제 등에 의해 모체약물의 약효를 증가시키면서 위장장애 등의 부작용을 경감시키는 연구가 진행되고 있다.^{1,2)}

특히 NSAID에 대한 prodrug의 연구는 주로 에

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

스테르나 아마이드형성을 통한 분자수식인데 cinchophen, tolmetin 등의 메칠에스테르들은 위장점막에서 흡수된 다음 체내에서 모체약물로 가수분해되어 전환되기 때문에 효과의 손실없이 위점막장해 등의 부작용을 줄인 약물들이며,³⁾ fenbufen,⁴⁾ piroxafos,⁵⁾ talmecacin,⁶⁾ oxametacin,⁷⁾ delmetacin,⁸⁾ pirofen⁹⁾ 등의 prodrug들도 흡수 후 체내에서 모체약물로 환원되어 활성화 함으로써 위장장해 등의 부작용을 경감시키거나 흡수율을 높임으로써 소염진통작용을 증대시킨다고 보고되었다.

그리고 인도메타신에 초산기를 도입한 acemetacin은 갯트의 부종억제율이 모체약물보다 우수하였으며, 위장관점막의 손상도 경감시켰다고 보고되었으며,^{10,11)} 난용성의 산성 NSAID에 아미노산으로 염을 만들어 가용화에 의한 속효성 및 생체내이용률의 개선을 꾀하는 방법이 이부프로펜,¹²⁾ 케토프로펜¹³⁾ 및 pranoprofen¹⁴⁾ 등에 이용되어 기존의 모체약물보다 소염진통효과나 부작용 면에서 좋은 결과를 나타내었다.

이러한 연구를 토대로 arylacetic acid 계열로서 약산성 NSAID인 로나졸락의 부작용을 경감시키면서 흡수성을 좋게하여 항염증 효과를 높일 수 있는 prodrug를 개발하고자 로나졸락(LON)에 초산기를 도입한 에스테르화합물 및 arginine과 염을 형성시킨 lonazolac arginate를 제조하고 이들 prodrug에 대한 생물약제학적 실험을 하였다.

실험 방법

시약

Lonazolac(Byk Gulden), benzyl 2-bromoacetate(Aldrich), *l*-arginine(E. Merck)을 사용하였으며 기타 시약은 특급 혹은 1급을 사용하였다.

기기

¹H-NMR 분광계(Varian FT-80A), IR 분광광도계(Shimadzu IR 435), HPLC(Water's), 자외-가시부 분광광도계(Shimadzu UV-260), 형광광도계(Shimadzu RF-540), 질량분광계(Hewlett-packard), 부종시험기(UGO basile), 시차열분석계(Perkin Elmer) 등을 사용하였다.

실험동물

가토(뉴질랜드화이트계), 갯트(SD계, 웅성), 마우

스(ICR계 웅성) 등을 사용하였다.

로나졸락의 초산에스테르(LAA) 합성¹⁵⁾

로나졸락 0.08몰을 디메틸포름아미드에 넣고 녹이고 탄산칼륨을 넣어 50°C의 수욕상에서 반응시킨 다음 여기에 benzyl 2-bromoacetate 0.087몰을 적가하고 50°C에서 3시간 교반하였다. 이 반응액을 에틸로 추출하고 추출액을 합하여 물 및 탄산나트륨액으로 세척하였다. 에틸층은 합하여 여과하고 여액을 농축하여 조제품을 얻은 다음 메탄올로 재결정하여 순수한 미황색의 LAA를 얻었다. 이 benzyl lonazolac acetate를 에틸아세테이트에 녹이고 Pd/C 1.8g으로 수소환원반응기에서 환원시킨 다음 여과 후 여기에 에틸을 넣고 5% NaHCO₃액으로 추출하였다. 추출액은 모아 10% 염산액으로 중화시켜 얻은 침전을 메탄올로 정제하고 이소프로필알코올로 재결정시켜 백색의 로나졸락의 초산에스테르를 얻었다.

수율; 84.7%, mp; 168-170°C, Rf; 0.05(chloroform-ethyl acetate-methanol=6:2:1), UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm; 280, IR ν_{\max}^{KBr} ; 1721, 1730(carbonyl, C=O), 1600, 1500, 1412(aromatic, C=C), 1208(C-O), NMR(DMSO) τ ; 3.85(S, 2H, CH₂-COO), 4.7(S, 2H, CH₂-COO-CH₂), 7.0-8.0(m, 10H, aromatic), 8.5(S, 1H, -COOH), MS(m/e); 370, DSC(endothermic peak): 155°

로나졸락 알지니네이트(LAR)의 제조¹⁴⁾

로나졸락 0.03몰을 취하여 메탄올에 녹이고 *l*-arginine 0.03몰을 소량씩 넣으면서 50°C에서 반응시킨 다음 감압농축하고 아세톤으로 세척, 여과 후 메탄올로 정제하여 백색분말의 LAR을 얻었다.

수율; 79.6%, mp; 236-238°C, Rf; 0.20(chloroform-ethyl acetate-methanol=6:2:1), UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm; 281, IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹; 3000-3400(-NH₂), 1600(COO-NH), 1500, 1412(aromatic, C=C), NMR(DMSO) τ ; 1.6(4H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH), 3.1-3.2(d, 3H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH), 3.4(S, 2H, CH₂-COO), 4.0(6H, -NH₂, -NH₂, -NH, -NH), 7.0-8.0(m, 10H, aromatic), 8.5(S, 1H, COOH), DSC(endothermic peak): 256°

확인시험

Lonazolac(이하 LON으로 칭함), lonazolac. Ca(이하 LCA로 칭함), lonazolac acetic acid ester

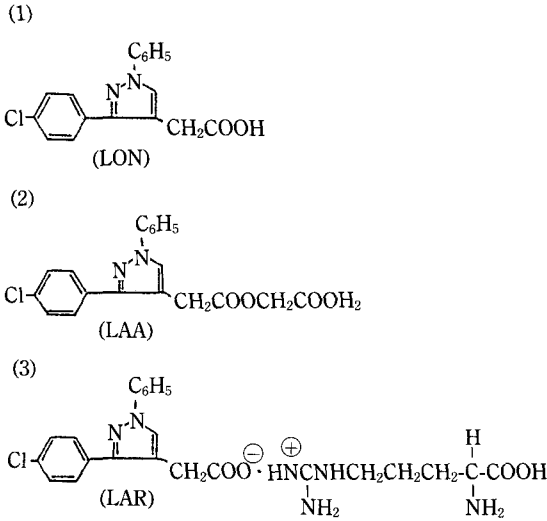


Figure 1—Chemical structures of lonazolac (1), lonazolac acetic acid ester (2) and lonazolac arginate (3).

(이하 LAA로 칭함) 및 lonazolac arginate(이하 LAR로 칭함)에 대하여 자외부흡수 스펙트럼(UV), 적외부흡수 스펙트럼(IR), 핵자기공명 스펙트럼(NMR), 시차열분석(DSC) 및 질량스펙트럼(MS)으로 목적물질임을 확인하였다.

용출속도¹⁶⁾

KP V의 용출시험법의 회전검체통법에 따라 100호체를 통과한 LCA, LAA 및 LAR을 검체로 사용하여 실험하였다. LON 20mg에 해당하는 LCA, LAA 및 LAR을 정확하게 달아 각각 검체통에 넣고 pH 1.2 인공위액 및 pH 6.8 인공장액(약전) 각 900 ml씩을 사용하여 회전속도 100 rpm, 용매온도 37±0.5°C에서 실험하였다. 시료는 일정시간마다 일정한 위치에서 용출액 5.0 ml를 정확히 취하여 0.45 µm 멤브레인 필터로 여과한 다음 281 nm에서 흡광도를 측정하였다.

유수분배계수

Hogben¹⁷⁾ 방법을 이용하여 pH 1.2 및 pH 6.8 수상완충액을 미리 유상으로 포화시킨 것을 사용하여 여기에 LON으로써 20 µg/ml의 농도에 해당하는 LCA, LAA 및 LAR의 양을 정확히 취해 용해시켰다. 이를 마개달린 시험관에 10 ml를 정확히 취하여 넣고 수상으로 포화시킨 클로로포름, n-헥산, 벤젠, 사염화탄소를 가한 다음 27°C에서 1시간 진탕시키고 방치하여 수상을 취한 것을 파장 281 nm에서 흡광

도를 측정한 후 유수분배계수($K_{o/w}$)를 산출하였다.
안정성¹⁸⁾

LAA 및 LAR의 시료분말 2g을 정밀하게 달아 바이알에 넣어 밀봉한 다음 35°C 및 55°C의 항온조에 넣어 온도를 유지하면서 일정시간마다 검체를 취해서 HPLC를 사용하여 각 약물의 잔존량을 백분율로 구하였다.

진통효과

Koster의 초산법¹⁹⁾에 따라 체중 20g 내외의 마우스를 실험전 24시간 동안 물만 공급하면서 절식시키고 0.5% Sod. CMC saline액에 현탁시킨 LCA 20 mg/kg과 이에 해당하는 LAA 및 LAR을 경구투여하고 30분 후에 0.7% acetic acid saline액을 0.1 ml/10g 단위로 복강내에 주사한 다음 10분 후부터 20분까지 일어나는 마우스의 writhing syndrome 수를 측정하여 대조군과 비교하여 억제율을 산출하였다.

부종억제²⁰⁾

체중 200g 내외의 rat를 실험전 24시간 동안 물만 공급하면서 절식시키고 0.5% Sod. CMC saline 액에 현탁시킨 LCA 80 mg/kg과 이에 해당하는 LAA 및 LAR을 경구투여하고 30분 후에 1% carragenin 용액 0.1 ml씩을 랫트의 오른쪽 뒷다리의 발바닥 중심부에 피하주사하였다. 주사 직후 발바닥의 용적을 부종 측정기로 측정하고 5시간 동안 매 시간마다 발의 용적을 측정하여 용적의 증가율과 부종억제율을 산출하였다.

급성독성²¹⁾

체중 20g 내외의 웅성 마우스를 실험전 16시간 동안 물만 공급하면서 절식시키고 0.6% Sod. CMC 액에 용해시킨 LCA, LAA 및 LAR의 각 용량을 점차적으로 경구투여하였다. 급수 및 급식은 자유롭게 하였으며 3일 동안 관찰하여 각 군의 사망율로부터 Litchfield 및 Wilcoxon법²¹⁾에 따라 50% 치사율(LD₅₀)과 95% 신뢰한계(CCL₉₅)를 산출하였다.

위점막 장애²²⁾

Yokoyama 등²³⁾의 방법에 따라 실험하였다. 체중 150~200g의 rat를 24시간 동안 절식시킨 다음 0.25% Sod. CMC 용액에 현탁한 시료약물 등을 농도 별로 경구투여하고 6시간 후에 분문과 유문에서 각각 1 cm 정도 떨어진 곳을 절찰한 다음 위를 적출하였다. 적출된 위내에 1% 포르말린 용액을 주

입하고 경화시킨 다음 대만부를 따라 절개하여 위의 내벽에 나타난 궤양이나 출혈성 반점을 육안으로 관찰하였다.

혈장단백결합²⁴⁾

LON, LCA, LAA 및 LAR을 LON으로서 100 µg/ml의 농도가 되도록 pH 7.4 완충액(약전)에 넣어 녹이고 절식시킨 가토의 혈액을 채취하여 얻은 혈청 500 µl에 약물용액 500 µl씩을 각각 넣어 섞고 37°C에서 1시간 인큐베이션시킨 다음 이 액 500 µl씩을 정확히 취하여 amicon set에 넣고 원심분리 후 HPLC로 정량하였다.

따로 amicon set를 통과시킨 제단백 혈청에 각 약물을 단계적으로 희석하여 일정농도로 조제한 약물용액과 동량 혼합하여 위와 같은 방법으로 실험하여 검량선을 작성하였다.

혈장중농도^{25,26)}

LCA, LAA 및 LAR을 LCA로써 300 mg/5 ml의 농도가 되도록 0.25% Sod. CMC 용액에 현탁하고 각 약물 100 mg/kg을 24시간 절식시킨 체중 3kg 내외의 가토에 경구투여하였다. 약물투여 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6 및 8시간 후에 헤파린으로 처리한 주사기를 사용하여 귀정맥으로부터 2 ml씩 채혈하고 원심분리하여 혈장을 얻었다. 혈장 1 ml를 정확히 취하여 여기에 메탄올 2 ml를 가하고 진탕 후 원심분리한 다음 상등액을 0.45 µm 멤브레인 필터로 여과하고 그 여액을 검액으로 하여 HPLC로 정량하였다.

따로 약물을 투여하지 않은 가토의 혈장을 취하여 여기에 LON을 단계적으로 희석하여 일정한 농도로 조제한 시료를 가지고 상기 검액의 조작과 동일하게 실험하여 검량선을 작성하였다.

실험결과 및 고찰

용출속도

각 용매별로 용출속도를 보면 인공위액(pH 1.2)에서는 LAR이 약 30분대에 평형에 도달하였으나 용출된 양은 매우 적었고 LAA 및 LCA도 시간이 경과함에 따라 용출이 서서히 증가하였으나 용출력은 매우 낮았다(Fig. 2). 인공장액(pH 6.8)에서의 용출속도는 LAR은 약 4분대에 평형에 도달하였고, LAA는 20분, LCA는 60분대에 평형에 도달하였다

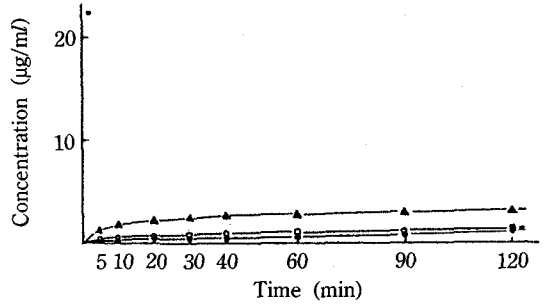


Figure 2—Dissolution profiles of LCA(○), LAA(●) and LAR(▲) in artificial gastric juice at 37°C by basket method.

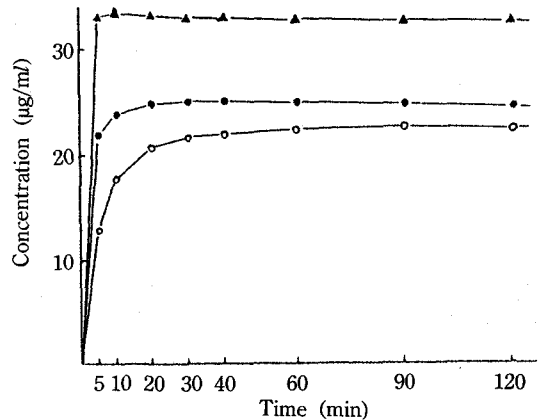


Figure 3—Dissolution profiles of LCA(○), LAA(●) and LAR(▲) in artificial intestinal juice at 37°C by basket method.

Table I—Lipid-Water Partition Coefficient of LCA, LAA and LAR at 27°C

Solvents	pH 1.2			pH 6.8		
	LCA	LAA	LAR	LCA	LAA	LAR
Chloroform	15.0	11.5	14.4	9.2	7.9	9.6
n-Hexane	2.9	3.2	2.9	0.0	0.0	0.0
Benzene	18.2	15.2	19.4	2.9	2.5	3.1
Carbon tetrachloride	20.4	16.2	20.0	1.3	1.1	1.3

Values are mean of five experiments.

(Fig. 3).

유수분배계수 측정

Table I과 같이 유기용매로 클로로포름, n-헥산, 벤젠 및 사염화탄소를 사용하여 분배계수를 측정하고 결과 3물질 모두 pH 1.2에서 보다 pH 6.8에서 분배

Table II—Analgesic Effect of LCA, LAA and LAR in Mice by Acetic acid-Induced Writhing Method.

Drug	Dose (mg/kg, P.O.)	No. of writhing syndrome ^{a)}	Inhibition(%)
Saline		21.0± 3.4	
LCA	20	14.6± 4.0	30.2
LAA	22.29(20 as LCA)	9.6± 2.2*	54.2
LAR	29.28(20 as LCA)	10.2± 2.2*	51.4

^{a)}Values are mean± S.E., *Significant at p<0.05 vs. saline

계수가 작은 경향을 보였다. 또 3물질간의 분배계수는 큰 차이를 보이지 않았다.

안정성

LAA 및 LAR의 분말상태에서의 안정성을 검토하기 위하여 각 약물의 분말을 바이알에 밀봉하여 35℃ 및 55℃의 가습 조건하에서 2개월간 보관할 결과 둘 다 함량의 감소가 없이 안정하였다.

진통효과

0.7% 초산으로 일으킨 writhing에 대한 억제작용을 측정한 결과는 Table II와 같다. 20 mg/kg의 LCA에 해당하는 LAA의 통증억제율은 54.28%로서 LCA의 통증억제율 보다 약 1.8배 강하게 나타났으며 LAR은 51.43%로서 LAA와 비슷한 통증억제율을 나타내었다.

부종억제

Fig. 4에 나타난 바와 같이 대조군의 부종증가율은 시간이 경과함에 따라 증가되어 3시간 후에는 80%를 나타내고 그 이후에는 서서히 증가되어 5시간대에 90%의 증가를 나타냈으나, 약물투여군의 부종증가율은 2시간대에서 평균 23%, 5시간대에서 46% 정도의 억제효과를 나타내고 있다. 각 약물간의 억제율을 대조군과 비교하면 Table III에서와 같이 5시간 후까지 LAA가 LCA보다 억제율이 크게 나타났으며, 시간이 경과할수록 억제율이 좋았다. 5시

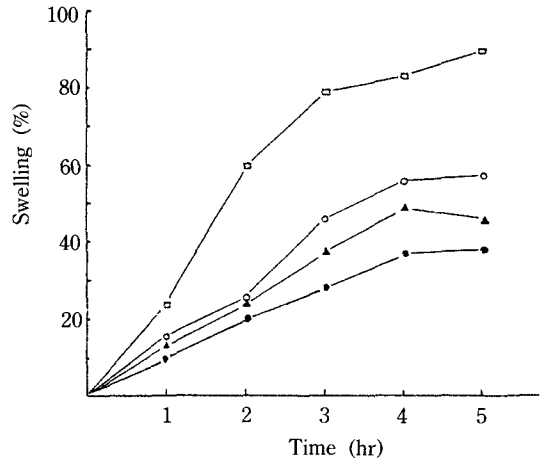


Figure 4—The effect of Control(□), LCA(○), LAA(●) and LAR(▲) on the swelling of rat hind paw induced by carrageenin.

간이 경과할수록 억제율이 좋았다. 5시간 동안의 평균억제율을 비교하여 볼 때 LCA에 비해 LAR이 22% 정도, LAA가 49% 정도 더 증가함으로써 유의성 있는 소염효과를 얻었다.

급성독성

약물투여 3일 후의 치사량으로 Litchfield-Wilcoxon법에 따라 수치를 처리한 결과 LD₅₀가 LAA는 438.8 mg/kg(CL₉₅: 308.5-624.1), LAR 524.7 mg/kg (CL₉₅: 344.9-798.3)으로 LCA의 302.6 mg/kg(CL₁₅: 187.4-488.7)보다 높게 나타나 유의성 있는 안전성을 나타내었다.

위점막장해

랫트에서의 LCA, LAA 및 LAR에 대한 위궤양 발생 정도는 Table IV와 같다. LCA로서 50 mg/kg 해당량에서 LCA에 비하여 LAA는 2.4배, LAR은 2.8배나 위점막에 대한 장해가 감소하였고, LCA로서 100 mg/kg 해당량과 150 mg/kg 해당량에서는 각각 LCA보다 1.2배, 1.4배 위점막 장해가 감소하였다.

Table III—Inhibitory Effect of LCA, LAA and LAR on the Carrageenin-Induced Swelling of Rat Hind Paw.

Drug	Inhibition ^{a)} (%)				
	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr
LCA	34.0± 3.8	57.9± 3.1	42.1± 3.9	33.2± 3.4	37.8± 4.7
LAA	58.7± 4.2**	66.7± 2.3*	65.1± 2.2**	55.8± 3.2**	59.0± 3.1**
LAR	44.3± 2.5*	60.0± 4.0	54.0± 3.21*	41.2± 3.9	51.1± 3.3*

^{a)}Values are mean± S.E., *Significant at p<0.05 vs. LCA, **Significant at p<0.01 vs. LCA

Table IV—Ulcerogenic Action of LCA, LAA and LAR after Oral Administration in Rats.

Dose (mg/kg)	Drugs	Ulcer score
50 as LCA	LCA	2.8 ± 0.3
	LAA	1.1 ± 0.3**
	LAR	1.0 ± 0.2**
100 as LCA	LCA	3.5 ± 0.2
	LAA	2.5 ± 0.2**
	LAR	2.6 ± 0.2*
150 as LCA	LCA	3.6 ± 0.2
	LAA	3.0 ± 0.3
	LAR	2.6 ± 0.2**

^aValues are mean ± S.E., *Significant at p < 0.05 vs. LCA, **Significant at p < 0.01 vs. LCA

Table V—Plasma Protein Binding of of LON, LCA, LAA and LAR (100 µg/ml as LON)

Drug	Drug-protein binding(%)	Free drug concentration (µg/ml)
LON	98.6 ± 0.2 ^a	1.4 ± 0.2
LCA	98.8 ± 0.2	1.2 ± 0.2
LAA	98.1 ± 0.1	1.9 ± 0.1*
LAR	98.7 ± 0.2	1.4 ± 0.2

^aValues are mean ± S.E., *Significant at p < 0.05 vs. LCA

혈장단백 결합

얻어진 검량선에서 각 약물은 0.1 µg/ml에서 3.0 µg/ml 구간까지 양호한 직선성을 나타내었다. 각 약물에 대하여 *in vitro*에서 혈장과의 단백질결합율을 측정한 결과는 Table V와 같다.

혈장 중 농도

각 약물을 가토에 경구투여한 후의 혈장중 농도 추이는 Fig. 5와 같다. LON의 혈장중농도 검량선은 0.1 µg/ml에서 10.0 µg/ml 구간까지 양호한 직선성을 나타내었다. 또 이 데이터를 2-compartment 모델에 적용시켜 각종 속도론 파라메타들을 산출하였다 (Table VI). 이 때의 흡수속도정수, K_{ab} 는 LAR이 LCA에 비해 빨리 흡수되었고, LAA는 흡수가 늦어졌다. 배출속도정수, K_{el} 은 LCA 투여군에 비하여 LAA는 배출속도가 늦어졌으나 LAR은 흡수도 빠르고 배출속도도 1.6배 빨라졌다. 반감기는 LAA는 LCA나 LAR보다 어느 정도 지속효과가 있음을 알 수 있었다. 혈중약물농도-시간곡선하면적(AUC)에 있어서 LCA와 비교하여 고찰할 때 LAA는 1.65배로

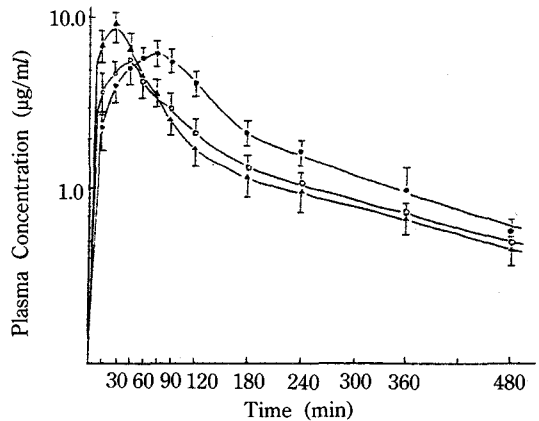


Figure 5—Semilogarithmic plots of lonazolac concentration in plasma after P.O. of LCA(○), LAA(●) and LAR(▲). Each point represents the Mean ± S.E. of 5 rabbits.

Table VI—Pharmacokinetic Parameters after a Single Oral Administration of LCA, LAA and LAR in Rabbits.

Parameter	Drugs		
	LCA	LAA	LAR
K_{ab} (min ⁻¹)	0.034	0.017	0.048
K_{el} (min ⁻¹)	0.012	0.008	0.019
$t_{1/2\alpha}$ (min)	22.4	43.0	16.0
$t_{1/2\beta}$ (min)	240.9	625.0	241.3
T_{max} (min)	35.1	63.5	23.4
C_{max} (µg·ml ⁻¹)	5.6	6.0	9.1
AUC (µg·ml ⁻¹ , mins)	959.4	1579.2	1039.3

K_{ab} : absorption rate constant K_{el} : elimination rate constant, $t_{1/2\alpha}$: half-life in distributive phase, $t_{1/2\beta}$: half-life in post-distributive phase, AUC: area under the plasma level curve

크게 유의성 있게 증가하였고 LAR은 거의 비슷하였다.

이상을 종합하여 볼 때 LAA의 경우, LCA나 LAR보다 유수분배 계수가 대체로 낮아서 위장관에서 흡수가 늦었고 LAR의 경우 LCA와 유수분배 계수는 대체로 비슷하였으나 용출속도가 LAA나 LCA보다 크게 좋아짐으로써 LAA나 LCA보다 위장관에서 흡수가 빨랐던 것으로 생각되었다.

결 론

비스테로이드성 소염진통제인 로나졸락(LON)의

prodrug인 초산염에스테르(LAA) 및 알긴산염(LAR)를 합성하고 이들 약물에 대해 생물약제학적 검토를 한 결과는 다음과 같다.

1. LCA, LAA 및 LAR의 용출속도는 pH 1.2에서는 차이가 없었으나, pH 6.8에서는 LAR>LAA>LCA 순이었다.

2. 여러 가지 유기용매와 완충액(pH 1.2, pH 6.8) 계에서 LCA, LAA 및 LAR의 유수분배계수는 서로 거의 비슷하였다.

3. 분말상태에서의 안정성은 35° 및 55°C에서 2개월 동안 보관하였을 때 모두 안정하였다.

4. LCA, LAA 및 LAR의 진통효과는 억제율이 30.3, 54.3%이었다.

5. LCA, LAA 및 LAR의 5시간 동안의 부종억제율은 각각 37.8, 59.0 및 51%로 2 prodrug이 LCA보다 유의성 있게 높았다.

6. 마우스에 있어 LD₅₀치는 LCA 302.59, LAA 438.78, LAR 524.7 mg/kg로 LCA에 비해 prodrug들이 낮은 독성을 나타내었다.

7. 랫트의 위점막장해시험에서 50 mg/kg 투여시 LAA와 LAR은 LCA에 비해 위점막장해가 크게 감소하였다.

8. 약물의 혈중농도 측정결과, LCA에 비해 LAR은 1.4배 빨리 흡수되었고 LAA는 0.5배로 흡수속도가 늦어졌으며 AUC는 LAA가 다른 약물에 비해 높게 나타났다.

결국, 로나졸락 초산에스테르는 로나졸락에 비해 위점막장해와 독성을 감소시키고 흡수를 지연시키면서 생체내이용률을 증대시켰다. 또 로나졸락 알지니네이트의 흡수는 빨라졌으며 위점막장해 및 독성은 감소되었다.

문 헌

- 1) 藤村一, NSAIDS, *J. Pr. Ph.*, **40**, 501 (1989).
- 2) 足立哲夫, 杉浦衡, 平野和行, *ibid.*, **34**, 175 (1983).
- 3) M.W. Whitehouse and K.D. Rainford, Esterification of acidic anti-inflammatory drugs suppresses their gastrotoxicity without adversely affecting their anti-inflammatory activity in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **25**(Supp.1), 39

- (1982).
- 4) Y. Mizushima, *Pharmacology* **25**(Supp.1), 39 (1982).
- 5) A. Bianchi, M. Amico-Roxas and M. Matera, Proprieta Farmacologiche del piroxafos, *Farmaco Ed. Prat.*, **37**, 268 (1982).
- 6) Talmetacin, *Drugs of the future*, **7**, 823 (1982).
- 7) D. Istituto, Oxametacin, *Drugs of the future*, **7**, 181 (1982).
- 8) J. Rafanell and Garcia, Delmetacin, *ibid.*, **8**, 764 (1983).
- 9) Pineprofen, *ibid.*, **7**, 401 (1982).
- 10) H. Jacobi, P. Breier and H.D. Dell, Die anti-phlogistische wirkung von Acemetacin, *Arzneim-Forsch*, **30**(8a), 1326 (1980).
- 11) H. Jacobi, P. Breier and H.D. Dell, Zu pharmakodynamik von Acemetacin, *ibid.*, **30**(8a), 1348 (1980).
- 12) H. Yaginuma, T. Nakata, H. Toya, T. Murakami, M. Yamazaki, A. Kamada, H. Shimazu and I. Makita, The influence of basic amino acid salts on rectal absorption of diclofenac, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3326 (1981).
- 13) U.K. Jee and S.B. La, Pharmaceutical study on clonixin arginine, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **16**, 43 (1986).
- 14) U.K. Jee, Pharmaceutical study on pranoprofen arginine and pranoprofen lysinate, *ibid.*, **17**, 197 (1987).
- 15) K.H. Boltz, O. Brendler, H. Jacobi, W. Opitz, S. Raddatz, P.R. Seidel and D. Vollbrecht, Chemical structure and anti-inflammatory activity in the group of substituted indole-3-acetic acids, *Arzneim Forsch*, **30**(8a), 1314 (1980).
- 16) G. Levy, J.M. Antkowiak, J.A. Procknal and D.C. White, Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient II, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1047 (1963).
- 17) C.A.M. Hogben, D.J. Tocco, B.B. Broide and L.S. Schanker, On the mechanism of intestinal absorption of drugs, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **125**, 275 (1959).
- 18) W.H. Paik and J.K. Kim, Biopharmaceutical Studies on the alkanol esters of naproxen(II), *Yakhak Hoeji*, **30**(3), 128 (1986).

- 19) E. Nakamura and M. Kimura, *Pharmacology Laboratory Manual*, p.145 (1980).
- 20) E.B. Lee, Y.S. Lee and W.S. Woo, Antiinflammatory activity of Americanin A, *Arch. Pharm. Res.*, **8**(3), 139 (1985).
- 21) J.T. Litchfield and F. Wilcoxon, A Simplified method evaluating dose-effect experiments, *J. Pharmacol Expt. Ther.*, **96**, 99 (1949).
- 22) T. Kameyama, F. Amanuma, S. Okuyama, S. Higuchi and H. Aihara, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **8**, 477 (1985).
- 23) H. Nakamura, K. Ishii, C. Imazu, S. Motoyoshi, Y. Yokoyama, Y. Seto and M. Shimizu, Analgesic activity of a non-steroidal anti-inflammatory drug, Zomepirac sodium, *Folia Pharmacol. Japan.*, **79**, 509 (1982).
- 24) L. Vlahos, W. Macmahon, D. Sgoutas and W. Bowers, An improved ultrafiltration method for determining free testosterone in serum, *Clin. Chem.* **28**(11), 2286 (1982).
- 25) B.M. Mitruka and H.M. Rawnsley, *Clinical Biochemical and hematological Reference Values in Normal Exper. Animals and Normal Humans*, (2th) p.9 (1981).
- 26) R. Huber, K. Zech and M. Wörz, Direct injection of biological fluids, *Chromatographia*, **16**, 233 (1982).