

아세클로페낙과 그 대사체의 약물동태 연구 및 생물학적 동등성

임춘화^a · 황인택^a · 김은영^b · 강원구^c

^a울지외과대학교, ^b삼성서울병원 약제부,

^c대구가톨릭대학교 약학대학

Pharmacokinetic Study of Aceclofenac and its Metabolites, and Application to Bioequivalence Study

Chun-hwa Ihm^a, In-taek Hwang^a, Eun-young Kim^b and Wonku Kang^c

^aEulgi University School of medicine, Daejeon 301-832

^bDepartment of Pharmacy, Samsung Medical Center, Seoul 135-710

^cCollege of Pharmacy, Catholic University of Daegu, Kyungbuk 712-702

Aceclofenac, a nonsteroidal antiinflammatory agent of a phenylacetic acid type, has been used for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Although the metabolic pathway of aceclofenac is relatively well-known in vitro, pharmacokinetic profiles of its three major metabolites are still unclear in human. The present study was designed to investigate pharmacokinetic profiles of the metabolites of aceclofenac, and to evaluate the bioequivalence of the generic preparation of aceclofenac 100 mg tablet. Blood samples were serially collected for a period of 12 hours following a single oral administration of 100 mg aceclofenac in 20 healthy human volunteers. A simple protein precipitation with acetonitrile was employed to purify those substances from plasma. Aceclofenac, diclofenac, 4'-hydroxyaceclofenac and 4'-hydroxy-diclofenac in heparinized plasma were simultaneously measured with flufenamic acid, an internal standard, using HPLC coupled to a tandem mass spectrometer. Time courses of 4'-hydroxydiclofenac, diclofenac and aceclofenac plasma concentrations were clearly revealed, and the pharmacokinetic properties were analyzed. The 90% confidence intervals for the ratios of test/reference for log-transformed AUC and C_{max} lie within 0.80-1.25.

□ Keywords – aceclofenac, metabolites, LC/MS/MS, pharmacokinetics, bioequivalence

아세클로페낙은 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino] phenylacetoxyacetic acid의 화학구조를 가진 비스테로이드성 소염진통제로 류마티스성 관절염이나 골관절염에 우수한 효과를 나타내고 있다.¹⁻³⁾ 급성관절통증을 호소하는 환자들의 활액(synovial fluid)내의 prostaglandin E₂를 감소시키는 역할을 하며, 심한 골관절염을 앓고 있는 환자들의 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocytes)나 단핵구 세포(mononuclear cells)들에 의한 prostaglandin E₂의 생성을 억제하는 것으로 알려져 있다.⁴⁻⁵⁾ Yamazaki 등의 연구에 의하면 아세클로페낙은 류마티스성 활액 세포에 의한 prostaglandin E₂의 생성 또한 억제하는 것으로 밝혀졌다.

아세클로페낙은 간마이크로솜 효소군(cytochrome P450 enzyme, CYP) 중 CYP2C9에 의해 대사되어 4'-hydroxy-

aceclofenac으로 대사되며 가수분해를 거쳐 최종 대사산물인 4'-hydroxy-diclofenac으로 전환된다. 한편 아세클로페낙은 먼저 가수분해되어 diclofenac으로 전환된 후 CYP2C9에 의해 최종산물로 전환되기도 한다.⁷⁻⁸⁾ (Fig. 1).

Henrotin 등이 발표한 아세클로페낙 및 그 대사체들의 cytokines생성 및 cyclooxygenase(COX) 저해 연구에서 디클로페낙과 4'-hydroxy-aceclofenac은 모화합물에 비해 interleukin-6 생성 및 prostaglandin E₂ 생성을 유의성 있게 억제하는 것으로 나타났다. 또한 디클로페낙이 COX-1 및 COX-2에 대해 강한 억제 작용을 나타낸 반면 아세클로페낙과 4'-hydroxy-aceclofenac은 COX-2에 대해서만 억제 작용을 나타냈으며 아세클로페낙은 4'-hydroxy-aceclofenac에 비해 4.5 배 강력한 효과를 보였다.⁹⁾

대사경로 및 대사체가 밝혀졌으나 아세클로페낙 대사체들의 체내 거동에 관해서는 거의 보고되어 있지 않다. 유일하게 medline에 보고된 문헌은 2003년 Hinz 등에 의해 보고된 것으로 아세클로페낙 및 세가지 대사체의 동시 분석법이 소개되었고, 3명의 건강한 성인을 대상으로 아세클로페낙

Correspondence to : 강원구
대구가톨릭대학교 약학대학
경북 경산시 하양읍
Tel: 053-850-3619, Fax: 053-850-3602
E-mail: wonkuk@cu.ac.kr

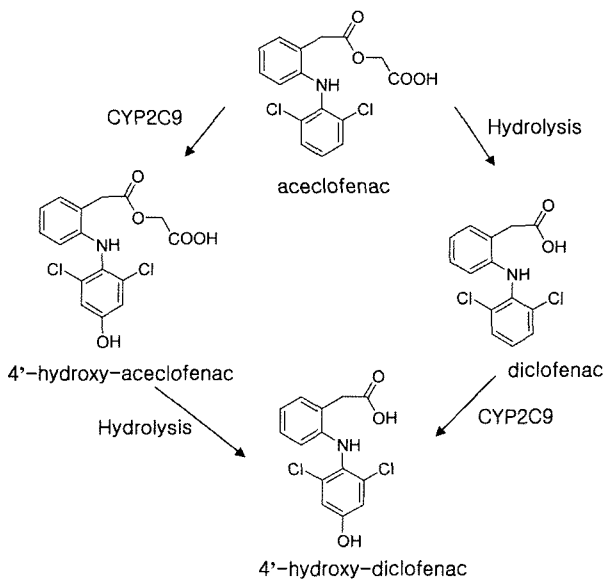


Fig. 1. Metabolic pathways of aceclofenac in human (adapted from Bort et al. 7-8).

100mg을 단회투여 한 후 혈중농도의 추이가 보고되었다. 이들의 연구에서는 혈장내의 아세클로페낙과 세가지 대사체를 헥산(*n*-hexane)과 에테르(diethylether)의 혼합 유기용매로 추출한 후 유기층을 증발 건조시켜 이동상으로 재용해하여 자외선검출기로 측정하였다. 검출한계가 충분히 낮지 않았고 적은 지원자들로부터 얻은 결과였기 때문에 아세클로페낙의 대사체들에 관한 체내 약물동태를 충분히 얻지 못하였다.¹⁰⁾

최근 본 연구팀에서는 병렬 질량분석기(tandem mass spectrometer)를 이용하여 매우 감도가 좋고, 간단한 전처리 과정만을 통해 단시간 내에 아세클로페낙과 세가지 대사체를 동시에 정량하는 방법을 개발하였다.¹¹⁾ 본 연구는 분석법 검증용 마친 분석법을 이용하여 건강한 성인 지원자들에게 아세클로페낙 100 mg을 단회 경구투여 한 후 시간별 혈중농도의 추이를 분석하였다. 모화합물인 아세클로페낙의 혈중 농도 자료로부터 대조약에 대한 시험약의 생물학적동등성을 평가하였고, 아세클로페낙의 대사체들의 체내 거동을 파악하였다.

실험재료 및 방법

재료 및 시약

아세클로페낙(aceclofenac), 디클로페낙(diclofenac) 및 4'-hydroxy-diclofenac 표준품은 Novartis Pharma AG(Basel, Switzerland)로부터 제공받았고, 내부표준물질로 사용한 flufenamic acid와 이동상에 사용한 formic acid는 Sigma 사로부터 구입하였다. 그 외의 용기용매 등은 모두 Merck사(Darmstadt, Germany)의 HPLC용을 사용하였다.

대조약으로는 대웅제약의 에어탈을, 시험약으로는 대우약품의 대우 아세클로페낙을 각각 사용하였다.

임상시험 디자인

20명의 건강한 성인 남자를 대상으로 생물학적동등성 시험을 실시하였다. 시험 전 시험에 관한 충분한 설명 후 지원자 개개인으로부터 자필 서명을 받은 후 시험을 실시하였고 시험참가의 적절성은 사전에 실시한 건강검진 결과에 따라 판정하였다. 임상시험 실시 전에 을지의과대학의 임상시험윤리위원회(IRB, Institutional Review Board)의 승인을 득하였으며 시험결과에 관해서도 검토를 받았다.

시험에 참여한 지원자들의 평균 연령은 24±3세 (20~29세)였으며 평균 체중은 63.2±9.5 kg (45~75 kg)이었고 키는 165.4±8.4 cm (150~179 cm)였다. 시험실시 전에 혈액학(hemoglobin, hematocrit, white blood cell, platelets, WBC differential counts), 혈액생화학(blood urea nitrogen, total bilirubin, cholesterol, total protein, albumin, alkaline phosphatase, glucose, AST, ALT) 및 뇨검사(specific gravity, color, pH, sugar, albumin, bilirubin, RBC, WBC, casts) 결과와 내과적 진찰소견을 통해 건강한 것으로 판정된 지원자들만을 시험에 참여시켰다.

지원자들을 10명씩 각각 2군으로 나누고, 12시간 절식 후 아세클로페낙 100 mg을 함유하고 있는 대조약 및 시험약을 각각 1정씩 1회 경구 투여 하였다. 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 및 12 시간에 반복적으로 혈액을 채취하였다. 혈액은 헤파린이 처리된 튜브에 담아 냉장 원심분리기를 이용하여 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장 시료를 얻었고 분석 시까지 -80°C 에 보관하였다. 1주일의 휴약기간을 두고 두 약물을 교차 투여 한 후 동일한 시간에 채혈하여 혈장을 분리 보관하였다.

혈중농도 분석

아세클로페낙 및 대사체들의 정량은 검증을 마친 분석법에 따라 수행하였다.¹¹⁾ 아세클로페낙, 디클로페낙, 4'-hydroxy-diclofenac 및 flufenamic acid를 각각 메탄올에 녹여 1 mg/ml의 표준용액을 제조하여 냉장 보관하면서 사용하였다. 아세클로페낙 및 대사체의 표준 혈장시료는 메탄올에 의해 계열 희석된 표준용액을 공혈장에 넣어 표준혈장용액으로써 100 µl를 제조하였다. 아세클로페낙의 검량선에 사용되었던 표준혈장 시료의 농도는 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10 µg/ml였으며 디클로페낙과 4'-hydroxy-diclofenac의 표준혈장시료 농도는 0.001, 0.005, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1 µg/ml였다.

표준혈장 시료 및 건강한 성인 지원자들로부터 얻은 혈장 시료 각 100 µl에 내부표준물질 (flufenamic acid, 10 ng/ml)을 포함하고 있는 메탄올 용액 400 µl를 가한 후 5초간 격렬히 혼합하였고, 13,200 rpm에서 10분간 원심분리하여 단백질을 제거하였다. 상등액 10 µl를 HPLC에 주입하였으며 검량선의 농도에 따른 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 시험물질의 피이크 면적비를 이용하여 검량선을 작성하였다.

분석용 칼럼으로는 (Zorvax eclipse XDB-C₁₈, 2.1×100 mm,

3.5 μm ; Agilent, DE, USA)를 사용하였으며 이동상으로는 0.1% formic acid를 함유하고 있는 80% 메탄올 수용액을 0.2 ml/min의 속도로 흘렸다. 검출기로는 ABI Applied Biosystems/MDS SCIEX API 4000TM LC/MS/MS System (Sciex Division of MDS Inc., Toronto, Canada)을 이용하였다. Turboion spray interface가 장착되어 있으며 5500V, 400°C에서 negative mode를 사용하였고 분석에 필요한 질소가스의 압력 및 유속은 다음과 같다. Nebulizing gas flow는 1.04 l/min, auxiliary gas flow 및 curtain gas는 각각 4.0 및 16 l/min였다. Orifice voltage는 80V, ring voltage는 400V, collision gas (nitrogen) pressure는 3.58×10^{-5} Torr였다. 정량을 위해서는 아세클로페낙, 디클로페낙, 4'-hydroxy-diclofenac과 내부표준물질의 protonated precursor 이온과 product 이온을 동시에 측정하는 multiple reaction monitoring (MRM)을 실시하였다. 아세클로페낙, 디클로페낙, 4'-hydroxy-diclofenac 및 flufenamic acid의 [M-H]⁻ 이온의 mass transition은 각각 m/z 352.9→74.9 [declustering potential (DP), -55 eV; collision energy (CE), -20 eV], 296.1→251.7 (DP, -35 eV; CE, -16 eV), 311.8→267.7 (DP, -30 eV; CE, -16 eV) 및 279.9→235.9 (DP, -70 eV; CE, -26 eV), 이었다. 4'-hydroxy-aceclofenac의 mass transition은 아세클로페낙과 동일한 product 이온을 가정하였고 DP 및 CE 값도 아세클로페낙과 동일한 조건하에서 검출하였다 (m/z 368.974.9; DP, -55 eV; CE, -20 eV).

약물동태학적 분석 및 통계처리

아세클로페낙과 대사체들의 시간별 혈중농도 자료를 모델 비의존형방법(non-compartmental analysis)에 따라 분석하여 약물동태학적 parameter들을 산출하였다. 시간별 혈중농도 곡선으로부터 최고혈중농도(C_{max})와 최고혈중농도 도달시간(T_{max})을 얻었고 시간별 혈중농도곡선하면적(AUC_t)은 사다리꼴법칙을 이용하여 구하였다. 소실속도상수 (k_e)로부터 약물의 반감기($t_{1/2} = 0.693/k_e$)를 산출하였다. 아세클로페낙을 함유하고 있는 두 제제의 최고혈중농도(C_{max})와 시간별 혈중농도 곡선하면적(AUC_t)을 로그변환한 값의 평균차이에 대한 통계적 분석을 위해 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 실시하였고 90% 신뢰구간을 산출하였다.

실험결과 및 고찰

아세클로페낙 및 대사체의 약물동태학

건강한 성인에게 아세클로페낙 100 mg 투여 후 시간별 혈중 아세클로페낙 및 아세클로페낙의 대사체인 diclofenac과 4'-hydroxy-diclofenac의 농도추이는 Fig. 2에, 약물동태학적 파라미터는 Table 1에 각각 나타내었다.

아세클로페낙은 평균 1.5시간 (표준편차 0.6 시간)에 최고 혈중농도 7.1±1.6 $\mu\text{g/ml}$ 에 도달하였고 1.4±0.3 시간의 반감

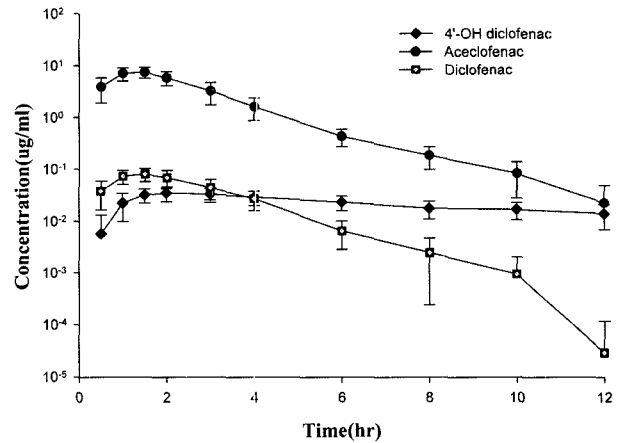


Fig. 2. Time course of the plasma aceclofenac, diclofenac, and 4'-hydroxy-diclofenac concentrations after a single 100-mg oral dose of aceclofenac in healthy volunteers. Each point represents the mean±S.D. (n=20).

기를 나타내며 1차 소실(1st-order elimination)에 의해 혈중에서 사라졌다. 12시간까지의 시간별 농도곡선하 면적은 21.0±3.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 였으며, 체내평균잔류 시간은 2.4±0.4 시간이었고 청소율은 4.9±1.0 L/h로 나타났다.

아세클로페낙 투여 후 생성된 디클로페낙은 모화합물에 비해 약 100배 낮은 농도를 나타내었으나 혈중농도 추이는 비슷한 패턴을 나타내었다. 약 1.6시간에 최고혈중농도 92±23 ng/ml에 도달하였으며, 아세클로페낙과 비슷한 반감기 (1.0±0.5 시간) 및 체내 평균잔류시간 (2.5±0.4 시간)을 나타내었다. Hinz 등에 의해 보고된 자료에 의하면 디클로페낙 12.5 및 25 mg 단회 경구투여 시 평균 최고혈중농도는 각각 약 334 및 588 ng/ml였으며 평균 소실반감기는 약 0.8시간이었다.¹²⁾ 두 용량에서 용량 증가에 따른 최고혈중농도의 선형적 증가 패턴을 나타내었으므로 아세클로페낙 100 mg 투여 후 생성된 디클로페낙의 최고혈중농도는 디클로페낙으로서 약 4 mg을 경구 투여한 것에 해당하는 것으로 의심할 수 있다.

반면 4'-hydroxy-diclofenac은 약 2.2시간에 최고혈중농도인 43±14 ng/ml에 도달하였으며 7.6±4.7 시간의 반감기를 나타내며 혈중에서 서서히 소실되었다. 체내 평균잔류시간도 아

Table 1. Pharmacokinetic parameters of aceclofenac, diclofenac and 4'-hydroxy-diclofenac after an oral administration of 100mg aceclofenac in healthy volunteers

Parameter	aceclofenac	diclofenac	4'-hydroxy-diclofenac
T_{max} (h)	1.5±0.6	1.6±0.7	2.2±0.9
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	7.1±1.6	0.09±0.02	0.04±0.01
AUC _{12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	21.0±3.9	0.26±0.07	0.37±0.13
$t_{1/2}$ (h)	1.4±0.3	1.0±0.5	7.6±4.7
MRT (h)	2.4±0.4	2.5±0.4	11.9±4.9
Cl (L/h)	4.9±1.0		

세클로페낙이나 디클로페낙에 비해 약 5배 긴 11.9±4.9 시간을 나타내었다.

4'-hydroxy-aceclofenac의 표준물질을 찾지 못하여 정량은 불가능하였다. 기존 연구자들도 자체 합성하여 사용하였고 대부분 잔량을 남기고 있지 않아 표준물질의 확보는 불가능하였다. 4'-hydroxy-aceclofenac의 LC/MS/MS의 조건을 최적화하는 것도 표준물질이 없는 관계로 모화합물인 아세클로페낙의 조건을 그대로 따라서 측정하였다. 모화합물과 16의 분자량 차이를 나타내는 것을 감안하여 전구 이온 (precursor ion)의 분자량을 지정하였고 조각 이온 (fragment ion) 역시 아세클로페낙과 동일한 분자를 선택하여 분석하도록 하였다.

Fig. 3은 시간에 따른 4'-hydroxy-aceclofenac의 시간별 혈중 추이를 나타낸 것으로 내부표준물질로 사용한 flufenamic acid의 피이크 면적에 대한 4'-hydroxy-aceclofenac의 피이크 면적비로 표시하였다. 4'-hydroxy-diclofenac과 같이 약 2시간에 최고혈중농도에 도달하였으며 4.7±0.4 시간의 반감기를 나타내며 1차 소실을 나타내며 혈중에서 서서히 소실되었다.

아세클로페낙 대사체의 약물동태학적 분석에 관한 Hinz 등의 자료와 비교할 때 가장 두드러진 차이점은 시간별 혈중농도의 패턴과 혈중 소실 반감기이다.⁹⁾ 4'-hydroxy-diclofenac의 반감기는 7.9±0.6 시간으로 본 연구와 매우 유사한 결과를 나타낸 반면 나머지 세 화합물의 반감기는 본

시험 결과보다 매우 긴 것으로 보고되었다 (아세클로페낙, 5.0±0.4시간; 디클로페낙, 7.3±3.4 시간; 4'-hydroxy-aceclofenac, 18.8±8.1시간). 이는 세 화합물의 시간별 혈중농도 양상이 biphasic pattern을 나타내는 것으로 측정되었고 α -phase에서의 소실반감기가 고려되었기 때문으로 해석될 수 있다. 하지만 이보다 앞서, 단지 3명의 지원자들을 대상으로 충분한 시험예수와 자외선 검출기를 이용한 분석방법의 낮은 감도 및 간섭물질의 영향이, 20명의 피험자들을 대상으로 LC/MS/MS를 이용하여 분석한 본 연구와 큰 차이를 나타낸 것으로 판단된다.

본 연구를 통해 아세클로페낙 및 대사체들의 시간에 따른 혈중변화 양상을 정확히 파악하여 약물동태학적 분석을 수행하였다. 이는 사람을 대상으로 한 아세클로페낙 대사체 연구 및 대사 관련 약물 상호작용 이해를 위한 중요한 기초 자료를 제공한 것이라 할 수 있다.

생물학적동등성 평가

대용제약의 에어탈 정 (아세클로페낙 100 mg)을 대조약으로 하고 대우약품의 아세클로페낙 정 (아세클로페낙 정 100 mg)을 시험약으로 하여 건강한 성인 20명을 대상으로 생물학적 동등성을 평가하였다. 두 제제의 시간에 따른 혈중 아세클로페낙의 농도변화는 Fig. 4에, 생물학적동등성 평가를 위한 두 약물동태학 파라미터인 최고혈중농도 (C_{max})와 12시

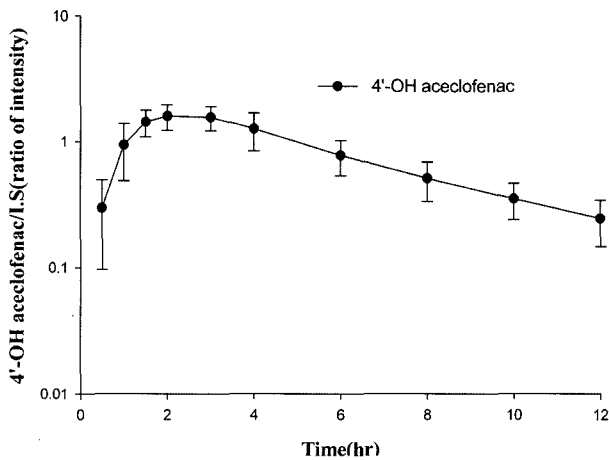


Fig. 3. Time course of the peak area ratio of 4'-hydroxy-aceclofenac to internal standard after a single 100-mg oral dose of aceclofenac in healthy volunteers. Each point represents the mean±S.D. (n=20).

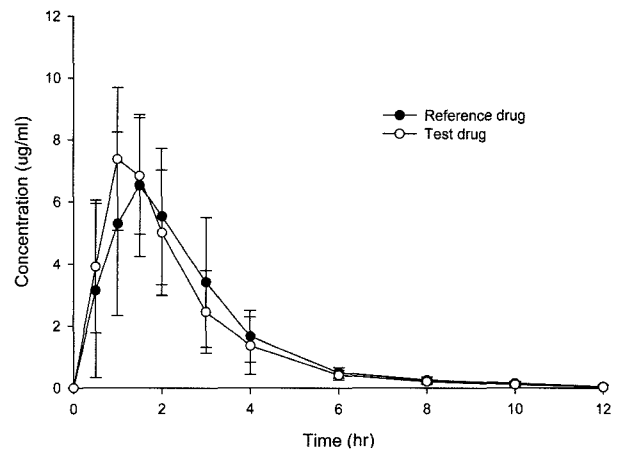


Fig. 4. Time course of the plasma aceclofenac concentrations after a single 100-mg oral dose of aceclofenac in healthy volunteers. Each point represents the mean±S.D. (n=20).

Table 2. Analysis of variance test ($\alpha=0.05$) and 90% confidence intervals (CI) for AUC_t (ln-transformed) and C_{max} (ln-transformed) for the 100 mg aceclofenac tablets

Parameter	ANOVA				Confidence Interval
	Group or sequence (4.414)	Subjects/group (2.217)	Period (4.414)	Drug (4.414)	
C _{max} (ug/ml)	1.999	2.525	0.217	0.866	0.9636~1.1310
AUC _t (ug·h/ml)	3.794	8.051	0.005	0.829	0.9292~1.0231

간까지의 시간별 혈중농도곡선하면적 (AUC)의 통계학적 분석은 Table 2에 각각 나타내었다.

대조약은 평균 1.5시간에 최고혈중농도 $6.4 \pm 2.2 \mu\text{g/ml}$ 에 도달한데 비해 시험약은 약 1시간에 $7.5 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ 를 나타내었다. 대조약과 시험약의 12시간까지 시간별 혈중농도곡선하면적 (AUC)은 각각 19.1 ± 4.6 및 $19.5 \pm 4.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 를 나타내었다. 두 파라미터를 로그변환한 값을 이용하여 분산분석을 실시한 결과 약물간, 시기별, 및 그룹간에 유의성 있는 차이는 없었다.

로그변환한 최고혈중농도 및 시간별 혈중농도곡선하면적의 평균치에 대한 90% 신뢰구간은 각각 0.9636~1.1310, 0.9292~1.0231로서, 0.81.25범위에 들어있으므로 시험약은 대조약에 대해 생물학적으로 동등한 것으로 평가하였다.

참고문헌

1. Grau M, Guasch J, Montero JL Felipe A, Carrasco E, Julia S. Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. *Arzneimittel-Forschung* 1999; 41: 1265-1276.
2. Ballesteros R, Ansoleaga JJ, Tapounet R. The efficacy and tolerance of aceclofenac in rheumatoid arthritis. A double-blind study v. placebo. *Clin Trials J.* 1990; 27: 12-19.
3. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 656-662.
4. Cecchetti M, Cerea P, Torri G. Therapeutic efficacy of aceclofenac and diclofenac in acute knee artherosis. A study of E2-prostaglandin levels in synovial fluid and in serum. *Clin Trials J.* 1988; 25: 144-151.
5. Gonzalez E, del la Cruz C, de Nicolas R, Egidio J, Herrero-Beaumont G. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis. *Agents Actions* 1994; 41: 171-178.
6. Yamazaki R, Kawai S, Matsuzaki T, Kaneda N, Hashimoto S, Yokokura T, Okamoto R, Koshino T, Mizushima Y. Aceclofenac blocks prostaglandin E2 production following its intracellular conversion into cyclooxygenase inhibitors. *Eur J Pharmacol* 1997; 329: 181-187.
7. Bort R, Ponsoda X, Carrasco E, Gomez-Lechon MJ, Castell JV. Metabolism of aceclofenac in humans. *Drug Metabolism and Disposition* 1996a; 24: 834-841.
8. Bort R, Ponsoda X, Carrasco E, Gomez-Lechon MJ, Castell JV. Comparative metabolism of the nonsteroidal anti-inflammatory drug, aceclofenac, in the rat, monkey, and human. *Drug Metabolism and Disposition* 1996b; 24: 969-975.
9. Henrotin Y, de Laval X, Mathy-Hartet M, Mouithys-Mickalad A, Deby-Dupont G, Dogne JM, Delarge J, Reginster JY. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res.* 2001; 50: 391-399.
10. Hinz B, Auge D, Rau T, Rietbrock S, Brune K, Werner U. Simultaneous determination of aceclofenac and three of its metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Biomedical Chromatography* 2003; 17: 268-275.
11. Kang W. A new sensitive determination of aceclofenac and its three metabolites in human plasma using LC/MS/MS. *J Chromatogr B.* in press.
12. Hinz B, Chevts J, Renner B, Wuttke H, Ran T, Schmidt A, Szelenyi I, Brune K, Werner U. Bioavailability of diclofenac potassium at low doses. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 80-84.