

나프록센의 Alkanol 에스테르류에 관한 생물약제학적 연구 II

— 3 종의 Alkanol 에스테르의 약제학적 특성 —

白 于 玆 · 金 鍾 甲*

한국메디카공업(주) · *중앙대학교 약학대학

(Received April 12, 1986)

Biopharmaceutical Studies on the Alkanol Esters of Naproxen (II) —Pharmaceutical Characteristics of 3 Kinds of the Alkanol Esters of Naproxen—

Woo Hyun Paik and Johng Kap Kim*

Medica Korea Ltd., *College of Pharmacy, Chung-ang University, Seoul 151, Korea

Abstract—Three newly synthesized alkanol esters of d-2-(6-methoxy-2-naphthyl) propionic acid, NAPROXEN were examined for physicochemical properties and biopharmaceutical characteristics. These esters were very stable in solid state, but more than 90% of these esters were hydrolysed to the parent, naproxen in rabbit's liver homogenates. They showed higher dissolution rate in the artificial gastric and intestinal juice, and significantly greater partition coefficient in n-octanol, when compared with naproxen. The absorption rate constants of these esters were increased, while the elimination rate constants were decreased, comparing with naproxen. The ulcerogenic doses on gastric and intestinal mucosa were increased remarkably, and the antiinflammatory dose against carrageenin-induced edema on rat hind paw was decreased markedly in these esters, and thus the safety indexes of these esters were higher than that of naproxen.

저자는 비스테로이드성 소염진통제로서 많이 사용되고 있는 naproxen의 새로운 alkanol 에스테르류 3종을 합성하여 보고한 바 있거니와,¹⁾ 이들 화합물의 약제학적 특성에 대해서도 검토하였다.

나프록센은 경구투여하면 위장관에서 흡수되어 최고혈중농도는 2~4시간에 나타나며 혈장에서의 반감기, $t_{1/2}$ 는 12~15시간이다. 치료농도에서는 99%정도가 혈장단백과 결합하며 나프록센의 약 30%는 6-demethylation 반응이 일어나 6-O-desmethylnaproxen으로 전환하고 이 대사물질의 대부분은 글루쿠로나이드 또는 다른 포합체로서 배설된다. 투여량의 약 95%는 나프록센, 6-O-desmethylnaproxen 및 그 포합체의 형태로 뇨에서 배설되고 3%이하는 糞에서 배설된다.^{2,3)}

Runkel등^{4,5)}은 나프록센을 Beagle dog에 kg당

이 논문은 白于玆의 약학박사 학원논문의 일부인

2.5mg 경구투여시 24시간 동안의 혈장중약물의 농도—시간곡선하의 면적, AUC_{0-24} 는 $371 \pm 101 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{hrs}$ 이고 흡수속도정수, K_{ab} 는 $1.4 \pm 1.1 \text{ hr}^{-1}$ 을 얻었으며 정상인에게 200mg 투여시는 AUC_{0-24} 가 $511 \pm 33 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{hrs}$ 라고 보고하였다.

또 건강인에게 1, 2, 3, 4g씩을 투여했을 때의 반감기는 투여량에 관계없이 14시간이고 AUC는 투여량에 비례하지 않았으며 24시간내에 투여량의 79~88%가 뇨에서 배설되는데 유리나프록센과 유리 6-O-desmethylnaproxen은 소량만이 발견되고 79~93%가 총포합체이며 이 중 27~46%는 포합체로 된 6-O-desmethylnaproxen 이라는 결과를 얻었다.

Auttila등⁶⁾은 정상인에 대해서 실험한 결과 250mg투여했을 때 뇨중에 나프록센 10%, 6-O-desmethylnaproxen 5%, 그리고 나프록센포합체

50%, 6-O-desmethylnaproxen이 35%였다고 발표하였으며 AUC_{0-24} 는 $797 \pm 191 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{hrs}$, 반감기는 $17.7 \pm 3.0 \text{ hr}$ 이며, 6-O-desmethylnaproxen이 최고혈중농도에 도달한 시간은 $3.0 \pm 1.5 \text{ hr}$ 이었다고 보고하였다.

저자는 이미 보고 한 나프록센의 새로운 alkanol 에스테르¹⁾인 2-hydroxyethyl naproxenate, 2,3-dihydroxypropyl naproxenate 및 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl naproxenate에 대해서 prodrug로서의 가능성 여부를 검토하기 위하여 이들의 분배계수, 용해도, 용출속도, 안정성, 가수분해, 혈중농도, 위장점막장해작용, 부종억제효과 및 급성독성에 대한 연구결과를 발표하는 바이다.

실험 방법

시료 및 시약—Naproxen(Syntex Co.), 2-hydroxyethyl naproxenate, 2,3-dihydroxypropyl naproxenate, 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl naproxenate(이상 자가합성품), Carrageenin, Type IV (Sigma), Pontamine sky blue(일본 동경화성).

실험기기—Centrifuger(Jouan, CR 1000), Dissolution tester(Hamson research), Life tester(Freund Industrial, LT-10), Touch mixer(Yamato, MT-31), Potter-Elvehjem homogenizer.

정량분석—나프록센 및 그 에스테르류는 다음과 같은 조건에서 HPLC를 사용하여 정량하였다.^{7,8)}

Column; LiChrosorb RP 18, $10 \mu\text{m}$, $25 \text{cm} \times 4 \text{mm}$. Mobile phase; acetonitrile—acetate buffer* (40:60). Flow rate; 1.0ml/min. Oven temperature; 40° . Range; 0.02. Detector wavelength; 271nm. AT=16, PT=80, CS=0.25cm/min.

*Acetate buffer...0.1M sodium acetate—0.1M acetic acid (1:4).

이때 나프록센 및 그의 에스테르류의 retention time은 naproxen \approx 9.29 min, 2-hydroxyethyl naproxenate \approx 11.02 min, 2,3-dihydroxypropyl naproxenate \approx 6.62 min 및 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl naproxenate \approx 11.50 min이다.

또, UV 분광광도계로는 271nm의 파장에서

흡광도를 측정하여 정량하였다.

분배계수—각 시료분말을 물, 인공위액 및 인공장액에 과량 가하고 37° 의 수욕상에서 포화시킨 다음 $0.45 \mu\text{m}$ 멤브레인 필터로 여과한다. 여액 50ml에 n-octanol 50ml를 가하여 37° 의 수욕상에서 5시간동안 교반하고 n-octanol 층과 물층을 분리한 다음 메탄올로 희석한다. 271nm에서 흡광도를 측정하고 검량선에 의해서 시료의 농도를 산출하여 물층의 농도에 대한 n-octanol 층의 농도의 비를 분배계수로 하였다.

용해도—KP IV 통칙 32항에 따라 실험하였다. 각종 pH의 완충액 10ml에 과량의 시료분말을 넣어 $20^\circ \pm 5^\circ$ 의 수욕상에서 방치하면서 5분마다 강하게 30초동안 vortex mixer에서 진탕하여 30분간에 녹는 양을 $0.45 \mu\text{m}$ 멤브레인 필터로 여과한다. 여액을 메탄올로 희석하여 271nm에서 흡광도를 측정하고 따로 작성한 검량선에 의하여 용해도를 산출하였다.

*완충액의 조제...① pH 1.0 및 2.0의 완충액; 200ml 메스플라스크에 0.2M KCl용액 50ml를 넣고 0.2M HCl로 각각 pH를 조절한 다음 물을 가하여 200ml로 만든다. ② pH 3.0, 4.0 및 5.0의 완충액; 200ml 메스플라스크에 초산 나트륨을 각각 0.8, 2.1 및 2.72g을 넣어 소량의 물에 용해하고 초산으로 각각 pH를 조절한 다음 물을 가하여 200ml로 만든다. ③ pH 6.0, 7.0 및 8.0의 완충액; 200ml 메스플라스크에 0.2M KH_2PO_4 용액 50ml를 넣고 0.2M NaOH용액으로 각각 pH를 조절한 다음 물을 가하여 200ml로 만든다. ④ pH 9.0 및 10.0의 완충액; 200ml 메스플라스크에 0.2M H_3BO_3 50ml를 넣고 0.2M NaOH용액으로 각각 pH를 조절한 다음 물을 가하여 200ml로 만든다.

용출속도—용출시험장치(USP XXI 규격)의 vessel에 인공위액 또는 인공장액을 300ml 가하고 37° 로 유지한다. 여기에 80~100 mesh의 시료분말을 500mg 넣고 100 rpm의 속도로 교반기를 회전시키면서 일정시간 마다 5.0ml를 취하여 $0.45 \mu\text{m}$ 멤브레인 필터로 여과하고 여액을 적절하게 희석하여 271nm에서 흡광도를 측정한다. 따로 작성한 검량선에 의해서 용출속도를 산출

하였다.

안정성—80~100 mesh의 시료분말 3g을 5ml 바이알에 넣고 밀봉한 다음 40, 50 및 60°의 조건으로 유지하면서 일정시간마다 검체를 취해서 HPLC를 사용하여 에스테르의 잔존량을 백분율로 구하였다.

가수분해—(1) 인공위액 및 인공장액에서의 가수분해…시료분말 10mg을 메탄올에 용해하여 100ml로 하고 이액 10ml를 취하여 인공위액(KP IV 봉해시험법 제 1액) 또는 인공장액(KP IV 봉해시험법 제 2액)으로 100ml로 만든다. 37°의 배양기에서 일정시간 후 검체를 취해서 HPLC를 사용하여 에스테르의 잔존량을 백분율로 구하였다.

(2) 소화효소에 의한 가수분해…시료분말 50mg을 100ml 메스플라스크에 넣고 dimethyl sulfoxide 0.5ml를 가하여 용해한 다음 pH 7.5 인산염 완충액* 50ml를 가한다. 다음에 판크레아틴 포화수용액** 50ml를 가하여 수욕상에서 37°로 유지하면서 교반한다. 일정시간마다 검체를 취하고 검체 1.0ml에 15% trichloroacetic acid 용액 2ml 및 1N NaOH용액 1.5ml를 가하여 효소반응을 정지시킨 다음 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과한다. 이 여액을 HPLC로 분석하여 에스테르의 잔존량을 백분율로 산출하였다.

*pH 7.5 인산염 완충액의 조제…200ml 메스플라스크에 0.2M KH₂PO₄ 용액 500ml를 넣고 0.2M NaOH 용액으로 pH를 조절한 다음 물을 가하여 200ml로 만든다.

**판크레아틴 포화수용액의 조제……판크레아틴 900mg을 증류수 50ml에 가하여 37°로 가운해서 포화시킨다.

(3) 간 homogenate에 의한 가수분해^{10~12)}; ① 간 homogenates의 조제……에칠에텔로 마취시킨 가토의 복부를 절개하여 생리식염수를 관류시킨 다음 간을 절취하고 여기에 부착되어 있는 섬유조직을 제거해서 무게를 단다. 간을 세절하여 0.25M sucrose용액에 33w/v%가 되도록 부유시켜 빙냉하에서 potter-Elvehjem homogenizer를 이용하여 균질화한 다음 원심분리해서 상층의 간 homogenate액을 얻었다. 이것을 용시조제하였

다. ② 실험방법…시료분말 5.0mg을 dimethyl sulfoxide 0.25ml에 용해하고 앞에서 조제한 간 homogenates를 20ml가하여 배양기에서 37°로 유지한다. 일정시간 마다 검체를 취하여 3,000rpm으로 원심분리하고 상정액 2ml를 분취해서 메탄올 4ml를 가하고 단백질을 제거한다. 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과하여 HPLC로 분석해서 에스테르의 잔존량을 백분율로 산출하였다.

(4) 혈액에서의 가수분해; ① 혈액의 처리…건강한 가토에서 혈액을 채취하여 헤파린으로 처리하고 즉시 사용하였다. ② 실험방법…시료분말 2.5mg을 dimethyl sulfoxide 0.2ml에 용해하고 앞에서 처리한 혈액을 10ml 가하여 배양기에서 37°로 유지한다. 일정시간 마다 검체를 취하여 3,000rpm으로 원심분리한다. 상정액 2ml를 분취하여 메탄올 4ml를 가하고 단백질을 제거한 다음 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과한다. HPLC로 분석하여 에스테르의 잔존량을 백분율로 산출하였다.

혈중농도^{13,14)}—체중 3kg내외의 건강한 New Zealand White계 가토를 자웅 구별없이 1군 6마리로 하여 사용하였다. 나프록센 및 그 에스테르류를 나프록센으로서 100mg/3ml의 농도가 되도록 0.25% Na-CMC용액에 현탁하고 100mg/kg을 16시간 절식시킨 가토에 경구투여하였다. 약물을 투여한 다음에도 절식은 계속시켰으나 물은 자유롭게 섭취하도록 하였다.

약물투여 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 및 24시간후에 헤파린 처리한 주사기를 사용하여 귀정맥으로부터 3ml씩 채혈하고 즉시 0~1°에서 원심분리하여 혈장을 얻는다. 혈장 1ml에 메탄올 2ml를 가하여 vortex mixer를 사용해서 10분동안 진탕하고 3,000rpm으로 15분동안 원심분리한 다음 상정액을 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과하고 그 여액을 검액으로 하여 HPLC로 정량하였다.

위점막장애작용^{15,16)}—(1) 위점막장애작용…Yokoyama등¹⁷⁾의 방법에 따라 실험하였다. 체중 150~200g의 Wistar계 음성 rat를 1군 6마리로 하여 24시간 동안 절식시킨 다음, 0.25% Na-CMC용액에 현탁한 시료약물을 경구투여하였다. 6시간후에 위를 적출하고 大灣部를 따라서

절개하여 위의 내벽에 나타난 궤양이나 출혈성 반점을 육안으로 관찰하였다.

내벽의 장해나 궤양의 정도는 0; 정상, 1; 출혈 또는 점막의 糜爛, 2; 5개미만의 작은 궤양(직경 또는 길이 2mm 이하), 3; 5개이상의 작은 궤양 또는 큰 궤양(2mm이상) 1개, 그리고 4; 2개이상의 큰 궤양과 같이 4 score로 구분하여 평가하였다.

2 score 이상이 있는 경우를 궤양이라고 간주하고 사용한 rat수에 대한 출현율로부터 Litchfield 및 Wilcoxon법¹⁸⁾에 따라 50%궤양을 일으키는 용량(stomach ulcerogenic dose 50; SUD₅₀)과 95% 신뢰한계를 산출하였다.

(2) 소장점막장해작용...포식시킨 것 외에는 위에서와 같이 조치하고 시료 약물을 투여한지 24시간후에 4% pontamine sky blue용액 1ml/kg을 정맥주사한다. 도살하여 소장을 적출하고 개열한 다음 2% 포르말린 용액으로 24시간 이상 고정하고 내벽을 관찰하였다.

평가는 위에서와 같이 하고 50% 궤양을 일으키는 용량(intestinal ulcerogenic dose 50; IUD₅₀)과 95%의 신뢰한계를 산출하였다.

부종억제효과—Winter 등^{19,20)}의 방법에 따라 실험하였다. 체중 150~200g의 Wistar계 웅성 rat를 12시간 절식시키고 1군 6마리로 하여 右足の 용적을 측정한 다음 0.25% Na-CMC 용액에 현탁시킨 시료약물을 경구투여하였다.

1시간후에 右後肢足趾皮下에 1% carrageenin 생리식염수액 0.1ml를 주사하여 부종을 일으켰다. Carrageenin 주사 3시간후에 부종율을 구한 다음 vehicle 투여 대조군과 비교하여 25% 이상의 부종억제율을 나타낸 rat를 유효라고 간주하고²¹⁾ 그의 유효율로부터 Litchfield 및 Wilcoxon법¹⁸⁾에 따라 항부종의 50% 유효용량(effective dose 50; ED₅₀)과 95%신뢰한계를 산출하였다.

급성독성²²⁾—체중 150~200g의 Wistar계 rat를 자용 구별없이 16시간 절식시키고 1군 5마리로 하여 0.25% Na-CMC용액에 현탁시킨 시료 약물을 경구투여하였다.

급수 및 급식은 자유롭게 하였으며 2주동안 관찰하여 각 군의 사망율로부터 Litchfield 및

Wilcoxon법에 따라 50%치사율, LD₅₀과 95% 신뢰한계를 산출하였다.

실험결과 및 고찰

여기서 나프록센 및 그 에스테르류에 대해서 naproxen=NAP, 2-hydroxyethyl naproxenate=NAP-EG, 2,3-dihydroxypropyl naproxenate=NAP-GL, 그리고 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl naproxenate=NAP-DG와 같이 약자를 사용하였다.

분배계수—나프록센 에스테르류의 분배계수는 油相으로는 n-octanol을, 水相으로는 물, 인공위액 및 인공장액을 사용해서 구한 결과 어느 수상을 사용한 결과도 나프록센보다 컸다. 증류수에서 나프록센 4.8에 비하여 NAP-EG, NAP-GL 및 NAP-DG의 경우는 각각 630, 48.8 및 91.3으로 나프록센보다 131, 10 및 19배로 증가되었으며 인공위액이나 인공장액에서도 같은 순서로 크게 증가되었다(Table I).

NAP-EG는 친수기인 OH기가 하나밖에 존재하지 않으므로 분배계수가 특이하게 증가한 것으로 보이며, NAP-GL의 경우는 2개의 OH기로 인하여 비교적 작게 나타난 것으로 생각된다.

분배계수가 지용성과 수용성의 상대적인 비라는 점에서 볼 때 용해도 및 용출속도와는 정반대로 나타나고 있으며 이론과 부합된다.

또 어느 물질이나 모두 인공위액>인공장액>물에서의 순서로 분배계수가 컸으며 나프록센의 분배계수가 인공장액에 비하여 인공위액에서 2배 큰 것은 나프록센이 약산성약물이어서 위산에서

Table I—Partition coefficients of naproxen and its esters at 37°C.

Materials	Distilled water	Artificial gastric juice	Artificial intestinal juice
NAP	4.8	20.6	10.9
NAP-EG	630.0	1,097.4	934.0
NAP-GL	48.8	85.5	66.9
NAP-DG	91.3	194.3	190.4

Each value represents ratio of drug concentration in octanol/aqueous phase.

비해리형으로 존재하기 때문이고 따라서 pH분배 설에 따르고 있음을 말해주는 것이며 이들 에스테르류가 pH의 영향을 받지 않는 것은 유리 카복실기가 없기 때문이라고 생각된다.

용해도—나프록센 에테르류의 액성에 따른 용해동태를 알아 보기 위하여 pH 1~10까지의 완충액을 사용하여 KP IV에 따라 용해도를 측정 한 결과 나프록센은 강산성영역에서 용해도가 극히 낮고 pH 5에서 부터 크게 증가하였으나 에스테르류에서는 이처럼 pH에 따른 급격한 변화는 없었다. NAP-EG는 용해도가 낮았지만 NAP-GL 및 NAP-DG에 있어서는 크게 증가하였다 (Fig. 1).

용출속도—인공위액에 있어서의 용출속도는 에스테르류에 있어서는 어느 것이나 나프록센보다 증가하였으며 그 중에서도 특히 분배계수가 작은 NAP-GL은 현저하게 높고 60분에서 plateau에

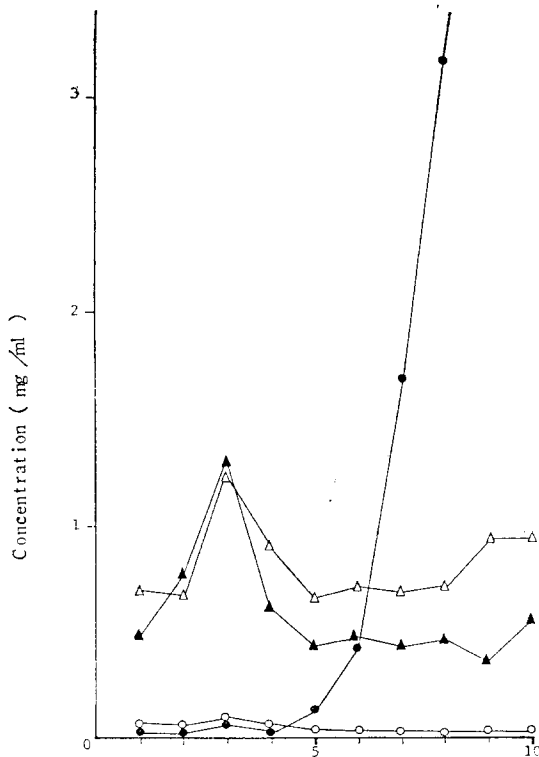


Fig. 1-pH solubility profiles of naproxen and its esters at 20°C.

●—● : NAP ○—○ : NAP-EG
 △—△ : NAP-GL ▲—▲ : NAP-DG

도달하였다. 또한 인공장액에서는 인공위액에서와 유사한 양상을 보였으며 NAP-GL의 plateau는 90분이었다(Fig. 2 및 3).

인공장액에서 나프록센의 용출속도가 크게 증가한 것은 용해도에서 고찰한 바와 같이 pH에

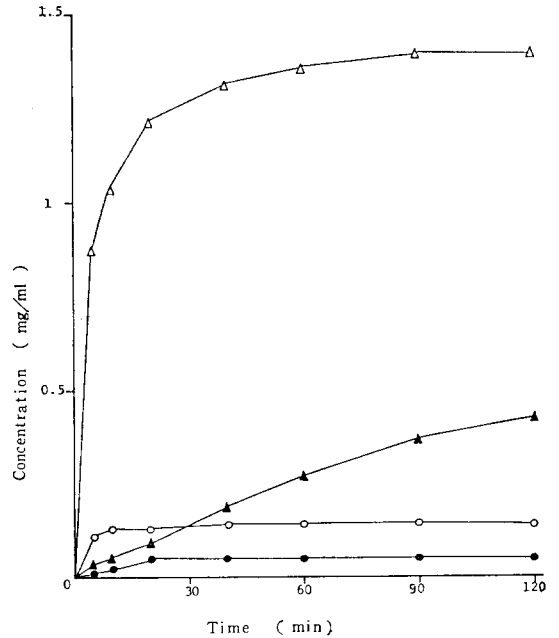


Fig. 2-Dissolution rate of naproxen and its esters in artificial gastric juice at 37°C.

●—● : NAP ○—○ : NAP-EG
 △—△ : NAP-GL ▲—▲ : NAP-DG

Table II-Residual percent of naproxen esters in solid state.

Materials	Storage Temp. (°C)	Time (days)	
		15	30
NAP-EG	40	100	100
	50	100	100
	60	100	100
NAP-GL	40	100	100
	50	100	100
	60	99.90	99.75
NAP-DG	40	100	99.97
	50	99.96	99.93
	60	99.97	99.97

Table III-Residual percent of naproxen esters in artificial gastric juice at 37°C.

Materials	Time (hours)									
	1	2	5	9	12	24	48	96	192	
NAP-EG	99.1	98.3	95.9	91.5	87.0	76.9	61.7	38.5	11.7	
NAP-GL	99.0	98.3	97.1	93.9	92.3	84.0	69.0	46.8	21.0	
NAP-DG	99.6	99.0	96.9	93.8	92.0	81.2	65.9	40.0	15.4	

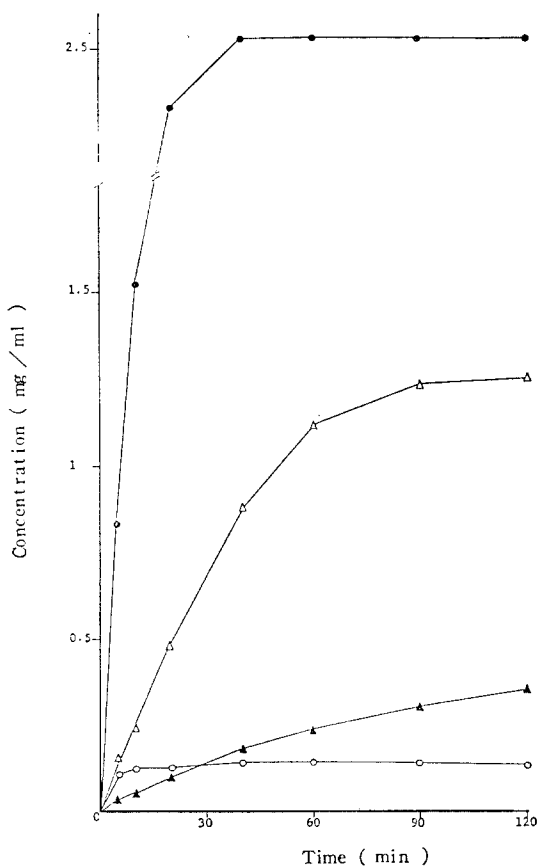


Fig. 3-Dissolution rate of naproxen and its esters in artificial intestinal juice at 37°C.

●—● : NAP △—△ : NAP-GL
○—○ : NAP-EG ▲—▲ : NAP-DG

기인한 것으로 생각된다.

안정성—나프록센의 alkanol 에스테르류의 분말 상태에서의 안정성을 검토하기 위하여 시료분말을 바이알에 밀봉하여 40, 50 및 60°의 학대조건 하에서 1개월 동안 보관한 결과 어느 것이나 극히 안정하였으며 다만 NAP-DG는 mp가 33.8°

Table IV-Residual percent of naproxen esters in artificial intestinal juice at 37°C

Materials	Time(hours)					
	12	24	48	72	96	192
NAP-EG	99.5	99.4	99.1	98.3	97.4	94.8
NAP-GL	99.2	98.7	97.9	96.2	95.6	91.6
NAP-DG	99.9	99.6	99.3	98.6	98.2	96.3

Table V-Residual percent of naproxen esters in saturated pancreatin solution at 37°C.

Materials	Time (minutes)				
	30	60	120	180	240
NAP-EG	98.6	95.2	92.5	90.4	87.6
NAP-GL	96.6	91.9	85.4	79.9	74.3
NAP-DG	98.0	94.1	89.2	85.6	82.7

이므로 비록 액화는 되었으나 분해되지 않고 안정성이 좋았다(Table II).

가수분해—1) 인공위액 및 인공장액에서의 가수분해...생체내에서의 안정성을 보기 위하여 인공위액 및 인공장액에서 실험한 바는 pH 1.2의 인공위액에서는 5시간 동안에 3~4%의 에스테르가 가수분해되었으며 pH 6.8의 인공장액에서는 안정성이 매우 좋았다(Table III 및 IV).

이것을 최소자승법에 의해서 각 에스테르의 분해속도정수 K 를 구하여보면 인공위액에서는 NAP-GL이 -0.0035331hr^{-1} 로 가장 안정하였으며 NAP-DG는 -0.0043007 , 그리고 NAP-EG가 -0.0048907hr^{-1} 로 나타났으며, 인공장액에서는 NAP-DG가 -0.00008853 , NAP-EG는 -0.00012381 , NAP-GL이 -0.0001952hr^{-1} 로 각각 나타났다.

2) 소화효소에 의한 가수분해...판크레아틴용

액에서의 안정성을 검토하기 위한 실험의 결과는 4시간 경과후에 NAP-EG 12%, NAP-DG 17%가 가수분해되었으며 NAP-GL은 26%까지 분해되었다(Table V).

3) 간 homogenates에 의한 가수분해...나프록센 에스테르류가 parent약물로 분해되는 장기를 알아 보기 위하여 가토의 간 homogenates를 사용하여 실험한 결과는 10분 이내에 많이 분해되었으며 30분사이에 NAP-GL 90%, NAP-EG 및 NAP-DG는 각각 97%가 분해되었다(Table VI).

(4) 혈액에서의 가수분해...가토의 혈액을 채취해서 에스테르류의 가수분해상태를 실험한 결과는 30분 이내에는 거의 분해되지 않았으며 2시간동안에 NAP-EG 및 NAP-GL이 각각 16%,

Table VI-Residual percent of naproxen esters in rabbit's liver homogenates at 37°C.

Materials	Time(minutes)			
	10	20	30	60
NAP-EG	6.2	4.3	3.1	2.5
NAP-GL	37.2	20.5	9.9	*
NAP-DG	15.3	4.3	2.5	0.8

* not detected

Table VII-Residual percent of naproxen esters in rabbit's blood at 37°C.

Materials	Time (minutes)		
	30	60	120
NAP-EG	97.2	93.7	84.0
NAP-GL	96.4	94.3	83.6
NAP-DG	98.4	97.2	90.5

Table VIII-Pharmacokinetic parameters after a single oral administration of naproxen and its esters in rabbits.

Materials	K_{ab} (hr. ⁻¹)	K_{el} (hr. ⁻¹)	$t_{1/2}$ (hrs.)	C_{max} ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	T_{max} (hrs.)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{hrs.}$)	$AUC_{0-\infty}$
NAP	0.27258	0.11055	6.27	89.01±11.26	6.37±0.45	1,429.9±216.0	1572.2±204.2
NAP-EG	0.45170	0.01699	40.79	107.19±12.83	6.14±1.64	2,147.2±264.6	6,701.7±777.0**
NAP-GL	0.51201	0.06320	10.97	139.69±8.59	3.70±1.01	2,149.5±145.7*	2,766.3±276.9*
NAP-DG	1.48660	0.05004	13.85	156.89±12.49	1.92±0.49	2,474.1±134.4**	3,548.2±280.6**

K_{ab} : Absorption rate constant, K_{el} : Elimination rate constant, $t_{1/2}$: Biological half-life, AUC : Area under the plasma level curve, *: Significant at $p < 0.05$ vs. naproxen, **: Significant at $p < 0.01$ vs. naproxen.

NAP-DG는 9%가 분해되었다(Table VII).

혈중농도—나프록센 및 그 에스테르류를 나프록센으로서 100mg/kg에 해당하는 양을 가토에 경구투여한 후의 시간별 혈중농도를 실험한 결과 약물투여후 초기의 혈중농도를 보면 이들 에스테르류 투여군들이 그 parent약물인 나프록센 투여군에 비하여 높은 혈장내 나프록센농도와 신속한 흡수를 나타내었다(Fig. 4).

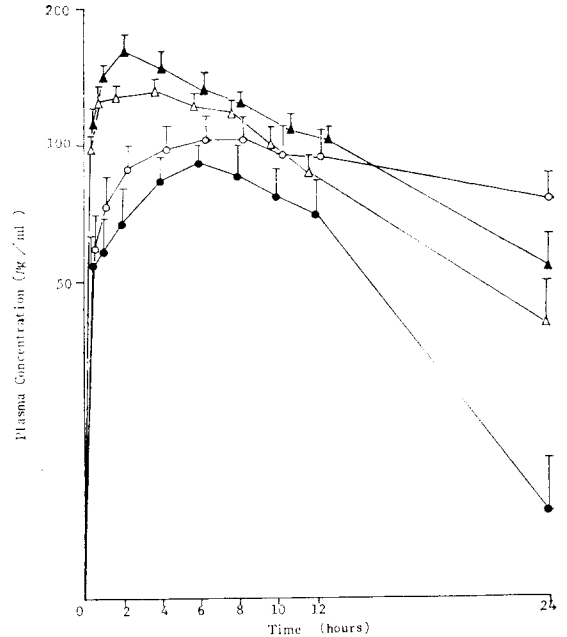


Fig. 4-Semilogarithmic plots of naproxen concentration in plasma after a single oral administration of naproxen and its esters. Each point represents the Mean±S.E. of 6 rabbits.

●—● : NAP 100.0mg/kg
○—○ : NAP-EG 119.1mg/kg
△—△ : NAP-GL 132.2 mg/kg
▲—▲ : NAP-DG 138.3mg/kg

이 때의 흡수속도정수, K_{ab} 를 open 1-콤포트먼트 모델 (extravascular)에 적용하면^{23,24} 나프록센 $0.27258hr^{-1}$ 에 대하여 NAP-EG, NAP-GL 및 NAP-DG는 각각 0.45170 , 0.51201 및 $1.48660hr^{-1}$ 으로서 1.7, 1.9 및 5.5배나 빨리 흡수됨을 알 수 있었다 (Table VIII).

최소자승법에 의해서 회귀직선을 그려서 구한 배출속도정수, K_{e1} 은 나프록센 투여군의 $0.11055hr^{-1}$ 에 비하여 NAP-EG 0.01699 , NAP-GL 0.06320 및 NAP-DG $0.0500hr^{-1}$ 로서 각각 0.15 , 0.57 및 0.45 배로 작게 나타났으며 배출속도정수로 부터 계산한 생물학적반감기, $t_{1/2}$ 은 나프록센의 6.3시간에 비하여 NAP-EG, NAP-GL 및 NAP-DG는 각각 40.8, 11.0 및 13.9 시간으로 길어졌다 (Table VIII).

결국 이들 에스테르류는 혈중농도의 유지시간이 길었으며 $NAP-EG > NAP-DG > NAP-GL$ 의 순으로 지속되었다.

한편, Yamaoka 등²⁵⁾의 비선형최소자승법 프로그램인 multi법에 따라 약물의 최고혈중농도, C_{max} 및 최고농도에의 도달시간, T_{max} 을 구하면 Table VIII에 표시한 바와 같다. 여기에서 C_{max} 는 NAP-EG, NAP-GL 및 NAP-DG가 각각 107.2 , 139.7 및 $156.9\mu g \cdot ml^{-1}$ 로 나프록센의 $89.0\mu g \cdot ml^{-1}$ 에 비해 크게 나타났으며, T_{max} 있어서는 나프록센의 6.4시간에 비하여 NAP-EG, NAP-GL 및 NAP-DG에서는 6.1, 3.7 및 1.9 시간으로 빠르게 나타났다.

또한, 혈장중약물의 농도-시간곡선하의 면적, AUC에 있어서는 나프록센과 비교하여 고찰할 때 NAP-EG의 경우 AUC_{0-24} 는 1.5배로 증가하였으며 $AUC_{0-\infty}$ 는 4.3배로 크게 유의성있게 증가하였다. 그리고 NAP-GL는 1.5 및 1.8배로 모두 유의성있게 또 NAP-DG는 1.7 및 2.3배로 모두 크게 유의성있게 증가하였다 (Table VIII).

위장점막 장해작용—1) 위점막장해작용—Rat에서의 나프록센 및 그 에스테르류에 의한 위궤양 발생상태는 나프록센의 SUD_{50} 이 $14.3mg/kg$ 임에 비하여 이들 에스테르류는 $21.5 \sim 33.4mg/kg$ 으로 어느 것이나 위궤양을 일으키는 양이 늘어났다 (Table IX).

Table IX-Ulcerogenic action of naproxen and its esters on the rat stomach.

Materials	Dose mg/kg P.O.	Ulcer incidence	$SUD_{50}(95\% C.L.)$ mg/kg P.O.
NAP	6.67	0/6	
	10	2/6	
	15	4/6	14.3(11.84-17.27)
	22.5	5/6	
	33.8	6/6	
NAP-EG	10	0/6	
	15	1/6	
	22.5	3/6	21.5(17.11-27.01)
	33.8	5/6	
	50.6	6/6	
NAP-GL	15	0/6	
	22.5	2/6	
	33.8	3/6	33.4(26.88-41.50)
	50.6	5/6	
	75.9	6/6	
NAP-DG	15	1/6	
	22.5	2/6	
	33.8	5/6	24.5(19.07-31.48)
	50.6	5/6	
	75.9	6/6	

또, 50%약효를 발현하는 약물의 양, ED_{50} 에 대한 50%궤양을 형성하는 약물의 양, UD_{50} 의 비, SUD_{50}/ED_{50} 로 표시되는 안전지수는 에스테르류의 경우 나프록센에 비하여 2.8~3.9배로 커졌다 (Table XII).

2) 소장점막장해작용……소장궤양발생 상태는 50%궤양을 형성하는 약물의 양, IUD_{50} 이 나프록센의 경우 $10.8mg$ 임에 비하여 에스테르류에 있어서는 $25.5 \sim 41.2mg$ 으로 어느 것이나 소장궤양을 일으키는 양이 늘어났다 (Table X).

소장에 있어서의 에스테르류의 안전지수, IDU_{50}/ED_{50} 은 나프록센에 비하여 4.3~7.2배나 크게 위에서의 차보다도 훨씬 크게 나타났다 (Table XII).

Nakamura 등¹⁹⁾에 의하면 나프록센을 포함해서 일반적으로 산성의 비스테로이드성 소염진통제는

Table X-Ulcerogenic action of naproxen and its esters on the rat small intestine.

Materials	Dose mg/ kg P.O.	Ulcer incidence	IUD ₅₀ (95% C.L.) mg/kg P.O.
NAP	2	0/6	
	4	2/6	
	8	2/6	10.8(7.30-15.97)
	16	4/6	
	32	5/6	
	64	6/6	
NAP-EG	8	0/6	
	16	0/6	
	32	2/6	41.2(30.21-56.18)
	64	4/6	
	128	6/6	
NAP-GL	8	0/6	
	16	1/6	
	32	2/6	30.9(21.76-43.89)
	64	5/6	
	128	6/6	
NAP-DG	4	0/6	
	8	1/6	
	16	2/6	25.5(17.65-38.85)
	32	4/6	
	64	5/6	
	128	6/6	

위보다는 소장에 대해서 궤양을 더 잘 일으킨다고 하고 있으나 이들 에스테르의 경우에는 NAP-GL을 제외하고는 NAP-EG 및 NAP-DG는 반대로 소장에 대한 장해작용이 더 약하게 나타났다고 (Table IX 및 X).

부종억제효과—Wistar계 자웅 rat의 右後肢足蹠皮下에 1% carrageenin액을 주사하여 생긴 부종에 대해서 이들 esters의 부종억제효과를 실험한 결과 vehicle대조군($n=6$)의 부종율은 carrageenin주사 3시간후에 $82.5 \pm 2.9\%$ 였으며 대조군의 평균부종율보다 25%억제된 부종율로부터 계산된 ED₅₀치는 나프록센의 4.39mg/kg에 대하여 NAP-EG, NAP-GL 및 NAP-DG는 각각 2.34, 2.64 및 2.41mg/kg으로 에스테르류가 나

Table XI-Antiinflammatory activity of naproxen and its esters on carrageenin-induced hind paw edema in rats.

Materials	Dose mg/kg P.O.	Effect incidence	ED ₅₀ (95% C.L.) mg/kg P.O.
NAP	1	0/6	
	2	1/6	
	4	3/6	4.39(3.08-6.26)
	8	5/6	
	16	9/6	
NAP-EG	0.5	0/6	
	1	1/6	
	2	2/6	2.34(1.53-3.57)
	4	4/6	
	8	6/6	
NAP-GL	0.5	0/6	
	1	2/6	
	2	3/6	2.64(1.99-3.51)
	4	4/6	
	8	5/6	
NAP-DG	0.5	0/6	
	1	2/6	
	2	4/6	
	4	5/6	2.41(1.87-3.10)
	8	5/6	
16	6/6		

프록센자체보다도 소염작용이 상당히 증가되었음을 알 수 있었다(Table XI).

급성독성—에스테르 결합기로 인한 독성을 알아 보기 위한 급성독성실험의 결과는 50%치사량, LD₅₀이 나프록센의 508.0mg/kg에 비하여 NAP-EG 1720.0, NAP-GL 1630.0 및 NAP-DG 638.0mg/kg으로 LD₅₀치가 각각 3.4, 3.2 및 1.3배나 높게 나타나 급성독성이 낮다는 것을 알 수 있었다(Table XIII).

Table XII-Safety index of naproxen and its esters in rats.

Materials	ED ₅₀ mg/kg P.O.	SUD ₅₀ mg/kg P.O.	IUD ₅₀ mg/kg P.O.	Safety Index	
				SUD ₅₀ /ED ₅₀	IUD ₅₀ /ED ₅₀
NAP	4.39	14.3	10.8	3.26	2.46
NAP-EG	2.34	21.5	41.2	9.19	17.61
NAP-GL	2.64	33.4	30.9	12.65	11.70
NAP-DG	2.41	24.5	25.5	10.71	10.58

Table XIII-Acute toxicity of naproxen and its esters after oral administration in rats.

Materials	Dose mg/ kg P.O.	No. of died/ No. of test	LD ₅₀ (95% C.L.) mg/kg P.O.
NAP	222.2	0/5	
	333.3	1/5	
	500	3/5	508.0(416.0-619.0)
	750	3/5	
	1,125	5/5	
NAP-EG	750	0/5	
	1,125	1/5	1,720.0
	1,687	2/5	(1,379.0-2,145.3)
	2,531	4/5	
	3,797	5/5	
NAP-GL	700	0/5	
	1,125	2/5	1,630.0
	1,687	3/5	(1,334.9-1,990.3)
	2,531	3/5	
	3,797	5/5	
NAP-DG	222.2	0/5	
	333.3	1/5	
	500	2/5	638.0(507.7-801.7)
	750	3/5	
	1,125	3/5	

결 론

비스테로이드성 소염진통제인 나프록센의 alkanol 에스테르류 3종에 대해 약제학적 측면에서 검토한 결과는 다음과 같다.

1. 분배계수는 2-hydroxyethyl naproxenate > 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl naproxenate > 2,3-

dihydroxypropyl naproxenate 순으로 크게 증가하였다.

2. pH 변화에 따르는 용해도에 있어서는 2,3-dihydroxypropyl naproxenate 및 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl naproxenate는 pH 1~5 영역에서 나프록센보다 높은 용해도를 보였으나 2-hydroxyethyl naproxenate는 나프록센과 별로 차이가 없었다.

3. 인공위액에서의 용출속도는 에스테르 모두가 나프록센에 비하여 현저하게 증가되었으며, 인공장액에서는 에스테르류의 용출양상은 인공위액과 유사하였으나 나프록센은 크게 상승하였다.

4. 분말상태에서의 안정성은 60°에서 1개월동안 보관하였을 때 분해가 일어나지 않았다.

5. 가수분해는 인공위액에서는 5시간에 3~4% 분해되었으나 인공장액에서는 안정하였으며 판크레아틴용액에서는 4시간동안에 12~26%가 분해되었다.

6. 가토의 간 homogenate에 있어서는 30분 이내에 거의 전부가 가수분해되어 parent 화합물인 나프록센으로 변화되었다. 그리고 혈액에서는 어느 에스테르류나 30분이내에는 거의 분해되지 않았고 2시간동안에 9~16%가 분해되었다.

7. 절식시킨 가토에 경구투여한 다음 흡수실험을 한 결과 K_{ab}는 나프록센 투여군에 비하여 2-hydroxyethyl naproxenate, 2,3-dihydroxypropyl naproxenate 및 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl naproxenate가 각각 1.7, 1.9 및 5.5배나 되었으며, T_{max}는 naproxen의 6.4시간에 대하여 각각 6.1, 3.7 및 1.9 시간으로 빨랐다.

8. C_{max}는 2-hydroxyethyl naproxenate 107.2, 2,3-dihydroxypropyl naproxenate 139.7 및 2-

(2-hydroxyethoxy)ethyl naproxenate 156.9 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 로서 모두 naproxen의 89.0 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 보다 높게 나타났다.

AUC₀₋₂₄는 나프록센에 비하여 2-hydroxyethyl naproxenate 및 2,3-dihydroxypropyl naproxenate는 각각 1.5배이고 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl naproxenate가 1.7배이였으며, AUC_{0-∞}는 각각 4.3, 1.8 및 2.3배로서 생물학적이용율이 높게 나타났다.

9. K_{e1}에 있어서는 나프록센투여군에 비하여 2-hydroxyethyl naproxenate, 2,3-dihydroxypropyl naproxenate 및 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl naproxenate가 각각 0.15, 0.57 및 0.45배로 감소된 반면 t_{1/2}은 나프록센의 6.3시간에 대하여 각각 40.8, 11.0 및 13.9 시간으로 길어져 지속성이 커졌다.

10. Rat에 있어서의 위 및 소장궤양형성용량은 어느 것이나 나프록센보다도 증가하였으며 안전지수도 크게 나타났다. 또한, 2,3-dihydroxypropyl naproxenate 이외의 에스테르류는 장에서 보다 위에서 궤양을 더 일으키는 경향이 있었다.

11. Carrageenin에 의한 rat의 後肢足趾浮腫에 대한 이들 에스테르의 ED₅₀치는 나프록센보다 적었다.

12. Rat에 있어서의 LD₅₀치에 있어서는 모두 나프록센보다 컸으며, 따라서 낮은 독성을 나타내었다.

문 헌

- 1) 백우현 · 김종감, 약학회지, **30**, 121 (1986).
- 2) Gilman, A.G. Goodman L.S.: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th ed., Macmillan, New York (1980).
- 3) Reynolds, E.F.: *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, 24th ed., Pharmaceutical Press, London (1982).
- 4) Runkel, R.A. Kraft K.S., Boost, G., Sevelius, H., Forchielli, E., Hill, R., Magoun, R., Szakacs, J. B., Segre, E.: *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 1457 (1972).
- 5) Runkel, R., Chaplin, M.D., Sevelius, H., Ortega, E., Segre, E.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **20**, 269 (1973).
- 6) Anttila, M., Haataja, M., Kasanen, A.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **18**, 263 (1980).
- 7) Nielsen-Kudsk, F.: *Acta Pharmacol. Toxicol.* **47**, 267 (1980).
- 8) Nakamura, H., Motoyoshi, S., Seto, Y., Imazu, C., Katogawa, T., Shimizu, M.: *Yakugaku Zasshi*, **103**, 667 (1983).
- 9) U.S. Pharmacopeia (XXI) (1985).
- 10) 岩本多喜男, くすりと臨床一處方, 投薬の理論と實際一, 廣川書店, 東京(1970).
- 11) 大禁義仁, 織田敏次, 藥の吸收, 排泄一基礎と臨床一, 廣川書店, 東京(1970).
- 12) 津田茶介, 野上壽, 醫藥品と生化學(2), 地人書館, 東京(1972).
- 13) Takubo, T., Tsuchiya, S., Hiura, M.: *Yakuzaigaku*, **31**, 292 (1971).
- 14) Tsuchiya, S., Hiura, M., Matsumaru, H.: *Chem. Pharm. Bull.* **25**, 667 (1977).
- 15) 中村秀雄, 外, *Folia Pharmacol. Japo.* **79**, 509 (1982).
- 16) 藤村一, 外, *ibid.*, **77**, 321 (1981).
- 17) Yokoyama, Y., Nakamura, H., Shimizu, M.: *ibid.*, **75**, 1069 (1976).
- 18) Litchfield, J.T., Wilcoxon, F.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **96**, 99 (1949).
- 19) Winter, C.A., Rislex, E.A., Nuss, G.W.: *ibid.*, **141**, 369 (1963).
- 20) Arichi, S., Kubo, M., Matsuda, H., Tani, T., Tsunaga, K., Yoshigawa, M., Kitagawa, I.: *Shoyakugaku Zasshi*, **33**, 178 (1979).
- 21) Nakamura, H., Yokoyama, Y., Motoyoshi, S., Ishii, K., Imazu, C., Seto, Y., Kadogawa, T., Shimizu, M.: *Arzneim-Forsch.*, **33**, 1555 (1983).
- 22) 國立保健院, 醫藥品等の一般毒性試験에 관한 規程(1982).
- 23) Ritschel, W.A.: *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, Drug Intelligence, Illinois (1976).
- 24) 田村義藏, 堀岡義藏, 藥物血中濃度測定の實際(改訂版), 藥事時報社, 東京(1984).
- 25) 山岡 清, 谷川原祐介, マイコンによる藥物速度論入門, 南江堂, 東京(1983).