약제학회지(1987), 제 17권 제 4호
J. Kor. Pharm. Sci., Vol.17, No.4, 197~204 (1987)

Pranoprofen Argininate 및 Pranoprofen Lysinate의 약제학적 연구

지 웅 길
충남대학교 약학대학
(1987년 11월 10일 접수)

Pharmaceutical Study on Pranoprofen Argininate and Pranoprofen Lysinate

Ung Kil Jee
College of Pharmacy, Chungnam National University
(Received November 10, 1987)

Novel pranoprofen algininate and lysinate salts were manufactured and their salt formation was confirmed by melting point, infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance spectroscopy, differential scanning calorimetry and powder X-ray diffractometry. The physical properties of pranoprofen lysinate and argininate salts were compared with those of pranoprofen through *in vitro* and *in vivo* tests. Solubility, pK_a and lipid-water partition coefficient were measured through *in vitro* experiments, while antiinflammatory efficacy, analgesic effect, acute toxicity and *in situ* absorption were tested through *in vivo* experiments. The results obtained were as follows: 1) The solubilities of pranoprofen argininate and lysinate salts were increased markedly in pH 6.8 and pH 7.5 phosphate buffer solutions, comparing with that of pranoprofen itself. 2) pK_a values of pranoprofen, pranoprofen argininate and lysinate salts were 6.34, 7.99 and 7.56 in carbon tetrachloride, and 5.86, 6.69 and 7.92 in chloroform, respectively by liquid-liquid partition method. 3) The lipid-water partition coefficients of pranoprofen argininate and lysinate salts were increased more than that of pranoprofen in carbon tetrachloride, chloroform, or benzene-pH 6.8 buffer system, but were nearly identical using pH 1.2 buffer as water phase. 4) Antiinflammatory effects of pranoprofen argininate and lysinate salts were remarkably increased and analgesic effects of the salts were as same as that of pranoprofen. 5) Pranoprofen argininate and lysinate salts were safer than pranoprofen itself in acute toxicity, and the *in situ* absorption rates of pranoprofen, pranoprofen argininate and lysinate salts were 0.392, 0.960 and 0.762 hr^{-1}, respectively according to the rat intestine recirculation experiment.

pranoprofen은 三環構造를 가진 propionic acid계의 비스테로이드성 소염진통제로서 화학명은 2-(5H-〔1〕benzopyrano〔2, 3-b〕pyridin-7-y 1) propionic acid로 백색 분말이며 물에는 거의 녹지 않는다[1].

제제적으로 난용성 약품의 가용화에 의하여 흡수증가와 생체이용율을 높이고 속효성을 목적으로 하는 방법들이 많이 보고되어 있다.

이들 방법중 불용성 산성 약물에 염기성 아미노산으로 염을 만듦으로써 가용화에 의한 생체이용율의 증가 및 속효성을 꾀하고[2,3] 아미노산에 의한 생체막 흡수기전인 특수수송에 의한 흡수율의 개선[4,5]이 보고된 바 있으며 급성독성시험에서도 좋은 결과가 보고된 바 있다. 또한 주사제에 있어서도 비스테로이드성 소염진통제의 가용화 수단으로서 염형성이 이용되고 있다. 그 예로서 acetyl-

salicylic acid는 lysine염으로 주사제[6]의 개발에 응용되었고 ketoprofen lysinate는 경구투여시 혈중농도의 증가와 소염 진통작용이 증가하였고 급성독성 시험에서도 좋은 결과를 나타내었으며 주사제에도 이용되고 있다[2,3]. 또한 human serum albumin과의 단백결합력이 약화된다는 사실도 보고되었다[7].

clonixin lysinate 및 clonixin argininate도 용출속도 및 진통 소염작용의 증가와 환류장관 실험에서의 흡수증가도 보고되었으며[8], 항균제인 pipemidic acid의 lysine과 arginine의 염 형성에 의한 용출율 증가와 적출장관의 흡수증가가 보고되었다[9].

이러한 연구를 토대로 하여 저자는 pranoprofen의 이용성을 향상시키고자 lysine과 arginine을 사용하여 pranoprofen lysinate 및 pranoprofen argininate를 제조하고 유수분배계수 및 용해도, 부종억제시험, 진통효과 및 급성독성시험과 환류장관에 의한 흡수실험 등을 행하였다.

실험방법

시 약

pranoprofen(Yoshitomi Pharm. Ind.), *l*-arginine(Merck Co., 특급), *l*-lysine(Sigma Chemical Co.)을 썼고 기타 시약은 시판되는 특급품을 사용하였다.

기 기

micromelting point apparatus(Büchi), infrared spectrophotometer(Perkin Elmer, Model 783), X-ray diffractometer(Rigaku Denki, model 2028), NMR spectrometer (Varian FT-80 A), UV/Visible spectrophotometer(Pye Unicam PU 8800), differential scanning calorimeter(Perkin Elmer DSC-4), dissolution tester(Eyela, DE-1S) 및 microtube pump (Eyela, MP-3) 등을 사용하였다.

Pranoprofen Argininate 및 Pranoprofen Lysinate의 제조

pranoprofen(M.W. 255.27) 5.105g을 methanol 200 m*l*에 넣고 교반시키면서 45℃로 가온하여 용해시킨 다음 *l*-arginine 3.484g(mol비 1:1)을 물 25 m*l*에 용해시켜 pranoprofen액에 소량씩 적하시키면서 45℃에서 1시간 반응시키고 여과한 다음 감압 농축시켜 70% ethanol로 정제한 다음 분말로 하여 시료로 사용하였다.

pranoprofen lysinate의 제조도 같은 방법으로 pranoprofen 5.105g을 methanol에 가하고 45℃로 교반하여 용해시킨 다음 *l*-lysine 2.924g(mol비 1:1)을 물 6 m*l*에 용해시켜 pranoprofen액에 적하시키면서 45℃에서 1시간 반응시킨 다음 여과하여 감압 농축시키면 점조성의 물질이 얻어진다. 이를 acetone으로 처리하여 탈수시킨 후 분말로 한 것을 감압 건조시켜 시료로 사용하였다.

확인시험

융점측정, IR, NMR, DSC, powder X-ray diffractometer에 의하여 염형성을 확인하였다.

용해도 측정

pranoprofen, pranoprofen argininate 및 pranoprofen lysinate를 각각 500 mg씩 칭량하여 용해도를 측정하였는데, 이는 K.P.의 방법을 변형시킨 방법으로서 용매를 pH 1.2, pH 6.8 완충액과 pH 7.5 인산염 완충액을 20 m*l*씩 취하여 20±5℃에서 2시간 동안 진탕한 다음 여과하여 용액을 적절히 희석하여 흡광도를 측정하여 용해된 양을 산출하고 백분율로 환산하였다.

pK_a 측정

Hasegawa 등[10]의 liquid-liquid partition 방법에 의하여 측정하였다. pranoprofen은 수상으로 pH 6.8 완충액(K.P.)과 0.1N HCl 용액에 pranoprofen을 1×10^{-4} M이 되도록 용해시킨 것을 사용하였고 이들 5 m*l*씩에 유상으로 carbon tetrachloride 및 chloroform를 각각 5 m*l*씩 취하여 25±1℃의 온도에서 2시간 진탕시킨 후 3000 rpm으로 5분간 원심분리하여 수층에 대하여 305 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다. 또한 pranoprofen argininate 및 pranoprofen lysinate도 1×10^{-4} M을 함유하도록 수상을 pH 7.5 인산염 완충액과 0.1N NaOH액을 각각 5 m*l*씩 취하고 유상으로 carbon tetrachloride 및 chloroform을 각각 5 m*l*씩 넣고 위와 같이 처리

를 하여 273 nm에서 흡광도를 측정하여 정량한 다음 계산에 의하여 pK_a를 산출하였다.

유수분배계수 측정

Hogben 등[11]의 방법인 flask shaking method를 이용하여 수상으로 pH 1.2, pH 6.8 완충액(K.P.)을 미리 유상으로 포화시킨 것을 사용하여 여기에 pranoprofen 20 μg/ml되도록 용해시키고 pranoprofen argininate 및 pranoprofen lysinate도 대응량을 취하여 용해시켰으며 유상으로는 benzene, chloroform, carbon tetrachloride, *n*-hexane을 사용하였다.

수상과 유상을 각각 10 ml씩 마개달린 시험관에 취하고 27℃에서 1시간 진탕시킨 다음 3시간 방치하여 수상의 농도를 pH 1.2 완충액은 305 nm에서, pH 6.8 완충액은 273 nm에서 흡광도를 측정하여 구하고 다음 식에 의하여 유수분배계수($K_{o/w}$)를 계산하였다.

$$K_{o/w} = \frac{\text{initial conc. of water layer} - \text{equilibrated conc. of water layer}}{\text{equilibrated conc. of water layer}} \quad (1)$$

부종억제실험[12]

체중 200g 내외의 Sprague-Dawley계 웅성 rat을 실험전 24시간 동안 물만 공급하면서 절식시키고 1군을 6마리로 하여 0.1% CMC액에 현탁시킨 pranoprofen 50 mg/kg과 역시 이 액에 용해시킨 pranoprofen lysinate 75.1 mg/kg (pranoprofen으로서 50 mg)와 pranoprofen argininate 80.6 mg/kg (pranoprofen으로서 50 mg)을 각각 경구투여하고 30분 후에 1% carrageenin액을 0.1 ml씩 오른쪽 뒷발바닥에 피하주사하였다. 주사 직후 발바닥의 용적을 측정하고 매시간마다 발의 용적을 6시간 동안 매시간마다 측정하여 용적의 증가율과 부종 억제율을 계산하였다.

$$\text{부종 증가율}(\%) = \frac{V_t - V_n}{V_n} \times 100 \quad (2)$$

V_t : 주사 직후 t시간 후의 용적

V_n : 주사 직후의 용적

$$\text{부종 억제율}(\%) = \frac{\text{부종 증가율(대조군)} - \text{부종 증가율(처리군)}}{\text{부종 증가율(대조군)}} \times 100 \quad (3)$$

진통효과실험

acetic acid-induced writhing method[12]에 의한 실험으로 체중 20g내외의 ICR계 웅성 mouse를 실험전 24시간 동안 물만 공급하면서 절식시키고 1군을 8마리로 하여 pranoprofen 10 mg/kg, pranoprofen lysinate 15 mg/kg 및 pranoprofen argininate 16.1 mg/kg (각각 pranoprofen으로서 10 mg)을 0.1% CMC액 10 ml에 현탁 또는 용해시켜 경구투여하였다. 30분 후에 0.7% acetic acid를 0.1 ml/10g 단위로 복강내에 주사한 다음 10분 후부터 20분까지 10분 동안에 일어나는 mouse의 stretching 수를 측정하였다.

급성독성시험

체중 20g 내외의 ICR계 mouse를 암수 구분없이 실험전 24시간 물만 공급하고 절식시키고 1군을 8마리로 하여 0.1M CMC액에 용해시킨 pranoprofen lysinate 및 pranoprofen argininate 각 용량을 점차적으로 경구투여하고 3일 후 치사된 수를 Litchfield-Wilcoxon법[13]에 따라 계산하여 산출하였다.

***In Situ* 환류장관 흡수실험[14,15]**

Sprague-Dawley계 200~250g의 웅성 rat를 사용하여 12% urethane을 10 ml/kg으로 복강내 주사하여 마취시키고 고정대에 배위 고정시킨 다음 복부의 중앙을 개복하여 십이지장하부에 silicone tube를 삽입하고 묶는다. 소장하부를 절개하여 37℃ 생리식염수로 20분간 5 ml/min의 속도로 소장 내부를 세척한 다음, 다시 Schanker 완충액(pH 7.2)으로 30분 동안 환류시키고 15 μg/ml의 phenol red 40 ml를 5 ml/min의 속도로 환류시키면서 0, 5, 10, 15, 20, 30, 60분마다 환류액 1 ml씩을 취하여 0.45 μm Millipore filter로 여과한 다음 여액 0.5 ml에 1N NaOH 1.5 ml를 가하여 550 nm에서 흡광도를 측정하여 희석율을 산정하여 보정수치로 하였다. 이 때 완충액은 1 ml씩 보정시킨다. 다시 Schanker 완충

액으로 30분간 환류시켜 세척한 다음 완충액에 pranoprofen 20 μg/ml, pranoprofen argininate 32.2 μg/ml 및 pranoprofen lysinate 30 μg/ml(각각 pranoprofen으로서 20 μg/ml)가 되도록 만든 용액 40 ml씩을 37℃에서 5 ml/min의 속도로 환류시키면서 5, 10, 15, 20, 30, 60분마다 환류액 1 ml씩을 취하고 완충액 1 ml씩을 보정하면서 여과하여 희석한 다음 328 nm에서 흡광도를 측정하여 다음 식으로 잔존율을 계산하였다.

$$\text{잔존율}(\%) = 100 \times \left(\frac{C_{Dt}}{C_{Do}} \cdot \frac{C_{Io}}{C_{It}}\right) = 100 \times \left(\frac{A_{Dt}}{A_{Do}} \cdot \frac{A_{Io}}{A_{It}}\right) \quad (4)$$

C_{Do}, C_{Dt} : 시간 o, t에서의 약물 농도
C_{Io}, C_{It} : 시간 o, t에서의 phenol red의 농도
A_{Do}, A_{Dt} : 시간 o, t에서의 약물의 흡광도
A_{Io}, A_{It} : 시간 o, t에서의 phenol red의 흡광도

실험결과 및 고찰

융 점

pranoprofen은 mp. 184~186℃, arginine은 mp. 229.6℃ 및 lysine은 mp. 206.4℃이며 pranoprofen argininate는 mp. 110~112℃이고 pranoprofen lysinate는 mp. 125~135로 나타났다. 이 때 pranoprofen과 arginine의 혼합물은 mp. 163℃, lysine과의 혼합물은 mp. 99℃이었다.

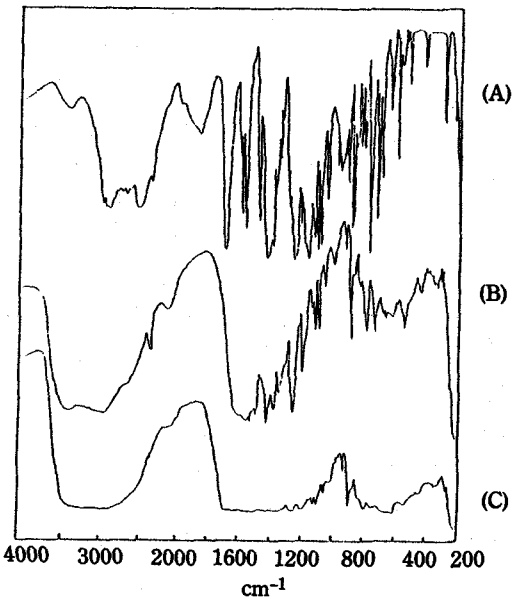

Figure 1—IR absorption spectra of pranoprofen, pranoprofen lysinate and pranoprofen argininate.
Key: (A), pranoprofen; (B), pranoprofen lysinate; (C), pranoprofen argininate

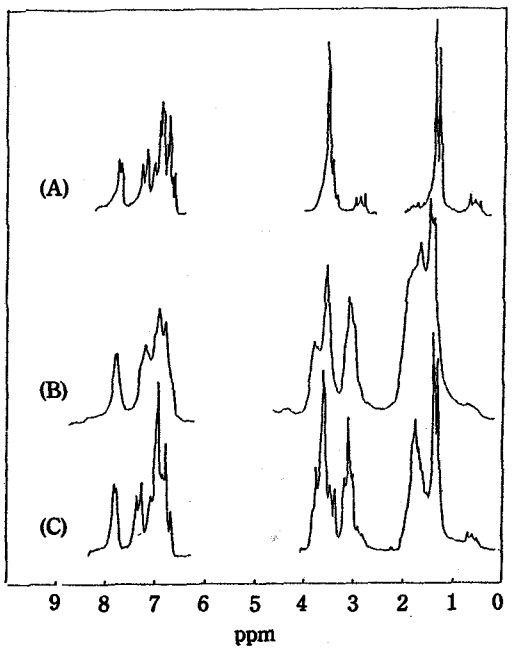

Figure 2—^{1}H-NMR spectra of pranoprofen, pranoprofen argininate and pranoprofen lysinate in D_2O.
Key: (A), pranoprofen; (B), pranoprofen argininate; (C), pranoprofen lysinate

IR Spectra

Fig. 1에 나타난 바와 같이 1680 cm^{-1} 위치의 -COOH기의 peak가 arginine과 lysine등의 염기성 아미노산과 염을 형성하므로서 소실된 것을 확인할 수 있었으며 이로써 이들의 반응을 확인하였다.

NMR 측정

Fig. 2에서와 같이 3.56 ppm에서 나타난 pranoprofen의 α 위치의 H-signal이 pranoprofen argininate에서는 higher field 방향으로 chemical shift되었다. 이는 pranoprofen에서는 카르복실기에 의한 분자내 수소결합의 영향이 반응을 함으로써 사라졌기 때문에 higher field 쪽으로 chemical shift 되었음을 시사한다. 또한 2.86, 1.5 ppm에서 나타난 lysine의 alkyl기에 의

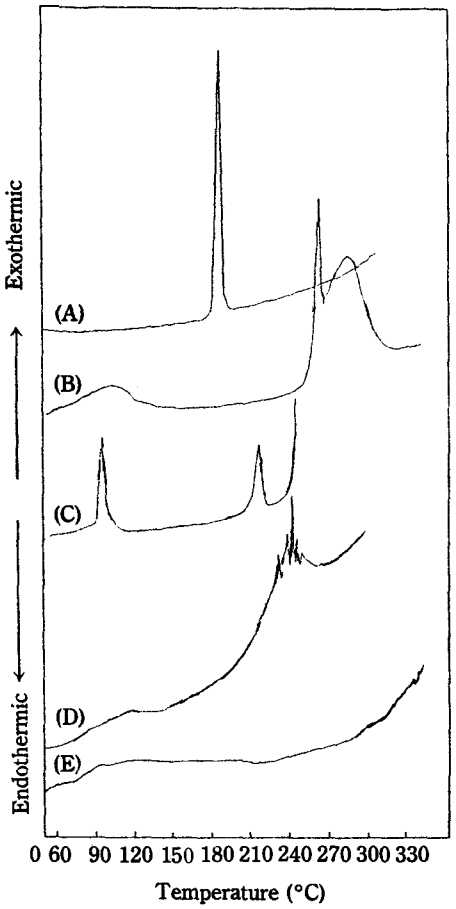

Figure 3—DSC thermograms of pranoprofen system and amino acids.
Key: (A), pranoprofen; (B), lysine; (C), arginine; (D), pranoprofen lysinate; (E), pranoprofen argininate

한 peak가 pranoprofen lysinate에서는 lower field쪽으로 chemical shift되었다. 이는 pranoprofen과 lysine이 반응되었음을 의미한다.

DSC

Fig. 3에서 보는 바와 같이 pranoprofen의 흡열 peak인 188°와 lysine의 234°, arginine의 100°와 220°에서 흡열 peak가 있었으나 pranoprofen argininate는 peak가 소실되었으며 pranoprofen lysinate는 242°에서 peak가 나타났음을 알 수 있다.

Powder X-Ray Diffraction

Fig. 4의 X-ray 회절은 Ni-filtered Cu-Kα radiation(1.5418Å)을 광원으로 voltage 30

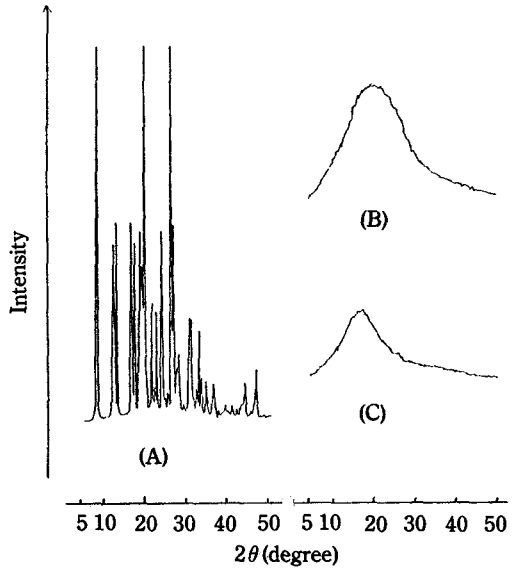

Figure 4—Powder X-ray diffraction patterns of pranoprofen argininate and pranoprofen lysinate.
Key: (A), pranoprofen; (B), pranoprofen argininate; (C), pranoprofen lysinate

KV, current 15 mA의 조건으로 회절각(2θ) 5~50°의 범위에서 주사속도 4°/min(2θ)으로 측정한 것으로 pranoprofen에 비하여 pranoprofen argininate나 pranoprofen lysinate는 결정성이 현저하게 둔화되었다.

용해성

물질 500 mg을 용매 20 m*l*에 2시간 동안 용해시켰을 때의 용해율을 보면 pH 1.2용액에서는 pranoprofen, pranoprofen argininate 및 pranoprofen lysinate가 각각 1.35%, 1.18% 및 1.91%로 낮게 나타났으며 pH 6.8에서는 pranoprofen은 10.6%에 비하여 염을 형성한 물질들은 다같이 100% 용해되었다. 또 pH 7.5 인산염 완충액에서는 3.32%, 15.17%, 28.77%로서 pranoprofen에 비하여 pranoprofen argininate, pranoprofen lysinate가 모두 5~8배의 높은 용해율을 나타내었으나 pH 6.8에서보다는 낮은 용해도를 나타내었다.

pK_a

Hasegawa[10]의 방법을 이용하여 pranoprofen은 약산성 약물로서 수상으로 pH 6.8 완충액을 사용한 것으로부터 apparent partition coefficient

Table I—*pK_a Value of Pranoprofen, Pranoprofen Argininate and Pranoprofen Lysinate by Liquid-Liquid Partition Method.*

Solvent	Pranoprofen	Pranoprofen argininate	Pranoprofen lysinate
CCl_4	6.34	7.99	7.56
$CHCl_3$	5.86	6.69	7.92

(P_{app})를 구하고 0.1N HCl을 수상으로 한 것으로부터 true partition coefficient(P_m)을 얻어 식 (5)에 적용시켜 pK_a값을 산출하였고 pranoprofen argininate와 pranoprofen lysinate는 pH 7.5 인산염 완충액과 0.1N NaOH액을 수상으로 사용한 것으로부터 P_{app}값과 P_m값을 얻어 식 (6)에 적용시켜 pK_a값을 산출한 결과는 Table I과 같았다.

약산성일 때 $$pK_a = pH + \log \frac{P_{app}}{P_m - P_{app}} \quad (5)$$

약 염기성 약물일 때

$$pK_a = pH + \log \frac{P_m - P_{app}}{P_{app}} \quad (6)$$

유수분배계수

유기용매로 carbon tetrachloride, chloroform, benzene, hexane을 사용하여 수상인 pH 1.2 완충액에서 분배계수를 본 결과 pranoprofen이 예외적인 면은 있으나 조금 높은 양상을 보였으며 pH 6.8 완충액에서는 pranoprofen argininate와 pranoprofen lysinate와 pranoprofen lysinate의 분배계수가 유의성 있게 높아진 것을 알 수 있었다. 이는 약산성 약물인 pranoprofen이 pH 1.2 완충액(인공위액)에서는 분배계수가 조금 높으나 pH 6.8 완충액(인공장액)에서는 낮은 값을 나타내어 pranoprofen argininate나 pranoprofen lysinate가 장에서의 흡수율이 증가될 것으로 예측된다.

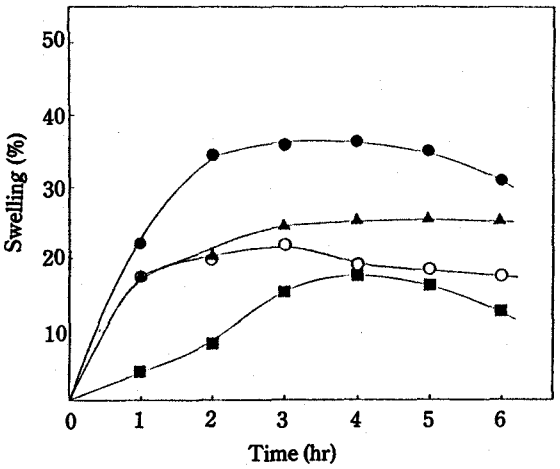

Figure 5—The effect of pranoprofen, pranoprofen argininate and pranoprofen lysinate in the carrageenin-induced rat paw edema test.
Key: ●, control; ▲, pranoprofen; ○, pranoprofen argininate; ■, pranoprofen lysinate

부종억제작용

Fig. 5에서와 같이 대조군의 부종 증가율을 보면 2시간에서 34%나 유발되어 3, 4, 5시간까지 같은 양상을 나타내고 6시간에서는 30%로 감소되는 것을 알 수 있었다. 약물을 투여한 군에서는 pranoprofen lysinate가 특이하게 1시간에서부터 매우 높은 억제율을 나타내었고 그 이외는 대체적으로 20~25% 내외의 증가율을 나타내었다. 각 약물들의 부종 억제율을 대조군과 비교하면

Table II—*Lipid-Water Partition Coefficient of Pranoprofen, Pranoprofen Argininate and Pranoprofen Lysinate.*

Solvent	pH 1.2 buffer solution			pH 6.8 buffer solution		
	Pranoprofen	Pranoprofen argininate	Pranoprofen lysinate	Pranoprofen	Pranoprofen argininate	Pranoprofen lysinate
Carbon Tetrachloride	0.4138*	0.3573	0.4177	0.2290	0.4648	0.2794
Chloroform	15.5847	14.2359	12.5269	4.1306	5.4179	5.7048
Benzene	0.8692	2.0488	0.8279	0.5407	0.7894	4.4399
Hexane	5.2096	3.7114	5.8598	0.6351	0.9752	0.3504

*Lipid-water partition coefficient $\times 10^{-1}$

Table III—*Analgesic Activity of Pranoprofen, Pranoprofen Argininate and Pranoprofen Lysinate in Mice by Acetic Acid Method.*

Drug	Dose (mg/kg)	Inhibition (%)
Pranoprofen	10	79.9
Pranoprofen argininate	15 (10 as pranoprofen)	81.5
Pranoprofen lysinate	16.1 (10 as pranoprofen)	79.5

pranoprofen lysinate가 1시간에서 82.8%의 억제율을 나타내어 3시간부터는 58%로 되었으며 pranoprofen argininate는 1, 2시간까지는 pranoprofen과 비슷한 억제율을 나타냈으나 3시간부터 6시간까지는 pranoprofen에 비하여 10~20% 더 높은 억제율을 나타낸 것을 알 수 있었다.

진통작용

acetic acid에 의한 streching의 억제작용을 측정한 결과는 세 물질 모두 80%의 비슷한 억제율을 나타낸 것으로 큰 차이점은 없었다(Table III).

급성독성

약물투여후 3일후의 치사량으로 Litchfield-Wilcoxon법에 따라 수치를 처리한 바 LD_{50}이 pranoprofen argininate는 930 mg/kg(pranoprofen으로서 581 mg)이고 pranoprofen lysinate는 895 mg/kg(pranoprofen으로서 597 mg)로서 pranoprofen의 dd계 mouse에 대한 LD_{50}인 수컷의 447.3 mg/kg과 암컷의 466.3 mg/kg[1]에 대한 값보다 크게 나타나 유의성있는 안전성을 나타내었다. 단, 이 수치의 비교는 실험방법의 차이점과 동물의 종차에 의한 오차한계는 제외된 조건이다.

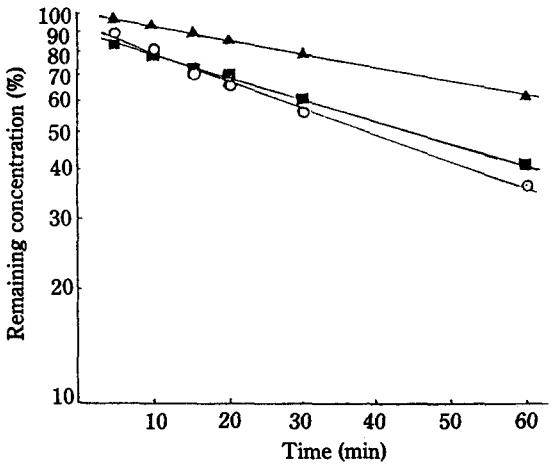

Figure 6—Semilogarithmic plots of percent remaining concentration of pranoprofen, pranoprofen lysinate and pranoprofen argininate by *in situ*.
Key: ▲, pranoprofen; ■, pranoprofen lysinate; ○, pranoprofen argininate

***In Situ* 환류장관 흡수**

소화관 내의 약물농도를 plot한 결과 Fig. 6에 나타난 바와 같이 1차속도로서 이들의 직선을 이용하여 흡수속도정수 K_a를 구한 결과 pranoprofen은 0.392 hr^{-1}이었고 pranoprofen argininate는 0.960 hr^{-1}이었으며 pranoprofen lysinate는 0.762 hr^{-1}로서 대체적으로 pranoprofen보다 2~2.5배 정도 흡수속도가 빨랐음을 나타내었다.

결 론

pranoprofen argininate와 pranoprofen lysinate를 제조하여 pranoprofen과 비교 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 용해도는 pH 1.2에서는 모두 비슷하였으나 pranoprofen의 염은 유리산에 비하여 pH 6.8에서는 약 10배, pH 7.5에서는 5~7배의 용해도 증가를 나타내었다.

2. pK_a값은 carbon tetrachloride에서 pranoprofen 6.34, pranoprofen argininate 7.99, pranoprofen lysinate 7.56이었고 chloroform에서는 pranoprofen 5.86, pranoprofen argininate 6.69, pranoprofen lysinate 7.92이었다.

3. 유수분배계수는 수상으로서 pH 1.2에서는 benzene에서 pranoprofen argininate만 높았을 뿐 거의 비슷하였으며 pH 6.8에서는 pranoprofen보다는 대체적으로 높은 유수분배율을 나타내었다.

4. 부종억제작용은 pranoprofen lysinate가 1시간대에서부터 높은 억제율을 나타내었으며

pranoprofen argininate는 2시간부터 pranoprofen 보다 높은 억제율을 나타내었다.

5. 진통작용은 pranoprofen 및 염류 모두 비슷하였다.

6. 급성독성(LD_{50})은 pranoprofen argininate가 930 mg/ kg(pranoprofen으로서 581 mg/ kg)이고 pranoprofen lysinate는 895 mg/ kg (pranoprofen으로서 597 mg/ kg)으로서 pranoprofen보다 안전한 수치를 나타내었다.

7. *in situ* 환류장관 흡수실험으로부터 구한 흡수속도정수 K_a는 pranoprofen이 0.392 hr^{-1}, pranoprofen argininate는 0.960 hr^{-1}이 었고 pranoprofen lysinate는 0.762 hr^{-1}이었다.

감사의 말씀

이 논문은 1986년도 문교부 학술연구 조성비에 의하여 연구되었다. 이에 감사드린다.

문 헌

1) Y. Maruyama, M. Terasawa, K. Anami and Y. Kadobe, *Folia Pharmacol. Japan,* **71,** 857 (1975)
2) W.H. Lee, J.B. Kim, U.K. Jee and B.T. Rhyu, *J. Kor. Pharm. Sci.,* **12,** 37 (1982)
3) E. Marmo, *Arch. Sci. Med.,* **137,** 1 (1980)
4) G. Levy, N.J. Angelino and T. Matsuzawa, *J. Pharm. Sci.,* **56,** 681 (1967)
5) U.K. Jee and S.B. La, *J. Pharm. Sci. (C.N.U.),* **2,** 1 (1986)
6) D. Sato and T. Inaba, *Janban Kokai,* 7,356,815
7) W.H. Lee. E.S. Park, U.K. Jee and B.T. Rhyu, *J. Kor. Pharm. Sci.,* **13,** 66 (1983)
8) U.K. Jee and S.B. La, *J. Kor. Pharm. Sci.,* **16,** 43 (1986)
9) U.K. Jee and S.B. La, *J. Pharm. Sci. (C.N.U.),* **1,** 7 (1985)
10) J. Hasegawa, T. Fujita, Y. Hayashi, K. Iwamoto and J. Watanabe, *J. Pharm. Sci.,* **73,** 442 (1984)
11) C.A.M. Hogben, D.J. Tocco, B.B. Brodie and L.S. Shanker, *J. Pharmacol. Expt. Ther.,* **125,** 275 (1959)
12) T. Kameyama, F. Amanuma, S. Okuyama, S. Higuchi and H. Aihara, *J. Pharmacobio-Dyn.,* 8, 447 (1985)
13) J.T. Litchfield JR and F. Wilcoxon, *J. Pharmacol. Expt. Ther.,* **96,** 99 (1949)
14) L.S. Shanker, D.J. Tocco, B.B. Brodie and C.A.M. Hogben, *J. Pharmacol. Expt. Ther.,* **123,** 81 (1958)
15) L.S. Shanker, *J. Pharmacol. Expt. Ther.,* **126,** 283 (1959)