약학회지 제 55 권 제 3 호 260~266 (2011)
Yakhak Hoeji Vol. 55, No. 3

흰쥐에서 이부프로펜 리신염의 물리화학적 특성 및 약물동태에 관한 평가

신대환 · 김태성 · 박승혁 · 김시현 · 조한준 · 한건 · 정연복#
충북대학교 약학대학

(Received May 13, 2011; Accepted June 8, 2011)

Physicochemical Characteristics and Pharmacokintics of Ibuprofen Lysine Salts

Dae Hwan Shin, Tai Sung Kim, Seong Hyeok Park, Si Hyun Kim, Han Jun Jo, Kun Han and Youn Bok Chung#
CBITRC, College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

Abstract — Two types of water soluble lysine salts of ibuprofen were prepared and evaluated. Physicochemical properties for ibuprofen-*l*-lysinate (IBL-*l*), ibuprofen-d*l*-lysinate (IBL-d*l*) and ibuprofen (IB) were studied on melting point, specific rotation, UV spectra and ^{1}H-NMR spectra. There were not differences between IBL-d*l* and IBL-*l* in UV spectra and ^{1}H-NMR spectra. The pharmacokinetic parameters of IB were compared to those of its lysine salts (IBL-*l* and IBL-d*l*) after i.v. or oral administration at the dose of 50 mg/kg (calculated as IB). Total body clearance (CL_t) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) were not different between IB group and IBL groups after i.v. administration. On the other hand, IBL-*l* and IBL-d*l* produced peak plasma concentrations (C_{max}) significantly ealier and higher than IB. Time to reach peak concentration (T_{max}) after IBL administration was lower than that after IB administration. There was no difference in AUC across all different groups (IB, IBL-*l* and IBL-d*l*) after oral administration. However, absorption rate constant (k_a) of IBL-*l* and IBL-d*l* were significantly increased than that of IB. These results indicated that the administration of IBL-*l* and IBL-d*l* may be advantageous if rapid and reliable onset of pain relief is required.

Keywords □ ibuprofen, lysinate, pharmacokinetics, physicochemical properties

이부프로펜은 비스테로이드성 소염제로서 해열진통작용과 함께 류마티스성관절염 및 골관절염에 널리 사용되어 왔다. 비록 최근 들어서 임상적으로 더욱 효과가 좋은 약물들이 개발되고 있지만 아직도 많은 류마치스성 관절염 환자들에 있어서 널리 사용되고 있다. 이 약은 백색의 결정성 분말로서 물에 난용성이며 에탄올, 아세톤, 에텔 또는 클로로포름에 녹는다. 한편, 이부프로펜은 단백결합율이 높고 포합체를 형성하여 요 중으로 대부분 배설된다고 알려져 있다.[1-4)]

이부프로펜의 부작용으로는 주로 위장장해, 소화성궤양 및 위출혈 등이 알려져 있다. 따라서 이부프로펜의 과량복용으로 인한 부작용을 줄이기 위해서는 흡수속도 또는 용해성을 개선시킬 필요가 있다. 약물에 염을 붙이는 등의 방법으로 prodrug화하여 약물자체가 가지는 부작용을 감소시키며 흡수율(생체이용률)을 증가시킬 목적으로 아세칠살리실산 및 인도메타신에 대해 수용성 아미노산 리신염이 보고되고 있다.[5-9)] 이러한 리신염은 우수한 용해성 때문에 제제학적 측면에서 주사제, 겔제제, 경구투여제제 및 직장투여제제 등의 다양한 제형의 개발이 가능하다고 생각된다. Segre[10)]은 이부프로펜 및 그의 염에 대하여 프로스타글란딘 생합성억제 효과를 *in vitro*에서 비교한 결과, 이부프로펜 리신염은 *in vitro*에서 프로드럭으로 작용하여 생합성 억제효과가 낮게 나타났다. 이러한 결과는 이부프로펜 리신염을 경구투여시 흡수되기 전단계에 있어서 위장관내 부작용을 감소시킬 수 있다는 가능성을 시사하고 있다.

한편, 부재탄소를 갖고 있는 약물에 있어 광학이성체간에 활성의 차이가 있다고 보고되고 있다. 입체적인 성질에 따라서 약물 수용체와의 결합력에 차이가 생기며 이러한 차이는 약물동태학적 측면에 있어서 생체반응에 변화를 일으킬 수 있다.[11-13)] 즉 약물의 입체배열인 D, L 및 R, S의 차이, 또한 (+), (-) 및 d, *l*의 차이 등에 의하여 약물의 체내동태에 변화가 생길 수 있다. Dopa나 methotrexate는 *l*-이성체로서, β-락탐계 항생제는 d-이성체로서 흡수가 용이하다고 알려져 있다.[14,15)] 페노바르비탈은 혈장단백과의 결합에 입체적인 성질이 영향을 미치며,[16,17)] L-트립

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 043-261-2824 (팩스) 043-274-0752
(E-mail) chungyb@chungbuk.ac.kr

토판은 d-체에 비하여 혈장단백 결합력이 높다.[18] 경구용 항혈액응고제로 사용되고 있는 phenprocoumon은 입체적성질에 따라 단백결합이 다르다고 보고되고 있다.[19] 또한 S(+)-케토프로펜과 R(-)-케토프로펜의 입체적성질의 차이와 체내동태와 상관관계가 있다고 보고되고 있다.[20,21]

따라서 본 연구에서는 이부프로펜을 리신염(*l* 및 *dl*체)으로 합성하여 용해도를 높이고 이에 따른 흡수속도를 증가시켜 새로운 해열진통제로서의 제제개발 가능성을 평가하고자 하였다. 이를 위해 합성된 이부프로펜 리신염을 흰쥐에 정맥 및 경구투여 후 혈장중 농도를 측정하여 속도론적으로 해석하였다. 또한 이부프로펜과 이부프로펜 리신염의 이성체간의 생체이용률을 평가하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

본 실험에는 다음과 같은 시약을 사용하였다. 이부프로펜은 화덕약품주식회사(인천시, 대한민국)에서 구입하였으며, 아세토니트릴(ACN) 및 메탄올(MeOH)은 Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, U.S.A.)에서 구입하였다. 에탄올(EtOH)은 Hayman Co.(Essex, U.S.A.)에서, 메페남산(mefenamic acid)은 Sigma Chmical Co.(St. Louis, MO, U.S.A.) 에서 구입하여 사용하였다. 기타 시약은 모두 HPLC급 또는 특급을 사용하였다.

기기로서 HPLC(Model PU-980 펌프, UV-975 UV/VIS 검출기, LC-Net II control borwin 기록계, AS-950-10 자동주입기)는 Jasco Co.(Tokyo, Japan)의 기기를 사용하였다. 동결건조기(Model 8)는 Labcon Co.(U.S.A.), 융점측정기(FP 90)는 Mettler Co. (Switzerland), 선광계(DIP-370)는 Jasco Co.(Tokyo, Japan), 자외부분광광도계(UV-160A)는 Shimazu Co.(Tokyo, Japan), 핵자기공명광도계(NMR AC 200)는 Bruker Co.(Germany), 냉동원심분리기(Model CS-6KR)는 Hitachi Co.(Tokyo, Japan), 탁상용원심분리기(Model Microfuge E)는 Beckman Industries(Fullerton CA, Germany), 진탕기(Model Muti-Pulse)는 Glas-Col Co. (Terre Haute, U.S.A.)의 기기를 사용하였다.

실험동물

실험동물로는 체중 200~250 g의 웅성 Sprague Dawley® 흰쥐(rat)를 샘타코(경기도 안성, 한국)로부터 구입하여 약학대학 동물사육장에서 항온, 항습 조건하에서 물(상수)과 사료(삼양유지사료, 강원도, 원주, 한국)를 자유로이 공급하면서 약 1주간의 순화기간을 거친 후, 실험에 사용하였다.

이부프로펜 리신염의 합성

이부프로펜리신염의 합성은 이부프로펜(IB)에 *l*-리신(*l*-Lys) 또는 *dl*-리신(*dl*-Lys)을 반응시켜 염을 형성하는 방법으로 하였다. 물을 용매로 하여 *l*- 또는 *dl*-Lys 약 1 g(6.8 mMol)을 상온에서 물 100 m*l*에 녹이고 이부프로펜 1.5 g(7.8 mMol)을 이 액에 서서히 가하면서 상온에서 1시간 동안 교반한 다음 여과하여 과량의 이부프로펜을 제거하였다. 여액을 동결건조하여 이부프로펜-*l*-리신염(IBL-*l*)과 이부프로펜-*dl*-리신염(IBL-*dl*)을 얻었다.

물리화학적 특성

융점 측정 – 자동융점측정기(Mettler Co., FP 90)를 사용하여 모세관에 시료를 채운 후 융점 부근에서 1분간 1°C씩 온도가 상승하도록 조작하면서 액정표시부에 나타난 IB, IBL-*l*, IBL-*dl*, *l*-Lsy, *dl*-Lys의 융점을 측정하였다.

비선광도 측정 – 선광도측정기(Jasco Co., DIP-370)를 이용하여 IBL-*l*, IBL-*dl*, *l*-Lsy, *dl*-Lys 각 시료의 최종농도가 1% w/v 되도록 물에 녹인 후 측정하였다. 층장은 100 mm, 온도는 20°C, 광선은 나트륨스텍트럼 D선을 사용하여 비선광도 $[\alpha]_D^{20}$를 측정하였다.

자외부흡수스펙트럼 – 자외부분광광도계(Shimazu Co., UV-160A)를 이용하여 IBL-*l*, IBL-*dl*, *l*-Lsy과 *dl*-Lys 각 시료를 각각 물에 용해하여 최종농도가 10 μg/m*l*의 농도로 희석하여 파장 200~280 nm까지 자외부흡수스펙트럼을 얻었다. 이부프로펜은 메탄올에 용해하여 10 μg/m*l*의 농도로 희석하여 동일 파장에서 스펙트럼을 얻었다.

핵자기공명스펙트럼 – 200 MHz 핵자기공명광도계(Bruker Co., NMR AC 200)를 이용하여 측정하였다. 이부프로펜은 중수소화 메탄올에 용해하고, IBL-*l*, IBL-*dl*, *l*-Lsy 및 *dl*-Lys 시료는 중수소화 물에 용해하여 스펙트럼을 얻었다.

이부프로펜의 HPLC 분석조건

이부프로펜의 정량에는 HPLC를 이용하였다. HPLC는 Jasco Co.(PU-980)을 사용하였으며, 컬럼은 Waters C_{18}(5 μm, 250×4.6 mm)을 사용하였다. 이동상으로는 0.05 M 인산완충액(pH 3.0)과 아세토니트릴 혼합액(48 : 52 v/v%)을 사용하였으며 유속은 1.0 m*l*/min으로, 검출파장은 자외부 220 nm에서 측정하였다. 이부프로펜 및 내부표준물질(mefenamic acid)의 유지시간은 각각 8분대 및 12분대이었으며, 분석조건에서 기타 성분들과 잘 분리되어 특이성이 있음을 알 수 있었다.

혈장중의 이부프로펜의 HPLC 분석법 검증

혈장시료 100 μ*l*를 취하여 60% perchloric acid 200 μ*l*를 가하여 산성화시킨 다음 메탄올 300 μ*l*(내부표준물질인 mefenamic acid 4 μg 함유)를 첨가하여 가볍게 진탕시킨 후 methylene chloride 2 m*l*로 추출한 다음 3000 rpm으로 15분 동안 원심분리하였다. 원심분리한 다음 상징액 1.8 m*l*를 취하여 질소기류하에

서 증발시킨 다음 이동상 80 μl를 가하여 용해시킨 후 20 μl를 주입하여 HPLC 방법으로 혈중 이부프로펜의 양을 측정하였다. 공혈장시료, 최종농도가 5~1000 μg/ml가 되도록 혈장시료를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때, 혈장시료로부터 구한 약물의 검량선의 계산식은 y=0.078x-0.0026(r=0.999)로 5~1000 μg/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한 본 분석방법의 정밀성 CV% 및 정확성 편차는 일내 및 일간 값 모두 14% 이하이었다. 이로부터 흰쥐 혈장 중 이부프로펜에 대한 본 HPLC 분석법은 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

약물의 정맥 및 경구투여후 혈장채취

흰쥐를 에텔로 가볍게 마취시킨 후 좌측 대퇴부 동맥 및 정맥에 폴리에틸렌 튜브(PE-50, Intramedic, Clay Adams, U.S.A.)를 삽관하였다. 흰쥐가 마취로부터 회복된 후에 이부프로펜(IB), 이부프로펜-*l*-리신염(IBL-*l*) 및 이부프로펜-d*l*-리신염(IBL-d*l*)을 각각 이부프로펜으로서 50 mg/kg을 정맥 또는 경구투여하였다. 약물투여 후 혈액을 대퇴동맥으로부터 경시적으로 채취하였다. 채혈시에는 매회 약 250 μl의 혈액을 마이크로튜브에 받아서 탁상용 원심분리기를 사용하여 원심분리 후 얻어진 혈장 100 μl를 정량에 사용하였다.

약물동태학적 해석

약물을 정맥주사한 후 얻은 혈장 중 약물농도-시간 데이터를 다음과 같이 전형적인 선형 2-컴파트먼트 모델에 따라 속도론적으로 해석하였다.

$$C=Ae^{-\alpha t}+Be^{-\beta t}$$

정맥주사 후 얻어진 혈장 중 농도(C)-시간(t) 데이터를 위식에 비선형최소자승법으로 피팅(fitting)하여 각 파라미터를 산출하였다. 기타 속도론적 파라미터를 구하는 식은 다음과 같다.

$$k_{21}=(A\beta+B\alpha)/(A+B)$$

$$k_{el}=\frac{\alpha\beta}{k_{21}}$$

$$k_{12}=(\alpha+\beta)-(k_{21}+k_{el})$$

$$t_{1/2(\alpha)}=\frac{0.693}{\alpha}$$

$$t_{1/2(\beta)}=\frac{0.693}{\beta}$$

경구투여한 경우에는 얻어진 혈장중 약물농도-시간 데이타를 흡수부위를 가정한 선형 2-컴파트먼트 모델에 따라 속도론적으로 해석하였다. 얻어진 혈장중 농도-시간 데이터로부터 흡수속도정수(k_a) 및 흡수 소실반감기($t_{1/2,a}$)를 산출하였다.

모델비의존적 해석

AUC 같은 파라미터를 산출시 컴파트먼트모델을 미리 가정할 경우 오차가 발생할 수 있다. 따라서, 혈장 중 약물농도-시간 데이터로부터 혈장 중 농도 곡선하 면적(AUC)은 다음 식으로부터 산출하였다.

$$AUC=AUC_t+C_t/\beta$$

$$AUMC=\int_0^\infty t\cdot C\,dt$$

$$MRT=\frac{AUMC}{AUC}$$

$$CL_t=\frac{F\cdot DOSE}{AUC}$$

$$V_{dss}=CL_t\cdot MRT$$

$$ABA=\frac{AUC_{oral}}{AUC_{i.v.}}\cdot\frac{Dose_{i.v.}}{Dose_{oral}}\cdot 100$$

$$RBA=\frac{AUC_{lysinates}}{AUC_{ibuprofen}}\cdot\frac{Dose_{ibuprofen}}{Dose_{lysinates}}\cdot 100$$

여기서 C_t는 정량한계 이상의 농도에서 마지막으로 측정된 혈장 중 농도를 나타낸다. 시간 0에서 마지막 채혈시간까지의 혈장 중 농도 곡선하 면적(AUC_t)은 사다리꼴 면적 공식의 합으로부터 산출하였다. 여기서 AUC 및 AUMC는 사다리꼴면적공식 및 extrapolation법의 합으로 산출하였으며, MRT는 평균체류시간, CL_t는 전신 클리어런스, V_{dss}는 정상상태 분포용적을 각각 나타낸다. 또한, 절대생체이용률(ABA, %)은 정맥주사시의 AUC에 대한 경구투여시의 AUC의 비율에 투여용량을 보정하여 산출하였으며, 상대생체이용률(RBA, %)은 이부프로펜 경구투여시의 AUC에 대한 리신염의 경구투여시의 AUC의 비율에 투여용량을 보정하여 산출하였다.

결과 및 고찰

이부프로펜 리신염의 합성

합성된 이부프로펜-*l*-리신염(IBL-*l*) 및 이부프로펜-d*l*-리신염

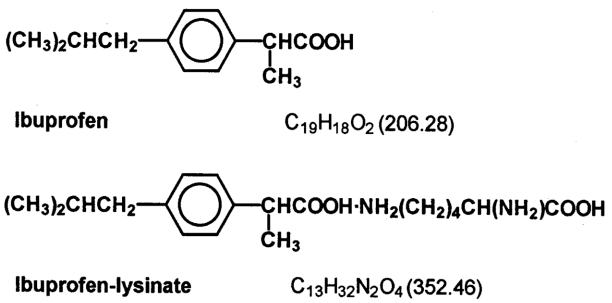


Fig. 1 – Chemical structures of ibuprofen and ibuprofen-lysinate.

(IBL-d*l*) 중 이부프로펜(IB)의 함량을 HPLC법에 따라 측정하였다. 각각 이론치에 대해 100.9% 및 101.3%의 함량을 나타내었다. 이로부터 이부프로펜은 리신과 1 : 1의 비율로 결합하여 리신염이 합성되었음을 알 수 있었다.

융점 및 비선광도

IB, IBL-*l*, IBL-d*l*, *l*-Lsy 및 d*l*-Lys의 융점 및 비선광도

Table I – Melting point and specific rotation of ibuprofen, ibuprofen-lysinate and lysine

	Melting point (^{0}C)	Specific rotation (deg)
Ibuprofen	76.2	-
Ibuprofen-*l*-lysinate	153.4	6.15
Ibuprofen-d*l*-lysinate	179.2	0.31
l-lysine	212.3	10.80
d*l*-lysine	170.6	-0.18

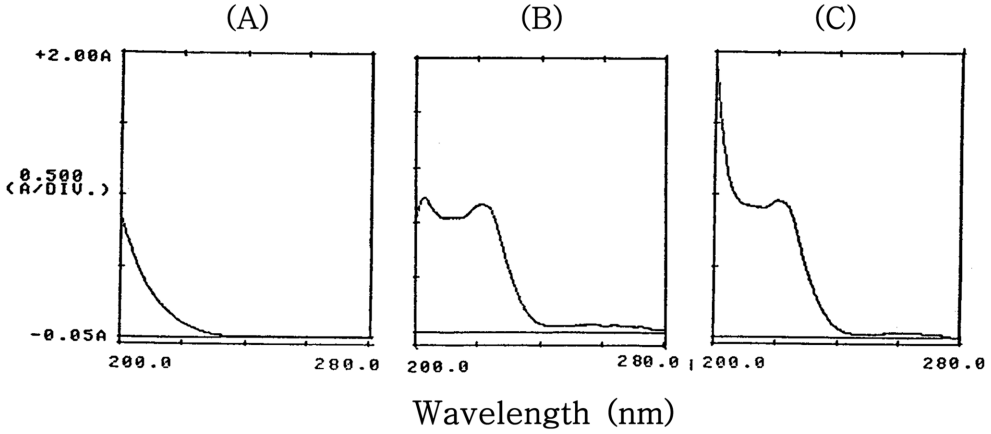


Fig. 2 – UV spectra of lysinate (A), ibuprofen (B) and ibuprofen-lysinate (C).

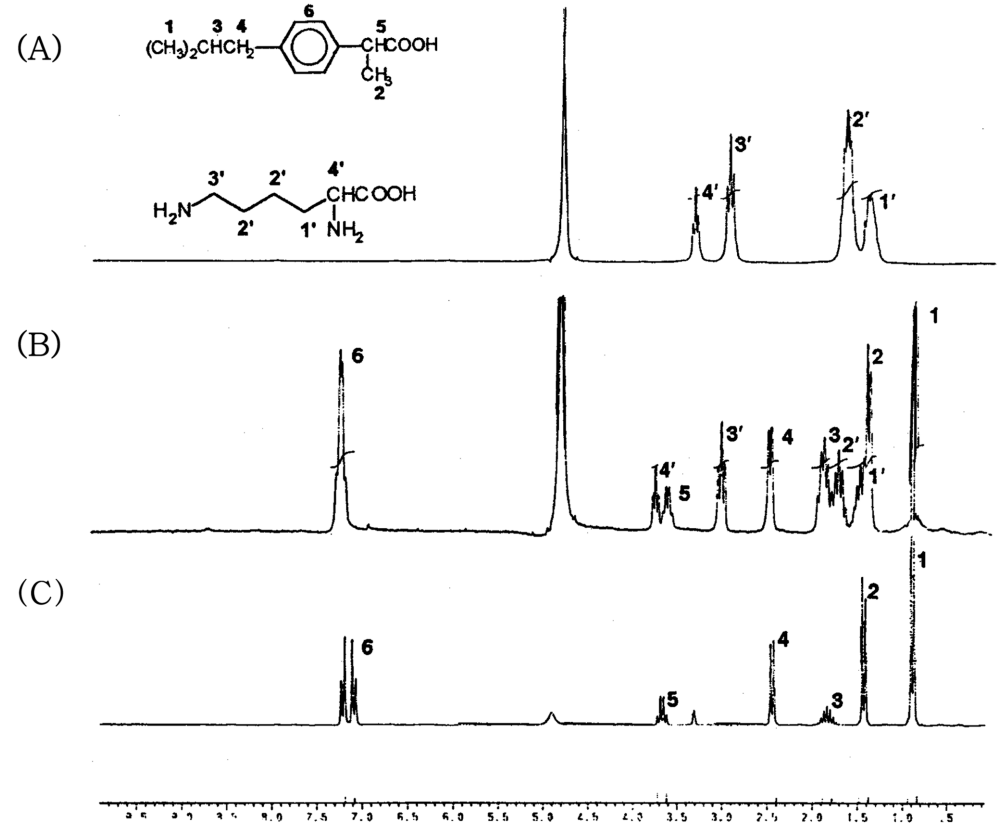


Fig. 3 – ^{1}H-NMR spectra of lysinate (A), ibuprofen-lysinate (B) and ibuprofen (C).

$[\alpha]_D^{20}$를 측정하여 Table I에 나타내었다. IBL-d*l* 및 d*l*-Lys은 라세믹체이기 때문에 선광성을 나타내지 않았으나, *l*-Lys과 IBL-*l*은 광학적 우선성을 나타내었다. 한편, IBL-*l*과 IBL-d*l*의 융점은 IB의 융점보다 상승하였다. IBL-d*l*과 d*l*-Lys의 융점은 거의 비슷하였으나 IBL-*l*의 융점은 *l*-Lsy의 융점보다 낮은 값을 보였다.

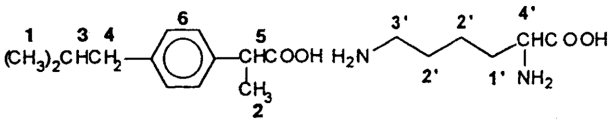
자외부흡수스펙트럼

리신(*l*-Lsy 및 d*l*-Lys) 또는 리신염(IBL-*l* 및 IBL-d*l*)은 모두 두 이성체간 자외부흡수스펙트럼의 차이를 보이지 않았으며 이를 Fig. 2(A) 및 Fig. 2(C)에 각각 나타내었다. 리신은 화학 구조상 자외부에서 흡수를 나타내지 않으므로 220~280 nm 구간에서 흡수 피크를 보이지 않았다. 한편, IB는 223 nm 부근에서 최대 흡수피크를 나타내었으며(Fig 2(B)), 리신염의 경우 IB와 같이 223 nm 부근에서 흡수 최대 피크를 보였으며 파장의 이동(shift) 현상은 나타내지 않았다.

핵자기공명스펙트럼

자외부 흡수스펙트럼의 결과처럼 리신(*l*-Lsy 및 d*l*-Lys) 또는 리신염(IBL-*l* 및 IBL-d*l*)은 모두 두 이성체간 핵자기공명스펙트럼의 차이는 없었다(Fig. 3). IB, 리신 및 리신염에 결합되어 있는 ^{1}H-NMR 피크의 위치를 Table II에 나타내었다. 리신염과 IB에 있어서 -COOH와 멀리 위치한 CH_3의 proton은 거의 일어나지 않았으며 벤젠 핵 중 proton의 이동(shift)이 크게 나타났다. 리신염과 리신에서는 4'CH의 proton의 이동(shift)이 가장 크게 나타났다. 이러한 화학적 이동(chemical shift)의 결과는 합성된 리신염이 IB와 리신의 단순한 혼합물이 아니라 구조적인 변화가 있는 안정한 화학적 화합물이라는 사실을 나타내주고 있다.

Table II – ^{1}H-NMR chemical shifts of ibuprofen and lysine induced by ibuprofen-lysinate



Proton (s)	Ibuprofen (ppm)	Lysine (ppm)	Ibuprofen-lysinate (ppm)	Difference (Hz)
1	0.898		0.898	0
2	1.402		1.413	2.1
3	1.815		1.898	16.7
4	2.438		2.502	12.9
5	3.662		3.639	-4.5
6	7.144		7.268	24.8
1'		1.379	1.485	21.2
2'		1.649	1.703	10.7
3'		2.949	3.037	17.7
4'		3.331	3.772	88.2

정맥투여 후 혈장 중 소실에 대한 속도론적 해석

IB, IBL-*l* 및 IBL-d*l*을 각각 50 mg/kg(IB로서) 흰쥐에 정맥투여한 후 혈장 중 IB 농도의 소실을 Fig. 4에 나타내었다. IBL-*l* 및 IBL-d*l* 정맥투여 후 혈장 중 농도는 IB의 결과에 비해 유의한 차이를 나타내지 않았다. 혈장 중 농도-시간 데이터로부터 속도론적 파라미터를 산출하여 Table III에 나타내었다. IBL-*l*의 정상상태분포용적(V_{dss})은 IB 및 IBL-d*l* 군에 비해 증가되었으나 각 속도정수, 전신클리어런스(CL_t) 및 AUC는 유의한 차이를 나타내지 않았다.

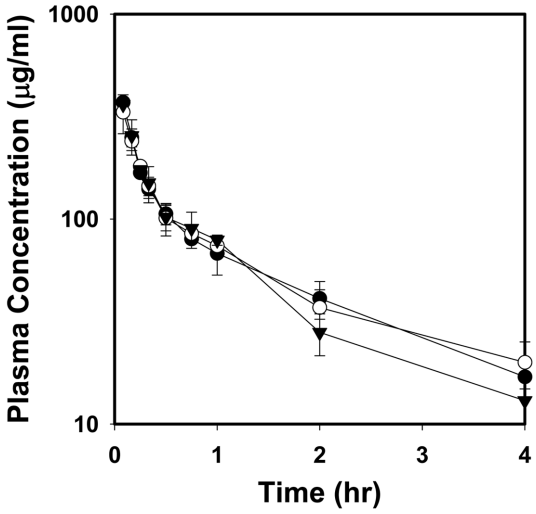


Fig. 4 – Plasma disappearance of ibuprofen after i.v. bolus administration of ibuprofen (○), ibuprofen-*l*-lysinate (●) and ibuprofen-d*l*-lysinate (▼) at the dose of 50 mg/kg as ibuprofen. Each point represents the mean±S.E. of three rats.

Table III – Pharmacokinetic parameters of ibuprofen after its i.v. bolus administration of ibuprofen (IB), ibuprofen-*l*-lysinate (IBL-*l*) and ibuprofen-d*l*-lysinate (IBL-d*l*) at the dose of 50 mg/kg (calculated as IB) in rats[a)]

Parameters	IB	IBL-*l*	IBL-d*l*
A (μg/ml)	518±44.3	593±13.4	618±9.22
B (μg/ml)	51.2±14.1	54.4±7.40	72.1±9.28
α (min^{-1})	0.312±0.047	0.144±0.034	0.142±0.021
β (min^{-1})	0.007±0.0008	0.008±0.0003	0.011±0.0007
V_{d1} (ml/kg)	90.7±10.1	77.3±2.31	72.4±0.842
V_{d2} (ml/kg)	249±64.2	257±14.8	389±97.3
V_{dss} (ml/kg)	94.7±9.18	185±39.9*	132±38.6*
K_{12} (min^{-1})	0.017±0.033	0.082±0.028	0.127±0.055
K_{21} (min^{-1})	0.021±0.003	0.030±0.007	0.027±0.010
K_{el} (min^{-1})	0.046±0.013	0.041±0.005	0.066±0.026
CL_t (ml/kg/min)	4.48±0.278	4.30±0.086	4.45±0.299
$t_{1/2\alpha}$ (min)	7.71±2.48	5.54±1.04	5.16±0.672
$t_{1/2\beta}$ (min)	99.4±12.7	90.0±3.97	66.3±4.27
AUC (mg·ml^{-1}·min)	11.3±0.655	11.6±0.227	11.4±0.834

[a)]Mean±S.E. of three rats.
*Significantly different from IB group ($p<0.05$).

경구투여 후 혈장 중 농도에 대한 속도론적 해석

IB, IB-*l* 및 IBL-d*l*을 각각 50 mg/kg(IB로서) 흰쥐에 경구투여한 후 혈장 중 IB의 농도패턴을 Fig. 5에 나타내었다. IBL-*l* 및 IBL-d*l* 경구투여 후 최대 혈장 중 농도(C_{max})는 IB에 비해 증가되었으며, C_{max} 출현시간인 T_{max}는 감소되었다. 혈장 중 농도-시간 데이터로부터 속도론적 파라미터를 산출하여 Table IV에 나타내었다. IBL-*l*과 IBL-d*l*의 혈중농도곡선하면적(AUC) 및 절대생체이용률(ABA)은 IB의 결과에 비해 유의한 차이가 없었으나, 흡수속도정수(k_a)는 IB의 결과에 비해 증가되었다. 즉 IBL-*l*과 IBL-d*l*은 모두 IB에 비해 빠른 흡수를 나타냄을 알 수 있었다. 이는 속효성을 요구하는 IB의 경구투여시 리신염(IBL-*l* 및 IBL-d*l*)을 사용하면 C_{max}가 약간 증가하며 T_{max}는 유의성 있게 빨라진다는 긍정적인 결과를 나타내 주고 있다.

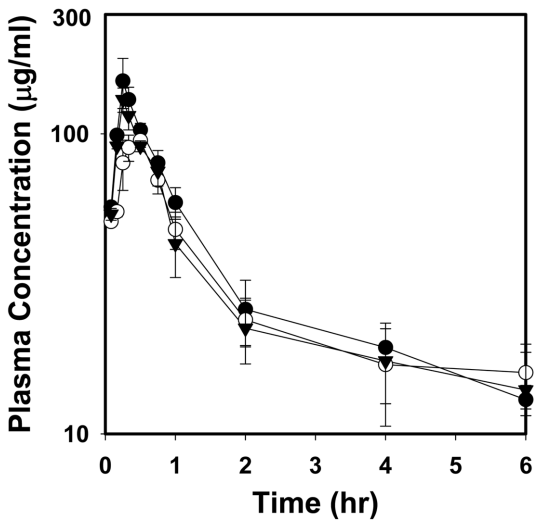


Fig. 5 – Plasma concentration-time profile of ibuprofen after oral administration of ibuprofen (○), ibuprofen-*l*-lysinate (●) and ibuprofen-d*l*-lysinate (▼) at the dose of 50 mg/kg as ibuprofen. Each point represents the mean±S.E. of three rats.

Table IV – Pharmacokinetic parameters of ibuprofen after oral administration of ibuprofen (IB), ibuprofen-*l*-lysinate (IBL-*l*) and ibuprofen-d*l*-lysinate (IBL-d*l*) at the dose of 50 mg/kg (calculated as IB) in rats[a)]

Parameters	IB	IBL-*l*	IBL-d*l*
K_a (min^{-1})	0.067±0.002	0.087±0.012*	0.088±0.005*
$t_{1/2a}$ (min)	1.03±0.249	8.06±1.92*	7.94±0.463*
AUC (mg·ml^{-1}·min)	10.9±0.270	11.6±0.792	10.8±0.634
AUMC (mg·ml^{-1}·min^2)	761±28.6	473±14.3	448±42.5
MRT (min)	70.3±0.888	40.9±1.04	41.5±3.13
ABA (%)[b)]	96.0±2.39	99.7±0.904	94.8±5.31
RBA (%)[b)]	100	107±0.944	99.9±5.60

[a)]Mean±S.E. of three rats.
[b)]ABA (absolute bioavailability) and RBA (relative bioavailability) were calculated from the following equation. $ABA=(AUC_{oral}/AUC_{iv})\times100$ and $RBA=AUC_{IBL}/AUC_{IB})\times100$, respectively. where AUC_{IBL} represents AUC after oral administration of lysinates (IBL-*l* or IBL-d*l*).
*Significantly different from IB group ($p<0.05$).

결 론

이부프로펜의 *l*- 및 d*l*-리신염을 제조하여 물리화학적 특성을 검토한 결과, 이부프로펜 리신염(IBL-*l* 및 IBL-d*l*)은 두 이성체간 UV 및 NMR 스펙트럼의 차이를 보이지 않았으며, 이부프로펜은 리신과 화학적인 복합염을 형성함을 알 수 있었다. 또한, IBL-d*l* 및 d*l*-Lys은 라세믹체이기 때문에 선광성을 나타내지 않았으나, *l*-Lys과 IBL-*l*은 광학적 우선성을 나타냄을 확인할 수 있었다. 정맥투여 약물동력학 결과에서는 이부프로펜 리신염(IBL-*l* 및 IBL-d*l*)이 이부프로펜의 결과에 비해 속도정수, 전신클리어런스 및 AUC는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 한편, 경구투여시에는 리신염(IBL-*l* 및 IBL-d*l*)의 C_{max}가 이부프로펜에 비해 증가되었고 T_{max}는 감소되었다. 또한 리신염의 경우 이부프로펜에 비해 흡수속도정수(k_a)가 증가하였다. 따라서 리신염은 경구투여시 이부프로펜에 비하여 수용성이 증가되고 빠른 흡수를 나타내는 것으로 평가되었다.

감사의 말씀

이 논문은 2009학년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사드린다.

참고문헌

1) Luckow, V., Krammer, R. and Traub, R. : Comparative biological availability of two different ibuprofen granules. *Arzneimittelforschung.* **42**, 1339 (1992).
2) Hermann, T. and Glowka, F. K. : Biological availability of ibuprofen in Imbun 500 suppositories. *Acta. Pol. Pharm.* **47**, 37 (1990).
3) Geisslinger, G., Dietzel, K. and Bezler, H. : Therapeutically relevant differences in the pharmacokinetical and pharmaceutical behavior of ibuprofen lysinate as compared to ibuprofen acid. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **27**, 324 (1989).
4) Hermann, T. W., Gtowka, F. K. and Garrett, E. R. : Bioavailability of racemic ibuprofen and its lysinate from suppositories in rabbits. *J. Pharm. Sci.* **82**, 1102 (1993).
5) Bookstaver, P. B., Miller, A. D. and Rudisill, C. N. : Intravenous ibuprofen : the first injectable product for the treatment of pain and fever. *J. Pain. Res.* **3**, 67 (2010).
6) Ambat, M. T., Ostrea, E. M., Jr. and Aranda, J. V. : Effect of ibuprofen L-lysinate on bilirubin binding to albumin as measured by saturation index and horseradish peroxidase

assays. *J. Perinatol.* **28**, 287 (2008).
7) Glowka, F. K. : Stereoselective pharmacokinetics of ibuprofen and its lysinate from suppositories in rabbits. *Int. J. Pharm.* **199**, 159 (2000).
8) Ehnhage, A., Kolbeck, K. G. and Juto, J. E. : Evaluation of nasal mucosal swelling and microcirculation throughout nasal and bronchial provocation tests with lysine-aspirin in asthmatics with nasal polyposis. *Rhinology* **48**, 216 (2010).
9) Marzo, A., Reiner, A. and Arrigoni Martelli, E. : Bioavailability of indomethacin from a modified release system containing indomethacin as the lysine salt. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **32**, 85 (1987).
10) Segre, E. J. : Letter : Ibuprofen therapy. *Arthritis Rheum.* **18**, 628 (1975).
11) Ariens, E. J. : Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **26**, 663 (1984).
12) Jozwiak, K., Toll, L. and Jimenez, L. : The effect of stereochemistry on the thermodynamic characteristics of the binding of fenoterol stereoisomers to the beta(2)-adrenoceptor. *Biochem. Pharmacol.* **79**, 1610 (2010).
13) Vogensen, S. B., Greenwood, J. R. and Bunch, L. : Glutamate receptor agonists : stereochemical aspects. *Curr. Top. Med. Chem.* **11**, 887 (2011).
14) Wade, D. N., Mearrick, P. T. and Morris, J. L. : Active transport of L-dopa in the intestine. *Nature* **242**, 463 (1973).
15) Contin, M. and Martinelli, P. : Pharmacokinetics of levodopa. *J. Neurol.* **257**, 253 (2010).
16) Cook, C. E., Seltzman, T. B. and Tallent, C. R. : Pharmacokinetics of pentobarbital enantiomers as determined by enantioselective radioimmunoassay after administration of racemate to humans and rabbits. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **241**, 779 (1987).
17) Filippi, L., la Marca, G. and Cavallaro, G. : Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy : A pharmacokinetic study during whole body hypothermia. *Epilepsia* **52**, 794 (2011).
18) Mc, M. R. and Oncley, J. L. : The specific binding of L-tryptophan to serum albumin. *J. Biol. Chem.* **233**, 1436 (1958).
19) Schmidt, W. and Jahnchen, E. : Species-dependent stereospecific serum protein binding of the oral anticoagulant drug phenprocoumon. *Experientia* **34**, 1323 (1978).
20) Imamura, Y., Mori, H. and Otagiri, M. : Differential effects of ketoprofen on the pharmacokinetics of sulphadimethoxine in fast and slow acetylator rabbits. *J. Pharm. Pharmacol.* **42**, 62 (1990).
21) Sakai, T., Maruyama, T. and Imamura, H. : Mechanism of stereoselective serum binding of ketoprofen after hemodialysis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **278**, 786 (1996).