

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0062009 (43) 공개일자 2009년06월17일
(51) Int. Cl. <i>C07D 337/14</i> (2006.01) <i>C07D 337/00</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2007-0129079 (22) 출원일자 2007년12월12일 심사청구일자 2007년12월12일	(71) 출원인 (주)유케이케미팜 경기 안산시 목내동 394-4 (72) 발명자 오기범 서울 강남구 도곡동 타워팰리스 G-5402 김준섭 서울 서초구 서초4동 1311 삼호 Apt. 5-204 사홍기 서울 양천구 목1동 현대하이리온Ⅱ 206-2205 (74) 대리인 박천도, 이상문	

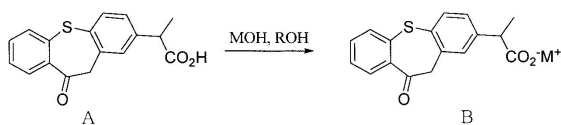
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 잘토프로펜 염의 제조 방법 및 잘토프로펜과 그 염의 생물학적 동등성 실험과 생체 이용률 분석 방법

(57) 요약

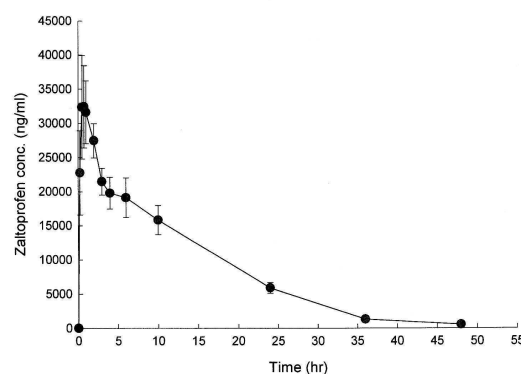
본 발명은 잘토프로펜(Zaltoprofen) 염의 제조 방법 및 잘토프로펜과 그 염의 생물학적 동등성 실험과 생체 이용률 분석 방법에 관한 것으로, 하기 [화학식 1]과 같이 잘토프로펜(A)을 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 이소부탄올, t-부탄올로 이루어진 군에서 선택되는 단일 또는 혼합 용매에 녹이고 동일 당량의 염기(MOH)를 가는 것을 특징으로 하는 잘토프로펜 염(B)의 제조 방법을 제공하며

[화학식 1]



또한 펌프 A의 이동상으로는 acetonitrile과 pH 6.8의 10 mM potassium phosphate buffer를 12:88의 용량 비율로 혼합한 혼합물과 펌프 B의 이동상으로는 acetonitrile과 pH 6.8의 10 mM potassium phosphate buffer를 35:65의 용량 비율로 혼합한 혼합물을 사용하였고 그 유출속도는 500 μ l/min, 90 μ l/min으로 각각 설정하였고, 약물은 UV 탐지기를 사용하여 250nm에서 탐지하는 것을 특징으로 하는 잘토프로펜과 그 염의 생물학적 동등성 실험과 생체 이용률 분석 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

하기 [화학식 1]과 같이 잘토프로펜(A)을 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 이소부탄올, t-부탄올로 이루어진 군에서 선택되는 단일 또는 혼합 용매에 녹이고 동일 당량의 염기(MOH)를 가는 것을 특징으로 하는 잘토프로펜 염(B)의 제조 방법.

[화학식 1]



청구항 2

제 1항에 있어서, 반응온도는 0℃ 내지 40℃이고, 반응 시간은 30분 ~ 4시간이며, 상기 염기는 NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH, BaOH 및 LiOH로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 잘토프로펜 염(B)의 제조 방법.

청구항 3

제 1항 또는 제2항에 있어서, 상기 염기의 당량을 0.8 ~ 1.2를 사용하는 것을 특징으로 하는 잘토프로펜 염(B)의 제조 방법.

청구항 4

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 아세톤, 이소프로필에테르 및 이들의 혼합 용매로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나로 상기 잘토프로펜 염(B)를 세척하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 잘토프로펜 염(B)의 제조 방법.

청구항 5

잘토프로펜에 비해, 투여간격을 1.5배로 증가시킬 수 있으며, 제제학적 측면에서 물에 용해되기 쉬어 주사제 개발에 유용하며, 제1항에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 잘토프로펜 염.

청구항 6

펌프 A의 이동상으로는 acetonitrile과 pH 6.8의 10 mM potassium phosphate buffer를 12:88의 용량 비율로 혼합한 혼합물 및 펌프 B의 이동상으로는 acetonitrile과 pH 6.8의 10 mM potassium phosphate buffer를 35:65의 용량 비율로 혼합한 혼합물을 사용하고 그 유출속도는 500 μ l/min, 90 μ l/min으로 각각 설정하여, 약물은 UV 탐지기를 사용하여 250nm에서 탐지하는 것을 특징으로 하는 잘토프로펜과 그 염의 생물학적 동등성 실험과 생체 이용률 분석 방법.

청구항 7

제 6항에 있어서, 잘토프로펜과 잘토프로펜 염의 피크가 HPLC 크로마토그램에서 어떠한 형태로 나타나는지를 비교하기 위하여 시료를 column-switching HPLC 시스템으로 분석하고, 이를 위하여 상기 시료를 메탄올에 녹여 stock solution을 제조하는 것을 특징으로 하는 잘토프로펜과 그 염의 생물학적 동등성 실험과 생체 이용률 분석 방법.

청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 시료의 농도는 100 μ g/ml가 되도록 하며, HPLC 이동상으로 일련의 희석액을 제조하며, 희석액 1 part와 rat plasma 1 part를 서로 혼합하여 1분간 vortexing한 후 원심분리하여 상등액 60 μ l를 취하고 이 중 40 μ l를 HPLC에 주입하는 것을 특징으로 하는 잘토프로펜과 잘토프로펜 염의 생물학적 동등성 실험과 생체

이용률 분석 방법.

청구항 9

제 7항에 있어서, 캡슐(capsule)에 잘토프로펜과 그 염을 각각 충전하여 쥐(230 내지 250 mg; SD종)에게 경구투여하고 시간에 따라 혈액을 채취하여 각 약물의 농도를 분석하는 것을 특징으로 하는 잘토프로펜과 잘토프로펜 염의 생물학적 동등성 실험과 생체 이용률 분석 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

- <1> 본 발명은 잘토프로펜(Zaltoprofen) 염의 제조 방법 및 잘토프로펜과 그 염의 생물학적 동등성 실험과 생체 이용률 분석 방법에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 잘토프로펜(Zaltoprofen)은 통증 치료와 염증 억제에 주로 사용되는 NSAIDs계 약물로, 선택적으로 시클로옥시게나아제(Cyclooxygenase)-2를 저해하여 프로스타글란딘(prostaglandin)의 합성을 차단, 프로스타글란딘 전구체 생성을 감소시켜 연소성 류머티스 관절염 치료 및 해열 진통에 탁월한 효능을 나타내는 공지의 활성성분이다. 잘토프로펜은 화학명이 2-(10,11-디하이드로-알파-메틸-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산이고, 화학식이 $C_{17}H_{14}O_3S$ 이며, 분자량은 298.36인 물질이다.
- <3> 잘토프로펜은 옅은 황색의 결정성 분말로 물에는 거의 녹지 않으며, 아세톤, 클로로포름에는 잘 녹으며 메탄올에 녹고, 에탄올, 벤젠에는 조금 녹는 특성을 지니고 있어서 이러한 수 난용성을 개선하여 흡수율을 증진시킴으로써 생체이용율이 향상된 제제를 제공하기 위한 연구가 진행되고 있다. 강력한 관절염 치료 및 진통효과를 나타내는 잘토프로펜은 현재 정제의 형태로 개발되어 시판되고 있으나, 약제학적 제형 중에서 정제의 경우는 경구투여 시 우선적으로 봉해가 이루어져야만 하고, 부형제 등과 혼합된 약물이 소화액이나 체액에 용해되어야만 흡수가 되는 여러 단계의 공정이 필요하다. 따라서 정제의 경우가 액상의 제제나 연질캡슐 등과 같이 이미 용해되어 있는 약물을 복용하는 경우에 비해 그 효과 발현시간이 지연될 수밖에 없다. 따라서 본 발명자들은 이러한 기존의 정제가 가지는 단점을 보완하고 치료약에 대한 거부감을 해소할 수 있는 제제의 필요성이 대두 되고 있다.
- <4> 또한 의약품은 화학적 동등성이 곧바로 임상 효과의 동등성에 연결되는 것이 아니며 동일 성분이라 하더라도 제조회사에 따라 원료의약품의 제조과정, 물리적 성상, 제제학적 차이 등이 임상 효과에 크게 영향을 미친다. 이에 따라 화학적 동등성뿐만 아니라 생물학적 동등성이 인정되지 않으면 생산 의약품의 유효성이 인정되지 않고 있다. 특히 우리나라와 같이 여러 제약회사에서 동일 의약품 제제를 경쟁적으로 생산 판매하고 있는 경우에는 생물학적 동등성 평가가 매우 중요하다. 그러나 잘토프로펜과 그 염의 생물학적 동등성 실험과 생체 이용률 분석 방법이 아직 확립되어 있지 않은 실정이다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

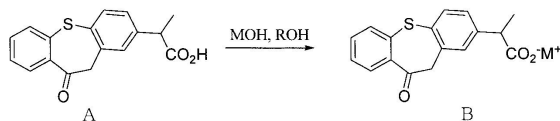
- <5> 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 다양한 제제 연구에 필요한 잘토프로펜 염의 효율적인 제조방법과 아직 확립되어 있지 않은 잘토프로펜과 그 염의 생물학적 동등성 실험과 생체 이용률 분석 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결수단

- <6> 상기 기술적 과제를 달성하기 위하여 본 발명은
- <7> 하기 [화학적 1]과 같이 잘토프로펜(A)을 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 이소부탄올, t-부탄올로 이루어진 군에서 선택되는 단일 또는 혼합 용매에 녹이고 동일 당량의 염기(MOH)를 가는 것을 특징으로

하는 잘토프로펜 염(B)의 제조 방법을 제공한다.

화학식 1



<8>

<9>

또한 다른 기술적 과제를 달성하기 위하여 본 발명은

<10>

펌프 A의 이동상으로는 acetonitrile과 pH 6.8의 10 mM potassium phosphate buffer를 12:88의 용량 비율로 혼합한 혼합물과 펌프 B의 이동상으로는 acetonitrile과 pH 6.8의 10 mM potassium phosphate buffer를 35:65의 용량 비율로 혼합한 혼합물을 사용하였고 그 유출속도는 500 μ l/min, 90 μ l/min으로 각각 설정하였고, 약물은 UV 탐지기를 사용하여 250nm에서 탐지하는 것을 특징으로 하는 잘토프로펜과 그 염의 생물학적 동등성 실험과 생체 이용률 분석 방법을 제공한다.

효과

<11>

상술한 바와 같은 본 발명에 의하면 물에 대한 용해도가 높은 친수화된 프로드로그로서 잘토프로펜(Zaltoprofen) 염을 효과적으로 제조할 수 있는 방법을 제공하는 특징과, 또한 아직까지 확립되어 있지 않은 잘토프로펜과 그 염의 생물학적 동등성 실험과 생체 이용률 분석 방법을 제공할 수 있다는 장점이 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<12>

이하, 실시예를 통해 본 발명을 상세히 설명한다. 단, 이 실시예는 본 발명의 예시일 뿐, 본 발명의 범위가 이 들만으로 제한되는 것은 아니다.

<13>

실시예 1. 2-(10-옥소-10,11-디히드로-디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산 나트륨 염의 제조

<14>

잘토프로펜 35.5g을 무수 메탄올 400ml에 용해한 다음, 무수 메탄올 500ml에 수산화 나트륨 4.63g을 녹인 용액을 실온에서 가한 후, 2시간 동안 교반한다. 반응물을 감압 하에서 농축하여 결정을 얻고, 얻은 결정을 여과한다. 아세톤 100ml로 2회, 이소프로필에테르 100ml로 2회 세척 후, 40℃에서 12시간 동안 감압 건조하여 32.33g을 수득한다. 수득된 결정에 대한 분석 결과는 아래와 같다.

<15>

^1H NMR(300MHz, D_2O) 7.65(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.16(td, 2H), 7.02(m, 2H), 3.98(s, 2H), 3.52(q, 1H), 1.28(d, 3H)

<16>

실시예 2. 2-(10-옥소-10,11-디히드로-디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산 칼륨 염의 제조

<17>

잘토프로펜 35.5g을 무수 메탄올 400ml에 용해한 다음, 무수 메탄올 500ml에 수산화 칼륨 6.495g을 녹인 용액을 실온에서 가한 후, 2시간 동안 교반한다. 반응물을 감압 하에서 농축하여 결정을 얻고, 얻은 결정을 여과한다. 아세톤 100ml로 2회, 이소프로필에테르 100ml로 2회 세척 후, 40℃에서 12시간 동안 감압 건조하여 34.95g을 수득한다. 수득된 결정에 대한 분석 결과는 아래와 같다.

<18>

^1H NMR(300MHz, D_2O) 7.65(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.16(td, 2H), 7.02(m, 2H), 3.98(s, 2H), 3.52(q, 1H), 1.28(d, 3H)

<19>

실시예 3. 2-(10-옥소-10,11-디히드로-디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산 나트륨 염의 제조

<20>

잘토프로펜 35.5g을 무수 메탄올 400ml에 용해한 다음, 무수 메탄올 500ml에 수산화 나트륨 4.63g을 녹인 용액을 실온에서 가한 후, 2시간 동안 교반한다. 반응물을 감압 하에서 농축하여 결정을 얻고, 얻은 결정을 여과한다. 아세톤 100ml로 2회, 이소프로필에테르 100ml로 2회 세척 후, 40℃에서 12시간 동안 감압 건조하여 34.53g을 수득한다. 수득된 결정에 대한 분석 결과는 아래와 같다.

<21>

^1H NMR(300MHz, D_2O) 7.65(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.16(td, 2H), 7.02(m, 2H), 3.98(s, 2H), 3.52(q, 1H), 1.28(d, 3H)

- <22> 실시예 4. 2-(10-옥소-10,11-디히드로-디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산 칼륨 염의 제조
- <23> 잘토프로펜 35.5g을 무수 에탄올 400ml에 용해한 다음, 무수 에탄올 500ml에 수산화 칼륨 6.495g을 녹인 용액을 실온에서 가한 후, 2시간 동안 교반한다. 반응물을 감압 하에서 농축하여 결정을 얻고, 얻은 결정을 여과한다. 아세톤 100ml로 2회, 이소프로필에테르 100ml로 2회 세척 후, 40℃에서 12시간 동안 감압 건조하여 36.12g을 수득한다.
- <24> ^1H NMR(300MHz, D_2O) 7.65(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.16(td, 2H), 7.02(m, 2H), 3.98(s, 2H), 3.52(q, 1H), 1.28(d, 3H)
- <25> 실시예 5. 잘토프로펜과 그 염의 생물학적 동등성 실험과 생체 이용률 분석 방법의 확립
- <26> 일본 Shiseido사의 EZchrom Elite Client System software가 장착된 Semi-microcolumn SI-2 nanospace HPLC를 사용하여 zaltoprofen과 그 염을 정량하였는데, 본 시험에 사용된 HPLC system은 다음과 같다:
- <27> 분석칼럼으로는 Capcell pak C18 column(150 × 15 mm, 5 마이크론 공극크기), 전처리 칼럼(pre-column)으로는 Capcell pak mixed functional ph-1 column(50 × 4.6 mm), 트랩칼럼(trap column)으로는 Capcell pak C18 trap column(35 × 20 mm)을 사용하였다. 펌프 A의 이동상으로는 acetonitrile과 pH 6.8의 10 mM potassium phosphate buffer(12:88 용량 비율), 펌프 B의 이동상으로는 acetonitrile과 pH 6.8의 10 mM potassium phosphate buffer(35:65 용량 비율)를 사용하였고 유출속도는 500 $\mu\text{l}/\text{min}$, 90 $\mu\text{l}/\text{min}$ 으로 각각 설정하였다. 약물은 UV 탐지기를 사용하여 250 nm에서 탐지하였다.
- <28> 일차 시험 목표로 잘토프로펜 샘플들의 피크 검출에 대한 조사를 실시하였다. 잘토프로펜과 잘토프로펜 나트륨 염의 피크가 HPLC 크로마토그램에서 어떠한 형태로 나타나는지를 비교하기 위하여 그들의 시료를 column-switching HPLC 시스템으로 분석하였다. 이를 위하여 상기의 두가지 잘토프로펜 시료들을 메탄올에 녹여 stock solution을 제조하였다. 이때 농도는 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이 되도록 하였으며 HPLC 이동상으로 일련의 희석액을 제조하였다. 희석액 1 part와 rat plasma 1 part를 서로 혼합하여 1분간 vortexing한 후 원심분리하여 상등액 60 μl 를 취하고 이 중 40 μl 를 HPLC에 주입하였다. 잘토프로펜과 잘토프로펜 나트륨염의 HPLC 크로마토그램은 정확히 일치함을 알 수 있었다. 그러므로 동일한 분석법을 통하여 두 가지 약물의 혈중 농도를 분석할 수 있을 것으로 판단되었다.
- <29> 개발된 분석방법에 대한 신뢰성을 보장하기 위하여 수많은 실험을 실시하였다. 그 결과들에 대한 간단한 요약은 다음과 같다.
- <30> * Column-switching HPLC를 이용한 잘토프로펜의 분석 시스템 확립.
- <31> * 잘토프로펜과 그 염의 크로마토그램이 동일하여 한 가지 분석법을 통하여 rat plasma samples을 분석.
- <32> * 개발된 분석방법에 대한 직선성, 특이성, 정밀성, 정확성 등에 대한 밸리데이션.
- <33> 실시예 6. 잘토프로펜 및 그 염에 대한 동물실험
- <34> 잘토프로펜을 쥐를 대상으로 한 경우, 문헌에 보고된 투여 방법은 잘토프로펜을 수용액에 현탁시킨 상태로 투여한 선례만이 존재하였다. 하지만 본 실험의 경우에는 잘토프로펜과 그 염을 용해도 및 용출속도가 다르기 때문에 현탁액이나 액체 형태로 투여하는 것은 잘못된 방식이라고 고려하였다. 왜냐하면 두 화합물의 위장관 용해도 및 용출속도가 확연히 다를 것으로 판단하였기 때문이다. 이러한 바탕 하에 캡셀(capsule)에 잘토프로펜과 그 염을 각각 충전하여 쥐(230 내지 250 mg; SD종)에게 경구투여하고 시간에 따라 혈액을 채취하여 각 약물의 농도를 분석하는 디자인을 구축하였다.
- <35> 실시예 7. 잘토프로펜 및 그 염에 대한 동물실험결과
- <36> 약물을 경구투여한 후 시간에 따른 약물의 혈중농도를 관측하였을 때 가장 높은 혈중 농도를 C_{max} (highest drug concentration observed in plasma following drug administration)라 정의하며, C_{max} 가 관측되는 시점을 T_{max} (time at which the highest drug concentration occurs following drug administration)으로 명명한다. 시간에 따른 약물 혈중 농도 곡선을 그렸을 때 시간-혈중 농도 곡선 하의 면적을 AUC(area under the plasma drug concentration-time curve)라고 명명하는데 생체이용률(약물이 흡수되는 정도)이 높을수록 AUC 수치는 커지게 되므로, AUC는 생체이용률을 판정하는 주요 인자에 속한다.
- <37> 도 1은 잘토프로펜 5 mg을 7마리의 쥐에게 각각 경구 투여시킨 후 시간에 따른 약물의 혈중 농도(average $\pm$

standard error)를 보여주고 그림이며, 도 2의 경우에는 잘토프로펜 나트륨염(잘토프로펜 환산량으로 5 mg)을 8마리의 쥐에게 각각 경구 투여시킨 후 약물의 혈중 농도를 48시간까지 측정된 결과(average $\pm$ standard error)를 나타내고 있다.

<38> 도 1과 도 2에 표현된 결과를 바탕으로 약물동력학(pharmacokinetics) 분석을 실시하였다. 다음 표 1은 잘토프로펜(5mg)을 쥐에게 경구투여한 후 산출하여 얻은 약물동력학적 파라미터들에 대한 요약이다.

표 1

<39>

쥐 번호	Tmax (hr)	Cmax (ng/ml)	λ_{-z} (hr ⁻¹)	$t_{1/2-\lambda_{-z}}$ (hr)	Vz/F (ml)	CL/F (ml/hr)	AUC _{last} (ng $\times$ hr/ml)	AUC _{infinity} (ng $\times$ hr/ml)
1	2.00	23896	0.129	5.394	127.1	16.34	303744	306005
2	1.00	50512	0.094	7.374	155.3	14.59	339736	342607
3	0.50	59031	0.102	6.810	117.7	11.98	410551	417483
4	10.00	15322	0.095	7.327	152.1	14.38	336219	347597
5	6.00	33265	0.081	8.540	100.2	8.13	598561	614653
6	1.00	24188	0.079	8.816	155.6	12.23	399920	408816
7	0.75	48489	0.096	7.247	118.0	11.29	437400	442929
평균	3.04	36386	0.096	7.358	132.3	12.71	403733	411441
표준편차	3.61	16417	0.016	1.133	22.10	2.685	98153	101867

<40> 하기 표 2는 잘토프로펜 나트륨염(잘토프로펜의 환산한 용량으로 5 mg)을 쥐에게 경구투여한 후 산출하여 얻은 약동학적 파라미터들에 대한 요약이다.

표 2

<41>

쥐 번호	Tmax (hr)	Cmax (ng/ml)	λ_{-z} (hr ⁻¹)	$t_{1/2-\lambda_{-z}}$ (hr)	Vz/F (ml)	CL/F (ml/hr)	AUC _{last} (ng $\times$ hr/ml)	AUC _{infinity} (ng $\times$ hr/ml)
1	1.00	44095	0.083	8.35	103.2	8.571	571745	583333
2	6.00	35706	0.080	8.64	107.7	8.638	562093	578839
3	1.00	22074	0.034	20.23	323.6	11.088	359800	450957
4	10.00	39238	0.088	7.88	84.8	7.466	652435	669691
5	0.50	48859	0.062	11.25	170.5	10.510	451599	475741
6	0.50	30371	0.080	8.63	131.6	10.567	399663	473162
7	0.50	31820	0.051	13.69	148.2	7.502	585621	666454
8	0.50	30511	0.057	12.24	154.4	8.741	531392	572019
평균	2.50	35334	0.067	11.36	153.0	9.135	514293	558774
표준편차	3.57	8545	0.019	4.16	74.7	1.410	100703	85295

<42> 상기에서 얻은 데이터들을 대상으로 잘토프로펜과 염의 약물동력학적 파라미터 사이에 통계학적으로 유의적인 차이가 있는지를 t-test를 통하여 판단하여 보았으며 그 결과를 하기 표 3으로 나타냈다(하기 표 3의 수치는 각 파라미터간의 t-test 결과로 얻어지는 P value임).

표 3

<43>

	잘토프로펜 vs. 그의 염 (모든 data 적용 시)	잘토프로펜 vs. 그의 염 (각군의 쥐 4 결과는 제외) ^a
Tmax(hr)	0.7778	0.7045
Cmax(ng/mL)	0.8823	0.4827
λ_{-z} ((hr ⁻¹))	0.0066	0.0079
$t_{1/2-\lambda_{-z}}$ (hr)	0.0303	0.0306
Vz/F(observed)(mL)	0.4746	0.2930

Cl/F(observed)(mL/hr)	0.0119	0.0464
AUC _{last} (ng×hr/mL)	0.0512	0.1712

<44> a각 시험군에 속한 쥐들 중에서 쥐 번호 4번이 매우 튀는 결과를 나타내었기에 각 군 쥐 번호 4을 제외한 나머지 쥐들로부터 얻은 결과를 가지고 분석하였음.

<45> 동물실험 결과

<46> 1. 잘토프로펜과 그 나트륨염의 Tmax, Cmax, Vz/F, AUClast는 통계학적으로 유의적 차이가 존재하지 않음(P > 0.05). 그러므로, 두 약물의 약물효과 발현 시간, 최대 농도, 그리고 생체이용률은 유사하다는 결론을 내릴 수 있다.

<47> 2. 잘토프로펜과 그 염 사이에 통계학적으로 유의성 있는 차이가 존재하는 파라미터 중의 하나는 그들의 반감기(t_{1/2})임. 잘토프로펜 염은 잘토프로펜에 비하여 통계적으로 유의하게 클리어런스(clearance)가 감소됨에 따라 반감기가 증가되었다. 따라서 잘토프로펜 염의 경우, 잘토프로펜에 비해, 투여간격을 증가(약 1.5배)시킬 수 있을 것이다.

<48> 3. 제제학적 측면에서 잘토프로펜 염은 물에 아주 잘 녹기 때문에 주사제 등을 개발하는데 유용할 것으로 판단된다. 실제로 잘토프로펜의 경우에는 주사제를 만드는데 사용되는 일반적인 용제(solvents/cosolvents)에 잘 녹지 않는 경향을 보여주었다.

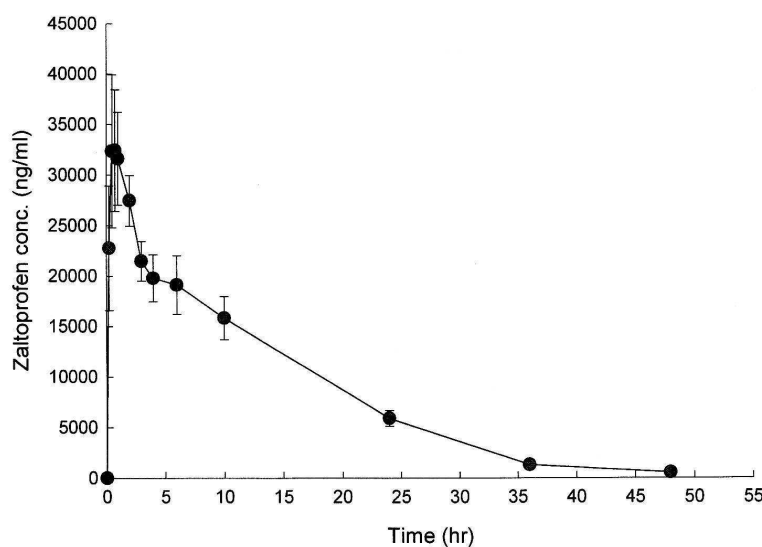
도면의 간단한 설명

<49> 도 1은 쥐 한 마리 당 잘토프로펜 5mg을 경구 투여한 후 시간에 따른 잘토프로펜 혈중 농도의 변화 곡선(총 7마리를 사용하였으며 결과는 average ± standard error로 표현)이며,

<50> 도 2는 쥐 한 마리 당 잘토프로펜 나트륨염(잘토프로펜으로 환산하였을 때 5mg)을 경구 투여한 후 시간에 따른 잘토프로펜 혈중 농도의 변화 곡선(총 8마리를 사용하였으며 결과는 average ± standard error로 표현)이다.

도면

도면1



도면2

