

오메프라졸의 안정화를 위한 에틸렌디아민 복합체 개발[#]

오세종 · 김은영 · 김길수* · 김윤정* · 이계주[†]

충남대학교 약학대학, *이화여자대학교 약학대학

(1994년 12월 27일 접수)

Ethylenediamine Complex for Stabilization of Omeprazole

Sea Jong Oh, Eun Young Kim, Kil Soo Kim,* Yuon Jeung Kim* and Gye Ju Rhee[†]

College of pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764,

*College of pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120, Korea

(Received December 27, 1994)

To stabilize omeprazole(OMP), ethylenediamine(ED) complex of omeprazole(OMPED) was prepared by reaction between OMP and ED in methanol, and the complex formation was confirmed by the instrumental analysis, i.e., IR, DSC, EA, NMR, MS and XRD. The rates of decomposition of OMP and OMPED in aqueous solution and the shelf lives at standard temperature were measured by accelerated stability analysis. The results are summarized as follows; The mole ratio of OMP and ED in OMPED complex is 1:1, the energy of formation within OMPED might be combined between polar imidazole group of OMP with induced a dipole amine group in the readily polarizable ED molecule. At standard temperature the degradation rate constant of OMP in aqueous solution is $2.540 \times 10^{-2} \text{ hr}^{-1}$ and the shelf life is 4.15 hrs, and in the case of OMPED the degradation rate constant is $7.986 \times 10^{-4} \text{ hr}^{-1}$ and the shelf life is 131.96 hrs. So, the OMPED has about 31 times longer shelf life than OMP. The activation energy of OMP and OMPED are 5.23 and 18.55 kcal mole⁻¹ respectively. The stability of OMP is dependent chiefly on pH in the solutions and it decomposes readily in acidic medium by hydrogen ion catalyzed reaction but becomes stable beyond pH 9.0. In case of the ED-complex, OMPED is stable in neutral as well as in dilute acidic solutions even in pH 6, OMPED is very stable to light(UV), that is, the rate constant and shelf life of OMP are $k=1.0188 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$, $T_{90\%}=4.5$ days, on the other hand, the those of OMPED are $k=7.138 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$, $T_{90\%}=64.1$ days, respectively. From the above results, it is thought that new dosage forms could be developed by using the OMPED as a potential OMP complex.

Keywords—Omeprazole, Omeprazole-ethylenediamine complex, Stability, Rate constant, Shelf life.

1884년에 Prout가 위점막에서 염산이 분비된다는 사실을 발견한 이래, 위 점막에 산 분비세포의 존재가 밝혀지고 이 벽세포의 막 위에 아세틸콜린, 히스타민 및 가스트린 자극에 대응하는 세가지의 각 수용체가 존재하는 것이 발견¹⁻³⁾되었다. 이러한 H⁺ 분비 자극들 가운데 아세틸콜린은 Ca²⁺, 히스타민은 c-AMP를 second messenger⁴⁻⁶⁾로 하는 것이 판명되었으나, 가스트린에 대하여서는 아직 명확히 밝

혀지지 않고 있다. 1973년에 위벽세포는 pH 7로부터 pH 1에 가까운 약 100만 배의 농도구배에 역행하여 H⁺를 분비하는 에너지원인 ATPase가 벽세포의 분비막 위에서 발견⁷⁾되었고, 1974년에는 그 작용기전이 밝혀져서 프로톤펌프(proton pump)라고 명명되었다. H⁺/K⁺-ATPase는 위산분비의 마지막 단계에서 H⁺를 방출하고 K⁺를 받아들이는 역할을 하는 효소로서, H⁺/K⁺-ATPase와 KCl 수송과정이 조

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

[#]오메프라졸에 관한 연구 제 6 보

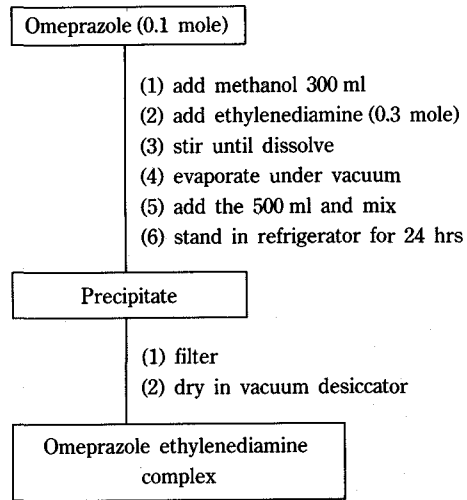
함되어 K 농도구배에 의하여 KCl이 luminal space로 들어가고 K는 H^+/K^+ -ATPase의 작용에 의해 cell cytosol안으로 재순환되므로 결국, 벽세포의 세관 안으로 H^+ 및 Cl^- 이온이 수송된다. 한편 H_2 -수용체는 몸전체에 분포된 반면, 프로톤 펌프는 위벽세포에 주로 존재하므로 프로톤 펌프 저해제는 선택적으로 위산분비를 억제할 수 있는 장점이 있다.

최근 이 프로톤펌프 기전의 발견에 동반하여 수종의 저해약이 개발되어 현재 임상에서 사용되고 있으며, 종래의 H^+ 분비억제약보다 강력하고 지속적으로 H^+ 분비를 억제하여 차세대 소화성궤양치료약으로서 각광을 받고 있다. 이러한 프로톤펌프 저해제는 Hässle연구소(스웨덴)에서 pyridylmethylsulfide benzimidazole이 H^+ 분비를 강력하게 억제하는 것을 처음으로 확인한 이래⁹⁾, 1974년에는 timoprazole, 1976년에는 picoprazole이 각각 개발되었다.

이러한 약물 가운데 제4세대 위 십이지장궤양 치료제로서 현재 sulfinyl benzimidazole 유도체들이 활발히 개발되고 있는데, 이 유도체 중의 하나가 omeprazole (OMP)¹⁰⁻¹³⁾로서 항콜린제, H_2 길항제 및 항가스트린제 등에 비하여 우수한 효과가 임상적으로 입증되어 널리 사용되고 있다.

그러나 benzimidazole계의 약물들은 모두 산에 매우 불안정하고 흡수부위가 소장 상부로 매우 제한되어 있기 때문에, 종래의 제제학적 기법으로 완제의약품까지 개발하기에는 매우 까다로운 부류에 속하는 약물들이다. 따라서, 이들 약물의 완제품을 개발하기 위해서는 초기단계부터 유효성이 충분히 발휘될 수 있도록 전제제설계(preformulation)와 제제화 연구가 진행되어야 한다. 그간 OMP의 안정성의 문제점을 개선시키기 위하여 무기 알칼리화제¹⁴⁾를 사용하는 방법이 제시되어 왔으나 제제상의 복잡성이나 안정성에 문제가 남아있고, 또 한편으로는 OMP의 용해도, 안정성 및 생체이용율을 개선시킬 수 있는 새로운 OMP 복합체들을 개발하기 위하여 각종 β -씨클로덱스트린류, 이온교환수지류의 복합체의 제조와, 제제화 및 안정화¹⁵⁻¹⁸⁾에 관한 연구가 계속적으로 이루어지고 있다.

본 연구에서는 OMP의 산과 광에 대한 안정성을 개선시키며, 목적하는 부위에서의 방출을 자유롭게 조절할 수 있는 새로운 형태의 omeprazole(OMP)-



Scheme 1. Preparation of OMPED.

ethylenediamine(ED)복합체(OMPED)를 개발하고자 하였다. Ethylenediamine은 강알칼리성의 물질로서 그 LD_{50} 이 1.16 g/kg(rat)이지만 이미 aminophylline injection의 안정화제로서 사용되고 있다. 따라서 여기서는 OMPED의 제조 방법을 확립하고, 이의 용해도, 독성등의 물리화학적 성질과 약제학적 특성을 규명하는 전제제설계적 연구에 목적을 두었다.

실험 방법

시약 및 재료

OMP는 한미약품공업(주) 제품을 사용하였으며, ethylenediamine은 Junsei Chemical Co.의 특급시약을 사용하였다. Chitosan 및 cellulose acetate phthalate는 Sigma Chemical Co.의 제품을 사용하였으며, HPLC에 사용되는 methanol, acetonitrile 등은 Merck 사의 HPLC용을 사용하였고 기타 시약은 일급시약 또는 특급시약을 사용하였다.

사용기기

본 연구에 사용한 기기는 IR spectrophotometer (Analect FX 6160), UV/VIS spectrophotometer (Perkin Elmer), differential scanning calorimeter (DuPont 2100), NMR spectrometer (Bruker AW-80), mass spectrometer (Shimadzu GC-9A), elemental analyzer (Perkin Elmer model 240C), X-

Table I. HPLC Condition

Column : μ -Bondapak C ₁₈
Mobile phase : CH ₃ CN : pH 7.6 Phosphate buffer(34 : 66)
Flow rate : 1.2 ml/min.
Sensitivity : 0.1 aufs
Injection volume : 10 μ l
Detector : 302 nm

ray diffractometer (Rigaku D-Max 3B), HPLC (Waters Associates), Life tester (Freund), pH-meter (Bantex), shaking incubator 및 drying oven 등이다.

OMPED의 제조와 동정

OMPED의 제조—OMP 34.5 g(0.1 mole)을 취하여 메탄올 300 ml에 현탁시킨 다음 ED 18.0 g (0.3 mole)을 가하여 OMP를 용해시켰다. 이것을 메탄올이 1/3량이 될 때까지 30~35°C에서 감압하 증발 농축한 다음 에틸 50 ml를 가하여 흔들어주고 냉장고에서 24시간 방치시켜서 생긴 백색의 침전을 여과하여 감압 데시케타에서 건조시켜 백색의 OMPED를 얻었다(Scheme 1)

열분석—OMP 및 OMPED를 100 메쉬 체를 통과시킨 것을 시료로 하였다. 시료 4 mg을 달아 20°C/min의 승온 속도로 50~250°C의 온도 범위에서 α -alumina를 표준물질로 사용하여 DSC 곡선을 얻었다.

적외선 분석—OMP 및 OMPED 각 2 mg 씩을 취하여 KBr 300 mg과 혼합하여 9,000 kg/cm²의 압력으로 KBr 디스크를 만들어 IR 스펙트라를 얻었다.

원소 분석—OMP와 ED의 결합비율을 구하기 위하여 분자내의 탄소, 수소, 질소의 조성비를 구하였다.

X선 회절 분석—OMP 및 OMPED의 결정구조의 차이를 알아 보기 위하여 X-선 회절상을 측정하였다. 시료를 마너유발에서 분쇄하여 100 메쉬의 체를 통과한 분체를 사용하여 다음의 조건으로 회절상을 얻었다. Cu-K α 선(Ni filter)을 광원으로 전압 30 kV, 전류 15 mA의 조건으로 회절각 (2 θ) 5~50°의 범위에서 4°/min의 속도로 측정하였다.

NMR 및 질량 분석—Dimethylsulfoxide를 용매로 사용하여 filter 0.1 sec., RF power 0.05 mG,

sweep width 10 ppm에서 trimethylsilane을 zero reference로 하여 NMR 스펙트라를 얻었으며, OMP와 ED와의 결합형태에 관한 정보를 얻기 위하여 질량분석을 행하였다.

OMP의 정량법—OMP 및 OMPED OMP로서 각각 20 mg에 해당하는 양을 0.1N-NaOH : EtOH : H₂O (5 : 5 : 90)에 용해시켜 50 ml로 하고 이 액 5 ml에 같은 용매를 넣어 전체량을 50 ml로 희석하여 검액으로 하였다. 따로 OMP 표준품 20 mg을 달아 검액에서와 같이 조작하여 표준액으로 하였다. 검액과 표준액에 대하여 다음 Table I에 나타난 HPLC 조건에 따라 검체 중에 잔존하는 OMP의 양을 산출하였다. 분석 조건에 따른 정량성을 검토하기 위하여 검량선을 작성한 결과 50~150 μ g/ml의 농도 범위에서 직선성을 나타내었으며 검출 한도는 5 μ g/ml이었다.

안정성 시험

온도 영향—OMP 및 OMPED를 OMP로서 20 mg에 해당하는 양을 정취하여 정제수에 녹여 100 ml로 한 다음, 이 액 5 ml 씩을 용량 5 ml의 갈색 앰플에 충전하여 30°C, 40°C, 50°C의 항온조에서 확대시키면서 일정한 시간 간격으로 수용액중의 OMP의 잔존량을 OMP 정량법에 따라 정량하였다.

pH 영향—OMP 및 OMPED를 OMP로서 20 mg 씩을 취하여 각 pH 용액 (pH 3.0, 4.0, 5.0 는 0.02 M 초산염 완충액, pH 6.0, 7.0은 0.05 M 인산염 완충액, 그리고 pH 9.0은 0.05 M 붕산염 완충액을 사용함)에 녹여 100 ml로 하였다. 이 액 각 5 ml 씩을 용량 5 ml의 갈색 앰플에 충전한 다음 30°C 항온조 중에 저장하면서 일정한 시간 간격으로 꺼내어 수용액중의 OMP의 잔존량을 위의 정량법에 따라 측정하였다.

광(UV) 영향—OMP 및 OMPED를 petri dish에 균일하게 펼치고 50°C, RH 70%의 Life tester에서 자외선 ($\lambda=253.7$ nm, out put은 10 cm에서 2.5 mW/cm²)을 직각으로 조사, 방치하면서 경시적으로 시료를 채취하여 붕산염완충액 (pH 10.0)에 녹이고 적당한 농도로 희석하여 HPLC법으로 OMP의 양을 정량하였다.

결과 및 고찰

OMPED의 물성 및 동정

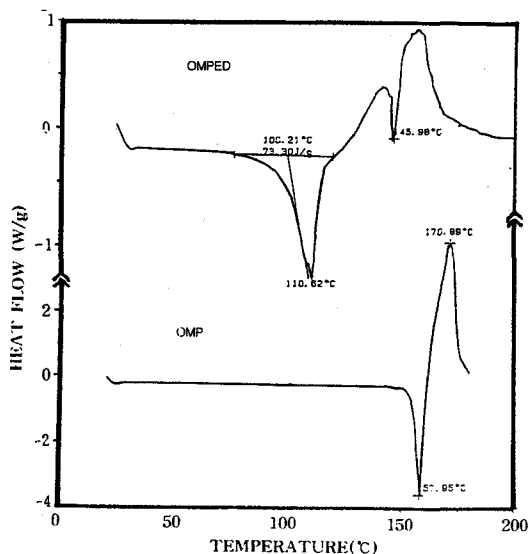


Figure 1—DSC thermograms of OMP and OMPED.

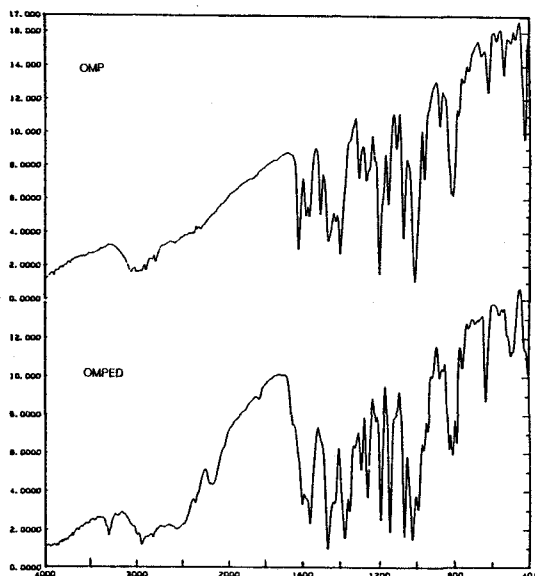
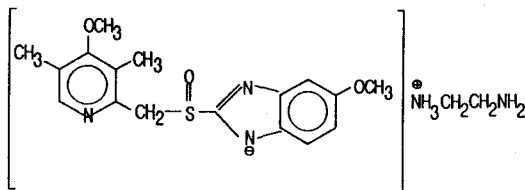


Figure 2—IR spectra of OMP and OMPED.

OMP와 ED로부터 제조한 OMPED는 흰색의 결정성 분말로서 융점은 109°C 부근이며, 물에는 거의 녹지 않고 에탄올에는 잘 녹으며, 물과 에탄올 두 경우 모두에서 OMP보다는 용해도가 크게 증가되었다.

열분석—OMP와 OMPED의 DSC곡선은 Fig. 1과 같이 OMP의 용융점은 150°C 부근이나, OMPED는



Scheme II. Structure of OMPED.

Table II—X-ray Diffraction Data of OMP and OMPED

OMP		OMPED	
d, Å	I/I ₀ , %	d, Å	I/I ₀ , %
9.6472	100.00	12.2187	92.14
7.9878	35.31	10.6581	11.20
7.2202	90.62	9.7176	18.06
5.9981	22.70	9.3013	24.18
5.6486	29.53	9.0013	18.78
5.1876	87.02	8.0135	15.87
4.6236	25.15	7.2006	23.04
4.5106	40.61	6.9008	12.88
4.3467	24.61	6.6370	21.44
3.7261	69.41	5.8285	100.00
3.5996	25.63	5.6666	15.71
3.4747	42.74	5.1428	65.31
3.2301	60.34	4.9349	26.81
		4.7763	17.76
		4.6362	66.74
		4.5460	47.85
		4.4872	57.80
		4.2532	49.81
		4.0550	21.57
		3.9776	22.99
		3.9126	43.99

110°C에서 용융하여 OMP의 구조변화를 제시하였다.

적외선 분석—OMP의 IR 스펙트럼에서는 3000 cm⁻¹ 부근의 aromatic C-H, aliphatic C-H 및 N-H 신축진동 흡수대를 볼 수 있으며 OMPED에서는 3000 cm⁻¹에서의 -NH₃ 신축진동의 특이한 넓은 흡수 스펙트럼을 볼 수 있다. 또한 3400 cm⁻¹ 부근에서의 -NH₂의 신축진동을 볼 수 있어서 이것은 ED가 가진 2개의 -NH₂기 중 1개에는 OMP가 결합되고 1개는 유리 아민의 형태 그대로 남아 있음을 말해준다. 따라서 이는 복합체의 물결합비가

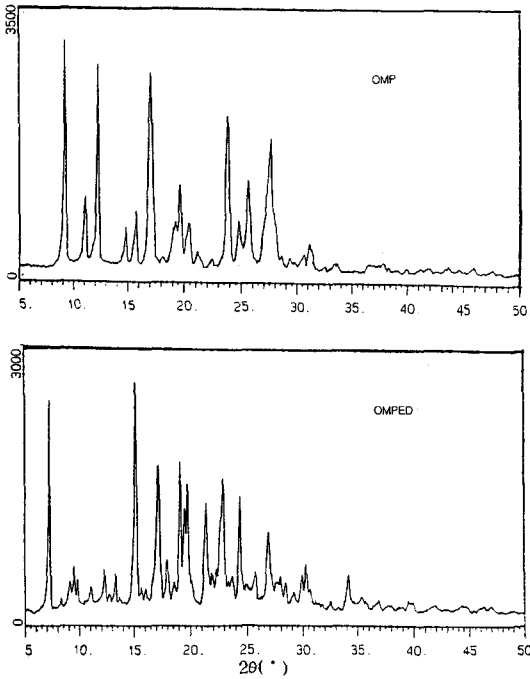


Figure 3—X-ray powder diffractograms of OMP and OMPED.

1:1 임을 확인하여 주고 그 결합형식은 benzimidazole의 극성부분이 ED분자의 아민기를 극성유도하여 결합한 형식으로 생각된다 (Scheme II).

기타 800 cm⁻¹에서의 S-O 기, 1250 cm⁻¹에서의 Ar-N-C 기, 1200 cm⁻¹에서의 C-O-CH₃ 기 등의 피크는 OMP 및 OMPED에서 동시에 나타났다 (Fig. 2).

원소 분석—OMPED (C₁₉H₂₇N₅O₃S; MW, 405.52)의 원소분석결과 (탄소; 55.96%, 수소; 6.73%, 질소; 17.27%)는 OMP와 ED가 1:1로 결합할 때의 이론치 (탄소; 56.27%, 수소; 6.71%, 질소; 17.27%)와 일치한다. 이는 또한 IR스펙트럼에서 결합비가 1:1일 것으로 추정되는 결과와 일치된다.

OMPED복합체의 분자 결합비율은 OMP (C₁₇H₁₉N₃O₃S; MW, 345.42)와 ED (C₂H₈N₂; MW, 60.1)의 비가 1:1, 또는 ED의 디아민 기에 기인하는 2:1 등이 예상되었으나, 적외선 분석 및 원소분석 결과 1:1의 결합비율을 확인하였고 따라서 분자구조는 Scheme II에 나타난 바와 같이 예상된다.

X선 회절 분석—OMP와 OMPED의 XRD는 Fig. 3과 같으며 그림에서 2θ 각도에 따른 피크의 강도가 서로 다르며 이 회절상으로부터 Bragg의 식에 의한

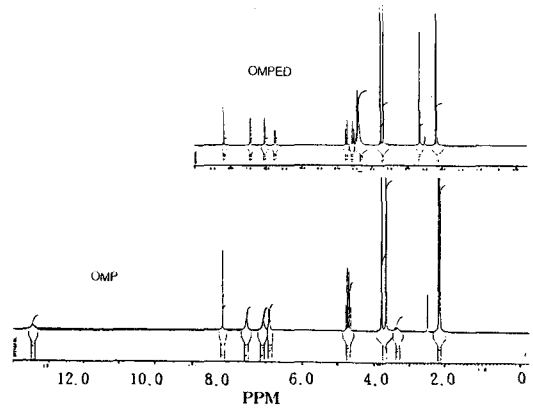


Figure 4—NMR spectra of OMP and OMPED.

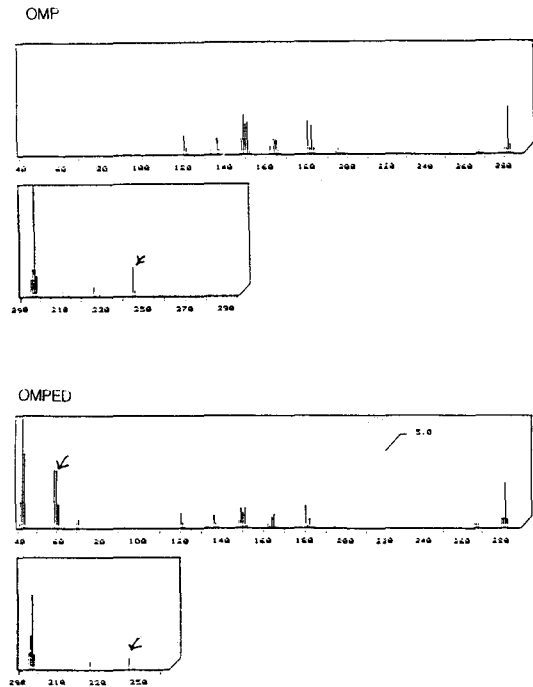


Figure 5—Mass spectra of OMP and OMPED.

면간거리 d값 및 그 강도의 비를 구하면 Table II와 같아서 두 물질의 결정형태의 차이를 말해준다.

NMR—OMP와 OMPED의 ¹H-NMR 스펙트럼은 Fig. 4와 같으며, methyl 기를 나타내는 H-signal은 2.15~2.20 ppm에서, methoxy기를 나타내는 H-signal은 3.6~3.8 ppm에서, ≡C-CH₂-S=의 H-signal은 4.5~4.8 ppm에서, benzene핵 중의 -CH=의

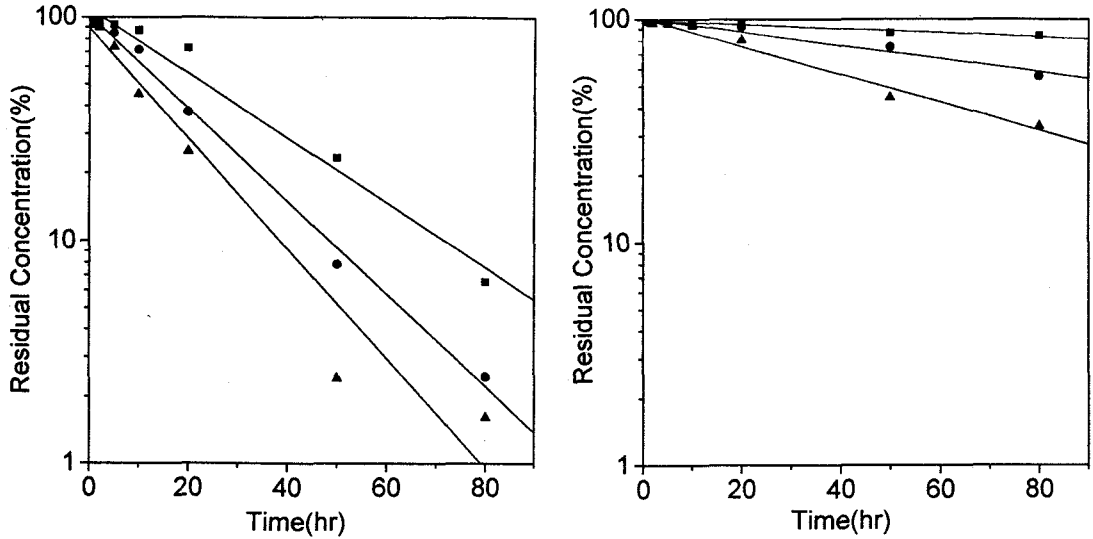


Figure 6—First order plots for degradation of OMP and OMPED at various temperature and pH 7.0.
Key : ■; 30°C, ●; 40°C, ▲; 50°C

Table III—Degradation Rate Constants of OMP and OMPED Depending on Temperature

Temp. (°C)	Degradation rate constant (hr ⁻¹)	
	OMP	OMPED
30	3.323×10^{-2}	2.150×10^{-3}
40	4.779×10^{-2}	6.960×10^{-3}
50	5.679×10^{-2}	1.440×10^{-3}

H-signal은 6.90~7.60 ppm에서, pyridine 핵 중의 -N=CH-C≡의 H-signal은 8.15 ppm에서 나타났다. OMP와 OMPED의 스펙트럼의 차이는 OMPED의 경우에는 OMP 스펙트럼에 없었던 2.65 ppm과 4.5 ppm 부근에 H-signal이 나타났으며 이것은 OMP와 ED 각각의 스펙트럼에서는 볼 수 없는 것으로서 복합체의 특유 피크로 추정된다.

질량 분석—OMP와 OMPED의 질량스펙트럼은 Fig. 5과 같으며 두개의 스펙트럼을 비교한 결과 mass number 60 부근에 OMP의 경우에는 없었던 ED fragment로 추정되는 피크가 OMPED의 경우에 나타나서 복합체의 형성을 추정할 수 있다.

OMPED의 안정성

OMP의 정량법—실험방법의 조건에서 OMP 표준품에 대한 정량결과를 최소자승법으로 작성한 검량선의 결과는 $y = -0.01581 + 22.265x$ 이고, 이 때의 상관계수(r)는 0.999이었다.

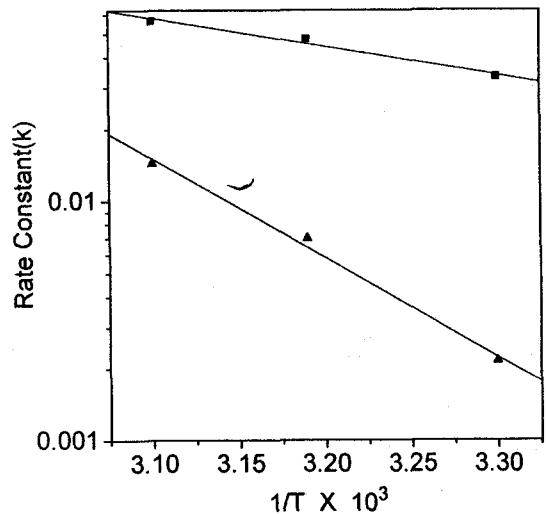


Figure 7—Arrhenius plots of OMP and OMPED.
Key : ■; OMP, ●; OMPED

온도의 영향—OMP와 OMPED를 수용액에서의 30°C, 40°C 및 50°C에서 확대시키고 일정한 시간마다 잔존량을 구한 결과 Fig. 6과 같이 직선관계를 나타내었으며, 이 분해반응은 가수분해에 의한 1차 반응임을 알 수 있다. 직선의 방정식을 최소자승법으로 구하고 그 직선의 기울기로부터 각 온도에서의 분해속도정수를 구한 결과 Table III과 같으며 Arrhenius 플롯 결과는 Fig. 7과 같다.

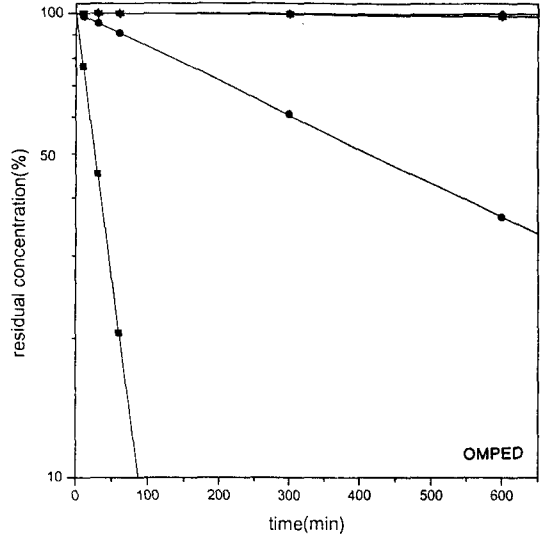
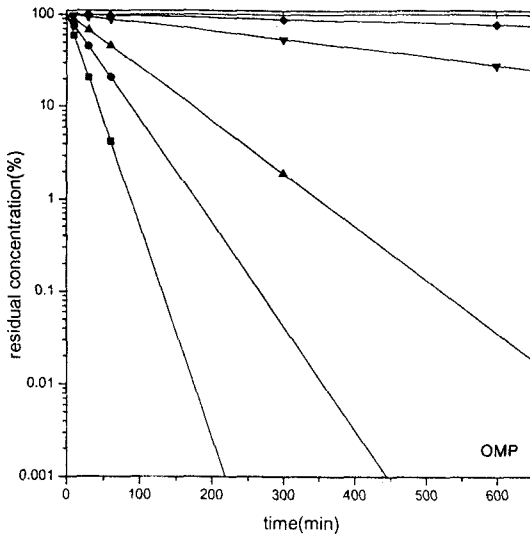


Figure 8—First order plots for degradation of OMP and OMPED at various pH and 30°C.
Key : ■; pH 3, ●; pH 4, ▲; pH 5, ▼; pH 6, ◆; pH 7, +; pH 9

Table IV—Kinetic Data for Degradation of OMP and OMPED in Aqueous Solution

Sample	k (h ⁻¹)	t _{90%} (hrs)	Activation energy (kcal/mole)
OMP	2.540 × 10 ⁻²	4.15	5.23
OMPED	7.986 × 10 ⁻⁴	131.96	18.55

Table VI—Degradation Rate Constants of OMP and OMPED under UV Irradiation

Sample	k (day ⁻¹)	T _{90%} (hrs)
OMP	1.0188 × 10 ⁻²	4.5
OMPED	7.138 × 10 ⁻⁴	64.1

Table V—Degradation Rate Constant of OMP and OMPED Depending on pH

pH	Degradation rate constant (hr ⁻¹)	
	OMP	OMPED
3.0	3.165	1.585
4.0	1.550	1.012 × 10 ⁻¹
5.0	7.932 × 10 ⁻¹	1.607 × 10 ⁻³
6.0	1.259 × 10 ⁻¹	1.375 × 10 ⁻³
7.0	2.575 × 10 ⁻²	3.058 × 10 ⁻⁴
9.0	3.115 × 10 ⁻⁴	1.948 × 10 ⁻⁴

이 도표상의 직선을 외삽하여 표준온도에서의 속도정수를 구하면 OMP의 경우 2.540 × 10⁻² hr⁻¹이며 shelf life (t_{90%})는 4.15 hrs이다. 이에 반하여 OMPED의 경우는 속도상수 7.986 × 10⁻⁴ hr⁻¹, shelf life (t_{90%}) 131.96 hrs로서 OMP보다 약 31배 이상 안정하였다. 따라서 OMP가 OMPED 복합체를 형성함으로써 상당히 안정성이 높아졌음을 알 수 있다.

또한 Arrhenius 플롯으로부터 구한 활성화에너지는 OMP와 OMPED가 각각 5.23 kcal/mole 및 18.55 kcal/mole 로서 OMPED가 열적 안정성이 큰 것을 알 수 있다 (Table IV).

pH 영향—수용액 중에서 시행한 방법과 동일하게 온도를 30°C로 고정하고, pH 3, 4, 5, 6, 7 및 9에서 각각 안정성시험을 시행한 결과 Fig. 8 과 같다. 이 그림의 각 pH에서의 직선의 기울기로부터 구한 속도정수는 Table V와 같다. 이로부터 알 수 있듯이 OMP는 산성에서는 쉽게 분해되며, pH가 9.0 이상에서 비교적 안정한 것을 알 수 있으나, OMPED는 중성에서는 물론 pH 6 정도의 산성에 이르기까지 매우 안정한 것을 알 수 있다.

지금까지 연구된 OMP의 안정화 방법으로는 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘등의 알칼리 및 알칼리 토류의 금속과의 염을 형성시키는 방법, 알킬아민 등 유기염기와의 염을 형성시키는 방법, 알기닌 등의 염기성 아미노산과의 혼합 또는 유도체의 형태로 안정화시키는 방법, 베타-싸클로텍스트린과의 복합

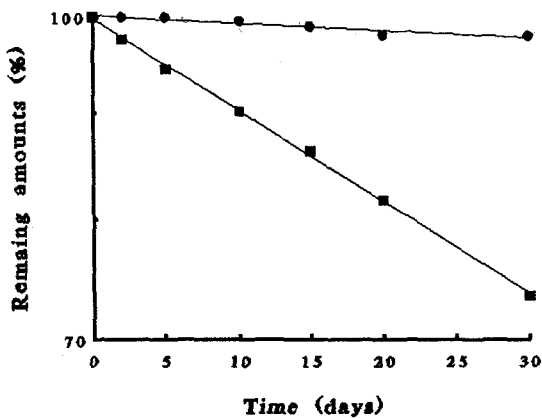


Figure 9—First order plots for degradation of OMP and OMPED under UV irradiation.

Key : ■, OMP; ●, OMPED

체 형성, 이온교환수지에 결합시켜 안정화시키는 방법 등이 보고되고 있으며, 이와 같은 방법의 안정화기전¹⁵⁻¹⁸⁾은 알칼리화에 의한 안정화인 것이다. 본 연구에서도 위의 안정화 방법에서와 마찬가지로 ED의 알칼리화에 의한 것으로 추정된다.

광(UV)의 영향—50°C, RH 70%의 조건에서 자외선을 조사하면서 방지하여 OMP와 OMPED의 분해속도를 측정한 결과 Table VI 및 Fig. 9와 같았으며, OMP의 분해속도정수 $k=1.0188 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$, shelf life ($T_{90\%}$)는 4.5 days인데 비하여 OMPED는 $k=7.138 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$, shelf life ($T_{90\%}$)는 64.1 days로서 OMPED가 OMP보다 광에 대하여 현격하게 안정화되었음을 알 수 있다.

결 론

OMP의 안정화를 위하여 ED와의 새로운 복합체를 제조하고 IR, DSC, EA, NMR, MS 및 XRD 등을 이용하여 복합체형성을 확인하였고 물리화학적 성질을 파악하였으며, 수용액 중에서 OMP와 OMPED의 분해에 미치는 온도와 pH의 영향, 그리고 광(UV)에 대한 영향을 속도론적으로 측정된 분해속도정수와 shelf life 및 pH-profile을 토대로 안정성을 비교한 결과, 수용액 중에서 OMP 및 OMPED의 안정성은 OMP가 분해속도정수 $k_{(20^\circ\text{C})}=2.540 \times 10^{-2} \text{ hr}^{-1}$ 이고 shelf life $t_{90\%}=4.15 \text{ hr}$ 이었으며, OMPED의 경우에는 각각 $7.986 \times 10^{-4} \text{ hr}^{-1}$ 및 131.96

hr로서 OMPED가 월등히 안정하였다. OMP 및 OMPED의 활성화에너지는 각각 5.23 kcal/mole 및 18.55 kcal/mole로서 OMPED가 열적 안정성이 높았다. pH-profile에서 OMP의 분해는 산성에서 쉽게 분해되고 pH 9.0 이상의 알카리에서는 비교적 안정한 반응으로 분해메카니즘은 수소이온 촉매 반응으로 생각되는 반면, OMPED의 분해양태는 중성에서는 물론 pH 6정도의 묽은 산성에서도 안정하였다. UV 조사하에서 OMP의 분해속도정수 $k=1.0188 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$, 반감기($T_{1/2}$)가 68.0 days인데 비하여 OMPED는 각각 $k=7.138 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$, $T_{1/2}=970.9 \text{ days}$ 로서 OMPED가 OMP보다 광에 대하여 현격하게 안정화되었음을 알 수 있어서 OMPED를 이용하면 보다 안정성과 생체이용율이 높은 새로운제제의 개발이 가능하리라 생각된다.

문 헌

- 1) G. Sachs, Pump blockers and ulcer disease, *N. Engl. J. Med.*, **310**, 785-786 (1984).
- 2) Proton pump Inhibitor의 임상약리, 한국병원 약사회뉴스, **4**(6), 1-4 (1988).
- 3) S. Okabe, Effects of gastric proton pump inhibitors on gastric secretion and peptic ulcers, *Folia Pharmacol. Japon.*, **87**, 351-360 (1986).
- 4) C. S. Chew, S. J. Hersey, G. Sachs and T. Berglindh, Histamine responsiveness of isolated gastric glands, *Am. J. Physiol.*, **238**, G312-G320 (1980).
- 5) C. S. Chew, Cholecystokinin, carbachol, gastrin, histamine, and forskolin increase $[\text{Ca}^{2+}]$ in gastric glands, *Am. J. Physiol.*, **250**, G814-G823 (1986).
- 6) S. Muallem and G. Sachs, Changes in cytosolic free Ca^{2+} in isolated parietal cells differential effects of secretagogues, *Biochim. Biophys. Acta*, **805**, 181-185 (1984).
- 7) A. L. Ganser and J. G. Forte, K^+ -stimulated ATPase in purified microsomes of bullfrog oxyntic cells, *Biochim. Biophys. Acta*, **307**, 169-180 (1973).
- 8) P. Lindberg, A. Brändström, B. Wallmark, H. Mattsson, L. Rikner and K.-J. Hoffmann, omeprazole : The first proton pump inhibitor,

- Med. Res. Reviews*, **10**(1), 1-54 (1990).
- 9) A. Br ndstr m, P. Lindberg and U. Junggren, Structure activity relationships of substituted benzimidazoles, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (suppl. 108), 15-22 (1985).
 - 10) T. Berglinth and G. Sachs, Emerging strategies in ulcer therapy : Pumps and receptors, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (suppl. 108), 7-14 (1985).
 - 11) H. F. Helander, C.-H. Ramsay and C.-G. Reg rdh, Localization of omeprazole and metabolites in the mouse, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (suppl. 108), 95-104 (1985).
 - 12) H. Larsson, H. Mattson, G. Sundell and E. Carlsson, Animal pharmacodynamics of omeprazole—A survey of its pharmacological properties in vivo, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20**(suppl. 108), 23-35 (1985).
 - 13) S. P. Clissold and D. M. Campoli-Richards, omeprazole—A preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome, *Drugs*, **32**, 15-47 (1986).
 - 14) Hssle (Sweden), 특허 제 23964호 (1987. 08.6), Astra, 특허공고 공고제 제 91-4579호 (1991. 07. 06).
 - 15) U. K. Jee, G. W. Lee and U. J. Jeon, Stability and dissolution enhancement of omeprazole by pharmaceutical formualtion, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **22**(4), 281-287 (1992).
 - 16) G. J. Rhee, S. J. Hwang and K. M. Lee, Complexation and properties of omeprazole with hydroxypropyl- β -cyclodextrin, *Yakhak Heji*, **37**(4), 331~340 (1993).
 - 17) C. H. Lee, S. J. Hwang, K. I. Kwon and G. J. Rhee, Pharmacokinetics of omeprazole from rectal suppositories, *Yakhak Hoeji*, **37**(5), 427-436 (1993).
 - 18) C. H. Lee, S. J. Hwang, S. J. Oh and G. J. Rhee, Formulation of rectal suppositories of omeprazole, *Yakhak Hoeji*, **37**(4), 370-382 (1993).