

오메프라졸-에틸렌디아민 복합체를 이용한 제제설계*

오세종 · 박성배 · 박선희 · 황성주 · 이계주†

충남대학교 약학대학

(1994년 12월 27일 접수)

Formulation of Omeprazole Preparations using Omeprazole-Ethylenediamine Complex

Sea Jong Oh, Seong Bae Park, Sun Hee Park, Sung Joo Hwang and
Gye Ju Rhee†

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

(Received December 27, 1994)

The study was carried out to develop useful formulation for omeprazole(OMP) through OMP-ethylenediamine complex(OMPED), and the pharmaceutical properties of formula were tested to find out the difference *in vivo* behaviors of formulations between the free and complexed OMP. Oral and suppository dosage forms were also formulated and the dissolution profiles and pharmacokinetic parameters were measured to observe the difference in bioavailability between the free and complex form, and the correlation between dissolution rate and bioavailability was evaluated. The results are summarized as follows; In the case of formulation for oral administration, the release of OMP from enteric OMPED pellets was found satisfactory to the requirement standard and no decomposition of OMP in the pellets was found in acidic solution. Therefore the enteric OMPED pellets are anticipated to be a stable formulation. The release of OMP from OMPED tablet with chitosan as excipient and coated with cellulose acetate phthalate was found to be significantly retarded. The results of bioavailability test for OMP and OMPED tablets with lactose-excipient showed that the AUC value of OMP tablet was $116.89 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$, that of OMPED tablet was $161.10 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$, respectively. The reason why was thought that OMP decomposes more readily in body than OMPED, and the AUC of the tablet with chitosan-excipient and coated with cellulose acetate phthalate was most enhanced. In the case of bioavailability for suppositories with OMP, OMP- β -cyclodextrin complex and OMPED, the AUC of OMPED suppository was most increased. From the above results, it is thought that the more stable and bioavailable oral or rectal dosage forms could be developed by using the OMPED as a potential OMP complex.

Keywords—Omeprazole, Omeprazole-ethylenediamine complex, Enteric pellet, Chitosan, Rectal dosage form

제 4세대 위·십이지장 궤양치료제로서 sulfinyl benzimidazole 유도체들이 현재 신약으로 개발되었거나 활발히 개발되고 있다. 그 중 오메프라졸(OMP)¹⁻⁴⁾은 5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl-1H-benzimidazole의 구조를 갖는 약물로서 위장관 벽세포에 존재하는 H⁺/K⁺-ATPase의 기능^{5,6)}을 차단하여 위장관내에서 H⁺의 농도를 저하시킴으로써 위산의 생성을 억제하여, 위산으로 인한 여러 가지 소화관 질환을 치료하는데 효과적인 약물이며,

zole의 구조를 갖는 약물로서 위장관 벽세포에 존재하는 H⁺/K⁺-ATPase의 기능^{5,6)}을 차단하여 위장관내에서 H⁺의 농도를 저하시킴으로써 위산의 생성을 억제하여, 위산으로 인한 여러 가지 소화관 질환을 치료하는데 효과적인 약물이며,

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

*오메프라졸에 관한 연구 제 7보

항콜린제, H₂ 길항제, 항가스트린제 등에 비하여 우수한 효과가 임상시험 결과 증명되어 널리 사용되고 있다.

Benzimidazole계 약물들은 위장관내 벽세포의 H⁺/K⁺-ATPase를 저해시킴으로서 위산 분비를 억제하여 위산과다로 인한 위궤양의 치유에 H₂-길항약물들보다 탁월한 효과를 나타낸다.⁷⁻¹¹⁾ 그렇지만 그 자체가 프로톤 펌프의 억제제는 아니고, 벽세포의 산성조건하에서 활성형으로 전환¹²⁻¹⁵⁾되어 작용이 나타난다. 즉, OMP가 산촉매하에서 전위반응이 일어나서 형성된 sulfenic acid에 곧 탈수반응이 일어나고 이어서 cyclization되어 sulfenamide를 형성한다. 이 cyclic sulfenamide가 활성이 강한 저해제로서 H⁺/K⁺-ATPase의 sulfhydryl기와 반응하여 disulfenic complex를 형성하면 이 효소가 활성을 상실하게 되어, 위장관내의 H⁺의 농도를 저하시키게 된다. 그러나 이 약물들은 산에 매우 불안정하고 흡수부위가 매우 제한되어 있기 때문에 완제의약품으로 개발하기에는 매우 까다로운 부류에 속하는 약물들이다. 따라서, 이들 약물을 개발하기 위해서는 초기단계부터 유효성이 충분히 발휘될 수 있도록 예비제제설계와 제제화 연구가 선행되어야 한다.

OMP는 물에는 거의 용해하지 않고 알칼리 용액에 잘 용해되며 산성용액에서는 빠르게 분해되므로, 흡수전 분해를 억제하고 생체이용율을 향상시키기 위하여 탄산수소나트륨을 함유하는 methylcellulose 수용액에 약물을 현탁시켜 이용하거나 산분해를 피하기 위하여 완충액에 현탁시켜 투여했는데,¹⁶⁾ 최근에는 장용성 제제를 개발하여 경구 투여하는 방법이 이용되고 있다. 특히, 대한민국 특허 제 91-4579호 및 특허공개 제 87-9718호에는 OMP에 대한 안정화제로서 무기 알칼리화제를 사용하는 방법이 제시되어 왔다. 즉, OMP를 무기 알칼리제와 함께 코어(core)로 만들고, 이 코어를 수용성 내피층으로 피복시킨 후 최종적으로 장용성 피복을 입혀 OMP 장용성 제제를 제조하는 방법이다. 그러나, 이 방법은 2 단계의 피복공정을 거쳐야 하므로 제제화 공정이 매우 복잡할 뿐 아니라 장용피막은 통상 산성물질이기 때문에 무기 알칼리화제에 의한 장용피막의 손상 가능성이 커서 장기적인 저장이나

안정성에도 문제가 있을 수 있다. 따라서 OMP의 용해도, 안정성 및 생체이용율을 개선시킬 수 있는 새로운 OMP염을 개발하기 위해서 저자 등은 각종 베타-씨클로텍스트린류,^{17, 18)} 이온교환수지 등과의 복합체의 제조¹⁹⁾와, 좌제와 경구투여용 pellet의 제조에 관한 연구^{20, 21)} 등 OMP의 제제화 및 안정화에 관한 연구를 계속하고 있다. 이 연구에서는 OMP의 용해도를 증가시키고 산과 광에 대한 안정성을 개선시킨, omeprazole-ethylenediamine complex (OMPED)를 만들고, 목적하는 부위에서의 방출을 자유롭게 조절할 수 있는 제제를 개발하고자 하였다. 즉, OMPED의 물리화학적, 약제학적 특성을 감안하여 경구용 장용성 pellet제제와 정제, 그리고 직장좌제를 제제설계하여 그 약제학적 특성을 평가함으로써 실용성 있는 제제로의 개발가능성을 검토하였다.

실험방법

시약 및 재료

오메프라졸은 한미약품공업(주)의 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 일급시약을 사용하였다.

실험동물

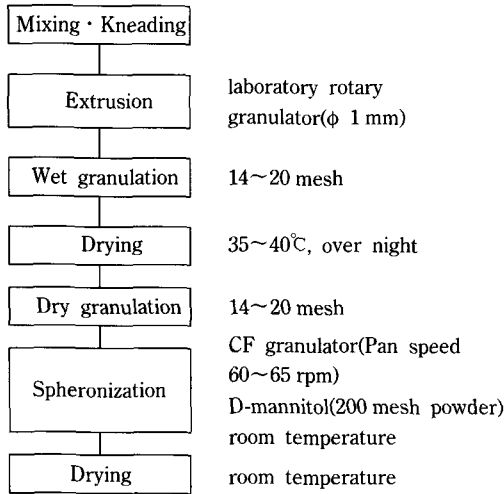
실험동물로는 체중 1.5~2.3 kg의 건강한 수컷의 albino 토끼를 사용하였으며, 절식시키기 전까지는 일정한 사료와 물을 자유롭게 먹게 하였다.

사용기기

이 연구에 사용한 기기는 HPLC (Waters Associates), dissolution tester (SOTAX, England), micro centrifuge (Beckman), life tester (Freund), vortex mixer (Thermolyne), tablet machine (Erweka), pH-meter (Bantex), shaking incubator, drying oven 등이다.

OMPED의 제조

OMP 34.5 g(0.1 mole)을 취하여 메탄올 300 ml에 현탁시킨 다음 에틸렌디아민(ED) 18.0 g (0.3



Scheme I—Preparation method of core.

Table I—Formula Sheet of OMPED Pellets Capsules

Process	Ingredients	Quantity(mg) per capsule	Quantity(g) in 6000 capsules
Core	OMPED	24	144
	Sodium lauryl sulfate	0.5	3
	D-mannitol	110	660
	Avicel PH101 ¹⁾	4	24
	HPC ²⁾	2	12
Liquid binder	Purified water	q.s.	q.s.
Spheronization	D-mannitol	50	300
Sub-coating	HPMC ³⁾	10	60
	Methylene chloride	q.s.	q.s.
	HPMCP ⁴⁾	35	210
Enteric-coating	Myvacet [®]	q.s.	q.s.
	Cetanol	q.s.	q.s.
	Acetone	q.s.	q.s.
	Ethanol	q.s.	q.s.

¹⁾ microcrystalline cellulose, ²⁾ hydroxypropyl cellulose-L, ³⁾ hydroxypropyl methylcellulose, ⁴⁾ hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate

mole)을 가하여 OMP를 용해시켰다. 이것을 30~35°C에서 메탄올이 1/3량이 될 때까지 감압 하에서 증발농축한 다음 에틸 50 ml를 가하여 흔들어주고 냉장고에서 24시간 방치시켜서 생긴 침전을 감압여과하여 데시케타에서 건조시켜 백

색분말의 OMPED를 얻었다.

장용 OMPED pellet의 제조와 평가

Core의 제조— Table I과 같은 처방으로 6,000 캡셀 분량의 코어를 제조하였으며, 그 공정은 각 복합체의 최적 액체결합제의 조성에 따라서 용출 개선제인 SLS가 사용된 처방에서는 이것을 정제수와 에탄올의 혼합 액체결합제에 용해하고 각 원료약물인 OMPED를 넣고 약 30분 정도 분산시켰다. 다음으로 결합제인 hydroxypropyl cellulose(HPC), 부형제로 디-만니톨, 붕해제 Avicel PH 101을 골고루 혼합하였다. 이 혼합분에 액체결합제 분산액을 넣고 연합하여 20 호체(φ1 mm)의 원통형 소형 로터리 과립기로 압출 제립한 후, 이 제립물을 14~20호체의 큰 체로 정립한 다음 건조하고 이를 다시 정립하였다. 이것을 seed로 하여 CF 과립기에서 디-만니톨을 사용하여 구형화한 후 실온에서 풍건하여 건조감량이 0.5% 이하가 되도록 건조하여 OMPED 코어를 제조하였다(Scheme I).

내피층 코팅—OMPED 코어와 장용피간의 반응을 막기 위해 한 캡셀당 hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) 10 mg을 염화메틸렌에 녹이고 소형 코팅팬에 넣고 5분간 공회전 시켜 약 35°C가 되도록 미리 예열한 다음, 피막제 용액을 분산하면서 35 ± 5°C로 동시에 건조하면서 이 조작을 반복하여 실시하고 분산이 완료된 후에는 30분 동안 35°C로 더욱 건조하였고, 내피층 형성이 종료된 뒤에는 35~40°C에서 완전히 건조시켰다.

장용 코팅—원료약품 1 캡셀분을 피막제 HPMCP 35 mg, 가소제 Myvacet[®] 2 mg과 세탄올 2 mg, 아세톤 250 ml 및 에탄올 100 ml를 용매로 하여 다음과 같이 적용하였다. 먼저 용매를 혼합하고 여기에 Myvacet 과 HPMCP를 용해하여 장용액을 조제하였다. 소형 코팅 팬에서 내피층이 형성된 코어를 장용코팅하기 전에 약 35°C로 미리 가열하고 장용액을 분무하면서 35 ± 5°C로 건조하는 조작을 반복하고 분무종료 후에는 30분 동안 더욱 건조시켰다. 코팅이 완전히 종료된 후 35~40°C에서 바람으로 완전히 건조시켰다.

장용 코팅한 OMPED pellet의 함량실험—장용 코팅한 OMPED pellets 일정량을 정밀히 취하여 0.1 N 수산화나트륨용액 : 에탄올 : 물(5:5:90)의

Table II—Formula Sheet of Six Types of Omeprazole Tablets

Ingredients	Quantity(mg) per tablet					
	L-OMP	L-OMPED	C-OMP	C-OMPED	CC-OMPED	CE-OMPED
OMP	20	-	20	-	-	-
OMPED	-	23.5	-	23.5	23.5	23.5
Lactose	80	80	-	-	-	-
Chitosan	-	-	80	80	80	80
CAP ¹⁾	-	-	-	-	-	12
Propylene glycol	-	-	-	-	-	2
Total	100	103.5	100	103.5	103.5	5 117.

¹⁾ cellulose acetate phthalate.

혼액에 녹인 후 이 액을 적당히 희석하여 검액으로 하고, OMP 표준품 약 20 mg을 정밀히 취하여 같은 혼액으로 녹인 다음, 이 액을 적당히 희석하여 표준액으로 하여 HPLC로 정량하였다.

OMPED pellet의 용출시험—구형화한 OMPED pellet과 장용코팅한 OMPED pellet에 대하여 대한약전 일반시험법 중 용출시험 제2법에 따라 시험하였다. 이 약 1 캡셀분(OMP 20 mg 해당량)을 정밀히 달아 용기에 넣고, 인산염 완충액(pH 6.8) 500 ml에 100 rpm의 속도로 10, 20, 30분 경과 후 용출액을 취하여 여과한 다음 검액으로 하였다. 또한 OMP 표준품 약 20 mg을 정밀히 취하여 0.1 N 수산화나트륨용액 : 에탄올 : 물(5:5:90)에 녹인 다음 적당히 희석하여 이 액을 표준액으로 하여 검액을 HPLC로 정량하였다.

산저항성 시험—OMPED pellet 약 1 캡셀분을 정밀히 달아 용기에 넣고, 대한약전 일반시험법 중 용출시험 제2법에 따라 시험할 때 제1액 500 ml에 100 rpm의 속도로 2시간 경과 후 시험액을 70호체로 여과하고 체위의 잔류물을 물로 충분히 세척한 다음, 이를 0.1 N 수산화나트륨용액 : 에탄올 : 물(5:5:90)에 넣고 5분 동안 초음파 진탕하여 용해하여 검액으로 하였다. 따로 OMP 표준품 약 20 mg을 정밀히 취하여 같은 혼합 용매에 녹여 표준액으로 하고, 위와 같은 조건에서 검액을 HPLC로 정량하였다.

OMPED 정제의 제조와 평가

OMP 및 OMPED의 키토산(chitosan)정제의

제조—OMP 및 OMPED를 각각 20 mg 및 23.5 mg(OMP로서 20 mg 해당량)씩을 정확하게 달아 그 각각에 키토산 80 mg씩을 넣고 유발에서 잘 혼합한 다음 압축기를 사용하여 9,000 kg/cm²의 압력으로 압축하여 정제(C-OMP, C-OMPED)를 제조하고, 대조로서 키토산 대신에 유당 80 mg을 사용하여 압축정제를 제조(L-OMP, L-OMPED) 하였다(Table II).

표면가교시킨 키토산정제(CC-OMPED)의 제조—위에서 제조한 OMPED의 키토산 정제(C-OMPED)를 25% glutaraldehyde 수용액 중에 10 초간 담근 후 풍건하여 키토산정의 표면을 가교(cross-link) 시켜 CC-OMPED정을 제조하였다(Table II).

OMPED 장용정(CE-OMPED)의 제조—위에서 제조한 C-OMPED 정제를 셀룰로즈아세테이트 프탈레이트(CAP)를 제피제로 하여 필름코팅정(CE-OMPED)을 다음과 같이 만들었다. CAP 12 g을 에탄올 40 ml에 계속하여 흔들어 주면서 넣고 여기에 아세톤 30 ml을 넣어 CAP를 녹인다. 프로필렌글리콜 2 ml을 가하고 다시 아세톤 16 ml을 넣어 코팅액으로 하여 분사법으로 코팅하였다(Table II).

용출시험—위에서 제조한 L-OMP, L-OMPED, C-OMP, C-OMPED, CC-OMPED 및 CE-OMPED 정제에 대해서 대한약전 용출시험법의 회전검체통법으로 용출시험을 하였다. 용출시험액은 봉해시험법 제1액(pH 1.2)과 인산염완충액(pH 7.2)을 사용하여 회전속도를 50 rpm으로 하여 일정시간 간격으로 1 ml 씩을 취하여 0.45 Millex HV filter로 여과하고 여액에 대하여 HPLC법으로 방출된 OMP 양을 정량하였다.

직장좌제의 제조와 평가

좌제의 제조—OMP와 소 등¹⁰⁾의 방법에 따라 제조한 OMP-베타-시클로덱스트린 포접화합물(OMP-β-CD) 각각을 안정화제로 알기닌을 가하고 유발에서 갈아 200 호체(75 μm)를 통과시킨 후, Witepsol H-15 기제를 60~70°C 정도로 가온하여 용융시키고 다시 62~67°C로 유지시키면서 이 액에 200호체를 통과시킨 시료를 가하여 혼합시킨 후, 이 혼용물을 미리 성형한 공필름에 충전 냉각시켜 고화 성형하여 1 좌제 당 OMP로서 20

Table III--Formula Sheet of OMP Suppositories

Ingredients	Quantity(mg) per suppositories		
	I	II	III
OMP	20	-	-
OMPED	-	-	23.5 ¹⁾
OMP-β-CD	-	140 ^{b)}	-
Arginine	10	10	-
Witepsol H-15	1,070	950	1,076.5
Total	1,100	1,100	1,100

¹⁾ 20 mg as omeprazole.

mg을 함유하는 1.1 g의 좌제를 조제하였다. 또한, OMPED는 알기닌의 첨가 없이 위와 동일한 방법으로 좌제를 제조하였다(Table III).

좌제 중 OMP 정량-좌제 1개의 무게를 달아 0.1 N 수산화나트륨용액 : 에탄올 : 물(5:5:90)에 녹인후 냉수로 냉각하고 적당히 회석하여 0.45 μm의 Millex HV filter로 여과한 다음 OMP의 잔존량을 HPLC법으로 정량하였다.

좌제의 용출시험-위에서 제조한 OMP 좌제와 OMPED 좌제를 좌제 용출시험기를 이용하여 paddle법으로 실험하였으며, 37°C의 pH 7.4 phosphate buffered saline 500 ml 중에서 50 rpm으로 교반하면서 일정시간 마다(10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 150, 210분) 1 ml의 용출액을 취하여 0.45 μm millex HV filter 로 여과하고 여액에 대하여 HPLC법으로 방출된 OMP양을 정량하였다.

생체이용률시험

혈액 중의 OMP 정량법-혈장 중 OMP의 분석은 Lee²³⁾의 방법에 따라 Amantea²³⁾과 Mitsuyoshi²⁴⁾의 방법을 개선하여 실험방법 중에서 전처리 과정을 거침으로써 만족스럽게 HPLC로 분석할 수 있었다. 즉, 혈장 시료 1 ml를 취하여 1 M 탄산염 완충액(pH 9.5) 200 ml를 가한 다음 20초 동안 vortex mixing 하였다. 여기에 CH₃CN : CH₂Cl₂ (1 : 1) 혼액 4 ml를 추가하여 5분 동안 vortex mixing하고 5,000 rpm에서 10 분간 원심 분리하였다. 아래층을 취하여 여과하고 여액 2 ml를 취하여 질소가스를 통하면서 감압하에서 증발건조한 다음 이동상 200 ml를 추가하여 30초 동안 vortex mixing 한 액을 검액으로 하고, 따로 OMP 표준품을 이동상에 녹여 최종농도가 1 ml/

ml가 되도록 회석하여 다음과 같은 조건으로 정량하였다. 단 좌제의 생체이용을 평가시 주입량은 100 ml로,검출기 파장은 302 nm에서 시행하였다.

HPLC Condition

Column: μ-Bondapak C₁₈

Mobile phase: Acetonitrile : pH 7.6 phosphate buffer(28:72)

Flow rate : 1.1 ml/min.

Sensitivity : 0.01 aufs

Injection volume : 10 μl or 100 μl

Detector : 280 nm or 302 nm

동물시험-체중 1.5~2.3 kg의 건강한 albino 토끼(수컷)를 철망 상자 속에서 동일한 조건으로 4일 이상 일정한 고체사료(삼양사)와 물을 자유롭게 먹게 하였다. 48시간 절식하는 동안에는 변을 먹지 못하게 하고 10% 포도당액을 자유롭게 마실 수 있게 하여 실험에 사용하였다. 유당을 부형제로 한 L-OMP 및 L-OMPED정제 그리고 키토산을 부형제로 가하여 만든 C-OMPED 정제 중 표면가교시킨 것(CC-OMPED)과 CAP로 코팅시킨 정제(CE-OMPED)를 각각 경구투여하였다. 경구투여는 식도를 통해 직경 5 mm Levine 관 30 cm 깊이까지 넣고 경구용 정제를 파라핀 필름으로 씌운 다음 Levine 관에 넣을 때 마찰을 줄이기 위하여 바셀린을 관의 표면에 바르고 넣는다. Tube 반대쪽 끝에 연결한 주사기를 통해 물 30 ml를 밀어 넣어 수압으로 파라핀 필름이 찢어지면서 정제가 위 내로 밀려 나가게 하였다. 한편 좌제투여군은 토끼를 48시간 절식시켜도 완전하게 변을 제거할 수 없으므로 직경 5 mm의 Levine 관으로 직장상부 15 cm까지 변을 밀어 넣은후 좌제를 투여하고, 2 cm 길이의 비닐튜브로 씌운 솜을 곧바로 항문부에 넣고 클립으로 고정하여 약액이 누출되지 않도록 하였다.

약물투여후 채혈시기는 경구투여군에 대해서는 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 및 480분에, 좌제투여군에 대해서는 15, 30, 60, 90, 150, 210 및 270분에 채혈하였다.

혈액채취는 크실렌을 사용하여 토끼의 귀정맥 혈관을 확장시킨 후 헤파린을 처리한 1회용 3 ml

Table IV—Dissolution Data (mean, n=3) of OMPED Pellets

Time (min)	OMPED sub-coating (%)	OMPED enteric coating ¹⁾ (%)
10	89.2	65.8
20	94.0	82.8
30	93.6	85.6

¹⁾ Acid resistant data 99.5(%)

주사기로 채취하였다. 주사기는 헤파린 1000 IU. 로 주사기의 기벽을 적시는 정도로 미리 처리하였다. 매회 마다 3ml를 채혈하였으며 이를 원심 분리하여 (10,000 rpm, 10초) 혈장 1ml를 얻었다. 또한, 좌제 투여 전 공시험용으로 2ml 이상을 채혈하였다. 얻어진 혈장은 정량할 때까지 냉동 보관하였다가 위의 HPLC 정량법으로 혈장중의 OMP의 농도를 측정하였다. 이 결과로부터 시간에 따른 농도 곡선을 구하고 MULTI program에 의하여 AUC, T_{max} 및 C_{max}를 구하였다.

결과 및 고찰

경구용 OMPED pellet의 평가

OMP에 비하여 안정성과 흡수율이 우수한 OMPED 경구투여용 제제를 개발하기 위해서는 OMP 제제에서 가장 핵심부분인 코어가 보관과 정중 일정한 안정성을 유지해야 할 뿐만 아니라 흡수부위인 소장에도달하였을 때 신속한 방출을 필요로 하므로 안정성 및 용출성 모두를 만족해야 한다. 안정성은 OMP에 비하여 OMPED가 월등하므로²⁵⁾ 안정화제의 첨가 없이 제조하였고, 효과적인 용출을 위해서 결합제, 결합액, 부형제, 붕해제 및 용출화제의 선택에 초점을 맞추었으며, 염기성염과 장용성제피와의 중화반응을 고려하여 코어와 장용피간에 subcoating을 하여 상호작용을 방지하고자 하였다.

구형 pellet의 용출-소장에서 용출성을 보기 위해 코어를 구형화한 pellet의 용출시험을 pH 6.8에서 실시한 결과, OMPED는 10분에 89.26%, 20분에 94.0%, 30분에 93.6% 용출되어서 용출기준에 적합하였다(Table IV).

장용코팅한 pellet의 용출-내피층을 만들어

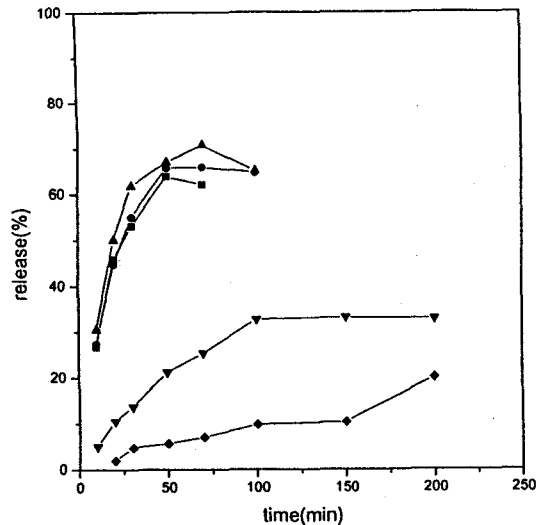


Figure 1—Release profiles of each formulation at pH 1.2 (n=3).

key : ■; L-OMP, ●; L-OMPED, ▲; C-OMPED, ▼; CC-OMPED, ◆; CE-OMPED

Table V—Dissolution Data (%) of Each Tablet at Medium of pH 1.2 (mean, n=3)

Tablet	Time (min)							
	10	20	30	50	70	100	150	200
L-OMP	26.7	45.8	53.0	63.8	62.0	-	-	-
L-OMPED	27.3	44.7	55.0	65.7	65.9	64.6	-	-
C-OMPED	30.5	50.1	61.7	67.0	70.8	65.0	-	-
CC-OMPED	5.0	10.5	13.7	21.1	25.3	32.7	33.1	32.9
CE-OMPED	-	2.0	4.7	5.6	7.0	9.7	10.3	20.0

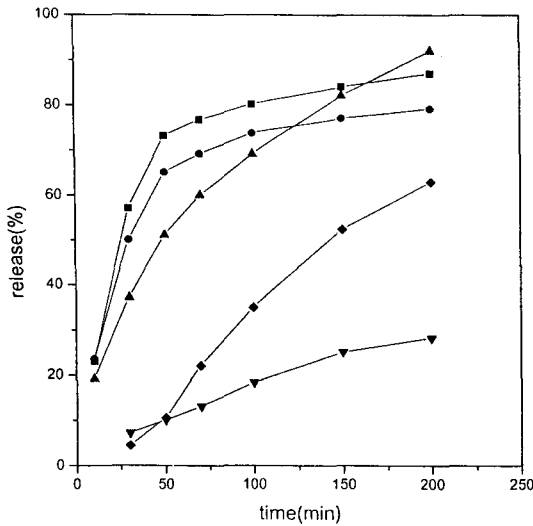
코어와 장용피간의 금기반응을 확실히 차단하여 HPMCP 장용코팅한 pellet에 대하여 장용코팅의 적합성을 실험하기 위한 내산성실험을 실시한 결과 99.5%로 완벽하였다. pH 6.8에서 장용 코팅한 OMPED pellet의 용출시험 결과는 10분에 65.8%, 20분에 82.8%, 30분에 85.6%가 용출되었다(Table IV).

정제의 평가

용출경향-제조된 각종 정제에 대하여 용출액을 제1액으로 하여 용출시험을 한 결과는 Table V 및 Fig. 1과 같다. 부형제로 유당을 사용한 L-OMP 정제와 L-OMPED 정제, 그리고 키토산을 부형제로 하여 제조된 C-OMPED정제의 용출특

Table VI—Dissolution Data (%) of Each Tablet at Medium of pH 7.2 (mean, n=3)

Tablet	Time (min)						
	10	30	50	70	100	150	200
L-OMP	23.0	57.0	73.0	76.7	80.0	84.0	87.0
L-OMPED	23.5	50.0	65.0	69.1	73.6	77.0	79.1
C-OMPED	19.1	37.1	51.0	60.0	69.0	82.0	92.0
CC-OMPED	-	7.2	10.0	13.0	18.3	25.0	28.2
CE-OMPED	-	4.5	10.5	22.0	35.0	52.3	62.8

**Figure 2**—Release profiles of each formulation at pH 7.2. key : ■, L-OMP, ●, L-OMPED, ▲, C-OMPED, ▼, CC-OMPED, ◆, CE-OMPED

성은 비슷한 양상을 나타냈으며, 특히 용출 초기에는 용출속도가 빠르게 용출되는 경향이 특이한 점이었다. 그러나 60분이 경과한 다음부터는 OMP의 농도가 감소하는 것을 볼 수 있었는데, 이것은 OMP의 안정성과 관계가 있는 것으로 생각된다. 즉, 60분 이후에는 정제로부터 약물이 거의 다 용출되었으나 pH 1.2의 산성에서는 OMP가 불안정하여 분해속도가 용출속도보다 크기 때문인 것으로 생각되는 반면, 키토산을 부형제로 하고 표면을 가교시킨 CC-OMPED 정제와 CAP 코팅시킨 CE-OMPED 정제는 약물의 용출이 상당히 지연되었다. 특히 CAP로 코팅한 정제가 지연효과가 가장 컸다.

한편, 인산염완충액(pH 7.2)을 사용하여 용출

시험한 결과는 Table VI과 Fig. 2와 같다. 이 결과로 보면 유당을 부형제로 한 L-OMP 정제가 용출이 가장 빨랐으며 그 다음 유당을 부형제로 한 L-OMPED 정제, 키토산을 부형제로 한 C-OMPED 정제, 키토산을 부형제로 하고 CAP로 코팅시킨 CE-OMPED 정제, 키토산을 부형제로 하고 표면을 가교시킨 CC-OMPED 정제 등의 순서로 감소하는 것을 알 수 있다. 그러나 특징적인 요소는 키토산을 부형제로 한 C-OMPED 정제가 유당을 부형제로 한 L-OMPED 정제보다 초기의 용출속도는 늦지만 약 60분이 지나면 오히려 용출속도가 빨라진다. 그 이유는 키토산 분자내의 $-NH_2$ 기의 H^+ 와의 친화성으로 인하여 분자내로의 수분의 침투가 용이하여 용출속도가 커지나 초기에는 압축에 의한 결합력이 키토산이 유당보다 크기 때문인 것으로 생각된다. 지연효과가 가장 큰 경우는 키토산의 표면을 가교시킨 정제이며 알칼리에서도 분해가 되지 않는 것으로 볼 때 colon delivery에의 응용 가능성도 시사해 준다. CAP로 코팅한 경우와 표면을 가교시킨 경우에는 시간에 따라서 일정한 용출속도 즉, 영차반응(zero order)의 용출 양상을 나타내어서 장용성 지속성 제제로도 개발가능할 것으로 생각된다.

생체이용율—경구투여에서 OMP와 OMPED와의 생체이용율의 차이를 알아보기 위하여 유당을 부형제로 한 L-OMP정제 및 L-OMPED 정제와, 장용성 제제로의 적합성을 검토하기 위하여 키토산을 부형제로 하고 표면을 가교시킨 장용성 CC-OMPED 정제 및 CAP로 코팅시킨 CE-OMPED 정제를 토끼에게 경구투여하였을 때, 혈장중 OMP농도-시간곡선은 Fig. 3과 같았으며, 그 때의 C_{max} , T_{max} 및 AUC는 Table VII과 같았다.

여기서 유당을 부형제로 사용한 정제의 최고 혈중농도에 도달하는 시간(T_{max})은 두 시료 모두 80분으로 차이를 나타내지 않았으나 5시간까지의 AUC를 비교하면 $116.89 \mu g \cdot min/ml$ 와 $161.10 \mu g \cdot min/ml$ 로서 OMPED가 크다는 것을 알 수 있다. 그러나 키토산을 부형제로 하고 표면을 가교시킨 CC-OMPED 정제와 CAP로 코팅시킨 CE-OMPED 정제의 T_{max} 는 각각 260분과 240분으로 표면가교시킨 것이 CAP로 코팅시킨 것보다 더

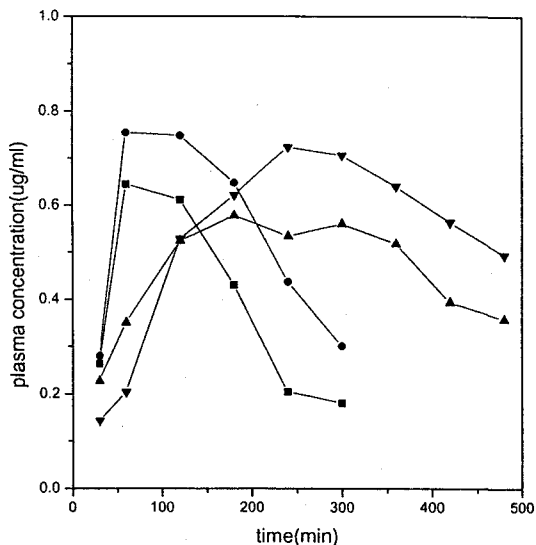


Figure 3—Plasma concentration-time curves for OMP of each formulation after oral administration to rabbits.
key : ■; L-OMP, ●; L-OMPED, ▲; C-OMPED, ▼; CC-OMPED

Table VII—Pharmacokinetic Parameters of Tablets (mean \pm SD, n=3)

Formulation	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_{max} (min)	AUC _t ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$)
L-OMP	0.68 ± 0.05	80.0 ± 34.64	116.89 ± 10.09
L-OMPED	0.79 ± 0.07	80.0 ± 34.64	161.10 ± 10.01
CC-OMPED	0.63 ± 0.06	260.0 ± 124.90	219.45 ± 21.79
CE-OMPED	0.77 ± 0.04	240.0 ± 60.00	254.85 ± 13.91

길었다. 표면가교시키면 산성에서는 CAP로 코팅시킨 것보다 약물의 용출속도가 약간 빨랐으나 알칼리성에서는 오히려 CAP로 코팅시킨 것이 더 빨랐으며 그 이유는 앞에서 말한 바와 같이 CAP가 알칼리성에서 더 쉽게 분해되기 때문인 것으로 생각된다. 따라서 약물속도론 파라미터중에서 T_{max} 는 표면가교시킨 CC-OMPED 정제에서 더 길어진 것으로 설명할 수 있다. 또한, 유당을 부형제로 한 정제보다는 T_{max} 가 훨씬 길며, AUC도 표면가교시킨 것은 $219.45 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$, CAP로 코팅시킨 것은 $254.85 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 로 CAP로 코팅한 것이 약간 큰 것으로 보이나 유의적인 차이는 볼 수 없었다. 그러나 이 두 제제 모두 단순히

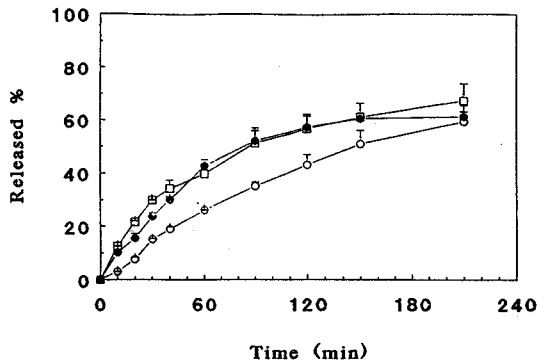


Figure 4—Dissolution profiles for various suppositories in pH 7.4 phosphate buffered saline at 37°C using 50 rpm suppository release tester (mean \pm SD, n=3).
key : ○; OMP, ●; OMP-g-CD, □; OMPED

유당을 부형제로 한 것보다는 AUC가 증가되는 것을 알 수 있다.

좌제의 평가

용출시험—용용법에 따라 유지성 기체 Witepsol H-15로 만든 좌제를 가지고 좌제 용출시험기에 의한 paddle법으로 실험한 결과 Fig. 4와 같았다. OMP 좌제의 경우에는 150 분간에 불과 50% 정도의 용출율을 나타내었으나, OMPED 좌제는 초기에 용출이 우수하여 30분 정도에서 약 30% 용출되었고, 약 90 분에서 50% 정도 용출되어 OMPED 좌제의 용출율이 OMP 좌제 자체보다 훨씬 우수함을 알 수 있었고, β -CD 좌제 역시 OMP 좌제 단독보다는 우수하였으며 이것은 물에 대한 용해도 차이 때문이라고 생각된다. 또한, 좌제의 방출특성은 1차²⁶⁾ 또는 Higuchi 식²⁷⁾에 따라 모두 해석할 수 있었다.

좌제의 생체이용률—OMP 좌제, OMP- β -CD 좌제, 및 OMPED 좌제에 대한 직장투여 후 분석한 혈장농도를 Fig. 5에 나타내었고, 이 데이터를 근거로 하여 Moment 해석법²⁸⁾으로 구한 각종 파라메타 AUC, T_{max} 및 C_{max} 값을 Table VIII에 나타내었다.

OMPED 좌제는 T_{max} 에 도달하는 시간이 30분이며, 이때의 혈중농도는 $0.914 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로, 대조좌제인 OMP 좌제 및 OMP- β -CD 좌제에 비하여 월등히 높았다. OMPED 좌제의 *in vivo* 실험결과 OMP 좌제 자체에 비하여 T_{max} 에 도달하는 시간이

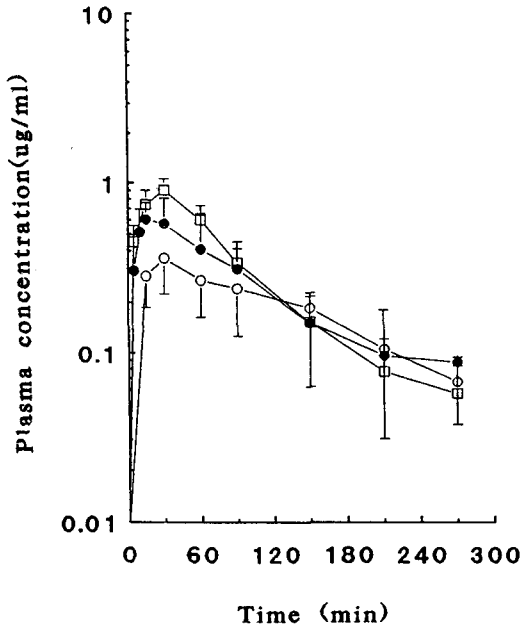


Figure 5—Plasma concentration-time curves for OMP of various suppositories after rectal administration to rabbits (mean \pm SD, n=6).
key : \circ ; OMP, \bullet ; OMP- β -CD, \square ; OMPED

약간 빠르고 C_{max} 도 약 2배 가량 높았다. 이상의 사항을 종합하여 보면, 대조 좌제인 OMP 좌제 및 OMP- β -CD 좌제에 대한 OMPED 좌제의 상대적인 AUC값이 약 30% 정도 높았다.

결론

오메프라졸의 에칠렌디아민 복합체(OMPED)를 만들어 경구투여용 pellet제제와 정제, 그리고 직장좌제 등을 OMP를 대조로 하여 제제설계하고, 이에 대한 용출시험, 정제 및 좌제를 생체에 투여하였을 때의 생체이용율을 구하여 그 이용율의 차이 및 용출속도와 생체이용율의 상관성을 검토하였다.

1. OMPED를 OMP로서 20 mg 함유한 코어를 만들고 subcoating을 거쳐 HPMCP로 장용피한 pellet으로 설계하여 소규모로 시험생산한 결과 산저항성이 완벽하고 용출속도가 양호하여 OMPED 복합체가 경구용 OMP제제로의 실용화가 가능하리라 사료된다.

2. 키토산을 부형제로 하고 CAP로 코팅한 정

Table VIII—Pharmacokinetic Parameters of Suppositories (mean \pm SD, n=3)

Formulation	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_{max} (min)	AUC _t ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$)
OMP	0.377 \pm 0.135	37.50 \pm 24.11	61.90 \pm 25.79
OMP- β -CD	0.709 \pm 0.176	24.17 \pm 17.18	68.61 \pm 29.48
OMPED	0.914 \pm 0.153	30.00 \pm 0.00	86.53 \pm 18.61

제는 용출지연효과가 가장 크게 나타났으며, 또한 유당을 부형제로 한 L-OMP 및 L-OMPED정제의 생체이용율은 5시간까지의 AUC가 116.89 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 와 161.10 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 로서 OMPED의 AUC가 더 높게 나타났다. 또한, OMPED를 CAP로 코팅하여 용출을 지연시킨 CE-OMPED 정제가 255 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 의 가장 큰 AUC값을 나타내었다.

3. Witepsol H-15 기체를 사용한 좌제의 생체이용율은 OMPED 좌제가 86.53로서 OMP의 61.9 및 OMP- β -CD의 68.6 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 에 비하여 AUC가 가장 컸다.

이상의 결과를 새로운 OMP염 OMPED를 사용하여 보다 안정성과 생체이용율이 높은 경구용 제제나 직장좌제의 개발이 가능할 것으로 기대된다.

감사의 말씀

이 연구는 1994년도 보건사회부 연구지원사업의 연구개발비로 이루어졌기에 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) T. Berglindh and G. Sachs, Emerging strategies in ulcer therapy : Pumps and receptors, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl. 108), 7-14 (1985).
- 2) H.F. Helander, C.-H. Ramsay and C.-G. Regrdh, Localization of omeprazole and metabolites in the mouse, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl. 108), 95-104 (1985).
- 3) H. Larsson, H. Mattson, G. Sundell and E. Carlsson, Animal pharmacodynamics of ome-

- prazole - A survey of its pharmacological properties *in vivo*, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl.108), 23-35 (1985).
- 4) 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).
 - 5) A.L. Ganser and J.G. Forte, K⁺-stimulated ATPase in purified microsomes of bullfrog oxyntic cells, *Biochim. Biophys. Acta*, **307**, 169-180 (1973).
 - 6) 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).
 - 7) J.F. White, Omeprazole inhibits H⁺ secretion by *Amphiuma jejunum*, *Am. J. Physiol.*, **248**, G256-G259 (1985).
 - 8) E. Fellenius, T. Berglinde, G. Sachs, L. Olbe, B. Elander, S.-E. Sjöstrand and B. Wallmark, Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H⁺/K⁺) -ATPase, *Nature*, **290**, 159-161 (1981).
 - 9) G.W. Adelstein, C.H. Yen, R.A. Haack, S. Yu, G. Gullikson, D.V. Price, C. Anglin, D.L. Decker, H. Tsai and R.H. Keith, Substituted 2-[(2-benzimidazolylsulfanyl)methyl] anilines as potential inhibitors of H⁺/K⁺-ATPase, *J. Med. Chem.*, **31**, 1215-1220 (1988).
 - 10) U. Minoru, C. Masatoshi, M. Seiji, Y. Hiroshi, Y. Katsuya, K. Toshimi, Y. Youichi and N. Kazuyuki, Studies on proton pump inhibitors. III. Synthesis of 8-[(2-benzimidazolyl)sulfanyl methyl]-1,2-dihydroquinolines and related compounds, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**(2), 534-537(1990).
 - 11) W.B. Im, J.C. Sih, D.P. Blakeman and J.P. McGrath, Omeprazole, a specific inhibitor of gastric (H⁺/K⁺)-ATPase, is a H⁺-activated oxidizing agent of sulfhydryl groups, *J. Biol. Chem.*, **260**(8), 4591-4597 (1985).
 - 12) J. Senn-Bilfinger, U. Kr ger, E. Sturm, V. Figala, K. Klemm, B. Kohl, G.Rainer, H. Schaefer, T.J. Blake, D.W. Darkin, R.J. Iffe, C.A. Leach, R.C. Mitchell, E.S. Pepper, C.J. Salter, N.J. Viney, G. Huttner and L. Zsolnai, (H⁺/K⁺)-ATPase inhibiting 2-[(2-Pyridylmethyl)sulfanyl] benzimidazoles. 2. The reaction cascade induced by treatment with acids. Formation of 5H-pyrido[1',2' : 4,4] [1,2,4] thiazino [2,3-a] benzimidazol- 13-ium salts and their reactions with thiols, *J. Org. Chem.*, **52**, 4582-4592 (1987).
 - 13) J.C. Sih, W.B. Im, A. Robert, D.R. Graber and D.P. Blakeman, Studies on (H⁺/K⁺)-ATPase inhibitors of gastric acid secretion. Prodrugs of 2-[(2-pyridinylmethyl)sulfanyl]benzimidazole proton-pump inhibitors, *J. Med. Chem.*, **34**, 1049-1062 (1991).
 - 14) P. Lorentzon, B. Eklundh, A. Brändström and B. Wallmark, The mechanism for inhibition of gastric (H⁺/K⁺)-APTase by omeprazole, *Biochim. Biophys. Acta*, **817**, 25-32 (1985).
 - 15) B. Wallmark, P. Lorentzon, and H. Larsson, The mechanism of action of omeprazole - A survey of its inhibitory action *in vitro*, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl.108), 37-51 (1985).
 - 16) C. Cederberg, G. Ekenved, T. Lind and L. Olbe, Acid inhibitory characteristics of omeprazole in man, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl.108), 105-112 (1985).
 - 17) J.I. So, C.H. Lee and G.J. Rhee, Studies on the formulation of inclusion complex between omeprazole and β-cyclodextrin, *Yakhak Heji*, **35**(5), 372-378 (1991).
 - 18) 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).
 - 19) G.J. Rhee, K.M. Lee, E.Y. Kim, C.H. Lee and S.J. Hwang, Development of new omeprazole-ion exchange resin complex, *Yakhak Hoeji*, **38**(3), 250-264 (1993).
 - 20) 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).
 - 21) 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).

- 22) C.H. Lee, A study on pharmaceutical formulation of rectal suppositories of omeprazole, Ph. D. thesis, Chungnam Natl. Univ. (1993).
- 23) M.A. Amantea and P.K. Narang, Improved procedure for quantitation of omeprazole and metabolites using reversed phase high performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **426**, 216-222 (1988).
- 24) N. Mitsuyoshi, Phase I study of omeprazole-single dose and multiple dose studies, *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **4**, 19-24 (1988).
- 25) S.J. Oh, E.Y. Kim, K.S. Kim, Y.J. Kim and G.J. Rhee, Ethylenediamine complex for stabilization of omeprazole, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **25**(1) (1995) (in press).
- 26) M. Tsuruoka, T. Hashimoto and H. Seo, Enhanced bioavailability of phenytoin by β -cyclodextrin complexation, *Yakugaku Zasshi*, **101**(4), 360-367 (1981).
- 27) A.L. Weiss and B.J. Sciarrone, Release rates of salicylates from cocoa butter I, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 980-982 (1969).
- 28) M. Gibaldi and D. Perrier, *Pharmacokinetics*, 2nd Ed., Marcel Dekker, Inc. New York, U.S.A. pp. 433-444 (1982)