

Omeprazole 수지염의 흰쥐와 토끼에서의 위장관내 산도변화에 따른 흡수변화 및 교차시험법에 의한 약물동태연구

권광일* · 심상호

충남대학교 약학대학

(Received May 20, 1995)

Pharmacokinetics of Omeprazole-Resin by Crossover Design and the Variation of Absorption upon pH Change in the Guts of the Rat and the Rabbit.

Kwang-il Kwon* and Sang-ho Shim

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

Abstract—Pharmacokinetic profiles of omeprazole enteric coated granules including Ramezole[®], Losec[®], omeprazole-Na and omeprazole-resin salt were studied using the crossover design in rats and rabbits. The absorption variance of the preparations at the altered pH condition of the gastrointestinal tract was also studied. After oral administration of four omeprazole enteric coated pellets (10 mg/kg) with and without concomitant administration NaHCO₃ (5 mg/ml, 60 mM) in the rats, the differences of absorption rate and extent were evaluated. In the NaHCO₃ administration group, the T_{max} appeared to be 2~10 times shorter than water administration group, and the C_{max} also increased to about 4 times, and the AUC increased to about 2.5 times. Pharmacokinetic parameters of four omeprazole enteric coated pellets in rats showed no statistical significance (ANOVA, P>0.05) in both groups. In the crossover study, the second dosed drug showed 4~5 times increased bioavailability than first dosed drug, which shows the strong carry-over effect of acid secretion of the first dosed drug. The differences of the pharmacokinetic parameters of the two test formulations (Losec[®] and omeprazole-resin) showed no statistical significance.

Keywords □ Omeprazole resin, Omeprazole Na, Pharmacokinetics, pH change, Absorption.

Omeprazole(이하OMP)은 위장관 벽세포의 위장의 수소이온 펌프인 H⁺/K⁺-ATPase를 선택적으로 그리고 비가역적으로 억제하여 위산 농도를 저하시키는 약물로 다수의 종(생쥐, 흰쥐, 개 및 인체)에서 빠르게 흡수되며 위산 분비를 현저히 감소시키는 benzimidazole 유도체이다.

위산의 억제 정도가 위, 십이지장의 소화성 궤양의 치료효과를 나타내는 가장 중요한 지표인데, OMP가 위산 분비의 억제 능력이 크기 때문에 상부 위장관에서의 산 분비와 관련된 질병에 매우 유효하다고 알려져 있다¹⁻¹⁰⁾.

OMP는 물에는 약간 녹으나 알칼리성 수용액, 메탄올, 에탄올 및 메칠렌 클로라이드등에는 매우 잘 용해되며 pKa가 3.97과 8.8인 양성 화합물로서 산성 수용액에서는 쉽게 분해되어 암자색 물질로 변화된다. 따라서, OMP의 위산에 대한 불안정성과 소장상부에서 주로 흡수되는 특성으로 인하여 경구 복용시 약물 자체의 분해율과 흡수율의 차이가 커서 이로인한 혈장 농도의 변화로 약효의 개인차가 매우 클 것으로 예상된다^{11, 16)}. 이러한 OMP의 안정성에 따른 문제점과 생체이용률을 향상시키기 위한 시도들이¹⁷⁾ 행해져 왔으며 본 연구에서는 음이온 교환 수지를 이용한 OMP-수지 복합체를 개발하기 위하여 시험제제로 사용하였다.

본 실험은 크게 2가지로 나누어 행해졌다. 첫째로 시

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

판중인 OMP 장용성 제제(Losec[®] 및 Ramezole[®])와 OMP-Na 및 OMP-수지염의 장용성 제제 각각을 흰쥐에 경구투여한 후 시간별 혈장 농도를 측정해 약물의 생체이용률을 비교하고자 하였다. 실험에 있어서 일정 농도의 중조를 병용 투여하여 위장관내 pH 변동에 따른 약물의 흡수 변화를 관찰하였고 사료의 투여 여부에 의한 흡수 차이도 측정하였다. 둘째로 흰쥐에 시판 장용성 제제인 Losec[®] 과 신규제제인 OMP-수지염의 장용성 제제를 5일간의 간격으로 교차 경구 투여한 후 시간별 혈장 농도를 측정해 투여 순서에 의한 차이(carry-over effect) 및 두 제제간의 생체이용률의 차이를 연구하고자 하였다. 또 이와 병행하여 토끼에 위의 두 약물을 7일간의 투여 간격으로 교차 투여한 후 경시적인 혈장 농도 변화를 통해 종간의 생체이용률 변화 및 약효 지속 시간의 차이를 비교 연구하고자 하였다.

실험 방법

재료 및 기기

분석 기기로는 High performance liquid chromatography system을 사용하였는데 이 system은 Waters 600 E system controller (Milford, MA, USA), Waters 510, 600 pumps (Milford, MA, USA), Rheodyne 7125 injector (Cotani, CA, USA), Ten-port multifunction valve (Valco, Houston, TX, USA), Waters 486 UV detector (Milford, MA, USA), Waters 746 data module integrator (Milford, MA, USA)로 구성되어 있다. 재료로는 Losec[®](OMP 장용성 과립, 유한양행), Ramezole[®](OMP 장용성 과립, 한미약품), OMP-Na (OMP-Na염 장용성 과립, 한미약품), OMP-resin(OMP-수지염 장용성 과립, 한미약품)을 사용하였다.

실험동물

웅성 S.D. 흰쥐와 토끼를 삼육 실험 동물 농장에서 입수해 충남대학교 약학대학 실험 동물실에서 약 2~3주간 순화 기간을 거친 후 건강하고 발육 상태가 양호한 동물을 사용하였다. 실험 동물실의 사육 환경은 온도 $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도 $55 \pm 10\%$ 에서 조명 시간을 12시간 주기(a.m. 8:00~p.m. 8:00 점등)로 조절하면서 불빛 고형 사료는 충분히 공급하였다. 특히 토끼의 경우 절

식 기간 동안 10% 포도당 용액을 자유롭게 마실 수 있도록 하였고, 2~2.5 kg의 체중이 되었을때 실험에 사용하였다.

위내 산도변화 및 사료에 의한 OMP 흡수 비교

위장관내 pH 변화 및 사료에 의한 흡수차이를 관찰하기 위해 투여 계획을 설정한 후 모든 시험 약물을 OMP로서 10 mg/kg의 용량으로 체중에 따라 환산하여 투여관을 이용해 경구 투여하였다. 실험동물로는 체중 336.6 ± 4.1 g의 흰쥐를 투여 개시전에 무작위로 임의배치법에 따라 배치하였으며 절식군의 경우 실험 24시간 전부터 고형 사료의 공급을 중단하였다. 실험시 각 군의 예수는 5마리로 하였다. 실험군의 구성은 다음과 같다.

실험군 및 투여방법	
중조 투여군 (5 mg/ml NaHCO ₃ , 2 ml/마리 투여)	
절식군	Losec [®] (OMP 장용성 과립, 유한양행) Ramezole [®] (OMP 장용성 과립, 한미약품) OMP-Na (OMP-sodium염 장용성 과립) OMP-resin (OMP-resin염 장용성 과립)
비절식군	Ramezole [®] OMP-resin
중조 비투여군 (물, 2 ml/마리 투여)	
절식군	Losec [®] Ramezole [®] OMP-Na OMP-resin

혈액 응고를 방지하기 위하여 50 I.U./ml 헤파린으로 처리한 1회용 주사기(2 ml, 23 G)를 이용하여 직접 심장에서 채혈하였다. 채혈 시간은 약물 투여후 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0 및 6.0 시간으로 하였으며 1회 채혈량은 0.5~1.0 ml로 하였다. 채혈한 혈액은 즉시 4500 rpm에서 15 분간 원심 분리하여 혈장을 취해 이를 분석시까지 -20°C 에서 냉동보관하였다.

흰쥐에 교차시험시 Losec[®] 과 OMP-수지염의 약물 동태 비교

체중 489 ± 2.6 g의 흰쥐를 사용하여 실험하였다. 실험 전 약 24시간 동안 절식시키고 ketamine HCl (125 mg/kg/2.5 ml)을 복강투여하여 마취시킨 후, 고정대에 배위 고정시켰다. 좌측 대퇴부의 털을 깎고 수술 부위를 1 cm 가량 자르고 주위 조직으로부터 대퇴부 동맥과 정맥을 분리시킨 후 봉합사(4/0 surg-

ical silk) 두가닥으로 동맥을 감쌌다. 대퇴동맥의 다리쪽 봉합사를 단단히 묶고 지혈 클립으로 동맥을 잡은 후 20 I.U./ml 헤파린 용액을 채워 cannula를 삽입하였다. 15 G 바늘을 사용하여 cannula를 대퇴부에서 등부위를 통해 목뒤로 빼낸후 cannula를 치과용 시멘트를 사용하여 목 뒤 부분에 고정시키고 실험개시 전까지 동물실에 방치하였다¹⁸⁾.

Cannulation된 흰쥐를 두 그룹으로 나누어 2회에 걸쳐 교차시험 하였으며 투여간격은 5일로 하였다. 각 제제를 OMP로서 10 mg/kg의 용량으로 체중에 따라 환산하여 zonde를 이용해 경구 투여하였으며 투여시 중조(5 mg/ml, 2 ml/마리)를 병용 투여하였다.

약물투여후 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0 및 8.0 시간에 대퇴부 동맥에 삽입한 cannula로부터 혈액을 채취하였으며 1회 채혈량은 0.5 ml로 하였다. 채혈한 혈액은 즉시 4500 rpm에서 15 분간 원심 분리하였고, 얻어진 혈장은 약물농도 분석시까지 -20°C 에서 냉동보관하였다.

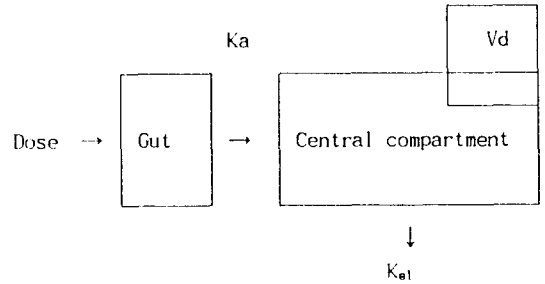
토끼에 교차시험시 Losec[®] 과 OMP-수지염의 약물 동태 비교

실험 2일전부터 절식시키고 10% 포도당 용액을 공급한 체중 2~2.5 kg의 건강한 토끼를 대상으로 하였다. 고정대에 토끼를 넣고 두 장용성 제제를 각각 레빈 튜브(18호)에 넣은 후 이때 마찰을 줄이기 위하여 바셀린을 튜브표면에 바른 다음 토끼의 입을 약물 투여용 막대로 고정시켰다. 튜브끝을 위식도를 통해 30 cm 깊이까지 넣고, 연결된 주사기를 이용하여 중조(5 mg/l, 10 ml/마리)를 밀어넣어 수압에 의해 캡셀이 밀려나가게 하였다. 투약은 OMP-수지염의 장용성 제제를 OMP로서 10 mg/kg의 용량으로 체중에 따라 환산하여 각각 경구 투여하였으며 투여시간 간격은 7일로 하였다. 투여후 혈액 응고를 방지하기 위하여 50 I.U./ml 헤파린으로 처리한 일회용 주사기로 토끼의 귀정맥에서 채혈하였다. 채혈 시간은 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0 및 8.0 시간으로 채혈량은 약 1 ml로 하였으며 채혈 즉시 원심 분리한 후 얻어진 혈장은 약물농도 분석시까지 -20°C에서 냉동보관하였다.

약물동태 파라미터의 산출

시간에 따른 혈장중의 OMP 농도변화를 1차속도론에 따르는 1-컴파트먼트 개방 모델을 이용하여 Dam-

ping Gauss-Newton법으로 처리하였다. Computer program으로 "Boomer"를 이용하여 IBM PC로 처리하였으며 이로부터 혈장농도-시간곡선하 면적(AUC), 흡수속도 상수(Ka), 소실속도 상수(Kel), 분포용적(Vd) 등의 약물동태 파라미터를 각각 산출하였다^{19, 22)}.



$$* C_p = \frac{F \cdot K_a \cdot \text{Dose}}{V_d \cdot (K_a - K_{el})} (e^{-K_{el}t} - e^{-K_a t})$$

- Cp: 시간 t에서의 혈장중 약물 농도
- Ka: 흡수속도상수
- Vd: 분포용적
- Kel: 배설속도상수
- F: 생체이용률

AUC 는 사다리꼴 면적 계산법에 의하여 산출하였으며 마지막 측정점(C_p^{last}) 이후의 면적은 C_p^{last}/K_{el}로 구하였다. 그 외의 파라미터인 배설 반감기(t_{1/2}), 최고 혈장 농도 도달 시간(T_{max}), 최고 혈장 농도(C_{max})는 각각 다음 식에 의하여 계산하였다.

$$* \text{배설 반감기 } t_{1/2} = 0.693/K_{el}$$

* 최고 혈장 농도 도달 시간

$$T_{max} = \frac{2.303 \cdot \log(K_a/K_{el})}{(K_a - K_{el})}$$

* 최고 혈장 농도

$$C_{max} = \frac{K_a \cdot \text{Dose} \cdot F}{(K_a - K_{el})} (e^{-K_{el} \cdot T_{max}} - e^{-K_a \cdot T_{max}})$$

결 과

위내 pH 변화 및 사료에 의한 흡수 비교

네 종류의 OMP 장용성 제제를 흰쥐에 경구투여 한

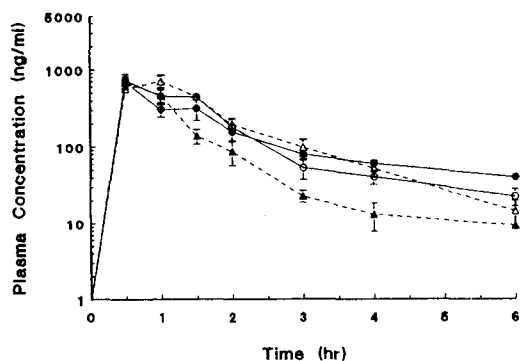


Fig. 1 — Mean plasma concentration versus time curves in fasting S.D. rats following an oral administration of Losec[®] (●), Ramezole[®] (○), OMP-resin (▲) and OMP-Na (△) 10 mg/kg with sodium bicarbonate (10 mg in 2 ml). Each point represents the mean \pm S.E. value (n=5).

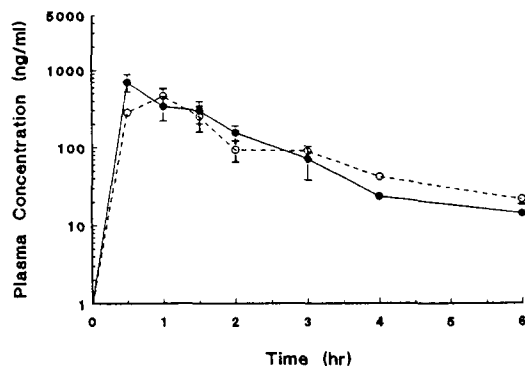


Fig. 2 — Mean plasma concentration versus time curves in feeding S.D. rats following an oral administration of Ramezole[®] (●) and OMP-resin (○) 10 mg/kg with sodium bicarbonate (10 mg in 2 ml). Each point represents the mean \pm S.E. value (m=5).

Table I — Pharmacokinetic parameters of omeprazole enteric coated Pellets (10 mg/kg P.O.) in S.D. rats

Agent	AUC _{shr.} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{L}$)	AUC _{inf.} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{L}$)	Ka (hr^{-1})	Kel (hr^{-1})	t _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	Vd/F (L/kg)
1. NaHCO ₃ concomitant administration								
1) fasted S.D. rats								
Losec [®]	989.52	1068.42	—	1.01	0.69	0.17	778.05	10.53
Ramezole [®]	1013.09	1030.82d	4.26	1.25	0.55	0.41	794.07	8.06
OMP-resin	776.68	781.98	3.77	1.75	0.40	0.38	722.48	7.02
OMP-Na	1206.80	1220.92	2.36	1.01	0.69	0.63	722.42	8.16
2) fed S.D. rats								
Ramezole [®]	829.60	851.20	—	1.08	0.64	0.15	711.76	8.63
OMP-resin	678.82	716.76	1.39	1.38	0.50	0.72	496.89	10.90
2. Water concomitant administration								
1) fasted S.D. rats								
Losec [®]	376.83	406.43	0.58	0.57	1.22	1.74	155.72	46.77
Ramezole [®]	284.89	304.13	—	0.50	1.39	1.01	184.09	10.06
OMP-resin	309.55	347.11	0.51	0.52	1.33	1.94	183.05	68.03
OMP-Na	366.60	396.45	0.56	0.57	1.22	1.77	135.40	47.78

후 경시적으로 혈액을 취해 HPLC로 분석한 결과를 Fig. 1~3에 나타내었다. OMP 장용성 제제들의 흡수 정도는 개체차가 심하고 흡수되는 패턴 또한 개체 및 제제간에 차이가 있었다. 이를 1-컴파트먼트 개방모델에 따라 computer로 처리한 후 산출된 약물동태 파라미터를 Table I에 나타내었다.

Losec[®]의 경우 절식군과 비절식군 모두 중조 투여군의 AUC_{inf.}가 1068.42 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{L}$ 로 물 투여군의 AUC_{inf.} (406.43 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{L}$) 보다 약 2.5배 정도 높게 나타났으며, 중조 투여시 K_a도 약 3배 가량 증가하였다. 배설반감기(t_{1/2})는 중조투여시 0.4~0.5 시간으로 물 투여시의 1.31~1.33 시간보다 짧아졌고, 중조 투여시 흡수 속도

가 빨라져 0.5시간을 전후로 C_{max} (778.05 $\mu\text{g}/\text{L}$)에 도달하는 것으로 나타났다. Ramezole[®] 역시 경구투여 한 후 0.1~0.8 시간 경과 후에 C_{max} (중조 투여군: 711.76~794.07 $\mu\text{g}/\text{L}$, 물 투여군: 122.57~184.09 $\mu\text{g}/\text{L}$)에 도달하였으며 AUC_{inf.}는 중조 투여군 (851.2~1030.82 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{L}$)이 물 투여군 (300.5~304.13 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{L}$)에 비해 2.5~3배 가량 높게 나타났다. 배설반감기는 절식군에 물을 투여한 경우 (t_{1/2} = 1.39 시간)를 제외하고는 모든 군에서 0.4~0.64 시간으로 나타났다.

OMP-수지염의 경우 중조 투여군의 AUC_{inf.}가 781.98 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{L}$ 이었고 소실반감기는 0.4시간이었고 0.38시간 경과 후에 C_{max} (496.89~722.48 $\mu\text{g}/\text{L}$)에 도달하였

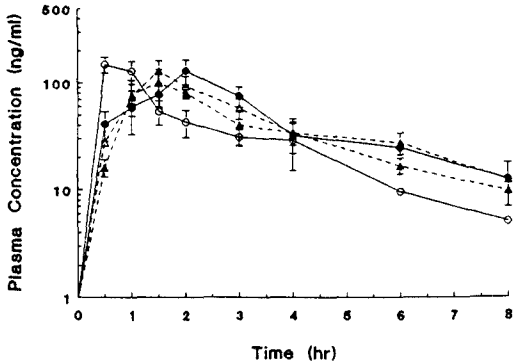


Fig. 3 — Mean plasma concentration versus time curves in fasting S.D. rats following an oral administration of Losec[®](●), ramezole[®](○) OMP-resin(▲) and OMP-Na(△) without sodium bicarbonate. Each point represents the mean ± S.E. value(n=5).

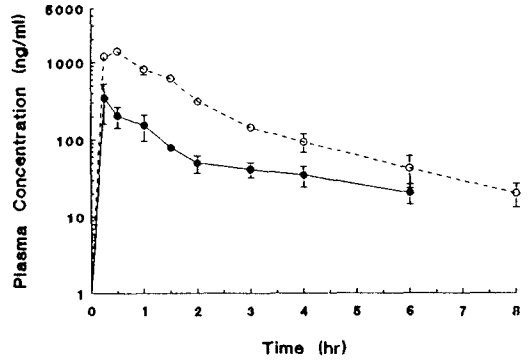


Fig. 4 — The comparison of mean plasma concentration versus time curves in S.D. rats following an oral administration of Losec[®] first dose (●) and second dose (○) by crossover design with 5 days interval. Each point represents the ment ± S.E. value(n=4).

다. 물투여군의 경우에는 AUC_{in} 가 $347.11 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 이었고 반감기는 1.3시간이었으며 2.0시간 경과 후에 C_{max} ($182.05 \mu\text{g/L}$)에 도달하였다.

OMP-Na염의 경우에는 증조투여시 AUC_{in} 가 $1220.92 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 이었고 반감기가 0.69시간이었으며 0.63시간 경과 후 C_{max} ($722.42 \mu\text{g/L}$)에 도달하였다. 물투여군의 경우에는 AUC_{in} 가 $396.45 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 이었고 반감기는 1.22시간이었으며 T_{max} 는 1.77시간 이었고 C_{max} 는 $135.4 \mu\text{g/L}$ 이었다. Ramezole[®]과 OMP-수지염의 경우 증조투여후 식이여부에 따른 약물동태변화는 유의성있는 차이가 없었다.

흰쥐에 대한 교차실험시의 OMP 약물동태

Losec[®]과 OMP-수지염을 흰쥐에 5일간의 간격으로 교차 경구투여한 후, 경시적으로 혈액을 취해 혈장중 OMP농도를 HPLC로 분석한 결과를 Fig. 4~5에 나타내었다. 또한, 두 제제의 혈장 농도를 1-콤포트먼트 개방 모델에 따라 처리한 후 산출된 약물동태 파라미터는 Table II에 나타내었다.

1차투여후 Losec[®]의 AUC_{0-8h} 값은 $459.92 \pm 96.87 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ (mean ± S.D.)이었고 OMP-수지염은 $437.94 \pm 108.26 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 로서 매우 유사한 정도를 나타내었다. 2차투여후 OMP-수지염의 AUC_{0-8h} 값이 $3133.38 \pm 1064.39 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 로 Losec[®]의 $2160.66 \pm 247.84 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 보나 평균값은 더 크게 나타났으나 통계적인 유의성은 없었다. 그 외의 모든 측정 파라미터

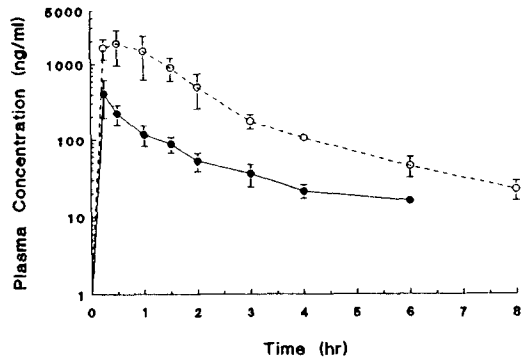


Fig. 5 — The comparison of mean plasma concentration versus time curves in S.D. rats following an oral administration of OMP-resin first dose(●) and second dose(○) by crossover design with 5 days interval. Each point represents the mean ± S.E. value(n=4).

즉, $t_{1/2}$, K_{el} 및 C_{max} 등에서도 두 제제간에 통계적으로 유의한 차이는 관찰할 수 없었다. 그리고, 1차투여후의 분포용적(V_d/F)이 Losec[®]의 경우 $28.92 \pm 10.30 \text{ L/kg}$ 이었고 OMP-수지염은 $20.95 \pm 7.66 \text{ L/kg}$ 로서 통계적인 유의성은 없었으나, 2차투여후 Losec[®]이 $3.27 \pm 0.98 \text{ L/kg}$ 이었고 OMP-수지염이 $1.83 \pm 0.45 \text{ L/kg}$ 로서 유의한 차이를 보였다. 배설반감기는 두 약물 모두에서 2차투여시에 1차투여시보다 짧아지고 따라서 k_{el} 이 증가하는 경향을 나타냈으나, 유의적인 차이를 볼 수 없었다. 즉, Losec[®]의 경우 최초 투여시 반감기가 2.22 ± 0.51 시간이었고 두번째 투여시 1.40 ± 0.45 시간

으로 짧아졌으며, OMP-수지 염의 경우도 배설반감기가 1.77 ± 0.46 시간에서 1.09 ± 0.14 시간으로 짧게 나타났다.

투여순서에 의한 생체이용률을 비교하여 보면 AUC_{inf} 의 경우 1차투여시보다 2차투여시 약 5~7배 증가하였으며 따라서 2차투여시 약물의 생체이용률이 현저하게 증가함을 알 수 있었다. 즉, 1차투여시 Losec[®]의 AUC_{inf} 는 $494.66 \pm 109.35 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 이었고 OMP-수지염은 $459.13 \pm 109.95 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 이었으며, 2차투여시는 Losec[®]이 $2204.34 \pm 269.48 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 및

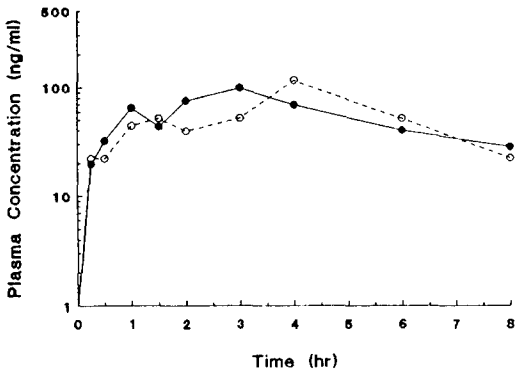


Fig. 6—The comparison of mean plasma concentration versus time curves in rabbits following an oral administration of OMP-resin first dose(●) and Second dose(○) by crossover design with 7 days interval.

OMP-수지염이 $3168.70 \pm 1097.19 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 로 나타났다. 또한, 2차투여시 늘어난 생체이용률로 인해 혈장 약물농도를 투여후 8.0시간까지 검출할 수 있었다.

토끼에 대한 교차실험

OMP-수지염을 토끼에 7일간의 간격을 두고 교차 투여한 후 혈장 농도의 변화를 Fig. 6에 나타내었다.

초회투여시 AUC_{inf} 값이 $562.68 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 이었고, 2회투여시 $496.87 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 로서 투여시기에 따른 변화를 나타내지 않았다. C_{max} 값도 각각 $76.21 \mu\text{g/L}$ 및 $86.04 \mu\text{g/L}$ 로서 비슷한 정도를 나타내었으며, 다른 측정파라미터에서도 투여시기에 따른 유의한 차이를 나타내지 않았다.

고 찰

OMP의 HPLC정량 방법은 이미 보고된 예가 다수 있는데 정량감도나 재현성이 좋지 않거나, 추출을 하는 경우에는 재현성이 떨어진다는 문제점이 있었다.^{23, 27)} 본 실험에 사용한 column switching 법²⁶⁾에 의한 HPLC 분석방법은 OMP 혈장농도분석의 시료 전처리 및 분석 시간을 단축시킬 수 있고 재현성 및 정량감도가 우수한 방법이였다.

OMP는 산성 수용액에서 매우 빠르게 분해되므로 흡

Table II—Pharmacokinetics parameters of Losec[®] and OMP-resin salt by crossover design(10 mg/kg P.O.) in S. D. rats

Parameter	Omeprazole				Students-test			
	Losec [®]		OMP-resin		P_{period1}	P_{period2}	P_{drug1}	P_{drug2}
	first dose	second dose	first dose	second dose				
AUC_{sh} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$)	259.92 ± 96.87	2160.66 ± 247.84	347.94 ± 108.26	3133.38 ± 1064.39	$P < 0.01$	$P < 0.005$	N.S.	N.S.
AUC_{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$)	494.66 ± 109.35	2204.34 ± 269.48	459.13 ± 109.95	3168.70 ± 1097.19	$P < 0.01$	$P < 0.005$	N.S.	N.S.
Kel (hr^{-1})	0.33 ± 0.10	0.54 ± 0.17	0.41 ± 0.10	0.65 ± 0.08	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
$t_{1/2}$ (hr)	2.22 ± 0.51	1.40 ± 0.45	1.77 ± 0.46	1.09 ± 0.14	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
T_{max} (hr)	0.31 ± 0.13	0.50 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.50 ± 0.35	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	360.57 ± 162.24	1393.22 ± 117.27	408.27 ± 214.52	214.11 ± 37.34	$P < 0.01$	$P < 0.01$	N.S.	N.S.
Vd/F (L/kg)	28.92	3.27	20.95	1.83	$P < 0.01$	$P < 0.05$	N.S.	N.S.

P_{period1} : Significance in difference between the first dose and the second dose of Losec[®]

P_{period2} : Significance in difference between the first dose and the second dose of OMP-resin.

P_{drug1} : Significance in difference between first dose Losec[®] and first dose OMP-resin.

P_{drug2} : Significance in difference between second dose Losec[®] and second dose OMP-resin.

수전 분해를 막아 지속적으로 생체이용률을 향상시키기 위하여 다양한 경구 제형의 개발이 시도되었으며, 최근의 장용성 제제가 경구 투여와 관련된 다수의 문제점을 타개한 것으로 보여진다. 그러나, 장용성 제제 역시 불규칙한 흡수를 나타냈으며, 액상 제산제(aluminium magnesium hydroxide, carbonate suspension)와의 동시투여는 OMP의 생체이용률에 영향을 미치지 않는다고 알려져 있다.^{6), 11), 16)} 경구 투여시 일정량의 중조(60 mM, 2 ml/마리)를 병용하여 대조군(물병용 투여군)과 비교한 결과 Losec[®]의 경우 중조 투여시 0.17시간 경과 후에 C_{max} (778.05 $\mu\text{g/L}$)에 도달한 반면 물을 투여한 경우에는 1.74시간 경과 후에 C_{max} (155.72 $\mu\text{g/L}$)에 도달하였고, AUC_{inf} 도 중조를 투여할 경우 2.5배 가량 증가한 것으로 나타나 중조의 병용투여에 의해 약물의 흡수 속도 및 흡수율이 증가하는 것을 알 수 있었다. 중조에 의한 이러한 효과는 다소의 차이는 있으나 다른 제제에서도 역시 마찬가지였다. 이는 중조에 의해 많은 OMP의 비해리형이 존재하게 되어 위산에서의 빠른 분해를 막고 GI lumen에서 GI mucosa로의 흡수가 증가되기 때문이라 추정된다.

음식은 OMP의 흡수를 지연시키므로 따라서 위가 빈 상태에서 약물을 투여해야 한다. 그러나, 식사 시기와 약물 복용 시기 사이의 간격은 중요하지 않은 것으로 보고되어 있다.^{6), 11), 16)} 사료가 OMP의 흡수에 미치는 영향은 Ramezole[®] 투여군의 경우 실험전 24시간 동안 절식시켰을 때 중조 투여여부에 관계 없이 C_{max} 에 도달하는 시간만이 0.1~0.4 시간에서 0.15~0.89 시간으로 약간 빨라지고 AUC_{inf} 가 약 200 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 정도 증가할 뿐 별 차이가 없는 것으로 나타났다. OMP-수지염 투여군의 경우 중조를 투여한 군에서 절식에 의해 T_{max} 가 0.72시간에서 0.38시간으로 단축되고 C_{max} 도 1.5배 가량 증가(중조 투여군: 496.89 $\mu\text{g/L}$, 물 투여군: 722.48 $\mu\text{g/L}$) 하나 물을 투여한 군에서는 절식이 약물의 흡수, 배설에 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다.

일련의 실험 결과를 통해 네 제제간의 경구 투여시 생체이용률을 비교해 보면 각 제제의 K_a 값이 실험 조건에 따라 차이가 심하지만 이것은 처음 채혈 시간인 0.5시간에서 거의 모든 실험군에서 가장 높은 혈장농도를 나타내어 흡수율 상수를 정확히 추정할 수 없었으므로 계산된 K_a 값은 별 의미를 갖지 못한다. 측정 파라미터들 중에서 OMP-수지염 제제의 AUC 가 타제제보다 약간

낮고 Ramezole[®] 제제의 T_{max} 가 약간 빠른 것으로 나타났으나 이러한 차이는 유의성이 없었으며($P>0.05$), 다른 측정파라미터의 차이도 인정 되지않아 실험한 네가지 제제의 생체이용률은 차이가 없는 것으로 간주되었다.

OMP 장용성 제제는 불규칙한 흡수에도 불구하고 하루 동안의 위산 분비 억제를 일으킬 수 있다고 보고되어 있다. 또한, OMP의 투여량을 증가할 수록 C_{max} 가 불비례적으로 상승하며 5~7일 동안 하루에 1회씩 반복 투여를 하면 C_{max} 와 AUC 가 증가한다고 알려져 있다. 이는 OMP가 산 분비 억제 효과에 의해 생체이용률을 향상시켜서 흡수량을 증가시키기 때문이다.^{9), 10), 21), 29)} 기존의 OMP 장용성 제제인 Losec[®]과 이온 교환 수지를 이용한 제제인 OMP-수지염을 흰쥐에 5일간의 간격을 두고 교차 투여한 후 두 제제간의 비교를 해보면 이차투여시의 분포용적은 Losec[®]이 $3.27 \pm 0.98 \text{ L/kg}$ 이었고 OMP-수지염은 $1.83 \pm 0.45 \text{ L/kg}$ 로서 유의한 차이($P<0.05$)를 보였으나, 이 경우의 계산된 분포용적은 F (흡수된 분율)값이 고려된 것으로 OMP-resin염의 분포용적 감소는 OMP-resin염의 흡수 분율의 증가로 설명되어질 수 있다.

투여순서에 의한 생체이용률을 비교하여 보면 AUC_{inf} 의 경우 일차투여시보다 이차투여시 약 5~7배 증가하였으며 따라서 이차투여시 약물의 생체이용률이 현저하게 증가함을 알 수 있었다. 즉, 일차투여의 경우 Losec[®]은 $494.66 \pm 109.35 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 이었고 OMP-수지염이 $459.13 \pm 109.95 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 이었으며, 이차투여에서는 Losec[®]이 $2204.34 \pm 269.48 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 및 OMP-resin염이 $3168.70 \pm 1097.19 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 로서 나타났다. 또한, 2차투여시 늘어난 생체이용률로 인해 혈장약물 농도를 투여후 8.0시간까지 검출할 수 있었다. 이는 OMP가 1차투여후 위장관내 위산의 분비를 억제하였으며 따라서 산에 매우 불안정한 OMP가 2차투여후 흡수율이 증가되어 생체이용률이 상승한 것으로 간주된다.^{30), 38)}

이상에서 Losec[®]과 OMP-수지염을 흰쥐에 대해 교차시험한 결과는 두 제제간의 차이는 없었던 반면 투여 시기별 차이는 각각 약물의 제산작용에 의한 carry-over effect로 인하여 현저하게 나타남을 볼 수 있었다. 이러한 carry-over effect는 교차시험 기간이 5일인 것을 고려하면 Losec[®]과 OMP-수지염 각각의 약효가 적어도 5일간 지속된 것으로 간주되어 매우 긴 것을 알 수 있었다.

토끼실험의 경우 투여시기별 차이에서 실험약물(OMP-수지염)의 생체이용률에 차이가 없었다. 이것은 흰쥐에서의 약효 지속 시간이 5일 이상이었던 것에 비해 토끼에서의 약효 지속 시간은 7일 이내인 것을 의미한다고 볼 수 있다.

이상과 같은 흰쥐 및 토끼실험 결과를 종합하면 OMP-수지염의 신제제로서의 개발 가능성은 매우 높은 것으로 보이며 계속해서 OMP-수지염의 고용량 투여에 따른 포화속도론 실험과 주요 조직(간, 신장 등)으로의 분포 연구가 진행되어야 할 것이다.

결 론

OMP(Losec[®] 및 Ramezole[®]), OMP-수지염 및 OMP-Na염의 장용성 제제를 흰쥐에 경구 투여하여 약물의 흡수, 분포, 배설에 관한 약물 속도론적인 연구와 Losec[®]과 OMP-수지염의 장용성 제제를 흰쥐 및 토끼에 교차 경구투여하여 생체이용률을 비교 연구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 본 실험에서 확립한 column switching 법은 시료의 전처리 및 분석 시간에 있어서 신속하고 재현성이 우수하면서도 감도(10 ng/ml, R)0.999)가 높은 방법임을 알 수 있었다.

2. 중조(5 mg/ml, 2 ml/마리)를 병용투여한 결과 OMP 제제의 T_{max} 가 2~10배 가량 빨라졌고 C_{max} 도 약 4배 증가하였으며 AUC도 2.5배 정도 증가한 것으로 나타나 중조와 병용 투여시 OMP의 흡수가 촉진되고 생체이용률이 증가되었다. 또한, 사료에 의해 약물의 흡수가 지연되고, AUC가 약간 증가하였으나 유의성 있는 차이는 나타나지 않았다.

3. OMP 장용성 제제(Losec[®] 및 Ramezole[®])와 OMP-수지염, OMP-Na 염의 경구투여시 모든 제제의 $t_{1/2}$, C_{max} 및 T_{max} 가 유사하였고 AUC에도 유의성 있는 차이가 없는 것으로 나타나 실험한 네가지 제제의 생체이용률에는 차이가 없음을 알 수 있었다.

4. Losec[®]과 OMP-resin염을 흰쥐에게 5일간의 투여간격으로 교차투여한 결과 두 제제간에는 유의성 있는 차이를 볼 수 없었으나, 투여순서에 의한 차이가 유의하게($P < 0.05$) 나타나서 2차투여후의 C_{max} 가 초회투여시보다 4~5일간 지속되어 2차투여후의 생체이용률이 증가한 것으로 간주된다.

5. 토끼에게 7일간의 간격으로 OMP-resin염을 경

구로 교차투여한 결과 투여 순서에 의한 유의한 차이를 인정할 수 없었다. 따라서, 토끼실험에서의 약효 지속 시간은 7일 이내인 것으로 간주된다.

감사의 말씀

본 연구는 보건복지부 신약개발사업에 의한 연구비 지원에 의해 연구 되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Lauritsen, K., Laursen, L. S. and Madsen, R.: Clinical pharmacokinetics of drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases. *Clin. Pharmacokinet.* **19**(1), 11 (1990).
- 2) Lindberg, P., Wallmark, B., Mattsson, H., Rikner, L. and Hoffmann, K. J.: Omeprazole: The first proton pump inhibitor. *Med. Res. Reviews* **10**(1), 1 (1990).
- 3) Berglinde, T. and Sachs, G.: Emerging strategies in ulcer therapy: Pumps and receptors. *Scand. J. Gastroenterol.* **20**(suppl. 108), 7 (1985).
- 4) Helander, H. F., Ramsay, C. H. and Regardh, C. G.: Localization of omeprazole and metabolites in the mouse. *Scand. J. Gastroenterol.* **20**(suppl. 108) 95 (1985).
- 5) Larsson, H., Mattson, H., Sundell, G. and Carlsson, E.: Animal pharmacodynamics of omeprazole—a survey of its pharmacological properties *in vivo*. *Scand. J. Gastroenterol.* **20**(suppl. 108), 23 (1985).
- 6) Stephen-Clissold, S. P. and Campoli-Richards, D. M.: Omeprazole: A preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs* **32**, 15 (1986).
- 7) Fellenius, E., Berglinde, T., Sachs, G., Olbe, L., Elander, B., Ostrand, S. E. and Wallmark, B.: Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H^+/K^+)ATPase. *Nature* **290**, 159 (1981).
- 8) Wallmark, B., Lorentzon, P. and Larsson, H.: The mechanism of action of omeprazole—a sur-

- vey of inhibitory action *in vitro*. *Scand. J. Gastroenterol.* **20**(suppl. 108), 37 (1985).
- 9) Colin, W. H.: Clinical pharmacology of omeprazole. *Clin. Pharmacokinet.* **20**(1), 38 (1991).
 - 10) Pope, A. J. and Parsons, M. E.: Reversible inhibitors of the gastric H⁺/K⁺-transporting ATPase: A new class of anti-secretory agent. *TIPS* **14**, 323 (1993).
 - 11) Howden, C. W., Meredith, P. A., Forrest, J. A. H. and Reid, J. L.: Oral pharmacokinetics of omeprazole. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **26**, 641 (1984).
 - 12) Landahl, S. and Andersson, T.: Pharmacokinetic study of omeprazole in elderly healthy volunteers. *Clin. Pharmacokinet.* **23**(6), 469 (1992).
 - 13) Cederberg, C. and Andersson, T.: Omeprazole: pharmacokinetics and metabolisms of omeprazole in man. *Scand. J. Gastroenterol.* **21**(Suppl. 118) 99 (1986).
 - 14) Andersson, T. and Lundborg, P.: The pharmacokinetics of omeprazole in humans—a study of single intravenous and oral doses. *Therapeutic Drug Monitoring* **12**, 163 (1990).
 - 15) Cederberg, C. and Andersson, T.: Pharmacokinetics of various single intravenous and oral doses of omeprazole. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **39**, 195 (1990).
 - 16) Pilbrant, A. and Cederberg, C.: Development of an oral formulation of omeprazole. *Scand. J. Gastroenterol.* **20**(suppl. 108), 113 (1985).
 - 17) Heming, A. E.: Medical preparation for reducing the body level of sodium. *U. S. Pat.* 2, 611, 730 (1952).
 - 18) Van dongen, J. J., Remie, R., Rensema, J. W. and Van wunnik, G. H. J.: Manual of microsurgery on the laboratory rat. *ELSEVIER* 223 (1990).
 - 19) Gibaldi, M. and Perrier, D.: Pharmacokinetics 2nd ed., Merce! Dekker Inc. (1982).
 - 20) Winter, M. E., Anne, M., Kimble, K. and Young, L. Y.: Basic clinical pharmacokinetics 2nd ed. (1988).
 - 21) Shargel, L. and Yu, A. B. C.: Applied pharmaceuticals and pharmacokinetics (1985).
 - 22) Tallarida, R. J. and Murray, R. B.: Manual of pharmacologic calculations with computer programs 2nd ed., Springer-Verlag (1987).
 - 23) Lagerstrom, P. O. and Persson, B. A.: Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine by liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **309**, 347 (1984).
 - 24) Aoki, I., Okumura, M. and Yashiki, T.: High-performance liquid chromatographic determination of lansoprazole and its metabolites in human serum and urine. *J. Chromatogr.* **571**(1-2), 283 (1991).
 - 25) Amantea, M. A. and Narang, P. K.: Improved procedure for quantitation of omeprazole and metabolites using reverse-phase liquid-performance chromatography. *J. Chromatography* **426**, 216 (1988).
 - 26) Mihaly, G. W., Prichard, P. J. and Louis, W. J.: Simultaneous HPLC analysis of omeprazole and its sulphone and sulphide metabolites in human plasma and urine. *J. Chromatography* **278**, 311 (1983).
 - 27) Grundevik, I., Jerndal, G. and Persson, B. A.: Fully automated gradient elution liquid chromatographic assay of omeprazole and two metabolites. *J. Pharmaceu. Biomed. Analysis* **4**(3), 389 (1986).
 - 28) Shim, S. H., Bok, S. J. and Kwon, K. I.: Determination of omeprazole in rat plasma by HPLC with column switching. *Archives Pharmacol Res.* **17**(6), 458 (1994).
 - 29) 三輪 剛, 丹羽 寛文, 常岡 健二: 胃潰瘍 十二指腸潰瘍에 대한 proton pump inhibitor의 全國共同研究. *Jpn. Pharmacol. Ther.* **21**(10), 429 (1993).
 - 30) Lind, T., Cederberg, C., Ekenved, G. and Olbe, L.: Inhibition of basal and betazole- and sham-feeding-induced acid secretion by omeprazole in man. *Scand. J. Gastroenterol.* **21**, 1004 (1986).
 - 31) Garg, S. K., Chugh, Y., Tripathi, S. K., Kumar, N. and Sharma, P. L.: Comparative bioavailability of two enteric-coated capsules of omeprazole in healthy volunteers. *J. Clin. pharmacol. therapeu. toxicol.* **31**(2), 96 (1993).
 - 32) Prichard, P. J., Yeomans, N. D., Mihaly, G. W., Jones, D. B., Buckle, P. J., Smallwood, R. A. and Louis, W. J.: Omeprazole: A study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics

- after morning or evening dosage. *Gastroenterol.* **88**, 64 (1985).
- 33) Andersson, T., Andren, N., Cederberg, C., Lagerstrom, P. O., Lundborg, P. and Skanberg, I.: Pharmacokinetics and bioavailability of omeprazole after single and repeated oral administration in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **29**, 557 (1990).
- 34) Andersson, T. and Regardh, C. G.: Pharmacokinetics of omeprazole and metabolites following single intravenous and oral doses of 40 and 80 mg. *Drug Invest.* **2**(4), 255 (1990).
- 35) Jansen, J. B. M. J., Lundborg, P., Baak, L. C., Greve, J., Ohman, M., Stover, C., Rohss, K. and Lambers, C. B. H. W.: Effect of single and repeated intravenous doses of omeprazole on pentagastrin stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man. *Gut* **29**, 75 (1988).
- 36) Oosterhuis, B. and Jonkman, J. H. G.: Omeprazole: Pharmacology, pharmacokinetics and interactions. *Digestion* **44**(suppl 1), 9 (1989).
- 37) Regardh, C. G., Gabrielsson, M., Hoffmann, K. J., Lofberg, I. and Skanberg, I.: Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man—an overview. *Scand. J. Gastroenterol.* **20**(suppl 108), 79 (1985).
- 38) Kim, C. K., Jeong, E. J. and Lee, W. K.: Bioequivalence of enteric-coated omeprazole products. *J. Kor. Pharm. Sci.* **23**(1), 41 (1993).