

오메프라졸과 메글루민의 복합체 형성과 안정성

이계주^{*} · 김성욱 · 도기찬 · 박종범 · 황성주

충남대학교 약학대학

(1997년 8월 13일 접수)

Complexation of Omeprazole with Meglumine and its Stability

Gye Ju Rhee^{*}, Sung Wook Kim, Ki Chan Do, Chong Bum Park and Sung Joo Hwang

College of Pharmacy, Chungnam National University

(Received August 13, 1997)

To investigate the interaction of omeprazole (OMP) and meglumine (MEG), a complex was prepared by freeze-drying method in ammoniacal aqueous medium at room temperature and subjected to IR, DSC, and ¹H NMR analysis. In addition, the stability of the complex was tested by accelerated stability analysis, and the dissolution rate of both powder and enteric coated was determined pellet by paddle method. The results are as follows: i) IR, DSC, and ¹H NMR studies indicate the formation of inclusion complex between OMP and MEG probably by electrostatic forces as [OMP]⁻ · [MEGH]⁺ form in a stoichiometric ratio (1:1) of OMP:MEG. ii) The dissolution rate of enteric coated OMP-MEG complex pellet in simulated enteric fluid was 90.6% in 10 minutes, which may satisfy the requirement for the regulation of dissolution. iii) OMP-MEG complex were decomposed according to pseudo 1st order kinetics: while the decomposition of OMP showed a rate constant ($k_{25\%}$) of $5.13 \times 10^{-4} \cdot \text{day}^{-1}$, a half-life($t_{1/2}$) of 1,350 days, a shelf-life($T_{90\%}$) 205 days and an activation energy of 23.53 kcal/mole. OMP-MEG complex inhibited a rate (k_{25}) of $2.92 \times 10^{-4} \cdot \text{day}^{-1}$, a half-life($t_{1/2}$) of 2,373 days, a shelf-life ($T_{90\%}$) of 306 days and an activation energy of 20.18 kcal/mole. iv) OMP was stabilized markedly by the formation of OMP-MEG complex between OMP and MEG, and the humidity increased the stability of OMP-MEG complex by decreasing the decomposition rate($k_{50\%}$) from $1.27 \times 10^{-2} \cdot \text{day}^{-1}$ at 31% R.H. to $2.54 \times 10^{-2} \cdot \text{day}^{-1}$ at 90% R.H.

Keywords—Omeprazole, Omeprazole-Meglumine complex, Stability, Dissolution rate, Decomposition rate constant

오메프라졸(OMP)¹⁻⁴⁾은 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3, 5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfanyl]-1H-benzimidazole 의 구조를 갖는 물질로서 위장관 벽세포에 존재하는 H⁺/K⁺-ATPase의 기능을 차단하여 위산의 생성 억제제 H₂ 길항약이나 항 gastrin 약에 비하여 우수한 효과가 있음이 증명되었고 약효가 신속히 발휘되어 투여 후 1시간 이내에 산분비 억제 효과가 나타나며 2시간 이내에 최고 효과를 나타내어 72시간 지속되는 proton-pump저해제이다.

OMP의 작용부위는 c-AMP 말단의 벽세포이며, OMP는 이 효소의 작용을 억제⁵⁻⁸⁾하는데, 그 자체가 proton pump의 억제제는 아니고 벽세포의 산성 조건

하에서 활성형으로 전환되어 작용⁹⁻¹²⁾이 나타난다. 즉, OMP가 전위반응이 일어나서 형성된 sulfenic acid는 곧 탈수반응이 일어나고 cyclization되어 sulfenamide를 형성한다. 이 cyclic sulfenamide가 활성이 강한 저해제로서 H⁺/K⁺-ATPase의 sulfhydryl group 과 반응하여 disulfenic complex를 형성하면 이 효소가 활성을 상실하게 되어 위산의 생성을 억제한다. 즉, OMP는 흡수된 뒤에 빠르게 대사되어, OMP sulfone, OMP sulfide 및 hydroxyomeprazole¹³⁻¹⁶⁾로 된다. 대사되지 않은 OMP는 요로 배설되지 않고 소량만 sulfone 체가 되어 요로 배설^{13,17,18)}된다.

OMP는 pKa가 3.9 및 8.8 인 양성 화합물이며 물에는 거의 용해되지 않고 알칼리 용액에 잘 용해¹⁹⁾된다. 이 약물은 흡수가 소장 상부에서만 잘 되는 특성으로 흡수

^{*}본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

부위가 매우 제한되어 있기 때문에 종래의 제제학적 기법으로는 완제 의약품으로 개발하기가 매우 까다로운 약물이다. 따라서 다양한 경구처방에서 흡수전 분해를 억제하고 생체이용율을 향상시키기 위하여 탄산수소나트륨을 함유하는 메칠셀룰로오스 수용액 속에 약물을 현탁시켜 이용하거나 산분해를 피하기 위하여 완충액에 현탁시켜 투여²⁰⁾하였으나, 최근에는 많은 문제점을 극복하기 위하여 장용성 제제의 경구투여가 이용되고 있다.

OMP의 제제과정에서 안정성을 개선하기 위한 수단으로는 OMP에 무기 알칼리화제를 사용하는 방법(특허공고 제 91-4579호 및 제 87-9718호)이 제시되어 왔다. 그러나 이 방법은 2단계의 피복공정을 거쳐야 하므로 제제화 공정이 복잡할 뿐 아니라 장용피막은 통상 산성물질이기 때문에 무기 알칼리화제에 의한 장용피막의 손상 가능성이 커서 안정성이나 장기간의 저장에 문제가 있을 수 있기 때문에 아직도 안정성과 생체이용률 등의 측면에서 개선의 여지가 많은 실정이다.

이에 따라 저자는 β -cyclodextrin²¹⁾, γ -cyclodextrin²²⁾, hydroxy propyl- β -cyclodextrin²³⁾, ethylenediamine²⁴⁾ 및 cholestylamine 이온교환수지²⁵⁾의 제조에 관한 연구를 하였으며, 기타 국내에서도 OMP의 제제화 및 안정화에 관한 많은 연구^{27,28)}가 이루어지고 있다.

이 연구의 목적은 약물수송체의 기법으로 메글루민(N-methylglucamine, MEG)을 담체로 사용하여 이 물질과 OMP의 복합체를 제조하고자 한다. 메글루민(1-deoxy-1-(methyl amino)-D-glucitol, C₇H₁₇N O₅, mol. wt. 195.22)의 pH는 10.5(1%)이며, 산과 염을 형성하고 금속과는 착물을 형성하는 성질을 가진 염기성 물질로서, 인체에 무독하여 antiprotozoal의 antimonate(Leishmania)로 사용하는 약물이다. 또한 이는 diatrizoate meglumine injection, iodamide meglumine injection 및 iodothalamate meglumine injection 등 약물의 분자화합물을 형성하는데 사용되는 염기성 물질로서 OMP 수송체의 운반체로 OMP-MEG 복합체를 형성하면 OMP의 용해도와 용출속도의 증가, 생체이용율의 향상, 산화 또는 광분해 등으로 불안정한 약물의 안정화 등 많은 장점이 기대되어 제제학적인 특성을 개선시킬 것으로 생각된다.

따라서 새로운 형태의 OMP 복합체 개발의 일환으로 OMP-MEG complex를 제조하고 그 결합체를 확인하였으며, 복합체의 용해성, 안정성, 용출속도 등 물리화학적 성질을 파악하여 OMP 제제개발의 참고자료에 활용하고자 하였다.

실험방법

시약

Omeprazole(한미 정밀화학 주식회사), meglumine(Sigma사, U.S.A), methanol(HPLC용, Merck, Germany), acetonitrile(HPLC용, Merck, Germany), Millex HV filter(HPLC용, pore size 0.45 μ m, Waters), DMSO(¹H NMR 측정용, Aldrich Co.) 등을 사용하였고, 기타의 시약들은 특급 또는 일급의 시약을 사용하였다.

기기

HPLC(Waters, Pump 510, Detector 481, Injector U6K, Integrator 740), UV/VIS spectrophotometer(PU 8800, Pye Unicam, England), Spectro polarimeter(J-600, JASCO, Japan), Freeze dryer(Christ, Alpha 1-4, Germany), Differential scanning calorimeter(DSC-4, Perkin Elmer), Nuclear magnetic resonance spectrophotometer(JNM-EX 90, JEOL, Japan), Dissolution tester(SOTAX type AT 7, Sotax, Switzerland), UV/visible spectrophotometer(UVICON 860, Kontron, Switzerland), Life tester(LT-6, Freund Co, Japan), Infrared spectrophotometer(Anclect FX 6160), pH meter(DP 135, DMS, Korea), Vortex mixer(Thermolyne) 등을 사용하였다.

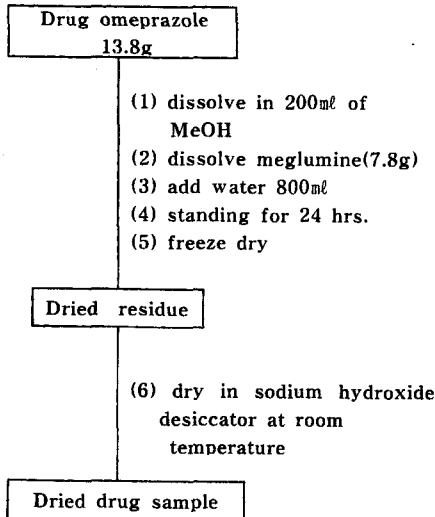
OMP-MEG COMP 제조

교반하에 메탄올 200 ml에 OMP 13.8 g과 MEG, 7.8 g을 가하여 두 물질을 완전히 녹인 후, 이 액에 증류수를 가하여 2 l의 용액을 만들고 4시간 방치하였다가 동결건조하여 검체로 하였다. 검체는 수산화나트륨 데시게이터 안에 보관하였다.

즉, Scheme 1과 같은 방법으로 OMP-MEG COMP를 제조한 후 시료 중의 OMP 분석은 HPLC로 μ -Bondapak[®] C₁₈(Waters) 칼럼을 사용하여 이동상 CH₃CN: pH 7.6 인산완충액(34:66)에 1.2 ml/min의 유속으로(sensitivity: 0.1 Auffs) 10 μ l 주입하여 280 nm에서 검출하였다.

첨가제에 의한 OMP의 용해도

OMP를 2차 증류수 25 ml에 포화농도 이상(30 mg)으로 취한후 여러가지 농도의 MEG를 가한다음 shaking incubator(25 \pm 2 $^{\circ}$ C)에서 24시간 교반하였다. 그 후 Millex-HV filter로 여과한 후, 일정 비율로 희석한 다음 정량하였다. 기타 OMP의 안정화제로 이용되는 에칠렌디아민, 알기닌, Na₂HPO₄과도 비교 실험하였다.



Scheme I—Preparation of freeze dried omeprazole-meglumine complex.

적외선흡수 스펙트럼

OMP, MEG, OMP와 MEG 혼합물(1:1), OMP-MEG COMP 각각에 대하여 KBr disc법으로 600 cm^{-1} ~ 4000 cm^{-1} 범위의 적외선 흡수스펙트럼을 측정하였다.

시차주사열량 분석

OMP, MEG, OMP-MEG 혼합물(1:1), OMP-MEG COMP 각각에 대하여 고체 시료로서 약 4mg을 취하여 $50\sim 250^{\circ}\text{C}$ 의 범위에서 표준 물질로 α -alumina를 사용하여 $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 의 승온속도로 DSC thermogram을 측정하였다.

^1H -핵자기 공명

^1H -NMR을 이용하여 OMP-MEG COMP의 결합성을 검토하고자 90 MHz에서 ^1H -NMR 스펙트럼을 측정하였다.

원소분석

OMP-MEG COMP의 OMP와 MEG의 결합 및 결합비를 확인하고자, 원소분석을 하였으며 분자 내의 탄소, 수소, 질소 및 황의 조성비를 구하고, 그 차로부터 산소의 양을 산출 하였다.

안정성 시험

OMP로서 20 mg에 해당하는 양의 OMP 및 OMP-MEG COMP를 투명한 유리 vial에 정확히 취한 다음 상대 습도 75%에서, 40°C , 50°C 및 60°C 의 가혹 조건 하에 노출시키고 30일간 방치하여 일정한 시간마다 HPLC로 OMP의 함량을 분석하여 변화량을 측정하였다.

습도의 영향

OMP로서 20 mg에 해당하는 양의 OMP 및 OMP-MEG COMP를 각 각 시계접시에 정확히 취한 다음 50°C 에서, 31, 56, 75 및 90%의 상대습도에 노출시키고 30일간 방치하여 일정한 시간마다 OMP의 잔존량을 HPLC로 정량하였다.

용출 시험

OMP 및 OMP-MEG COMP에 대하여 100 메쉬체를 통과시킨 분말을 각 각 OMP로서 20 mg에 해당하는 양을 정취해서 인공장액(pH 6.8) 500 ml를 시험액으로 하여 37°C , 100 rpm의 속도로 교반하면서 대한약전의 패들법에 준하여 용출시험을 실시하였다. 일정한 시간마다 검액을 정확히 5 ml를 취한 후, 새 용출액으로 즉시 이를 보충해 주었으며 시료 중의 OMP의 정량은 HPLC로 시행하였다.

OMP-MEG COMP 펠렛의 제조

코어(core)의 제조—Table I의 처방에 따라 코어를 제조하였으며, 그 공정은 각 복합체의 최적 액체결합제(liquid binder)의 조성에 따라서 용출 개선제로 라우릴황산나트륨(SLS)이 사용된 처방에서는 이것을 정제수와 에탄올의 혼합 액체결합제에 용해한 다음 OMP-MEG COMP를 넣고 약 30 분간 분산시켰다. 다음으로 결합제 HPC, 부형제 D-mannitol, 붕해제 Avicel PH 101을 고루 혼합하였다. 이 혼합물에 액체결합제 분산액을 넣고 연합하여 20 메쉬(ϕ 1 mm)의

Table I—Formular Sheet of OMP-MEG COMP Pellets

Process	Ingredient	Quantity(mg) per capsule
Core	OMP-MEG	24
	Sodium Lauryl Sulfate	0.5
	D-mannitol	110
	Avicel PH101* ¹⁾	4
	HPC-L* ²⁾	2
Liquid binder	Purified Water	q.s.
Speronization	D-mannitol	50
Sub-coating	HPMC* ³⁾	10
	Methylene Chloride	q.s.
Enteric-coating	HPMCP* ⁴⁾	35
	Myvacet	q.s.
	Acetone	q.s.
	Ethanol	q.s.

*1) microcrystalline cellulose

*2) hydroxypropyl cellulose-L

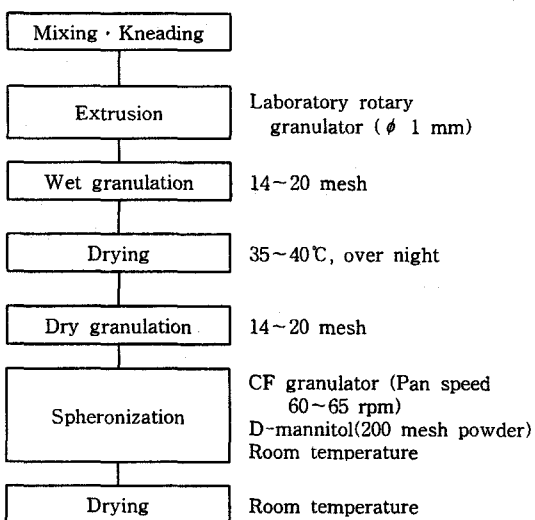
*3) hydroxypropyl methylcellulose

*4) hydroxypropyl methylcellulose phthalate

원통형 소형 로터리 과립기로 압출 제립한 후, 이 제립 물을 14~20 메쉬의 체로 정립한 다음 건조하고 이를 다시 정립하여 코아를 제조하였다.

구형화—코아 표면이 구형화가 일정하게 되지 않으면 코팅의 불량, 코팅양의 증가 및 약물방출의 재현성이 없어지게 되므로, 코아 표면이 균일하고 효과적인 코팅을 하기 위하여서는 구형화가 선행되어야 한다. 위에서 제조한 코아를 소형 코팅팬에 넣고 55~60 rpm의 속도로 회전시키면서 물과 에탄올의 혼합액을 2~5 ml/min으로 분무하였다. 조작 중에 과립의 응집을 방지하기 위하여 용액 분무후 100 메쉬 체로 사별한 만니톨과 달크 혼합분말을 산포하면서 건조하였다. 이 조작을 수회 반복하여 코아의 표면을 일정하게 하였다. 코아의 제조 공정을 Scheme II에 나타내었다.

장용피—원료약품 1 캡셀 당의 분량에 대하여, 피막제인 hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP) 35 mg, 가소제 Myvacet 2 mg과 세탄올 2 mg, 용매 아세톤 250 mg 및 에탄올 100 mg으로 하여 다음과 같이 적용하였다. 먼저 용매를 혼합하고 여기에 Myvacet와 HPMCP를 용해하여 장용액을 조제하였다. 소형 코팅팬에서 내피층이 형성된 코아를 장용 코팅하기 전에 약 35°C로 미리 가열하고 장용액을 분무하면서 동시에 35±5°C로 가열하면서 이 조작을 반복하여 분무한 후에 30분 동안 건조시키고 코팅이 완전히 종료된 후에는 35~40°C에서 바람으로 완전히 건조시켰다.



Scheme II—Preparation process of OMP-MEG COMP core.

장용피 펠렛 중의 약물 함량실험—장용 코팅한 OMP-MEG COMP 펠렛 일정량을 정밀히 취하여 0.1 N-NaOH:에탄올:물(5:5:90)에 녹인 후 이 액을 적당히 희석하여 검액으로 하고, OMP 표준품 약 20 mg을 정밀히 취하여 같은 용매에 녹인 다음 적당히 희석하여 HPLC로 정량하였다.

산저항성 시험—장용 코팅한 OMP-MEG COMP 펠렛 1 캡셀분(OMP 20 mg 해당량)을 대한약전 용출 시험 제2법에 따라 제1액 500 ml에 넣고 100 rpm으로 교반하면서 시험하고, 2시간 경과 후에 시험액을 70 메쉬 체로 여과한 다음 체 위의 잔류물을 물로 충분히 세척하였다. 체 위의 잔류물에 0.1 N-NaOH:에탄올:물(5:5:90)을 넣고 5분 동안 초음파로 진탕하여 용해한 후 검액으로하여 HPLC로 OMP를 정량하였다.

OMP-MEG COMP 펠렛의 약물 용출시험—구형화한 OMP-MEG COMP 펠렛과 장용 제피한 OMP-MEG COMP 펠렛 각 각에 대하여 대한약전 일반시험법 중 용출시험 제2법에 따라 시험하였다. 즉, 이 약 1 캡셀분(OMP 20 mg 해당량)을 정밀히 달아 인산염 완충액(pH 6.8) 500 ml에 넣고, 100 rpm의 속도로 교반하면서 10, 20, 30분 경과 후 용출액을 취하여 여과한 다음 HPLC로 정량하였다.

결과 및 고찰

OMP-MEG COMP의 용해성

Scheme I의 방법에 따라 동결건조하여 얻어진 검체와 따로 동일 몰비의 OMP와 MEG의 물리적 혼합물을 가지고 클로로포름으로 세척하여 건조시킨 검체의 HPLC 분석 결과 물리적 혼합물의 경우는 OMP가 검출되지 않았고, 복합체는 OMP가 검출되어서 두 물질 간에 용해성의 차이점을 나타내었다. 이것은 동결건조에 의하여 OMP가 MEG와 상호작용하여 결합을 형성하여 OMP-MEG COMP 분자가 클로로포름에 용해되지 않는 것을 보여주는 것으로서, 동결 건조법에 의하여 OMP-MEG COMP가 제조되었음을 간접적으로 추정할 수 있다.

첨가제에 의한 OMP의 용해도

OMP는 산성내지 중성에서 매우 불안정하여 pH 4 이하에서는 반감기가 10분 미만이며 분해 생성물 또한 산성을 나타내어 산성에서는 OMP의 분해가 시간이 경과함에 따라 급격히 가속화 된다. pH 7 정도의 중성에서는 반감기가 14시간으로 증가되며 반감기는 pH

Table II—Effect of Additives on the Solubility of Omeprazole

Alkali agent	Concentration of Alkali(mole)	Solubility		pH
		Concentration (mole)	mg/100 ml	
OMP	O M P	3.37×10^{-4}	11.64	6.398
Meglumine	5×10^{-4}	5.47×10^{-4}	18.89	8.970
	1×10^{-3}	8.56×10^{-4}	29.57	9.391
	2.5×10^{-3}	1.30×10^{-3}	44.90	9.642
	5×10^{-3}	1.82×10^{-3}	62.86	9.820
	7.5×10^{-3}	2.25×10^{-3}	77.72	10.137
	1×10^{-2}	2.28×10^{-3}	78.75	10.145
Eglumine	5×10^{-4}	4.8×10^{-4}	16.58	9.140
	1×10^{-3}	6.35×10^{-4}	21.93	9.395
	2.5×10^{-3}	1.09×10^{-3}	37.65	9.426
	5×10^{-3}	1.39×10^{-3}	48.04	9.905
	7.5×10^{-3}	1.98×10^{-3}	68.39	10.083
	1×10^{-2}	2.28×10^{-3}	78.75	10.238
Arginine	1×10^{-3}	7.45×10^{-4}	25.73	8.016
	5×10^{-3}	8.74×10^{-4}	30.19	8.033
	1×10^{-2}	1.49×10^{-3}	51.46	8.684
Ethylenediamine	1×10^{-3}	8.04×10^{-4}	27.77	>10.5
	5×10^{-3}	1.58×10^{-3}	54.57	>10.5
	1×10^{-2}	2.06×10^{-3}	71.15	>10.5
Na ₂ HPO ₄	1×10^{-3}	3.65×10^{-4}	12.61	7.932
	5×10^{-3}	3.80×10^{-4}	13.13	9.552
	1×10^{-2}	3.87×10^{-4}	13.37	9.594

가 증가할 수록 길어져서 pH 11에서는 반감기가 300일 정도로 안정하다. OMP는 수용액에서는 거의 용해되지 않으나 알카리에서는 잘 용해된다.

따라서 알카리성 물질은 OMP를 용해시키고 안정화시킬 것으로 생각되어 현재까지 OMP의 안정화제로 사용된 물질을 MEG와 비교하여 그의 용해성과 pH를 관찰하였다.

Table II에서 현재 안정화제로 사용되는 arginine, ethylene diamine 그리고 Na₂HPO₄ 등이 수용액에서 OMP의 용해도와 pH를 비교한 결과 MEG의 첨가가 5×10^{-4} 몰에서 10^{-2} 몰로 증가함에 따라 OMP의 용해도가 5.47×10^{-4} 에서 2.28×10^{-3} 까지 증가하고, pH도 8.97에서 10.1 까지 상승하여 arginine이나 Na₂HPO₄ 보다 증가하였고 ethylene diamine 보다는 낮았다.

따라서 MEG는 OMP의 용해도를 증가시키고 용액의 pH를 높여서 OMP의 안정화제로 사용이 가능할 것으로 생각된다. 즉, MEG의 첨가량이 증가함에 따라 OMP의 용해도가 커지며 아울러 pH가 증가하기 때문에 OMP에 대한 MEG는 그 자체도 안정제가 될 수

있으며 또한 염기로서 OMP와 복합체를 형성할 것으로 기대된다.

적외선 스펙트럼

OMP, OMP와 MEG의 물리적 혼합물 및 OMP-MEG COMP의 IR 스펙트럼은 Figure 1과 같다. 즉, OMP의 IR 스펙트럼은 3200 cm^{-1} 부근에서 -NH-stretching 이 나타나고 3100 cm^{-1} 에서 aromatic C-H, 그리고 2950 cm^{-1} 에서 aliphatic C-H stretching, 2800 cm^{-1} 에서 methoxy band가 나타나고, 1200 cm^{-1} 에서 >O-CH₃, 1250 cm^{-1} 에서 Ar-N-C기 및 800 cm^{-1} 에서 S-O기의 vibration을 볼 수 있다. 또한 1620, 1580, 1500 cm^{-1} 에서 pyridine의 -C=N stretching band의 뚜렷한 흡수대를 볼 수 있다. MEG의 흡수대는 3300 cm^{-1} 에서 -OH에 의한 stretching, 2900 cm^{-1} 에서 -CH- stretching을 볼 수 있으나, OMP와 MEG의 스펙트럼이 혼합물에서는 약간 변형되어 3400 cm^{-1} 부근의 -NH- 피크가 약하게 2중으로 나타나서 양화합물의 -NH-에 의한 피크로 생각된다. 그러나 OMP-MEG COMP에서는 3400 cm^{-1} 에서 -NH- 피크가 좀 더 강하게 단일 피크로 나타나서 차이를 보였다.

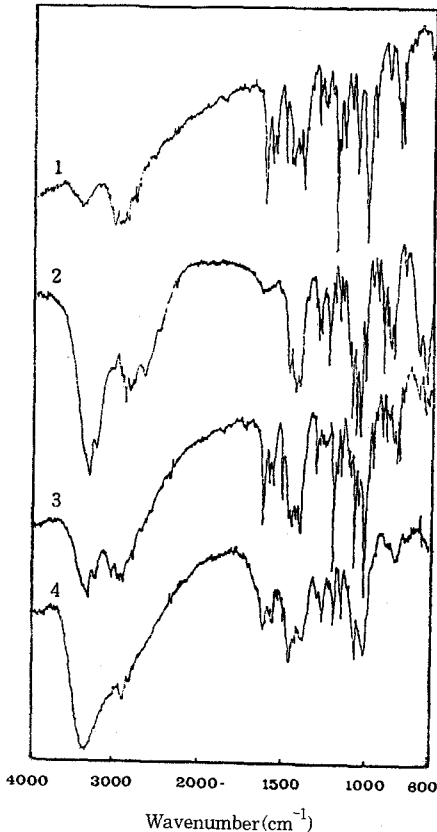


Figure 1—IR spectra of OMP, OMP+MEG mixture and OMP-MEG COMP system. Key: 1. OMP, 2. MEG, 3. Physical mixture of MEG and OMP of molar ratio 1:1, 4. OMP-MEG COMP

OMP는 3000 cm^{-1} 부근에서 aromatic C-H, aliphatic C-H 및 N-H stretching vibration을 볼 수 있으며, 포접 화합물에서는 많은 변화가 일어 났고, MEG에서는 3400 cm^{-1} 부근에서 hydroxy기, 또는 -NH기의 stretching vibration을 볼 수 있다. 따라서 이와 같은 피크는 포접 화합물에서도 나타나며, 2800 cm^{-1} 의 methoxy기의 변화를 관찰 할 수 있다.

기타 800 cm^{-1} 의 S-O기, 1250 cm^{-1} 에서의 Ar-N-C기, 1200 cm^{-1} 에서의 C-O-CH₃ 기 등의 피크는 OMP 및 OMP-MEG COMP에서 공통으로 나타났다.

시차 주사열량 분석

Figure 2에 OMP, OMP와 MEG의 물리적 혼합물 및 OMP-MEG COMP의 DSC thermograms을 나타 내었다. OMP의 경우에는 160°C 에서 뚜렷한 융점의 흡열 피크를 나타내며 $170\sim 200^{\circ}\text{C}$ 의 범위에서 OMP의 분해에 기인하는 넓은 발열 피크를 보였다.

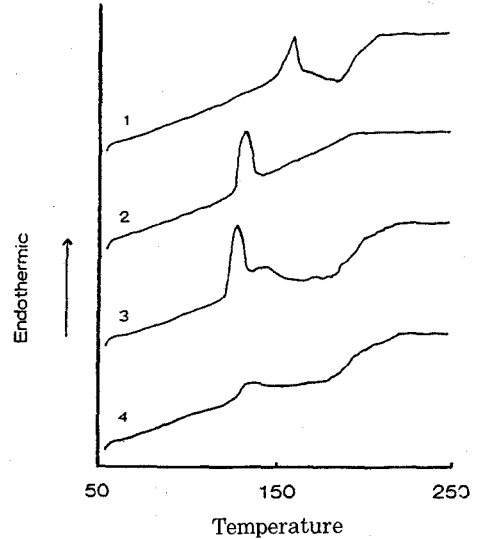


Figure 2—Differential scanning calorimetry of OMP-MEG COMP system. Key: 1 OMP, 2 MEG, 3 OMP, MEG mixture, 4 OMP-MEG COMP

MEG는 약 130°C 에서 융점으로 추정되는 예리한 흡열 피크를 보였다. 물리적 혼합물의 경우에는 130°C 부근에서 MEG의 융점 피크가, $170\sim 200^{\circ}\text{C}$ 에서는 OMP의 분해 피크가 관찰되었다. 그러나 OMP-MEG COMP에서는 OMP의 160°C 융용점을 볼 수가 없었고 대신에 110°C 부근으로 융점이 낮아졌다. 이는 OMP가 MEG와 복합체를 형성하여 OMP가 열에 대해 보호를 받고 있다는 간접적 결과로 생각된다.

핵자기공명 스펙트럼

OMP와 OMP-MEG COMP의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 Figure 3과 같으며, OMP의 methyl기를 나타내는 H-signal은 2.3 ppm에서, methoxy기를 나타내는 H-signal은 3.6 ppm에서, $\equiv\text{C-CH}_2\text{-S-H}$ signal은 4.8 ppm에서, 벤젠핵 중의 -CH=의 H-signal은 6.8과 7.3 ppm에서 나타나며 pyridine 핵 중의 -N=CH-C \equiv 의 H-signal은 8.1 ppm에서 관찰되었다. MEG의 피크는 2.1 ppm에서 methyl의 H-signal, 3.4 ppm에서 -CH- H-signal, 3.7 ppm에서 -NH- H-signal, 그리고 4.1 ppm에서는 -OH H-signal을 나타낸다.

OMP와 OMP-MEG COMP의 스펙트럼의 차이를 관찰하여 보면은, OMP-MEG COMP와 MEG 모두 4.7 ppm에서 나타나는 -NH의 H-signal이 혼합물에서는 2중으로 나타나서 OMP의 -NH H-signal과 MEG의 -NH H-signal이 각각 나타난다고 생각되는 반면에, OMP-MEG COMP에서는 같은 -NH sig-

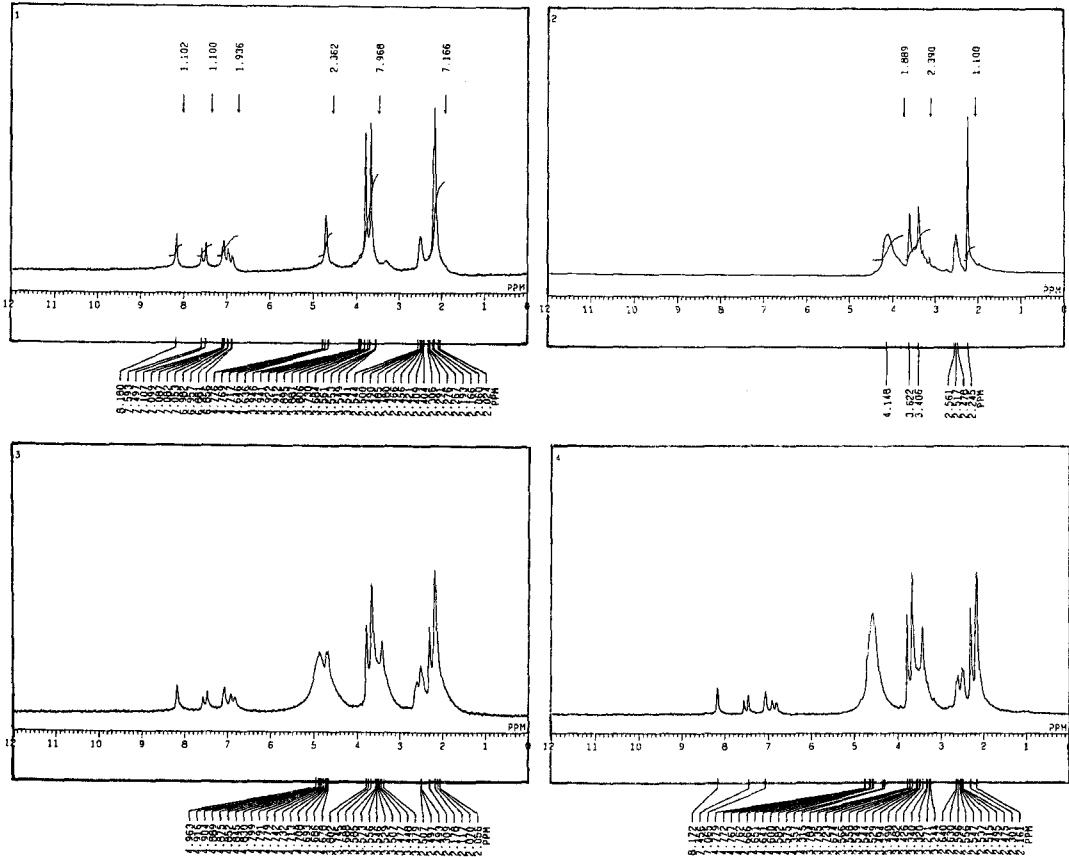
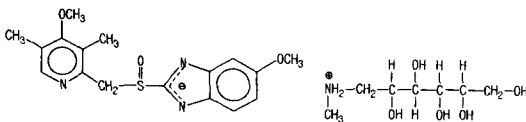


Figure 3—90 MHz ¹H-NMR spectrum of OMP-MEG systems in DMSO. Key : 1. OMP, 2. MEG, 3. Physical mixture of OMP and MEG(molar ratio 1:1), 4. OMP-MEG COMP.

nal 이라고 생각되는 단일 피크로 나타났다.

이는 OMP 분자 중의 imidazole(-NH)의 H⁺가 MEG의 >NH로 이동하여 >NH₂⁺로 된 [MEGH]⁺ 형태로서 단일 피크로 나타났다고 생각된다. 따라서 OMP와 MEG의 결합은 아래와 같이 [OMP]⁻ · [MEGH]⁺ 형태의 정전기적 힘에 의하여 결합되었다고 추정된다.



원소분석

시료 OMP-MEG COMP를 클로로포름으로 세척하여 데시케이터에서 건조시킨다음 원소분석을 한 결과 Table III과 같다. 즉, OMP와 MEG의 결합비는 구성원소분석 값과 1:1로 가정한 이론값이 대략 일치하여 두 화합물의 결합이 1:1의 몰비로 결합한 것으로 생각된다.

Table III—Elemental Analysis of OMP-MEG COMP (C₂₂H₃₂N₄O₆S, 540.64)

Measured	Calculated
C=52.218±0.4358%	C=53.319%
H=6.773±0.2603%	H=6.711%
N=10.309±0.1746%	N=10.363%
O=25.526%	O=23.674%
S=5.174±2.2629%	S=5.931%

산 저항성 시험

내피층을 형성시켜 코아와 장용피간의 반응을 확실히 차단하고자 HPMCP로 장용코팅한 펠렛에 대하여 장용코팅의 적합성을 실험하기 위하여 내산성 실험을 실시한 결과 내산율이 97.5% 이었다.

분말약품의 용출

OMP와 OMP-MEG COMP 분말을 인공장액에서 용출시험한 결과 Figure 4와 같다. 즉, OMP 분말의 경우에는 10분에 18%, 30 분에 35%가 용출되는 반면

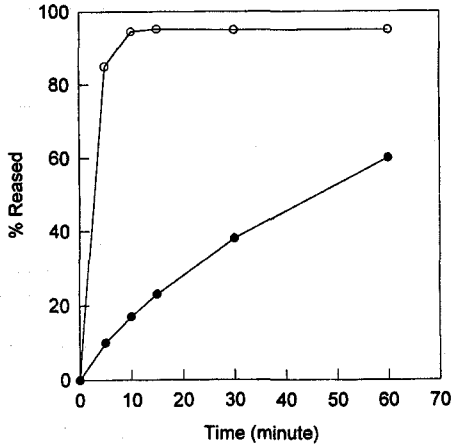


Figure 4—Dissolution profiles of powder system in simulated intestinal fluid at 37±0.5°C by paddle method. Key: -○- OMP-MEG COMP, -●- OMP

에 OMP-MEG COMP의 경우에는 5 분에 85%, 10 분에 95%가 용출되어 용출 속도가 크게 증가하였다. 이는 복합체 형성으로 인하여 약물의 결정성 감소와 습윤성 및 용해도의 증가에 기인하는 것으로 생각된다.

내피 및 장용피 펠렛의 용출

Figure 5는 OMP와 OMP-MEG COMP에 대하여 1차 체피한 것과 장용피한 펠렛에 대하여 분말과 같은 방법으로 용출시험한 결과이다. 분말 상태에서와 마찬가지로 OMP-MEG 복합체가 1 차 코팅펠렛과 장용피 펠렛 모두 OMP의 1차 코팅이나 장용피 펠렛 보다 매

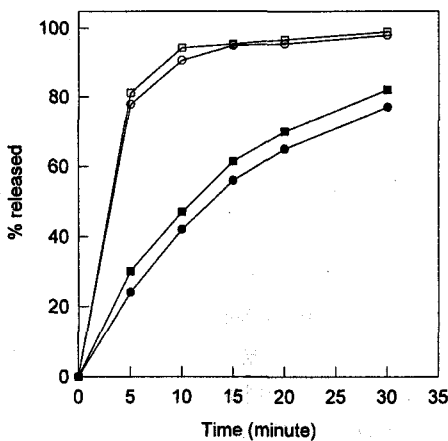


Figure 5—Dissolution profiles of enteric coated pellet system in simulated intestinal fluid at 37±0.5°C by paddle method. Key: -○- OMP-MEG COMP enteric coated pellet, -□- MP-MEG COMP subcoated pellet, -●- OMP enteric coated pellet, -■- OMP subcoated pellet

우 빠르게 용출되었다. 이것은 OMP-MEG COMP의 습윤성과 펠렛 제조시 첨가되는 SLS 등 첨가제에 의하여 습윤성이 높아지고 OMP-MEG COMP가 큰 용해성을 갖기 때문에 약물의 용출을 증가시키는 것으로 생각된다. 즉, OMP-MEG COMP 장용피펠렛의 경우에는 5분에 77.8%, 10분에 90.6%가 용출되어 10분 이내에 85%가 용출되어야 한다는 용출규정에 적합하였다. 반면에 OMP의 장용피 과립의 용출은 5분에 24%, 10 분에 42%, 15 분에 56%가 용출되어 분말 상태에서 보다 용출속도가 빨라짐을 관찰할수 있었다. 이것은 역시 첨가제와 계면활성제에 의한 습윤성의 증가로 인한 것이라 생각된다.

장용피 과립과 장용피 전단계인 subcoating 펠렛의 용출경향을 비교하면 두 가지의 펠렛 모두 큰 차이는 없으나, subcoating 펠렛의 용출이 약간 빠른 것을 관찰할수 있다. 이것은 장용피 펠렛의 장용피 고분자의 용해에 시간을 요하기 때문이라고 생각된다.

안정성

분해 반응속도에 미치는 영향은 온도 이외의 많은 인자 들이 있으나, 특히 온도와 습도 및 PH가 OMP의 분해반응에 미치는 영향이 크기 때문에 이에 대한 영향을 반응속도론적으로 검토하였다.

각 온도에서 분해량을 측정된 값으로부터 반응차수와 속도상수를 구하고 이를 Arrhenius식에 대입하여 빈도상수 A와 활성화에너지 Ea 및 반감기를 구하였다.

여기에서 얻은 비분해반응속도 상수의 대수를 절대 온도의 역수에 대하여 도시하고 실온까지 외삽하여 상온에서의 분해속도 상수($k_{25°C}$)를 구하였다. 또한 분획 활성기간(fractional life-period)을 온도의 역수에 대하여 도시하여 날수로 $T_{90\%}$ 를 구하였다.

OMP와 OMP-MEG COMP 각 화합물을 75% 상대습도에서 40, 50, 60°C의 가혹 조건으로 가속 안정성분석법으로 안정성을 검토한 결과 Figure 6과 같다. 즉, 이들은 1차 반응적으로 분해되었으며, 그 분해속도 상수는 실온(25°C)에서 OMP가 $k_{25°C}=5.13 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$ 이고, OMP-MEG COMP가 $k_{25°C}=2.92 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$ 이어서 OMP-MEG COMP가 OMP보다 안정성이 향상 되었다. 즉, OMP는 OMP-MEG COMP에 비하여 속도상수가 빠르고 반감기가 짧고, 활성화에너지와 shelf-life($T_{90\%}$)는 각각 OMP가 23.57 kcal/mole 과 205.38 일이고, OMP-MEG COMP가 20.18 kcal/mole과 360.82 일로서 OMP-MEG COMP의 안정성이 매우 증가 되었음을 알 수 있다.

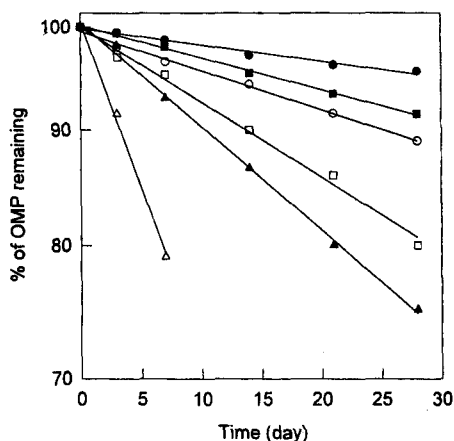


Figure 6—First order plots for degradation of OMP and OMP-MEG COMP at various temperature under 75% R.H. Key: OMP: -○- 40°C, -□- 50°C, -△- 60°C, OMP-MEG COMP: -●- 40°C, -■- 50°C, -▲- 60°C.

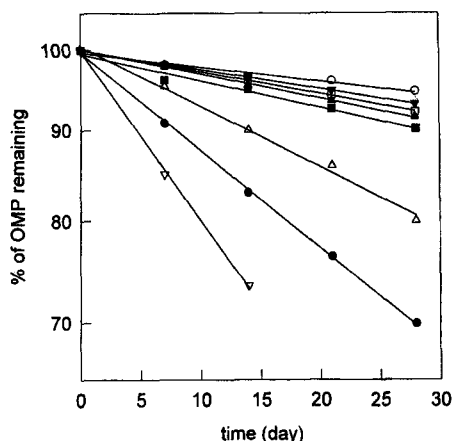
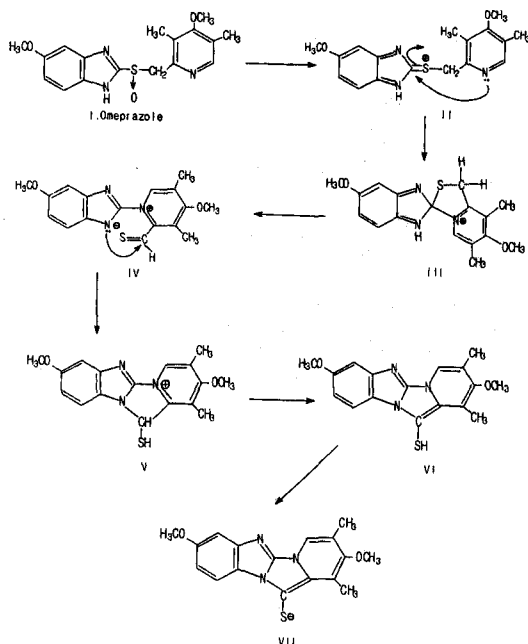


Figure 7—First order plots for degradation of OMP and OMP-MEG complex under various humidity at 50°C. Key: OMP: -○- 10%, -□- 30%, -△- 60%, -▽- 75%. OMP-MEG COMP: -●- 10%, -■- 30%, -▲- 60%, -▼- 75%

습도의 영향

의약품의 분해는 가수분해 또는 산화로 분류되며, 대부분의 약물은 한 개 이상의 작용기를 가지고 있기 때문에 가수분해와 산화를 동시에 받기 쉽다. OMP도 그 분해기전은 Scheme III과 같이 pyridine 핵과 im-



Scheme III—Mechanism of specific hydrogen-ion-catalyzed decomposition of an omeprazole(VII, dark red compound)

idazole 및 -S→O 기에서 산 촉매반응에 의하여 산화 반응이 일어난다고 생각된다.

OMP는 수분의 존재에 따라 민감하게 분해되는 약 물이다. OMP-MEG COMP를 50°C에서, 각 종 상대 습도의 조건하에 노출시켜 그 분해 속도를 측정 한 결 과 Figure 7과 같다. 즉, OMP는 상대습도가 10%, 31%, 56%, 75% 및 90%로 높아짐에 따라 분해속도 가 증가함을 관찰할 수 있었다. 각 상대습도에서의 분 해 속도정수($k_{50^\circ\text{C}}$)와 반감기를 계산하면 OMP는 상대 습도 31%에서 $1.89 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$, $t_{1/2} = 366.67$ 일이었 고, 상대습도 56%에서는 $2.91 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$, $t_{1/2} = 238.14$ 일, 상대습도 75%에서는 $7.84 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$, $t_{1/2} = 88.39$ 일이었으며, 상대습도 90%에서는 $2.19 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$, $t_{1/2} = 31.64$ 일이었다. OMP-MEG 복합체의 경 우는 상대습도 31%에서 $1.27 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$, $t_{1/2} = 54.57$ 일이었고, 상대습도 56%에서는 $3.52 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$, $t_{1/2} = 196.87$ 일, 상대습도 75%에서는 $3.23 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$, $t_{1/2} = 214.55$ 일이었으며, 상대습도 90%에서는 $2.54 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$, $t_{1/2} = 272.83$ 일이었다.

이와 같은 각 종 습도하에서 OMP 및 OMP-MEG COMP의 분해 속도정수 및 반감기를 비교하여 볼 때 OMP는 상대습도가 증가함에 따라 분해가 촉진되네 반하여, OMP-MEG COMP의 경우는 상대습도가 증 가함에 따라 분해속도가 상당히 감소되어서 OMP가 MEG에 의하여 안정화된 것을 알 수 있었다.

이와 같은 결과는 예상과 반대되는 결과로서 이는

대단히 흥미 있는 현상이며 이에 대한 기전의 규명이 요구된다고 본다.

이와 같은 안정화 현상은, OMP 분자내의 산성부위(피리딘핵, pKa 3.9)와 염기성부위(이미다졸, pKa 8.8)가 존재하는 양성화합물이 다른 분자내의 프로톤에 의하여, Scheme과 같은 메카니즘으로 분해가 진행될 때, H⁺의 작용을 MEG의 -NH가 받아서 산 촉매반응을 방어하는 것으로 생각할 수 있다. 따라서 높은 습도하에서는 이와 같은 방어기전은 건조한 상태보다는 다습한 조건에서 전자 이동이 용이하여 안정화가 가능한 것이 아닌가 생각할 수 있겠다. 즉, 높은 습도가 낮은 습도보다 MEG 분자내의 -NH가 H⁺ 수용이 용이하여 산-염기 촉매반응을 방어하는 결과 OMP-MEG COMP가 수분의 존재하에서 안정성이 커진다고 가정하여 본다.

결 론

오메프라졸과 메글루민의 상호작용을 분광학적 방법으로 분석하고 고체 복합체를 동결건조법으로 제조하여 DSC, NMR, IR 등으로 물리화학적 성질을 측정하고, 장용피 펠렛을 만들어 용출 및 안정성을 시험한 결과,

1. OMP-MEG 상호작용을 DSC, IR 및 ¹H NMR 분석 결과, OMP 분자 중의 imidazole(-NH)의 H⁺가 MEG의 >NH로 이동하여 [OMP]⁻ · [MEGH]⁺의 형태로 결합되었다고 추정되며, 원소분석 결과 결합비는 1:1이었다.

2. OMP-MEG COMP는 OMP에 비하여 용해 및 용출속도가 증가하였으며, SLS, 만니톨, Avicel PH 101, 및 HPC-L을 써서 코어를 만들고, 만니톨로 구형화하여 HPMC와 메칠렌클로라이드로 subcoating하고, 다시 HPMC, Myvacet으로 장용피한 결과, OMP-MEG COMP의 용출이 10분 이내에 90.6% 이상 용출되어 42%가 용출된 OMP보다 용출속도가 크게 증가 되었다.

3. OMP와 OMP-MEG COMP는 1차 반응적으로 분해 되었으며, OMP의 속도상수는 $5.13 \times 10^{-4} \cdot \text{day}^{-1}$, 반감기는 1,350일, shelf-life(T_{90%})는 205.38일, 활성화 에너지가 23.58 kcal이고, OMP-MEG COMP는 속도상수가 $2.920 \times 10^{-4} \cdot \text{day}^{-1}$, 반감기는 2,373.29 일, shelf-life(T_{90%})는 306.82 일이며, 활성화에너지가 20.18 kcal로서 OMP가 MEG에 포접됨에 따라 안정성이 크게 향상되었다.

4. OMP-MEG COMP의 습도에 대한 안정성은 상습도 31%에서 $k_{50^\circ\text{C}} = 1.27 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$, 90%에서는 $2.54 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ 로 증가하여서 이 복합체의 결합에 습도가 간여 하는 것으로 추정된다.

문 헌

- 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 omeprazole-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) E. Fellenius, T. Berglindh, G. Sachs, L. Olbe, B. Elander, S.-E., Sjostrand and B. Wal-lamark, Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by H⁺/K⁺ATPase. *Nature*, **290**, 159~161 (1981).
- 6) 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⁺AT-Pase., *J. Med. Chem.*, **31**, 1215~1220 (1988).
- 7) 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)sulfanylmethyl]-1,2-dihydroquinolines and related compounds., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**(2), 534~537 (1990).
- 8) 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).
- 9) J. Senn-Billfinger, U. Krüger, 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. Pepp-

- er, C. J. Salter, N. J. Viney, G. Huttner and L. Zsolnai, (H⁺-K⁺)-ATPase inhibiting 2-((2-Pyridylmethyl)sulfinyl) benzimidazoles. 2. The reaction cascade induced by treatment with acids. Formation of 5H-pyrido[1',2':4,4] [1,2,4] thiadiazino [2,3-a] benzimidazol-13-ium salts and their reactions with thiols., *J. Org. Chem.*, **52**, 4,582~4,592 (1987).
- 10) 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. Pro-drugs of 2-((2-pyridinylmethyl)sulfinyl)benzimidazole proton-pump inhibitors., *J. Med. Chem.*, **34**, 1,049~1,062 (1991).
 - 11) P. Lorentzon, B. Eklundh, A. Brändström and B. Wallmark, The mechanism for inhibition of gastric (H⁺-K⁺)-ATPase by omeprazole., *Biochim. Biophys. Acta*, **817**, 25~32 (1985).
 - 12) 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).
 - 13) P. J. Prichard, N. D. Yeomans, G. W. Mihaly, D. B. Jones, P. J. Buckle, R. A. Smallwood and W. J. Louis, Omeprazole: A study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics after morning or evening dosage., *Gastroenterol.*, **88**, 64~69 (1985).
 - 14) P. O. Ragerström and B. A. Persson, Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine by liquid chromatography., *J. Chromator.*, **309**, 347~356 (1984).
 - 15) G. W. Mihaly, P. J. Prichard, R. A. Smallwood, N. D. Yeomans and W. J. Lons, Simulations high performance liquid chromatographic analysis of omeprazole and its sulfone and sulfide metabolites in human plasma and urine., *J. Chromatogr.*, **273**, 311~319 (1983).
 - 16) B. A. Persson, P. O. Lagerström and I. Grudevik, Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine., *Scand. J. Gastroenterology*, **20**, (Suppl. 108), pp 113~120 (1985).
 - 17) 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).
 - 18) Jae il So, Chang Hyun Lee and Gye Ju Rhee, Studies on the Formation of inclusion complex between omeprazole and β -cyclodextrin. *Yakhak Hoeji*, **35**, 372~378 (1991).
 - 19) Gye Ju Rhee and Eun Young Kim, Interaction between omeprazole and γ -cyclodextrin, *Yakhak Hoeji*, **39**, 175~184 (1995).
 - 20) Gye Ju Rhee, Sung Ju Hwang and Ki Myung Lee, complexation and properties of omeprazole with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Yakhak Hoeji*, **37**, 331~340 (1993).
 - 21) Sea Jong Oh, Eun Young Kim, Kil Soo Kim, Yuon Jeung Kim and Gye Ju Rhee, Ethylenediamine complex for stabilization of omeprazole. *J. Kor. Pharm. Sci.*, **25**, 9~17 (1995).
 - 22) Sea Jong Oh, Seung Bae Park, Sun Hee Park, Sung Ju Hwang and Gye Ju Rhee, Formation of Omeprazole Preparations using Omeprazole-Ethylenediamine Complex. *J. Kor. Pharm. Sci.*, **25**, 19~29 (1995).
 - 23) Gye Ju Rhee, Ki Myung Lee, Eun Young Kim, Chang Hyun Lee and Sung Ju Hwang, Development of New Omeprazole-Ion exchange Resin Complex. *Yakhak Hoeji*, **38**, 250~264 (1994).
 - 24) U. K. Jee, G. W. Lee and U. J. Jeon, Stability and dissolution enhancement of omeprazole by pharmaceutical formulation. *J. Kor. Pharm. Sci.*, **22**(4), 281~287 (1992).
 - 25) 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).
 - 26) 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).
 - 27) Bong Hee Kim and Gye Ju Rhee, Hemolysis and Mutagenicity test on the Inclusion Complex of Omeprazole with β -Cyclodextrin and Hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *J. Fd. Hyg. Safety*, **10**, 29~32 (1995)
 - 28) Sung Ju Hwang, Sung Bae Park and Gye Ju Rhee, A Comparative Study on the Pharmaceutical Properties of Rectal Suppository containing Omeprazole Complex. *J. Kor. Pharm. Sci.*, **25**, 227~237 (1995).