

제 목	OMZ염의 약물동태 및 직장좌제 개발연구
연구자	이 계주, 권 광일, 황 성주, 박 성배, 심 상호, 이 창현*, 심 창구**
소 속	충남대학교 약학대학, 한미약품공업주식회사*, 서울대학교 약학대학**
목 적	직장투여 경로의 특성을 이용하여 OMZ의 직장투여용 좌제를 제제화할 수 있는 기초연구와 실용화할 수 있는 가능성을 구체적으로 연구하여 OMZ의 안정성이 확보된 좌제의 제제설계와 안정화 방법을 강구하고, 약물의 용출에 미치는 각종 인자의 영향 및 토끼에 대한 약물의 점막자극시험과 흡수를 약물동태학적으로 검토하여 약물의 흡수와 안정성이 확보된 좌제를 설계하는데 목적이 있다.
방 법	친수성기제 PEG 4000과 친유성기제 Witepsol H15를 70~80℃로 가온 용융하고 62~67℃로 냉각시킨 다음, 안정제 및 약물을 첨가하여 혼합한 후 1 좌제당 주약 20 mg을 함유하는 1.1 g의 좌제를 조제하였다. 이에 대한 안정성, 용출시험 및 용출동태, 용출에 미치는 제인자의 영향, 가토에 대한 점막자극시험, 약물동력학시험을 시행하였다.
결 과	좌제중에서 OMZ의 분해는 1차 반응적이었으며, 안정화제로서는 arginine이 가장 좋아서 arginine을 10 mg 첨가한 Witepsol H15 좌약과 PEG 4000 좌약의 분해속도 상수는 각각, $3.89 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$, $8.67 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ 이어서, arginine 비첨가 Witepsol H15기제 ($k = 0.11 \text{ day}^{-1}$, PEG 4000기제 ($k = 0.48 \text{ day}^{-1}$)의 경우보다 훨씬 양호하였으며, 35℃, 75%RH에서 장기보존시험 결과 Witepsol H15 좌제와 PEG 4000 기제는 각각 $k = 3.63 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$, $t_{90\%} = 291.8 \text{ days}$ 와 $k = 3.69 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$ 및 $t_{90\%} = 282.1 \text{ days}$ 이었으며, 좌제로부터 약물의 용출에 미치는 영향은 arginine의 첨가, 원료약품 입자의 미세화, 적절한 계면활성제의 첨가 그리고 지용성 기제량의 감소등으로서 이들은 약물의 용출을 증가시켰다. 실험한 좌약의 bioavailability는 경구용 캡셀이 17%, 지용성좌제 44.9%, 수용성좌제 41.0%로서 좌제가 유의성 있게 높았으며($p < 0.01$), 지용성좌제에 SLS나 EDTA를 첨가하였을 때에는 각각 29.7%, 32.7%로서 이들을 첨가하지 않았을 때 보다 유의성 있게 낮았다($p < 0.01$). 또한 직장점막 자극시험결과 부작용을 관찰할 수 없었으며 간초회통과 회피율은 수용좌제에서 28.9%, 지용성좌제에서 33.6%로 나타나서 OMZ의 투여경로는 직장좌제가 유용한 한가지 투여방법이 될 것임을 시사하였다.