

## 오메프라졸 좌제의 흰쥐 직장점막 국소 자극성

김현지 · 한용해 · 심창구†

서울대학교 약학대학  
(1993년 5월 29일 접수)

### Damage of Omeprazole Suppository on Rectal Mucosa of Rats

Hyun-Ji Kim, Yong-Hae Han and Chang-Koo Shim

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received May 29, 1993)

The effect of omeprazole (OPZ) suppository on rat rectal mucosa was investigated microscopically. The suppository was prepared with Witepsol H15 base by molding method. Rectal irritation was evaluated according to defined pathological features. The suppository produced a slight damage to the rectal mucosa at 1 hr after the interrectal administration, which was almost completely recovered within 24 hr. The damage was not due to OPZ but due to suppository base, Witepsol H15, itself, since Witepsol H15 suppository without OPZ produced the same damage. Therefore, it was concluded that OPZ itself has no rectal mucosa-irritating effect and thus can be developed as a suppository dosage form without any further toxicity problems.

**Keywords**—Omeprazole, Suppository, Witepsol, Rectal mucosa, Damage

좌제는 경구투여에 비해 약물의 분해가 적고 초회통과를 회피하는 등 여러 장점이 있어 국소 치료는 물론 전신 치료목적으로서 응용 사례가 늘고 있다. 좌제는 약효성분과 기제로 구성되어 있는 바 필수적으로 첨가되는 기제는 약효성분과의 혼합시 변화를 주지 말아야 하며 약물의 방출이 용이하고 체온이나 체액에서 신속하게 용해하여야 한다. 이러한 일반적 조건이외에 최근 좌제에서 특히 중요하게 인식되고 있는 조건은 안전성 문제이다. 즉 좌제의 적용부위 점막에 대해 자극성이 없거나 적어서 인체에 무해해야 함이 필수적 요건으로 지적되고 있다. 그 이유는 좌제에서 그동안 광범위하게 써오던 기제들도 최근에 이르러는 그 안전성 여부가 의문시되는 사례<sup>1)</sup>가 보고되고 있기 때문이다. 따라서 최근의 좌제개발에서는 약효성분의 안전성은 물론, 기제의 안전성, 약효성분과 기제와의 상호작용에

의한 안전성 문제가 중요한 검토대상이 되고 있다. 이처럼 좌제에서 특히 점막 자극성을 비롯한 안전성 여부가 심각한 문제로 되고 있는 것은 아주 짧은 시간 동안의 노출에 의한 손상이라 할지라도 상피세포를 파괴하거나 성질을 변화시켜 약물의 흡수에 영향을 미치고 또 병원균의 침입을 가능하게 할 우려가 있기 때문이다. 여기서는 최근 위궤양 치료제로서 새로 개발된 오메프라졸 좌제가 직장점막에 미치는 영향을 연구하였다.

오메프라졸은 5-methyl-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl) methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole로 위장점막내에 있는 푸로톤 펌프를 선택적으로 저해하는 작용<sup>2,3)</sup>을 갖고 있는 약이다. 이 약은 물에 약간 녹으나 낮은 pH영역에서는 신속히 분해<sup>4)</sup>되므로 산 불안정성을 개선해야만 경구투여시 높은 생체이용율을 얻을 수 있다. 따라서 오메프라졸 현

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

탁액과 알칼리성 완충액을 동시에 투여하는 방법<sup>4)</sup>이 개발된 바가 있고, 최근에는 장용성 제피를 한 정제, 캡셀제 등이 개발되고 있다. 저자 등<sup>5-7)</sup>은 오메프라졸을 경구대신 직장으로 투여하여도 경구투여시에 버금가는 생체이용율을 얻을 수 있음을 발견한 바 있다. 직장에 좌제 형태로 투여하는 것은 경구투여가 곤란한 노인 등이나, 또 간장해가 있는 환자에게 있어서는 경구투여보다 나름대로의 큰 장점이 있을 것으로 기대된다. 그러나 직장 점막에 손상을 미치는가 여부는 전술한대로 좌제 개발에 앞서 미리 검토해 두어야 할 만한 중요한 사항이다. 실험에 사용된 약물의 양은 상용량 보다 많게 하여 고농도로서 직장점막과 접촉하게 하여 국소에 대한 작용이 뚜렷하게 발현되도록 하였다. 직장점막에의 안전성 여부의 검토 항목으로서 좌제 기제와 조직과의 상호작용과 자극성, 약물에 의한 자극성의 증가 정도 등을 관찰하였다.

## 실험 방법

### 실험동물

250-300g male Wistar rat(서울대 실험동물사육장)를 이틀간 물만 주며 절식시킨 후 실험에 사용하였다.

### 약물 및 물질

오메프라졸은 한미정밀화학 생산품을, Witepsol H15(hydrogenated coco-glycerides)은 Huls America社 제품을, L-arginine은 일본 Kyowa Hakko社 제품을 사용하였다.

### 실험용 좌제

직장점막 자극성을 검토할 좌제로 omeprazole : arginine : Witepsol H15=2 : 1 : 9.7(중량비)을 함유한 오메프라졸 좌제(이하 오메프라졸 좌제)와, 오메프라졸 이외에는 성분이 같은 좌제(이하 Blank좌제) 즉 arginine : Witepsol H15=0.1 : 9.9을 함유한 좌제를 몰드법으로 제조하여 사용하였다. 이들 좌제는 랫트 직장에 투여할 수 있도록 최종길이 1.7 cm, 직경 0.4 cm, 중량 0.2g(오메프라졸로서 4 mg 함유)인 어퇴형의 좌제로 만들어 직장내에 삽입하였다.

### 좌제투여

실험동물을 크게 3군 즉 무처치군(U), Blank좌제

투여군(B), 오메프라졸 좌제 투여군(D)으로 나누고 각군 랫트 수 n을 5로 하여 에텔로 가볍게 마취시킨 후 좌제를 직장내에 삽입 투여하였다. 각 실험동물에 투여한 후에는 항문을 집게로 30분간 고정시켜 약액이 흘러 나오지 않으면서 기체와 점막이 충분히 접촉하게끔 하였다. 투여후 1시간 및 24시간 후에 25% urethane으로 마취 치사시키고 즉시 직장을 절취하였다. 1시간 후 직장을 절취할 랫트에 대해서는 배위고정시킨 상태를 유지하였고 24시간후 직장을 절취할 랫트에 대해서는 좌제 투여 후 자유로이 움직일 수 있도록 하였다가 직장 절취시에만 다시 배위고정하였다.

### 점막 절편 채취

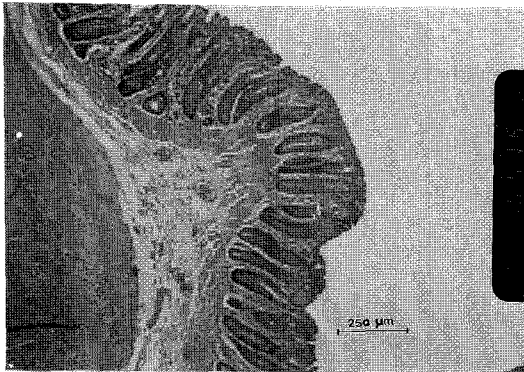
Reid 등의 방법<sup>1)</sup>에 따라 다음과 같이 실험하였다. 항문 주위를 절개하고 대장일부와 직장, 항문을 드러내어 생리식염수로 세척후 뚜껑있는 비이커의 10%(v/v) formaldehyde 수용액 약 100 ml로 1일 이상 담가 고정시킨 후 관찰하고자 하는 부위를 세로 또는 가로로 절단하여 증류수로 세척하였다. 조직을 cassette에 넣은 후 자동조직처리기(Histomatic™ Tissue processor, Model 166 MP, Fisher)에 투입하여 알코올로 조직을 탈수시키고 xylene으로 조직에 묻은 알코올을 제거하였다. 그리고 경도차로 인한 조직의 파괴를 방지하기 위해 파라핀을 미리 조직에 침투시키는 작업을 진공 상태에서 하였다. 60°C에서 incubation 시키고 embedding center에 파라핀액을 떨어뜨려 즉시 냉각시키고 조직절편기(Microtome, Rotary type, Reichert-Jung)을 사용해 조직을 4 μm으로 절단하여 감겨있는 조직을 수조에 띄워 주고 slide glass로 건져 내어 슬라이드유리판 표면에 부착시킨 상태에서 건조시켰다. 슬라이드 자동 염색기(Histomatic™, Slide Stainer, Model 172, Fisher)에서 hematoxylin & eosin으로 염색을 하고 canada balsam을 떨어뜨려 고정하였다.

### 현미경 관찰 항목

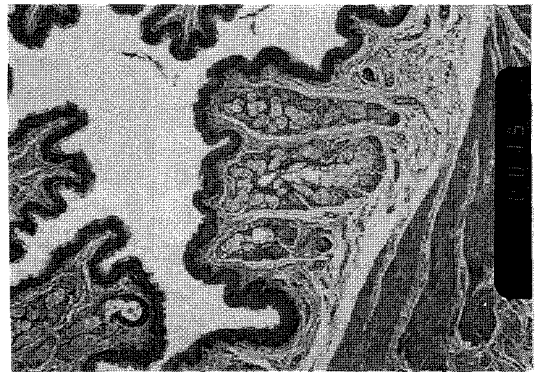
각 동물로부터 점막의 횡단, 종단면을 취하여 카메라가 부착된 광학현미경(Light Microscope, Microphot-FX Nikon(×64))으로 상피(surface epithelium)의 interglandular site에서 발생하는 ① 상피세포의 cell loss나 cell height의 감소 ② 소와(crypt)의 손상 ③ 점막하조직(submucosa)층의 손상(부종이나 출혈) ④ 상피세포의 박리나 점막고유층(la-

**Table 1**—Definition of Terms Used to Describe Rectal Irritancy of the Suppositories

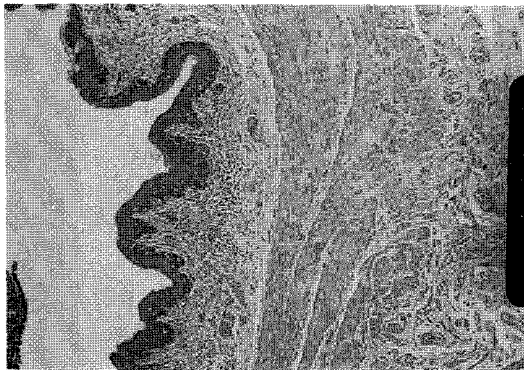
Terms	Definition
충혈(hyperemia)	점막고유층에 있는 점막 모세혈관의 울혈
부종(edema)	점막(mucosa)이 정상보다 두껍게 보이며 소와(crypt)가 근층(muscularis)에 닿지 못하고 소와간의 공간이 증가되어 있는 상태
염증(inflammation)	점막고유층에서의 염증세포의 증가
침식(erosion)	상피세포의 표면박리와 점막고유층에서의 fibrin과 염증세포의 발현
궤양(ulceration)	궤사물 생성과 피브린 삼출액 분비
재상피화(regeneration)	새 상피층의 형성



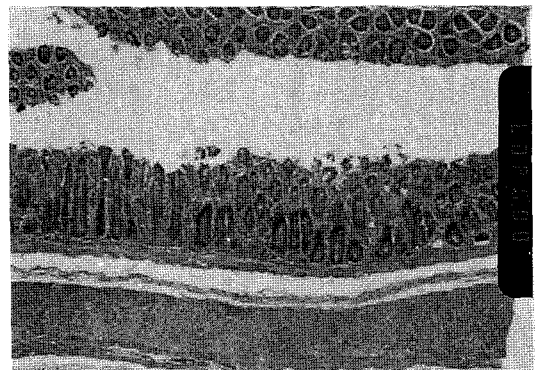
U-1



B-1



U-2



B-2

**Figure 1**—Photomicrographs of the rectal mucosa of control (untreated) rats (U-1~U-2). All micrographs at  $\times 64$ .

**Figure 2**—Photomicrographs of the rectal mucosa at 1 hr after application of the blank (Witepsol H15+ arginine) suppositories (B-1~B-2). All micrographs at  $\times 64$ .

mina propria)의 탈락 등의 변화를 주로 관찰, 촬영하여 이 논문에서는 특징적인 변화를 보인 샘플만을 실었다.

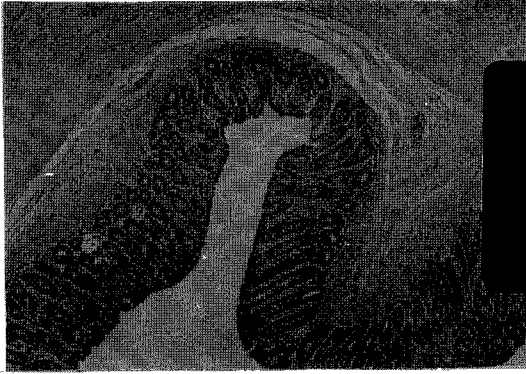
**자극성 평가용어의 정의**

본 실험에서는 자극성 평가의 기준으로서 Reid 등의 연구<sup>1)</sup>를 참조하여 아래의 항목을 선정하고 Table I과 같이 용어를 정리하여 자극성 정도를 표현

하였다.

**결과 및 고찰**

장 상피세포의 기능적 크기는 상피세포가 lumen으로 박리되는 과정(cell loss)과 소와에서의 상피세포가 증식하는 과정(cell proliferation)간의 균형으로



B'-1



B'-2



B'-3

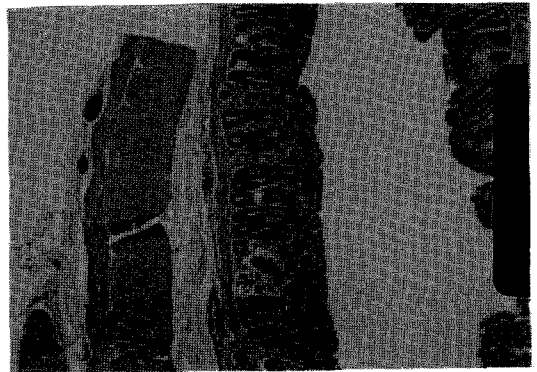
Figure 3—Photomicrographs of the rectal mucosa at 24 hr after application of the blank suppositories (B'-1/B'-3). All micrographs at  $\times 64$ .

결정된다.<sup>8)</sup> 무척치균에서 깨끗한 상태의 상피세포 표면(U-1)과 정상적인 소와와 점막하조직 (U-2)을 관찰할 수 있었다(Fig. 1).

Blank 좌제 투여 1시간 후에는 점막하조직층의 「부종」(B-1), 상피세포의 탈락 및 cell height의 감소 (B-2)를 볼 수 있었다(Fig. 2). 이 현상은 좌제의 길



D-1



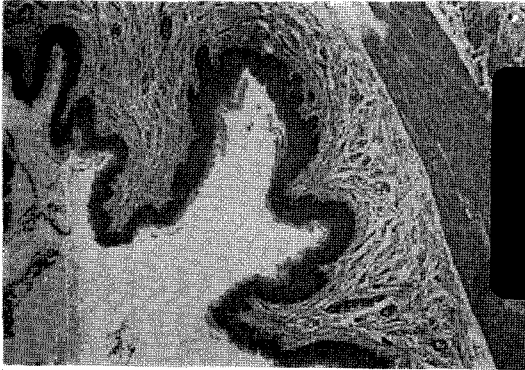
D-2

Figure 4—Photomicrographs of the rectal mucosa at 1 hr after application of OPZ suppositories (D-1~D-2). All micrographs at  $\times 64$ .

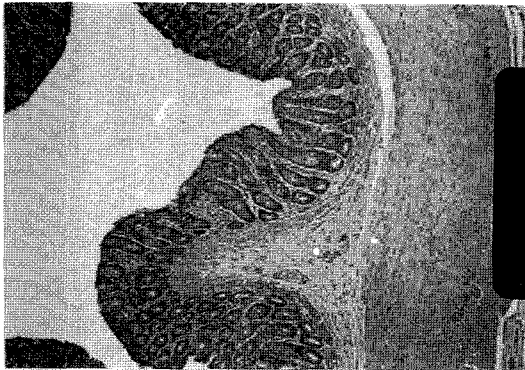
이보다 먼 부위의 rectal lining에서도 관찰되었다. 이는 기체가 확산되어 나갔을 때 생기는 것<sup>9)</sup>으로 좌제 투여시의 물리적 자극에 의한 손상과는 다른 것이다.

반면 Blank 좌제 투여군의 24시간 후에는 Young 등<sup>10)</sup>의 보고와 마찬가지로 거의 복구가 진행되어 거의 정상적인 조직 상태(B'-1)를 보이고 있다. B'-2에서는 아직 점막고유층의 손상은 관찰되나 내강쪽이 완전히 회복되어 정리되고 있는 점으로 보아 마지막 회복 과정임을 알 수 있었다. B'-3의 한 부분에서도 회복이 완전하지 않아 「충혈」 부위가 남아 있으나 대부분의 부위에서 이미 복구가 이루어졌다(Fig. 3).

오메프라졸 좌제 투여군의 경우도 마찬가지로 투여 1시간 후에 치사시켜 점막 채취 관찰 결과 소와의 「침식」 및 상피세포의 탈락 (D-1) 그리고 점막하조



D'-1



D'-2

**Figure 5**—Photomicrographs of the rectal mucosa at 24 hr after application of OPZ suppositories (D'-1~D'-2). All micrographs at  $\times 64$ .

직층의 「부종」과 「염증」(D-2)을 볼 수 있었으며 「궤양」 현상은 어느 절편에서도 관찰되지 않았다 (Fig. 4). 오메프라졸 좌제 투여 24시간 후의 상태에서도 Blank 좌제 투여군의 경우와 같이 어느 정도의 회복이 이루어지고 있음을 알 수 있었다. D'-1에서 상피세포표면의 회복과 손상된 소와의 부분적인 복구가 일어나고 D'-2에서도 「재생피화」가 이루어져 거의 완전히 회복된 점막을 관찰할 수 있었다(Fig. 5). 즉 오메프라졸 좌제의 직장점막 자극성은 Blank 좌제와 동일한 정도였다.

## 결 론

Blank 좌제의 실험결과 기제 자체는 Reid 등<sup>1)</sup>이 보고한 바와 같이 투여 1시간 후의 관찰에서 경미한 자극이 있었다. 또한 오메프라졸 좌제도 Blank 좌

제의 경우와 동일한 정도의 손상이 관찰되었으나 결코 Blank 좌제보다 더 심하지는 않았다. 이러한 손상은 심한 설사나 계속적인 배변에 의해서도 일어날 수 있는 정도의 가벼운 것으로 좌제의 실제 사용에 큰 문제가 되지 않는 것이다. 또한 두 실험군의 경우, 모두 24시간 후에는 점막이 재생되어 거의 완전히 회복된 상태를 보였다.

이상으로 좌제 투여에 의한 직장점막의 손상은 미약하게 보였으나 점막 상피세포표면 손상에 대한 직장 내면의 반응으로 상피세포의 회복이 진행되며 이 재생은 급속하게 일어나고 24시간내에 거의 완전히 회복된 상태에 이르는 것을 알았다. 또한 기제만 투여한 군과 약물 투여군간의 차이가 관찰되지 않음으로부터 오메프라졸에 의한 점막 자극은 없다고 판단되었다. 결론적으로 오메프라졸 자체는 직장점막 자극성이 없으므로 현재 빈용되고 있는 Witepsol H 15을 기제로 좌제화하여도 별 문제점이 없다고 판단된다. 특히 Witepsol H15 기제가 PEG 6000 기제보다 직장점막 자극성이 적다는 보고<sup>11)</sup>를 고려하면 오메프라졸의 좌제기제로서 Witepsol H15을 사용하는 것이 적합하다고 생각되었다.

## 문 헌

- 1) A.S. Reid, N.W. Thomas, K.J. Palin and P.L. Gould, Formulation of fenbufen suppositories. I. Quantitative histological assessment of the rectal mucosa of rats following treatment with suppository bases, *Int. J. Pharm.*, **40**, 181-185 (1987).
- 2) B. Wallmark, P. Lorenston and H. Larsson, The mechanism of action of omeprazole, a survey of its inhibitory actions *in vitro*, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl. 108), 37-51 (1985).
- 3) H. Larsson, H. Mattsson, G. Sundell and E. Carsson, Animal pharmacodynamics of omeprazole. A survey of the pharmacological properties of omeprazole in animals, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl. 108), 23-25 (1985).
- 4) A. Pilbrant and C. Cederberg, Development of an oral formulation of omeprazole, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl. 108), 113-120 (1985).

- 5) C.K. Shim and M.S. Choi, Bioavailabilities of omeprazole administered through various routes in rats, in preparation.
- 6) C.K. Shim and K.H. Eun, Rectal absorption of omeprazole in rabbits, in preparation.
- 7) C.K. Shim and M.S. Choi, Rectal absorption of omeprazole in man, in preparation.
- 8) N.W. Thomas, L.J. Lack, B.A. Woodhouse, K.J. Palin and P.L. Gould, Formulation of fenbufen suppositories. III. Histology of the rectal mucosa rats following repeat dosing of fenbufen in Witepsol H12 and PEG vehicles, *Int. J. Pharm.*, **44**, 261-263 (1988).
- 9) C.D. Muynck, C. Cuvelier, D.V. Steenkiste, L. Bonnarens and J.P. Remon, Rectal mucosa damage in rabbits after subchronical application of suppository bases, *Pharm. Res.*, **8**, 945-950 (1991).
- 10) C. Young, K.J. Palin, A.S. Reid, N.W. Thomas and P.L. Gould, Formulation of fenbufen suppositories. II. Selection of a suppository base using dissolution studies and histological studies in rats, *Int. J. Pharm.*, **40**, 187-191 (1987).
- 11) C.D. Wilson and N.W. Thomas, Interaction of tissues with polyethylene glycol vehicles, *Pharm. Int.*, **5**, 94-97 (1984).