

## Scopolamine Hydrobromide 및 *l*-Hyoscyamine의 생체이용성에 미치는 위산도의 영향

김창영 · 함성호 · 한상수 · 손동환\* · 고건일 · 김재백  
원광대학교 약학대학

### Effects of Gastric Acidity on the Bioavailability of Scopolamine Hydrobromide and *l*-Hyoscyamine in Rabbits

C. Y. Kim, S. H. Ham, S. S. Han, D. H. Sohn\*, G. I. Ko and J. B. Kim  
College of Pharmacy, Wonkwang University.

The effects of gastric acidity on the bioavailability of scopolamine hydrobromide and *l*-hyoscyamine were studied in rabbits. Each drug was administered orally at dose of 0.2mg/kg to gastric acidity controlled rabbits. The plasma concentration of scopolamine and *l*-hyoscyamine were determined by selected ion monitoring in GC/MS(Scopolamine ; m/z=138, *l*-Hyoscyamine ; m/z=124). Rabbits with hypoacidity showed significantly higher Cp and AUC than rabbits with hyperacidity after oral administration of each drug. From the results of this experiment, it is desirable that dosage regimen of dose of scopolamine and hyoscyamine should be adjusted when the drugs should be administered with antacids in clinical practice.

#### 서 론

Scopolamine 및 *l*-hyoscyamine은 낭탕근, 다투라엽, 히요스엽, 벨라돈나엽으로부터 얻어지는 alkaloids로<sup>1-7)</sup>, scopolamine은 scopoline과 tropic acid의 ester화합물이며, *l*-hyoscyamine은 tropine과 tropic acid의 ester화합물로서, 최근에는 이 약물들을 L. Mauri가 합성하였다. 이들은 항 choline 효능약이며, scopolamine은 중추신경 억제 효과가 있어 마취에도 이용되며<sup>8,9)</sup>, 최근에는 지속성 경피 흡수제제가 개발되어 동요병의 치료에도 이용되고 있다<sup>10-12)</sup>

Imram Ahmed<sup>13)</sup>는 scopolamine이 pH 3.1-4.1

에서 제일 안정하다고 하였으며, 그 이하의 산성 조건에서는 specific acid catalysis에 의한 가수분해가 일어나며, 알칼리성 조건에서는 specific base catalysis에 의한 가수분해가 일어난다고 보고하였다. 또한 atropine도 pH 3.0-4.0에서 가장 안정하며, scopolamine의 경우처럼 1차 속도로 분해되며<sup>14)</sup> tropane alkaloids의 하나인 cocaine의 경우에도 비슷한 것으로 알려졌다<sup>15, 16)</sup> 또한 scopolamine과 *l*-hyoscyamine은 장간순환하는 약물로<sup>17-20)</sup> 소화관내에서의 안정성과 생체이용성과는 관계가 있을 것이다. 생체이용성에는 약물의 물리화학적 성질과 제형의 성질 등이 관여하고 있지만<sup>21-23)</sup> 비록 동일한 제형이라고 할지라도 생체마다의 생리적

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

조건의 차이때문에 생체이용성이 변화가 예상되므로 최적의 치료법을 위해서는 이와 같은 사실들을 고려해야 한다. 이에 저자들은 위산도가 조절된 rabbit에 scopolamine HBr 및 *l*-hyoscyamine을 투여하여 scopolamine 및 *l*-hyoscyamine의 생체이용성에 미치는 위산도의 영향을 연구검토하였다.

## 실험 방법

### 재료 및 기기

Scopolamine HBr, *l*-hyoscyamine, homatropine HBr과 *O*-bis(trimethylsilyl) acetamide는 Sigma사 제품을 사용하였으며 기기로는 GC/MS(QP-1000 EX, Shimadzu Instr. Co., Japan), microcentrifuge (MH2, Sarstedt Ind. Co., West Germany)등을 사용하였다.

### 실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중  $2.2 \pm 0.2$ kg의 New Zealand White계 웅성rabbit를 원광대학교 약학대학 동물 사육실에서 1주간 적응시켰으며, 실험전에는 24시간동안 절식시키고, 물은 자유로이 공급하였다.

### 위산도의 조절 및 측정

Rabbit의 위산도는 T. Takahashi<sup>35)</sup> 등의 방법을 참고로 하여 조절하였다. 1일간 절식시킨 rabbit를 1군을 6마리씩으로 하여 3군으로 나누었다. 1군에는 saline 50 ml, 2군에는 0.5N HCl과 saline 혼액(3:2) 50 ml, 3군에는 NaHCO<sub>3</sub> 1g과 saline 40ml를 경구용catheter로 투여한 후 5분 후에 saline 10ml를 다시 투여하고 위액 5ml를 취하여 Whatman No.2의 여지로 여과한 후 pH를 측정된 결과 1군은 pH  $2.3 \pm 0.3$ , 2군은 pH  $1.2 \pm 0.3$ , 3군은 pH  $3.6 \pm 0.4$ 였다.

### 약물투여

Scopolamine HBr을 saline에 녹여 free base로서 0.04mg/ml가 되게 조절하였으며, *l*-hyoscyamine은 대응량의 0.1N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에 녹이고 이를 saline으로 희석하여 0.04mg/ml가 되게 조절하였다. 이

용액들은 투여 직전에 조절하였다.

위산도가 조절된 각 군의 rabbit에게 scopolamine HBr 용액 및 *l*-hyoscyamine용액을 경구용 catheter로 각각 5ml/kg(0.2mg/kg)씩 경구투여하였다. 투여 직후부터 30, 60, 90, 120, 180, 300, 480분마다 귀정맥에서 heparin 처리된 syringe로 약 1ml씩 채혈 하였으며, 혈액을 Ependorff tube에 넣고, 5,000rpm에서 10분간 원심분리후 혈장 500 $\mu$ l를 취하였다.

### 혈장의 전처리

혈장 500 $\mu$ l에 homatropine 내부표준액(homatropine HBr을 PBS에 녹여 free base로서 50ng/ml이 되게 만든 용액으로 GC/MS 분석을 위한 internal standard, 이하 HT라 약함) 500 $\mu$ l, 25% NH<sub>4</sub>OH 500 $\mu$ l 및 CHCl<sub>3</sub> 5ml를 넣고 5분간 심하게 진탕시킨 다음 3,000rpm에서 5분간 원심분리하여 CHCl<sub>3</sub>층 4ml를 취하고, 다시 CHCl<sub>3</sub> 4ml씩으로 3회 더 추출하여 추출액을 합하여 증발 건조시켰다. 여기에 다시 CHCl<sub>3</sub> 500 $\mu$ l를 가하여 녹인 다음 용액을 500 $\mu$ l의 silanized bottle에 옮겨 증발 건조시켰으며, 이 조작을 5회 더 반복하였다. 이 잔사에 20% N, *O*-bis(trimethylsilyl) acetamide의 CHCl<sub>3</sub>용액 50 $\mu$ l를 넣고 밀전시킨 다음, dry oven에서 80 $^{\circ}$ C로 1시간동안 반응시켜 GC/MS의 분석시료로 하였다.

### Scopolamine 및 *l*-hyoscyamine의 정량

Scopolamine 및 *l*-hyoscyamine의 GC/MS 분석은 W.F. Bayne<sup>36)</sup>의 방법을 약간 변경시켜 분석하였으며, 이 때의 분석조건은 Table I 과 같다.

### 약물속도론적 분석 및 통계처리

Pharmacokinetic parameters는 nonlinear regression method인 MULTI program으로 분석하였다. Scopolamine 및 hyoscyamine의 혈장 농도추이는 1-compartment model에 잘 fitting되었다. Cmax는 실제측정치를 사용하였고 AUC는 trapezoidal method로 구하였다. 또한 모든 data의 유의성 검증은 unpaired Student's t-test를 적용하였다.

Scopolamine Hydrobromide 및 *l*-Hyoscyamine의 생체이용성에 미치는 위산도의 영향

Table I Conditions set for GC/MS analysis.

Parameters		Set
GC	Column	CBP-5(5% Phenyl methyl silicone) Capillary Column, I. D. 0.25mm×L. 25m
	Carrier gas	He, 20ml/min.
	Injection Vol.	3μl, 80% Split Mode
	Temperature	Injector 250°C
		20°C/min.
		Column 120°C(3분) ..... 240°C(6분)
GC/MS	Interface temp.	250°C
MS	Ion Source	70 eV, EI Mode
	Ion Source temp.	250°C

실험 결과

Scopolamine 및 *l*-hyoscyamine의 크로마토그램

Table I의 조건으로 TMS화된 혈장시료를 GC/MS로 분석 하였을 때, total ion chromatogram은 Fig. 1과 같다.

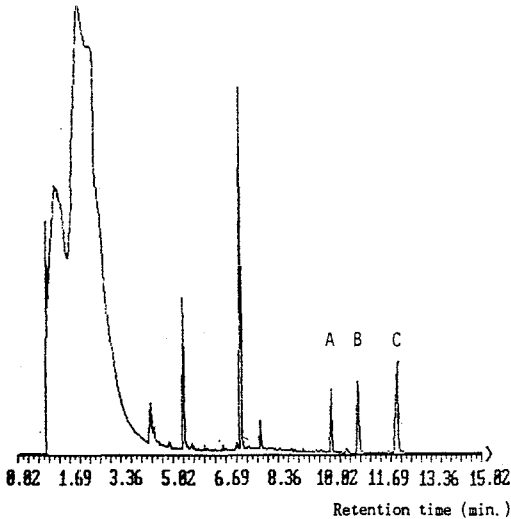


Fig. 1. Total ion chromatogram of trimethylsilylated plasma sample in GC/MS. Three peaks mean homatropine(A : internal standard), *l*-hyoscyamine(B), and scopolamine(C).

각 peak에 대한 GC/MS spectra를 NBSRBASE library file을 이용하여 검색한 결과는 Fig. 2와 같으며, Fig. 1의 A, B, C peak가 각각 homatropine-

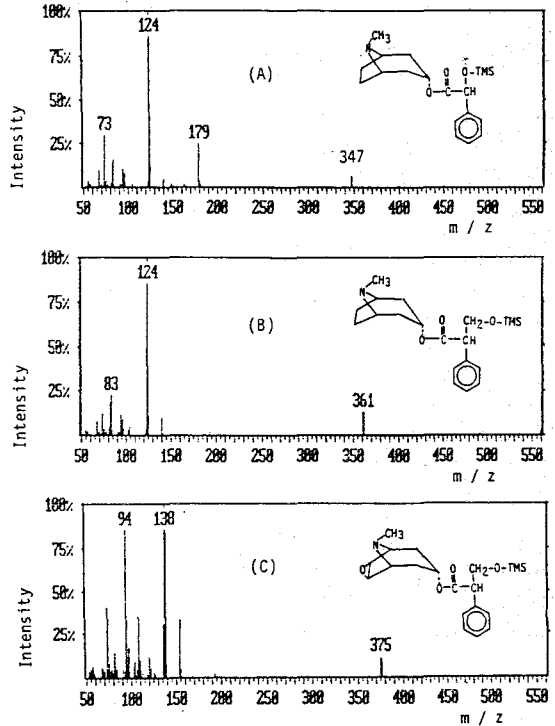


Fig. 2. MS spectra of homatropine-TMS(A), *l*-hyoscyamine-TMS(B) and scopolamine-TMS(C) in total ion chromatogram.

TMS, *l*-hyoscyamine-TMS 및 scopolamine-TMS 임을 확인하였다.

Peak A의  $m/z=347$ , peak B의  $m/z=361$  및 peak C의  $m/z=375$ 는 각각 hyoscyamine-TMS, *l*-hyoscyamine-TMS 및 scopolamine-TMS의 parent ion을 의미하며, peak A, B의  $m/z=124$ (상대강도 100%)는 tropine의 모핵이고, peak C의  $m/z=138$ (상대강도 100%)은 scopoline의 모핵임을 나타내고 있다<sup>37)</sup>. 또한 검량선은 Fig. 3에서 보는 바와 같이 linear regression analysis하였을 때 0~100 ng/ml의 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

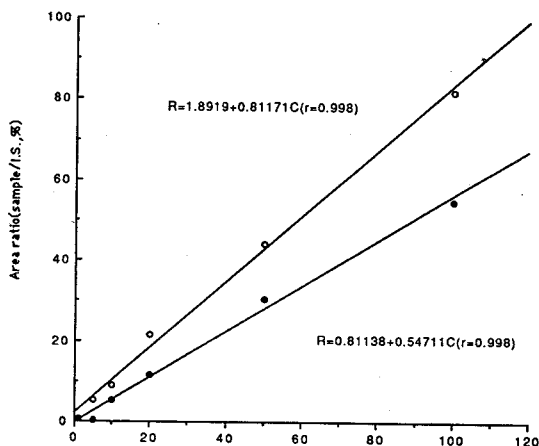


Fig. 3. Calibration curve of scopolamine and *l*-hyoscyamine by selected ion monitoring in GC/MS.

Key : ○ — ○ Scopolamine  
● — ● *l*-Hyoscyamine

Scopolamine의 혈장중 농도

Scopolamine의 생체 이용성에 미치는 위산도의 영향을 검토하기 위하여 위산도가 조절된 각 군의 rabbit에 scopolamine을 0.2mg/kg씩 경구투여 한후 혈장중 농도 측정결과는 Fig. 4에 나타내었다.

저산도의 group III은 전반적으로 고산도의 group I 보다 혈장농도가 증가하였으나 투여후 2시간까지는 유의성이 없었으며 2시간 이후부터는 유의성있게 증가하였다.

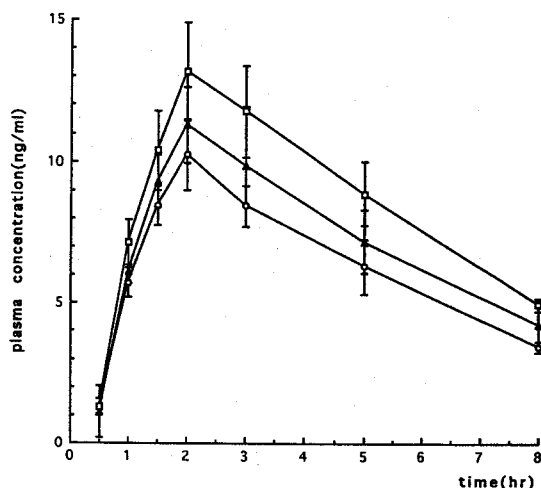


Fig. 4. Plasma concentration-time profile of scopolamine after oral administration in rabbits.

Key : △ — △ Group I (Saline 50ml : pH 2.3±0.3)  
○ — ○ Group II (0.5N-HCl 30ml + Saline 20ml : pH 1.2±0.3)  
□ — □ Group III (NaHCO<sub>3</sub> 1g + Saline 40ml : pH 3.6±0.4)

*l*-Hyoscyamine의 혈장중 농도

위산도가 조절된 각 군의 rabbit에 *l*-hyoscyamine을 0.2mg/kg씩 경구투여 한후 혈장중 농도 측정결과는 Fig. 5와 같다.

Hyoscyamine의 경우도 scopolamine과 마찬가지로 저산도의 group이 고산도의 group보다 투여 2시간째부터 유의성있게 혈장중 농도가 증가하였다.

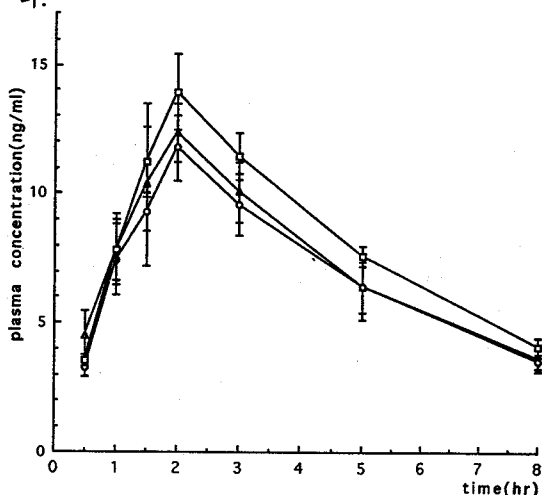


Fig. 5. Plasma concentration-time profile of *l*-hyoscyamine after oral administration in rabbits.

Key : △ — △ Group I (Saline 50ml : pH 2.3±0.3)  
○ — ○ Group II (0.5N-HCl 30ml + Saline 20ml : pH 1.2±0.3)  
□ — □ Group III (NaHCO<sub>3</sub> 1g + Saline 40ml : pH 3.6±0.4)

Table II. Pharmacokinetic parameters of scopolamine and hyoscyamine in gastric acidity controlled rabbits.

Parameters	Scopolamine			Hyoscyamine		
	Group I	Group II	Group III	Group I	Group II	Group III
Cmax(ng/ml)	11.27± 1.34	10.24± 1.24	13.16± 1.75*	12.34± 1.11	11.74± 1.28	13.93± 1.47*
Ke(hr)	0.164	0.180	0.164	0.204	0.200	0.205
Ka(hr)	1.466	1.471	1.283	1.331	1.227	1.287
AUC(hr.ng/ml)	81.58± 9.50	68.00± 6.31	96.61± 8.73**	75.88± 6.72	72.08± 6.25	83.99± 7.36

Group I : Normal acidity(Saline 50ml, Gastric acidity : pH 2.3±0.3)

Group II : Hyper acidity(0.5N HCl 30ml+Saline 20ml, Gastric acidity : pH 1.2±0.3)

Group III : Hypo acidity(NaHCO<sub>3</sub> 1g+Saline 40ml, Gastric acidity : pH 3.6±0.4)

\*p<0.1, \*\*p<0.05 : significantly different from the group II.

Scopolamine 및 *l*-hyoscyamine의 약물동태학적 파라메타

위산도가 조절된 rabbits에 각각 scopolamine HBr 및 *l*-hyoscyamine의 경구투여시 scopolamine 및 hyoscyamine의 약물동태학적 파라메타를 Table II에 나타내었다. Scopolamine의 경우 저산도군의 AUC는 96.61hr.ng/ml로서 고산도군의 68.00 hr.ng/ml에 비해 유의성있게 증가하였으며 hyoscyamine의 경우도 83.99hr.ng/ml로 고산도군의 72.08 hr.ng/ml에 비해 유의성있게 증가하였다.

Cmax에 있어서도 scopolamine(13.16 vs. 10.24 ng/ml), hyoscyamine(13.93 vs. 11.74ng/ml) 모두 저산도군이 고산도군에 비하여 유의성있게 증가하였다. 그러나 배설속도상수(Ke) 및 흡수속도정수(Ka)는 유의한 차가 없었다.

고 찰

Scopolamine이나 hyoscyamine은 광학이성체를 갖고 있으며, 그 생리작용의 강도 또한 다르다. 이 두 약물은 모두 *l*체가 *d*체보다 생리활성이 8~50 배가량 강하며, 용액중에서는 서로 평형을 이루고 있다.

그러나 *d*체와 *l*체는 모두 troptic acid 및 scopoline, tropine으로 가수분해되고 있으며<sup>17, 18)</sup>, *d*체, *l*체의 inversion보다 가수분해에 대한 안정성이 대단히 중요하다. 한편 scopolamine 및 *l*-hyoscy-

amine은 장간 순환을 하는 약물<sup>15)</sup>이므로 소화관내에서의 안정성이 혈중농도를 크게 지배한다. 본 연구의 결과에서 고산도군에 비하여 저산도군에서 scopolamine 및 hyoscyamine의 혈장중 농도 및 혈장중 농도곡선하면적(AUC)이 유의성있게 증가한 것은 위장관내에서 pH의 변화로 인하여 안정성이 증가되었기 때문으로 생각된다<sup>13, 14)</sup>. 이는 같은 성분 계열의 cocaine과 같은 경향을 보이고 있으며<sup>15, 16)</sup>, aspirin의 경우와도 같았다<sup>38)</sup>. 또한 β-lactam계 항생물질<sup>24-29)</sup>, xilobam<sup>30)</sup>, digoxin<sup>31, 32)</sup>, diazepam<sup>33)</sup>, cinnarizine<sup>34)</sup>등은 경구투여시 위산에 의해 유효성분이 불활성화되어 생체이용성이 감소된다고 보고되었다. 즉, 이 약물은 장간순환을 하는 약물로서 사람의 경우 단백결합율이 작고, 노배설속도가 빨라 이 약물의 생체이용성은 소화관 흡수율이 지배하며, 소화관에서 약물흡수량은 약물의 안정성이 관여되므로 약물의 안정성 및 생체이용성 연구에서는 pH 의존성을 고려해야 할것으로 사료된다.

결 론

위산도 조절가토에 scopolamine HBr 및 *l*-hyoscyamine을 경구투여하여 위산도와 생체이용성과의 관계를 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다

1. 저산도군(pH 3.6)의 scopolamine 및 *l*-hyoscy-

mine의 혈장중 농도는 고산도균(pH 1.2)에 비하여 유의성있게 증가되었다.

2. 저산도균(pH 3.6)의 scopolamine 및 *l*-hyoscyamine의 혈장중 농도곡선하면적(AUC)이 고산도균(pH 1.2)에 비하여 증가함으로서 생체이용성이 유의성있게 증가하였다.

이상의 결과로부터 임상적으로 scopolamine 및 hyoscyamine이 제산제와 병용투여될 경우 적절한 용량조절이 필요할 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

1. H. Kimura, *Yakugaku Zasshi*, 81 : 1699(1961)
2. H. Kimura, *Yakugaku Zasshi*, 81 : 1703(1961)
3. W. C. Evans, thesis, Department of pharmacy, University of Nottingham, England(1966)
4. J. Okada and Y. Kawashima, *Yakugaku Zasshi*, 88 : 1344(1968)
5. T. Minamikawa, *ibid*, 90 : 1457(1970)
6. N. Nishimoto, R. Kato and S. Hayashi, *ibid*, 100 : 396(1980)
7. He Li-Yi, Zhang Guan-De, Tong Yu-Yi, T. Oshima and K. Sagara, *Shoyakugaku Zasshi*, 44 : 162(1990)
8. V. V. Zakusob, S. N. Kozhechkin and L.M. Kostochka, *Farmakol Toksikol*, 44 : 529(1981)
9. E. Kentala, T. Kaila, M. Arola, M. Mattila and J. Kanto, *J. Eur. Anaesthesiol.*, 8 : 135(1991)
10. S. P. Clissol and R. C. Heel, *Drugs*, 29, 189 (1985)
11. C. P. Sin and G. I. Ko, *Yakpum Yeongu Sobo*, 2 ; 1(1987)
12. S. S. Han, S. H. Ham, G. I. Ko and J. B. Kim, *Yakpum Yeongu Sobo*, 4 ; 95(1989)
13. Imram Ahmed, Chemical stability of Pharmaceuticals, 2nd ed., p. 743-749, Wiley-Interscience Publication(1986)
14. M. P. Wong, Chemical stability of Pharmaceuticals, 2nd ed., p. 232-238, Wiley-Interscience Publication(1986)
15. V. Das Gupta, *Int. J. Pharmaceut.*, 10 ; 249 (1982)
16. E. R. Garrett and K. Seyda, *J. Pharm. Sci.*, 72 ; 258(1983)
17. V. G. Werner, *Z. Physiol. Chem.*, 348 ; 1640 (1967)
18. V. G. Werner, *Arzneimittelforschung*, 17 ; 1467 (1967)
19. V. G. Werner, *Z. Physiol. Chem.*, 349 ; 677 (1968)
20. V. G. Werner, *Z. Physiol. Chem.*, 349 ; 741 (1968)
21. M. Gibaldi, Biopharm. Clin. Pharmacokinetics., 3rd ed., Lea & Febiger, Philadelphia(1984)
22. E. Gladtke and G. Heomann, Pharmacokinetics, 1st ed., Gustav Fisher Verlag stuttgart(1980)
23. S. Ball, Controlled Drug Bioavailability, John Wiley and sons, Inc.(1984)
24. E., Tomlinson, Robert E. Notari and Peter E. Byron, *J. Pharm. Sci.*, 69, 656(1980)
25. P. R. Byron, R. E. Notari and E. Tomlinson, *J. Pharm. Sci.*, 69, 527(1980)
26. D. Zarowny, R. Ogilvie, D. Tomblyn, C. McLeod and J. Ruedy, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16, 1045(1974)
27. J. W. Dale and J. T. Smith, *Biochem. J.*, 123, 493(1971)
28. H. Bundgarrd, *Acta Pharm. Suec.*, 13, 9(1976)
29. C. A. Junicki, W. D. Walkling, R. H. Erlich and C.A. Bainbridge, *J. Pharm. Sci.*, 70, 778(1981)
30. J. M. Blaha, A. M. Knebel, D. P. Kessler, J. W. Minsy and S. L. Hem, *J. Pharm. Sci.*, 65, 1165 (1976)
31. T. Sonobe, S. Hasumi, T. Yoshino, Y. Kobayashi, H. Kawada and T. Nakai, *J. Pharm. Sci.*, 69, 410(1980)
32. L. A. Sternson and R. D. Shaffer, *J. Pharm. Sci.*, 67, 327(1978)
33. H. Ogata, N. Asyagi, N. Kaniwa, M. Koibuchi, T. Shibazaki and A. Ejima, *Int. J. Clin. Pharma-*

- col. Ther. Toxicol., 20, 166(1982)
34. T. Terutaka, U. Yoko and N. Yutaka, *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 3370(1986)
35. T. Takahashi, Y. Uezono and H. Fujioka, *Yakuzaigaku*, 43 ; 61(1983)
36. W. F. Bayne, P. T. Tao and N. Crisologo, *J. Pharm. Sci.*, 64 ; 288(1975)
37. Einar S., Sixten A. and F.W. McLafferty, Registry of mass spectral data, Vol. 3., p. 1806, p 1902, Wiley-Interscience Publication(1974)
38. C. A. Kelly, *J. Pharm. Sci.*, 59, 1053(1970)