

## 오메프라졸 함유 직장좌제의 약물속도론적 연구\*

이창현 · 황성주 · 권광일 · 이계주<sup>#</sup>

충남대학교 약학대학

(Received July 26, 1993)

### Pharmacokinetics of Omeprazole from Rectal Suppositories

Chang Hyun Lee, Sung-Joo Hwang, Kwang Il Kwon and Gye Ju Rhee<sup>#</sup>

Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

**Abstract**—The pharmacokinetics and relationship between *in vitro* dissolution and *in vivo* fraction absorbed were investigated after intravenous(iv) injection of omeprazole(OMZ), oral administration of OMZ capsules and rectal administration of 8 types of suppositories. The plasma concentration of OMZ ( $C_p$ )-time (t) curve after iv. administration fitted a two-compartment open model and the equation which best fitted the pharmacokinetics of OMZ was  $C_p = 13.936 e^{-8.78t} + 2.973 e^{-0.716t}$ . The bioavailabilities of OMZ in Witepsol H15 base (Supp-2) and PEG 4000 base (Supp-6) suppositories were 40.7% and 33.4%, respectively, which are higher( $p < 0.001$ ) than 13% of oral administration of capsule. The avoidance fractions of the first-pass metabolism for Supp-2 and Supp-6 suppositories were 31.8% and 23.4%, respectively, suggesting that the rectal application of OMZ may be a more adequate route of administration than oral one.

**Keywords** □ Omeprazole, Witepsol H15, PEG 4000, Pharmacokinetics, Bioavailability, Avoidance fraction of first-pass metabolism.

오메프라졸(Omeprazole, 이하 OMZ라 함)은 물에 약간 녹고 알칼리성 수용액, 메탄올, 에탄올 및 메칠렌클로라이드에 매우 잘 녹으며, pKa가 3.97과 8.8인 양성화합물로서 산성수용액에서는 산촉매반응에 의하여 쉽게 분해되어 암자색 물질로 변화되며,<sup>1)</sup> 메탄올 및 메칠렌클로라이드 용액에서도 신속하게 변화된다. 수용액의 안정성은 pH 4.0 이하에서 반감기가 10분 이하이고, pH 4.0~6.5에서는 18시간 이하이며, pH 11에서 300일 이하이다.<sup>2)</sup> 이를 분말상태로 보관할 때도 습기와 온도의 영향을 받아 쉽게 갈색 내지는 흑자색으로 변색되는 매우 불안정한 물질이다. 따라서 안정성이 확보된 제품으로 제제화하는 데에는 많은 제약이 따르기 때문에 현재 경구용 과립제만이 제품화되어 시판되고 있다. 그러나 장용성 과립제를 경

구로 투여할 때는 위장관내의 환경변화 즉 pH 변동, 위장관의 운동성변화 및 음식물의 섭취량 상승에 따라 약물자체의 분해와 흡수율의 차이가 크게 일어날 수 있으며, 경구투여가 불가능할 경우에는 다른 투여경로를 모색하여야 한다.<sup>13)</sup> 이에 저자들은 비경구투여 경로를 선택하여 새로운 OMZ제제를 개발하고자 직장점막경로에 의한 투여 가능성을 모색하고자 하였다.

직장은 S상 결장과 연결된 최말단의 소화관으로서 보통사람의 직장 부분은 길이 10~15 cm, 폭 1.5~3.3 cm 정도이고, 총 표면적은 200~400 cm<sup>2</sup>로서 동일한 직경을 가진 소장관벽의 표면적의 500분의 1에 불과하지만 직장점막 표면에는 원주상의 상피세포가 나란히 상접해 있으며, 이들 대부분이 흡수세포이다. 약물의 흡수는 세포내 통과에 의하여 이루어진다는 것이 정설인 바, 흡수이론도 이를 기초로 하고 있다.<sup>3)</sup> 약물의 소화관흡수에 대하여서는 pH분배설<sup>4-6)</sup>이 유

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

\*오메프라졸에 관한 연구 제4보.

력시 되고 있으며 일반적인 약물은 비교적 분자량이 적고(100~800) 산성이나 염기성이기 때문에 소화관 내에서의 흡수는 약물의 지용성과 이온해리도의 크기에 따라 좌우된다. 이에 근거하여 흰쥐의 직장과 결장부위를 이용하여 소화관 하부에서의 흡수율과 약물의 이온해리도를 실측한 결과, pKa 4.3 이상의 약산은 흡수율이 양호하고, pKa 2.9~4.3 범위의 산은 흡수율이 떨어지며 pKa 2.4 이하의 산은 흡수가 거의 일어나지 않으며, pKa 8.5 이하의 약염기는 흡수율이 양호하고, pKa 9~12 범위의 염기는 흡수율이 떨어지며, 완전히 해리되는 4급 암모늄은 거의 흡수되지 않는다고 보고하였다. 사람의 직장내 체액은 3 ml 정도이며 인체액의 pH는 보통 7~8로서 완충능력이 대단히 낮아서 투여된 약물의 pH에 따라 쉽게 변화를 받을 수 있다.<sup>3)</sup> 또한 직장점막에서 일어나는 약물수송은 수동수송이 지배적이라고 할 수 있으며, 직장내 정맥계는 상직장정맥, 중직장정맥 및 하직장정맥으로 구분되고 이 중에서 중직장정맥과 하직장 정맥이 합쳐져서 내장골정맥이 되어 직접 하대정맥으로 흘러 들어가지만, 상직장정맥은 하장간정맥을 거쳐 문맥에 도달한다. 이와 같은 직장정맥계의 특징 때문에 직장 하부로부터 흡수된 약물은 간장을 경유하지 않고 대정맥으로부터 직접 전신으로 순환되어 간 초회통과 효과를 받지 않을 가능성이 있어서 직장투여의 장점으로 주목되고 있다.<sup>7)</sup> 그러나 좁은 표면적에 고농도의 약물이 직접 접촉되기 때문에 장기간 투여할 경우에는 점막자극에 의한 점막의 변성에 유의하여야 한다.<sup>8,9)</sup>

이상과 같은 직장투여 경로의 특성을 이용하여 OMZ의 직장투여에 관하여 제제화할 수 있는 기초 연구와 실용화할 수 있는 가능성을 구체적으로 연구

하고자, 안정성이 확보된 좌제의 제제설계화 방법을 강구하고 좌제설계시 또는 제조시에 약물의 용출을 *in vivo*로 측정할 수 있는 시험방법<sup>10)</sup>과 약물의 용출에 미치는 각종 인자의 영향<sup>3)</sup>을 파악하여 동물실험의 전단계로서 안정성과 용출이 양호하여 시판 가능하고 흡수가 잘 될 것으로 예상되는 좌제를 설계하여 보고한 바 있으며,<sup>11)</sup> 본 연구에서는 토끼를 사용하여 *in vivo*에서의 약물의 흡수를 약물동태학적으로 검토하여 흡수가 양호하고 안정성이 확보된 좌제를 설계하고자 하였다.

### 실험방법

**시약 및 기기**—본 실험에서 사용한 시약은 Polyethylene glycol 4000(BASF, 이하 PEG 4000으로 표기), 반합성 지방산 트리글리세라이드(Dynamit Noyel, 이하 Witepsol H15로 표기), 유리구(glass bead,  $\phi$  3.0 mm, Superior, Germany), HVLP filter(0.45  $\mu$ m, Pharma Test, Germany), Omeprazole 경구용캡셀(유한양행 Losec<sup>®</sup>) 등이며 기타의 시약들은 특급 또는 일급시약을 사용하였다.

본 연구에 사용한 기기는 HPLC (L-6200 Pump, 4200 Detector, 2500 Integrator, Hitachi, Japan), Rotary Dialysis Cell Apparatus(PTSW, Pharmatest, Germany), Centrifuge(Type H-360A, Kokusan Einsiki Co., Japan), Microcentrifuge(Microfuge F4, Beckman), pH Meter(Phoenix Scientific Co.), Vortex Mixer(Thermolyne) 등이다.

**좌제의 제조**—Table I에 나타낸 처방으로 친수성 기제인 PEG 4000이나 친유성기제인 Witepsol H15를

**Table I**—Formula sheet of omeprazole suppositories

Ingredients	Quantity(mg) per suppository							
	Supp-1	Supp-2	Supp-3	Supp-4	Supp-5	Supp-6	Supp-7	Supp-8
OMZ<200 mesh	20	20	20	20	—	20	20	20
OMZ 50~100 mesh	—	—	—	—	20	—	—	—
Witepsol H15	1,080	1,070	1,065	1,050	1,070	—	1,650	3,330
PEG 4000	—	—	—	—	—	1070	—	—
Arginine	—	10	10	10	10	10	10	10
Sodium lauryl sulfate	—	—	5	—	—	—	—	—
EDTA·2Na	—	—	—	20	—	—	—	—
Total	1,100	1,100	1,100	1,100	1,100	1,100	1,680	3,360

70~80°C로 가온하여 용융시키고, 다시 62~67°C로 냉각시킨 다음, 여기에다 OMZ와 필요시 안정화제 등을 첨가하여 혼합시킨 후, 이 혼용물을 미리 성형한 공필림에 충전, 냉각시켜 고화·성형하여 8종의 좌제를 제조하였다.

**좌제중의 OMZ함량시험**—OMZ 20 mg을 함유하는 좌제 1개를 0.1N-NaOH·에탄올·물 혼합액 (5:5:90)에 녹인 후 0.45  $\mu\text{m}$ 의 Millex HV filter로 여과하여 이 여액 10  $\mu\text{l}$ 를 주입하여 유속 1.2 ml/분, 감도 0.1 Aufso 하여 280 nm의 파장에서 고속액체크로마토그래프법으로 정량하였다. 이때 칼럼으로는  $\mu$ -Boudapak<sup>®</sup> C<sub>18</sub>(Waters)을 사용하였고, 이동상으로는 아세트니트릴·pH 7.6 인산완충액 혼합액(34:66)을 사용하였다. 여기서 pH 7.6 인산완충액은 1 M-NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.32 ml와 0.5 M-NaHPO<sub>4</sub> 22 ml를 1 L의 메스플라스크에 넣고 증류수를 가하여 전체량이 1 L가 되도록 표시하여 조제하였다.

**좌제중의 OMZ의 용출시험**—저자 등이 전보에 보고한 Rotating dialysis cell법(RDC method)<sup>(11)</sup>에 따라 용출시험을 시행하였으며, 용출시험 조건은 다음과 같다. pH 7.4 phosphate buffered saline(이하 pH 7.4 PBS)을 용출시험액(내상액과 외상액)으로 사용하였으며, 이때 내상액의 부피(internal phase volume)는 2 ml, 직경 3 mm인 유리구(glass bead) 30개, activated HVLP filter를 사용하여 140 rpm의 회전수로 교반하면서 정해진 시간마다 외상액을 일정량 취하여 OMZ의 함량시험법에 따라 용출된 양을 정량하였다.

**실험동물**—실험동물로는 체중 1.5~2.3 kg의 건강한 Albino 토끼(수컷)를 사용하였으며, 철망상자 속에서 같은 조건으로 4일 이상 일정한 고체사료(삼양사)와 물을 자유롭게 먹게 하였다. 특히, 경구제제를 투여할 때 coprophage(식분증)를 방지하기 위하여, 목재 속 박상자 속에서 48시간 절식시켰으며, 절식기간동안 중외계약의 10% 포도당 용액을 자유롭게 마실 수 있게 하여 실험에 사용하였다.

**정맥주사**—정맥내 투여는 OMZ 400 mg을 PEG 400 20 ml와 0.1 M 탄산수소나트륨 80 ml에 녹인 용액(4 mg/ml)를 토끼 1마리당 5 ml씩 scalp vein tube를 이용하여 토끼의 귀정맥에 투여하였다. 투여 후 1, 5, 15, 30, 60, 120, 180분 경과시에 토끼의 귀정맥으로

부터 한번에 3 ml씩 채혈하였다.

**경구투여**—경구용 캡셀제(유한양행 Losec<sup>®</sup>)를 paraffin film으로 싸 후 levine tube에 넣었다. 이 때 마찰을 줄이기 위하여 vaseline을 tube 표면에 바르고 토끼의 입을 약물투여용 막대로 고정시키고 tube끝을 위식도를 통해 직경 5 mm levine tube를 30 cm 깊이까지 넣고, 연결된 주사기를 통해 물 30 ml를 밀어 넣어 수압에 의해 paraffin film이 찢어지면서 캡셀이 위내로 밀려나가게 하여 투여하였다. 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 및 11시간 경과 후 같은 방법으로 채혈하였다.

**직장내 투여**—토끼를 48시간 절식시켜도 완전하게 변을 제거할 수 없으므로, 직경 5 mm의 levine tube로 직장상부 15 cm까지 변을 밀어 넣은 후 좌제를 투여하고, 2 cm 길이의 vinyl tape로 싼 숨을 곧 바로 항문부에 넣고 clip으로 고정하여 약액이 누출되지 않도록 하였다. PEG 4000좌제에 대하여는 투여 후 5, 15, 20, 25, 40, 60, 120 및 180분 경과시마다, Witepsol H15 좌제에 대하여는 투여 후 15, 30, 60, 90, 150, 210, 270 및 300분 경과시마다 3 ml를 채혈하였다.

**채혈방법**—혈액채취는 xylene을 사용하여 토끼의 귀정맥혈관을 확장시킨 후 heparin을 처리한 1회용 3 ml 주사기로 토끼의 귀 정맥혈을 채취하였다. 주사기는 heparin 1000 IU로 주사기의 기벽을 적시는 정도로 미리 처리했다. 매회마다 3 ml를 채혈하였으며 이를 원심분리하여(10,000 rpm, 10초) 혈장 1 ml를 얻었다.

**혈장중 OMZ의 분석**—OMZ을 이동상에 녹여 최종농도가 1  $\mu\text{g/ml}$ 가 되게한 용액을 표준액으로 하였으며, 검액은 앞에서 원심분리하여 얻은 혈장 1 ml에 1 M 탄산완충액 (pH 9.5) 200  $\mu\text{l}$ 를 가한 후 20초 동안 vortexing 하였다. 여기에 아세트니트릴·메틸렌클로라이드 혼합액(1:1) 4 ml를 추가하여 5분 동안 vortexing하고 5,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 아래층을 취하여 여과하고 여액 2 ml를 취하여 질소기체를 통하면서 감압하에 증발건고하고 여기에 이동상 200  $\mu\text{l}$ 를 추가하여 30초동안 vortexing하여 용해시켰다. 이 액을 HPLC에 100  $\mu\text{l}$ 를 주입하여 유속 1.1 ml/분, 감도 0.01 Aufso 하여 302 nm의 파장에서 고속액체크로마토그래프법으로 정량하였다. 이때 칼

럼으로는  $\mu$ -Bondapak<sup>®</sup> C<sub>18</sub>(Waters)을 사용하였고, 이동상으로는 아세트니트릴·pH 7.6 인산완충액 혼합액(28 : 72)을 사용하였다.

**약물속도론적 변수 계산**— 앞의 실험으로 얻은 data로부터 혈장중 약물농도-시간 곡선을 그리고, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>는 이 곡선에서 직접 읽었다. AUC<sub>0→t</sub>는 사다리꼴 공식에 의하여 구하였으며, AUC<sub>0→∞</sub>는 C<sub>t</sub>/K로 구하였다.<sup>12)</sup>

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = AUC_{0 \rightarrow t} + AUC_{t \rightarrow \infty} = AUC_{0 \rightarrow t} + \frac{C_t}{K} \quad (1)$$

여기서 K는 terminal phase의 직선부분의 직선화 곡선으로부터 얻은 겉보기소실속도 상수값을 말하며, 이 terminal phase에서의 겉보기 반감기(apparent terminal half-life, t<sub>1/2</sub>)도 계산하였다. 생체이용율(BA)는 각 제제를 투여하였을 때의 AUC를 정맥투여시의 AUC로 나누어 계산하였다. 또한, 전신클리어런스(the time-averaged total body clearance, CL), 혈장중약물농도-시간의 1차모멘트 곡선하면적(area under the first moment of the plasma concentration-time curve, AUMC), 평균체류시간(mean residence time, MRT), 겉보기분포용적(apparent volume of distribution, V<sub>d</sub>) 등은 다음 식과 같이 Gibaldi와 Perrier의 방법<sup>13)</sup>에 따라 계산하였다.

$$CL = \frac{\text{dose}}{AUC} \quad (2)$$

$$AUMC = \int_0^{\infty} t \cdot C_p dt \quad (3)$$

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC} \quad (4)$$

$$V_d = CL \times MRT \quad (5)$$

여기서 C<sub>p</sub>는 시간 t일 때의 혈장중 OMZ의 농도이다. 약물속도론적 변수 중에서 t<sub>1/2</sub>, V<sub>d</sub> 및 CL의 평균값은 Chiou가 제안<sup>14)</sup>한 조화평균값으로 계산하였다. 그리고 결과는 Student's t-test를 시행하여 유의성을 검정하였다.

**실험결과 및 고찰**

**혈장중 OMZ의 정량**

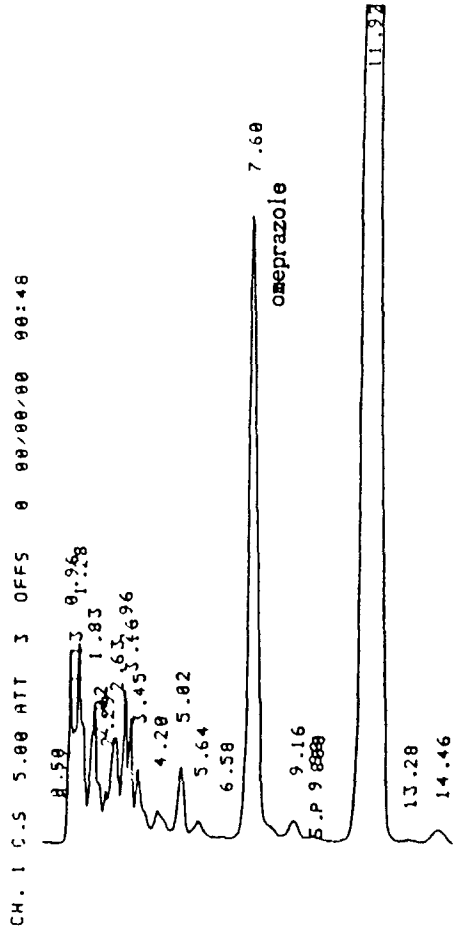


Fig. 1—HPLC chromatogram of omeprazole in rabbit plasma.

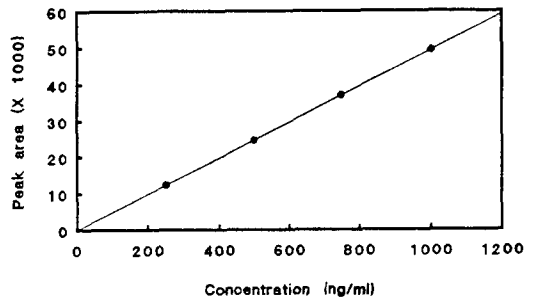


Fig. 2—Calibration curve of omeprazole in rabbit plasma (r=0.9998).

혈장중 OMZ의 분석은 Michael<sup>15)</sup> 등과 Mitsuyoshi<sup>16)</sup>의 방법을 개선하여 실험방법 중에서 전처리 과정을 거침으로서 만족스럽게 HPLC로 분석할 수 있었다 (Fig. 1). OMZ는 산성에서 매우 불안정하므로 실험 과정에 염기성 완충액을 이용하여 시료를 약염기성 조건으로 해주었다. 이때 탄산 완충액의 이온강도는 매우 중요하여 낮은 몰 농도를 사용하였을 경우에는 약물의 추출이 제대로 이루어지지 않아서 OMZ의 HPLC chromatogram의 피크 면적이 직선성을 나타내지 않았다. 즉 완충액의 몰 농도를 높여 사용하게 되면, 제단백 효과를 더욱 높여주고 유기층으로의 약물 이행에 도움을 주어 추출이 완전하게 이루어져서 Fig. 2와 같이 직선성의 정량방법을 확보할 수 있었다. 이와같은 방법으로 정량할 때 정량감도는 5 ng/ml로 매우 만족스러웠다.

**정맥투여시의 약물속도론**

OMZ를 정맥 주사한 후 시간에 따라 측정된 혈장중 약물농도 곡선은 Fig. 3과 같았다. 여기에서 혈중 농도곡선의 앞부분인 distributive phase와 뒷 부분의 post-distributive phase가 나타나므로<sup>17)</sup> two-compartment model에 따른다고 볼 수 있고 이 모델을 도

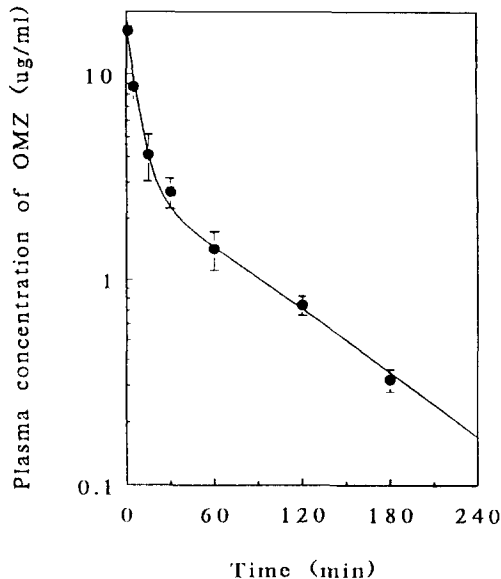
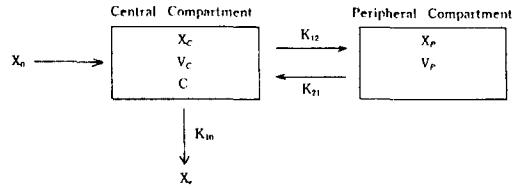


Fig. 3—Mean plasma concentration-time profile of omeprazole after intravenous injection to rabbit. (mean±SD, n=5)



Scheme 1—Two-compartment open model.

식적으로 나타내면 Scheme I과 같다.

이 Scheme에서 X<sub>c</sub>는 central compartment내의 약물량, V<sub>c</sub>는 central compartment의 분포용적, C는 혈중 농도, X<sub>p</sub>와 V<sub>p</sub>는 peripheral compartment내의 약물량과 분포용적, X<sub>e</sub>는 체내에서 소실된 총약물량이며, K<sub>12</sub>, K<sub>21</sub>, K<sub>10</sub>은 각 compartment간의 약물이행 속도정수이다. 이 모델은 다음식으로 표시할 수 있다.

$$C = \frac{X_0(\alpha - K_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{X_0(K_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \quad (6)$$

여기서

$$\alpha = \frac{1}{2} [(K_{10} + K_{12} + K_{21}) + \sqrt{(K_{10} + K_{12} + K_{21})^2 - 4K_{21} \cdot K_{10}}]$$

$$\beta = \frac{1}{2} [(K_{10} + K_{12} + K_{21}) - \sqrt{(K_{10} + K_{12} + K_{21})^2 - 4K_{21} \cdot K_{10}}]$$

이며, 위의 식을 간략하게 쓰면

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (7)$$

가 된다.

여기에서 A, B, α, β를 residual method<sup>13,18)</sup>로 계산하여 다음 식을 얻었다.

$$C = 13.939 e^{-8.78t} + 2.973e^{-0.716t} \quad (8)$$

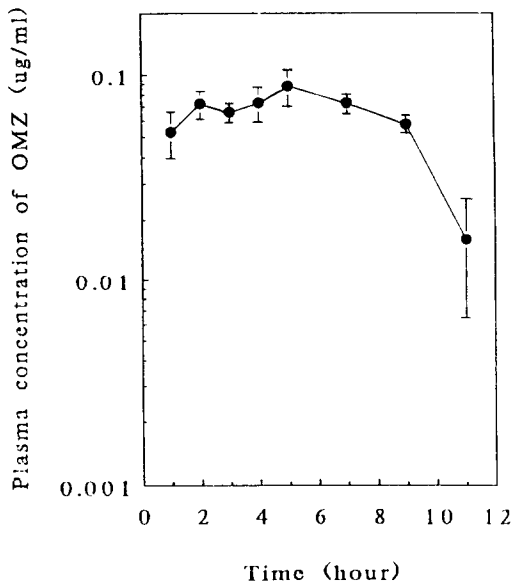
Table II—Pharmacokinetic parameters of omeprazole (OMZ) after intravenous injection of 10 mg kg<sup>-1</sup> of OMZ to five rabbits

Parameters	Mean± standard deviation
t <sub>1/2</sub> (min)	50.6± 4.55
AUC(μg·min·ml <sup>-1</sup> )	342± 28.9
AUMC(μg·min <sup>2</sup> ·ml <sup>-1</sup> )	19800± 1340
MRT(min)	58.2± 4.95
V <sub>d</sub> (ml kg <sup>-1</sup> )	1690± 311
CL(ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	29.3± 2.87

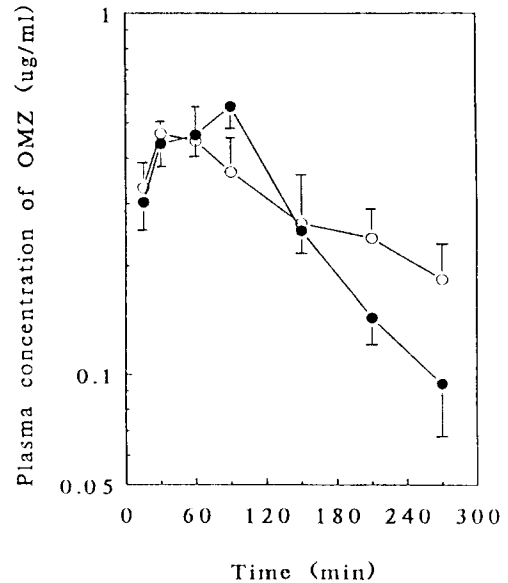
**Table III**—Pharmacokinetic parameters of omeprazole (OMZ) after oral and rectal administration of 10 mg kg<sup>-1</sup> of OMZ to rabbits (mean ± SD)

Administration Route	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	T <sub>max</sub> (min)	Bioavailability (%)	f*(%)
Oral administration (n=5)	44.5 ± 5.23	0.0958 ± 0.0116	276 ± 29.4	13.0	—
Rectal administration					
Supp-1 (n=5)	88.6 ± 12.3	0.554 ± 0.0712	90	25.9 ± 3.60	14.8
Supp-2 (n=9)	139 ± 59.7	0.516 ± 0.0794	50 ± 20	40.7 ± 8.68	31.8
Supp-3 (n=6)	95.0 ± 17.1	0.588 ± 0.0955	40 ± 22.4	27.8 ± 5.00	17.0
Supp-4 (n=5)	129 ± 8.62	0.502 ± 0.0800	66 ± 22.4	37.8 ± 2.58	28.5
Supp-5 (n=5)	66.1 ± 11.1	0.326 ± 0.0403	90	19.4 ± 3.33	7.36
Supp-6 (n=5)	114 ± 6.07	1.12 ± 0.185	25	33.4 ± 1.77	23.4
Supp-7 (n=5)	85.7 ± 15.0	0.360 ± 0.0297	84 ± 12	25.1 ± 4.39	13.9
Supp-8 (n=5)	123 ± 31.1	0.450 ± 0.0707	90	36.0 ± 9.09	26.4

\*f: the avoidance fraction of first-pass metabolism

**Fig. 4**—Mean plasma concentration-time profile of omeprazole after oral administration of omeprazole capsules. (mean ± SD, n=5)

이 식으로 fitting한 곡선을 Fig. 3의 실선으로 나타내었으며 본 실험에서 얻은 각 속도정수는  $K_{21}=2.134(\text{hr}^{-1})$ ,  $K_{10}=2.946(\text{hr}^{-1})$ ,  $K_{12}=4.416(\text{hr}^{-1})$ 이었다. 또한, Moment 해석법<sup>13)</sup>으로 구한  $t_{1/2}$ , AUC, AUMC, MRT,  $V_d$ , CL의 값은 Table II에 나타내었다.

**Fig. 5**—Mean plasma concentration-time profiles of omeprazole after rectal administration of omeprazole suppositories. (mean ± SD)

Key : —●—, Supp-1 (n=5); —○—, Supp-2 (n=9)

#### 경구투여시의 약물속도론

경구 투여 후 시간에 따라 측정된 혈장중 약물농도 곡선은 Fig. 4와 같았으며, 각 변수들은 Table III에 나타내었다. 경구 투여시에는 최고혈중농도( $C_{max}$ )가  $0.0958 \pm 0.0116 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 직장투여한 경우 보다도 더

낮았으며, 생체이용률도 13%로 매우 낮게 나타났다.

### 직장내 투여시의 약물속도론

**안정화제인 arginine의 영향**—안정화제인 arginine의 영향을 알아보기 위해서 arginine을 첨가하지 않은 Supp-1좌제와 이를 첨가한 Supp-2좌제를 직장 투여한 후 시간에 따라 측정된 혈장중 약물농도 곡선은 Fig. 5와 같았다.  $C_{max}$ 는 Supp-1과 Supp-2에서 각각  $0.554 \pm 0.0711 \mu\text{g/ml}$ 와  $0.516 \pm 0.0794 \mu\text{g/ml}$ 로 차이가 없었으나, 최고혈중농도 도달시간 ( $T_{max}$ )은 arginine을 첨가한 Supp-2의 경우  $50 \pm 20$ 분로서 Supp-1의 90분보다 더 짧았다. 이는 양이온을 띠는 arginine을 첨가함으로써 DMZ를 보다 더 안정화 시킬 뿐만 아니라 OMZ를 가용화시켜 OMZ의 용출을 촉진시키기 때문이라 생각된다.

AUC도 Supp-1의 경우는  $88.6 \pm 12.3 \mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ 이고, Supp-2의 경우는  $139 \pm 29.7 \mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ 로 arginine을 첨가하였을 때 AUC가 유의성 있게 증가하였다.

**첨가제에 의한 영향**—첨가제로서 계면활성제인 SLS와 킬레이트화제인 EDTA·2Na의 영향을 알아보

기 위하여 실험한 결과, 투여 후 시간에 따라 측정된 혈장중 약물농도 곡선은 Fig. 6과 같았다. SLS첨가시 (Supp-3)  $T_{max}$ 는  $40 \pm 22.4$ 분으로 Supp-2의  $50 \pm 20$ 분에 비하여 빨랐으며, EDTA·2Na 첨가시(Supp-4)는  $T_{max}$ 가 90분으로 증가하였으나, 이들 모두  $C_{max}$ 에는 유의성있는 차이가 없었다( $p < 0.05$ ). 또한, 이들 첨가제를 사용한 경우 AUC는 모두 감소하였다.

**OMZ의 입자도에 따른 영향**—좌제 제조시 OMZ의 입자도에 따른 영향을 알아보려고 200 mesh체를 통과한 OMZ(Supp-2)와 50~100 mesh범위의 OMZ(Supp-5)를 사용하여 제조한 좌제에 대하여 투여 후 시간에 따라 측정된 혈장중 약물농도 곡선은 Fig. 7과 같았다. 입자도가 큰 Supp-5의 경우  $T_{max}$ 는 증가하고  $C_{max}$ 는 감소하였으며, AUC도 유의성 있게 감소하였다( $p < 0.01$ ). 따라서, OMZ좌제의 경우 OMZ자체의 입자도가 약물의 흡수에 매우 큰 영향을 준다는 것을 알 수 있었다.

**기제의 성질에 따른 영향**—친수성 기체인 PEG 4000(Supp-6)과 친유성 기체인 Witepsol H15(Supp-2)간의 차이를 알아보기 위하여 실험한 결과, 혈중농도-시간곡선은 Fig. 8과 같았다. Witepsol H15를 사용한

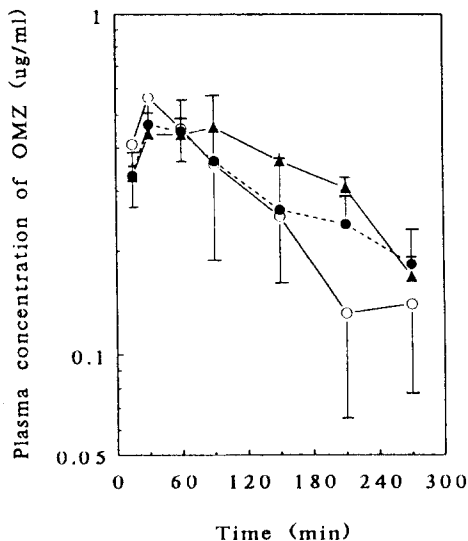


Fig. 6—Mean plasma concentration-time profiles of omeprazole after rectal administration of omeprazole suppositories. (mean  $\pm$  SD)

Key : —●—, Supp-2 (n=9); —○—, Supp-3(n=6); —△—, Supp-4(n=5)

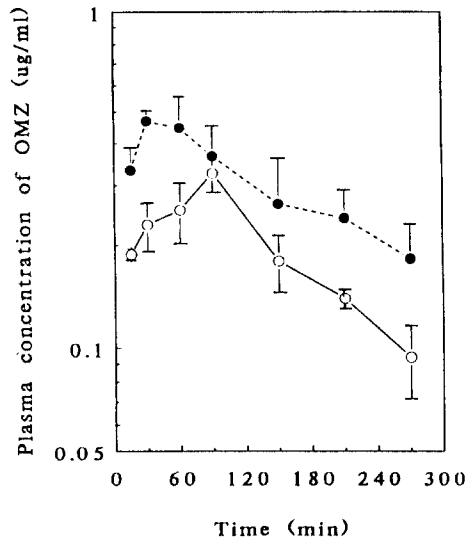


Fig. 7—Mean plasma concentration-time profiles of omeprazole after rectal administration of omeprazole suppositories. (mean  $\pm$  SD)

Key : —●—, Supp-2 (n=9); —○—, Supp-5(n=5)

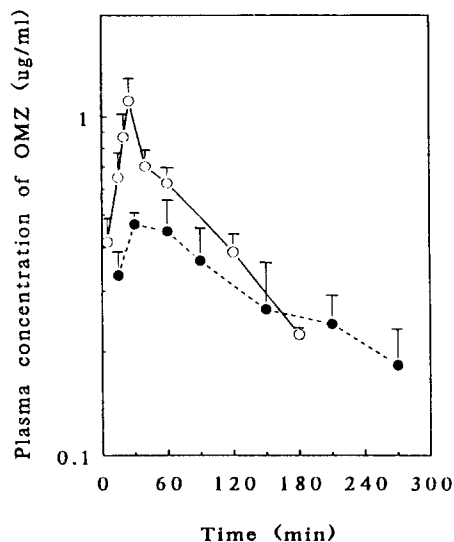


Fig. 8—Mean plasma concentration-time profiles of omeprazole after rectal administration of omeprazole suppositories. (mean  $\pm$  SD)  
Key : —●—, Supp-2(n=9); -○-, Supp-6(n=5)

Supp-2에 비하여 PEG 4000을 사용한 Supp-6의 경우  $C_{max}$ 가 매우 유의성 있게 증가하였고( $p < 0.01$ )  $T_{max}$ 도 유의성 있게 감소하였으나( $p < 0.05$ ), terminal phase에서 약물이 신속하게 소실되어 AUC는 유의성 있는 차이가 없었다( $p < 0.05$ ). PEG 4000 좌제에 있어서  $T_{max}$ 가 짧은 것을 기제로부터 약물의 흡수가 신속하게 일어난 것을 말하며, 이는 OMZ이 Witepsol H15에 비하여 PEG 4000에는 더 적게 분배되는 성질이 있어서, 투여시 PEG 4000 기제에서 체액으로 빨리 용출되는 성질에 기인한 것이라고 생각된다. 또한, Supp-2의 경우 Supp-6에 비하여 terminal phase에서 소실속도가 느리게 나타났는데, 그 이유는 이 기간에도 Supp-2의 경우 OMZ의 흡수가 일부 일어나기 때문이라 생각된다.

**친유성기제의 양에 따른 영향**—직장내의 체액은 약 3 ml 도이므로 친유성 좌제기제의 양에 따라 유수용적비가 달라지므로 유수분배량에 영향을 주어 좌제의 흡수에 영향을 줄 수 있다. 따라서 좌제기제의 양을 달리하여 Supp-7과 Supp-8 좌제를 제조하여 직장 투여후 혈중농도를 측정해 본 결과 Fig. 9와 같았다. 이들 좌제는 Supp-2에 비하여  $T_{max}$ 가 유의성있게 지

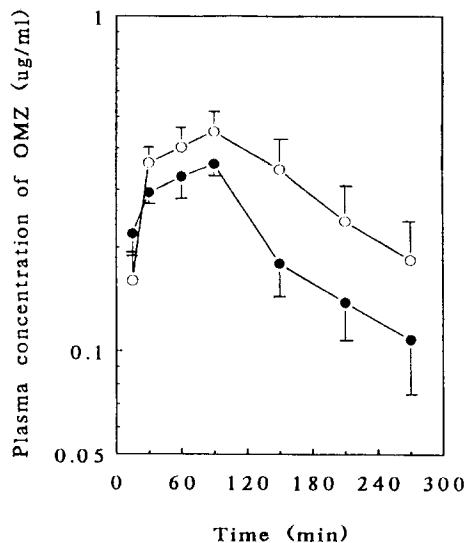


Fig. 9—Mean plasma concentration-time profiles of omeprazole after rectal administration of omeprazole suppositories. (mean  $\pm$  SD, n=5)  
Key : —●—, Supp-7; -○-, Supp-8

연되었는데, 이는 기제의 양이 많아 직장내 체액으로 약물이 분배되는 속도가 느리기 때문이라 생각된다.

**좌제 투여에 의한 간 초회통과 회피율**—혈중 농도와 생체내 이용의 데이터로부터 간초회통과 효과의 회피율( $f$ )<sup>19</sup>를 다음 식으로 계산하여 Table III에 나타내었다.

$$f = \frac{(BA_r - BA_o)}{(1 - BA_o)} \times 100 \quad (9)$$

$BA_r$  : Bioavailability in rectal administration

$BA_o$  : Bioavailability of oral administration

Table III에서 보는 바와 같이 간 초회통과 회피율  $f$ 는 50~100 mesh의 큰 입자의 OMZ로 제조한 Supp-5좌제를 제외하고는 모든 좌제에서 15~32%로서 높은  $f$ 값을 나타내었다. 즉, OMZ를 직장좌제로 투여할 경우 간초회통과 효과를 회피할 수 있기 때문에, 직장투여가 경구투여 못지 않게 OMZ의 유용한 투여 경로가 될 수 있음을 강력히 시사하여 준다.

이상의 결과를 요약해 보면,  $BA$ 는 Supp-5 < Supp-1 < Supp-7 < Supp-3 < Supp-6 < Supp-8 < Supp-4 < Supp-2의 순서로 증가하였으며,  $C_{max}$ 는 Supp-5 <



Supp-7 < Supp-8 < Supp-4 ≤ Supp-2 ≤ Supp-1 ≤ Supp-3 < Supp-6의 순서로 증가하였고,  $T_{max}$ 는 Supp-5 = Supp-1 = Supp-8 > Supp-7 ≥ Supp-4 ≥ Supp-2 ≥ Supp-3 > Supp-6의 순으로 감소하였다. 본 실험에 사용된 모든 좌제에서 경구투여시보다 흡수가 더 많이 일어났으므로 OMZ를 직장투여용좌제로 개발할 수 있는 가능성이 매우 높다고 생각된다.

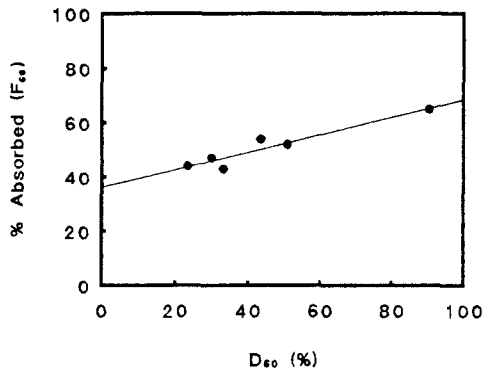
### *vitro* C 용출시험과 *vivo* 약물속도론적 변수와 상관성

**투여후 시간 경과에 따른 흡수분율(Fraction absorbed)**—Fig. 3의 정맥투여 후의 혈중농도 데이터를 fitting하여 구한 식 (8)로부터 얻은 각 속도정수인  $K_{21} = 2.134(\text{hr}^{-1})$ ,  $K_{10} = 2.946(\text{hr}^{-1})$ ,  $K_{12} = 4.416(\text{hr}^{-1})$  등을 Loo-Riegelman<sup>20)</sup>식을 사용하여 흡수분율(Fraction absorbed,  $F_T$ )을 다음 식으로 계산하였으며 그 결과는 Table IV와 같다.

$$F_T = \frac{(X_A)_T}{(X_A)_\infty} = \frac{C_T + K_{10}[AUC]_{0 \rightarrow T} + (X_p)_T/V_c}{K_{10}[AUC]_{0 \rightarrow \infty}}$$

여기에서  $(X_A)_T$ 는 시간 T까지 흡수된 약물량이고  $(X_A)_\infty$ 는 무한대 시간까지 흡수된 약물량이다.

***in vitro* 용출백분율과 *in vivo* 흡수분율과의 상관성**—지금까지 얻은 각 좌제의 용출실험 데이터와 토



**Fig. 10**—Correlation between percent absorbed in 60 minutes ( $F_{60}$ ) and percent released of omeprazole from six types of suppositories in dissolution medium of pH 7.4 in 60 minutes ( $D_{60}$ ).

The correlation coefficient is not statistically significant.

$$p < 0.005 \quad [y = 0.322x + 36.269, \quad r = 0.952]$$

**Table IV**—The fraction absorbed of omeprazole from various types of suppositories according to Loo-Riegelman method

Suppositories	$(X_A)_T/(X_A)_\infty$		
	15(min)	30(min)	60(min)
Supp-2	0.22	0.32	0.52
Supp-3	0.21	0.44	0.52
Supp-4	0.13	0.25	0.44
Supp-5	0.13	0.26	0.47
Supp-7	0.14	0.29	0.54
Supp-8	0.07	0.20	0.44

끼에게 투여하였을 때의 여러 약물속도론적 변수들 간의 상관관계를 검색해 본 결과, Fig. 10에 나타낸 바와 같이, *in vitro* 용출시험에서 60분간 용출된 약물의 용출백분율( $D_{60}$ )과 토끼직장에 투여 후 60분 동안 OMZ의 흡수백분율( $F_{60}$ )간에 매우 큰 상관관계를 나타내었다. 따라서 *in vitro* 용출시험을 통해서 얻은  $D_{60}$ 값으로부터 *in vivo*에서의 흡수분율을 예측할 수 있으므로 궁극적으로 이 상관성들은 OMZ의 Witepsol H15좌제의 제제설계, 평가 및 품질관리 등에 유용한 지표가 될 것으로 생각된다.

### 결 론

안정성과 *in vitro* 용출에 미치는 인자에 관한 연구를 통해 제제설계를 한 직장투여용 OMZ좌제에 대해 약물속도론적 연구를 실시한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 용출 pattern과 *in vivo* 흡수속도 간에는 유의성있는 상관성이 있음을, 혈중농도곡선과 Loo-Riegelman식으로부터 평가할 수가 있어서, RDC 용출시험이 지용성기체의 좌제를 평가 개발 설계하는데 유용한 지표가 될 수 있다고 생각된다.

2. 경구용 OMZ캡셀의 BA는 13.0%인데 비하여, 실험한 좌제의 BA는 지용성좌제(Supp-2)의 경우는 40.7%이고, 수용성좌제(Supp-6)의 경우는 33.4%로서 좌약제제 쪽이 유의성 있게 높았다( $p < 0.01$ ).

3. 간 초회통과 회피율은 수용성기체의 좌제(Supp-6)에서 23.4%, 지용성기체의 좌제(Supp-2)에서 31.8%로 나타나서 OMZ의 투여경로로 직장 투여가 유용한 투여방법이 될 수 있다고 생각된다.

## 감사의 말씀

이 논문은 1991년도 교육부 지원 한국학술진흥재단의 대학 부설연구소 지원 학술조성 연구비와 보건사회부 신약개발지원 사업으로 진행되었기에 이에 감사사를 드립니다.

## 문헌

- 1) Rackur, G., Bickel, M., Fehlhaber, H.W., Herling, A., Hitzel, V., Lang, H.J., Rösner, M. and Weyer, R. : 2-((2-pyridylmethyl)sulfinyl) benzimidazoles-Acid sensitive suicide inhibitors of the proton transport system in the parietal cell. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **128**(1), 477-484 (1985).
- 2) Pilbrant, A. and Cedeberg, C. : Development of an oral formulation of omeprazole. *Scand. J. Gastroenterol.* **20**, 113-120 (1985).
- 3) Shozo, M., : *Suppositories-form dosage forms to clinical application*. Nanzando company, Limited, Tokyo (1985).
- 4) Ho, N.F.H., Park, J.Y., Amidon, G.E. and Higuchi, W.I. : in *Gastrointestinal Absorption of Drugs*, Aguigs, A.J., American Pharmaceutical Association, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, DC (1981).
- 5) Higuchi, W.I., Ho, N.F.H., Park, J.Y. and Komiyaa, I. : in *Drug Absorption*, Prescott, L.F. and Nimmo, W.S., Ed., Adis Press, Balgowlah, NSW 2093, Australia, pp. 35-60 (1981).
- 6) Hoener, B. and Benet, L. : *Modern Pharmaceutics*, Banker, G. and Rhodes, C., Eds., Marcell Dekker, New York, Chapter 4 (1979).
- 7) de Boer, A.G. Molenaar, F. and Briemer, D.D. : Rectal drug administration clinical pharmacokinetic consideration. *Clin. Pharmacokinet.*, **7**, 285-311 (1982).
- 8) Reid, A.S., Thomas, N.W., Palin, K.J. and Gould, P.L. : 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).
- 9) Muynck, C.D., Cuvelier, C., Steenkiste, D.V., Bonnarens, L. and Remon, J.P. : Rectal mucosa damage in rabbits after subchronical application of suppository bases. *Pharm. Res.*, **8**, 945-950 (1991).
- 10) Hiroshi, Y., Michiko, O., Minoru, I. and Tomotsu, F. : Comparative study of various release test methods on commercial indomethacin suppositories of water-soluble and fatty bases. *Yakuzaigaku*, **50**(3), 313-321 (1990).
- 11) Lee, C.H., Hwang, S.-J., Oh, S.J. and Rhee, G.J. : Formulation of rectal suppositories of omeprazole. *Yakhak Hoeji*, **37**(4), 370-382 (1993).
- 12) Notari, R.E., *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, 4th ed., Marcell Dekker, Inc. New York, pp. 61-71 (1987).
- 13) Gibaldi, M. and Perrier, D. : *Pharmacokinetics*, 2nd ed., Marcel Dekker, Inc. New York, pp. 433-444 (1982).
- 14) Chiou, W.L. : New calculation method for mean apparent drug volume of distribution and application to rationale dosage regimen. *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1067-1068 (1979).
- 15) Michael, A. : Improved procedure for quantitation of omeprazole and metabolites using reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, **426**, 216-222 (1988).
- 16) Mitsuyoshi, N. : Phase I study of omeprazole-single dose and multiple dose studies. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **4**, 19 (1988).
- 17) Regardh, C.G. : Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in man. *Scand. J. Gastroenterol.*, **21** (Suppl 118) 99-104 (1986).
- 18) Shargel, L. and Yu, A.B.C. : Method of residuals ; in *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 2nd ed., Appleton-Centur-Crofts, Norwalk, Connecticut, pp.55-58 (1985).
- 19) de Boer, A.G., Breimer, D.D., Mattie, H., Prink, J. and Gubbens-stibbe, J.M. : Rectal bioavailability of lidocaine in man. Partial avoidance of "first pass" metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**, 701-709 (1979).
- 20) Loo, J.C.K. and Riegelman, S. : New method for calculating the intrinsic absorption rate of drugs. *J. Pharm. Sci.*, **57**, 918-928 (1968).