

## 장용성 Omeprazole 정제와 캡셀제의 액제화 투여 방법의 용출시험

장혜정 · 이숙향

숙명여자대학교 임상약학대학원

### Dissolution Test to Optimize Liquid Formulations for Enteric Coated Tablets and Capsules Containing Enteric Coated Granules of Omeprazole

Hyejung Jang and Sukhyang Lee

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

Omeprazole is usually administered as encapsulated enteric-coated granules and enteric-coated tablets because of its acid-labile nature. For children and patients who can not swallow, it can be mixed with water or other liquid after a capsule is opened or a tablet is crushed. This study was performed to compare omeprazole liquid formulations of tablet and capsule. Omeprazole 20 mg capsule containing enteric coated granules was opened and 20 mg enteric-coated tablet was ground to be mixed with sodium bicarbonate solution, orange juice or water. Each liquid formulation was poured into dissolution tester, mixed with first solution (artificial gastric juice; pH 1.2) for two hours, then with second solution (artificial enteric juice; pH 6.8) for thirty minutes. pH was measured periodically for two and half hours. Samples were drawn periodically, mixed with lansoprazole as an internal standard, and injected to HPLC. As results, pH of sodium bicarbonate solution of omeprazole was significantly higher than that of orange juice or water in first solution (6.2-7.4 vs. 1.2,  $p < 0.005$ ). At 150 min, concentrations of omeprazole in three diluents with granules and in sodium bicarbonate solution of tablet powder sustained significantly higher than in other solution of tablet powder ( $p < 0.001$ ). In conclusion, enteric-coated granules from capsule with three diluents and powder from tablet in sodium bicarbonate solution was stable during dissolution test, which would be appropriate and recommended for patient who can not swallow solid preparations.

□ Keywords – Omeprazole, Dissolution, Liquid formulation

Omeprazole은 최초로 개발된 프로톤 펌프 억제제로서 역류성 식도염의 증상 완화나 소화성 궤양, Zollinger-Ellison 증후군, 기타 과분비성 위장관 질환을 치료하는데 사용된다. Benzimidazole계 약물로 지용성, 약염기성이면서 산에 의해 파괴되기 쉽기 때문에 pH 6 이상에서 약물을 방출하도록 장용성 제제로 개발되었으며, 소장에서 흡수되어 혈류를 타고 위점막 벽세포에

전달된다. 벽세포는 pH가 2.0이므로 오메프라졸이 이온화되어 막을 투과해 나가지 못한 채 높은 농도로 모이게 되는데, 이때 활성형인 sulfenamide로 바뀌어 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase의 sulfhydryl기와 비가역적인 공유 결합을 해서 프로톤 펌프의 기능을 억제한다. 산에 매우 약하고 빛과 습기에 민감한 물리화학적 특성 때문에 장용성 제형의 캡셀을 열거나 씹거나 분쇄하는 것은 금기로 되어있다.<sup>1-5)</sup> 정제 또는 캡셀제를 경구 복용할 수 없는 환자들인 어린이나 장관 투여하는 환자들의 경우 H<sub>2</sub>-차단제나 sucralfate로 대체하지만, 꼭 필요한 경우에는 오메프라졸 캡셀을 열거나 정제를 가루로 만들어 물과 함께 투여하고 있는 실정이다. 젤라틴 캡셀이 벗겨졌을 때 장용성 제피가 100% 파괴되지 않고

교신저자 : 이숙향 Pharm. D.  
숙명여자대학교 임상약학대학원,  
서울특별시 용산구 청파동 2가, 140-742  
TEL. 02-710-9579, FAX. 02-712-9725  
E-MAIL. slee@sdic.sookmyung.ac.kr

소장까지 갈 수 있음을 확신할 수 없을 뿐만 아니라, 장용성 제피가 약간이라도 손상되면 위내 pH에 의해 급속히 불활성화되므로 약효가 낮아질 우려가 있다. 장관 투여시 사용하는 튜브도 장용성 과립의 크기를 고려해서 큰 것을 사용해야 하며 젖으면 과립의 부착력이 커지므로 약물을 투여하는데 사용되는 액제의 양도 많아진다.<sup>6)</sup>

현재 미국에서는 jejunostomy(J) tube를 사용할 때는 장용성 과립을 알칼리 용액에 만든 현탁액(simplified omeprazole suspension, SOS)을, nasogastric(NG) tube나 gastrostomy(G) tube를 사용할 경우에는 장용성 과립을 투여직전에 과일 주스에 혼합하여 투여하되 14 French 이상 굵기의 튜브를 사용하도록 추천하고 있고,<sup>2,7,8)</sup> 어린이의 경우는 캡셀을 열어 과립의 무게를 잰 후 처방량에 맞게 등분하여 각각 캡셀에 재포장한 후 복용 직전에 캡셀을 열고 pH 5.3 이하의 과일 주스에 혼합하도록 추천하고 있다.<sup>7)</sup> J tube로 투여하는 경우는 약물이 위를 거치지 않으므로 보호막이 필요 없으나 tube를 통과하는 동안 파괴되지 않도록 알칼리 용액을 사용하며, NG tube, G tube 또는 어린이의 경우는 십이지장에 도달하기 전에 장용코팅이 벗겨지지 않도록 pH 5.3 이하의 과일 주스와 혼합하여 사용한다. 그러나, 알칼리 용액의 위산 중화력과 투약의 편리성을 고려하여 NG tube나 G tube시도 알칼리 용액을 이용하는 것이 적절하다는 의견이 있는 등 아직 논란이 있다.<sup>1)</sup>

Mohiuddin 등의 연구에서 캡셀을 복용할 때와 장용성 과립을 세가지 다른 용액(오렌지 주스, Gold Alka-Seltzer antacid를 물에 녹인 액, 사과소스)과 함께 복용할 때의 효과 차이를 비교한 바 개체의 차이가 커 결론을 내기 어려웠다.<sup>9)</sup> 실제로 사람에게 투여하는 경우, 위내 pH, 매개물의 pH, 타액과 같은 약물이 위에 도달하기 전까지의 환경, 스트레스, 식사 시간과 양, 술, 담배, 커피 등 다양한 요인들이 관계되기 때문에 이 모든 요인들을 control하기 어려웠기 때문에 생각된다.

약물의 용출 속도와 양은 인체에 투여되었을의 흡수 속도와 생체이용률에 직접적인 영향을 미친다.<sup>10)</sup> 오메프라졸 장용성 제제는 산에 민감하고 pH에 따라 약물의 방출이 제어되므로 용출 속도와 생체이용률에 직접적인 영향을 미치는 인자는 pH이다. 이에 본 연구에서는 pH 이외의 다른 요인들을 control한 상태에서 생체이용률의 척도인 용출 시험을 하였다. 캡셀제를 열어 과립 썩 이용하는 경우와 장용정을 분쇄하여 사용하는 경우, 위 내에 약물을 전달하는 매개물로 물과 중조수, 오렌지 주스를 사용하는 경우 오메프라졸의 용출변화를 분석하여 최적의 투여 방법을 알아보고자 하였다. ;

## 실험 재료 및 방법

### 시료의 조제방법

오메프라졸 캡셀제는 유한양행의 로섹을, 장용정으로는 종근당의 오엠포를 사용하였다. 용매로 사용한 중조수는 Duksan pure chemical사의  $\text{NaHCO}_3$  8.4 g을 삼차증류수에 녹여 전체 부피를 100 ml로 한 8.4% (w/v) 수용액(1 ml=1 meq, pH=8.2)을 사용하였고, 오렌지 주스는 시판중인 카프리션(pH 2.7)을, 물은 삼차증류수 (pH=6.0)를 사용하였다.

캡셀제는 젤라틴 캡셀 1개를 열어 과립만 취하고 정제 1정은 약사발에 분쇄하여 시판관에 담은 후, 각각 중조, 오렌지 주스, 물 10 ml를 추가하고 가볍게 흔들면서 10분간 방치하였다.<sup>11)</sup>

### 용출시험 방법

제 1액(인공 위액, pH 1.2)은  $\text{NaCl}$  2.0 g을 삼차증류수 950 ml에 녹인 후 c-HCl로 pH를 1.2로 맞추고 전체 부피가 1 L가 되도록 다시 삼차증류수를 추가하여 만들었고, 제 2액(인공 장액, pH 6.8)은 제 1액 500 ml에 0.235 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  125 ml를 가하여 만들었다. 용출 시험기는 Fine Scientific Instruments사의 DST-300를 사용했다.

미리 용출시험기에 제 1액 500 ml를 넣고 37°C가 되었을 때 시료 10 ml를 넣고 제 1액 20 ml로 시험관에 묻은 약액을 충분히 씻어내었다. 100 rpm으로 2시간 동안 교반한 후 0.235 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  125 ml를 첨가한 후 다시 30분을 교반하였다. (USP II, 패들법).<sup>3)</sup>

pH의 측정은 처음 시료를 만들기 전 용매 자체와 용출 시험 시작 후 5, 30, 60, 90, 115, 125, 140, 150분에 취한 시료에 대하여 행하였으며, 용출량 측정 시료는 10, 30, 60, 120, 130, 140, 150분에 취하였다. 10-120분에 취한 시료 1.6 ml에는 0.235 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  400  $\mu\text{l}$ 와 중조수 2 ml 를, 130-150분에 취한 시료 2 ml에는 중조수 2 ml를 혼합해 급속냉동(-20°C)하였다가, 측정 시에 다시 해동하여 여과한 것을 200  $\mu\text{l}$  취해 매부표준액 (20  $\mu\text{g/ml}$  lansoprazole) 50  $\mu\text{l}$ 를 혼합한 후 이중 100  $\mu\text{l}$ 를 HPLC에 주입하였다.

### High Pressure Liquid Chromatography 분석 방법

HPLC기기는 Gilson 306 Pump, Gilson ASTED XL Autosampler, Gilson 118 UV/VIS UV Detector를 사용하였으며 column은 KR100-C18(Eka Chemicals, 25 cm×4.6 mm I.D., 5  $\mu\text{m}$  particle size)을 사용하였다. UV detector의 파장은 302 nm, 이동상의 유속은 1 ml/min로 하였고, 이동상은 double distilled water: acetonitrile:n-octylamine의 비율을 720:280:0.5로 하여

사용하였다.<sup>12,13)</sup>

김량선은 오메프라졸 표준품을 메탄올에 녹인 후 (1mg/ml) 제 2액으로 순차희석하여 0.5, 1, 5, 50 µg/ml의 용액 200 µl와 란소프라졸 표준품(내부표준액)를 같은 방법으로 만든 20 µg/ml 용액 50 µl를 혼합한 후 각각 100 µl를 HPLC에 주입한 후 크로마토그래피의 오메프라졸피크와 란소프라졸 피크의 높이 비율로 작성하였다.

**통계분석방법**

각 시간별로 측정된 pH 값과 HPLC 분석을 통해 구한 농도의 시간에 따른 변화와 제형과 용매에 따른 차이의 유의성을 평가하기 위해 t-test를 사용하였고, 유의수준은 p값 0.05 이하로 하였다.

**실험 결과**

**시료조제액의 용출시험 중 pH 변화**

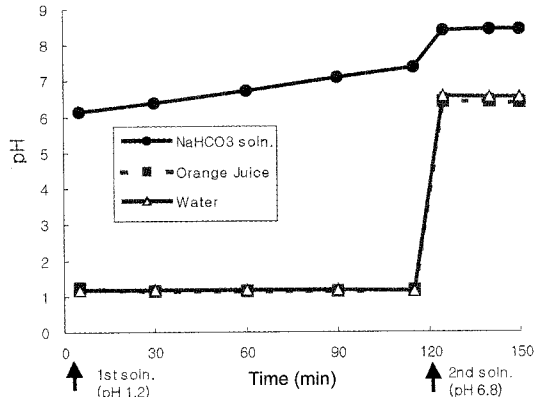
장용성 과립을 캡슐에서 분리하여 증조수 (pH 8.2) 10 ml와 혼합한 시료액에 대하여 용출시험한 경우 제 1액 500 ml를 가한 직후의 6.2로 낮아졌으나 시간에 지남에 따라 점차 증가하였고 제 2액 125 ml를 첨가한 후에는 pH 8.4를 유지하였다. 오렌지, 물을 사용하여 용출시험한 시료액은 혼합 전 각각 2.7, 5.8이던 pH가 제 1액 500 ml를 가했을 때 pH 1.2로 낮아졌다가 2시간 뒤에 제 2액 125 ml를 추가 하였을 때 6.4로 높아졌다. 시료액 조제 시 증조수를 사용했을 때 오렌지 주스나 물을 사용하였을 때보다 모든 시간대에서 pH가 유의성있게 높았다.( $p < 0.005$ ).(Fig 1(a))

장용정을 분쇄하여 투여했을 때도 증조수의 경우 제 1액을 가하면 pH 6.3으로 낮아졌다가 시간이 지남에 따라 점차 증가해서 제 2액을 첨가하면 pH 8.4를 유지하였고, 오렌지나 물의 경우 제 1액을 가하였을 때 즉시 1.2로 낮아졌다가 제 2액을 첨가하면 pH 6.4 이상으로 높아졌다. 이 역시 증조수를 사용했을 때 모든 시간대에서 오렌지 주스나 물을 사용한 경우 보다 pH가 유의성있게 높았다( $p < 0.005$ ).(Fig 1(b))

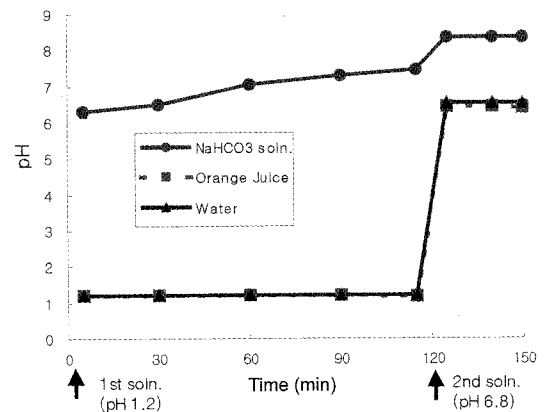
장용성 과립과 장용정 가루로 사이에는 이러한 차이가 제형간에 보이지 않았다( $p > 0.3$ ).

**시료조제액의 차이에 따른 오메프라졸의 용출변화**

장용성 과립을 증조수에 현탁하여 용출시험한 경우 제 1액을 가했을 때나, 제 2액을 추가하였을 때 모두 높은 농도를 보였고 2시간 반의 용출 실험 동안 유의할 만한 용량의 감소는 없었다( $p > 0.10$ ). 반면 오렌지 주스와 물을 사용한 경우는 제 1액에서는 오메프라졸이 검출되지 않다가 제 2액을 추가하였을 때 오메프



(a) Enteric Coated Granules Omeprazole Capsule



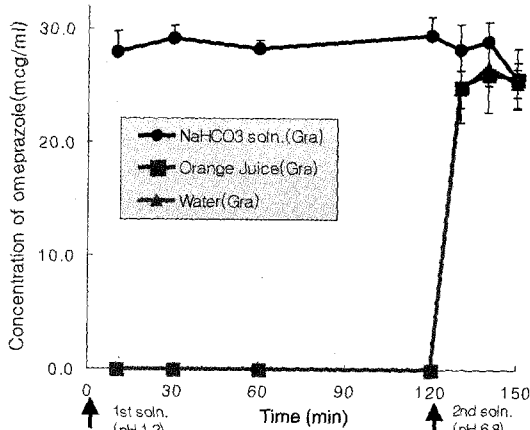
(b) Powder from Enteric Coated Omeprazole Tablet

**Fig. 1.** pH changes of omeprazole solution: 20 mg omeprazole capaule and tablet are mixed with 10 ml of NaHCO<sub>3</sub> (pH 8.2), water (pH 6.0) and orange juice (pH 2.7); 1st sloution (pH 1.2) 500 ml and 2nd solution (pH 6.8) 125 ml were added and mixed in 100 rpm as the dissolution test of USP/NF

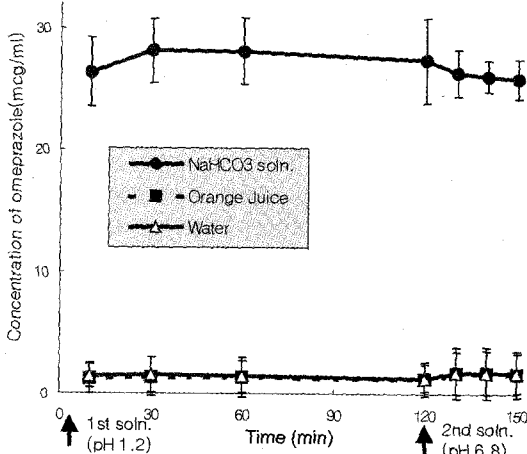
라졸의 농도가 급격히 높아졌다( $p < 0.001$  vs. 제 1액 용출 농도). 최종단계인 150분에서의 용출은 증조수를 사용한 경우와 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다 (오렌지 주스  $p = 0.5$ , 물  $p = 0.4$ , Fig 2a)

장용정 분쇄물을 증조수를 사용한 경우 제 1액, 제 2액 모두에서 높은 오메프라졸 농도를 보였고, 오렌지 주스나 물로 현탁한 시료에 대하여 용출시험을 한 경우에는 제 1액, 제 2액 모두에서 오메프라졸 농도가 낮았으며( $p < 0.001$ ), 시간에 따른 농도의 변화를 알아보기 위해 10분의 농도와 비교했을 때 140분, 150분에서 유의한 차이가 없었다. ( $p > 0.05$ ).(Fig 2(b))

150분에서의 제형에 따른 농도의 변화를 살펴보면, 증조수의 경우 두 제형간의 유의한 농도 차이가 없었



(a) Enteric Coated Granules Omeprazole Capsule



(b) Powder from Enteric Coated Omeprazole Tablet

Fig. 2. Changes of omeprazole concentration. 20 mg omeprazole capsule and tablet are mixed with 10 ml of  $\text{NaHCO}_3$  (pH 8.2), water (pH 6.0) and orange juice (pH 2.7); 1st solution (artificial gastric juice; pH 1.2) 500 ml and 2nd solution (artificial enteric juice; pH 6.8) 125 ml were added and mixed in 100 rpm as the dissolution test of USP/NF.

고 ( $p=0.42$ ), 오렌지 주스와 물에서는 장용성 과립이 장용정 분쇄물보다 유의성있게 오메프라졸 농도가 높았다( $p<0.001$ ).

## 고 찰

본 연구에서 현재 우리 나라에서 사용중인 장용성 오메프라졸 정제와 캡셀제를 분쇄(정제) 또는 과립을 분리(캡셀제)한 후 액제화하여 투여하는 방법을 비교한 결과, 액제화할 때 사용한 액의 pH에 따라 오메프라졸의 용출이 큰 차이를 보였다. 처음부터 pH 6 이상

을 유지한 증조수의 경우 오메프라졸 대부분이 파괴되지 않고 용출 실험 동안 높은 농도를 보였다, 2시간 동안 pH 1.2를 유지한 오렌지 주스, 물의 경우 오메프라졸이 산에 완전히 노출되어 급속히 분해됨으로서 산에 완전히 노출되어 급속히 파괴됨으로써 시료조제 10분부터 아주 적은 농도를 보였다.

캡셀의 내용물인 장용피 과립이나 장용정을 분쇄한 분말을 증조수로 시료액을 조제한 경우에는 pH 1.2인 위액도 pH 6 이상으로 변화시킬 수 있을 만큼 강력한 증조수의 중화력 때문으로 보인다. 과립을 오렌지 주스나 물과 혼합했을 때 제 2액에서 높은 농도로 검출되는 것은 제 1액에서 장용피가 보존되었다가 제 2액에서 용출되었음을 나타낸다.

장용정을 가루로 만든 후 오렌지 주스나 물과 혼합한 경우에는 본 연구에서 시험액을 조제한 후부터 10분간의 대기시간을 두어 실제 10분이 약물혼합 후 20분에 해당하는 시간이었으며 pH 4이하에서 분해 반감기가 10분 이하라는 Mathew 등의 결과와 비교 시 측정된 오메프라졸의 농도가 0.5 mcg/ml로 유사하다.<sup>14)</sup>

오메프라졸은 하루 한번 투여로 24시간 pH 3.5 이상을 유지하기 때문에 음식을 제대로 복용하지 못하는 사람들의 스트레스성 궤양으로 인한 위점막 출혈을 예방하는데 유용하다.<sup>15-17)</sup> 그러나, 오메프라졸 0.1 mg/ml 수용액이 pH 11에서는 300일, pH 6.5에서는 18시간, pH 4 이하에서는 10분 이하의 안정성을 갖고 있어 장용 코팅이 조금이라도 손상되면 위내 pH에 의해 불활성화되고, 과립 자체의 크기 문제와 액체에 젖을 때 부착성 문제로 정제나 캡셀을 삼킬 수 없는 환자에게 투여하고자 할 때 어려움이 있다.<sup>6,14)</sup>

오메프라졸을 액제화하여 투여하는 방법을 평가한 연구에서 Phillips 등은 인공 호흡기를 사용하고 있는 환자 75명을 대상으로 스트레스로 인한 점막 손상을 예방하고자 오메프라졸 현탁액을 투여하여 그 효과와 안정성, 비용을 평가하였는데, 처음에 40 mg, 6-8 시간 후 40 mg, 그 후 매일 20 mg을 투여함으로써  $\text{H}_2$  저해제나 수크랄레이트 주사제보다 낮은 비용으로 주요 위장관 출혈을 예방하고 부작용 없이 위내 pH를 5.5 이상으로 유지하였다.<sup>16)</sup> Sharma 등이 위절제술 받은 환자들에게 G tube로 omeprazole 장용성 과립 20 mg을 오렌지 주스와 함께 투여한 후 24시간 위내 pH를 측정된 결과 치료전보다 유의한 차이가 있었고,<sup>18)</sup> 오메프라졸 현탁액을 투여한 연구에서도 치료전보다 유의한 차이가 있었으며,<sup>19)</sup> 란소프라졸이나 오메프라졸 장용성 과립을 오렌지 주스, 알칼리 용액에 혼합 투여한 경우 세가지 모두 십이지장 궤양과 식도염을 치료하기 위한 기준에 적절하였다.<sup>20)</sup> Balaban 등은 중환자실에 입원한 환자 20명에게 omeprazole 20 mg 또는

40 mg을 물과 함께 NG tube로 투여한 후 위흡인물을 모아 pH를 측정했는데 치료전보다 유의한 차이가 있었으며 40 mg이 20 mg보다 더 큰 효과를 보였다.<sup>21)</sup> Larson 등은 건강한 사람 10명에게 캡셀 제 투여하는 방법과 NG tube를 통하여 과립을 물과 혼합한 후 투여하는 방법을 교차실험하였는데 pentagastrin-stimulated peak acid output(PAO) 감소 정도와 AUC(area under the plasma concentration-time curve)면에서 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>22)</sup> 또, Mohiuddin 등이 14명의 건강인을 대상으로 캡셀 제 복용시와 오렌지쥬스, Alka-Seltzer, 사과소스에 장용성 과립을 혼합한 경우를 교차실험하여 이 네가지 액제 투여방법을 직접 비교하고자 했으나, 개체차가 클 뿐 pH 4이상을 보이는 시간 비율에 있어 유의한 차이가 없어서 어느 투여방법이 효과가 좋은지는 보여줄 수 없었다.<sup>9)</sup>

과립을 tube로 투여하기 어려운 이유 중 하나는 부착성 문제이다. Dunn 등은 오메프라졸과 란소프라졸 장용성 과립을 물 또는 사과쥬스에 혼합, 14 F NG tube를 통과시킨 후 tube를 통해 나온 과립의 개수를 세는 실험을 하였는데, 그 결과 사과 쥬스가 물보다 운반력이 떨어지는 것으로 나타났다.<sup>6)</sup> 본 연구에서는 NG tube를 사용하지 않고 유리 시험관을 사용하였으나 장용성 과립을 알칼리 용액에 녹인 현탁액이 가루를 중조수에 혼합한 경우보다도 더 부착성이 적은 경향을 보였다. 장관 투여시 약물을 녹이고 튜브를 씻어내기 위해 사용되는 액제의 양이며 부착성이 줄어들면 소량으로 투여가 가능하다.

본 연구에서는 약물을 혼합하기 위하여 10 ml, 튜브에 붙는 약을 씻어내는데 20 ml, 총 30 ml를 사용하였으나 Dunn 등은 15-30 ml 물, 사과쥬스에 약물을 혼합하고 튜브에 붙은 약물을 완전히 씻어내는데 총 60 ml가 필요했고,<sup>6)</sup> Phillip 등은 omeprazole 20 mg 당 10 ml의 중조수로 혼합 후 물 5-10 ml로 씻어내었다.<sup>16)</sup> Balaban등은 30 ml의 물에 혼합한 후 15 ml의 물로 씻어냈으며,<sup>21)</sup> Zimmermann 등은 과립을 한번에 6-10개씩 넣으면서 물로 씻어내어 전체 140 ml를 투여했고,<sup>23)</sup> Chun 등은 40 ml의 사과쥬스와 혼합후 전체 120 ml로 씻어내었다.<sup>24)</sup> 중조수 투여시 부작용뿐만 아니라 과일 쥬스의 점막 자극성, 수액 제한 환자를 고려할 때도 소량일수록 잇점이 있을 것으로 생각된다.<sup>25)</sup>

중조수를 혼합할 때는 대사성 알칼리증을 특히 주의해야 하는데 Phillips 등이 환자 75명을 대상으로 한 연구에서는(12 mEq/10 ml) 대사성 알칼리증이 발생한 환자가 없었다.<sup>16)</sup> 그러나, 이미 산염기 불균형으로 인한 질환을 앓고 있거나 위험성이 큰 환자에게는 10 mEq도 영향을 줄 수 있으므로 이런 환자나 맛에 민감한 어린이에게는 장용성 과립을 오렌지 쥬스에 즉석에서 혼

합하여 투약하는 것이 좋을 것으로 생각된다. McAndrew 등은 오메프라졸과 란소프라졸을 최소한의 용매로 투여하는 방법을 연구하였는데 오메프라졸의 경우 8.4% 중조수 2.5 ml에 물 2.5 ml를 혼합해 사용하면(2.5 mEq/5 ml) 최소량의 용매로 과립을 녹일 수 있다고 하였다.<sup>25)</sup>

오메프라졸 현탁액의 안정성을 연구한 Quercia 등에 의하면 2 mg/ml가 실온에서 14일, 냉장 또는 냉동시 30일동안 안정하였고,<sup>11)</sup> Phillips등에 의하면 2 mg/ml가 실온에서 7일, 냉장시는 30일동안 90% 이상의 효능을 유지했다.<sup>16)</sup> 냉장시에 30일 동안 안정하다는 것은 원내 제제로 만들어 손쉽게 사용할 수 있는 가능성을 제시한다. 본 연구의 예비 실험중 오메프라졸의 제약회사마다 중조에 과립이 녹는데 걸리는 시간이 달랐고, 중조 주사액보다 정확하게 8.4%(w/v)를 조제한 중조 수용액에서 과립이 빨리 녹았다는 점을 고려할 때, 우리나라에서 시판중인 제품을 사용했을 때의 안정성은 더 연구할 필요가 있다.

## 결 론

오메프라졸은 프로톤 펌프 저해제로서 위점막 벽세포에서 위산의 분비를 억제하며 소화성 위, 십이지장 궤양, 역류성 식도염에 사용되고 있으며, 산에 의해 파괴되기 때문에 장용정으로 개발되어 있다. 고형제제의 경구투여가 어려운 소아나 장관 투여 환자에서 액제화하여 투여하는 경우 산성 환경인 위에서의 안정성이 고려되어야 하며 본 연구에서는 오메프라졸 장용성 정제와 캡셀제를 액제화하여 투여하는 경우 사용한 액에 따라 오메프라졸 농도의 변화를 측정하였다. 장용성 과립은 중조수에 혼합한 경우 산성에서도 오메프라졸이 파괴되지 않았으며 물과 오렌지 쥬스에서도 장용성이 보호되고 인공장액에서 충분히 용출되었으며 임상에서는 환자의 상황에 따라 적절히 선택할 수 있다고 사료된다. 장용성의 분말은 중조수와 혼합하여 투약하는 경우에는 오메프라졸의 농도가 치료 효과를 낼 수 있을 정도를 유지하나 물이나 오렌지 쥬스의 경우에는 산성 용액에서 오메프라졸이 거의 파괴되어 검출되지 않았다. 장용성 캡셀제의 과립이 정제 분말보다 산성용액에서 안정적이며 과립의 경우는 물, 오렌지 쥬스, 중조수 모두 혼합액으로 사용할 수 있으나, 정제 분말의 경우는 중조수 만을 혼합액으로 사용하도록 제안할 수 있다.

## 감사의 말씀

본연구는 과학기술부/KISTEP 지원 숙명여자대학교

연구기반 확충사업 연구비에 의해 수행되었으므로 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Omeprazole, Drug information handbook. 1999-2000; 861-2
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Lansoprazole, Drug information handbook. 1998-1999; 925-6
- USP 24 NF 19, U.S Pharmacopeia & National Formulary, 2000; 1217-8, 1941-3
- Losec product information. 유탄 양행
- Pilbrant A, Cederberg C. Development of an oral formulation of omeprazole. Scand J Gastroenterol Suppl 1985; 108: 113-20
- Dunn, Alisha. Delivery of omeprazole and lansoprazole granules through a nasogastric tube in vitro. Am J Health-Syst Pharm 1999; 56(22): 2327-30
- Woods DJ, McClintock AD. Omeprazole administration(letter). Ann Pharmacother 1993; 27: 651
- Peckman HJ. Alternative method for administering proton pump inhibitors through nasogastric tubes(letter). Am J Health-Syst Pharm. 1999; 56: 1020
- Mohiuddin AM, Pursnani KG, David AK, et al. Effective gastric acid suppression of enteric-coated omeprazole granules. Dig Dis Sci 1997; 42: 715-9
- Shargel YU. Physiologic factors related to drug absorption. In: Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. Prentice Hall, 1993; 119-22
- Quercia RA, Chengde F, Xinchus L, Chow MSS. Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid. Am J Health-Syst Pharm. 1997; 54(15): 1833-6
- Kobayashi K, Chiba K, Sohn DR, Kato Y, et al. Simultaneous determination of omeprazole and its metabolites in plasma and urine by reversed-phase high-performance liquid chromatography with an alkaline-resistant polymer-coated C18 column. J chromatography 1992; 592: 299-305
- Aoki I, Okumura M, Yashiki T. High-pressure liquid chromatography determination of lansoprazole and its metabolites in human serum and urine. J Chromatography 1991; 571: 283-90
- Mathew M, Gupta VD, Bailey RE. Stability of omeprazole solutions at various pH values as determined by high-performance liquid chromatography. Drug Dev Ind Pharm 1995; 21: 965-71
- Marton PN. Omeprazole. N Engl J Med 1991;324:965-75 (review)
- Phillips JO, Metzler MH, Palmieri MT, Huckfeldt RE, Dahl NG. A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stress-related mucosal damage. Crit Care Med 1996 Nov; 24(11): 1793-800
- Lasky MR, Metzler MH, Phillips JO. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients. J Trauma 1998; 44(3): 527-33
- Sharma VK, Heinzlmann EJ, Steinberg EN, Vasudeva R, et al. Nonencapsulated, intact omeprazole granules effectively suppress intragastric acidity when administered via a gastrostomy. Am J Gastroenterol 1997; 92(5) 848-51
- Sharma VK, Vasudeva R, Howden CW. The effects on intragastric acidity of per-gastrostomy administration of an alkaline suspension of omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13(8): 1091-5
- Sharma VK. Comparison of 24-hour intragastric pH using four liquid formulations of lansoprazole and omeprazole. Am J Health Syst Pharm 1999; 56(23 Suppl 4): S18-21. Review
- Balaban DH, Duckworth CW, Peura DA. Nasogastric omeprazole; effect on gastric pH in critically ill patients. Gastroenterology 1997; 92(1): 79-83
- Larson C, Cavuto N, Flockhart D. Bioavailability and efficacy of omeprazole given orally and by nasogastric tube. Dig Dis Sci 1996; 41: 475-479
- Zimmermann A, Walters JK, Katona B, et al. Alternative methods of proton pump inhibitor administration. Consult Pharm 1997; 12: 990-8
- Chun AHC, Shi HH, Achari R. Lansoprazole; administration of the contents of a capsule dosage formulation through a nasogastric tube. Clin Ther 1996; 18: 833-42
- McAndrews KL, Eastham JH. Omeprazole and lansoprazole suspensions for nasogastric administration.(letter) Am J Health-Syst Pharm 1997; 56: 81