

오메프라졸 구강점막 부착정제에 관한 연구

정재희* · 최한곤 · 박선주 · 유제만 · 윤성준

동화약품공업 (주) 중앙연구소

(1997년 3월 20일 접수)

Oral Mucosal Adhesive Tablets of Omeprazole

Jae Hee Jung[†], Han Gon Choi, Sun Joo Park, Jei Man Ryu and
Sung June Yoon

Central Research Lab., Dong-Wha Pharm. Ind. Co., Ltd.,
Anyang 189, Kyunggi-Do, Korea

(Received March 20, 1997)

Buccal absorption test of omeprazole in human was performed to determine the permeability of the drug molecule through oral mucous membrane. Oral mucosal adhesive tablets of omeprazole were prepared by compressing the omeprazole with a mixture of sodium alginate and hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) as bioadhesive polymers, magnesium oxide (MgO) as a stabilizer and sodium carboxymethyl cellulose (Na·CMC) or cross-carmellose sodium (Ac-Di-Sol) as disintegrants. The bioadhesive force, stability in saliva and release characteristics of the tablets were evaluated. Omeprazole was absorbed about 23% in 15 min through human buccal mucous membrane. Furthermore, omeprazole was stable in saliva for more than 8 hrs when MgO was added to the tablet as the amount of 2.5 fold of omeprazole. The release rate of omeprazole was increased with increasing the amount of sodium alginate in the tablet. From these results, it is suggested that tablets composed of [omeprazole/HPMC/sodium alginate/MgO/Ac-Di-Sol and/or Na·CMC (20/6/24/50/10) (mg/tablet)] are potential candidate for buccal drug delivery system.

Keywords—Omeprazole, Oral mucosal adhesive tablet, Bioadhesive polymer

Omeprazole은 parietal cell의 proton pump를 비가역적으로 차단하여 위산분비를 억제하는 기전이 있으며, 기존의 위궤양 치료제와는 달리 산분비 과정 최종단계인 proton pump (hydrogen/potassium adenosine triphosphate) [(H⁺/C⁺)-ATPase]를 억제하여 항궤양 작용을^{1,2)} 나타내는 특징이 있어 위, 십이지장궤양 치료제로 널리 사용되고 있다. 그러나 omeprazole은 화학적으로 산성이나 중성조건 및 수분에 의해서 불안정하고 경구투여시 위장관내의 위액이나 장액과 접하게되면 신속히 분해되거나 변성된다.³⁾

Omeprazole이 분해되거나 변성되지 않고 흡수부위인 소장내에 이르게하는 방법으로서 omeprazole에 알카리 물질을 혼합한후 수용성 피복물질 및 장용성 피복물질등으로 제피시키는 방법⁴⁾이 널리 사용되고 있으며

그외에도 β-cyclodextrin으로 포접하는 방법⁵⁾, 이온교환 수지류등의 복합체를 제조하는 방법등 omeprazole의 안정성 및 생체이용율을 개선시키기 위한 연구가 지속적으로 이루어지고 있다. 그러나 이러한 방법들은 제제상의 복잡성 및 안정성에 문제가 있고 특히 장용피 제제의 경우는 장용피의 두께에 따라 용출되는 시간이 다르기 때문에 십이지장에서의 흡수율에 따른 생체이용율의 편차가 심하다는 단점이 있다.

따라서 본 연구에서는 omeprazole을 경구투여가 아닌 구강점막으로 투여할 수 있는 가능성을 타진하고자 하였다. 즉, omeprazole의 구강내 흡수도를 실험하고 povidone, sodium alginate(SA), carbopol(CP), polycarophil(PC) 및 hydroxypropyl methylcellulose(HPMC)등의 생체부착성 고분자, magnesium oxide(MgO)등의 안정화제 그리고 sodium carboxymethyl cellulose(Na·CMC) 및 cross-carmellose

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

sodium(Ac-Di-Sol)등의 붕해제를 첨가하여 omeprazole 구강점막 부착정제를 제조하고 정제의 타액에서의 안정성 및 용출등을 실험하였다.

실험방법

원료 및 기기

Omeprazole(Dr. Reddy Lab.), sodium alginate(Wako chemical, 300~400cP), carbopol(BF Goodrich, 934P), polycarbophil(BF Goodrich), HPMC(ShinEtsu, 2208, 4000cps) 및 povidone(BASF, K-20)등을 사용하였고 MgO, Na·CMC, Ac-Di-Sol 및 기타 원료는 약전품을 사용하였다. 기기로는 단발타정기(Erweka), HPLC(Waters), UV-Vis spectrophotometer(Phillips), 용출시험기(Fine scientific instrument) 및 Pharmatest(PFC II)를 사용하였고 생체부착력 측정기구는 자체 제작하여 사용하였다.

Omeprazole의 구강내 흡수도 실험

Omeprazole 30 mg 및 phenol red 2.4 mg에 에탄올 15 ml 및 탄산 완충용액(pH 9.3)을 첨가하여 300 ml로 한 실험액을 제조하여 이 실험액 15 ml씩을 실험대상자인 건강한 25~35세사이의 남자 4인 및 여자 2인의 구강에 넣는다. 일정시간 후(5분, 10분 및 15분) 벨어 메스실린더에 모으고 탄산완충용액(pH 9.3) 5

ml로 구강을 세척하여 상기의 액과 합한 다음 탄산완충용액을 첨가하여 전량을 50 ml로 한다. 이 액을 Table I과 같은 HPLC 조건으로 omeprazole의 양을 측정하고, UV (560 nm)로 phenol red의 양을 측정하여 실험액의 손실량을 보정하여 잔류 omeprazole의 양을 구한다. 구강내 흡수된 omeprazole의 양은 투여량(30 mg)과 잔류량과의 차이로 한다.⁶⁻⁹⁾

정제의 제조

Omeprazole 20 mg에 생체부착성 고분자, 안정화제 및 붕해제를 첨가하여 무게가 100~110 mg되는 정제를 타정하였다.

정제의 구강점막 부착력 시험¹⁰⁻¹²⁾

두 개의 바이알에 고무캡을 씌우고 절개한 hamster 구강점막을 부착시킨 다음 알루미늄캡으로 고정시킨다. 이 두 바이알중 하나는 Figure 1과 같은 생체부착력 측정장치의 왼쪽 윗부분의 저울에 매달고 다른 하나는 아래부분의 고정대에 고정시킨다. 이때 고정대는 일정온도(36.5°C)를 유지하고 있는 유리수조에서 실험한다. 그 사이에 Table II와 같은 조성의 정제를 부착시킨다. 자체 제작한 생체부착력 측정장치를 조정하여

Table I—HPLC Conditions for the Analysis of Omeprazole

Column : Merk/Lichrosorb RP-18
Detector : UV (310 nm)
Mobile phase : Acetonitrile/pH 7.6 phosphate buffer (7/13) (v/v%)
Flow rate : 1.5 ml/min
Injection volumn : 100 µl

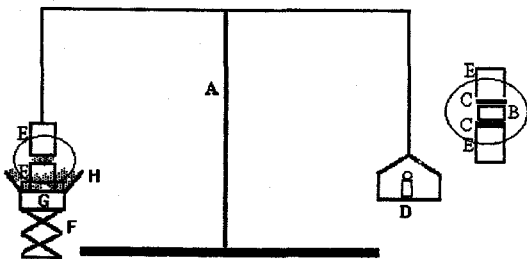


Figure 1—Apptatus for measuring the bioadhesive force.

Key: A: modified balance, B: tablet, C: buccal tissue, D: weights, E: tablet, F: jacket, G: supporter, H: water bath

Table II—Bioadhesive Force of Tablets Composed of Omeprazole/ingredients(20/80~90)(mg/tablet)

Composition of tablet (wt.%)	Bioadhesive force (g/cm ²)
Povidone	5.8
Carbopol	103
Polycarbophil(PC)	83
HPMC 2208, 4000cps	15.4
Sodium alginate(SA)	175
HPMC/PC(4:1)	42.6
HPMC/PC(1:1)	69.4
HPMC/PC(1:4)	79
HPMC/SA(4:1)	57.3
HPMC/SA(1:1)	85.7
HPMC/SA(1:4)	120
HPMC/SA/Na.CMC(1:4:1.6)	115
HPMC/SA/Ac-Di-Sol(1:4:1.6)	100
HPMC/SA/Na.CMC/Ac-Di-Sol(1:4:0.8:0.8)	107

Table III—Composition of Tablets (mg/tablet)

	A	B	C	D
Omeprazole	20	20	20	20
HPMC/PC(4:1)	80	60	30	10
MgO	-	30	50	70
Total	100	100	100	100

Table IV—Composition of Tablets (mg/tablet)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
Omeprazole	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
HPMC	-	6	15	24	30	6	15	24	-	6	6	6
PC	30	24	15	6	-	-	-	-	-	-	-	-
SA	-	-	-	-	-	24	15	6	30	24	24	24
MgO	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Na·CMC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10-	10	5
Ac-Di-Sol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

0점을 맞추고 30초간 hamster의 구강점막이 접촉되도록 바이알을 고정시킨 다음 오른쪽에 분동을 올려놓을 때 두 개의 바이알이 서로 떨어지는 순간의 분동무게를 측정한다. 이를 바이알의 단위면적당 작용한 무게로 환산하여 정제의 구강점막 부착력을 평가하였다.

타액에서의 안정성시험

Table III과 같은 조성의 정제를 인공타액⁷⁾에 넣고 시간에 따른 변색정도를 관찰하고, HPLC로 함량을 측정하였다.

용출시험

Table IV과 같은 조성의 정제를 유리판에 부착하고 탄산완충용액(pH 9.3) 500 ml에서 paddle법으로 100 rpm으로 용출시험을 하였다.

결과 및 고찰

Omeprazole의 구강내 흡수도

Omeprazole용액의 사람의 구강내 흡수도를 측정할 결과 15분에 약 23%가 흡수되는 것으로 보아 이 약물은 충분히 구강점막 정제로의 설계가 가능함을 알 수 있었다(Table V).

정제의 구강점막 부착력 시험

제조한 여러가지 조성의 정제(Table II)에 대한 hamster 구강점막에 대한 부착력을 측정한 결과 CP, PC 및 SA를 첨가한 정제들이 구강점막 부착력이 80(g/cm²) 이상으로 povidone이나 HPMC를 첨가한

정제보다 우수하였다. 이것은 carboxypol, polycarboxophil 및 sodium alginate¹³⁾등의 고분자는 카르복실기(-COOH)나 히드록실기(-OH)등의 친수성기를 지니고 있어 구강점막표면의 올리고사카라이드와 강력하게 수소결합을 하기 때문이다. 그러나 이 정제들은 구강점막 부착성이 우수하므로 단독으로 사용할시 구강점막에 손상을 줄 우려가 있고 용출조절이 용이하지 않기 때문에 소수성기를 지닌 HPMC와 혼합하여 정제를 제조하여 구강점막 부착력을 측정하였다. 그 결과 HPMC의 양이 줄어들수록, PC나 SA의 양이 증가할수록 생체부착력이 증가하는 경향을 나타내었다. 이들중 고분자가 (HPMC/SA(1:4)) 포함된 정제가 구강점막 부착력이 120(g/cm²)로 가장 뛰어남을 알 수 있었다.

타액에서의 안정성

Omeprazole은 산성 및 중성에서 불안정한 약물이므로 구강점막 부착력 시험에서 선택된 (HPMC/SA(1:4))의 고분자의 조성을 중심으로 알칼리성 물질인 MgO가 여러가지 비율로 첨가된 정제를 제조하여 (Table III) 타액에서의 안정성을 측정하였다. 즉, 시간에 따른 정제내에서의 omeprazole의 함량의 변화를 측정해본 결과 MgO를 첨가하지 않은 정제 A는 1시간후에는 보라색으로 변하였고 omeprazole이 약 85%로 감소되었으며 2시간후에는 흑색으로 변하였고 그 함량이 72%로 급격하게 감소하였다. Omeprazole양의 1.5배의 MgO가 함유된 정제 B는 2시간에 노란색으로 변하였으며 omeprazole이 93%이었다. Omeprazole양의 1.5배의 MgO가 함유된 정제 C 및 D는 8시간까지도 색깔이 변하지 않았고 함량의 변화가 거의 없었다. 따라서 omeprazole양의 2.5배 이상의 MgO를 첨가하면 타액에서 장시간 안정하다는것을 확인할 수 있었다(Figure 2).

용출시험

정제의 구성성분인 고분자 및 붕해제등의 용출에 대한 영향을 보기 위하여 Table IV와 같은 조성으로 타정

Table V—Mean Absorption Rate of Omeprazole in Human Buccal Mucosa

Time(min)	Absorption rate of omeprazole(%)
5	6.45±2.21
10	14.34±3.72
15	22.97±6.58

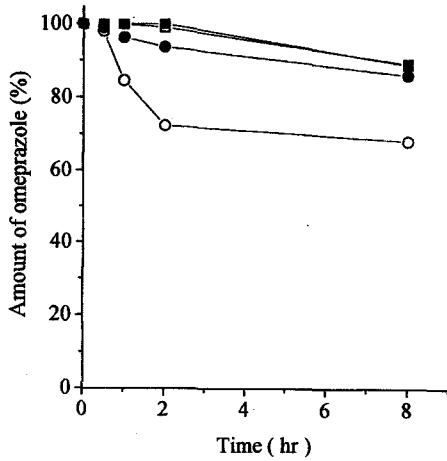


Figure 2—Stability of omeprazole tablets composed of (polymer/omeprazole/MgO) (mg/tablet) in saliva. Key: -○-: (80/20/0), -●-: (50/20/30), -□-: (30/20/50), -■-: (10/20/70)

한 여러가지 종류의 정제에 대해 용출시험¹⁴⁻¹⁶⁾을 하여 Figure 3-5에 나타내었다. Figure 3에서 정제내의 PC의 양이 감소할수록 용출율이 증가하나 시간에 따라 용출을 차이가 크지 않았으며 HPMC만 사용한 경우에도 4시간에 약 13%로 그 용출정도가 미흡 하였다. 또한 Figure 4에서는 HPMC를 중심으로 SA가 6wt.%에서 24wt.%로 증가할수록 용출율이 증가하였으며 SA로만 구성되어있는 정제도 2시간에 23.6%로 용출이 PC를 사용한 정제보다 우수함을 알 수 있었다. 이것은 비록 PC나 SA가 HPMC보다 생체부착력은 우수하나 PC ≥

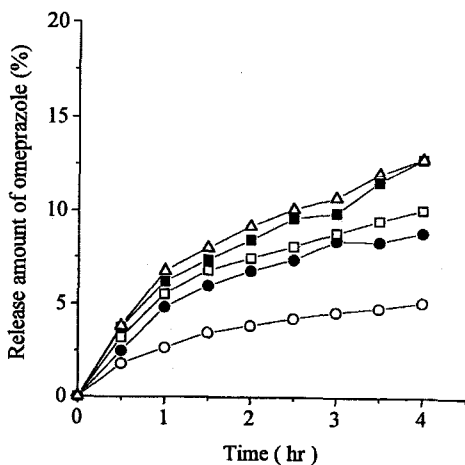


Figure 3—Amount of omeprazole released from the tablets composed of [HPMC/PC/omeprazole/MgO] (mg/tablet). Key: -○-: (0/30/20/50), -●-: (6/24/20/50), -□-: (15/15/20/50), -■-: (24/6/20/50), -△-: (30/0/20/50)

HPMC>SA 순으로 omeprazole과 강하게 결합하여 용출에 영향을 주기 때문인 것으로 사려된다.

이중 SA로만 구성되어 있는 정제가 용출율과 구강점막 부착력이 다른 정제보다도 가장 뛰어났으나 구강점막에 손상을 줄 우려가 있고 용출조절이 용이하지 않기 때문에 HPMC와 SA가 각각 6wt.%와 24wt.%로 구성되어있는 정제를 선택하였다(Table IV의 F). 이 정제는 2시간에 용출이 22.5%로 SA 정제와 비슷한 용출을

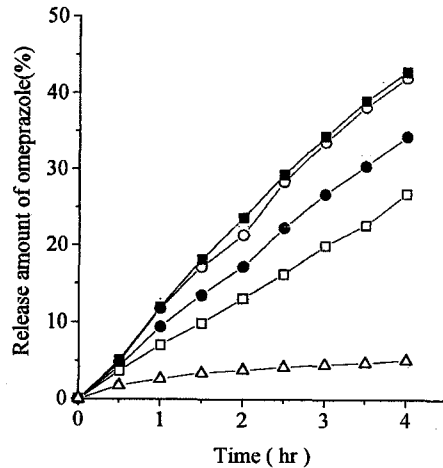


Figure 4—Amount of omeprazole released from the tablets composed of [HPMC/SA/omeprazole/MgO] (mg/tablet). Key: -○-: (0/30/20/50), -●-: (6/24/20/50), -□-: (15/15/20/50), -■-: (24/6/20/50), -△-: (30/0/20/50)

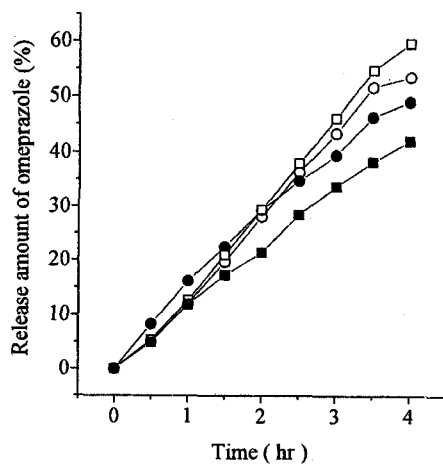


Figure 5—Amount of omeprazole released from the tablets composed of [HPMC/SA/omeprazole/MgO/Ac-Di-Sol and/or Na·CMC(6/24/20/50/10)] (mg/tablet). Key: -○-: Na·CMC(10), -●-: Ac-Di-Sol(10), -□-: Na·CMC/Ac-Di-Sol(5:5), -■-: Na·CMC and/or Ac-Di-Sol(0)

을 나타내고 있다(Figure 4). 이후 위의 정제의 용출을 좀더 향상시키기 위하여 Na·CMC 및 Ac-Di-Sol 등의 봉해제를 첨가하여 제조한 정제를 가지고 용출실험을 하였다(Table IV의 J, K, 및 L). 그 결과 Figure 5와 같이 봉해제를 첨가하지 않은 처방보다는 용출이 증가하는 경향을 나타내었으나 두 봉해제들의 종류 및 양에는 차이가 없었다. 또한 생체부착력도 100~115 g/cm²로 우수하여 (omeprazole/HPMC/SA/MgO/Ac-Di-Sol and/or Na·CMC(20/6/24/50/10) (mg/tablet))을 omeprazole 구강점막부착 정제의 가장 우수한 제형으로 정하였다.

결 론

이상의 실험결과로부터 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. Omeprazole은 사람의 구강에서 15분에 약 23%의 흡수를 나타내었다.
2. HPMC와 SA가 각각 6wt.% 및 24wt.%로 구성된 정제인 경우 omeprazole의 용출이 2시간에 23%, 4시간에는 60% 이었으며 안정화제로 쓰인 MgO는 omeprazole의 2.5배, sodium CMC 및 Ac-Di-Sol등을 첨가 하였을때 정제의 용출이 개선되었다.
3. Omeprazole의 구강내 흡수도, 안정성 및 용출을 시험해본 결과 omeprazole의 구강점 막을 통한 투여 제형의 개발 가능성을 확인할 수 있었다.

문 헌

- 1) P. Vezzadini, P. Tommasetti, Toni-R., G. Bonora and G. Labo, Omeprazole in the medical treatment of Zollinger-Ellison syndrome, *Cur. Ther. Res.*, **35**, 772-7769 (1984).
- 2) S. P. Clissold and D. M. Campoli-Richards, Omeprazole: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome, *Drugs*, **32**, 15-47 (1986).
- 3) A. Pilbrant, Development of an oral formulation of omeprazole, *Scan. J. Gastroenterol.*, **20**, 113-119 (1985).
- 4) R. E. Ponder, The effects of a gastric proton pump inhibitor on human gastric acid secretion: In recent advances in gastroenterology, *Ponder, R.E. (Ed.), Churchill Livingstone Ltd., Edinburgh, UK*, pp28-34 (1986).
- 5) G. J. Ree, S. J. Hwang and K. M. Lee, Complexation and properties of omeprazole with hydroxypropyl-β-cyclodextrin, *Yakhak Heji*, **37**(4), 331-340 (1993).
- 6) K. Yukimatsu, Y. Nozaki, M. Kakumoto and M. Ohta, Development of a trans-mucosal controlled-release device for systemic delivery of antianginal drugs pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **20**(4), 503-504 (1994).
- 7) M. J. Rathbone and J. Hadgraft, Absorption of drugs from the human oral cavity, *Int. J. Pharm.*, **74**, 9-24 (1991).
- 8) D. Harris and J. R. Robinson, Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity, *J. Pharm. Sci.*, **81**(1), 1-10 (1992).
- 9) D. Duchene, F. Touchard and N. A. Peppas, Pharmaceutical and medical aspect of bioadhesive systems for drug administration, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **14**(2&3), 283-318 (1988).
- 10) A. E. Collins and P. B. Deasy, Bioadhesive Lozenge of the improved delivery of cetylpyridium chloride, *J. Pharm. Sci.*, **79**(2), 116-119 (1990).
- 11) A. Nakayama, M. Oda, S. Miyazaki and M. Takada, Oral mucosal adhesive tablets of indomethacin using chitosan and sodium alginate, *Yakuzaiguaku*, **54**(3), 185-190 (1994).
- 12) S. Saito, K. Sadamoto, Y. Ishikawa, Y. Machida and T. Nagai, Preparation and evaluation of oral mucosal adhesive film, *Yakuzaiguaku*, **50**(4), 347-353 (1990).
- 13) J. R. Robinson, M. A. L'Onger and M. Veillard, Bioadhesive polymers for controlled drug delivery, *Annals N. Y. Academy Sci.*, 307-314 (1988).
- 14) I. A. Siegel, K. T. Izutsu and J. Burkhardt, Transfer of alcohols and urea as across the oral mucosa measured using streaming potential and radioisotopes, *J. Pharm. Sci.*, **65**(1), 129-131 (1976).
- 15) Y. Lee and Y. W. Chein, Oral mucosa controlled delivery of LHRH by bilayer mucoadhesive polymer systems, *J. Con. Rel.*, **37**, 251-261 (1995).
- 16) P. B. Deasy and C. T. O'Neill, Bioadhesive dosage form for peroral administration of timolol base, *Pharm. Acta Helv.*, **64**(8), 231-235 (1989).