

Omeprazole-cholestyramine resin 제제의 위산분비에대한 억제효과

이영욱 · 김일웅 · 정지훈 · 라현오 · 최경범 · 이남인 · 손의동 · 허인회
중앙대학교 약학대학 약물학교실

The Inhibitory effect of omeprazole-cholestyramine resin in gastric secretion of rat

Young Wook LEE, Ill Woong KIM, Ji Hoon JEONG, Hyun O LA, Kyeong Bum CHOI,
Nam In LEE, Uy Dong SOHN and In Hoi HUH

Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Chung Ang University
221 Heuksuk Dong, Dongjak Gu, Seoul 156-756

(Received December 7, 2000; accepted December 11, 2000)

Abstract – We have examined inhibitory effects on gastritis using omeprazole-cholestyramine resinate, which has been developed to increase the stability of omeprazole, the well-known proton pump inhibitor, in an acidic condition. To test the pharmacological action of this, we investigated the effect of omeprazole-cholestyramine resinate on indomethacin-induced gastritis in rats. Omeprazole was used as a reference drug. Orally administered omeprazole-cholestyramine resinate inhibited the indomethacin-induced gastritis in a dose-dependent manner. The inhibitory effect of omeprazole-cholestyramine resinate on the gastritis was similar to that of reference drug. In addition, rectal administration of the omeprazole-cholestyramine resinate inhibited the indomethacin-induced gastritis in a dose-dependent manner. The inhibitory effect of omeprazole-cholestyramine resinate was equipotent to reference drug. The basal gastric acid secretion was decreased when it was administered either orally or rectally. This inhibition of omeprazole-cholestyramine resinate was similar to that of omeprazole. These data suggest that omeprazole-cholestyramine resinate inhibit the gastritis in rats, and are comparable to omeprazole available in market.

Key words □ omeprazole-cholestyramine resinate, indomethacin, gastritis, acid secretion, oral and suppository

오메프라졸의 강력한 위산분비 억제 작용에 따른 임상적 유용성에도 불구하고, 오메프라졸은 산성내지 중성 조건하에서 매우 불안정하여 그의 제제화에는 상당한 제약이 따르고 있다. 실제로 오메프라졸은 pH 4 이하의 산성 조건하에서는 반감기가 10분 미만이며, 분해되어 생성되는 분해물 또한 산성을 나타내므로 산성조건하에서 오메프라졸의 분해는 시간의 경과에 따라 급격히 가속화된다. 대략 pH 7.0 정도의 중성조건하에서 오메프라졸의 반감기는 약 14시간으로 증가하며, 그의 반감기는 pH가 증가할수록 길어져서 pH 11에서는 반감기가 300일 정도인 것으로 보고되고 있다(Pilbrant *et al.*, 1985). 또한 오메프라졸은 물에는 거의 용해하지 않으며, 알칼리 용액에 잘 용해되는 것으로 보고되었다. 이러한 오메프라졸의 산에 의한 분해는 산촉매 전위반응으로 설명되고 있다(Rackur

et al., 1985).

이러한 오메프라졸의 안정성에 따른 문제점을 개선시키기 위한 수단으로 지금까지 다양한 방법들이 제시되어 왔다. 예를들면, 대한민국 특허 공고 제 91-4579호 및 공개 제 87-9718 호에는 오메프라졸에 대한 안정화제로서 무기 알칼리 화제를 사용하는 방법이 제시되어 왔다.

이들 방법에 따르면 오메프라졸을 무기 알칼리제와 함께 코어(core)로 만들고, 이 코어를 수용성 내피층으로 피복시킨 후 최종적으로 장용성 피복을 입혀 오메프라졸의 장용성 제제를 제조한다.

그러나, 이러한 방법은 2단계의 피복공정을 거쳐야 하므로 제제화 공정이 매우 복잡할 뿐 아니라 장용피막은 통상 산성물질이기 때문에 무기 알칼리화제에 의한 장용피막의 손상 가능성이 커서 장기적인 저장 안정성에도 문제가 있을 수 있다. 따라서, 알칼리화제를 사용한 안정화 방법은 오메프라졸의 안정화의 한방법이지만, 장기적인

*To whom correspondence should be addressed.

안정성 면에서는 만족할 만한 결과를 제공하지 못하는 것이 사실이다.

또한, 오메프라졸 자체를 알칼리염으로 전환시켜 안정성을 개선시키고자 하는 시도도 있었으나 이러한 오메프라졸의 알칼리염도 만족할 만한 안정성의 개선은 얻을 수 없었다. 예를들어, 대한민국 특허 공고 제87-1005호에는 오메프라졸의 알칼리염, 즉 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 또는 티타늄염, 4급 알킬 암모늄염 또는 구아니딘염이 중성 오메프라졸에 비해 저장안정성이 우수하다는 사실을 보고한다. 그러나 이러한 오메프라졸의 알칼리염의 생체내에서의 pH-안정성에 대하여는 보고되지 않았다.

이러한 시점에서 한미약품(주)에서는 새로이 제조하여 기존의 오메프라졸에 비해 저장안정성이 우수하고 생체이용율이 양호할 것으로 기대되는 오메프라졸-이온교환수지 복합체를 개발하는데 성공하였다(대한민국 특허 등록 제 135736호).

따라서 본 연구에서는 오메프라졸의 산에 대한 안정성을 개선시키고, 또한 생체이용율이 양호한 것으로 기대되는 오메프라졸-이온교환수지 복합체중 특히 오메프라졸-콜레스티라민 레진 복합체에 대해 수용성내피층 없는 장용코팅경구제형과 좌제제형으로 제제설계하여 약리작용에 대한 검토로 인도메타신 유발 케양에 대한 억제효과 및 기초 위산분비효과를 평가하여 안정성이 우수한 새로운 오메프라졸의 제제를 개발하고자 하였다.

실험방법

재 료

시 약

본 실험에서 사용한 시약은 오메프라졸(한미정밀화학(주)), 콜레스티라민 레진(Rhom & Haas), 반합성 지방산 트리글리세라이드(Dynamit Noyel, 이하 Witepsol H-15로 표기), 오메프라졸 경구용 캡셀(유한양행 Losec®), 인도메타신(Sigma, St Louis, MO) 등이며 기타의 시약들은 특급 또는 일급의 시약을 사용하였다.

실험동물

실험동물로는 체중 200~250 g의 건강한 Sprague-dawley rat 수컷(한림동물)을 사용하였으며 절식을 시작하기 전까지는 사료와 물을 자유롭게 먹게 하였으며 절식 중에 물은 자유롭게 먹게 하였다.

기 기

본 연구에 사용한 기기는 Centrifuge(한일 원심분리기), Microcentrifuge Hsiangtai CNM-24H(Taiwan), pH Meter(Orion), Vortex Mixer(Thermolyne), Automatic titrator(665-Dosimat, Metrohm, Swiss) 등 이다.

오메프라졸-콜레스티라민 레진 복합체의 제조 콜레스티라민 수지의 활성화

콜레스티라민 수지 5 g을 에탄올 100 ml로 철저히 세척하고 여과한 후 다시 탈염증류수 100 ml로 철저히 세척하고 세척한 콜레스티라민 수지를 다시 1N-NaOH 및 1N-HCl 각 100 ml씩으로 순서대로 세척한 후 최종적으로 세척액이 중성이 될때까지 탈염증류수로 반복하여 세척하였다. 세척한 이온교환수지를 여과하여 50°C에서 건조시켜 활성화된 콜레스티라민 수지를 얻었다.

오메프라졸 콜레스티라민 수지염 제조

콜레스티라민 수지의 총 음이온 교환능은 최대 3.5 meq/g dry이고 오메프라졸의 분자량은 345.42 g이므로 3.5 meq는 1.2090 g이며, 이론적으로 콜레스티라민 수지 1 g과 오메프라졸 1.2090 g이 반응하지만 콜레스티라민 수지의 capacity가 100% 발휘되지는 못하므로 오메프라졸 콜레스티라민 수지염을 제조할 때 수지의 양은 오메프라졸과 반응하는 양의 동량을 사용하였다. 그 반응 결과 얻어진 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체는 오메프라졸 20 mg 해당량이 복합체 약 40 mg 이었다.

경구제제의 제조

1정당 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체를 오메프라졸로서 20 mg 해당량인 40 mg과 미세결정셀룰로오스 45 mg, 직타용 유당 193 mg, Sodium starch glycolate 21.2 mg, 이산화규소 0.8 mg, Magnesium stearate 2 mg 등을 취한후 균질히 혼합하여 섞은 후 직타법으로 타정하였다. 제조된 나정은 총중량 403.7 mg 이었고, 경도 4.94KP, 직경 10.07 mm, 두께 5.68 mm의 원형 정제이었다. 이 직타된 나정에 내피층없이 바로 장용코팅하였다. 장용코팅은 1정당 Hydroxy propyl methyl cellulose phthalate(HP-50) 40 mg, 가스제로 Myvacet 2 mg, Acetone(360 mg), Ethanol(180 mg)으로 제조하여 spray하여 제조하였다.

좌제의 제조

친유성 기제로는 Witepsol H15를 각각 70~80°C로 가온하여 용융시키고, 다시 62~67°C로 냉각시킨 다음 여기에다 안정화제인 아르기닌 10 mg과 오메프라졸 20 mg 또는 오메프라졸 콜레스티라민 복합체 40 mg 만을 첨가하여 혼합시킨 후, 이 혼용물을 미리 성형한 공펠름에 충전, 냉각시키고 화 성형한다.

1좌제당 오메프라졸로서 20 mg을 함유하는 1.1 g의 좌제를 조제하였다. 실험좌제의 처방은 다음과 같다.

I) 오메프라졸 20 mg과 stabilizer로 arginine을 10 mg을 함유하는 Witepsol H15좌제

II) Omeprazole 콜레스티라민 레진복합체(오메프라졸로서

20 mg 해당량) 을 함유하는 Witepsol H15 좌제

인도메타신 유발 위궤양 실험

오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 경구제

Urushidani 등의 방법에 따라 1군당 5~7마리씩 24시간 절식시킨 웅성 래트(200~250 g)에 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 경구제 또는 오메프라졸 각각 3, 10, 30, 100 mg/kg을 0.5% CMC에 현탁시켜 강제 경구투여하였고, 시험물질 투여 1시간 후에 3% NaHCO₃ 용액에 가용화시킨 인도메타신(Sigma, St Louis, MO) 50 mg/kg을 투여하였다. 인도메타신 투여 5시간 후 ether 마취하에 경추탈골 치사시킨후 위를 적출하여 3% formaline 6 ml를 위에 넣어 유발된 궤양을 20분간 고정하였고, 대만부를 따라 절개하여 발생된 궤양의 길이(mm)를 입체현미경(X10)하에서 측정하여 그 총합을 위궤양의 발생정도(Ulcer index)로 하였다.

오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 좌제

1군당 5~7마리씩 24시간 절식시킨 웅성 래트(200~250 g)에 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 좌제 또는 오메프라졸 좌제 각각 3, 10, 30 mg/kg을 직경 2 mm polyethylene tube로 직장상부 10 cm까지 변을 밀어넣은 후 투여하였다. 5 cm 길이의 tape로 항문부위를 고정하여 약액이 누출되지 않도록 하였다.

이하의 실험 과정은 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 경구제와 동일하게 실험하였다.

기초위산분비 실험

오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체

한림실험동물에서 구입하여 1군당 5~7마리씩 24시간 절식시킨 웅성 rat(200~250 g)를 ether 마취하에 복부를 절개 후 Shay의 방법에 따라 위의 유문부를 결찰하였다. 결찰직후 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 경구제 또는 오메프라졸 각각 3, 10, 30, 100 mg/kg을 0.5% CMC에 현탁시켜 강제 경구투여하였다. 5시간 후 ether 마취하에 경추탈골 치사시킨후 위를 적출하여 위내 저류된 위액의 pH와 위액량을 측정하였고, 산배출량(μ Eq/hr)은 0.1N NaOH로 pH 7.0까지 중화적정하여 측정하였다.

오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 좌제

한림실험동물에서 구입하여 1군당 5~7마리씩 24시간 절식시킨 웅성 rat(200~250 g)를 ether 마취하에 복부를 절개 후 Shay의 방법에 따라 위의 유문부를 결찰하였다. 결찰직후 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 좌제 또는 오메프라졸 좌제를 각각 3, 10, 30 mg/kg을 직경 2 mm polyethylene tube로 직장상부 10 cm까지 변을 밀어넣은 후 투여하였다. 5 cm 길이의 tape로 항문부위를 고정하여 약액이 누출되지 않도록 하였다. 5시간 후 ether 마취하에 경추탈골 치사시

kin후 위를 적출하여 위내 저류된 위액의 pH와 위액량을 측정하였고, 산배출량(μ Eq/hr)은 0.1N NaOH로 pH 7.0까지 중화적정하여 측정하였다.

실험결과

인도메타신 유발 위궤양에 대한 오메프라졸 콜레스티라민 레진복합체 경구제의 억제효과

인도메타신만 투여한 대조군의 위궤양길이가 49.7 mm를 나타낸 반면 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체를 각각 3, 10, 30, 100 mg/kg씩 경구투여한 위궤양 길이는 36.5, 21.8, 6.7, 0.8 mm로 용량 의존적인 위손상 방어효과를 나타냈으며, 10 mg/kg 투여군부터 유의성 있는 억제효과를 보였다. 오메프라졸군에서는 각각 3, 10, 30, 100 mg/kg씩 경구투여 했을 때 위궤양 길이는 47.2, 21.0, 12.6, 0.3 mm로 용량 의존적인 위손상 방어효과를 나타냈으며, 10 mg/kg 투여군부터 유의성 있는 억제효과를 보였다(Fig. 1).

인도메타신 유발 위궤양에 대한 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 좌제의 억제효과

대조군에서는 위궤양길이가 46.8 mm를 나타낸 반면 오메프라졸~콜레스티라민 레진 복합체 좌제를 각각 3, 10, 30 mg/kg씩 투여한 경우 위궤양 길이는 36.6, 15.7, 1.0 mm로 위궤양에 용량 의존적인 방어효과를 나타냈으며 역시 10 mg/kg 투여군부터 유의성 있는 억제효과를 보였다. 오메프라졸 좌제군에서도 각각 3, 10, 30 mg/kg씩 경구투여 했을 때 위궤양 길이는 28.5, 18.2, 2.63 mm로 용량 의존적인 위손상 방어효과를 나타냈으며, 3 mg/kg 투여군부터 유의성 있는 억제효과를 보였다(Fig. 2).

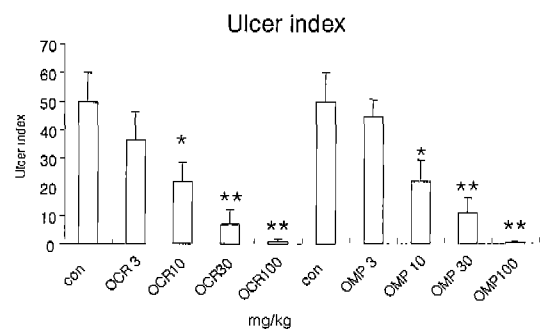


Fig. 1. Effect of Omeprazole-cholestyramine resin ate given orally on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. Indomethacin dissolved in 3% NaHCO₃ was administered in a single dose of 50 mg/kg 1 hour after the test drugs were given orally. The rats were sacrificed 5 hours after indomethacin dosing. Each value represents the mean \pm S.E. * and ** mean P<0.05 and P<0.05 respectively compared to control group OCR : omeprazole-cholestyramine resin ate OMP : omeprazole.

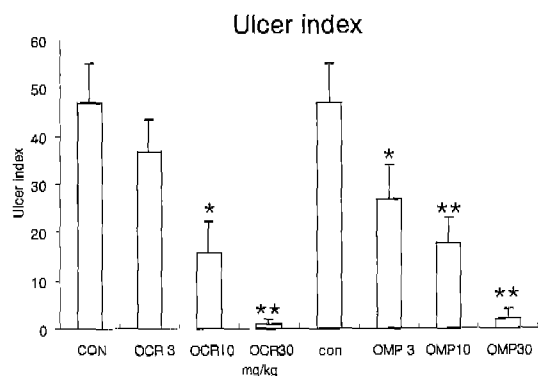


Fig. 2. Effect of Omeprazole-cholestryamine resinate given rectally on indomethcin- induced gastric ulcer in rats. Indomethacin dissolved in 3% NaHCO₃ was administered in a single dose of 50 mg/kg 1 hour after the test drugs were given orally. The rats were sacrificed 5 hours after indo- methacin dosing. Each value represents the mean \pm S.E. * and ** mean P<0.05 and P<0.05 respectively compared to control group. OCR : omeprazole-cholestryamine resinate OMP : omeprazole.

기초위산분비에 대한 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 경구제의 효과

오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 경구제를 3, 10,

30, 100 mg/kg 씩 각각 경구투여한 결과 위산분비량이 3.6, 3.3, 2.7, 1.5 ml로 대조군 5.8 ml에 비해 38, 43, 54%의 용량 의존적인 위산분비 감소효과를 보였으며 3 mg/kg 투여군부터 유의성 있는 억제효과를 나타냈다(Fig. 3). 대조약물로 사용된 오메프라졸을 3, 10, 30, 100 mg/kg 씩 각각 경구투여한 결과 위산분비량이 3.7, 3.6, 2.3, 2.1 ml로 대조군 5.5 ml에 비해 33, 34, 58, 62%의 용량 의존적인 위산분비 감소효과를 보였으며 30mg/kg 투여군부터 유의성 있는 억제효과를 나타냈다.

산배출량에 있어서는 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 경구제를 3, 10, 30, 100 mg/kg 씩 각각 경구 투여 한 결과 시간당 산 배출량이 132, 124, 83, 5 μ Eq/hr로 대조군 257 uEq/hr에 비해 48, 51, 68, 98%의 용량의존적인 산배출 감소효과를 보였으며 30 mg/kg 투여군부터 유의성 있는 억제효과를 나타냈다. 대조약물로 사용된 오메프라졸을 3, 10, 30, 100 mg/kg 씩 각각 경구투여한 결과 시간당 산 배출량이 115, 110, 58, 0 uEq/hr로 대조군 224 μ Eq/hr에 비해 49, 51, 74, 100%의 용량의존적인 산배출 감소효과를 보였으며 30 mg/kg 투여군부터 유의성 있는 억제효과를 나타냈다.

위액의 pH에 대해 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체

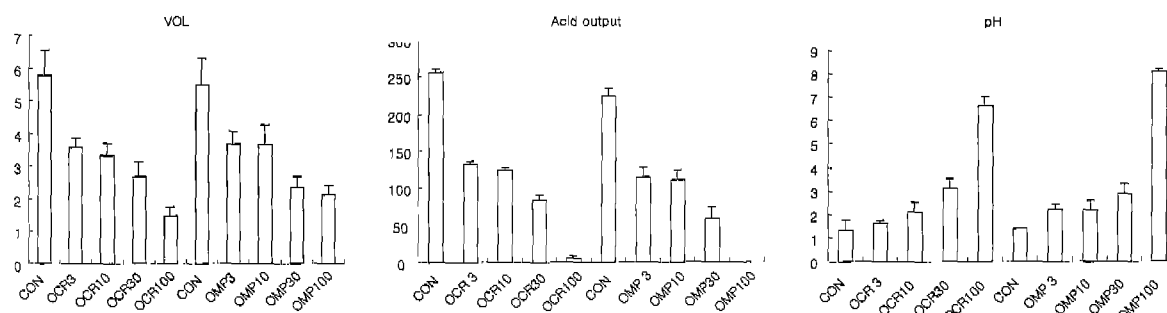


Fig. 3. Effect of omeprazole-cholestryamine resinate and omeprazole given orally on basal gastric secretion in rats. Five hours after pylorus ligation, the animals were sacrificed, and the gastric juice were collected and analyzed. Test drugs were given orally immediately to rats after pylorus ligation. Each value represents the mean \pm S.E. OCR : omeprazole-cholestryamine resinate OMP : omeprazole.

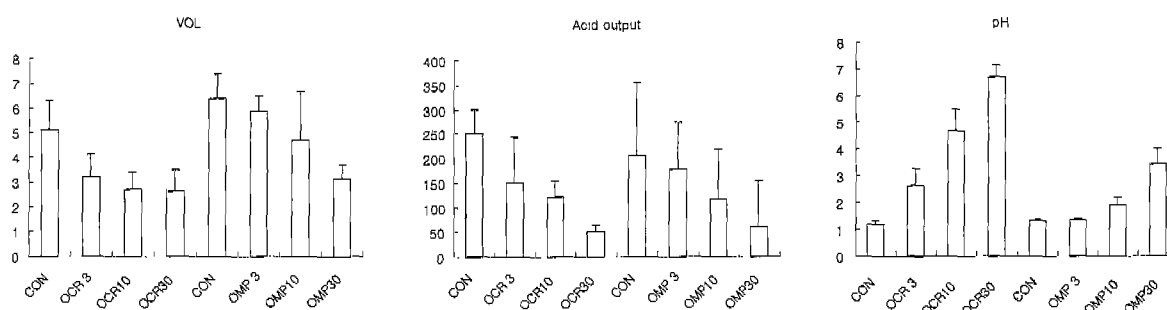


Fig. 4. Effect of omeprazole-cholestryamine resinate and omeprazole given rectally on basal gastric secretion in rats. Five hours after pylorus ligation, the animals were sacrificed, and the gastric juice were collected and analyzed. Test drugs were given rectally immediately to rats after pylorus ligation. Each value represents the mean \pm S.E. OCR : omeprazole-cholestryamine resinate OMP : omeprazole omeprazole-cholestryamine Resin.

경구제와 오메프라졸 모두 용량의존적으로 유의성 있는 증가작용을 보였으며 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 경구제 100 mg/kg 투여군의 pH는 6.6으로 위산분비가 거의 되지 않음을 나타냈다.

기초위산분비에 대한 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 좌제의 효과

오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 좌제를 3, 10, 30 mg/kg 씩 각각 직장내 투여한 결과 위산분비량이 3.2, 2.7, 2.6 ml로 대조군 5.1 ml에 비해 37, 47, 49%의 용량의존적인 위산분비 감소효과를 보였으며 대조약물로 사용된 오메프라졸을 3, 10, 30 mg/kg 씩 각각 경구투여한 결과 위산분비량이 5.9, 4.7, 3.1 ml로 대조군 6.4 ml에 비해 8, 27, 52%의 용량의존적인 위산분비 감소효과를 나타냈다(Fig. 4).

산배출량에 있어서는 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 좌제를 3, 10, 30 mg/kg 씩 각각 직장내 투여한 결과 용량의존적인 산배출 감소효과를 보였으며 대조약물로 사용된 오메프라졸을 3, 10, 30 mg/kg 씩 각각 직장내 투여한 결과 산배출 감소효과를 보였다.

위액의 pH에 대해 오메프라졸 콜레스티라민 레진 복합체 좌제와 오메프라졸 모두 유의성 있는 증가작용을 보였다.

고 찰

1961년 Shay는 소화성 궤양의 원인으로 공격인자와 방어인자의 balance설을 제시하여 소화성 궤양의 발생원인에 많은 이론적 배경을 제시하였다(Shay, 1961). 공격인자로는 위액, pepsin, 담즙산, stress, 위운동, Helicobacter pylori 등이, 방어인자로는 점막혈류, HCO_3^- , 점액, 점막관문, prostaglandin 류, EGF(epidermal growth factor) 등이 있으며, 이들의 위내 균형이 깨어졌을 때 소화성 궤양이 유발되는 것으로 알려져 있다.

공격인자인 염산의 분비조절인자로는 histamine, acetylcholine, gastrin과, 소량에서는 gastrin의 수용체 결합을 증가시켜 위산 분비 촉진작용은 다량에서는 gastrin의 수용체와 경쟁적 결합을 하는 작용을 지닌 것으로 알려진 cholecystokinin(CCK)이 있으며(Murat와 White, 1966), gastrin분비와 산분비를 억제하는 somatostatin(Bloom 등, 1974) 및 위 점막 상피생성촉진 작용(Johnson과 Guthrie, 1980), 산분비 억제작용과 위혈류의 증가작용(Hui 등, 1993), 또는 생성촉진작용(Konturek 등, 1981)에 의해 궤양억제 작용을 지닌 것으로 알려진 EGF 등이 있다.

고양이의 위를 이용한 실험에서 위 점막을 통해 H^+ 과 Na^+ 의 교환이 이루어짐을 밝혀 back diffusion theory를 제창한 이래 위점막 관문이 존재함을 주장하였다. 여기서 H^+ 이 점막내에 확산침입하고, 역으로 Na^+ 이 관강내로 유출됨을 저지하는 기능이 점막내에 존재하고, 점막내로 침입한 H^+ 은

조직간액의 교환과 동시에 점막혈류에 의해 정화된다고 생각하였다. Prostaglandin은 absolute ethanol(Takeuchi 등, 1987)과 taurocholic acid(Terano 등, 1981) 등의 자극성 약물과 nonsteroidal antiinflammatory 약물인 Aspirin(Takeuchi 등, 1987), 인도메타신유발궤양(Smith 등, 1991)에 대해 강력한 보호작용을 지니고 있어 1974년 Robert는 prostaglandin의 작용에 cytoprotection이란 용어를 도입하였고(Robert, 1974), 최근에는 ethanol, 염산, NaOH, NaCl 등을 저농도(mild irritant)로 투여시 위점막 보호작용을 지닌 prostaglandin의 생합성이 증가되는 작용인 adaptive cytoprotection이란 개념을 도입하여 위점막 방어기구가 상당히 복잡한 양상을 띠고 있다(Robert 등, 1983).

H^+/K^+ -ATPase는 위산분비의 마지막 단계에서 H^+ 를 방출하고, K^+ 를 받아들이는 역할을 하는 효소, H^+/K^+ -ATPase와 KCl 수송과정이 조합되어 K^+ 농도경사에 의하여 KCl이 luminal space로 들어가게 되고, 계속해서 K^+ 는 H^+/K^+ -ATPase의 작용에 의해 cell cytosol안으로 재순환되므로 결국, 벽세포의 canaliculus(세관) 안으로 H^+ 및 Cl^- ion이 수송된다(Lindberg 등, 1990). 따라서 H_2 -receptor는 몸전체에 분포된 반면, proton pump는 위벽세포에 주로 존재하므로 선택적으로 위산분비를 억제할 수 있는 장점이 있다.

오메프라졸의 임상적 유용성은 이미 다수의 임상데이터와 실제 경험에서 확인되었으나 산성에서 반감기가 짧은 산불안정성이 약제학적 단점으로 크게 부각되었다. 위장 질환자의 위내 환경이 강한 산성을 띠고 있는 점을 고려할 때 이런 약제학적 단점은 개선되어야 할 점으로 인정되고 있다. 이런 오메프라졸의 약제학적 안정성을 개선시키는 방법으로 무기 알칼리화제를 사용하는 방법, 오메프라졸 자체를 알칼리염으로 전환시키는 방법 등이 제시되었으나 만족할 만한 결과는 얻지 못했다. 따라서 본 연구는 이런 오메프라졸의 산불안정성을 개선하여 우수한 오메프라졸 제제를 개발하는데 초점을 맞추고 있다.

산불안정을 개선시키는 방법으로 오메프라졸을 오메프라졸-콜레스티라민 레진으로 제제화하여 그 안정성과 약리효과를 조사하였다. 우선 오메프라졸-콜레스티라민 수지는 콜레스티라민 수지를 활성화 한 후 활성화된 콜레스티라민 수지를 오메프라졸과 반응시켜 오메프라졸-콜레스티라민 레진 복합체를 제조하여 경구 및 좌제로 제형화하였다.

효력시험은 인도메타신 유발 위궤양과 기초 위산 분비에 대한 오메프라졸-콜레스티라민 레진 제제의 작용을 경구제와 좌제로 나누어 실시하였다. 경구제 및 좌제에서 오메프라졸-콜레스티라민 레진 제제는 인도메타신에 의한 위궤양에 의한 위점막 손상을 용량의존적으로 억제하였다. 이 결과는 오메프라졸의 효과와 차이가 없는 유효한 작용으로 오메프라졸-콜레스티라민 레진 제제가 실제 임상에서도 오메프라졸과 같은 효과를 나타낼 수 있다는 것을 보여 주고 있다.

일반적으로 비스테로이드성 진통소염제로 알려진 많은 진통해열제들은 사람 및 rat 등에 대해 prostaglandin합성을 저해함으로써 소화관 장애를 유발시키는 것으로 알려져 있어 인도메타신과 aspirin 등이 실험계양 model로써 빈번히 사용되고 있다. 인도메타신은 기생성된 궤양에 대한 치료를 지연시키는 작용을 나타내는데 Hirose(1991)등은 이와 같은 치유지연 작용이 위점막 혈류에 대한 억제작용과 부분적으로 관여되고 있음을 보고하였으며, 또한 Takeuchi(1989) 등은 인도메타신의 궤양유발이 위운동성의 과증가로 인한 기전임을 보고하였다. 본 실험에서 사용된 인도메타신은 위점막 혈류량의 증가(Main, I.H.M., 1973)와 점막저항의 증가작용(Murakami, S., 1986)등의 cytoprotection작용을 지닌 것으로 알려진 prostaglandin의 생합성을 저해하여 위궤양을 유발시키며, 경구(Yamasaki, K., 1989), 복강(Urushidani, T., 1977), 피하(Ohtsu, K., 1991) 등의 어떤 경로로 투여하여도 선위부에 현저한 궤양을 유발시키는 것으로 알려져 있어, 본 실험에서는 3% NaHCO₃에 가용화시켜 경구투여하였다.

한편 기초 위산 분비에 대한 오메프라졸-콜레스티라민 레진 제제의 연구에서도 산분비를 유의성 있게 줄여주었으며 그 효과도 오메프라졸과 대등하였다. 위산 분비량, 산 배출량 및 pH 항목 모두에서 오메프라졸-콜레스티라민 레진 제제의 효과는 우수하였으며 오메프라졸의 효과와 대등하였다. 이러한 실험 결과는 오메프라졸-콜레스티라민 레진 제제가 앞에서 언급한 인도메타신이 유발하는 방어인자 손상에 대한 효과와 더불어 공격인자인 산분비를 억제하여 위장관 질환에 유효한 약물임을 알 수 있었다.

결론적으로 오메프라졸-콜레스티라민 레진 제제는 오메프라졸의 산 불안정성을 개선한 제제로써 그 효과가 기존의 오메프라졸과 비견할만하며 또한 새로운 제형인 좌제로써의 약리학적 유용성도 확인되었다.

참고문헌

- Bloom, S. R., Mortimer, C. H., Thorne, M. O., Besser, G. M., Hall, R., Gomez-Pan, A., Roy, V. M., Russell, R. C., Coy, D. H., Kastin, A. J. and Schally, A. V. (1974) Inhibition of gastrin and gastric-acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. *Lancet*, **2**, 1106-1109.
- Hirose, H., Takeuchi, K. and Okabe, S. (1991) Effect of indomethacin on gastric mucosal blood flow around acetic acid-induced gastric ulcer in rats. *Gastroenterology*, **100**, 1259-1265.
- Hui, W. M., Chen, B. W., Kung, A. W., Cho, C. H., Luk, C. T. and Lam, S. K. (1993) Effect of epidermal growth factor on gastric blood flow in rats: possible role in mucosal protection. *Gastroenterology*, **104**, 1605-1610.
- Johnson, L. R. and Guthrie, P. D. (1980) Stimulation of rat oxyntic gland mucosal growth by epidermal growth factor. *Am. J. Physiol.*, **238**, G45-49.
- Konturek, S. J., Brzozowski, T., Piastucki, I., Dembinski, A., Radecki, T., Dembinska-Kiec, A., Zmuda, A. and Gregory, H. (1981) Role of mucosal prostaglandins and DNA synthesis in gastric cytoprotection by luminal epidermal growth factor. *Gut*, **22**, 927-932.
- Lindberg, P., Br ndstr m, A., Wallmark, B., Mattsson, H., Rikner, L. and Hoffmann, K. J. (1990) Omeprazole : The first proton pump inhibitor. *Med. Res. Reviews*, **10**(1), 1-54.
- Main, I. H. M. and Whittle, B. J. R. (1973) The effects of E and A prostaglandins on gastric mucosal blood flow and acid secretion in the rat. *Br. J. Pharmacol.*, **49**, 428-436.
- Murakami, S., Fujimoto, N. and Mori, Y. (1986) Prostaglandin cytoprotection linked to the adhesion of mucous glycoprotein to the gastric epithelium. *J. Pharmacobiodyn.*, **9**, 359-367.
- Murat, J. E. and White, T. T. (1966) Stimulation of gastric secretion by commercial cholecystokinin extracts. *Proceedings Of The Society For Experimental Biology And Medicine*, **123**, 593-594.
- Ohtsu, K., Fukumoto, S. and Shimada, Y. (1991) Cell kinetics study on the healing process of indomethacin-induced gastric mucosal lesion of rats. *日消誌*, **88**, 3-11.
- Pilbrant, A. and Cedeberg, C. (1985) Development of and oral formulation of omeprazole. *Scand. J. Gastroenterol.*, **20**(suppl.108), 113-120.
- Rackur, G., Bickel, M., Fehhaber, H. W., Herling, A., Hitzel, V., Lang, H. J., Rösner, M. and Weyer, R. (1985) 2-((2-Pyridylmethyl)sulfinyl)benzimidazoles : Acid sensitive suicide inhibitors of the proton transport system in the parietal cell. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **128**(1), 477-484.
- Robert, A. (1974) Effects of prostaglandins on the stomach and the intestine. *Prostaglandins*, **6**, 523-532.
- Robert, A., Nezamis, J. E., Lancaster, C., Davis, J. P., Field, S. O. and Hanchar, A. J. (1983) Mild irritants prevent gastric necrosis through adaptive cytoprotection mediated by prostaglandins. *Am. J. Physiol.*, **245**, G113-121.
- Shay, H. (1961) Etiology of peptic ulcer. *Am. J. Dig.Dis.*, **6**, 29-49.
- Smith, G. S., Myers S. I., Bartula L. L. and Miller T. A. (1991) Adaptive cytoprotection against alcohol injury in the rat stomach is not due to increased prostanoid synthesis. *Prostaglandins*, **41**, 207-223.
- Takeuchi, K., Ohno, T. and Okabe, S. (1987) Irritative and protective activity of mild irritants in rat stomach. *Digestive Diseases And Sciences*, **32**, 889-896.
- Takeuchi, K., Nishiwaki, H., Okada, M., Niida, H. and Okabe, S. (1989) Bilateral adrenalectomy worsens gastric mucosal lesions induced by indomethacin in the rat. Role of enhanced gastric motility. *Gastroenterology*, **97**, 284-293.
- Terano, A., Matsumoto, K., Motoki, T., Murao, S. and Kamii, K. (1981) Effect of prostaglandin E₂, cimetidine and geranyl-geranyl-acetone on rat gastric mucosal damage. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*, **78**, 1577-1584.

Urushidani, T., Okabe, S., Takeuchi, K. and Takagi, K. (1977) Effect of various aminoacid on indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *Japan. J. Pharmacol.*, **27**, 316-319.

White, J. F. (1985) Omeprazole inhibits H⁺ secretion by Amp-

hiuma jejunum. *Am. J. Physiol.*, **248**, G256-G259.

Yamasaki, K., Ishiyama, H., Imaizumi, T., Kanbe, T. and Yabuuchi, Y. (1989) Experimental gastric ulcer, and gastric secretion in rats. *Japan. J. Pharmacol.*, **49**, 441-448.