

## 소화성궤양시 병용약물이 수용액 중의 오메프라졸 안정성에 미치는 영향

이영재<sup>1</sup>, 황완균<sup>1</sup>, 조성완<sup>2\*</sup>  
<sup>1</sup>중앙대학교 약학대학, <sup>2</sup>건양대학교 제약공학과

### Effect of Other Medications on the Stability of Omeprazole in Aqueous Solution for the Peptic Ulcer Disease

Young-Jae Lee<sup>1</sup>, Wan Kyunn Whang<sup>1</sup> and Seong-Wan Cho<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Chung-Ang University

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Engineering, Konyang University

**요 약** 소화성 궤양의 치료에 일반적으로 병용되어 사용되는 소염진통제인 로소프로펜 또는 알칼리화제인 탄산수소나트륨을 함유한 수용액 중에서 소화성 궤양의 치료에 사용되는 오메프라졸의 안정성에 대한 영향이 실온상태에서 실험하였다. 로소프로펜과 탄산수소나트륨 각각 60 mg을 오메프라졸(600  $\mu\text{g/ml}$ ) 용액에 혼합한 후 그 용액을 실온 상태로 80시간 보존하면서 그 분해정도를 원래의 오메프라졸의 농도와 비교하여 각각의 소실 농도를 산출하였다. 오메프라졸의 농도와 크로마토그램의 면적비는 5 - 160  $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 상호 직선성을 나타내었고 상대 표준 편차는 3.05 %이하로서 분석이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었으며 함유 약물과 시간에 따른 오메프라졸의 분해 양상은 가상의 일차 직선 속도식을 나타내는 것을 알 수 있었다. 결론적으로 오메프라졸은 탄산수소나트륨 또는 로소프로펜과의 병용 투여에 의해 그 안정성이 영향을 받을 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

**Abstract** The stability of omeprazole in the aqueous solutions containing loxoprofen or Sodium bicarbonate was examined at room temperature. Loxoprofen or Sodium bicarbonate (60 mg) was added to omeprazole (600  $\mu\text{g/ml}$ ) solution to check the stability profile. Then, the solution was kept at room temperature for 80 hours. The concentration was assayed at each concentration by stability-indicating High performance liquid chromatography (HPLC) method. Aliquots of the solution were withdrawn at specified time intervals and assayed by chromatographic analysis for intact omeprazole. The relation between omeprazole concentration and peak area was linear from 5 to 160  $\mu\text{g/ml}$ . The analysis method was precise with relative standard deviation (% RSD) no greater than 3.05 %. The remaining percentage-time curves revealed that omeprazole was degraded rapidly as functions of time and temperature following pseudo first-order kinetics. In conclusion, the stability of omeprazole was significantly affected by liquid solutions mixed with alkaliizer (Sodium carbonate) or the NSAIDs (loxoprofen).

**Key Words** : Omeprazole, Sodium bicarbonate, Loxoprofen, Stability

### 1. 서론

소화성 궤양은 위산이 없으면 궤양도 생기지 않는다는

말이 있을 정도로 위산의 과다분비로 생기는 병으로서 속쓰림, 소화불량, 심트림으로 시작하여 점차 증상이 악화되는 질병이다. 궤양은 위산이 분비되는 위와 십이지장에 잘 발생하는데 십이지장궤양(Duodenal ulcer)과 위궤

\*교신저자 : 조성완(swcho@konyang.ac.kr)

접수일 09년 09월 24일

수정일 09년 10월 18일

게재확정일 09년 11월 12일

양(Gastric ulcer)을 합쳐서 보통 소화성궤양(Peptic ulcer Disease, 이하 PUD)라고 부른다. PUD의 유발인자는 유전적 소인과 정신적 소인으로 대별하며 커피, 술, 담배 같은 기호품의 과도한 사용이나 약물류 특히 비스테로이드성 소염진통제류(NSAIDs)의 복용 시의 부작용으로써 흔히 발생한다. 약물치료 방법은 제산제 혹은 점막보호제를 사용하고 증상이 심한 경우는 Histamine 길항제( $H_2$  blocker) 또는 산 분비 억제제(Proton pump inhibitor, 이하 PPI)를 사용하는데, 이중 가장 강력한 효과를 나타내는 제제가 PPI이며 대표적 병용 약물이 오메프라졸(Omeprazole)이다[1].

오메프라졸은 benzimidazole 유도체로서 기존의 PUD 치료제인  $H_2$ -receptor antagonist와는 달리, 산 분비 과정의 최종단계인  $H^+/K^+$ -ATPase (proton pump)를 억제함으로써 항 궤양 작용을 나타내므로 자극에 상관없이 산 분비를 억제하고,  $H_2$ -receptor antagonist 보다 더 강력한 작용을 나타낸다. 약효 또한 신속하여 복용 후 2시간 이내 최고 효과를 발현하고 약효는 72시간 이상 지속한다고 알려졌지만, 안정성이 낮아 상온에서 습기와 온도의 영향으로 쉽게 변색하고, 특히 산성에 매우 불안정하여 그 응용범위가 제한적이다. 또한 약물의 흡수부위도 소장상부에 국한되어 종래의 제제학적 기법으로 완제의약품 개발이 매우 까다로운 부류의 약물이다[1,2].

이러한 항 궤양 약물들은 NSAID 등 여러 종류의 약제와 함께 처방되는 경우가 많은데, 특히 음식을 삼키기 곤란한 환자나 노약자의 경우는 의사의 지시에 의하거나 또는 환자 보호자의 요구에 따라 불가피하게 산제 또는 액상제의 형태로 혼합 조제해야 할 경우가 흔하지만 오메프라졸과 다른 NSAIDs 약물들을 혼합 조제하는 경우, 안정성 및 약제학적 상호작용에 대한 연구는 활발치 않은 실정이다.

이에 본 연구에서는 자체적으로 제산제 작용을 하여 오메프라졸과 빈번하게 병용 투여 되는 알칼리화제인 탄산수소나트륨과, 오메프라졸과 자주 병용 처방되는 소염진통제(NSAIDs) 중에서 록소프로펜(Loxoprofen)을 각각 대표약물로 선정하여 혼합 시 수용액상에서 오메프라졸의 안정성에 미치는 영향을 조사하고 실제 임상현장에서 배합 가능성을 고려하여 조제 및 투약 시에 응용하고자 하였다.

## 2. 실험재료 및 방법

### 2.1 기기 및 시약

기기로는 Vortex mixer (Daihan Sci. Korea), Syringe filter unit: Millipore PVDF (0.45 $\mu$ m, 13mm (USA)), HPLC (SHIMADZ, DGU-20A<sub>5</sub>, LC-20AD, SPD-20A, Japan)를, 컬럼은 C18 (250mm $\times$ 4.6 $\mu$ m, Phenomenex, USA)를 사용하였으며, 탄산수소나트륨을 비롯한 시약들은 특급을 사용하였다. 특히 분석에 사용된 용매는 모두 HPLC grade를 사용하였다. 경시적 pH 변화의 측정에는 pH Meter (Thermo 420A, USA)를 사용하였다[3].

### 2.2 분석조건

HPLC 조건은 acetonitrile : pH 7.6 phosphate buffer (34:66, v/v)를 이동상으로 하였고, 유속은 1 ml/min 이었고, 자외부 파장 280 nm에서 검출하였다. 사용기기는 Shimadzu HPLC 20A Series, Degasser : DGU - 20A<sub>5</sub>, Pump : LC-20AD, Detector : SPD-20A이었으며 컬럼은 Luna 5 $\mu$ , C<sub>18</sub> 250 X 4.6mm를 사용하였다 [3].

## 3. 분석조건의 적합성 검증

### 3.1 검량선 작성 및 직선성

오메프라졸을 검출하기 위해 사용된 HPLC 분석법이 적절한지 종합적이고 신뢰성 있는 파라미터를 얻기 위하여 먼저 직선성에 대한 밸리데이션을 실시하였다. 직선성 (Linearity)이란 실험방법이 일정 범위에 있는 검체 중 분석 대상 물질의 양 또는 농도에 대하여 직선적인 측정값을 얻어 낼 수 있는 능력을 말한다. 직선성 산출을 위하여 오메프라졸 64 mg을 정밀하게 칭량하여 에탄올 30 ml에 녹이고 증류수를 가하여 100 ml로 하여 표준 원액을 만든 후 이를 희석하여 각 농도별 표준액에 대하여 분석 조건에 의한 피크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였다. 검량선으로 부터 직선식의 상관계수를 구하여 직선성을 검토하였고, 세 번 반복 실험하여 재현성을 평가하였다. 이때 검량선의 범위는 5  $\mu$ g/ml-160  $\mu$ g/ml로 하였으며 농도 계산은 오메프라졸의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 오메프라졸의 농도를 산출하였다[4].

### 3.2 검출한계(LOD)와 정량한계(LOQ)

검출한계 (Limit of Detection, LOD)란 검체 중에 존재하는 분석대상물질의 검출 가능한 최소량을 말하며, 정량한계 (Limit of Quantitation, LOQ)란 적절한 정밀성과 정확성을 가진 정량값으로 표현할 수 있는 검체 중 분석대

상물질의 최소량을 말하는 것으로 검출한계와 정량한계는 다음과 같은 식에 의해 결정 될 수 있다.

$$\text{검출한계(LOD)} = 3.3 \times \sigma/S \quad (1)$$

$$\text{정량한계(LOQ)} = 10 \times \sigma/S \quad (2)$$

### 3.3 정확성과 정밀성

정확성은 분석물질의 참값(농도)에 대한 분석법에 의해 얻어진 평균 시험결과와의 근접성을 의미하며, 기지량의 분석물질을 함유한 시료를 반복적으로 분석하여 구한다. 정밀성은 하나의 균질화된 시료로부터 취한 여러 개의 등분체로 반복 분석 시 분석물질에 대한 개개 측정치의 근접성(분산정도)을 의미한다. 정확성과 정밀성은 미리 결정된 정량한계의 2배 농도, 검량선 작성 시 최고 농도의 70-80 % 농도 및 이들 두 가지 농도의 중간농도를 제조하여 측정하였다. 즉 20, 80, 120  $\mu\text{g/ml}$  의 농도범위에서 3회씩 측정하여 정확성을 측정하였으며, 정밀성은 동일한 농도범위를 가지고 상대표준편차 (% RSD)를 이용해 산출하였다[5].

### 3.4 오메프라졸 수용액의 안정성 시험

오메프라졸 60 mg을 정밀하게 칭량하여 에탄올 30 ml 에 녹이고 증류수를 가하여 100 ml로 하여 표준용액을 만들고, 5배 희석하여 120  $\mu\text{g/ml}$ 용액을 만들었다. 이 액을 30 ml씩 바이알에 소분후 밀봉하여 실온에 보관하였다. 일정시간(0, 5, 10, 20, 50, 80 hr) 후 채취하여 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 수용액중의 오메프라졸의 잔존농도를 정량 하였다. 또한 세 개의 표준용액에 오메프라졸과 탄산수소나트륨, 록소프로펜을 각각 60 mg을 첨가하여 5배 희석하고, 이 액을 30 ml씩 바이알에 소분하여 밀봉 후 실온에 보관하였다. 일정시간 (0, 5, 10, 20, 50, 80 hr) 후 채취하여 냉동한 뒤, HPLC를 이용해서 오메프라졸의 잔존농도를 정량하였다 [6,7].

### 3.5 오메프라졸 수용액의 pH 측정

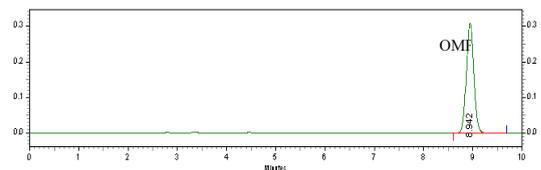
안정성 시험의 검액 조제와 동일한 방법으로 오메프라졸 120  $\mu\text{g/ml}$  표준용액에 각각 록소프로펜과 탄산수소 나트륨을 1:1의 비율로 첨가하여 정치 후, 각 시료 5 ml씩을 취하여 pH를 측정하여 결과를 비교하였다.

## 4. 결 과

### 4.1 분석방법의 타당성

#### 4.1.1 특이성과 직선성

특이성은 시료안에 다른 물질이 공존할 때 해당 물질을 분리하고 정량하는 분석능력으로서, 오메프라졸 120  $\mu\text{g/ml}$  용액을 HPLC로 분석시 얻어진 크로마토그램은 그림 1과 같았으며 오메프라졸의 피크 유지시간은 8.94 분이였다. 분석조건에서 다른 성분들과 명확하게 분리되었고 다른 물질과의 간섭이 없었음을 확인할 수 있었으며 오메프라졸의 분석산물은 본 분석조건에서 오메프라졸의 유지시간에 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다. 오메프라졸을 5-160  $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 제조하여 얻은 피크면적을 Y축으로, 표준액 농도를 X축으로 하여 검량선을 작성하였고 검량선으로부터 직선식의 상관계수를 구하여 검토한 결과 모두  $R^2 = 0.99$  이상으로서 직선성이 양호함을 알 수 있었다 [표 1].



[그림 1] Chromatogram of Omeprazole

[표 1] Calibration curves and linearity of omeprazole

1차		2차		3차	
식	$R^2$	식	$R^2$	식	$R^2$
$y=26754x - 38578$	0.99	$y=27783x - 26996$	0.99	$y=27392x - 1012.8$	0.99

#### 4.1.2 검출한계(LOD)와 정량한계(LOQ)

검량선을 이용하여 검체 중에 존재하는 분석대상 물질의 검출 가능한 최소량인 검출한계와 적절한 정밀성과 정확성을 가진 정량 값으로 표현할 수 있는 검체 중 분석대상 물질의 최소량을 의미하는 정량한계를 위 (1)식과 (2)식에 의하여 산출하였을 때 정량한계와 검출한계가 각각 2.325와 7.044  $\mu\text{g/ml}$ 임을 확인하였다 [표 2].

[표 2] LOD and LOQ of omeprazole using HPLC

Standard	$\mu\text{g/ml}$ (ppm)	
	LOD	LOQ
Omeprazole	2.325	7.044

4.1.3 정확성과 정밀성

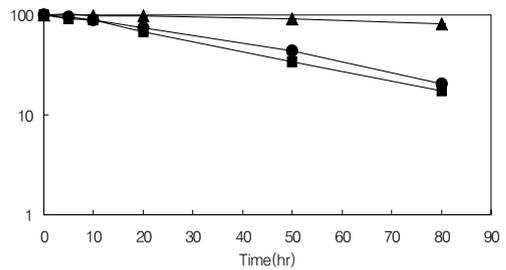
결정되어진 정량한계의 두 배 농도, 검량선 작성 시 최고농도의 70-80 % 농도 그리고 이들 두 가지 농도의 중간농도를 이용하여 세 번씩 실험하여 일내 정밀성을 구한 결과를 표 III에 나타내었다. 정확성의 허용오차는 평균값이 최저 정량한계를 제외하고는 실측값의 15 % 이내, 최저 정량한계에서 20 %를 넘어서는 안 되고, 정밀성은 상대표준편차(% RSD)가 15 %를 초과해서는 안 되며, 최저 정량한계에서는 상대표준편차(% RSD)가 20 %를 넘지 않아야 한다. 본 실험에서 정확성은 106-113 % 이내이고, 정밀성은 2.06-3.05 % 이내로 나타나서 허용 범위 기준에 적합하여 본 분석법이 오메프라졸의 안정성 시험을 위해 충분한 정확성과 정밀성을 갖고 있음을 보여 주었다[표 3].

[표 3] Precision and Accuracy data for the HPLC analysis of Omeprazole (mean ± SD; n=3).

Concentration (µg/ml)	Accuracy (%)	% RSD
20	109.28 ± 0.46	2.06
80	107.62 ± 0.99	2.25
120	111.61 ± 1.53	3.05

4.2 잔존 오메프라졸 농도-시간 곡선에 미치는 영향

오메프라졸과 다른 약물들의 혼합 사용시 오메프라졸의 안정성에 미치는 효과를 알아보기 위하여 각각의 수용액을 제조하였고 보관검체를 실험시작 후 80시간까지 경시적으로 채취하여 HPLC로 잔존량을 측정하여 결과를 그림 2에 나타내었다. 오메프라졸의 분해속도는 오메프라졸 단독의 경우보다 록소프로펜 또는 탄산수소나트륨을 혼합한 경우에 안정성이 향상되었음을 확인할 수 있었으며 이 그래프에서 오메프라졸은 수용액상에서 유사 일차 반응식 (pseudo first-order kinetics)에 따라 분해하는 것을 확인할 수 있었는데, 80시간이 경과한 후 오메프라졸의 농도가 18 %까지 급격하게 저하됨에 반해 록소프로펜을 병용투여한 경우는 21 %, 탄산수소나트륨을 오메프라졸과 병용한 경우는 82 %까지 오메프라졸이 잔존하였기에 탄산수소나트륨의 첨가가 오메프라졸의 분해속도를 급격하게 감소시킬 수 있음을 확인 하였다 [그림 2].



[그림 2] Degradation of omeprazole (120µ g/ml) in aqueous solution containing loxoprofen or Sodium bicarbonate at room temperature. Y axis means % remaining of omeprazole (n=3) (■: Omeprazole only; ●: Omeprazole + Loxoprofen; ▲: Omeprazole + Sodium bicarbonate)

4.3 오메프라졸 수용액의 pH 측정

오메프라졸을 각기 다른 두 가지 약물과 섞은 후 pH 변화를 측정한 결과를 표 IV에 제시하였다. 오메프라졸 수용액의 pH 값은 5.92이었지만 록소프로펜-오메프라졸 수용액은 6.11로, 탄산수소나트륨-오메프라졸의 경우는 7.64로 변화되는 등 pH 값이 더 알칼리화 됨으로서 오메프라졸의 안정화에 더욱 영향을 끼치는 것으로 사료되며 이와 같은 결과는 약물 첨가에 따른 잔존 오메프라졸의 농도 시험에서도 확인하였다. 위 결과로부터 오메프라졸과 탄산수소나트륨을 병용한 수용액이 록소프로펜보다 안정화 효율이 좋은 이유는 pH와 직접적으로 관계있다고 사료되며, pH가 증가함에 따라 겔분기 분해속도 상수는 계속 감소하여 안정성이 증가하는 경향을 나타내는 것을 확인 할 수 있었다[표 4].

[표 4] pH change of Omeprazole only, Omeprazole + Loxoprofen, and Omeprazole + Sodium bicarbonate.

Type	pH
Omeprazole	5.92
Omeprazole + Loxoprofen	6.11
Omeprazole +Sodium bicarbonate	7.64

5. 고찰

오메프라졸은 소화성 궤양의 치료에 주로 사용되는 약물로서 주로 캡슐제제 형태로 시판 중이나 노인환자 또

는 약물을 삼키기 어려운 환자에게 복용 편리성과 유용성 때문에 여러 가지 약물과 혼합 조제해야 할 경우가 흔히 발생한다. 이런 상황에서 의료인들은 여러 약물들과 혼합 조제 시 오메프라졸의 안정성에 대한 정보가 부족한 상태로 처방 또는 조제하는 경우가 많지만 오메프라졸의 조제 후 상태에서의 안정성에 대한 논문은 전무한 실정이다. 따라서 본 실험은 오메프라졸과 다른 약물의 병용에서 오메프라졸의 수용액상에서의 안정성에 미치는 영향을 알아보기 위한 것이었다. 오메프라졸에 대한 이번 HPLC 분석법은 안정성 평가에 충분한 밸리데이션 파라미터인 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 보유하는 것으로 나타났으며 이러한 요인들을 바탕으로 안정성 시험을 실시하여 본 결과 오메프라졸은 수용액 상태에서 다른 약물과 병용 혼합할 때 많은 영향을 받을 수 있으므로 임상 조제 및 투약 시 수용액 상태에서 오메프라졸의 역가 및 안정성에 매우 많은 주의를 기울여야 함을 확인하였다.  $H_2$ -receptor antagonist로서 위궤양의 치료에 빈번하게 사용되어지는 오메프라졸은 수용액 상태뿐만 아니라 분쇄 또는 분할의 경우에도 그 안정성이 현저히 저하되는 것으로 예상 되므로 많은 추가적인 실험이 필요할 것으로 사료되는데 위 실험은 실온에서의 안정성 평가 실험에서 오메프라졸 약물 자체의 수용액만을 검토한 결과이고 기타 첨가제에 의한 영향은 고려하지 않았으므로 다른 약물 및 첨가제와의 병용에 따른 오메프라졸의 안정성 변화는 앞으로도 추가적인 연구가 계속적으로 진행되어야 할 것으로 사료된다.

### 참고문헌

[1] C. W. Howden, J. L. Reid, "Omeprazole. a Gastric 'Proton pump Inhibitor': Lack of Effect on Renal Handling of Electrolytes and Urinary Acidification", Eur. J. Clin. Pharmacol, Vol. 26: 639-640, 1984.

[2] W. B. Im, C. Sih, D. P. Blakeman, "Omeprazole, a Specific Inhibitor of Gastric ( $H^+$ - $K^+$ )-ATPase.  $H^+$ -activated Oxidizing Agent of Sulfhydryl Groups", J. Biol. Chem. Vol. 260: 4591-4597, 1985.

[3] C. K. Shim, Y. H. Han, J. S. Woo, "Effect of Arginine or Sodium Phosphate Dibasic on the Stability of Omeprazole in Aqueous Solution", J. Kor. Pharm. Sci, Vol.23: 225-229, 1993.

[4] U. K. Jee, G. W. Lee, U. J. Jeon, "Stability and dissolution enhancement of omeprazole by pharmaceutical formulation", J. Kor. Pharm. Sci.

Vol.22: 281-287, 1992.

[5] A. Pilbran, C. Cederberg, "Development of and oral formulation of omeprazole", J. Gastroenterol. Vol. 20: 113-118, 1985.

[6] G. J. Rhee, S. W. Kim, K. C. Do, "Complexation of omeprazole with Meglumine and its stability". J. Kor. Pharm. Sci. Vol. 27: 253-263, 1997.

[7] S. J. Oh, E. Y. Kim, K. S. Kim, " Ethylenediamine Complex for Stabilization of Omeprazole" J. Kor. Pharm. Sci, Vol.25: 9-17, 1993.

### 조성완(Seong-Wan Cho)

[정회원]



- 2001년 2월 : 중앙대학교 약학과 (약학박사)
- 2002년 9월 : 미국 유타대학교 포스트닥
- 2004년 9월 : 미국 MC Tech. 수석 연구원
- 2009년 10월 ~ 현재 : 건양대학교 제약공학과 교수

<관심분야>

의약품 제형 개발 및 약동학 평가, 천연물 신약 Screening 및 평가, 건강기능성 식품 및 소재

### 황완균(Wan Kyum Whang)

[정회원]



- 1990년 2월 : 중앙대학교 약학과 (약학박사)
- 1993년 1월 : 일본 히로시마대학교 객원연구원
- 2007년 1월 : 대한약학회 재무위원장
- 2009년 10월 ~ 현재 : 중앙대학교 약학과 교수

<관심분야>

천연물로부터 유효성분의 분리 및 그 성분들에 대한 활성 연구, 천연물 신약 개발

이 영 재(Young-Jae Lee)

[정회원]



- 1998년 2월 : 중앙대학교 약학과 (약학석사)
- 2003년 5월 : 일양약품 중앙연구소 연구원
- 2009년 2월 : 한풍제약 중앙연구소 연구원
- 2009년 10월 ~ 현재 : 중앙대학교 약학과 대학원 박사과정

<관심분야>

천연물 신약 screening 및 제품화