

L-아르기닌이 오메프라졸의 안정성에 미치는 효과

이은진* · 한경두* · 신희종* · 김정우* · 김종국†

서울대학교 약학대학, *(주) 종근당 종합연구소
(1996년 12월 6일 접수)

Effect of L-arginine on the Stability of Omeprazole

Eun Jin Lee*, Kyung Doo Han*, Hee Jong Shin*, Jung Woo Kim* and Chong-Kook Kim†

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul
*Research Institute, Chong Kun Dang, Co., Ltd., Seoul
(Received December 6, 1996)

To investigate the effect of L-arginine as stabilizing agent for omeprazole, the degradation rate constant of omeprazole in aqueous solution was determined at 30, 40 and 50°C with various ratios of L-arginine to omeprazole. The pH of omeprazole solutions was also determined. As the amount of L-arginine increased, the pH of omeprazole solution also increased, and the solution appeared to be more stable. The omeprazole in aqueous solution could be stabilized by more than 15:1 molar ratio of L-arginine to omeprazole. The stability of omeprazole in commercial products using L-arginine or sodium phosphate dibasic as stabilizing agent was investigated. Among the commercial products, the omeprazole product prepared with L-arginine (molar ratio of L-arginine to omeprazole, 20:1) was most stable.

Keywords—Omeprazole, Stability, L-arginine, Molar ratio, Degradation rate constant, pH.

오메프라졸은 benzimidazole 유도체로서, 기존의 위
레양 치료제인 H₂-receptor antagonist와는 달리, 산
분비 과정의 최종단계인 H⁺/K⁺-ATPase (proton
pump)를 억제하여 항궤양작용을 나타내므로 자극에
관계없이 산분비를 억제하며, H₂-receptor an-
tagonist보다 강력한 작용을 나타낸다. 약효 또한 신속
히 발현되어 투여후 1시간 이내에 산분비 억제효과가
나타나며 2시간 이내에 최고 효과를 발현하여 72시간
동안 지속된다.¹⁻⁵⁾

이와 같이 우수한 항궤양 효과를 나타내는 오메프라
졸은 상온에서도 습기와 온도의 영향을 받아 변색을
일으키며^{6,7)}, 특히 산성에서 매우 불안정하여 pH 4이
하의 용액에서는 신속히 분해되어 반감기가 10분 이하
이지만, pH 6.5용액에서는 반감기가 18시간이며,
pH 11용액에서는 반감기가 약 300일 정도가 된다. 따
라서 안정한 제제를 제조하기 위하여 알칼리화제를 반
드시 첨가할 필요가 있다.⁶⁾ 따라서 시판되고 있는 경구
용 고형제제는 알칼리화제로서 인산일수소 나트륨과
같은 무기 알칼리염이나 L-아르기닌 등의 유기 알칼리

화제를 사용하고 있다.⁸⁻¹⁰⁾

본 연구에서는 알칼리화제로서 L-아르기닌을 사용
할 경우 사용량에 따라 오메프라졸의 안정성에 미치는
효과를 밝히고자 수용액 중에서 약물의 분해속도를 측
정하였으며 또한 시판제품의 안정성을 가속시험을 통
하여 비교하였다.

실험 방법

시약 및 기기

본 실험에 사용된 시약은 오메프라졸(종근당, 서울),
L-아르기닌 (Ajinomoto, Tokyo, Japan), 붕사(Ya-
kuri Pure Chemicals Co., Osaka, Japan), 인산이
수소나트륨 (Duksan Pharmaceutical Co., Kyong-
kido, Korea), 인산일수소나트륨(Duksan Phar-
maceutical Co., Kyongkido, Korea) 등이며 특급을
사용하였다. 오메프라졸 시판제품의 안정성 시험에 이
용한 OMP정(종근당, 서울), 시판제품 A(A사), 시판
제품 B(B사) 등은 직접 시중 약국에서 구입하여 사용
하였다.

사용한 주요기기는 HPLC(Hewlett Packard Ser-

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

ies 1050, Waldbronn, Germany), 향온기(제일과학 산업, Seoul, Korea), sonicator (Sonorex RK 1028, Berlin, Germany) 등이다.

오메프라졸 수용액의 안정성 시험

오메프라졸 60 mg을 에탄올 30 ml에 녹이고 1.513 % L-아르기닌 수용액을 각각 30, 20, 10 ml(오메프라졸에 대한 L-아르기닌의 몰비로 각각1:15, 1:10, 1:5) 씩 가한 후 증류수를 가하여 100 ml로 하였다. 이 액을 10배 희석하고 정확히 10 ml씩, 40 ml 바이알에 소분하여 밀봉 후 30, 40 및 50°C향온기에 보관하였다. 일정시간 경과후 취한 바이알에 0.02 M붕사 수용액을 정확히 10 ml씩 가하고 잘 혼합하여 안정화시킨 후 0.45 µm membrane filter로 여과하여 HPLC법으로 오메프라졸의 잔존농도를 정량하였다.

오메프라졸 농도 분석

오메프라졸 농도 분석은 다음과 같은 조건의 HPLC 법으로 실시하였다. 칼럼은 Novapak C18(3.9×150 mm)을 사용하였으며, 이동상은 acetonitrile : pH 7.6 phosphate buffer (34:66), 유속은 0.8 ml/min으로 하여 UV 280 nm에서 검출하였다.

정량시 사용한 표준용액은, 오메프라졸 60 mg을 에탄올 30 ml에 녹이고 0.01 M붕사 수용액을 가하여 100 ml로 만든 용액을 희석하여 3, 6, 12, 24, 30 µg/ml농도로 하고 이것을 0.45 µm membrane filter로 여과한 것으로 하였으며, 각 표준용액을 3회씩 HPLC 법으로 정량하여 검량선을 작성하였다.

오메프라졸 수용액의 pH측정

안정성 시험의 검액 조제와 동일한 방법으로 오메프라졸에 대한 L-아르기닌의 몰비가 0, 1, 3, 5, 10, 15, 20 및 25:1이 되도록 검액을 조제하고 즉시 pH측정을 시작하여 일정시간 동안 계속 pH 변화를 관찰하였다.

오메프라졸 제제의 안정성

시판 중인 오메프라졸 제제로서 3사 제품을 각각 구입하여 포장을 제거한 상태로 40°C, RH 75%에서 5개월간 가속시험을 실시하여 각각의 제제 중 오메프라졸의 함량변화를 비교하였다.

결과 및 고찰

오메프라졸의 정량

본 실험에서 오메프라졸 정량방법으로서 실시한 HPLC법에 대한 검량선은 Figure 1과 같이 오메프라졸 농도 0-30 µg/ml에서 좋은 직선성 (r²=0.99) 을

나타내었다.

오메프라졸 수용액의 안정성 시험

오메프라졸의 안정화제로서 L-아르기닌을 사용할 경우 사용량에 따라 오메프라졸의 안정성에 미치는 효과를 알아보려고 오메프라졸에 대한 아르기닌의 몰비를 15:1, 10:1 및 5:1로 각각 수용액을 제조하고 30, 40 및 50°C에서 분해속도를 측정한 결과 Figure 2, 3 및 4와 같았다. 오메프라졸의 분해속도는 온도의 영향을 크게 받았으며 실험조건내에서 아르기닌의 사용량이 커질수록 오메프라졸의 안정성이 향상됨을 확인할 수 있었다. 오메프라졸에 대한 몰비 15:1일때, shelf life는 30°C에서 약 10일이고 40°C에서 약 3일이지만

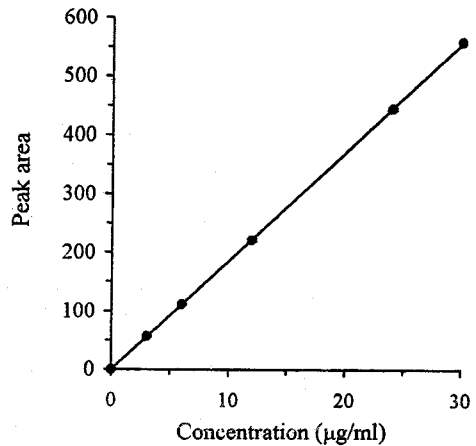


Figure 1—Calibration curve of omeprazole by HPLC

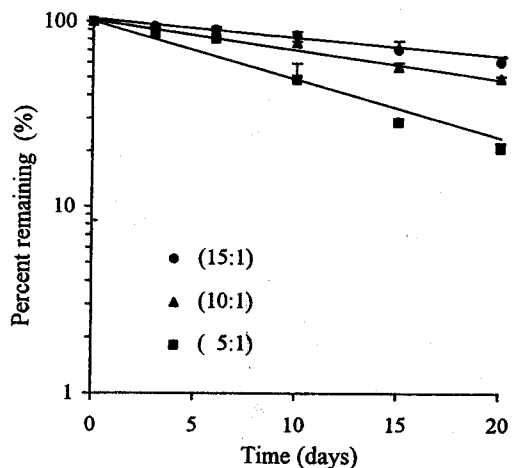


Figure 2—Degradation of omeprazole (60 µg/ml) in aqueous solutions containing L-arginine of molar ratio 15:1, 10:1 and 5:1 (L-arginine: omeprazole) at 30°C (Mean±S.D. (n=5)).

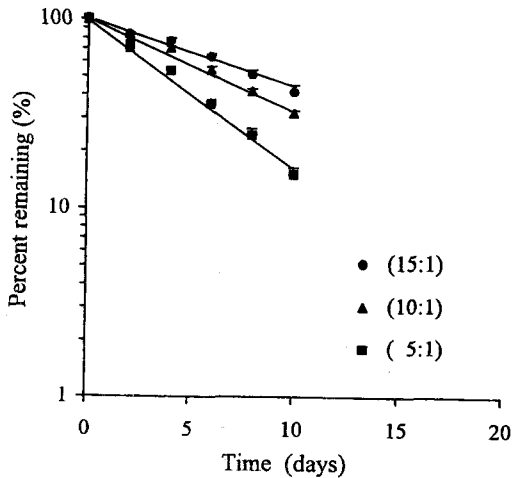


Figure 3—Degradation of omeprazole (60 µg/ml) in aqueous solutions containing L-arginine of molar ratio 15:1, 10:1 and 5:1 (L-arginine: omeprazole) at 40°C (Mean±S.D. (n=5)).

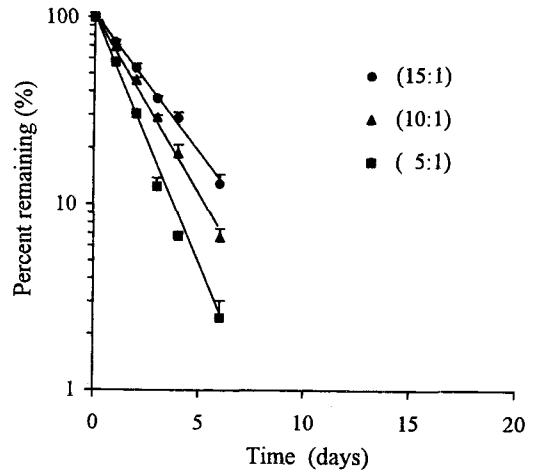


Figure 4—Degradation of omeprazole (60 µg/ml) in aqueous solutions containing L-arginine of molar ratio 15:1, 10:1 and 5:1 (L-arginine: omeprazole) at 50°C (Mean±S.D. (n=5)).

Table I—First-order Degradation Rate Constants (*k*), Half Lives ($t_{1/2}$) and Shelf-lives ($T_{90\%}$) of Omeprazole (60 µg/ml) in Aqueous Solutions Containing 900, 600 and 300 µg/ml of L-arginine at 30, 40 and 50°C

molar ratio of L-arginine to omeprazole	Temperature (°C)	$k \times 10^2$ (d ⁻¹)	$t_{1/2}$ (d)	$T_{90\%}$ (d)
15:1	30	1.10±0.21 ^{a)}	64.54±10.75	9.81±1.64
	40	3.77±0.36	18.53±1.69	2.82±0.26
	50	14.74±0.85	4.71±0.27	0.72±0.04
10:1	30	1.60±0.03*	43.42±0.90*	6.60±0.14*
	40	4.89±0.05*	14.16±0.14*	2.15±0.02*
	50	19.65±0.78*	3.53±0.14*	0.54±0.02*
5:1	30	3.67±0.15**	18.89±0.14*	2.87±0.12*,**
	40	8.09±0.33*,**	8.58±0.35*,**	1.30±0.05*,**
	50	27.97±1.59*,**	2.48±0.14*,**	0.38±0.02*,**

^{a)} expressed as the mean±S.D. (n=5).

*significantly different from 1:15 (p<0.01). **significantly different from 1:10 (p<0.01).

50°C에서는 1일도 유지되지 않았다. 또 30°C에서 L-아르기닌 사용량에 따라 shelf life를 비교해보면 몰비 15:1에서는 약 10일 이었지만 10:1에서는 7일이 채 못되었고 5:1에서는 약 3일이었다(Table I).

위에서 구한 각각의 온도별 분해상수값을 가지고 Arrhenius plot¹¹⁾을 한 결과 Figure 5와 같았다. 다시 20°C에서의 오메프라졸 분해속도상수를 외삽하여 구한 결과는 Table II와 같았으며 shelf life가 오메프라졸에 대한 L-아르기닌의 몰비가 15:1일때에는 약 43일이 되었으나 10:1에서는 약 28일이었고 5:1에서는 10일이 채 못되었다.

따라서 오메프라졸의 수용액 중 안정성은 오메프라졸에 대한 L-아르기닌의 몰비가 15:1에서 훨씬 안정함

을 확인할 수 있었다.

오메프라졸 수용액의 pH

오메프라졸에 대한 L-아르기닌의 몰비가 0:1에서부터 1:1, 3:1, 5:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1로 증가함에 따라 오메프라졸 수용액의 pH도, pH 6.5에서 pH 10정도까지 급속히 증가하였다(Figure 6). 몰비 15:1 이상에서는 그 기울기가 점차 완만해졌다. Pilbrant 등⁶⁾이 보여준, 25°C에서의 pH와 오메프라졸 분해속도 상수와의 관계를 나타낸 그래프를 보면, pH 1에서 4까지는 분해속도 상수가 상당히 큰 값으로서 거의 일정하며 pH 4이상에서는 pH가 증가함에 따라 분해속도 상수가 비례하여 작아졌다. 이러한 양상은 pH 11까지 계속되었다. 이러한 연구결과를 종합적으로 검

토하면 오메프라졸에 대한 L-아르기닌의 몰비가 15:1 이상에서 오메프라졸이 비교적 안정한 것은 L-아르기닌의 비율이 증가하면서 수용액의 pH가 증가되었기 때문으로 판단된다.

오메프라졸 제제의 안정성

오메프라졸의 경구용 고형제는 상온에서도 습기에 매우 불안정하며 특히 산성에서 매우 불안정하여 제제 설계시 안정화제로 알카리화제를 반드시 첨가한다. 알카리화제의 선택은 물론, 첨가량에 따라 안정성에 많은 영향은 미친다. 따라서 본 연구에서는 시판 오메프라졸 제제 총 3개 제품에 대하여 각각 가속시험을 실시하였다. 종근당의 OMP정은 안정화제로서 L-아르기닌을 오메프라졸에 대해 20:1의 몰비로 사용한 제품이고, H사의 시판제품 B는 L-아르기닌을 5:1의 몰비로 사용하였으며, A사의 시판제품 A는 안정화제로서 인산 일수소 나트륨을 0.08:1의 몰비로 사용한 제품이다. Figure 7은 실험결과를 나타낸 그림이다. 수용액 중에서 오메프라졸에 대한 L-아르기닌의 몰비가 증가할수

록 약물이 안정해진다는 연구결과를 근거로 경구용 제제를 설계한 OMP정이 다른 시판제품에 비하여 가장 안정할 뿐만아니라, 40°C, RH 75%에서 5개월간 보관하여도 함량변화가 전혀 없는 매우 안정한 제제임을 확인할 수 있었다.

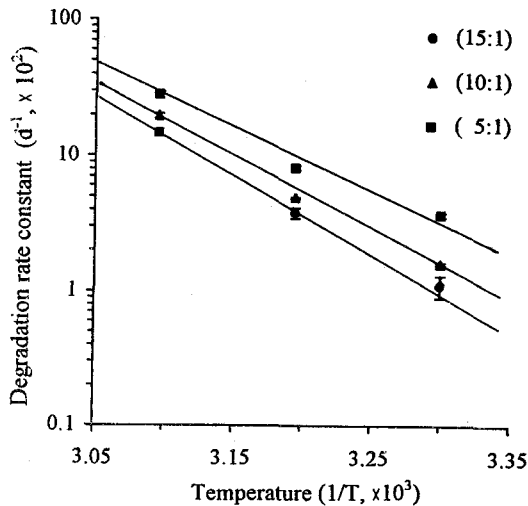


Figure 5—Arrhenius plot of omeprazole (60 µg/ml) in aqueous solutions containing L-arginine of molar ratio 15:1, 10:1 and 5:1 (L-arginine: omeprazole) (Mean±S.D. (n=5)).

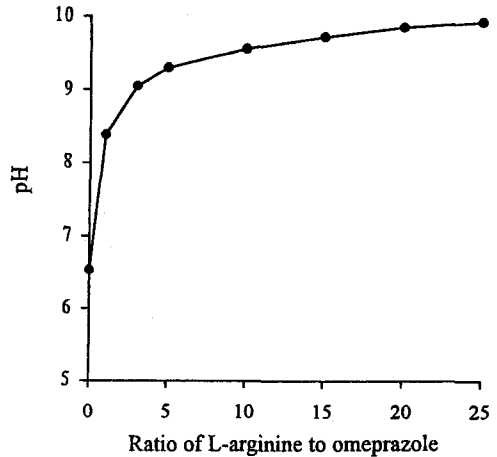


Figure 6—PH of omeprazole aqueous solutions (60 µg/ml) containing L-arginine of various molar ratios.

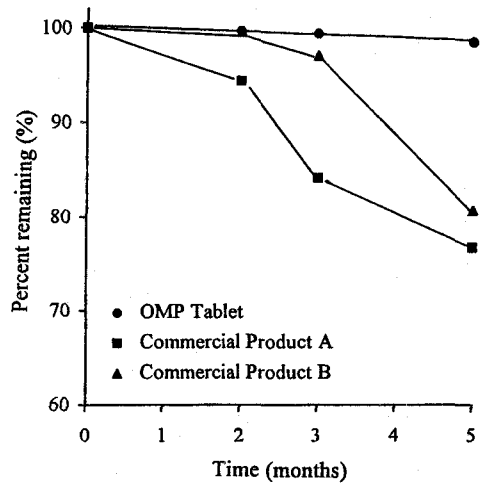


Figure 7—Stability of three commercial products stored under 40°C, RH 75% on unpackaged condition.

Table II—Predicted Stability of Omeprazole at 20°C in Solutions Containing 900, 600 and 300 µg/ml of L-arginine.

molar ratio of L-arginine to omeprazole	k×10 ² (d ⁻¹) at 20°C	t _{1/2} (d)	T _{90%} (d)
15:1	0.26±0.07 ^{a)}	282.99±60.90	43.02±9.26
10:1	0.38±0.02*	182.98±8.89*	27.82±1.35*
5:1	1.11±0.09*,**	62.77±5.24*,**	9.54±0.80*,**

^{a)} expressed as the mean±S.D. (n=5).

*significantly different from 1:15 (p<0.01). **significantly different from 1:10 (p<0.01).

결 론

이상의 실험결과로부터 수용액에서 오메프라졸은 알카리화제인 L-아르기닌의 양이 증가할수록 점차 안정성이 증가됨을 알 수 있었다. 이것은 오메프라졸 수용액의 pH는 L-아르기닌 양이 증가함에 따라 계속 증가되어 안정성이 증가되는 것으로 판단된다. pH의 증가는 오메프라졸에 대한 L-아르기닌의 몰비 15:1이하에서는 L-아르기닌 양이 증가함에 따라 급격히 증가하였으나 그 이상에서는 큰 차이를 보이지 않았다. 따라서 오메프라졸의 안정화제로서 L-아르기닌을 사용할 경우 15:1이상의 몰비로서 사용하면 안정성을 확보할 수 있을 것으로 사료된다. 이러한 연구결과는, 시판 경구용 고형제에 대하여 가속시험을 통하여 안정성을 비교하였을 때 L-아르기닌을 몰비로서 20:1로 사용한 제품이 가장 안정하다는 사실로도 L-아르기닌이 오메프라졸의 안정성에 미치는 효과를 재확인할 수 있었다.

문 헌

- 1) C. W. Howden and J. L. Reid, Omeprazole, a Gastric Proton Pump Inhibitor: Lack of Effect on Renal Handling of Electrolytes and Urinary Acidification. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **26**(5), 639-640 (1984).
- 2) W. B. Im, J. C. Sih, D. P. Blakeman, and J. P. McGrath, Omeprazole, a Specific Inhibitor of Gastric (H^+K^+)-ATPase, H^+ -activated Oxidizing Agent of Sulphydryl Groups. *J. Biol. Chem.*, Apr 25, **260**(8), 4591-4597 (1985).
- 3) B. Wallmark, P. Lorentzon, and H. Larsson, The mechanism of action of omeprazole—a survey of its inhibitory actions *in vitro*. *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (suppl 108), 37-51 (1985).
- 4) D. J. Keeling, C. Fallowfield, K. J. Milliner, S. K. Tingley, R. J. Ife and A. H. Underwood, Studies on the mechanism of action of omeprazole. *Biochem. Pharmacol.*, **34**(16), 2967-2973 (1985).
- 5) G. K. McEvoy (Ed.), *Drug Information AHFS 96* (American Hospital Formulary Service), vol. 2, American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, 1996, p. 2175.
- 6) Å. Pilbrant and C. Cederberg, Development of an oral formulation of omeprazole. *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (suppl 108), 113-120 (1985).
- 7) P.-O. Lagerström and B.-A. Persson, Determination of Omeprazole and Metabolites in Plasma and Urine by Liquid Chromatography. *J. Chromatogr.*, **309**, 347-356 (1984).
- 8) 뢰브그렌, 쿠르르 잉게마르, Astra Pharmaceutical Products, 경구용 산에 불안정한 물질의 약제, 대한민국 특허 출원번호 87-4133 (1987).
- 9) 김광식, 한미약품공업주식회사, 오메프라졸 경구용 약제의 제조방법, 대한민국 특허 출원번호 90-2010 (1990).
- 10) 박효성, 신회종, 정성원, 종근당, 신규 경구용 약제, 대한민국 특허 출원번호 91-9393 (1991).
- 11) A. Martin, J. Swarbrick and A. Cammarata, *Physical Pharmacy*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1983, Chapter 14. Kinetics.