

## 오메프라졸의 제제화 및 평가

지웅길<sup>†</sup> · 이계원 · 전운종

충남대학교 약학대학

(1992년 11월 12일 접수)

### Stability and Dissolution Enhancement of Omeprazole by Pharmaceutical Formulation

Ung-Kil Jee<sup>†</sup>, Gye-Won Lee, Un-Jong Jeon

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejeon 305-764, Korea

(Received November 12, 1992)

Omeprazole (OMZ) is very unstable in acidic solution, which selectively inhibit the release of the gastric juice in the gastric mucosa. In order to stabilize (OMZ) in oral solid dosage form, the enteric-coated microcapsules and compression-coated OMZ tablets containing lysine or arginine as stabilizer were prepared and their dissolution and stability test were performed. The half life of OMZ microcapsules containing arginine was 194 days at 30°C and OMZ was completely released in 60 min. The half-lives of enteric coated and non-coated compression-coated OMZ tablets with lysine were 292 and 95 days at 30°C, respectively. The half-lives of enteric coated and non-coated compression-coated tablets with arginine were 1752 and 293 days at 30°C, respectively, and OMZ were released completely in 20 min in the 2nd fluid of K.P.VI. Consequently, the enteric-coated compression-coated OMZ tablets with arginine as stabilizer provided a good formulation for oral solid dosage form.

**Keywords**—Omeprazole, Microcapsule, Compression-coated tablet, Lysine, Arginine, Zein, HPMCP, Dissolution, Stability.

오메프라졸(이하 OMZ)은 위장벽 세포에 존재하는  $K^+$ - $H^+$  ATPase(proton pump)의 기능을 차단하여 위강 내의  $H^+$ 의 농도를 저하시킴으로써 위산의 생성과 분비를 억제하여 위, 십이지장궤양 등 소화성 질환을 치료하는 효과적인 약물이다.<sup>1)</sup> 이 약물은  $H_2$ -수용체 길항제, 항콜린작용제 보다 우수한 효과를 나타낸다. 그러나 OMZ은 낮은 pH에서 신속히 분해하는 단점을 가지고 있다.<sup>2)</sup> 분해는 1차반응으로 분해되며 pH 4 이하에서는 반감기가 10분, pH 6.5에서는 18시간, pH 11에서는 300일 정도이다.

그러므로 OMZ의 제제개발은 위산에 매우 불안정한 OMZ이 위강에서 분해되지 않고 소장에도달

하도록 하고 소장상부에서 흡수가 이루어지도록 그리고 장액에서 신속히 분해 용출되도록 하는 것이 바람직하다. 그러나 OMZ를 직접 장용피하면 제피 기체에 있는 -COOH기와 OMZ이 반응하여 분해착색되므로 이를 차단하는 격리층이 필요하다. 현재 pellets type의 장용성 제제와 안정화제로서 알칼리성 무기염을 혼합하거나 OMZ을 나트륨 또는 칼륨 등의 알칼리염으로 하여 안정화시키는 방법이 발표되었다.<sup>3)</sup>

이 연구에서는 첫째 장용성 기제로 쓰이는 zein을 이용하여 마이크로캡셀을 제조하여 경질캡셀에 충전한 다음 이의 표면을 프탈산히드록시프로필메틸

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

셀룰로오스(HPMCP)로 장용피를 시행하여 제제화하는 것과 둘째로 OMZ를 핵정으로 타정한 다음 보호층으로 핵정 위를 압축코팅하여 이중정으로 만든 다음 HPMCP로 장용피를 시행하여 제제화하고 각 제제의 제제학적 성질을 검토하고자 각각의 용출특성과 경시 안정성을 검토하였다.

## 실험 방법

### 시약 및 기기

오메프라졸(한미약품 중), zein(Sigma Chem. Co., U.S.A), 유동파라핀, 아세톤, 메탄올(특급시약), 아세토니트릴(HPLC용, E. Merck, Germany) 등을 사용하였으며 상대습도 조절용 염류포화용액으로는 Freund Co. Ltd.의 제품을 사용하였다.

기기로는 HPLC(Waters), 경시변화시험장치(Freund, Model LT-6), 용출시험장치(Sotax type, AT 7), 흡광도측정기(Kontron, Uvikon 860), 정제기(Erweka), 정제경도측정기(Erweka, TBH 28), 봉해시험장치(K.P.VI) 등을 사용하였다.

### 오메프라졸 마이크로캡셀의 제조

OMZ를 일정한 량 취하여 안정화제로서 염기성 아미노산인 arginine을 몰비 1:1로 혼합한 것을 핵

물질로 하고 벽막물질로 zein을 사용하고 그 무게비를 1:3으로 하여 Scheme 1과 같이 상분리법으로 마이크로캡셀을 제조하였다.

이와 같이 만든 OMZ 마이크로캡셀을 경질캡셀에 일정량씩 충전한 다음 10% HPMCP 용액으로 침적법에 의하여 장용코팅을 시행하여 목적으로 하는 장용캡셀을 제조하였다.

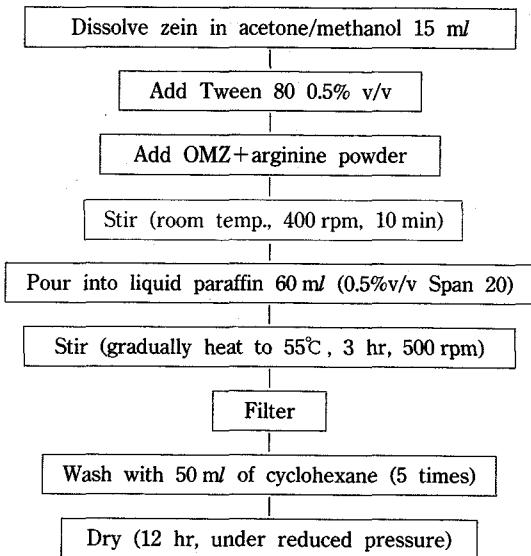
### 오메프라졸의 압축코팅정제의 제조

1 정중 OMZ의 함량을 20 mg으로 하는 핵정의 무게를 100 mg으로 설정하고 안정제, 봉해제, 부형제를 적절하게 첨가하였다. 우선 OMZ과 안정화제인 lysine 또는 arginine의 혼합시 건식혼합법으로는 안정화가 기대되지 못하므로 습식혼합법으로 행하였다. 즉 OMZ를 tetrahydrofuran에 녹이고 여기에 염기성 아미노산인 lysine 또는 arginine을 각각 50% 또는 20% 수용액 상태로 30°C 에서 교반하면서 최종 1:1 몰비가 되도록 이 용액을 감압 농축한 다음 PEG 8000을 적당량 가하고 약 80°C 에서 카르복시메틸셀룰로오스칼슘(CMC-Ca)과 용성 전분을 규정량 가하여 잘 연합한 다음 뜨거울 때 파립을 만든다. 이 파립을 타정하여 직경(d) 7 mm의 punch에서 무게 100 mg 되도록 제정하여 핵정으로 하였다. 이 핵정을 건식으로 코팅하기 위해서 코팅층의 조성성분으로 Avicel, 전분, 유당을 적당하게 배합하여 직경(d) 10 mm의 punch에서 1정당 코팅층의 무게를 300 mg으로 하여 목적으로 하는 유핵정을 제조하였다. 유핵정을 10% HPMCP 용액에 침적하여 장용피를 입힌 후 용출시험 및 안정성시험을 행하였다. 각 정제의 조성과 장용피 처방은 Table I과 같다.

### 오메프라졸 마이크로캡셀의 안정성 시험

OMZ의 마이크로캡셀을 경질캡셀에 일정량 충전한 다음 캡셀 표면을 HPMCP 용액으로 장용피막층 입힌 것과 코팅하지 않은 것을 습도 30% 조건의 30, 40 및 50°C 에 보존하면서 12, 22 및 34일에 각각 시료를 취하여 메탄올과 물을 넣어 흔들어 OMZ를 추출하고 HPLC법으로 잔존량을 측정하였다. 그 HPLC 조건은 다음과 같다.

칼럼:  $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub>, 이동상: 아세토니트릴, pH 7.6 인산염완충액의 혼합액(34/66 v/v), 유속: 0.8 ml/min, 감도: 0.1 aufs, 검출: 280 nm, 주입량: 20  $\mu$ l.



Scheme 1—Preparation of zein microcapsules by the solvent evaporation process in liquid paraffin.

### 압축코팅 오메프라졸정제의 안정성 시험

OMZ의 유효성을 HPMCP로 장용 코팅을 한 것과 코팅을 하지 않은 것을 습도 30% 조건의 30, 40 및 50°C에 보존하면서 7, 14, 21 및 31일에 시료를 취하여 표면의 외층을 제거한 다음 핵정을 분쇄하여 그 중 50 mg을 달아 메탄올과 물의 혼합액으로 OMZ을 추출한 다음 잔존량을 위의 HPLC 조건으로 정량하였다.

### 용출시험

위에서 제조한 마이크로캡셀, 핵정, 유효성을 대한약전 제2액(pH 6.8) 500 ml를 시험액으로 하고 시료로 마이크로캡셀은 OMZ 20 mg 해당량을, 정제는 각 1정씩을 넣고 대한약전 용출시험법 제2법으로 시행하여 2시간 동안 용출율을 측정하였다. 핵정은 자동용출 측정에 의하여 2시간까지 UV spectrophotometer로 314파장에서 측정하였고, 마이크로캡셀 및 유효성은 일정시간마다 피펫으로 용출액 3 ml씩 취하고 즉시 동량의 시험액을 보충하고 채취한 액은 위의 HPLC 조건에서 OMZ을 정량하고 용출율을 측정하였다.

### 결과 및 고찰

산에 불안정한 OMZ을 안정한 상태로 소장에 도달시키고 소장에서는 30분내에 신속히 용출되어 소장상부에서 흡수가 되어야만 OMZ의 생체이용율을 높일 수 있다. 현재 발표된 제제를 보면 OMZ pellets을 보호 코팅 목적으로 Avicel, 왁스류로 처리한 다음 장용피로 하는 방법인데 이들 제제의 문제점은 소장에 도달되어 유효성분의 신속한 방출이 문제가 되어 실제로 사용할 수 없으며, 현재 제형으로 사용되고 있는 제제는 pellets에 알칼리성 무기염을 함유시킨 core를 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC) 등으로 내피층을 만들어 보호한 다음 장용피로 피복시킨 제형이 사용되고 있다.

이 연구에서는 이러한 제형보다 개선된 제제를 개발하고자 안정화제로서 염기성 아미노산인 lysine 또는 arginine을 OMZ와 혼합하여 zein을 피막물질로 핵물질 : 피막층의 무게비를 1 : 3으로 하여 마이크로캡셀을 제조한 다음 HPMCP로 장용피막을 입힌 결과 변색이 되어 zein층은 장용피 물질로부터 OMZ을 보호하지 못하는 것으로 나타났다. 따라서

마이크로캡셀을 경질캡셀에 충전시킨 다음 장용코팅을 행하는 방법을 택하여 안정성과 용출시험을 행하였다. 그리고 압축코팅정제는 핵정에 함유된 OMZ을 안정화시키기 위하여 arginine을 습식으로 혼합한 다음 용출율을 빠르게 하기 위하여 봉해제로 CMC-Ca과 용성 전분을 배합하고 보호격리층으로 봉해성 및 결합력을 갖는 Avicel을 첨가한 다음 용성 전분과 유당을 섞어 타정하였다.

### 용출

장용피막을 입힌 제제들은 제1액(pH 1.2)에서 24 시간 방치하였을 때 봉해되지 않는 것을 확인한 다음 제2액(pH 6.8)에서 용출시험을 행하였다.

**마이크로캡셀**—용출속도는 Fig. 1에서와 같이 20분에 55%, 40분에 80%, 60분에 100% 용출되어 목적으로 하는 30분 이내에 100%의 용출율을 얻을 수 없었으나 30분에 약 70%의 용출율을 나타내었다.

**압축정제**—마이크로캡셀의 제형은 Fig. 1에서와 같이 소기의 목적에 부합하지 않는 것으로 생각되어 제2의 제형으로 OMZ을 안정제와 배합하여 핵정으로 타정한 다음 보호코팅층을 봉해성이 좋고 결합력이 좋은 Avicel과 용성 전분, 유당을 알맞게 배합하여 외피층을 타정하여 유효성을 만든 다음 HPMCP로 장용코팅을 행하였다. 사용되는 장용피 기제는 HPMCP 이외에 초산프탈산셀룰로오스, Eudragit L 및 S 등을 쓸 수 있으며 이 때에는 pH에 의한 용해성을 검토하여야 한다.

핵정을 건식 코팅한 유효정 및 장용코팅한 유효정에 대해 OMZ의 용출율을 검토한 결과 Fig. 2에서

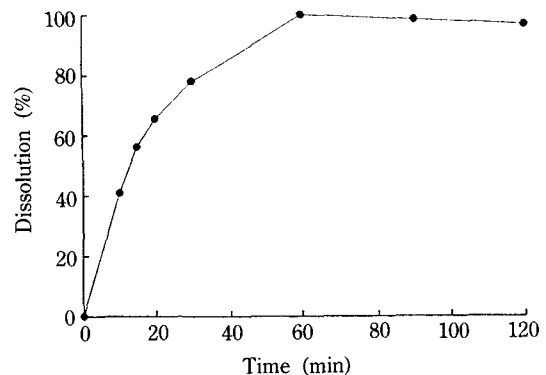
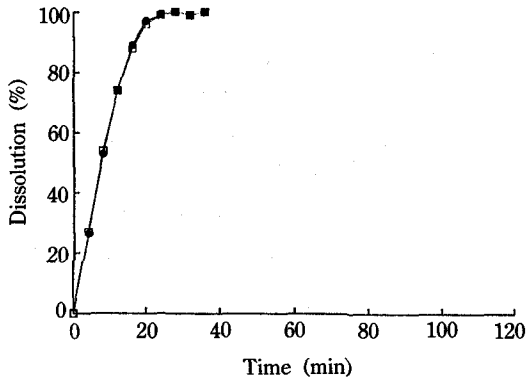
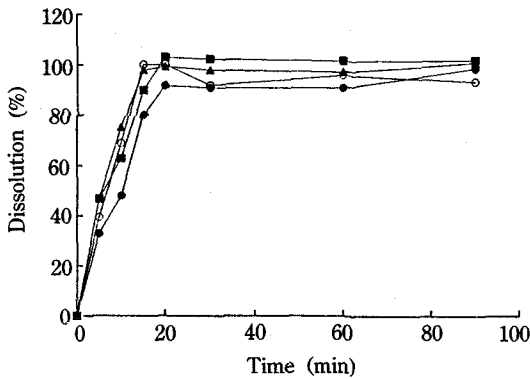


Figure 1—Dissolution profile of omeprazole from zein microcapsule in pH 6.8 buffer solution at 37°C.



**Figure 2**—Dissolution profiles of omeprazole from core tablets in pH 6.8 buffer solution at 37°C.  
Key: ●; core (lysine), □; core (arginine)



**Figure 3**—Dissolution profiles of omeprazole from compression-coated tablets in pH 6.8 buffer solution at 37°C.  
Key: ●; enteric-coated (lysine), ○; noncoated (lysine), ■; enteric coated (arginine), ▲; noncoated (arginine)

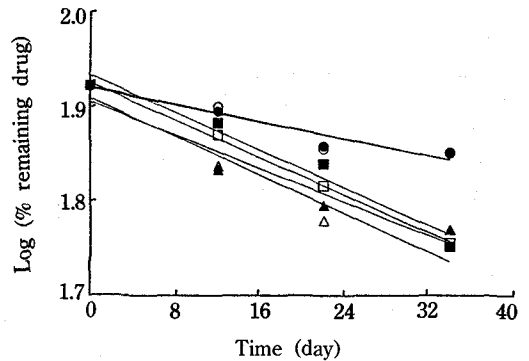
나타난 바와 같이 lysine이나 arginine을 배합한 핵정은 모두 20분에 대부분 용출되었으며 lysine을 배합한 유헤정, 건식코팅한 유헤정은 Fig. 3에서와 같이 모두 20분 이내에 OMZ이 모두 용출되었으나 장용피 유헤정은 30분 이내에 100% 용출되었다. Arginine을 안정제로 한 것은 장용피를 한 것이나 하지 않은 것 모두 20분에서 100% 용출율을 나타내었다. 이상에서와 같이 정제로 한 것은 30분 이내에 모두 용출됨을 알 수 있었다.

**안정성**

**마이크로캡셀**—안정화제로서 arginine을 몰비 1 : 1로 배합하여 마이크로캡셀로 한 다음 장용피를 한

**Table I**—Composition of Omeprazole Compression-coated Tablets

Formulation	Composition	
Inner tablets (OMZ + lysine)	OMZ	20 mg
	Lysine	8.5 mg
	PEG 8000	20 mg
	CMC-Ca	30 mg
Inner tablets (OMZ + arginine)	sol. starch	21.5 mg
	OMZ	20 mg
	Arginine	9.9 mg
	PEG 8000	20 mg
Compressed coated layer	CMC-Ca	28.6 mg
	sol. starch	21.5 mg
	Avicel	65%
	sol. starch	15%
Enteric coating solution	Lactose	20%
	HPMCP	10g
	Acetone	50 ml
	Ethanol	39 ml
	Propylene glycol	1 ml

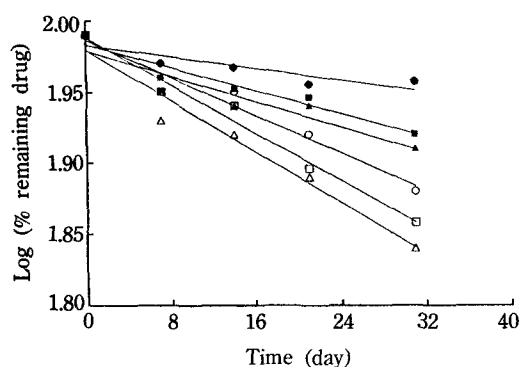


**Figure 4**—Effect of temperature on the first-order degradation of omeprazole microcapsule  
Key: ●; 30°C enteric-coated microcapsule, ○; 30°C noncoated microcapsule, ■; 40°C enteric-coated microcapsule, □; 40°C noncoated microcapsule, ▲; 50°C enteric-coated microcapsule, △; 50°C noncoated microcapsule

것과 하지 않은 것을 검체로 안정성 시험을 행하였다. 보존온도를 30, 40 및 50°C로 하고 상대습도 30%에서 실시한 다음 검체를 12, 22 및 34일에 검체를 채취하여 HPLC로 잔존량을 측정하였다. 그 결과 Fig. 4에 나타난 바와 같이 장용피를 한 것과

**Table II**—First-order Rate Constants, Half-lives ( $t_{1/2}$ ) and Shelf Life ( $T_{90\%}$ ) for the Degradation of Microcapsule

Sample	Temp. (°C)	K (day <sup>-1</sup> ) × 10 <sup>2</sup>	t <sub>1/2</sub> (day)	T <sub>90%</sub> (day)
Microcapsule, noncoated	30	0.5251	131.95	20.07
	40	0.9344	74.16	11.28
	50	1.1724	59.11	8.99
Microcapsule, enteric-coated	30	0.5167	134.12	20.39
	40	0.8478	81.73	12.43
	50	1.0235	67.71	10.30



**Figure 5**—Effect of temperature on the first-order degradation of omeprazole tablets (stabilizer: lysine)

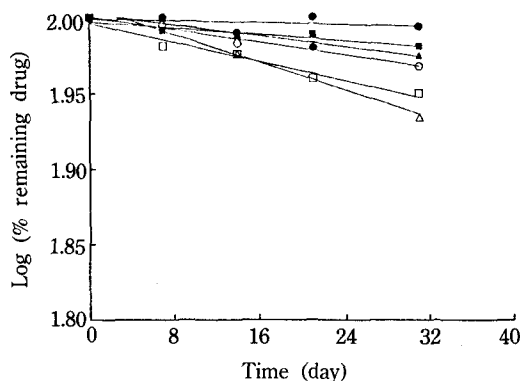
Key: ●; 30°C enteric-coated tablets, ○; 30°C noncoated tablets, ■; 40°C enteric-coated tablets, □; 40°C noncoated tablets, ▲; 50°C enteric-coated tablets, △; 50°C noncoated tablets

하지 않은 것의 안정성은 큰 차이를 나타내지 않았으며, Table II에 나타낸 바와 같이 30°C에서 장용코팅을 행한 것의 반감기( $t_{1/2}$ )는 134.12일, 코팅을 하지 않은 것은 131.95일로 큰 차이를 보이지 않았다. 그리고 OMZ의 분해양상을 Arrhenius 플롯하여 Fig. 7에 표시하였다.

**입축코팅정제**—안정화제로 lysine을 배합한 정제와 arginine을 배합한 정제의 안정성을 30, 40 및 50°C에서 관찰한 결과는 각각 Fig. 5 및 6에 나타낸 바와 같이 1차분해반응으로 나타났으며 분해속도정수(K)는 lysine의 경우 장용피를 행한 것과 하지 않은 것은 차이가 있었다. 이를  $t_{1/2}$ 로 환산해 볼 때 장용피막을 입힌 것은 292일, 그렇지 않은 것은 95.15일로서 많은 차이를 나타내었다. 또한 arginine을

**Table III**—First-order Rate Constants, Half-lives ( $t_{1/2}$ ) and Shelf-life ( $T_{90\%}$ ) for the Degradation of Compression-Coated Omeprazole Tablets

Stabilizer	Coating agent	Temp. (°C)	K (day <sup>-1</sup> ) × 10 <sup>2</sup>	t <sub>1/2</sub> (day)	T <sub>90%</sub> (day)
Lysine	None	30	0.7283	95.15	14.47
		40	0.9379	73.89	11.23
		50	1.0181	68.07	10.35
	HPMCP	30	0.2373	292.07	44.41
		40	0.4610	150.03	22.86
		50	0.5172	133.97	20.37
Arginine	None	30	0.2361	293.43	44.63
		40	0.3381	204.95	31.17
		50	0.4207	164.72	25.05
	HPMCP	30	0.0395	1752.06	266.78
		40	0.1177	588.54	89.53
		50	0.2064	335.71	51.06



**Figure 6**—Effect of temperature on first-order degradation of omeprazole tablets (stabilizer: arginine)

Key: ●; 30°C enteric-coated tablets, ○; 30°C noncoated tablets, ■; 40°C enteric-coated tablets, □; 40°C noncoated tablets, ▲; 50°C enteric-coated tablets, △; 50°C noncoated tablets

안정화제로 배합한 것은 코팅한 것과 코팅을 하지 않은 것은 각각  $t_{1/2}$ 이 1752일 및 293일로 많은 차이를 나타내었다(Table III). 이것은 건식코팅 층이 수분을 완전히 차단하지 못하는 것으로 사료되며 이는 장용피를 행함으로써 외부의 수분을 차단하여 안정화를 꾀할 수 있음을 알 수 있다. 그리고 이 분해양상을 Fig. 8과 같이 Arrhenius 플롯트를 하였을 때 직선성을 나타내었다.

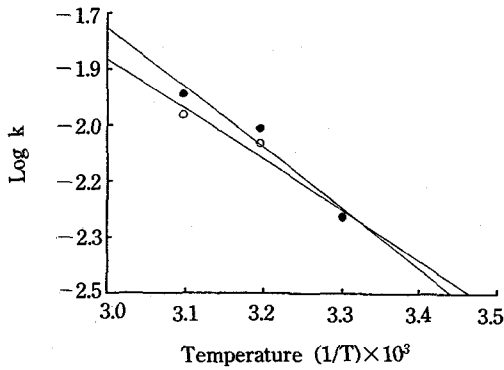


Figure 7—Arrhenius plots for the degradation of omeprazole microcapsule  
Key: ●; enteric-coated, ○; noncoated

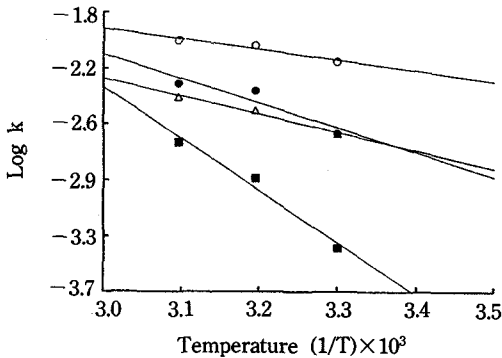


Figure 8—Arrhenius plots for the degradation of Compression coated tablets of omeprazole  
Key: ●; enteric-coated (lysine), ○; noncoated (lysine), ■; enteric-coated (arginine), ▲; noncoated (arginine)

Lysine과 arginine의 안정화의 차이는 lysine과 arginine을 각각 10 mmol 용액으로 했을 때의 pH는 각각 10.47 및 11.15로서 arginine이 같은 농도에서 더욱 알칼리성되는 것으로 설명할 수 있다. OMZ과 안정화제의 혼합방법은 건식혼합법보다 습식혼합법에 의해 혼합하는 것이 더 큰 안정효과를 나타냈으며 이 때의 OMZ와 안정화제의 상관관계는 좀더 추구해 볼 사항이다.

이로 볼 때 안정화제를 arginine으로 하여 유효정도로 한 다음 장용피막을 입힌 제제로 하는 것이 OMZ을 경구투여제형으로서 안정성과 용출을 면에서 우수한 제형을 얻을 수 있다고 생각된다.

## 결론

오메프라졸(OMZ)의 경구제형으로서 안정성과 용출율을 높이기 위하여 OMZ의 마이크로캡셀과 압축코팅정제를 제조하고 경시안정성과 용출특성을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. OMZ의 zein microcapsule은 30°C에서 그 반감기가 134일이었으며 제2액(pH 6.8)에서의 용출율은 20분에 55% 및 60분에 100%로 나타났다.

2. 안정화제로 lysine을 사용하여 만든 OMZ의 30°C에서 장용피정은 반감기가 292일, 장용막을 입히지 않은 것은 95일로 많은 차이를 나타냈으며 용출율은 코팅하지 않은 것이 20분 이내에서 100% 용출되었으나 장용피를 입힌 것은 30분으로 다소 지연되었다.

3. 안정화제로서 arginine을 사용하여 만든 OMZ의 압축코팅정제는 30°C에서 장용피정은 그 반감기가 1,752일, 장용코팅을 하지 않은 것은 293일로서 나타났으며 용출율도 장용피정과 coating하지 않은 것 모두 20분 이내에 100% 용출되었다.

4. 이로 보아 경구투여 제형으로서 압축코팅법에 의하여 핵정을 보호한 다음 장용코팅을 행함으로써 안정성이 높고 붕해제 등의 적당한 첨가제 배합에 의한 제제설계로 용출성이 높은 제제를 얻을 수 있다고 사료된다.

## 감사의 말씀

이 논문은 1991년도 교육부 지원 한국학술진흥재단의 대학부설연구소 지원 학술연구조성비에 의해 이루어졌다. 이에 감사드린다.

## 문헌

- 1) B. Wallmark, The mechanism of action of omeprazole: a survey of its inhibitory action *in vitro*, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (suppl. 108), 37 (1985).
- 2) P. Lagerstrom and B.A. Person, Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine by liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **309**, 347-356 (1984).
- 3) B.A. Persson and P.O. Lagerstrom, Determination of omeprazole in plasma and urine by liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **309**, 347-356 (1984).

- nation of omeprazole and metabolite in plasma and urine, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20**, (Suppl. 108) 71-77 (1985).
- 4) A. Pilbrant and C. Cederberg, Development of an oral formulation of omeprazole., *Scand. J. Gastroenterol.*, **20**, (suppl. 108), 113-120 (1985).
  - 5) A. Michel, *et al.*, Improved procedure for quantitation of omeprazole and metabolites using reversed-phase HPLC, *J. Chromatogr.*, **426**, 216 (1988).
  - 6) Germany Patent; DE-A1-3,046,559.
  - 7) U.S. Patent; US-A-2,540,975.
  - 8) Germany Patent; DE-B2-2,336,218.
  - 9) Germany Patent; DE-A1-204,363.
  - 10) Korea Patent; KR-B1-2356.