

습식과립을 이용한 메트포르민 방출제어 및 특성분석

백종선 · 김진수 · 김원경 · 김다윗 · 송정은 · 강길선[†]

전북대학교 BIN융합공학과, 고분자나노공학과, 고분자융합소재연구소
(2019년 1월 28일 접수, 2019년 2월 27일 수정, 2019년 2월 27일 채택)

Evaluation of Metformin Tablet Using Wet Granulation for Sustained Release

Jong Seon Baek, Jin Su Kim, Won Kyung Kim, David Kim, Jeong Eun Song, and Gilson Khang[†]

Dept. of BIN Convergence Tech & Dept. of PolymerNanoSci Tech, Chonbuk National University,
567 Baekje-daero, Jeonju 54896, Korea

(Received January 28, 2019; Revised February 27, 2019; Accepted February 27, 2019)

초록: 제 2형 당뇨병 혈당 강하제 메트포르민 염산염은 물에 대한 높은 용해도로 초기 방출이 급격하게 일어나고, 이로 인한 부작용들이 발생한다. 따라서 서방화로 부작용을 줄이고 복용편리성을 증가시킬 필요가 있다. 메트포르민 염산염에 PEO 8000k와 pH가 낮은 환경에서 졸(sol), pH가 높은 환경에서 젤(gel)로 존재하고 정제의 부식을 막아 주는 Carbomer 940을 혼합하여, 습식과립 형태의 서방정제로 설계하였다. 습식과립의 공정에서 일어나는 화학적 변화를 FTIR을 이용하여 평가하였고, 정상적으로 과립이 형성되었는지 확인하기 위하여 DSC와 XRD를 실행하였다. 그리고 주사전자현미경을 이용하여 형태학적 특성을 관찰하였다. 이후 제형이 제대로 설계되었는지 확인하기 위하여 생체의 용출거동을 통해 변화된 용출률을 확인하였다. 이러한 결과를 통해 메트포르민과 적절한 고분자들을 이용한 서방정제의 가능성을 확인할 수 있다.

Abstract: Metformin hydrochloride, a type 2 diabetes hypoglycemic agent, shows high solubility in water, resulting in rapid initial release and side effects. Therefore, it is necessary to reduce the side effects and to increase the convenience using sustained release. The metformin hydrochloride was designed as a sustained release tablet agent through the wet granulation of PEO 8000k and Carbomer 940 which is a sol at low pH and is a gel at high pH and prevents the corrosion of tablets. FTIR was used for the chemical changes in the process of wet granulation, and DSC and XRD were performed to confirm whether the granules were formed. Morphological characteristics were observed using a scanning electron microscope. In order to confirm that the formulation was properly designed, the dissolution rate was confirmed through *in vitro* dissolution behavior. These results confirm the possibility of using metformin and appropriate polymers as a sustained-release formulation.

Keywords: lansoprazole, sodium alginic acid, enteric hard capsule, wet granules.

서 론

메트포르민은 인슐린 비의존형 당뇨병 치료제로 당뇨병 환자가 복용 시 혈당을 조절하는 약물로서, 화학적으로 바이구아나이드(Biguanide)계 약물이다.¹ 메트포르민은 물에 매우 잘 녹아서 일반 정제의 경우는 초기 방출 현상에 의해 과도한 혈당 강하를 일으킬 수 있는 문제점이 있다.² 이러한 투여 방법은 약물의 혈중 농도에 급한 변화를 일으키며, 약물에 대한 부작용 및 내성을 초래할 수 있다.³ 그러므로 단순히 환자

의 편의를 위해서 뿐만 아니라 치료 효과의 측면에서도 일정한 양의 약물이 24시간 동안 제어 방출되도록 설계된 서방형 정제가 가장 바람직한 투여 형태로 여겨지고 있다.⁴

메트포르민의 통상적인 투여량은 하루 최대 2550 mg으로 식사와 함께 500 mg, 750 mg 정제를 하루에 2~3회에 걸쳐서 투여한다.⁵ 500 mg이라는 비교적 많은 용량을 한 번에 투여해야 하기 때문에 서방제제로 제조할 때 총 함량이 너무 높아지면 복용 편리성이 떨어지고, 낮으면 서방성 고분자의 절대량이 적어지므로 목표로 하는 방출제어시간을 맞출 수 없다.

과립화 과정에는 대표적으로 건식과립과 습식과립이 있다. 건식과립의 경우 분말 혼합물을 파쇄하거나 조립하여 과립크기로 만드는 방법으로 수분 혹은 열에 불안정한 약물의 제정

[†]To whom correspondence should be addressed.
gskhang@jbnu.ac.kr, ORCID[®] 0000-0002-6452-5653
©2019 The Polymer Society of Korea. All rights reserved.

에 적합하다. 습식과립의 경우 결합액을 통해 약물을 과립화하고 여러 약물에 널리 사용되는 방법이다. 메트포르민은 유동성 및 압축성이 낮은 특성이 있어 파쇄과정이 있는 건식과립보다 습식과립화를 통하여 이를 개선하고자 하였다.

본 연구에서는 비교적 분자량이 높은 PEO 8000k(분자량 8000000)을 이용하여 정제의 총량을 감소시키고자 하였으며, 약물 자체의 압축성이 낮으므로 미결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose, MCC)를 첨가하여 정제의 압축성을 개선하였다. 또한 약리학적 유효성분을 함유한 서방정의 경우 용출시 정제의 팽창현상을 보이는데, 이 경우 방출제어용 고분자의 매트릭스가 견고하지 않다면 매트릭스가 일부 손상되어 정제가 붕해되는 현상이 발생할 수 있다. 이는 급속한 약물 방출로 이어져 환자에게 두통이나 홍조를 유발시킬 수 있다. 이런 문제점을 해결하기 위하여, Carbomer를 이용해서 정제의 붕해 현상을 제어하고자 하였다. Carbomer는 산성 조건인 위에서는 졸 상태로 존재하고, 알칼리 조건인 소장에서는 하이드로젤 상태로 존재하여, 약물의 방출도 제어하는 역할을 한다.⁶ 또한 서방정 내의 매트릭스를 견고하게 하는 효과가 있으며 정제 팽창이 형태를 유지하고, 정제의 매트릭스를 유지함으로써 정제가 떨어져 나가는 것을 방지하여 일정한 용출률을 유지하게 해준다. 결합제 고분자의 분자량이 작을 경우 역할을 제대로 할 수 없고 높을 경우 방출에 영향을 미치는 요인으로 작용할 수 있다. 따라서 적정 분자량을 가지는 PVP K30을 결합제로 사용하였다.

앞서 언급한 고분자를 혼합한 메트포르민 서방정을 제조하여, 용출 시간과 약물 용출 패턴을 확인하고, 가장 효과적인 제형을 확인하고자 실험을 진행하였다.

실 험

시약 및 재료. 실험에 사용한 메트포르민 염산염(Tokyo

Chemical Industry, 일본), PEO 8000k(Sigma-Aldrich, 미국), Carbomer 940(MakingCosmetics Inc. 미국)을 각각 구매하였다. 결합제로 사용된 PVP K30은 Showa(일본)에서 구입하였고, 부형제로 사용한 MCC는 JRS pharma(일본), 활택제로 사용한 스테아린산 마그네슘은 Nitika chemicals(일본)에서 구매하였다. 그 외 사용한 모든 시약은 HPLC 등급을 사용하였다.

메트포르민 습식과립의 제조. Table 1에 나온 비율에 따라 원약물 메트포르민 염산염에 서방화제 고분자 PEO 8000k와 Carbomer 940을 첨가하고, 결합제 PVP K30, 충전제 미결정 셀룰로오스를 균일하게 섞는다. 섞은 균일 혼합물을 50% 에탄올 수용액을 200 μ L씩 10번 첨가하여 습식과립하고, 600 μ m 메쉬를 통과시켜 작은 입자를 얻었다. 이 후 과립물을 오븐에 건조하여 수분과 잔류 알코올을 증발시켰다. 각 배치에 따라 스테아린산 마그네슘을 첨가하여 총량에 맞게 19 mm 직경의 타정기로 타정하였다. 제조된 모든 과립물들은 사용하기 전까지 데시게이터 안에 보관하였다.

과립물의 구조학적 특성분석. 메트포르민 염산염, PEO 8000k, Carbomer 940 그리고 각 제조된 과립물들의 화학 결합을 분석하기 위해서 FTIR(GX, Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts, USA)을 이용해 측정하였다. ATR법으로 측정하였으며 측정 범위는 4000~400 cm^{-1} 에서 측정하였다.

과립물의 열적 특성분석. 메트포르민 염산염과 과립에 사용된 PEO 8000k, Carbomer 940 그리고 각 배치별로 열전이를 측정하기 위하여, DSC(TA5000/DSC2950, TA Instrument, USA)를 이용하였다. 각 물질의 5~10 mg을 이용해 샘플을 제조하였고, 30 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 의 승온속도로 -10~300 $^{\circ}\text{C}$ 까지 온도를 상승시키며 측정하였다.

과립물의 결정학적 특성분석. 습식과립이 정상적으로 이루어졌는지 확인하기 위하여, PXRD(MAX 2500 X-ray diffractometer, 일본)로 결정성을 분석하였다. X선 회절은 0.3 mm의 투명한 유리 기판에 일정량의 시료를 충분히 측정

Table 1. Compositions of Different Formulation Batches of Metformin Matrix Tablet

(unit: mg)

Ingredients	Batch 1	Batch 2	Batch 3	Batch 4	Batch 5	Batch 6	Batch 7	Batch 8
Sustained release part								
Metformin	500	500	500	500	500	500	500	500
PEO 8000k	150	150	200	200	200	250	250	250
Carbomer 940	100	150	50	100	150	100	150	200
Binding agent								
PVP K30	55	55	55	55	55	55	55	55
Exipient agent								
MCC	250	250	250	250	250	250	250	250
Lubricant agent								
Mg.st	30	30	30	30	30	30	30	30
Total	1085	1135	1085	1135	1185	1185	1235	1285

시켜 배향이 발생하지 않도록 하였으며, 30 mA, 40 kV 조건으로 측정하였다.

과립물의 형태학적 특성분석. 원약물과 PEO 8000k, Carbomer 940 그리고 과립물들의 입자상태 및 표면을 관찰하기 위해서 주사전자현미경(Bio LV-SEM, S-3000N, Hitachi Co, 일본)을 사용하여 분석하였다. SEM 관찰을 위해 시료를 탄소테이프 위에 샘플을 고정시키고 아르곤가스 하에서 백금-팔라듐 코팅을 180초 동안 실시하였다. 코팅된 시료는 15.0 kV에서 관찰하였다.

HPLC 조건. 메트포르민 염산염 서방제제의 약물방출거동을 측정하기 위한 HPLC분석기는 NS-4000 HPLC 시스템(Futechs, 한국)과 NS-6000 오토샘플러(Futechs, 한국)를 사용하여 분석하였다. 컬럼은 Intersil® OSD-3 C18(4.6×150 mm, 5 μm, GL Science Inc)을 사용하였으며, 유속은 1.0 mL/min, 시료주입량은 100 μL로 설정하여 분석하였다. UV 파장은 233 nm에서 분석하였으며, 사용한 이동상은 아세트니트릴(C₂H₃N)과 0.02 mM 제1 인산나트륨(NaH₂PO₄) 완충액(pH 5.75)을 65:35(v/v%)의 비율로 혼합하여 사용하였다.⁷ 제조된 이동상은 교반 후 사용하기 전에 초음파 분쇄기로 탈기하여 사용하였다.

메트포르민 염산염 서방제의 생체외 용출거동. 제조된 서방제의 용출시험은 대한약전 제 11개정 용출시험 제 2법인 패들법으로 실시하였다. 용출액은 인공장액(pH 6.8)으로 대한약전(제 11개정 용출시험법 제 2액-인공장액)에 따라 제조하였으며, 용출기는 DTS-8(Lab House, 한국)을 사용하였고, 속도는 100 rpm, 용출액의 온도는 37±0.5 °C로 설정하였다. 용출액의 양은 900 mL로 설정하였으며 실험시간은 15, 30, 60, 90, 120, 180, 300, 360, 480, 600, 720 min에 걸쳐 진행하였다. 각 시간별로 시료를 1 mL씩 취한 후 제 2액 인공장액을 1 mL씩 충전하였다. 취한 시료는 0.45 μm의 PTFE필터로 여과한 후 HPLC를 이용하여 측정하였다.

통계학적 분석. 각 실험의 통계학적 분석은 student's *t*-test를 시행하여 *p* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 하였다(**p*<0.05, ***p*<0.01, ****p*<0.001) (*n*=3).

결과 및 토론

과립물의 구조학적 특성분석. 원약물인 메트포르민 염산염과 서방화제로 사용된 PEO 8000k, Carbomer 940이 비율별로 잘 혼합되어 습식과립으로 만들어졌는지 확인하기 위하여 FTIR을 실시하였다(Figure 1). 메트포르민 염산염의 흡수 파장은 3372, 2816, 1626, 1170, 800, 633, 580 cm⁻¹으로 나타났으며, 각 피크들은 N-H stretching, (CH₃)₂N, N-H deformation, C-N stretching, NH₂ rocking, C-H bending, C-N-C deformation으로 확인된다.⁸ 각 배치들은 메트포르민 염산염의 피크가 주로 나타났고 각 배치마다 PEO 8000k, Carbomer 940

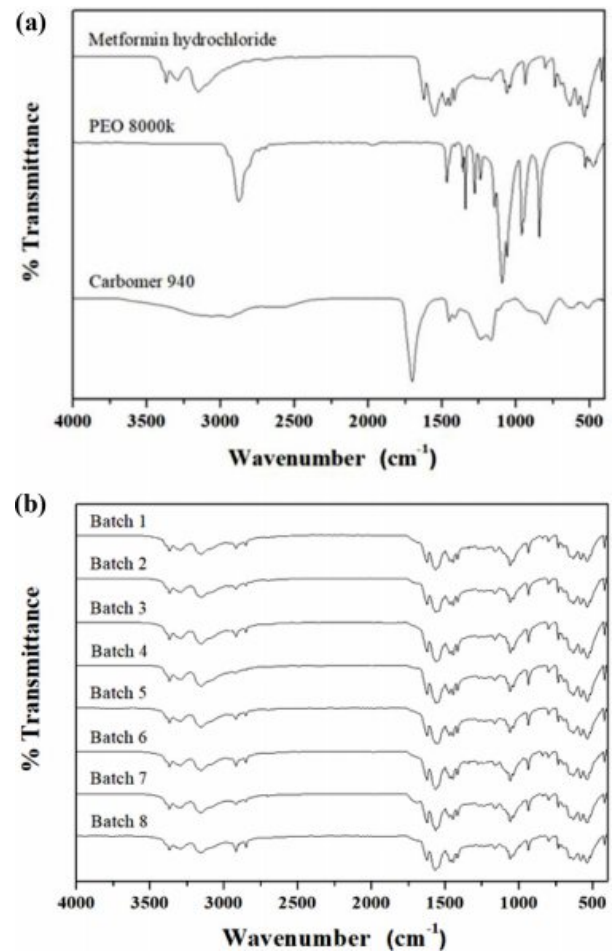


Figure 1. FTIR spectra of (a) metformin, PEO 8000k, and Carbomer 940; (b) batch 1~8.

의 비율만큼 더 증가된 피크를 관찰할 수 있었다. 또 새로운 결합으로 인한 피크를 관찰할 수 없었기 때문에 약물과 부형제 사이의 물리적인 혼합만 일어나거나 약하게 상호작용한다는 것으로 사료된다.

과립물의 열적 특성분석. 메트포르민 염산염은 241 °C에서 녹는점 흡열 피크가 관찰되었고,^{9,10} PEO 8000k는 60 °C에서 녹는점 흡열 피크가 관찰되었다. Carbomer 940은 특별한 피크는 관찰되지 않았다. 배치의 흡열피크들은 PEO 8000k, 메트포르민 염산염 피크가 동시에 관찰되었고, 습식과립 과정에서 PEO 8000k에 포접된 메트포르민 염산염의 온도가 상승하면, 겉에 위치한 PEO 8000k가 녹고 온도가 더 상승하면 원약물이 녹아 다음과 같은 배치 피크들이 나타났다. 각 batch에서 241 °C 부근에서 메트포르민의 피크를 관찰할 수 있다. 피크의 면적에 비례하여 결정화도를 알 수 있는데 batch 3에서 48.5%로 가장 높게 나타났고, batch 8에서 8.7%로 가장 낮게 나타났다. Batch 3에서 241 °C 부근에서 가장 깊은 원약물 흡열피크가 관찰되었고 batch 8에서는 가장 얇은 흡열

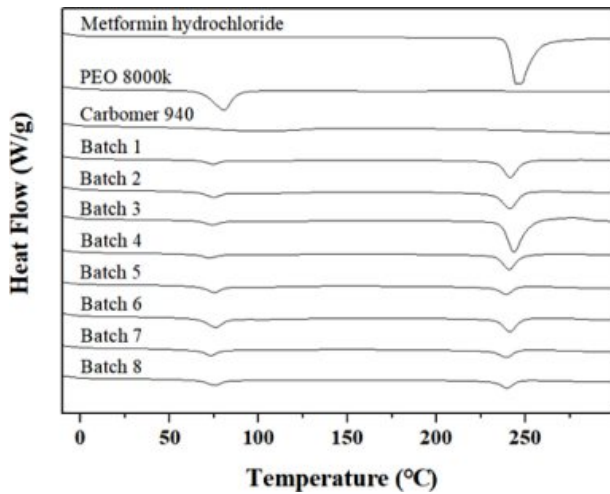


Figure 2. DSC thermograms results of metformin hydrochloride, PEO 8000k, Carbomer 940, and batch 1~8.

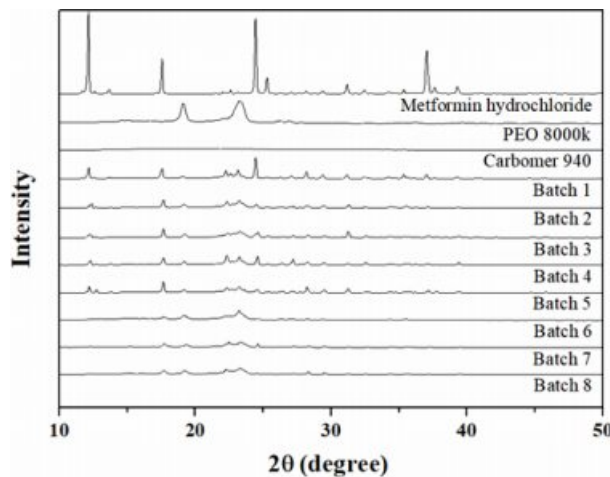


Figure 3. X-ray diffraction spectra of metformin hydrochloride, PEO 8000k, Carbomer 940, and batch 1~8.

피크가 관찰되었기 때문에 batch 8이 과립화가 잘 이루어졌다는 것을 알 수 있다. 이는 습식과립과정 동안 약물과 부형제의 비율에 따라 약물의 결정화도의 변화가 관찰되고, 약물의 결정화도가 낮을수록 과립화가 잘 이루어 진다는 것으로 사료된다. 따라서 PEO 8000k, Carbomer 940의 함량이 적절하게 증가할수록 과립화가 더 잘 이루어짐을 것을 알 수 있다(Figure 2).

과립물의 결정학적 특성분석. 메트포르민 염산염과 습식과립이 정상적으로 형성되었는지 확인하기 위하여 XRD를 측정하였다(Figure 3). 이상적인 습식과립의 형태는 서방화제로 사용되는 고분자가 약물을 감싸고 있는 형태로 표면에서 원약물의 피크가 관찰되지 않아야 한다. 메트포르민 염산염의 결정화도는 77.8%로 나타났고, 결정성 물질로 12.1°, 17.5°,

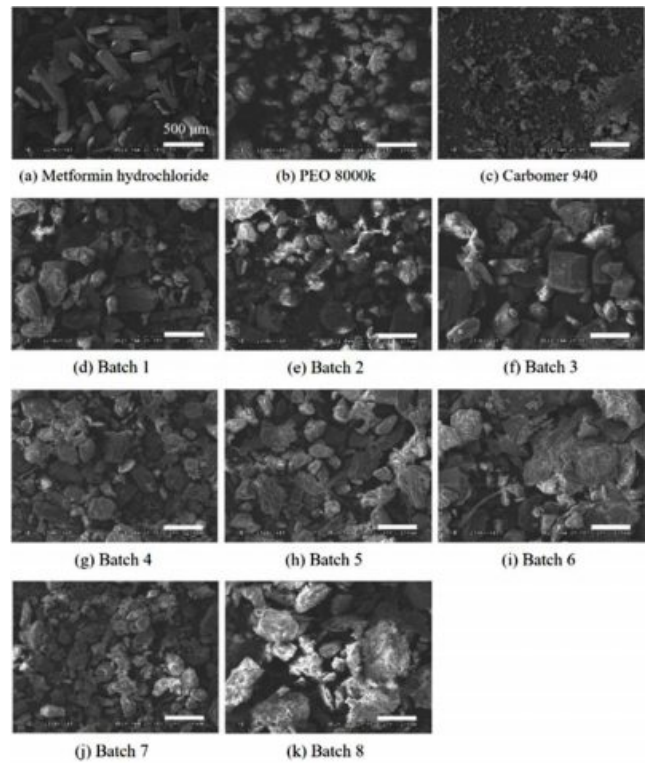


Figure 4. SEM images of (a) metformin; (b) PEO 8000k; (c) Carbomer 940; (d)~(k) batch 1~8. Scale bar of (a) is 500 μ m, and that of (b)~(k) is 100 μ m.

24.4°, 25.2°, 31.2°, 37.1°에서 피크가 관찰된다. PEO 8000k의 결정화도는 75.3%로 나타났고, 19.1°와 23.4°에서 넓은 피크가 나타난다.¹¹ Carbomer의 경우 결정화도는 5.3%로 나타났고, 무정형의 형태를 띠며 특정한 피크는 관찰되지 않았다. 각 배치의 결과를 살펴보면 batch 1의 결정화도는 70%로 상대적으로 원약물의 피크가 높게 관찰되었다. 이는 부형제의 비율이 적어 과립형성이 제대로 되지 않았기 때문으로 사료된다. Batch 4의 결정화도는 66.5%로 나타났고, batch 6의 결정화도는 71.4%로 나타났고, batch 4보다 batch 6이 PEO의 함량이 높아 PEO의 피크는 증가하고 원약물의 피크는 많이 감소되며 결정화도는 증가함을 확인할 수 있다. 따라서 PEO 8000k의 비율이 높아질수록 약물의 포집이 잘 형성되고 그로 인해 결정화도도 같이 증가함을 알 수 있다. 또 batch 6의 결정화도는 71.4%이고 batch 8의 결정화도는 69.8%로 나타났고, batch 6보다 batch 8의 Carbomer 함량이 높아져 결정화도는 오히려 감소한 것을 알 수 있다. 또 원약물의 피크가 감소하는 것을 보아 Carbomer 940이 증가할수록 약물포집이 더 수월하게 이루어짐을 알 수 있다.

과립물의 형태학적 특성분석. 메트포르민 염산염의 결정을 관찰하고 각 입자들의 표면을 관찰하여 습식과립의 크기와 형태를 관찰한 결과를 Figure 4에 나타내었다. 메트포르민 염

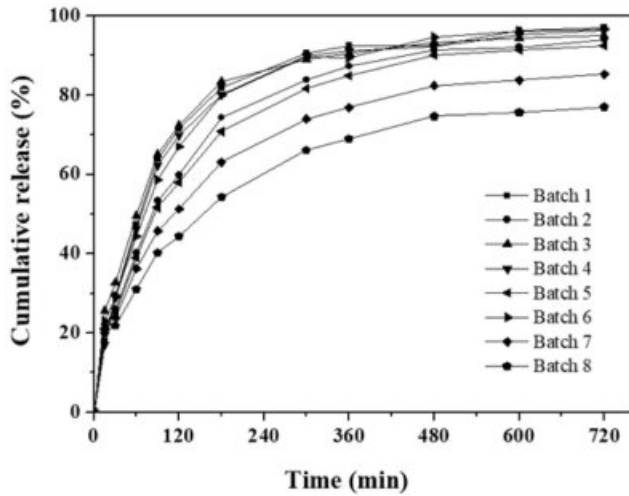


Figure 5. Release behavior of metformin hydrochloride tablet for batch 1~8.

산염은 150~500 μm 크기의 비교적 큰 결정을 나타내었고,¹² PEO 8000k는 입자들끼리 응집되어 있는 모습을 보인다. Carbomer 940의 경우는 미세입자들이 분산되어 있는 모습을 보인다. Batch 1~8를 보면 PEO 8000k보다는 크기가 큰 원 약물과 함께 과립화된 입자들을 관찰할 수 있다.¹³ Batch 8로 갈수록 과립물의 양은 많이 관찰되고, 원약물의 결정은 적게 관찰되었다. 즉, 높은 비율의 PEO 8000k와 Carbomer 940은 원약물을 잘 포접하며 과립물을 더 많이 형성한다고 사료된다.

메트포르민 서방정제의 생체외 용출거동. 메트포르민 염산염은 물에 대한 용해도가 높아 직접 복용 시 너무 빠르게 약물 방출이 일어난다. 따라서 본 연구에서는 24시간 약물 방출을 목적으로 서방정을 제조하고 용출시험을 실시하였다 (Figure 5). 이상적인 서방정 방출그래프는 3시간 이후에는 50% 용출 12시간 후에 80%전후로 방출이 나타나며 24시간 까지 100% 용출률을 나타내야 한다. Batch 1,3에서는 초기 3시간 동안 80% 이상 방출이 일어나고 12시간 이후 95% 이상 약물방출이 되었다. Batch 3, 4, 5에서는 Carbomer 940 비율이 증가할수록 점점 약물방출이 늦어진다는 것을 관찰할 수 있다. PEO 8000k 비율에 의한 약물방출은 batch 2, 5, 7을 보면 약물방출이 늦어짐을 알 수 있다. 하지만, Carbomer 940에 의한 영향이 PEO 8000k보다 더욱 약물방출 지연에 효과적임을 보여준다. 따라서 일정 PEO 8000k의 비율을 정해 놓고 Carbomer 940의 비율을 조절한다면 효과적인 약물 방출을 통제할 수 있다. 두 방출지연 고분자가 최대 비율로 설계된 batch 8에서는 12시간에 77%의 용출률을 나타내고, batch 7에서는 그보다 높은 그래프를 볼 수있다. 이상적인 서방정 방출그래프와 비교하면 batch 7, 8이 가장 적합한 제형으로 판단된다.

결론

본 연구에서는 수용성 약물인 메트포르민을 방출지연 고분자로 Carbomer 940, PEO 8000k를 이용하여 습식과립을 통해 서방정제를 제조하였다. 습식과립의 특성분석은 FTIR, XRD, DSC, SEM을 통해 습식과립이 정상적으로 형성되었는지, 형태와 여러 부형제의 비율에 따른 포접이 얼마나 형성되었는지도 볼 수 있었다. 생체의 용출거동에서는 방출지연 고분자에 따른 영향을 알 수 있었고, batch 1, 3은 서방정제형으로서 적합하지 않고 batch 7, 8은 적합함을 보여주었다. 메트포르민 염산염은 방출지연 고분자가 팽윤하면서 약물방출을 제어하고 이후 확산에 의해 약물방출이 천천히 일어났다. 따라서 이를 인슐린 비의존형 당뇨병 치료제인 서방정제형으로 사용 가능함을 확인하였다.

감사의 글: 이 논문은 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원(HI15C2996)을 받아 수행된 연구입니다.

참고 문헌

1. C. R. Sirtori and C. Pasik, *Pharmacol. Res.*, **30**, 187 (1994).
2. L. S. Hermann, *Diabetes Metab.*, **5**, 233 (1979).
3. T. P. Ng, L. Feng, K. B. Yap, T. S. Lee, C. H. Tan, and B. Winblad, *J. Alzheimers Dis.*, **41**, 61 (2014).
4. G. Corti, M. Cirri, F. Maestrelli, N. Mennini, and P. Mura, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **68**, 303 (2008).
5. W. Huang, R. L. Castelino, and G. M. Peterson, *Inter. Med. J.*, **44**, 266 (2014).
6. M. T. Islam, N. Rodriguez-Hornedo, S. Ciotti, and C. Ackermann, *Pharmacol. Res.*, **21**, 1192 (2004).
7. M. Kar and P. K. Choudhury, *Indian J. Pharm. Sci.*, **71**, 318 (2009).
8. N. R. Sheela, S. Muthu, and S. S. Krishnan, *Asian J. Chem.*, **22**, 5049 (2010).
9. S. Ana and I. Basilio, F. Souza, A. Medeiros, P. Macia, D. Santana, and R. Macedo, *J. Therm. Anal. Calorim.*, **93**, 361 (2008).
10. G. Corti, M. Cirri, F. Maestrelli, N. Mennini, and P. Mura, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **68**, 303 (2008).
11. P. Pundlikrao and I. G. Gattani, *Arch. Pharm. Res.*, **35**, 487 (2012).
12. P. Vague, I. Juhan-Vague, M. C. Alessi, C. Badier, and J. Valadier, *Thromb. Haemost.*, **57**, 326 (1987).
13. S. M. Iveson, J. D. Litster, K. Hapgood, and B. J. Ennisc, *Powder Technol.*, **117**, 3 (2001).