

## PAA와 HPMC을 이용한 Metformin HCl 함유 GR 타입 정제에 의한 용출율 개선

석승훈 · 최종서 · 황창환 · 강진양<sup>†</sup>

삼육대학교 약학과

(2008년 1월 21일 접수 · 2008년 1월 30일 승인)

## Enhanced Dissolution Rate of Metformin HCl via GR-type Tablet with PAA and HPMC

Seok-Seung Hun, Choi-Jong Seo, Hwang-Chang Hwan, and Chin-Yang Kang<sup>†</sup>

Department of Pharmacy, Sahn Yook university, Seoul 139-742, Korea

(Received January 21, 2008 · Accepted January 30, 2008)

**ABSTRACT** – To develop a novel metformin HCl-loaded GR type tablet, various tablets were compressed with poly acrylic acid (PAA) and hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) using a wet granulation, and their physical properties such as swelling rate, hardness and dissolution were then investigated. Among the formulae tested in this study, the tablet prepared with PAA 971 and 974 as disintegrants showed fastest dissolution rate and swelling rate. Furthermore, the tablets prepared with PAA and HPMC improved the swelling rate, hardness and dissolution compared to those prepared with only HPMC. Our results suggested that the tablets prepared with PAA 971, 974 and HPMC might be a potential candidate for gastric retention type tablets.

**Key words** – Metformin HCl, gastric retention, PAA (Poly acrylic acid) HPMC (Hydroxy propyl methyl cellulose)

약물송달체계를 이용한 약물의 방출 조절은 반복되는 투약의 불편함 없이 즉, 낮은 투약 빈도로 치료 목적을 이룰 수 있는 방법인 동시에 다양한 형태의 제제개선이 가능한 장점이 있다. 또한 약물의 보다 낮은 수준의 부작용을 확보하며 치료효과와 연장이 보장된다면 가장 이상적인 제제가 될 것이다.<sup>1)</sup>

이 가운데 경구제어형 약물송달계는 약물을 혈액으로 송달하는 정도가 위장관액의 pH, 처방 및 위장관내에서 약물송달계의 특정위치, 위에서부터 결장에 이르는 위치에 따른 교반 세기 변화, 금식한 상태 또는 음식을 취한 상태, 섭취한 음식의 유형과 양등에 따라 개개인별로 상이하다. 그리고 일부 약물은 “흡수 윈도우”를 갖는 경우가 있는데 위장관의 상부에서만 흡수되는 반면에 결장으로부터의 흡수가 균일하지 않거나 완전하지 않은 약물이 존재한다. 이것은 위장관에서 제어되는 약물송달계의 위치뿐만 아니라 위에서 부터 결장으로 이동하는 제어 속도도 아주 중요한 인자로서, 경구제어형 약물송달계의 형태로 간주될 필요가 있다. 그러므로 약물송달계 경구제어형 제제는 약물송달 과정시 약물을 제형에서의 방출제어(일시적 제어)뿐만 아니라 약물이 송달되는

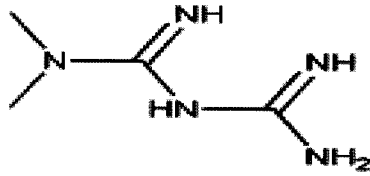
위치에서의 제어(공간적 제어)를 포함하도록 고안되어야 하는 것이 필요 하며, 이러한 공간적 제어의 한 방법은 위에서 정체 시간을 연장하는 것에 의해 달성할 수 있다. 위에서 정체는 약물의 흡수부위가 위와 소장 상부인 경우에 특히 효과적이다.<sup>2,4)</sup>

일반적으로 공간적 제어를 달성하기 위해 이용되어온 방법은 제제가 위에 머무는 시간이 2시간 부근이지만 위에서 체류 시간을 최대한 연장하여 향상된 치료 효과를 기대하는 DDS시스템으로 위장관 체류 체계(Gastric retentive system. GRT)가 있다.<sup>6-11)</sup>

경구치료제 biguanide계 insulin sensitizer로 알려진 Metformin HCl은 정확히 밝혀지진 않았지만 최근의 연구결과에서 근육과 간에서 인슐린 효과를 증가시키나 췌장에서 인슐린 분비에는 영향을 미치지 못하는 것으로 알려져 왔다. 특히 Metformin HCl (Figure 1)은 식욕을 억제하고 체중을 감소시키는 효과를 나타내므로 비만을 동반한 제2형 당뇨병 환자에게 많이 처방되고 있다.<sup>14-18)</sup>

이러한 Metformin HCl의 물리 화학적 특성을 살펴보면 경구로 투여되었을 경우 위와 소장상부에서의 흡수율이 다른 부위에 비해 높다는 것이다. 이 경우 위와 소장 상부까지 머무르는 시간이 흡수율에 결정적인 역할을 하므로 위 속에서 정체되는 시간을 연장 시킨다면 흡수율을 높일 수 있으며 이는 곧 투여하는 약물의 용량을 줄이고 나아가 투여

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)3399-1600, E-mail : kangjy@syu.ac.kr



Chemical Formula:  $C_4H_{11}N_5$

Figure 1—Chemical structure of Metformin HCl.

간격에도 영향을 미칠 수 있는 것이다. 또한 당뇨를 조절 하는 여러 약물들 중에서 Metformin HCl은 현재 많이 처방 되어지고 있지만 용량단위가 크고 그에 따라 정제의 모양이 커져 복용하기에 어려운 단점이 존재하여 근본적인 제형의 변화를 위해 최근에 XR정이 개발되어 시판 중에 있다. 그러므로 본 연구에서는 위장관 내에서 HPMC 및 PAA (poly acrylic acid, Carbopol<sup>®</sup>)의 용량비에 따라 팽창하는 정제의 제제설계를 바탕으로 Metformin HCl의 위 정제시간의 연장 가능성을 예측하고, GR정으로의 개발 가능성을 확인하고자 하였으며, 동시에 동물실험에서 투약 후 팽창으로 인한 위 정제변화를 확인하기 위한 CT촬영과 시간별 혈액 채취로 팽창에 따른 약물흡수정도를 확인하기 위한 적당한 처방을 확인하고자 하였다.

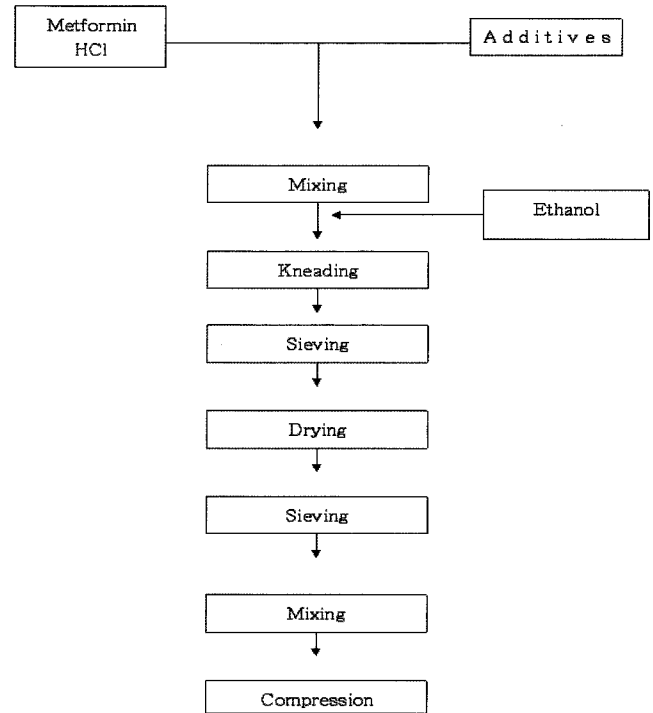
## 실험방법

### 시약

Metformin HCl 은 Harman사 (Mumbai, India)에서 공급 받았으며, Hydroxypropyl methylcellulose (2208, 4000 CP) 및 Hydroxypropylmethyl cellulose (2910)은 화일약품 (서울, 한국)에서 구입하였다. Hydroxypropyl cellulose는 Shin Etsu 사(Japan)에서 Poly acrylic acid (Carbopol<sup>®</sup> 941 과 947)은 마성상사 (서울, 한국), 무수유당은 International pharm사 (Holland), CrosPovidone은 화일약품 (서울, 한국)에서 구입하였다. 그 외의 시약은 모두 특급 또는 일급시약을 사용하였으며, 증류수는 Milli Q (Millipore Co., Milford, MA. 미국)에서 18MO-cm로 통과시킨 것을 사용하였다.

### Metformin HCl GR type 제조방법

Metformin HCl 및 기타 부형제를 100 메시체로 사과하였다. Metformin HCl에 HPMC, PAA 및 크로스포비돈을 차례로 첨가하여 혼합한 후 에탄올로 연합하였다. 이 연합물을 20 메시체를 통과하여 제립하고 건열 건조기에 넣어 60°C에서 30분 동안 건조한 후 다시 20 메시체를 통과하여



Scheme 1—Preparing method of Metformin HCl tablet with wet granulation.

정립하였다. 이 과립혼합물에 스테아린산마그네슘을 첨가하여 혼합한 뒤 타정기 (Pilot Press Tablet machine, Erweka, Germany)를 이용하여 정제를 제조하였다 (Scheme 1).<sup>1)</sup> 또한, 이 정제를 경도 측정기 (Erweka, Germany)로 경도를 측정하였다.

### 팽창실험

항온조(37±2°C)에 인공 위액 (제 1액, pH 1.2) 500 mL를 채운 비이커를 넣고 정제가 부상하지 않도록 검체통을 사용하여 Metformin HCl 정제 및 A1, A2, A3, B1, B2, B3로 제조된 각 정제를 비이커의 중간에 오도록 고정시켰다. 정해진 시간에 시료를 채취하여 무게를 측정하고 다음의 식을 이용하여 팽창을 계산하였다.(n=20)<sup>19,20)</sup>

$$\text{팽윤성}(Q) = W^*/W \times 100$$

W는 팽윤전 정제의 무게

W\*는 팽윤후 표면의 물기를 제거한 정제의 무게

### 용출실험

대한약전 VII 용출시험법 중 제 1법 (회전검체통법)에 따라 정제 1정을 36.5±0.5°C에서 100±5 rpm으로 제 1액 (pH 1.2) 및 제 2액(pH 6.8)을 용출용매로 각각 사용하여 Dissolution tester (Pharma Test, Germany)로 수행하였다.

**Table I—Formula Sheet of Metformin HCl Tablets**

Formulation	Amount (mg) per tablet					
	A1	A2	A3	B1	B2	B3
Metformine HCl	500	500	500	500	500	500
HPMC 2208 (4000 cp)	61.25	61.25	61.25	61.25	61.25	61.25
Lactose anhydrous	150	100	50	150	100	50
HPMC 2910	183.75	183.75	183.75	183.75	183.75	183.75
Crospovidone	35	35	35	35	35	35
Magnesium stearate	5	5	5	5	5	5
PAA 971	65	115	165	-	-	-
Paa 974	-	-	-	65	115	165
Total	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Batch size	500T	500T	500T	500T	500T	500T

10 시간동안 정해진 시간에 검액 5 mL를 autosampler로 자동 채취하고 자외선 분광측정기(ML 550, U.S.A, Newyork)로 232 nm<sup>3</sup>)에서 흡광도를 측정하였다.

**결과 및 고찰**

**Metformin HCl GR type 정제 제조**

공간적 제어를 달성하기 위한 위장관 체류 체계(Gastric retentive system. GRT)<sup>6-10</sup>)의 방법으로는 위점막에 특이적으로 부착되는 폴리머를 사용하여 점막에 부착하여 장기간 위 내에 체류하도록 설계된 점막 부착시스템(Mucoadhesive System)이 있다. 이것은 Polycarbohil, Carbopol을 주로 사용하여<sup>1)</sup> 점막 부착으로 장기간 위 내에 체류하도록 설계된 제제로 부착 부위위 걸막이 괴사되는 단점이 있다. 경질 캡셀에 다양한 폴리머를 충전하여 경구투여 시 폴리머가 팽창하여 기하학적으로 오랜 기간 동안 위내 체류를 가능하게 하는 제제인 Unfoldable, Extendible or Expandable GRT system 방법은 아직 초기의 구상 단계에 있으며, 부유형 GRT시스템이라 하여 Depomed사가 개발한 GRT 제제기술(Depomed's GRT system)이 있다. 효과적인 Metformin HCl GR type 정제제조를 위해 결합제로 HPMC 2208 6~8%, HPMC 2910 18~20%를 기본조성으로 하고, PAA 971 65 mg, 115 mg, 165 mg과 PAA 974 65 mg, 115 mg, 165 mg을 각각 포함한 조성 A1~A3, B1~B3을 습식과립법으로 제조하였으며(Table I), 팽창을 및 용출을 시험하기 전에 각 처방의 정제 두께 및 경도를 측정하고 평균값으로 각각 7.94±0.22 mm와 16.16±0.70 kp이었다. Glucophage정(대조약)의 경우 두께와 경도 평균값이 각각 8.01±0.21 mm, 17.44±1.38 kp이었는데 정제 타정시 동일한 압력 조건에

**Table II—Thickness, Hardness and diameter of Glucophage tablet and Metformin HCl Tablets**

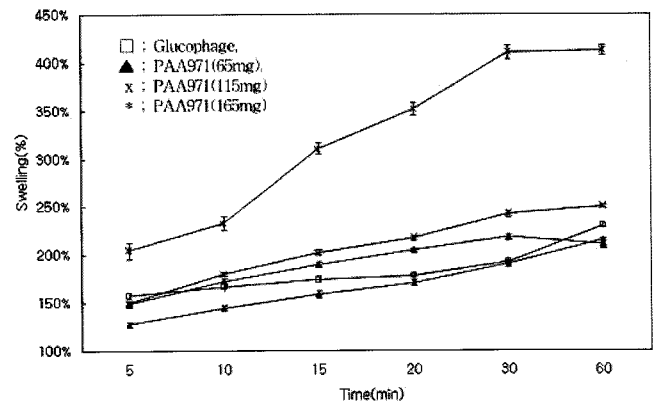
	Thickness (mm)	Hardness (kp)	diameter (mm)
A 1	7.90±0.15	18.54±0.36	16.96±0.01
A 2	7.96±0.32	16.63±0.84	16.96±0.01
A 3	7.91±0.28	14.92±0.69	16.98±0.01
B 1	7.56±0.18	16.79±0.23	16.97±0.01
B 2	8.08±0.24	14.94±1.23	16.98±0.02
B 3	7.58±0.16	13.84±0.84	17.03±0.01
Average	7.94±0.22	16.16±0.70	16.99±0.01
*Glucophage tab.	8.01±0.21	17.44±1.38	17.05±0.01

\*Each value represents Mean±S.D. (n=20).

서 PAA를 조성으로 함유한 정제와 비교 했을 때 PAA의 양이 증가 할수록 경도가 낮아지는 결과를 얻었다.<sup>21)</sup>(Table II)

**PAA의 함량에 따른 팽창을 변화**

팽창을 시험의 의미는 GR type 정제 복용 시 제제가 위액 중 물을 흡수하여 팽윤하는 동시에 eroding 이 되기 때문에 gastric Emptying단계에서 내려가지 않고 위에서 평균 6~8시간 정도 머물고, 그 동안 팽윤물 내부에 들어간 액에 의해 약물이 용해되며 동시에 생성된 하이드로겔의 확산막을 통해 약물이 일정한 패턴으로 방출되기 때문에 그 정도를 예측 및 확인하기 위해서 이다. 또한 이 약물의 방출 정도는 폴리머의 처방으로 조정 가능하다.<sup>12,13)</sup> 이에 팽창을 시험결과 PAA 971의 양을 1정(1000 mg) 기준으로 65 mg (A1), 115 mg (A2), 165 mg (A3)을 각각 함유한 정제에서 조성 A1과 A2의 경우 큰 차이가 없었으나 A3 조성의 경우 1시간내 팽창율이 Glucophage정을 포함하여 다른것에 약 2배 차이를 나타냈다 (Figure 2). 또한 PAA 974의 경우 양을 1정(1000 mg)기준으로 65 mg (B1), 115 mg (B2), 165



**Figure 2—Expansion profiles of PAA 971 and Glucophage in pH 1.2 hydrochloric acid buffer solution.**

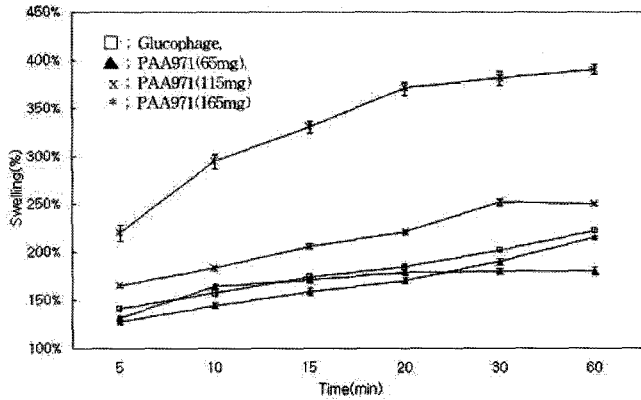


Figure 3—Expansion profiles of PAA 974 and Glucophage in pH 1.2 hydrochloric acid buffer solution.

mg (B3)을 함유한 정제의 팽창을 시험결과 에서도 조성 B3인 경우가 다른 조성 보다 1시간내 팽창율이 약 2배 큰 차이를 나타냈으며(Figure 3), 이는 PAA의 함량 증가에 따른 팽창을 증가를 나타내는 것으로 판단된다. 그리고 PAA 971과 PAA 974의 팽창을 비교시 PAA 974이 보다 주어진 시간내에서 큰 팽창을 나타내었다. 또한 PAA를 함유한 정제의 전체적인 팽창을 양상은 기존의 Glucophage정과 비교했을 때 실험 후 10분 이내에는 1.5배 이상의 결과를 나타내었고 시간이 경과되면서 15분 후에는 급속히 팽창하는 결과를 나타냈다. 그러나 정제의 강도면에서는 많이 약화되는 모습을 보여주었다. 결과적으로 PAA의 양의 증가에 따라 팽창율이 유의성 있게 증가되었지만, PAA의 양이 일정수준 (1정 기준 165 mg 이상)으로 많아질수록 정제의 강도가 점차 낮아지는 현상을 나타내었다.

**PAA의 함량에 따른 용출율의 변화**

조성 A1~A3, B1~B3으로 제조된 정제의 용출을 비교하기 위해 먼저 대조약으로 Glucophage정 12정을 대한약전 VII의 용출시험법에 따라 제 1액(pH 1.2)과 2액(pH 6.8)으로 1, 2, 3, 6, 10시간 동안 시험을 실시한 결과 각각의 경우 31.22±1.21%, 52.50±1.50%, 78.06±1.93%, 82.35±2.01%, 92.51±2.45% 및 31.23±1.62%, 49.94±1.53%, 76.90±2.16%, 82.36±2.24%, 93.29±2.32%의 용출율을 얻었으며, 이 결과는 용출시험액의 pH와 상관없이 서로 유사한 용출율을 나타내었다. 그리고 PAA를 함유하는 정제들의 경우 조성 A1, A2, B1 및 B2은 Glucophage정의 용출패턴과 비교시 큰 차이가 없었지만 조성 A3과 B3으로 제조된 정제의 경우 1시간 까지의 용출율은 거의 유사하게 나타났지만 2시간 시점에서 다른 정제에 비해 2배 증가된 용출 양상을 나타내었는데, 이는 1~2시간 용출율이 특히 약물의 흡수부위가 위장

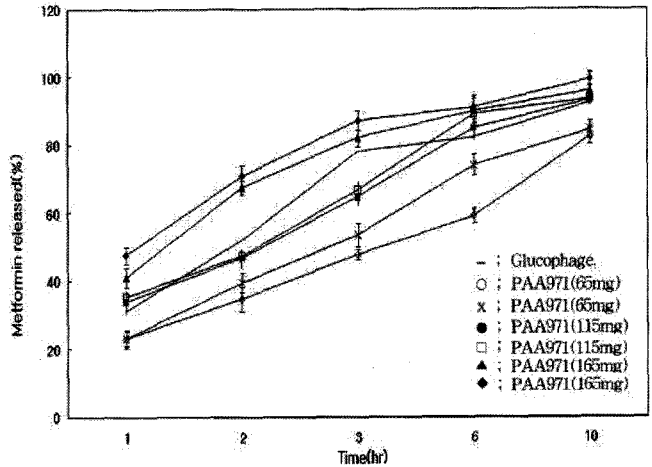


Figure 4—Dissolution profiles of Metformin hydrochloride from various type tablet in pH 1.2 buffer solution (37°C 1000 mL, 100 rpm).

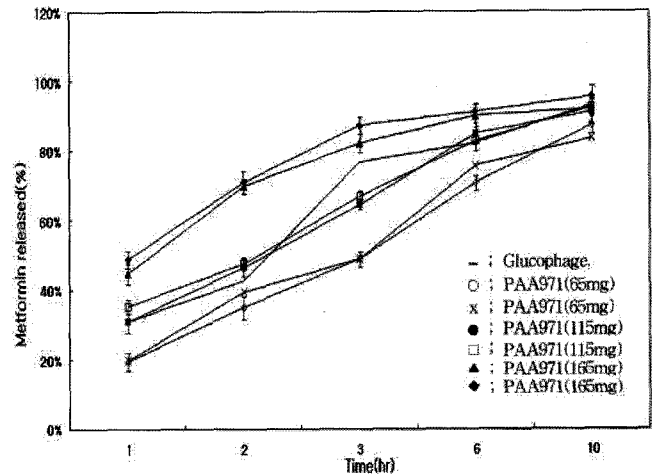


Figure 5—Dissolution profiles of Metformin hydrochloride from various type tablet in pH 6.8 buffer solution (37°C 1000 mL, 100 rpm).

및 소장 상부인 약물의 경우 위 정체로 인한 약물 흡수율에 영향을 미치는 인자로 판단되며, 또한 PAA의 함량이 증가함에 따라 용출을 변화는 zero-order release 형태를 나타냈다. 그리고 PAA의 양을 일정수준 이상으로 증가시킨 정제들의 경우는 일반적으로 초기 용출율이 매우 높게 나타났다 (Figure 4 및 Figure 5).

**결 론**

본 연구에서는 제2형 당뇨병 환자에게 많이 사용되는 혈당조절 약물인 Metformin HCl을 이용하여 결합제인 HPMC 및 PAA (Carbopol®)의 양을 조절한 새로운 formulation을 수립하고 습식과립법으로 정제를 제조하여 PAA의 양의 변화에 따른 팽창율과 용출율의 변화 양상을 실험 하

였다. 본 연구를 통해 특히 결합제인 HPMC 2208과 2910의 함유량을 일정하게 하고, PAA의 양을 적당히 조절한다면 정제의 강도를 유지하면서 팽창율을 증가시킬 수 있었으며, 또한 정제의 제조 과정 중 Mixing과정에서 에탄올이나 물의 사용량에 따라 정립되는 과립의 밀도가 변화되므로 충전량에 있어서 차이를 가져올 수 있기에 규격화된 양을 확립하는 것이 대량생산에서는 중요하다고 사료된다. 그리고 PAA의 양을 점차적으로 증가하므로 상대적으로 팽창율 및 용출율이 증가 하였지만 일정량 이상이 되면 정제의 경도가 점차적으로 낮아지는 결과를 나타내었다. 그 가운데 특히 PAA 971 (A3)과 974 (B3)의 함량을 165 mg으로 조절하여 제조한 정제에 있어 팽창율과 용출율이 1~2시간 시점에서 다른 조성 A1, A2, B1, B2의 경우 보다 2배정도 증가하는 유의성을 나타내었으며, 그리고 팽창율증가와 시간이 경과함에 따라 용출 패턴이 Zero-order reaction 양상을 나타내었다. 이것은 친수성이 강하고 흡수가 주로 위장관에 이루어지는 약물 Metformin HCl을 조성 A3, B3을 GR type의 정제하여 경구 투여 하였을 때 약물의 위장관내에 정체로 통과 시간을 지연시키고 동시에 약물방출을 일정하게 조절 할 수 있는 결과로, 위 정제 제형제조에 응용 가능하다고 사려된다.

### 감사의 말씀

이 연구는 2007년 중소기업청 산학연컨소시엄과제비에 의하여 (주)휴온스의 지원을 받아 진행한 연구 결과를 정리한 것이며 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

- 1) Deshpande, A.A., Rhodes, C.T., Shah, N.H. & Malick, A.W., Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence. *an overview, Drug Dev. Ind. Pharm.*, **22**(6), 531-539 (1996).
- 2) Davis, S.S., Formulation strategies for absorption windows. *Drug Dis. Today.*, **10**, 249-256 (2005).
- 3) Klausner, E.A., Lavy, E., Friedman, M., Hoffman, A., Expandable gastroretentive dosage forms. *J. Controlled. Release*, **90**, 143-162 (2003).
- 4) Frances, S., John, T.F., John, H.C., Luigi, G.M., Harbans, L.S. & Anne-Marie, S. The use of citric acid to prolong the in vivo gastro-retention of a floating dosage form in the fasted state. *J. Pharmaceutics*, **308**, 8-13 (2006).
- 5) Mahesh, C., Paras, J., Sachin, C., Rajesh, S. & Pradeep, V.,

Development of sustained release gastroretentive drug delivery system for ofloxacin: In vitro and in vivo evaluation. *Int. J. Pharmaceutics*, **304**, 178-184 (2005).

- 8) Antonio, A., Adriana, M.V., Edgard, F.C. & Joaquim, M., Effect of different types of fundoplication on the gastric emptying of liquids and gastric compliance in rats. *J. Pediatric Surgery*, **40**, 1551-1556 (2005).
- 9) Emmanuel, B.S., Michel, A., Simon, R., Sophie, H., Guillaume, S., Eric L. & Philippe, D., Modalities in Performing Capsule Endoscopy: Does it Influence Gastric Retention? *Gastrointestinal Endoscopy*, **61**, AB160 (2005).
- 10) Joon Yun, A., Patrick, Y.L. & Kimberly, A.B., Clinical benefits of hydration and volume expansion in a wide range of illnesses may be attributable to reduction of sympathovagal ratio. *Med. Hypotheses*, **64**(3), 646-650 (2005).
- 11) Torrado, S., Prada, P., Paloma M. de la Torre & Torrado, S., Chitosan-poly(acrylic) acid polyionic complex: in vivo study to demonstrate prolonged gastric retention. *Biomaterials*, **25**(5), 917-923 (2004).
- 12) Eytan, A., Klausner, E.L., Michael, F. & Amnon, H., Expandable gastroretentive dosage forms. *J. Controlled Release*, **90**(2), 143-162 (2003).
- 13) Snoeck, V., Huyghebaert, N., Cox, E., Vermeire, A., Saunders, J., Remon, J. P., Verschooten, F. & Goddeeris, B.M., Gastrointestinal transit time of nondisintegrating radioopaque pellets in suckling and recently weaned piglets. *J. Controlled Release*, **94**(1), 143-153 (2004).
- 14) Campbell, I.W., Management of Type2 diabetes mellitus with special reference to Metformin HCl therapy. *Diabetes Metabolism*, 191-196 (1991).
- 15) Groop, L.C., Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes care*, 740-751 (1992).
- 16) Davidson, M.B., An overview of Metformin HCl in the treatment of Type2 diabetes mellitus. *American J. Medicine*, 99-110 (1997).
- 17) Nattrass, M., Albert, K.G.M.M., Biguanides. *Diabetologia*, **14**, 17 (1978).
- 18) DeFranzo, R.A., Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Int. Medicine*, 281-303 (1999).
- 19) Jun, Chen., William, E., Blevins, H.P. & Kinam, P., Gastric retention properties of superporous hydrogel composites. *J. Controlled Release*, **64**(1-3), 39-51 (2000).
- 20) Brahma, N.S. & Kwon H, K., Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J. Controlled Release*, **63**(3), 235-259 (2000).
- 21) Thairs, S., Ruck, S., Jackson, S.J., Steele, R.J.C., Feely, L.C., Washington, C. & Washington, N., Effect of dose size, food and surface coating on the gastric residence and distribution of an ion exchange resin. *Int. J. Pharmaceutics*, **176**(1), 47-53 (1998).