

시판중인 매트릭스 정제의 팽윤력 비교 연구

김기택 · 김지수 · 박주환 · 이재영 · 조영우* · 양재권* · 장준희* · 최은선* · 김대덕#

서울대학교 약학대학, *대화제약(주)

(Received February 16, 2016; Revised February 26, 2016; Accepted March 1, 2016)

Swelling of Commercial Matrix Tablets Based on Carboxymethyl Cellulose Sodium and Alginic Acid

Ki Taek Kim, Ji Su Kim, Ju-Hwan Park, Jae-Young Lee, Yeong Woo Jo*,
Jae-Gwon Yang*, Jun Hee Jang*, Eun-Sun Choi* and Dae-Duk Kim#

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 08826, Korea

*Daehwa Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul 08805, Korea

Abstract — Alginic acid and carboxymethyl cellulose sodium are dietary fibers from plants. They have a swelling property and delay the gastric emptying time, thereby resulting in feeling satiated after oral administration, which may eventually contribute to loss of body weight. The goal of this study was to compare swelling property of three commercial matrix tablets based on alginic acid and carboxymethyl cellulose sodium. When the swelling was determined by the Korean Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) guideline, the tablet prepared by direct compression method with highly viscous swelling agent showed the highest swelling in acidic conditions. Water uptake of these tablets was rapid and completed within 30 min. Moreover, when the pH was changed from 2.5 to 6.8 buffer, the water uptake was not significantly changed in all tablets.

Keywords □ alginic acid, carboxymethyl cellulose sodium, tablet, swelling, water uptake

식이섬유의 섭취는 질병 예방과 건강 증진을 위한 식사지침으로 세계적으로 추천되고 있으며, 이것이 비만의 관리 및 체중 감량을 위한 유용한 방법이 될 수 있다는 연구 또한 계속적으로 보고되고 있다.^{1,2)} 식이섬유는 식물에서 유래된, 소화가 일어나지 않는 탄수화물류 및 리그닌을 포함하는 것으로 점성을 갖는 식이섬유는 음식물의 위 통과시간을 지연시켜 포만감을 느끼게 한다.³⁾ 알긴산은 갈조류로부터 추출되는 식이섬유 중 하나로서 점성을 갖고, 위 내의 산성 환경에서 겔을 형성하여 위 통과시간을 지연시키게 된다.⁴⁾ 최근의 연구에서, 일주일 동안 식사 전 알긴산 섭취를 한 실험군이 대조군에 비해 열량섭취가 유의적으로 낮았음을 보고하였다.⁵⁾ 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 또한 점성을 갖는 식이섬유 중 하나로, 식물세포벽의 구성성분인 셀룰로

오스 유래의 성분이다.³⁾ 이것 역시 위 내에서 물을 흡수하여 팽윤하고, 위 통과시간을 지연시킨다는 연구가 보고되어 있다.⁶⁾ 국내에는 일반의약품으로서 위의 두 가지의 팽윤성 고분자를 주성분으로 하는 매트릭스 정제가 음식물 섭취감소를 통한 체중감량의 보조요법 목적으로 시판되고 있는데, 한 개의 정제 당 200 mg의 알긴산과 100 mg의 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 함유하고 있다. 본 연구의 목적은, 알긴산과 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 주성분으로 하여 시판중인 세 가지 매트릭스 정제의 팽윤력을 비교 평가하고, 팽윤제의 분자량과 점도 및 제조공정이 팽윤에 미치는 영향을 고찰하는 것이다.

실험 방법

시약

시판 중인 세 가지 팽윤성 매트릭스 정제(각각 A정, B정, C정으로 명명, C정은 대화제약(주)의 미분정)는 시중의 약국에서 구입하였다. 알긴산과 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 기타 부형제 및 실험에 사용된 모든 시료는 대화제약(주)로부터 공급받았다.

#Corresponding Author

Dae-Duk Kim

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 08826, Korea

Tel.: 02-880-7870 Fax.: 02-873-9177

E-mail: ddkim@snu.ac.kr

Table I – Manufacturer and viscosity of swelling agents

Manufacturer	Alginate acid	Carboxymethylcellulose sodium		
	Qingdao Bright Moon Seaweed Group Co., Ltd.	GL-Chem Co., Ltd.	Bolak Co., Ltd.	Ashland Ltd.
Viscosity (cps)	≈ 20 ^a	1200~1600 ^c	30~56 ^b	25~50 ^c

^aViscosity of 0.5% (w/w) solution.

^bViscosity of 1.0% (w/w) solution.

^cViscosity of 2.0% (w/w) solution.

pH 완충액을 만들 때 사용한 모든 염, 인공위액의 pepsin과 인공장액의 pancreatine은 Sigma-Aldrich(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. 1N 수산화나트륨 용액과 1N 염산 용액은 Samchun pure chemical(Korea)에서 구입하였으며, 메탄올은 Fisher Scientific(Pittsburgs, PA, USA)에서 구입하여 사용하였다.

pH에 따른 정제의 팽윤력 평가

시판 중인 팽윤정의 약 1정 당 팽윤력(ml)은 식품의약품안전처에서 승인한 팽윤시험법을 응용하여 측정하였다.⁷⁾ 간단히 요약하면, 각 정제 10정을 가루로 한 후, 100 ml 메스실린더에 알긴산 1g 해당량(정제 5개 분량)을 넣고, 메탄올 5.0 ml를 넣고 1분간 교반 후 충분히 가라앉은 고형성분의 부피(V₁)를 측정하였다. 그 후 pH 완충액(pH 1.2, 2.5, 4.0, 6.8) 또는 인공위액 및 인공장액 50 ml를 가하면서 3분간 교반 후 24시간 경과 후의 고형성분의 부피(V₂)를 측정하였다. 팽윤시험에 근거한 팽윤력(ml/tablet)은 다음과 같은 식에 따라서 계산하였다.

$$1 \text{ 정당 팽윤력(ml/tablet)} = (V_2 - V_1) / 5$$

시간에 따른 정제의 수분 흡수량 평가

시간의 경과에 따른 각 정제의 수분 흡수량(water uptake, g)의 변화를 측정하기 위해서, 일정 시간 동안 팽윤된 고형성분을 원심분리한 후 상층액을 제거하고 고형성분의 무게를 측정하였다. 우선, 빈 50 ml conical tube(Corning Inc. NY, USA)의 무게(W₀)를 재었다. 각 정제 10정을 가루로 한 후, 정제 4개 분량(W₁)을 정확히 칭량하여 tube에 넣고, 40 ml의 pH 완충액(pH 2.5, 6.8)을 가하였다. 일정한 간격으로 tube를 흔들어서 정제의 고형성분이 굳지 않도록 하면서 계속 팽윤이 일어날 수 있게 하였다. 미리 정해진 시간(30분, 60분, 120분, 180분, 360분)에 tube를 3,000 rpm에서 5분간 원심분리를 하였다. 상층액을 완전히 제거한 후, tube의 무게(W₂)를 재었다. 다음의 식에 따라서 각각의 시간에서 정제가 흡수한 수분의 양을 계산하였다.

$$1 \text{ 정당 water uptake(g/tablet)} = \{W_2 - (W_0 + W_1)\} / 4$$

pH 2.5 완충액에서 pH 6.8 완충액으로 바뀔 때의 1 정당 water

uptake(g/tablet) 변화도 평가하였다. 즉, 위의 방법에 따라서 정제의 고형성분을 pH 2.5 완충액에서 1시간 동안 팽윤 시킨 후, 원심분리를 하여 water uptake(g/tablet)를 측정하였다. 그 뒤, 가라앉은 고형성분에 pH 6.8 완충액을 넣고 vortexing 하여 고형성분을 재 분산시켰다. 1시간 후, 원심분리를 하고 무게를 재어 pH 6.8 완충액에서의 water uptake(g/tablet)를 측정하였다.

팽윤제에 영향을 미치는 인자 및 경향성의 평가

팽윤력에 영향을 미치는 인자 및 경향성 평가를 위한 실험을 실시하였다. 팽윤력에 영향을 미치는 인자로는 팽윤제의 점도와 정제의 제조방법으로 설정하였다. 팽윤제로 사용한 알긴산과 카르복시메틸셀룰로오스나트륨에 대하여 시중에 유통되고 있는 원료의 제조사별 점도 및 정제의 제조방법에 따라 6가지 조건을 설정하고 각 조건에서 제조된 정제에 대하여 pH 2.5 완충액에서의 팽윤력을 측정하여 경향성을 평가하였다. 실험에 사용된 알긴산과 카르복시메틸셀룰로오스나트륨의 제조사 및 점도는 Table I과 같았다.

통계학적 유의성 검정

통계학적 유의성 검정은 one-way ANOVA test를 사용하였으며, 사후검정 방법으로는 Tukey's procedure 를 이용하여 95% 신뢰 수준으로 실시하였다. *p* 값이 0.05보다 작을 때, 통계적으로 유의적으로 차이가 있음을 *로 나타내었고, *p* 값이 0.001 보다 작을 경우, ***로 나타내었다.

결 과

pH에 따른 정제의 팽윤력 평가

식품의약품안전처에서 승인된 팽윤시험법을 응용하여 산성 pH(pH 1.2, 2.5, 4.0 buffer, 인공위액) 및 pH 6.8 media(pH 6.8 buffer, 인공장액)에서 측정된 세 가지 시판 중인 정제의 팽윤력(ml/tablet)은 Fig. 1와 같았다. 산성 조건인 pH 1.2, 2.5, 4.0 완충액 및 인공위액에서의 팽윤시험에서 C정이 다른 두 정제에 비해 유의적으로 가장 높은 팽윤력을 보였고, B정 및 A정 순으로 팽윤력이 낮았다(Fig. 1a). 반면에, pH 6.8 완충액 및 인공장액에

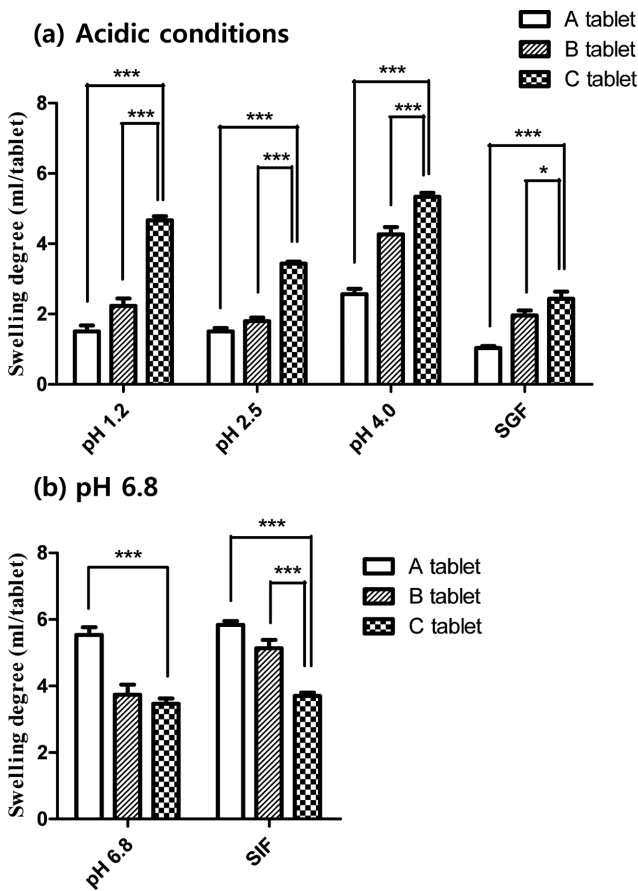


Fig. 1 – Swelling (ml/tablet) of three matrix tablets in acidic conditions (a) and pH 6.8 (b) after 24 hr (SGF; simulated gastric fluid, SIF; simulated intestinal fluid).

서의 팽윤력(Fig. 1b)은 A정이 가장 높았으며, C정은 A정 보다 유의성 있게 낮았다.

시간에 따른 정제의 수분 흡수량 평가

pH 2.5와 pH 6.8에서 시간의 경과에 따른 각 정제의 수분 흡수량(water uptake, g/tablet)의 변화를 측정된 결과는 Fig. 2와 같았다. 모든 정제에서 시간에 따른 수분 흡수량의 변화는 관찰되지 않았는데, 30분 때의 최초 수분 흡수량이 6시간까지 통계적으로 유의적인 차이를 보이지 않고 일정하게 유지되었다. 산성의 조건(pH 2.5)에서 수분 흡수량은 A정>C정>B정 순으로 크게 나타났지만, 세 가지 정제간의 뚜렷한 차이는 보이지 않았다. 반면에, pH 6.8 조건에서 수분 흡수량은 A정>B정>C정 순으로 크게 측정되었다. 특히, C정은 산성 조건에서 수분 흡수량이 높지 않으면서도 높은 팽윤력을 보인 반면 (Fig. 1a), A정은 pH 6.8 조건에서 높은 수분 흡수량을 보였고 이는 식약처의 팽윤시험법에서 높은 팽윤력을 보인 결과(Fig. 1b)와도 상응하는 점은 주목할 만하다.

pH 2.5 완충액에서 1시간 동안 팽윤시킨 후 수분 흡수량을 측

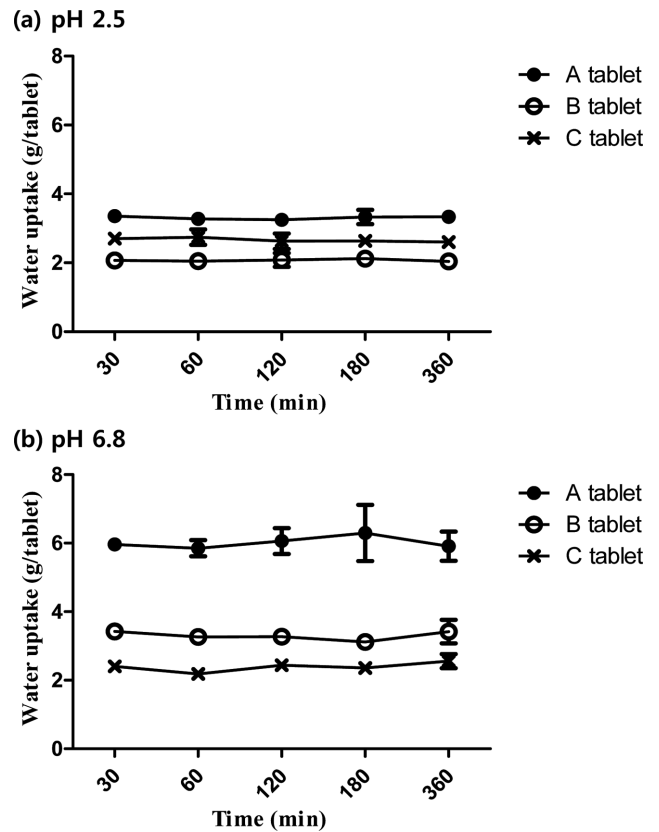


Fig. 2 – Change of water uptake (g/tablet) of matrix tablets in pH 2.5 (a) and pH 6.8 (b) buffer for 6 hr.

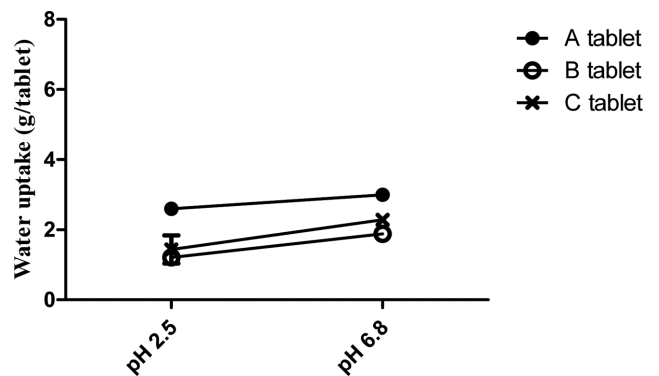


Fig. 3 – Water uptake changes of three tablets on pH buffer replacement for 1 hr.

정하고, 다시 pH 6.8 완충액으로 바꾸어서 1시간 더 팽윤시킨 후 수분 흡수량을 측정된 결과는 Fig. 3과 같았다. 즉, 산성조건인 pH 2.5에서 pH 6.8로 교체 했을 때, 세 가지 정제 모두 수분 흡수량이 약간 증가하는 경향을 보였지만, 통계학적으로 유의적인 차이는 보이지 않았다. 특히, pH 6.8 완충액으로 교체한 후의 수분 흡수량은 pH 6.8에서만 1시간 동안의 양(A정, B정, C정에서 각각 6.0, 3.5, 2.1 g/tablet, Fig. 2b)보다 매우 낮았으며, 오히려 pH 2.5 완충액에의 1시간 동안의 수분 흡수량(Fig. 2a)과

Table II – Composition and manufacturing process of matrix tablets

Formulation	Alginate acid		Carboxymethylcellulose sodium		Manufacturing process	Swelling degree in pH 2.5 (ml/tablet)
	Amount (mg/tablet)	Amount (mg/tablet)	Amount (mg/tablet)	Viscosity (cps)		
1	100	200	200	1200~1600	Direct compression	5.7
2	100	200	200	30~56	Direct compression	2.5
3	100	200	200	25~50	Direct compression	3.2
4	100	200	200	1200~1600	Wet granulation	3.3
5	100	200	200	30~56	Wet granulation	1.6
6	100	200	200	25~50	Wet granulation	0.6

유사하였다. 즉, 세 가지 정제의 수분 흡수량은 초기의 30분 이내에 최고점에 도달하며, 이후에 주위의 pH가 변화하여도 더 이상 증가하지 않음을 알 수 있었다.

팽윤제에 영향을 미치는 인자 및 경향성의 평가

팽윤제의 점도 및 정제의 제조방법에 따라 설정된 6가지 조건으로 제조된 정제에 대하여 pH 2.5 완충액에서의 팽윤력 시험을 실시한 결과는 Table II에 나타내었다. 팽윤제로 사용한 카르복시메틸셀룰로오스나트륨의 점도가 높을수록 팽윤력이 높아지는 경향을 나타내었다. 또한, 습식과립법보다는 직타법으로 정제를 제조하였을 경우에 팽윤력이 더 높은 경향을 나타내었다. 그리고, 제조사로부터 C정은 6가지 조건 중 Formulation 1의 조건(높은 점도의 카르복시메틸셀룰로오스나트륨과 직타법)으로 제조되었음을 확인하였다.

고 찰

고분자 매트릭스 정제의 팽윤은 내부로 일정 양 이상의 물이 도달하였을 때 진행되며, 일반적으로 고분자간의 인력보다 물과 고분자 사이의 인력이 큰 경우에 팽윤이 일어나게 된다.⁸⁾ 이러한 팽윤성 고분자 중의 하나인 카르복시메틸셀룰로오스나트륨의 팽윤은 카르복시메틸기의 치환 정도, 용매의 pH 및 이온강도, 고분자의 분자량 및 점도 등이 영향을 미칠 수 있다.⁹⁻¹¹⁾ 일반적으로, 같은 농도 조건에서 고분자의 평균분자량이 클수록 점도 또한 높은 것으로 알려져 있다.¹¹⁾ 분자량이 큰 고분자는 작은 고분자에 비해 고분자의 체인 길이가 길어서 물에 접하는 시간이 오래 걸리므로 상대적으로 팽윤이 느리게 일어날 수 있지만, 팽윤된 고분자의 침식 및 분해가 늦게 일어나기 때문에 전체적인 고분자의 팽윤력은 클 수 있다.¹²⁾ 또한, 습식과립법과 직타법의 제조공정의 차이에도 정제의 팽윤력이 달라질 수 있을 것으로 예상되는데, 이는 정제의 붕해 후 고분자 팽윤제 입자의 크기 및 표면적과 연관이 있다고 생각된다. 즉, 습식과립법으로 제조한 정제는 고분자가 다른 부형제와 함께 과립 상태로 존재하기 때문에 팽윤할 때 장애를 받을 수 있지만, 직타법으로 제조할 경우에는 상대적으로 물과의 접촉이 용이하므로 팽윤력도 커질 것

로 예상된다. 팽윤력에 영향을 미치는 인자 및 경향성 평가 결과를 통해서 Table II에서와 같이 정제의 제조시에 상대적으로 점도가 높은 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 사용하고 습식과립법보다는 직타법으로 제조할 경우에 높은 팽윤력을 나타내는 경향을 보였다. Fig. 1a의 산성 조건에서 C정이 A정 및 B정에 비해서 상대적으로 높은 팽윤력을 보였는데, 이는 매트릭스 정제의 제조시에 사용되는 팽윤제의 물성과 제조방법의 차이로부터 기인한 것으로 예상된다.

그러나, pH 6.8의 조건에서 오히려 A정 및 B정의 팽윤력이 C정 보다 높게 나타났다(Fig. 1b). 이는 A 및 B 정제의 정확한 조성과 원료의 물성에 대한 정보가 있어야 설명이 가능할 것으로 생각된다. 그럼에도 불구하고, 정제 투약 후 위장 내에서의 팽윤력이 높은 것이 포만감을 느끼게 하는 데에 더욱 효율적인 것으로 기대되므로, 산성의 조건에서 가장 팽윤력이 높은 C정이 다른 두 정제에 비해 더욱 포만감을 느끼게 할 것으로 생각된다. 더욱이, 정제의 수분 흡수량은 초기 30분대에서 더 이상 증가를 하지 않고(Fig. 2), 완충액의 pH를 2.5에서 6.8로 바꾸어도 처음의 수분 흡수량을 유지하는 것(Fig. 3)으로부터 위장 내에서의 초기 팽윤력이 높은 C정이 포만감을 높여 다른 두 정제 보다 효율적이라 판단된다.

결 론

음식물 섭취감소를 통한 체중감량의 보조요법을 목적으로 시판 중인 세 가지 팽윤성 매트릭스 정제에 대한 팽윤력을 비교해 본 결과, 모두 30분 이내에 신속히 팽윤이 일어났다. 산성의 조건에서는 C정의 팽윤력이 가장 컸지만, 수분 흡수량은 다른 정제와 크게 차이가 나지 않았다. 산성의 pH에서 pH 6.8로 교체하였음에도 세 가지 정제 모두 수분 흡수량은 거의 변화하지 않았다. 이러한 결과는, C정이 점도가 높은 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 사용하여 직타법으로 제조하였기 때문인 것으로 생각되며, 향후 이에 대한 체계적인 기전 연구가 필요한 것으로 사료된다. 이로서, 팽윤성 정제의 팽윤력은 첨가한 팽윤제의 물성과 정제의 제조 방법에 따라서 달라질 수 있으며, 위장관내에서의 pH에도 영향을 받는다는 것을 알 수 있었다.

감사의 말씀

이 논문은 (주)대화제약의 연구비지원에 의해 수행된 연구결과이며 지원에 감사드립니다.

References

- 1) Jensen, M. G., Kristensen, M. and Astrup, A. : Can alginate-based preloads increase weight loss beyond calorie restriction? A pilot study in obese individuals. *Appetite*. **57**, 601 (2011).
- 2) Salvin, J. L. : Dietary fiber and body weight. *Nutrition*. **21**, 411 (2005).
- 3) Institute of Medicine of the National Academies: *Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids*, The National Academies Press., Washington, D.C., p. 339 (2002).
- 4) Hoad, C. L., Rayment, P., Spiller, R. C., Marciani, L., Alonso, B. C., Traynor, C., Mela, D. J., Peters, P. F. and Gowland, P. A. : In vivo imaging of intragastric gelation and its effect on satiety in humans. *J. Nutr.* **134**, 2293 (2004).
- 5) Paxman, J. R., Richardson, J. C., Dettmar, P. W. and Corfe, B. M. : Daily ingestion of alginate reduces energy intake in free-living subjects. *Appetite*. **51**, 713 (2008).
- 6) Rainbird, A. L. and Low, A. G. : Effect of various types of dietary fibre on gastric emptying in growing pigs. *Br. J. Nutr.* **55**, 111 (1986).
- 7) Drug Information of MALLON tablet. Daehwa Pharm. Co., Ltd. (2015).
- 8) Wan, L. S., Heng, P. W. and Wong, L. F. : The effect of hydroxypropyl-methylcellulose on water penetration into a matrix system. *Int. J. Pharm.* **73**, 111 (1991).
- 9) Kuliche, W. M., Kull, A. H., Kull, W. and Thielking, H. : Characterization of aqueous carboxymethylcellulose solutions in terms of their molecular structure and its influence on rheological behavior. *Polymer*. **37**, 2723 (1996).
- 10) Bonferoni, M. C., Rossi, S., Ferrari, F., Bertoni, M. and Caramella, C. : Influence of medium on dissolution-erosion behavior of Na carboxymethylcellulose and on viscoelastic properties of gels. *Int. J. Pharm.* **117**, 41 (1995).
- 11) Du, B., Li, J., Zhang, H., Huang, L., Chen, P. and Zhou, J. : Influence of molecular weight and degree of substitution of carboxymethylcellulose on the stability of acidified milk drinks. *Food Hydrocolloids*. **23**, 1420 (2009).
- 12) Medarevic, D., Krstic, M., Stankovic, S., Grujic, B. and Ibric, S. : Polyethylene oxides as matrix forming agents: direct compression vs. wet granulation. *In Proceedings of 2nd Electron. Conf. Pharm. Sci.* **2**, 1 (2012).