Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society
Vol. 16, No. 11 pp. 7838-7843, 2015

http://dx.doi.org/10.5762/KAIS.2015.16.11.7838
ISSN 1975-4701 / eISSN 2288-4688

새로운 메트포르민 산부가염을 이용한 서방성 제형 평가

김동욱[1*]
[1]청주대학교 제약공학과

Evaluation of Sustained-release Dosage Form with Novel Metformin Salts

Dong-Wook Kim[1*]
[1]**Department of pharmaceutical Engineering, Cheongju University**

요 약 본 논문에서는 제 2형 당뇨병의 1차 선택약으로 사용되는 메트포르민 염산염이 통상적으로 1일 1000mg~2000mg의 고용량으로 투여되고 동시에 매우 높은 수성용해도를 가지므로 1일 1회 복용을 위한 약물방출제어시스템에 다량의 서방성 부형제를 필요로 하여 제형의 크기가 커져 복용이 어려운 문제점이 있다. 따라서 이를 개선하고자 상대적으로 수성용해도가 낮은 새로운 메트포르민 산부가염을 합성하여 서방성 정제에 적용하여 메트포르민의 방출을 확인하고자 하였다. 이를 위해 메트포르민 염산염을 원료로 하여 NaOH하에서 메트포르민 base를 만들고 여기에 산부가염을 반응시켜 6개의 새로운 메트포르민 산부가염들을 합성하였다. 또한 이들의 수성용해도를 측정하여 메트포르민 염산염에 비해 현저히 낮은 수성용해도를 가지는 메트포르민 스테아린산염을 확인하였고 메트포르민 서방성 제형에 적용하여 실제 약물의 방출제어에도 용출시험 결과, 12시간에서 약 2배의 약물방출제어 효과를 확인하였다. 결론적으로 새로운 메트포르민 산부가염을 통해 서방성 부형제의 양을 줄여 제형의 크기를 줄임으로써 보다 높은 환자의 복약순응도를 기대할 수 있을 것이다.

Abstract In this study, metformin hydrochloride for first choice of type 2 diabetes patient is administered relatively high dose, 1000 to 2000 mg orally once a day, and had very high water solubility, so it make difficult to swallow tablet to requires high amount of sustained release agent. To overcome these challenges, we used novel metformin salts had relatively low water solubility to minimize sustaining excipient for small size of dosage form. six novel metformin salts were synthesized by making metformin free form under reaction with NaOH and adding acid salts. we confirmed metformin stearate had the lowest water solubility and showed half drug release in dissolution study at 12hour. In conclusion, novel metformin salts had low water solubility can be used to reduce the size of sustained metformin tablet for improving patient compliance.

Keywords : Metformin, Salt, Solubility, Sustained release

1. 서론

메트포르민($C_4H_{11}N_5$, 분자량 129.1, Fig.1) 은 비구아니드계 당뇨병치료제로서 염산염의 형태로서 상용되고 있다. 메트포르민은 인슐린 비 의존성 당뇨병 치료제로서 식이요법으로 효과가 불충분한 경우에 단독으로 사용되거나 또는 설포닐우레아계, 티아졸리딘계, 디펩티 딜 펩티다아제-4 저해제 등과 병용하여 사용하고 있다. 메트포르민의 경우 통상적으로 1일 1000~2000mg이 투여되고 혈중반감기가 짧아 일반적으로 1일 2~3회로 나누어 복용하거나 서방성 제형을 통해 1일 1회 복용하는 제형으로 투여된다.[1-3] 그러나 메트포르민 염산염은 백

이 논문은 청주대학교 산업과학연구소가 지원한 학술연구조성비(특별연구과제)에 의해 연구되었음
*Corresponding Author : Dong-Wook Kim(Cheongju University)
Tel: +82-43-229-7984 email: Pharmengin@gmail.com
Received July 23, 2015 Revised (1st August 24, 2015, 2nd september 10, 2015, 3th september 16, 2015)
Accepted November 6, 2015 Published November 30, 2015

색의 점착성의 분말로써 매우 높은 수성용해도(>300mg/mL)를 가지며, 높은 습도 환경에서 흡습성이 강해 수분으로 인해 의약품 제조 시 다루기 힘든 문제가 있으며 이러한 메트포르민 염산염의 물리화학적 특성으로 인해 방출제어시스템의 제형화 시에 다량의 서방성 부형제를 필요로 하여 제형의 크기가 커지는 문제점이 있다.[4] 종래에 사용된 메트포르민 염산염의 서방성제제의 경우 고분자물질을 이용한 서방성 매트릭스형태의 제형과 삼투압을 이용한 약물 방출조절 제형, 부유시스템이나 점막부착시스템을 통해 위장 내 체류시간을 연장하여 생체이용률을 높이는 투여 형태 등 메트포르민 서방성 제형설계를 기반으로 개발되었으나 메트포르민 염산염의 수용해성을 낮추기 위하여 새로운 산부가염으로서 서방성 제형에 적용하는 방법은 개발되지 않았다.[5-10]

본 연구는 첫째, 메트포르민 염산염에 비해 물에 대한 용해도가 낮은 새로운 메트포르민 산부가염을 확인하고 둘째, 이를 통해 동일한 양의 서방성 부형제를 사용한 정제의 조성에서 수용해도가 낮은 메트포르민 산부가염을 이용한 경우, 약물의 방출패턴이 보다 서방화되는 것을 확인하고자 하였다. 이러한 결과를 통해 새로운 메트포르민 산부가염을 활용하여 정제의 크기를 줄임으로써 환자의 복약순응도를 개선하는데 활용될 수 있다.[11-13]

2. 실험재료 및 방법

2.1 시약 및 기기

시약은 metformin HCl(Farmhispania, Spain), 수산화나트륨(Merck, Germany), glutaric acid(ACROS, USA), pimeric acid(ACROS, USA), adipic acid(ACROS, USA), tosylic acid(ACROS, USA), stearic acid(ACROS, USA), hydroxy propyl methyl cellulose(HPMC, Shin-Etsu, Japan), lactose monohydrate(NZ, newzealand), Polyvinyl pyrorridone(BASF, Germany), magnesium stearate(Peter greven, Germany), Ammonium phosphate monobasic 98% (Daejung, Korea)과 용매로서 Methanol(HPLC grade, Daejung, Korea), Acetonitrile(HPLC grade, Daejung, Korea), water(3차 증류수)를 사용하였고 정제성형장치로는 단발타정기(Killian T-100, Germany)를 사용하고 분석기기로는 dissolution tester(Hanson SR8 PLUS, USA), HPLC(Agilent 1200, USA) 등을 사용하였다.

2.2 검체제조방법

2.2.1 메트포르민 산부가염

메트포르민 염산염 (10.0g, 60.4mmol), 수산화나트륨(2.42g, 60.4mol)을 30ml의 정제수에 투입하여 30분간 교반하고 용액을 40-45℃에서 감압농축 하였다. 반응기에 20% 에탄올 100ml을 투입하고 용해시킨 후, 다른 용기에서 산부가염으로서 각각 피머릭산, 글루탄산, 아디픽산, 토실릭산, 스테아린산을 에탄올 120ml에 녹여서 메트포르민 염산염 용액의 반응기로 투입하였다. 10℃ 이하에서 2시간 교반 후 여과하고 에탄올 20ml로 세척한 후, 60℃에서 6시간 건조하여 각각의 메트포르민 산부가염을 수득하여 NMR을 통해 구조를 확인하고 HPLC법를 통해 약물의 순도를 확인하였다.

2.2.2 서방성 제형

메트포르민 산부가염 중 용해도 측면에서 개선된 것들만을 골라 메트포르민으로서 메트포르민 염산염과 동일한 양으로 환산하여, Table 1과 같이서방성 부형제인 히드록시프로필메틸셀룰로오즈와 유당, 폴리비닐피롤리돈과 같이 혼합기에 넣고 혼합 후, 정제수를 넣으면서 혼합기 안에서 연합하였다. 연합물을 유동층건조기에서 건조하고 50메쉬 크기의 체로 정립 후, 마그네슘 스테아레이트와 혼합한 뒤 각각의 총 중량으로 타원형의 펀치를 사용하여 타정하였다.[15-18]

Table 1. Composition of metformin sustained release tablet

Metformin Salts	HPMC	Lactose	PVP(K-30)	Mg.Stearate
HCl 500.0	430.0			
Glutarate 598.4	430.0	300.0	350.0	50.0
Stearate 1248.6	430.0			

2.3 용해도 측정

실온(22±5℃)에서 정제수 30ml에 각각의 합성된 메트포르민 산부가염을 충분히 넣고 자석교반기로 교반하여 약 3시간 후에 검액를 채취하여 0.45um sylinge filter를 이용하여 여과한 후 vial에 담아 검액을 제조하였다.

2.4 용출시험

pH 6.8 인산염 완충액 900ml을 사용하여 37±5℃에서 대한약전 용출시험 제 2법, 패들법으로 회전수 50rpm에서 용출을 진행하였고 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20시간에서 5ml의 용출액을 채취하고 동량의 용출액으로 보충하였으며 채취한 용출액은 0.45um sylinge filter를 이용하여 여과한 후 vial에 담아 검액을 제조하였다. 이를 통해 시간별 약물 방출량을 정제의 함량에 대비하여 계산하여 시간에 따른 약물방출비율로 계산하여 그래프로 나타내었다.

2.5 HPLC의 분석

표준액으로 염산 메트포르민 표준품 30mg을 정밀하게 달아 아세토니트릴 100mL을 가하여 이 액 5mL을 정확하게 취해 이동상으로 10배 희석하여 표준액으로 한다. 검출기는 자외부흡광광도계로써 218nm 파장에서 측정하며 C18 컬럼(10μm, 250×4.6mm)를 사용하였고 이동상으로 1.7% w/v 제일인산암모늄을 제조한 후 인산으로 pH 3.0을 맞춘 용액을 사용하였다. 칼럼온도는 40 ℃로 하고 유속은 2.0 mL/min으로 하여 준비한 표준 액 및 검액을 분석하여 Fig. 2와 같은 크로마토그램을 통해 평가하였다.[18]

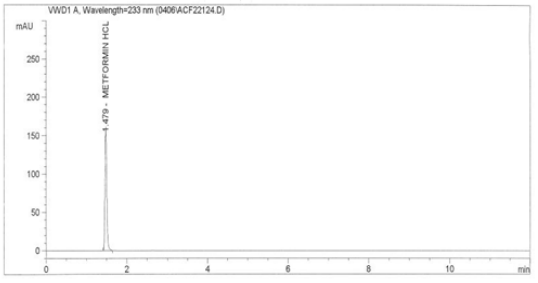


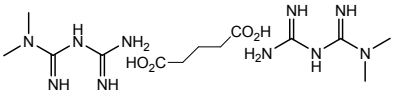
Fig. 2. The chromatogram of metformin for HPLC assay

3. 실험결과

3.1 메트포르민 산부가염의 제조

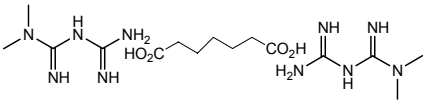
각각의 메트포르민 산부가염을 제조방법에 따라 합성하였고 NMR 및 HPLC 정량평가를 통해 예상되는 신규 산부가염의 구조를 Fig. 3과 같이 표시하였다. NMR 및 HPLC 정량평가 결과는 별도로 표시하지 않았으며 합성된 메트포르민 염들은 95%이상의 함량값을 나타내었다.

Metformin Glutarate



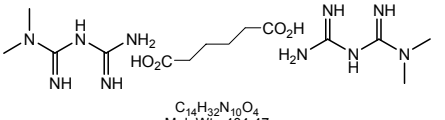
$C_{13}H_{30}N_{10}O_4$
Mol. Wt.: 390.44

Metformin Pimerate



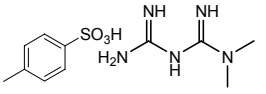
$C_{15}H_{34}N_{10}O_4$
Mol. Wt.: 418.5

Metformin Adipate



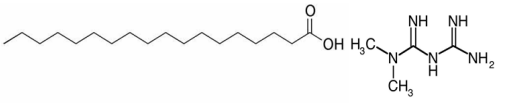
$C_{14}H_{32}N_{10}O_4$
Mol. Wt.: 404.47

Metformin Tosylate



$C_{11}H_{19}N_5O_3S$
Mol. Wt.: 301.37

Metformin Stearate



$C_{22}H_{47}N_5O_2$
Mol. wt: 413.7

Fig. 3. The structure of synthesized novel metformin salts

3.2 메트포르민 산부가염의 용해도

합성된 각각의 메트포르민 산부가염에 대한 용해도를 측정한 결과 Fig. 4와 같이 합성된 메트포르민 산부가염 중 메트포르민 글루타릭산염과 메트포르민 스테아린산염의 경우 메트포르민 염함유하는 서방성 정제의 제조에 있어 동일한 용출속도를 가지면서도 보다 적은 양의 서방성 부산염에 대비하여 낮은 용해도 결과를 나타내었으며 이러한 용해도 특성을 통해 메트포르민을 형제를 사용할 수 있을지 확인하기 위한 후보군으로 선정하였다.

또한 메트포르민과 2대1의 비율로 결합하는 메트포르민 글루타릭산염(환산된 분자량 195.2)의 경우 메트포르민 염산염과 유사한 수용해성을 보였고 메트포르민과 1대1의 비율로 결합하는 메트포르민 스테아린산염(분자량 413.7)의 경우 메트포르민 염산염에 비해 현저히 낮은 수용해성을 나타내어 약물의 방출조절에 필요한 서방성 부형제의 양을 줄이더라도 약물의 수용해성의 차이에 의해 보다 느린 약물방출이 가능한 제형을 제조할 수 있을 것으로 예상하였다.

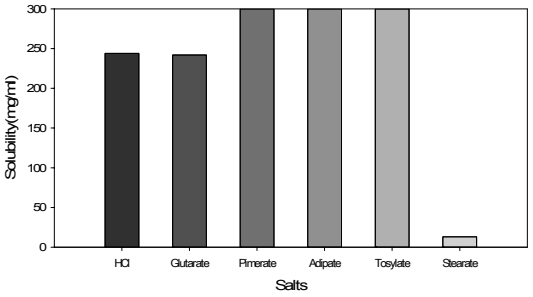


Fig. 4. Solubility of synthesized metformin salts

3.3 메트포르민 산부가염의 약물용출속도

메트포르민 산부가염의 용해도 시험을 통해 선정된 메트포르민 글루타릭산염과 메트포르민 스테아린산염에 대해 Table 1과 같이 메트포르민으로서 동일한 양이 포함되도록 분자량을 고려하여 주성분의 함유량을 정하고 정제의 서방성정제 특성을 나타내도록 하기 위해 서방성 부형제로서 고점도의 하이드록시프로필메칠셀룰로오즈를 사용하고 희석제로서 유당, 결합제로서 폴리피롤리돈, 활택제로서 마그네슘 스테아레이트를 각각 동일한 양으로 하여 제조된 서방성 정제의 약물방출시험결과 Fig. 5와 같이 메트포르민 산부가염의 용해도 결과와 유사한 패턴으로서 용해도가 낮은 메트포르민 산부가염이 상대적으로 느린 약물용출속도를 나타내는 것을 확인하였다. 이러한 결과를 바탕으로 메트포르민 서방성 제형에 있어 수용해성이 낮은 메트포르민 산부가염을 사용할 경우 보다 효과적인 약물방출조절이 가능할 수 있음을 확인하였다.

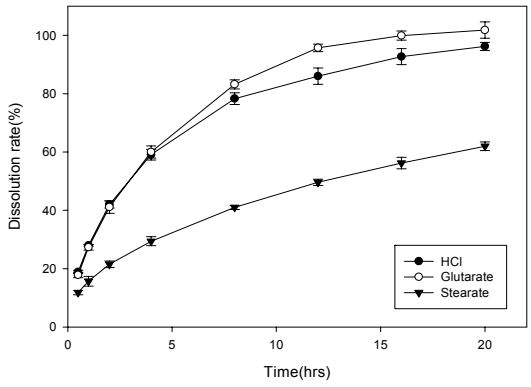


Fig. 5. Dissolution profile of metformin salt form

4. 고찰 및 결론

'본 실험은 제2형 당뇨병 치료제로서 1차 선택약물인 메트포르민의 경우 일반적으로 1000mg이상의 고용량의 서방성 제제로 투여되고 매우 수용성인 약물의 방출을 제어하기 위하여 다량의 서방성 부형제의 사용이 필요하다. 이에 환자복용편의성 향상을 위하여 투여제제의 크기를 감소시키기 위한 방법으로 새로운 메트포르민 산부가염을 통한 용해도 감소를 통해 서방성 부형제의 사용량을 줄일 수 있는 가능성을 확인하고자 하였다. 본 연구와 같은 목적의 선행연구에서는 제형설계 측면에서 삼투압을 이용한 약물방출을 유도하기 위해 소량의 반투과성 코팅을 활용하였다. 이는 약물 외에 추가되는 서방성 부형제의 양을 줄임으로써 상대적으로 투여제제의 크기를 감소시키는 시도가 있었으나 이는 일반적인 제조장치 외에 특수한 장치를 필요로 하는 단점이 있다.[20] 또한 위장 관에 장시간 체류할 수 있는 제형을 통해 생체이용률을 향상시켜 투여하는 용량을 감소시키는 제형에 대한 연구도 꾸준히 진행되어 왔으나 개체간의 체류시간 차이로 인해 상용화되지는 못했다.[5-8] 이에 본 연구를 통해 합성된 6종의 새로운 메트포르민 산부가염 중 메트포르민 염산염에 비해 메트포르민 스테아린산염이 유의적으로 낮은 용해도를 가지는 것으로 확인하였고 추가적으로 서방성 정제의 용출속도 측면에서도 낮은 용출속도를 보여 서방성 부형제의 사용량을 줄일 수 있는 가능성을 확인하였다. '약물의 용해도와 약물의 용출패턴을 비교해 볼 때 약물의 수성용해도가 낮을수록 서방성 제형에서의 약물방출이 서서히 일어나는 것을 확인할 수 있었다. 특

히 6시간 이후에 유사한 수성용해도를 보이는 메트포르민 염산염과 메트포르민 글루타릭산염의 용출차이가 발생하는 이유는 동일한 양의 서방성 부형제가 사용되나 분자량을 고려하여 메트포르민으로서 좀 더 많은 양의 메트포르민 글루타릭산염이 사용되었다. 이에 서방성 부형제 대비 주성분의 양이 상대적으로 많아 서방성부형제에서 형성된 겔층의 상대적인 점도감소에 따라 서방성 부형제를 통한 약물의 확산속도가 빨라지는 것으로 보고된 바와 일치하였다.(18) '메트포르민 스테아린산염의 경우 메트포르민 염산염에 비해 산부가염형태로서 분자량이 상대적으로 크기 때문에 최종제형의 크기를 유의적으로 감소시키기 어려울 것으로 예상된다. 따라서 제형의 크기를 보다 작게 감소시키기 위해서는 본 연구를 통해 확인된 메트포르민 산부가염 외에 보다 적은 분자량을 가지면서도 수성용해도가 낮은 메트포르민 산부가염으로서 최종 제형의 사이즈를 줄일 수 있는 물질을 추가적인 연구를 통해 확인할 예정이며 이를 활용하여 환자의 복용편의성을 향상시킬 수 있는 제형의 개발이 가능할 것으로 사료된다.'

References

[1] M. Rendell, Diabetes "New drug options and old choices", Consultant, Vol. 53, pp. 217-227, April, 2013.

[2] M. Ashiya, E. Richard, T. Smith, "Non-insulin therapies for type 2 diabetes", Nature Reviews Drug Discovery, Vol. 6, pp. 777-778, 2007.
DOI: http://dx.doi.org/10.1038/nrd2420

[3] S. M. Setter, J. L. Iltz, J. Thams, R. K. Campbell, "Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A clinical review with a focus on dual therapy", Clinical Therapeutics, Vol. 25(12), pp. 991–3026, 2003.
DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(03)90089-0

[4] G. G. Graham, J. Punt, M. Arora, R. O. Day, P. M. Doogue, J. Duong, J. T. Furlong, J. R. Greenfield, L. C. Greenup, C. M. Kirkpatrick, J. E. Ray, P. Timmins, M. K. Williams, "Clinical Pharmacokinetics of Metformin", Clinical Pharmacokinetics, Vol. 50(2), pp. 81-98, 2011.
DOI: http://dx.doi.org/10.2165/11534750-000000000-00000

[5] P. H. Marathe, Y. Wen, J. Norton, D.S. Greene, R.H. Barbhaiya, I.R. Wilding, "Effect of altered gastric emptying and gastrointestinal motility on metformin absorption", Clinical Pharmacology, Vol. 50, pp. 325-332, 2000.
DOI: http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00264.x

[6] D. Stepensky, M. Friedman, W. Srour, I. Raz, A. Hoffman, "Preclinical evaluation of pharmacokinetic pharmacodynamic rationale for oral CR metformin formulation", Journal of Controlled Release, Vol. 71, pp. 107–115, 2001.
DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659(00)00374-6

[7] U. K. Kotreka, M. C. Adeyeye, "Gastroretentive floating drug delivery system : a critical review", Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 28(1), pp. 47-99, 2011.
DOI: http://dx.doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst. v28.i1.20

[8] S. Arora, J. Ali, A. Ahuja, R. K. Khar, S. Baboota, "Floating Drug Delivery Systems: A Review", AAPS PharmSciTech., Vol. 6(3), pp. 372-390, 2005.
DOI: http://dx.doi.org/10.1208/pt060347

[9] M. Rajab, M. Jouma, R. H. Neubert, M. Dittgen, "Influence of water-soluble polymers on the in vitro performance of floating mucoadhesive tablets containing metformin", Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol. 40(7) pp. 879-85, 2014.
DOI: http://dx.doi.org/10.3109/03639045.2013.789052

[10] M. Rajab, M. Jouma, R. H. Neubert, M. Dittgen, "Optimization of a metformin effervescent floating tablet containing hydroxypropylmethylcellulose and stearic acid", Pharmazie, Vol. 65(2), pp. 97-101, 2010.

[11] S. M. Berge, L. D. Bighley, D. C. Monkhouse, "Pharmaceutical salts", Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 66(1), pp. 1-19, 1977.
DOI: http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600660104

[12] P. H. Stahl, C. G. Wermuth, "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002.

[13] J. B. Nanubolu, B. Sridhar, K. Ravikumar,, K. D. Sawant, T. A. Naik, L. N. Patkar, S. Cherukuvadac, B. Sreedhard, "Polymorphism in metformin embonate salt – recurrence of dimeric and tetrameric guanidinium–carboxylate synthons" Crystal Engineering Community, Vol. 15, pp. 4448-4464, 2013.
DOI: http://dx.doi.org/10.1039/c3ce26986h

[14] P. Timmins, W.J. Winter, S. K. Srivastava, A.E. Bretnall, C. Wei, G.L. Powers, "Salts of metformin and methods", US Patent 6,031,004, 2000.

[15] R.C. Rowe, P. J. Sheskey, S.C. Owen, "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th ed." Pharmaceutical Press, 2006.

[16] L. C. Block, L. O. Schmeling, A. G. Couto, M. A. S. Silva, M. P. Tagliari, T. M. B. Bresolin, S. C. Mourão, "Effect of binders on 500mg metformin hydrochloride tablets produced by wet granulation", Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences, Vol. 30(2), pp. 145-152, 2009.

[17] P. Timmins, A. B. Dennis, K. A. Vyas, "Biphasic controlled release delivery system for high solubility pharmaceutical and method", US Patent 6,475,521, 2002.

[18] J. W. Kamlesh, B. K. Rajendra, J. U. Milind, "Study on sustained-release metformin hydrochloride from matrix tablet: Influence of hydrophilic polymers and in vitro evaluation", International Journal Pharmaceutical Investigation, Vol. 1(3) pp. 157–163, 2011.
DOI: http://dx.doi.org/10.4103/2230-973X.85966

[19] H. G. Brittain "Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients" Vol. 25, pp. 243-293, 1998.

DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0099-5428(08)60757-1

[20] A. J. Wagstaff, D. P. Figgitt "Extended-release metformin hydrochloride. Single-composition osmotic tablet formulation" Treat Endocrinol. Vol. 3(5) pp. 327-32, 2004.
DOI: http://dx.doi.org/10.2165/00024677-200403050-00008

김 동 욱(Dong-Wook Kim) **[정회원]**

- 1997년 2월 : 경희대학교 약학과 (약학사)
- 1999년 2월 : 경희대학교 약학대학원 약학과 (약학석사)
- 2012년 8월 : 성균관대학교 약학대학원 약학과 (약학박사)
- 2013년 3월 ~ 현재 : 청주대학교 제약공학과 교수

<관심분야>
약물전달 시스템, 의약품 제조, 의약품 제형설계, 복합제