

## 가바펜틴을 함유한 위체류성 정제의 제조 및 용출 평가

유광희<sup>1</sup> · 이풍석<sup>1</sup> · 오의철<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>건일제약(주) R&D Center, <sup>2</sup>서울대학교 에스티에이치팜(주)  
(2009년 8월 3일 접수 · 2009년 8월 6일 수정 · 2009년 8월 7일 승인)

## Preparation and Dissolution Characteristics of A Gastro-Retentive Tablet System Containing Gabapentin

Kwang Hee You<sup>1</sup>, Pungsok Lee<sup>1</sup> and Euichaul Oh<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>R&D Center, Kuhnill Pharm. Co., Ltd., Seoul, 153-787, Korea  
<sup>2</sup>Seoul National University, STH Pharm, Inc., Seoul, 151-742, Korea  
(Received August 3, 2009 · Revised August 6, 2009 · Accepted August 7, 2009)

**ABSTRACT** – The objective of this investigation was to develop a gastro-retentive(GR) dosage form of gabapentin and was to evaluate of its dissolution characteristics. GR tablet consists of expandable core tablet matrix and semi-permeable membrane coating. Poloxamer 407 and sodium bicarbonate were used to prepare the core matrix. Polyvinyl acetate dispersion (Kollicoat SR30D<sup>®</sup>) and polyvinyl alcohol-polyethylene glycol copolymer (Kollicoat IR<sup>®</sup>) were employed to form the semi-permeable membrane. The GR tablets significantly expanded up to fivefold in simulated gastrointestinal fluids with no apparent damage of the coating membrane over 12 hours. Also, the swelling rate was controllable with the amount of sodium bicarbonate. The drug release was observed to be substantially sustained based on coating level. The release rate of gabapentin from the GR tablet was gradually slowed down as the coating amount was increased. The gabapentin GR tablet with 8% coating level showed a pseudo-zero order release kinetics over 12 hours. These results suggest that this swellable GR tablet system having semi-permeable membrane coating can be applicable for hydrophilic drug substances like gabapentin.

**Key words** – Gabapentin, Gastro-retentive tablet, Semi-permeable membrane

서방성 약물전달 시스템(sustained release drug delivery system) 중 하나인 위체류성(Gastro-Retentive) 약물전달 시스템은 약물이 일정시간 (12-24시간) 동안 위장에 머물면서 지속적으로 약물을 방출함으로써 소장상부에서 약물의 흡수를 극대화시킬 수 있는 경구용 약물전달기술이다. 위체류성 약물전달 시스템은 약물이 위에 체류하는 방법에 따라 부유 시스템 (Floating system), 생체부착시스템 (Bioadhesive system), 팽윤시스템 (Expansion system) 등으로 구분한다.<sup>1-7)</sup> 이 약물전달 시스템에 적용이 가능한 약물로는 captopril과 같이 장에서 분해가 되는 약물, misoprostol처럼 위장에 국소적으로 작용하는 약물, L-dopa처럼 흡수부위가 좁은 약물 또는 diazepam과 같이 높은 pH에서 용해도가 낮은 약물 등이 있다.<sup>8-11)</sup>

가바펜틴(gabapentin)은 신경전달물질인  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)와 구조적으로 유사하지만 GABA 수용체와는

상호작용을 하지 않는 것으로 알려진 약물이며, 전간 환자의 부분발작의 보조요법과 신경병성 통증 치료에 사용되고, 질환에 따라 매일 900mg-4800 mg의 2-4회에 나누어 복용한다.<sup>12)</sup> 따라서 서방제형으로 개발 시 환자의 복용편의성 측면에서 도움이 될 수 있다. 또한 물에 매우 잘 녹으며, 주로 상부위장관에서 흡수되기 때문에 위체류성 약물전달 시스템에도 적용이 가능하다.

본 연구에서는 가바펜틴을 모델약물로 위체류성 정제를 제조하고 그 용출특성을 평가하였다. 특히 위체류 시스템의 특징 중 하나인 팽윤성 정제와 약물의 방출을 조절하기 위한 semi-permeable membrane의 접목을 통하여 새로운 위체류 시스템의 가능성을 확인하고자 하였다.

### 실험 방법

#### 시약

모델 약물로 사용한 가바펜틴 (gabapentin)은 테바 (Teva, 이스라엘)에서 구입하였다. 팽윤성 고분자인 폴록사머 407

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)880-1347, E-mail : ecoh@sthpharm.co.kr

(poloxamer 407), 서방출성 semi-permeable membrane 제조에 사용한 Kollicoat SR30D® (polyvinyl acetate dispersion product)와 Kollicoat IR® (polyvinyl alcohol-polyethylene glycol copolymer)는 바스프 (BASF, 독일) 것을 씨티씨바이오 (한국)로부터 제공받았다. 그 밖에 부형제로 사용한 중탄산나트륨 (sodium bicarbonate), 미결정셀룰로오스 (MCC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), croscamellose sodium 등은 화원약품 (한국)으로부터 구매하여 사용하였다. 그 밖에 실험에 사용한 시약이나 용매는 특급 또는 HPLC급을 그대로 사용하였다.

### 기기

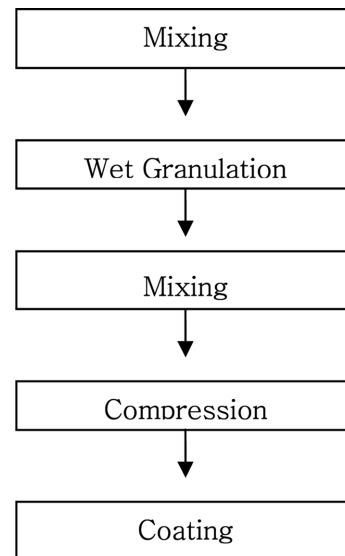
첨가제의 혼합 및 과립제조를 위해 고속혼합기 (YENCHEN, 대만)를 사용하였고, 단발타정기 (DOTT BONAPACE, 이태리)를 이용하여 정제를 타정하였다. 서방출성 유지하기 위한 semi-permeable membrane 코팅은 팬코팅기 (명오, 한국)를 이용하여 실시하였다. 약물의 방출특성 평가는 용출기 (Pharmatest, 독일)로 진행하였으며, HPLC (Dionex, 미국)를 이용하여 가바펜틴의 함량 및 용출률을 측정하였다.

### Gabapentin GR 정제의 제조

가바펜틴 GR 정제는 Scheme I과 같이 습식과립법으로 제조하였으며, Table I에 기재된 처방성분과 비율로 과립혼합타정코팅공정을 거쳐 제조하였다. 100 mesh 체로 사과한 가바펜틴, 폴록사머 407, MCC, croscamellose sodium을 차례로 고속혼합기에 넣고 혼합한 후 결합제인 5% HPC 용액을 추가하여 과립을 제조하였다. 열풍건조기(60°C)에서 5시간 동안 건조한 과립을 20 mesh 체로 정립한 후 중탄산나트륨 등 첨가제를 넣고 혼합하여 타정하였다. 타정 직후 정제의 성상, 붕해도, 경도, 건조감량 및 함량 등 물성을 측정하고, 약물의 서방출성을 위한 semi-permeable membrane 코팅을 실시하였다. 코팅액은 Table II와 같이 Kollicoat SR30D®과 Kollicoat IR®을 두 가지 비율로 혼합조제하여 사용하였으며, 코팅양에 따른 용출특성을 비교하였다.

### 용출 실험

제조한 가바펜틴 위체류성 정제를 대한약전 9개정 용출시험법 중 제 2법 (폐들법)에 따라서 물 900 mL에서 용출시험을 실시하였다. 용출기의 온도를 37.0±0.5°C, 속도를 50±5 rpm으로 고정하였고, 24시간 동안 정해진 시간에 검액을 2 mL씩 취했다. 이 때 물은 별도로 보충하지 않았다. 검액은 0.45 µm 필터로 여과한 후 HPLC를 이용하여 다음과



**Scheme I**—Manufacturing process of gabapentin gastro-retentive tablets

**Table I**—Formulation (F) Composition of Gabapentin Gastro-Retentive Tablet Systems

Ingredients	Weight (mg per tablet)		
	F1	F2	F3
Gabapentin	300	300	300
Poloxamer 407	120	120	120
Microcrystalline Cellulose	60	60	60
Hydroxypropyl Cellulose	15	15	15
Croscamellose Sodium	63.2	58.2	53.2
Sodium Bicarbonate	35	40	45
Silicon Dioxide	4.8	4.8	4.8
Magnesium Stearate	2	2	2
Total	600	600	600

같은 조건에서 분석하였다. 분석용 컬럼은 Waters사의 Xterra® C<sub>18</sub>(5 µm, 4.6×250 mm)를 사용하였으며, 이동상은 물:메탄올:아세트니트릴:인산염완충액을 55:35:10:0.1의 비율로 혼합하여 탈기한 후 사용하였다. 검출 파장은 210 nm, 유속은 1 mL/min이었으며 분석을 위해 20 µL의 시료를 HPLC에 주입하였다.

## 결과 및 고찰

### Gabapentin GR 정제의 제조

가바펜틴은 주로 소장상부에서 흡수되는 약물로서 흡수의

**Table II**—Composition of Coating Solutions and Coating Process Condition Employed for the Preparation of Gabapentin Gastro-Retentive Tablets

Composition		
Ingredients	Weight (mg per tablet)	
	3:1 <sup>a</sup>	5:1 <sup>a</sup>
Kollocoat SR 30D <sup>®b</sup>	18	20
Kollocoat IR White <sup>®c</sup>	6	4
Talc	2	2
TiO <sub>2</sub>	2	2
PEG6000	2	2
Total	30	30

<sup>a</sup>Combination ratio of Kollocoat SR 30D<sup>®</sup> to Kollocoat IR White<sup>®</sup><sup>b</sup>Polyvinyl acetate dispersion 30% for sustained-release pharmaceutical formulation<sup>c</sup>Polyvinyl alcohol-polyethylene glycol graft copolymer for immediate-release pharmaceutical formulation

Process Parameters	
Nozzle Size	1.0 mm
Inlet Air Volume	35 kgf/cm <sup>2</sup>
Inlet Temperature	65°C
Outlet Temperature	45°C
Atomizing Air Pressure	1.5 bar
Flow Rate	4.8 mL/min

극대화를 통한 효과 증대를 위해서 점막부착성 제형, 속방형 혼합 제형, 전구약물 (prodrug) 등 다양한 연구가 이루어지고 있다.<sup>13-15)</sup> 본 연구에서 제조한 가바펜틴 GR 정제는 고펡윤성 고분자를 이용, 위에서 정제가 커져 유문을 통과하지 못하도록 설계된 제형으로 폴록사머 407을 팽윤성 고분자로 사용하였으며, 중탄산나트륨의 양을 조절함으로써 정제의 팽윤 정도를 제어하고자 하였다. 또한 팽창된 상태를 유지하면서도 6-12시간 동안 약물을 지속적으로 방출할 수 있도록 유연한 서방출성 코팅기계인 Kollocoat SR 30D<sup>®</sup>와 속방성 코팅기계인 Kollocoat IR<sup>®</sup>을 3:1과 5:1의 비율로 혼합한 semi-permeable membrane을 정제 표면에 코팅하였다. 그 결과 중탄산나트륨의 양이 증가할수록 정제가 빠르게 부풀어 올랐으며, 원래 크기보다 5배정도까지 커지는 것을 확인하였다. 이러한 현상은 simulated gastric fluid(SGF)와 물 모두에서 유사하게 관찰되었다. Semi-permeable membrane은 정제가 5배 정도 팽창된 상태에서도 코팅막의 손상이 없이 잘 유지되었으며, 그를 통해 약물을 지속적으로 방출하는 것을 확인하였다.

Table I에 표시된 처방성분과 비율로 제조된 다양한 정제

**Table III**—Product Characteristics of Gabapentin Gastro-Retentive Tablets Prepared with Different Formulations

Parameters	F1	F2	F3
Hardness (kp)	9.4±0.3	9.9±0.6	9.8±0.1
Thickness (mm)	2.23±0.02	2.21±0.03	2.23±0.07
Friability (%) <sup>a</sup>	0.01	0.02	0.02
Dissolution (%) <sup>b</sup>	98.7±0.3	97.6±0.6	96.4±0.8
Loss on Drying (%) <sup>c</sup>	1.72±0.07	2.34±0.072	1.67±0.06
Content (%)	102.4±0.5	99.0±0.7	100.4±0.7

<sup>a</sup>Friability (%) =  $\frac{\text{initial weight} - \text{final weight}}{\text{initial weight}} \times 100$ <sup>b</sup>Mean Dissolution at 12 hr (Content%±S.D, n=3)<sup>c</sup>Loss on Drying at 105°C 30 min (water content%±S.D, n=3)**Table IV**—Formulation Composition of Gabapentin Gastro-Retentive (GR) Tablets Applying for a Patent from Depomed Inc. (US Patent: Application Number US2004-903879)

Ingredients	Weight (mg per tablet)	
	GR6	GR8
Gabapentin	300	300
Methocel K15M	0	147
Methocel K4M	111	0
PolyOx WSR303	147	147
Avicel PH101	87	50
Methocel E5	18	18
Manesium Stearate	7	7
Total	670	670

에 대한 물리적 특성을 평가한 결과를 Table III에 정리하였다. 처방별 경도, 두께, 마손도가 유사한 값을 나타내는 것으로 보아 동일조건에서 정제가 제조되었음을 알 수 있었으며, 함량을 분석한 결과 99.0-102.4%로 제조공정 중의 주성분 손실이 거의 나타나지 않았다. 코팅 조건이나 상태를 고려하여 Kollocoat SR30D<sup>®</sup>과 Kollocoat IR<sup>®</sup>을 3:1로 혼합한 조성을 최종 코팅액으로 고정하였고, 코팅양에 따른 용출효과를 확인하기 위해 2-8%로 코팅양을 변화시키며 비교하였다. 그 결과 2% 코팅의 경우 2시간 만에 약 90%의 약물이 용출되었으나 코팅양을 증가시킬수록 기대했던 서방출성의 용출경향을 나타내기 시작했으며, 6%이상에서는 zero-order에 가까워지는 특성을 나타내었다 (Figure 1). 코어 정제의 처방을 변경한 경우에도 12시간 용출률이 96.4-98.7%로 일정하게 나타났으며, 이런 결과로부터 Kollocoat SR30D<sup>®</sup>과 Kollocoat IR<sup>®</sup>을 이용한 semi-permeable membrane 코팅이 비교적 안정하면서도 기대했던 서방출성의 특성을 갖는 코

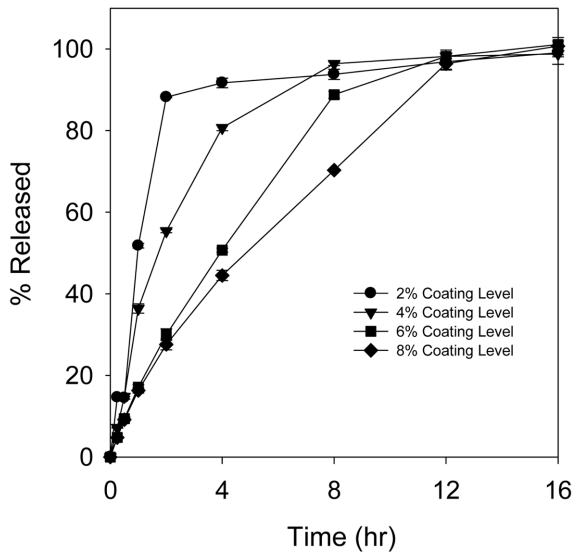


Figure 1—Effect of coating level on the release of gabapentin from semi-permeable membrane coated tablets in purified water (n=3).

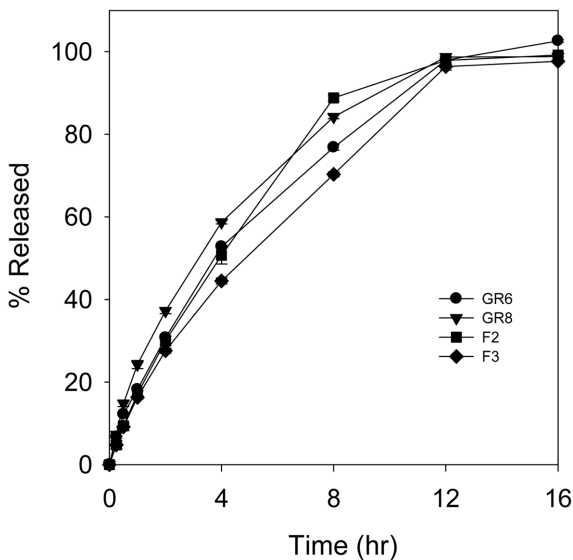


Figure 2—Dissolution profiles of gabapentin in purified water from the gastro-retentive tablets prepared with different formulations (n=3).

팅차방임을 확인할 수 있었다.

**용출 실험**

본 연구에서 제조된 가바펜틴 GR 정제의 용출특성을 알아보기로 Depomed (인도)사에서 개발된 매트릭스형 가바펜틴 GR 제형을 공개된 특허 (US2004-903879)를 기초로 재현한 후 용출을 비교하였다. 매트릭스형 방출제어 기술을 적용한 Depomed사의 가바펜틴 GR 제형과 코팅형 방출제어

기술을 적용한 본 연구는 기술적 차이에도 불구하고 두 제제간의 용출경향은 유사한 결과를 나타내었으며 앞서 확인한 12시간 지속방출의 특성을 재차 확인할 수 있었다 (Figure 2). 시간에 따른 용출률을 보면 GR6 처방과 F3 처방이 각각 4시간에서 52.8±1.8%와 44.51±0.6%, 8시간에서 76.8±1.7%와 70.32±0.5%, 12시간에서 98±0.35%와 96.4±0.7%로 각 시간에서의 용출률 차가 10% 이내로 매우 유사함을 확인하였다. 그러나 F2 처방과 F3 처방간의 결과를 보면 중탄산나트륨 양을 변화시켜 팽창 정도를 다르게 조절하였을 때, 그 팽윤된 크기에 비례해서 용출이 일어나지는 않았다. 이는 중탄산나트륨에 의한 크기 증가보다 croscamellose sodium의 감소에 따른 정제 내부부의 수분 침투(wicking) 감소에 의한 것으로 판단되며, 이러한 결과는 crospovidone 감소에 의해 ofloxacin 위체류 정제의 용출이 감소되었다는 Chavanpatil et al.의 연구와도 유사한 결과라 할 수 있다.<sup>16)</sup> 이것은 단순히 정제의 팽윤된 정도 뿐만 아니라 코팅상태나 core정제의 상태 등 다양한 원인이 용출에 영향을 주고 있음을 시사한다.

**결 론**

본 연구는 semi-permeable membrane을 응용한 팽윤성 위체류시스템을 가바펜틴에 적용할 수 있는지 평가하고자 하였다. 가바펜틴 GR 정제는 팽윤성 고분자를 사용한 코어 정제와 약물의 방출을 제어하기 위한 semi-permeable membrane으로 구성이 되어 있다. 이상적인 위체류시스템이 되기 위해서는 위에서 12-24시간 동안 머무르면서 지속적으로 약물을 방출하는 것이 필요하다. 따라서 팽창성 고분자인 폴록사머 407와 발포제인 중탄산나트륨의 조합하여 팽윤성 정제를 제조하였고, 정제 표면에 Kollicoat SR30D<sup>®</sup>와 Kollicoat IR<sup>®</sup>을 혼합한 semi-permeable membrane을 코팅함으로써 팽윤성 위체류 정제를 제조하였다. 용출시험 결과 12시간 이후에도 방출제어를 위한 코팅막이 온전하게 유지됨을 확인하였고 또한 가바펜틴은 12시간 동안 pseudo-zero order로 방출되는 것으로 보인다. 이상의 결과로부터 팽윤성 정제와 semi-permeable membrane을 혼합한 새로운 위체류성 서방정제의 개발 가능성을 확인할 수 있었으며, 가바펜틴과 비슷한 물성을 지닌 다른 약물에도 적용이 가능할 것으로 기대된다.

**참고문헌**

1) A.A. Deshpande, C.T. Rhodes, N.H. Shah and A.W. Malick,

- Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **22**(6), 531-539 (1996).
- 2) A. Streuble, J. Siepmann and R. Bodmeier, Gastroretentive drug delivery systems, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **3**(2), 217-233 (2006)
  - 3) Y.D. Tang, S.S. Venkatraman, F.Y.C. Boey and L.W. Wang, Sustained release of hydrophobic and hydrophilic drugs from a floating dosage form, *J. Pharmaceutics*, **336**, 159-165 (2007).
  - 4) E.A. Klausner, E. Lavy, M. Friedman, A. Hoffinan, Expandable gastroretentive dosage form, *J. Control. Release*, **90**, 142-162 (2003).
  - 5) S. Frances, T.F. John, H.C. John, G.M. Luigi, L.S. Harbrans and S. Anne-marie, The use of citric acid to prolong the in vivo gastro retention of floating dosage form in the fasted state, *Int. J. Pharmaceutics*, **308**, 8-13 (2006).
  - 6) B.N. Singh and H.N. Kim, Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention, *J. Control. Release*, **63**, 235-259 (2000).
  - 7) S.S. Ahmed and J.W. Ayres, Bioavailability of riboflavin from a gastric retention formulation, *Int. J. Pharmaceutics*, **330**, 146-154 (2007).
  - 8) L. Meka, B. Kesavan, K.M. Chinnala, V. Vobalaboina, and M.R. Yamsani1, Preparation of a matrix type multiple-unit gastro retentive floating drug delivery system for captopril based on gas formation technique: In vitro evaluation, *AAPS PharmSciTech*, **9**(2), 612-618 (2008).
  - 9) M. Oth, M. Franz, J. Timmermans and A. Möes, The bilayer floating capsule: a stomach-directed drug delivery system for misoprostol. *Pharm. Res.* **9**, 298-302 (1992)
  - 10) E.A. Klausner, S. Eyal, E. Lavy, M. Friedman and A. Hoffmana, Novel levodopa gastroretentive dosage form: in-vivo evaluation in dogs, *J.Control. Release*, **88**, 117-126 (2003).
  - 11) A. Amin, T. Shah, D. Parikh and M Shah, Progress in swellable & low density excipients for prolonged gastric retention, *Drug Delivery Tech.*, (Feb), 22-26 (2008).
  - 12) H.Y. Cho, H.A. Kang, E.J. Park, S.W. Oh, J.D. Moon and Y.B. Lee, Bioequivalence of Kuhnil Gabapentin capsule 300 mg to Neurontin capsule 300 mg (gabapentin 300mg), *J. Kor. Pharm. Sci.*, **35**(3), 193-199 (2005).
  - 13) T. Gordi, V. Cowles, Y.K. Chiang and E. Hou, Gabapentin pharmacokinetics after the administration of a gastric retentive formulation in postmenopausal women with hot flashes, *Abstracts No. 1839, AAPS Annual Meeting*, (2008).
  - 14) V. Cowles, G Gusler, R. Gu, J. Louie-Helm, E. Hou and B. Berner, Dose Proportionality of Gabapentin Gastric Retentive Extended-Release Tablets in Beagle Dog, *Abstracts No. 2109, AAPS Annual Meeting*, (2006).
  - 15) T. Gordi, E. Hou, S. Kasichayanula and B. Berner, Pharmacokinetics of gabapentin after a single day and at steady state following the administration of gastric-retentive-extended-release and immediate-release tablets: A randomized, open-label, multiple-dose, tree-way crossover, exploratory study in healthy subjects, *Clinical Therapeutics*, **30**(5), 909-916 (2008).
  - 16) M. Chavanpatil, P. Jain, S. Chaudhari, R. Shear and P. Vavia, Development of sustained release gastroretentive drug delivery system for ofloxacin: In vitro and in vivo evaluation, *Int. J. Pharm.* **304**, 178-184 (2005).