

동결 건조법을 이용한 옥천산 캡슐 제형 개발에 관한 연구

오명숙¹⁾, 김도림¹⁾, 강지웅¹⁾, 장문석²⁾, 박선민³⁾, 고병섭⁴⁾, 박성규^{1)*}

1: 경희대학교 한의과대학 방제학교실, 2: 하버드대학교 의과대학 소아병원, 3: 호서대학교
자연과학대학, 4: 한국한의학연구원

Abstract

A Study of Okchun-San Formulation for Freeze Drying Capsulation

Myung Sook Oh¹⁾, Do Rim Kim¹⁾, Ji Ung Kang, Mun Seog Chang²⁾, Sunmin Park³⁾,
Byoung-Seob Ko⁴⁾, Seong Kyu Park^{1)*}

1: Dept. of Prescriptionology, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University, #1
Hoeki-dong Dongdaemoon-gu, Seoul 130-701, Korea,

2: Dept. of Medicine, Division of Newborn Medicine, Children's Hospital and Harvard
Medical School,

3: Food and Nutrition, Hoseo University,

4: Korea Institute of Oriental Medicine

Objective : Okchun-San(OCS) is known as an effective herbal medicine on Type 2 diabetes. We performed to change OCS formulation for freeze drying capsulation.

Methods : The mixtures of OCS were extracted with water. Finally, the filtered solution were evaporated and lyophilized to dry granules. The various ratio of excipients were studied to determine the formation for capsulizing. The samples were inspected for any difference in color, taste and appearance.

Results: The prepared form of OCS were dried and weighted 260kg. The lyophilized

교신저자 : 박 성 규

서울시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 한의과대학 방제학교실

Tel : 02-961-0330, Fax : 02-961-0536, e-mail : cervus@chol.com

접수 : 2005/06/12

채택 : 2005/06/18

dry powder yielding 40kg. The suitable ratio of OCS-dry powder and excipient was 10:1. The average weights of OCS and placebo capsules were $440 \pm 5.28\text{mg}$, $465 \pm 7.95\text{mg}$, respectively. There was no notable change in color and appearance for both capsuled samples throughout the study period.

Conclusions: Therefore it can be concluded that freeze drying capsulation is appropriate form of OCS.

Key Word : Okchun-San(OCS), freeze drying, capsulation, formation

I. 緒 論

당뇨병은 췌장에 있는 Langerhans 섬의 β -세포에서 분비되는 인슐린의 생리작용이 저조하거나 충분한 양의 인슐린이 공급되지 못함으로써 발생하는 만성대사질환으로 고혈당과 당뇨, 케톤산증과 혼수상태 등이 나타난다¹⁾.

세계적으로 전체 당뇨병 환자의 90-95%가 제2형 당뇨병으로 밝혀져 있으며²⁾, 엄격한 혈당조절은 당뇨병성 합병증의 발생을 예방하거나 지연시킬 수 있음이 밝혀져 있다³⁾.

당뇨병 치료에서 혈당조절의 중요성은 어느 때보다도 강조되고 있는 실정이지만⁴⁾, 현재까지 제2형 당뇨병의 치료에 효과적인 약제들은 엄격한 혈당조절이나 당뇨병의 합병증을 예방하는데 부족한 점이 많으며, 더욱 새로운 치료제의 개발이 요구되고 있다⁵⁾.

소갈의 치료 처방으로 上消, 中消, 下消 등의 증상을 포괄하여 사용하는 것으로 옥천산(玉泉散)이 기록되어 있다⁶⁾. 가미옥천산은 동의보감의 소갈문에 수록되어 있는 옥천산 처방을 근거로 인슐린성 물질의 탐

색을 통하여 보고된 의이인을 가미하여 구성된 한약 처방이다⁷⁾. 최근의 연구 보고에 따르면 가미옥천산은 제2형 당뇨병의 동물 모델인 db/db 마우스에 대하여 항 당뇨 효과가 있음이 보고된 바 있으며⁸⁾, 3T3-L1 adipocytes에서 인슐린작용을 향상시키는 인슐린 민감성 물질이 함유되어 있음이 보고되었다⁹⁾.

약물은 위장관의 가용성 성분이나 제제 중의 활성, 비활성 성분 등과 상호 작용을 일으켜 흡수나 생리 활성에 변화를 가져오는 일이 있다¹⁰⁾. 가미옥천산은 薏苡仁 외에 6종의 한약으로 구성되어 있는 탕제의 제형으로 물 추출에 의한 전탕액을 복용한다⁶⁾.

본 실험에서는 가미옥천산의 항 당뇨 효과를 평가하기 위한 임상 시험용 제형을 제조하기 위하여, 물 추출 후 동결건조된 분말의 제형을 캡슐 제형으로 변형하는 것이 가능한지의 여부를 연구하여 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 약재 및 기기

본 실험에서 사용된 약재는 薏苡仁, 天花粉, 葛根, 麥門冬, 生地黃, 五味子, 甘草이며, 부형제로는 糯米를 사용하였다. 모든 약재는 서울 원광약업사에서 구입한 후 한국한의약연구원에서 엄격하게 감별하여 사용하였고, 일련번호를 붙이고 한국한의약연구원 표본실에 보관하고 있다.

열수 추출용 heating tank(1,500L, Ebenco, USA), centrifugal engineers(No-160, Fukushinma, Japan), vacuum evaporator(1000L, Ebenco, USA), 동결건조기(Ilsin, Korea)를 사용하였고, 자동화 캡슐 포장기는 SF-40모델(Sejong, Korea)로서 사용캡슐은 캡슐 1호를 사용하였다.

2. 시료의 제조

1) 시료의 추출

(1) 열수 추출

가미옥천산의 약재 260kg 중 130kg을 부직포에 나누어 담은 후 물 800L를 넣어 1,500L 용량의 heating tank(Ebenco, USA)에서 85-95℃의 온도로 5시간동안 열수 추출하였다.

(2) 연속 원심분리

열수 추출된 원액 600L를 centrifugal engineers(Fukushinma, Japan)를 이용하여 14,000rpm으로 2시간 동안 연속 원심 분리하여 이물질 제거하였다.

(3) 진공농축

원심 분리된 원액을 동결건조하기 전에 진공을 걸어 농축하였다. 1,000L 용량의 vacuum evaporator(Ebenco, USA)를 사용하여 4시간 동안 진공 농축하여 200L로 농축하였다.

(4) 동결건조

농축된 원액 약 200L를 동결건조기(Ilsin, Korea)로 4일 동안 동결 건조하여 20kg의 동결 건조된 분말을 얻었다.

열수 추출부터 동결 건조의 과정을 2회 시행하여 총 40kg의 동결 건조된 약제를 얻었다(회수율 15.4%).

2) 캡슐 제형의 제조

(1) 시료의 분쇄

동결건조 후 얻어진 불규칙한 성상의 약제를 분쇄기를 이용하여 분쇄하여 180mesh 체를 통과하는 것을 시료로 사용하였다.

(2) 부형제의 혼합

동결 건조 후 얻어진 약제와 찹쌀가루를 10:1의 비율로 혼합하여 가미옥천산 시험 물질로 사용하였다.

찹쌀가루는 수분의 제거를 위하여 120℃에서 over night 건조하여 사용하였다. 구체적으로는 약제 7kg과 찹쌀가루 700g을 혼합기로 20분동안 균질하게 혼합하였다.

(3) 캡슐의 충전

자동화 캡슐 포장기를 사용하여 시험 물질을 캡슐 충전하였다. 사용 캡슐은 캡슐 1호를 사용하였다.

(4) Placebo 제조

임상시험에 사용될 위약은 약제를 포함하지 않은 찹쌀가루 4kg을 사용하여 캡슐을 제조하였다.

3. 시료의 무게 측정

제조된 캡슐 시료를 20정 취하여 평균 무게를 측정하였다.

제조된 캡슐 시료는 100개 단위로 밀폐 용기에 포장하여 상온에 방치하였다. 7일까지는 1일 간격으로 그 이후에는 1주 간격으로 31일까지 외관적 성상과 맛을 관찰하였다.

4. 물리적 안정성 측정

Ⅲ. 結 果

1. 캡슐 시료의 제조 수량

가미옥천산의 약재 260kg을 열수 추출하여 최종 40kg의 동결 건조된 약제를 추출하였다(회수율 15.4%). 동결 건조된 약제와 찹쌀가루를 10:1의 비율로 혼합하여 캡슐 1호에 충전하여 총 13,000개의 캡슐로 제형 변경하였다.

위약은 약재를 포함하지 않은 찹쌀가루 4kg을 사용하여 총 6,200개의 캡슐을 제조하였다(Table 1).

Table 1. Total number of capsule drugs

Sample	Capsule number
OCS	13,000
Placebo	6,200

OCS: Okchun-San

2. 중량 편차 결과

가미옥천산 시험 물질과 위약 캡슐의 평균 무게는 측정 결과 각각 $440 \pm 5.28\text{mg}$, $465 \pm 7.95\text{mg}$ 이었다(Table 2).

Table 2. Average weight of capsule drugs

Capsule	Weight(mg)
OCS	440 ± 5.28
Placebo	465 ± 7.95

Each value is mean±standard deviation

3. 물리적 안정성

제조된 가미옥천산 캡슐 시료를 실험기간 동안 관찰한 결과 색깔의 변화나 기타 특이한 변화는 없었으며 단 맛과 신 맛을 나타내었다.

IV. 考 察 및 結 論

가미옥천산은 제2형 당뇨병의 동물 모델인 db/db 마우스에 대하여 항 당뇨 효과가 있음이 보고된 바 있는 처방이다⁸⁾. 가미옥천산을 임상 시험용 시료로 제조하기 위하여 제형의 변화를 시행하였다.

가미옥천산의 기본 처방은 동의보감 잡병편 6권의 소갈문에 기록되어 있는 옥천산이다. 옥천산의 제형은 물 추출에 의한 탕제이지만, db/db 마우스에 대한 선행 연구에서는 물 추출후 동결 건조한 분말 제형을 사용하였다. 그러나 임상 시험용 시료로서 분말 제형은 복용의 불편함과 복용량의 부정확하므로 제형의 변형이 요구되었다. 제형의 종류는 내복약의 경우 일반적으로 액제, 산제, 정제 및 캡슐제가 사용되고 있으며, 본 연구에서는 동결 건조된 분말의 성상을 고려하여 경질 캡슐 제형을 선택하였다.

제형 결정의 요소는 불쾌한 맛 또는 냄새 등의 방지와 방습 등의 목적을 충족해야 하며, 물리화학적 변화와 생물학적 변화를 야기하지 않는 제형이어야 한다¹¹⁾.

동물 실험에 사용되는 시료는 투여 용량이 적어 실험실에서 제조가 가능하지만, 임상시험용 시료는 시험 기간과 시험 참여자의 수와 비례하여 증가하므로 대용량의 제조 설비를 활용하여 제작되어야 하는 특성이 있다. 향후 한약 제제의 제형 변형에 활용할 수 있는 자료로서 가미옥천산의 제형 변형 과정을 보고한다.

본 연구에서 제조되는 가미옥천산의 용량은 50명의 임상 시험 참여자가 8주 동안

복용하게 되는 분량이다.

물 추출에 사용되는 heating tank는 1,500L의 대용량이지만 가미옥천산의 약재 260kg을 1회에 추출하기에는 용량이 부족하므로 약재를 2회에 나누어 각각 130kg씩 부직포에 담은 후 85-95℃의 온도를 유지하며 5시간동안 열수 추출하였다. 열수 추출된 원액을 heating tank에서 분리하기 위하여 16시간의 tank 냉각 시간이 필요하였다.

열수 추출된 원액 600L는 약재 잔사와 이물질의 제거 목적을 위하여, 연속 원심 분리 장치를 사용하여 14,000rpm으로 2시간 동안 연속 원심 분리를 시행하였다.

동결건조의 예비 과정으로서 원심 분리 처리한 원액을 농축하였다. 1,000L 용량의 vacuum evaporator(Ebenco, USA)는 대용량의 원액을 단시간에 처리할 수 있는 장점이 있다. 약 600L의 원액은 4시간 동안 진공 농축하여 200L로 농축되었다.

본 실험에 사용된 동결건조기(Ilsin, Korea)는 200kg의 용량을 처리할 수 있는 모델로서 농축 원액 200L를 4일 동안 동결 건조하여 20kg의 동결 건조된 분말을 얻었다.

약재 260kg은 열수 추출부터 동결 건조의 과정을 2회 시행하여 총 40kg의 동결 건조된 약제를 얻었으며, 회수율은 15.4%였다. 이는 선행 연구의 회수율 20.3%보다 감소한 것으로 대량 추출에 의한 손실이 발생한 것으로 판단되었다.

동결 건조 분말을 캡슐 제형으로 변형하기 위해서 자동화 캡슐 포장기를 사용하였으나, 캡슐 포장의 과정에서 발생하는 기계의 열에 의해 동결 건조 분말의 성상

이 끈적거리며 변형되는 현상이 발생하여 부형제의 혼합이 불가피하였다.

부형제의 재료는 다양한 전분이 사용되고 있으나, 본 연구에서는 약효에 미치는 영향을 최소화하기 위하여 동의보감의 옥천산에 기재되어 있는 糯米, 즉 찹쌀을 선택하였다. 부형제의 혼합 비율은 최소한의 부형제 사용 원칙과 캡슐 포장이 가능한 점도를 충족시킬 수 있는 요소를 고려하여 배합 비율을 조절하였다. 최종적으로 동결 건조 후 얻어진 약재와 찹쌀가루의 배합은 각각의 중량비를 10:1의 비율로 혼합하여 시험 물질로 사용하였다.

임상시험에서 필수적으로 요구되는 placebo는 부형제로 사용된 찹쌀가루를 원료로 제조하여 시험 물질의 효능 평가에 미치는 영향을 최소화하도록 고려하였다.

제형 변형의 형태는 산제, 액제, 정제 및 캡슐제 등이 있으나, 복용의 정량화와 간편화를 고려하여 캡슐제로의 제형 변형을 결정하였다. 캡슐제는 부형제의 종류, 부형제의 양에 따라 bioavailability 변화가 있다고 알려진 약물들에 적합하며, 제조 및 복용의 간편화와 산제보다 복용 용량이 정확해지는 장점이 있다.

제조된 캡슐 시료의 정확성을 평가하기 위하여 20개의 시료를 선택하여 중량 편차를 측정하여 5% 이내의 오차 허용 범위에 포함되는 캡슐만을 선별하여 시료로 사용하였다.

제조된 캡슐 시료의 물리적 안정성을 평가하기 위하여 100개 단위로 밀폐 용기에 포장하여 31일의 실험기간 동안 관찰한 결과 외관적 성상과 맛의 안정성이 유지되었다.

이상의 결과에서 가미옥천산으로 제조

한 캡슐 시료는 임상시험 물질로 적합한 제형임을 확인하였다.

"본 연구는 보건복지부 한방치료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (02-PJ9-PG1-CO02-0002)"

"This study was supported by a grant of the Oriental Medicine R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea. (02-PJ9-PG1-CO02-0002)"

參 考 文 獻

1. Campbell R.K. and Steil C.F., Diabetes, clinical pharmacy and therapeutics. Williams & Wilks. 4th ed, 1988:176
2. Cowie C.C., Eberhardt M.S., Diabetes: Vital Statistics. American Diabetes Association. 1996
3. Boden G., Perspectives in diabetes. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes, 1996;45:3-10
4. DeFronzo R.A., Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med., 1999;131:281-303
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med., 1993;329:977-986
6. 許浚, 東醫寶鑑, 南山堂. 서울, 1990;98, 140-142

7. 김종욱, 최용휴, 주영승, 박선민, 이미영, 김호경, 김홍준, 고병섭, 의이인이 3T3-L1 Adipocytes에서 인슐린성 작용과 인슐린 민감성에 미치는 영향, 대한한의학회지, 2002;23(1):83-91
8. 장문석, 진현선, 정계진, 박선민, 최수봉, 고병섭, 박성규, 4종 한약 처방이 db/db 마우스의 혈당 개선에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 2004;18(1):58-62
9. 박선민, 최미경, 전동화, 최수봉, 박성규, 이미영, 김호경, 황영희, 고병섭, 消渴 치료 處方 加減이 3T3-L1 Adipocytes에서 인슐린 유사성과 인슐린 민감성에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 2004;18(2):451-456
10. 구영순, 장혜경, Promethazine HCl--gel 형성부형제 Coprecipitate의 용출성에 관한 연구, Kor. Res. Inst. Better Living, 1990;46:151-161
11. 이순실, 송세흠, 장승은, 안성숙, 유영욱, 반미자, 권오명, 최미덕, 유유숙, 엄기화, 이병구, 이민화, 소아조제에 있어서 내복약의 제형변경에 관한 고찰, 병원약사회지, 1989;6(3):137-147