

정제 제형 제조를 위한 포공영 추출물 함유 분말의 제조 및 평가

진 성 규*

단국대학교 제약공학과

Fabrication and Characterization of *Taraxacum platycarpum* Extract-loaded Particles for Tablet Dosage Form

Sung Giu Jin*

Department of Pharmaceutical Engineering, Dankook University, Cheonan 31116, Republic of Korea

(Received June 10, 2019; Revised June 13, 2019; Accepted June 14, 2019)

Abstract To develop *Taraxacum platycarpum* extract (TP)-loaded particles for tablet dosage form, various TP-loaded particles composed of TP, dextrin, microcrystalline cellulose (MCC), silicon dioxide, ethanol, and water are prepared using a spray-drying method and fluid-bed-drying method. Their physical properties are evaluated using angle of repose, Hausner ratio, Carr's index, hardness, disintegrant time, and scanning electron microscopy. Optimal TP-loaded particles improve flowability and compressibility. Furthermore, 2% silicon dioxide gives increased flowability and compressibility. The formula of TP-loaded fluid-bed-drying particles at a TP/MCC/silicon-dioxide amount of 5/5/0.2 improves the angle of repose, Hausner ratio, Carr's index, hardness, and disintegrant time as compared with the TP-loaded spray-drying particles. The TP-loaded fluid-bed-drying particles considerably improve flowability and compressibility (35.10° vs. 40.3°, 0.97 vs. 1.17, and 18.97% vs. 28.97% for the angle of repose, Hausner ratio, and Carr's index, respectively), hardness (11.34 vs. 4.7 KP), and disintegrant time (7.4 vs. 10.4 min) as compared with the TP-loaded spray-drying particles. Thus, the results suggest that these fluid-bed-drying particles with MCC and silicon dioxide can be used as powerful particles to improve the flowability and compressibility of the TP.

Keywords: *Taraxacum platycarpum* extract, Microcrystalline cellulose, Silicon dioxide, Spray drying method, Fluid bed drying method

1. Introduction

포공영 (*Taraxacum platycarpum*)은 오랫동안 이용되어 온 생약으로서 한방에서 사용되어 왔다. 포공영은 국화과에 속한 다년생 초본으로 민들레, 서양 민들레, 털 민들레, 흰 민들레의 전초를 말린 것이다. 이 포공영은 다양한 용매로 추출한 추출물로 유효성분을 추출 농축하여 다양한 약리 및 효능을 기대할 수 있다. 포공영의 물 추출물은 기억력 개선 효과를 나타내고 폐경기 성호르몬의 증가, 에탄올 추출물은 항산화 활성이 연구되고 있다[1-3]. 이런 생리활성을 가지고 있어 생약규격집에 수록되어 있어 의약

품으로 사용되어 왔으며 포공영을 포함한 다양한 생약들은 의약품 및 기능성 식품에 다양하게 이용되고 있다[4].

다양한 천연물질, 생약을 함유한 의약품 및 기능성 식품을 인체에 전달하기 위해서는 다양한 제형이 사용될 수 있으나 그 중에 가장 경제적이고 생산성이 높으며 선호도가 높은 고형제를 제조하는 것이 필요하다[5]. 고형 제형을 제조하기 위해서는 우수한 흐름성과 압축성을 나타내는 분말이 필요하며 특히 포공영 추출물과 같이 생리활성을 나타내는 생약 추출물은 일반적으로 다량의 점조성의 다당체를 함유하고 있어 다양한 고체 캐리어로 흐름성과 압축성이 우수한 분말을 제조하는 것이 중요하다[6]. 그러

- 진성규: 교수

*Corresponding Author: Sung Giu Jin, TEL: +82-31-400-4784, FAX: +82-31-400-5958, E-mail: sklover777@dankook.ac.kr

나 이 때 생약 추출물이 활성을 나타내는데 많은 양이 필요하다면 다량의 고체 캐리어를 사용하여 생약 추출물을 흡착시켜 정제 제형으로 제형화하여야 하므로 정제 제형이 커져 복용편의성이 불편한 문제점을 지니고 있다. 경제성이 우수하며 선호도가 높은 정제 제형을 제조하기 위해서는 고체 캐리어를 최소한으로 사용하여 제형을 제조하는 것이 환자의 복용편의성을 증대하기 위해서 중요하다[7].

본 연구에서는 점조성의 포공영 25% 에탄올 추출물을 정제 제형을 제조하기 위해 고체 캐리어를 이용하여 흐름성, 압축성을 지닌 분말을 제조하여 경도와 붕해능력이 우수한 정제를 제조하고자 한다. 이를 위해서 고체 캐리어로 비수용성인 미결정셀룰로오스와 수용성인 텍스트린을 사용하여 분무건조기를 사용한 분무건조법과 유동층건조기를 사용한 유동층 건조법을 이용하여 흐름성과 압축성에 미치는 영향을 조사하여 최적 조성을 구하였다. 그리고 최적 조성인 포공영 추출물을 함유하는 각 분말에 이산화규소를 추가하여 흐름성, 압축성을 측정하고 SEM 사진으로 형태를 관찰하였으며 정제 제형으로 제조하여 경도와 붕해 특성을 평가하였다.

2. Experimental

포공영 추출물 25% 에탄올 추출물로서 바이로메드에서, 텍스트린 (Dextrin)과 미결정셀룰로오스(Microcrystalline cellulose, MCC, Avicel® PH101(FMC)) 및 이산화규소 (Silicon dioxide, aerosil® 200(Evonik))는 한미약품에서 각각 공급받았다. 기기로는 분무건조기(Model 190, Buchi mini-spray dryer, Switzerland)와 유동층 건조기(Mini Glatt, Fluid bed granulator, Germany), scanning electron microscope(SEM) (S-4800, Hitachi, Japan) 등을 사용하였다.

분무건조기를 이용한 분말은 포공영 추출물, 텍스트린을 25% 에탄올에 차례로 넣어 완전히 녹이고 처방에 따라 이산화규소를 혼합하여 교반하면서 분무건조기로 분무 건조하였다. 분무건조기의 조건은 유속은 5 mL/min, 흡기 및 배기 온도는 각각 130°C와 75°C, 분무공기의 압력은 4 kg/cm²이었으며 건조공기의 유속은 aspirator 조절나사를 조절하여 aspirator filter vessel의 압력이 -50 mbar가 되도록 하였다[8]. 또한 유동층 건조기를 이용한 분말은 챔버 안에 미결정셀룰로오스와 처방에 따라 이산화규소를 혼합한 혼합물을 넣고 유동시키며 25% 에탄올 용액에 포공영 추출물을 완전히 녹인 액을 분무건조 시키며 분말을 제조하였다. 유동층 과립기의 조건은 유속은 5 mL/min, 챔버 내 건조온도는 각각 50°C, 분무공기의 압력은 1.4 bar이었으며 부유 압력은 1.0 bar가 되도록 하였다[9].

분무건조기와 유동층 건조기를 이용하여 제조한 생성물

의 평가는 분말의 흐름성을 평가하기 위하여 완전 평면인 기준판 위의 일정한 높이에 고정된 깔때기를 통해 시료를 통과시켜 얻어진 퇴적물을 최대 경사각으로 측정하여 안식각을 측정하였으며 흐름성과 압축성을 측정하기 위하여 Hausner ratio(탭 밀도/겉보기 밀도)와 Carr's index($100 \times (\text{겉보기 밀도} - \text{탭 밀도}) / \text{탭 밀도}$)를 측정하였다. 겉보기 밀도는 분말을 다진 상태가 아닌 초기 부피를 이용하여 측정하고 탭밀도는 300회 이상 두드려 더 이상 부피가 감소되지 않았을 때의 부피를 이용하여 측정하였다[10]. 제조된 분말을 이용하여 단발타정기(Tablet machine, Erweka, Germany)를 이용하여 정제를 제조하고 정제의 기계적 특성을 측정하는 방법으로 정제가 파괴될 때의 힘의 정도인 경도를 경도기(TBH20, Erweka, Germany)를 통해 측정하여 정제의 최대 경도와 정제의 생체내 이용을 평가하는 지표로 정제가 붕해되는 정도를 대한약전의 붕해시험법을 이용하여 붕해시험기(ZT4, Erweka, Germany)로 측정하여 분말을 이용한 제조된 정제의 성능을 평가하였다[11, 12].

3. Results and Discussion

제약산업에서 가장 선호되는 제형인 정제를 제조하기 위해서는 흐름성과 압축성이 우수한 분말을 이용하여야 한다. 생약 추출물인 연조엑스를 이용하여 분말을 제조하기 위해서는 고체 캐리어를 이용하고 연조엑스를 고체 캐리어에 담체할 수 있는 분무건조법과 유동층 건조법을 이용하여 제조할 수 있다[13].

본 연구에서 사용한 포공영 추출물은 다당체 성분이 다량 함유하여 점조성을 갖는 추출물이다[14]. 포공영 추출물을 정제화 하기 위해 흐름성과 압축성이 우수한 분말을 제조하기 위하여 수용해성이 우수한 텍스트린과 물에 녹지 않는 비수용성인 미결정셀룰로오스의 영향을 분무건조법과 유동층 건조법을 이용한 분말 제조법에 대한 영향을 검토하였으며 또한 이산화규소 유무에 의한 영향에 대해 검토하였다. 텍스트린과 미결정셀룰로오스 모두 제약에서 사용할 수 있는 첨가제로서 정제의 압축성, 붕해성, 결합력을 향상시켜 줄 수 있는 첨가제로 오랫동안 사용되어 온 부형제이다[15, 16].

분무건조법을 이용하여 에탄올/물 비율을 7.5 및 22.5로 각각 고정시키고 텍스트린과 포공영 추출물의 양을 변화시키면서 텍스트린과 포공영 추출물을 완전히 용해시킨 후 분무건조기를 이용하여 포공영 추출물 함유 분말을 제조하여 안식각, Hausner ratio 및 Carr's index를 측정하였다(Fig. 1). 텍스트린과 포공영 추출물이 5/5 비율에서는 분말이 제조되지 않았다. 포공영 추출물의 비율이 증가함에 따라, 안식각, Hausner ratio 및 Carr's index는 증가하

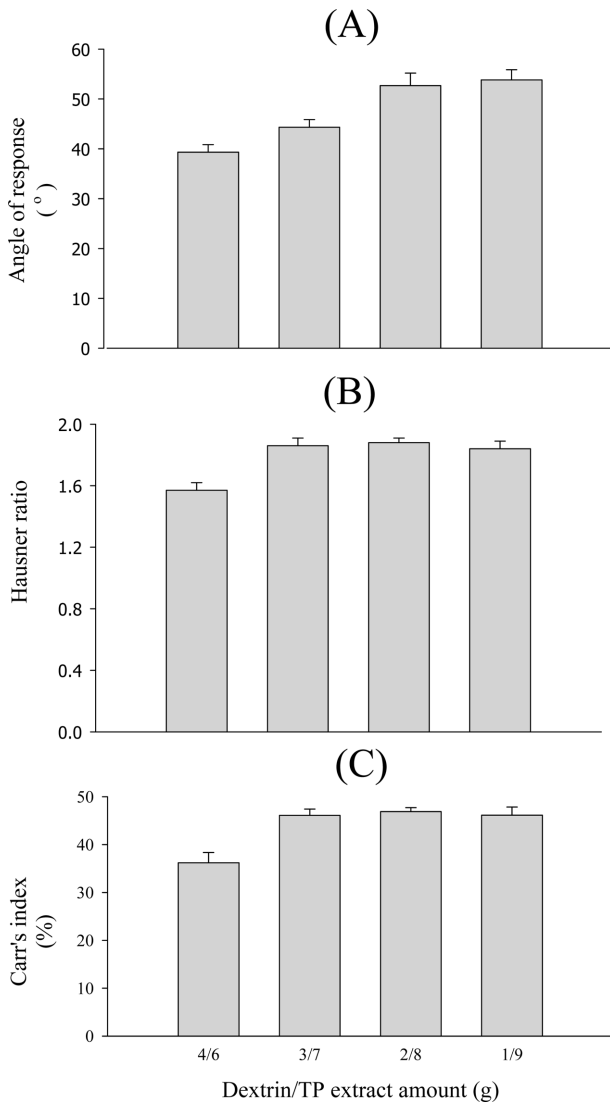


Fig. 1. Effect of Dextrin/TP extract amounts on the flowability and compressibility of spray-drying powders. Each value represents the mean \pm SD (n = 3).

였다. 안식각은 낮은 값을 가질수록 흐름성이 우수함을 나타내고, Hausner ratio 및 Carr's index는 낮은 값을 가질수록 흐름성과 압축성이 우수함을 나타낸다. 이런 결과는 수용성 캐리어인 텍스트린을 이용하여 분무건조법으로 제조한 분말은 포공영 추출물의 비율이 낮을수록 흐름성과 압축성이 좋아짐을 알 수 있다. 그러나 수용성 캐리어인 텍스트린의 비율이 포공영 추출물의 50% 높을 경우에는 분무건조법으로 분말제조가 어려워 텍스트린과 포공영 추출물의 비율이 4/6에서 최대 흐름성과 압축성(안식각 39.33 ± 1.15 도, Hausner ratio 1.57 ± 0.05 , Carr's index $36.19 \pm 2.14\%$)을 지니는 포공영 추출물 함유 분말을 나타냈다.

유동층 건조법을 이용하여 에탄올/물 비율을 7.5 및 22.5로 각각 고정시키고 이 용액에 포공영 추출물을 완전히 용해시킨 후 미결정셀룰로오스를 챔버 내에 유동시키

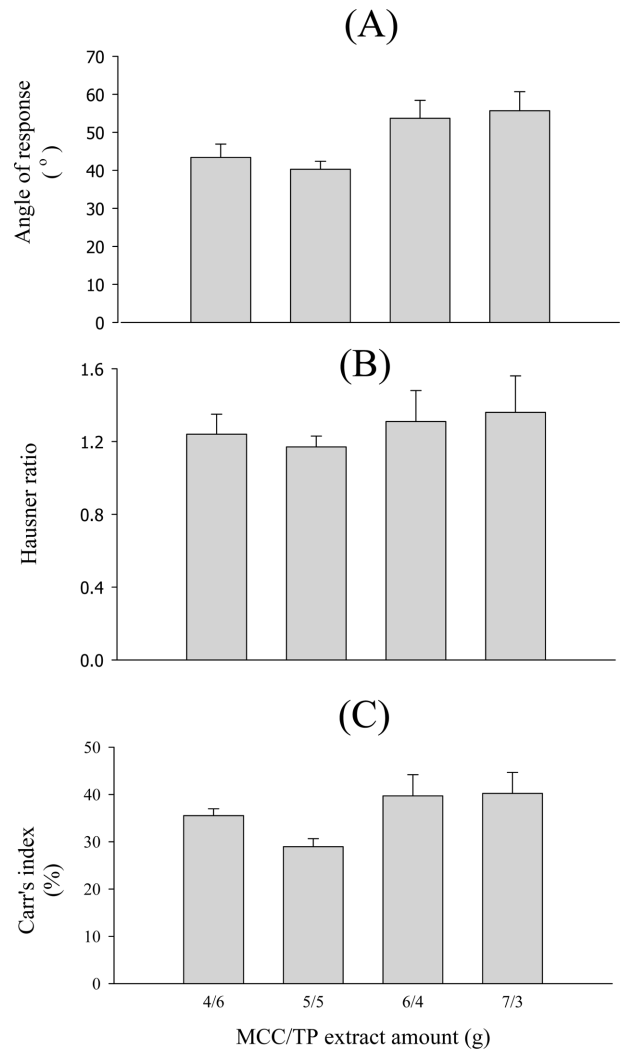


Fig. 2. Effect of MCC/TP extract amounts on the flowability and compressibility of fluid bed drying powders. Each value represents the mean \pm SD (n = 3).

면서 포공영 추출물 에탄올 용액을 분무하여 유동층 건조기를 이용하여 미결정셀룰로오스와 포공영 추출물의 양을 변화시키면서 포공영 추출물 함유 분말을 제조하여 안식각, Hausner ratio 및 Carr's index를 측정하였다(Fig. 2). 미결정셀룰로오스와 포공영 추출물이 3/7 비율 이상에서는 분말이 제조되지 않았다. 수용성 캐리어인 텍스트린과는 다르게 비수용성 캐리어인 미결정셀룰로오스는 미결정셀룰로오스와 포공영 추출물 사이의 흐름성과 압축성이 우수한 최적의 비율을 나타내었다. 비수용성 캐리어인 미결정셀룰로오스와 포공영 추출물의 비율이 5/5에서 최대 흐름성과 압축성(안식각 40.30 ± 2.08 도, Hausner ratio 1.17 ± 0.06 , Carr's index $28.97 \pm 1.68\%$)을 지니는 포공영 추출물 함유 분말을 나타냈다. 또한 비수용성 캐리어를 이용한 유동층 건조법과 수용성 캐리어를 이용한 분무건조법을 이용한 분말을 비교했을 때 흐름성을 나타내는 안식각은 유

사한 값은 나타냈지만 Hausner ratio와 Carr's index의 결과를 봤을 때 분무건조법을 이용한 분말보다 유동층 건조법을 이용한 분말이 흐름성과 압축성이 더 우수한 분말로 판단된다. 또한, 비수용성 캐리어인 미결정셀룰로오스를 이용하여 분무건조로 분말 제조를 할 경우 노즐이 막혀 분말 제조가 안되었으며 반대로 수용성 캐리어인 덱스트린을 챔버에 유동시키면 분말을 제조할 경우 캐리어가 수용성이 특성으로 챔버 내에 캐리어가 유동이 되지 않아 분말을 제조할 수 없었다.

점조성을 지닌 생약추출물의 흐름성과 압축성을 증가시키기 위하여 비수용성인 이산화규소를 첨가하여 영향을 평가하였다. 이산화규소는 식품에서 사용 양이 2%로 제한되어 있어서 최대 사용할 수 있는 2%를 첨가하여 평가하였다[17]. 가장 우수한 흐름성과 압축성을 지닌 덱스트린/포공영 추출물(4/6)을 이용한 분무건조법을 이용한 분말과 미결정셀룰로오스/포공영 추출물(5/5)을 이용한 유동층 건조법을 이용한 분말을 사용하여 각각 2% 이산화규소를 첨가하여 안식각, Hausner ratio 및 Carr's index를 측정하였다(Fig. 3). 비수용성인 이산화규소를 이용하여 분무건조법을 이용한 경우 덱스트린과 포공영을 완전히 녹인 에탄올 용액에 이산화규소를 현탁하여 분무건조시 문제없이 분말을 제조할 수 있었다. 분무건조법을 이용한 분말인 경우 안식각, Hausner ratio 및 Carr's index($39.33 \pm 1.15^\circ$ vs. $33.16 \pm 1.12^\circ$, 1.57 ± 0.05 vs. 1.37 ± 0.04 , 36.19 ± 2.14 vs. $30.02 \pm 2.11\%$)가 모두 2% 이산화규소를 사용한 경우 향상되었으며 유동층 건조법을 이용한 분말인 경우도 안식각, Hausner ratio 및 Carr's index($40.30 \pm 2.08^\circ$ vs. $35.10 \pm 1.32^\circ$, 1.17 ± 0.06 vs. 0.97 ± 0.05 , $28.97 \pm 1.68\%$ vs. $18.97 \pm 1.32\%$) 역시 2% 이산화규소를 사용한 경우 향상되었다. 이산화규소는 제약에서 정제를 제조하는 과정에 정제를 제조하는 타정기와 마찰력을 감소시켜 주는 활택제의 역할을 하는 부형제로 사용되며 식품에서는 고결방지제의 역할로 사용되는 첨가제이다[18]. 본 연구에서는 이산화규소를 사용하여 점조성인 포공영 추출물의 흐름성과 압축성을 향상시킬 수 있는 것을 확인하였다.

이산화규소를 사용한 각각의 분무건조법과 유동층 건조법으로 제조한 분말을 타정기를 이용하여 정제를 제조하여 정제의 경도(Fig. 4)와 붕해시간(Fig. 5)을 측정하였다. 경도는 정제의 단단함을 나타내는 척도로서 경도 값이 크면 유통 과정에서 정제가 부서지지 않을 수 있고 코팅과정에 적합한 정제를 제조하기 위하여 측정하는 방법이며 붕해시간은 정제가 물에서 물리적으로 부서지는 시간을 측정하는 방법으로 내용고형제제의 시험액에서의 붕해성을 확인하는 시험으로 생체 내에 전달시 생체 내에서 약효를 발현할 수 있는지 확인하는 시험이다. 미결정셀룰로

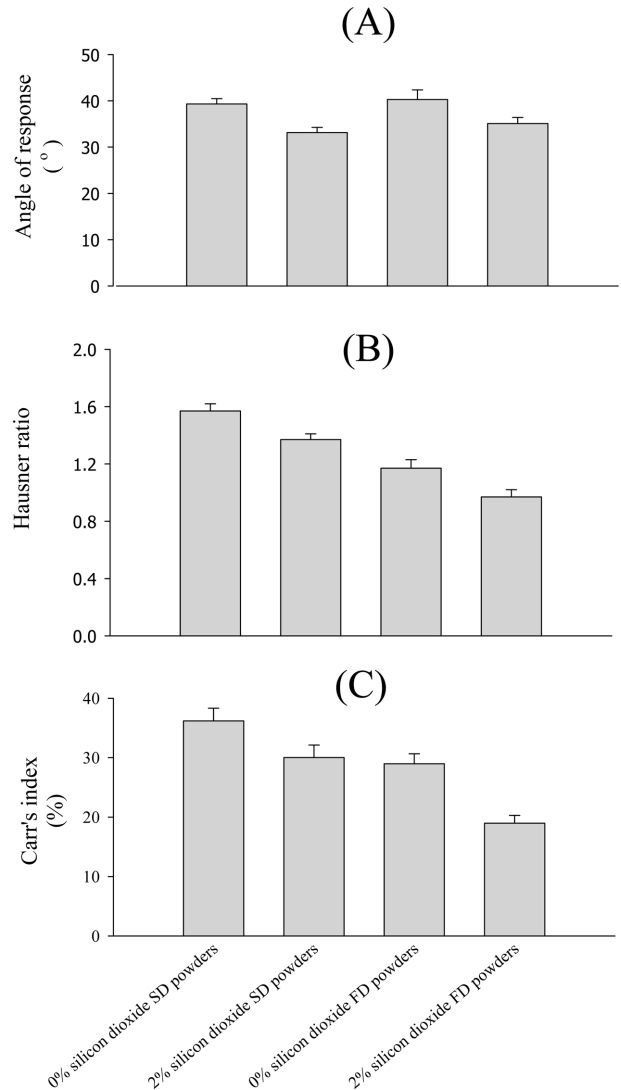


Fig. 3. Effect of silicon dioxide amounts on the flowability and compressibility of TP extract-loaded powders. The TP extract-loaded spray-drying powders (SD powders) were prepared with TP extract/dextrin (6/4), in which 0-2% silicon dioxide was mixed. The TP extract-loaded fluid bed drying powders (FD powders) were prepared with TP extract/MCC (5/5), in which 0-2% silicon dioxide was mixed. Each value represents the mean \pm SD ($n = 3$).

오스와 이산화규소를 사용하여 유동층 건조법을 사용한 분말을 이용한 정제가 덱스트린과 이산화규소를 사용하여 분무건조법을 사용한 분말에 비해 우수한 경도(11.34 ± 2.4 KP vs. 4.7 ± 0.23 KP)와 빠른 붕해(7.4 ± 1.4 분 vs. 10.4 ± 2.4 분)를 나타내었다. 이 결과로 미결정셀룰로오스와 이산화규소를 사용한 유동층 건조법으로 제조한 분말이 점조성을 나타내는 포공영 추출물의 우수한 흐름성, 압축성을 나타내며 이를 이용한 정제가 우수한 경도 및 붕해성을 나타낼 수 있음을 보여준다.

각각의 분말을 SEM 사진을 통하여 확인하였다(Fig. 6).

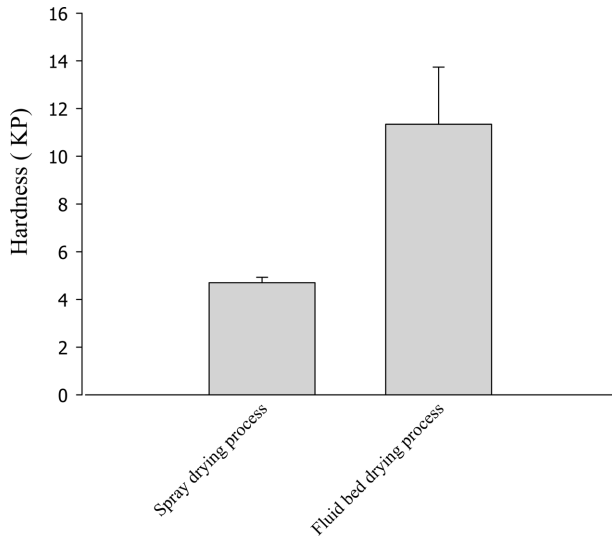


Fig. 4. Effect of manufacturing process on the hardness of TP extract-loaded tablets. Each value represents the mean \pm SD (n = 3).

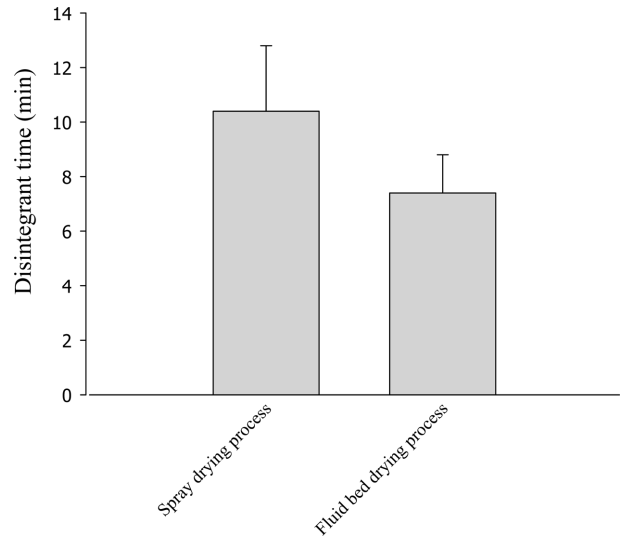


Fig. 5. Effect of manufacturing process on the disintegrant time of TP extract-loaded tablets. Each value represents the mean \pm SD (n = 3).

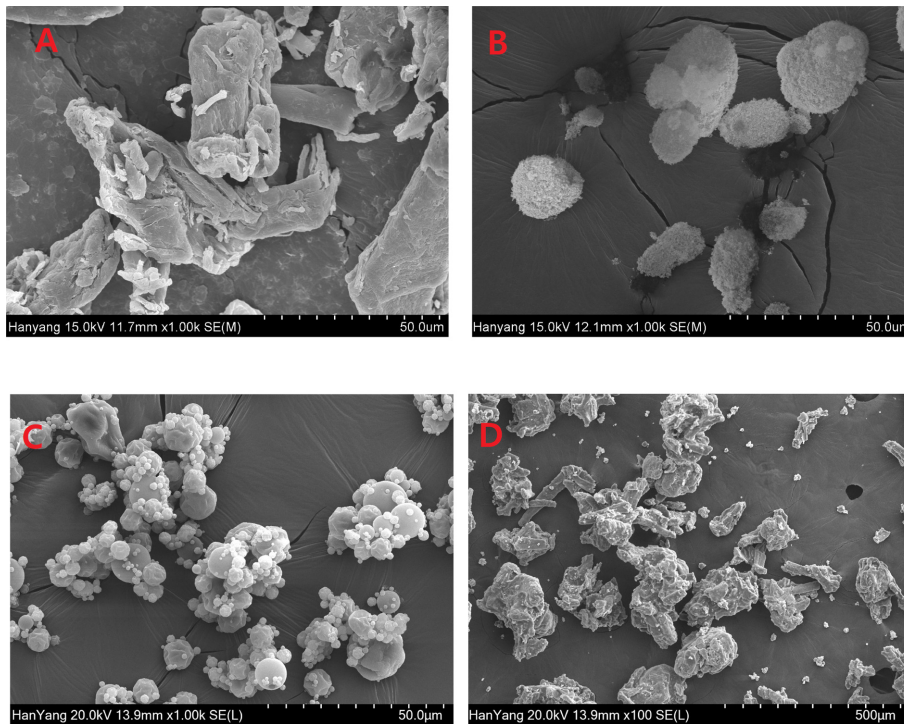


Fig. 6. Scanning electron micrographs; (A), MCC; (B), silicon dioxide; (C), TP extract-loaded spray drying powder; (D), TP extract-loaded fluid bed granulated powder.

미결정셀룰로오스는 불규칙한 모양(Fig. 6-A)을 나타내고 이산화규소는 다공성의 표면(Fig. 6-B)을 가지는 것으로 확인할 수 있다. 이산화규소의 다공성의 특징으로 인하여 점조성의 물질을 흡착하는 능력이 우수할 것으로 판단되면 이에 따라 이산화규소를 함유하는 분말의 흐름성과 압축성이 향상되는 본 연구의 결과를 간접적으로 확인할 수 있다[19]. 또한 텍스트린을 이용한 분무건조법으로 제

조한 분말의 경우 완전히 녹은 후에 노즐을 통해 분사된 작은 액적이 건조공기와 접촉을 함에 따라 순간적으로 용매가 건조되어 분말을 형성하여 구형의 입자(Fig. 6-C)가 제조됨을 확인할 수 있다[20]. 미결정셀룰로오스를 챔버 내에 유동하면서 포공영 추출물을 미결정셀룰로오스에 흡착하며 용매를 건조하는 유동층 건조법은 미결정셀룰로오스에 포공영 추출물이 지속적으로 흡착함에 따라 주변 입

자와 결합하여 입자가 커져 약 5배 이상의 미결정셀룰로오스 입자보다 큰 불규칙적인 입자(Fig. 6-D)를 확인 할 수 있다. 이처럼 입자가 커짐에 따라서 흐름성과 압축성이 분무건조법보다 우수한 분말이 형성된 본 연구의 결과를 다시 확인 할 수 있었다[21].

4. Conclusions

점조성을 나타내는 포공영 추출물을 비수용성 고체 캐리어인 미결정셀룰로오스와 이산화규소를 이용한 유동층 건조법을 이용한 분말이 우수한 흐름성과 압축성을(안식 각 $35.10 \pm 1.32^\circ$, Hausner ratio 0.97 ± 0.05 , Carr's index $18.97 \pm 1.32\%$) 나타내는 분말을 제조할 수 있으며 이 분말을 이용하여 우수한 경도(11.34 ± 2.4 KP)와 빠른 붕해(7.4 ± 1.4 분)가 나타내는 정제를 제조하였다. 이 정제는 생리활성을 나타내는 포공영 추출물의 우수한 제형으로서의 가능성을 보여주었다.

References

- [1] Y. Kwon, H. J. Park, B. Y. Shin and J. H. Ryu: Korean Journal of Pharmacognosy, **48** (2017) 119.
- [2] J. E. Kim, S. J. Yang, S. H. Cho and K. M. Park: The Journal of Korean Obstetrics and Gynecology, **28** (2015) 1.
- [3] E. K. Han, E. J. Jung, J. Y. Lee, Y. X. Jin and C. K. Chung: J. Korean Soc. Food Sci. Nutr., **40** (2011) 56.
- [4] J. B. Lee, J. S. Lee and M. H. Kim: J. Korean Soc. Food Sci. Nutr., **41** (2012) 834.
- [5] M. K. Kim, J. H. Jung, D. L. Min, H. J. Lee and E. J. Park: J. Korean Oriental Pediatrics, **25** (2011) 111.
- [6] A. Tan, S. Rao and C. A. Prestidge: Pharm. Res., **30** (2013) 2993.
- [7] G. H. Son, H. J. Lee, Y. G. Na, H. K. Lee, S. J. Kim, H. W. Huh, K. T. Kim, J. S. Kang, Y. H. Kim, C. S. Myung, M. H. Yoon, S. J. Kim, H. S. Cho, J. Y. Lee and C. W. Cho: Journal of Pharmaceutical Investigation, **1** (2018) 1.
- [8] O. Mustapha, K. S. Kim, S. Shafique, D. S. Kim, S. G. Jin, Y. G. Seo, Y. S. Youn, K. T. Oh, B. J. Lee, Y. J. Park, C. S. Yong, J. O. Kim and H. G. Choi: Colloids Surf., B, **150** (2017) 216.
- [9] J. Peters, W. Taute, C. Döscher, M. Höft, R. Knöchel and J. Breitzkreutz: AAPS PharmSciTech, **20** (2019) 1.
- [10] K. Čerpnjak, A. Zvonar Pobirk, F. Vrečer and M. Gašperlin: Int. J. Pharm., **495** (2015) 336.
- [11] V. Hagelstein, M. Gerhart and K. G. Wagner: Drug Dev. Ind. Pharm., **44** (2018) 1631.
- [12] D. Markl, J. Sauerwein, D. J. Goodwin, S. van den Ban and J. A. Zeitler: Pharm Res., **34** (2017) 1012.
- [13] E. Oh, U. Kim, B. J. Lee and C. Moon: Pharmaceutics, **11** (2019) 79.
- [14] T. J. Yoon: Korean J. Food Nutr., **21** (2008) 275.
- [15] D. J. Jang, S. K. Bae and E. Oh: Biomed. Pharmacother., **68** (2014) 1117.
- [16] G. Thoorens, F. Krier, B. Leclercq, B. Carlin and B. Evrard: Int. J. Pharm., **473** (2014) 64.
- [17] M. H. Ka, K. G. Lee, H. Y. Lim, G. Lee, S. S. Yun, H. S. Lim and Y. S. Kim: J. Food Hyg. Saf., **32** (2017) 343.
- [18] J. Wang, D. Trinkle, G. Derbin, K. Martin, S. Sharif, P. Timmins and D. Desa: Journal of Excipients and Food Chemicals, **5** (2016) 1004.
- [19] D. S. Kim, E. S. Yang, C. S. Yong, Y. S. Youn, K. T. Oh, D. X. Li, J. O. Kim, S. G. Jin and H. G. Choi: Colloids Surf., B, **160** (2017) 331.
- [20] K. Kadota, A. Senda, H. Tagishi, J. O. Ayorinde and Y. Tozuka: Int. J. Pharm., **517**(2017) 8.
- [21] D. Tank, K. Karan, B. Y. Gajera and R. H. Dave: Saudi Pharmaceutical Journal, **26** (2018) 593.