

쓴맛이 차폐된 편자 고형엘릭실제의 제조 및 평가

김종국* · 최한곤

서울대학교 약학대학

(Received June 10, 1997)

Preparation and Evaluation of Coated-Peonja Dry Elixir for Masking the Bitterness

Chong-Kook Kim* and Han-Gon Choi

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract—Peonjahwan composed of crude herb, and materials and tissue of animals is a considerably bitter and poorly water-soluble oriental medicine for the treatment of hepatitis. Peonja dry elixir and Eudragit-coated peonja dry elixir were prepared using spray-dryer to mask the bitterness and enhance the release of ingredients from peonjahwan. The bitterness of peonja dry elixir and Eudragit-coated peonja dry elixir reduced to 1/2 and 1/4 of that from peonja powder, respectively. Furthermore, the release rate of bound bilirubin from dry elixir was significantly higher than that from peonja powder.

Keywords □ Peonjahwan, Eudragit coated dry elixir, Dry elixir, Bitterness test.

편자환은 커다란 환제 형태의 생약제제로서 한방에서 급·만성간염, 이염, 안염 및 치염 치료제로 사용되고 있다.¹⁾ 편자환은 1985년도 약효재평가에 의하면 사향 90 mg, 우황 150 mg, 전칠 2,550 mg 및 사담 210 mg 등이 1환중에 함유되어 있으며 이 처방은 그 각 성분의 함량에 따라서 약간씩 차이가 있을 수 있다. 용법 용량은 유아나 소아는 1/20~1/10환, 성인은 1/5환으로 절개하여 1일 2~3회 온수로 복용하도록 되어 있다.¹⁾ 그러나 이러한 편자환은 매우 단단하게 뭉쳐져 있어서 사용량에 맞게 자르려고 할 때 정확한 양의 크기로 자르기가 어렵다. 조성 생약의 특성상 강한 맛과 냄새, 특히 매우 쓴맛을 갖고 있기 때문에 복용에 크게 불편을 느낄 뿐만 아니라 약효가 늦게 나타내는 문제점이 있다. 이런 문제점을 다소나마 해결하고자 일부 제약회사에서는 간편하게 편자환의 1/10 용량(사향 9 mg, 우황 15 mg, 전칠 255 mg 및 사담 21 mg)으로

편자캡셀을 시판하고 있는 실정이다. 그러나 이 캡셀제는 단순하게 생약을 분쇄하여 조말, 세말 또는 미세분말로 만든 후 경질 캡셀에 충전한 것으로서 분쇄의 어려움, 부정확한 복용량 및 불편한 복용법 등은 개선하였으나 환제를 단순히 캡셀제로 제형을 변경한 것으로 약효에 대한 개선방법은 해결하지 못하였다.

본 연구실에서는 난용성약물의 용해도 및 생체이용률을 개선하기 위해 건조엘릭실이라는 새로운 제형을 개발하였으며 제조 조건 및 제조 방법에 대하여 이미 여러 편의 논문은 보고하였다.²⁻⁴⁾ 한방의 과학화 연구의 일환으로 건조엘릭실제의 제조원리를 편자환에 적용하여 제조한 편자건조 엘릭실제 및 표면을 다시 유드라짓 S100으로 제피한 편자 건조 엘릭실제를 가지고 고미시험 (Panel bitterness test)을 실시하였으며 또한 편자환의 주성분 중의 하나인 우황의 지표물질로 사용되는 결합형 빌리루빈에 대한 용출을 실험한 후 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 02-880-7867, 8142 (팩스) 02-873-7482

원료 및 기기

우황, 사향, 사담 및 전철 등 생약 원료는 시판품을 구입하였으며, 유드라짓 S 100(Rohm Pharma Co. German) 및 텍스트린(Matzdani Chem. Co. Japan)은 각각 해당 회사에서 구입하였다. 에탄올 및 라우릴황산나트륨은 약전품을 사용하였다.

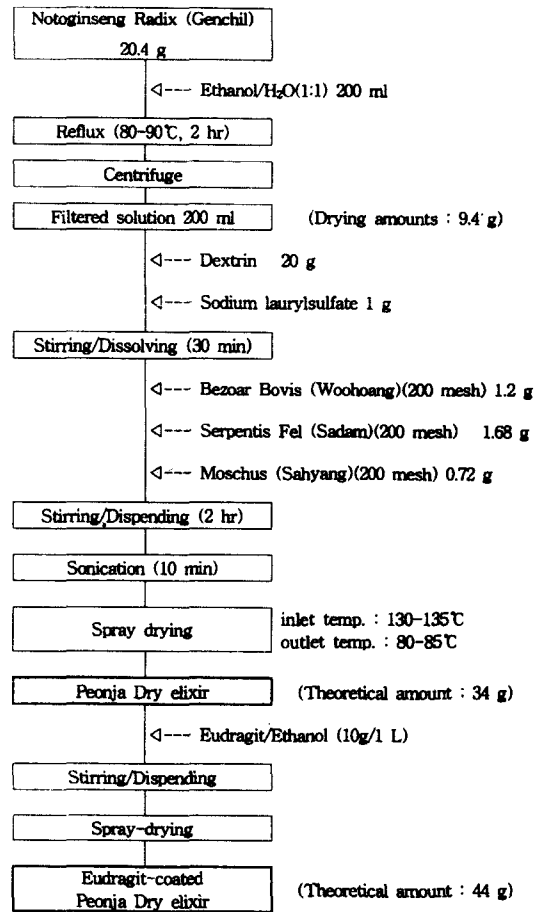
기기로는 용출시험기(화인기계, Korea), 자석식 교반기(pc-320, Corning, U.K.), 생약분쇄기(제일기계, Korea), 미세분쇄기(Tokushu kika kogyo/M type, Japan), 분무건조기(Buchi Mini-spray dryer, Buchi, German) 및 원심분리기(Sorvall RC5C, Dupont, USA) 등을 사용하였다.

편자 분말, 편자 건조엘릭실제 및 제피한 편자 건조엘릭실제의 제조²⁻⁴⁾

우황 1.2g, 사향 1.68g, 사담 0.72g 및 전철 20.4g 등 생약 원료를 분쇄하여 200 mesh 크기의 편자분말 24g(편자환 40환 해당량)을 제조하였다. 분쇄한 전철 20.4g에 50% 에탄올 200ml을 가하고 80~90°C에서 2시간 동안 환류하여 주요 성분을 추출한 다음, 텍스트린 20g과 라우릴황산나트륨 1g을 첨가하고, 우황 1.2g, 사향 1.68g, 사담 0.72g 등 생약 원료를 가하고 2시간 교반하면서 우황, 사담, 사향 분말을 완전히 팽윤시키고 또한 분산시킨 다음 10분간 초음파 진탕하여 에탄올이나 물에 용해될 수 있는 성분은 용해되고 동물 조직은 연화된 상태로 미세하게 분산시킨다. 이 액을 흡입 온도 130~135°C, 배기온도 80~85°C에서 분무 건조하여 편자 건조 엘릭실제를 제조한다. 편자 건조 엘릭실제 34g을 유드라짓 10g이 녹아 있는 에탄올 용액 1L에 재분산시킨 후 상기와 동일한 조건에서 분무 건조하여 제피한 편자 건조 엘릭실제를 제조하였다. 이상의 제조 방법은 Scheme I과 같다.

고미실험(Panell bitterness test)⁵⁾ - 남자 11명 및 여자 11명(19~22세) 총 22명을 실험대상으로 선정하였다. 시료로는 편자 분말 600mg, 편자 건조엘릭실제 850mg(편자분말 600mg 해당량) 및 제피한 편자 건조엘릭실제 1100mg(편자분말 600mg 해당량)을 각각 정제수 15ml에 현탁하여 3종의 액을 제조하였다. 쓴 맛 대조액은 카페인을 사용하였으며 카페인 용액 0.1, 0.25, 0.35, 0.5, 0.75 및 1%를 함유한 용액을 만든 후 각각 쓴 맛 점수인 10, 25, 35, 50, 75 및 100점으로 하였다.⁵⁾

시료 및 대조액을 실험대상의 입에서 5초동안 머물게 하여 시료의 쓴맛 정도를 대조액의 쓴맛 점수로 환산



Scheme I—Preparation of peonia dry elixir and eudragit-coated peonia dry elixir.

하게 하였다. 이때 한번 맛을 본 후에는 물로 입안을 세척하고 무미의 빵을 씹어 입안의 쓴맛을 제거한 다음 다시 맛을 보도록 하였다.

용출실험⁶⁾

편자환은 복합 생약 제제로서 정량시 우황의 빌리루빈 및 사향의 무스콘 등을 지표물질로 사용한다. 본 용출실험에서는 편자환 및 건조 엘릭실제의 용출 양상을 단순히 비교하기 위한 목적이므로 우황의 빌리루빈을 지표물질로 사용하여 다음과 같이 실험하였다. 편자 분말 12g, 편자 건조엘릭실제 17g(편자분말 12g 해당량) 및 제피한 편자 건조엘릭실제 22g(편자분말 12g 해당량)을 1액(400ml)에서 바스켓에 거즈를 한 겹 씌우고 약전 용출시험법 제2법 (50 rpm)에 따라 용출실험을 하였다. 시료는 다음과 같이 처리하여 Table I과

Table I—HPLC conditions for the analysis of bound bilirubin in peonja dry elixir

Column : μ -Bondpak C ₁₈
Detector : 436 nm
Mobile phase : MeOH/2% acetic acid(97:3)
Flow rate : 1.0 ml/min
Injection volume : 5 μ l

같은 HPLC 조건으로 우황증 결합형 빌리루빈의 양을 측정하였다.⁷⁾

표준액 - 빌리루빈 표준품 약 4.8 mg을 정밀히 달아 클로로포름에 녹여 25 ml로 만들고 이 액 약 5 ml를 정확히 취하고 클로로포름을 가하여 200 ml로 만들었다.

함량시험 - 편자분말 1.2 g(우황 240 mg 해당량)을 정확히 취해 묽은 염산 10 ml 및 클로로포름 50 ml와 함께 60±2°C의 수욕상에서 60분간 가열하여 환류시키고 식힌 다음 갈색 분액여두에 옮겨 클로로포름으로 추출하고 클로로포름 층을 분액하여 옮기고 클로로포름을 추가하여 전량을 200 ml로 하였다(총빌리루빈 측정). 따로 편자분말 1.2 g을 정확히 취해 갈색 분액여두에 넣고 클로로포름으로 추출하고 클로로포름 층을 분액하여 옮기고 클로로포름을 추가하여 전량을 200 ml로 하였다(유리형 빌리루빈 측정).

결합형 빌리루빈 =

$$\text{표준품의양} \times \frac{[\text{Pt1} - \text{Pt2}]}{\text{Ps}} \times 1.25$$

Pt1, Pt2 : 총빌리루빈 및 유리형 빌리루빈의 피크면적

Ps : 표준액 중 빌리루빈의 피크면적

1.25 : 이행계수

검액 - 용출시료 40 ml를 2회 정확히 취해 함량시험과 동일한 방법으로 총빌리루빈 및 유리빌리루빈을 측정하여 편자분말중 결합형빌리루빈의 함량을 100%로 하여 용출율을 정하였다.

실험결과 및 고찰

편자 건조엘릭실 및 제피한 편자 건조엘릭실의 제조

편자 건조엘릭실 및 제피한 편자 건조엘릭실의 제조 원리는 다음과 같다.²⁻⁴⁾ 생약원료를 에탄올-물 혼합용매로 추출한 추출액에 물에는 친화성이 있으나 에탄올에는 녹지 않는 제3의 물질(피막물질, 텍스트린)을 첨가하고 이 액을 열풍에 분무시키면 순간적으로 액체표

면의 용매가 증발되면서 미세한 액체 미립구 표면에 피막물질의 농도가 증가하게 되며 점차 피막물질층을 형성하게 된다. 이 피막물질은 선택적으로 작용하여 물은 확산에 의하여 피막 물질층을 통과하여 증발되며 에탄올, 미세화된 생약 및 생약성분은 이 막을 통과할 수 없으므로 내부에 잔류하게 되므로 피막물질에 의해 둘러싸인 미세한 편자 건조엘릭실체가 생성된다.²⁻³⁾ 이 같은 현상은 순간 건조방식에서 효율적으로 일어나므로 분무건조기의 사용이 필수적이다. 이 때 이 편자 건조엘릭실체의 미립구에는 에탄올에 용해되는 생약성분은 그대로 에탄올층에 녹아 있으며 미세분말 생약 및 물에는 용해되나 에탄올에는 용해되지 않는 생약성분은 건조엘릭실체의 미립구 내부에 봉입되어있는 에탄올에 현탁되어 있거나 막의 안쪽표면에 일부 침전 형태로 존재하게 된다.²⁾

본 연구에서는 분쇄하여 200 mesh 체를 통과한 전질 20.4 g을 50% 에탄올 200 ml로 80~90°C에서 2 시간 동안 환류하여 주요 성분(건조물로 약 9.4 g)을 추출하였다. 이 추출액에 텍스트린(20 g), 라우릴황산나트륨(1 g), 우황(1.2 g), 사향(1.68 g), 사담(0.72 g)을 첨가하고 2시간 교반하면서 동물 생약을 완전히 팽윤시키고 연화된 상태에서 초음파 진탕하여 거의 콜로이드 상태의 현탁액을 제조한 다음 이를 분무건조하여 초미세 미립구인 편자 건조엘릭실체를 제조하였다. 이론양은 약 34 g 이나 실제 수득율은 80~90%이었다.

건조 엘릭실체는 표면이 물에 녹는 피막물질층으로 되어 있어 인습성이 매우 강하며 유동성 및 복용감이 좋지 않은 단점을 가지고 있다. 이를 개선하기 위하여 에탄올에 녹인 유드라짓 S 100으로 제피를 하여 제피한 편자 건조엘릭실체를 제조하였다. 이 제피한 편자 건조엘릭실체의 SEM사진을 Fig. 1에 도시하였다. 제피한 편자 건조엘릭실체는 표면이 매끄러우며 입자가 균일하고 평균 직경이 5~6 μ m인 초미세구형 분말로서 수중에도 형태를 유지하고 있으며 유동성 및 복용감이 양호 하였다.

고미 시험 (Panel bitterness test)

편자 분말, 편자 건조엘릭실 및 제피한 편자 건조엘릭실의 쓴맛을 카페인용액을 대조액으로 하여 Fig. 2에 비교하였다. 제피한 편자 건조엘릭실체는 편자 분말의 1/4, 편자 건조엘릭실체의 1/2 정도로 쓴맛이 경감되었다. 이 이유는 편자 건조엘릭실체의 텍스트린막이나 제피한 편자 건조엘릭실체의 유드라짓막안에 편자 분말의



Fig. 1 — Scanning electron micrograph of Eudragit-coated peonja dry elixir (magnification $\times 200$).

쓴맛을 나타내는 미세생약이 봉입되어 편자분말의 쓴맛이 차폐되기 때문이다. 그리고 편자건조엘릭실은 그 구성막 성분인 덱스트린이 물에 용해되기 때문에 입안에서 미립구가 타액에 의해 파괴되는 반면 유드라짓은 물에 녹지 않아 제피한 편자 건조엘릭실은 수중에서 파괴되지 않기 때문에 편자 건조엘릭실보다 더욱 쓴맛을 경감시킨 것으로 사료된다.

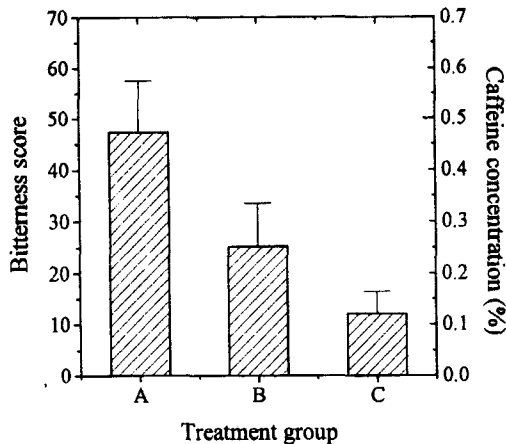


Fig. 2 — Bitterness score of three treatment groups. Key : A, peonja powder; B, peonja dry elixir; C, Eudragit-coated peonja dry elixir. Each value represents the mean \pm S.D. (n=22).

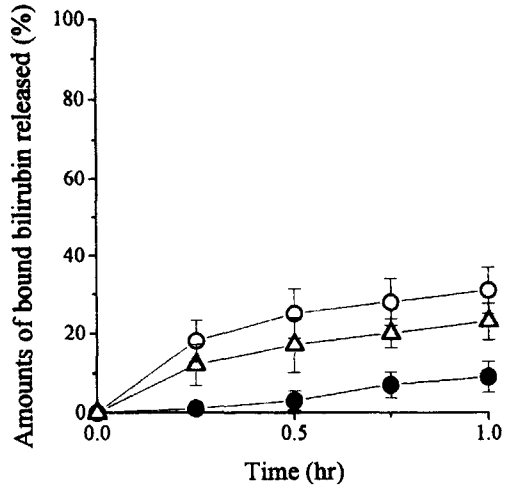


Fig. 3 — Amount of bound bilirubin released from three peonja dosage forms. Key : ●, powder; ○, peonja dry-elixir; △, Eudragit-coated peonja dry-elixir. Each value represents the mean S.D. (n=6).

용출실험

편자환은 복합 생약제제로서 정량시 지표성분으로서 우황의 결합형 빌리루빈 및 사향의 무스콘을 측정하나 본 연구에서는 단지 용출 및 방출 속도를 비교하기 위한 실험이므로 결합형 빌리루빈의 농도를 측정하여 용출 양상을 비교하였다. 편자 분말, 편자 건조엘릭실 및 제피한 편자 건조엘릭실에 들어있는 우황에 함유된 결합형 빌리루빈의 용출 양상을 Fig. 3에 표시하였다. 편자 분말, 제피한 편자 건조엘릭실제 및 편자 건조엘릭실의 순으로 용출 속도가 증가하였다. 편자 건조엘릭실제는 제조과정에서 미세화된 생약을 에탄올-물 혼합용매에 분산시킨 후에 분무건조기 내에서 분무하여 순간적 열풍으로 수분만 증발시키기 때문에 생약성분이 미립구 내에 존재하는 에탄올에 일부 용해되어 있거나 분산된 상태로 존재하게 되어 편자분말 자체에 함유되어 있을 때보다 혼합용매 효과(cosolvent effect)에 의해서 신속하게 용출되는 것으로 사료된다. 제피한 편자 건조엘릭실은 물에 녹지 않는 유드라짓 S-100 으로 이중 코팅하였기 때문에 편자 건조엘릭실보다 용출은 지연되나 편자 분말보다는 신속하게 용출된다.

결 론

결론적으로 제피된 편자 건조엘릭실은 편자 분말의

쓴맛을 1/4 수준으로 경감시켰다. 또한 빌리루빈의 용출속도를 증가시키므로 다른 생약성분들도 신속하게 용출될 것으로 사료된다. 이 외에도 제피린 편자 건조엘릭실은 편자 분말이나 편자 건조엘릭실보다 유동성 및 복용감이 탁월하기 때문에 기존의 편자환이나 기타 제제보다 월등한 제형이라고 사료된다.

감사의 글

본 연구는 서울대학교 약학대학 약학종합연구소 및 동국제약의 연구지원으로 수행되었으며 이에 감사드린다.

문헌

- 1) 김병수 외 : 편자캡셀-편자환. Medical index (6th) p. 1084 (1991).
- 2) Kim, C. K., Choi, J. Y., Yoon, Y. S., Kong, J. P., Choi, H. G., Kong, J. Y. and Lee, B. J. : Preparation and evaluation of a dry elixir for the enhancement of the dissolution rate of poorly water-soluble drugs. *Int. J. Pharm.* **106**, 25 (1994).
- 3) Kim, C. K. and Yoon, Y. S. : Preparation and evaluation of flurbiprofen dry elixir as a novel dosage form using a spray drying technique. *Int. J. Pharm.* **120**, 21 (1995).
- 4) Kim, C. K. and Yoon, Y. S. : Development of digoxin dry elixir as a novel dosage form using a spray drying technique. *J. Microencapsul.* **1**, 547 (1995).
- 5) 김종국, 최한곤 : Zipeprol 내용액제의 고미교정에 관한 연구. *약학회지* **31**, 42 (1987).
- 6) 이성우 외 : 우황청심원중 우황 정량법. 의약품 기준 및 시험방법(I)(추보 6). 약업신문사, 서울 p. 294 (1990).