

생약 추출물 함유 정제 제조를 위한 이산화규소 함유 분말의 제조 및 평가

박진우 · 진성규*
단국대학교 제약공학과

Fabrication and Characterization of Bangpungdongseong-San Extract-loaded Particles for Tablet Dosage Form

Jinwoo Park, Sung Giu Jin*

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

(Received June 11, 2021; Revised June 25, 2021; Accepted June 26, 2021)

Abstract The purpose of this study is to optimize the powder formulation and manufacturing conditions for the solidification of an extract of the herb *Bangpungdongseong-san* (BPTS). To develop BPTS-loaded particles for the tablet dosage form, various BPTS-loaded particles composed of BPTS, dextrin, microcrystalline cellulose (MCC), silicon dioxide, ethanol, and water are prepared using spray-drying and high shear granulation (high-speed mixing). Their physical properties are evaluated using scanning electron microscopy and measurements of the angle of repose, Hausner ratio, Carr's index, hardness, and disintegration time. The optimal BPTS-loaded particles exhibit improved flowability and compressibility. In particular, the BPTS-loaded particles containing silicon dioxide show significantly improved flowability and compressibility (the angle of repose, Hausner ratio, and Carr's index are $35.27 \pm 0.58^\circ$, 1.18 ± 0.06 , and $15.67 \pm 1.68\%$, respectively), hardness (18.97 ± 1.00 KP), and disintegration time (17.60 ± 1.50 min) compared to those without silicon dioxide. Therefore, this study suggests that particles prepared by high-speed mixing can be used to greatly improve the flowability and compressibility of BPTS using MCC and silicon dioxide.

Keywords: Bangpungdongseong-san extract, Microcrystalline cellulose, Silicon dioxide, High shear granulation, High speed mixer

1. Introduction

방풍통성산은 활석, 감초, 석고, 황금, 길경, 방풍, 형개, 연교, 마황, 박하, 천궁, 당귀, 적작약, 치자, 대황, 망초, 백출로 구성되어 있는 의약품으로 고혈압의 동반증상, 비만, 부기, 변비에 적응증을 가지고 있다. 주요성분으로는 Geniposide, Paeoniflorin, Sennoside A 등이 포함되어 있어 죽상경화증, 비만, 고혈압 및 알레르기 비염을 억제하고 항염증, 폐섬유화 개선 등 다양한 효능이 많은 연구를 통해 보고되었다[1, 2].

생약 추출물은 특유의 향과 맛으로 인해 복용 시 거부감이 들거나 휴대나 복용의 불편함 등의 문제가 발생하고, 유효성분의 함량이 달라지거나 동일한 품질이나 약효를 얻지 못하는 등의 품질 안정성의 문제가 있기 때문에 제형화가 필요하다[3]. 여러 제형 중에서 경제성, 생산성, 선택도를 고려했을 때 정제 제형(Tablet dosage form)이 가장 적합하며 선호되는 제형이다[4]. 정제 제형을 제조하기 위해서는 제조 중에 사용되는 분말의 흐름성과 압축성이 중요한 매개변수이다[4]. 하지만, 생약 추출물의 약리작용을 나타내는 성분들은 일반적으로 점조성의 다당체를 함

- 박진우: 학생, 진성규: 교수

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

유하여 흐름성과 압축성이 우수한 분말을 얻기 어려운 문제점을 가지고 있다[5]. 또한, 생약 추출물은 높은 흡습성으로 인해서 압축성과 흐름성이 떨어지게 되고 이러한 성질은 제조공정과 완제품의 품질에도 악영향을 미칠 수 있다. 따라서, 생약 추출물을 함유하는 정제의 제조를 위해서는 적절한 고체 캐리어를 사용하여 우수한 압축성과 흐름성을 가지는 분말을 가지게 하는 것이 중요하다. 그러나, 대부분의 경우에 생약 추출물은 1회 복용량이 많기 때문에 환자의 복용편의성을 위해 고체 캐리어의 양을 최소한으로 사용하는 것이 필요하다.

본 연구에서는 방풍통성산을 구성하는 생약성분을 70% 에탄올로 50°C 조건에서 추출한 추출물을 정제 제형 제조를 위해서 고체 캐리어를 이용하여 개선된 흐름성, 압축성을 지닌 분말을 제조하며 향상된 분말 특성을 이용하여 경도와 붕해 능력이 우수한 정제를 제조하고자 한다. 이를 위해서 고체 캐리어로 수용성인 덱스트린을 분무건조기를 사용하여 분말을 제조하였다. 그리고, 방풍통성산 추출물을 함유하는 덱스트린 함유 건조 분말에 정제 제형을 제조하기 위해 흐름성, 압축성을 향상시키기 위하여 비수용성인 미결정셀룰로오스와 이산화규소를 추가하여 고전단과립기(high speed mixer)를 이용하여 분말을 제조하였다. 제조한 분말의 흐름성과 압축성을 측정하고 SEM (Scanning Electron Microscope) 사진으로 형태를 관찰하였으며 로터리 타정기를 사용하여 최종적으로 정제 제형으로 제조하여 경도와 마손도 그리고 붕해 특성을 평가하였다.

2. Experimental

방풍통성산 추출물(Bangpungdongseong-san extract, BPTS) 70% 에탄올 추출물로서 헬릭스미스(Korea)에서, 덱스트린(Dextrin)과 미결정셀룰로오스(Microcrystalline cellulose, MCC, Avicel® PH101(FMC))는 Dupont(USA)에서 구입하였고, 이산화규소(Silicon dioxide, aerosil® 200(Evonik))는 Evonik(Germany)에서 구입하였고, 폴리비닐피롤리돈(Polyvinylpyrrolidone, PVP)은 Samchun(Korea)에서 구입하였다. 모든 시약은 대한약전 규격에 적합한 순도 및 규격을 사용하였다. 기기로는 분무건조기(Model 190, Buchi mini-spray dryer, Switzerland)와 고전단과립기(High speed mixer, PM-1060, PTK, Korea), Scanning Electron Microscope (SEM, SIGMA 500, CARL ZEISS, Germany), Rotary tablet machine(HRT-08, Hanyang, Korea)을 사용하였다.

분무건조기를 이용한 분말은 방풍통성산 추출물, 덱스트린을 25% 에탄올 수용액에 차례로 넣어 완전히 녹이고 교반하면서 분무건조기로 분무건조하였다. 분무건조기 조건은 유속은 5.1 mL/min, 흡기 및 배기 온도는 각각 100°C

와 65°C, 분무공기의 압력은 4 kg/cm²이었으며 건조공기의 유속은 aspirator 조절나사를 조절하여 aspirator filter vessel의 압력이 -50 mbar가 되도록 하였다. 고전단과립기의 조건은 각각 150 rpm과 1600 rpm의 임펠러와 초퍼 속도로 사용되었다. 과립화 공정 시간은 3분간 작동하였으며 수분 함량이 2% 이하가 될 때까지 과립을 40°C에서 6시간 이상 건조기에서 건조하였다. 건조된 과립을 16 mesh체에 통과시킨 것을 실험에 사용하였다.

분무건조기와 고전단과립기를 이용하여 제조한 생성물의 평가는 분말의 흐름성을 평가하기 위하여 완전 평면인 기준판 위에 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(((탭 밀도-겉보기 밀도)/탭 밀도)×100)를 측정하였다. 겉보기 밀도는 분말을 다진 상태가 아닌 초기 부피를 이용하여 측정하고 탭밀도는 100회 이상 두드려 더 이상 부피가 감소되지 않았을 때의 부피를 이용하여 측정하였다[6]. 제조된 분말들을 연발타정기를 이용하여 원형의 지름 14 mm 펀치 다이를 이용하여 정제를 제조하고 정제의 기계적 특성을 측정하는 방법으로 정제가 파괴될 때에 힘의 정도인 경도를 경도기(TBH 125, Erweka, Germany)를 통해 측정하여 정제의 최대 경도와 정제의 생체 내 이용을 평가하는 지표로 정제가 붕해되는 정도를 대한약전의 붕해시험법을 이용하여 붕해시험기(ZT222, Erweka, Germany)로 측정하여 제조된 정제 제형의 성능을 평가하였다[7].

3. Results and Discussion

복용하기 편리하고 안정성이 우수한 제형인 정제 제형을 제조하기 위해서는 흐름성과 압축성이 우수한 분말이 요구된다. 생약 추출물 분말은 매우 미세하고 흡습성이 높으며 압축성이 적기 때문에 제약산업에서 주로 사용되는 고전단과립법(high speed mixer)을 이용하여 과립화 과정을 거치면 입자의 크기가 증가되고, 흐름성과 압축성이 개선시킬 수 있다[8, 9].

본 연구에서 사용한 방풍통성산 추출 연조엑스를 고형화하기 위해 수용해성이 우수한 덱스트린을 이용하여 분무건조법을 이용하여 분말로 제조하였다. 복용편의성을 증가시키기 위해서는 보다 작은 정제 제형이 요구된다. 따라서 보다 적은 양의 첨가제 사용이 필요하며 이를 위해서 물에 녹지 않는 비수용성인 미결정셀룰로오스와 이산화규소에 대한 영향을 고전단과립법을 이용하여 검토하였다. 사용된 덱스트린과 미결정셀룰로오스 모두 제약산업에서 사용할 수 있는 첨가제로서 정제의 압축성, 붕해성, 결합

력을 향상시켜 줄 수 있는 첨가제로 오랫동안 사용되어 왔다[10, 11]. 또한 이산화규소는 다양한 산업에 사용되는 무기 소재이며 제약분야에서도 유동화제 목적으로 사용된다[12].

분무건조법을 이용하여 용매인 에탄올과 물 비율을 25와 75로 각각 고정시키고 텍스트린과 방풍통성산 추출물을 완전히 용매에 용해시킨 후 텍스트린과 방풍통성산의 비율을 변화시키며 분무건조기를 이용하여 방풍통성산 추

출물 함유 분말을 제조하여 안식각, Hausner ratio 및 Carr's index를 측정하였다(Fig. 1). 안식각은 낮은 값을 가질수록 흐름성이 우수함을 나타내고, Hausner ratio 및 Carr's index 또한 낮은 값을 가질수록 흐름성과 압축성이 우수함을 나타낸다. 방풍통성산 추출물과 수용성 텍스트린의 비율이 6/4에서 최대의 흐름성과 압축성(안식각 $35.27 \pm 1.74^\circ$, Hausner ratio 1.47 ± 0.05 , Carr's index $35.20 \pm 2.35\%$)을 나타냈다. 그리고 방풍통성산 추출물과 수용성 텍스트린의 비율이 9/1 비율에서는 분말제조가 안되었으며 8/2 비율에서는 분말이 제조되었으나 7/3 비율에 비해 낮은 흐름성과 압축성을 나타내었다. 정제 제형을 제조할 때 첨가제의 양이 늘어나는 경우 최종 제형의 무게 중량이 커져 복용편의성이 감소되고 증가된 첨가제 양에 따라 가격이 상승하여 경제성이 낮아지는 문제가 발생된다. 따라서 분말이 형성되며 최소의 텍스트린이 사용되는 방풍통성산 추출물과 텍스트린의 비율인 8/2 비율을 선택하여 이후 실험을 진행하였다.

고전단과립법으로 방풍통성산 추출물 함유 분말, 미결정셀룰로오스와 이산화규소를 이용하여 high speed mixer 기를 이용하여 결합제로 PVP 수용액의 양을 변화시키면서 방풍통성산 추출물 함유 분말을 제조하였고, 제조한 분말들의 안식각, Hausner ratio 및 Carr's index를 측정하였다(Table 1(P1-P4 처방); Fig. 2). 결합제인 PVP의 양이 3.0%(P2 처방)에서 최대 흐름성과 압축성을 나타냈지만 결합제의 양이 1.5% 미만일 경우 흐름성과 압축성이 낮아졌다. PVP 양이 4.5% 이상인 경우 High speed mixer기 내에서 분말이 균질하게 만들어지지 않는 문제점이 나타났으며 흐름성 및 압축성을 나타내는 안식각, Hausner ratio 및 Carr's index 값이 PVP 3.0%를 사용할 경우에 비해 높았다. 따라서 향후 실험은 PVP 3.0%로 사용한 처방(P2 처방)으로 방풍통성산 추출물 함유 분말을 제조하였다.

방풍통성산 추출물 함유 분말에 비수용성인 이산화규소를 첨가하여 흐름성과 압축성에 대한 영향을 평가하였으며 SEM 사진을 통해 형상을 확인하였다. 고전단 과립법을 이용하여 PVP의 양을 방풍통성산 추출물 300 mg 당 17 mg으로 고정시키고 이산화규소의 양을 변화시키면서 방풍통성산 추출물 함유 분말을 제조하여 안식각, Hausner ratio 및 Carr's index를 측정하였다(Table 1(P2,

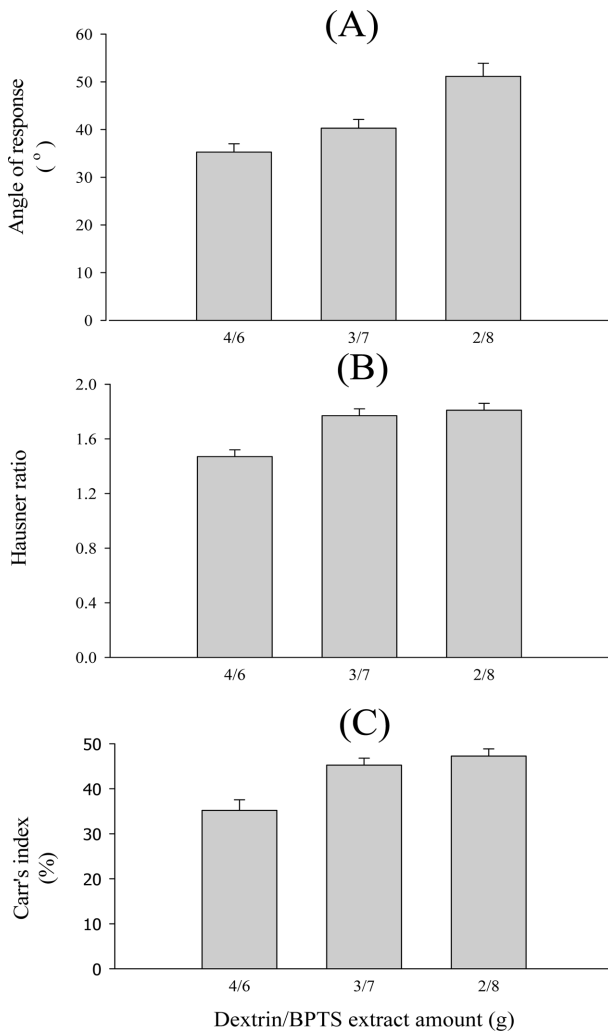


Fig. 1. Effect of dextran ratio on the flowability and compressibility of spray-drying powders. Each value represents the mean \pm SD (n = 3).

Table 1. Composition of BPTS extract-loaded powder

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
BPTS extract	300	300	300	300	300	300	300	300
Dextrin	75	75	75	75	75	75	75	75
Microcrystalline cellulose	150	150	150	150	150	150	150	150
Silicone dioxide	50	50	50	50	0	25	75	100
PVP	8.5	17	51	34	17	17	17	17

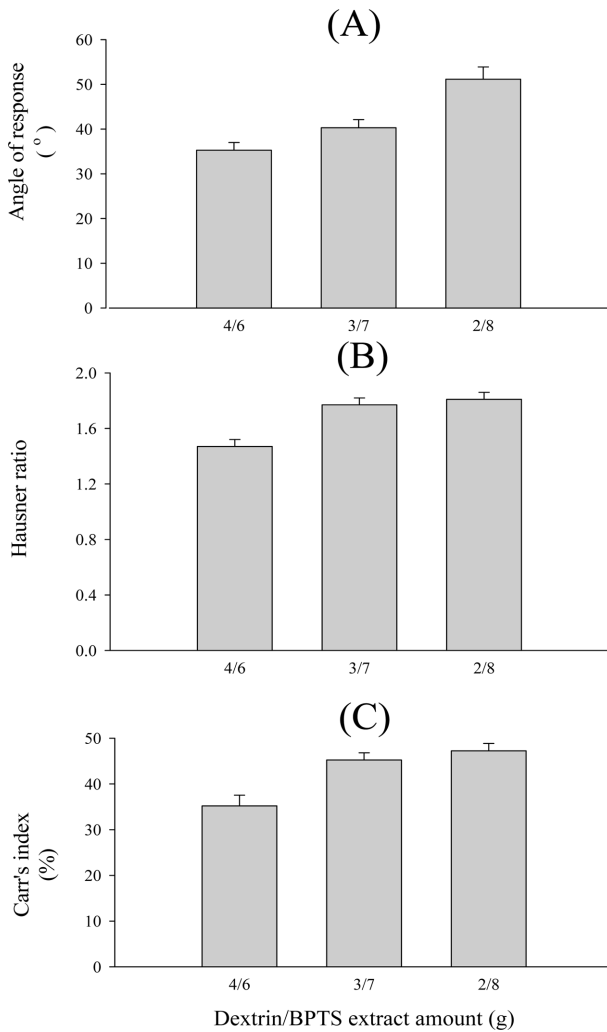


Fig. 2. Effect of PVP ratio on the flowability and compressibility of high shear granulation powders. Each value represents the mean \pm SD (n = 3).

P5-P8 처방); Fig. 3). 이산화규소를 첨가하지 않은 경우 (P5 처방) 분말이 제대로 제조되지 않아 평가를 할 수 없었으며 이산화규소를 첨가할수록 안식각이 개선되는 결과를 나타냈으나 Hausner ratio와 Carr's index로 나타나는 분말의 압축성이 방풍통성산 300 mg 대비 이산화규소가 75 mg 이상인 처방(P7, P8 처방)에서 낮아지는 결과가 나타났다. 이산화규소를 방풍통성산 300 mg 대비 이산화규소를 50 mg 사용했을 때, 최대 흐름성과 압축성을 나타냈다(안식각 $35.27 \pm 0.58^\circ$, Hausner ratio 1.18 ± 0.06 , Carr's index $15.67 \pm 1.68\%$). 대부분의 생약추출물은 분말 제조 시 흐름성이 좋지 않으며 압축이 잘 되지 않고 흡습성이 큰 특성을 나타낸다[11]. 이산화규소는 유동화제 역할을 하여 흐름성을 개선시킨다[12]. 본 연구에서는 이산화규소를 사용하여 방풍통성산 추출물의 흐름성과 압축성을 향상시킬 수 있는 것을 확인하였다.

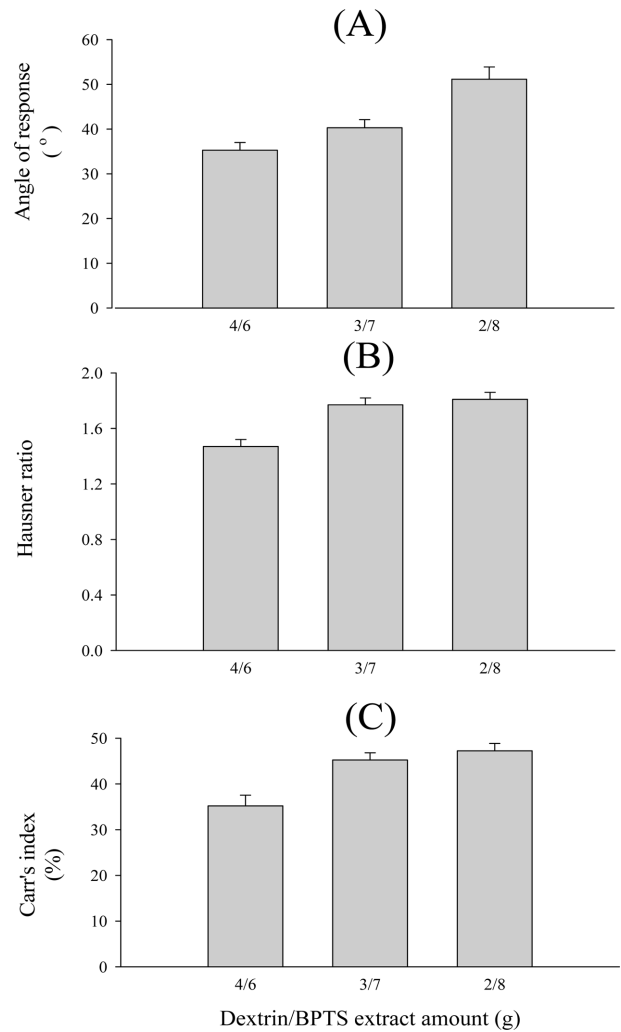


Fig. 3. Effect of Silicon dioxide ratio on the flowability and compressibility of high shear granulation powders. Each value represents the mean \pm SD (n = 3).

각각의 분말을 SEM 사진을 통하여 확인하였다(Fig. 4). 미결정셀룰로오스는 불규칙한 모양(Fig. 4-A)을 나타내고 이산화규소는 다공성의 표면(Fig. 4-B)을 가지는 것을 확인하였다. 방풍통성산을 함유하여 high speed mixer를 이용하여 고전단과립법으로 분말(P5 처방)을 제조하였을 경우 미결정셀룰로오스 보다 큰 불규칙한 모양의 입자(Fig. 4-C)가 제조 됨을 확인하였다. 이산화규소가 추가된 고전단과립법으로 분말(P4 처방)을 제조한 경우 이산화규소로 보이는 미세한 입자가 분말에 코팅 된 듯한 모습의 입자(Fig. 4-D)를 확인하였다. 미결정셀룰로오스 및 이산화규소는 약 $10 \mu\text{m}$ 의 크기를 나타내는 데 비해서 고전단과립법으로 제조된 분말 P4 와 P5 처방은 $50 \mu\text{m}$ 이상의 크기로 입자크기가 커진 것을 확인할 수 있으면 이산화규소의 유무에 따라서 입자 크기의 차이는 확인되지 않았다. 이산화규소의 다공성의 특징으로 인하여 점조성 특징의 방풍

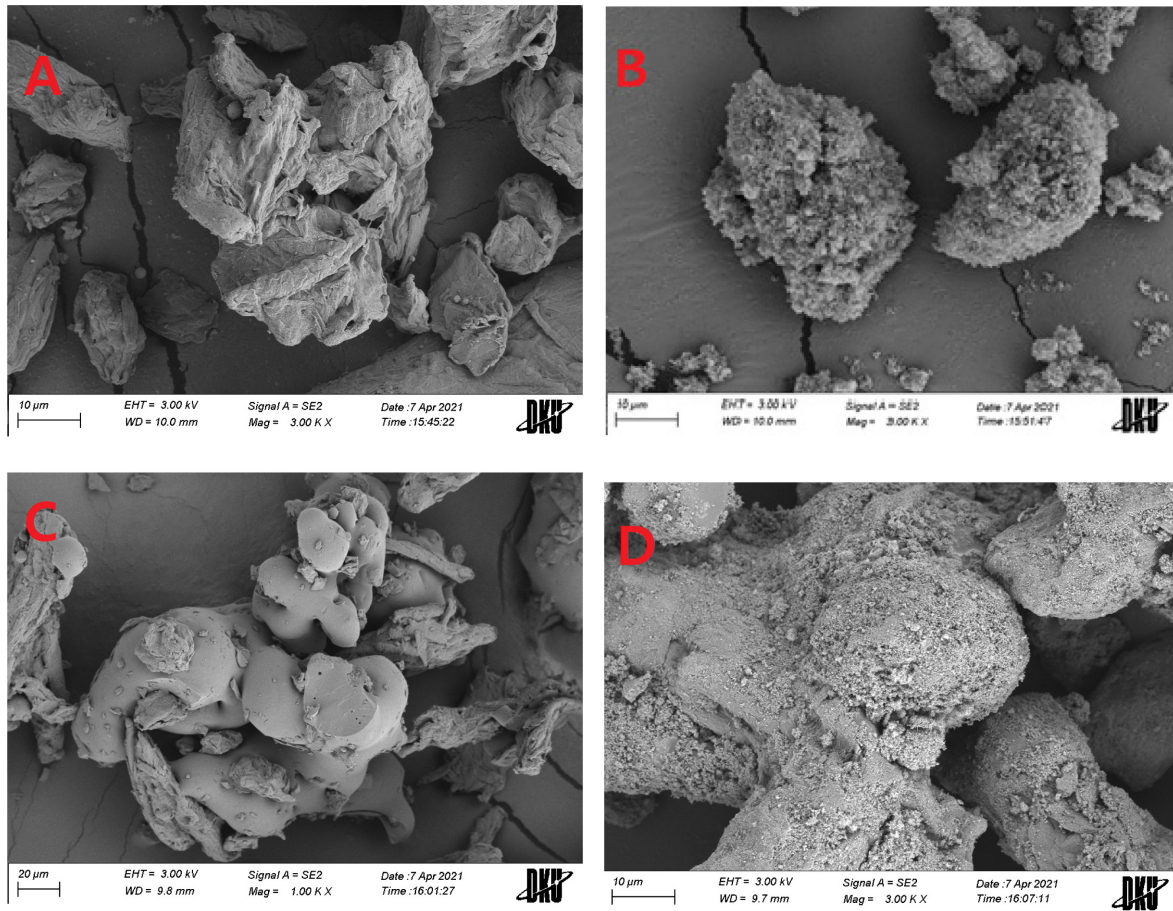


Fig. 4. Scanning electron micrographs; (A), MCC; (B), silicon dioxide; (C), BPTS extract-loaded powder without silicon dioxide (P5); (D), BPTS extract-loaded powder with silicone dioxide (P4).

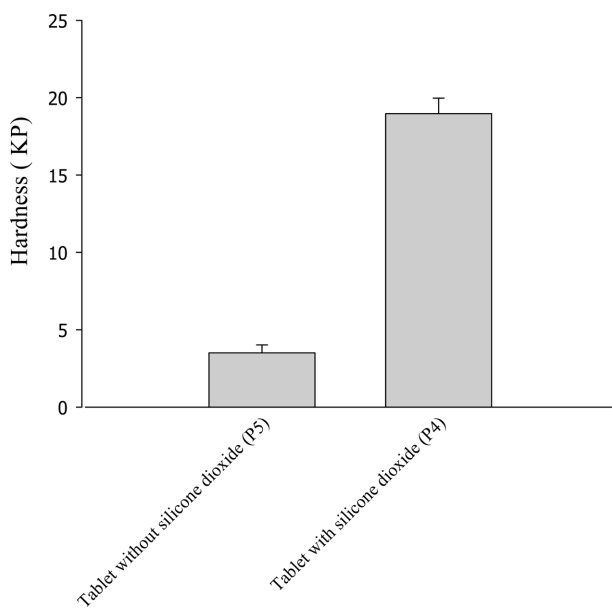


Fig. 5. Effect of Silicon dioxide on the hardness of BPTS extract-loaded tablets. Each value represents the mean ± SD (n = 3).

통성산 추출물을 흡착하는 능력이 우수할 것으로 판단되며 이에 따라 이산화규소를 함유하는 분말의 흐름성과 압축성이 향상되는 본 연구의 결과를 간접적으로 확인할 수 있다[13].

이산화규소를 사용하여 고전단 과립법을 통해 제조한 분말을 타정기를 이용하여 정제 제형을 제조하여 정제의 경도(Fig. 5)와 붕해시간(Fig. 6)을 측정하였다. 경도는 정제의 단단한 정도를 나타내며 일정 정도 이상을 나타내지 않을 경우 마손도에 문제가 생겨 상업적 이용에 제한이 생기며 붕해시간은 물에서의 정제의 붕해성을 확인하는 것으로 약물의 용출속도 및 생체이용률과 밀접한 관련이 있다. 이산화규소를 사용한 분말을 이용한 정제(P4 처방)가 이산화규소를 사용하지 않은 정제(P5 처방)에 비해 우수한 경도(3.97 ± 0.64 KP(P5 처방) vs. 18.97 ± 1.00 KP (P4 처방))와 빠른 붕해력을(17.60 ± 1.50분(P5 처방) vs. 12.46 ± 0.72분(P4 처방))를 나타내었다. 이 결과로 이산화규소를 사용하여 제조한 분말이 점조성을 나타내는 방풍 통성산 추출물의 우수한 흐름성, 압축성을 나타내며 정제 제형이 제조가 가능함을 보여준다.

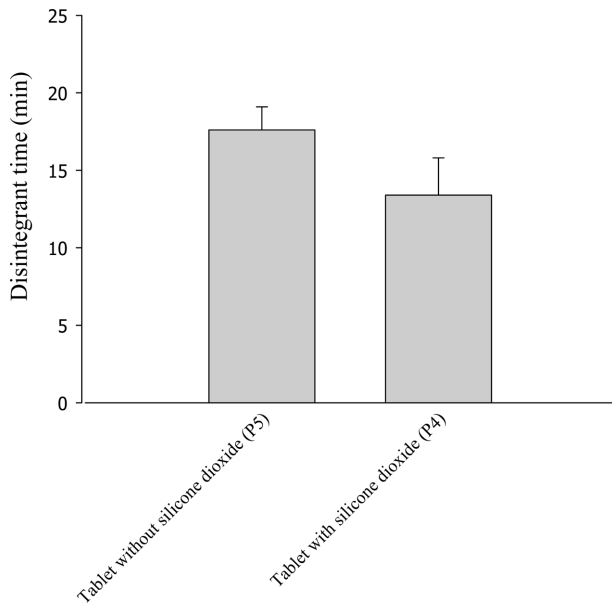


Fig. 6. Effect of Silicon dioxide on the disintegrant time of BPTS extract-loaded tablets. Each value represents the mean \pm SD (n = 3).

4. Conclusion

이 연구의 목적은 생약추출물인 방풍통성산 추출물을 고형화하기 위해 분말 처방 및 제조 조건을 최적화하는 것입니다. 방풍통성산 추출물을 고전단과립법으로 비수용성 고체 캐리어인 미결정셀룰로오스와 이산화규소를 이용한 분말이 우수한 흐름성과 압축성을(안식각 35.27 ± 0.58 도, Hausner ratio 1.18 ± 0.06 , Carr's index $15.67 \pm 1.68\%$) 나타내는 분말로 제조할 수 있으며 이 분말을 이용하여 우수한 경도(18.97 ± 1.00 KP)와 붕해(17.60 ± 1.50 분)가 나

타내는 정제를 제조하였다. 이 정제는 방풍통성산 추출물의 우수한 약제학 제형으로서의 가능성을 보여주었다.

References

- [1] J. O. Kim, H. M. Choi, H. H. Lee, S. O. Moon, J. B. Kim and H. D. Lee: Korean J. Orient. Physiol & Pathol., **28** (2014) 322.
- [2] M. Y. Lee, I. S. Shin, W. Y. Jeon, N. Shin and H. K. Shin: Int. J. Mol. Med., **33** (2014) 978.
- [3] S. G. Jin: J. Korean Powder Metall. Inst., **26** (2019) 225.
- [4] K. Matsunami, T. Nagato, K. Hasegawa and H. Sugiyama: Int. J. Pharm., **579** (2020) 119160.
- [5] J. H. Jung and S. G. Jin: J. Korean Powder Metall. Inst., **27** (2020) 241.
- [6] D. S. Kim, J. S. Kim, S. J. Lim, J. O. Kim, C. S. Yong, H. G. Choi and S. G. Jin: Pharmaceutics, **11** (2019) 415.
- [7] M. Pishnamazi, J. Iqbal, S. Shirazian, G. M. Walker and M. N. Collins: Int. J. Biol. Macromol., **124** (2019) 354.
- [8] J. S. Kim, Y. J. Choi, M. R. Woo, K. S. Kim, S. G. Jin and H. G. Choi: Bull. Korean Chem. Soc., **41** (2020) 603.
- [9] K. M. Kytta, S. Lakio, H. Wikström, A. Sulemanji, M. Fransson, J. Ketolainen and P. Tajarobi: Powder Technol., **376** (2020) 187.
- [10] K. Kadota, Y. Yanagawa, T. Tachikawa, Y. Deki, H. Uchiyama, Y. Shirakawa and Y. Tozuka: Int. J. Pharm., **555** (2019) 280.
- [11] K. Dziemidowicz, F. L. Lopez, B. J. Bowles, A. J. Edwards, T. B. Ernest, M. Orlu and C. Tuleu: AAPS PharmSciTech, **19** (2018) 2646.
- [12] D. Blanco, O. Antikainen, H. Räikkönen, J. Yliruusi and A. M. Juppo: Int. J. Pharm., **597** (2021) 120344.
- [13] 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.