

gooseberry 및 sophora root 추출물을 함유한 간 기능 개선 구강붕해필름 제조 및 평가

안희진*, 전기륜, 김민지, 조성완
건양대학교 제약생명공학과
dksgmlwls94@naver.com

Preparation and Evaluation of Oral Decomposition Film to Improve Liver Function containing gooseberry and sophora root extract

Hee-Jin An*, Gi-Ryun Jeon, Min-Ji Kim, Seong-Wan Cho
Dept. of Pharmaceutics & Biotechnology, Konyang Univ.

요 약

gooseberry는 급성 간 손상으로부터 간을 보호하고 간 조직의 회복을 돕는 효과가 있고, 고삼은 간세포를 보호하는 천연 추출물이다. 구강붕해필름은 상대적으로 다른 제형의 약물보다 약물을 더 빠르고 안전하게 복용할 수 있다. 이에 본 연구에서는 gooseberry와 sophora root를 함유한 구강붕해필름을 개발하는 것을 목표로 취했다. 제조한 구강붕해필름의 평가를 위해 중량편차, 수분함량 측정, 용출시험, 점도 측정, 함량평가를 진행하였으며 처방 D로 제조한 구강붕해필름이 최적의 물성을 보였다. 이에 본 연구팀은 gooseberry와 sophora root를 함유한 구강붕해필름의 개발을 해냄으로써 간질환 환자들의 복약순응도를 높이고, 환자들의 편의성과 용이성이 증가할 것으로 사료된다.

1. 서론

최근 우리나라에서 간 질환으로 인한 사망자 수는 암, 심장 질환, 뇌혈관 질환에 이어 4번째로 인구 10만 명 당 22.5명, OECD 국가 중 단연 1위의 높은 수치를 나타낸다. 만성 간 질환이란 다양한 원인에 의해 간경변과 간암으로 진행되는 질환을 말하며 이러한 만성 간질환의 원인은 바이러스 및 세균에 의한 감염, 술이나 독성 물질, 지방이나 중금속 과다 축적 등이 있다. 이러한 원인이 감염을 발생시키고 만성적인 경과를 거쳐 간경변증이나 간암으로 진행할 수 있을 뿐만 아니라 실제로 2019년 국내 간질환 환자가 20년 새 큰 폭으로 증가했음을 알 수 있었다. 그중에서 알코올성 간 질환 유병률이 3.8%에서 7%로 약 84% 증가했으며 60대를 제외한 모든 연령에서 유병률이 상승했다. 그뿐만 아니라 최근 코로나 19 장기화가 진행되면서 알코올에 의존하는 사람들이 많아졌으며 동시에 간 건강에 대한 관심 또한 높아졌다. 현재 시판되고 있는 간 보호제인 밀크씨슬의 경우 과다 섭취 시 메스꺼움과 구토, 가벼운 설사, 장내 가스, 두드러기 등을 유발할 수 있으며 간혹 발진, 식욕 저하를 일으킬 수도 있다는 단점이 있다. 뿐만 아니라 이는 정제 타입이기에 복약순응도가 낮아 정제를 섭취하기 어려운 사람들에게는 꺼려지게 된다. 이에 부작용을 유발하지 않으며 간 보호에 도움을 주는 천연 추출물을 사

용하여 모든 사람이 제약 없이 복용하기 편하도록 구강붕해 필름의 형태로 제조해보고자 한다.

천연 추출물 gooseberry는 쌍떡잎식물 장미목 범의귀과에 속하며 북아프리카, 유럽지역이 원산지로서 낙엽 활엽 과목의 과실이다. 이는 비타민C 성분을 비롯해 각종 유기산을 가지고 있어 신진대사를 활성화하고 피로를 유발하는 젖산의 분비 억제에 도움을 주어 피로를 풀어주고 기력을 회복하는데 뛰어난 효과를 가지고 있다. 그뿐만 아니라 급성 간 손상에 대한 보호 효과를 나타내었으며 간 조직의 병리학적 손상을 개선해주었다는 연구 결과를 토대로 효능을 인정하였다.

sophora root은 콩과에 속하는 여러해살이로 주요 성분이 간 보호에 우수한 실리마린과 구조가 유사하며 연구 결과에 따르면 sophora root에 함유된 플라보노이드계 화합물인 쿠세놀 C가 항산화와 간 보호에 효과적이며 간세포를 보호하는 것을 확인했다.

이러한 것을 기반으로 현재 간 기능 개선 및 간 피로회복제 등 다양한 간 관련 영양제가 나오고 있지만, 현재까지 구강붕해필름의 제형을 가진 간 기능 보호제는 개발되지 않았다. 이에 복약순응도가 높으면서 간 기능 개선에 탁월한 효과를 줌과 동시에 피로회복에도 도움을 주는 gooseberry 추출물 및 sophora root를 함유하여 간 기능 개선 구강붕해필름제를 개발하고자 한다.

2. 기기 및 시약

2.1 기기

건조기(SH-DO-550FG, SAMHEUNG, Korea), Balance(ADAM PW214 Analytical Balance, aeADAM, China), 자동코팅기(COAD411a, 오션과학, Korea), 수분 측정기(MLB 50-3, KERN, Germany), Hot plate & Stirrer(MS300HMS, Mtopo, Burkina Faso, 용출기 등을 사용하였다.

2.2 시약

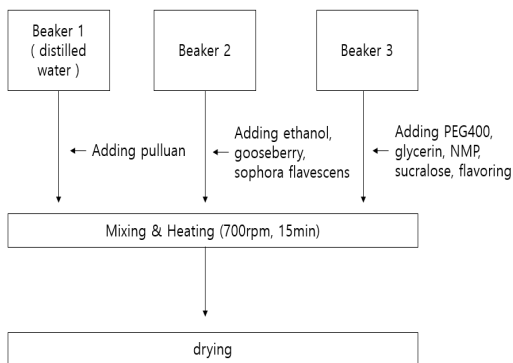
주성분은 gooseberry 및 sophora root 추출물을 사용하였고, 첨가제로는 PEG 400, glycerin, NMP, tween 80, pullulan, sucralose, 착향료, 증류수, 에탄올 등을 사용하였다.

3. 실험방법

3.1 구강붕해필름제의 제조

표 I 과 같이 주성분을 에탄올 및 증류수에 넣어 교반시켜 준다. 첨가제 또한 처방에 맞게 칭량하여 비커에 넣어 교반시킨 후 주성분과 혼합하여 구강붕해필름제를 제조하였다.

비커 한 개를 준비하여 Ethanol을 41.5mL, 증류수 18~26mL를 넣어준다. 그 비커에 gooseberry 및 고삼 추출물을 넣어준 후 교반기를 이용하여 200rpm으로 15분 동안 교반하였다. 다른 비커 한 개를 준비하여 PEG400, glycerin, NMP, tween80, Pullulan, sucralose, 착향료를 칭량하여 넣은 후 섞어준다. 이후 주성분과 첨가제를 한 비커에 혼합시키고 약물을 자동코팅기를 이용하여 8mm 두께로 절연하였다. 절연한 필름제는 60°C로 설정된 건조기에서 4시간 동안 건조 시켰다.



[Scheme I] Manufacture of Oral Corruption Film to Improve Liver Function

[표 I] Prescription for improvement of liver function and manufacture of oral decay film

Ingredients (g)	A	B	C	D	E
goose berry	4	4	4	4	4
sophora root	4	4	4	4	4
PEG 400	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
glycerin	5	6	7	8	9
NMP	2	2	2	2	2
tween 80	3	3	3	3	3
pullulan	9	10	11	12	13
sucralose	1	1	1	1	1
flavoring agent	4	4	4	4	4
distilled water	26	24	22	20	18
Ethanol(mL)	41.5	41.5	41.5	41.5	41.5
Total(g)	100	100	100	100	100

3.2 중량편차

각 군마다 구강붕해필름 5매의 무게를 각각 측정하고 각 군들의 전체 필름의 평균 무게를 구하여 각각의 필름 무게와 전체 필름의 평균 무게의 편차를 측정하여 평가하였다. 필름의 중량편차 결과는 mean±SD로 나타내었다.

3.3 수분함량 측정

구강붕해필름의 수분을 측정하기 위하여 3×4(cm) 크기의 필름 5매를 수분 증발 접시 위에 올려놓고 수분 측정기를 이용하여 105°C에서 15분 수분을 제거한 후 필름에 함유된 수분의 함량을 측정하였다. 3회 측정하여 평균값으로 나타내었다.

3.4 점도 측정

필름 용액을 건조하기 전에 RV 점도계를 이용하여 측정하였다. 점도는 10rpm에서 5번 spindle을 이용하여 5분 정도 후의 필름 용액의 점도를 측정하였다.

3.5 함량평가

필름을 물에 먼저 녹인 후 메탄올로 gooseberry와 sophora root를 녹여 250mL로 한 액을 검액으로 하였다, 물로 희석하여 0.45μm membrane filter로 여과시킨 후 여액을 분광광도계를 이용해 최대흡수파장인 535nm에서 흡광도를 구하였다.

3.6 용출시험

대한약전 제 6개정 용출 시험법 중 제 1법(회전검체통법)을 이용하였다. 시험액은 pH 6.7의 인공타액 900mL를 제조하여 사용하였으며, rpm은 50, 온도는 37±0.5°C로 하였다. 검체로는 각 처방의 약물층을 직경 1cm의 원형으로 절단한 것 5개를 사용하였다.

4. 결과 및 고찰

4.1 구강붕해필름의 제조

gooseberry와 sophora root를 함유한 ODF를 표 I의 처방과 같이 제조하였다. pullulan과 glycerin의 양을 달리하여 제조하였을 때 처방 D가 가장 적당한 유연성과 점도를 가져 pullulan이 12g, glycerin이 8g일 때 가장 좋은 형태를 가지는 것을 확인하였다. ODF의 쓴맛을 제거하기 위한 감미제로 sucralose, white sugar, High Fructose Corn Syrup을 사용해보고 그 중 sucralose가 필름제의 점도에 영향을 미치지 않아 제조에 용이해 감미제로 선정하게 되었는데, 1.0g 정도가 들어갔을 때 필름의 쓴맛이 제거되어 적합하다고 판단하였다. 처방 D가 점도 및 유연성이 좋아 가장 적합한 처방으로 판단하였다.

4.2 중량편차

각 처방 별로 5매씩 제조하여 중량편차 측정 결과를 표 II에 나타내었다. 처방 모두 허용범위 ±10% 이내에 들어 적합하다고 판단하였다.

[표 II] Weight Deviation of Oral Corrosion Films

Formulation	Weight Deviation
A	300±4.9
B	280±7.5
C	290±7.5
D	300±4.9
E	290±7.5

4.3 수분함량 측정

처방 A, B, C, D, E의 수분함량은 전체적으로 7~8%로 나왔으며 필름의 수분함량 기준인 6.0%~12.0% 사이의 범위 안에 들어 적합하다고 판단하였다.

[표 III] Weight Deviation of Oral Decomposition Films

Formulation	Water content
A	7.9±0.052
B	7.8±0.017
C	7.9±0.114
D	8.3±0.021
E	8±0.054

4.4 점도 측정

표 IV를 보면 모든 처방이 층 분리가 일어나지 않고 침전 현상이 없어 안정성에는 문제가 없다고 판단되었다. 필름액 점도 범위는 5,000~20,000 cps가 기준으로 처방 A, B, C, D, E 모두 범위 안에 들었으며 구강붕해필름제로서 적합하다고 판단하였다.

[표 IV] Viscosity Measurement of Oral Corrosion Film Agent

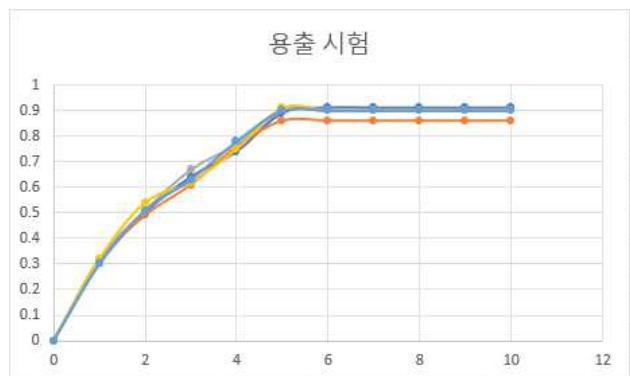
Formulation	Stability	Viscosity (cps)
A	GOOD	7366±47.1
B	GOOD	7566±94.3
C	GOOD	7733±47.2
D	GOOD	8000±81.6
E	GOOD	8233±47.1

4.5 함량평가

필름을 물에 먼저 녹인 후 메탄올로 gooseberry를 녹여 250 mL로 한 액을 검액으로 하였다, 물로 희석하여 0.45µm membrane filter로 여과시킨 후 여액을 분광광도계를 이용해 최대 흡수파장인 535nm에서 흡광도를 구하였다. Calibration curve를 작성한 결과 아래와 같으며 검량선 식은 y=0.0091x+0.0007이다. 검량선 식에 흡광도를 대입하여 산출한 결과 함량 기준 99.92%로 함량 기준 99.0~101.0% 범위 내에 들어 적합한 것으로 확인했다.

4.6 용출시험

대한약전 제 6개정 용출 시험법 중 제 1법(회전검체통법)을 이용하였다. 시험액은 pH 6.7의 인공타액 900mL를 제조하여 사용하였으며, rpm은 50, 온도는 37±0.5°C로 하였다. 검체로는 각 처방의 약물층을 직경 1cm의 원형으로 절단한 것 5개를 사용하였다. 용출률 측정 결과 시간에 따라 꾸준히 증가하는 것을 보였으며 6분에 97% 정도 용출하는 것을 확인했다.



[그래프 I] dissolution test of Oral Decomposition Film

5. 결론

최근 코로나19 사태뿐만 아니라 우리나라 간 질환 환자가 꾸준히 높은 수치를 나타내면서 간 건강에 대한 관심 또한 높아졌다. 이에 본 연구에서 gooseberry와 sophora root을 함유한 구강 봉해 필름제의 제조하는 것을 목표로 취했다.

천연 추출물 gooseberry와 sophora root은 피로를 풀어주고 기력을 회복하는데 뛰어난 효과를 가지고 있을 뿐만 아니라 급성 간 손상과 간세포 보호 효능을 가지고 있어 이를 사용하여 구강 봉해 필름을 제조하였다. 5가지의 처방 중 D 처방이 가장 최적의 처방임을 중량편차, 수분함량 측정, 점도 측정, 용출시험, 함량 평가로 이루어진 5가지 평가 시험을 통해 알 수 있었다.

먼저 필름액의 점도는 Pullulan과 glycerin의 양이 많을수록 높았고 그 중 처방 D가 필름액 분산 상태를 유지함과 동시에 점도의 범위 안에 들어 안정성이 있다고 판단되었다. 필름의 중량은 처방 모두 280~300mg으로 대체적으로 균일한 경향을 나타내었으며 수분의 함량 또한 기준 범위인 6.0~12.0% 사이 안에 들어 적합하였다. 처방 D에 따라 제조한 필름액의 gooseberry 함량을 측정한 결과 평균 99.92%로 98.0~101.0%의 함량 범위 내에 들어 매우 우수한 함량 균일성을 나타내었다. 마지막으로 용출시험을 통해 구강 내에서 용출되는 시간을 예측하였고 처방 D의 필름제가 6분 이후에 97% 이상 용출되어 매우 빠른 용출 양상을 확인하였다.

이에 본 연구 gooseberry와 sophora root를 함유한 구강 봉해 필름제는 5가지의 평가 시험을 통해 빠르게 봉해 및 용해되어 흡수율이 높아 제제화 가능성이 높을 뿐만 아니라 복약순응도가 높으며 동시에 간 질환을 앓는 환자들의 편의성과 용이성이 증가할 것으로 기대된다.

참고문헌

- [1] 고려대학교 구로병원, 간센터, 만성간질환
- [2] 이계원, “구강봉해필름제의 개발 및 평가”, 2016년, p.47-54
- [3] “농진청, 약용식물 고삼의 간 보호 효과 확인”, 김현옥, 2022.02.24.
- [4] “국내 간질환자 20년 새 급증 알코올성 간 질환 특히 주의”, 이해나, 2019.11.26.
- [5] 성재건, 정하은, 박동현, 김유정, “Dimenhydrinate를 함유한 ODF의 제조 및 평가”, 2017.11.10., p.502-509
- [6] “침묵의 장기”라 불리는 만성 간 질환 예방법“, 건강보험심사평가원, 2020.11.02.

- [7] ”밀크씨슬 부작용, 섭취 시 주의사항“, 오픈 건강 정보
- [8] 부소정, 연수진, ”암로디핀을 함유한 구강봉해필름의 제조 및 평가“, 2017.11.10.
- [9] 박봉기, 정태영, 조정효, 손창규, ”comfrey 등으로 발생한 독성 간손상 환자의 한방치료 1례“, 2009.03.