

천연물질을 활용한 정맥순환개선 서방형 정제의 개발

김준호*, 윤하원, 고선정, 김은지, 정민이, 최재훈, 조성완*

*건양대학교 제약생명공학과

email: kjhkis2@naver.com

Development of western agents to improve vein circulation using natural substance

Jun-Ho Kim*, Ha-Won Yoon, Seon-Jeong Ko, Eun-Ji Kim, Min-Lee Jeong, Jae-Hun Choi, Seong-Wan Cho*

*Dept. of Pharmaceutics & Biotechnology, Konyang University.

요 약

혈액순환 장애는 신체 기능의 영구적 손상, 심각하게는 생명에 지장을 주는 상황을 초래하게 된다. 질환 특성상 약을 장기 복용해야 하는데 시중 일반형 정제와는 다르게 서방형 정제로 개발해 약의 복용 순응도를 높이면서 정맥 순환 개선 천연물질 즉, 포도씨를 이용해 개발하는 것이 본 연구의 목표이다.

천연물질의 복합성분을 함유한 정맥 순환 개선 서방정을 만들었을 때 하루 여러 번 장기적으로 복용해야 하는 번거로움을 개선하여 환자의 약물 적합성을 높이고 정맥의 결합조직을 강화시켜 체액 순환을 정상화하고 항산화 효과를 통해 조직 보호 및 염증을 완화시킴으로써 오래 지속되는 정맥 순환 개선제를 제공할 수 있을 것으로 사료된다.

핵심단어 : 정맥순환, 서방정, 포도씨, 복용 순응도, HPMC 2280, PVP K-30, 항산화 효과, 조직 보호, 염증완화

발함으로써 단위 복용의 편리성과 복용 순응도를 높이고자 한다.

정맥 순환 장애에 도움을 주는 물질로 포도씨는 천연 플라보노이드를 함유해 미세 혈액순환에 영향을 미치는 천연물질이며 맥문동을 사포닌 성분을 함유하여 항산화, 면역기능 활성, 항염증 효과를 나타낸다.^[1]

본 연구를 통해 천연 플라보노이드를 함유한 포도씨와 항산화 및 항염증 효과를 나타내는 맥문동을 함유한 건강기능식품 형태의 서방형 정제를 개발하고자 한다.^{[2][3][4][5]}

1. 서론

순환은 신체기관의 유기적인 협력으로 이루어지며, 이를 통해 정상적인 신체 기능과 건강을 유지할 수 있다. 그러나 물질대사에 필요한 산소와 영양소를 공급하고, 이산화탄소와 노폐물을 배출하는 혈액순환 기능에 장애가 생기면 신체 조직이나 기관이 제 기능을 하지 못하게 된다. 혈액을 전달하는 혈관의 이상으로 인한 혈액순환 장애는 신체기능의 영구적 손상, 더 나아가 생명에 위협을 가하는 경우가 나타날 수 있다.

정맥 순환 장애는 정맥의 결합조직이 늘어나거나 확장되어 혈액의 정상적인 순환에 이상이 생겨 나타나는 질환이기 때문에 원인으로는 고정된 자세를 장시간 동안 유지하는 직업군이나 연령이 높아짐에 따라 발생 위험성이 높아진다. 이 외에도 가족력, 노화, 만성질환, 비만, 배변습관 및 식이습관 등의 원인이 존재한다.

정맥 순환 장애 질환의 특성상 약의 효능이 장기적으로 방출되어야 하지만 현재 정맥 순환 개선제의 시판제품은 효능의 지속성이 짧아 하루 복용 횟수가 많아져 환자의 복용에 번거로움을 줄 수 있다는 단점을 가진다. 때문에 기존 제품의 제형 개선을 통해 속방정이 아닌 서방정의 형태로 제형을 개

2. 실험방법

2.1 사용 기기

사용한 기기로는 단발타정기(XENA- I, Raon, Korea) 경도 측정기(HANDTAB-200, ICHIHACHI SEUK, JAPAN), 용출 시험기(DS-8000, LABINDIA, USA), 마손도 측정기(FT 102 0, LABINDIA, KOREA)를 사용하였다. 분석 기기로는 UV-Vis spectrometer(2120UV Plus, Optizen, KOREA)를 사용하였다.

2.2 사용 시약

포도씨추출물 분말(FYH BulkSupplements, USA), 붉은 맥문동 분말(더좋은, Korea), MCC(WHAWON, Korea), HPMC C 2208(WHAWON, Korea), Stearic Acid(DAEJUNG, Korea), CMC(TCI, Japan), Crospovidone(WHAWON, Korea) potassium phosphate monobasic(DAEJUNG, Korea), Sodium phosphate dibasic(DAEJUNG, Korea), PVP k-30(DAEJUNG, Korea)

2.3 검체 제조방법

검체 제조방법은 서방화제 제조방법 중 직접 타정법을 이용하였다. 주성분 포도씨 추출물과 맥문동, 서방화제로 HPMC, 부형제로 MCC, 붕해제로 Crospovidon, 결합제로 PVP k-30과 CMC, 활택제로 Stearic acid를 선택하여 제조하였다. 아래 [표 1]과 같이 결합제로 CMC를, [표 2]와 같이 결합제로 PVP-k30를 사용하여 550mg 정제를 제조하였다.

[표 1] 결합제 CMC 사용한 원료약품 구성성분 및 함량

원료명	처방(mg)				
	A	B	C	D	E
포도씨	250	250	250	250	250
MCC	125	125	125	125	125
CMC	25	15	20	30	35
크로스 포비돈	25	25	25	25	25
스테아르산	10	10	10	10	10
HPMC 2208	65	75	70	60	55
맥문동	50	50	50	50	50
합계	550				

[표 2] 결합제 PVP k-30 사용 원료약품 구성성분 및 함량

원료명	처방(mg)				
	A	B	C	D	E
포도씨	250	250	250	250	250
MCC	110.5	105	99.5	94	88.5
HPMC 2208	105	110	115	117	118.5
크로스 포비돈	15	15	15	15	15
스테아르산	8	8	8	8	8
PVP k-30	11.5	12	12.5	13	13.5
맥문동	50	50	50	50	50
합계	550				

2.4 중량편차

정제 10개의 각각의 무게를 측정하고 평균 중량을 계산하였

다. 정제 각각의 중량과 평균 중량값과의 편차를 비교하여 각 정제의 중량이 균일한지를 판정하였다.

2.5 경도평가

적당한 물리적 경도를 갖고 있는지 경도 측정기를 이용해 측정하였다. 정제의 적합 경도 5-10kgf를 기준으로 판단하였다.

2.6 마손도 시험

서방정은 1정의 질량이 650mg 이상일 경우 10정에 해당하는 정제를 취하여 무게를 측정한 정제를 드럼에 넣고 50rpm으로 100회 회전한 후, 감량된 정제의 무게를 측정하였다. 평균질량 감소량이 1.0% 이하일 때를 적합의 기준으로 하였다.

2.7 붕해 시험

장용성제제의 경우 1액에서 120분간, 2액에서 60분간 일반 방출제제의 조작법에 따라 37 ± 2 °C에서 작동시켜 모든 검체가 붕해되었을 때를 적합의 기준으로 하였다.

2.8 총 플라보노이드 함량 측정

Saleh와 Hameed의 방법의 따라 시료 100mL에 5% sodium nitrate 0.15mL을 가한 후 25°C에서 6분간 방치한 다음 10% aluminium chloride 0.3mL를 가하여 25°C에서 5분간 방치하였다. 다음 1N NaOH 1mL를 가하고 vortex 상에서 가한 후 510nm에서 흡광도를 측정하였으며 rutin hydrate(Sigma-Aldrich Co., St.Louis, MO, USA)의 검량선에 의하여 함량을 산출하였다.^[6]

2.9 총 페놀 함량 측정

Dewanto 등의 방법의 따라 시료 100uL에 2% sodium carbonate 2mL과 50% Folin-Ciocalteu reagent 100uL을 가한 후 720nm에서 흡광도를 측정하였으며 gallic acid(Sigma-Aldrich Co, St. Mo, USA)의 검량선에 대입하여 함량을 산출하였다.^[7]

3. 결과 및 고찰

3.1 중량편차

각 처방별로 10정씩 제조하여 중량편차 측정 결과를 [표 3], [표 4]에 나타내었다. 처방 모두 허용범위 $\pm 10\%$ 이내에 들어 적합하다고 판단하였다.

[표 3] 결합제 CMC 사용 정제의 중량편차

처방	중량(g)
A	5.30 $\pm$ 0.0003
B	5.30 $\pm$ 0.0009
C	5.31 $\pm$ 0.0017
D	5.31 $\pm$ 0.0021
E	5.32 $\pm$ 0.0034

[표 4] 결합제 PVP k-30 사용 정제의 중량편차

처방	중량(g)
A	3.46 $\pm$ 0.0026
B	3.47 $\pm$ 0.0012
C	3.45 $\pm$ 0.0014
D	3.48 $\pm$ 0.0035
E	3.49 $\pm$ 0.0048

3.2 경도평가

각 처방에서 3정을 무작위로 선택하여 경도를 측정한 결과를 [표 5]와 [표 6]에 나타내었다. 시험결과 결합제 CMC를 사용한 처방 A, B, C와 결합제 PVP k-30을 사용한 처방 A, B, C가 허용범위 5-10kgf 내에 포함되어 적합하다고 판단하였다.

[표 5] 결합제 CMC 사용 정제의 경도

처방	경도(kgf)
A	8.2
B	8.9
C	9.1
D	10.3
E	13

[표 6] 결합제 PVP k-30 사용 정제의 경도

처방	경도(kgf)
A	8.9
B	9.3
C	9.7
D	11.5
E	12

3.3 마손도 시험

마손도 측정기를 이용하여 각 처방별로 제조한 서방정의 총 10회 마손도를 측정한 결과를 [표 7]과 [표 8]에 나타내었다.

다. 모든 처방에서 질량감소가 1.0% 이내를 만족하여 경구투여제로써 적합하다고 판단하였다.

[표 7] 결합제 CMC 사용 정제의 마손도

처방	초기 질량(g)	나중 질량(g)	마손도(%)
A	6.526	6.517	0.14
B	6.584	6.570	0.21
C	6.629	6.614	0.23
D	6.693	6.677	0.24
E	6.697	6.678	0.28

[표 8] 결합제 PVP k-30 사용 정제의 마손도

처방	초기 질량(g)	나중 질량(g)	마손도(%)
A	6.519	6.508	0.16
B	6.610	6.597	0.19
C	6.512	6.504	0.12
D	6.643	6.626	0.25
E	6.705	6.684	0.31

3.4 봉해 시험

각 처방별 서방제를 시험기에 넣고 각각 1액과 2액을 통해 시험한 결과로서 1액의 경우 120분, 2액의 경우 60분에서 꺼내어 봉해 양상을 확인한 후 완전히 봉해되었을 때의 시간을 판정하였다.

위 내용과 같게 판정한 결과 서방형 정제로서 기존 120분과 60분에서 약이 봉해지는 양상은 나타나지 않았으며 각 처방에서 [표 9]와 [표 10]과 같은 봉해 시간을 나타내었다. 서방형 정제의 용출 양상을 생각하였을 때 8시간이상에서 80%이상 용출되는 것으로 판단하기 때문에 시험 결과가 적합하다고 판정하였다.

[표 9] 결합제 CMC 사용 정제의 봉해 시간

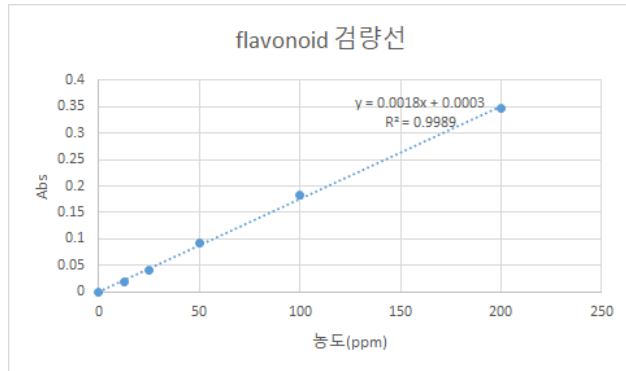
처방	1액 봉해시간(min)	2액 봉해시간(min)
A	497	712
B	450	688
C	543	737
D	595	760
F	624	807

[표 10] 결합제 PVP k-30 사용 정제의 봉해 시간

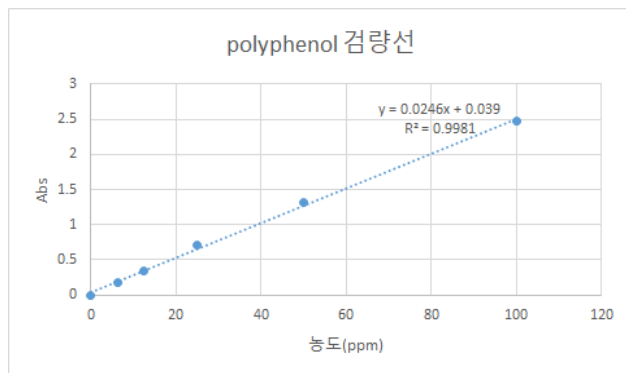
처방	1액 봉해시간(min)	2액 봉해시간(min)
A	517	733
B	533	738
C	572	769
D	623	813
F	658	847

3.5 함량평가

검액의 polyphenol / flavonoid 함량을 확인하기 위해 UV/vis spectrophotometer를 이용해 측정된 흡광도를 아래 [그림 1]과 [그림 2]에 나타낸 검량선 식에 대입하여 실질적인 값을 산출하여 그 결과를 [표 11]에 나타내었다. polyphenol은 CMC를 함유한 처방에서 105.88%로 나와 5% 기준을 넘었지만 PVP k-30을 함유한 처방에서는 100.22% 값이 도출되었고, flavonoid는 CMC를 함유한 처방에서 99.14%, PVP k-30을 함유한 처방에서 101.15% 값이 도출되었으므로 함량이 5% 이내의 오차를 보여 충분한 함량을 보이는 것으로 판단하였다.



[그림 1] flavonoid 검량선



[그림 2] polyphenol 검량선

[표 11] 처방별 정제의 polyphenol and flavonoid 함량

처방	polyphenol 함량(%)	flavonoid 함량(%)
CMC	100.22	101.15
PVP k-30	105.88	99.14

3.6 고찰

중량편차의 경우 [표 3]과 [표 4]의 내용과 같이 각각 5.3g과 3.4g의 10% 편차 이내의 결과값이 도출되었다. 경도평가는 [표 5]와 [표 6]에서 비교 시 8.2-13kgf의 수치를 보여주었고 그 중 5-10kgf 범위 내에 있는 결합제 CMC를 사용한 처방 A, B, C와 결합제 PVP k-30을 사용한 처방 A, B, C가 경도가 적합하다고 판단하였다. 마손도 측정 결과 [표 7]과 같이

평균 질량 감소율이 CMC를 함유한 처방의 경우 5개의 처방 모두 1.0% 이내를 만족하였다. 봉해 시험의 결과가 시험법에 기재된 120, 60분에 나타나지 않았지만 서방형 정제로서 8시간 이후 용출양상을 보았을 때 [표 9]와 [표 10]과 같은 봉해 시간이 적합하다고 판단하였다. [표 8]과 같이 PVP k-30을 함유한 처방의 경우 5개의 처방 모두 1.0% 이내를 만족하는 결과가 도출되었다. polyphenol의 함량평가에서 CMC를 함유한 처방과 flavonoid의 함량평가에서는 PVP k-30을 함유한 처방과 CMC를 함유한 처방에서 함량이 5% 이내의 오차를 보이며 충분한 함량을 보이는 것으로 판단하였다.

위 내용을 바탕으로 총 5가지의 평가 중 결합제로 CMC를 사용한 [표 1]의 처방 C가 모두 우수한 평가 결과를 얻었으며 위 처방 중 서방정으로써 가장 적합한 것으로 판단하였다. 천연물질의 복합성분을 함유한 정맥 순환 개선 서방정을 만들었을 때 하루 여러 번 장기적으로 복용해야 하는 번거로움을 개선하여 환자의 복용 편리성을 높이고 정맥의 결합조직을 강화시켜 체액 순환을 정상화시켜줄 수 있다. 또한, 항산화 효과를 통해 조직 보호 및 염증을 완화시켜주며 동시에 오래 지속되는 정맥 순환 개선제를 제공할 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

- [1] 강현주, 김현수, 전인화, 목지예, 한경수, 장선일, Effects of Antioxidant and Blood Flow Improvement of Grape Leaf Extract and Resveratrol from Vitis romaneti. (2013).
- [2] 박연실, 강성선, 최형자, 양성준, 손호형, 서형호, 정종문. “오디 추출물(Morus alba L.)의 혈행개선 효과.” J Korean Soc Food Sci Nutr, (2014): 498-498.
- [3] 김수진. “카카오 폴리페놀의 혈관기능에 대한 영향 및 그 작용기전에 대한 연구.” 목포대학교 대학원, (2015, 2): 1-30.
- [4] 유미애. “포도씨 추출물의 항산화 및 항혈소판 효과에 대한 연구.” 호서대학교대학원, (2003): 30-43.
- [5] 전승민. “포도씨 추출물 섭취가 경계성 고혈압자의 안정 시와 운동 중 심혈관 반응과 혈관내피세포 기능에 미치는 영향.” 경희대학교 체육대학원, (2018, 2): 14-27.
- [6] El-Sayed Saleh Abdel-Hameed. “Total phenolic contents and free radical scavenging activity of certain Egyptian Ficus species leaf samples.” Food Chemistry. (2008, 11): 1211-1277.
- [7] Seok-Moon Jeong, So-Yong Kim, Jung-Uk Ha and Seung-cheol Lee. Effect of-Infrared Irradiation on the Antioxidant Activity of Extracts from Grape Seed. 경남 대학교 식품생명공학부, 34(10), 1619~1624(2005).