

IR 개선을 위한 천연물이 함유된 CRT(Controlled-Release Tablet)의 개발

남채연*, 김동현*, 하지연*, 조성완*
*건양대학교 제약생명공학과
e-mail:scodus62@naver.com

Development of CRT (regulated release tablet) containing natural products for IR improvement

Chae-Yeon Nam*, Dong-Hyeon Kim*, Ji-Yeon Ha*, Seong-Wan Cho*
*Dept. of Pharmaceutics & Biotechnology, Konyang University

요약

본 논문에서는 체중 증가 부작용을 억제하고 인슐린 저항성을 개선하며, 인슐린 주사 없이 당뇨병 치료 효과를 기대할 수 있는 제품을 개발하는 것입니다. 주요 성분은 커큐민과 마그놀롤로, 커큐민은 항염 효과와 백색 지방세포의 갈색화 촉진을 통해 당뇨병 개선에 기여하며, 마그놀롤은 커큐민의 항비만 효과를 증대시킵니다. 이 두 성분이 상호작용하여 혈당을 낮추고 제2형 당뇨병을 치료할 것으로 기대됩니다.

1. 서론

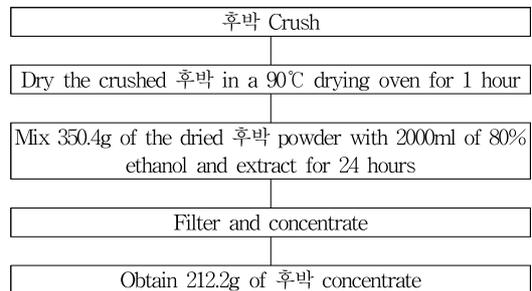
당뇨병은 혈당 조절의 항상성 유지에 이상이 생겨 발생하며, 고혈당증과 인슐린 저항성을 특징으로 한다. 제2형 당뇨병은 전세계적으로 증가하는 질병으로, 서구화된 식습관, 운동 부족, 고령화 등의 환경적 요인이 주요 원인으로 꼽힌다. 우리나라에서도 경제성장과 함께 서구화된 식습관과 고령화가 당뇨병 유병률 증가에 영향을 미치고 있다. 특히, 비만은 제2형 당뇨병의 가장 큰 위험 요인 중 하나로, 비만 상태에서 인슐린 저항성이 증가해 당뇨병 발생 위험이 높아진다. 실제 국민건강영양조사에 따르면 2010년 기준 비만율은 전체 인구의 30.8%에 달하며, 비만인이 대사증후군에 걸릴 확률이 정상 체중인 사람보다 두 배 이상 높게 나타났다. 이러한 상황에서 천연물을 이용한 당뇨병 및 비만 개선 연구가 활발히 진행되고 있다. 후박에서 추출된 마그놀롤은 당뇨병에 대한 항염 효과를 나타내며, 비만 동물 모델에서 체중 감소와 지질 축적 억제 효과가 확인되었다. 또한, 마그놀롤은 인슐린 저항성 보호 효과와 혈당 조절 개선 효과도 입증되었다. 강황에서 추출된 커큐민은 체중 감소와 에너지 대사에 유익한 효과를 보였으며, 지방세포의 갈색화 촉진과 지방산 베타산화를 통해 에너지 소비를 증대시켜 혈당 수치를 개선했다. 본 연구는 이러한 마그놀롤과 커큐민을 기반으로 한 지속방출제형 CRT 개발을 목표로 하며, 지속적인 약물 방출을 통해 체내에서 일

정한 수준의 활성 성분을 제공하는 약물 전달 시스템을 구현하고자 한다. 이를 통해 당뇨병과 비만을 동시에 개선하고 환자의 삶의 질 향상을 도모할 수 있을 것으로 기대된다.

2. 본론

2.1 후박 농축액 제조

건조 후박을 분쇄하여 350.4 g을 정밀히 달아 건조기에서 90 °C로 1시간 동안 건조시킨다. 건조후박분말과 80 % Ethanol 2000ml를 혼합하여 상온에서 24시간 추출하였다. 추출액을 감압여과기로 여과한 후 회전 감압기로 농축하여 212.2 g의 농축액을 획득해 사용하였다. 후박 농축액 제조방법은 [표 1]에 나타내었다.



[표 1] 후박 추출 과정

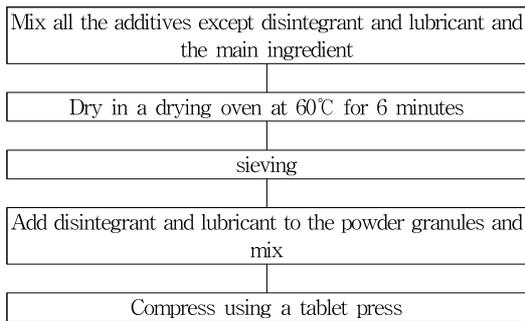
2.2 정제 제조

주성분으로 후박농축액과 커큐민, 부형제로 MCC 102, 서방화제로 HPMC 2208, 붕해제로 크로스포비돈, 활택제로 스테아르산 마그네슘, 결합제로 PVP K-30를 선택하여 제조하였다. 초기 실험을 통해 HPMC 2208와 PVP K-30의 비율이 18:4일 때 서방정의 capping 현상이 발생하지 않고, 경도가 일정하게 유지되는 결과를 보여 아래 [표 2]와 같은 처방으로 진행하였다.

주성분인 후박농축액과 커큐민, 붕해제인 크로스포비돈과 활택제인 스테아르산 마그네슘을 제외한 모든 첨가제를 혼합한 후, 60 °C에서 6분간 건조하였다. 건조 후 혼합물을 14호 체로 거른 뒤 붕해제와 활택제를 추가로 혼합하여 타정하였다. 이러한 과정은 [표 3]에 나타내었다.

Ingredient	Formulations(mg)				
	A	B	C	D	E
후박농축액	125	125	125	125	125
커큐민	50	50	50	50	50
MCC102	158.7	165.6	172.5	179.4	186.3
HPMC2208	100	95	90	85	80
크로스포비돈	25	25	25	25	25
스테아르산 마그네슘	19.3	18.4	17.5	16.6	15.8
PVP K-30	22	21	20	19	18

[표 2] HPMC 2208과 PVP K-30의 비율에 따른 처방



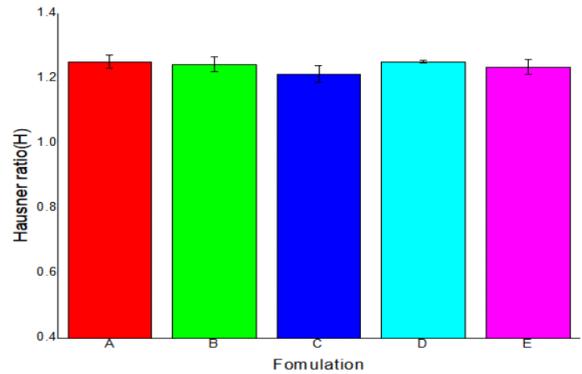
[표 3] 정제 제조 방법

2.3 겉보기밀도 및 탭밀도 시험

분말상 의약품의 충전 방법에 따라 충전성, 압축성, 유동성이 달라지므로, 성기계 충전한 경우와 탭 충전한 경우의 겉보기 밀도를 비교했다. 시험에서는 겉보기 부피가 150 ml 이하였으므로, 탭하지 않은 겉보기 부피가 전체 부피의 60% 이상이 되도록 15 g으로 조정했다. 사용한 눈금 실린더의 부피는 50 ml(눈금: 1 ml)였으며 이를 통해 분체의 질량 차이를 측정하고 분석했다.

겉보기밀도

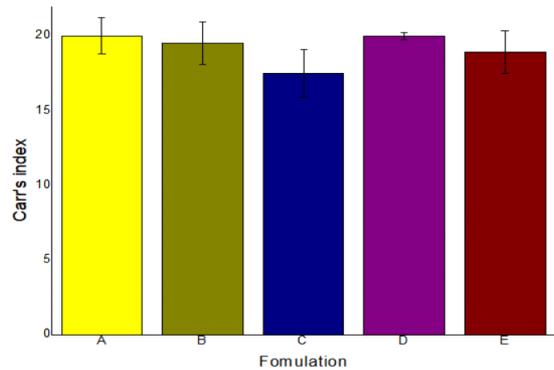
50 ml 눈금실린더 안에 15 g의 검체를 정밀하게 달아 넣어준 다음 눈금선을 확인한다. Hausner ratio 공식을 이용하여 구하는데 이때 질량은 눈금실린더 안에 넣은 분말의 무게에 해당하며 부피는 채워진 검체에 눈금선에 해당한다. 겉보기 밀도의 실험결과는 [그림 1]에 나타내었다. 실험결과 모든 처방에서 공정 이상 수준에 들어가는 것을 확인하였다.



[그림 1] 겉보기밀도

탭밀도

50 ml 눈금실린더 안에 15 g의 검체를 정밀하게 달아 넣어준 다음 3000번 탭한 뒤 줄어든 눈금선을 확인한다. Carr's index 공식을 이용하여 구하는데 이때 질량은 눈금실린더 안에 넣은 검체의 무게에 해당하며 부피는 줄어든 검체의 눈금선에 해당한다. 탭 밀도의 실험결과는 [그림 2]에 나타내었다. 실험결과 모든 처방에서 공정 이상 수준에 들어가는 것을 확인하였다.

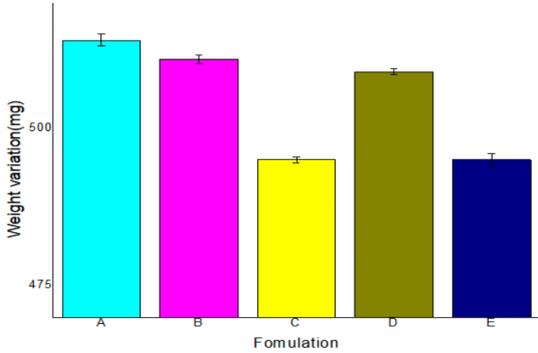


[그림 2] 탭밀도

2.4 질량편차시험

대한민국약전의 제제균일성시험에서, 주성분이 25 mg 및 농도가 25% 이상이기 때문에 질량편차시험을 선택하였다. 질

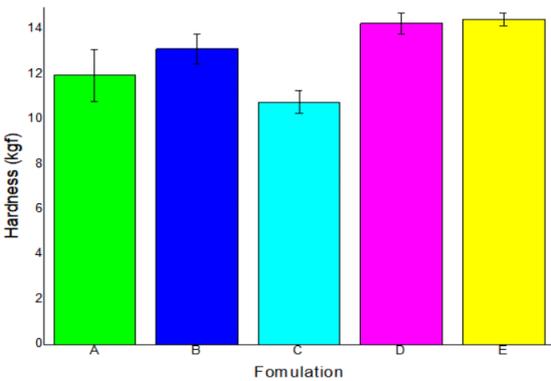
량편차시험은 검체 10개의 개별 질량을 정밀 측정하고 평균 함량을 기준으로 각 검체의 함량 추정값을 %로 나타내고 판정값을 계산하며, 판정값이 15.0%를 넘지 않으면 적합하다. 질량편차시험의 결과는 [그림 3]에 나타내었으며 모든 처방이 15.0 %를 초과하는 것이 없음을 확인해 적합하다고 판단하였다.



[그림 3] 질량편차 실험

2.5 경도평가

경도계를 사용하여 경도 평가를 진행하였다. 정제를 경도계 위에 놓아 정제가 깨진 순간의 눈금을 읽어 경도를 측정했다. 타정한 정제 중 10정을 무작위로 선택하여 경도를 측정했으며 결과를 [그림 4]에 나타내었다.



[그림 4] 경도 평가

2.6 마손도 시험

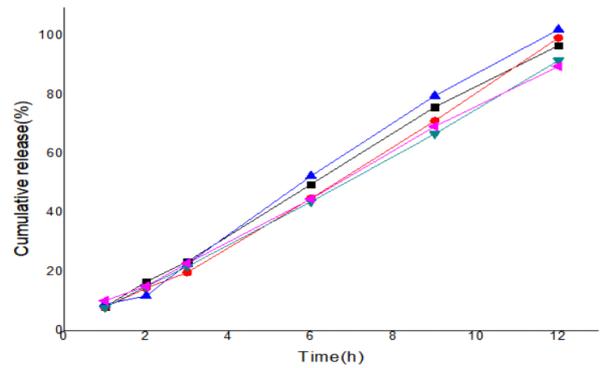
본 시험에서 타정한 정제 1정의 질량이 650 mg 이하이므로 6.5 g에 근접한 양에 해당하는 정제 13정을 취하여 시험했다. 정제에 붙은 가루를 제거한 후, 정제를 드럼에 넣고 25 rpm으로 100회전시킨 후 다시 질량을 측정했다. 평균 질량 감소량이 1.0 % 이하일 경우를 적합 기준으로 하였다. 측정 결과는 [표 4]에 나타내었다. 모든 처방에서 질량감소가 1.0 % 이내를 만족하여 적합하다고 판단하였다.

Formulation	Tablet weight (g)	Loss weight (g)	Friability (%)
A	6.62	6.58	0.604
B	6.65	6.62	0.451
C	6.36	6.33	0.472
D	6.54	6.51	0.459
E	6.47	6.43	0.618

[표 4] 마손도 시험 결과

2.7 in vitro 용출 시험

대한민국약전 12개정 용출시험법 중 제2법으로 실험을 진행하였다. 시험액은 주성분인 커큐민의 용해를 돕기 위해 1 % SLS 수용액 900 ml를 사용하였고, 37.5 °C에서 50 rpm으로 실시하였다. 정해진 시간 간격(1, 2, 3, 6, 9, 12시간)에 따라 검액을 5 ml 취했으며 즉시 동온동량의 시험액으로 보충하였다. 이후 UV/Vis 분광광도계를 이용하여 커큐민의 최대흡수 파장인 425 nm에서 흡광도를 측정하여 용출률을 구하였다. 시험한 서방정 정제 A, B, C, D, E가 용출되는 양상을 확인해 [그림 5]에 나타내었다. 용출률은 12시간 후 모든 처방이 80 % 이상의 방출률을 보여 우수하다고 판단하였다. 용출률은 C, B, A, D, E 순서로 우수함을 보였고, 그 중 약 100 %의 방출률을 보인 처방 B, C가 가장 우수하다고 판단하였고 A, D, E 처방은 용출률이 약 90 % 이상으로 나타났음을 보였다.



[그림 5] 용출 시험
-key : -■- : A, -●- : B, -▲- : C, -▼- : D, -◀- : E

3. 결론

본 연구는 후박 농축액과 커큐민을 주성분으로 하는 천연물 기반 지속방출제형 CRT의 개발 및 평가를 목적으로 하였다. 주성분으로 사용한 후박의 마그놀롤은 항염 및 지질 축적 감소 효과가 있으며, 커큐민은 인슐린 저항성 개선에 기여한다. 제조한 정제의 겉보기 밀도 및 탭 밀도 시험 결과, 유동성과 압축성이 공정 이상 수준임을 확인하였다. 질량 편차 및 마손도 시험에서도 이상이 없음을 확인하였다. 경도는 HPMC 2208과 PVP-K30 함량 증가에 따라 낮아졌고, 모든

처방의 경도는 10~15 kgf로 측정되었다. 커큐민 용출 시험에서는 용출액 SLS 1% 사용하였고 HPMC 2208과 PVP-K30의 양 증가에 따라 용출률이 감소하였다, 12시간 기준으로 모든 처방이 90% 이상의 방출을 보였으며 처방 B와 C가 완전 방출에 가까운 용출률을 보였다. 따라서, 처방 B와 C가 IR 개선을 위한 CRT 개발에 가장 적합한 것으로 사료된다.

참고문헌

- [1] Lee, Y., H. Lim, and S. Park, Characteristics of non-obese diabetes in Korean population, *Public Health Wkly Rep*, 10, 780-787, (2017).
- [2] Eor, J.Y., M.H. Park, and S.H. Kim, Prevention of obesity and type 2 diabetes by using probiotics, *Journal of Dairy Science and Biotechnology*, 33, 231-235, (2015).
- [3] Silvester, A.J., Kanikkai Raja Aseer, and J.W. Yun, Dietary polyphenols and their roles in fat browning, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 64, 1-12, (2019).
- [4] Kim, Y.-J., et al., Long-term supplementation of honokiol and magnolol ameliorates body fat accumulation, insulin resistance, and adipose inflammation in high-fat fed mice, *Molecular Nutrition & Food Research*, 57, 1988-1998, (2013).
- [5] Zhao, Y., et al., The beneficial effects of quercetin, curcumin, and resveratrol in obesity, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1459497, (2017).
- [6] Ummadi, S., et al., Overview on controlled release dosage form, *System*, 7, 51-60, (2013).
- [7] Rachmawati, H., C.W. Yee, and A. Rahma, Formulation of tablet containing curcumin nanoemulsion, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 6, 115-116, (2014).
- [8] Narwal, S., et al., Formulation of eutectic mixture of curcumin with salicylic acid for improving its dissolution profile, *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14, 1875-1879, (2021).