

## 뇌졸중 예방 및 치료를 위한 가미보양환오탕 구강붕해정 제형 연구

백종섭 · 박용기<sup>1</sup> · 김영호 · 강종성 · 조정원<sup>†</sup>

충남대학교 약학대학, <sup>1</sup>동국대학교 한의과대학

(2009년 11월 9일 접수 · 2009년 12월 7일 수정 · 2009년 12월 10일 승인)

### Formulation of mBHT (Modified BoyangHwanoTang) Orally Disintegrating Tablet for Therapeutics of Stroke

Jong-Suep Baek, Yong-Ki Park<sup>1</sup>, Young-Ho Kim, Jong-Seong Kang and Cheong-Weon Cho<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

<sup>1</sup>DongKuk University, Korea

(Received November 9, 2009 · Revised December 7, 2009 · Accepted December 10, 2009)

**ABSTRACT** – According to the statistical data, stroke is about 13.9% of leading causes of death. Some herbal medicines including *Paeonia lactiflora*, *Angelica gigas nakai* and *Prunus persica*, etc., had been reported to be effective in preventing stroke and mBHT (Modified BoyangHwanoTang) was an advanced prescription used in Korean clinics. Orally disintegrating tablets (ODT) is useful for patients suffering from dysphagia, motion sickness, repeated emesis and mental disorders. Further, drugs exhibiting satisfactory absorption through the mucosa intended for immediate pharmacological action could be advantageously formulated in ODT. The aim of this study was to develop the most efficient ODT formulation of mBHT. Corresponding herbal medicines comprising mBHT were extracted with water for 3 hr at 95~100°C and then dried. mBHT extract was obtained with about 30% of yield. Subsequently, some pharmaceutical excipients such as spray-dried lactose, crospovidone, glyceryl behenate and/or cogrinded-treated arabia gum were used to achieve an immediate disintegration of mBHT ODT in oral cavity. The requirements of ODT with mechanical strength sufficient to stand the rigors of handling and capability of disintegrating within a few seconds in contact with saliva are indispensable. mBHT ODT prepared by the wet granulation method showed a disintegration time of below 30 sec.

**Key words** – mBHT, Stroke, Orally disintegrating tablet, Disintegration time, Wetting time

뇌졸중(腦卒中)은 뇌기능의 부분적 또는 전체적으로 급속히 발생한 장애가 상당 기간 이상 지속되는 것으로, 뇌혈관의 병 이외에는 다른 원인을 찾을 수 없는 상태를 일컫는다. 한의학계에서는 뇌졸중을 ‘중풍(中風)’ 이를 줄여서 ‘풍(風)’ 이라고 지칭한다. 인구의 노령화와 더불어 뇌졸중의 사회경제적 중요성이 커지고 있다. 미국 및 국내의 통계 자료를 종합하였을 때, 2002년 한 해 동안 35세에서 74세의 인구 중 약 78,500명이 생애 첫 번째 뇌졸중으로 입원한 것으로 나타났다. 또한 35세 이상의 인구 중 뇌졸중을 앓고 있는 사람이 382,000명으로 추산되고 있다. 2004년 사망통계를 근거로 할 때, 우리나라의 원인 별 사망률 중에서 뇌졸중은 암에 이어 두 번째이고, 인구 100,000명당 70.3명이다. 이는 전체 사망 원인의 13.9%에 해당한다.<sup>1)</sup> 또한, 뇌졸중의 발생 시, 24시간 이내에 치료받지 못하면 사망하거나 큰 손상을

받아 후유증으로 이어질 확률이 크다. 또한, 의식을 잃은 환자는 연하장애가 발생할 수 있다.

현재, 뇌졸중 치료제인 항 혈전제의 경우, 전 세계 시장이 2001년에는 65억 달러, 2010년에는 147억 달러를 형성할 것으로 전망되고 있다.<sup>2)</sup> 현재까지 해외 연구진들에 의해 개발된 뇌졸중 치료제로서 이미 국제적으로 등록허가된 의약품들과 임상 실험중인 신약 후보물질들은 효능별로 볼 때 혈류개선제 (heparin, aspirin, abciximab), 뇌조직보호제 (sodium channel blockers, GABA agonists, antioxidants, glutamate antagonists), 뇌졸중예방제 (antiplatelet agents, anticoagulants, antihypertensive agents) 등이 있다. 그러나 뇌졸중 치료제는 간 손상, 빈혈 등의 빈번한 약물 부작용, 제한된 효능과 흡수, 약물 병용에 따른 부작용 및 고가라는 단점이 있고, 그 효능이 기대에 미치지 못한다는 문제점이 있다.

mBHT(modified boyanghwanotang)는 작약, 당귀, 도인, 홍화, 천궁, 계지, 지룡, 단삼, 황기, 우슬, 석창포, 원지로 이루어진 12가지의 혼합 한약재의 추출물로서 뇌졸중 치료 효과가 매우 우수하다고 알려져 있고, 그 작용기전은 뇌부종과

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 042) 821-5934, E-mail : choew@cnu.ac.kr  
DOI : 10.4333/KPS.2009.39.6.445

뇌경색의 감소효과 및 microglia 활성화제효과를 통한 신경세포보호효과라고 밝혀져 있다.<sup>3)</sup>

구강붕해정은 1998년 미국에서 Zydis 기술이 개발된 이후 미국, 유럽, 일본 등에서 시장이 급성장하고 있으며 최근에는 우리나라에서도 이러한 종류의 기술을 이용한 정제가 속속 출시되고 있다. 대표적인 구강붕해정에는 릴리의 정신분열병 치료제 자이프렉사 자이디스, 글락소스미스클라인의 구토억제제 조프란 자이디스, 한국안센의 항우울제 리스페달 퀵크리트가 있다. 릴리의 자이프렉사 자이디스는 5 mg, 10 mg의 2가지 용량이 있으며 주성분은 미세 올란자핀이다. 올란자핀은 조증 증상의 정신분열증 환자들에게 재발 예방의 효능 및 효과가 있다. 구강붕해정으로서의 제조 이유는 정신 질환과 같은 특정 질환을 가진 환자의 치료 순응성을 개선하기 위해서이다.<sup>4)</sup> 글락소스미스클라인의 조프란 자이디스는 4 mg, 8 mg의 2가지 용량이 있으며 주성분은 온단세트론으로써, 구토증상이 있거나 삼킴에 어려움이 있는 환자에게 용이하기 위하여 구강붕해정으로 개발되었다.<sup>5)</sup> 한국안센의 리스페달 퀵크리트는 0.5 mg, 1 mg, 2 mg의 3가지 용량이 있으며 주성분은 리스페리돈이다. 정신분열증을 가진 환자에게 복용 시의 순응성과 편리함 등을 제공하기 위하여 구강붕해정으로 개발되었다.<sup>6)</sup>

일반적으로 정제는 위에서 붕해, 분산 및 용해되어 위장관 점막을 통해 흡수된다. 이와 달리 구강붕해정은 경구 투여 시 구강 내에서 붕해되어 침과 함께 삼켜진 후에 구강 및 위장관 점막을 통해 흡수된다. 이러한 제형은 보통 물 없이 입안에서 10~40초 이내에 붕해되기 때문에 복용이 편리하며, 특히 소아, 노인, 약물을 삼키기 힘든 환자들에게 도움이 될 수 있다. 따라서, 뇌졸중에 치료 효과가 있다고 알려진 mBHT를 구강붕해정으로 제조하여 연하작용이 저하된 뇌졸중환자들에게 투여함으로써 환자의 순응성의 개선을 통해서 뇌졸중 치료효과를 도모하고자 하는 것이 이 논문의 목적이다.

## 실험 방법

### 시료 및 기기

작약 (*paeonia lactiflora*), 당귀 (*angelica gigas nakai*), 도인 (*prunus persica batsch*), 홍화 (*carthamus tinctorius*), 천궁 (*cnidium officinale*), 계지 (*cinnamomi ramulus*), 지룡 (*lumbricidae*), 단삼 (*salviae radix*), 황기 (*astragalus membranaceus*), 우슬 (*achyranthes japonica nakai*), 석창포 (*acorus gramineus*), 원지 (*polygala tenuifolia*)는 광명당 제약 (대구, 한국)에서 제공받았다. 미결정셀룰로오스, 크로스

포비돈, 글리세릴 베헤네이트는 대웅제약 (용인, 한국)에서 제공받았다. 만니톨, 아라비아검은 삼진화학 (대전, 한국)에서 구입하였다. 사용한 기기는 저울 (AG204, METLER TOLEDO, 스위스), Mixer (CM-1000, EYELA, 일본), Ultrasonification cleanser (BRANSON, 미국), 단발식 타정기 (ERWEKA, 독일), 경도측정기 (ERWEKA, 독일), 붕해시험기 (DIT-200, LABFINE, 한국)이었다. 물성측정은 BT-1000 (제조사: Dandong Bettersize Instruments Ltd)을 사용하였다.

### mBHT 엑스 제조

작약, 당귀, 도인, 홍화, 천궁, 계지, 지룡, 단삼, 황기, 우슬, 석창포, 원지로 이루어진 mBHT 처방 원료 생약 50 kg에 추출 용매인 물 1000 L를 가하고, 추출온도 98°C, 유지시간 3 시간으로 하여 연조엑스를 제조하고, 그 후 진공도 700 mmHg, 건조온도 55°C, 15시간 건조 및 분쇄를 하여 mBHT 엑스를 얻었다. mBHT 엑스 제조 시, 추출 및 건조, 농축과정의 재현성을 위하여 3 배치를 연속하여 생산하였다. 건조 엑스의 수율은 각 batch에서 33.1%, 31.2%, 34.8%였다.

### Cogrinded-treated 아라비아검 제조

아라비아검 5 g을 취해 100 mL 증류수에 녹였다. 마그네틱 스티러로 24시간 동안 500 rpm에서 저어주었다. 팽창된 덩어리들을 에나멜 접시에 넓게 펼치고 72시간 동안 40°C에서 건조했다. 건조된 물질은 유발, 유봉을 이용하여 부셔 주었다. 이 결과물을 treated arabia gum (TAG)이라고 부른다. 이 과정을 통해 구조의 변경으로 공극이 많아져 물을 더 많이 흡수할 수 있게 된다. TAG는 1:1의 비율로 만니톨과 함께 유발, 유봉에서 갈아준 후, 20호체로 걸러주었다. 이 과정을 마친 TAG를 cogrinded-treated arabia gum (C-TAG)이라고 한다. 만니톨의 첨가로 분말의 유동성이 좋아짐으로써, 서로 들러붙지 않게 된다.

### mBHT 엑스 물성 측정

물성측정은 총 120 g의 mBHT 엑스를 가지고 측정하였다. 제조사에서 제공한 측정방법에 따랐으며, 간단히 설명하면 다음과 같다. 겔보기밀도는 자연적으로 용기에 떨어지는 분말의 밀도를 측정하였고, 탭밀도는 공극사이를 입자로 채운 용기에 진동을 주어 과우더를 좀 더 뺄 때까지 한 후의 밀도를 측정하였다. 겔보기밀도와 탭밀도를 통해서 다음과 같이 압축도를 구하였다.

$$\text{압축도}(\%) = (\text{탭밀도} - \text{겔보기밀도}) / \text{탭밀도} \times 100$$

안식각은 판 위로의 파우더의 자연낙하에 의해서 만들어진 모양의 각을 측정하였고, 붕괴각은 분말 더미가 무너진 후의 각도를 측정하였다. 평판각은 분말에 묻힌 평평한 판을 수직으로 들어올리고 평평한 판 위의 진동 후의 각과 파우더의 자연 표면각 사이의 값을 측정하였다. 그리고, 분산도는 일정한 높이로부터 떨어지는 10 g의 파우더와 샘플쟁반 밖에 있는 파우더와의 비율로 계산하였다.

**혼합 및 타정**

mBHT 엑스와 크로스포비돈, C-TAG과 다른 부형제들은 폴리에틸렌 백에서 5분간 섞어준 후 최종적으로 활택제로 글리세릴 베헤네이트를 가하는 직접분말타정법으로 6-mm 편치 직경을 가진 단발 편치 타정기에서 타정하였다. 또한, 습식과립을 제조하기 위하여 mBHT 엑스를 크로스포비돈의 에탄올 용액을 이용하여 과립을 제조한 후, 미세결정셀룰로오스, C-TAG, 분무건조락토오스를 5분간 섞어준 후 최종적으로 활택제로 글리세릴 베헤네이트를 넣어주었다. 그리고 6-mm 편치 직경을 가진 단발 편치 타정기에서 타정하였다. 타정 후, mBHT 정제의 경도가 붕해 시간에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 경도를 측정하였다.

**붕해시간 측정**

대한약전 제 9개정판에 수재된 일반시험법 중 붕해시험법을 참고하였다.

**젖음 시간 (wetting time, WT), 수분흡수비율 (water absorbable ratio, WAR) 측정**

젖음 시간의 측정을 위해서 10 cm 직경의 다섯 개의 동그란 티슈페이퍼를 페트리 접시에 놓고, 에오신 염료 0.05%를 10 mL의 물에 녹여 넣어주었다. 그 다음 mBHT ODT를 티슈페이퍼의 표면에 조심스럽게 올려준 후, 정제의 상부 표면에 염료 용액이 나타나는 시간을 측정하였다. 수분흡수 비율의 측정은 mBHT ODT 각각의 물 흡수 전의 무게 (Wa)와 물 흡수 후의 무게 (Wb)를 총 3회에 걸쳐 측정하여 다음 식으로 계산하였다.

$$WAR = (Wb - Wa) / Wa$$

**결과 및 고찰**

**mBHT 엑스의 물성 측정 결과**

mBHT 엑스를 이용하여 타정을 실시하기 위해 기초 물성을 측정된 값을 Table I에 나타내었다. 안식각, 압축력, 평판

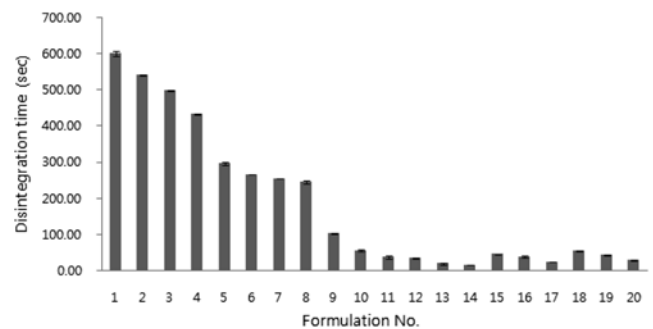
**Table I—Integrative characteristics results of mBHT extract**

	Value	Grade
Angle of repose	38°	Well
Collapse angle	30°	Very strong
Flat plate angle	65.33°	Bad
Dispersibility	4.8%	Extremely strong
Compressibility	28.04%	Bad
Result - Flowability	64/100	Normal
Complex flowability	53.5/100	With tendency

각 및 유동성의 성질은 best, fairly well, well, normal, bad, worse, worst의 총 7개의 등급으로 나뉘어지며, 붕괴각, 차각, 분산성 및 복합 흐름성의 성질은 extremely strong, very strong, with tendency, might have, without의 총 5개의 등급으로 나뉘어질 수 있다.<sup>7)</sup> 유동성에 영향을 주는 안식각, 평판각, 압축도 중 안식각은 38°로서, well이었고, 평판각은 30°, 압축도는 28.04%로서 각각 bad에 해당하였다. 복합 흐름성에 영향을 주는 붕괴각은 30°와 분산성은 4.8%로 각각 very strong과 extremely strong이었다. 안식각, 평판각, 균일도, 응집력, 압축력의 합으로 계산<sup>8)</sup>되어지는 유동성과 복합흐름성은 각각 64점, 53.5점으로 normal, with tendency의 등급을 얻었다. 결론적으로 mBHT 엑스는 타정하기에 적절한 물성을 보유하고 있다고 할 수 있었다.

**mBHT ODT 제조방법이 붕해 시간에 미치는 영향**

Figure 1, 2는 mBHT ODT의 각각 제조방법에 따른 붕해 시간을 나타낸 것이다. 직접 타정으로 제조한 제형 중 F1~F4그룹과 F5~F8그룹을 비교해보면, 각각 600, 540, 498, 434초에서 265, 246, 255, 267로 붕해제의 양을 많이 사용한 후자의 경우가 대략 300초 정도 붕해 시간이 단축되었다(p<0.05). 또한, F5와 F6을 비교하였을 때 크로스포비돈



**Figure 1—Disintegration time of mBHT ODT according to the preparation method.**

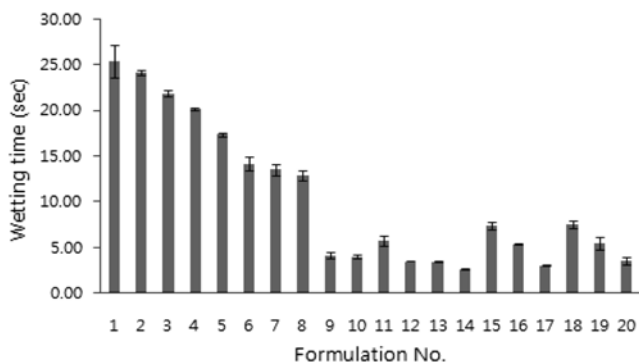


Figure 2—Wetting time of mBHT ODT according to the preparation method.

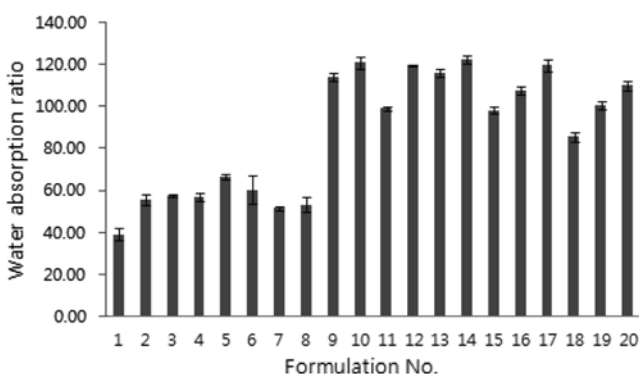


Figure 3—Water absorbable ratio of mBHT ODT according to the preparation method.

의 양을 줄이고 대신 C-TAG을 사용하였을 때, 봉해시간이 20여 초 단축되었다( $p < 0.05$ ). 한편, 습식 과립법을 이용하여 mBHT ODT를 제조하였을 때에는 F9는 102초, F10은 54초, F11은 37초, F12는 34초, F13은 18초, F14는 15초, F15는 44초, F16은 37초, F17은 23초, F18은 54초, F19는 43초, F20은 28초였다. C-TAG의 중량을 증가시키고, 분무건 조락토오스의 중량을 감소시킬수록 봉해 시간은 단축되었다. 동일처방으로 제조한 F6과 F14를 비교하였을 때 봉해 시간이 246초에서 15초로 단축이 되었으므로 습식과립법으로 제조하였을 때 직접타정으로 제조한 그룹보다 봉해 시간이 훨씬 단축되었다는 보여주고 있다( $p < 0.05$ ) (Figure 1).

**WT와 WAR 측정 결과**

직접타정으로 타정한 mBHT ODT는 F1이 25.36초로 가장 느린 WT를 나타내었고, F2부터 F8까지는 24.17, 21.83, 20.13, 17.34, 14.14, 13.50, 12.83초를 나타내었다 (Figure 2). 봉해 시간이 짧아질수록, WT 역시 짧아지는 현상을 보였다. 반면에, WAR은 다른 양상을 나타내었다. Figure 3에서 보듯이 F1이 39.25로 가장 낮은 WAR을 나타내었다. 한편, 습식 과립법을 이용하여 제조한 F9-F20은 약 85.47~122.07에 해당하는 높은 WAR을 보임으로써 WT와 봉해 시간과는 반비례 현상을 보였다. 즉, 습식과립법으로 제조된 mBHT ODT는 빨리 수분을 흡수하여 젖음으로써 봉

Table II—Formulation of mBHT ODT by direct compression method

Composition (mg)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
mBHT extract	108	103	291	297	150	120	120	120
Crospovidone	30	35	-	-	147	138	143	148
Microcrystalline cellulose	160	160	-	-	-	-	-	-
C-TAG	-	-	-	-	-	40	35	30
Hydroxypropylcellulose	-	-	6	-	-	-	-	-
Glyceryl behenate	2	2	3	3	3	2	2	2
Total weight	300	300	300	300	300	300	300	300
Hardness (kP)	12	7.4	11.5	11	7.5	3.7	4.1	4.3

Table III—Formulation of mBHT ODT by wet granulation method

Composition (mg)	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19	F20
mBHT extract	150	150	136	120	120	120	120	120	120	120	120	120
Crospovidone	110	120	134	148	143	138	60	60	60	60	60	60
Microcrystalline cellulose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	10	10
C-TAG	40	30	30	30	35	40	60	70	80	60	70	80
Spray-dreid lactose	-	-	-	-	-	-	58	48	38	48	38	28
Glyceryl behenate	-	-	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Total weight	300	300	302	300	300	300	300	300	300	300	300	300
Hardness (kP)	3.7	4	3.5	3.8	4	3.6	4.07	3.87	3.77	4.29	3.77	4.01

해가 빨리 이루어지고, mBHT ODT의 무게는 증가한다는 것을 알 수 있었다.

### 결 론

본 연구는 뇌졸중 치료 및 예방을 위하여 작약, 당귀, 도인, 홍화, 천궁, 계지, 지룡, 단삼, 황기, 우슬, 석창포, 원지로 이루어진 한약재를 혼합, 추출하여 mBHT 엑스를 얻고, 크로스포비돈, C-TAG 및 글리세릴 베헤네이트를 포함하여 습식과립법을 이용하여 구강붕해정을 제조하였을 때, 30초 이내에 신속히 붕해되는 구강붕해정을 제조할 수 있어, 연하작용이 저하된 뇌졸중 환자들에게 투여함으로써 환자의 순응성의 개선을 통해서 뇌졸중 치료효과를 도모할 수 있는 기초 제형 연구 자료가 될 수 있을 것으로 사료된다.

### 감사의 말씀

본 연구는 보건복지부의 한의약연구개발사업 (B080027)의 지원에 의해 수행되었습니다.

### 참고문헌

- 1) 박선영, 구영덕, 김원기. BA407. 2005 미래유망 사업아이템 이슈분석. 뇌질환치료제II: 뇌졸중치료제 개발동향 및 전략. 한국과학기술정보연구원 보고서. 1-7 (2005).
- 2) Ben Collins and Christine Hollidge, "Antithrombotiv Drug Market," *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(1), 11-12 (2003).
- 3) 김창민. 가미보양환오탕 완제의 허혈성 뇌졸중 동물에서 뇌경색 치료효과 및 뇌신경보호기전 연구. 동국대학교 대학원 (2009).
- 4) L. San, M. Casillas, A. Ciudad and I. Gilaberte, Olanzapine orally disintegrating tablet: a review of efficacy and compliance, *CNS Neurosci. Ther.*, 14, 203-214 (2008).
- 5) T.J Gan, R. Franiak and J. Reeves, Ondansetron orally disintegrating tablet versus placebo for the prevention of post discharge nausea and vomiting after ambulatory surgery, *Anesth. Analg.*, 94, 1199-1200 (2002).
- 6) P. Chue, R. Welch and C. Binder, Acceptability and disintegration rates of orally disintegrating risperidone tablets in patients with schizophrenia or schizo-affective disorder, *Can. J. Psychiatry*, 49, 701-703 (2004).
- 7) Green, W. Don, Perry's chemical engineer's handbook, McGraw-Hill Professional, pp. 1-2640 (2007).
- 8) R.L. Carr, Evaluation of flow properties of solids. *Chem. Eng.*, 72, 163-168 (1965).