



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0049993
(43) 공개일자 2011년05월13일

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

A61K 36/65 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-0106793

(22) 출원일자 2009년11월06일

심사청구일자 2009년11월06일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 궁동 220번지 충남대학교

(72) 발명자

조정원

대전광역시 유성구 노은동 열매마을8단지 816동 701호

김영호

대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 107동 301호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

백경업

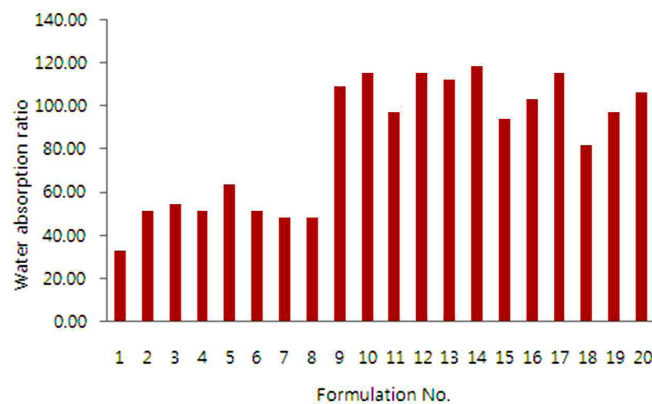
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 한방 뇌졸중 치료제 비에치티 구강붕해정의 약제학적 조성물 및 제조방법

(57) 요약

본 발명은 구강붕해정제를 갖는 한방 뇌졸중 치료제와 그 제조 방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 뇌졸중 치료를 위한 약제학적 조성물을 그 효능이 작용하는 목적에 따라 구강붕해정으로 설계하고 타정하여 제조함으로써, 구강내에서 신속하게 용출 및 흡수될 수 있도록 각 성분을 유효하게 배치하여 효과적인 뇌졸중 치료 효능을 도모할 수 있도록 개선한 뇌졸중 치료제의 약제학적 조성물과 그의 제조 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도3



(72) 발명자

강종성

대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 118동 801호

박용기

경상북도 경주시 황오동 175-1번지

특허청구의 범위

청구항 1

(i) 뇌졸중치료 및 예방 성분으로 작약, 당귀, 도인, 홍화, 천궁, 계지, 지룡, 단삼, 황기, 우슬, 석창포 및 원지로 이루어진 한약제의 혼합추출물의 건조 엑스, (ii) 크로스포비돈, (iii) 분쇄아라비아고무 및 (vi) 글리세릴 베헤네이트를 포함하고 봉쇄시간이 30초 이내에 신속히 봉쇄되는 구강봉해정.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 구강봉해정에 미세결정셀룰로오스 또는 분무건조락토오스를 포함하는 그룹에서 선택되는 적어도 하나를 추가로 첨가되는 것을 특징으로 하는 구강봉해정.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 (i) 뇌졸중치료 및 예방 성분으로 작약, 당귀, 도인, 홍화, 천궁, 계지, 지룡, 단삼, 황기, 우슬, 석창포, 원지로 이루어진 한약제의 혼합 추출물의 건조 엑스는 구강봉해정 총 중량에 대하여 30~50 중량%를 포함하는 것을 특징으로 하는 구강봉해정.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 (ii) 크로스포비돈은 구강봉해정 총 중량에 대하여 15~50 중량%를 포함하는 것을 특징으로 하는 구강봉해정.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 (iii) 분쇄아라비아고무는 구강봉해정 총 중량에 대하여 5~30 중량%를 포함하는 것을 특징으로 하는 구강봉해정.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 (iv) 글리세릴 베헤네이트는 구강봉해정 총 중량에 대하여 0.1~2 중량%를 포함하는 것을 특징으로 하는 구강봉해정.

청구항 7

제 2 항에 있어서,

상기 미세결정셀룰로오스는 구강봉해정 총 중량에 대하여 0~5 중량%를 포함하는 것을 특징으로 하는 구강봉해정.

청구항 8

제 2 항에 있어서,

상기 분무건조락토오스는 구강봉해정 총 중량에 대하여 0~20 중량%를 포함하는 것을 특징으로 하는 구강봉해정.

청구항 9

(i) 뇌졸중치료 및 예방 성분으로 작약, 당귀, 도인, 홍화, 천궁, 계지, 지룡, 단삼, 황기, 우슬, 석창포, 원지로 이루어진 한약제의 혼합 추출물, (ii) 크로스포비돈, (iii) 분쇄아라비아고무 및 (vi) 글리세릴 베헤네이트를 포함하는 혼합물을 습식과립압축법으로 타정하는 것을 포함하고 봉쇄시간이 30초 이내에 신속히 봉쇄되는 구

강봉해정의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

[0001] 한방 뇌졸중 치료제의 약제학적 조성물이 동시에 용출 및 흡수되어질 수 있으나, 특히 신속한 봉해가 먼저 이루어질 필요가 있다. 따라서, 한방 뇌졸중 치료제의 약제학적 조성물에 봉해제, 결합제, 활택제 등을 첨가하여 구강 내에서 신속히 봉해지는 약제학적 조성물을 갖는 제형을 개발하고 그 제조 방법을 확립하고자 한다.

배경기술

[0002] 본 발명은 한방 뇌졸중 치료제를 이용한 구강봉해정 제조 방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 뇌졸중 치료를 위한 약제학적 조성물을 구강봉해정으로 설계하고 타정하여 제조함으로써, 각 성분이 구강 내에서 신속하게 용출 및 흡수되어 효과적인 뇌졸중 치료 효능을 도모할 수 있도록 개선한 구강 봉해정의 뇌졸중 치료제의 약제학적 조성물과 그의 제조 방법에 관한 것이다.

[0003] 본 발명에서 사용한 한방 뇌졸중 치료제 처방의 구성성분은 작약, 당귀, 도인, 홍화, 천궁, 계지, 지룡, 단삼, 황기, 우슬, 석창포, 원지로 이루어지는 12가지의 혼합 한약재의 추출물로서, 뇌졸중 치료 효과가 매우 우수하다고 알려져 있다.

[0004] 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)’ 혹은 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. 뇌졸중은 뇌혈관이 막혀서 발생하는 뇌경색(허혈성 뇌졸중)과 뇌혈관의 파열로 인해 뇌 조직 내부로 혈액이 유출되어 발생하는 뇌출혈(출혈성 뇌졸중)을 통틀어 일컫는 말이다. 이러한 뇌졸중의 발병 시, 24시간 이내에 치료받지 못하면 사망하거나 큰 손상을 받아 휴유증으로 이어질 확률이 크다. 또한, 의식을 잃은 환자는 연하장애가 발생할 수 있다.

[0005] 이에 한약재를 연구하여 뇌졸중을 치료하고자 하는 시도가 활발히 진행되어 작약, 당귀, 황기, 원지, 도인, 홍화, 천궁, 계지, 지룡, 단삼, 우슬, 석창포를 특정비율로 혼합한 한약제로부터 추출한 추출물을 포함하여 이루어지는 한방 뇌졸중 치료용 약제학적 조성물이 만들어졌다.

[0006] 따라서, 한방 뇌졸중 치료제의 조성물들의 작용을 최대한 신속하게 할 수 있는 구강봉해정의 제형을 개발하고 그 제조 방법을 확립하고자 한다.

발명의 내용

해결하고자하는 과제

[0007] 본 발명은 뇌졸중 예방 및 치료 효과의 향상을 위해, 한방 뇌졸중 치료제의 구강 내에서의 신속한 용출 및 흡수를 유도하는 약제학적 조성물을 갖는 구강 봉해정의 제형을 개발하고 그 제조 방법을 확립하고자 한다.

과제 해결수단

[0008] 본 발명은 12가지 한약제제를 주약으로 하여 신속한 방출을 위한 첨가제가 함께 타정되어 이루어진 것을 특징으로 하는 구강 봉해정의 한방 뇌졸중 치료제의 약제학적 조성물 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

[0009] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

- [0010] 본 발명의 한방 뇌졸중 치료제의 약제학적 조성물은 12가지 한약제제에 첨가제가 함께 타정되어 이루어진 것을 특징어린 구강붕해정이다.
- [0011] 본 발명의 한방 뇌졸중 치료제의 약제학적 조성물 중, 신속한 붕해 및 방출을 이루기 위한 한약제 추출물 및 약제학적 첨가제를 함유하는 구강 붕해정은 한약제인 당귀, 황기, 원지, 도인, 홍화, 천궁, 계지, 지룡, 단삼, 우슬 및 석창포의 추출물(보양환오탕, BoyangHwanoTang, 이하에서 “BHT”라고 칭함)과 약제학적 첨가제인 미세결정셀룰로오스, 아라비아고무, 만니톨, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 분무건조락토오스, 글리세릴베헤네이트 등을 사용할 수 있다.
- [0012] 본 발명의 구강 붕해정의 한방 뇌졸중 치료제의 약제학적 조성물은 BHT 및 약제학적 첨가제를 함유하는 구강 붕해정의 용출 및 흡수가 최대한 신속하게 이루어지는 것을 특징으로 한다.
- [0013] 본 발명에 따르는 구강 붕해정은 일반적으로
- [0014] BHT 건조 엑스는 바람직하게 30 내지 50 중량%;
- [0015] 크로스포비돈은 바람직하게 15 내지 50 중량%;
- [0016] 분쇄아라비아고무는 바람직하게 5 내지 30 중량%;
- [0017] 글리세릴 베헤네이트는 바람직하게 0.1 내지 2 중량%;
- [0018] 미세결정셀룰로오스는 바람직하게 0 내지 10 중량%; 및
- [0019] 분무건조락토오스는 바람직하게 0 내지 25 중량%;
- [0020] 를 포함한다.
- [0021] 기타 부형제 및 보조제는, 예를 들어, 당분야에서 통상적으로 사용되는 결합제, 윤활제, 담체, 충전제, 유동 조절제, 가용화제, 착색제, 계면활성제 및 유효제로부터 1종이상 선택되어 사용할 수 있다.
- [0022] 이하, 실시예 및 실험예에 의하여 본 발명을 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 한정되는 것은 아니다.

효 과

- [0023] 앞서 설명한 바와 같이, 본 발명의 뇌졸중치료의 구강붕해정이 개발되어지면, 연하기능이 약화된 환자들의 뇌졸중 치료 및 예방 효과를 극대화시킬 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- [0024] <실시예 1. 뇌졸중 예방 및 치료용 추출물의 제조>

- [0025] 작약 5.625 중량부, 당귀 7.5 중량부, 도인 3.75 중량부, 홍화 3.75 중량부, 천궁 3.75 중량부, 계지 3.75 중량부, 지룡 3.75 중량부, 단삼 15 중량부, 황기 37.5 중량부, 우슬 5.625 중량부, 석창포 3.75 중량부, 원지 3.75 중량부의 중량비율로 이루어진 원료 생약 50 kg에 추출 용매인 물 1000 L를 가하고, 추출온도 98℃, 유지시간 3 시간으로 하여 연조엑스를 제조하고, 그 후 진공도 700 mmHg, 건조온도 55℃, 15 시간 건조 및 분쇄를 하여 BHT 건조 엑스를 얻었다. BHT 건조 엑스 제조 시, 추출 및 건조, 농축과정의 재현성을 위하여 3 배치를 연속하여 생산하였다. 건조 엑스의 수율은 각 배치에서 33.1%, 31.2%, 34.8%였다.

- [0026] <실시예 2. 분쇄아라비아고무 제조>

- [0027] 아라비아고무 5g을 취해 100ml 증류수에 녹인다. 마그네틱 스티어로 24시간 동안 500rpm에서 저어준다. 팽창된 덩어리들을 에나멜 접시에 넓게 펼치고 72시간 동안 40도에서 건조한다. 건조된 물질은 유발, 유봉에서 부서준 후, 1:1의 비율로 만니톨과 함께 유발, 유봉에서 분쇄한 후, 20호체로 걸러준다. 이 결과물을 분쇄아라비아고무라고 한다. 위의 과정들을 통해서 아라비아고무의 구조의 변경으로 공극이 많아져 물을 더 많이 흡수할 수 있게 되고, 만니톨의 첨가로 유동성이 좋아지고, 파우더에 들러붙지 않게 된다.

- [0028] <실시예 3. 직접분말타정법에 의한 BHT의 구강붕해정 >

- [0029] BHT 건조 엑스와 크로스포비돈, 미세결정셀룰로오스, 분쇄아라비아고무, 히드록시프로필셀룰로오스를 5분간 섞어준 후 최종적으로 활택제로 글리세릴 베헤네이트를 넣어주었다. 그리고 6-mm 펀치 직경을 가진 단발 펀치 타

정기에서 타정하였다. 직타시에 부형제에 변화에 따른 경도와 봉해시간의 변화를 살펴보았다.

표 1. 직접분말타정법에 의한 BHT의 구강봉해정 처방

성분 (mg)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
BHT 건조엑스	108	103	291	297	150	120	120	120
크로스포비돈	30	35	-	-	147	138	143	148
미세결정셀룰로오스	160	160	-	-	-	-	-	-
분쇄아라비아고무	-	-	-	-	-	40	35	30
히드록시프로필셀룰로오스	-	-	6	-	-	-	-	-
글리세릴베헤네이트	2	2	3	3	3	2	2	2
총 중량	300	300	300	300	300	300	300	300
경도 (kP)	12	7.4	11.5	11	7.5	3.7	4.1	4.3

<실시에 4. 습식과립압축법에 의한 BHT의 구강봉해정 >

BHT 건조 엑스를 크로스포비돈 에탄올 용액을 이용하여 과립을 제조한 후, 미세결정셀룰로오스, 분쇄아라비아고무, 분무건조락토오스를 5분간 섞어준 후 최종적으로 활택제로 글리세릴 베헤네이트를 넣어주었다. 그리고 6-mm 펀치 직경을 가진 단발 펀치 타정기에서 타정하였다. 습식과립압축 시에 부형제에 변화에 따른 경도와 봉해시간의 변화를 살펴보았다.

표 2. 습식과립압축법에 의한 BHT의 구강봉해정 처방

성 분 (mg)	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19	F20
BHT 건조엑스	150	150	136	120	120	120	120	120	120	120	120	120
크로스포비돈	110	120	134	148	143	138	60	60	60	60	60	60
미세결정셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	10	10

분쇄아라비아고무	40	30	30	30	35	40	60	70	80	60	70	80
분무건조락토오스	-	-	-	-	-	-	58	48	38	48	38	28
글리세릴베헤네이트	-	-	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
총 중량	300	300	302	300	300	300	300	300	300	300	300	300
경도 (kP)	3.7	4	3.5	3.8	4	3.6	4.07	3.87	3.77	4.29	3.77	4.01

[0036] <실험예 1. 봉해시험>

[0037] 봉해시험은 대한약전에 수록된 봉해시험법을 참고하였다. 총 3회 각 6정으로 시험하였다. 도 1은 표1, 2의 각각의 제형에 따른 봉해시간을 나타낸 것이다. 직접 타정으로 제조한 제형 중 F1~F4그룹과 F5~F8그룹을 비교해보면, 각각 600, 540, 498, 434초에서 265, 246, 255, 267로 봉해제의 양을 많이 사용한 후자의 경우가 대략 300초 정도 봉해시간이 단축되었다. 또한, F5와 F6을 비교하였을 때 크로스포비돈의 양을 줄이고 대신 분쇄아라비아고무를 사용하였을 때, 봉해시간이 20여초 단축되었다. F6과 F14를 비교하였을 때 봉해시간이 246초에서 15초로 단축이 되었으므로 습식과립법으로 제조하였을 때 직접타정으로 제조한 그룹보다 봉해시간이 현저하게 단축되었다.

[0038] <실험예 2. 젖음시간, 수분흡수비율 측정>

[0039] 습윤시간 (WT, wetting time)은 정제가 물에 젖는데 걸리는 시간을 말한다. 10cm 직경의 다섯 개의 동그란 티슈 페이퍼를 페트리 접시에 놓고 에오신 염료를 물에 녹인 용액 (물 10ml에 0.05% w/v)을 넣어준다. 그 다음 정제를 티슈 페이퍼의 표면에 조심스럽게 올려준다. 그리고 정제의 상부 표면에 염료용액이 나타나는 시간을 측정한다. 수분흡수비율 (WAR, water absorption ratio)의 줄임말로 다음 식으로 계산한다.

$$[0040] \text{WAR} = (\text{Wb} - \text{Wa}) / \text{Wa}$$

[0041] Wa와 Wb는 각각 물 흡수전의 무게와 물 흡수 후의 무게이다. 각 실험은 총 3회 실시하여 그 결과를 도 2, 3에 나타내었다.

도면의 간단한 설명

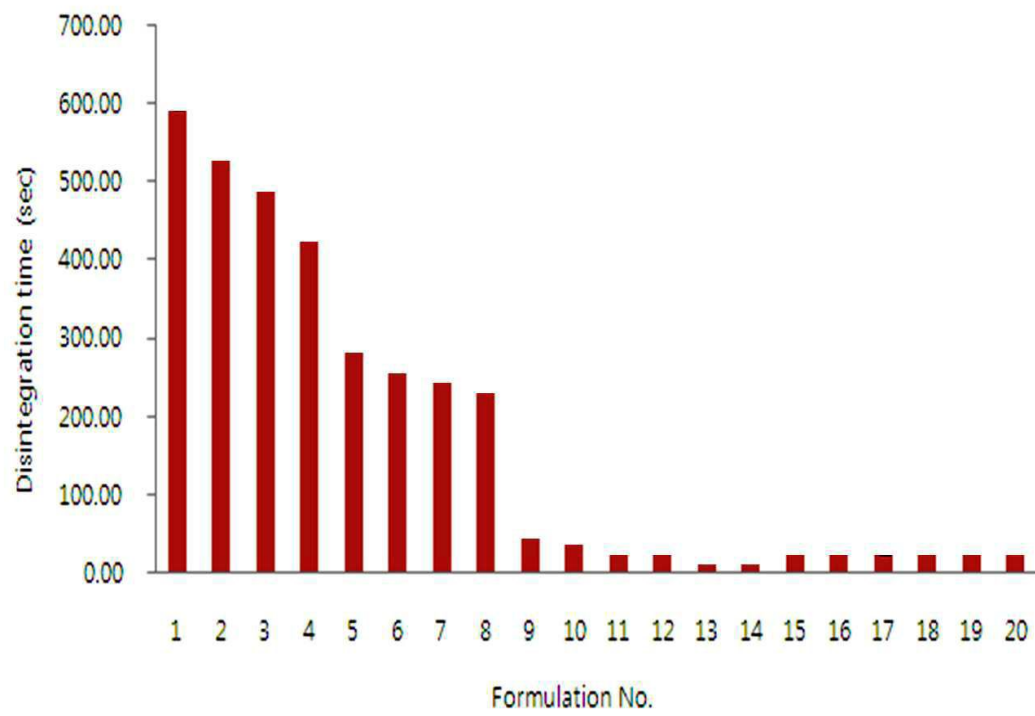
[0042] 도 1은 본 발명 각각의 처방에 따른 봉해시간을 나타낸 것이다.

[0043] 도 2는 본 발명 각각의 처방에 따른 습윤시간(wetting time)을 나타낸 것이다.

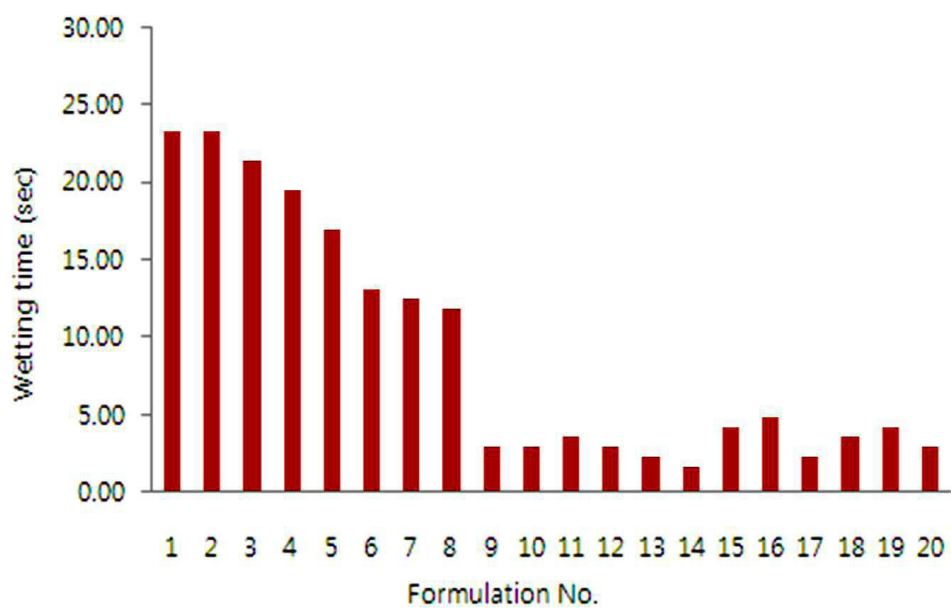
[0044] 도 3은 본 발명 각각의 처방에 따른 수분흡수비율(water absorption ratio)을 나타낸 것이다

도면

도면1



도면2



도면3

