

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

제제 전체 중량 100% 중 30.8중량%의 무농약 인삼 농축액 대비 메타규산알루미늄산 마그네슘과 규산 칼슘이 1:1의 중량비로 혼합된 흡착제를 동일 중량으로 혼합하여 고형화시켜 고형화된 무농약 인삼 분말에,

미결정 셀룰로오스와 유당 수화물이 1:1의 중량비로 혼합되어 이루어진 희석제 35.4중량%, 폴리비닐피롤리돈 결합제 2중량%, 및 스테아르산 마그네슘 활택제 1중량%를 포함하는 경구용 제제로서,

상기 흡착제는 무농약 인삼 농축액과 동일 중량으로 포함되어 타정시 스틱킹(sticking)이 발생되지 않고 안식각이 55° 를 넘지 않도록 하는 데 특징이 있으며,

상기 경구용 제제는 HPLC로 분석한 진세노사이드 Rg1의 함량이 105.0% 이고, 경도가 9.4kp, 마손도가 0.3%인 것을 특징으로 하는 경구용 제제.

**청구항 2**

제제 전체 중량 100% 중 30.8중량%의 무농약 인삼 농축액 대비 메타규산알루미늄산 마그네슘과 규산 칼슘이 1:1의 중량비로 혼합된 흡착제를 동일 중량으로 혼합하여 고형화시켜 고형화된 무농약 인삼 분말을 제조하는 단계,

상기 고형화된 무농약 인삼 분말에 제제 전체 중량 100% 중 미결정 셀룰로오스와 유당 수화물이 1:1의 중량비로 혼합되어 이루어진 희석제 35.4중량%, 폴리비닐피롤리돈 결합제 2중량%, 및 스테아르산 마그네슘 활택제 1중량%를 첨가하여 혼합시키는 단계, 및

이를 타정시키는 단계를 포함하며, 타정 단계에서는 상기 흡착제가 무농약 인삼 농축액과 동일 중량으로 포함되어 스틱킹(sticking)이 발생되지 않고 안식각이 55° 를 넘지 않는 것을 특징으로 하는 제1항에 따른 경구용 제제의 제조방법.

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 고형화된 무농약 인삼 분말을 함유하는 경구용 제제 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 상세하게는 무농약 재배된 인삼 재료들로부터 제조된 무농약 인삼 농축액을 간단한 방법으로 분말화한 다음, 이를 포함하는 경구용 제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 인삼은 특유의 사포닌, 즉 진세노사이드(ginsenoside)를 포함하고 있어 피로회복, 혈류개선, 항산화, 기억력개선 등과 함께 항당뇨 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 하지만 지금까지 인삼 재배 과정에서 사용되는 농약으로

인해 진세노사이드 함량이 높은 인삼 엽 및 인삼 줄기 등 대신 인삼의 지하부인 뿌리만을 이용하여 왔다. 이에 따라 인삼의 진세노사이드를 최대한으로 추출하여 인삼의 치료효과를 가장 잘 활용할 수 있도록 특허문헌 1의 유기농 인삼재배시설 및 재배방법에 따라 무농약 재배된 인삼의 뿌리, 잎, 줄기 및 꽃을 이용하여, 특허문헌 2의 방법에 따라 제조된 인삼 농축액이 개발되었다.

- [0003] 그러나 인삼 농축액은 유통, 보관, 휴대의 곤란, 복용 과정 시 불편함, 정량 복용의 어려움 등의 단점이 있고, 따라서 인삼 농축액의 제형화가 요구되지만, 인삼 농축액의 물을 함유하는 특성상 과립이나 정제로 제형화하는 것이 용이하지 않다.
- [0004] 이러한 인삼 농축액을 이용하여 제형화한 종래 선행기술로서 한국등록특허 제0813387호와 제1979351호에서는 각각 인삼농축액환과 인삼추잉정에 대한 기술을 개시하고 있다.
- [0005] 상기 한국등록특허 제0813387호에서는 고형화를 위해 바텀 스프레이(bottom-spray) 방식을 사용하거나 건조 과정을 필요로 하여 제조공정이 복잡하고 높은 에너지를 요구한다는 단점이 있다. 또한, 약물의 방출에 대한 조절이 없어 1일 복용 횟수를 정하기 어렵고 복용법이 단일하여 환자의 특성을 고려하기 어렵다는 한계가 있어 낮은 복용순응도로 이어질 우려가 있다.
- [0006] 또한, 상기 한국등록특허 제1979351호에서는 인삼 원료를 준비하고, 이를 건조시키고, 증삼하는 단계, 증삼된 원료를 건조하는 단계, 이를 다시 뒤움 과정을 거쳐 제조된 농축액을 건조하고 분말화시킨 인삼농축추출분말을 여러 가지 원료와 혼합한 다음, 이를 압축하고 타정시켜 타정된 원료를 일정한 크기로 충전하여 추잉정을 제조하는 기술을 제시하였다.
- [0007] 그러나, 상기 특허에서는 인삼 추잉정을 제조하는 과정이 너무 복잡하고 시간이 오래 걸리는 문제들이 있다.
- [0008] 따라서 기존의 기술보다 더 용이하게 무농약 인삼추출액을 고형화하고 그 분말을 이용하여 다양한 제형의 경구용 제제를 개발하는 것이 필요하다.

### 선행기술문헌

#### 특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 한국등록특허 10-1630950
- (특허문헌 0002) 한국공개특허 2019-0085339
- (특허문헌 0003) 한국등록특허 10-0813387
- (특허문헌 0004) 한국등록특허 10-1979351

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

- [0010] 이에 본 발명에서는 간단한 방법으로 무농약 인삼 재료로부터 제조된 무농약 인삼 농축액으로부터 고형화된 분말을 만들고, 이를 포함하는 경구용 제제를 제공하는 데 그 목적이 있다.
- [0011] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 고형화된 무농약 인삼 분말을 함유하는 경구용 제제의 제조방법을 제공하는 데도 있다.

#### 과제의 해결 수단

- [0012] 본 발명에 따른 경구용 제제는 무농약 인삼 농축액 중량의 100 내지 200%의 흡착제를 혼합하여 고형화시킨 무농약 인삼 분말을 함유하는 것을 그 특징으로 한다.
- [0013] 상기 무농약 인삼 농축액은 상기 제제 전체 중량 100% 중 10~40중량%의 함량으로 포함되는 것이 바람직하다.
- [0014] 본 발명에 따른 상기 무농약 인삼 농축액은 하우스 형태를 이루되 빗물이 내부의 인삼에 직접 뿌려지지 않도록 빗물을 차단하는 빗물차단수단: 및 인삼의 생육에 필요한 물은 배관을 통해 공급하되 공급되는 물이 자화 육각수화 되는 과정을 거쳐 공급되도록 공급될 물에 자력을 가하여 자화 육각수화 하는 물분자변환살균장치:를 갖는

유기농 인삼 재배시설을 이용하여, 일체의 농약을 사용하지 않고 무농약 재배된 3~6년근의 무농약 인삼을 전체 중량 100%를 기준으로 뿌리 30~60%, 잎 20~40%, 줄기 10~20%, 및 꽃 0.1~10%로 구성된 원료로 하여 상기 원료 중에서 이물질을 제거하여 무농약 원료를 준비하는 단계, 상기 무농약 원료를 추출용매로서 정제수를 이용하여 추출된 추출액을 60~90℃에서 고형분 함량이 63~70%, 홍삼 성분 50~80mg/g이 되도록 감압 농축시키는 단계, 상기 농축된 농축액을 여과시키고, 여과된 추출액을 90~100℃에서 10~30분간 살균시키는 단계, 및 상기 살균된 농축액을 60~70℃에서 고형분 63%가 될 때까지 감압 농축시키는 단계를 거쳐 제조된 것이 바람직하다.

- [0015] 상기 흡착제는 메타규산알루미늄산 마그네슘, 규산 칼슘, 규산 마그네슘, 규산 알루미늄, 규산 나트륨, 규산 칼륨, 규산 칼슘 알루미늄, 규산 마그네슘 칼슘 및 알루미늄규산 나트륨으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이 바람직하다.
- [0016] 상기 경구용 제제에는 친수성 서방폴리머, 붕해제, 희석제, 활택제, 및 결합제로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0017] 상기 친수성 서방폴리머는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴산, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이며, 상기 경구용 제제 전체 중량 100% 중 10 내지 35중량%로 포함되는 것이 바람직하다.
- [0018] 상기 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈 (가교결합된 폴리비닐피롤리돈), 나트륨 전분 글리콜레이트, 및 전분으로 이루어진 군에서 선택된 1종 혹은 2종 이상이며, 상기 경구용 제제 전체 중량 100% 중 1 내지 20중량%로 포함되는 것이 바람직하다.
- [0019] 상기 희석제는 유당 수화물, 전분, 만니톨, 미결정 셀룰로오스, 및 인산 일수소칼슘으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이며, 상기 경구용 제제 전체 중량 100% 중 5 내지 40중량%로 포함되는 것이 바람직하다.
- [0020] 상기 활택제는 스테아린산 마그네슘, 스테아릴 푸마린산 나트륨, 탈크 중에서 선택된 1종 이상을 상기 경구용 제제 전체 중량 100% 중 1 내지 5중량%로 포함되는 것이 바람직하다.
- [0021] 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 포비돈, 전젤라틴화 전분 중에서 선택되는 1종 이상을 상기 경구용 제제 전체 중량 100% 중 1 내지 5중량%로 포함되는 것이 바람직하다.
- [0022] 상기 경구용 제제는 추가적으로 메트포르민 염산염을 전체 제제 중량의 15 내지 40 중량%를 포함되는 것이 바람직하다.
- [0023] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 메트포르민 염산염을 포함하는 경구용 제제는 당뇨병의 치료 및 예방용으로 사용되는 것이 바람직하다.
- [0024] 또한, 본 발명에 따른 상기 경구용 제제는 정제, 캡슐제, 과립제, 산제 중에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조되는 것일 수 있다.
- [0025] 상기 정제는 보통의 정제, 속붕해정, 분산정, 발포정, 서방정, 또는 장용정 중에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조되는 것일 수 있다.
- [0026] 본 발명에 따른 경구용 제제는 (a) 무농약 인삼 농축액과 흡착제를 혼합하여 고형화시켜 무농약 인삼 분말을 제조하는 단계; (b) 상기 무농약 인삼 분말에 친수성 서방 폴리머, 붕해제, 희석제, 활택제, 및 결합제로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 첨가제를 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계; 및 (c) 상기 혼합물을 타정하여 경구용 제제를 제조하는 단계를 포함하여 제조될 수 있다.
- [0027] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 (b) 단계의 혼합물은 메트포르민 염산염을 더 포함하여 당뇨병의 치료 및 예방을 위하여 사용될 수 있다.

**발명의 효과**

- [0028] 본 발명은 고형화된 무농약 인삼 분말을 포함하는 경구용 제제 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 무농약 인삼 농축액을 간단한 방법으로 고형화하고 제형화하여 보관과 휴대가 용이하다.
- [0029] 또한, 본 발명은 고형화된 무농약 인삼 분말을 포함하는 경구용 제제의 용출 및 붕해 시간을 조절할 수 있게 하여 환자의 특성에 따라 적합한 방식으로 약물을 복용할 수 있게 한다. 이를 통해 환자의 복약 순응도를 크게 개

선할 수 있다.

[0030] 또한, 본 발명에 따른 고형화된 무농약 인삼 분말을 포함하는 경구용 제제는 선택적으로 메트포르민 염산염을 더 포함하여 당뇨병의 치료 및 예방을 위하여 사용될 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0031] 도 1은 본 발명에 따라 제조된 고형화된 무농약 인삼 분말을 함유하는 경구용 제제를 보여주는 사진이다.

도 2는 본 발명의 실시예 2-5에서 제조된 정제의 용출 결과이다.

도 3은 본 발명의 실시예 6에서 제조된 정제의 용출 결과이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0032] 이하에서 본 발명을 더욱 상세하게 설명하면 다음과 같다.

[0033] 본 명세서에서 사용된 용어는 특정 실시예를 설명하기 위하여 사용되며, 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니다.

[0034] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥상 다른 경우를 분명히 지적하는 것이 아니라면, 복수의 형태를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 경우 "포함한다(comprise)" 및/또는 "포함하는(comprising)"은 언급한 형상들, 숫자, 단계, 동작, 부재, 요소 및/또는 이들 그룹의 존재를 특정하는 것이며, 하나 이상의 다른 형상, 숫자, 동작, 부재, 요소 및/또는 그룹들의 존재 또는 부가를 배제하는 것이 아니다.

[0036] 본 발명에 따른 경구용 제제는 무농약 인삼 농축액 중량의 100 내지 200%의 흡착제를 혼합하여 고형화시킨 무농약 인삼 분말을 함유할 수 있다.

[0037] 즉, 본 발명은 무농약 인삼 농축액을 제조하고, 여기에 흡착제를 혼합하는 간단한 방법으로 무농약 인삼을 분말화하여 이를 경구용 제제에 포함시킨 것으로, 다음 도 1은 본 발명에 따른 무농약 인삼 농축액과 이로부터 제조된 경구용 제제의 실제 사진을 나타낸 것이다.

[0038] 또한, 본 발명의 명세서 전반에 걸쳐 사용된 '무농약 인삼 농축액'은 본 출원인의 기 등록특허인 10-1630950에 제시된 유기농 인삼재배시설 및 재배방법에 따라 일체의 농약을 사용하지 않고 재배된 인삼 재료로부터 제조된 농축액을 의미한다. 또한, 상기 유기농 인삼재배시설 및 재배방법에 따라 무농약 재배된 인삼의 뿌리, 잎, 줄기 및 꽃을 이용하여, 본 출원인의 공개특허인 2019-0085339에 제시된 방법에 따라 제조된 것을 사용하며, 상기 특허들은 그 내용 그대로 모두 본 발명에 병합될 수 있다.

[0039] 구체적으로는 하우스 형태를 이루되 빗물이 내부의 인삼에 직접 뿌려지지 않도록 빗물을 차단하는 빗물차단수단: 및 인삼의 생육에 필요한 물은 배관을 통해 공급되 공급되는 물이 자화 육각수화 되는 과정을 거쳐 공급되도록 공급될 물에 자력을 가하여 자화 육각수화 하는 물분자변환살균장치:를 갖는 유기농 인삼 재배시설을 이용하여, 일체의 농약을 사용하지 않고 무농약 재배된 3~6년근의 무농약 인삼을 전체 중량 100%를 기준으로 뿌리 30~60%, 잎 20~40%, 줄기 10~20%, 및 꽃 0.1~10%로 구성된 원료로 하여 상기 원료 중에서 이물질을 제거하여 무농약 원료를 준비하는 단계, 상기 무농약 원료를 추출용매로서 정제수를 이용하여 추출된 추출액을 60~90℃에서 고형분 함량이 63~70%, 홍삼 성분 50~80mg/g이 되도록 감압 농축시키는 단계, 상기 농축된 농축액을 여과시키고, 여과된 추출액을 90~100℃에서 10~30분간 살균시키는 단계, 및 상기 살균된 농축액을 60~70℃에서 고형분 63%가 될 때까지 감압 농축시키는 단계를 거쳐 제조될 수 있다.

[0040] 따라서, 본 발명에 따른 인삼 농축액은 유기농 인삼 재배시설을 이용함으로써 일체의 농약을 쓰지 않고도 인삼의 재배가 가능하고, 이로 인해 종래에는 사포닌 성분이 다량 함유되어 있음에도 버려지던 인삼 뿌리 이외의 잎, 줄기, 꽃 등을 모두 사용할 수 있어 경제적으로도 매우 유리한 무농약 인삼 농축액이다.

[0041] 본 발명에서는 상기 무농약 인삼 농축액 중량의 100 내지 200%의 적절한 흡착제를 혼합한 다음, 이를 고형화시킴으로써 무농약 인삼 분말을 제조할 수 있다. 상기 흡착제는 무농약 인삼 농축액의 성상을 고체화시키기 위해 사용되며, 상기 무농약 인삼 농축액과 단순 혼합함으로써 용이하게 무농약 인삼 농축액을 분말화시킬 수 있다.

[0042] 다만, 상기 흡착제는 무농약 인삼 농축액 중량의 100 내지 200중량%로 포함될 때, 고형화가 가능하며 흡착제를 100중량% 미만으로 사용할 경우 타정시 스티킹(sticking) 등이 발생하고 안식각이 55° 를 넘어 분말을 전달하는데 유용하지 않을 수 있으며, 200중량%를 초과하여 사용할 경우 활성성분의 함량이 너무 적어져서 무농약 인삼 농축액의 치료효과를 발휘할 수 없다는 문제가 있다.

- [0043] 상기 무농약 인삼 농축액을 고형화시키는 데 사용되는 상기 흡착제는 메타규산알루미늄산 마그네슘, 규산 칼슘, 규산 마그네슘, 규산 알루미늄, 규산 나트륨, 규산 칼륨, 규산 칼슘 알루미늄, 규산 마그네슘 칼슘 및 알루미늄 규산 나트륨으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 메타규산알루미늄산 마그네슘 및 규산 칼슘을 사용할 수 있다.
- [0044] 또한, 본 발명에 따른 상기 무농약 인삼 농축액은 상기 경구용 제제 전체 중량 100% 중 10~40중량%의 함량으로 포함되는 것이 바람직하다.
- [0045] 한편, 본 발명에 따른 경구용 제제는 상기 무농약 인삼 농축액을 흡착제를 사용하여 분말화시킨 무농약 인삼 분말에 친수성 서방 폴리머, 봉해제, 희석제, 활택제, 및 결합제로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0046] 본 발명의 경구용 제제에 포함되는 친수성 서방 폴리머는 약 3~12시간 동안 일정한 양의 수분을 흡수하는 특성을 가지기 때문에 상기 경구용 제제가 외부의 용액에 포함된 수분에 의해 습윤되어 겔화되도록 하는 역할을 한다. 따라서, 겔화된 상기 경구용 제제는 그 안에 포함될 수 있는 여러 가지 성분들, 예를 들면, 약물(본 발명에서는 무농약 인삼 분말) 등이 일정하게 서방형 방출되도록 하는 효과를 가진다.
- [0047] 이러한 상기 친수성 서방 폴리머를 전체 제제 중량의 10 내지 35중량%를 혼합할 경우, 무농약 인삼 농축액의 방출을 지연시킬 뿐만 아니라, 목표하는 시간에 용출되도록 용출률을 조절할 수 있다. 친수성 서방 폴리머를 10중량% 미만으로 사용할 경우 활성성분의 용출이 빨라져 서방성을 나타내기 어려울 수 있으며, 35중량%를 초과하여 사용할 경우 활성성분의 용출이 너무 지연되어 적정 치료효과를 유지할 수 없는 문제가 있다.
- [0048] 본 발명에 있어서, 친수성 서방 폴리머로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴산, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜, 및 폴리에틸렌옥사이드로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다. 또한, 상기의 군에서 선택되는 둘 이상의 친수성 서방 폴리머가 혼합된 것일 수 있다. 본 발명에서는 친수성 서방 폴리머로서 점도 3,000 내지 120,000 cps인 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0050] 또한, 본 발명의 경구용 제제에 포함되는 상기 봉해제는 약물의 빠른 봉해를 유도함으로써 신속한 봉해(2분 이내) 및 초기 용출률을 나타낼 수 있으며, 구강 내 봉해를 가능하게 하여 간편한 복용을 가능하게 할 수 있다.
- [0051] 이러한 봉해제로는 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈 (가교결합된 폴리비닐피롤리돈), 나트륨전분글리콜레이트, 및 전분으로 이루어진 군에서 선택된 1종 혹은 2종 이상을 적절히 혼합하여 사용하는 것이 가능하다. 상기 봉해제의 함량은 전체 제제 중량 100% 중 1 내지 20중량%일 수 있다. 상기 봉해제의 함량이 제제의 총 중량에 대하여 1 중량% 미만으로 포함될 경우 봉해가 과도하게 지연되어 2분 내의 빠른 봉해 시간을 얻을 수 없고, 20 중량% 초과로 포함될 경우 타정성이 저하되고 봉해제의 습윤성으로 인한 팽윤 현상으로 제제의 성상 및 품질 적합성을 확보할 수 없다.
- [0052] 또한, 본 발명의 경구용 제제에 포함되는 희석제는 약효에 영향을 미치지 아니하는 범위 내에서 약제학적으로 통상 사용되는 물질을 전체 제제 중량의 5 내지 40중량%로 사용될 수 있다. 구체 예로는, 유당 수화물, 전분, 만니톨, 미결정 셀룰로오스, 및 인산 일수소칼슘으로 이루어진 군에서 선택된 것을 사용할 수 있고, 상기의 군에서 선택되는 둘 이상의 희석제를 혼합할 수 있다. 상기 희석제는 봉해제 혹은 서방기체와 혼합하여 약물의 봉해와 용출을 조절할 수 있으며, 활성물질의 특성에 따라 종류와 비율을 조절할 수 있다. 또한, 정제의 경도 및 마손도에 영향을 미치며 정제의 성상에 따라 조절할 수 있다. 본 발명의 바람직한 구체예에서는 유당 수화물과 미결정 셀룰로오스를 병행하여 사용함으로써 봉해 시간을 조금 더 늦추는 효과를 가지도록 하였다.
- [0053] 또한, 본 발명의 경구용 제제에 포함되는 활택제는 타정 시 정제의 표면이 타정 펀치에 부착되는 문제는 방지하고, 과립의 유동성을 상승시킬 수 있다. 구체적인 예로 스테아린산 마그네슘, 스테아릴푸마린산 나트륨, 탈크 등을 사용할 수 있다. 본 발명에 사용되는 상기 첨가제의 양은 정해져있지 않으며 약제학적 지식에 기반으로 양을 조절할 수 있으나, 바람직하게 본 발명에서는 스테아린산 마그네슘을 전체 제제 중량의 1 내지 5중량%로 포함할 수 있다.
- [0054] 또한, 본 발명의 경구용 제제에 포함되는 결합제는 타정 시 발생할 수 있는 장해인 스틱킹(sticking), 라미네이팅(laminating), 캡핑(capping) 등을 예방 및 개선하고자 첨가하였으며 구체적인 예로 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 포비돈, 전젤라틴화 전분 등을 사용할 수 있다. 바람직하게 본 발명에서는 폴리비닐피롤리돈을 전체 제제 중량의 1 내지 5중량% 범위 내에서 사용할 수 있다.

- [0055] 또한, 본 발명에 따른 경구용 제제는 위장관에서 당 생성을 조절하고 근육에서의 당 이용률을 증가시켜 혈당 강하 작용을 발휘하며 지질 대사를 개선시켜 당뇨병 합병증 발생 및 악화를 예방 및 치료해줄 수 있는 약물로서 메트포르민 염산염을 더 포함할 수 있으며, 이는 화학적으로 비구아나이드(Biguanide)계 약물이다. 상기 경구용 제제는 항당뇨효과가 있는 것으로 널리 알려진 무농약 인삼 농축액과 메트포르민 염산염을 병용할 수 있다. 또한, 메트포르민 염산염의 용출 양상을 확인함으로써 상기 경구용 제제의 활성성분의 용출 양상을 예측하고 생체 이용률을 사용 목적에 맞게 조절할 수 있다.
- [0056] 또한, 메트포르민 염산염의 경우, 500 ~ 1000 mg을 1회에 복용하는 것이 일반적이거나, 1회에 여러 정을 복용할 수 있는 생약 제제의 특성상 1정의 메트포르민 염산염의 양을 적절하게 조절하는 것이 필수적이다. 구체예에 있어서, 메트포르민 염산염을 전체 제제 중량의 15 내지 40 중량%를 포함할 수 있다.
- [0057] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 경구용 제제는 정제, 캡슐제, 과립제, 산제 중에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조될 수 있으며, 바람직하기로는 정제 형태를 가질 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0058] 또한, 본 발명에 따른 경구용 제제가 정제인 경우, 보통의 정제, 속봉해정, 분산정, 발포정, 서방정, 또는 장용정 중에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조될 수 있으며, 바람직하게는 보통의 정제, 속봉해정, 서방정이다.
- [0060] 상기 본 발명에 따른 고형화된 무농약 인삼 분말을 함유하는 경구용 제제의 제조방법은 다음과 같다.
- [0061] (a) 무농약 인삼 농축액과 흡착제를 혼합하여 고형화시켜 무농약 인삼 분말을 제조하는 단계; (b) 상기 무농약 인삼 분말에 친수성 서방 폴리머, 봉해제, 희석제, 활택제, 및 결합제로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 첨가제를 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계, 및 (c) 상기 혼합물을 타정하여 소정의 경구용 제제를 제조하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0062] 본 발명에 따른 경구용 제제는 우선 (a) 본 출원인의 기 등록특허인 10-1630950에 제시된 유기농 인삼재배시설 및 재배방법에 따라 무농약 재배된 인삼의 뿌리, 잎, 줄기 및 꽃을 이용하여, 본 출원인의 공개특허인 2019-0085339에 제시된 방법인 무농약 재배된 3~6년근의 무농약 인삼을 전체 중량 100%를 기준으로 뿌리 30~60%, 잎 20~40%, 줄기 10~20%, 및 꽃 0.1~10%로 구성된 원료로 하여 상기 원료 중에서 이물질을 제거하여 무농약 원료를 준비하는 단계, 상기 무농약 원료를 추출용매로서 정제수를 이용하여 추출된 추출액을 60~90℃에서 고형분 함량이 63~70%, 홍삼 성분 50~80mg/g이 되도록 감압 농축시키는 단계, 상기 농축된 농축액을 여과시키고, 여과된 추출액을 90~100℃에서 10~30분간 살균시키는 단계, 및 상기 살균된 농축액을 60~70℃에서 고형분 63%가 될 때까지 감압 농축시키는 단계를 거쳐 무농약 인삼 농축액을 제조한다.
- [0063] 상기 방법에 따라 제조된 무농약 인삼 농축액은 사포닌 성분이 높은 함량으로 포함되어 있어, 경구용 제제에 사용될 때 사포닌 성분이 가지는 여러 가지 효과를 발휘할 수 있다.
- [0064] 본 발명에서는 상기 제조된 무농약 인삼 농축액에 흡착제를 혼합한 다음, 고형화시키는 간단한 방법으로 무농약 인삼 분말을 제조할 수 있다. 상기 흡착제는 상기 무농약 인삼 농축액 중량의 100 내지 200%의 함량으로 포함됨으로써, 별다른 과정을 거치지 않고도 상기 무농약 인삼 농축액을 분말 상태로 제조할 수 있다.
- [0065] 두 번째 단계는 (b) 상기 (a)에서 제조된 무농약 인삼 분말에 친수성 서방 폴리머, 봉해제, 희석제, 활택제, 및 결합제로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 첨가제를 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계이다. 상기 혼합물은 다음 단계인 타정 단계를 거쳐 최종 소정의 목적하는 경구용 제제로 제조되기 전의 결과물로서, 타정될 정도의 형태(예를 들어, 과립 등)를 가지는 것을 포함하는 의미이다.
- [0066] 상기 첨가제들은 본 발명에 따른 경구용 제제의 소정의 형태에 따라 적절히 선택하여 사용할 수 있다.
- [0067] 또한, 본 발명에 따르면, 상기 (b) 단계의 혼합물에는 메트포르민 염산염을 더 포함할 수 있다. 상기 메트포르민 염산염은 당뇨병 합병증 발생 및 악화를 예방 및 치료해줄 수 있는 약물로서, 당뇨병의 치료 및 예방을 위해서 선택적으로 포함할 수 있다.
- [0068] 마지막으로 (c) 상기 혼합물을 타정하여 소정의 경구용 제제를 제조할 수 있으며, 상기 타정 방법은 특별히 한정되지 않고 공지된 방법을 사용할 수 있음은 당업자에게 자명하다.
- [0070] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[0072] **실시예 1 : 고형화된 무농약 인삼 분말을 함유하는 보통의 정제**

[0073] **1) 무농약 인삼 분말 제조**

[0074] 특허문헌 1의 유기농 인삼재배장치와 방법에 따라 제조된 무농약 인삼 원료(3~6년근의 무농약 인삼을 전체 중량 100%를 기준으로 뿌리 30~60%, 잎 20~40%, 줄기 10~20%, 및 꽃 0.1~10%로 구성)를 이용하여 특허문헌 2에 따라 상기 원료 중에서 이물질을 제거하여 무농약 원료를 준비하였다. 상기 무농약 원료를 추출용매로서 정제수를 이용하여 추출된 추출액을 60~90℃에서 고형분 함량이 63~70%, 홍삼 성분 50~80mg/g이 되도록 감압 농축시켰다. 상기 농축된 농축액을 여과시키고, 여과된 추출액을 90~100℃에서 10~30분간 살균시키고, 상기 살균된 농축액을 60~70℃에서 고형분 63%가 될 때까지 감압 농축시켜 무농약 인삼 농축액을 제조하였다.

[0075] 상기 무농약 인삼 농축액 200mg에 흡착제로서 메타규산알루미늄산 마그네슘 100mg과 규산 칼슘 100mg을 혼합하여 고형화시켜 무농약 인삼 분말을 제조하였다.

[0077] **2) 경구용 제제(보통의 정제) 제조**

[0078] 상기 1)에서 제조된 무농약 인삼 분말에 희석제로서 미결정 셀룰로오스와 유당 수화물, 결합제로서 폴리비닐피롤리돈, 활택제로서 스테아르산 마그네슘을 다음 표 1의 조성으로 혼합하여 혼합물(과립 형태)로 제조하였다. 그 다음, 타정기를 이용하여 타정을 진행하여 보통의 정제 형태를 가지는 최종 경구용 제제를 얻었다.

**표 1**

[0079]

성분		실시예 1 함량 (mg)
무농약 인삼 농축액		200
흡착제	메타규산알루미늄산 마그네슘	100
	규산칼슘	100
희석제	미결정 셀룰로오스	115.25
	유당수화물	115.25
결합제(폴리비닐피롤리돈)		13
활택제(스테아르산 마그네슘)		6.5
정제 총 중량		650

[0080] **비교예 1~2**

[0081] 상기 실시예 1의 1) 무농약 인삼 분말 제조시 상기 실시예 1에 따라 제조된 무농약 인삼 농축액 200mg에 흡착제로서 메타규산알루미늄산 마그네슘 150mg만을 첨가했을 때(비교예 1)와 흡착제로서 메타규산알루미늄산 마그네슘 250mg과 규산 칼슘 200mg을 혼합(비교예 2)하여 고형화시켜 무농약 인삼 분말을 제조하였다.

[0082] 또한, 상기 무농약 인삼 분말을 이용한 경구용 제제의 제조는 상기 실시예 1과 동일한 과정으로 진행하였다.

[0084] **실시예 2 : 고형화된 무농약 인삼 분말과 메트포르민 염산염을 함유하는 보통의 정제**

[0085] 하기 표 2에 기재된 조성에 따라 고형화된 무농약 인삼 분말과 메트포르민 염산염을 함유한 보통의 정제를 제조하였다. 상기 실시예 1에서와 동일한 과정으로 무농약 인삼 분말을 제조하고, 여기에 다음 표 2의 조성으로 메트포르민 염산염, 희석제, 붕해제, 결합제, 활택제를 혼합하여 상기 실시예 1과 동일한 과정으로 보통의 정제를 제조하였다.

**표 2**

[0086]

성분		실시예 2 함량 (mg)
무농약 인삼 추출액		200
흡착제	메타규산알루미늄산 마그네슘	100
	규산칼슘	100
메트포르민 염산염		100
희석제	미결정셀룰로오스	49
	유당수화물	49
붕해제(나트륨전분글리콜레이트)		32.5
결합제(폴리비닐피롤리돈)		13

활택제(스테아르산 마그네슘)	6.5
정제 총 중량	650

[0087] 실시예 3~5 : 고형화된 무농약 인삼 분말과 메트포르민 염산염을 함유하는 속봉해정

[0088] 하기 표 3에 기재된 조성에 따라 고형화된 무농약 인삼 분말과 메트포르민 염산염을 함유한 속봉해정을 제조하였다. 상기 실시예 1에서와 동일한 과정으로 무농약 인삼 분말을 제조하고, 여기에 다음 표 3의 조성으로 메트포르민 염산염, 희석제, 봉해제, 결합제, 활택제를 혼합하여 상기 실시예 1과 동일한 과정으로 속봉해정을 제조하였다.

표 3

[0089]

성분		실시예 3	실시예 4	실시예 5
		함량 (mg)		
무농약 인삼 추출액		200	200	200
흡착제	메타규산알루미늄산마그네슘	100	100	100
	규산칼슘	100	100	100
메트포르민 염산염		100	100	100
희석제(미결정셀룰로오스)		90.5	90.5	90.5
봉해제	나트륨 전분 글리콜레이트	40	-	-
	크로스카르멜로스 나트륨	-	40	-
	크로스포비돈	-	-	40
결합제(폴리비닐피롤리돈)		13	13	13
활택제(스테아르산 마그네슘)		6.5	6.5	6.5
정제 총 중량		650	650	650

[0090] 실시예 6 : 고형화된 무농약 인삼 분말과 메트포르민 염산염을 함유하는 서방정 제제

[0091] 하기 표 4에 기재된 조성에 따라 고형화된 무농약 인삼 분말과 메트포르민 염산염을 함유한 서방정 제제를 제조하였다. 상기 실시예 1에서와 동일한 과정으로 무농약 인삼 분말을 제조하고, 여기에 다음 표 4의 조성으로 메트포르민 염산염, 희석제, 친수성서방폴리머, 결합제, 활택제를 혼합하여 상기 실시예 1과 동일한 과정으로 서방정 제제를 제조하였다.

표 4

[0092]

성분		실시예 6
		함량 (mg)
무농약 인삼 추출액		200
흡착제	메타규산알루미늄산마그네슘	100
	규산칼슘	100
메트포르민 염산염		100
희석제(미결정셀룰로오스)		50
친수성 서방폴리머(히드록시프로필메틸셀룰로오스, 점도 15,000 cps)		80.5
결합제(폴리비닐피롤리돈)		13
활택제(스테아르산 마그네슘)		6.5
정제 총 중량		650

[0093] 시험예 1 : 고형화된 무농약 인삼 분말을 함유하는 경구용 제제 내의 진세노사이드 Rg1과 메트포르민 염산염의 함량 시험

[0094] 실시예 1~6, 및 비교예 2에 따른 경구용 제제 내의 사포닌 성분인 진세노사이드 Rg1과 메트포르민 염산염의 함량을 알아보기 위하여, 하기에 기재된 조건의 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 함량 시험을 하였고 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

[0096] <경구용 제제 중 진세노사이드 Rg1 성분의 HPLC 분석법>



- [0097] 컬럼: Spherisorb<sup>®</sup> ODS2 (C18, 5 um, 4.0 ×125 mm, Waters)
- [0098] 이동상: 아세트나이트릴 : DW = 27 : 73 (v/v)
- [0099] 주입량: 20 μL
- [0100] 유속: 1.0 mL/min
- [0101] 검출과장: 203 nm
- [0102] 컬럼 온도: 35℃
- [0104] <경구용 제제 중 메트포르민 염산염 성분의 HPLC 분석법>
- [0105] 컬럼 : Kinetex (C18, 5 um, 4.6 ×250 mm, Phenomedex)
- [0106] 이동상: 아세트나이트릴 : 10 mM 인산 칼륨 = 30 : 70 (v/v)
- [0107] 주입량: 10 μL
- [0108] 유속: 1.0 mL/min
- [0109] 검출과장: 234 nm
- [0110] 컬럼 온도: 30℃

**표 5**

[0111]	진세노사이드 Rg1 (%)	메트포르민 염산염 (%)
실시예 1	105.0	-
실시예 2	99.8	102.1
실시예 3	97.4	103.8
실시예 4	102.5	106.1
실시예 5	104.7	101.8
실시예 6	95.7	105.5
비교예 2	30.8	-

[0112] 분석 결과 상기 표 5에 나타난 바와 같이, 실시예 1~6에서 진세노사이드 Rg1과 메트포르민 염산염 모두 100%에 가까운 함량을 나타냄을 알 수 있다. 즉, 이러한 결과로부터 본 발명에 따라 제조된 경구용 제제에서는 무농약 인삼 농축액을 분말 형태로 제조하더라도 제제 내에서 인삼의 사포닌 성분을 효과적으로 담지하고 있음을 확인할 수 있으며, 뿐만 아니라 당뇨병 치료와 예방에 효과적인 메트포르민 염산염도 제제 내에 효과적으로 담지하고 있음을 알 수 있었다. 그러나, 무농약 인삼 분말 제조시, 흡착제가 무농약 인삼 농축액 대비 200중량%를 초과하여 사용된 비교예 2의 경우, 사포닌 성분의 함량이 너무 적어져서 무농약 인삼 농축액의 치료효과는 기대하기 어려운 것으로 확인되었다.

[0114] **시험예 2 : 첨가제의 양과 조성에 따른 용출 및 봉해 시험 평가**

[0115] **가. 용출 시험**

[0116] 대한민국약전(제11 개정) 용출시험법 중 제2법 패들법에 따라 상기 실시예 2~6에 따라 제조된 각 제제의 용출시험을 진행하였다. 용출액은 pH 1.2 시험액을 사용하였으며 용출액을 900 mL, 교반속도는 50 rpm, 용출온도는 37\*?°C에서 수행하였다. 계획된 시간에 시료 2 mL을 취하고 동량의 용출액을 첨가하였다. 시료를 0.45μm 멤브레인 필터로 여과한 후 HPLC로 메트포르민 염산염의 농도를 분석하였으며, 그 결과 그래프를 도 2과 3에 나타내었다.

[0117] 다음 도 2와 3에 따르면, 첨가물의 조성에 따라 메트포르민 염산염의 용출 양상을 조절할 수 있음을 확인하였다. 즉, 초기 방출이 된 이후에는 메트포르민 염산염이 서방형 용출 특성을 나타냄을 확인하였다.

[0119] **나. 봉해 시험**

[0120] 상기 실시예 1~5에 따른 제제를 이용한 봉해 시험은 대한민국약전 제 11개정의 봉해 시험법에 따라 시험기를 1분간 29~32회 왕복시키며 봉해 여부를 관찰하여 수행하였다.

표 6

[0121]

	붕해 속도
실시예 1	9분 34초
실시예 2	7분 9초
실시예 3	23초
실시예 4	27초
실시예 5	1분 22초

[0122]

상기 표 6에 나타난 바와 같이 실시예 1과 2는 보통의 정제로서 30분 이내에 붕해되는 양상을 보였으며, 실시예 3-5는 1분 내외의 빠른 붕해 속도를 보여 속붕해정의 붕해 양상을 나타내었다. 따라서, 본 발명에 따른 각각의 제형은 소정의 효과를 잘 발휘함을 확인하였다.

[0123]

**시험예 3 : 정제의 경도, 마손도, 크기 측정**

[0124]

상기 실시예 1~6 및 비교예 1에 따른 정제의 경도는 경도 측정기(TBH 125, Erweka)로 측정하여 평균값을 기재하였고, 마손도는 마손 시험기(PTFR-A, PHARMA TEST)로 측정하여 평균값을 기재하였다. 정제의 지름과 두께는 vernier caliper (Mitutoyo, Japan)를 이용하여 측정하였다. 시험의 결과는 하기 표 7에 나타내었다.

표 7

[0125]

	경도(kp)	마손도(%)	지름(mm)	두께(mm)
실시예 1	9.4	0.3	12.6	6.2
실시예 2	10.8	0.4	12.6	5.8
실시예 3	7.1	0.5	12.6	8.1
실시예 4	7.1	0.2	12.6	7.3
실시예 5	6.9	0.5	12.6	7.6
실시예 6	6.8	0.7	12.6	8.2
비교예 1	5.0	1.5	12.4	7.0

[0126]

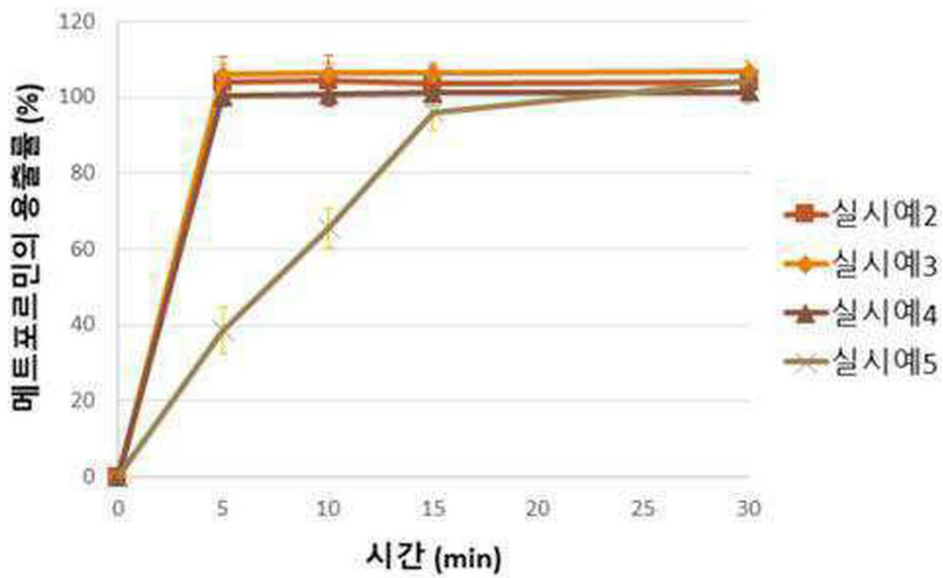
상기 표 7에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 1~6에 따라 제조된 모든 정제가 경도가 높고, 마손도가 낮으며, 정제 제조 공정 시에 발생하는 스티킹, 스크래치 현상, 캡핑 현상이 발생하지 않으므로, 무농약 인삼 추출물을 고함량으로 포함하는 정제 제조 시에 본 발명의 제조 방법을 유용하게 사용할 수 있음을 확인하였다. 그러나, 무농약 인삼 분말 제조시 흡착제의 함량이 상기 무농약 인삼 농축액 중량 대비 100중량% 미만으로 사용한 경우 타정시 스티킹이 발생하고, 마손도가 실시예의 정제에 비해 높은 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 정제로 사용하는데 바람직하지 못함을 확인할 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

