

연질캡셀제중 水溶性 비타민의 젤라틴층 移行에 관한 研究

藥品化學科

尹廣在 · 朴元喜 · 吳世宗 · 尹源庸

Migration of Water Soluble Vitamins into Gelatin Layer in Soft Capsule

Division of Pharmaceutical Chemistry

Kwang Jai Yun, Won Hee Park, Sea Jong Oh and Won Yong Yoon

= Abstract =

Some problems had been found in the proceduring vitamin assay in multivitamin components coated by soft capsules. In this experiment, we found that some water soluble vitamins migrated into gelatin layer in soft capsules. We surveyed the rate of migration of water soluble vitamins through analysis the amount of vitamins in soft capsules.

Migration of nicotinamide and pyridoxine hydrochloride was larger than any other vitamin, other vitamins almost didn't migrate into gelatin layer.

緒 論

시중에 流通되고 있는 비타민 중 연질캡셀제제의 함량 시험은 일반적으로 내용물을 취하여 分析하고 있으나¹⁻⁴⁾ 수용성 비타민 중 일부가 젤라틴층으로 移行한다는 보고가 있고 젤라틴 층으로의 이행율은 물에 대한 용해도에 따라 더 커진다는 보고도 있다^{5,6)}. 이는 연질캡셀제 내용물중 부형제로 들어 있는 기름성분에 수용성 비타민이 분산되어 있다가 水分을 含有하는 젤라틴층으로 이행될 수 있으리라 思料되므로 저자 등은 시판 복합비타민 연질캡셀제 10종에 대하여 그 내용물과 젤라틴층에서의 Nicotinamide, Vitamin B₁, B₂, B₆, C 및 Vitamin E의 분포를 각각 HPLC에 의하여 측정, 비교하여 양호한 결과를 얻었기에 보고하고자 한다.

材料 및 方法

1. 材料

市中에서 流通되고 있는 複合비타민 軟質캡셀제 各 10種을 使用하였다.

2. 試藥

Thiamine nitrate, Riboflavin, Pyridoxine hydrochloride, Ascorbic acid, Nicotinamide 및 Tocopherol acetate 標準品은 국립보건원에서 分讓 받은 것을 使用하였고, Pic Reagent는 Waters사 製品을 使用하였으며, Methanol은 HPLC用을 그밖의 試藥은 GR grade를 使用하였다.

3. 機器

High Performance Liquid Chromatograph (Waters associates Inc.)를 利用하였다.

4. 實驗方法

1) 標準液의 調製

Thiamine nitrate 표준품 약 10 mg, Riboflavin 표준품 약 10 mg, Pyridoxine hydrochloride 표준품 약 10 mg, Ascorbic acid 표준품 약 50 mg 및 Nicotinamide 표준품 약 50 mg을 精密하게 달아 250 ml volumetric flask에 넣고 물을 넣은 후 초음파진탕기를 써서 약 30 분간 진탕하여 녹이고 물로 표선까지 채워 섞어 標準液으로 하였다.

2) 檢液의 調製

(1) 內容物 : 검체를 각각 20캡셀 以上 취하여 무게를 精密히 달고 캡셀을 切開하여 그 內容物을 따로 모은후 약 2캡셀 該當量을 精밀히 取하여 100 ml Beaker에 넣고 묽은 초산 용액 30 ml를 넣어 70°C 水浴上에서 加溫하여 녹이고 초음파로 약 30분간 진탕, 抽出한 후 50 ml volumetric flask에 옮긴다. 묽은초산 適量을 써서 기름층이 無色이 될때까지 上記 操作을 反復하여 추출액을 합하고 室溫으로 冷却한 후 묽은초산으로 표선까지 채우고 Membrane filter로 濾過하여 檢液으로 하였다.

(2) 젤라틴층 : 各各의 검체 2캡셀을 內容物을 完全히 除去한 후 50 ml volumetric flask에 넣고 소량의 蒸溜水로 加溫하여 빈 캡셀을 完全히 녹이고 冷却한 후 Ethanol을 가하여 캡셀기체를 석출시켰다. Ethanol로 표선까지 채우고 Membrane filter로 濾過하여 檢液으로 하였다.

3) 定量

上記 方法에 따라 調製된 標準液 및 檢液을 Table 1

Table 1. Analytical condition of HPLC.

	Condition 1	Condition 2
Column	: μ -Bondapak C ₁₈	μ -Bondapak C ₁₈
Detector	: UV 280 nm	UV 280 nm
Chart speed	: 0.25 cm/min.	0.25 cm/min.
Injection volume	: 10 μ l	10 μ l
Flow rate	: 1.0 ml/min.	1.2 ml/min.
Mobile phase	: 23% MeOH+Pic B ₆ +Pic B ₇ 4 ml	100% MeOH

의 條件에 따라 各 試料중에 含有된 各各의 vitamin의 量을 HPLC로 定量하였다.

結果 및 考察

복합 비타민 연질캡셀제는 capsule을 절개하고 내용물만을 취하여 분석하고 있으나 수용성 비타민중 일부가 젤라틴층으로 이행한다는 보고가 있어 이를 규명코자 이를 포함하는 복합 비타민 연질캡셀제 10종을 구하여 내용물과 젤라틴층의 수용성 비타민을 分析하였으며 (Fig. 1) 대조로 지용성 비타민인 Tocopherol acetate도 내용물과 젤라틴층의 분포를 調査하였다 (Fig. 2).

표준액의 濃度에 따라 Calibration curve를 作成한 결과는 Fig. 3, 4, 5와 같으며 모두 $r=0.999$ 이상으로

Table 2. Percentage of Nicotinamide in Gelatin Layer and Contents of Capsule.

Product	Labeled amount (mg/cap)	Contents of capsule (%)	Gelatin (%)
A	4	7.7	92.3
B	10	45.7	54.3
C	20	85.9	14.1
D	20	88.6	11.4
E	20	88.8	11.2
F	20	88.9	11.1
G	50	95.8	4.2
H	50	97.5	2.5
I	100	93.3	6.7
J	100	96.8	3.2

Table 3. Percentage of Pyridoxine HCl in Gelatin Layer and Contents of Capsule.

Product	Labeled amount (mg/cap)	Contents of capsule (%)	Gelatin (%)
A	—	—	—
B	2.5	78.2	21.8
C	2	79.9	20.1
D	2	78.2	21.8
E	2	87.9	12.1
F	2	76.4	23.6
G	2.5	78.9	21.1
H	1	—	—
I	2	94.3	5.7
J	1	91.3	8.7

매우 큰 상관성을 보여 定量性이 높은 것으로 나타났다.

한편 젤라틴층으로의 이행정도를 조사한 결과 지용성 비타민은 거의 이행되지 않았으며 수용성 비타민중에서

는 특히 Nicotinamide와 Pyridoxine hydrochloride가 비교적 많이 이행되는 것으로 밝혀졌다. 이중 Nicotinamide는 capsule당 1.25 mg~6.7 mg으로 표기량의 2.5%~92.3%의 비교적 높은 이행율을 나타냈는데 이는 한 capsule당 Nicotinamide의 함유량, 즉 표기량의 많고, 적음과는 상관이 없으며 내용물의 조성이나 capsule의 capacity와 관련이 있을 것 같다. 따라서 capsule당 Nicotinamide의 함유량이 적을 경우 분석에 상당한 影響을 끼칠 것으로 생각된다.

Pyridoxine hydrochloride의 경우는 0.087 mg~0.545 mg으로 표기량의 5.7%~23.6%가 이행되었다. 따라서 수용성 비타민중 특히 Nicotinamide나 Pyridoxine hydrochloride를 함유하는 경우에는 제제 설계시 젤라틴층으로의 이행여부나 이행정도에 대한 경시변화의 점검이 있어야 할 것으로 思料된다.

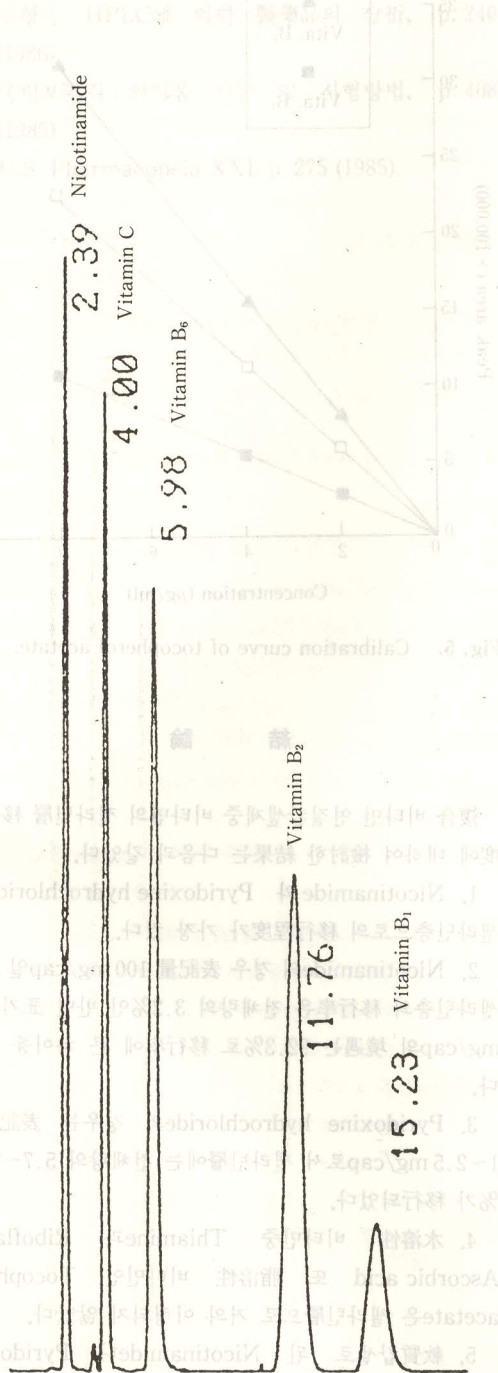


Fig. 1. Chromatogram of standard mixture (water soluble).

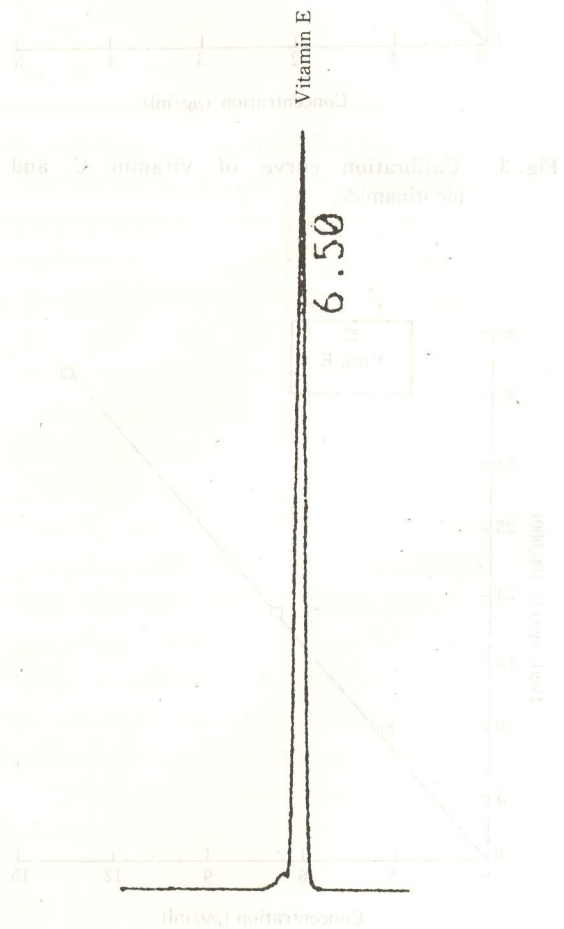


Fig. 2. Chromatogram of tocopherol acetate.

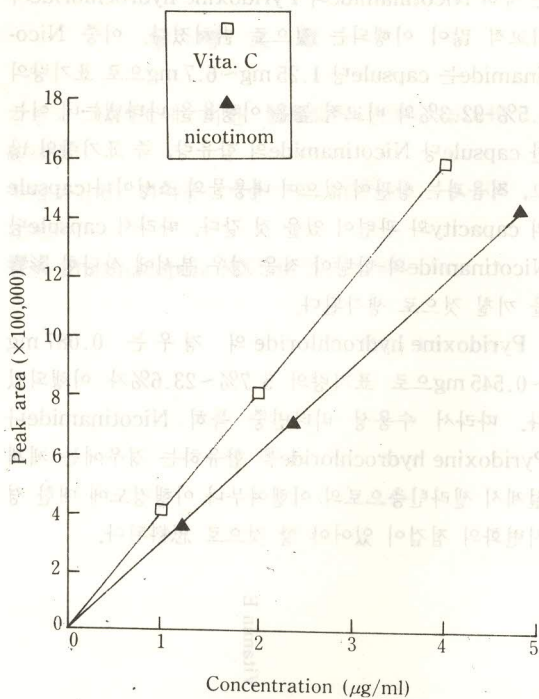


Fig. 3. Calibration curve of vitamin C and nicotinamide.

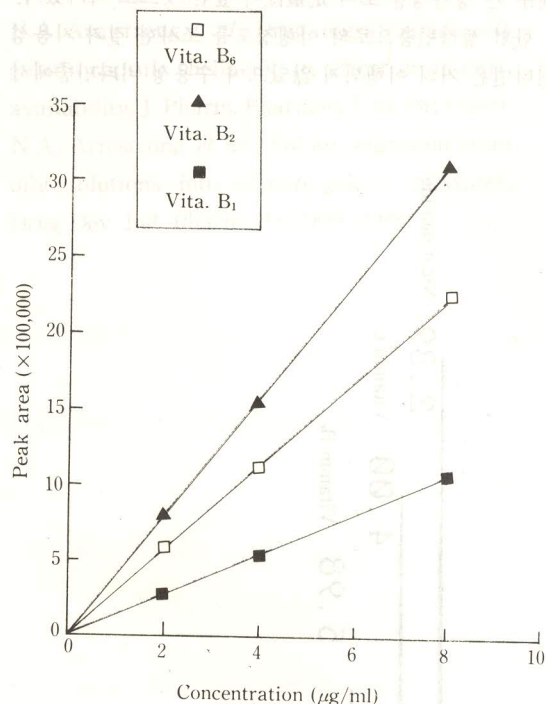


Fig. 5. Calibration curve of tocopherol acetate.

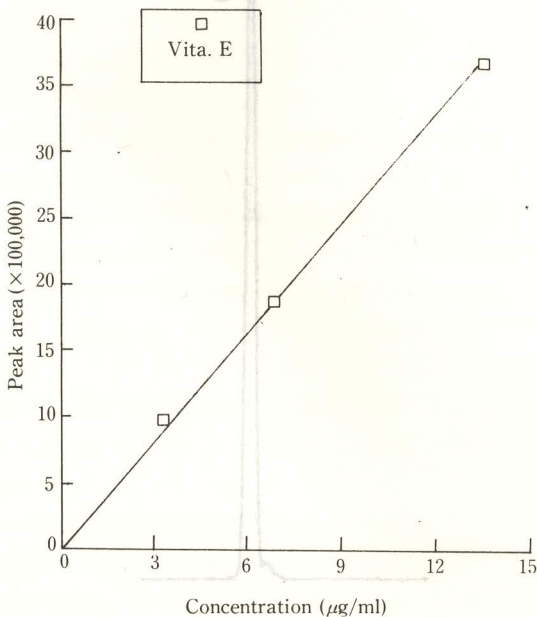


Fig. 4. Calibration curve of vitamin B₆, B₂ and B₁.

結 論

複合 비타민 연질캡셀제중 비타민의 젤라틴층 移行程度에 대하여 檢討한 結果는 다음과 같았다.

1. Nicotinamide와 Pyridoxine hydrochloride의 젤라틴층으로의 移行程度가 가장 컸다.

2. Nicotinamide의 경우 表記量 100 mg/cap일 境遇 젤라틴층의 移行率은 전체량의 3.2%인 반면 표기량 4 mg/cap의 境遇는 92.3%로 移行率에 큰 차이를 보였다.

3. Pyridoxine hydrochloride의 경우는 表記량이 1~2.5 mg/cap로서 젤라틴층에는 전체량의 5.7~23.6%가 移行되었다.

4. 水溶性 비타민중 Thiamine과 Riboflavin, Ascorbic acid 또 脂溶性 비타민인 Tocopherol acetate은 젤라틴층으로 거의 이행되지 않았다.

5. 軟質캡셀로 된 Nicotinamide나 Pyridoxine hydrochloride 같은 水溶性 비타민 複合劑를 微量 含有한 製劑는 品質管理에 있어 젤라틴층 移行 등 경시변화를 고려하여 製劑設計를 하여야 할 것으로 思料된다.

参 考 文 献

1. 김형국 : HPLC에 의한 醫藥品의 分析, p. 240 (1986).
 2. 국립보건원 : 의약품 기준 및 시험방법, p. 408 (1985).
 3. U.S. Pharmacopeia XXI, p. 275 (1985).

4. 대한약전 제 5 개정, p. 570 (1987).
 5. N.A. Armstrong *et al.*: Drug migration into soft gelatin capsule shells and its effect on in-vitro availability, *J. Pharm. Pharmacol.* 36 : 361 (1984).
 6. N.A. Armstrong *et al.*: Solute migration from oily solutions into glycerol-gelatin mixtures, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 11 : 1859 (1985).