

## 연질캡셀제중 수용성 비타민의 젤라틴층 이행에 관한 연구

오세종<sup>†</sup> · 박원희 · 윤광재 · 윤원용

서울특별시보건환경연구원

(1994년 2월 2일 접수)

### Migration of Water-Soluble Vitamins into Gelatin Layer of Soft Capsules

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

Seoul Metropolitan Government Institute of Health and Environment

(Received February 2, 1994)

The previous vitamin assays in soft capsules have been performed only with capsule contents. Since some vitamins, however, could migrate into gelatin layer of the soft capsules, each vitamin of multivitamin soft capsules in the market was analyzed simultaneously in both capsule content and gelatin layer. The results showed that migrations of nicotinamide and pyridoxine hydrochloride into gelatin layer were pronounced, while those of other vitamins were negligible.

**Keywords**—Water-soluble vitamins, Soft capsules, Migration

시중에 유통되고 있는 연질캡셀제중의 비타민 함량은 일반적으로 내용물을 취하여 분석하고 있으나 수용성 비타민중 일부가 젤라틴층으로 이행하는 경우가 있고<sup>1-4)</sup> 젤라틴층으로의 이행율은 물에 대한 용해도에 따라 더 커진다는 보고가 있다.<sup>5,6)</sup> 이는 연질캡셀제 내용물 중 부형제로 들어있는 거름성분에 수용성 비타민이 분산되어 있다가 수분을 함유하고 있는 젤라틴층으로 이행될 수 있을 것으로 생각되어 저자 등은 시판 복합비타민 연질캡셀 10종에 대하여 그 내용물과 젤라틴층에서의 니코틴산아미드, 질산치아민, 리보플라빈, 엽산피리독신, 아스코르빈산 및 초산토코페롤의 분포를 각각 HPLC에 의하여 측정하여 비교한 결과 몇 가지 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

### 실험 방법

#### 시료, 시약 및 기기

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

시료로는 시중에서 유통되고 있는 복합비타민 연질캡셀 각 10종을 사용하였으며, 시약으로는 질산치아민, 리보플라빈, 엽산피리독신, 아스코르빈산, 니코틴산아미드 및 초산토코페롤은 국립보건원에서 분양받은 표준품을 사용하였고 PIC 시약은 Waters사의 B<sub>6</sub>과 B<sub>7</sub>을 사용하였으며, 그 밖의 시약은 일급시약을 사용하였다. 기기는 HPLC(Waters Associates Inc.)를 사용하였다.

#### 표준액의 조제

질산치아민 표준품 약 10 mg, 리보플라빈 표준품 약 10 mg, 엽산피리독신 표준품 약 10 mg, 아스코르빈산 표준품 약 50 mg 및 니코틴산아미드 표준품 약 50 mg을 정밀하게 달아 250 ml 용량플라스크에 넣고 초음파진탕기를 써서 약 30분간 진탕하여 녹이고 물론 표선까지 채워 섞어 수용성 비타민 표준액으로 사용하였으며, 따로 초산토코페롤 50 mg을 정밀하게 달아 메탄올에 녹여 100 ml로 한 후 표준액으로 사용하였다.

**검액의 조제**

**캡셀 내용물**—검체를 각각 20캡셀 이상 취하여 무게를 정밀히 달고 캡셀을 절개하여 그 내용물을 따로 모은 후 약 2캡셀 해당량을 정밀히 취하여 100 ml 비이커에 넣고 묽은 초산용액 30 ml을 넣어 70°C 수욕상에서 가온하여 녹이고 초음파로 약 30분간 진탕, 추출한 후 50 ml 용량 플라스크에 옮긴다. 묽은 초산 적량을 써서 기름층이 무색이 될 때까지 상기 조작을 반복하여 추출액을 합하고 실온으로 냉각한 후 묽은 초산으로 표선까지 채우고 멤브레인 필터로 여과하여 검액으로 하였다.

**젤라틴 층**—각각의 검체 2캡셀을 내용물을 완전히 제거한 후 50 ml 용량 플라스크에 넣고 소량의 증류수로 가온하여 빈 캡셀을 완전히 녹이고 냉각한 다음 에탄올을 가하여 캡셀기체를 석출시켰다. 에탄올로 표선까지 채우고 멤브레인 필터로 여과하여 검액으로 하였다.

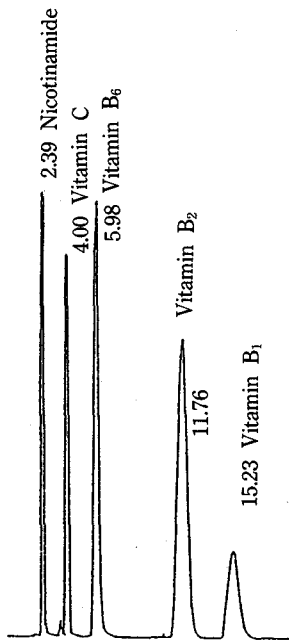
**정량**

상기 방법에 따라 조제된 표준액 및 검액을 다음의 HPLC 조건으로 분석하였다. 즉, 칼럼은  $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub> 칼럼(Waters Associates)이었으며 이동상은 초산토크페롤은 100% 메탄올을, 기타 수용성

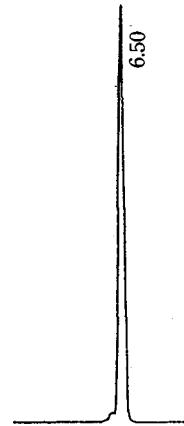
비타민들은 23% 메탄올과 PIC B<sub>6</sub>과 PIC B<sub>7</sub>의 혼합액을 사용하였으며 유속은 1.0 ml/min이었다. 검출과장은 280 nm이었으며 주사용적은 10  $\mu$ 이었다.

**내용물과 젤라틴층 비타민 분포**

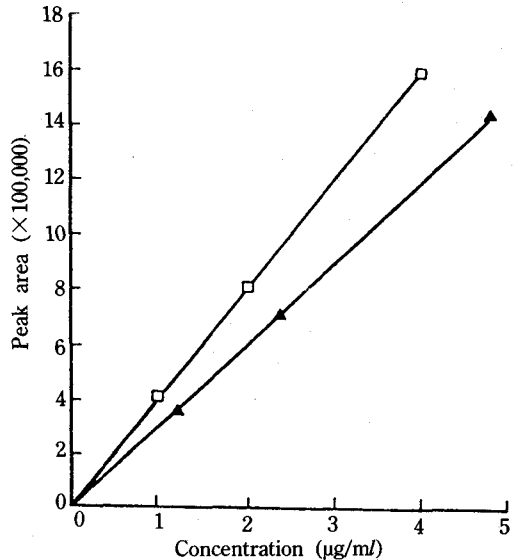
내용물과 젤라틴 20개의 평균무게를 각각 구하고, 각각의 비타민 함량을 상기 정량법으로 3회 시험, 평균하여 합한 후 캡셀 한개 중 각각의 비타민 함량을 구한 후 내용물과 젤라틴 층의 분포를 백분율로 구하였다.



**Figure 1**—Chromatogram of standard mixture (water-soluble vitamins).



**Figure 2**—Chromatogram of tocopherol acetate.



**Figure 3**—Calibration curve of ascorbic acid and nicotinamide.

Key: □; ascorbic acid, ▲; nicotinamide.

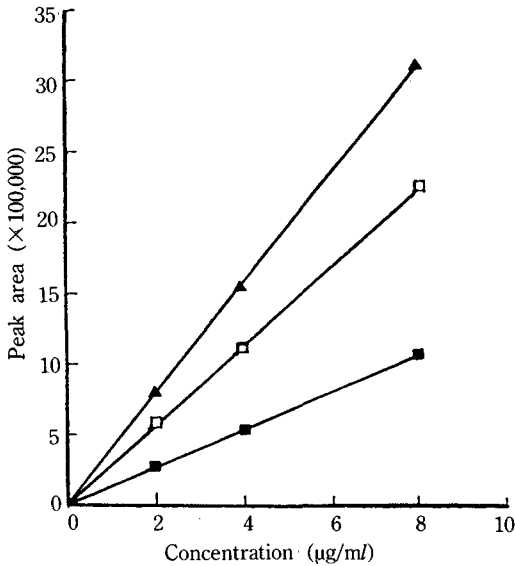


Figure 4—Calibration curve of pyridoxine hydrochloride, riboflavin and thiamine nitrate.  
Key: □; pyridoxine hydrochloride, ▲; riboflavin, ■; thiamine nitrate.

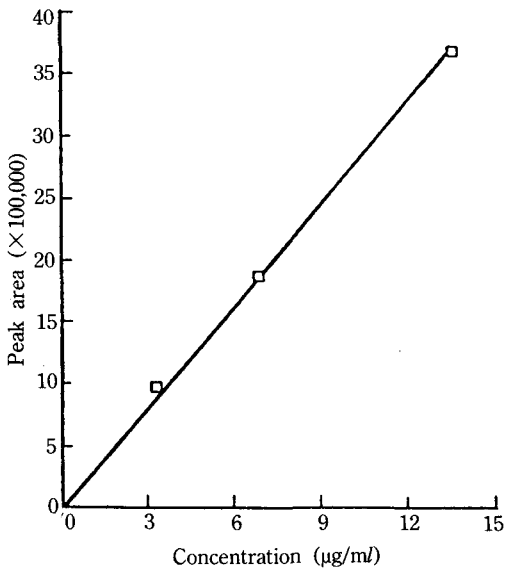


Figure 5—Calibration curve of tocopherol acetate.

### 결과 및 고찰

복합비타민 연질캡셀제는 캡셀을 절개하고 내용물만을 취하여 분석하고 있으나 수용성 비타민 중 일부가 젤라틴층으로 이행하는 경우가<sup>1-4)</sup> 있어 이를

Table I—Percentage of Nicotinamide in Gelatin Layer and in Contents of Capsule

Product	Labeled amount (mg/capsule)	Nicotinamide (%)	
		in capsule contents	in capsule layer
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 II—Percentage of Pyridoxine Hydrochloride in Gelatin Layer and in Contents of Capsule

Product	Labeled amount (mg/capsule)	Pyridoxine Hydrochloride (%)	
		in capsule contents	in capsule layer
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

규명코자 이를 포함하는 복합 비타민 연질 캡셀제 10종을 구하여 내용물과 젤라틴 층의 수용성 비타민을 분석하였으며 대조로 지용성 비타민의 초산토코페롤도 내용물과 젤라틴층의 분포를 조사하기 위하여 분석하였으며 대표적인 크로마토그램은 Fig. 1 과 Fig. 2와 같다.

표준액의 농도에 따라 검량선을 작성한 결과는 Fig. 3, 4, 5와 같으며 모두  $r=0.999$  이상으로 매우 큰 상관성을 보여 정량성이 높은 것으로 나타났다.

한편 젤라틴층으로의 이행 정도를 조사한 결과 수용성 비타민인 질산치아민, 리보플라빈, 아스코르빈산과 지용성 비타민인 초산토코페롤은 분석한계

이하로서 거의 이행되지 않았으며 Table I 또는 II에서 보여주는 것과 같이 니코틴산아미드와 엽산 피리독신이 비교적 많이 이행되는 것으로 밝혀졌다. 이중 니코틴산아미드는 캡셀당 1.25-6.7 mg으로 표기량의 2.5-92.3%의 비교적 높은 이행율을 나타냈는데 표기량 100 mg/캡셀의 경우 젤라틴층의 이행률은 전체량의 3.2%인 반면 표기량 4 mg/캡셀의 경우는 92.3%로 이행률에 큰 차이를 보여 한 캡셀당 니코틴산아미드의 함유량, 즉 표기량의 많고 적음과는 상관 없이 내용물의 조성이나 캡셀의 크기와 관련이 있을 것 같다. 따라서 캡셀당 니코틴산아미드의 함량이 적을 경우 분석에 상당한 영향을 끼칠 것으로 생각된다.

엽산피리독신의 경우는 표기량이 1-2.5 mg/캡셀로서 0.087-0.545 mg이 젤라틴층으로 이행되어 표기량의 5.7-23.6%가 이행되었다. 따라서 수용성 비타민중 특히 니코틴산아미드나 엽산피리독신을 함유하는 경우에는 제제설계시 젤라틴층으로의 이행여부나 이행 정도에 대한 경시변화의 점검이 있어야 할 것으로 사료되며, 이러한 현상이 일어나는 연질캡셀제제의 주성분 함량을 시험할 경우에는 내용물 뿐만 아니라 젤라틴층도 취하여 시험하는 것이 바람직하다고 사료된다.

## 결 론

복합 비타민 연질캡셀제중 비타민의 젤라틴층 이

행정도에 대하여 검사한 결과는 다음과 같았다.

1. 니코틴산아미드와 엽산피리독신이 젤라틴층으로의 이행정도가 가장 컸다.
2. 수용성 비타민중 차아민과 리보플라빈, 아스코르빈산과 지용성 비타민인 초산토코페롤은 젤라틴층으로 거의 이행되지 않았다.
3. 연질캡셀로 된 니코틴산아미드나 엽산피리독신 같은 수용성 비타민 복합제를 미량 함유한 제제는 품질관리에 있어 젤라틴층 이행 등 경시변화를 고려하여 제제설계를 하여야 할 것으로 사료된다.

## 문 헌

- 1) 김형국, HPLC에 의한 의약품의 분석, p.240 (1986).
- 2) 국립보건원, 의약품 기준 및 시험방법, p.408 (1985).
- 3) U.S. Pharmacopeia XXI, p.275 (1985).
- 4) 대한약전 제 6개정, p.677 (1992).
- 5) N.A. Armstrong, K.C. James and W.K.L. Pugh, Drug migration into soft gelatin capsule shells and its effect on *in vitro* availability, *J. Pharm. Pharmacol.*, **36**, 361-365 (1984).
- 6) N.A. Armstrong, K.C. James, D. Collett and M. Thomas, Solute migration from oily solutions into glycerol-gelatin mixtures, *Drug Devel. Ind. Pharm.*, **11**, 1859-1868 (1985).