

PEG를 가소제로 사용한 장용성 연질캡슐의 코팅 품질 특성

양주환 · 한준택 · 오인호 · 박금덕

(주)서흥

Quality Properties of Enteric-Coated Soft Capsule Using PEG as a Plasticizer

Joo Hwan Yang, Joon Taek Han, In Ho Oh, and Geum Duck Park

Suheung Co., Ltd.

ABSTRACT We investigated the applicability of polyethylene glycol (PEG) as a plasticizer in enteric-coated soft capsules based on determination of quality characteristics according to molecular weight and concentration of enteric-coating PEG solution. There was no difference according to molecular weight of PEG, whereas a low PEG concentration in the enteric-coating solution was associated with higher whiteness index and slower disintegration time in pH 6.8 media. Brittleness was observed in the coating film at seam areas in 5% PEG enteric-coating solution after 2 weeks of storage at room temperature. The enteric-coating properties of PEG were compared with those of acetylated monoglyceride (AMG) and triacetin, which are enteric-coating plasticizers. Enteric-coated soft capsule containing PEG as a plasticizer showed a lower whiteness index and faster dissolution profile than AMG and triacetin. Moreover, enteric-coated soft capsule containing AMG and triacetin as plasticizers showed coating film brittleness at seam areas after 2 months of accelerated storage [40°C, relative humidity (RH) 75%] but no difference at room temperature storage (25°C, RH 60%). The present study suggests that concentration of PEG is important to determine enteric-coating quality, regardless of the molecular weight of PEG. In conclusion, PEG has potential as a plasticizer due to its transparency and storage stability in enteric-coated soft capsules.

Key words: enteric-coated soft capsule, polyethylene glycol, plasticizer

서 론

건강증진에 관한 소비자들의 관심이 증가하면서 건강기능식품 시장은 2004년 이후 매년 약 10% 이상의 성장세를 보이고 있으며, 이러한 추세에 따라 기능성 소재 및 제형의 다양화가 지속적으로 이루어지고 있다. 건강기능식품의 제형 중 연질캡슐은 비수용성 원료나 유상의 원료, 현탁액 등을 피막으로 감싼 것으로 복용의 편리성, 이미·이취의 마스크 및 산소나 빛으로부터 내용물 보호 등의 장점으로 인해 의약품 및 건강기능식품의 대표적인 제형으로 사용되고 있으며, 제품의 기능성 및 품질을 높이기 위해 연질캡슐에 장용성 코팅을 실시하기도 한다(1-3).

장용성 코팅은 위의 산성조건에서 붕괴되지 않고 장에서 붕괴되어 체내에 흡수되도록 정제나 캡슐 제품 등에 실시하는 것으로 위의 낮은 pH에 의해 활성인자들이 사멸되는 원료(유산균, 단백질)나 위 점막 자극으로 복통이나 위장장애를 일으킬 수 있는 약물(acetylsalicylic acid, diclofenac)에 이용된다. 또한 이취가 강한 원료(정제어유, 마늘유 등)의

복용 후 느껴지는 비린내나 매스꺼움 등의 관능적 거부감을 없애기 위해 이용되기도 하며(4-7), pH에 따라 표적으로 하는 약물 제조 및 약물전달시스템에서 이용되기도 한다(8).

대표적인 장용성 코팅제에는 cellulose acetate phthalate(CAP), cellulose acetate trimellitate(CAT), polyvinyl acetate phthalate(PVAP), hydroxypropylmethyl cellulose phthalate(HPMCP), fatty acids, waxes, Shellac[®] 등이 있다(9). 이 중 HPMCP는 셀룰로오스 고리에 치환된 카르복실기에 의해 위액에서는 붕해 및 용출이 일어나지 않고, 장액에서 붕해 및 용출이 빠르게 일어나는 특성과 더불어 다른 장용성 코팅제(acryl resin, Shellac[®] 등)에 비해 안전성 및 코팅의 용이성에 대한 많은 장점을 가지고 있어 그 수요가 늘어나는 추세이며, 해외에서는 HPMCP를 건강기능식품용 장용성 코팅제로 널리 이용하고 있다(10).

장용성 코팅에 사용되는 가소제로는 triethyl citrate, acetyl triethyl citrate, tributyl citrate, acetyl tributyl citrate(11), triacetin(5), acetylated monoglyceride(10) 등이 있다. 제 외국에서 코팅가소제로 널리 사용되는 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol, PEG)은 에틸렌글리콜(ethylene glycol)의 중축합으로 생성되는 폴리에테르(polyether)로 물, 에탄올, 메탄올, 아세토니트릴, 벤젠과 같은 다양한 유기용매에 쉽게 용해되는 성질과 높은 열안정성

Received 29 August 2014; Accepted 9 January 2015

Corresponding author: Geum Duck Park, Suheung Co., Ltd., Seoul 130-845, Korea

E-mail: kdpark@suheung.com, Phone: +82-31-628-3800

및 윤활성 등의 특징으로 인해 식품 및 의약품의 코팅 가소제, 윤활제, 활택제, 붕해 조절제 등 다양한 목적의 첨가제로 사용되어 오고 있다(12-18). 또한 정제 및 경질캡슐의 장용성 코팅의 경우 PEG를 가소제로 활용한 연구가 다수 보고된 바 있었으나 연질캡슐의 장용성 코팅에서 PEG를 가소제로 활용한 연구는 부족한 실정이다.

한편 국내에서는 미국, 유럽 등과는 달리 그동안 PEG가 식품 및 식품첨가물로서 등재되어 있지 않아 식품에서의 PEG의 사용 및 그 활용과 관련된 연구는 드문 실정이었지만, 최근(2014년 10월 28일) 식품첨가물공전에 등재되어 건강기능식품을 대상으로 PEG의 사용이 허용됨에 따라 향후 국내에서 PEG의 사용 및 이와 관련된 연구가 활발하게 이루어질 것으로 예상된다.

이에 본 연구에서는 장용성 연질캡슐 코팅 가소제로서 PEG의 활용 가능성을 탐색하기 위해 코팅 품질 확인 및 기준에 알려진 가소제(AMG, triacetin)와의 코팅 품질을 비교하였다.

재료 및 방법

연질캡슐 제조방법

연질캡슐 내용액은 500 mg 기준으로 마늘유(Henry Lamotte, Bremen, Germany) 231.5 mg과 밀납 11 mg에 해당하는 양을 취하여 T.K 호모디스퍼믹서(Tokushu Kika, Tokyo, Japan)에서 68~72°C의 조건으로 완전히 용해시킨 후 실온까지 냉각시키며 교반하였다. 냉각된 마늘유에 은행잎 추출물 분말(Nulife Ingredients Inc., Morristown, NJ, USA) 250 mg을 투입하여 60분간 혼합교반 후 내용물을 콜로이드밀(Koen21, Ansan, Korea)로 분쇄하였다. 이 액을 80 mesh 체로 통과시켜 여과한 후 600~720 mmHg의 진공에서 기포를 제거하였다. 연질캡슐 피막 제조에 사용되는 용해탱크에 젤라틴(Geltech, Busan, Korea)을 용해시킬 수 있는 양(전체량의 40% 분량)의 정제수를 넣어 70~90°C로 유지시킨 후 젤라틴, 글리세린 및 D-소르비톨액을 투입하여 600 mmHg 이상의 진공상태에서 30분 이상 20~40 rpm으로 교반 용해시킨 다음 기포를 제거하였다. 제조된 연질캡슐 피막을 이용하여 로타리식 연질캡슐제조기(Sankyo, Fuji, Japan)로 내용물을 1캡슐당 500 mg으로 중량을 맞추어 충전 및 성형하였다. 성형된 연질캡슐은 드림식 건조기(Taesung Pharmatech, Pyeongtaek, Korea)를 이용하여 온도 25°C 이하, 습도 30% 이하의 조건에서 24시간 건조하였다.

장용성 연질캡슐 코팅

장용성 코팅액은 HPMCP(Samsung Fine Chemical, Ulsan, Korea)와 가소제를 85% 주정에 교반하여 제조하였으며, 연질캡슐 440 g(600 캡슐)당 220 g을 분사하여 장용성 코팅을 실시하였다. PEG 분사량별 영향 평가를 위한 코

팅액의 경우 HPMCP 6.00 g, PEG(400, 4,000, 6,000) 1.06 g을 85% 주정에 녹여 100 g이 되도록 제조하였으며, PEG 농도별 영향 평가를 위한 코팅액은 HPMCP 6.00 g과 PEG(5%: 0.32 g, 10%: 0.67 g, 15%: 1.06 g, 20%: 1.50 g)를 85% 주정에 녹여 100 g이 되도록 하였다. AMG(Ilshin-wells, Seoul, Korea)와 triacetin(Moellhausen S.P.A, Vimercate, Italy)은 각각 Ko 등(10), Yang과 Park(5)의 코팅액 제조 방법에 따라 HPMCP 6.00 g에 AMG(10%, 0.67 g)와 triacetin(15%, 1.06 g)을 각각 85% 주정에 녹여 100 g이 되도록 제조하였다. 준비된 장용성 코팅액은 필름 코팅기(Ideal Cures Pvt Ltd., Mumbai, India)를 이용하여 흡기 온도 40~42°C, 분사량 2.973 g/min, 분사압력 0.045 kg/cm², 코팅팬 회전속도 50 rpm으로 설정하여 코팅하였다.

이화학시험

이화학시험은 연질캡슐의 총 중량, 피막 중량, 내용물 중량, 경도, 내용물 및 피막 수분 함량으로 측정하였다. 연질캡슐의 경도 측정(2)은 직경 10 mm의 원형 압자가 부착된 경도계 Digi Test Gelomat II(Bareiss Pruefgeraetebau GmbH, Oberdisingen, Germany)를 이용하여 측정하였다. 각각의 연질캡슐의 중앙 부위를 압자를 사용하여 depression limit 2 mm, test speed 6 mm/min의 조건에서 측정하였으며 연질캡슐의 저항값을 N으로 나타내었다.

연질캡슐의 내용물 수분 함량은 연질캡슐의 한쪽 끝을 잘라 내용물을 빼내 균질화시킨 후 Karl Fischer법(19)을 이용(870 KF, Metrohm AG, Herisau, Switzerland)하여 내용물 수분 함량을 측정하였다. 연질캡슐의 피막 수분 함량은 식품공전 일반시험법 중 상압가열건조법(20)을 사용하여 연질캡슐의 내용물이 완전히 제거된 피막의 중량을 쟈 후 dry oven(Isuzu Seisakusho Co. Ltd., Tokyo, Japan) 105°C에서 항량에 도달할 때까지 상압 건조시켜 피막 수분 함량을 측정하였다.

장용성 연질캡슐의 피막 및 코팅필름의 미세구조와 두께는 디지털현미경 영상분석시스템(EGVM-452M, Eztech, Anyang, Korea)을 사용하여 각각 60배와 500배의 배율로 확인하였다.

각각의 가소제(PEG, AMG, triacetin)로 제조된 장용성 연질캡슐의 저장안정성 평가(21)를 위하여 상온조건(25°C, 상대습도 60%) 및 가속조건(40°C, 상대습도 75%)의 항온항습기(Jeio Tech, Daejeon, Korea)에서 2개월 동안 보관한 뒤 정상확인 및 봉해시험을 실시하여 상온 및 고온 다습한 환경에서의 저장안정성을 평가하였다.

백색도 측정

장용성 연질캡슐의 코팅 품질 확인을 위한 백색도 측정(10)은 연질캡슐을 투명한 optical cells(length 50 mm, volume 100 mL)에 채워 넣은 후, UltraScan Pro Spectrophotometer(Hunter Associates Laboratory Inc., Re-

ston, VA, USA)를 사용하여 WI CIE(D65/10) 모드로 5회 반복 측정되었으며, 이때 표준백판의 명도(lightness, L), 적색도(redness, a), 황색도(yellowness, b) 값은 각각 99.75, -0.07, -0.17이었다.

붕해시험

건강기능식품공전 일반시험법에 기술되어 있는 붕해시험법(22)에 의해 각각의 조건에 따라 장용성 코팅된 연질캡슐을 인공위액(제1액, pH 1.2)과 인공장액(제2액, pH 6.8)에 6개씩 넣은 다음 붕해시험기(DIT-200, Labfine, Anyang, Korea)를 사용하여 인공위액에서 120분, 인공장액에서 60분간 상하운동(1분간 29~32회 왕복, 진폭 53~57 mm) 후 캡슐의 용해 여부를 확인하였다. 이때 사용한 인공위액은 염화나트륨 2.0 g에 염산 7.0 mL와 물을 넣어 녹여 1 L로 제조하였고, 인공장액은 0.2 mol/L 인산이수소칼륨 시액 250 mL에 0.2 mol/L 수산화나트륨 시액 118 mL와 물을 넣어 1 L로 하여 제조하였다.

용출시험 및 분석방법

대한민국약전 용출시험법(23)을 이용하여 인공위액(제1액, pH 1.2)과 인공장액(제2액, pH 6.8)에서 PEG, AMG 및 triacetin을 가소제로 사용하여 코팅된 장용성 연질캡슐의 용출을 실시하였으며, 용출액의 전처리 및 은행잎 분말의 기능성분인 quercetin의 분석법은 대한민국약전의 생약규격집(24) 및 건강기능식품공전 플라보놀배당체 시험법(25)을 참고하여 설정 후 시험방법 밸리데이션(26)을 통해 적합함을 확인하였다. 용출시험기(DT820, Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany)에 장용성 연질캡슐(n=18)을 넣고 용출을 시작하여 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 240분 경과시점에서 용출액 3 mL를 채취한 후, 희석용액(에탄올 : 물 : 염산=50:20:8, v/v/v) 7.8 mL를 넣고 90°C 수욕상에서 1시간 동안 가수분해 후 0.22 µm PVDF 멤브레인 필터로 여과하여 시험용액으로 하였다. 표준품인 quercetin dihydrate(Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Germany)는 메탄올에 용해시킨 후 농도별로 희석하여 검량선 작성용 표준용액으로 하였다. 기기분석은 초고성능 액체크로마토그래피 UPLC H-Class(Waters, Milford, MA, USA)와 C18 칼럼(1.7 µm, 2.1×100 mm, Waters)을 사용하였으며 주입량 2 µL, 칼럼온도 45°C, 이동상은 0.5% 인산이 함유된 50% 메탄올, 이동상 유속 0.5 mL/min, UV 파장 370 nm를 분석 조건으로 하여 시험용액의 quercetin 함량을 분석하였다.

관능검사

관능검사(27)는 서흥 연구소의 연구원 32명을 대상으로 코팅되지 않은 연질캡슐 및 각각의 가소제(PEG, AMG, triacetin)로 제조된 장용성 연질캡슐의 섭취 후 느껴지는 마늘냄새에 대한 강도를 5점 평점법(1점: 마늘냄새가 전혀 나지 않는다, 3점: 약간의 마늘냄새가 느껴진다, 5점: 마늘냄새가

심하게 올라오며 불쾌감이 심하다)으로 평가하였다. 관능검사 대상자들은 각 8명씩 총 4그룹으로 배정되어 1일에 1종류의 연질캡슐을 섭취하여 관능검사 기간 동안 총 4종류의 연질캡슐을 섭취하였으며, 1일의 휴식 기간(wash out) 후 다른 종류의 캡슐을 섭취하도록 하여 총 8일 동안 관능검사를 수행하였다. 공복상태인 관능검사 대상자들은 오전 8시에 캡슐을 섭취한 후 관능검사에 영향을 줄 수 있는 음식 섭취가 제한된 상태로 오후 1시까지 각 시간(1, 2, 3, 4, 5시)마다 느껴지는 마늘냄새의 강도에 대한 점수를 기재하였다.

통계처리

실험으로부터 얻어진 결과는 평균±표준편차로 나타내었으며, 결과에 대한 통계처리는 IBM SPSS Statistics(version 22.0, IBM, Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 모든 결과들에 대해 one-way analysis of variance(ANOVA)를 실시하였으며, 사후검정으로 Duncan's multiple range test에 의해 유의 수준 $P < 0.05$ 에서 이루어졌다.

결과 및 고찰

PEG의 분자량이 장용성 연질캡슐 코팅 품질에 미치는 영향

가소제로 PEG 400, 4,000, 6,000을 사용하여 장용성 코팅액을 제조한 후 연질캡슐의 피막에 도포하여 제조된 장용성 연질캡슐의 코팅 품질을 피막 중량, 내용액 및 피막 수분, 연질캡슐 경도, 붕해시험, 백색도 측정을 통해 알아보았다. 코팅 전 연질캡슐의 총 중량은 평균 732.37 mg이었고, 각 PEG 분자량별 가소제를 사용하여 코팅한 장용성 연질캡슐의 총 중량은 평균적으로 25.49 mg 증가하였으며, 피막 중량은 평균적으로 27.5 mg 증가하였다(Table 1). 내용물 수분은 장용성 코팅 전과 비교하여 차이가 없었고 피막 수분은 코팅 전에 비하여 평균적으로 0.58% 감소하였으나 PEG 분자량 간 유의적 차이는 없었다.

장용성 연질캡슐의 경도는 코팅 전보다 평균 0.73 N이 증가하였으나 PEG 분자량에 따른 유의적 차이는 없었다. Laboufie 등(28)은 HPMC 코팅필름에서 PEG를 가소제로 첨가할 경우 PEG의 분자량이 높을수록 필름의 신장성이 증가하고 인장 강도가 감소하는 효과가 더 커 PEG의 분자량에 따라 코팅필름의 기계적 성질에 차이가 있다고 보고하고 있다. 그러나 본 연구에서 측정된 장용성 연질캡슐의 경도에서는 PEG의 분자량에 따른 유의적인 차이를 보이지 않았는데, 이는 측정대상 및 평가항목의 차이 때문인 것으로 보인다. Laboufie 등(28)은 직사각형으로 제작한 필름(폭 20 mm, 길이 80 mm, 두께 60 µm)을 대상으로 신장성과 인장 강도를 평가한 반면, 본 연구에서는 품질의 전반적인 평가를 위해 40 µm의 두께로 필름 코팅된 장용성 연질캡슐을 대상으로 경도를 측정하였기 때문에 두 시험 결과의 직접적인 비교는 어렵다고 판단하였다.

붕해시험 결과 PEG 분자량별 장용성 연질캡슐은 인공위

Table 1. Quality characteristics of enteric-coated soft capsules with different molecular weight of PEG

	Non coating	PEG 400	PEG 4,000	PEG 6,000
Physicochemical test ¹⁾				
Total weight (mg)	732.37±6.50	757.07±5.99 ^{NS}	760.14±2.69	756.38±4.80
Shell weight (mg)	233.84±5.67	260.37±6.30 ^{NS}	263.41±3.03	260.24±6.18
Contents weight (mg)	498.53±3.46	496.70±1.89 ^{NS}	496.73±3.00	496.14±3.13
Hardness (N)	8.30±0.16	9.05±0.13 ^{NS}	9.07±0.16	9.02±0.12
Shell water content (%)	7.60	6.99±0.12 ^{NS}	6.94±0.12	7.12±0.18
Disintegration test ²⁾				
Acid stage (pH 1.2)	12.50±0.29	Suitable	Suitable	Suitable
Buffer stage (pH 6.8) (min)	15.60	19.00±1.00 ^{NS}	18.67±0.76	18.83±0.29
Whiteness index (WI CIE) ³⁾	12.86±0.96	14.91±0.81 ^{NS}	14.57±0.97	14.23±0.98

¹⁾The results are mean±SD for 10 capsules in each group for physicochemical test except film water content (n=3).

²⁾Disintegration test was performed during 120 minutes in acid stage and the time was recorded when the contents in capsules was disintegrated completely in buffer stage (mean±SD, n=3).

³⁾The results were obtained by five times analysis (n=5).

^{NS}Not significant between PEG groups.

액에서 2시간 동안 붕해되지 않았고 인공장액에서 18.67~19.00분 사이에 모두 붕해되었으며, PEG 분자량에 따른 붕해시간의 유의적 차이는 없었다(Table 1).

Ko 등(10)은 장용성 코팅 후 연질캡슐의 코팅 품질을 확인하기 위하여 백색도를 측정하였고, 그 결과 코팅 시 코팅액 분사량의 증가 또는 흡기 온도가 낮아짐에 따라 건조가 원활하지 못하거나 피막표면에 코팅액이 고르게 부착 및 도포되지 않았을 때 연질캡슐의 백색현상이 증가한다고 보고하였다. 본 실험에서 PEG 분자량에 따른 장용성 연질캡슐의 코팅 품질을 알아보기 위하여 백색도를 측정한 결과 PEG 분자량이 증가할수록 평균 백색도가 미세하게 감소하는 양상을 보였지만 PEG 분자량에 따른 백색도의 유의적 차이는 없음을 확인하였다.

PEG의 첨가 농도가 장용성 연질캡슐 코팅 품질에 미치는 영향

PEG 첨가 농도에 따른 장용성 연질캡슐의 코팅 품질 차이를 확인하기 위해 PEG 6,000을 고형분 대비 5, 10, 15, 20% 농도로 첨가하여 장용성 코팅액을 제조 후 연질캡슐

코팅을 실시하였다. PEG 6,000의 첨가 농도에 따른 장용성 연질캡슐의 총 중량, 피막 중량, 피막 수분에서 유의적 차이를 나타내지 않았지만 20% PEG 첨가 농도에 의해 코팅된 장용성 연질캡슐의 경도에서 유의적으로 감소함을 확인하였다($P<0.05$).

붕해시험 결과, PEG 첨가 농도별 장용성 연질캡슐 모두 인공위액에서 2시간 동안 붕해되지 않았고 인공장액에서 17.83~19.50분 사이에 모두 붕해되어 규정에 적합한 결과를 나타내었다(Table 2). PEG 첨가 농도의 증가에 따라 인공장액에서의 붕해시간이 빨라지는 양상을 보였지만, Duncan's multiple range test를 통한 통계 결과 다른 PEG 첨가 농도에 비하여 20% PEG 첨가 농도에서 붕해시간이 유의적으로 빠름을 확인하였다($P<0.05$). 이 결과는 Pearnchob 등(29)이 보고한 장용성 코팅액에 수용성 첨가제나 가소제의 첨가 시 인공장액에서 붕해가 빨라진다는 결과를 참고할 때 수용성의 PEG의 첨가 농도가 높을수록 연질캡슐의 수분 침투를 용이하게 하여 붕해를 촉진시키는 것으로 추정된다.

PEG 첨가 농도에 따른 백색도 측정 결과 PEG 5, 10%를 가소제로 사용한 장용성 연질캡슐이 PEG 15, 20%를 사용

Table 2. Quality characteristics of enteric-coated soft capsules with different concentrations of PEG 6,000

	PEG 5%	PEG 10%	PEG 15%	PEG 20%
Physicochemical test ¹⁾				
Total weight (mg)	755.81±3.43 ^{NS}	755.79±4.07	756.38±4.80	758.02±3.47
Film weight (mg)	260.13±4.09 ^{NS}	259.48±4.20	260.24±6.18	263.30±3.33
Contents weight (mg)	495.68±1.81 ^{NS}	496.31±6.25	496.14±3.13	494.72±2.50
Hardness (N)	9.12±0.20 ^{a4)}	8.98±0.23 ^{ab}	9.02±0.12 ^{ab}	8.88±0.23 ^b
Film water content (%)	7.24±0.21 ^{NS}	7.21±0.08	7.12±0.18	7.15±0.05
Disintegration test ²⁾				
Acid stage (pH 1.2)	Suitable	Suitable	Suitable	Suitable
Buffer stage (pH 6.8) (min)	19.50±0.50 ^a	19.50±0.50 ^a	18.83±0.29 ^a	17.83±0.29 ^b
Whiteness index (WI CIE) ³⁾	15.68±0.38 ^a	15.60±0.33 ^a	14.23±0.98 ^b	13.83±0.58 ^b

¹⁾⁻³⁾See the legend of Table 1.

⁴⁾Values with different letters in a row are significantly different by Duncan's multiple range test ($P<0.05$).

^{NS}Not significant.

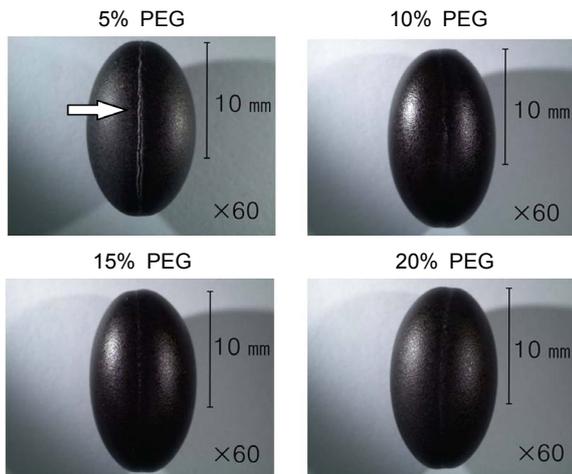


Fig. 1. Comparison of seam area on enteric-coated soft capsules with different concentrations of PEG 6,000. Each photo was taken at $\times 60$ magnification using digital microscopy. The cracked seam area on capsules with 5% PEG is indicated by an white arrow.

한 장용성 연질캡슐보다 백색현상이 유의적으로 높음을 확인하였다($P < 0.05$)(Table 2). 여러 문헌에서 가소제는 코팅액의 유리전이온도(glass transition temperature)를 낮추어 더 낮은 온도에서 코팅이 이루어질 수 있도록 하며(30, 31), 이러한 이유로 PEG 첨가량이 증가함에 따라 코팅액의 유리전이온도가 감소하여 투명한 연질캡슐의 코팅 품질을

나타낸 것으로 판단된다.

한편 장용성 코팅 후 실온에서 보관 2주 후부터 PEG가 5% 첨가된 장용성 연질캡슐 피막 접착부(seam)에서 코팅 필름이 갈라지는 현상이 관찰되었다(Fig. 1). 이 결과는 PEG 첨가 농도에 의한 코팅제-가소제 간의 결합력, 피막에 대한 부착력 및 가소제 간의 신장력 차이 때문인 것으로 사료된다.

장용성 연질캡슐 코팅 가소제 종류에 따른 코팅 품질 비교

기준에 보고된 장용성 연질캡슐 코팅 가소제인 AMG (10), triacetin(5)과 PEG 6,000을 사용하여 코팅된 장용성 연질캡슐의 코팅 품질을 비교하기 위해 AMG와 triacetin을 고형분 대비 10, 17.7% 농도로 사용하여 장용성 연질캡슐을 코팅하였다. AMG와 triacetin을 사용하여 코팅된 장용성 연질캡슐의 총 중량, 피막 중량, 내용물 중량 및 피막 수분은 PEG 6,000을 사용하여 코팅된 장용성 연질캡슐과 유의적 차이가 없었다(Table 3). 또한 각각의 가소제로 코팅된 장용성 연질캡슐의 단면을 잘라 현미경을 사용하여 미세 구조를 확인하였을 때 장용성 코팅제가 균일하게 도포되었음을 확인하였다(Fig. 2). 평균적으로 젤라틴 피막 두께는 456~466 μm 이었고, 코팅 두께는 장용성 가소제 종류와 상관없이 41~44 μm 이었으며, 가소제에 따른 유의적 차이는 없었다(data not shown). AMG와 triacetin을 사용하여 코팅된 장용성 연질캡슐의 경도는 평균적으로 9.44, 9.32 N으로 PEG 6,000을 사용하여 코팅된 장용성 연질캡슐의 경도 9.02 N

Table 3. Quality characteristics of enteric-coated soft capsules with different plasticizers

	PEG 6,000	AMG	Triacetin
Physicochemical test ¹⁾			
Total weight (mg)	756.38 \pm 4.80 ^{NS}	758.81 \pm 4.04	759.33 \pm 3.75
Film weight (mg)	260.24 \pm 6.18 ^{NS}	261.18 \pm 2.75	262.52 \pm 2.06
Contents weight (mg)	496.14 \pm 3.13 ^{NS}	497.63 \pm 3.47	496.81 \pm 3.20
Hardness (N)	9.02 \pm 0.12 ^{b4)}	9.44 \pm 0.20 ^a	9.32 \pm 0.18 ^a
Film water content (%)	7.12 \pm 0.18 ^{NS}	7.16 \pm 0.20	7.23 \pm 0.13
Disintegration test ²⁾			
Acid stage (pH 1.2)	Suitable	Suitable	Suitable
Buffer stage (pH 6.8) (min)	18.83 \pm 0.29 ^{NS}	19.83 \pm 0.76	20.17 \pm 0.76
Whiteness index (WI CIE) ³⁾	14.23 \pm 0.98 ^c	21.36 \pm 0.59 ^b	36.07 \pm 0.70 ^a

¹⁾⁻³⁾ See the legend of Table 1.

⁴⁾ Values with different letters in a row are significantly different by Duncan's multiple range test ($P < 0.05$).

^{NS} Not significant.

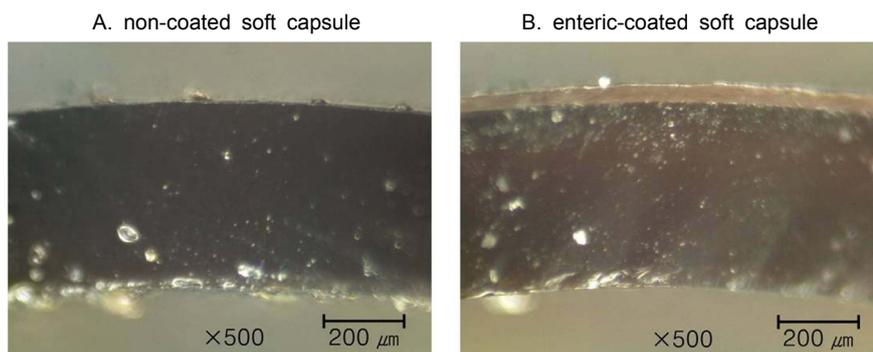


Fig. 2. Scanning microscopic photographs of non-coated and enteric-coated soft capsule using PEG 6,000. A, non-coated soft capsule; B, enteric-coated soft capsule. Each photo was taken at $\times 500$ magnification. The even coating layer is observed picture B compared to picture A.

보다 0.42, 0.3 N 증가하였다(Table 3).

장용성 코팅 가소제에 따른 장용성 연질캡슐의 봉해 시험 결과 인공위액에서 2시간 동안 봉해되지 않았으며, 인공장액에서 18.83~20.17분 사이에 모두 봉해되었으나 가소제에 따른 봉해 시간의 유의적 차이는 없었다.

장용성 코팅 가소제에 따른 연질캡슐의 백색도 측정 결과 PEG, AMG, triacetin 순서로 장용성 연질캡슐이 투명하게 도포되었다. 이 결과는 가소제 첨부가 유리전이온도를 낮추어 더 낮은 온도에서 코팅이 이루어질 수 있도록 하고 코팅 건조 온도가 낮아지면 연질캡슐의 백색현상이 감소된다는 결과(30)와 유사하며, 친수성 코팅 가소제는 소수성 코팅 가소제보다 유리전이온도가 낮고 피막에 대한 부착력(force of adhesion)이 강하므로 낮은 온도에서 코팅을 가능하게 한다는 결과(31)와 유사하였다. 따라서 친수성 가소제인 PEG는 AMG 및 triacetin보다 유리전이온도가 낮고 피막표면에 대한 부착력이 높아 장용성 연질캡슐의 투명성이 증가한 것으로 사료된다.

장용성 연질캡슐 코팅 가소제 종류에 따른 용출 양상 비교

각각의 가소제(PEG, AMG, triacetin)로 제조된 장용성 연질캡슐의 용출시험을 실시하였다. 봉해시험 결과(Table 3)와 마찬가지로 인공위액에서 6시간 동안 각각의 가소제로 제조된 장용성 연질캡슐은 용출되지 않았으나 인공장액에서는 시험 시작 후 30분부터 용출되기 시작하여 150분에 약 80% 용출된 이후 용출율에 큰 변화를 보이지 않았다(Fig. 3). 초기 용출에서부터 75분까지 PEG와 AMG에 비해 triacetin을 사용하여 코팅된 장용성 연질캡슐의 용출이 느리게 진행되었으나 120분 이후로는 비슷한 용출율을 보였으며, PEG를 사용하여 코팅된 장용성 연질캡슐의 초기 용출(30~90분)이 AMG 및 triacetin과 비교할 때 상대적으로 빠른 용출 양상을 보였다.

장용성 연질캡슐 코팅 가소제 종류에 따른 관능평가

코팅 전 연질캡슐과 PEG, AMG 및 triacetin을 가소제로 사용하여 코팅된 장용성 연질캡슐을 섭취한 후 트립 등으로 느껴지는 마늘냄새의 강도에 대해 5점 평점법으로 관능평가를 실시하였다. 코팅 전 연질캡슐은 섭취 후 2시간까지 이취가 많이 느껴지다가 이후 점차적으로 감소하였으며 이러한 경향은 코팅된 장용성 연질캡슐에서도 동일하게 나타났다. 섭취 후 3시간까지 코팅 전 연질캡슐에 비해 각각의 가소제

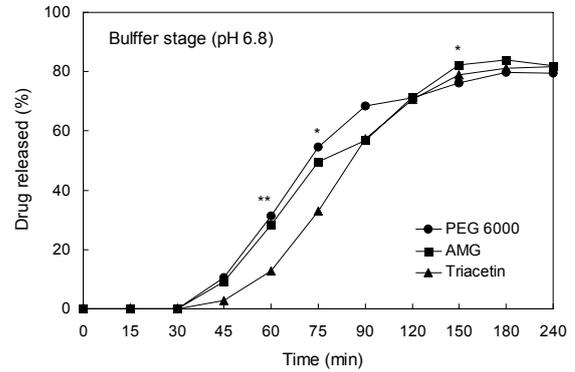


Fig. 3. Average release profile of quercetin from enteric-coated soft capsules with different plasticizers (n=18). PEG 6,000 (closed circle), AMG (closed square) and triacetin (closed triangle). **P*<0.05, ***P*<0.01.

를 사용하여 코팅된 장용성 연질캡슐에서 마늘냄새의 강도가 유의적으로 낮았고 가소제 간 유의적 차이는 없었다(Table 4). 연질캡슐 섭취 4시간 이후부터 장용성 코팅 여부에 상관없이 유사한 결과를 보였으며, 이는 일반적으로 음식물이 위에 약 3~4시간 잔류하기 때문인 것으로 보인다.

장용성 연질캡슐 코팅 가소제에 따른 저장안정성 확인

각각의 가소제로 제조된 장용성 연질캡슐의 저장안정성 비교를 위하여 상온조건(25°C, 상대습도 60%) 및 가속조건(40°C, 상대습도 75%)에서 2개월 동안 보관한 뒤 연질캡슐의 정상 및 봉해시험을 실시하였다. 상온조건에서 저장된 장용성 연질캡슐의 정상에서 특이점은 발견할 수 없었으나 가속조건에서 저장된 장용성 연질캡슐의 정상을 관찰한 결과 PEG가 사용된 장용성 연질캡슐에서는 연질캡슐 피막 필름 접착부의 갈라짐 현상이 발견되지 않았으며 연질캡슐의 장경 및 단경의 길이가 각각 0.20, 0.06 mm 증가하였다. 그러나 AMG 및 triacetin이 사용된 장용성 연질캡슐에서는 피막 필름의 접착부에서 코팅이 갈라졌으며 연질캡슐의 장경 길이는 감소(0.33 mm)하고 단경 길이는 증가(0.37 mm)하였다(Fig. 4). 이러한 상상의 변화는 고온다습한 환경에서의 장용성 연질캡슐의 열과 흡수에 의한 팽창 때문인 것으로 보이며, PEG와 달리 AMG와 triacetin이 사용된 장용성 연질캡슐의 장경 길이의 감소 현상은 코팅이 갈라진 접착부 쪽이 부풀어 오름에 따라 단경의 길이가 증가하고 장경의 길이가 감소한 것으로 추정된다.

Table 4. Result of sensory evaluation for non-coated and enteric-coated soft capsules with different plasticizers

	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
Non coating	2.13±0.79 ^{a1)2)}	2.16±0.85 ^a	1.66±0.75 ^a	1.25±0.44 ^{ab}	1.09±0.30 ^{NS}
PEG 6,000	1.31±0.53 ^b	1.28±0.58 ^b	1.19±0.47 ^b	1.06±0.25 ^b	1.06±0.25
AMG	1.47±0.67 ^b	1.50±0.67 ^b	1.44±0.72 ^{ab}	1.22±0.42 ^{ab}	1.16±0.37
Triacetin	1.38±0.55 ^b	1.44±0.67 ^b	1.31±0.54 ^b	1.28±0.46 ^a	1.09±0.30

¹⁾The results are mean±SD (n=8) and five point rating scale (1: odorless, 3: slight odor, 5: strong odor and unpleasant feeling).

²⁾Values with different letters in a column are significantly different by Duncan's multiple range test (*P*<0.05).

^{NS}Not significant.

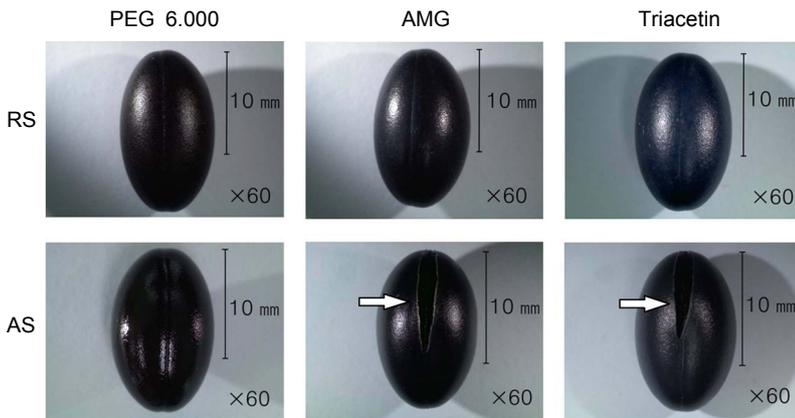


Fig. 4. Comparison of seam area on enteric-coated soft capsules with different plasticizers and storage conditions. Each photo was taken at $\times 60$ magnification using digital microscopy. After 2 months at AS storage, the cracked seam areas on capsules with AMG and triacetin are indicated by white arrows. RS, room temperature storage; AS, acceleration storage.

Table 5. Result of disintegration test for enteric-coated soft capsule using different plasticizers with different storage conditions for 2 months

Disintegration test ¹⁾	PEG 6,000	AMG	Triacetin
Room temperature storage			
Acid stage (pH 1.2) (min)	Suitable	Suitable	Suitable
Buffer stage (pH 6.8) (min)	19.17 \pm 0.76 ^{NS}	19.33 \pm 0.76	20.67 \pm 1.04
Acceleration storage			
Acid stage (pH 1.2) (min)	Suitable	23.00 \pm 1.00	23.00 \pm 2.00
Buffer stage (pH 6.8) (min)	19.50 \pm 0.50 ^{c2)}	20.50 \pm 0.50 ^b	21.50 \pm 0.50 ^a

¹⁾See the legend of Table 1.

²⁾Values with different letters in a row are significantly different by Duncan's multiple range test ($P < 0.05$)

^{NS}Not significant.

상온 및 가속조건에서 저장된 장용성 연질캡슐의 봉해시험 결과 인공장액에서는 저장 조건에 상관없이 19.17~21.50분 사이에 모두 봉해되었으며 가소제에 따른 봉해 시간의 유의적 차이는 없었다. 그러나 인공위액에 대한 봉해시험 결과에서는 상온조건에 저장된 각 가소제를 사용한 장용성 연질캡슐은 모두 인공위액에서 2시간 이내에 봉해되지 않아 규정에 적합하였으나 가속조건에서 저장된 장용성 연질캡슐의 경우 PEG가 사용된 장용성 연질캡슐과 달리 AMG 및 triacetin이 사용된 장용성 연질캡슐은 인공위액에서 23분에 봉해되어 규정에 부적합하였다(Table 5). 이러한 봉해시험 결과는 가속조건의 고온다습한 환경에 의해 AMG 및 triacetin이 사용된 장용성 연질캡슐의 피막 필름 접착부의 코팅이 갈라짐(Fig. 4)에 따라 나타난 결과로 보인다. 일반적으로 필름 코팅 시 가소제는 유리전이온도를 감소시킴으로써 코팅제의 폴리머(polymer)들 간의 결합이 폴리머-가소제 결합으로 대체됨에 따라 분자사슬의 이동성을 증가시켜 필름의 물리적 특성에 변화를 준다(32). Labouffie 등(28)은 PEG가 HPMC 필름의 인장 강도와 인장 탄성률을 낮추고 신장률을 증가시킴으로써 필름의 가소성을 증가시킨다고 보고하였으며, Johnson 등(33)은 친수성 가소제인 PEG 400과 triacetin의 사용 농도(5~20%)에 따라 PEG 400이 triacetin보다 유리전이온도, 열 연화점 및 인장 탄성률 감소 효과가 우수하며 흡습 능력이 높은 가소제로 보고한 바 있다.

따라서 본 연구에서 고온다습한 환경에 의해 부피가 증가된 연질캡슐에서의 PEG는 피막 코팅 내의 수분 흡습력, 코팅제 폴리머 분자사슬의 이동성 증가와 코팅 필름의 신장력 및 코팅제의 연질캡슐 피막에 대한 부착력을 증가시켜 피막 필름의 갈라짐 현상을 방지함으로써 장용성 연질캡슐의 저장안정성을 향상시키는 것으로 사료된다.

요 약

본 연구에서는 장용성 연질캡슐 코팅가소제로서 PEG(polyethylene glycol)의 활용가능성에 대하여 알아보고자 PEG의 분자량 및 첨가 농도에 따른 코팅 품질을 확인하였으며, 기존에 보고된 가소제인 AMG(acetylated monoglyceride)와 triacetin을 사용하여 코팅된 장용성 연질캡슐의 품질 특성을 비교하였다. PEG 분자량(400, 4,000, 6,000)에 따른 코팅 품질에는 큰 차이가 없었으나 PEG 첨가 농도의 경우 고형분 대비 5% PEG를 사용한 코팅에서는 연질캡슐 피막 접착부에서 코팅 필름 갈라짐이 발생하였으며, PEG 첨가량이 낮을수록 인공장액에서의 봉해시간이 연장되고 백색도가 증가하는 결과를 나타내었다. 용출시험에서 용출의 초기 구간(30~90분)에서는 PEG의 용출 속도가 상대적으로 빠른 모습을 나타내었으며, PEG, AMG 및 triacetin 간의 유의적 차이가 일부 시점에서 관찰되었으나 전체적인 용출 양상은 큰 차이를 보이지 않았다. 또한 PEG 코팅에 비

해 AMG와 triacetin 코팅의 경우 백색도가 유의적으로 높았고 가속조건인 고온다습한 환경에서 2개월간 보관 후에 코팅 필름이 갈라졌으며, 봉쇄시험에서 부적합한 결과를 확인하였다. 결론적으로 우수한 물리·화학적 특성으로 의약품 등에 널리 사용되는 첨가제인 PEG는 장용성 연결캡슐 코팅 가소제로서 활용가능성이 충분하다고 판단하였다.

REFERENCES

1. Korea Agro-Fisheries & Food Trade Corp. 2013. *2013 the status of processed food segments market: Health food market*. Korea Agro-Fisheries & Food Trade Corp., Seoul, Korea. p 75-78.
2. Gullapalli RP. 2010. Soft gelatin capsules (softgels). *J Pharm Sci* 99: 4107-4148.
3. Reich G. 2004. Formulation and physical properties of soft capsules. In *Pharmaceutical Capsules*. Pharmaceutical Press, London, UK. p 201-212.
4. Zaid AN. 2012. Development and stability evaluation of enteric coated Diclofenac sodium tablets using Sureteric. *Pak J Pharm Sci* 25: 59-64.
5. Yang JH, Park KD. 2014. Fish oil soft enteric capsule composition and its production method. *Korean Patent* 10-1380652.
6. Schneider I, Schuchardt JP, Meyer H, Hahn A. 2011. Effect of gastric acid resistant coating of fish oil capsules on intestinal uptake of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *J Funct Foods* 3: 129-133.
7. Gu B, You J, Li Y, Duan C, Fang M. 2010. Enteric-coated garlic supplement markedly enhanced normal mice immunocompetence. *Eur Food Res Technol* 230: 627-634.
8. Balamuralidhara V, Pramodkumar TM, Srujana N, Venkatesh MP, Gupta NV, Krishna KL, Gangadharappa HV. 2011. pH sensitive drug delivery systems: a review. *Am J Drug Discovery Dev* 1: 24-48.
9. Hussan SD, Santanu R, Verma P, Bhandari V. 2012. A review on recent advances of enteric coating. *IOSR J Pharm* 2: 5-11.
10. Ko WH, Hong JK, Lee SW, Cha JH, Cha JU, Baek HH, Park HJ. 2012. The effects of coating treatments on enteric coating of the soft capsules containing omega-3 fatty acids. *Korean J Food Sci Technol* 44: 168-172.
11. Felton LA, Porter SC. 2013. An update on pharmaceutical film coating for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 10: 421-435.
12. Question N EFSA-Q-2005-277. 2006. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to an application on the use of polyethylene glycol (PEG) as a film coating agent for use in food supplement products. *EFSA J* 414: 1-22.
13. Sinha VR, Kumria R. 2003. Coating polymers for colon specific drug delivery: a comparative *in vitro* evaluation. *Acta Pharm* 53: 41-47.
14. Quss B, Suess WG. 2005. Investigation of the effect of various shellac coating compositions containing different water-soluble polymers on *in vitro* drug release. *Drug Dev Ind Pharm* 31: 99-108.
15. Cerea M, Zheng W, Young CR, McGinity JW. 2004. A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets. *Int J Pharm* 279: 127-139.
16. Pearnchob N, Siepmann J, Bodmeier R. 2003. Pharmaceutical applications of shellac: moisture-protective and taste-masking coatings and extended-release matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 29: 925-938.
17. Colorcon. The influence of plasticizer type and concentration on acid resistance of tablets coated with a new aqueous delayed release film coating system. www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Delayed%20Release/Acryl-EZE/English/ads_acryleze_influ_plast_type.pdf (accessed Aug 2014).
18. Thoma K, Bechtold K. 1992. Enteric coated hard gelatin capsules. In *Capsugel Library*. Capsugel Technical Bulletin, Detroit, MI, USA. p 1-17.
19. KFDA. 2011. Karl Fischer test. In *Korea Food Code*. Korea Food & Drug Administration, Cheongju, Korea. p 9-1-3.
20. KFDA. 2011. Atmospheric heating drying. In *Korea Food Code*. Korea Food & Drug Administration, Cheongju, Korea. p 9-1-1.
21. ICH Expert Working Group. 2003. ICH harmonised tripartite guideline: Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and products. International conference on harmonisation (ICH). www.ich.org (accessed Aug 2014).
22. KFDA. 2011. Disintegration test. In *Guideline for Standard of Health Functional Food Assay*. Korea Food & Drug Administration, Cheongju, Korea. p 4-10.
23. KFDA. 2012. *Guideline of dissolution test*. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Cheongju, Korea. p 8-12.29.
24. KFDA. 2014. *Ginkgo leaf extract capsules. The Korean herbal pharmacopoeia*. Korea Food & Drug Administration, Cheongju, Korea. p 444-447.
25. KFDA. 2011. *Flavonol glycoside. Criteria and standard of health functional food*. Korea Food & Drug Administration, Cheongju, Korea. p 380-383.
26. KFDA. 2012. *Guideline of validation of analytical procedure*. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Cheongju, Korea. p 1-23.
27. Stone H, Bleibaum R, Thomas H. 2012. *Sensory evaluation practices*. Academic Press, San Diego, CA, USA. p 1-446.
28. Labouffie F, Hémati M, Lamure A, Diguët S. 2013. Effect of the plasticizer on permeability, mechanical resistance and thermal behaviour of composite coating films. *Powder Technol* 238: 14-19.
29. Pearnchob N, Dashevsky A, Bodmeier R. 2004. Improvement in the disintegration of shellac-coated soft gelatin capsules in simulated intestinal fluid. *J Control Release* 94: 313-321.
30. Felton LA, McGinity JW. 1999. Adhesion of polymeric films to pharmaceutical solids. *Eur J Pharm Biopharm* 47: 3-14.
31. Thoma K, Bechtold K. 1999. Influence of aqueous coatings on the stability of enteric coated pellets and tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 47: 39-50.
32. Billmeyer FW. 1971. *Textbook of polymer science*. 2nd ed. Wiley & Sons, New York, NY, USA. p 1-598.
33. Johnson K, Hathaway R, Leung P, Franz R. 1991. Effect of triacetin and polyethylene glycol 400 on some physical properties of hydroxypropyl methylcellulose free films. *Int J Pharm* 73: 197-208.