

Erythrosine과 數種 젤라틴간의 相互作用

閔 信 弘 · 權 琮 遠 · 鄭 燁

東亞製藥 中央研究所

Interaction of Erythrosine with Several Pharmaceutical Gelatins

Shin Hong Min, Jong Won Kwon and Yeoub Jheong

The interactions of FD & C Red No.3 (erythrosine) in 1 or 2% concentrations with various types of pharmaceutical gelatins were studied.

In visible region spectroscopy type A gelatin showed 6 nm bathochromic shift in λ_{max} of erythrosine, but no shifts were observed in other gelatins.

Various results were obtained in the decrease of absorbance from 0.06 to 0.25.

In dissolution study, the gelatin that showed the greatest spectral change exhibited the worst profile.

From above results, it is concluded that erythrosine interacted to the greatest extent with type A gelatin and in the case of type B gelatin the degree of the interaction in different according to their specifications.

경질 및 연질캡셀의 주원료로 사용되고 있는 젤라틴은 일반적으로 여러가지 색소와 배합되어 사용되기 때문에 색소와 젤라틴간의 相互作用에 관한 연구는 많은 연구자들의 관심의 대상이 되어 왔다.

Cooper 등은¹⁾ spectroscopic method 를 이용하여 여러가지 색소와 젤라틴 간의 상호작용을 연구하였고 Hom 등은²⁾ 연질캡셀의 shell 용출속도에 미치는 제인자의 영향을 구명하였으며 Hakata 등³⁾은 연질캡셀의 젤라틴의 물성변화를 측정함에 있어서 염분석을 이용하였다.

저자들은 제조과정 중의 불순물 처리방법과 gel 強度 등의 주요 물성을 달리하는 3종의 약용젤라틴과 erythrosine과의 상호작용을 可視部 spectroscopy, differential scanning calorimetry 및 dissolution study에 의해서 연구하였다.

實 驗 方 法

實驗材料 및 試藥—젤라틴(USP, Geo A. Hormel), 젤라틴(BP, Davis Gelatine Co.)

Central Research Laboratories, Dong-A Pharmaceutical Company

젤라틴(FP, Rousselot S. A.), erythrosine(FCC, Kiriya Chem. Co. Ltd., Japan), 글리세린(KP), 증류수

실험에 사용한 3종 젤라틴의 규격은 Table I 과 같다. 여기서 type I 젤라틴은 제조과정 중에 산처리가 되어 (+)하전을 띠고 있는 A형 젤라틴이며 type II 및 III의 젤라틴은 알칼리처리를 하여 (-)하전을 띠고 있는 B형 젤라틴이다.

Table I—Specifications of Three Pharmaceutical Gelatins

Specifications	Type I	Type II	Type III
Gel Strength (Bloom grams)	150	194	150
Viscosity(Millipoises)	22	36	30
Moisture(%)	11.5	10.2	11.0

機器—ultra violet spectrophotometer(Pye Unicam), differential scanning calorimeter (Du Pont), dissolution apparatus(Erweka)를 사용하였다.

可視部 Spectroscopy—다음과 같이 4가지 검액을 조제하여 5.0nm에서 550nm에 이르는 흡수 spectra를 관찰하였다.

검액 A : erythrosine 0.001%의 수용액

검액 B : erythrosine 0.001%과 0.1% type I 젤라틴의 수용액

검액 C : erythrosine 0.001%과 0.1% type II 젤라틴 수용액

검액 D : erythrosine 0.001%과 0.1% type III 젤라틴 수용액

Differential Scanning Calorimetry—먼저 erythrosine 및 3종 젤라틴 각각의 DSC thermogram을 측정하고 이어서 젤라틴이 erythrosine의 DSC thermogram에 미치는 [영향을 관찰하기 위하여 3종 젤라틴과 erythrosine의 1:1 혼합물을 조제하여 DSC thermogram을 측정하였다.

Differential scanning calorimeter의 조건

Range : 10mV/cm

Program rate : 10deg·c/min

Starting temperature : 25°C

Limit temperature : 200°C

溶出速度測定—80°C의 수욕에 설치된 three necked flask에 젤라틴 300g, erythrosine 6g, 글리세린 90g 및 증류수 300g을 가하고 약 20분간 감압을 유지해가며 impeller mixer로 교반 반응시킨다. 내용물이 반투명한 상태가 되었을 때 편평한 면에 2mm의 두께로 전연시키고 이를 이용하여 무게 460 ± 10 mg, 직경 15mm의 연결캡셀 disk를 얻어 용출시험을 행하였다.

용출시험은 KP IV법에 준하였으며 회전속도는 100rpm 용출시험액으로는 증류수를 사용하였다. 40분 후까지 각 5분마다 용출시험액 10ml를 취하여 millipore filter로 여과하고 524nm에서 흡광도를 측정하였으며 채취한 양 만큼의 용매를 다시 보충해 주었다.

結果 및 考察

Erythrosine의 흡수 spectra에 미치는 3종 젤라틴 영향을 figure 1에 나타내었다.

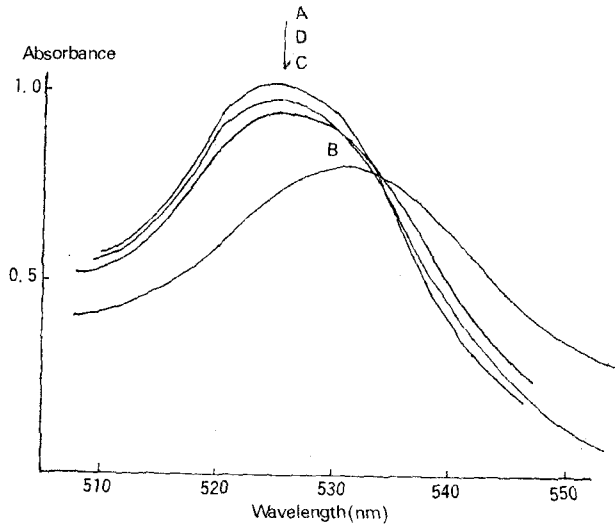


Figure 1—Effects of three types of gelatins on the absorption spectra of erythrosine

- Key: A, Dye 0.001% in distilled water,;
- B, Dye 0.001% with 0.1% type I gelatin;
- C, Dye 0.001% with 0.1% type II gelatin;
- D, Dye 0.001% with 0.1% type III gelatin

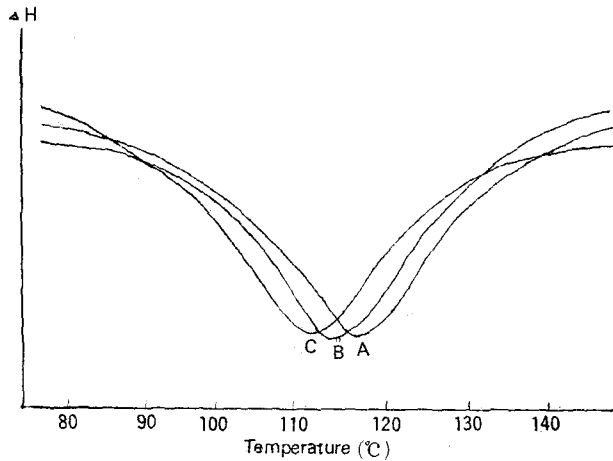


Figure 2—DSC thermograms of the three types of gelatins.

- Key: A, Type I gelatin; B, Type II gelatin; C, Type III gelatin.

A형 젤라틴인 type I 젤라틴은 erythrosine의 λ_{max} (524nm)에 대하여 7nm의 bathochromic effect를 가져왔고 그 최대흡광치에 있어서도 유의성있는 감소효과를 나타내었다. 반면에 B형 젤라틴인 type II 및 III 젤라틴에 있어서는 흡수극대의 이동이 관찰되지 않았으며, 다만 최대흡광치에 있어서 젤라틴물성의 차이에 따라 약간씩의 차이를 갖는 감소현상을 보였다.

Figure 2 및 3은 3종의 젤라틴과 erythrosine 각각의 DSC thermogram를 나타낸 것이다.

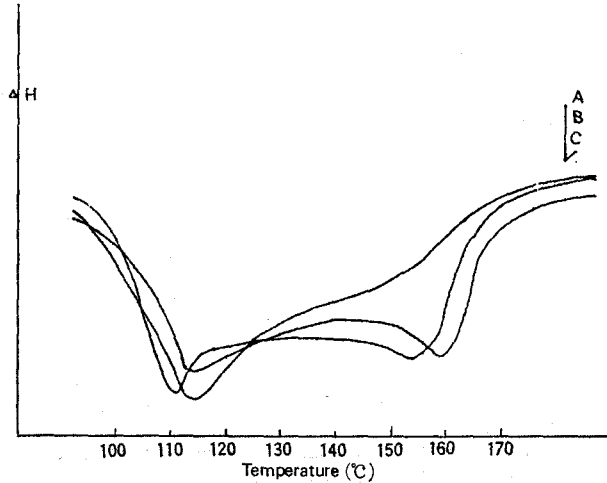


Figure 3—DSC thermograms of the erythrosine.

3종 젤라틴은 모두 110~120°C 사이에서 그 최저점을 갖는 완만한 endothermic peak를 보여주었고 erythrosine은 160°C 부근에서 그 최저점을 갖는 endothermic peak를 보여주었다. 3종의 젤라틴이 erythrosine의 DSC thermogram에 미치는 영향은 Figure 4에 나타내었다.

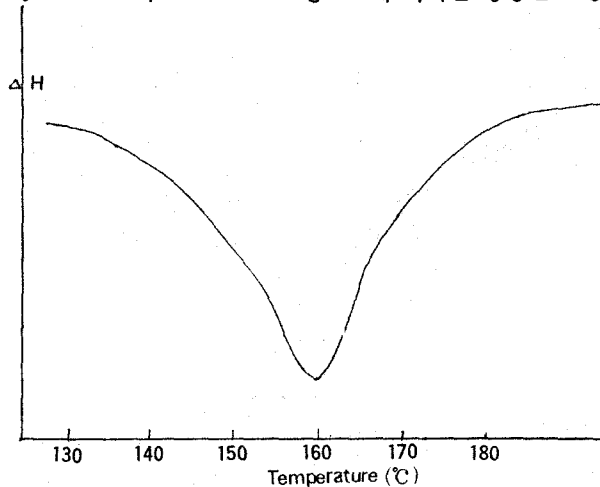


Figure 4—Effects of three types of gelatins on the DSC thermogram of the erythrosine
Key: A, Erythrosine with type I gelatin; B, Erythrosine with type II gelatin;
C, Erythrosine with type III gelatin.

그림에서 보는 바와 같이 110~120°C 사이에서의 젤라틴의 endothermic peak는 모든 경우에 재현되었고 160°C부근에서의 erythrosine의 peak는 type II 및 III의 경우 재현되었으나 type I gelatin의 경우에는 소실됨을 관찰할 수 있었다.

앞에서 제시한 연질캡셀 disk에 있어서의 erythrosine의 용출거동은 figure 5 및 Table II와 같다.

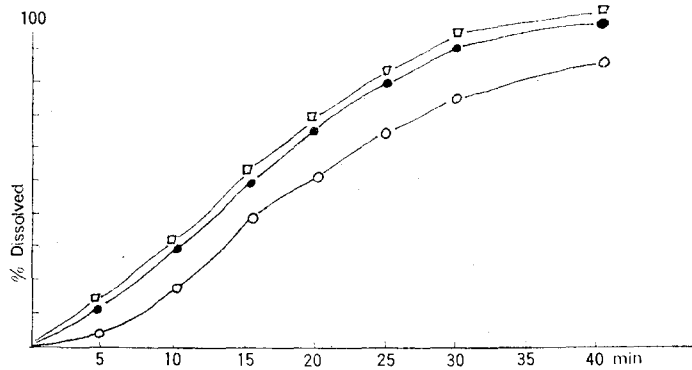


Figure 5—Release patterns of the three types of soft gelatin disks
Key: ○, Type I gelatin; ●, Type II gelatin; □, Type III gelatin;

Table II—50% and 90% Release Time of Gelatin

	50%	90%
Type I gelatin	20 a)	45
Type II gelatin	15	27
Type III gelatin	14	26

a) unit, min

Erythrosine의 $t_{50\%}$ 의 경우 type II 및 III의 젤라틴이 각각 15분, 14분인데 비하여 type I 젤라틴은 20분으로서 type II 및 III에 비해 5분 이상 지연되었고 $t_{90\%}$ 에 있어서는 type II 및 III에 비해 type I 젤라틴이 20분에 가까운 지연을 나타내었다.

可視部 spectroscopy에 있어서의 λ_{max} 의 이동 및 흡광치의 감소, differential scanning calorimetry에 있어서의 endothermic peak의 소실 및 유의성 있게 지연된 용출 pattern으로부터 erythrosine과 type I gelatin간의 interaction은 쉽게 예견할 수 있으며 그 작용기전은 Cooper 등이 제시한 바와 같이 산으로 처리된 젤라틴의 (+)하전과 수용액상에서의 erythrosine의 (-)하전간에 ionic interaction이 주종을 이루는 것으로 사료된다.

한편 B형 젤라틴인 type II 및 III gelatin의 경우 자체의 물성에 따라 약간의 차이를 보였는데 gel強度, 점도 및 pH등에 따른 여러 색소와의 상호작용은 좀더 연구되어야 할 것으로 사료된다.

結 論

Cationic gelatin인 type I gelatin은

1. Erythrosine의 흡수극대에 대하여 유의성있는 bathochromic effect를 가져왔고,
2. Differential scanning calorimetry에 있어서 160°C부근의 erythrosine의 endothermic peak를 소실시켰으며,
3. $t_{50\%}$ 및 $t_{90\%}$ 에 있어서 anionic gelatin에 비해 유의성 있는 지연효과를 가져왔다.
4. 이상의 결과로 볼 때 erythrosine과 type A gelatin간의 상호작용을 확인할 수 있었다.

文 獻

- 1) J.W. Cooper et al., *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1156(1973)
- 2) F.S. Hom et al., *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1001(1973)
- 3) T. Hakata et al., *Yakuzaigaku*, **41**(4), 276(1981)
- 4) 島津アプリケーションニュース熱分析, 42(1981)
- 5) M. Mornstein et al., *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1410(1967)