

연질캡셀 제제 처방이 은행잎 엑스의 안정성 및 분해 시간에 미치는 영향

김 영 수[†] · 김 수 동* · 윤 성 화*

단국대학교 공업화학과, *아주대학교 공업화학과
(1999년 1월 25일 접수, 1999년 8월 6일 채택)

Effect of Softcapsule Fill Formulation on the Stability and the Disintegration Time of *Ginkgo Biloba* Extract

Young Soo Kim[†], Su-Dong Kim*, and Sung-Hwa Yoon*

Department of Industrial Chemistry, Dankook University, Cheonan, 330-714, Korea

*Department of Applied Chemistry, Ajou University, Suwon, 442-749, Korea

(Received January 25, 1999; accepted August 6, 1999)

요약: 은행잎 엑스의 안정성을 증가시키기 위하여, 세 가지 다른 형태의 충전제(SBO, PEG400, PEG600 처방 형태)를 세 가지 다른 형태의 캡셀 피막제(ssmb, smb, gmb 처방 형태)에 충전하여 연질캡셀을 제조하고 이들 처방이 은행잎 엑스의 안정성에 미치는 효과를 연구하였다. 각 형태의 안정성은 40 °C, 75% relative humidity(RH) 조건에서 8주간 그들의 분해시간 및 함량 측정으로 평가하였다. 시험한 충전제 및 캡셀 피막제 중, PEG600 충전처방과 ssmb 피막처방을 사용한 은행잎 엑스가 가장 좋은 안정성을 나타내었다.

Abstract: In order to increase the stability of *Ginkgo Biloba* extract, we investigated the effect of three different fill formulations(SBO, PEG400, and PEG600 fill types) on the stability of *Ginkgo Biloba* extract in three different shell formulations (ssmb, smb and gmb shell types). The stabilities of each types were evaluated by testing their disintegration times under the condition of 40 °C, 75% relative humidity(RH) for 8 weeks. The formulation of *Ginkgo Biloba* extract with ssmb and PEG600 formulation type showed the best stability among them.

Keywords: formulation, stability, disintegration, ginkgo biloba extract softshell

1. 서 론

은행나무 잎으로부터 추출되는 은행잎 엑스는 수많은 종류의 화합물을 함유하고 있으며, 이들 화합물 중 주성분인 ginkgoflavonoids는 말초 및 뇌혈액 순환장애에 치료 효과가 입증됨으로써 현재 국내에서는 뇌혈관 장애 개선제로 시판되고 있다[1,2]. 현재 이용되고 있는 은행잎 엑스의 일반적인 투여 형태는 정제, 액제 또는 연질캡셀체의 형태로 개발되어지고 있다[3]. 이중 연질캡셀은 충전제의 형태에 따라 다시 슬러리(slurry) 및 용액처방으로 나누어진다.

연질캡셀에 충전된 은행잎 엑스는 비교적 복용이 간편하고 안정성이 뛰어나지만, 엑스에 존재하는 flavonoid tannins 들이 시간이 지남에 따라 젤라틴의 펙티드 결합에 존재하는 아미노기와 반응하여 가교 반응을 일으키고, 아울러 소량으로 존재하는 중금속 이온들 역시 pH 4.5 부근에서 젤라틴의 가교 반응에 참여하여 약물의 용출율을 저해하는 효과를 나타내는 단점이 있다[4]. 이러한 현상은 젤라틴에 있는 카르복시기와 중금속과 가교 반응에 관여하여 킬레이트를 형성하고, 또한 아미노산 그룹 중 히드록시기가 알데히드 기로 산화되도록 촉매 역할을 하며, 이때 생성되어진 알데히드가 젤라틴의 가교 반응을 유도하기 때문이다[5,6]. 따라서 캡셀피막과 충전제로 구성되는 연질캡셀은 캡셀피막 및 충전제의 처방에 따라 저장기간 중의 물리적, 화학적 성질이 달라지게 된다[7].

현재까지 은행잎을 주성분으로 한 처방에서 PEG1000과 PEG2000은 고체성분으로 주로 정제 및 경질캡셀(hard capsule)에 적용되고 있으며[8], 연질캡셀의 경우, 대부분의 충전제 처방들은 base oil(기체)로서 soybean oil(SBO) 또는 polyethylene glycol 400(PEG400)이 사용되고 있으며[9] 캡셀피막 처방으로 glycerin medium bloom(gmb)를 사용하고 있다. 그러나, 이러한 충전제 처방과 캡셀피막 처방을 이용하여 은행잎 성분의 분해와 함량 안정성을 유지하는 일은 매우 어려운 실정이었다. 본보에서는 충전제 처방의 기체로서 PEG600을 사용함으로써 기존에 사용 중인 기체들(SBO, PEG400)에 비하여 향상된 은행잎 성분의 함량 안정성을 발견한 바 이에 보고하고, 또한 캡셀 피막처방으로 succinated medium blooms(ssmb)를 사용함으로써 sorbitol medium bloom(smb) 및 gmb 처방 형태에 비해 분해 시간의 개선된 효과를 보고하고자 한다.

2. 실험

2.1. 시약 및 재료

Succinated gelatin은 DGF Co. USA로부터, gelatin은 Rousselot Co. USA로부터, glycerin 및 D-sorbitol 80%(80% sorbitol)는 Lucky Co, Korea로부터 구입하였으며, polyethylene glycol 400(PEG400) 및 polyethylene glycol 600(PEG600)은 Shinyo Pure Chemical Co., Japan으로부터 구입하였고, soybean oil(SBO),

† 주 저자 (e-mail: ysookim@anseo.dankook.ac.kr)

lecithin 및 hydrogenated coconut oil(HCO)은 동방유랑에서 구입하였으며, yellow bees wax는 Hooper Co., USA로부터, 은행잎 엑스(총 ginkgoflavon glycoside 로서 9.6 mg)는 SKI Co. Korea로부터, povidone은 GAF SALES Co. USA로부터 구입하였다. 그 외의 시약은 일급시약을 Aldrich사로부터 구입하였으며, 물은 역삼투로 탈 이온화하고 여과된 것을 사용하였다.

2.2. 함량분석법

연질캡셀(soft capsule)중의 은행잎 엑스(케르세틴, 캠페롤, 이소람네틴)의 함량은 HPLC법으로 분석하였으며, 분석에 사용된 HPLC 시스템은 다음과 같다; HITACHI L-6200 intelligent pump, L-4200 UV/Vis detector, D-2500 chromato-integrator. 분석 조건으로 칼럼은 Cosmosil 5C-C₁₈ column(4.6×150 mm, Nacalaitesque, Japan)을 사용하였으며, 이동상은 2개의 이동상을 이용한 gradient mode를 사용하였고 그 조성은 다음과 같다; 이동상 A(메탄올: 100%), 이동상 B(인산: 0.5%)를 사용하여 최초(A:B = 40%:60%), 15분(A:B = 50%:50%), 30분(A:B = 50%:50%), 45분(A:B = 40%:60%)으로 하였다. 유속은 1.0 mL/min, 분석 파장은 365 nm이었으며, 감도는 0.05 AUFS, 주입량은 20 µL로 하였다. 은행잎 엑스 표준 용액(standard)의 제조는 케르세틴(25 mg), 캠페롤(10 mg), 이소람네틴(5 mg)을 칭량하여 100% 메탄올로 100 mL가 되도록 한 다음, 이 액체 20 mL를 취하여 다시 100% 메탄올로 100 mL가 되도록 조제하여 사용하였다. 은행잎 엑스 샘플 용액의 제조는 ginkgoflavon glycoside(9.6 mg) 해당량을 칭량하여 100% 메탄올(70 mL)과 25% HCl(10 mL)을 넣고 빛을 차단한 후, 80 °C에서 2시간 동안 환류냉각시켜 가수분해한 후, 실온으로 냉각하고, 여과하여 100% 메탄올로 100 mL가 되도록 맞춰 사용하였다.

상기에서 제조된 각 성분의 함량은 HPLC data로부터 아래의 계산식에 따라서 계산하였다.

각 성분의 함량 (%) =

$$\frac{Sa \text{ Area} \times St \text{ 량} \times MW_{f(Sa)} \times St \text{ 함량}}{St \text{ Area} \times (Sa \text{ 량} \times 9.6 \text{ mg/1 cap. 총중량}) \times MW_{f(Sa)}}$$

여기서 Sa = sample, St = standard를 나타내며 각 플라본 성분의 분자량 값은 다음과 같다; 케르세틴(MW_{f(Sa)} = 755.7, MW_{f(St)} = 338.3), 캠페롤(MW_{f(Sa)} = 740.7, MW_{f(St)} = 286.2), 이소람네틴(MW_{f(Sa)} = 770.6, MW_{f(St)} = 316.2). 따라서 은행잎 엑스의 함량은 각 성분 함량의 합으로 계산하였다.

은행잎 엑스의 함량(%) = 케르세틴 + 캠페롤 + 이소람네틴 함량

2.3. 붕해시험법(10)

시험액(인공 위액)은 염화나트륨 2.0 g에 진한 염산 7.0 mL 및 물을 넣어 녹인 후, 이를 1.0 L로 만든 약전의 일반 시험법 중 붕해 시험법의 시험액 제 1액을 사용하였으며, 조작법은 약전의 일반 시험법 중 붕해 시험법의 조작법 중 캡셀제형에 따라 실험하였다.

2.4. 캡셀 피막(Softshell)의 형태 및 성분

일반 젤라틴으로 smb 및 gmb 형태를 사용하고, 유도체 젤라틴으로 ssmb 형태를 사용하였다. 각 캡셀피막의 제조성분은 Table 1에 기술하였다.

1) PEG400 처방: 기제로 PEG400(335 mg), 용해보조제로 glycerin(30 mg) 또는 povidone(5 mg)을 혼합하여 만들어진 용액을 75 °C로 가온한 다음, 은행잎 엑스(40 mg)를 투입하고 이를 완전히 용해하였다. 이 용액을 실온으로 냉각한 다음 정제수(15 mg)를 칭량 투입하고 교반하였다.

Table 1. Composition of Each Softshell Formulations

	Softshell formulation (%)		
	ssmb	smb	gmb
Succinated Gelatin	41.5	0.0	0.0
Gelatin	0.0	41.5	41.5
Glycerin	6.5	0.0	23.4
80% Sorbitol	18.6	28.0	0.0
Water	33.4	30.5	35.1

ssmb, smb, gmb: types of softshell

2) PEG600 처방: 기제로 PEG600(360 mg), 용해보조제로 glycerin(30 mg) 또는 povidone(5 mg)을 혼합하여 만들어진 용액을 75 °C로 가온한 다음, 은행잎 엑스(40 mg)를 투입하고 이를 완전히 용해하였다. 이 용액을 실온으로 냉각한 다음, 정제수(15 mg)를 칭량 투입하고 교반하였다.

3) SBO 처방: SBO를 기제로 사용할 경우 은행잎 엑스를 완전히 용해할 수 없었으므로 SBO처방은 슬러리 처방으로 결정하였다. 이때 주성분의 침전현상을 억제하기 위해, HCO(70 mg)와 yellow bees wax(20 mg)를 혼합하여 이를 70 °C로 가온 용해한 것을 사용하였다. 이 용액을 SBO(280 mg)에 투입한 후에 교반하고, 생성된 용액에 기제와 은행잎 엑스를 잘 섞이도록 유도하기 위한 lecithin(10 mg)을 투입한 후 은행잎 엑스(40 mg)를 계속적으로 투입하여 교반하였다. 처방액을 comitrol 밀링기에서 밀링하여 60 mesh screen을 통과시킨 다음, 진공도 0.9 torr에서 기포를 완전히 제거하였다.

2.5. 연질 캡셀 성형방법(7)

젤라틴 조제액은 spreader box를 통해 조절된 두께로 회전 drum에서 냉각되어진 후, mineral oil이 든 윤활조와 guide roll을 통과해 37~40 °C로 가온된 wedge와 die 사이로 들어가게 하였다. 이때 충전된 내용물은 positive displacement pump 내로 흘러 내리게 하였고 wedge 하부의 작은 구멍들을 통해 캡셀이 약 1/2 정도 붕해졌을 때 ribbon내에 충전, 성형, 접촉되어 gelatin ribbon으로부터 잘려 나오도록 하였다.

3. 결과 및 토의

3.1. SBO, PEG400, PEG600 처방에서의 피막별 붕해 안정성

SBO, PEG400, PEG600 처방을 Table 1에 기술한 각각의 캡셀 피막처방으로 성형한 다음, 이들을 가속 조건(40 °C, 75% relative humidity(RH))에서 붕해 안정성의 변화를 8주간 측정하였다.

내용물로 SBO처방을 사용한 경우, Figure 1에서 보이는 바와 같이, 피막처방으로 smb, gmb를 사용한 연질캡셀은 가속 보관(40 °C, 75% RH) 조건에서 가속 8 주 후에는 공정에서의 연질캡셀 붕해 기준(20분 이내)을 초과하여 각각 19.5분과 21.1분을 기록하였다. 이는 은행잎 엑스에 포함된 중금속 물질들의 촉매 작용으로 인하여 SBO에서 발생한 자유라디칼, 알데히드 및 케톤들이 캡셀피막의 젤라틴과 결합하기 때문이다[6]. 그러나 알데히드와 케톤과의 반응성을 줄인 유도체 젤라틴(캡셀피막 ssmb)을 캡셀 피막처방으로 사용한 캡셀의 경우 8.8분의 붕해 시간을 보였으며, 이 결과는 일반젤라틴을 사용한 캡셀 피막처방 gmb와 smb에 비해 약 11분의 현저한 붕해 개선 효과를 가져올 수 있었다.

내용물로 PEG400 처방을 사용한 경우, Figure 2에서 보이는 바

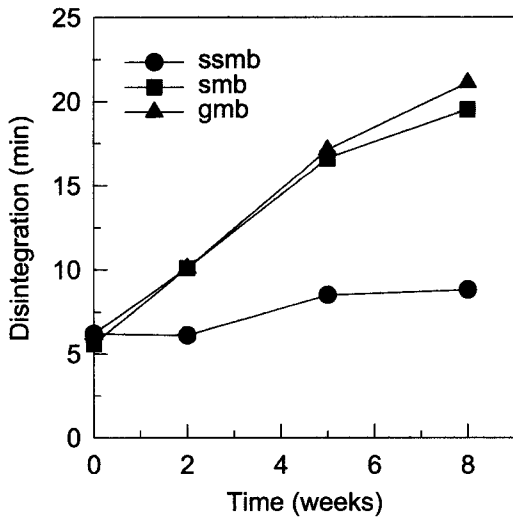


Figure 1. Disintegration time of different softshells in SBO formulation. Each value represents mean \pm S.D. of 12 data.

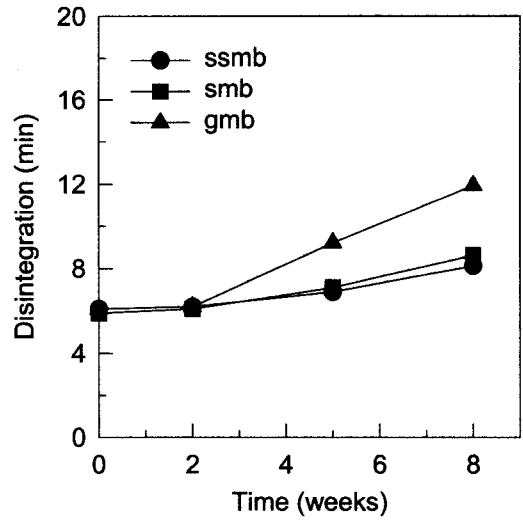


Figure 3. Disintegration time of different softshells in PEG600 formulation. Each value represents mean \pm S.D. of 12 data.

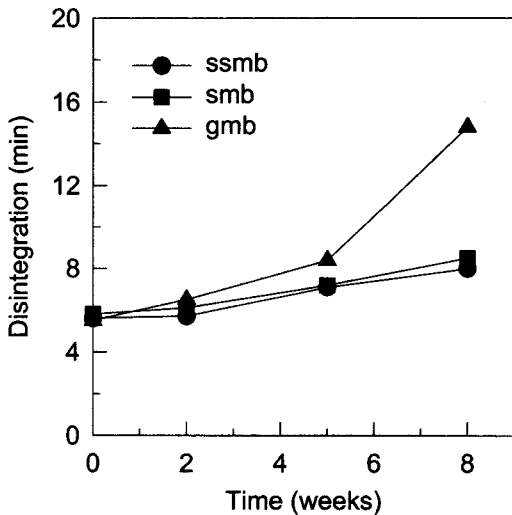


Figure 2. Disintegration time of different softshells in PEG400 formulation. Each value represents mean \pm S.D. of 12 data.

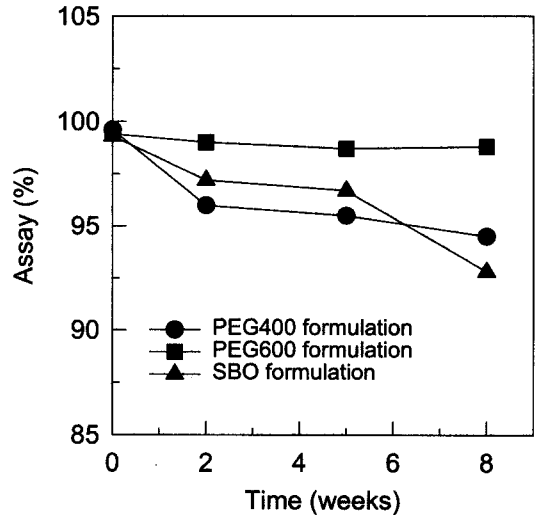


Figure 4. Assay variation of ginkgoflavon glycoside in different formulation (softshell type: gmb). Each value represents mean \pm S.D. of 3 data.

와 같이, 피막 처방으로 smb를 사용한 캡셀에서는 8주 경과 후에 8.5분의 봉해 시간을 보이는데, 이는 SBO 처방의 smb 캡셀에 비해 약 11분의 봉해 개선 효과를 가져왔다. 또한, 내용물로 PEG400 처방을 사용하고 피막 처방으로 gmb를 사용한 캡셀에서는 14.8분의 봉해 시간을 보임으로서, SBO 처방의 gmb 캡셀에 비해 약 6분의 봉해 개선 효과를 가져왔다. 반면, 알데히드 및 케톤과의 반응성이 적은 유도체 젤라틴(캡셀피막: ssmb)의 경우 8분의 봉해 시간을 보였으며, 이는 SBO 처방의 ssmb 캡셀에 비해 약 0.8분의 미미한 봉해 개선 효과만을 가져왔다.

내용물로 PEG600 처방을 사용한 경우, Figure 3에서 보이는 바와 같이, gmb 피막을 사용한 캡셀에서 8주 후 11.9분의 봉해 시간을 보여주었는데 이러한 결과는 PEG400 처방의 gmb에 비해 약 3분의 봉해 개선 효과를 나타내었다. 이것으로 내용물로 PEG600 처방을 사용한 경우가 내용물로 SBO 처방을 사용한 것에 비해 Table 1에 기술된 모든 피막 처방들(ssmb, smb, and gmb softshell formulations)에서 대부분 높은 봉해 안정성을 확보할 수 있었으며 PEG400 처방과는 유사한 봉해 안정성을 나타냄을 알 수

있었다. 이와 같은 현상은 SBO 처방이 조제 공정중 가열용해 및 밀링 공정에서 온도가 85 °C까지 상승함으로써 자유라디칼 및 알데히드와 케톤이 생성되며, PEG400과 PEG600 처방은 SBO 처방에 비해 상대적으로 열에 안정하여 낮은 알데히드 및 케톤 생성율을 가짐으로서 나타나는 결과로 해석된다.

3.2. SBO, PEG400, PEG600 처방에서의 함량 안정성

SBO, PEG400, PEG600 처방을 캡셀 피막처방으로 gmb 형태를 사용하여 성형한 다음, 이들을 가속 조건(40 °C, 75% RH)에서 8주간 함량 안정성의 변화를 측정하였다.

Figure 4에서 보이는 바와 같이, SBO와 PEG400 처방의 경우, 가속 8주 경과 후 초기 함량에 비해 각각 7.2%와 5.5%의 함량 저하를 가져왔으나, PEG600 기체 처방의 경우는 1.2%의 함량 저하만을 나타냈다. 이중 PEG400 처방에서의 함량 저하 현상은 캡셀 피막의 조성 물질인 수분, 수용성 가소제 및 수용성 젤라틴 쪽으로 기재인 PEG400이 migration되는데 이때 PEG400에 용해되어 있던

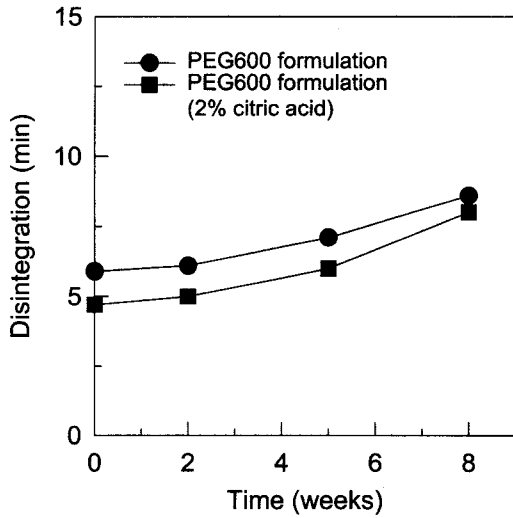


Figure 5. Effect of citric acid on disintegration time in PEG600/smb formulation(softshell type: smb). Each value represents mean \pm S.D. of 12 data.

주성분 또한 함께 migration됨으로서 함량의 저하가 나타난 것이다. PEG600 처방에서의 함량 안정성은 PEG600이 수용성 물질이긴 하지만 PEG400에 비해 분자량이 크고 PEG400이 선형구조로 되어있는 반면 PEG600은 PEG400에 비해 높은 점도를 유지함으로써 주성분 물질의 migration을 차단하는 효과가 있기 때문이다[8]. 또한 SBO처방에서 SBO는 지용성 물질이므로 캡셀피막 쪽으로의 migration은 일어나지 않으나 조제 공정중 발생한 자유라디칼에 의해 SBO처방에 있는 주생성 물질이 분해된 것이다.

3.3. PEG600 처방에서 citric acid의 분해 개선 효과

내용물로는 PEG600 처방이 분해도 및 함량 안정성에서 가장 양호한 연질캡셀의 안정성을 보여준 결과로부터, 더욱 빠른 분해도 개선 효과를 얻기 위하여 이 처방에 citric acid를 PEG600 기체에 2% 첨가하여 분해도를 개선하고자 하였다. 이는 citric acid가 PEG600 기체에서 젤라틴 또는 기체에 포함된 중금속 물질과 젤라틴의 구성 성분인 amino group에 작용하여 분해 효과를 약화시킬 수 있을 것으로 기대되었기 때문이다. 따라서 1) 내용물로 PEG600 처방을 사용한 것과, 2) PEG600 처방에 citric acid를 기체의 2%를 첨가한 내용물 처방을 각각 smb type으로 캡셀피막하여 성형한 연질캡셀을 가속 조건(40 °C, 75% RH)에서 8주간 분해 안정성의 변화를 확인하였다. 그러나 Figure 5에서 보이는 바와 같이 citric acid를 첨가한 처방은 citric acid를 첨가하지 않은 처방에 비해 0.6분의 미미한 분해 개선 효과만을 나타내었다.

4. 결 론

상기의 결과로부터 은행잎 엑스의 연질캡셀은 1) 충전제 처방으로는 함량 안정성이 우수한 PEG600 처방이 SBO 또는 PEG400 처방보다 효과적이며, 2) 캡셀피막 처방으로는 알데히드와 케톤과의 반응성이 작은 유도체 젤라틴을 사용한 ssmb 처방이 효과적이었다. 또한 3) PEG600 처방에서 향상된 분해개선 효과를 얻기위해 citric acid를 사용하였으나 그 개선 효과가 미미하였으며, 4) 충전제 처방으로 PEG600 처방을 사용하면 ssmb캡셀 피막처방과 smb캡셀 피막처방을 비교할 때 미미한 분해 개선효과만을 가져오는 것을 알수있으므로 가격이 훨씬 비싼 유도체 젤라틴을 사용한 ssmb캡셀 피막처방보다는 가격이 저렴한 일반젤라틴을 사용한 smb캡셀 피막처방을 사용하여 연질캡셀을 제조하는 것이 효과적임을 알 수 있었다.

감 사

본 연구는 한국 알.피.쉐리 (주) 제제연구실의 도움으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. A. Agnoli, J. R. Ropin, and W. V. Weitbrecht, Effects of *Ginkgo Biloba* Extract on Organic Cerebral Impairment, John Libbey Eurotext, Ltd., London, 4 (1985).
2. 대한민국 특허청 특허공보 제4333호 공고번호 96-2179 (1996), 엄기안, 민동선, 김용수, 박병욱.
3. KIMS MINS Korea, 11, 54 (1997).
4. Carey B. Bottom, Marijo Clark, and J. T. Carstensen, *J. Pharm. Sci.* 86, 1057 (1997).
5. J. T. Carstensen, *Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Form*, 41, Technomic Publishing, Lancaster, PA (1993).
6. G. A. Digenis, T. B. Gold, and V. P. Shah, *J. Pharm. Sci.* 83, 915 (1994).
7. L. Lachman, A. Herbert, L. Joseph, and L. Kanig, *The theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3rd ed., 374 (1986), Lea and Febiger Co, Philadelphia, N.Y.
8. AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2nd ed. 355 (1994).
9. *Physicians Desk Reference*, 50th ed., 402, Medical Economics Co. Washington, D.C. (1996).
10. 보건사회부, *대한약전 제6개정*, 일반시험법, 1307, 문성사 (1992).