

식물성 연질캡슐의 겔 조성물 안정성 개선 연구

이연희¹, 원권연^{1*}

¹대구가톨릭대학교 약학대학

Improving the Stability of Gel Mass of Vegetable Soft Capsule

Yeon Hui Lee¹, Kwon Yeon Weon^{1*}

¹College of Pharmacy, Catholic University of Daegu

요약 본 연구의 목적은 식물성 연질캡슐의 원활한 대량생산을 위하여 피막형성용 겔 조성물(gel mass)의 유동학적 특성 및 안정성에 영향을 미치는 요인을 파악하고 겔 조성물의 적절한 점도 및 안정성을 확보하는 것이다. 실험방법으로는 겔 조성물의 각 구성성분이 점도에 미치는 영향을 안정성 확보 목표시간인 6시간 동안 확인하였고 또한, 카라기난에 강알칼리 또는 전해질을 첨가하여 황산기를 중화함으로써 얻어지는 겔 조성물의 특성도 평가하였다. 결과로 강알칼리 및 강전해질을 첨가 시 상대적으로 적은 양의 카라기난이 사용되어도 겔 조성물의 점도가 증가함은 물론 안정성도 향상되는 효과를 확인할 수 있었다. 특히 이오타 카라기난 3.0%에 황산기를 중화 시킬 수 있는 당량농도와 첨가용액 중 3.6 M KCl을 첨가했던 조성에서 최고의 점도 증가 및 안정성을 확보할 수 있었다. 이상의 결과를 산업분야에 적용시 의약품 뿐 아니라 건강식품 등 다양한 분야에서 식물성 연질캡슐 생산의 응용을 확대할 수 있을 것으로 사료된다.

Abstract The objective of this study is to determine the physical characteristics of the gel mass of vegetable soft capsules and to maintain their rheological stability for improving manufacturability. The effect of each capsule shell component on the viscosity of the gel mass was studied for 6 hours, and the effects of adding an alkalizer or electrolytes to neutralize the sulfate groups on the carrageenan molecule were also investigated. Carrageenan was identified as a major component that affects the viscosity of the gel mass, and it showed unstable properties with age. The viscosity and stability of the gel mass were remarkably improved when an alkalizer or electrolytes were added at 3.0% relative to the carrageenan. 3.6 M KCl showed the highest effect on increasing the viscosity. A stable gel mass composition for vegetable soft capsules was successfully developed, which can be considered to increase the application of the capsules in the pharmaceutical and food industries.

Keywords : Carrageenan; Electrolyte; Gel mass; Stability; Vegetable soft capsule

1. 서론

복용이 간편하고 정확한 용량으로 투여가 가능하다는 점에서 정제 및 캡슐 제형은 의약품 시장의 주를 이루고 있다[1,2]. 정제와 경질 캡슐 제형은 고형의 의약품만을 포함할 수 있는데 반해 연질캡슐은 내용물로서 용액, 현탁액 및 반고형상을 포함하고 이를 피막으로 밀봉한 제형(dosage form)으로 내용물에 기인한 맛이나 냄새의 차

폐[3], 복용성이 우수한 장점을 가진다.

연질캡슐의 피막은 돼지 또는 소와 같은 동물의 뼈, 피부, 인대 또는 건(腱)을 산이나 알칼리로 처리하여 얻은 조 콜라겐을 물로 가열 추출하여 제조되는 젤라틴을 주요 구성성분으로 하고 기타 가소제(plasticizer)와 착색제, 착향료를 함유하는 조성을 갖는데[4,5], 젤라틴은 연질캡슐 피막을 만들 수 있는 최적의 피막형성물질로써 뿐만 아니라 정제, 경질 캡슐제 등 다양한 제형의 의약품

*Corresponding Author : Kwon Yeon Weon(Catholic University of Daegu)

Tel: +82-53-850-3616 email: weonky@cu.ac.kr

Received March 23, 2016

Revised (1st April 14, 2016, 2nd April 19, 2016)

Accepted May 12, 2016

Published May 31, 2016

제조에 사용되고 겔화제(gelling agent)로서 식품 구성성분으로도 사용되어 진다[6].

하지만 1990년대부터 광우병(bovine spongiform encephalopathy; BSE)에 대한 우려로 인해 제약원료로 사용되는 동물유래원료에 대해 광우병과 전파성 해면 양뇌증(TSE)에 대한 최소한의 위험성을 가질 수 있도록 관련 성적서를 요구하고 있고 종교적, 사회적인 이슈도 더해져 대체원료에 대한 필요성이 대두되었다[7,8].

이러한 필요성에 따라 동물로부터 유래되는 젤라틴을 이용한 연질캡슐을 대체할 수 있는 식물성 연질캡슐(vegetable soft capsule, VSC)이 다양하게 연구 및 개발되고 있으며, 카라기난(carrageenan)과 변성전분(modified starch)을 이용하여 연질캡슐의 피막을 형성하는 것이 그 대표적인 예라고 할 수 있다[9].

카라기난(carrageenan)은 해조류인 홍조류(red algae)로부터 추출한 선형의 sulfated galactan의 구조이며[10], 기본 골격으로 (1 →3)-linked b-D-galactopyranose(unit G) and (1 →4)-linked a-D-galactopyranose(unit D)의 구조를 가진다[11]. 식물성 연질캡슐 피막의 구성성분인 이오타 카라기난은 1개의 황산기가 부착되어 구조 전체로는 총 2개의 황산기가 있으며(Figure 1) 이중나선구조(double helix)를 띄며 나선구조들끼리의 응집이 일어나지 않아 유연하며 부드러운 겔을 형성 한다[12]. 이에 따라 *iota-carrageenan*은 겔 형성 물질(gel-forming agent)로써 잘 알려져 있으며, 식용 가능한 피막과 코팅 물질인 카라기난은 식품산업에 있어서 다양한 분야에 사용되고 있다. 그 중에서 주로 겔화제(gelling agent), 과립 코팅분말, 연질캡슐 제조 및 비 젤라틴 캡슐에 응용되어지고 있다[13-15].

카라기난과 결합하여 피막을 구성하는 전분(starch)은 값이 저렴하고 구하기 쉬우며, 식용가능하면서 생체분해성이 우수해 식품산업 뿐만 아니라 연질캡슐의 구성성분으로써 많이 사용해왔다[16].

전분은 히드록시기와 화학적 반응을 하는 hydroxypropylation을 하게 되면 수분과의 결합력이 증가하며 전분사슬(starch chain)의 재결합(re-association)이 감소하며 이것이 바로 hydroxypropyl starch(HPS)이다[17]. HPS는 shelf life, 저온 보관 안정성, 냉수 습윤 정도, 동결/해동 안정성이 개선된 특성을 가지며, HPS 사용에 따라 gel의 안정성이 증가하는 이점으로 인해 많이 사용되어져 왔다[18].

그러나 카라기난을 이용한 연질캡슐 제조 시, 제조 초기에는 연질캡슐 피막의 성형이 원활히 잘 되지만, 일정 제조 시간이 지나감에 따라 그 점도가 현저히 줄어들어 연질캡슐을 성형하는데 문제가 자주 발생되었다. 따라서 본 연구의 목적은 식물성 연질캡슐에서 피막을 형성하는 겔 조성물의 안정성에 미치는 요인인 점도(viscosity)를 파라미터로 하여 그 초기 점도를 유지할 수 있는 방안을 모색하여 제조 과정 중의 안정성을 증대시키는 것이며, 그로 인해 의약품 등 다양한 산업분야에서의 응용을 확대하고자 하는 것이다.

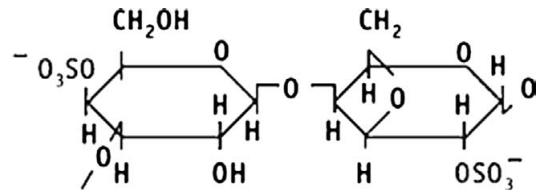


Fig. 1. Structure of the repeating dimeric units of *iota-carrageenan*

2. 실험방법

2.1 시약 및 기기

시약은 glycerin(LG 생활건강, KOREA), hydroxypropyl starch(Ingredion, USA), *iota-carrageenan*(CPKelco, GENUVISCOS®, type CI123, USA)과 용매로서 purified water를 사용하였고 gel mass 제조장치로는 기계식 교반기(LAB.STIRRER, BL 606D)를 사용하여 혼합 후 water bath를 사용하여 증탕하였다. 또한 gel mass를 평가하기 위해 sodium hydroxide(Merck, Germany), potassium hydroxide(Merck, Germany), sodium chloride(Merck, Germany), potassium chloride(Merck, Germany)를 사용하고 점도측정 장치로 LV viscometer(BROOKFIELD, DV2TLVTJ0)등을 사용하였다.

2.2 식물성 연질캡슐의 gel mass 제조

식물성 연질캡슐의 피막을 조제 시 구성성분은 purified water, glycerin, HP-starch 및 *iota-carrageenan*으로 이루어진다. Gel mass의 유동학적 특성을 알아보기 위해 구성성분을 하나씩 첨가해 가며 제조하였다.

2.2.1 HP-starch(HPS)

Purified water(PW)에 glycerin 18.0%를 기계식 교반기로 300 rpm에서 2분간 교반혼합 후 HPS를 넣고 충분히 현탁 될 때 까지 교반하여 water bath 90℃에서 2시간 중탕하여 최종 gel mass를 제조하였다.

2.2.2 iota-carrageenan(iCG)

식물성 연질캡슐 gel mass의 구성성분 중 iCG의 기본 농도는 5.9%이며, 카라기난 농도에 따른 gel mass의 점도패턴을 알아보고자 iCG 5.9% 뿐만 아니라 5.0%, 4.0% 그리고 3.0%의 gel mass를 제조하였다.

Glycerin 18.0%에 iCG를 녹인 후 PW에 넣어주면서 기계식 교반기로 600 rpm에서 10분간 상중하로 균질하게 혼합하였다. 이후 water bath 90℃에서 2시간 중탕하였으며 최종 gel mass를 제조하였다.

2.2.3 HPS + iCG

식물성 연질캡슐 gel mass의 구성성분 중 iCG의 기본 농도는 5.9%이며, HPS는 25.0%이다. iCG와 HPS의 구성비율을 유지하며 카라기난 농도에 따른 gel mass의 점도패턴을 알아보고자 iCG 5.9% 뿐만 아니라 5.0%, 4.0% 그리고 3.0%의 gel mass를 제조하였다.

HPS를 기계식 교반기로 600 rpm에서 PW에 넣고 충분히 현탁 될 때 까지 교반 후, iCG를 glycerin 18.0%에 녹여준다. 이 두 용액을 기계식 교반기로 600 rpm에서 상중하로 균질하게 혼합 후, water bath 90℃에서 2시간 중탕하며 최종 gel mass를 제조하였다.

2.3 Gel mass의 점도 측정 방법

Gel mass의 점도 측정 시 90℃를 유지하며 점도를 측정하는 점이 중요하게 여겨진다. Gel mass의 점도 측정 전 hot plate를 가열하여 냄비에 끓는 물을 넣고 gel mass bottle을 냄비에 넣어 90℃를 유지시켜주었다. 또한 gel mass의 증기손실을 막아 bottle내 증기를 포화시켜준 후 gel mass의 표면 경화를 막기 위해 입구를 spindle이 들어갈 만큼의 구멍을 내거나 스티로폼으로 입구를 차단하여 점도를 측정하여주었다.

점도를 측정 전 주의하여야 할 점은 spindle을 제거한 상태에서 auto zero를 실시하여야 하며, spindle rpm은 torque 50%-70%에 들도록 하여 rpm조정 후 점도측정을 하였다. 기준점을 잡기위해 torque 60%에 해당하는 rpm

에서 점도측정을 하였다. Gel mass의 점도에 따라 spindle의 종류를 다르게 사용해야하며 그 자세한 사항을 Table 1에 나타내었다. 점도 측정은 6시간동안 1시간 간격으로 매시간 마다 5분 45초간 10초에 한 번씩 측정하여 평균값을 사용하였다.

Table 1. Composition of gel mass and corresponding spindle name.

Gel mass composition (base medium : purified water + glycerin 18.0%)		Spindle type (marking number)
HPS(%)	CG(%)	
25.0	-	LV-2 (62)
-	5.9	LV-4 (64) or LV-5 (65)
-	5.0	LV-4 (64)
-	4.0	LV-3 (63)
-	3.0	LV-3 (63)
25.0	5.9	LV-5 (65)
21.2	5.0	LV-5 (65)
16.9	4.0	LV-5 (65)
12.8	3.0	LV-5 (65) or LV-4 (64)

2.4 강알칼리[19] 및 강전해질[20] 용액 첨가

iCG에는 황산기가 2개가 존재하며 황산기를 중화시키기 위해 강알칼리 및 강전해질 용액을 사용하였다.

Table 2의 iCG 5.9%에서 48070 cps로 다른 농도에 비해 상당히 고 점도에 해당하여 강전해질과 강알칼리의 첨가 후 균질한 분산과 혼합이 어려운 점이 나타난다. 이에 따라 강전해질 및 강알칼리의 첨가에 따른 균질한 분산 및 혼합이 잘 이루어지며, 이에 따른 점도의 변화가 잘 나타나는 농도인 3.0%에서 실험을 진행하였다.

Table 2. The viscosity according to the concentration of the iCG. (measured at 0 hour)

iCG conc.(%)	Viscosity(cps)
5.9	48070
5.0	30632
4.0	15800
3.0	2640

iCG의 분자량은 496.461 g/mol이며 이 실험에 사용된 iCG는 3.0%이다. 총 300 g을 기준으로 gel mass에 녹아있는 iCG의 mol수는 0.018이며, 점도측정은 제조 직후인 0시간에서 이루어졌다.

2.4.1 강알칼리 용액

NaOH와 KOH의 분자량을 통해 iCG 3.0%에서 알칼리 용액을 10 mL을 첨가하였을 때의 NaOH와 KOH의 당량질량은 각각 0.725 g, 1.017 g이며 이때의 농도는 1.8 M이 된다. Gel mass내에서 iCG가 2개의 황산기를 가지고 있으므로 iCG 3.0% gel mass에 1.8 M의 알칼리를 첨가하였을 때 $[OSO_3^-]:[NaOH]$ 또는 $[KOH]=1:0.5$ 가 된다.

2개의 황산기가 중화되기 위해서는 $[OSO_3^-]:[NaOH]$ 또는 $[KOH]=1:1$ 로써 10 mL에 녹였을 때 3.6 M이 되어야 하며 NaOH와 KOH의 당량질량은 각각 1.450 g, 2.034 g이 된다. 이와 같이 당량점 전후의 점도패턴을 알아보기 위해 다양한 농도에서 실험하였고, 이에 대한 자세한 사항을 Table 3에 나타내었다.

Table 3. Using concentration of the electrolyte and alkalizer at iCG 3.0%. (3.6 M is the equivalent concentration of sulfate at iCG 3.0%)

Conc.(M)	$[OSO_3^-]:[NaCl]$ or $[KCl]$	$[OSO_3^-]:[NaOH]$ or $[KOH]$
4.5	1.00 : 1.25	1.00 : 1.25
3.6	1.00 : 1.00	1.00 : 1.00
2.7	1.00 : 0.75	1.00 : 0.75
1.8	1.00 : 0.50	1.00 : 0.50
0.9	1.00 : 0.25	1.00 : 0.25

2.4.2 강전해질 용액

NaCl과 KCl의 분자량을 통해 iCG 3%에서 전해질 용액을 10 mL을 첨가하였을 때의 NaCl과 KCl의 당량 질량은 각각 1.059 g, 1.351 g이며 이때의 농도는 1.8 M이 된다. Gel mass내에서 iCG이 2개의 황산기를 가지고 있으므로 iCG 3% gel mass에 1.8 M의 전해질을 첨가하였을 때, $[OSO_3^-]:[NaCl]$ 또는 $[KCl]=1:0.5$ 가 된다. 2개의 황산기가 중화되기 위해서는 $[OSO_3^-]:[NaCl]$ 또는 $[KCl]=1:1$ 로써 10 mL에 녹였을 때 3.6 M이 되어야 하며 NaCl과 KCl의 당량질량은 각각 2.119 g, 2.703 g이 된다. 이와 같이 당량점 전후의 점도패턴을 알아보기 위해 다양한 농도에서 실험하였고, 이에 대한 자세한 사항을 Table 3에 나타내었다.

3. 결과

3.1 HPS를 이용한 Gel mass 조성물

Purified water, glycerin 18% 및 HPS 25%를 첨가하여 6시간동안 1시간 간격으로 점도 경시변화를 진행하였으며, 그 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 제조직후 0시간 (water bath에서 2시간 중탕 후)인 시점에서는 233 cps이며, 6시간에서는 178 cps로 초기 점도 보다 23.6%감소하였다.

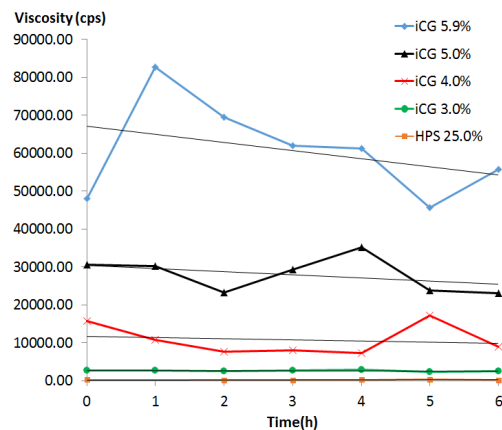


Fig. 2. The viscosity change on standing of HPS gel mass and iCG gel mass for 6hours.

3.2 iCG를 이용한 Gel mass 조성물

Purified water와 glycerin 18%에 iCG를 5.9%, 5.0%, 4.0% 그리고 3.0%농도로 나누어 첨가 후 6시간동안 1시간 간격으로 gel mass의 점도 경시변화를 확인 한 결과를 Fig. 2에 나타내었다.

iCG의 농도가 높을수록 점도가 증가하며 HPS에 비해 iCG가 고점도이며 gel mass의 점도를 결정하는 중요한 구성성분이 된다는 것을 알 수 있다. 그리고 iCG 5.9%가 다른 농도에 비해 5시간동안 점도감소율이 큰 것으로 나타났다.

3.3 HPS+iCG를 이용한 Gel mass 조성물

Gel mass의 모든 구성성분을 넣고 6시간동안 점도의 경시변화를 본 결과 HPS 25.0%를 첨가하기 전보다 점도가 일부 증가한 것으로 나타났다. 또한 iCG의 농도가 높을수록 점도의 감소율이 크게 나타난 것을 볼 수 있으며 그 결과를 Fig. 3에 나타내었다.

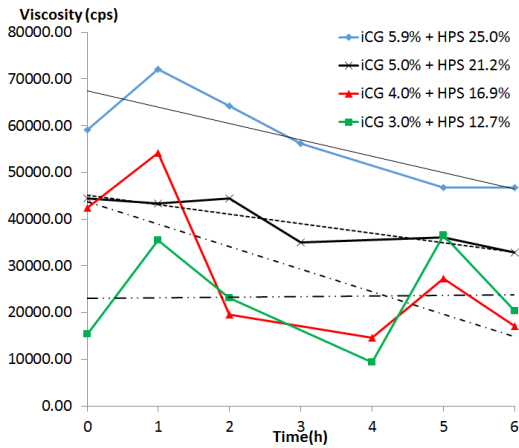


Fig. 3. The viscosity change on standing of HPS + iCG gel mass for 6hours

3.4 강알칼리의 첨가에 따른 iCG gel mass 조성물의 영향

iCG에 강전해질 첨가에 따른 gel mass 점도에 미치는 영향을 확인하였고 그 결과를 Table 4와 Fig. 4에 나타내었다.

iCG 3.0%에서 당량농도의 3.6 M NaOH 또는 3.6 M KOH를 첨가 하였을 때 큰 변화가 없었으며, 이 때 각각의 점도는 1946 cps, 2175 cps 이었고(Table 4), 점도 증가율은 -6.29%, 4.71%로 나타났다(Fig. 4).

Table 4. The viscosity of gel mass by adding various concentration of alkaliizer at iCG 3.0%. (3.6 M is the equivalent concentration of sulfate at iCG 3.0%)

Alkaliizer conc.(M)	Viscosity(cps)	
	NaOH	KOH
0	2077	2077
0.9	2191	1640
1.8	1725	1825
2.7	2253	2194
3.6	1946	2175
4.5	3211	2925

하지만 당량점 이후 농도인 4.5 M NaOH 또는 4.5 M KOH를 첨가하였을 때 각각의 점도는 3211 cps, 2925 cps로 나타났으며(Table 4), 점도 증가율은 54.60%, 40.83%로(Fig. 4) 기존의 점도보다 증가한 것으로 확인

되었다.

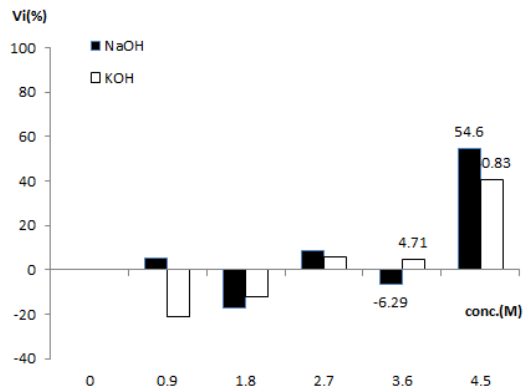


Fig. 4. The viscosity increasing rate(Vi) of gel mass by adding various concentration of alkaliizer at iCG 3%. (3.6 M is the equivalent concentration of sulfate at iCG 3%)

3.5 강전해질의 첨가에 따른 iCG gel mass 조성물의 영향

iCG에 강전해질 첨가에 따른 gel mass 점도에 미치는 영향을 확인하였으며, 그 결과를 Table 5와 Fig. 5에 나타내었다.

iCG 3.0%에서 당량농도인 3.6 M NaCl 또는 3.6 M KCl을 첨가 하였을 때 점도가 점차 증가하는 양상을 띠었다. iCG 3.0%의 황산기의 당량농도인 3.6 M NaCl 또는 3.6 M KCl을 첨가하였을 때 점도는 각각 2448 cps, 3340 cps를 나타내었으며(Table 5), 점도 증가율은 39.65%, 90.57%로 나타났다(Fig. 5).

Table 5. The viscosity of gel mass by adding various concentration of electrolyte at iCG 3.0%. (3.6 M is the equivalent concentration of sulfate at iCG 3.0%)

Electrolyte conc.(M)	Viscosity(cps)	
	NaOH	KOH
0	1752	1752
1.8	1885	1942
2.7	1976	1998
3.6	2448	3340
4.5	3049	2732

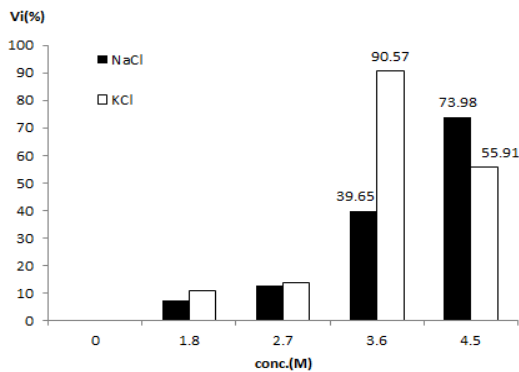


Fig. 5. The viscosity increasing rate(Vi) of gel mass by adding various concentration of alkalizer at iCG 3.0%. (3.6 M is equivalent concentration of sulfate at iCG 3.0%)

4. 고찰

기존의 선행연구 I. T. Norton과 D. M. Goodall에 따르면 iCG의 구조형성에 대한 양이온의 영향 및 역할에 대한 연구[21]가 진행되었지만 이는 대부분 iCG의 고분자에 대한 유동학적 연구에 중점을 두었으며 실제 산업 현장에서 일어나는 현상에 대한 문제점의 해결방안 및 참고내용으로써 충분하지 않았다. 이에 반해 본 연구에서는 고분자에 대한 중점적인 연구 보다는 실제 생산 현장에서 일어나는 문제점의 원인을 좀 더 실용적으로 파악, 규명하고 이에 대한 사항의 개선을 하기 위한 필요성을 느끼게 되어 아래와 같은 실험을 진행하게 되었다. 즉, 생산 현장에서 발생하는 문제점인 식물성 연결캡슐 gel mass 점도 하락으로 인한 낮은 생산성의 개선을 위해 iCG와 HPS를 함유하는 식물성 연결캡슐 gel mass의 유동학적 특성을 파악하며 알칼리와 전해질에 대한 점도의 영향을 파악하는 시험을 하였다.

Gel mass에서 iCG와 HPS의 유무에 따른 유동학적 특성을 확인한 결과 HPS는 iCG의 점도에 비해 매우 낮은 점도이며 점도의 변화도 크게 나타나지 않아 gel mass의 점도에 유의성 있는 영향을 미치지 못한다고 할 수 있다. 또한, iCG의 농도에 따른 6시간동안의 경시변화 패턴은 5.9%에서 가장 크게 나왔으며, HPS보다 iCG에 의해 점도변화가 일어난다는 것을 알 수 있다. HPS와 iCG를 배합한 gel mass에서는 HPS의 첨가 전 보다 점도가 일부 증가하였으며 HPS와 iCG의 network를 형성

함을 알 수 있다. 즉, HPS는 gel mass의 점도를 결정하는 구성 성분이라기보다 피막을 형성하는 구성성분임을 나타낸다.

iCG의 두 개의 황산기를 중화시키기 위하여 강알칼리와 강전해질을 첨가하였을 때 대부분 점도가 증가하는 양상으로 나타났다. 강알칼리는 Na⁺ 또는 K⁺가 황산기의 당량농도이후에 점도가 증가하는 양상을 띄는 반면에 강전해질은 Na⁺ 또는 K⁺의 농도가 증가할수록 점도가 점차 증가하였다. 강알칼리와 강전해질의 첨가에 따라 점도의 패턴이 다르지만 당량점을 기준으로 iCG 3.0%에서 황산기를 중화 시킬 수 있는 당량농도와 첨가용액 중 3.6 M KCl이 점도를 90.95%로 크게 증가시켰으며 첨가제중 가장 영향력이 크다고 볼 수 있다.

5. 결론

이상 모든 결과들을 종합적으로 고려해 볼 때 식물성 연결캡슐의 gel mass의 점도 및 안정성에 영향을 미치는 구성성분은 iCG이다.

또한 강알칼리 또는 강전해질을 첨가하여 주었을 때 점도가 증가하는 양상을 띠며, 3.6 M KCl에 의해 gel mass의 안정성을 유지할 수 있는 개선점이 확보되었다. 이에 따라 의약품 등 다양한 산업분야에서 식물성 연결캡슐 생산의 응용을 확대할 수 있으리라 사료된다.

References

- [1] J. B. Park, "Development of Gastric Retentive Bi-layered Tablet using Floating Drug Delivery System", *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, Vol. 16, No. 11, pp. 7549-7554, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.5762/KAIS.2015.16.11.7549>
- [2] Dong-Wook Kim, "Evaluation of Sustained-release Dosage Form with Novel Metformin Salts", *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, Vol. 16, No. 11, pp. 7838-7843, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.5762/KAIS.2015.16.11.7838>
- [3] R. Pissinatti and W. P. Oliveira, "Enteric coating of soft gelatin capsules by spouted bed: effect of operating conditions on coating efficiency and on product quality," *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, Vol. 55, No. 3, pp. 313-321, 2003. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0939-6411\(03\)00002-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0939-6411(03)00002-X)
- [4] S. U. Choi and S. W. Cho, "Formulation of Liquid Choline Alphoscerate as a Solid Dosage Form", *Journal*

- of the Korea Academia-Industrial cooperation Society, Vol. 14, No. 12 pp. 6324-6329, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5762/KAIS.2013.14.12.6324>
- [5] G. A. Digenis, T. B. Gold and V. P. Shah, "Cross linking of gelatin capsules and its relevance to their in vitro in vivo performance," *Journal of pharmaceutical sciences*, Vol. 83, No. 7, pp. 915-921, 1994.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600830702>
- [6] J. Tulliani, C. Bartuli, E. Bemporad, V. Naglieri and M. Sebastiani, "Preparation and mechanical characterization of dense and porous zirconia produced by gel casting with gelatin as a gelling agent," *Ceramics International*, Vol. 35, No. 6, pp. 2481-2491, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceramint.2009.02.017>
- [7] S. H. Lee and K. Y. Lee, "A Study on the Volatile Change of Essential Oils Addition on to the Vegetable Fatty Acid Hard Soap", *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, Vol. 15, No. 5 pp. 3304-3311, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5762/KAIS.2014.15.5.3304>
- [8] M. M. Al-Tabakha, "HPMC capsules: current status and future prospects," *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, Vol. 13, No. 3, pp. 428-442, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18433/J3K881>
- [9] E. T. Cole, D. Cadé and H. Benameur, "Challenges and opportunities in the encapsulation of liquid and semi-solid formulations into capsules for oral administration," *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 60, No. 6, pp. 747-756, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2007.09.009>
- [10] S. J. Kim, G.S. Lee, S. H. Moh, J. B. Park, C. K. Auh, Y. J. Chung, T. K. Ryu and T. K. Lee, "Phenolic Contents and Antioxidant Activities of Six Edible Seaweeds", *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, Vol. 14, No. 6 pp. 3081-3088, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5762/KAIS.2013.14.6.3081>
- [11] N. Mobarak, F. Jumaah, M. Ghani, M. P. Abdullah and A. Ahmad, "Carboxymethyl carrageenan based biopolymer electrolytes," *Electrochimica Acta*, Vol. 175, pp. 224-231, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.electacta.2015.02.200>
- [12] Tischer, Paula Cristina Sousa F, M. D. Nosedá, R. A. de Freitas, M. R. Sierakowski and M. E. R. Duarte, "Effects of iota-carrageenan on the rheological properties of starches," *Carbohydrate Polymers*, Vol. 65, No. 1, pp. 49-57, 2006.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2005.12.027>
- [13] C. Viebke, J. Borgström and L. Piculell, "Characterisation of kappa-and iota-carrageenan coils and helices by MALLS/GPC," *Carbohydrate Polymers*, Vol. 27, No. 2, pp. 145-154, 1995.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0144-8617\(95\)00017-2](http://dx.doi.org/10.1016/0144-8617(95)00017-2)
- [14] T. Karbowiak, H. Hervet, L. Léger, D. Champion, F. Debeaufort and A. Voilley, "Effect of plasticizers (water and glycerol) on the diffusion of a small molecule in iota-carrageenan biopolymer films for edible coating application," *Biomacromolecules*, Vol. 7, No. 6, pp. 2011-2019, 2006.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/bm060179r>
- [15] K. E. Tanner, P. R. Draper, J. J. Getz, S. W. Burnett and E. Youngblood, "Film forming compositions comprising modified starches and iota-carrageenan and methods for manufacturing soft capsules using same", U.S. Patent No. 6340473 B1, 2002, <http://www.google.com/patents/US6340473>, cited 2016 march 06.
- [16] T. Woggum, P. Sirivongpaisal and T. Wittaya, "Characteristics and properties of hydroxypropylated rice starch based biodegradable films," *Food Hydrocolloids*, Vol. 50, pp. 54-64, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.04.010>
- [17] F. Onofre and Y. Wang, "Hydroxypropylated starches of varying amylose contents as sustained release matrices in tablets," *International journal of pharmaceuticals*, Vol. 385, No. 1, pp. 104-112, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.038>
- [18] A. C. Kshirsagar and R. S. Singhal, "Preparation of hydroxypropyl corn and amaranth starch hydrolyzate and its evaluation as wall material in microencapsulation," *Food Chemistry*, Vol. 108, No. 3, pp. 958-964, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.11.074>
- [19] G. Azevedo, L. Hilliou, G. Bernardo, I. Sousa-Pinto, R. W. Adams, M. Nilsson and R. D. Villanueva, "Tailoring kappa/iota-hybrid carrageenan from *Mastocarpus stellatus* with desired gel quality through pre-extraction alkali treatment," *Food Hydrocolloids*, Vol. 31, No. 1, pp. 94-102, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2012.10.010>
- [20] G. Azevedo, G. Bernardo and L. Hilliou, "NaCl and KCl phase diagrams of kappa/iota-hybrid carrageenans extracted from *Mastocarpus stellatus*," *Food Hydrocolloids*, Vol. 37, pp. 116-123, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2013.10.029>
- [21] I. T. Norton, D. M. Goodall, E. R. Morris and D. A. Rees, "Role of cations in the conformation of iota and kappa carrageenan," *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases*, Vol. 79, No. 10, pp. 2475-2488, 1983.

이 연 희(Yeon Hui Lee)

[정회원]



•2015년 3월 ~ 현재 : 대구가톨릭대학교 대학원 약학과(석사 과정)

<관심분야>

Soft Capsule, Drug Delivery System, Formulation

원 권 연(Kwon Yeon Weon)

[정회원]



- 1989년 2월 : 경희대학교 일반대학원 약학과 (약제학 석사)
- 1999년 2월 : 경희대학교 일반대학원 약학과 (약제학 박사)
- 2006년 4월 ~ 2013년 7월 : 한독약품 연구소장
- 2013년 9월 ~ 현재 : 대구가톨릭대학교 약학대학 조교수

<관심분야>

약제학, 산업약학, 약물전달시스템