pISSN 1229-1153 / eISSN 2465-9223 *J. Food Hyg. Saf.*
Vol. 37, No. 2, pp. 114~120 (2022)
https://doi.org/10.13103/JFHS.2022.37.2.114

Journal of Food Hygiene and Safety
Available online at http://www.foodhygiene.or.kr

속방형 및 용출조절형 비타민 C 정제의 용출 특성 비교 분석

양효진[1] · 류나희[1] · 양주홍[1] · 홍선호[2] · 이연경[3] · 조양희[3]*

[1](사)한국건강기능식품협회 부설 한국기능식품연구원
[2]㈜큐씨랩스
[3]한국암웨이㈜

Comparative Study of Dissolution Properties of Immediate-release and Controlled-release Type Vitamin C Tablets

Hyo-Jin Yang[1], Na-Hee Ryu[1], Joo-Hong Yang[1], Sun-Ho Hong[2], Yeonkyung Lee[3], Yang-Hee Cho[3]*

[1]Korea Health Supplements Association Sub. Korea Health Supplements Institute, Korea
[2]QCLABS LTD., Korea
[3]Department of Innovation & Science, Amway Korea LTD., Korea

(Received March 18, 2022/Revised April 12, 2022/Accepted April 13, 2022)

ABSTRACT - In this study, a comparative dissolution experiment was conducted between an immediate-release and a controlled-release vitamin C tablet applied with a technology to control the dissolution of vitamin C to maintain the vitamin C level in the human body. In order to confirm the dissolution rate (%) of vitamin C tablets, HPLC determination was conducted based on the dissolution test methods in the 'Korean Pharmacopoeia (No. 2020-88),' 'Guidelines on Specifications of Dissolution Tests for Oral dosage Forms,' and 'Standard and Specifications for Health Functional Foods (No. 2020-63)' from Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). In addition, the dissolution pattern between the immediate-release tablet and the controlled-release tablet was comparatively analyzed. The analysis result confirmed that the immediate-release vitamin C tablet was 100% dissolved after 45 minutes, while the controlled-release vitamin C tablet was 100% dissolved after 480 minutes (8 hours). Furthermore, the dissolution rate (%) at 60 minutes was slower than that of the immediate-release vitamin C tablet. Based on these results, this study confirmed that the dissolution rate (%) test and development of controlled-release tablets containing vitamin C as the main component a re possible.

Key words: Vitamin C, Controlled release, Immediate release, HPLC

비타민 C는 물리화학적 특성상 빛과 열에 의해 쉽게 산화되고 알칼리성 물질, 산화 효소 등에 의해 그 산화가 가속화되는 수용성 비타민으로서 과일, 야채에 존재하며 인체내 많은 생물학적 반응에 관여한다[1]. 주요 역할로는 항산화제로서 체내에 축적된 활성산소(노화촉진, 암과 심장질환, 관절염 유발)로 인해 발생 할 수 있는 세포 손상을 억제한다[2-5]. 또한 괴혈병의 예방과 치료에 사용되며 임신, 수유기, 체력저하, 육체피로 등에 효과가 있는 것으로 알려져있다[6,7]. 비타민 C는 체내에서 합성되지 않기 때문에 식품을 통해 섭취해야 하는 필수 비타민으로, 비타민 C을 부족하게 섭취하는 것은 고혈압, 뇌졸증, 동맥경화 질환과 연관이 있다[8-10]. 미국 United States RDA (recommended dietary allowances)로서 비타민 C의 1일 섭취량은 소아는 13-45 mg, 성인여성은 75 mg, 성인 남성은 90 mg, 임산부 또는 수유부와 고령은 120 mg이고 흡연자의 경우에는 권장량이 35 mg 더 높아진다[11]. 한국인 영양소 섭취기준에서는 성인 비타민 C의 권장 섭취량을 100 mg으로 정하고 있으며, 임산부는 110 mg, 수유부는 140 mg으로 하고 있다[12]. 비타민 C는 수용성이기 때문에 다량 섭취해도 신체에 누적되지 않고 초과된

*Correspondence to: Yang-Hee Cho, Ph.D., Department of Innovation & Science, Amway Korea LTD., 517, Youngdong-daero, Gangnam-gu, Seoul, 06164, Republic of Korea
Tel: +82-2-3468-6288, Fax: +82-2-3468-6249
E-mail: yhcho@amway.com

Copyright © The Korean Society of Food Hygiene and Safety. All rights reserved. The Journal of Food Hygiene and Safety is an Open-Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution,and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

양은 소변을 통해 체외로 배출되지만 매우 높은 용량의 비타민 C 섭취는 설사나 속쓰림, 요로결석 등의 과잉증을 유발 할 수 있기 때문에, 비타민 C의 유효성을 위해서는 과량 섭취보다는 일정시간동안 혈중 농도를 유지하는 것이 중요하다[13]. 비타민 C를 하루에 약 100 mg 섭취할 경우 대략 70-90%가 흡수되지만 1,000 mg 이상을 섭취할 경우 흡수율이 오히려 50%이하로 감소한다는 보고에서도 이와 같은 사실을 확인할 수 있다[14].

속방형 비타민 제품의 경우, 섭취시 혈중 농도가 빠르게 상승하나 하강 속도 또한 매우 빠르다. 동시에 많은 양이 유입되는 경우 흡수가 이루어지는 데 한계가 있어 체내 포화 농도를 유지할 수 없기 때문이다. 따라서 속방형 비타민 제품을 섭취하여 체내 포화 농도를 유지하기 위해서는 제품을 자주 섭취하는 것이 중요하다. 하지만 비타민 제품을 섭취하는 소비자의 행동 패턴을 관찰해보면, 건강기능식품을 섭취하지 않는 이유로 20% 이상의 응답자가 '꾸준하게 챙겨먹기가 쉽지 않다'를 꼽을 정도로, 소비자들은 제품을 꾸준하게, 자주 섭취하는 것에 대해서 부담을 느끼고 있다[15].

용출조절형 비타민 제품은 속방형 제품의 이러한 문제들을 해결하기 위해 고안되었다. 즉, 비타민 성분이 서서히 용출되도록 하여 혈중 포화 농도, 흡수를 조절하고, 이를 통해 제품의 섭취 빈도를 줄여 소비자들의 섭취 편의성을 증진시키는 기술이 용출조절형 기술이라 할 수 있다.

용출시험은 제형으로부터 물질방출 및 생리적 조건에서 물질의 용출 또는 가용화를 조사하는 시험으로 경구투여된 제제가 생체내에서 어떻게 작용할 것인가를 예측가능하게 한다[16]. 본 연구 결과는 일반적인 속방형 비타민 C 제품과 비타민 C 의 용출조절형 제품의 용출 패턴 비교분석을 통하여 이상적인 체내이용을 위해 용출을 조절하는 제품 개발을 위한 기초자료로 활용되고, 국내 건강기능식품의 품질 경쟁력을 높이는데 기여할 것으로 사료된다.

Materials and methods

시약

L-Ascorbic acid 표준품은 Sigma-aldrich (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. 시험용액 제조시 사용되는 metaphosphoric acid와 이동상 제조시 사용되는 인산이수소칼륨은 Junsei Chemical (Tokyo, Japan)에서 구입하였고, acetonitrile은 Burdick&Jackson (Muskegon, MI, USA)에서 구입하였다.

용출조절 제품 제조

본 실험에 사용한 속방형 비타민 C 제품(Acerola C)과 용출조절형 비타민 C 제품(Bio C plus)은 모두 Access Business Group LLC (Ada, MI, USA)에서 제공되었다. 속방형 비타민 C는 1정 당 비타민 C 200 mg을 함유한 제품으로 1회에 1정씩, 1일 3회로 총 600 mg을 섭취하도록 하고 있으며, 비타민 C, 아세로라농축물, 굴껍질분말, 건조자몽, 건조만다린오렌지, 건조레몬, 스테아린산, 결정셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 말토덱스트린 등을 원료로 하여 제조되었다. 또한, 용출조절형 비타민 C는 1정 당 비타민 C 500 mg을 제공하는 제품으로 1일 1회 1정 섭취하도록 고안되었으며, 비타민 C, 아세로라농축물, 건조자몽, 건조만다린오렌지, 건조레몬, 결정셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 말토덱스트린 등을 원료로 하고 있는 제품이다. 두 제품 모두 코팅제로서 카나우바 왁스를 사용되었다.

속방형 비타민 C정과 용출조절형 비타민 C정의 정제 정도에 대한 물리적 품질 특성을 평가하기 위해 경도측정기(Erweka MultiCheck 6 tablet tester, Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany)를 사용하여 무게, 두께, 지름 및 경도를 측정하였다[13]. 검체는 속방형 정제와 용출조절형 정제 모두 제조번호가 다른 3 batch 제품에 대해 각각 10정 이상씩 채취하여 분석하였으며, 측정결과는 평균값±표준편차로 표시하였다.

용출시험

비타민 C 용출실험은 대한약전 용출시험 제 2법 패들법으로 시행하였으며 12구 용출기(Erweka DT 1612, Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany)를 사용하였다[17]. 용출액은 대한약전에서 명시된 정제수를 사용하였고, 용출액의 양은 900 mL, 용출액의 온도는 37±0.5°C, 패들의 회전속도는 50 rpm으로 설정하였다. 검체는 속방형 정제와 용출조절형 정제 모두 제조번호가 다른 3 batch 제품을 각 12정씩 용출하였으며 속방형 정제는 30분, 45분, 60분, 90분에 채취하였고 용출조절형 정제는 60분(1시간), 120분(2시간), 240분(4시간), 360분(6시간), 480분(8시간)에 검액을 13 mL씩 채취하여 원심분리(3,000 rpm, 10분)하였다.

비타민 C 정량시험

비타민 C 의 함량은「건강기능식품 기준 및 규격 (제2020-63호)」의 비타민 C 분석법 제 3법을 근거하여 HPLC (Agilent 1260 Infinity Series, Agilent Technologies Co., Ltd., Santa Clara, CA, USA)를 사용하여 분석하였다[18]. L-Ascorbic acid 표준품을 5% metaphosphoric acid에 녹여 제조 한 후 단계별로 희석하여 표준용액으로 하였다. 제품 및 용출시험에서 얻은 용출 채취액은 5% metaphosphoric acid과 1:1로 혼합 하여 균질화한 후 0.45 μm PTFE Syringe filter로 여과하여 시험용액으로 하였다. HPLC 분석은 검출기로 자외부흡광광도검출기(UVD, Ultraviolet Detector)인 Diode Array Detector (DAD)를 사

용하여 254 nm 파장에서의 흡광도를 분석하였으며, 컬럼은 Capcell pak MG II (5 mm, 4.6 mm × 250 mm; Osaka soda Co., Tokyo, Japan)을 사용하였고, 컬럼온도는 35°C로 유지하였다. 이동상은 0.05M 인산이수소칼륨과 acetonitrile을 97:3 으로 혼합하여 사용하였고, 유속은 0.55 mL/min로 분석하였다. 상기의 조건에서 표준용액과 시험용액 각 10 μL를 HPLC 기기에 주입하여 얻은 피크 면적을 다음 식 (1)과 (2)에 따라 계산하여 용출률을 얻었다.

비타민 C의 최종 용출률 (%)
= 보정전 용출률 + 각 시점에서의 용출률

$$\text{용출률 (\%)} = \frac{\{(\text{시험용액의 피크면적} - y\text{절편})/\text{기울기(ug/mL)}\} \times \text{시험용액 최종부피(mL)} \times 100 \times \text{희석배수}}{1\text{ 정당 비타민 C 함량(mg)} \times 1000(\mu g/mg)} \quad (1)$$

$$\text{보정 용출률 (\%)} = \frac{\text{보정전 용출률(\%)} \times \text{샘플채취량(mL)}}{\text{각 시점의 시험용액 부피(mL)}} \quad (2)$$

통계 처리

각 실험의 통계처리는 SAS 9.4 통계 프로그램(SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)을 사용하여 분산분석(ANOVA)을 실시하였고, 각 데이터 평균값의 유의성 검정은 Duncan의 다중범위검정법 (Duncan's multiple range test)을 사용하였다($p<0.05$).

Results and discussion

물리적 특성 및 비타민 C 함량

속방형 정제와 용출조절형 정제의 품질특성을 평가하기 위해, 무게, 두께, 지름 및 경도를 측정하였다. 속방형 정제의 질량은 615.3±6.8 mg, 두께는 5.1±0.04 mm, 지름 11.4±0.1 mm 및 경도는 16.0±1.7 kp 이었으며, 용출조절형 정제의 질량은 1,002.4±9.5 mg, 두께는 7.5±0.3 mm, 지름 18.9±3.9 mm 및 경도는 27.9±5.5 kp 이었다 (Table 1). 또한, 속방형 정제와 용출조절형 정제의 함량분석결과는 Table 2와 같다. 건강기능식품 기준 및 규격에서의 비타민 C 규격은 표시량의 80-150%로 제조번호가 다른 3 batch 제품을 각 3반복 분석한 결과, 속방형 정제 함량은 평균 214.67±3.86 mg/tablet, 용출조절형 정제 함량은 평균 589.15±5.48 mg/tablet으로 표시량 대비 각각 107.34% 및 117.83%로 두 제품의 함량 모두 기준규격에 적합한 것으로 확인하였다.

용출시험 결과

HPLC를 이용하여 비타민 C 의 함량을 분석한 결과 특이성, 직선성 항목에서 양호한 결과를 나타내었다. 특이성의 경우 비타민 C 표준용액 (L-Ascorbic acid)과 시험용액 모두 주성분의 피크에서 간섭인자가 없음을 확인하였다(Fig. 1). 직선성은 표준용액의 3.89-67.6 μg/mL 농도 범위에서 5개 농도를 3회 분석 결과 모두 상관계수(r^2) 1.0000으로 직선성이 우수하였다.

속방형 비타민C 정제의 경우, 3 batch (각 12정)에서

Table 2. Vitamin C contents of immediate-release and controlled-release type vitamin C tablets (mg/tablet)

Batch	Immediate-release type[1)] (mg/600mg)	Controlled-release type[2)] (mg/1,000mg)
1	216.70±7.34[a 3)]	592.17±7.06[a]
2	211.20±2.65[a]	585.88±4.72[a]
3	216.10±1.60[a]	589.39±4.37[a]
Average±S.D.	214.67±3.86	589.15±5.48

[1)] The weight and labeled amount per tablet of vitamin C product are 600 mg and 200 mg, respectively.
[2)] The weight and labeled amount per tablet of vitamin C product are 1,000 mg and 500 mg, respectively.
[3)] Means in the same column with superscript with different letters are significantly different at $p<0.05$.

Table 1. Physical poperties of immediate-release and controlled-release type vitamin C tablets

Type	Batch	Weight (mg)	Thickness (mm)	Diameter (mm)	Hardness (kp)[2)]
Immediate-release	1	613.0±5.2[1)]	5.1±0.0	11.4±0.1	15.7±1.5
	2	616.1±8.0	5.1±0.0	11.4±0.0	17.4±1.2
	3	616.9±6.6	5.1±0.0	11.3±0.0	14.8±1.3
	Average±S.D.	615.3±6.8	5.1±0.0	11.4±0.1	16.0±1.7
Controlled-release	1	994.0±4.1	6.4±0.5	15.6±0.2	20.2±1.5
	2	1,012.5±5.8	7.5±0.0	18.7±6.5	26.9±8.4
	3	1,001.6±5.5	7.3±0.0	19.5±0.1	31.2±2.9
	Average±S.D.	1,002.4±9.5	7.5±0.3	18.9±3.9	27.9±5.5

[1)] Results are mean value ± standard deviation
[2)] kp (kiloponds): the unit of forces associated with 1 kilogram of mass

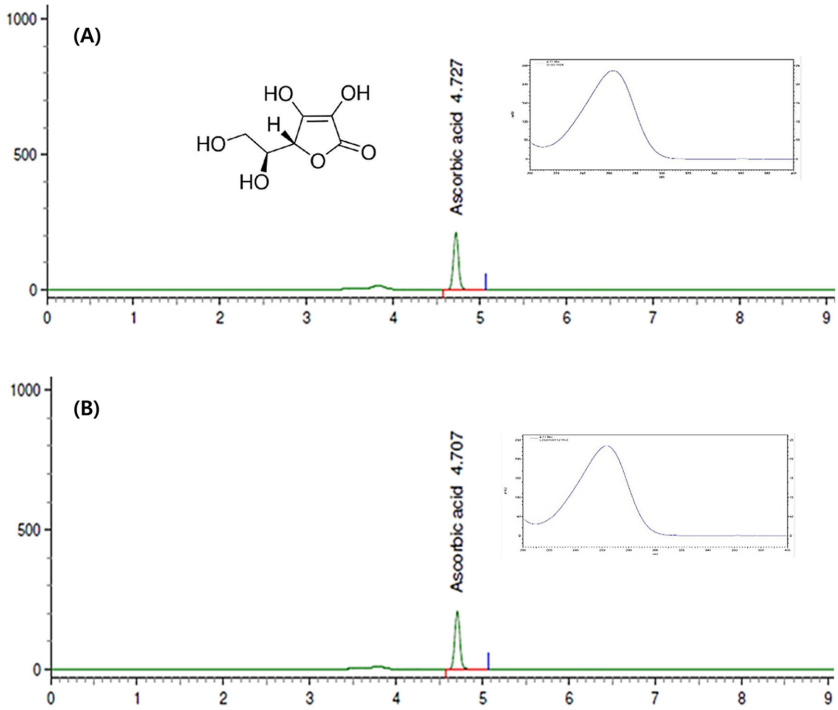

Fig. 1. HPLC-DAD chromatograms and UV spectrum of (A) L-ascorbic acid standard and (B) vitamin C tablet sample

Table 3. Dissolution rate of immediate-release type vitamin C tablets (%)

Batch	30 min	45 min	60 min	90 min
1	69.66±8.68 [b 1,2)]	92.79±8.70 [b]	105.06±4.68 [b]	108.63±2.10 [a]
2	86.83±4.10 [a]	106.15±2.49 [a]	108.21±2.46 [a]	108.28±2.04 [a]
3	89.53±2.81 [a]	107.51±3.26 [a]	110.50±3.24 [a]	110.17±3.16 [a]
Average±S.D. (RSD%)[3)]	82.01±10.78 (13.14%)	102.15±8.14 (7.96%)	107.92±2.73 (2.53%)	109.03±1.00 (0.92%)

[1)] Results are mean value ± standard deviation from twelve measrements (n=12) of each sample.
[2)] Means in the same column with superscript with different letters (a and b) are significantly different at $p<0.05$.
[3)] RSD (relative standard deviation)% = standard deviation/average × 100

Table 4. Dissolution rate of controlled-release type vitamin C tablets (%)

Batch	60 min	120 min	240min	360 min	480 min
1	28.35±2.15 [a 1,2)]	45.25±2.54 [a]	66.99±2.74 [a]	86.18±2.53 [a]	100.14±2.13 [b]
2	27.25±2.45 [a]	44.28±3.13 [a]	67.94±3.56 [a]	86.01±3.46 [a]	100.82±2.81 [a]
3	28.94±2.36 [a]	45.35±2.84 [a]	69.14±2.98 [a]	87.51±2.58 [a]	102.71±1.97 [a]
Average±S.D. (RSD%)[3)]	28.18±0.86 (3.05%)	44.96±0.59 (1.32%)	68.02±1.08 (1.59%)	86.57±0.82 (0.95%)	101.22±1.33 (1.32%)

[1)] Results are mean value ± standard deviation from twelve measrements (n=12) of each sample.
[2)] Means in the same column with superscript with different letters (a and b) are significantly different at $p<0.05$.
[3)] RSD (relative standard deviation)% = standard deviation/average × 100

비타민 C 용출률을 분석한 결과는 Table 3과 같다. 용출 개시 30분 후 평균 용출률은 82.01 ± 10.78%, 45분 102.15±8.14%, 60분 107.92±2.73%, 90분 109.03±1.00%으로 용출률이 증가하였으며, 45분 정도에서 90% 이상의 용출률을 보이기 시작했고 60분 이후에서 100% 이상의 용출률을 보였다. 30분에서 batch별 표준편차의 값이

컸으며, 90분으로 갈수록 표준편차의 값이 줄어듬을 확인 할 수 있었다. 이는 45분 시점에서 평균적으로 90% 이상이 용출됨으로서 표준편차의 편차가 줄어드는 것으로 사료된다.

또한, 용출조절형 비타민C 정제의 경우, 3 batch (각 12정)에서 비타민 C 용출률을 분석한 결과는 Table 4와 같다. 용출 개시 60분(1시간) 후 평균 용출률은 28.1 8± 0.86%, 120분(2시간) 44.96 ± 0.59%, 240분(4시간) 68.02 ± 1.08%, 360분(6시간) 86.57 ± 0.82%, 480분(8시간) 101.22 ± 1.33%로 용출률이 서서히 증가하였으며, 8시간 이후에서 100% 이상의 용출률을 보였다. Batch별 표준편차의 값이 크지 않음을 확인 할 수 있었으며, 1시간 ~ 8시간 까지 서서히 용출되고 있음을 확인할 수 있었다.

속방형과 용출조절형의 용출률 비교

속방형 정제와 용출조절형 정제 3 batch 당 12정을 용출하여 L-Ascorbic acid을 분석한 결과 속방형의 경우 3 batch 평균 용출률은 30분에서 82.01% 45분 102.15%, 60분 107.92%, 90분 109.03%를 나타내어 45분 이후 모두 용출이 됨을 확인할 수 있었다. 반면 용출조절형 정제의 경우 3 batch 평균 용출률은 1시간에서 28.18%, 2시간 44.96%, 4시간 68.02%, 6시간 86.57%, 8시간 101.22%로 용출률이 서서히 증가하였으며, 8시간 이후에서 100% 이상의 용출됨을 확인 할 수 있었다(Fig. 2, 3). 상기 용출률 결과와 같이 속방형 정제에 비해 용출조절형 정제는 8시간 이상의 지속효과를 나타냈으며, 따라서 용출조절형 정제는 1일 3회 섭취를 해야하는 속방형 정제에 비해 1일 1회 복용이 적용될 수 있음을 확인하였다.

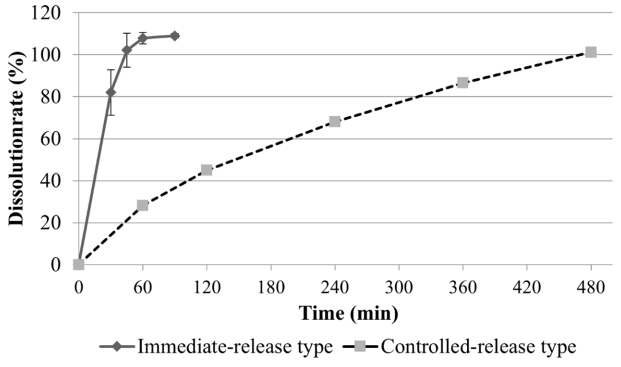

Fig. 2. Changes in dissolution rate (%) by time of immediate-release and controlled-release type vitamin C tablets

아스코르브산으로 알려진 비타민 C는 중요한 항산화제이자 건강에 관련해서도 많은 활성을 가지는 식품 성분이나 빛이나 열 등의 환경 조건에 매우 민감하고 어느 한계량 이상으로 섭취하는 경우 흡수율이 오히려 낮아지는 등의 제한점으로 인해 식품, 화장품 및 의약품에 적용하기 쉽지 않다. 이러한 제한점을 극복하고 비타민 C가 가지고 있는 활성을 충분히 활용하기 위한 대안으로 다양한 용출조절 기술이 제시된다. 본 연구에 사용된 기술과 같이 히드록시프로필메틸셀룰로스의 물을 흡수하여 겔을 형성하는 특징을 이용하여 용출 속도를 조절하는 기술[13] 뿐만 아니라, 트리폴리인산 가교 키토산 미소구체를 이용하여 캡슐화함을 통해 비타민 C가 지속적으로 용출되도록 하는 기술[19,20], 마이크로/나노캐리어로의 캡슐화 등의 다양한 용출조절 기술이 등장하고 있다[21]. 또한, 용출조절형 비타민 C에 대한 연구로서, 제형 혹은 배합을 이루는 다른 활성 물질, 원료로부터의 영향에 대하여 조사가 이루어진 바 있다[22]. 항산화제 등을 사용한 용출조절형 비타민 C 정제 특성을 평가한 결과, 다른 활성물질 및 제형 인자와 함께 제조하였을 때에도 일정한 용출률을 유지함이 확인되었다. 이는 용출 조절과 관련된 핵심 기술이 유지되는 한 용출률이 달라지지 않는다는 것을 의미하며, 나아가 원료 및 성분들을 달리하여 다양한 용출조절형 비타민 C 제품을 설계할 수 있는 가능성을 시사한다.

본 연구를 통해 비타민 C를 소재로 한 정제 제품의 용출 제어를 개선할 수 있는 것이 확인되었다. 용출 정도를 제어한 비타민 C 정제는 체내에서 서서히 내부 성분을 용출시키기 때문에 위의 pH가 급격하게 오르지 않아

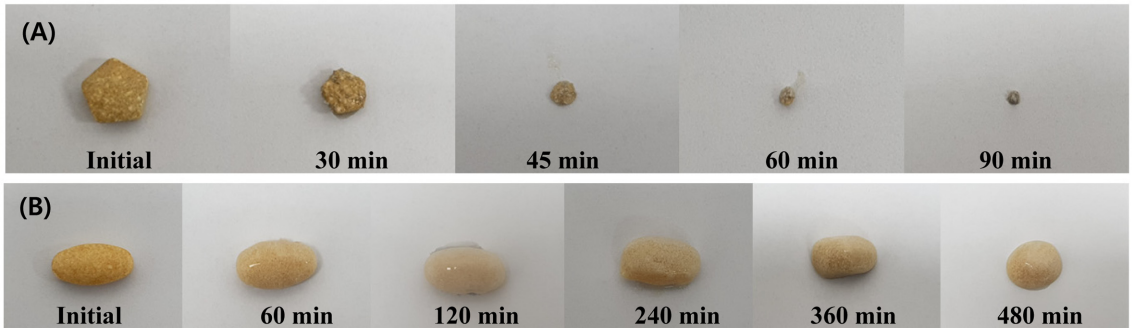

Fig. 3. Photos of (A) immediate-release and (B) controlled-release type vitamin C tablets according to dissolution time

속쓰림이 덜하고, 천천히 흡수되기 때문에 소변으로 빠져나가는 것이 아니라 체내에서 충분히 흡수될 수 있다. 즉, 흡수에 대한 효율이 증가된다. 이러한 흡수 효율 변화는 적은 양을 자주 섭취해야 했던 속방형의 문제점을 개선하여 소비자의 섭취 편의성, 섭취 준수성에 직접적으로 영향을 미칠 수 있고, 더 나아가 새로운 기술 개발, 소비자 만족도 증가 등을 통해 건강기능식품 시장 성장에 더욱 크게 기여할 것으로 사료된다.

국문요약

본 연구에서는 체내에서 비타민 C의 지속성을 나타내기 위해 성분의 용출을 조절하는 기술이 적용된 용출조절형 비타민 C 제품과 일반적인 속방형 비타민 C 제품의 비교용출 실험을 진행하여, 일반적인 속방형 제품과 용출조절형 제품 간의 용출 양태를 비교분석 하였다. 비타민 C 정제들의 용출률을 확인하기 위해 '대한약전(제2020-88호)', '경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인'의 용출시험법, '건강기능식품의 기준 및 규격 고시(제2020-63호)'에 근거한 HPLC 함량시험을 수행하여 시간별 용출률을 분석하였다. 분석 결과 속방형 비타민 C 제품은 45분 이후 100% 용출이 이루어진 반면 용출조절형 비타민 C 제품은 480분(8시간) 이후에 100% 용출이 나타났으며, 용출조절형 비타민 C 제품의 60분에서의 용출률이 속방형 비타민 C 제품에 비해 더 느리게 나타나는 것을 확인하였다. 이러한 결과를 바탕으로 비타민 C를 주성분으로 한 용출조절형 정제의 개발 및 용출분석이 가능함을 확인하였다.

Acknowledgement

This study was supported by Amway Korea, Ltd. (Seoul Korea).

Conflict of interest

The authors declare no potential conflict of interest.

ORCID

Hyo-Jin Yang https://orcid.org/0000-0003-1336-0008
Na-Hee Ryu https://orcid.org/0000-0002-9186-0182
Joo-Hong Yang https://orcid.org/0000-0002-3900-1655
Sun-Ho Hong https://orcid.org/0000-0003-2782-5224
Yeonkyung Lee https://orcid.org/0000-0003-2619-9727
Yang-Hee Cho https://orcid.org/0000-0003-4165-3625

References

1. Rahmawati, S., Bundjali, B., Kinetics of the oxidation of vitamin C. *Indones. J. Chem.*, **12**, 291-296 (2012).
2. Hamilton, I.M., Gilmore, W.S., Benzie, I.F., Mulholland, C.W., Strain, J.J., Interactions between vitamins C and E in human subjects. *Br. J. Nutr.*, **84**, 261-267 (2000).
3. Wu, F., Tyml, K., Wilson, J.X., Ascorbate inhibits iNOS expression in endotoxin-and IFNγ-stimulated rat skeletal muscle endothelial cells. *FEBS lett*., **520**, 122-126 (2002).
4. Padayatty, S.J., Katz, A., Wang, Y., Eck, P., Kwon, O., Lee, J.H., Levine, M., Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J. Am. Coll. Nutr.*, 18-35 (2003).
5. Fotherby, M.D., Williams, J.C., Forster, L.A., Craner, P., & Ferns, G.A., Effect of vitamin C on ambulatory blood pressure and plasma lipids in older persons. *J. Hypertens*., **18**, 411-415 (2000).
6. Carr, A.C., Maggini, S., Vitamin C and immune function. *Nutrients*, **9**, 1211 (2017).
7. Kim, Y.H., Kim, J.W., Kim, C.H., Cho, M.K., Kim, S.M., Kang, W.D., Song, T.B., Effect of vitamin C and E on the Lipid peroxide, antioxidant ability, and antioxidant vitamin Levels in maternal and umbilical venous plasma. *Korean J. Obstet Gynecol.*, **52**, 1117-1126 (2009).
8. Phillips, K.M., Tarrago-Trani, M.T., Gebhardt, S.E., Exler, J., Patterson, K.Y., Haytowitz, D.B., Holden, J. M., Stability of vitamin C in frozen raw fruit and vegetable homogenates. J. *Food Compost. Anal*., **23**, 253-259 (2010).
9. Voko, Z., Hollander, M., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Breteler, M.M.B., Dietary antioxidants and the risk of ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Neurol.*, **61**, 1273-1275 (2003).
10. Tofler, G.H., Stec, J.J., Stubbe, I., Beadle, J., Feng, D., Lipinska, I., Taylor, A., The effect of vitamin C supplementation on coagulability and lipid levels in healthy male subjects. *Thromb. Res.*, **100**, 35-41 (2000).
11. Ross, A.C., Manson, J.E., Abrams, S.A., Aloia, J.F., Brannon, P.M., Clinton, S.K., Shapses, S.A., The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96**, 53-58 (2011).
12. Ministry of Health and Welfare, The Korean Nutrition Society., Dietary reference intakes for Koreans (2015).
13. Cha, J.H., Hong, J.K., Lee, S.W., Cha, J.U., Ko, W.H., Baek, H.H., Park, H.J., Dissolution profile analysis of hydroxypropyl methylcellulose-based vitamin C tablets. *Korean J. Food Sci. Technol.*, **44**, 274-279 (2012).
14. Jacob, R.A., Sotoudeh, G., Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr. Clin. Care.*, **5**, 66-74 (2002).
15. 2020 Health Functional Foods Consumer and Market Research Report, 2020, Korea Health Supplement Association, Kyungki, Korea. p.269
16. Hwang, J.B., Koo, E.J., Go, S.Y., Cho, K.C., Moon, H.J., Cho, S.Y., Cho, D.H., Development of the dissolution test for

Viquidil Hydrochloride capsules and Alibendol tablets. *Yakhak Hoeji*, **54**, 348-353 (2010).
17. The Korean pharmacopoeia, 2020, Ministry of Food and Drug Safety. Osong, Korea. p.93
18. Health Functional Food Code, 2020, Ministry of Food and Drug Safety, Osong, Korea, Notification 2020-63, Korea. p. 180-182
19. Desai, K.G., Park, H.J., Effect of manufacturing parameters on the characteristics of vitamin C encapsulated tripolyphosphate-chitosan microspheres prepared by spray-drying. *J. Microencapsulation*, **23**, 91-103 (2006).
20. Desai, K.G., Liu, C., Park, H.J., Characteristics of vitamin C encapsulated tripolyphosphate-chitosan microspheres as affected by chitosan molecular weight. *J. Microencapsulation*, **23**, 79-90 (2006).
21. Comunian, T., Babazadeh, A., Rehman, A., Shaddel, R., Akbari-Alavijeh, S., Boostani, S., Jafari, S. M., Protection and controlled release of vitamin C by different micro/nanocarriers. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 1-22 (2020).
22. Cantoni, J., Shawky Tous, S., Bataille, B., Prinderre, P., Reynier, J. P., Hansel-Esteller, S., Formulation and evaluation of sustained release tablets containing antioxidants. *Bull. Pharm. Sci*., **33**, 9-18 (2010).