

## 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 열수 분산액을 이용한 필름 코팅 방법\*

小久保宏恭

(일본) 信越化学工業株式会社 合成技術研究所

### Film Coating with Hydroxypropyl Methylcellulose by a Hot Dispersion Process\*

Yiroyasu Kokubo

Naoestu Research Lab., Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

수용성 고분자에 의한 필름 코팅이 정제 등의 방습, 표면보호, 맛의 은폐, 차광 등의 목적으로 널리 행하여지고 있다. 그러나 수용성 고분자는 과립제·세립에 대해서는 유동층조립의 결합제로서는 이용되고 있지만 그 수용액의 점성이 높기 때문에 필름 코팅에 사용되는 경우는 적다.

따라서 이번에는 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 또는 메틸셀룰로오스(MC)를 이용한 熱水分散 코팅방법에 관하여 소개하고자 한다. 이 방법은 종래의 수용액 또는 유기용제의 용액을 사용하는 방법과 비교하여 분무속도를 올릴 수 있다는 점이다. 특히 종래 용액에 의한 코팅이 곤란하였던 과립제 및 세립에 적용하여 검토한 결과를 보고한다.

실험에 이용된 기체의 점도를 Table I에 나타내었다. 이 표의 좌측에는 2% 수용액의 점도를, 우측에는 5% 수용액의 점도를 나타낸 것이며 기

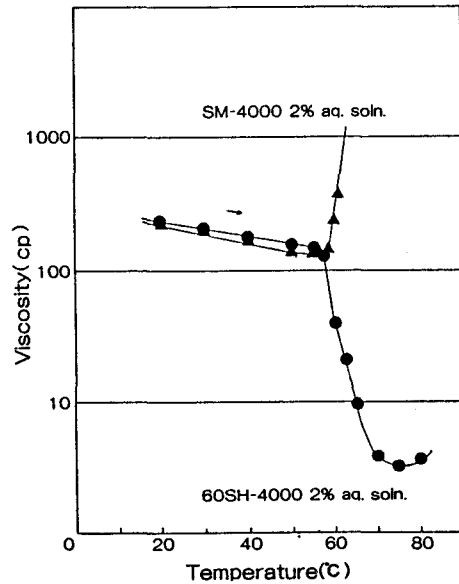


Figure 1—Relationship between Temperature and Viscosity of Cellulose Ether Aqueous Solution

Table I—Viscosity of Methylcellulose (MC) and Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)

Type	CONC.	2% aq. soln. (cp)	5% aq. soln. (cp)
MC	SM-15	18.5	210
	SM-100	103.8	2920
	SM-4000	3850	100000 or more
HPMC	Pharmacoat 615	15.6	180
	60SH-4000	4090	100000 or more

체는 100 mesh 스크린을 통과시킨 것을 사용하였다. 표에서 보면 본 실험에 쓴 HPMC는 보통의 코팅에서는 코팅액의 점도가 지나치게 높아 사용할 수 없는 것이다. 특히 종래 코팅에는 응용되지 않았던 SM-4000 및 60SH-4000과 같은 고점도의 품종에서는 분산액의 5% 농도에 대응하는 수용액의 점도는 매우 높은 고점성을 보여 준다.

Fig. 1은 수용성 셀룰로오스, HPMC, MC의

\* 제제 세미나(1988년 5월 20일, 힐튼호텔)에서 발표된 내용의 일부임.

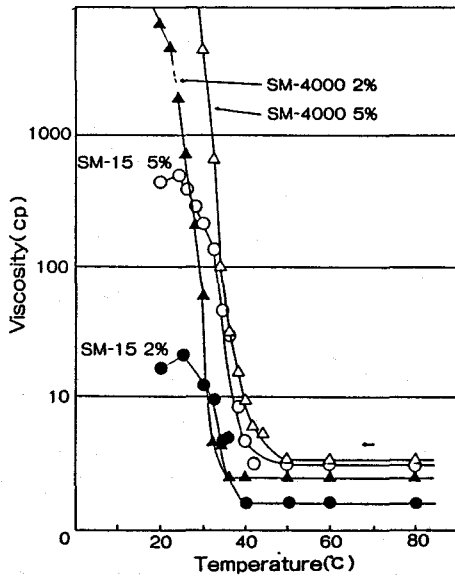


Figure 2—Relationship between Temperature and Viscosity of MC Dispersion

수용액의 온도와 점도의 관계를 나타낸 것이다. 왜곡진동형 점도계를 써서 SM-4000 및 60SH-4000의 2% 수용액에 관하여 용액의 온도를 상승시키면서 점도를 측정하였다. 용액을 가열하여 행하면 HPMC, MC 모두 어떤 온도에서 급격한 점도변화를 나타내고 있다. 이점을 겔화점이라고 부른다. 또 이 겔화점 이상의 온도에서는 용해하지 않는다는 것이 알려져 있다. 그래서 이 겔화점 이상의 온도에서 분산액을 조제하고 이 분산액을 냉각하였을 때의 용해거동에 관하여 조사하여 보았다.

MC의 열수 분산액의 온도와 점도의 관계를 나타낸 것이 Fig. 2이다. Fig. 1에서는 횡축을 좌측에서 우측으로, 즉 수용액을 가열하여 시험하였지만 Fig. 2에서는 우측에서 좌측으로, 열수 분산액을 냉각하였을 때의 변화를 나타내고 있다. MC에서는 점도 및 분산액의 농도에 관계없이 약 40°C에서 녹기 시작하여 점도가 발현되는 것을 알 수 있다. 따라서 40°C 이상으로 유지함으로써 분산상태를 유지할 수 있다. 마찬가지로 HPMC에 관하여 검토한 결과가 Fig. 3이다. 앞의 MC와 같이 HPMC에서는 약 60°C에서 용해하기 시작하여 점도가 생성된다는 것을 알 수 있다. 따라서 60°C 이상으로 유지함으로써 분산상태를 유지할 수 있

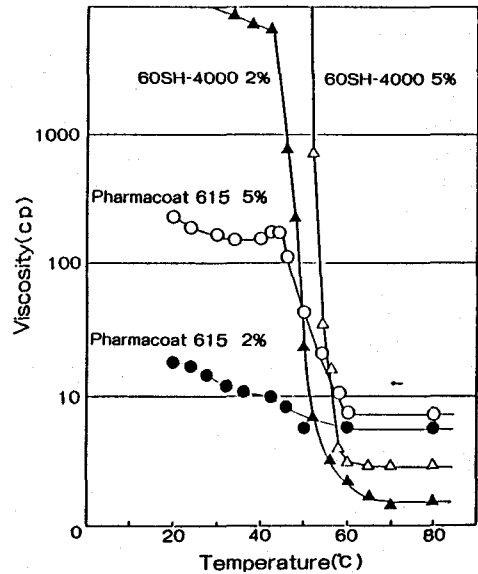


Figure 3—Relationship between Temperature and Viscosity of HPMC Dispersion

Table II—Granule Formulation and Particle Size Distribution

Formulation		Particle Size	
Lactose	70parts	12mesh on	0%
Cornstarch	17	16 * *	1.0
Riboflavin(VB <sub>2</sub> )	2	20 * *	45.8
PEG-6000	5	24 * *	31.7
L-HPC	5	32 * *	18.3
HPC	1	48 * *	3.2
		48 * pass	0
Total	100parts		100%

Table III—Formulation of MC and HPMC Dispersion in Hot Water

MC or HPMC	5parts
(Talc	5parts)
Water (80°C)	95
Total	100parts

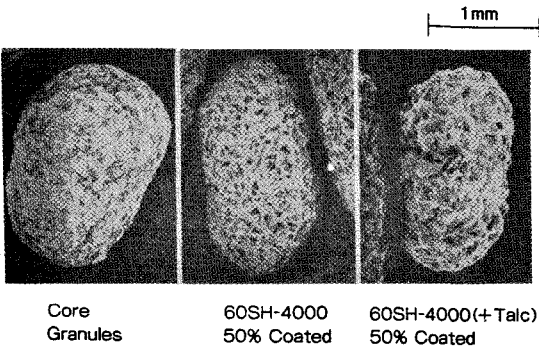
다는 것을 알았다.

과립제에의 적용

처방-실험에 이용한 과립제의 처방과 입도분포는 Table II와 같다. 과립은 1g중 리보플라빈 0.02g을 함유하도록 하였다. 이 과립제의 피복을 위한 열수 분산액의 처방은 Table III과 같다. 80°C

**Table IV—Operating Conditions of Granule Coating**

Item	Conditions
Machine	Glatt WSG-1
Batch Size	1.0 kg
Spray Gun	Nozzle 1.8mm $\phi$
Spray Air Press.	2.0 kg/cm <sup>2</sup>
Gun Position	10cm
Spray Rate	75~87g/min
Inlet Air Temp.	76~80 $^{\circ}$ C
Outlet Air Temp.	38~40 $^{\circ}$ C
Granules Temp.	42~44 $^{\circ}$ C
Dispersion Temp.	72~82 $^{\circ}$ C

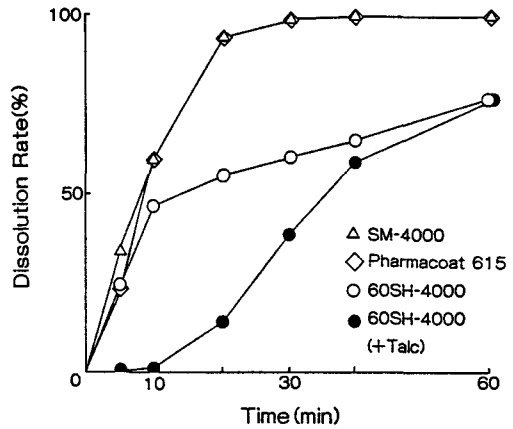


**Figure 4—Scanning Electron Microphotographs of Granules ( $\times 50$ )**

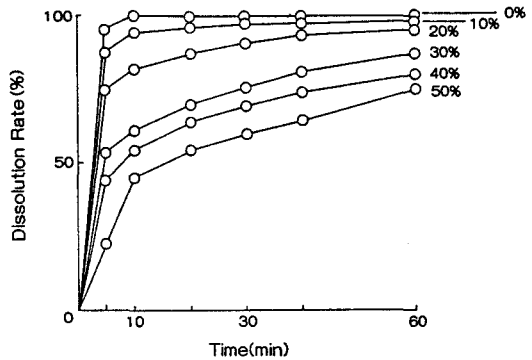
의 열수에 5% 농도로 MC, HPMC를 분산시켰다. 코팅 중에는 배관에서의 냉각에 주의하였고 또 분산액은 약 80 $^{\circ}$ C로 유지하였다.

**코팅 조건**—과립제의 코팅 조건은 Table IV와 같다. 장치는 Glatt WSG-1을 사용하고 과립제 1 kg을 batch size로 하였다. 종래의 코팅, 예를 들면 장용성 피막제인 HPMP의 유기용제계 코팅과 비교하여 흡기·배기의 온도조건이 높게 설정되고 분무속도가 2배 이상으로 되어 있다. 과립제의 온도는 42~44 $^{\circ}$ C로 조절하였으며 이 온도 이하에서는 조립이 발생하고 또 이 온도 이상에서는 dusting이 현저하게 나타났다. 이 방법은 HPMC 및 MC의 열수 분산액이 분무됨으로써 물의 증발과 함께 분무입자의 온도가 저하하고 일부의 HPMC 또는 MC가 녹아서 과립에 부착하여 코팅되는 것으로 생각된다. 따라서 분무속도에 의한 온도의 조절이 코팅의 성패를 좌우하는 관건이 된다.

**주사형 전자현미경 관찰**— Fig. 4는 얻어진 피복



**Figure 5—Effect of Different Types of Cellulose Ether on Dissolution Rate of Coated Granules by Aqueous Dispersion**



**Figure 6—Effect of Coating Quantities on Dissolution Rate of Coated Granules by HPMC Aqueous Dispersion**

과립의 전자현미경 사진을 보여 준다. 좌측에는 핵 물질인 과립제, 중앙에는 60SH-4000을 50% 코팅한 과립제, 우측에는 처방중에 탈크를 첨가한 것의 사진을 나타낸다. MC를 사용하여도 가운데에 보여준 60SH-4000과 같은 외관을 띠고, HPMC 또는 MC의 섬유상의 입자가 부착되어 있는 것을 잘 알 수 있다. 탈크를 첨가한 계에서는 HPMC의 입자와 함께 탈크가 부착되어 있는 것을 알 수 있다. 사진에서 알 수 있는 것처럼 형성되는 피막은 다공질이며 종래의 필름 코팅과 마찬가지로 행하지 않지만 종래 적용할 수 없었던 고중합도의 HPMC를 과립간의 조립을 일으키지 않고 피복할 수 있다고 하는 특징이 있다.

**용출**—HPMC 또는 MC를 50% 피복시킨 과립제에 대하여 일본약국방 용출시험법 paddle법에

Table V—Fine Granule Formulation and Particle Size Distribution

Formulation		Particle Size	
Lactose	70parts	20mesh on	0%
Cornstarch	22	32 " "	2.2
L-HPC	5	48 " "	44.2
HPC	3	60 " "	22.8
		80 " "	25.2
		80 " pass	5.6
Total	100parts		100%

Table VI—Operating Conditions of Fine Granule Coating

Item	Conditions
Machine	Glatt WSG-1
Batch Size	1.0kg
Spray Gun	1.8mm $\phi$
Ambient Press.	2.0kg/cm <sup>2</sup>
Gun Position	15cm
Spray Rate	33~35g/min
Vibration	6sec/3min
Inlet Air Temp.	76~81°C
Outlet Air Temp.	35~37°C
Granules Temp.	42~44°C

따라 시험액으로서 제 1액 (pH 1.2)을 사용하여 리보플라빈의 용출시험을 행하였다. 그 결과는 Fig. 5와 같다. HPMC에서는 고중합도일수록 용출이 억제되었고 탈크를 첨가하여 피막이 치밀한 것에서는 더욱 용출이 지연되었다. MC에서는 고중합도인 것에서도 용출이 억제되지 않았다. MC의 용출억제가 곤란한 원인으로서는 얻어진 피막이 다공질이라는 점과 겔화점이 낮은 MC에서는 37°C의 용출시험 조건하에서 용해하여 겔을 형성하는 데에 시간이 걸리고 망목을 통하여 리보플라빈이 용출된다는 점이 원인이라고 생각된다. Fig. 6은 60 SH-4000에 관하여 리보플라빈의 용출에 미치는 고팅 량의 영향을 본 것이다. 이에서 보는 바와 같이 HPMC의 코팅 량이 증가됨에 따라 용출이 억제되었다.

#### 세립액의 적용

실험에 사용한 세립액의 처방과 입도분포는 Table

Table VII—Change of Particle Size Distribution by Coating Operation

Core Granules	After Coating				
	SM-15	SM-100	SM-4000	P-615	
20 mesh on	0.0%	0.6%	0.2%	0.0%	14.3%
32 " "	22%	9.8	4.2	6.8	45.8
48 " "	44.2%	61.3	56.8	61.5	34.1
60 " "	22.8%	16.1	20.2	18.1	3.8
80 " "	25.2%	9.6	15.8	11.6	1.6
80 " pass	5.6%	2.6	2.8	1.6	0.4

V와 같다. 평균 입자경이 약 250  $\mu$ m인 것을 사용하였다. Table VI은 세립액의 코팅 조작조건을 나타낸 것이다. Table IV의 과립제 코팅 조작과 비교하면 spray gun의 위치가 유동면으로부터 멀리 있고, 분무량이 적다는 점이다. 또 세립이기 때문에 shaking 조작을 행하였다. 코팅 전후의 입도변화를 Table VII에 나타내었다. MC 또는 HPMC에 있어서 과립제와 마찬가지로 50% 코팅을 하였을 때의 조립을 검토한 것으로 코팅 전후에 있어서의 입도분포의 변화를 나타낸 것이다. 이와 같이 SM-15, SM-100 및 SM-4000(MC)에서는 거의 조립이 적어 양호하였지만 Pharmacoat 615 (HPMC)에서는 일부 조립이 인정되었다. 이 차이는 HPMC 쪽이 겔화점이 높고 또 용해온도도 높기 때문에 분무되는 입자가 MC에 비하여 냉각되어 보다 용액에 가까운 상태로 되고 점성을 나타내어 입자끼리 들러붙기 때문으로 생각된다.

#### 맺음말

열수 분산액을 코팅에 응용함으로써 종래 적용할 수 없었던 고중합도의 MC 또는 HPMC를 과립제에 적용할 수 있었으며 용출성도 변화되지 않았다. 또 마찬가지로 세립액의 적용도 가능성이 있었다. 형성된 피막은 망목상이며 보다 치밀한 피막을 형성시키기 위해서는 조작조건 등을 더욱 검토할 필요가 있지만 열수 분산액을 의한 MC 또는 HPMC의 코팅 가능성을 얻었다. 이 방법은 현 시점에서는 미완성이지만 몇가지 흥미있는 특성을 갖고 있어 서방성 제제의 응용에 관하여 계속 연구되고 있다.