

## 호박산초산히드록시프로필메칠셀룰로오스를 이용한 수계 장용 코팅 방법\*

星 登

(일본) 信越化学工業株式会社 有機合成事業部

### Aqueous Enteric Coating with Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate in Commercial Scale\*

Noboru Hoshi

Organic Chemicals Division, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

수계 장용성 코팅 기재인 hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate(Aqoat®)의 응용예의 하나로서 대량 생산규모로 실험한 결과를 소개한다. Aqoat는 현재 일본 국내에서는 「일본약국방의 의약품 성분규격」에 수재되어 있고 그 사용 실적이 쌓여가고 있다.

#### Aqoat의 품종

Table I은 Aqoat의 품종을 보여 준 일람표이다. type으로는 AS-L, AS-M 및 AS-H로 용해 pH가 다른 3종류가 시판되고 있다. 용해 pH는 수용성 고분자인 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC)의 골격에 도입되는 succinoyl기와 acetyl기의 양에 따라 변화된다. 이 3종류 중에서는 AS-M이 일반적인 장용성 기재로 사용되며 종래의 HP-55(일본약국방에 수재된 HPMCP 220824)에 상당한다. AS-H는 높은 pH에서 녹는

**Table I—Types of AQOAT (HPMCAS: Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate)**

	AS-L	AS-M	AS-H
<b>Substitution</b>			
Methoxyl	20-24%	21-25%	22-26%
Hydroxypropyl	5- 9%	5- 9%	6-10%
Acetyl	5- 9%	7-11%	10-14%
Succinoyl	14-18%	10-14%	4- 8%
<b>Solubility</b>			
	Lower pH	for Normal Enteric Coating	Higher pH

**Table II—Formulation of Coating Dispersion**

AQOAT AS-MF	10.0%	12.0kg
Triethyl Citrate(TEC)	2.8%	3.36kg
Talc	3.0%	3.6kg
SO-15*	(0.0025%	3g)
Water	84.2%	101.04kg

Total                      100.0%                      120.0kg

\*Antifoaming Agent, Sorbitan Sesquioleate

type이며 서방성 제제에의 응용을 목적으로 한 것이다.

#### 분산액의 조성

Table II는 코팅에 사용된 분산액의 조성이다. 오른쪽에 실제의 조제량을 나타내었다. Aqoat는 10% 농도로 분산되었다. 이 농도는 종래의 유기용제계의 코팅에 비하여 고농도로 되어 있는 것이 특징이다. Aqoat는 type에 따라 다르지만 구연산 트리에칠(TEC)을 Aqoat에 대하여 20~30% 첨가함으로써 물 분산액의 코팅이 가능하게 된다. 정제의 코팅에서는 Aqoat 10%, TEC 2.8%, 탈크 3%(이것은 정제의 코팅 pan에의 부착을 방지할 목적으로 가하여진다), 소포제로서 sorbitan sesquioleate를 미량(이것은 Aqoat 분산시의 기포생성을 억제하고 조작성을 좋게 하기 위해 가하여진다), 나머지를 물로 100%로 한 조성이 최적이다. 이밖에 정제의 코팅에는 이산화티탄을 넣는 수도 있다.

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

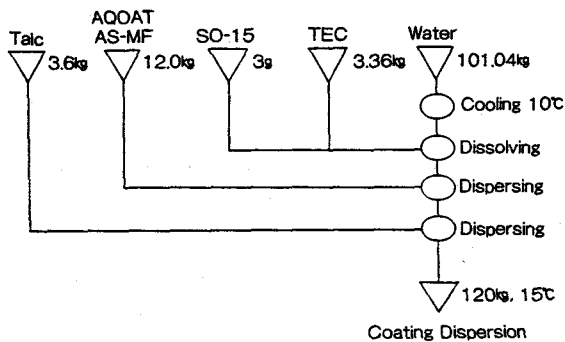


Chart 1—Flow Chart for Making Coating Dispersion

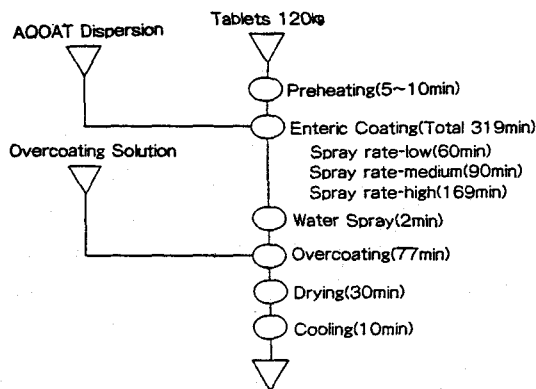


Chart 2—Flow Chart for Tablet Coating

### 분산액의 조제

실제의 분산액 조제순서를 나타내는 흐름도를 Chart 1에 나타낸다. 먼저 10°C로 냉각한 물에 TEC와 SO-15를 녹인다. 다음에 Aqoat를 분산시킨다. 분산에 쓰는 교반기는 보통인 것으로 충분하다. Aqoat는 한번에 투입하지 않고 서서히 투입하여 완전히 분산시키도록 한다. 탈크도 마찬가지로 하여 분산액을 만든다. 이와 같이 하여 얻은 분산액은 15~20°C 이하로 보존하고 가만히 교반을 계속하면서 코팅에 사용한다. 분산이 종료된 시점에서는 기포는 거의 없으며 코팅액은 물 분산액이기 때문에 용액과 같은 점성은 없다.

### 정제의 코팅 조작

정제코팅의 조작 순서를 나타내는 흐름도를 Chart 2에 나타낸다. 먼저 예열단계에서 정제를 40~50°C로 예열하고 다음에 코팅을 행한다. 분무 속도는 초기는 저속으로 행하고 정제 표면에 어느 정도의 피막이 형성된 후 분무속도를 점차 올려 행한다. Aqoat의 코팅액 120kg의 분무는 약 5시간

Table III—Tablets (Placebo) used in Enteric Coating

Formula		Properties	
Lactose	75.0mg	Size	6.5mm $\phi$ 5mmR
Cornstarch	31.8mg	Weight	120mg/T
LH-11	12.0mg	Hardness	7.0 (ERWEKA Hardness)
Mg-Stearate	1.2mg	Disintegration	2'10"
Total	120.0mg/T	Time	

Preparation: Tableted by Wet Granulation Method Using Water Granulating

Table IV—Specification of Apparatus

Machine	New Hi-Coater HC-130N
Spray Gun	ATF×3
Nozzle Diameter	1.8mm $\phi$
Drum Diameter	1300mm
Brim Volume	225l
Pump	Peristaltic Pump (Tube: Inside 4mm $\phi$ , Outside 7mm $\phi$ )
Revolution Speed	Max 16rpm

에 종료하고 계속하여 Pharmacoat에 의한 over-coating을 행한다. 마지막으로 30분간 건조하고 냉각 후 꺼낸다. 정제가 물에 대해서 약하여 표면이 거칠어지기 쉬운 정제에서는 Aqoat의 코팅 전에 Pharmacoat로 under-coat를 행하면 양호한 코팅을 행할 수 있다.

나정의 처방 및 물성—코팅에 사용한 정제의 처방과 물성은 Table III과 같다. 조성은 붕해제 결합제로서 L-HPC(LH-11)을 사용하여 습식조립법으로 정제용 과립(분말)을 조제하고 타정하였다. 얻어진 정제의 물성은 경도 7.0, 붕해시간 2분 10초이며 크기는 직경 6.5mm, 1정 120mg인 작은 정제이다.

코팅 장치—코팅 시험에는 New Hi-Coater HC-130N형을 사용하였다(Table IV). 이 기종은 종래의 Hi-Coater에 비하여 건조능력을 향상시킨 기종이다. 크기는 drum의 직경이 1.3m, 용적은 brim 용량(약 1/2을 채우는 양)으로 225l(이 용적의 1/2이 유효용적으로서 정제를 투입할 수 있다)이다. spray gun은 ATF형을 3기, nozzle 구경은 1.8mm  $\phi$ 이다. 펌프는 peristaltic pump를

**Table V—Operating Conditions at a High Spray Rate (Enteric Coating)**

Machine	New Hi-Coater HC-130N
Spray Gun	ATF×3
Gun Distance	25cm from Tablet Bed Surface
Spraying Air Velocity	200l/min(3kg/cm <sup>2</sup> ).....per gun
Charge	120kg
Exhaust Air	25.3m <sup>3</sup> /min
Suction Air	22.5m <sup>3</sup> /min
Inlet Air Temp.	78℃
Outlet Air Temp.	36℃
Tablet Temp.	37℃
Spray Rate	450g/min.....per 3 guns
Total Liquid Consumption	120kg
Coating Time	319min(total enteric coating)

**Table VI—Overcoating**

Formula of Coating Solution		Operating Conditions	
		Charge	135kg(Coated Tablet)
Pharmacoat 606	6.0%	Spraying Air Velocity	230l/min (4kg/cm <sup>2</sup> ).....per gun
TiO <sub>2</sub>	0.5%	Inlet Air Temp.	78℃
Water	93.5%	Outlet Air Temp.	46℃
		Tablet Temp.	46℃
Total	100.0%	Liquid Consumption	20kg
		Spray Rate	260g/min...per 3 guns
		CoatingTime	77min

사용하고 tube는 내경 4mmφ, 외경 7mmφ인 silicone tube이다. drum의 회전수는 최대로 16회전까지 가능하지만 이번의 코팅에서는 정상상태로 8회전에서 실시하였다.

이 시험에 쓴 코팅 장치의 특징은 건조공기의 흡입시스템에 있으며 본 시험에서는 마우스링 방식으로 행하였다. 수성 현탁제의 코팅에서는 spray gun의 온도가 지나치게 올라가면 nozzle의 폐쇄를 일으키기 때문에 병류식보다 마우스링 방식이 좋다고 할 수 있다.

**코팅 조작조건**—Table V는 정제의 코팅 조작조건이다. 장치는 이미 기술한 New Hi-Coater HC-130N이며 정제를 120 kg 장입하였다. spray gun을 정제 표면에서 25cm의 거리에, 3개를 병렬로 배치하였다. 분무 공기량은 gun 1개당 200 l/min으로 하였다. 여기에 나타난 조건은 Aqoat의 코팅으로 분무속도를 올렸을 때의 것이다. 정제의 예열로부터 건조를 포함한 코팅 조작 전체를 통한 조작조건은 따로 설명한다. 이 표면에서는

유기용매제와 비교하여 다른 점은 흡기, 배기공기량이 많다는 점, 정제의 온도가 높은 점, 또 분무량이 많다는 점이다.

Over-coating액의 처방과 조작조건은 Table VI에 나타낸다. Pharmacoat 606의 6% 용액에 이산화티탄을 0.5% 첨가한 것이다. 조작조건은 다음에 일괄하여 설명한다.

Table VII은 정제의 예열에서 건조까지의 코팅 전체의 조작조건을 나타낸 것이다. 그림의 하단은 예열, Aqoat 코팅, over-coating, 건조, 냉각의 코팅 조작의 단계와 시간을 보여 주고 있다. 중앙은 분무속도와 정제 온도, 공기 온도 등의 온도조건의 추이를 나타낸 것이다. 상단에는 흡기 공기량과 drum의 회전수를 나타내고 있다.

Chart 2의 코팅 흐름도에서 소개한 바와 같이 먼저 정제를 40~50℃로 예열하고 나서 Aqoat의 코팅을 개시한다. 최초에는 200g/min의 저속으로 출발한다. 이 단계가 14시간, 다음에 분무속도를 350g/min으로 올리고 동시에 풍량, 온도, drum 회전수도 올린다. 이 상태에서 1시간 30분 분무하고 안정한 피막을 형성시킨다. 다음에 분무속도를 450g/min으로까지 올리고 전량 분무한 다음 최후에 물을 약 1분간 분무한다. 이 사이가 약 2시간 30분간이다.

Over-coating—이상으로 Aqoat의 분무가 종료되면 계속 Pharmacoat에 의한 over-coating을 행한다. 조작면에서도 정제 표면을 배려하여 분무속도를 250g/min으로 낮춘다. 그 후의 건조, 냉각은 Table VII에서와 같이 행한다.

Aqoat 코팅의 각 단계는 그림에서 보여 주는 바와 같이 조건의 변경후 30분 정도로 안정된다. 조작면에서 주의해야 할 점으로는 흡기온도를 변경하는 조작으로 목표로 하는 흡기온도에 도달할 때까지 시간적인 차이를 일으키기 때문에 목표치의 변경 5분 또는 10분 전에 설정치를 변경하여 두도록 해야 한다.

#### 코팅 정제의 물성

이와 같이 하여 얻은 코팅 정제의 특성치를 Table VIII에 나타낸다. Aqoat의 코팅량별로 도중에 발취한 정제와 10% 코팅된 정제에 관한 실험 결과이다. 시험은 일본약국방 붕괴시험법의 장용성 정제의 시험을 적용하여 6정의 정제에 관하여

Table VII—Experiment of Tablet Coating

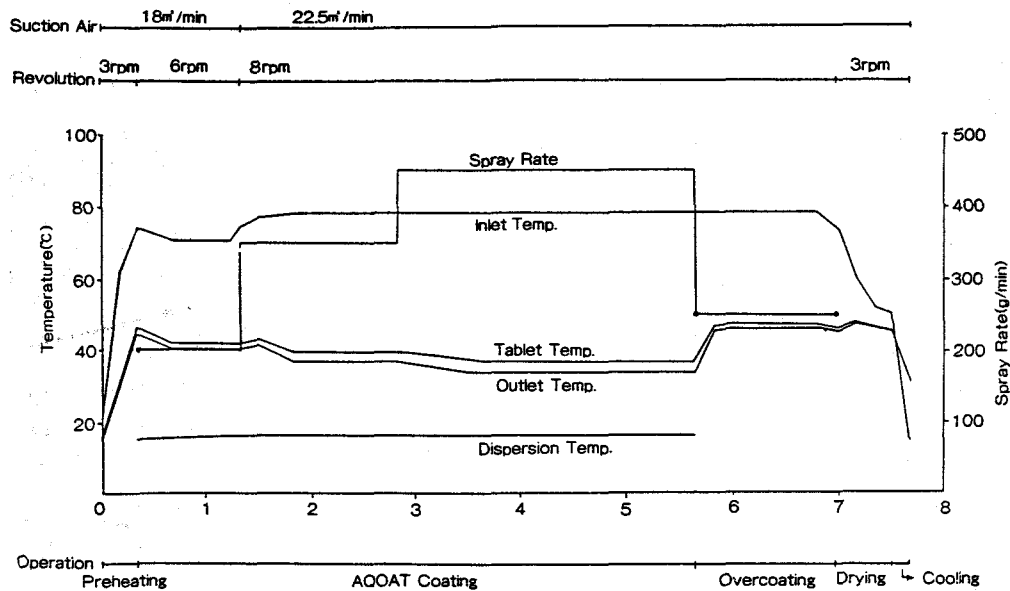


Table VIII—Tablet Weight Increase and Gastric Resistance of Tablets during Enteric Coating Process

Coating Quantities of ACOAT by Liquid Consumption	5%	6%	7%	8%	9%	10% final
Tablet Weight	128mg	130mg	132mg	134mg	136mg	138mg
Overcoating	-	-	-	-	-	1mg
Disintegration Test*	2/6	2/6	0/6	0/6	0/6	0/6
Coating Yield	-	-	-	-	-	95%

\* Following the JP-XI Disintegration Test, 6 Tablets were examined in the 1st Fluid (pH 1.2) for 2 hours (change/used)

제 1액 (pH 1.2) 중에서 24시간 상하운동을 행하였다. Acoat의 사용량이 7%로부터 내산성이 얻어졌다. 또 10% 코팅시의 코팅 수율은 이론치에 대하여 95%로 되어 코팅 수율이 매우 양호하였다.

열량バランス

Table IX는 Acoat 코팅, 분무속도 450g/min에 있어서 열량이 밸런스를 조사한 결과이다. 계산에는 450g/min의 분무속도로 정상상태를 유지하였을 때의 값을 사용하였다. 분무되는 물의 양은 분무액량과 코팅액 처방으로부터 379g/min으로 된다. 코팅 과정중 정제의 수분이 거의 증가되어 있지 않기 때문에 발수된 수분은 분무된 수분량과 같다고 할 수 있다. 한편 공기로부터 물의 증발

Table IX—Heat and Mass Balance in Steady State at High Spray Rate.

- Quantity of water evaporated per minute:  
450g/min (coating dispersion) × 0.842 (water content of coating dispersion) = 379g/min
- Heat transfer and mass transfer (analysed using the humidity chart):
  - Absolute humidity of inlet air (0.002kg(H<sub>2</sub>O)/kg(dry air) ... 10°C, 30% RH
  - Maximum absolute humidity of outlet air (10°C, 30%RH → 78°C → 36°C, by adiabatic cooling) 0.020kg (H<sub>2</sub>O)/kg(dry air) ... 36°C, 55%RH
  - Air flow rate 22.5m<sup>3</sup>/min (36°C, 55%RH) = 25.0kg(dry air)/min
  - Capacity of water evaporated per minute (0.020 - 0.002)kg (H<sub>2</sub>O)/kg(dry air) × 25.0kg(dry air)/min = 450g/min
- Mass balance  
379g/min(actual)/450g/min(calculated) = 84%  
The difference might be caused by a heat loss through the coating apparatus

에 공급되는 열량을 보면 흡입구 공기의 온도와 습도가 10°C 및 30% RH이었기 때문에 이것을 78°C까지 가열하여 단열냉각하고 물을 최대한 함유한 상태를 계산하면 배기의 온도와 습도는 36°C 및 55% RH에 상당한다. 또 풍량은 22.5m<sup>3</sup>/min이다. 흡입구 공기와 배기의 절대습도의 차로부터 중량단위로 물의 건조능력을 계산하면 450g/min의 건조능력이 있는 것이 된다. 따라서 이용률로서는 84%로 된다. 대형 기계를 사용하여 코팅 중의 정제의 온도가 36°C라고 하는 비교적 낮은

조건에서는 열량적으로 상당히 균형을 취한 상태에 있고 dusting이 적은 조건이라고 할 수 있다. 이 결과로 수율이 양호한 코팅이 행하여진 것이다.

**맺음말**

이상 생산 규모의 장치를 사용한 Acoat의 정제 코팅에 관하여 보고하였다. 유기용매를 사용하는

코팅은 공해문제 또는 경제적 이유에서 수계 코팅으로 바뀌어가고 있지만 수계 코팅에서는 장치의 건조능력을 올리고, 적절한 코팅액 처방을 구성시키면 유기용매를 사용하는 코팅법보다 단시간에 코팅할 수 있다. 이와 같이 코팅 방법의 개선이 제제의 합리화에 기여할 것으로 확신한다.