

유용성 점결제를 이용한 수중용출지연입제의 제제

유주현 · 이병희 · 조광연

한국화학연구소 농약활성연구실

초록 : 원제와 무기증량제의 혼합분말을 유용성 점결제 stearyl alcohol 혹은 ethyl cellulose로 조립한 KC-7079, isoprothiolane, perfluidone 및 tricyclazole 입제를 25 °C 항온조건하에서 물이 담긴 비이커에 침적하고 일정시간 간격으로 수중 유효성분농도를 분석하여 입제의 용출속도를 측정하였다. 입제의 수중용출속도는 점결제 첨가량에 따른 입제의 수중붕괴성, 사용한 점결제의 종류 및 원제의 물에 대한 용해도에 따라 크게 영향을 받았다. Stearyl alcohol 첨가입제의 수중붕괴성은 제제방법에 따라 달라져서 수중에서 붕괴되지 않고 원형을 유지하기 위한 점결제 첨가량은 sodium dodecylbenzene sulfonate 수용액(0.5%)으로 반죽하여 조립할 때는 8%, methanol로 반죽하여 조립할 때는 3% 이상 요구되었다. Stearyl alcohol을 점결제로 사용한 KC-7079 입제는 점결제 첨가량이 증가할수록 수중붕괴성이 감소하여 유효성분의 초기 용출속도가 크게 감소하였으며, 붕괴하지 않는 입제는 점결제 첨가비가 증가하여도 용출속도가 거의 변하지 않았다. Ethyl cellulose가 0.5% 이상 첨가된 입제는 수중에서 붕괴하지 않았으며, 점결제 첨가비가 증가할수록 유효성분의 용출지연효과가 증가하였다. 또한 용출지연효과는 원제함량이 작은 입제에서 현저하였다. Stearyl alcohol 첨가제제는 KC-7079와 perfluidone의 용출을 지연시킨 반면 ethyl cellulose 첨가제제는 모든 원제에 대하여 용출을 지연시킬 수 있었다. 또한 이들 유용성 점결제로 조립한 입제는 원제의 수용해도가 작을수록 용출지연효과가 뚜렷하였다(1992년 1월 29일 접수, 1992년 3월 6일 수리).

본체를 조립하여 입제화할 때 첨가되는 점결제(binder)는 입제의 제조, 수송 및 살포과정중에 본래의 모양을 유지하도록 경도를 부여할 뿐 아니라¹⁾ 입제중 유효성분의 용출을 조절하는 등 여러가지 역할을 할 수 있다. 수중에 사용된 입제가 붕괴되면 보통 짧은 시간동안에 유효성분이 대부분 용출되지만, 붕괴되지 않으면 여러가지 요인에 의해 용출이 지연된다.

Osgerby²⁾는 polyvinyl acetate와 sodium lignin sulfonate를 점결제로 하여 원제와 kaoline 혼합분말을 조립한 제초제 cyanatryn 입제의 수중용출속도는 제제과정중의 압축정도와 clay matrix 내에서 원제의 확산속도에 따라 달라지며 입제 주위의 물의 흐름과는 무관하다고 하였다. Stokes 등³⁾은 증량제와 원제 혼합물을 물에 용해되지 않는 점결제로 조립한 입제의 수중용출 속도는 증량제의 종류, 점결제의 종류와 첨가비율 및 입제의 크기에 따라 달라지며, 용출속도가 빠르고 느린 입제를 적절히 혼합하여 높은 방제효과를 얻을 수 있었다고 하였다. Kassem 등⁴⁾은 aldicarb 원제를 polyvinyl butyral 혹은 ethyl cel-

lulose 용액과 혼합한 후 건조하여 입제를 제제하였는데, 용출시간이 16주 이상이였으며 제제에 사용한 용매와 점결제에 따라 용출속도가 달랐다고 하였다. 또한 원제 함량이 증가할수록 용출속도가 증가하였다가 다시 감소하였다고 하였다.

조립식 입제의 제제에 사용되는 용매는 점결제를 쉽게 용해시킬 수 있어야 하므로 수용성 점결제에는 통상의 제법에서와 같이 물을 사용하지만 물에 용해되지 않는 유용성 점결제에는 유기용매를 사용하여야 한다. 그러나 유용성이면서 저융점의 stearyl alcohol 등을 점결제로 사용하면 물로 반죽하여 조립한 입제를 열풍으로 건조하는 과정에서 점결제가 용융되어 점결력이 생기므로 수중에서 붕괴되지 않는 입제를 쉽게 제제할 수 있다.

이 실험에서는 수용해도가 각기 다른 원제를 유용성 점결제로 입제화하고 수중용출속도를 측정함으로써 점결제의 종류와 첨가비 및 원제의 수용해도가 입제의 수중용출속도에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

재료 및 분석기기

공시원제로 KC-7079[3-N, N-dimethylaminocarbonyl-5-(2', 4'-dichlorophenoxy)methyl-1,2,4-oxadiazole]는 자체합성품(99.6%)을 사용하였으며, isoprothiolane(96.0%), perfluidone(90.0%) 및 tricyclazole(97.1%)은 각각 한국삼공(주), 영일화학공업(주) 및 성보화학(주)로부터 분양받았다. 조립용 접결제로는 stearyl alcohol(용점 59℃)과 ethyl cellulose 일급시약을, 증량제는 pyrophyllite(325 mesh, 왕표화학(주) 분양), talc(325 mesh, 일신산업(주) 제품)를 사용하였다. 유효성분의 정량분석에는 HPLC(Waters model 441)를 사용하였다.

입제의 제제

제제방법 A : Stearyl alcohol을 소형분쇄기로 분쇄하여 증량제(혹은 원제와의 혼합물)와 혼합한 다음 sodium dodecylbenzene sulfonate 수용액(0.5%)으로 반죽하였다. 직경 0.8 mm로 조립하고 상온에서 12시간 건조한 다음 다시 80℃에서 2시간 동안 건조하였다. Stearyl alcohol을 180, 90 및 65 μm의 표준망체로 분급하여 입제를 제제한 후 수중붕괴성을 시험하였다.

제제방법 B : Ethyl cellulose(혹은 stearyl alcohol)를 methanol에 용해시킨 다음 증량제(혹은 원제와의 혼합물)와 혼합하고 반죽하여 조립한 것을 건조하였다. 각 입제의 조성은 Table 1과 같았다.

공립의 수중붕괴성

입제 공립을 물이 담긴 사레에 떨어 뜨리고 24시간

후에 붕괴정도를 달관조사하였다.

입제의 제제분석과 수중용출속도 측정

입제와 수중의 유효성분 정량에는 HPLC(역상컬럼, absorbance detector)를 사용하였다. 비이커(5 l용)에 물 2 l를 넣고 유효성분이 전량 용출되었을 때 수중농도가 포화수용해도(KC-7079 21 ppm, isoprothiolane 48 ppm, perfluidone 60 ppm, tricyclazole 700 ppm)의 절반이 되도록 입제량을 계산하여 달아 넣었다. 비이커를 밀봉하여 25℃ 항온에 보관하면서 일정한 시간 간격을 두고 물 시료 1 ml를 취하였다. 이 시료용액의 유효성분 농도를 측정하고 용출율을 계산하였다.

결과 및 고찰

조립식 공립의 수중붕괴성

Stearyl alcohol 첨가비에 따른 공립의 수중붕괴성은 Table 2와 같았다. Sodium dodecylbenzene sulfonate 수용액(DBS, 0.5%)으로 반죽하여 조제한 공립은 stearyl alcohol 첨가비가 같으면 pyrophyllite 공립과 talc 공립이 거의 같은 정도로 붕괴하였으며, 8% 이상 첨가된 공립은 붕괴하지 않아서 용융된 stearyl alcohol이 점결력을 나타내기 위해서는 입제중에 높은 비율로 첨가되어야 함을 알 수 있었다. 그러나 stearyl alcohol-methanol 용액으로 반죽하여 조제한 공립은 DBS 수용액을 사용하여 조제한 것보다 큰 점결력을 보여주어 수중에서 붕괴하지 않는 공립의 stearyl alcohol 첨가비가 talc 공립에서 2%, pyrophyllite 공립에서 3%였다. 접결제 첨가비가 같아도 반죽용매에 따라 점결력의 차이가 있는 것은 DBS 수용

Table 1. Composition of pesticide granule

Active ingredient (%)	Binder (%)	Carrier	Formulation method ^{a)}
—	SA ^{b)} 0.5~10.0	Pyrophyllite or talc	A
—	SA 0.5~10.0	Pyrophyllite or talc	B
KC-7079(1.0)	SA 4.0~10.0	Pyrophyllite	A, B
KC-7079(1.0)	SA 4.0~10.0	Talc	B
KC-7079(1.0)	EC ^{c)} 0.5~3.0	Pyrophyllite	B
Isoprothiolane(5.8)	EC 0.5~3.0	Pyrophyllite	B
Isoprothiolane(18.0)	EC 0.5~3.0	Pyrophyllite	B
Perfluidone(5.0)	SA 1.0~7.0	Pyrophyllite	B
Perfluidone(5.0)	EC 0.5~2.5	Pyrophyllite	B
Tricyclazole(4.0)	EC 1.0~10.0	Pyrophyllite	B

^{a)} Kneading medium

A : Sodium dodecylbenzene sulfonate aqueous solution(0.5%), B : Methanol

^{b)} Stearyl alcohol

^{c)} Ethyl cellulose

Table 2. Disintegration of the granule containing stearyl alcohol after 24 hours of immersion in water

Input of SA (%)	Disintegrated granule (%)			
	Formulation method A		Formulation method B	
	Pyrophyllite G.	Talc G.	Pyrophyllite G.	Talc G.
0.5	100	100	80	50
1.0	90	90	50	30
2.0	80	70	10	0
3.0	70	60	0	0
4.0	50	40	0	0
6.0	10	10	0	0
8.0	0	0	0	0

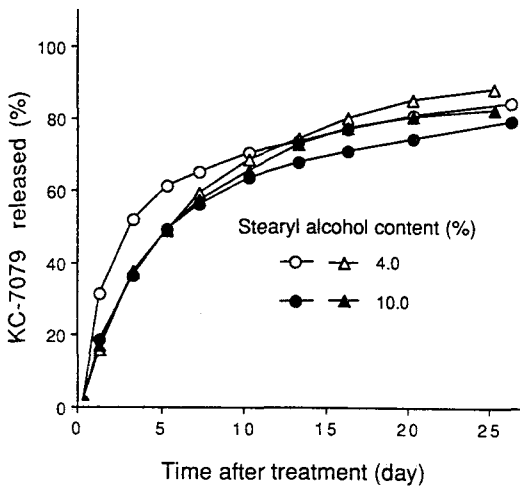


Fig. 1. Effect of stearyl alcohol content as a binder on the release of KC-7079 from pyrophyllite granular formulations containing 10g KC-7079 kg⁻¹. ●—●, ○—○ : Kneaded with sodium dodecylbenzene sulfonate aqueous solution(0.5%), ▲—▲, △—△ : Kneaded with methanol

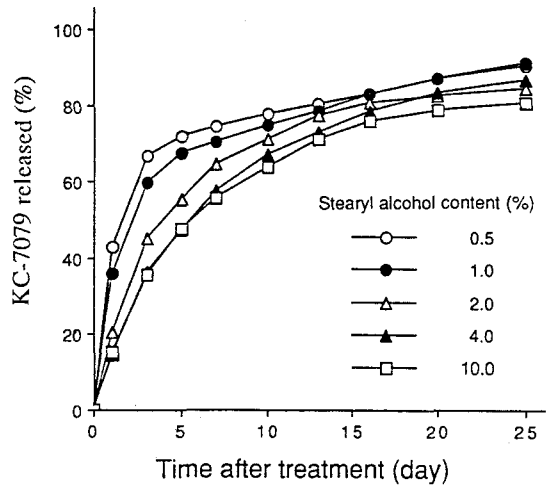


Fig. 2. Effect of stearyl alcohol content as a binder on the release of KC-7079 from pyrophyllite granular formulations containing 10g KC-7079 kg⁻¹.

Stearyl alcohol 첨가제의 수중용출특성

점결제로 stearyl alcohol을 사용한 KC-7079 입제의 수중용출속도는 Fig. 1, 2와 같았다. KC-7079 입제는 DBS 수용액, methanol로 반죽한 것 모두 용출경향이 매우 유사하여 stearyl alcohol 첨가비가 작아서 수중에서 붕괴한 입제는 초기용출속도가 현저하게 증가한 반면 붕괴하지 않는 입제는 점결제 첨가비가 증가하여도 용출속도의 변화가 거의 없었으며 20일 후의 용출을 차이도 매우 작았다(Fig. 1). 특히 methanol로 반죽한 입제의 경우 stearyl alcohol 첨가비가 증가할수록 수중붕괴성의 감소와 동시에 초기용출속도도 감소하여 처리 3일후 용출을 차이가 가장 크게 나타났었다(Fig. 2). 점결제 첨가비가 용출속도에 미치는 영향은 talc 입제보다 pyrophyllite 입제에서 약간 크게 나타났으며, 수중에서 입제가 붕괴

액으로 반죽한 공립에서 분말형태의 stearyl alcohol이 열에 의해 용융되면 부근의 입자들만 접촉시킬 수 있는 반면에, methanol에 용해된 stearyl alcohol은 아주 얇은 박막으로 모든 입자를 감싸서 치밀한 matrix를 형성하기 때문인 것으로 추론되었다.

점결제 첨가비에 따라 변화하는 공립의 붕괴율은 물에 노출되는 입제의 표면적의 크기를 변화시키므로 유효성분의 수중용출속도 조절에 유효한 인자로 작용할 수 있을 것으로 판단되었다. 한편 stearyl alcohol 분말은 시험한 입도에서 공립의 붕괴성에 거의 영향을 미치지 못하였다.

하지 않는 stearyl alcohol 첨가비에서 두 증량제간에 용출속도의 차이가 없었으므로 용출속도가 주로 입제의 붕괴성에 의존하는 것으로 추론되었다. Stearyl alcohol을 점결제로 하여 조제한 isoprothiolane 입제는 수중에서 쉽게 붕괴하여 처리 1일 후에 용출율이 90%를 상회하였는데, 건조과정중 용융된 원제(융점 54 °C)에 의하여 stearyl alcohol의 점결력이 저하된 것으로 추측되었다(Table 3).

그러나 수용해도가 48 ppm인 isoprothiolane의 입제중 함량을 작게 할 경우 붕괴하지 않는 입제의 제제가 가능하고 용출속도의 지연도 기대할 수 있을 것으로 생각되었다. Perfluidone 입제는 점결제 첨가비가 증가할 수록 용출이 늦어졌으나 그 효과는 매우 작았다(Fig. 3). 한편 tricyclazole 입제는 stearyl alcohol 첨가비와 무관

Table 3. Effect of stearyl alcohol as a binder on the release of active ingredient from pyrophyllite granular formulations containing 100g stearyl alcohol kg⁻¹

Pesticide granule	Percent active ingredient in water at indicated days after treatment		
	1	3	5
Isoprothiolane G (5.8%)	90.2	93.7	96.6
Tricyclazole G (4.0%)	91.5	97.9	100.1

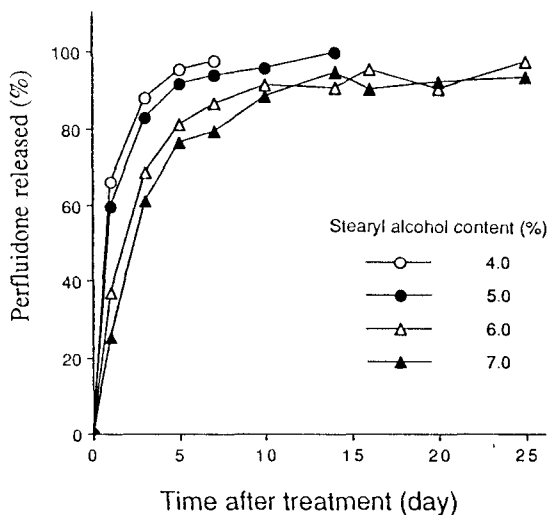


Fig. 3. Effect of stearyl alcohol content as a binder on the release of perfluidone from pyrophyllite granular formulations containing 50g perfluidone kg⁻¹.

하게 처리 1일 후에 수중에서 90% 이상의 유효성분이 용출되어 용출지연효과가 거의 없었다. 따라서 stearyl alcohol 첨가입제는 수용해도가 매우 낮은 원제에 대해서만 용출지연효과가 있는 것으로 판단되었다.

Ethyl cellulose 첨가입제의 수중용출특성

Ethyl cellulose에 의한 점결력은 stearyl alcohol 보다

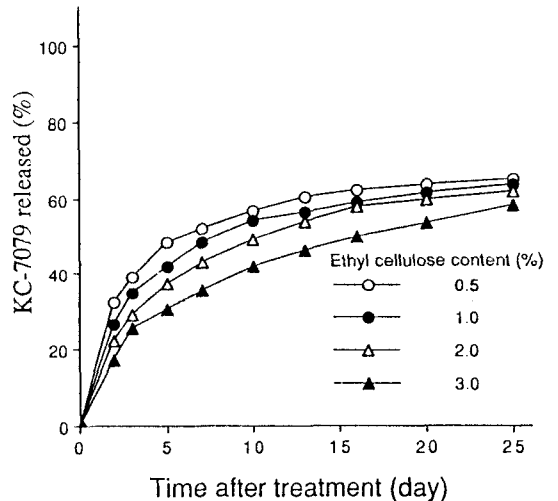


Fig. 4. Effect of ethyl cellulose content as a binder on the release of KC-7079 from pyrophyllite granular formulations containing 10g KC-7079 kg⁻¹.

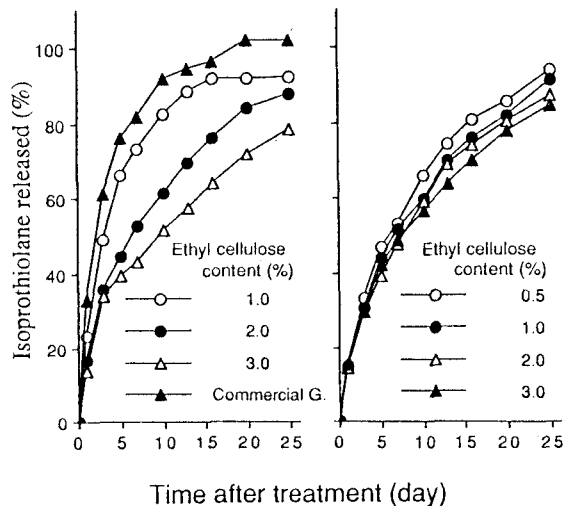


Fig. 5. Effect of ethyl cellulose content as a binder on the release of isoprothiolane from pyrophyllite granular formulations containing 58g isoprothiolane kg⁻¹(left), 180g isoprothiolane kg⁻¹(right).

Table 4. Effect of ethyl cellulose as a binder on the release of perfluidone from pyrophyllite granular formulations containing 50g perfluidone kg⁻¹

Ethyl cellulose content (%)	Percent perfluidone in water at indicated days after treatment					
	1	3	7	13	20	25
0.5	51.1	95.0	99.2	98.9	100.5	101.7
1.0	59.5	84.8	97.7	98.8	99.9	101.1
1.5	59.0	79.3	88.6	94.5	99.0	100.2
2.0	55.8	74.5	86.5	93.0	98.0	101.3
2.5	42.3	68.9	83.6	90.3	95.3	97.4

강하여 첨가비 0.5%에서도 수중에서 붕괴하지 않는 입제를 제조할 수 있었다. Ethyl cellulose로 조립한 KC-7079 입제는 첨가비에 따라 용출속도가 크게 변화하였으나 초기에 용출량이 많고 경시적으로 용출속도가 완만해져서 25일 후의 용출율은 60% 정도였다(Fig. 4). Iso-prothiolane 5.8% 입제는 ethyl cellulose 첨가비가 증가할수록 용출속도가 크게 감소하였으며 용출지연효과는 처리 25일 후까지 유지되었다(Fig. 5). 한편 isoprothiolane 18% 입제는 유효성분 용출속도가 거의 일정하여 시간에 비례하여 용출율이 증가하였다. 점결제 첨가비는 용출 속도에 거의 영향을 미치지 못하였다. 따라서 점결제에 의한 용출지연효과는 원제함량이 낮은 경우에만 큰 것으로 판단되었다. Perfluidone은 ethyl cellulose의 첨가에 의해 용출이 약간 지연되었으나 점결제 첨가비에 따른 용출속도의 변화폭은 작았다(Table 4). Tricyclazole 입제는 ethyl cellulose 첨가비가 증가할수록 초기에만 용출속도가 감소하였으며 ethyl cellulose를 5% 이상 첨가하여도 용출속도가 더 이상 감소하지 않았다(Fig. 6).

이상의 실험 결과 점결제로 stearyl alcohol을 사용한 입제는 점결제 첨가량에 따른 입제의 수중붕괴성을 조절하여 유효성분의 용출을 지연시킬 수 있었으나, KC-7079와 같이 수용해도가 작은 원제(21 ppm)에 대해서만 용출지연효과가 컸다. 반면에 ethyl cellulose를 사용한 입제는 stearyl alcohol 첨가입제보다 작은 첨가비에서도 용출지연효과가 컸으며, stearyl alcohol로 용출조절이 어려운 isoprothiolane과 tricyclazole에도 적용이 가능하였다.

요 약

유용성 점결제 stearyl alcohol과 ethyl cellulose로 조립한 KC-7079, isoprothiolane, perfluidone 및 tricyclazole 입제의 수중용출시험 결과는 다음과 같았다.

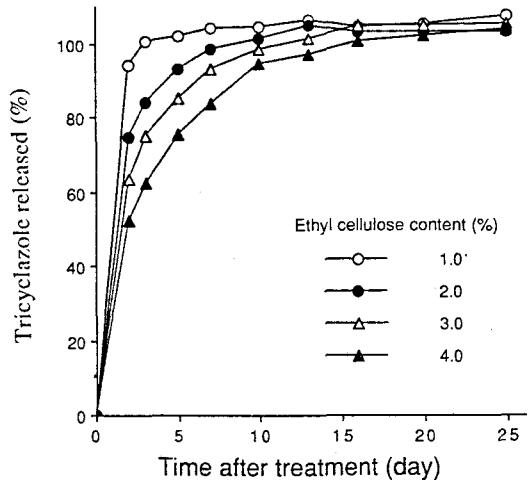


Fig. 6. Effect of ethyl cellulose content as a binder on the release of tricyclazole from pyrophyllite granular formulations containing 40g tricyclazole kg⁻¹.

(1) 점결제로 stearyl alcohol을 사용한 입제가 수중에서 쉽게 붕괴하지 않게 하기 위해서는 DBS 수용액을 용매로 한 제제에서 8%, methanol을 용매로 한 제제에서 3% 이상의 점결제가 요구되었다.

(2) KC-7079-stearyl alcohol 입제는 수중에서의 붕괴율이 작을수록 용출이 지연되었으며, 붕괴하지 않는 입제는 점결제 첨가비가 증가하여도 용출속도의 변화가 거의 없었다.

(3) 수용해도가 40 ppm 이상인 다른 약제에서는 stearyl alcohol에 의한 용출지연효과가 거의 없었다.

(4) Ethyl cellulose를 점결제로 한 입제는 점결제 첨가비 0.5%에서도 수중에서 붕괴하지 않았으며 점결제 첨가비가 증가할수록, 원제함량이 낮을수록 용출지연효과가 컸다.

(5) 원제의 수용해도가 작을수록 용출이 지연되는 경향을 보였으나 perfluidone 원제는 이에 적용되지 않았다.

참 고 문 헌

1. Kyoichi Adachi : J. Pesti. Sci., 7 : 211(1982)
2. Osgerby, J. M. : Pestic. Sci., 6 : 675(1975)
3. Stokes, R. A., Coppedge, J. R. and Ridgway, R. L. : J. Agr. Food Chem., 18 : 195(1970)
4. Kassem, Sh. M. L., Nassef, O. B. and Awad, O. M. : Alex. J. Agric. Res., 30 : 1513(1985)
5. Toshio Kondo : J. Pesti. Sci., 7 : 403(1982)

Sustained release granular formulation with oil-soluble binder

Ju-Hyun Yu, Byung-Hoi Lee and Kwang-Yun Cho(Agrochemical Screening Center, Korea Research Institute of Chemical Technology, Daejeon 305-606, Korea)

Abstract : The technicals of KC-7079, isoprothiolane, perfluidone and tricyclazole were granulated with a mixture of inorganic carrier and oil-soluble binder, that is, stearyl alcohol or ethyl cellulose. The concentration of the released active ingredient from the granules was analyzed at several days intervals after immersion of these granules in water at 25 °C. At the content of stearyl alcohol less than 80g kg⁻¹, the granule kneaded with stearyl alcohol mixture and water disintegrated in water. But the granule kneaded with methanol disintegrated in water at the content of stearyl alcohol less than 30g kg⁻¹. The less the KC-7079-stearyl alcohol granule disintegrated, the slower the release rate of KC-7079 was. No matter how was increased the stearyl alcohol content, the release rate of KC-7079 granule which did not disintegrate was not significantly changed. The sustained releasing effect of the granules was little in the other three pesticides of which the water solubility was higher than of KC-7079(21 ppm). The granule made of ethyl cellulose did not disintegrate even at 5g kg⁻¹ of ethyl cellulose. With the increase of ethyl cellulose content and the decrease of active ingredient in the granules, the sustaining effect of the granules on releasing active ingredient was increased. The lower the water solubility of pesticide was, the release rate tended to be sustained except perfluidone.