

다공성 증량제를 이용한 KC-6620 단기용출지연입제의 제제

유주현*, 박창규**, 이병희*, 조광연*

Short-term Sustained Release Formulation of KC-6620 with Porous Carrier

Ju-Hyun Yu*, Chang-Kyu Park**, Byung-Hoi Lee* and Kwang-Yun Cho*

Abstract

In order to extend the releasing period of granular formulation to approximately 20 days, the KC-6620-adsorbed granules were formulated with carriers and polyethylene glycol as adjuvant. The releasing rates of active ingredient from the formulations were evaluated in aqueous medium.

The baked bentonite was found most effective carrier to sustain the release of KC-6620. Due to, however, low releasing rate of active ingredient after 20 days, bentonite formulation appeared to be of no practical for the short-term sustained release of KC-6620. The increased pore volume of bentonite granular formulation by adding pyrophyllite increased remarkably the released amount of KC-6620 from bentonite-pyrophyllite(4:6) granule up to 85% of total active ingredient incorporated. Addition of polyethylene glycol to the bentonite-pyrophyllite granule further increased the releasing rate of KC-6620. With KC-6620 content in the bentonite-pyrophyllite(4:6) granule, the releasing rate of active ingredient was markedly reduced.

* 한국화학연구소 농약활성연구실

Agrochemical Screening Center, Korea Research Institute of Chemical Technology, Daejeon, Korea

** 서울대학교 농업생명과학대학 농화학과

Department of Agricultural Chemistry, College of Agricultural and Life Science, Seoul National University, Suwon, Korea

서 론

KC-6620(3-prophy-5-(2,4-dichlorophenoxy)methyl-1,2,4-oxadiazole)은 수용해도 2.53ppm (25°C), 용점 36°C, 백색 결정상의 신규 합성물질이다¹⁾. 이 화합물은 논포장에 발아전 처리하였을 때 우수한 제초력을 보여주었으나 이양한 수도에 약간의 약해를 유발하였다. 온실에서 KC-6620의 약효지속시간은 18일정도였으며, 포장에서는 이보다 더 짧을 것으로 예상되었다²⁾. 약해를 경감시키고 약효지속기간을 연장시키기 위하여 약제처리 5일 이내에 전유효성분의 50%가 용출되고 나머지가 20일까지 서서히 용출되는 KC-6620 용출지연입제를 제제하고자 하였다.

농약의 용출을 제어하는 방법은 Kozo³⁾가 여러가지로 개설했다. 특수한 장비나 기술을 사용하지 않는 용출지연입제는 대부분 농약의 확산속도차를 이용한 것⁴⁾으로 조립식 입제^{5,6,7,8)}, 피복식 입제⁹⁾ 및 흡착식 입제 등이 보고되어 있다. Seaman 등¹⁰⁾은 경석에 pirimicarb을 흡착시킨 다음 표면에 paraffin wax 등을 피복하여 입제를 제제하고 수중용출속도를 측정하였는데, 경석에 흡착시킨 상태에서는 용출지연효과가 거의 없었던 반면 물에 난 용성인 물질을 표면에 피복한 입제는 60일이상 용출이 지속되었다고 하였다. 또한 실내에서의 용출시험이 포장시험결과를 예측하는데 도움이 된다고 하였으며, 수용해도와 증기압이 낮은 약제는 용출속도가 더 느려질 것 같다고 하였다. 국내에서 생산되고 있는 용출지연입제중 하나인 butachlor 입제(상표명 마세트)는 원제를 입상 zeolite에 흡착시킨 제제이며, 수중용출기간이 20일 이상이였다.

이 실험에서는 무기담체에 흡착된 KC-6620원제가 확산되어 나오는 속도를 이용하고, 수용성인 polyethylene glycol(PEG)을 첨가하여 용출속도를 변화시키는 방법으로 단기용출지연입제를 제제하였다.

재료 및 방법

재료 및 분석기기

입상 zeolite, 입상 규조토 및 분말상의 pyrophyllite는 왕표화학(주)로부터 분양받았으며, kaoline, talc 및 bentonite는 분말상의 시판제품을 구입하여 사용하였다. KC-6620(99.9%)은 자체 합성한 것을 사용하였으며, polyethylene glycol(PEG, 분자량 400, 1000, 2000 및 6000)은 일급시약을 사용하였다. 유효성분 정량에는 HPLC(Waters, model 441)를 사용하였다.

입제의 제제

모든 증량제는 200°C에서 24시간 건조한 후 사용하였다. 분말상의 증량제는 sodium dodecylbenzene sulfonate를 0.5% 가하고 물로 반죽하여 직경 0.8mm로 조립한 후 상온에서 2시간 건조하고 1000°C의 전기로에 넣어 2시간 동안 소결시켰다. 또한 bentonite와 pyrophyllite를 혼합하여 10-90% bentonite 혼합물을 준비한 다음 위와 같이 소결공법을 조제하였다. Bentonite공법은 200-1000°C로 소결온도를 달리하여 조제하였다. 모든 입상증량제는 20-25 mesh로 분급하여 사용하였다.

입상증량제를 삼각플라스크에 30g씩 달아넣고 증류수를 소량씩 가해 교반하면서 플라스크벽에 여분의 물이 보이기 전까지 증류수를 흡수시킨 후 평량하고 수분첨가비를 산출하여 그 증량제의 흡유가로 하였다.

비이커에 원제를 달아넣고 흡착시킬 증량제의 흡유가에서 원제성분비를 뺀 비율만큼의 아세톤을 부피단위로 첨가한 후 용해시켰다. 입상증량제를 달아넣고 혼합한 다음 상온에서 교반하며 건조한 후 다시 감압건조하여 아세톤을 제거하였다. PEG를 부제로 사용할 경우 원제와 혼합하고 70°C로 가열하여 용융시킨 다음 아세톤을 소량 가하여 다시 혼합하였다. PEG 첨가비는 흡착시킨 입상증량제의

흡유가에서 원제첨가비를 감소하여 결정하였다 (Table 1).

Table 1. Composition of KC-6620 granule

No	AI content(%)	Adjuvant(%)	Granular carrier
1	1	-	zeolite, diatomaceous earth, kaoline talc, bentonite, pyrophyllite
2	1	-	bentonite ^{a)}
3	1	-	BP20 ^{b)} , BP40, BP60
4	1	PEG400, 1000, 2000 6000, (4.5%)	bentonite
5	1	PEG400, 1000, 2000 6000, (7.5-11.5%)	BP20, BP40, BP60
6	1	PEG400, 2000, (2.5, 5.0, 7.5, 9.5%)	BP40
7	0.5-8.0		BP40

^{a)} baked at 400-1000°C

^{b)} bentonite granule containing pyrophyllite(20%)

제제분석 및 수증용출속도의 측정

비이커(5 리터)에 수도물 2000 ml를 넣고 유효성분이 전량 용출되었을 때 수증농도가 1.0 ppm이 되도록 입제량을 계산하여 달아넣었다. 비이커를 밀봉하여 25°C 항온에 보관하면서 일정한 시간간격을 두고 물시료 1 ml를 취하였다. 수증유효성분농도를 측정하고 용출율을 계산하였다.

입제와 수증의 유효성분 정량에는 HPLC(역상 column, 이동상 80% methanol 수용액, absorbance detector 280 nm)를 사용하였다.

결과 및 고찰

증량제별 용출속도

각 입상증량제의 흡유가는 Table 2, 3 및 4와 같았다. Talc의 경우 조립한 후 소결시킨 공립의 강도가 작아서 취급시 약간의 분말이 생성되었으나 다른 입상증량제는 실험에 지장이 없을 만큼 충분한 강도를 가지고 있었다.

Table 2. Absorption value of various granular carriers

Bentonite	Zeolite	Kaoline	Pyrophyllite	Diatom. earth	Talc
5.5	13.0	14.4	22.8	25.0	26.9

전기료에서 400°C 이상 가열하여 소결조제한 bentonite 공립은 수증에서 30일 이상 붕괴되지 않았다. Bentonite 공립의 흡유가는 소성온도 400°C 까지 약 20%를 유지하였으나, 400°C 이상에서는 소성온도가 높아질수록 급격하게 감소하여 800°C에

서 최저가 되었다가 다시 소폭 증가하였다. 이는 400°C 이상에서 bentonite가 구조적으로 변형되기 시작하여, 소성온도가 높아질수록 입자사이의 거대공극이 축소되어 미세공극으로 변하기 때문으로 추측되었다.

Table 3. Absorption value of bentonite granule with baking temperature

Absorption value(%)				
200	400	600	800	1000(°C)
19.2	20.0	8.6	3.5	5.0

고온에서 소성할 때 구조적 변형이 거의 없는 듯한 pyrophyllite를 bentonite와 혼합하여 조립하고 소결시킨 공립은 예상과 같이 pyrophyllite 함량이 증가할수록 흡유가가 증가하였으므로 pyrophyllite의 첨가에 의해 입자간의 거대공극이 점차 증가한 것으로 추론되었다.

Table 4. Absorption value of bentonite-pyrophyllite (BP) granule

Absorption value(%)			
BP20*	BP40	BP60	BP80
9.0	11.1	13.0	17.5

*bentonite granule containing pyrophyllite(20%)

이들 공립에 흡착된 KC-6620의 수중용출속도는 Fig. 1, 2 및 3과 같았다. 순수한 증량제로 조립하여 소결시킨 공립중 KC-6620에 대하여 용출지연효과를 보인 것은 bentonite뿐이었다. Bentonite 입체는 용출속도가 매우 완만하여 침적 21일후에도 수중에서 53%만이 용출되었으므로 단기용출지연제로는 부적당하였다(Fig. 1). Kydonieus⁹⁾는 다공성물질을 이용한 제제의 용출량은 시간의 제곱근($t^{1/2}$)에 비례하여, 초기에 용출량이 많았다가 서서히 작아진다고 하였는데, bentonite 소결공립에 흡착된 KC-6620의 경시적 용출량을 회귀계산한 결과 ($KC-6620 \text{ released}(\%) = 12.2460t^{0.4707}$, $r=0.9981$)로 나타나서 용출속도가 bentonite의 다공성에 기인함을 알 수 있었으며, bentonite의 공극률 혹은 공극의 크기가 KC-6620의 용출을 크게 억제하는 것으로 판단되었다. 입상 bentonite에 흡착된 KC-6620의 수중용출속도는 소결온도가 높아질수록 완만해져서, 소결온도 상승에 따른 공립의 흡유가 감소와 밀접한 관계를 보였다. 소결온도가 600°C 이상인 공립에 흡착된 KC-6620은 용출경향이 유사하였으며, 16일후에도 용출율이 40%이하였다. 소결

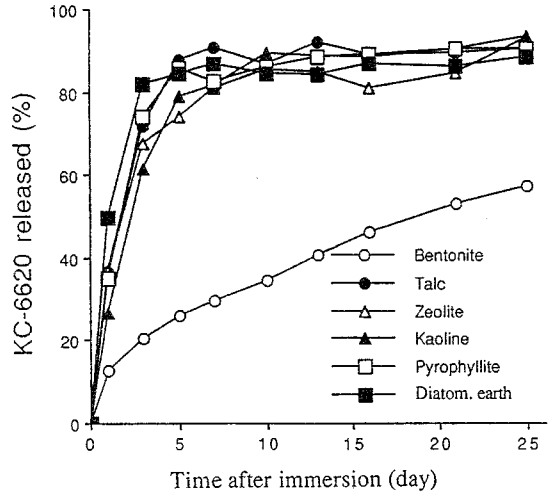


Fig. 1. Effect of carrier on the release of active ingredient from granular formulation 10g KC-6620 kg⁻¹.

온도 500°C 공립으로 제제한 입체는 초기용출속도가 느리고 비교적 일정하였으나 16일후의 용출율이 66%로 매우 낮았다. 소결온도 400°C 공립에 흡착된 KC-6620은 초기에 용출량이 많았으며, 침적 10일후에는 더이상의 유효성분용출이 거의 없어서 용출기간이 매우 짧았다(Fig. 2).

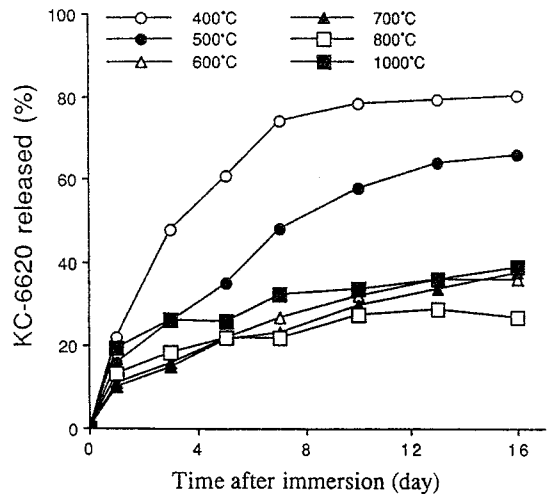


Fig. 2. Effect of baking temperature of bentonite on the release of active ingredient from bentonite granular formulations containing 10g KC-6620 kg⁻¹.

Pyrophyllite 혼합비가 증가할수록 BP 공립에 흡착된 KC-6620의 용출속도가 증가하였으며, 입제간 용출을 차이는 침적 16일 전후에 전유효성분량의 10-15%에 달하였다. BP20 입제는 용출속도가 완만하고 일정하여 용출지속기간이 30일 이상이었다. 반면에 pyrophyllite가 60% 혼합된 BP60 입제는 용출속도가 비교적 일정하였으며, 수중에서 5일후에 46%, 20일후에는 85% 이상이 용출되어 제제목표에 근접하였다(Fig. 3).

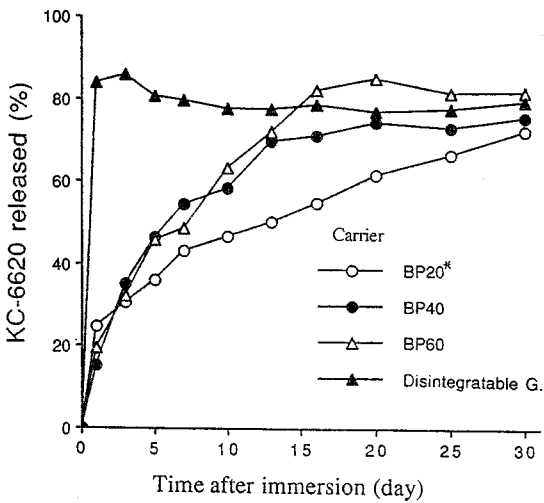


Fig. 3. Effect of carrier on the release of active ingredient from granular formulations containing 10g KC-6620 kg⁻¹.

*bentonite-pyrophyllite mixture (pyrophyllite 20% added)

PEG가 부제로 첨가된 입제의 용출속도

분자량이 작은 PEG는 상온에서 액상이나 분자량이 1000을 넘어서면 고체가 되는데, 모두 수용성이면서 분자량이 증가할수록 물에 용해되는 속도가 다소 늦어진다. 따라서 물에 난용성인 원재와 혼합하여 입제를 제제할 경우 PEG를 첨가하지 않은 입제보다 용출속도가 증가할 것이며, 분자량이 작고 액상인 PEG는 분자량이 크고 고상인 PEG보다 원재의 용출을 더욱 용이하게 할 수 있을 것으로 예상되었다.

소결온도가 1000°C인 bentonite 공립에 흡착된 KC-6620의 용출속도를 증가시키기 위하여 분자량이 각각 다른 PEG를 첨가한 bentonite 입제의 수중 용출속도는 상온에서 액상인 PEG400과 상온에서 고체이나 용점이 낮은 PEG1000에는 거의 영향을 받지 않았다. 용점이 49°C 이상인 PEG2000과 PEG6000은 초기용출속도를 크게 증가시켰으나 침적 후 20일까지 유효성분 전량을 용출시킬 수 없었다(Table 5). 이는 PEG400과 PEG1000의 경우 액체상태에서 점성이 작아서 bentonite 공립의 미세공극까지 용이하게 침투하므로 확산에 의한 용출이 어려운 반면에, PEG2000과 PEG6000은 용융된 상태에서도 점성이 크고 제제과정중에 부분적으로 냉각되므로 일부가 공립표면에 피복되어 용출이 용이해지는데 원인이 있는 것으로 판단되었다.

Table 5. Effect of polyethylene glycol on the release of KC-6620 from bentonite granular formulation containing 10 g KC-6620 kg⁻¹.

Adjuvant	Percent KC-6620 in water at indicated days after immersion				
	1	3	7	13	20
PEG400	16	27	41	51	64
PEG1000	20	29	38	49	55
PEG2000	33	59	67	69	68
PEG6000	29	56	79	83	78

PEG가 첨가된 BP입제는 공립의 종류와 첨가된 PEG의 분자량에 따라 용출경향이 다르게 나타났다. BP20 입제는 PEG의 첨가에 의해 용출속도가 증가하였는데, PEG의 분자량이 작을수록 용출이 더욱 용이하였다. BP20 입제와 비교할 때 흡유가가 더 크고 용출속도도 더 빠른 BP40 입제는 PEG의 분자량과 무관하게 용출속도가 약간 증가하였다. 반면에 BP60 입제중 PEG6000이 첨가된 입제

는 첨가되지 않은 입제보다 용출속도가 감소하였다 (Fig. 4). 따라서 공립의 흡유가 혹은 공극의 크기가 작아서 원제의 확산속도가 느린 입제는 PEG에 의해 용출이 조장되지만, 흡착된 원제의 확산속도가 빠른 공립에서는 분자량이 크고 고체상태여서 수용해속도가 다소 느린 PEG에 의해 용출이 지연된 것으로 추론되었다.

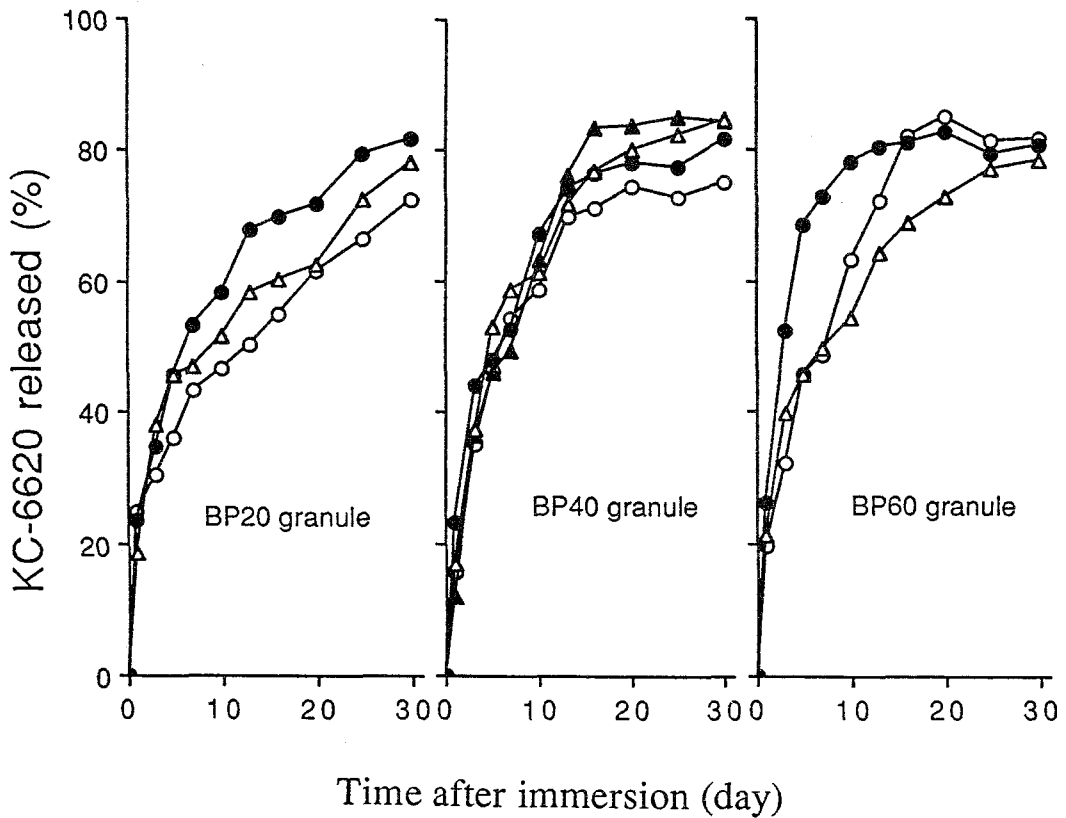


Fig. 4. Effect of PEG on the release of active ingredient from BP granular formulations containing 10g KC-6620 kg⁻¹.

○ : PEG not added, ● : PEG 400, ▲ : PEG 2000, △ : PEG 6000

BP40 입제는 PEG400의 첨가비가 증가할수록 용출속도가 증가하여 PEG에 의한 용출촉진효과가 확인되었다(Fig. 5).

입제의 유효성분함량과 용출속도

BP40입제는 제제중 유효성분함량이 높을수록 용출속도가 완만해져서 제제농도에 따른 입제의 표면

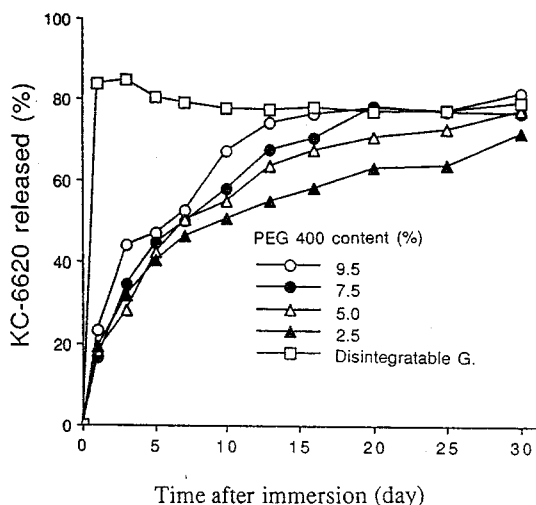


Fig. 5. Effect of PEG 400 content on the release of active ingredient from BP 40 granular formulations containing 10g KC-6620 kg⁻¹.

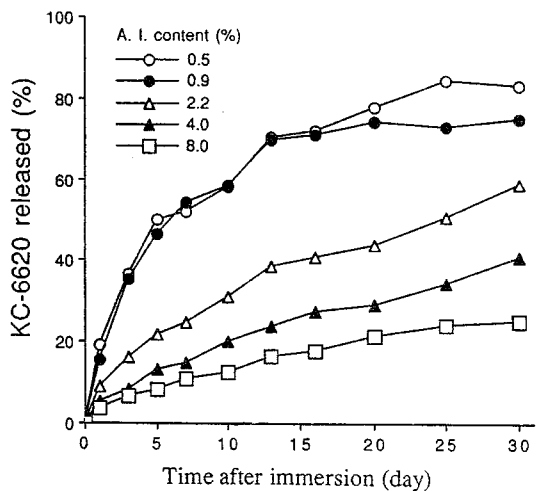


Fig. 6. Effect of active ingredient content on the release of KC-6620 from BP40 granular formulations.

적 증감이 용출속도변화의 가장 큰 요인이었다 (Fig. 6). 그러나 실제 포장조건을 감안할 때 정제되어 있는 수중에서는 수용해도가 작은 유효성분이 입체로부터 용출되어 토양에 흡착되기 전까지 확산

될 수 있는 면적에는 한계가 있으므로, 제제농도를 높일 경우 유효성분의 국부적인 농축현상이 우려되었다. 따라서 KC-6620 용출지연제제의 연구에 고농도입제를 사용할 경우 적절한 제제농도의 결정을 위한 여러가지 연구가 진행되어야 할 것으로 생각되었다.

요 약

수용해도가 2.53 ppm인 KC-6620을 수중용출기간이 20일 정도인 입제로 제제하기 위하여 원제에 대한 용출지연효과가 가장 큰 다공성 증량제를 선발하고, PEG를 부제로 첨가한 흡착식 입제를 제제하여 실내에서 수중용출속도를 측정하였다.

1. 다공성 증량제중 KC-6620에 대하여 용출지연효과를 나타낸 것은 bentonite 소결공립이었으나 수중에 침적 20일후의 용출율이 매우 낮았다.

2. Bentonite에 pyrophyllite를 혼합하고 조립한 다음 소결시킴으로써 흡유가가 증가하였으며, 이 공립으로 제제한 KC-6620 입제의 수중용출속도도 증가하였다. BP60 입제의 경우 침적 20일후에 85% 이상의 용출율을 보여 시험한 입제중 단기용출지연제제로 가장 적합하였다.

3. BP입제는 PEG를 부제로 첨가하여 용출속도를 증가시킬 수 있었으며, PEG의 첨가비가 공립의 흡유가까지 증가할수록 용출속도도 증가하였다.

4. BP40 입제는 입제중의 유효성분함량이 높을수록 수중용출속도가 느려져서 제제농도가 용출속도를 좌우하는 가장 큰 요인이었다.

참고문헌

1. 조광연 등(1990) : 치환 1, 2, 4-옥사디아졸 유도체 및 그의 제조방법, 공개특허공보, 공고번호 90-3271.
2. 조광연 등(1988) : 신규농약개발을 위한 스크리닝 체제 확립, 과학기술처 보고서, 488.
3. Kozo Tsuji(1982) : Controlled release pesticides formulation, J. Pesti, Sci., 7, 539.

4. Collins, R.S. and Doglia, S. (1973) : Concentration of pesticides slowly released by diffusion, *Weed Science*, 21, 343.
5. Stokes, R.A., Coppedge, J.R. and Ridgway, R.L. (1970) : Chemical and biological evaluation of the release of aldicarb from granular formulations, *J. Agr. Food chem.*, 18, 195.
6. Osgerby, J.M. (1975) : The release of cyanatryn from a controlled-release formulation into flowing water, *Pesti. Sci.*, 6, 675.
7. Kassem, Sh.M.I., Nassef, O.B. and Awad.O.M. (1985) : Controlled release aldicarb-polymer formulations, *Alex. J. Agric. Res.*, 30, 1513.
8. 유주현, 이병희, 조광연 (1992) : 유용성 접결제를 이용한 수중용출지연입제의 제제, *한국농화학회지*, 35, 76.
9. Seaman, D. and Warrington, R.P. (1972) : Slow release pirimicarb granular formulations : measurements of release rate under field conditions, *Pesti. Sci.*, 3, 799.