



제 23 차 International EUDRAGIT Workshop 1994 참가기

김 윤 지
축산물이용연구부

축산물이용연구부에서 수행하고 있는 “미세피복 기술을 이용한 사료및 식품 소재개발에 관한 연구”과제와 관련하여서 피복기술에 관한 기술을 습득하고자 coating materials를 생산하는 세계적인 회사인 Röhm company(Darmstadt, Germany)가 주최한 Annual workshop 1994에 참가하였다. 식품업계에서도 피복기술을 이용하고 있으나 일부의 flavor, vitamin등에 한정되어 사용도가 그다지 높지 않은 실정이나, 제약업계에서는 매우 발달하여 있다. 식품과 제약은 제조공정이나 이용에 있어서 많은 차이가 있으나 피복기술에 관한 기본적인 것은 공유할 수 있다고 사료되어 참가하게 되었다. 5월 3-5일까지 독일 Darmstadt에서 27개국으로부터 모두 45명이 참가한 이 Workshop에는 참가자들의 대부분이 제약회사의 연구소에서 근무하거나 대학교수(약학과)들이었으며, 식품분야에서는 본인이 유일한 참가자였다. 사용언어는 영어였으며 대부분의 참가자가 언어에 문제가 없었으나 Israel 등 몇개국의 참가자들이 discussion을 하는 동안 어려움을 겪었다. Workshop 내내 Research center, Customer Service, Marketing에 종사하는 직원들 대부분이 참여하여 자신들도 공부하면서 참가자들의 질문에 성의를 다하여 답변을 해주었고, 그런 질문으로부터 자사제품의 문제점을 실질적으로 파악하고 그 이용범위를 넓히기 위하여 기본적인 연구를 철저히 함으로서 customer들에게

자사제품의 사용기술을 제공하고 있었다. 아울러 그들은 매년 열리고 있는 workshop을 신규 직원들에게 대한 교육의 기회로 효율적으로 이용하고 있었다. Röhm company의 경쟁상대는 일본의 신월화학공업주식회사인데 한국의 제약회사들은 주로 일본사의 제품을 이용하고 있다. 그들의 목표는 경쟁사국인 일본의 시장을 장악하는 것이 그 어떤 나라의 시장에서 경쟁보다 우선이며 그들 제품의 우수성을 보여주기 위하여 매우 중요하다고 생각하고 있었다.

workshop동안 다루어진 내용을 모두 지면에 실을 수는 없으므로 비교적 기본적인 내용을 간략히 적어보기로 하겠다.

첫째날에는 Welcome and Opening Remarks를 시작으로 하여 Dr. Lehman의 강의로 이어졌는데 그는 연구분야의 총책임자로 Coating이론과 기술에 관한 논문과 서적을 활발히 발표하고 있으며 그 분야의 권위자로 “How to change from Organic to Aqueous Film Coating”이라는 주제에 관하여 강의 하였다. 얼마전에 우리나라에서도 한동안 떠들썩하였던 징코민 사건에서와 같이 추출시 사용용매의 잔류성과 coating material의 용해시 사용한 유기용매의 잔류문제로 제약회사들이 바빠 aqueous film coating으로 전환하고 있는 실정인데, 이런문제와 더불어 환경문제와 관련하여 유기용매의 사용을 지양하고 있음을 강조 하였다. 유기용매

대신 물을 이용하여 피복을 할 경우 장점으로서는 ① No inflammability, No flame proof installation, ② No toxic risk, ③ No residual organic solvent in films, ④ No air pollution, ⑤ Lower viscosity of polymer dispersions, higher concentration of coating formulations 등이었다. 단점으로는 ① Selection of polymers to MFT(minimum filmforming temperature), ② Higher evaporation energy of water, ③ Penetration of water into cores, ④ Sensitivity of dispersions to heat, electrolytes and high shear forces, ⑤ Microbial growth, ⑥ Registration 등이었다.

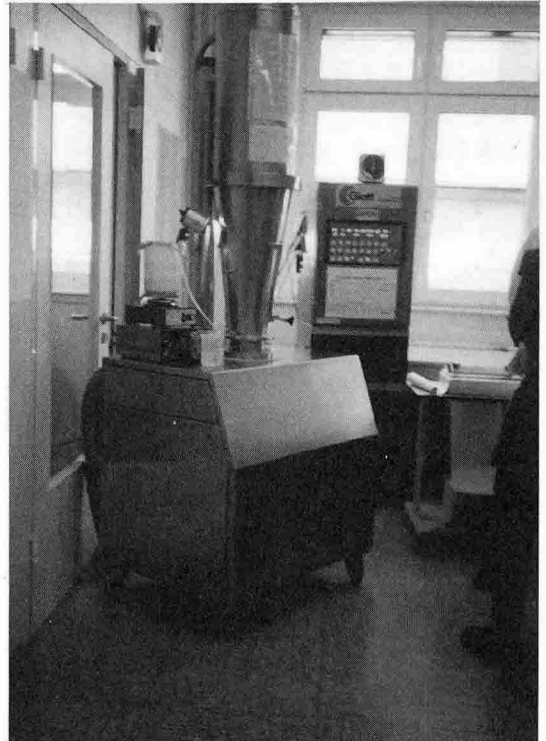
Rohm company의 상품명은 Eudragit라고 하는데 이회사 제품으로 controlled release의 작용을

있는데, 이회사 제품의 문제점은 coating시 고도의 기술을 요구한다는 것이다. 실제로 우리나라의 모 제약회사에서 사용을 시도하고 있으나 기술적인 문제로 어려움을 겪고 있다고 하였다. 이와 같은 controlled release coating도 MFT를 조절하기 위하여 적절한 plasticizer의 사용이 중요하며, 피복제의 조성에서 active ingredients의 dissolution rate는 polymer의 permeability, dispersions의 mixing proportions, coating 겹질의 두께에 의하여 좌우된다. Controlled release coating 제품은 지속적으로 일정하게 active ingredients을 방출하게 하는 것이 중요하며, 제품의 용도에 따라 specific release profile을 위하여 polymer등을 조합하기도 한다. Enteric coating의 효율적인 사용은



Glatt WSG5을 사용하여 Enteric coating을 실시하는 과정

하는 polymer의 성능은 제약업계에서는 잘 알려져



Fluid bed dryer(Glatt GPCG1)를 사용하여 Sustained release pellets를 제조하는 과정

pH조건에 의하여 coating이 붕해되어 위장조건에

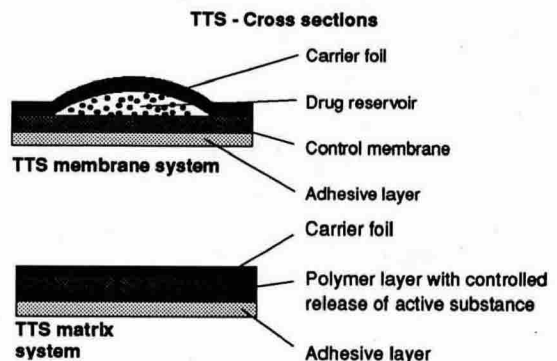
서 active ingredients의 손실이 지대하거나 다른 성분들과 반응하여 좋지않은 결과를 초래할 수 있는 물질에 사용되어질 때이다.

오전 강의가 끝나고 점심식사 후 Röhm company의 실험실에서 ① Preparation of sustained release pellets in a fluid bed dryer(Glatt GPCG 1), ② Preparation of enteric coated particles in a Glatt WSG5, Tableting of coated particles, ③ Determination of the surface area of small particles에 관한 demonstration이 이루어졌다. 참가자들은 3 group으로 나누어져 차례로 오전 강의와 관련되는 위와 같은 내용에 관한 실습을 교대로 실시하였다. 본인과 같은 group의 참가자들은 Denmark, Israel, Netherland, Phillipine, Sweden, Taiwan 에서 왔고, 남자 7명과 여자 5명으로 이루어졌다. Demonstration동안 평소에 가지고 있던 의문점 등을 강사들에게 묻기도 하고 참가자들이 서로 같은 분야에 종사하고 있기 때문에 참가자들간에 조언을 교환할 수도 있는 유익한 시간이었다. Demonstration이 끝난 후 저녁 7시부터 Happy hour라는 제목하에 자유롭게 친목을 도모하는 자리가 이루어졌다. 독일 사람들은 미국인에 비하여 웃음이 많지 않았으나 좀더 섬세한 일면이 있다고 느꼈다. 풍습과 언어가 다른 여러나라의 사람들이 모두 한자리에서 즐거워하였고 서로 좀 더 많은 이야기를 하려고 노력하는 것 같았다.

둘째날에는 새롭게 사용되어지는 coating material의 사용시 quality assurance와 registration에 필요한 제반사항에 대한 강의를 시작으로 enteric coating, drug release near colon coating에서의 품질에 관한 사항을 강의하였다. Enteric coating의 목적은 protection of the active ingredients, protection of the stomach, repeat action dosis forms, and targeted tropical treatment of the intestine 등이다. Enteric properties에 미치는 요인들은 ① Amount of polymer applied, ② Hydrophilicity of plasticizer, ③ Excipients(talc, Mg-stearate, titanium dioxides), and ④ Coating

parameters(esp. product temperature)로서 이런 모든 요인들이 적합하여야 의도하는 효과를 낼 수 있다.

최근에 제약회사들이 크게 관심을 가지고 있는 TTS(transdermal therapeutical systems)에 관한 강의중에는 많은 참가자들의 질문이 이루어졌는데 이는 관심도가 얼마나 큰지를 반영하는 것이었다. TTS방식에 의한 제품으로는 국내 모회사에서 판매하고 있는 멀미약의 일종인 키미테가 그 실례로서 최근 화학연구소의 한 연구팀에 의하여 당뇨병 환자에게 인슐린주사 대신 피부에 부착하여 인슐린을 투여하는 제품이 개발되어졌는데 이 또한 TTS 방식을 이용한 coating 제품의 일종이라고 한다. 이와같은 제품의 경우에는 일정한 속도로 active ingredients가 침투되어야하는 일종의 controlled release방식이다. TTS matrix system은 그림과 같이 adhesive layer는 피부에 직접 붙이는 부분이기 때문에 피부에 문제를 일으키지 않아야 하며 control membrane의 역할과 controlled release를 위한 polymer의 역할은 같다고 볼 수 있다. Controlled drug release에서 고려해야 할 중요한 인자로는 ① Initial concentration, ② Thickness of the matrix layer, ③ Polymer 등이다.

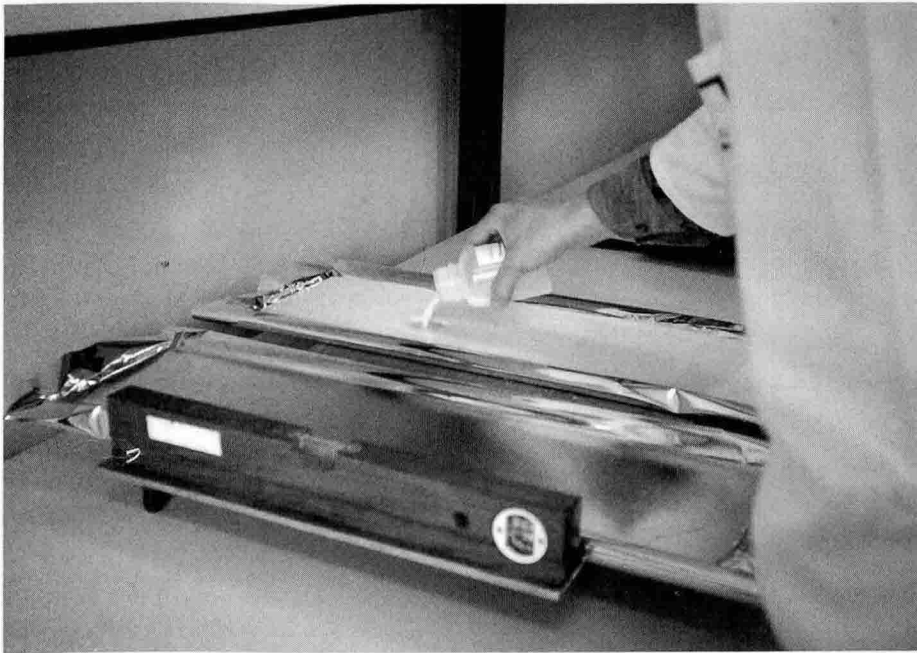


TTS membrane, TTS matrix systems의 단면도

오전 강의가 끝난 후 새로 건설중인 공장 방문시간이 있었는데 Aqueous coating material 생산을 염두에 두고 위생적인 측면을 크게 강조한 공장이었다. 유기용매를 사용한 제품의 경우 미생물오염의 우려가 거의 없으나 물을 사용한 제품에서 미생물의 오염은 가장 주의해야 할 문제이다. 다시 실험실로 돌아와서 45분씩의 demonstration이 진행되었으며 그 내용은 다음과 같았다. ① Enteric coating with C & K-Dry enteric blends in a conventional pan, ② Enteric coating of tablets with aqueous dispersion in the Accela-Cota 10, ③ Preparation of TTS with Eudragit dispersions and Plastoid adhesives.

둘째날 저녁시간은 주최측의 호의로 비스마르크의 80번째 생일을 기념하기 위하여 주민들이 세웠다는 Auerbach라는 거의 폐허가 된 성과 주변을 돌아보았는데 주위 경치는 무척이나 아름다웠다. 그리고는 그 성 바로 옆에 위치한 restaurant에서 workshop동안 가장 즐거운 시간을 가졌다.

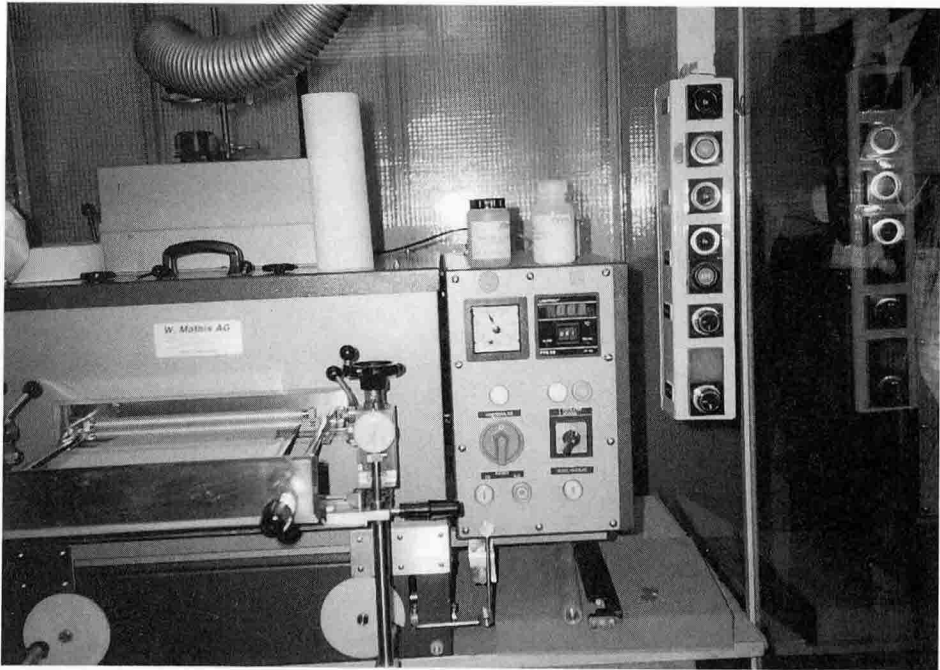
마지막 날인 세째날은 group별로 토론 시간을 가졌는데 참가자들이 가장 관심있는 분야 3가지를 선정하여 그부분의 전문가들이 토론을 주재하면서 질문에 대답하는 형식으로 이루어졌는데 때로는 참가자들끼리 서로 질문을 주고 받기도하고 좌장보다 더 확실한 답변을 하기도 하였으며 Eudragit 제품의 문제점을 강하게 지적하기도 하였다. 토론 주



TTS의 polymer층을 간이로 제조하는 과정

제는 다음과 같았다. ① Coating on tablets and small particles, ② Sustained release tablets, TTS and Hydrophilic adhesives, ③ Quality as-

surance. 주최측에서 준비한 점심을 끝으로 workshop을 마치고 Coating machine을 생산하는 Glatt company를 방문하기 위하여 기차를 타고



TTS의 polymer층의 Drying 시 사용하는 실험실 규모의 기계

Switzerland Bassel역까지 간뒤 다시 taxi를 타고 Glatt company가 위치한 독일 Binzen이라는 아주 조그만 마을까지 갔다. 시골냄새가 물씬나는 곳이었고, 묶었던 hotel은 주인이 거의 모든 일을 손수 하고 있는 작은 hotel이었는데 요금이 싼 것이 좋았다. 출장내내 본의 아니게 출장비에서 허용된 숙박비의 2-2.5배 되는 hotel을 이용하였기 때문에 적자가 매우 컸는데 출장 동안 유일하게 출장비 내에서 숙박비를 해결할 수 있는 곳이었다.

다음날 Fluid bed drying type뿐만 아니라 각종 형태의 coating machine을 생산하는 Glatt company를 방문하여, 대장장이로 출발하여 여러나라에 7개의 회사를 설립한 창립자 Mr. Werner Glatt를 만나 인사를 나누고 난 뒤 General sales & marketing manager인 Mr. klaus D. Eichler로

부터 우리가 갖고 있는 Uni Glatt 사용의 문제점 등 coating 전반에 관한 조언을 들었다. 그는 그들이 팔고 있는 기계에 관한 것 뿐만 아니라, 그들의 기계를 세계 각국에 팔고 있기 때문에 어떤 사람들이 무엇에 coating기술을 적용하려고 하는지에 관한 것도 많이 알고 있어서 아직 상품화되지 않은 것에 관한 정보도 얻을 수 있었다. 방문자의 질문에 성심 성의껏 답변을 해주었고 그들이 관여하지 않는 분야의 정보도 정보도 제공을 해주어 많은 도움이 되었다. Mr Eichler와의 토론을 마치고 아시아지역의 Sales를 담당하고 있는 Mr. Werner Fromm의 안내를 받아 공장을 돌아 보았는데 겉으로 보이는 규모는 그다지 크지 않았으나 모두들 열심히 일하고 있음을 느낄 수 있었다.