약 제 학 회 지
J. Korean Pharm. Sci.
14(4) 170~177 (1984)

분무건조법으로 제조한 Carboxy Methyl Ethyl Cellulose 피복입자에 대한 Mineral Silicates의 영향

민신홍 · 양중익 · 권종원 · 유봉규
동아제약 중앙연구소

Effect of Mineral Silicates on Preparation of Spray Dried Agglomerates with CMEC

Shin Hong Min, Joong Ik Yang, Jong Won Kwon, and Bong Gyu Yu

For the purpose of improving the fluidity of enteric-coated powders, various mineral silicates were added during spray drying process.

Aqueous slurries of cimetidine, mineral silicates containing CMEC (carboxy methyl ethyl cellulose) were spray dried using a centrifugal wheel atomizer.

The finely agglomerated powders obtained by this process were flowing as opposed to the original powders.

The effect of four mineral silicates (colloidal silica, talc, bentonite, and kaolin) on the micromeritic properties and dissolution profiles of spray dried agglomerates were examined.

분무건조기술은 순간적 열교환으로 인하여 건조속도가 다른 방법에 비하여 신속하므로 열에 약한 식품 의약품등의 건조에 널리 이용되어지고 있다. 또한 이 기술은 의약품의 microcapsule 및 agglomerate 제조에 응용되기 시작하므로서 새로운 주목을 받으며 이에 관한 많은 보문이 발표되었다.[1~4]

Kornblum[5]은 isobutylallylbarbituric acid를 분무 건조하여 제조한 microcapsule을 지속성제제로 응용을 시사하였으며 Kawashima[6] 등은 난용성 약품의 용해도 증가목적으로 이용가능하다고 보고하였다.

본 연구에서는 cimetidine을 model drug으로 하여 장용성 powder를 제조하였으며 이 때 mineral silicate를 첨가하여 그에 따른 분무건조물의 약제학적 물성 및 용출에 대한 영향을

Central Research Loboratories, Dong-A Pharmaceutical Company

보고코져 한다.

실 험 방 법

시약—Cimetidine(Labatek Pharm. Co., Italy), ammonia water(EP, Wako Chemical) carboxy methyl ethyl cellulose(Freund), colloidal silica (USP, Freund), bentonite (NF, Wako Chmical), talc (USP, Kanda), kaolin(USP), hexane(GR) C-hexane(GR) 인산이수소칼륨(EP), 수산화나트륨(EP).

기구—Spray dryer(Niro Atomizer), particle size analyzer(Seishin SKN-1000), true densitometer(Seishin FIT-3000), scanning electron microscope(Nihon Denshi JMS-SI), microscope(Olympus BH), dissolution tester, mechanical stirrer, pump, UV spectrophotometer(Pye Unicam SP8-100)

분무건조물의 제조—5%암모니아수 600m*l*에 carboxy methyl ethyl cellulose(CMEC) 48g을 가하고 교반하여 완전히 녹인 다음 cimetidine 48g을 가했다. mechanical stirrer로 600rpm에서 5분간 교반하여 균일하게한 후 colloidal silica, 벤토나이트, 카올린, 탈크를 48g 가하고 다시 5분간 교반하여 균일한 slurry를 형성시켰다(Fig. 1). 이때 colloidal silica 등의 첨가제를 가하지 않은 formulation도 제조하였다.

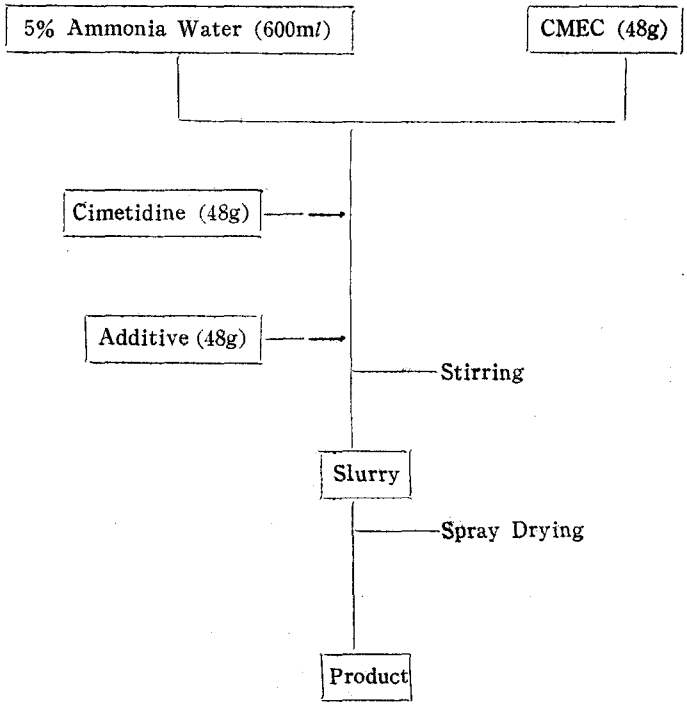


Figure 1—Schematic diagram for spray drying procedure.

이 slurry를 20m*l*/min의 속도로 centrifugal wheel atomizer에 feeding 하고 wheel의 회

전속도는 25000rpm으로 고정하였다. drying chamber의 온도는 150±10°C로 하였으며 cutlet air의 온도는 90±5°C로 유지하였다. 건조된 product는 cyclon collector로 수집하였다(Fig. 2).

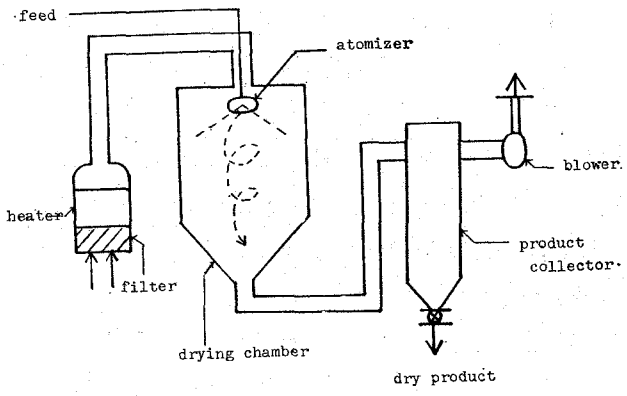


Figure 2—Apparatus for spray drying.

drying chamber diameter	: 800mm
atomizer diameter	: 45mm
inlet temp.	: 150°+10°C
outlet temp.	: 90°+5°C
atomizer rotation	: 25,000rpm
feed rate	: 20ml/min.

분무건조물의 물성측정—소량의 시료를 isoamyl alcohol 중에 현탁시키고 sonicator로 완전히 분산시킨 다음 particle size analyzer를 이용하여 침강속도법으로 입도분포를 측정하였다 비중은 true densitometer를 사용하였으며 표면상태관찰은 시료에 약 60nm 두께의 gold coating을 한 후 scanning electron microscope로 촬영하였다. 안식각은 직경 10cm의 원반 위에 시료를 서서히 퇴적시켜 그 경사각을 측정하였다.

용출시험—cimetidine 분말 및 분무건조물을 KP Ⅳ 용출시험법 제 1 법에 준하여 실시하였다. 용출시험액은 붕해시험 제 2 액 1000ml로 하여 37.0±0.5°C를 유지하였고 시료의 양은 cimetidine 100mg 해당량을 사용하였다. basket의 회전속도는 100rpm으로 하였으며 탈지면으로 끝부분을 막은 피펫으로 매회 5ml 채취하여 적당히 희석하여 UV흡광도로 정량하였다. 시험도중 검액채취로 인한 실험액의 용량감소는 즉시 보충하여 전체 용량을 일정하게 해 주었다.

결과 및 고찰

분무건조물의 제조—Fig. 2에 나타낸 spray dryer를 이용하여 제조한 분무건조물을 현미경으로 500배 배율로 촬영한 사진은 Fig. 3과 같다.

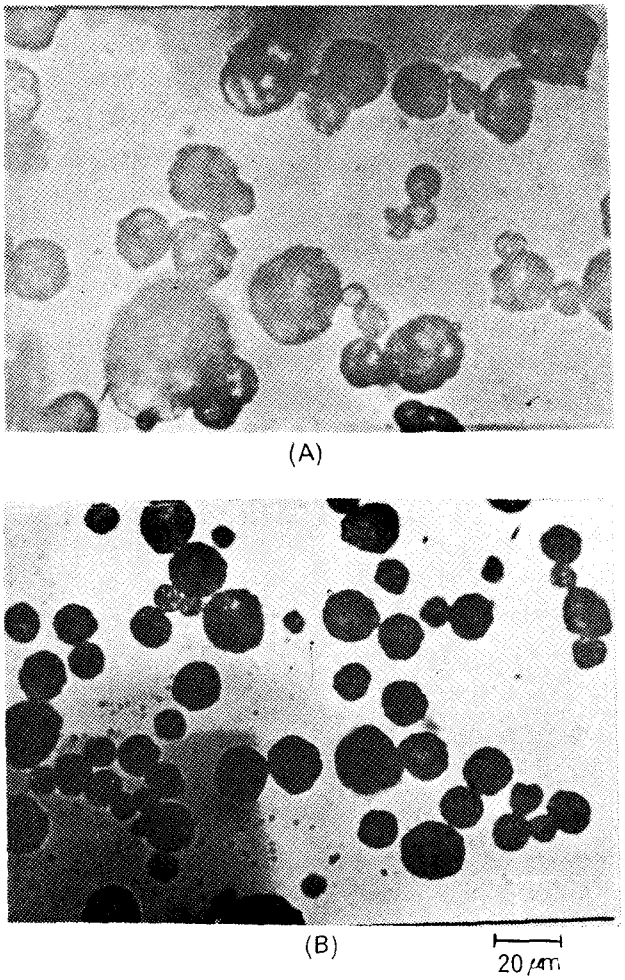


Figure 3—Microscopic photographs of spray dried products.
Key : A, without additive;
B, with colloidal silica as additive.

Mineral silicate의 첨가로서 sphericity가 우수하며 입도분포가 균일한 분무건조물을 얻을 수 있었다.

분무건조물의 물성—Cimetidine을 CMEC로 피복시키고 이 때 colloidal silica, 벤토나이트 카올린, 탈크 등을 첨가제로 사용하여 제조한 분무건조물의 평균입자경, 안식각 및 진비중을 Table I에 나타내었다.

평균입자경은 CMEC만으로 분무건조했을 때 37.3μm로 가장 컸으며 mineral silicate를 사용하면 작아지는 것을 알 수 있다. 특히 colloidal silica를 사용할 때 17.2μm로 가장 작았다 이는 건조도중 용매의 증발에 따라 CMEC가 점성을 띠기 시작할 때 mineral silicate가 그 표면에 부착하여 점착방지효과를 나타내기 때문으로 사료된다[7].

Table I —Micromeritic Properties of Spray Dried Products

Additive	Diameter (μm)	Angle of Repose (degree)	True Density (g/cm^3)
Colloidal Silica	17.2±1:79	30.7±1.3	1.59
Bentonite	26.1±2.54	39.0±1.9	1.47
Kaolin	35.2±2.62	50.3±1.1	1.54
Talc	26.9±3.21	41.3±1.3	1.45
No Additive	37.3±3.54	52.3±1.9	1.31

또한 안식각은 첨가제 없이 제조했을 때 52.3°로 유동성이 나쁜 반면 mineral silicate를 가하여 제조한 경우는 카올린을 제외하고 전반적으로 유동성이 향상되었으며 특히 colloidal silica를 첨가제로 할 때 가장 우수하였다.

입도분포도—Particle size analyzer에 의하여 측정한 입도분포도를 Fig. 4에 나타내었다. colloidal silica를 가한 분무건조물이 가장 균일한 분포를 나타내는 반면 CMEC 만으로 제조한 것은 가장 넓은 분포를 나타내었다.

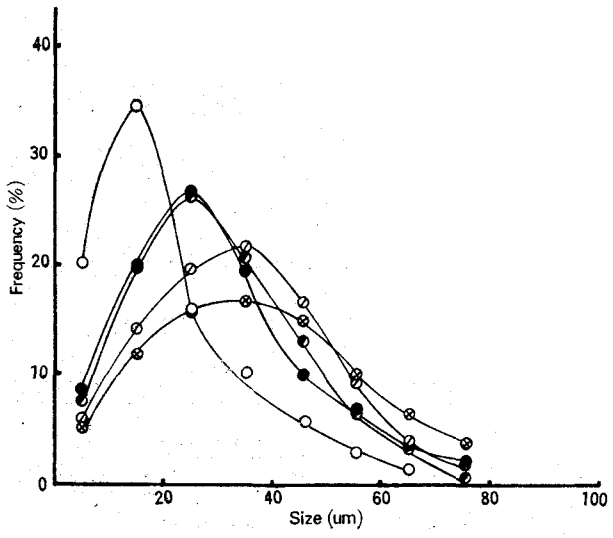
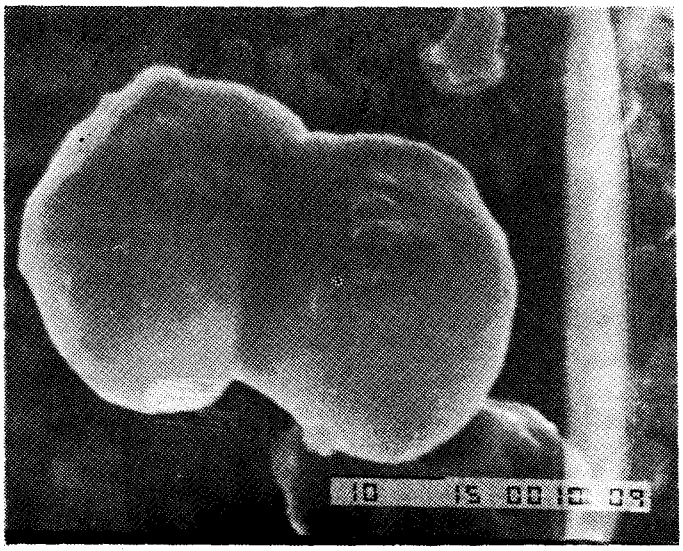


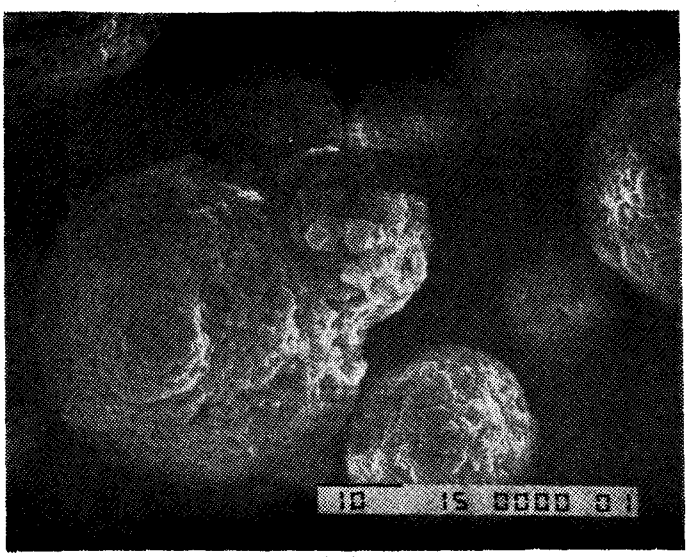
Figure 4—Particle size distribution of the spray dried products.
Key : ○, colloidal silica; ●, bentonite; ◐, talc; ⊖, kaolin; ⊗, no additive

Scanning Electron Microcopy—CMEC만으로 분무건조시킨 것은 입자들간의 강한 점착현상을 나타내며 표면이 평활한데 비해 mineral silicate와 함께 제조한 분무건조물은 표면이

매우 거칠으나 점착현상은 비교적 적음을 알 수 있다(Fig. 5).



(A)



(B)

Figure 5--Comparison of surface structure by scanning electron microscopy
Key : A, without additive; B, with colloidal silica as additive.

또한 첨가제 중에서도 colloidal silica의 경우가 가장 표면의 거칠음이 심하였다(Fig. 6).

용출시험—KP IV 붕해시험법의 제2액을 시험액으로 하여 용출시험을 한 결과를 Fig. 7에 나타내었다. CMEC만으로 분무건조시킨 것이 가장 늦은 용출거동을 보이고 colloidal silica와

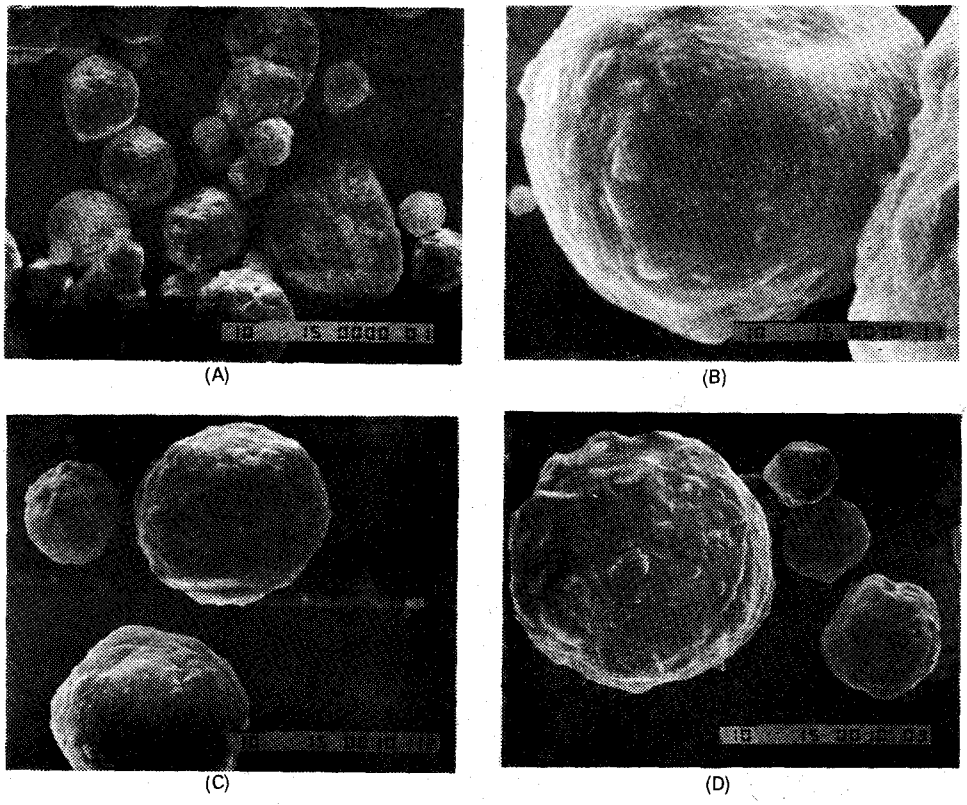


Figure 6—Scanning electron microscopic photographs of spray dried products with additives
Key : A, colloidal silica; B, bentonite; C, kaolin; D, talc.

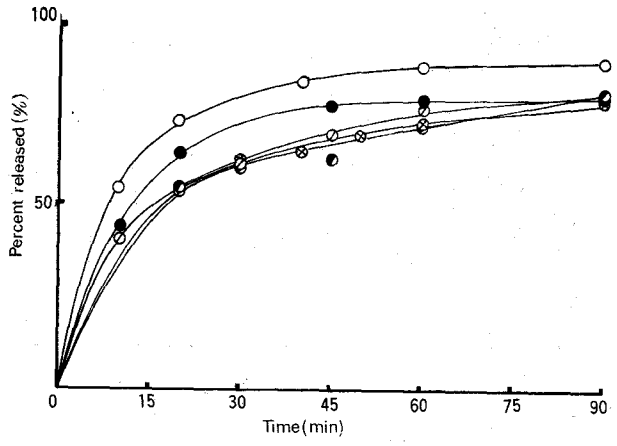


Figure 7—Dissolution profiles of spray dried products in simulated intestinal fluid
Key : ○, colloidal silica; ●, bentonite; ⊖, talc; ◐, kaolin; ⊗, no additive.

벤토나이트를 첨가제로 사용한 것이 가장 빠른 용출을 보여주고 있다. 이는 colloidal silica와 벤토나이트의 경우 particle size가 가장 작은 것과 일치하는 것으로 보아 유효표면적의 증대에 기인한 것으로 사료된다.

결 론

1. 분무건조법으로 장용성 분말을 제조할 때 mineral silicate의 첨가로 인하여 입도분포가 균일하고 크기도 작은 분무건조물을 제조할 수 있다.

2. mineral silicate를 첨가하여 유동성이 좋은 분무건조물을 제조할 수 있으며 특히 colloidal silica가 가장 좋았다.

3. 분무건조된 장용성 분말의 표면상태는 mineral silicate를 첨가함으로서 입자간 점착현이 감소되었다.

문 헌

1) H. Seager, BP, 1,403,584(1972)
2) H. Seager et al., *Mfg. Chem. Aerosol News*, **47**, 27(1976)
3) A.F. Asker et al., *J. Pharm. Sci.*, **55**, 90(1966)
4) J.T. Fell et al., *Pharm. Acta Helv.*, **45**, 520(1970)
5) S.S. Kornblum, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 125(1969)
6) Y. Kawashima et al., *J. Pharm. Pharmac.*, **27**, 1(1975)
7) E.L. Rowe, U.S. Pat., 3,336,155(1967)