

수계 장용 정제 코팅에 관한 공정개선 및 효과

신강현·정노희[†]

충북대학교 화학공학과
(2005년 4월 14일 접수 ; 2005년 6월 29일 채택)

Process Improvement and Effect for Enteric Tablet Coating Using Aqueous System

Kang-Hyun Shin·Noh-Hee Jeong[†]

*Dep. of Ind. Chem., Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea
(Received April 14, 2005 ; Accepted June 29, 2005)*

Abstract : In this study, we have prepared three kinds of enteric tablet coating formulations for prevention the crack incidence and enhanced process improvement of enteric tablet using aqueous system. we determined the mechanical strength of three formulatons on the enteric film-coating process. The compared experiment of one-layer and two-layer (A), (B) coating treated having placebo tablets without breakline and logo. In result, the breaking force time of two-layer (B) film strength was found to increase 0.8min than two-layer (A). We confirmed the half reduction of working hour and the simplification in the one-layer coating process, and the coating troubles was solved as setting up a dehumidifier in inlet of coater. In result, we recovered that optimum running capacity(g/kg) of dehumidifier is 10g/kg and below.

Keywords : enteric tablet coating, crack incidence, coating formulations, film strength, one-layer coating

1. 서론

이상적인 장용성 제파 기제는 다음과 같은 특성을 지녀야 한다. 위액에 대한 저항성, 장액에 대한 감수성 및 침투성이 있어야 한다. 그리고 대부분의 코팅액 성분과 약물 기질과의 배합이 가능해야 하며, 코팅액으로서 안정성이 있어야 하고, 필름기제가 경시 변화를 일으키지 않아야 한다. 신체 내 위장의 pH는 1.0~3.5로 다양한데, 이는 음식물의 존재와 위장 내용물에 따라

다양하다. 그리고 소장의 pH는 3.8~6.6, 대장의 pH는 7.5~8.0이다[1]. 따라서 장용코팅은 pH4 이하에서 녹지 않고 pH 5 이상에서 녹기 시작하여 pH 7에서 거의 녹아야 한다. 현재 사용되고 있는 대부분의 장용 코팅물질은 이온화가 될 수 있는 카르복시기를 갖는 합성 중합체들이다. 낮은 pH에서는 카르복시기가 이온화되고, 따라서 고분자 코팅층이 이온화 되지 않아 불용성으로 되며, pH가 증가하여 5 이상이 되면 카르복시기가 이온화 되어, 고분자 코팅층이 분해되어 약물을 방출하게 된다[2].

본 연구에서는 코팅공정에서 자주 발생하는

[†] 주저자(e-mail : nhjeong@chnu.ac.kr)

코팅층 균열 문제를 해결하기 위해 3가지 장용 코팅용액을 제조하여 플라시보 정제에 분사실험을 한 후, 이 3종류의 코팅층에 대한 물리적인 낙하강도 및 압착강도 그리고 위액 침투율(%), in vitro 비교실험을 통해 장용 코팅층에 대한 가장 안정된 코팅 조성물을 확인함과 동시에 생산현장으로서의 적용 가능성을 확인하기 위하여 분사시간 및 용액 제조시간을 관찰하였고 공정 효율성에 대하여 검토하였다.

2. 실험

2.1. 플라시보 제조

플라시보 정제 제조에 사용된 원료[3]는 Table 1에 나타냈다. 위 Table 1의 원료들은 벨모양의 혼합기(Bohle GmbH Co. Germany)에서 10분간 원료를 혼합하였으며, 혼합된 총 배치규모는 2.25kg (0.75kg/batch)이다. 혼합된 원료들은 단발 타정기(Manesty Co., U.K)로 타정하였고, 개별 중량은 450.0mg이며, 타정된 정제의 경도 기준범위는 $\geq 80N$ 이다.

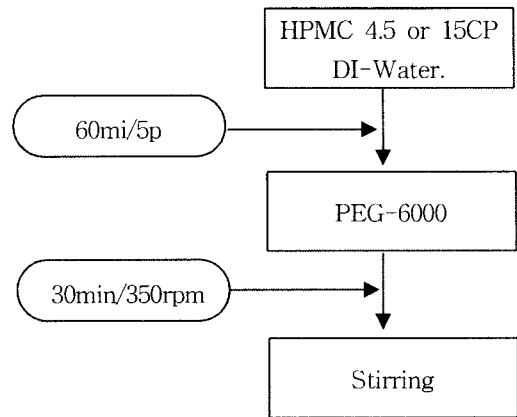
Table 1. Properties of Uncoated Placebo Tablet

Ingredient	mg/tab.
Lactose	300.000
Pancreatin granule	50.100
Corn starch	97.750
Magnesium stearate	2.150

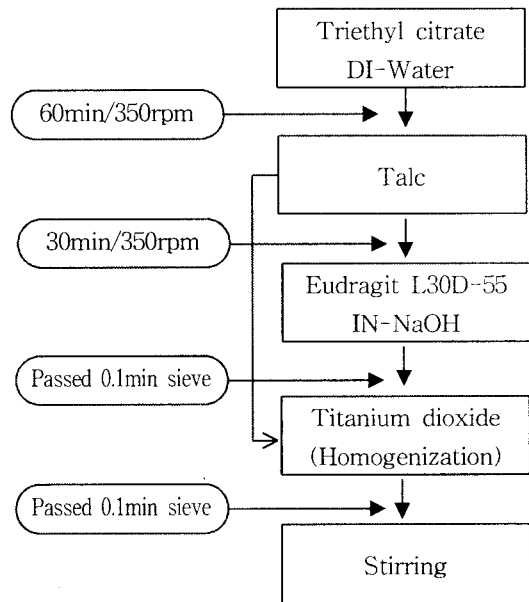
2.2. 코팅용액 제조

Scheme 1에 나타낸 바와 같이 HPMC (Hydroxypropyl methyl cellulose) 4.5 CP와 15 CP의 점도를 가진 중합체를 two-layer의 1차 코팅층에 적용하기 위해 코팅용액을 제조하였다 [4-6]. 1차 코팅에서는 분사 소요시간이 약 2시간정도 짧게 소요되었고, 바로 2차 장용 정제 코팅액을 제조하였다. 제조방법은 Scheme 2에 나타낸 바와 같이 정제수에 Triethyl citrate를 30분간 300~400rpm으로 혼합시킨 후 탈크를 넣고 30분간 추가 혼합한다. 혼합시킨 용액 중

일정부분을 취해 TiO₂를 넣고, 8,000~12,500rpm 속도로 30분간 균질화시킨 후 0.1mm 체로 통과시킨 Eudragit L30D 55와 혼합시킨 다음 탈크를 넣은 제조용액에 투입하고 30분간 300~400rpm으로 혼합한다[7-10]. 1, 2차로 코팅하는 two-layer와는 달리 one-layer는 장용층 코팅만 하기 때문에 코팅용액의 제조방법은 Scheme 2와 동일하다.



Scheme 1. Preparation of under coating solution in the two-layer (A) or (B).



Scheme 2. Preparation of enteric coating solution in the two-layer (A) or (B) and one-layer.

2.3. 코팅

정제코팅[11]은 분사 건이 두개 있는 Hi-coater HCT-30을 사용하였고 각 배치당 플라시보 정제원료의 무게는 0.75kg으로 하였다. 제조된 two-layer (A)와 two-layer (B)의 1차 코팅용액을 개별적으로 코팅을 하였다[12]. 1차 코팅한 정제표면에 바로 2차 코팅인 장용 정제 코팅실험을 하였다. 코팅공정 중에 채취한 샘플 포인트는 타정된 정제무게 대비 4, 6, 8, 10, 12% 코팅무게가 증가된 시점에서 샘플채취를 하였다[13].

3. 결과 및 고찰

가장 안정된 코팅 조성물로 One-step 수계 장용 코팅공정에 대한 비교실험이 그 동안 코팅 회사 및 제약회사를 통해 많이 비교 평가되었다[14-15]. 그러나 산업현장에서 주로 사용하는 Eudragit L30D-55의 장용 코팅층이 유연하지 못한 특성을 갖고 있어, 외부충격 및 고온 다습한 환경노출 등의 영향으로 코팅층 균열이 발생되고 있다. 이 문제를 해결하기 위해 3가지 장용 코팅용액을 제조하여 플라시보 정제에 분사 실험을 한 후, 코팅층에 대한 물리적인 낙하강도 및 압착강도 그리고 위액 침투율(%), in vitro 비교실험을 하였다.

3.1. 코팅층 위액 침투율(%) 및 장액 봉해시험

Table 2에서와 같이 위액 침투율(%)에서는 전반적으로 HPMC를 사용한 코팅층에서 위액 침투율(%)이 낮게 나타났다. 실험결과 코팅무게 증가율(%) 10% 기준에서 two-layer (B)의 위액 침투율(%)이 1.0%로 가장 낮았고 two-layer (A)는 1.8%로 두번째로 낮았다. 그러나 one-layer는 12% 이상 코팅무게를 증가시켜야만 two-layer (A)와 (B)의 코팅층과 비슷한 위액 침투율(%)이 나타났다. 참고로 two-layer (A)와 (B)는 코팅무게 증가율(%)이 $\geq 10\%$ 부터 위액 침투율(%)이 낮게 나타나 더 이상 샘플 채취를 할 수 없었다. 그리고 장액 봉해시험에서는 모든 코팅층들이 ≤ 40 분 이내에 봉해되었다[16].

3.2. 낙하 강도 및 압착 강도

낮은 점도의 HPMC 4.5CP로 기인되는 정제 모서리 부분에 갈라짐 현상 또는 깨짐현상을 감소시키고자 점도를 증가시킨 two-layer (B) 코팅 결과 표면상으로는 큰 차이는 없었으나, 정제 강도 면에서 증가된 현상을 압착 강도계로 확인할 수 있었다. 코팅층 강도측정 실험결과 Fig. 1에서는 two-layer (A)의 균열 소요시간이 6.0초, 균열강도는 약 105N이고, Fig. 2 two-layer (B)의 균열 소요시간은 약 7.0초, 균열강도는 약 110N으로 나타났다. 따라서 two-layer (B)의 코팅층이 two-layer (A) 코팅층 보다 균

Table 2. Acid Penetration Ratio (wt%) at Coating Layer.

Change of layer Increase ratio of coating weight	Two-layer(A)		Two-layer(B)		One-layer	
	A	B	A	B	A	B
6	4.2	<40min	3.5	<40min	>100	<40min
8	2.8	<40min	1.3	<40min	3.2	<40min
10	1.8	<40min	1.0	<40min	3.1	<40min
12	-	-	-	-	2.0	<40min
14	-	-	-	-	1.4	<40min

A : Weight increase after 2hrs in 0.1N HCl, B : Disintegration time in phosphate buffer solution (pH 6.8).

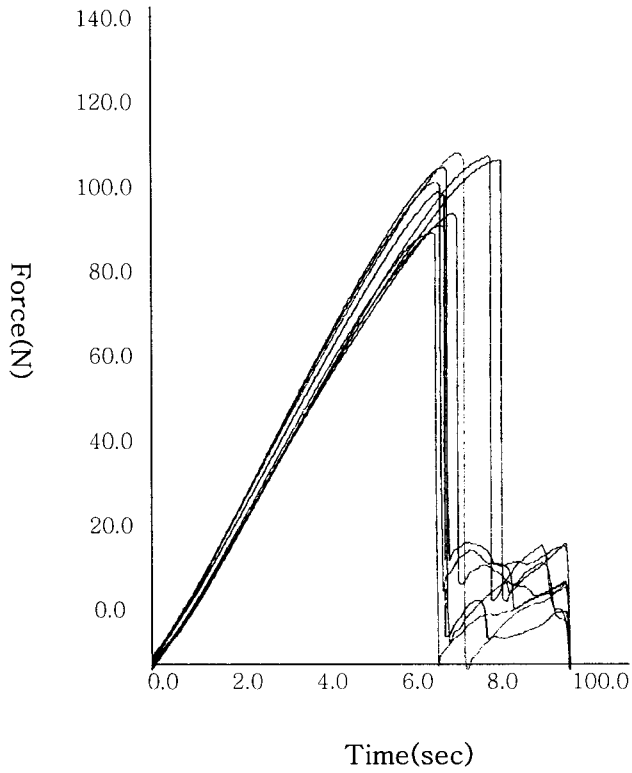


Fig. 1. Comparison of breaking force. Two-layer (A) HPMC 4.5CP.

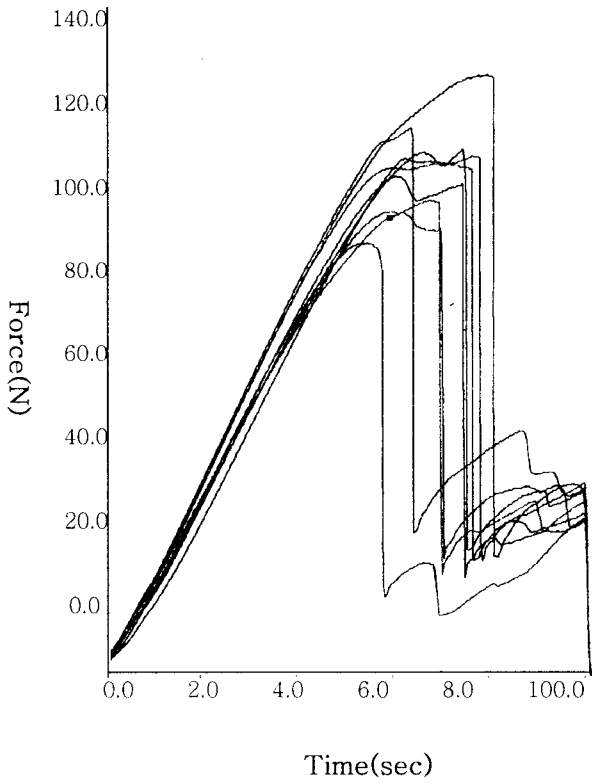


Fig. 2. Comparison of breaking force. Two-layer (B) HPMC 15CP.

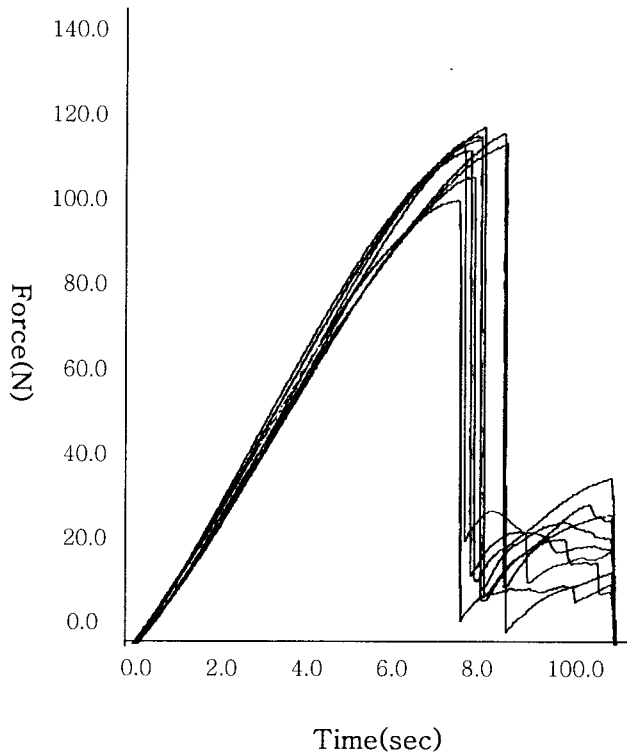


Fig. 3. Comparison of breaking force. One-layer.

열소요시간이 1초 그리고 균열강도는 5N 높게 나타냄으로써 코팅층의 강도가 증가되었음을 확인할 수 있었다. one-layer 코팅층 실험결과에서는 10개의 장용 코팅 정제샘플들이 two-layer 코팅층들에 비해 가장 높은 7.5초의 균열 소요 시간을 나타내었으며, 균열강도는 two-layer HPMC 15CP와 같은 110N을 나타냈다.

3.3. 코팅기 급기라인의 필요 제습용량

고온, 다습한 계절에 코팅표면 불량 유형 중 뜯김(picking), 갈라짐(crack), 오렌지 껍질(Orange feel) 현상 및 거칠음(roughness) 현상 등의 문제가 자주 발생되어, 제품 수율을 감소시키는데 이 문제를 해결하기 위한 방법으로는 코팅기 급기라인 부분에 제습기를 설치하는 것이다. Fig. 4에서와 같이 코팅표면의 불량이 집중적으로 발생하는 시기인 5~9월 사이의 상대습도가 최대 80%까지 증가하였으며, 절대습도는 최대 19%까지 상승하였다. 그러나 코팅 불량이 적은 1~4월, 10~12월 사이의 절대습도는

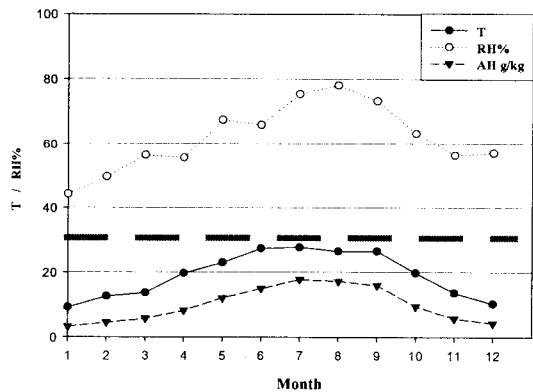


Fig. 4. Monitoring of inlet air temperature and humidity

10g/kg이하인 것을 확인할 수가 있다. 따라서 고온 다습한 계절인 5~9월 사이에서 코팅불량을 최소화시키기 위해서는 제습 용량이 5-10g/kg 범위가 필요하며 가장 최적의 제습 용량임을 확인할 수가 있다.

4. 결론

본 연구에서는 two layer (A), (B)와 one-layer 코팅층에 대한 위액침투율(%) 및 물리적 강도를 in vitro에서 비교실험 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. one-layer 코팅층의 균열 소요시간과 균열강도를 측정된 결과 7.2초 및 110N으로 나타났다. 이 측정치를 two-layer (A), (B) 측정치와 비교한 결과 one-layer 코팅층은 two-layer (B)보다 0.8초 낮은 균열 소요시간을 나타냈지만 균열강도는 동일한 110 N을 나타내었다.
2. 코팅무게 증가율이 10% 시점에서 위액 침투율(%)를 측정된 결과 two-layer (A), (B)는 각각 1.8%, 1.0% 그리고 one-layer는 3.1%를 나타내었으며, 이중 two-layer (B) 코팅층이 가장 안정된 코팅층을 형성하고 있음을 확인하였다.
3. 코팅용액 제조시간을 측정된 결과 two-layer (A), (B)는 각각 800분씩 소요되었고, one-layer는 400분의 코팅용액 제조시간이 소요되었다. 따라서 one-layer는 코팅공정 단순화와 작업시간 단축으로 나타났으며, two-layer (A), (B) 보다 더 높은 공정효율을 나타내고 있음을 확인하였다.
4. 고온, 다습한 계절인 5~9월 사이에서 코팅불량을 최소화시키기 위해서 제습 용량은 5~10g/kg의 범위가 최적의 제습 용량임을 확인하였다.

감사의 글

이 논문은 2005학년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비지원에 의하여 수행된 연구의 결과이며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. B.J. Lee 외 8명, 제제학, 한림원, 314 (1995).
2. G.S. Kim 외 7명, 제제공학, 신일상사, pp. 196-198 (1999).
3. A. H. Kibbe, Ph.D, Handbook of pharmaceutical excipients, 3rd. ed, pp. 276-285 (2000).
4. R. Gurny, P. Guitard, P. Buri, and Sucker II, Realization and theoretical development of controller, release drug forms using methacrylate film 3, preparation and characterization of controlled release drug forms, *Pharm. Acta Helv*, **52**, pp. 182-187 (1977).
5. Z.T. Chowhan, Role of binders in moisture induced hardness increase in compressed tablets and its effect on in vitro disintegration and dissolution, *J Pharm. Sci.*, **69**, pp. 1-4 (1980).
6. G. Bank, G. Peck, S. Jan, and P. Pirakitikulr. Evaluation of hydroxypropyl cellulose and Hydroxypropyl methyl cellulose as aqueous based film coating. *Drug Dev. Ind. Pharma.*, **7**, pp. 693-716 (1981).
7. K. Lehmann, Acrylic lattices from redispersible powders for peroral and transdermal drug formulations, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **12**, pp. 265-287 (1986).
8. M.J. Dew, P.J. Hughes, M.G. Lee, B.K. Evans, and J. Rhodes, An oral preparation to release drugs in the human colon. *Br. J. Clin. Pharma.*, **14**, pp. 405-408 (1982).
9. K. Lehmann, Polymer coating of tablet, a versatile technique, *Mfg. Chem Aerosol New*, 45 (1974).
10. H. Arthur, D. Kibbe, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3rd. ed. pp. 401-406 (2000).
11. S. C Porter, Coating of Pharmaceutical Dosage Forms, chapter 93 (1988).
12. R. Charles, Cunningham and Kurt A. Fegely, Production Scale Process and Performance Comparison of Two Fully Formulated Aqueous Enteric Coating Systems, *American Association of Pharm. Scientists*, 10 (2001).
13. M.P.Jordan, J. Taylor, and P. J. Hadfield, A Comparison of the Performance

- Characteristics of Enteric Film Coating Systems, Colorcon.
14. K. Lehmann, "The Applicable and Processing of Acrylic Coating in the Form of Aqueous Dispersions Compared with Organic Solution," *Acta Pharm. Fenn.* 91, pp. 225-238 (1982).
 15. N.A. Muhammad et al., "Modifying the Release Properties of Eudragit L30D," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 17(18), pp. 2497-2509 (1991).
 16. R.K. Chang, *Pharma. Tech.* 10, pp. 62-70, 10 (1990).