

# 코팅공정조건에 따른 잔류용매의 변화량

## Study on change of residual solvent according to coating process condition

조영호, 이계원(건양대학교)

### 차 례

1. 서론
2. 기기 및 시약
3. 실험방법
4. 결과 및 고찰
5. 결론

■ keyword : | 잔류용매 | 코팅공정 | 건조온도밸리데이션 |

## 1. 서론

경구용 고형제제에 제제의 보호, 외관의 개선, 작용 성능의 조절 등을 목적으로 제제의 표면에 약물의 얇은 층이나 피막(제피)을 입히는 일을 코팅이라고 한다. 코팅은 당의 코팅이 주로 이용되었지만 최근에는 고분자의 발전으로 각종 우수한 코팅제가 개발되어 사용되고 있다. 제제에 코팅을 하기 위한 과정으로는 코팅제를 아세톤, 염화 메틸렌, 에탄올 등의 유기용제에 용해 또는 현탁하고 이것을 노즐 등을 이용하여 정제의 표면에 스프레이하는 과정에서 적합한 온도 및 감압하여 코팅제만 코팅제제의 표면에 남아 있고 대부분의 코팅 용제는 휘발하게 된다. 그러나 용제 중 일부는 코팅과정 중에 휘발하지 않고 의약품 중에 잔류하게 된다. 이렇게 잔류된 유기용매는 의약품 원료의 결정형, 용해도 등 물리화학적 물성을 변화시켜 의약품의 품질관리에 지장을 줄 뿐 아니라, 발암 및 비가역적인 신경계 독성, 치기형성 등 인체에 치명적인 문제를 일으키며, 환경에도 부적절한 영향을 끼치게 된다. 이에 따라 International Conference on Harmonization(ICH)에서는 quality 규정 중 Q3C residual solvents 항목을 통하여 다음과 같이 네 가지 종류로 구분하여 의약품 중 잔류용매의 종류와 한도를 규제하고 있다[1, 2].

첫째, Class 1에는 인체에 발암성으로 알려져 있거나, 강력하게 발암성 물질로 의심되며 환경에 유해하여 사용을 금지해야 하는 용매로서 벤젠과 사염화탄소가 대표적

이다.

둘째, Class 2는 유전독성은 나타나지 않으나 동물실험에서 발암성이 나타난 용매, 신경독성(신경계에 부작용을 유발할 수 있는 물질)과 최기형성(임신 중 그 물질을 복용하는 경우 태아의 발달과정에서 구조적인 기형이 발생 하는 것)등 발암성 이외의 비가역적인 독성을 나타낸 용매 및 기타 심각하지만 가역적인 독성(물질에 의해 유도되어지고 그 물질에 대한 노출이 끝나면 사라지는 해로운 영향의 발생)이 의심되는 용매에 해당되는 것으로 잔류량을 규제해야 할 필요성이 있는 용매들로서 염화 메틸렌과 메탄올이 대표적인 예이다.

셋째, Class 3는 독성이 적고 사람의 건강에 있어 위험도 낮으며, 현재까지는 급성독성 또는 단기독성에서 저독성이며 음성을 나타내는 용매이다. 규제농도 기준치 일괄적으로 5000  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이하로 규정되어 있으며 에탄올과 아세트산이 대표적인 예이다.

넷째, Class 4는 독성에 대한 특별한 데이터가 없는 용매로서 메틸이소프로필케톤 등이 포함된다.

이 기준을 바탕으로 미국약전과 유럽약전은 잔류용매 규제 항목을 채택하고 있다. 이미 미국 및 유럽으로 수출되는 완제의약품 및 원료의약품은 각 약전의 기준에 따라 잔류유기용매의 종류와 한도에 대한 품질관리 자료를 요청받고 있으며 향후 이러한 규제는 더욱 확대될 전망이다. 특히 본 연구에서 코팅 기제의 용매로 사용하고자 하는 에탄올과 염화메틸렌의 ICH 가이드라인 설정 허용농도는 각각 5000 600  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 으로 에탄올보다는 염화메

틸렌이 더 위험한 용매로서 가급적이면 사용을 하지 않는 것이 바람직할 수 있다. 이와 같이 ICH 가이드라인에서처럼 환경오염과 안전한 의약품 제조를 위한 측면에서 잔류유기용매 시험은 꼭 필요한 실험법이다.

따라서 본 연구에서는 이 기준을 바탕으로 코팅기체를 선정하여 특성을 파악하고, ICH, 국내 문헌 및 미국 약전 등의 공정서에 명시된 의약품 코팅 방법을 기준으로 코팅을 시행하였다. 먼저 플라시보 정제를 타정한 후, 용제별 건조시간 및 온도 그리고 drum의 회전 속도, 분사 속도 및 코팅 중량 등과 같은 코팅과정에서 발생할 수 있는 용제의 잔류량에 미치는 여러 가지 인자들을 변화하며 코팅조건과 잔류용매 종류의 상관성을 살펴본 후 최적의 코팅 공정을 찾아 의약품에 잔류하는 유기용매의 기준량을 설정하는데 가이드라인을 제시하고자 하였다.

## 2. 기기 및 시약

코팅시약으로는 Opadry®은 colorcon(Korea)사에서, 에탄올은 J.T Baker사에서, 염화 메틸렌과 디메틸설폭사이드(DMSO)는 Duksan (Korea)사에서 구입하여 사용하였다.

타정 시약으로는 Kollidon VA-64은 Basf(Germany)사에서, Lactose, Avicel 102, Silicon dioxide(이하 SiO<sub>2</sub>) 및 Magnesium Stearate(이하 St. Mg)는 화원약품(Korea)에서 구입하여 사용하였다.

기기로는 타정기(KT-2000, Keumsung, Korea), 코팅기(HOC-500, Korea)을 사용하였다.

분석기기로는 GC-17A(FID, Shimadzu, Japan), Injector는 AOC-20I(Shimadzu, Japan), Detector는 FID를 선택하여 사용하였다.

## 3. 실험방법

### 3.1 분석기기의 조건

실험에 사용한 GC 조건은 표 1과 같았다.

표 1. GC Condition

	Condition
Instrument	GC 17A
Detector	FID(300 °C)
Column	DB-wax(30m X 0.25mm X 0.25µm, Agilent, USA)
Oven Tem.	40 °C(3 min) → 200 °C(10°C/min) → 290 °C(50 °C/min, 1min)
Flow rate	8.0 ml/min(split ratio 5:1)
Mobile phase	N <sub>2</sub> (99.999%)
Injection Volume	1 µl

### 3.2 분석조건의 검토

GC를 통한 분석법의 타당성은 특이성, 직선성, 검출한계와 정량한계를 이용하여 검토하였다[3-5].

#### 3.2.1 특이성

특이성은 시료 내 다른 물질의 공존 시 해당 분석물질을 분리하고 정량하는 분석 능력으로서 에탄올과 염화메틸렌 혼합 표준액(500 µg/ml)을 검체용액과 섞어 정량적으로 면적이 늘어나는 여부를 확인하였다.

#### 3.2.2 직선성, 검출한계(LOD) 및 정량한계(LOQ)

에탄올과 염화메틸렌 표준품을 각각 취하여 디메틸설폭사이드 5 ml에 녹여 10000 µg/ml로 하여 이 용액을 표준원액으로 하였다. 이 표준원액을 적당히 희석하여 2000, 1000, 500, 250 및 125 µg/ml의 농도로 계열 희석하여 각 농도별 표준액에 대하여 분석조건에 의한 피크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였고, 검량선으로부터 직선식의 상관계수(기준: R<sup>2</sup>=0.99 이상)를 구하여 직선성을 검토하였고, 3번 반복 실험하여 평가하였다.

검량선의 직선성 범위가 좋은 부분을 이용하여 검출한계(LOD, Limit of detection)와 정량한계(LOQ, Limit of quantitation)을 다음과 같은 식을 이용하여 측정하였다.

$$\text{LOD} : 3.3\sigma/s (S/N=3)$$

$$\text{LOQ} : 10\sigma/s (S/N=10)$$

여기에서  $\sigma$ 는 검량선에서 얻어진 회귀직선에서 절편의 평균표준편차이고 s는 기울기의 평균이다.

#### 3.2.3 정확성과 정밀성

정확성은 분석물질의 참값(농도)에 대한 분석법에 의해 얻어진 평균 시험결과의 근접성을 의미하며, 기지량

의 분석물질을 함유한 시료를 반복적으로 분석함으로써 구해진다. 정밀성은 하나의 균질화 된 시료로부터 취한 여러 개의 등분체(Aliquots)로 반복 분석하였을 때 분석 물질에 대한 개개 측정치의 근접성을 의미한다.

정확성과 정밀성은 미리 결정되어진 정량한계의 2배농도, 검량선 작성 시 최고농도의 70-80% 농도 및 이들 두 가지 농도의 중간농도를 제조하여 측정하였다. 즉 에탄올과 염화메틸렌을 270, 850 및 1500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 으로 제조하여 하루에 6회씩, 3일간 실험을 행하여 정확성을 측정하였으며, 일간과 일내 정밀성은 동일한 농도 범위를 가지고 상대표준편차(% CV)를 이용해 산출하였다.

### 3.3 나정의 제조 및 코팅

#### 3.3.1 나정의 제조

표 2의 처방에 따라 placebo 나정을 제조하였다.

표 2. Composition of placebo tablet

Ingredients	Formulation(%)
Lactose	70.77
Avicel 102	25.64
Kollidon VA-64	2.56
SiO <sub>2</sub>	0.51
St. Mg	0.51
Total	100

#### 3.3.2 코팅 공정

표 2의 처방에 따라 제조된 나정을 코팅기제로 Opadry®를 사용하여 표 3과 같은 코팅 조건에 따라 코팅용매는 에탄올(Class III)과 염화메틸렌(Class II)을 사용하여 Opadry®를 7%로 제조하여 전체 중량의 2와 4%가 되도록 코팅을 진행하였다. 이 때 급기와 건조온도를 25, 35 및 45  $^{\circ}\text{C}$ 로 변화시키며 외관과 잔류용매의 양을 측정하였다.

표 3. Condition of coating process

Parameter	Condition
Pan diameter(cm)	30
Pan speed(rpm)	9
Solvent	Ethanol Methylene chloride
Pre-warm Temp. of tablet bed( $^{\circ}\text{C}$ )	25, 35, 45
Spray rate( $\text{mL}/\text{min}$ )	3

### 3.4 코팅정으로부터 잔류용매 분석

코팅공정이 일정하게 진행되었는지의 여부를 질량편차를 실시하여 평가하였다.

코팅공정 이후 남아있는 잔류용매는 제조된 코팅정 10개를 분쇄하여 약 20 mg을 칭량하여 디메칠설폭사이드 1 mL를 넣고 5분간 sonication하여 4000 rpm에서 5분동안 원심분리 후, 상정액을 취하여 0.45  $\mu\text{m}$  막 여과기로 여과하여 GC에 주입하여 남아있는 에탄올과 염화메틸렌의 양을 3회씩 검토하였다.

## 4. 결과 및 고찰

### 4.1 분석기조건

GC를 이용하여 에탄올과 염화메틸렌의 분석조건을 승온 프로그램을 이용하여 검토한 결과 주입구의 온도를 250  $^{\circ}\text{C}$ 로, 검출기는 불꽃이온화검출기를 이용해 300  $^{\circ}\text{C}$ 의 온도로 유지하였다. 컬럼은 검체를 주입한 후 40  $^{\circ}\text{C}$ 에서 3분간 유지한 뒤 200  $^{\circ}\text{C}$ 까지 분당 10  $^{\circ}\text{C}$  상승시켰다. 그 뒤 290  $^{\circ}\text{C}$ 까지 분당 50  $^{\circ}\text{C}$ 의 온도로 상승시킨 후 1분간 유지하였을 때 두 용매의 분리가 가장 양호하게 되었음을 확인할 수 있었다. 이 때 에탄올과 염화메틸렌의 유지시간은 각각 2.4와 2.6분이었다. 특히 표준액과 검체를 디메칠설폭사이드에 녹이므로 290  $^{\circ}\text{C}$ 까지 승온하여 용매가 GC 내 컬럼에 남아있지 않도록 하였다.

### 4.2 분석 조건의 검토

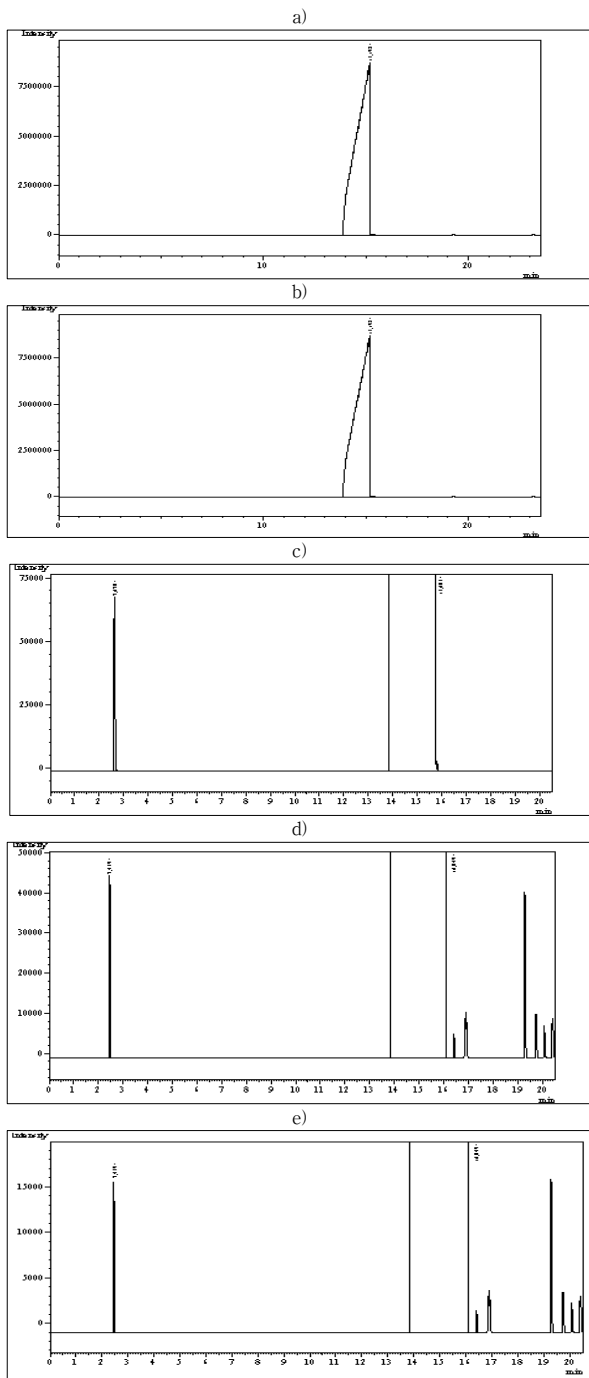
#### 4.2.1 특이성

특이성은 시료 내 다른 물질의 공존 시 해당 분석물질을 분리하고 정량하는 분석 능력으로서 검체를 전처리하여 GC로 분석하였을 때 얻어진 에탄올과 염화메틸렌의 크로마토그램은 그림 1과 같았다.

이 때 위의 분석조건에서 기타 다른 성분들과 명확히 분리되고, 다른 물질과의 간섭이 없음을 확인하였다. 즉 에탄올을 이용하여 코팅을 한 검체에 기지 농도의 에탄올을 표준품을 spiking하여 얻어진 면적은 에탄올 단독과 검체의 면적을 더 한 값인 198259로서 일치하였다. 또한 염화메틸렌의 경우에도 152420으로 동일한 면적을 나타내었다.

표 4. Calibration curves expression of ethanol and methylene chloride.

Compound	1회		2회		3회	
	Expression	R <sup>2</sup>	Expression	R <sup>2</sup>	Expression	R <sup>2</sup>
Methylene chloride	y=183.08x + 5699.7	1.000	y=179.08x + 7416.8	0.9995	y=173.3x + 8911.6	0.9994
Ethanol	y=715.69x - 108505	0.9990	y=699.85x - 102283	0.9990	y=71.02x - 104299	0.9990



▶▶ 그림 1. Chromatogram of blank(a), coating sample(b, ethanol), spiked ethanol with sample(c), coating sample(d, methylene chloride), spiked methylene chloride with sample(e) in GC analysis

4.2.2 직선성, 검출한계 및 정량한계

각 농도별 표준액에 대하여 분석조건으로 얻은 피크면적을 Y축, 표준액의 농도를 X축으로 하여 검량선을 작성하였고 검량선으로부터 직선식의 상관계수(기준 : R<sup>2</sup>=0.99 이상)를 구하여 직선성을 검토한 결과 모두 0.99 이상으로 양호한 직선성을 나타내었다[표 4].

가장 직선성이 좋은 부분을 이용해 검출한계와 정량한계를 구한 결과를 표 5에 나타내었다. 즉 에탄올과 염화메틸렌의 검출한계와 정량한계는 각각 29.72와 90.05 그리고 14.85와 45.00 µg/ml이었다.

표 5. LOD and LOQ of ethanol and methylene chloride.

Components	LOD(µg/ml)	LOQ(µg/ml)
Ethanol	29.72	90.05
Methylene chloride	14.85	45.00

4.2.3 정확성, 정밀성

정량한계의 2배 농도, 검량선 작성 시 최고농도의 70~80% 농도 및 이들 두 가지 농도의 중간농도를 제조하여 측정하여 얻은 재현성 결과를 표 6에 나타내었다. 정밀성은 모든 표준품에서 일내와 일간 정밀성은 0.26~1.89와 0.05~0.84%이었고 정확성은 99.69~101.07%로 나타났다. 이러한 결과를 바탕으로 GC를 이용한 에탄올과 염화메틸렌 분석법은 의약품 중에서 적용할 수 있는 적합한 정밀성과 정확성을 가지고 있음을 알 수 있었다.

표 6. Reproducibility data for the GC analysis of ethanol and methylene chloride(mean±SD, n=6).

Con.(µg/ml)	Accuracy(%)		%CV	
	Intra	Inter	Intra	Inter
Ethanol	270 ± 0.31	99.90 ± 0.02	1.23	0.74
	850 ± 2.02	100.61 ± 0.78	1.08	0.63
	1500 ± 0.32	100.04 ± 0.36	0.26	0.05

Methylene chloride	270	99.70 ± 1.53	99.69 ± 0.34	0.89	0.16
	850	101.07 ± 3.09	99.99 ± 1.28	1.89	0.84
	1500	100.93 ± 2.40	100.26 ± 0.41	0.56	0.25

### 4.3 코팅정에서 잔류용매의 분석

정제 중량의 2와 4%의 무게가 될 때까지 건조온도를 25, 35 및 45 °C로 달리하여 제조된 코팅 정제의 중량편차를 측정하여 표 7에 나타내었다. 즉 정제의 무게가 300 mg이므로 대한약정 10개정의 기준에 따라 5%이내일 때 적합한 것으로 하여야 한다. 측정된 코팅정의 중량편차는 코팅된 양에 상관없이 거의 일정하게 0.3%정도의 질량편차를 나타내면서 양호하게 코팅되는 것을 알 수 있었다.

표 7. Weight variation of coated tablet according to different coating process condition(mean±SD, n=10)

Dry temp.(°C)		Coating ratio(%)	
		2	4
Ethanol	25	0.32 ± 0.01	0.32 ± 0.01
	35	0.31 ± 0.01	0.32 ± 0.01
	45	0.31 ± 0.01	0.31 ± 0.31
Methylene chloride	25	0.31 ± 0.01	0.32 ± 0.01
	35	0.31 ± 0.01	0.32 ± 0.01
	45	0.31 ± 0.01	0.32 ± 0.01

타당성이 검증된 분석법을 이용하여 조건에 따라 코팅을 한 코팅정제를 실제로 분석한 결과 에탄올을 코팅용매로 사용한 경우에는 에탄올이 검출되지 않았고 염화메틸렌을 사용한 경우에는 정제 중량의 4%로 코팅하여 25°C에서 코팅직후와 1시간 건조 후에서 검출되었다. 즉 검출된 염화메틸렌의 농도는 코팅 직후 250±0.63 µg/ml로 ICH 기준농도인 600 µg/ml이하로 허용농도 범위에 들었다. 건조 1시간은 8.56±0.84 µg/ml로 코팅 직후 보다 30배가량 감소한 것으로 나타났다. 코팅 직후 염화메

틸렌의 농도가 기준농도 이하로 검출되었지만 염화메틸렌 자체는 Class II에 해당하는 발암물질이므로 인체에 축적될 시 건강에 영향을 줄 수 있다. 따라서 25 °C에서 염화메틸렌을 코팅용매로 사용하여 코팅공정을 실시할 경우에는 한 시간 이상의 충분한 건조가 이루어져야 될 것으로 사료되어진다. 그러나 에탄올을 코팅용매로 사용하는 경우 코팅의 비율과 건조온도에 영향을 받지 않고 전적으로 잘 제거되어지는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 1.19 g/cm<sup>3</sup>인 염화메틸렌에 비해 0.789 g/cm<sup>3</sup>로서 상대적으로 밀도가 낮은 에탄올이 빠르게 제거되어지는 것이라 사료되어진다.

이상의 실험결과를 바탕으로 에탄올과 염화메틸렌을 코팅용매로 사용하여 코팅비율과 건조온도에 따라 코팅공정을 진행할 때 영향을 받아 특히 염화메틸렌의 경우에는 25 °C에서 1시간 이상 건조시간을 거치는 것이 바람직한 것으로 평가되어졌다. 그러므로 코팅과정에서 유기용매가 잔류하지 않는 기준 규격을 설정할 수 있는 근거를 제공할 수 있을 뿐만 아니라 실제 생산의 코팅공정에 대한 기초자료로 사용될 수 있을 것으로 기대되어진다.

## 5. 결론

정제의 코팅과정 중에 휘발하지 않고 잔류하는 일부 코팅 용제의 잔류량에 미치는 인자인 건조시간, 온도, 코팅비율을 변화하며 최적의 코팅 방법을 찾고, 코팅조건에 따른 잔류유기용매의 농도의 변화를 살펴 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 염화메틸렌과 에탄올은 DB-WAX 컬럼을 이용하여 40 °C에서 3분간 유지 후, 분당 10 °C씩 200 °C, Injector 250 °C, Detector(FID) 300 °C, N2 gas, Split ratio 5:1, 유속 8 ml/min에서 정량하였을 때 양호하게 분리되었다.
2. 염화메틸렌과 에탄올의 피크유지시간은 각각 2.4분과 2.6분이었다.
3. 염화메틸렌과 에탄올 모두 125~2000 µg/ml의 농도 범위에서 상관계수가 0.998 이상으로 양호한 직선성을 나타내었다.
4. 염화메틸렌과 에탄올의 검출한계(LOD)와 정량한계(LOQ)는 각각 29.72와 90.05, 14.85와 45.00 µg/ml이었다.

5. 일내와 일간 정밀성은 0.26~1.89와 0.05~0.84 %이었고, 정확성은 99.69~101.07 %이었다.
6. 코팅비율과 건조시간은 코팅용매의 특성에 따라 코팅과정에 영향을 미쳐 특히 염화메틸렌의 경우 1시간 이상 건조과정을 거치는 것이 바람직하였다.

이상의 실험 결과를 바탕으로 코팅과정에서 유기용매가 잔류하지 않는 기준 규격을 설정할 수 있는 근거를 제공할 수 있을 뿐만 아니라 실제 생산의 코팅공정에 대한 기초자료로 사용될 수 있을 것으로 기대되어진다.

### 참고 문헌

- [1] 박중세, 잔류용매 모니터링에 관한 연구, 2002년
- [2] 의약품 잔류용매 기준 가이드라인, 식품의약품안전청, 2003
- [3] G. Beving : Validation of analytical methods, Validation seminar, Istambul, 31 May-01 June, 2001년
- [4] C.M. Reiley and F. Fell : Development and validation of analytical methods, Prog. Pharm. Biomed. Anal. 3, pp. 20, 1996년
- [5] W.S. Kim, B.K. Lim, J.M. Baek, I.W. Park, Y.H. Lim, Y.A. Ji and K.J. Jo, Studies on simultaneous Analysis of Preservatives by Gas Chromatography, pp. 49-52, 1992년
- Methods, Applications, Instrumentation". VCH Publishers Inc., pp. 159, 1991년

### 저자 소개

#### ● 조 영 호(Yong-Ho Cho)



- 1991년 2월 : 대구대학교 공과대학 공학사 (생물공학)
- 1993년 2월 : 건국대학교 축산대학 농학석사 (생화학)
- 2004년 2월 : 대구대학교 공과대학 공학박사 (생물공학)
- 2007년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 제약생명공학과 부교수

<관심분야> : 기능성 화장품 소재 및 화장품 개발, 피부 면역 증진 소재 및 제형 개발, 난용성생리활성 물질의 가용화 기술 및 제제 개발

#### ● 이 계 원(Gye-Won Lee)



- 1989년 2월 : 충남대학교 약학대학 약학사
- 1992년 2월 : 충남대학교 약학대학 약학석사 (약제학)
- 1995년 8월 : 충남대학교 약학대학 약학박사 (약제학)
- 2002년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 제약생명공학과 부교수

<관심분야> : 약물 전달 시스템(DDS), NLC 약물의 가용화 및 나노제제 기술 Method validation development