

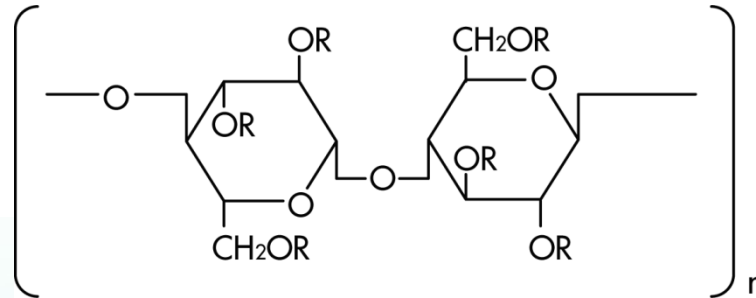
1. HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose)



1. HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose)

✓ 제품명 : SE-06(식품), PHARMACOAT 606(의약품)

✓ 구조식

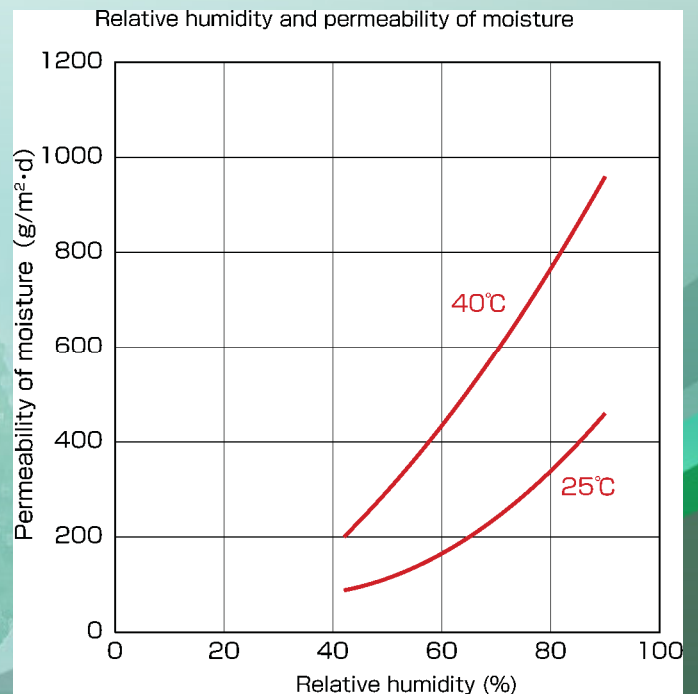
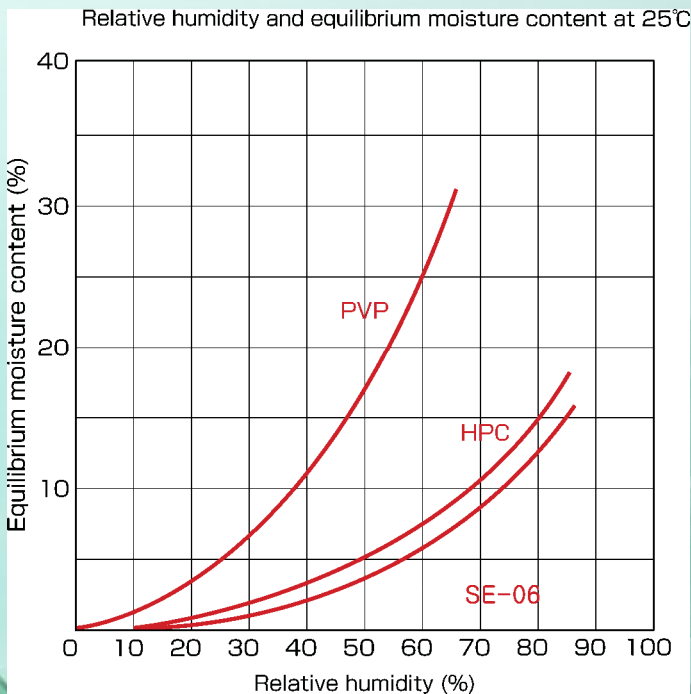


✓ 실제비중 : 1.26 ~ 1.31 g/cm³

✓ 밀도 : 0.50 ~ 0.70 g/mL

✓ 평형수분함량

✓ 수분투과율

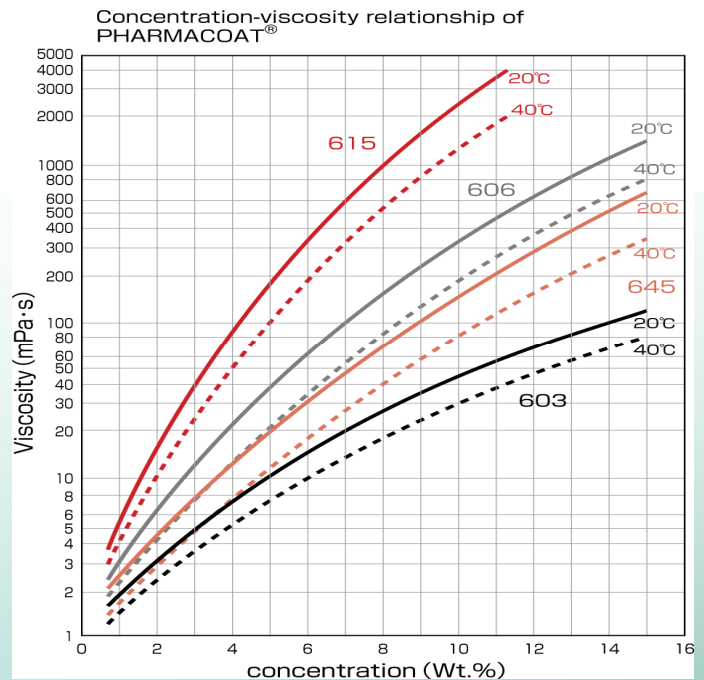


1. HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose)

✓ 분자량

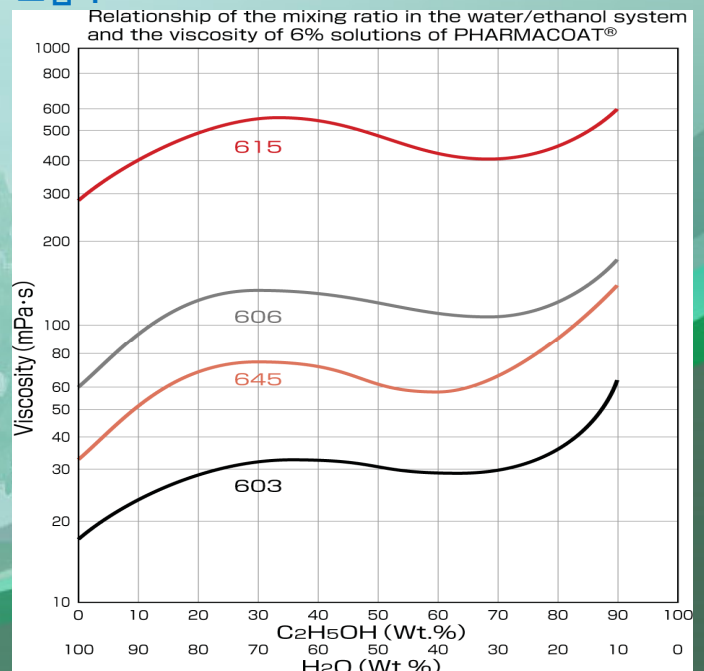
Grade	Mw	Mw/Mn
SE-06	35,600	1.62

✓ 점도(수계용매) : 옆 도표는 물 20°C와 40°C에서 603, 645, **606(SE-06)**, 615의 점도와 농도의 관계를 보여준다. 타입과 사용 농도는 요구되는 사용법에 따라 선택되어야 한다. 필름코팅에서의 농도는 80 ~ 100mPa·s일 때 최적의 조건이다. 결합제로 사용될 경우 낮은 점도 등급이 효과적이다.



✓ 유기용매 : ETHANOL과 1:1이상의 비율로 물이 포함된 ISOPROPAN과 같은 수용성 알코올에 용해되지만 순수 알코올에서는 용해되지 않는다. 유기용해법은 METHYLENE CHLORIDE와 SLCOHOLD의 혼합물을 준비하면 된다. 제약과정에서 유기용매의 사용은 여러가지 불리한 점이 있다. 그러나 사용되어야 한다면 용매로서 METHYLENE CHLORIDE ETHANOL과 WATER ETHANOL 혼합물을 추천한다. 그림 3과 4는 METHYLENE CHLORIDE ETHANOL체제 내에서 점도를 보여준다. 그림 1과 2는 WATER ETHANOL 체제 내에서의 점도를 보여준다.

그림 1



1. HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose)

그림 2

Concentration - viscosity relationship of PHARMACOAT® in water/ethanol (50:50)

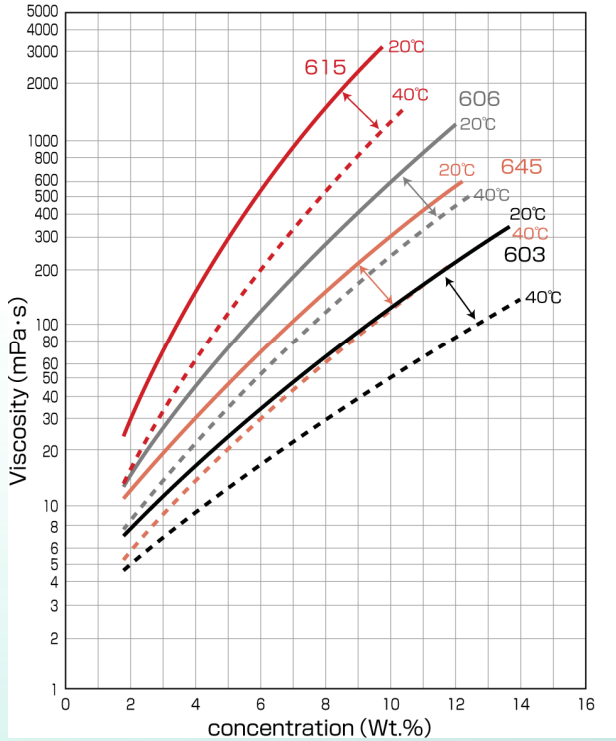


그림 3

Relationship of the mixing ratio in the methylene chloride/ethanol system and the viscosity of 10% solutions of PHARMACOAT®

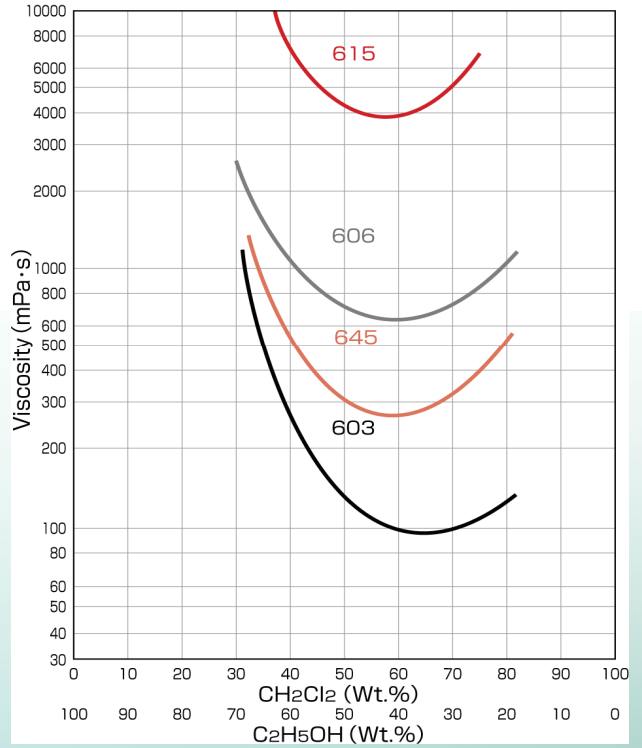
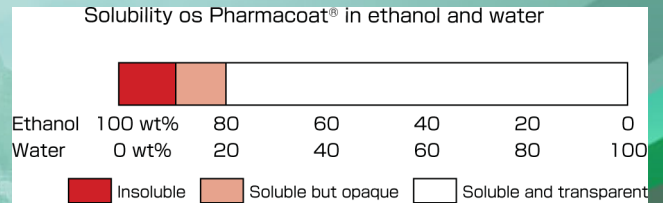
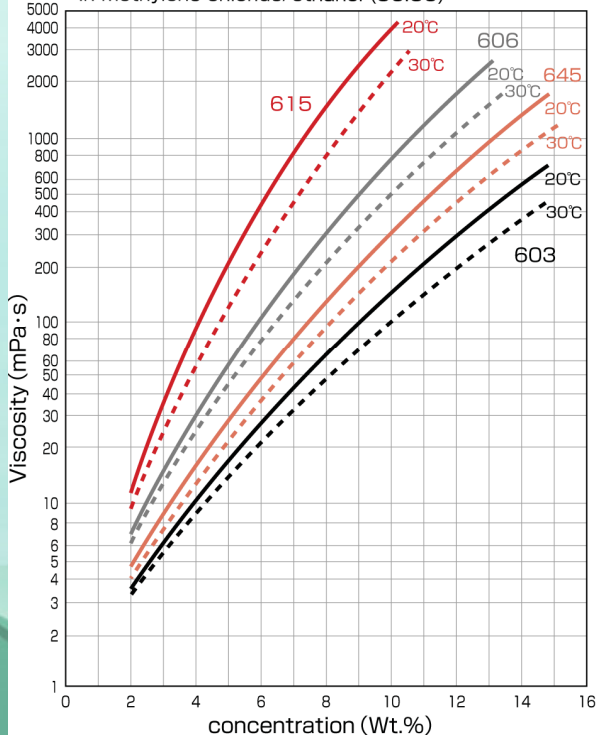


그림 4

Concentration - viscosity relationship of PHARMACOAT® in methylene chloride/ethanol (50:50)



1. HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose)

- ✓ PHARMACOAT는 Cellulose 특성인 견고함과 강인함을 갖추고 있다. 비록 아크릴 중합체지만 쉽게 깨지기 않는다. 매우 유연성이 있는 필름이 요구될 때는 MYVACET 또는 PEG 6000 과 같은 가소제가 매우 효과적이다.

PHARMACOAT는 필름코팅으로 사용될 때 TiO₂ 혹은 Talc를 첨가하는 것을 추천한다. 그림 5와 6은 PHARMACOAT필름에 TiO₂가 포함되어있을 때의 특성을 보여준다. 실험을 위해 0.1mm의 두께의 필름이 사용되었다. 이것은 methylene chloride-ethanol (50:50) 용액에서 용해하여 얻어진 것이다. 또한 용액에 TiO₂를 첨가하고 그 용액을 유리판 위에 떨어뜨렸다. 측정방법은 25±1.0°C 그리고 50±5%RH 조건하에서 JIS K-6301의해 실행되었다. 많은 양의 TiO₂같은 무기물질을 낮은 점도(분자량) grade의 Pharmacoat 603에 첨가하는 것은 현저한 장력의 감소와 Cracking 그리고 들러붙음 증상을 야기 시킨다. 그러므로 무기물질을 첨가할 때는 PHARMACOAT 645W, 606(SE-06) 또는 615같은 상대적으로점도가 높은(분자량) 등급의 물질에 사용하는 것을 추천한다.

그림 5

The effect of TiO₂ on the tensile strength of PHARMACOAT® films

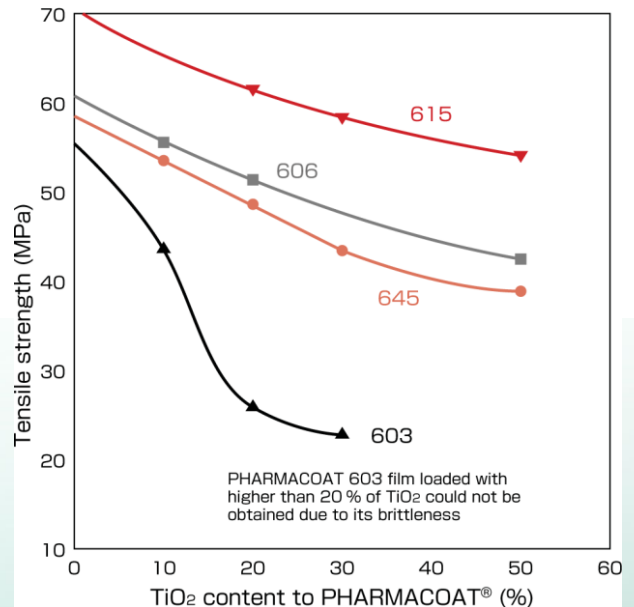
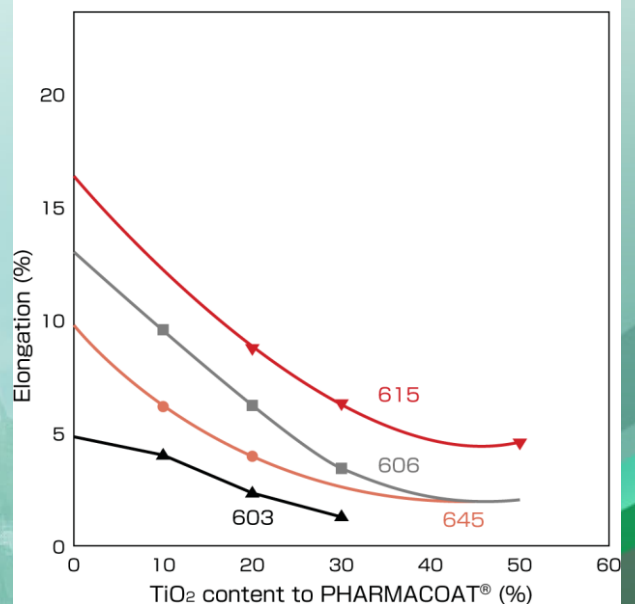


그림 6

The effect of TiO₂ on the elongation of PHARMACOAT® films



1. HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose)

Outline of types of Hypromellose (hydroxypropyl methylcellulose) or Methylcellulose

Labeled viscosity* ¹ (mPa·s)	Hypromellose Substitution type: 2208	Hypromellose Substitution type: 2906	Hypromellose Substitution type: 2910	Methylcellulose
3				
4				MCE - 4
4.5				
6			SE - 06	
15			SE - 15	MCE - 15
25				MCE - 25
50		SFE - 50	SE - 50	
100	NE - 100			MCE - 100
400		SFE - 400		MCE - 400
1500				MCE - 1500
4000	NE - 4000	SFE - 4000	SE - 4000	MCE - 4000
10000				
15000				
100000				
Substituent content Methoxy group Hydroxypropoxy group	19.0 - 24.0 %* ² 4.0 - 12.0 %* ²	27.0 - 30.0 % 4.0 - 7.5 %	28.0 - 30.0 % 7.0 - 12.0 %	26.0 - 33.0 % -

*¹ The viscosity is measured with 2 wt % aqueous solution at 20 °C.

Application Guide for HPMC

Application	Purpose
Film coating for tablet	Taste masking, Color masking, Coloring, Hardness (improve friability), Stability
Sub-coating for sugar coating	Stability, Prevention of moisture penetration to the core
Sub-coating for enteric coating	Prevention of interaction
Binder for tablet and granule	Compressibility, Compatibility

1. HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose)

- ✓ **용해를 위한 기술** : PHARMACOAT는 50 μ m크기의 입자를 가진 분말로서, 많은 양의 PHARMACOAT를 용해시킬 때는 분말형태에 의한 재료의 손실을 피하기 위해서 조심스럽게 다루어야 한다. 게다가, PHARMACOAT는 물과 혼합용매에 아주 높은 용해성을 가지고 있어 많은 양이나 한 번에 용해시킬 경우 장시간의 용해시간을 필요로 한다. 그러므로 PHARMACOAT는 아래의 절차에 따라서 용해시켜야 한다. 과립타입의 **PHARMACOAT 606(SE-06)**는 Dusting free 방법으로 덩어리 형태를 피하는 것이 효과적이다.
- ✓ **물에서의 용해** : 미리 80 $^{\circ}$ C이상으로 가열된 물에 약 1/3을 한 번에 넣어주고 잘 저어준다. 물은 PHARMACOAT에 대해 불완전한 용매이기 때문에 균일하게 용해시키기 위해서 뜨거운 물을 사용한다. 다음에는 찬물을 정해진 양에 따라 넣어주고 잘 저어준다. 물의 온도가 30 $^{\circ}$ C까지 떨어졌을 때 PHARMACOAT는 완전히 용해될 수 있고, 이 용해액을 코팅 액으로 사용할 수 있다. 강력 교반기를 사용하였을 때는 PHARMACOAT를 30 $^{\circ}$ C보다 낮은 온도에서 저어주면서 차츰 양을 늘려주어도 용해시킬 수 있다. 하지만 거품 발생에 대하여 주의를 해야 할 것이다. 6~10%점도(100mPa.s)이하에서 형성된 거품은 용액이 표준상태에서 몇시간동안 두었을 때 사라진다.
- ✓ **유기용매에서의 용해** : PHARMACOAT는 단순 알코올에는 녹지 않는다. 처음에 정해진 일정량의 에탄올을 모두 용기에 쏟아붓고, PHARMACOAT를 넣은 후 잘 저어준다. 균일하게 퍼져있을 때 물을 점차적으로 첨가하고 부드럽게 잘 저어주면 분포가 고르게 된 코팅용액이 된다. 만약 PHARMACOAT를 사전에 이미 혼합된 용매에 한꺼번에 넣는다면 녹지 않는 덩어리가 발생할 수 있다. 비록 외부물질이 첨가되는 것을 피하기 위해서는 많은 주의가 필요하지만, 고온체에 거르거나 사용 전에 제품용액을 여과하는 것을 추천한다. 만약 용해기계나, 코팅용액에 있어서 거품의 제거 또는 용액의 여과에 대하여 문제가 생기게 되면 Shin-Etus는 방대한 경험과 노하우를 바탕으로 한 기술적 조언을 해줄 수 있다.
- ✓ **필름코팅** : 필름 코팅은 일반적으로 유기용매보다 수계용매로 실행되는데 용매의 비용이나 장비의 비용이 더 저렴하고(용매복구와 처리가 더 단순하다.) 그리고 작업과정 또한 더 안전하다.(작업환경이 더 좋으며 폭발의 위험도 적으며, 조제 시 잔여 용매의 제거를 위한 처리도 필요 없다.) 이에 따라 Shin-Etus는 수용액을 통한 코팅을 채택하였다.

1. HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose)

Examples of film coating with HPMC

1) Example of coating using organic solution

Laboratory scale apparatus

a) Composition of coating solution

PHARMACOAT 606	8 parts
Ethanol	75.2 parts
Water	18.8 parts

b) Coating conditions

Apparatus	New Hi-Coater HCT-48N (Freund corporation)
Dimension	480 mm
Pan speed	16 (20 at later atage) min ⁻¹
Spray gun	air spray gun × 1 (AT type nozzle diameter 1.2 mm)
Drying air	55 ~ 60°C
Air flow rate	3 m ³ /min.
Spray speed	40 g/min.
Nozzle air	120 L/min.
Pressure of spray air	350 kPa
Tablet bed air temperature	46 - 39 °C
Charge per batch	25,000 tablets, 5 kg (dosage form; 8 mm, 200 mg/tab.)

c) Results

Coating time	62.5 min.
Coating solution consumption	2500 g
PHARMACOAT 606 consumption	6mg/Tab.
Disintegration time (USP disintegration test, average)	
	before cooaing; 2 min 20 sec.
	after coating; 3 min 30 sec.

Production scale apparatus

a) Composition of coating solution

PHARMACOAT 606	6 parts
Ethanol	75.2 parts
Water	18.8 parts

b) Coating conditions

Apparatus	New Hi-Coater HCT-130N (Freund corporation)
Dimension	1300 mm
Pan speed	5 (8 at later atage) min ⁻¹
Spray gun	air spray gun × 3 (AT type nozzle diameter 1.2 mm)
Drying air	50 ~ 60°C
Air flow rate	10 ~ 15 m ³ /min.
Spray speed	140 g/min.×3
Nozzle air	140 ~ 150 L/min.
Pressure of spray air	400 kPa
Tablet bed air temperature	37 - 30 °C
Charge per batch	600,000 Tablets, 120 kg (dosage form; 8 mm, 200 mg/tab.)

c) Results

Coating time	143 min.
Coating solution consumption	60.0 kg
PHARMACOAT 606 consumption	6 mg/Tab.
Disintegration time (USP disintegration test, average)	
	before cooaing; 2 min 20 sec.
	after coating; 3 min 30 sec.

2) Example of coating using aqueous solution

Laboratory scale apparatus

a) Composition of coating solution

	606	645
PHARMACOAT	6 parts	10 parts
Water	94 parts	90 parts

b) Coating conditions

Apparatus	New Hi-Coater HCT-48N (Freund corporation)	
Dimension	480 mm	
Pan speed	16 min ⁻¹	
Spray gun	air spray gun X 1 (AFT type nozzle diameter 1.2 mm)	
Drying air	70°C	←
Air flow rate	2.5 m ³ /min	←
Spray speed	20 g/min	←
Nozzle air	150 L/min	←
Pressure of spray air	200 kPa	←
Tablet bed temperature	39°C	←
Charge per batch	5 kg	←
Dosage form	6.5 mm, 120 mg/T	←

c) Results

Coating time (3% coating based on tablet weight)	83 min	50 min
Coating solution consumption	2490 g	1500 g
PHARMACOAT 606 consumption	3.6 mg/tab.	←
Disintegration time (USP disintegration test, average)		
	before coating; 2 min 20 sec	←
	after coating; 3 min 30 sec	←

Production scale apparatus

a) Composition of coating solution

	606	645
PHARMACOAT	6 parts	10 parts
Water	94 parts	90 parts

b) Coating conditions

Apparatus	New Hi-Coater HC-130N (Freund corporation)	
Dimension	1300 mm	
Pan speed	8 min ⁻¹	
Spray gun	air spray gun X 3 (AT type nozzle diameter 1.2 mm)	
Drying air	80°C	←
Air flow rate	15 m ³ /min	←
Spray speed	80 g/min×3	←
Nozzle air	170 L/min	←
Nozzle air + pattern air	250 L/min	←
Tablet bed temperature	46°C	←
Charge per batch	120 kg	←
Dosage form	6.5 mm, 120 mg/T	←

c) Results

Coating time (3% coating based on tablet weight)	286 min	171 min
Coating solution consumption	60.0 kg	35.9 kg
PHARMACOAT 606 consumption	3.6 mg/tab.	←
Disintegration time (USP disintegration test, average)		
	before coating; 2 min 35 sec	←
	after coating; 3 min 40 sec	←

1. HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose)

✓ 코팅된 정제의 용해 특성 :

코팅된 정제는 유사위액상태에서 용출되어야 한다. 게다가 물과 다양한 염 농축액을 가지고 있는 완충제, 유사위액과 같은 pH값 상태에서 주성분이 용출되는 것은 필수적이다. 이것은 인간 위액의 pH값이 개인 사이의 나이, 체질 등에 따라 그 특성이 다양하기 때문이다. 주성분의 효과는 그러한 차이에 상관없이 발현되어야 하기 때문이다. PHARMACOAT 필름은 이러한 점에서 매우 유리한 용출 특성을 지니고 있다. 이것이 PHARMACOAT가 코팅 기제로서 널리 사용되는 이유 중 하나이다. 더 우수한 용출 특성을 보여주기 위해서 비타민 B2가 3.2mg 포함되어 있는 190mg 비타민 B2정제를 다양한 기제를 가지고 코팅하였다. 그리고 그들의 용출 특성을 비교하였다. 표11 와 12은 그 결과를 보여준다. 아크릴 폴리머나, 폴리비닐 폴리머, 수용성 폴리머 혹은 다른 첨가제 같은 기제들은 pH 의존성을 갖지만 PHARMACOAT는 한결같은 용출특성을 가지고 있어 쉽게 사용할 수 있다

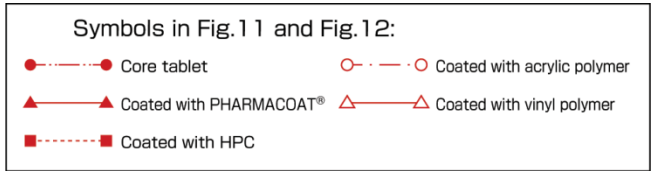


Fig. 12: The results of dissolution tests of coated tablets at various pH values

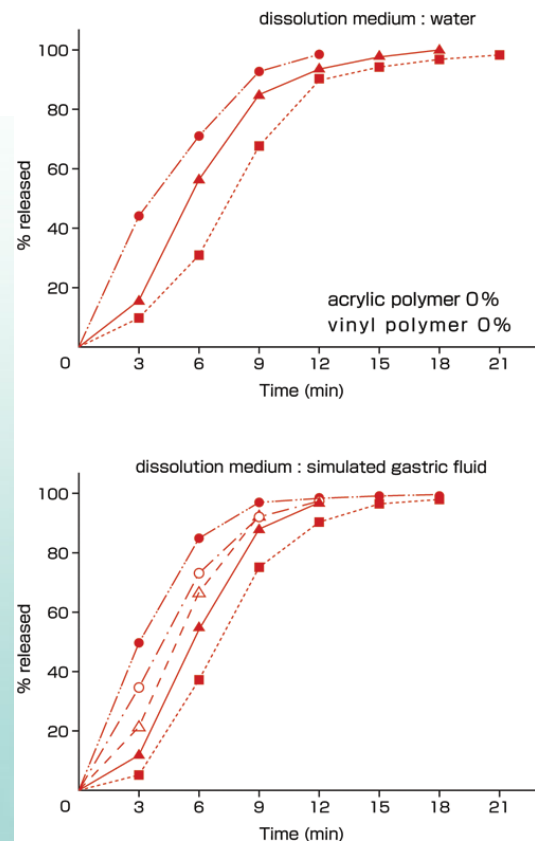
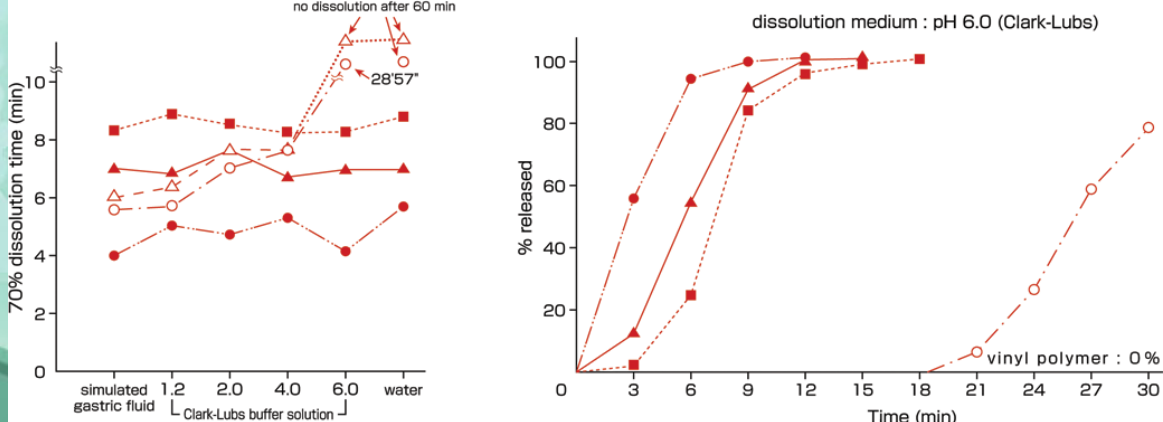


Fig. 11: The 70% dissolution time of tablets coated with various coating materials



1. HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose)

✓ **과립** : PHARMACOAT는 과립에 대한 결합제로 사용할 수 있다. 미세입자크기 (평균50~70 μ m) 운반체(lactose-corn-starch)와 함께 첨가될 수 있어, PHARMACOAT가 유동과립이나 진동과립 (건조 혼합)에 대하여 효과적이다. 과립에 대한 결합제로서 저점도의 등급이 더욱 효과적이다. Shin-Etus는 미세과립이나 정제과립에 대한 약물에서 상호작용이 없는 매우 안정적인 결합제로서 PHARMACOAT의 사용을 권장한다.

Conditions (high shear mixer)

		Dry mixing	Solution
Granulation	Machine	Vertical granulator FM-VG-25 (Powrex Corp.)	
	Granulating time	10 min	
	Blade Chopper	300 min ⁻¹ 3000 min ⁻¹	
Drying	Machine	Flow coater FLO-5 (Freund Corp.)	
	Drying temperature	70 °C	
	Air flow	2.2 m ³ /min	
	Drying time	30 min	

Properties of granules

Granulation method	High shear mixer		Fluidized bed	
	Dry form	Solution	Dry form	Solution
Binder content	3 %	1 %	5 %	3.5 %
Mean particle size (μ m)	223	203	211	220
Bulk density (g/mL)	Loose	0.635	0.621	0.534
	Tapped	0.789	0.785	0.612
Angle of repose (°)	37	37	35	34
Moisture content (%)	2.2	2.6	3.2	2.6

Formulation

	Wet granulation		Fluidized bed	
	Dry form	Solution	Dry form	Solution
Lactose (DFE Pharma 200 mesh)	3360 g	3360 g	2800 g	2800 g
Cornstarch	1440 g	1440 g	1200 g	1200 g
MCC	200 g	200 g	-	-
PHARMACOAT 606	150 g	50 g*	200 g	140 g*
Granulating liquid (water)	1000 g	1000 g	1600 g	1860 g

*Dissolved in granulating liquid

Conditions (fluidized bed)

		Dry mixing	Solution
Granulation	Machine	Flow coater FLO-5 (Freund Corp.)	
	Drying air temperature	82-83 °C	83-84 °C
	Exhaust air temperature	28-30 °C	29-32 °C
	Air flow	2.2 m ³ /min	40 m ³ /min
	Spray gun	Schlick nozzle 1.8 mm	
	Spray air pressure	300 kPa	
	Gun position	25 cm	40 cm
	Spraying time	25 min	20 min
	Shaking/interval	6 sec/30 sec	
	End point	When the outlet temperature came to 35°C	
Drying	Drying air temperature	The same as at granulation condition	
	Air flow	2.2 m ³ /min	
	Shaking/interval	6 sec/180 sec	
	Drying time	15 min	7 min

Cumulative particle size distribution

