

壓出-球形化 工程에 依한 球形顆粒製造의 諸影響因子 檢討 (第一報)

李康春·閔信弘·李祥義·金裕培·李哲雨*

(Received July 3, 1974)

Kang Choon Lee, Shin Hong Min, Shanghi Rhee, Yong Bae Kim
and Chul Woo Lee : Effects of Some Factors on the Preparation
of Spherical Particles by Extrusion-spheronization Processing. I.

Abstract—Extrusion-spheronization processing combination was used to produce spherical granules with experimental formulations which contain microcrystalline cellulose as a diluent. The produced granules were compared on the basis of the following physical properties; (a) particle size distribution, (b) repose angle, (c) granule density, (d) bulk density, (e) porosity, (f) friability and (g) dissolution rate. With the specific experimental formulations used in this study, the increased plate rotational speeds of Marumerizer (400~1200rpm) produced continually more spherical material and also the obtained data indicated that the particle size distribution and dissolution rate depend upon the amount of microcrystalline cellulose used. As a result, the spherical granule preparation with microcrystalline cellulose has good properties in flow rate, packing property and friability and offers a suitable method of granule preparation in pharmaceutical industry.

球形顆粒은 他顆粒에 비해 유동성이 좋고 粒度, 形態의 均一性, 마손도, 경도등이 우수하며 특히 定量의in 處理 및 coating時의 利點等 우수한 藥劑學의 특징으로해서 完製品 및 製造中間物質로의 관심이 높아지고 있다. 이에 따라近來 Reynolds¹⁾와 Coninc等²⁾에 의해 시도된 壓出-球形化 연속공정의 개발은 주목된다. 이 方法은 壓出形圓柱狀顆粒機(이하 Pelleter라 한다)와 球形整粒機(이하 Marumerizer라 한다)의 연속조작으로 공정의 간편은 물론 시간단축, 이에 따르는 오염방지, 최소의 분말생성, 좋은 製造顆粒의 粒度分布등의 장점을 갖고 있다.

그리고 製造顆粒의 藥學的評價를 위해 파립의 物理的性狀 즉 粒度分布, 顆粒密度, 密度, 空隙率등의 比較檢討는 제조설비 및 타당한 製造工程의 選定等, 새로운 製劑設計에 있

From Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Korea.
* Hospital Pharmacy, Seoul National University.

에 중요한部分을 차지하고 있으며 이는 Fonner 등³⁾에 의해 시도된 바 있으며 최근의研究例^{4,5)}에도同一方法을 채택하고 있다.

本研究는 이와같은 壓出-球形化 연속공정에 水溶性 vitamin을 主藥으로하고 부형제로 microcrystalline cellulose를 쳐방하여 각條件에 따른 製造顆粒의 物理的性狀을 比較検討하여 球形顆粒製造時 microcrystalline cellulose의 첨가효과와 타당한 工程設定을 期하려 한다.

實 驗

材料—Thiamine nitrate (KP II), pyridoxine hydrochloride (KP II), microcrystalline cellulose(Avicel®, Sanyo).

機器 및 裝置—Cube mixer (150×150mm, Erweka), laboratory kneader (180×200mm, Erweka), wet granulator FGS (Erweka), ECK Pelleter EXD 60(不二電氣), Marumerizer model 230(不二電氣), dissolution tester (NF XIII), Beckman DU 2 spectrophotometer 等을 使用하였다.

試驗處方 및 製造工程 設定—試驗處方: 일반적으로 사용되는 유당, 전분등에 의해 可塑領域이 넓은 microcrystalline cellulose를 부형제로 하고 thiamine nitrate와 pyridoxine hydrochloride를 主藥으로 설정하였다. 이때 microcrystalline cellulose가 球形顆粒性狀 및 Pelleter와 Marumerizer 運轉條件에 미치는 영향을 검토하기 위하여 A~E의 5종류處方을 作成하였다. 即, thiamine nitrate, pyridoxine hydrochloride 및 microcrystalline cellulose의 含量이 각각 A에서는 222.2, 111.1, 66.7g, B에서는 200.0, 100.0, 100.0g, C에서는 133.3, 67.0, 200.0g, D에서는 88.9, 44.4, 266.7g, E에서는 61.5, 30.8, 307.7g이고 이들 處方에서 microcrystalline의 cellulose 含量은 각각 16.7%, 25.0%, 50.0%, 66.7% 및 76.9%이다.

機器運轉條件: Pelleter의 screen size에 따라 과립의 粒度 및 그 分布가 달라진다. 각자 0.7, 0.9, 1.0μ의 screen을 통해 원주상과립을 만들어 물리적성상을 비교하였다.

Marumerizer의 顆粒球形化 mechanism은 Pelleter에 의해 생성된 圓柱狀顆粒을 적당크기로 절단과 동시에, 회전판상의 운동으로 구형화시키는 것으로 이때의 回轉速度와 회전판내의 체류시간은 얻어지는 구형과립의 性狀에 커다란 영향을 미친다.

시험처방 C를 사용하여 회전속도를 590, 1050rpm, 체류시간을 1, 3, 5분으로 구분하여 Table I과 같이 구형조작의 機器運轉條件를 달리하여 얻어지는 顆粒에 대해 각각의 성상을 검토하였다.

標準工程: 시험처방 A~E에 따른 원료 400g을 50rpm회전의 cube mixer에서 15분간 혼합한 후 물을 습윤제로 laboratory kneader로 15분간 연합한다. 다음 screen size 0.9μ의 Pelleter에 넣어 圆柱狀顆粒을 만들며 粒度分布를 좁히기 위해 이 조작을 반복한다. 얻어진 과립을 1050 rpm회전의 Marumerizer에 5분간 체류시킨후 40°에서 12시간 통풍건조하였다.

반면 oscillating granulator에 의한 과립(이하osci-granulator라한다) 제조에는 Pelleter 대신 screen size 0.8μ인 wet granulator를 사용하였다. Marumerizer의 工程은 C-1 ~ C-5의 5種類로서, friction plate의 速度(rpm)와 dwell time (min)은 각각 C-1에서는 590과 1, C-2에서는 590과 3, C-3에서는 1050과 1, C-4에서는 1050과 3, 그리고 C-5에서는 1050 rpm과 3 min이었다.

物理恒數測定——되도록 간단하고 再現性이 좋은 실험실적 방법을 택하여 상기조건에 의해 제조된 과립의 粒度分布, 安息角, 顆粒密度, 顆密度, 空隙率, 마손도, 溶出度등을 测定하였다. 단 粒度分布가 물리적 성상에 미치는 영향을 줄이기 위해 20/25mesh의 粒度群을 시험대상으로 하였다.

粒度分布——10, 16, 20, 25, 30, 40, 50 mesh 標準篩를 사용하여 测定하였다. 20/25mesh의 표시는 20mesh를 통과하고 25mesh를 통과하지 못하는 顆粒群을 나타낸다.

安息角(θ)——Woodruff等⁴⁾이 행한 일반적인 실험적 방법을 택하였다. 즉 50g의 과립을 orifice의 직경이 1.25cm 표준 funnel에 넣은 후 수평 graph용지상에 4cm 높이에서 自然落下시기어 생성된 pile로부터 높이 h 와 반경 r 을 측정하여 다음식에 의해 계산한다.

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

顆粒密度(ρ_g)——30ml의 pycnometer와 benzene($d: 0.879$)을 사용하여 약 2g의 과립을 정확히 달아 일반적인 pycnometer에 중측정법³⁾에 준하였다. 과립을 pycnometer内에 넣은 후 발생되는 기포가 멈춘 다음 평량하였다.

嵩密度(ρ_b)——Martin等⁶⁾의 법법인 Fonner법³⁾을 사용했다. 즉 30g의 과립을 1ml눈금이 있는 100ml cylinder에 넣고 2cm높이에서 단단한 수평나무판위에 20번을 2초간격으로 자연낙하시킨 후의 부피를 읽어 Vml라 하고 그 무게를 Wg이라면 다음 식에 의해 계산한다.

$$\rho_b = \frac{W}{V}$$

空隙率($\epsilon_{interspace}$)——Martin等⁶⁾의 정의에 의해 顆粒密度 ρ_g 와 嵩密度 ρ_b 로 부터 구하였다.

$$\epsilon_{interspace} = \frac{\rho_b}{\rho_g}$$

磨損度(F)——Willis等⁷⁾이 考察한 실험실용 과립마손도시험기를 사용하였다. 즉 20/25mesh의 과립 S g을 회전통에 넣고 90 rpm으로 30분간 회전시킨후 25 mesh체로 篩別후 남은 과립을 s g이라하면 다음 식에 의해 계산한다.

$$F = \frac{s}{S} \times 100$$

溶出試驗——일정량의 과립을 용출시험장치⁸⁾에 넣은 후 증류수, 인공위액, 인공장액등⁹⁾을 시험액으로 하여 각각 37±2°에서 150 rpm으로 회전시키면서 일정시간 간격으로 시험액을

취해 어과한후 여액에 대해 thiamine nitrate의 양을 BrCN에 의한 형광법으로 정량하였다.

結果 및 考察

粒度分布—과립의 물리적 성상파악에 제일 먼저 검토되는 사항으로 그만큼 중요한 의미를 갖는다. 구형과립의 경우 과립형태가 균일함으로 hand shaking만으로도 定量的인 data處理가 가능하였다.

시험處方 B~E의 경우 標準工程에 의한 颗粒製造時 90%이상이 20/30mesh 내에 속하는 좁은 粒度分布를 나타내고 있으며 이것은 microcrystalline cellulose의 첨가비율 증가에 따라 더욱 sharp한 分布를 보인다(Fig. 1). 그러나 그 첨가량은 과립의 용출도 등을 감안하여 결정되어야 한다.

機器運動條件이 粒度分布에 미치는 영향은 Woodruff 등⁴⁾에 의해 검토된 바 있으며 여기에 osci-granule 및 Pelletizer의 screen size 변화에 따른 粒度分布를 Fig. 2에 표기한다.

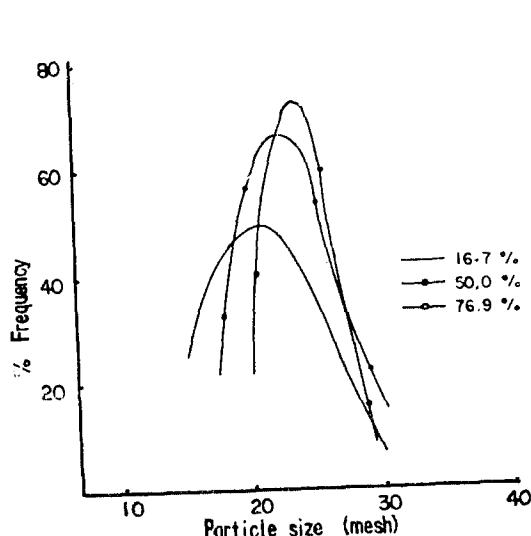


Fig. 1—Effect of amount of microcrystalline cellulose on particle size distribution.

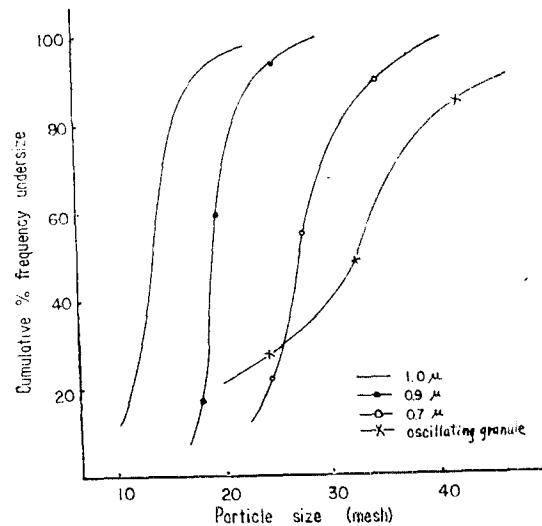


Fig. 2—Particle size distribution on different screen size and granulation method.

安息角—시험處方에 따른 변화는 근소하였으나 機器運動條件에 의한 영향은 현저하게 나타났다(Table I, III). 특히 osci-granule과의 비교는 球形化와 安息角의 관계를 명확하게 하여 주었다(Table II).

顆粒密度—시험處方 A~E, 機器運動條件 C-1~5에 의한 颗粒 및 osci-granule에 대해 测定하였다. 시험處方에 따른 변화는 일률적이 아니었으나 球形化工程에 따라서는 현저한 차이를 보였다.

嵩密度—Table III는 Marumerizer의 회전수가 증가할수록, 회전판내 체류시간이 길수록

顆粒은 차차 球形에 가까워지며 치밀해짐에 따라 嵌密度가 높아짐을 표기하고 있으며 不規則한 形態의 osci-granule과의 비교를 Table II에 표기하였다.

Table I—Physical parameters on different formulation for 20/25 mesh fractions.

Prep. design.	Repose angle $\theta(^{\circ})$	Granule density $\rho_g(\text{g/ml})$	Bulk density $\rho_b(\text{g/ml})$	Void porosity $\epsilon_{\text{interspace}}$	Friability F(%)
A	22°43'	1.350	0.833	0.383	<1.0
B	23°59'	1.323	0.833	0.371	<1.0
C	26°41'	1.323	0.810	0.388	<1.0
D	25°01'	1.378	0.857	0.378	<1.0
E	23°46'	1.367	0.833	0.391	<1.0

Table II—Physical parameters on different granulation method for 20/25 mesh fractions.

Granulation method	Repose angle $\theta(^{\circ})$	Granule density $\rho_g(\text{g/ml})$	Bulk density $\rho_b(\text{g/ml})$	Void porosity $\epsilon_{\text{interspace}}$	Friability F(%)
Ext-spher. process	26°41'	1.322	0.810	0.388	<1.0
Oscillating process	36°33'	1.366	0.392	0.713	8.5

이것은 球形化工程과 顆粒密度의 무관계를 보고한 Woodruff 등⁴⁾의 見解와 相峙하며 Conine 등²⁾의 결론에 가까운 것이나 시험處方이 각각 다르기 때문에 일률적인 결론을 얻기 힘들다.

Table III—Effect of processing conditions on physical parameters for 20/25 mesh fractions

Processing design	Repose angle $\theta(^{\circ})$	Granule density $\rho_g(\text{g/ml})$	Bulk density $\rho_b(\text{g/ml})$	Void porosity $\epsilon_{\text{interspace}}$	Friability F(%)	Particle shape
C-1	29°36'	1.334	0.750	0.438	<1.0	Mostly rod shaped with rounded ends
C-2	27°53'	1.288	0.750	0.418	<1.0	Mostly dumbbell shaped
C-3	26°34'	1.360	0.779	0.427	<1.0	Mostly dumbbell shaped
C-4	26°19'	1.335	0.789	0.409	<1.0	Lack of uniformity
C-5	25°57'	1.323	0.810	0.388	<1.0	Fairly shaped

密度는 部分的으로 粒子의 充填性(packing property)을 나타내며 嵌密度가 높을수록 capsule filling이나 기타 處理에 있어 일정량을 조밀하게 취급할 수 있다.

空隙率—形態가 不規則한 osci-granule은 어떤 球形顆粒보다도 높은 空隙率을 나타내며 顆粒의 球形化가 진행될수록 낮아지는 경향이 있다(Table II, III). 이는 顆粒의 形態 및 粒度의 均一性과 空隙率의相互關係를 나타낸다.

磨損度 및 成形狀態—Osci-granule의 거의 10% 전후의 마손도를 갖는데 반해 Marumerizer를 통과한 球形顆粒의 경우 1% 미만으로 이는 顆粒의 定量的인 處理 및 運送등에 중요한

의 미를 갖는다.

機器運轉條件에 의한 顆粒의 成形狀態를 Table III에 표기하였다. 本 시험處方으론 적어도 1050 rpm에서 5분 이상 Marumerizer內의 체류가 요구된다.

溶出度—시험處方 C에 의한 顆粒은 증류수와 인공위액에서 보다는 인공장액중에서의 溶出度가 높으며 이는 microcrystalline cellulose가 알카리성용액에서 일부 可溶 및 팽윤되기 때문으로 보인다(Fig. 3).

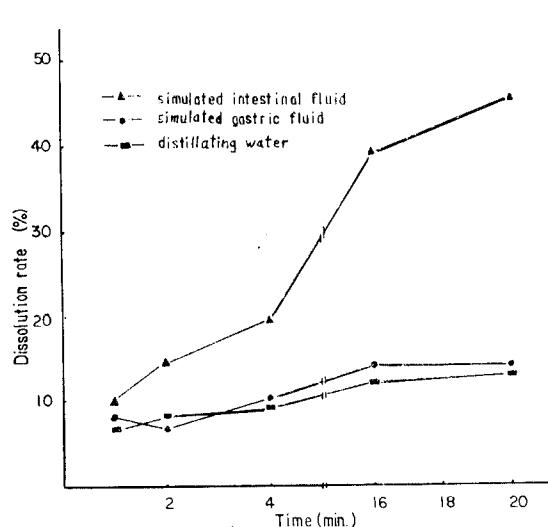


Fig. 3—Dissolution rate in different medium.

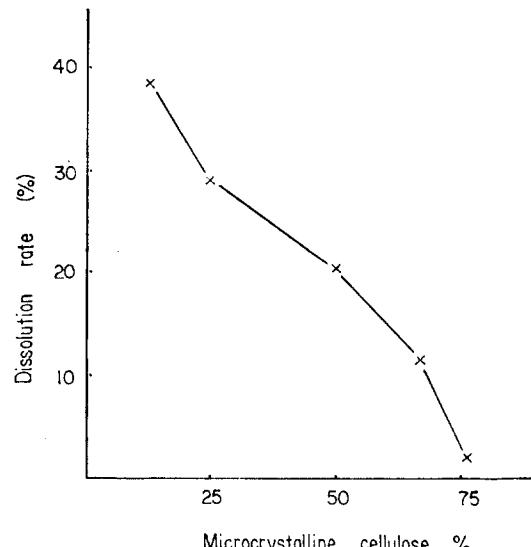


Fig. 4—Effect of amount of microcrystalline cellulose on dissolution rate in simulated intestinal fluid.

그리고 시험處方 A~E에 대해 인공장액을 시험액으로 5분간 規定條件에서 主藥의 溶出程度를 검토한 결과 microcrystalline cellulose의 첨가비율이 증가할수록 溶出度는 낮아지므로 microcrystalline cellulose處方비율의 決定은 製造顆粒의 粒度分布 및 bioavailability面의 검토가 우선되어야 한다(Fig. 4).

結論

壓出一球形化 연속工程을 導入하여 水溶性 vitamin을 主藥으로, 부형제로 microcrystalline cellulose를 處方하여 製造한 球形顆粒의 粒度分布, 安息角, 顆粒密度, 嵌密度, 마손도, 溶出度등을 비교검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) Microcrystalline cellulose의 處方比率이 증가할수록 製造顆粒의 粒度分布는 sharp해지나 반대로 용출도는 낮아진다.
- 2) 本 시험處方을 가지고 他顆粒製法에 따라 제조한 顆粒이 10%전후의 마손도를 갖는 반

면 本法에 의한 구형과립은 1%이내의 낮은 마순도를 나타내고 있다.

3) 부형제로 microcrystalline cellulose를 壓出一球形化 工程에 應用時 製造顆粒의 유동성 및 충진성이 우수하므로 製劑의 改善 및 新開發에 새로운 製劑設計가 가능하게 되었다.

文 獻

1. A.D. Reynolds, *Mfg. Chem. Aerosol News*, **41**, 40 (1970).
2. J.W. Conine and H.R. Hadley, *Drug and Cosmet. Ind.*, **106**, 38 (1970).
3. D.E. Fonner, Jr., G.S. Bunker, and J. Swarbrick, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 181 (1966).
4. C.W. Woodruff and N.O. Nuessle, *ibid.*, **61**, 787 (1972).
5. I.M. Jalal, H.J. Malinowski, and W.E. Smith, *ibid.*, **61**, 1466 (1972).
6. Martin, A.N., "Physical Pharmacy," Lea & Febiger, Philadelphia, Pa., 1969, p-488.
7. C.R. Willis, Jr., G.S. Bunker, and H.G. Dekay, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 366 (1965).
8. "National Formulary", 13th Ed., Am. Pharm. Assoc., Washington, 1970, p-802.
9. "Japanese Pharmacopeia", 8th Ed., Hirokawa Pub. Co., Tokyo, 1971, p-844.