Journal of the Pharmaceutical Society of Korea
21, 95-100 (1977)

粉末藥品 混合의 均一性에 관한 硏究

金 吉 洙·李 民 和

서울大學校 大學院

(Received March 11, 1977)

Kil Soo Kim and Min Hwa Lee (*Graduate School, Seoul National University, Seoul 151*): A Study on the Homogeneity of Powder Mixture

Abstract—The effects of the particle size on the homogeneity of mixing and segregation of caffeine-lactose (1:99) mixture were studied. Using the two kinds of caffeine, milled and unmilled caffeine, V-type blender, the degree of mixing according to the particle size was predicted and the experiment on the change of mixedness by mixing time was carried out by the method derived from mixing index theory by Poole *et al.* and Hersey. the results could be summarized as follows:(1) The homogeneity of mixing was greatly affected by the particle size and the particle size should be reduced to the adequate level to attain the desirable mixedness. (2) The homogeneity was not proportional to the mixing time and optimum mixing time for caffeine-lactose was about 10 minutes. (3) Segregation tendency was increased by the particle size increase and greatly affected by the flow time in the segregation cell.

混合의 均一性은 醫藥品의 製劑學的인 面에서 큰 比重을 차지하고 있으며 大韓藥典을 비롯하여 USP 및 NF 등의 公定書에서도 製劑의 最終服用單位당 含量의 均一性을 保障하기 위한 手段으로 content uniformity 試驗을 公定化함으로써 製劑工程의 基礎가 되는 混合에 있어서의 그 均一性이 必要不可缺한 問題點으로 되었다.

製劑의 content uniformity에 미치는 因子는 錠劑 및 캅셀劑등의 最終製品에 있어서의 有効成分의 分散의 偏在와 重量偏差라 할 수 있으며 前者의 有効成分의 偏在란 製劑工學의 基礎인 混合의 不均一로 因하여 由來되는 것으로 알려져 있다[1,2].

混合의 均一性에 미치는 要因으로서는 主藥 및 賦形劑의 粒子度, 粒子의 重量, 粒子의 形態, 粒子表面의 特性, 混合機의 種類 및 混合方法등 그外 여러가지 物理的 條件 등을 들 수 있다.

Fan 등[3]은 solid mixing에 있어서의 混合度에 關하여 綜合 檢討하였으며 混合度를 나타내는 方法으로 monte carlo simulation technique를 가장 合理的인 것으로 報告하였으며 Kunio 등[4]은 打錠時 hopper를 通過할 때의 分離와 混合의 mechanism에 對하여 理論的으로 誘導하여 實際試驗結果와 比較하였으며 Travers 등[5]은 sodium bicarbonate와 白糖과의 混合을 Lecey의 mixing theory에 適用하여 sodium bicarbonate의 比率을 달리 했을 때의 混合度에 對하여 報告하였으며 Huttenrauch 등[6]은 binary system의 混合에 있어서 水分의 影響이 크다는 報告를 하였

으며 Wiedenbaum[7]은 混合의 均一性을 나타내는 混合度의 選擇에 있어서 測定値의 95%가 ±5%에 들어가는 程度를 推薦하고 있다.

醫藥品의 混合理論에 對하여는 Hersey[8~10] 등이 많은 報告를 하고 있으며 粉末藥品混合에 있어서 混合時間과 그 때의 檢體의 標準偏差로부터 mixing index를 求하여 混合度를 나타내고 있다.

Samyn 등[11]은 acetylsalicylic acid와 乳糖을 使用하여 各各의 製造方法을 달리 했을 때의 混合 및 分離에 對한 報告를 했으며 milled acetylsalicylic acid와 powdered lactose가 가장 優秀한 混合狀態를 維持하였다.

本 硏究에 있어서는 caffeine과 乳糖과의 混合을 水分, 混合方法등 다른 物理的 條件을 一定하게 維持하면서 caffeine의 粒子度를 달리 했을 때의 混合의 均一性 豫測 및 時間에 따른 混合 및 分離傾向에 대하여 檢討하였다.

實 驗

試料, 試藥 및 裝置——caffeine은 KP II 規格品中 無水物을 使用했으며 粒子度를 달리하기 위하여 milling 안한것 (A)와 milling 한것 (B)로 나누어 使用하였다.

乳糖은 USP 規格品中 無水物을 使用하였다. 定量溶媒로는 chloroform 特級試藥을 使用하였다. 粒子度分析에는 USP 規格 체를 使用하였으며 混合器는 容量 5 *l*, 回轉數 36 rpm의 V-type blender를 使用했으며 分離試驗에는 通過口徑 0.4 cm 및 0.8 cm의 funnel을 使用했으며 caffeine 定量用으로 spectrophotometer Beckman DU를 使用했으며 또한 hammer mill을 使用하였다.

Caffeine 定量法——caffeine을 chloroform에 溶解하여 10 μg/ml의 溶液으로 하여 波長 283 nm에서 測定하는 spectrophotometry를 利用하여 定量하였다[12].

粒子度 및 粒子重量測定——caffeine A, caffeine B 및 乳糖 各 10 g씩을 取하여 USP 規格 체를 使用하여 sieving하여 各號 체에서의 殘存量을 求하여 殘存量 및 各號의 체눈의 넓이로부터 通過粒子의 平均直徑[13] 및 通過物質의 密度로부터 各號를 通過한 範圍內의 檢體의 平均粒子重量을 計算하고 各號의 檢體의 比率을 計算하여 全體 粒子의 平均粒子度 및 平均粒子重量을 求했다.

混合度試驗——粒子度 및 粒子重量을 달리한 caffeine A와 caffeine B 및 乳糖과의 混合比率을 1:99 (1% caffeine)로 하여 V-type blender를 使用하여 各 混合時間마다 混合物의 各 部位에서 檢體 100 mg씩을 無作爲하게 取하여 caffeine을 定量하였다.

分離傾向試驗——上記의 混合度試驗에서 가장 混合이 잘된 狀態에 到達하는 時間을 求하여 그 때의 混合物을 通過口徑을 달리한 funnel을 높이 25 cm에서 通過시켜 各 混合物의 flow time을 測定하고 通過된 混合物에서 混合度試驗에서와 같이 檢體를 取하여 caffeine을 定量하였다.

結果 및 考察

混合의 均一性을 나타내는 方法으로는 Stange가 提案하여 Pool 등이 修正하여 다음과 같이 表示하였다[3].

$$\sigma_r = \left[\frac{xy}{w}\{y(\sum fw)_x + x(\sum fw)_y\}\right]^{1/2} \quad \cdots\cdots(1)$$

여기에서 σ_r은 混合度의 限界를 나타내는 標準偏差이며 x 및 y는 混合成分의 混合比를 말하

며 w는 sample size이고 $\sum fw$는 各 成分의 平均粒子重量을 나타낸다. 混合度試驗에서 時間에 따른 混合物에서 分散되는 成分의 標準偏差를 求하여 σ_r에 가까울수록 混合이 잘된 狀態로 보았다.

그러나 Hersey 등은 Buslik의 混合度에 基礎를 두어 公定書에서 要求되는 程度의 混合狀態에서의 標準偏差 即 USP content uniformity에서 要求되는 程度의 混合狀態에서의 標準偏差(σ_a)를 求하여 이때의 混合度 H_a를 다음과 같이 計算하였다.

$$H_a = -\log \sigma_a^2 W \quad \cdots\cdots(2)$$

또한 實際 時間에 따른 混合度를 나타낼 때는 그때의 各 定量値로부터 標準偏差(S)를 求하여 그때의 混合度 H_t를 다음과 같이 計算하였다.

$$H_t = -\log S^2 W \quad \cdots\cdots(3)$$

여기에서 $H_a - H_t$를 求하여 그 時間에서의 混合의 均一性이 公定書에서 要求되는 程度以上으로 混合되었는지를 나타내었다.

$$H_a - H_t = -\log \sigma_a^2 W + \log S^2 W = 2\log S/\sigma_a \quad \cdots\cdots(4)$$

위의 計算에서 $H_a - H_t$가 陽數이면 混合이 要求되는 程度보다 덜 된 狀態이며 陰數이면 混合이 된 狀態로 보았다.

또한 앞의 Poole 式에 依한 σ_r로부터 이때의 混合度 H_r을 求하면 다음과 같다.

$$H_r = -\log \sigma_r^2 W \quad \cdots\cdots(5)$$

H_r을 計算하여 混合의 均一性의 限界로 보고 H_r이 H_a보다 클때 公定書에서 要求되는 程度의 混合이 可能한 것으로 豫測하였다.

本 硏究에서 caffeine A 및 caffeine B 및 乳糖의 粒子度分析値는 Table I에서와 같았으며 caffeine의 密度(1.23) 乳糖의 密度(1.53)로부터 粒子의 平均値徑 및 平均粒子重量을 計算하면 Table II, Table III 및 Table IV에서와 같다.

위의 平均粒子重量으로부터 混合의 均一性의 限界(H_r)을 求하면 Table V에서와 같았으며 이 값으로부터 USP content uniformity에서 要求되는 水準인 分析結果의 95%가 ±15%에 들어갈 範圍[14,15]로 하면 다음 式에서 σ_a를 求하여

$$1.96\sigma_a = 0.01 \times 0.15 \quad \cdots\cdots(6)$$

H_a를 計算한 값(6.23)과 比較할 때 caffeine A의 境遇 H_a가 H_r보다 크기 때문에 公定書에서 要求되는 混合度를 期待할 수 없으며 caffeine B의 境遇에는 그 反對의 結果를 豫測할 수 있다.

實際 caffeine와 乳糖과의 混合時間에 따른 混合狀態에서 caffeine 定量値로부터 標準偏差를 計算하면 Table VI에서와 같으며 이 값으로부터 H_t를 求하여 $H_a - H_t$를 計算하여 이를 表示하면

Table I—Particle size analysis by sieving

Sieve number	Size(μm)	Cumulative percent retained		
		Caffeine A	Caffeine B	Lactose
20	840	1.1	0.1	0
50	279	4.6	0.5	0
100	149	18.3	13.3	27.6
200	74	52.9	52.9	57.5
325	44	93.2	93.3	94.9

Caffeine A: unmilled caffeine Caffeine B: milled caffeine

Table II—Calculated values of mean particle weight for caffeine A

Average sieve opening, μm	Mean particle weight, μg	Fraction(f) of sample in each range	Mean particle weight in each range (fw), μg
870	423.878	0.01	4.239
560	113.044	0.03	3.391
214	6.308	0.14	0.883
111	0.880	0.35	0.308
59	0.132	0.40	0.0528
25	0.0101	0.02	0.0007
		$\sum f$w=8.87×10^{-6}g particle size=119.66 μm	

Table III—Calculated values of mean particle weight for caffeine B

Average sieve opening, μm	Mean particle weight, μg	Fraction(f) of sample in each range	Mean particle weight in each range(fw), μg
870	423.878	0.001	0.424
560	113.044	0.004	0.452
214	6.308	0.128	0.807
111	0.880	0.396	0.348
59	0.312	0.404	0.0485
25	0.0101	0.037	0.00037
		$\sum f$w=2.08×10^{-6}g particle size=99.96 μm	

Table IV—Calculated values of mean particle weight for lactose

Average sieve opening μm	Mean particle weight, μg	Fraction(f) of sample in each range,	Mean particle weight in each range(fw)
870	527.263	0	0
560	140.616	0	0
214	7.847	0.28	2.197
111	1.095	0.30	0.329
59	0.164	0.37	0.0607
25	0.013	0.05	0.00095
		$\sum f$w=2.59×10^{-6}g particle size=116.3 μm	

Table V—Limiting values of homogeneity

Ingredient	Standard deviation(σ_r)	Limiting homogeneity(H_r)
Caffeine A-Lactose	9.34×10^{-4}	6.06
Caffeine B-Lactose	4.54×10^{-4}	6.69

Table VI—Mixing of caffeine with lactose by V-type blender

Time(t), min.	Standard deviation	
	Caffeine A	Caffeine B
1	0.00343	0.00315
2	0.00251	0.00174
5	0.00090	0.00042
10	0.00071	0.00033
20	0.00105	0.00050
30	0.00083	0.00038
60	0.00096	0.00078

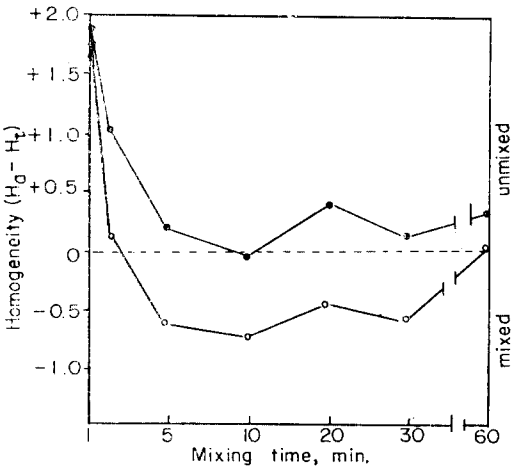

Fig. 1—Mixing of caffeine in lactose. Requirement for H_a is that 95% of the results (assuming normal distribution) lie within 15% of the mean. ●: caffeine A, ○: caffeine B

Fig. 1과 같다.

이 結果를 보면 caffeine A 와 乳糖과의 混合의 境遇는 앞에서 豫測한 바와 같이 公定書에서 要求되는 水準의 混合을 期待하기가 힘들며 caffeine B의 境遇에는 混合時間이 5分이 지나면서부터 公定書에서 要求되는 程度의 混合을 充分히 期待할 수 있으며 그러나 混合時間의 經過에 따른 약간의 分離傾向이 있기 때문에 適正混合時間이 必要하다는 것을 알 수 있다.

分離試驗의 結果는 Table VII에서와 같았으며 caffeine의 粒子重量이 크고 通過口徑이 적어 flow time이 길어지면 分離速度가 빠르다는 것을 알 수 있다.

Table VII—Segregation of caffeine in lactose

Orifice diameter(cm)	Flow time for 100 g	Standard deviation	Homogeneity($H_a - H_t$)
	Caffeine A		
0.4	18 min.	0.00120	0.399
0.8	130 sec.	0.00087	0.117
	Caffeine B		
0.4	23 min.	0.00065	−0.316
0.8	170 sec.	0.00049	−0.379

結　　論

1. caffeine과 乳糖의 混合에 있어서 caffeine 平均粒子重量이 乳糖과 均等할 수록 混合의 均一性 維持成積이 優秀하다.

2. 混合이 均一性이 반드시 混合時間과 比例한다고 할 수 없으며 caffeine과 乳糖의 경우 混合의 適正時間이 約 10分인 것을 알 수 있다.

3. 分離傾向에서는 caffeine의 平均粒子重量이 乳糖과의 差異가 클수록 또한 flow time이 길

수록 分離傾向이 크다.

文 獻

1. D. Banes, *A Chemist's Guide to Regulatory Drug Analysis*, *A.O.A.C.* **1974**.
2. K.S. Kim, *J. Pharm. Soc. Korea*, **20**, 1 (1976).
3. L.T. Fan, S.J. Chen and C.A. Watson, *Ind. Eng. Chem.*, **62**, 53 (1970).
4. K. Shinohara, K. Shoji and T. Tanaka, *Ind. Eng. Chem. Process Des. Develop.*, **9**, 174 (1970),
5. D.N. Travers and R.C. White, *J. Pharm. Pharmacol.*, **23**, Suppl., 261S (1971).
6. R. Huttenrauch und M. Hähnel, *Pharmazie*, **26**, 244 (1971).
7. S.S. Wiedenbaum, *Advan. Chem. Eng.*, **2**, 238 (1958).
8. J.A. Hersey, *J. Pharm. Pharmacol.*, **19**, 168 (1967).
9. J.A. Heresy, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1960 (1974).
10. J.A. Heresey, P. Cook, M. Symth, E.A. Bisnop and E.A. Clark, *ibid.*, **63**, 408 (1974).
11. J.C. Samyn and S. Murtny, *ibid.*, **63**, 370 (1974).
12. N. Shane and M. Kowblansky, *ibid.*, **57**, 1218 (1968).
13. M.C.R. Johnson, *ibid.*, **63**, 1961 (1974).
14. The United States Pharmacopeia, 19th rev., Mack Publishing Co., Easton, Pa., **1975**.
15. The National Formulary, 14th ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., **1975**,