

The Characteristics of Pulverized Powder by Automatic Tablet Crusher

Seong-Tak Doh^{1†}, Sung-Hwan Kim, Do-Young Lee² and Oh-Ju Kwon³

Department of Clinical Pathology¹, Taegu Health College, Daegu, 702-722, Korea, Kyongbuk Institute of Health and Environment², Daegu, 702-702, Korea, Medipia Co.³, Daegu, 702-012, Korea

The purpose of this study was to test the capacity of automatic tablet crusher. The Automatic tablet crusher not only saved crushing time, but also removed floating fine powders that was occurred during crushing and caused allergy. The characteristics of powder produced by this crusher were as follows: First, to meet the condition as powder after pulverizing 5~10 g tablet, it took 6 to 12 seconds crushing time. But six seconds would do to get powder for oral administration. Second, when the quantity of medicine was measured by HPLC, powder from automatic crusher showed higher than that from pestle. HPLC chromatogram indicated that there was no change of medicine in the process of pulverization.

Key Words: Automatic tablet crushing, Characteristics of powder, Quantitative analysis

서 론

산제 처방은 소아, 특수질환 환자 등, 정제를 복용하기 어려운 환자 등에게 적용되며, 따로 산제가 구비되지 않은 경우 대부분은 정제를 유발에 갈아 산제 형태로 만든다. 수용 처방전이 적은 약국의 경우 유발과 유봉을 이용하여 정제를 분쇄할 수 있겠으나, 분쇄시간 및 분쇄에 따른 분진 등의 문제로 정제를 분쇄하는 기기 즉 자동정제분쇄기의 사용이 증가되고 있다. 특히 의약분업에 따른 약국의 처방 조제 증가로 정제분쇄기의 사용이 증대하고 있다.

자동정제분쇄기는 일본 및 선진국에서는 오래 전부터 사용되었으나, 국내에서는 최근까지 주로 가정용 믹서기를 사용하여 분쇄하여 왔다. 최근에 의약분업과 관련하여 조제 관련 기자재를 생산하는 업체가 생기면서 자동정제분쇄기를 생산하기 시작하였다. 그러나 분쇄기의 성능에 관한 객관적인 자료 및 분쇄 후 생성되는 분체의 특성에 대한 객관적인 자료가 전무한 편이다.

따라서 본 연구에서는 정제분쇄기에 의해 생성된 분체의 특성에 대해 조사하고자 한다. 이에 따라 정제분쇄기의 성능을 분석하고, 우수한 정제분쇄기의 개발을 위한 자료를 제공함에 그 목적이 있다. 분체의 특성을 조사하기에 앞서 정제의 크기와 종류에 따른 분쇄시간을 결정하고, 생성된 분체의

특성을 조사하고자 한다. 또한 유발과 유봉을 사용하여 생성된 분체와 분쇄기를 사용하여 생성된 분체에 대하여 함량을 비교하여 보고, 분쇄 후 생성되는 분체의 약물 함량의 변화 유무로 분쇄 시에 가한 물리적 충격에 의한 성분 변화 유무를 확인하고자 한다.

재료 및 방법

1. 시험 재료

자동정제분쇄기의 정제분쇄 정도와 분쇄 시 생성된 분체의 특성 및 성분 변화, 함량 변화를 측정하기 위하여 다빈도로 처방되고 있는 10종의 정제 및 제피정을 시험에 사용하였다.

1) 정제 7종

Actaminophen정, Bromhexin HCl정, Dexamethasone정, Chlorpheniramine maleate정, Pridoxine HCl정, Ascorbic Acid정, Aspirin정

2) 제피정 3종

Ibuprofen정, Diclofenac Sodium정, Famotidine정

자동정제분쇄기는 (주) 메디피아에서 개발한 Penta-21을 이용하였다.

2. 중량편차시험²⁾

시험에 사용할 정제의 적합성 유무를 확인하기 위한 시험으로, 정제 20개를 취하여 그 무게를 정밀히 달아 평균 무게를 계산할 때 그 값과 개개의 정제 무게와의 편차가 0.12 g 미만은 편차 10%, 0.12 이상 0.3 g까지는 편차 7.5%, 0.3 g 이

*논문 접수: 2002년 6월 8일

수정 접수: 2002년 6월 19일

†별책 요청 저자: 도성탁, (우) 702-722 대구광역시 북구 태전동 산7, 대구보건대학 임상병리과

Tel: 053-320-1337, Fax: 053-320-1379, e-mail: dohst@mail.thc.ac.kr

Table 1. Condition of HPLC

Sample (tablet)	Mobile phase	Flow rate	Injection volume	Det. λ
Acetaminophen	MeOH : H ₂ O : HOAc=35 : 64 : 1	1.0 ml/min	10 μl	254 nm
Pyridoxin	"	1.0 ml/min	20 μl	"
Aspirin	"	1.0 ml/min	5 μl	"
Ascorbic Acid	30% MeOH with PIC B-6	0.8 ml/min	5 μl	"
Ibuprofen	CH ₃ CN : 0.01 M H ₃ PO ₄ =60 : 40	1.0 ml/min	20 μl	"
Bromhexin HCl	CH ₃ CN : 0.01 M H ₃ PO ₄ =50 : 50	1.0 ml/min	10 μl	"
Chlorpheniramine maleate	CH ₃ CN : 0.01 M H ₃ PO ₄ =60 : 40	1.0 ml/min	10 μl	"
Diclofenac Sod.	20% CH ₃ CN	1.2 ml/min	10 μl	"
Famotidine	30% CH ₃ CN	1.0 ml/min	10 μl	"
Dexamethasone	40% CH ₃ CN	1.0 ml/min	20 μl	"

Table 2. Results of weight variation test

Sample (tablet)	Average tablet weight (mg)	Allowed deviation (%)	Allowed tablet weight range (mg)	Allowed or not allowed
Ascorbic Acid	1079.8	5	1025.8~1133.8	Allowed
Aspirin	597.0	5	567.1~626.8	Allowed
Actaminophen	585.7	5	556.4~615.0	Allowed
Dexamethasone	120.6	7.5	111.6~129.6	Allowed
Pridoxine HCl	129.8	7.5	120.0~139.2	Allowed
Bromhexin HCl	89.4	10	80.5~98.3	Allowed
Chlorpheniramine maleate	95.0	10	85.5~104.5	Allowed

상은 5% 넘는 것이 있어도 2정 이하이고 2배를 넘는 것이 없을 때에는 적합한 것으로 한다. 제피정은 이 시험의 적용을 받지 않기 때문에 제외하였다.

3. 봉해도시험

검체로서의 정제의 적합성을 시험하기 위한 것으로 정제 및 적당한 제피제로 제피한 정제를 봉해시험기로 봉해도시험을 한다. 대한약전⁷개정²의 봉해시험법에 따라 시험하였다.

4. 분체의 입도시험

정제를 정제분쇄기로 분쇄하였을 때 시간대별로 생성되는 분체의 입도를 확인하여 분쇄시간을 결정하기 위한 시험이다. 5, 10, 15, 20 g의 정제에 대해 6초 간격으로 분쇄하였으며, 분쇄된 분체를 산제의 입도시험 방법²에 따라 20, 35, 200체를 사용하여 입도시험을 하였다.

5. 분체의 특성

분체의 특성인 분체의 밀도, 압축력, 안식각, Spatula각, 응집성^{3-5,7}을 측정하여 Flowability Index를 구하고, Flowability

Index와 낙하각 (Angle of Fall), 각도차, Dispersibility를 측정하여 Floodability Index에 관한 자료를 얻었다. 분체 특성의 측정에는 Hosokawa Micrometrics Lab.의 분체 특성 측정기를 이용하였다. 시험 방법과 분체의 특성을 나타내는 값들의 계산은 분체 특성 측정기의 조작 매뉴얼⁵에 따라 행하였다. 각 3회의 시험값을 얻고 이로부터 평균값을 구하였다.

6. 분체에 함유된 약물정량

분쇄시 생성된 분체에 함유된 약물의 양을 결정하기 위하여 HPLC^{1,8,9}를 사용하였다. 사용한 기기 및 조건은 아래와 같다.

1) 기기

HPLC는 Hewlett Packard사의 Series 1100으로서, injector는 auto liquid sampler을 이용하였으며, column은 μ Bondapak C₁₈ (10 μm, 3.9×300 mm)을 사용하였다.

Condition: Table 1

Column temperature: 30 °C

2) 표준액의 조제

Acetaminophen 50 mg, Pyridoxin 20 mg, Aspirin 50 mg, As-

Table 3. Results of particle size distribution test

Sample (tablet)	Crushing weight (g)	Crushing time (sec)	Residue weight (g)		
			No.20 sieve (850 μm)	No.35 sieve (500 μm)	No.200 sieve (75 μm)
Acetaminophen (585.7 mg)	5	6	0.0623	0.3851	1.8007
		12	0.0000	0.0412	2.0661
	10	6	0.1839	0.6418	3.4081
		12	0.0345	0.1427	5.0536
	15	6	0.6371	1.2423	2.7332
		12	0.0423	0.0473	0.3667
	20	6	1.1656	1.9378	2.4132
		12	0.1737	0.7638	6.1325
	30	6	1.5596	2.8363	8.0167
		12	0.6243	2.1548	10.9145
		18	0.3084	1.7067	11.6836
		24	0.1522	1.4869	12.4073
Pridoxine HCl (129.8 mg)	5	6	0.0347	0.3026	1.4076
		12	0.0096	0.1026	1.5847
	10	6	0.1947	0.7752	3.1434
		12	0.0287	0.3343	3.9935
	15	6	0.3335	1.1986	4.7014
		12	0.1035	0.6437	5.7953
	20	6	0.5896	1.7253	5.8747
		12	0.1347	1.0036	7.6596
	30	6	1.5593	2.8374	8.0147
		12	0.6245	2.1547	10.9135
		18	0.3024	1.7086	11.6857
		24	0.1523	1.4834	12.4083

corbic Acid 500 mg, Ibuprofen 200 mg, Bromhexin HCl 25 mg, Chlorpheniramine maleate 10 mg, Diclorfenac Sodium 50 mg, Famotidine 40 mg, Dexamethasone 5 mg을 각각 정밀히 달아 메탄올을 가하여 50ml로 하였다.

3) 검액의 조제

Acetaminophen 50 mg, Pyridoxin 20 mg, Aspirin 50 mg, Ascorbic Acid 500 mg, Ibuprofen 200 mg, Bromhexin HCl 25 mg, Chlorpheniramine maleate 10 mg, Diclorfenac Sodium 50 mg, Famotidine 40 mg, Dexamethasone 5 mg에 해당하는 양을 각각 정밀히 달아 메탄올을 가하여 30분 동안 초음파 진탕하여 50 ml로 하였다.

각 표준용액 및 검액 5~20 μ씩 취하여 3회의 HPLC의 크로마토그램을 얻고 이로부터 평균 %를 구하였다.

결 과

1. 중량편차시험

시험에 사용할 정제의 적합성 유무를 확인하기 위하여 시험하였다. 시험은 정제 7종에 대해 행하였다. 이들의 평균 무

Table 4. Results of particle size distribution test

Sample (tablet)	Crushing weight (g)	Crushing time (sec)	Residue weight (g)		
			No.20 sieve	No.35 sieve	No.200 sieve
Acetaminophen	10.0066	6	0.3132	0.6366	1.9672
		12	0.0278	0.2968	0.7352
Ascorbic Acid	10.0053	6	0.0000	3.3229	0.2910
		12	0.0000	2.5126	0.0608
Aspirin	10.0013	6	0.0118	0.1982	1.8606
Bromhexin HCl	10.0012	6	0.3947	0.0376	2.6217
Dexamethasone	10.0011	12	0.0000	0.1271	3.8868
Pridoxine HCl	10.0035	12	0.0085	0.2167	3.9072

계와 허용편차에 따른 적합성의 결과를 Table 2에 나타내었다.

시험에 사용한 정제는 대한약전7개정 중량편차정제 기준에 적합한 것으로 나타났다.

2. 봉해도시험

시험에 사용할 정제의 적합성 유무를 확인하기 위하여, 대한약전7개정의 봉해시험법에 따라 시험하였다. 시험에 정제 7종과 폐피한 정제 3종을 사용하였다. 7종의 정제는 모두 30분 이내 검체의 잔류물이 없어 적합하였다. 3종의 폐피한 정제는 모두 60분 이내에 봉해하여 적합하였다.

1, 2의 시험 결과로 시험에 분쇄시험에 사용될 정제는 모두 기준에 적합함을 알 수 있었다.

3. 적정 입도를 얻는데 필요한 분쇄시간의 결정

적정 입도를 얻는데 필요한 분쇄시간의 결정하기 위하여 Actaminophen정 (585.7 mg)과 Pridoxine HCl정 (129.8 mg)을 이용하여 실험하였다. 5, 10, 15, 20 g의 분쇄량에 대해 6초 간격으로 분쇄하였으며, 분쇄된 분말상 제제를 산제의 입도시험 방법에 따라 20, 35, 200호체를 사용하여 시험을 하였다. 그 결과를 Table 3에 나타내었다.

분쇄시간이 길어질수록 입자는 작아졌으며, 20호체를 통과하고 35호체에 잔류하는 것이 5% 이하이어야 하는 산제의 기준에는 대부분 적합하지 않았다. 5, 10 g의 정제를 6~12초 분쇄 시 산제의 기준에 적합하였다. 15~30 g의 정제분쇄 시는 18~24초 분쇄가 필요함을 알 수 있다.

그러나 정제분쇄는 정제복용에 어려움이 있는 환자 (특히 소아)에게 산제의 처방이 나오는 경우, 해당 약품의 산제는 구비되어 있지 않고 정제만 있을 시 시행된다. 따라서 산제의 기준에 적합하지 않더라도, 복용에 적절한 입도만 가지

Table 5. Flowability index of acetaminophen tab. and ascorbic acid tab.

Matrial	Bulk density (g/cc)		Compressibility		Angle of repose		Angle of spatula			Cohesion, uniformity		Flowability index (total)	Degree of flowability
	Aerated	Packed	%	Index	Degree	Index	Degree	Index	% · No	Index			
Acetaminophen Tab.	52.57	37.36	37.36	5	44	16	70	12	38.2	7	40	Not good	
Ascorbic Acid Tab.	63.23	104.49	40.44	2	33	21	66	12	22.3	12	47	Not good	

Table 6. Floodability indexes of acetaminophen tab. and ascorbic acid tab.

Matrial	Flowability		Angle of fall		Angle of difference		Dispersibility		Flood-ability index (total)	Degree of floodability
	Aerated	Packed	%	Index	Degree	Index	Degree	Index		
Acetaminophen Tab.	40	16	16	24	28	24	30.0	18	82	Very high
Ascorbic Acid Tab.	47	18	17	24	16	16	55.3	25	83	Very high

Table 7. Quantity of medicine in the powders from automatic tablet crusher and from pestle

Sample (tablet)	Quantity of medicine (%)		t _R (min)
	Powders from pestle	Powders from automatic tablet crusher	
Acetaminophen	104.7	109.1	3.895
Pyridoxin	96.1	101.5	3.211
Aspirin	93.4	109.2	8.945
Ascorbic Acid	98.6	102.5	3.563
Ibuprofen	102.4	97.3	6.348
Bromhexin HCl	98.5	93.8	6.253
Chlorpheniramine Mal.	91.1	109.4	4.208
Diclorfenac Sod.	99.4	98.6	9.457
Famotidine	102.4	101.4	5.592
Dexamethasone	106.1	100.3	6.571

면 문제가 없을 것으로 생각된다. 2일 내지 3일 복용량인 10 g의 정제를 6초 정도 분쇄하면 산제의 기준보다는 입자가 약간 크나, 복용에는 무난하리라 생각된다.

4. 분쇄에 따른 분체의 입도 분포도 조사

적정 분쇄시간을 2~3일 처방량인 10 g 정도로 산정하였을 때 적정 분쇄시간은 6~12초 정도가 적정하다고 판단하고, 6종의 정제에 대해 6초에서 12초간 분쇄한 결과를 Table 4에 나타내었다.

Ascorbic Acid정의 경우를 제외하고는 12초 이내의 분쇄에서 20호와 35호체에 잔류량의 합이 5% 이하로 나타나 산제의 기준에 적합하였다.

5. 분체의 특성 조사

분체의 밀도, 압축력, 안식각, Spatula각, 응집성을 측정하여 Flowability Index를 구하고, Flowability Index와 낙하각 (Angle of Fall), 각도차, Dispersibility를 측정하여 Floodability Index에 관한 자료를 얻었다. Acetaminophen, Ascorbic Acid정 모두 유동성 (Degree of Flowability)은 좋지 않은 것 (not good)으로 나타났다으며 Floodability는 매우 높은 것 (Very High)으로 나타났다 (Table 5, 6). 이들 값들은 정제의 주성분, 사용하는 부형제 및 기타 첨가제에 따라 달라질 수 있으므로 2종의 정제에 대해서만 시험을 행하였다.

6. 유발을 사용하여 분쇄한 하였을 때와 정제기를 이용하여 분쇄하였을 때 분체의 함유 약물정량

검액을 메탄올로 추출하여 여러 가지 용매와 추출 조건을 달리하여 HPLC를 실시하여 이들의 분리능을 검토한 결과 Table 1과 같이 isocratic elution을 할 때 분리능이 가장 양호하였다. 이때의 크로마토그램을 Fig. 1에 나타내었다. 또한 각각의 t_R은 Table 7과 같다.

Acetaminophen, Pyridoxin, Aspirin, Ascorbic Acid, Ibuprofen, Bromhexin HCl, Chlorpheniramine Maleate, Diclorfenac Sodium, Famotidine, Dexamethasone의 함량을 결정하기 위해서 실험부에서와 같이 조제한 검액 일정량을 취하여 HPLC를 실시하여 얻은 평균 % 계산하면 Table 7과 같다. 함량은 3회 시험하여 평균값을 구하였다. Acetaminophen, Ibuprofen, Ascorbic Acid에 대한 크로마토그램은 Fig. 1과 같다. 대체적으로 유발을 이용하여 분쇄하였을 때 보다 자동정제분쇄기를 이용하여 분쇄하였을 때 함량이 높게 나타나고 있어, 분쇄기가 유발을 이용 시 보다 분쇄에 유리함을 확인하였다. 또한 각 성분의 크로마토그램은 분쇄 시 마찰 및 열에 의하여 생기는 성분

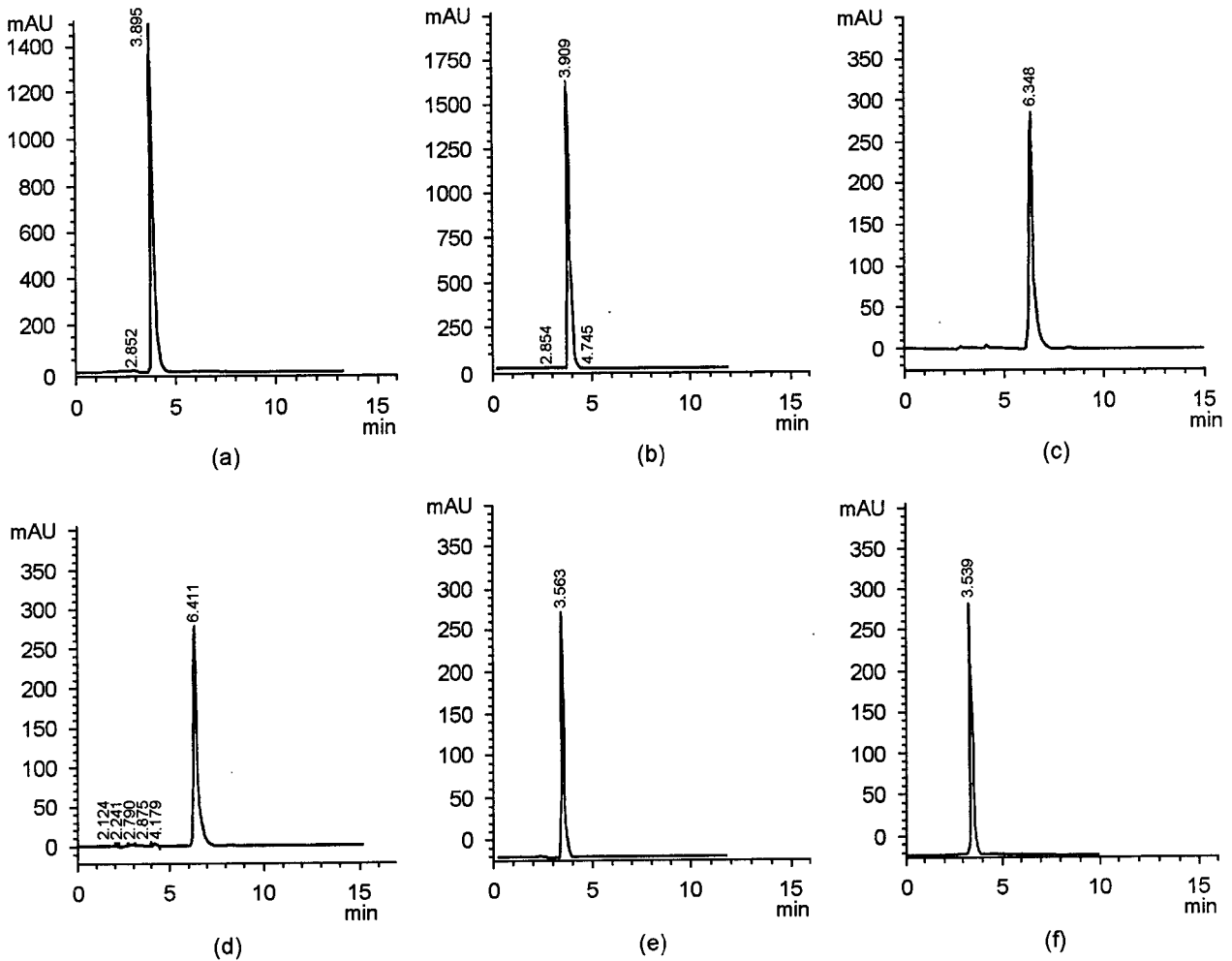


Fig. 1. Chromatogram of standard and sample. (a) Acetaminophen standard, (b) Acetaminophen powders from ATC (automatic tablet crusher), (c) Ibuprofen standard, (d) Ibuprofen powders from ATC, (e) Ascorbic Acid standard, (f) Ascorbic Acid powders from ATC.

변화가 없는 것을 나타내었다.

고 찰

다빈도로 처방되고 있는 Acetaminophen 정제 등 10종의 정제에 대하여 메디피아에서 개발한 자동정제분쇄기로 분쇄 후 그 분쇄 정도를 입도를 측정, 질량에 따른 분쇄시간의 결정, 분체의 특성, 분체의 약물 함량 등을 측정하였는데 결과를 고찰하면 아래와 같다.

1. 시험에 사용된 정제에 대하여 중량편차시험 및 붕해도 시험을 행하여 검체의 적합성 유무를 측정하였는데 모두 적합하였다.

2. 적정 입도를 얻는데 필요한 시간은, 10 g의 정제 (2~3일 복용량)의 경우 산제의 기준에 해당하는 입도를 얻으려면 6~12초 분쇄하여야 하나 6초 정도 분쇄하여도 경구복용에는 무난하리라 판단된다.

3. 10 g의 정제를 12초 분쇄하였을 때 입도 분포도는 20호와 35호체의 잔류량의 함이 5% 이하로 나타나 산제의 기준에 적합한 것으로 나타났다.

4. Actaminophen 및 Ascorbic Acid의 분체의 특성을 조사한 결과 Flowability와 Floodability는 각각 not good, very high로 나타나 정제 타정에 적합한 분체로 확인하였다.

5. 유발로 분쇄한 것과 자동정제분쇄기로 분쇄한 분체에 대한 함량시험을 HPLC로 시행한 결과, 정제분쇄기로 분쇄한 분체의 함량이 대체적으로 높게 나타나 자동정제분쇄기로 분쇄함이 유리함을 확인하였다.

6. 자동정제분쇄기로 분쇄 시 마찰열에 의한 약품의 성분 변화는 인지되지 않았다.

메디피아에서 개발한 자동정제분쇄기로 10종의 약물에 대해 분쇄한 결과 빠른 분쇄속도로 입도가 가는 분체를 얻을 수 있고, 유효 성분의 변화없이 정제에 기재된 함량이 제대로 확인되었다. 따라서 유발과 유발을 이용하는 방법보다 분

쇄기를 사용하면 시간과 인력의 절약 효과 뿐만 아니라, 좋은 분쇄 방법으로 기대된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부에서 지원한 2000년도 HMP-00-VN-01-31400-0032 연구개발사업의 결과이며, 실험과정 중 도움을 주신 최한곤 교수님 (영남대)과 동화제약 류제만 중앙연구소 부소장님, 이승률 연구원에게 감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1) 김형국 (1986): HPLC에 의한 의약품의 분석. 약업신문사.
- 2) 사단법인 대한보건공정서협회 (1998): 대한약전 제7개정.
- 3) 약제분과회 (1995): 분립체제제. pp. 81-126. "제제학", 한림원.
- 4) Carr R Jr (1965): Chemical Engineering. pp. 166-167. McGraw-Hill Inc.
- 5) Dong-Wha Pharm (1992): Powder Characteristics Tester Operating Manual.
- 6) Lachman L, Lieberman HA and Kanig JL (1986): Compression and consolidation of powdered solids. pp. 66-99. "The theory and practice of industrial pharmacy 3rd Ed". Lea & Febieger Press, Philadelphia.
- 7) Takeuchi H, Yasuji T, Hino T, Yamamoto H and Kawashima Y (1999): Compaction properties of composite particles consisting of lactose with sodium alginate prepared by spray-drying. *Pharm Res*, **16(8)**: 1193-1198.
- 8) United States Pharmacopeial Convention (1995): USP 22th Ed. USPC Inc 12601 Twinbrook Parkway Rockville, MB 20852 USA.
- 9) Willard HH, Merritt LL Jr and Settle FA Jr (1986): High-Performance Liquid Chromatography Methods. pp. 529-564. "Instrumental Methods of Analysis Six Ed". D. Van Nostrand Company, New York.