

## 유성볼밀링으로 제조한 2성분 정제의 인장강도 변화

심철호<sup>†</sup>

상지대학교 정밀화학신소재학과

(2007년 8월 6일 접수 · 2008년 1월 31일 승인)

### Tensile Strength Variation of Binary Tablets Produced by Planetary Ball Milling

Chol-Ho Sim<sup>†</sup>

Dept. of Fine Chemistry & New Material, Sangji University, 660 Woosan-dong, Wonju-si, Kangwon-do 220-702, Korea

(Received August 6, 2007 · Accepted January 31, 2008)

**ABSTRACTS** – Planetary ball mill was used to decrease and control the particle size of excipients. The effects of the weight of sample and the revolution number of mill, and grinding time on the particle size of the ground sample were analyzed by response surface methodology. The optimum conditions for the milling of microcrystalline cellulose were 38.82 g of the weight of sample and 259 rpm of the revolution number of mill, and 45 minutes of grinding time. The predicted value of the particle size at the these conditions was 19.02  $\mu\text{m}$ , of which the experimental value at the similar conditions was 18.68  $\mu\text{m}$ .

The tensile strength of tablets of single-component powders, such as microcrystalline cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose and starch, binary mixtures and ground binary mixtures of these powder were measured at various relative densities. It was found that the logarithm of the tensile strength of the tablets was proportional to the relative density. A simple model, based upon Ryshkewitch-Duckworth equation that was originally proposed for porous materials, has been developed in order to predict the relationship between the tensile strength and relative density of ground binary tablets based on the properties of the constituent single-component powders. The validity of the model has been verified with experimental results for ground binary mixtures. It has demonstrated that this model can well predict the tensile strength of ground binary mixtures based upon the properties of single-component powders, such as true density, and the compositions. When the tensile strength of the mixture of microcrystalline cellulose - hydroxypropylmethyl cellulose (90:10) and the ground mixture of them were compared, the tensile strength of the ground mixture decreased widely from 45.3 to 5.6% compared to the mixture in case the relative density of tablets was in the range of 0.7~0.9. When the tensile strength of the mixture of microcrystalline cellulose - starch (80:20) and the ground mixture of them were compared, the tensile strength of the ground mixture decreased widely from 31.0 to 11.6% compared to the mixture in case the relative density of tablets was in the range of 0.7~0.9.

**Key words** – Tensile strength, Binary tablets, Planetary milling, Response surface analysis, Relative density

일반적으로 결정화도가 높은 첨가제(예컨대 Microcrystalline cellulose)는 인장강도(tensile strength)가 커서 봉쇄시간이 길고, 용출속도가 느리다. 이와 같은 첨가제에 초붕해제를 첨가하면 봉쇄시간을 단축시킬 수 있으며,<sup>1)</sup> 또는 첨가제를 분쇄하여 결정화도를 감소시키면 인장강도도 감소하게 되어 용출속도를 개선할 수가 있다.<sup>2)</sup> 따라서 정제(tablet)의 봉쇄시간과 용출속도를 조절하기 위해서는 인장강도를 반드시 조절할 필요가 있다. 정제는 일반적으로 많은 성분들을 함유하고 있으며 이 모든 성분들이 정제의 최종적인 물성에 기

여를 한다. 정제를 구성하고 있는 주된 물질로부터 관심대상이 되는 물성을 판단하던가 혹은 지배적인 성분이 가지고 있는 2~3가지 물성으로부터 정제의 물성을 예측할 수 있으므로,<sup>3)</sup> 정제의 물성을 조절할 수가 있다. 이에 대한 출발점으로, 2성분 혼합물의 정제, 즉 2성분 정제(binary tablet)에 초점을 맞출 필요가 있다.

정제의 물성 중에서 인장강도는 정제의 역학적 행동을 특성화하는데 중요한 매개변수 중에 하나이다. 정제의 기공률, 입자의 형상(particle shape), 입자경(particle size), 표면적(surface area) 등과 같은 구성성분의 물성과 인장강도와의 관계를 조사하기 위하여 많은 연구들이 수행되고 있으나,<sup>4,5)</sup> 분쇄생성물(ground product)로 구성된 정제의 물성과 인장강도와의 관계를 취급한 연구는 거의 없다.<sup>2)</sup>

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 033)730-0422, E-mail : chsim@sangji.ac.kr

일반적으로 여러 가지 성분으로 구성되어 있는 정제에서는 어떤 구성 성분이 정제의 인장강도에 어떻게 영향을 미치는가를 알기 위해서는 먼저 2성분으로 구성되어 있는 정제의 인장강도에 미치는 영향을 철저히 분석해 둘 필요가 있다.<sup>3)</sup> 따라서 현재까지는 2성분 정제의 연구에 대하여 관심이 증가해 왔다.<sup>3,6-9)</sup> Chan 등은<sup>6)</sup> Cheng 등이<sup>10)</sup> 개발한 미립자 인장강도에 대한 이론을 수정하여 2성분 혼합물의 인장강도에 대한 이론을 개발하였다. 이 모델로부터 2성분 혼합물의 구성성분과 입자경과의 영향을 설명하였으나, 이 모델에서 사용한 매개변수들을 취급하기가 어렵기 때문에 이 모델은 실용성이 없었다.<sup>3)</sup> Bangudu와 Pilpel은<sup>7)</sup> paracetamol과 Avicel 분체(powder)의 정제와 이 성분들의 혼합물로 구성된 정제의 인장강도를 조사하고, 2성분 정제에서 Avicel 분체 농도의 영향을 연구하였다. Kuentz와 Leuenberger는<sup>8)</sup> percolation 이론을 이용하는 모델을 개발하였으나, 2성분 혼합물 중에서 1개의 성분만이 정제의 전체 인장강도에 지배적으로 기여하는 경우에만 이 모델을 적용할 수 있었다. Ramirez는<sup>9)</sup> Kuentz와 Leuenberger의 이론을<sup>8)</sup> 수정하여 초기강도변수(initial strength parameter)를 도입함으로써, 2성분 정제의 인장강도에 양쪽 모든 성분이 기여할 수 있는 모델을 개발하였다. 이 모델을 이용하여 2성분 정제의 인장강도를 예측할 수 있는 경우는 반드시 동일한 혼합물에 대한 실험데이터를 적용함으로써 매개변수를 결정할 수 있을 경우만으로 국한되었다.<sup>3)</sup> 따라서 Wu 등은<sup>3)</sup> Ryshkewitch-Duckworth식<sup>11)</sup> 기초로 한 단순한 모델을 개발하였으며, 구성 성분들의 접근 가능한 물질들만을 이용하여 2성분 정제의 인장강도를 단순히 예측하였으나, 2성분 혼합물의 분쇄생성물로 구성된 정제의 인장강도를 예측하지 않았다.

난용성 약물의 개선을 위한 방법으로서 분쇄의 중요성과 제어 등이 인식되어 왔으며, 통상적으로는 피분쇄물에 적합한 분쇄기(mill)를 선택한 다음 최적분쇄조건을 결정하는 방법 등이 시행착오로 행해지고는 있으나 이와 같은 접근 방법은 비효율적이다. 최근에는 Pfizer연구소 등이 Microcrystalline cellulose에 대하여 집중적으로 연구를 진행하고 있다.<sup>12-13)</sup> 그러나 이 연구들은 두 가지의 치명적인 결함을 가지고 있는데, 하나는 취급하는 시료의 양이 너무 작다는 점(약 2g)과 또 하나는 분쇄조작에서 취급하는 매체 등을 스틸과 같은 재질로 사용하고 있어서 불순물이 혼입되는 문제가 있다.

이 연구에서는 Microcrystalline cellulose, Hydroxypropylmethyl cellulose, Starch를 대상으로 하여 2성분 혼합물 정제의 용출속도등을 개선하기 위한 일환으로서, 정제의 인장강도를 조절하기 위한 목적을 두고자 한다. 종래의 분쇄공정에서의 문제점을 개선하여 시료의 양을 증가시키고, 불순

물의 혼입을 방지하고자 한다. 분쇄기로서는 미분쇄기의 대표적이라고 할 수 있는 유성볼밀(planetary ball mill)을 선택하고자 한다. 유성볼밀을 이용하여 시료의 입자경을 조절할 수 있는 방법을 찾기 위하여, 분쇄공정변수로서 가장 영향이 큰 변수들을 선택하여 좀 더 효율적으로 입자경을 최적화시킬 수 있는 방법을 체계적으로 검토하고, 그것에서 나온 예측값과 실험값과 비교하고자 한다. 1성분 정제의 인장강도를 측정하고, Ryshkewitch-Duckworth 식을 이용하여 그 인장강도를 해석하겠다. 이 식을 2성분 정제로 확장하여 2성분 혼합물의 인장강도를 예측하는데 적용하겠다. 또한 이 식으로부터 2성분 혼합물의 분쇄생성물의 인장강도를 예측하는데 적용하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 실험재료

이 연구에 사용한 첨가제는 MCC (Microcrystalline cellulose, 일본 Fluka사, BioChemika Avicel<sup>®</sup> PH-101), HPMC (Hydroxypropylmethyl cellulose, Sigma사, H7509-100G, 점도 3,500~5,600 cP(2% 수용액, 20°C)), Starch (Fluka사, BioChemika 85650, 종류;감자)이었다. 이들의 50% 평균입자경은 각각 약 64  $\mu\text{m}$ , 91  $\mu\text{m}$ , 38  $\mu\text{m}$ 이었다. 이 첨가제들은 널리 사용되고 있는 약품으로서, 이 중에서 MCC는 약품에서 가장 많이 사용하는 충전제, 결합제이고, HPMC는 희석제로 폭 넓게 사용되는 친수성 고분자 첨가제이며, Starch는 용출제, 희석제, 결합제 등으로 널리 사용되고 있다.

### 분쇄조건

분쇄하기 위하여 사용한 유성볼밀은 독일 FRITSCH 사제 Planetary Mono Mill 'Pulverisette 6'이었다. 내경이 100 mm 이고 용량이 500 mL인 지르코니아 원통형 용기내에 지르코니아볼과 시료를 충전하고 회전수 200~400 rpm에서 분쇄를 하였다. 볼의 직경은 10 mm, 볼의 충진율(J)은 유성볼밀의 부피의 17%, 시료장입량은 9.72~38.82 g이었다. 분쇄조건에 따라서 MCC의 분쇄에 미치는 영향은 다르리라 예측되지만, 이 실험에서 사용한 조건들은 통상적인 분쇄조건으로서, 유성볼밀로 분쇄시 효율적이라고 추천하고 있는 충전조건 등을 참고로 하여 결정하였다. 또한 분쇄시간은 예비실험을 통하여 응집이 발생하지 않는 분쇄시간을 택하여 15분, 30분, 45분으로 정하였다.

### 2성분 혼합물 제조

MCC-HPMC과 MCC-Starch을 각각 9:1과 8:2 비율로

Agate mortar에서 혼합하여 2성분 혼합물을 제조하였다.

**정제 제조**

이 실험에 사용한 정제 제조프로세스는 다음의 2가지 방법이였다. 1성분 분체(MCC, HPMC, Starch)와 2성분 혼합물(MCC-HPMC과 MCC-Starch)의 정제 제조프로세스는 <원료-혼합(1성분계는 생략)-성형-정제>이었으며, 분쇄된 2성분 혼합물(MCC-HPMC과 MCC-Starch)의 정제 제조프로세스는 <원료-분쇄-성형-정제>이었다. 정제를 제조하기 위해서 사용한 성형압축기는 미국 Fred S. Carver 사제 Carver Laboratory Press Model 3393이었다. 시료 약 600 mg을 pellet die(13 mmφ)에 넣고, 정제의 폭이 일정한 길이가 될 때까지 시료를 압축한 다음 탈착하였다. 시료를 압축 시에는 압력을 약 200~4,000 Kg까지 조절하여 정제의 상대밀도(relative density)를 변화시켰다. 상대밀도를 알기 위해서는 진밀도(true density)를 측정해야 한다. MCC, HPMC, Starch의 1성분 분체와 2성분 혼합물의 진밀도를 직접 측정하지 않았으며, Wu 등이 측정한 데이터들<sup>3)</sup> 그대로 사용하였다. 즉, MCC, HPMC, Starch, MCC-HPMC(9:1), MCC-Starch(8:2)의 진밀도는 각각 1.5897 g/cm<sup>3</sup>, 1.3160 g/cm<sup>3</sup>, 1.4934 g/cm<sup>3</sup>, 1.5540 g/cm<sup>3</sup>, 1.5643 g/cm<sup>3</sup>이었다.<sup>3)</sup> 정제를 제조 할 때에는 윤활제는 사용하지 않았다.

**정제 특성**

정제를 평량하고, 디지털 캘리퍼스로 정제의 직경 및 두께를 측정하였다. 이 측정치로부터 정제의 부피 및 밀도(density)를 구하였다. 이 정제의 밀도를 분체의 진밀도로 나눈으로써 상대밀도 D를 구하였다. 정제의 인장강도를 구하기 위하여 사용한 기기는 영국 Instron 사제 만능피로시험기(Universal Fatigue Testing Machine) Instron 8874 이었다. 이 시험기에 500 Lb load cell 를 부착한 다음, 정제를 두개의 평판 사이에 놓고, 정제가 깨질 때까지 압축하여 압축강도의 최대값을 구하였다. 압축강도의 최대값과 정제의 직경 및 두께 측정치로부터 (1)식에 따라 인장강도를 계산하였다.<sup>14)</sup>

$$\sigma_t = 2F / (\pi \cdot d \cdot t) \tag{1}$$

(1)식에서  $\sigma_t$ 는 인장강도, F는 압축강도의 최대값, d와 t는 정제의 직경과 두께이다.

**입도분석**

입도분석을 하기 위하여 사용한 입도분석기는 영국 Malvern 사제 Mastersizer 2000이었으며, Scirocco 2000과

조합하여 건식으로 입도분석을 하였다. 입도분석결과는 체적 분포기준의 50% 평균입자경으로 나타내었다.

**실험설계**

인자가 계량인자이고 3수준인 경우에 2차회귀방정식도 구하고 최적조건을 찾을 수 있는 실험계획법으로 Box & Behnken에 의하여 제안된 Box-Behnken(B-B) 계획법<sup>15)</sup> 있다. 이 계획법은 인자의 수가 k개인 경우에 3<sup>k</sup> 요인배치법 보다는 실험점의 수가 많지 않으면서도 직교블록(orthogonal blocking)을 만들기 용이하고, 2차 회귀방정식을 구할 수 있기 때문에 반응표면분석에서 흔히 사용되기도 한다.<sup>16)</sup> k=3인 경우에 3<sup>3</sup> 요인배치법은 27회 실험이고 Box-Behnken 계획법은 15회 실험이므로, Box-Behnken 계획법이 실험점이 적어서 경제적이다.

실험설계에는 Box-Behnken 방법<sup>15)</sup> 이용하였으며, 3가지 요인 시료장입량(X<sub>1</sub>), 분쇄회전수(X<sub>2</sub>), 분쇄시간(X<sub>3</sub>)에 대하여 다음과 같이 수준을 조절하여 시료의 입자경을 최소화하기 위한 조건을 설정하였다. 시료장입량(X<sub>1</sub>)은 9.72 g, 24.27 g, 38.82 g이었으며, 분쇄회전수(X<sub>2</sub>)는 200 rpm, 300 rpm, 400 rpm이었으며, 분쇄시간(X<sub>3</sub>)는 15분, 30분, 45분이였다. 각 인자의 수준변화에 따른 MCC 분쇄생성물의 입자경에 미치는 영향을 조사하기 위하여 분산분석, 이차다항회귀곡선식 및 반응표면분석법(Response surface methodology, RSM)등의 통계방법을 이용하였으며 통계분석은 SAS 및 Minitab를 이용하였고, 분쇄공정의 최적화에는 Minitab을 이용하였다. 이차다항회귀곡선식은 다음과 같다.

$$Y = b_0 + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + b_3 \cdot X_3 + b_{11} \cdot X_1 \cdot X_1 + b_{21} \cdot X_2 \cdot X_1 + b_{22} \cdot X_2 \cdot X_2 + b_{31} \cdot X_3 \cdot X_1 + b_{32} \cdot X_3 \cdot X_2 + b_{33} \cdot X_3 \cdot X_3 \tag{2}$$

(2)식에서 Y는 종속변수로서 MCC 분쇄생성물의 평균입자경이고, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>는 독립변수이며, b<sub>1</sub>, b<sub>2</sub>, b<sub>3</sub>는 계수이다. X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> 및 X<sub>3</sub>의 각 독립변수는 수준을 3가지로 하였다.

**2성분 혼합물의 인장강도**

Ryshkewitch는<sup>11)</sup> 소결한 다공성 알루미늄과 지르코니아의 인장강도를 조사하여, 인장강도와 다공성의 관계를 다음과 같이 나타내었다. 인장강도의 로그값은 공극률(porosity)에 반비례한다. Duckworth은<sup>17)</sup> Ryshkewitch의 논문을<sup>11)</sup> 검토하여, 인장강도와 공극률 사이의 관계를 (3)식으로 나타내었다.

$$\ln(\sigma_t / \bar{\sigma}) = -k\varepsilon \tag{3}$$

이 식에서  $\sigma_t$ 는 인장강도,  $\varepsilon$ 는 compacts의 공극률,  $\varepsilon = 1 - D$ , D는 상대밀도이고,  $\bar{\sigma}$ 는 공극률이 0일 때(즉,  $\varepsilon = 0$ )이고,

D=1) 같은 물질의 인장강도이다.  $k$ 는 결합능력을 나타내는 상수이다.  $k$ 값이 크면 클수록, 분체의 결합능력이 더욱 더 강하다는 것을 나타낸다.<sup>18)</sup> Ryshkewitch-Duckworth 식(3식)은 다공성 물질의 광범위한 공극률에 걸쳐서 공극률과 인장강도와의 관계를 잘 나타내고 있다.<sup>18-20)</sup>

2성분 혼합물에 대해서는 구성하고 있는 분체의 체적이 성형이 이루어 지는 동안 변하지 않는다고 가정하면, 공극률이 0일 때 인장강도는 혼합규칙을 적용하여 다음 식과 같이 나타낼 수 있다.

$$\bar{\sigma}_m = \bar{\sigma}_1 \delta_1 + \bar{\sigma}_2 \delta_2 \quad (4)$$

마찬가지 방법으로 혼합규칙을 사용하여 2성분 혼합물의 결합능력을 대체적으로 나타내면 다음 식과 같다.

$$K_m = k_1 \delta_1 + k_2 \delta_2 \quad (5)$$

(4)식 및 (5)식에서,  $\bar{\sigma}_m$ 과  $K_m$ 는 각각 공극률 0일 때 인장강도, 2성분 혼합물의 결합능력이다.  $\bar{\sigma}_1$ 과  $\bar{\sigma}_2$ 는 공극률이 0일 때 인장강도이고,  $k_1$ 과  $k_2$ 는 1성분 계에서 성분 1과 성분 2의 분체 결합능력이다.  $\bar{\sigma}_1$ ,  $\bar{\sigma}_2$ ,  $k_1$ ,  $k_2$ 는 (3)식에 1성분 분체의 실험데이터를 대입하여 얻을 수 있다. (4)식과 (5)식에서  $\delta_1$ 과  $\delta_2$ 는 구성하고 있는 분체의 부피분율이며, 이 식들은 다음의 식과 같이 질량분율로 나타낼 수 있다.

$$\delta_1 = V_1/V_m = (n_1 G_m / \rho_1) / (G_m / \rho_m) = n_1 \rho_m / \rho_1 \quad (6)$$

$$\delta_2 = V_2/V_m = (n_2 G_m / \rho_2) / (G_m / \rho_m) = n_2 \rho_m / \rho_2 = (1 - n_1) \rho_m / \rho_2 \quad (7)$$

이 식에서  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_m$ 은 1성분계 분체(성분 1과 2)의 체적과 2성분계 분체 혼합물의 체적이다.  $\rho_1$ ,  $\rho_2$ ,  $\rho_m$ 는 1성분계 분체(성분 1과 2)의 진밀도와 2성분계 분체 혼합물의 진밀도이다.  $n_1$ 과  $n_2$ 는 구성하고 있는 분체의 질량분율이다.  $G_m$ 은 2성분 혼합물의 질량이다. 혼합규칙을 사용하면, 2성분 혼합물의 진밀도  $\rho_m$ 는 구성하고 있는 단일성분 분체의 진밀도의 함수로서 다음 식과 같이 나타낼 수 있다.

$$1/\rho_m = n_1/\rho_1 + n_2/\rho_2 \quad (8)$$

(6)식과 (7)식을 (4)식과 (5)식에 대입하면, 분체의  $n$ ,  $\bar{\sigma}$ ,  $k$ 와 진밀도로부터 2성분계 혼합물의  $\bar{\sigma}_m$ 과  $K_m$ 를 얻을 수 있다.  $\bar{\sigma}_m$ 과  $K_m$ 를 알면, 2성분 혼합물 정제의 인장강도( $\sigma_m$ )는 주어진 상대밀도( $D_m$ )에 대하여 (3)식을 사용하여 얻을 수 있으므로, 1성분계의 인장강도를 2성분계의 인장강도까지도 확장이 가능하다.<sup>3)</sup>

$$\ln(\sigma_m/\bar{\sigma}_m) = -k_m(1 - D_m) \quad (9)$$

Table I-Particle Size of Ground Products of Microcrystalline Cellulose

$x_1$	$x_2$	$x_3$	particle size ( $\mu\text{m}$ )
-1	-1	0	27.784
-1	1	0	42.698
1	-1	0	22.842
1	1	0	27.070
-1	0	-1	34.492
-1	0	1	28.943
1	0	-1	22.141
1	0	1	19.254
0	-1	-1	25.725
0	-1	1	21.385
0	1	-1	36.820
0	1	1	35.116
0	0	0	24.971
0	0	0	25.453
0	0	0	25.239

$x_1$ ; mass of sample

$x_2$ ; revolution number of mill

$x_3$ ; grinding time

## 결과 및 고찰

### 시료장입량, 분쇄기회전수 및 분쇄시간에 따른 MCC 분쇄 생성물의 입자경에 미치는 영향

MCC 분쇄생성물의 입도분석결과는 Table 1과 같다. Raw 데이터를 기준으로 볼 때 분쇄생성물의 평균입자경에서 최소값(19.254  $\mu\text{m}$ )을 보인 조건은 시료장입량은 38.82 g, 분쇄기회전수는 300 rpm, 분쇄시간은 45분이었다. 반면 최대 값(42.698  $\mu\text{m}$ )을 보인 조건은 시료장입량은 9.72 g, 분쇄기회전수는 400 rpm, 분쇄시간은 30분이었다. 이 실험 3가지 요인의 흥미영역(수준)에서의 분쇄생성물의 평균입자경의 평균값은 27.996  $\mu\text{m}$ 이었다. 3가지 요인의 수준 변화에 따른 분쇄생성물의 평균입자경에 미치는 영향정도를 분석하였다. 그 결과 MCC 분쇄생성물의 평균입자경에 미치는 영향정도는 분쇄기회전수 > 시료장입량 > 분쇄시간의 순으로 나타났다. 시료장입량(유의확률 = 0.0002)과 분쇄기회전수(유의확률 < 0.0001)는 유의수준 1%에서 유의한 차이가 있었고, 분쇄시간(유의확률 = 0.0254)은 유의수준 5%에서 유의한 차이가 있었으므로, 시료장입량과 분쇄기회전수 및 분쇄시간 모두가 유의한 차이가 있었다.

### 이차다항회귀곡선식의 적합도

시료장입량( $X_1$ ), 분쇄기회전수( $X_2$ ), 분쇄시간( $X_3$ ) 수준변화

에 따른 종속변수(반응치, Y)인 MCC 분쇄생성물의 평균입자경을 예측하기 위하여 SAS program의 RSREG procedure를 이용하였으며 이차다항회귀곡선의 회귀계수 값을 계산한 결과는 다음과 같다.

$$Y = 55.214614 - 0.059937X_1 - 0.166993X_2 - 0.414805X_3 + 0.003157X_1 \cdot X_1 - 0.001836X_2 \cdot X_1 + 0.000422X_2 \cdot X_2 + 0.003049X_3 \cdot X_1 + 0.000439X_3 \cdot X_2 + 0.001472X_3 \cdot X_3$$

또한 MCC 분쇄생성물의 평균입자경에 대한 이차다항회귀곡선에서의 일차다항회귀(linear), 이차다항회귀(quadratic), 교차회귀(cross product)의 기여도를 검정한 결과 일차다항회귀, 이차다항회귀, 교차회귀 순으로 나타났다. 일차다항회귀(유의확률 < 0.0001)와 이차다항회귀(유의확률 = 0.0028)는 유의수준 1%에서 유의한 차이가 있었으며, 교차회귀(유의확률 = 0.0137)는 유의수준 5%에서 유의한 차이가 있었고, total regress(유의확률 = 0.0001)는 유의수준 1%에서 유의한 차이를 보였다.

**MCC 분쇄공정에서의 입자경 최적화**

시료장입량(X<sub>1</sub>), 분쇄기회전수(X<sub>2</sub>), 분쇄시간(X<sub>3</sub>) 수준변화에 따른 종속변수(반응치, Y)인 MCC 분쇄생성물의 입자경을 최적화하기 위하여 Minitab program의 반응표면분석법으로 분석하였다. 그 결과로부터 모사된 Minitab의 정준분석의 결과를 본 실험의 흥미영역을 기준으로 보면, 시료장입량은 38.82 g, 분쇄기회전수는 258.779 rpm, 분쇄시간은 45분에서 평균입자경의 최적화를 보였으며 이 조건에서 평균입자경의 예측값은 19.02 μm이었다. 이 조건과 가장 유사한 조건에서 실험한 결과 평균입자경의 측정값은 18.68 μm로서, 예측값과 비교시 큰 차이를 보이지 않았다.

**1성분 분체의 인장강도**

1성분 분체의 상대밀도에 따른 인장강도의 변화를 Fig. 1에 나타내었다. 정제의 인장강도는 상대밀도 혹은 공극률에 의존한다는 것을 알 수 있다. 인장강도는 MCC 정제가 가장 높고, 그 다음이 HPMC, 그리고 starch가 가장 낮다. 1성분으로 구성된 3가지의 정제 모두에 대해서 인장강도의 log값과 상대밀도 사이에는 거의 선형관계가 있으며, MCC, HPMC, Starch의 상관계수 R<sup>2</sup>는 0.9940, 0.9938, 0.9727이었다. 이 결과는 다른 연구자들의 분석결과와 일치한다.<sup>3,11,17-21</sup> Fig. 1에서 볼 수 있는 바와 같이 이 실험데이터는 Ryshkevitch-Duckworth 식(즉, (3)식)과 잘 일치한다. 이 그림에서 알 수 있는 바와 같이 1성분계 정제에 대하여 공극률이 0 (즉, 상대밀도가 1)일때 인장강도( $\bar{\sigma}$ )와 기울기로부터 결합능력(k)

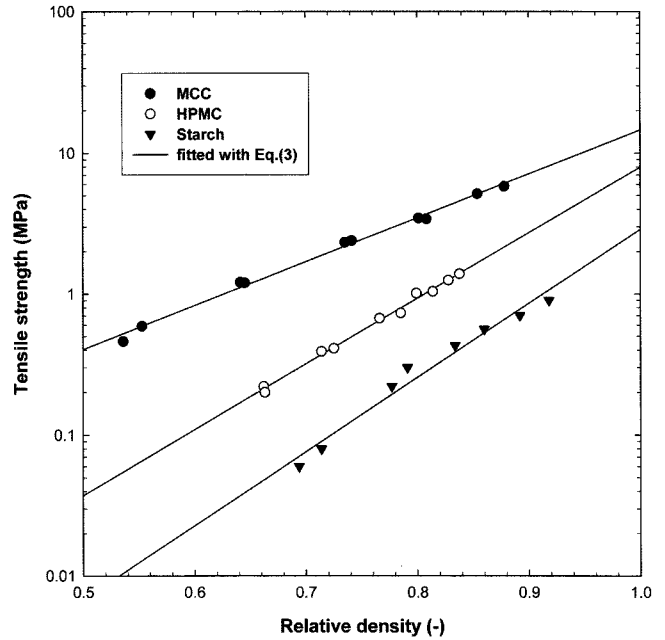
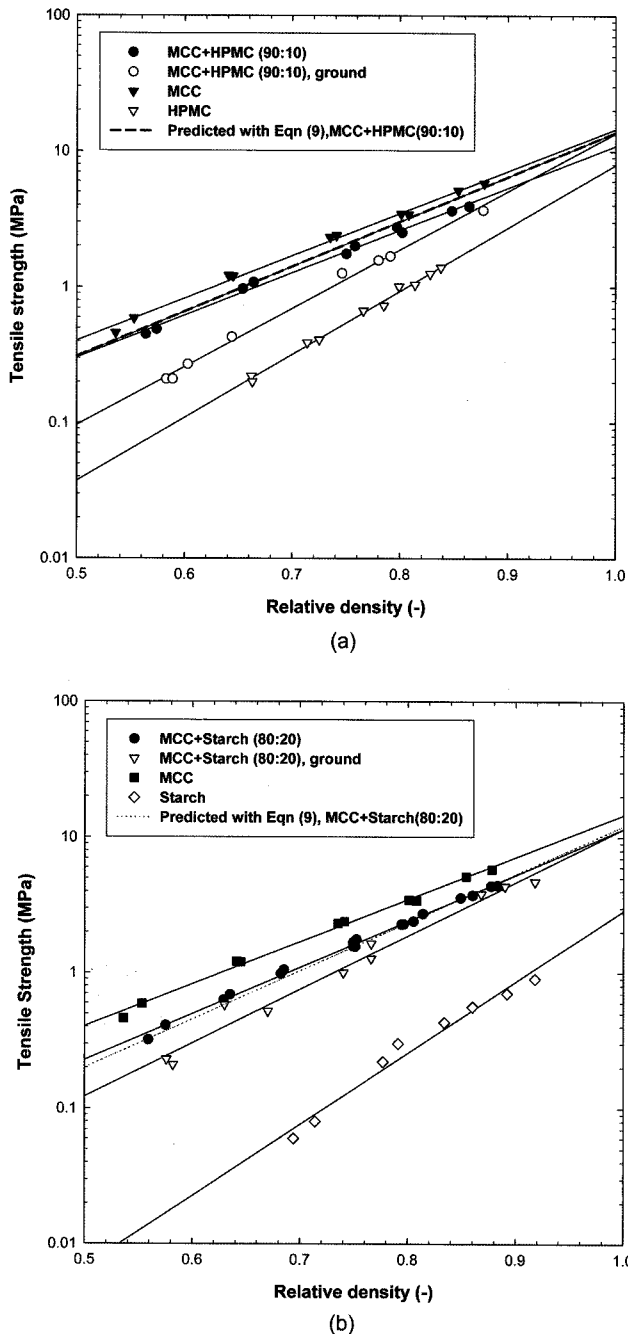


Figure 1-The variation of tensile strength with relative density for single component powders.

을 구할 수 있다. 1성분계 정제에 대하여 공극률이 0일때 인장강도( $\bar{\sigma}$ )는 MCC, HPMC, Starch 경우에 각각 14.568 MPa, 7.943 MPa, 2.877 MPa이었다. 결합능력(k)는 MCC, HPMC, Starch 경우에 각각 7.1771, 10.7228, 12.1066이었다. 따라서 공극률이 0일때 인장강도값은 MCC가 가장 높았으며, Starch가 가장 낮았다. 결합능력은 Starch가 가장 높은 반면에, HPMC는 Starch보다 약간 낮았고, MCC가 가장 낮았다.

**2성분 혼합물과 2성분 분쇄생성물의 인장강도**

2성분 혼합물과 2성분 분쇄생성물에 대하여 상대밀도에 따른 인장강도의 변화를 Fig. 2에 나타내었으며, MCC-HPMC 2성분 혼합물(9:1)과 그 분쇄생성물에 대해서는 Fig. 2a에, MCC-Starch 2성분 혼합물(8:2)과 그 분쇄생성물에 대해서는 Fig. 2b에 나타내었다. Fig. 2에서 알 수 있듯이, 1성분 분체 및 2성분 혼합물 뿐만 아니라 2성분 혼합물의 분쇄생성물로 이루어진 정제까지도 인장강도의 log값은 상대밀도에 거의 비례한다는 것을 알 수 있다. 이 사실은 선형회귀분석으로부터 확인할 수 있는데, 이 그림에서는 순수한 Starch의 상관계수 R<sup>2</sup>는 0.9727, MCC-Starch 혼합물(8:2)의 경우는 0.9771이었으며, 나머지는 모두 0.99 이상으로서 1에 가까운 값을 가졌다. 이것은 데이터들이 직선으로 아주 훌륭하게 나타낼 수 있음을 시사해 주고 있다. 이 연구에서의 1성분 분체 및 2성분 혼합물에 대한 결과는 Wu 등의<sup>3)</sup> 분석



**Figure 2**—The variation of tensile strength with relative density for binary mixtures and ground binary mixture. (a) Binary mixture and ground binary mixture of MCC and HPMC. (b) Binary mixture and ground binary mixture of MCC and starch.

결과와 일치하였다. 그러나, 2성분 혼합물의 분쇄생성물에 대해서는 종래의 연구결과가 없기 때문에 상호 비교는 할 수 없지만, 이 연구에서는 2성분 혼합물의 분쇄생성물에 대해서도 인장강도의 log값은 상대밀도에 거의 비례한다는 사실을 명백히 확인하였다.

1성분계 정제에 대하여 공극률이 0일 때 인장강도( $\sigma$ )와 결

합능력( $k$ ) 값들을 (4)~(9)식에 대입하여 Fig. 2에서의 각 직선들을 예측할 수 있다. 이 실험데이터가 (4)~(9)식에 의하여 주어지는 직선과 거의 일치한다는 것이 분명하며, 이 사실은 (4)~(9)식으로부터 2성분 혼합물에 대하여 상대밀도에 따른 인장강도의 변화를 잘 예측할 수 있다는 것을 시사하고 있다.

2성분 혼합물의 직선은 1성분에 대한 직선들 사이에 존재하며, 혼합물의 직선은 혼합물 중에서 더 높은 농도의 1성분 방향으로 이동한다는 사실을 Fig. 2로부터 분명하게 알 수 있었다. MCC-Starch 혼합물(80:20)의 경우 상대밀도가 0.7~0.9범위에서는 제안된 모델의 값과 5%이내에서 잘 일치하고 있다. MCC와 HPMC의 혼합물(90:10)에서 상대밀도가 높은 경우에는 인장강도가 제안된 모델의 값으로부터 다소 벗어나는 경향이 있다(Fig. 2a,  $D \geq 0.85$ ). 이 이유는 상대밀도가 대단히 큰 경우에는 정제를 제조시 대단히 높은 압력(약 4~5 MPa)이 powder bed에 가해지기 때문인 것으로 추정할 수 있다. 대단히 높은 압력에서는 powder bed에 있는 1차 입자들은 변형이 심하게 일어날 수 있다. 따라서 입자의 변형이 현저하게 유연하다면(예를 들면 MCC분체), 변형이 심하게 일어나서 상대밀도가 더 높은 정제가 제조된다. 물질에 변형이 일어나면 원 상태로 회복될 수 없기 때문에, 그 결과 분체입자의 체적이 감소하게 된다. 따라서 정제과정에서 1성분 분체의 체적이 변하지 않는다는 가정을 의심할 수 있는데, 그것은 제안된 모델이 고밀도 정제의 인장강도를 다소 높게 제시하고 있기 때문이라고 추정된다. 그러나 정제의 상대밀도는 대부분이 0.7~0.9 사이에 있으므로,<sup>22)</sup> 현재 이 모델은 현실적인 밀도범위에서는 2성분 혼합물의 인장강도를 추정하기에는 일반적으로 매우 좋다고 할 수 있다. 가장 의미가 있는 것은, 단순히 1성분 분체의 쉽게 얻을 수 있는 물성치로부터 2성분 혼합물 정제의 인장강도를 추정할 수 있다는 점이다.

Fig. 2에서 MCC-HPMC 혼합물과 그 혼합물의 분쇄생성물의 인장강도를 비교해 보면, 상대밀도가 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9일 때 분쇄생성물은 혼합물보다 인장강도가 45.3%, 37.3%, 28.1%, 17.7%, 5.6%감소하였다. MCC-Starch 혼합물과 그 혼합물의 분쇄생성물의 인장강도를 비교해 보면, 상대밀도가 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9일 때 분쇄생성물은 혼합물보다 인장강도가 31.0%, 26.6%, 21.9%, 16.9%, 11.6%감소하였다. 일반적으로 제약 정제 성형 시 물질을 선택한다던가 혹은 특성치를 비교할 때에는 공극률이 0일 때의 인장강도의 외삽값을 적용하는 것보다 공극률이 0.15일 때 압축강도와 인장강도의 내삽값을 적용하는 것이 훨씬 더 바람직하다고 하므로,<sup>23)</sup> 위의 데이터를 공극률이 0.15일 때(상대밀도

가 0.85일 때) 나타내면, 2성분계 혼합물의 분쇄생성물의 인장강도는 혼합물의 인장강도에 비해 약 17% 정도 감소하였다. 위와 같은 결과에 대해서는 종래의 연구 결과가 없기 때문에 상호 비교는 할 수 없다. 이 결과와 정반대의 결과로서, Kachrimanis 등은 MCC 1성분계에 대하여 MCC의 입자경이 감소함에 따라 인장강도가 증가하였다고 보고하고 있으나,<sup>23)</sup> 그 보고는 분쇄생성물에 대한 결과가 아니라 단순히 표준체로 3가지의 입도그룹(예컨대 106~150  $\mu\text{m}$ , 150~180  $\mu\text{m}$ , 180~355  $\mu\text{m}$ )별로 분급하여 인장강도를 비교한 결과이고, 이 결과도 유의성 분석결과로부터 알 수 있듯이 인장강도에 미치는 영향이 입자경보다는 compact크기가 크다고 할 수 있으므로, 입도범위와 실험조건이 본 실험범위와는 다르기 때문에 상호간의 비교는 곤란하다. 그러나 Suzuki 와 Nakagami는 MCC를 진동로드밀로 분쇄 시 Mechenochemical 효과에 의하여 결정화도가 감소하게 되고, 이 분쇄생성물을 성형 시에는 결정화도가 감소할수록 인장강도도 감소하였으므로,<sup>2)</sup> 이들의 1성분계 분쇄생성물에 대한 결과를 본 연구에서는 2성분계의 혼합물의 분쇄생성물에도 확장하여 해석할 수 있다고 추정된다. MCC를 분쇄 시 결정화도는 감소하며, 무정형영역이 결정영역에 비해 훨씬 친수성이기 때문에 결정화도가 감소할수록 MCC가 흡수한 수분의 양은 증가하며,<sup>2)</sup> 정제를 구성하는 첨가제의 입자경이 작을수록 정제로부터 용출속도는 당연히 증대한다.<sup>24)</sup> 따라서 이와 같은 사항을 본 연구결과에 적용해 보면, 2성분혼합물을 분쇄하여 입자경을 감소시켜 정제로 성형했을 때 단순한 혼합물의 경우보다 인장강도가 감소하므로 결정화도는 감소하고, 결정화도와 입자경이 감소함에 따라 용출속도도 증대하리라고 추정된다.

이상과 같이 반응표면분석법에 따라 2성분혼합물을 분쇄하여 입자경을 조절한 다음, 정제로 성형 시에는 제안된 모델로부터 상대밀도 0.7~0.9범위에서의 인장강도를 적절하게 조절할 수 있는 이 결과를 활용한다면, 인장강도에 따른 용출속도도 제어 가능하리라고 추정할 수 있으며, 이는 난용성 화합물의 성형공정에서 실제적으로 대단히 가치가 있을 것으로 사료된다.

## 결 론

유성볼밀을 이용하여 MCC 입자경을 조절하였다. 분쇄공정변수로서 시료의 양과 분쇄기회전수 및 분쇄시간에 따른 분쇄생성물의 입자경변화를 Box-Behnken방법을 이용하여 반응표면분석법으로 모사하였다. 또한 정준분석을 통하여 MCC 최적 입자경의 분쇄조건을 탐색할 수 있는 방법을 체계적으

로 검토하였다. 그 결과, 이 실험의 흥미영역을 기준으로 보면, 시료장입량은 38.82 g, 분쇄기회전수는 259 rpm, 분쇄시간은 45분에서 입자경의 최적화를 보였으며 이 조건에서의 입자경의 예측값은 19.02  $\mu\text{m}$ 이었다. 이와 유사한 조건에서 실험한 결과 비표면적의 측정값은 18.68  $\mu\text{m}$ 로서, 예측값과 비교시 큰 차이를 보이지 않았다.

MCC-HPMC와 MCC-Starch 의 2성분 혼합물의 분쇄생성물로 구성된 정제의 인장강도를 측정하였다. 이 정제들의 인장강도의 log값은 상대밀도에 비례하였다. Ryshkewitch-Duckworth 식을 기초로 한 단순한 모델을 적용한 결과 2성분 혼합물의 분쇄생성물에 대한 실험데이터로부터 이 모델의 타당성을 입증하였다. 단순히 1성분 분체의 쉽게 얻을 수 있는 물성치(예컨대 진밀도, 농도)를 포함하는 모델로부터 2성분 혼합물의 분쇄생성물로 구성된 정제의 인장강도를 만족스럽게 추정할 수 있게 되었으며, 이는 제약 성형공정에서 실제적으로 가치가 있을 것으로 사료된다. MCC-HPMC 혼합물(90:10)과 그 혼합물의 분쇄생성물의 인장강도를 비교해 보면, 상대밀도가 0.7~0.9일 때 분쇄생성물은 혼합물보다 인장강도가 45.3~5.6% 감소하였다. MCC-Starch 혼합물(80:20)과 그 혼합물의 분쇄생성물의 인장강도를 비교해 보면, 상대밀도가 0.7~0.9일 때 분쇄생성물은 혼합물보다 인장강도가 31.0~11.6% 감소하였다.

## 참고문헌

- 1) S. Mattsson, S. Bredenberg and C. Nyström, Formulation of high tensile strength rapidly disintegrating tablets: Evaluation of the effect of some binder properties, *S.T.P. Pharma Sciences*, **11**(3), 211-220 (2001).
- 2) T. Suzuki and H. Nakagami, Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **47**, 225-230 (1999).
- 3) C-Y. Wu, S.M. Best, A.C. Bentham, B.C. Hancock and W. Bonfield, A Simple predictive model for the tensile strength of binary tablets, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **25**, 331-336 (2005).
- 4) I. Nikolakakis and N. Pilpel, Effects of particle shape and size on the tensile strengths of powders, *Powder Technol.*, **56**, 95-103 (1988).
- 5) T. Sephatu and G. Alderborn, Relationships between the effective interparticulate contact area and the tensile strength of tablets of amorphous and crystalline lactose of varying particle size, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **8**, 235-242 (1999).
- 6) S.Y. Chan, N. Pilpel and D.C.-H. Cheng, The tensile strengths of single powders and binary mixtures, *Powder Technol.*, **34**, 173-189 (1983).
- 7) A.B. Bangudu and N. Pilpel, Tensile strength of paracetamol and avicel powders and their mixtures, *J. Pharm.*

- Pharmacol.*, **36**, 717-722 (1984).
- 8) M. Kuentz and H. Leuenberger, A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **49**, 151-159 (2000).
  - 9) N. Ramirez, L.M. Melgoza, M. Kuenz, H. Sandoval and I. Caraballo, Comparison of different mathematical models for the tensile strength-relative density profiles of binary tablets, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **22**, 19-23 (2004).
  - 10) D. C.-H. Cheng, The tensile strength of powders, *Chem. Eng. Sci.*, **23**, 1405-1420 (1968).
  - 11) E. Ryshkewitch, Compression strength of porous sintered alumina and zirconia, *J. Am. Ceram. Soc.*, **36**, 65-68 (1953).
  - 12) C.C. Kwan, M. Ghadiri, D.G. Papadopoulos and A.C. Bentham, The effects of Operating Conditions on the milling of Microcrystalline cellulose, *Chem. Eng. Technol.*, **26**(2), 185-190 (2003).
  - 13) C.C. Kwan, H. Mio, Y.Q. Chen, Y.L. Ding, F. Saito, D.G. Papadopoulos, A.C. Bentham and M. Ghadiri, Analysis of the milling rate of pharmaceutical powders using the distinct element method, *Chem. Eng. Sciences*, **60**, 1441-1448 (2005).
  - 14) J.T. Fell and J.M. Newton, Determination of tablet strength by the diametrical compression test, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 688-691 (1970).
  - 15) G.E.P. Box and D.W. Behnken, Some new three level designs for the study of quantitative variables, *Technometrics*, **2**(4), 455-475 (1960).
  - 16) 박성현, 현대실험계획법, 민영사, 서울, 대한민국, pp. 488-490 (2005).
  - 17) W. Duckworth, Discussion of Ryshkewitch paper, *J. Am. Ceram. Soc.*, **36**, 68 (1953).
  - 18) R. Steendam and C.F. Lerk, Poly (DL-lactic acid) as a direct compression excipient in controlled release tablets: Part I. Compaction behaviour and release characteristics of poly (DL-lactic acid) matrix tablets, *Int. J. Pharm.*, **175**, 33-46 (1998).
  - 19) J.E. Barralet, T. Gaunt, A.J. Wright, I.R. Gibson and J.C. Knowles, Effect of porosity reduction by compaction on compressive strength and microstructure of calcium phosphate cement, *J. Biomed. Mater. Res.*, **63**, 1-9 (2002).
  - 20) H.S. Shin, S.K. Lee and B.K. Lee, Aggregate and necking force in Mn-Zn ferrite, *Mater. Lett.*, **57**, 1467-1470 (2003).
  - 21) U. Gbureck, O. Grolms, J.E. Barralet, L.M. Grover and R. Thull, Mechanical activation and cement formation of  $\beta$ -tricalcium phosphate, *Biomaterials*, **24**, 4123-4131 (2003).
  - 22) B.C. Hancock, J.T. Colvin, M.P. Mullamany and A.V. Zinchuk, The relative densities of pharmaceutical powders, blends, dry granulations, and immediate-release tablets, *Pharm. Technol.*, **27**, 64-80 (2003).
  - 23) K. Kachrimanis and S. Malamataris, Compact size and mechanical strength of pharmaceutical diluents, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **24**, 169-177 (2005).
  - 24) 塩路雄作, 固形製劑の製造技術, シ-エムシ, 東京, 日本, pp.63-66 (2003).