

液中 造粒法の開發과 그 應用

川島 嘉明·竹內 洋文

日本 岐阜藥科大學

Development and Application of Wet Spherical Agglomeration Process

Y. Kawahima and Y. Takeuchi

Gifu Pharmaceutical University, Gifu, Japan

1. 緒 言

液體中の 微粒子의 凝集, 分散現象은 多分野의 研究者, 技術者의 對象으로 되어 왔다. Colloid 化學의 凝析, 鹽析 現象은 잘 알려져 있다. 또 實用面에서 衛生工學, 鑛業 分野의 液中 微粒子 固液 分離 操作을 中心으로 여러가지 技術·手法이 開發되어 왔다. 製劑學의 分野에서도 懸濁液의 安定性은 凝集·分散 現象에 關聯한 重要한 題이다.

한편 凝集·分散 現象에 基礎를 두지만 그 凝集物의 成長과 壓密化에 着目할 경우, 그 操作을 造粒이라고 한다. 造粒에 對한 嚴密한 定義는 아니나¹⁾ 粒子의 凝集 現象을 利用해 強固하고 緻密한 凝集物(Pellet)을 얻는 操作이라고 말할 수 있으리라. 醫藥品에 있어서 粉體를 造粒한 것은 劑劑라고 불리며 劑形의 하나이다. 散劑에 비해 一般的으로 流動性, 充填性이 좋고 飛散性이 없어 調劑를 하는 데에도 打錠을 하는 데에도 좋다. 또 最近에는 造粒物에 coating을 하여 그 被膜物質에 依해 腸溶性, 徐放性의 機能을 付與한다거나, 酸素 或은 空氣中の 水分에 의한 藥物의 分解를 막는 試圖가 널리 行해지고 있다. 이와같은 coating의 工程에 있어서는 造粒物의 強度 및 形狀은 重要한 因子이며, coating 成否에 影響을 미친다. 따라서 造粒 操作은 製劑 公정에 있어서 매우 重要한 單位 操作의 하나라고 말할 수 있다.

著者들은 液中에서의 粒子의 凝集 現象을 利用하여 凝集 粒子의 2次物性을 飛躍的으로 改善시킬 수 있는 濕式 球形 造粒法(wet spherical agglomeration process)의 開發에 注力해 왔다. 本法에서 얻은 造粒物은 文字 그대로 球形이고 強度도 높아 上述한 製劑에 있어서 造粒法으로서 適合한 方法의 하나라고 생각된다. 또 最近 著者들은 晶析 操作에 造粒 操作을 複合한 球形 晶析法(spherical crystallization process)을 開發했다. 一般的으로 難溶性 藥物에서는 微細 結晶 쪽이 粗結晶보다도 높은 生物學的 利用率이 얻어지기 쉬우므로 微細化가 行해진다. 그러나 結晶을 微細化하면 먼저 濾過가 困難하고, 壓縮性, 流動性, 充填性이 나빠져 粉體 操作에 支障을 가져온다. 晶析과 함께 造粒을 행하는 本法을 使用하면 이같은 製劑 操作上의 缺點은 大幅 改善될 것이다.

以上과 같이 濕式 球形 造粒法, 球形 晶析法은 많은 利點을 갖고 있으나, 實際로 本法을 單位 操作으로서 利用하기 위해서는 造粒物의 粒度, 強度등의 1次物性이 自由로 이 콘트롤될 수 있어야 한다.

따라서 液中에서의 微粒子의 凝集 現象과 造粒과의 關係, 造粒의 機構 및 速度에 關한 詳細한 知見이 必要하다.

本 講演에서는 먼저 液中에서의 粒子의 凝集 現象을 概觀하고, 造粒 操作과의 關係를 明確히 韓·日 製劑技術 워크샵(1984. 10. 29~30 코리어나 호텔, 약학회 주최)에서 발표되었음.

한 다음, 濕式 球形 造粒法, 球形 晶析法에 대한 製劑에의 應用을 中心으로 紹介한다.

2. 凝集에서 造粒으로

2개의 粒子가 接近 또는 衝突할 경우, 粒子間에는 Vander Waals 힘이 作用하여 凝集하려고 한다. 그러나 液中에서는 粒子表面에 ion의 吸着, 粒子表面에서의 解離에 의해 電荷가 생겨 그때문에 소위 擴散 電氣 二重層이 形成되어진다. 이 粒子間의 擴散 電氣 二重層이 겹쳐짐에 따라 생기는 靜電氣 斥力이 反撥力으로 되어 粒子는 쉽게 凝集하지 않고 粒子間의 相互 作用은 이 引力과 反撥力이 合成되어진 全 potential 에너지에 의해서 결정되며, DLVO理論²⁾(헤테로 凝集理論³⁾)에 의해 說明되어지고 있다.

이와같은 液中의 粒子를 強制的으로 凝集시키는 方法으로는 下記의 3가지의 方法이 알려져 있다. 1) 電解質 또는 ion性 界面活性劑의 添加, 2) 高分子 凝集劑의 添加, 3) 液中架橋劑의 添加. 1)의 電解質의 添加는 粒子間의 靜電氣 斥力을 減少시키는 效果가 있다. 즉, 電解質의 添加에 의한 液中의 電解質 濃도가 增大하면 擴散 電氣 二重層의 두께가 얇아지기 때문이다. ion性 界面活性劑를 添加하면 그의 吸着에 의한 粒子表面 電位가 低下하거나 粒子表面의 電荷 親水層의 破壞가 일어난다. 어느 경우에도 凝集이 促進된다. 예를 들면 炭酸칼슘 粒子를 물에 懸濁시켜, 粒子의 衝突을 促進시키기 위해 攪拌 또는 진탕하더라도 集凝은 일어나지 않으나, 이 系에 anion性 界面活性劑인 olein酸나트륨을 添加하면 粒子의 凝集이 觀察된다. 이와같이 粒子間의 potential 障壁을 除去함으로써 凝集이란 目的은 達成된다. 그러나 本法에서는 粒子를 造粒할 수는 없다.

固液 分離 操作에 充分한 耐強度를 갖는 凝集物을 얻는 경우, 또한 凝集物을 液中에서 直接 成長시키는 경우의 凝集 操作(造粒)에 있어서는 (2)나 (3)의 方法을 擇한다.

懸濁液에 polyamine 등의 高分子 凝集劑를 添加하면 粒子表面에 吸着한다. 이때 高分子의 濃도에 의해서 粒子는 凝集한다거나, 分散 效果가 강해져 懸濁液이 安定化하기도 한다.⁴⁾ 高分子가 粒子表面을 完全히 덮는 高濃度에서는 粒子가 接觸 接近한 경우에 接觸點 附近에서의 高分子의 농도증가에 의해 삼투압의 증대와 entropy의 감소로 반발력이 생겨 현탁액은 안정해진다(고분자의 보호작용). 한편 고분자 농도가 낮아 입자에 대한 被覆率이 낮은 경우에는 응집현상이 나타난다(고분자의 增減작용). 그 이유는 고분자가 접근, 입자간에 架橋흡착하기 때문이라고 생각된다. 이 고분자의 增感作用은 오래부터 알려져 있으며, 많은 高分子가 固液 分離 操作을 中心으로 널리 쓰여지고 있다. Yusa와 Gaudin⁵⁾는 高分子 凝集劑의 添加에 의해 形成된 凝集物(floc)에 規則的인 外亂을 주면 floc가 液中에서 成長, pellet化함을 알아냈다. 本法는 團塊 凝集法(pelleting flocculation process)로서 알려져, 그 發見者 Yusa에 의한 總說이 數없이 紹介되고 있다.⁶⁾

3)의 方法은 粒子間의 接着劑로서 懸濁 溶媒와는 非混和性的인 第2의 液體를 使用하는 方法이다. 예컨대 前述한 olein酸나트륨 處理한 疎水性 炭酸칼슘의 水性 懸濁液에 benzene, kerosene 등의 粒子表面을 적시기 쉬운 第2의 液體를 適量 添加, 攪拌 또는 振盪하면 floc는 pellet으로 成長한다. 그 原理는 粒子間에 液體 架橋가 形成됨에 있다.

그 때문에 이 第2의 液體를 液體 架橋劑라고 부르며, 液體 架橋에 의한 粒子間 凝集力은 界面 張力과 毛管 負壓에 起因한다. 接觸 球形 粒子間의 引力은 Fisher⁷⁾에 의해 (1)式으로 表示된다. 第1項이 界面 張力, 第2項이 毛管 負壓을 나타낸다.

$$F=2\pi r \sigma \sin\phi \cdot \sin(\phi+\theta) + \Delta P \pi r^2 \cdot \sin^2\phi \dots\dots\dots(1)$$

여기서 r 은 粒子 半徑, σ 는 界面 張力, ϕ 및 θ 는 圖 1에 表示한 角度를 나타낸다.

空氣中 形成 液橋의 粒子間 引力은 基本的으로 液中의 경우와 同一하다.

이 液橋力은 液橋의 profile, 粒子의 形, 粒子間 距離의 함수이며, 이에 關係 많은 研究가 行해져 있다.⁸⁾

液體 架橋劑를 使用하는 造粒法을 濕式 球形 造粒法(wet spherical agglomeration process)이라 부른다. 이 濕式 球形 造粒 및 前述의 團塊 凝集法 어느 것이든 攪拌 或은 振盪에 의한 外力을 提供하는 點, 添加物(高分子 凝集劑 或은 液體 架橋劑)의 量이 粒子의 分散·凝集性에 큰 影響을 주는 點이 共通的이다. 어느 것이나 最適한 條件을 設定하면, 內部 空隙率이 작은 緻密한 造粒物을 얻을 수가 있다.

本節에서 論한 凝集, 造粒 操作을 정리하면 表 1과 같다.

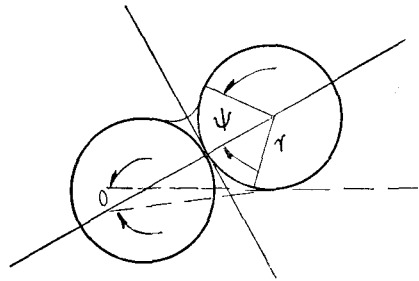


圖 1—接觸 球形粒子間의 液體 架橋⁷⁾

表 1—濕式 造粒과 凝集 機構와의 關係

結合劑	種類	化合物名	凝集機構	造粒作用
	電解質 (無機鹽)	NaCl, BaCl ₂ , AlCl ₃	電氣 二重層의 壓縮	高分子 凝集劑와 併用하면 相乘作用 있음
凝集劑	界面活性劑 (ion性)	Anion性 { Olein酸 Na, Lauly산 ester Na	-Stern 電位의 低下	非 이온 性界面 活性劑를 包含해서 濕式 球形 造粒에 대해 制御作用 있음
		Polyamine		有
	高時子 凝集劑	Polyacryl amide Polyacryl 酸	高分子 架橋	(團塊 凝集法)
液體 架橋劑	有機 溶媒	Benzene, Oil		有
	無機 鹽水 溶 液	NaCl, CaCl ₂		有 (濕式 球形 造粒法)

3. 濕式 球形造粒法

—目的 造粒物을 얻기 爲해서—

濕式 球形 造粒法의 原形을 最初에 報告한 者는 Stock⁹⁾이다. 그는 benzene中에 黃酸 Barium의 微粒子를 懸濁시키고, 振盪을 계속하니 球形으로 造粒되는 것을 發見했다. 그러나 液體 架橋劑의

存在에는 注意하지 않았다. 그 存在를 밝힌 것은 Puddington 등¹⁰⁾이다. 그들은 Stock의 實驗을 綿密히 追試하여, benzene 中에서의 黃酸 Barium의 造粒에는 微量의 水分의 存在와 規則的인 攪拌(或은 振盪)이 必要하다고 結論지었다. 本節에서는 이 2가지 要因, 즉 液體 架橋劑와 攪拌을 中心으로 造粒의 與否 및 造粒物의 物性에 影響을 미치는 要因에 對해 說明한다.

3-1. 液體 架橋劑—一般的으로 親水性 粒子는 benzene, toluene, chloroform 등의 물과 非混和性 有機溶媒에 懸濁시킨 다음, 물 또는 無機鹽 水溶液을 液體 架橋劑로서 造粒할 수가 있다.

한편 물에 難溶인 有機性 粉體는 水性 懸濁液으로 하여, 適當한 有機 溶媒를 架橋劑로 選擇, 造粒할 수가 있다.

어느 경우도 液體 架橋劑의 添加量을 變化시키면 粒子의 凝集 狀態는 크게 變化한다. 凝集 狀態는 凝集體의 沈降 體積 또는 沈降 速度에서 알 수 있다. 液體 架橋劑 添加量(V_{BL})을 다음 式에 의 해, 凝集 粒子間 空隙에 對한 置換率(R_f)로 表現하면 凝集 粒子 內部的 充填 構造가 明確해진다.

$$R_f = V_{BL} / V_{VOID} \dots\dots\dots(2)$$

단 V_{VOID} 는 造粒物 內部的 粒子間 空隙이나, 一般的으로 原料 粒子를 空氣中에서 tapping 操作에 의해 最密 充填時의 充填層中의 空隙에 近似시키고 있다.

R_f 와 液體 架橋劑의 充填 狀態 및 沈降 體積의 關係를 나타낸 것이 圖 2이다.

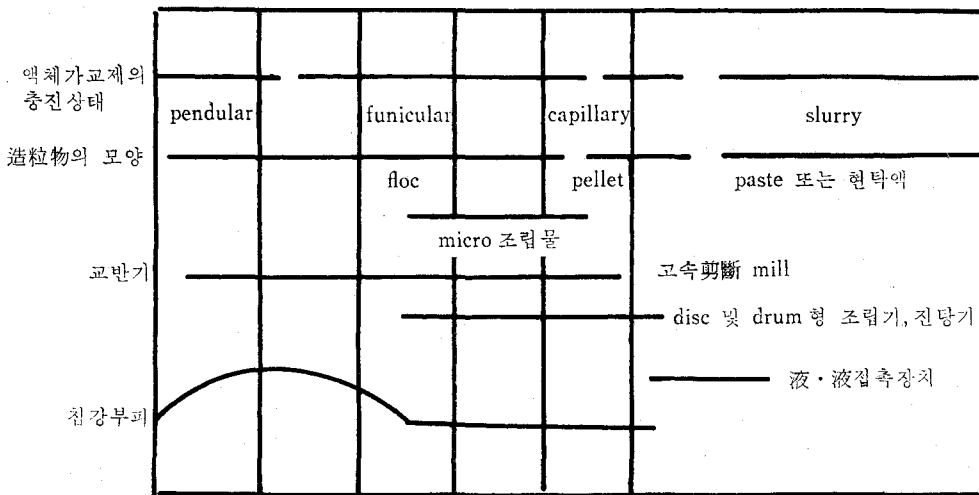


圖 2—造粒의 相圖

系內에 極少量의 液體 架橋劑를 添加해 간다고 생각하자. 液體 架橋劑를 極히 少量 添加($R_f < 0.2$) 時는 粒子間 空隙에서의 架橋劑는 pendular 狀態에 있고, 다른 部分은 分散媒로 채워져 있다. 이 때 系內에는 부풀은 floc가 部分的으로 形成되어 沈降 體積이 增大한다. 架橋劑의 添加量을 增大시켜 funicular 狀態로 하면 系全體에 floc가 形成되어 沈降 體積은 最大로 된다. funicular 狀態에서 다시 添加量을 增大시키면 floc끼리 凝集하여 緻密한 pellet가 形成되기 시작, 沈降 體積 역시 감소한다. $R_f = 0.6$ 附近에서 沈降 體積이 一定해 짐은 floc가 모두 微小한 球狀 pellet로 變化한 것을 意味하고 있다.

R_f 가 1부近, 즉 capillary域에 달하기까지 pellet의 直徑은 增大하고, 가장 高密度의 眞球에 가

가운 造粒物이 얻어진다. 다시 添加量을 增大시키면 pellet는 paste狀으로 되고, 最終적으로는 分散液과 液體 架橋劑는 2相으로 分離, 粒子는 液體 架橋劑에 移行하여 slurry 狀態로 된다.

球狀 粒子로 된 造粒物의 抗張力(σ)는 造粒物 內部的 充填 構造에 의해서 다르다. pendular 및 capillary域의 抗張力은 Rumpf¹¹⁾에 의해 다음과 같이 表示된다.

$$\sigma_P = k \cdot (1 - \epsilon) / \pi \cdot F / D^2 = (1 - \epsilon) / \epsilon \cdot F / D^2 \dots \dots \dots (3)$$

$$\sigma_C = 6 \cdot (1 - \epsilon) / \epsilon \cdot \gamma \cdot \cos \theta \dots \dots \dots (4)$$

여기서 k 는 配位數이다.

Funicular域의 抗張力은 σ_P 와 σ_C 의 寄與 方式에 의해 정해져 實驗的으로는 (5)式과 같다.

$$\sigma_f = \sigma_C \cdot k \cdot \epsilon \dots \dots \dots (5)$$

液中에서의 粉體의 附着, 凝集力에 관한 破斷 實驗은 著者の 研究室에서도 두세가지 行해지고 있으나¹²⁾, 報文의 數는 적어 今後의 研究가 期待된다.

架橋劑의 選擇에 있어서 粉體의 wetability가 基準이 된다. wetability의 評價法으로서 接觸角의 測定이 있다. 分散液中의 液體 架橋劑의 接觸角(θ_{ow})는 Young의 (6)式으로 나타내진다.

$$\gamma_{so} - \gamma_{sw} = \gamma_{ow} \cdot \cos \theta_{ow} \dots \dots \dots (6)$$

여기서 γ_{so} , γ_{sw} , γ_{ow} 는 各各 固體-分散液間, 固體-液體 架橋劑間, 液體 架橋劑-分散液間의 界面 張力이다. 空氣中の 液體 架橋劑, 分散液의 接觸角 및 表面 張力을 測定하면 Bartell-Osterhof의 關係式(7)을 利用하여 θ_{ow} 를 推定할 수가 있다.

$$\gamma_{ow} \cdot \cos \theta_{ow} = \gamma_w \cdot \cos \theta_w - \gamma_o \cdot \cos \theta_o \dots \dots \dots (7)$$

이 같이 液體 架橋劑의 物性은 粒子-液體 架橋劑-分散媒間의 界面 化學의 問題로서 생각할 必要가 있을 것이다. 그 一例로서 著者等¹³⁾은 分散媒에 여러가지 濃度의 非 ion性 界面活性劑를 添加하여 濕式 球形 造粒을 行하였다. 界面活性劑 濃度가 增加하여, 液體 架橋劑-分散媒間의 界面 張力이 低下할수록 造粒物의 粒子徑은 減少하고, 粒度 分布幅은 좁게 된다. 이 界面 活性劑의 添加效果는 臨界micelle濃度(CMC) 以上에서는 거의 一定했다.

3-2. 攪拌-粒子間 空隙內에 架橋劑의 充填 構造가 capillary 狀態가 되도록 架橋劑를 添加하여도 攪拌이나 振盪을 하지 않으면 目的한 造粒物은 얻어지지 않는다. 系를 攪拌하면 粒子間 또는 粒子와 容器壁間의 衝突에 의해 造粒物은 壓密化된다. 또 壓密化에 의해 液體 架橋劑가 造粒物 內部에서 表面에 滲出한다. 이것이 造粒物間의 架橋劑로서 作用, 造粒物은 成長하게 된다. 濕式 球形 造粒에 있어서 攪拌이 必要한 理由가 여기에 있다.

液體 架橋劑의 添加量에 따라 그 系에 알맞는 攪拌法이 Capes¹⁴⁾에 의해 제안되어 있어 圖 2에 보였다. 工業的인 프로세스에 있어서 이 攪拌機의 選定은 특히 重要하다. 著者等¹⁵⁾은 攪拌機에 걸리는 torque을 測定, 系內에 加해지는 일量(N)와 造粒物의 壓密化率 間에는 修正川北式¹⁶⁾ (8)이 成立함을 알아냈다.

$$N/C = 1/ab + N/a \dots \dots \dots (8)$$

단 $C = (\epsilon_0 - \epsilon) / (1 - \epsilon)$

여기서 ϵ 는 造粒物의 空隙率, a, b 는 造粒 條件에 의해 정해지는 定數이다.

3-3. 그 밖의 因子—3.1에서 R_f 値와 粒子의 凝集 狀態의 關係에 대해 說明하였으나(圖 2), 粒子徑이 $10\mu\text{m}$ 以下の 微粒子에 관하여는 이 關係가 成立하지 않는 수가 있다. 그 原因은 微粒子의 境遇, 充填 構造가 空氣中과 液中에서는 달라 R_f 値가 變化하기 때문이다.

微粉($\leq 10\mu\text{m}$)의 造粒에 있어서는 粗粉(\geq 數 $10\mu\text{m}$)의 경우와 다른 凝集 現象이 觀察되었다. 炭酸칼슘 微粒子($3.8\mu\text{m}$)의 造粒時, 架橋劑의 添加 濃도가 크게 낮아도 造粒物이 生成함을 알았다. 또 造粒이 어느 程度 進行한 以後 急激히 造粒 速度가 增大하는 現象도 觀察되었다.¹⁷⁾

이와같이 粗粉에 微粉을 混入시키는 경우도 適當量의 微粉의 添加에 의해 造粒 速度는 增大했다.¹⁸⁾ 製藥 工業에서의 造粒은 多成分系의 造粒이 많으므로 各成分의 粒度에 주의해야 한다.

4. 濕式 球形 造粒法의 製劑學的 應用

製劑上 造粒 操作의 重要性에 對해서는 1節에서 說明하였다. 著者等은 이 點에 關해서는 濕式 球形 造粒法을 結合한 球形 晶析(造粒)法을 開發, 그 研究를 展開하고 있어 다음 節에서 詳述한다. 本節에서는 濕式 球形 造粒을 應用한 max matrix 顆粒의 製造에 關하여 說明한다.

製劑에서의 最近의 話題의 하나에 藥物의 放出 制御(controlled release)가 있다. 製劑에서의 主藥의 溶出 速度를 調節하고 醫藥品의 利用率을 높히는 試圖이다. 그중 하나로 소위 matrix法이 있다. 現在 알려져 있는 wax matrix의 製法에는 溶融 wax中에 藥劑 粉末을 分散 後 冷却, 粉碎하거나, 이 溶融 分散液을 冷空氣 또는 液體中에 噴霧하여 固化시켜 調製되고 있다. 어느 것이나 大型 裝置를 必要로 하며, 特히 前者는 製品의 形狀이 不規則으로 되는 點에 問題가 있다. 著者等¹⁹⁾은 濕式 球形 造粒法을 應用한 球形 matrix 顆粒의 簡易 製造法을 考案했다.

水中에 藥劑粉末을 懸濁시켜, wax의 有機 溶液을 液體 架橋劑로서 加해 攪拌을 계속하면 溶媒가 蒸發한 球形 matrix가 얻어진다. 또는 有機 溶媒를 使用할 수 없는 경우는 系에 固形 matrix를 添加, 加溫한다. wax의 融點에 달하면 架橋劑로서 作用 造粒物이 形成된다. 前者를 溶液法, 後者를 溶融法이라 부른다.

實例로서는 主藥으로서 sulfamethoxazole 또는 sulfanilamide을 使用, matrix 化劑로 溶液法에서는 ethy cellulose, 溶融法으로는 漂白 密蠟(mp. $60\sim 70^\circ\text{C}$)을 使用했다. 本法에 의해 調製된 matrix 顆粒이 徐放性을 보이는데는 溶出 試驗에 依해서 判定했다. 試驗液은 日本 藥局方에서 定한 第1液(pH 1.2) 및 第2液(pH 7.5)을 使用했다. 圖 3, 4에 보인 바와같이 本法에 依해 調製된 matrix 顆粒은 原料 粉末보다 溶出 速度가 늦게됨이 確認되었다.

또 第一液에서의 溶出은 第2液보다 늦다. 즉 腸溶性 顆粒으로 되었다. 이 結果는 wax中の 脂肪酸이 알칼리性 溶液에 녹기쉬운 腸溶性을 보이는 것에 의하는 것으로 理解된다. 그밖에 圖에서 溶出 速度는 造粒에 影響을 미치는 因子—原料 粒子徑, 原料의 表面 處理의 有無, matrix 化劑의 種類—에 의해 變化함을 알 수 있다. 粗粉의 表面을 疎水化하여 溶融法으로 調製한 matrix 顆粒은 徐放性 製劑로서의 評價에 充分히 전될 수 있는 것이라고 말할 수 있다. 또 溶出 pattern은 matrix化劑가 不溶性인 假定下에 導出한 Higuchi 模型²⁰⁾에 따름을 알았다.

이들 matrix 顆粒을 回分法 및 Continuous Mixed Suspension Mixed Product Removal(CMS MPR) 造粒器를 使用해 連續的으로 製造할 것을 試圖하였다(圖 5).²¹⁾ 回分法에서는 造粒速度는 1次 速度式으로 表示되며, 造粒 機構가 non-random coalescence조립임을 나타낸다. “non-random coalescence”란 凝集 機構의 分類는 Kapur²²⁾에 의한 것으로서 後者는 粒子의 움직임이나 粒徑,

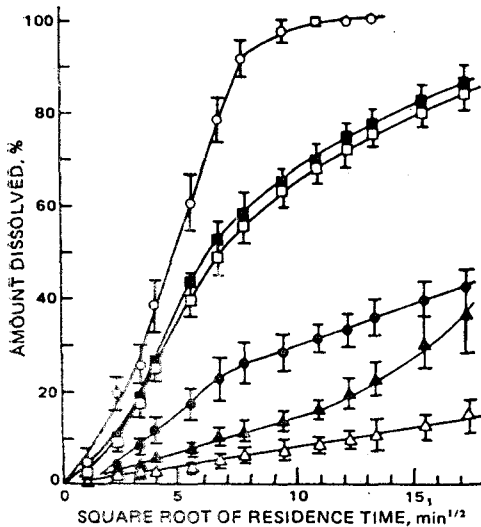


圖 3—Sulfamethoxazole matrix의 溶出 pattern(第 1 液)¹⁹⁾.

- 微粉 未表面處理 wax 1.5g, ▲ 粗粉 未表面處理 wax 1.25g, △ 粗粉 表面處理 wax 1.25g, □ 微粉 表面處理 溶液 1.3ml, ■ 微粉 未表面處理 EC 용액 1.3ml, ○ 原料 sulfamethoxazole

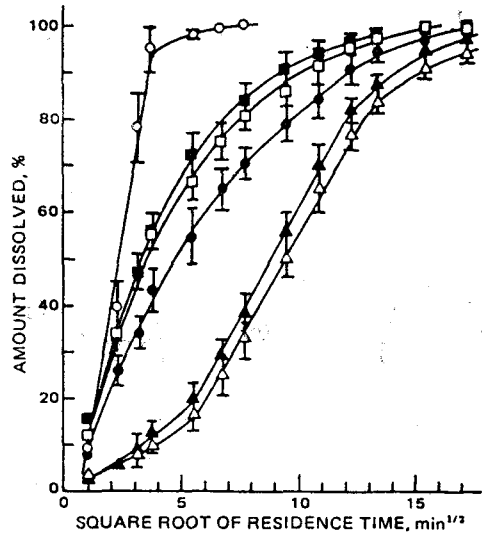


圖 4—Sulfamethoxazole matrix의 溶出 pattern(第 2 液).

- 微粉 未表面處理 wax 1.5g, ▲ 粗粉 未表面處理 wax 1.25g, △ 粗粉 未表面處理 wax 1.25g, □ 微粉 表面處理 EC 1.3ml, ■ 微粉 未表面處理 EC 1.3ml, ○ 原料 sulfamethoxazole

粘着性등의 物理 化學的 性質에 의해서 粒子的 附着이 制限되는 경우이다. 兩者의 造粒 速度式은 各各 다음과 같다.

$$\log D_m = C_1(\lambda)t + C_2 \dots \dots \dots (9)$$

$$\log D_m = C_3 \log t + C_4(\lambda) \dots \dots \dots (10)$$

여기서 C 는 定數, C_2, C_4 는 λ 의 함수, D_m 은 凝集物의 平均 粒子徑, t 는 滯留 時間, λ 는 coalescence 速度이다. 따라서 造粒 時間과 그 時間에서의 平均 粒子徑을 兩對數 或은 片對數에 plot하여 直線性을 알아 보면 어떤 形態인가 알 수 있다.

造粒物의 粒度 分布를 調査함으로써 造粒 機構, 造粒 速度에 관한 知見이 얻어진다. 圖 6에 CMSMPR 造粒器를 使用하여 얻은 造粒物의 粒度 分布를 Randolph²³⁾의 population balance式 (11), (12)로 整理하여 그 結果를 보인다.

$$dn/dL + n/roT = 0 \dots \dots \dots (11)$$

$$n = n_0 \exp(-L/r.T) \dots \dots \dots (12)$$

여기서 L 은 Matrix의 粒子徑, n, n_0 는 粒子徑 L 및 0 에서의 population density(個體 密度), γ 는 matrix의 成長 速度, T 는 平均 滯留 時間이다. Data는 曲線으로 되어 造粒 速度가 造粒物의 粒度에 存在함을 알았다. 또 Randolph와 Sikdar의 方法²⁴⁾에 의해 造粒 速度를 解析했다.

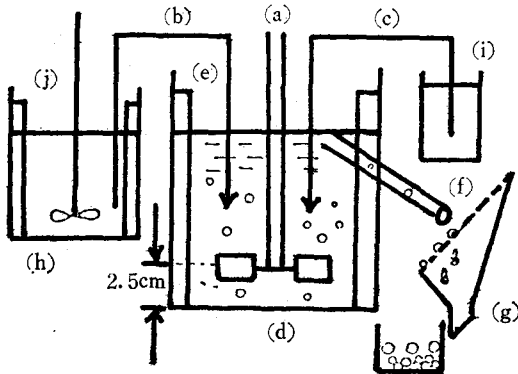


圖 5—CMSMPR 造粒器²¹⁾.

(a) turbine 型 攪拌機 (b) Suspension의 供給 pipe
 (c) 液體 架橋劑의 供給 pipe (d) PE 圓筒型 造粒器
 (e) 방해板 (f) Overflow pipe (g) Filter (h) Suspension用 tank (i) 液體 架橋用 tank (j) 방해板

그 結果 粒度가 작을 때는 速度의 粒度 依存性이 적고, 粒度가 큰때보다 造粒 速度가 낮은 것을 알았다.

5. 晶析 造粒(球形 晶析)法에의 展開

晶析 造粒法이란 晶析과 濕式 球形 造粒을 組合한 操作으로 한 段階로 微結晶의 造粒物을 얻을 수가 있어 製劑 操作을 改善할 수가 있다. 本法의 操作上 最大 特徵은 晶析 溶媒에 混合 溶媒를 使用하는 일이다. 즉 混合 溶媒의 組成比를 調節함으로써 相分離한 液體를 架橋劑로서 使用하고, 晶析에 의해 생긴 結晶을 直接 液中에서 造粒시킨다. 따라서 混合 溶媒의 組成比가 key point인 말할 必要도 없지만 그밖에 操作 溫度, 溶媒의 選擇등 많은 因子에 의해 晶析 造粒의 與否가 決定된다. 바꿔 말하면 이들 因子의 制御에 의해 目的에 맞는 粒子 設計가 可能하다. 本節에 있어서는 晶析 造粒의 開發에서부터 始作하여, 그 操作에 反應을 組合한 應用 操作에 對해서 解說 하고자 한다.

5-1. 晶析 造粒法의 開發—Salicylic acid와 같은 針狀 結晶(圖 7-1)은 充填性이나 流動性이 極히 나쁘다. 따라서 直接 打錠은 困難하므로 造粒 操作이 必要하다. 晶析 造粒法의 開發에 임하여 이런 salicylic acid를 모델 藥物로 選定했다.

Salicylic acid 結晶은 疎水性이므로 水中에서 chloroform, benzene 등을 架橋劑로 使用하여 造粒할 수 있다. Salicylic acid는 보통 ethanol에서 再結晶되며, salicylic acid의 ethanol 溶液에 물을 加해가면 折出하게 된다. 따라서 chloroform을 分散시킨 水層에 salicylic acid의 ethanol 溶液을 適量 加해 攪拌하면 晶析, 濕式 球形 造粒이 連續的으로 일어나 球形 晶析 造粒物이 얻어진다고 생각되어 진다.

Ethanol-water-chloroform의 組成比를 適當히 고르면 圖 7-2에서 보인 바와 같은 球形 造粒物이 얻어짐을 알았다. 造粒 可能한 3成分의 組成을 仔細히 調査, 圖 8과 같은 結果를 얻었다.²⁵⁾

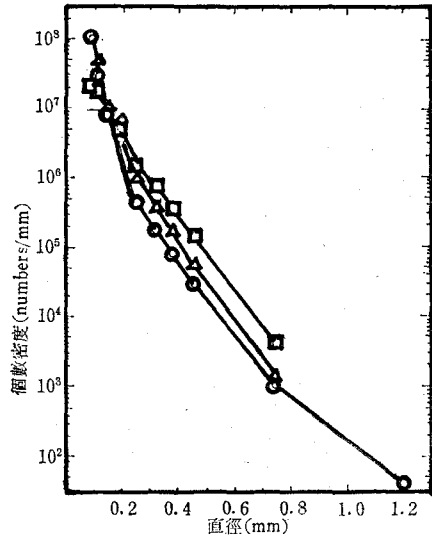


圖 6—Matrix의 粒度 分布²¹⁾.

液體 架橋劑의 供給 速度(ml/min): ○ 0.42, △ 0.45, □ 0.50. Suspension 供給 速度: 30(ml/min), 攪拌 速度: 630(rpm)



圖 7-1—Salicylic acid의 結晶의 顯微鏡 寫眞

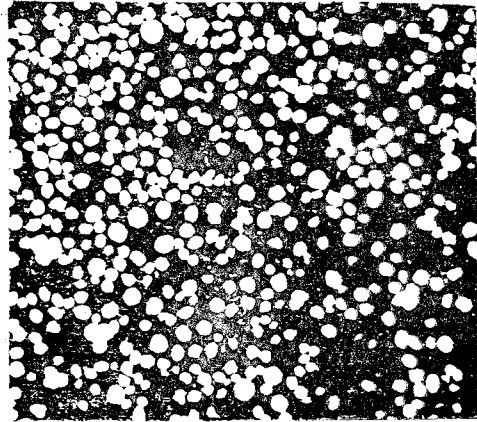


圖 7-2—Salicylic acid의 球形 晶析 造粒物의 顯微鏡 寫眞

圖中 斜線部內의 組成比가 造粒可能域으로 검은 點들을 이은 實線이 相分離 曲線으로 實線의 上部에서는 均一相으로 되고, 下部에서는 相分離가 일어나, 不均一相으로 된다. 즉 造粒에는 適量의 相分離 液體가 必要함을 알 수가 있다. Chloroform 含量이 많아 液體 架橋劑가 過剩으로 되면 造粒 不可能함은 앞에서 말한 대로이다. Ethanol 分率을 增大시킬 경우는 salicylic acid의 溶解度가 增加하고, 結晶은 析出하지 않는다.

또 造粒溫度를 낮추면 造粒物의 粒子徑은 작아진다.²⁶⁾ 그 理由는 系의 溫度가 낮아지면 晶析하는 salicylic acid量이 增大하고, 相對的으로 架橋劑量의 減少 및 晶析 結晶이 작은데 있다. 그 밖에 攪拌 速度, 造粒 時間에 의해 造粒物의 粒子徑은 自由로 調節 可能하다.

이같이 하여 얻은 salicylic acid 造粒物의 粉體 物性은 原末에 비해 현저하게 改善되었다. 예컨대 流動性, 充填性의 指標인 安息角, tapping 充填密度는 보통의 結晶이 51°, 0.160g/cm³인 데 비해, 本 造粒物은 36°, 0.488g/cm³으로 直接 打錠이 可能하였다.²⁷⁾ Salicylic acid의 例에서 보인 晶析法을 solvent-change法이라 부르고 있다.

이 方法은 많은 藥物에 適用할 수 있다. 한편 中性의 물에는 難溶이고, 酸性 或은 알칼리性 水溶液에는 溶解하는 藥物이 몇가지 있다. 이들 藥物을 미리 酸性 或은 알칼리性 水溶液에 溶解시켜두고, 알칼리性 或은 酸性 水溶液으로 中和하여 結晶을 析出시키고 同時に 有機 溶媒의 液體 架橋劑를 加해 造粒시킬 수 있을 것으로 생각되어진다. 그래서 model 藥物을 phenytoine으로 하고, NaOH 水溶液에 溶解, 架橋劑인 酢酸 isopropyl을 分散시킨 HCl 水溶液에 添加, 攪拌한 바역시 球形 造粒物을 얻었다. 이 晶析法을 中和法이라고 한다.²⁸⁾ 晶析法의 相違가 造粒 速度 및 造粒物의 物性등에 미치는 影響에 對해서는 現在 檢討 中이다.

5-2. 複合體 藥物의 造粒—Theophylline과 ethylenediamine의 複合體는 aminophylline으로서 알려져 있다. Aminophylline은 보통 合成, 晶析, 造粒의 step을 거쳐 製造되고 있다. 이 工程에 晶析 造粒法을 適用, theophylline과 ethylenediamine에서 한 step으로 aminophylline의 造粒物을 얻을 것을 試圖했다.

Chloroform-ethanol의 混合 溶媒中(組成比 2 : 1~5 : 1)에서 theophylline과 ethylenediamine에서 aminophylline을 合成하고, 攪拌을 계속하면서 그 系에 架橋劑로서 물을 徐徐히 加해 가면

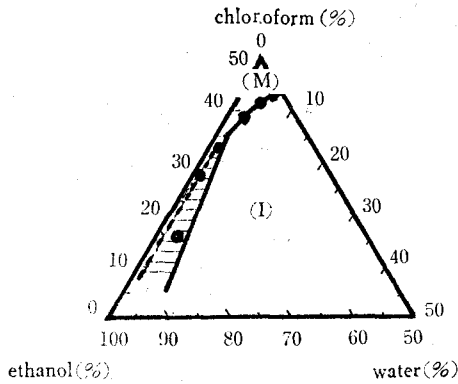


圖 8—Salicylic酸의 球形 晶析의 相圖²⁵⁾

記號：(M) 均一相, (I) 不均一相, 斜線部：球形 晶析可能範圍, • 相分離點, ○ 圓筒型 晶析 造粒器 를 使用한 實驗

aminophylline의 造粒物이 얻어졌다. 여기서 chloroform-ethanol-water의 3成分 混合 溶媒에 ethylenediamine을 加해, theophylline을 溶解 시켜 계속 교반한 바 數 10分 후에 aminophylline의 白色 結晶이 晶析, 곧 造粒됨이 判明되었다. 造粒 可能한 成分의 組成比를 圖 9의 三角 座標에 表示한다.

Salicylic acid의 경우와 같이 適量의 相分離液體가 必要하다. 造粒 可能域 內에서도 ethanol 分率이 增加하면 造粒物의 收率은 低下한다. 그 理由는 ethanol 分率이 增加하면 造粒에 必要한 水分量이 增大하고, 그 때문에 aminophylline의 溶解量이 增加하기 때문이다. Chloroform-ethanol 分率이 一定한 경우에는 물량

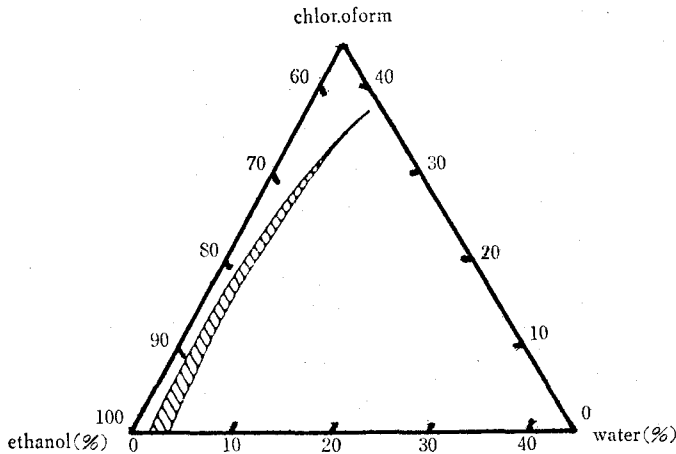


圖 9—Aminophylline의 球形 晶析의 相圖

많을수록 架橋劑의 양은 增加하고, 造粒物의 粒子徑은 커진다. 粒子徑은 또한 교반 速度에 의해서도 調節될 수 있다.²⁹⁾

Aminophylline의 組成은 日本 藥局方에 theophylline 2分子, ethylenediamine 1分子, 물 x 分子로 記載되어 있다. 本 造粒物의 theophylline과 ethylenediamine의 含量比는 攪拌 時間에 關係없이 거의 2:1이었다. 그러나 造粒物中の 含水量은 많아 從來法에서는 結晶水가 1分子의 複合體가 얻어지는데 對해서 本 造粒物에서는 2.5分子이었다. 다시 DSC 및 X線 回折法에 依해 造粒物을 同定한 바 本 造粒物은 從來法으로 얻은 aminophylline(β 形)과는 結晶形이 다른 새로운 複合體(α 形 aminophylline라고 命名)임이 判明되었다(圖 10 參照).

Chloroform 代身 다른 有機 溶媒를 써도 晶析 造粒은 可能하였다. 使用한 有機 溶媒는 hexane-1-ol, isopropylacetate, isobutylacetate, isoamylacetate, benzene, toluene, m-hexane, n-heptane

이다. 溶媒를 變化한 경우, ethylenediamine 및 물의 溶解能이 다르기 때문에 造粒 可能한 組成比는 다르다. 또 系內的 ethylenediamine과 水分量을 變化시킨 경우 얻어진 造粒物의 結晶形이 變化함이 判明되었다. 예컨대 isoamylacetate를 晶析 溶媒로 使用한 경우, theophylline에 對한 水分量이 一定量 以下에서는 從來法에서 얻어진 β 形 aminophylline의 얻어졌다.³⁰⁾ Aminophylline의 造粒物도 salicylic acid와 같이 球形으로 自由 流動性이 좋아 直接 打錠이 可能하다. 操作이 簡單하고, 低 cost인 점을 생각하면 本法은 새로운 aminophylline의 製造 工程으로서 極히 有望하다.

晶析 造粒의 複合體 藥物 製造의 또다른 一例로서 indomethacin-mepirizole 複合體의 製造에 대하여 紹介한다. Indomethacin은 아주 強力한 作用을 가진 非 steroid系 抗炎症藥이나, 胃粘膜에 대해 潰瘍 形成의 副作用이 알려져 있다. 이 indomethacine에 mepirizole을 併用하면 副作用이 輕減함이 報告되어 있다.³¹⁾ 따라서 本 造粒法에 의한 indomethacine-mepirizole 複合體의 製造를 試圖했다.

여러 組成比의 indomethacin(安定形, γ)과 mepirizole 無水物의 混合物를 70°C에서 酢酸 ethyl에 溶解했다. 混合物의 溶液을 10°C까지 冷却하고 이와 同溫度의 물 속에 부었다. 系를 turbine型 攪拌機로 20分間 교반하여 黃色의 球狀의 晶析 造粒物을 얻었다. 晶析 造粒物을 X線 回折, 赤外 吸收 spectrum으로 同定한 바, 造粒物은 indomethacin-mepirizole의 새 複合體임을 示唆하였다.

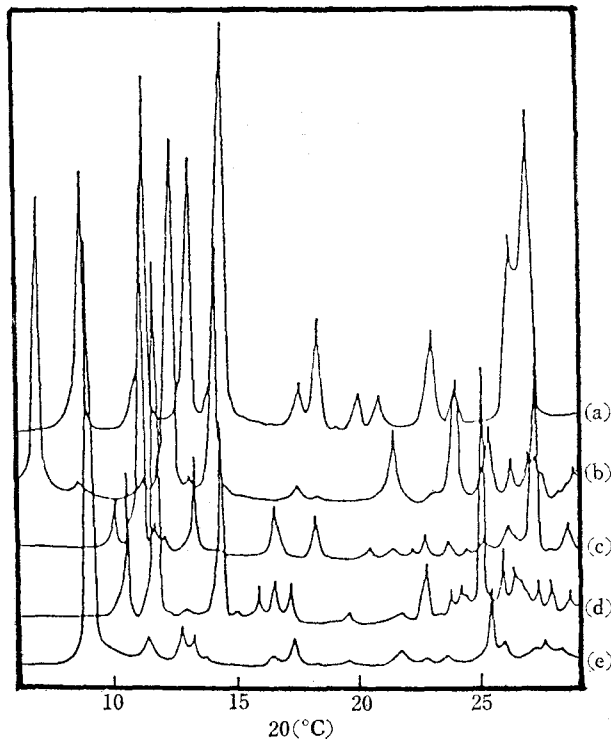


圖 10—Theophylline 및 aminophylline 晶析 造粒物의 粉末 X線 回折 pattern
 (a) Theophylline 1水和物 (b) 無水 Theophylline (c) α 形 Aminophylline
 (d) β 形 Aminophylline (e) γ 形 Aminophylline

晶析 溶媒中の mepirizole의 mol 分率을 變化시켜 얻은 造粒物을 同定한 바, 그 mol 分率을 一定 值 以上(≥ 0.43)으로 했을 때 indomethacin-mepirizole(mol比 2:1)의 新規 複合體로 된 造粒物을 얻을 수 있었다.³²⁾

6. 結 言

以上 液中에서의 粒子의 凝集 現象을 概觀하고, 그 凝集物에 着眼한 造粒 操作에 對해 說明했다. 本文中에서는 說明하지 않았던 것도 包含해서 濕式 球形 造粒의 應用 分野를 整理하면 다음과 같이 分類할 수 있다.

1) 粉體의 球形化를 目的으로 한 造粒 等の 粒子 設計, 2) 晶析 操作(反應의 同拌도 包含)등과 造粒을 組合한 單位 操作의 複合化, 3) 廢水 및 sludge 處理, 4) 選擇 造粒 및 抽出法.

4)의 分野에서는 低品位炭의 高品質化³³⁾, tar sand에서의 oil의 抽出³⁴⁾등에서 實用化 研究가 進行되고 있다. 1) 및 2)의 分野는 藥品을 中心으로 한 製劑 分野에서 發展해 가리라 생각된다.

一般的으로, 製劑 操作에 있어서는 多種多樣한 粉體를 다루고 있어, 理論的 或은 工學的인 體系化가 늦다. 造粒 操作도 그 중의 하나라고 말할 수 있다.

實際, 濕式 球形 造粒法에 있어서도 colloid 粒子 level의 凝集과 '造粒'間的 gap은 아주 크다. 著者들 自身도 本 造粒法의 製劑學의 應用을 目標로 삼는 同時에 이 gap을 메우기 위해 努力하려고 한다. 이와 同時에 많은 關連 分野, 特히 界面 現象을 專門으로 하는 物理化學的 研究者에 의한 교량 역할을 期待하고 싶다.

文 獻

1. 日本 粉體工業協會 編, 造粒便覽 p.3 (1975) chm社.
2. 下飯坂潤三, 粉體 및 粉末冶金 25, 185 (1978).
3. B.D. Derjaguin, *Discussion Faraday Soc.* 18, 85 (1954).
4. 古澤邦夫, 化學 工業 30, 781 (1977).
5. M. Yusa, and A.M. Gaudin, *Am. Ceramic Soc. Bull.* 43, 402 (1964).
6. 遊佐美津雄, 表面 17, 68 (1979).
7. R.A. Fisher, *J. Agr. Sci.* 16, 492 (1926).
8. a) K. Hotta, K. Takeda and K. Iinoya, *Powder Technol.* 10, 231 (1674).
b) W. Pietsch and H. Rumpf, *Chemie Ing. Techn.* 39, 885 (1967).
c) V.P. Mehrotra and K.V.S. Sastry, *Powder Technol.* 25, 203 (1980).
9. D.I. Stock, *Nature* No. 4323, 423 (1952).
10. H.M. Smith and I.E. Puddington, *Can. J. Chem.* 38, 1911 (1960).
11. H. Rumpf, *Chem, Ing. Techn.* 42, 538 (1970).
12. a) 竹中英雄, 川島嘉明, 菱田純, 粉體工學會誌 17, 491 (1980).
b) H. Takenaka, Y. Kawashima and J. Hishida, *Chem. Pharm. Bull.* 29, 2653 (1981).
13. a) 竹中英雄, 川島嘉明, 中島昌弘, 大岸祐子, 粉碎 23, 10 (1978).
b) 竹中英雄, 川島嘉明, 中島昌弘, 材料, 28, 836 (1979).
14. C.E. Capes, 粉體技術國際 FORUM, p.10 (1981).
15. Y. Kawashima and C.E. Capes, *J. Power Bulksolid Technol.* 2, (3) 53 (1978).
16. K. Kawakita and K.H. Ludde, *Power Technol.* 4, 61 (1970/1971).
17. Y. Kawashima and C.E. Capes, *Powder Technol.* 13, 279 (1976).
18. 川島嘉明, C.E. Capes, 材料, 25, 637 (1976).
19. Y. Kawashima and H. Takenaka, *J. Pharm. Sci.* 70, 913 (1981).
20. T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.* 52, 1145 (1963).

21. Y. Kawashima, Y. Kurachi and H. Takenaka, *Powder Technol*, **32**, 155 (1982).
22. P.C. Kapur, *Chem. Eng. Sci.* **27**, 1863 (1972).
23. A.D. Randolph, *Can. J. Chem.* **42**, 280 (1964).
24. A.D. Randolph and S.K. Sikdar, *Ind. Eng. Chem. Fund.* **15**, 64 (1976).
25. Y. Kawashima, M. Okumura and H. Takenaka, *Science* **216**, 1127 (1982).
26. Y. Kawashima, M. Okumura and H. Takenaka, *Powder Technol*, in press.
27. 川島嘉明, 奥村眞也, 粉體工學會誌 **20**, 759 (1983).
28. 川島嘉明, 半田哲郎, 奥村眞也, 竹中英雄, 日本藥學會第104年會 講演要旨 p.730 (1984).
29. Y. Kawashima, S. Aoki and H. Takenaka, *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 1900 (1982).
30. 竹中英雄, 川島嘉明, 青木茂, 第20回粉體에 관한 討論會 講演要旨集 p.117 (1982).
31. a) 久木浩平, 藤村一, 岐阜醫紀 **28**, 141, 152, 162 (1980).
b) K. Tsurumi, K. Kyuki and H. Fujimura, *J. Pharm. Dyn.* **3**, 6599 (1980).
32. 川島嘉明, 林山陽, 小川雅男, 竹中英雄, 第21回粉體에 관한 討論會講演要旨集 p.77 (1983).
33. C.E. Capes, A.E. McIlhinney and A.F. Sirianni, The 2nd International Symposium on Agglomeration, Atlanta, Ga. U.S.A. (1977).
34. B.D. Sparks, F.W. Meadus and I.E. Puddington, *C.I.M. Transactions* **74**, 169(1971).