

藥劑 粉末의 混合 特性

崔 堉 植

부산대학교 약학대학

Mixing Characteristics of Drug Powders

Woo Sik Choi

College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 607, Korea

1. 緒 言

製劑에 關係되는 混合 操作에는 固·固 混合 以外, 液·液 混合 等이 있으나 特히 固形 製劑에 있어서 量要한 것은 固體 混合이다. 固體 混合은 日常生活과 關係가 깊어 技術的인 歷史는 오래 이나 研究 및 實用面에 있어서는 液體 混合에 비해 낮은 감이 있다. 이는 混合되는 粉體의 性質이 複雜하여, 混合 過程 및 混合도와 깊이 關連지어지는 流動성이 廣範圍에 걸쳐 變化하므로 混合 現象을 定量的으로 把握하기가 매우 곤란하기 때문이다.

最近 固形 製劑에 있어서 含量均一性 試驗 規定에서도 알 수 있는 바와 같이 製品 中の 藥品 分布의 均一성이 더욱 重視되고 있다. 錠劑나 캡슐劑 中の 主藥 含量이 극히 적은 것, 長期間 連用 할 必要가 있는 것, 또는 主藥의 有效 血中濃度 範圍와 中毒濃度 範圍가 아주 近接해 있는 것 等 이들 製劑에는 主藥의 含量의 變動이 製品의 bioavailability 혹은 治療 效果에 큰 影響을 미치게 된다. 이 점이 醫藥品の 品質管理上 混合 操作 管理의 嚴密성이 要求되는 理由이다.

더우기, 다른 工業 分野에 비해 藥劑 粉末 混合의 두드러진 特色은 1) 對象 粉體의 種類가 많다. 2) 附着 凝集性 혹은 飛散性 粉體가 많다. 3) 粒子의 密度가 比較的 작다. 4) 混合 成分數가 많다. 5) 最小 成分의 混合比率(希釋倍率)이 比較적 크다는 점 등이다.

混合 問題 中 가장 알고자 하는 것은 多成分系의 混合에 있어서, 分離 偏析을 일으키지 않고, 또는 附着, 凝集性의 低流動性 微粉의 混合을 如何히 確實히 效率 좋게 할 것인가일 것이다. 이를 위해 混合機內的 粉體의 連動과 混合의 進行 過程 및 混合 機構의 解明이 基本的인 問題로 여겨진다.

2. 混合 度

統計學的으로 全體의 混合의 進行過程은 Fig. 1의 最初 完全 分離한 狀態(1)에서 (2), (3)을 거쳐 (4)와 같이 各 粒子가 完全히 無作爲한 分散 狀態으로 變化해 간다.

混合機內的 任意의 場所에서 採取한 spot sample 中の 着目 成分濃도를 C_i , 仕込混合比에 의해 定義되는 平均濃도를 C 라고 하고, sample 採取 個數를 N 이라고 하면, C_i 의 C 에 대한 分散 σ^2 은 다음과 같다.

韓·日 계계 기술 워크샵(1984. 10. 29~30, 코리아나 호텔, 약학회 주최)에서 발표되었음.

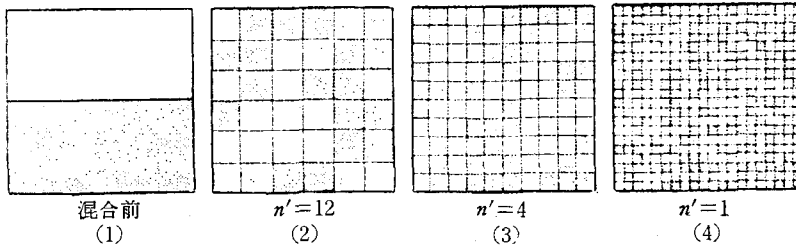


Fig. 1—全體的 混合의 進行模型.

$$\sigma^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (C_i - \bar{C})^2 \dots\dots\dots (1)$$

σ^2 의 값은 混合 程度가 同一하다라도 採取한 sample의 크기나 個數 또는 仕込 混合比 등에 의해 다르므로 最終 混合 狀態의 豫測 등에 問題가 생긴다. 따라서 混合度를 나타내는 데는 完全 混合 狀態와 混合 前의 狀態와의 比較值를 使用하는 것이 좋다.

混合 前의 分散 σ_0^2 는

$$\sigma_0^2 = \bar{C}(1 - \bar{C}) \dots\dots\dots (2)$$

로서 spot sample의 數에 無關하며, 仕込濃度만으로 定해진다.

또 統計學的으로 到達 可能한 完全 混合 狀態時의 分散 σ_r^2 는

$$\sigma_r^2 = \frac{\bar{C}(1 - \bar{C})}{N} \dots\dots\dots (3)$$

으로 되며 混合程度는 σ_r^2 를 基準으로 하여 sample의 分散值가 σ_r^2 에 얼마나 近接하고 있는가를 가지고 定義할 수가 있다. 實際로 使用되고 있는 代表的 混合度 表示法을 混合 前의 混合度 M_0 , 完全 混合에서의 混合度 M_r 을 基準으로 하여 混合의 程度를 나타낸 것과 未混合의 程度를 나타낸 것으로 分類하여 表 1에 整理해 본다.

한편 錠劑의 含量均一性을 檢定하기 위한 混合度는 正規分布를 假定하여 平均 X 의 $\pm 10\%$ 또는 $\pm 15\%$ 以內의 信賴限界 99.7%인 受入 標準偏差 σ_A^{11} 는 다음과 같이 定해진다.

表 1—混合度의 表示法.

分	類	混合度 M	M_0	M_r	
混合 程度 表示	I	1	$(\sigma_0^2 - \sigma^2) / (\sigma_0^2 - \sigma_r^2)$	0	1
		2	$1 - \sigma / \sigma_0$	0	1
	II		$(\sigma_0^2 - \sigma_r^2) / (\sigma^2 - \sigma_r^2)$	1	∞
	III		σ_r / σ	$f(c)$	1
未混合 程度 表示	IV	1	σ / σ_0	1	0
		2	$(\sigma^2 - \sigma_r^2) / (\sigma_0^2 - \sigma_r^2)$	1	0
	V		$\sigma^2 - \sigma_r^2$	$f(c)$	0
	IV	1	σ^2	$f(c)$	σ^2
	2	σ	$f(c)$	σ	

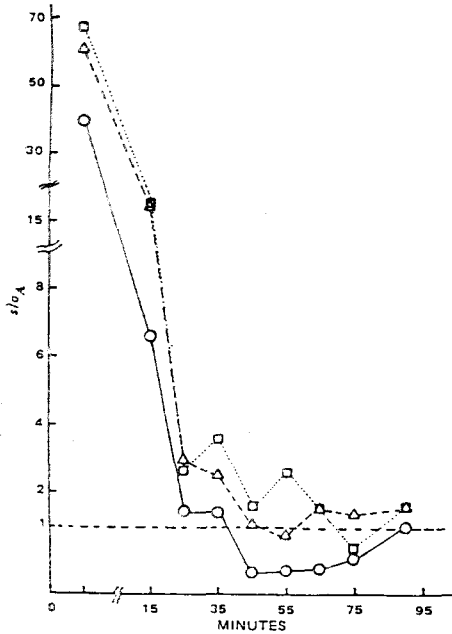


Fig. 2—Plots of s/σ_A versus mixing time, showing the mixing of I (○), II (△), and III (□). The σ_A was calculated at $\pm 10\%$ tolerance with 99.7% confidence level.
I: 主藥 12%, II: 主藥 6%, III: 主藥 2%

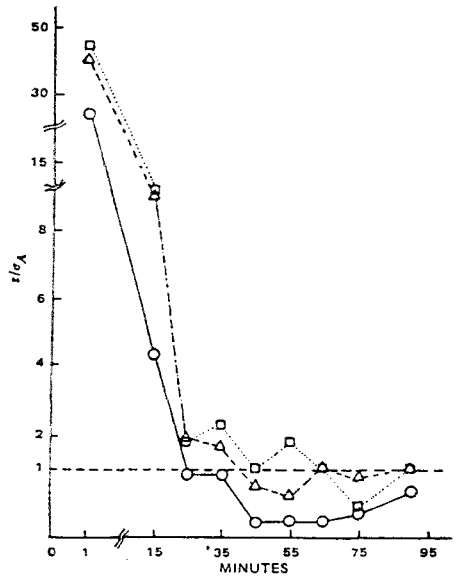


Fig. 3—Plots of s/σ_A versus mixing time, showing the mixing of I (○), II (△), and III (□). The σ_A was calculated at $\pm 15\%$ tolerance with 99.7% confidence level.²⁾
I: 主藥 12%, II: 主藥 6%, III: 主藥 2%

$$\pm 3\sigma_A = \pm 0.1X = (\text{許容限界} \times \text{平均}) \dots\dots\dots (4)$$

$$\pm 3\sigma_A = \pm 0.15X = (\text{許容限界} \times \text{平均}) \dots\dots\dots (5)$$

標本の 標準偏差 S 는 混合 實驗에서 얻어지며 混合度 S/σ_A 는 標本の 標準偏差 S 가 σ_A 에 接近함에 따라 그 값은 1로 되어 受入性(acceptability)이 좋게 된다.

Fig. 2와 Fig. 3은 各各 平均 X 의 $\pm 10\%$ 와 $\pm 15\%$ 에 대한 混合度 S/σ_A 와 混合 時間과의 關係를 보인 것²⁾이다. 圖中の 點線은 受入水準을 나타내며 初期濃度(I—12%, II—6%, III—2%)에 크게 影響을 받는 것을 알 수 있다.

Poole等³⁾은 粒度分布를 갖는 二成分系에 對한 完全 混合 狀態에서의 標準偏差式으로 式(2)를 個數 基準으로 다음과 같이 修正하였다.

$$\sigma_r = \left\{ pq / \left[\frac{W}{q(\sum fw)_p + p(\sum fw)_q} \right] \right\}^{1/2} \dots\dots\dots (6)$$

여기서 p 와 q 는 2成分의 比率, $(\sum fw)$ 는 添字 成分의 有效 平均 粒子重量, W 는 標本の 重量이다.

또 Ashton과 Valentin⁴⁾은 完全히 分離된 狀態에서 完全 混合 狀態까지의 全領域에 걸쳐, 混合 時間에 따른 混合度の 變化에 比較的 敏感한 混合度 表示式을 다음과 같이 提案하고 있다.

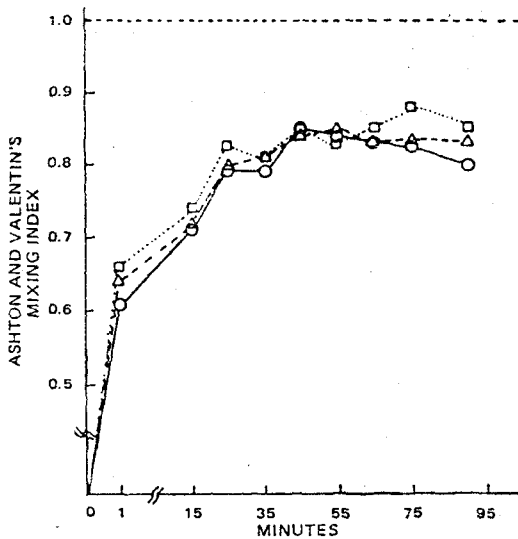


Fig. 4—Plots of $(\log \sigma_0^2 - \log S^2) / (\log \sigma_0^2 - \log \sigma_R^2)$ versus mixing time, showing the mixing of I (O), II (Δ), and III (□).
I: 主藥 12%, II: 主藥 6%, III: 主藥 2%

$$M^2 = \frac{\log \sigma_0^2 - \log S^2}{\log \sigma_0^2 - \log \sigma_R^2} \dots (7)$$

여기서 σ_0^2 , S^2 및 σ_R^2 은 最初, 中間 및 最終 狀態에서의 分散이다. Fig. 2, 3의 data를 式 (7)에 依해 plot한 것이 Fig. 4이다.

混合時間 45分 後에 最大 均一性을 보이으나, 그 以後는 약간의 分離偏析 傾向이 있음에 注目할만 하다.

多成系의 附着性 粉末의 混合 data의 위 2 가지 解析은 個個成分의 均一性에 對하여 다른 感度를 가짐을 알 수 있으며, 混合度 S/σ_A 가 더 좋은 均一性 評價를 해 줄 수 있음을 암시해 준다.

3. 混合 過程

混合機內的 粒子群의 運動은 混合機의 種類, 形狀 및 粉體 物性등에 의해 다르다. 混合 機構로서는 Fig. 5의 粒子의 運動 狀態에서 3가지로 分類된다. 實際의 混合機에서는 三種의 混合

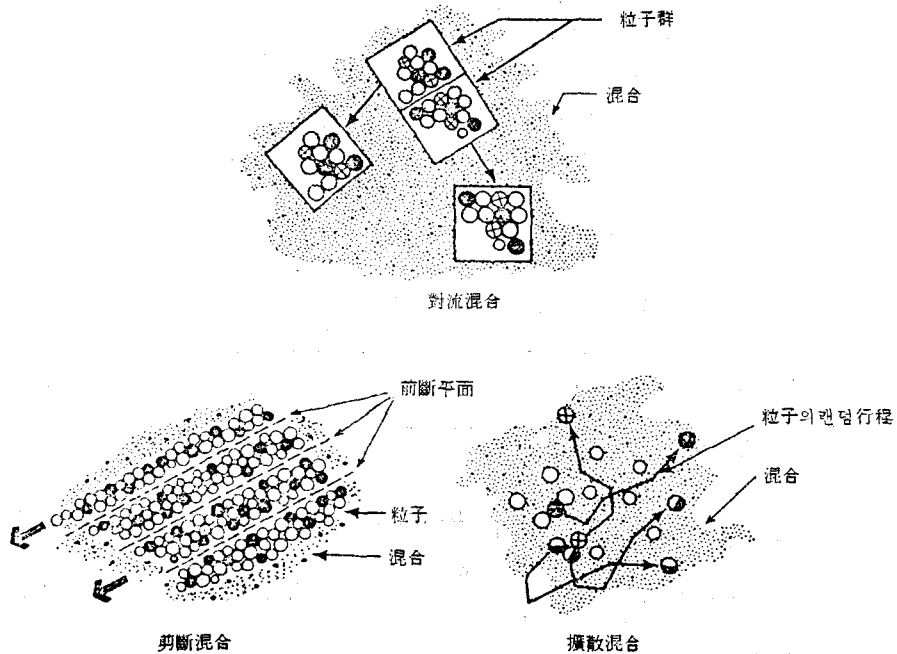
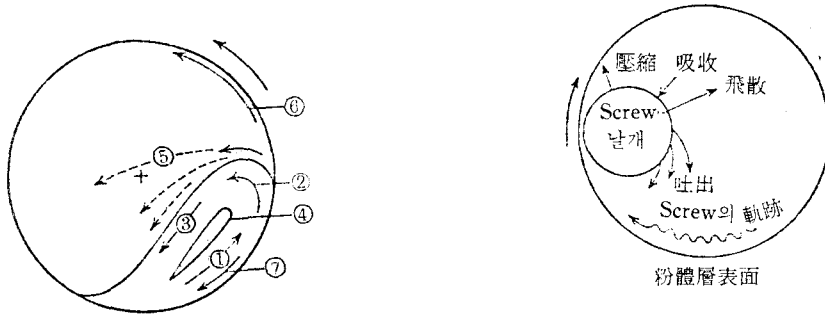


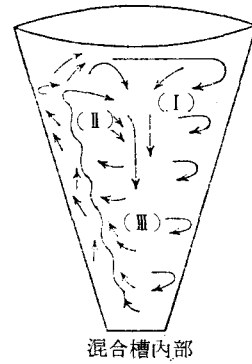
Fig. 5—混合의 主要機構의 模型.



⑥-1

Fig. 6-1—水平圓筒混合機內的粉粒體的運動狀態.

① 上昇運動 輸送 領域, ② 方向 轉換, ③ 剪斷平面에서의 混合 領域, ④ 停留帶, ⑤ 過回轉速度時 放物線 運動, ⑥ 過回轉速度時 遠心運動.



⑥-2

Fig. 6-2—Nauta 混合機內的粉粒體的運動狀態.

I : Screw의 公轉에의 半徑方向의 混合
 II : Screw의 自轉에 의한 軸方向의 混合
 III : Screw의 遊星 運動에 의한 粉體의 下降流.

機構가 同時에 作用하여 混合이 進行한다. 그러나 混合機의 形式 또는 操作 方法에 依해 어느 混合機構가 強調되어 混合機의 特徵을 나타낸다.

Fig. 6은 水平圓筒形 混合機⁵⁾ 및 Nauta形 混合機⁶⁾內的粉體의 運動 狀態를 나타낸다. 混合機內的粉體의 運動 狀態가 ① 粉體層의 膨脹, ② 粉體層에 3次元의인 剪斷力의 作用, ③ 完全 混合 狀態에의 早速한 到達, ④ 混合 以後 分離 또는 偏析없이 完全 混合 狀態의 繼續 維持 등이 잘 이뤄질수 있도록 裝置의 設計 및 操作의 最適化를 必할 必要가 있다.

Fig. 5의 混合을 支配하는 3機構中 어느 機構가 극히 支配의일 때 混合 初期에 있어서는 近似的으로 다음식이 成立한다.

$$M = k \cdot e^{-\phi t} \dots\dots\dots (8)$$

混合 速度係數 ϕ 值가 클수록 混合이 빨리 進行하게 된다. ϕ 는 混合機의 形狀, 크기, 粉粒體의 物性(粒子徑, 密度, 安息角) 및 操作 條件(回轉 速度, 粉體 裝入率, 粉體 裝入 方法)등에 依해 變化하여 다음과 같은 實驗式⁷⁾으로 整理된다.

$$\frac{\phi}{\pi^2 N} \propto \left(\frac{R_{max} \cdot N^2}{g} \right)^\beta \cdot \left(\frac{V^{1/3}}{D_{av}} \right)^{1/2} \dots\dots\dots (9)$$

여기서 N 은 回轉數, R_{max} 는 混合機의 最大 半徑, β 는 混合機의 形狀에 依해 定해지는 實驗 定數이다. β 值는 水平圓筒型 混合機에서는 2, 正立方體, V型 및 二重圓錐型 混合機의 경우는 0.4 ~ 0.7, ribbon型 混合機에서는 0.2 ~ 0.4이다.

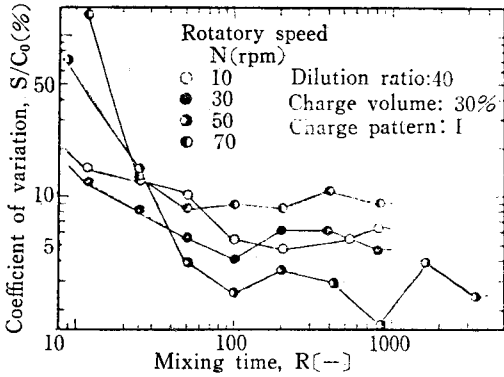


Fig. 7—Effect of rotatory speed on the mixing.

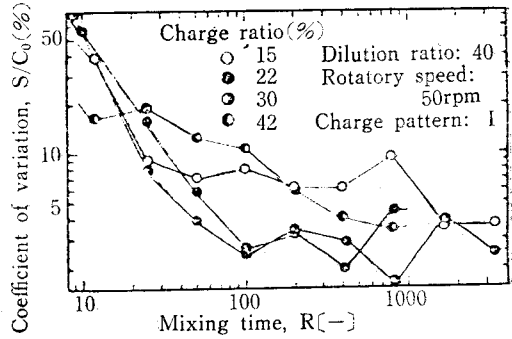


Fig. 8—Effect of charge ratio of feed on the mixing.

4. 혼합과 粉體 物性

粉體 物性의 影響을 考察하기에 앞서 V型 混合機(內容積 1.85l)의 最適 操作 條件을 찾는 實驗 結果를 Fig. 7, 8, 9에 보인다. 最適 條件으로서 回轉數 $N_{op}=50rpm$, 걸보기 充填比=30~40%, 充填方式으로는 圓錐形 頂部에 主藥 成分을 채우는 방식임이 確認되었다.

Fig. 10은 混合度에 미치는 粒子徑의 影響을 나타내고 있으며, 粒子徑이 작을수록 混合度는 좋아짐을 보이고 있다. 이는 粒子徑의 감소에 따라 粒子數가 增加하고 增加된 粒子數는 個個 粒子의 混合 確率을 平均化하기 때문이다.

高倍率의 希釋時, 希釋段數에 따른 希釋率과 混合度와의 關係를 Fig. 11에 보인다. 特히 高倍率의 希釋을 要할 때는 數 段階로 나눠 混合함이 良好한 混合度를 가져 畵에 注目할만 하다.

粒子徑比 및 密度比가 클수록 分離偏析이 일어나 良好한 混合 狀態에 到達치 못하고 混合機 內에 特異한 分離帶를 形成함을 Fig. 12⁹⁾에서 알 수 있다. 이와 같은 分離帶 形成 現象은 V型⁹⁾, 圓錐型¹⁰⁾ 및 二重圓錐型 混合機¹¹⁾에서도 確認되었다.

附着·凝集性이 작은 粉體에서는 粒子徑比 및 密度比가 1.5보다 크게 된 즉 分離 偏析에 의해 混合 速度가 작아, 良好한 最終 混合度가 얻어지지 않는다.

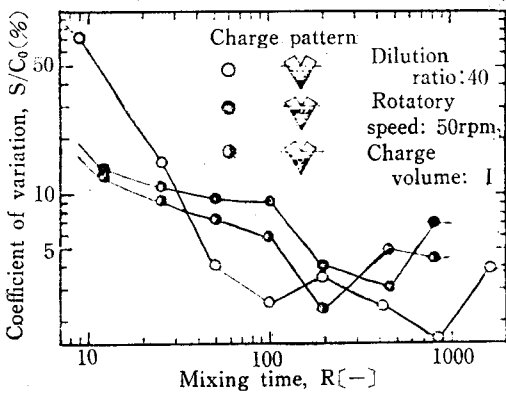


Fig. 9—Effect of charge pattern of feed on the mixing.

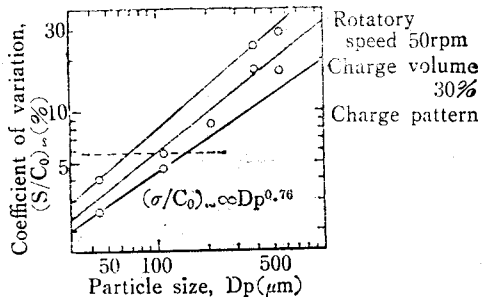


Fig. 10—Relationship between particle size of active ingredient and coefficient of variation under equilibrium mixed state.

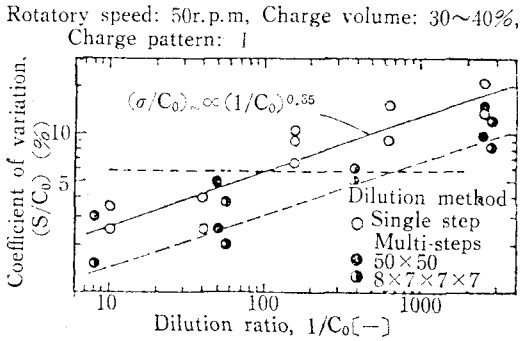


Fig. 11—Relationship between the dilution ratio and the coefficient of variation under equilibrium mixed state.¹⁾

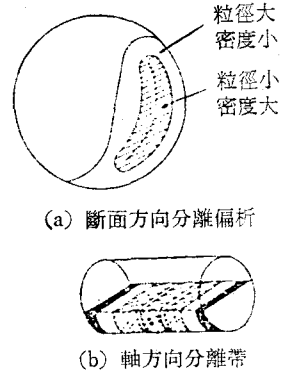


Fig. 12—回轉圓筒內 粒徑比 및 密度差에 따른 分離 偏析 모양.

따라서 이 같은 分離 偏析 現象을 最小化하기 위해서는 一定한 循環流나 長距離 混合 領域을 만들지 않도록 混合機內에 強制 攪拌翼 혹은 방해판의 設置, 回轉數의 增大, 粒徑 調節 및 粒徑 密度 調節의 粒子 設計 등과 같은 對策이 必要하다.

粉體의 流動性 또한 最終 混合度에 큰 影響을 미친다. Fig. 13¹⁾은 數% 程度의 少量의 滑劑의 添加에 依해 最終 混合度가 改善됨을 보이고 있으며, Fig. 14²⁾는 定荷重型 一面剪斷 試驗機로 測定한 混合物의 內部 摩擦係數 $\mu_{w,s}$ 가 작을수록 最終 混合度가 좋아짐을 보이고 있다. 內部 摩擦係數 $\mu_{w,s}$ 가 작을수록 滑劑의 添加에 依해 流動性이 改善되어 粉體 個個의 分散性 및 剪斷 平面에서의 원활한 剪斷 作用의 助長에 基因하는 것으로 생각된다.

5. 混合 操作의 問題點

Lanty와 Schwartz¹³⁾에 依해 提案된 打錠 前處理 混合 過程에서의 問題點, 對處 方案 및 混合 裝置와 附帶 裝置를 表 2에 一覽表의 形式으로 적는다.

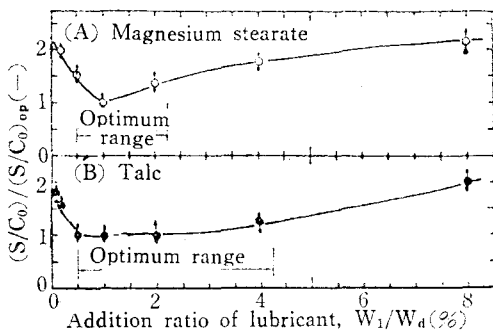


Fig. 13—Effect of dilution ratio of lubricants on the mixing.¹⁾

Experimental conditions: dilution ratio 160, rotatory speed 50 r.p.m., charge ratio 30%, charge pattern I.

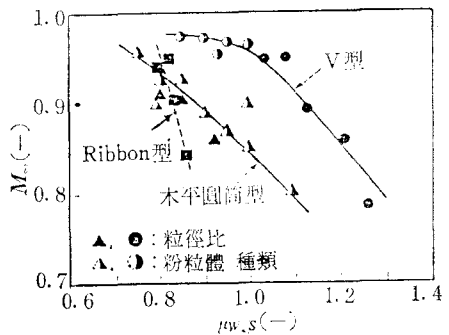


Fig. 14—最終混合度 M_{∞} 와 混合物의 內部摩擦係數 $\mu_{w,s}$ 와의 關係.

表 2—混合 操作의 問題點, 對處 方案 및 混合 裝置의 一覽表¹³⁾.

問 題 點	對 處 方 案	勸獎 混合機 및 附帶裝置
A. 直打用 高力價 高希釋 率인 主藥 成分의 分 散性	1) 主藥 成分의 粉粹, 細網을 同量의 賦形劑 와 같이 通過, 多量의 賦形劑로 洗淨, 2 段混合 2) 高速 混合棒 또는 chopper付着 混合機로 混合	1) Hammer mill, Cutting mill 轉動型 混合機, V型, 二重圓 錐型 2) 高速攪拌付의 V型, 二重圓 錐型 高速 granulator
B. 均一한 分散性의 不足	1) 主藥 成分을 顆粒 溶媒로 溶解, 賦形劑 및 添加劑로 濕式 顆粒	1) Sigma blade, Ribbon, 遊星 混合機, Conical screw, 高速 混合機(剪斷力)
C. 直打用 高力價 高希釋 率인 主藥 成分中 少 量의 染料의 均一한 分散	1) A1의 方法使用 主藥 成分, 染料, 賦形劑 同時 粉粹 2) 따로 粉體 後 A1 方法 使用 3) 賦形劑, 添加劑를 넣고 高速 混合棒 및 chopper付 混合機로 混合	1) A1과 同一 2) A1과 同一 3) A2와 同一
D. C의 量生産	1) 主藥, 染料 少量의 添加劑를 같이 粉粹, 細網 通過. 大量의 添加劑로 洗淨, 2段混合	1) A1과 同一
E. 染料의 均一한 分散	1) B1과 같이 濕式 顆粒 技術 使用	1) B1과 同一
F. 流動性이 나쁜 凝集性 粉末	1) 高剪斷 裝置 使用 2) 流動層 技術 使用	1) Sigma, Ribbon, 遊星 混合機 2) 流動層 造粒機
G. 滑劑의 通混合 低潤滑 性의 混合物	1) 最終 混合 均一性에 지장이 없는 선에서 混合 時間의 短縮 2) 最終 混合均一性에 지장이 없는 선에서 低剪斷 混合機 3) 混合 最終 5~10分間 滑劑 添加	1) 高速 剪斷 混合機(Ribbon, Sigma, 高速 granulator) 2) 轉動 混合機 3) G1과 G2와 同一

混合機의 適定時 檢討해야 할 因子를 flow chart 形式으로 表示한 Fig. 15¹⁴⁾는 混合 操作의 合理的 計劃을 立案하는 데 有用한 指針이 될 것이며, 本文과 關連시켜 생각하면 自明하므로 付言을 要하지 않는다.

6. 結 言

製劑 工程의 一分野인 混合 操作의 全般에 걸친 概說을 試圖하였다. 混合機內의 粉粒體의 運動은 粉粒體 自身의 1次 및 2次物性의 相互作用에 의해 影響을 받으며 이는 最終 混合 狀態 및 混合 速度에 重要한 影響을 미치고 있다. 아직 未解決의 各 混合機의 混合 機構 및 混合 過程을 詳細히 研究하는 것이 粉體 混合에 있어서 基本的 問題이며, 이러한 繼續의 研究는 보다 合理的인 混合機의 設計, 機種選定 및 操作條件의 決定을 可能케 하리라 믿는다.

특히 다른 工業 分野와 달리 含量均一性, 粉塵 排出 및 醫藥品間의 交叉 汚染 管理 등의 嚴格한 試驗 規定을 效率 좋게 對處할 수 있는 混合 裝置 및 그 操作 技術의 開發이 製藥業界에 關係하는 諸氏에 의해 이루어 질 것이 切實히 要望된다.

10. 杉本益規, 材料 21, 527(1972).
11. H.P. Hill, *Trans. Inst. Chem. Engr. Engr. 4*, T10 (1965).
12. 矢野武夫, 寺下敬次郎, 山崎利夫, 粉體工學研究會誌 9, 83 (1972).
13. R.J. Lantz and J.B. Schwartz, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* Vol. 2, Marcel Dekker Inc., p. 47(1981).
14. C. Schofield, *Chem. Ind.* 3, 105 (1977).