

정제내부의 입자배열에 관한 연구

손 영 택

강원대학교 약학대학
(1991년 7월 5일 접수)

Study on the Orientation of Particles in Tablets

Young Taek Sohn

College of Pharmacy, Kangweon National University, Chuncheon, 200-701, Korea

(Received July 5, 1991)

Using X-ray crystallography powder diffraction, the quantitative representation method of preferred orientation of particles in tablets was developed. Selected faces of a tablet, the upper surface and faces cut parallel and normal to the upper surface, were presented to an X-ray beam and X-ray diffraction patterns for these faces were measured. The effects of particle size, tableting pressure, and particle form on the preferred orientation were also investigated. It was also recognized that the degree of anisotropy in terms of capping tendency was influenced by the preferred orientation of particles in tablets.

Keywords—preferred orientation, tablet, acetaminophen, X-ray crystallography, capping tendency, particle shape, particle size, tableting pressure, SEM.

타정공정 중에 발생하는 capping, lamination의 원인으로서는 일반적으로 지적되었던 것은 die 내부 공기의 배출이 신속치 못하여 완전히 제거되지 않았다는 점¹⁾이었다. 이 이유만으로는 불충분하였고 따라서 다른 이유들이 많이 제시되었으며, 이 중에는 die 내부에서의 입자배열의 영향²⁻⁴⁾이라는 것도 있어 왔다. 일반 광학현미경으로는 이를 증명하기가 매우 어려웠고 전자현미경⁵⁾으로서만 가능하였다. 이 방법으로 정제내부 입자배열의 정성적인 고찰은 가능했으나 정량적인 고찰은 불가능하였다. X-선 회절장치를 사용하여 정제내부 입자배열 연구를 시도한 바 있으나⁶⁾ 이 역시 정성적인, 또는 반정량적(half-quantitative)인 수준에 머물렀다.

따라서 본 연구에서는 X-선 회절장치를 이용하여 정제내부의 입자배열을 정량적으로 표현할 수 있는가의 가능성을 살펴보았으며, 입자도와 입자형상,

그리고 타정압이 정제내부의 입자배열에 미치는 영향 등을 실험하였으며, 정제내부의 입자배열과 capping과의 관계도 살펴보았으며, 전자현미경적 관찰도 병행하였다.

실험 방법

재료 및 기기

아세트아미노펜을 Bayer(Leverkusen, Germany)와 Merck(Darmstadt, Germany)에서 각각 구입하였다. 기기로는 분말 X-선 회절 측정장치(PW 1710, Philips, Netherlands), 타정압 측정장치(power recording bridge, PR 9307)와 displacement 측정장치(inducing displacement recorder, KWS 3073)가 부착된 타정기(Type E XI F, Fette, Hamburg, Germany), 전자현미경(Stereoscan 600, Cambridge

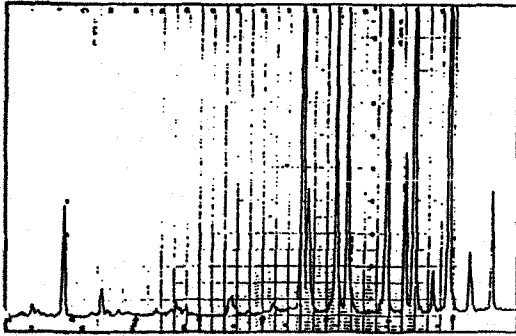


Figure 1—X-ray diffraction pattern of acetaminophen powder.



Figure 3—milling. Acetaminophen powder after 6 hrs.

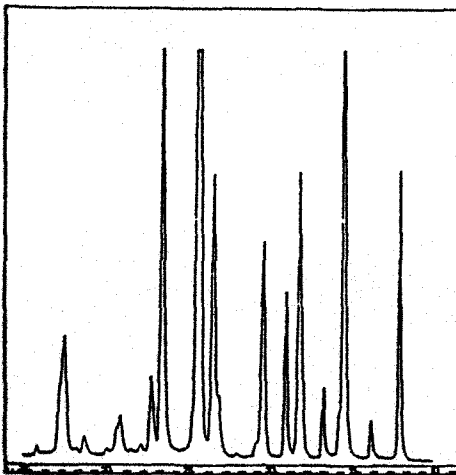


Figure 2—X-ray diffraction pattern of the upper surface of the acetaminophen tablet.

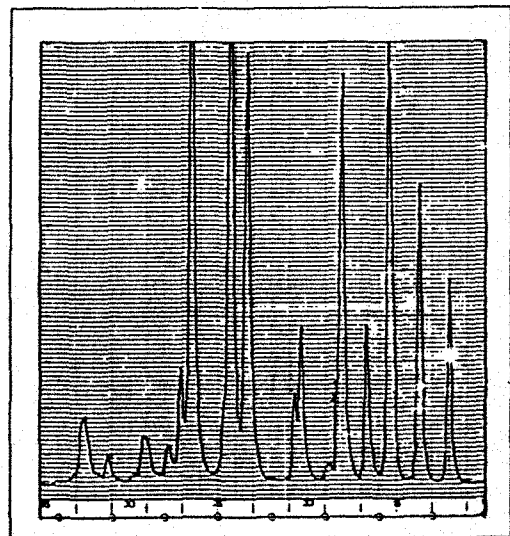


Figure 4—X-ray diffraction pattern of 6 hrs milled acetaminophen powder.

Scientific Instruments Ltd., Dortmund) 등을 사용하였다.

정제의 제조

첨가제를 전혀 가하지 않고 아세트아미노펜 250 mg을 직타하였다.

분말 X-선 회절장치 측정

Cu-K α 로 2 θ angle 5-40° 범위에서 측정하였다. recorder는 On Line Recorder PM 8203A를 사용하였으며 Teleprint tdc model 43을 사용하였다.

실험결과 및 고찰

아세트아미노펜 입자의 입자배열

우선 아세트아미노펜 분말이 정제상면에서 배열

되는 지를 알아보기 위하여 아세트아미노펜 분말, 아세트아미노펜 정제의 상면(upper surface)을 X-선 회절장치로 측정하였으며 그 결과가 각각 Fig. 1, 2에 있다.

Fig. 1과 2를 비교하면 각 결정면들이 intensity가 매우 다르다는 것을 알 수 있었으며 이로써 분말과 정제상면의 입자배열이 다르다는 것을 알 수 있었다. 입자배열을 정량적으로 표현하기 위하여는 입자가 전혀 배열되어 있지 않은 기준상태가 있어야 하며, 입자형상(particle shape)이 입자배열에 심각한 영향을 줄 수 있다는 이론³⁵⁾이 있었으므로 분말을 분쇄기에서 6시간 분쇄시켜 그 모양을 구형(sphere)

Table 1—Intensity angle and crystal surface of acetaminophen

Angle 2θ	Crystal surface
12	110
13.8	002
15.5	200
16.6	012, 012̄
18	210
18.8	020
20.3	121̄, 120
23.4	221̄, 022, 022̄, 303̄
24.3	220, 222
26.5	122, 123̄, 212
32.6	232̄, 213, 230, 414̄, 410

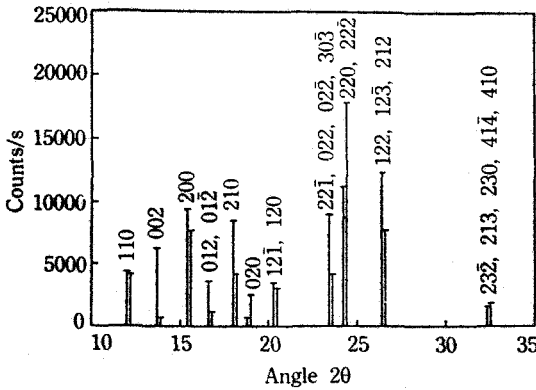


Figure 5—Diffractograms of the 6 hrs milled powder and the upper surface of the tablet.

(particle size: 250-400 μm, tableting pressure: 100 MPa)
 — 6 hrs milled powder
 --- upper surface of the tablet

으로 (Fig. 3)하여 입자배열이 되어있지 않은 기준 상태로 하였으며, Fig. 4에 이 분쇄된 구형입자의 X-선 회절장치 측정결과가 있다. Table 1에 아세트아미노펜의 각 crystal면의 2θ angle을 나타내었으며 이는 JCPDS-Powder Diffraction File⁷⁾을 참조하였다. 분쇄된 구형입자와 정제상면의 X-선 회절장치 측정결과를 대비시켜 Fig. 5에 나타내었으며 이 그림에서 intensity 위에 각 결정면들의 Miller Index를 표기하였다. 이 결과로 보아서, 구형입자에서 보다 정제상면에서 intensity가 증가된 결정면은 정제내부에서 정제상면에 평행방향으로 배열될 확률이 높은 것으로 생각되며 (020)면, (220), (222)면,

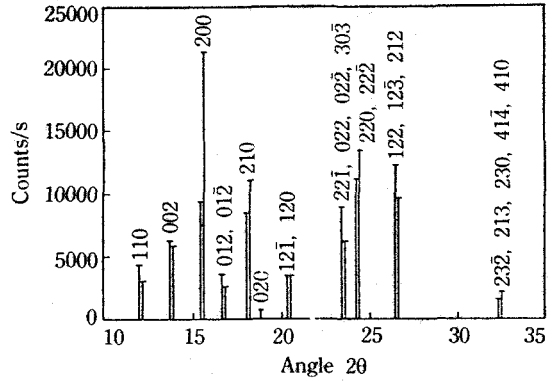


Figure 6—Diffractograms of the 6 hrs milled powder and the face cut normal to the upper surface of the tablet.

(particle size: 250-400 μm, tableting pressure: 100 MPa).
 — 6 hrs milled powder
 --- face cut normal to the upper surface of the tablet

(232̄), (213), (230), (414̄), (410)면들이 이에 해당된다. 1개 이상의 결정면에서 발생하는 intensity peak를 고려할 경우, 어떤 결정면이 정제상면에 평행으로 배열되는지 알 수가 없으므로, 본 실험에서는 이렇게 여러 결정면들이 합쳐져서 하나의 intensity를 나타내는 결정면들은 고려대상에서 제외되어야 한다. 이렇게 볼때, (020)면이 정제상면에 평행하게 배열될 확률이 매우 높으며, (020)면이 정제상면에 평행하게 배열된다면 정제를 정제상면에 수직방향으로 절단하여 이 수직 절단면의 X-선 회절장치 측정결과에서(Fig. 6), (020)면의 intensity는 분쇄된 구형입자의 그것보다도 더욱 감소되어야만 한다. Fig. 6에서 보면 (020)면의 intensity는 전혀 나타나지 않았다. Fig. 5와 6의 결과로 보아서, (020)면이 정제상면에 평행으로 배열됨을 알 수 있었다.

입자배열상태 표현방법

X-선 회절장치 측정결과를 해석하는 방법은 여러가지 있으며 그 중 J.W. Jeffery의 방법⁸⁾을 원용하였다. 입자형상에 기인한 orientation 효과가 전혀 없는 구형입자를 6시간 분쇄기에서 분쇄하여 얻었으며 이를 기준으로 선택하였다. 배열효과를 보이는 시료의 X-선 회절장치 측정결과는 이 구형의 입자의 그것과는 다른 intensity를 나타낸다. 시료의 X-선 회절장치 측정결과의 각각의 intensity I_{hkl} 을 구형입자의 각각의 intensity I'_{hkl} 로 나누고 이 결과의 합의 평균치를 구한다.

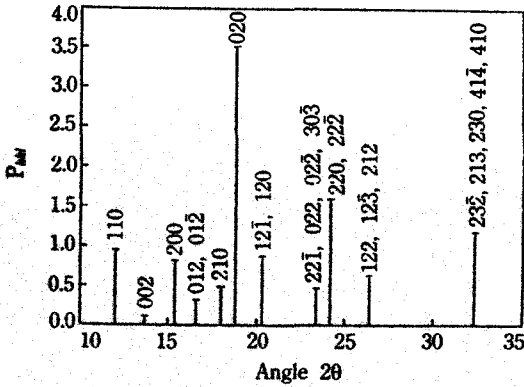


Figure 7—Diffractogram of the upper surface of the acetaminophen tablet represented with P_{Mh} .

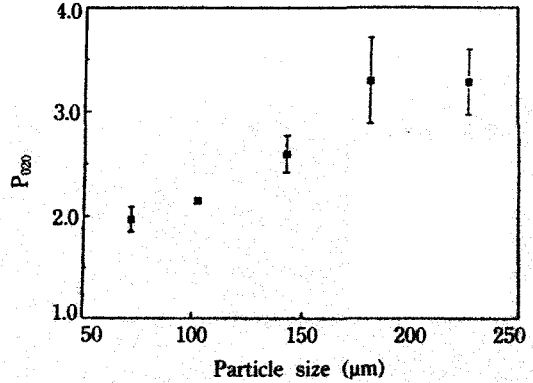


Figure 9—Relationship between P_{020} and particle size (tableting pressure: 126 MPa).

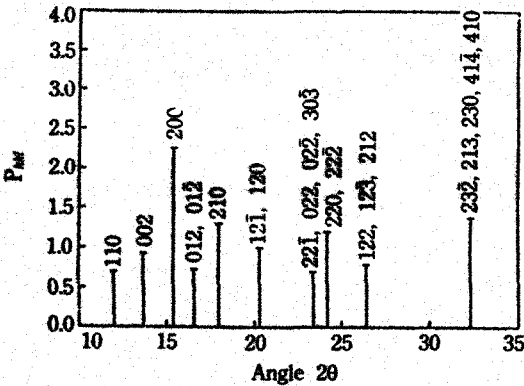


Figure 8—Diffractogram of the face cut normal to the upper surface of the acetaminophen tablet represented with P_{Mh} .

$$\frac{1}{n} \sum \frac{I_{Mh}}{I'_{Mh}} = \frac{C}{C'}$$

또한 시료의 X-선 회절장치 측정결과의 각각의 intensity와 구형입자의 그것과를 비교하려면, 전체 intensity의 합도 변화되었다는 점을 고려해야 하므로 다음과 같이 표현된다.

$$P_{Mh} = \frac{I_{Mh}}{I'_{Mh}} \cdot \frac{1}{\frac{1}{n} \sum \frac{I_{Mh}}{I'_{Mh}}}$$

Fig. 5와 6의 결과를 바로 이 P_{Mh} 로 표시하여 Fig. 7과 8에 나타내었다. Fig. 7과 8에서 P_{Mh} 이 1이라는 것은 바로 6시간 분쇄기에서 분쇄된 구형입자의 배열, 즉 전혀 배열이 되어 있지 않은 상태를 뜻하며, P_{Mh} 의

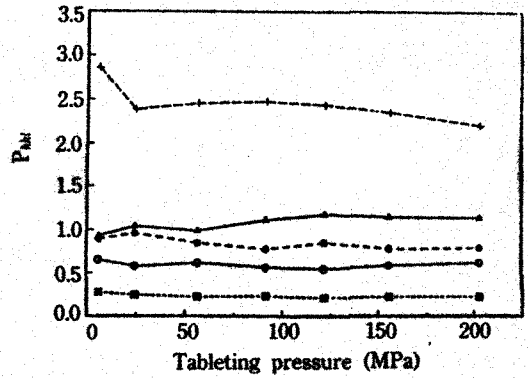


Figure 10—Relationship between P_{Mh} and tableting pressure.

(particle size: 160-200 μm from Bayer Co. Ltd.)

○—○ (110), ■—■ (002), *—* (200), +—+ (020), ▲—▲ (210)

값이 클수록 그 결정면이 정제상면에 평행방향으로 배열될 확률이 높다는 것을 의미한다.

입자도가 입자배열에 미치는 영향

입자배열을 정량적으로 표현할 수 있게 되었으므로, 입자도가 입자배열에 미치는 영향을 연구하기 위하여 사분분석을 하여 일정한 입자도의 분말들을 타정하였다. 타정압의 영향을 없애기 위하여 타정압을 126 MPa로 고정하여 실험하였다. Fig. 9에 그 결과가 있으며 여기서는 P_{020} , 즉 정제상면에 평행으로 배열되는 crystal면의 P_{Mh} (정제상면에 평행으로 배열될 확률)로 표현하였으며 10번 실험한 결과를 통계처리하였다. 입자도가 클수록 입자배열의 확률이 높아짐을 알 수 있었다.

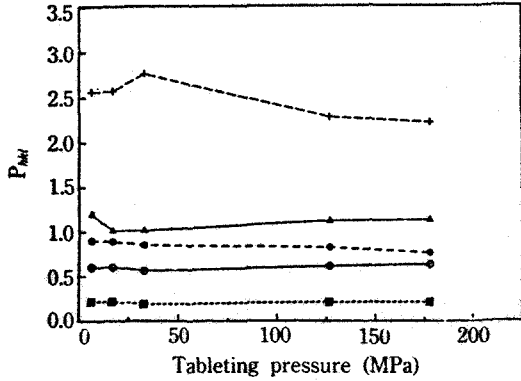


Figure 11—Relationship between P_{MH} and tableting pressure.

(particle size: 125-160 μm from Bayer Co. Ltd.)

○—○ (110), ■—■ (002), *—* (200), +—+ (020), △—△ (210)

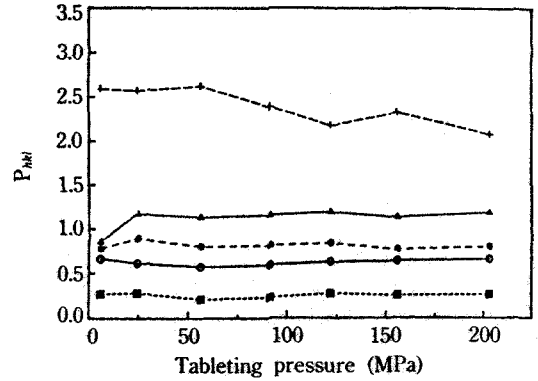


Figure 13—Relationship between P_{MH} of the lower surface of the tablet and tableting pressure (particle size: 160-200 μm).

○—○ (110), ■—■ (002), *—* (200), +—+ (020), △—△ (210)

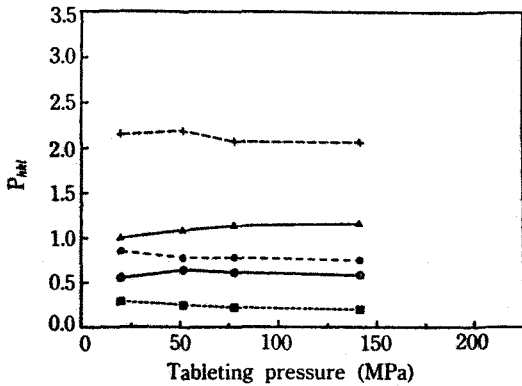


Figure 12—Relationship between P_{MH} and tableting pressure.

(particle size: 80-125 μm from Bayer Co. Ltd.)

○—○ (110), ■—■ (002), *—* (200), +—+ (020), △—△ (210)

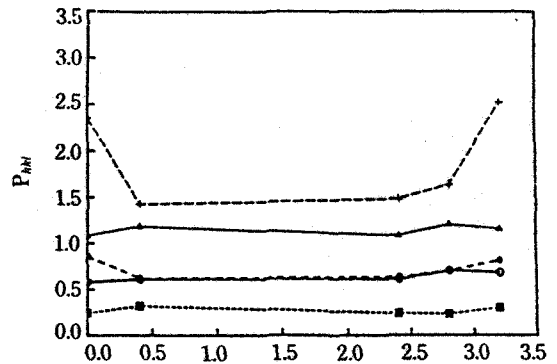


Figure 14—Relationship between P_{MH} and distance from the upper surface of the acetaminophen tablet.

○—○ (110), ■—■ (002), *—* (200), +—+ (020), △—△ (210)

타정압이 입자배열에 미치는 영향

타정압이 입자배열에 영향을 미칠 것이라는 가설이 있어 왔는 바,³⁻⁵⁾ 이를 실험하였으며, 그 결과는 Fig. 10, 11, 12에 있다. 입자도의 영향을 없애기 위하여 사분분석하여 각각 160-200 μm , 125-160 μm , 80-125 μm 의 분말들로 타정하였다. 세 그림을 비교하면, 입자도가 클수록 입자배열의 확률이 높아짐을 다시한번 확인할 수 있었다. 타정압은 입자배열에 영향을 미치기는 하지만, 놀랍게도 그 영향은 일반적으로 기대하였던 것보다는 훨씬 적었다.

정제내부의 입자배열

X-선이 정제표면에서 회절될 때에는 1.145×10^{-3} cm을 침투⁹⁾하므로 이상의 실험결과는 모두 정제상면의 입자배열 연구였으며, 정제내부는 불균일하다는 보고들^{4,5,10-14)}이 있었으므로 우선 정제하면(lower surface)을 X-선 회절장치로 측정된 결과를 Fig. 13에 나타내었다. 160-200 μm 의 분말만을 타정하였으며 타정압의 영향을 보기 위하여 타정압을 변화시켰다. Fig. 13을 Fig. 10과 비교하여 보면 정제하면에서 정제상면과 유사한 입자배열상태가 존재하나, 입자배열의 확률은 정제상면보다 작다. 또한, 본 실험에서 편심타정기를 사용하였으므로 타정압은

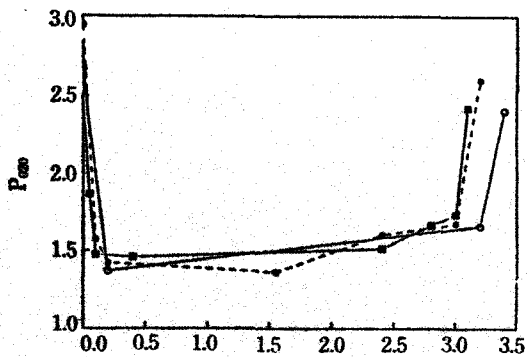


Figure 15—Relationship between P_{020} and distance from the upper surface of the acetaminophen tablet.

○—○ 24 MPa, *—* 7 MPa, ■—■ 140 MPa



Figure 16—Acetaminophen powder from Merck Co. Ltd.

위로부터의 한 방향뿐인 바, 정제상면에서 하면으로 압력이 전파되어야 하므로 정제하면에서는 정제상면보다 압력의 영향이 더 적게 나타난다는 사실을 알 수 있다. 정제상면이나 하면이외의 정제내부의 입자배열을 연구하기 위하여 정제를 상면에 평행하게 여러번 절단하고 이 절단면들을 X-선 회절장치로 측정된 결과를 Fig. 14에 나타내었다. 160-200 μm 분말을 141 MPa의 압력으로 타정하였고 정제의 두께는 3.2 mm이며 Fig. 14의 X축은 정제상면으로부터의 거리를 나타낸다. 정제상면과 하면은 높은 입자배열화율을 보이나, 정제내부 중간부위는 P_{020} 이 1에 가까운 상태, 즉 입자배열이 거의 되어있지 않은 상태를 나타내고 있다. 이로써 정제내부의 입자배열은 불균일하다는 것을 확인할 수 있었다. 정제내부의 입자배열이 타정압의 영향을 받는지를 실험하여 그 결과를 Fig. 15에 나타내었다. 정제상면의 경

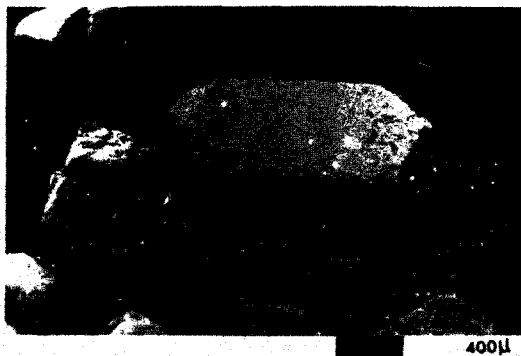


Figure 17—Acetaminophen powder from Bayer Co. Ltd

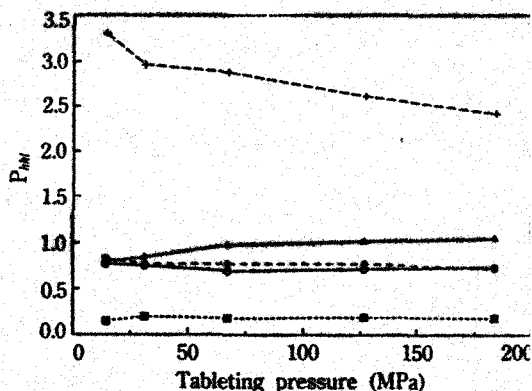


Figure 18—Relationship between P_{AM} and tableting pressure.

(particle size: 160-200 μm from Merck Co. Ltd.)

○—○ (110), ■—■ (002), *—* (200), +—+ (020), △—△ (210)

우와 마찬가지로 정제내부의 입자배열도 타정압이 거의 영향을 받지 않는다는 것을 알 수 있었다.

입자형상이 입자배열에 미치는 영향

입자도 뿐만 아니라 입자의 형상 (particle shape)도 입자배열에 영향을 줄 수 있을 것이므로 입자형상이 각각 다른 두 회사제품을 구입하여 실험하였다. 이들의 전자현미경 사진이 Fig. 16과 17에 있으며 각각 Merck사(Darmstadt, Germany)와 Bayer사(Leverkusen, Germany)의 제품이다. 이들을 비교하면, Merck사 제품이 더 prism 또는 table 모양에 가까우며, 이방성(anisotropy)이 강조되어 있으며, 따라서 입자배열이 더욱 잘 될 것이라고 생각되어 진다. Merck사 제품의 실험결과인 Fig. 16을 Bayer사 제품의 실험결과인 Fig. 10과 비교하면 P_{020} , 즉 (020)면이 정제상면에 평행으로 입자배열될

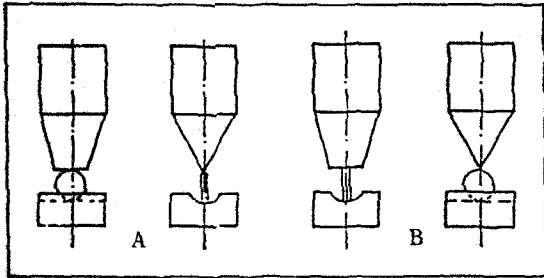


Figure 19—Hardness test

A: hardness test parallel to the upper surface of the tablet (H_p)

B: hardness test normal to the upper surface of the tablet (H_n)

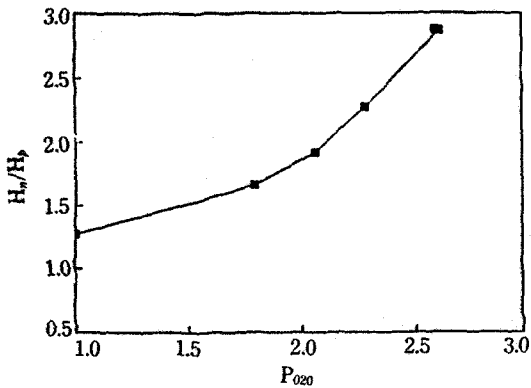


Figure 20—Relationship between H_n/H_p (capping tendency) and P_{020} .

확률이 높다는 점으로 보아 위의 추측이 맞음을 알 수 있어, 입자형상이 입자배열에 영향을 준다는 것을 확인할 수 있었다.

입자배열이 capping tendency에 미치는 영향

입자의 형상 자체가 물질의 이방성(anisotropy) 이므로 입자배열과 정제의 이방성과는 관계가 있으며, 정제의 이방성이 클수록 정제의 경도는 낮아지며 capping, lamination이 많이 발생한다는 보고^{15,16)}가 있었으므로, 이를 확인하기 위하여 Fig. 19의 A와 같이 정제를 상면에 평행한 방향으로 경도(hardness)를 측정하여 이 평행방향의 물리적인 강도를 H_p , Fig. 19의 B와 같이 정제를 상면에 수직인 방향으로 경도를 측정하여 이 수직방향의 물리적인 강도를 H_n 이라 하면, H_n/H_p 가 정제의 물리적인 강도의 이방성이며, 이는 capping, lamination과 관계가 있으리라 생각된다. 이를 확인하기 위하여, X-선 회

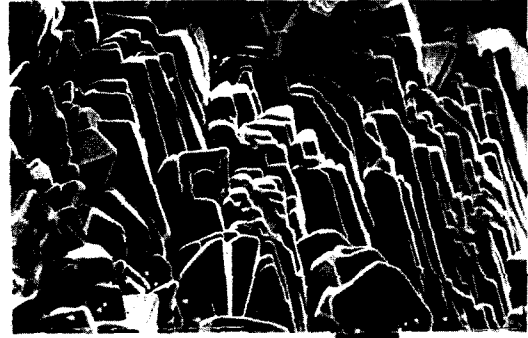


Figure 21—Surface of a broken acetaminophen tablet.

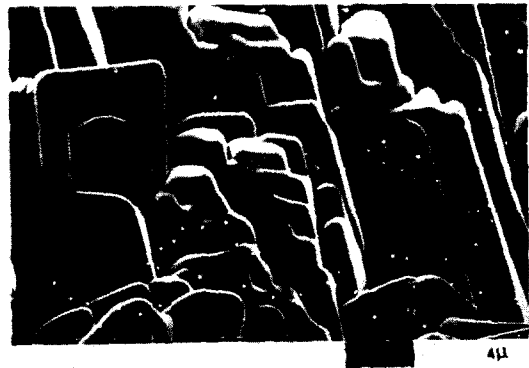


Figure 22—Surface of a broken acetaminophen tablet (Enlargement of Fig. 21).

절장치로 측정된 결과를 Fig. 20에 나타내었다. 정제내부의 입자배열과 정제의 이방성, 즉 capping tendency와는 상관관계가 있어, 입자배열확률이 증가할수록 capping tendency가 증가하는 것을 알 수 있었다.

정제내부의 입자배열상태에 대한 전자현미경적 관찰

정제내부에 대한 전자현미경적 관찰이 보고^{5,17)}된 바 있으며, 이상에서 X-선을 사용하여 간접적인 관찰을 하였으므로, 전자현미경을 사용하여 직접적으로 정제내부의 입자배열을 관찰했다. 정제상면에 대하여 평행으로 배열되어 있는 입자들의 사진이 Fig. 21에 있으며 이를 더욱 확대한 것이 Fig. 22이다.

결 론

X-선 회절장치를 이용하여 정제내부의 입자배열을

연구하여 얻은 결론은 다음과 같다.

1. 정제내부의 입자배열을 정량적으로 표현할 수 있었다.
2. 입자도는 입자배열에 심각한 영향을 주었으며, 입자가 클수록 입자배열이 많이 되었다.
3. 타정압은 입자배열에 미미한 영향을 주었다.
4. 정제내부의 입자배열을 연구한 결과, 정제상면과 하면 부근에서는 입자배열이 많이 되어 있으나 정제내부 중간부위는 입자배열이 거의 되어 있지 않았으며, 따라서 정제내부는 불균일하였다.
5. 이방성(anisotropy)의 척도로서의 capping tendency와 입자배열과는 상관관계가 성립되었다. 즉, 입자배열이 잘 될수록 capping이 잘 되었다.
6. 정제내부의 입자배열을 전자현미경으로도 확인할 수 있었다.

감사의 말씀

이 논문은 1990년도 문교부지원 한국학술진흥재단의 지방대육성 학술연구조성비에 의하여 연구되었으며 이로 인해 감사드리는 바이다.

문헌

- 1) H.R. Gregory, The compaction of powders, *Trans. Instn. Chem. Engrs.*, **40**, 241 (1962).
- 2) C. Führer, Über die Theorie der Vorgänge bei der Pulverkompression, *Chemie-Ing.-Techn.*, **43**, 849 (1971).
- 3) C. Führer, Über den Druckverlauf bei der Tablettierung (2. Mitteilung), *Pharm. Ind.*, **25**, 674 (1963).
- 4) J. Jacob and R. Hüttenrauch, Abhängigkeit der Preßdruckverteilung von der Tablettegeometrie, *Acta Pharm. Technol.*, **28**(1), 44 (1982).
- 5) C. Führer, E. Nickel and F. Thiel, Elektronoptische Gefügeuntersuchungen von Tabletten, *ibid.*, **21**(3), 149 (1975).
- 6) J.W. Shell, X-ray crystallographic applications in pharmaceutical research III, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 100 (1963).
- 7) JCPDS-Powder Diffraction File (ASTM Data File) compiled by the Joint Committee on Po-

- wder Diffraction Standards (JCPDS), 1601 Park Lane, Swarthmore, PA 19081, USA
- 8) J.W. Jeffery, *Methods in X-ray crystallography*, Academic Press, London and New York (1971).
- 9) H. Krischner, Einführung in die Röntgenfeinstrukturanalyse, 2., verbesserte Auflage, Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig/Wiesbaden, Germany (1980).
- 10) I. Horikoshi, N. Takeguchi, M. Morii and A. Sano, Estimation of stress distribution in convex type tablet using specific enzyme activity as a parameter, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**(10), 2136 (1973).
- 11) K. Kigasawa, H. Iimura, H. Sugimura and A. Tanizaki, Pharmaceutical studies on physical properties of solid form drugs. I. Study on a boring-hardness measurement method inside solid form drugs, *Yakugaku Zasshi*, **94**(10), 1281 (1974).
- 12) *idem*, Pharmaceutical studies on physical properties of solid form drugs. II. Measurement of distribution of hardness inside tablets, *ibid.*, **94**(10), 1286 (1974).
- 13) *idem*, Pharmaceutical studies on physical properties of solid form drugs. III. Influence of tablet formula and tablet shape on distribution of boring hardness inside tablet, *ibid.*, **95**(7), 769 (1975).
- 14) H. Nakagawa, Effects of tableting procedures on the preferred orientation of crystalline particles, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**(4), 1401 (1982).
- 15) T. Ando, H. Yuasa, Y. Kanaya and K. Asahina, Investigation of anisotropy by measurement of elastic property, *Yakuzaigaku*, **42**(3), 201 (1982).
- 16) *idem*, Studies on anisotropy of compressed powders. III. Effects of different granulation methods on anisotropy, pore size and crushing strength of tablets, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**(6), 2045 (1983).
- 17) F. Thiel, Untersuchungen über kristallographische Veränderungen im Einzelkorn bei der Tablettierung, Dissertation TU Braunschweig (1975).