

극저온 볼 밀링을 통한 Ibuprofen 분말의 나노화 II

조현갑*(경희대 대학원 기계공학과), 이경엽(경희대 기계공학과), 백영남(경희대 기계공학과),
박훈재(한국생산기술 연구원), 이상목(한국생산기술 연구원)

Nanocrystallization of Ibuprofen by Cryogenic Ball Milling II

H.K. Cho(Mech. Eng. Dept. KHU), K.Y. Rhee(Mech. Eng. Dept. KHU),
Y.N. Paik(Mech. Eng. Dept. KHU), H.J. Park(Kitech), S.M. Lee (KITECH)

ABSTRACT

Reducing the particle size of drug materials down to submicron is an important matter in pharmaceutical industry. Cryogenic milling technology is one of the mechanical milling processes, which is mostly utilized in refining grain size of metal and ceramics at extremely low temperature environment. This technique has not been readily studied in application to medical and biotechnology. This paper, therefore, describes the application of cryogenic milling process to reduce particle size of Ibuprofen. The shape and size of the Ibuprofen particle before and after the cryogenic ball milling process were analyzed. XRD analysis was performed to examine a change in crystallinity of Ibuprofen by the cryogenic ball milling process. The results showed that the size of Ibuprofen particles was reduced to 1/10 or less of its initial size. The results also showed that the degree of crystallinity of Ibuprofen was slightly reduced after cryogenic ball milling with nitrogen

Key Words : Ibuprofen(이부프로펜), Cryogenic Ball Milling(극저온 볼 밀링), Bioavailability(생체이용율), Crystalline(결정체)

1. 서론

나노 분말 제조 기술의 발달과 더불어 제약 분야에서서는 약물의 생체이용율(Bioavailability)을 향상시키기 위한 방법으로 분말의 입자의 크기를 줄이려는 연구들이 이루어지고 있다. 일반적으로 약물 입자의 용해 속도는 입자의 표면적에 비례하며, 입자의 표면적은 입자의 크기를 줄임으로서 증가시킬 수 있다. 특히 난용성 약물(Ibuprofen, Itraconazole, Nifedipine, Clarithromycin 등)의 경우 인체에 흡수되어지는 양이 일반 약물에 비해 극히 미비한 것으로 알려져 있다.

최근에는 분말의 입자를 줄이는 방법으로는 Wet slurry process, Shear controlling process, Impinging jet process, Cryogenic ball milling과 같은 공정들이 사용되고 있다.

제약 분야에서 Wyeth사¹는 Wet Slurry Process를 이용하여 라파룬(Rapamune) 약물의 입자 크기를 줄임으로서 나노 입자 크기의 약물을 상용화 하였다. 또한 Kayrak 등²은 RESS 공정 방법을 개발하여 Ibuprofen 분말 입자의 크기를 2.85 ~ 7.48 μm 까지 줄인 바 있다.

한편 극저온 볼 밀링(Cryogenic ball milling) 제조 공정은 90년대 이후 금속재의 나노 powder를 제조하기 위해 심도 있게 연구되어지고 있다. Zhou 등³은 Al-Mg alloy 및 Al_2O_3 를 극저온 볼 밀링 공정을 사용하여 25 nm이하까지 입자의 크기를 줄이는데 성공한 바 있다. Huang 등⁴은 액체 질소를 이용한 볼 밀링 공정을 통하여 $\text{Fe}_{78}\text{B}_{13}\text{Si}_9$ 입자를 줄이고자 하였다. Schilling 등⁵은 아르곤 분위기에서 기계적 합금화법을 이용하여 Cu-Fe 합금을 만들고자 극저온 볼 밀링 공정을 사용하였다.

본 연구에서는 금속 재료 분야에서 사용되어 지

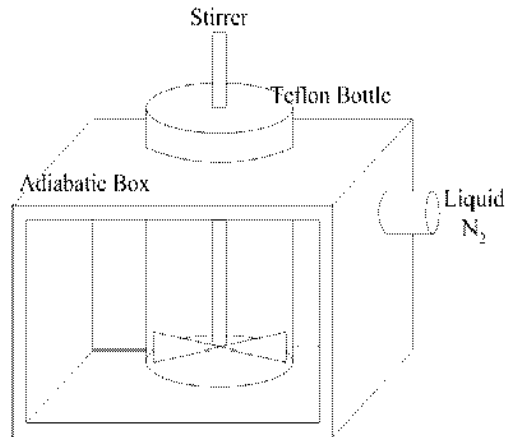


Fig.1 Experimental set-up for Cryogenic Ball Milling

고 있는 극저온 볼 밀링 공정을 제약 분야에서 적용함으로써 약물의 분말 입자를 나노 크기 가지 줄이는데 목적이 있다.

2. 실험 방법

2.1 실험 장치

파일약품(주)에서 구매한 Ibuprofen 분말을 극저온 볼 밀링 장치내의 Teflon Bottle에 볼과 함께 장입하였다. 장입되어진 분말과 볼을 교반기(Stirrer)를 이용하여 볼 밀링을 실시하였다. 공정 중 장입되어진 볼의 직경 6 mm인 ZrO_2 볼을 사용하였다. 단 열 Box 내에는 액체 질소를 투입하여 온도를 $-180^{\circ}C$ 이하로 유지하였다. 이는 극저온에서 Ibuprofen 분말이 강한 취성을 나타내 볼 밀링 공정 중 볼에 의해 쉽게 분쇄가 이루어져 기존의 볼 밀링 공정보다 입자의 미세화를 촉진시킬 수 있을 것으로 판단되기 때문이다. Fig. 1은 본 연구에 사용된 극저온 볼 밀링 장비의 개략도이다.

2.2 실험재료

제약 분야에서 개발되어진 신 약물 중 난용성 약물의 증가함에 따라 난용성 약물의 인체 흡수를 증가 시키고자 많은 연구들이 이루어져 왔다. 본 연구에 사용되어진 Ibuprofen 분말은 인디아(Dr. Reddy's Co.)에서 제조 되어 졌으며 파일 약품(주)을 통하여 구매 하였다. Ibuprofen 약물 분말은 다른 난용성 약물분말보다 가격이 저렴하고 상용화 되어있어 난용성 약물을 가용화 시키기 위한 연구에 많이 사용되어지고 있다. Ibuprofen 분말은 흰색의 결정으로 이루어져 있으며, 소수성 결합구조에 의해 물에 녹지 않는 난용성 약물로 용융점(Melting Point)은 $75 \sim 77^{\circ}C$ 며, 분자량은 206.27이다.

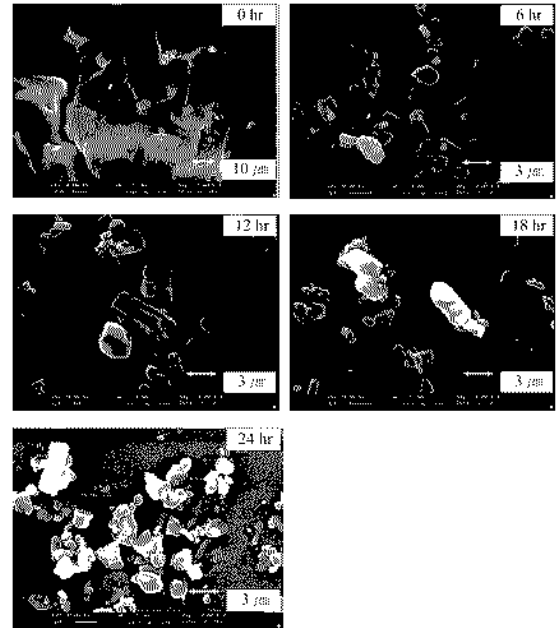


Fig. 2 SEM images of the unprocessed Ibuprofen and the processed Ibuprofen

2.3 실험 분석

극저온 볼 밀링 공정 전·후에 Ibuprofen 분말의 특성을 평가하기 위하여 SEM, XRD와 입도 분석기를 통하여 특성을 분석하였다.

극저온 볼 밀링 공정 전·후의 Ibuprofen 분말의 입자 형상은 SEM(Stereoscan 440, Leica Cambridge)을 이용해 분석하였다. SEM 분석을 위해 Ibuprofen 분말을 도전체인 양면 접착테이프(Carbon Tape)로 부착한 후 이를 알루미늄 홀더로 고정하였다. 이후 Ion Sputter를 이용해 Au 코팅을 실시하였다.

극저온 볼 밀링 공정 전·후의 Ibuprofen 분말의 입자 크기는 40 ml의 증류수에 들어있는 20000개 이상의 Ibuprofen 분말을 적용, 입도 분석기(Accusizer 770, Santa Barbara)를 이용하여 측정하였다. Ibuprofen 분말은 물에 잘 녹지 않는 난용성 약물이고 또한 극저온 볼 밀링 공정에 의해 분말 입자의 크기가 작아짐에 따라 쉽게 응집되어지는 현상을 나타낸다. 따라서 입도 분석이 어려워 초음파 처리와 교반을 통하여 응집된 입자를 분산시켰다.

XRD(M18XHF-SRA, Mac Science) 분석으로 극저온 볼 밀링 공정 전·후 Ibuprofen 분말의 결정구조의 변화와 공정 중 성분 변화에 대하여 해석하였다. 이를 위해 분말 시료를 $0.1 \sim 0.3mm$ 정도의 홈이 파여진 유리 홀더에 충전 시켜 측정하였다. Scanning 범위(2θ)는 $3.5^{\circ} \sim 60^{\circ}$ 사이에서 0.02° 의 간격으로 측정하였으며, Scanning 속도는 $10^{\circ}/min$ 으로 측정하였

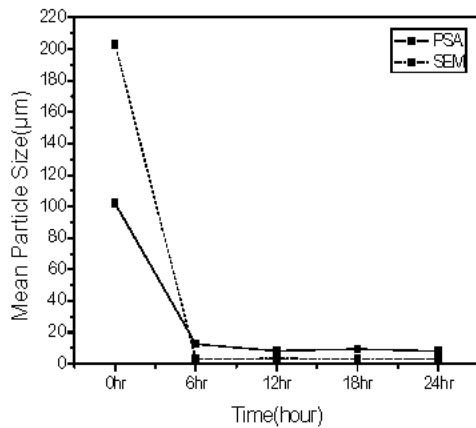


Fig. 3 Particle Size Variation of Ibuprofen by Milling Time

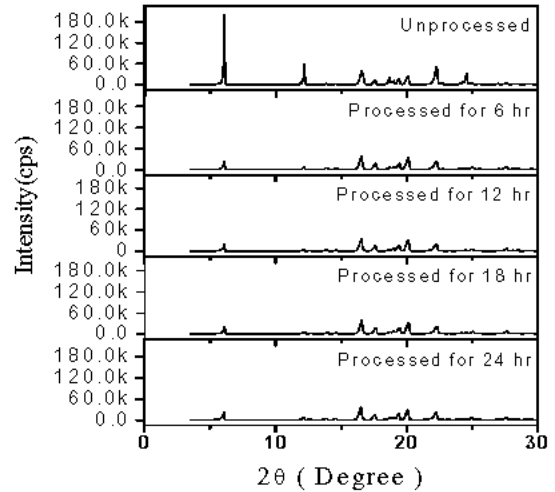


Fig. 4 XRD pattern of unprocessed Ibuprofen and the processed Ibuprofen

다.

3. 결과 및 고찰

3.1 분말의 형상의 변화

극저온 볼 밀링 공정 전후 Ibuprofen 분말의 형상과 분말의 입자 크기 변화를 관찰하기 위하여 SEM 분석을 실시하였다. Fig. 2는 2K, 10K의 배율로 볼 밀링 공정 전의 Ibuprofen 분말 형상을 SEM으로 촬영한 것을 나타낸 것이다. 그림에 나타나 있듯이 극저온 볼 밀링 공정 전 Ibuprofen 분말의 형상은 모서리 부분이 구형을 이루고 있으며, 한 방향으로 방향성을 가지고 있는 육면체 모양을 하고 있음을 알 수 있다. 한편 Fig. 2에서는 나타나 있지 않지만 SEM 측정 결과 극저온 볼 밀링 전의 인디아에서 제조되어진 Ibuprofen 분말 입자의 크기는 100~200 µm 정도의 다양한 크기 분포를 나타냄을 알 수 있었다. 또한 극저온 볼 밀링 공정 후 Ibuprofen 분말의 형상은 공정 전과는 달리 분말의 방향성이 사라지고 불규칙한 형상을 이루고 있으며, 분말 입자의 크기는 1~6 µm 정도의 크기를 보이고 있다.

3.2 분말의 크기 변화

일반적으로 분말은 입도가 작아질수록 표면 에너지가 증가해 흡착하려는 성질이 증가한다. 특히 나노 분말인 경우 흡착력이 더욱 증가해 정확한 입도 분석을 위해서는 흡착된 나노 분말을 분산시키기 위한 전처리 공정이 요구된다. 현재 나노 분말을 분산시키기 위한 방법으로 크게 화학적 방법과 기계적 방법이 적용되고 있다.

Kim 등⁶은 나노 크기의 gibbsite 분말을 분산시키기 위해 용매를 증류수 대신 표면장력이 작고 무극성인 에탄올로 적용한 바 있다. 또한 볼 밀링과 초

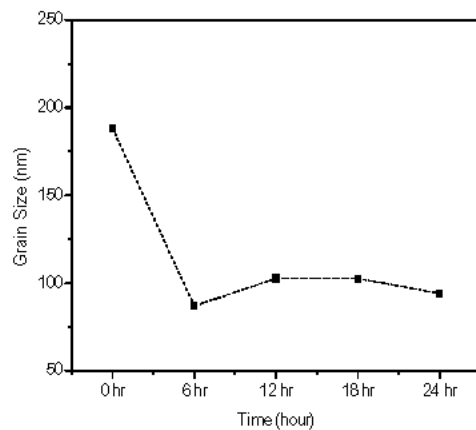


Fig. 5 Grain Size Variation of Ibuprofen by Milling Time

음파 분쇄와 같은 기계적 방법 등을 적용하였다.

본 연구에서는 Ibuprofen 분말을 분산시키기 위해 초음파 처리와 교반을 적용하였다. Fig. 3은 극저온 볼 밀링 공정 전후의 입도 분석기와 SEM 촬영에 의해 측정된 것이다. Fig. 3에서 보여지는 것처럼 6 hr 이후 분말입자의 크기가 일정한 값을 보이고 있다. 이는 6 hr 이전에 입자의 크기 변화에 안정화를 가지고 온 것으로 보인다.

극저온 볼 밀링 공정 후 입도 분석기를 통하여 분말의 입자의 크기를 측정된 결과 평균 10 µm 정도의 입자 크기를 보이고 있으며, SEM 촬영에 의해 측정된 결과 평균 입자의 크기는 5 µm 정도 이었다. 극저온 볼 밀링 공정 전 입도 분석기와 SEM 촬영에 의해 측정되어진 평균 입자의 크기 차이는 입도 분

Table. 1 Particle Size Variation of Ibuprofen

	분말 입자의 크기(μm)	
	분 : (40 : 1)	분 : (50 : 1)
240 rpm	9.97	9.13
360 rpm	8.94	9.38
480 rpm	8.56	10.11
600 rpm	9.86	8.62
720 rpm	8.22	9.93

석기의 입도 분석 시에 150 μm 이상의 Ibuprofen 분말이 중류수에 분산되지 않고 부유하여 측정이 되지 않은 것을 사료 된다. 공정 후 평균분말 입자 크기의 차이는 분석 시 Ibuprofen 분말 간의 응집 및 접침에 의해 실제의 크기보다 크게 나타난 것으로 사료 된다.

또한 Table. 1 극저온 볼 밀링 공정에서 Stirrer의 회전 속도와 볼과 분말 시료의 질량비에 따른 입도 분석기에 통한 분말 입자크기를 측정된 것이다. Table. 1에서도 알수 있듯이 회전속도와 질량비에 따른 입자 변화는 미비한 것으로 나타 났다.

3.3 분말의 성분 변화 및 결정 구조 변화

질소 분위기 하에서의 볼 밀링 공정 전후 Ibuprofen 분말의 결정 구조와 성분 변화를 관찰하기 위하여 XRD 분석을 실시하였다. Fig. 5는 Ibuprofen 분말의 결정립의 크기를 알아보기 위해 XRD pattern의 결과로부터 Scherrer 공식($t=0.9\lambda/BCos\theta$)에 대입하여 얻어진 결정립크기의 변화를 나타낸 것이다.

본 연구에서는 Fig. 4, 5로 부터 두 가지 사실을 알 수 있다. 첫째, 극저온 볼 밀링 공정 전후 peak가 발생하는 위치가 동일하다는 것이다. 이는 극저온 볼 밀링 후에도 질소 또는 지르코니아 볼에 의한 성분 변화가 없음을 나타내는 것이라 할 수 있다.

둘째, 극저온 볼 밀링을 할 경우 공정을 하지 않은 경우에 비해 peak의 강도(Intensity)가 감소하고 peak의 폭이 넓어졌다는 사실이다. 일반적으로 금속 재료인 경우 극저온 볼 밀링 공정 후 peak의 강도가 감소하거나 peak의 폭이 넓어지는 것을 볼 수 있는데, 이는 금속재의 결정이 볼 밀링 공정에 의해 미세화 되어졌거나 금속 재료의 결정립 내의 불균일 스트레인에 의한 것으로 알려져 있다.^{7,8}

본 연구의 경우에도 금속재의 볼 밀링 경우와 같이 X-선의 강도가 감소하고 넓어지는 현상을 볼 수 있는데 이는 Fig. 5에서 보여 지듯이 분말의 결정립 크기의 감소에 의한 것으로 사료 된다.

4. 결론

본 연구에서는 난용성 약물인 Ibuprofen 분말의 입자 크기를 줄이기 위해 금속재 나노분말 제조에 이용되는 극저온 볼 밀링 공정을 적용하였다. 본 연구로부터 얻은 결론은 다음과 같다.

1. 질소 분위기 하에서 볼 밀링 공정을 통하여 Ibuprofen 분말의 입자 크기를 1/50 이하로 줄일 수 있었다.
2. Ibuprofen 분말은 질소 분위기 하에서 볼 밀링 공정 후 peak 강도는 감소하고 넓어지는 특성을 보이는데, 이는 결정립의 미세화와 볼 균일 스트레인에 의한 것으로 판단된다.
3. 볼과 분말의 질량비와 회전 속도 변화에 따른 Ibuprofen 분말 입자 크기의 변화는 미비 하였다.

후기

본 연구는 산업자원부가 지원하고 있는 중기거점 기술 개발사업 중 한국생산기술연구원이 주관하는 바이오 기능성 나노 소재 및 적용기술개발사업의 세부과제로 수행중이며, 이에 관계자 여러분들께 감사의 말씀을 드립니다.

참고문헌

1. <http://www.wyeth.com>
2. Defne Kayrak, Ugur Akman and Oner Hortacu. "Micronization of Ibuprofen by RESS," J. of Supercritical Fluids, Vol. 26, pp. 17 -31., 2003
3. F. Zhou, X.Z. Liao, Y.T. Zhu, S. Dallek and E.J. Lavernia, "Microstructural evolution during recovery and recrystallization of a nanocrystalline Al-Mg alloy prepared by cryogenic ball milling," Acta Materialia, Vol. 51, pp. 2777-2791, 2003
4. B. Huang, R.J. Perez, P.J. Crawford, A.A. Sharif, S.R. Nutt and E.J. Lavernia "Mechanically induced crystallization of metglas Fe₇₈B₁₃Si₉ during cryogenic high energy ball milling," NanoStructured Materials, Vol. 5 p. 545-553, 1995
5. P.J. Schilling, J.H. He, R.C. Tittsworth and E. Ma "Two-Phase coexistence region in mechanically alloyed Cu-Fe: an X-Ray absorption near-edge structure study," Acta mater, Vol. 47, pp.2525-2537, 1999
6. Young Min Kim, Jong Man Jeung, Su Jeong Lee

- and Youn Joong Kim, "TEM Specimen Preparation Method of Gibbsite Powder for Quantitative Structure Analysis," Korean J. Electron Microscopy, Vol. 32, No. 4, pp. 311-317, 2002
7. Uchida Rokakuho, "X - ray Diffraction Analysis," Ban-Do Publishing Company, pp. 256-258, 1991
 8. Tae-hyun Nam and Sang-Ho Kang, "Effect of Milling Conditions on the Microstructure and the Transformation Behavior of Ti-Ni AND Ti-Ni-Cu Shape Memory Alloy Powders," METALS AND MATERIALS Int, Vol. 8, No. 2, pp. 145-150, 2002