

# 극저온 볼 밀링을 통한 Ibuprofen 분말의 마이크로화

조현갑\*, 이경엽#, 백영남\*\*, 박훈재\*\*\*, 이상목\*\*\*

## Micronization of Ibuprofen by Cryogenic Ball Milling

Hyun Kab Cho\*, Kyong Yop Rhee#, Young Nam Paik\*\*, Hoon Jae Park\*\*\* and Sang Mok Lee\*\*\*

### ABSTRACT

For the present study, the cryogenic ball milling process was applied to make Ibuprofen microsized. The cryogenic ball milling was performed at low temperature of about  $-180^{\circ}\text{C}$  for 6 hours. The particle size distribution was determined before and after the cryogenic process. X-ray diffraction (XRD) measurement was made to determine the effect of cryogenic process on the crystallinity of Ibuprofen. The results showed that the size of Ibuprofen was reduced about 10 times by the cryogenic process. The degree of crystallinity of Ibuprofen was slightly reduced by the cryogenic process.

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

### 1. 서론

Ibuprofen은 비스테로이드성 항염증약품 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug)의 대표적인 약물로 진통, 해열, 항염증 작용을 한다. 이러한 효과가 있는 약물임에도 Ibuprofen은 소수성 결합구조 (Hydrophobic Structure)에 의하여 물에 거의 녹지 않는 난용성 약물이다.<sup>1,2</sup> 따라서 제약 분야에서는 Ibuprofen과 같은 난용성 약물의 생체이용율 (Bioavailability)을 높이기 위하여 친수성기를 부가하거나 계면활성제를 첨가하여 가용화 시킴으로서 약물의 흡수를 증가 시키고자 하는 연구가 진행되고

있다.

난용성 약물의 생체이용율을 증가시키기 위한 다른 방법은 약물 입자의 크기를 줄임으로서 약물의 흡수를 증가시키는 것이다. 일반적으로 약물입자의 용해 속도는 입자의 표면적에 비례하며, 입자의 표면적은 입자의 크기를 줄이므로서 증가시킬 수 있다. 제약 분야에서는 약품의 입자 크기를 줄이기 위하여 분쇄(Crushing), 밀링(Milling), 분무 건조(Spray Drying)등의 공정을 사용하여 왔다. 이러한 공정 방식은 공정 중에 발생하는 높은 열에 의하여 약품이 열적(Thermal), 화학적(Chemical) 분해가 발생한다. 또한 공정 중에 사용되는 많은 양의 용매 및 고 에너지가 필요하는 경제적 측면과

\* 접수일: 2004년 5월 12일; 게재승인일: 2004년 9월 9일

\* 경희대학교 기계공학과 대학원

# 교신저자: 경희대학교 기계공학과

E-mail rheeky@khu.ac.kr Tel. (031) 201-2565

\*\* 경희대학교 기계공학과

\*\*\* 한국생산기술연구원

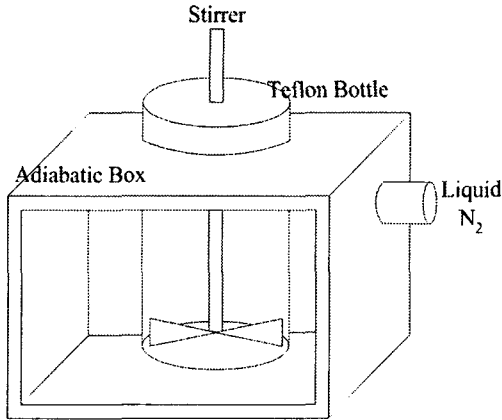


Fig. 1 Experimental Setup for Cryogenic Ball Milling

공정 후에 발생하는 용매의 잔류, 용매의 처분 등과 같은 많은 단점을 가지고 있다.<sup>3</sup> 이러한 단점을 해결하기 위해 최근에는 새로운 방법들이 시도되고 있다. 예를 들면 RESS 공정 방법이 Kayrak 등<sup>3</sup>에 의해 개발돼 Ibuprofen 분말 입자의 크기를 2.85 ~ 7.48 μm 까지 줄인 바 있다. 또한 Wyeth사<sup>4</sup>는 Wet Slurry Process를 이용하여 라파툼(Rapamune) 약물의 입자 크기를 줄임으로서 나노 입자 크기의 약물을 상용화 한 바 있다.

한편 극저온 볼 밀링(Cryogenic ball milling) 제조 공정은 90년대 이후 금속재의 나노 powder를 제조하기 위해 심도 있게 연구되어지고 있다. Zhou 등<sup>5</sup>은 Al-Mg 합금 및 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>를 극저온 볼 밀링 공정을 사용하여 25 nm이하까지 입자의 크기를 줄이는데 성공한 바 있다. Huang 등<sup>6</sup>은 액체 질소를 이용한 볼 밀링 공정을 통하여 Fe<sub>78</sub>B<sub>13</sub>Si<sub>9</sub> 입자를 줄이고자 하였다. Schilling 등<sup>7</sup>은 아르곤 분위기에서 기계적 합금화법을 이용하여 Cu-Fe 합금을 만들고자 극저온 볼 밀링 공정을 사용하였다. 이러한 극저온 볼 밀링 제조법은 전통적인 공정 시에 발생하는 열적 및 화학적 분해가 발생하지 않으며, 공정 후 잔류하는 용매의 제거 및 폐 용매의 처분과 같은 후공정을 필요로 하지 않는 장점이 있다. 따라서 이러한 극저온 볼 밀링 공정을 제약 분야에서 적용하기 위한 연구가 필요한 상태이다.

본 연구에서는 -180°C 이하의 질소 분위기하에서 볼 밀링 공정을 통하여 Ibuprofen의 분말 입자의 크기를 줄임으로서 Ibuprofen 입자의 표면적을 증가시키는데 목적이 있다. 이를 위해 SEM을 이용하여

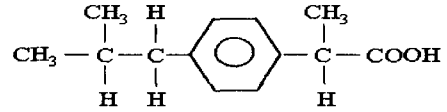


Fig. 2 Chemical Structure of Ibuprofen

극저온 볼 밀링 공정 전후의 Ibuprofen 분말 입자의 형상과 크기를 분석하였고, 입도 분석기를 통하여 평균 분말 입자의 크기 변화를 측정 하였다. 또한 XRD 분석을 통하여 Ibuprofen 분말의 결정구조 변화를 관찰 하였다.

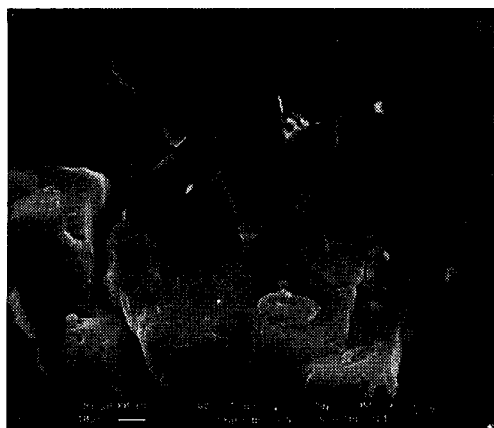
## 2. 실험 방법

### 2.1 실험 장치

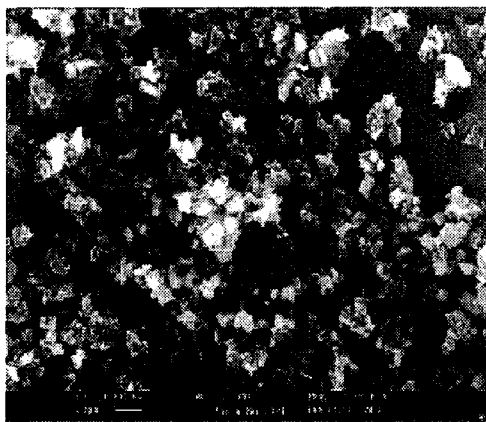
화일약품(주)에서 구매한 Ibuprofen 분말을 극저온 볼 밀링 장치내의 Teflon Bottle에 볼과 함께 장입하였다. 장입되어진 분말과 볼을 6 시간 동안 교반기(Stirrer)를 이용하여 볼 밀링을 실시하였다. 공정 중 장입 되어진 볼과 Ibuprofen 분말의 무게비는 10:1 이며, 회전속도는 120 rpm에서 실시하였고 직경 6 mm인 Zr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 볼을 사용하였다. 단열 Box 내에는 액체 질소를 투입하여 온도를 -180 °C 이하로 유지하였다. 이는 극저온에서 Ibuprofen 분말이 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. 실험 재료

제약 분야에서 개발되어지는 신 약물 중 난용성 약물이 증가함에 따라 난용성 약물의 생체이용율을 높이기 위하여 많은 연구가 이루어져 왔다. 특히 Ibuprofen 약물은 다른 난용성 약물 분말(Itraconazole, Nifedipine, Clarithromycin 등)보다 가격이 저렴하고 상용화 되어 있어 난용성 약물을 가용화 시키기 위한 연구에 많이 사용되어지고 있다. Ibuprofen 분말은 흰색의 결정으로 이루어져 있으며, 소수성 결합구조에 의해 물에 녹지 않는 난용성 약물이다. Ibuprofen 분말은 용융점은 75 ~ 77°C며, 분자량은 206.27이다. Fig. 2는 Ibuprofen 분말의 화학 구조를 나타낸다.



(a)



(b)

Fig. 3 SEM images of the unprocessed Ibuprofen(a) and the processed Ibuprofen(b)

### 2.3. 실험 분석

액체 질소 분위기하에서 극저온 불 밀링을 통하여 얻어진 Ibuprofen 분말을 공정 전후의 특성을 SEM, XRD와 입도 분석기를 통하여 분석하였다.

극저온 불 밀링 공정 전후의 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 불 밀링 공정 전후의 Ibuprofen 분말의 입자 크기는 40 ml의 증류수에 들어있는 20000개 이상의 Ibuprofen 분말을 적용, 입도 분석기(Accusizer 770, Santa Barbara)를 이용하여 측정하였

다. Ibuprofen 분말은 물에 잘 녹지 않는 난용성 약물이고 또한 극저온 불 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 불 밀링 공정 전후 Ibuprofen 분말의 결정구조의 변화와 공정 중 성분 변화에 대하여 해석하였다. 이를 위해 분말 시료를 0.1 ~ 0.3mm 정도의 흠이 파여진 유리 홀더에 충전시켜 측정하였다. Scanning 범위( $2\theta$ )는  $3.5^\circ \sim 60^\circ$  사이에서  $0.02^\circ$ 의 간격으로 측정하였으며, Scanning 속도는  $10^\circ/\text{min}$ 으로 측정하였다.

## 3. 결과 및 고찰

### 3.1 Ibuprofen 분말의 형상 변화

극저온 불 밀링 공정 전후 Ibuprofen 분말의 형상과 분말의 입자 크기 변화를 관찰하기 위하여 여러 배율( $\times 100$ ,  $\times 150$ ,  $\times 200$ ,  $\times 1K$ ,  $\times 2K$ ,  $\times 3K$ )로 SEM 분석을 실시하였다. Fig. 3(a)는 2K의 배율로 불 밀링 공정 전의 Ibuprofen 분말 형상을 SEM으로 촬영한 것을 나타낸 것이다. 그림에 나타나 있듯이 극저온 불 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. 3(a)에서는 나타나 있지 않지만 SEM 측정 결과 극저온 불 밀링 전의 Ibuprofen 분말 입자의 크기는  $100 \sim 200 \mu\text{m}$  정도의 다양한 크기 분포를 나타냄을 알 수 있었다.

Fig. 3(b)는 동일한 배율로 질소 분위기 하에서의 6 시간 동안 극저온 불 밀링 공정 후의 SEM 사진을 나타낸 것이다. 그림에 나타나 있듯이 공정 전과는 달리 분말의 모서리 부분이 날카로운 침상 구조를 이루고 있음을 알 수 있다. 특히 공정 전에 나타났던 특정 방향성이 사라지고 불균일한 형상을 이루고 있음을 알 수 있다. 또한 SEM 측정 결과 극저온 불 밀링 후 Ibuprofen 분말 입자의 크기는  $1 \sim 10 \mu\text{m}$ 으로 줄어들었음을 알 수 있었다. 이와 같은 Ibuprofen의 형상변화는 Kayrak 등<sup>3</sup>에 의해 개발되어진 RESS 공정에 의한 Ibuprofen의 형상변화와는 차이를 나타낸다. RESS 공정의 경우 초기 Ibuprofen 분말의 형태는 본 연구에서 측정되어진 육면체 형상과 비슷하였다. 그러나 공정 후에는 극저온 불

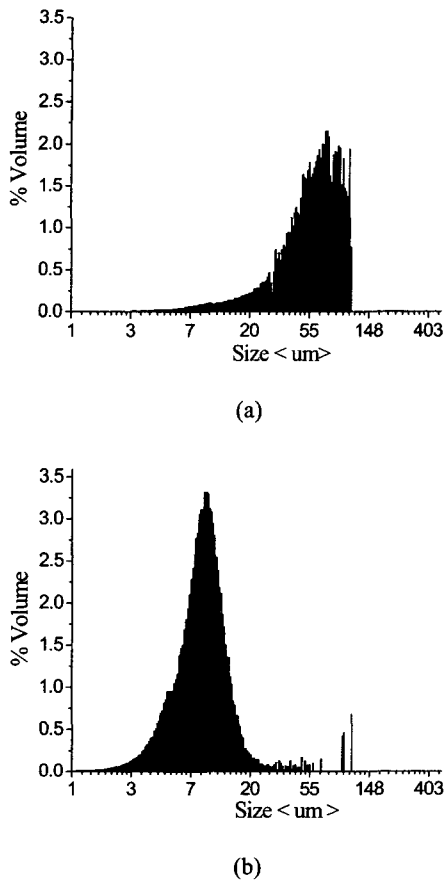


Fig. 4 Particle size of the unprocessed Ibuprofen(a) and the processed Ibuprofen(b)

밀링 공정 후에 나타나는 날카로운 침상 구조와 같은 형상은 나타나지 않고 plate한 형상을 이루고 있다. 극저온 불 밀링 공정에서 Ibuprofen 분말이 침상구조를 형성하는 것은 극저온으로 인해 Ibuprofen 분말이 강한 취성 특성을 나타내어 불 밀링 공정 중  $Zr_2O_3$  불에 의해 취성분쇄가 이루어졌기 때문으로 판단되어진다.

### 3.2 Ibuprofen 분말의 입도 변화

일반적으로 분말은 입도가 작아질수록 표면 에너지가 증가해 흡착하려는 성질이 증가한다. 특히 나노분말인 경우 흡착력이 더욱 증가해 정확한 입도 분석을 위해서는 흡착된 나노분말을 분산시키기 위한 전처리 공정이 요구된다. 현재 나노분말을 분산시키기 위한 방법으로 크게 화학적 방법과 기계

적 방법이 적용되고 있다. Kim 등<sup>8</sup>은 나노크기의 gibbsite 분말을 분산시키기 위해 용매를 증류수 대신 표면장력이 작고 무극성인 에탄올로 적용 한 바 있다. 또한 불 밀링과 초음파 분쇄와 같은 기계적 방법 등을 적용하였다.

본 연구에서는 Ibuprofen 분말을 분산시키기 위해 초음파 처리와 교반을 적용하였다. Fig. 4는 극저온 불 밀링 공정 전후의 입도분석기를 통한 Ibuprofen 분말의 입자크기 분포를 나타낸다. Fig. 4(a)에 나타나 있듯이 극저온 불 밀링 공정 전의 평균 분말 입자의 크기는  $102 \mu\text{m}$  이었으며 SEM 분석에서 측정되었던  $150 \mu\text{m}$  이상의 분말 입자는 측정되지 않았다. 이는 본 연구에 사용된  $150 \mu\text{m}$  이상 크기 분말 입자들이 증류수 내에서 분산이 이루어지지 않고 부유하여 측정이 되어지지 않은 것으로 사료 된다.

Fig. 4(b)는 6 시간 동안 극저온 불 밀링 공정으로 얻어진 Ibuprofen 분말의 입자 크기를 측정한 것으로 전형적인 Gaussian 분포형상을 나타냄을 알 수 있다. 또한 6 시간 동안 극저온 불 밀링 공정할 경우 평균 분말 입자의 크기가  $12 \mu\text{m}$ 로 줄어들음을 알 수 있다. 한편 SEM 분석에서 나타나지 않았던  $20 \mu\text{m}$  이상의 분말 입자 측정은 입도측정 중에 재응집이 발생하거나 입자간의 겹침에 의한 것으로 판단된다.

### 3.3 Ibuprofen 분말의 결정구조 변화

질소 분위기 하에서의 불 밀링 공정 전후 Ibuprofen 분말의 결정 구조와 성분 변화를 관찰하기 위하여 XRD 분석을 실시하였다. Fig. 5는 극저온 불 밀링 공정 전후 Ibuprofen 분말의 XRD pattern 변화를 나타낸 것이다. Fig. 5로부터 두 가지 사실을 알 수 있다. 첫째, 극저온 불 밀링 공정 전후 peak가 발생하는 위치가 동일하다는 것이다. 이는 극저온 불 밀링 후에도 질소 또는 지르코니아 불에 의한 성분변화가 없음을 나타내는 것이라 할 수 있다. 둘째, 극저온 불 밀링을 할 경우 공정을 하지 않은 경우에 비해 peak의 강도(Intensity)가 감소하고 peak의 폭이 넓어졌다는 사실이다. 일반적으로 금속재료인 경우 극저온 불 밀링 공정 후 peak의 강도가 감소하거나 peak의 폭이 넓어지는 것을 볼 수 있는데, 이는 금속재의 결정이 불 밀링 공정에 의해 미세화 되어졌거나 금속 재료의 결정립 내의 불균일 스트레인에 의한 것으로 알려져

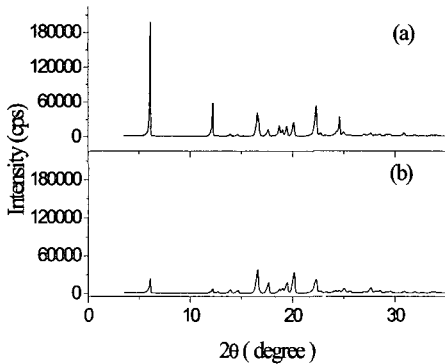


Fig. 5 XRD pattern of the unprocessed Ibuprofen(a) and the processed Ibuprofen(b)

있다.<sup>9,10</sup> 본 연구의 경우에도 금속재의 불 밀링 경우와 같이 X-선의 강도(Intensity)가 감소하고 넓어지는 현상은 극저온 불 밀링 공정에 의해 Ibuprofen 분말 입자의 크기가 미세화 되어졌기 때문인 것으로 판단된다.

#### 4. 결론

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

1. 질소 분위기 하에서 불 밀링 공정을 통하여 Ibuprofen 분말의 입자 크기를 1/10 이하로 줄일 수 있었다.
2. Ibuprofen 분말은 질소 분위기 하에서 불 밀링 공정 후 peak 강도는 감소하고 넓어지는 특성을 보이는데, 이는 결정립의 미세화와 불 균일 스트레인에 의한 것으로 판단된다.

#### 후 기

본 연구는 산업자원부가 지원하고 있는 중기거점 기술 개발 사업중 한국생산기술연구원이 주관하는 바이오 기능성 나노소재 및 적용기술개발사업의 세부과제로 수행중이며, 이에 관계자 여러분들께 감사의 말씀을 드립니다.

#### 참고문헌

1. Brabander, C. D., Vervaeke, C., Bortel, L. V. and Remon, J. P., "Bioavailability of ibuprofen from hot-melt extruded mini-matrices," *Int. J. of Pharmaceutics*, Vol. 271, pp. 77-84, 2004.
2. Rasenack, N. and Müller, B. W., "Ibuprofen crystals with optimized properties," *J. of Pharmaceutics*, Vol. 245, pp. 9-24., 2002.
3. Kayrak, D., Akman, U. and Hortacı, O., "Micronization of Ibuprofen by RESS," *J. of Supercritical Fluids*, Vol. 26, pp. 17 -31., 2003.
4. <http://www.wyeth.com>
5. Zhou, F., Liao, X.Z., Zhu, Y. T., Dallek, S. and Lavernia, E. J., "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.
6. Huang, B., Perez, R. J., Crawford, P. J., Sharif, A.A., Nutt, S. R. and Lavernia, E. J., "Mechanically induced crystallization of metglas Fe<sub>78</sub>B<sub>13</sub>Si<sub>9</sub> during cryogenic high energy ball milling," *NanoStructured Materials*, Vol. 5, pp. 545-553, 1995.
7. Schilling, P. J., He, J. H., Tittsworth, R. C. and Ma, E., "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.
8. Kim, Y. M., Jeung, J. M., Lee, S. J. and Kim, Y. J., "TEM Specimen Preparation Method of Gibbsite Powder for Quantitative Structure Analysis," *Korean J. Electron Microscopy*, Vol.32, No. 4, pp. 311-317, 2002.
9. Uchida, R., "X - ray Diffraction Analysis," Ban-Do Publishing Company, pp. 256-258, 1991.
10. Nam, T. H. and Kang, S. H., "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.