

## 난용성 의약품의 생체이용률 증진을 위한 무정형 초미립자의 조제 : UDCA 와 SLS 의 혼합분쇄 효과

정한영\* · 광성신\* · 김현일\* · 최우식\*\*\*#

\*부산대학교 대학원 학과간 분체공학협동과정, \*\*부산대학교 제약학과

(Received November 11, 2002; Revised April 3, 2002)

### Amorphous Ultrafine Particle Preparation for Improvement of Bioavailability of Insoluble Drugs: Effect of Co-Grinding of UDCA with SLS

Han Young Chung\*, Seong Shin Kwak\*, Hyun Il Kim\* and Woo Sik Choi\*\*\*#

\*Interdisciplinary Program in Powder Technology, Graduate School, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

\*\*Department of Pharmaceutical Manufacturing, Collage of Pharmacy, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

**Abstract** — The particle size of medicinal materials is an important physical property which affects the pharmaceutical behaviors such as dissolution, chemical stability, compressibility and bioavailability of solid dosage forms. The size reduction of raw pharmaceutical powder is needed to formulize insoluble drugs or slightly soluble drugs and to improve the pharmaceutical properties such as the solubility, the pharmaceutical mixing and the dispersion. The objective of the present study is to evaluate the grinding characteristics of ursodeoxycholic acid(UDCA) as a model of insoluble drugs. The effects of the grinding time and the amount of additive on particle size distribution of ground UDCA were investigated. Grinding of insoluble drug, UDCA and a series of dry co-grinding experiments of UDCA with sodium lauryl sulfate(SLS) as an additive were carried out using a planetary ball mill. It was measured that the median diameter and the particle size distribution of ground products with grinding UDCA and additive SLS by Mastersizer. As a result of co-grinding of UDCA and SLS, the particle size of co-grinding products was decreased more than single grinding one. However, it was observed that co-grinding products were reaggregated to larger particles after 120 min.

**Keywords** □ Ursodeoxycholic acid (UDCA), sodium lauryl sulfate(SLS), planetary ball mill.

난용성 약물은 제제 처방 설계에 있어서 하나의 일반화된 문제로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 또한 의약품의 유효성, 안전성 등이 큰 관심을 모으고 있으나, 난용성 원료 의약품은 환자에게 그대로 투여되는 경우, 약물의 용출과 치료 상의 흡수가 매우 낮다.<sup>2)</sup> 그러므로 난용성 약물과 관련된 전형적인 문제인 낮은 생체이용률과 불규칙한 흡수를 개선하여야 한다. 이러한 목적으로 이용된 정석법의 한 예를 들면 수난용성 약물인 옥소인산을 계면활성제 함유 알칼리성 용액에 용해한 뒤 산성 용액을 첨가하는 것에 의해 1  $\mu\text{m}$  이하의 미세 입자로서 정석시키는 것이 가능하고,<sup>3)</sup> 또 이 미세화에 의해 생체이용률도 향상되었다고 한다.<sup>4)</sup>

분쇄의 목적은 압축 성형성의 개선, 제제 중에서의 약물의 함량 균일성, 약물의 용해 속도 향상, 메카노케미칼 효과의 발현 등

이 있다.<sup>5)</sup> 기계적 분쇄법은 습식 분쇄와 건식 분쇄로 분류된다. 습식 분쇄는 통상 건식 분쇄보다도 미세화 효율이 높고, submicron(1  $\mu\text{m}$  이하) 입자도 쉽게 얻어지는 경우가 있다. Liversidge 등은 Poly vinyl pyrrolidone(PVP)와 Pluronic® 등의 수용성 고분자를 이용한 습식 분쇄에 의해 약물을 미세화하고 흡수효율의 개선이나 점막 자극성의 저감을 얻고 있다.<sup>6,7)</sup> 그러나 습식 분쇄는 매우 소량이지만 장치 등이 바리하여 약물 중에 혼합 가능성이 있어 의약품 분쇄에 있어서는 주의를 요한다. 또 습식 분쇄 및 전술의 정석에서는 물 등의 매체 중에서 조작하기 때문에 고품 제제에 이용하는 경우는 건조 공정이 필요하고, 그 건조 공정에 있어서 응집이 문제가 되는 경우도 있다. 따라서 기업에 있어서의 수난용성 약물의 미세화법으로서는 건식의 기계적 분쇄가 가장 합리적이라고 생각된다.

난용성 약물을 저분자량의 수용성 물질과 건식으로 혼합하여 분쇄하면 결정형 등의 물리 화학적 특성은 바뀌지 않고 약물의 평균 입자경이 1~수  $\mu\text{m}$ , 약물의 종류나 혼합 비율에 의해서는

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 051-510-2813 (팩스) 051-513-6754  
(E-mail) wschoi@pusan.ac.kr

1  $\mu\text{m}$  이하(submicron)까지 미세화되는 것, 또 분쇄후의 재분산성이 매우 양호한 것을 찾아내었다.<sup>8,9)</sup> 氣賀澤 등은 수난용성 약물과 다양한 물질과의 혼합 분쇄를 검토한 결과 당, 당 알코올, 아미노산 등은 약물의 결정성 및 용해도를 거의 변화시키지 않는 것을 보고하고 있다.<sup>10)</sup> 이러한 물질에는 대상 약물을 결정형을 유지한 채로 미세화하는 성질이 있는 것으로 생각된다.

Ursodeoxycholic acid(UDCA)는 담즙산의 일종으로 ethanol, chloroform, 묽은 alkali에는 잘 녹으나, 물에는 녹기 어려운 성질을 띤다. 또 약리학적으로 간세포 내의 지방의 침착을 억제하고 hepatocytes를 항진하며 담즙 분비를 촉진하고, 간색소의 배설기능을 항진하여 중독성 간 장애, 유행성 간염 등의 간 질환, 담석증, 담낭염, 담관증 등의 치료에 사용되고 있다. 담즙 속에서 추출한 UDCA는 백색 결정성 분말이며 맛은 조금 쓰나 냄새는 없고 아주 강기간에 걸쳐 전통적으로 사용되어 왔다. 사람의 담즙속에서 UDCA의 존재가 확인된 이후 담석분해에 의해서 뚜렷한 효능이 보여졌고,<sup>11)</sup> 그 특성은 많은 주의를 집중시켰다. Giunchedi는 추출속도를 셀룰로오스와 녹말에서 파생된 것을 사용하여 물속에서의 UDCA 용출속도가 개선되었다고 보고하였다.<sup>12)</sup>

난용성의 UDCA입자를 초미립자로 분쇄하여 1차 입자의 크기를 submicron 이하로 조제하면 직접 간세포에 작용, 이담약으로서의 효능을 향상시킬 수 있을 것이라 예상되어 앞으로의 연구과제로 삼아 계속 연구 중이다.<sup>13,14)</sup>

본 연구에서는 난용성 모델 약물 UDCA를 시료로 하여 유성분말을 사용, UDCA 단독분쇄 및 건식 혼합분쇄를 실시하여 SLS 첨가량의 첨가량과 분쇄시간에 따른 입도분포의 변화를 실험적으로 연구하여, 미분쇄 특성에 관한 유용한 지견을 얻었기에 이에 대해 보고하고자 한다.

**실험방법**

**시료**

난용성 약물 모델로서 대용화학에서 제조한 UDCA를 사용하였다. 원료 시료의 중위경( $x_{50}$ )과 밀도는 각각 30.0  $\mu\text{m}$ , 1.217  $\text{g}/\text{cm}^3$ 으로 측정되었다. 첨가제는 계면 활성제인 sodium lauryl sulfate(SLS, Taidong Chemical Co.)를 사용하였다. 모든 분석시료의 화학약품은 1급 시약으로 정제없이 입수한 대로 사용하였다. 3g, 1은 본실험에 사용한 난용성 약물 모델로서 대용화학에서 제조한 UDCA의 화학구조를 나타낸 것이다.

**실험장치**

**분쇄기** - 수직형 유성분말(planetary ball mill) : 밀 형식은 수직형(TVP-03, motor 2.2 kW)이며, pot 중심점의 회전 반경은 250 mm, 직경은 74 mm이고, 턴테이블의 공전속도와 pot의 자전 속도비는 6 : 13이다. 턴테이블의 pot holder에 세 개의 pot

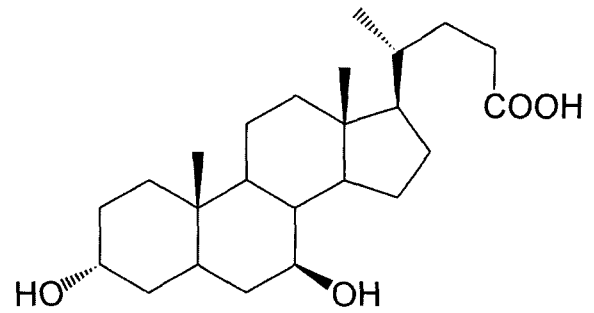


Fig. 1 - Chemical structure of UDCA.

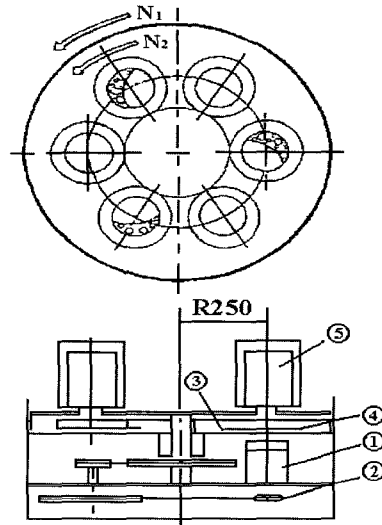


Fig. 2 - Schematic diagram of planetary ball mill (KVP-03) used and its dimensions. ① Motor (P=2.2 kW), ② Pulley, ③ Sun gear, ④ Planetary gear, ⑤ Pot

가 수직으로 장착되어진다. 턴테이블의 회전속도는 112 rpm으로 일정하게 고정하였다. 원형 pot의 내부 용적과 직경은 각각 372 ml, 74 mm이다. pot와 분쇄매체 ball은 내마모성 zirconia인 일본 Nikkato제이다. Fig. 2는 본실험에 사용된 유성분말의 개략과 주요 치수를 나타낸다.

**입도분포 측정기** - 입도분포는 분쇄 결과를 평가할 수 있는 가장 중요한 물성치 중의 하나이며 또한, 분쇄의 물성이나 특성, 분쇄 조각이나 장치 설계 등 많은 문제와 관련되고 있다. 예를 들면 분쇄의 처리 과정에서 유동성이나 물질 이동 속도 등을 변화시켜 최종적인 제품 특성에 영향을 미치는 경우가 많다. 본 연구에서의 입도분포측정은 laser 회절·산란법을 측정원리로 하는 입도분포 측정장치인 Malvern사의 Mastersizer Microplus를 사용하였다. 측정범위로는 0.05  $\mu\text{m}$ 에서 550  $\mu\text{m}$ 이다. 또한 응집입자를 분산시키기 위하여 Nihonseiki사제 외부 초음파 분산기(ultrasonic homogenizer, US-300T)를 사용하였다.

**건조기** - Ball에 부착된 UDCA를 증류수 중에서 세척하고, 현탁액 중의 1/2을 온도 80°C로 SAMHWA box dryer(model :

DO223, maximum temperature=180°C) 내에서 장시간 건조시켰다.

**실험방법**

유성 ball mill의 6개의 pot 중 3개의 pot만을 사용하여 UDCA를 다음과 같은 요령으로 단독 및 혼합 건식분쇄하여 미분쇄하였다.

먼저 UDCA 단독분쇄는, 분쇄매체로서 각 pot당 zirconia ball (직경 1.0 mm) 470 g을 각각 I pot, III pot, V pot에 UDCA 5.0 g과 함께 넣어 잘 흔들어 섞고, 유성 ball mill에 장착하여 112 rpm의 회전속도로 소정시간 회분식공정으로 분쇄하였다. 이와 같은 조건 하에서 각 분쇄시간 15, 30, 60 및 120 분간 분쇄하여 얻은 쇄성물을 sieve로 볼과 쇄성물을 분리, 회수하였다. 쇄성물은 각각 pan회수분(ball을 제거하여 자유롭게 흘러내린 쇄성물), wall회수분(pot벽의 부착분을 spatula로 긁어 회수한 쇄성물), ball회수분(ball에 코팅된 쇄성물을 증류수로 세척하여 그 현탁액의 반은 건조하고(ball-dry), 나머지 반은 현탁액 그대로(ball-liquid)보관)으로 구분하여 각각의 회수율과 그 입도분포를 측정하였다. 첨가제인 SLS의 첨가 농도와 분쇄시간에 따른 입도분포의 변화를 조사하여 미분쇄의 특성을 검토하였다. 측정 시에는 입자의 분산을 더욱 확실하게 하기 위하여 외부 초음파 분산기인 ultrasonic homogenizer(model: US-300T)을 이용하여 90 초 동안 분산시켰으며, 각각의 쇄성물인 pan회수분, wall회수분, ball (dry, liquid)회수분의 입도분포를 측정하였다.

UDCA와 첨가제로 사용된 SLS의 건식 혼합분쇄하여 미분쇄하였다. 분쇄매체로서 각 pot당 zirconia ball (직경 1.0 mm) 470 g을 I pot에 UDCA 9.25 g, SLS 0.25 g(2.5 wt%), III pot에 UDCA 9.50 g, SLS 0.5 g(5.0 wt%), V pot에 UDCA 9.00 g, SLS 1.0 g(10.0 wt%)과 함께 넣어 잘 흔들어 섞고, 유성 ball mill에 장착하여 112 rpm의 회전속도로 소정시간동안 회분식공정으로 분쇄하였다. 그 밖의 방법은 UDCA 단독분쇄의 경우와 동일하였다.

**실험결과 및 고찰**

UDCA 단독분쇄의 경우, 분쇄시간을 변화시켰을 때 각각에 대한 회수율을 Table I에 나타낸다. UDCA 단독분쇄하였을 때 UDCA원료보다 중위경이 작아졌으나 분쇄시간이 120 분일 때는 중위경이 증가한 것을 Table II에서 알 수가 있다.

첨가제의 첨가비율과 분쇄시간을 변화시켰을 때의 각각에 대

**Table I** – Recovery percentage of ground products for each grinding time after UDCA grinding unit=(%)

	15 min	30 min	60 min	120 min
Pan	24.8	3.8	1.4	1.9
Wall	13.2	4.2	2.6	0.1
Ball	62.0	92.0	96.0	98.0

**Table II** – Particles size of ground products for each grinding time by planetary ball mill

Grinding time (min)	Particle diameter (µm)		
	X <sub>10</sub>	X <sub>50</sub>	X <sub>90</sub>
0	5.25	25.28	69.33
15	0.90	5.06	25.81
30	0.97	5.58	30.75
60	0.77	4.33	33.24
120	1.16	6.40	42.11

**Table III** – Recovery percentage of each fraction of ground products unit=(%)

SLS	Time (min)	Pan	Wall	Ball	
				liquid	dry
2.5 wt%	15	63.8	4.9	15.0	16.0
	30	30.0	3.0	31.5	32.5
	60	17.4	11.5	38.0	27.0
	120	6.0	11.6	46.0	38.0
5.0 wt%	15	64.5	3.4	19.6	13.4
	30	30.7	1.8	35.8	31.2
	60	20.7	6.6	35.6	29.4
	120	1.0	6.0	48.0	44.0
10.0 wt%	15	79.7	-	16.9	7.1
	30	79.7	0.1	10.1	6.9
	60	79.4	0.9	3.5	5.5
	120	9.9	5.2	44.0	41.0

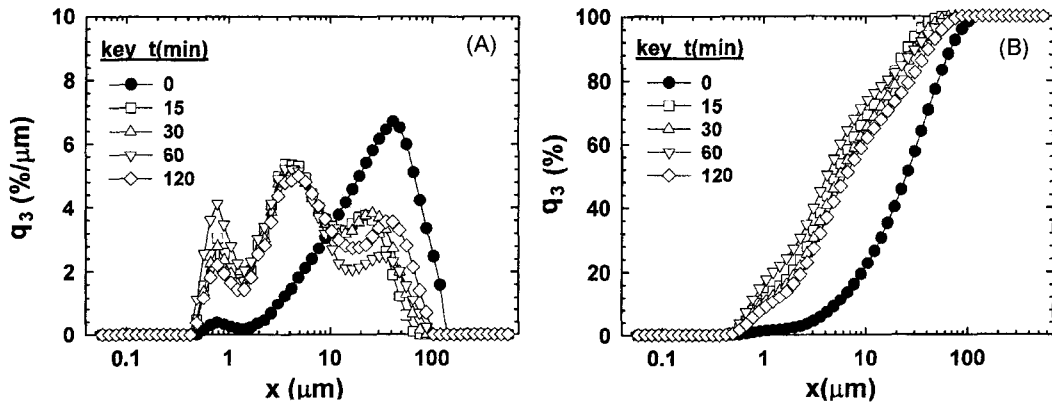
한 회수율을 Table III에 나타내었다. 먼저 시간에 따른 회수율만으로 볼 때 분쇄시간이 경과함에 따라 pan의 쇄성물은 감소하고 반면에 ball의 쇄성물이 증대됨을 알 수 있다. 첨가제의 비율에 따른 쇄성물의 회수율은 거의 일정함을 보이고 있으므로 이는 회수율과는 무관함을 알 수 있다.

첨가제의 첨가비율과 분쇄시간의 변화에 따른 중위경의 변화를 Table IV에 나타내었다. 중위경과 첨가제의 비율과의 관계를 비교해 볼 때 첨가제의 양이 2.5, 5.0 wt%일 때보다 10.0 wt%일 때의 중위경이 감소함을 보였으며, 분쇄시간과의 관계를 보면 60 분까지 분쇄시간이 증가함에 따라 중위경이 감소하였지만, 120 분에서는 중위경이 거꾸로 증가하는 경향이 있음을 알 수 있다. 이와 같이 분쇄한계를 넘어서면 분쇄의 목적에 반하여 역으로 입경이 증대하는 역분쇄 현상이 일어나는데, 이는 쇄성물이 미분으로 되는 경우 입자의 파괴면 간의 모서리, 모서리의 교차에 의한 점 등이 증가하기 때문에 표면에너지가 증대하고, 파쇄 표면에너지를 넘어 재응집 현상이 일어난다고 생각되어진다.<sup>15)</sup> 또 ball(liquid)회수분의 쇄성물의 중위경이 최소임을 알 수가 있다. UDCA 단독분쇄보다 첨가제를 가한 혼합분쇄의 경우, 특히 첨가량이 10 wt%일 때 중위경이 현저히 감소된 것을 알 수가 있었다.

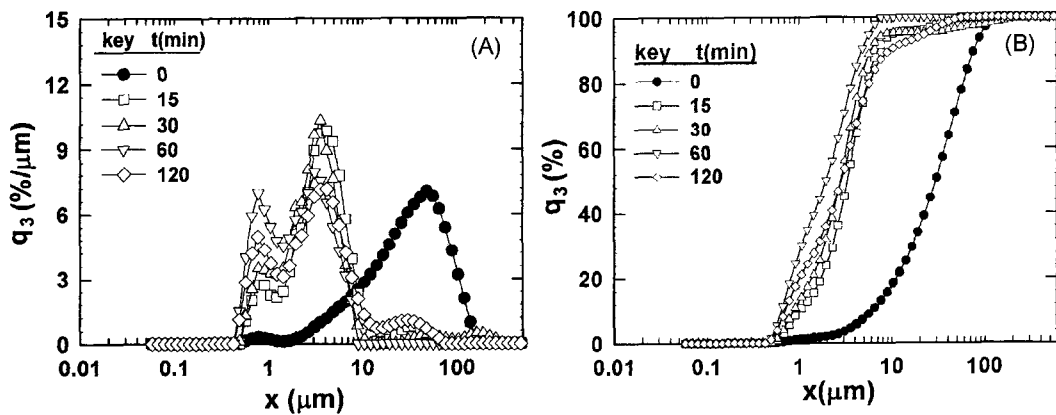
이것은 분쇄매체 상에서 분쇄매체-매체간의 충돌, 열전달, 마

**Table IV** – Particle diameter of each fraction of ground products with increasing amounts of additive, SLS unit= $\mu\text{m}$   
 intact UDCA :  $x_{10}=6.23 \mu\text{m}$ ,  $x_{50}=30.02 \mu\text{m}$ ,  $x_{90}=77.73 \mu\text{m}$

SLS	Time (min)	Particle diameter ( $\mu\text{m}$ )											
		Pan			Wall			Ball(liquid)			Ball(dry)		
		$x_{10}$	$x_{50}$	$x_{90}$	$x_{10}$	$x_{50}$	$x_{90}$	$x_{10}$	$x_{50}$	$x_{90}$	$x_{10}$	$x_{50}$	$x_{90}$
2.5 wt. %	15	4.64	40.21	88.42	3.29	20.04	69.06	0.86	3.99	13.17	1.04	4.48	32.61
	30	10.88	65.35	107.39	4.52	32.03	87.90	1.09	4.66	13.82	1.40	6.71	44.21
	60	39.69	91.60	139.37	5.66	49.02	84.85	1.27	9.92	42.27	2.29	11.73	40.09
	120	16.49	68.29	123.59	7.39	49.31	104.93	1.97	13.60	52.49	2.36	10.46	41.87
5.0 wt. %	15	4.46	41.66	93.25	2.41	7.61	35.18	0.97	3.40	7.36	1.01	4.22	20.04
	30	5.41	62.12	104.81	3.58	34.08	89.12	0.97	4.15	12.49	1.17	4.88	16.54
	60	5.58	45.61	98.61	6.11	44.60	92.77	0.83	3.41	10.31	1.25	4.99	38.09
	120	15.09	62.96	117.14	6.93	41.85	94.92	1.81	14.73	55.18	2.22	10.11	45.22
10.0 wt. %	15	2.30	26.33	82.92	-	-	-	0.97	3.22	6.30	1.19	4.29	17.93
	30	1.86	28.27	83.88	2.84	10.42	59.12	0.86	2.71	5.23	0.91	3.24	6.44
	60	1.38	16.16	86.05	4.38	56.19	98.77	0.61	1.75	4.69	0.88	3.18	24.49
	120	7.66	71.50	118.11	4.29	46.94	102.33	0.71	2.86	9.67	1.04	4.58	25.88



**Fig. 3** – Particle size distributions of suspension ground products for various grinding times. (A) Frequency distribution. (B) Cumulative distribution.



**Fig. 4** – Particle size distributions of suspension ground products for various grinding times at SLS 10.0 wt.%. (A) Frequency distribution. (B) Cumulative distribution.

찰 등에 의해서 미분쇄가 일어난다는 것을 가르키며, 이러한 현상의 적극적 활용은 난용성 의약품의 미분쇄에 큰 도움이 될 것으로 사료된다.

본 연구 결과 얻게 된 데이터 일부의 입도분포도를 UDCA 단독분쇄와 혼합분쇄를 각각 Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5에 나타내었다. Fig. 6는 UDCA와 분쇄시간에 따른 2.0, 5.0, 10.0 wt%의 SLS

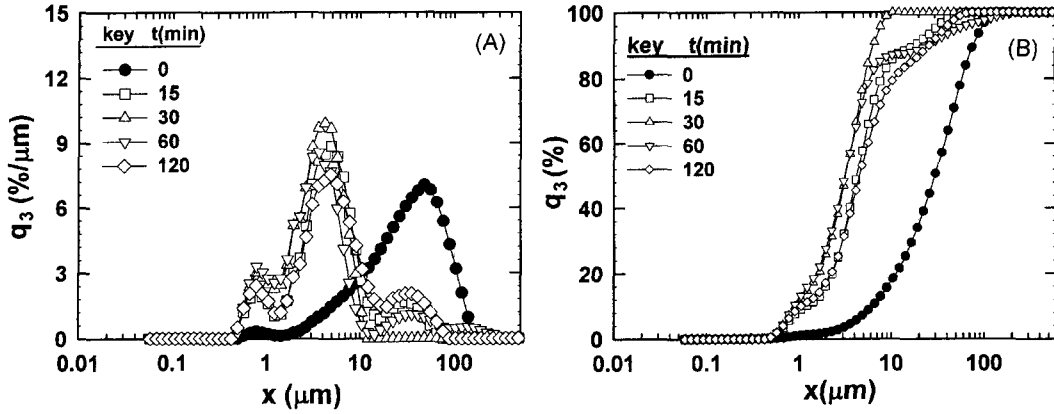


Fig. 5 – Particle size distributions of dried products of suspension for various grinding times at SLS 10.0 wt.%. (A) Frequency distribution. (B) Cumulative distribution.

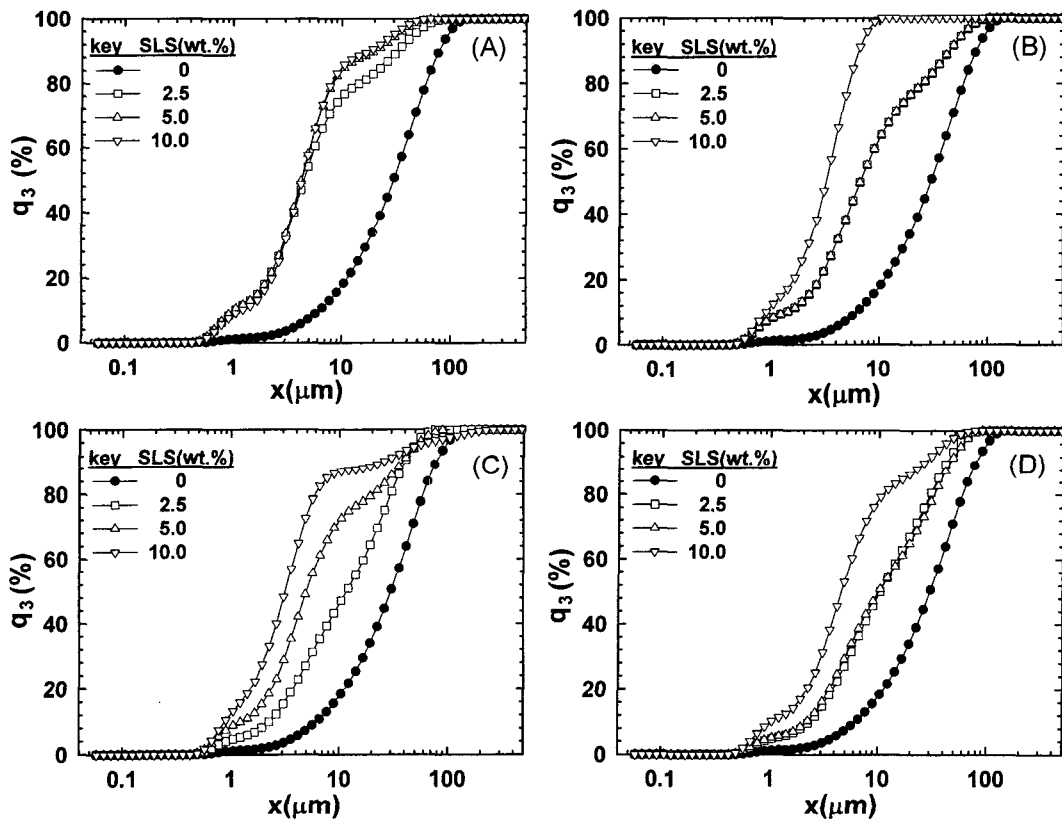


Fig. 6 – Particle size distribution of each fraction of ground products for grinding time and addition concentration of additive, SLS. (A) Grinding time; 15 min, (B) Grinding time; 30 min, (C) Grinding time; 60 min, (D) Grinding time; 120 min

첨가량을 첨가하였을 때의 입도분포를 나타내었다. 첨가제의 첨가비율에 따른 분쇄결과는 첨가제의 wt%가 증가할수록 확연히 쇄성물의 입도가 감소함을 확인하였다.

**결 론**

분쇄매체로 zirconia ball(1.0 mm)과 UDCA원료와 첨가제 SLS

를 사용한 유성밀 혼합 분쇄실험을 통하여 얻은 입도측정 데이터에서 아래와 같은 결론을 얻었다.

1. UDCA 단독분쇄일 때 UDCA 원료보다 입도가 감소함을 알 수 있었으며, SLS첨가제와 함께 혼합분쇄한 경우는 단독분쇄보다 입도가 더 감소하였다.

2. 시간에 따른 분쇄결과 분쇄시간이 길어질수록 쇄성물의 크기가 수 μm 이하에 가까워지지만 분쇄시간이 일정시간보다 길

어지면 분쇄시 발생하는 열 등에 의해 쇄성물의 입도가 감소에서 증대로 역전하는 역분쇄 현상이 일어남을 확인하였다.

3. 첨가제의 첨가 비율에 따른 분쇄결과 첨가제의 wt%가 증가할수록 확연히 쇄성물의 입도가 감소함이 확인되었다.

4. 3가지 회수분 중 불에 부착한 회수분의 입도가 가장 미세한 것으로 보아 미분쇄가 불의 표면에서 일어남을 확인하였다.

### 감사의 말씀

본 연구를 위해 연구비를 지원해준 한국과학재단(과제번호 200(-6-217-01-2), 그리고 UDCA시료를 제공해주신 (주)대웅화학 김재환 사장님, SLS시료를 제공해주신 (주)한독약품 권경애 박사님께 심심한 사의를 표한다.

### 문헌

- 1) Müller, R. H., Benita, S. and Böhm, B (Eds.) : Emulsions and Nanosuspensions for the Formulation of Poorly Soluble Drugs, Medpharm Scientific, Stuttgart, p. 149 (1998).
- 2) Chaumeil, J. C. : Micronization : A method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **20**, 211 (1998).
- 3) 平川善行, 原田 清 : 難溶性 醫藥品 結晶의 超微細化 方法의 開發에 關する 研究 (第2報) オキシリン酸의 超微細化에 及ぼす 種々の 要因, *藥學雜誌*, **103**, 690 (1983).
- 4) 平川善行, 原田 清 : 難溶性 醫藥品 結晶의 超微細化 方法의 開發에 關する 研究 (第4報) 超微細化による オキシリン酸의 바이오아바이리리티의 向上, *藥學雜誌*, **103**, 1190 (1983).
- 5) Japan Powder Technology association: Terminology Dictionary

- of powder Technology, 2nd Edition, p. 308 (2000).
- 6) Liversidge, G. G. and Cundy, K. C. : Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs: I. Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs, *Int. J. Pharm.*, **125**, 91 (1995).
- 7) Liversidge, G. G. and Conzentino, P. : Drug particle size reduction for decreasing gastric irritancy and enhancing absorption of naproxen in rats, *Int. J. Pharm.*, **125**, 309 (1995).
- 8) 難溶性 藥物의 超微粒子化法, 特許 2642486 (1997), 特開平 3-66613 (1991).
- 9) 高細英夫, 西岡由紀子, 大澤 孝: 低分子量の水溶性物質との混合粉碎による難水溶性 澤物の 微細化, *粉體と工業*, **24**, 53 (1992).
- 10) 氣賀澤和雄, 丸山孝一, 田中 洵, 小山 修, 渡部一夫: 醫藥品의 生物學的 研究 (第4報) 2-oxo-3-[4-(1-oxo-2-isoindolinyl)phenyl] butanamide 의 溶解性および消化管吸收의 改善에 關する 檢討, *藥學雜誌*, **101**, 723 (1981).
- 11) Sugara, F. and Shimizu, M. : *Jpn. J. Gastroenterol.*, **71**, 75 (1974).
- 12) Giunchedi, P., Scalia, S., Maggi, L. and Center, U. : Ursodeoxycholic acid : Improvement of dissolution behaviour and its HPLC determination. *Int. J. Pharm.*, **130**, 41 (1996).
- 13) Choi, W. S. : Improvement of grinding rate by composite grinding ball size for an ultra-fine grinding mill, *粉體工學會誌* **33**(9), 747 (1996).
- 14) Choi, W. S., Chung, H. Y., Chung, H. Y., Yamamoto, K., Oguchi, T., Tozuka Y., Yonemochi E. and Terada K. : Amorphous and nano-particle preparation for improvement of insoluble drugs bioavailability, The Proceedings of First Asia Particle Technology Symposium(APT 2000), p. 25, Dec. 13-15, Bankok (2000).
- 15) 八嶋三郎: 粉碎と粉體物性, 培風館, p. 149 (1986).