

## 반응표면분석법을 이용한 이부프로펜의 분쇄공정변수의 최적화

심철호<sup>†</sup>

상지대학교 정밀화학신소재학과  
220-702 강원도 원주시 상지대길 83(우산동)  
(2013년 5월 14일 접수, 2013년 6월 30일 수정본 접수, 2013년 7월 7일 채택)

## Optimization of Process Variables for Grinding of Ibuprofen using Response Surface Methodology

Chol-Ho Sim<sup>†</sup>

Department of Fine Chemistry and Advanced Materials, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju, Gangwon 220-702, Korea  
(Received 14 May 2013; Received in revised form 30 June 2013; accepted 7 July 2013)

### 요 약

이부프로펜은 비스테로이드성 소염진통제(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; NSAIDs)의 대표적인 성분이다. 이부프로펜은 결정성이 크기 때문에 난용성이며, 따라서 생체이용률(bioavailability)도 낮다. 이와 같은 난용성을 개선하기 위해서는 이부프로펜의 입도를 감소시킬 필요가 있다. 본 연구의 목적은 이부프로펜의 분쇄조건을 최적화하는데 있다. 이부프로펜을 분쇄하기 위하여 유성밀을 사용하였으며, Box-Behnken 방법을 이용하여 분쇄변수들의 최적조건을 구하였다. 이부프로펜 분쇄생성물의 물성을 조사하기 위하여 입도, 결정크기 및 인장강도 측정에는 각각 입도분석기, XRD, tensile/compression tester를 사용하였다. 분쇄 최적조건은 밀회전수는 290 rpm, 시료장입량은 24.6 g, 분쇄시간은 10분이었으며, 이 조건에서 이부프로펜 분쇄생성물의 입도는 13.5  $\mu\text{m}$ 이었다. 이부프로펜은 분쇄 후 결정크기가 감소하였다. 이부프로펜 분쇄생성물의 정제의 상대밀도가 0.85~0.90인 범위에서 그 정제의 인장강도는 12~14  $\text{Kg}/\text{cm}^2$ 이었다.

**Abstract** – Ibuprofen, non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs, is a highly crystalline substance with the pharmaceutical properties of poor solubility and low bioavailability. The size reduction of ibuprofen is needed to improve the solubility. The objective of this study is to optimize the grinding condition of ibuprofen. Grinding of ibuprofen was carried out using a planetary mill. Grinding parameters were optimized using Box-Behnken experimental design method. The physical characteristics of ground ibuprofen were investigated for the particle size by particle size analyzer, for the crystal size by X-ray diffraction (XRD), and for the tensile strength by tensile/compression tester. The optimum conditions for the milling of ibuprofen were 290 rpm of the revolution number of mill, 24.6 g of the weight of sample, and 10 minutes of grinding time. The measured value of the particle size of ground ibuprofen at these optimum conditions was 13.5  $\mu\text{m}$ . The results showed that the crystal size of ibuprofen was reduced by the planetary milling process. In case the relative density of the tablets formulated of ground ibuprofen was range of 0.85~0.90, the tensile strength of them was range of 12~14  $\text{Kg}/\text{cm}^2$ .

Key words: Ibuprofen, Optimization, Response Surface Methodology, Box-behnken Method, Grinding

### 1. 서 론

이부프로펜은 아스피린과 더불어 대표적인 비스테로이드성 소염진통제(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; NSAIDs)이며, 소염, 진통, 해열 작용을 하는 약물이다. 이부프로펜은 소수성 결합구조를 가지고 있기 때문에 난용성이다. 일반적으로 난용성 원료 의약품을 환자에게 그대로 투여하는 경우, 약물의 용출과 치료 상의 흡수가 매우 낮다[1]. 이와 같이 난용성 약물과 관련하여 전형적으로 제기되

고 있는 낮은 생체이용률과 불규칙한 흡수를 개선할 필요가 있다. 이 목적을 달성하기 위한 방법 중의 하나로서 난용성 약물을 무정형화하는 것은 이미 보편화되어 있다[2~5]. 예를 들면 난용성 약물인 UDCA(Ursodeoxycholic acid)을 분쇄[6-9], 다공성 물질과 혼합[10], 분무건조[11], meltquenching[12] 등의 공정을 거쳐서 무정형화할 수 있으며, 이 무정형화에 의하여 약물의 생체이용률을 개선시킬 수 있다.

이부프로펜의 난용성을 개선하기 위하여 통상적으로 두 가지 방법을 이용하고 있다[13]. 한 가지 방법은 약물 표면에 친수성기를 부가하거나 계면활성제를 첨가하여 가용화시키는 방법이다[14~17]. 이 방법들은 건조공정이 필수적으로 필요하며, carrier 물질을 합성하고

<sup>†</sup>To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: chsim@sangji.ac.kr

가능성을 부여하는데 시간이 많이 소요된다는 문제점이 있다.

또 한 가지 방법은 분쇄, 분무건조, 동결건조 등과 같은 공정에 의하여, 분체의 입도를 감소시켜서 표면적을 증가시키거나 혹은 표면 개질하여 약물의 용출속도를 향상시키는 방법이다[13,18-22]. 동결건조로 얻어진 정제는 매우 다공성인 구조이므로 정제를 구강 속에 투입하면 정제의 pore 속으로 침이 급속으로 침투되어, 급속 분해가 가능하나[18] 비용이 많이 드는 문제점이 있다. 분무건조 공정은 특수 제형(dosage form)의 용도로도 사용되는데[19], 용용점이 낮은 약물(이부프로펜의 용용점은 75~77 °C)의 경우에는 이 공정 중에 발생하는 높은 열 등에 의하여 약물이 화학적 변화를 일으키는 문제점과, 다량의 용매를 사용 시 용매의 잔류, 용매처분과 고 에너지 사용 등과 같은 문제점 등을 가지고 있다. 이부프로펜의 입도를 감소시키기 위한 일환으로, Kayrak 등은[20] RESS(Rapid Expansion of the Supercritical CO<sub>2</sub> Solution) 공정에 의하여 압력은 130~170 bar, 예열온도 76~104 °C에서 이부프로펜의 입도를 45 μm에서 2.9~7.5 μm까지 감소시켰으나, 고온과 고압 등의 단점이 있다. Mallick 등은[21,22] 이부프로펜을 흡착제와 함께 분쇄하여 무정형화하는 방법으로 용해성을 개선하고자 하였으나, 분쇄매체에서의 불순물혼입과 소량의 시료를 취급하는 등의 문제를 가지고 있다. Cho 등은[13] 교반밀을 이용하여 극저온(-180 °C) 하에서 6시간 분쇄하여 중위경이 102 μm인 이부프로펜을 8 μm까지 감소시켰으나, 온도 및 장시간 분쇄에 따른 에너지 사용으로 인한 경제성 등의 문제가 남아있다. 또한, 이상과 같은 종래의 방법들은 주로 1회 1인자 실험(one-factor-at-a-time method)을 사용하고 있는 실정이다. 이 실험법을 이용하면 가장 이상적인 최적실험조건을 찾을 수 없으므로[23-25], 반응표면분석법과[26] 같은 실험계획법 등을 이용한 과학적인 방법에 의하여 최적실험조건을 찾는 것이 바람직하다. 그러므로 이부프로펜의 용해성을 개선하기 위해서는 반응표면분석법을 이용하여 상온에서 최적 분쇄조건에서 분말의 입도를 제어해야 할 것과 동시에, 고온, 고압, 장시간 분쇄와 불순물 혼입 등에 따른 약물의 변질과 에너지 및 경제성 등의 문제들을 보완해야 할 필요가 있다.

본 연구에서의 목적은 유성밀링을 이용하여 난용성인 이부프로펜의 입도를 감소시켜서 용해성을 개선함과 동시에, 종래의 연구에서 제기되는 약물의 변질과 경제성 등을 비롯한 기타 단점을 보완하는데 있다.

본 연구에서는 이부프로펜을 원료로 하여 밀회전수, 시료장입량, 분쇄시간 등의 분쇄공정변수가 분말의 입도에 미치는 영향을 입도분석을 통하여 확인하며, 이 때 반응표면분석법의 일종인 Box-Behnken Method으로 해석하여 최적의 분쇄조건을 찾고자 한다. XRD 패턴의 변화로부터 이부프로펜의 분쇄 전·후의 물성변화와 결정크기를 관찰하여 용해성을 추정하고자 한다. 또한 분쇄 전·후의 이부프로펜 정제의 인장강도를 비교하고, 시판용 이부프로펜 정제의 인장강도와 가장 근접한 값을 갖는 분쇄생성물의 정제의 상대밀도 값을 제시하고자 한다.

## 2. 실험

### 2-1. 실험 재료

본 연구에 사용한 시료는 이부프로펜 분말(ibuprofen, 대흥약품, 원산지; India)이었다. 이 시료의 중위경 측정값은 162 μm이었다. 이부프로펜의 색은 흰색이며, 용용점은 75~77 °C, 분자량은 206.27, 겉보

기밀도(apparent density)는 1.118 g/cm<sup>3</sup> [27], 굴절률은 1.4364 [28]이다.

또한 인장강도의 비교 실험에 사용한 시판용 이부프로펜은 제일약품주식회사(제조원; 춘천시 소재의 우리제약주식회사)와 크라운제약주식회사(안양시 소재)의 정제(400 mg)이었다.

### 2-2. 분쇄조건

분쇄하기 위하여 사용한 유성밀은 독일 FRITSCH 사제 Planetary Mono Mill 'Pulverisette 6' 이었다. 내경이 100 mm이고 용량이 500 mL인 지르코니아 원통형 용기 내에 지르코니아 볼과 시료를 충전하고 회전수 100~400 rpm에서 분쇄를 하였다. 볼의 직경은 10 mm, 볼의 충전율(J)은 유성밀의 부피의 17%, 시료장입량은 14~42 g, 분쇄시간은 5~25분이었다. 또한 분쇄 시 열이 발생하는 것을 방지하기 위하여, 5분 분쇄마다 5분씩 정지 후 다시 분쇄하였다.

### 2-3. 정제 제조

정제를 제조하기 위하여 사용한 성형압축기는 미국 Fred S. Carver 사제 Carver Laboratory Press Model 3393이었다. 시료 400 mg을 pellet die (13 mm $\phi$ )에 넣고, 정제의 폭이 일정한 길이가 될 때까지 시료를 압축한 다음 탈착하였다. 시료를 압축 시에는 압력을 약 450~6000 Kg까지 조절하여 정제의 상대밀도(relative density)를 변화시켰다. 상대밀도를 계산하기 위해서는 진밀도(true density) 값을 사용해야 한다. 기공도를 계산할 때 진밀도 대신에 입자밀도를 사용할 수도 있다[29]. 따라서 본 실험에서는 이부프로펜의 진밀도 대신에 Costa 등이 측정된 겉보기밀도 데이터를[27] 사용하였다. 정제를 제조할 때에는 윤활제는 사용하지 않았다.

### 2-4. 실험 분석

분쇄 전·후에 있어서 이부프로펜의 물성 변화를 평가하기 위하여 입도분석, XRD 분석, 결정크기, 인장강도를 측정하였다.

#### 2-4-1. 입도분석

입도분석을 하기 위하여 사용한 입도분석기는 영국 Malvern 사제 Mastersizer 2000이었으며, Scirocco 2000과 조합하여 입도분석을 하였다. Malvern 사에서는 분산제로서 Nonidet P40 (Igepal<sup>TM</sup> Ca-630)을 사용하여 이부프로펜을 습식으로 입도분석할 것을 추천하고[28] 있지만, 이와 같은 조건에서는 거품이 과다하게 발생하여 입도분석을 할 수 없었다. 또한 습식으로 입도분석을 할 때 150 μm 이상의 입자들은 분산되지 않고 부유하므로 입도를 측정할 수 없다[13]. 따라서 본 실험에서는 건식으로 이부프로펜을 입도분석하였으며, 분석 시 컴프레서 압력은 0.5 bar, feed rate는 50%이었다. 그 입도분석의 결과는 중위경으로 나타내었다.

#### 2-4-2. XRD 분석 및 결정크기

XRD 분석에는 Philips X'Pert PRO MPD X-ray diffractometer를 사용하였다. Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1.54060\text{\AA}$ , 40 KV, 20 mA)에서 스캔범위(2 $\theta$ )는 5~50°, 스캔속도는 2.0°/min., 0.050°의 간격으로 측정하였다.

XRD를 이용하여 결정크기를 계산하기 위해서 Scherrer가 제시한 식 (1)을[30,31] 적용하였다.

$$t=0.9 \frac{\lambda}{B \cdot \cos\theta} \quad (1)$$

여기서  $\lambda$ 는 결정크기,  $\lambda$ 는 X-radiation의 파장,  $\theta$ 는 Bragg angle, B는 peak intensity 높이 1/2 지점의 폭(full width of half maximum, FWHM)이며, 단위는 라디안으로 산출 시 B에  $2\pi/360$ 을 곱하여 계산하였다.

#### 2-4-3. 인장강도

정제의 인장강도를 구하기 위하여 다음과 같이 실험하였다. 정제를 평량하고, 캘리퍼스로 정제의 직경 및 두께를 측정하였다. 이 측정치들로부터 정제의 부피 및 밀도(density)를 구하였다. 이 정제의 밀도를 분체의 겉보기밀도로 나눔으로써 상대밀도 D를 구하였다. 정제의 인장강도를 구하기 위하여 사용한 기기는 인장압축스탠드(국산제작, M. Tec. Co. K-MV-600N2)에 푸쉬 풀게이지(일본 Imada DS2-500N, 최대하중; 50 Kg)를 장착한 인장압축강도 측정기이다. 이 측정기에 cell을 부착한 다음, 정제를 두 개의 평판 사이에 놓고, 정제가 깨질 때까지 압축하여 압축강도의 최대값을 측정하였다. 압축강도의 최대값과 정제의 직경 및 두께의 측정치로부터 식 (2)에 [32] 따라 인장강도를 계산하였다.

$$\sigma_r = \frac{2F}{\pi \cdot d \cdot t} \quad (2)$$

여기서  $\sigma_r$ 는 인장강도, F는 인장강도의 최대값, d와 t는 정제의 직경과 두께이다.

#### 2-5. 실험설계

반응표면분석법(Response surface methodology; RSM) 중 하나인 Box-Behnken 방법을 [34] 이용하여 실험설계를 하였다. 3가지 요인 밀회전수( $X_1$ ), 시료장입량( $X_2$ ), 분쇄시간( $X_3$ )에 대하여 Table 1과 같이 수준을 조절하였다. 각 인자의 수준변화에 따른 이부프로펜의 입자경에 미치는 영향을 조사하기 위하여 분산분석, 회귀분석, 정준분석 등의 통계처리를 하였고, 통계분석에는 Minitab 15를 이용하였다. 2차다항회귀곡선식에 대해서는 식 (3)으로 나타낼 수 있다.

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_{11} X_1 \cdot X_1 + \beta_{21} X_2 \cdot X_1 + \beta_{22} X_2 \cdot X_2 + \beta_{31} X_3 \cdot X_1 + \beta_{32} X_3 \cdot X_2 + \beta_{33} X_3 \cdot X_3 \quad (3)$$

여기서 y는 종속변수로서 이부프로펜의 중위경이고,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ 는 독립변수이며,  $\beta_1$ ,  $\beta_{11}$ ,  $\beta_{12}$  등은 계수이다.

### 3. 결과 및 고찰

#### 3-1. 이차다항회귀곡선의 적합도

통상적으로 분말의 입도가 감소할수록 용출속도가 빠르게 되는 이유는 용해액과 접촉하는 입자의 비표면적이 크게 되기 때문이며, 용

Table 1. Levels of independent variables expressed in code for optimization of grinding condition of ibuprofen

Code	Independent variables		
	$X_1$	$X_2$	$X_3$
-1	100	14.00	5
0	250	28.00	15
+1	400	42.00	25

$X_1$ : revolution number of mill (rpm)

$X_2$ : mass of sample (g)

$X_3$ : grinding time (min)

Table 2. Particle size of ground products of ibuprofen

$X_1$	$X_2$	$X_3$	Particle size ( $\mu$ m )
-1	-1	0	130.59
+1	-1	0	17.101
-1	+1	0	290.157
+1	+1	0	144.478
-1	0	-1	236.403
+1	0	-1	26.195
-1	0	+1	190.882
+1	0	+1	172.231
0	-1	-1	26.027
0	+1	-1	65.504
0	-1	+1	39.481
0	+1	+1	15.951
0	0	0	17.859
0	0	0	28.899
0	0	0	29.326

$X_1$ : revolution number of mill (rpm)

$X_2$ : mass of sample (g)

$X_3$ : grinding time (min)

해도가 작은 약물의 경우에서 입도는 특히 중요한 요인으로서 절대적으로 고려하지 않으면 안 된다[33]. 이부프로펜을 Box-Behnken 방법에 따라 분쇄하였을 때 분쇄생성물의 입도분석결과를 Table 2에 나타내었다. Raw 데이터를 기준으로 보면, 분쇄생성물이 최소값(15.951  $\mu$ m)인 조건은 밀회전수는 250 rpm, 시료장입량은 42.0 g, 분쇄시간은 25분이었다. 반면에 최대값(290.157  $\mu$ m)을 보인 조건은 밀회전수는 100 rpm, 시료장입량은 42.0 g, 분쇄시간은 15분이었다. 이 조건에서는 분쇄생성물의 입도가 분쇄하기 전의 입도(162  $\mu$ m)보다 더 크고, 육안으로 봤을 때 응집이 일어난 상태임을 확인할 수 있었다. 또한 이 실험 3가지 요인의 흥미영역(수준)에서의 분쇄생성물의 중위경의 평균값은 95.406  $\mu$ m 이었다. 이와 같이 분쇄조건에 따라서 입도가 다양하게 변화한다는 것을 알 수 있으며, 따라서 종래의 비과학적인 1회 1인자 시험법(one-factor-at-a-time method)과 같은 방법으로 최적화하게 되면 많은 시행착오를 겪을 뿐만 아니라, 최적조건을 찾기 못할 수가 있다.

이부프로펜 분쇄생성물의 중위경에 대한 이차다항회귀곡선에서의 일차다항회귀(linear), 이차다항회귀(square)의 기여도를 검정한 결과를 Table 3에 나타내었다. 이 분산분석에서 볼 수 있듯이 일차다항회귀의 기여도가 이차다항회귀의 기여도보다 더 컸다. 일차다항회귀(유의확률=0.008)는 유의수준 1%에서 유의한 차이가 있었으며, 이차다항회귀(유의확률=0.016)는 유의수준 5%에서 유의한 차이가 있었고, total regress(유의확률=0.014)는 유의수준 5%에서 유의한 차이가 있었다.

분산분석결과를 보면 적합성결여에 대한 유의확률이 0.011로서 0.05보다 작았다. 적합성결여에 대한 유의확률 'Pr>F'의 값이 통상적인 유의수준 0.05보다 작으면 가정된 모형이 데이터 변동에 적절히 적합되지 못하고 있음을 뜻한다[35]. 따라서 이 모형대신 교차항을 하나 더 추가한 다항회귀모형을 고려하는 편이 더 나은 것이라고 예측할 수도 있겠지만, 실제로는 오히려 더 나아지지는 않았다.

이와 같은 분산분석결과를 정리해 보면, 회귀의 유의성을 검증하는 모델에 대한 유의확률 결과에 의하면 가정한 회귀모형이 통계적으로 극히 유의하다고는 할 수 있으나, 적합성결여 결과에 의하면 이 회귀모형으로는 데이터의 변화패턴을 잘 설명하지 못한다는 상반된 결

**Table 3. Analysis of variance for particle size of ibuprofen**

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Regression	6	95208	95208.0	15868.0	5.73	0.014
Linear	3	41758	69121.5	23040.5	8.33	0.008
Square	3	53450	53450.2	17816.7	6.44	0.016
Residual Error	8	22137	22137.2	2767.2		
Lack-of-fit	6	22053	22052.7	3675.5	86.97	0.011
Pure Error	2	85	84.5	42.3		
Total	14	117345				

론을 얻었다. 이 경우에 대해서는, 가정된 회귀모형으로 자료 적합이 안 되는 것은 아니지만, 적합성결여분석에 시사하듯 선형제곱모형이 자료를 잘 설명할 수 있는 최상의 모형은 아닌 것으로 판단된다[35]. 반응표면분석을 하는 경우 실험요인에 대한 유의성 검증은 부차적인 문제며 언제나 반응표면에 대한 예측 능력의 극대화가 선결 과제다. 다시 말해서 일반 실험설계에서는 요인 효과의 유의성 검증을 주목적으로 두지만 반응표면분석에서는 반응표면을 기초로 한 요인들의 최적 수준 결정이 주목적인 것이다[35]. 따라서 이 데이터에 대한 반응모형으로 일차다항회귀함수와 이차다항회귀함수로 구성된 이차모형을 가정해도 충분하다고 할 수 있다.

밀회전수( $X_1$ ), 시료장입량( $X_2$ ), 분쇄시간( $X_3$ ) 수준변화에 따른 중속변수(반응치,  $Y$ )인 이부프로펜 분쇄생성물의 중위경을 예측하기 위하여 회귀분석을 하였으며, 이차다항회귀곡선의 회귀계수 값을 계산한 결과는 다음과 같다.

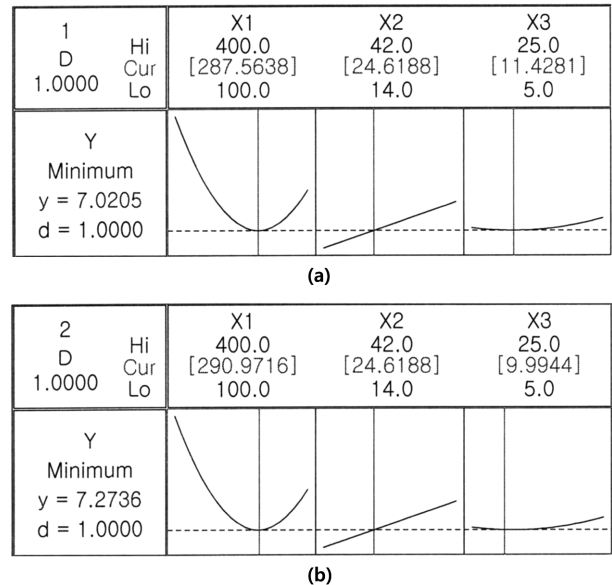
$$Y = 398.507 - 3.072 X_1 + 2.628 X_2 - 2.529 X_3 + 0.005 X_1 \cdot X_1 + 0.001 X_2 \cdot X_2 + 0.111 X_3 \cdot X_3 \quad (4)$$

이 회귀곡선식의 R-제곱(수정)은 0.67이었다.

**3-2. 분쇄공정에서의 이부프로펜 입자경 최적화**

Box-Behnken 방법을 이용하여, 밀회전수( $X_1$ ), 시료장입량( $X_2$ ) 및 분쇄시간( $X_3$ ) 수준변화에 따른 중속변수(반응치,  $Y$ )인 이부프로펜 분쇄생성물의 입자경을 최적화하였다. 그 결과로부터 모사된 정준분석의 결과를 Fig. 1에 나타내었다. Fig. 1(a)에서 알 수 있듯이 본 실험의 흥미영역을 기준으로 보면 밀회전수는 287.5638 rpm, 시료장입량은 24.6188 g, 분쇄시간은 11.4281분에서 중위경의 최적화를 보였으며, 이 조건에서 중위경의 예측값은 7.0205  $\mu\text{m}$ 이었다. 본 실험에서 사용한 유성밀의 밀회전수는 10 rpm 단위로, 분쇄시간은 분 단위로 제어를 할 수 있다. 따라서 이 정준분석결과에서의 분쇄조건과 가장 유사한 분쇄조건을 모사한 결과 밀회전수는 290.9716 rpm, 시료장입량은 24.6188 g, 분쇄시간은 9.9944분이었으며, 이 조건에서 중위경의 예측값은 7.2736  $\mu\text{m}$ 이었다(Fig. 1(b)). Fig. 1(b)의 조건(밀회전수는 290 rpm, 시료장입량은 24.62 g, 분쇄시간은 10분)에서 분쇄한 결과 중위경의 측정값은 13.526  $\mu\text{m}$ 로서, 이 측정값과 예측값을 비교 시 절대치만에 다소 차이를 보이고 있다. 그 이유는 3-1절에서 지적하였듯이, 식 (4)의 모델에서 일차다항회귀와 이차다항회귀는 유의한 차이가 있는 반면에, 적합성결여분석에 시사하듯 선형제곱모형이 자료를 잘 설명할 수 있는 최상의 모형은 아니기 때문에 생길 수 있는 오차라고 판단된다.

이부프로펜의 입도를 감소시키기 위한 종래의 연구를 조사해 보면, Cho 등은[13] 교반밀을 이용하여 극저온(-180  $^{\circ}\text{C}$ ) 하에서 6시간



**Fig. 1. Optimal values of three grinding parameters ( $X_1$ : revolution number of mill,  $X_2$ : mass of sample,  $X_3$ : grinding time) for minimum particle size of ground ibuprofen. (a) grinding condition predicted from canonical analysis, (b) actually experimental grinding condition similar to case (a).**

분쇄하여 중위경이 102  $\mu\text{m}$ 인 이부프로펜을 8  $\mu\text{m}$ 까지 감소시켰으나, 극저온 및 장시간분쇄 등의 단점이 있다. 또한 Kayrak 등[20]은 RESS (Rapid Expansion of the Supercritical  $\text{CO}_2$  Solution) 공정으로 압력은 130~170 bar, 예열온도 76~104  $^{\circ}\text{C}$ 에서 이부프로펜의 입도를 45  $\mu\text{m}$ 에서 3~8  $\mu\text{m}$ 까지 감소시켰으나, 고온과 고압 등의 단점이 있다. 그에 비하여, 본 실험에서는 유성밀을 이용하여 상온 및 상압에서 10분간 분쇄하여 중위경이 162  $\mu\text{m}$ 인 이부프로펜을 13  $\mu\text{m}$ 까지 감소시켰다. 분쇄생성물의 입도만을 비교해 본다면 본 실험 결과가 Cho 등[13]과 Kayrak 등[20]의 결과보다 다소 떨어지기는 하지만, 분쇄온도, 분쇄시간, 압력과 원료의 입도 등을 감안해 본다면 본 실험 결과가 그들의 결과 보다 더 우수하다고 할 수 있겠다. 즉, 본 실험에서 이부프로펜의 입도를 최소화하기 위한 일환으로 반응표면분석법을 이용하여 유성밀로 분쇄한 결과는 종래의 연구의 결과보다 더 우수한 것으로 판단된다.

**3-3. 결정구조 변화**

유성밀의 내부 구조를 보면 원통형 밀은 자전하면서 동시에 회전축을 중심으로 고속으로 공전하게 되어 있다. 원통형 밀 안에 있는 시료가 불과 불 사이 또는 불과 밀 내벽 사이를 충돌하면서 분쇄가

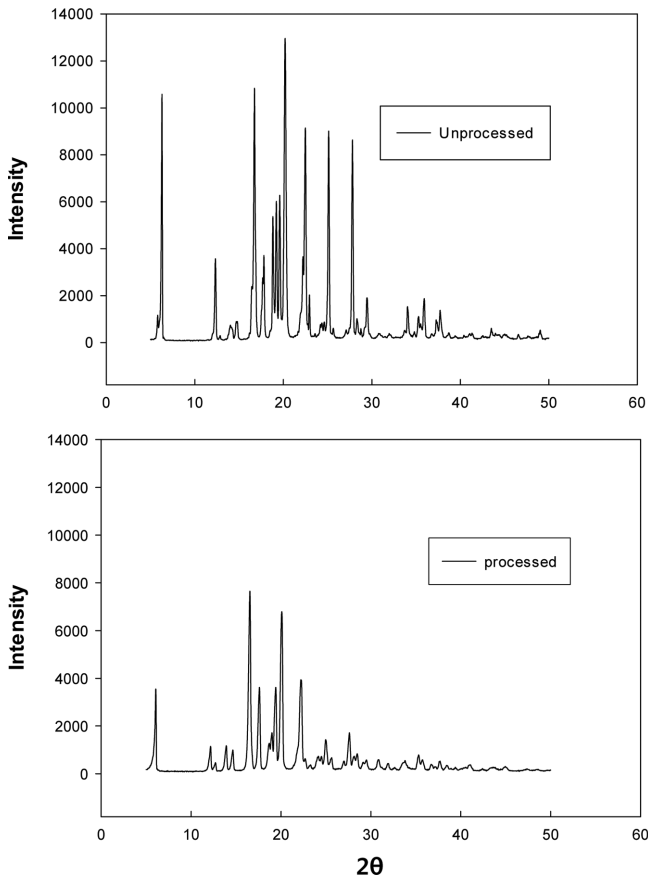


Fig. 2. Variation of XRD patterns with milling for ibuprofen. (processed; revolution number of mill: 290 rpm, mass of sample: 24.92 g, grinding time: 10 min.).

일어나게 된다. 이 때 볼 또는 밀 안쪽에 마모가 생기게 되며, 시료가 오염될 수 있다. 또한 약물의 결정구조 변화는 생체이용률(bioavailability) 및 물리적, 화학적 특성에 영향을 미칠 수 있다[20]. 따라서 본 연구에서는 분쇄공정 전·후의 이부프로펜 결정구조와 물리적, 화학적 변화를 조사하고자 XRD 분석을 하였다.

분쇄 전·후의 XRD 패턴 변화를 Fig. 2에 나타내었다. Fig. 2에서 알 수 있듯이 분쇄 전·후의 peak가 발생하는 위치가 동일하였다. 따라서 볼 또는 밀 안쪽의 마모에 의한 이부프로펜의 오염은 없으며, 성분변화도 없다고 판단된다.

Fig. 2(a)에서 볼 수 있듯이 이부프로펜의 XRD 패턴은 peak가 샤프하였다. 이는 결정성이 매우 높다는 것을 의미하며, 이러한 높은 결정성은 이부프로펜의 용해성을 저하시키는 요인 중 하나이다.

또한 분쇄 전·후의 peak를 비교해 보면, 일반적으로 분쇄한 후의 peak 강도(Intensity)가 현저히 감소하였고, peak의 폭은 더 넓어졌다. 일반적으로 결정크기가 감소하게 되면 peak의 폭이 넓어지므로[30], Fig. 2에서 알 수 있듯이 이부프로펜을 분쇄하면 결정크기가 감소할

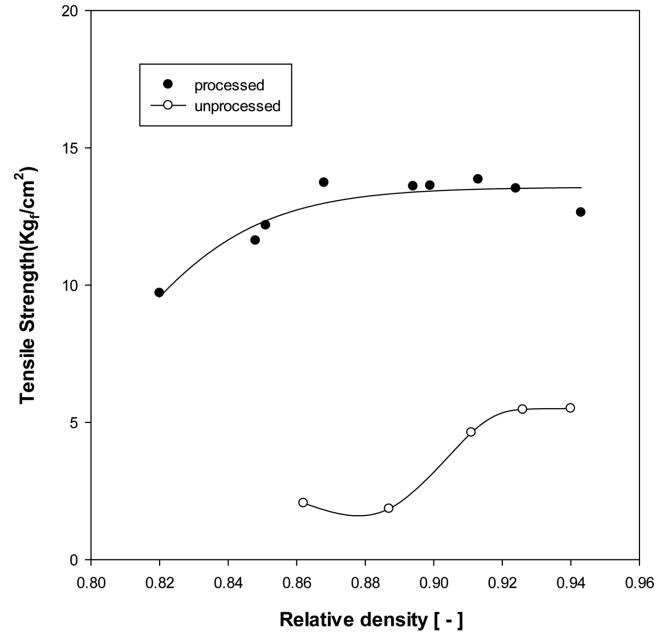


Fig. 3. Variation of tensile strength with milling for ibuprofen (processed; revolution number of mill: 290 rpm, mass of sample: 24.92 g, grinding time: 10 min.).

것이라고 예측할 수 있다. 따라서 Scherrer가 제시한 식 (1)과 Fig. 2의 XRD 데이터로부터 분쇄 전·후의 이부프로펜의 결정크기를 계산하였으며, 그 결과를 Table 4에 나타내었다. Table 4에서 볼 수 있듯이 이부프로펜을 분쇄하면 peak 강도(Intensity)가 감소하고, peak의 폭은 더 넓어지는데 그 이유는 결정크기가 감소하기 때문이라고 판단된다. 이러한 결과는 종래의 연구[13,20]의 결과와 같은 양상을 보여 주고 있다. Fig. 2에서 예측하였듯이, Table 4에서 이부프로펜을 분쇄하면 입자경은 감소하고 결정크기도 감소하는 것으로 보아 이부프로펜의 용출속도가 증대할 것으로 사료된다[33,36].

### 3-4. 인장강도

분쇄 전·후의 이부프로펜을 정제로 성형하여 상대밀도에 따른 인장강도의 변화를 Fig. 3에 실었다. Fig. 3에서 알 수 있듯이 상대밀도가 클수록 즉, 공극률이 감소할수록 인장강도는 대체로 증가하였다. 또한 분쇄생성물은 분쇄전보다 인장강도가 증가하였으며, 이 결과는 입자경이 감소할수록 인장강도는 증가한다는 Kachrimanis 등의[29] 결과와 같다. 상대밀도가 큰 경우(상대밀도>0.93)에는 인장강도는 별로 증가하지 않고 있다. 상대밀도가 큰 정제를 제조할 때에는 대단히 높은 압력이 powder bed에 가해지기 때문에, 이 powder bed에 있는 1차 입자들은 변형이 현저하게 일어나게 되어 상대밀도가 더 커지게 된다[36]. 일단 물질에 변형이 일어나면 원 상태로 회복될 수 없기 때문에 분쇄입자의 체적이 감소하게 되므로[36], 상대밀도가 더

Table 4. Variation of particle size and crystal size with milling for ibuprofen

ibuprofen	particle size ( $\mu\text{m}$ )	peak intensity	FWHM <sup>†</sup>	2 $\theta$	d(A)
unprocessed	162	10177	0.129	6.30	617
processed <sup>‡</sup>	13.5	3405	0.178	6.05	79

<sup>†</sup>Full width at half maximum.

<sup>‡</sup>revolution number of mill; 290 rpm, mass of sample; 24.92 g, grinding time; 10 min.

커지게 된다. 이때 상대밀도의 증가율에 비해 가해지는 압력이 대단히 크기 때문에, 상대밀도가 큰 경우에는 인장강도는 별로 증가하지 않게 된다.

이부프로펜의 분쇄생성물로 성형한 정제(processed ibuprofen)과 시판용 이부프로펜 정제의 인장강도를 비교해 보았다. 시판용 이부프로펜의 정제는 원통형이고 코팅되어 있으며, 원통의 가장자리에서의 두께와 중심부의 두께가 서로 다른 중심이 볼록한 구조로 되어 있다. 식 (2)로부터 인장강도를 계산할 때, 식 (2)의 두께를 어느 쪽(가장자리 쪽 혹은 중심부 쪽)으로 채택하는가에 따라서 인장강도 값이 달라지게 된다. 크라운제약(주)의 이부프로펜은 두께가 3.28 mm일 때 인장강도가 18.6  $\text{Kg}_f/\text{cm}^2$  이었으며, 두께가 5.05mm일 때 인장강도가 12.1  $\text{Kg}_f/\text{cm}^2$  이었다. 또한 제일약품주식회사의 이부프로펜은 두께가 3.51mm일 때 인장강도가 20.9  $\text{Kg}_f/\text{cm}^2$  이었으며, 두께가 6.10mm일 때 인장강도가 12.0  $\text{Kg}_f/\text{cm}^2$  이었다. 이 두 회사의 이부프로펜의 인장강도를 종합해 보면, 가장자리의 두께에서는 19~21  $\text{Kg}_f/\text{cm}^2$  이었으며 중심의 두께에서는 12  $\text{Kg}_f/\text{cm}^2$  이었다. Fig. 3에 서볼 수 있듯이, 정제의 상대밀도가 0.86~0.94일 때 분쇄하기 전의 이부프로펜 인장강도는 6  $\text{Kg}_f/\text{cm}^2$  이하이었다. 정제의 상대밀도가 0.85~0.94일 때 이부프로펜 분쇄생성물의 인장강도는 12~14  $\text{Kg}_f/\text{cm}^2$  이었다. 이 범위는 시판 이부프로펜의 인장강도의 범주사이에 포함되기는 하나, 시판용에 비하여 다소 인장강도가 작은 편이다. 이 이유는 위에서 언급하였듯이 시판용은 두께가 상이한 것과 코팅되어 있기 때문이라고 볼 수 있다. Hancock 등에[37] 의하면, 정제의 상대밀도는 대부분이 0.7~0.9 사이에 있다. 본 실험에서의 이부프로펜 분쇄생성물의 상대밀도가 0.85~0.94(인장강도가 12  $\text{Kg}_f/\text{cm}^2$  이상인 범위)인 범위와 일반적인 정제의 상대밀도 0.7~0.9인 범위의 교집합을 구하면, 상대밀도가 0.85~0.90이다. 따라서 상대밀도가 0.85~0.90인 범위에서 이부프로펜을 성형한다면 시판용과 동일한 인장강도의 효과를 얻을 수 있다고 판단된다.

#### 4. 결 론

이부프로펜의 난용성을 개선하고자, 반응표면분석법을 이용하여 이부프로펜을 분쇄하여 입도를 최소화시키고, 물리화학적 변화를 관찰하였으며, 성형조건을 탐색한 결과는 다음과 같다.

이부프로펜 분쇄생성물의 중위경에 대한 이차다항회귀곡선식을 분산분석한 결과, 일차다항회귀는 유의수준 1%에서 유의한 차이가 있었으며, 이차다항회귀는 유의수준 5%에서 유의한 차이가 있었고, total regress는 유의수준 5%에서 유의한 차이가 있었다. 밀회전수( $X_1$ ), 시료장입량( $X_2$ ), 분쇄시간( $X_3$ ) 수준변화에 따른 종속변수(반응치, Y)인 이부프로펜 분쇄생성물의 중위경을 예측하기 위하여 회귀 분석한 결과, 이 회귀곡선식의 R-제곱(수정)은 0.67이었다. 정준분석의 결과인 유성밀의 최적조건(밀회전수는 290 rpm, 시료장입량은 24.6 g, 분쇄시간은 10분)에서 이부프로펜을 분쇄한 결과 분쇄생성물의 입도는 13.5  $\mu\text{m}$ 이었다.

이부프로펜의 분쇄 전·후의 XRD 패턴 변화를 관찰한 결과 정성적인 변화는 없었으며, 분쇄생성물은 결정크기의 감소로 인해 peak intensity는 감소하고, peak의 폭은 넓어졌다. 분쇄생성물의 이부프로펜 인장강도는 12~14  $\text{Kg}_f/\text{cm}^2$  이었다. 상대밀도가 0.85~0.90인 범위에서 이부프로펜을 성형한다면 시판용과 동일한 인장강도의 효과를 얻을 수 있다고 판단된다.

#### References

1. Chaumeil, J. C., "Micronization : A Method of Improving the Bioavailability of Poorly Soluble Drugs," *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **20**, 211(1998).
2. Chiou, W. L. and Riegelman, S., "Pharmaceutical Application of Solid Dispersion Systems," *J. Pharm. Sci.*, **60**(9), 1281-1302(1971).
3. Hancock, B. C. and Zografi, G., "Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems," *J. Pharm. Sci.*, **86**, 1-12(1997).
4. Buckton, G. and Darcy, P., "The Influence of Additives on the Recrystallisation of Amorphous Spray Dried Lactose," *Int. J. Pharm.*, **121**, 81-87(1995).
5. Briggner, L., Buckton, G., Bystrom, K. and Darcy, P., "The Use of Isothermal Microcalorimetry in the Study of Changes in Crystallinity Induced During the Processing of Powders," *Int. J. Pharm.*, **105**, 125-135(1994).
6. Choi, W. S., Kim, H. I., Kwak, S. S., Chung, H. Y., Chung, H. Y., Yamamoto, K., Oguchi, T., Tozuka, Y., Yonemochi, E. and Terada, K., "Amorphous Ultrafine Particle Preparation for Improvement of Bioavailability of Insoluble Drugs: Grinding Characteristics of Fine Grinding Mills," *Int. J. Miner. Process.*, **74S**, S165-S172(2004).
7. Chung, H. Y., Yonemochi, E., Saitoh, T., Terada, K., Tozuka, Y., Oguchi, T., Yamamoto, K., Chung, H. Y. and Choi, W. S., "Factors Affecting the Apparent Solubility of Ursodeoxycholic Acid in the Grinding Process," *Int. J. Pharm.*, **255**, 49-56(2003).
8. Chung, H. Y., Kwak, S. S., Kim, H. I. and Choi, W. S., "Amorphous Ultrafine Particle Preparation for Improvement of Bioavailability of Insoluble Drugs: Effects of co-grinding of UDCA with SLS," *Yakhak Hoeji*, **46**(2), 102-107(2002).
9. Yonemochi, E., Oda, K., Saeki, S., Oguchi, T., Nakai, Y. and Yamamoto, K., "Physicochemical Properties of Amorphous Ursodeoxycholic Acid Obtained by Grinding," *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1948-1951(1994).
10. Okonogi, S., Yonemochi, E., Oguchi, T., Puttiparkhachorn, S. and Yamamoto, K., "Enhanced Dissolution of Ursodeoxycholic Acid from the Solid Dispersion," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23**, 1121-1151(1997).
11. Ueno, Y., Yonemochi, E., Tozuka, Y., Yamamura, S., Oguchi, T. and Yamamoto, K., "Characterization of Amorphous Ursodeoxycholic Acid Prepared by Spray Drying," *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**, 1-7(1998).
12. Yonemochi, E., Ueno, Y., Ohmae, T., Oguchi, T., Nakajima, S. and Yamamoto, K., "Evaluation of Amorphous Ursodeoxycholic by Thermal Methods," *Pharm. Res.*, **14**, 802-806(1997).
13. Cho, H. K., Rhee, K. Y. and Paik, Y. N., "The effect of Milling Time and Speed on the Particle Size of Ibuprofen in the Cryogenic Ball Milling Process," *Transactions of KSME-A*, **29**(7), 1022-1027(2005).
14. Hwang, D. H., Lee, D. K., Lee, H. S., Choe, D. C., Lee, S. H. and Lee, K. T., "Surface Functionalization of SBA-15 Particles for Ibuprofen Delivery," *Korean J. Chem. Eng.*, **27**(4), 1087-1092(2010).
15. Lee, K. T., Lee, D. K., Lee, H. S., Kim, C-K., Wu, Z. and Lee, K. T., "Comparison of Amine-functionalized Mesoporous Silica Particles for Ibuprofen Delivery," *Korean J. Chem. Eng.*, **27**(4),

- 1333-1337(2010).
16. Rawlinson, C. F., Williams, A. C., Timmins, P. and Grimsey, I., "Polymer-mediated Disruption of Drug Crystallinity," *Int. J. Pharm.*, **336**, 42-48(2007).
  17. Rodríguez, R., Alvarez-Lorenzo, C. and Concheiro, A., "Interactions of Ibuprofen with Cationic Polysaccharides in Aqueous Dispersions and Hydrogels Rheological and Diffusional Implications," *Eur. J. Pharm. Sci.*, **20**, 429-438(2003).
  18. Schiermeier, S. and Schmidt, P. C., "Fast Dispersible Ibuprofen Tablets," *Eur. J. Pharm. Sci.*, **15**, 295-305(2002).
  19. Rasenack, N., Steckel, H. and Müller, B. W., "Preparation of Microcrystals by in situ Micronization," *Powder Technol.*, **143-144**, 291-296(2004).
  20. Kayrak, D., Akman, U. and Hortaçsu, Ö., "Micronization of Ibuprofen by RESS," *J. Supercrit. Fluids*, **26**, 17-31(2003).
  21. Mallick, S., Pattnaik, S., Swain, K., De, P. K., Saha, A., Ghoshal, G. and Mondal, A., "Formation of Physically Stable Amorphous Phase of Ibuprofen by Solid State Milling with Kaolin," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **68**, 346-351(2008a).
  22. Mallick, S., Pattnaik, S., Swain, K., De, P. K., Saha, A., Mazumdar, P. and Ghoshal, G., "Physicochemical Characterization of Interaction of Ibuprofen by Solid-state Milling with Aluminum Hydroxide," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **34**, 726-734(2008b).
  23. Lee, S. H., *Data Analysis of Engineering Statistics using Minitab*, revision, Iretec Inc., Kunpo, ROK, 647-778(2008).
  24. Kim, D. S. and Park, Y. S., "Application of Central Composite Design and Response Surface Methodology to the Treatment of Dye Using Electrocoagulation/Flotation Process," *J. Korean Soc. Water Qual.*, **26**(1), 35-43(2010).
  25. Sim, C. H., "Application of Response Surface Methodology for the Optimization of Process in Food Technology," *Food Engineering Progress*, **15**(2), 97-115(2011).
  26. Park, S. H., *Design of Experiments*, Minyoungsa, Seoul, 453-504(2005).
  27. Costa, F. O., Pais, A. A. C. C. and Sousa, J. J. S., "Analysis of Formulation Effects in the Dissolution of Ibuprofen Pellets," *Int. J. Pharm.*, **270**, 9-19(2004).
  28. Malvern, *Sample Dispersion & Refractive Index Guide*, version 3.1, Malvern Instruments Ltd., England, 2.1-2.14(1997).
  29. Kachrimanis, K. and Malamataris, S., "Compact Size and Mechanical Strength of Pharmaceutical Diluents," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **24**, 169-177(2005).
  30. Han, B. H., *Elements of X-ray Diffraction*, Dongmyungsa, Seoul, 231-237(2003).
  31. Cullity, B. D. and Stock, S. R., *Elements of X-ray Diffraction*, 3rd ed., Prentice Hall, New Jersey, 167-171(2001).
  32. Fell, J. T. and Newton, J. M., "Determination of Tablet Strength by the Diametrical Compression Test," *J. Pharm. Sci.*, **59**, 688-691(1970).
  33. Shioji, Y., *Manufacture Technology of Solid Tablet*, CMC, Tokyo, Japan, 11-14, 64-66(2003).
  34. Box, G. E. P. and Behnken, D. W., "Some New Three Level Designs for Three Level Designs for the Study of Quantitative Variables," *Technometrics*, **2**(4), 455-475(1960).
  35. Song, R. K., *SAS/STAT Regression*, 3rd ed., Freedom Academy, Pajoo, 141-282(2004).
  36. Sim, C. H., "Tensile Strength Variation of Binary Tablets Produced by Planetary Ball Milling," *J. Kor. Pharm. Sci.*, **38**(1), 1-8(2008).
  37. Hancock, B. C., Colvin, J. T., Mullarnaney, M. P. and Zinchuk, A. V., "The Relative Densities of Pharmaceutical Powders, Blends, Dry Granulations, and Immediate-release Tablets," *Pharm. Technol.*, **27**, 64-80(2003).