

< 논문 >

# 극저온 볼 밀링 공정시 밀링시간 및 속도가 Ibuprofen 분말의 입자 크기에 미치는 영향

조현갑\* · 이경엽\* · 백영남\*\*  
(2005년 3월 1일 접수, 2005년 5월 4일 심사완료)

## The Effect of Milling Time and Speed on the Particle Size of Ibuprofen in the Cryogenic Ball Milling Process

Hyun Kab Cho, Kyong Yop Rhee, and Young Nam Paik

**Key Words:** Ibuprofen(이부프로펜), Cryogenic Ball Milling(극저온 볼 밀링), Bioavailability(생체 이용율), Crystallite(결정)

### Abstract

In this study, ball milling process was applied to reduce the particle size of bio-material down to submicron size. The material used was Ibuprofen. The ball milling was performed at low temperature of about -180°C. The effect of processing conditions (milling time, milling speed) on the particle size was determined. The results showed that the degree of crystallite of Ibuprofen was slightly reduced by the ball milling process. The results also showed that the size of Ibuprofen was significantly reduced by the ball milling process. The effect of milling time was significant within the milling time of six hours while it was small thereafter.

### 1. 서 론

최근 들어 다양한 약물과 분말 식품이 개발됨에 따라 제약 산업 및 식품산업에서는 분말 입자의 미세화에 대한 연구가 주목받고 있다. 특히 제약 분야의 경우 난용성 약물의 비중이 점점 증가하고 있으며, 이러한 난용성 약물의 흡수를 증가시키기 위한 연구가 집중적으로 이루어지고 있다. 현재 난용성 약물의 흡수 개선을 위한 방법으로 크게 두 가지 방법이 이용되고 있다. 첫째 약물표면에 친수성기를 부가하거나 계면활성제를 첨가하여 가용화 시키는 방법이 적용되고 있다. 둘째, 분말의 용해속도는 입자 표면적에 비례하기 때문에 약물의 입자 크기를 줄여 표면적을 증

가시킴으로서 약물의 용해속도를 향상시키는 방법 등이 사용되어지고 있다.

현재 약물 입자의 크기를 줄이기 위해 제약 산업에서는 분쇄, 밀링, 분무 건조 등의 공정을 일반적으로 사용하고 있다. 그러나 이러한 공정 방식은 용융점이 낮은 약물 분말의 경우, 공정 중에 발생하는 높은 열에 의해 약물이 열적, 화학적 분해가 발생하는 단점이 있다. 또한 공정 중에 많은 양의 용매와 고 에너지가 필요하며 공정 후에 발생하는 용매의 잔류, 용매의 처분 등과 같은 많은 단점을 가지고 있다. 이러한 단점을 해결하기 위해 최근에는 다양한 공정들이 연구되어지고 있다.

Wyeth사<sup>(1)</sup>는 약물 입자 크기를 줄이기 위해 wet slurry process를 이용하였으며 결과로서 라파문(Rapamune) 약물의 입자 크기를 나노 입자 크기로 상용화 하였다. Kayrak 등<sup>(2)</sup>은 RESS 공정 방법을 개발하여 Ibuprofen 분말 입자의 크기를 2.85 ~ 7.48 μm 까지 줄인 바 있다.

† 책임저자, 회원, 경희대학교 기계공학과  
E-mail : rhecky@khu.ac.kr  
TEL : (031)201-2565 FAX : (031)202-8106

\* 경희대학교 대학원

\*\* 경희대학교 기계공학과

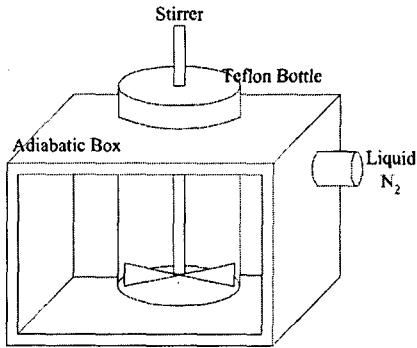


Fig. 1 Experimental set-up for Cryogenic Ball Milling

금속 분말의 경우 분말 입자의 크기를 줄이기 위해 90년대 이후 극저온 볼 밀링(cryogenic ball milling) 공정에 대한 연구가 이루어지고 있다. Lee 등<sup>3)</sup>은 수평형 로터리 볼 밀링(horizontal rotary ball milling)공정에서 볼의 종류(zirconia ball, steel ball), 밀링 시간, 밀링 속도에 따른 입자 크기 변화를 연구하였다. Jeong 등<sup>4)</sup>은 수직형 교반 밀(stirred mill)장치를 이용하여 볼 크기, 볼 장입량, 회전 속도 등의 변수가 입자 크기에 미치는 영향에 대해 연구하였다. 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 후 공정을 필요로 하지 않는 장점이 있다. 따라서 이러한 극저온 볼 밀링 공정을 약물 분야에 적용하기 위한 연구가 필요한 상태이다. 또한 볼 밀링 공정 시 분말 입자 크기를 제어하고 분쇄 특성을 최적화하기 위한 공정 변수에 대한 연구가 요구된다.

따라서 본 연구 목적은 극저온 볼 밀링 공정을 이용하여 난용성 약물의 분말 입자 크기를 줄임으로 약물의 용해 속도를 개선하는데 목적이 있다. 이를 위해 본 연구에서는 밀링 시간, 밀링 속도가 분말 입자크기에 미치는 영향에 대해 검토하였다. 볼 밀링 공정 전·후의 분말 입자의 형상과 크기를 분석하기 위하여 SEM을 이용하였으며, 입도 분석기를 통하여 평균 분말 입자의 크기 변화를 측정하였다. 또한 XRD 분석을 통하여 결정구조의 변화와 극저온 볼 밀링 공정 전·후의 성분 변화를 관찰하였다.

## 2. 실험 방법

### 2.1 실험 재료

본 연구에서는 소수성 결합 구조(hydrophobic structure)에 의해 물에 거의 녹지 않는 난용성 약물인 Ibuprofen 분말을 이용하였다. Ibuprofen 분말은 비스테로이드성 항염증약품(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug)의 대표적인 약물로 진통, 해열, 항염증 작용을 하며, 다른 난용성 약물 분말보다 가격이 저렴하고 상용화 되어 있어 난용성 약물을 가용화 시키기 위한 연구에 많이 사용되어지고 있다. Ibuprofen 분말은 흰색의 결정으로 이루어져 있으며, 용융점(melting point)은 75 ~ 77 °C며, 분자량은 206.27이다.

### 2.2 실험 장치

인디아(India)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 볼은 직경 6 mm인  $Zr_2O_3$  볼을 사용하였다. 단열 Box 및 Teflon Bottle 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. 본 연구에서는 극저온 볼 밀링 시 밀링 시간 및 stirrer의 회전 속도가 입자 크기에 미치는 영향을 검토하기 위해 4 단계의 밀링 시간(6 hr, 12 hr, 18 hr, 24 hr)과 5 단계의 밀링 속도를 (240, 360, 480, 600, 720 rpm) 적용하였다. Fig. 1은 본 연구에 사용된 교반 볼밀 장비의 개략도이다.

### 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 탄소 테이프(Carbon Tape)에 부착한 후 이를 알루미늄 홀더로 고정하였다. 이후 Ion Sputter를 이용해 2분 동안

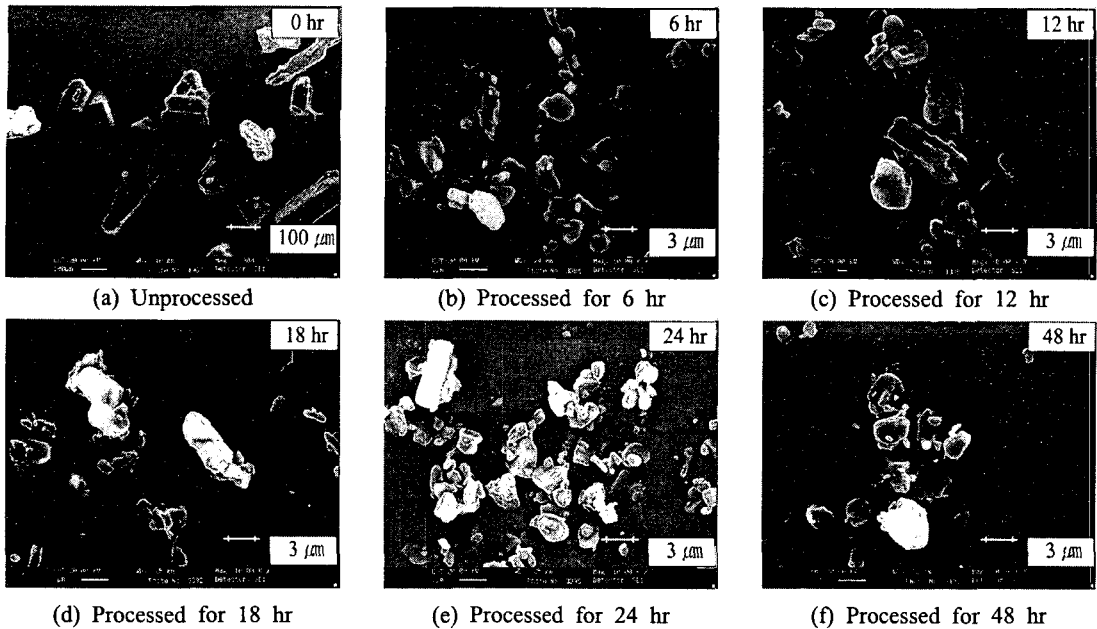


Fig. 2 SEM images of the unprocessed Ibuprofen and the processed Ibuprofen

Au 코팅을 실시하였다.

극저온 불 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 불 밀링 공정에 의해 분말 입자의 크기가 작아짐에 따라 쉽게 응집되어지는 현상을 나타냈다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 초음파 처리와 교반을 통해 응집된 입자를 분산 시켰다.

XRD(M18XHF-SRA, Mac Science) 분석으로 극저온 불 밀링 공정 전·후 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 분말의 형상 및 입도 변화

극저온 불 밀링 공정이 Ibuprofen 분말의 형상에 미치는 영향을 검토하기 위해 공정 전·후의 Ibuprofen 분말 형상을 비교하였다. Fig. 2는 불 밀링 공정 시간에 따른 Ibuprofen 분말 형상을 SEM으로 촬영한 것이다. 그림에 나타나 있듯이 극저온 불 밀링에 의해 형상이 달라짐을 알 수 있다. 극저온 불 밀링 공정 전의 경우 Ibuprofen 분말 형상은 모서리 부분이 구형을 이루고 있으며, 한 방향으로 방향성을 가지고 있는 육면체 모양을 하고 있음을 알 수 있다. 또한, 공정 전 Ibuprofen 분말 입자의 크기는  $100 \sim 200 \mu\text{m}$  정도의 다양한 크기 분포를 나타냄을 알 수 있다.

극저온 불 밀링 공정 후 Ibuprofen 분말의 형상은 그림에 나타나 있듯이 공정 전과는 달리 분말의 방향성이 사라지고 불균일한 형상을 이루고 있음을 알 수 있다. 또한 분말의 입자 크기가 상당히 작아졌음을 알 수 있다. SEM으로 측정하였을 때 분말 입자의 크기는  $1 \sim 8 \mu\text{m}$  정도였다.

분말은 입자 크기가 작아질수록 표면 에너지가 증가해 입자간 흡착하려는 성질이 증가한다. 특히, submicron 크기의 분말 경우 흡착력이 더욱 증가해 분말끼리 서로 응집(agglomeration)되는 현상이 증가하게 된다. 따라서 정확한 입도 분석을

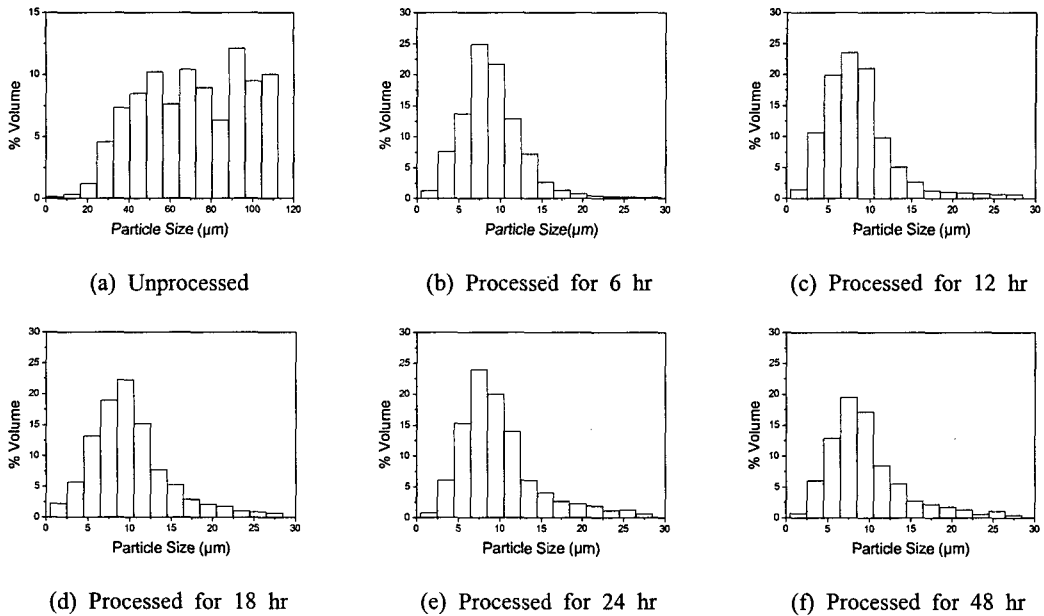


Fig. 3 Particle size of the unprocessed Ibuprofen and the processed Ibuprofen

위해서는 입자를 분산시키기 위한 전처리 공정이 요구된다. 현재 *submicron* 크기의 분말을 분산시키기 위한 방법으로 크게 화학적 방법과 기계적 방법이 이용되고 있다. 본 연구에서는 미세한 Ibuprofen 분말을 분산시키기 위해 초음파 처리와 교반을 적용하였다. Fig. 3은 볼 밀링 공정 시간에 따른 Ibuprofen 분말의 크기를 입도분석기(PSA)로 측정된 결과이다. 그림에서 나타나 있듯이 극저온 볼 밀링에 의해 분말의 크기가 상당히 작아짐을 알 수 있다. Fig. 3에 보여 지는 것과 같이 볼 밀링 공정 전의 경우 Ibuprofen 분말의 평균 입자 크기는 약 102  $\mu\text{m}$  정도였으며, 주사현미경(SEM)분석 시에 측정되었던 150  $\mu\text{m}$  이상 크기의 분말 입자는 측정되지 않았다. 이는 입도 분석시 150  $\mu\text{m}$  이상 크기의 분말 입자들이 증류수 내에 분산되지 않고 부유하여 측정이 되지 않은 것으로 사료된다. 극저온 볼 밀링 공정 후 Ibuprofen 분말의 입자 크기는 가우시안 분포를 나타내고 있으며 또한 상당히 작아져 2  $\mu\text{m}$ 에서 20  $\mu\text{m}$ 까지 분포로 평균 입자 크기는 12  $\mu\text{m}$  나타냄을 보이나, 주사현미경 분석 시에 측정되지 않은 10  $\mu\text{m}$  이상의 분말 입자가 관찰되었는데, 이는 분석 시 Ibuprofen 분말 간의 응집 및 점착에 의

해 실제의 크기보다 크게 나타난 것으로 사료 된다.

### 3.2 입자 크기에 영향을 미치는 공정 요인

밀링 시간이 Ibuprofen 분말의 입자 크기에 미치는 영향을 검토하기 위해 볼과 시료의 중량 비는 20:1, 밀링속도는 240 rpm으로 고정시키고 4 단계의 밀링시간(6 hr, 12 hr, 18 hr, 24 hr)에 따른 입자 크기를 주사 현미경(SEM), 입도분석기를 이용해 측정하였다. Fig. 4는 밀링시간에 따른 평균 입자 크기를 비교한 그림이다. Fig. 4에 나타나 있듯이 볼 밀링 6 hr 이후 분말 입자의 크기가 거의 일정한 값을 보이고 있음을 알 수 있다. 이는 6 hr 이전에 입자의 크기가 안정화(stabilized) 되어진 것으로 사료된다. 공정 전 입도 분석기와 SEM 촬영에 의해 측정되어진 평균 입자의 크기 차이는 앞 절에서 나타내었다.

밀링 속도가 Ibuprofen 분말의 입자 크기에 미치는 영향을 검토하기 위해 밀링시간은 6 hr, 중량 비는 20:1, 30:1, 40:1, 50:1로 고정시키고 교반기의 회전 속도를 240 rpm에서 720 rpm 까지 증가 시키면서 분말의 입자 크기를 측정하였다. Fig. 5는 5 단계 밀링 속도에 따른 Ibuprofen 분말

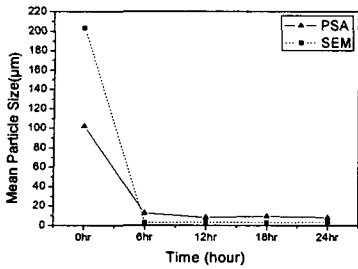


Fig. 4 Particle Size Variation of Ibuprofen by Milling Time.

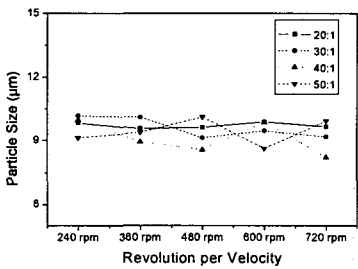


Fig. 5 Particle Size Variation of Ibuprofen by Rotational Speed

의 평균 입자 크기를 측정 한 결과이다. Fig. 5에 보이는 것과 같이 stirrer의 회전속도 증가함에 따라 분말의 입자 크기는 크게 변하지 않음을 알 수 있다.

3.3 분말의 성분 변화 및 결정 구조 변화

볼 밀링 공정에 있어 시료는 볼과 볼 사이 또는 볼과 miller 내벽 사이를 움직이면서 분쇄가 일어난다. 이때 볼 또는 miller 내벽이 마모가 되어 시료를 오염시킬 수 있다.<sup>(5,6)</sup> 또한 약물의 결정구조 변화는 생체이용율(bioavailability) 및 물리적, 화학적 특성에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 본 연구에서는 극저온 볼 밀링 공정 전·후 Ibuprofen 분말의 결정 구조와 성분 변화를 관찰하기 위하여 XRD분석을 실시하였다.

Fig. 6은 볼 밀링 시간 변화에 따른 XRD pattern변화를 나타낸 것이다. 그림에 나타나 있듯이 극저온 볼 밀링 공정 전·후 peak가 발생하는 위치가 동일함을 알 수 있다. 이는 ball 또는 miller 내벽의 마모에 의한 Ibuprofen의 오염이 없는 것을 나타낸다고 하겠다. Fig. 6에서 주목해야 할 점은 공정을 하였을 경우 공정하지 않은 경우

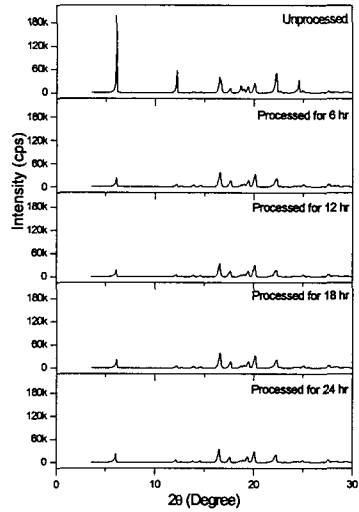


Fig. 6 XRD pattern of unprocessed Ibuprofen and the processed Ibuprofen.

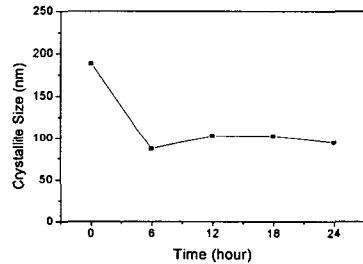


Fig. 7 Crystallite Size Variation of Ibuprofen by Milling Time.

에 비해 XRD pattern의 peak 강도(Intensity)가 감소하고 peak의 폭이 넓어졌다는 사실이다. 이는 극저온 볼 밀링 공정에 의해 분말의 결정 크기가 달라졌음을 나타낸다 하겠다. 따라서 공정시간에 따른 Ibuprofen 분말의 결정 크기를 Scherrer 식을 이용해 결정하였다.<sup>(7)</sup> Fig. 7은 Fig. 6의 XRD 결과로부터 Scherrer 식을 적용해 얻어진 결정 크기의 변화를 그래프로 나타낸 것이다. 일반적으로 금속재료인 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 볼 균일 스트레인에 의한 것으로 알려져 있다. 본 연구의 경우에도 금속재의 볼 밀링 경

우와 같이 X-선의 강도가 감소하고 넓어지는 현상을 볼 수 있는데, 이는 극저온 볼 밀링 공정에 의해 Ibuprofen 분말의 입자크기가 미세화 되어진 것에 의한 것으로 사료된다.

#### 4. 결 론

본 연구에서는 난용성 약물인 Ibuprofen 분말의 입자 크기를 줄이기 위해 극저온 볼 밀링공정을 적용하였다. 또한 볼 밀링 공정시 분쇄에 영향을 미치는 변수인 밀링 시간, stirrer의 회전속도에 변화를 줌으로써 공정 변수가 분말 입자 크기에 미치는 영향에 대해 검토하였다. 본 연구를 통해 얻은 결론은 다음과 같다.

(1) 질소 분위기 하에서 볼 밀링 공정을 통하여 Ibuprofen 분말의 입자 크기를 1/20 이하까지 줄일 수 있었으며, 볼 밀링 공정 6 hr 이후 입자 크기 변화는 미비 하였다.

(2) 밀링 시간, 밀링 속도에 따른 분말 시료의 입자 크기 변화는 미비하였다.

(3) Ibuprofen 분말은 질소 분위기 하에서 볼 밀링 공정 후 XRD pattern peak위치 변화가 없는 것으로 보아 성분 변화 없는 것으로 사료되며, XRD pattern의 강도 및 폭의 변화는 Ibuprofen 분말의 결정 크기의 감소에 의한 것으로 사료된다.

#### 참고문헌

- (1) <http://www.wyeth.com>
- (2) Defne Kayrak, Ugur Akman and Oner Hortacu., 2003, "Micronization of Ibuprofen by RESS," *J. of Supercritical Fluids*, Vol. 26, pp. 17~31.
- (3) Lee, J. W., Kim, S. H., Yim, S. P., Kim, J. H., Kim, W. K., Min, J. Y. and Yang, M. S., 2001, "Improvement of the Sinterability of Thermally-Treated UO<sub>2</sub> Powder by Horizontal Rotary Ball Milling," *Metals and Materials International*, Vol. 7, pp. 291~295.
- (4) Jeong, S. H., Lee, J. J., Choi, S. K., Kim, B. G. and Chung. H. S., 2000, "Dry Grinding Characteristics of Silica Using Stirred Ball Mill," *Korea Institute of Geology, Mining & Materials*, Vol. 37, pp. 100~106.
- (5) Kim, Y. M., Jeung, J. M., Lee, S. J. and Kim, Y. J., 2002, "TEM Specimen Preparation Method of Gibbsite Powder for Quantitative Structure Analysis," *Korean J. Electron Microscopy*, Vol. 32, pp. 311~317.
- (6) Stubicar N. and Toneje A., 2004, "Microstructural Evolution of Some MgO-TiO<sub>2</sub> and MgO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Powder Mixtures During High-Energy Ball Milling and Post-Annealing Studied by X-Ray Diffraction," *J. of Alloys and Compounds*, Vol 37, pp. 296~310
- (7) Cullity, D. B., 1984, "Elements of X-Ray Diffraction," ADDISON-WESLEY Publishing Company INC, pp. 99~106.