

고온용융 압출과 3D printer을 이용한 나프록센 속방정 개발 및 평가

박진혁, 오윤호, 김재정, 송예림, 이근녕, 김영건, 이계원
건양대학교 제약생명공학과
e-mail:pckmon@konyang.ac.kr

Development and Evaluation of Naproxen Immediate-Release Tablet using Hot-Melt Extrusion and 3D printer

Jin-Hyeok Park, Yun-Ho Oh, Chae-Jeong Kim, Ye-Rim Song, Geun-Nyeong Lee,
Young-Gun Kim and Gye-Won Lee
Dept. of Pharamceutics & Biotechnology, Konyang University

요 약

3D 프린팅과 고온용융 압출 기술을 이용하여 나프록센 3D 프린팅 속방정 정제를 제조하기 위하여 다양한 제약용 폴리머, 가소제, 방출조절제를 검색한 후, 3D 프린팅에 최적화된 필라멘트로 내부밀도를 30, 60, 및 90%로 달리하여 제조하였다. 제조한 필라멘트는 FT-IR로 필라멘트의 약물과의 배합적합성을 확인하였으며, 3D 프린터로 제조된 정제는 표면과 내부를 격자 구조로 모델링하여 표면적을 넓혔으며 중량편차, 함량평가, 용출시험 등을 진행하여 약물로서의 적합성을 평가하였다. FT-IR 결과 필라멘트는 배합적합성이 우수하였으며, 3D 프린팅으로 제조된 정제는 중량편차, 함량평가에서 정제로서 적합하였으며, 용출시험 결과 내부밀도가 30%일 때 가장 높은 용출률을 나타내었다. 주성분 중 최대 80%가 1시간 만에 방출되었고, 일반정제와 비교하였을 때 보다 높은 용출률을 나타내었다. 따라서 HME와 3D 프린팅 기술을 결합하여 프린팅에 최적화된 약물필라멘트를 제조하고 정제의 내부밀도와 모델링등을 달리하여 보다 우수한 속방정 정제를 제조 할 수 있는 가능성을 입증하였다.

1. 서론

나프록센은 cyclooxygenase 1과 2를 억제하여 해열, 소염, 진통 효과를 가지고 있어 소염진통제로 많이 사용되는 약물이다. 나프록센은 보통 경구 투여시 빠른 진통효과를 요구하는 약물이므로 속방정 제제로 주로 사용되어진다. 하지만 기존의 방출조절제체는 소품종 대량생산을 하므로 단일화된 모양이 많아 개인의 신체 특성을 맞추기 힘들어 효과가 제각각이다. 하지만 최근에는 다품종 소량생산으로 관심이 높아졌으며 약물의 안전성과 효능을 증가시키고, 비용은 줄이고자 하는 노력을 하고 있다.[1,2]

3D 프린팅 기술은 컴퓨터의 CAD(Computer Aided Design) 소프트웨어로 제품의 디자인을 설계, 제조하는 기술로 의료, 항공, 우주, 제약, 자동차 등 다양한 산업 분야에서 이용되는 기술이다.[3,4] 3D 프린팅 방식은 용융압출방식(FDM, Fused deposition modeling), 광경화적층방식(SLA, stereolithography) 등이 있다. 이들 중 FDM 기술은 필라멘트를 열을 이용하여 녹인 후 쌓아 올리는 방식

으로 다른 기술에 비해 느리지만 다양한 종류의 약물을 이용하여 정제를 정밀하게 조제가 가능하다는 장점이 있어 개인 맞춤형 정제를 만드는데 적합한 기술이라 말할 수 있다.[5~7] 기술을 제약 산업에 접목하면 어려운 모양의 정제를 손쉽게 제작할 수 있으며 이를 통해 약물 방출 속도를 조절할 수 있다. 또한 다품종 소량생산이 가능해져 개인 맞춤형 정제를 개발할 수 있고, 불필요한 첨가제를 줄이고, 약품의 용량을 조절할 수 있다는 장점이 있다.[8,9]

정제 제조에 필요한 필라멘트는 고온용융 압출(HME, Hot Melt Extrusion) 방식을 이용하여 제작한다. 이 방식은 약물과 첨가제를 섞을 때 스크류의 온도만으로 혼합하여 필라멘트를 제조하며 유기용매가 필요 없이 연속적으로 제작할 수 있다는 장점이 있다.[10]

본 연구에서는 앞서 FDM 3D 프린팅과 HME기술을 접목시켜 기존의 정제 생산 방식을 벗어나 새로운 형태의 정제 생산 방식을 제시하고 이를 바탕으로 나프록센 속방정 정제를 제작하고자 하였다.

2. 실험

2.1 시약 및 기기

시약으로는 Naproxen Na(Whawon), Talc(Duksan), 히드록시프로필 셀룰로오스(이하 HPC-L로 약함), 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 E5(이하 HPMC E5로 약함), alc 폴리비닐피롤리돈 K30(이하 PVP K30으로 약함)은 Whawon, Eudragit® E100(Daegussa), Kollidon® CL-SF(Basf), Triethyl citrate(이하 TEC로 약함, Sigma), 및 브롬화칼륨(Sigma)를 사용하였으며, 그 외 분석용 유기용매는 HPLC등급을 사용하였다.

기기로는 자외/가시선 분광광도계(Genesys 10S, Thermo), 용출시험기(DRS-14, Thermo), 고온압출기 (HME, Haake MiniCTW, Thermo), 3D printer (MakerBot Replicator, MakerBot), FT-IR (FT/IR-4100, Jasco), 시차 주사 열량계(DSC N-650, Scinco) 및 마손도 측정기(FRV 1000, Copley)를 사용하였다.

2.2 나프록센 함유 필라멘트의 제조 및 평가

[표 1]의 처방대로 칭량하여 균일하게 혼합 후, 고온용융 압출기를 이용하여 압출하였다. 이 때 온도는 140°C로 screw 속도 50rpm, 다이 1.5mm의 직경이었다.

제조된 필라멘트는 두께와 FT-IR로 배합적합성을 평가하였다.

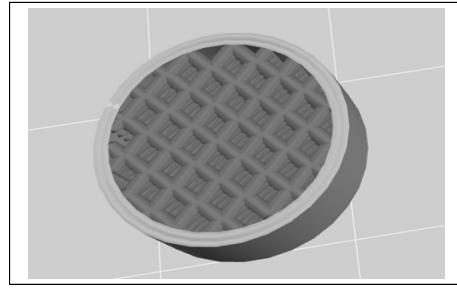
[표 1] Formulation of filament containing naproxen

Component	Formulation(%)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Naproxen	30	30	30	30	30	30	30	30
Talc	5	5	5	5	5	5	5	5
HPC-L	53	53	53	48	53	58	53	53
HPMC E5	10	-	-	5	-	5	10	10
Eudragit® E100	-	10	-	5	5	-	-	-
Kollidon® CL-SF	2	2	2	2	2	2	2	2
PVP K30	-	-	10	5	5	-	-	-
TEC	5	5	5	5	5	5	5	6
Total	100							

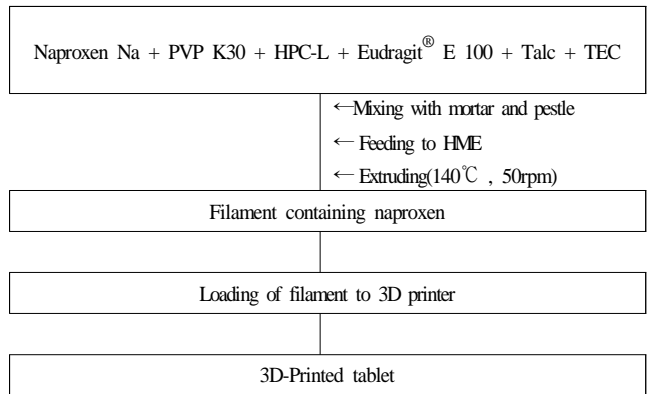
2.3 3D 프린팅 나프록센 속방 정제의 제조

Autodesk® 123D 디자인 소프트웨어(Autodesk, San Rafael, CA, USA)로 [그림 1]과 같이 X=11.2~12.4mm, Y=11.2~12.4mm, Z=12.0mm 크기를 가진 원통형 정제를 설계한 후, Maker bot print에 적용하였다. 즉 미리 제작된 나프록센을 함유하는 필라멘트(처방 5)를 3D printer에 로딩한 후, shell thickness는 0.8mm, infill density는 30, 60 및 90%,출력 속

도는 60mm/s, 프린터 노즐 및 기판(bed) 온도는 160°C로 설정하여 출력하였다.



[그림 1] 3D printed immediate-release tablet design



[그림 2] Procedure for preparation of 3D printed immediate-release tablet

2.4 3D 프린팅 나프록센 속방정제의 평가

2.4.1 Compatibility

3D 프린터에 적용하기 전에 약물과 고분자의 compatibility를 확인하기 위해 FT-IR로 평가하였다. 나프록센, HPMC E5, Eudragit® E100, PVP K 30, 물리적 혼합물 및 필라멘트 각각을 브롬화칼륨과 1:100으로 혼합하여 정제를 제조한 후, 400~4000 cm⁻¹에서 측정하였다.

2.4.2 함량 평가

제조된 3D 프린팅 나프록센 속방정제를 정제수 100mL에 녹여 검액으로 하였다. 검액을 0.45µm 멤브레인 필터로 여과시킨 후 증류수로 희석하여 여액을 자외/가시선 분광광도계를 이용하여 최대흡수파장인 331nm에서 흡광도를 측정하여 계산하였다.

2.4.3 질량편차 및 마손도

제조된 정제 10개의 무게를 각각 측정하고 전제 정제의 평균 무게를 구하여 각각의 정제의 무게와의 편차를 측정하였다. 이 때 질량편차는 5%이내일 때 적합한 것으로 평가하였다.

따로 정제 5개를 100회 회전시켜 시험 전후의 무게의 비를 이용하여 파손되는 정도의 값을 측정하였다.

2.4.4 In vitro 용출시험

용출시험은 대한약전 12개정의 용출시험법 제2법(패들법)에 따라 정제수 900mL를 37±0.5°C로 유지시킨 후, 50rpm으로 교반하면서 실시하였다. 정해진 시간 간격에 따라 검액 4mL씩 취하고 즉시 동온동량의 시험액으로 보충하여 주었다. 채취한 검액은 0.45µm 시린지 필터로 여과한 후, 자외/가시선 분광광도계를 이용하여 331nm에서 흡광도를 측정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1 나프록센 함유 필라멘트의 제조

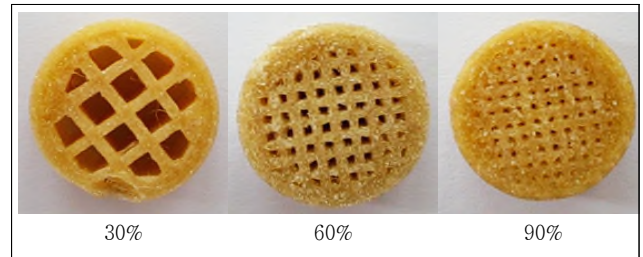
3D 프린터 적용하기 위하여 HPMC E5, Eudragit® E100 및 PVP K30을 각각 0, 5, 및 10%로 첨가하여 필라멘트를 제조하였다. HME에서 100°C이하에서는 혼합물이 압출되지 않았고 150°C 이상에서는 색깔이 변화되어 최적의 용융압출 온도는 140°C로 결정하였다. PVP K30과 HPMC E5가 10% 들어간 경우에는 압출이 잘 안되거나 경도가 너무 약해 필라멘트가 부러지는 현상이 나타났다. 또한 Eudragit® E100은 유연성이 좋으면서 매끄럽게 필라멘트가 제조되었으나 5%이상 첨가되는 경우에는 필라멘트의 유연성이 증가되지만 끈적끈적하여 3D프린터에는 적용하기 어려웠다. 따라서 원하는 용출을 나타내면서 3D프린터에 적용하기 위해서는 5%의 Eudragit® E100가 적당한 것으로 사료 되어진다.

일반적으로 3D 프린터를 통해 지속적으로 정제를 제작하기 위해서는 사용되는 필라멘트 균일하게 제작되어야 한다. 본 연구에서 제조된 필라멘트는 1.45~1.50mm의 직경을 가지며 각각의 편차가 0.1mm 이내로 3D프린터에 적용하기에 충분한 균일함을 확인할 수 있었다, 특히 처방 5 (나프록센 30%, Eudragit® E100 5%, Kollidon® CL-SF 2%, PVP K30 5%, TEC 5%, Talc 5%, 및 HPC-L 53%)의 필라멘트에서 유연성과 강도, 탄성이 모두 우수하여 최적의 처방으로 하였다.

3.2 정제의 제조

정제를 3D printer로 제작할 때는 기본적으로 shell thickness와 내부밀도(infill)을 원하는 정도로 조절할 수가 있다. 따라서 본 연구에서는 최적처방(처방 5)으로 만든 필라멘트를 3D printer에 적용하여 shell thickness는 0.8mm로 고정하고 내부밀도를 30, 60, 90%로 설정하여 나프록센 3D 속방 정제를 제조하였다. [그림 3] 이 때 프린팅 온도는 너무 높으면 색깔이 갈

변하였으며 낮으면 프린팅이 이루어지지 않으므로 160°C로 설정하여 진행하기로 하였다.

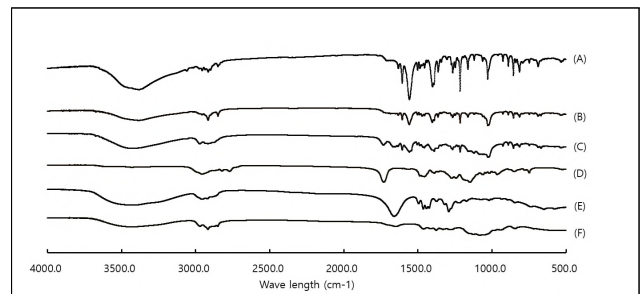


[그림 3] Pictures of 3D printed immediate-release tablets according to infill (30, 60, 90%)

3.3 3D프린터로 제조한 나프록센 속방정 평가

3.3.1 Compatibility

나프록센의 FT-IR 스펙트럼은 주로 카테머의 비 수소 결합 -C = O 스트레칭과 수소 결합 -C = O 스트레칭에 기인한 1725cm-1 및 1684cm-1에서 진동이 특징이다. 대부분의 나프록센 분자가 수소 결합에 관여하지 않기 때문에 1725cm-1에서 진동 밴드의 강도가 더 우세하다. API와 여러 부형제가 합쳐진 필라멘트에서 [그림 4]와 같이 약물 및 부형제의 특성 피크를 모두 나타내기 때문에 물리적 및 화학적 상호작용 없이 compatibility가 양호한 것으로 사료된다.



[그림 4] FT-IR spectrum of filament containing naproxen prepared by HME. naproxen Na(A), physical mixture(B), filament(C), Eudragit® E100 (D), PVP K30(E), and HPC-L(F)

3.3.2 함량 및 질량편차

제조한 3D 프린팅 정제에서 나프록센은 내부밀도에 상관없이 98.0~101.0%로서 균일한 함량을 나타내었다. [표 2] 또한 제조된 3D 프린팅 정제의 질량 편차와 마손도는 모두 허용범위안에 들어 적합하였다.

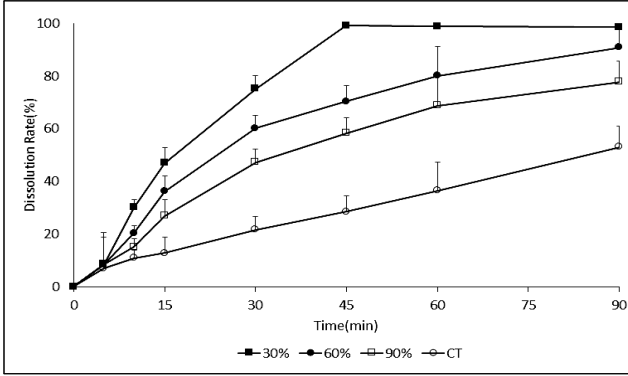
[표 2] Content and weight variation of naproxen 3D printed immediate-release tablet according to infill %

Infill (%)	content(%)	Weight variation(mg)	Friability(%)
30	98.7±0.80	0.5±0.00	0.0344
60	100.7±0.96	0.5±0.00	0.0349
90	104.4±0.79	0.5±0.00	0.0248

3.3.4 용출시험

Infill에 달리하여 제조된 3D 프린트 속방성 정제의 용출 시험

결과를 [그림 5]에 나타내었다. 즉 내부밀도가 낮을수록 용출률이 향상되었으며 30%의 내부밀도에서 45분에 80% 이상 용출되어 속방성 정제로 적당한 용출률을 갖는 것을 확인하였다. 이러한 현상은 [그림 3]에서 보는 바와 같이 표면적의 증가에 기인한 것으로 사료되어진다. 따라서 3D 프린트를 이용하여 infill을 적당히 조절한다면 기존 정제보다 용출률이 향상된 우수한 정제를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.



[그림 5] Dissolution rate of naproxen in 3D printed immediate-release tablet according to infill %

4. 결과 및 고찰

HME와 3D 프린팅 기술을 사용하여 나프록센 3D 속방성 정제를 제조하여 함량, 질량편차 및 용출률을 평가하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. HME로 3D 프린터에 적용할 수 있는 평균 직경 1.4mm의 균일한 우수한 필라멘트를 제조하였다. 최적 처방은 나프록센 30, Eudragit® E100 5, Kollidon® CL-SF, PVP K30, TEC 5, Talc 5, 및 HPC-L 53%이었다.
2. 내부밀도에 의해서 3D프린팅 나프록센 속방성 정제의 함량과 질량편차는 영향을 받지 않고 균일하였다
3. 내부밀도가 낮을수록 용출률이 빨라져서 30%에서 45분안에 80% 이상 용출되었다.

이상의 실험 결과를 바탕으로 HME와 3D printing을 접목시켜 45분 이내에 약물의 80% 이상 용출되는 속방형 정제를 제작할 수 있었으며, 기존 정제와 비교하여 제작 방법이 혁신적이고, 내부밀도, 디자인등을 변경하여 보다 효과적인 정제를 제조할 수 있고 개인 맞춤 정제를 제작함에 있어 불필요한 공정비용을 줄일 수 있는 가능성을 제시하였다.

참고문헌

[1] Shergill, M., Patel, M., Khan, S., Bashir, A., and McConville, C., "Development and characterisation of sustained release solid dispersion oral tablets containing the poorly water soluble drug disulfiram", *Int. J. Pharm.*, Vol. 497, pp. 3-7, 2016년

[2] Zema, L., Melocchi, A., Maroni, A., and Gazzaniga,

A., "Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 106, pp. 1697-1699, 2017년.

[3] Alhnan, M.A., Okwuosa, T.C., Sadia, M., Ahmed, W., and Arafat, B., "Emergence of 3D Printed dosage forms: opportunities and challenges", *Pharm. Res.*, Vol. 33, pp. 1817-1832, 2016년.

[4] Norman, J., Madurawe, R.D., Moore, C.M., Khan, M. A., and Khairuzzaman, A., "A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products", *Adv. Drug Deliv. Rev.*, Vol. 108, pp. 39-44, 2017년.

[5] Goyanes, A., Buanz, A.B., Basit, A.W., and Gaisford, S., "Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets", *Int. J. Pharm.*, Vol. 476, pp. 88-93, 2014년.

[6] Goyanes, A., Det-Amornrat, U., Wang, J., Basit, A.W., and Gaisford, S., "3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems", *J. Control Release*, Vol. 234, pp. 41-47, 2016년.

[7] Khaled, S.A., Burley, J.C., Alexander, M.R., and Roberts, C.J., "Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets", *Int. J. Pharm.*, Vol. 461, pp. 105-108, 2014년.

[8] Preis, M., and blom, H., "3D-printed drugs for children-are we ready yet?", *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, Vol. 18, pp. 303-307, 2017년.

[9] Tan, D., Maniruzzaman, M., and Nokhodchi, A., "Advanced pharmaceutical applications of hot-melt extrusion coupled with fused deposition modelling (FDM) 3D printing for personalised drug delivery Pharmaceutics", *Pharmaceutics*, Vol. 10, pp. 203-209, 2018년.

[10] Tiwari, R.V., Patil, H., and Repka, M.A., "Contribution of hot-melt extrusion technology to advance drug delivery in the 21st century", *Expert Opinion Drug Deliv.*, Vol. 13, pp. 451-460, 2016년.