

회전식 고온용융과립법을 이용한 텍시부프로펜 함유 고체분산체 연구

김동욱
청주대학교 BT융합학부

A Study of Dexibuprofen Loaded Solid Dispersion Using Rotary Hot-melt Granulation

Dong-Wook Kim
Division of BT Convergence, Cheongju University

요약 본 논문에서는 물에 대한 용해도가 낮은 모델 약물로서 텍시부프로펜을 사용하여 당류 및 당알코올류를 분산체 물질로 사용하여 약물의 용출속도를 증가시킬 수 있는 고체분산체를 제조하고 평가하는 것을 목적으로 한다. 이를 위해 제조방법으로써 회전식 고온용융과립법 사용하였고 기기의 가동온도 범위인 120 °C에서 녹는점을 가지는 Fructose가 고체분산체의 제조에 적절한 첨가제임을 시차주사 열량 분석법을 사용하여 확인하였다. 제조된 고체분산체의 물리화학적 평가를 위해 DSC, XRD, 함량 및 함량균일성시험, 용출시험, 봉해시험을 진행하였다. 그 결과, X-ray 회절분석을 통해 고체분산체에 포함된 텍시부프로펜의 결정성이 감소한 것을 확인하였다. 이를 통해 텍시부프로펜과 fructose를 함유하는 고체분산체를 이용하여 제조된 정제에 대해 봉해시험을 실시하여 1~2초 이내에 신속히 봉해되는 것을 확인하였으며 또한 텍시부프로펜 원료의 용출속도와 비교하여 30분 이내에서 약 20% 이상 빠른 용출속도를 보이는 것을 확인할 수 있었다. 결과적으로 회전식 고온용융과립법을 통한 고체분산체의 제조는 약물의 결정성 감소를 통한 용해속도 증가 및 봉해시간 증가를 유도할 수 있어 다양한 고형제제의 생산에 활용할 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

Abstract The purpose of this paper was to prepare and evaluate solid dispersions (SD) that can increase the dissolution rate of dexibuprofen as a model drug with low solubility in water using saccharides and sugar alcohols as dispersion materials. DSC, XRD, content and content uniformity test, dissolution test, and disintegration test were conducted for physicochemical evaluation of the prepared SD. For the results, it was confirmed using differential scanning calorimetry that fructose, which has a melting point around 120 °C of the device operating temperature range, is a suitable excipient for the preparation of SD by the rotary hot-melt granulation (RHMG) method. X-ray diffraction analysis was conducted to confirm that the crystallinity of dexibuprofen was reduced. Disintegration test of the prepared tablet using SD-containing dexibuprofen and fructose confirmed a very fast disintegration time within 1~2 seconds and also showed that the dissolution rate was about 20% faster than that of the dexibuprofen raw material. Dexibuprofen with reduced crystallinity by SD confirmed through the RHMG method can be used to increase the dissolution rate of the drug and increase the disintegration time of the tablet. Thus, it can be used in the manufacturing of various solid preparations.

Keywords : Dexibuprofen, Fructose, Solid Dispersion, Rotary Hot-melt Granulation, Dissolution,

이 논문은 2018-2019학년도 청주대학교 산업과학연구소가 지원한 학술연구조성비(특별연구과제)에 의해 연구되었음

*Corresponding Author : Dong-Wook Kim(Cheongju Univ.)

email: Pharmengin@gmail.com

Received October 10, 2019

Revised November 12, 2019

Accepted February 7, 2020

Published February 29, 2020

1. 서론

약물의 낮은 용해도는 다양한 약물의 개발에 있어 많은 어려움을 겪게 되는 대표적인 원인으로 알려져 있다. 낮은 용해도는 낮은 용출속도의 원인이 될 수 있고 이는 약물의 임상적인 효과가 느리게 발현되는 원인이 되기도 한다.[1] 회전식 고온용융과립법(RHMG: Rotary Hot-melt Granulation)은 고온용융제조법의 한 종류로서 Fig. 1 과 같이 고온상태에서 약물과 첨가제가 용융되고 노즐을 통해 분사되면서 고체분산체(SD: Solid Dispersion)를 형성하게 된다. 이러한 기술은 Flashdose®와 같이 솜사탕을 제조하는 기술에 근거한 것으로 낮은 밀도를 가지는 고체분산체를 제조할 수 있고 다량의 약물을 포함할 수 있으며 약물의 가용화에 매우 유리하다.[2] 그리고 고온용융사출(HME: Hot Melt Extrusion)을 통한 과립화 방법에 비해 생산속도가 빠르고 고체분산체 사출 이후에 입자의 크기를 조절하는 단계를 생략하거나 간소화 할 수 있다. 텍시부프로펜은 이부프로펜의 광학이성질체(S(+)-ibuprofen)로서 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)로 사용되는 약물이며 이부프로펜보다 더 안전하고 약리 활성이 높은 물질로 알려져 있다.[3] 물리 화학적인 특성 측면에서 BCS II에 해당하는 약물로 용해도가 낮지만 약물의 흡수가 빠른 약물에 해당되며 이부프로펜보다 위장관 액에서의 약물 용해 속도가 느리지만, 상대적으로 높은 생체이용률을 보이는 것으로 알려져 있다.[4] 또한, 진통소염제로서 빠른 효과를 위해 국내에서도 액상 형태의 캡슐 제형으로 투여되고 있다.[5] 이에 본 연구에서 물에 잘 녹지 않는 특성을 가지는 텍시부프로펜을 모델 약물로 사용하였고 친수성이면서도 낮은 녹는

점을 가지는 첨가제들을 사용하여 고체분산체를 제조하고자 하였다. 본연구의 목적은 (i) 회전식 고온용융과립법을 이용하여 텍시부프로펜을 포함하는 고체분산체를 제조하고 (ii) 각각 제조된 고체분산체의 물리 화학적인 특성을 평가하며 (iii) 이러한 특성이 텍시부프로펜 약물의 가용화를 통한 소화관 내에서의 빠른 용출에 미치는 영향을 고찰하고자 한다.

2. 실험재료 및 방법

2.1 시약 및 기기

시약으로는 Dexibuprofen (HUBEI, China), black sugar (baeksul, Korea), sugar and sugar alcohols (Roquette, France) magnesium stearate (Peter greven, Germany), Methanol (HPLC grade, Daejung, Korea)를 사용하였고 정제성형장치로서 HANDTAB-200 (Shikou Engineering, Japan)를 사용하고 분석기기로는 dissolution tester (Hanson SR8 PLUS, USA), HPLC (Thermoscientific U3000, USA) 등을 사용하였다.

2.2 실험방법

2.2.1 첨가제 평가

텍시부프로펜이 포함된 고체분산체를 제조하기 위해 고체분산체 제조조건 측면에서 가장 적절한 첨가제로서 당류 및 당알코올류로서 흔히 사용되는 단당류로서 Fructose, 이당류로서 black sugar, sucrose, lactose, 다당류로서 erythritol(C₄), Xylitol(C₅), mannitol(C₆)에 대해 시차주사열량 분석법 (DSC: Differential scanning calorimeter)로 녹는점을 확인하였다.[6]

2.2.2 고체분산체 제조

고체분산체의 제조는 Table 1. 과 같이 fructose 및 텍시부프로펜이 서로 다른 중량비를 갖도록 균질하게 혼합한 후 약 120 °C 의 온도에서 회전식 고온용융과립법을 사용하여 제조하였다.

Table 1. Formulation of Dexibuprofen Loaded Solid Dispersions by using Rotary Hot-melt Granulation

Formulation	Mixing Ratio (w/w %)	
	Fructose	Dexibuprofen
F90	9.0	1.0
F75	7.5	2.5
F50	5.0	5.0

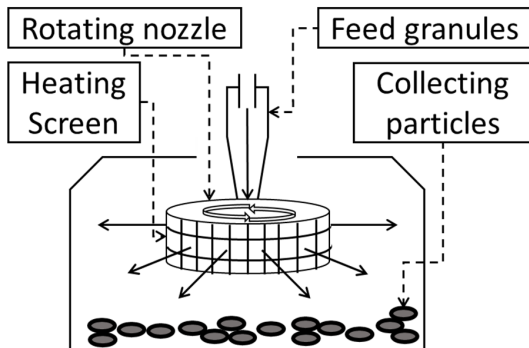


Fig. 1. Schematic diagram of Rotary-type hot melt granulation (RHMG) based on cotton candy technique

2.2.3 고체분산체 평가

2.2.3.1 HPLC 분석

약물의 함량 및 함량균일성은 고성능 액체크로마토그래피를 사용하여 평가하였다. 표준액으로 텍시부프로펜 표준품 50mg을 정밀하게 달아 이동상 100ml을 가해 표준액으로 하였다. 검출기는 자외부흡광도계로서 221nm 파장에서 측정하며 이동상으로서 메탄올과 인산염완충액을 75 : 25의 비율로 혼합하여 사용하였으며 C₁₈ 컬럼 (10 μm, 4.6 x 150 mm)를 사용하였다. 컬럼온도는 50 °C로 하고 유속은 1.5 ml/min, 시료주입량 20 μl의 조건으로 하여 준비한 표준액 및 검액을 분석하여 Fig.2와 같은 크로마토그램을 통해 분석하였다.[7]

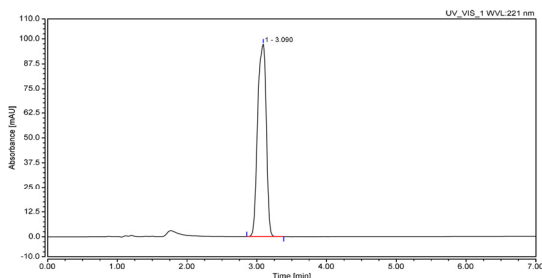


Fig. 2. Chromatogram of dexibuprofen

2.2.3.2 물리적 특성 평가

제조된 고체분산체의 물리적 특성은 주사 전자 현미경 (SEM), 시차 주사 열량계 (DSC), X-선 회절계 (XRD)를 사용하여 평가하였다.[8]

2.2.3.3 정제의 제조

제조된 고체분산체들은 체과를 통해 30호체와 16호체 사이의 크기의 과립을 사용하였으며 16mm 지름의 원형편치를 사용하여 단발 타정기로 약 2 ton의 압력을 가해 압축성형 하여 정제로 제조하였다.

2.2.3.4 봉해시험

고체분산체로 제조된 정제의 빠른 봉해 특성을 평가하기 위해 정제에 한 방울의 물을 떨어뜨린 후 1초 및 2초에 고속카메라를 사용하여 정제의 봉해양상을 평가하였다.[9]

2.2.3.5 용출시험

텍시부프로펜과 Fructose가 함유된 고체분산체의 용출속도를 평가하기 위해 50rpm, 37 °C, 900 mL의 증류수(Distilled water)를 사용하여 용출장치 USP II 패들 방법을 사용하여 용출시험을 진행하였고 텍시부프로펜 원료의 용출양상과 비교 평가하였다.[10]

3. 실험결과

3.1 고체분산체의 제조

고체분산체 제조조건 측면에서 가장 적절한 분산체 물질을 확인하기 위해 Fig. 3과 같이 당류 및 당알코올류에 대해 시차주사 열량 분석법을 통해 녹는점을 확인하였다. 회전식 고온용융과립법 제조 시 일반적인 텍시부프로펜의 녹는점으로 알려진 53 °C 이상의 온도에서 주성분과 용융되어 무정형으로 균질화될 수 있고 공정 이후에 결정화될 수 있는 첨가제로서 약 120~140 °C의 녹는점을 나타내는 Fructose가 가장 적합한 물리적인 특성을 나타내었다. 텍시부프로펜을 Fructose와 비율별로 혼합하여 회전식 고온용융과립법을 통해 과립을 제조하였으며 Fig. 4와 같이 X-ray 회절분석 결과, 텍시부프로펜 약물의 결정특성에 있어 당류 또는 당알코올류의 및 일반적인 분말혼합의 결정성과 비교하여 Fructose와의 고온용융과립법을 통해 제조된 텍시부프로펜을 포함하는 고체분산체의 결정성이 상당 부분 감소하는 결과를 관찰할 수 있었으며 이는 약물의 결정성이 결정형(Crystalline form)보다 무정형(amorphous form)에 더 가까운 형태로 존재하는 것으로 확인되었다.

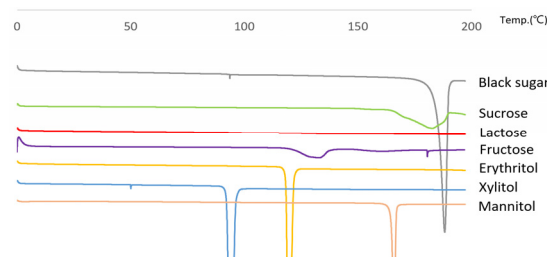


Fig. 3. DSC patterns of various sugars and sugar alcohols as excipient for solid dispersion

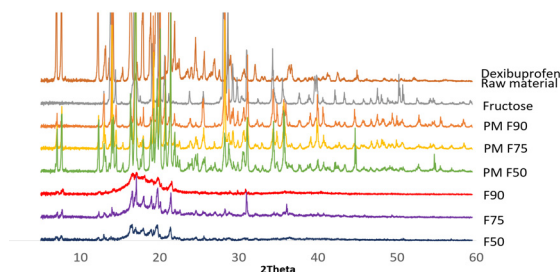


Fig. 4. XRD patterns of raw dexibuprofen, fructose, Physical mixtures and dexibuprofen-fructose solid dispersions

3.2 고체분산체의 평가

제조된 고체분산체의 물리적인 성상을 확인하기 위해 전자주사현미경을 사용하여 관찰하여

Fig. 5와 같이 100~150 μm 크기의 구형의 입자와 입자 사이를 연결하는 얇은 선모양의 구조를 관찰 할 수 있었다. 이를 통해 회전식고온용융과립법을 활용하여 다양한 약물의 물리적인 특성을 통해 일정한 입자크기를 가지는 구형의 고체분산체를 제조하는데 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

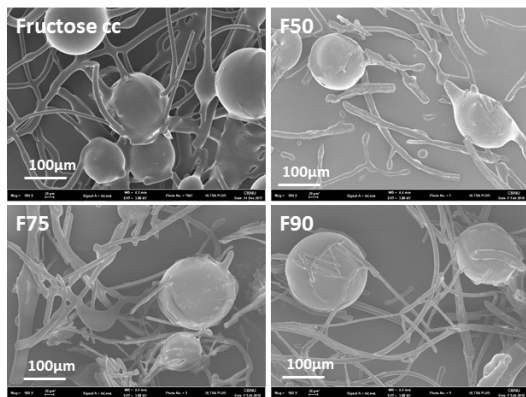


Fig. 5. Scanning electron microscope images of dexibuprofen and dexibuprofen-fructose solid dispersions

또한, Table 2와 같이 회전식 고온용융과립법으로 제조한 텍시부프로펜-Fructose 고체분산체 내에서 약물의 분포에 대한 균일성은 약물의 혼합비율이 낮은 경우에도 물리적인 혼합방법에 비교해 우수한 약물의 균일성 결과를 확인하였으며 이를 통해 미량의 약물이나 물리적인 흐름성이 낮은 약물의 경우 회전식 고온용융과립법을 통해 더욱 높은 약물의 균질성을 확보할 수 있을 것으로 사료된다.

Table 2. Uniformity of dexibuprofen in physical mixtures and solid dispersions prepared by using Rotary Hot-melt Granulation (n=10, standard deviation)

Formulation	Physical Mixture	Solid dispersion
F90	0.3	0.7
F75	1.5	0.4
F50	1.5	0.7

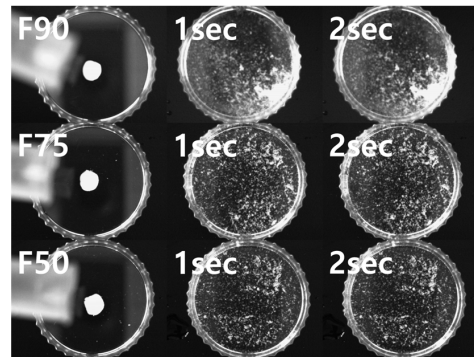


Fig. 6. Disintegration pattern after 1 second and 2 seconds with tablet containing dexibuprofen loaded solid dispersions

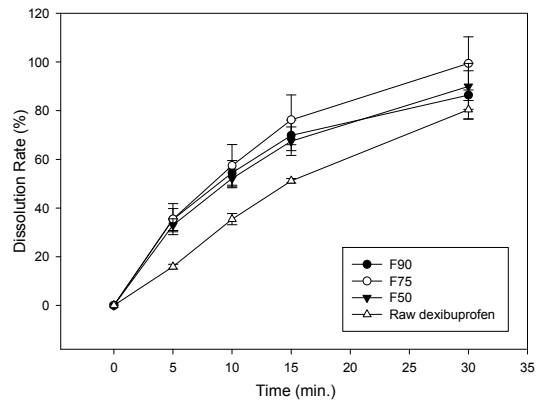


Fig. 7. Dissolution profiles of different ratio dexibuprofen-fructose solid dispersion and dexibuprofen raw material

텍시부프로펜-Fructose 고체분산체를 정제로 성형하여 지름 약 16 mm, 두께 약 5 mm의 원형정제를 제조하였으며 정제의 봉해시간을 측정하여 정제형태로의 투여 가능성을 확인하였다. 측정된 봉해시간이 육안으로 구별하기 힘들 정도로 매우 빠른 봉해시간을 보여 고속카메라를 통해 봉해시간을 측정하였으며 Fig. 5와 같이 1~2초 이내에 빠르게 입자 형태로 봉해하는 양상을 관찰할 수 있었다.

텍시부프로펜-Fructose 고체분산체를 타정한 정제와 텍시부프로펜 약물원료를 이용하여 용출시험을 진행하였다. 속방형 정제의 용출기준측면에서 일반적으로 약 85%의 약물이 용출되는 시점까지 관찰하며 텍시부프로펜-Fructose 고체분산체를 포함한 정제가 85% 이상 용출되는 30분까지의 용출결과를 관찰하였으며 텍시부프로

펜-Fructose 고체분산체(F75 기준)가 텍시부프로펜 약물원료와 비교하여 5분에서 19.5%, 10분에서 22.0%, 15분에서 25.0%, 30분에서 19.0%, 45분에서 18.1%, 60분에서 16.6%로 초기용출에서 약 20 % 정도 빠른 용출을 보여 고체분산체의 제조를 통해 빠른 약물 용출속도를 통해 빠른 약물효과를 가져올 수 있다는 것을 확인하였다. 이는 이전에 보고된 고체분산체 제조를 통해 다양한 약물에서의 용출속도가 증가한 연구결과와 유사한 결과로서 텍시부프로펜이 고체분산체로 제조되면서 약물의 결정성이 낮아지고 약물 입자가 용출액에 노출되는 표면적이 높아짐으로써 발생하는 현상으로 사료된다.

4. 결론

본 연구를 통해 균질한 약물을 포함하고 빠른 용출속도를 가지는 서로 다른 비율의 텍시부프로펜-fructose 고체분산체를 회전식 고온용융과립법을 통해 제조할 수 있었다. 본 실험은 물에 대한 용해속도가 느린 약물로서 텍시부프로펜을 사용하였고 일반적으로 진동소염제의 경우 빠른 효과를 위해 약물의 빠른 용출이 필요하다. 이에 회전식 고온용융과립법을 통해 약물의 결정성을 감소시켜 약물의 빠른 용출을 유도하는 제조방법으로써의 가능성을 확인하고자 하였다. 회전식 고온용융과립법으로 약물의 봉해시간 및 용출속도를 향상시키는 제제학적 연구에 대한 보고는 없으나 유사한 목적의 선행연구로서 분무건조방법(spray-drying)을 통한 고체분산체 제조방법이 있으며[11-12] 이는 약물과 분산체 물질을 용액상태로 완전히 녹여 제조한 후 고온에서 입자를 수득하는 방식으로 제조하지만, 약물이 물에 불안정한 경우에 제조가 어려운 단점이 있다. 또한, 유사한 방법으로 Hot-melt extrusion 방법을 통한 제형에 관한 연구도 꾸준히 진행됐으나 대량생산에 적합하지 않고 고가의 생산기기가 있어야 하는 단점이 있다. dexibuprofen이 포함된 동결건조(freeze-drying)를 통해 제조된 고체분산체 제형의 용출속도 증가가 보고되었고[13] dexibuprofen을 이용한 hot melt extrusion을 통해서 제조된 구강봉해성 연구에서도 유사한 봉해속도 증가를 관찰한 연구가 보고되었다.[14] 이에 본 연구를 통해 빠르게 생산할 수 있으며 고체상태의 원료로 제조할 수 있으면서도 빠른 용출속도를 유도할 수 있는 고체분산체의 제조방법으로 회전식 고온용융과립법을 확인하였고 추가로 매우 빠른 봉해속도의 증가 가능성도 같이 확인할 수 있었다. 이러한 제형의 특

성은 약물의 결정성 변화를 통한 용출속도의 증가에 활용할 수 있을 뿐만 아니라 제형의 빠른 봉해를 필요로 하는 구강봉해정과 같은 환자의 복약순응도를 개선할 수 있는 특수제형의 제조방법으로도 활용이 가능할 것을 사료된다.

References

- [1] ULLAH, Naseem, et al. Dexibuprofen nanocrystals with improved therapeutic performance: fabrication, characterization, in silico modeling, and in vivo evaluation. *International journal of nanomedicine*, Vol.13, pp.1677-1692, 2018.
DOI: <https://dx.doi.org/10.2147%2FIJN.S151597>
- [2] B. P. Badgajar and A. S. Mundada: The technologie used for developing orally disintegrating tablets: A review, *Acta Pharm.* Vol.61, pp.117-139, 2011.
DOI: <https://dx.doi.org/10.2478/v10007-011-0020-8>
- [3] MOORE, R. Andrew; DERRY, Sheena; MCQUAY, Henry J. Single dose oral dexibuprofen [S (+)ibuprofen] for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009.
DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007550.pub2>
- [4] Gabard, B., et al. Comparison of the bioavailability of dexibuprofen administered alone or as part of racemic ibuprofen. *European journal of clinical pharmacology* 48.6, pp.505-511, 1995.
DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00194342>
- [5] Druginfo, Dexibuprofen search result, <https://www.druginfo.co.kr/search2/search.aspx?q=dexibuprofen>, (accessed Sep. 30, 2019)
- [6] PASSERINI, Nadia, et al. Preparation and characterisation of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.15, No.1, pp 71-78, 2002.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00210-X](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00210-X)
- [7] ERAGA, Sylvester Okhuelegbe, et al. A comparative UV- HPLC analysis of ten brands of ibuprofen tablets. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, Vol.5, No.10, pp.880-884, 2015.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apitb.2015.06.005>
- [8] KOH, P. T., et al. Formulation development and dissolution rate enhancement of efavirenz by solid dispersion systems. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, Vol.75, No.3, pp.291-301, 2013.
DOI: <https://dx.doi.org/10.4103%2F0250-474X.117434>
- [9] MORITA, Yutaka, et al. Evaluation of the disintegration time of rapidly disintegrating tablets via a novel method utilizing a CCD camera. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, Vol.50, No.9, pp.1181-1186, 2002.
DOI: <https://doi.org/10.1248/cpb.50.1181>

- [10] BAEK, Hyung Hee, et al. Development of novel ibuprofen-loaded solid dispersion with enhanced bioavailability using cycloamylose. Archives of pharmacol research. Vol.35, No.4, pp.683-689, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0412-4>
- [11] PAUDEL, Amrit, et al. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: formulation and process considerations. International journal of pharmaceuticals. Vol.453, No.1, pp.253-284, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.07.015>
- [12] BALAKRISHNAN, Prabagar, et al. Enhanced oral bioavailability of dexibuprofen by a novel solid self-emulsifying drug delivery system (SEDDS). European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Vol.72, No.3, pp.539-545, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.03.001>
- [13] ABDELBARY, Ghada; MAKHLOUF, Amal. Adoption of polymeric micelles to enhance the oral bioavailability of dexibuprofen: formulation, in-vitro evaluation and in-vivo pharmacokinetic study in healthy human volunteers. Pharmaceutical development and technology. Vol.19, No.6 pp.717-727, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3109/10837450.2013.823994>
- [14] GRYZKE, Andreas, et al. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion. Colloids and surfaces B: biointerfaces, Vol.86, No.2, pp.275-284, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.04.007>

김 동 욱(Dong-Wook Kim)

[정회원]



- 1997년 2월 : 경희대학교 약학과 (약학사)
- 1999년 2월 : 경희대학교 약학대학원 약학과 (약학석사)
- 2012년 8월 : 성균관대학교 약학대학원 약학과 (약학박사)
- 2013년 3월 ~ 현재 : 청주대학교 제약공학과 교수

<관심분야>

약물전달 시스템, 의약품 제조, 의약품 제형설계, 복합제