초임계유체를 이용한 나노입자 제조

이윤우

한국과학기술연구원

최근 초임계유체를 이용한 나노입자 제조 공정이 소개되면서 많은 관심을 모으고 있다. 초임계유체 공정은 다른 공정에 비하여 입자 내에 독성용매나 계면활성제가 없는 관계로 의약품, 식품, 화장품 등에 널리 사용될 것으로 기대된다. 그러나 초임계유체를 이용하는 여러 방법들이 많이 소개되어 각각의 특징이 무엇인지 구별하기 쉽지 않아 여기에서 자세히 소개하기로 한다. 초임계 유체를 미세입자 제조방법으로는 크게 다음과 같은 4가지 종류의 공정들로 나눌 수 있다.

(1) **RESS** (Rapid Expansion of Supercritical Solutions)
(2) **GAS** (Gas Anti-Solvent), **SAS** (Supercritical fluid Anti-Solvent), **ASES** (Aerosol Solvent Extraction System), **SEDS** (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids)
(3) **PGSS** (Particles from Gas Saturated Solutions)
(4) **RPSS** (Reactive Precipitation in Supercritical Solution)

RESS공정 (Fig. 1)은 나노입자로 만들기를 원하는 용질을 초임계유체에 용해시킨 후 미세한 Nozzle을 통하여 급속히 팽창시키면 초임계유체가 가스 상태로 되는 과정에서 용질이 용해력을 잃게되고 빠른 시간 내에 과포화되어 용해되어 있던 용질이 석출되는 현상을 이용한 것이다. RESS는 실험실 규모에서는 간단한 공정으로 매력이 있으나 상업적 생산에서는 입자의 크기분포를 제어하기가 어려울 뿐 아니라 용질의 매우 낮은 용해력으로 하여 적용할 수 있는 분야가 매우 제한적이다. 그러나 실험적으로 성공하여 발표된 화합물은 Krytoxdiamide of hexamethylene (KRYTOX), Polycaprolactone, Poly(carbosilane), Poly(2-ethylhexyl acrylate),

Poly(heptadecafluorodecyl acrylate), Poly-l-lactic acid, Poly(methylmethacrylate), Poly(phenyl sulfone), Polypropylene, Polystyrene, Poly(vinyl chloride) 등과 같은 고분자와 AgI, Ag triflate, $Al(hfa)_3$, Anthracene, Benzoic acid, Cr(hfa)3, Cu(oleate)2, Cu(thd)2, Naphtalene, Pd(tod)2, SiO2, Zr(tfa)4 등과 같은 유기 또는 무기물, 그리고 Aspirin, Caffeine, Cholesterol, β-estradiol, Griseofulvin, Ibuprofen, Lecithin, Lidocaine, Mevinolin, Lazaroid compound U-74389F, Tropic acid ester, α-tocopherol, Theophyllin, Testosterone, Stigmasterol 등과 같은 의약품을 포함한다.

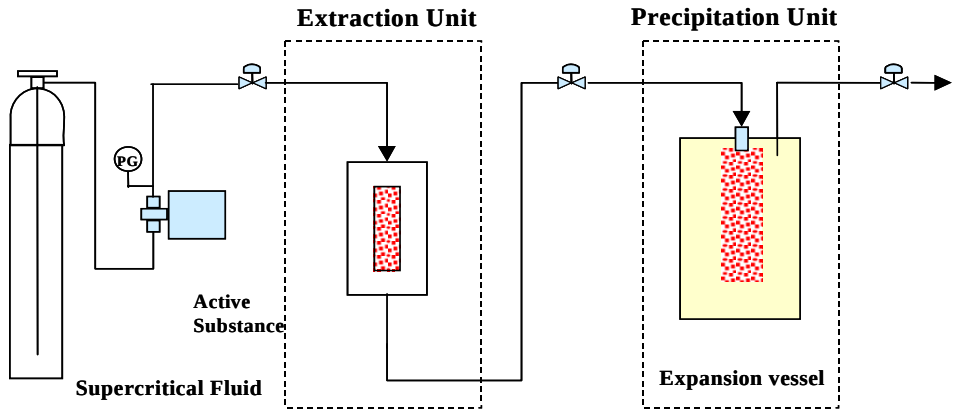

Fig. 1 RESS Process Diagram

나노입자를 제조할 용질이 초임계유체에 대한 용해도가 매우 낮을 경우에는 용질을 적절한 용매에 녹인 후 이를 antisolvent인 초임계유체와 혼합함으로서 용매의 용해력을 급격히 저하시켜 용액중의 용질을 석출시키는 원리를 이용한 재결정법 공정이다. GAS/SAS공정 (Fig. 2)은 용질이 녹아 있는 용매를 고압결정기 내에 부분적으로 채운 다음 초임계유체를 주입하여 용매를 팽창시키는 방법으로 용해력을 감소시키는 것을 이용한 결정화 공정이다. 초임계유체는 효과적인 혼합을 유도하기 위하여 용액의 바닥으로 도입한다.

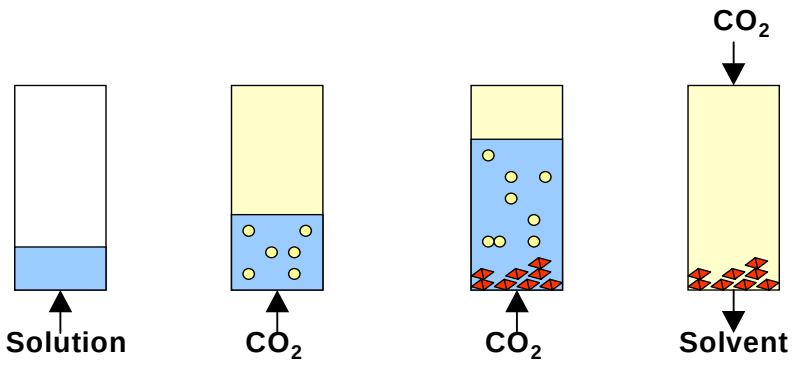

Fig. 2 SAS/GAS Process Diagram

ASES공정 (Fig. 3)은 연속적으로 흐르는 초임계유체내에 노즐을 통하여 용액을 분산시키는 방법으로 이 공정에서는 GAS/SAS 공정에서 보다도 더 높은 과포화도를 순간적으로 얻을 수 있기 때문에 생성된 입자의 크기가 매우 작고 입자분포로 좁게 나타난다. 입자가 충분히 얻어지면 용액의 분사는 중단하고 초임계유체로 입자를 세척한다.

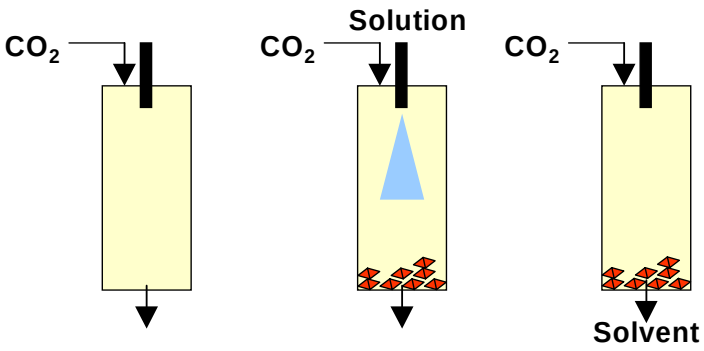

Fig. 3 ASES Process Diagram

SEDS 공정 (Fig. 4)은 co-axial 노즐을 사용하기 때문에 ASES 공정에서 초임계유체가 용액을 기계적으로 분산시키는 것을 도와주는 역할 (spray enhanser)을 추가로 한다. 고속의 초임계유체가 용액을 작게 쪼개서 미세한 액적을 만들어 주면

나노입자를 생성하는 데 도움이 된다.

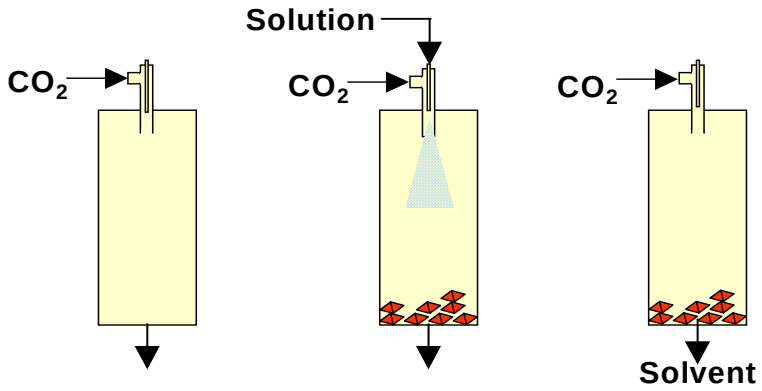

Fig. 4 SEDS Process Diagram

지금까지 발표된 것을 살펴보면 RDX, HMX, NTO, Nitroguanidine와 같은 폭약, ALAFF, Dextran, HYAFF 7, HPMA, HYAFF 11, PLA, Polycaprolactone, Poly(methacrylated sebacic anhydride), Polystyrene와 같은 고분자, Barium Chloride, Ammonium Chloride, Buckminster- fullerene, Bronze Red, Cobaltous nitrate, Hydroquinone, Nickel Chloride, Red Lake C, Yellow 1, Samarium acetate, Silver nitrate, Yttrium acetate, Zinc acetate 등과 같은 무기, 유기화합물, Acetaminophen, Albumin, 7-aminocephalosporanic acid, Amoxicillin, Antibody Fab fragment, Antibody Fv fragment, Ascorbic acid, β-carotene, Catalase, Chloramphenicol, p-HBA, Hydrocortisone acetate, Insulin, Lecithin, Lysozyme, Maltose, Mefenamic acid, Methylprednisolone, Myoglobin, Naproxen, Nicotinic acid, Phospholipids, Plasmid DNA pSVb with no protectant, Plasmid DNA pSVb with protectant, Prednisolone acetate, RhDNase, Salbutamol, Salmeterol xinafoate, Sodium cromoglicate, Sucrose, Tetracycline, Trehalose, Trypsin, Calcitonin + HYAFF, Chloramphenicol and urea, GMCSF + HYAFF, p-HBA + PLGA, p-HBA + PLA, Insulin + HYAFF, Insulin-lauric acid conjugate + PLA, Insulin + PLA, Lysozyme + PLA, Naproxen + PLA, PLA + clonidine HCl, PLA + hyoscine 등과 같은 약물들이 GAS/SAS/ASES/SEDS 등의 기법으로 제조되었다.

PGSS공정 (Fig. 5)은 초임계유체가 액체나 고체에 잘 녹아들어가는 것을 이용한 공정으로 용융액 또는 현탁용액에 초임계유체를 녹여서 가스-포화용액/현탁액을 만든 후 이를 노즐을 통하여 팽창시키므로서 입자나 액적을 만드는 방법이다. 일부 고분자는 이산화탄소를 약 10-40 wt%까지 흡수하고 고분자의 녹는 점이나 유리전이온도를 10-50℃ 까지 강하시키므로 유리하게 적용할 수 있으며 복합체 미세입자를 제조하는 데에도 응용된다.

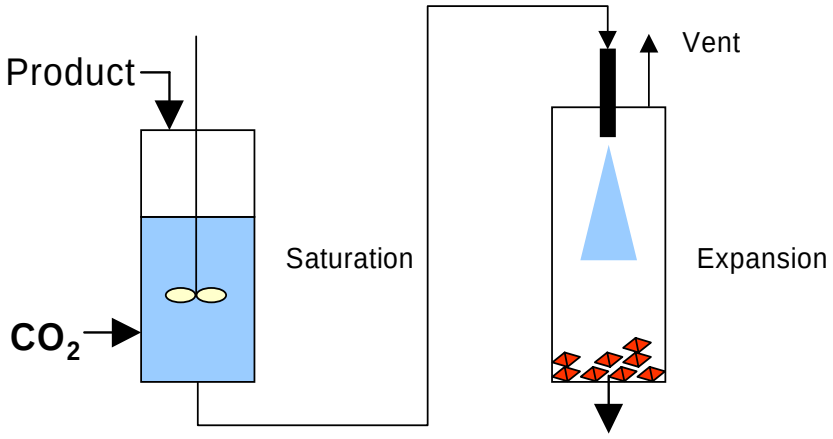

Fig. 5 PGSS Process Diagram

지금까지 PGSS 방법으로 제조된 입자로는 Adhesives, Benzoic acid, Glucose, Glycerides, Metal oxides, Phosphors (Y_2O_3:Eu), Plastic additives, Polyethyleneglycol 등과 같은 무기, 유기화합물, Albuterol sulfate, Alkaline phosphatase, Cromolyn sodium, DL-alanine, Glucose oxidase, Glutathione, Horseradish peroxidase, Na_2Fe(DTPA), Nifedipine, RhDNase, Tobramycin 같은 약물 등이 있다.

일반적으로 초임계이산화탄소는 비휘발성, 무독성, 그리고 저렴한 가격뿐만 아니라 낮은 임계 온도를 가지고 있기 때문에 의약품 등의 미세입자를 제조하는 공정

에 많은 연구가 이루어지고 있다. 특히 기존의 liquid solvent emulsion precipitation 법으로 제조하여 얻어진 방법에 비하여 잔존 용매가 거의 없고 평균 입자크기가 매우 작고 입자크기분포가 좁아서 좀 더 많은 응용이 기대되고 있다.

한편 초임계수를 antisolvent로 이용하여 금속산화물의 나노입자를 제조하는 기술 경우에는 antisolvent에서 반응과 동시에 침전이 일어난다. RPSS (Fig. 6)에서는 액상의 물에 반응물 (precursor)이 녹아 반응기 내로 도입되고 반응중간 생성물이 초임계수에 녹지 않고 석출되거나 계속 반응하여 최종 금속산화물로 되고 이것이 antisolvent인 초임계수에서 석출되어 결정화가 이루어진다. 초임계유체를 이용하여 결정성장을 하는 경우에는 액체 상에서보다 초임계유체 상에서의 낮은 점도, 높은 확산성 때문에 solid-fluid interface에서 용질이 효율적으로 전달되어 빠른 결정성장 속도와 더불어 양질의 micro-structure 또는 single crystal 제조를 가능케 한다.

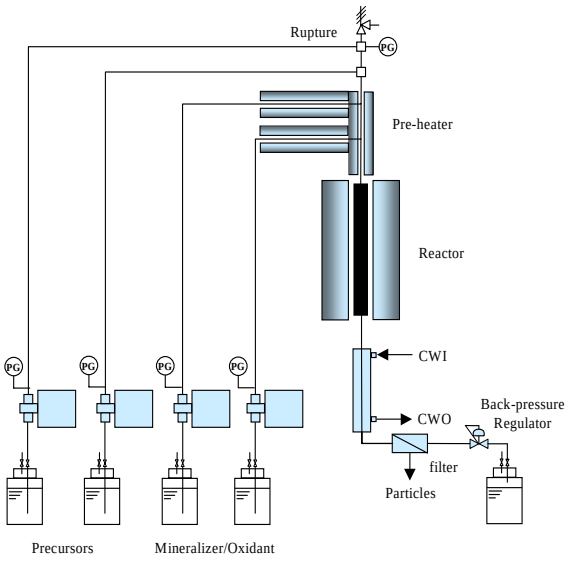

Fig. 6 Reactive Precipitation in Supercritical Solution

수용성 금속염은 물속에서 가열하면 수화반응이 일어나 금속수산화물 [$M(OH)_x$]을 생성한다. 금속수산화물은 높은 온도에서 탈수 반응이 일어나 금속 산화 입자들을 생성한다.

Hydrolysis (수화반응) Dehydration (탈수반응)

$$M(NO_3)_2 \longrightarrow M(OH)_2 \longrightarrow MO_2$$

초임계 수열합성 반응공정에서는 액상의 물에 금속염과 같은 반응물이 녹여 반응기 내로 주입하고 반응중간 생성물인 금속수산화물이 초임계수에 녹지 않고 석출되거나 계속 반응하여 최종 금속산화물로 되고 이것이 antisolvent인 초임계수에서 석출되어 결정화가 이루어진다. 즉 물은 용매 그리고 초임계수는 antisolvent로 작용한다.

지금까지 PGSS 방법으로 제조된 입자로는 AlOOH, CeO_2, Co_3O_4, Cr_2O_3, Cu_3N, Fe_2O_3, Fe_3O_4, GaN, HfO_2, $LaCrO_3$, NiO, $LiCoO_2$, $LiMn_2O_4$, CuO, $Ni_xZn_{1-x}Fe_2O_3$, $BaO \cdot 6Fe_2O_3$, TiO_2, ZrO_2 등이 있다.

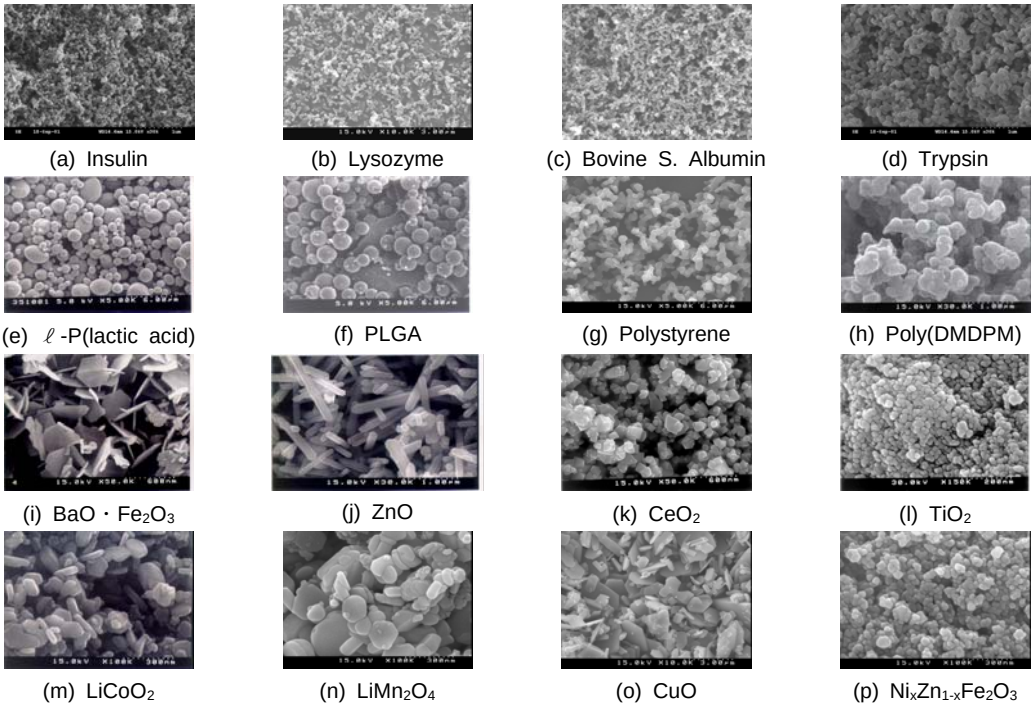

Fig. 7 초임계유체를 이용하여 KIST에서 제조한 나노입자의 SEM사진

초임계유체를 이용하여 여러 가지 금속산화물과 고분자, 단백질 등의 나노입자

를 제조할 수 있는 가능성을 제시하였다. 초임계유체의 특성인 온도, 압력 등을 조절함으로서 생성된 입자크기와 그의 분포를 쉽게 제어할 수 있다. 초임계수를 이용한 금속산화물의 나노입자의 제조 공정의 경우에는 다른 제조공정에 비하여 비교적 낮은 온도에서 합성되고 반응시간이 매우 짧을 뿐 아니라 (<1min) 제조 후 sintering이 전혀 필요하지 않기 때문에 경제적이다. 초임계 이산화탄소를 이용한 고분자, 약물, 단백질의 나노입자의 제조공정은 잔존 용매가 없어 매력적인 공정이며 다른 방법에 비하여 입자의 크기와 분포가 작아 흡수성 개선효과를 기대하는 약물이나 Drug Delivery System 등의 분야에 많은 응용이 기대된다.