

초임계 CO₂를 이용한 미세 입자 생성

이정우, 임종성, 이운우
국가지정 초임계유체연구실, 한국과학기술연구원

Formation of Nano Particle by Using Supercritical CO₂ fluid as Solvent and Non-Solvent

Jeong Woo Lee, Jong Sung Lim, Youn-Woo Lee
National Research Lab. for supercritical fluid, KIST

서론

초임계 유체를 이용한 미세입자 제조 기술은 기존의 방법들이 가지고 있던 문제점을 해결할 수 있는 방안으로 80년대부터 주목받아 오고 있으며 특히, 난용성 약물들의 미세 입자제조법으로 주로 발전되어 왔다. 이 초임계 이산화탄소를 이용한 재결정화 방법은 크게 두 가지로 분류될 수 있다. 초임계 유체가 미세입자에 대해 용매로서 역할을 하는 경우와 역용매로 사용되는 경우에 따라 각각 Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS) 또는 Supercritical Anti Solvent (SAS)로 명명된다. 역용매로 쓰이는 경우, 노즐의 형태와 방향 및 용매와 역용매의 접촉 방식에 따라 ASES, SEDS, PGSS 등 여러 명칭으로 불리어지고 있다. 본 연구에서는 크게, 이 두 가지 RESS와 SAS방법을 이용해서 생성된 입자들의 분석을 통해 이 방법들을 비교 소개하고자 한다.

본론

전통적인 grinding 방법으로서의 미세입자 제조는, 보다 큰 것에서 물리적으로 쪼개어 가는, 큰 단위체에서 목표로 설정된 작은 크기의 것으로 향하는 방법인 것에 비해, 초임계 유체를 이용한 방법은 반대 방향에서 즉, 분자상태에서 입자들이 점점 커지게 되어, 목표로 하는 크기에 도달하게끔 조절하는 방법으로, 나노 기술의 새로운 개념에 한 예라고 할 수 있다. 이 RESS법과 SAS법은 이러한 결정화 방법에 있어 supersaturation을 유도한다는 공통점을 가지고 있다. 즉, 생성될 용질 입자들이 용매에 녹아 있는 상태에서 용질에 대한 용매의 용해력을 낮추어 입자를 생성하게 된다. 다만, RESS법에서는 이러한 용매가 CO₂자체가 되고, SAS법에서는 CO₂가 입자를 녹인 용매의 용해력을 떨어뜨리는 역용매로, 보조적인 역할을 담당하게 된다. 즉, RESS법에서는 CO₂와 용질로 이루어진 solution이 노즐을 통해서 분사, 팽창되면서 CO₂는 기체로 되고 용질은 고체상태로 분리된다. SAS법에서는 용액이 노즐을 통해 초임계 CO₂로 차 있는 고압용기에 분사시켜서, CO₂와 만나게 되고 용매가 팽창되어 용질이 고체형태로 분리되어진다. Figure 1 은 RESS와 SAS법의 개요도이다.

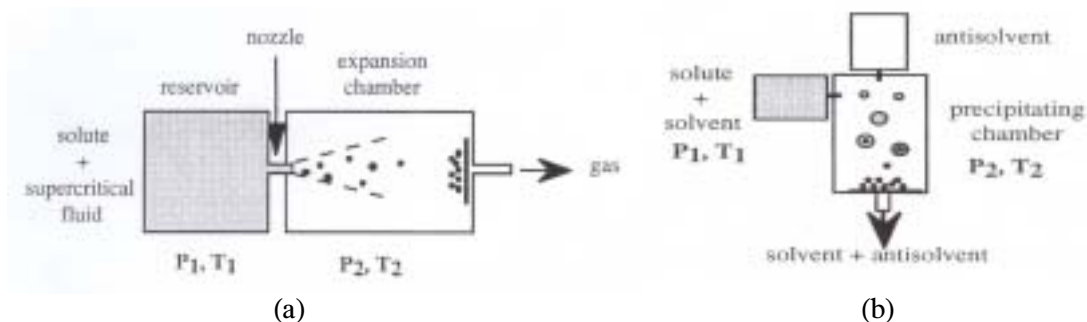


Fig. 1 Schematic diagram of RESS (a) and SAS (b) crystallization

Fig. 1 (a)에서 보여진 것처럼, RESS법에서는 일정한 온도와 압력으로 유지된 초임계 상태의 solution이 분사, 팽창되면서 CO₂와 용질은 각각 기체, 고체 상태로 된다. 초임계 상태로 있던 CO₂는 0.6~0.9g/ml의 밀도 값을 가지다가 팽창되어 기체로 되면서 아주 큰 밀도 변화를 겪게 된다. 이러한 밀도 변화는 용질에 대한 CO₂의 용해력 감소를 가져오고 그 결과 용질이 고체 형태로 침전되면서 아주 간단한 분리형태를 가진다. SAS법과 마찬가지로 처음, 용매인 CO₂의 용질에 대한 용해도가 중요한 변수가 되며, 이 용해도를 높이기 위해 co-solvent가 사용되기도 한다.

SAS법은 먼저 액체상태인 용매로 미세입자가 될 용질을 녹인 solution을 만든 다음, 이를 초임계 상태인 CO₂속으로 노즐을 통해 분사시킨다. 분사된 solution은 atomization이라는 과정을 통해 아주 미세한 drop들로 쪼개어 지고, 이 drop안으로 초임계 CO₂가 확산해 들어가면서 용매는 밖으로 확산되는 상호 확산이 이루어진다. 즉, 미세하게 쪼개어진 drop들이 CO₂와 만나면서 급격한 팽창을 겪게 된다. 이러한 팽창과 팽창에 따른 용해력 감소를 유도한다는 점에서 RESS법과 근본적인 공통점을 가진다. Figure 2는 본 연구에 쓰인 RESS와 SAS 장치의 개요 그림이다.

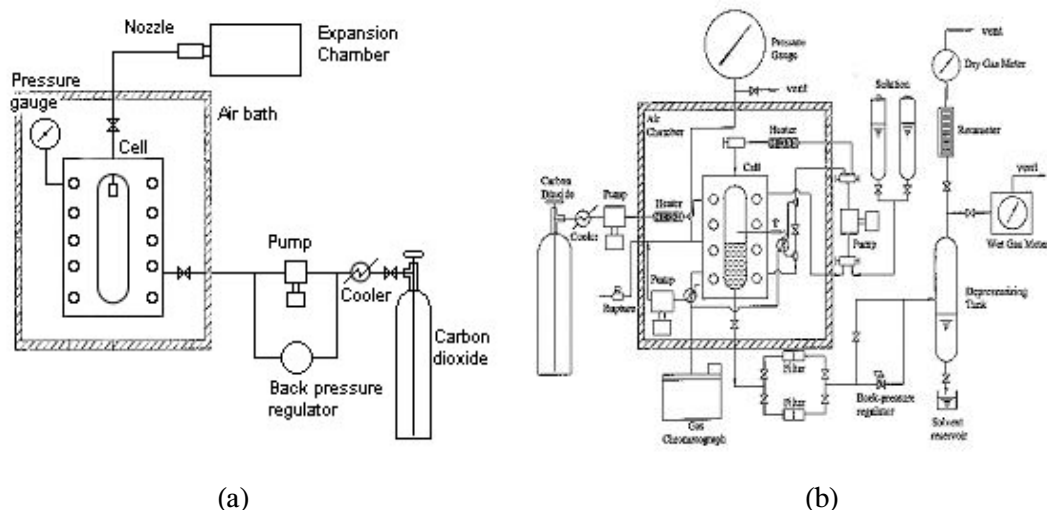


Fig. 2 Schematic diagrams of RESS (a) and SAS (b) experimental equipment

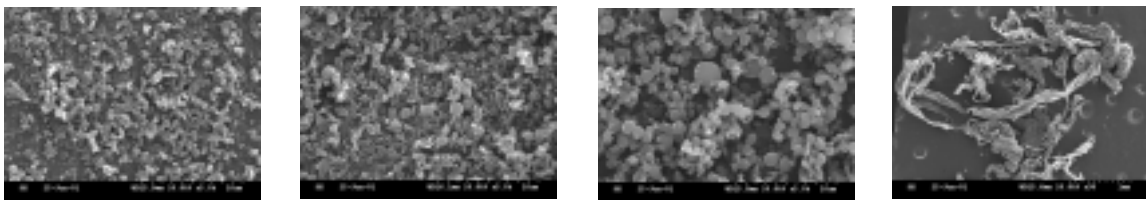
RESS 법에 쓰인 고압용기의 부피는 약 250 ml이며, 전체적인 장치는 연속식 운전을 하도록 설계되었다. back pressure regulator를 펌프 전후로 우회시켜서 용기 내 압력을 설정, 유지되도록 했으며, 노즐을 통해 분사되는 유량과 펌프를 통해 들어오는 CO₂의 유량을 조절하여 용기내의 일정 압력에서 분사될 수 있도록 하였다. solution은 용기 내에서 과포화 상태를 유지할 수 있도록 과량의 용질을 두고 교반을 행했다. 실험 운전 조건은 35°C, 100~150bar에서 이루어 졌고, 용해되지 않은 용질이 빠져 나가지 않도록 용기 내 상단에 pore size 0.5µm의 금속필터가 설치되어 있다. 노즐의 내경 크기에 따른 미세입자의 형태를 관찰을 시도하기 위해서 노즐 내경 50~250µm, 두께 0.1mm의 디스크 형태의 노즐을 교체하여 실험을 계획했으며, 초임계 유체가 팽창하면서 필요한 에너지 공급을 위해 노즐부분은 band heater를 감아, supercritical solution의 팽창과 동시에 급격한 온도 변화에 따른 입자에 미치는 영향을 최소화 하고자 했다.

SAS법에 쓰인 고압용기의 부피는 약 35ml이며, RESS법과 마찬가지로 연속식 운전으로 이루어진다. 초임계 CO₂의 온도와 압력은 각각 pre-heater와 back pressure regulator를

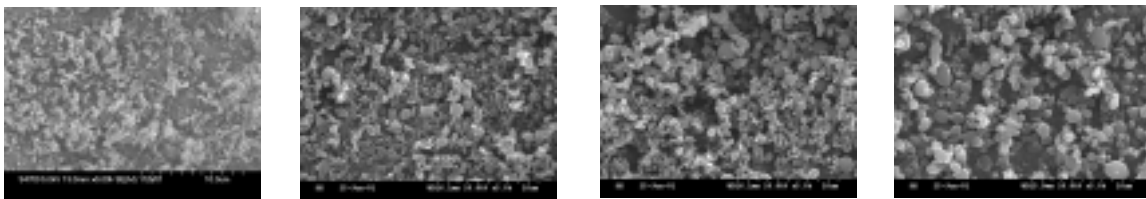
통해 조절 되고, CO₂의 밀도변화에 따른 미세입자의 형태와 유량에 따른 변화를 보기 위해, 적절한 atomization에 필요한 온도와 압력을 35°C, 100bar에서 유지한 상태에서 주로 행하여졌다. 액체 CO₂가 펌프를 지나 열 교환기를 거쳐 초임계 온도에 도달하게 하고 back pressure regulator로 압력을 설정, 침전기 내부를 초임계 상태로 만든 후, standard, 내경 약 250 μ m인 노즐을 고압용기 상단 부분에 위치해 두고서 solution을 분사시켰다. 용매로부터 분리된 미세입자들은 필터에서 걸러지고, 나머지 용매와 CO₂는 back pressure regulator를 통과한 후, depressurizing tank에서 또 한번 따로 분리된다. solution이 다 분사된 후에는, 미세입자에 존재할 수 있는 residual solvent를 제거하기 위해 CO₂만 흘려 washing 하는 순서를 거쳤다.

결론

Figure 3 는 SAS법으로 생성된 미세입자의 SEM 이미지들이다.



(a) particle formed with the increase of concentration of solution



(b) particle formed with the increase of flow rate of solution

Fig. 3. SEM images of raw and processed material with SAS

SAS와 RESS법은 기본적으로 solution의 과 포화도를 일으켜 입자를 다시 결정화 시키는 방법이다. 입자의 크기는 결정이 생성되고 성장하는 단계, 즉 nucleation과 growth, 이 두 단계의 지배에 따라 좌우된다. Fig. 3 (a) 경우, 농도가 점점 커짐에 따라 입자들의 크기도 점점커지고, 독립적인 하나의 입자로 만들어질 수 있는 농도의 한계를 넘어선 경우, 입자들이 서로 뭉쳐 fiber형태로 나타나 있음을 알 수 있다. 이것은 이 solution의 농도에서는 nucleation보다 growth가 훨씬 더 유리하게 된 경우라고 할 수 있다. soutiloin의 과 포화와 동시에 보다 많은 용질들이 존재함에 따라 입자들이 nucleation보다는 growth에 많이 기여하게 된 것이다. Fig. 3 (b)의 경우는 flow rate가 증가할수록 입자들의 크기가 커짐을 볼 수 있다. flow rate가 작다는 것은 침전기 내부에 존재하게 되는 solution의 양이 적음을 의미하게 되고 곧, 용질이 nucleation을 일으킨 다음 growth할 수 있는 기회가 작다는 것을 말한다. 이는 보다 작은 크기의 미세입자들이 생길 수 있도록 유리한 조건이 됨을 말한다. SAS법은 이렇게 하나의 거의 동일한 매질 안에서 nucleation과 growth가 일어나지만, RESS법은 SAS와는 다르게, supercritical solution이 팽창되는 매질이 대기 중에서 즉, 분자간의 diffusivity가 훨씬 큰 조건에서 nucleation이 일어나게 되며, 상대적으로 결정화된 입자들이 다시 만나게 될 확률이 SAS법에 비해 크지 않음을 예상하게 된다.

즉, RESS를 통해 얻어진 미세입자와 분리된 용매는 극심한 상변화를 겪게 되지만, SAS로 얻어진 입자는 비교적 상변화가 없는 공간에서 일어나게 되고 또한 필터를 거치면서 입자에 대한 solvent의 영향을 무시하기가 어렵다. 이러한 차이가 미세입자의 nucleation과 growth에 영향을 주어 결국, 크기와 관련된다고 본다. 그러나 근본적으로 SAS법에 유리한 조건을 가진 입자, 즉 CO₂에 잘 녹는 입자를 RESS법으로 만드는 것은 어렵기 때문에, 미세입자에 대한 CO₂의 용해도가 두 방법 가운데 하나를 선택하게 되는 가장 먼저 고려되어야 할 사항이며 SAS법과 RESS법은 상호보완적인 방법으로서 초임계 유체를 이용한 미세입자 제조의 영역을 넓혀 나갈 수 있는 수단이 될 것이다.

참고문헌

- [1] B. Subramaniam, R. A. Rajewski, K. Snavely, Pharmaceuticla Processing with Supercritical Carbon Dioxide, *Journal of Pharmaceutical Science* **1997**, 86, 885-890
- [2] P. Subra, P. Jestin, Powders elaboration in supercritical media: comparison with conventional routes, *Powder tech.* **1999**, 103, 2-9.
- [3] J. Jung, M. Perrut, Particle design using supercritical fluid: Literature and patent survey, *Journal of Supercritical Fluids*, **2001**, 20, 179-219
- [4] R. Thiering, F. Dehghani, N. R. Foster, Current issues relating to anti-solvent micronisation techniques and their extension to industrial scales, *Journal of Supercritical Fluids*, **2001**, 21, 159-177
- [5] E. Carretier, E. Badens, P. Guichardon, G. Charrbit, Supercritical antisolvent precipitation: characterisation of hdrodynamics and its influence on particles morphology and size, Proceeding of the 8th meeting on supercritical fluids, **2002**, tome 1, 367-372