

초임계 공정을 이용한 순수 Itraconazole의 미세입자의 제조에서 입자형상에 미치는 공정변수의 영향

김기호, 임희원, 이병철, 임중성*, 이윤우*¹
 한남대학교 화학공학과, KIST 초임계 유체연구실¹
 (bclee@hannam.ac.kr*)

The effect of process paramaters for particle formation in SAS process

Ki Ho Kim, Hee Won Lim, Beoung Chul Lee, Jong Sung Lim*, Youn-Woo Lee*¹
 Dep. of Chemical Eng. Hannam university. Supercritical fluid Research Lab. KIST¹
 (bclee@hannam.ac.kr*)

Abstract

We examined the influence of process parameters such as SCCO₂ flow rate and solution concentration on forming microparticles when the particles of drug were made by using SAS (Supercritical antisolvent) process. The solution that Itraconazole was dissolved into dichloromethane was injected into precipitator through syringe-type high-pressure solution injection cell operated by hand. The temperature was set at 35°C, pressure at 130bar, and solution concentration was varied from 1 to 3wt% and SCCO₂ flow rate, 5-45 ℓ/min STP. The morphology of particles had needle and board shapes and the differences depended on solution concentration. SCCO₂ flow rate had important influence on deciding the size of particles.

서론

초임계유체란 임계점 이상의 온도와 압력하에 있는 비압축성 유체로서 기존의 유기용매에서는 나타나지 않는 독특한 특징을 갖고 있다. 즉, 초임계유체는 액체에 가까운 큰 밀도, 기체에 가까운 낮은 점도와 높은 확산계수 등 우수한 물성을 동시에 가지고 있다. 일반 비압축성 액체 유기용매는 분자간 거리가 거의 변화하지 않기 때문에 단일 용매로서는 커다란 물성의 변화를 기대하기 어려운 반면에, 초임계 유체는 밀도를 이상기체에 가까운 희박상태에서부터 액체밀도에 가까운 고밀도 상태까지 연속적으로 변화시킬 수 있기 때문에 유체의 평형물성 (용해도, entrainer 효과), 전달물성 (점도, 확산계수, 열전도도), 분자 clustering 상태 등을 조절할 수 있다. 따라서 초임계 유체의 물성조절의 용이성을 이용하면 하나의 용매로 여러 종류의 액체 용매에 필적하는 용매특성을 얻을 수 있다. 이러한 특징을 가지고 있어 최근에는 고분자 및 약물 미세입자 공정에 상당한 주목을 받아오고 있다. 미세입자를 제조하는 공정으로는 급속팽창공정(RESS), 초임계 역용매 공정(SAS)등이 있는데, 본 연구에서는 후자인 초임계 역용매 공정을 사용하여 약물의 미세입자를 제조하였다. 여기서 초임계 역용매 (SAS) 방법이라 함은 CO₂가 연속적으로 공급되어지는 precipitator 내부에 약물과 solvent의 혼합용액을 노즐을 통하여 분사시키고 용매와 CO₂사이의 팽창작용에 의하여 과포화상태과정을 거치면서 재결정된 약물 미세입자는 filter에서 수집되어지며 잔류 용매는 CO₂와 함께 연속적으로 Precipitator를 통과하여 배

출하는 것이다. 초임계 유체를 이용한 미세입자 제조기술은 기존의 분쇄, 과쇄법에 비해 입자에 손상이 가지 않는 조건하에서 입자를 생성할 수 있다. 난분해성 약물을 미세입자로 만드는 기술은 약물의 용해도가 향상되고 생체 이용률이 증가할 수 있도록 함이다. 그렇기 때문에 약물의 미세입자의 제조기술 및 방법에 대한 연구 개발이 늘어나고 있는 추세이며 본 연구도 약물의 미세입자 제조에 있어서 입자형상에 주는 공정변수들의 영향을 밝혀내는 것이 목표라 할 수 있다.

이론

입자를 형성하는 메카니즘은 세 가지로 분류되어지고 있으며, 첫 번째 방법은 주입된 solvent-drug jet의 atomization이 불연속적인 droplet을 형성하여 이 droplets로부터 용매의 소실로 인한 과포화로 단독 약물 입자를 만드는 one-droplet-one-particle 이론이다. Randolph는 고분자가 녹아있는 solution의 droplet은 초임계 상태의 이산화탄소하에서 분사되어질 때 단독으로 입자를 형성한다고 제안하였다. Precipitator안에 주입된 용매는 antisolvent에 완전하게 녹기 때문에 정적평형(static equilibrium)에서 표면장력은 0이 된다. Weber number($We = \rho U^2 / \sigma$)는 표면 장력에 대한 관성력의 비로써 표면장력이 사라질 때 Weber number는 급격히 성장하며 증가함에 따라 더 작은 droplet과 더 낮은 원자화를 예측할 수 있다. PCA (Precipitation by a compressed antisolvent)공정에서는 더 높은 Weber number에서 더 작은 입자를 만들어 낼 수 있다. 두 번째 방법은 one-droplet-one-particle이론을 부수적으로 수정한 메카니즘이며 이 이론은 one droplet를 antisolvent와 solvent의 빠른 질량 전달(rapid mass transport)에 의한 과포화로 인해 두 개이상의 particle 생성을 제안하였으며 이 두 용매간의 물질전달을 증가시키는 모든 방법(Turbulence, smaller primary droplet size등)은 더 작은 입자 생성을 의미한다. 정적 평형에서 섞이는 두 상(two miscible phases)의 표면장력은 0이 되고 Weber number는 무한대를 향하게 된다. PCA공정에서 미립자 생성에 대한 세 번째 가능한 메카니즘은 표면장력의 소실로 분리된 droplet의 형성없이 가스의 전단층을 통해 혼합을 촉진하는 것이다. 핵 생성과 입자의 성장은 가스와 같은 혼합의 결과로써 그 때 발전 할 수 있다.

실험방법

Material

본 연구에서 약물은 Itraconazole, 용매로는 Dichloromethane (anhydrous, 99.8%, ALDRICH)를 antisolvent로는 99.9% 순도를 가진 이산화탄소를 사용하였다.

Apparatus

그림1은 장치를 보여주고 있으며, 본 장치는 thermostat air chamber안에서 온도가 보정되며, nozzle은 O.D 1/16", I.D 0.03" SUS tube를 사용하였으며, co-current injection 방식으로 solution(drug+DCM)과 SCF (supercritical fluid)를 동시에 분사하게 된다. Syringe-type High-pressure solution injection cell를 이용하여 수동으로 용액을 주입하였으며, 1회당 0.3ml의 양으로 10초에 한 번씩 주입하였다. 이는 mini pump를 사용한 과대 용액의 주입을 방지하고 precipitator내에서 원하는 만큼의 용액과 antisolvent와의 상관관계를 보기 위함이다.

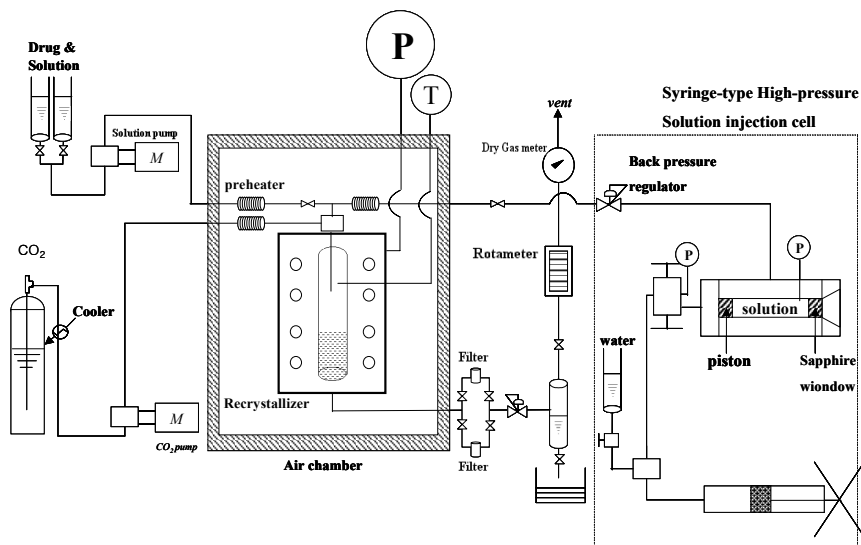


그림 1 SAS(supercritical antisolvent) process

Procedure

이산화탄소가 precipitator내로 공급되어지고, 온도는 35℃와 압력은 130bar에서 고정하여 약물의 농도를 1-3wt%까지 변화를 주며 실험을 한다. Syringe pump (Isco model 260D)를 사용하여 원하는 압력까지 올린 후 thermostat air chamber를 원하는 온도를 조절 후 정상상태까지 기다린다. 자체 제작한 강제주입 type pumper를 사용하여 원하는 양 (normally 0.3mL/one injection)을 nozzle를 통해 원하는 속도로 precipitator내로 주입한다. 주입 후 회색 재결정 구름이 precipitator내에서 형성되어지며, 형성된 모든 재결정체는 filter에서 수거가 된다. Injection이 끝난 후 10여분 간 초임계상태의 CO₂를 계속 흘려 보내어 filter에 남아있는 약물에 잔존하는 DCM를 제거한다. Regulator를 사용하여 감압시켜준 후 filter를 해체하여 약물의 재결정체를 수집한다.

Particle size Measurement

재결정체의 형태학적 평가는 scanning electron microscopy(SEM) (HITACHI S-3000N)를 사용하였다. Size analyzer(Microtrac X-100)를 사용하여 입자크기를 분석하였다.

결과 및 토론

여러 연구를 통해 우리는 Itraconazole의 제조에 있어서 온도에 대해 큰 영향은 찾아볼 수 없었으며, 압력이 높아질수록 좀 더 작은 입자를 구성하는 것을 알 수 있으나 그 차이는 아주 미세하다. 농도에 대한 영향은 1wt%에서 3wt%까지 실험할 결과 침상에서 판상 구조로 가는 형상의 변화를 관찰할 수 있었으나 크기에 대한 변화는 작았다. 여러 논문을 통해 높은 초임계 이산화탄소의 유량은 더 작은 미세입자와 뭉침 현상이 덜 할 것이라 보았었다. 그러나 Itraconazole의 경우 더 높은 유속(15 l/min STP 이상)일수록 뭉침 현상이 더 심해짐을 알 수 있었으며 이로써 더 많은 이산화탄소의 양은 용액으로부터 용매의 용해력을 보다 순간적으로 가지고 가므로 용질이 핵을 형성하여 입자를 생성하는 과정에서 순간의 과포화에 의해 용질의 핵은 서로 뭉쳐 보다 큰 재결정을 갖게 된다. 이는 두 번째 메카니즘의 one droplet에서 두 개 이상의 입자가 형성되어 분자간의 인력에 의해 다시 결합되어지는 것으로 사료된다. 그러나 이산화탄소의 양이 너무 작으면 초임계

이산화탄소하에서 반응하지 않은 용액이 배출되기 때문에 filter에서 재결정되었던 Itraconazole이 서로 응집되거나 filter를 빠져나가는 것을 관찰할 수 있었다. 특히 잔존 용매에 의해 필터에서 재결정 용질이 녹아 형태의 변형을 이룰 수 있다. 같은 온도, 압력, 이산화탄소 유량하에서 농도의 변화에 의해 입자 형상이 넓고 커지는 것을 볼 수 있으며, 그림3은 농도와 초임계 이산화탄소의 유량을 변화시키면서 size 변화를 측정된 결과이다. 용액농도가 커질수록 형상이 넓어지는 것을 볼 수 있으며, 유속이 빨라질수록 작아지는 것을 볼 수 있다. 그러나 모든 농도에서 15 l/min이후에는 큰 결정을 형성하며 고른 입자분포를 보이지 않는다. 일정한 용액의 량에 대해 초임계 이산화탄소의 유량이 15 l/min일 때 작고 고른 입자를 형성하였으나, 유량이 많아질수록 역으로 커지는 현상을 볼 수 있다.

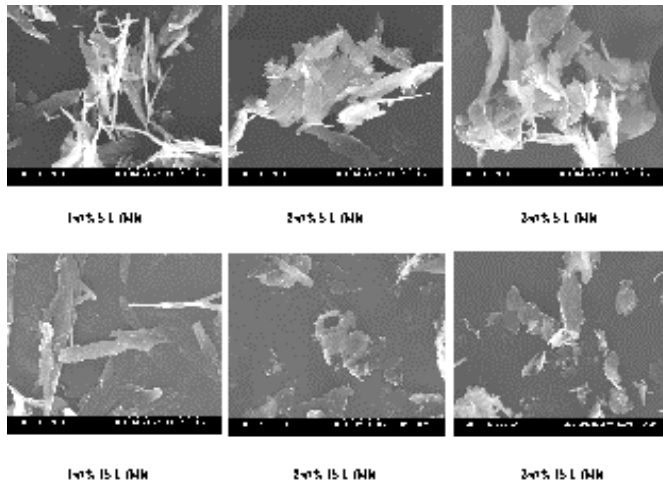


그림 2 SEM graphs of pure Itraconazole at different concentrations and SCCO₂ flow rate

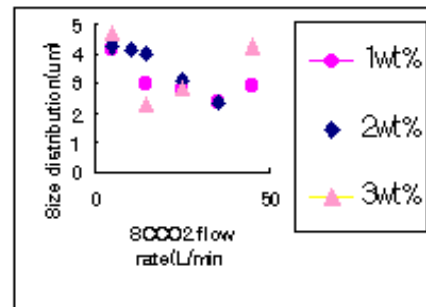


그림 3 Size analysis of pure Itraconazole by varying concentration and SCCO₂ flow rate

※ 본 연구는 한국과학재단 목적기호연구(R05-2002-000-00632-0)의 지원으로 수행되었습니다.

References

1. F.Grae, G. Wickenhaeuse, Patent US 4,451,654, September 20, 1982
Seung-il and Seong-Geun Oh Department of Chemical Engineering, Hanyang University Preparation of Nanoparticles Using Surfactants
2. C. S. Lengsfeld, J. P. Delplanque, V. H. Barocas, and T. W. Randolph Mechanism Governing Microparticle Morphology during Precipitation by a Compressed Antisolvent Atomization vs Nucleation Growth January 10, 2000
3. Tom, J. W., Lim, G. B., Debenedetti, P. G. and Prudhomme, R. K., Application of Supercritical Fluids in the Controlled Release of Drugs, Am. Chem. Soc. Symp. Ser., 514, 238 (1993)