

초임계 유체를 이용한 세포독심 프록세틸의 결정화

주준호, 임종성¹, 이윤우*
 서울대학교 응용화학부, ¹서강대학교 화학공학과
 (ywlee@snu.ac.kr*)

Crystallization of Cefpodoxime Proxetil with Supercritical Fluids

Jun Ho Chu, Jong Sung Lim¹, Youn Woo Lee*
 School of Chemical Engineering, Seoul National University,
¹Department of Chemical Engineering, Sogang University
 (ywlee@snu.ac.kr*)

서론

Cefpodoxime Proxetil (CPD)은 제 3 세대 세팔로스포린(cephalosporin) 계열의 항생제로 그람 양성균과 그람 음성균의 미생물에 광범위한 활성을 나타낸다. CPD는 경구 투여가 가능한 pro-drug의 형태의 항생제로 소화관에서의 흡수가 용이하지만 물에 대한 용해도가 낮아 약물의 생체 이용률은 저조하다. 뿐만 아니라, 수용액상에서 입자간의 응집현상이 심하게 발생하여 분산성이 좋지 않은 단점을 가지고 있다.

유기 합성법으로 제조하는 약물의 일반적인 재결정 방법에서는 다량의 유기 용매가 사용된다. 특히 결정화 공정 중에 사용된 유기 용매의 경우 완제품에 잔류할 가능성이 매우 크고, 실제로 기준치 이상의 잔류 용매로 인하여 제품의 품질에 치명적인 문제가 발생하기도 한다. 또한 제품 제조 후 발생하는 다량의 폐유기 용매는 많은 처리 비용이 필요하고, 환경을 오염시키는 주요한 원인이므로 각종 규정에 의하여 잔류량이 제한되고 있다.

초임계 유체를 이용한 미세입자 제조는 다양한 부분에서 발전되어왔고, 최근 들어 초임계 유체를 사용한 약물 입자 제조와 관련된 논문이 많이 발표되고 있다. 이러한 입자를 제조하는데 있어서 몇 가지 방법이 알려져 있는데 초임계 이산화탄소를 사용한 Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS)과 Aerosol Solvent Extraction System (ASES)이 가장 많이 사용되고 있다. 특히, 초임계 이산화탄소를 역용매로 사용한 ASES 미세입자 제조법의 경우 다양한 특징을 가지고 있다. 초임계 조건의 이산화탄소는 매우 큰 확산성과 침투성을 가지고 있기 때문에 입자에 남아 있는 잔류 용매를 거의 완전하게 제거할 수 있는 장점이 있다. 또한 용매와 역용매 사이의 빠른 질량 전달(mass transfer)로 인하여 좁은 입자 분포도를 가지는 나노 입자를 제조할 수 있는 장점을 가지고 있다.

본 연구에서는 초임계 이산화탄소를 사용한 ASES 재결정화 과정 중 용액의 농도, 용매의 종류 및 이산화탄소와 CPD 용액 사이의 질량비의 변화에 따른 CPD 입자의 크기 및 형태에 관하여 조사하였다.

장치 및 실험

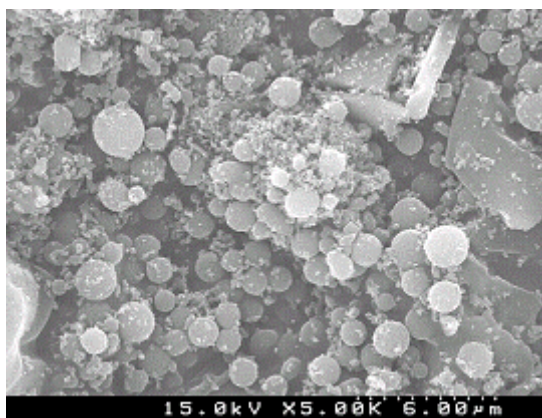
실험에 사용한 CPD는 한미정밀화학(주)에서 공급받아 사용하였고, 이산화탄소는 99.0% 순도의 제품을 신양산소에서 구입하였다. Methylene chloride (MC, HPLC grade, J. T. Baker)와 ethyl acetate (EA, GR grade, Merck)는 추가의 정제 과정을 거치지 않고 용매로 사용하였고, membrane (Polytetrafluoroethylene, 0.5 μ m pore size)은 Millipore 사의 제품을 구입하여 사용하였다.

CPD의 결정화는 자체 설계 및 제작한 ASES 장치를 사용하여 수행하였다. 실험 장치는 용매 및 역용매 공급 부분, 침전 및 입자 회수 부분, 감압 및 용매 분리 부분으로 구성되어 있다. 침전기는 육안 관찰이 가능한 34cm³ 부피의 셀로 이루어져 있고, 온도 조절을 위하여 항온 수조를 사용하였다. 압력 조절은 후방압력조절기 (Tescom, USA)를 사용하여 조절하였고, 이산화탄소는 고압펌프(Pulsafeeder Inc, USA)를 사용하여 원하는 압력까지 셀에 주입하였다. CPD 용액은 고압펌프(Milton Roy, USA)를 사용하여 셀에 주입하였고, 노즐은 내경 0.01" 외경 1/16" 의 튜브(SUPELCO, USA)를 사용하였다.

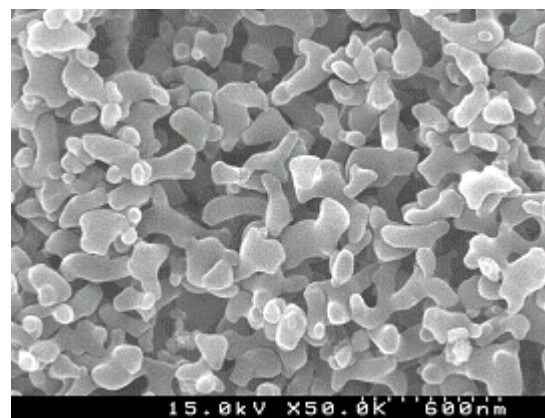
CPD의 결정화 실험은 다음과 같은 과정을 통하여 수행하였다. 우선, 원하는 온도로 장치를 예열한 후 고압펌프를 사용하여 이산화탄소를 침전기 안으로 주입하였다. 원하는 압력까지 이산화탄소가 주입되면 후방압력조절기를 사용하여 압력을 일정하게 유지하였다. CPD 시료의 무게를 측정 후 일정량의 용매에 용해시켜 CPD 용액을 제조하였고, 펌프를 사용하여 용액을 일정한 유량으로 침전기에 주입하여 결정화하였다. 용액의 분사가 완료된 후 결정에 잔류할 수 있는 용매를 제거하기 위하여 초임계 이산화탄소를 10분 이상 흘려주었다. 세척이 완료된 후 장치의 압력을 제거하고 필터를 분해하여 수집된 결정을 회수하였고 Scanning Electron Microscopy (SEM)를 사용하여 결정을 분석하였다.

결과

ASES 공정에 의하여 재결정한 CPD 결정을 SEM으로 분석한 결과를 Figure 1에 나타내었다. 초임계 공정을 거치기 전의 원료 CPD의 경우 나노 크기의 구형 입자, 마이크로 크기의 구형 입자 및 수 마이크로 크기의 판형 입자로 구성되어 있고, 이러한 세 가지 형태의 입자가 불규칙하게 혼합되어 있는 것으로 나타났다. 초임계 유체 공정을 통하여 재결정한 입자를 SEM으로 분석한 결과 구형에 가까운 CPD 일차 입자 (primary particle)가 생성된 후, 결정화 과정 중 이 입자들 사이에 응집 현상이 발생한 것으로 나타났다. 일차 입자 (primary particle)는 100~200nm의 직경을 가지고 있고, 3~4개의 일차 입자의 응집에 의하여 생성된 이차 입자 (secondary particle)의 경우 300~600nm 크기의 입자임이 밝혀졌다.



(a) Raw CPD (x 5,000)



(b) Micronized CPD (x 50,000)

Figure 1. SEM images of raw and micronized CPD with ASES

CPD의 결정화 조건을 변화시켜 수득한 입자들의 SEM 사진들을 Figure 2에 나타내었다. 결정화는 35°C, 100bar의 초임계 이산화탄소를 사용하여 수행하였다. 결정화에 사용한 CPD용액 (EA 용매)의 농도를 0.3wt% ~ 1.0 wt%로 변화시켜 회수한 결정의 SEM 사진들을 Figure 2.(a)~(d)에 나타내었다. CPD 용액의 농도가 증가함에 따라 입자의 크기가 증가하는 경향성을 보였고, 입자간의 응집에 의하여 입자 모양이 크게 영향 받는 것으로 나타났다.

결정화에 미치는 용매의 영향을 조사하기 위하여 CPD 용액의 제조에 사용하는 용매를 EA에서 MC로 변화시켰다. Figure 2.(e)~(f)의 SEM 사진에서 나타난 바와 같이 용매를 MC로 사용하였을 경우 일차 입자의 크기가 증가하였다. 뿐만 아니라, 이차 입자의 크기도 동시에 증가하였고, 응집 현상도 더 심하게 나타났다. 이러한 결과는 CPD에 대한 MC의 용해력이 EA보다 강하기 때문이라 추측하고 있다. 즉, CPD에 대하여 용해도가 좋은 MC를 용매로 사용한 결과, 결정화 과정에서 형성된 입자 사이의 응집이 발생할 가능성이 증가하였기 때문이라 생각된다.

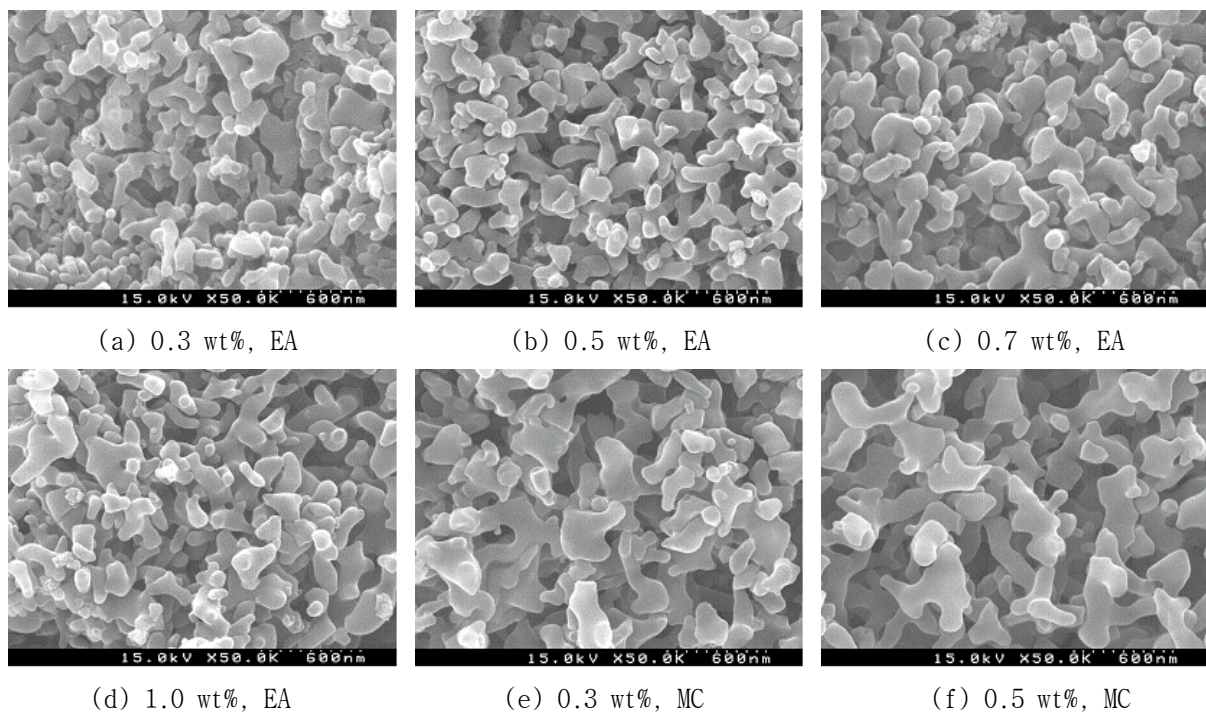
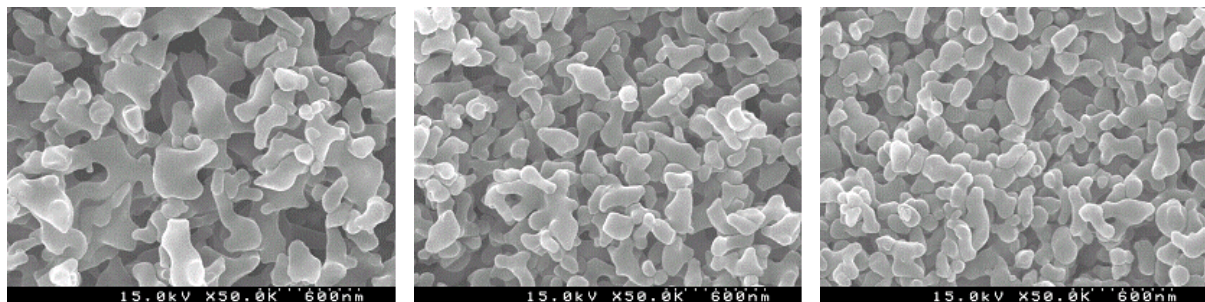


Figure 2. SEM images of CPD particles obtained from various conditions.
(35°C, 100bar)

결정화 과정 중 발생하는 응집 현상을 감소시키기 위하여 CPD 용액의 단위 질량에 대한 이산화탄소의 질량비를 증가시켜 결정화를 수행하였다. 이산화탄소와 용액 사이의 질량비는 22, 44 및 88로 변화시켰고 35°C, 100 bar의 초임계 이산화탄소를 사용하여 결정화를 수행하였다. Figure 3의 SEM 사진에서 나타난 바와 같이, 질량비가 증가함에 따라 입자의 크기가 작아졌고, 입자의 모양도 구형에 가까운 형태로 변화되었다.

토론

초임계 이산화탄소를 사용한 ASES 공정에 의한 CPD 입자의 재결정을 수행하여 나노 크기의 CPD 입자를 수득하였다. 일차 입자의 크기는 100~200nm이고 모양은 구형에 가까운 형태를 나타내었다. 일차 입자의 응집에 의하여 형성된 이차 입자의 경우 300~600nm의 크기로 나타났다. 결정화된 CPD 입자의 크기는 CPD 용액의 단위 질량에 대한 이산화탄소의 질량비, 용매의 종류 및 CPD 용액의 농도에 의하여 변화되었다. 특히 용매의 종류와 질량비의 경우 입자의 크기와 모양을 좌우하는 중요한 변수인 것으로 나타났다. CPD에 대한 용해력이 좋은 용매가 사용될 경우 입자의 응집 현상이 증가하여 입자의 크기가 증가하였다. CPD 용액의 단위 질량에 대한 이산화탄소의 질량비가 증가함에 따라 더 작은 입자가 형성되었고 입자의 형태도 구형에 근접하는 결과를 얻었다.



(a) Weight ratio : 22

(b) Weight ratio : 44

(c) Weight ratio : 88

Figure 3. The effect of sc-CO₂ weight / CPD solution weight ratio on CPD particles at 35°C, 100bar. Concentration: 0.3 wt% in MC

참고문헌

1. Reverchon, E., Celano, C. and Porta, G. D., "Supercritical antisolvent precipitation: A new technique for preparing submicronic yttrium powders to improve YBCO superconductors", *J. Mater. RES.*, 13, 284(1998).
2. Randolph, T. W., Randolph, A. D., Mebes, M. and Yeung, S., "Sub-micrometer-sized biodegradable particles of poly (L-Lactic Acid) via the gas antisolvent spray precipitation process", *Biotechnol. Prog.*, 9, 429(1993).
3. Gallagher, P. M., Coffey, M. P., Krukonis, V. J. and Hillstrom, W. W., "Gas antisolvent recrystallization of RDX: Formation of ultrafine particles of difficult-to-comminute explosive", *Journal of Supercritical Fluids*, 5, 130(1992).
4. Shekunov, B. Yu. and York, P., "Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design", *Journal of Crystal Growth*, 211,122(2000).
5. Jung, J. and Perrut, M., "Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey", *Journal of Supercritical Fluids*, 20, 179(2001).
6. Reverchon, E., "Supercritical antisolvent precipitation of micro- and nano-particles", *Journal of Supercritical Fluids*, 15, 16(1999).