

Aerosol Solvent Extraction System공정을 이용한 아세트아미노펜 입자의 제조

리광화, 주준호¹, 노경호, 이윤우^{1,*}

인하대학교 생명화학공학부, ¹서울대학교 화학생물공학부

(ywlee@snu.ac.kr*)

Formation of Acetaminophen micro particle using Aerosol Solvent Extraction System process

Guanghua Li, Junho Chu¹, Kyung Ho Row, Youn-Woo Lee^{1*}

Department of Chemical Engineering, Inha University

¹School of Chemical & Biological Engineering, Seoul National University

(ywlee@snu.ac.kr*)

서론

최근 재료, 화장품, 의약품, 정밀 화학 산업 등 다양한 분야에서 초임계 유체를 이용한 입자 제조에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 초임계 이산화탄소를 이용하여 미세입자를 제조하는 방법은 대체적으로 RESS (rapid expansion of supercritical solution), PGSS (particles from gas-saturated solution), SAS (supercritical anti-solvent)와 같이 세 가지로 나뉜다. 이 중 SAS 방법의 하나인 ASES 방법은 고압 침전기에 초임계 유체가 지속적으로 흐르고 이 속에 노즐을 통하여 용액을 분사 시키는 방법으로서 빠른 과포화를 유도하기 때문에 작은 입자를 얻기가 용이하다.

본 연구에서는 ASES 공정을 사용하여 acetaminophen의 미세입자를 제조하였다. Acetaminophen (*N*-acetyl-*p*-aminophenol)은 분자식이 $C_8H_9NO_2$ 이고 분자량이 151.16인 흰 분말상태의 약물로서 두통이나 치통, 또는 염증이 발생하였을 때 흔히 사용하는 항균성 해열 진통제의 주성분이며 대표적인 제품으로 타이레놀이 있다. Acetaminophen은 보통 경구용 정제 형태로 생산되는데 물에 대한 용해도가 아주 낮기 때문에 체내에 투여된 후 생체에 대한 흡수율이 낮고 흡수되는 시간이 긴 문제점이 있다. 또한 유아의 경우 정제 형태의 약물을 복용하기 어렵기 때문에 좌약 형태로도 생산되고 있다. 이러한 문제점들 때문에 인체에 대한 흡수율이 크고 용해속도가 빠른 새로운 형태의 acetaminophen의 제조에 대한 연구가 요구되고 있다. 본 연구에서는 용매, 온도, 압력, 시료농도, 시료의 주입유량부피 등 공정변수들을 변화시키면서 입자를 제조하였고 입자의 크기, 형상의 변화, 입경분포도에 대한 분석을 진행하였다.

장치 및 실험

본 연구에서는 초임계유체로 99% 이산화탄소(Shin Yang Co., Korea)를 사용하였고 용매로는 메탄올(Junsei Chemical Co., Ltd.), 에탄올(Samchun Pure Chemical Co., Ltd.), 아세톤(Junsei Chemical Co., Ltd.) 및 에틸아세테이트(Kanto Chemical Co., Inc.)를 사용하였다. 미세입자 제조에 사용한 acetaminophen(*N*-acetyl-*p*-aminophenol)은 Fluka 에서 구입하여 정제과정 없이 사용하였다.

ASES 장치는 자체 설계, 제작하였다. 결정화를 수행하기 전 원하는 온도로 침전기와 예열기를 가열시켰다. 온도가 일정해지면 고압 펌프를 사용하여 액체 이산화탄소를 침전기 안으로 주입한다. 고압펌프를 이용하여 원하는 압력으로 상승시킨 후, 후방 압력 조절기로 침전조의 압력을 조절하였다. 장치의 압력과 온도가 안정화된 후, Acetaminophen을 노즐(내경 0.01")을 통하여 분사시켰다. 용액의 분사가 완료된 후 15분 동안 초임계 이산화탄소를 흘려주어 생성된 입자에 남아있는 잔류 유기용매를 제거하였다. 결정화가 완료된 후 장치의 압력을 제거하고 필터에 수집된 입자를 회수하였고, 전자주사현미경과 입도분석기를 사용하여 결정의 형태와 크기를 분석하였다.

결과

Acetaminophen을 메탄올, 에탄올, 아세톤, 에틸아세테이트에 각각 0.8 wt%의 농도가 되도록 용해시킨 후 0.78 ml/min로 침전기에 분사하였다. 원료물질과 입자수집필터에 포집된 Acetaminophen의 입자를 각각 Figure 1에 나타내었다. 원료물질을 처리 한 후의 입자와 비교해보면 원료물질은 입자 크기가 균일하지 않을 뿐 아니라 입자크기 분포가 넓은 입자경분포를 가지고 있으며, 입자의 모양도 침상 판형과 타원형 입자가 혼합되어 있는 것을 볼 수 있다. ASES 장치로 처리한 후의 입자는 입자 크기가 원래의 1/3-1/20 로 작아지고 입자 크기가 균일해 졌으며 입자의 길이도 감소하여 약간 둥근 형태로 변하였다. 용매에 따라 입자크기와 모양도 각각 다르게 생성되었다. 각 용매별로 입자를 살펴보면 메탄올과 에탄올의 경우 입자가 좀 크며 입자 모양도 불규칙적이다.

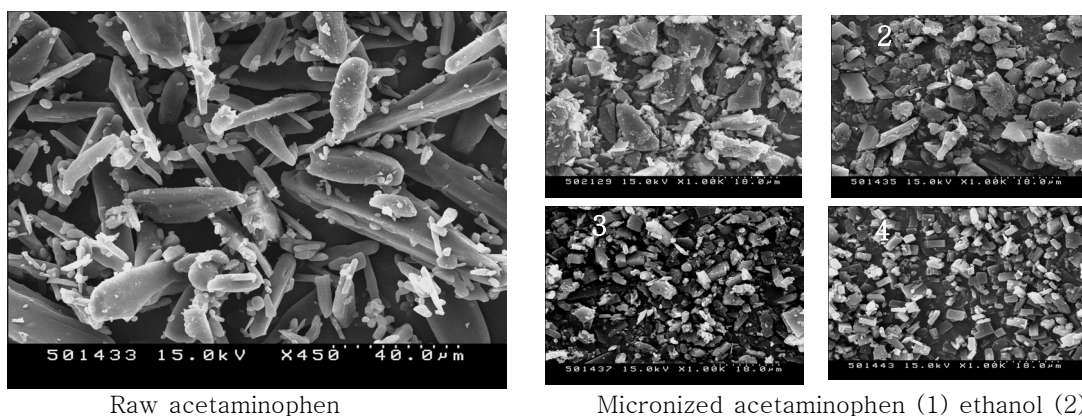


Figure 1. SEM images of raw and micronized acetaminophen

아세톤과 에틸아세테이트로 입자를 제조 하였을 때 비교적 입자의 크기와 분포가 작고 입자

의 모양도 균일하게 얻어졌다. ASES 공정 중 입자생성과정은 크게 액적의 생성, 액적 내부와 외부의 물질전달, 핵화, 성장 등 단계로 나눌 수 있다. 핵화가 빨리 일어날수록, 그리고 과포화 속도가 빠를수록 입자가 작고 모양도 균일하게 생성이 된다. 일정한 용질농도(0.8 wt%)에서 에틸아세테이트에 대한 acetaminophen의 용해도가 작은 이유 때문에 초임계 이산화탄소가 역 용매로 작용하였을 때 과포화 되는 속도가 빨라지면서 핵화 시간이 짧아져 다른 용매에 비해 입자 생성이 용이하였고 더 작은 미립자가 생성될 수 있었다고 추측한다

온도에 따른 입자크기와 형태변화를 살펴보기 위하여 일정한 초임계 이산화탄소 유량(12.8g/min)에서 압력을 100 bar로 고정시키고 용액의 농도를 0.8 wt%로 하여 0.78 ml/min의 일정한 분사속도로 용액을 분사시켰다. 입자 SEM 사진은 Fig. 2에 나타내었다. 온도의 변화에 따라서 입자 크기와 모양이 다른 것을 볼 수 있는데 35°C 에서는 평균입자 크기가 3.43 μm 이고 모양이 구형에 가까운 규칙적인 형태로 나타나고 있다. 40°C에서는 35°C에 비하여 입자가 각진 규칙적인 형태를 나타내고 크기도 좀 커진 것을 알 수 있다. 45°C에서는 입자크기가 많이 커지고 각진 입자들의 응집현상이 많이 일어난 것을 관찰 할 수 있다.

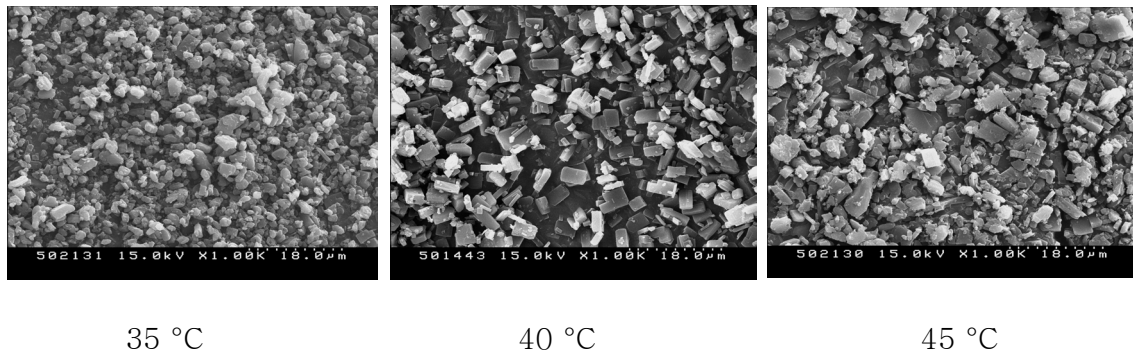


Figure 2. SEM images of acetaminophen obtained from various temperatures.

압력의 변화에 따른 입자의 크기 및 형태의 변화를 조사하기 위하여 용액의 농도를 0.8 wt%, 주입유량부피를 0.78 ml/min, 초임계 이산화탄소의 온도를 40°C로 고정 시키고 압력을 100, 150, 200 bar로 변화 시키면서 입자를 제조 하였다. Figure 3에 나타난 바와 같이 압력이 높아짐에 따라 입자의 길이가 증가하고 입자 분포가 불규칙해진 것을 알 수 있다. Figure 3에 의하면 100 bar의 경우는 평균입자 크기가 3.73 μm 이었고 150, 200bar에서는 각각 5.22, 5.54 μm 으로 측정되었는데, 압력의 증가에 따라 입자의 크기가 증가하였다. 기체의 확산속도는 압력의 증가에 따라서 감소하는 경향이 있다. 초임계유체의 확산도의 감소로 인하여 액적과 초임계유체 사이의 물질전달이 저해를 받게 되고 그 결과 과포화속도가 늦어지면서 입자가 커지는 현상이 나타난다.

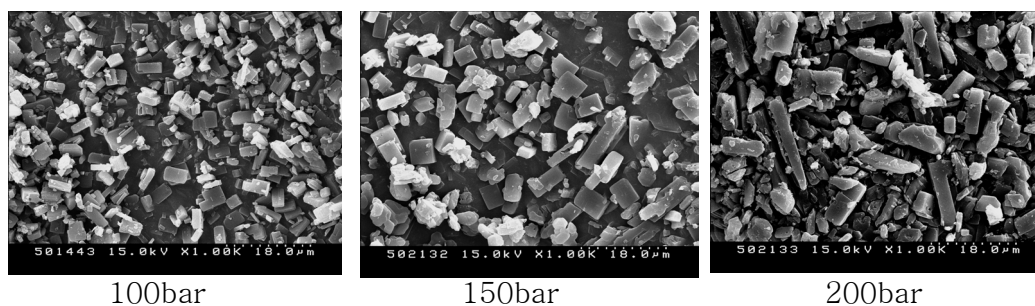


Figure 3. SEM images of acetaminophen obtained from various pressures.

시료의 농도 및 시료의 주입량에 따른 결과를 관찰하기 위하여 acetaminophen을 10 ml의 에틸아세테이트에 0.2, 0.4, 0.8 wt%의 농도로 용해시킨 후 샘플을 각각 0.18, 0.48, 0.78 ml/min의 유속으로 초임계 이산화탄소 속으로 분사시켜 입자를 제조 하였다. 주입부피가 일정할 때 시료의 농도가 커질수록 입자의 크기가 작아지고 시료의 농도가 일정할 때 시료 주입량이 많아질수록 입자의 크기가 작아지는 것을 알 수 있었다.

토론

본 연구에서는 입자크기 분포가 크고 입자모양이 불규칙적인 acetaminophen을 원료로 ASES 공정을 통하여 균일한 형태를 가진 입자를 성공적으로 제조하였다. 메탄올, 에탄올, 아세톤 및 에틸아세테이트를 사용하여 입자를 제조한 결과, acetaminophen에 대한 용해도가 가장 적은 에틸아세테이트를 사용하였을 경우 비교적 균일한 형상을 가졌고 입자크기가 작았으며 입자분포가 균일하였다. 본 연구에서 제조한 입자는 평균크기가 3-4 μm 로서 흡수속도가 개선된 약물전달시스템에 응용할 수 있을 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Lee, Y.-W., "Design of Particles using Supercritical Fluids," *HWAHAK KONGHAK*, 41(6), 679-688(2003).
2. Lee, J.-H., "Preparation of Polymeric Fine Particles with Various Morphologies using Supercritical Fluid," *Korean Chem. Eng. Res.*, 42(2), 202-212(2004).
3. Jung, J. and Perrut, M., "Particle Design using Supercritical Fluids: Literature and Patent Survey," *J. Supercrit. Fluids*, 20, 179-219(2001).
4. Matson, D. W., Peterson, R. C. and Smith R. D., "Production of Powders and Films from Supercritical Solutions," *J. Mater. Sci.*, 22, 1919-1928(1987).