

초임계 유체 공정을 이용한 이부프로펜의 재결정

김영애, 주준호, 임종성¹, 이윤우*서울대학교 화학생물공학부, ¹서강대학교 화학생물공학과

(ywlee@snu.ac.kr*)

Recrystallization of Ibuprofen using Supercritical Process

Young Ae Kim, Junho 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

초임계 유체를 이용한 미세입자제조는 기존의 기술에 비해 잔존용매가 거의 없고 평균 입자 크기가 매우 작고 입자분포가 좁다는 큰 장점을 가지고 있다. 특히 초임계 이산화탄소는 무독성이며 저렴한 가격뿐만 아니라 낮은 임계 온도를 가지고 있기 때문에 의약품 등의 미세입자를 제조하는 공정에 많은 연구가 이루어지고 있다 [1]. 초임계 유체를 이용한 공법으로는 현재까지 RESS, GAS(SAS), ASES, SEDS, PGSS 등과 같은 다양한 공정이 소개되고 있다. 이 공법들은 초임계유체에 대한 약품의 용해력에 따라 구분된다. 본 연구에서 사용된 RESS공정은 용질을 초임계유체에 용해시킨 후, 용액을 미세한 nozzle을 통해 급속히 팽창시키면서 초임계 유체가 가스상태가 되는 과정에서 용질이 용해력을 잃게 되고 빠른 시간 내에 과포화 되어 용해되어 있던 용질이 석출되는 현상을 이용한 기술이다 [2]. 현재 RESS 공정을 이용하여 progesterone, cholesterol 등의 의약품의 미세입자제조가 보고되었다 [3,4].

본 연구에서는 초임계 유체공법을 이용하기 위한 기초적 data를 확보하기 위해 공정수행에 앞서 ibuprofen의 용해도를 측정하였다. Variable volume view cell을 이용하여 cloud point를 관측하는 방법으로 용해도를 측정하여 ibuprofen을 미세화하는 공정에 RESS공정이 적합한지 확인하고, RESS공정에 적절한 온도와 압력을 알아보았다. 이 과정을 거친 후, RESS공정을 이용하여 ibuprofen의 미세입자제조를 시도 하였다. 용해도 실험으로 알게 된 온도, 압력인 40~45℃, 130bar 하에서 ibuprofen을 용해시킨 후, nozzle의 내경을 50 μ m, 100 μ m, 150 μ m 로 변화시켜 실험하였다. Nozzle의 내경을 바꿔 수행된 입자들은 전자현미경(SEM)과 Particle size distribution analyzer(PSDA)를 이용하여 입자크기와 분포를 분석하였다.

장치 및 실험

용질은 ibuprofen (HUBE Biocause Heilen pharmaceutical Co.,LTD)을 사용하였고 용매로는 CO₂(협신, 99.999%)을 이용하였다. 40℃에서의 용해도를 측정하기 위해 사용된 장치는 static method에 사용되는 장치이다. 이 장치는 variable volume view cell을 사용하여 일정한 온도에서 단일상과

이중상 영역간의 경계의 압력인 cloud point를 찾는 것이다. 본 장치의 가장 핵심적인 부분은 variable volume view cell로 실린더 모양의 고압용기이다. Cell 안에는 내부의 부피를 변화시키기 위한 piston이 설치되어 시료의 조성변화 없이 cell내부를 감소시켜 cell의 압력을 상승시키는 역할을 한다. Cell 내부를 육안으로 관찰하기 위하여 sapphire window를 설치하였다. 압력은 sensotec사의 최대오차 ± 0.2 MPa의 압력계를 사용하였고, 온도는 cell내부로 연결한 thermocouple로 감지하였다. Cell 내부온도는 cell에 장착된 jacket에 온도가 조정된 열매체를 순환시키면서 유지하였다. Cell 내부의 용액을 혼합시키기 위해 cell아래쪽에 magnetic stirrer를 설치하여 내부에 spin bar를 회전할 수 있게 하였다. 용해도 장치의 도면을 Fig. 1에 나타내었다.

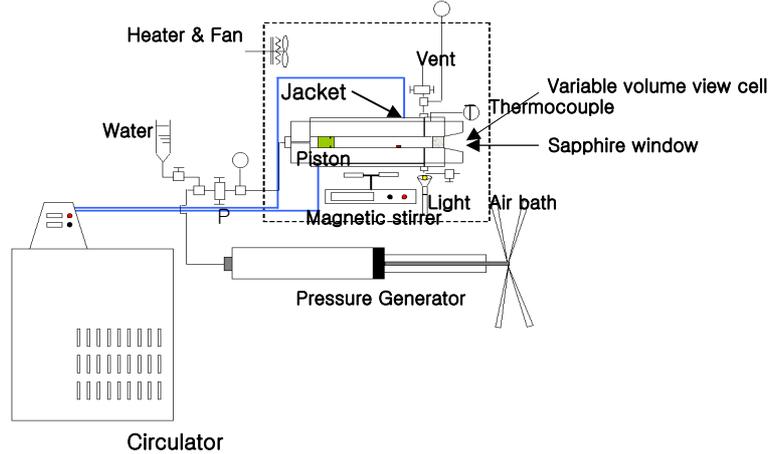


Figure 1. Schematic diagram of solubility apparatus

Ibuprofen의 미세입자화를 위한 실험에 사용된 RESS 장치 도면을 Fig. 2에 나타내었다. 이 장치는 크게 dissolution vessel, expansion chamber로 구성되어있다. 실험방법은 다음과 같다. 먼저 미세 입자로 제조하기 위한 ibuprofen을 dissolution vessel에 일정량 주입하였다. 용매로 사용된 CO₂는 고압펌프(Diaphragm metering pump, Pula feeder co. USA)를 이용하여 dissolution vessel로 주입하였다. 고압펌프 뒤에 설치된 back pressure regulator (Tescom Co.)로 130bar를 유지시켰다. Extraction의 온도는 air bath를 이용하여 유지시켰으며 주입되는 CO₂의 온도변화를 최소화하기 위해 air bath 안에 pre-heater를 장착하였다. Extraction column을 통해 나오는 solution은 상압을 감압되어 disc 형태의 nozzle을 통해 expansion chamber로 분사된다. 실험은 nozzle의 내경을 50 μ m, 100 μ m, 150 μ m의 크기로 바꿔가며 진행되었다. RESS공정을 통해 얻어진 입자의 모양과 크기, 크기분포는 전자현미경(SEM)과 Particle size distribution analyzer (PSDA)를 통하여 분석하였다.

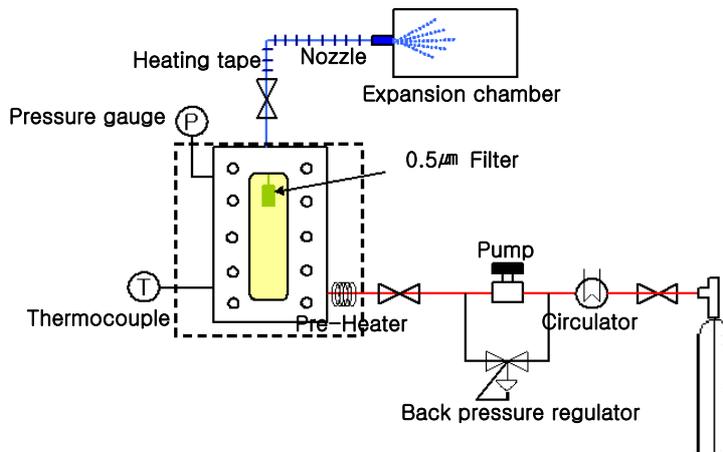


Figure 2. Schematic diagram of RESS apparatus

결론

일정온도에서 용매로 초임계 CO₂를 사용하여 ibuprofen의 농도 변화에 따른 cloud point 변화를 관찰하여 용해도를 측정하였다. 또한 Peng-Robinson equation으로 correlation한 P-T 선도를 Fig. 3에 나타내었다. 이 data를 통해 Ibuprofen은 초임계 CO₂에서 높은 용해력을 가짐을 확인하였다. 그리고 150bar 부근에서 역전현상이 일어남을 확인하였다.

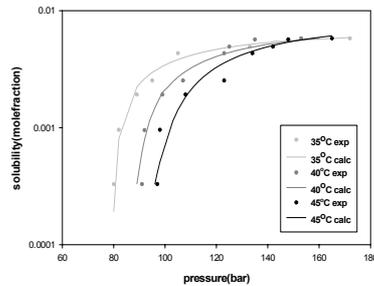


Fig. 3. Comparison between the measured and calculated solubility

Fig. 4는 본 연구에서 이용된 ibuprofen의 RESS 공정 처리전의 SEM 이미지이다. 평균 입자는 양쪽 끝이 둥근 직육면체의 모양을 가졌으며 결표면이 매끈함을 알 수 있다. 입자크기는 폭과 길이, 높이가 $(200 \times 300 \times 150) \mu\text{m}^3 \sim (300 \times 500 \times 200) \mu\text{m}^3$ 임을 볼 수 있다. Fig. 5는 50, 100, 150 μm 크기의 내경을 가진 nozzle을 이용한 입자의 SEM 이미지이다. 50 μm 의 내경을 가진 nozzle을 이용한 입자의 평균크기는 PSDA로 분석한 결과 0.7 μm 로 RESS공정을 거치기 전의 시료와 비교하였을 때, 현저하게 입자 크기가 줄어들었음을 알 수 있다. Fig. 5에 (b)와(c)는 100 μm 와 150 μm 크기의 내경을 가진 nozzle을 이용한 입자의 SEM 이미지이다. 평균입자 크기는 PSDA로 분석한 결과, 각각 3.4 μm , 69.3 μm 이다. RESS공정을 거친 입자들은 표면이 매끄럽지 않고, 전체적으로 길이가 길고 폭과 높이가 짧은 다면체로 표면이 거칠고 각이 많음을 알 수 있었다.



Fig. 4. SEM photographs of original ibuprofen

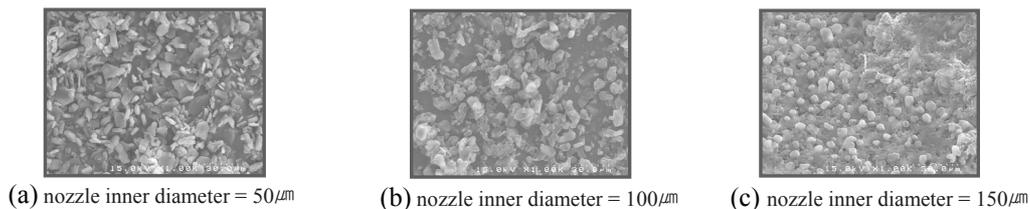


Fig. 5. SEM photographs of the processed particles

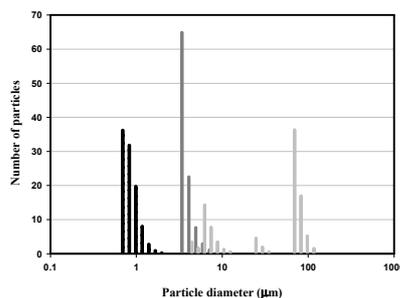


Fig. 6. Particle size distribution of the particles obtained by RESS

SEM 결과를 통해 nozzle 내경의 크기가 커짐에 따라 입자 크기가 커져 감을 알 수 있다. 또한 nozzle 내경이 커짐에 따라 입자간의 agglomeration의 정도가 커져감을 알 수 있다. Fig. 6는 nozzle 내경에 따른 입자 크기 분포도를 나타내고 있다. Nozzle의 내경이 작을수록 입자 크기 분포가 좁다는 것을 알 수 있다.

토론

초임계 유체공법을 이용하기 위한 기초적 data를 확보하기 위해 공정수행에 앞서 ibuprofen의 용해도를 측정하였다. Variable volume view cell을 이용하여 cloud point를 관측하는 방법으로 측정하여 RESS공정에 적합한 압력을 찾은 후, RESS공정을 이용하여 ibuprofen의 미세입자제조를 시도 하였다. Variable volume view cell을 이용하여 얻어진 data를 통해 ibuprofen이 초임계 CO₂에 잘 용해됨을 알 수 있었다. 이 결과를 통해 RESS공정을 이용하여 ibuprofen의 미세입자제조를 수행하였다. RESS 공정을 거쳤을 때 ibuprofen의 입자가 현저하게 줄어들었음을 확인할 수 있었다. 또한 nozzle 내경이 줄어들어 따라 입자의 크기가 작아졌으며 입자크기의 분포도 더 좁게 나타났다. 또한 nozzle의 내경이 커짐에 따라 agglomeration 현상이 크게 일어남을 알 수 있었다. 이는 입자들이 nozzle을 지나면서 서로 뭉칠 기회가 증가되기 때문으로 사료된다. 또한 전구체에 미량이지만 남아있는 solvent의 영향도 있을 것으로 예상된다.

참고문헌

1. Subramaniam, B., Rajewski, R. A. and Snavely, K., "Pharmaceutical Processing with Supercritical Carbon Dioxide", J. of Pharmaceutical Sciences, 86(8), 885-890(1997)
2. Jennifer J., Michel P., Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey, Journal of Supercritical Fluids 20(2001)179-219
3. P. Alessi, A. Cortesi, N. R. Foster, S. J. Macnaughton and I. Colombo, Ind. Eng. Chem. Res. 1996,35,4718-4726
4. M. Turk, P. Hils, H.-J. Martin and M.A. Wahl, Journal of Supercritical Fluids 22(2002) 75-84