

회분식 냉각 결정화에서 의약품의 입도분포 및 건조공정 개선

정왕모, 김상훈, 권영운, 최재훈, 김영대
LG화학 기술연구원 공정기술센터

Improvement of CSD and Drying Process in Seeded Batch Cooling Crystallization of a Bulk Pharmaceutical Chemical

Wangmo Jung, Sanghoon Kim, Youngwoon Kwon, Jaehoon Choe, Yeongdae Kim
Process Technology Research & Development, LG Chem/Research Park

서론

본 연구소에서 개발한 항생제인 C3의 제조공정은 크게 세 단계로 이루어져 있다. 우선 중간체인 A와 B를 결합하여 C1을 합성하고, MSA(Methanesulfonic acid)와 결합된 염인 C2를 형성한 후, 이를 재결정화(recrystallization) 하여 C2의 수화물인 C3 결정을 얻는다. 이후 여과, 세척, 건조, 흡습(humidification) 등의 후처리 공정을 거쳐 최종 제품으로서 C2 MSA염의 sesquihydrate form인 C3를 만든다. 이 중 재결정화 단계는 seed를 투입하는 전형적인 회분식 냉각 결정화 공정으로서, 이 공정에서 정해지는 결정의 크기분포(CSD; crystal size distribution)는 후처리 공정의 생산성에 지대한 영향을 미친다. 예를 들어, 미세한 입자들이 많이 생성된 경우에는 여과와 세척, 건조에 오랜 시간이 소요되어 생산성이 나빠지기 때문에 크고 균일한 결정을 얻을 수 있도록 결정화 조건을 최적화할 필요가 있다.

이러한 배경 아래 본 연구에서는 회분식 냉각 결정화 공정에서 냉각곡선, seeding 온도, seed의 양 등이 C3 결정의 CSD에 미치는 영향을 조사하였고, 미세한 입자를 제거함으로써 CSD를 개선하는 방법에 대해 연구하였다. 한편 건조와 흡습 공정에 소요되는 시간을 단축하기 위해 진공건조의 종료 전 조기에 humidified N₂를 사용함으로써 건조공정을 개선하는 방법에 관해 연구하였다.

이론

Seed를 투입하는 회분식 결정화 공정에서 CSD를 개선하는 방법 중 가장 잘 알려진 것은 programmed cooling 방법이다. 이것은 결정화 과정 중 용액의 과포화(supersaturation)를 최소화하여 1차 핵생성을 최대한 방지하고 seed 입자의 성장을 유도한다는 개념에 기반을 두고 있다[1-3]. 조업이 간단한 자연냉각이나 선형냉각의 경우에는 초기 냉각 중 과포화도가 급격히 증가하여 폭발적인 핵생성이 발생하고, 생성된 핵자의 수가 많기 때문에 잘 성장하지 못한다. 이를 방지하기 위해 programmed cooling 방법에서는 seed를 투입한 후 용액 중 용질의 농도가 가능한 한 용해도 곡선에 가깝게 유지되도록 냉각속도를 제어한다. 이 방법을 적용하기 위해 본 연구에서는 온도를 엄밀히 제어하면서 용액의 혼탁도(turbidity)를 측정하여 C3의 용해도 곡선과 metastable zone을 측정하였다. 주어진 조건에서 농도에 대한 programmed cooling profile은 아래의 식을 사용하여 계산할 수 있다.

$$C(z) = C_{\max}^* - 3W_i R z \left(1 + Rz + \frac{R^2 z^2}{3} \right) \quad \text{where } R = (L_p - L_{S0}) / L_{S0}, \quad z = t / \tau \quad (1)$$

여기서 C_{\max}^* 는 용해도의 최대값이고, W_i 는 seed의 투입량, L_{S0} 는 seed의 크기, L_p 는 최종 결정의 크기, t 는 시간, τ 는 조업시간을 각각 나타낸다. 위의 식으로부터 시간에 대한 농도곡선을 계산한 후, 측정된 용해도 곡선으로부터 얻은 상관관계를 이용해 농도를 온도로 변환하면 시간에 따른 온도곡선을 얻을 수 있다. Programmed cooling의 온도곡선은 초기에서 서서히 냉각하고 후반부로 갈수록 점차 급격히 냉각하는 경향을 보인다. 즉 초기에는 seed의 크기가 작아 성장할 수 있는 면적이 넓지 않기 때문에 핵생성을 방지하기 위해

아주 서서히 냉각해야 하지만, seed가 성장하면서 표면적이 넓어지고 성장점이 많아지기 때문에 점차 냉각속도를 증가시킬 수 있다.

한편 CSD를 향상하는 방법으로서 Kubota 등은 충분한 양의 seed를 투입하는 방법에 대해 연구하였다[4]. 즉 발생한 과포화가 모두 seed의 성장에 소모될 수 있도록 충분한 양의 seed를 투입하면 냉각곡선에 무관하게 핵생성을 거의 방지할 수 있다고 보고하였고, 이를 1~10wt%의 seed를 사용한 potassium alum의 결정화 실험을 통해 입증하였다. 다른 방법으로서 FD(fines dissolution)가 있는데, 이는 2차 핵생성이 발생하여 생성된 작은 입자들을 결정화가 끝난 후 다시 가열하여 제거함으로써 CSD를 개선하는 방법이다. Moscossa-Santillan 등은 FD의 개념을 냉각 과정에 적용하여 on-line으로 측정된 혼탁도를 기준으로 냉각과 가열을 반복하는 ACT(alternating cycle of temperature) 방법을 제시한 바 있다[5].

실험

결정화 실험에 앞서 RC1[®] Reaction Calorimeter(Mettler Toledo, USA)를 사용해 온도를 엄밀히 제어하면서 용액의 혼탁도를 측정함으로써 C3 결정의 용해도 곡선과 metastable zone을 결정하였다. 본 결정화 계에서는 C2 1g당 6ml의 2-Propanol(IPA)과 3ml의 H₂O의 혼합용매를 사용하므로 초기농도는 13.0wt%로 계산되고, 이 농도에서 용해도에 해당하는 온도는 약 33°C이다.

실험실에서 흔히 쓰이는 결정화 방법에서는 IPA/H₂O 혼합용매에 C2를 넣고 50°C 정도로 가열하여 완전히 녹인 후 30°C로 냉각하고 0.1wt%의 seed를 투입한다. 이후 4시간 동안 약 22°C까지 냉각한 후 6시간 동안 숙성(aging)을 하고, 다시 4시간 동안 0°C로 냉각한 후 6시간 동안 숙성하여 C3 결정을 얻는다. 경험에 의해 얻어진 재래식 방법을 과학적인 근거에 의해 최적화된 조건으로 바꾸어 CSD를 개선하기 위해서 냉각곡선, seed의 양, seeding 온도를 변화시키며 실험하였다. 냉각곡선은 기존방법과 programmed cooling 방법을 사용하였다. Seeding 온도는 30°C와 32°C로 변화시켰고, 각 온도에 대해 seed의 양을 0.1, 0.5, 1.0, 5.0wt%로 바꾸어 보았다. 또한 기존공정에서는 건조된 seed를 사용한 데에 반해, slurry 상태의 seed를 사용한 실험을 수행하여 그 영향을 조사하였다. 2L RC1 반응기에서 FBRM[®] 입도분석기(D600L, Lasentec, USA)와 turbidometer(FSC 402[®], Mettler Toledo, USA)를 이용해 결정화 과정 중의 CSD와 용액의 혼탁도를 on-line으로 측정하였다.

결정화가 끝난 후 현탁액을 glass filter-dryer로 옮기고 일정한 압력의 질소를 이용해 C3 결정을 여과하였고 IPA로 2회 세척한 다음 건조 및 흡습을 실시하였다. 기존의 건조공정에서는 IPA 함량이 0.4wt% 이하가 될 때까지 45°C에서 진공건조를 우선 실시한 후, 최종 제품의 수분 함량이 4~7wt%에 이를 때까지 humidified N₂를 사용해 흡습을 실시한다. 한편 흡습을 실시할 때 수분 함량이 증가하는 동시에 IPA 함량이 진공건조의 경우보다 빠르게 감소하는 경향을 관찰하였고, 이를 이용해 건조 및 흡습공정에 소요되는 시간을 단축하고자 하였다. 이를 위하여, 진공건조 중 IPA 함량이 0.4wt%에 이르기 전 어느 수준에 도달했을 때 humidified N₂를 도입하면 추가적인 흡습과정 없이 바로 on-spec의 IPA 및 수분 함량을 맞출 수 있는가를 측정하였다.

결과 및 토론

결정화 공정동안 on-line으로 측정된 CSD 중 입자개수를 기준으로 한 평균크기의 변화를 Fig. 1에 나타내었다. 기존의 냉각방법을 사용한 경우(C30D0_1)에는 초기의 자연냉각에서 과포화가 급격히 발생함에 따라 폭발적인 핵생성이 일어나고 이후의 숙성과 냉각과정에서는 입자가 잘 성장하지 못하여 크기가 거의 일정하게 유지되는 것을 알 수 있다. 이에 비하여 programmed cooling의 경우에는 초기에 서서히 냉각함으로써 핵생성을 방지하고 seed의 성장을 유도할 수 있었다. 급격히 냉각하는 후반부에는 2차 핵생성으로 인해 평균크기가 다시 감소하지만, 최종적으로 기존 냉각방법의 경우보다 개수기준으로는 약

2~3 μm , 면적기준으로는 약 20~30 μm 더 큰 결정을 얻을 수 있었다. 또한 건조된 seed를 사용한 경우(P30D0_1)보다 slurry 상태의 seed를 사용하는 경우(P30W0_1)에 seed의 성장이 더 활발함을 알 수 있다. 이것은 seed가 대기중에 노출되어 있는 경우에 입자표면이 비활성화(deactivated)되어 더 이상 성장하지 못하고 불순물로 작용할 수 있기 때문이며, seed를 slurry 상태로 만들어 입자의 표면을 약간 녹임으로써 성장을 향상시킬 수 있음을 나타낸다. 한편 seeding 온도의 영향을 살펴보면(P30W0_1과 P32W0_1) 30 $^{\circ}\text{C}$ 보다는 32 $^{\circ}\text{C}$ 에서 seed를 투입하는 경우에 더 활발한 성장이 일어남을 알 수 있고, 건조된 seed를 사용한 경우에도 동일한 경향이 나타난다. 이 결과는 주어진 농도에서 용해도 곡선에 더 가까운 지점에서 seed를 투입하는 것이 핵생성을 억제할 수 있음을 의미한다. 또한 Kubota 등의 연구결과[4]와는 달리, 많은 양의 seed를 투입할수록 작은 입자의 개수가 증가하고 평균크기는 감소하였다. 이는 초기에 존재하는 고체의 양이 증가하면 1차 핵생성이 발생하기 위한 에너지 장벽(energy barrier)이 감소하기 때문으로 생각된다.

본 결정화 계에서는 programmed cooling을 적용한 경우에도 seed의 성장과 함께 핵생성이 일어나므로, CSD를 보다 향상하기 위해 Moscossa-Santillan 등[5]이 제안한 ACT 방법을 적용하여 보았다. Turbidometer와 함께 FBRM 입도분석기를 사용하여 냉각 중 작은 입자의 개수가 급격히 증가할 때 용액을 다시 가열하였다. 그러나 가열하여도 작은 입자의 개수가 여전히 증가하는 경향을 보였는데 이는 C3 결정의 용해속도가 매우 느리기 때문이라 생각되며, ACT 방법으로 냉각 중 핵생성을 방지하는 것은 어려운 것으로 판단되었다. 따라서 결정화가 끝난 후에 미세한 입자를 다시 용해시키는 FD 방법을 적용하였고, 얻어진 결과 중 한 예를 Fig. 2에 나타내었다. 결정화 이후 15 $^{\circ}\text{C}$ 로 급격히 가열하고 2시간 동안 온도를 유지하면, 1~10 μm 범위의 미세한 입자를 20~30% 정도 제거할 수 있고 평균크기는 20% 정도 증가함을 알 수 있다. 다시 냉각하면 작은 입자의 개수가 다소 증가하지만 FD 적용 이전보다는 우수한 CSD를 나타내었다. 이와 같이 FD를 적용하면 미세한 입자의 개수를 상당량 줄일 수 있지만 수율(yield)의 감소여부를 측정된 후에 상업적으로 적용할 수 있을 것으로 생각된다. 한편 결정화 이후 FD를 적용하면 전체 공정시간이 증가하므로 기존에 20시간이었던 programmed cooling 시간을 16시간, 12시간으로 단축하는 실험을 수행한 결과, 결정화와 FD 동안 거의 유사한 CSD의 변화를 관찰하였다.

기존의 건조공정에서는 IPA 함량이 0.4wt% 이하가 될 때까지 45 $^{\circ}\text{C}$ 에서 진공건조를 우선 실시한 후 수분 함량이 4~7wt%가 되도록 humidified N₂를 불어 흡습시킨다. 건조공정 중 IPA 함량의 변화는 Fig. 3과 같고, 약 5시간 동안 진공건조를 실시하면 IPA 함량이 10wt% 정도로 감소함을 알 수 있다. 하지만 진공건조로 IPA 함량을 0.4wt% 이하로 낮추는 데에는 상당히 오랜 시간이 소요되었고, 어떤 경우에는 180시간 동안 진공에서 건조하여도 IPA가 약 1.3 wt% 정도 남아 있었다(Current_a). 한편 humidified N₂를 사용해 흡습을 실시할 때 수분 함량이 증가하는 동시에 IPA 함량이 진공건조보다 빠르게 감소하는 경향을 관찰하였고(Current_b), 이를 건조공정을 개선하는 데 이용하였다. 즉 5시간 정도 진공에서 건조하여 IPA 함량을 10wt% 정도로 일단 낮춘 후 바로 humidified N₂를 사용해 흡습을 실시한 결과(New_conv와 prog), 총 22시간 만에 IPA를 0.4wt% 이하로 제거할 수 있었고 추가적인 흡습과정 없이 수분의 함량도 4~7wt%의 규격조건을 만족하였다.

참고문헌

- [1] Mullin, J.W. and Nyvlt, J.: *Chem. Eng. Sci.*, **26**, 369 (1971).
- [2] Jones, A.G. and Mullin, J.W.: *Chem. Eng. Sci.*, **29**, 105 (1974).
- [3] Moore, W.P.: *Chem. Eng. Prog.*, **90**, 73 (1994).
- [4] Doki, N., Kubota, N., Sato, A. and Yodota, M.: *Chem. Eng. J.*, **81**, 313 (2001).
- [5] Moscossa-Santillan, M., Bals, O., Fauduet, H., Porte, C. and Delacroix, A.: *Chem. Eng. Sci.*, **55**, 3759 (2000).

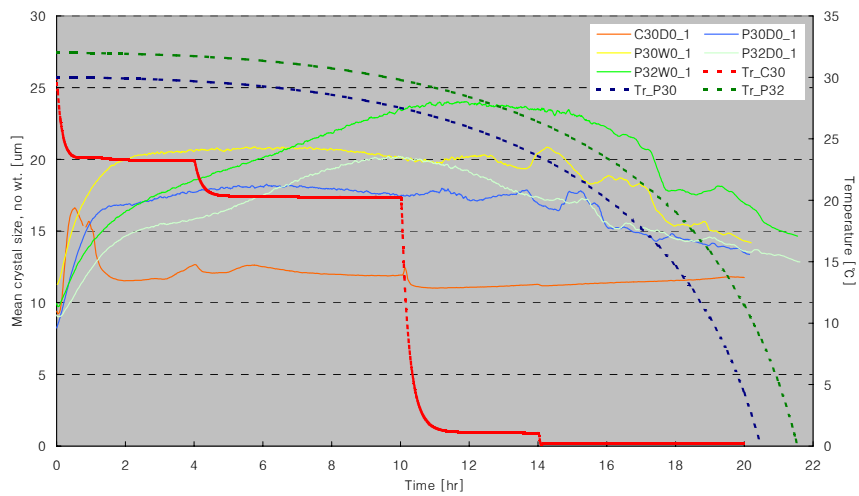


Fig. 1. Trends of mean crystal size (no weighted) during crystallization with variations of temperature-time profile, seeding temperature and seed type.

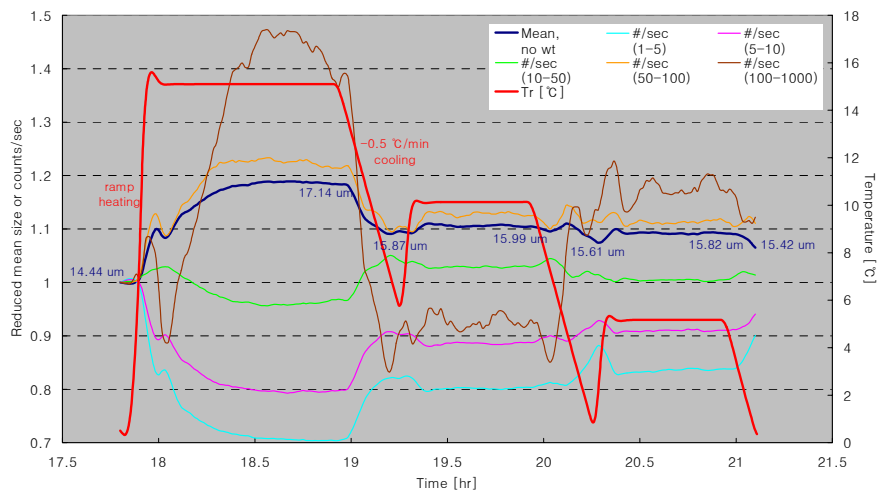


Fig. 2. Variation of reduced mean crystal size and count/sec during fines dissolution followed crystallization (P32W0_1) with 16 hr cooling time.

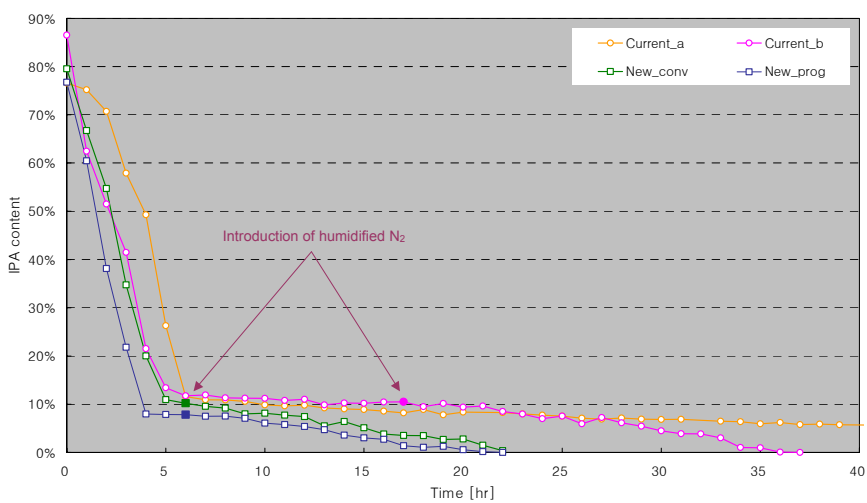


Fig. 3. Changes of IPA contents in product crystals dried by current and new methods.