

RESS(Rapid Expansion of Supercritical Solution)공정을 이용한 Aspirin 미세 입자 제조

전성우, 곽 현, 배성렬*
한양대학교 화학공학과
(bae5272@hanyang.ac.kr*)

Preparation of Aspirin Fine Particles Using RESS Process

Sung-Woo Jeon, Hyun Kwak, Seong-Youl Bae*
Department of Chemical Engineering, Hanyang University
(bae5272@hanyang.ac.kr*)

서론

최근 NT, BT 열풍에 힘입어 재료 분야와 의약 분야 등을 중심으로 미세 입자와 입도 분포를 제어하는 기술에 대한 관심이 높아지고 있다. 기존의 미세 입자 제조 공정으로는 기계적 분쇄(ball-milling, grinding, crushing)와 용액 침전 등의 방법이 있으나 입자 크기나 입도 분포, 적용 범위, 또한 유기용매의 사용으로 인한 환경 오염 문제 등의 한계가 있는 것이 사실이다. 일반적으로 액체와 기체의 두 상태가 서로 분간할 수 없게 되는 임계상태에서의 온도와 이 때의 증기압을 임계점이라고 한다. 일반적으로 기체는 임계온도 이하로 온도를 내리지 않는 한 아무리 압력을 가하여도 액화되지 않는다. 따라서 초임계 유체란 "임계온도와 임계압력 이상에서 있는 유체"로 정의 되며 기존의 용매에서는 나타나지 않는 독특한 특징을 갖고 있다. 초임계 유체는 밀도를 이상기체에 가까운 희박상태에서부터 액체밀도에 가까운 고밀도 상태까지 연속적으로 변화시킬 수 있기 때문에 유체의 평형물성(용해도, entrainer효과), 전달물성(점도, 확산계수, 열전도도) 뿐만 아니라 용매화 및 분자 clustering 상태를 조절할 수 있다. 따라서 이러한 물성조절의 용이성을 반응과 분리 등의 공정에 이용하면 단일 용매로 여러 종류의 액체 용매에 상응하는 용매 특성을 얻을 수 있다. 즉 압력과 온도를 변화시킴으로써 물성을 원하는 상태로 조절할 수 있다. 또한 상온에서 기체상태인 물질을 초임계 유체로 선정하는 경우에는 잔존용매의 문제를 해결할 수 있다. 이산화탄소와 같이 인체에 무해하고 환경오염에 미치는 영향이 작은 용매를 사용하게 되면 무독성, 환경친화성 공정개발이 가능하다. 초임계 유체를 미세 입자 제조 공정에 응용할 경우 기존의 방법에 비해 좁은 입도 분포의 미세 입자를 얻을 수 있을 뿐만 아니라 미세 입자로 만들기 어려운 의약품, 고분자, 염료, 화약 등 여러 가지 물질의 입자를 얻을 수 있다. 초임계 유체를 이용한 미세 입자 제조 방법으로는 RESS(Rapid Expansion of Supercritical Solution), SAS(Supercritical Anti Solvent), PGSS(Particle from Gas Saturated Solution)가 있다[1-3]. 이중 RESS 공정은 화학물질이 용해되어 있는 초임계 유체가 팽창되면 용해력이 급격하게 감소함으로써 용해되어 있던 용질이 석출되는 현상에 기초를 두고 있다. 초임계 유체가 대상물질을 포함하고 있는 고압의 장치에 들어가서 대상물질을 용해시키고 그 용액은 노즐을 통해 분사되어진다. 초임계 상태에서 기체 상태로의 급격한 감압을 통해 열전달 속도에 지배를 받지 않고 단지 음속의 속도에서 매우 높은 과포화도를 가지므로 나노에서 마이크로 크기의 범위를 가진 정제된 입자를 얻을 수 있다[4].

본 연구에서는 RESS공정을 이용하여 aspirin의 미세 입자를 제조하였으며, 공정 변수(온도, 압력 등)를 조절하여 입자의 크기와 입도 분포를 조절하였다.

실험

본 연구에서 제작 사용한 실험 장치의 개략도는 Fig. 1에 나타내었다. 유체의 저장, 가압, 수송하는 부분과 용질을 추출, 용해하는 부분, 그리고 용질을 포함한 초임계 유체를 팽창, 감압하는 세 부분으로 이루어져 있다. 저장 탱크에서 나온 CO₂는 cryostat(저온유지장치)를 지나면서 액화된 후, 고압펌프를 통해서 air bath 내의 extractor로 유입된다. extractor는 Autoclave Engineers사에서 제작한 cone closure tubing reactor(P/N CC2.94SS20, 29.4ml)를 사용하였다. Extractor에서 유체가 역류하는 것을 방지하기 위해 extractor 전단에 check valve를 달았다. Extractor에는 aspirin이 충전되어 있고 가압시 유체와 함께 빠져나가는 것을 방지하기 위해 extractor 내에는 glass wool을, extractor 뒤에는 line filter를 이중으로 설치하였다. Extractor의 압력은 back pressure regulator(Tescom, P/N 26-1722-24)로 조절하여 원하는 압력을 유지하였다.

Micro metering valve로 CO₂의 유량을 조절하였고, crystallizer 전까지 초임계 조건을 유지시키기 위하여 heating tape을 감아 온도를 제어하였다. 감압, 팽창이 되는 crystallizer 내부의 nozzle에는 과냉각에 따른 plugging을 방지하기 위한 별도의 가열장치를 설치하였다. Metering valve에서도 팽창에 따른 온도강하가 일어날 수 있어 별도의 가열이 필요하였다. Crystallizer 내부에서 생성된 입자는 metal filter를 통해 걸러지고, 대기 중으로 배출되는 CO₂는 flow-meter로 측정하면서 일정한 실험 조건을 유지하였다.

실험 방법은 먼저 extractor 내에 시료를 채우고, extractor와 crystallizer 전 까지 가열하여 원하는 온도를 유지한다. 고압펌프로 CO₂를 가압하여 원하는 압력에 도달하면 shut-off valve를 열고, micro-metering valve로 흐르는 유량을 조절한다. 유체의 흐름에 따른 nozzle과 metering valve의 온도강하를 temperature controller로 보정하고, back pressure regulator로 원하는 실험압력을 조절하면서 system의 일정 조건을 유지한다. flow가 정상상태에 도달한 후부터 일정 시간동안 입자를 포집하고, shut-off valve를 잠근 후에 filter부분만을 분리하여 생성된 입자를 채취한다. 생성된 입자의 크기와 형태는 입도분석기와 SEM을 통하여 분석하였다.

결과 및 고찰

초임계 상태의 CO₂를 사용하는 RESS 공정을 이용하여 유기화합물을 석출시킴으로써 미세 입자를 제조하였다. Extractor의 온도는 45°C에서 65°C까지, 압력은 150bar에서 250bar까지 50bar 간격을 두었다. Pre-expansion 온도는 extractor에서 분사되는 nozzle까지 과냉각을 방지하기 위하여 130°C에서 280°C까지를 변수로 택하였다. Nozzle 내부에서 결정이 생성되는 것을 방지하기 위하여 적당한 온도의 nozzle의 heating이 중요하였다. Nozzle은 내경 100, 200, 300 μ m의 세 가지를 제작하여 실험하였다. Fig. 2는 extraction temperature 45°C, extraction pressure 200bar, pre-expansion temperature 130°C~280°C, nozzle diameter 100 μ m 조건으로 pre-expansion의 영향을 알아보기위해 실험한 aspirin입자의 SEM사진이다. Fig. 3은 extraction temperature 45°C, extraction pressure 150bar, 200bar, 250bar, pre-expansion temperature 130°C, nozzle diameter 100 μ m 조건으로 extractor pressure의 영향을 알아보기위해 실험한 aspirin입자의 SEM사진이다. Fig. 4는 extraction temperature 45°C, 50°C, 55°C, extraction pressure 200bar, pre-expansion temperature 130°C, nozzle diameter 100 μ m 조건으로 extraction temperature의 영향을 알아보기위해 실험한 aspirin입자의 SEM사진이다. Fig. 5는 extraction temperature 45°C, extraction pressure 200bar, pre-expansion temperature 130°C, nozzle diameter 100 μ m, 200 μ m, 300 μ m 조건으로 nozzle크기의 영향을 알아보기위해 실험한 aspirin입자의 SEM사진이다.

이와 같이 초임계 상태의 CO₂를 RESS공정에 이용하여 공정변수(압력, 온도 등)을 조절함으로써 기존의 입자 제조 공정보다 미세하고 좁은 입도 분포를 가지는 solvent-free의 입자를 얻을 수 있었다.

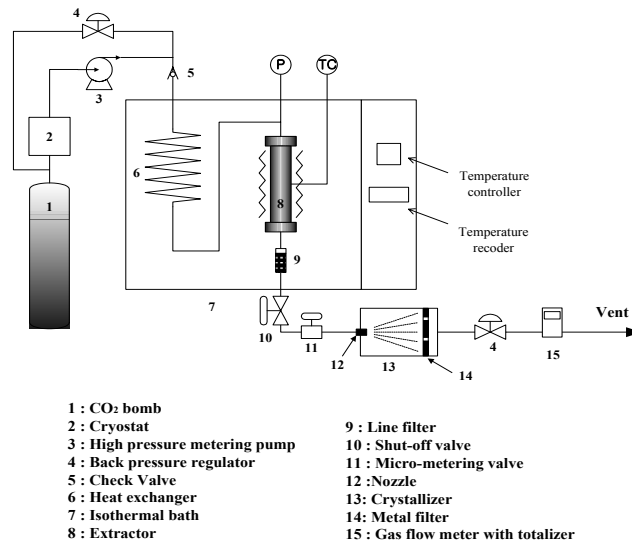
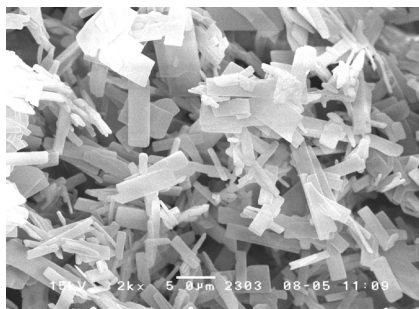
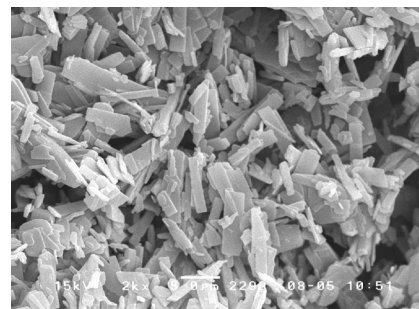


Fig 1. Schematic diagram of RESS apparatus

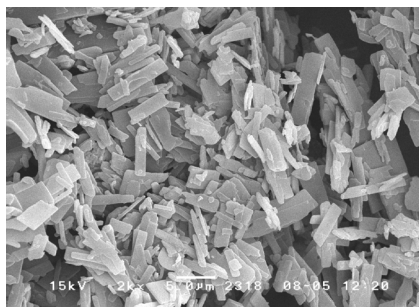


(Pre-expansion temp. = 220 °C)

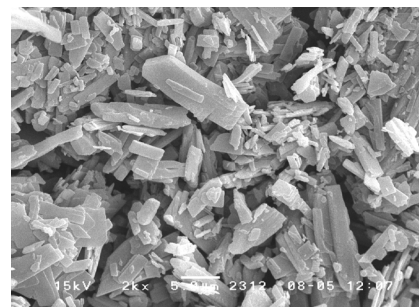


(Pre-expansion temp. = 190 °C)

Fig 2. SEM image of aspirin particles (Extraction temp. = 45°C, extraction press. = 200bar, nozzle dia. = 100µm)



(Extraction press. = 150bar)

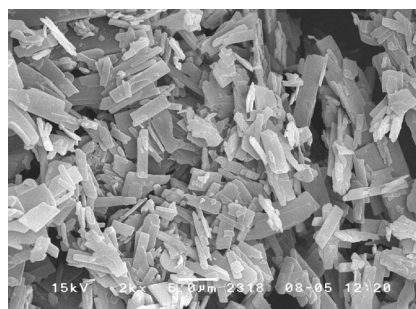


(Extraction press. = 250bar)

Fig 3. SEM image of aspirin particles (Extraction temp. = 45°C, Pre-expansion temp. = 280°C, nozzle dia. = 100µm)

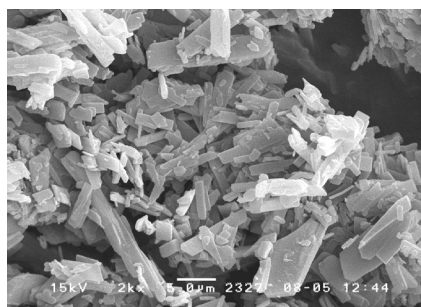


(Extraction temp. = 55°C)

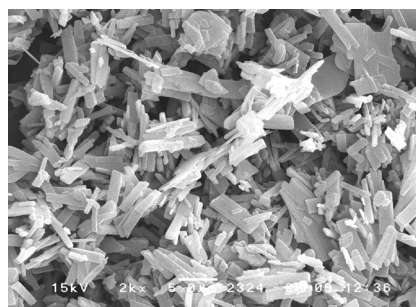


(Extraction temp. = 50°C)

Fig 4. SEM image of aspirin particles (Extraction press. = 200bar, Pre-expansion temp. = 280°C, nozzle dia. = 100μm)



(Nozzle dia. = 300μm)



(Nozzle dia. = 200μm)

Fig 5. SEM image of aspirin particles (Extraction temp. = 45°C, extraction press. = 200bar, Pre-expansion temp. = 280°C,)

참고문헌

1. C. Domingo, E. M. Berends, G. M. van Rosmalen, J. of Supercritical Fluids 10(1997) 39-55
2. C. Domingo, E. M. Berends, G. M. van Rosmalen, J. of Crystal Growth 166(1996) 989-995
3. Bala Subramaniam, Roger A. Rajewski, and Kirk Snavely, J. of Pharmaceutical Science Vol. 86, No. 8, August 1997
4. Dean W. Matson, John L. Fluton, Robert C. Petersen, and Richard D. Smith, Ind. Eng. Chem. Res. 1987, 26, 2298-2306