

초임계유체를 사용한 이부프로펜의 용해도 및 결정화에 관한 연구

김영애, 주준호, 김화용, 이윤우*
 서울대학교 화학생물공학부, 화학공정신기술연구소
 (ywlee@snu.ac.kr*)

**A Study on The Solubility and Recrystallization of Ibuprofen
 using Supercritical Fluid**

Young Ae Kim, Junho Chu, Hawyong Kim, Youn-Woo Lee*
 School of Chemical & Biological Engineering and Institute of Chemical Processes,
 Seoul National 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 이산화탄소는 독성이 적고 가격이 저렴할 뿐 아니라 상대적으로 낮은 임계 온도와 압력을 가지고 있기 때문에 의약품 등의 미세입자를 제조하는 공정에 많이 응용되고 있다 [1]. 초임계 유체를 이용한 입자 제조 공정으로는 현재까지 RESS, GAS(SAS), ASES, SEDS, PGSS 등이 개발되었다. 본 연구에서 사용된 RESS 공정은 용질을 초임계유체에 용해시킨 후, 미세한 nozzle을 통하여 급속히 팽창시켜 초임계 유체가 기화되는 과정을 통하여 입자를 제조한다. 용액이 팽창되는 과정에서 용질에 대한 용해력을 잃게 되고 빠른 시간 내에 과포화 되어 용해되어있던 용질이 석출되어 좁은 입도분포를 가지는 미세입자를 제조할 수 있다 [2]. 현재 RESS 공정을 이용하여 progesterone, cholesterol 등과 같은 의약품의 미세입자 제조가 보고 되었다 [3,4].

본 연구에서는 초임계 유체 기술을 적용하기 위한 기초 자료를 확보하기 위하여 입자 제조에 앞서 이부프로펜의 용해도를 측정하였다. 용해도 측정을 위하여 variable volume view cell을 이용하여 cloud point를 관측하였고, 온도와 압력에 따른 이부프로펜의 이산화탄소에 대한 용해도를 조사하였다. 용해도 자료를 바탕으로, RESS 공정을 이용한 이부프로펜 미세 입자 제조를 시도하였다. 입자의 크기 및 입도분포에 미치는 공정변수의 영향을 조사하기 위하여 100~200bar, 45~75°C의 조건에서 입자를 제조하였고, nozzle의 내경을 30 μ m ~150 μ m로 변화시켜 실험하였다. 다양한 조건에서 제조된 입자들은 전자현미경 (SEM)과 Particle size distribution analyzer(PSDA)를 이용하여 입자크기와 분포를 분석하였다. 또한 RESS 공정 전 후의 약물의 용출률의 변화를 측정하였다.

실험

실험에 사용된 이부프로펜 (HUBE Biocause Heilen pharmaceutical Co.,LTD)은 추가의 정제 과정 없이 사용하였고 99.999%의 순도의 이산화탄소를 사용하여 용해도를 측정하였다. 본 실험에서는 static method를 적용한 용해도 측정 장치를 사용하였고, sapphire window가 설치된 실린더 형태의 고압용 variable volume view cell을 통하여 용질의 용해 여부를 확인할 수 있다. Cell 안에는 내부의 부피를 변화시키기 위한 piston이 설치되어 시료의 조성 변화 없이 cell 내부의 부피를 감소시켜 cell의 압력을 상승시킬 수 있다. 압력은 Sensotec사의 최대오차 0.2 MPa의 압력계를 사용하여 측정하였고, 온도는 cell내부로 연결한 thermocouple로 측정하였다. Cell 내부 온도는 cell에 연결된 열교환기를 사용하여 조절하였고, 내부의 용액을 혼합하기 위하여 cell 하부에 magnetic stirrer를 설치하였다.

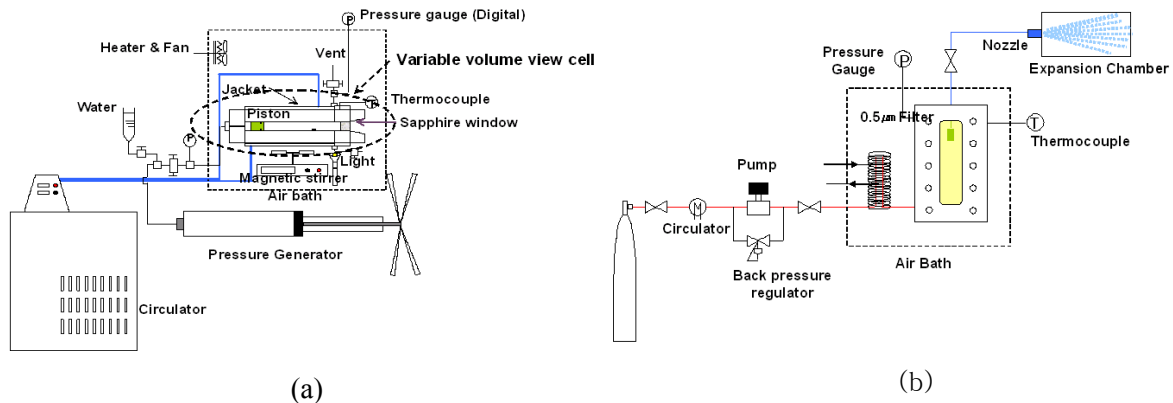


Figure 1. Schematic diagrams of solubility and RESS apparatus.

본 연구에 사용된 장치의 도면을 Fig. 1.(a)에 나타내었다. 이 실험은 variable volume view cell 을 사용하여 일정한 온도에서 단일상과 이중상 영역간의 경계압력인 cloud point를 찾는 것으로 그 방법은 다음과 같다. 먼저 sapphire window를 설치한 후, 이부프로펜을 정량하여 cell 내부에 주입하고 spin bar를 함께 넣어 cell을 완전히 밀봉시킨다. 기체 CO_2 를 사용하여 cell 내부에 존재하는 공기를 치환하고, 이 과정을 세 번 반복하여 cell안의 공기를 완전히 제거한다. 온도는 cell에 연결된 열교환기를 사용하여 일정하게 유지시킨다. 이후, Pressure generator를 이용하여 이중상이 단일상이 될 때까지 서서히 가압한다. 단일상의 유체의 온도가 일정하게 유지되면 pressure generator를 이용하여 cell내부 용액이 혼탁해질 때까지 압력을 서서히 감소시킨다. 본 연구에서는 cloud point pressure를 cell내부의 piston과 spin bar의 형태가 보이지 않을 정도로 혼탁해질 때의 압력으로 정의하였다. 이부프로펜의 미세 입자 제조를 위한 실험에 사용된 RESS 장치 도면을 Fig. 1. (b)에 나타내었다. 이장치는 크게 dissolution vessel, expansion chamber로 구성되어 있다. 실험방법은 다음과 같다. 먼저 미세입자로 제조하기 위한 이부프로펜을 dissolution vessel에 일정량 주입하였고, 용매로 사용된 CO_2 는 고압펌프(Diaphragm metering pump, Pulsa feeder co. USA)를 이용하여 dissolution vessel로 주입하였다. 고압펌프 뒤에 설치된 back pressure regulator (Tescom Co.)로 압력을 유지하였다. Dissolution vessel의 온도는 air bath를 이용하여 유지시켰으며 주입되는 CO_2 의 온도변화를 최소화하기 위하여 air bath안에 예열기를 장착하였다. Dissolution vessel을 통해 나오는 용액은 상압으로 감압되어 disc 형태의 nozzle을 통하여 expansion chamber로 분사하였다.

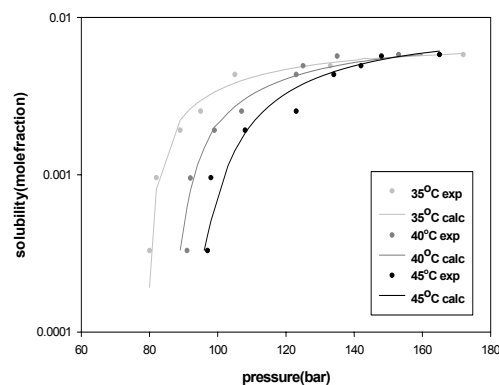


Figure 2. Comparison between the measured and calculated solubility.

결과 및 토론

일정온도에서 용매로 초임계 CO₂를 사용하여 이부프로펜의 농도 변화에 따른 cloud point 변화를 관찰하여 용해도를 측정하였고 Peng-Robinson equation으로 correlation한 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 일정온도에서 이부프로펜은 압력이 증가할수록 용해도가 증가하였고, 이는 압력 증가와 함께 이산화탄소의 밀도가 증가하여 이부프로펜에 대한 용해력이 증가했기 때문이다. 또한 150bar 부근에서 용해도의 역전현상이 일어남을 확인하였다. 이는 유체의 밀도와 용질의 증기압이 서로 상반되게 작용하기 때문이다. 온도의 영향을 살펴보면 온도가 높아지면 용질의 증기압이 커지게 되어 용해도를 증가시키는 요인이 되지만 이산화탄소의 밀도는 감소하게 되어 용해도를 감소시키는 요인으로 작용하게 된다. 그림에 나타난 것과 같이 150bar 이상에서는 고압이기 때문에 이산화탄소의 밀도가 온도에 덜 민감하게 되고 온도 증가에 따른 용질의 증기압 증가가 용해도에 더 큰 영향을 미치게 되어 용해도는 온도가 증가함에 따라 증가하게 된다. Retrograde 현상이 일어나는 압력 이하에서는 온도 상승에 따른 이산화탄소의 밀도 감소가 용질의 증기압보다 크게 작용하여 용해도는 온도가 증가함에 따라 낮아지게 된다. 이러한 현상은 용해도에 미치는 용매의 밀도와 용질의 증기압이 특정 압력영역에서 서로 다르게 작용하기 때문이다. 이 실험을 통해 초임계 CO₂가 이부프로펜에 대해 높은 용해력을 가짐을 확인할 수 있었으며 이부프로펜에 대한 초임계 CO₂의 높은 용해력을 고려할 때, 초임계 공정을 이용하여 미세 입자를 제조할 경우 RESS 공정이 가장 적합함을 판단할 수 있었다.

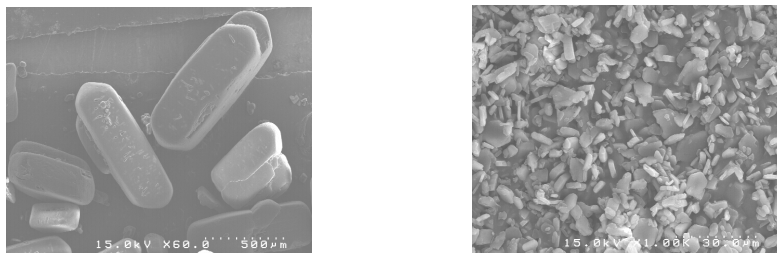


Figure 3. SEM images of ibuprofen particle before and after RESS process.

Fig. 3에 본 연구에서 이용된 이부프로펜의 RESS 공정 전과 후의 SEM 결과를 나타내었다. 공정 전의 평균 입자는 양쪽 끝이 둥근 직육면체의 모양을 가졌으며 겉 표면이 매끈한 것으로 관찰되었다. 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. 공정 후의 입자는 평균길이가 2~4 μm 로 감소하였고, 전체적으로 길이가 길고 폭과 높이가 짧은 다면체로 표면이 거칠고 각이 많음을 알 수 있었다. Fig. 4는 RESS공정에서 압력, 온도 및 nozzle 내경 변화에 따른 입자분포도 결과이다. 실험 결과 150bar이상의 압력에서는 압력이 증가함에 따라 평균 입자크기가 줄어드는 현상을 관찰 할 수 있었고, 온도 변화 실험에서는 온도가 증가함에 따라 평균 입자크기가 증가하는 현상을 관찰 할 수 있었다. 또한 nozzle 내경의 변화에서는 내경이 증가함에 따라 입자의 크기가 증가하는 현상을 관찰 할 수 있었다.

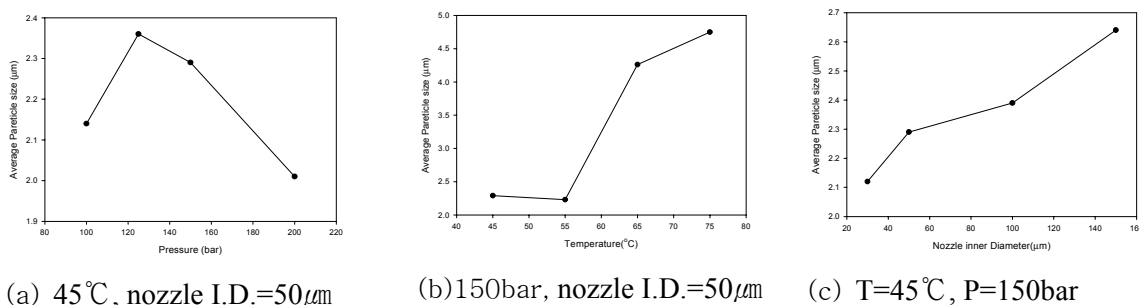


Figure 4. Effect of pressure, temperature and nozzle inner diameter on the average particle size.

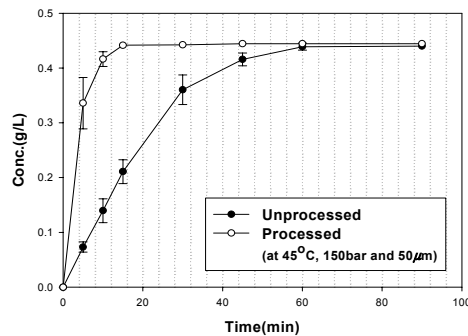


Figure 5. Dissolution rate of ibuprofen particle before and after RESS process.

Fig. 5는 공정 전후의 용출률 결과이다. 공정 전의 입자와 비교하여 공정 후의 입자는 15분 안에 모두 용출됨을 알 수 있다. 이는 공정후의 입자크기가 현저하게 작아져 고체의 표면적이 증가하였기 때문이라고 생각된다. Fig. 6에 공정 전후의 XRD 결과를 나타내었다. 그림에 나타나듯이 공정 후의 입자의 XRD 피크의 크기가 현저히 작아졌음을 알 수 있다. 이 결과로 공정 후의 입자의 결정성이 줄어들었음을 확인할 수 있었다.

결론적으로, variable volume view cell을 이용한 용해도 측정을 통하여 이부프로펜이 초임계 CO₂에 잘 용해됨을 확인하였다. 이 결과를 바탕으로 RESS 공정을 이용한 이부프로펜 미세입자 제조를 수행하였고, RESS 공정 후 이부프로펜 입자의 크기가 현저하게 감소하였음을 확인할 수 있었다. 또한 RESS 공정 시 압력 증가 및 nozzle 내경 감소에 따라 입자의 크기가 작아졌으며 온도의 증가에 따라 입자의 크기가 커지는 것으로 나타났다. 또한 공정 후의 입자크기가 작아짐에 따라 공정 전의 입자와 비교하여 초기 용출률이 크게 증가하였고, XRD 분석을 통하여 공정 후 입자의 결정성이 감소함을 확인하였다.

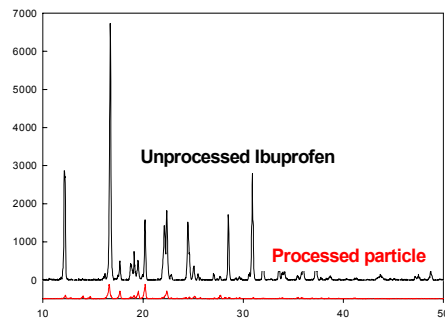


Figure 6. XRD results of ibuprofen particle before and after RESS process.

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*, 20,179-219(2001)
3. P. Alessi, A. Cortesi, N. R. Foster, S. J. Macnaughton and I. Colombo, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 35,4718-4726(1996)
4. M. Turk, P. Hils, H.-J. Martin and M.A. Wahl, *Journal of Supercritical Fluids*, 22, 75-84 (2002)