

초임계 CO₂를 이용한 PLLA의 미세 입자 제조에 관한 연구

곽 현, 배성렬
한양대학교 화학공학과

A Study on the Preparation of PLLA Fine Particles by Supercritical CO₂

Hyun Kwak, Seong-Youl Bae

Department of Chemical Engineering, Hanyang University

서론

기존의 미세 입자 제조 공정으로는 기계적 분쇄(Ball-milling, Grinding, Crushing)와 용액 침전 등의 방법이 있으나, 입자 크기나 입도 분포, 적용 범위 등의 한계가 있고, 유기 용매의 사용으로 인한 환경 오염 문제가 있다. 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 화약류, 고분자, 의약품, 염료 등 여러 가지 물질의 입자를 얻을 수 있다. 초임계 유체를 이용하여 미세 입자를 제조하는 방법으로는 RESS(Rapid Expansion of Supercritical Solution), SAS(Supercritical Anti-Solvent), PGSS(Particle from Gas Saturated Solution) 공정이 있다. 이 중 RESS 공정은 용질을 초임계 상태의 유체에 용해시킨 후 노즐을 통하여 급속히 감압, 팽창시키면 굉장히 빠른 속도로 과포화 되어 용해되어 있던 용질이 석출되는 현상을 이용한 것인데 원료 물질이 초임계 유체에 용해되어야 하는 전제 조건이 있다. 이와는 달리 초임계 유체를 역용매로 사용하는 SAS 공정은 용질이 용해되어 있는 유기 용매에 초임계 유체를 가하면 초임계 유체가 빠른 속도로 용액에 침투하여 들어가면서 용매의 팽창을 유도함으로써 과포화상태가 된다. 이 때 용해되어 있던 용질이 석출되게 된다. SAS 공정이 가능하기 위해서 초임계 유체와 용매, 용질간에 상호 관계가 존재해야 한다. 역용매인 초임계 유체는 Fig. 1과 같이 용매와는 아주 잘 섞여야 하며 용질에 대해서는 거의 녹지 않아야 한다.

초임계 역용매 공정은 Gallagher 등에 의해 처음으로 제안되었는데 화약류의 일종인 nitroguanidine을 DMFA, cyclohexanone, NMP에 용해시키고 CHFC₂와 CO₂를 역용매로 사용한 결과 1 μ m에서 100 μ m 크기의 구형입자 뿐만 아니라 다양한 형태의 입자들을 얻을 수 있었다[1]. Dixon 등은 폴리스티렌을 톨루엔에 용해시켜 초임계 CO₂로 capillary tube를 통해서 분사한 결과 약 100nm의 구형 입자를 얻었으며[2],

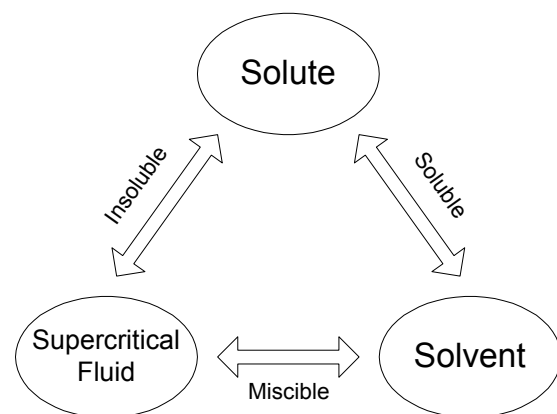


Fig. 1. Condition of SAS process.

용매가 빠져나가는 속도보다 CO₂가 들어가는 속도가 빠르면 마이크로 크기의 속이 빈 구형입자가 얻어진다고 보고하였다[3]. 또한 Debenedetti 등[4]과 Yeo 등[5]은 연속적인 SAS 공정을 이용하여 여러가지 소수성 효소들(insulin, catalase, adrenocorticotrophin hormone, and peroxidase)의 미세 입자를 제조하였다.

본 연구에서는 DDS(Drug Delivery System)에 사용될 수 있는 PLLA(Poly(L-lactide))를 초임계 CO₂와 잘 섞일 수 있는 CH₂Cl₂ 용매에 녹여 SAS 공정으로 미세 입자를 제조하였으며, 여러 가지 공정 변수를 바꿔가면서 실험하여 입자의 크기와 분포 및 형태를 관찰하였다.

실험

미세 입자를 얻고자 사용된 물질은 분자량 85,000~160,000 가량의 PLLA(Poly(L-lactide))이며 Sigma Aldrich에서 구입하였고, 용매는 CO₂와 잘 섞이는 CH₂Cl₂를 사용하였다.

본 연구에서 제작 사용한 실험 장치의 개략도는 Fig. 2에 나타내었다. 저장 탱크에서 나온 CO₂는 Cryostat(저온유지장치)를 지나면서 액화된 후 고압 펌프를 통하여 300ml의 부피를 가진 Precipitator로 주입되었고, Back-pressure regulator(Tescom, P/N 26-1722-24)로 Precipitator 내의 압력을 조절하였다. 원하는 온도와 압력을 설정하여 Precipitator 내의 CO₂를 초임계 상태로 만든 후 PLLA와 CH₂Cl₂를 혼합한 용액을 고압 펌프로 주입하였다. 이 때 Precipitator 상부의 미세한 노즐을 통해서 초임계 CO₂ 내로 용액을 분사하였다. 용액이 초임계 CO₂ 내로 분사되면서 CO₂가 용액 내로 빠르게 침투되어 PLLA가 침전되었고, 만들어진 미세 입자들은 Precipitator 하단에 설치되어 있는 0.2 μ m pore size를 가진 metal filter에 걸러지게 된다. 용매와 CO₂는 liquid separator에서 분리, 회수하였다. 실험이 완료된 다음에 일정 시간 동안 CO₂를 흘려 보냄으로써 filter에 걸러진 입자 중에 잔류되어 있을 수 있는 용매를 제거하였다. 생성된 입자의 크기와 분포는 입도 분석기(Photal LPA-3100, Japan)를 통해서 분석하였고, SEM(TOPCON SM300, Japan)으로 입자의 형태를 확인하였다.

결과 및 고찰

초임계 상태의 CO₂를 역용매로 사용하는 SAS 공정을 이용하여 DDS(Drug Delivery System)로 사용할 수 있는 생분해성 고분자인 PLLA의 미세 입자를 제조하였다. 여러 가지 공정 변수를 달리하여 입자의 크기와 분포도 및 입자의 형태를 관찰하였다. Precipitator의 온도는 30 $^{\circ}$ C에서 70 $^{\circ}$ C까지, 압력은 90bar에서 150bar까지 실험하였다. 또한 용액의 농도를 변화시켜가며 실험하였고, Precipitator 상부에 위치해있는 노즐의 크기를 100 μ m, 200 μ m, 300 μ m의 세 가지로 제작하여 사용하였다. 먼저 용액의 유량을 변화시켰을 때 입자의 크기를 관찰한 결과를 Fig. 3에 나타내었다. 용액의 유량이 6ml/min일 때 평균 입도가 56nm로 가장 작았다. 또한 압력을 변화시켰을 때의 결과를 Fig 4.에 나타내었는데, 본 실험에서는 약 100nm 크기의 입자들이 관찰되었으며, 압력의 영향은 그리 크지 않은 것으로 판단되었다. Fig. 5는 얻어진 입자들의 SEM 분석 결과이다. 그림에서 보듯이 나노 및 수 마이크로 크기의 입자들이 구형으로 존재하는 것을 볼 수 있었다.

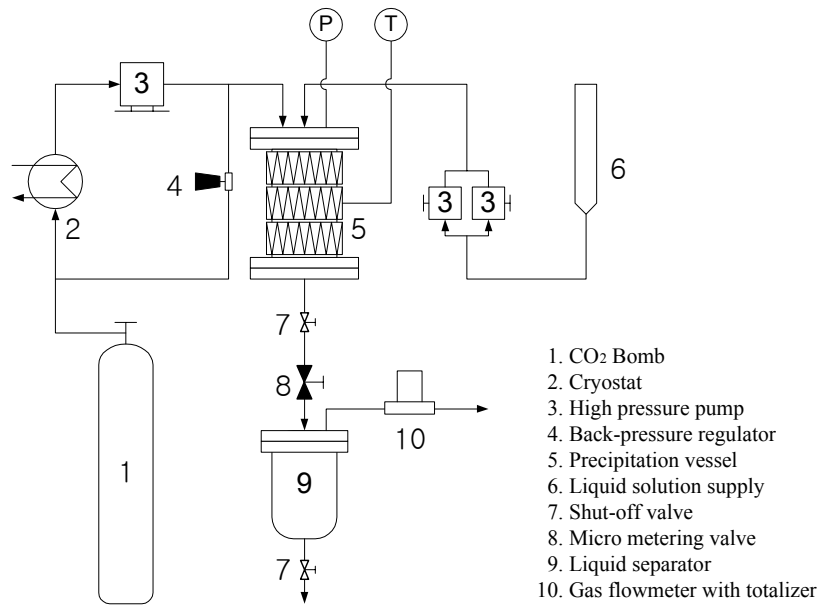


Fig. 2. Schematic diagram of SAS apparatus.

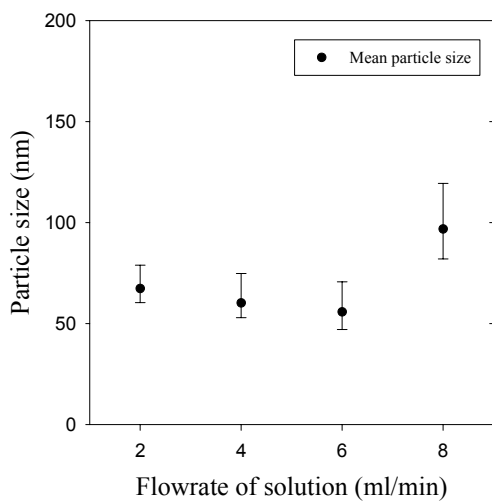


Fig. 3. Effect of solution flow rate on the mean particle size and its distribution in SAS process (precipitator temp.:40°C, pressure:100bar, nozzle size:100 μ m, solution conc.:0.5wt%).

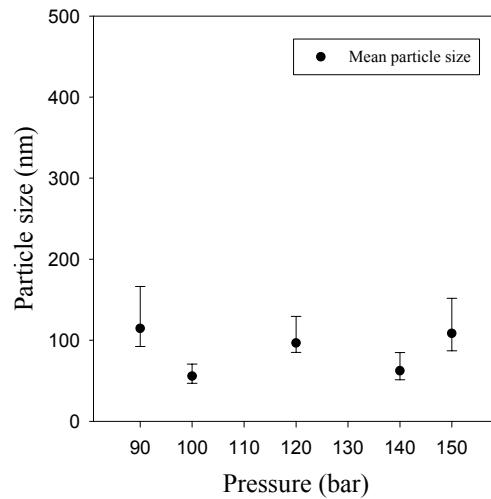
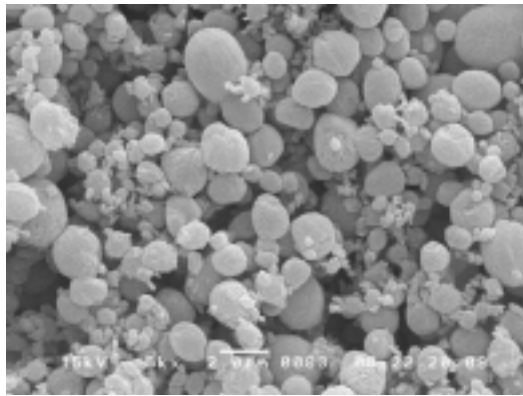
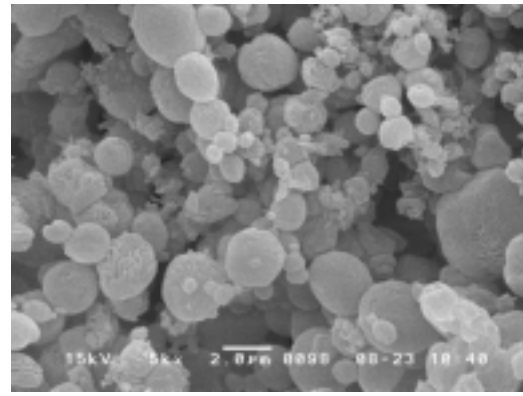


Fig. 4. Effect of precipitator pressure on the mean particle size and its distribution in SAS process (precipitator temp.:40°C, nozzle size:100 μ m, solution conc.:0.5wt%, flow rate of solution:6ml/min).



(100bar)



(150bar)

Fig. 5. SEM image of PLLA particles produced by precipitation from methylene chloride using supercritical CO₂(precipitator temp.:40°C, nozzle size:100 μ m, solution conc.:0.5wt%, flow rate of solution: 6ml/min).

참고문헌

- [1] P. M. Gallagher, M. P. Coffey, V. J. Krukonis, N. Klasutis, Gas antisolvent recrystallization: new process to recrystallize compounds insoluble in supercritical fluids, *Supercritical fluids Science and Technology, ACS Symp.*, Series **406**, 334, 1989
- [2] D. J. Dixon, K. P. Johnston, R. A. Bodmeier, Polymeric materials formed by precipitation with a compressed fluid antisolvent, *AIChE*, **39**, 127, 1993
- [3] D. J. Dixon, G. Luna-Bercenas, K. P. Johnston, Microcellular microspheres and microballoons by precipitation with a vapour-liquid compressed fluid antisolvent, *Polymer*, **35**, 3998, 1994
- [4] P. G. Debenedetti, G. B. Lim, R. K. Prud'homme, Formation of protein microparticles by antisolvent precipitation, European Patent, 0 542 314 A1, 1992
- [5] S. D. Yeo, G. B. Lim, P. G. Debenedetti, H. Bernstein, Formation of microparticulate protein powders using a supercritical fluid antisolvent, *Biotech. Bioengng*, **41**, 341, 1993