

의약품용 유기 화합물의 회분식 냉각 결정화에 있어서 seeding 효과

전창호, 구기갑*, 최창균
 서울대학교 공과대학 응용화학부
 서강대학교 공과대학 화학공학과*

Seeding Effect on the Batch Cooling Crystallization of a Pharmaceutical Compound

Chang-Ho. Jun, Kee-Khab Koo*, Chang-Kyun Choi
 School of Chemical Engineering, Seoul National University
 Department of Chemical Engineering, Sogang University*

서론

회분식 결정화 공정은 의약품의 분리 및 정제 목적으로 대단히 유용한 공정이다. 결정화 공정에서 일반적인 주요 공정 변수로는 냉각 속도, 용매의 종류, 혼합용매 사용시 용매의 비, 교반속도 등을 들 수 있고 이에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다. 특히 냉각 속도와 관련하여 주어진 공정에 따라 programmed cooling을 도입하게 되는데, 이는 냉각 과정에서 결정화를 준 안정영역 내에서 이루어지도록 하여 불필요한 핵 생성을 억제하고 존재하는 결정의 성장을 가속시키기 위한 것이다. 최근 핵 생성을 억제하여 결정 크기를 증가시키는 효과를 가지고 있을 뿐 아니라 결정화 계를 안정화시킴으로 해서 공정의 재현성을 높일 수 있는 효과가 있는 seeding법에 대한 연구도 활발하다[1]. 또한 seed는 제품 결정의 순도 및 응집과 밀접한 관계를 갖고 있기 때문에 결정화 공정에 있어서 중요한 공정변수로 인식되고 있다[2].

본 연구의 대상 물질인 퀴롤론계 화합물은 현재 5종 이상의 동질 이상체가 알려져 있고 그 중 sesquihydrate form(1.5hydrate form)이 가장 안정한 것으로 알려져 있다. 이 수화물의 결정은 무수물을 물과 알코올류의 혼합용매에 용해시켜 결정화 공정에 의해 생산되고 있으나, 결정의 입도가 작아 합성 이후의 공정들, 즉 여과, 세척, 건조 및 흡습 공정이 길어져 경제성에 문제가 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 이러한 공정상의 문제점을 개선하기 위한 방법으로 대상 물질의 결정의 입도 향상을 위해 seeding법을 도입하였다. 본 발표에서는 기존 공정의 programmed cooling하에서 seed의 주입시 용액의 온도와 seed의 양이 최종 결정 입자의 입도에 미치는 영향에 대한 결과를 보고하고자 한다.

이론

1. Programmed cooling 곡선

Programmed cooling은 결정화 과정 중 과포화도가 준 안정영역에서 유지되도록 냉각하는 방식으로 초기에 일어날 수 있는 핵 생성을 방지함으로써 결정의 품질을 높일 수 있는 냉각 방식이다. 본 연구에서 사용한 냉각 곡선은 참고문헌 [3,4]를 이용하여 구하였으며 사용된 가정은 다음과 같다. 1)핵 생성은 없다, 2)overall linear growth rate는 과포화도와 무관하다, 3)용해도는 온도와 선형관계이다. 이러한 가정 하에 얻어진 냉각 곡선

$\theta(t)$ 은 다음과 같다.

$$\theta(t) = \theta_0 - \phi_1 \left(\frac{Y}{\tau}\right)t - \phi_1 \left(\frac{Y}{\tau}\right)^2 t^2 - \frac{1}{3} \phi_1 \left(\frac{Y}{\tau}\right)^3 t^3 \quad (1)$$

여기서,

$$\phi_1 = 3 \left(\frac{M_{so}/M_h}{dc^*/dt} \right), \quad Y = \frac{(L_p - L_{so})}{L_{so}} \quad (2)$$

이고,

θ =온도, dc^*/dt =용해도 구배
 M_{so} =seed의 양, M_h =용매의 양
 L_p =예상되는 결정의 크기, L_{so} =초기 seed의 크기
 τ =반응시간, t =시간, θ_0 =초기 냉각 온도

한편, $L_p = (M_p/M_{so})^{1/3} L_{so}$ 의 관계가 성립한다 (M_p =얻어지는 결정의 양).

2. Metastable zone width

준 안정영역의 폭은 온도, 냉각속도, 불순물의 존재 여부, 기계적 교반 효과 등에 의해 결정된다. 이 중 냉각속도는 중요한 인자로서 냉각 속도가 클수록 준 안정영역의 폭은 더 넓어진다고 알려져 있다. 준 안정영역의 폭을 결정짓는 방법의 하나로서 여러 냉각속도에 따른 결정화 온도를 도시하여 냉각 속도가 0일 때의 결정화 온도를 구함으로써 준 안정영역의 폭을 결정하기도 한다. 위와 같은 방법으로 한 점을 얻은 후 용해도 곡선과 평행선을 그어 정성적인 supersolubility 곡선을 구할 수 있다.

실험

1. 물질

본 연구에서는 화합물의 무수물을 냉각·결정화하여 sesquihydrate form을 얻는다. IPA(isopropyl alcohol)와 물의 혼합용매를 사용하고 있으며, 사용량은 무수물 1g당 6ml의 IPA와 3ml의 water이다. 혼합용매 중 IPA는 anti-solvent의 역할을 한다.

2. 실험장치와 실험방법

본 연구에는 우선 IPA/H₂O(vol 2:1)혼합 용매에서 무수물의 용해도와 supersolubility를 측정하였다. 이때 사용한 실험 장치는 Figure 1과 같다.

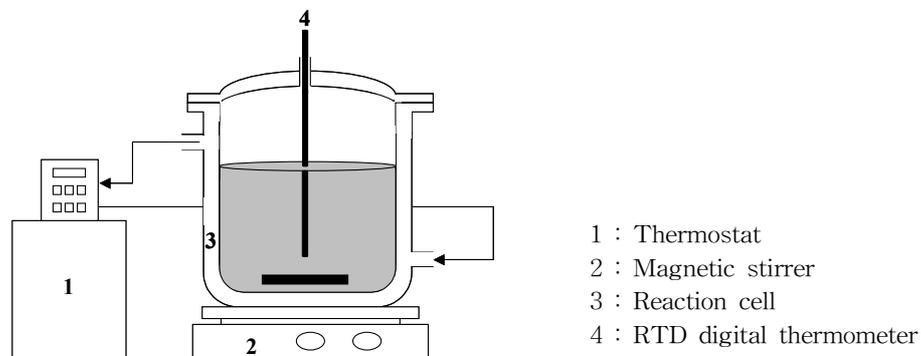


Figure 1. Schematic diagram of solubility and supersolubility measuring system.

용해도는 일정온도에서 무수물을 첨가하면서 더 이상 녹지 않는 시점을 육안으로 판별하여 얻었으며 supersolubility 곡선은 앞서 언급한 방법을 이용하여 구하였다. 이를 바탕으로 적절한 seeding 온도 범위는 28°C ~ 33°C임을 알 수 있었고, 각 온도에 해당하는 programmed cooling 곡선을 구하였다. 이를 바탕으로 본 연구에서는 먼저 seeding 온도 (28°C, 30°C, 32°C)가 제품 결정의 입자성에 어떤 영향을 미치는지에 대한 실험을 수행하였다. Seeding 온도가 32°C의 경우 실험 방법은 다음과 같다. 먼저 약 55°C에서 20g의 무수물을 120ml IPA와 60ml H₂O 혼합용매에 용해한 후 32°C로 냉각하였다. 그리고 나서 seed를 원료 대비 0.1wt% 양만큼 넣고 programmed cooling 곡선을 따라 냉각하여 slurry상태의 결정을 얻었다. 그 후에 slurry를 여과, 세척(2번), 건조(vacuum, 55°C)하였고 마지막으로 입자를 분석하였다. 28°C와 30°C의 경우에도 같은 방법으로 실험을 수행하였다. 이렇게 하여 최적의 seeding 온도를 결정하였고, 그 온도에서 seed의 양을 변화시키면서 같은 방법으로 실험을 수행하였다. 선택한 seed의 양은 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1wt%이다.

3. 분석

먼저 slurry상태의 결정을 여과하는 데 걸린 시간을 시간당 여과부피로 측정하였고, 그 후 두 번의 세척 시간을 각각 측정하였다. 그리고 건조 후 결정의 질량을 측정하여 yield를 구하였다. 마지막으로 XRD와 광학 현미경을 이용하여 결정 구조와 결정 모양을 비교하였다.

결과 및 토론

1. 용해도와 준 안정영역

무수물의 용해도와 준 안정영역을 Figure 2에 나타내었다. 준 안정영역의 폭은 4.6°C이었다.

2. Programmed cooling curve

식 (1), (2)를 이용하여 각 seeding 온도에 따른 냉각 곡선을 구하였고 그것을 Figure 3에 나타내었다.

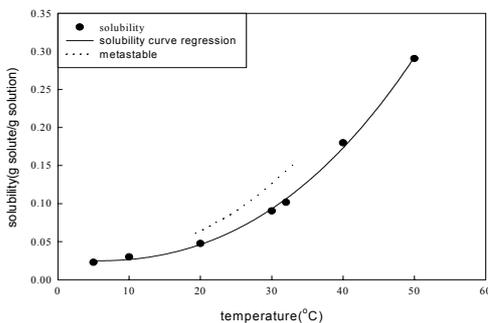


Figure 2. The solubility and supersolubility curve in IPA/water(2:1 vol) solvent.

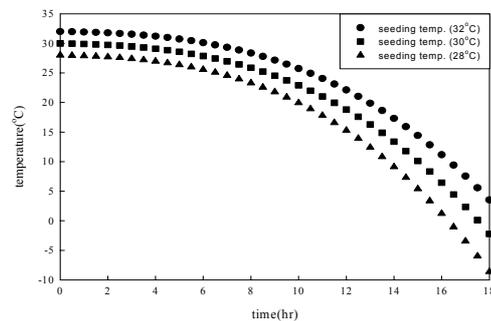


Figure 3. The programmed cooling curve in each seeding temperature.

3. Seeding 온도의 영향

광학 현미경 사진을 비교한 결과 seed 주입 시 용액의 온도가 높을수록, 즉 초기의 과

포화도가 낮을수록 결정의 크기는 더 큰 것으로 확인되었다. 이는 seed 주입 시 용해도 차에 의한 폭발적 핵 생성을 seeding 온도를 올림으로써 억제할 수 있음을 의미한다. 이와 관련하여 seeding 온도와 여과시간 및 세척시간의 관계를 Figure 4에 나타내었다. 그림에서 알 수 있듯이 seeding 온도가 증가하면서 여과시간은 감소하였고 이를 광학 현미경 사진과 비교하면 여과시간이 입자의 크기에 반비례함을 알 수 있다. 그러나 seeding 온도가 32°C의 경우 입자의 크기는 가장 큰 반면, 얻어지는 결정의 양(yield)은 가장 작았다. 이는 초기의 낮은 과포화도에 의한 것으로 판단된다. 하지만 yield 차이가 5%이하로 낮은 점을 감안한다면 결정의 품질 면에서 32°C를 가장 적절한 seeding 온도로 판단할 수 있다.

4. 주입된 seed 양의 영향

Seed의 양과 여과시간 및 세척시간의 관계를 Figure 5에 나타내었다. Figure 5와 광학 현미경사진으로부터 가장 적절한 seed 양을 0.1wt% 정도로 판단하였다. 한편 seed의 양이 0.5wt%($\gg 0.1\text{wt}\%$)이상인 경우는 seed 투입 직후에 폭발적 핵 생성(secondary nucleation)이 일어남을 육안으로도 판별할 수 있었는데, 이로 인해 작은 입자가 많이 생성되었고 결과적으로 여과시간과 세척시간이 길어진 것으로 판단된다. 반면에 seed의 양이 0.05wt%($\ll 0.1\text{wt}\%$)의 경우에는 넣어준 seed의 양이 작아서 seeding 효과가 줄어든 것으로 판단된다. 이와같이 일정한 seeding 온도에서 적정량의 seed의 양은 존재하고 실험을 통해 결정할 수 있다. 한편 seed의 양과 seeding 온도가 최종 제품(sesquihydrate form)의 결정구조의 변화에 영향이 없음을 XRD pattern을 통해 확인하였다.

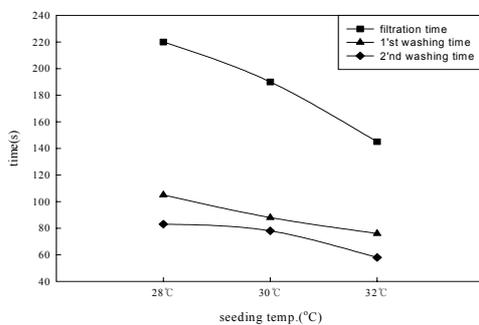


Figure 4. The effect of seeding temperature on filtration and washing time.

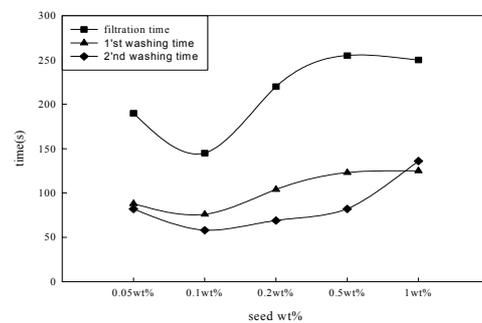


Figure 5. The effect of seed amount on filtration and washing time.

참고문헌

1. Bohlin, M. and Rasmuson, A.C.: *Can. J. Chem. Eng.*, **70**, 120(1992).
2. Kubota, N., Doki, N., Yokota, M. and Sato, A.: *powder tech.*, **121**, 31(2001).
3. Mullin, J. W. and Nyvlt, J.: *Chem. Eng. Sci.*, **26**, 369(1971).
4. Jones, A. G. and Mullin, J. W.: *Chem. Eng. Sci.*, **29**, 104(1974).