

초임계이산화탄소를 이용한 생분해성 고분자의 ASES 결정화

정현섭, 이정우, 이창하¹, 임종성, 이윤우*
 국가지정 초임계 유체연구실, 한국과학기술원
 화학공학과, 연세대학교¹
 (ywlee@kist.re.kr*)

**ASES Crystallization of Biodegradable Polymer
 Using Supercritical CO₂ as an Anti-solvent**

Heon-Seop Jung, Jung-woo Lee, Chang-Ha Lee¹, Jong Sung Lim, Youn-Woo Lee*
 Supercritical Fluid Research Lab., Korea Institute of Science and Technology
 Department of Chemical Engineering, Yonsei University¹
 (ywlee@kist.re.kr*)

서론

최근 많은 생분해성 고분자들 (biodegradable polymers)이 약물송달시스템의 수송자로서, 그리고 단백질 또는 여러 약물들이 약제로써 나노 또는 마이크로입자의 형태로 요구되어져 오고 있다. 기존의 emulsification, spray drying, milling 공정에 비해, 초임계 유체 공정은 이 공정들이 가지고 있는 잔존 유기용매, 고온공정, 넓은 입자크기 분포도 등의 단점을 효율적으로 극복할 수 있다. 따라서 초임계 유체를 이용한 방법이 이런 문제점을 해결할 수 있는 대안으로서 주목을 받고 있으며 현재까지 RESS, GAS(SAS), ASES, SEDS, PGSS등과 같은 다양한 공법이 소개되고 있다. [1]

본 연구에서는 ASES (Aerosol Solvent Extraction System)공정을 이용하여 생분해성 고분자인 PLA(Poly Lactic acid)의 입자를 제조하였으며, 공정변수에 대한 입자 특성을 연구하였다.

이론

초임계 이산화탄소를 Anti-solvent로 이용한 ASES 프로세스는 용매를 분산시켜 미세한 액적을 만들고, 그 액적내로 초임계 이산화탄소가 확산되어 들어가면서 용매를 아주 빠르게 추출하여 용질에 대한 용매의 용해도를 떨어뜨려 용질과 용매의 분리에 바탕을 두고 있다. 이 Anti-solvent 프로세스가 가능하기 위해서 역용매인 이산화탄소는 용질과 서로 섞

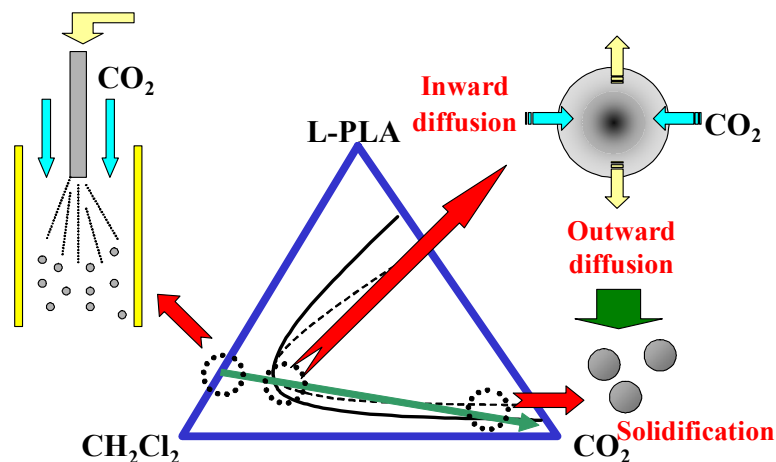


Fig. 1. Scheme of ASES process

이지 않아야 하고, 용매에 대해서는 상당한 용해도를 가지고 있어야 한다. 이산화탄소가 용액에 빠르게 침투해 들어갈 수 있도록 용액을 노즐을 통해 분사시켜 미세한 액적을 만들어야 하고, 용액과 이산화탄소가 섞이면서 용질과 용매의 분리를 빠르게 해낼 수 있는 조건이 이루어질 때 성공적인 ASES 프로세스가 이루어진다. 현재 이 방법을 통해 단백질, 화약, 고분자 약물, 무기물, 안료 등 여러 종류의 미세입자 제조가 성공적으로 시도되었다. [2-5] Fig. 1.에서 보이는 것처럼, 직경이 작은 노즐을 통해서 용액이 분사(atomization)되면 작은 미세 액적으로 쪼개어지고 이 각각의 액적들에 초임계 이산화탄소가 확산되어 들어감에 따라 액적내에 용매가 추출되어 과포화상태가 이루어지고 용질의 nucleation이 시작된다. 입자들의 크기는 nucleation과 growth에 의해 좌우되는데 [6], 초임계 이산화탄소의 밀도, solution과 이산화탄소의 유량, solution의 농도, 노즐의 위치 및 크기 등과 같은 공정변수들의 영향이 이 두 가지 결정생성과 성장 과정에 복합적으로 작용하게 된다.

실험

ASES 장치는 본연구실에서 제작한 것으로 사용하였다. [7] 용질과 용매로는 분자량 220,000인 PLA와 CH_2Cl_2 를 이용했다. 압력은 80 bar에서 150 bar까지 온도는 25°C 에서 45°C 사이에서 변화시켰다. solution의 유량은 0.3706 ml/min 으로 solution의 농도는 0.3wt%에서 4.0wt% 사이에서 변화시켰다. 모든 실험에서 CO_2 의 유량은 6 l/min 로, 노즐의 직경은 0.01 inch로 고정시켜 진행하였다.

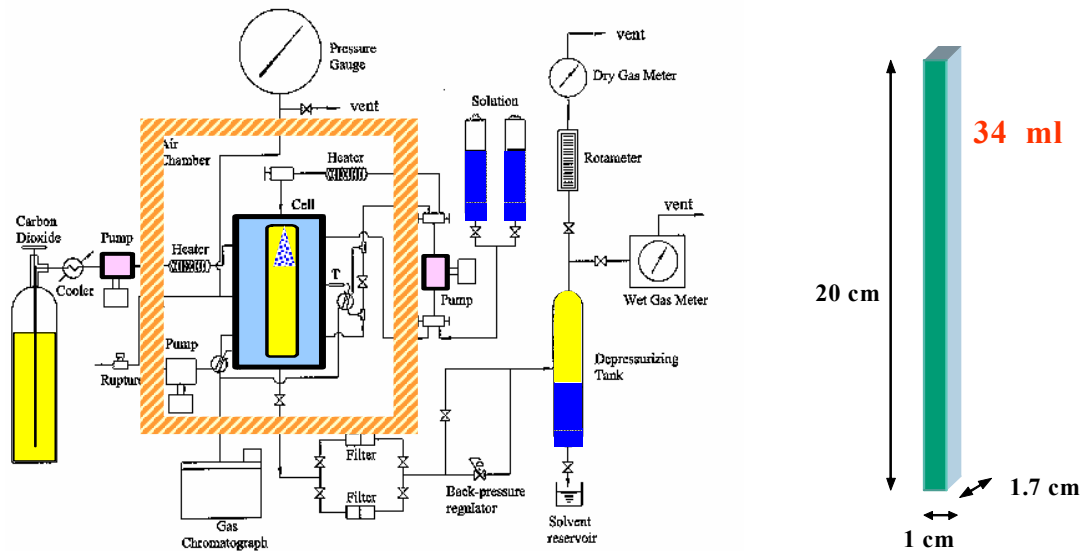


Fig. 2. Experimental apparatus and precipitator

Fig. 2.는 전체 실험장치의 개요와 precipitator의 크기를 나타내고 있다. 침전기는 약 34 ml의 부피를 가지며, 사파이어 창으로 내부 관찰이 가능하다. 온도조절을 위한 water jacket과 함께, 운전 중 온도변화의 최소화와 CO_2 의 preheater로서 air bath안에 설치되어 있다. CO_2 와 solution은 각각 플런저타입의 펌프를 통해서 침전기 내부로 들어간다. Atomization에 필요한 노즐은 이산화탄소가 흐르는 관 내부에 박혀 있는 coaxial nozzle 형태를 하고 있지만 pre-mixing은 일어나지 않는 구조로 되어있으며, 내경 $254\mu\text{m}$ 에 tube 모양의 스탠다드 형태를 사용하였다.

실험은 모두 semi-continuous로 진행되었으며, 먼저 precipitator를 초임계 이산화탄소 분

위기로 각각의 온도, 압력 조건을 만든 후, 용액을 일정량 분사시키고 나서 이산화탄소로 다시 washing 하는 순서를 거쳤다.

결과 및 토론

Fig. 3.는 압력에 따른 미세입자의 영향을 보여주고 있다. 모두 35 °C, 0.3 wt%, 0.37 ml/min solution rate인 조건에서 압력의 변화에 따라 제조한 미세입자이다. 그림에서 보듯이 압력이 증가할수록 입자가 커져가며, 입자의 크기의 분포도 넓어지는 것을 볼 수 있

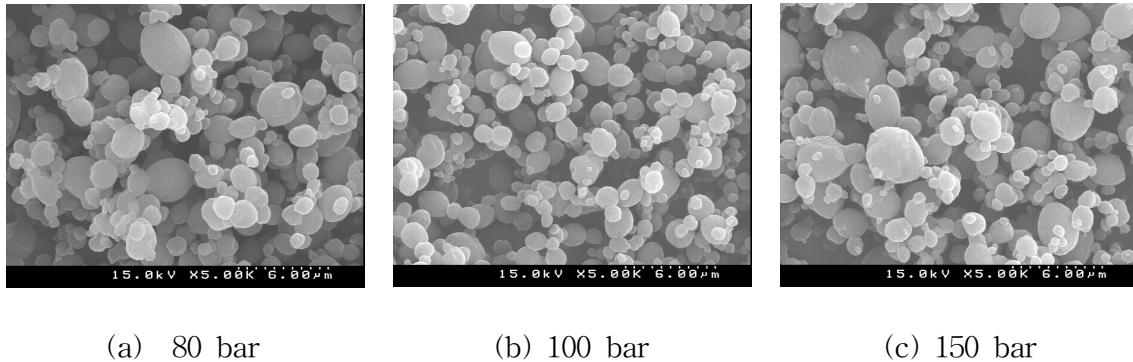


Fig. 3. The effect of Pressure on PLA particles

다. 이는 압력이 증가함에 따라 액적에서의 mass transfer가 느리기 때문에 생성되는 입자의 크기가 증가하는 경향을 띄게 된다. 즉 일정한 온도에서는 압력이 80 bar에서 150 bar로 증가함에 따라 CO₂의 확산도가 감소하게 되어 더 느린 supersaturation rate를 유발하여 더 큰 입자가 최종적으로 생성하게 된다. Fig. 4.는 100 bar, 0.5 wt%, 0.37 ml/min solution rate에서의 온도에 따른 PLA의 입자의 크기를 나타내고 있다. 그림에서 볼 수 있듯이 일정한 경향을 보이지 않는 것으로 관찰되었다. 이러한 이유는 일정한 압력에서 온도의 변화에 따라 methylene chloride의 액적의 안과 밖으로의 CO₂의 확산이 차이가 크지 않기 때문인 것으로 보인다.

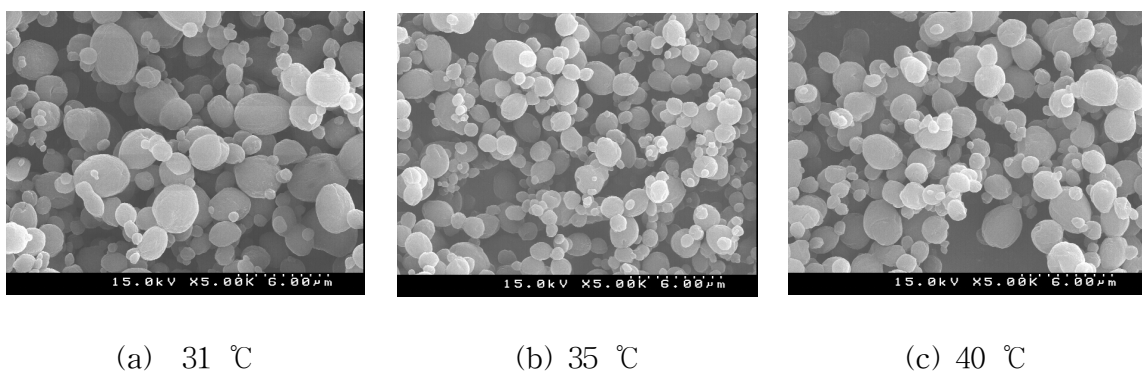


Fig. 4. The effect of Temperature on PLA particles

Fig. 5.는 35°C, 100 bar, 0.37 ml/min solution rate에서 용액의 농도에 따른 PLA의 입자의 크기를 나타내고 있다. solution의 농도가 점점 커질수록 PLA입자들의 크기가 커지고 있음을 알 수 있다. 결정화 과정을 nucleation과 growth의 두 단계로 구분할 때, 농도가 높아짐에 따라 precipitator 내에서 nucleation 보다는 growth 하게 될 확률이 높아서

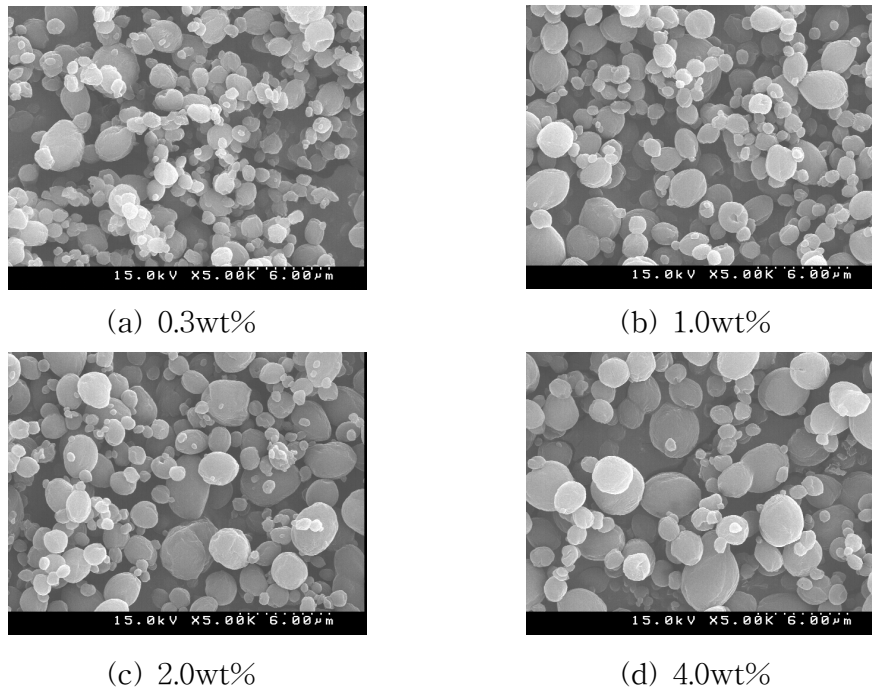


Fig. 5. The effect of Solution concentration on PLA particles

입자들이 상대적으로 커지게 되고 이렇게 커진 입자들이 서로 뭉쳐지게 된다. 따라서 미세한 PLA 입자를 생성하기 위해서는 solution의 농도가 작은 조건에서 하는 것이 유리하다.

참고문헌

- [1] J. Jung, M. Perrut, *Journal of Supercritical Fluids*, 20, 179(2001)
- [2] P. M. Gallagher, M. P. Coffey, V. J. Krukoni, *Journal of Supercritical Fluids*, 5, 130(1992)
- [3] D. J. Dixon, K. P. Johnston, *Journal of Applied Polymer Science*, 50, 1929(1993)
- [4] B. Yu. Shekunov, P. York, *Journal of Crystal Growth*, 211, 122(2000)
- [5] E. Reverchon, G. D. Porta, A. Di Trollo, S. Pace, *Ind. Eng. Chem. Res.* 37, 952(1998)
- [6] P. Subra and P. Jestin, *Powder Technology*, 103, 2(1999)
- [7] K.H. Song, Ch.H. Lee, J.S. Lim, Y.W. Lee, *Korean J. Chem. Eng.*, 19(1), 139-145(2002)