

초임계 CO₂를 이용한 Microsphere 제조

노선균, 임승수, 신재순, 강춘형*
 전남대학교 응용화학공학부
 (chkang@chonnam.ac.kr*)

Preparation of Microsphere Using Supercritical CO₂

Sun-Kyun Noh, Seung-Soo Lim, Jae-Soon Shin and Choon-Hyoung Kang*
 Department of Applied Chemical Engineering, Chonnam National University
 (chkang@chonnam.ac.kr*)

1. 서론

Dextran은 주로 미생물에 의한 합성을 통해 얻어지며 친수성, 무독성, 생화학적 친화성을 이유로 의약품이나 식품산업 등에 널리 활용되고 있다. 특히, 분자량이 작은 분획은 혈장 대용품의 대명사라 할 정도로 인체와 잘 조화를 이루는 고분자이다. Dextran과 그의 유도체는 인체의 간, 장내의 점액, 결장, 비장, 신장 등에 존재하는 dextranase에 의해 쉽게 분해 되므로 경구 투여를 통한 약물전달시스템(DDS)에 자주 응용된다. 한편 각광받는 약물전달시스템(DDS, Drug Delivery System)을 위한 입자 제조방법 중의 하나는 초임계 유체를 이용하는 제조 방법이다. 초임계 유체는 액체와 기체의 두 상태가 서로 분간할 수 없게 되는 임계상태이므로 기존의 용매에서는 나타나지 않는 독특한 특징을 갖고 있어 용기화 및 집단화 상태를 조절할 수 있다. 이러한 물성 조절의 용이성을 반응과 분리 등의 공정에 이용하면 단일 용매로 여러 종류의 액체용매에 상응하는 용매 특성을 얻을 수 있다. 초임계 유체를 이용한 입자 제조 방법에는 조작 방법에 따라 GAS(gas antisolvent)공정, ASES(aerosol solvent extraction system)공정, SEDS(solution enhanced dispersion by supercritical fluid)공정, SAS(supercritical antisolvent)공정 등으로 분류된다. SAS공정은 입자를 제조할 용질이 초임계 유체에 대한 용해도가 매우 낮을 경우에는 용질을 적절한 용매에 녹인 후 이를 antisolvent인 초임계 유체와 혼합함으로써 용매의 용해력을 급격히 저하시켜 용액 중의 용질을 석출 시키는 원리를 이용한 재결정 공정이다 [1]. SAS공정은 열에 민감한 의약품이나 단백질 등을 잔존 용매 없이 미세화 하는데 유리하다. SAS공정은 산소와 빛이 격리된 상태에서 조작된다는 장점이 있으며 일반적으로 99% 가까운 수율과 회분조작 마다의 변수를 최소화할 수 있는 공정으로 알려져 있다.

본 연구에서는 SAS 공정을 이용하여 경구용 약물전달시스템에 사용하기 위한 dextran 나노 입자를 제조하였다. 특히 온도, 압력, 용질주입유속과 용질농도에 따라 생성되는 dextran 입자의 특성을 관찰하였다.

2. 실험

Dextran은 평균분자량이 37500인 것을 사용하였다. 본 연구에서는 dextran이 친수성이므로 DMSO (Dimethyl sulfoxide)에 녹인 상태에서 dextran의 수분함량을 Karl Fischer Titrator를 사용하여 측정하였다. 측정 결과 0.17% H₂O의 매우 작은 양만을 함유하고 있었으며 이는 순수 DMSO에 녹아있는 수분의 최대량이 0.2% H₂O인 것과 비교하면 매우 작은 차이이므로 더 이상 정제과정 없이 사용하였다. Dextran 입자 제조에 사용된 dextran-DMSO 용질의 농도는 각각 5mg/ml, 10mg/ml, 15mg/ml와 20mg/ml를 제조하여 사용하였다.

Dextran-DMSO의 시약으로부터 dextran의 재결정을 얻기 위해서 SAS장치를 사용하였다. Dextran 입자크기와 분포는 SEM(Seol. JSM5400)과 OTSUKA Electronics사의 입도분석기(ELS-8000)를 이용하여 확인 하였다.

실험은 dextran과 DMSO를 혼합하여 용액을 만들고 온도와 압력은 각각 air bath와 back pressure regulator를 이용하여 조절한다. 원하는 온도와 압력에 도달되면 노즐을 통해 용액을 결정실 내로 분사한다. 결정실로 공급된 용액은 초임계유체에 의해 입자가 생성되고 생성된 입자는 여과기에 의해 수집 된다. 특히, 용질의 잔량 DMSO가 다시 dextran 입자를 용해 할 수 있으므로 CO₂에 DMSO가 충분히 녹아들 수 있도록 용질의 주입을 멈추고 계속해서 CO₂를 충분히 흘려보내야만 한다. 이와 같은 방법으로 온도, 압력, 용질의 농도, 그리고 용질의 주입유속의 영향을 파악하는 실험을 행하였다. 압력의 범위는 90bar~130bar, 온도는 308.15K~323.15K, 용질의 농도는 5mg/ml~20mg/ml 그리고 주입유속은 5.3ml/min~15.2ml/min 의 조건에서 실험하였다.

3. 결과 및 고찰

온도의 영향을 파악하기 위하여 압력, 용질의 농도와 주입유속은 110bar, 15mg/ml, 15.2ml/min을 고정하여 사용하였고 입자 결정실 내의 온도는 308.15K, 313.15K, 318.15K, 323.15K로 각각 실험하였다. Fig. 1은 제조된 dextran 입자크기를 SEM 사진으로 나타낸 결과이다. 온도가 313.15K일 때 가장 작은 dextran 입자크기가 만들어 짐을 알 수 있다. 이에 반해 온도가 308.15K일 때는 더 큰 dextran 입자가 생성됨을 알 수 있으며 입자 크기 분포 또한 훨씬 더 넓게 분포함을 알 수 있었다. 온도가 318.15K와 323.15K의 경우는 313.15K의 경우보다는 좀더 큰 입자들이 만들어 짐을 알 수 있었다. 이는 너무 낮은 온도나 너무 높은 온도의 경우 입자크기가 변함을 알 수 있는 결과이다. 또한 온도가 333.15K에서는 용질을 주입할 때 덩어리지면서 분사됨을 보였고 이런 dextran 입자들의 응집현상으로 인해 더 이상의 높은 온도에서는 실험을 할 수 없었다. 이는 초임계 유체 공정을 이용하여 입자를 제조할 때 온도가 조업변수임을 나타내는 결과이다. 그러나 전체적으로 입자들이 1 μ m 이하의 매우 작은 입자들이 제조되었음을 알 수 있었다.

압력에 따른 dextran 입자의 영향을 파악하기 위하여 온도, 용질의 농도와 용질주입유속은 318.15K, 15mg/ml, 15.2ml/min로 고정하여 사용하였다. 결정실 내의 변화된 압력은 90bar, 110bar, 130bar의 압력을 각각 사용하여 실험하였다. 압력이 90bar인 경우가 가장 작은 dextran 입자를 나타내었다. 그리고 110bar와 130bar에서는 거의 비슷한 입자크기를 나타내었으며 110bar인 경우가 가장 또렷한 입자들을 형성한 반면에 90bar와 130bar인 경우는 입자들이 110bar인 경우에 비해 많은 입자들이 엉켜있음을 알 수 있었으며 입자들의 크기는 매우 작은 1 μ m의 입자들의 크기가 제조됨을 알 수 있었다.

DMSO에 녹아있는 dextran의 농도에 따른 입자크기의 영향을 파악하기 위하여 사용된 온도, 압력 그리고 용질 주입유속은 각각 318.15K, 110bar, 15.2ml/min을 사용하였다. 이때 dextran/DMSO 농도는 각각 5mg/ml, 10mg/ml, 15mg/ml 그리고 20mg/ml에서 실험하였다. 주입 용질의 농도가 5mg/ml에서는 입자들이 잘 형성되지 않음을 보였다. 그러나 농도가 10, 15, 20mg/ml로 증가함에 따라 dextran 입자들이 잘 형성됨을 알 수 있었다. 특히 10mg/ml의 농도에서는 가장 작은 입자가 형성됨을 알 수 있다. 그리고 용질 농도가 15mg/ml와 20mg/ml에서는 10mg/ml 농도보다도 더 큰 입자가 만들어 짐을 알 수 있었다. 이것은 같은 주입시간에서 농도가 커짐으로써 분산이 되어있던 용질이 상호 응집할 기회를 많이 가짐으로써 입자의 크기가 상대적으로 증가하는 것으로 판단된다. 그러나 너무 낮은 농도에서는 입자를 형성하지 못함을 알 수 있었다.

DMSO에 녹아있는 dextran 용질이 입자 결정실에 주입될 때 용질 주입유속에 대한 영향을 파악하기 위하여 사용된 온도, 압력 그리고 농도는 각각 318.15K, 110bar, 15mg/ml의 환경을 조성하였다. 이때 주입유속은 5.3ml/min, 8.8ml/min, 11.6ml/min, 15.2ml/min으로 변

화하면서 실험하였다. 모두 $1\mu\text{m}$ 이하의 매우 작은 입자들이 제조됨을 알 수 있다. 그리고 주입유량에 따른 입자들의 크기는 큰 변화를 보이지는 않았다. 이는 용질 유량에 대한 입자의 크기나 형성은 제조공정에 큰 영향을 미치는 변수가 아님을 알 수 있었다. 그러나 $11.6\text{ml}/\text{min}$ 의 유량에서는 다른 유량에서 보다 비교적 균일하고 작은 입자들이 형성됨을 알 수 있었다.

입자의 크기 분포는 Fig. 2에서 온도, 압력, 농도와 주입유속이 각각 318.15K , 110bar , $15\text{mg}/\text{ml}$, $15.2\text{ml}/\text{min}$ 일 때 레이저 제타 전위측정기를 이용하여 입자 크기를 측정한 그림에서 나타내었다. 약 $0.3\mu\text{m}$ 에서 $0.4\mu\text{m}$ 정도의 작은 입자들의 분포가 가장 많이 제조되었음을 알 수 있었으며 대부분 $1\mu\text{m}$ 이하의 입자들이 분포되어 제조되었음을 알 수 있었다.

4. 결론

SAS(supercritical antisolvent)공정을 사용하여 DDS(Drug Delivery System)에 널리 사용되고 있는 dextran의 입자를 제조하는 실험을 수행하였다. 본 연구에서는 입자제조 공정변수인 온도, 압력, 용질농도, 그리고 용질유량의 변화에 대한 실험을 행하였다.

온도가 313.15K 일 때가 318.15K 와 323.15K 의 경우보다 더 작은 dextran 입자가 만들어짐을 알 수 있다. 압력의 경우 110bar 인 경우가 90bar 와 130bar 인 경우보다 입자들이 엉키지 않고 또렷한 입자들을 형성하였다. 그리고 용질의 농도가 $5\text{mg}/\text{ml}$ 에서는 응집현상이 일어나 입자를 제조할 수 없었으며 농도가 증가함에 따라 입자크기가 증가함을 알 수 있었다. 또한 용액의 유량은 실험범위 안에서는 입자제조에 별 영향이 없음을 알 수 있었다.

5. 참고문헌

1. J. Fages, H. Lochard, J. J. Letourneau, M. Saucieu, E. Rodier, "Particle generation for pharmaceutical applications using supercritical fluid technology", *Powder Technology*, 141(3), 219-226 (2004).

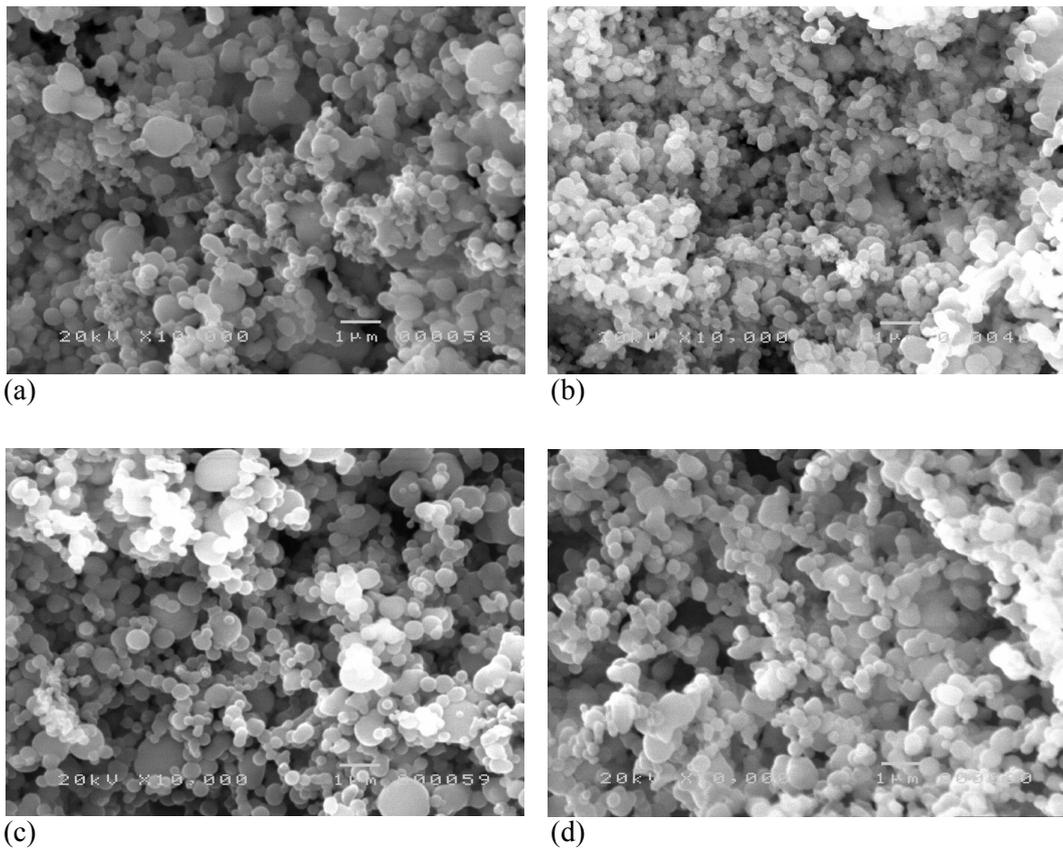


Fig. 1. SEM images of Dextran particles at 110bar, 15mg/ml, and 15.2ml/min
 (a) 308.15K, (b) 313.15K, (c) 318.15K, and (d) 323.15K

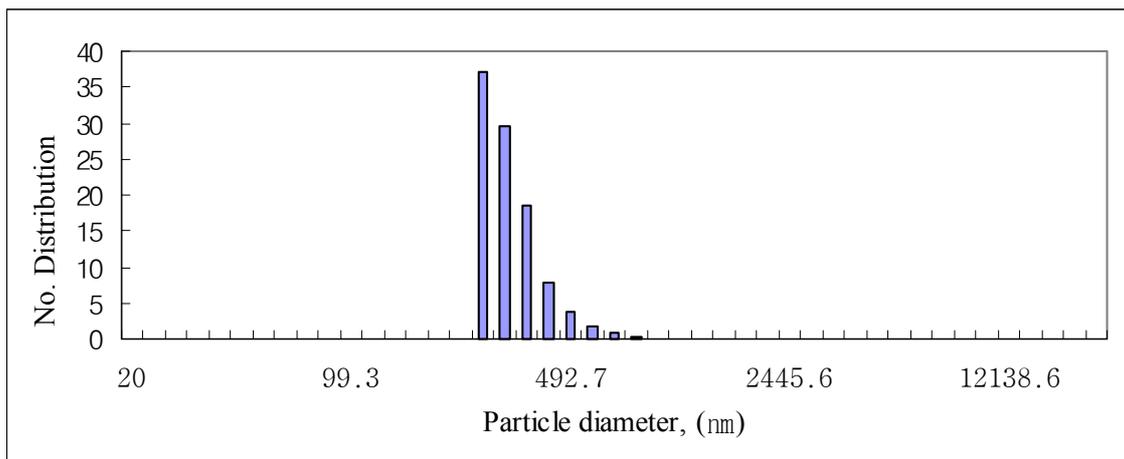


Fig. 2. Distribution of particle diameter at 110bar, 318.15K,
 15mg/ml, and 15.2ml/min.