

ASES 공정을 사용한 약물의 미세입자 제조

주준호, 신내철, 리광화¹, 노경호¹, 임종성², 김화용, 이운우*
 서울대학교, ¹인하대학교, ²서강대학교
 (ywlee@snu.ac.kr*)

Preparation of Drug Fine Particles using Aerosol Solvent Extraction System

Junho Chu, Nae Chul Shin, Guanghua Li¹, Kyung Ho Row¹, Jong Sung Lim²,
 Hwayong Kim, Youn-Woo Lee*
 Seoul National University, ¹Inha University, ²Sogang University
 (ywlee@snu.ac.kr*)

서론

초임계 유체를 이용한 미세입자 제조는 다양한 분야에서 발전되어왔고, 특히 초임계유체를 사용한 약물 입자 제조에 많은 연구가 수행되고 있다. 약물의 미세 입자를 제조하는데 있어서 몇 가지 방법이 알려져 있는데 초임계 유체를 사용한 Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS)과 Aerosol Solvent Extraction System (ASES)이 가장 많이 사용되고 있다. 특히, 초임계 이산화탄소를 역용매로 사용한 ASES 미세입자 제조법의 경우 다양한 특징을 가지고 있다. 초임계 조건의 이산화탄소는 매우 큰 확산성과 침투성을 가지고 있기 때문에 입자에 남아 있는 잔류 용매를 거의 완전하게 제거할 수 있는 장점이 있다. 그리고 용매와 역용매 사이의 빠른 질량 전달(mass transfer)로 인하여 좁은 입자 분포도를 가지는 나노 입자를 제조할 수 있는 장점을 가지고 있다. 또한 공정 후 이산화탄소는 기체로 기화되어 쉽게 제거되기 때문에 제품에 잔류하지 않는 장점이 있다. 본 연구에서는 초임계 이산화탄소를 사용한 ASES 공정을 항생제의 일종인 Cefpodoxime proxetil (CPD) 미세 입자 제조에 적용하여 결정화를 수행하였고, 결정화 과정 중 용액의 농도, 용매의 종류 및 이산화탄소와 CPD 용액 사이의 질량비의 변화에 따른 CPD 입자의 크기 및 형태에 관하여 조사하였다.

장치 및 실험

실험에 사용한 CPD 는 한미정밀화학(주)에서 공급받아 사용하였고, 이산화탄소는 99.0% 순도의 제품을 신양산소에서 구입하였다. Methylene chloride (MC, HPLC grade, J. T. Baker)와 ethyl acetate (EA, GR grade, Merck)는 추가의 정제 과정을 거치지 않고 용매로 사용하였고, membrane (Polytetrafluoroethylene, 0.5 μm pore size)은 Millipore 사의 제품을 구입하여 사용하였다.

CPD의 결정화는 자체 설계 및 제작한 ASES 장치를 사용하여 수행하였다. 실험 장치는 용매 및 역용매 공급 부분, 침전 및 입자 회수 부분, 감압 및 용매 분리 부분으로 구성되어 있다. 침전기는 육안 관찰이 가능한 34 cm³ 부피의 셀로 이루어져 있고, 온도 조절을 위하여 항온 수조를 사용하였다. 압력 조절은 후방압력조절기 (Tescom, USA)를 사용하여 조절하였고, 이산화탄소는 고압펌프(Pulsafeeder Inc, USA)를 사용하여 원하는 압력까지 셀에 주입하였다. CPD 용액은 고압펌프(Milton Roy, USA)를 사용하여 셀에 주입하였고, 노즐은 내경 0.01" 외경 1/16"의 튜브(SUPELCO, USA)를 사용하였다.

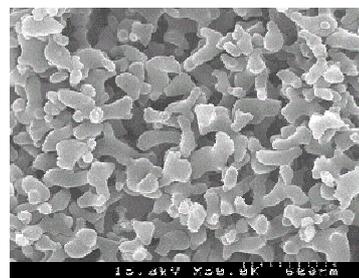
CPD의 결정화 실험은 다음과 같은 과정을 통하여 수행하였다. 우선, 원하는 온도로 장치를 예열한 후 고압펌프를 사용하여 이산화탄소를 침전기 안으로 주입하였다. 원하는 압력까지 이산화탄소가 주입되면 후방압력조절기를 사용하여 압력을 일정하게 유지하였다. CPD 시료의 무게를 측정 후 일정량의 용매에 용해시켜 CPD 용액을 제조하였고, 펌프를 사용하여 용액을 일정한 유량으로 침전기에 주입하여 결정화하였다. 용액의 분사가 완료된 후 결정에 잔류할 수 있는 용매를 제거하기 위하여 초임계 이산화탄소를 10분 이상 흘려주었다. 세척이 완료된 후 장치의 압력을 제거하고 필터를 분해하여 수집된 결정을 회수하였고 Scanning Electron Microscopy (SEM)를 사용하여 결정을 분석하였다.

결론

ASES 공정에 의하여 재결정한 CPD 결정을 SEM으로 분석한 결과를 Figure 1에 나타내었다. 초임계 공정을 거치기 전의 원료 CPD의 경우 나노 크기의 구형 입자, 마이크로 크기의 구형 입자 및 수 마이크로 크기의 판형 입자로 구성되어 있고, 이러한 세 가지 형태의 입자가 불규칙하게 혼합되어 있는 것으로 나타났다. 초임계 유체 공정을 통하여 재결정한 입자를 SEM으로 분석한 결과 구형에 가까운 CPD 일차 입자 (primary particle)가 생성된 후, 결정화 과정 중 이 입자들 사이에 응집 현상이 발생한 것으로 나타났다. 일차 입자 (primary particle)는 100~200nm의 직경을 가지고 있고, 3~4개의 일차 입자의 응집에 의하여 생성된 이차 입자 (secondary particle)의 경우 300~600nm 크기의 입자임이 밝혀졌다.



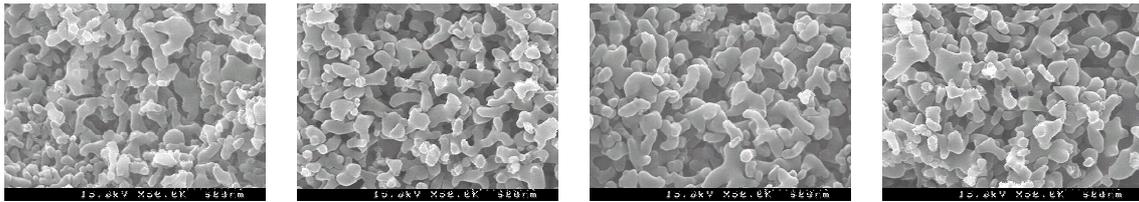
(a) Raw CPD (x 5,000)



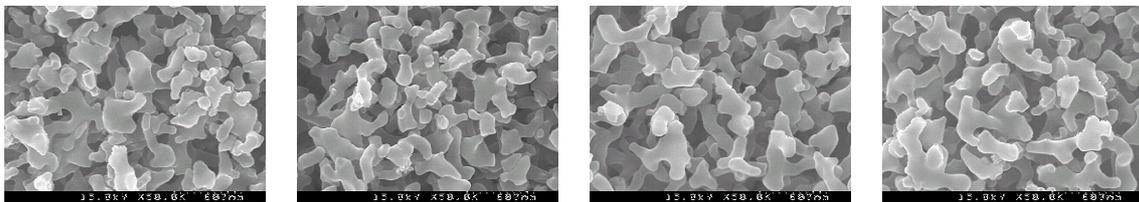
(b) Micronized CPD (x 50,000)

Figure 1. SEM images of raw and micronized CPD with ASES

CPD 의 결정화 조건을 변화시켜 수득한 입자들의 SEM 사진들을 Figure 2 에 나타내었다. 결정화에 사용한 CPD 용액 (EA 용매)의 농도를 0.3wt% ~ 1.0 wt%로 변화시켜 회수한 결정의 SEM 사진들을 Figure 2.(a)~(d)에 나타내었다. CPD 용액의 농도가 증가함에 따라 입자의 크기가 증가하는 경향성을 보였고, 입자간의 응집에 의하여 입자 모양이 크게 영향 받는 것으로 나타났다. 초임계이산화탄소의 압력, 용매 및 농도를 변화시킨 결과, 결정화 조건에 따라 입자의 크기 및 응집 정도가 변화하는 것을 관찰할 수 있었다.



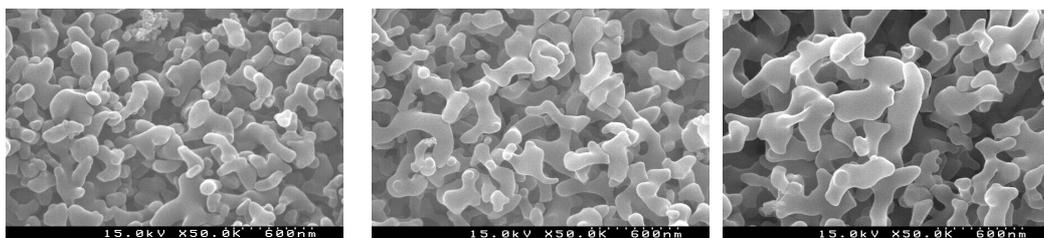
(a) 0.3wt% EA 100bar (b) 0.5 wt% EA 100 bar (c) 0.7 wt% EA 100bar (d) 1.0wt% EA 100bar



(e) 0.3wt% MC 100 bar (f) 0.3 wt% MC 150bar (g) 0.5wt% MC 100bar (h) 0.5wt% MC 150bar

Figure 2. SEM images of CPD particles obtained from various conditions. (35°C)

결정화에 미치는 용매의 영향을 조사하기 위하여 CPD 용액의 제조에 사용하는 용매를 ethyl acetate 에서 acetone 과 methylene chloride 로 변화시켰다. Figure 3.(a)~(c)의 SEM 사진에서 나타난 바와 같이 methylene chloride 를 용매로 사용하였을 경우 일차 입자의 크기가 증가하였다. 뿐만 아니라, 일차 입자의 응집에 의하여 생성되는 이차 입자의 크기도 동시에 증가하였다. 이러한 결과는 CPD 에 대한 MC 의 용해력이 EA 보다 강하기 때문이라 추측하고 있다. 즉, CPD 에 대하여 용해도가 좋은 MC 를 용매로 사용한 결과, 결정화 과정에서 형성된 입자 사이에 부분적인 용해 과정과 결정화 과정이 반복되는 가능성이 증가하였기 때문이라 생각된다. 반면에 acetone 을 용매로 사용하였을 경우 ethyl acetate 와 유사하거나 약간 큰 입자 크기로 나타났다. 이러한 결과로부터 ASES 공정을 이용하여 CPD 입자를 제조할 경우 용매의 선택이 중요한 인자인 것을 확인할 수 있었다.



(a) Ethyl acetate

(b) Acetone

(c) Methylene chloride

Figure 3. The effect of solvent on CPD particles at 35°C, 100bar. Concentration: 0.7 wt% in solution

결정화 과정 중 발생하는 응집 현상을 감소시키기 위하여 이산화탄소와 CPD 용액 사이의 질량비를 22, 44 및 88 로 변화시켰고 35 °C, 100 bar 의 초임계 이산화탄소를 사용하여 결정화를 수행하였다. Figure 5 의 SEM 사진에서 나타난 바와 같이, 질량비가 증가함에 따라 입자의 크기가 작아졌고, 입자의 모양도 구형에 가까운 형태로 변화되었다. 이는 역용매의 양에 비하여 상대적으로 용매의 양이 감소함에 따라 일차 입자의 응집 현상이 현저히 감소하게 되어 입자가 작고 구형에 가까운 상태로 남아 있게 된 것으로 판단된다.

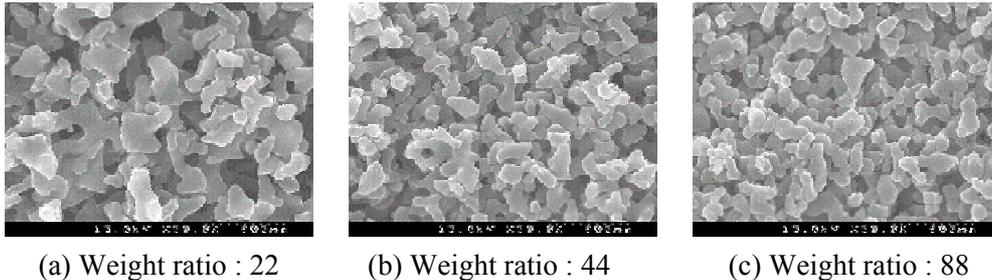


Figure 4. The effect of sc-CO₂ weight / CPD solution weight ratio on CPD particles at 35 °C, 100bar.
Concentration: 0.3 wt% in MC

참고문헌

1. Reverchon, E., Celano, C. and Porta, G. D., "Supercritical antisolvent precipitation: A new technique for preparing submicronic yttrium powders to improve YBCO superconductors", *J. Mater. Res.*, 13, 284(1998).
2. Randolph, T. W., Randolph, A. D., Mebes, M. and Yeung, S., "Sub-micrometer-sized biodegradable particles of poly (L-Lactic Acid) via the gas antisolvent spray precipitation process", *Biotechnol. Prog.*, 9, 429(1993).
3. Shekunov, B. Yu. and York, P., "Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design", *Journal of Crystal Growth*, 211,122(2000).
4. Jung, J. and Perrut, M., "Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey", *Journal of Supercritical Fluids*, 20, 179(2001).
5. Reverchon, E., "Supercritical antisolvent precipitation of micro- and nano-particles", *Journal of Supercritical Fluids*, 15, 16(1999).