

Nifedipine의 형상제어 재결정화 및 용해도 측정

강미영 여상도
경북대학교 화학공학과
(miy.kk88@gmail.com*)

Shape Control recrystallization and solubility measurements of Nifedipine

Mi-Young Kang , Sang-Do Yeo
Department of Chemical Engineering
Kyungpook National University
(miy.kk88@gmail.com*)

서론

결정화(crystallization)는 화학공학에서 분리와 정제 공정 기술의 하나로 액체 혹은 균일 상의 기체로부터 적절한 조작을 통해 고체 상태, 즉 결정(crystal)을 얻는 것을 말한다. 결정화 공정은 다른 분리 공정에 비해 열에너지 소비가 적고, 단순 조작을 통해 고순도의 제품을 원하는 결정 크기와 모양, 입도 분포를 조절하여 생성물의 품질을 높일 수 있는 가장 일반적인 방법이다. 그러나 이런 결정화 공정은 결정과 모액의 장시간 접촉이 있어야만 평형에 도달할 수 있다. 또한 점성 물질의 경우에는 결정의 속도가 느려 장시간이 소요되며 포화농도 이상이 되어야만 결정을 얻을 수 있는데 포화농도까지 도달하지 못하게 되면 수율이 낮아지거나 제품의 순도 저하가 발생할 수 있다는 단점이 있다. 본 연구에서는 고혈압 치료제인 Nifedipine(NFD)의 결정화 공정에 가장 기본이 되는 아세톤-중류수의 혼합(Acetone-D.I Water, Mixture)과 디메틸포름아미드-중류수(Dimethylformamide-D.I Water, Mixture)정도에 따른 온도별 용해도를 측정하였고 액체반용매(Liquid Anti-Solvent, LAS)공정을 사용하여 용액으로부터 고체상으로 분리 해내는 재결정화 실험을 수행하였다.

이론

(1)결정화(Crystallization)

액체 혹은 기체 혼합물로부터 고체입자를 석출시키는 것을 말한다. 과포화도(Supersaturation)는 결정화를 유발하는 구동력이다. 어떤 온도에서 정해져 있는 용해도 이상의 용질을 녹여 함유하고 있을 때의 용액을 과포화라고 한다. 과포화는 3가지 방법으로 야기 할 수 있다. 첫 번째, 온도에 따라 용질의 용해도가 증가된다면, 포화용액은 단순한 온도강하와 냉각에 의해 과포화가 이루어진다. 두 번째, 온도에 용질의 용해도가 상대적으로 무관하다면, 용매의 일부를 증발시킴으로써 과포화가 된다. 세 번째, 냉각이나 증발로 과포화를 이루기 어렵다면 제 3의 성분을 첨가함으로써 만들 수 있다. 과포화도는 수식으로 표현하면 다음과 같다.

$$\Delta \quad (1)$$

$$(2)$$

여기서 Δ 는 과포화도, 즉 과포화된 용액의 농도와 평형포화농도의 차를 나타낸다. C 는 과포화된 용액의 농도, C_s 는 포화용액내의 농도, S 는 과포화도비를 나타낸다. 여기서 과포화도비는 실제 용액의 농도와 포화용액의 농도의 비를 말한다.

(2)액체 반용매(Liquid antisolvent, LAS)공정

비교적 조작이 간단하여 여러 산업 현장에서 사용되어 왔다. 그러나 LAS공정은 반용매의 선택이 용질과 용매에 따라 달라져야 하기 때문에 제한적이라는 단점이 있다. LAS의 공정원리는 용액과 반용매의 혼합에 의해 과포화가 발생되고, 그로인해 용액에 녹아있던 용질이 침전되는 것이다. 일반적으로 LAS공정에서 친수성 성분의 경우 주로 알코올과 같은 유기용매를 용매로 사용하고, 친유기성(소수성) 성분의 경우 물을 반용매로 사용한다. 특히 물을 반용매로 사용할 경우 생성된 입자에 잔류용매가 거의 존재하지 않으며, 쉽게 제거할 수 있어 친환경 적이며 경제적이다. 제약

산업에서 입자의 크기와 분포를 조절하는 것은 생물학적 활성도(bioavailability)를 증가시키고, 치료에 필요한 복용량(therapeutic dosage)을 감소시킬 수 있으며, 약물 전달 시스템(drug delivery system, DDS)를 가져올 수 있다. 분자 배열이 복잡한 구조를 가지거나 분자량이 큰 제약 성분들은 결정화 단계에서 물리·화학적 응집이 발생하게 되는데 이러한 현상은 제약 성분의 용해도에 영향을 미쳐 약물의 효능을 저하시킨다. 이런 응집 문제를 해결하면서 제약 성분을 미세 제조하기 위해 초음파 등을 결정화에 적용하는 연구가 진행되고 있다.

실험

본 실험에서는 아세톤-증류수의 혼합(Acetone-D.I Water, Mixture) 과 디메틸포름아미드-증류수(Dimethylformamide-D.I Water, Mixture) 정도에 따른 온도별 용해도를 측정 하였고, 액체반응매 실험에서는 Acetone 10mL를 기본 유기용매로 사용 하였고 반응매로는 증류수 60mL를 NFD의 농도는 주로 0.06g/mL로 하였다. 결정화는 반응매에 용액을 주입하는 Solution Injection to Antisolvent(SIA)방법을 사용하였으며 주입 속도는 Rapid방법을 주로 사용하였다. 실험 조작 변수로는 NFD의 농도, 주입속도, 초음파 유무, 외부첨가제 등을 사용하였다.

결과 및 토론

용해도 실험에선 온도와는 무관하게 아세톤-증류수의 각각의 부피에 따라 Maximum을 보이는 포물선의 용해도 그래프를 보였고, 디메틸포름아미드(DMF)-증류수는 아세톤-증류수와는 다르게 Linear한 용해도 그래프를 관찰할 수 있었다. 결정화 이전의 Nifedipine 평균입자 크기는 0.662mm로 다각형의 기둥 형태를 나타냈으며, 결정화 공정을 거친 Nifedipine의 입자는 크기가 감소하였음을 알 수 있었다. 한편 결정화를 수행 할 때 초음파의 강도가 클수록 결정성장이 억제됨을 관찰하였다.

참고 문헌

- [1] Mostafa, S., Abbas, A., and Romagnoli, J.A. Optimization in seeded cooling crystallization. Chem. Eng. Process. 46 (2007) 1096-1106
- [2] Paul, E.L., Tung, H.H., Midler, Michael, M. Organic crystallization process. Powder Technol. 150 (2005) 133-143
- [3] Zarkadas, D.M., Sirker, K.K. Antisolvent crystallization in porous hollow fiber devices. Chem. Eng. Sci. 61 (2006) 5030-5048
- [4] Nowee, S.M., Abbas, A., Romagnoli, J.A. Antisolvent crystallization. Chem. Eng. Sci. 63 (2008) 5457-5467
- [5] Pasquali, I., Bettini, R., Giordano, F. Supercritical fluid technologies. Adv. Drug Delivery Rev. 60 (2008) 399-410

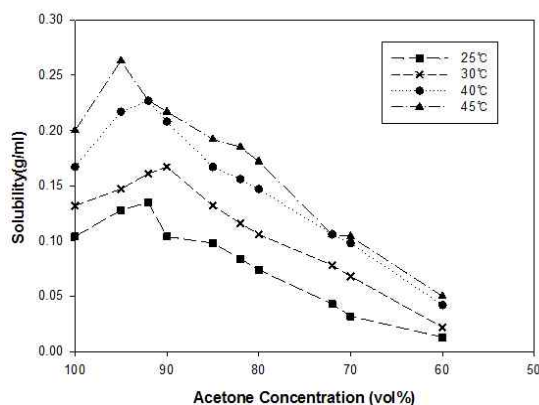


Fig1. Temperature solubility of acetone

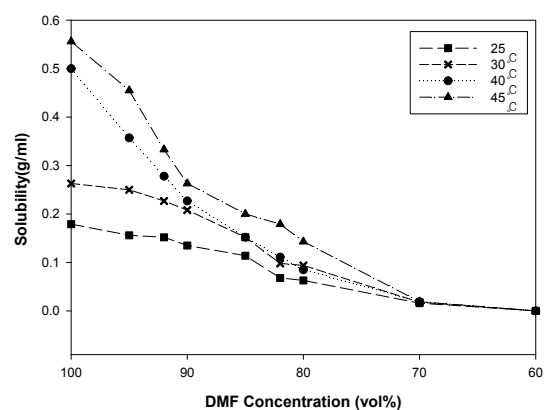


Fig2. Temperature solubility of DMF

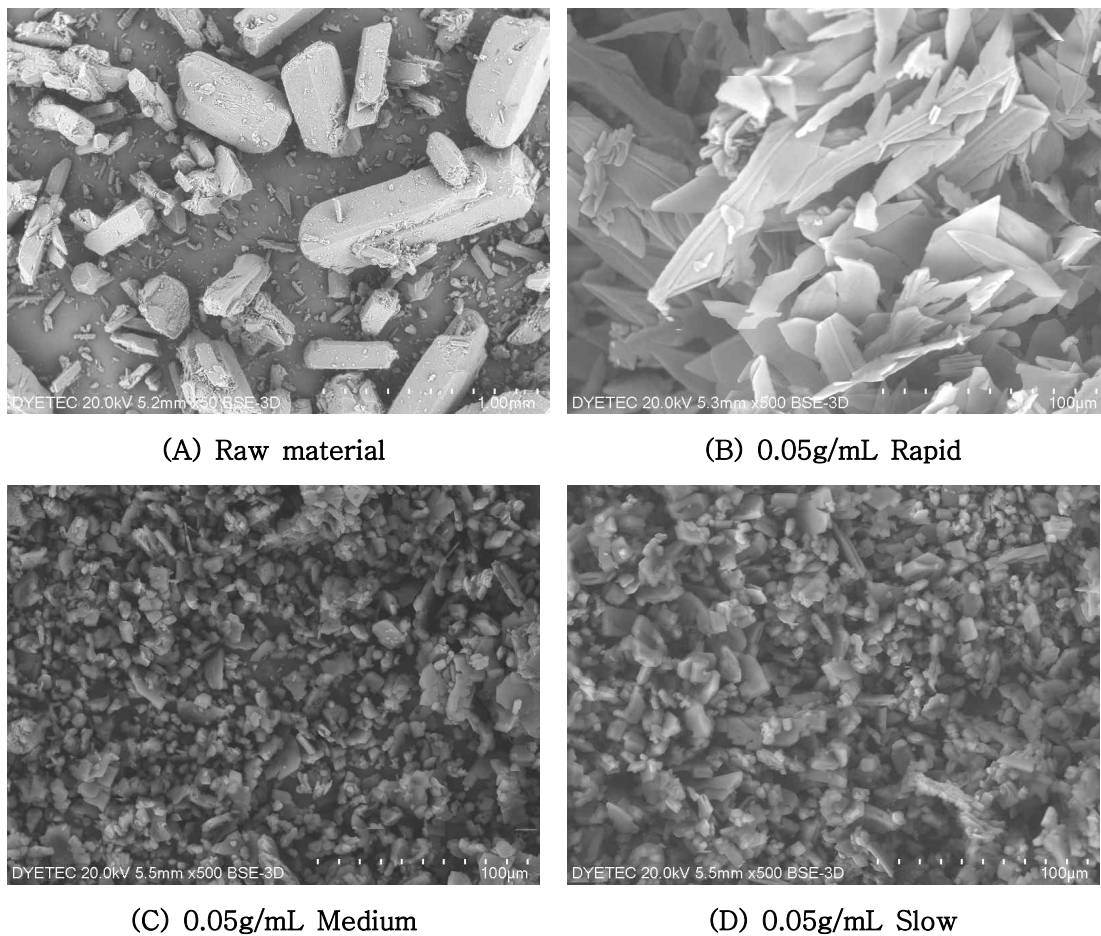


Fig3. SEM photomicrograph(x500) of nifedipine crystals when solution was injected into antisolvent at 0.05g/ml concentration of various injection rates.

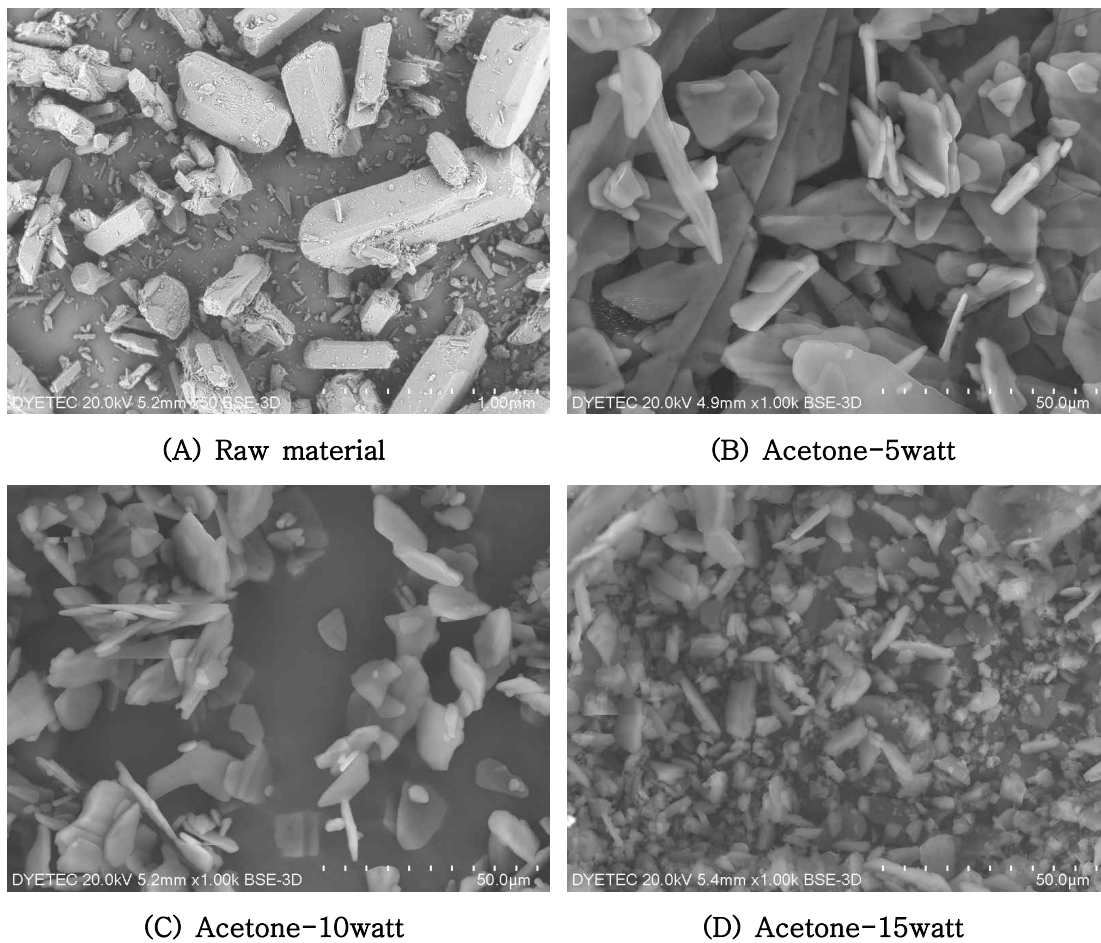


Fig4. SEM photomicrograph(x1000) of nifedipine crystals when the ultrasonic wave was applied with different ultrasonic power outputs.