

초임계 유체를 이용한 트리클로산의 미세입자 제조

신문삼*

*을지대학교 피부관리학과

Micronization of Triclosan Using Supercritical Fluids

Moon Sam Shin*

*Dept of Dermatological Health Management, Eulji University
e-mail:msshin@eulji.ac.kr

요 약

본 논문에서는 의약품, 화장품, 생활용품에서 널리 사용되는 약물인 트리클로산에 대해 초임계 유체를 이용하여 미세화공정이 연구되었다. 낮은 임계온도와 임계압력의 조건을 고려하여 초임계 이산화탄소를 선정하였고, 초임계 이산화탄소와의 용해도를 고려하여 초임계 용액 급속팽창공정이 선정되었다. 본 연구에서 입자크기에 영향을 미치는 온도와 압력효과가 검토되었고 상평형자료에 의해 해석되었다.

1. 서론

생활용품, 기능성화장품, 의약외품, 의약품에 대한 관심이 고조되고 있고 이들 제품에 함유되어진 활성 성분이나 약물의 효능증진에 대한 연구도 함께 주목을 받고 있다. 화장품, 의약품에 함유되어 있는 많은 약물이 물에 용해되지 않는다. 그런데 약물이 피부에 흡수되어 그 효과를 발휘되기 위해서는 물에 용해되어야 한다. 또한 약물이 용해되지 않는 경우에 초기 복용량에 대한 흡수된 약물의 비율인 생체이용도(Bio-availability)는 제한을 받는다[1-2]. 약물의 용해도가 증가할수록 또한 입자크기 감소로 인한 표면적이 증가할수록, 약물의 피부흡수속도는 증가시킬 수 있다[3]. 입자크기를 줄이기 위해 분쇄(Crushing), 제분(Grinding), 분사건조(Spray Drying), 동결건조(Freeze Drying), 재결정화(Recrystallization) 등 전통적인 방법들이 제시되었지만, 열화학적 분해, 넓은 입자분포도, 용매의 분리공정, 잔존용매와 같은 단점[4-5]을 지니고 있다.

초임계 유체를 이용한 입자크기를 줄이는 연구는 용매의 분리공정이 불필요하고, 잔존용매가 없으며, 좁은 입자분포도 등 장점을 가지고 있다. 초임계 유체를 이용한 미세입자제조공정은 초임계 용액 급속 팽창법(Rapid Expansion of Supercritical Solution,

RESS)[1-2,4-5]과 초임계 반응매법(Supercritical Anti-solvent System)[6]으로 구분할 수 있다. 초임계 용액 급속팽창법은 초임계 유체를 용매로 사용하며, 용해력이 있는 약물을 용해시킨 용액을 미세노즐에 통과시켜 급속팽창공정으로 미세입자를 얻는 방법이다. 초임계 반응매법은 초임계 유체에 용해력이 없는 약물을 대상으로 하며, 초임계 유체는 반응매로 사용된다. 초기에 약물을 용매에 용해시킨 용액을, 반응매인 초임계 유체와 접촉시키면, 용액은 용매에 대한 용해력을 잃고 약물은 용액으로부터 재결정되어 미세입자를 얻을 수 있다.

트리클로산은 항균제[7]로 화장품, 생활용품에서 널리 사용되어 왔다. 최근 앞선 연구[8]에서 본 저자들은 트리클로산과 초임계이산화탄소와의 용해도를 검토한 결과, 상대적으로 초임계 이산화탄소에 잘 용해됨을 알 수 있었다.

본 연구에서는 초임계 유체를 이용하여 항균제인 트리클로산을 미세화하는 공정조건에 대한 연구를 수행하였다. 초임계 유체 중에서 상대적으로 낮은 임계온도와 임계압력을 지닌 초임계 이산화탄소를 선택하였고, 트리클로산이 초임계 이산화탄소에 용해되기 때문에 초임계 용액 급속팽창법을 활용하였다. 초임계 용액 급속 팽창공정에서 입자크기에 미치는 열역학적인 작업변수인 온도와 압력의 효과를

분석하고자 한다.

2. 실험

2.1. 시약

이산화탄소(순도 99.5%이상)와 트리클로산(순도 99.0%)는 각각 대한산업가스(주)와 후남대지기술(주)에서 공급되었다.

2.2. 실험장치 및 실험내용

초임계 용액 급속팽창공정의 실험 장치는 그림 1.에 나타나 있으며, 여드름치료제인 트리클로산에 대해 성공적인 미세입자[9]를 얻을 수 있었다. 초임계 용액 급속팽창의 실험 장치는 이산화탄소 공급시스템과 압력계, 용해조(Dissolution Vessel), 팽창조(Expansion Chamber)로 구성되어 있다. 이산화탄소는 기체실린더로부터 공급되어 냉각조(공급처 Jeio Tech. Co.)를 통해 액화되어 영하 10℃로 조절시킨다. 또한 이산화탄소는 막계량펌프(Diagram Metering Pump, 공급처 Pulsafeeder Inc.)로 가압되어 진다. 펌프출구에 역압조절기(Back Pressure Regulator, 공급처 Tescom Co.)가 설치되어, 가압된 이산화탄소가 역압조절기를 통해 용해조로 운반된다. 이산화탄소가 용해조로 들어가기 전에, 예열(Pre-heater)되어 주입된 이산화탄소와 용해조 내부의 온도차이를 최소화시킨다. 용해조의 온도는 재킷(Jacket)으로 구성된 순환수를 포함한 냉각순환조에 의해 조절된다. 온도는 K-type 온도계(정확도 $\pm 0.0045K$)에 의해 측정된다. 약물의 용해속도를 높이기 위해 자석혼합기(Magnetic Bar)를 사용한다. 용해조와 밸브사이의 금속혼합 여과기(Metal Fritted Filter)를 설치하여 용해된 약물만 통과하도록 하였다. 일단 초임계 이산화탄소에 약물이 포화되면, 밸브를 열고 다공성 레이저드릴 오리피스 노즐(Laser-drilled Orifice Nozzle)을 통해 팽창조안으로 용액을 분사시킨다. 노즐은 두께 150 μm , 외경 9mm, 내경 30 μm 의 스테인리스강(Stainless Steel) 316로 구성되어 있고, 가열용 테이프(Heating Tape)를 이용하여 온도를 상승시킨다. 초임계용액이 노즐을 통해 압력이 감소되면 급속팽창(Rapid Expansion)되고 약물은 미세하게 재결정된다. 미세화된 약물은 입자회수조에서 수집된다. 팽창된 이산화탄소는 회수조

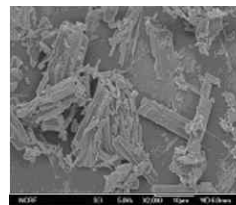
의 바닥에 있는 여과기를 통해 배출된다.

입도분석기(제조원, Sympatec GmbH)의 레이저 회절광선(Laser Diffraction Beam)을 이용하여 입자크기와 분포도를 측정하였다. 입자크기의 측정범위는 0.1 ~ 35.0 μm 이고, 입자구조 및 형태는 전자현미경(Scanning Electron Microscope, SEM, JSM-6700F, 제조원 JEOL)을 이용하여 측정하였다.

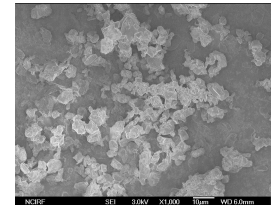
3. 실험결과 및 토론

온도와 압력조건은 약물인 트리클로산의 이산화탄소에 대한 용해도 측정결과를 토대로 결정하였다.

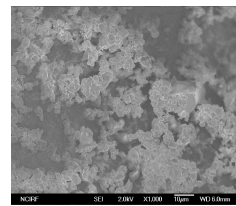
그림 1.에서는 트리클로산을 초임계 용액 급속팽창공정에 처리 전, 각각 온도와 압력조건에 따른 전자현미경 사진을 제시하였다. 공정처리 전 트리클로산은 둥근모서리와 매끈한 표면을 가진 판상형태를 지니고 있고 평균입자크기는 185 μm 이다. 초임계 용액 급속팽창 공정처리 후에 전자현미경 사진은 무정형이고 다면체 모양이며 평균입자크기는 2.06 μm 과 3.32 μm 사이에 있다.



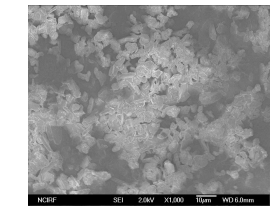
(a) 처리전



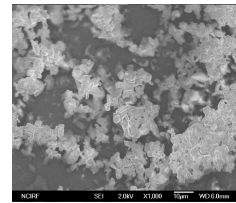
(b) 313.2K, 15.0MPa



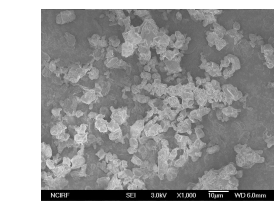
(c) 323.2K, 15.0MPa



(d) 333.2K, 15.0MPa



(e) 313.2K, 10.0MPa



(f) 313.2K, 20.0MPa

[그림 1] 초임계 용액 급속팽창공정에 처리 전, 처리후 각각 온도와 압력조건에 대한 전자현미경 사진

표 1. 트리클로산의 미세입자 제조공정 조건

온도 (K)	압력 (MPa)	평균입자크기
		(μm)
	처리전	185
313.2	15.0	2.28
323.2	15.0	2.41
333.2	15.0	3.32
313.2	10.0	2.57
313.2	20.0	2.06

트리클로산의 초임계 용액 급속팽창공정에서 입자 크기에 대한 온도효과를 알아보기 위해 표 1.과 그림 1.에서 보는 바와 같이 일정한 압력 15.0MPa에서 313.2K에서 333.2K 온도범위에서 10K 간격으로 실험을 실시하였다. 온도가 증가함에 따라 평균입자 크기가 2.28 μm 에서 3.32 μm 로 증가하는 결과를 나타내었다. 이것은 온도가 증가함에 따라 이산화탄소의 밀도는 감소하고 용매능력(Solvent Power)은 감소한다. 일정한 압력에서 온도가 감소하면 초임계 이산화탄소에 대한 용해도를 감소하고, 그 결과 낮은 과포화도(Supersaturation)와 낮은 핵생성(Nucleation) 속도가 나타난다. 그러므로 온도가 증가할수록 평균입자크기가 증가한다. 또한 온도가 증가하면 약물의 증기압이 증가하여 더 높은 용액농도를 형성하여 입자간 합침 등이 일어나 평균입자크기가 증가한다.

입자크기에 대한 압력효과를 알아보기 위해 표 1.과 그림 1.에서 보는바와 같이 일정한 온도 313.2K에서 10.0MPa에서 20.0MPa 압력범위에서 5.0MPa 간격으로 실험을 실시하였다. 압력이 증가함에 따라 평균입자크기는 2.57 μm 에서 2.06 μm 로 감소하는 경향을 나타내었다. 입자크기에 대한 압력의 효과를 설명하기 위한 여러 가지 인자가 존재한다. 첫 번째로는 압력이 높을수록 용액농도가 증가하여 입자간 합침 현상으로 인해 입자크기가 증가한다. 두 번째로는 더 높은 압력은 용액의 물질전달속도를 빠르게 하고, 노즐에서 거주시간을 짧게 하여, 입자성장을 감소시켜 입자크기는 감소한다. 마지막 인자로서, 그림 2.에서 보는 바와 같이 압력이 증가할수록 초임계 이산화탄소에 대한 약물의 용해도는 증가한다. 그 결과 더 높은 과포화도와 더 높은 핵생성속도로 인해 입자크기는 감소한다. 압력증가에 따라 첫 번째 인자는 입자크기를 증가시키고, 두 번째와 세 번째 인자는 입자크기를 감소시킨다. 그러므로 본 실험에서는 압력증가에 따라 입자가 감소되었으므로

두 번째와 세 번째 인자가 더 지배적인 인자로 해석될 수 있다.

4. 결론

본 연구에서 대상약물인 트리클로산에 대하여 초임계 용액 급속팽창공정에 의하여 미세입자가 성공적으로 얻어질 수 있었다. 그리고 이 공정에서 열역학적인 작업변수인 온도와 압력변화에 따른 입자크기에 영향을 상평형 실험자료와 열역학적 모델을 이용하여 고찰하였다. 이 초임계 공정에서 온도가 증가함에 따라 평균입자크기는 2.28 μm 에서 3.32 μm 로 증가하고, 압력이 증가함에 따라 평균입자크기는 2.57 μm 에서 2.06 μm 로 감소함을 알 수 있었다. 열역학적 작업변수인 온도와 압력을 조절하여 공정에 알맞은 최적의 입자크기를 얻을 수 있음을 알 수 있었다.

참고문헌

- [1] D. Kayrak, U. Akman, O. Hortacsu, *J. Supercrit. Fluids*, 26, 17-31, 2003.
- [2] M. Turk, P. Hils, B. Helfgen, K. Schaber, H. J. Martin, *J. Supercrit. Fluids*, 22, 75-84, 2002.
- [3] M. Perrut, J. Jung, F. Leboeuf, *Int. J. Pharmaceu.*, 288, 3-10, 2005.
- [4] N. Yildiz, Ş. Tuna, O. Döker, A. Çalimli, *J. Supercrit. Fluids*, 41, 440-451, 2007.
- [5] Z. Huang, G. Sun, Y. C. Chiew, S. Kawi, , *Powder Techno.*, 160, 127-134, 2005.
- [6] A. S. Teja, C. A. Eckert, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 39, 4442-4444, 2000.
- [7] L. R. Charlton, J. T. McGillycuddy, US Patent 6,224,886, 2001.
- [8] C. I. Park, M. S. Shin, H. Kim, *J. Chem. Thermodyn.*, 41, 30-34, 2009.
- [9] M. S. Shin, H. Kim, *Clean Techno.*, 14, 153-159, 2008.
- [10] M. S. Shin, H. Kim, *Fluid Phase Equilib.*, 246, 79-88, 2006.