

## 초임계 이산화탄소 내에서 아세트아미노펜 미세입자 제조

최성우 · 오경실 · 김화용\*

서울대학교 응용화학부 열물성연구실 서울특별시 관악구 신림2동 산 56-1번지

(접수일자 : 2004. 9. 24 / 채택일자 : 2004. 10. 7)

### Precipitation of Acetaminophen in Supercritical Carbon Dioxide

*Sungwoo Choi, Kyungshil Oh, and Hwayong Kim\**

*School of Chemical Engineering, Seoul National University, San 56-1, Shilim-dong, Kwanak-ku, Seoul, 151-744, Korea*

#### 요 약

본 연구에서는 초임계 이산화탄소를 역용매로 이용하고, 에탄올을 용매로 하여 마이크로 사이즈의 아세트아미노펜 입자를 제조하였다. 아세트아미노펜/에탄올 용액과 초임계 이산화탄소를 칩전조에 주입할 때 이중노즐을 사용하였다. 반응 온도와 압력, CO<sub>2</sub>의 유량과 아세트아미노펜/에탄올 용액의 유량의 변화가 입자의 크기와 형상에 미치는 영향에 대해 살펴보았다. 제조된 입자의 크기와 형상은 SEM으로 분석하였다.

ABSTRACT : Micronized acetaminophen was precipitated from ethanol solution using supercritical CO<sub>2</sub> as antisolvent. A coaxial nozzle was used to introduce the supercritical CO<sub>2</sub> and the acetaminophen/ethanol solution. The effects of pressure, temperature, CO<sub>2</sub> flow rate and solvent flow rate were studied in the constant pressure and temperature condition. The particle size and morphology were influenced by the variations of precipitation condition. The particle size and morphology were analyzed with scanning electron microscopy.

† corresponding author : [hwayongk@snu.ac.kr](mailto:hwayongk@snu.ac.kr)

## 1. 서론

입자의 크기(또는 입자 크기 분포)가 균일한 분말을 제조하는 기술은 재료 분야, 의약, 식품, 고분자, 정밀화학 산업 등에서 핵심 요소 기술중의 하나이다. 기존의 미세입자 제조 방법에는 재결정화, crushing, grinding, spray drying 등이 있다. 재결정화와 spray drying의 경우 버려지는 유기용매의 양이 많고, crushing과 grinding의 경우 입자 크기를 조절하기 힘들고, 입자 크기 분포가 넓다는 단점이 있다. 또한 crushing, grinding, spray drying 등의 방법은 고온에 의한 물질의 변성이 문제가 될 수도 있다. 따라서 이러한 단점을 극복하기 위해 새로운 기술이 요구되고 있으며, 초임계유체를 이용한 공정이 강력한 대체 공정으로 관심을 끌고 있다. 초임계유체를 이용할 경우 유기용매의 사용량을 획기적으로 줄일 수 있고, 미세입자 생성 후 용질을 회수하는 과정이 간단하여 분리공정에 들어가는 에너지를 절감할 수 있는 장점이 있다.

초임계유체를 이용한 미세 입자를 제조하는 공정에는 여러 가지가 있다. 첫번째로 제안된 방법이 Gas antisolvent(GAS) 법으로 이것은 solute가 녹아있는 solution을 침전조에 미리 채운 다음 초임계유체를 주입하여 용매를 팽창시키는 방법이다[1]. Aerosol spray extraction system (ASES)는 침전조에 역용매로 쓰이는 초임계유체를 미리 채운 다음 용질이 녹아있는 용액을 주입하는 방법이다[2]. 초임계유체와 용액을 주입할 때 이중 노즐을 사용했을 경우 Solution enhanced dispersion by supercritical fluid (SEDS)라 한다[3].

SEDS공정에서는 축이 같은 이중 노즐을 통하여 초임계역용매와 미세입자로 제조하고자 하는 용질이 녹아있는 용액을 동시에 연속적으로 주입하게 된다. 노즐을 통과한 용액은 Jet형태로 분사되며 분사직후 Jet breakup이 일어나 미세한 액적으로 흩어지게 된다. 이렇게 형성된 액적속으로 주변의 역용매가 침투하고, 액적의 용매가 역용매 쪽으로 증발하는 과정이 신속하게 이루어지면서 용질 주변의 용매농도가 급격히 줄어들게 되어 용해력을 잃게 되면 미세입자가 침전하는 현상이 나타나게 된다. 그러므로 SEDS공정

에서 초기 액적 크기와 물질전달이 입자의 크기 및 형상에 영향을 미치는 주요 인자로 여겨지고 있다.

다양한 초임계 유체 중에서 초임계 이산화탄소는 낮은 반응성, 무독성 그리고 저렴한 가격의 장점을 가질 뿐 아니라 낮은 임계 압력, 온도를 가지고 있어 의약품 등의 미세 입자를 제조하는 공정에 많이 사용되고 있다.

아세트아미노펜은 진통제로 이용되고 있는 약물로써 효율적인 약물전달을 위하여 미세입자로 만들기 위한 연구가 진행되고 있으며, 공정에 관한 연구를 할 때 모델 약물로도 많이 이용되고 있다[4-7].

본 연구에서는 SEDS공정을 이용하여 아세트아미노펜 미세입자를 제조하는데 영향을 미치는 변수에 관한 연구하였다. 공정의 온도와 압력, CO<sub>2</sub>의 유량과 아세트아미노펜/에탄올 용액의 유량이 미세입자 생성에 미치는 영향을 관찰하였다.

## 2. 재료 및 실험 방법

아세트아미노펜은 Aldrich로부터, 에탄올은 삼산화탄소로부터 구입하여 사용하였다. 이산화탄소는 대한가스에서 구입하였다.

자체 제작한 실험 장치는 Fig. 1에 나타냈으며, 실험순서는 다음과 같다. 수조를 이용하여 침전조의 온도를 일정하게 유지한 상태에서 CO<sub>2</sub>를 고압펌프(Nihon Seimitsu Kagaku, NP-AX-70)를 이용하여 연속적으로 주입하여 침전조의 압력을 일정하게 유지하였으며, 원하는 압력을 유지하기 위하여 back pressure regulator (Tescom, 26-1726-24-161)를 이용하였다. 온도, 압력이 일정하게 유지되면 또 다른 고압펌프(Hitachi, L-7110)를 이용하여 아세트아미노펜/에탄올 용액을 주입하였다. 이때 이산화탄소 또한 함께 연속적으로 주입하였다. 이산화탄소와 용액의 주입을 위하여 이중노즐을 사용하였는데, 이중노즐의 안쪽 관의 내경은 0.005 inch이고 바깥쪽 관의 직경은 0.0625 inch이다. 일정 시간이 지난 후 용액의 주입을 중단하고 약 15분간 이산화탄소만 흘러주면서 침전조와 필터(Swagelok, pore size 0.5 μm)에 잔류하고 있는 에탄올을 제거하였다. 에탄올이 완전히 제거된 후 필터속의 입자를 회수하였다. 제조된 미세입

자는 SEM(JSM-6700F)으로 입자의 크기와 모양을 관찰하였다.

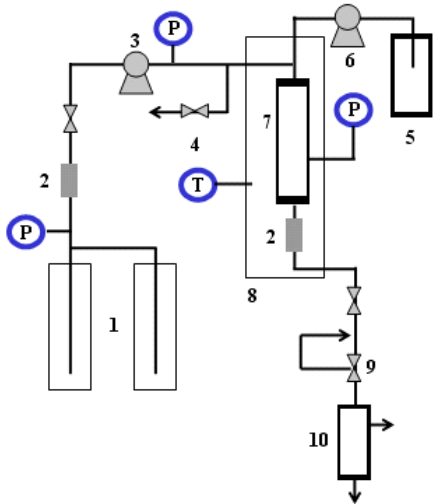


Fig. 1. Schematic representation of the apparatus. 1: carbon dioxide bomb 2: filter 3: high pressure pump 4: relief valve 5: solution reservoir 6: high pressure pump 7: precipitator 8: water bath 9: back pressure regulator 10: separator

### 3. 결과 및 결론

본 연구에서는 온도, 압력, CO<sub>2</sub>의 유량과 아세트아미노펜/에탄올 용액의 유량의 변화에 따른 입자의 크기와 모양에 대해 관찰하였다. Fig. 2는 공정을 거치기 전의 아세트아미노펜을 SEM으로 관찰해본 결과이다. 입자의 모양은 바늘과 같은 모양을 하고 있으며 입자의 크기는 약 100 μm이다. 전체적인 실험은 5 wt% 아세트아미노펜/에탄올 용액을 사용하였다.

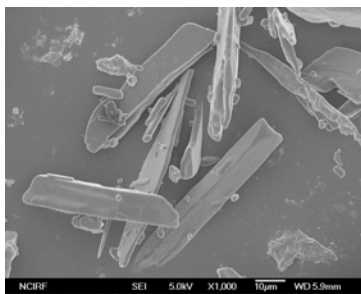


Fig. 2. SEM image of unprocessed acetaminophen

### 3.1 압력에 따른 영향

압력의 영향을 보기위한 실험은 313K와 333K에서 각각 100, 150, 200bar에서 수행되었으며 실험조건과 결과는 Table 1과 Fig. 2에 나타내었다.

Table 1. The precipitation conditions for pressure change

Fig. No.	T (K)	P (bar)	Solution flow rate (ml/min)	CO <sub>2</sub> flow rate (kg/min)
3a	313	100	1	2.4
3b	313	150	1	2.4
3c	313	200	1	2.4
3d	333	100	1	2.4
3e	333	150	1	2.4
3f	333	200	1	2.4

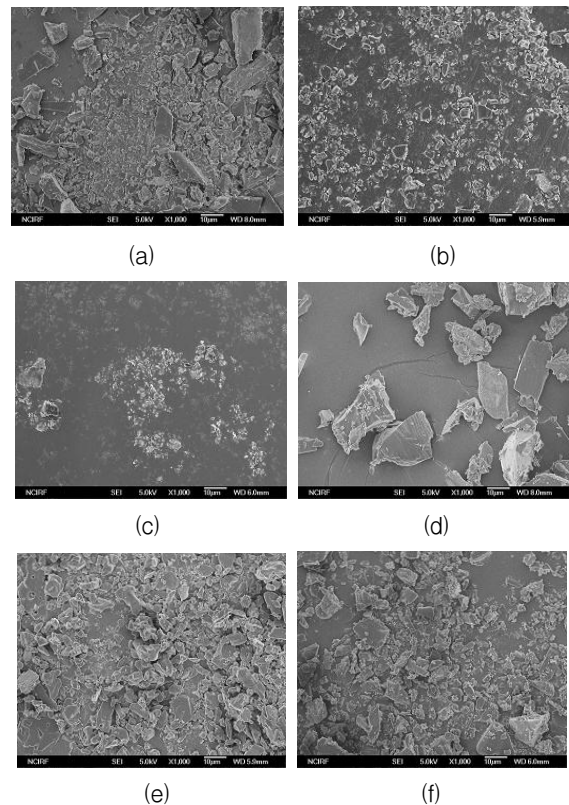


Fig. 3. SEM images of acetaminophen: (a) 313 K, 100 bar, (b) 313 K, 150 bar, (c) 313 K, 200 bar, (d) 333 K, 100 bar, (e) 333 k, 150 bar, (f) 333 K, 200 bar

313K에서 제조된 아세트아미노펜 입자들의 경우 판상형태를 보이고 있으며 압력이 높아질수록 입자의 크기가 작아지는 경향을 보이고 있다. 333K에서 수행된 실험결과를 보면 100bar 조건에서 제조된 입자의 경우 덩어리진 형태를 보이고 있으며 압력이 증가할수록 판상형태에 가까워지면서 입자의 크기도 작아짐을 보이고 있다.

압력이 증가할수록 물질전달이 잘 일어나서 빠른 속도로 입자가 생성되며, 이로 인하여 입자의 크기가 줄어드는 것으로 생각된다.

### 3.2 온도에 따른 영향

75bar 와 125bar에서 온도를 313K, 333K, 353K로 변화시키면서 실험을 수행하였다. 실험조건과 결과는 Table 2와 Fig. 4에 나타내었다. Fig. 4의 a, b, c는 75bar 압력 하에서 온도를 313.15, 333.15, 353.15 K로 상승시키면서 실험한 결과이다. 온도가 증가함에 따라 입자의 크기가 커지는 경향을 나타냈다. d, e, f의 경우도 같은 결과를 보였다.

### 3.3 용액의 유량에 따른 변화

용액의 유량에 따른 변화는 온도(313 K), 압력(150 bar), CO<sub>2</sub>의 유량(2.8 kg/hr)을 고정시킨 상태에서 용액의 유량을 1.0, 1.5, 2.0 ml/min로 변화시켜가면서 실험을 수행하였다. 실험 결과는 Fig. 5에 나타내었다. 용액의 유량이 증가함에 따라 입자의 크기는 줄어드는 것을 확인하였다. Jasuja의 식[8]에 따르면 유량이 증가할수록 초기 액적의 크기가 작아진다. 유량이 증가할수록 입자의 크기가 작아지는 것은 초기 액적의 크기가 작아지기 때문으로 추정된다.

입자의 크기뿐만 아니라 입자의 모양 또한 많은 변화를 보였다. 용액 유량이 1.0 ml/min 일 때는 아세트아미노펜 입자의 모양이 바늘과 같은 형태를 나타냈고, 2.0 ml/min 일 때는 판형을 보였으며, 1.5 ml/min일 때는 바늘 형태와 판형의 중간형태를 나타냈다.

Table 2. The precipitation conditions for temperature change

Fig. No.	T (K)	P (bar)	Solution flow rate (ml/min)	CO <sub>2</sub> flow rate (kg/min)
4a	313	75	1	2.4
4b	333	75	1	2.4
4c	353	75	1	2.4
4d	313	125	1	2.4
4e	333	125	1	2.4
4f	353	125	1	2.4

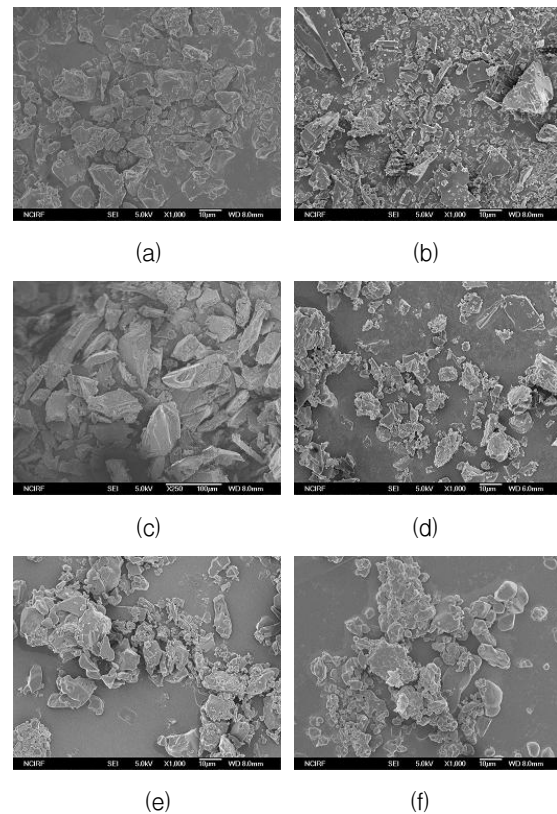


Fig. 4. SEM images of acetaminophen: (a) 313 K, 75 bar, (b) 333 K, 75 bar, (c) 353 K, 75 bar, (d) 313 K, 125 bar, (e) 333 K, 125 bar, (f) 353 K, 125 bar

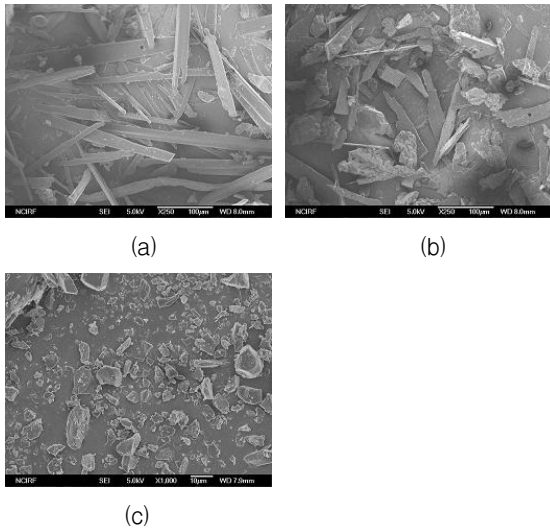


Fig. 5. SEM images of acetaminophen: a) 1.0 ml/min, b) 1.5 ml/min, c) 2.0 ml/min as solution flow rate

### 3.4 CO<sub>2</sub>의 유량에 따른 변화

CO<sub>2</sub>의 유량에 따른 결과는 Fig. 6에 나타내었다. CO<sub>2</sub>의 유량을 제외한 나머지 변수들은 온도(313 K), 압력(150 bar), 그리고 용액의 유량(1.5 ml/min)을 고정시키고 CO<sub>2</sub>의 유량은 2.4, 2.8, 3.2 kg/hr으로 변화시키면서 관찰해 보았다. Fig. 6을 보면 따라 입자의 크기와 모양이 급격하게 변함을 알 수 있었다. CO<sub>2</sub>의 유량이 증가함에 따라 입자의 크기는 증가하는 경향을 보였다. CO<sub>2</sub>의 유량이 2.4, 2.8, 3.2kg/hr인 경우일 때 각각 입자의 모양이 판형, 바늘, 그리고 입방체 구조와 같은 형태를 보였다. 따라서 CO<sub>2</sub>의 유량을 변화시킴으로써 원하는 형상의 입자를 얻을 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

## 4. 결론

아세트아미노펜 미세입자를 SEDS 공정을 통해서 성공적으로 제조하였다. 압력은 높을수록, 온도는 낮을수록 작은 입자를 얻을 수 있었다. 용액의 유량은 증가할수록 입자의 크기는 증가하였고 입자의 형태는 바늘형태에서 판형으로 변화하였다. 또한 CO<sub>2</sub>의 유량이 증가함에 따라도 입자의 모양이 변하는 것을 확인하였다.

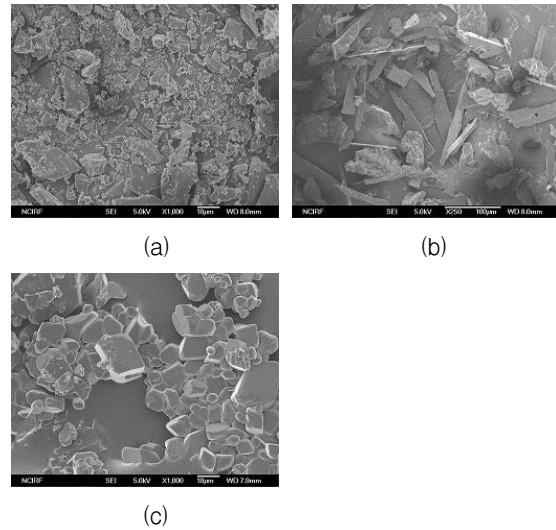


Fig. 6. SEM images of acetaminophen: a) 2.4 kg/hr, b) 2.8 kg/hr, c) 3.2 kg/hr as CO<sub>2</sub> flow rate

## 감사

본 연구는 교육인적자원부의 BK21 사업의 지원으로 수행되었습니다. 연구비 지원에 감사드립니다.

## 참고문헌

- [ 1 ] Gallagher, P. M., Coffey, M. P., Krukoni, V. J., Hillstorm, W. W. : 'Gas anti-solvent recrystallization of RDX: formation of ultra fine particles of a difficult-to-comminute explosive', J. Supercrit. Fluid, 5, 130 (1992).
- [ 2 ] Bleich, J., Müller, B. W., Waßmus, W. : 'Aerosol solvent extraction system - a new microparticle production', Int. J. Pharm., 97, 111 (1993).
- [ 3 ] Hanna, M. York, P. : Patent WO 95/01221
- [ 4 ] Wubbolts, F. E., Bruinsma, O. S. L., van Rosmalen, G. M. : 'Dry-spraying of ascorbic acid or acetaminophen solution with supercritical carbon dioxide', J. Crystal Growths, 198/199, 767 (1999).
- [ 5 ] Shekunov, B. Yu., Hanna, M., York, P. : 'Crystallization process in turbulent

- supercritical flows', *J. Crystal Growths*, 198/199, 1345 (1999).
- [ 6] Bristow, S., Shekunov, T., Shekunov, B. Yu., York, P. : 'Analysis of the supersaturation and precipitation process with supercritical CO<sub>2</sub>', *J. Supercrit. Fluid*, 21, 257 (2001).
- [ 7] Kalogiannis, K., Lambrou, Ch., Lee, Y.-W. Panayiotou, C. : 'Paracetamol micronization by precipitation with the SAS/SEDS process: influence of process parameters', *Proceedings of the 6th International Symposium on Supercritical Fluids*, Versailles, France (2003).
- [ 8] Jasuja, A. : 'Airblast atomization of alternative liquid petroleum fuels under high-pressure conditions', *Trans. Am. Soc. Mech. Eng.* 103, 514 (1981).