



저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#) 

공 학 석 사 학 위 논 문

초임계 이산화탄소 RESOLV
공정을 이용한 PAc- β -CD의
미립화



2015년 2월

부 경 대 학 교 대 학 원

이미지시스템공학과

장 민 기

공 학 석 사 학 위 논 문

초임계 이산화탄소 RESOLV
공정을 이용한 PAc- β -CD의
미립화

지도교수 임 권 택

이 논문을 공학석사 학위논문으로 제출함.

2015년 2월

부 경 대 학 교 대 학 원

이미지시스템공학과

장 민 기

장민기의 공학석사 학위논문을 인준함.

2015년 2월



주 심 이학박사 정 연 태 (인)

위 원 공학박사 김 용 현 (인)

위 원 이학박사 임 권 택 (인)

목 차

목차	i
List of Figures	iii
List of Tables	iv
Abstract	v
I. 서 론	1
II. 이론적 배경	6
2.1 초임계 유체	6
2.2 초임계 이산화탄소	6
2.3 초임계 결정화	9
2.3.1 RESS	9
2.3.2 GAS	11
2.3.3 PGSS	11
2.3.4 RPSS	12
2.4 RESOLV	12
2.5 PAc- β -CD(peracylated- β -cyclodextrin).....	13
2.6 OMP(Omeprazole).....	13
2.7 Drug Delivery.....	14
III. 실험	15

3.1 시 약	15
3.2 실험장치	15
3.3 실험방법	17
3.4 분석방법	17
IV. 결 과	18
4.1 PAc-β-CD의 결정	18
4.2 모세관의 변화	23
4.2.1 모세관의 길이	23
4.2.2 모세관의 직경	26
4.3 압력의 변화	29
4.4 계면활성제의 변화	31
4.5 Drug(omeprazole)	34
V. 결 론	36
VI. 참고문헌	37

List of Figure

Fig. 1 Structure of PAc- β -CD(peracylated- β -cyclo dextrin).....	4
Fig. 2 Space filling model of β -cyclodextrin.....	4
Fig. 3 Chemical structure of the three main types of cyclodextrins	5
Fig. 4 structure of Omeprazole.....	5
Fig. 5 Phase diagram of a pure substance. Shown temperature and pressure values are those of pure carbon dioxide.....	8
Fig. 6 the basic principles of the RESS process	10
Fig. 7 enantiomers of omeprazole.....	14
Fig. 8 Experimental setup for PAc- β -CD concentration by scCO ₂ process.....	16
Fig. 9 PAc- β -CD.....	19
Fig. 10 PAc- β -CD concentration by scCO ₂	20
Fig. 11 Ketoprofen + PAc- β -CD concentration by scCO ₂	21
Fig. 12 Omeprazole + PAc- β -CD concentration by scCO ₂	22
Fig. 13 50 μ m 40mm L/D=800.....	24
Fig. 14 50 μ m 20mm L/D=400.....	24
Fig. 15 50 μ m 10mm L/D=200.....	25
Fig. 16 50 μ m 5mm L/D=100.....	25

Fig. 17 25 μ m 20mm L/D=800	27
Fig. 18 50 μ m 20mm L/D=400	27
Fig. 19 100 μ m 20mm L/D=200	28
Fig. 20 150 μ m 20mm L/D=133.33	28
Fig. 21 50 μ m 20mm 345bar L/D=400	30
Fig. 22 50 μ m 20mm 200bar L/D=400	30
Fig. 23 SDS	32
Fig. 24 SDBS	32
Fig. 25 NaCl	33
Fig. 26 Ethylene glycol	33
Fig. 27 compare color of omeprazole	35

List of Tables

Table 1. Critical conditions for various solvents	7
Table 2. 모세관의 길이변화 실험조건	21
Table 3. 모세관의 직경변화 실험조건	24
Table 4. 압력 변화 실험조건	27
Table 5. 계면활성제 변화 실험조건	29
Table 6. Drug Including 실험조건	32

Fine particles of PAc- β -CD(triacetyl- β -cyclodextrin) using rapid expansion of a supercritical solution into a liquid solvent (RESOLV)

Min Ki Jang

Department of Image System Engineering, The Graduate School,
Pukyong National University

Abstract

Peracetylated cyclodextrin (PAc- β -CD) is dissolved in a supercritical fluid to form ultra fine particle, followed by the rapid expansion of the solution into a liquid solvent through the nozzle of the injection. To create a particle by an unconventional method via RESOLV by expanding the material is rapidly dissolved in the supercritical fluid containing the surfactant solution with external pressure active agent solution, a method of rapid expansion into the water mainly. PAc- β -CD was inserted in the internal high-pressure reactor under pressure using a high pressure syringe pump and the mixture was stirred and maintained for 45 °C using an agitator. PAc- β -CD of the resulting fluid through a capillary of 50 ~ 150 μm constant discharge aperture quickly with the aqueous phase containing a surfactant to prepare ultrafine particles. Second was to measure the size of the fine particles as a result of 0.7 ~ 3.0 μm observed using SEM and DLS. The results were evaluated according to the length and diameter of the capillary as well as variation of the surface agent, pressure, and the particles for a variety of experimental conditions.

I. 서론

초임계 유체(Supercritical fluid)를 이용한 미립자 제조 방법은 고압을 이용하여 초임계 유체 생성물의 수율과 순도에 영향을 적게 받게 된다. 또한 압력이나 온도의 변화로 입자의 크기와 분포도를 조절할 수 있는 장점이 있으며 초임계 공정만이 가지는 특징 중에 하나이다[1].

초임계 유체를 이용하여 입자를 만드는 기술은 여러 가지 유체와 여러 가지 공정이 있으며 그 공정으로는 크게 4가지로 구분할 수 있다. RESS(RESOLV), GAS, PGSS, RPSS는 각각 Solvent로 사용되는 유체를 어떻게 이용하는가에 따라서 분류되며 본 연구에서는 그 중 초임계 유체에 용해된 물질을 급속 팽창함으로써 미립자를 만드는 통상적인 방법인 RESOLV(Rapid expansion of a supercritical solution into a liquid solvent)를 이용하였다. RESOLV방법은 가압된 초임계 용액을 계면활성제(Surfactant)가 포함된 외부용액에 급속 팽창하는 방식이다. 외부용액은 주로 물이 사용되며 물에 다양한 계면활성제들이 사용 될 수 있다. RESOLV 공정은 RESS 공정을 응용한 방법으로 RESS의 단점을 보완하는 공정이며 RESS 공정에 의해 얻어진 입자에 비해 더 작은 입자를 얻을 수 있다. 그러나 외부용액 내에서 미립자의 응집이 일어나기도 하며 RESOLV 공정으로 만들어진 입자는 크기, 형태, 분산성에 대하여 변수를 가지고 있다. 따라서 잘 분산된 입자를 만들어내는 것이 목표이다[2].

PAC- β -CD(peracetylated- β -cyclo dextrin)(Fig. 1)는 최근 Drug Delivery

기술의 Carrier로 물에 녹지 않으며 링에 가까운 원통 형태의 구조를 형성한다(Fig. 2). CD는 천연 구조로 α , β , γ 형태가 있다(Fig. 3). 6개 이상의 α -D-glucopyranoside에 의해 만들어지며 6, 7, 8, 9의 개수에 따라 α , β , γ , δ 로 구분된다. 그중 β -CD는 원통 내부의 크기가 약물이 들어가기에 가장 적합한 공간을 가지고 있다. 그렇기 때문에 다양한 약물들이 복합체가 될 수 있으며 특히 PAc- β -CD를 주목해 연구하였다. PAc- β -CD는 일반적인 β -CD와 달리 물에 녹는 특성을 가지고 있으며 그 이유는 peracetylated(triacetyl)에 달린 3개의 아세틸기에 의해 물에 용해된다.

최근 초임계 유체를 이용한 기술을 식품, 의학, 화학공정에 많이 이용되고 있으며 특히 이산화탄소 유체가 화학공정에 많이 쓰이고 있다. 유독성의 유기 용매를 대체할 수 있는 이산화탄소 유체는 무독성, 저가이며 생산물을 회수하기 용이하다. 이런 이산화탄소 유체를 이용하여 최근 약물과 β -CD(β -cyclodextrin)의 복합체를 만들고 있으며 특히 물에 녹는 약물중의 하나인 몰시도민(molsidomine)과 이산화탄소 유체에 녹는 PAc- β -CD(peracetylated- β -cyclo dextrin)이 쓰이고 있다[3]. Drug Delivery로 사용되는 PAc- β -CD는 carrier로 약물을 필요한 곳까지 운반하는 역할을 한다. Drug Delivery는 효율적인 약물 투여방식으로 경제적이며 보다 효과적이기 때문에 많은 연구가 되어져 왔으며 현재는 단순히 약물을 운반하는 것뿐만 아니라 Drug Delivery에 관련된 모든 것을 포괄하는 의미로 쓰이고 있다.

본 연구에서는 초임계 유체로 적합한 이산화탄소와 미립자 제조방법중 하나인 RESOLV를 사용하여 계면활성제의 변화, 압력의 변화, 모세관의 길이와

직경에 따라 미립자의 크기가 어떻게 변하는지 그리고 PAc- β -CD에 적합한 OMP(Omeprazole)(Fig. 4)약물을 사용하여 최적화된 RESOLV공정으로 Drug Delivery로 사용될 수 있는지 가능성을 확인하였다.



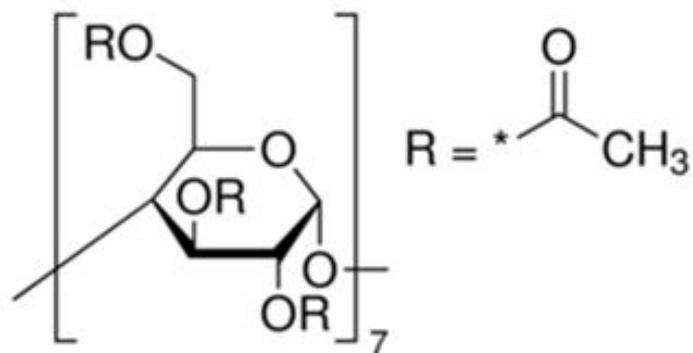


Fig. 1 Structure of Pac- β -CD(peracetylated- β -cyclo dextrin)

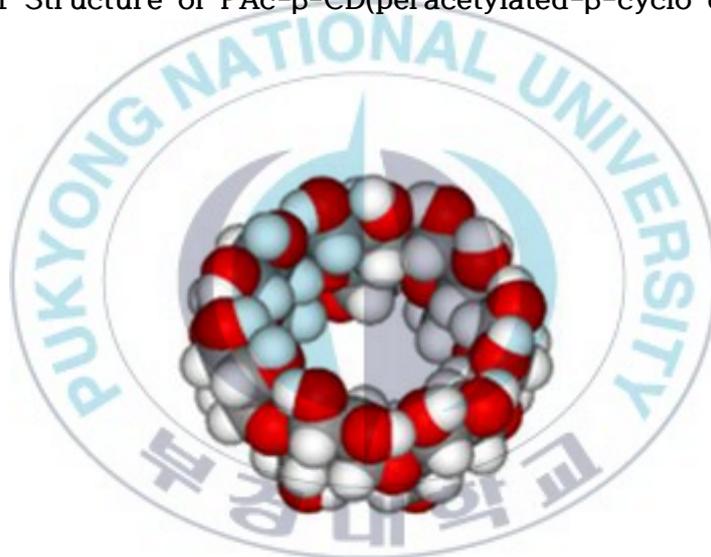


Fig. 2 Space filling model of β -cyclodextrin

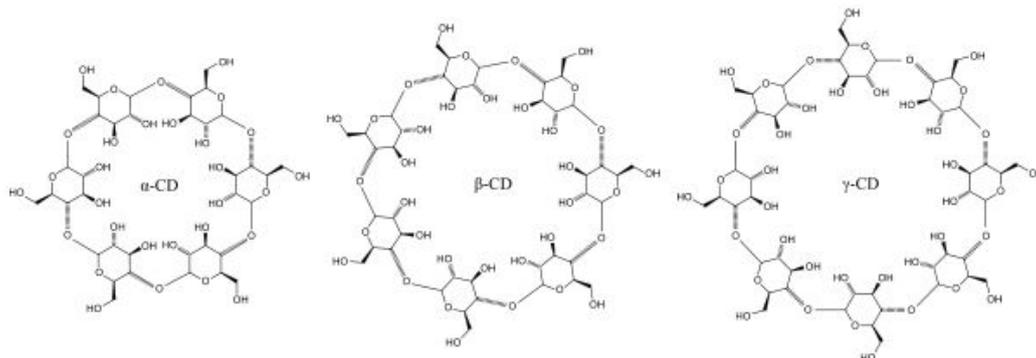


Fig. 3 Chemical structure of the three main types of cyclodextrins

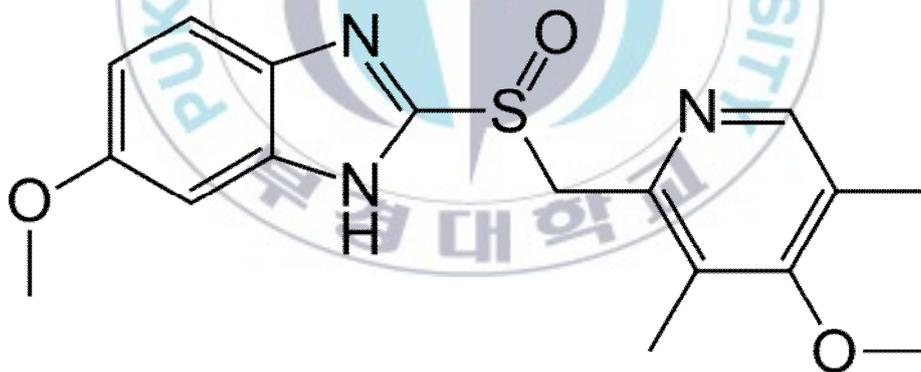


Fig. 4 structure of Omeprazole

II. 이론적 배경

2.1 초임계 유체(Supercritical fluid)

일반적인 온도와 압력에서 기체와 액체가 되는 물질이 임계점에 이르러 일정한 온도와 압력을 가지게 되면 증발되지 않고 기체와 액체를 구별할 수 없는 물질의 상태를 말한다. 초임계 유체는 온도가 증가하면 기체의 성질에 가까워지고 압력이 증가하면 밀도가 커지게 되어 액체의 성질을 띠게 된다. 이처럼 분자의 밀도 변화가 큰 것이 특징이며 밀도가 액체에 가깝지만 또한 점성도가 낮아 기체에 가깝다. 확산이 빨라 열전도성이 물만큼 높으며 이런 특징은 화학반응에 아주 유용하다. 용매로 사용할 경우 용질 주변의 용매 농도가 극히 높아지는 특이한 성질을 나타낸다. 대표적인 초임계 유체는 이산화탄소가 있으며 그밖에 다양한 물질들이 유체로 사용된다.(Table 1.)[4]

2.2 초임계 이산화탄소

임계조건(31.1°C, 73.8bar)이 비교적 낮아 쉽게 초임계상태를 만들 수 있으므로 초임계 유체의 대표적인 물질이라고 할 수 있다(Fig. 5). 특히 무독성, 불연성, 친환경적인 특징을 가지고 있으며 여러 화학공정에서 쉽게 얻을 수 있으므로 저렴하다. 이산화탄소는 안정된 분자 구조를 가지므로 인화성이 없어 누출되어도 폭발과 같은 안전상의 위험성이 없는 장점을 가지고 있다.[4]

Table 1. Critical conditions for various solvents.

Solvents	Critical temperature[°C]	critical pressure[bar]
Carbon Dioxide	31.1	73.8
Ethane	32.2	48.8
Ethylene	9.3	50.4
Propane	96.7	42.5
Propylene	91.9	46.2
Cyclohexane	280.3	40.7
Isopropanol	235.2	47.6
Benzene	289.0	48.9
Toluene	318.6	41.1
p-Xylene	343.1	35.2
Chlorotrifluoromethane	28.9	39.2
Trichlorofluoromethane	198.1	44.1
Ammonia	132.5	112.8
Water	374.2	220.5

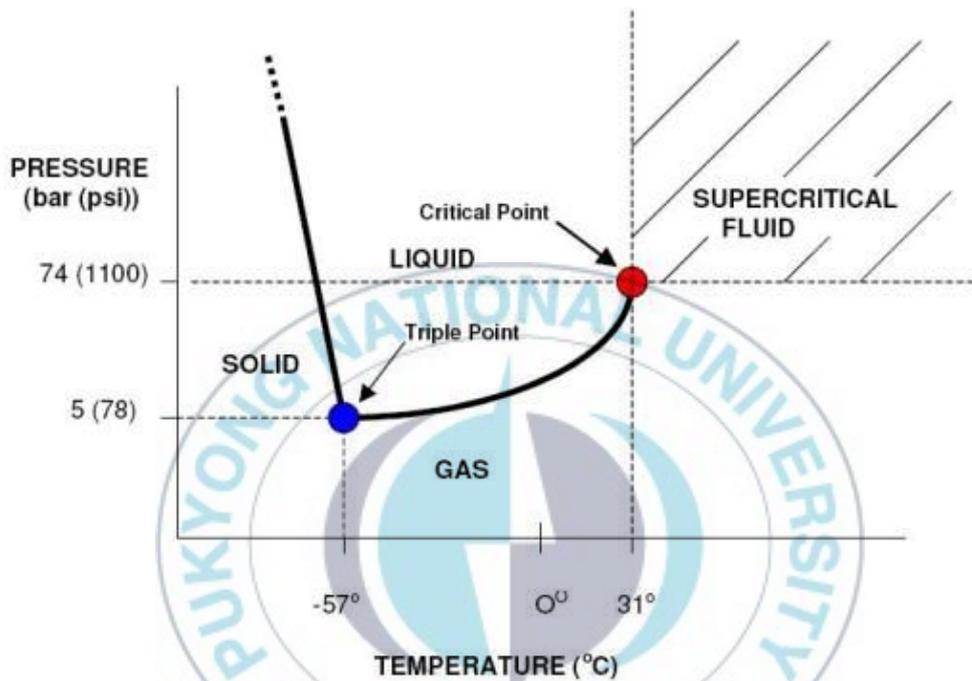


Fig. 5 Phase diagram of a pure substance. Shown temperature and pressure values are those of pure carbon dioxide.

2.3 초임계 결정화

초임계 유체를 이용한 미립자 제조방법은 다른 공정에 비하여 입자 내에 독성용매나 계면활성제가 없어 여러 분야에 널리 사용되고 있다. 1879년 Royal Society of London 회의에서 Hannay와 Hogarth이 발표한 논문에서 초임계 유체를 이용한 입자 제조에 대해 알려졌다[5]. 초임계를 이용한 입자 제조 방법에는 크게 4가지 종류의 공정으로 나누어진다.

- (1) RESS (Rapid expansion of supercritical solutions)
- (2) GAS (Gas anti-solvent), SAS (Supercritical antisolvent process), ASES (Aerosol solvent extraction system), SEDS (Solution enhanced dispersion by supercritical Fluids)
- (3) PGSS (Particle from gas-saturated solutions)
- (4) RPSS (Reactive precipitation in supercritical solution)

총 4가지 공정 중 본 논문에서 연구 중인 RESOLV공정은 RESS공정을 기반으로 응용된 공정이다.

2.3.1 RESS (Rapid expansion of supercritical solutions)

초임계유체를 이용한 급속 팽창 방식의 입자 형성방법은 유망한 기술이다. 그 이유는 액체 유기용매를 사용하지 않으며 높지 않은 온도에서 진행되며 최종 생성물의 순도까지 높은 기술이기 때문이다[6].

용질을 초임계 유체에 용해시켜 일정 시간 방치한 후 Nozzle을 통하여 분사하면 급속히 팽창되면서 가스 상태로 변하게 되는데 이때 용질이 용해력을 잃

어 과포화상태가 되면 석출되어 나오게 되는 방식이다(Fig. 6)[7].

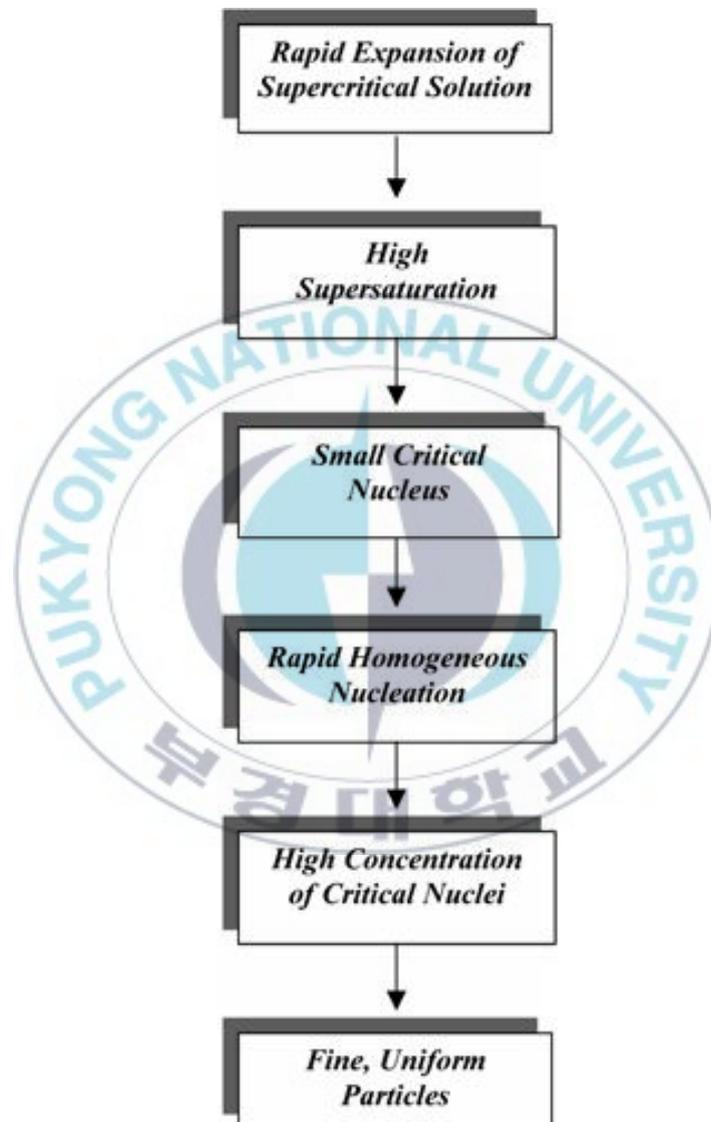


Fig. 6 the basic principles of the RESS process

2.3.2 GAS (Gas anti-solvent), SAS (Supercritical antisolvent process), ASES (Aerosol solvent extraction system), SEDS (Solution enhanced dispersion by supercritical Fluids)

GAS와 SAS는 초임계 유체에 대하여 용질의 용해도가 매우 낮을 경우에 사용하는 공정으로 용질을 먼저 다른 용매에 녹인 후 이를 antisolvent인 초임계유체와 혼합함으로써 용매의 용해력을 급격히 저하시키는 재결정법 공정이다. 용질이 녹은 용매를 고압반응기에 먼저 채운 후 초임계유체를 주입하는 방식으로 효과적인 혼합을 위하여 초임계 유체는 바닥으로 도입한다.

ASES는 초임계 유체를 연속적으로 반응기 내부에 흐르게 한 다음 노즐을 통하여 용질이 녹아있는 용매를 분사시키는 방법으로 더 높은 과포화상태를 만들어 입자의 크기가 매우 작고 입자분포도가 좁게 나타난다. SEDS 공정은 ASES와 흡사하나 흐르는 초임계유체가 용매가 나오는 노즐을 감싸는 형태로 기계적으로 분산시키는 역할을 증대시키는 공정이다.

2.3.3 PGSS (Particle from gas-saturated solutions)

초임계 유체 속에 액체나 고체가 잘 녹아들어가는 특징을 이용한 공정이다. 현탁용액이나 용융액에 초임계 유체를 녹여서 가스-포화용액을 만든 후 노즐을 통하여 분사시키는 방식이다.

2.3.4 RPSS (Reactive precipitation in supercritical solution)

금속산화물의 나노입자를 제조하는 기술로서 초임계수를 antisolvent로 이용하여 반응과 동시에 침전이 일어난다. 용매에 반응물이 녹아 반응기로 주입되면 반응 중간 생성물이 초임계수에 녹지않아 석출되어 결정화가 이루어지는 공정이다.

2.4 RESOLV(Rapid expansion of a supercritical solution into a liquid solvent or liquid solution)

RESS공정을 응용한 공정으로써 용질이 용해된 유체를 계면활성제가 포함된 외부용액(liquid solvent)에 급속 팽창시키는 방법으로 외부용액은 주로 물이 사용된다[8,9]. 외부용액에 급속 팽창하는 방식을 제외하고 모든 공정은 같으며 외부용액을 이용하는 이유는 RESS의 단점을 보완하기 위함이며 다음과 같다[3].

RESS의 경우 특정 장소에 급속 팽창하여 생성물을 얻을 때 얻어진 생성물들의 응집으로 인해 미립자의 생성을 방해하게 된다. 반면 RESOLV방식은 입자들이 생성되면서 solution에 녹아 들어가기 때문에 응집을 막을 수 있다. 또한 RESS의 경우 나노 급의 미세한 입자들이 분사되면서 날아 가버려 사라지는 현상이 발생하는데 이는 수율과 관련이 있다. RESOLV의 경우 solution 내부에서 분사되므로 생성물이 solution에 갇히게 되어 수율을 높일 수 있다 [4].

2.5 PAc-β-CD(peracetylated-β-cyclodextrin)

Cyclodextrin은 전분으로부터 만들어지며 음식, 의학, 약물운반, 화학산업, 농학, 환경공학에 사용된다. 6개 이상의 α-D-glucopyranoside에 의해 만들어지며 6, 7, 8, 9의 개수에 따라 α, β, γ, δ로 구분된다. 5개 이하는 자연적이지 않은 상태이다. 전형적인 Cyclodextrin은 링에 가까운 원통 형태의 구조를 형성한다.

α (alpha)-cyclodextrin: 6-membered sugar ring molecule

β (beta)-cyclodextrin: 7-membered sugar ring molecule

γ (gamma)-cyclodextrin: 8-membered sugar ring molecule

α-CD, γ-CD는 식품 산업에 이용되고 있으며 특히 α-CD는 수용성 섬유이기 때문에 상업용 식품에 많이 사용되고 있다.

2.6 OMP(Omeprazole)

의약품으로서 소화성궤양용제로 사용되고 있으며 1989년에 처음 판매된 약물이다. 황이 포함되어 있고 피라미드 구조에서 거울상 이성질체를 가지고 있다(Fig. 7).

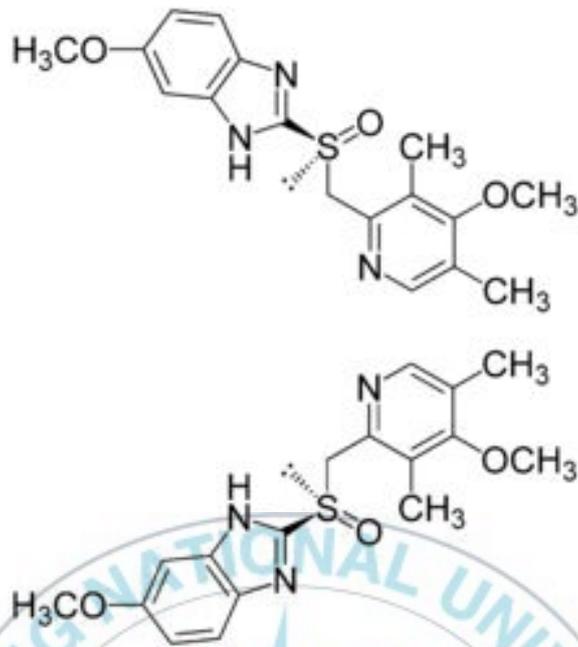


Fig. 7 enantiomers of omeprazole

2.7 Drug Delivery

약물 운반 방법, 제형, 기술, 시스템을 말하며 약물을 안전하게 치료하고자하는 곳까지 전달하는 기술을 말한다. 이는 원하는 위치의 타겟까지 운반됨으로써 제품의 효능 및 안전성뿐만 아니라 환자의 편의 및 적합성을 향상시킨다. 일반적으로 약물이 투여되는 경로는 입, 국소, 점막, 흡입을 통하여 주로 단백질, 항체, 백신, 유전자를 기반으로 한다. 그러나 이들은 효소분해에 노출되기 때문에 타겟까지 약물이 갈 수 없으며 치료효과가 더디게 되거나 치료되지 않을 수도 있어 투여량이 증가 할 수 있다. 약물 운반을 통하여 효율적인 치료가 가능하다[10].

Ⅲ. 실험

3.1 시 약

미립자 제조에 사용된 PAc- β -CD(2,3,6-triacetyl- β -cyclodextrin, $C_{84}H_{112}O_{56}$, Mw 2017.75 g/mol)는 Sigma-Aldrich에서 구입하여 사용하였고 이산화탄소는 고순도급(99.99%)을 사용하였다. 계면활성제는 Sodium dodecyl sulfate (SDS, >97%, JUNSEI), Sodium dodecylbenzenesulfonate (SDBS, >95%, TCI), NaCl(99.0%, SAMCHUN), Ethylene Glycol(99.0%, SAMCHUN)를 사용하였다.

3.2 실험장치

미립자 제조를 위한 이산화탄소 유체형성은 15cc의 고압 스테인리스 반응기를 이용하였고 뷰어 셀(sapphire quartz)을 이용하여 유체를 관찰할 수 있게 하였다. 고압 주사기 펌프 (ISCO PUMP 260D series)를 이용하여 반응기에 이산화탄소를 주입 하였다. 반응기는 워터펌프를 이용하여 45°C를 유지하였고 테프론으로 코팅된 마그네틱 바를 이용하여 교반하였다. 반응기에 연결된 라인인 히팅테이프를 이용하여 45°C를 유지하고 유체가 급속 팽창하는 vent라인은 65~70°C를 유지하였다Fig. 3[5]. 급속 팽창하는 vent라인 끝부분에 모세관을 연결하여 분사시켰다. 모세관의 길이는 5~40mm이고 직경은 50~150 μ m이다.

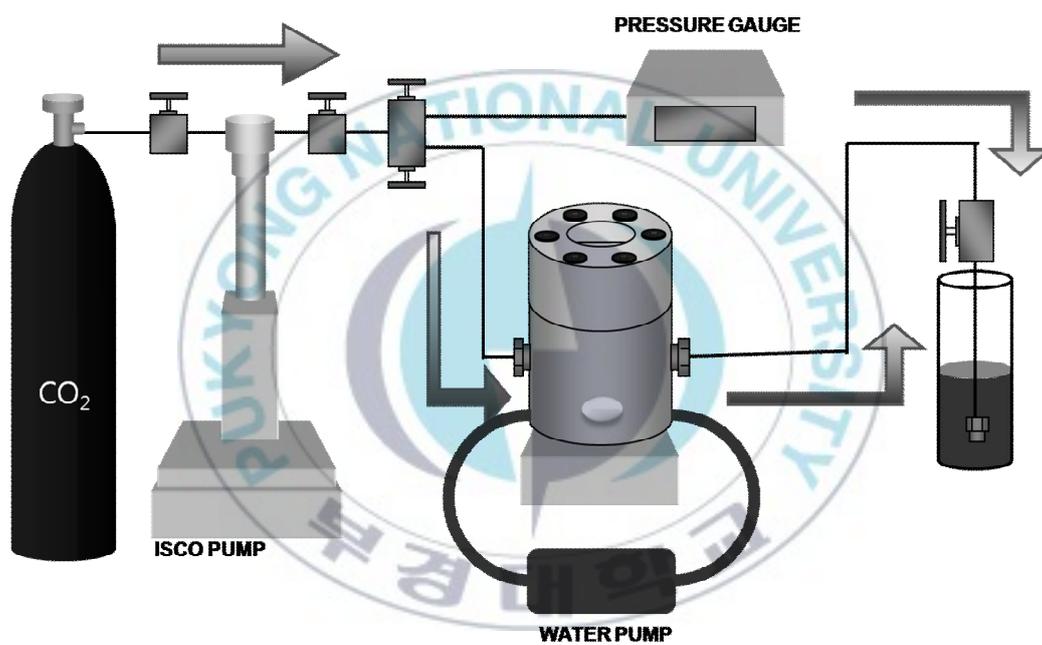


Fig. 8 Experimental setup for PAc-β-CD recrystallization by scCO₂ process.

3.3 실험방법

반응기에 0.1wt%의 PAc-CD를 넣고 고압 주사기 펌프를 이용하여 200Bar로 가압하고 워터펌프와 히팅테이프를 이용하여 45°C를 유지하였다. 마그네틱 바를 이용하여 2시간 교반한 후 vent라인의 끝 부분이 Receive solvents내부에 잠기게 하여 분사시켜 미립자를 얻었다.

3.4 분석방법

DLS(Dynamic Light Scattering)를 이용하여 입자의 크기와 분포도를 확인하였으며 receive solution의 종류에 따라 측정 조건 값을 조정하여 측정한다. 물일 경우 용질의 종류와 상관없이 물의 점도, 굴절률, 유전상수를 입력하여 측정하면 된다.

SEM(Scanning Electron Microscope)을 이용하여 입자의 크기와 모양을 측정하였다. 깨끗한 슬라이드 글라스에 미립자가 들어있는 receive solution을 몇 방울 떨어뜨린 후 진공오븐을 이용하여 24시간 건조시켰다.

IV. 결과

4.1 PAc- β -CD의 결정

PAc- β -CD(Fig. 9)는 결정성을 가지는 물질로 recrystallization 후 가늘고 길며 모서리가 날카로운 스틱모양(Fig. 10)의 결정성을 가졌다. 시간에 따라 결정 끼리 달라붙어 더 큰 입자를 형성하며 길이와 굵기가 같이 증가하였다. Ketoprofen과 함께 24h complexation했을 때 극 소수의 별모양(Fig. 11)을 관찰할 수 있었으며 Omeprazole과 함께 complexation했을 때 다른 형태의 결정을 얻었다(Fig. 12).



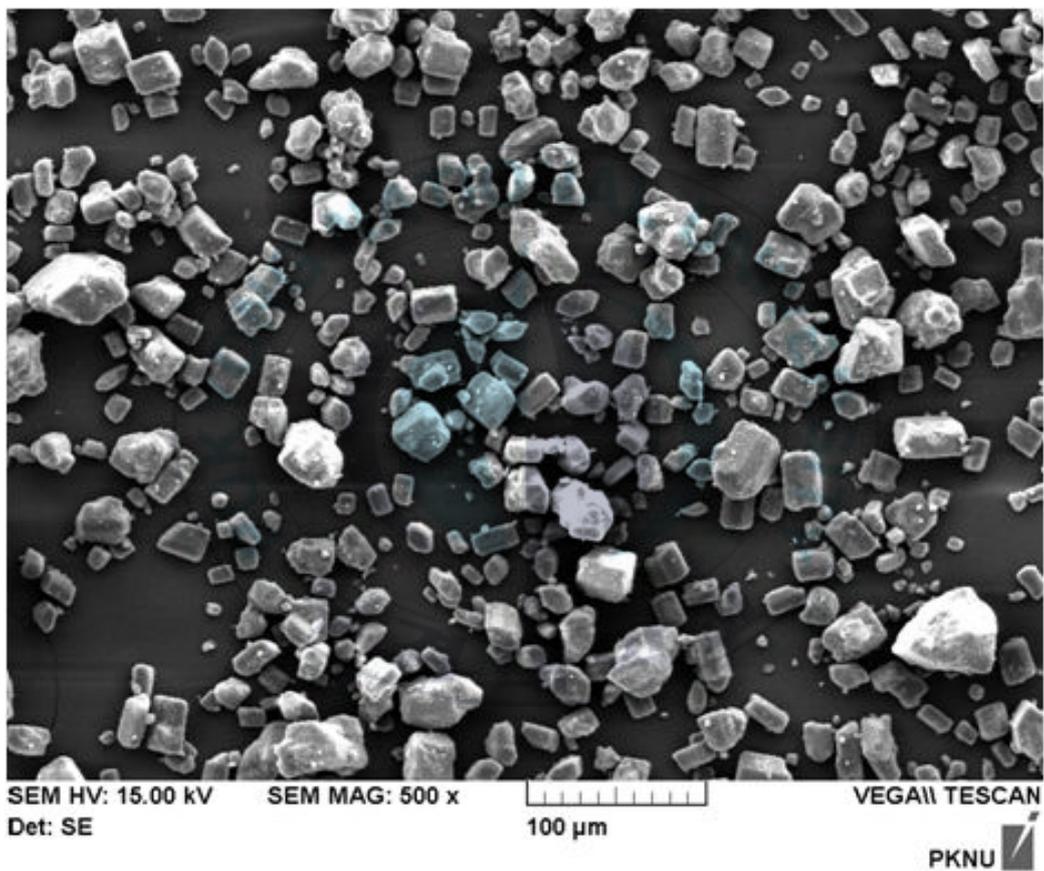


Fig. 9 PAc-β-CD

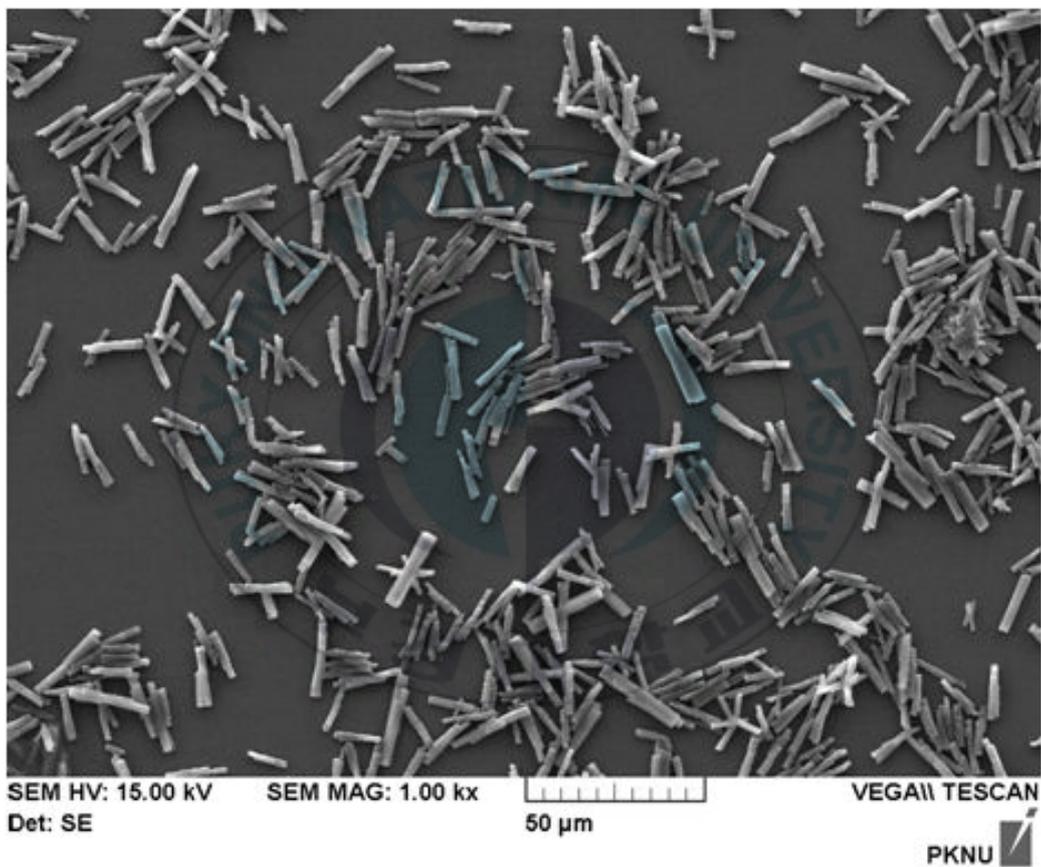


Fig. 10 PAc- β -CD recrystallization by scCO₂

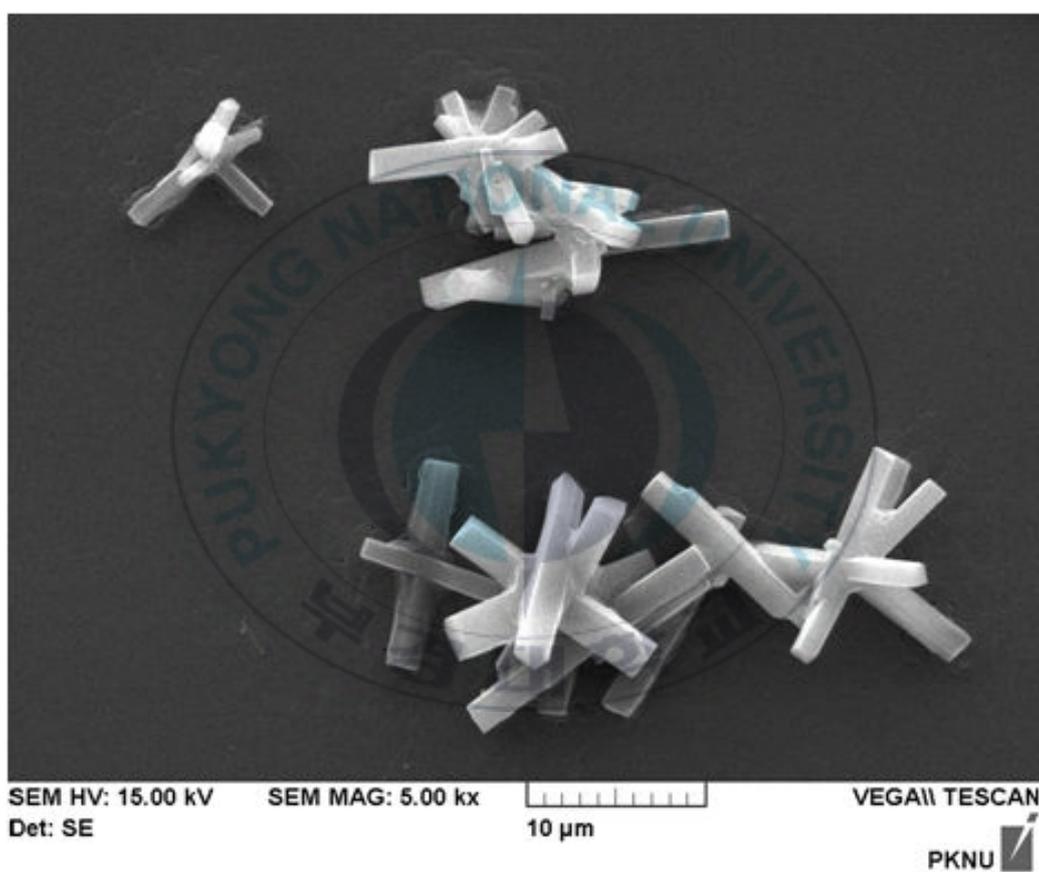


Fig. 12 Ketoprofen + PAC-β-CD complexation by scCO2

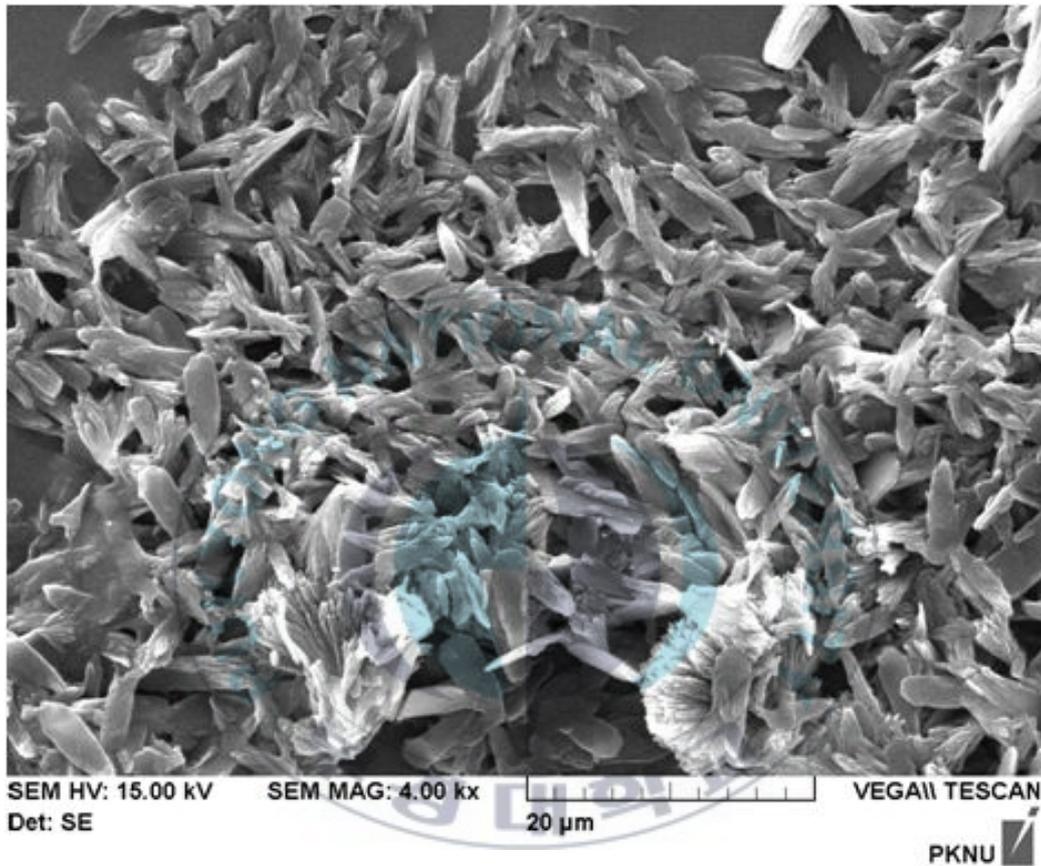


Fig. 12 Omeprazole + PAc-β-CD complexation by scCO₂

4.2 모세관의 변화

반응기에서 유체가 급속 팽창하여 나올 때 분사 끝의 모세관이 미립자 제조에 어떤 영향을 미치는지 연구하였으며 특히, 길이나 직경에 따라 미립자의 크기가 어떻게 변화하는지 연구하였다. 길이는 5~40mm, 직경은 50~150 μ m의 범위에서 실험을 진행하였다.

4.2.1 모세관의 길이

모세관의 길이는 5, 10, 20, 40mm이며 실험 조건은 다음과 같다(Table 2.).

Table 2. 모세관의 길이변화 실험조건

	모세관	온도(°C)	압력(bar)	농도(wt%)	Receive solvent
1	50 μ m 40mm	45	200	0.1	SDS
2	50 μ m 20mm	45	200	0.1	SDS
3	50 μ m 10mm	45	200	0.1	SDS
4	50 μ m 5mm	45	200	0.1	SDS

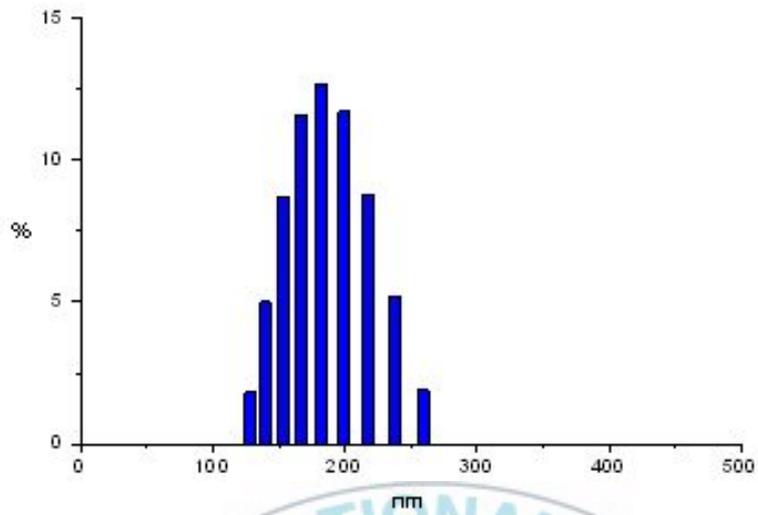


Fig. 13 50µm 40mm L/D=800

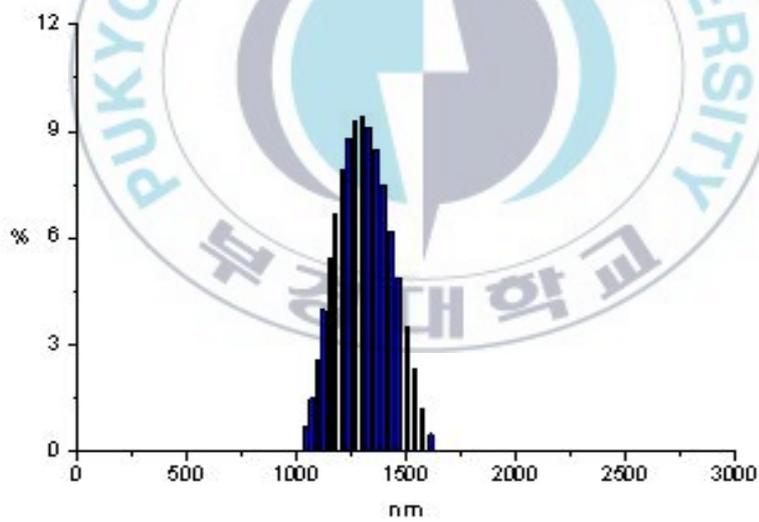


Fig. 14 50µm 20mm L/D=400

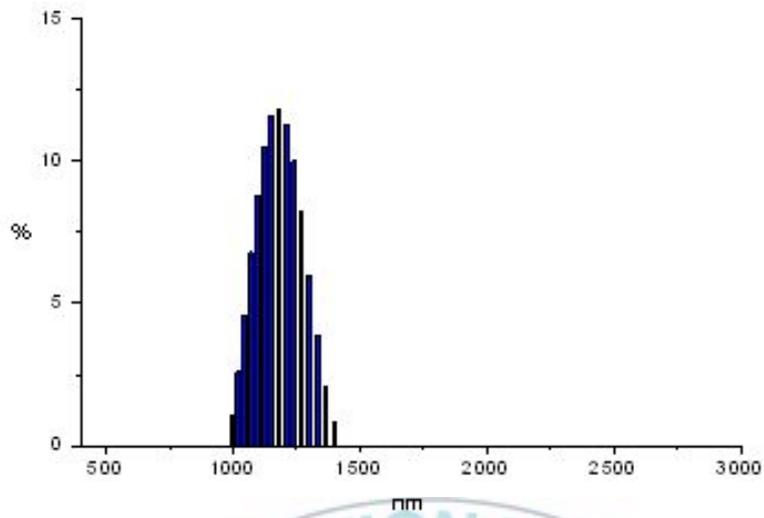


Fig. 15 50µm 10mm L/D=200

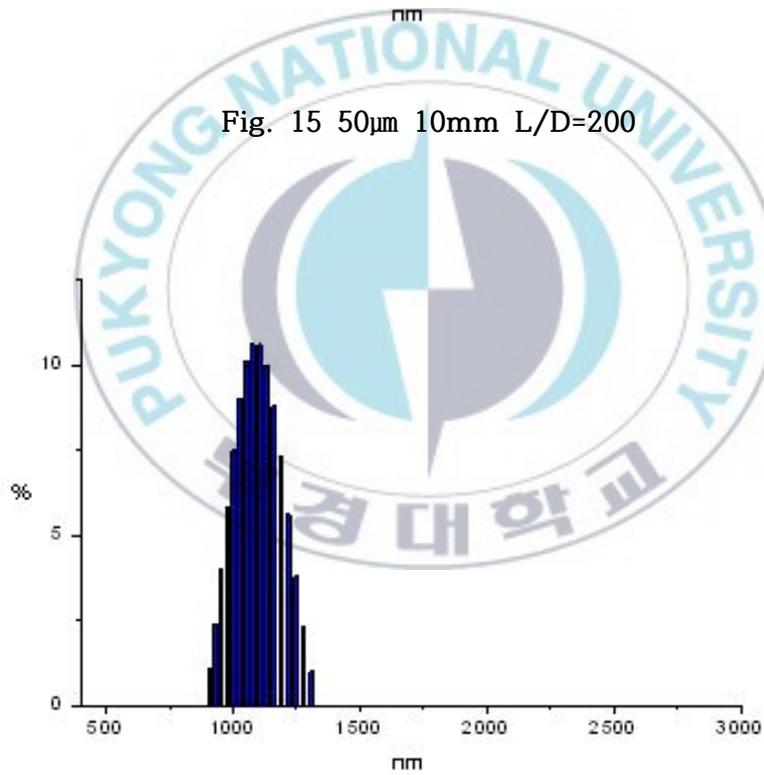


Fig. 16 50µm 5mm L/D=100

모세관의 길이에 따른 변화는 길이가 짧을수록 미립자의 크기가 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 가장 길었던 모세관의 미립자 크기가 상대적으로 10배가량 작게 나온 것은 분사 시 모세관의 막힘 현상으로 인해 소량의 미립자만 분사되어 나왔기 때문에 이와 같은 결과를 확인할 수 있었다. 일정 길이 이상의 모세관은 그에 상응하는 압력 이하에서 모세관이 막히는 현상이 나타났으며 길이와 요구 압력이 비례한다.

4.2.2 모세관의 직경

모세관의 직경은 25, 50, 100, 150 μ m이며 실험 조건은 다음과 같다(Table 3.).

Table 3. 모세관의 직경변화 실험조건

	모세관	온도($^{\circ}$ C)	압력(bar)	농도(wt%)	Receive solvent
1	25 μ m 20mm	45	200	0.1	SDS
2	50 μ m 20mm	45	200	0.1	SDS
3	100 μ m 20mm	45	200	0.1	SDS
4	150 μ m 20mm	45	200	0.1	SDS

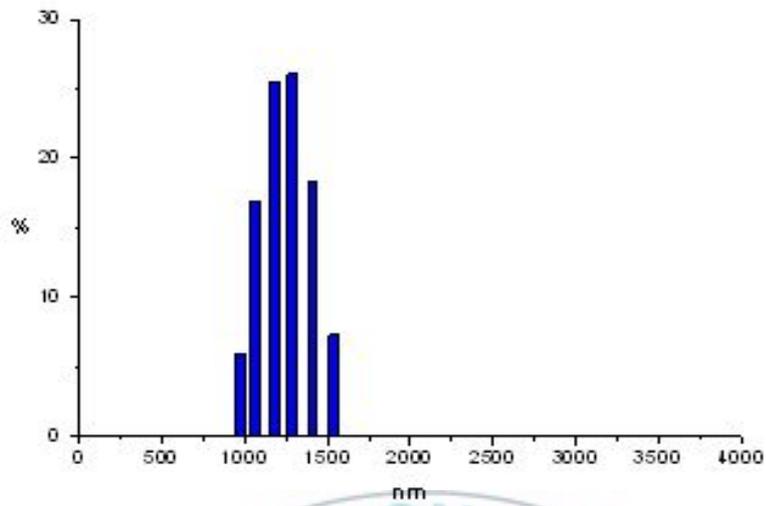


Fig. 17 25µm 20mm L/D=800

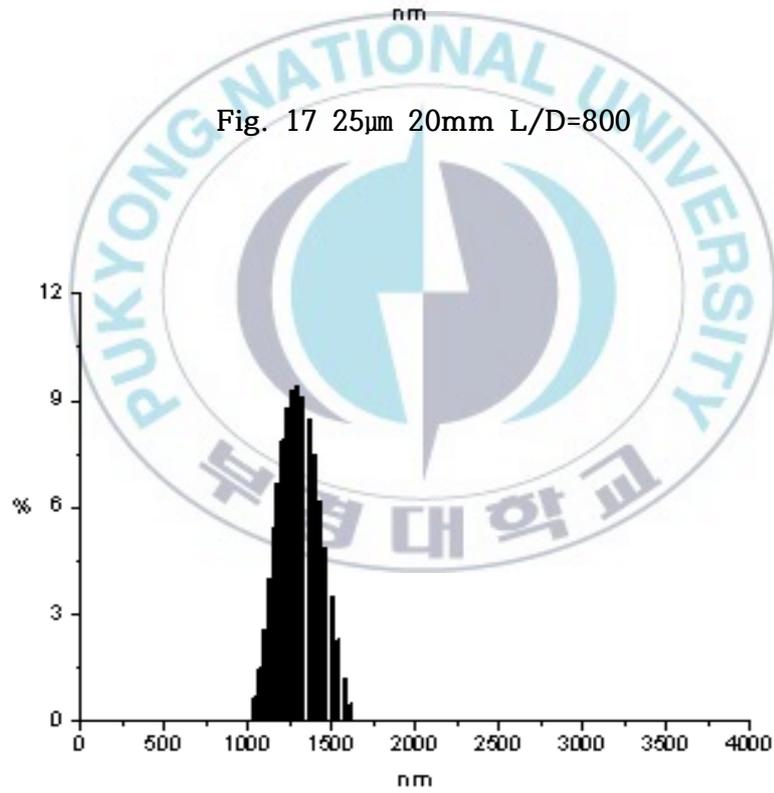


Fig. 18 50µm 20mm L/D=400

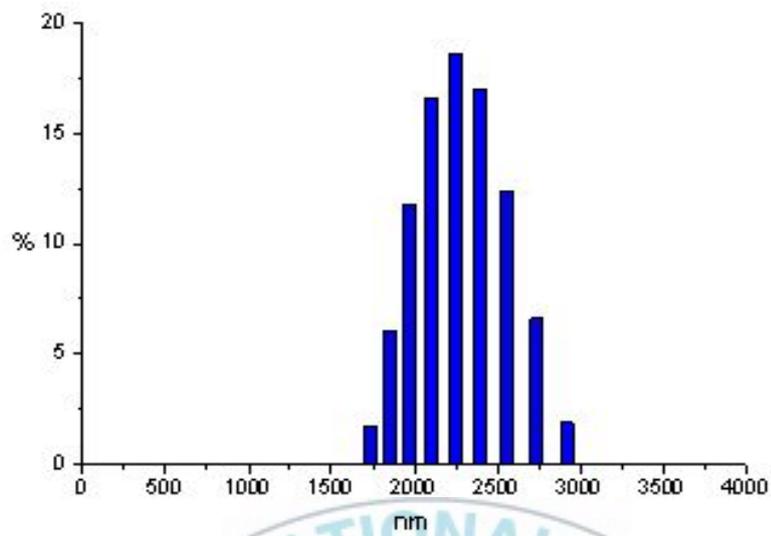


Fig. 19 100µm 20mm L/D=200

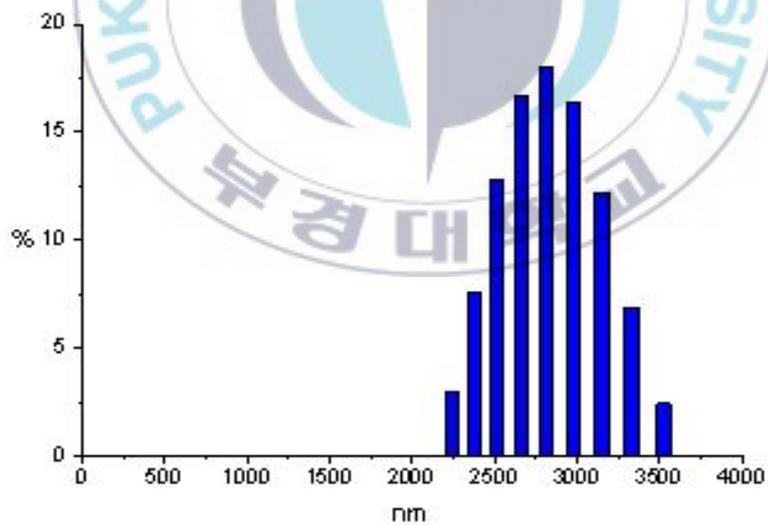


Fig. 20 150µm 20mm L/D=133.33

모세관의 직경에 따른 변화는 모세관의 직경이 작으면 작을 수로 조금 더 작은 미립자를 얻을 수 있으며 25 μ m에서 약간의 막힘 현상을 관찰할 수 있었으나 완벽하게 막히진 않았다. 50 μ m의 모세관의 경우 막힘 현상이 발생하지 않으면서 작은 미립자를 제조할 수 있다.

4.3 압력의 변화

압력은 200bar, 345bar이며 실험 조건은 다음과 같다(Table 4.).

Table 4. 압력 변화 실험조건

	모세관	온도(°C)	압력(bar)	농도(wt%)	Receive solvent
1	50 μ m 20mm	45	200	0.1	SDS
2	50 μ m 20mm	45	345	0.1	SDS

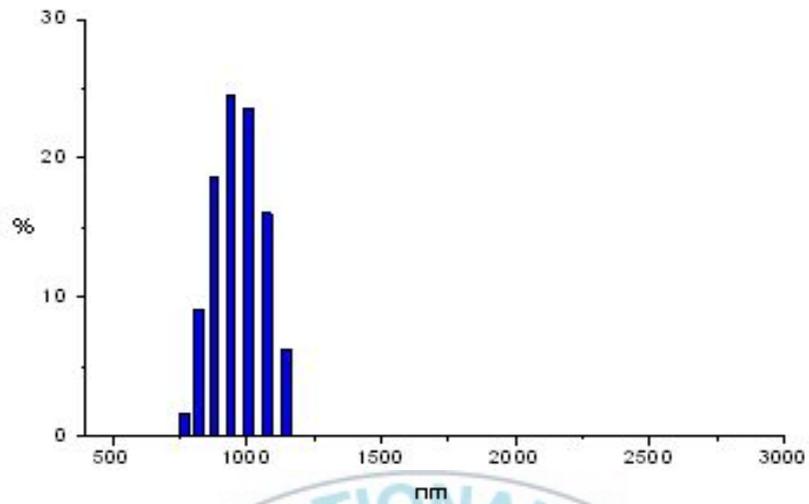


Fig. 21 50µm 20mm 345bar L/D=400

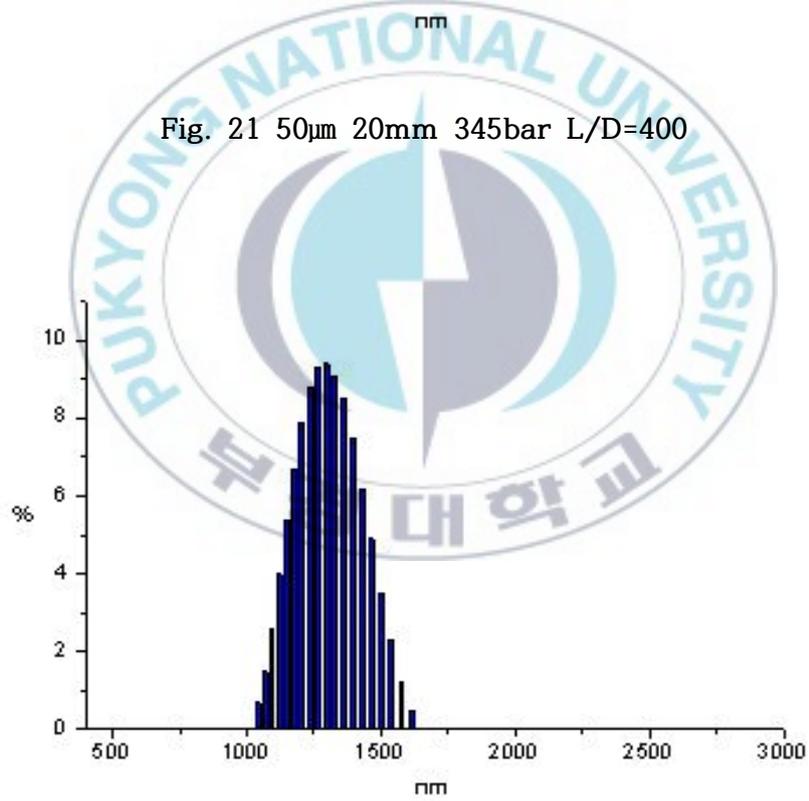


Fig. 22 50µm 20mm 200bar L/D=400

압력의 변화는 압력이 높을 때 미립자의 크기가 감소하는 것을 확인할 수 있었으며 그래프가 좁은 형태의 분포도를 얻을 수 있었으며 일정 압력 이하에서는 모세관이 막혀버리는 현상을 확인할 수 있었다.

4.4 계면활성제의 변화

SDS(Sodium dodecyl sulfate), SDBS(Sodium dodecylbenzenesulfonate), NaCl(Sodium chloride), Ethylene Glycol에 대하여 실험하였다. 실험 조건은 다음과 같다(Table 5.).

Table 5. 계면활성제 변화 실험조건

	모세관	온도(°C)	압력(bar)	농도(wt%)	Receive solvent
1	50µm 5mm	45	200	0.1	SDS
2	50µm 5mm	45	200	0.1	SDBS
3	50µm 5mm	45	200	0.1	NaCl
4	50µm 5mm	45	200	0.1	Ethylene Glycol (water, 1:1)

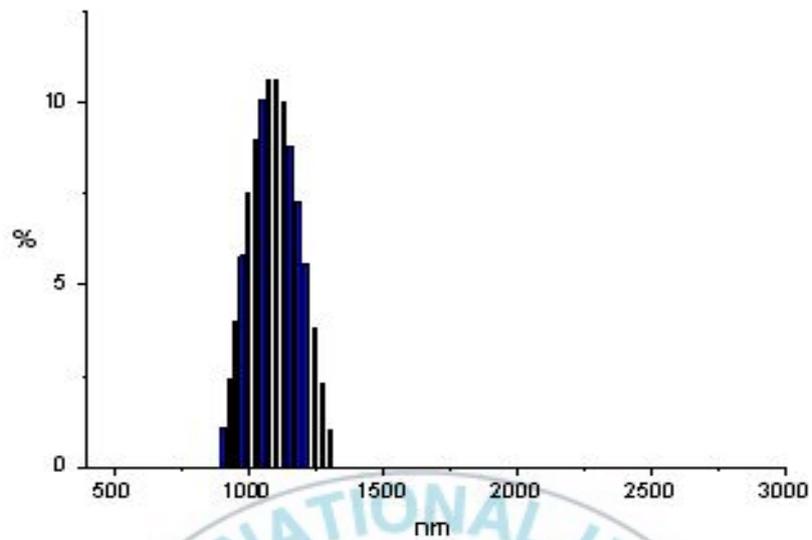


Fig. 23 SDS

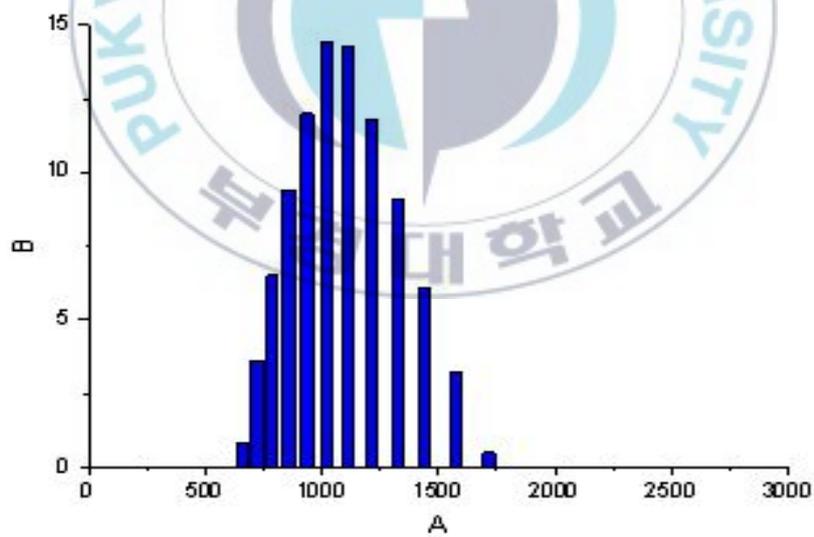


Fig. 24 SDBS

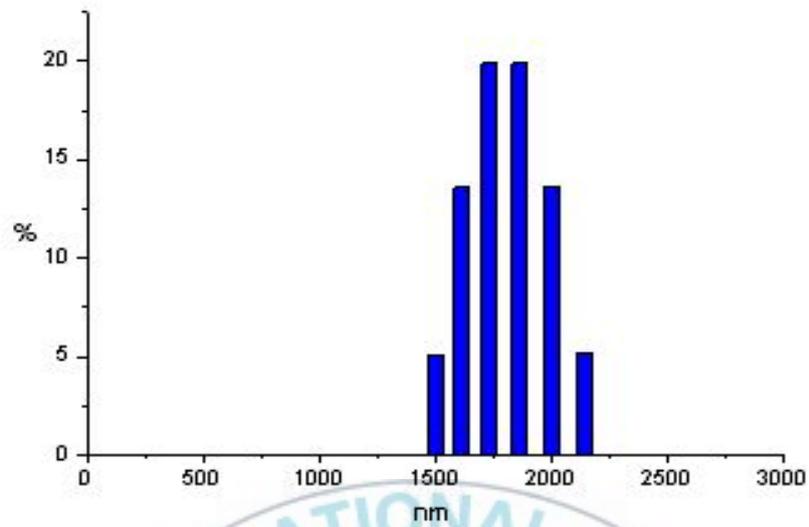


Fig. 25 NaCl

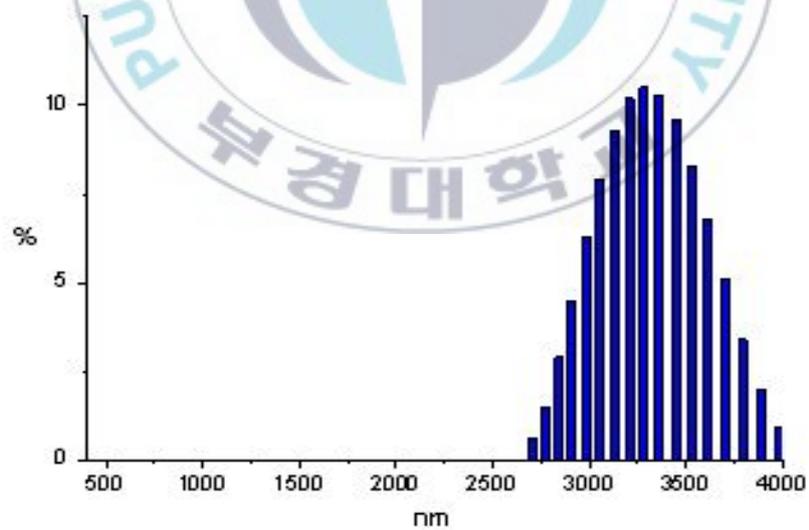


Fig. 26 Ethylene glycol

계면 활성제의 변화에 따른 미립자의 크기는 종류에 따라 많은 차이가 나며 SDBS가 가장 작은 미립자($0.7\mu\text{m}$)를 제조하였다. 그러나 SDBS는 넓은 분포도를 가지며 $0.7\sim 1.7\mu\text{m}$ 로 작은 미립자와 큰 미립자가 공존하여 미립자의 크기가 일정하지 않음을 보였다. 반면 SDS는 $0.8\sim 1.25\mu\text{m}$ 사이의 미립자 분포도를 가지며 다른 계면활성제에 비하여 좁은 분포도를 가진다. NaCl과 Ethylene glycol은 큰 미립자를 형성하며 분포도도 SDS보다 넓다.

4.5 Drug(omeprazole)

Drug를 넣고 complexation할 경우 PAc- β -CD만 recrystallization 했을 때와 달리 색이 변하는 것을 관찰했다(Fig. 27).

PAc- β -CD와 1:1 몰 비율로 Including 시켰으며 실험 조건은 다음과 같다 (Table 6.).

Table 6. Drug Including 실험조건

	모세관	온도($^{\circ}\text{C}$)	압력(bar)	농도(wt%)	Receive solvent
1	$50\mu\text{m}$ 5mm	45	345	0.1	SDS

Omeprazole과 PAc- β -CD를 교반 후 3시간부터 노란색으로 색깔이 변하기 시작 하여 점점 붉은색으로 진하게 나타났다. 이와 같은 사실로 Omprazole 이 PAc- β -CD에 Including 된 것으로 보인다. SEM 측정결과 끝이 갈라진 작은 부채꼴 형태와 모서리가 둥근 길쭉한 형태를 보였다(Fig. 12).

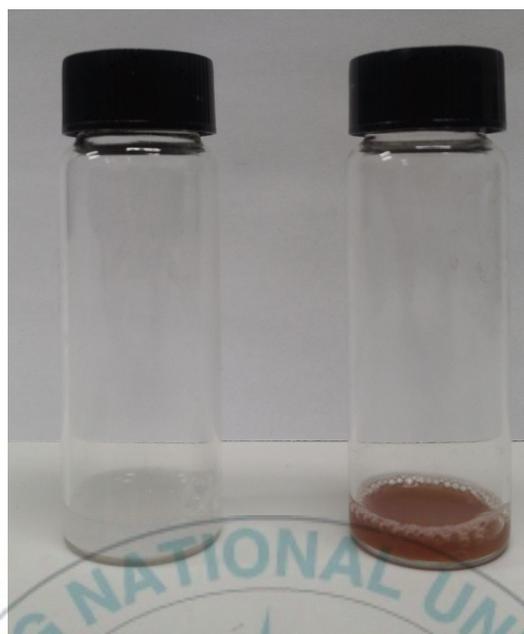


Fig. 27 compare color omeprazole with PAC- β -CD



V. 결론

모세관의 길이와 직경, 압력, 계면활성제는 모두 RESOLV를 통하여 미립자를 제조하는데 있어 변수로 작용하며 각각 특징을 나타내고 있다.

모세관의 길이에 따라 입자의 크기는 반비례하며 길이가 짧을수록 작은 입자를 얻을 수 있었다. 이는 L/D값과 관련이 있으며 L/D값이 낮을수록 작은 미립자를 얻을 수 있었다. 모세관의 직경에서는 직경이 작을수록 작은 입자를 얻을 수 있었으며 이는 분사직전 작은 직경에서 분사 시 더 급속 팽창되어 과포화상태를 증가시키는 것으로 보인다. 압력에 의한 입자 크기는 고압에 의하여 좀 더 분산되었기 때문이며 계면활성제에 의한 크기 변화는 분사 시 용매에 녹아있는 계면활성제들이 응집을 얼마나 억제하는지에 따라 차이가 나는 것으로 보인다. 또한 미립자의 크기는 계면활성제의 양에 따라 차이를 보일 것으로 보이며 각 계면활성제의 종류와 양, CMC를 기준으로 미립자의 크기가 어떤 차이를 보이는지 연구가 요구된다.

미립자의 크기를 조절할 수 있는 PAc- β -CD의 재결정화를 통해 만들어진 결정 구조는 Omeprazole과 복합체를 형성하였으며 DRUG DELIVERY에 적용하여 CARRIER로 사용될 수 있을 것이다.

VI. 참고문헌

1. Chang Ki Kim, Byung Chul Lee, Recrystallization of RDX High Energy Material Using N,N-Dimethylformamide Solvent and Supercritical CO₂ Antisolvent, *CLEAN TECHNOLOGY*, Vol. 15, No. 4, December 2009, pp. 233~238
2. Amporn Sane, Mark C. Thies, The Formation of Fluorinated Tetraphenylporphyrin Nanoparticles via Rapid Expansion Processes: RESS vs RESOLV, *J. Phys. Chem. B.* 2005, 109, 19688–19695.
3. Tamanna Sultana, K. T. Lim, Characteristic profiles of the inclusion complex of omeprazole/peracetylated- β -cyclodextrin formed in supercritical carbon dioxide. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* (2012) 72:207–212
4. Mchugh, M., Krukonis, V. J., Supercritical Fluid Extraction, *Butterworths Heinemann*, (1994).
5. Hannay, J. B., Hogarth, J., On the solubility of solids in gases, *Proc. Roy. Soc.* 29 (1879) 324–326.
6. Debenedetti P.G., Rapid expansion of supercritical solutions (ress): *fundamentals and applications*, *Fluid Phase Equilibria*. 82 (1993) 311–321.
7. Stepanov, V., Krasnoperov, L. N., Elkina, I. B., and Zhang, X., "Production of Nanocrystalline RDX by Rapid Expansion of Supercritical Solutions," *Propell. Explos. Pyrot.*, **30**, 178–183 (2005).
8. Meziani, M. J.; Pathak, P.; Hurezeau, R.; Thies, M. C.; Enick, R. M.; sun Y.-P. *Angew. Chem, Int. Ed.* 2004, 43, 704.
9. Pathak, P.; Meziani, M.; Desai, T.; Sun, Y.-P. *J. AM. Chem. Soc.* 2004, 126, 10842
10. Wang, NX.; von Recum, HA. (2011). "Affinity-Based Drug Delivery". *Macromol Biosci* 11: 321–332.