

## 초임계 반응매 재결정 공정을 이용한 Dextran 입자의 제조

강동욱 · 민병준\* · 노선균\* · 강춘형\*\*†

전남대학교 공과대학 신화학소재공학과  
500-757 광주시 북구 용봉동 300번지  
\*전남대학교 공과대학 환경공학과  
500-757 광주시 북구 용봉동 300번지  
\*\*전남대학교 공과대학 응용화학공학과  
(2008년 5월 2일 접수, 2008년 7월 4일 채택)

## Preparation of Dextran Microparticles by Using the SAS Process

Dong-Yuk Kang, Byoung-Jun Min\*, Seon-Gyun Rho\* and Choon-Hyoung Kang\*\*†

\*Department of Advanced Chemical, Chonnam National University, 300, Yongbong-dong, Bukgu, Gwangju 500-757, Korea

\*Department of Environmental Engineering, Chonnam National University, 300, Yongbong-dong, Bukgu, Gwangju 500-757, Korea

\*\*Department of Applied Chemical Engineering, Chonnam National University, 300, Yongbong-dong, bukgu, Gwangju 500-757, Korea

(Received 2 May 2008; accepted 4 July 2008)

### 요 약

본 연구에서는 초임계 이산화탄소를 반응매로 하는 재결정 공정(SAS, Supercritical Anti-Solvent)을 이용하여 약물 전달시스템의 후보물질로 주목받고 있는 dextran의 미립자를 제조하였다. 용매로는 DMSO(dimethyl sulfoxide)를 사용하였으며, 공정변수인 온도(308.15~323.15 K), 압력(90~130 bar), 용질의 농도(10~20 mg/ml), 용액 주입속도(5.3~15.2 ml/min) 그리고 용질의 분자량(Mw=37,500, 400,000~500,000)이 미세입자 형성에 미치는 영향을 관찰하였다. 형성되는 미세입자의 크기는 용질 농도가 증가할수록 증가하였으나, 용액 주입속도와 압력은 입자 크기에 큰 영향을 미치지 않았다. 저분자량의 dextran의 경우에는 313.15 K에서 가장 작은 입자가 만들어졌으며, 고분자량의 dextran의 경우에는 0.1~0.5  $\mu\text{m}$  정도 크기의 입자가 만들어 졌으며 온도와 압력이 커질수록 입자의 크기도 증가하였다. 용질의 농도가 5 mg/ml인 경우, 분자량이 작은 dextran 으로는 입자를 제조할 수 없었으며 고분자량의 경우에는 용질 농도가 15 mg/ml 까지 증가하면 제조된 입자들이 서로 엉키는 경향을 보였다. 분자량이 작은 경우에는 낮은 농도에서는 재결정조에서 충분한 과포화도를 얻을 수 없어 침투성과 확산계수가 크에도 불구하고 재결정화가 이루어지지 못하며, 분자량이 큰 고분자계의 높은 농도에서는 서로 상호작용하는 인력이 저분자에 비해 크게 증가하게 되어 입자들이 엉키게 되는 것으로 사료된다.

**Abstract** – In this work, micro-sized dextran particles, which have recently been focused as one of the candidate materials for the Drug Delivery System(DDS), were prepared by means of the Supercritical Antisolvent (SAS) process with CO<sub>2</sub>. With dimethyl sulfoxide(DMSO) as the solvent, effects of the operating variables such as temperature (308.15~323.15 K), pressure(90~130 bar), solute concentration(10~20 mg/ml), and the molecular weight of the solute(Mw=37,500, 450,000) on the size and morphology of the resulting particles were thoroughly observed. The higher solute concentration led to the larger particles, however, the injection velocity of the solution and pressure did not show significant effects on the resulting particle size. With dextran of the lower molecular weight, the smallest particles were obtained at 313.15 K. On the other hand, the size of the particles from the high molecular weight dextran ranged between 0.1~0.5  $\mu\text{m}$  with an incremental effect of the temperature and pressure. For the solute concentration of 5 mg/ml, the lower molecular weight dextran did not form discrete particles while aggregation of the particles appeared when the solute concentration exceeded 15 mg/ml for the higher molecular weight dextran. It is believed that if the solute concentration is too low, the degree of the supersaturation in the recrystallization chamber would not be sufficient for initiation of the nucleation and growth mechanism. Instead, the spinodal decomposition mechanism leads to formation of the island-like phase separation which appears similar to aggregation of the discrete particles. This effect would be more pronounced for the smaller molecular weight polymer system due to the narrower phase-splitting region.

Key words: Anti-Solvent, Recrystallization, Dextran, Microparticles, Degree of Supersaturations

† To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: chkang@chonnam.ac.kr

## 1. 서 론

오늘날 식품, 고분자, 정밀 화학 산업, 재료분야, 의학 등에서 사용되는 핵심 기술 중의 하나는 입자 크기 및 분포를 균일하게 제조하는 기술이다. 특히 지능형 나노 약물전달시스템(DDS, Drug Delivery System)은 약물 혹은 용해되기 어려운 분자를 선택적으로 작용하도록 하여 부작용을 줄이고 약물의 효과를 극대화하는 신기술로 새로운 방식의 치료학이다[1]. 본 연구에 사용된 Dextran(DEX)은 일부 미생물들이 당밀이나 설탕 등을 분해하여 얻어지는데, 이들 미생물들 세포외 효소(extracellular enzyme)인 dextransucrase를 체외에 분비하여 dextran으로 변화시켜 만든다. 또한 dextran은 친수성, 무독성, 생화학적 친화성을 이유로 의약품이나 식품산업 등에 활용되어지고 있으며 분자량이 작은 분획은 혈장 대용품의 대명사라 할 정도로 인체와 조화를 잘 이루는 고분자이다[2]. 특히 dextran과 glycidyl methacrylate의 합성에 의해서 얻어진 DEX-MA는 인체의 체장에서 dextransase의 효소에 의해서만 분해되는 특성을 가지고 있어 약물이 체장에 전달되어 약효를 발휘할 수 있는 물질이다. 이러한 이유로 약물전달시스템에서 매우 중요한 물질이며 자주 응용되어 진다[3-5]. 그러나 효과적으로 약물을 전달하기 위해서는 입자의 크기 및 분포를 조절하여 제조하는 기술이 필수적이다.

최근 약물전달시스템에서 각광받는 입자 제조방법중의 하나는 초임계 유체를 이용하여 입자를 제조하는 방법이다[6]. 초임계 유체를 이용하는 기술이 분쇄법, 동결건조, 역미셀법 등에 비해 주목을 받는 이유는 잔존 용매의 문제를 해결하고 초임계 CO<sub>2</sub>와 같이 인체에 무해하고 환경오염에 미치는 영향이 작은 용매를 이용하면 무독성, 환경 친화적 공정개발이 가능할 수 있다는 점이다[7, 8].

초임계 상태에 있는 물질은 그 임계점 부근에서 압력을 변화시키면 그의 밀도, 점도, 확산계수와 극성 등 많은 물성이 기체에 가까운 상태에서부터 액체에 가까운 상태에까지 연속적으로 매우 크게 변한다. 이런 물성변화의 특징은 높은 용해력, 빠른 물질 및 열의 이동, 그리고 낮은 점도와 높은 확산계수에서 비롯되는 미세 세공으로의 빠른 침투성 등과 같은 유리한 물성의 발현을 촉진하게 된다. 그러므로 이러한 물성 조절의 용이성을 반응과 분리 등의 공정에 이용하면 단일 용매로 여러 종류의 액체용매에 상응하는 용매 특성을 얻을 수 있다[9, 10]. 특히 상온에서 기체 상태인 물질을 초임계 유체로 선정하는 경우에는 잔존 용매의 문제를 해결할 수 있으며 인체에 무해하고 환경오염에 미치는 영향이 적은 용매를 사용하게 되면 무독성, 환경친화적 공정개발이 가능하다[7]. 압력과 온도를 변경시킴으로써 용해력을 조절할 수 있는 초임계 유체를 반응매로 사용하면 용해력을 급격히 저하시켜 재결정화공정에 응용할 수 있다. 또한 점도가 작으므로 침투성이 우수하고 확산계수가 크므로 평형에 빨리 접근한다. 초임계 유체를 용매로 사용하면 액체용매를 사용할 때 문제가 되는 표면장력에 의해서 일어나는 wetting 문제 같은 것도 일어나지 않는 등 여러 가지 장점을 갖게 된다. 초임계 유체 중 가장 널리 사용되는 이산화탄소는 임계온도가 상온에 가깝기 때문에 열에 민감한 향료나 의약품, 열에 불안정한 지질과 반응성이 있는 단량체의 추출에 특히 유용하며, 가격이 저렴하고 독성이 없을 뿐 아니라 환경오염의 문제가 없으며 발화되지 않는 성질과 적절한 압력에서 액화 가능하다는 커다란 장점들을 가지고 있다. 또한 추출공정에서 회수 및 분리는 설비비용과 운전비용이 많은 부분을 차지하는데 반하여 초임계 이산화탄소를 사용할 경우 추출 후

단순히 대기압으로 감압함으로써 용질로부터 용매를 용이하게 분리할 수 있어 매우 경제적인 공정이다.

초임계 유체를 이용한 미세입자의 제조는 개념은 1879년 Hanney와 Hogarth의 실험으로부터 비롯되었다[11]. 근래에는 초임계 유체의 용매, 반응매 또는 반응물 등의 역할에 따른 미세입자를 여러 제조공정들이 개발되었다. 그중 SAS(Supercritical Anti-Solvent) 공정은 입자를 제조할 용질이 초임계 유체에 대한 용해도가 매우 낮을 경우에는 용질을 적절한 용매에 녹인 후 이를 반응매로 작용하는 초임계 유체와 혼합하여 용매의 용해력을 급격히 저하시켜 용액 중의 용질을 석출시키는 원리를 이용한 재결정화 공정이다. 반응매인 초임계 유체와 용매와의 물질전달속도는 두 물질의 확산속도에 비례하기 때문에 SAS 공정에서는 액상공정에 비하여 물질전달이 매우 빨리 일어나 급격한 과포화 및 핵 생성이 이루어지므로 매우 작은 입자를 얻을 수 있다.

SAS 공정은 조작 방법에 따라서 GAS(gas antisolvent), ASES(aerosol solvent extraction system), SEDS(solution enhanced dispersion by supercritical fluid) 등으로 다시 분류된다[12]. 본 연구에서 실험한 ASES 공정은 고압의 결정화기 내부에서 연속적으로 흐르는 초임계 유체 속으로 노즐을 통하여 용액을 분산시키는 방법이다. 반연속적인 이 공정에서는 GAS 공정에서 보다도 더 높은 과포화도를 순간적으로 얻을 수 있기 때문에 생성된 입자의 크기가 매우 작고 입자분포도 좁게 나타난다[13-20]. 실제 여러 종류의 용질의 미립자 제조에 SAS가 적용된 예들이 보고되어 있다[예를 들어, 참고문헌 22-24].

본 연구의 목적은 DMSO를 용매로 하고 이산화탄소를 반응매로 하여 dextran 미세입자를 제조하는 SAS 공정의 일반적인 주요 공정변수인 온도, 압력, 용액의 농도 및 용액의 주입속도가 생성되는 dextran 입자제조의 크기와 형상에 미치는 영향을 파악하고 아울러 고분자의 분자량에 따른 영향도 파악하여 dextran 미립자 제조에 관한 운전조건을 확립하는 것을 목적으로 한다.

## 2. 실험

### 2-1. 시약 및 재료

Dextran을 용해하기 위한 용매인 DMSO(dimethyl sulfoxide, Lot# 610C1066, 99.0%)는 Kanto Chemical Co.에서 구입한 특급 시약을 사용하였으며 더 이상 정제과정 없이 사용하였다. Dextran은 SIGMA Chemical사에서 공급받아 사용하였고 평균분자량은 각각 37,500(Lot# 18H0568)과 400,000~500,000(Lot# 115K1147)인 두 종류의 분획을 사용하였다. 반응매 초임계 유체로는 CO<sub>2</sub>(99.99%, 대창가스)를 냉각하여 액체 상태를 유지한 후 액체 펌프를 사용하여 초임계 압력을 유지하여 사용하였다.

±0.001 g까지 정확하게 정량한 dextran과 DMSO를 200 ml 삼각플라스크에 넣고 잘 교반하여 농도가 각각 5 mg/ml와 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml인 Dextran-DMSO stock solution을 제조하였다. Dextran이 흡습성이 강하여 장시간 공기 중에 노출될 경우 수분을 함유할 수 있으며 이렇게 유입된 수분은 DMSO와 반응매인 CO<sub>2</sub>의 혼화성에 영향을 미쳐 정확한 재결정화공정의 운전조건을 결정하기 어렵게 될 수도 있다. 이러한 이유로 본 연구에서는 제조된 Dextran-DMSO 용액의 수분함량을 다음과 같은 과정을 통하여 측정하였다. 즉, 먼저 DMSO의 수분함량을 측정한 후 측정된 dextran-DMSO 용

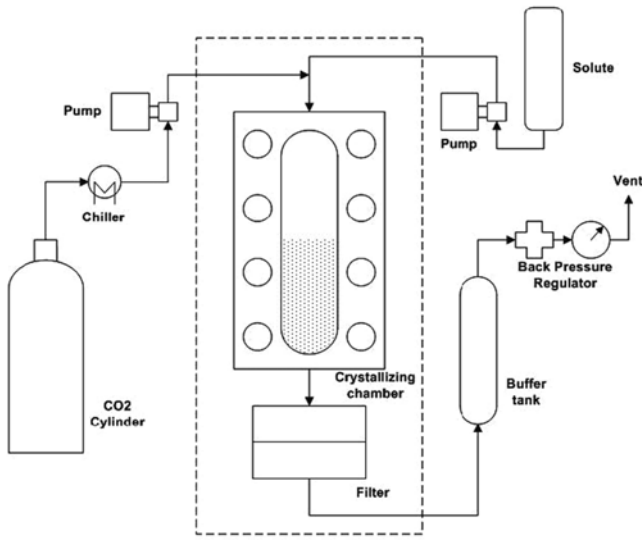


Fig. 1. The experimental apparatus of the SAS(Supercritical Anti-Solvent) process.

액의 수분함량으로부터 Dextran의 수분함량을 계산하였다. 수분함량은 Denver Instrument의 Coulometric KF(karl Fischer) 적정계를 이용하였으며, 측정된 Dextran-DMSO의 수분함량은 0.17~0.20% $H_2O$  이었고 DMSO 시약의 수분 허용 최대값인 0.2% 이하인 값을 얻어서 더 이상 정제과정없이 사용하였다.

2-2. 실험장치 및 방법

Dextran 재결정을 위한 SAS 공정을 Fig. 1에 도시하였다. 초임계 유체  $CO_2$ 는 액체 펌프(Supercritical 24, LabAlliance Inc.)를 사용하여 공급하였다. 액체 펌프를 사용하여  $CO_2$ 를 재결정실로 보내기 전 재순환 냉각장치(MC-11, JEIO TECH)를 사용하여 액체 상태를 유지한 후 공급하였다.  $CO_2$ 를 재결정실로 공급한 후 입자를 제조할 조건인 압력을 압력조절밸브(6000psi, TESCO)를 사용하여 조절하였다. 재결정실의 온도는 Air Oven(OF-12, JEIO TECH)을 통해 조절하였으며 실험조건이 충족되면 용액이 연결되어 있는 고압 액체 펌프(MMP-SS-20-D, IIShin autoclave)를 사용하여 재결정실내로 용액을 주입하였다. 재결정실에 공급된 용질은 초임계 유체에 의해 입자가 생성되고 생성된 입자는 filter에 의해 수집하였다. 특히 DMSO가 재결정화된 dextran 입자를 용해 할 수 있으므로  $CO_2$ 에 DMSO가 충분히 녹아 제거될 수 있도록 약 90분간 초임계  $CO_2$ 를 흘려보냈다. 90분이 경과한 후에는 초임계  $CO_2$ 의 공급을 멈추고 압력조절밸브를 천천히 조작하여 감압하였다. 제조된 입자는 여과기의

membrane filter(0.45  $\mu m$  PTFE, Advantec MFS, Inc.)와 membrane filter(0.2  $\mu m$  PTFE, Whatman)에서 채취하여 시약병에 담아 공기중의 수분과 접촉을 최대한 피하기 위하여 Silicagel 병에 이중으로 보관하였다.

초임계 반응매 재결정공정을 이용한 미립자 제조에 따른 공정변수들에 대한 영향을 관찰하기 위하여 온도, 압력, 용액 농도 및 용액 주입속도, 용질의 분자량을 변화시켜가며 실험하였다. 각 변수에 대한 영향을 조사하기 위해 실행한 실험조건들이 Table 1에 정리되어 있다. 예를 들어, Table 1에 수록된 실험조건 1은 온도 변화에 따른 입자의 영향을 파악하기 위한 실험조건이며 압력, 용액의 농도 및 용액 주입속도가 각각 110 bar, 15 mg/ml, 15.2 ml/min인 조건하에서 온도를 각각 308.15 K, 313.15 K, 318.15 K, 323.15 K로 변화시키면서 실험하였으며, 압력 변화에 따른 입자의 영향 실험은 온도, 용액의 농도 및 용액 주입속도가 각각 318.15 K, 15 mg/ml, 15.2 ml/min인 조건하에서 압력을 각각 90 bar, 110 bar, 130 bar로 변화하면서 실험하였음을 나타낸다. 또, 용액의 농도 변화에 따른 입자제조 실험은 온도, 압력 및 용액 주입속도를 각각 318.15 K, 110 bar, 15.2 ml/min로 고정하고, 용액의 농도를 각각 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml로 변화하면서 실험하였다. 용액 주입속도 변화에 따른 입자제조에 대한 영향은 온도, 압력 및 용액의 농도를 각각 318.15 K, 110 bar, 15 mg/ml로 고정하고 용액 주입속도를 각각 5.3 ml/min, 8.8 ml/min, 11.6 ml/min, 15.2 ml/min로 변화하면서 실험하였다. Dextran의 분자량 변화에 따른 입자제조 영향을 파악하기 위하여 Dextran(400,000~500,000)에 대하여 온도, 용액의 농도 및 용액 주입속도는 318.15 K, 5 mg/ml, 12.6 ml/min 하에서 압력을 각각 90 bar, 110 bar로 변화시켜가며 실험하였다.

제조된 dextran 입자는 탄소 스티커에 뿌리고 금으로 코팅한 후, 2차 전자 이미지를 SEM(JEOL, JSM-5400)과 FE-SEM(HITACHI, Japan, S-4700)으로 관찰하였다. 한편 제조된 dextran 입자 크기 분포는 레이저 제타 전위 측정 장치(ELS-8000, OTSUKA Electronics)를 이용하여 측정하였다. Dextran은 친수성이기 때문에 배경용매로 3차 증류수를 사용 시에는 팽창이 일어나 원래 결정체의 사이즈를 측정할 수 없기 때문에 EtOH(에탄올)을 사용하였다.

3. 결과 및 고찰

3-1. 온도의 변화에 따른 입자의 영향

Table 1에 수록된 실험조건 1(즉, 압력, 용질의 농도와 용액 주입속도는 각각 110 bar, 15 mg/ml, 15.2 ml/min 로 고정하고 온도를 308.15 K, 313.15 K, 318.15 K, 323.15 K 변화)을 이용하여 각 온도

Table 1. Experimental conditions for the investigation of the effects of the operating conditions

Condition	Temp, °C	Press., bar	Conc., mg/ml	Inj. velocity, ml/min	Mol. Weight
1	35, 40, 45, 50	110	15	15.2	37500
2	35	90,110,130	15	15.2	37500
3	35	110	10,15,20	15.2	37500
4	35	110	15	5.3,8.8,11.6,15.2	37500
5	35	90,110	5.0	12.6	450,000

- Condition 1: experimental conditions for studying the temperature effects
- Condition 2: experimental conditions for studying of the pressure effects
- Condition 3: experimental conditions for studying of solute concentration effects
- Condition 4: experimental conditions for studying of injection velocity effects
- Condition 5: experimental condition for studying of the molecular weight effects

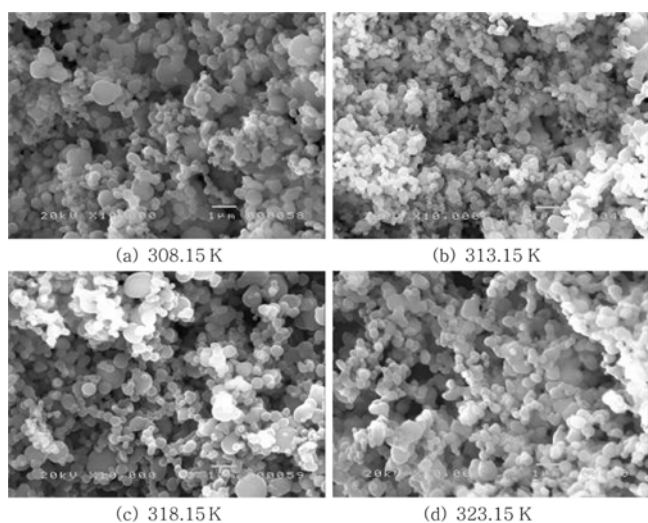


Fig. 2. SEM images of particle sat 110 bar, 15 mg/ml and 15.2 ml/min for Dextran(37,500).

에서 제조된 Dextran 37,500 입자의 SEM 이미지가 Fig. 2에 나타나 있다. 온도가 313.15K 일 때 가장 작고 크기가 균일한 입자가 만들어 짐을 알 수 있었다. 이에 반해 온도가 308.15 K일 때는 313.15 K 보다 더 큰 입자가 생성됨을 알 수 있었으며 입자 크기의 크기도 훨씬 불균일함을 알 수 있었다. 온도가 318.15 K와 323.15 K의 경우는 313.15 K의 경우보다는 좀 더 큰 입자들이 얻어졌다. 일반적으로 온도가 증가함에 따라 확산 속도가 증가하게 되고 용액에 녹아 있는 dextran 또한 상호 인력이 감소하게되면 더 작은 입자가 만들어질 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 초임계 유체의 조건에서는 318.15 K 이상의 온도에서는 초임계유체에 녹아드는 DMSO의 속도가 dextran 상호간의 인력에 비해 상대적으로 줄어들어 더 큰 입자를 제조될 수 있음을 확인하였다. 또한 온도가 333.15 K에서는 용액을 주입할 때 덩어리지면서 분사됨을 보였고 이런 입자들의 응집 현상으로 더 이상의 높은 온도에서는 실험을 할 수 없었다. 이로부터 초임계 유체 공정을 이용하여 입자를 제조할 때 온도가 입자크기에 중요한 영향을 미치는 공정변수임을 알 수 있다[12]. 그러나 전체적으로 입자들의 크기는 1  $\mu\text{m}$  이하의 매우 작은 입자들이 제조되었음을 알 수 있었으며, DMSO에 녹아있는 dextran의 초임계 유체상에서의 석출 정도와 분산도가 높아지는 최적의 온도는 313.15 K 임을 보였다.

### 3-2. 압력의 변화에 따른 입자의 영향

압력 변화에 따른 dextran 37,500의 입자제조의 영향을 파악하기 위하여 온도, 용질의 농도와 용액 주입속도는 각각 318.15 K, 15 mg/ml, 15.2 ml/min으로 고정하였으며 압력을 90 bar, 110 bar, 130 bar로 변화하면서 실험을 행하였다(Table 1의 실험조건 2). Fig. 3에는 각 압력에서 제조된 입자의 SEM 이미지를 나타낸 그림이다. 압력이 90 bar인 경우가 가장 작은 입자를 형성함을 볼 수 있었으며 110 bar와 130 bar에서는 거의 비슷한 입자크기를 나타냄을 알 수 있었다. 그러나 110 bar인 경우가 가장 뚜렷하게 구분되는 입자들이 형성된 반면에 90 bar와 130 bar인 경우는 입자들이 엉켜있음을 알 수 있었다. 이는 dextran입자들의 엉김은 함유된 수분의 양과 입자의 크기에 따라 광범위하게 지는 현상과 연관이 있을 것으로 생각된다. 그러나 입자들의 크기는 1  $\mu\text{m}$  이하의 입자들의 크기가 제조됨을 알 수

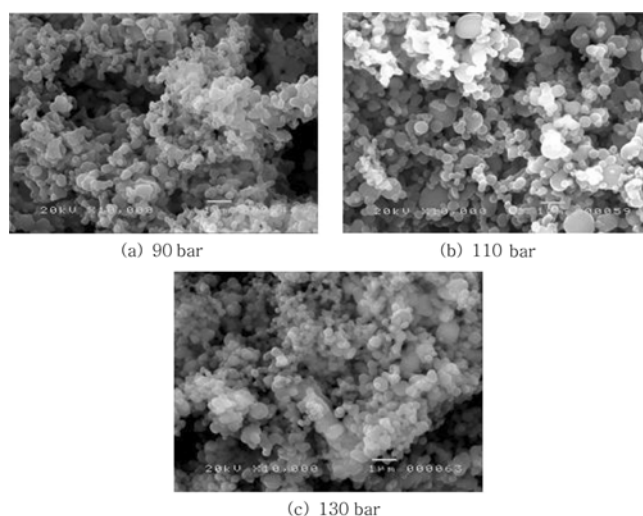


Fig. 3. SEM images of particle sat 318.15 K, 15 mg/ml and 15.2 ml/min for Dextran(37,500).

있었다. 압력이 증가함에 따라 dextran 용액이 초임계유체에서 상대적으로 느린 확산을 보이며 상호 인력 또한 증가하여 낮은 압력에 비해 상대적으로 큰 입자가 제조됨을 알 수 있다. 이는 압력 역시 입자 제조에 중요한 공정변수임을 보여주는 주는 결과이다[12, 21].

### 3-3. 용질농도에 따른 입자의 영향

Dextran 37,500에 대하여 DMSO에 녹아있는 용질의 농도에 따른 입자크기의 영향을 파악하기 위하여 온도, 압력 그리고 용액 주입속도는 318.15 K, 110 bar, 15.2 ml/min으로 고정하여 사용하였다. 이때 dextran-DMSO 농도는 각각 5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml 그리고 20 mg/ml에서 실험하였다(Table 1의 실험조건 3). Fig. 4는 농도에 따른 제조된 입자의 SEM 이미지를 나타낸 그림이다. 주입 용액의 농도가 5 mg/ml의 낮은 농도에서는 입자들이 잘 형성되지 않았으며 그 이상으로 농도가 증가함에 따라 dextran입자들이 잘 형성됨을 알 수 있었다. 특히 10 mg/ml의 농도에서는 가장 작은 입자가 형성되었으며 용질 농도가 증가함에 따라 만들어진 입자의 크기도 증가하였다. 이것은 같은 주입시간에서 농도가 커짐으로써 분산이

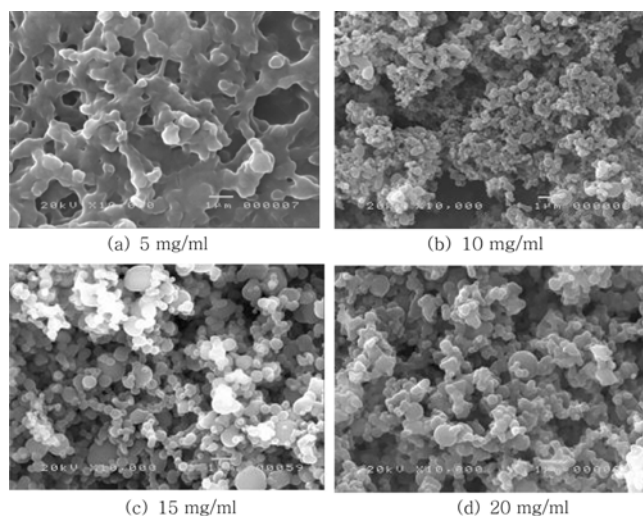


Fig. 4. SEM images of particle sat 110 bar, 318.15 K and 15.2 ml/min for Dextran(37,500).

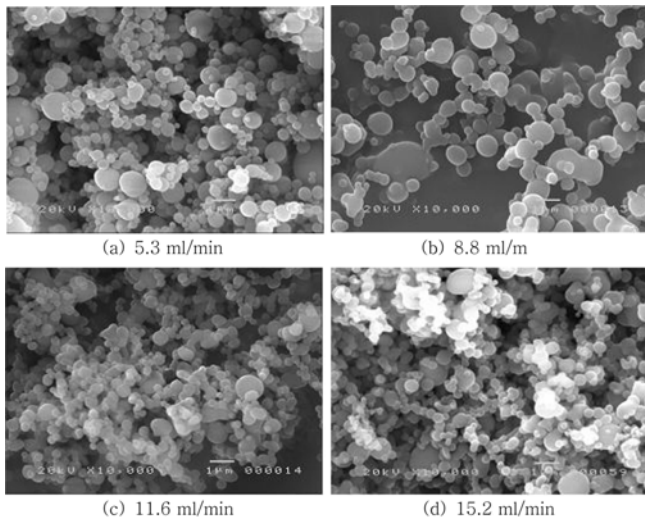


Fig. 5. SEM images of particle sat 110 bar, 318.15 K and 15 mg/ml for Dextran(37,500).

되어있던 용질이 상호 응집할 기회를 많이 가짐으로써 입자의 크기가 상대적으로 증가하는 것으로 판단된다. 농도가 너무 낮으면(<~5 mg/ml) 과포화도가 충분치 못하여 핵화에 의한 결정화 대신 spinodal decomposition에 의한 상분리에 의해 결정화가 이루어져 광범위한 영김이 나타나는 것으로 사료된다.

3-4. Dextran 용액의 주입속도 변화에 따른 입자의 영향

Dextran 용액이 입자 재결정실에 주입되는 용액 주입속도에 대한 영향을 파악하기 위하여 온도, 압력 그리고 용질의 농도를 각각 318.15 K, 110 bar, 15 mg/ml으로 고정하였다. 이때 주입속도는 각각 5.3 ml/min, 8.8 ml/min, 11.6 ml/min, 15.2 ml/min으로 변화하면서 실험하였다(Table 1의 실험조건 4). Fig. 5은 용액의 주입속도에 따라 얻어진 dextran 입자의 SEM 이미지를 나타낸 그림이다. 모든 조건에서 1 μm 이하의 작은 입자들이 만들어 졌으며 제조된 입자의 크기는 주입속도에 별다른 영향을 받지 않았다.

3-5. Dextran 분자량 변화에 따른 입자의 영향

분자량 변화에 따른 입자의 영향을 파악하기 위하여 dextran 450,000에 대하여 온도, 용질의 농도와 주입속도는 318.15 K, 5 mg/ml 그리고 12.6 ml/min으로 고정하여 사용하였고 압력을 90 bar, 110 bar에서 각각 실험하였다(Table 1의 실험조건 5). 제조된 입자의 크기는 약 100 nm의 매우 작은 입자가 제조되어 FE-SEM을 이용하여 크기를 분석하였다. Fig. 6은 압력 변화에 따른 Dextran 450,000의 FE-SEM 사진을 그림으로 나타내었다. 고분자량의 dextran의 경우 저분자량의 dextran 과 마찬가지로 압력이 증가함에 따라 입자 크기가 증가함을 나타내었다. 또한 입자 모양은 균일한 구형의 입자보다는 불규칙적인 형상을 나타내었다. 또한, Fig. 3의 (a)에서 보는 바와 같이 dextran이 저분자량일 경우 용액의 농도 5 mg/ml에서는 불충분한 과포화도 때문에 구별되는 입자가 형성되지 않았지만 고분자의 분자량이 커지면 Fig. 6의 (b)에서 보는 바와 같이 낮은 농도에서도 입자를 형성하였으며 입자의 크기는 더욱 작아졌다. 이는 같은 고분자의 농도에 대해서 고분자의 분자량에 따른 상분리 영역의 변화(일반적으로 고분자의 분자량이 커지면 상분리 영역도 넓어짐)가 과포화도의 차이를 유발하여 결과적으로 제조되는 입자의 형

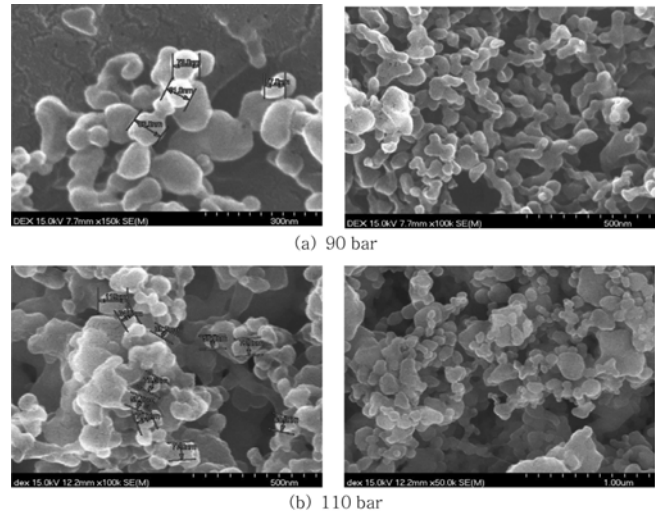


Fig. 6. SEM images of particle sat 318.15 K, 5 mg/ml and 12.6 ml/min for Dextran(400,000~500,000).

상에도 영향을 줄 것으로 생각된다. 한편, 용액의 농도가 15 mg/ml에서는 입자 결정실에서 광범위한 겔 형태의 덩어리 형상을 보여 입자를 제조할 수 없었다.

3-6. 입자 크기 측정

각각의 공정변수에 따른 입자 크기의 분포는 직접 측정법과 장비를 이용한 방법으로 실시하였으며 직접 측정법은 SEM 이미지를 프린트 후에 1/100 mm 자를 이용하여 측정하였다. Fig. 7는 110 bar, 318.15 K, 15 mg/ml, 15.2 ml/min일 때 직접 측정법으로 입자 크기의 분포를 나타낸 것으로 약 0.45 μm의 평균크기를 나타내었다. 또한, 레이저 제타 전위 측정 장치(Laser Zeta-Potential Analyzer)를 이용하여 입자의 크기를 측정하였으며, 이 결과는 직접 측정법에 의한 결과보다는 다소 큰 값을 나타내었다. 전하를 띤 작은 입자의 표면에 형성된 전기 이중층에 의해 실제 크기보다는 다소 큰 값이 얻어지는 것이 일반적이다. 또한, 에탄올에 분산시킨 입자들이 완전히 분산되지 않고 일부는 결합된 형태로 남아 있게 되면 실제 크기보다는 큰 값의 측정값이 얻어지게 되기도 한다. 그럼에도 불구하고 비교적 비슷한 크기와 분포를 나타냄을 알 수 있었다. Fig. 8은 110 bar, 318.15 K, 15 mg/ml, 15.2 ml/min일 때 레이저 제타 전위 측

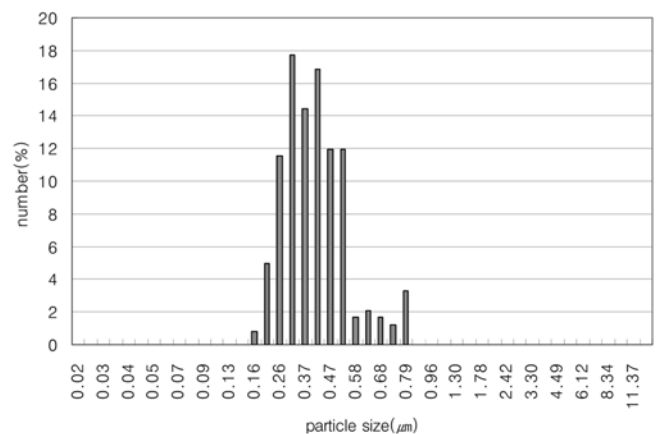


Fig. 7. Distribution of particle size at 110 bar, 318.15 K, 15 mg/ml and 15.2 ml/min for Dextran(37,500).

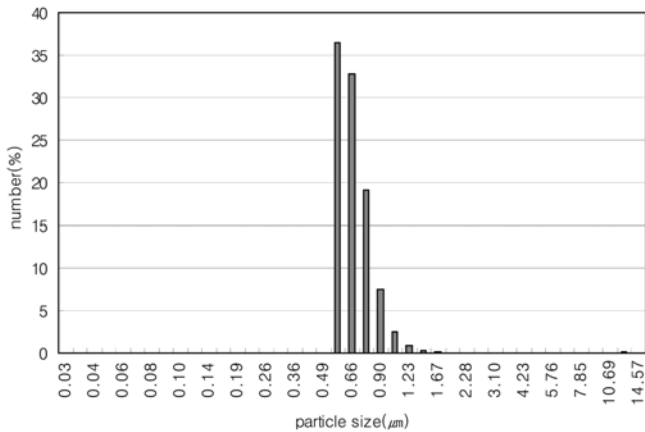


Fig. 8. Distribution of particle diameter at 110 bar, 318.15 K, 15 mg/ml and 15.2 ml/min for Dextran(37,500).

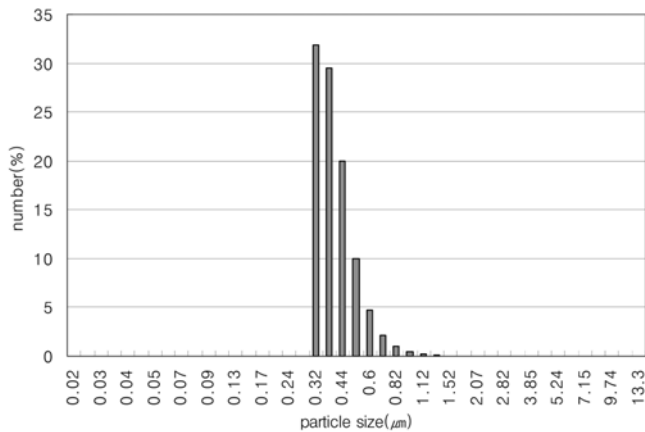


Fig. 9. Distribution of particle diameter at 110 bar, 308.15 K, 15 mg/ml, and 15.2 ml/min for Dextran(37,500).

정 장치를 이용해 입자 크기를 나타낸 것으로 평균 약 0.72  $\mu\text{m}$ 를 나타내었고 110 bar, 308.15 K, 15 mg/ml, 15.2 ml/min의 운전조건 하에서 얻어진 입자의 크기분포를 레이저 체타 전위 측정 장치를 이용하여 측정한 결과를 나타낸 Fig. 9로부터 추산한 입자의 평균 크기는 약 0.33  $\mu\text{m}$  이었다.

#### 4. 결 론

초임계 유체를 이용하여 입자를 제조하는 공정인 SAS(Supercritical Antisolvent) 공정을 사용하여 약물전달시스템(DDS)에서 자주 사용되고 있는 dextran 입자를 제조하는 실험을 수행하였다. 본 연구에서는 입자 제조 공정변수인 온도, 압력, 용액의 농도 그리고 용액 주입속도에 대한 실험과 더불어 용질인 dextran 분자량 변화에 따른 입자의 영향을 실험하였다. 각각의 변화에 대한 실험 결과는 다음과 같다.

(1) 평균분자량이 37,500인 dextran에 대하여 온도가 308.15 K에서 323.15 K로 증가함에 따라 입자 크기도 증가하였으며 더 넓은 크기 분포를 나타내었다. 또한 압력이 90 bar에서 130 bar로 증가함에 따라 입자 크기도 증가하였으며 110 bar와 130 bar는 거의 같은 크기와 분포를 나타내었다.

(2) 평균분자량이 450,000인 dextran에 대하여 압력이 증가함에 따라 dextran 37,500에서와 같이 입자 크기도 증가함을 나타내었으며, 고분자량의 경우 입자 모양은 균일한 구형이 아닌 불규칙적인 형상의 입자가 얻어졌다.

(3) 용액의 농도가 10 mg/ml에서 20 mg/ml로 증가함에 따라 dextran 37,500의 입자크기는 증가하였으며 5 mg/ml에서는 분산도가 작아 입자를 제조할 수 없었다.

(4) 5.3 ml/min에서 15.2 ml/min으로 용액 주입속도가 증가함에 따라 dextran 37,500의 입자 크기는 큰 변화를 보이지는 않았다. 이로써 용액 주입속도는 제조 공정에 큰 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

(5) 고분자량인 dextran 450,000의 경우, 용액 농도가 15 mg/ml에서 겔형태의 덩어리 형상을 보여 입자를 제조할 수 없었다. 또, 5 mg/ml의 낮은 농도에서 dextran 37500은 서로 엉킨 모양의 입자가 얻어졌다. 그 외의 농도에서는 dextran의 분자량이 클수록 더 작은 입자가 만들어졌다.

#### 참고문헌

- Seo, J.-H., Choi, B.-K. and Park, T.-K., "R&D Trend and Information Analysis for Drug Delivery System using Nanoparticles," *Prospectives of Industrial Chemistry*, **8**(3), 60-67(2005).
- Icoz, D. Z., Moraru, C. I. and Kokini, J. L., "Polymer-polymer Interactions in Dextran Systems Using Thermal Analysis," *Carbohydrate Polymers*, **62**(2), 120-129(2005).
- Perez, Y., Wubolts, F. E., Witkamp, G. J. and Jandsens, P. J., "Improved PCA Process for the Production of nano- and Microparticles of Polymers," *AIChE J.*, **50**(10), 2408-2417(2004).
- Tomme, S. R. V., Steenbergen, M. J. V., Smedt, S. C. D., Nostrum, C. F. V. and Hennink, W. E., "Self-gelling Hydrogels Based on Oppositely Charged Dextran Microspheres," *Biomaterials*, **26**(14), 2129-2135(2005).
- Maia, J., Ferreira, L., Carvalho, R., Ramos, M. A. and Gil, M. H., "Synthesis and Characterization of New Injectable and Degradable Dextran-based Hydrogels," *Polymer*, **46**(23), 9604-9614(2005).
- Ginty, P. J., Whitaker, M. J., Shakesheff, K. M. and Howdle, S. M., "Drug Delivery Goes Supercritical," *Materials Today*, **8**(8), 42-48(2005).
- Lee, Y.-W., "Design of Particles using Supercritical Fluids," *HWAHAK KONHAK*, **41**(6), 679-688(2003).
- Krukoni, V., "Supercritical Fluid Nucleation of Difficult to Commi-nute Solids," *The AIChE Annual Meeting*, San Francisco(1984).
- Paulaitis, M. E., "Chemical Engineering at Supercritical Fluid Conditions," *Ann Arbor Science*(1983).
- Hyatt, J. M., Wong, R., Lahiere, J. and Johnston, K. P., "Modification of Supercritical Fluid Phase Behavior using Polar Cosolvents," *Ind. Eng. Chem. Res.*, **26**, 56-60(1987).
- Hanney, J. B. and Hogarth, J., "On the Solubility of Solids in Gases," *Proc. Roy. Soc.*, **29**, 324-329(1879).
- Masoud, B. and Sima, R., "Production of Micro- and Nano-composite Particles by Supercritical Carbon Dioxide," *J. Supercritical Fluids*, **40**, 263-283(2007).
- Yeo, S.-D., Lim, G.-B., Debenedetti, P. G. and Bernstein, H., "Formation of Microparticulate Protein Powders Using a Supercritical Fluid Anti-Solvent," *Biotech. Bioeng.*, **41**, 341-346(1993).

14. Schmitt, W. J., Salada, M. C., Shook, G. G. and Speaker, S. M., "Finely-Divided Powders by Carrier Solution Injection into a Near or Supercritical Fluid;" *AIChE J.*, **41**, 2476-2486(1995).
15. Chou, Y. H. and Tomasko, D. L., "GAS Crystallization of Polymerpharmaceutical Composite Particles;" The 4th International Symposium on Supercritical Fluids, May, Sendai, Japan(1997).
16. Reverchon, E., Della Porta, G. and Di Trollo, A., "Morphological Analysis of Nanoparticles Generated by SAS;" Fourth Italian Conference on Supercritical Fluids and their Applications, September, Capri(1997).
17. Reverchon, E., Della Porta, G., Celano, C., Pace, S. and Di Trollo, A., "Supercritical Anti-solvent Precipitation: a New Technique for Preparing Submicronic Yttrium Powders to Improve YBCO Superconductors;" *J. Material Res.*, **13**(2), 284-289(1998).
18. Amaro-Gonzalez, D., Mabe, G., Zabaloy, M. and Brignole, E. A., "Gas Antisolvent Crystallization of Organic Salts From Aqueous Solutions;" *J. Supercritical Fluids*, **17**(3), 249-258(2000).
19. Chattopadhyay, P. and Gupta, R. B., "Supercritical CO<sub>2</sub> Based Production of Fullerene Nanoparticles;" the 5th International Symposium on Supercritical Fluids, April, Atlanta(2000).
20. Hong, L., Bitemo, S. R., Gao, Y. and Yuan, W. K., "Precipitation of Microparticulate Organic Pigment Powders by Supercritical Antisolvent (SAS) Process;" the 5th International Symposium on Supercritical Fluids, April, Atlanta(2000).
21. Perez, Y., de Diego, F. E., Wubbolts, G. J., Witkamp, Th. W. and de Loos, P. J. Jansens, "Measurements of the Phase Behaviour of the System Dextran/DMSO/CO<sub>2</sub> at High Pressure;" *J. Supercritical Fluids*, **35**, 1-9(2005).
22. Park, S.-J. and Yeo, S. D., "Recrystallization of Phenylbutazone Using Supercritical Fluid Antisolvent Process;" *Korean J. Chem. Eng.*, **25**(3), 575-580 (2008).
23. Kim, M. Y., Yoo, K.-P. and Lim, J. S., "Preparation of Poly(Lactic acid) Submicron Particles in Aerosol Solvent Extraction Using Supercritical Carbon Dioxide;" *Korean J. Chem. Eng.*, **24**(5), 860-865(2007).
24. Li, G., Chu, J., Song, E.-S., Row, K. H., Lee, K.-H. and Lee, Y.-W., "Crystallization of Acetaminophen Micro-particle Using Supercritical Carbon Dioxide;" *Korean J. Chem. Eng.*, **23**(3), 482-487(2006).