

혼합용매에 대한 니페디핀의 용해도와 반응매 결정화

강미영* · 여상도†

경북대학교 공과대학 화학공학과
41566 대구광역시 북구 대학로 80
*다이텍 연구원

41706 대구광역시 서구 달서천로 92

(2019년 8월 30일 접수, 2019년 10월 2일 수정본 접수, 2019년 10월 3일 채택)

Solubility of Nifedipine in Mixed Solvents and Antisolvent Crystallization

Mi-Young Kang* and Sang-Do Yeo†

Department of Chemical Engineering, Kyungpook National University, 80, Daehak-ro, Book-gu, Daegu, 41566, Korea

*DYETEC, 92, Dalseochun-ro, Seo-gu, Daegu, 41706, Korea

(Received 30 August 2019; Received in revised form 2 October 2019; accepted 3 October 2019)

요 약

본 연구에서는 제약성분인 니페디핀이 세 종류의 혼합용매에 녹는 용해도를 측정하였다. 또한 용매(아세톤, DMF, 메틸렌클로라이드)에 녹아 있는 니페디핀을 반응매(물, 헥산, 이산화탄소)를 사용하여 결정화하였고, 생성된 결정입자의 외형, 크기, 용융점 등을 측정하였다. 혼합용매로는 아세톤+물, DMF+물, 메틸렌클로라이드+헥산 혼합물이 사용되었으며, 세 혼합용매에서 모두 반응매의 비율이 증가할수록 니페디핀의 용해도가 감소하였다. 아세톤+물의 경우에는 이 혼합물의 밀도 비이상성 현상에 기인한 용해도 최대값을 나타낸 반면, 나머지 두 혼합용매에서는 이 현상이 나타나지 않았다. 반응매 결정화에 의해 생성된 니페디핀 결정의 외형은 용매와 반응매의 종류에 따라 칼날형, 입자형, 프리즘형 등으로 변화하였으며, 입자의 크기는 원재료에 비해 매우 감소하였다. 니페디핀 원재료 입자의 평균크기는 337 μm 였으며, 결정화된 입자의 평균크기는 11.6~69.8 μm 의 범위에 있었다. 결정화된 모든 니페디핀 입자는 동일한 열분석 결과를 보여주었으며, 이 결과는 용매와 반응매의 변화에 의해 영향 받지 않았다.

Abstract – In this study, the solubilities of a pharmaceutical compound, nifedipine, in three mixed solvents were determined. In addition, the nifedipine, that was dissolved in solvents (acetone, DMF, methylene chloride), was recrystallized using antisolvents (water, hexane, carbon dioxide). The external shape, size, and melting point of the crystallized nifedipine were measured. As the mixed solvents, acetone+water, DMF+water, and methylene chloride+hexane were used, and the solubility of nifedipine decreased with increasing antisolvent concentrations in the mixtures. In case of acetone+water, the solubility maximum was observed due to the density anomaly of the mixture, and this phenomenon was not observed in other systems. The crystallized nifedipine particles exhibited the bladed, equant, and prismatic habits, and the particles size was significantly reduced compared to the raw material. The average particle size of raw nifedipine was 337 μm , and the size of crystallized particles was in the range of 11.6~69.8 μm . All the crystallized nifedipine particles had the same thermal behavior and this result was not influenced by the change of solvent and antisolvent.

Key words: Nifedipine, Antisolvent, Crystallization, Solubility, Particle size

1. 서 론

반응매 결정화(antisolvent crystallization) 기술은 고분자나 제약 성분과 같이 연성을 가진 고체입자를 재결정화하기 위해 널리 사용

되어져 왔다[1-3]. 반응매 결정화는 용질이 포함된 용액에 반응매인 제3의 액체, 기체 등을 주입함으로써 용질을 석출시키는 기술로, 결정화 과정에서 가열이나 냉각과 같은 에너지 출입이 없는 것이 특징이다. 따라서 반응매 결정화는 제약성분과 같이 열변성이 우려되는 물질의 결정화에 적합하다. 특히 이 기술은 생성되는 입자의 크기를 감소시키고 그 형상을 크게 변화시킬 수 있기 때문에, 미립자의 형태로 생산되어야 하는 고체상의 제약성분 결정화에 많이 사용되고 있다. 또한 반응매 결정화는 미립자를 생산하기 위해 사용되는 분쇄나 파쇄 등에서 발생할 수 있는 마찰에 의한 변질 우려를 불식시키

†To whom correspondence should be addressed.

E-mail: syeo@knu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

기 때문에, 생물학적 활성을 유지해야 하는 물질의 미립자화에 적합하다.

반응매 결정화 기술은 액체 용매에 녹아 있는 용질의 제약성분을 석출시키기 위하여 반응매를 용액과 혼합시키는 것을 말한다. 반응매의 역할은 용액에 첨가됨으로써 용질의 용해도를 감소시키고 과포화를 유발하여 결정의 핵화를 유도하는 것이다. 그러므로 사용하는 반응매는 용질을 녹이지 않아야 하고 또한 용액과 잘 혼합되는 성질을 가진 물질이어야 한다. 반응매의 종류로는 크게 액체, 기체, 초임계 유체로 나눌 수 있는데, 이 세 가지 형태의 반응매는 결정화할 성분의 특성에 따라 선별적으로 사용될 수 있다. 액체 반응매는 결정화를 상압에서 수행할 수 있는 장점이 있고, 기체 및 초임계 유체의 경우에는 고압을 유지하는 장치가 필요하다. 반면, 반응매가 액체일 경우는 결정화 후 용매와 반응매를 다시 분리해야 하는 단점이 있고, 기체나 초임계 유체의 경우에는 이 절차가 불필요하다는 장점이 있다[4-6].

반응매 결정화 기술의 주된 원리는 용매와 반응매의 혼합에 따른 용질의 용해도 감소이다. 녹아 있던 용질은 용해도 감소로 인해 결정화되어 석출된다. 따라서 반응매 결정화를 수행하기 위해서는 먼저 용매와 반응매가 혼합된 혼합용매에 대한 용질 즉 제약성분의 용해도에 대한 정보를 알아야 한다. 용질의 용해도는 혼합용매 내에서 용매와 반응매의 비율에 따라 변화하게 되는데, 반응매의 비율이 일정 값을 넘게 되면 용액이 과포화되어 핵화가 진행된다.

일반적으로 반응매 결정화를 사용하여 제약성분을 결정화할 때는 아세톤, 에탄올과 같은 유기성분이 용매로 사용되고 물이 반응매로 사용된다. 왜냐하면 대부분의 제약성분은 소수성을 가진 불용성 물질이기 때문이다. 물 이외에 반응매로 사용되는 물질은 이산화탄소, 헥산 등이 있으며, 이산화탄소가 사용될 때는 그 열역학적 조건에 따라 기체 혹은 초임계 유체 상태로 사용된다. 이와 같이 반응매 결정화에 사용되는 용매와 반응매의 물성은 서로 상이한 것이 일반적이기 때문에, 이러한 성분들이 혼합된 혼합용매의 물성은 비이상적 행태를 보이는 경우가 많다.

두 종류의 서로 다른 용매가 섞인 혼합용매의 물성은 그 개별 순수용매의 물성을 단순히 평균함으로써 얻어지지 않는다. 용매의 용해도에 가장 큰 영향을 미치는 밀도의 경우, 혼합용매의 밀도는 순수용매의 평균 밀도에 비해 커지거나(positive deviation) 작아지는(negative deviation) 경향을 보이며, 이 경향은 각 순수용매의 물성이 서로 크게 다를수록 심하게 나타나게 된다. 상기한 바와 같이 반응매 결정화에서 사용되는 용매와 반응매의 물성은 매우 다른 것이 일반적이고, 따라서 그 혼합용매의 밀도와 용해도는 순수용매의 값으로부터 단순예측 되지 않는다. 그러므로 혼합용매에 대한 특정 용질의 용해도는 반응매 결정화를 진행하기에 앞서 실험적으로 직접 측정되어야 한다.

반응매 결정화 과정에 영향을 미치는 실험인자로는 온도, 용액의 농도, 용매와 반응매의 종류 및 혼합속도 등이 있다. 이러한 실험변수를 적절히 조절하면 생성되는 결정의 고체물성을 제어할 수 있다. 제어할 수 있는 결정의 물성으로는 입자크기 및 분포, 입자의 형상, 결정의 내부 및 외부구조, 열적안정성, 결정화도 등이 있다. 제약성분을 결정화할 경우에는 이러한 물성들이 모두 그 생물학적 효능에 영향을 미칠 수 있지만, 그 중 입자의 크기와 형상이 특별히 중요하게 간주된다. 왜냐하면 이 물성은 제약성분이 체내에 투입되었을 때 용해도와 용출속도에 직접 영향을 미치기 때문이다.

본 연구에서는 반응매 결정화 기술을 사용하여 니페디핀(nifedipine) [7]을 재결정화하였다. 니페디핀은 혈압강하를 목적으로 사용하는 항고혈압 제약성분이다. 실험에서는 니페디핀을 재결정화하기에 앞서, 용매와 반응매를 일정비율로 섞은 혼합용매에 대한 니페디핀의 용해도를 측정하였다. 혼합용매로는 아세톤+물, DMF (dimethyl formamide)+물, 메틸렌클로라이드+헥산 등이 사용되었고, 용해도를 측정된 다음 이들 혼합용매로부터 니페디핀을 결정화하는 실험을 수행하였다. 반응매가 기체인 경우에 생성되는 결정의 형태를 살펴보기 위하여 이산화탄소를 반응매로 사용하는 실험도 추가적으로 실시하였다.

2. 실험

2-1. 재료

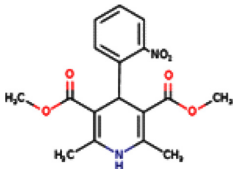
니페디핀(CAS 21829-25-4)은 Tokyo Chemical Industry Co.에서 구입하였다. 용매로 사용된 아세톤, DMF, 메틸렌클로라이드는 Daejung Chemicals and Metals Co.에서 구입하였고, 반응매로 사용된 헥산도 같은 회사에서 구입하였다. 이산화탄소는 대성가스에서 구입하였다. 실험에서 사용된 상기 물질들은 별도의 정제과정을 거치지 않고 사용되었다. 니페디핀의 물성을 Table 1에 나타내었다.

2-2. 실험방법

본 연구에서 사용된 반응매 결정화 실험장치를 Fig. 1에 나타내었다. 장치는 크게 결정조, 용액주입기, 교반기 등으로 구성되어져 있다. 결정조에는 항온조가 부착되어 있고, 용액주입기에는 주입속도를 조절할 수 밸브가 장착되어 있다.

결정화 실험에 앞서, 용매+반응매로 구성된 혼합용매에 대한 니페디핀의 용해도를 측정하였다. 이 측정을 수행하기 위해 먼저 용매와 반응매를 각각 일정한 비율로 혼합한 혼합용매를 조제하였다. 용매로는 아세톤, DMF, 메틸렌클로라이드가 사용되었으며, 반응매로는 물과 헥산이 사용되었다. 그 조합으로는 아세톤+물, DMF+물, 메틸렌클로라이드+헥산으로 구성된 혼합용매를 만들었다. 혼합용매의 조성은 용매의 비율이 100-60 vol%가 되도록 조제하였다. 용해도를 측정하기 위해서, 먼저 알고 있는 질량의 니페디핀을 플라스크에 투입한 다음 혼합용매를 천천히 가하였다. 혼합용매가 가해지는 동안 교반과 함께 니페디핀이 용해되는지를 관찰하였고 완전히 용해될 때까지 가해진 혼합용매의 양을 기록하였다. 이 혼합용매의 양과 초기에 투입된 니페디핀의 양을 통해 용해도를 계산하였다.

Table 1. Physico-chemical properties of nifedipine

Properties	
Chemical formula	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆
Molecular weight	346.3 g/mol
Solubility	Soluble in acetone, methylene chloride, chloroform, ethyl acetate
Melting point	445~447 K
Usage	Manage high blood pressure
Chemical structure	

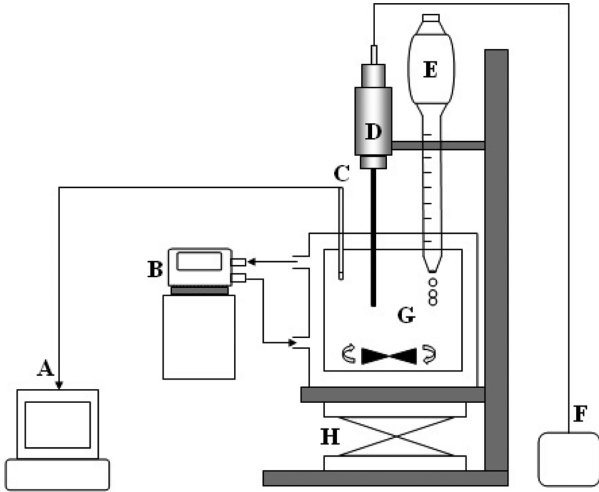


Fig. 1. Experimental apparatus for the antisolvent crystallization. (A) particle size analyzer, (B) constant temperature bath, (C) sample collector, (D) ultrasonic probe, (E) drug solution injector, (F) ultrasonic generator, (G) crystallizing chamber, (H) magnetic stirrer.

반용매 결정화 실험은 니페디핀 용액과 반용매를 혼합함으로써 이루어졌다. 이 실험을 위하여 먼저 0.6 g의 니페디핀을 용매 10 ml에 용해시켜 니페디핀 용액을 만들었다. 이 용액을 Fig. 1의 용액주입기에 넣고 동시에 결정조에는 반용매 60 ml를 투입하였다. 그 다음, 용액주입기 내의 니페디핀 용액이 일정한 속도로 반용매 내로 주입되었고, 이 과정에서 니페디핀의 핵화와 결정화가 진행되는 모습이 관찰되었다. 이 과정은 용액주입기의 니페디핀 용액이 모두 소진될 때까지 계속 진행되었다. 이러한 결정화 실험은 용매와 반용매의 종류를 변화시켜가면서 같은 방법으로 수행되었다.

본 연구에서는 반용매로 이산화탄소를 사용하는 실험도 수행하였다. 실험에 사용된 실험장치와 방법은 문헌[8]에 게재된 바와 같다. 실험에서는 메틸렌클로라이드를 용매로 사용하여 니페디핀 용액(0.06 g/ml)을 조제한 다음, 이 용액 10 ml를 결정조에 투입하였다. 그 다음, 용액 내로 이산화탄소를 주입하여 용액과 반용매를 혼합하였다. 이산화탄소가 계속 주입되어 결정조의 압력이 상승하면 핵생성 압력에 도달하게 되고 결국 니페디핀이 결정으로 석출되었다. 실험이 완료되면 결정조에서 이산화탄소와 용매를 제거한 후 니페디핀 입자를 채취하였다. 실험을 통해 얻어진 니페디핀 결정입자는 전자현미경(SEM)과 열분석기(Differential Scanning Calorimeter, DSC)를 사용해 분석하였다.

3. 결 과

3-1. 니페디핀의 용해도

Fig. 2는 세 종류의 용매+반용매 혼합물인 아세톤+물(Fig. 2(A)), DMF+물(Fig. 2(B)), 메틸렌클로라이드+헥산(Fig. 2(C)) 혼합용매에 대한 니페디핀의 용해도를 나타내고 있다. 혼합용매 내에 있는 용매의 농도는 100-60 vol%로 변화시켰고, 용해도는 298~318 K의 온도범위에서 측정되었다. 실험결과, 세 경우 모두 혼합용매 내에 반용매의 비율이 증가할수록 니페디핀의 용해도가 감소하는 경향을 보였다. 용해도에 대한 온도의 영향으로는 모든 실험에서 온도가

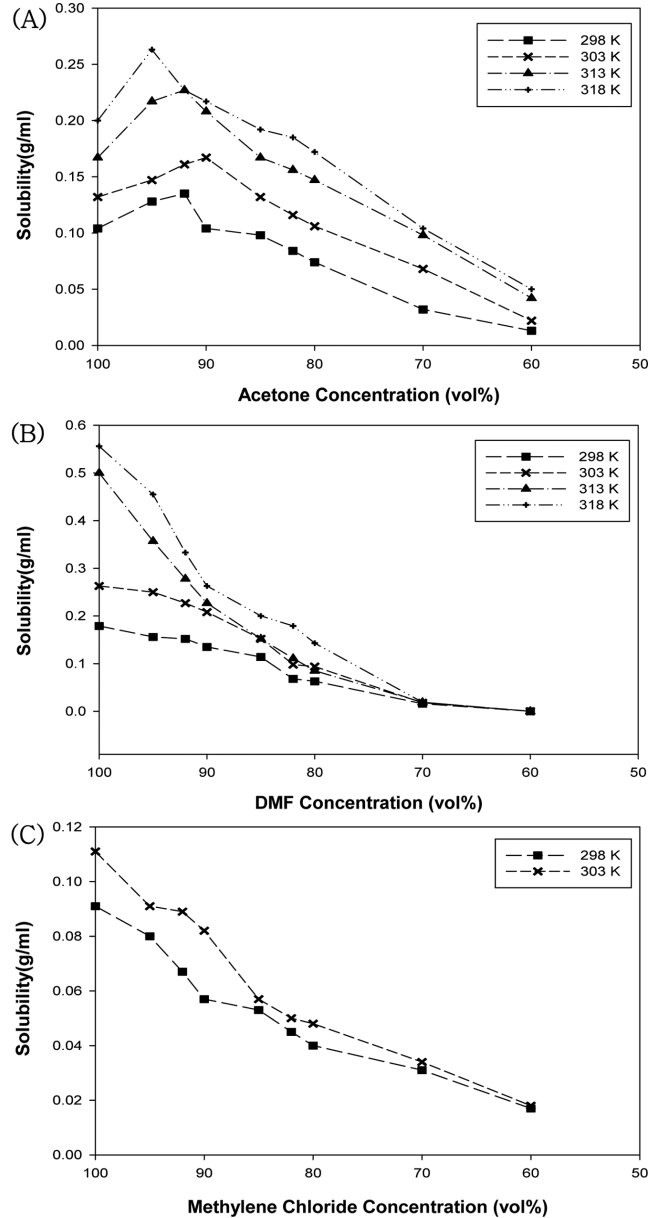


Fig. 2. Solubility of nifedipine in the three solvent+antisolvent mixtures. (A) acetone+water, (B) DMF+water, (C) methylene chloride+hexane.

증가하면 용해도도 같이 증가하였다. 실험이 수행된 온도범위 내에서, 순수한 용매에 대한 니페디핀의 용해도는 각각 0.104~0.2 g/ml(아세톤), 0.179~0.556 g/ml(DMF), 0.091~0.111 g/ml(메틸렌클로라이드)로 나타났다. 그리고 이 용매에 반용매가 추가되어 그 비율이 60 vol%에 도달하면 니페디핀의 용해도는 각각 0.013~0.05 g/ml(아세톤+물), 0.0 g/ml(DMF+물), 0.017~0.018 g/ml(메틸렌클로라이드+헥산)로 감소하였다.

혼합용매 내의 반용매 비율이 증가함에 따라 니페디핀의 용해도는 전체적으로 감소하였지만, 그 감소하는 패턴은 혼합용매의 종류에 따라 상이한 형태를 보였다. Fig. 2(A)는 아세톤+물 혼합용액에 대한 용해도를 나타내고 있는데, 이때는 니페디핀의 용해도가 최대값이 되는 지점이 존재하였다. 혼합용매 내에 아세톤의 비율이 약 95 vol%가 되는 지점에서 최대 용해도를 보인 다음, 물의 비율이 증가

함에 따라 용해도가 지속적으로 감소하였다. 이 경향은 모든 온도에서 일관되게 나타났다. 아세톤+물 혼합용매에 대한 이러한 결과는 문헌[9]에서도 관찰된 바 있는데, 이 결과는 아세톤+물 혼합물의 밀도 비이상성 현상으로 설명될 수 있다. 일반적으로 아세톤+물과 같이 분자회합의 현상을 보이는 성분들은 혼합물 상태에서 각 성분의 부분부피가 순수한 상태로 있을 때보다 감소하게 된다. 또한 이렇게 감소한 부분부피는 특정 조성범위에서 최소값을 가지는 것이 일반적이다. 따라서 혼합물의 밀도는 그 반대로 최대값을 가지게 되며, 밀도에 비례하는 용해도 또한 최대값을 보이게 된다. 이러한 결과는 본 연구실에서 수행된 기존의 실험에서도 유사하게 관찰된 바 있다[10].

니페디핀의 용해도에 대한 온도의 영향은 일반적인 유기용매에 대한 용질의 용해도와 크게 다르지 않았다. 실험이 수행된 온도범위 내에서 용해도는 온도에 비례해 증가하였고, 이 경향은 혼합용매의 모든 조성에서 동일하게 나타났다. 이 결과는 온도 증가에 의한 혼합용매의 부피팽창과 그에 따른 밀도감소의 효과보다는, 니페디핀의 증기압 상승효과가 더욱 크게 나타나, 결국 고온에서 니페디핀의 용해도가 커진 것으로 설명된다.

Fig. 2(B)와 2(C)에 나타나 있는 DMF+물, 메틸렌클로라이드+헥산 혼합물에 대한 니페디핀의 용해도 곡선에서는 최대값이 관찰되지 않았다. 이 두 혼합용매의 경우에는 순수용매일 때 용해도가 가장 컸으며, 반응매의 비율이 증가할수록 점차적으로 용해도가 감소하였다. 이 결과로부터 DMF+물과 메틸렌클로라이드+헥산 혼합물의 밀도는 아세톤+물 혼합용매일 때와는 달리 두 순수 용매의 밀도와 선형적인 관계에 있다는 사실을 유추할 수 있다. 온도의 변화는

두 경우 모두 용해도에 큰 영향을 주었으며, Fig. 2(A)와 유사하게 고온으로 갈수록 용해도가 증가하는 경향을 보였다. 그러나 Fig. 2(B)와 2(C)를 살펴보면 혼합용매 내에 반응매의 비율이 증가할수록 온도의 영향이 약해졌으며, 반응매의 비율이 60 vol%에 도달하면 용해도가 거의 하나의 값으로 수렴하였다. 이 사실은 혼합용매가 용해력을 점점 상실해 가면서 니페디핀의 용해도에 대한 온도 민감성이 떨어지고, 반응매의 비율이 더욱 커지면 결국 온도에 관계없이 니페디핀이 석출됨을 의미한다.

결론적으로 Fig. 1은 순수 용매인 아세톤, DMF, 메틸렌클로라이드에 대한 니페디핀의 용해도가 반응매를 첨가함으로써 지속적으로 감소한다는 것을 실험적으로 입증한 결과이다. 따라서 이 결과를 바탕으로 니페디핀 용액과 반응매를 혼합함으로써 니페디핀을 석출하는 반응매 결정화 실험을 수행할 수 있었다.

3-2. 반응매 결정화

Fig. 3은 반응매 결정화 실험에서 생성된 니페디핀 결정의 SEM 사진을 보여주고 있다. Fig. 3(A)(×50)는 구입한 니페디핀의 원재료 입자의 사진이다. Fig. 3(B)(×1300)는 아세톤을 용매로 사용하고 물을 반응매로 사용했을 때 결정화된 입자의 사진이며, Fig. 3(C)(×1000)는 DMF를 용매로, 물을 반응매로 사용했을 때의 사진이다. 또한 Fig. 3(D)(×1000)는 메틸렌클로라이드를 용매로, 헥산을 반응매로 사용했을 때이고, Fig. 3(E)(×800)는 메틸렌클로라이드를 용매로, 이산화탄소를 반응매로 사용했을 때의 사진이다.

Fig. 3의 사진들을 살펴보면 반응매 결정화에서 생산된 결정의 외형들이 원재료에 비해 크게 변화되었음을 알 수 있다. 니페디핀

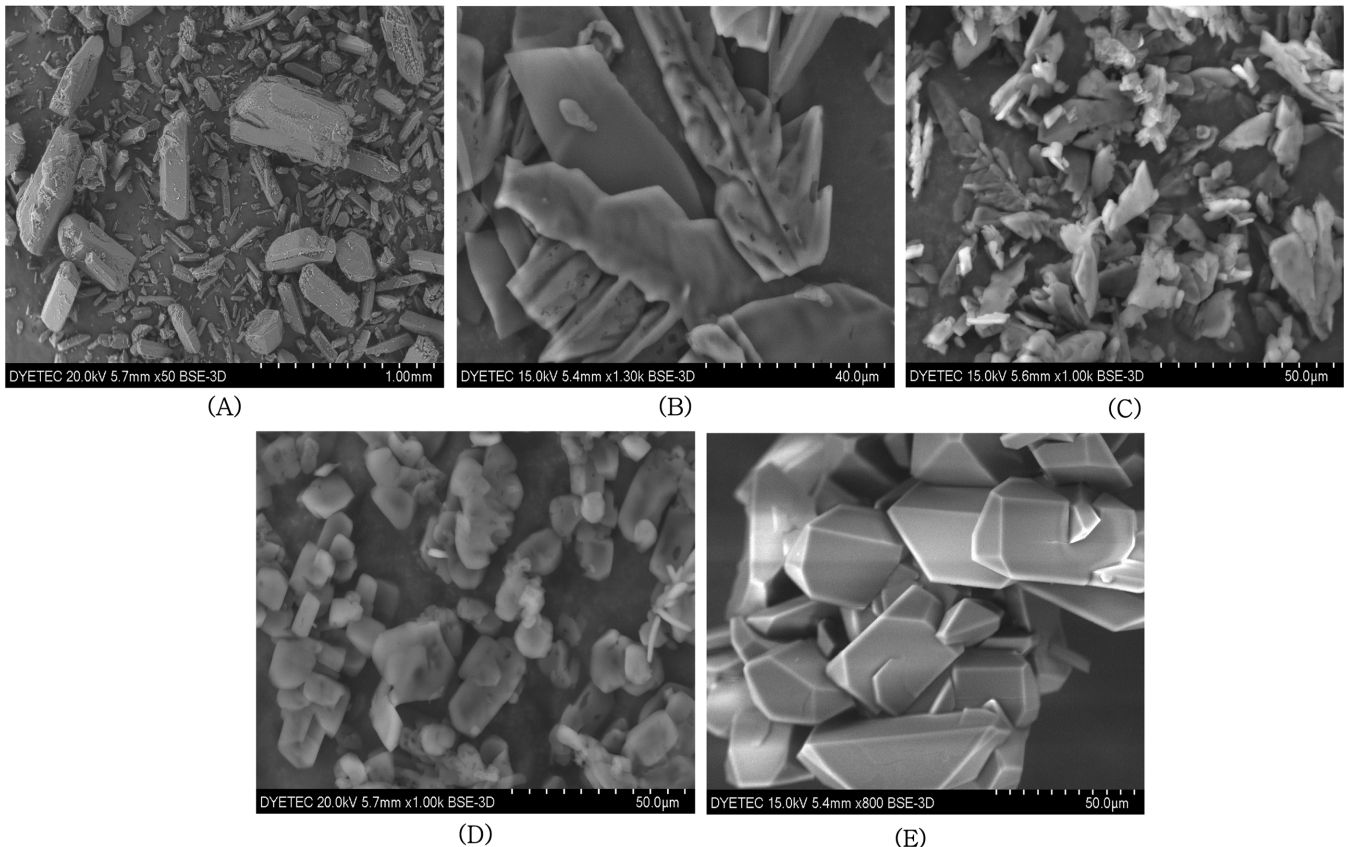


Fig. 3. SEM photomicrographs of nifedipine particles that crystallized from various solvent+antisolvent mixtures. (A) raw material, (B) acetone+water, (C) DMF+water, (D) methylene chloride+hexane, (E) methylene chloride+carbon dioxide.

원재료의 결정은 굽은 컬럼형(columnar) 입자의 모양을 가진 것으로 나타났다(Fig. 3(A)). 반면 반응매 결정화를 거친 결정의 외형들은 결정화에 사용된 용매와 반응매의 종류에 따라 많은 차이를 보였다. 용매와 반응매의 조합이 아세톤+물인 경우는 불규칙한 칼날형(bladed)의 외형을 나타내었고(Fig. 3(B)), DMF+물인 경우도 칼날형과 유사한 모양을 보였다(Fig. 3(C)). 이러한 모습의 외형은 일명 라멜라(lamellar) 형태라고도 불린다. 용매와 반응매의 조합이 메틸렌클로라이드+헥산인 경우는 규칙적 입자형(equant)의 외형을 나타내었으며(Fig. 3(D)), 메틸렌클로라이드+이산화탄소인 경우는 일정한 각을 가진 프리즘형(prismatic)의 모양을 보였다(Fig. 3(E)). 이와 같이 니페디핀이라는 동일한 제약성분이 결정화될 때, 결정화가 일어나는 매체에 따라 결정입자의 모양이 변한다는 사실은, 용매 및 반응매가 가진 물리화학적 특성이 니페디핀 결정의 성장 메커니즘을 변화시킨다는 사실을 말해준다.

결정입자의 모양은 결정습성(crystal habit)이라고 불린다. 결정의 습성은 결정의 내부구조가 변화하면 따라서 변화할 수 있으며, 반면 내부구조가 동일한 결정도 그 습성은 다를 수가 있다. 결정의 핵이 성장하는 과정에서 결정의 격자구조는 일정하게 유지하면서도, 결정의 성장과정에 영향을 줄 수 있는 환경이 변화하면 그 습성도 변화하게 된다. 결정의 습성은 용액에 존재하는 제약성분의 분자가 기존하는 고체 결정면의 어느 표면으로 전달되어 결합하느냐에 달려 있는데, 이 과정은 용액의 물성이 바뀌면 충분히 변화할 수 있다. 본 연구의 결과는 니페디핀 결정이 성장하는 환경인 용매와 반응매의 변화에 따라 서로 다른 결정습성을 가진다는 것을 보여주고 있다. 이러한 결과는 주어진 제약성분의 입자 외형을 원하는 형태로 만들기 위해, 결정화에 사용되는 혼합용매의 조합을 실험적 방법을 통해 선택할 수 있다는 사실을 말해준다. 한편, 여기서 사용된 용매와 반응매의 어떠한 물성변화 때문에 하나의 특징한 결정습성이 만들어졌는지를 설명하기에는 현재로서는 어려움이 있다는 사실을 밝힌다.

Fig. 4는 원재료와 결정화된 니페디핀의 평균입자 크기를 보여주고 있다. 입자 크기는 Fig. 3의 SEM 사진에 있는 입자의 이미지 크기를 직접 측정하여 그 평균값을 계산함으로써 구하였다. 니페디핀 원재료 입자의 평균크기는 337 μm 였으며, 결정화된 입자의 평균크기는 용매+반응매의 조합에 따라 11.6~69.8 μm 의 범위에 있었다.

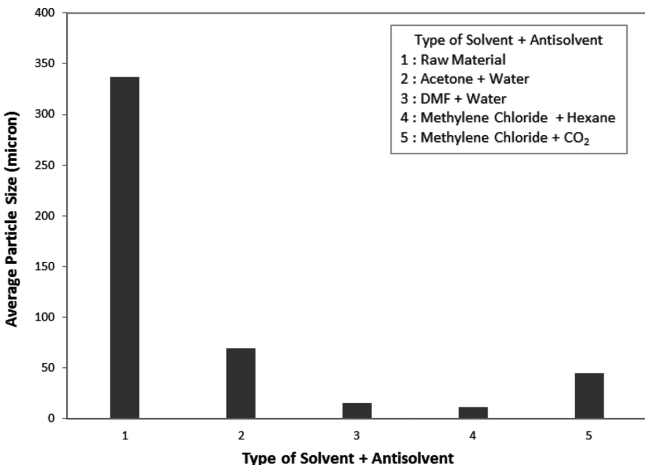


Fig. 4. Average particle size of nifedipine that crystallized from various solvent+antisolvent mixtures.

이와 같이 니페디핀 입자의 크기는 반응매 결정화를 통해 크게 감소하였음을 알 수 있다. 이러한 현상은 일반적인 제약성분이 보다 작은 입자로 만들어지는 것이 유리하다는 측면에서 볼 때 바람직한 결과로 받아들여진다.

한편, 제약성분의 입자 크기가 감소하더라도 그 외형이 규칙적이어야 실제적 응용이 용이해진다. Fig. 4의 입자 크기와 Fig. 3에 있는 입자 외형을 비교해 보면, 입자의 크기가 작더라도, 그 외형을 일정하게 유지하는 것이 중요하다는 사실을 알 수 있다. 용매가 아세톤과 DMF이고 반응매가 물인 경우는 입자의 크기가 15.1~69.8 μm 로 감소했어도(Fig. 4), 입자의 모양이 불규칙하여(Fig. 3(B),(C)) 사용하기에 어려움이 있을 것으로 사료된다. 반면, 용매가 메틸렌클로라이드이고 반응매가 물 혹은 이산화탄소인 경우는 입자의 크기가 11.6~45.5 μm 로 감소하면서도(Fig. 4), 그 외형은 규칙적 입자의 형태(Fig. 3(D),(E))로 결정화되었다. 이 사실은 니페디핀 입자가 타정과 같은 가공단계나 용출단계에서 유리하다는 것을 의미한다. 이러한 결과는 반응매 결정화를 수행할 때 선택해야 하는 용매와 반응매의 조합을 결정하는데 반영될 수 있다.

Fig. 5는 원재료와 결정화된 니페디핀의 DSC 패턴을 보여주고 있다. DSC 결과는 원재료와 결정화된 니페디핀의 용융점(T_m)이 문헌[11]에 나타난 바와 같은 값인 445~447 K의 인근에 있다는 것을

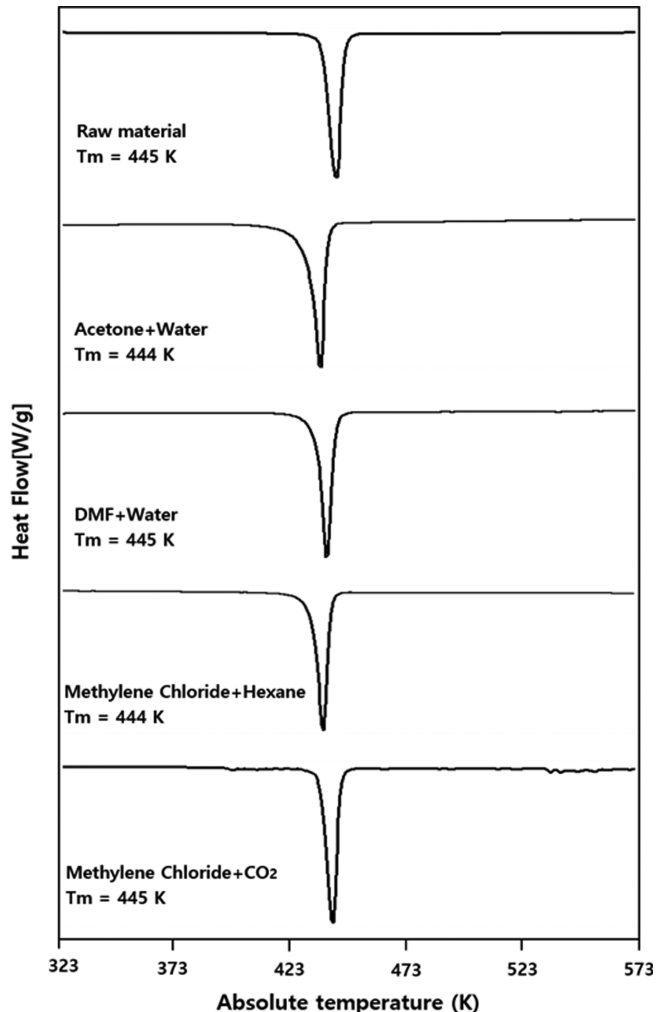


Fig. 5. DSC thermograms of nifedipine that crystallized from various solvent+antisolvent mixtures.

보여준다. 다만, 아세톤+물의 경우에는 용융점이 소폭 감소하였다 ($T_m=444\text{ K}$). 그 이유는 니페디핀 결정이 얇은 칼날형(Fig. 3(B))이기 때문에, 다른 형태의 결정(컬럼형, 입자형 등)보다 DSC 측정 시 소폭 낮은 온도에서 용융되었기 때문이라고 사료된다. 일반적으로 DSC로 측정된 용융점의 온도는 측정 장치 내에 투입된 시료의 물리적 상태에 따라서도 경미한 영향을 받는다고 알려져 있다[12]. Fig. 5에서 니페디핀의 용융점에 해당하는 피크 이외의 다른 피크는 모든 시료에서 보이지 않았다. 따라서 본 연구에서 취급된 원재료를 포함한 모든 결정화된 니페디핀은 동일한 열분석 결과를 보였으며, 용매와 반응매의 변화에 의해 그 열분석 결과는 영향을 받지 않았다.

4. 결 론

본 연구에서는 제약성분인 니페디핀이 세 종류의 용매+반용매 혼합물인 아세톤+물, DMF+물, 메틸렌클로라이드+헥산 혼합용매에 녹은 용해도를 측정하였다. 또한 용매(아세톤, DMF, 메틸렌클로라이드)에 녹아 있는 니페디핀을 반응매(물, 헥산, 이산화탄소)를 사용하여 결정화하였고, 생성된 결정입자의 외형, 크기, 용융점 등을 측정하였다. 니페디핀 용해도의 경우 세 혼합용매에서 모두 반응매의 비율이 증가할수록 그 용해도가 감소하였고, 온도의 증가에 따라서는 모든 경우에 용해도가 증가하였다. 아세톤+물 혼합용매의 경우에는 밀도 비이상성에 기인한 용해도 최대값을 나타낸 반면, 나머지 두 혼합용매에서는 이 현상이 나타나지 않았다. 반응매 결정화에 의해 생성된 니페디핀 결정의 외형은 용매와 반응매의 종류에 따라 칼날형, 입자형, 프리즘형 등으로 변화하였고, 입자의 크기는 큰 폭으로 감소하였다. 니페디핀 원재료 입자의 평균크기는 $337\ \mu\text{m}$ 였으며, 결정화된 입자의 평균크기는 $11.6\sim 69.8\ \mu\text{m}$ 의 범위에 있었다. 결정화된 모든 니페디핀 결정은 동일한 열분석 결과를 보였다.

감 사

이 논문은 2017년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. 2017R1D1A3B05030114).

References

1. Tulcidas, A., Nascimento, S., Santos, B., Alvarez, C., Pawlowski, S. and Rocha, F., "Statistical Methodology for Scale-up of an Anti-solvent Crystallization Process in the Pharmaceutical Industry," *Sep. Purif. Technol.*, **213**, 56-62(2019).
2. Crisp, J. L., Dann, S. E. and Blatchford, C. G., "Antisolvent Crystallization of Pharmaceutical Excipients from Aqueous Solutions and the Use of Preferred Orientation in Phase Identification by Powder X-ray Diffraction," *Europ. J. Pharm. Sci.*, **42**, 568-577(2011).
3. Kim, H.-J. and Yeo, S.-D., "Liquid Antisolvent Crystallization of Griseofulvin from Organic Solutions," *Chem. Eng. Res. Des.*, **97**, 68-76(2015).
4. Esfandiari, N., "Production of Micro and Nano Particles of Pharmaceutical by Supercritical Carbon Dioxide," *J. Supercrit. Fluids*, **100**, 129-141(2015).
5. Rossmann, M., Braeuer, A. and Schluucker, E., "Supercritical Antisolvent Micronization of PVP and Ibuprofen Sodium towards Tailored Solid Dispersions," *J. Supercrit. Fluids*, **89**, 16-27(2014).
6. Caputo, G., Adami, R. and Reverchon, E., "Supercritical Fluid Crystallization of Adipic Acid using Urea as Habit Modifier," *Cryst. Growth Des.*, **8**, 2707-2715(2008).
7. Knez, Z., Skerget, M., Sencar-Bozic, P. and Rizner, A., "Solubility of Nifedipine and Nitrendipine in Supercritical CO_2 ," *J. Chem. Eng. Data*, **40**, 216-220(1995).
8. Kim, S.-H., Kim, H.-J. and Yeo, S.-D., "Crystallization of Silibinin from Organic Solutions using Supercritical and Aqueous Solvents," *J. Supercrit. Fluids*, **85**, 102-109(2014).
9. Granberg, R. A., Bloch, D. G. and Rasmuson, A. C., "Crystallization of Paracetamol in Acetone-Water Mixtures," *J. Crystal Growth*, **198**, 1287-1293(1999).
10. Kim, H.-J. and Yeo, S.-D., "Liquid Antisolvent Crystallization of Griseofulvin from Organic Solutions," *Chem. Eng. Res. Des.*, **97**, 68-76(2015).
11. Budavari, S., O'Neil, M., Smith, A., Heckelman, P. and Kinneary, J., *The Merck Index*, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ (1996).
12. Ford, J. L. and Timmins, P., *Pharmaceutical Thermal Analysis*, Ellis Horwood Lit., Chichester, West Sussex(1989).