

초임계 CO₂를 Anti-solvent로 이용한 Benzoic Acid의 결정화

김영신 · 김익천 · 김선욱[†]

울산대학교 공과대학 화학공학부
(1999년 10월 4일 접수, 1999년 12월 31일 채택)

Crystallization of Benzoic Acid Using Supercritical Carbon Dioxide as Anti-Solvent

Young-Shin Kim, Ick-Cheun Kim and Sunwook Kim[†]

School of Chemical Engineering, University of Ulsan
(Received 4 October 1999; accepted 31 December 1999)

요 약

초임계 CO₂를 anti-solvent로 사용하여 유기 화합물의 미세 입자를 제조하고, 여러 가지 실험 변수가 생성된 입자의 크기 및 형태에 미치는 영향을 고찰하였다. 실험의 대상 물질로는 benzoic acid를 선택하였고, 고체를 용해시키는 용매로는 methanol을 사용하였다. 초임계유체와 용액을 주입하는 방법에 따라 여러 가지 공정이 존재할 수 있는데 본 연구에서는 (1) 일정한 부피의 용액에 초임계유체를 가하는 방법, (2) 초임계유체에 용액을 가하는 방법, (3) 용액과 초임계유체를 co-current하게 연속적으로 분사하는 방법과 같은 3가지의 방법을 사용하였으며, 공정의 방법뿐만 아니라 다양한 실험 변수를 변화시키면서 미세 분말을 제조하고 이들의 영향을 살펴보았다. 실험방법(1)과 같이 일정 부피의 용액에 anti-solvent인 초임계유체를 가하는 경우에 crystallizer 압력, capillary 내경 및 anti-solvent injection 시간을 변화시키면서 실험을 수행하였는데 입자의 크기가 capillary 내경과 anti-solvent injection 시간에는 비례하였으나 crystallizer의 압력이 증가함에 따라서는 입자의 크기가 감소하였다. 실험방법(2)에서는 crystallizer 압력에 따라 입자의 크기가 감소하였으며 crystallizer 온도와 capillary 내경에는 비례함을 확인하였다. Anti-solvent와 solution을 co-current하게 분사하는 실험(3)에서는 crystallizer 온도, capillary 내경 및 retention 길이가 증가함에 따라 입자의 크기는 증가한 반면에 crystallizer 압력, capillary 길이, 용액의 농도 및 CO₂ vent rate에 따라서는 반비례하였으며 다른 방법에 비하여 가장 신뢰도가 큰 것을 알 수 있었다. 또한 각 실험방법과 실험변수에 따른 입경 변화에 대한 일반적인 경향을 과포화도와 과포화 속도를 사용하여 일관되게 설명이 가능하였다.

Abstract – The fine particles of organic compound have been prepared using supercritical carbon dioxide as an anti-solvent and the effects of various experimental variables on the particle size and their morphology were also investigated. We selected benzoic acid as a testing material and used methanol to dissolve benzoic acid. It can be said that there are several processes depending on the method to inject supercritical fluid or solution. In this work three different kinds of methods, which are (1) addition of supercritical fluid in the solution of constant volume, (2) method to inject solution into supercritical fluid and (3) continuous co-current spraying of solution and supercritical fluid, have been utilized. And the fine particles have been produced varying processing methods as well as experimental variables and the effects of those on the particle characteristics have been analyzed. In the case of injecting supercritical fluid into the constant-volume solution like method (1) we have performed experiments changing crystallizer pressure, capillary diameter and injection time of anti-solvent. The experiments show that particle sizes are proportional to the capillary diameter and the anti-solvent injection time, whereas particle sizes decrease with increasing crystallizer pressure. In the experimental method (2) we can get the results such that the particle sizes decrease with increasing crystallizer pressure but increase with increasing crystallizer temperature and capillary diameter. The experimental method (3), which sprays anti-solvent and solution co-currently, is the most reliable method to produce fine particles and the results show that particle sizes increase with increasing crystallizer temperature, capillary diameter and retention length contrary to the opposite behaviors of crystallizer pressure, capillary length, solution concentration and CO₂ vent rate. From the data for each experimental methods and conditions we have been able to explain the general behaviors of particle size change by employing supersaturation ratio and supersaturation rate consistently.

Key words: Supercritical Fluid, Anti-solvent, Fine Particle, Benzoic Acid

[†]E-mail: swkim@uou.ulsan.ac.kr

1. 서 론

초임계유체 응용 분야 중에서 미분말을 제조하는 방법으로 RESS (Rapid Expansion of Supercritical Fluid Solution) 공정과 초임계유체를 anti-solvent로 사용하는 공정들이 있는데 열에 약하거나 기존의 방법으로 미세 입자를 만들기 어려운 의약품, 고분자, 염료 및 화약 등의 유기화합물의 미분말을 제조하기 위하여 활발한 연구가 진행되고 있다[1-5]. RESS공정의 경우에 초임계유체가 아주 빨리 팽창되면 커다란 과포화도를 보이게 되며 nucleation이 균일하게 일어나므로 좁은 입경분포를 갖는 submicron입자를 얻을 수 있을 뿐만 아니라 기존의 solution crystallization과 비교하여 용매로 인한 입자의 오염 및 폐용매를 감소시킬 수 있다는 장점이 있다. 하지만 RESS에 의해 particle을 얻는 공정은 결정화하려는 물질이 초임계유체에 상당한 만큼 용해되어야 한다는 전제조건이 있으나, 모든 고체물질이 초임계유체에 용해되는 것은 아닐 뿐만 아니라 대부분의 경우에 용해도 값이 너무 낮기 때문에 RESS공정을 다양한 물질에 응용하기에 문제점이 있는 것이 사실이다. RESS공정의 문제점을 해결할 수 있는 한가지 방법으로 초임계유체를 anti-solvent로 사용하는 공정 중의 하나인 GAS(Gas Anti-Solvent)공정이 Gallagher 등 공동연구자[6]에 의해 처음 제안되었는데, GAS공정은 화합물질이 용해되어 있는 유기용매에 초임계유체를 용해시키면 용매가 팽창되며 solvent strength가 현저하게 감소함으로써 용해되어 있던 용질이 석출되는 현상에 기초를 두고 있다. GAS공정은 고체를 용해시킬 수 있는 용매를 선택하고 이 용매와 miscible(최소한 partially miscible)한 gas를 anti-solvent로 사용하면 되기 때문에 RESS 공정과 달리 용해도로 인한 적용상의 제한을 어느 정도 해결할 수 있다.

Gallagher 등 공동 연구자들[6]은 화약의 일종인 nitroguanidine을 N-methylpyrrolidone과 N,N-dimethylformide에 용해시키고 CFC-22와 CFC-12를 anti-solvent로 사용한 결과, 미세한 분말에서부터 100 micron 크기의 구형입자에 이르기까지 다양한 형태의 입자들을 얻을 수 있었다. 그 이후에 초임계유체를 anti-solvent로 이용한 다양한 연구들이 진행되었는데 Dixon과 Johnston[7, 8]이 expanded liquid model과 regular solution theory를 결합하여 팽창된 액상의 농도에 대한 이론적인 해석을 시도하였을 뿐만 아니라 polystyrene용액을 liquid CO₂에 spray시킴으로써 100 nm의 구형입자에서 fiber 및 다공성 입자 등 다양한 형태를 갖는 물질들을 얻는데 성공하였다. Tom과 Debenedetti[9]는 액상의 protein용액을 small nozzle를 통하여 고압 unit으로 주입하고 이와 동시에 과량의 CO₂를 pumping하여 용액이 급속히 팽창됨으로써 microparticle이 침전되는 원리를 이용하여 microsphere, flat sheet, needle과 같은 형태를 갖는 particle을 얻었는데 이 particle size는 1-5 μm 이었다. Bleich와 공동연구자[10]는 PLA용액을 compressed CO₂내로 spray시켜 microparticle을 제조하였고 이러한 antisolvent기술을 ASES (Aerosol Solvent Expansion System)라고 명명하였으며 생성된 입자는 10-30 micron의 크기를 보였다. Schmitt와 공동연구자[11]는 Bleich가 사용한 ASES기술을 이용하여 입자의 크기가 5 μm 이하인 methylprednisolone acetate의 아주 작은 microparticle을 제조하였다. 이들은 여러 가지 실험 변수 중에 주입된 용액과 초임계유체의 온도차이에 대해 살펴보았는데 차가운 초임계유체에 뜨거운 용액을 주입한 경우에는 fluffy한 물질을 얻었고, 그 반대의 실험에서는 dense한 물질을 얻었다. Winters와 공동연구자[12]는 protein 용액과 초임계 CO₂의 cocurrent stream을 이용하여 크기가 1-5 micron이하의 protein미세 분말을 제조하였으며, 이 연구에서 protein은 분말제조 후에 biological activity를 그대로 유지하는 것을 발견하였다.

앞에서 언급한 연구결과 이외에도 초임계유체를 anti-solvent로 사용하여 미분말을 제조하는 공정은 다양한 물질에 대해 연구되고 있으

며 전세계적으로 많은 관심의 대상이 되고 있다. 이와 같은 공정들은 미분말 제조 및 processing에 커다란 가능성을 가지고 있으며 많은 연구가 진행되고 있으나, 아직 여러 연구자들의 실험방법 및 장치의 일관성이 부족하여 실험결과에 대한 일반적인 결론을 내리기가 불가능한 실정이다. 이것은 초임계유체를 anti-solvent로 사용한 미분말 제조공정에서 입자의 크기, 형태 및 size distribution에 대해 영향을 미치는 변수가 아주 다양하기 때문이라고 생각된다.

따라서 본 연구에서는 초임계유체를 용액에 첨가하는 방법을 3가지로 다양화하고 여러 가지 변수에 대한 실험을 수행함으로써 실험결과에 대한 일관된 해석을 시도하였다. 지금까지 관련된 연구를 보면 각 연구자에 따라서 anti-solvent를 가하는 방법의 차이가 있는데 본 연구에서는 (1) 일정한 부피의 용액에 초임계유체를 첨가하는 방법, (2) 초임계유체에 용액을 spray하는 방법, (3) 용액과 초임계유체를 co-current하게 연속적으로 분사하는 방법 등과 같은 3가지의 실험을 수행하여 방법론에 따른 공정의 신뢰성과 운전성을 평가하고 생성된 product에 미치는 영향을 해석할 것이다. 또한 공정의 방법론과 더불어 용액의 농도, 초임계유체의 압력, 초임계유체의 주입방법 및 속도, capillary 길이, 내경, crystallizer 압력, 온도와 같은 다양한 실험 변수들의 영향을 살펴봄으로써 초임계유체를 anti-solvent로 사용한 재결정화 공정의 전반적인 이해를 얻고자 한다.

2. 이론적 배경

초임계유체를 anti-solvent로 사용하는 결정화 공정을 이해하기 위해서는 용액의 과포화도 및 과포화에 도달하는 속도가 입자의 크기, 입경 분포 및 형태에 어떤 영향을 미치는지 기본적인 지식이 필요하다. 현재까지 결정화에 대해서는 이해되지 못하고 있는 부분이 많이 있지만, 결정화 과정에서 입자가 생성되는 과정은 일반적으로 핵(nuclei) 형성, 핵 성장 및 소멸, 결정 성장 등으로 이루어져 있다고 알려져 있다. 초기에 핵이 생성되고 성장하여 particle을 형성하기 위해서는 어느 크기가상이 되어야 하는데 이것을 critical nucleus라고 부른다. 따라서 결정화 과정에서는 핵 성장과 소멸이 일어나면서 critical nucleus보다 커다란 분자들의 집합체만이 결정체를 형성하게 되는데 nucleation 속도는 일반적으로 다음 식으로 표현된다[13].

$$\text{Rate} \propto \exp(-K_1/\log^2 S) \quad (1)$$

여기서 S는 과포화도를 나타내며 K₁은 유체-고체사이의 표면장력에 좌우되는 상수인데 식 (1)에서 보는 바와 같이 nucleation 속도는 과포화도에 아주 민감함을 알 수 있다. 결정화는 핵(nuclei) 형성, 핵 성장 및 소멸, 결정성장 등의 과정을 거치기 때문에 결정화에 의해 생성된 입자의 크기는 과포화도 자체뿐만 아니라 과포화도가 시간에 따라 어떻게 변화되는지에 따라 크게 좌우된다. 따라서 anti-solvent를 사용하는 결정화 공정에서 입자의 크기나 입자분포는 핵 생성속도, crystal의 성장속도 및 과포화도의 생성속도에 따라 변화되는데 초임계유체를 anti-solvent로 사용하는 process 방법론 중에서 방법(1)을 이용한 경우에 anti-solvent를 첨가하는 속도에 따라 결정화로 인한 입자의 형상이 많은 차이가 나게 된다. 예를 들어 Gallagher와 공동 연구자들[6]이 연구한 내용을 Fig. 1에 나타내었는데 이 그림을 중심으로 anti-solvent의 첨가 속도가 핵 생성 및 결정 성장에 대하여 어떤 영향을 미치는지 간단히 살펴보기로 한다.

Fig. 1에서 보면 zone I은 과포화도가 1보다 작으며 particle이 생긴다 해도 다시 용해되기 때문에 입자가 생성되지 않으며, zone II는 과포화도가 임계치 보다는 작지만 nucleation이 생길 수 있으며 물질 전달에 의해 입자가 성장할 수 있다. Zone III는 과포화도가 아주 높은 부분인데 이 경우에는 아주 급작스러운 nucleation이 일어나게 된

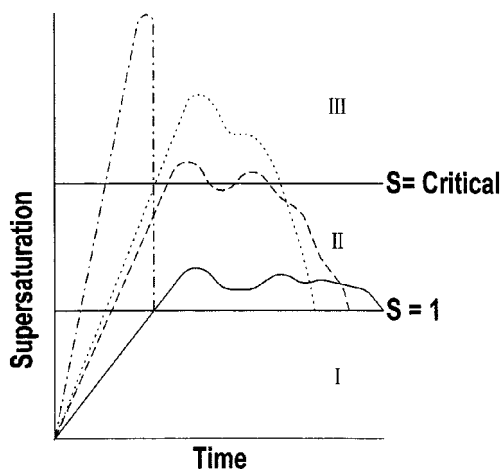


Fig. 1. Change of supersaturation by varying anti-solvent addition rate [6].

다. 따라서 Fig. 1의 anti-solvent를 가하는 4가지 path에 따라 과포화가 생기는 속도 및 과포화가 감소되는 속도가 차이가 나게 되는데 이로 인하여 갑작스러운 nucleation에 의한 작은 입자에서부터 결정성장이 이루어짐으로써 생기는 커다란 입자에까지 다양한 결정들을 얻을 수 있다. 결론적으로 초임계유체를 anti-solvent로 사용하는 결정화 공정에서 anti-solvent를 첨가하는 속도를 달리하면 과포화도가 다양하게 변화될 수 있으며 product로 얻게 되는 입자들의 형태, 입자크기 및 입경 분포들을 용이하게 조절할 수 있다.

결정화 현상은 아직 완전히 이해되지 못하고 있기 때문에 전혀 예상치 못한 원인으로 인해서 다른 결과들이 나타날 수 있으며 앞에서 언급한 내용대로 항상 nucleation과 결정성장이 순서적으로 일어나는 것은 아니지만 Fig. 1이 초임계유체를 anti-solvent로 사용하는 결정화 공정의 기본적인 scheme을 설명해 준다고 할 수 있다. 그런데 과포화도의 변화를 anti-solvent의 주입속도를 중심으로 설명하였으나 anti-solvent의 주입속도 이외에도 여러 가지 공정 변수들이 영향을 미치고 있다. 예를 들어 과포화도는 crystallizer의 온도, 압력, 용매 및 anti-solvent의 종류에 따라 달라지며, 과포화도가 변화하는 형태도 주입속도뿐만 아니라 유기 용매 중에 용해되어 있는 용질의 농도에 좌우될 것이므로 초임계유체를 이용한 결정화 공정에서 생성된 입자의 형태 및 입자분포를 이해하기 위해서는 다양한 조건에서의 실험이 수행되어야 한다.

3. 실험장치 및 실험방법

본 연구에서는 anti-solvent로 초임계 탄산가스를 사용하고, 결정화 대상물질로는 benzoic acid(Aldrich, 99.5%)를 선택하였으며 용질을 용해시키는 용매로 methanol(Aldrich, HPLC grade 99.9+%)을 사용하였다. 실험에서 benzoic acid를 사용한 이유는 초임계 CO₂에서의 용해도가 다른 연구자[14]에 의하여 측정되어 있으며 Tavana와 Randolph[15]에 의해 RESS공정을 이용한 benzoic acid의 결정화 실험 결과가 있어 본 연구의 결과와 비교, 해석에 활용될 수 있기 때문이다. 또한 용매는 용질을 잘 용해시켜야하며 anti-solvent로 사용하는 gas와 miscible해야 하는데, 본 연구에서 사용된 methanol은 benzoic acid의 용해도가 높을 뿐만 아니라 CO₂와 넓은 범위에 걸쳐 miscible하기 때문에 문제가 없다고 생각된다.

3-1. 실험장치

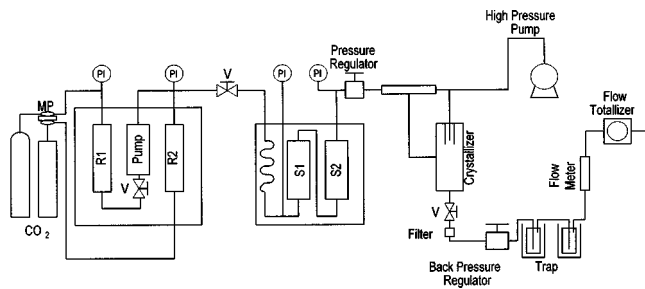


Fig. 2. Schematic diagram of experimental apparatus.

(R1, R2: reservoir, S1, S2: saturator, MP: metering pump, V: valve)

초임계유체를 anti-solvent로 사용한 결정화 공정의 실험장치에서 고려할 점은 앞에서 언급한 바와 같이 anti-solvent를 가하는 방법을 다양하게 변경할 수 있어야 하며 capillary의 내경과 길이를 변화시킬 수 있어야 한다. 초임계유체 anti-solvent를 주입하는 방법을 3가지로 달리하면서 실험을 하기 위해서는 초임계유체와 용액을 crystallizer 내로 주입하는 부분을 잘 고안해야 되는데 이를 위하여 본 연구에서 사용한 실험장치의 개략도가 Fig. 2와 같다.

실험장치의 주요 부분은 초임계유체를 저장하는 용매 reservoir, 결정화 부분 및 anti-solvent의 유량을 측정하기 위한 유량측정 부분의 세 부분으로 나눌 수 있다. Anti-solvent로 사용될 CO₂는 고압 compressor(Maximator, DLE 15-75-01)를 사용하여 유체 저장조 내로 가압된다. 저장조(R1, R2)는 각각의 내부용량이 563, 548 ml인데 air bath내에 설치하였으며 PID 온도 조절기(RKC Inst. Co., REX P-100)를 이용하여 원하는 온도로 일정하게(0.1 °C) 유지하였다. Anti-solvent로 사용되는 CO₂의 압력은 압력조절 valve(Tescom model 26-1021-24)를 이용하여 조절하였다. Reservoir에서 나오는 CO₂는 crystallizer로 들어가기 전에 gas의 온도를 조절하기 위하여 preheater를 설치하였으며 reservoir와 마찬가지로 온도조절기를 이용하여 일정한 온도의 CO₂가 crystallizer에 주입될 수 있도록 하였다. 또한 crystallizer에 주입되는 액체 용액은 고압 metering pump(Milton Roy, Model 92014903)를 이용하여 원하는 양 혹은 실험에 따라서는 원하는 속도로 주입할 수 있도록 하였다.

결정화공정에서 중요한 부분이 crystallizer와 생성물을 collect하는 필터 부분인데 이 부분은 heating tape를 감아서 가열하였으며 PID controller(REX P-100)로 ±0.1 °C 범위에서 온도 조절하였다. 또한 crystallizer의 상부는 여러 가지 실험을 수행하기 위해 신중하게 고안한 2중 capillary 장치를 사용하였는데 이를 Fig. 3에 나타내었다. 특히 anti-solvent와 용액을 co-current로 분사하는 실험을 수행하기 위하여 capillary는 이중관으로 되어 있는데 안쪽 tube(외경: 1/16 inch, 내경: 0.005-

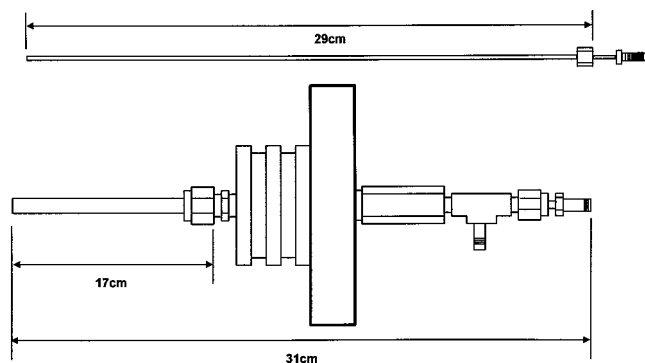


Fig. 3. Schematic diagram of capillary assembly for the co-current injection system.

0.04 inch)를 통하여 benzoic acid가 용해된 용액이 주입된다. 2중 capillary 부분의 바깥 tube는 외경이 1/4 inch이고 내경이 0.083 inch인데 바깥 tube와 안쪽 tube의 annulus 사이로 anti-solvent가 흐르게 된다. Filter는 pore의 크기가 0.5 μm 인 metal filter를 사용하였고 PID 온도 조절기(REX C-900)를 사용하여 온도를 조절하였다. 감압된 유체는 solvent trap을 거치면서 용매를 제거한 후 rotameter와 dry gas meter(GILMONT Instrument, GE 606)를 이용하여 유량을 측정하고 대기로 방출된다. 생성된 입자의 분석에는 optical microscope(Carton)를 사용하였다.

3-2. 실험방법

본 연구에서는 (1) 일정한 부피의 용액에 초임계유체를 가하는 방법, (2) 초임계유체에 용액을 spray시키는 방법과 (3) 용액과 초임계유체를 co-current하게 연속적으로 분사하는 방법 등과 같은 세가지 실험방법을 사용하였는데 각각에 대한 실험방법을 살펴보면 다음과 같다.

일정한 부피의 용액에 초임계유체를 가하는 방법(1)의 경우에는 실험을 시작하기 전에 먼저 crystallizer내부 온도를 일정한 온도로 유지하고 filter의 온도가 90-100 °C가 되도록 조절한다. 온도가 안정되면 고압 metering pump를 이용하여 benzoic acid를 용해시킨 methanol 용액(30 wt%) 10 ml를 crystallizer내에 주입한다. 이때 capillary가 crystallizer에 채워진 solution에 잠길 수 있도록 하기 위하여 길이를 32 cm로 충분히 긴 것을 사용하였다. Crystallizer내의 용액이 원하는 온도에 도달할 수 있도록 충분히 기다린 후에 상부 line을 통해 anti-solvent(CO₂)를 crystallizer의 실험압력 도달할 때까지 일정량 주입한다. 그런데 이때 crystallizer 압력변화가 anti-solvent를 주입하는 시간에 따라 직선적으로 변화되도록 valve를 조절하였으며 외부의 magnet으로 crystallizer내에 있는 stirring bar를 회전시켜 혼합이 잘 일어나도록 하였다. Anti-solvent를 주입하고 1시간 정도 지난 후에 filter 다음의 valve를 열어 서서히 vent시키는데, 이때 상부로부터 순수한 CO₂를 공급하여 cell내의 압력이 일정하도록 유지하면서 vent시켜야 한다. 순수한 CO₂를 공급하여 일정한 압력하에서 vent시키는 것은 CO₂에 용해되어 있는 benzoic acid가 precipitate되는 것을 막기 위함이다. 실험시 형성된 결정들은 filter에 걸리는데 순수한 CO₂로 충분히 세척하여 잔류 용매가 없도록 한 다음 감압하여 시료를 채취한다. 한 조건에서의 실험이 끝난 뒤 acetone과 CO₂를 흘려주면서 세척하고 건조시킨 후 다음 실험을 수행하였다.

초임계유체에 용액을 spray시키는 방법(2)는 처음에 원하는 내경과 길이를 갖는 capillary로 교환한 후 실험장치의 상태가 평형을 이루었는지 확인한다. Crystallizer의 내부 온도를 일정하게 하고 filter의 온도가 90-100 °C가 되도록 조절하여 system의 온도가 안정된 후 crystallizer를 초임계유체로 원하는 압력까지 채운다. 채워진 CO₂의 온도가 실험온도에 도달하도록 충분히 기다린 후에 metering pump로 30 wt% benzoic acid 용액을 2 ml/min의 일정한 속도로 5분간 주입하였으며 mixing을 위해 stirring bar로 잘 저어주었다. 앞의 실험방법(1)과 마찬가지로 용액을 주입하고 1시간 정도 지난 후에 filter 다음의 valve를 열어 서서히 vent시키며 상부로부터 순수한 CO₂를 공급하여 cell내의 압력이 일정하도록 유지하면서 vent시킨다. Filter에 걸려진 입자들은 순수한 CO₂로 충분히 세척하고 감압한 다음 채취한다. 한 조건에서의 실험이 끝나면 acetone과 CO₂로 세척하고 건조시킨 후 다음 실험을 진행시켰다.

마지막으로 용액과 초임계유체를 co-current하게 연속적으로 분사하는 방법(3)은 원하는 내경과 길이의 capillary를 실험장치에 부착시킨 후 crystallizer 내부 온도를 일정하게 유지하고 filter의 온도가 90-100 °C가 되도록 한다. System의 온도가 안정화되면 CO₂를 흘려주면서 vent valve를 조절하여 실험압력 하에서 원하는 vent rate가 되도록

CO₂의 유량을 실험치에 맞춘다. Anti-solvent인 CO₂의 유량을 조절한 후 crystallizer의 압력이 안정화되면 30 wt%의 용액을 5 ml/min의 속도로 분사하면서 약 30분 정도 실험을 진행시켰다. 용액의 주입을 정지하고 CO₂만 계속적으로 흘리면서 생성된 입자들을 세척하였으며 입자들에 잔류 용매가 없도록 충분한 시간동안 세척한 후에 감압하여 시료를 채취하였다. 한 번의 실험이 끝난 뒤 acetone과 CO₂를 사용하여 세척하고 건조시킨 후 다음 실험을 수행하였다. 본 실험에서는 초기에 particle size analyzer(Malvern instruments, MASTERSIZER 2000)를 이용하여 분석을 시도하였으나 분석 중에 입자가 파쇄되는 현상이 나타나서 사진판독으로 결정의 크기를 결정하였다.

4. 결과 및 고찰

본 연구는 초임계유체를 anti-solvent로 사용하는 결정화 공정에서 생성된 입자의 크기와 형태에 미치는 영향을 알아보기 위하여 anti-solvent와 용액의 주입 방법을 비롯한 여러 가지 변수를 변화시키면서 실험을 수행하였는데, 초임계 CO₂를 anti-solvent로 사용하여 실험한 결과가 다음과 같다.

4-1. 일정한 부피의 용액에 초임계유체를 가하는 방법

초임계유체를 일정한 부피의 용액에 가하는 실험에서는 benzoic acid의 농도가 30 wt%인 methanol 용액 10 cm³를 cell 내에 주입하고 crystallizer 압력(90-200 bar), capillary 내경(0.01-0.04 inch) 및 CO₂ 주입시간(2-10 min)을 변화시키면서 각 실험변수의 영향을 고찰하였다.

Crystallizer 압력의 영향을 살펴보면 crystallizer 압력이 증가할 경우에 과포화도와 과포화 속도가 증가하기 때문에 입자의 크기는 작아지며 입경분포도 좁아지는 경향을 나타내었다. Crystallizer의 압력이 높아지면 benzoic acid를 용해하고 있는 methanol 용액에 더 많은 CO₂가 용해되고 결과적으로 용액의 solvent strength가 감소하기 때문에 과포화도가 증가하게 되는 것이다. 또한 본 실험에서는 crystallizer가 대기압으로부터 실험압력 조건에 도달하는 시간을 5 min으로 일정하게 하였기 때문에 crystallizer의 압력이 높게 되면 과포화가 되는 속도가 증가하게 된다. Crystallizer 압력이 입자의 크기 및 입경분포에 미치는 영향을 Fig. 4a에 도시하였는데 압력에 따라 입자의 크기 및 분포가 감소하고 150, 200 bar 조건에서는 비교적 좁은 분포의 작은 입자가 생성됨을 잘 나타내고 있다.

Capillary 내경의 영향은 Fig. 4b에 나타나 있는데 capillary 내경이 커질수록 입자의 크기는 불규칙하고 증가하는 경향을 보였다. 그 원인은 capillary의 내경이 커지면 capillary를 통과하는 초임계유체의 선속도가 감소하여 CO₂의 용해속도가 작아지기 때문이라고 생각된다. 결과적으로 과포화되는 속도가 줄어들어 입자의 크기가 증가하게 된다.

초임계유체의 주입시간의 영향을 살펴보면 주입시간을 2, 5, 10 min으로 변화시켰을 때 입자의 크기가 커짐을 알 수 있다. 초임계유체의 주입시간은 crystallizer의 압력인 150 bar에 도달하는 시간을 의미하므로 주입시간이 길다는 것은 CO₂를 천천히 주입하여 과포화가 되는 속도가 작다는 것을 의미한다. 따라서 주입시간이 길어지면 과포화되는 속도가 감소하여 입자의 크기가 증가하게 되는 것이며 주입시간의 영향을 정리하여 도시한 것이 Fig. 4c에 나타나 있다.

일정한 부피의 용액에 초임계유체를 가하는 방법을 사용한 실험결과 Gallagher 등[6]이 설명한 바와 같이 Fig. 1의 과포화 변화 형태로 설명이 가능하였는데 근본적으로 방법(1)은 capillary의 plugging 문제, 실험 후 남게 되는 고농도 용액 문제 및 공정의 유연성 부족 등으로 인하여 3가지 방법 중 가장 효율이 떨어지는 방법이라고 판단된다.

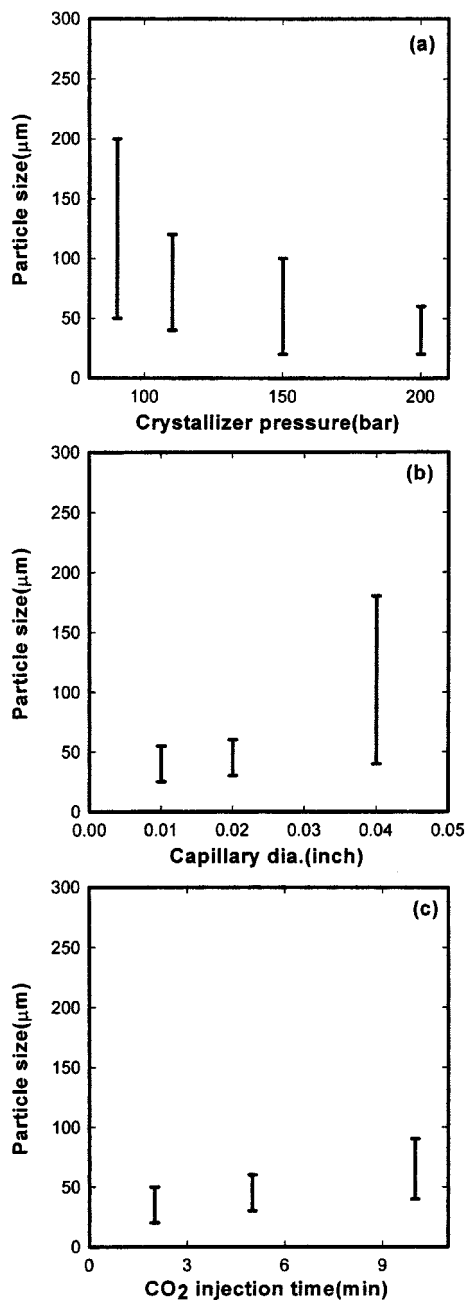


Fig. 4. Variation of particle size for the method to inject anti-solvent into solution.

(a) Effect of crystallizer pressure (Crystallizer temp.: 45 °C, capillary dia.: 0.02 inch, inside capillary length: 15 cm, solution conc.: 30 wt%, CO₂ injection time: 5 min), (b) Effect of capillary diameter (Crystallizer press.: 150 bar, crystallizer temp.: 45 °C, inside capillary length: 15 cm, solution conc.: 30 wt%, CO₂ injection time: 5 min), (c) Effect of CO₂ injection time (Crystallizer press.: 150 bar, crystallizer temp.: 45 °C, inside capillary length: 15 cm, solution conc.: 30 wt%, capillary dia.: 0.02 inch)

4-2. 초임계유체에 용액을 spray시키는 방법

초임계유체에 용액을 spray하는 방법은 방법(1)에 비하여 실험이 용이하였으며 capillary의 막힘이 없어 원활한 실험을 진행할 수 있었다. 본 실험은 일정한 압력으로 유지되고 있는 crystallizer 내에 benzoic acid의 농도가 30 wt%인 methanol 용액을 2 cm³/min의 속도로 주입하고 crystal-

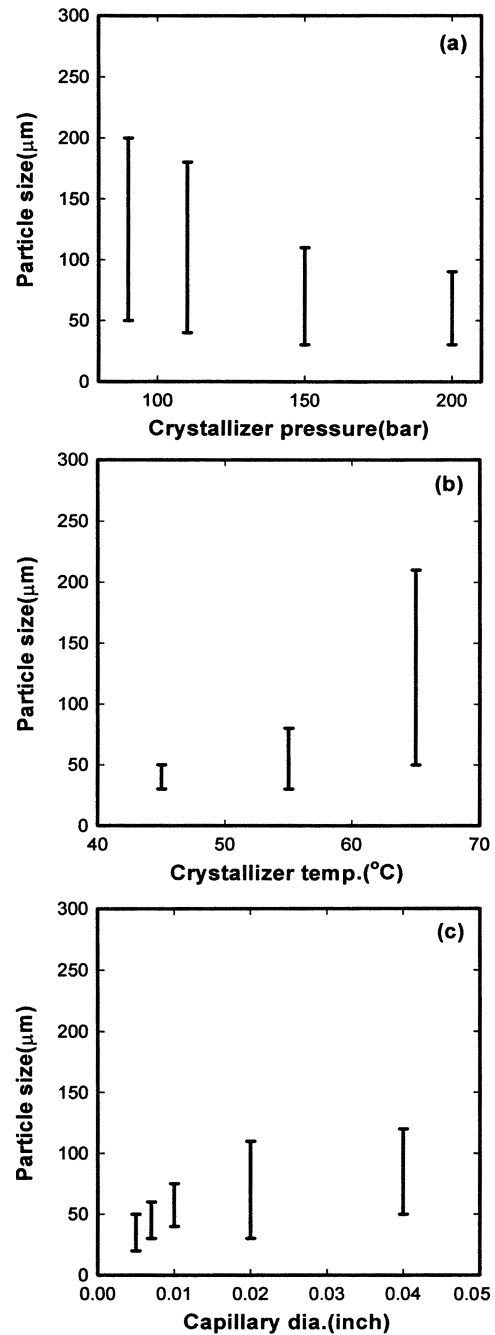


Fig. 5. Variation of particle size for the method to spray solution into supercritical CO₂.

(a) Effect of crystallizer pressure (Crystallizer temp.: 45 °C, capillary dia.: 0.02 inch, inside capillary length: 15 cm, solution conc.: 30 wt%, solution injection rate: 2 ml/min), (b) Effect of crystallizer temperature (Crystallizer press.: 150 bar, capillary dia.: 0.02 inch, inside capillary length: 15 cm, solution conc.: 30 wt%, solution injection rate: 2 ml/min), (c) Effect of capillary diameter (Crystallizer press.: 150 bar, crystallizer temp.: 45 °C, inside capillary length: 15 cm, solution conc.: 30 wt%, solution injection rate: 2 ml/min)

lizer 압력(90-200 bar), crystallizer 온도(45-65 °C) 및 capillary 내경(0.005-0.04 inch)을 변화시키면서 각 실험변수의 영향을 고찰하는 것이다.

용액을 초임계유체내에 spray하는 경우에 crystallizer 압력의 영향은 압력이 증가할수록 생성된 입자의 크기 및 입경분포가 감소하였다. 이 실험에서는 일정한 유량의 용액을 초임계 CO₂ 내로 spray하는데 높은

압력에서는 CO₂의 밀도가 크기 때문에 낮은 압력에 비하여 과포화도가 갑자기 증가하여 입자크기가 작아진다고 생각된다. Crystallizer 압력에 따라 입자의 크기 및 입경분포가 어떻게 변하는지 Fig. 5(a)에 도시하였는데 압력이 증가하면 입자의 크기 및 분포가 감소하는 것을 보여주고 있다.

Crystallizer의 온도를 45, 55, 65 °C로 변화시키면서 실험을 수행하였는데 crystallizer의 온도의 영향은 크지 않지만 온도가 증가할수록 입자의 크기가 증가하는 경향을 보이고 있다. 일정한 압력하에서 온도가 증가하면 유체의 밀도, solvent strength가 감소하기 때문에 정해진 양의 용액을 주입하였을 때 높은 온도에서는 낮은 온도에 비하여 과포화도 생성속도가 작게 되고 입자의 크기도 증가하게 된다. 실험결과는 Fig. 5(b)에 나타나 있다.

Capillary 내경을 0.005-0.04 inch로 변화시켰는데 capillary 내경이 감소할수록 capillary를 통과하는 solution의 선속도가 증가하며 crystallizer 내에서 과포화되는 속도가 증가하기 때문에 Fig. 5(c)에서 보는 바와 같이 입자의 크기는 작아진다. 전반적으로 초임계유체에 용액을 spray하는 방법은 실험방법(1)에 비하여 mixing 효과가 좋고 짧은 시간에 입자 생성이 충분히 가능한 장점이 있었지만 연속공정이 아니기 때문에 생성물의 회수 및 공정의 신뢰도는 다음의 co-current 분사방법에 비하여 떨어진다고 할 수 있다.

4-3. 초임계유체와 용액을 co-current하게 연속적으로 분사하는 방법

초임계유체와 용액을 co-current하게 분사하는 경우에는 고속의 stream에 의해 mixing이 일어나기 때문에 magnetic bar를 이용한 mixing을 사용하지 않아도 된다. Co-current하게 분사하는 방법에서는 2중으로 되어 있는 capillary를 사용하였는데 안쪽 capillary로는 benzoic acid를 용해시킨 용액, 안쪽 capillary와 바깥쪽 tube의 사이인 annulus 부분으로 초임계 CO₂를 연속적으로 분사하게 된다. 본 연구에서는 crystallizer 압력(90-200 bar), crystallizer 온도(45-65 °C), capillary 내경(0.005-0.04 inch), capillary 길이(15-25 cm), retention 길이(2, 7, 12 cm), 용액 농도(25-33 wt%) 및 CO₂ vent 속도(2-15 l/min) 등과 같은 7가지 변수의 영향을 고찰하였다.

초임계유체와 용액을 co-current하게 분사할 때 crystallizer 압력을 증가시키면 실험방법(1), (2)의 압력 영향과 비교하였을 때 실험방법(3)이 입자의 크기가 균일하고 작아짐을 확인할 수 있다. Crystallizer의 압력을 증가시킨다는 것은 결국은 주입되는 CO₂의 압력, 밀도를 증가시키는 것을 의미하는데, 일정한 양의 용액과 밀도가 높은 anti-solvent(CO₂)가 혼합하게 되면 과포화도가 급격히 커지게 되어 Fig. 6(a)와 같이 crystallizer의 압력이 증가함에 따라 직경이 작은 입자를 형성하게 된다.

앞의 실험방법(2)와 마찬가지로 crystallizer의 압력을 150 bar로 일정하게 유지하면서 crystallizer의 온도를 45, 55, 65로 변화시켰는데 실험방법(2)에 비하여 입경분포가 작았으며 crystallizer의 온도가 증가할수록 입자의 크기도 증가하는 경향을 보이고 있다. 일정한 압력하에서 온도가 증가하면 유체의 밀도가 감소하기 때문에 일정한 양의 용액을 co-current하게 주입하여 혼합하였을 때 높은 온도에서는 낮은 온도에 비하여 과포화도 생성속도가 작게 되어 Fig. 6(b)에서 보는 바와 같이 입자의 크기가 증가하게 된다.

Capillary dimension의 영향을 살펴보기 위하여 inside capillary 내경, capillary 길이 및 retention 길이를 변화시키면서 실험을 수행하였다. Capillary 내경은 0.005-0.04 inch 범위의 것을 사용하였는데, inside capillary 길이는 15 cm로 하고 outside capillary 길이는 17 cm로 일정하게 유지하였다. 본 연구에서는 inside capillary 길이와 outside tube 길이의 차이를 retention 길이라고 정의하였는데 crystallizer로 들어가기 전에 이 부분에서 혼합이 먼저 이루어지며 retention 길이를 변화시키는 실험 이외의 모든 경우에 retention 길이를 2 cm로 일정하게 유지

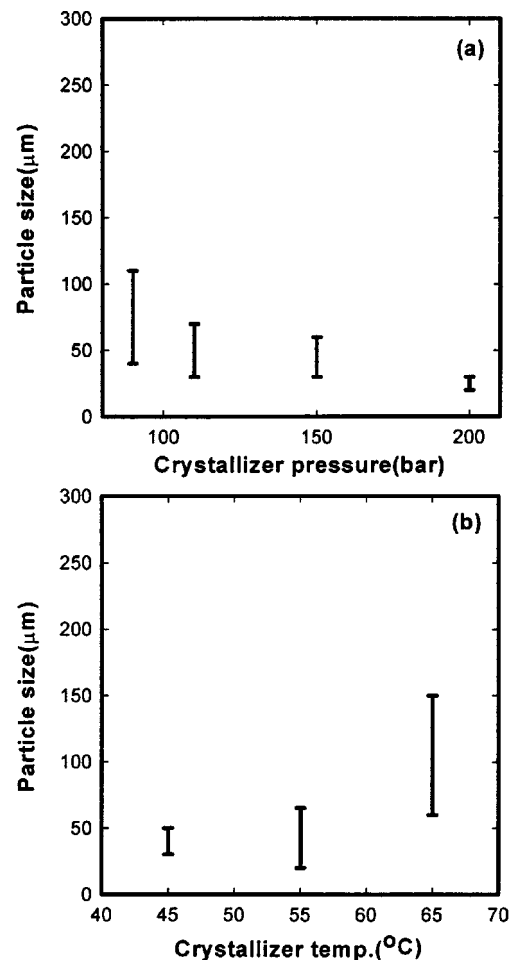


Fig. 6. Variation of particle size for the method to spray supercritical CO₂ and solution co-currently.

(a) Effect of crystallizer pressure(Crystallizer temp.: 45 °C, capillary dia.: 0.02 inch, inside capillary length: 15 cm, retention length: 2 cm, solution conc.: 30 wt%, CO₂ vent rate: 3 l/min), (b) Effect of crystallizer temperature(Crystallizer press.: 150 bar, capillary dia.: 0.02 inch, inside capillary length: 15 cm, retention length: 2 cm, solution conc.: 30 wt%, CO₂ vent rate: 3 l/min)

하였다. Inside capillary의 내경을 증가시키면 입자의 크기가 커졌는데 이것은 inside capillary에서 나오는 용액의 선속도가 감소하여 초임계유체와 용액의 혼합속도 및 과포화 속도가 줄어들기 때문이라고 생각된다. Capillary 내경 변화에 따른 입자 크기의 변화가 Fig. 7(a)에 정리되어 있다. 초임계유체와 용액을 co-current하게 분사한 실험결과는 실험방법(1), (2)에서 capillary 내경을 변화시켰을 때보다 입자의 크기가 더욱 작아졌으며 capillary 내경이 0.005 inch인 경우에 입자가 매우 작고 균일한 입자를 얻을 수 있었는데 입자들의 optical microscope 사진을 Fig. 8의 (a)-(c)에 나타내었다.

Capillary 길이를 변화시키는 경우에는 inside capillary의 길이를 15, 20, 25 cm로 바꾸면서 실험을 수행하였는데, 앞의 실험과 마찬가지로 retention 길이를 2 cm로 일정하도록 유지하였기 때문에 outside tube의 길이도 동시에 17, 22, 27 cm로 증가시켰다. Capillary length를 증가시킬 때 Fig. 7(b)에서 보는 바와 같이 커다란 변화는 아니지만 입자의 크기가 작아지는 경향을 보이는데 그것은 crystallizer wall과의 거리가 가까워져 mixing이 잘 일어나서 과포화 속도가 커지는 것으로 설명할 수 있다고 생각된다.

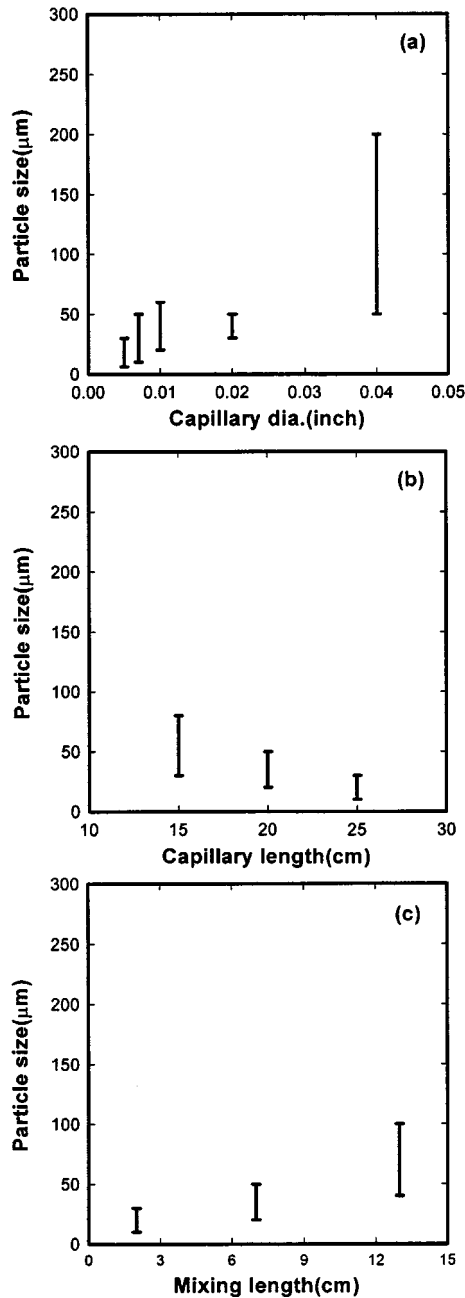


Fig. 7. Variation of particle size for the method to spray supercritical CO₂ and solution co-currently.

(a) Effect of capillary diameter (Crystallizer press.: 150 bar, crystallizer temp.: 45 °C, inside capillary length: 15 cm, retention length: 2 cm, solution conc.: 30 wt%, CO₂ vent rate: 3 l/min), (b) Effect of capillary length (Crystallizer press.: 150 bar, crystallizer temp.: 45 °C, capillary dia.: 0.02 inch, retention length: 2 cm, solution conc.: 30 wt%, CO₂ vent rate: 3 l/min), (c) Effect of retention length (Crystallizer press.: 150 bar, crystallizer temp.: 45 °C, capillary dia.: 0.02 inch, outside tube length: 27 cm, solution conc.: 30 wt%, CO₂ vent rate: 3 l/min)

Retention 길이는 본 연구에서 inside capillary 길이와 outside tube 길이의 차이로 정의하였는데 outside tube의 길이를 27 cm로 고정하고 inside capillary 길이를 변화시켜 retention 길이를 2, 7, 12 cm로 바뀌 가면서 실험을 수행하였다. 실험결과가 Fig. 7(c)에 나타나 있는데 retention 길이를 증가시킬수록 입자의 크기가 커지는 경향을 보이고

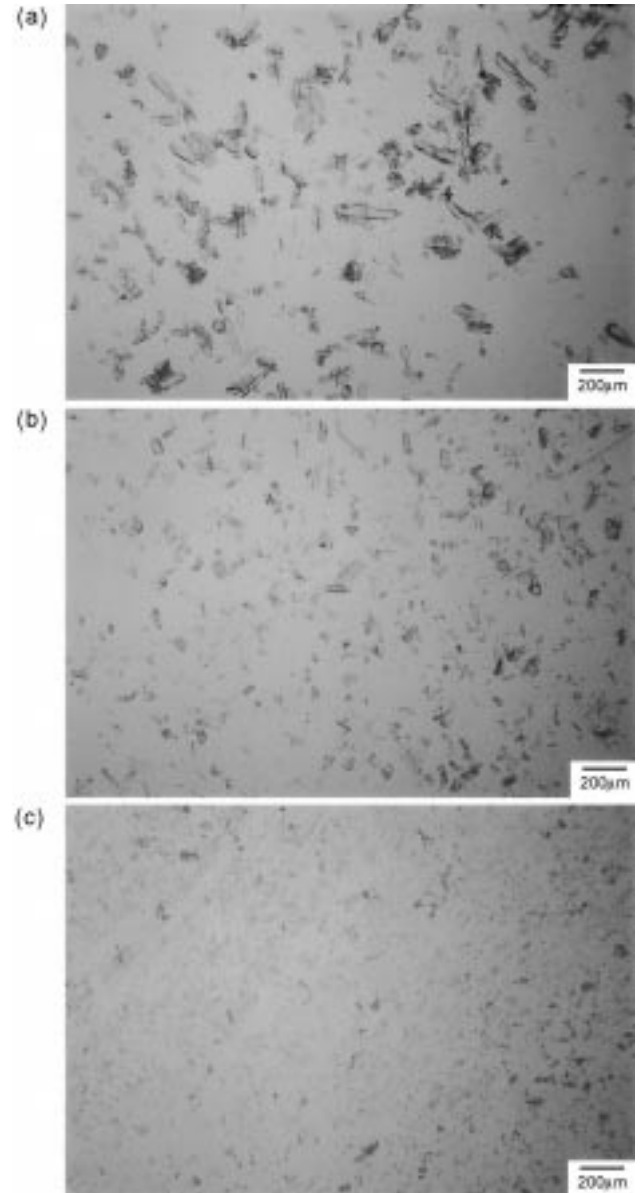


Fig. 8. Optical microscopic images of particles produced by co-current injection of supercritical CO₂ and solution varying capillary diameter. (Crystallizer press.: 150 bar, crystallizer temp.: 45 °C, inside capillary length: 15 cm, retention length: 2 cm, solution conc.: 30 wt%, CO₂ vent rate: 3 l/min), (a) Capillary dia.: 0.04 inch, (b) Capillary dia.: 0.01 inch, (c) Capillary dia.: 0.005 inch

있다. 이것은 retention 길이가 어느 정도 이상 증가하면 용액과 초임계유체가 섞여서 crystallizer에 들어가기 전에 입자가 성장할 시간이 커지기 때문이라고 판단되나 이에 대해서는 현재 확실한 설명을 하기에 자료가 부족하며 앞으로 좀더 많은 실험과 이론적인 검토가 이루어져야 한다고 생각된다.

용액 중 benzoic acid 농도의 영향을 살펴보기 위하여 용액의 농도를 25-33 wt% 사이에서 변화시켰는데 결과가 Fig. 9(a)에 정리되어 있다. 용액의 농도가 증가할수록 입자의 크기는 감소되는 경향을 보였는데 이것은 용액의 농도가 커지면 과포화도 및 과포화 속도가 증가하는 것에 원인이 있다고 생각된다.

마지막으로 대기압으로 방출되는 CO₂의 vent rate를 2-15 l/min으로 변화시켰는데 Fig. 9(b)에서 보는 바와 같이 vent rate를 증가시킬수록

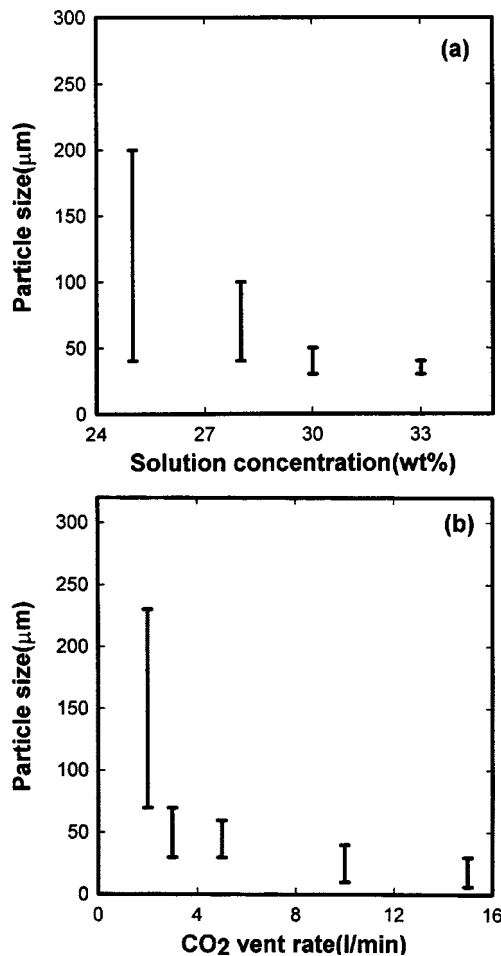


Fig. 9. Variation of particle size for the method to spray supercritical CO₂ and solution co-currently.

(a) Effect of solution concentration (Crystallizer press.: 150 bar, crystallizer temp.: 45 °C, capillary dia.: 0.02 inch, inside capillary length: 15 cm, retention length: 2 cm, CO₂ vent rate: 3 l/min), (b) Effect of CO₂ vent rate (Crystallizer press.: 150 bar, crystallizer temp.: 45 °C, capillary dia.: 0.02 inch, inside capillary length: 15 cm, retention length: 2 cm, solution conc.: 30 wt%)

초임계유체의 분사속도가 증가할 뿐만 아니라 과포화 속도가 증가하기 때문에 입자의 크기가 감소하였으며, 높은 vent rate의 경우에는 매우 작은 입자를 얻을 수 있었다. 입자의 크기를 살펴보면 vent rate가 2 l/min일 때는 원래 시료의 크기와 비슷할 정도로 큰 입자를 얻었으며 유속을 3 l/min으로 했을 때부터 입자는 비교적 균일하고 작은 입자를 얻을 수 있었다. 또한 vent rate가 15 l/min일 때는 6-30 μm 크기의 아주 작은 입자가 생성되었다.

초임계유체와 용액을 co-current하게 분사하는 방법을 이용한 실험 결과를 토대로 입자의 크기를 최소화할 수 있는 조건을 조합하면 높은 crystallizer 압력(200 bar), 낮은 crystallizer 온도(45 °C), 작은 capillary 내경(0.005 inch), 긴 capillary 길이(25 cm), 높은 용액농도(33 wt%) 및 높은 vent rate(15 l/min)인데, 이 조건에서 실험을 수행한 결과 3-10 μm의 크기를 갖는 직사각형의 매우 균일한 입자를 얻을 수 있었다. 이 실험은 본 연구의 실험조건 내에서 선택한 값들을 사용하였으나 다른 조건을 사용한다면 보다 미세한 입자를 용이하게 만들 수 있다고 믿어진다. 이상을 종합하면 초임계유체와 용액을 co-current하게 분사하는 방법은 전반적으로 실험방법(1), (2)에 비하여 입자의 형태가 일

정하고 균일한 입자를 얻을 수 있으며 다양한 실험변수를 용이하게 변화시킬 수 있을 뿐만 아니라 연속적으로 미분말을 얻을 수 있는 유망한 공정이라고 판단된다.

5. 결 론

본 연구에서는 초임계유체를 anti-solvent로 사용하는 결정화 공정에서 초임계유체와 용액을 주입하는 방법론을 세가지로 다양화하고 여러 가지 실험변수에 대한 실험을 수행하였는데, 본 연구를 통하여 얻은 결론들을 정리하면 다음과 같다.

(1) 일정한 부피의 용액에 초임계유체를 가하는 방법: Crystallizer의 압력을 증가시키면 anti-solvent 주입 속도가 커지게 되므로 과포화 크기 및 속도가 증가하여 입자의 크기는 작아진다. Capillary 내경이 커지면 capillary를 통과하는 유체의 선속도가 줄어들어 과포화속도가 감소하므로 입자의 크기는 증가한다. 그리고 CO₂의 주입 시간을 증가시킬 때에는 과포화속도가 감소하여 입자의 크기가 증가하게 된다.

(2) 초임계유체에 용액을 spray시키는 방법: Crystallizer의 압력이 높은 경우에는 crystallizer 내의 CO₂ 밀도가 크므로 여기에 일정한 유량의 solution이 첨가하면 낮은 압력에 비하여 과포화 속도가 커져서 입자의 크기가 감소하게 된다. Crystallizer의 온도를 증가시켰을 때는 antisolvent의 밀도가 감소하므로 과포화도가 감소하여 입자의 크기가 증가하였다. Capillary 내경의 영향을 살펴보면 내경이 감소할수록 용액의 선속도 및 과포화속도가 증가하게 되어 결과적인 입자의 크기가 감소하였다.

(3) 초임계유체와 용액을 co-current하게 연속적으로 분사하는 방법: Crystallizer의 압력이 증가하면 crystallizer 내의 CO₂ 밀도가 증가하고 과포화도가 증가하여 입자의 크기는 작아졌으며, 이와는 반대로 crystallizer의 온도를 증가시키면 CO₂의 밀도가 감소하기 때문에 입자의 크기는 커지게 된다. Capillary dimension의 경우에는 inside capillary 내경이 증가할수록 용액의 선속도가 감소하여 초임계유체와 용액의 혼합속도 및 과포화 속도가 줄어들어 입자의 크기가 증가한다. 또한 capillary 길이를 증가시키면 crystallizer wall과의 거리가 가까워져 mixing 및 과포화 속도가 커지기 때문에 입자가 작아진다고 생각된다. Inside capillary와 outside tube의 차이인 retention 길이가 증가하면 입자의 크기가 증가하였는데, 이 원인을 규명하기 위해서는 앞으로 좀더 많은 실험과 이론적인 검토가 이루어져야 할 것이다. 용액의 농도를 증가시키면 과포화 속도가 증가하여 입자의 크기는 작아졌으며, 이와 마찬가지로 대기압으로 방출되는 CO₂의 vent rate를 증가할 때는 anti-solvent 분사속도 및 과포화 속도가 증가하므로 입자의 크기는 감소하였다. 초임계유체와 용액을 co-current하게 분사하는 방법을 이용한 실험결과를 토대로 입자의 크기를 최소화 할 수 있는 조건을 조합하여 실험을 수행한 결과 3-10 μm의 크기를 갖는 직사각형의 매우 균일한 입자를 얻을 수 있었다.

이상과 같이 본 연구에서 수행한 실험결과를 과포화도의 크기와 과포화 속도를 도입하여 일관되게 설명이 가능하였다. 전반적으로 방법(1)은 실험상의 문제 및 공정의 유연성이 부족하여 3가지 방법 중 가장 효율이 떨어지는 방법이라고 생각된다. 결정화 방법(2)는 방법(1)에 비하여 mixing 효과가 좋고 짧은 시간에 입자 생성이 충분히 가능한 장점이 있었지만 생성물의 회수 및 공정의 신뢰도는 co-current 분사방법에 비하여 떨어진다고 할 수 있다. 초임계유체와 용액을 co-current하게 분사하는 방법은 전반적으로 방법(1), (2)에 비하여 균일한 입자를 얻을 수 있으며 다양한 실험변수를 용이하게 변화시킬 수 있을 정도로 공정의 운전성 및 신뢰성이 우수하였다.

감 사

본연구는 '98 핵심전문연구(과제번호: 981-1103-012-2) 연구비에 의하여 연구된 것으로 한국과학재단에 감사드립니다.

참고문헌

1. McHugh, M. A. and Krukoni, V. J.: "Supercritical Fluid Extraction," Butterworth, Boston(1994).
2. Johnston, K. P. and Penninger, J. M. L.: *ACS Symp. Ser.*, 406(1989).
3. Matson, D. W., Peterson, R. C. and Smith R. D.: *J. Mater. Sci.*, **22**, 1919(1987).
4. Mohamed, R. S., Debenedetti, P. G. and Prud'homme, R. K.: *AIChE J.*, **35**, 325(1989).
5. Alessi, P., Cortesi, A., Kikic, I., Foster, N. R. and Macnaughton, S. J.: *Ind. Eng. Chem. Res.*, **35**, 4718(1996).
6. Gallagher, P. M., Coffey, M. P., Krukoni, V. J. and Klasutis, N.: *ACS Symp. Ser.*, **406**, 334(1989).
7. Dixon, D. J. and Johnston, K. P.: *AIChE J.*, **37**(10), 1441(1991).
8. Dixon, D. J., Johnston, K. P. and Bodmeier, R. A.: *AIChE J.*, **39**(1), 127(1993).
9. Tom, J. W., Lim, G., Debenedetti, P. G. and Prud'homme, R. K.: *ACS Symp. Ser.*, **514**, 238(1993).
10. Bleich, J., Kleinebudde, P. and Muller, B. W.: *Int. J. Pharm.*, **106**, 77(1994).
11. Schmitt, W. J., Salada, M. C., Shook, G. G. and Speaker, S. M.: *AIChE J.*, **41**(11), 2476(1995).
12. Winters, M. A., Knutson, B. L., Debenedetti, P. G., Sparks, H. G., Przybycien, T. M., Stevenson, C. L. and Presterlski, S. J.: *J. Pharm. Sci.*, **85**(6), 586(1996).
13. Mullin, J. W.: "Crystallization," 2nd ed., CRC Press(1972).
14. Kurnik, R. T., Holla, S. J. and Reid, R. C.: *J. Chem. Eng. Data*, **26**, 47(1981).
15. Tavana, A. and Randolph, A. D.: *AIChE J.*, **35**(10), 1625(1989).