

工學碩士 學位論文

초임계 유체를 이용한 MCM - 41 의
Ibuprofen 함침

2006 년 2 월

釜慶大學校 大學院

化學工學科

金 楨 澤

工學碩士 學位論文

초임계 유체를 이용한 MCM - 41 의
Ibuprofen 함침

指導教授 周 昌 植

이 論文을 工學碩士 學位論文으로 提出함

2006년 2월

釜 慶 大 學 校 大 學 院

化 學 工 學 科

金 楨 澤

金楨澤 의 工學碩士 學位論文 을 認准 함

2005 年 12 月 19 日

主 審 工學博士 千 再 基 (印)

委 員 工學博士 李 碩 熙 (印)

委 員 工學博士 周 昌 植 (印)

목 차

목 차	i
List of tables	iii
List of figures	iv
Abstratct	vi
1. 서 론	1
2. 이 론	5
2.1 Mesoporous Silica, MCM - 41	5
2.2 초임계 공정과 약물전달시스템	10
3. 실 험	16
3.1 Mesoporous Silica, MCM - 41 의 합성	16
3.2 Ibuprofen 의 초임계 함침	18
3.3 용해속도의 측정 : 약물 방출 성질	21
4. 결과 및 고찰	22

4.1. MCM - 41 의 합성	22
4.2. 초임계 함침	27
4.2.1 함침 평형 시간의 결정	29
4.2.2 Ibuprofen 의 함침	31
4.3. 약물 용해 공정	41
5. 결 론	44
Nomenclatures	45
References	46

List of tables

Table 1. Comparison of the physical properties of gas, liquid and supercritical fluid	12
Table 2. Critical properties of some common supercritical solvents	12
Table 3. Formation of composite micro-particles for dissolution enhancement	14
Table 4. Solubility data for the racemic ibuprofen	28
Table 5. Effect of solvent on the adsorption of ibuprofen on MCM - 41 and aerosil particles	32
Table 6. The amount of ibuprofen loaded on MCM - 41 using supercritical carbon dioxide	33

List of figures

Fig. 1. Phase diagram for concentration of C ₁₆ TAB and temperature in water.	6
Fig. 2. Pore structure representing mesoporous material.	6
Fig. 3. Liquid-crystal templating mechanism proposed by Beck et al. [40] showing two possible pathways for the formation of MCM - 41.	8
Fig. 4. Folding sheet mechanism expressing hexagonal mesoporous material derived from the laminar structure.	8
Fig. 5. Pressure - temperature projection of the phase diagram for a pure component.	11
Fig. 6. General synthesized route of MCM - 41 material.	17
Fig. 7. Schematic diagram of supercritical impregnation apparatus.	20
Fig. 8. XRD pattern of synthesized MCM - 41 silica material.	23
Fig. 9. Nitrogen adsorption isotherm of synthesized MCM - 41 silica material at 77 K, degassed at 573 K.	24
Fig. 10. Pore size distribution from nitrogen adsorption isotherm of synthesized MCM - 41 silica material at 77 K.	25
Fig. 11. The time profile of ibuprofen loaded onto MCM - 41	

at 35 °C and 120 bar.	30
Fig. 12. The effect of pressure and temperature for the amount of ibuprofen loaded on MCM - 41.	34
Fig. 13. The effect of solubility on the amount of ibuprofen loaded on MCM - 41.	35
Fig. 14. XRD patterns (a) study of Charnay [2] and (b) (1) ibuprofen powder (2) MCM - 41 loaded with ibuprofen 157 mg/g (3) 128 mg/g.	37
Fig. 15. The Langmuir plot for adsorbed ibuprofen on MCM - 41.	38
Fig. 16. Langmuir adsorption isotherms of ibuprofen based on the Langmuir plot.	39
Fig. 17. Dissolution profiles of ibuprofen loaded on MCM - 41.	42
Fig. 18. Dissolution profiles of ibuprofen before and after impregnation process on MCM - 41 at 35 °C and 120 bar.	43

Impregnation of Ibuprofen in Mesoporous Silica, MCM - 41, Using Supercritical Carbon Dioxide

Jung-Teag Kim

*Department of Chemical Engineering, Graduate School
Pukyong National University*

Abstract

The characterization of adsorption or impregnation processes using conventional or supercritical fluid technologies becomes an increasing part of the research on the drug formulation.

In this study, we chose supercritical carbon dioxide, that is harmless and good penetration, as a substitute for the organic solvents in processes that treats drug. And MCM - 41, which is a typical mesoporous templated silica, was used as a support for drug. This material represents the large specific surface area and ordered cylindrical mesopores that allow the inclusion of drug into the pores with a narrow size distribution. Ibuprofen, an anti-inflammatory drug, was selected as a model drug for its low solubility in water and its molecular size suitable for its incorporation within the pores of MCM - 41.

Our experiment is composed of three parts, such as the synthesis of MCM - 41, the supercritical impregnation process and the dissolution

kinetics. The synthesis of MCM - 41 was performed under hydrothermal conditions in presence of cetyltrimethylammonium bromide (C₁₆TAB), and the characterization was analyzed by XRD (X-ray diffraction spectroscopy), SEM (Scanning Electron Microscope) and nitrogen adsorption isotherm. The supercritical impregnation process was performed in semi-batch reactor. Main parameters in these experiments are pressure, temperature and impregnation time. Amount of impregnated ibuprofen were determined by measuring the absorbance using UV-Visible spectrophotometer. Finally, drug dissolution studies were performed in phosphate buffer solution of pH 6.6 (25 °C) at 37 °C and 50 rpm.

1. 서 론

기존의 제약 공정은 수 마이크론에서 수백 마이크론 크기의 약물 결정 입자를 가지고 과립화 (granulation), 혼합 (mixing), 정제 (tablet) 등의 공정을 통해 주로 고형 경구제를 생산하고 있다. 이러한 제한적인 약물 크기 영역은 인체에 대한 약물전달에 큰 제한을 가해 왔었다. 그러나 최근 나노미터 크기의 약물 입자들을 쉽게 가공할 수 있는 방법들이 개발됨으로써 약물의 용해 속도 범위가 획기적으로 늘어나게 되었으며, 약물전달에 큰 개선이 이루어지게 되었다 [1].

약물 나노입자의 제조는 크게 두 가지 방법으로 이해 할 수 있다. 첫째는 고분자 물질이나 다공성 물질 등에 의존하는 열역학적 방법으로 안정한 입자를 제조하는 방법이다. 이는 표면에너지를 열역학적으로 보상해주면서 입자의 크기를 줄이는 방법이다. 대표적인 것이 계면활성제를 사용하거나, 고분자 물질 등을 사용하는 방법이다. 에멀전을 미세하게 만드는 방법이나, 표면에너지 기여도가 작은 초임계상을 사용하여 입자의 크기를 줄이는 방법 등이 이들에 속한다. 이들 방법은 열역학적으로 안정한 상황에서 만드는 과정이어서 에너지 소비가 적으며, 안정적인 나노 입자를 손쉽게 제조할 수 있다. 다른 방법은 소위 동력학적 방법이다. 즉 고 에너지를 사용하여 표면에너지에서 오는 장애를 극복하는 방법이다. 이들 방법에는 대표적으로 기계적 에너지를 사용하는 방법과 전기적 에너지를 사용하는 방법 등이 있다. 다양한 기계적 에너지들이 사용될 수 있는데, 대표적인 것으로 milling, 전단응력, 고 에너지 흐름 및 초음파 등을 이용할 수 있다. 전기적인 에너지

역시 표면에너지의 극복에 효과적인 것이 확인되어 고전압을 이용하여 에어로졸을 만들거나 코팅 등에 사용되고 있다 [1].

약물 나노입자는 다양한 약물전달체 (drug carrier) 와 결합되어 표적 지향성, 지능성 전달체를 만드는데도 이용될 수 있다. Colloidal systems, liposomes 및 microemulsion 등이 대표적인 약물전달체이다 [3-4]. 이 외에도 silicon oxide 로 구성된 zeolite, xerogel, mesoporous silica가 새로운 약물전달체로서 주목받고 있다. 예로서 Charmay 등 [2] 은 ibuprofen 을 여러 가지 유기용매를 사용하여 MCM - 41 에 함침을 시도하였으며, Andersson 등 [5] 은 여러 가지 mesoporous silica 에 ibuprofen 을 함침하여 mesoporous silica 의 약물 제어방출 (drug release controlled) 의 가능성을 연구하였다.

상기에서처럼 약물 입자의 미세화, 제어방출 (release controlled) 성질 등이 모든 것은 약물의 생체이용률을 증가시키기 위함이다 [6]. 하지만 milling, grinding, spray-drying, phase separation 및 double emulsion 기술 등 기존의 약물 처리기술은 독성 용매의 사용, 고온과 기계적 응력으로 인한 약물의 파괴 등을 야기할 수 있으며, 입자 크기 제어 또한 어렵다 [7-8].

이에 반해서 초임계 유체를 이용한 기술은 기존의 기술에 잠재되어있는 많은 문제점을 우회함과 동시에 더욱더 정밀하며, 적절한 많은 약물 전달시스템 (drug delivery system) 을 제공할 것으로 사료 된다 [9].

초임계 유체는 기체와 같은 확산계수와 액체와 같은 밀도를 가지기 때문에 물질 전달을 촉진시킬 뿐 아니라, 높은 용매력으로 인하여 비휘발성 물

질이나 열에 약한 화합물의 훌륭한 용매로 자리 잡고 있다. 초임계 유체 중에서도 이산화탄소는 상대적으로 임계 압력이 낮고, 용매오염의 가능성이 없으며, 값이 싸고, 독성이 없기 때문에 기존의 유기용매를 대체할 유용한 물질로 알려져 있다. 특히 이산화탄소는 임계온도가 낮기 때문에 열에 민감한 향료, 의약품, 불안정한 지질 등을 취급하는데 적당하다.

화학물질이 용해되어 있는 초임계유체를 급팽창시키면 용해된 물질이 미세 분말의 형태로 석출된다는 것은 이미 많은 연구자에 의해 언급되어 왔으나 이러한 현상을 미세입자 제조에 직접적으로 적용한 것은 Krukoniis [10] 에 의해 처음으로 시도되었다. Krukoniis 는 초임계 이산화탄소와 propylene 을 이용하여 aluminum isopropoxide, β -estradiol, ferrocene, 염료 및 polypropylene 등 다양한 물질들의 미세 입자를 얻을 수 있었는데, 본래 물질보다 훨씬 입경분포가 좁고 크기가 100배 이상 감소된 입자를 제조하였다. 그 이후에 rapid expansion of supercritical solutions (RESS) 에 대한 연구는 Larson 과 King [11], Smith 등 [12], Mohamed 등 [13] 의 여러 연구자에 의해 활발하게 이루어져 왔다 [14-16].

최근에는 의약분야에서도 활발한 연구가 진행되고 있다. Frank 등 [17] 은 lidocane 을 초임계 이산화탄소를 용매로 RESS 공정을 사용하여 약 100 nm 정도의 구형 나노 입자를 얻었고, 입자의 용해속도는 37 $^{\circ}\text{C}$ 의 물에서 RESS 공정을 거치지 않은 입자보다 크게 증가 하였다. 동일하게 RESS 공정을 이용하여 Charoenchaitrakool 등 [18] 과 Foster 등 [19] 도 약 2 μm 정도의 ibuprofen 을 얻었지만, 응집으로 인하여 용해속도의 증가폭이 한정되는 것 또한 밝히고 있다. Guney 등 [20] 은 5-fluorouracil 과 β -estradiol 을 초임

계 연속 흐름 공정을 이용하여 PLGA (poly lactic - co - glycolic acid) 에 합침하였다. 또한 Kikic 등 [21] 은 felodipine 을 supercritical anti-solvent (SAS) 공정을 사용하여 PEG 4000 (polyethylene glycol) 과 함께 공침시켜서 용해속도의 강화를 유도하였다. 이 외에도 초임계상을 이용하여 의약품을 제조하는 공정에 응용 [22] 하려는 경향이 짙어지고 있는 추세이다.

이번 실험의 목적은 표적 지향성, 지능성 약물 전달시스템을 생산하기 위한 공정으로 초임계 합침 공정의 개발이다. 그리고 기존의 약물을 다루는 공정에서 많이 사용되는 유기용매의 단점을 극복하기 위한 용매로서 값이 싸고, 독성이 없는 이산화탄소의 이용, 마지막으로 mesoporous silica, MCM - 41 의 약물전달 성능의 연구이다. 의약품은 항염증제인 ibuprofen 을 사용하였다. Ibuprofen 을 합침 약물로서 선정하게 된 이유는 ibuprofen 의 분자 크기가 MCM - 41 의 세공 구조에 알맞기 때문이다 [2].

실험은 다공성 매체로 사용될 mesoporous silica, MCM - 41 의 합성, 초임계 공정을 이용한 ibuprofen 의 합침과 합침 된 ibuprofen 의 용해속도 실험의 세 부분으로 나누어 진행하였다. MCM - 41 은 양이온성 계면활성제인 cetyl (*or* hexadecyl) trimethylammonium bromide (C₁₆TAB) 존재 하에 수열 합성하였으며, 합침 실험은 반회분식 (semi-batch) 으로 수행하였다. 마지막으로 용해속도 실험은 37 ℃, 50 rpm 에서 pH 6.6 (25 ℃) 의 phosphate buffer solution 으로 측정하였다.

2. 이 론

2.1 Mesoporous Silica, MCM - 41

다공성 물질은 큰 비표면적에 의해 흡착제, 촉매, 촉매의 담체로서 다양하게 사용되어 진다. IUPAC 정의에 따르면, 다공성 물질은 마이크로 세공 ($< 2\text{ nm}$), 메조 세공 ($2 \sim 50\text{ nm}$), 메크로 세공 ($> 50\text{ nm}$) 의 세 가지로 분류된다 [24].

MCM - 41 은 세공이 $2 \sim 10\text{ nm}$ 로 메조 세공을 가지는 물질이다. MCM (Mobil composition matter) 이란 단어에서처럼 1992 년 Mobil 사의 연구진에 의해 처음 합성되었다 [25]. 물론 이보다 앞서 1990 년 일본에서 kanemite 에서 FSM - 16 이라는 메조 세공을 가지는 물질을 합성하였으나, 크게 주목받지 못하였다. 이에 비해 MCM - 41 은 합성이 발표된 이래, 이를 출발점으로 다양하게 물리화학적으로 연구되면서 MCM - 41 이 메조 세공을 가지는 대표적인 물질이 되었다 [26].

일반적으로 메조 세공 물질은 계면활성제나 친양쪽성 고분자 (amphiphilic polymer) 를 구조 유도물질로 사용하여 합성한다. 계면활성제는 수용액 상태에서 온도와 농도에 따라 존재 상태가 달라진다. Fig. 1 에 보인 것처럼 온도가 낮으면 계면활성제인 C_{16}TAB (cetyltrimethylammonium bromide) 은 용액 상태와 결정 상태가 평형을 이룬다. 그러나 온도가 높아지면 농도에 따라 C_{16}TAB 의 존재 상태가 달라진다. 아주 묽은 용액에서는 분자가 날개로 흩어져 있지만, 임계 미셀 농도 (critical micelle concentration) 보다 진해지면 계면활성제 분자들이 서로 모여서 구형

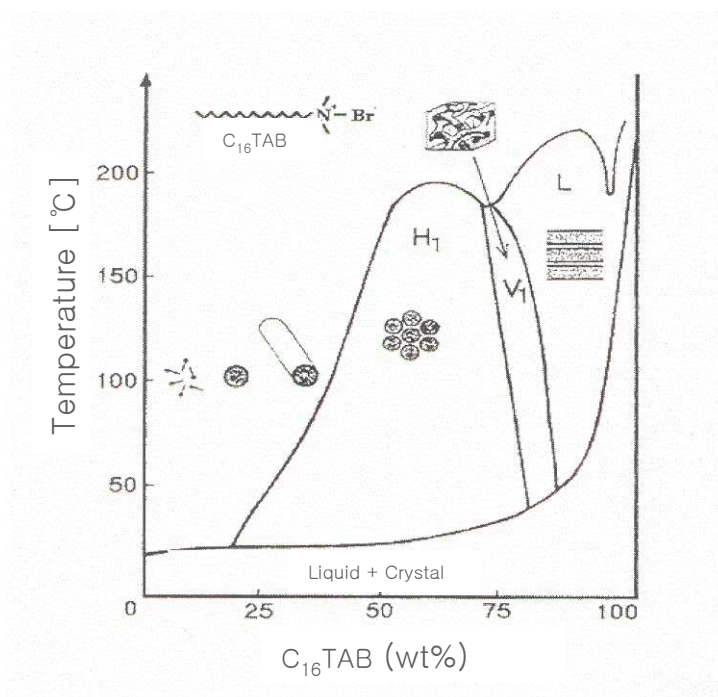


Fig. 1. Phase diagram for concentration of $C_{16}TAB$ and temperature in water.

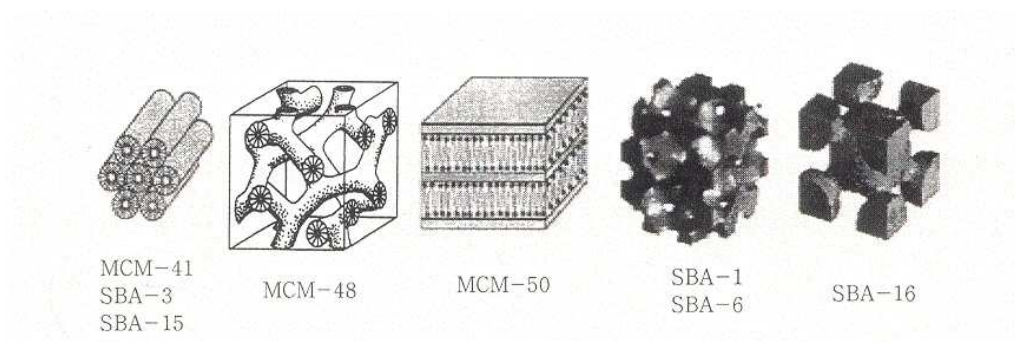


Fig. 2. Pore structure representing mesoporous material.

또는 원통형 미셀 (micelle) 을 만든다. 농도가 더 진해지면 (H_1 영역) 원통형 미셀 이 서로 모여 육각 배열 (hexagonal array) 을 이룬다. 농도가 더 진한 V_1 영역에서는 나뭇가지 모양의 두 세공이 서로 만나지 않으면서 입방 배열되어 있는 미셀이 형성된다. 농도가 아주 진한 L 영역에서는 층상 (lamella) 미셀이 만들어 진다 [26-29].

$C_{16}TAB$ 으로 만들어진 원통형 미셀 표면은 양전하를 띄고 있어, silicate 음이온이 미셀 표면에 결합될 수 있다. Silicate 음이온이 서로 축합하면 Fig. 3 에서 보는 형태로 원통형 계면활성제 미셀의 표면이 silicate 로 둘러싸이고 이들이 서로 결합하여 다발을 만든다. 이를 공기 중에서 태우면 유기물인 계면활성제가 제거되어 세공이 있는 메조 세공의 물질이 만들어진다. Fig. 3 에서 보듯이 만들어진 계면활성제의 미셀에 silicate 음이온이 결합하여 메조 세공의 물질이 합성될 수도 있으나, 계면활성제가 미셀이 형성되는 과정에서 silicate 음이온과 상호 작용하여 나노 복합체를 만든다는 설명도 있다. 미셀이 덩어리지는 단계부터 silicate 음이온이 관여하기 때문에, 계면활성제 농도가 낮아 H_1 형태의 미셀이 생성되지 않는 합성조건에서도 H_1 미셀에서 합성되는 메조 세공의 물질이 만들어진다. 이 개념을 확장하여 계면활성제와 상호작용 할 수 있는 상대이온 (counter ion) 을 넣어주는 방법으로 다양하게 주형물질의 크기나 성질을 조절할 수 있다. 음이온 계면활성제에 양이온인 상대이온을 결합시킨 후 silicate 음이온을 가해주는 방법으로, 앞에서 예로 든 $C_{16}TAB$ 대신 음이온 계면활성제로도 메조 세공의 물질을 합성할 수 있다. 이러한 원리를 활용하여 다양한 계면활성제와 양쪽성 고분자를 주형물질로 사용하여,

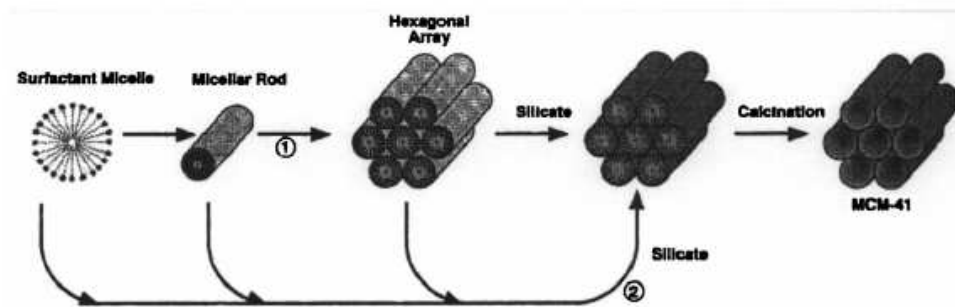


Fig. 3. Liquid-crystal templating mechanism proposed by Beck et al. [40] showing two possible pathways for the formation of MCM-41.

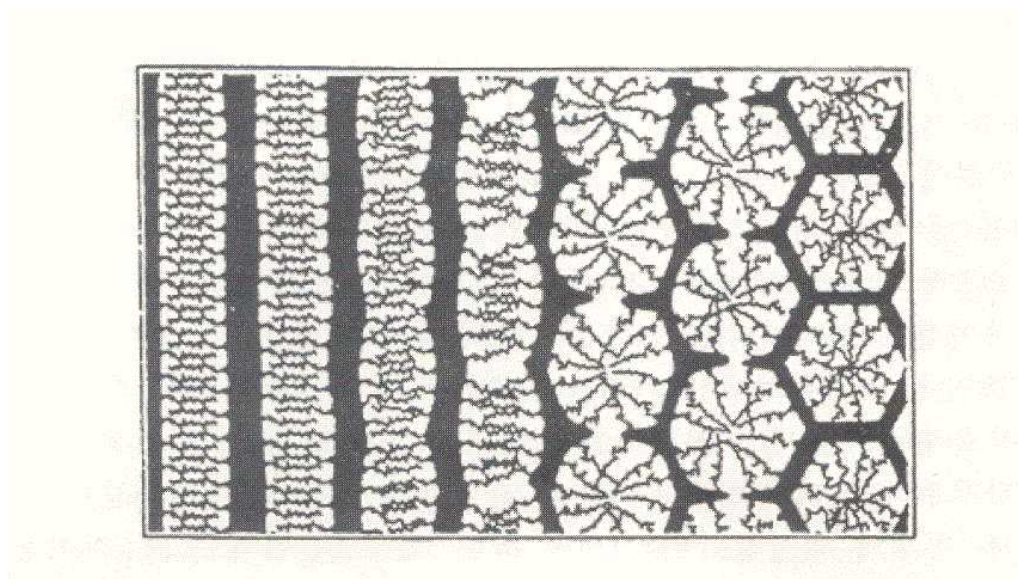


Fig. 4. Folding sheat mechanism expressing hexgonal mesoporous material derived from the laminar structure.

세공 모양과 크기가 다른 메조 세공의 물질이 많이 합성되었다 [26-29].

원통형 미셀의 생성을 전제하는 대신 층상 구조의 전구체가 먼저 형성된 후 이들이 축합되면서 MCM - 41 메조 세공의 물질이 생성된다는 설명도 있다. Fig. 4 에서 보듯이 합성 초기에는 원편처럼 계면활성제와 silicate 층이 반복되는 층상 구조가 먼저 형성된다. 평면으로 늘어선 silicate 음이온이 서로 축합하면서 안정한 형태를 만들기 위해 평면이 쭈그러지면서 벌집 모양의 메조 세공의 물질이 생성된다. 이 생성기구는 “silicate 표면이 접히면서 메조 세공의 물질이 생성된다는 뜻”으로 folding sheat 합성기구라고 부른다 [26-29].

메조 세공의 물질의 세공 크기나 배열 모양은 계면활성제의 농도와 온도, 계면활성제 종류 외에도 반응모액의 silicate 조성에 따라서 달라진다. 계면활성제/silicate 몰비가 1 보다 작으면 MCM - 41 구조의 세공 물질이 만들어지나, 몰비가 1 ~ 1.5 이면 Fig. 2 의 MCM - 48 세공이 생성된다. 이것은 계면활성제와 silicate 음이온의 상호작용에 따라 미셀의 구조가 달라지기 때문으로 설명한다 [26-29].

2.2 초임계 공정과 약물 전달시스템

일반적으로 액체와 기체의 두 상태가 서로 구별 될 수 없게 되는 상태를 임계 상태라 하고, 그 온도와 압력을 각각 임계 온도, 임계 압력이라 부른다. 그리고 초임계 유체란 Fig. 5에 나타난 바와 같이 “임계 온도와 임계 압력 이상에서 존재하는 유체”로 정의되며, 기존의 기체나 액체에서 나타나지 않는 독특한 특성을 가지고 있다 [30].

초임계 유체는 Table 1에 제시된 것처럼 기체에 가까운 확산계수와 액체에 가까운 밀도를 가지기 때문에 높은 용해도를 가지고 있다. 용매의 물성은 분자의 종류와 분자사이의 거리 즉, 분자 간 상호 작용력에 의해 결정된다. 액체 용매는 비압축성이기 때문에 분자간 거리는 거의 변화하지 않아 단일 용매로서는 커다란 물성의 변화를 기대하기 어렵다. 하지만 초임계 유체는 온도와 압력의 변화에 의해 밀도를 이상기체에 가까운 희박 상태에서부터 액체 밀도에 가까운 고밀도 상태까지 연속적으로 변화시킬 수 있기 때문에 유체의 평형 물성 (용해도, entrainer 효과) 과 전달 물성 (점도, 확산계수, 열전도도) 뿐만 아니라 용매화 및 분자 cluster 상태를 조절할 수 있게 된다 [31]. 특히 용질 주위에 존재하는 초임계 유체의 국부밀도 (local density)는 일괄 밀도 (bulk density)보다 훨씬 높다고 한다. 이러한 용매화 특성을 공간적 비동질성 (inhomogeneity in space), 시간적 파동 (fluctuation in time)이라는 단어로 표현한다.

상기와 같은 특성을 가지는 초임계 유체는 화학, 의약, 식품, 생화학 분야 등에서 널리 이용되어 왔다 [32]. 특히 의약 분야에서 약물 전달시스템에 대한 연구가 활성화되면서, 초임계 유체에 대한 관심이 높아지고 있다. 여기서

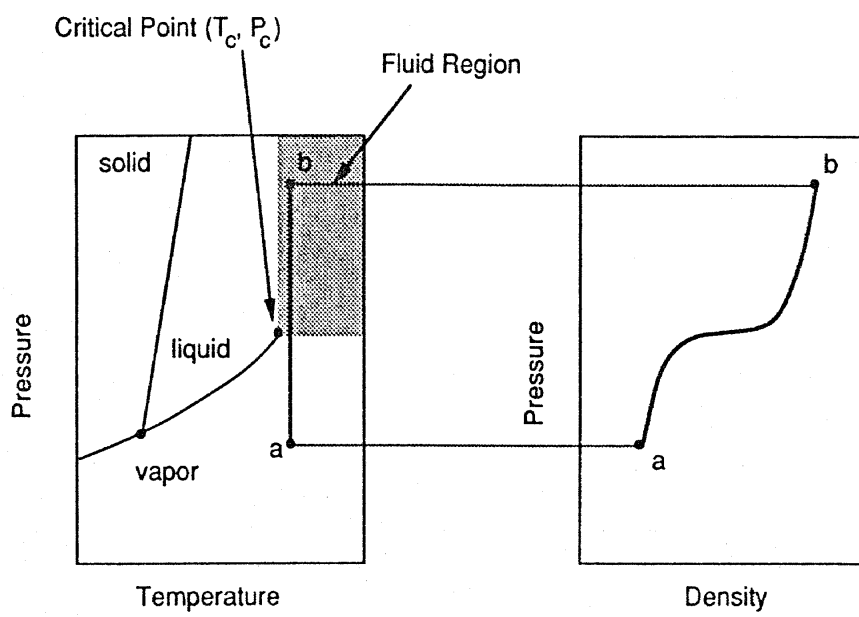


Fig. 5. Pressure - temperature projection of the phase diagram for a pure component.

Table 1. Comparison of the physical properties of gas, liquid and supercritical fluid phase

Property	Unit	Phase		
		Gas	SCF	Liquid
Density	g/cm ³	(0.6~2.0)×10 ⁻³	0.2~0.9	0.6~1.6
Diffusion coefficient	cm ² /s	0.1~0.4	(0.2~0.7)×10 ⁻³	(0.2~2.0)×10 ⁻⁵
Viscosity	cPs	(1~3)×10 ⁻³	(1.0~9.0)×10 ⁻²	0.2~0.3

Table 2. Critical properties of some common supercritical solvents

Solvent	P _C (bar)	T _C (°C)	ρ _C (g/cm ³)
Carbon Dioxide	73.8	31.0	0.468
Propane	42.5	96.8	0.217
n-Pentane	33.7	196.6	0.237
Propylene	46.0	91.8	0.232
Ethanol	61.4	240.8	0.276
Water	221.2	374.1	0.315

약물 전달시스템이란 기존 의약품의 부작용을 최소화하고 효능 및 효과를 극대화 시켜 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달할 수 있도록 설계한 제형을 말한다.

약물 전달시스템의 연구에서 많이 사용되는 초임계 공정에는 아래의 4가지가 있다 [33-34].

- ① Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS) : 초임계 유체에 용해되는 용질을 초임계 용액에 용해시킨 후 nozzle 을 통하여 급팽창시키면 빠른 핵생성으로 인하여 미세입자가 생성되는 공정
- ② Supercritical Anti-Solvent (SAS) : 용질을 적절한 용매에 용해시키고 이것을 반응매 (anti-solvent) 인 초임계 유체와 함께 접촉하면, 용매의 용해력 저하로 인하여 용액 중에 용질이 석출되는 공정
- ③ Particles from Gas-Saturated Solutions (PGSS) : 용용액에 초임계유체를 녹여서 가스-포화용액을 만든 후 이를 노즐을 통하여 팽창 시켜서 입자나 액적을 만드는 공정
- ④ Supercritical Processes to Prepare Composite Particles : Encapsulation, CD (cyclodextrin) Inclusion, Impregnation

초임계를 이용한 4 가지 공정 모두 난용성 약물의 용해 속도를 높이기 위해 사용되지만 [33], composite particle 은 난용성 약물의 용해 속도 강화 뿐 아니라 제어방출 (release controlled) 과 고체상에서 불안정한 물질에 대한 안정성 문제까지 해결할 수 있는 공정이다 [34]. Table 3 은 Perrut [35] 가 제시하였으며, 이는 composite particle 제조 시 공정에 대한 기준을 제시한 것이다.

Table 3. Formation of composite micro - particles for dissolution enhancement [35]

Substrate solubility in SCF	Matrix solubility in SCF	Available process	Type of particles produced	Remarks
Yes	Yes	RESS	Microspheres	-Few substrates/coatings both soluble in SCF CO ₂ -Possible use of polar SCFs
Yes	No	SCF impregnation	Active adsorbed onto a porous carrier	-Carrier impregnation by extracted active -Easy scale-up -Rarely used for dissolution enhancement
No	No	Supercritical anti- solvent	Microspheres and microcapsules CD complexes	-Difficult solvent/fluid separation and scale-up
		Fluid-assisted micro- encapsulation	Microspheres/capsules	-Very low CO ₂ consumption
		CPF impregnation	Liquid active adsorbed onto a porous carrier	-Easy scale-up -Continuous process -Easy scale-up -Rarely used for dissolution enhancement

여기서 CD (cyclodextrin) 이란 물질이 제시되어 있는데, 이 물질은 동우리 형태의 구조를 가지고 있으며, 외부는 친수성, 내부는 소수성을 나타낸다. 이런 특성에 의해 약물은 안정성을 가지게 되고 용해속도 강화 및 제어 방출 등에 기여하게 된다. 그러므로 이런 특성을 가지는 물질들은 약물전달 시스템의 설계에 자주 고려되고 있다 [36]. 더욱이 친수성인 다공질 운반체의 함침에는 활성성분을 운반하는 매체로서 초임계 유체를 사용할 수 있다 [37] 고 문헌에 제시되어 있다.

Table 3 에 제시된 “CPF (concentrated powder formation) impregnation” 은 액체 화합물에 적용하는 공정이다. 이것은 액체가 고압의 이산화탄소에 액체가 포화되면서 액체의 점도가 감소하고, 이로 인하여 다공성 매체에 침투하는 원리를 이용한 것이다 [38].

따라서 초임계를 이용하는 공정은 표적 지향성, 지능성 약물 전달시스템을 생산하는 기초기술로서 그 전망이 기대된다.

3. 실험

3.1 Mesoporous Silica, MCM - 41 의 합성

일반적인 메조 세공의 silica, MCM - 41 의 합성 루트는 육방배열 구조의 미셀이 형성될 수 있는 C₁₆TAB 용액에 colloid silica 나 sodium silicate 등 적당한 silica 원이 녹아 있는 알칼리성 용액을 가하는 것이다. Silica 음이온끼리 축합반응보다 계면활성제와 silicate 음이온이 반응하도록 silica 용액을 아주 천천히 가한다. 이를 수열반응 시키면 축합반응이 진행된다. 이 용액을 여과하여 세척한 후 공기 중에서 소성하여 계면활성제를 제거하면 MCM - 41 이 합성된다. 이 합성과정을 Fig. 5 에 나타내었다.

Silica 원은 Syloid C 503 (Grace Davison) 을 사용하였고 아래에 기술된 방법에 따라 MCM - 41 을 합성하였다.

Silica 45 g 을 7.5×10^{-2} mol 의 C₁₆TAB (Aldrich) 과 sodium hydroxide (95 %, Tedia) 0.2 mol 을 증류수 500 mL 에 용해시킨 용액에 투입하였다. 이 혼합물을 stainless autoclave 에서 115 °C 에서 20 시간 동안 가열하였다. 그리고 합성된 물질을 여과 후 50 wt % 의 ethanol 용액으로 세척한 다음 90 °C 에서 건조하였다. 마지막으로 건조된 고체 입자는 550 °C 에서 7 시간 동안 소성하였다.

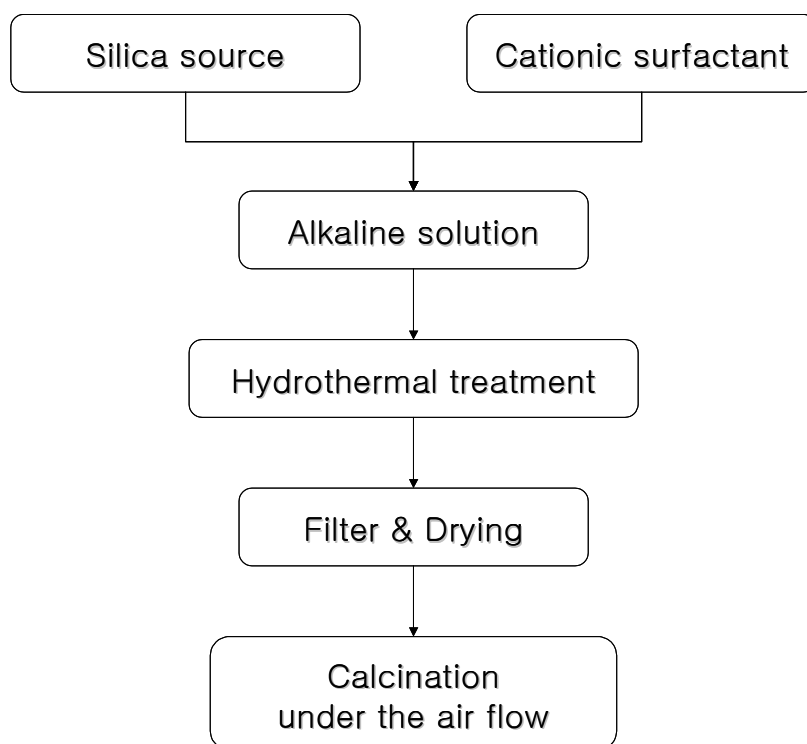


Fig. 6. General synthesized route of MCM -41 material.

3.2 Ibuprofen 의 초임계 함침

본 실험에서 사용한 함침장치의 개략도는 Fig. 7 과 같다. 실험장치는 이산화탄소 저장탱크, 저온수조, 수송용 고압펌프와 함침 반응기로 이루어져 있다. 이산화탄소 저장탱크에서 저온수조까지는 1/4 in 이고, 나머지는 1/8 in 의 고압용 스텐인리스 관을 사용하였다. 함침 반응기 (impregnation reactor) 의 용량은 300 cm³ 이고 stirred reactor system, R-201 Series 로 Reaction Engineering Inc. 에서 제작하였다. 함침 반응기의 구조는 용기 안에 안전 핀, 온도 감지장치와 가열장치로 구성되어있다.

병렬 연결된 3 개의 이산화탄소 저장 탱크에서 나온 이산화탄소는 저온수조를 거쳐 수송용 고압펌프에 의해서 일정한 온도로 유지된 함침 반응기로 유입된다. 내부의 압력은 반회분식 (semi-batch) 으로 B.P.R. (back pressure regulator) 을 사용하여 일정하게 유지하였고, 교반속도는 1000 rpm 으로 정해진 시간 동안 정상상태를 유지하였다. 실험 종료 시에는 반응기 내부 압력을 배출 밸브를 통하여 최대한 빠르게 강하하였다.

실험에 대한 압력과 온도 범위는 90 ~ 120 bar, 35 ~ 45 °C 였으며 시험 순서는 다음과 같다.

- ① 함침 반응기에 과량의 ibuprofen 을 천에 싸서 삽입한다.
- ② MCM - 41, 2 g 을 세공크기가 1 μ m 인 필터지 (Advantec, 5C, 110 mm) 에 실린더 형 (약 $\phi 1.5 \times 4$ cm²) 으로 포장하여, 반응기의 상단부에 고정시킨다.
- ③ 반응기를 밀봉한 후, 이산화탄소 저장탱크의 밸브를 열어서 탄산가스를

삼입한다.

- ④ 반응기 내의 공기를 제거하기 위해 반응기 끝의 유출 밸브를 열고 약 20 분간 purge 시킨다. 반응기 내부의 안정을 위해 천천히 방출한다.
- ⑤ 고압펌프를 켜고, 압력을 올린다. 압력을 올릴 때도 압력의 흔들림을 최소화 하기 위해 천천히 올린다.
- ⑥ 일정 시간 동안 정상상태를 유지한다.
- ⑦ 함침 종료 후, 고압펌프를 끄고 반응기의 내압을 제거한다.

MCM - 41 에 함침된 ibuprofen 을 정량화 하기 위해 UV-visible Spectra - photometer (GenesysTM 5, Spectronic Instruments) 를 사용하였으며, 최대흡수파장 ($\lambda_{\max}$) 은 220 nm 로 결정되었다.

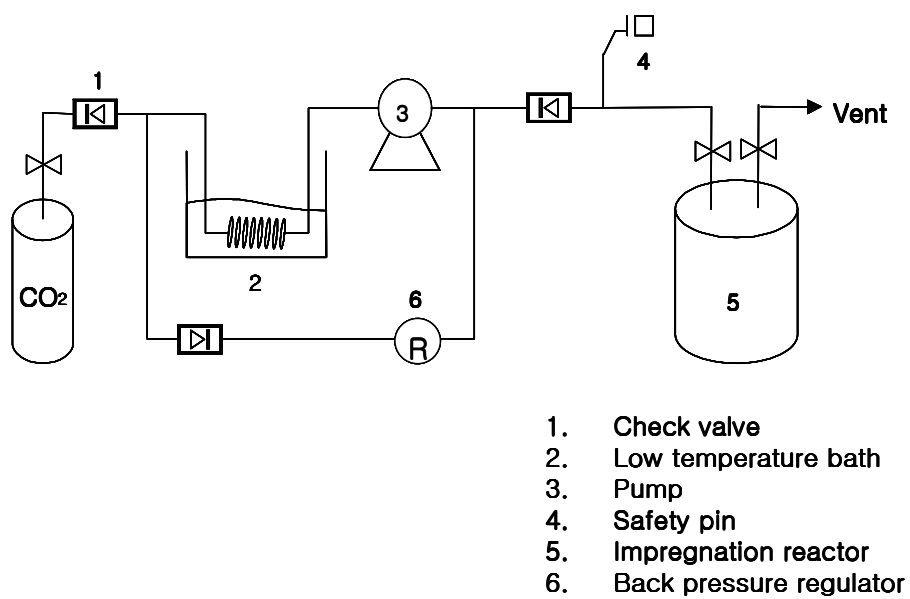


Fig. 7. Schematic diagram of the supercritical impregnation apparatus.

3.3 용해속도의 측정 : 약물 방출 성질

용해속도의 측정은 MCM - 41 에 함침 된 약물의 약물방출 성질을 연구하기 위한 것이다.

실험 조건은 37 ℃, 50 rpm에서 pH 6.6 (at 25 ℃) 의 phosphate buffer solution (Aldrich) 400 mL 에 일정량의 시료를 투입하였다. 시료는 함침 된 시료와 함침이 되지 않은 시료를 모두 측정하여 비교 하였으며, 함침 된 시료도 농도별로 측정하여 함침 된 양에 따른 용해속도의 변화를 보았다.

시간에 따른 용해 정도를 알기 위해 농도 분석을 일정 시간 간격으로 syringe 와 syringe filter (pore size 0.45 μ m, diameter 25mm, Advantec MFS Inc.) 를 사용하여 약 2 mL의 시료를 채취하였다. 채취 된 시료는 UV-visible spectrophotometer (GenesysTM 5, Spectronic Instruments) 를 사용하여 분석하였고, 분석 시 사용한 최대흡수파장 ($\lambda_{\max}$) 은 223 nm 였다.

4. 결과 및 고찰

4.1 MCM - 41 의 합성

합성된 MCM - 41 의 구조적인 특성은 XRD (X-ray diffraction) 과 nitrogen adsorption isotherm 분석을 통하여 결정하였다.

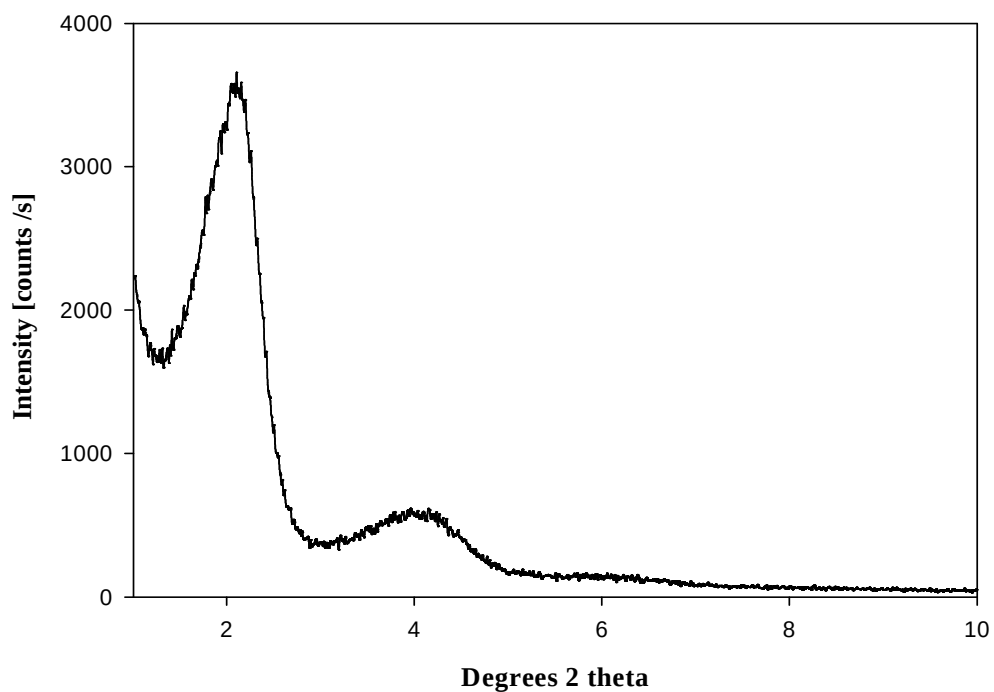
Fig. 8 은 합성된 MCM - 41 의 XRD pattern 을 나타낸다. XRD pattern 을 보면, 2θ (θ) 가 $2.0 \sim 5.0^\circ$ 사이에서 몇 개의 Bragg peak가 나타난다. 이 peak 는 메조 세공의 반 규칙적 배열 (quasi regular arrangement) 을 의미하며, 육각구조 (hexagonal structure) 의 대칭성을 나타낸다. 또한 I 축을 따라서는 어떤 규칙성도 나타나지 않으므로 Bragg peak 의 Miller - Bravais 지수는 $(hk\ell)$ 으로 표시할 수 있다 [39]. 그리고 두 세공중심 사이의 반복거리 (a_{100}) 와 평균 세공 직경은 식 (1) 과 (2) 로부터 계산할 수 있다.

$$a_{100} = d_{100} \left(\frac{2}{\sqrt{3}} \right) \quad (1)$$

$$Pore\ Diameter = a_{100} - \bar{t} \quad (2)$$

여기서 Beck 등 [40] 에 의하면 MCM - 41 의 근사적인 세공벽두께 ($\bar{t}$) 는 1.0 nm 이다. 이렇게 계산한 평균 세공 직경은 3.28 nm 였다.

Fig. 9 는 소성된 MCM - 41 의 nitrogen adsorption isotherm 이며, IV 형의 흡착 등온선을 나타낸다. IV 형의 흡착 등온선은 메조 세공을 가지는 물질



Angle (°2 theta)	d -spacing (Å)	Miller - Bravais index
2.38	37.1	(1 0 0)
4.13	21.4	(1 1 0)
4.51	19.5	(2 0 0)

Fig. 8. XRD pattern of synthesized MCM -41 silica material.

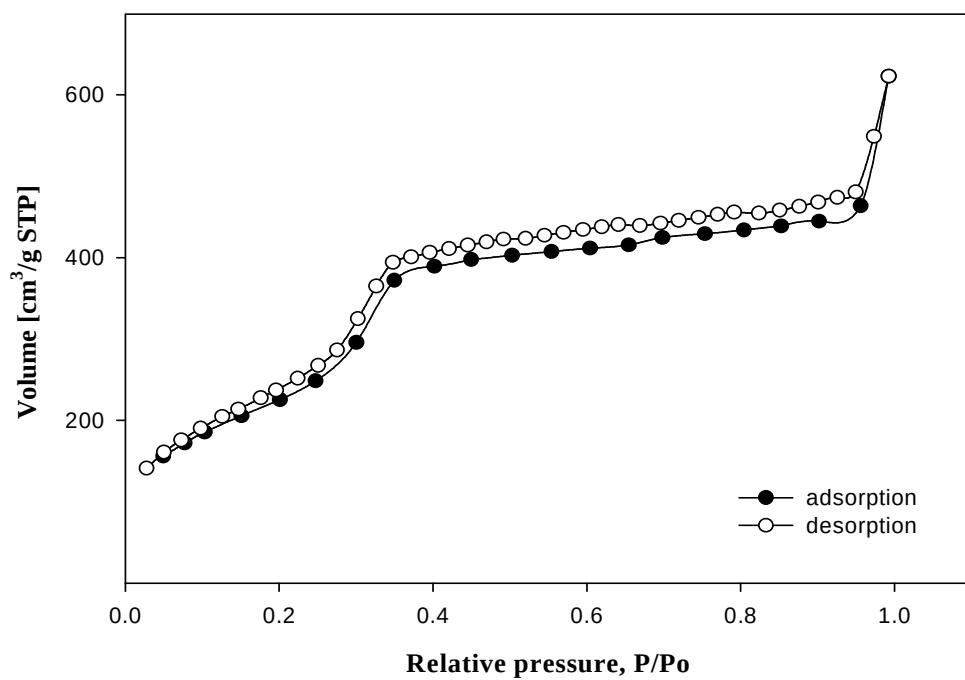


Fig. 9. Nitrogen adsorption isotherm of synthesized MCM - 41 silica material at 77 K, degassed at 573 K.

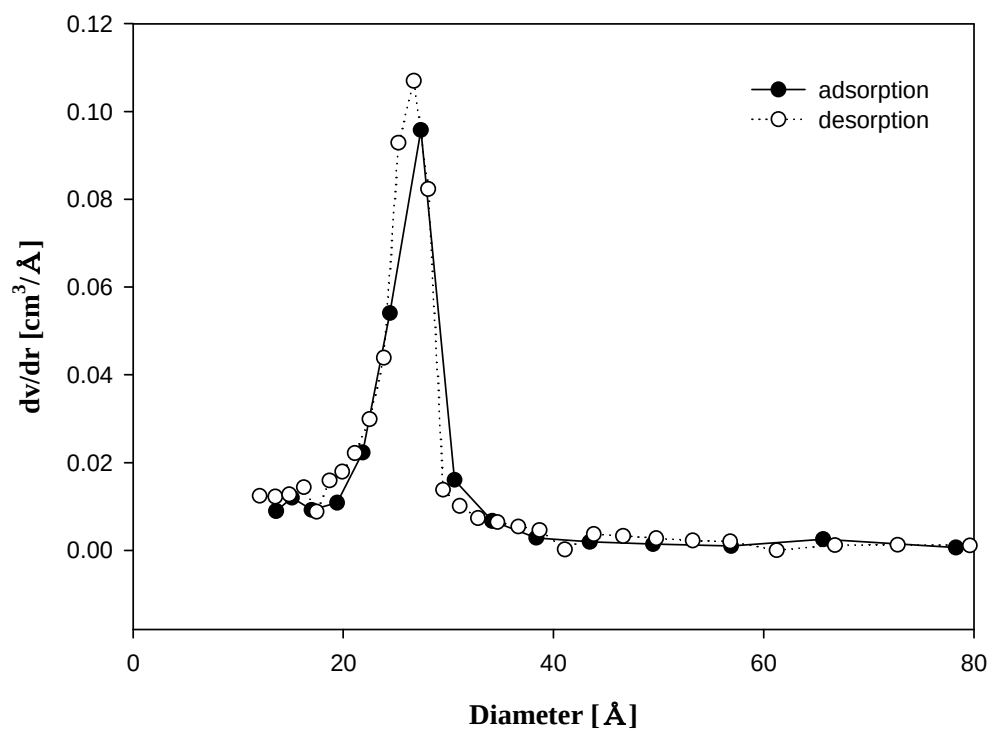


Fig. 10. Pore size distribution from nitrogen adsorption isotherm of synthesized MCM - 41 silica material at 77 K.

에 대한 특징이며, 일반적으로 상대압력 (P/P_0) 이 0.3 ~ 0.4 의 범위에서 메조 세공의 질소 흡착이 진행 된다 [2]. 흡착등온선에 의한 MCM - 41 의 비표면적은 $950 \text{ m}^2/\text{g}$ 이었다. Fig. 10 은 메조 세공 크기 분포이다. BJH (Barrett - Joyner - Halenda) 방법으로 계산하였으며, 합성된 MCM - 41 은 약 2.7 nm 정도의 세공 직경을 가진다는 것을 알 수 있다.

Griin 등 [39] 의 연구에 의하면, XRD pattern 에 의해 계산된 세공 직경은 3.14 nm 였으며, 질소 흡착법에 의해 측정된 메조 세공의 직경은 2.81 nm 로서, 본 실험에서 합성한 MCM - 41 의 성상과 거의 흡사한 결과를 제시하고 있다.

4.2 초임계 함침

Ibuprofen 은 거울상 이성질체 (enantiomer) 로서 nonsteroidal 항염증제 이다 [23]. 여기서 거울상 이성질체는 오른손과 왼손의 관계로서 서로 포개 지지 않는 물질을 말하며, 거울상 이성질체의 한 쌍을 라세미 혼합물 (racemic mixture) 혹은 라세미체 (racemate) 라 부른다. 실험에는 라세미체를 사용하였다. 이 racemic ibuprofen 의 용해도 자료를 Table 4 에 제시하였다. 그리고 실험에 대한 압력과 온도 범위는 90 ~ 120 bar, 35 ~ 45 °C 로 설정하였다. 초임계 상태에서는 온도 상승에 따라 용해도가 감소하는 영역과 온도 상승에 따라 용해도가 증가하는 영역으로 나누어 지며, 온도에 따른 용해도의 교차지점을 crossover region 으로 부른다. Ibuprofen 의 crossover region 은 125 ~ 132 bar 사이에 존재한다. 그리고 압력에 따른 용해도 변화가 crossover region 아래 영역에서 크기 때문에 압력조건을 90 ~ 120 bar 로 결정하였다. 또한 일반적인 racemic ibuprofen 의 융점은 76 °C 이지만 74, 96, 180 bar 의 초임계 이산화탄소 존재 하에 ibuprofen 의 융점은 55, 50, 45 °C 로 낮아지며, 220 bar 이하의 압력조건에서 35, 40 °C 에 대한 등온선에 대해서는 융점강하가 나타나지 않는다는 연구 결과가 있다 [18]. 따라서 ibuprofen 의 함침에 대한 온도는 35 ~ 45 °C 로 결정하였다.

Table 4. Solubility data for the racemic ibuprofen [18]

Temperature [°C]	Pressure [bar]	Solubility [mol fraction $\times 10^3$]
35	80	0.053
	85	0.543
	90	0.995
	100	1.35
	110	1.81
	120	2.13
	130	2.50
	140	2.43
	150	2.68
	160	3.23
	170	3.82
	180	3.78
	200	4.23
	210	4.23
	220	4.41
40	95	0.585
	120	2.32
	140	3.18
	170	4.67
	200	6.80
	220	6.49
45	85	0.030
	90	0.040
	95	0.113
	100	0.302
	110	1.29
	120	2.00
	140	3.74
	170	5.84

4.2.1 함침 평형 시간의 결정

Fig. 11 은 시간에 따른 흡착량의 변화를 나타낸 그래프이다. 이 결과를 보면, 함침 시간이 2 시간 이상이 되면 함침곡선의 기울기가 0 이 됨을 알 수 있다. 이에 반하여 다른 유기용매를 이용한 함침 [2,5]에서는 적어도 24 시간 이상 함침 하였다. 유기 용매와 초임계 용매에서 함침시간이 큰 차이를 보이는 이유는 초임계유체의 특징인 전달 물성이 다른 액상의 유기용매보다 우수하기 때문에 평형에 빠르게 도달한 것이다.

실험에서 함침평형 도달시간은 2시간 이었다. 이 후에 제시되는 모든 실험은 흡착을 2 시간 시행한 것이다.

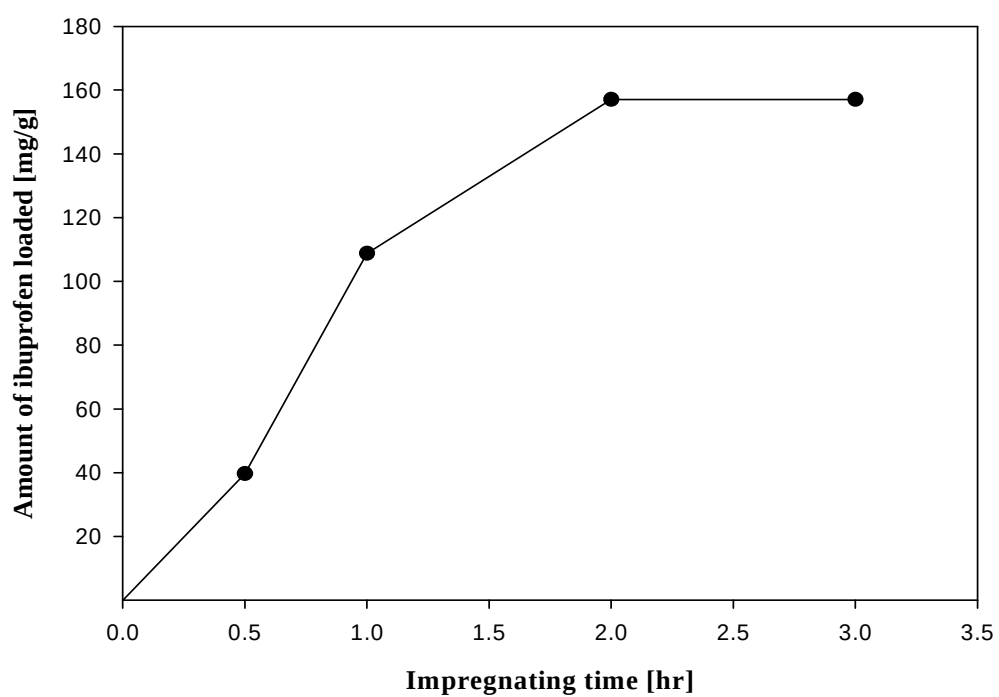


Fig. 11. The time profile of ibuprofen loaded onto MCM -41 at 35 °C and 120 bar.

4.2.2 Ibuprofen 의 흡착

Table 5 는 용매의 성질에 따른 흡착 특성의 변화를 나타낸 표이다. Table 5 에서 보는 바와 같이 DMSO (dimethylsulfoxide), DMF (dimethylformamide), DMA (dimethylacetamide) 와 같은 강한 극성 용매에서는 흡착된 ibuprofen 의 양이 아주 작거나 무시할 수 있다. 대조적으로 ethanol, hexane 과 같은 용매를 사용하였을 때는 MCM - 41 과 aerosil 모두 흡착 되었다. 즉, 이것은 용매성질에 따라 흡착능이 다르다는 것을 제시한다. 그리고 MCM - 41 에서의 흡착이 aerosil 에서의 흡착보다 우세한 것 또한 알 수 있다. MCM - 41 은 다공성으로 인하여 넓은 비표면적을 가지는 반면 aerosil 은 비표면적이 상대적으로 작다. 즉, 비표면적 차이가 흡착량에 대한 차이를 나타낸 것이며, 이 사실은 MCM - 41 의 외부표면과 세공 내부표면에 모두 흡착된다는 것을 암시한다 [2].

Table 6 은 초임계 함침에 대한 결과를 나타낸 것이다. 35 °C, 120 bar 에서 MCM - 41 에 대한 ibuprofen 의 흡착량 (y) 은 157 mg/g 이었다. 물론 이 수치는 ethanol 과 hexane 을 용매로 사용하였을 경우에 비해서 흡착량이 작다. 하지만 Table 5 에 제시된 ibuprofen 의 초기농도 (C_i) 와 비교하면 120 bar, 35 °C 에서 7.7 mg/mL 정도로 초임계 이산화탄소를 용매로 사용 할 경우가 유기용매에 비해 아주 높은 효율을 나타내었다. 또한 실험조건보다 더 높은 압력범위까지 압력을 상승시키게 되면 ibuprofen 의 용해도는 더욱 상승하게 되어 흡착량도 더욱 증가할 것으로 사료된다.

Fig. 12 는 압력과 온도에 대한 흡착량을 나타낸 것이고, Fig. 13 은 용해도에 따른 흡착량을 나타낸 것이다. Fig. 12 에서 흡착량은 온도 증가와 함께

Table 5. Effect of solvent on the adsorption of ibuprofen on MCM - 41 and aerosil particles at 303 K [2]

Adsorbent	Solvent	C_i [mg/mL]	C_{eq} [mg/mL]	y [mg/g]
MCM 41	DMSO	35.0	34.7	25.5
	DMF	28.9	28.4	47.0
	DMA	30.0	30.0	0.0
	Ethanol	32.6	30.9	184.0
	Hexane	34.2	27.0	590.0
aerosil	DMSO	32.0	32.0	0.0
	DMF	28.9	28.3	34.0
	DMA	30.0	30.0	0.0
	Ethanol	31.2	30.5	42.0
	Hexane	30.9	29.5	104.0

where C_i : initial concentration of ibuprofen
 C_{eq} : concentration of ibuprofen at equilibrium
 y : amount of ibuprofen adsorbed for adsorbent

**Table 6. The amount of ibuprofen loaded on MCM - 41 using
supercritical carbondioxide**

Temperature [°C]	Pressure [bar]	C _i [mg/mL]	y [mg/g]
35	90	3.1	101
	100	4.5	112
	110	6.3	132
	120	7.7	157
40	90	1.0	78
	100	2.7	107
	110	4.8	122
	120	6.9	136
45	90	0.1	40
	100	0.7	79
	110	3.7	119
	120	6.2	128

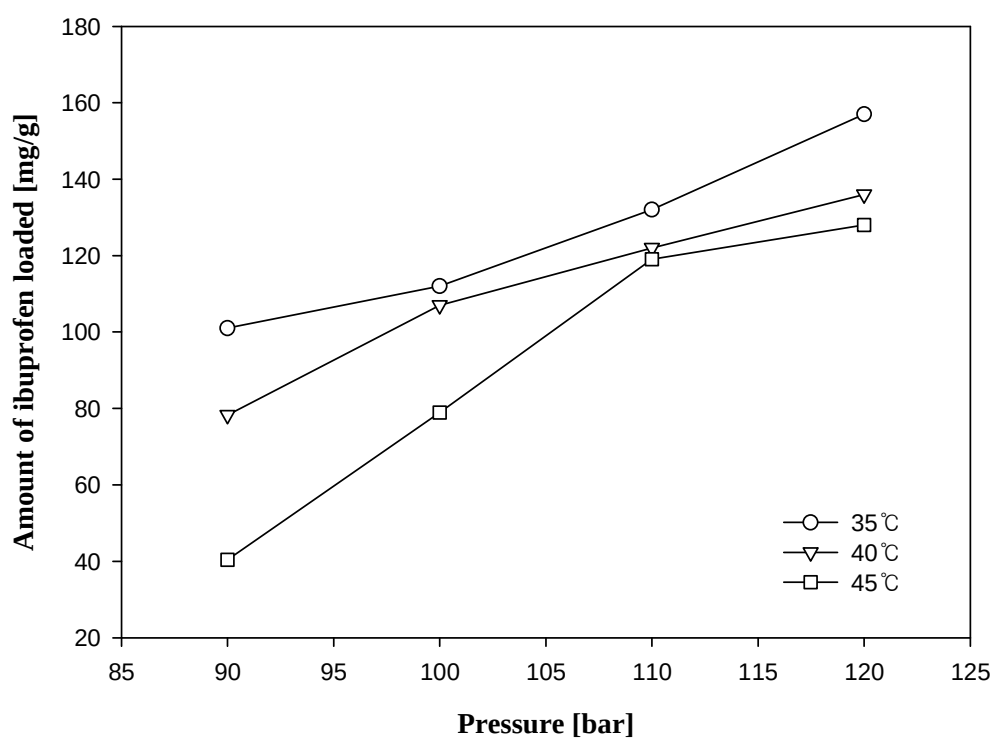


Fig. 12. The effect of pressure and temperature for the amount of ibuprofen loaded on MCM - 41.

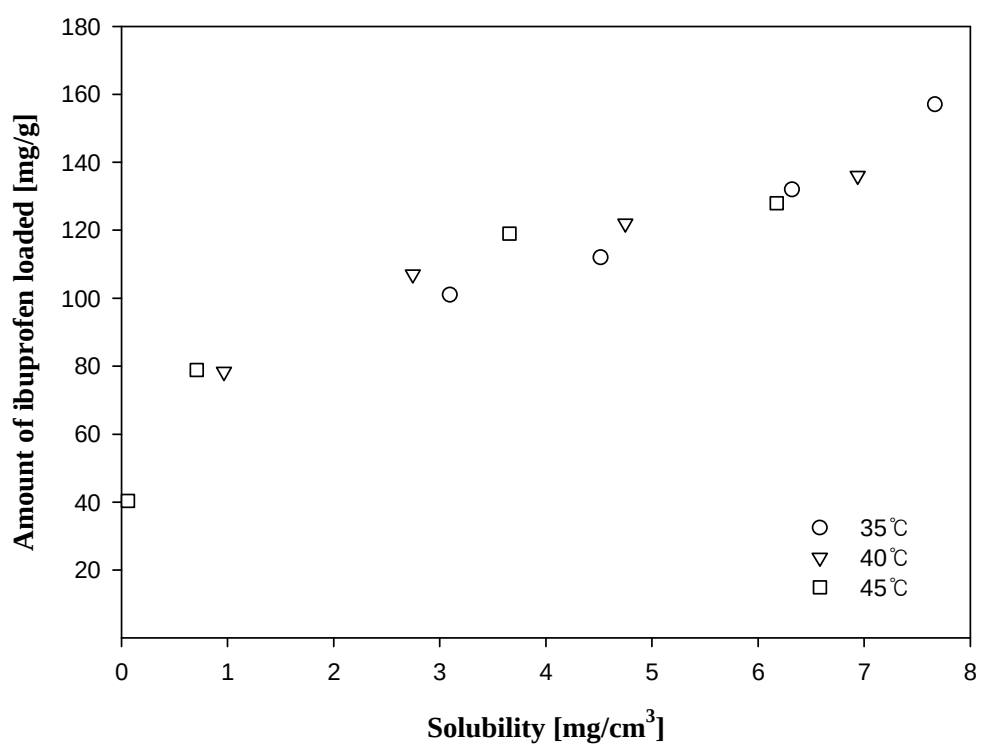


Fig. 13. The effect of solubility for the amount of ibuprofen loaded on MCM - 41.

감소하는 경향을 나타내고 있다. 이것은 주어진 조건에서 초임계 이산화탄소에 대한 ibuprofen 의 용해도가 온도에 따라 감소하기 때문인 것으로 판단된다. Fig. 13 은 용해도가 증가함에 따라 흡착량이 증가하는 것을 제시하고 있다. 결론적으로 온도 감소와 압력 증가에 따라 용해도가 증가하며, 이것은 흡착량의 증가를 가져온 것이다.

Fig. 14. (b) 는 ibuprofen 이 흡착된 MCM - 41 (2, 3) 과 ibuprofen 입자 (1) 의 XRD pattern 으로 5 ~ 25 °C 의 범위에서 측정하였다. 흡착된 ibuprofen 은 모두 비정질로서 XRD pattern 에서는 어떠한 peak 도 관측되지 않았다. 반면 Charnay [2] 는 ethanol 을 용매로 하여 ibuprofen 을 MCM - 41 에 흡착한 결과 외부표면은 결정질로 흡착되었으며, 내부세공은 비정질로 흡착 되었다고 한다. 그리고 외부표면에 흡착된 ibuprofen 결정은 용매 제거 시 생성된 것이며, 내부 세공에 흡착된 ibuprofen 은 분자크기의 약 20 배가 되는 공간에서만 결정 생성이 가능하게 되므로 결정학적인 측면에서 비정질로 흡착되어 있음을 밝히고 있다 [41]. Charnay 의 연구 결과를 토대로 볼 때, 초임계 침실험 과정의 마지막 단계인 이산화탄소의 빠른 분리 과정이 ibuprofen 의 결정 생성을 저지한 것으로 사료된다.

Fig. 15 는 초임계 이산화탄소에 대한 ibuprofen 의 용해도와 MCM - 41 에 대한 ibuprofen 흡착량을 기준으로 한 Langmuir plot 이며, 아래의 식 (3) 에 의해 계산하였으며, Fig. 16 은 Langmuir plot 을 기초로 한 ibuprofen 의 흡착등온선이다.

식 (3) 과 Fig. 15 와 Fig. 16 으로부터 다공성 silica 에 대한 ibuprofen 의 흡착은 Langmuir 흡착을 따르며, 이것은 Andersson [5] 의 연구결과와 잘 일치

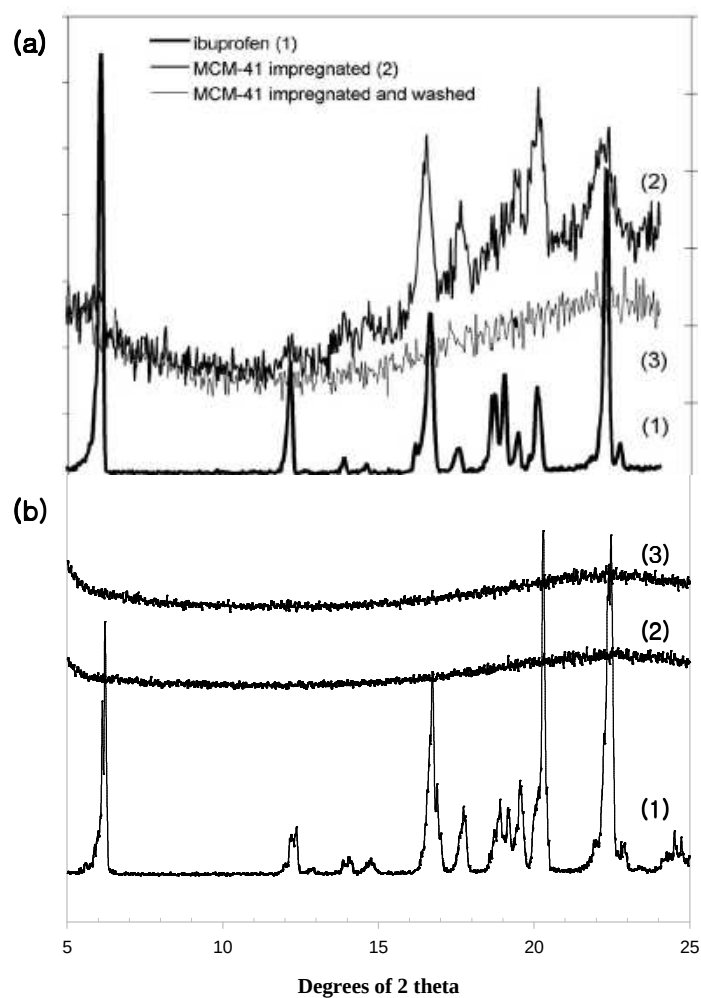
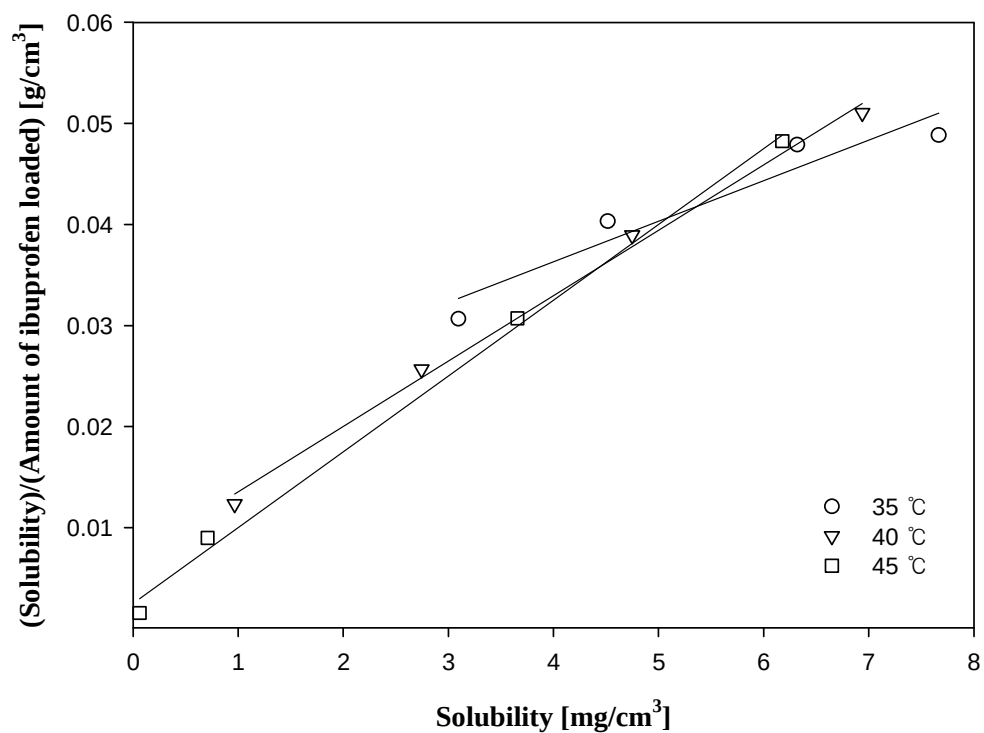


Fig. 14. XRD patterns (a) study of Charnay [2] and (b) (1) ibuprofen powder (2) MCM -41 loaded with ibuprofen 157 mg/g (3) 128 mg/g.



Temperature [°C]	y_m [mg/g]	K
35	249	0.198
40	155	0.914
45	133	3.025

Fig. 15. Langmuir plots for adsorbed ibuprofen on MCM - 41.

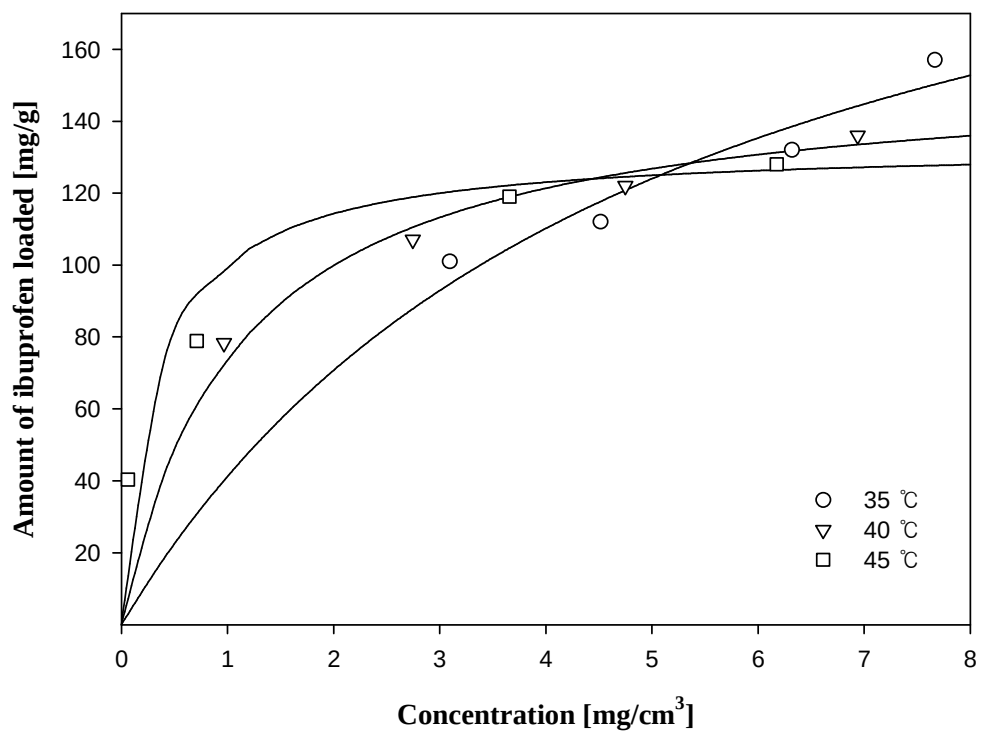


Fig. 16. Langmuir adsorption isotherms of ibuprofen based on Langmuir plots.

$$\frac{C}{y} = \frac{1}{y_m K} + \frac{C}{y_m} \quad (3)$$

where C : solubility of ibuprofen for supercritical carbon dioxide [mg/cm³]
 y : amount of ibuprofen loaded on MCM - 41 [mg/g]
 y_m : monolayer capacity [mg/g]
 K : equilibrium constant [cm³/mg]

한다. Andersson 등은 상온 상압 조건에서 hexane 을 용매로 여러 가지 다공성 silica 에 ibuprofen 의 흡착실험을 통하여, 다공성 silica 에 대한 ibuprofen 의 흡착이 Langmuir 흡착을 따르고, Langmuir 흡착 평형상수 (K) 가 일정범위에서 세공크기와 구조에 따라서 달라진다고 보고하였다.

또한 초임계 이산화탄소를 용매로 사용하여 교차영역 이하의 영역에서는 온도 증가와 함께 Langmuir 흡착 평형상수 (K) 가 증가하였다.

4.3 약물 용해 공정

Fig. 17 은 MCM - 41 에 함침된 양이 다른 시료에 대한 용해 양상을 나타낸 그래프이다. MCM - 41 에 157 mg 의 ibuprofen 을 포함하는 시료와 136 mg 을 포함하는 시료는 60 min 경 86 % 정도가 용해하였으며, 107 mg 은 88 % 가 용해되었다. 즉, 모든 시료에 대해서 거의 동일한 용해 양상을 보이고 있다. Horcajada 등 [42] 은 각각 2.5 nm 와 2.7 nm 의 세공직경을 가지는 MCM - 41 에 다른 양의 ibuprofen 이 함침된 시료의 용해속도를 측정하였으며, 이 결과에서도 비슷한 양상의 그래프 형태를 얻고 있다.

Fig. 18 은 MCM - 41 에 157 mg 의 ibuprofen 을 포함하는 시료와 함침공정을 거치지 않은 시료, 즉 racemic ibuprofen 원료에 대해서 용해되는 양을 나타낸 그래프이다. 그림에서 보면 공정을 거치지 않은 시료의 용해속도가 함침공정을 거친 시료보다 빠르며, 이것은 약물전달체 (drug carrier)로서의 MCM - 41 이 제어방출 (controlled release)의 역할로서 약물 전달시스템 (drug delivery system)에 응용될 수 있다는 것을 의미한다.

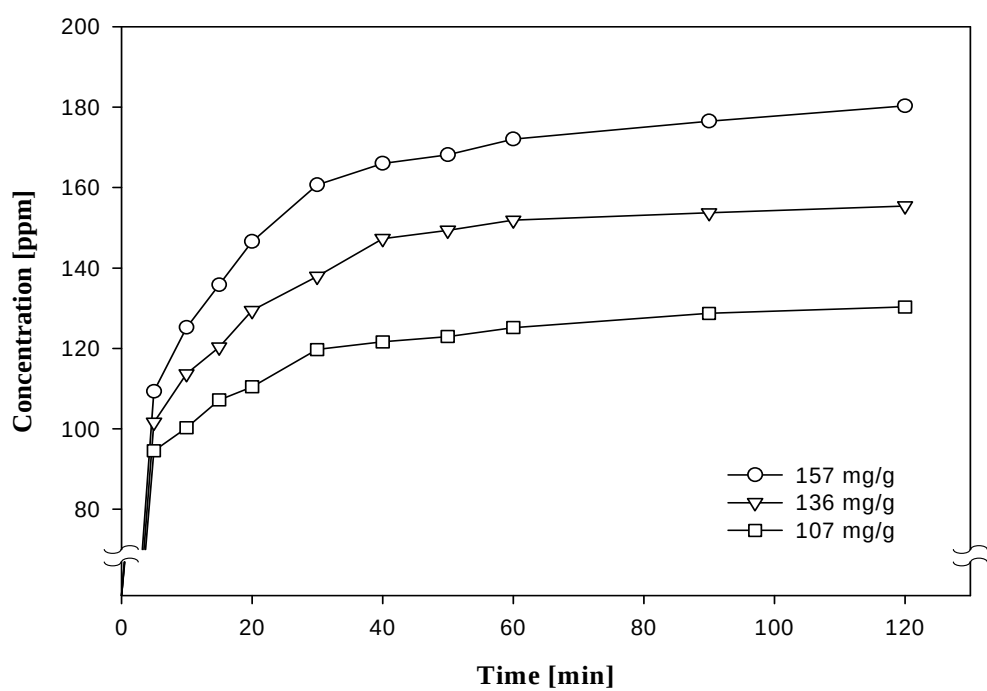


Fig. 17. Dissolution profiles of ibuprofen loaded on MCM - 41.

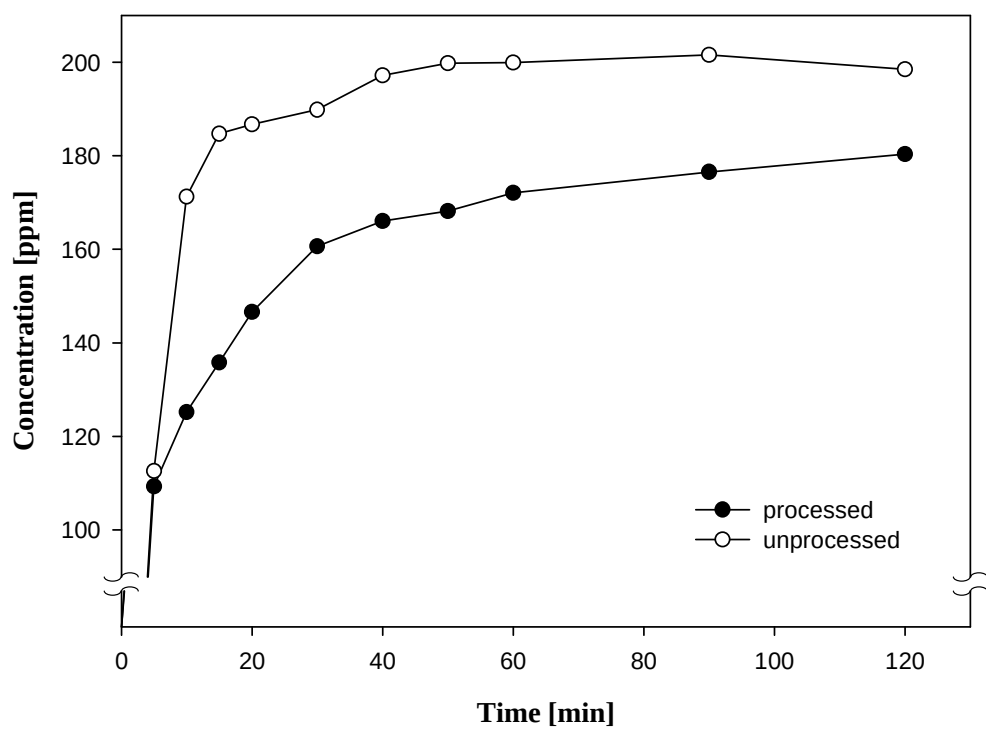


Fig. 18. Dissolution profiles of ibuprofen before and after impregnation process on MCM - 41 at 35 °C and 120 bar.

5. 결 론

효과적인 약물전달 물질을 개발하기 위한 연구의 일환으로 초임계 이산화탄소를 이용하여 다공질 매체인 MCM - 41 에 ibuprofen을 함침 시키는 실험에서 얻어진 결론은 다음과 같이 요약할 수 있다.

- (1) 초임계 함침공정은 초임계 유체의 전달물성이 뛰어나기 때문에 액상 유기용매를 사용하는 함침공정에 비하여 함침평형에 도달하는 시간이 빨랐다.
- (2) 초임계 이산화탄소를 사용하여 MCM-41에 ibuprofen을 함침하는 공정은 유기용매를 사용하는 함침공정보다 함침 효율이 뛰어나며, 함침되는 양의 조절도 용이하였다.
- (3) Crossover region 이하의 영역에서 ibuprofen 의 평형 함침량은 함침압력이 증가할수록, 함침온도가 감소할수록 증가하였다.
- (4) Ibuprofen 을 초임계 carbon dioxide 를 용매로 하여 MCM - 41 에 함침시킬 때, ibuprofen 은 빠른 용매 제거로 인하여 비정질로 MCM - 41 의 표면에 흡착되며, Langmuir 흡착을 따른다.
- (5) pH 6.6 (25 ℃) 의 phosphate buffer solution 에서 ibuprofen 함량이 다른 MCM - 41 의 용해 형태는 유사하였으며, ibuprofen 은 60 분경에 총 흡착량의 약 90 % 가 방출되었다.
- (6) MCM - 41 에 함침된 ibuprofen 의 용해속도는 함침시키지 않은 ibuprofen 보다 감소하였다.

Nomenclatures

a	lattice parameter [L]
d	d-spacing [L]
$\bar{t}$	average pore wall thickness [L]
C	concentration [ML ⁻³]
y	amount of adsorbate loaded for adsorbent [-]
K	equilibrium constant

Greek letters

λ	wavelength [L]
-----------	----------------

subscripts

i	initial
eq	equilibrium
m	monolayer
max	maximum

References

- [1] 이종휘, 김기현, 유지연, 최지연, 이종찬, *NICE*, 23, 317 (2005).
- [2] C. Charnay, S. Bégu, C. Tourné-Péteilh, L. Nicole, D.A. Lerner and J.M. Devoisselle, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 57, 533 (2004).
- [3] T. Nii and F. Ishii, *International Journal of Pharmaceutics* 298, 198 (2005).
- [4] Y. Dong and Si-Shen Feng, *Biomaterials* 26, 6068 (2005).
- [5] J. Andersson, J. Rosenholm, S. Areva and M. Lindén, *Chem. Mater.* 16, 4160 (2004).
- [6] J.W. Tom and P.G. Debendetti, *Biotechnol. Prog.* 7, 403 (1991).
- [7] R.F. Falk and T.W. Randolph, *Pharm. Res.* 7, 403 (1998).
- [8] D.D. Hile et al., *J. Controlled Release* 66, 177 (2000).
- [9] N. Foster et al., *Ind. Eng. Chem. Res.* 42, 6476 (2003).
- [10] V. J. Krukonis, "Supercritical fluid nucleation of difficult to comminute solids", presented at the AIChE Annual Meeting, San Fransisco, November (1984).
- [11] K.A. Larson and M.L. King, *Biotech. Prog.*, 29, 73 (1983).
- [12] D.W. Matson, R.C. Petersen and R.D. Smith, *Mater. Lett.* 4, 429 (1986).
- [13] R.S. Mohamed, D.S. Halverson, P.G. Debenedetti and R.K. Prud'homme, *ACS Symp. Ser.*, 406, 355 (1989).
- [14] R.C. Peterson, D.W. Matson and R.D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 108, 2100

- (1986).
- [15] R.S. Mohamed, P.G. Debenedetti and R.K. Prud'homme, *AIChE J.* 35, 325 (1989).
- [16] A. Tavana and A.D. Randolph, *AIChE J.*, 35, 1625 (1989).
- [17] S.G. Frank and C. Ye, Small particle formation and dissolution rate enhancement of relatively insoluble drugs using rapid expansion of supercritical solutions (RESS) processing. In : Eckert, C. Teja, A. (Eds.), *Proceedings of the Fifth International Symposium on Supercritical Fluids* (2000).
- [18] M. Charoenchaitrakool, F. Deghani, N.R. Foster and H.K. Chan, *Ind. Eng. Chem. Res.* 39, 4794 (2000).
- [19] N.R. Foster, F. Dehghani, M. Charoenchaitrakool and B. Warwick, *AAPS Pharm. Sci.* 5, 105 (2003).
- [20] O. Guney and A. Akgerman, *AIChE J.*, 48, 856 (2002).
- [21] I. Kikic, P. Alessi, A. Cortesi, F. Eva, A. Fogar, M. Moneghini, B. Perissutti and D. Voinovich, *Chemical Engineering Transactions* 2, 821 (2002).
- [22] Patrick J. Ginty, Martin J. Whitaker, Kevin M. Shaksheff and Steven M. Howdle, *Materials today* 8, 42 (2005).
- [23] Neal M. Davies, *Clin Pharmacokinet*, 34, 101 (1998).
- [24] K.S.W. Sing, D.H. Everett, R.H.W. Haul, L. Moscou and R.A. Pierotti, J. Rouquerol, T. Siemieniewska, *Pure Appl. Chem.* 57, 603 (1985).
- [25] U. Ciesla and F. Schüth, *Microporous and Mesoporous Materials* 27, 131 (1999).

- [26] 전학제, 서곤, *축매개론*, 제 4판, 도서출판 한림원, pp.380-386 (2002).
- [27] Xiu S. Zhao, G.Q. (Max) Lu and Graeme J. Millar, *Ind. Eng. Chem. Res.* 35, 2075 (1996).
- [28] D. Moelans, P. Cool, J. Baeyens and Etienne F. Vansant, *Catalysis Communications* 6, 591 (2005).
- [29] T. Linssen, K. Cassiers, P. Cool and E.F. Vansant, *Advances in Colloid and Interface Science* 103, 121 (2003).
- [30] T. Clifford, *Fundamentals of Supercritical Fluids*, Oxford University Press, Oxford (1999).
- [31] F.V. Bright, *Supercritical fluid Technology*, American Chemical Society, Washington (1992).
- [32] M.A. McHugh and V.J. Krukonis, *Supercritical Fluid Extraction Principles and Practice*, 2 nd ed., Butterworth-Heinemann (1994).
- [33] M. Perrut, J. Jung and F. Leboeuf, *International Journal of Pharmaceutics* 288, 3 (2005).
- [34] M. Perrut, J. Jung and F. Leboeuf, *International Journal of Pharmaceutics* 288, 11 (2005).
- [35] M. Perrut, *STP Pharm. Sci.* 13, 83 (2003).
- [36] D.O. Thompson, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 14, 1 (1997).
- [37] W. Majewski, M. Perrut, *Proceedings of the Seventh Meeting on Supercritical Fluids* 2, 779 (2000).
- [38] J. Jung, M. Perrut, *J. Supercrit. Fluids* 20, 179 (2001).

- [39] M. Griin, I. Lauer and Klaus K. Unger, *Adv. Mater.* 9, 254 (1997).
- [40] J.S. Beck, C. Vartuli, W.J. Roth, M.E. Leonwicz, C.T. Kresge, K.D. Schmitt, C.T-W. Chu, D.H. Olson, E.W. Sheppard, S.B. McCullen and J.B. Higgins, *J. Am. Chem. Soc.* 114, 10834 (1992).
- [41] M. Sliwinska-Barkowiak, G. Dudziak, R. Gras, R. Sikorski, R. Radhakrishnan and K.E. Gubbins, *Colloid surf. A* 187-188, 523 (2001).
- [42] P. Horcajada, A. Ramila, J. Perez-Pariente and M. Vallet-Regi, *Microporous Mesoporous Mater.* 68, 105 (2004).