



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

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

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

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

[Disclaimer](#)

工學博士 學位論文

RESS 공정을 이용한 의약품
미세입자의 제조 및 특성



2007년 2월

釜慶大學校 大學院

化學工學科

金 弘 龍

工學博士 學位論文

RESS 공정을 이용한 의약품
미세입자의 제조 및 특성

指導教授 周 昌 植

이 論文을 工學博士 學位論文으로 提出함



2007년 2월

釜慶大學校 大學院

化學工學科

金 弘 龍

金弘龍의 工學博士 學位論文을 認准함

2007年 12月



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 洪 性 秀 (印)
委 員 工學博士 鄭 甲 燮 (印)
委 員 工學博士 周 昌 植 (印)

Preparation and Characterization of Drug Substances Fine Particles by RESS Process

Hong-Lyong Kim

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

Abstract

A supercritical fluid(SCF) is defined as a solvent above its critical temperature and pressure. SCFs are unique and useful as extracting agents because their strong solvent powers can be manipulated over a wide range by adjusting temperature and pressure. Furthermore, SCFs have gas-like viscosities and the diffusion coefficients in SCFs are at least an order of magnitude higher than those in liquids, thus promoting mass transfer. On the benefit of these attractive properties, SCFs have been widely applied in extraction, chemical reactions and materials processing, etc.

Carbon dioxide is the most widely used SCF because it has a relatively low critical temperature and a moderate critical pressure. In addition, it is inexpensive, leaves, no toxic residue, and is not flammable. Since the critical temperature of CO₂ is near ambient, it is attractive for processing heat-sensitive flavors, pharmaceuticals, labile lipids, and reactive monomers.

The advantage of crystallization at supercritical conditions over conventional crystallization is especially clear when non-volatile, thermally labile pharmaceutical substances are to be crystallized. As a non-contaminating solvent at close to ambient temperature, ScCO₂ might be an attractive alternative to conventional organic solvents.

Rapid expansion of a supercritical solution (RESS) with ScCO₂ is an attractive process for the production of small, uniform and solvent free powders of low vapor pressure solutes. The advantage of the RESS process that have great potential for particle formation include its capacity for a wide range of inorganic, organic and polymeric materials, low temperature operation (with CO₂) and single step processing.

In this study, RESS process for the preparation of ultra-fine drug particles with no organic solvent has been developed with supercritical CO₂. Three drug substances (griseofulvin, benzoic acid and lidocaine) with different solubility in supercritical CO₂ were used, and orifice disks and capillary tubes were adapted as an expansion device. The solubilities of the drug substances in supercritical CO₂ and the effects of various operating parameters on the characteristics of the particles prepared by RESS process were experimentally investigated.

Experimental apparatus for RESS process consists of three main units (an extraction unit, a pre-expansion unit, and a precipitation unit) and auxiliary facilities. The liquid solvent (CO₂) was compressed to the extraction vessel packed with drug substances and glass wool, and

saturated supercritical drug solution flew into the pre-expansion unit to expand through the expansion device. Prior to each run, ScCO₂ was purged through the bypass section of the extraction unit and continues to flow through the pre-precipitation unit to remove solute residue.

The solubilities of the drug substances in supercritical carbon dioxide increased with extraction pressure and temperature, except those of benzoic acid under 2,500 psi.

It has been found that the solubility of drug substances in supercritical CO₂ had a major effect on the average diameter and particle size distribution of the drug particles prepared by RESS process. The average particle diameter decreased with the solubility, regardless of the kind of drug substance and other operating conditions.

The particle diameter also decreased with pre-expansion temperature and increased with orifice diameter nozzle and aspect ratio (L/D) of capillary tube.

Although RESS process with solid co-solvent(menthol) produced very fine griseofulvin particles, additional researches might be preformed to be established.

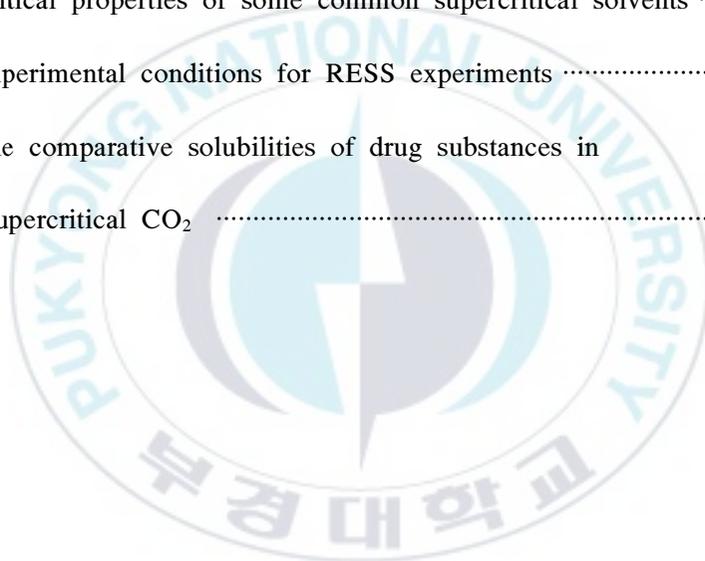
목 차

목 차	i
표 목차(List of tables)	iii
그림 목차(List of figures)	iv
1. 서 론	1
2. 이 론	9
2.1. 초임계 유체	9
2.2. 초임계 유체를 이용하는 미세입자 제조공정	14
2.2.1. RESS 공정	14
2.2.2. SAS 및 기타 입자생성 공정	17
2.2.3. 고체 공용매의 이용	23
2.3. Griseofulvin, benzoic acid 및 lidocaine	24
3. 실 험	28
3.1. 용해도 측정 실험	28
3.2. RESS 실험 장치	29

3.3. RESS 공정에 의한 의약품 미세입자의 제조 및 분석	33
4. 결과 및 고찰	36
4.1. 초입계 이산화탄소에 대한 용해도	37
4.2. RESS 공정에 의한 의약품 미세입자의 제조	42
4.2.1. 생성된 미세입자의 확인	43
4.2.2. 생성된 미세입자의 형상	44
4.2.3. 추출 온도의 영향	50
4.2.4. 추출압력의 영향	59
4.2.5. 용해도의 영향	64
4.2.6. 팽창부 온도의 영향	66
4.2.7. 팽창관의 영향	68
4.2.8. Baffle 거리의 영향	73
4.2.9. 고체 공용매의 영향	75
5. 결 론	78
Nomenclatures	80
References	82

List of tables

Table 1. Product morphologies of fine particles produced by RESS process from various solute-solvent systems	8
Table 2. Comparative physical properties of gas, liquid and supercritical fluids	12
Table 3. Critical properties of some common supercritical solvents	12
Tabel 4. Experimental conditions for RESS experiments	35
Table 5. The comparative solubilities of drug substances in supercritical CO ₂	38



List of figure

Fig. 1. Pressure-temperature projection of the phase diagram for a pure component.	13
Fig. 2. Representative schematic diagram of RESS process.	16
Fig. 3. Representative schematic diagram of SAS or GAS process.	20
Fig. 4. Representative schematic diagram of ASES process.	21
Fig. 5. Representative schematic diagram of SEDS process.	22
Fig. 6. Molecular structure of griseofulvin.	25
Fig. 7. Molecular structure of lidocaine.	27
Fig. 8. Schematic diagram of solubility measuring apparatus by supercritical carbon dioxide.	30
Fig. 9. Schematic diagram of experimental apparatus for RESS process.	31
Fig. 10. Solubility of benzoic acid in supercritical carbon dioxide.	39
Fig. 11. Solubility of griseofulvin in supercritical carbon dioxide.	40
Fig. 12. Solubility of lidocaine in supercritical carbon dioxide.	41
Fig. 13. Representative XRD patterns of untreated benzoic acid and particles prepared by RESS process.	45
Fig. 14. Representative microscopic photos of benzoic acid.	47

Fig. 15. Representative SEM photos of griseofulvin.	48
Fig. 16. Representative SEM photos of lidocaine.	49
Fig. 17. Particle size distributions of benzoic acid fine particles from RESS process at 2,000 psi and different extraction temperatures.	52
Fig. 18. Representative particle size distribution curve of griseofulvin particles from RESS process.	53
Fig. 19. The effect of extraction temperature on the particle size distribution of lidocaine measured by Zeta Potential Analyzer.	54
Fig. 20. The effect of extraction temperature on the average diameter and standard deviation of benzoic acid fine particles from RESS process at 2,000 psi.	56
Fig. 21. The effect of extraction temperature on the average diameter of griseofulvin fine particles from RESS process at 3,700 psi.	57
Fig. 22. The effect of extraction temperature on the average diameter of lidocaine fine particles from RESS process at 3,700 psi.	58
Fig. 23. The effect of extraction pressure on the average diameter and standard deviation of benzoic acid fine particles from RESS process at 35°C.	61

Fig. 24. The effect of extraction pressure on the average diameter of griseofulvin fine particles from RESS process at 45 °C.	62
Fig. 25. The effect of extraction pressure on the average diameter of lidocaine fine particles from RESS process at 45 °C.	63
Fig. 26. The effect of solubilities on the average particle diameter of drug substances prepared by RESS process.	65
Fig. 27. The effect of pre-expansion temperature on the average particle diameter and standard deviation of benzoic acid fine particles from RESS process at 2,000 psi and 35°C.	67
Fig. 28. The effect of hole diameter of orifice disk on the average particle diameter of lidocaine fine particles prepared by RESS process at 50°C and 3,700 psi.	69
Fig. 29. The effect of L/D of capillary tube on the average diameter of griseofulvin fine particles by RESS process at 45°C and 3,700psi.	71
Fig. 30. The effect of L/D of capillary tube on the average diameter of lidocaine fine particles by RESS process at 50°C and 3,700 psi.	72
Fig. 31. The effect of distance from expansion device to baffle on the average diameter and standard deviation of benzoic acid fine particles prepared by RESS process at 2,000 psi and 45°C.	74

Fig. 32. SEM photo of griseofulvin fine particles prepared by RESS
process with solid co-solvent(menthol). 77



1. 서 론

초임계 유체(SCF, Supercritical Fluid)를 이용하는 기술은 최근 30여 년간 미국, 일본, 독일 등 선진국들에서 화학산업 분야의 새로운 혁신을 일으킬 수 있을 것으로 기대되어 큰 관심을 모으고 있는 신기술이다. 초임계 유체란 해당 물질의 고유 임계점 이상의 압력과 온도에 존재하는 유체로서, 기체상과 유사한 확산계수와 점도 등의 전달물성을 갖고 액체상과 비슷한 밀도를 가진다.

유체가 초임계 상태에 있을 때, 다수의 혼합물 중 특정 성분에 대하여 선택적인 분리 능력을 나타내는 등의 특이한 열역학적 거동들은 이미 100여 년 전부터 관찰 연구되어온 분야이다. 초임계 유체가 갖는 특성 중의 하나로 초임계 상태에 있는 용액의 압력을 낮추어 주면 초임계 용매 내의 용질이 눈과 같이 미세한 분말로 석출되는 현상이 오래 전부터 알려져 왔다. 그러나 초임계 현상의 이론적 규명은 실험적인 어려움 등으로 인하여 근래까지 미진한 상태에 머물고 있다.

1970년대에 접어들면서 중화학 공업이 직면하게 된 몇 가지의 현안들(에너지 가격의 급격한 상승, 환경오염문제, 화학 제조산업의 패턴변화에 따라 재래의 분리공정으로는 효과적인 분리나 정제가 어려운 신물질의 창출 등)로 인하여 초임계 유체 공정은 정밀화학, 식품, 의학 그리고 에너지 산업 등에서 실로 다양한 응용 가능성을 지닌 대체 공정으로 대두되기 시작하였다.

1980년 중반부터 초임계 유체를 이용하는 공정이 다각화되면서 유가(有價) 성분의 분리, 각종 화학반응, 재료의 제조 및 물성 조절 등에 응용되

기 시작하였다.

근래에 와서 재료분야, 의약분야 등을 중심으로 분체의 입자 크기와 입도 분포를 조절하는 기술에 관심이 고조되고 있다[1,2]. 특히 의약분야인 경우, 과학자들은 약물을 어떻게 전달하는가에 대하여 관찰하고 이러한 메카니즘을 활용할 수 있는 연구를 수행하여 왔다. 예를 들어 패취제로 약물을 피부를 통하여 전달하고자 할 경우에는 약 2시간, 주사약으로 전달하면 10분 정도에 약효를 느낀다고 한다. 그러나 약물이 미세입자로 제조되면 약효를 수 초 안에 느낄 수 있다고 한다. 이러한 미세입자 제조기술과 바이오기술(NT+BT)의 연구결과를 바탕으로 첨단 약물 전달 시스템 (drug delivery system: DDS)을 개발하면 가까운 미래에는 환자들이 주사를 맞는 고통에서 벗어날 수 있을 것으로 보인다[3].

분체 입자의 크기를 조절하는 통상적인 방법은 수용액으로부터 침전을 생성시키거나[4], 기존의 입자를 분쇄하는 것이었다. 이러한 공정들에서는 생성되는 입자에 불순물이 혼입되거나, 분쇄 시 발생하는 온도효과 때문에 균일한 고순도의 미세 입자를 제조하는데 어려움이 있었다. 그러나 미세 입자의 제조에 초임계 유체를 응용하면, 크기가 작고 균일하며, 용매 등의 오염이 없는 비휘발성 물질의 미세 입자를 생산할 수 있는 것으로 알려져 있다.

초임계 유체를 이용하여 분체를 제조하는 공정은 여러 가지가 보고되어 있으나, 초임계 유체에 대한 용해도가 높은 용질의 경우에는 RESS(rapid expansion of a supercritical solution) 공정이 주로 사용된다. 이 공정에서는 적당한 초임계 유체에 입자로 제조하고자 하는 용질을 용해시키고, 이 초임계 용액을 잘 조립된 팽창관을 통하여 급히 팽창시키면, 초임계 유체의

기화로 인하여 순간적으로 높은 과포화에 도달하게 된다. 이 때 핵화 환경이 균일해지므로 입도 분포가 매우 좁은 미세 입자가 생성되는 것으로 보고되어 있다.

초임계 유체 중에서 이산화탄소는 상대적으로 임계 압력(73.8 bar)이 낮고, 용매오염 가능성이 없으며, 값이 싸고, 독성이 없기 때문에 재래식 유기용매를 대체할 수 있는 매우 유용한 물질로 알려져 왔다. 특히 이산화탄소는 임계온도(31℃)가 낮기 때문에 열에 민감한 식품이나 향료, 의약품, 불안정한 지질 등을 취급하는데 적당하다.

초임계 유체로부터의 미분체 석출에 관해서는 많은 언급이 있어 왔지만 직접 공정에 적용한 것은 Krukoni[5]의 연구였다. 그 후 Larson과 King[6], Matson 등[7], Mohamed 등[8]에 의해 다양한 방법으로 초임계 유체로부터의 미분체 석출이 연구되었고, 초임계 유체를 이용하여 유기화합물의 미세 입자를 제조한 연구들이 많이 보고되고 있다[9,10]. 특히 초임계 이산화탄소를 사용하는 RESS 공정은 비교적 낮은 온도에서 조작되고, 생성되는 입자 내에 용매의 잔류가 전혀 없기 때문에 의약품 등의 미세입자 제조에 널리 사용되고 있다[11,12].

그럼에도 불구하고 불행히도 많은 의약품들의 경우, 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 극히 작기 때문에 RESS공정을 적용할 수가 없었다. 이러한 경우에는 초임계 이산화탄소에 적당한 공용매(co-solvent)를 첨가하여 용질의 용해도를 증가시키거나[13], 용질을 유기용매에 용해시킨 후 이 용액을 초임계 이산화탄소와 접촉시켜 입자를 생성시키는 방법이 사용된다[14]. Taviana 등[15]은 초임계 유체의 공용매를 선정하는 체계적인 방법에 관한 연구 결과를 보고한 바가 있다.

그러나, 초임계 유체 공정에서 이산화탄소 이외의 다른 유기용매를 병합 사용하는 방법은 생성되는 입자에 용매가 미량 잔류한다는 사실이 보고된 바가 있어 의약품 등의 제조에는 적당하지 못한 것으로 사료되어 진다[14].

이러한 이유로 RESS공정을 이용한 의약품 입자의 크기 제어에 관한 연구는 비교적 활발히 진행되어 왔다. Tavana와 Randolph[16]는 회분 결정화조 내에서 초임계 CO₂-안식향산 계의 접종(seeded) 및 비 접종(unseeded) 결정화를 통하여 안식향산 결정을 제조한 실험 결과를 보고하였다.

1989년 Chang과 Randolph[17]는 β -carotene(항암제)을 용질로 하여 초임계 이산화탄소, 초임계 에탄, 초임계 에틸렌을 용매로 하여 실험한 결과 이산화탄소는 화학반응을 일으키며, 가장 큰 변수는 핵형성 속도로 핵형성 이론과 일치하다. 핵형성 속도는 초임계 유체 안의 용질의 농도에 비례하며, 공용매를 사용한 계가 상분리가 일어나지 않는 초임계 유체 안에서의 조작 시 효과 증대가 있다.

1989년 Mohamed 등[9]의 연구 결과에 의하면 팽창전 온도를 110℃에서 135℃ 및 170℃로 증가시키면 입자의 크기가 점점 커지고, 추출조의 밀도가 높아짐에 따라서 용해도가 높아지며 분사된 입자의 크기도 작아진다. 그러나 포집관 부분의 온도가 충분히 낮으면(8~-8℃) 나프탈렌의 용해도에 상관없이 입자의 크기를 2~29 μ m로 조절할 수 있다고 보고 하였다.

1991년 Tom 과 Debendetti[18]는 l-PLA, PGA의 약품 전달계로 이용하기 위해 RESS 공정을 이용한 입자크기 제어와 release rate를 연구한 바 있는데 추출조건이 250bar, 55℃이고 팽창전 온도가 82℃, 포집(precipitation)관 내부의 조건이 2bar, 15~20℃인 경우에 대해 고분자 1g당 사용된 이산화

탄소의 양이 20liter이하이면 초기, 190liter 이후부터는 후기라 하면 초기 분석된 입자의 모양은 10~120 μm 크기의 침상 또는 일정한 모양을 갖고, 추출조 250bar, 55 $^{\circ}\text{C}$ 이며 전팽창 부분은 70 $^{\circ}\text{C}$, 포집관 내부는 7bar, 25 $^{\circ}\text{C}$ 조건의 후기 분석에서는 4~10 μm 크기의 con-flake 모양의 입자가 얻어진다. 중반 분석에서는 점성이 있는 깨끗한 구형이 얻어진다. 포집관 온도의 영향은 15~37 $^{\circ}\text{C}$ 일 경우 10~25 μm , 49~52 $^{\circ}\text{C}$ 일 경우는 수 백 μm 의 입자가 생성된다. 마지막으로 전팽창부 온도의 영향은 온도가 120 $^{\circ}\text{C}$ 인 경우 크기가 10 μm 이하였고, 60~100 $^{\circ}\text{C}$ 인 경우 터진 풍선 같은 입자가 묻혀있다. 초기(total standard liter per gram : TSLPG < 20)에는 입자는 분자량이 낮은 결정성 분자가 생성되고, 후기(TSLPG > 190)부터는 25 μm 이하의 가수 분해 속도가 가공전의 고분자와 비슷한 입자가 나온다고 보고 하였다.

1996년 Domingo 등[19]의 연구 결과에 의하면 추출조의 압력이 160 bar에서 200bar 및 280bar로 증가함에 따라 안식향산의 입경이 작아지며 직사각형(rectangular) 모양을 가진 입자를 얻었다. 또한 다공판(pore size : 0.5 ~ 5.0 μm)을 사용했을 때 capillary tube(직경:62 μm , 길이:20 μm)를 사용했을 때 보다 작은 1 μm 이하의 등척성(isometric) 입자를 얻을 수 있었다.

1997년 Guo 와 Naghama[20]는 anthracene과 phenanthrene을 초임계 이산화탄소에 녹여 용해도를 측정하고 상대방정식에 맞추고 RESS 로 미립자를 생성시켰다. 실험 결과 용질의 용해도가 감소할수록 생성되는 입자의 크기가 증가했다. 그 이유로는 용해도가 감소하면 팽창시 과포화도가 감소하고 액화시간의 억제로 성장이 증가됨을 예측할 수 있다.

1998년 Ksibi[21]는 팽창노즐의 길이(L)와 직경(D)의 관계인 L/D가 입자의 크기에 미치는 영향을 열역학적으로 분석하였다. 실험 결과, 입자크기

는 L/D 비례 관계에는 별 영향이 없고, 분사시 응고 및 충돌현상이 있는 포집관의 온도에 의해 영향을 받는다고 발표하였다.

지금까지 RESS 공정을 이용한 특정물질 제조 사례[22-25]를 보면 크게 나누어 무기화합물, 특히 실리카 등 무기산업화물의 균일한 미세분말이나 박막을 제조하는 분야와 특정성상을 갖는 고분자 소재제조 등에 이용되고 있다. 수종의 고분자 물질들이나 탄화수소들은 이산화탄소 등 여러 가지 종류의 초임계 유체에 상당량 용해된다. 지금까지 RESS 공정에 시도된 용매-용질계의 조작조건과 이들 생성물의 형태 등을 Table 1.에 요약하였다.

RESS 공정에서 생성되는 입자에 영향을 미치는 주요 인자로서는 초임계 유체에 대한 용질의 용해도, 팽창부의 구조, 결정화 조건 등을 들 수 있다. 용질의 용해도는 추출조의 온도와 압력에 의해 크게 영향을 받는데, 용해도가 증가하면 팽창 시에 높은 과포화도가 얻어지기 때문에 핵생성 Gibbs 자유 에너지가 증가하여 핵생성이 촉진되어 생성되는 입자의 크기는 감소하는 것으로 알려져 있다. 이와 같이 RESS 공정은 기존의 방법과는 달리 입자 크기가 작고 입경분포가 좁은 입자들을 용이하게 얻을 수 있고, 생성된 입자에 잔류 용매가 거의 존재하지 않는 환경 친화적인 공정이기 때문에 앞으로 미세 입자의 제조 공정으로 각광을 받을 것으로 예상할 수 있다.

본 연구에서는 초임계 이산화탄소를 이용하는 RESS 공정으로 의약품 미세입자를 제조하는 공정과 장치를 개발하고 입자제어기술을 확보할 목적으로, 초임계 유체에 대한 용해도가 다른 3가지 의약품의 미세입자를 제조하는 실험적 조사를 행하였다. 용해도가 작은 의약품으로는 국부 항

균제, 방부제 등으로 이용되는 griseofulvin을, 중간 정도의 용해도를 갖는 의약품으로는 benzoic acid를, 용해도가 큰 의약품으로서는 국소 마취제로 사용되는 lidocaine을 각각 사용하였다.

초임계 유체로는 값싸고 독성이 없는 이산화탄소를 사용하였고, 입자 생성을 위한 팽창관으로는 nozzle의 지름이 다른 3종의 orifice disk와 capillary nozzle을 사용하였다. 의약품의 종류, 추출온도 및 압력, 팽창부의 온도, 팽창관의 종류와 nozzle 크기 등 조작변수들을 변화시키면서 생성되는 의약품 미세 입자들의 크기와 형상 및 입도 분포에 미치는 이들 조작 변수들의 영향을 실험적으로 조사하였다.



Table 1. Product morphologies of fine particles produced by RESS process from various solute-solvent systems

solute-solvent	autoclave temp. (°C)	system pressure. (bar)	pre-expansion temp. (°C)	product morphology
SiO ₂ -H ₂ O	260	580	450	>1.0µm thick film
SiO ₂ -H ₂ O	300	590	450	0.1~0.5µm diameter spheres
GeO ₂ -H ₂ O	25	580	475	5µm agglomerates
GeO ₂ -H ₂ O	25	580	445	0.5~1.3µm diameter spheres
SiO ₂ , KI-H ₂ O	385	580	500	20µm agglomerates
Si-NH ₃	250	284~415	350	a
SiO ₂ -NH ₃	285	204	350	a
ZrO(NO ₃)-ethanol	b	175	375	~0.1µm particles
Si ₃ N ₄ -NH ₃	160~385	136~306	280 ~ 410	a
polystyrene-pentane	200	170	350	20µm diameter spheres
polystyrene-pentane	200	170	200	1µmΦ*100~1000µm L fibers
polypropylene-pentane	225	170	200 ~ 400	1µmΦ*100~1000µm L fibers or 0.5~1µm particles
poly(carbo silane)-pentane	c	102	375	1µmΦ*80~160µm L fibers
poly(carbo silane)-pentane	c	238	250	<0.1µm particles
poly(phenyl sulfone)-propane	125	170	150	agglomerated sphere (each sphere~0.5µmΦ)
poly(methyl methacryl)-propane	125	170	125 ~ 300	1µmΦ*100~1000µm L fibers or 0.5~1µm particles
poly(vinyl chloride), KI-ethanol	250	170	350	7µm diameter spheres

a : 용해도가 너무 낮아 RESS 제품이 되지 않음

b : 3.0g ZrO(NO₃)₃/L 에탄올이 들어있는 premixture를 초임계 공정에 직접 pumping

c : 초임계 반응조를 사용하지 않고 그 대신 3230ppm 용액을 375°C로 예열하여 팽창

2. 이 론

2.1 초임계 유체

초임계 유체는 온도와 압력이 임계점보다 높은 상태에 있는 유체를 말한다. Fig. 1과 같은 온도 - 압력의 상평형도에서 온도가 증가하여 임계점 이상이 되면 액체와 기체의 두 상이 서로 분간할 수 없게 되는 상태가 되는데 이 상태를 임계상태라 하고 임계점 이상의 온도와 압력에 존재하는 유체를 초임계 유체라 한다.

초임계 유체는 Table 2에 나타난 바와 같이 기체에 가까운 점도와 확산계수를 가지고 있어 이동물성이 좋으며, 액체에 가까운 밀도를 가져 높은 용매력을 가지고 있다. 용매의 물성은 분자의 종류와 분자사이의 거리에 따라서 결정되는 분자 간 상호작용에 따라 결정된다. 따라서 액체 용매는 비압축성이기 때문에 분자간 거리는 거의 변화하지 않아 단일 용매로서는 커다란 물성의 변화를 기대하기 어렵다[26].

초임계 유체는 밀도를 이상기체에 가까운 희박 상태에서부터 액체 밀도에 가까운 고밀도 상태까지 연속적으로 변화시킬 수 있기 때문에 유체의 평형 물성(용해도, entrainer효과), 전달 물성(점도, 확산계수, 열전도도)뿐만 아니라 용매화 및 분자 클러스터 상태를 조절할 수 있다. 초임계 유체에서는 밀도변화와 용매 분자의 집단화로 인하여 독특한 성질을 띠게 된다. 용질 주위의 국부밀도(local density)는 일괄 밀도(bulk density)보다 훨씬 높다고 한다. 즉 용매 주위의 분자 수는 임계 압력 주위에서 상당히 변화한다고 알려져 있다. 즉 초임계유체의 가장 두드러지는 특성은 용매화

(clustering, local density augmentation, enhanced local composition)이라고 불리는 공간적 비동질성(inhomogeneity in space), 시간적 과동 (fluctuation in time)이라고 할 수 있다. 용매의 용해력은 용매의 밀도와 밀접한 관계를 갖고 있기 때문에 액체와 비슷한 밀도를 갖는 초임계유체도 액체 용매와 마찬가지로 액체나 고체를 용해하는 능력을 갖게 된다.

초임계 유체의 용해도에 큰 영향을 미치는 밀도는 Fig. 1에서 보는 바와 같이 임계점 부근에서 압력에 따라 급격하게 변화한다. 이 성질을 이용하면 작은 조작 압력의 변화로도 큰 밀도의 변화를 유도할 수 있어 용해도 변화를 이용하는 각종 조작에 유용하게 적용할 수가 있다.

초임계 유체로는 이산화탄소와 물을 비롯하여 여러 가지 유체가 사용되고 있다. 이들 유체들의 임계점과 임계점에서의 밀도를 Table 3에 나타내었다. Table 3에서 알 수 있듯이, 이산화탄소는 다른 유체에 비하여 임계점에서의 밀도가 높을 뿐 아니라 임계압력(73.8 bar)과 임계온도(31.0℃)가 상대적으로 낮아 가장 많이 사용되고 있다. 특히 이산화탄소는 화학적으로 안정하고, 가격이 저렴하며, 잔류 용매를 남기지 않기 때문에 식품, 의약품 등의 열에 약한 물질이나 잔류 유기용매가 문제가 되는 물질의 취급에 매우 유리한 것으로 알려져 있다.

초임계 유체는 근본적으로 거의 모든 화학공정에 활용될 수 있다.

가장 많이 활용되고 있는 분야는 역시 초임계 유체의 높은 용해도를 이용하는 추출공정이다[27-31]. 초임계 추출공정은 천연물 중의 특정성분을 선택적으로 분리하는데 이용되기도 하고, 커피 중의 카페인 추출과 같이 식품 중의 유해성분을 제거하는데도 이용되고 있다. 선택적 분리는 온도와 압력을 변화시키는 방법을 사용할 수도 있지만, 적절한 초임계 유체를

선택하거나 공용매를 첨가하는 방법을 택하기도 한다.

초임계 유체는 화학반응의 용매로도 많이 사용되고 있다. 초임계 유체를 반응 매체로 사용하면 분자량이 일정하거나, 생성되는 고분자 입자의 입도분포가 균일하거나, 혹은 세공분포가 균일한 우수한 고분자 물질을 제조할 수 있는 것으로 알려져 있다[32-33]. 그리고 초임계 수(水)의 높은 산화력을 이용하여 물 중의 분해가 어려운 물질의 분해에 관한 연구도 많이 행해지고 있다[34].

초임계 유체는 작은 온도나 압력의 변화로도 큰 용해도 변화를 유도할 수 있기 때문에, 이 성질을 이용하여 많은 유기물 및 무기물들의 재결정을 만드는 것이 큰 매력 중의 하나이다. 재결정을 제조하려고 하는 순물질을 초임계 유체에 녹인 후 압력을 낮추어 용해도를 감소시키거나, 순물질을 유기용매에 녹인 후 anti-solvent법으로 용해도를 떨어뜨려 재결정을 생성시킨다.

Table 2. Comparative physical properties of gas, liquid and supercritical fluids

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	cP	(1~3)×10 ⁻²	(1.0~9.0)×10 ⁻²	0.2~2.0

Table 3. 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

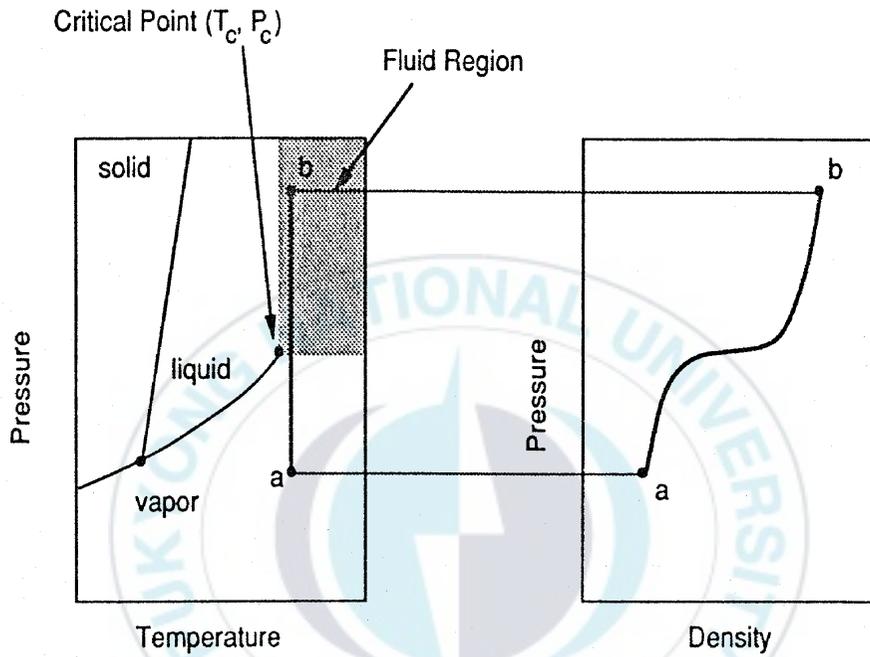


Fig. 1. Pressure - temperature projection of the phase diagram for a pure component.

2.2. 초임계 유체를 이용하는 미세입자 제조 공정

초임계 유체는 용매력이 매우 높고, 그 용매력을 작은 압력의 변화로 크게 변화시킬 수 있기 때문에 각종 유기물질과 독성물질의 추출 분리, 고분자 합성 등의 화학반응, 단분산 미세입자의 제조와 chromatography의 이동상 등으로 다양하게 활용되고 있다.

특히 큰 용매력 변화를 이용하는 단분산 미세입자의 제조는 기존의 복잡한 공정을 한 단계로 처리할 수 있고, 생성되는 미세입자의 크기가 미세하고 입도분포가 좁을 뿐 아니라 잔류 유기용매를 전혀 남기지 않기 때문에 많은 연구가 행해져, RESS(rapid expansion of a supercritical solution)법 [35-38]과 SAS(supercritical anti-solvent)법[39-42] 등 다양한 공정이 시도되고 있다.

2.2.1. RESS 공정

RESS 공정은 기본적으로 초임계 유체에 대한 용해도가 비교적 큰 물질을 초임계 용액에 녹인 후, 이를 급팽창시키는 방식으로 미세입자를 제조하는 공정이다.

RESS 공정은 1879년 Hannay와 Hogarth[43]가 초임계 용액을 대기 중으로 분사시키면 초임계 유체 속에 용해되어 있던 용질이 크기가 아주 작은 입자로 석출되는 현상을 연구한 것이 첫 발단이 되었다. 이후 많은 연구자들의 연구가 진행되어 현재는 다양한 물질의 미세입자 제조에 적용되고 있다. 미세 입자로 제조하고자 하는 용질을 녹인 초임계 용액을 미세한

노즐을 통하여 초음속으로 빠르게 대기 중으로 분사시키면, 노즐을 통과한 초임계 유체는 기화하여 용매력이 급격하게 감소하게 된다. 이 과정에서 용질의 입자들이 생성되는데, 순간적으로 발생하는 과포화도로 인하여 기존의 유기용매 결정화법보다 입자분포가 좁고 작은 입자들이 생성된다. 일반적인 RESS 공정의 개략도를 Fig. 2에 나타내었다.

RESS 공정은 생성되는 입자 중에 유해한 유기용매를 전혀 남기지 않으므로 많은 의약품들의 미세입자 제조에 이용되고 있다[44-47]. RESS 공정은 기존의 유기용매를 사용하는 공정과는 달리 계면활성제를 사용할 필요가 없고, 높지 않은 온도에서 진행되므로 공정 중에 열에 의한 손상을 입을 가능성이 없다.

RESS 공정은 유기물뿐만 아니라 AgI, SiO₂ 등과 같은 무기물의 미세입자 제조에도 활용되고 있으며, 에어로젤, 세라믹, 반도체 회로기판 분야 등 여러 분야로 응용되어지고 있다[48-49].

RESS 공정에서 생성되는 입자의 크기와 입도분포에 가장 큰 영향을 미치는 변수는 초임계 유체의 용매력이다. 초임계 유체의 용매력은 이상기체 용매력의 10⁶배 이상이 되고, RESS 공정에서는 매우 급격한 물성의 변화가 발생하기 때문에 정량적인 수학적 모델식의 개발은 매우 어렵다. 그러나 여러 이론 중에서 핵생성 이론(nucleation theory)이 RESS 공정의 정성적인 예측을 가능하게 한다. 핵생성 이론에서 핵형성 속도(nucleation rate)식은 다음과 같은 형태로 표현된다[20].

$$I = N_{tot} \beta \sqrt{\frac{\sigma v_1^2}{kT}} \exp \left\{ -\frac{16\pi}{3} \left(\frac{\sigma v_1^{2/3}}{kT} \right)^3 \left[\frac{1}{\ln S - Ky_1^c (S-1)} \right]^2 \right\}$$

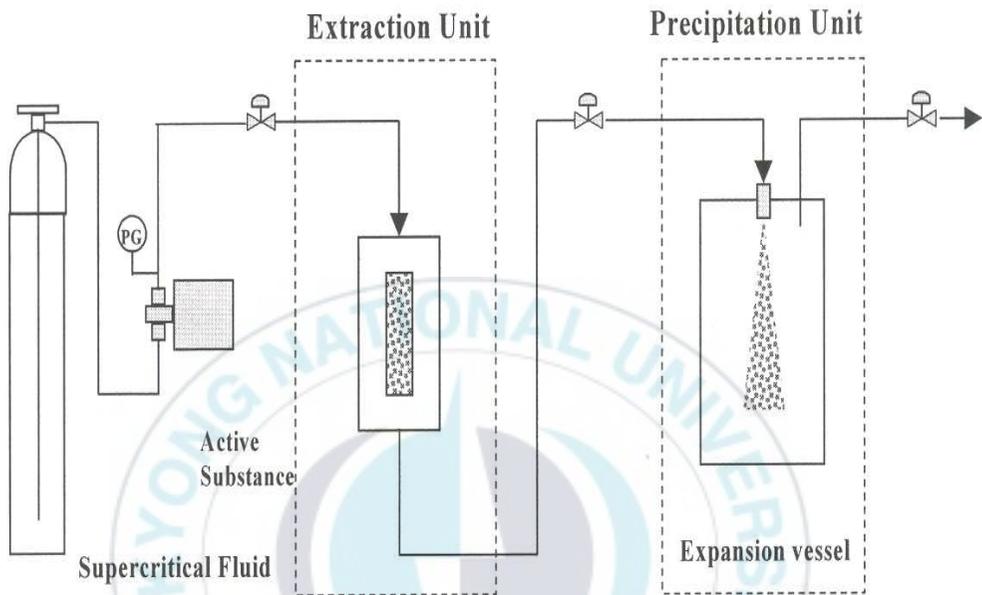


Fig. 2. Representative schematic diagram of RESS process.

이 식의 함수 관계를 보면, 핵형성 속도(I)는 온도, 표면장력, 농도, 용질 분자의 열흐름에 비례하고, 분자의 크기, 과포화비($S = y^e/y$: supersaturation ratio)에 반비례한다. 이 식은 핵형성이 일어나는 평형조의 압력, 온도, 전팽창관의 온도 그리고 포집관의 온도가 낮을수록 핵형성이 억제되어 입자의 크기가 작아진다고 예측하고 있다.

2.2.2. SAS 및 기타 입자생성 공정

SAS 공정은 입자를 제조하고자 하는 용질이 초임계유체에 대한 용해도가 매우 낮을 경우에는 용질을 적절한 용매에 녹인 후 이를 anti-solvent인 초임계 유체와 혼합함으로써 용매의 용해력을 급격히 저하시켜 용액 중에 용질을 석출시키는 원리를 이용한 재결정 공정이다. 이 방법은 이미 유기 합성이나 고분자 중합을 하는 과정에서 널리 사용되어온 재결정화 방법인 liquid-liquid anti-solvent precipitation의 하나이다. 즉 합성된 물질이나 고분자는 일반적으로 용매에 녹아 있는 상태로 존재하게 되는데 여기에 anti-solvent를 넣어주면 고체가 석출되는 이치와 같다. 따라서 고체는 용매에 잘 녹아야 하고 anti-solvent도 서로 잘 녹아야 한다(Fig. 3).

SAS공정의 적용 가능성을 알아보기 위해서는 용질-용매-초임계유체의 3각 용해도 선도를 그리는 것이 필수적이다. 상온 상압 하에서의 액상 anti-solvent 재결정화 공정과 SAS공정과의 차이점은 SAS에서 사용하는 초임계 유체의 특징에서 비롯된다. anti-solvent인 초임계 유체와 용매와의 물질전달속도는 두 물질의 확산속도에 비례하기 때문에 SAS공정에서는 액상공정에 비하여 매우 빠른 물질전달이기 때문에 급격한 과포화 및 핵생

성이 이루어진다. 결과적으로 액상공정에 비하여 매우 작은 입자를 얻을 수 있다.

일단 입자의 형성이 완료되면 고압 결정화기의 밸브를 열고 계속하여 초임계 유체를 주입하면서 입자 주위에 남아있을 용매를 세척한다. RESS 공정에 비해서 낮은 온도와 압력에서 조작되는 SAS공정은 열에 민감한 의약품이나 단백질 등을 잔존 용매 없이 미세화하는 데에 매우 유리하다. SAS 공정은 조작방법에 따라서 GAS, ASES, SEDS 등으로 다시 분류된다.

GAS 공정은 화학물질이 용해되어 있는 유기 용매에 초임계 유체를 가하면 용매가 팽창되며 solvent strength가 현저하게 감소함으로써 용해되어 있던 용질이 석출되는 현상에 기초를 두고 있다. Fig. 3과 같이 용질이 녹아 있는 용매를 고압결정기 내에 부분적으로 채운 다음 초임계 유체를 주입하여 용매를 팽창시키는 방법으로 용해력을 감소시키는 것을 이용한 결정화 공정이다. 초임계 유체는 효과적인 혼합을 유도하기 위하여 용액의 바닥으로 도입한다.

GAS공정은 Gallagher 등[50]에 의해 처음으로 제안되었는데 이들은 화약의 일종인 nitroguanidine을 N-methylpyrrolidone과 N,N-dimethylformamide에 용해시키고 CFC-22와 CFC-12를 anti-solvent로 사용한 결과 미세한 분말에서부터 100 micron 크기의 구형 입자에 이르기까지 다양한 형태의 입자들을 얻을 수 있었다. 그 이후에 GAS 공정을 이용한 다양한 연구들이 진행되었는데, Dixon과 Johnston[51,52]은 팽창된 액상의 농도에 대한 이론적인 해석과 더불어 polystyrene 용액을 liquid 이산화탄소에 분사 시킴으로써 100 나노미터의 구형입자에서 fiber 및 다공성 입자 등 다양한 morphology를 갖는 물질들을 얻었다. Tom등[53] 과 Winters 등[54] 은 GAS

공정을 이용하여 단백질의 미세분말을 제조하였으며, Bleich 등[55]과 Bodimeir 등[56]은 PLA, PLGA 고분자의 microparticle 제조에 이산화탄소를 anti-solvent로 사용하였다.

ASES공정 (Fig. 4)은 연속적으로 흐르는 초임계 유체 내에 노즐을 통하여 용액을 분사시키는 방법으로 이 공정에서는 GAS 나 SAS 공정에 비해 더 높은 과포화도를 순간적으로 얻을 수 있기 때문에 생성된 입자의 크기가 매우 작고 입자분포가 좁게 나타난다. 입자가 충분히 얻어지면 용액의 분사는 중단하고 초임계유체로 입자를 세척한다.

ASES공정에서는 두 가지 메커니즘이 입자의 크기와 형태에 매우 중요한 역할을 하게 된다. 고체가 용해되어 있는 용액은 노즐을 통하여 작게 분쇄되어 미세한 액적을 만들어 주면 용매와 초임계유체 사이에 매우 넓은 계면이 생성되어 물질전달에 매우 커다란 도움이 된다. 여러 가지 다른 주장과 결과가 존재하지만 대체적으로 GAS공정보다는 ASES공정이 더 미세한 입자를 얻을 수 있는 것으로 알려져 있다[20].

SEDS 공정 (Fig. 5)은 co-axial 노즐을 사용하기 때문에 ASES 공정에서 초임계 유체가 용액을 기계적으로 분산시키는 것을 도와주는 역할 (spray enhanser)을 추가로 한다. 고속의 초임계 유체가 용액을 작게 쪼개서 미세한 액적을 만들어 주면 나노입자를 생성하는 데 도움이 된다.

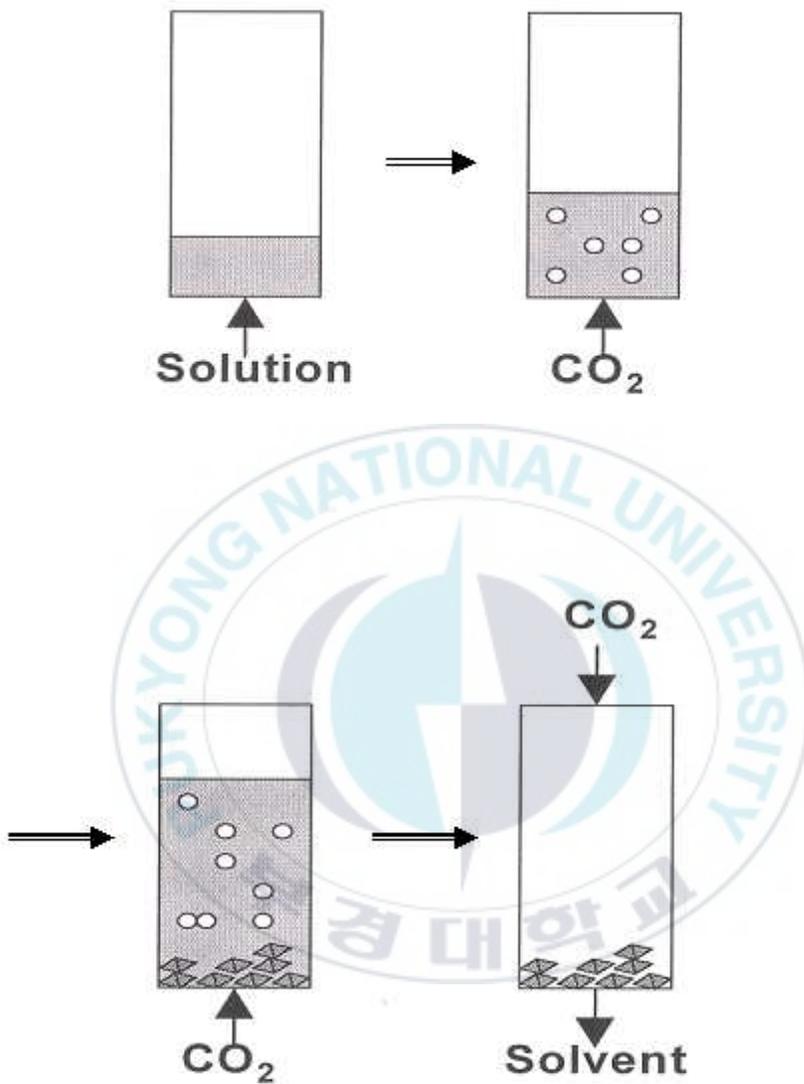


Fig. 3. Representative schematic diagram of SAS or GAS process.

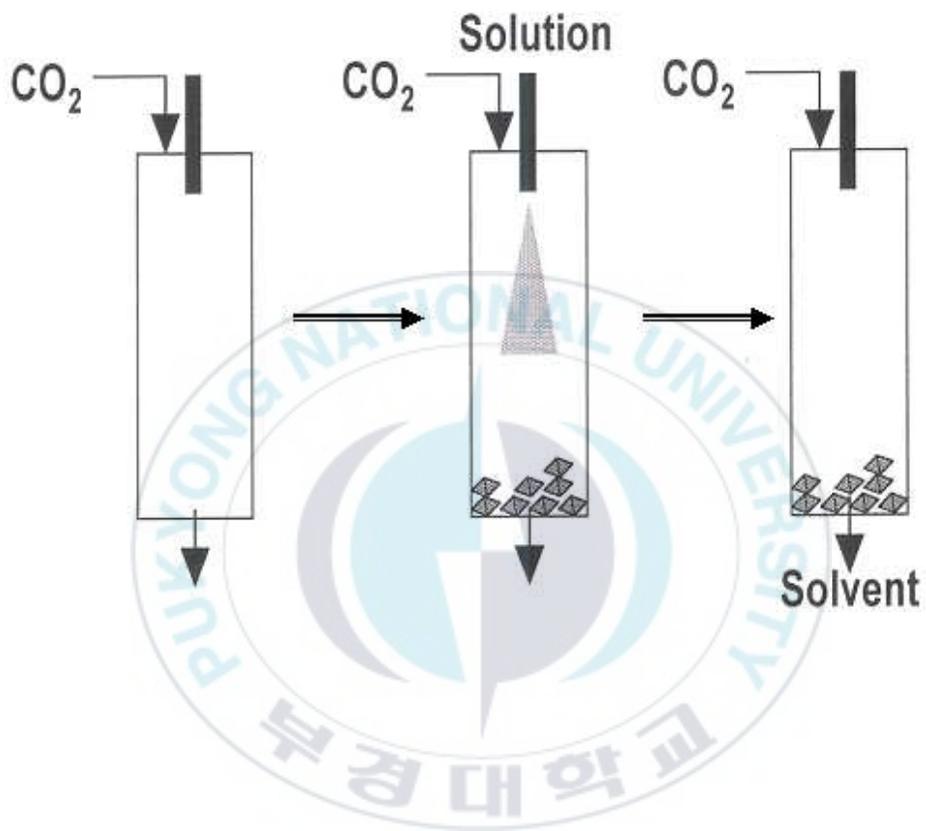


Fig. 4. Representative schematic diagram of ASES process.

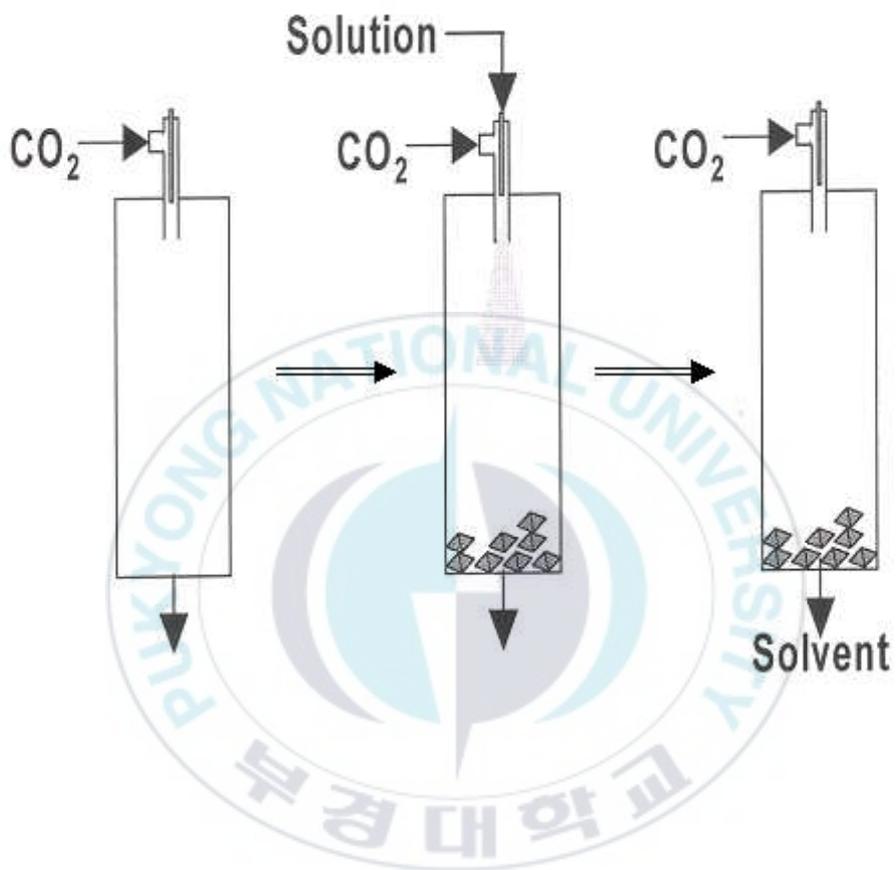


Fig. 5. Representative schematic diagram of SEDS process.

2.2.3. 고체 공용매의 이용.

초임계 이산화탄소를 이용하는 RESS 공정은 간단한 공정과 비교적 낮은 조작성으로 인하여 많은 의약품이나 식품의 취급에 매우 유용한 것으로 알려져 있다. 그러나 불행히도 많은 의약품들은 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 매우 낮아서 이산화탄소를 사용하는 RESS공정에의 적용은 매우 제한적이다.

이러한 문제점을 해결하는 방안으로 초임계 이산화탄소를 주 용매로 사용하고 여기에 메탄올이나 아세톤 등의 유기용매를 공용매로 사용하여 초임계 유체에 대한 용해도를 높이는 방법이 시도되고 있다[57-58]. 그러나 이들 유기용매들을 공용매로 첨가하여 RESS 공정으로 의약품의 미세입자를 제조하면, 제조되는 의약품 중에 미량이나마 유기용매가 남게 되어 인체에 해를 끼치는 점이 어려움 점으로 지적되어 왔다.

이러한 문제점들을 해결하기 위해서 최근에는 인체에 무해한 고체 co-solvent를 사용하는 RESS 공정이 시도된 바 있다. Thakur R. & Gupta[59]는 초임계 이산화탄소에 menthol을 고체 공용매로 첨가하면 용질의 용해도가 크게 증가한다는 사실을 발견하고, 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 매우 적은 griseofulvin에 이를 적용하여 용해도를 증가시키고 좀 더 미세한 griseofulvin 입자를 제조하는 연구 결과를 보고하였다.

Menthol 뿐만이 아니라 대기 중에서 승화력이 있고, 초임계 상태에서 용매의 용해력을 증가시킬 수 있으며, 인체에 무해한 물질들을 초임계 이산화탄소를 사용하는 RESS 공정에 적용하면 잔류 유기용매 없이 좀 더 미세한 의약품 입자를 제조할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

그러나 이 분야에 대한 연구는 아직 매우 초보적인 단계에 있어, 다양한 고체 공용매에 대한 체계적이고 광범위한 연구가 진행되어야 할 것으로 판단된다.

2.3. *Griseofulvin, benzoic acid* 및 *lidocaine*

본 연구에서 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 작은 대표적인 물질로 채택된 griseofulvin은 penicillium griseofulvum의 균체에서 추출되는 무색 결정성의 항생물질이다. 에탄올, 메탄올, 벤젠 등의 유기용매에는 잘 용해되지만, 물에는 거의 녹지 않는다. 경구 투여하면 전신작용을 나타내고 진균의 polymerized microtubule에 작용, 방추의 파괴를 초래하여 진균의 분열을 억제한다.

따라서 작고 활발하게 대사활동을 하는 진균세포는 이 약에 의해 죽게 되고, 활동이 감소된 세포는 단지 억제될 뿐이다(진균작용). 경구 투여시 약 4시간 후에 최고 혈장농도를 나타내며, 0.5g 투여시 1 μ g/mL 정도의 농도가 된다. 물에 녹지 않으므로 최종농도에는 변함이 없다. 수용성을 높이기 위해 미분화 상태의 분말로 만들어 투여하거나, 기름진 식사와 함께 복용하면 흡수가 증가된다. 혈장반감기는 1일 정도이며 투여량의 약 50%가 5일 내에 소변에서 발견된다. 1일 250~500mg(역가)을 1 ~ 수회 분할 경구 투여한다. 증상에 따라 최초 1,000mg을 투여하고 효과가 있으면 250 ~ 750mg(역가)로 감량한다. 15%정도에서 두통이 발생하고, 다른 신경계

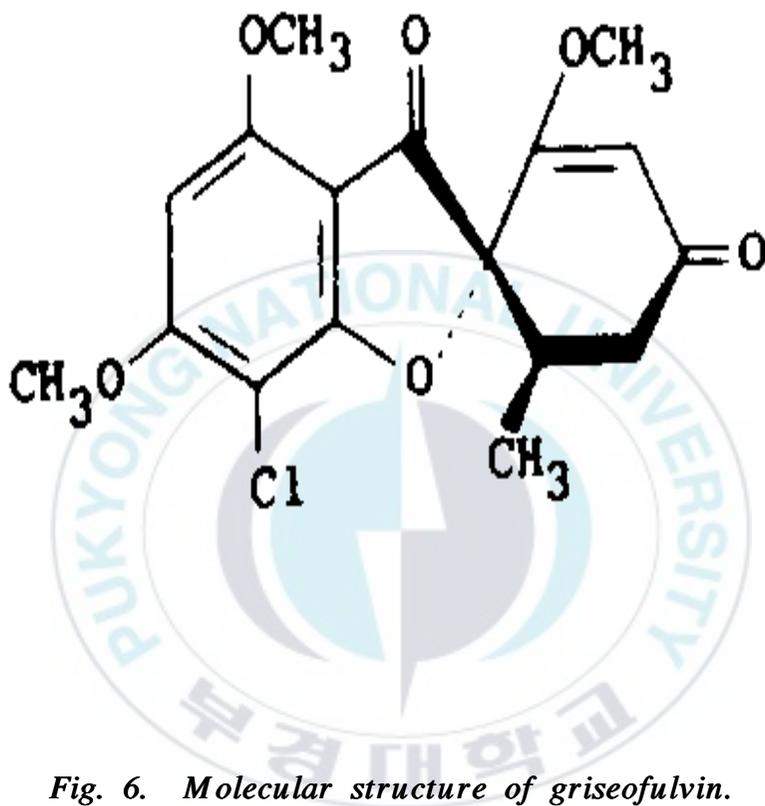


Fig. 6. Molecular structure of griseofulvin.

부작용으로 신경염, 기면, 혼동, 피로, 알코올 효과의 증가 등이 있다. 위장의 부작용으로 오심, 구토, 설사, 속쓰림 등이 있으나 식사와 함께 복용하면 줄일 수 있다. 피부반응으로 광감작반응, 두드러기, 발진, 다형 홍반양 발진, 편평태선 등이 나타날 수 있다. 간혹 혈청병 증후군과 심한 혈관 부종, 백혈구 감소증, 만성 빈혈이 올 수 있다[60].

이와 같은 특성을 지닌 griseofulvin은 물에 대한 용해도가 매우 작아 복용 시 체내에서 흡수가 잘 되지 않기 때문에 미립자화 시켜야 할 대표적인 의약품으로 지적되고 있다.

Benzoic acid는 본 연구에서는 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 중간 영역인 물질로 채택되었다. Benzoic acid는 안식산 또는 안식향산으로 불리는 가장 간단한 방향족 유기산으로 무수 안식향산, 염화벤조일, 살리실산 등의 유도체가 있다.

약 100℃ 부근에서부터 승화하기 시작하며 융점이 122.4℃, 비점은 249.2℃이다. 알코올, 크로로포름, 에테르 등에 잘 용해하며 물에 대한 용해도는 붕사 등 알칼리 물질에 의해 증가된다. 식품, 지방, 과일 주스 등의 방부제로 사용되고, salicylic acid와 함께 국부 항균제로 사용되기도 한다.

Lidocaine은 본 연구에서 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 큰 영역인 물질로 채택되었다. 이 물질은 Sweden의 화학자 Foefgren과 Lundquist가 합성한 국소 마취제로, 알코올 과 에테르 등의 유기용매에는 잘 녹지만 물에는 거의 녹지 않는다. 0.5% 수용액의 pH가 4.0 ~ 5.5 정도이며, 실험용 쥐에 사용하는 LD₅₀은 경구기준 292이다.

의약품으로는 국부 마취제, 심장병 억제제(cardiac depressant) 및 부정맥 억제제 등으로 사용되고 있다.

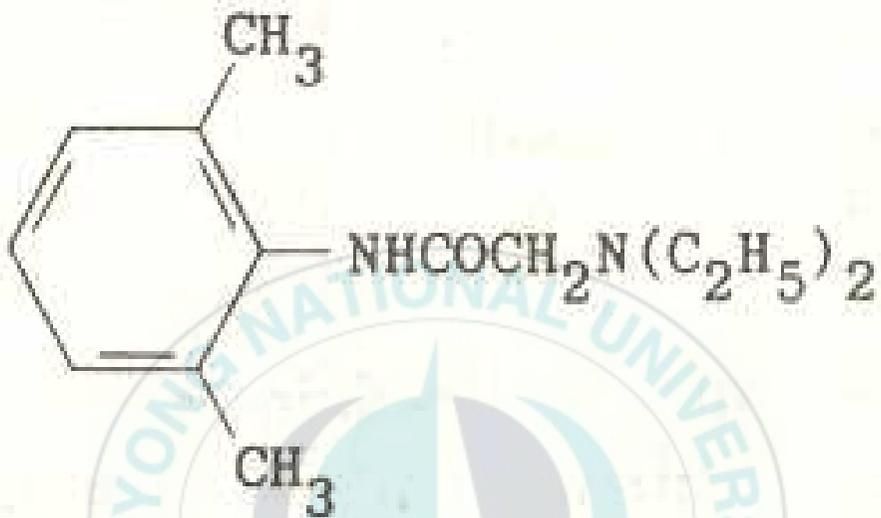


Fig. 7. Molecular structure of lidocaine.

3. 실험

3.1. 용해도 측정 실험

초임계 유체에 의한 재결정 공정들에서 대상 용질의 초임계 유체에 대한 용해도는 생성되는 입자의 형상에 매우 중요한 영향을 미치므로, 본 연구에서 대상물질로 채택한 의약품들(griseofulvin, benzoic acid 및 lidocaine)의 초임계 이산화탄소에 대한 용해도를 측정하는 실험을 행하였다.

본 연구에서 제작 사용한 용해도 측정 장치의 개요를 Fig. 8에 나타내었다. Fig. 8에 나타낸 용해도 측정장치는 가압부, 추출부, 팽창부 및 회수부로 구성되어 있다. 가압부는 이산화탄소 저장탱크와 저온수조 및 수송용 고압펌프를 중심으로 check valve와 유량계 등의 부속 장치로 되어 있다. 추출부는 용량 10 mL의 tube형 관의 상부와 하부에 filter를 부착한 추출조와 온도와 압력을 제어할 수 있는 부속장치들로 구성하였다. 팽창부로는 needle valve를 사용하였고, 회수부는 회수조와 기체 유량계로 구성되었다.

본 연구에서는 의약품의 용해도를 반 연속식 조작으로 측정하였다. 먼저 원하는 온도가 유지된 항온수조 속의 용해조에 용해도를 측정하고자 하는 대상 의약품을 적당량 장착한다. 의약품 장착이 완료되면 이산화탄소 저장탱크의 valve를 열어 이산화탄소가 저온수조와 고압 펌프를 거쳐 용해조에 유입되게 한다. 용해조에 유입된 초임계 이산화탄소는 의약품들과 접촉하여 포화 초임계 용액을 생성시킨다. 이 때 용해조의 입구와 출구에는 온도를 안정시키기 위해서 온도 감지기를 설치하여 온도를 조절하였다.

용해조를 비롯한 전체 장치 내부의 압력은 고압 펌프와 팽창부의 needle valve로 조절하였으며, 정밀 고압 gauge(20 psig 눈금, $\pm 0.1\%$)를 사용하여 압력을 측정, 확인하였다.

용해조에서 생성된 의약품의 초임계 이산화탄소 용액은 팽창부에서 needle valve에 의해 팽창되고, 압력의 감소에 의한 용해도 감소로 인하여 의약품이 석출된다. 의약품이 석출되면 회수부에서 고상 - 기상 분리에 의해 의약품을 회수하고, 매 5분 간격으로 회수된 의약품의 무게를 측정한다. 이와 동시에 용해에 사용된 이산화탄소의 양을 알기 위해서 배출되는 이산화탄소를 건식 유량계(dry gas meter)를 사용하여 측정한다.

용해도를 측정하기 전에 by-pass line을 이용하여 초임계 이산화탄소 용액을 충분히 흘려 장치 내부에 석출되어 있는 의약품 입자들을 제거하였으며, 용해도 측정 시에는 의약품의 초임계 용액을 충분히 흘려 장치 전체가 평형에 도달하게 한 후 용해도를 측정하였다.

3.2. RESS 실험 장치

본 연구에서 제작 사용한 RESS 실험 장치의 대표적인 그림을 Fig. 9에 나타내었다. Fig. 9에 나타난 RESS 장치는 가압부, 추출부, 팽창부, 회수부 및 기타 부속 장치로 구성되어 있다.

가압부는 이산화탄소 탱크, 저온수조, 고압 펌프 및 check valve와 유량계와 같은 보조 장치로 되어 있다.

추출부는 항온 수조 속에 설치되었으며, 압력의 맥동을 방지하기 위해서

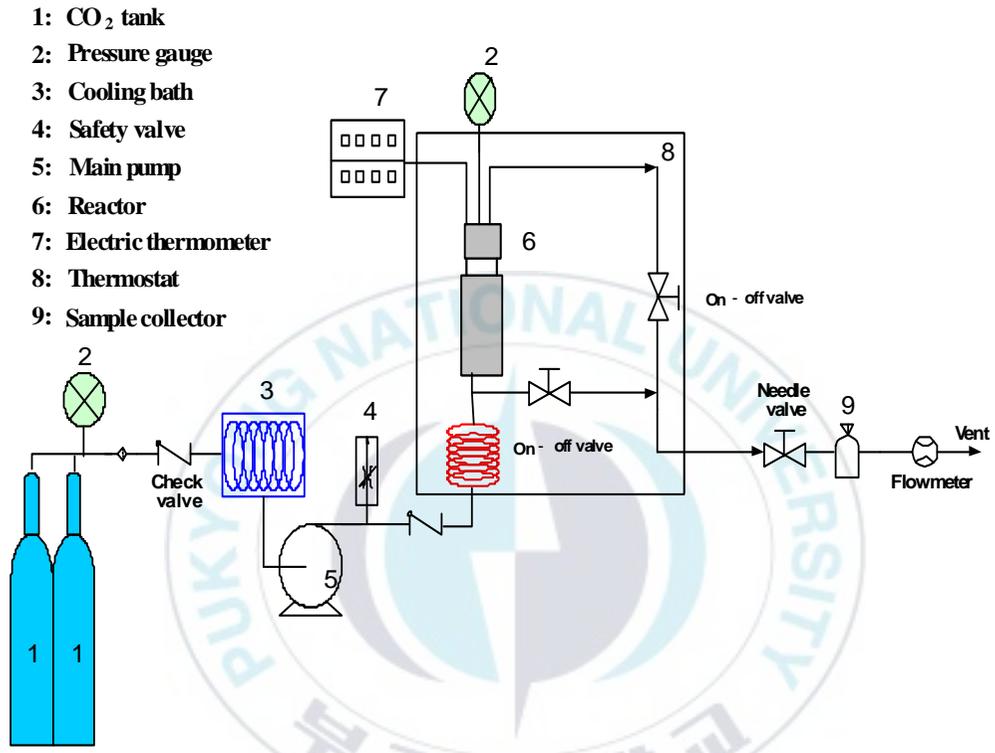
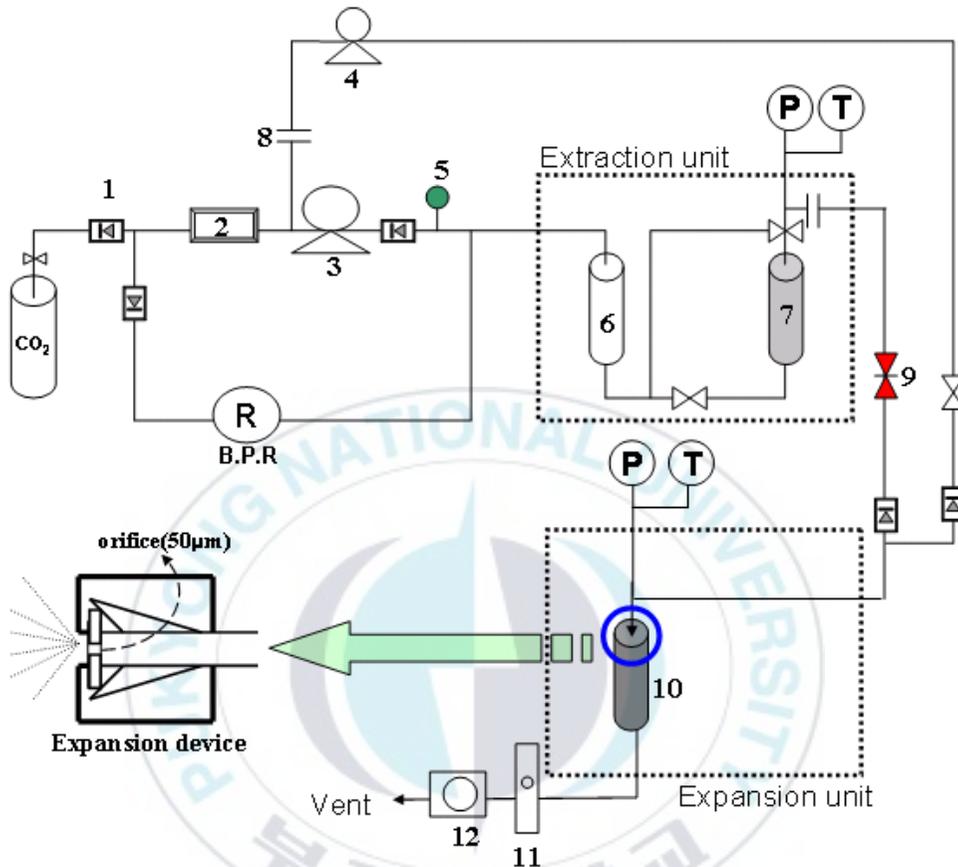


Fig. 8. Schematic diagram of solubility measuring apparatus by supercritical carbon dioxide.



- | | | |
|--------------------|-------------------|--------------------|
| 1. Check valve | 2. Low temp. bath | 3. Main pump |
| 4. Auxiliary pump | 5. Safety fin | 6. Storage tank |
| 7. Extraction cell | 8. Filter | 9. Quick connector |
| 10. Collector | 11. Rotameter | 12. Gas meter |

Fig. 9. Schematic diagram of experimental apparatus for RESS process.

설치된 저장 tank와 추출조로 되어 있고, 추출조의 온도와 압력을 정확하게 측정할 수 있는 온도계와 압력계를 설치하였다.

팽창부는 입구온도를 제어할 수 있게 열전대와 온도 조절 장치를 설치하였으며, 팽창관으로는 50, 100, 150 μm 의 지름을 가진 orifice disk(Ted Pella사 제품)들과 L/D의 비를 달리한 capillary nozzle을 사용하였다. 생성되는 입자의 회수는 회수조에서 행하였으며, 회수조 내부의 결정화 매체로는 대기를 사용하였다.

배관은 이산화탄소 저장탱크에서부터 추출부까지는 고압용 1/4인치 stainless tube를 사용하였고, 추출부에서 팽창부까지는 1/8인치 stainless tube를 사용하였다. 저장 tank 및 추출조로는 용량 400 cm^3 의 stainless steel 용기를 사용하였고, 저장 tank의 입구에 안전장치(fin), 온도 감지기 및 heater를 설치하였다. 추출조 내에는 glass wool을 사용하여 용해시킬 의약품을 안전하게 장착할 수 있게 하였다.

팽창부 입구에는 heating band와 온도 조절장치를 설치하여 팽창 전 온도(pre-expansion temperature)를 조절할 수 있게 하였고, 팽창관 외부에는 Pyrex계 유리로 제작한 이중관을 설치하였다. 이 이중관을 이용하여 질소가스를 도입함으로써 팽창부의 온도와 팽창 후의 유속을 조절할 수 있게 하였다.

실험 장치의 내부 압력이 비정상적으로 증가할 경우에 대비하여 quick connector를 포함하는 bypass line을 설치하였다. 그리고 실험 후 장치 내부의 세척을 위하여 별도의 bypass line도 설치하였다. 장치 전체의 안전을 도모하기 위해서 적절한 위치에 안전핀도 설치하였다.

3.3. RESS 공정에 의한 의약품 미세입자의 제조 및 분석

RESS 공정에 의한 의약품 미세입자 제조 실험은 먼저 추출조 내에 미세입자를 제조하고자 하는 의약품을 적당량 넣고, 항온수조를 사용하여 추출조의 온도를 원하는 온도로 조절하였다.

저온수조의 온도를 -5°C 이하로 떨어뜨린 후, 이산화탄소 실린더의 밸브를 열고 고압 펌프를 작동시켜 이산화탄소를 흘린다. 팽창부의 밸브를 닫은 상태에서 이산화탄소를 계속 흘려 추출조 내부의 온도와 압력이 일정한 값에 도달하게 한다.

추출조 내부의 온도와 압력이 일정한 값에 도달하면, 추출조의 출구 밸브를 열어 의약품의 초임계 이산화탄소 용액을 팽창부로 흘려 보낸다. 팽창부로 들어온 초임계 이산화탄소 용액은 팽창부 입구에 설치된 heating band와 온도 조절기에 의해서 온도가 조절된다. 온도가 조절된 초임계 용액은 오리피스 노즐이나 capillary tube 등의 팽창관을 통과하여 대기 중으로 분사되며 압력과 용해도가 급격히 감소하게 된다. 이 때 순간적으로 매우 높은 과포화상태가 발생하여 초임계 용액 중에 용해되어 있던 의약품들이 입자 상태로 석출하게 된다. 생성된 입자들은 cyclone 등의 포집 장치에 의해 수집조 내부에 포집된다.

대기 중으로 분사되어 용해된 의약품을 석출시킨 기체 이산화탄소는 배출 valve를 통해서 장치를 빠져 나가게 되고, 그 배출유량은 가스 미터에 의해서 측정된다.

수집조에 포집된 입자는 데시케이터에 보관된 후 입자의 크기와 형상 등 여러 가지 물성의 분석에 사용된다.

먼저 생성된 의약품의 미세입자의 화학적 동질성을 확인하게 위해서 XRD 분석을 행하였다. XRD의 분석에서 생성된 의약품 미세입자들이 초입계 공정 처리 전의 의약품과 동일한 것으로 판정이 되면 입자의 형상과 크기 및 입도분포를 측정한다.

생성된 입자의 형상은 전자현미경(SEM)을 사용하여 측정하였다. 생성된 입자를 물에 적당량 분산시키고 분산액을 슬라이드 글라스 위에 1 ~ 2 방울 떨어뜨린다. 이 슬라이드 글라스를 음지에서 충분히 건조시키면 슬라이드 글라스 위에 의약품의 미세입자들이 잘 분산된 상태가 된다. 이 분산된 입자들을 사용하여 전자현미경용 시편을 제작하고, 전자현미경 사진을 얻어 입자들의 형상과 크기를 측정한다.

전자현미경으로 시편을 관찰할 때는 beam의 조사로 인하여 열이 발생한다. 따라서 benzoic acid와 같이 열에 약한 물질은 상을 얻기가 쉽지 않으므로, benzoic acid의 경우에는 image analyzer가 부착된 광학현미경을 사용하여 형상과 크기를 측정하였다.

입자의 크기와 입도분포는 레이저 회절을 이용하는 입도분포측정기인 SALD 2001을 사용하여 주로 분석하였다. 적당한 용매에 적당량의 미세입자를 초음파를 가하면서 분산시키고, 연속식 혹은 회분식 방법으로 크기와 입도 분포를 측정하였다. Lidocaine과 같이 생성된 입자가 매우 작을 경우에는 Brookhavern사 제품인 Zeta Potential Analyzer를 사용하여 입자 크기와 입도분포를 측정하였다.

이렇게 얻어진 결과를 이용하여 RESS 공정의 각종 조작변수들이 생성되는 의약품 미세입자의 형상과 크기 및 입도분포에 미치는 영향을 체계적으로 조사하였다.

Table 4. Experimental conditions for RESS experiments

<i>Equipments</i>	<i>Parameters</i>	<i>Range</i>
		Griseofulvin
	Materials	Benzoic acid
<i>Extraction unit</i>		Lidocaine
	Extractor temperature(°C)	40 ~ 70
	Extractor pressure(psi)	2200 ~ 5100
<i>Expansion unit</i>	Orifice disk hole diameter(μm)	50 ~ 150
	Capillary nozzle Dimensions(L/D)	200 ~ 500
	Pre-expansion temperature(°C)	40 ~ 80
<i>Collecting unit</i>	Precipitation media	Air

4. 결과 및 고찰

초임계 유체를 사용하는 재결정화 공정에서 생성되는 입자의 크기와 형상을 제어할 수 있는 기반기술을 확보하려는 연구의 일환으로, 초임계 이산화탄소를 사용하는 RESS 공정으로 몇 가지 의약품의 미세 입자를 제조하는 실험적 조사를 행하였다.

본 연구에서는 초임계 유체에 대한 용질의 용해도가 생성되는 입자의 물성에 미치는 영향을 중점적으로 조사하기 위해서, 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 각각 다른 3가지 의약품을 선정하였다. 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 작은 물질로 griseofulvin을, 중간 영역의 용해도를 갖는 물질로 benzoic acid를, 용해도가 큰 물질로 lidocaine을 각각 선정하여 실험을 행하였다.

생성되는 입자의 물성에 가장 큰 영향을 미칠 것으로 예상되는 초임계 유체에 대한 용질의 용해도 이외에도, 의약품을 용해시키는 추출조의 온도와 압력, 의약품을 용해한 초임계 이산화탄소 용액의 팽창 전 온도(pre-expansion temperature), 팽창관의 종류와 형상, 수집조 내부의 매체 종류와 입자 생성 환경 등 RESS 공정의 조작변수가 생성되는 의약품 미세입자의 형상과 크기 및 입도분포에 미치는 영향을 실험적으로 조사하였다.

본 연구에 사용된 의약품들의 초임계 이산화탄소에 대한 용해도를 반 연속식 용해도 측정 장치를 이용하여 측정하고, 이를 생성되는 입자의 형상과 크기를 해석하는데 사용하였다.

4.1. 초임계 이산화탄소에 대한 용해도

본 연구에서 사용한 의약품들의 초임계 이산화탄소에 대한 용해도 측정 결과 중 대표적인 값들을 Table 5에 나타내었다. Table 5를 보면 초임계 이산화탄소에 대한 용해도 범위가 griseofulvin의 경우에는 10^5 범위이고, benzoic acid의 용해도는 10^3 범위, 그리고 lidocaine의 용해도는 10^2 범위로 나타났다.

Table 5의 결과로부터 본 연구에서 사용한 의약품들이 초임계 이산화탄소에 대한 용해도 차이가 매우 크다는 것을 알 수 있다. 따라서 griseofulvin, benzoic acid, lidocaine은 초임계 이산화탄소에 대한 용질의 용해도가 생성되는 입자의 물성에 미치는 영향을 조사하기 위한 적절한 선택이었음을 알 수 있다.

본 연구에서 얻어진 각 의약품들의 초임계 유체에 대한 용해도는 Fig. 10 ~ 12에 나타나 있다.

먼저 초임계 이산화탄소에 대한 benzoic acid의 용해도 측정 결과를 나타내고 있는 Fig. 10을 보면, 추출 압력이 증가할수록 용해도는 전반적으로 증가하는 경향을 보이고 있다. 이러한 결과는 초임계 유체의 용해도에서 관측되는 일반적인 경향으로 볼 수 있다. 그러나 benzoic acid의 용해도에 미치는 추출 온도의 영향은 두 영역에서 다르게 나타나고 있다. 추출 압력이 낮은 영역(~ 2,500 psi)에서는 추출 온도가 증가할수록 용해도가 감소하는 것으로 나타났고, 추출 압력이 높은 영역(2,500 psi 이상)에서는 추출 온도가 증가할수록 용해도가 증가하는 것으로 나타났다.

이러한 결과는 초임계 유체의 거동에 대한 이론[61]으로 해석할 수 있다. 즉, 임계압력 부근에서는 고압 영역에 비하여 초임계 유체의 밀도가 온도에 더 민감하다. 따라서 임계압력 부근에서는 온도에 따른 밀도의 감소가 증

Table 5. The comparative solubilities of drug substances in supercritical CO₂

<i>Material</i>	<i>Temp.(°C)</i>	<i>Press.(psi)</i>	<i>Solubility</i>
<i>Benzoic acid</i>	45	2900	3.18×10^{-3}
	45	5100	4.87×10^{-3}
	55	2900	3.83×10^{-3}
	55	5100	7.17×10^{-3}
<i>Griseofuvin</i>	45	2900	1.3×10^{-5}
	45	4400	4.3×10^{-5}
	55	2900	2.4×10^{-5}
	55	4400	5.3×10^{-5}
<i>Lidocaine</i>	45	3500	0.067
	45	5200	0.064
	55	3500	0.070
	55	5200	0.066

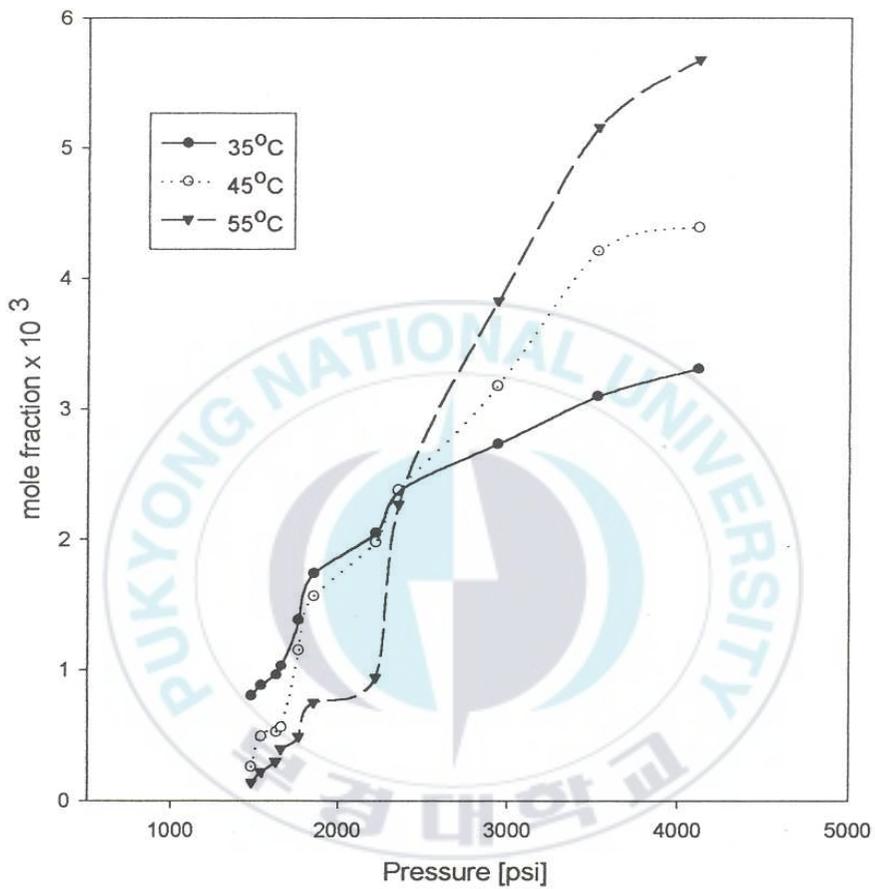


Fig. 10. Solubility of benzoic acid in supercritical carbon dioxide.

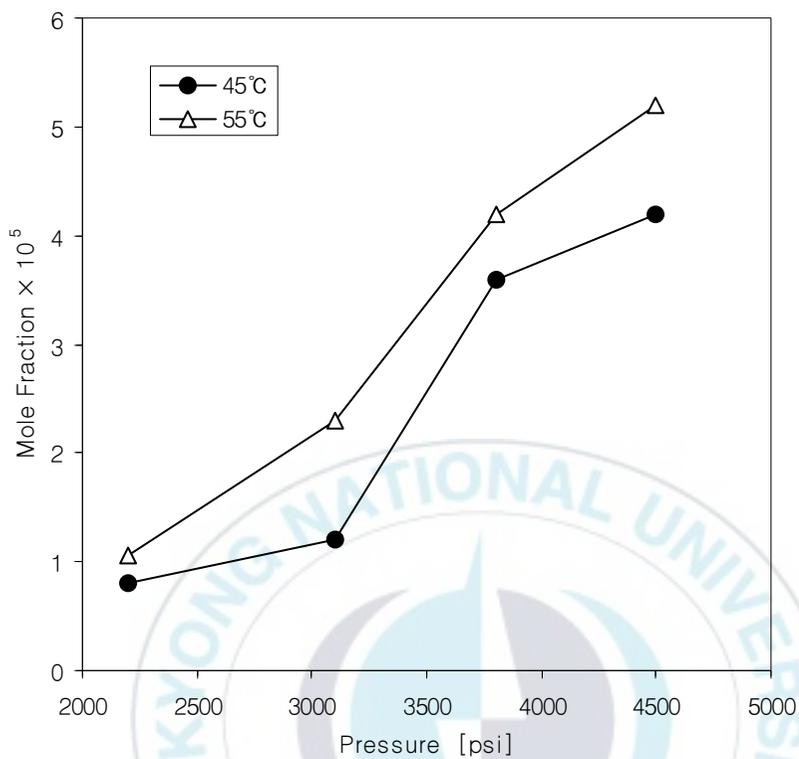


Fig. 11. Solubility of griseofulvin in supercritical carbon dioxide.

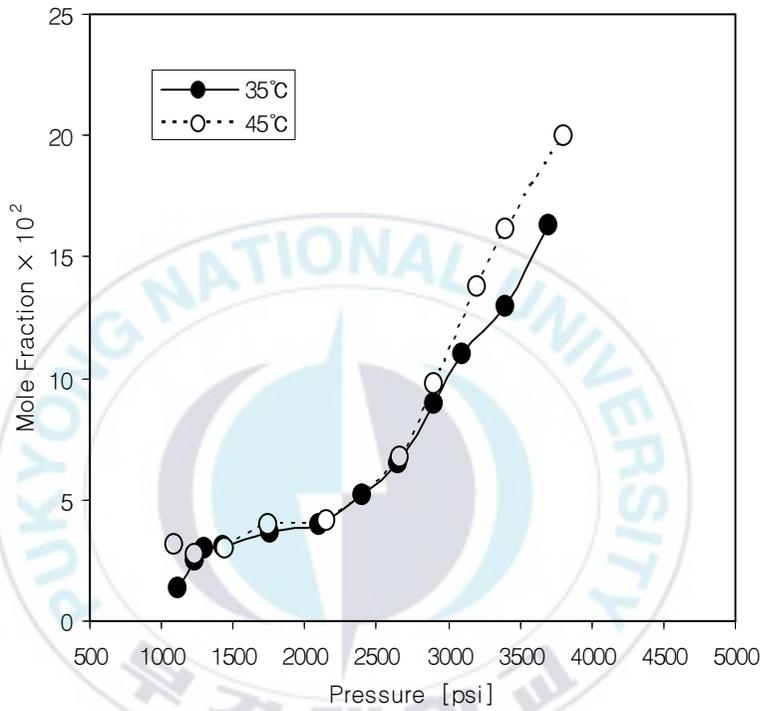


Fig. 12. Solubility of lidocaine in supercritical carbon dioxide.

기압에 미치는 온도의 효과를 억제하여 용해도 곡선이 온도에 반비례 하지만, 고압에서는 주된 온도 영향이 증기압으로 나타나서 용해도 곡선이 온도에 비례하게 된다. 이와 같은 용질의 증기압과 초임계 유체의 밀도에 미치는 온도의 두 가지 경쟁적인 효과로 인하여 초임계 용액에 대한 용질의 용해도는 고압에서는 온도에 따라 증가하고, 저압에서는 감소한다.

Fig. 10으로부터 benzoic acid의 경우 용해도에 미치는 온도의 효과가 반전되는 점이 2,500 psi인 것을 알 수 있다.

초임계 이산화탄소에 대한 griseofulvin의 용해도 측정 결과는 Fig. 11에 나타내었다. Fig. 11을 보면, griseofulvin의 용해도도 추출압력이 증가하면 증가하는 경향을 나타내고 있다. 추출 온도의 증가에 따라서도 용해도는 대체로 증가하는 일반적인 추세를 나타내고 있다.

초임계 이산화탄소에 대한 lidocaine의 용해도 측정 결과는 Fig. 12에 나타내었다. Fig. 12를 보면, lidocaine의 경우에도 추출 압력이 증가하면 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 크게 증가하는 것을 알 수 있다. 그러나 추출 온도의 경우에는 용해도에 크게 영향을 미치지 못하고 있는 것으로 나타났다. 전체 압력 범위에서 추출 온도의 증가에 따라 용해도가 조금 증가하는 경향을 알 수 있고, 압력이 큰 영역에서는 온도의 영향이 조금 크게 나타났다.

4.2. RESS 공정에 의한 의약품 미세입자의 제조

초임계 유체를 이용하는 재결정 공정들은 각종 유기물질의 미세입자를 제조하는데 매우 유용한 것으로 알려져 있다. 특히 초임계 이산화탄소를 이용하는

RESS 공정은 비교적 저온에서 진행되기 때문에, 의약품이나 식품 등 열에 민감하고 잔류 유기용매의 유무(有無)가 매우 중요한 물질을 취급하는데 매우 유용한 공정이다.

그러나 많은 의약품의 경우 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 매우 적은 경우가 대부분이어서, 초임계 이산화탄소를 이용하는 RESS 공정의 적용이 광범위하게 이루어지고 있지는 못한 실정이다.

이러한 문제점들을 해결하기 위해서 SAS 등의 유사공정을 이용하거나 유기용매를 공용매로 사용하는 공정이 개발되고 있다. 그러나 SAS 공정은 생성된 의약품 미세입자의 회수가 용이하지 않고, 유기 공용매를 첨가하면 생성되는 의약품 미세입자 중에 유기용매가 잔류하는 문제점이 지적되고 있다. 최근에는 생성되는 미세입자 중에 유기용매를 남기지 않으면서도 초임계 이산화탄소에 대한 의약품의 용해도를 증가시킬 수 있는 고체 공용매를 사용하는 RESS공정도 시도되고 있다.

본 연구에서는 초임계 이산화탄소를 이용하는 RESS 공정으로 의약품의 미세입자를 제조할 때 공정변수가 생성되는 입자의 물성에 미치는 영향을 체계적으로 조사하였다.

4.2.1. 생성된 미세입자의 확인

초임계 이산화탄소를 이용하는 RESS 공정으로 의약품 미세입자를 제조할 때, 초임계 상태에서 대상 물질들을 용해시키고 재결정 시키는 과정에서 대상물질의 화학적 구조가 변하는지 여부를 XRD을 사용하여 먼저 조사하였다.

본 연구에서 원료물질로 사용한 benzoic acid와 RESS 공정으로 제조한 benzoic acid 미세입자의 XRD 분석 결과를 Fig. 13에 나타내었다. Fig. 13을 보면, 본 연구에서 RESS 공정으로 제조한 benzoic acid 미세입자들(treated)의 XRD peak들은 원료물질로 사용한 benzoic acid의 XRD peak들과 정확하게 일치하는 것을 알 수 있다.

이러한 XRD 분석 결과로부터 초임계 이산화탄소를 사용하는 RESS 공정은 초임계 상태에서 용해시키고 재결정 시키는 동안 대상물질의 화학적 변화를 동반하지 않는다는 것을 확인할 수 있었다.

4.2.2. 생성된 미세입자의 형상

초임계 이산화탄소를 이용하는 RESS 공정으로 제조되는 의약품 미세입자들과 그 원료물질들의 형상과 크기를 현미경을 사용하여 조사하였다. Griseofulvin과 lidocaine은 용매 증발 방식으로 전자현미경의 시료를 제작하고 전자현미경 사진을 촬영하였다. Benzoic acid의 경우에는 전자현미경 촬영 과정에서 발생하는 열 때문에 정확한 상을 얻을 수가 없어서 상해석 장치를 부착한 광학현미경으로 조사하였다.

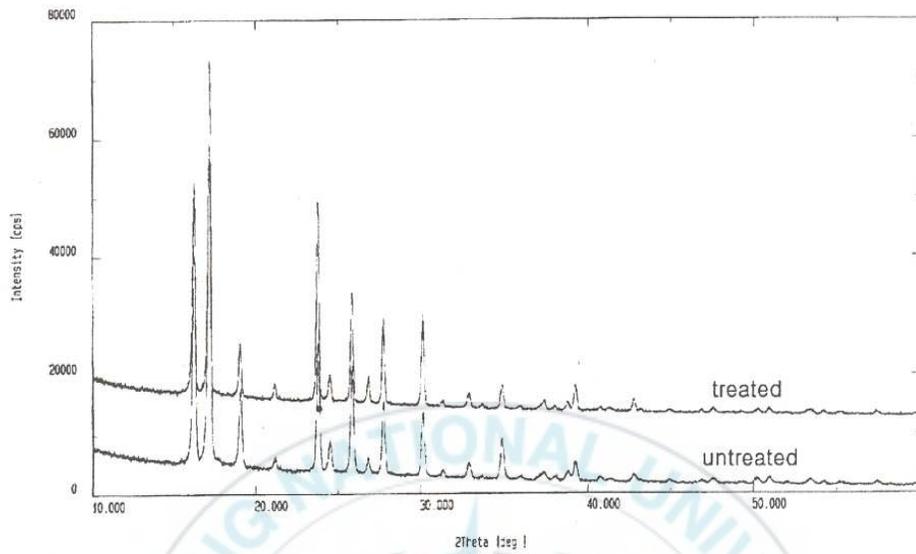


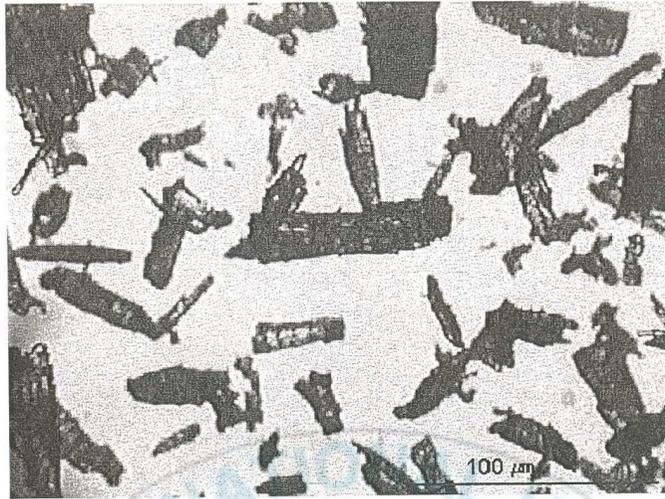
Fig. 13. Representative XRD patterns of untreated benzoic acid and particles prepared by RESS process.

본 연구에서 대상물질로 선정된 benzoic acid, griseofulvin 및 lidocaine의 현미경 사진을 Fig. 14 ~ 16에 나타내었다.

Benzoic acid의 경우(Fig. 14), 원료물질은 장축이 약 70 μm 정도의 표면이 거친 긴 막대형 입자들로 구성되어 있으나, RESS 공정으로 제조한 입자의 경우에는 장축이 10 μm 이하이고 표면이 매끈한 막대형 결정을 이루고 있는 것을 확인할 수 있었다.

초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 10^{-5} 범위로 매우 작은 griseofulvin의 경우(Fig. 15)에는, 원료물질은 표면이 울퉁불퉁하고 장축의 지름이 약 10 μm 정도의 비교적 짧은 막대형 입자로 구성되어 있으나, RESS 공정으로 제조한 입자는 장축이 5 μm 정도의 마름모꼴 결정을 이루고 있다는 것을 알 수 있다.

초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 10^{-2} 범위로 매우 큰 lidocaine의 경우(Fig.16)에는, 원료물질은 지름이 300 ~ 400 μm 정도로 매우 큰 입자로 나타났지만 RESS 공정으로 제조한 입자는 지름이 100 nm 이하의 구형 입자인 것을 확인할 수가 있었다.



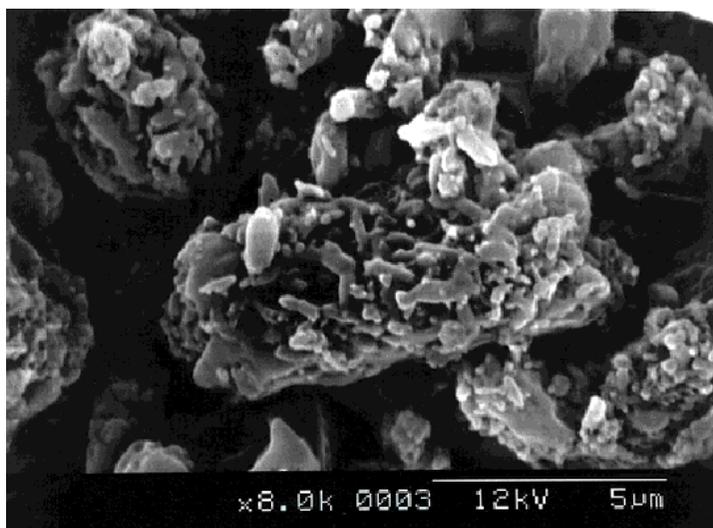
(a)



(b)

Fig. 14. Representative microscopic photos of benzoic acid.

(a) raw particles (b) after RESS process



(a)

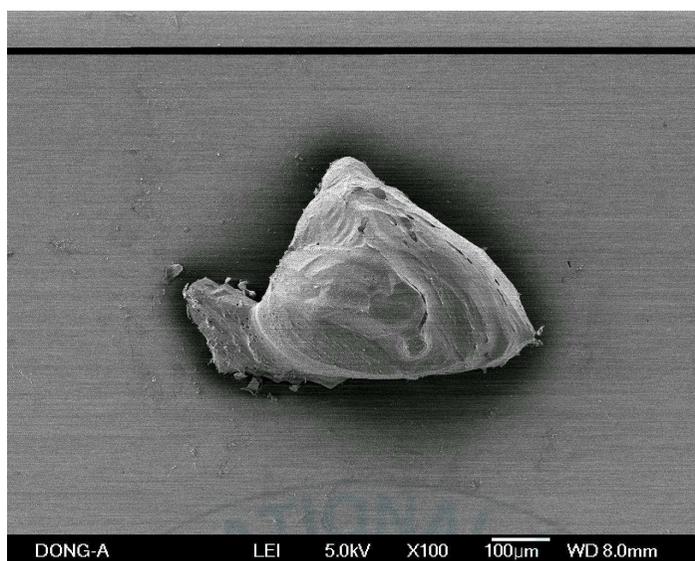


(b)

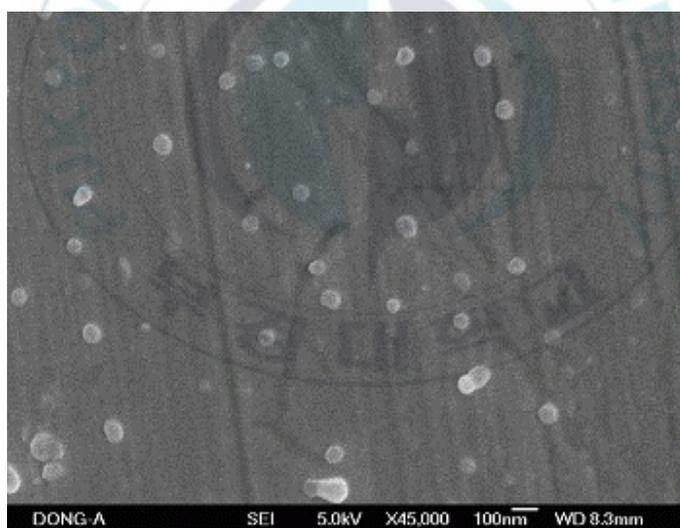
Fig. 15. Representative SEM photos of griseofulvin.

(a) raw particles

(b) after RESS process



(a)



(b)

Fig. 16. Representative SEM photos of lidocaine.

(a) raw particles (b) after RESS process

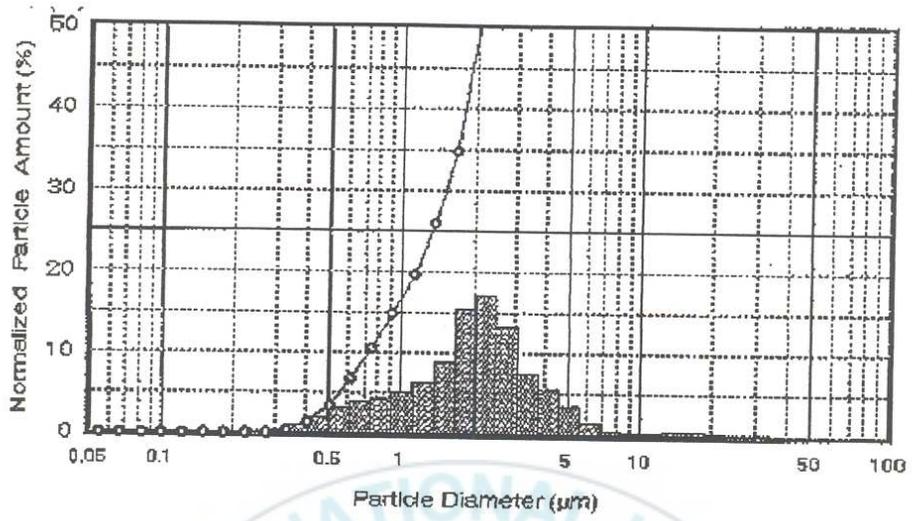
4.2.3. 추출 온도의 영향

초임계 이산화탄소를 이용하는 RESS 공정에서는 생성되는 입자의 크기와 입도분포에 가장 큰 영향을 미치는 인자로 초임계 이산화탄소 중의 용질 농도를 들 수 있다. 일반적으로 초임계 유체 용액의 농도를 지배하는 용해도는 추출온도와 압력에 따라 결정되고, 초임계 용액의 농도가 증가할수록 팽창 시 높은 과포화도가 얻어져 생성되는 입자의 크기가 작아지고 입도분포가 좁아지는 것으로 알려져 있다.

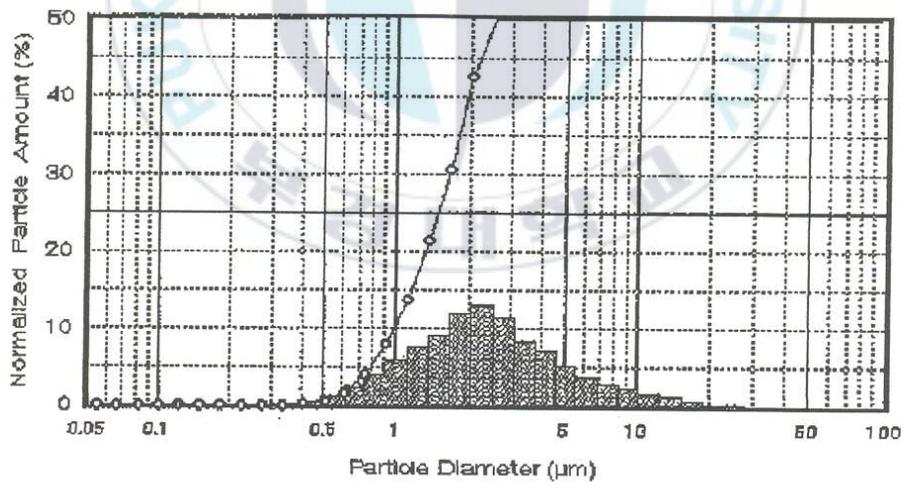
본 연구에서는 추출조에서의 의약품 추출온도가 생성되는 의약품 미세 입자들의 평균 입자 크기와 입도분포에 미치는 영향을 조사하기 위해서, 각 의약품에 대해서 몇 가지 추출온도에서 생성된 입자들의 입도분포를 측정하여 그 결과를 Fig. 17 ~ 19에 나타내었다.

추출온도에 따른 benzoic acid 미세입자의 입도분포를 나타내고 있는 Fig. 17을 보면, 추출온도가 감소할수록 생성되는 benzoic acid 입자의 평균 지름은 감소하고 입도분포는 좁아진다는 것을 알 수 있다. 이는 추출압력 2,500 psi 이하의 영역에서는 추출온도가 감소하면 초임계 유체에 대한 benzoic acid의 용해도가 증가하여 초임계 용액 중의 benzoic acid 농도가 증가하기 때문에, 팽창부에서 팽창관을 통하여 초임계 benzoic acid 용액이 팽창할 때 얻어지는 과포화도가 증가하여 결정화 과정에서 핵화가 촉진되고 입자의 성장기간이 짧아져 평균 지름이 작고 입도분포가 좁은 입자들이 생성되는 것으로 해석할 수 있다.

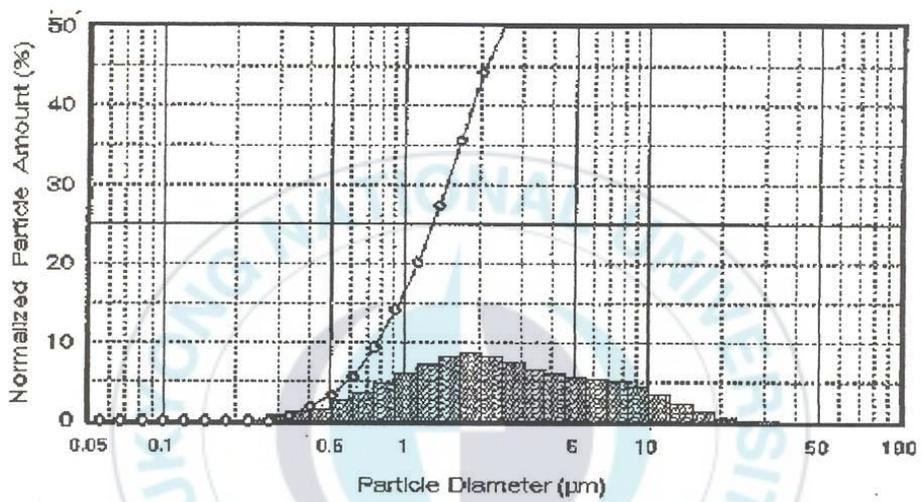
이러한 결과는 anthracene과 phenanthrene을 초임계 이산화탄소에 녹여 RESS 공정으로 미립자를 제조하는 연구를 행하여, 용질의 용해도가 감소



(a)



(b)



(c)

Fig. 17. Particle size distributions of benzoic acid fine particles from RESS process at 2,000psi and different extraction temperatures.

(a) 35°C

(b) 45°C

(c) 55°C

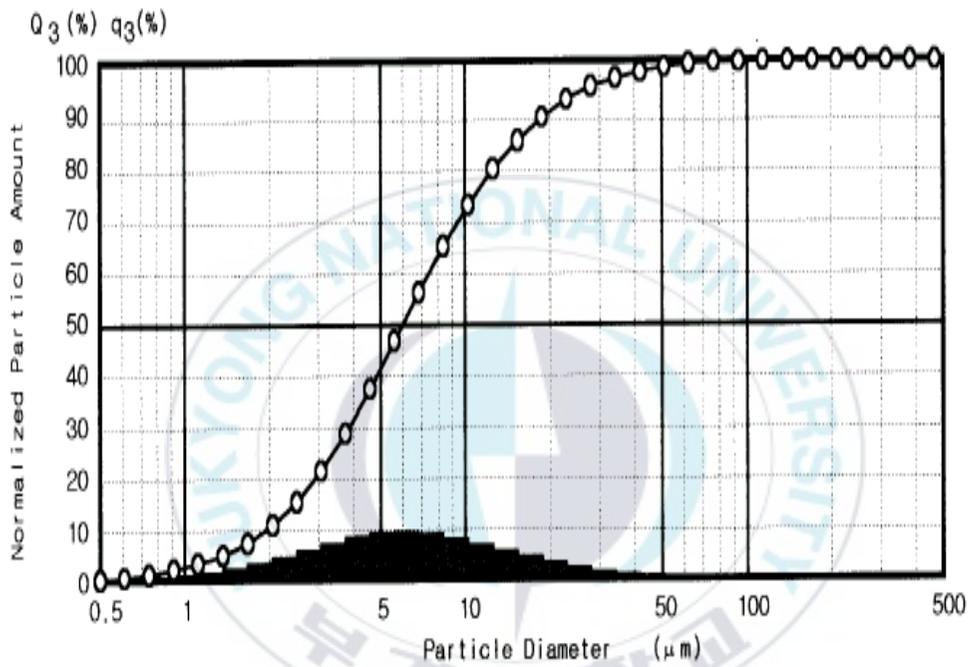


Fig. 18. Representative particle size distribution curve of griseofulvin particles from RESS process.

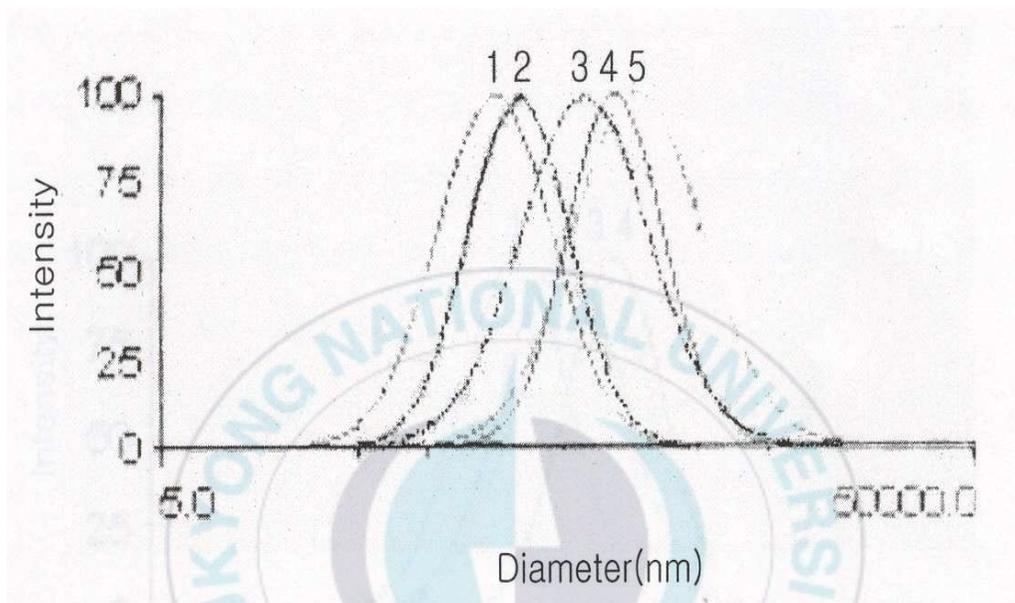


Fig. 19. The effect of extraction temperature on the particle size distribution of lidocaine measured by zeta potential analyzer.

- | | | |
|----------|----------|----------|
| (1) 70°C | (2) 60°C | (3) 50°C |
| (4) 45°C | (5) 40°C | |

하면 팽창 시 과포화도가 감소하고, 따라서 핵형성은 억제되고 입자의 성장이 증가되어 생성되는 입자의 크기가 증가한다고 보고한 Liu와 Nagahama[20]의 연구 결과와도 일치하는 것이다. 그러나 추출조에서의 용해도가 증가할수록 생성되는 입자의 크기는 작아진다는 초임계 결정화 공정의 결과는 일반적인 핵형성 이론과는 상반되는 결과임을 알 수 있다.

Fig. 18은 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 낮은 griseofulvin의 대표적인 입도분포를 나타낸 것이다. Fig. 18을 보면 griseofulvin은 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 매우 낮기 때문에 생성되는 입자의 평균값이 상대적으로 크고, 입도분포도 넓은 것을 알 수 있다.

Lidocaine의 경우 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 매우 커서 nano meter 크기의 입자가 생성되었다. 입자의 크기가 nano meter 이하가 되면 laser 회절방식으로는 입도분포를 정확하게 측정하기가 곤란하여 zeta potential meter를 이용하게 된다. Fig. 19는 zeta potential meter를 이용하여 측정한 추출온도에 따른 lidocaine의 입도분포 변화를 나타내고 있다. Fig. 19를 보면 lidocaine의 경우 추출온도가 증가할수록 생성되는 입자의 크기가 감소하는 것을 알 수 있다. 이 결과도 고압 영역에서는 추출 온도에 따라 용해도가 증가하기 때문인 것으로 해석된다.

생성되는 의약품 미세입자의 평균 입자 지름에 미치는 추출온도의 영향은 Fig. 20 ~ 22에 정량적으로 나타나 있다.

RESS 공정으로 2,000 psi에서 생성된 benzoic acid 미세입자들의 평균 지름과 입도분포(표준편차로 표시되었음)를 나타내고 있는 Fig. 20을 보면, 추출온도가 증가할수록 생성되는 입자의 평균 지름과 표준편차가 증가하고 있는 것을 알 수 있다.

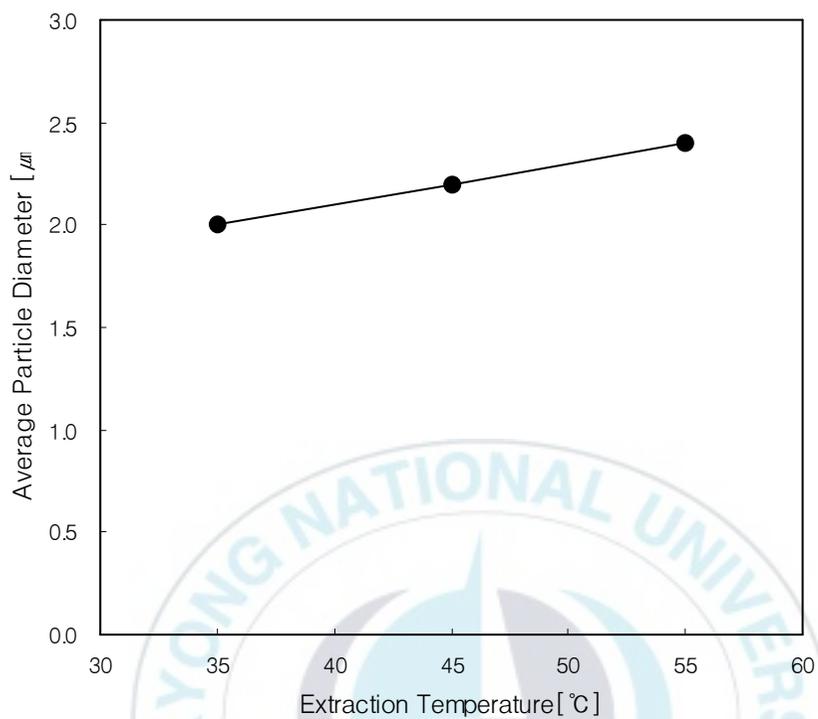


Fig. 20. The effect of extraction temperature on the average diameter and standard deviation of benzoic acid fine particles from RESS process at 2,000psi.

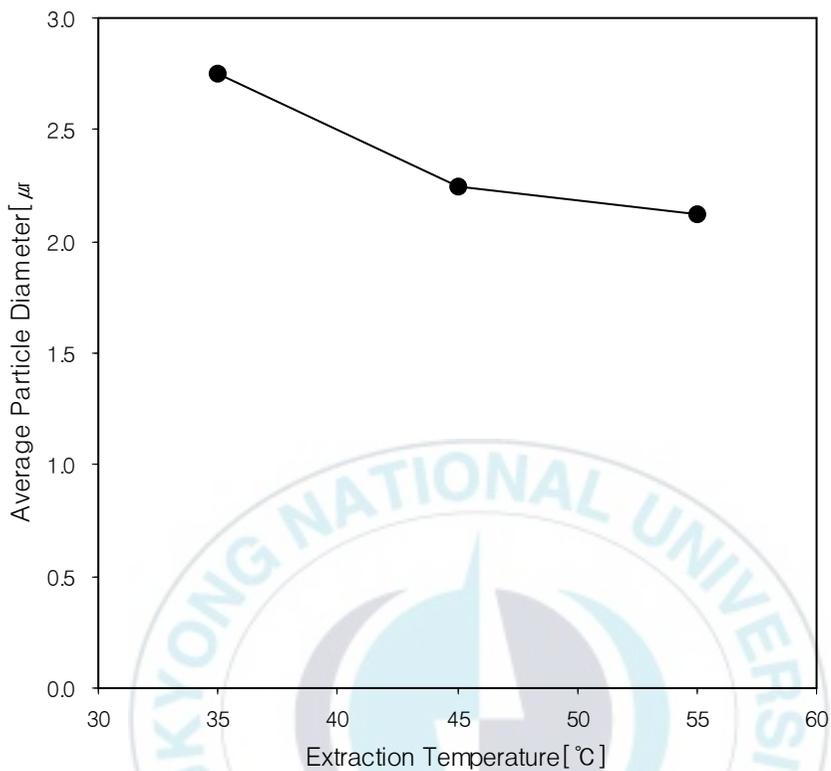


Fig. 21. The effect of extraction temperature on the average diameter of griseofulvin fine particles from RESS process at 3,700psi.

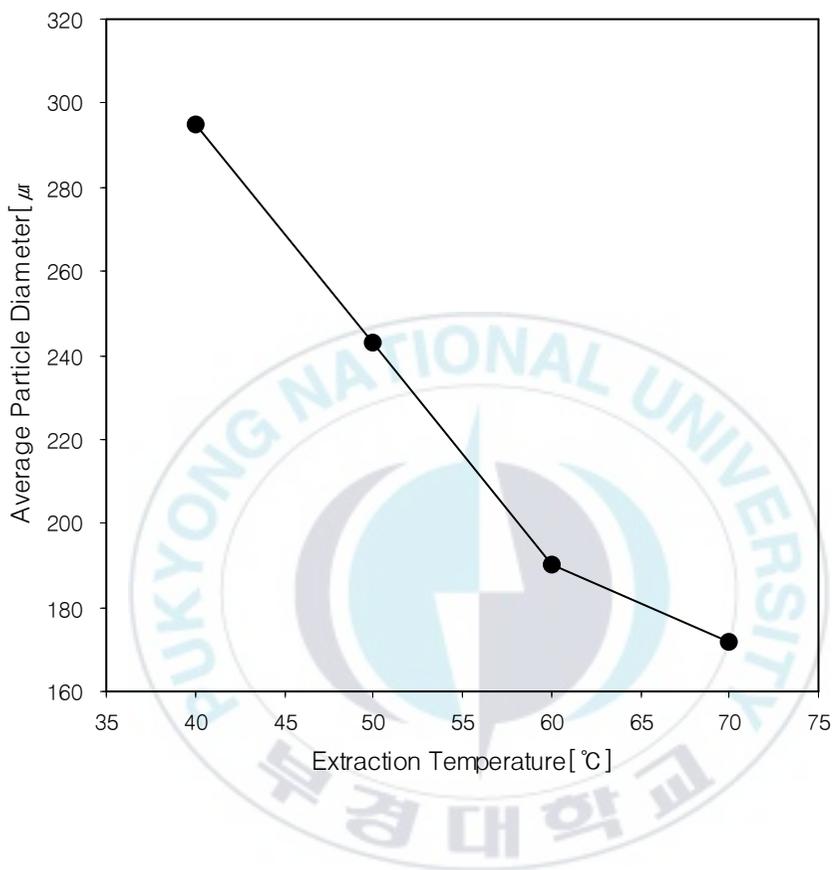


Fig. 22. The effect of extraction temperature on the average diameter of lidocaine fine particles from RESS process at 3,700psi.

이러한 결과는 결정이 생성될 때의 과포화도와 생성되는 입자의 크기와 관계에서 이해할 수 있다. Benzoic acid의 초임계 이산화탄소에 대한 용해도는 2,500 psi 이하에서는 추출온도에 따라 감소하기 때문에, 생성되는 초임계 이산화탄소 용액 중의 benzoic acid 농도는 온도에 따라 감소한다. 이는 팽창관에서의 팽창 시 과포화도의 감소로 이어진다. 과포화도가 감소하면 핵생성 에너지가 감소하여 핵생성은 줄어들고 상대적으로 입자의 성장이 많아지기 때문에 큰 입자들이 생성되는 것으로 해석된다.

Fig. 21은 RESS 공정으로 제조된 griseofulvin 미세입자의 평균 지름과 입도분포에 미치는 추출온도의 영향을 나타내고 있다. Fig. 21을 보면, 추출온도의 영향이 그리 크지는 않지만 추출온도가 증가할수록 입자의 평균 지름이 감소하는 것을 알 수 있다.

Fig. 22는 RESS 공정으로 제조된 lidocaine 미세입자의 평균 지름과 입도분포에 미치는 추출온도의 영향을 나타내고 있다. Fig. 22를 보면 추출온도가 증가할수록 생성되는 입자의 평균 지름이 감소하는 것으로 나타났다. 이는 lidocaine의 경우, 저압 영역에서는 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 온도의 영향을 거의 받지 않지만, Fig. 22의 경우와 같이 3,700 psi의 고압 영역에서는 추출 온도가 증가할수록 용해도가 증가하기 때문에 작은 입자들이 생성되는 것으로 생각된다.

4.2.4. 추출 압력의 영향

추출조의 추출 압력은 추출온도와 함께 초임계 이산화탄소에 대한 용질

의 용해도를 결정하는 중요한 인자이다. 따라서 추출 압력도 RESS 공정으로 생성되는 의약품 미세입자의 크기와 입도 분포에 큰 영향을 미친다.

추출 압력이 생성되는 의약품 미세입자들의 크기와 형상에 미치는 영향을 조사한 결과를 Fig. 23 ~ 25에 각각 나타내었다.

먼저 생성되는 benzoic acid 입자의 평균 지름과 입도분포에 미치는 추출 압력의 영향을 나타내고 있는 Fig. 23을 보면, 추출 압력이 증가할수록 생성되는 benzoic acid 입자의 평균 크기와 입도분포가 감소하는 것을 알 수 있다. 이러한 결과는 추출 압력의 영향도 추출 온도의 경우와 마찬가지로 초임계 이산화탄소에 대한 용질의 용해도와 연관지어 해석할 수 있다. 즉, 추출 압력이 증가하면 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 증가하게 되고, 이로 인하여 4.2.2.절에서 설명한 것과 같은 이유로 생성되는 입자의 평균 크기와 입도분포가 감소한다는 해석이 가능하게 된다.

생성되는 griseofulvin과 lidocaine의 미세입자들의 평균 지름에 미치는 추출 압력의 영향을 나타내고 있는 Fig. 24와 25에서도 benzoic acid의 경우와 마찬가지로 추출 압력이 증가할수록 생성되는 입자들의 평균 크기와 입도분포가 감소하는 것을 알 수 있다. 이 결과도 초임계 이산화탄소에 대한 용질의 용해도와 연관지어 동일한 해석할 수 있다.

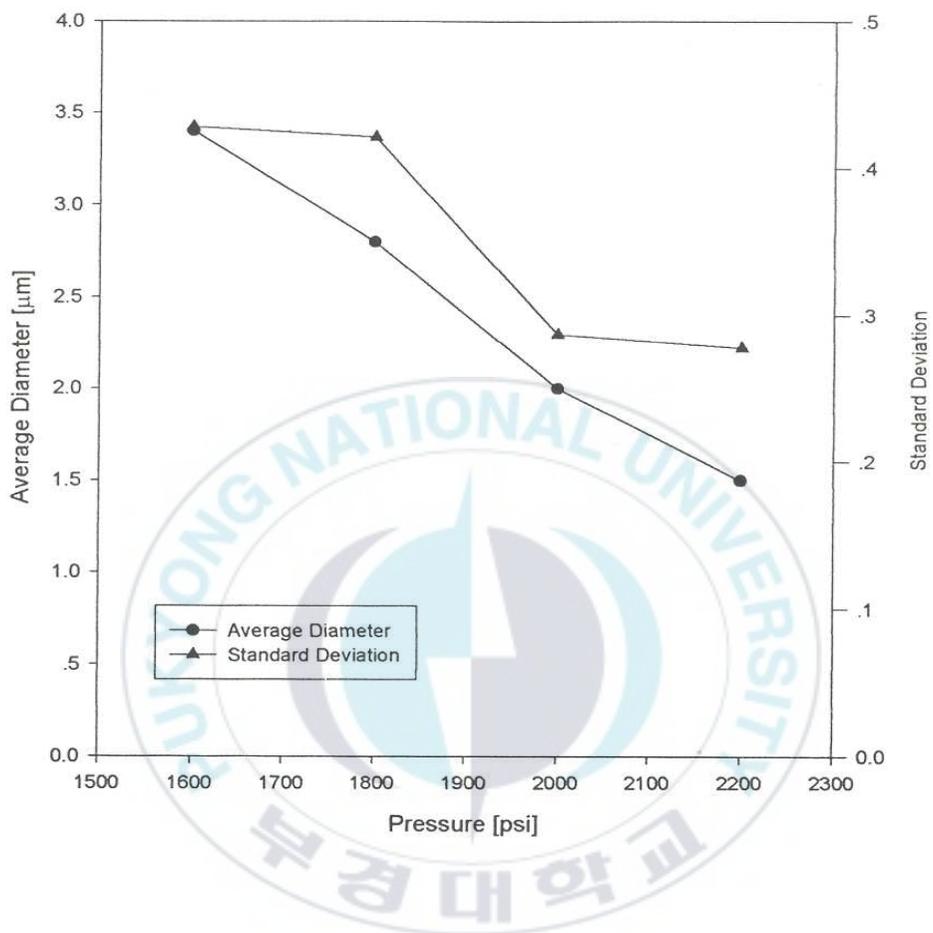


Fig. 23. The effect of extraction pressure on the average diameter and standard deviation of benzoic acid fine particles from RESS process at 35°C.

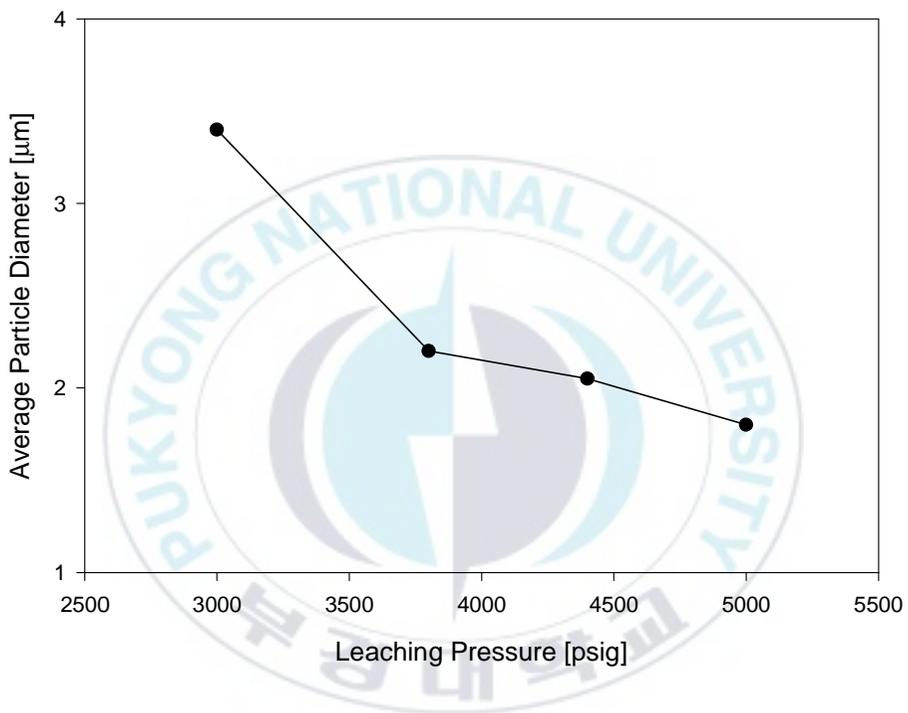


Fig. 24. The effect of extraction pressure on the average diameter of griseofulvin fine particles from RESS process at 45°C.

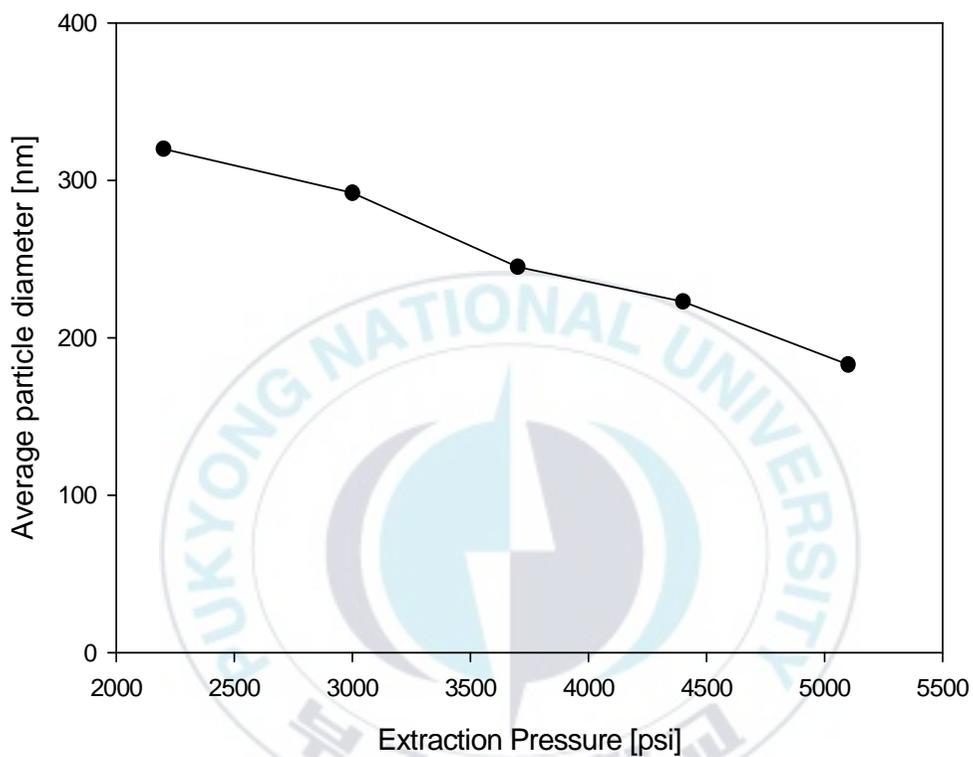


Fig. 25. The effect of extraction pressure on the average diameter of lidocaine fine particles from RESS process at 45°C.

4.2.5. 용해도의 영향

추출 온도와 추출 압력은 초임계 유체에 대한 용질의 용해도를 결정하는 주요 인자이고, 용질의 용해도는 핵생성 환경을 결정하여 RESS 공정에서 생성되는 입자들의 평균 크기와 입도분포를 결정하는 중요한 인자가 된다.

4.2.3.절과 4.2.4.절에서는 추출 온도와 추출 압력의 영향을 각각 조사하였으나, 이들 두 인자들의 영향을 묶어 초임계 의약품들의 이산화탄소에 대한 용해도가 생성되는 입자의 평균 크기에 미치는 영향을 정량적으로 조사하였다.

본 연구에서 대상물질로 선정한 benzoic acid, griseofulvin 및 lidocaine의 RESS공정 결과를 의약품 종류에 무관하게 초임계 이산화탄소에 대한 의약품의 용해도가 RESS 공정으로 생성되는 의약품 미세입자의 평균 크기에 미치는 영향을 조사하여 그 결과를 Fig. 26에 나타내었다.

Fig. 26을 보면, 대상물질의 종류에 무관하게 RESS 공정으로 생성되는 의약품 미세입자의 평균 지름은 초임계 이산화탄소에 대한 의약품의 용해도가 증가할 수록 감소하는 것을 알 수 있다. 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 가장 작은 griseofulvin의 경우에는 생성되는 입자의 평균 지름이 1.5 ~ 2.5 μm 정도로 가장 큰 영역을 차지하고 있고, 용해도가 가장 큰 lidocaine의 경우에는 생성되는 입자의 평균 지름이 0.5 μm 이하로 가장 작은 영역에 존재하고 있다.

Fig. 26의 결과로부터 RESS 공정으로 생성되는 의약품 입자들의 평균 지름을 초임계 이산화탄소에 대한 의약품들의 용해도와 연관짓는 관계식을 제시할 정도의 연관성은 도출하지 못하였으나, 전체적으로 의약품의 종류에 무관하게 RESS 공정으로 생성되는 의약품 입자들의 평균 지름이 초임계 이산화탄소에 대한 의약품들의 용해도에 따라 감소한다는 결론을 얻을 수 있었다.

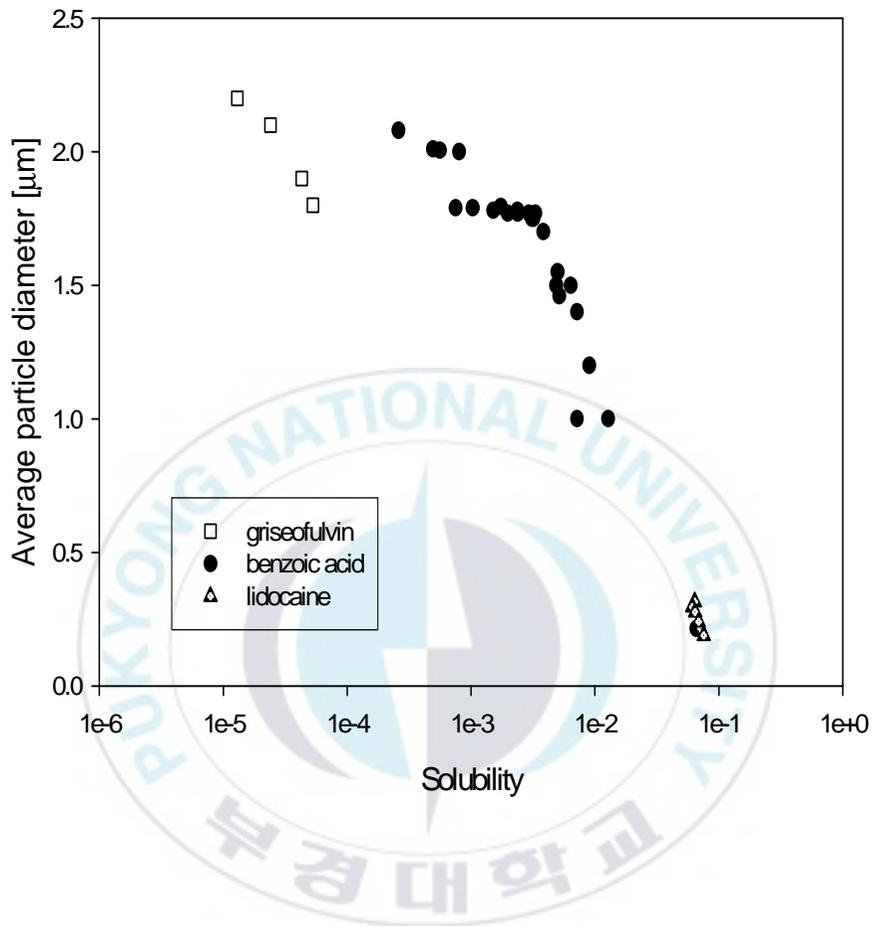


Fig. 26. The effect of solubilities on the average particle diameter of drug substances prepared by RESS process.

4.2.6. 팽창부 온도의 영향

RESS 공정에서는 추출조에서 생성된 의약품 초임계 용액을 팽창관을 통하여 대기압으로 급팽창시키는 과정을 거치는데, 이 때 팽창관에서는 기화열로 인하여 온도가 급격하게 감소하게 된다. 팽창관에서의 온도가 변하면 팽창관을 통과하는 초임계 용액의 용해도가 변하게 되어 생성되는 입자에 영향을 미친다. 따라서 이를 방지하기 위해서 팽창관 직전에 가열장치를 설치하여 팽창관의 온도를 일정하게 유지한다.

본 연구에서는 band heater와 온도 조절장치를 사용하여 팽창관의 온도(팽창 전 온도, pre-expansion temperature)를 조절하고, 팽창관 온도가 생성되는 의약품 입자들에 미치는 영향을 조사하였다.

Benzoic acid를 대상으로 팽창관의 온도가 RESS 공정으로 생성되는 입자의 평균 지름과 입도분포에 미치는 영향을 나타내고 있는 Fig. 27을 보면, 팽창관의 온도가 증가할수록 생성되는 입자의 평균 지름과 표준편차는 증가하는 것으로 나타나 있다.

이러한 팽창관 온도의 영향도 용해도와 연관지어 설명할 수 있다. 추출조에서 일정한 온도와 압력 하에서 생성된 benzoic acid의 포화 초임계 이산화탄소 용액은 팽창 직전까지는 benzoic acid를 석출시키지 않아야 팽창부 이후에서 미세한 입자를 생성할 수 있다. 만일 팽창관 이전에서 용해도가 감소하는 조건이 형성되면, 팽창 전에 benzoic acid의 결정이 석출되고 성장하기 시작한다. 이렇게 팽창 전에 생성된 입자들은 팽창관에서 초임계 용액이 팽창하여 높은 과포화도가 생성되면 핵으로 작용하게 되고, 결과적으로 입자의 성장을 촉진시켜 큰 입자들을 생성하게 된다.

benzoic acid의 경우 2,500 psi 이하의 압력에서는 온도가 증가하면 용해도가 감소하게 된다. 따라서 팽창관의 온도가 추출 온도 이상으로 증가하

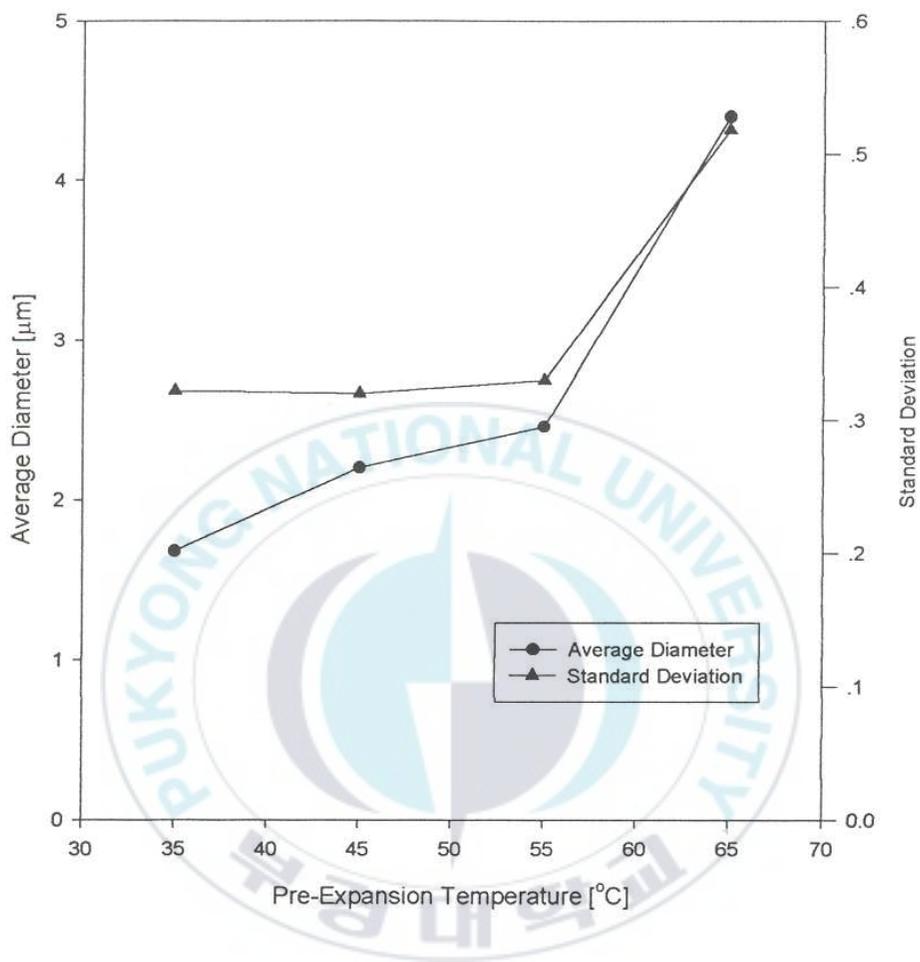


Fig. 27. The effect of pre-expansion temperature on the average particle diameter and standard deviation of benzoic acid fine particles from RESS process at 2,000psi and 35°C.

면 benzoic acid의 용해도가 감소하여 팽창관 이전에 미성숙한 결정들 (pre-matured crystals)이 석출하게 된다. 이 미성숙한 결정들이 팽창 시 핵으로 작용하여 생성되는 입자들의 크기를 증가시키는 것으로 해석할 수 있다.

Liu와 Nagahama[62]는 RESS 공정으로 naphthalene의 미세입자를 제조하는 연구를 통하여 팽창관 온도가 상승하면 생성되는 입자의 크기가 증가한다고 보고하였다. 이들의 연구 결과는 본 연구의 결과와 잘 일치하고 있는 것으로 판단된다.

4.2.7. 팽창관의 영향

RESS 공정에서 생성되는 입자들의 형상에 영향을 미치는 주요 인자들로 추출 온도, 추출 압력, 팽창 전 온도 등을 들 수 있지만, 실제 용질을 녹인 초임계 용액이 팽창하는 팽창부의 구조도 생성되는 입자에 영향을 미칠 것으로 사료된다.

팽창부로는 미세한 구멍을 가진 orifice disk나 모세관 등이 주로 사용되어 왔다. orifice disk는 구멍의 크기가, 모세관의 경우 관 지름과 길이의 비(L/D)가 생성되는 입자의 크기와 입도 분포에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서 lidocaine을 대상으로 구멍 크기가 각각 50, 100, 150 μm 인 orifice disk(Ted Pella 사(社) 제품)를 팽창관으로 사용하여 RESS공정으로 생성시킨 입자들의 평균 지름에 미치는 orifice disk의 구멍 크기의 영향을 조사하여 Fig. 28에 나타내었다. Fig. 28를 보면 팽창부로 사용된 orifice disk의 구멍 크기가 증가할수록 생성되는 lidocaine 입자의 평균 지름이 증

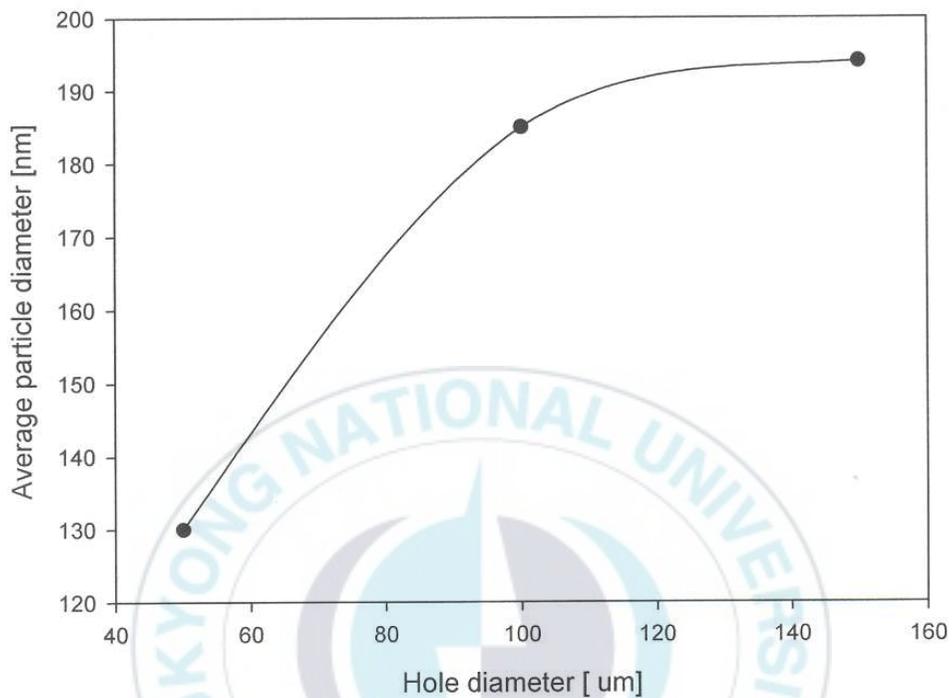


Fig. 28. *The effect of hole diameter of orifice disk on the average particle diameter of lidocaine fine particles prepared by RESS process at 50°C and 3,700psi.*

가하는 것을 알 수 있다. 이러한 결과는 큰 구멍의 오리피스를 사용하면 팽창 시 초임계 용액의 분산이 효과적이지 못하기 때문인 것으로 해석된다.

본 연구에서는 팽창관으로 지름 150 μm 의 모세관을 사용하여 팽창관의 지름 대비 길이(L/D)가 RESS 공정으로 생성되는 입자들의 평균 지름에 미치는 영향도 조사하였다. Griseofulvin과 lidocaine을 대상으로 하여, 생성되는 입자들의 평균 지름에 미치는 팽창관 L/D의 영향을 Fig. 29와 30에 나타내었다.

Fig. 29와 30을 보면, griseofulvin이나 lidocaine 모두 L/D가 증가할수록 생성되는 입자들의 평균 지름이 증가하는 경향을 보이고 있다. 이러한 결과도 초임계 유체 용액의 용해도를 사용하여 설명할 수가 있다. 즉, 팽창관으로 사용한 모세관의 지름 대비 길이가 증가할수록 초임계 용액의 팽창 시 모세관 내부에서의 압력 구배가 완만해진다. 모세관 내부의 압력 구배가 완만해지면 모세관 내부에서부터 용해도가 감소하여 입자들이 생성되고, 이들이 팽창 시 핵으로 작용하여 입자들의 성장을 촉진시키기 때문인 것으로 이해할 수 있다.

이에 반하여, 팽창관의 L/D가 작을 경우에는 팽창관 내에서의 초임계 용액 농도 구배가 매우 커서 대기 중으로의 팽창 전에는 입자들의 사전 생성이 억제되기 때문으로 해석된다.

Griseofulvin 입자에의 L/D 영향을 나타내고 있는 Fig. 29의 경우, L/D가 200 이하인 data가 전체적인 경향과 상이한 결과를 나타내고 있다. 이는 L/D가 200 이하인 경우에는 모세관의 전체 길이가 매우 짧아(전체 길이 30 mm 이하) 팽창부에의 설치가 완벽하지 못한데서 기인한 오차로 사료된다.

Turk[63]과 Matson 등[64]도 RESS 공정으로 실리카 입자 등을 제조하는

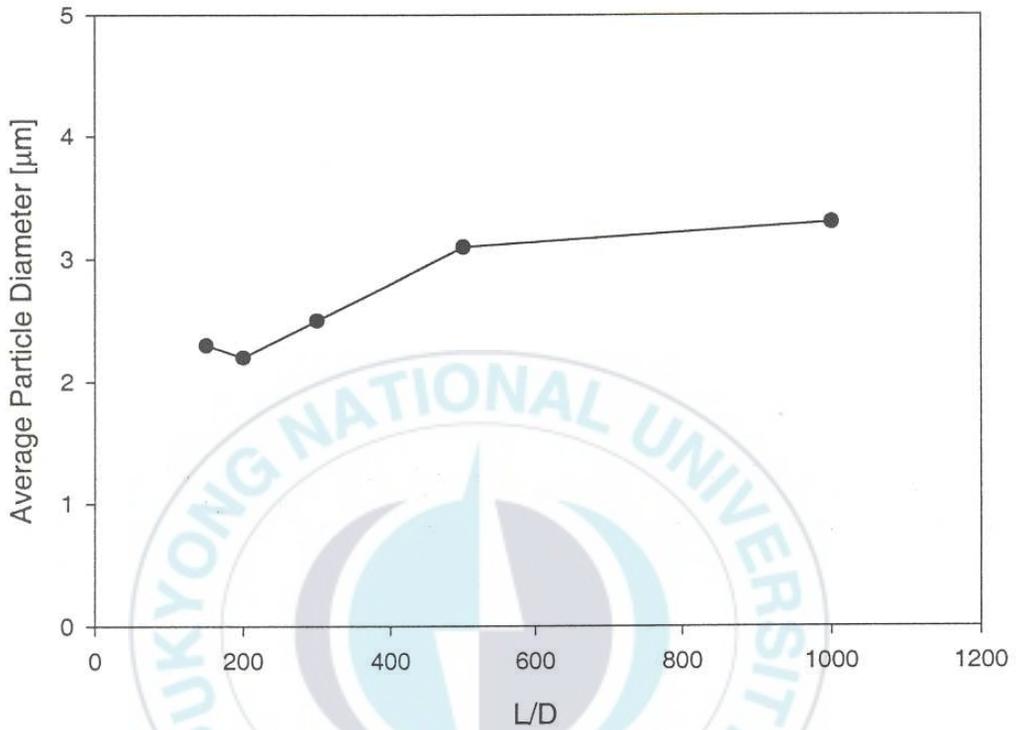


Fig. 29. The effect of L/D of capillary tube on the average diameter of griseofulvin fine particles by RESS process at 45°C and 3,700psi.

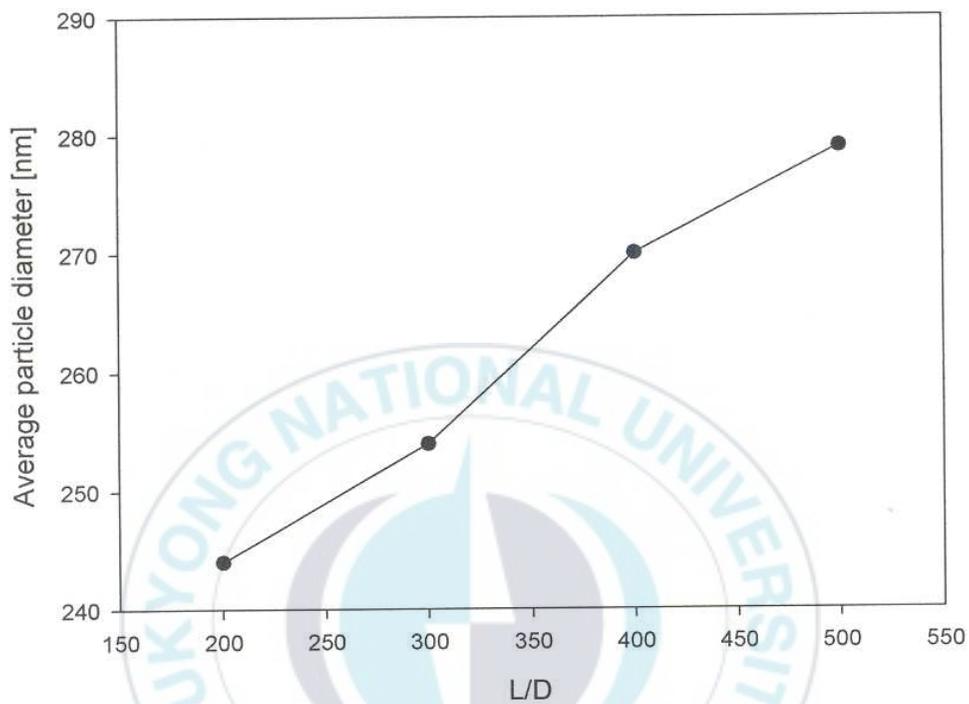


Fig. 30 The effect of L/D of capillary tube on the average diameter of lidocaine fine particles by RESS process at 50°C and 3,700psi.

연구를 통하여 팽창관으로 사용한 모세관의 형상(capillary dimension, L/D)이 RESS 공정으로 생성되는 입자 크기에 영향을 준다는 비슷한 연구 결과를 보고한 바가 있다.

4.2.8. *Baffle* 거리의 영향

RESS 공정으로 미세입자들 제조할 때 팽창관에서 초임계 유체가 팽창되어 입자들이 생기기 시작하면, 수집조에서 입자들의 성장과 응집이 이루어진다. 이 때 수집조 내부의 조건들이 생성되는 입자의 크기에 영향을 미치게 된다.

본 연구에서는 초임계 용액을 대기 중으로 팽창시키고 생성되는 입자들을 수집조에서 포집할 때 *baffle*을 사용하였다. 이 때 팽창관과 포집용 *baffle*의 거리가 생성되는 입자들의 평균 지름과 입도분포에 미치는 영향을 조사하여 Fig. 31에 나타내었다.

*Benzoic acid*를 대상물질로 사용하여 얻은 Fig. 31을 보면, 대체로 팽창관과 수집용 *baffle* 사이의 거리가 증가할수록 생성되는 *benzoic acid* 입자들의 평균 지름과 입도분포는 증가하지만, 이 거리가 8 cm 이상이 되면 거리에 무관하게 2.4 μm 정도의 입자들이 생성되는 것으로 나타났다.

이러한 결과로부터 수집조에서 입자들이 충분히 성장 응집하기 전에 적절한 방법으로 입자들을 분리하면 미세한 입자들을 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

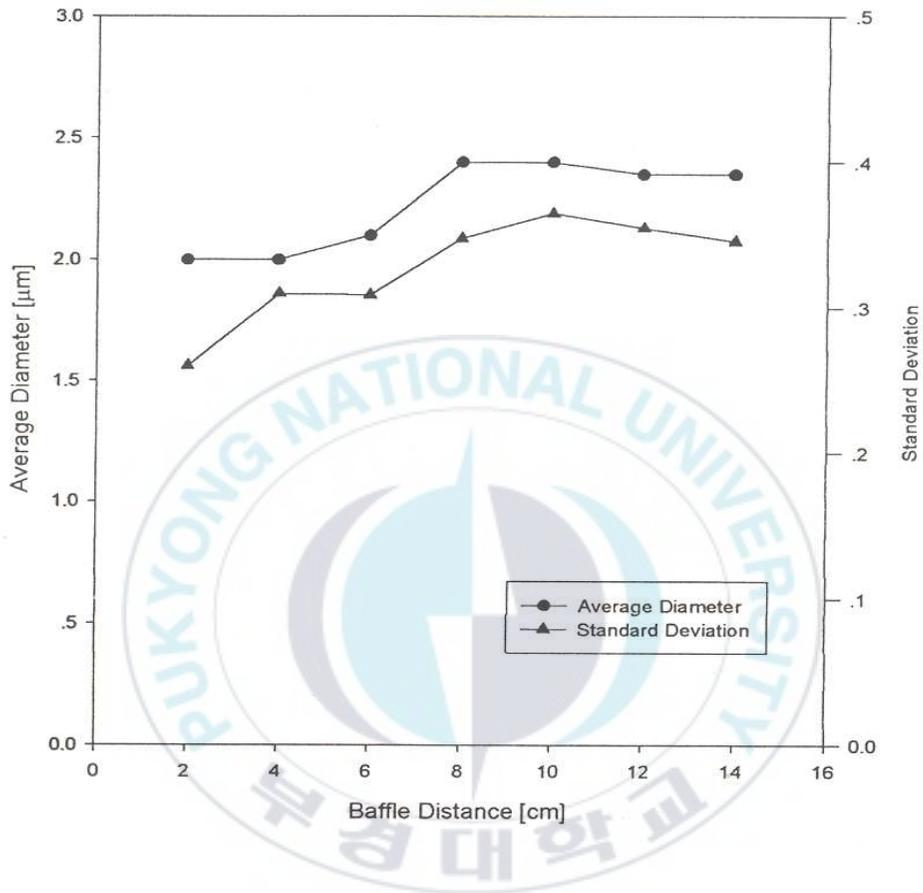


Fig. 31. The effect of distance from expansion device to baffle on the average diameter and standard deviation of benzoic acid fine particles prepared by RESS process at 2,000psi and 45°C.

4.2.9. 고체 공용매의 영향

RESS 공정으로 의약품들의 미세입자를 제조할 때 초임계 이산화탄소에 대한 의약품의 용해도가 커야 효과적으로 미세 입자를 제조할 수 있다.

그러나 불행히도 많은 의약품들은 초임계 이산화탄소에 대한 용해도가 그다지 크지 않다. 이러한 문제를 해결하기 위해서 SAS나 GAS 공정을 이용하기도 하고, 초임계 용매를 이산화탄소 대신 다른 용매로 바꾸어 사용하기도 하였다. 그러나 이들 공정들은 모두 생성되는 의약품 미세입자 중에 유기용매를 잔류시키게 되는 문제점이 지적되고 있다.

생성되는 의약품 입자 속에 유기 용매를 남기지 않으면서도 초임계 이산화탄소에 대한 의약품의 용해도를 증가시켜 효과적으로 미세입자를 만들려는 새로운 시도가 최근에 Thakur와 Gupta[59]에 의해서 제시되었다. 이들은 인체에 무해하고 승화력이 있는 menthol을 고체 공용매로 사용하면 초임계 이산화탄소에 대한 griseofulvin의 용해도가 크게 증가하고(10 ~ 20 배) 따라서 RESS 공정으로 생성되는 griseofulvin 입자의 크기가 감소한다고 발표하였다.

본 연구에서는 menthol을 공용매로 사용하는 RESS 공정으로 griseofulvin 미세입자들을 제조하고 그 대표적인 SEM 사진들을 Fig. 32에 나타내었다. Fig. 32를 보면 1 μm 이하의 매우 미세한 입자들(a)과 5 ~ 10 μm 정도의 큰 입자들(b)이 혼재하는 것을 알 수 있다. 고체 공용매를 사용하여 제조된 큰 입자들은 표면이 매끈하지 못한 형상을 띠고 있는데, 이는 고체 공

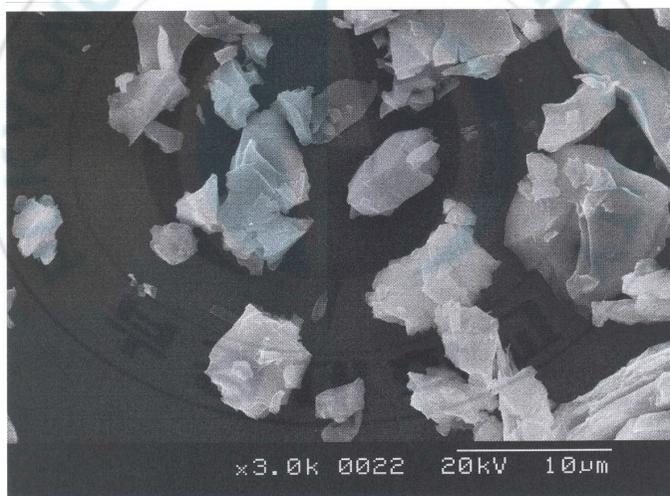
용매로 사용된 menthol이 팽창 후 승화하면서 입자 생성에 영향을 미쳤기 때문인 것으로 사료된다.

그러나, 고체 공용매를 사용하는 RESS 공정은 생성되는 입자들의 입도 분포가 매우 넓고 공정이 불안정하여 앞으로 많은 연구가 수행되어야 할 것으로 판단된다.





(a)



(b)

Fig. 32. SEM photo of griseofulvin fine particles prepared by RESS process with solid co-solvent(menthol).

5. 결 론

초임계 이산화탄소를 이용하는 RESS 공정으로 의약품 미세입자를 제조하는 장치와 공정을 개발하기 위하여 griseofulvin, benzoic acid 및 lidocaine을 대상으로 하여 행해진 연구에서 얻어진 결론은 아래와 같이 요약될 수 있었다.

- 1) 초임계 이산화탄소에 대한 대상 의약품들의 용해도를 측정한 결과, griseofulvin의 용해도는 10^{-5} 범위, benzoic acid의 용해도는 10^{-3} 범위, lidocaine의 용해도는 10^{-2} 범위로 나타났다.
- 2) 초임계 이산화탄소에 대한 용해도는 추출 압력이 증가하면 모두 증가하는 경향을 나타내었다. 추출 온도가 증가하면 용해도는 대체로 증가하는 경향을 보였으나, benzoic acid의 경우에는 압력이 2,500 psi 이하에서는 용해도가 온도에 따라 감소하였다.
- 3) 초임계 이산화탄소를 이용하는 RESS 공정으로 넓은 조건 범위에서 의약품 미세입자들을 제조할 수 있었으며, RESS 공정이 진행되는 동안 대상 의약품들의 화학적 조성에는 아무런 변화가 없었다.
- 4) RESS 공정으로 제조되는 의약품 미세입자의 평균 지름과 입도분포는 추출 압력과 추출 온도에 따라 감소하는 경향을 나타내었다. 그러나 2,500 psi 이하에서 생성되는 benzoic acid 입자의 경우, 입자 평균 지

름과 입도분포가 추출 온도에 따라 증가하였다.

- 5) 대상 의약품의 종류에 관계없이 초임계 이산화탄소에 대한 의약품의 용해도가 증가하면 RESS 공정으로 생성되는 입자들의 평균 크기와 입도분포는 감소하였다.
- 6) 팽창관에서의 팽창 전 온도가 증가하면 생성되는 의약품 입자들의 평균 지름이 감소하는 경향을 나타내었다.
- 7) 팽창관으로 오리피스 디스크를 사용한 경우, 오리피스의 지름 크기가 증가할수록 생성되는 입자의 평균 지름이 증가하였다. 팽창관으로 모세관을 사용한 경우에는 지름 대비 관의 길이(L/D)가 증가할수록 생성되는 입자의 평균 지름이 증가하였다.
- 8) 수집조에서 팽창관과 baffle 사이의 거리가 증가할수록 생성되는 의약품 미세입자들의 평균 지름과 입도분포가 증가하였다.
- 9) 고체 공용매로 menthol을 사용하면 매우 미세한 griseofulvin 입자를 제조할 수 있었으나, 표면이 거친 큰 입자들이 함께 생성되는 등 어려움이 많았다.

Nomenclatures

I nucleation rate, $t^{-1} \cdot L^{-3}$

K function of temperature and pressure defined in

$$\phi = \phi_1^\infty \exp(-ky_1)$$

k Boltzmann's constant, $1.38 \times 10^{-23} \text{J/K}$

N_{tot} total solute concentration in the bulk fluid phase, [number/cm³]

P pressure

R gas constant

S supersaturation : $\frac{y^e}{y}$

T temperature

v_1 molecular volume of solid solute, L^3

y solubility [mol fraction]

Greek letter

β thermal flux of solute molecules, $t^{-1}L^{-2}$

σ interfacial coefficient, [erg/cm²]

ψ fugacity coefficient

ω acentric factor

Subscripts

- 1 component 1 ; the supercritical solvent
- 2 component 1 ; the solute
- 12 interaction parameter of 1 and 2

Superscripts

- e equilibrium
- s solid solute



Reference

1. Sun Y. P., "Supercritical fluid technology in materials science and engineering", Marcel Dekker Inc, New York (2002).
2. Sugimoto T. "Preparation of monodispersed colloidal particles", Adv. in Collid & Interface Sci., **28**, 65-108 (1987).
3. 이윤우, "초임계 유체 기술과 나노 입자", Nice, 21(2), 150-154 (2003).
4. 주창식, 이회근, 정용옥, 천재기, 황덕기, "균일침전법에 의한 산화아연 미세입자의 생성", 화학공학, **33**(4), 437-444 (1995).
5. Krukonis, V. J., "Supercritical fluid nucleation of difficult to comminate solids", presented at the AIChE Annual Meeting, San Fransisco, November (1984).
6. Larson K. A. and King M. L., "Evaluation of supercritical fluid extraction in the pharmaceutical industry", Biotech. Prog., 2(2), 73-82 (1986).
7. Matson, D. W., Pertersen, R. C. and Smith, R. D., "The preparation of polycarbosilane powders and fibers during rapid expansion of supercritical solutions", Mater. Lett., 4, 429-432 (1986).
8. Mohamed, R. S., Halverson, D. S., Debenedetti, P. G. and Prud'homme, R. K., ACS Symp. Ser., **406** 355-378 (1989).
9. Mohamed, R. S., Debenedetti, P. G. and Prud'homme, R. K., "Effects of process conditions on crystals obtained from supercritital mixtures", AIChE J., **35**(2), 325-328 (1989).
10. Subramaniam B., Rajewski R. A. and Snavely K., "Pharmaceutical

- processing with supercritical carbon dioxide", *J. Pharm. Sci.*, **86**(8), 885-890 (1997).
11. Kim J. H., Paxton T. E. and Tomasko D. L., "Microencapsulation of naproxen using rapid expansion of supercritical solutions", *Biochnol. Prog.* **12**, 650-661 (1996).
 12. Peirico N. M., Matos H. A., Gomes de azevedo E. and Nunes do ponte M., "Production of dug-biocompatible polymer microsize composites by RESS with supercritical CO₂", *Proc. 5th Supercritical Fluids*, p.313-318, Nice (1998).
 13. Dobbles J. M., Wong J. M. and Johnston K. P., "Nonpolar co-solvents for solubility enhancement in supercritical fluid carbon dioxide", *J. Chem. Eng. Data*, **31**, 303-308 (1986).
 14. Steckel H., Thies J. and Muller B. W.. "Micronization of steroids for pulmonary delivery by supercritical carbon dioxide", *International J. of Pharm.*, **152**, 99-110 (1997).
 15. Tavana A., Chang J., Randolph A. D., "Scanning of cosolvents for supercritical fluids solubilization of organics", *AIChE J.*, **35**(4), 645-648 (1989).
 16. Tavana A. and Randolph A. D., "Manipulating solids CSD in a supercritical fluid crystallizer : CO₂ - benzoic acid", *AIChE J.*, **35**(10), 1625-1630 (1989).
 17. Chang, C. J. and Randolph, A. D., "Precipitation of microsize organic particles from supercritical fluids", *AIChE J.*, **35**(11), 1876-1882 (1989).

18. Tom J. W. and Debenedetti P. G., "Formation of biodegradable polymeric microspheres by rapid expansion of supercritical solution" *biotech Prog.*, **7**, 403 (1991).
19. Domingo C., Berends E. M. and van Rosmalen G. M., "Precipitation of ultrafine benzoic acid by expansion of a supercritical carbon dioxide solution through porous plate nozzle", *J. of Crystal Growth*, **166**, 989-995 (1996).
20. Guo T. L. and Nagahama K., "Solubility and RESS experiments of solid solution in supercritical carbon dioxide" *J. Chem. Eng. Japan*, **30(2)**, 273 (1997).
21. Ksibi H., "Effect of small capillarise on the hydrodynamic conditions in the RESS process", *IPEIS* (1998).
22. Tavana A. and Randolph A. D., "Manipulating solids CSD in a supercritical fluid crystallizer : CO₂ - benzoic acid", *AIChE J.*, **35(10)**, 1625-1630 (1989).
23. Reverchon, E. and Donsi, G., "Salicylic acid solubilization in supercritical CO₂ and its micronization by RESS", *J. Supercritical Fluids*, **6**, 241-248 (1993).
24. Domingo, C., Wubbolts, F. E., Rodriguez-Clemente, R. and van Rosmalen, G. M., "Rapid Expansion of supercritical ternary systems : solute + cosolute + CO₂", *Proceeding of 4th ISSF*, vol A, 59-62(1997).
25. Nagahama, K. and Liu, G.-T., "Supercritical fluid crystallization of solid solution", *Proceeding of 4th ISSF*, vol A, 43-461 (1997).

26. Othmer K. : "Encyclopedia of chemical technology", John Wiley and Sons, Inc., New York (1978).
27. Joshi D. K. and Prausnitz J. M., "Supercritical fluid extraction with mixed solvents", *AIChE J.*, 30(3), 522 (1984),
28. Hamburger M., Baumann D. and Adler S., "Supercritical carbon dioxide extraction of selected medicinal plants", *Phytochem. Anal.*, 15, 46-54 (2004).
29. Reverchon E., Porta G. D. and Gorgoglione D., "Supercritical CO₂ extraction of volatile oil from rose concrete", *Flavour and Fragrance J.*, 12(1), 37-41 (1998).
30. Roston D. A. and Sun J. J., "Supercritical fluid extraction method development for extraction of an experimental HIV protease inhibitor drug from animal feed", *J. Pharm. and Biomed. Anal.*, 15(4), 461-468 (1997).
31. Karlsson L. Torstensson A. and Taylor L. T., "The use of supercritical fluid extraction of sample preparation of pharmaceutical formulation", *J. Pharm. and Biomed. Anal.*, 15(5), 601-611 (1997).
32. Mang S. A. Dokolas P. and Holmes A. B., "Controlled polymerization of methylmethacrylate with porphinatocobalt(II) catalysts in supercritical carbon dioxide", *Organic Lett.*, 1(1), 125-127 (1999).
33. Teo S. D. and Kiran E., "Formation of polymer particles with supercritical fluids : a review", *J. of Supercri. Fluids*, 34, 287-308 (2005).
34. Dagaut P. Cathonnet M. and Boettner J. C., "Chemical kinetics modeling of the supercritical-water oxidation of methanol", *J. Supercri. Fluids*, 9(1),

- 33-42 (1996).
35. Charoenchaitrakool M., Dehghani F. and Foster N. R., "Micronization by rapid expansion of supercritical solutions to enhance the dissolution rates of poorly water-soluble pharmaceuticals", *Ind. Eng. Chem. Res.*, 39, 4794-4802 (2000).
36. Domingo C., Berends E., and van Rosmalen G. M., "Precipitation of ultrafine organic crystals from the rapid expansion of supercritical solutions over a capillary and a frit nozzle", *J. of Supercri. Fluids*, 10, 39-55 (1997).
37. Matsuyama K., Mishima K., Umemoto H. and Yamaguchi S., "Environmentally benign formation of polymeric microspheres by rapid expansion of supercritical carbon dioxide solution with a nonsolvent", *Environ. Sci. Technol.*, 35, 4149-4155 (2001).
38. Meziani M. J., Rollins H. W., Allard L. F. and Sun Y. P., "Protein-protected nanoparticles from rapid expansion of supercritical solution into aqueous solution", *J. Phys. Chem. B*, 106, 11178-11182 (2002).
39. Reverchon E., "Supercritical antisolvent precipitation of micro- and nano-particles", *J. Supercri. Fluids*, 15(1), 1-21 (1999).
40. Reverchon E., Della Porta G., De Rosaa I., Subrab P. and Letourneur D., "Supercritical antisolvent micronization of some biopolymers", *J. Supercri. Fluids*, 18(3), 239-245 (2000).
41. Elvassore N., Baggio M., Pallado P. and Bertuccio A., "Production of

- different morphologies of biocompatible polymeric materials by supercritical CO₂ antisolvent techniques", *Biotech and Bioeng.*, 73(6), 449-457 (2001).
42. Krober H. and Teipel U., "Materials processing with supercritical antisolvent precipitation : process parameters and morphology of tartaric acids", *J. Supercr. Fluids*, 22(3), 229-235 (2002).
43. Hanny J. B and Hogarth J. : *Proc. Rot. Soc., London*, A29, 324 (1879).
44. Loth, H. Hemgesberg, E., "Properties and dissolution of drugs micronized by crystallization from supercritical gases", *Int. J. Pharm.*, 32, 265 (1987).
45. Wong, J. M., Johnston K. P., "Solubilization of biomolecules in carbon dioxide based supercritical fluids" *Biotech, Prog.*, 2, 29 (1986).
46. Muller, B. W., Fisher, W., "Manufacture of sterile sustained release drug formations using liquified gases" *West Germany Patent* 3, 774, 329 (1988).
47. DeBenedetti Pablo G., "Homogenous nucleation in supercritical fluids" *AIChE J.*, 36, 1289 (1990).
48. Wang J. S. and Wai C. M., "Dissolution of precious metals in supercritical carbon dioxide", *Ind. Eng. Chem. Res.*, 44, 922-926 (2005).
49. Viswanathan R., Gupta R. B., "Formation of zinc oxide nanoparticles in supercritical water", *J. Supercr. Fluids*, 27, 187-193 (2003).

50. Gallagher, P. M., Coffey, M. P., Krukonis, V. J. and Klasutis, N. : ACS Symp. Ser., 406, 334-354 (1989).
51. Dixon, D. J. and Johnston, K. P., "Molecular thermodynamics of solubilities in gas antisolvent crystallization", *AIChE J.*, 37(10), 1441-1449 (1991).
52. Dixon, D. J., Johnston, K. P. and Bodmeier, R. A., "Polymeric materials formed by precipitation with a compressed fluid antisolvent", *AIChE J.*, 39(1), 127-139 (1993).
53. Tom, J. W., Lin, G., Debenedetti, P. G. and Prud'homme, R. K., ACS Symp. Ser., 514, 238-257 (1993).
54. Winters, M. A., Kuntson, B. L., Debenedetti, P. G., Sparks, H. G., Przybycien, T. m., Stevenson, C. L. and Presterlski, S. J., "Precipitation of proteins in supercritical carbon dioxide". *J. Pharm. Sci.*, 85(6), 586-594(1996).
55. Bleich, J., Kleinebudde, P. and Muller, B. W., "Influence of gas density and pressure on microparticles produced with the ASES", *Int. J. Pharm.*, 106, 77-84 (1994).
56. Bodimeir, R., Wang, H., Dixon, D. J., Mawson, S. and Johnston, K. P., "Polymeric microspheres prepared by spraying into compressed carbon dioxide", *Pharm. Research*, 12(8), 1211-1217 (1995).
57. Li Q., Zhang Z., Zhong C. Liu Y. and Zhou Q., "Solubility of solid solutes in supercritical carbon dioxide with and without cosolvent", *Fluid Phase Equil.*, 207(1-2), 183-192 (2003).

58. Yang H. and Zhong C., "Modeling of the solubility of aromatic compounds in supercritical carbon dioxide-cosolvent systems using SAFT equation of state", *J. Supercrit. Fluids*, 33(2), 99-106 (2005).
59. Thakur R. and Gupta R. B., "Rapid expansion of supercritical solution with solid cosolvent(RESS-SC) process: formation of griseofulvin nanoparticles", *Ind. Eng. Chem. Res.*, 44, 7380-7387 (2005).
60. 한국사전연구소, "The great encyclopedia of nursing science", 196, (1996).
61. Kirk - Othmer, "Encyclopedia of chemical technology", 872, John Wiley and Sons, New York (1984).
62. Liu G. T. and Nagahama K., "Application of rapid expansion of supercritical solutions in the crystallization separation", *Ind. Eng. Chem. Res.* 35 (1996).
63. Turk M, "Formation of small organic particles by RESS, "Experimental and theoretical investigations", *J. Supercrit. Fluids* 15, 79 (1999).
64. Matson D. W., Petersen R. C. and Smith R. D., "The preparation of polycarbosilane powders and fibers during rapid expansion of supercritical solutions", *Mater. Lett.*, 4(10), 429-432 (1986).