

디메틸에테르와 초임계이산화탄소의 혼합물에서 Simvastatin 약물의 상거동

신은경, 오동준, 이병철*

한남대학교 생명나노과학대학 나노생명화학공학과
305-811 대전광역시 유성구 전민동 461-6

(2007년 10월 31일 접수; 2007년 11월 20일 채택)

Phase Behavior of Simvastatin Drug in Mixtures of Dimethyl Ether and Supercritical Carbon Dioxide

Eun-Kyoung Shin, Dong-Joon Oh, and Byung-Chul Lee*

Department of Chemical Engineering and Nano-Bio Technology, Hannam University
461-6 Jeonmin-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-811, Korea

(Received for review October 31, 2007; Revision accepted November 20, 2007)

요 약

고지혈증 치료제로 잘 알려져 있는 난용성 약물인 심바스타틴(simvastatin)을 대상으로 디메틸에테르를 용매로 사용하고 초임계이산화탄소를 역용매로 사용하는 초임계 역용매 재결정법에 의해 약물 미세입자를 제조할 때, 운전조건을 설정하는데 활용될 수 있는 가이드라인을 제공하기 위하여 simvastatin/디메틸에테르/초임계이산화탄소 3성분계 혼합물의 상거동을 연구하였다. 가변부피 투시 셀이 장착된 고압 상평형장치를 사용하여 여러 가지 조건에서 3성분계 혼합물의 구름점(cloud point)을 측정함으로써 디메틸에테르와 초임계이산화탄소의 혼합용매에서 simvastatin의 용해도를 온도, 압력, 용매 조성의 함수로 결정하였다. 주어진 온도에서 simvastatin 약물의 용해도는 디메틸에테르의 조성과 압력이 증가할수록, 온도가 감소할수록 증가하였다.

주제어 : 초임계, 상거동, 구름점, 심바스타틴, 약물, 디메틸에테르, 이산화탄소, 미세입자, 재결정

Abstract – Phase behavior of the ternary systems of water-insoluble simvastatin drug, which is well known to be effective drugs for hypercholesterolemia therapy, in solvent mixtures of dimethyl ether (DME) and supercritical carbon dioxide was investigated to present a guideline of establishing operating conditions in the particle formation of the drugs by a supercritical anti-solvent recrystallization process utilizing DME as a solvent and carbon dioxide as an anti-solvent. The solubilities of simvastatin in the mixtures of DME and carbon dioxide were determined as functions of temperature, pressure and solvent composition by measuring the cloud points of the ternary mixtures at various conditions using a high-pressure phase equilibrium apparatus equipped with a variable-volume view cell. The solubility of the drug increased as the DME composition in solution and the system pressure increases at a fixed temperature. A lower solubility of the drug was obtained at a higher temperature.

Key words : Supercritical, Phase behavior, Cloud point, Simvastatin, Drug, Dimethyl ether, Carbon dioxide, Microparticle, Recrystallization

* To whom correspondence should be addressed.
E-mail : bcllee@hnu.kr

1. 서 론

의약품의 미세입자화 (micronization) 기술은 에어로졸 제제나 현탁성 액제 또는 주사제, 생체이용률을 높이기 위한 경구용 제제 (정제, 캡셀제) 등을 제조하는데 매우 중요하다. 예를 들면, 에어로졸 제제를 구성하는 입자의 크기가 5 마이크로 이상일 경우에는 흡입 시 폐까지 도달되지 않고 기관지 부위에만 도달되기 때문에 원하는 약효를 발휘하기가 어려운 경우가 많으며, 현탁성 주사제의 경우 입자가 클 경우에는 현탁제의 안정성이 불량하고, 주사 후에 약물의 흡수속도가 느린 단점이 있다. 특히, 난용성 약물 (water-insoluble drugs)의 경우, 그 생체이용률은 약물의 입자 크기와 결정다형 (polymorphism)에 의해 매우 큰 영향을 받는다고 알려져 있다[1-3]. 최근에 개발되는 신약후보물질 중에는 난용성 약물이 큰 비중을 차지하고 있으며, 이러한 난용성 약물을 신약으로 개발하기 위해서는 가용화 (solubilization) 연구와 더불어 난용성 약물의 경우 투여 시 생체이용률 (bioavailability)의 개선, 현탁성 액제나 주사제의 현탁성 및 생체이용률의 개선, 에어로졸 제제로 개발하고자 할 경우 이에 적합한 미세입자 제조 등과 같은 연구가 매우 중요하다.

의약품을 미세입자로 제조하기 위한 기술로는 지금까지는 주로 jet milling 방법을 사용하여 왔으나, 이 방법을 이용한 분쇄기술은 가공과정에서 충격에 의한 결정형상이나 약효의 변질 가능성이 있고 많은 에너지를 소비하는 단점이 있으며, 1~5 마이크로톤의 초미세입자로 제조하거나 나노입자로 제조하기가 거의 불가능하다. 또한, jet milling 방법으로는 점탄성이 있는 고분자 물질을 미세입자로 분쇄하기는 거의 불가능하며, 기존의 모든 분쇄기술을 적용할 경우 분쇄과정 중에 다량의 열이 발생하기 때문에 의약품의 품질에 손상을 줄 우려가 많다. 약물전달 시스템에 많이 사용되는 고분자 소재들과 같이 점탄성이 있는 물질들을 미세입자로 제조하는 기술로는 액체질소를 이용하여 동결시킨 후 분쇄하는 동결파쇄기술과 에멀전을 제조하여 용매증발법이나 용매추출법으로 미세입자를 제조하는 방법[4, 5] 등이 있으나, 동결파쇄법은 10 μm 이하의 미세입자로 분쇄하기가 거의 불가능하며, 용매증발/추출법을 이용할 경우에는 잔류 유기용매가 수백 ppm 이상 존재하므로 인체에 유해한 경우가 많아 큰 문제점으로 대두되고 있다.

최근에는 기존의 미세입자 제조 기술의 문제점을 극복할 수 있으면서 환경친화적인 공정으로 초임계유체 기술을 제약산업 분야에 적용하는 연구가 큰 각광을 받고 있다[6, 7]. 초임계유체 공정을 이용한 생분해성 고분자, 생리활성 물질, 난용성 약물 미세입자의 제조에 관한 많은 연구들이 발표되어 왔다[8-10]. 특히 이산화탄소는 임계온도가 낮기 때문에 (31.1 $^{\circ}\text{C}$) 약물과 같은 열변성 물질에 적용하기에 적합하며, 무독성·불연성이고 가격이 매우 저렴하고 회수하여 다시 사용할 수 있는 등 많은 장점을 가지고 있기 때문에 의약품질에 적용하기에 매우 이상적이다. 초임계유체를 이용하여 난용성 약물의 초미세입자를 제조하는 방법은 고밀도 이산화탄소와 같은 초임계유체의 용해력을 급격하게 변화시켜 초임계유체에 용해되어 있

는 약물의 과포화도 (supersaturation)와 핵생성 (nucleation) 속도를 조절함으로써 다양한 형태와 크기를 갖는 미세입자를 제조하는 것이다[11, 12]. 이 방법에는 초임계유체를 역용매 (anti-solvent)로 사용하여 재결정시키는 초임계 역용매법 (Supercritical Anti-Solvent: SAS)[13-16]과 초임계유체에 약물을 용해시켜 급속히 팽창시킴으로서 약물의 미세입자를 제조하는 급속팽창법 (Rapid Expansion of Supercritical Solution: RESS)[17, 18]이 있다.

본 연구에서는 난용성 약물로서 제 3세대 고지혈증 치료제인 simvastatin 약물을 대상으로 SAS 방법을 사용하여 미세입자를 제조하는데 필요한 기초 데이터인 상거동 측정 실험을 수행하였다. Simvastatin 약물은 *aspergillus terreus*라고 불리는 발효 생성물로부터 유도 합성되는 약물로서 혈중 LDL-cholesterol, triglyceride, apolipoprotein B의 함량을 줄여 주고 HDL-cholesterol 함량을 증가시켜주는 기능을 한다. Simvastatin 약물은 순백색의 비흡수성 결정형 분말로서 물에 용해되지 않으며 디클로로메탄, 클로로포름, 메탄올, 에탄올 등에 매우 잘 녹는 성질을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. SAS 방법을 사용하여 난용성 약물 미세입자를 제조하는 경우, 난용성 약물은 용매에는 잘 용해되어야 하지만 역용매에는 전혀 용해되지 말아야 한다. 또한 역용매와 용매 간에는 매우 우수한 혼화성이 있어야 한다.

본 연구에서는 simvastatin 약물에 대하여 용매로 디메틸에테르 (dimethyl ether, DME)를 사용하였으며 역용매로 이산화탄소를 사용하였다. 본 연구의 예비실험을 통하여 simvastatin 약물은 약 800 bar까지의 높은 압력에서도 이산화탄소에 전혀 용해되지 않았으며, 반면에 디메틸에테르에는 완전히 용해되는 것을 확인하였다. 또한 초임계 상태의 이산화탄소와 디메틸에테르는 단일상으로 완전히 혼합되는 것을 확인하였다. 결국 디메틸에테르는 simvastatin 약물에 대하여 우수한 용매이며, 반면에 고압의 이산화탄소는 동일한 약물에 대하여 우수한 역용매 역할을 한다고 볼 수 있다.

본 연구에서는 초임계 역용매 재결정 공정 조건을 설정하기 위해 필수적으로 요구되는 기초 상평형 연구를 수행하여 용매로 사용되는 디메틸에테르와 역용매로 사용되는 초임계이산화

Table 1. Physicochemical characteristics of simvastatin

CAS registry number	79902-63-9
Synonym	{1S-(1 α , 3 α , 7 β , 8 β)(2S*, 4S*), 8 α)}-2, 2-dimethylbutanoic acid 1,2,3,7,8, 8 α -hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl) ethyl]-1-naphthalenyl ester
Chemical formula	C ₂₅ H ₃₈ O ₅
Molecular weight	418.57
Melting point	135 ~ 138 $^{\circ}\text{C}$
Water solubility	0.765 mg/L @ 25 $^{\circ}\text{C}$ (estimated value)

탄소의 혼합물에서의 simvastatin의 상거동을 관찰하였다. 가변부피 투시 셀 (variable-volume view cell)이 장착된 고압 상평형측정 장치를 사용하여 여러 가지 온도와 혼합물 조성에서 약물 + 디메틸에테르 + 이산화탄소의 3성분 혼합물에 대하여 단일상과 이중상의 상경계, 즉 cloud point를 측정하였다.

2. 실험

2.1. 시약

본 연구에서 사용한 simvastatin 약물은 (주)경보약품 (충남 아산시 소재)으로부터 제공받았으며 순도는 99.8 %이다. Simvastatin 약물에 대한 일반적인 화학정보와 물성은 Table 1에 나타내었으며, 화학 구조는 Figure 1에 나타내었다. 디메틸에테르 (순도 99 + %)와 이산화탄소 (순도 99.99 %)는 각각 Aldrich Chemical사와 명신종합가스 (경남 양산시 소재)로부터 구입하였다. 약물과 시약 및 가스는 더 이상의 정제 없이 그대로 사용하였다.

2.2. 실험 장치 및 방법

초임계 역용매 재결정 방법을 사용하여 simvastatin 약물 미세입자를 제조하기 위한 공정조건을 확립하기 위한 기초 상거동 데이터를 제공하기 위하여, 디메틸에테르과 초임제이산화탄소의 혼합물에서의 simvastatin 약물의 용해도를 온도, 압력,

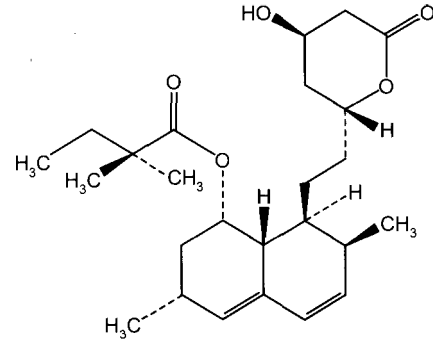


Figure 1. Chemical structure of the simvastatin drug studied in this work.

약물의 함량, 혼합용매의 조성을 변화시키면서 정량적으로 관찰하였다. 이를 위하여 가변부피 투시 셀이 장착된 고압 상평형 실험장치를 사용하였다. 본 실험 장치와 실험 방법에 대한 상세한 묘사는 본 연구실에서 발표한 다른 논문에도 설명되어 있다 [19-23]. 이 장치 중 가장 핵심적인 부분인 가변부피 투시 셀은 내경 16 mm와 외경 70 mm의 크기와 약 31 cm³의 내부 부피를 가진 실린더 모양의 고압용기이다. 셀의 부피를 변화시키기 위하여 셀 안에 피스톤을 설치하였으며, pressure generator (High Pressure Equipment Co. model 50-6-15)는 물을 압

Table 2. Experimental data of cloud points of simvastatin(1) in DME(2) + CO₂(3)

Amount of drug loaded, m_1 (g)	$x_1^a \times 10^3$	x_2^b	Cloud point pressure, P (MPa)			
			303.25 K	313.25 K	323.25 K	333.25 K
0.050	0.5014	0.2787	5.9	8.0	10.5	13.3
	0.4605	0.3429	5.1	7.1	9.1	11.6
	0.4307	0.3826	bubble ^c	6.1	7.7	9.9
	0.4048	0.4210	bubble	5.0	6.3	8.2
	0.3777	0.4578	bubble	bubble	4.9	6.4
0.075	0.7333	0.2754	8.2	10.0	12.5	15.3
	0.6870	0.3422	7.4	9.0	11.2	13.7
	0.6327	0.3905	6.6	8.0	9.8	12.1
	0.5847	0.4352	5.7	7.0	8.4	10.3
	0.5518	0.4670	4.8	5.9	7.0	8.4
0.100	0.9857	0.2690	10.2	12.6	15.4	18.5
	0.9091	0.3350	9.4	11.6	14.1	16.8
	0.8316	0.3931	8.6	10.6	12.8	15.1
	0.7912	0.4312	7.7	9.6	11.4	13.4
	0.7383	0.4663	6.8	8.6	10.0	11.7
0.125	1.1670	0.2910	12.3	15.5	18.8	22.0
	1.1103	0.3329	11.5	14.5	17.5	20.6
	1.0406	0.3968	10.7	13.5	16.2	18.6
	0.9653	0.4326	9.8	12.4	14.9	17.1
	0.9112	0.4704	8.9	11.3	13.5	15.3

^aSolubility of drug in DME + CO₂, $x_1 = (\text{mole of drug})/(\text{mole of drug} + \text{mole of DME} + \text{mole of CO}_2)$

^bMole fraction of DME in solution, $x_2 = (\text{mole of DME})/(\text{mole of drug} + \text{mole of DME} + \text{mole of CO}_2)$

^cBubble point behavior observed.

축시켜 피스톤을 이동시킴으로서 셀 내부의 부피를 감소시켜 셀의 압력을 높이거나 낮추는 역할을 한다. 셀의 내부를 관찰할 수 있도록 셀의 한쪽에 사파이어 투시 창을 설치하였고, 압력은 ±0.1 MPa의 정밀도를 가진 정밀 압력계 (Dresser Heise model CC-12-G-A-02B)로 측정하였으며, 실험 온도는 셀 내부로 연결한 RTD (Pt-100Ω)로 감지하였다. 셀의 온도는 온도 조절장치가 부착된 강제순환식 오븐을 사용하여 일정하게 유지시켰다. Borescope (Olympus model R080-044-000-50)와 CCD 카메라 (WAT-202B)를 모니터에 연결하여 투시 창을 통해 셀 내부에서 일어나는 상거동을 육안으로 관찰하였으며, 셀 내부의 용액을 혼합시키기 위하여 셀의 아래쪽에 마그네틱 교반기를 설치하였다.

본 연구에서 용해도를 측정하기 위해 사용한 실험방법은 cloud point technique이다. Simvastatin 약물을 정량하여 디메틸에테르 및 이산화탄소와 함께 셀에 주입하고, 셀 내부를 가압하여 용액을 단일상의 균질 용액으로 완전히 용해시킨 후, 다시

압력을 서서히 내려주면서 단일상으로부터 이중상으로의 상분리가 일어나는 경계, 즉 cloud point라고 하는 압력 조건을 찾는 방법으로서 이렇게 찾은 cloud point가 그 때의 용액의 조성과 온도에서의 약물의 용해도라고 할 수 있다. 셀 내의 용액이 cloud point에 도달하면 용액은 cloudy하게 되며 용액으로부터 약물이 침전하기 시작하여 이중상이 관찰된다. 결국 cloud point 압력은 디메틸에테르와 이산화탄소 혼합용액에서 약물이 완전히 용해되는 압력과 약물이 침전되기 시작하는 압력 사이의 경계이다. 바꾸어 말하면 cloud point는 디메틸에테르와 이산화탄소 혼합용액에서 약물의 용해도에 해당하는 조건이다. 같은 방법으로 온도, 약물의 함량, 디메틸에테르의 조성을 변화시키면서 cloud point 측정 실험을 반복하면 용해도 곡선, 즉 cloud point 곡선을 완성하게 된다.

Cloud point를 측정하는 실험방법을 간략하게 설명하면 다음과 같다. 먼저 원하는 양만큼 simvastatin 약물과 디메틸에테르를 평량하여 셀 안으로 주입한 후, 피스톤을 잠착하여 셀을

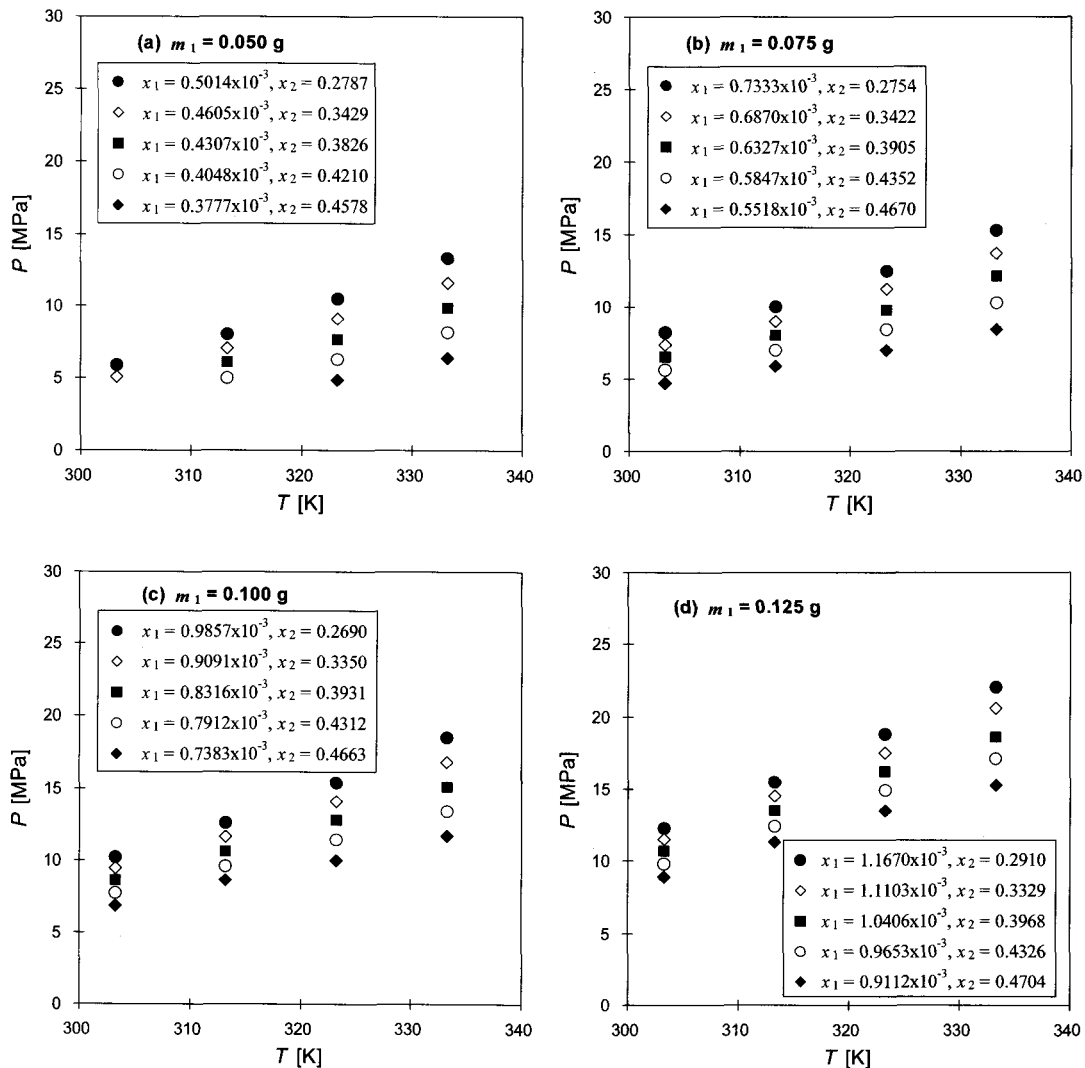


Figure 2. P-T Isopleths of cloud points of simvastatin in mixtures of DME + CO₂ at different amounts of drug loaded (component 1: simvastatin, component 2: DME, component 3: CO₂).

오븐 안에 설치한다. 주입된 약물과 디메틸에테르의 질량은 ± 0.1 mg까지 측정할 수 있는 정밀 저울 (AND model HM-300)을 사용하여 측정한다. 다음으로 고압용 샘플 실린더를 사용하여 이산화탄소를 셀 안으로 주입한다. 정밀 저울을 사용하여 주입하기 전과 후의 이산화탄소 샘플 실린더의 무게를 측정하면 주입된 이산화탄소의 질량이 결정된다. 셀 안에 있는 용액을 교반시키면서 가압하며, 동시에 용액의 온도를 원하는 온도까지 맞추어준다. 압력이 증가함에 따라 약물이 디메틸에테르 + 이산화탄소 혼합용매에 용해되어 결국 단일상이 된다. 온도가 일정하게 유지되고 용액이 단일상으로 유지되면 압력을 서서히 낮추어 용액이 cloudy하게 되는 압력을 측정한다. 한 온도에서 cloud point를 측정한 후, 온도를 바꾸어 같은 방법으로 cloud point 압력을 측정하면 주어진 약물조성과 디메틸에테르 조성에 대하여 P - T cloud point 곡선을 완성하게 된다.

3. 결과 및 고찰

디메틸에테르와 이산화탄소의 혼합용매에서 simvastatin 약물의 용해도를 온도, 압력 및 디메틸에테르 조성의 함수로 측정하였다. 원하는 양의 simvastatin 약물을 평량하여 셀 안으로 넣고 simvastatin + 디메틸에테르 + 이산화탄소 3성분계에 대한 cloud point 압력을 여러 가지 온도와 디메틸에테르 조성에서 측정하였으며, 그 실험 결과를 Table 2에 나타내었다. 디메틸에테르와 이산화탄소의 혼합 용매에서 약물의 용해도를 결정하기 위하여 셀 안으로 도입된 약물의 양은 0.050 g부터 0.125 g까지 임의로 변화시켰다. 또한 혼합 용매에서 디메틸에테르의 조성은 0.28부터 0.46까지 변화시켰다. 디메틸에테르 (성분 2)와 이산화탄소 (성분 3) 혼합 용매에서의 simvastatin 약물 (성분 1)의 용해도 (x_1)는 전체 성분의 몰 수 중 도입된 약물의 몰 수로 정의하였다.

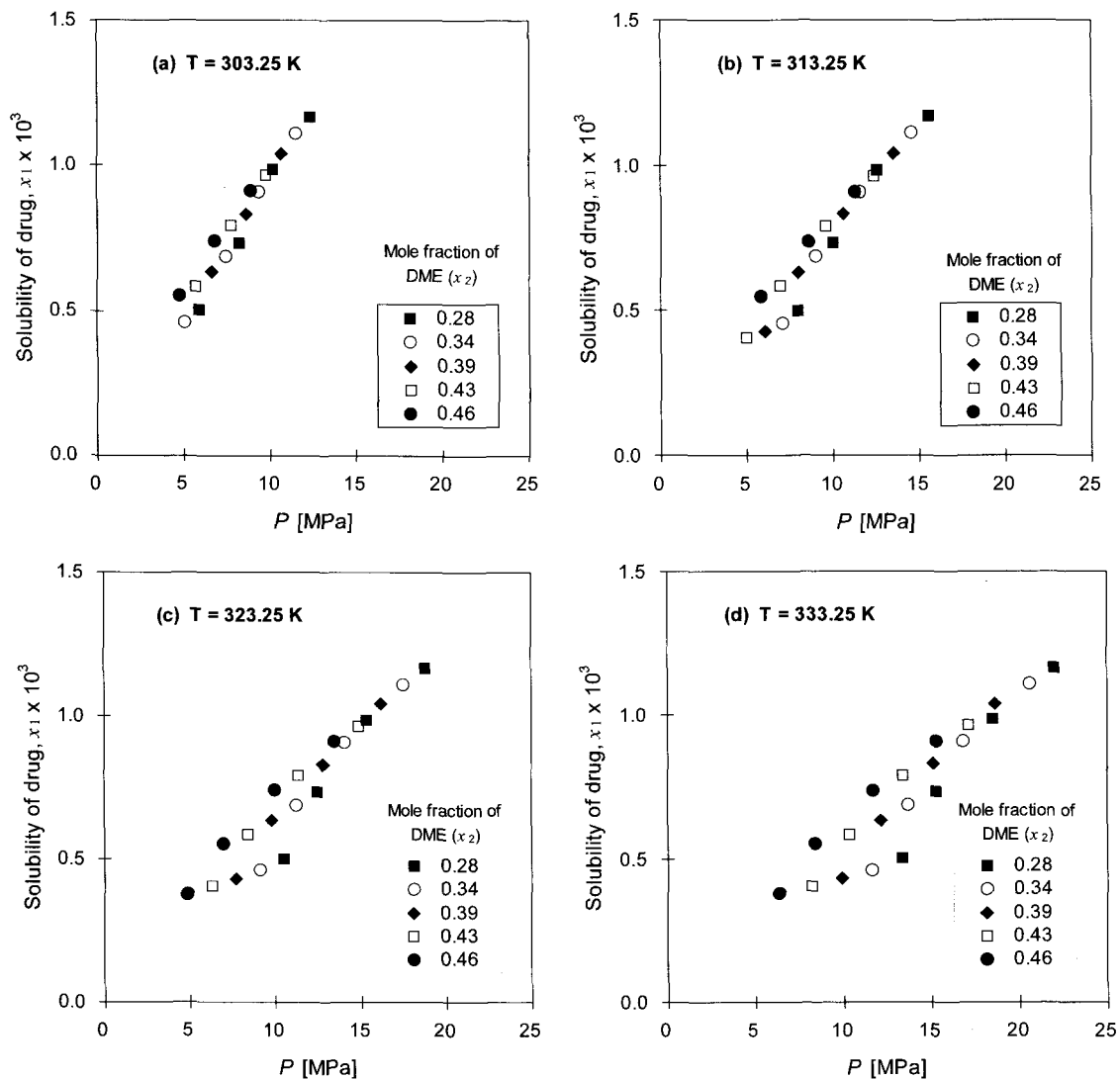


Figure 3. Solubility of simvastatin in mixtures of DME + CO₂ as a function of pressure and DME composition at different temperatures (component 1: simvastatin, component 2: DME, component 3: CO₂).

Figure 2는 서로 다른 약물의 양에 대하여 디메틸에테르와 이산화탄소 혼합 용매에서 simvastatin 약물의 cloud point의 변화를 $P-T$ 등치선(isopleth)으로 보여준 것이다. 이 그림에서 cloud point 위의 영역은 단일상 영역이며, cloud point 아래의 영역은 이중상의 영역이다. 다르게 표현하면, cloud point는 디메틸에테르와 이산화탄소의 혼합 용매에서 simvastatin 약물 (용질)이 완전히 용해되는지 부분적으로 용해되는지를 보여주는 상 경계에 해당하는 상태이다. 그러므로 cloud point에서 용질인 약물의 조성은 그 때의 온도와 압력에서 디메틸에테르와 이산화탄소 혼합 용매에서의 용해도라고 볼 수 있다. Figure 2에 나타나 있듯이 cloud point 압력은 온도가 증가함에 따라 증가하였다. 이는 전형적인 하한임계용액온도 (lower critical solution temperature : LCST)의 상거동을 보여주는 것이다. 다시 말해, 온도가 증가함에 따라 이중상의 용액으로부터 단일상의 용액을 얻기 위해서는 더 높은 압력이 요구된다는 것이다. 주어진 온도에서 혼합용매 중 디메틸에테르의 조성이 증가함에 따라 그리고 약물의 조성이 감소함에 따라 cloud point 곡선은 더 낮은 압력 쪽으로 이동하여 약물과 혼합용매가 완전히 혼합되는 단일상의 영역이 넓어졌다. 비극성의 이산화탄소는 극성을 띠는 simvastatin 약물을 용해시키는 우수한 용매가 아니며, 반면에 극성의 디메틸에테르는 simvastatin 약물에 대하여 매우 우수한 용매이다. 그러므로 이산화탄소에 디메틸에테르를 첨가하면 혼합용매의 극성이 증가하여 결국 simvastatin 약물을 용해시키는 능력이 증가하게 된다고 볼 수 있다. 결국 simvastatin 약물에 대하여 디메틸에테르는 용매로 이산화탄소는 역용매로 작용한다는 것을 확인하였다.

Figure 3은 네 가지 서로 다른 온도에서 압력과 디메틸에테르의 조성 (x_2)의 함수로 simvastatin의 용해도 (x_1)를 도식적으로 보여준 것이다. 약물의 용해도는 정해진 온도와 디메틸에테르의 조성에서 시스템 압력이 증가함에 따라 증가하였다. 또한 주어진 압력과 온도에서 약물의 용해도는 디메틸에테르의 조성이 증가함에 따라 증가하였다. 같은 디메틸에테르의 조성 과 압력에서 비교할 때, 온도가 높을수록 용해도는 떨어졌다. 본 연구에서 얻은 상거동 데이터는 simvastatin/디메틸에테르/이산화탄소 3성분계에 대하여 단일상 영역과 이중상 영역의 경계를 제공하기 때문에, 디메틸에테르를 용매로 사용하고 이산화탄소를 역용매로 사용하는 초임계 역용매 재결정 공정으로 simvastatin 약물 미세입자를 제조할 때, 운전 조건을 설정하기 위해 유용하게 활용될 수 있다.

4. 결 론

디메틸에테르와 초임계이산화탄소 혼합 용매에서 난용성 약물인 simvastatin의 용해도를 3성분계 혼합물의 cloud point를 측정함으로써 온도, 압력, 혼합 용매의 조성의 함수로 연구하였다. 본 연구에서 다룬 3성분계 혼합물은 전형적인 LCST의 상거동 형태를 보여주었다. 즉 온도가 증가함에 따라 용액을 단일상으로 유지하기 위해 필요한 압력은 증가하였다. 주어진 온도에서 약물의 용해도는 압력과 디메틸에테르의 조성이

증가함에 따라 증가하였다. 본 연구에서 제시한 상거동 데이터는 디메틸에테르를 용매로 사용하고 이산화탄소를 역용매로 사용하여 simvastatin 미세입자를 제조하는 초임계 역용매 재결정 공정에 대한 운전 조건을 설정하는데 활용될 수 있다.

감 사

본 연구는 한남대학교 2007학년도 교비학술연구비의 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Donsi, G. and Reverchon, E., "Micronization by Means of Supercritical Fluids: Possibility of Application to Pharmaceutical Field," *Pharm. Acta Helv.*, **66**, 170-173 (1991).
2. Kerc, J., Srcic, S., Knez, Z., and Sencar-Bozic, P., "Micronization of Drugs Using Supercritical Carbon Dioxide," *Int. J. Pharm.*, **182**, 33-39 (1999).
3. Sencar-Bozic, P., Srcic, S., Knez, Z., and Kerc, J., "Improvement of Nifedipine Dissolution Characteristics Using Supercritical CO₂," *Int. J. Pharm.*, **148**, 123-130 (1997).
4. Kwak, S.-H., Hwang, S.-J., and Lee, B.-C., "Preparation and Evaluation of Bupivacaine Microspheres by a Solvent Evaporation Method," *Yakhak Hoeji (J. Pharm. Soc. Korea)*, **44**, 511-520 (2000).
5. Kwak, S.-H., Lee, S., Woo, J. S., Lee, B.-C., and Hwang, S.-J., "Preparation and Evaluation of Bupivacaine Microspheres by a Solvent Evaporation Method (II)," *Yakhak Hoeji (J. Pharm. Soc. Korea)*, **45**, 623-633 (2001).
6. Fages, J., Lochard, H., Letourneau, J.-J., Saucieu, M., and Rodier, E., "Particle Generation for Pharmaceutical Applications Using Supercritical Fluid Technology," *Powder Technol.*, **141**, 219-226 (2004).
7. Ginty, P. J., Whitaker, M. J., Shakesheff, K. M., and Howdle, S. M., "Drug Delivery Goes Supercritical," *Materials Today*, **8**, Supplement 1, 42-48 (2005).
8. Duarte, A. R. C., Costa, M. S., Simplicio, A. L., Cardoso, M. M., Duarte, C. M. M., "Preparation of Controlled Release Microspheres Using Supercritical Fluid Technology for Delivery of Anti-inflammatory Drugs," *Int. J. Pharm.*, **308**, 168-174 (2006).
9. Reverchon, E. and Adami, R., "Nanomaterials and Supercritical Fluids," *J. Supercrit. Fluids*, **37**, 1-22 (2006).
10. Yeo, S.-D. and Kiran, E., "Formation of Polymer Particles with Supercritical Fluids: A Review," *J. Supercrit. Fluids*, **34**, 287-308 (2005).
11. Perrut, M., Jung, J., and Leboeuf, F., "Enhancement of Dissolution Rate of Poorly-Soluble Active Ingredients by Supercritical Fluid Processes. Part I: Micronization of Neat

- Particles," *Int. J. Pharm.*, **288**, 3-10 (2005).
12. Rodier, E., Lochard, H., Saucéau, M., Letourneau, J.-J., Freiss, B., and Fages, J., "A Three Step Supercritical Process to Improve the Dissolution Rate of Eflucimibe," *Eur. J. Pharm. Sci.*, **26**, 184-193 (2005).
 13. Song, K.-H., Lee, C.-H., Lim, J. S. and Lee, Y.-W., "Preparation of L-PLA Submicron Particles by a Continuous Supercritical Antisolvent Precipitation Process," *Korean J. Chem. Eng.*, **19**, 139-145 (2002).
 14. Won, D.-H., Kim, M.-S., Lee, S., Park, J.-S., Hwang, S.-J., "Improved Physicochemical Characteristics of Felodipine Solid Dispersion Particles by Supercritical Anti-solvent Precipitation Process," *Int. J. Pharm.*, **301**, 199-208 (2005).
 15. Lee, S., Kim, M.-S., Kim, J. S., Park, H. J., Woo, J. S., Lee, B.-C., and Hwang, S.-J., "Controlled Delivery of a Hydrophilic Drug from a Biodegradable Microsphere System by Supercritical Anti-Solvent Precipitation Technique," *J. Microencapsul.*, **23**, 741-749 (2006).
 16. Miguel, F., Martin, A., Gamse, T., Cocero, M. J., "Supercritical Anti-solvent Precipitation of Lycopene: Effect of the Operating Parameters," *J. Supercrit. Fluids*, **36**, 225-235 (2006).
 17. Huang, Z., Sun, G.-B., Chiew, Y. C., Kawi, S., "Formation of Ultrafine Aspirin Particles Through Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)," *Powder Technol.*, **160**, 127 - 134 (2005).
 18. Thakur, R., and Gupta, R. B., "Formation of Phenytoin Nanoparticles Using Rapid Expansion of Supercritical Solution with Solid Cosolvent (RESS-SC) Process," *Int. J. Pharm.*, **308**, 308, 190 - 199 (2006).
 19. Lee, J. M., Lee, B.-C., Hwang, S.-J., "Phase Behavior of Poly(L-lactide) in Supercritical Mixtures of Carbon Dioxide and Chlorodifluoromethane," *J. Chem. Eng. Data*, **45**, 1162-1166 (2000).
 20. Lee, B.-C. and Kuk, Y.-M., "Phase Behavior of Poly (L-lactide) in Supercritical Mixtures of Dichloromethane and Carbon Dioxide," *J. Chem. Eng. Data*, **47**, 367-370 (2002).
 21. Oh, D.-J., Lee, B.-C., and Hwang, S.-J., "Phase Behavior of Water-insoluble Simvastatin Drug in Supercritical Mixtures of Chlorodifluoromethane and Carbon Dioxide," *Korean J. Chem. Eng.*, **23**, 1009-1015 (2006).
 22. Oh, D.-J., Lee, B.-C., and Hwang, S.-J., "Solubility of Simvastatin and Lovastatin in Mixtures of Dichloromethane and Supercritical Carbon Dioxide," *J. Chem. Eng. Data*, **52**, 1273-1279 (2007).
 23. Oh, D.-J. and Lee, B.-C., "Phase Behavior of Simvastatin Drug in Mixtures of Dichloromethane and Supercritical Carbon Dioxide and Microparticle Formation of Simvastatin Drug Using Supercritical Anti-Solvent Process," *Clean Technol.*, **13**, 34-45 (2007).