

## 디클로로메탄과 초임계 이산화탄소의 혼합용매에서 Simvastatin 약물의 상거동과 초임계 역용매 공정을 이용한 Simvastatin 약물 미세입자의 제조

오동준, 이병철\*

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

(2007년 1월 31일 접수; 2007년 3월 5일 채택)

### Phase Behavior of Simvastatin Drug in Mixtures of Dichloromethane and Supercritical Carbon Dioxide and Microparticle Formation of Simvastatin Drug Using Supercritical Anti-Solvent Process

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 January 31, 2007; Revision accepted March 5, 2007)

#### 요 약

고지혈증 치료제로 잘 알려져 있는 난용성 약물인 심바스타틴(simvastatin)을 대상으로 디클로로메탄을 용매로 사용하고 초임계 이산화탄소를 역용매로 사용하는 초임계 역용매 재결정법에 의해 약물 미세입자를 제조할 때, 운전 조건을 설정하는데 활용될 수 있는 가이드 라인을 제공하기 위하여 simvastatin/디클로로메탄/초임계 이산화탄소 3성분계 혼합물의 상거동을 연구하였다. 가변부피 투시 셀이 장착된 고압 상평형 장치를 사용하여 여러 가지 조건에서 3성분계 혼합물의 구름점(cloud point)을 측정함으로써 디클로로메탄과 초임계 이산화탄소의 혼합용매에서 simvastatin의 용해도를 온도, 압력, 용매 조성의 함수로 결정하였다. 주어진 온도에서 Simvastatin 약물의 용해도는 디클로로메탄의 조성과 압력이 증가할수록 온도가 감소할수록 증가하였다. 상거동 데이터를 바탕으로 교반기가 설치된 실린더 모양의 고압 용기에서 초임계 역용매 재결정 공정을 이용하여 simvastatin 약물을 미세입자로 제조하는 연구를 수행하였다. 운전 조건인 압력 (8~12 MPa), 온도 (303.15 K, 313.15 K), 이산화탄소 공급 속도, 교반 속도 (최대 3,000 rpm)를 변화시키면서 simvastatin 미세입자를 제조함으로써 재결정되는 약물 입자의 크기와 모양에 미치는 공정 변수들의 영향을 관찰하였다.

**주제어** : 초임계이산화탄소, 상거동, 구름점, 미세입자, 재결정, 심바스타틴, 약물, 디클로로메탄

**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 dichloromethane 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 dichloromethane as a solvent and carbon dioxide as an anti-solvent. The solubilities of simvastatin in the mixtures of dichloromethane 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 dichloromethane composition in solution and the system pressure increases at a fixed temperature. A lower solubility of the drug was obtained at a higher temperature. The second half of this

\* To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: bclee@hannam.ac.kr

work is focused on the particle formation of the simvastatin drug by a supercritical anti-solvent recrystallization process in a cylindrical high-pressure vessel equipped with an impeller. Microparticles of the simvastatin drug were prepared as functions of pressure (8 MPa to 12 MPa), temperature (303.15 K, 313.15 K), feed flow rate of carbon dioxide, and stirring speed (up to 3000 rpm), in order to observe the effect of those process parameters on the size and shape of the drug microparticles recrystallized.

**Key words** : Supercritical carbon dioxide, Phase behavior, Cloud point, Microparticle, Recrystallization, Simvastatin, Drug, Dichloromethane

## 1. 서 론

의약품의 미세입자화 (micronization) 기술은 에어로졸 제제나 현탁성 액제 또는 주사제, 생체이용률을 높이기 위한 경구용 제제 (정제, 캡슐제) 등을 제조하는데 매우 중요하다. 예를 들면, 에어로졸 제제를 구성하는 입자의 크기가 5 마이크론 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 마이크론의 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 마이크론 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 제약

산업 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°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 있는 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 제조하는 실험을 수행하였다. Simvastatin 약물은 *aspergillus terreus*라고 불리는 발효 생성물로부터 유도 합성되는 약물로서 혈중 LDL-cholesterol, triglyceride, apolipoprotein B의 함량을 줄여주고 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 디클로로메탄 (dichloromethane)을 사용하였으며 역용매로 이산화탄소를 사용하였다. 본 연구의 예비실험을 통하여 simvastatin 약물은 약 800 bar까지의 높은 압력에서도 이산화탄소에 전혀 용해되지 않았으며 반면에 디클로로메탄에는 완전히 용해되는 것을 확인하였다. 또한 초임계 상태의 이산화탄소와 디클로로메탄은 단일상으로 완전히 혼합되는 것을 확인하였다. 결국 디클로로메탄은 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 디클로로메탄과 역용매로 사용되는 초임계 이산화탄소의 혼합물에서의 simvastatin의 상거동을 관찰하였다. 가변부피 투시 셀 (variable-volume view cell)이 장착된 고압 상평형 측정 장치를 사용하여 여러 가지 온도와 혼합물 조성에서 약물 + 디클로로메탄 + 이산화탄소의 3성분 혼합물에 대하여 단일상과 이중상의 상경계, 즉 cloud point를 측정하였다. 또한 상거동 연구를 바탕으로 교반기가 설치된 고압 용기를 사용하여 SAS 방법으로 공정 변수들을 변화시키면서 simvastatin 약물 미세입자를 재결정하는 실험을 수행하여 기초 자료를 제시하였다.

## 2. 실험

### 2.1 시약 및 재료

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. 디클로로메탄과 이산화탄소는 각각 Aldrich Chemical사와 명신

종합가스 (경남 양산시 소재)로부터 구입하였으며 순도는 모두 99.99 mass %이다. 약물과 시약 및 가스는 더 이상의 정제 없이 그대로 사용하였다.

### 2.2. 상거동 실험 장치 및 방법

초임계 역용매 재결정 방법을 사용하여 simvastatin 약물 미세입자를 제조하기 위한 공정조건을 확립하기 위한 기초 상거동 데이터를 제공하기 위하여, 디클로로메탄과 초임계 이산화탄소의 혼합물에서의 simvastatin 약물의 용해도를 온도, 압력, 약물의 함량, 혼합용매의 조성을 변화시키면서 정량적으로 관찰하였다. 이를 위하여 가변부피 투시 셀이 장착된 고압 상평형 실험장치를 사용하였으며, 장치의 개략도를 Figure 2에 나타내었다. 본 실험 장치와 실험 방법에 대한 상세한 묘사는 본 연구실에서 발표한 다른 논문에도 설명되어 있다 [19-22]. 이 장치 중 가장 핵심적인 부분인 가변부피 투시 셀은 내경 16mm와 외경 70mm의 크기와 약 31 cm<sup>3</sup>의 내부부피를 가진 실린더 모양의 고압용기이다. 셀의 부피를 변화시키기 위하여 셀 안에 피스톤을 설치하였으며, pressure generator (High Pressure Equipment Co. model 50-6-15)는 물을 압축시켜 피스톤을 이동시킴으로써 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-100Q)로 감지하였다. 셀의 온도는 온도 조절 장치가 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 디클로로메탄 및 이산화탄소와 함께 셀에 주입하고, 셀 내부를 가압하여 용액을 단일상의 균질 용액으로 완전히 용해시킨 후, 다시 압력을 서서히 내려주면서 단일상으로부터 이중상으로의 상 분리가 일어나는 경계, 즉 cloud point라고 하는 압력 조건을 찾는 방법으로서 이렇게 찾은 cloud point가 그때의 용액의 조성과 온도에서의 약물의 용해도라고 할 수 있다. 셀 내의 용액이 cloud point에 도달하면 용액은 cloudy하게 되며 용액으로부터 약물이 침전하기 시작하여 이중상이 관찰된다. Figure 3의 사진 (a), (b), (c)는 고정된 온도와 용액의 조성에서 cloud point 압력을 측정하는 과정을 사진으로 나타낸 것으로서, 사진 (a)는 cloud point 압력보다 높은 압력에서의 단일상을 나타낸 것으로서 가운데의 피스톤, magnetic bar가 선명하게 보인다. 사진 (b)는 cloud point에 도달하기 직전의 상태로 용액이 점점 흐려지는 것을 관찰할 수 있으며, 사진 (c)와 같이 cloud point에 도달하면 완전히 구름에 둘러싸인 것처럼 뿌옇게 변해 magnetic bar를 전혀

Table 1. Physicochemical characteristics of simvastatin

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

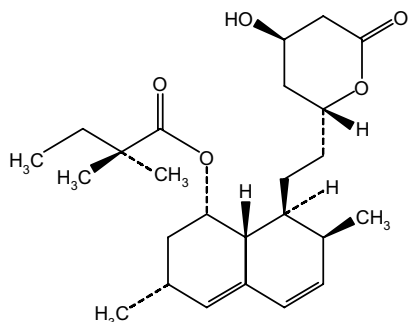
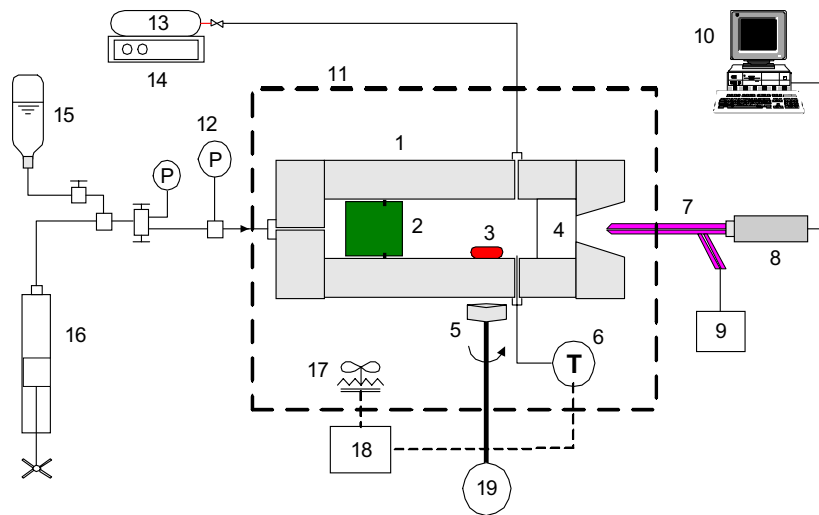
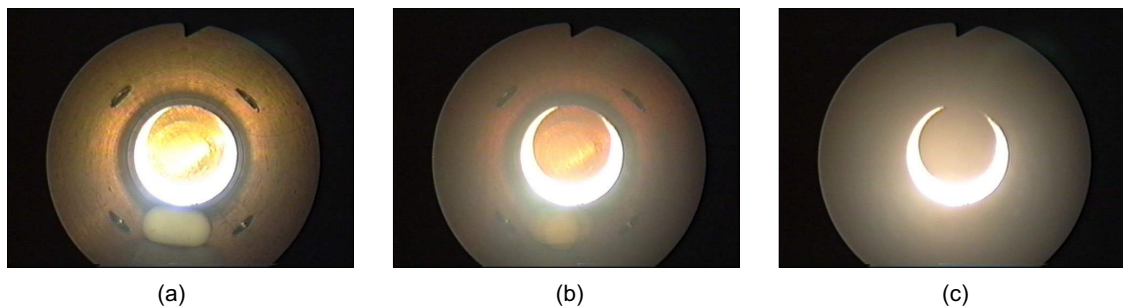


Figure 1. Chemical structure of the simvastatin drug studied in this work.



**Figure 2.** A schematic diagram of the experimental apparatus of measuring the phase behavior: 1 variable-volume view cell; 2 piston; 3 spin bar; 4 sapphire window; 5 magnetic stirrer; 6 temperature indicator; 7 borescope; 8 CCD camera; 9 light source; 10 monitor; 11 air bath; 12 pressure transmitter and indicator; 13 CO<sub>2</sub> sample cylinder; 14 balance; 15 water; 16 pressure generator; 17 heater and fan; 18 temperature controller; 19 motor.

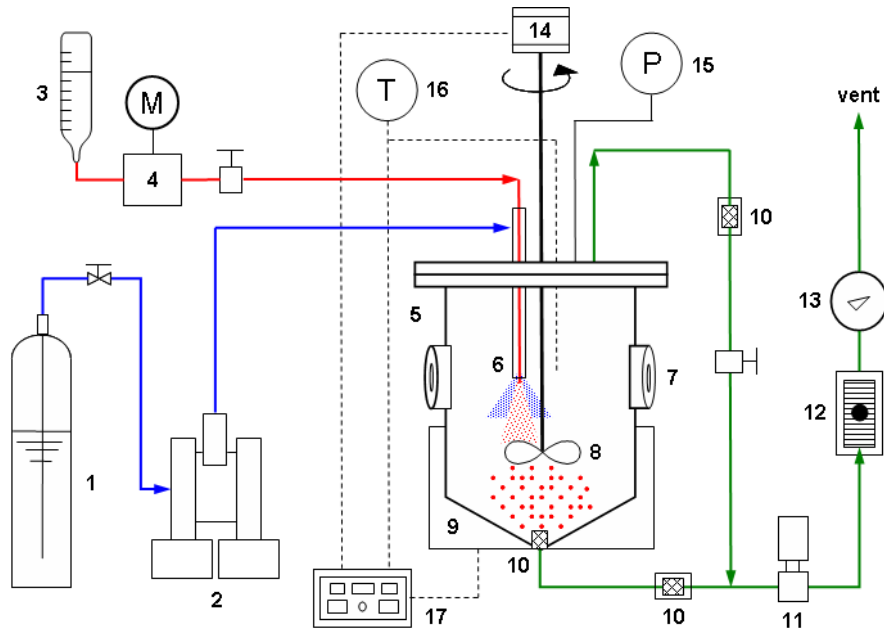


**Figure 3.** Photographs showing the change of phase behavior around the cloud point pressure: (a) single phase solution; (b) solution right before the cloud point; (c) solution at the cloud point.

관찰할 수 없게 된다. 이 때의 압력을 cloud point 압력으로 정의한다. 결국 cloud point 압력은 디클로로메탄과 이산화탄소 혼합용액에서 약물이 완전히 용해되는 압력과 약물이 침전되기 시작하는 압력 사이의 경계이며, 바꾸어 말하면 cloud point는 디클로로메탄과 이산화탄소 혼합용액에서 약물의 용해도에 해당하는 조건이다. 같은 방법으로 온도, 약물의 함량, 디클로로메탄의 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 디클로로메탄을 평량하여 셀 안으로 주입한 후, 피스톤을 장착하여 셀을 오븐 안으로 설치한다. 주입된 약물과 디클로로메탄의 질량은  $\pm 0.1$  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 디클로로메탄 + 이산화탄소 혼합용매에 용해되어 결국 단일상이 된다. 온도가 일정하게 유지되고 용액이 단일상으로 유지되면 압력을 서서히 낮추어 용액이 cloudy하게 되는 압력을 측정한다. 한 온도에서 cloud point를 측정 후, 온도를 바꾸어 같은 방법으로 cloud point 압력을 측정하면 주어진 약물조성과 디클로로메탄 조성에 대하여  $P-T$  cloud point 곡선을 완성하게 된다.



**Figure 4. A schematic diagram of the experimental apparatus of SAS recrystallization: 1 CO<sub>2</sub> cylinder; 2 ISCO pump; 3 simvastatin + dichloromethane solution; 4 metering pump; 5 recrystallizer; 6 nozzle; 7 window; 8 impeller; 9 heater; 10 filter; 11 back pressure regulator; 12 rotameter; 13 flow meter; 14 magnetic drive; 15 pressure gauge; 16 RTD; 17 temperature and rpm controller.**

### 2.3. 미세입자 제조 실험 장치 및 방법

초임계 역용매 재결정법을 이용하여 simvastatin 약물을 재결정시켜 미세입자로 제조하기 위한 실험 장치를 Figure 4에 나타내었다. 이 장치 중에서 가장 핵심이 되는 부분은 재결정기 (recrystallizer)로서 약물 용액과 고압의 이산화탄소를 분사하는 노즐과 고압용 magnetic drive로 구동되는 교반기 (최대 3,000 rpm)가 내부에 설치되어 있고 압력계와 온도계가 연결되어 있는 실린더 모양의 고압 용기이다. 재결정기의 부피는 약 250 mL이며, 내부를 관찰할 수 있도록 전후에 투시창이 부착되어 있고, 재결정기의 상부와 하부에 배출구가 설치되어 있으며, 각각의 배출구에는 필터 (0.5  $\mu$ m)가 설치되어 있다. 재결정기의 상부 주입부에 설치되어 있는 노즐은 약물 용액과 이산화탄소를 동시에 분사시킬 수 있도록 (co-current injection) 이중관 형태의 구조로 되어 있으며, 내부관 (1/16" O.D.  $\times$  0.03" I.D.)을 통하여 약물 용액이 분사되고 외부관 (1/4" O.D. standard stainless steel tubing)을 통해 고압 상태의 이산화탄소가 분사된다. 압력은 재결정기의 상부에 부착되어 있는 piezoresistive pressure transmitter (Keller Druckmesstechnik, type PA-21R, 최대 압력 600 bar)를 사용하여 측정하였다. 재결정기의 온도는 용기 내부로 삽입되어 있는 RTD에 의해 감지되며 재결정기의 하부에 설치되어 있는 전기 히터에 의해 가열된다. 초임계 재결정 실험 장치는

재결정기 외에도 액체상태의 이산화탄소를 재결정기로 정량적으로 주입하고 원하는 압력까지 가압할 수 있는 syringe-type 고압 펌프 (ISCO model 260D), 약물이 용해된 용액을 주입하기 위한 장치, 재결정기의 압력을 일정하게 유지시켜 주는 back pressure regulator (Tescom model 26-1722-24), 그리고 이산화탄소의 유량을 측정할 수 있는 장치 등으로 구성되어 있다.

초임계 재결정 실험 장치를 사용하여 simvastatin 약물 미세입자를 제조하는 실험 방법을 간략하게 기술하면 다음과 같다. 먼저 ISCO 펌프를 작동시켜 액체 이산화탄소를 재결정기로 연속 주입시키면서 back pressure regulator를 조정하여 재결정기의 압력을 원하는 압력으로 맞추어 준다. 재결정기로 공급되는 이산화탄소의 유량과 재결정기의 압력 및 온도, 교반기의 속도가 일정하게 유지되는 정상 상태에 도달하면 디클로로메탄에 용해된 simvastatin 약물 용액을 일정한 유속으로 재결정기로 주입시켜 노즐을 통해 분사시킨다. 약물 용액은 노즐을 통하여 초임계 상태의 이산화탄소 역용매 상으로 분사된 직후, 용매는 이산화탄소와 혼합되어 추출되고 약물은 과포화 상태가 되어 미세입자로 재결정된다. 이렇게 생성된 미세입자는 재결정기 하부에 위치한 필터에서 수거된다. 원하는 실험 시간 동안 용액을 분사시켜 충분한 양의 미세입자를 얻은 후, 용액의 주입을 중단하고 재결정기의 압력을 실험 압력으로 계속 유지시키면서 충분한 시간 동안 이산

화탄소만을 계속 흘려보내 약물 입자에 잔존할 수 있는 용매를 제거해 준다. 실험 종료 후 재결정기의 압력을 상압으로 내려주고 재결정기를 해체하여 약물 입자를 포집한 후 입자의 크기와 형태 등을 분석한다.

#### 2.4. 미세입자의 분석 방법

제조된 약물 입자를 평가하기 위하여 scanning electron microscopy (SEM) (Hitachi model S-3000N)를 사용하여 입자의 크기 및 형태를 정성적으로 관찰하였으며, particle size analyzer (Microtrac model X-100)를 사용하여 입자의 평균크기 및 크기 분포를 정량적으로 측정하였다. 입자 크기 분석을 위하여 샘플을 물에 분산시킨 후 균일 분산을 만들기 위해 30초 동안 sonication시켰다. 재결정 전후의 입자의 결정도를 비교하기 위하여 powder X-ray diffraction (PXRD) 패턴을 X-ray diffractometer (Rigaku Denki 사의 model Miniflex)로 분석하였다. FT-IR 스펙트럼은 4,000~400 cm<sup>-1</sup>의 파장 범위에서 KBr disk 방법을 사용하여 FT-IR spectrophotometer (Nicolet 사의 Magna-IR 760)로 분석하였으며, differential scanning calorimetry (DSC) 분석은 TA Instrument 사의 DSC model DAC 2010으로 분석하였다.

### 3. 결과 및 고찰

#### 3.1. Simvastatin/디클로로메탄/초임계 이산화탄소 계의 상평형

디클로로메탄과 이산화탄소의 혼합용매에서 simvastatin 약물의 용해도를 온도, 압력 및 디클로로메탄 조성의 함수로 측정하였다. 원하는 양의 simvastatin 약물을 평량하여 셀 안으로 넣고 simvastatin + 디클로로메탄 + 이산화탄소 3성분계에 대한 cloud point 압력을 여러 가지 온도와 디클로로메탄 조성에서 측정하였으며, 그 실험 결과를 Table 2에 나타내었다. 디클로로메탄과 이산화탄소의 혼합 용매에서 약물의 용해도를 결정하기 위하여 셀 안으로 도입된 약물의 양은 0.050 g부터 0.125 g까지 임의로 변화시켰다. 또한 혼합 용매에서 디클로로메탄의 조성은 0.18부터 0.34까지 변화시켰다. 디클로로메탄 (성분 2)과 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 5는 서로 다른 약물의 양에 대하여 디클로로메탄과 이산화탄소 혼합 용매에서 simvastatin 약물의 cloud point의 변화를 P-T isopleth로 보여준 것이다. 이 그림에서 cloud point 위의 영역은 단일상 영역이며, cloud point 아래의 영역은 이중상의 영역이다. 다르게 표현하면, cloud point는 디

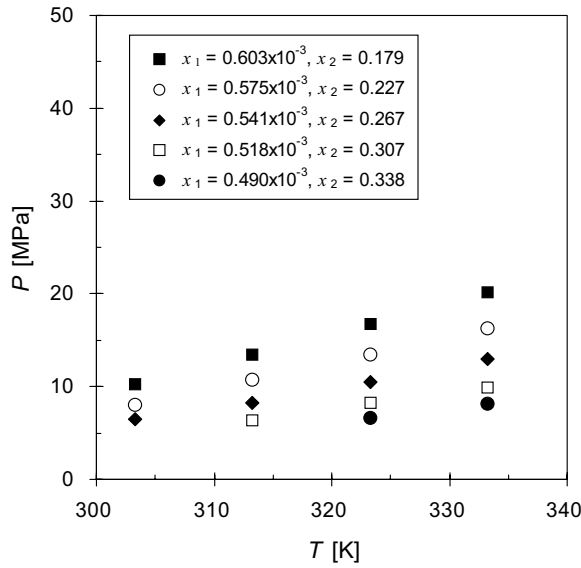
**Table 2. Experimental data of cloud points of simvastatin in dichloromethane + CO<sub>2</sub>**

Amount of drug loaded [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	0.603	0.179	10.3	13.5	16.8	20.2
	0.575	0.227	8.0	10.7	13.5	16.3
	0.541	0.267	6.5	8.3	10.5	13.0
	0.518	0.307	bubble <sup>c</sup>	6.4	8.2	9.9
	0.490	0.338	bubble	bubble	6.6	8.1
0.075	0.910	0.180	13.3	17.9	22.3	27.8
	0.865	0.226	10.7	14.5	18.1	23.2
	0.818	0.269	8.5	11.5	14.6	18.6
	0.776	0.307	6.4	8.8	11.1	13.9
	0.737	0.339	bubble	6.6	8.5	10.3
0.100	1.219	0.181	17.5	22.5	28.5	34.5
	1.146	0.227	14.8	19.3	24.7	30.0
	1.088	0.269	12.3	16.2	21.2	25.6
	1.034	0.307	10.2	13.5	17.5	21.8
	0.979	0.338	7.7	10.5	14.0	17.9
0.125	1.523	0.181	22.1	27.3	32.8	39.4
	1.434	0.227	19.3	24.0	29.4	35.2
	1.366	0.270	16.4	20.5	25.2	30.5
	1.290	0.306	13.6	17.0	21.3	26.2
	1.222	0.338	11.1	13.8	17.4	21.9

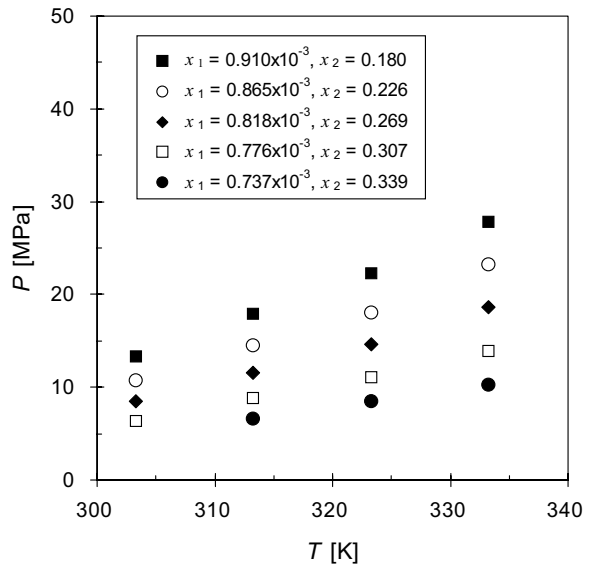
<sup>a</sup>Solubility of drug in dichloromethane + CO<sub>2</sub>,  $x_1 = \frac{\text{mole of drug}}{\text{mole of drug} + \text{mole of dichloromethane} + \text{mole of CO}_2}$

<sup>b</sup>Mole fraction of dichloromethane in solution,  $x_2 = \frac{\text{mole of dichloromethane}}{\text{mole of drug} + \text{mole of dichloromethane} + \text{mole of CO}_2}$

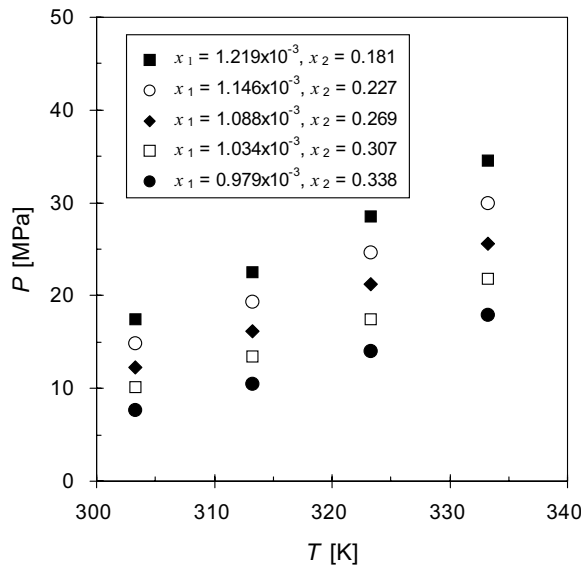
<sup>c</sup>Bubble point behavior was observed.



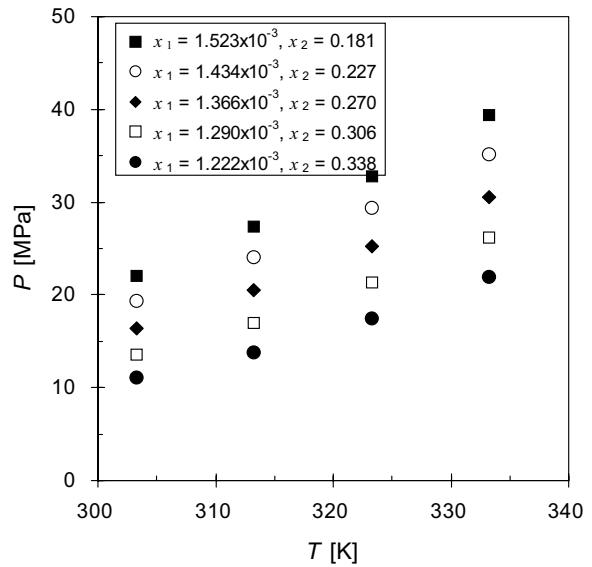
(a) Amount of drug loaded = 0.050 g



(b) Amount of drug loaded = 0.075 g



(c) Amount of drug loaded = 0.100 g

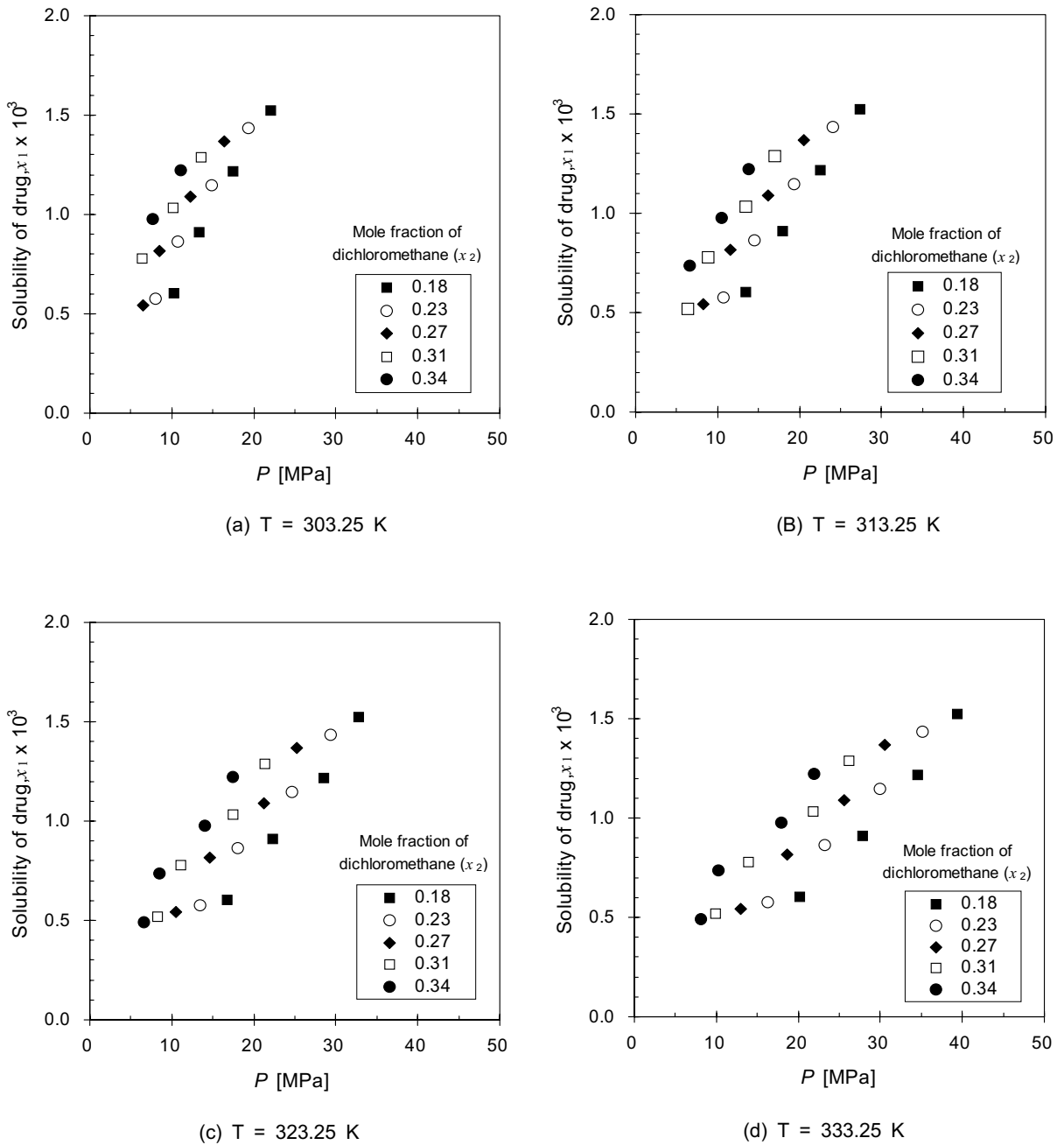


(d) Amount of drug loaded = 0.125 g

**Figure 5. P-T isopleths of cloud points of simvastatin in mixtures of dichloromethane + CO<sub>2</sub> at different amounts of drug loaded (component 1: simvastatin, component 2: dichloromethane, component 3: carbon dioxide).**

클로로메탄과 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 디클로로메탄과 이산화탄소 혼합 용매에서의 용해도라고 볼 수 있다. Figure 5에 나타나 있듯이 cloud point 압력은 온도가 증가함에 따라 증가하였다. 이는 전형적인 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 혼합 용매 중 디클로로메탄의 조성이 증가함에 따라 그리고 약물의 조성이 감소함에 따라 cloud point 곡선은 더 낮은 압력 쪽으로 이동하여 약물과 혼합용매가 완전히 혼합되는 단일상의 영역이 넓어졌다. 비극성의 이산화탄소



**Figure 6. Solubility of simvastatin in mixtures of dichloromethane + CO<sub>2</sub> as a function of pressure and dichloromethane composition at different temperatures (component 1: simvastatin, component 2: dichloromethane, component 3: carbon dioxide).**

는 극성을 띠는 simvastatin 약물을 용해시키는 우수한 용매가 아니며, 반면에 극성의 디클로로메탄은 simvastatin 약물에 대하여 매우 우수한 용매이다. 이는 디클로로메탄에 있는 수소원자와 simvastatin 약물에 있는 에스테르 작용기 간의 수소 결합에 기인한 것이라고 사료된다. 그러므로 이산화탄소에 디클로로메탄을 첨가하면 혼합용매의 극성이 증가하여 결국 simvastatin 약물을 용해시키는 능력이 증가하게 된다고

볼 수 있다. 결국 simvastatin 약물에 대하여 디클로로메탄은 용매로 이산화탄소는 역용매로 작용한다는 것을 확인하였다.

Figure 6은 네 가지 서로 다른 온도에서 압력과 디클로로메탄의 조성 ( $x_2$ )의 함수로 simvastatin의 용해도 ( $x_1$ )를 도식적으로 보여준 것이다. 약물의 용해도는 정해진 온도와 디클로로메탄의 조성에서 시스템 압력이 증가함에 따라 증가하였다.



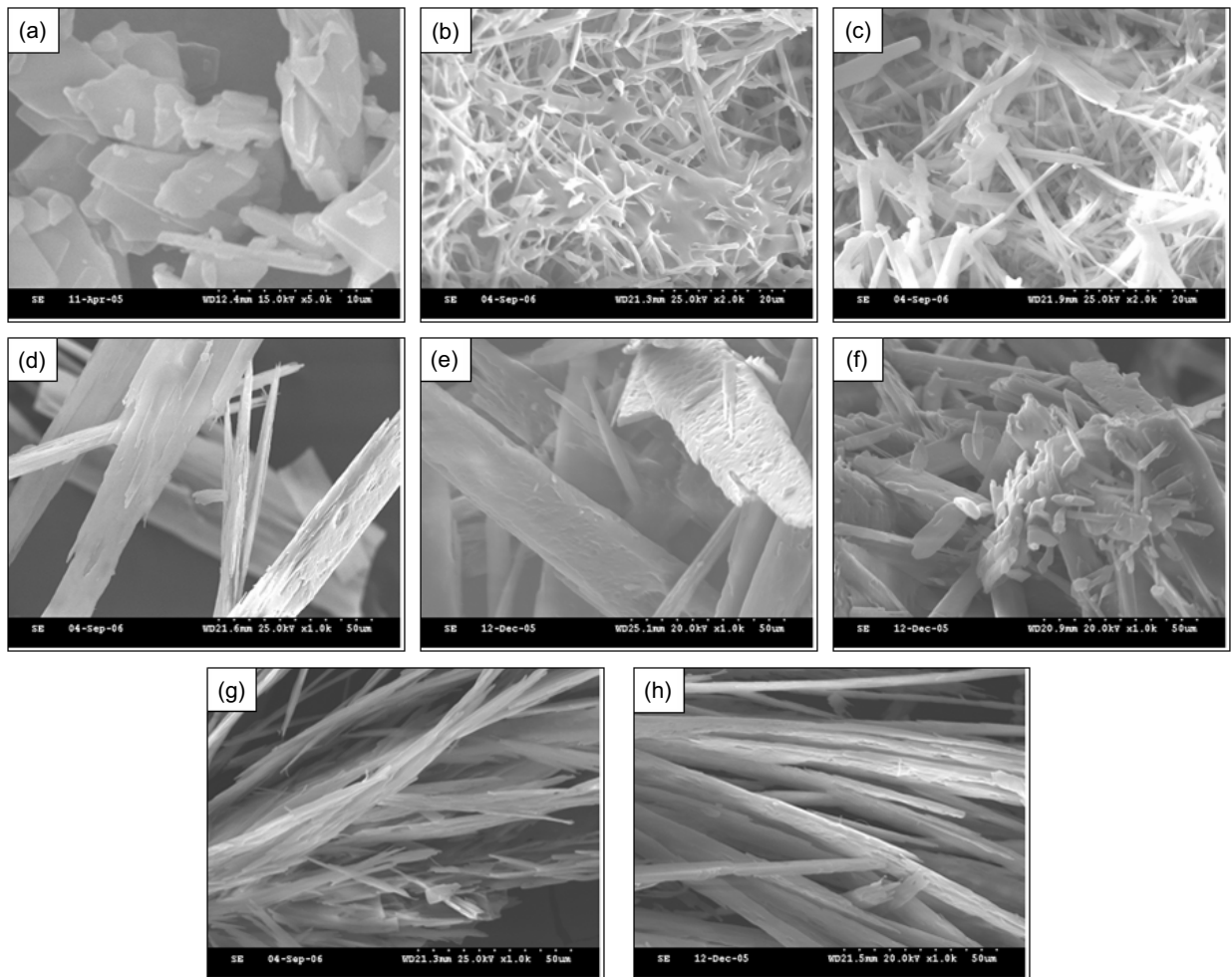
또한 주어진 압력과 온도에서 약물의 용해도는 디클로로메탄의 조성이 증가함에 따라 증가하였다. 같은 디클로로메탄의 조성과 압력에서 비교할 때, 온도가 높을수록 용해도는 떨어졌다. 본 연구에서 얻은 상거동 데이터는 simvastatin/디클로로메탄/이산화탄소 3성분계에 대하여 단일상 영역과 이중상 영역의 경계를 제공하기 때문에, 디클로로메탄을 용매로 사용하고 이산화탄소를 역용매로 사용하는 초임계 역용매 재결정 공정으로 simvastatin 약물 미세입자를 제조할 때, 운전 조건을 설정하기 위해 유용하게 활용될 수 있다.

### 3.2. Simvastatin 약물 미세입자의 제조

디클로로메탄을 용매로 사용하고 이산화탄소를 역용매로 사용하는 초임계 역용매 재결정 공정으로 simvastatin 약물 미세입자를 제조할 때, 여러 가지 공정 변수들에 의한 영향을

관찰하였다. 재결정 온도 및 압력, 이산화탄소의 공급 속도, 재결정기의 교반 속도의 변화에 따른 입자의 형상 및 크기를 관찰하였다. 재결정 온도는 303.15 K와 313.15 K로 변화시켰고, 재결정 압력은 8 MPa에서 12 MPa로 변화시켰으며, 교반 속도는 3,000 rpm까지 변화시켰다.

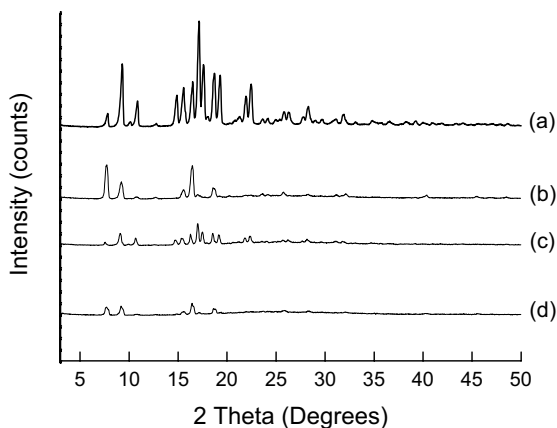
Figure 7은 초임계 재결정 공정의 처리하기 전과 후의 simvastatin 약물 입자들에 대한 SEM 사진을 보여준다. 대표적으로 몇 가지 초임계 재결정 조건에서 제조한 입자들에 대한 사진만을 보여주려고 한다. 초임계 역용매 공정으로 제조한 약물 입자의 형태는 재결정하기 전의 입자와 매우 다르다는 것을 보여주었으며, 공정 조건에 따라서도 입자의 형태가 다양하다는 것을 보여주었다. 초임계 공정으로 처리하기 전의 입자의 형태는 불규칙한 모양이었으며 입자의 크기는 약 10  $\mu\text{m}$  정도였다. 반면에 초임계 공정으로 재결정된 입자들에서



**Figure 7.** SEM images of simvastatin samples: (a) untreated, 9.5  $\mu\text{m}$ ; (b) SAS processed at 303.15 K, 8 MPa, 10 ml/min  $\text{CO}_2$ , 1,500 rpm agitation, 20.2  $\mu\text{m}$ ; (c) SAS processed at 303.15 K, 8 MPa, 10 ml/min  $\text{CO}_2$ , 3,000 rpm agitation, 18.9  $\mu\text{m}$ ; (d) SAS processed at 303.15 K, 8 MPa, 20 ml/min  $\text{CO}_2$ , no agitation, 10.0  $\mu\text{m}$ ; (e) SAS processed at 303.15 K, 10 MPa, 5 ml/min  $\text{CO}_2$ , 1,000 rpm agitation, 3.8  $\mu\text{m}$ ; (f) SAS processed at 303.15 K, 12 MPa, 5 ml/min  $\text{CO}_2$ , 1,000 rpm agitation, 4.9  $\mu\text{m}$ ; (g) SAS processed at 313.15 K, 8 MPa, 10 ml/min  $\text{CO}_2$ , no agitation, 23.0  $\mu\text{m}$ ; (h) SAS processed at 313.15 K, 8 MPa, 5 ml/min  $\text{CO}_2$ , 1,000 rpm agitation, 8.7  $\mu\text{m}$ .

는 공정 조건에 따라 산호초와 같은 모양, 바늘과 같은 모양 등과 같은 형태들이 관찰되었다. 초임계 재결정 방법으로 제조된 입자들의 평균 입자 크기는 4  $\mu\text{m}$ 로부터 20  $\mu\text{m}$ 의 범위를 보여주었다. 또한 Figure 7에 나타난 바와 같이 초임계 방법으로 가공된 입자들의 표면은 처리하지 않은 입자와 비교하여 거칠고 다공성의 구조를 가지고 있으며, 결국 초임계 재결정에 의해 입자들의 표면적이 크게 증가한다고 볼 수 있다. 이는 초임계 재결정에 의해 simvastatin과 같은 난용성 약물의 용출 특성의 향상을 기대할 수 있다고 볼 수 있다. Figure 7에 모두 보여주지는 않았지만 초임계 재결정에 의해 얻어진 simvastatin 입자의 정성적인 분석 결과, simvastatin의 재결정에 미치는 온도에 대한 영향은 아주 작았으며, 입자의 형상도 거의 비슷하였다. 또한 재결정기의 압력이 증가함에 따라 입자의 크기는 감소하였다. 재결정기의 압력이 높아지면서 용질을 녹이고 있던 용매에 비해 역용매의 밀도가 높아짐으로써 용해도가 올라가 과포화도와 과포화 속도가 증가하기 때문에 입자의 크기가 감소한다. 더 많은 이산화탄소가 용해되면 결과적으로 용액의 용해력이 감소하여 과포화도가 증가하게 된다.

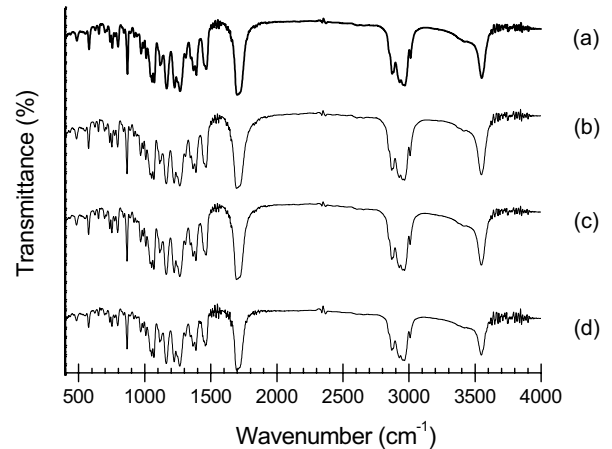
Figure 8은 초임계 역용매 재결정 방법으로 처리하기 전과 처리한 후의 simvastatin 입자들에 대한 PXRD 패턴 ( $2\theta = 5\sim 50^\circ$ )을 보여주는 것이다. PXRD 패턴에서 피크의 높이는 인접 분자 간의 거리를 나타내는 것으로서 피크가 높다는 것은 인접 분자 간의 거리가 크고 입자의 결정성이 크다는 것을 의미한다. Figure 8에서 볼 수 있듯이 초임계 공정으로 제조된 약물 입자의 PXRD 패턴들의 피크 높이가 처리되기 전의 입자에 비해 상당히 작아졌다. 따라서 약물 입자를 초임계 공정으로 처리하여 재결정시키는 경우 입자의 결정성은 유지하



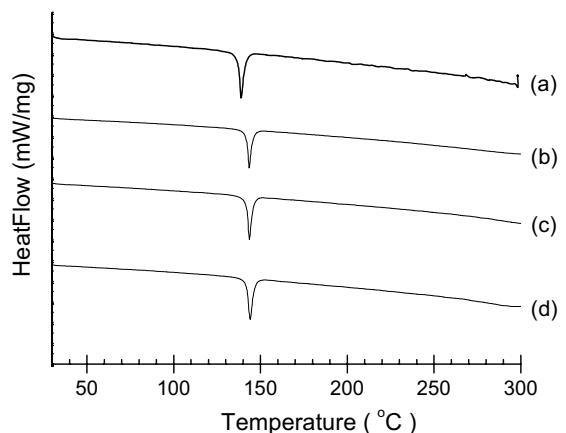
**Figure 8.** PXRD patterns of simvastatin samples: (a) untreated; (b) SAS processed at 303.15 K, 8 MPa, 10 ml/min  $\text{CO}_2$ , 1,500 rpm agitation; (c) SAS processed at 303.15 K, 8 MPa, 10 ml/min  $\text{CO}_2$ , 3,000 rpm agitation; (d) SAS processed at 303.15 K, 8 MPa, 20 ml/min  $\text{CO}_2$ , no agitation.

나 결정의 정도가 상당히 떨어지며, 결과적으로 난용성 약물의 용출 (dissolution) 거동을 향상시키는 효과를 줄 수 있다고 본다[23]. 또한 초임계 공정으로 처리되기 전과 후의 입자들의 PXRD 패턴의 위치와 형상은 같은 것으로 보아 초임계 공정으로 처리하더라도 입자의 성분에 대한 변화는 없다는 것을 알 수 있다.

Figure 9와 Figure 10은 각각 초임계 역용매 재결정 공정으로 처리하기 전과 후의 simvastatin 약물 입자들에 대한



**Figure 9.** FT-IR spectra of simvastatin samples: (a) untreated; (b) SAS processed at 303.15 K, 8 MPa, 10 ml/min  $\text{CO}_2$ , 1,500 rpm agitation; (c) SAS processed at 303.15 K, 8 MPa, 10 ml/min  $\text{CO}_2$ , 3,000 rpm agitation; (d) SAS processed at 303.15 K, 8 MPa, 20 ml/min  $\text{CO}_2$ , no agitation.



**Figure 10.** DSC thermograms of simvastatin samples: (a) untreated; (b) SAS processed at 303.15 K, 8 MPa, 10 ml/min  $\text{CO}_2$ , 1,500 rpm agitation; (c) SAS processed at 303.15 K, 8 MPa, 10 ml/min  $\text{CO}_2$ , 3,000 rpm agitation; (d) SAS processed at 303.15 K, 8 MPa, 20 ml/min  $\text{CO}_2$ , no agitation.

FT-IR 스펙트럼 분석과 DSC 분석 결과를 보여주는 것이다. FT-IR 스펙트럼에서 볼 수 있듯이 모든 경우에 스펙트럼의 위치와 모양이 같은 것으로 보아 초임계 공정으로 처리한 후에도 약물의 구성 성분, 내부 분자구조와 배열에 있어서 아무런 변화가 없다는 것을 보여준다. 이러한 결과는 Figure 10의 DSC 열분석 결과에서도 확인할 수 있다. 초임계 공정으로 처리하기 전과 후의 모든 입자에 대해서 동일한 DSC 열분석도를 보여주었으며, 약 140°C 주변의 온도에서 용융이 일어난다는 것을 보여주었다. 또한 모든 샘플에 대하여 용융이 일어날 때에 흡열 (endothermic) 거동을 보여주었으며, 용융 엔탈피의 차이는 거의 없었다.

#### 4. 결 론

디클로로메탄과 초임계 이산화탄소 혼합 용매에서 난용성 약물인 simvastatin의 용해도를 3성분계 혼합물의 cloud point를 측정함으로서 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 디클로로메탄의 조성이 증가함에 따라 증가하였다. 본 연구에서 제시한 상거동 데이터는 디클로로메탄을 용매로 사용하고 이산화탄소를 역용매로 사용하여 simvastatin 미세입자를 제조하는 초임계 역용매 재결정 공정에 대한 운전 조건을 설정하는데 활용될 수 있다.

디클로로메탄을 용매로 사용하고 이산화탄소를 역용매로 사용하는 초임계 역용매 재결정 공정으로 simvastatin 약물 미세입자를 제조할 때, 여러 가지 공정 변수들에 의한 영향을 관찰하였다. 재결정 온도 및 압력, 이산화탄소의 공급 속도, 재결정기의 교반 속도의 변화에 따른 입자의 형상 및 크기를 관찰하였다. Simvastatin 약물을 초임계 역용매 재결정법으로 가공한 결과, 공정 조건에 따라 산호초나 바늘과 같은 모양 등의 여러 가지 형태의 입자들이 관찰되었으며, 입자들의 평균 크기는 4  $\mu\text{m}$ 로부터 20  $\mu\text{m}$ 의 범위를 보여주었다. 또한 초임계 방법으로 가공된 입자들의 표면은 다공성의 거친 구조를 가지고 있으며, 결국 초임계 재결정에 의해 입자들의 표면적이 크게 증가하여 약물의 용출 특성의 향상을 기할 수 있을 것으로 사료된다. 초임계 재결정법으로 제조된 입자들에 대하여 PXRD, FT-IR 및 DSC 분석을 수행하였으며, 초임계 공정에 의해 약물의 구성 성분, 내부 분자구조와 배열에 있어서 아무런 변화가 없다는 것을 확인하였다.

#### 감 사

본 연구는 한남대학교 2006학년도 교비학술연구비의 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

#### 참고문헌

1. Donsi, G. and Reverchon, E., "Micronization by Means of Supercritical Fluids: Possibility of Application to Pharmaceutical Field," *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, **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 CO<sub>2</sub>," *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., Saucieu, 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. Lee, B.-C., Lim, J. S., and Lee, Y.-W., "Effect of Solvent Composition and Polymer Molecular Weight on Cloud Points of Poly(L-lactide) in Chlorodifluoromethane + Carbon Dioxide," *J. Chem. Eng. Data*, **48**, 774-777 (2003).
22. 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).
23. Nokhodchi, A., Bolourtchian, N., and Dinarvand, R., "Dissolution and Mechanical Behaviors of Recrystallized Carbamazepine from Alcohol Solution in the Presence of Additives," *J. Cryst. Growth*, **274**, 573-584 (2005).