

초임계유체공정을 이용한 난용성 항진균제의 미세입자 제조

김석윤, 이정민, 원병현, 정인일,[†] 유종훈,* 임교빈*

수원대학교 공과대학 화공생명공학과
445-743 경기 화성시 봉담읍 와우리 산 2-2

[†]연세대학교 공과대학 화공생명공학과
120-749 서울시 서대문구 신촌동 134

(2010년 4월 26일 접수; 2010년 6월 23일 수정본 접수; 2010년 6월 24일 채택)

Preparation of Micro- and Submicron-Particles of a Poorly Water-Soluble Antifungal Drug Using Supercritical Fluid Process

Seok-Yun Kim, Jung-Min Lee, Byoung-hyun Won,
In-Il Jung,[†] Jong-Hoon Ryu,* and Gio-Bin Lim*

Department of Chemical and Biochemical Engineering, The University of Suwon
San 2-2 Wau-ri, Bongdam-eup, Hwaseong, Gyeonggi 445-743, Korea

[†]Department of Chemical and Biomolecular Engineering, Yonsei University
134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-749, Korea

(Received for review April 26, 2010; Revision received June 23, 2010; Accepted June 24, 2010)

요 약

본 연구에서는 초음파가 결합된 초임계유체 입자 제조 기술인 SAS-EM 공정을 이용하여 난용성 항진균제인 이트라코나졸의 미세입자를 제조하였다. 실험에 사용된 SAS-EM 장치의 경우 초음파가 분사노즐에 직접 적용되었다는 점에서 기존의 SAS-EM 공정과 차이가 있으며, 초음파 세기, 공정온도, 용매 등의 여러 공정변수가 미세입자 형성에 미치는 영향을 고찰하였다. 초음파의 세기가 증가할수록 더 작은 크기를 가지는 입자의 생성률이 증가하였으며, SAS-EM 공정으로 제조된 미세입자도 원시료와 마찬가지로 결정구조를 가짐을 확인하였다. 초음파의 영향을 고찰하기 위해 기존의 초임계 ASES 공정과 비교하였으며, SAS-EM 공정에 의해 크기가 더 작은 입자가 형성됨을 확인하였다.

주제어 : 초임계유체, 초음파, 이트라코나졸, 미세입자

Abstract : In this study, micro- and submicron particles of itraconazole, a poorly water-soluble antifungal drug, were prepared for improving its aqueous solubility using an ultrasound-assisted supercritical fluid technique, called SAS-EM. The SAS-EM process used in our experiments was different from the conventional SAS-EM in that the ultrasound was applied directly to the spray nozzle. The effect of the ultrasonic power, temperature, and solvent on the formation of itraconazole particles were investigated. Smaller particles were obtained through our SAS-EM process compared with the ASES process, and the mean particle size decreased as the ultrasonic power increased. Our experimental results confirmed that the ultrasound-assisted supercritical fluid process is an efficient method for producing ultrafine particles.

Keywords : Supercritical fluid, Ultrasound, Itraconazole, Ultrafine particles

* To whom correspondence should be addressed.
E-mail: gblim@suwon.ac.kr; jhryu@suwon.ac.kr

1. 서 론

약물의 물리적·화학적 안정성과 용출속도, 균질성, 유동성, 생체이용률 등의 특성들은 약물의 입자 크기, 모양, 표면적, 결정구조 등과 밀접하게 관련되어 있다[1]. 현재 제약 산업에서 사용되는 제품의 약 2/3 이상이 고형의 미립자 형태로 이용되고 있으며[2], 기존 약물 미립자 제조공정으로는 밀링(milling), 분쇄(grinding), 화학 침전법, 분무건조법 등이 사용되고 있다. 그러나 위에서 언급한 미립자 제조공정의 경우 기계적인 처리로 인한 약물의 손상, 입자 크기의 불균일, 제품내 잔존용매, 그리고 다단계 공정으로 인한 시간적, 비용적 제약 등의 문제를 수반하기 때문에 이를 해결하기 위한 새로운 공정 개발이 요구되어지고 있다. 이러한 기존 입자제조 기술의 단점을 개선할 수 있는 지속가능한 환경친화적 대체기술로서 최근 초임계유체를 이용한 입자제조 공정에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 초임계유체를 이용한 입자제조 기술은 기존 공정에서 많이 이용되는 환경에 유해한 유기용매를 전혀 사용하지 않거나 극소량만을 사용하는 청정기술이며, 입자제조 및 건조공정의 단일화, 좁은 입자크기 분포, 극소량의 잔존용매 등의 장점을 가지고 있다.

초임계유체란 미립자의 제조에 매우 적합한 열역학적 특성(높은 용해도, 선택도, 압축성, 감압에 따른 자발적 분리성)과 유동특성(낮은 표면장력과 점도, 높은 확산계수)을 갖고 있다. 이와 같은 초임계유체의 독특한 성질을 이용하여 특정 물질의 선택적이며 빠른 추출 및 정제, 나노 및 마이크로 수준의 미립자 제조, 반응매질로서의 응용 등 다양한 산업분야에 초임계유체 기술을 적용하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 초임계이산화탄소의 경우 비교적 낮은 임계압력(7.3 MPa)과 임계온도(31.5°C)를 보이며, 불활성이며, 인체에 무해하고, 가격이 저렴하여 열에 민감한 생리활성 물질의 미립자 제조공정에서 적합한 환경친화적 용매로서 가장 널리 이용되고 있다.

초임계유체를 이용한 미세입자 제조의 여러 기술 중 초임계유체를 역용매로 이용하는 ASES (Aerosol Solvent Extraction System) 공정이 가장 널리 연구되어져 왔으나, 최근에는 초임계유체와 용매의 물질전달 향상과 노즐을 통해 분무되는 용액의 액적 크기 감소를 통한 미세입자 제조를 목적으로 초음파를 적용한 SAS-EM (Supercritical Antisolvent with Enhanced Mass transfer) 기술이 개발되어 연구되어지고 있다. SAS-EM은 2000년 Gupta에 의해 본격적으로 연구가 시작되었으며, 단백질 나노 입자 제조, 난용성 약물의 나노입자 제조, 그리고 약물이 봉입된 고분자 미립자 제조 등에 관한 연구가 보고되었다[3-8].

인간이 들을 수 있는 가청 주파수 이상의 주기적인 음압을 의미하는 초음파는 초임계유체와 용매간의 물질전달 향상과 용액의 미세 액적 형성을 통한 빠른 과포화 유발 효과 때문에 미세입자의 제조에 유리한 장점을 가진다. 초임계유체와 용액의 혼합은 크게 거시혼합(macromixing)과 미세혼합(micromixing)으로 나타낼 수 있으며, 거시혼합은 반응기내에서 이산화탄소와 혼합용액이 빠르게 섞이는 정도를 말하며 미세혼합은 혼합용액의 액적(droplet) 내에서 용질과 용매 그리고 이산화탄소간의

분자수준 정도의 혼합을 의미한다[9]. 이러한 초임계유체와 용매의 혼합은 용질의 과포화도(supersaturation)와 밀접한 관련이 있으며, 이는 과포화도가 용액의 초기 농도와 평형상태에서의 농도의 비로 정의되고 용질의 침전에 대한 구동력(driving force)을 나타내기 때문이다. 즉, 빠른 과포화도는 더 많은 핵생성을 유발하기 때문에 더 작은 입자 생성을 유도한다[10-12]. 또한, 분무를 통한 입자 제조공정에 있어 더 미세한 액적이 생성될수록 더 작은 크기를 가지는 입자를 제조할 수 있으며, 이는 초음파와 분무의 경우 공동현상(cavitation)과 모세관파(capillary wave)에 의해 더 미세한 액적을 형성하기 때문에 더 작은 입자를 제조할 수 있다[13-16].

난용성 약물의 가용화를 위한 방법으로는 크게 전달체를 이용하거나 나노입자를 제조하는 방법이 가장 널리 이용되고 있다. 전달체를 이용한 난용성 약물의 가용화 기술로는 친수성인 사이클로덱스트린(cyclodextrin)을 이용한 포접복합체 제조 또는 양친매성 고분자 미셀(micell)을 이용한 방법 등이 있다. 입자 나노화를 이용한 난용성 약물의 가용화의 대표적인 기술로는 Elan사에서 개발한 Nancycrystal™ 기술이 있으며, 이 기술은 특수 분쇄기를 이용하여 약물의 직경을 1000 nm 이하 크기로 미세화하고 입자 상호간의 응집되는 현상을 방지하기 위해 첨가제를 사용하여 약물 나노입자를 제조하는 방법이다[17]. 이밖에도 EPAS (Evaporative Precipitation into Aqueous Solution), SFL (Spray Freezing into Liquid), co-crystal 제조, 그리고 초임계유체 방법 등이 현재 연구되고 있다[18-20].

본 연구에서 모델약물로 사용된 난용성 항진균제 이트라코나졸(itraconazole, ITR)은 1986년 벨기에 얀센사에서 처음으로 합성 개발하였고 족부백선, 조갑백선, 완선, 두부백선, 전풍, 칸디다증 등의 여러 병원성 진균의 감염에 뛰어난 치료 효과를 보이는 약물이다[21]. 이러한 ITR의 구조는 Figure 1에 나타내었다. ITR의 물에 대한 용해도는 1 µg/mL 이하로 난용성 약물이나 약염기성(pK_a=3.7)으로 위액과 같은 낮은 pH에서만 이온화되는 특성을 가지고 있고 높은 지질친화력을 지니고 있어 혈중으로부터 생체조직 내로 축적이 되어 표재성 및 심재성 사상균증에 탁월한 약효를 보이는 약물이다[9, 22].

본 연구에서는 기존의 SAS-EM 공정과 달리 초음파 노즐을 직접 이용하여 입자 크기를 줄이고자 하였으며, ITR의 미세입자 제조에 초음파 노즐을 영향에 대해 제조된 약물입자의 형상, 입자 크기, 입자 크기 분포도, 결정성, 그리고 열적특성 등에 대한 분석을 이용하여 조사하였다.

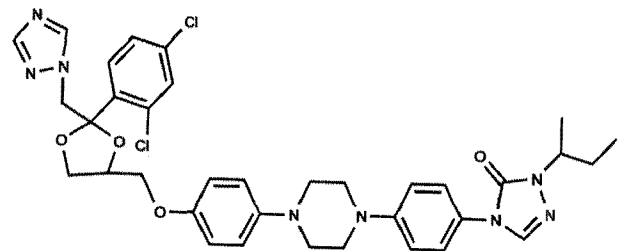


Figure 1. Chemical structure of itraconazole.

2. 재료 및 방법

2.1. 시약 및 재료

본 연구에 사용된 난용성 항진균제 ITR (itraconazole, $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$, MW: 705.64 Da)은 (주)중외제약으로부터 공급 받아 후속 정제 과정 없이 사용하였으며, 초임계유체로는 순도 99.5%인 이산화탄소(동민특수가스, 대한민국)를 이용하여 정제 없이 사용하였다. 용매로는 HPLC급의 dichloromethane (DCM)를 Fisher사로부터, dimethylacetamide (DMA) 그리고 dimethyl sulfoxide (DMSO)를 Sigma사로부터 구입하여 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

2.2. 미세입자 제조

ITR의 미세입자는 초임계이산화탄소가 역용매로 작용하는 SAS-EM 공정을 통하여 제조되었다. 실험은 140 bar의 압력, 15 L/min의 이산화탄소 유량, 0.5 mL/min의 혼합용액 유량, 그리고 2.5%(w/v)의 농도를 고정하고 35~55°C의 온도와 50~590 watt의 초음파 파워 조건에서 실험을 수행하였다. ITR의 용매로는 DCM, DMA, DMSO를 각각 사용하였다.

기존 SAS-EM에서는 용액의 분무 노즐과 초음파가 따로 분리되어 있으며, 초임계유체 상에서 노즐을 통해 분무된 용액 액적은 초음파 혼의 타단부에 접촉되고 접촉된 액적은 초음파의 진동에 의해 기존 노즐 분무보다 더 작은 액적을 형성한다. 이렇게 형성된 미세액적은 초음파의 물리적 교반에 의한 빠른 물질전달 속도로 미세입자를 형성하게 된다. 그러나 본 연구에

서 사용된 SAS-EM 공정은 기존의 SAS-EM 공정과 달리 초음파 노즐을 직접 이용하여 실험을 수행하였다. 본 실험에서 사용된 초음파 노즐은 초음파 혼의 중앙부를 1 mm 크기로 관통하고 초음파 혼의 끝 부분에는 250 μ m 크기의 직경을 가지는 팁을 장착하여 용액이 분무되도록 설계되어 제작되었다.

본 실험에서 사용한 SAS-EM 공정의 개략도를 Figure 2에 도시하였다. SAS-EM 장치는 크게 액체 이산화탄소를 고압으로 공급하기 위한 고압펌프 (high pressure metering pump, ELM-1, Teikoku, Japan), 용액의 주입 및 분사를 위한 주사형 고압 정량펌프(syringe pump, ISCO, 100DX, USA), 입자가 형성되는 고압 침전기 등으로 구성되어 있으며, 침전기 상단에는 혼합용액의 분사를 위한 초음파 노즐이 장착되어 있다.

기체상태의 이산화탄소는 냉각기로 유입되고 액화되어 고압 펌프에 의해 가압되고 압력은 후방압력조절기(back pressure regulator, 26-1700, Tescom, USA)에 의해 공정압력으로 조절되어 침전기 상단에서 침전기 내부로 연속적으로 공급된다. ITR이 용해된 혼합용액은 주사형 고압 정량 펌프로 가압되어 초음파 노즐을 통해 일정유량으로 침전기 내부의 초임계이산화탄소 상으로 분사되었다. 초음파 노즐분사를 통하여 형성된 미세액적 내의 유기용매는 역용매로 사용된 초임계이산화탄소와의 상호 물질전달에 의해 용해력을 잃게 되고, 결과적으로 액적 내 과포화 상태가 이루어져서 미립자가 형성된다. 형성된 미립자들은 침전기 하단에 있는 금속 필터를 통해 수집되었다. 사용된 유기 용매는 이산화탄소와 함께 침전기에서 배출된 후 분리조에서 감압된 후 이산화탄소와 분리되었다.

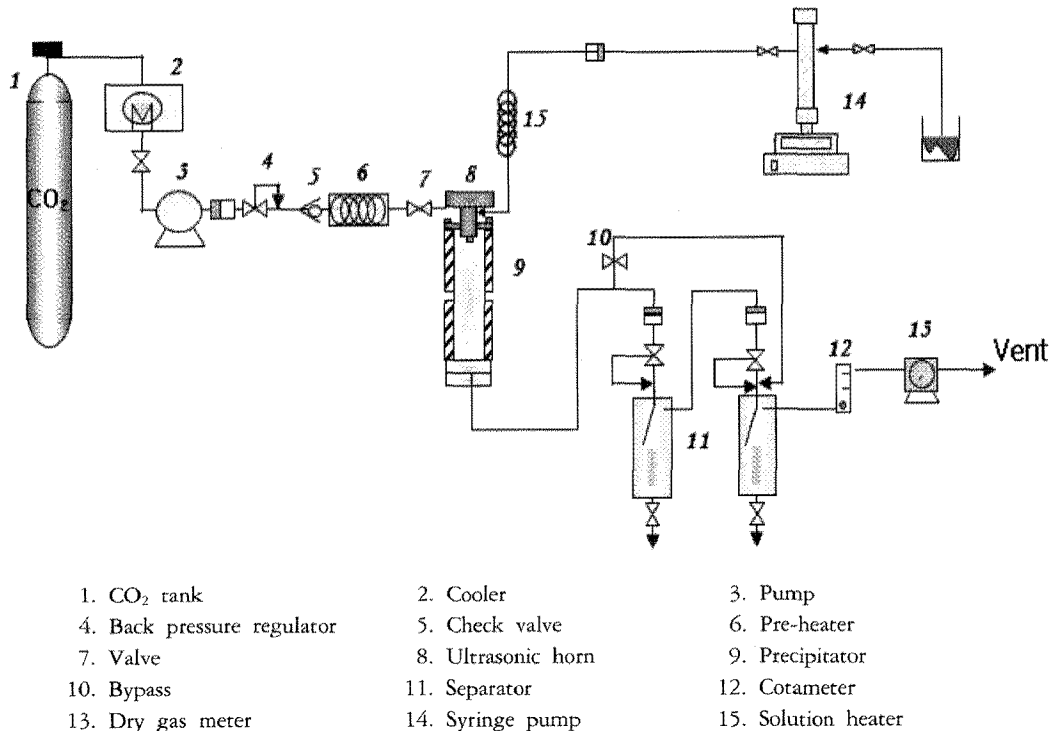


Figure 2. Schematic diagram of the SAS-EM apparatus used in this study.

2.3. SEM 분석

SAS-EM공정으로 제조된 ITR의 미세입자의 크기와 형상을 분석하기 위하여 플라즈마 코팅 장비를 이용하여 진공상태에서 금으로 입자를 코팅한 후 전계방출 주사전자현미경 (field emission scanning electron microscope, FE-SEM, JSM6700F, JEOL, Japan)을 사용하였다.

2.4. 입도분석

온도와 초음파 세기에 따른 입자의 크기 및 크기 분포도는 입도분석기 (particle size analyzer, Mastersizer Microplus, Malvern Instrument Ltd. UK)를 통해 분석하였다. 제조된 ITR의 입자를 헥산에 넣고 약 10분간 초음파 처리하여 입자를 분산시킨 후 측정하였다.

2.5. X-선 회절 분석

SAS-EM 공정 전과 후의 ITR의 결정 상태를 알아보기 위해

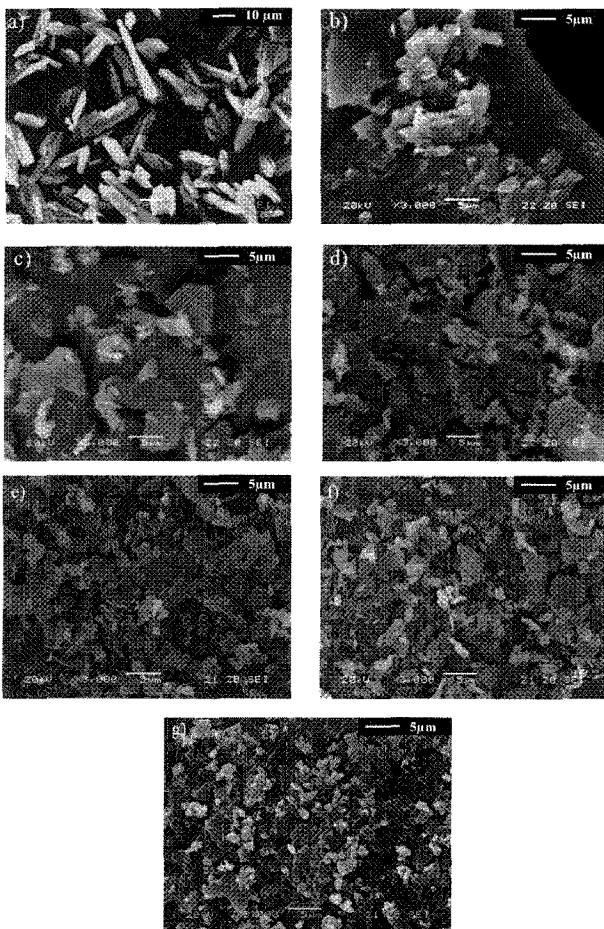


Figure 3. SEM micrographs of (a) original itraconazole and SAS-EM processed itraconazole under various conditions: (b) 35°C, 140 bar, 90 watt, (c) 45°C, 140 bar, 90 watt, (d) 55°C, 140 bar, 90 watt, (e) 35°C, 140 bar, 590 watt, (f) 45°C, 140 bar, 590 watt, and (g) 55°C, 140 bar, 590 watt.

X-선 회절분석기(X-ray diffractometer, XRD, D8 Focus, Bruker AXS, Germany)을 이용하였다. 이때 주사 속도는 5°/min로 고정하고 주사각도는 5~40°의 2θ 범위 내에서 측정하였다.

2.6. DSC 분석

ITR의 재결정 공정에 따른 열적특성 변화를 알아보기 위해 시차주사열량계(differential scanning calorimeter, DSC, DSC2010, TA Instrument, USA)를 이용하였다. 약 9-10 mg의 입자를 알루미늄 팬에 밀봉하여 0-200°C의 온도 범위 내에서 20°C/min의 승온 속도로 측정 하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 입자 형태 분석

Figure 3은 공정 전 ITR과 140 bar의 압력, 35, 45, 55°C의 온도, 그리고 90, 590 watt의 초음파 세기에서 얻어진 입자 형태의 FE-SEM 분석 결과를 나타내고 있다. 그림에서 보는바와 같이 공정 전 ITR은 막대 모양의 결정 형태와 불규칙한 입자 크기를 보였으나, SAS-EM 공정 후 제조된 입자의 경우 막대 모양의 결정 형태를 보이지 않았으며, 판형의 입자 형태가 관측되었다. 그리고 제조된 입자 형태와 크기를 비교한 결과 온도가 증가함에 따라 큰 변화가 없었으나, 초음파의 세기가 90에서 590 watt로 증가한 경우 입

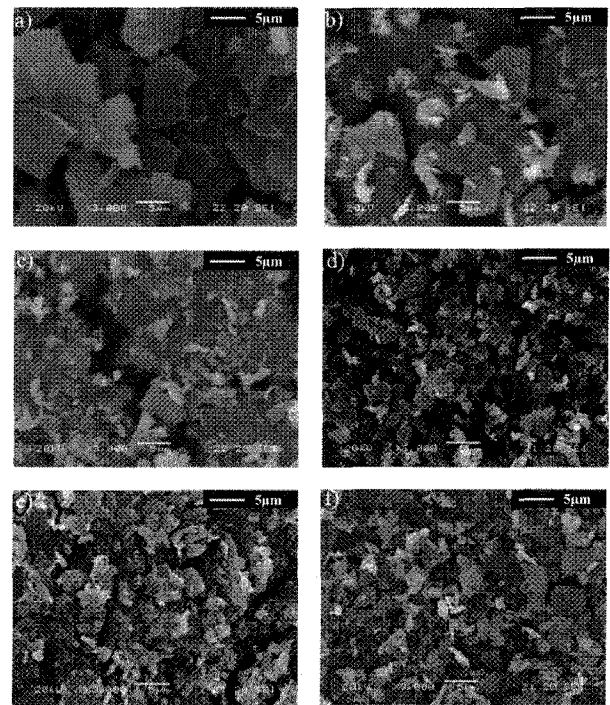


Figure 4. SEM micrographs of itraconazole particles prepared at 45°C and 140 bar with various ultrasonic power: (a) 0 watt, (b) 90 watt, (c) 150 watt, (d) 250 watt (e) 400 watt, and (f) 590 watt.

Table 1. Mean particle size and particle size distribution of itraconazole

T (°C)	P (bar)	Ultrasonic power (watt)	Solvents	Mean size (µm)	^a d 10% (µm)	^b d 90% (µm)	<1 µm (%)
Original ITR	-	-	-	12.27	2.06	30.69	1.29
45	140	0	DCM	23.51	8.96	47.27	0.11
35	140	90	"	8.49	0.84	21.76	10.98
45	140	90	"	11.57	2.91	26.26	5.93
55	140	90	"	18.24	4.69	42.84	3.92
35	140	150	"	7.89	0.58	29.38	12.59
35	140	250	"	4.67	0.34	9.67	20.17
45	140	250	"	4.43	0.36	12.06	22.17
45	140	250	DMA	5.03	0.38	18.61	20.81
45	140	250	DMSO	6.02	0.39	18.74	17.2
35	140	400	DCM	4.48	0.39	11.15	23.40
35	140	590	"	4.43	0.39	10.25	25.14
45	140	590	"	5.03	0.37	13.16	20.36
55	140	590	"	6.21	0.44	15.53	15.97

^ad 10% : the size of the particles at which 10% of the particles are smaller.

^bd 90% : the size of the particles at which 90% of the particles are smaller.

자 크기는 상대적으로 감소하는 경향을 보였다(Figure 3(b), 3(e)).

Figure 4는 45°C, 140 bar의 온도, 압력 조건에서 초음파 세기에 따른 FE-SEM 분석 결과를 나타내고 있다. 그림에서 보는바와 같이 초음파 세기가 증가하더라도 판형의 입자가 제조되었으나, 입자 크기는 초음파 세기가 증가함에 따라 점진적으로 감소하였다. 특히 Figure 4(d)~(f)에서 보여주는 것과 같이 초음파의 세기가 250 watt 이상에서는 입자 크기가 현저히 작아지는 것을 확인할 수 있었다.

Figure 5에서는 45°C, 140 bar, 250 watt의 조건에서 DCM, DMA, 그리고 DMSO를 각각 ITR의 용매로 이용하여 제조된 입자 형태를 나타내고 있다. 그림에서 보여주는 것과 같이 선택된 3가지 용매를 사용하여 얻어진 입자의 경우 입자 형태나 크기에는

큰 영향이 없는 것을 확인할 수 있었으며, 이와 유사한 연구결과는 앞선 연구에서도 보여주고 있다[23].

위 결과들로부터 SAS-EM 공정을 이용한 ITR의 미세입자 제조에 있어 온도, 초음파 세기 및 용매들은 입자 형태나 결정 형태(crystal habit) 측면에서는 구별되는 특성을 나타내지 않았으나, 초음파 세기를 증가시킴으로써 입자 크기를 감소시킬 수 있음을 확인하였다.

3.2. 입도분석

SAS-EM 공정에 의해 제조된 ITR의 입자 크기 및 입자 분포도 분석 결과를 Table 2에 요약하여 나타내었다. 순수 ITR은

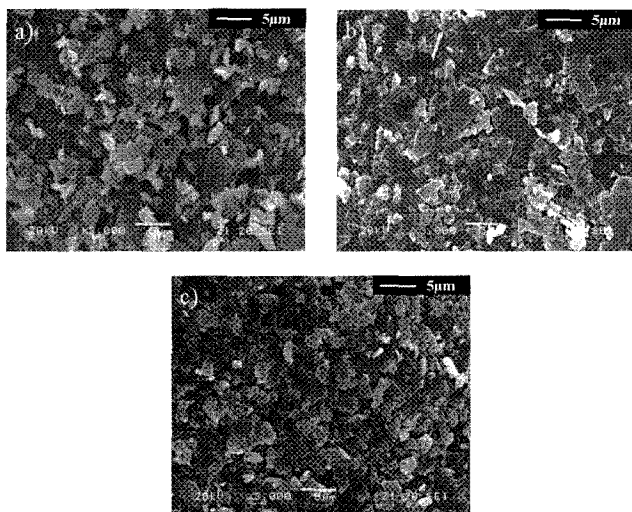


Figure 5. SEM micrographs of itraconazole particles prepared at 45°C, 140 bar, and 250 watt using various organic solvents: (a) DCM, (b) DMA, and (c) DMSO.

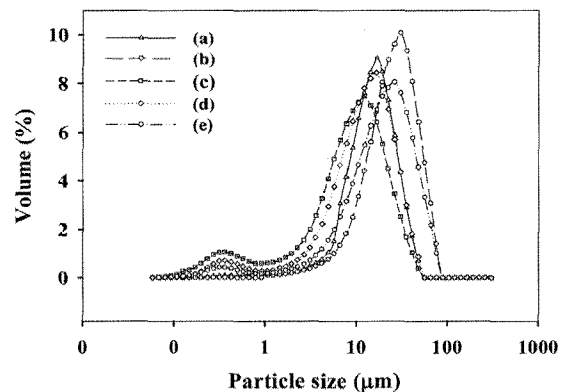


Figure 6. Volume-based particle size distribution of (a) original itraconazole and SAS-EM processed itraconazole under various conditions: (b) 45°C, 140 bar, 0 watt, (c) 35°C, 140 bar 90 watt, (d) 45°C, 140 bar 90 watt, and (e) 55°C, 140 bar 90 watt.

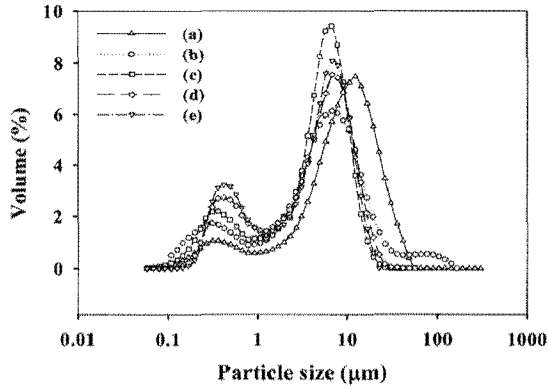


Figure 7. Volume-based particle size distribution of itraconazole particles prepared at 35°C and 140 bar with various ultrasonic power: (a) 90 watt, (b) 150 watt, (c) 250 watt, (d) 400 watt, and (e) 590 watt.

12.27 μm 의 평균 입자 크기를 가지고 있었으며, SAS-EM 공정의 경우 4~24 μm 의 다양한 평균 입자 크기를 갖는 입자를 얻을 수 있었다. 또한, 1 μm 크기 이하의 입자를 갖는 비율이 최대 약 20배 정도 증가하는 결과를 얻을 수 있었다.

Figure 6은 순수 ITR과 140 bar의 압력 조건에서 초음파 세기와 온도에 변화에 따른 입도 분석 결과를 나타내고 있다. 그림에서 나타난 바와 같이 초음파의 유·무에 따른 영향을 비교해 본 결과 초음파와 함께 제조된 입자가 초음파가 사용되지 않은 경우에 비해 더 작은 입자 크기를 갖는 것을 볼 수 있으며 (Figure 6(b), 6(d)), 90 watt의 초음파 세기에서 온도 변화 (35~55°C)에 따른 입도 분석 결과 35°C에서 1 μm 이하의 가장 작은 입자를 얻을 수 있었다(Figure 6(c)~(e)). 이러한 이유는 온도가 증가할수록 입자 간에 응집현상 증가와 동일 압력에서 온도 증가에 의한 초임계이산화탄소의 밀도 감소에 따른 과포화도 및 핵생성 속도(nucleation rate) 감소에 기인하는 것으

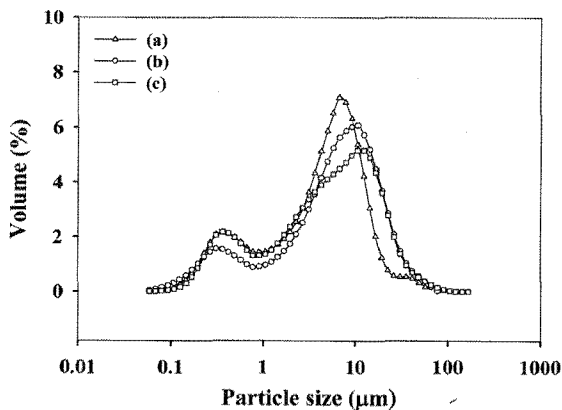


Figure 8. Volume-based particle size distribution of itraconazole particles prepared at 45°C and 140 bar and 250 watt using various solvents: (a) DCM, (b) DMA, and (c) DMSO.

로 설명될 수 있다[24, 25].

35°C, 140 bar의 동일 온도와 압력 조건에서 초음파 세기의 따른 입도 분석 결과 590 watt에서 평균 입자 크기가 가장 작은 것을 볼 수 있으며, 1 μm 이하의 입자 생성율도 가장 높은 것을 알 수 있다(Figure 7). 이는 초음파의 세기가 증가 할수록 초임계이산화탄소와 용매 상호 간의 물질전달이 더 빠르게 발생되고 이로 인해 빠른 과포화 유발로 인해 1 μm 이하의 입자생성이 증가된 것으로 사료된다.

45°C, 140 bar의 온도, 압력 조건에서 다른 용매 사용에 따른 입자 분포도를 Figure 8에 나타내고 있으며, 그 결과 DCM에 비해 DMSO와 DMA를 사용한 경우 더 큰 평균 입자 크기와 더 넓은 입자 분포도를 가지고 있음을 알 수 있다. 이는 초임계이산화탄소와 DCM이 DMSO와 DMA에 비해 친화도가 더 높아 더 빠른 과포화를 유발하기 때문으로 풀이된다[26].

3.3. 결정성 분석

XRD를 이용한 ITR의 결정성 분석 결과를 Figure 9에 나타내었다. 그 결과 순수 ITR의 경우 결정 특성 피크가 8.68°, 14.41°, 17.50°, 20.29°, 23.43°, 25.40° 등에서 관찰되었으며(Figure 9(a)), SAS-EM 공정에 의해 제조된 ITR의 경우 결정 특성 피크의 세기는 감소하였지만 결정성을 가지고 있음을 확인할 수 있었다(Figure 9(b)~(d)). 또한, 이러한 결과들은 공정 조건에 상관없이 나타났으며, 초음파의 세기가 증가 할수록 결정 특성 피크의 세기가 점점 감소하는 것을 볼 수 있다. 이러한 결정 피크 세기의 감소는 초음파 파워가 증가함에 따라 초임계유체와 용매간의 상호물질전달속도가 증가하여 ITR의 결정화에 필요한 충분한 시간적 여유 없이 고형화되기 때문이며, 초임계유체를 이용한 입자 제조 공정에서 일반적으로 나타나는 현상이다[27].

3.4. 열분석

ITR의 열적 특성 변화를 분석하기 위해 열분석을 수행하였다. Figure 10(a)에서 보는 것과 같이 순수 ITR의 녹는점

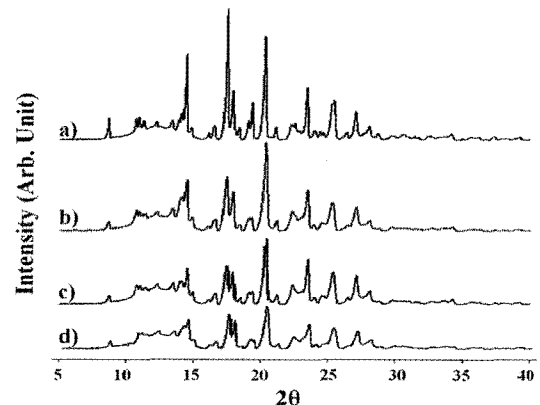


Figure 9. XRD patterns of (a) original itraconazole and SAS-EM processed itraconazole under various conditions: (b) 35°C, 140 bar, 90 watt, (c) 45°C, 140 bar, 250 watt, and (d) 55°C, 140 bar, 590 watt.

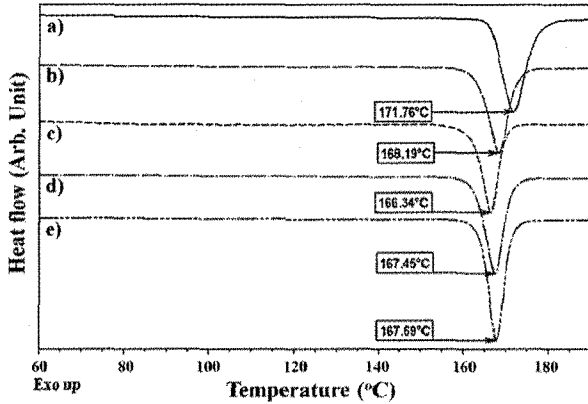


Figure 10. DSC thermograms of (a) original itraconazole and SAS-EM processed itraconazole under various conditions: (b) 45°C, 140 bar, 0 watt, (c) 35°C, 140 bar, 90 watt, (d) 45°C, 140 bar, 250 watt, and (e) 55°C, 140 bar, 590 watt.

(melting point)는 171°C 부근에 나타났으며, SAS-EM 공정에서 얻어진 ITR의 녹는점은 평균적으로 약 3-5°C 낮은 온도에서 관찰되었다(Figure 10(b)-(e)). XRD 분석 결과에서 나타났듯이 SAS-EM 공정을 이용해 ITR 입자를 제조한 경우 빠른 재결정화 속도로 인하여 안정된 결정구조를 형성하지 못한채 고품화가 빠르게 진행되기 때문에 ITR의 결정성이 감소하게 되고 그로 인해 재결정화된 ITR 입자의 녹는점이 감소하게 된다[23].

4. 결론

본 연구에서는 기존의 초임계유체 입자제조 공정인 SAS 공정에 초음파 노즐을 적용한 SAS-EM공정을 이용하여 난용성 약물인 ITR의 미세입자 제조에 대한 영향을 고찰하였다. 제조된 미세입자의 입자 형상, 크기, 결정성 그리고 열적 특성에 대한 분석을 수행한 결과 동일 압력조건에서 온도가 낮을수록 더 작은 미세입자가 제조되었으며, 동일온도와 압력조건에서는 초음파 세기가 증가함에 따라 더 작은 입자의 생성률이 증가함을 알 수 있었다. 그리고 35°C, 140 bar, 590 watt 조건에서 가장 좁은 입자 분포도를 나타내었다. 본 연구를 통해 초음파를 사용한 SAS-EM 공정이 기존의 ASES 공정보다 더 작은 미세입자를 제조할 수 있음을 알 수 있었다.

감사

본 연구는 차세대 성장 동력 바이오신약장기사업단의 연구비지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. York, P., "Strategies for Particle Design Using Supercritical Fluid Technologies," *Pharm. Sci. Technol. Today*, **2**(11),

430-440 (1999).
 2. Roberts, C. J. and Debenedetti, P. G., "Engineering Pharmaceutical Stability with Amorphous Solids," *AIChE J.*, **48**(6), 1140-1144 (2002).
 3. Thote, A. J., and Gupta, R. B., "Formation of Nanoparticles of a Hydrophilic Drug Using Supercritical Carbon Dioxide and Microencapsulation for Sustained Release," *Nanomedicine: Nanotech. Biol. Med.*, **1**(1), 85-90 (2005).
 4. Chattopadhyay, P., and Gupta, R. B., "Production of Antibiotic Nanoparticles Using Supercritical CO₂ as Antisolvent with Enhanced Mass Transfer," *Ind. Eng. Chem. Res.*, **40**(16), 3530-3539 (2001).
 5. Chattopadhyay, P., and Gupta, R. B., "Protein Nanoparticles Formation by Supercritical Antisolvent with Enhanced Mass Transfer," *AIChE J.*, **48**(2), 235-244 (2002).
 6. Gupta, R. B., and Chattopadhyay, P., "Method of Forming Nanoparticles and Microparticles of Controllable Size Using Supercritical Fluids and Ultrasound," US Patent No. 6,620,351 (2003).
 7. Lee, L. Y., Wang, C. H., and Smith, K. A., "Supercritical Antisolvent Production of Biodegradable Micro- and Nanoparticles for Controlled Delivery of Paclitaxel," *J. Control. Release*, **125**(2), 96-106 (2008).
 8. Chattopadhyay, P. and Gupta, R. B., "Production of Griseofulvin Nanoparticles Using Supercritical CO₂ Antisolvent with Enhanced Mass Transfer," *Int. J. Pharm.*, **228**(1-2), 19-31 (2001).
 9. Fromtling, R. A., "Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents," J. R. Prous Science Publishers, 223 (1987).
 10. Carretier, E., Badens, E., Guichardon, P., Boutin, O., and Charbit, G., "Hydrodynamics of Supercritical Antisolvent Precipitation: Characterization and Influence on Particle Morphology," *Ind. Eng. Chem. Res.*, **42**(2), 331-338 (2003).
 11. Jones, A. G., "Crystallization Process Systems," Butterworth-Heinemann, 137 (2002).
 12. Shekunov, B. Y., Baldyga, J., and York, P., "Particle Formation by Mixing with Supercritical Antisolvent at High Reynolds Numbers," *Chem. Eng. Sci.*, **56**(7), 2421-2433 (2001).
 13. Lang, R. J., "Ultrasonic Atomization of Liquids," *J. Acoust. Soc. Am.*, **34**, 6-8 (1962).
 14. Topp, M. N., "Ultrasonic Atomization-a Photographic Study of the Mechanism of Disintegration," *J. Aeros. Sci.*, **4**(1), 17-25 (1973).
 15. Rajan, R., and Pandit, A. B., "Correlations to Predict Droplet Size in Ultrasonic Atomisation," *Ultrasonics*, **39**(4), 235-255 (2001).
 16. Avvaru, B., Patil, M. N., Gogate, P. R., and Pandit, A. B., "Ultrasonic atomization: Effect of Liquid Phase Properties,"

- Ultrasonics*, **44**(2), 146-158 (2006).
17. Liversidge, E. M., Liversidge, G. G., and Cooper, E. R., "Nanosizing: a Formulation Approach for Poorly-Water-Soluble Compounds," *Eur. J. Pharm. Sci.* **18**(2), 113-120 (2003).
 18. Hu, J., Johnston, K. P., and Williams III, R. O., "Spray Freezing into Liquid (SFL) Particle Engineering Technology to Enhance Dissolution of Poorly Water Soluble Drugs: Organic Solvent Versus Organic/Aqueous Co-Solvent Systems," *Eur. J. Pharm. BioPharm.* **20**(3), 295-303 (2003).
 19. Williams III R. O., Johnston, K. P., Young, T. J., Rogers, T. L., Z. Y., and Hu, J., "Process for Production of Nanoparticles and Microparticles by Spray Freezing into Liquid," US Patent No. 6,862,890 (2005).
 20. Johnston, K. P., Williams III, R. O., Young, T. J., T. L., and Xiaoxia, C., "Preparation of Drug Particles Using Evaporation Precipitation into Aqueous Solutions," US Patent No. 6,756,062 (2004).
 21. Sheehan, D. J., Hitchcock, C. A., and Sibley, C. M., "Current and Emerging Azole Antifungal Agents," *Clin. Microbiol. Rev.*, **12**(1), 40-79 (1999).
 22. Warnock, D. W., "Itraconazole and Fluconazole: New Drugs for Deep Fungal Infection," *J. Antimicrob. Chemoth.*, **24**, 275-280 (1989).
 23. Barrett, A. M., Dehqhani, F., and Foster, N. R., "Increasing the Dissolution Rate of Itraconazole Processed by Gas Antisolvent Techniques Using Polyethylene Glycol as a Carrier," *Pharm. Res.* **25**(6), 1274-1289 (2008).
 24. Werling, J. O., and Debenedetti, P. G., "Numerical Modeling of Mass Transfer in the Supercritical Antisolvent Process: Miscible Conditions," *J. Supercrit. Fluids*, **18**(1), 11-24 (2000).
 25. Martin, A., and Cocero, M. J., "Numerical Modeling of Jet Hydrodynamics, Mass Transfer, and Crystallization Kinetics in the Supercritical Antisolvent (SAS) Process," *J. Supercrit. Fluids*, **32**(1-3), 203-219 (2004).
 26. Kim, Y. H., Sioutas, C., Fine, P., and Shing, K. S., "Effect of Albumin on Physical Characteristics of Drug Particles Produced by Supercritical Fluid Technology," *Powder Technol.*, **182**(3), 354-363 (2008).
 27. Reverchon, E., Della, P. G., and Favilene, M. G., "Process Parameters and Morphology in Amoxicillin Micro and Submicro Particles Generation by Supercritical Antisolvent Precipitation," *J. Supercrit. Fluids*, **17**(3), 239-248 (2000).