

초임계 유체를 이용한 약물이 담지된 PAC-β-CD 나노 입자의 친환경적인 제조

장민기¹, 김용훈¹, 김동우², 이시윤¹, 임권택^{1,*}

¹부경대학교 융합디스플레이공학과
48513 부산광역시 남구 용소로 45

²한국과학기술연구원 전북분원 복합소재기술연구소
55324 전북 완주군 봉동읍 추동로 92

(2019년 9월 12일 접수; 2019년 12월 16일 수정본 접수; 2019년 12월 16일 채택)

A Green Preparation of Drug Loaded PAC-β-CD Nanoparticles from Supercritical Fluid

Min Ki Jang¹, Yong Hun Kim¹, Dong Woo Kim², Si Yun Lee¹, and Kwon Taek Lim^{1,*}

¹Department of Image Science & Engineering, Pukyong National University
Daejeon-dong, Nam-gu, Busan 48513, Korea

²Composite Materials Application Research Center, Institute of Advanced Composite Materials, Korea Institute of Science and Technology (KIST)
Chudong-ro 92, Bongdong-eup, Wanju-gun, Jeonbuk 55324, Korea

(Received for review September 12, 2019; Revision received December 16, 2019; Accepted December 16, 2019)

요 약

초임계 용액 급속팽창법(rapid expansion of supercritical solution, RESS)으로 몰시도민(molsidomine, MOL) 약물이 로딩 된 피아세틸-β-사이클로덱스트린(PAC-β-CD) 나노 입자를 제조하였다. 입자는 초임계 용액을 공기 중으로 급속하게 팽창시켜 제조하였다. MOL과 PAC-β-CD (0.5, 1 wt%)의 농도, 추출 온도(45 ~ 60 °C), 모세관 노즐의 길이(5 ~ 20 mm) 및 내경(Inner diameter, ID) (50 ~ 150 μm), 그리고 분사 거리의 변화에 따라 형성된 입자의 크기와 모폴로지를 조사하였다. MOL과 PAC-β-CD의 상호작용을 ¹H-NMR 분광법으로 확인하였고, 입자 크기는 주사 전자 현미경으로 측정하였다. 온도를 45 °C에서 60 °C로 올리거나 노즐 내경을 150 μm에서 50 μm로 줄이면 입자 평균 크기가 증가하였으며, 반면에 일정한 압력(34.5 MPa)과 온도(45 °C)에서 분사 거리를 늘리면 입자 평균 크기가 감소하는 효과를 나타내었다. 0.5 wt%의 PAC-β-CD 농도로서 초임계 공정을 진행한 결과, 모세관의 길이가 짧고(5 mm) 내경이 작은(50 μm) 조건에서 크기가 가장 작은(165 nm) 입자가 얻어졌다. 제조한 나노 입자는 오일 내에서 분산성과 용해도가 증가하였으며, 포접체 입자에서 MOL이 방출되는 시간이 지연되는 것을 확인하였다.

주제어 : 초임계 이산화탄소, 초임계 용액 급속팽창법, 피아세틸-β-사이클로덱스트린, 포접착물, 약물방출조절

Abstract : Rapid expansion of supercritical solution (RESS) process was used to make molsidomine (MOL) loaded peracetyl-β-cyclodextrin (PAC-β-CD) nanoparticles, which were collected into the air. The effect of the concentration of the drug PAC-β-CD (0.5 and 1 wt%), extraction temperature (45 ~ 60 °C), nozzle length (5 ~ 20 mm) and internal diameter (ID) (50 ~ 150 μm) of a capillary, and spray distance on the particle size and morphology of the resulting particles were investigated. The interaction of a drug and PAC-β-CD was confirmed by ¹H-NMR spectroscopy while the particle size was measured by means of a scanning electron microscope. It was found that increasing the temperature from 45 °C to 60 °C and decreasing the nozzle diameter from 150 μm to 50 μm had an increasing effect on the average particle size, while increasing the spray distance led to a decrease in the average particle size at a constant pressure of 34.5 MPa and temperature of 45 °C. With 0.5 wt% of PAC-β-CD, the capillary nozzle of short length (5 mm) and small ID (50 μm) gave the smallest size (165 nm). The obtained nanoparticles showed increased dispersity and solubility in oil. The oil suspension of the inclusion complex showed increased sustainability, which can increase the in-vitro controlled release time of the drug.

Keywords : Supercritical carbon dioxide, Rapid expansion of supercritical solution, Peracetyl-β-cyclodextrin, Inclusion complex, Controlled drug release

* To whom correspondence should be addressed.

E-mail: ktlim@pknu.ac.kr; Tel: +82-51-629-6409; Fax: +82-51-629-6408

doi: 10.7464/ksct.2020.26.1.1 pISSN 1598-9712 eISSN 2288-0690

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1. 서론

환자의 치료 효율은 약물 복용을 포함하여 많은 요소들에 의해 결정된다. 다시 말해 하루 한 번의 효율적인 약물 복용으로도 치료 효과를 볼 수 있다. 몰시도민(1-methoxy-N-(3-morpholino-5-methoxy-3-iumyl) methanimidate, MOL)은 산화질소(nitric oxide, NO)형성을 위한 전구약물이다. MOL의 NO 방출을 통해 대사산물(SIN-1)이 작용하여 관상 동맥 혈관 확장제 치료제로 전신, 폐, 고혈압, 협심증 치료제에 사용된다. 이것은 물에 잘 용해되며(0.25 g dL⁻¹ at 25 °C) 반감기는 1~2 h이다. 약물로는 항고혈압제로서 시판되며 경구 투여된다. 투여 2.1~2.7 h 후 효과를 나타내며, 투여량은 38~75 mg, 임상적 하루에 3~4회 투여한다[1,2]. 그러나, 효율적인 약물 효과를 위해서는 약물의 방출 제어가 중요하다. 최근에는 약물의 약동학을 개선하여 약물 단일 투여의 지속 시간을 개선하기 위한 연구가 이루어지고 있다. 예를 들어 사이클로 텍스트린(cyclodextrin, CD) 유도체를 포함하는 포접착물(inclusion complex)은 서방형 약물 담체로서 이용되어 왔다. 그것의 효능 및 선택적인 약물로서의 사용 증가로 인해 몇 가지 약물 방출 조절법에 적용되었으며, 그리고 생체 적응성 및 포접착물의 형성과 같은 다 기능성 특성에 의하여 CD는 많은 약물들의 효과적인 전달체로서 알려져 왔다[1-7]. 본 연구팀의 이전 연구에 따르면 약물이 포접된 퍼아세틸-β-사이클로텍스트린(peracetylated-β-cyclodextrin, PAC-β-CD) 입자가 유성용액에서 약물을 완전 방출되는데 각각 7~9 h이 걸렸다[1-4].

초임계 유체(supercritical fluid, SCF)는 값싸고 환경 친화적이며 밀도 제어가 가능한 용매이다[8,9]. 지난 20~30년 동안 SCF는 재결정화를 위한 용매 및 약제학적 제제에서 약물 입자의 크기를 감소시키기 위해 사용되어 왔다. 초임계 용액의 급속 팽창 기술은 입자의 미세화 및 나노 크기의 다양한 제약 화합물을 성공적으로 생산하는데 사용되어 왔다[10-12]. SCF는 초임계 용액을 공기로 빠르게 팽창 시켜서(rapid expansion of supercritical solution, RESS) 무용매 마이크론 입자 제조와 초임계 용액을 액체 용매로 빠르게 팽창시켜서(rapid expansion of supercritical solution into liquid solvent/solution, RESOLV) 서브 마이크론 및 나노 크기의 입자를 생산하는 방법 등에 장점이 있다. RESS 및 RESOLV 공정의 매개 변수에 따라 다양한 크기 및 형태의 입자를 생성할 수 있으며, 그 동안 추출 압력, 추출 온도, 팽창 전 온도, 팽창 전 압력, 스프레이 거리, 모세관의 길이, 모세관 직경 등의 SCF 반응조건이 입자 형성에 미치는 영향에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다[11-24].

본 연구에서는 초임계 이산화탄소에서 형성된 PAC-β-CD와 MOL의 포접착물을 친환경적인 RESS 공정을 사용하여 나노 입자로 제조하고 얻어진 포접착물 입자의 용해 특성을 연구하였다.

2. 실험방법

2.1. 실험재료 및 시약

PAC-β-CD (Sigma-Aldrich, USA), MOL (Sigma-Aldrich, USA),

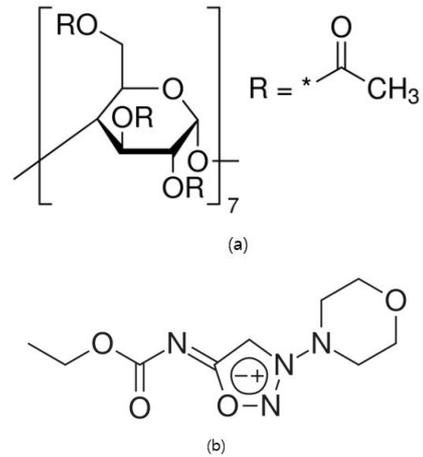


Figure 1. Molecular structures of and PAC-β-CD (a) and MOL (b).

땅콩 오일(Sigma-Aldrich, USA)은 상업제품을 구매하여 사용하였다. CO₂는 순도 99.99% (Daeyong Co., Korea)를 사용하였다. PAC-β-CD와 MOL의 분자 구조는 Figure 1에 나타내었다.

2.2. PAC-β-CD와 MOL의 포접착물 제조

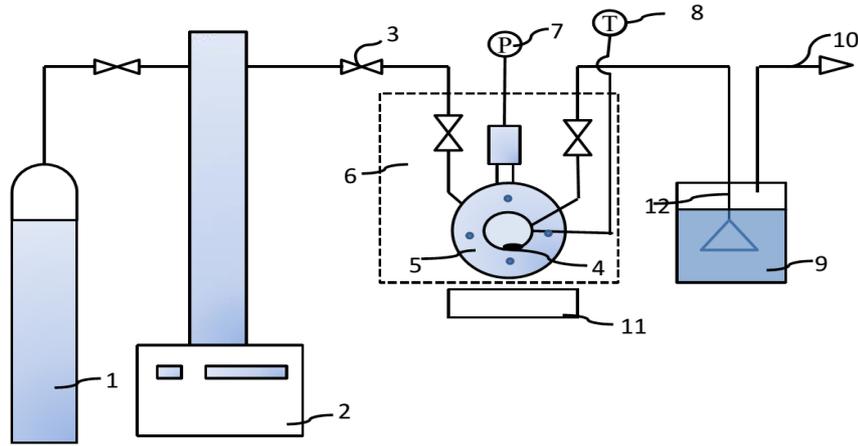
나노 크기의 MOL이 로딩된 PAC-β-CD 제조 장치는 Figure 2에 나타내었다. 초임계 상태의 CO₂를 형성하기 위해 고압 스테인리스 반응기(10 mL)를 이용하였으며, 뷰어 셀(sapphire quartz)로 내부 유체를 관찰할 수 있게 하였다. 미리 정해진 양의 MOL과 PAC-β-CD를 반응기 안에 넣은 후 반응기를 닫고 고압 주사기 펌프(ISCO PUMP 260D serise)를 이용하여 CO₂를 반응기에 주입하고 압력을 34.5 MPa로 유지하였다. 반응기는 워터 펌프를 이용하여 45 °C를 유지하였고 반응기 내부는 테프론으로 코팅된 마그네틱 바를 이용하여 교반하였다. 모세관의 분사 거리는 2~6 cm로 진행하였다. 포접 착물이 용해된 초임계 유체를 공기 중(RESS)으로 급속하게 팽창시켜 포접체 나노입자를 제조하였으며, 또한 비교 실험으로 오일 (RESOLV) 속으로 분사한 입자도 제조하였다.

2.3. MOL이 로딩된 PAC-β-CD 분석

MOL이 로딩된 PAC-β-CD를 핵자기공명 분광법(¹H-NMR, JNM-ECP 4000, Japan)을 이용하여 측정하였으며, 용매로 DMSO-d₆를 사용하였다. 나노 입자 확인을 위하여 주사전자 현미경(scanning electron microscope, SEM, Tescan VEGA, Czech)으로 분석하였다.

2.4. PAC-β-CD 포접착물로 부터 MOL 방출

PAC-β-CD 나노 입자에 포접된 MOL 방출은 일본 약전 패들법(37 °C, 60 rpm)으로 분석하였다. 땅콩 오일을 사용하여 MOL의 방출이 천천히 진행되도록 하였다. 10 mL 땅콩 오일에 RESS로 제조한 입자 3 mg을 첨가하고 5 min 동안 교반한 다음 30 mL 증류수를 첨가하여 현탁액을 만들었다. 오일 현탁액을 37 °C로 유지하고 60 rpm으로 14 h 동안 용해 시험을 하였다. 1 h마다 0.3 mL씩 샘플링하고 4 mL씩 추가로 희석하였



1. supercritical carbon dioxide, 2. ISCO pump, 3. check valves, 4. magnetic stirrer, 5. stainless steel reactor, 6. thermostat, 7. pressure gauge, 8. temperature controller, 9. traps, 10. vent, 11. agitator and 12. nozzle.

Figure 2. Schematic diagram of supercritical carbon dioxide instrumentation.

다. 샘플링한 시료는 각각 자외선 가시광선 분광법(UV-Visible spectroscopy, USA)으로 방출 농도를 측정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. MOL이 로딩된 PAc-β-CD의 제조 및 특성

초임계 이산화탄소에서의 PAc-β-CD 용해도는 흐림점 측정법을 이용하여 확인하였으며, 약 5 wt%의 PAc-β-CD가 34.5 MPa 압력과 45 °C 온도 조건에서 용해하는 것을 확인하였다. MOL은 고결정성 약물이며 매우 높은 압력에서도 순수한 CO₂에는 불용성이지만, PAc-β-CD를 반응기에 첨가하면 포접착물을 형성하여 천천히 용해되고 30 min 이내에 초임계 이산화탄소 용액이 투명한 용액으로 변하는 것을 관찰할 수 있다. 포접된 MOL은 재결정화된 PAc-β-CD 내부에 로딩된다. MOL이 로딩된 PAc-β-CD의 초임계 용액을 모세관 노즐로 분사하여 나노 입자를 제조하였다.

¹H-NMR 분석으로 MOL과 PAc-β-CD의 포접체 형성을 확인하였다. MOL이 포접된 PAc-β-CD은 수소 결합의 영향으로 단일 고유 피크가 이동되는 것으로 알려져 있다. MOL, PAc-β-CD 및 MOL이 로딩된 PAc-β-CD의 RESS 생성물의 ¹H-NMR 데이터를 Figure 3에 나타내었다. MOL이 로딩된 PAc-β-CD에서 MOL과 PAc-β-CD 피크를 확인할 수 있으며, 피크가 이동된 것을 확인할 수 있다(Figure 3(c)). 피크 이동을 통해 MOL과 PAc-β-CD가 포접착물을 이룬 것으로 확인하였다. 피크 이동은 $\Delta\delta = \delta_{\text{mix}} - \delta_{\text{free}}$ 로 계산되었으며, δ_{mix} 는 포접착물 측정 값이고, δ_{free} 는 순수 화합물 측정 값이다. 포접된 MOL의 H-c와 H-e $\Delta\delta$ 값은 각각 0.0182와 0.0168 ppm로 확인하였다.

3.2. 공정 조건에 따른 입자 크기의 변화

3.2.1. 분사 온도

MOL이 로딩된 PAc-β-CD의 초임계 추출 온도 범위는 45, 52와 60°C로 설정하였다. 추출 온도가 증가할수록 입자의 크

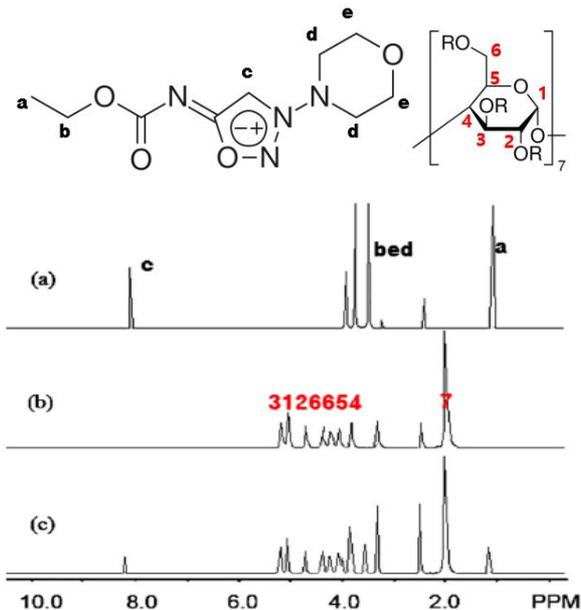


Figure 3. ¹H-NMR spectra of (a) MOL, (b) PAc-β-CD, and (c) RESS samples.

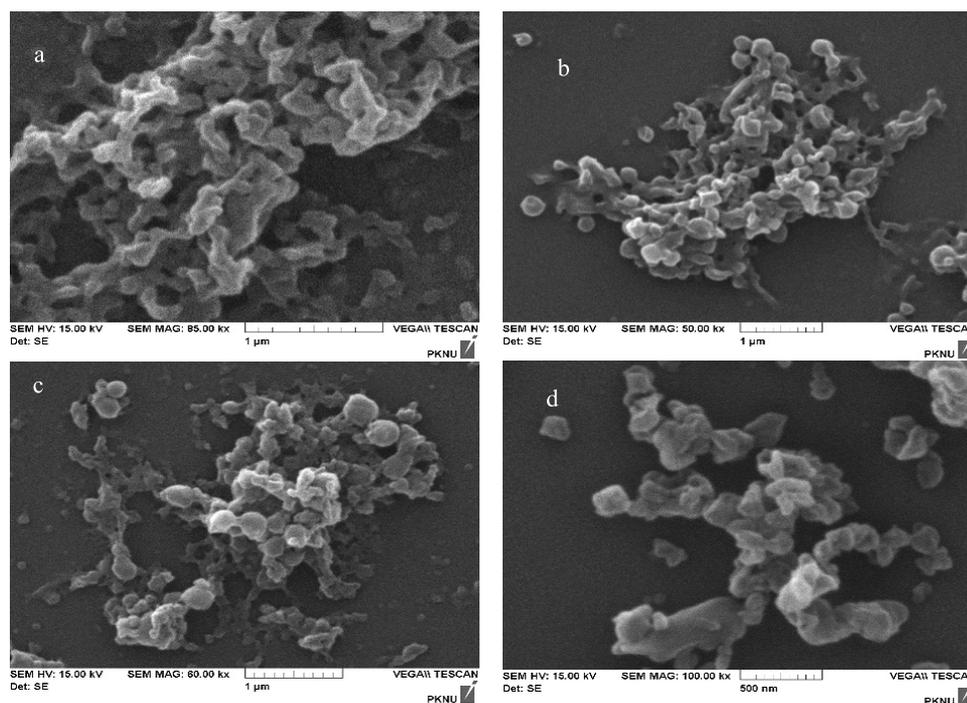
기 및 응집성이 증가함을 알 수 있었다(No. 2, 7, 8 in Table 1). 추출 온도가 증가하면 반응기내 증기압이 동시에 증가하면서 CO₂ 밀도가 감소한다. 용매 밀도의 감소는 용질의 용해도를 감소시킨다. 즉, 높은 온도에 의해 초임계 이산화탄소 용매의 용해력이 감소함에 따라 용질의 용해도가 감소하여 과포화 상태를 유발하기 때문에 급속 팽창 방출된 입자의 응집이 증가한 것으로 판단된다[25].

3.2.2. 분사 거리

모세관 끝에서 분사되어 입자가 수집되는 용기 표면까지 거리를 2와 6 cm로 변화하였다. 제조된 포접착물 나노입자의 SEM 이미지는 Figure 4(b), Figure 4(c)에 나타내었다. 분사

Table 1. Particle sizes of the drug loaded PAC- β -CD nano particles with various experimental parameters

No.	PAC- β -CD wt%	Temperature (°C)	Pressure (bar)	Capillary ID (μ m)	Capillary length (mm)	Spray Distance (cm)	Particles Size (nm)
-	Unprocessed	-	-	-	-	-	5,000
1	0.5	45	345	100	20	6	190
2	0.5	45	345	50	5	6	150
3	0.5	45	345	50	5	2	175
4	1	45	345	50	5	2	210
6	1	45	345	150	20	6	205
7	0.5	52	345	50	5	6	165
8	0.5	60	345	50	5	6	185
9	0.5	45	345	100	5	2	190
10	0.5	45	345	150	5	2	200

**Figure 4.** SEM images of drug loaded PAC- β -CD nanoparticles at constant pressure of 34.5 MPa. (a) 0.5 wt% PAC- β -CD with 6 cm spray distance at 60 °C, (b) with 6 cm spray distance at 45 °C, (c) with 2 cm spray distance at 45 °C, and (d) 1 wt% PAC- β -CD with 6 cm spray length at 45 °C.

거리가 멀어질수록 입자 크기의 평균값이 감소하였다. 즉, 입자의 응집을 감소시킨다는 것을 알 수 있었다. 반대로 분사 거리가 짧을수록 입자들 사이의 응집을 증가시켰으며 또한 입자 크기를 증가시켰다(Table 1).

3.2.3. 모세관 지름과 길이

모세관의 지름은 50, 100, 150 μ m로 변화하였다. 모세관의 지름이 작을수록 입자 크기는 감소하였다(No. 3, 9, 10 in Table 1). 지름이 작을수록 상대적으로 더 급속하게 팽창되어 입자의 응집을 감소하고 분산도를 증가시킨다. 모세관의 길이는 5와 20 mm로 하였다. 모세관의 길이가 길수록 입자 크

기는 증가하였다. 그리고, 모세관의 지름과 길이에 따른 L/D 값에 대한 입자 크기와 상관관계를 확인할 수 있다. L/D값이 낮을수록 입자의 크기는 감소하였다.

3.3. MOL 방출

MOL이 로딩된 PAC- β -CD의 MOL 방출 속도를 일본 약전 패들 방법으로 확인하였다. 37 °C에서 60 rpm의 패들 속도로 방출 속도를 확인하였다. RESS/RESOLV 공정으로 제조한 1:1 몰비의 MOL과 PAC- β -CD 복합체(MOL 3 mg) 샘플을 10 mL 땅콩 오일에 현탁시키고, 오일 현탁액을 물속으로 방출시켜 얻어진 결과를 Figure 5에 나타내었다. 또한, 초임계 이산

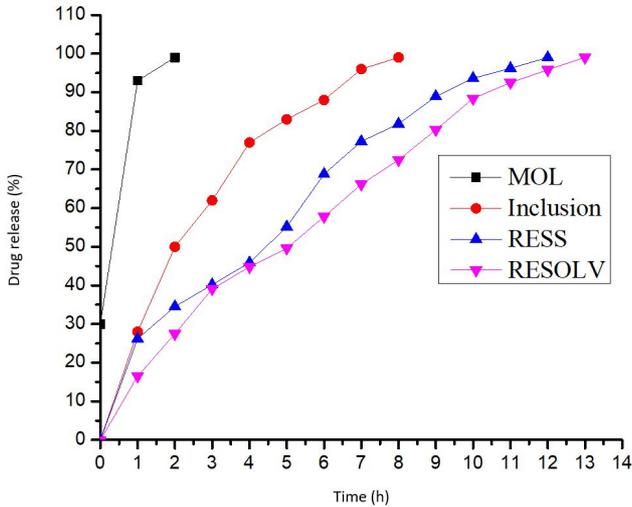


Figure 5. in-vitro release profile of MOL from oil suspensions of MOL, the bulk inclusion complex, RESS and RESOLV particles.

화탄소에서 벌크 상태로 제조한 MOL/PAc-β-CD 포접착물도 비교용으로 조사하였다. Figure 5에서 보듯이, 오일 현탁액으로부터의 용해 속도는 RESS/RESOLV 공정으로 제조한 입자의 방출 속도가 1:1 몰비의 벌크복합체 현탁액보다 느렸다. 1:1 몰비의 벌크복합체 현탁액의 경우 오일에서의 분산성이 낮고 균일하지 않기 때문에 불안정하여 방출 속도가 빠른 반면, RESS/RESOLV 공정으로 포접된 MOL의 경우 약물의 계면 전이가 지연되는 것을 확인할 수 있었다. RESS와 RESOLV법에 의하여 제조된 포접착물들은 2 h 후에 약물 방출량이 약 20~30%였고, 7.5 h 후에 50%에 도달하였으며 13 h 후에야 약물이 모두 방출되었다(Table 2).

약물의 방출은 담체 내에 약물의 상호 작용, 용해도, 분배 계수 및 포접착물 입자 크기와 같은 다양한 요인에 의해 영향을 받는다. 일반적으로, MOL은 오일에 실질적으로 불용성이고(0.3 mg mL^{-1} 미만) PAc-β-CD와의 물리적 복합체를 형성한 후에도 용해도는 크게 증가하지 않았지만 RESS/RESOLV 공정으로 포접된 복합체의 용해도는 오일에서 증가하였다. 이것은 약물이 CD와의 상호 작용으로 CD내에 포접되어 함께 분산될 수 있음을 의미한다. 따라서, MOL 방출 시간 지연은 PAc-β-CD의 낮은 물에 대한 용해도 및 RESS/RESOLV 공정으로 로딩된 PAc-β-CD에 의해 약물이 계면에서 느리게 용해되는 것으로 설명할 수 있다.

4. 결론

RESS 공정에서 무독성의 초임계 이산화탄소를 사용하여 MOL이 로딩된 PAc-β-CD 나노 입자를 합성하였다. MOL이 로딩된 PAc-β-CD의 $^1\text{H-NMR}$ 분석에서 피크가 이동한 것을 통하여 포접착물의 합성을 확인하였다. 합성된 입자의 특성은 모세관 L/D 및 분사거리에 따라 형성된 입자의 크기를 SEM으로 확인하였으며, 모세관의 길이와 직경에 따라 크기 변화를 확인할 수 있었다. 길이와 직경에 대한 L/D값이 낮을

Table 2. Dissolution results of the drug loaded PAc-β-CD nano particles and inclusion complex.

No	Drug formulation process	Drug released (%) at time		
		2 h	8 h	13 h
1	Unprocessed	98	98	99
2	Bulk inclusion complex	50	98	99
3	RESS	20	30	98
4	RESOLV	30	30	98

수록 입자의 크기는 작아졌고, 초임계 급속 팽창 조건 변화를 통하여 포접체의 크기를 제어 할 수 있었다. 포접착물의 약물 방출 실험에서는, MOL이 소수성인 PAc-β-CD에 포접되어 오일 현탁액으로부터의 MOL 방출이 일정시간 동안 서서히 진행되었으며, 13 h 동안 지연된 방출 양상을 확인할 수 있었다.

References

- Lee, M. Y., Ganpathy, H. S., and Lim, K. T., "Controlled Drug Release Applications of the Inclusion Complex of Peracetylated-β-Cyclodextrin and Water-Soluble Drugs Formed in Supercritical Carbon Dioxide," *J. Phys. Chem. Solids*, **71**, 630-633 (2010).
- Ganapathy, H. S., Lee, M. Y., Park, C., and Lim, K. T., "Sustained Release Applications of a Fluoroalkyl Ester-Functionalized Amphiphilic Cyclodextrin by Inclusion Complex Formation with Water-Soluble Drugs in Supercritical Carbon Dioxide," *J. Fluorine Chem.*, **129**, 1162-1166 (2008).
- Ganapathy, H. S., Woo, M. H., Gal, Y. S., and Lim, K. T., "Inclusion Complex Formation of Water Soluble Drug, Captopril, and Peracetylated-β-Cyclodextrin in Supercritical CO₂ for Controlled Release Applications," *Key Eng. Mater.*, **342**, 489-492 (2007).
- Sultana, T., Jung, J. M., Hong, S. S., Lee, W. K., Gal, Y. S., Kim, H. G., and Lim, K. T., "Characteristic Profiles of the Inclusion Complex of Omeprazole/Peracetylated-β-Cyclodextrin Formed in Supercritical Carbon Dioxide," *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **72**, 207-212 (2012).
- Lim, K. T., Ganapathy, H. S., Lee, M. Y., Yuvaraj, H., Lee, W. K., and Heo, H., "A Facile One-Pot Synthesis of Novel Amphiphilic Perfluoroalkyl Ester Functionalized γ -Cyclodextrin and Complex Formation with Anionic Surfactants," *J. Fluorine Chem.*, **127**, 730-735, (2006).
- Lim, K. T., Ganapathy, H. S., Hwang, H. S., Kim, J. T., Ju, C. S., and Johnston, K., "Novel Semiconducting Polymer Particles by Supercritical Fluid Process," *Macromol. Rapid. Commun.*, **26**, 1779-1783 (2005).
- Kim, J. H., Ganapathy, H. S., Hong, S. S., Gal, Y. S., and Lim, K. T., "Preparation of Polyacrylonitrile Nanofibers as a Precursor of Carbon Nanofibers by Supercritical fluid process," *J. Supercrit Fluids*, **47**, 103-107 (2008).
- Kim, Y. H., Choi, H. W., Kang, K. M., Karakin, A., and Lim,

- K. T., "The Removal of Si₃N₄ Particles from the Wafer Surface Using Supercritical Carbon Dioxide Cleaning," *Clean Technol.*, **24**(3), 157-165 (2018).
9. Kim, D. W., Heo, H., and Lim, K. T., "Study of Supercritical Carbon Dioxide/n-Butyl Acetate Co-solvent System with High Selectivity in Photoresist Removal Process," *Clean Technol.*, **23**(4), 357-363 (2017).
 10. Ganapathy, H. S., Kim, J. H., Hong, S. S., and Lim, K. T., "Preparation of Semi-Conducting Polymeric Nanoparticles by Supercritical Carbon Dioxide RESOLV Process," *Int. J. Biomed. Nanosci. Nanotechnol.*, **8**, 4707-4710 (2008).
 11. Yim, J. H., Kim, W. S., and Lim, J. S., "Recrystallization of Adefovir Dipivoxil Particles using the Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) Process," *J. Supercrit. Fluids*, **82**, 168-176 (2013).
 12. Heang, Z., Sun, G., Chiew, Y. C., and Kawi, S., "Formation of Ultrafine Aspirin Particles through Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)," *Powder Technol.*, **160**, 127-134 (2005).
 13. Charpentier, P. A., Jia, M., and Lucky, A. R. A., "Study of the RESS Process for Producing Beclomethasone-17,21-Dipropionate Particles Suitable for Pulmonary Delivery," *AAPS. PharmSciTech.*, **9**, 39-46 (2008).
 14. Bolten, D., and Turk, M., "Micronisation of Carbamazepine through Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS)," *J. Supercrit. Fluids*, **62**, 32-40 (2012).
 15. Hezave, A. Z., Aftab, S., and Esmaeilzadeh, F., "Micronization of Creatine Monohydrate via Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS)," *J. Supercrit. Fluids*, **55**, 316-324 (2010).
 16. Turk, M., and Bolten, D., "Formation of Submicron Poorly Water-Soluble Drugs by Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS): Results for Naproxen," *J. Supercrit. Fluids*, **55**, 778-785 (2010).
 17. Asghari, I., and Esmaeilzadeh, F., "Formation of Ultrafine Deferasirox Particles via Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS process) using Taguchi approach," *Int. J. Pharm.*, **433**, 149-156 (2012).
 18. Baseri, H., and Lotfollahi, M. N., "Effects of Expansion Parameters on Characteristics of Gemfibrozil Powder Produced by Rapid Expansion of Supercritical Solution Process," *Powder Technol.*, **253**, 744-750 (2014).
 19. Lin, P. C., Su, C. S., Tang, M., and Chen, Y. P., "Micronization of Ethosuximide using the Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS) Process," *J. Supercrit. Fluids*, **72**, 84-89 (2012).
 20. Hiendrawan, S., Veriansyah, B., and Tjandrawinata, R. R., "Preparation of Fenofibrate Microparticles using Top-Down and Bottom-Up Processes," *Procedia Chem.*, **9**, 257-264 (2014).
 21. Chingunpitak, J., and Puttipipatkachorn, S., "Micronization of Dihydroartemisinin by Rapid Expansion of Supercritical Solutions," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **34**, 609-617 (2008).
 22. He, S., Zhang, Z., Xu, F., Zhang, S., and Lei, Z., "Micronization of Magnolia Bark Extract with Enhanced Dissolution Behavior by Rapid Expansion of Supercritical Solution," *Chem. Pharm. Bull.*, **58**(2), 154-159 (2010).
 23. Su, C. S., Tang, M., and Chen, Y. P., "Micronization of Nabumetone using the Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS) Process," *J. Supercrit. Fluids*, **50**, 69-76 (2009).
 24. Paliwal, R., Babu, R. J., and Palakurthi, S., "Nanomedicine Scale-up Technologies: Feasibilities and Challenges," *AAPS. PharmSciTech.*, **15**(6), 1527-1534 (2014).
 25. Hiendrawan, S., Veriansyah, B., and Tjandrawinata, R. R., "Micronization of Fenofibrate by Rapid Expansion of Supercritical Solution," *J. Ind. Eng. Chem.*, **20**, 54-60 (2014).