

초임계 이산화탄소를 이용한 MCM-41에의 Ibuprofen 함침

김홍룡 · 김정택 · 천재기 · 이석희 · 홍성수 · 주창식[†]

부경대학교 응용화학공학부
608-739 부산시 남구 용당동 산 100
(2006년 2월 2일 접수, 2006년 4월 17일 채택)

Impregnation of Ibuprofen on MCM-41 using Supercritical Carbon Dioxide

Hong-Lyong Kim, Jung-Teag Kim, Jae Kee Chun, Seok Hee Lee, Seong-Soo Hong and Chang-Sik Ju[†]

Division of Applied Chemical Engineering, Pukyong National University,
San 100, Yongdang-dong, Nam-gu, Busan 608-739, Korea
(Received 2 February 2006; accepted 17 April 2006)

요 약

효율적인 약물 전달 시스템을 개발하기 위한 연구의 일환으로, 초임계 상태에서 mesoporous silica인 MCM-41에 항염증제 ibuprofen을 함침시키고, 그 방출효과를 실험적으로 조사하였다. 초임계 용매로는 기존의 약물 처리 공정에 사용되는 유기용매의 단점을 보완할 수 있는 무독성의 초임계 이산화탄소를 선택하였다. 실험은 수열합성법에 의한 MCM-41의 합성, 초임계 이산화탄소에 의한 MCM-41에의 ibuprofen 함침 및 함침된 ibuprofen 용출의 세 공정으로 구성하였다. 초임계 함침 공정의 함침평형에 도달하는 시간은 본 연구의 조건 범위에서 약 2 h 정도였으며, 평형 함침량은 초임계 이산화탄소에 대한 ibuprofen의 용해도 증가에 따라 증가하였다. Ibuprofen의 용출속도는 함침된 ibuprofen의 함량에 무관하게 유사한 형태의 용출 특성을 나타내었다.

Abstract – In order to develop an efficient drug delivery system, experimental researches on the supercritical impregnation of ibuprofen onto mesoporous silica, MCM-41, and its drug release characteristics were performed. Supercritical carbon dioxide was adapted as an alternative solvent as it is harmless and able to avoid defects of organic solvents in drug manufacturing processes. The procedure was composed of three steps, that is, as hydrothermal synthesis of MCM-41, supercritical impregnation of ibuprofen onto MCM-41 and release of impregnated ibuprofen. Supercritical impregnation reached equilibrium within 2 h for all cases of this research and the amount of equilibrium impregnation increased with solubility of ibuprofen in supercritical carbon dioxide. Release profiles of impregnated ibuprofen showed a similar behavior for all MCM-41 with different impregnated ibuprofen.

Key words: Supercritical Impregnation, Mesoporous Silica, MCM-41, Ibuprofen, Drug Release

1. 서 론

초임계 유체는 기체와 유사한 확산계수와 액체와 유사한 밀도를 가지기 때문에 물질 전달을 촉진시킬 뿐만 아니라 높은 용매력으로 인하여 비휘발성 물질의 훌륭한 용매로 자리 잡고 있다. 초임계 유체 중에서도 이산화탄소는 상대적으로 임계 압력이 낮고, 용매오염의 가능성이 없으며, 값이 싸고, 독성이 없기 때문에 기존의 유기용매를 대체할 유용한 물질로 알려져 있다. 특히 향료, 의약품, 불안정한 지질 등 열에 민감한 물질을 취급하는 공정에서는 임계온도가 낮은 이산화탄소가 매우 유용하게 사용되고 있다.

화학물질이 용해되어 있는 초임계 유체를 급팽창시키면 용해된 물질이 미세 분말의 형태로 석출된다는 것은 이미 많은 연구자에

의해 언급되어 왔으나, 이러한 현상을 미세입자 제조에 직접적으로 적용한 것은 Krukons[1]의 연구가 처음이었다. Krukons는 초임계 이산화탄소와 propylene을 이용하여 aluminum isopropoxide, β -estradiol, ferrocene, 염료 및 polypropylene 등 다양한 물질들의 미세 입자를 얻을 수 있었는데, 본래 물질보다 훨씬 입경분포가 좁고 크기가 100배 이상 감소된 입자를 제조하였다. 그 이후에도 초임계 유체를 이용하는 추출 및 RESS(rapid expansion of supercritical solutions) 공정에 대한 연구는 여러 연구자에 의해 활발하게 이루어져 왔다[2-7].

최근에는 의약분야에서도 초임계 유체를 이용하는 연구가 활발하게 진행되고 있다. Frank와 Ye[8]는 초임계 이산화탄소를 용매로 사용하는 RESS 공정으로 약 100 nm 정도의 구형 lidocane 나노 입자를 제조하고, 입자의 용해속도는 37 °C의 물에서 RESS 공정을 거치지 않은 입자보다 크게 증가하였다고 보고하였다. Charoenchaitrakool 등[9]과 Foster 등[10]도 유사한 RESS 공정을 이용하여 약 2 μ m 정

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: csju@pknu.ac.kr

도의 ibuprofen 입자를 얻었지만, 응집으로 인하여 용해속도의 증가 폭이 제한되는 것을 보고한 바가 있다.

Guney와 Akgerman[11]은 5-fluorouracil과 β -estradiol을 초임계 연속 흐름 공정을 이용하여 PLGA(poly lactic-co-glycolic acid)에 함침시키는 연구 결과를 보고하였다. 또한, Kikic 등[12]은 SAS (supercritical anti-solvent) 공정을 사용하여 felodipine과 PEG 4000 (polyethylene glycol)를 함께 공침시켜서 용해속도의 강화를 유도한 바 있다. 이 외에도 초임계 유체를 의약품 기능을 향상시키는 연구에 활용하려는 다양한 시도들이 이루어지고 있다[13].

MCM-41은 큰 비표면적과 좁은 크기분포를 갖는 원통형 meso 세공을 갖기 때문에 의약품의 방출조절 연구에 많이 이용되고 있다[14-15]. Charney 등[14]은 유기용매에 용해시킨 ibuprofen을 MCM-41에 흡착시키고, 그 용해 특성을 조사하는 방법으로 약물 조절방출을 연구하였다. Andersson 등[15]도 세공의 크기와 형상이 다른 여러 종류의 실리카를 약물 조절방출계의 matrix로 사용하여, hexane에 녹인 ibuprofen을 흡착시켜 실리카의 물성에 따른 흡착량을 조사하였다.

그러나 이러한 방법으로 제조된 약물 조절 방출계에는 인체에 유해한 유기용매가 잔류할 가능성이 클 뿐 아니라, 흡착 및 건조시간이 오래 소요된다는 문제점이 지적되고 있다.

본 연구에서는 효과적인 약물 전달체를 개발하는 연구의 일환으로, 초임계 이산화탄소를 이용하여 ibuprofen을 MCM-41에 함침시키고 그 약물 용출효과를 조사하는 실험적 연구를 행하였다. 초임계 이산화탄소는 가격이 저렴하고 잔류 용매를 전혀 남기지 않기 때문에, 기존의 약물을 다루는 공정에서 많이 사용되어 온 유기용매를 대체할 효과적인 대안으로 알려져 있다. Ibuprofen은 항염증제로 많이 사용되고 있는 친유성 의약품으로 그 분자 크기가 MCM-41의 meso 세공에 함침되기에 적당하기 때문에[14] 본 연구의 모델의약품으로 채택하였다.

실험은 다공성 매체로 사용할 MCM-41의 수열 합성, 초임계 이산화탄소를 이용한 MCM-41에의 ibuprofen 함침 및 MCM-41에 함침된 ibuprofen의 방출 특성을 조사하기 위한 용해 실험으로 나누어 진행하였다.

2. 실험

2-1. MCM-41의 합성

MCM-41은 구조 형성제로 $C_{16}TAB$ (hexadecyltrimethylammonium bromide)을 사용하여 수열 합성법으로 제조하였다.

$C_{16}TAB$ (Sigma Aldrich) 7.5×10^{-2} mol과 sodium hydroxide(95%, Tedia) 0.2 mol을 증류수 500 mL에 용해시킨 용액에 실리카(Syloid C503, Grace Davison) 45 g을 투입하였다. 이 혼합물을 stainless autoclave를 사용하여 115 °C에서 20시간 동안 가열하였다. 그리고 합성된 물질을 여과한 후 50 wt%의 ethanol 용액으로 세척한 다음 90 °C에서 건조하였다. 건조가 완료된 고체 입자를 550 °C에서 7시간 동안 소성하여 최종 생성물을 얻었다.

X-선 회절분석기(XRD)를 사용하여 최종 생성물의 세공구조를 조사하였으며, 질소 흡착법(B.E.T.)으로 비표면적과 세공 크기 분포를 측정하였다.

2-2. Ibuprofen의 초임계 함침 공정

본 실험에서 사용된 초임계 함침장치의 개략도는 Fig. 1과 같다.

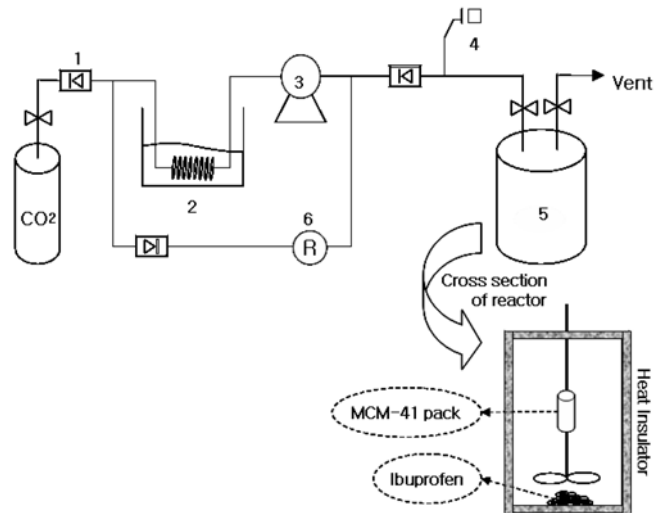


Fig. 1. Schematic diagram of the supercritical impregnation apparatus.

- | | |
|-------------------------|----------------------------|
| 1. Check | 4. Safety pin |
| 2. Low temperature bath | 5. Impregnation tank |
| 3. Pump | 6. Back pressure regulator |

실험장치는 이산화탄소 저장탱크, 저온수조, 수송용 고압펌프와 함침조로 이루어져 있다.

함침조는 상하 분리가 가능한 용량 300 cm³의 stainless 용기로, 기밀장치(mechanical seal)와 교반기가 부착되어 있다. 그 외의 부속 장치로 밴드형 가열기, 온도 및 압력 감지기, PID형 온도제어장치 및 안전핀이 설치되어 있다.

병렬 연결된 3개의 이산화탄소 저장 탱크에서 나온 액체 이산화탄소는 저온수조를 거쳐 수송용 고압펌프에 의해서 일정한 온도로 유지된 함침조로 유입된다. 함침조 내부의 압력은 B.P.R.(back pressure regulator)을 사용하여 일정하게 유지하였으며, 교반 모터의 회전수는 1,000 rpm을 유지하였다.

2.1에 설명된 방법으로 제조한 MCM-41 2 g을 세공 크기가 1 μ m 인 여과지(Advantec, 5C)를 사용하여 실린더 형($\Phi 1.5 \times 4$ cm²)으로 포장한 후 교반축 외부에 고정하였다. Ibuprofen 10 g을 함침조에 넣고 약 20분간 이산화탄소를 흘려 함침조 내부의 공기와 수분을 제거하였다. 온도조절장치를 이용하여 함침조의 온도를 일정하게 유지한 후, 초임계 이산화탄소를 채워 함침조 내부 압력을 일정하게 유지하였다.

본 연구에서 채택한 압력과 온도 범위는 각각 90~120 bar와 35 °C~45 °C이었고, 이 조건에서 2시간 동안 함침 시켰다. 함침이 완료되면 배출 밸브를 열어 압력을 제거하고, MCM-41을 회수하였다.

MCM-41에 함침된 ibuprofen의 양을 측정하기 위해서, ethanol을 용매로 사용하여 반복 탈착시키는 방법으로 함침된 ibuprofen을 완전히 용해시키고 UV-visible 분광광도계(GenesysTM 5, Spectronic Instruments)를 사용하여 그 농도를 측정하였다.

2-3. Ibuprofen 용출 실험

MCM-41에 함침된 ibuprofen의 용출(drug release) 특성을 조사하기 위하여 USP paddle법[9]으로 ibuprofen의 용출 실험을 행하였다.

37 °C로 유지된 pH 6.6(at 25 °C)의 인산염 완충용액(Aldrich) 400 mL에 2.2절의 방법으로 ibuprofen을 함침시킨 MCM-41을 투

입하고, 일정한 속도(50 rpm)로 교반하면서 시간에 따른 ibuprofen의 용출량을 조사하였다. 이때 투입하는 ibuprofen이 함침된 MCM-41의 양은 함침된 ibuprofen의 무게가 0.5 g이 되도록 조절하였다.

용출 개시 후 일정 시간 간격으로 필터(pore size 0.45 μm , diameter 25 mm, Advantec MFS Inc.)를 부착한 주사기를 사용하여 약 2 mL의 시료를 채취하고, 그 농도를 UV-Visible 분광광도계를 사용하여 측정하였다.

3. 결과 및 고찰

3-1. MCM-41의 합성

MCM-41은 1차원 원통형 세공들의 육각구조 결합(hexagonal packing)의 결과로 벌집형 구조를 갖게 된다. 이러한 다공성 육각구조를 확인하는 방법으로는 XRD와 질소 흡착법 등이 독립적으로 사용되고 있다[16].

2.1절의 방법으로 합성한 실리카 화합물들의 세공구조를 조사하기 위해서 XRD 분석을 행한 대표적인 결과를 Fig. 2에 나타내었다. Fig. 2에 나타난 XRD pattern을 보면, 2 theta(θ)가 2.0~2.5° 사이에서 강한 peak가 존재하고, 약한 강도의 두 개의 peak가 하나의

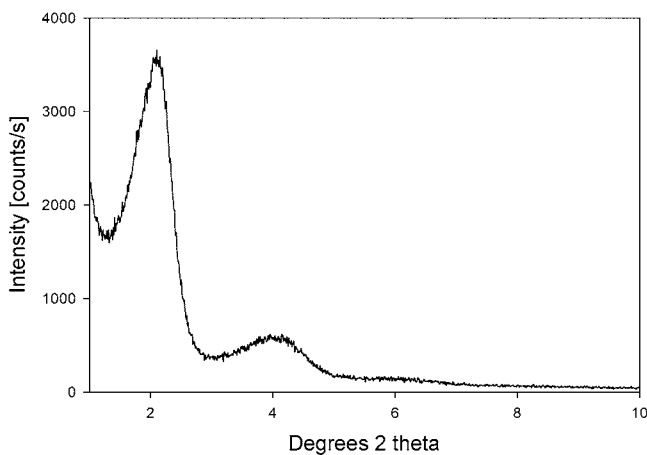


Fig. 2. Representative XRD pattern of synthesized MCM-41 silica material.

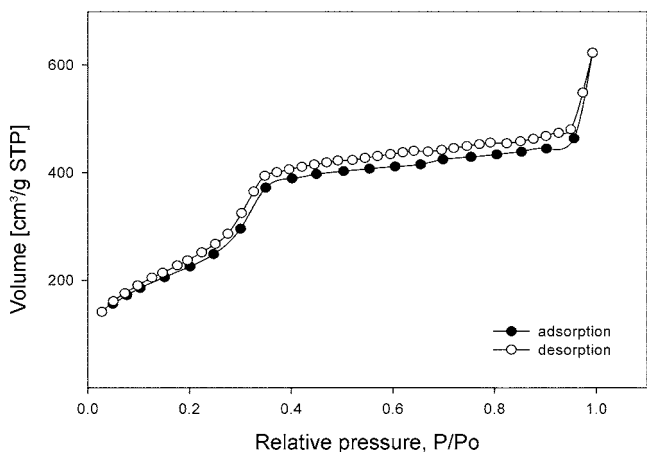


Fig. 3. Nitrogen adsorption isotherm at 77 K, degassed at 573 K, for synthesized MCM-41 silica material calcined at 823 K.

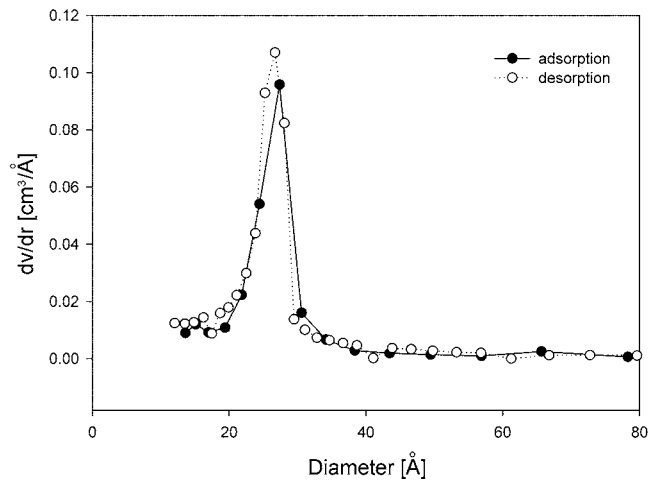


Fig. 4. Pore size distribution of synthesized MCM-41 silica material at 77 K.

넓은 peak로 나타나 있는 것을 알 수 있다. 이러한 회절 peak들은 메조 세공의 반 규칙적 배열(quasi regular arrangement)을 의미하며, 육각구조 대칭성(hexagonal symmetry)을 나타내는 것으로 MCM-41의 전형적인 특성으로 알려져 있다[16].

Fig. 3은 본 연구에서 제조한 MCM-41의 질소 흡착-탈착 등온선을 나타낸 것으로, 메조 세공을 가지는 물질의 특징을 나타내는 IV형의 흡착 등온선이다. Fig. 3을 보면, 상대압력(P/P_0) 0.25~0.35 범위에서 급격한 흡수부피의 증가가 나타나는데, 이것은 meso 세공 내부의 모세관 응축(capillary condensation)에서 기인되는 것이다[17]. 이 흡착등온선으로부터 계산한 MCM-41의 비표면적은 950 m^2/g 이었다.

Fig. 4에는 BJH(Barret-Joyner-Halenda)법으로 계산한 MCM-41의 meso 세공 크기 분포가 나타나 있다. Fig. 4를 보면, 본 연구에서 합성된 MCM-41은 약 2.7 nm의 세공을 중심으로 좁은 세공 분포를 가진다는 것을 알 수 있었다.

이러한 결과들로부터 본 연구에서 제조한 MCM-41은 비교적 큰 비표면적과 잘 발달된 meso 세공 분포를 갖는다는 것을 알 수 있었다.

3-2. 초임계 함침공정

Ibuprofen은 거울상 이성질체(enantiomer)의 비스테로이드 항염증제이고[18], 그 분자 크기는 약 $1.0 \times 0.6 \text{ nm}$ 로서 meso 세공 내부에 잘 맞을 뿐 아니라 ibuprofen의 산기(acid group)가 세공 벽 표면의 실라놀기(silanol group)와 상호작용하는 것으로 알려져[19] 있어 본 연구의 대상물질로 채택하였다.

초임계 이산화탄소에 용해된 ibuprofen이 MCM-41에 함침되는 속도와 평형 함침량을 조사하기 위해서, 함침시간에 따른 ibuprofen의 함침량 변화를 측정하고 그 대표적인 결과를 Fig. 5에 나타내었다. Fig. 5를 보면, ibuprofen의 함침량은 함침시간에 따라 빠르게 증가하다가 함침시간이 2시간 이상이 되면 함침평형에 도달하는 것을 알 수 있다.

Ibuprofen을 여러 유기용매들에 용해시켜 상온 상압에서 MCM-41에의 액상 흡착을 시도한 다른 연구자들은 ibuprofen의 흡착평형시간이 24시간[14] 또는 3일[15]이라는 결과를 보고한 바가 있다. 이

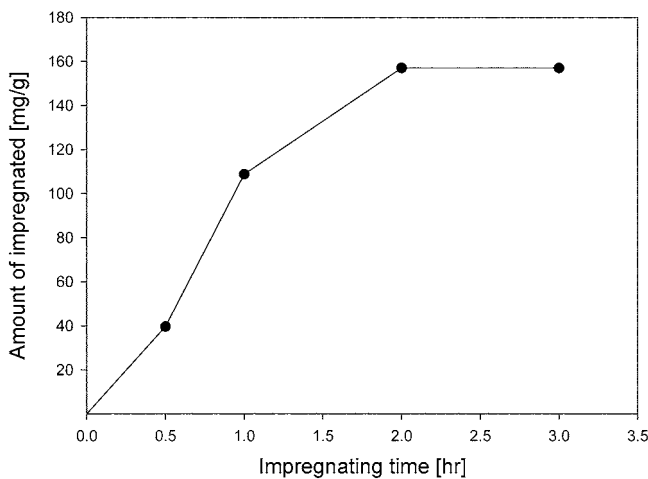


Fig. 5. Representative time profile of supercritical impregnation of ibuprofen onto MCM-41 at 35 °C and 120 bar.

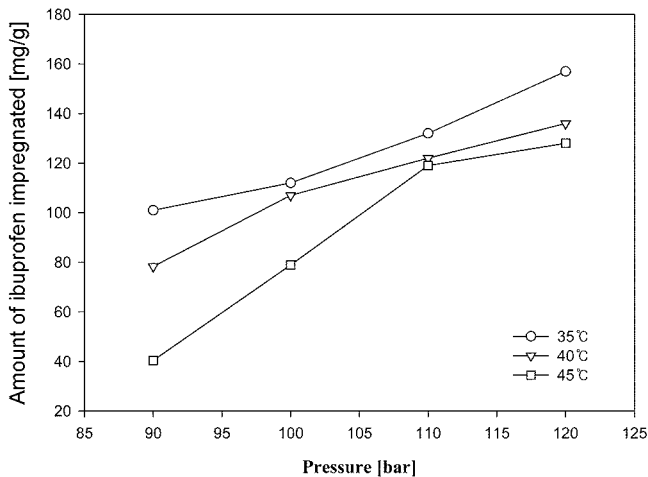


Fig. 6. The effect of impregnation pressure and temperature on the amount of ibuprofen impregnated onto MCM-41.

들의 결과와 본 연구에서 얻은 결과를 비교해 보면, 본 연구의 함침평형시간 2시간은 상대적으로 매우 짧은 것으로 이는 초임계 이산화탄소의 우수한 전달 특성에서 기인하는 것으로 사료된다.

초임계 이산화탄소를 이용하는 ibuprofen의 함침공정에서 평형 함침량에 미치는 조작압력과 온도의 영향을 조사하여 그 결과를 Fig. 6에 나타내었다. Fig. 6을 보면, 평형 함침량은 조작압력이 증가할수록, 그리고 조작온도가 감소할수록 증가하는 경향을 나타내고 있다. 이러한 결과는 주어진 온도, 압력에서의 초임계 이산화탄소에 대한 ibuprofen의 용해도와 직접 관계가 있는 것으로 판단된다.

초임계 이산화탄소에 대한 ibuprofen의 용해도 data는 Charoen-chaitrakool 등[9]의 연구에 잘 나타나 있다. 이 용해도 자료를 이용하여 본 함침조건에서의 ibuprofen 용해도를 구하고, 용해도와 평형 함침량과의 상관관계를 Fig. 7에 나타내었다. Fig. 7을 보면, 평형 함침량은 초임계 이산화탄소에 대한 ibuprofen의 용해도가 증가함에 따라 전체적으로 증가하는 것을 알 수 있다. 따라서 조작온도가 감소하거나 조작압력이 증가하면 초임계 이산화탄소에 대한 ibuprofen의 용해도 증가하고, 증가된 ibuprofen 농도가 평형 함침

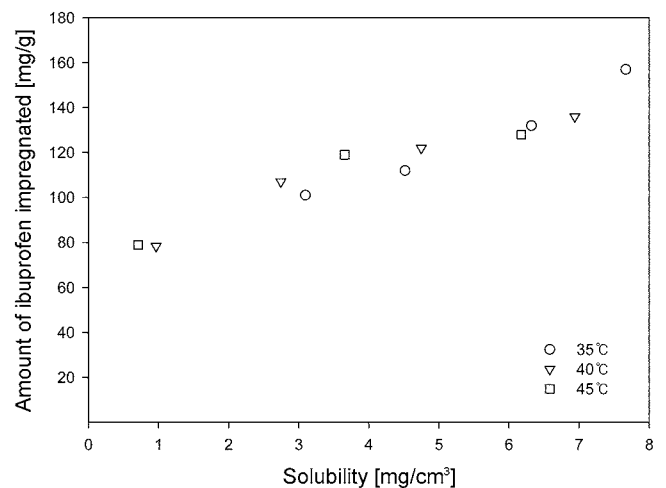


Fig. 7. The effect of ibuprofen solubility in supercritical carbon dioxide on the amount of ibuprofen impregnated onto MCM-41.

량을 증가시키는 것으로 판단된다.

Fig. 7에는 본 연구에서 얻은 ibuprofen의 평형 함침량이 ibuprofen의 용해도에 따라 80~160 mg/g인 것으로 나타나 있다. Andersson 등[15]은 동일한 계에 대한 상온 상압 흡착에서 연속상의 ibuprofen 농도가 33 mg/cm³일 때 평형 흡착량이 410 mg/g이라 보고한 바 있으나, 본 연구에서는 함침 시 초임계 이산화탄소 중의 ibuprofen의 농도가 0.7~7.7 mg/cm³인 것을 감안하면 본 연구의 평형 함침량은 양호한 것으로 판단된다.

다공성 매체에 함침되는 의약품의 결정성은 의약품의 방출 특성에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. Charnay 등[14]은 유기용매를 사용하여 MCM-41에 액상 흡착시킨 ibuprofen의 결정성을 조사한 바 있다. Charnay 등의 결과를 나타내고 있는 Fig. 8(a)를 보면, ibuprofen이 액상 흡착된 MCM-41은 ibuprofen의 결정 특성을 다소 유지하고 있으나 표면의 ibuprofen을 세척한 시료에서는 결정성을 거의 찾아볼 수가 없다. 이러한 결과로부터 액상 흡착된 ibuprofen은 세공 내부에 무정형의 형태로 흡착되지만, 용매를 제거하는 과정에서 MCM-41 표면의 ibuprofen이 결정을 형성하는 것으로 결론지었다.

본 연구에서 제조한 ibuprofen을 함침한 MCM-41 시료들의 XRD pattern을 나타내고 있는 Fig. 8(b)를 보면, 초임계 함침된 ibuprofen에서는 함침량에 무관하게 결정성을 거의 찾아 볼 수가 없다. 이는 초임계 공정에서는 함침 후 용매의 제거가 순간적으로 이루어지기 때문에 ibuprofen의 결정이 생성되지 않기 때문인 것으로 해석된다. Charnay 등이 무정형의 ibuprofen은 세공 내부를 쉽게 확산해 나온다고 한 결론에 비추어보면, 초임계 함침공정에서 ibuprofen이 무정형의 형태로 함침된다는 결론은 약물방출조절에 유리한 것이라 할 수 있다.

따라서, 의약품 처리공정에서는 hexane과 같은 독성 유기용매를 사용하지 않는 것이 바람직하다는 것을 감안하면, 본 연구에서 시도한 초임계 이산화탄소를 사용하는 함침공정은 의미 있는 것이라 사료된다.

3-3. Ibuprofen 용출 공정

pH가 6.3인 인산염 완충액을 사용하여 ibuprofen의 함침량이 각

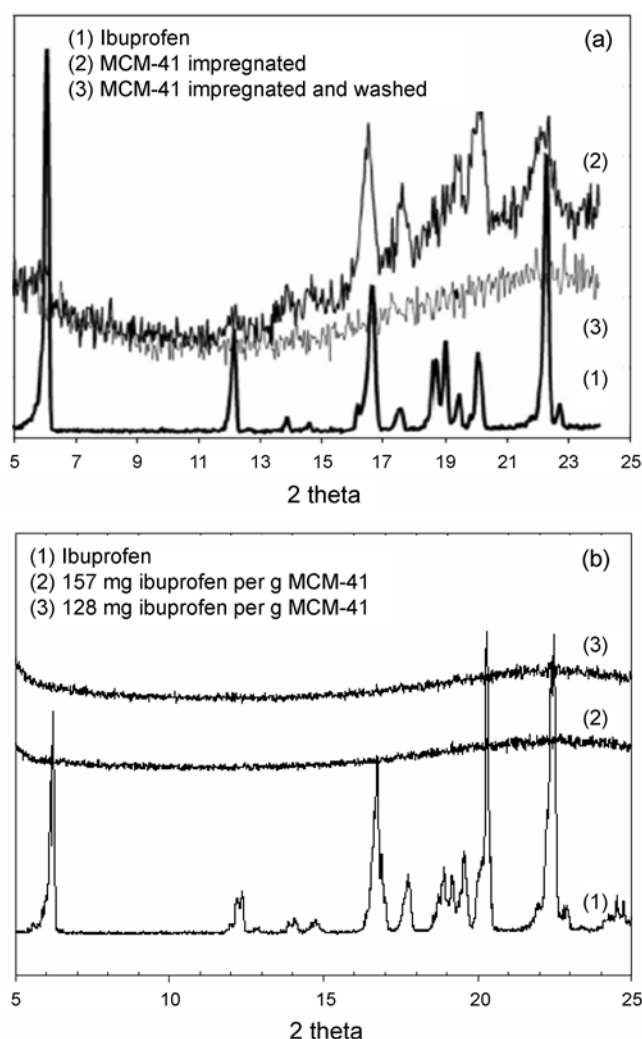


Fig. 8. XRD patterns of raw ibuprofen and MCM-41 impregnated with ibuprofen. (a) from Charnay's[14] (b) supercritical impregnation.

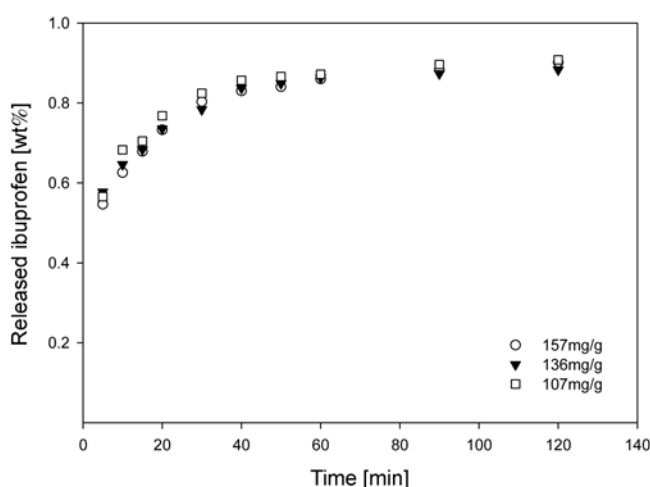


Fig. 9. Ibuprofen release profiles for impregnated MCM-41 into phosphate buffer solution at 37 °C.

기 다른 MCM-41들로부터 ibuprofen을 용출시킨 결과를 Fig. 9에 나타내었다. Fig. 9를 보면 ibuprofen의 함침량에 무관하게 거의 일

정한 용출 특성을 나타내고 있는 것을 알 수 있다. 이러한 현상은 초임계 이산화탄소 용액의 높은 확산력으로 인하여 MCM-41의 세공내부에 ibuprofen이 균일하게 함침되었기 때문으로 추정된다.

용출은 초기에 매우 빠르게 진행되다가 60분 정도가 경과하면 평형에 도달하며, 평형 용출률은 약 88~92%인 것으로 나타났다. 의약품의 용출속도를 비교할 때는 용출에 사용된 전체 의약품의 63.2%가 용출되는 시간의 역수로 정의되는 용출속도상수(dissolution rate coefficient, K_w)[20]가 많이 사용된다. 본 초임계 함침공정에서 얻어진 MCM-41로부터의 ibuprofen 용출속도상수는 $0.11\sim0.13 \text{ min}^{-1}$ 이었다.

4. 결 론

효율적인 약물 전달체를 개발하기 위한 연구의 일환으로, 초임계 이산화탄소를 이용하여 다공질 매체인 MCM-41에 ibuprofen을 함침시키는 실험적 연구 행하여 얻은 결론은 다음과 같이 요약할 수 있었다.

(1) 수열합성법으로 제조한 MCM-41은 큰 비표면적과 좁은 세공 분포를 가지고 있어, 초임계 이산화탄소를 이용하는 함침공정으로 ibuprofen을 효과적으로 함침시킬 수 있었다.

(2) 초임계 함침공정은 초임계 유체의 전달물성이 뛰어나기 때문에 액상 유기용매를 사용하는 흡착 공정에 비하여 함침평형에 도달하는 시간이 매우 빨랐다.

(3) 초임계 함침공정에서는 ibuprofen이 MCM-41에 무정형 상태로 함침되며, 평형 함침량은 초임계 이산화탄소에 대한 ibuprofen의 용해도가 증가함에 따라 증가하였다.

(4) MCM-41에 함침된 ibuprofen의 용출속도는 함침된 ibuprofen의 양에 무관하게 일정한 형태를 나타내었으며, 60분 정도가 경과하면 함침량의 88~92%가 용출되었다.

감 사

본 연구는 산업자원부 지역전략산업 석박사 연구인력 양성사업의 지원에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Krukoni, V. J., "Supercritical Fluid Nucleation of Difficult to Comminate Solids," *AIChE Annual Meeting*, San Francisco, November(1984).
2. Larson, K. A. and King, M. L., "Evaluation of Supercritical Fluid. Extraction in the Pharmaceutical Industry," *Biotechnol. Prog.*, **2**(2), 73-82(1983).
3. Matson, D. W., Petersen, R. C. and Smith, R. D., "The Preparation of Polycarbosilane Powders and Fibers during Rapid Expansion of Supercritical Fluid Solutions," *Mater. Lett.*, **4**(10), 429-432 (1986).
4. Mohamed, R. S., Halverson, D. S., Debenedetti, P. G. and Prud'homme, R. K., "Supercritical Fluid Science and Technology," *ACS Symp. Ser.*, **406**, 355-387(1989).
5. Peterson, R. C., Matson, D. W. and Smith, R. D., "Rapid Precipitation of Low Vapor Pressure Solids from Supercritical Fluid

- Solutions: The Formation of Thin Films and Powders," *J. Am. Chem. Soc.*, **108**(7), 2100-2102(1986).
6. Mohamed, R. S., Debenedetti, P. G. and Prud'homme, R. K., "Effects of Process Conditions on Crystals Obtained from the Rapid Expansion of Supercritical Mixtures," *AIChE J.*, **35**(2), 325-328(1989).
 7. Tavana, A. and Randolph, A. D., "Manipulating Solids CSD in a Supercritical Fluid Crystallizer: CO₂-Benzoic Acid," *AIChE J.*, **35**(10), 1625-1630(1989).
 8. Frank, S. G. and Ye, C., "Small Particle Formation and Dissolution Rate Enhancement of Relatively Insoluble Drugs Using Rapid Expansion of Supercritical Solutions(RESS) Processing," *Proceedings(CD-ROM) of the Fifth International Symposium on Supercritical Fluids*(2000).
 9. Charoenthaikool, M., Deghani, F., Foster, N. R. and Chan, H. K., "Micronization by Rapid Expansion of Supercritical Solutions to Enhance the Dissolution Rates of Poorly Water-Soluble Pharmaceuticals," *Ind. Eng. Chem. Res.*, **39**(12), 4794-4802(2000).
 10. Foster, N. R., Dehghani, F., Charoenthaikool, M. and Warwick, B., "Application of Dense Gas Techniques for the Production of the Fine Particles," *AAPS Pharm. Sci.*, **5**, 105-111(2003).
 11. Guney, O. and Akgerman, A., "Synthesis of Controlled Release Products in Supercritical Medium," *AIChE J.*, **48**(4), 856-866(2002).
 12. Kikic, I., Alessi, P., Cortesi, A., Eva, F., Fogar, A., Moneghini, M., Perissutti, B. and Voinovich, D., "Supercritical Antisolvent Precipitation Processes: Different Methods for Improving the Performances of Drugs," *Chemical Engineering Transactions*, **2**, 821-826(2002).
 13. Ginty, P. J., Whitaker, M. J., Shaksheff, K. M. and Howdle, S. M., "Drug Delivery Goes Supercritical," *Materials today*, **8**(8), 42-48(2005).
 14. Charnay, C., Bgu, S., Tourn-Pteilh, C., Nicole, L., Lerner, D. A. and Devoisselle, J. M., "Inclusion of Ibuprofen in Mesoporous Templated Silica: Drug Loading and Release Property," *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **57**(3), 533-540(2004).
 15. Andersson, J., Rosenholm, J., Areva, S. and Lindn, M., "Influences of Material Characteristics on Ibuprofen Drug Loading and Release Profiles from Ordered Micro- and Mesoporous Silica Matrices," *Chem. Mater.*, **16**(21), 4160-4167(2004).
 16. Ciesla, U. and F. Schuth, "Ordered Mesoporous Materials," *Microporous Mesoporous Mater.*, **27**(2/3), 131-149(1999).
 17. Grun, M., Lauer, I. and Unger, K. K., "The Synthesis of Micrometer- and Submicrometer-Size Spheres of Ordered Mesoporous Oxide MCM-41," *Adv. Mater.*, **9**(3), 254-257(1997).
 18. Davies, N. M., "Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen: The First 30 Years," *Clin Pharmacokinet*, **34**(2), 101-154(1998).
 19. Vallet-REgi, M., Ramila, A., del Real, R. P. and Perez-Pariente, J., "A New Porperties of MCM-41: Drug Delivery System," *Chem. Mater.*, **13**(2), 308-311(2001).
 20. Loth, H. and Hemgesberg, E., "Properties and Dissolution of Drugs Micronization by Crystallization from Supercritical Gases," *Int. J. Pharm.*, **32**(2/3), 265-367(1986).]