

총 설

초임계유체를 이용한 입자제조

이 윤 우

한국과학기술연구원, 국가지정 초임계유체연구실

136-791 서울시 성북구 하월곡동 39-1

(2003년 12월 9일 접수, 2003년 12월 17일 채택)

Design of Particles using Supercritical Fluids

Youn-Woo Lee

National Research Lab for Supercritical Fluids, Korea Institute of Science and Technology,

39-1, Haweolkok-dong, Sungbuk-gu, Seoul 136-791, Korea

(Received 9 December 2003; accepted 17 December 2003)

요 약

초임계이산화탄소와 초임계수와 같은 초임계유체의 환경친화적 성질은 미세입자를 제조하는 새로운 재료분야의 응용에 많은 관심의 대상이 되고 있다. 최근에는 초임계유체의 저독성과 불연성 그리고 저렴한 가격 때문에 의약품, 화장품, 세라믹, 식품 그리고 폭약 등에서 이를 이용하여 나노 또는 마이크로입자를 제조하는 공정에 많은 이용되고 있다. 본고에서는 초임계유체를 이용하여 미세입자를 제조하는 대표적인 공법인 RESS(rapid expansion of supercritical solutions), SAS(supercritical anti solvent) 그리고 PGSS(particles from gas saturated solutions) 등에 대하여 중점적으로 소개하고자 한다.

Abstract – The environmentally friendly nature of supercritical fluids such as supercritical carbon dioxide and supercritical water has led to the exploration of their use in a range of materials applications. In the last few years, several supercritical fluids-based techniques have been proposed for the production of micronic and nanometric particles for potential applications in areas such as pharmaceuticals, cosmetics, inorganics, biomaterials and explosives. Techniques like the rapid expansion of supercritical solutions (RESS), supercritical antisolvent precipitation (SAS), particle generation from gas-saturated solutions (PGSS), and reactive precipitation in supercritical solutions (RPSS) have been critically reviewed.

Key words: Supercritical Fluid, Particle

1. 서 론

입자 크기(또는 입자 크기 분포)가 균일한 분말을 제조하는 기술은 재료분야, 의약, 식품, 고분자, 정밀 화학 산업 등에서 핵심 요소 기술 중의 하나이다. 입자의 크기를 조절하는 기술에는 crushing, grinding, ball milling, spray drying, 용액 침전, 결정화 공정 등이 있다. 그러나 분쇄법은 가장 간단하고 경제적인 입자제조 기술이지만 일부 고분자는 극저온 상태에서야만 분쇄가 가능하기 때문에 특정 고분자 소재들에는 적용할 수 없다. 고폭화약이나 추진제 등은 열이나 충격에 매우 민감하여 종래에 적용하여 왔던 기술로는 낮은 수율, 입자크기와 그의 분포도 및 형상 조절이 어렵기 때문에 새로운 기술이 요구되고 있다[1].

초임계이산화탄소는 무독성 그리고 저렴한 가격뿐만 아니라 낮은 임계 온도를 가지고 있기 때문에 의약품 등의 미세입자를 제조하는 공정에 많은 연구가 이루어지고 있다[2]. Fig. 1에 나타난 것처럼 기존의 liquid solvent emulsion precipitation 법으로 제조하여 얻어진 방법에 비하여 잔존 용매가 거의 없고 평균 입자크기가 매우 작고 입자크기분포

가 좁아서 화장품, 난용성 의약품의 미세화, DDS 등과 같은 분야에 많은 응용이 기대되고 있다. 초임계유체를 이용한 미세입자를 제조하는 개념은 120년 전으로 거슬러 올라간다. 1897년 Royal Society of London 회의에서 Hannay와 Hogarth는 초임계 상태의 에탄올에서 할로젠화 금속의 용해도를 측정하는 과정에서 고압 용기의 내용물을 대기압으로 급격히 배출시킬 때 눈(snow)과 같은 미세 입자를 볼 수 있다고 하였다[3]. 1980년대 초부터 현재까지 초임계유체를 용매, 반응매, 또는 반응물로써 이용하여 미세입자를 제조하는 많은 공정이 개발되어 경쟁을 하고 있다[4-8].

일반적으로 인슐린과 같은 단백질이나 펩티드 같이 분자량이 크고 3차원 구조를 갖는 약물은 코점막, 내장벽 그리고 피부로 전달하기 어렵다. 그리고 인슐린 같은 단백질은 경구투여 할 경우 위에서 분비되는 위산에 의하여 대부분 약효를 잃어버릴 뿐 아니라, 단백질 소화효소(protease)로부터 방어 시스템을 갖추어야하고, 내장벽을 통과시키는 것이 커다란 숙제로 남아있다. 그러나 폐의 경우에는 세포벽이 의외로 작아 통과가 용이하다. 폐로 약물을 전달하려고 할 경우 가장 큰 연구 과제는 어떻게 미세입자가 기관지나 기도 등에 걸리지 않고 많은 양을 폐까지 운반하느냐 하는 것이다. 만약에 도라지가루나 감초가루를 주성분

†To whom correspondence should be addressed.
E-mail: supercritical@hanmail.net

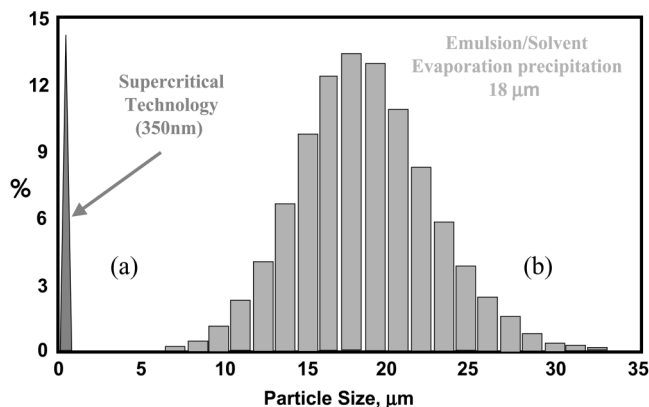


Fig. 1. Comparison of particle size and distribution of HYAFF 11 microspheres produced by (a) SAS; and (b) liquid solvent emulsion precipitation. Average particle size for (a) is 350 nm. E. Reverchon, Supercritical antisolvent precipitation of micro- and nanoparticles, *J. Supercritical Fluids* 15 (1999) 1-21.

으로 하는 전해제거제인 용각산 가루를 들어 마신다면 대부분의 입자는 의도한 대로 기도나 기관지에 걸릴 것이고 담배연기와 같이 너무 입자의 크기가 작으면 대부분은 폐까지 들어갔다 다시 들숨으로 나올 것이다. 즉 폐로 약물을 전달하고자 하는 데에는 적당한 크기(1-3 μm)와 좁은 입자경분포를 가지는 약물을 만드는 것이 하나의 기술이다. 특히 각각의 약물은 다른 밀도를 가지고 있기 때문에 입자경의 크기도 그에 맞게 설계되어야 한다. 들어마시는 미세입자 약물을 만드는 기술은 여러 가지가 있으나 그 중에서도 초임계 이산화탄소를 이용하는 기술이 분쇄법, 동결건조, 역미셀법 등에 비하여 주목을 받는 이유는 여러 가지가 있다. 우선 초임계 이산화탄소를 사용하는 기술은 이산화탄소가 인체에 유해한 용매이며, 계면활성제 등을 사용하지 않고 따라서 약물에 잔존 용매, 잔존 계면활성제가 없는 입자를 만들 수 있다는 것을 들 수 있다. 단백질은 고온, 저온에 약해서 0-50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 다루어야 하므로 고온건조, 냉동건조를 하게 되면 약효가 급격히 떨어진다(Table 1). 단백질은 3차원 구조를 유지할 때 비로소 그 약효를 나타내는 데 계면활성제, 유기약품 등과 물을 사용하는 기존 방법으로 제조한 단백질 입자는 표면장력과 같은 스트레스에 의하여 3차원 구조가 변형되어 제대로 된 약효를 얻기가 어렵다. 그밖에 pH조절의 실패 등으로 입자를 제조하기는 더욱 더 어려워진다. 입자경분포를 작게 유지할 수 있다는 것도 유리한 점이다.

본 논문에서는 초임계유체의 특징과 이를 이용한 미세입자제조 기술을 소개하고 최근 응용기술과 전망에 대하여 기술하고자 한다.

Table 1. Optimum temperature for drying proteins, mab, and vaccine

Temp ($^{\circ}\text{C}$)	Pressure (mmHg)	Familiar mileposts
120	1,489	Conventional spray dryer inlet gas temp. No acteria survive at 120 $^{\circ}\text{C}$
100	760	Proteins are cooked
80	355	Many proteins and vaccines degrade
60	149	Maximum temp Mab and proteins
40	55	Normal bacteria and proteins flourish at body temp (Top temp. for <i>E. Coli</i> culture 47 $^{\circ}\text{C}$)
20	17	Room temp
0	5	Low limit of drying aqueous solution
-20	0.8	Some proteins denatured by freeze drying

2. 초임계유체의 특성

액체와 기체의 두 상태가 서로 분간할 수 없게 되는 임계상태에서의 온도와 이 때의 증기압을 임계점이라고 한다. 일반적으로 기체는 임계 온도 이하로 온도를 내리지 않는 한 아무리 압력을 가하여도 액화되지 않는다. 따라서 초임계유체란 '임계 온도와 압력 이상에서 있는 유체'로 정의되며(Fig. 2) 기존의 용매에서는 나타나지 않는 독특한 특징을 갖고 있다. 용매의 물성은 분자의 종류와 분자사이의 거리에 따라 결정되는 분자 간 상호작용에 따라 결정된다. 따라서 액체 용매는 비압축성이기 때문에 분자간 거리는 거의 변화하지 않아 단일 용매로서는 커다란 물성의 변화를 기대하기 어렵다. 초임계 유체는 밀도를 이상기체에 가까운 희박상태에서부터 액체 밀도에 가까운 고 밀도 상태까지 연속적으로 변화시킬 수 있기 때문에 유체의 평형 물성(용해도, entrainer효과), 전달 물성(점도, 확산계수, 열전도도) 뿐만 아니라 용매화 및 분자 clustering 상태를 조절할 수 있다. 초임계 유체에서는 밀도 변화와 용매 분자의 집단화로 인하여 독특한 성질을 띄게 된다. 용질 주위의 국부 밀도(local density)는 일괄 밀도(bulk density)보다 훨씬 높다고 한다. 즉 용매 주위의 분자 수는 임계 압력 주위에서 상당히 변화한다고 알려져 있다. 즉 초임계유체의 가장 두드러지는 특성은 solvation (clustering, local density augmentation, enhanced local composition)이라고 불리는 공간적 비동질성(inhomogeneity in space), 시간적 파동 (fluctuation in time)이라고 할 수 있다[9, 10]. (Fig. 3) 용매의 용해력은 용매의 밀도와 밀접한 관계를 갖고 있기 때문에 액체와 비슷한 밀도를 갖는 초임계유체도 액체용매와 마찬가지로 액체나 고체를 용해하는 능력을 갖게 된다. 일반적으로 초임계이산화탄소에 어떤 물질의 용해도는 밀도로 가장 잘 표현된다. Fig. 4에는 이산화탄소 밀도에 따른 이산화탄소 내 토크페롤의 용해도를 나타내었다[11, 12]. 이 그림에서 나타났듯이 토크페롤은 이산화탄소의 밀도가 0.6 g/cm^3 이하에서는 거의 용해되지 않는 것을 알 수 있다. 이산화탄소의 밀도가 약 0.85 g/cm^3 까지 증가하게 되면 토크페롤의 용해도도 갑자기 증가하여 약 30 g/kg 이 된다. 초임계유체는 점도가 작으므로 추출대상으로의 침투성이 좋아 추출효율이 향상되고 Fig. 4[13]에서 보인 것처럼 확산계수가 크므로(액체의 약 100배)평형에 빨리 접근한다. 초임계유체를 용매로 사용하면 액체용매를 사용할

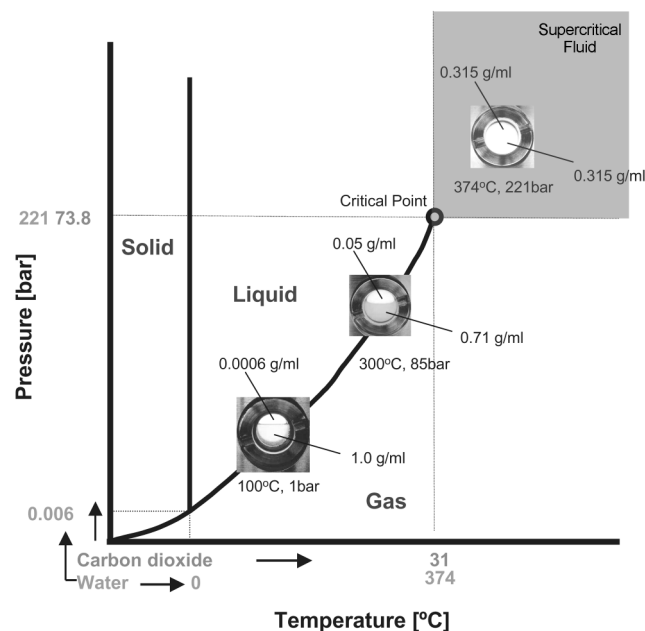


Fig. 2. Supercritical fluid region in pressure-temperature diagram (values are density of H_2O).

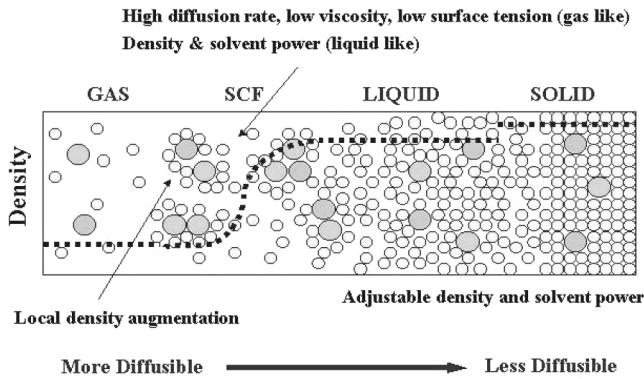


Fig. 3. Spatio-temporal fluctuation of density due to molecular association in supercritical fluid.

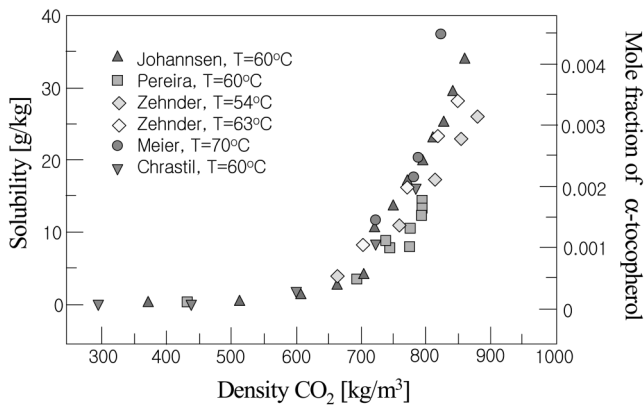


Fig. 4. Solubility of tocopherol as a function of CO₂ density.

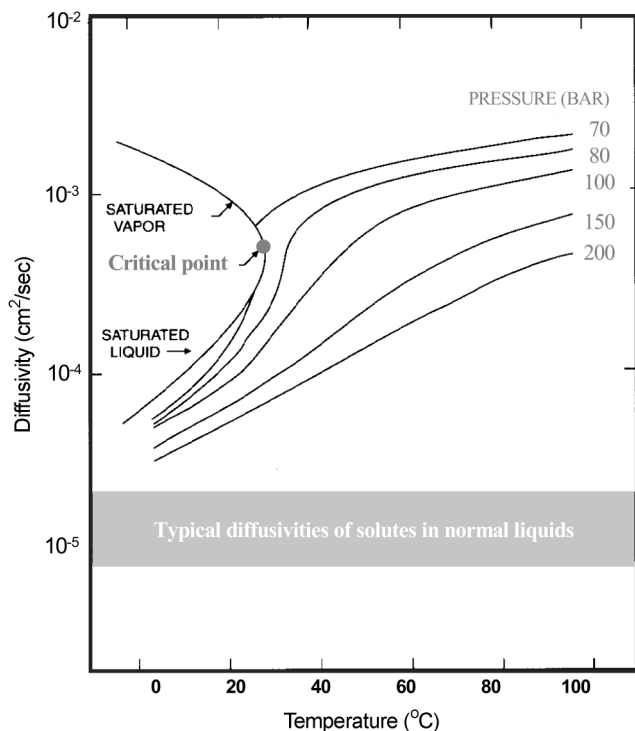


Fig. 5. Diffusion coefficient of carbon dioxide.

때 문제가 되는 표면장력에 의해서 일어나는 wetting 문제 같은 것도 일어나지 않는 등 여러 가지 장점을 갖게 된다.

초임계유체기술로 가장 먼저 상업화된 공정은 초임계 상태의 이산화

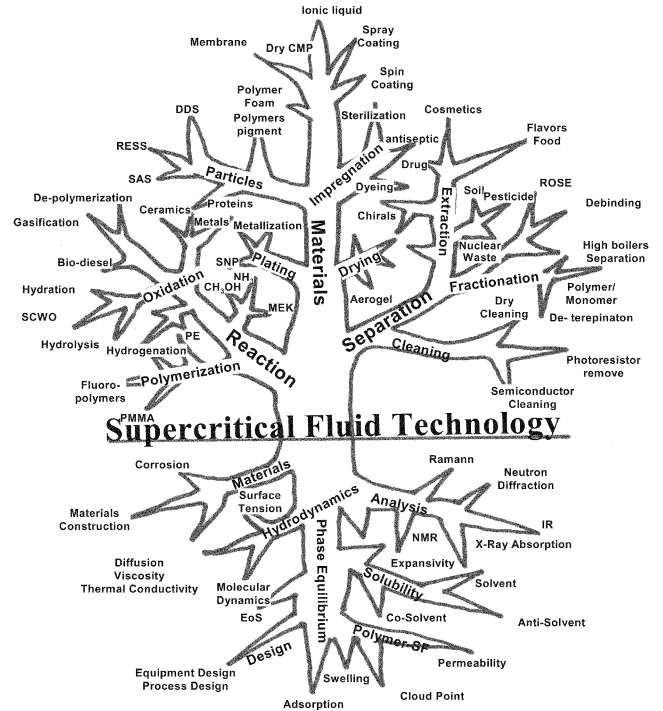


Fig. 6. Technical tree of supercritical fluid.

탄소를 용매로 사용하여 커피원두로부터 카페인을 제거하는 공정이 있다 [13]. 초임계상태의 이산화탄소는 카페인과 같이 낮은 분자량을 갖는 비극성 물질은 잘 용해하지만 커피 향과 관계있는 극성의 carbohydrates 또는 peptides 등은 제한적으로 용해되기 때문에 향을 그대로 커피에 남겨두고 카페인을 제거할 수 있게 한다. 초임계 추출공정에 의해 커피 원두에 포함되어 있던 0.7-3%의 카페인 함량을 0.02% 이하로 감소시킬 수 있다. 현재 초임계이산화탄소를 이용한 decaffeinated coffee가 전 세계적으로 연간 약 100,000톤 이상이 생산되고 있다. 최근에는 추출, 분획, 세정 등 분리기술 분야 뿐 아니라 유기합성, 고분자중합, 산화반응을 포함하는 화학반응기술 분야 그리고 도금, 코팅, 나노입자 등과 같은 재료분야에 걸쳐 전반적으로 기술이 발전하고 있다(Fig. 6).

3. 초임계 이산화탄소를 이용한 입자제조

3-1. RESS(rapid expansion of supercritical solution)

RESS공정(Fig. 7)은 나노입자로 만들기 위한 용질을 초임계유체에 용해시킨 후 미세한 nozzle을 통하여 급속히 팽창시키면 초임계유체가 가스 상태로 되는 과정에서 용질이 용해력을 잃게 되고 빠른 시간 내에 과포화되어 용해되어 있던 용질이 석출되는 현상을 이용한 것이다. 일반적으로 이러한 과포화상태는 10^{-5} - 10^{-6} 초의 매우 짧은 시간에 달성된다. RESS공정은 1897년 Hannay와 Hogarth[3]이 Royal Society of London회의에서 초임계 에탄올에 고압기체에서 cobalt chloride, potassium iodide 그리고 potassium bromide의 용해도를 측정하는 과정에서 고압 용기의 내용물을 대기압으로 급격히 배출시킬 때 눈(snow)과 같은 물질을 묘사한 것으로부터 발전하여 Krkonis가 1984년 미국화학공학회에서 공학적 응용을 제안하였다[1]. 고체가 생성되는 과정은 핵생성과 결정성장의 두 단계로 나누어진다. 두 단계의 속도는 용질의 농도 또는 과포화도에 의하여 결정된다. 일반적인 결정성장이론에 따르면 과포화도가 높을 경우 핵생성이 결정성장에 비하여 우세하기 때문에 입자의 크기가 작아지지만 과포화도가 낮으면 결정성장이 가속화되어 입자의 크기는 커지게 된다. RESS공정으로 얻어진 입자의 형태는 팽창노

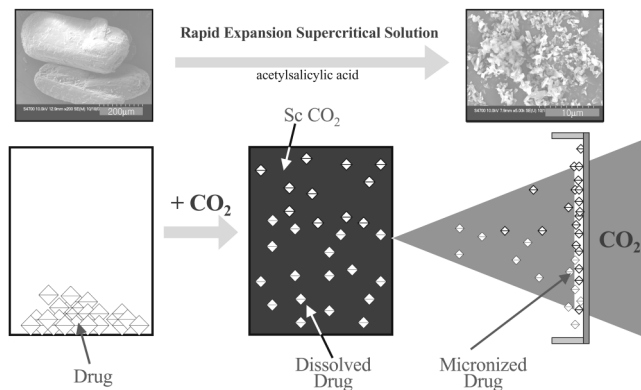


Fig. 7. Acetylsalicylic acid particles by RESS Process.

즐, 온도 그리고 압력 등에 따라서 달라지며 구형, 섬유상, 얇은 막 등과 같은 모양을 지닌다. RESS공정은 근본적으로 초임계유체만을 사용하기 때문에 잔존 유기용매가 없는 약물을 제조할 수 있는 장점이 있다. 그러나 용해도가 작은 약물을 제조하기 위해서 보조 용매를 사용하는 경우에는 잔존 용매와 입자의 통점이 관찰된다. RESS공정에서 고분자 화합물이 많은 경우 섬유상 또는 얇은 막으로 생성된다. 초임계용액이 팽창될 때 고분자는 액체 또는 고체로 석출되는데 섬유상의 고분자는 고분자가 액상으로 석출될 때 얻어진다. 섬유상 고분자의 직경은 대개 1-5 μm 정도가 된다. 유기화합물의 초임계용매로는 CO_2 , nitrous oxide, trifluoromethane, ethylene, pentane과 같은 것이 사용되며 용해도를 증대시키기 위해서 수 퍼센트 정도의 극성 용매를 사용하기도 한다.

RESS는 실험실 규모에서는 간단한 공정으로 매력적이 있으나 상업적 생산에서는 입자의 크기분포를 제어하기가 어려울 뿐 아니라 용질의 매우 낮은 용해력으로 하여 적용할 수 있는 분야가 매우 제한적이다. 지금까지 RESS공정으로 연구하여 문헌에 발표된 화합물은 Krytox diamide of hexamethylene (KRYTOX), Polycaprolactone, Poly(carbosilane), Poly(2-ethylhexylacrylate), Poly-L-lactic acid, Poly(heptadecafluorodecylacrylate), Poly(methylmethacrylate), Poly(phenylsulfone), Polypropylene, Polystyrene, Poly(vinyl chloride) 등과 같은 고분자와 AgI, Agtriflate, Al(hfa)₃, Anthracene, Benzoic acid, Cr(hfa)₃, Cu(oleate)₂, Cu(thd)₂, Naphtalene, Pd(tod)₂, SiO₂, Zr(tfa)₄ 등과 같은 유기 또는 무기물 그리고 Aspirin, Caffeine, Cholesterol, β -estradiol, Griseofulvin, Ibuprofen, Lecithin, Lidocaine, Mevinolin, Lazaroid compound

U-74389F, Tropic acid ester, α -tocopherol, Theophyllin, Testosterone, Stigmasterol 등과 같은 의약품이 있다[14-19]. 대부분의 약물이나 유기 화합물은 RESS공정을 통하여 약간의 결정성이 무정형으로 바뀌는 것으로 나타났다. 그러나 관절염 치료제인 결정형태의 Celecoxib를 50 $^{\circ}\text{C}$, 290기압의 초임계 이산화탄소에서 녹인 후 대기압으로 팽창하였을 경우 생성된 입자는 완전히 무정형으로 바뀌는 것으로 보고 되었다[20]. RESS공정의 장점은 비교적 입자경분포가 좁고 평균 직경이 수 마이크로 수준의 입자를 매우 빠르게 얻을 수 있다는 것이다. 더욱이 결정화와 건조공정이 동시에 일어나고 입자 내에는 용매가 존재하지 않게 된다. 입자를 수집하는 것이 비교적 단순하여 여과와 세척공정에 필요한 공간도 절감된다. 그러나 RESS공정은 초임계유체에 용해되는 물질에만 적용이 가능하고 대부분 관심대상의 물질의 용해도가 낮기 때문에 작은 양의 입자를 만드는 데에도 많은 양의 초임계유체가 소요되는 단점을 가지고 있다[4].

3-2. SAS(supercritical antisolvent) 공정

SAS 공정은 입자를 제조할 용질이 초임계유체에 대한 용해도가 매우 낮을 경우에는 용질을 적절한 용매에 녹인 후 이를 antisolvent인 초임계유체와 혼합함으로써 용매의 용해력을 급격히 저하시켜 용액 중의 용질을 석출시키는 원리를 이용한 재결정 공정이다[21]. 이 방법은 이미 유기합성이나 고분자 중합을 하는 과정에서 널리 사용되어온 재결정화 방법(liquid-liquid anti-solvent precipitation)의 하나이다. 즉 합성된 물질이나 고분자는 일반적으로 용매에 녹아 있는 상태로 존재하게 되는 데 여기에 antisolvent를 넣어주면 고체가 석출되는 이치와 같다. 따라서 고체는 용매에 잘 녹아야 하고 antisolvent에는 잘 녹지 않아야 하는 것은 기본이고 용매와 antisolvent도 서로 잘 녹아야 한다(Fig. 8). SAS공정의 적용 가능성을 알아보기 위해서는 용질-용매-초임계유체의 3각형 용해도 선도를 그리는 것이 필수적이다. 일반 액상의 antisolvent 재결정화 공정과 SAS공정과 차이점은 SAS에서 사용하는 초임계유체의 특징에서 비롯된다. Antisolvent인 초임계유체와 용매와의 물질전달속도는 두 물질의 확산속도에 비례하기 때문에 SAS공정에서는 액상공정에 비하여 매우 빠른 물질전달이기 때문에 급격한 과포화 및 핵생성이 이루어진다. 결과적으로 액상공정에 비하여 매우 작은 입자를 얻을 수 있다. 일단 입자의 형성이 완료되면 고압 결정화기의 밸브를 열고 계속하여 초임계유체를 주입하면서 입자 주위에 남아있을 용매를 세척한다. RESS공정에 비해서 낮은 온도와 압력에서 조업이 되어 SAS공정은 열에 민감한 의약품이나 단백질 등을 잔존 용매 없이 미세화하는 데에 매우 유

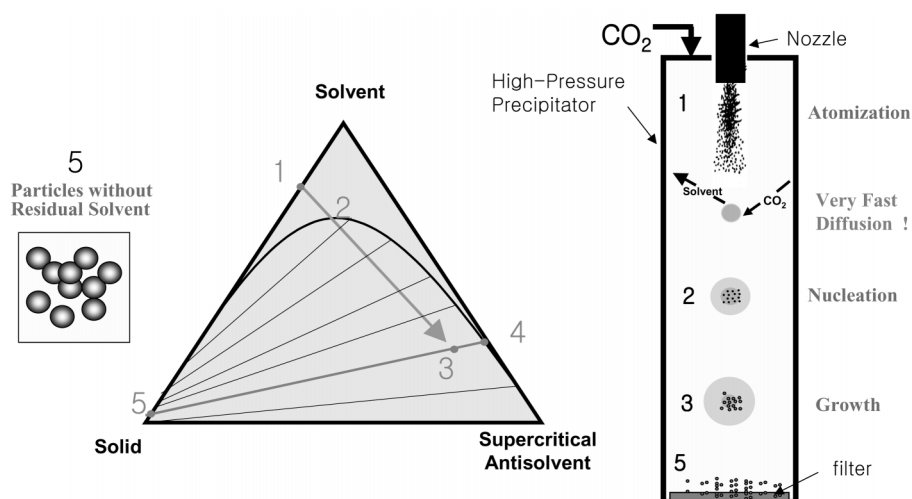


Fig. 8. The diagram for solvent-solid-antisolvent and SAS process.

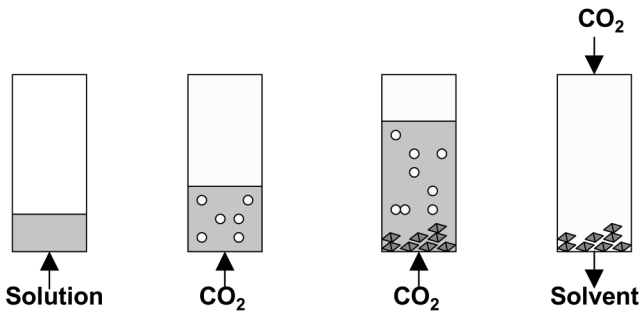


Fig. 9. SAS/GAS process diagram.

리하다. SAS공정은 산소와 빛이 격리된 상태에서 조작된다는 장점이 있으며 일반적으로 99% 가까운 수율과 회분조작 마다의 변수를 최소화할 수 있는 공정으로 알려져 있다. SAS공정은 조작 방법에 따라서 GAS, ASES, SEDS 등으로 다시 분류된다.

GAS(gas antisolvent)공정 (Fig. 9)은 용질이 녹아 있는 용매를 고압 결정기 내에 부분적으로 채운 다음 초임계유체를 주입하여 용매를 팽창시키는 방법으로 용해력을 감소시키는 것을 이용한 결정화 공정이다[5]. GAS에 대한 개념은 1950년대 중반까지 거슬러 올라간다. 1954년 Francis는 액체의 이산화탄소를 이용한 2相 또는 3相 시스템에서 이산화탄소의 석출효과에 대하여 기술하고 있다. GAS공정은 1989년 Gallagher 등에 의하여 처음으로 nitroguanidine 폭약 등과 같은 물질을 초임계 이산화탄소를 사용하여 재결정화하는 방법으로 소개되었다[23-26]. GAS공정에서 결정화속도는 antisolvent의 도입속도 즉 압력증가속도에 의해서 조절된다. 압력증가방식은 핵생성과 결정성장에 영향을 미치는 과포화도의 변화와 연결된다. 압력을 빠르게 상승시키면 빠른 과포화를 유도하게 되고 결국은 빠른 핵생성 때문에 미세한 입자를 얻게 된다. 초임계유체는 효과적인 혼합을 유도하기 위하여 용액의 바닥으로 도입한다. GAS공정에서는 antisolvent인 초임계유체의 주입속도가 과포화속도와 관련이 있고 따라서 입자의 크기를 조절하는 데 매우 중요하다. 결정 석출기 내부의 교반 속도도 입자의 크기에 영향을 준다. GAS공정은 주로 회분식으로 조업을 하기 때문에 시료를 장작하고, 압력을 올리고 다시 내리고, 입자를 회수하는 데에 상당한 시간이 소요되는 결점을 가지고 있다. 이 공정은 에너지가 많이 들기도 하지만 자주 압력을 변환하기 때문에 장치가 쉽게 마멸될 수 있다.

ASES(aerosol solvent extraction system)공정 (Fig. 10)은 고압의 결정화기내에서 연속적으로 흐르는 초임계유체 속으로 노즐을 통하여 용액을 분산시키는 방법으로 반연속적인 이 공정에서는 GAS 공정에서 보다는 더 높은 과포화도를 순간적으로 얻을 수 있기 때문에 생성된 입자의 크기가 매우 작고 입자분포로 좁게 나타난다[27-34]. 입자가 충분히 얻어지면 용액의 분사는 중단하고 초임계유체로 입자를 세척한다. ASES 공정에서는 두 가지 메커니즘이 입자의 크기와 형태에 매우 중요한 역

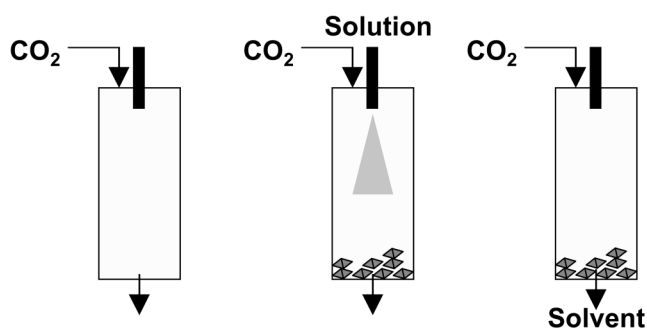


Fig. 10. ASES process diagram.

할을 하게 된다. 고체가 용해되어 있는 용액은 노즐을 통하여 작게 부서져 미세한 액적을 만들어 주면 용매와 초임계유체 사이에 매우 넓은 계면이 생성되어 물질전달에 매우 커다란 도움이 된다. 일반적으로 미세한 액적을 만드는 공정에 중요한 무차원 상수는 weber number이며 다음과 같이 시스템을 깨뜨리는 힘과 새로이 형성하는 힘의 비로서 정의한다.

$$We = \frac{d_o V \rho}{\gamma} = \frac{\text{deformation force}}{\text{reformation force}} \quad (1)$$

여기서 d_o 는 characteristic length scale(주로 droplet diameter)이고, V 는 초임계유체에 대한 용액의 분출속도, ρ 는 연속상인 초임계유체의 밀도이고, γ 는 용액과 초임계유체사이의 계면장력 값이다. 일반적으로 연속상인 초임계유체의 밀도가 커지면 계면장력의 값은 작아지기 때문에 weber number의 분모는 작아지고, 분자는 커지기 때문에 weber number는 급격하게 상승하게 되고 deformation force가 상대적으로 커지면서 액적은 매우 작아질 것이 예상된다. 같은 양의 용매를 미세한 액적으로 만들어 주면 용매와 초임계유체사이의 계면의 면적이 늘어나기 때문에 물질 전달의 효과는 커진다. 한편 작은 액적이 형성된 후에는 액적내의 용매는 초임계유체가 있는 바깥쪽으로 확산을 하고 초임계이산화탄소는 액적 내부로 확산하면서 용액에 녹아있던 고체는 과포화 상태가 되어 석출하게 된다. 과포화속도가 빠르면 빠를수록 입자의 크기가 작아지기 때문에 초임계상태의 조건은 미세입자를 만드는 데 유리한 입장이 된다. 초임계유체 내에서의 물질의 확산속도는 일반적인 액상 내에서의 확산속도보다도 약 100배 정도 빠르기 때문에 초임계유체공정을 이용하면 빠른 과포화 속도를 유도할 수 있게 된다. 한편 superconductor를 대상으로 실험한 결과 생성된 입자의 크기는 용액의 농도가 증가하면 커지는 것으로 보고 되었다[35]. Gadolinium acetate(GdAc)를 dimethyl sulfoxide(DMSO)에 녹인 후 CO_2 에 분사한 실험에서 DMSO용매에서 GdAc의 농도가 20, 200 그리고 350 mg/ml 일 경우 생성된 입자의 크기는 Fig. 11과 12에 나타난 것처럼 커진다. 일반적으로 농도가 낮을 경우에는 포화되고 석출되는 것이 액적이 팽창하는 동안에 매우 늦게 일어난다. 이러한 경우에는 핵생성이 입자생성에 주도적인 역할을 하게 되고 입자경 분포가 매우 작은 미세입자가 얻어지게 된다. 용액의 농도가 커지면 액적 팽창기간의 초기에 입자의

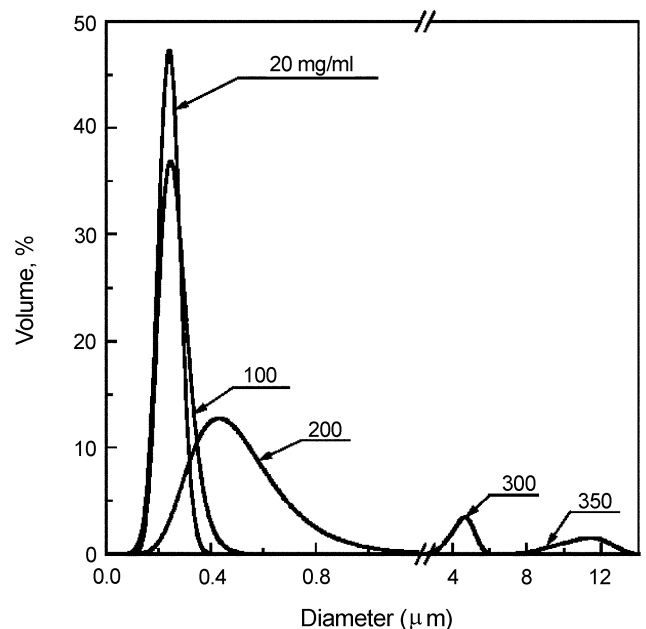


Fig. 11. PSD of GdAc powders precipitated from DMSO.

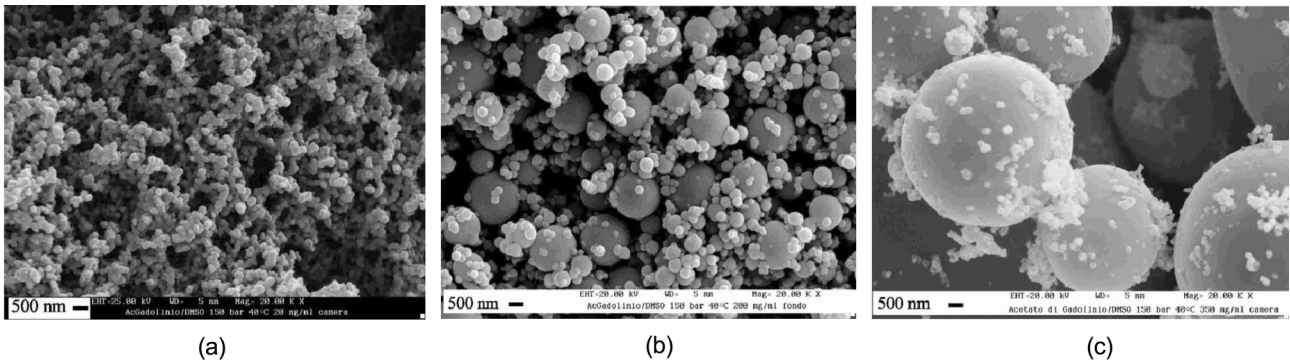


Fig. 12. A SEM image of micronized GdAc at 150 bar, 40 °C (a) 20 mg/ml DMSO (b) 200 mg/ml DMSO. (c) 350 mg/ml DMSO.

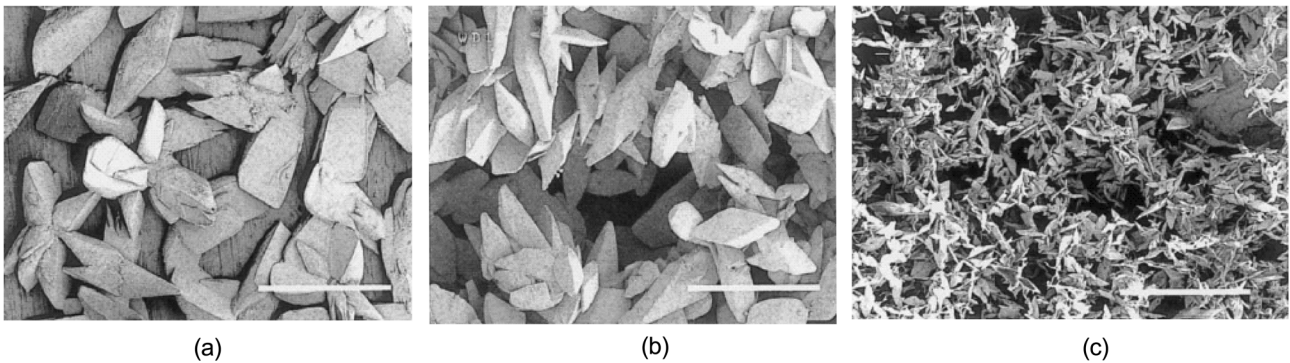


Fig. 13. Examples of the morphology of *p*-hydroxy benzoic acid (p-HBA) precipitated by (a) solvent evaporation at RTP (scale: 25 m), (b) the GAS process (scale: 25 m) and, (c) ASES process (scale: 25 m).

석출이 이루어지게 되고 핵 생성보다는 입자의 성장이 주도적인 역할을 하게 되어 입자경이 크고 입자경 분포도 큰 입자가 얻어지게 된다. 여러 가지 다른 주장과 결과가 존재하지만 대체적으로 GAS공정보다는 ASES공정이 더 미세한 입자를 얻을 수 있는 것으로 되어있다 [36](Fig. 13).

SEDS(solution enhanced dispersion by supercritical fluids) 공정 (Fig. 14)은 co-axial 노즐을 사용하기 때문에 ASES 공정에서 초임계유체가 용액을 기계적으로 분산시키는 것을 도와주는 역할(spray enhancer)이 추가된다. 고속의 초임계유체가 용액을 작게 쪼개서 미세한 액적을 만들어 주면 나노 입자를 생성하는 데 도움이 된다[37-40]. 지금까지 발표된 것을 살펴보면 RDX, HMX, NTO, Nitroguanidine와 같은 폭약, ALAFF, Dextran, HYAFF-7, HPMA, HYAFF-11, PLA, Polycaprolactone, Poly(methacrylatedsebacicanhydride), Polystyrene와 같은 고분자가 있으며, Barium Chloride, Ammonium Chloride, Buckminsterfullerene, Bronze Red, Cobaltousnitrate, Hydroquinone, Nickel Chloride, Red Lake C, Yellow 1, Samariumacetate, Silver nitrate, Yttriumacetate, Zinc acetate 등과 같은 무기, 유기화합물이 있고, Acetaminophen, Albumin, 7-aminocephalosporanicacid, Amoxicillin, Antibody Fabfragment, Antibody Fvfragment, Ascorbic acid, β -carotene, Catalase, Chloramphenicol, p-HBA, Hydrocortisoneacetate, Insulin, Lecithin, Lysozyme, Maltose, Mefenamicacid, Methylprednisolone, Myoglobin, Naproxen, Nicotinic acid, Phospholipids, PlasmidDNA pSVbwith no protectant, PlasmidDNA pSVbwith protectant, Prednisoloneacetate, RhDNase, Salbutamol, Salmeterolxinafoate, Sodium cromoglicate, Sucrose, Tetracycline, Trehalose, Trypsin, Calcitonin+HYAFF, Chloramphenicoland urea, GMCSF+HYAFF, p-HBA+PLGA, p-HBA+PLA, Insulin+HYAFF, Insulin-lauricacid conjugate+PLA, Insulin+PLA, Lysozyme+PLA, Naproxen+PLA, PLA+clonidineHCl, PLA+hyoscyne 등과 같은 약물들이 GAS/SAS/ASES/SEDS 등의 기법으로 제조되었다[20].

3-3. PGSS(particles from gas-saturated solutions)

PGSS공정(Fig. 15)은 초임계유체가 액체나 고체에 잘 녹아들어가는 것을 이용한 공정으로 용융액 또는 현탁용액에 초임계유체를 녹여서 가스-포화용액/현탁액을 만든 후 노즐을 통하여 팽창시키므로서 잔존용매가 없는 입자나 액적을 만드는 방법이다. 시스템에 따라서 달라지지만 미세입자 또는 미세 액적이 얻어진다. 이 공정에서는 담지체나 핵물질이 초임계유체에 녹아야만 하는 것은 아니지만 초임계유체는 액상에 매우 잘 녹아야 한다. 일부 고분자는 이산화탄소를 약 10-40 wt%까지 흡수하고 고분자의 녹는점이나 유리전이온도를 10-50 °C 까지 강하시키므로 유리하게 적용할 수 있으며 복합체 미세입자를 제조하는 데에도 응용된다. PGSS공정은 초임계유체의 사용량이 적다는 장점이 있다. 지금까지 PGSS 방법으로 제조된 입자로는 Adhesives, Benzoicacid, Glucose, Glycerides, Metal oxides, Phosphors($Y_2O_3:Eu$), Plastic additives, Polyethyleneglycol 등과 같은 무기, 유기화합물, Albuterolsulfate, Alkaline phosphatase, Cromolynsodium, DL-alanine, Glucose oxidase, Glutathione,

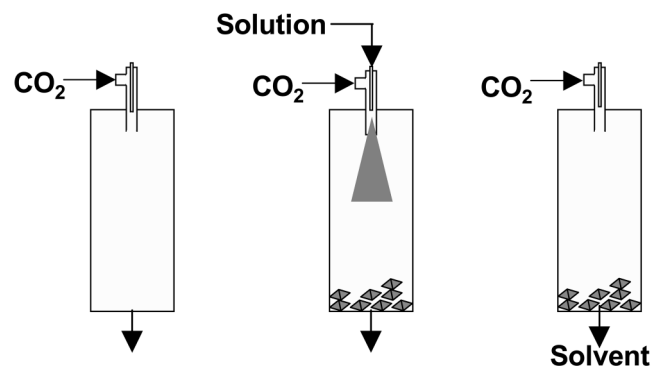


Fig. 14. SEDS process diagram.

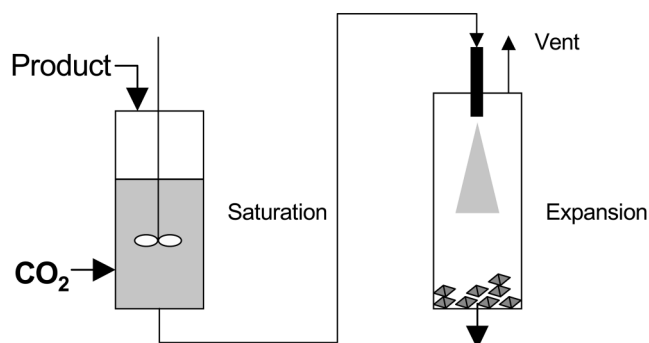


Fig. 15. PGSS process diagram.

Horseradish peroxidase, $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{DTPA})$, Nifedipine, RhDNase, Tobramycin 같은 약물 등이 있다[41-46].

3-5. DELOS(depressurization of expanded liquid organic solution)

Fig. 16에는 DELOS 공정의 단계별 단위조작을 나타내었다. DELOS 공정에서는 결정화 시키고자 하는 용질을 대기압하에서 유기용매에 용해시키고 고압의 용기에 넣어둔다. 이산화탄소를 고압용기에 도입하여 액체를 용기 가득 팽창시킨 후 팽창된 액체 용액을 밸브를 통하여 빠르게 배출시켜 압력을 대기압으로 떨어뜨리면 용액의 온도가 급격히 낮아지면서 과포화 상태 빠르게 진행되어 미세입자를 얻는다[47, 48].

3-6. RPSS(reactive precipitation in supercritical solution)

한편 초임계수를 antisolvent로 이용하여 금속산화물의 나노입자를 제조하는 기술 경우에는 antisolvent에서 반응과 동시에 침전이 일어난다. RPSS(Fig. 17)에서는 액상의 물에 반응물(precursor)이 녹아 반응기 내로 도입되고 반응중간 생성물이 초임계수에 녹지 않고 석출되거나 계속 반응하여 최종 금속산화물로 되고 이것이 antisolvent인 초임계수에서 석출되어 결정화가 이루어진다. 수용성 금속염은 물속에서 가열하면 수화반응이 일어나 금속수산화물 $[\text{M}(\text{OH})_x]$ 을 생성한다. 금속수산화물은 높은 온도에서 탈수 반응이 일어나 금속 산화 입자들을 생성한다.



RPSS 중의 일부로서 초임계수에서 금속산화물을 제조하는 공정은 일본 동북대학의 Adschiri와 Arai 그룹에서 처음 개발하여 hydrothermal synthesis in supercritical water 라고 불리고 있다[49, 50]. 초임계수는 낮은 이온해리 상수뿐만 아니라 낮은 유전상수를 가지고 있어 초임계

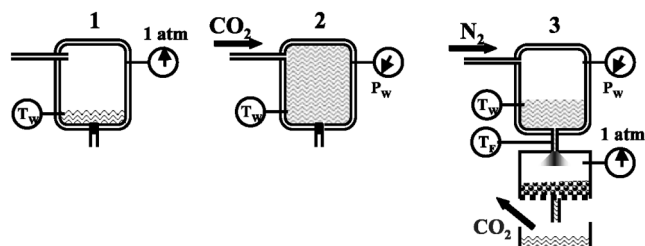


Fig. 16. Different steps in DELOS process (1) A liquid solution of the compound to be crystallised is added to the autoclave. (2) Addition of CO_2 produces a new expanded liquid solution which fills all the autoclave volume at a given pressure, P_w , temperature, T_w , giving rise to a solution with a molar fraction of CO_2 of X_w . (3) Depressurization of the expanded liquid solution through a valve leading to precipitation of monodispersed nano- or micron-sized particles.

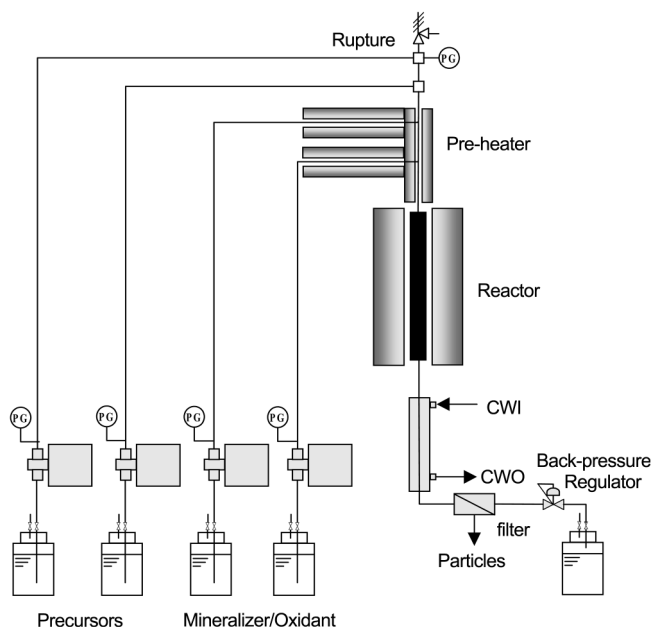


Fig. 17. RPSS equipment concept.

상태에서 유기용매나 기체에 대해 높은 혼화성을 보이는 비극성 용매처럼 거동하는 반면, 낮은 이온해리상수 때문에 무기용매에 대해서는 낮은 용해력을 나타낸다. 금속산화물의 매우 낮은 용해력으로 인하여 초임계수에서 생성된 금속산화물은 매우 높은 과포화도를 유도하게 되고 매우 작은 입자가 생성된다. 초임계유체를 이용하여 결정성장을 하는 경우에는 액체상에서보다 초임계유체 상에서의 낮은 점도, 높은 확산성 때문에 solid-fluid interface에서 용질이 효율적으로 전달되어 빠른 결정성장속도와 더불어 양질의 micro-structure 또는 single crystal 제조를 가능케 한다(Fig. 18). 이 공정에서는 후열처리 공정을 거치지 않고 결정성이 양호한 입자를 생성할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 지금까지 PGSS 방법 중에서 초임계 연속 수열합성법을 통해서 고밀도 자성기록매체인 Barium Hexaferrite($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$)와 $\text{Ni}_x\text{Zn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_3$, 향균재료, gas sensors, varistors, transducers에 사용되는 Zinc Oxide(ZnO), CMP(Chemical Mechanical Polishing)재료로 사용되는 Cerium Oxide(CeO_2), 전자재료와 광촉매재료인 Titanium Oxide(TiO_2) 그리고 리튬이온전지의 양극재료인 Lithium Cobalt oxide(LiCoO_2), Lithium Manganese oxide(LiMn_2O_4) 등과 같은 금속산화물의 합성이 연구되었다[51](Fig. 19).

최근에는 초임계알코올에서 금속산화물의 입자를 합성하는 공정이 새롭게 소개되고 있다. 이 공정에서는 초임계수 대신에 초임계 메탄올, 에탄올 등과 같은 알코올을 사용하는 것으로 입자의 크기 뿐 아니라 형상 등도 조절이 가능한 것으로 알려졌다.

4. 경구용 약물로의 응용

흡연을 한다는 것은 담배연기라는 나노입자에 니코틴이라는 약물을 코팅시켜서 인체로 가장 손쉽게 전달하는 첨단 기술이다. 담배연기는 분진, 흙, 안개 등과 구별되며 유기성의 물질이 연소하는 과정에서 발생한 입자, 불완전 연소물(CO), 회분, 수분 등을 함유하는 입자로서 크기는 $0.1\text{--}1\text{ }\mu\text{m}$ 이 대부분이다. 물론 니코틴 이외에도 타르, 휘발성 nitrosamines, 휘발성 aldehyde, hydrogen cyanide 등이 유독성 화합물이 포함되어 있다. 한 모금의 담배연기를 마실 때 니코틴 $0.1\text{--}0.2\text{ mg}$ (한 개비 당 2 mg)이 인체로 흡수된다. 폐로 흡입한 담배연기 속의 니코틴이 뇌에 도달하려면 약 10초 정도 걸린다고 한다. 만약에 담배를 피우고 싶은 사람에

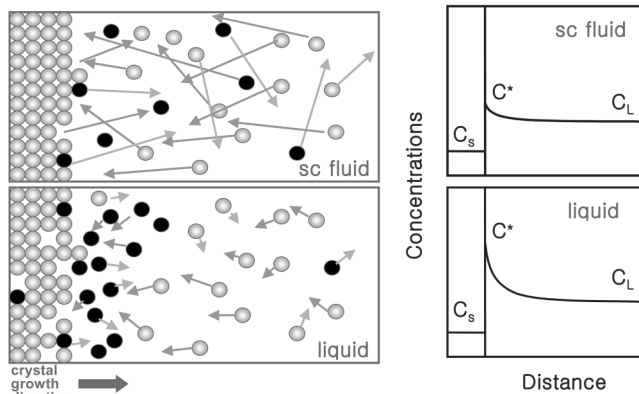


Fig. 18. Impurity concentration in the solid-liquid(fluid) interface during crystal growth.

게 니코틴을 주사약으로 전달하면 약 10분, 패취제로 니코틴을 피부를 통하여 전달하고자 할 경우에는 약 2시간 정도가 지나고서야 비로소 담배를 피웠다고 느낀다고 한다. 말기 암환자가 치료를 중단하고 통증으로부터 오는 고통만이라도 덜어보려 한다면 의사는 가장 강력한 진통제인 몰핀(morphine)을 주사할 것이다. 그러나 최소한 약물이 전달되는 최소 10분간은 통증을 참고 견디어야만 한다. 만약 몰핀을 미세 입자로 만들어서 호흡하게 해서 폐로 전달하면 환자가 원하는 시간에 정확하게 진통효과를 볼 수 있다. 즉 폐로 약물을 전달하는 방법은 약효의 신속배달과 주사를 맞는 고통을 덜어주는 등 여러 방면에서 유익하다고 볼 수 있다. 담배 이외에도 대마초(마리화나; Marijuana), 양귀비즙의 아편(Opium) 같은 마약들도 연기를 내서 활성성분을 폐로 전달하는 방법을 사용한다. 전세계에는 약 1억 5천만 명의 천식환자들이 있다고 한다. 천식환자들은 호흡이 곤란한 발작이 오면 기도를 확장하는 약물인 albuterol을 들이마시는 방법으로 치료하고 있다. 물론 천식 치료제는 기도까지만 약물이 전달되면 되기 때문에 분사추진체에 약물을 녹여 분사하는 방법을 사용하여 왔다. 과학자들은 담배연기가 약물을 어떻게 전달하는가에 대하여 관찰하고 이러한 메커니즘을 활용할 수 있는 연구를 수행하여야 한다. 최근 이러한 나노기술과 바이오기술(NT+BT)의 연구결과를 바탕으로 한 첨단 약물전달시스템(drug delivery system: DDS)이 개발되어 미래에는 환자들이 주사를 맞는 고통에서 벗어날 것으로

보인다. 이미 인슐린, 몰핀, 골다공증 치료제 등과 같은 약물은 이렇게 들이마시는 방법으로 임상실험을 진행하고 있다. 물론 들이마시는 약물만이 주사제를 대체하는 방법은 아니다. 코점막을 통한다던지 피부를 통하여 약물을 전달하는 약물 같은 기술이 개발되고 있다. 전 세계에는 약 1.5억 명의 당뇨병환자들이 있고 중세에 따라서 다르지만 하루에 4회 이상 주사를 맞는 사람도 있다. 그것도 간호사의 도움을 받는 것이 아니라 스스로 주사를 맞고 약물의 흡수 정도에 따라서 식사를 조절해야 한다. 더욱이 인슐린 약물은 물에 녹아 냉장고에 보관해야지 약효가 오래 동안 간다. 그러나 인슐린을 미세입자로 만들면 상온에서도 오랫동안 보관할 수 있다. 여행을 다닐 때도 냉장고를 걱정할 필요가 없다. 그리고 주사를 맞는 고통에서도 벗어나고 스스로 매우 쉽고 간편한 방법으로 들이마실 수 있다. 들이마시는 인슐린은 Pfizer사와 Aventis사 그리고 Nektar Therapeutics사가 협력으로 개발되어 이미 전 세계적으로 2,000명 이상의 당뇨병 환자에게 5년 이상 임상실험(Phase III)이 완료되어 주사제보다도 효과적이라는 보고가 있었다. Exubera라는 상품명으로 개발된 들이마시는 인슐린은 주사제 인슐린의 대체 주입방법인 팻치, 펌프, 경구투여 등에 비해서 가장 유망한 방법으로 인식되고 있다. 장기간 흡입하는 경우에 폐 조직의 손상이 있거나 폐의 흡수력을 나쁘게 하는 지에 대한 안전성 임상 실험이 진행되고 있다. 들이마시는 항생제인 tobramycin은 1994년부터 폐를 감염 시키는 pseudomonas aeruginosa라는 박테리아를 치료하기 위해 연구가 시작되었으며 1997년에 FDA의 승인을 받았다. 이자와 온몸의 외분비선에서 점도가 높은 분비물을 분비하는 선천성 질병인 낭성섬유증(浪性纖維症, cystic fibrosis)의 녹농균을 치료제인 tobramycin인 TOBI는 Chiron사에서 개발한 마시는 약으로 1998년에 처음으로 개발되었다. 임상실험 결과에서 TOBI는 더 많은 양을 안전하게 전달할 수 있으며 입원하는 횟수와 시간을 줄여준다[52]. 이 밖에도 호주의 Eiffel Technologies사는 미국의 BattellePharma와 협력하여 초임계유체기술로 천식치료제를 개발하고 있다.

5. 전 망

초임계유체를 이용한 나노입자 제조는 약물입자에 국한되지 않고 DDS용 생분해성 고분자(PLA, PLGA 등), 전도성 고분자, 염색용 입자, 폭약입자, 로켓용 고체추진제 나노입자, 칼라토너용 고분자 나노입자(polystyrene), 도료용 pigment, 기능성 화장품 입자, 계면활성제 나노입자 등 광범위한 분야에서 연구 개발되고 있다. 이 밖에도 초임계상태의

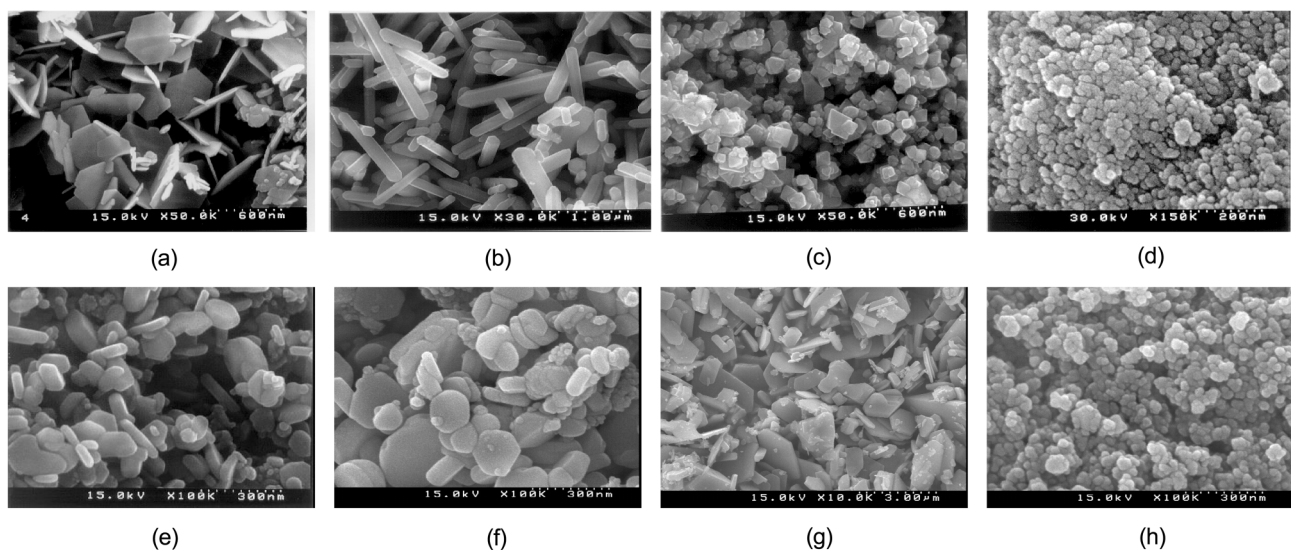


Fig. 19. Metal oxides synthesis in supercritical water. (a) $\text{BaO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$, (b) ZnO , (c) CeO_2 , (d) TiO_2 , (e) LiCoO_2 , (f) LiMn_2O_4 , (g) CuO , (h) $\text{Ni}_{1.4}\text{Zn}_{1.4}\text{Fe}_2\text{O}_3$.

물의 독특한 성질을 이용하면 금속산화물의 나노입자를 제조할 수 있다. 지금까지 연구되어 발표된 입자는 CMP(chemical mechanical polishing) 용 CeO_2 , magnetic recording media 용 ferrites($\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$), $\text{Ni}_x\text{Zn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_3$, 2차전지 양극물질인 LiCoO_2 , LiMn_2O_4 , 화장품 용 ZnO , 촉매 용 TiO_2 , CuO , Co_3O_4 , MLCC 용 BaTiO_3 등이 있다. 초임계유체기술로 나노입자를 제조하는 기술은 고부가가치의 정밀화학·의약품·식품·향장 산업·반도체산업에서 두각을 나타내고 있으며 경제성이 입증된 기술로서 자리를 잡고 있다. 최근 국내 기업, 연구소, 대학들에서도 이미 초임계유체 기술을 이용한 나노입자 제조에 대한 기초 연구를 수행 중이며 좋은 연구결과를 내고 있어서 곧 그 결실이 기대된다.

감 사

본 연구는 과학기술부 국가지정 초임계유체연구실 사업의 연구비 지원으로 수행되었으며 이에 감사를 드립니다.

참고문헌

- Krukoni, V., "Supercritical Fluid Nucleation of Difficult to Commi-nute Solids," the AIChE Annual Meeting, San Francisco(1984).
- Subramaniam, B., Rajewski, R. A. and Snavey, K., "Pharmaceuti-cal Processing with Supercritical Carbon Dioxide," *J. of Pharmaceu-tical Sciences*, **86**(8), 885-890(1997).
- Hanney, J. B. and Hogarht, J., "On the Solubility of Solids in Gases," *Proc. Roy. Soc.*, **29**, 324-326, London(1879).
- Jung, J. and Perrut, M., "Particle Design using Supercritical Fluids: Literature and Patent Survey," *J. Supercritical Fluids*, **20**, 179-219(2001).
- Gallagher, P. M., Krukoni, V. J. and Botsaris, G. D., "Gas Anti-Sol-vent (GAS) Recrystallization: Application to Particle Design," *AIChE Symp. Ser.*, **82**(284), 96-103(1989).
- Yeo, S., Debenedetti, P. G., Radosz, M. and Schmidt, H., "Supercrit-ical Anti-solvent Process for a Series of Substituted Para-linked Aromatic Polyamides: Phase Equilibria and Morphology Study," *Macromole-cules*, **26**, 6207-6210(1993).
- Benedetti, L., Bertuccio, A. and Pallado, P., "Production of Micronic Particles of Biocompatible Polymer Using Supercritical Carbon Dioxide," *Biotech. Bioeng.*, **53**, 232-237(1997).
- Randolph, T. W., Randolph, A. J., Mebes, M. and Yeung, S., "Sub-micrometer-Sized Biodegradable Particles of Poly(L-Lactic Acid) via the Gas Antisolvent Spray Precipitation Process," *Biotechnol. Prog.*, **9**, 429-435(1993).
- Kajimoto, O., "Solvation in Supercritical Fluids: Its Effects on Energy Transfer and Chemical Reactions," *Chem. Rev.*, **99**(2), 355-389(1999).
- Tucker, S. C., "Solvent Density Inhomogeneities in Supercritical Fluids," *Chem. Rev.*, **99**(2), 391-418(1999).
- Johannsen, M. and Brunner, G., "Solubilities of Fat-Soluble Vitamins A, D, E and K in Supercritical Carbon Dioxide," *J. Chem. Eng. Data*, **42**, 106-111(1997).
- Chrastil, J., "Solubility of Solids and Liquids in Supercritical Gases," *J. Phys. Chem.*, **86**, 3016-3021(1982).
- McHugh, M. A. and Krukoni, V. J., *Supercritical Fluid Extraction: Principles and Practice*, 2nd Ed. Butterworth-Heinemann, Boston, MA(1994).
- Mohamed, R. S., Halverson, D. S., Debenedetti, P. G. and Prud'homme, R. K., in Johnston, K. P. and Penninger, J. M. L., (Eds), *Supercriti-cal Fluid Science and Technology*, ACS Symposium Series 406, ACS, Washington DC, 355-378(1989).
- Tom, J. W. and Debenedetti, P. G., "Particle Formation with Super-critical Fluids-a Review," *J. Aerosol Science*, **22**(5), 555-584(1991).
- Turk, M., "Formation of Small Organic Particles by RESS: Experi-mental and Theoretical Investigations," *J. Supercritical Fluids*, **15**(1), 79-89(1999).
- Helfgen, B., Turk, M. and Schaber, M., "Theoretical and Experi-men-tal Investigations of the Micronization of Organic Solutes by Rapid Expansion of Supercritical Solutions," *J. Powder Tech.*, **110**, 22-28(2000).
- Chang, C. J. and Randolph, A. D., "Precipitation of Microsize Organic Particles from Supercritical Fluids," *AIChE J.*, **35**(11), 1876-1882(1989).
- Smith, R. D. and Wash, R., "Supercritical Fluid Molecular Spray Film Deposition and Powder Formation," U.S. Patent No. 4,582,731(1986).
- Perrut, M., Jung, J. and Leboeuf, F., French Patent Application FR-02 05046(2002).
- Gallagher, P. M., Coffey, M. P., Krukoni, V. J. and Klasutis, N., in Johnston, K. P. and Penninger, J. M. L., (Eds), *Supercritical Fluid Science and Technology*, ACS Symposium Series 406, ACS, Wash-ington DC, 334-354(1989).
- Gallagher, P. M., Coffey, M. P., Krukoni, V. J. and Hillstrom, W. W., "Gas Anti-Solvent Recrystallization of RDX: Formation of Ultra-fine Particles of a Difficult-to-commi-nute Explosive," *J. Supercritical Fluid*, **5**, 130-142(1992).
- Gallagher, M. P., Krukoni, V. J. and Coffey, M. P., "Gas Anti-Sol-vent Recrystallization and Application for the Separation and Subse-quent Processing of RDX and HMX," U.S. Patent No. 5,389,263 (1992).
- Dixon, D. J. and Johnston, K. P., "Molecular Thermodynamics of Solubilities in Gas Antisolvent Crystallization," *AIChE J.*, **37**(10), 1441-1449(1991).
- Dixon, D. J., Luna-Barcenas, G. and Johnston, K. P., "Microcellular Microspheres and Microballoons by Precipitation with a Vapour-Liquid Compressed Fluid Antisolvent," *Polymer*, **35**(18), 3998-4005(1994).
- Bodmeier, R., Wang, H., Dixon, D. J., Mawson, S. and Johnston, K. P., "Polymeric Microspheres Prepared by Spraying into Compressed Carbon Dioxide," *Pharmaceutical Res.*, **12**(8), 1211-1217(1994).
- Yeo, S.-D., Lim, G.-B., Debenedetti, P. G. and Bernstein, H., "Forma-tion of Microparticulate Protein Powders Using a Supercritical Fluid Anti-Solvent," *Biotech. Bioeng.*, **41**, 341-346(1993).
- Schmitt, W. J., Salada, M. C., Shook, G. G. and Speaker, S. M., "Finely-Divided Powders by Carrier Solution Injection into a Near or Supercritical Fluid," *AIChE J.*, **41**, 2476-2486(1995).
- Chou, Y. H. and Tomasko, D. L., "GAS Crystallization of Polymer-pharmaceutical Composite Particles," The 4th International Sympo-sium on Supercritical Fluids, May, Sendai, Japan(1997).
- Reverchon, E., Della Porta, G. and Di Trollo, A., "Morphological Analysis of Nanoparticles Generated by SAS," Fourth Italian Confer-ence on Supercritical Fluids and their Applications, September, Capri(1997).
- Reverchon, E., Della Porta, G., Celano, C., Pace, S. and Di Trollo, A., "Supercritical Anti-solvent Precipitation: a New Technique for Preparing Submicronic Yttrium Powders to Improve YBCO Super-conductors," *J. Material Res.*, **13**(2), 284-289(1998).
- Amaro-Gonzalez, D., Mabe, G., Zabaloy, M. and Brignole, E. A., "Gas Antisolvent Crystallization of Organic Salts From Aqueous

- Solutions," *J. Supercritical Fluids*, **17**(3), 249-258(2000).
33. Chattopadhyay, P. and Gupta, R. B., "Supercritical CO₂ Based Production of Fullerene Nanoparticles," the 5th International Symposium on Supercritical Fluids, April, Atlanta(2000).
 34. Hong, L., Bitemo, S. R., Gao, Y. and Yuan, W. K., "Precipitation of Microparticulate Organic Pigment Powders by Supercritical Antisolvent (SAS) Process," the 5th International Symposium on Supercritical Fluids, April, Atlanta(2000).
 35. Reverchon, E., De Marco, I. and Della Porta, G., "Tailoring of Nano- and Micro-Particles of Some Superconductor Precursors by Supercritical Antisolvent Precipitation," *J. Supercritical Fluids*, **23**(1), 81-87(2002).
 36. Thiering, R., Dehghani, F. and Foster, N. R., "Current Issues Relating to Anti-Solvent Micronisation Techniques and Their Extension to Industrial Scales," *J. Supercritical Fluids*, **21**(2), 159-177(2001).
 37. Hanna, M. and York, P., "Method and Apparatus for the Formation of Particles," WO 95/01221(1994).
 38. Hanna, M. and York, P., "Method and Apparatus for the Formation of Particles," WO 96/00610(1995).
 39. Hanna, M. and York, P., "Method and Apparatus for the Formation of Particles," WO 98/36825(1998).
 40. Bustami, R. T., Chan, H. K., Dehghani, F. and Foster, N. R., "Generation of Protein Micro-Particles using High Pressure Modified Carbon Dioxide," the 5th International Symposium on Supercritical Fluids, April, Atlanta(2000).
 41. Novak, Z., Senvar-Bozic, P., Rizner, A. and Knez, Z., "Particles from Gas Saturated Solution - PGSS," *Fluidi Supercriticie Le Loro Applicazioni*. E. Reverchon, A. Schiraldi (Eds.), June, Ravello(1993).
 42. Prince, W. D., Keller, G. E., Fraser, W. A. and Leung, P. S., "Spray Application of Plastic Additives to Polymers," EP 590647(1993).
 43. Sievers, R. E. and Karst, U., "Methods and Apparatus for Fine Particle Formation," EP 0677332(1995).
 44. Weidner, E., Steiner, R. and Knez, Z., "Powder Generation from Polyethyleneglycols with Compressible Fluids," the 3rd Int. Sym. on High Pressure Chemical Engineering, October, Zurich(1996).
 45. Sievers, R. E., Karst, U., Milewski, P. D., Sellers, S. P., Miles, B. A., Schaefer, J. D., Stoldt, C. R. and Xu, C. Y., "Formation of Aqueous Small Droplet Aerosols Assisted by Supercritical Carbon Dioxide," *Aerosol Science and Technology*, **30**, 3-15(1999).
 46. Sievers, R. E., Milewski, P. D., Sellers, S. P., Miles, B. A., Korte, B. J., Kusek, K. D., Clark, G. S., Mioskowski, B. and Villa, J. A., "Supercritical and Near-critical Carbon Dioxide Assisted Low Temperature Bubble Drying," the 5th International Symposium on Supercritical Fluids, April, Atlanta(2000).
 47. Ventosa, N., Veciana, J., Rovira, C. and Sala, S., "Method For Precipitating Finely Divided Solid Particles," WO 02/16003(2002).
 48. Ventosa, N., Sala, S., Veciana, J., Torres, J. and Llibre, J., "Depressurization of an Expanded Liquid Organic Solution (DELOS): A New Procedure for Obtaining Submicron- or Micron-Sized Crystalline Particles," *Crystal Growth and Design*, **1**, 299-303(2001).
 49. Hakuta, Y., Adschiri, T., Suzuki, T., Chida, T., Seino K. and Arai, K., "Flow Method for Rapidly Producing Barium Hexaferrite Particles in Supercritical Water," *J. the American Ceramic Society*, **81**(9), 2461-2464(1998).
 50. Hakuta, Y., Onai, S., Terayama, H., Adschiri, T. and Arai, K., "Production of Ultra-fine Ceria Particles by Hydrothermal Synthesis Under Supercritical Conditions," *J. Materials Science Letters*, **17**(14), 1211-1213(1998).
 51. Lee, Y. -W., "Preparation of Nano-Particles with Supercritical Fluid as an Antisolvent," *Theories and Applications of Chem. Eng.*, **7**(1), 705-708(2001).
 52. Prober, C. G. and Walson, D., Jones, J. and the Committee on Infectious Diseases and Committee on Drugs. "Technical Report: Precautions Regarding the Use of Aerosolized Antibiotics," *Pediatrics*, **106**(6), 89-94(2000).