



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 207/34 (2006.01)

B82B 3/00 (2006.01)

C01F 11/00 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년07월25일

(11) 등록번호 10-0742571

(24) 등록일자 2007년07월19일

(21) 출원번호 10-2006-0019799

(65) 공개번호

(22) 출원일자 2006년03월02일

(43) 공개일자

심사청구일자 2006년03월02일

(73) 특허권자 충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 궁동 220번지 충남대학교

(72) 발명자 황성주
서울 송파구 문정동 1번지 문정래미안아파트 128동 2104호

김동현
대전 동구 용전동 194-3 한숲아파트 114-1401

이시범
대전 서구 갈마동 347-19 국화빌라 302호

(74) 대리인 권오식
김종관
박창희

(56) 선행기술조사문헌
US 6620351 A

KP 2006-0033033 A

심사관 : 성선영

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 초임계유체 공정을 이용한 무정형 아토르바스타틴 칼슘염 및 그 제조방법

(57) 요약

본 발명은 아토르바스타틴 칼슘 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 유기용매에 용해시킨 용액으로 초임계 유체 공정을 이용하여 무정형의 아토르바스타틴 칼슘을 제조하는 방법에 관한 것으로, 구체적으로 1) 아토르바스타틴 칼슘 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 유기용매에 용해시켜 이들의 혼합용액을 제조하는 단계 2) 초임계 상태로 유지되는 반응구 내로 상기 혼합용액을 분무시킴과 동시에 초임계 이산화탄소를 주입하여 아토르바스타틴 칼슘의 입자를 생성시키는 단계 3) 상기 반응구에 별도의 초임계 이산화탄소를 도입하여 유기용매를 제거함으로써 입자를 생성시키는 단계를 포함하는 본 발

명의 방법에 의해 얻어진 무정형 아토르바스타틴 칼슘은 무정형의 순도가 높고, 입경이 마이크로미터 이하인 균일한 크기의 나노입자로서 안정성이 우수하고, 비표면적이 크고 용해도가 높아 생체이용률이 높은 다양한 경구투여용 제제로써 제제화할 수 있다.

대표도

도 13

특허청구의 범위

청구항 1.

- 1) 결정형 아토르바스타틴 칼슘 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 유기용매에 용해시키는 단계;
 - 2) 초임계 이산화탄소 상태로 유지되는 반응구 내로 상기 혼합용액을 분무시키면서 초임계이산화탄소를 주입시켜 무정형 아토르바스타틴 칼슘의 입자를 생성시키는 단계;
 - 3) 상기 반응구에 별도의 초임계 이산화탄소를 도입하여 상기 혼합용액에 사용된 유기용매를 제거하는 단계;
- 를 포함하는 무정형 아토르바스타틴 칼슘 나노입자의 제조 방법.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

상기 1) 단계의 첨가제는 양이온 계면활성제, 음이온 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 당류계 계면활성제 및 수용성고분자에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 무정형 아토르바스타틴 칼슘 나노입자의 제조 방법.

청구항 3.

제 2항에 있어서,

상기 첨가제는 결정형 아토르바스타틴 칼슘 100 중량부에 대하여 0.1 내지 25 중량부로 함유되는 것을 특징으로 하는 무정형 아토르바스타틴 칼슘 나노입자의 제조 방법.

청구항 4.

제 1항에 있어서,

상기 2) 단계에서 결정형 아토르바스타틴 칼슘 및 첨가제 혼합 용액의 주입속도가 분당 0.5 내지 5 ml이고, 이산화탄소의 주입속도는 분당 10 내지 80 ml 인 것을 특징으로 하는 무정형 아토르바스타틴 칼슘 나노입자의 제조 방법.

청구항 5.

제 1항에서 있어서,

상기 1) 단계에서 유기용매는 메탄올, 에탄올, 아세톤, 디메틸설폭사이드, n-메틸피롤리돈, 테트라하이드로퓨란, n-프로판올, n-부탄올, 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 무정형 아토르바스타틴 칼슘 나노입자의 제조 방법.

청구항 6.

제 1항에 있어서,

상기 2) 단계에서 반응구 내의 온도가 40~75℃, 압력이 80~150 바 (bar)인 것을 특징으로 하는 무정형 아토르바스타틴 칼슘 나노입자의 제조 방법.

청구항 7.

제 1항에 있어서,

상기 3) 단계에서 잔존 유기용매 세척시 사용되는 이산화탄소의 양이 반응구의 부피 1L당 주입한 유기용매의 부피에 대해 30 내지 80배인 것을 특징으로 하는 무정형 아토르바스타틴 칼슘 나노입자의 제조 방법.

청구항 8.

제 1항 내지 제 7항에서 선택되는 어느 한 항의 무정형 아토르바스타틴 칼슘 나노입자의 제조 방법으로 제조된 무정형 아토르바스타틴 칼슘 나노입자.

청구항 9.

제 8항에서 얻어진 무정형 아토르바스타틴 칼슘 나노입자를 사용하여 제조된 생체이용률이 높은 정제.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 초임계유체 공정을 이용하여 용해도가 향상된 나노크기의 입경을 지닌 무정형 아토르바스타틴 칼슘을 제조하는 방법에 관한 것이다.

화학식 $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-fluorophenyl})-b,d\text{-dihydroxy}-5-(1\text{-methyl-ethyl})-3\text{-phenyl}-4-[(\text{phenylamino})\text{carbonyl}]-1H\text{-pyrrole}-1\text{-heptanoic acid hemi calcium salt}$ 로 알려진 물질, 아토르바스타틴은 콜레스테롤의 합성에 있어서 반응속도제한효소(rate-limiting enzyme)인 HMG-CoA 환원효소의 특이 경쟁적 억제제인 스타틴으로 불리워지는 약물류의 하나이다. 스타틴 계열의 약물은 저밀도 지방단백(LDL) 콜레스테롤을 억제하는 가장 강력한 약물이며 일반적으로 큰 부작용 없이 비교적 안전하게 사용될 수 있는 약물이다.

아토르바스타틴은 보통 칼슘 염의 형태로 제조되는데 이는 칼슘염이 정제, 캡슐, 분말 등 경구투여용 제제와 같은 조성물로 편리하게 조제되어 질 수 있기 때문이다. 아토르바스타틴은 워너-램버트 컴퍼니에 의해 리피토(LIPITOR)란 이름으로 헤미칼슘염 삼수화물의 형태로 시판되고 있고 도 1은 이의 구조이다.

아토르바스타틴은 무정형으로 존재하거나 결정형(제 1형, 제 2형, 제 3형 및 제 4형)중 하나의 형태로 존재할 수 있다. 위너-램버트 컴퍼니의 미국 특허 제 5,929,156호는 결정형 제 1형 아토르바스타틴 수화물, 결정형 제 2형 아토르바스타틴 및 그 수화물과 결정형 제 4형 아토르바스타틴 및 그 수화물을 게시하며 위너-램버트 컴퍼니의 미국 특허 제 6,121,461호는 결정형 제 3형 아토르바스타틴 수화물을 게시하고 있다. 위너-램버트 컴퍼니의 미국 특허 제 6,087,511호는 수화물 및 무수물의 무정형 아토르바스타틴에 대해 게시하고 있다.

많은 약제학적 물질에 있어서 무정형은 결정형들과 비교되어지는 다른 용해 특성과 생체이용률(bioavailability)을 나타낸다는 특성이 알려져 있다. (Konno T., Chem Pharm Bull., 1990, 38: 2003-2007). 무정형 아토르바스타틴은 결정형에 비해 많은 이점을 가지고 있다. 몇몇 치료학적 지표에서 생체이용률(bioavailability)은 약제학적 제형으로 이용되는 물질의 형태를 결정하는데 중요 요인중 하나이다. 따라서 결정형의 생성을 동시에 수반하지 않고 무정형을 생성할 수 있는 방법, 즉 결정형의 아토르바스타틴 칼슘을 무정형 아토르바스타틴으로의 전환을 가능하게 하는 여러 가지 제법이 요구되고 있다.

미국 특허 제 6087511 및 미국 특허 제 6274740에는 포말상 고체잔사가 수득될 때까지 테트라하이드로퓨란 또는 테트라하이드로퓨란-톨루엔 혼합 용매 같은 유기 용매내의 산물용액을 진공건조(증발시킴으로써 결정성 아토르바스타틴 칼슘을 출발물질로 하여 무정형의 아토르바스타틴 칼슘을 제조하는 방법이 기재되어 있다. 이런 방법은 무정형의 순도가 낮고, 유독한 잔류용매가 많이 남아 있을 수 있으며, 공업적 적용시 취약한 포말제가 수득된다는 문제점이 있다.

국제 특허 제 0007116호는 비-하이드록실계 용매를 사용하여 무정형의 아토르바스타틴 칼슘을 제조하는 방법을 보고하고 있다. 이 경우에 수득을 위해서는 고 수준의 탄화수소가 필요하다.

국제 특허 제 00128999호는 저급 알칸올에 용해한 결정형 아토르바스타틴 칼슘을 침전시킴으로써 무정형 아토르바스타틴 칼슘을 제조하는 방법을 기재하고 있다. 이 경우 많은 양의 알코올이 필요하다는 문제점이 있다.

국제 특허 제 97/03960호에는 결정형 I로부터 출발하는 무정형 아토르바스타틴 칼슘의 제조법이 기재되어 있다. 결정형의 아토르바스타틴 칼슘을 비-하이드록실계 용매에 용해시키고, 용매를 제거하여 무정형의 아토르바스타틴 칼슘을 수득하였다. 이 방법의 단점은 결정형 I로부터 무정형 아토르바스타틴 칼슘이 제조된다는 점이다.

한편 초임계 유체란 임계점 이상의 온도와 압력 하에 있는 비압축성유체로서 기존의 유기용매에서는 나타나지 않는 독특한 특징을 나타낸다. 즉 초임계유체는 액체에 가까운 큰 밀도, 기체에 가까운 낮은 점도와 높은 확산계수, 매우 낮은 표면장력 등의 우수한 물성을 가지고 있다.

초임계유체는 이상기체에 가까운 희박 상태에서부터 액체에 가까운 고밀도 상태까지 밀도를 연속적으로 변화시킬 수 있기 때문에 유체의 평형물성 (용해도), 전달물성 (점도, 확산계수, 열전도도), 분자 뭉침 (clustering) 상태 등을 조절할 수 있다. 따라서, 초임계유체의 물성조절의 용이성을 이용한다면 하나의 용매로 여러 종류의 액체용매에 필적하는 용매특성을 얻을 수 있다. 특히, 초임계 이산화탄소는 임계온도가 31.1℃로 낮기 때문에 약물과 같은 열변성 물질에 적용하기에 적합하며, 무독성 불연성이고 가격이 매우 저렴할 뿐 아니라 회수하여 재사용할 수 있으므로 여러 환경 친화적인 공정을 설계할 수 있는 등의 많은 장점을 가지고 있기 때문에 의약품질에 적용하기에 매우 이상적이다.

초임계유체의 이러한 독특한 성질을 이용하여 근래에는 특정 물질의 선택적 추출, 추출을 통한 물질의 분석 등의 분야에서 많은 연구가 이루어지고 있으며, 또한 초임계유체를 용매로 사용하거나 역용매 (anti-solvent)로 사용하여 재결정 또는 미세입자를 얻는 방법에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

이에 본 발명자들은 결정형 아토르바스타틴의 여러 가지 단점을 해결하고자, 초임계 유체를 이용하여 입자크기가 줄어듦과 동시에 무정형의 아토르바스타틴 칼슘을 제조하는 방법을 개발하기 위해 노력한 결과 목적하는 물성을 가진 무정형 아토르바스타틴 칼슘을 제조하여 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 초임계유체 공정을 이용하여 입자크기를 줄임과 동시에 무정형의 아토르바스타틴 칼슘을 제조하는 방법을 제공하는데 있다.

발명의 구성

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 초임계유체 공정을 이용하여 결정형 아토르바스타틴 칼슘 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 유기용매에 용해시킨 용액으로부터 고순도의 무정형 아토르바스타틴 칼슘을 제조하는 방법을 특징으로 한다.

더욱 상세하게는 본 발명은 초임계유체를 이용하여 결정형 아토르바스타틴 칼슘 및 약학적으로 허용가능한 첨가제로 이루어진 무정형 아토르바스타틴 칼슘을 제조하는 방법에 관한 것으로,

- 1) 결정형 아토르바스타틴 칼슘 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 유기용매에 용해시키는 단계;
- 2) 초임계 이산화탄소 상태로 유지되는 반응구 내로 상기 혼합용액을 분무시키면서 초임계이산화탄소를 주입시켜 무정형 아토르바스타틴 칼슘의 입자를 생성시키는 단계;
- 3) 상기 반응구에 별도의 초임계 이산화탄소를 도입하여 상기 혼합용액에 사용된 유기용매를 제거하는 단계; 를 포함한다.

결정형 아토르바스타틴 칼슘은 물에 대한 용해도가 떨어지고 그로 인해 생체이용율이 저하되는 특성이 있다. 그에 반해 무정형은 결정형에 비해 용해도가 높다. 따라서 본 발명에서는 입자의 비표면적인 증가함과 동시에 결정형을 무정형으로 만든 아토르바스타틴 칼슘을 제조하기 위해 결정형 아토르바스타틴 칼슘 및/혹은 첨가제를 용질로 한 용매로부터 이산화탄소 초임계유체를 이용한 SAS(Supercritical fluid antisolvent) 법을 이용하여 목적하는 물성의 아토르바스타틴 칼슘을 제조한다.

반응구 내부가 이산화탄소의 임계점인 31.06℃, 73.8 bar 이상이 되도록 가온·가압하여 목적하는 압력과 온도의 평형상태로 만든 후 이산화탄소를 반응구 내로 일정한 속도로 주입하면서 동시에 약물용액 및 첨가제의 혼합 용액을 노즐을 통해 반응구 내부로 분사한다. 노즐을 통해 분사된 용액에서 용매는 초임계 이산화탄소와 빠르게 혼합되며 아토르바스타틴 입자는 침전되어 입자를 형성한다. 그 후 유기용매를 제거하기 위해 이산화탄소를 수회~수십회 주입하고 감압을 하여 이산화탄소를 제거한 다음 입자를 수득한다.

이하에서는 본 발명의 각 단계를 더욱 구체적으로 설명한다.

1 단계인 결정형 아토르바스타틴 칼슘 및 첨가제의 혼합 용액 제조하는 단계는 결정형 아토르바스타틴 칼슘 단독 및 첨가제의 혼합물을 유기용매에 용해시키는 것으로, 결정형 아토르바스타틴 칼슘 및 첨가제의 혼합용액 제조에 사용되어지는 유기용매는 일반적으로 아토르바스타틴이 자유롭게 녹을 수 있는 유기용매를 사용한다. “자유롭게 녹을 수 있는”이란 표현은 어떤 용매에 완전하게 녹을 수 있는, 즉 어떤 고체도 남기지 않는다는 것을 의미한다. 결정형 아토르바스타틴을 용해시키기 위한 유기용매로는 메탄올, 에탄올, 아세톤, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭시드(DMSO) 등이 사용될 수 있고, 메탄올, 에탄올이 바람직하다.

또한 수득률과 용해도를 개선시키기 위해 첨가제로 양이온 계면활성제, 음이온 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 당류계 계면활성제 및 HPMC, PVP, PEG, GELUCIR에서 선택되는 수용성고분자에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 혼합물을 사용하며, 고형의 계면활성제가 적합하다. 그 예로 폴록사머 188, 폴록사머 407, 겔루실 44/14, 겔루실 39/01, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC)등이 있으며 폴록사머 188이 바람직하다. 첨가제는 아토르바스타틴 100 중량부에 대해 0.1 내지 25 중량부, 바람직하게는 1 내지 10 중량부를 사용한다. 이때 첨가제의 양이 너무 적으면 입자의 물에 대한 침투력을 충분히 제공하지 못하고, 양이 너무 많으면 입자 제조시 입자 간 융합이 일어날 수 있다.

2 단계인 초임계 유체 공정을 이용한 무정형 아토르바스타틴 칼슘의 입자를 생성하는 단계는 사용하는 압력을 견딜 수 있도록 반응구를 스테인레스 스틸로 제조하는 것이 바람직하다. 반응구 내의 온도가 40~75℃, 압력이 80~150 바 (bar)로 이산화탄소를 초임계 상태의 평형상태로 만든 다음 결정형 아토르바스타틴 칼슘 및 첨가제 혼합 용액을 일정한 속도의 이산화탄소와 동시에 노즐을 통해 주입한다. 상기 결정형 아토르바스타틴 칼슘 및 첨가제 혼합 용액의 주입속도가 분당 0.5 내지 5 ml이고, 이산화탄소의 주입속도는 분당 10 내지 80 ml인 것이 바람직하다. 이산화탄소 가압시 일정한 압력을 유지하고 정확한 주입량을 알기 위해 주사 펌프 (Syringe pump)를 사용하고, 항온을 유지하기 위해 순환식 항온조나 자동온도 조절기를 사용한다. 약물/첨가제 용액은 정확한 속도조절이 가능한 소형 액체 펌프 (liquid pump)를 사용한다. 이때 노즐의 막힘 현상을 방지하기 위해 혼합용매 주입 전 공용매를 5ml 정도 주입하는 것이 좋다.

분사된 혼합용매에서 유기용매는 초임계 유체와 빠르게 혼합되며, 아토르바스타틴 칼슘과 첨가제는 빠른 과포화 현상을 보이면서 침전되어 재결정 입자를 생성하게 된다.

3 단계인 초임계유체를 이용한 유기용매를 제거하는 단계는 혼합용매의 분사가 끝난 후 잔존 유기용매를 제거하기 위해 이산화탄소를 도입하는 입자 세척과정이 필요하다. 반응구 내를 일정 압력으로 유지하기 위해 이산화탄소 주입속도와 동일한 속도로 반응구내의 이산화탄소와 용매 혼합기체를 배출구를 통해 배출시킨다. 이때 반응구의 항압을 유지하기 위해 역압 조절기 (back pressure regulator)를 연결한다. 배출구에는 0.45 um인 막 필터를 사용하여 입자가 빠져나가는 것을 방지한다.

그러나 세척과정이 충분치 못하면 감압시 용매가 재 석출되어 침전된 입자를 다시 적셔서 응집물을 형성하고 용매독성을 나타낼 우려가 있으므로 세척은 용매가 모두 제거될 때까지 충분히 수행한다.

잔존 유기용매 세척 시 사용한 이산화탄소의 양은 반응구의 부피 1L당 주입한 유기용매의 부피에 대해 30 내지 80배가 바람직하다.

상기 세척 과정이 완료되면 감압하여 초임계 유체를 배출시킨다. 배출을 급속하게 하면 침전된 입자가 손상, 누출될 수 있으므로 서서히 배출시키는 것이 바람직하다. 대기압까지 이산화탄소를 배출 후 반응구 내 기벽이나 바닥으로부터 입자를 수득한다.

본 발명에 따른 상기의 제조방법을 통하여, 결정형 아토르바스타틴 칼슘은 완전하게 무정형으로 제조하는 것이 가능하다.

상기 제조된 무정형 아토르바스타틴 칼슘을 사용하여 생체이용률이 높은 정제를 제조할 수 있다.

이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.

단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1] 초임계유체 공정에 의한 무정형 아토르바스타틴 칼슘의 제조 1

하기 조성을 갖는 아토르바스타틴 칼슘 입자를 초임계유체 공정을 이용하여 다음과 같이 제조하였다.

[표 1]

	용액조건			초임계 조건	
	아토르바스타틴	용매	계면활성제	온도 (℃)	압력 (bar)
실시예 1	0.5g	메탄올 15g	-	40	80
실시예 2	0.5g	메탄올 15g	-	40	120
실시예 3	0.5g	메탄올 15g	-	55	120
실시예 4	0.5g	메탄올 15g	-	75	120
실시예 5	0.5g	에탄올 25g	-	40	80
실시예 6	0.5g	아세톤 25g	-	40	120
실시예 7	0.5g	디메틸설폭사이드 30g	-	40	120
실시예 8	0.5g	n-메틸피롤리돈 30g	-	40	120
실시예 9	0.5g	테트라하이드로퓨란 30g	-	40	120
실시예 10	0.5g	n-프로판올 35g	-	40	120
실시예 11	0.5g	이소프로판올 35g	-	40	120
실시예 12	0.5g	n-부탄올 35g	-	40	120
실시예 13	0.5g	에탄올 25g	폴록사머 188 0.01g	40	120
실시예 14	0.5g	에탄올 25g	폴록사머 188 0.025g	40	120
실시예 15	0.5g	에탄올 25g	폴록사머 188 0.04g	40	120
실시예 16	0.5g	에탄올 25g	폴록사머 407 0.01g	40	120
실시예 17	0.5g	에탄올 25g	겔루실 44/14 0.01g	40	120
실시예 18	0.5g	에탄올 25g	겔루실 39/01 0.01g	40	120
실시예 19	0.5g	에탄올 25g	HPMC 0.01g	40	120
실시예 20	0.5g	에탄올 25g	PVP K 30 0.025g	40	120
실시예 21	0.5g	에탄올 25g	PVP K 17 0.025g	40	120
실시예 22	0.5g	에탄올 25g	PEG 4000 0.025g	40	120

우선, 상기 표 1의 아토르바스타틴 및 계면활성제를 유기용매에 넣어 잘 혼합하여 교반하면서 분무를 위한 균질한 혼합용액을 제조하였다.

상기 혼합용액을 반응구를 통해 초임계 이산화탄소 내로 분무하기 전에 내부지름이 9 cm, 높이가 30 cm, 부피가 1907.55 cm³인 반응구의 내부 온도가 40℃가 되도록 하고 용액펌프인 주사 펌프(syringe pump, Isco® model 260D)로 이산화탄소를 가하여 반응구 내부의 압력이 120 bar가 되도록 가온, 가압한 후 평형상태가 될 때까지 유지하였다.

반응구 내부가 평형상태가 되면 소형 액체 펌프 (liquid pump, NP-AX-15, NIHON SEIMITSU KAGAKU CO., LTD, Japan)를 사용하여 상기 혼합용액을 반응구 내로 주입하였다. 용액 주입 전 노즐 막힘을 방지하기 위해 공용매를 5ml정도 반응구 내로 분사하고 이어서 상기의 혼합용액을 반응구 내로 0.5 ml/분의 일정한 속도로 주입하였다. 상기의 혼합용액이 반응구 내로 주입되어 반응구 내의 모세관 노즐을 통해 분사되면서 초임계 상태에서 고체분산체가 생성되었다. 혼합용액 주입과 함께 반응구 내의 초임계 이산화탄소가 포화되는 것을 방지하고 노즐을 통한 초임계 이산화탄소 내로의 용액의 분사가 효율적으로 이루어지게 하기 위하여 혼합용액 주입과 동시에 같은 노즐을 통해 반응구 내로 새로운 이산화탄소를 20 ml/분의 속도로 주입하면서 반응구 내의 압력을 일정하게 유지시키기 위해 동일한 속도로 반응구 내의 이산화탄소를 배기구를 통해 배출시켰다.

용액의 주입이 끝나면 초임계 이산화탄소에 용해된 용매를 제거하기 위해 50 ml/분의 속도로 새로운 이산화탄소를 반응구 내로 주입하면서 역압 조절기(back pressure regulator, TESCO R, model 26-1723-24-194)를 이용하여 동일한 속도로 반응구 내의 이산화탄소를 배기구로 배출시켰다. 상기 세척과정을 이산화탄소 15,000 ml를 사용하여 수행하였다.

세척과정이 끝난 후 반응구 내의 이산화탄소를 모두 배출시킨 후 반응구의 기벽과 바닥으로부터 생성된 아토르바스타틴 칼슘 입자를 회수하였다.

[실시에 2~22] 초임계유체 공정에 의한 무정형 아토르바스타틴 칼슘의 제조 2

상기 표 1에 나타난 용매 조건 및 초임계 반응 조건을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 실시하여 무정형 아토르바스타틴 칼슘을 제조하였다.

[시험예 1] 초임계 유체 공정에 의해 제조된 아토르바스타틴 칼슘의 시차주사열량 분석(DSC 분석)

상기 실시예 1 내지 22의 방법으로 제조된 각각의 아토르바스타틴 칼슘의 물성을 알아보기 위하여 DSC (Differential Scanning Calorimeter)를 이용하여 열역학적 변화를 관찰하고 결정형을 확인하였다.

마이크로 저울을 사용하여 실시예 1 내지 22의 방법으로 제조된 각각의 아토르바스타틴 칼슘 시료를 정밀하게 1~2mg 칭량한 후 알루미늄 팬에 캡을 봉하여 이를 실험군으로 하고 빈 알루미늄 팬과 캡을 대조군으로 하여 온도에 따른 열량의 변화를 관찰하였다. 승온 속도는 분당 10℃로 하여 측정하였고, 승온 과정동안 N₂ 가스로 치환하였다. 분석에 사용한 DSC기는 신코사 (Scinco Co., Ltd.)의 DSC S-650 이었다. 상기 관찰된 DSC 양상은 도 2내지 5에 나타내었다. 그 결과 도 2에서 볼 수 있는 바와 같이 원료 결정형 아토르바스타틴 칼슘 (powder)은 153℃ 부근에서 강한 흡열 피크가 나타난 것은 원료 아토르바스타틴 칼슘의 녹는점이 약 153℃인 것에 기인한 것이다. 반면에, 도 3 내지 5에서 보는 바와 같이, 실시예 1, 13, 16에서 제조된 제제의 경우에는 어떠한 흡열피크도 나타나지 않았다.

따라서 본 발명에 의해 제조된 아토르바스타틴 칼슘입자는 DSC에서 열역학적 변화를 나타낼 만큼 분자배열에 변화가 일어났음을 알 수 있다.

[시험예 2] 분말 X-선 회절분석 (Powder XRD 분석)

상기 실시예 1 내지 22의 방법으로 제조된 각각의 아토르바스타틴 칼슘의 물성을 제조에 사용된 원료 아토르바스타틴 칼슘 (powder)와 비교하기 위하여 분말 X-선 회절분석기를 이용하여 물질의 결정성을 관찰하였다.

분말 X-선 회절분석기 (Rigaku (Japan), D/MAX-2200)의 시료 홀더에 미량의 시료를 채우고 Ni-filtered Cu-K α 복사선 (radiation)을 스텝 크기(step size) 0.02°로 하여 초당 1.2 스텝의 속도로 각도 (2 θ)는 5°부터 60°범위에서 회절을 기록하였다.

도 6은 원료 아토르바스타틴 칼슘으로 결정형임을 알 수 있었다. 또한 도 7 내지 9에서 볼 수 있는 바와 같이, 실시예 1, 13, 16에서 제조된 아토르바스타틴 칼슘 입자는 둥근 완만한 곡선을 나타내고 돌출된 피크가 없으므로 무정형임을 알 수 있었다.

[시험예 3] 초임계유체 공정에 의해 제조된 아토르바스타틴 칼슘의 전자주사현미경(SEM) 관찰

본 발명에 따라 제조된 아토르바스타틴 칼슘의 미세입자를 확인하기 위하여 SEM(Scanning Electron Microscopy)을 이용하여 관찰하여 도 10 내지 13에 나타내었다. 기기는 Philips XL30SFEG를 사용하였으며, 측정 조건은 10kV의 상승전압으로 5000배로 확대하여 실시하였다.

도 10은 원료 아토르바스타틴 칼슘이고 실시예 1, 13, 20은 도 11 내지 13에 각각 나타내었다.

그 결과 도 11 내지 13에서 볼 수 있는 바와 같이, 초임계유체 공정을 이용하여 입경 500nm 이하의 미세 입자가 제조되었음을 확인하였다.

[시험예 4] 초임계유체 공정에 의해 제조된 아토르바스타틴 칼슘의 포화용해도 측정

본 발명에 따라 초임계유체 공정을 이용하여 제조된 아토르바스타틴 칼슘의 포화용해도를 측정하기 위해, 원물질과 상기 실시예 2, 13 및 20에 의해 제조된 시료들을 사용하여 하기와 같이 실험하였다.

과량의 시료와 정제수 10 ml을 바이알에 넣은 후 뚜껑을 덮고 파라필름으로 밀봉한 후 실온에서 10분간 초음파처리기 (Branson 8210 UI transonic Cleaner)를 이용하여 분산시켰다. 그 후 진탕 항온 수조 (Shaking Water Bath)를 이용하여 과포화 상태를 벗어날 때까지 37℃에서 24시간동안 방치한 후 0.45 μm 막필터 (6784 1304 PTFE, Whatman)로 신속히 여과한 다음 UV-VIS 분광광도계 (Beckman, DU-650)로 UV 244.5nm 파장에서 흡광도를 측정하여 용해된 아토르바스타틴 칼슘 양을 측정하였다. 각각 시료의 개수는 3으로 하였다. 실험 결과는 하기 표 2에 나타내었다.

[표 2]

Sample	용해도 (μg/ml)
원물질	173
실시예 2	320
실시예 13	330
실시예 20	365

발명의 효과

상기에서 살펴본 바와 같이, 결정형 아토르바스타틴 및 첨가제로부터 초임계유체 공정을 이용하여 제조된 미세입자의 무정형 아토르바스타틴 칼슘은 용해도가 향상되며, 입자크기도 나노단위의 크기를 나타냄을 알 수 있다. 또한 초임계유체로 사용된 이산화탄소가 무독성, 불연성이고 가격이 저렴하며 회수하여 재사용할 수 있으므로 무정형 아토르바스타틴 칼슘의 대량 생산에 유용하게 이용될 수 있다.

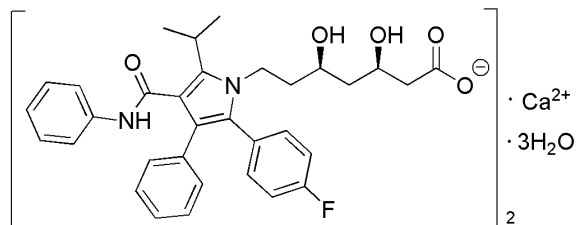
도면의 간단한 설명

- 도 1 - 시판중인 아토르바스타틴의 구조
- 도 2 - 본 발명에서 원료로 사용된 아토르바스타틴 칼슘(powder)의 DSC 온도기록도
- 도 3 - 실시예 1에서 제조된 아토르바스타틴 칼슘의 DSC 온도기록도
- 도 4 - 실시예 13에서 제조된 아토르바스타틴 칼슘의 DSC 온도기록도
- 도 5 - 실시예 16에서 제조된 아토르바스타틴 칼슘의 DSC 온도기록도
- 도 6 - 본 발명에서 원료로 사용된 아토르바스타틴 칼슘의 X-선 회절분석 결과
- 도 7 - 실시예 1에서 제조된 아토르바스타틴 칼슘의 X-선 회절분석 결과
- 도 8 - 실시예 13에서 제조된 아토르바스타틴 칼슘의 X-선 회절분석 결과
- 도 9 - 실시예 16에서 제조된 아토르바스타틴 칼슘의 X-선 회절분석 결과
- 도 10 - 본 발명에서 원료로 사용된 아토르바스타틴 칼슘의 SEM 사진
- 도 11 - 실시예 1에서 제조된 아토르바스타틴 칼슘의 SEM 사진
- 도 12 - 실시예 13에서 제조된 아토르바스타틴 칼슘의 SEM 사진

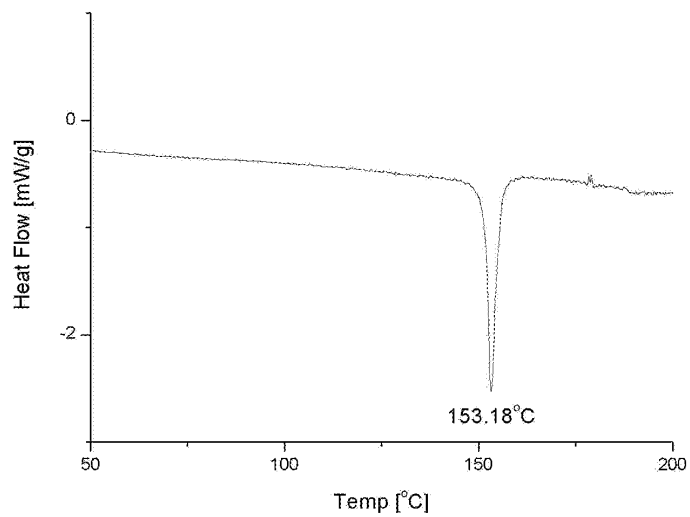
도 13 - 실시예 20에서 제조된 아토르바스타틴 칼슘의 SEM 사진

도면

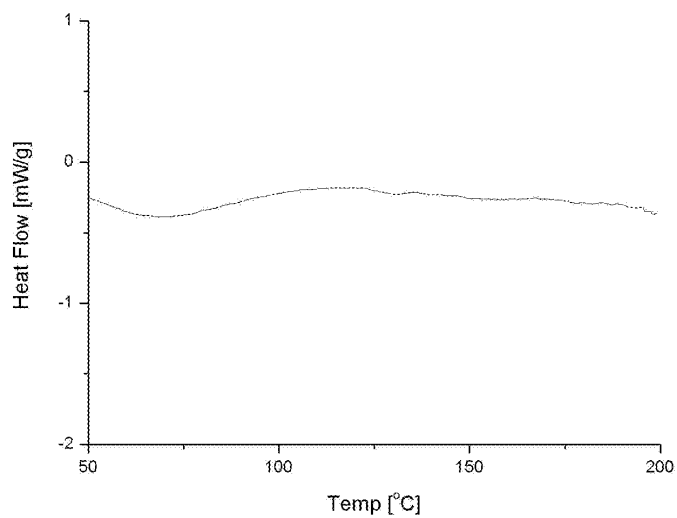
도면1



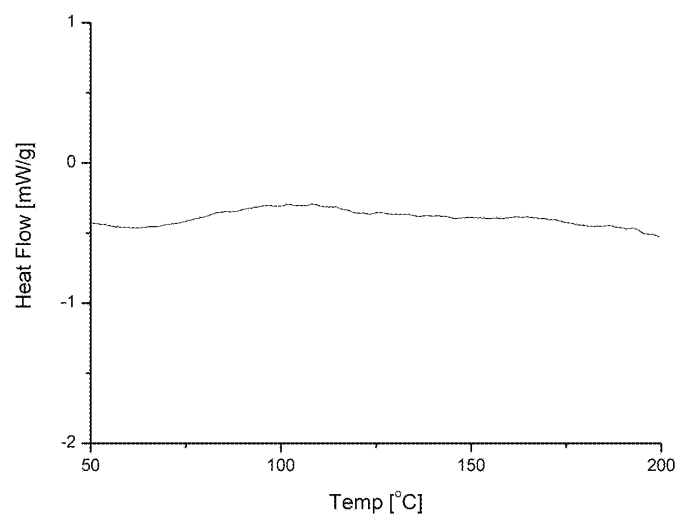
도면2



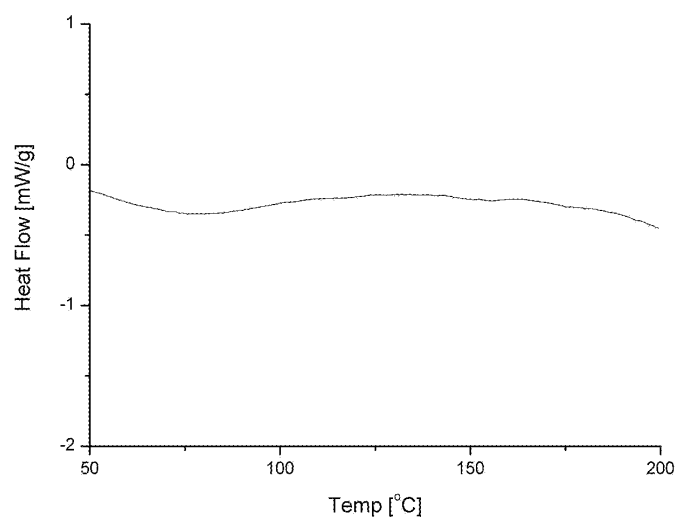
도면3



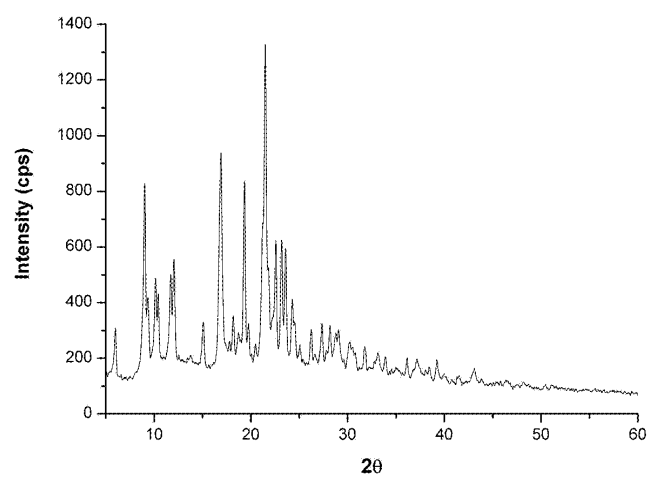
도면4



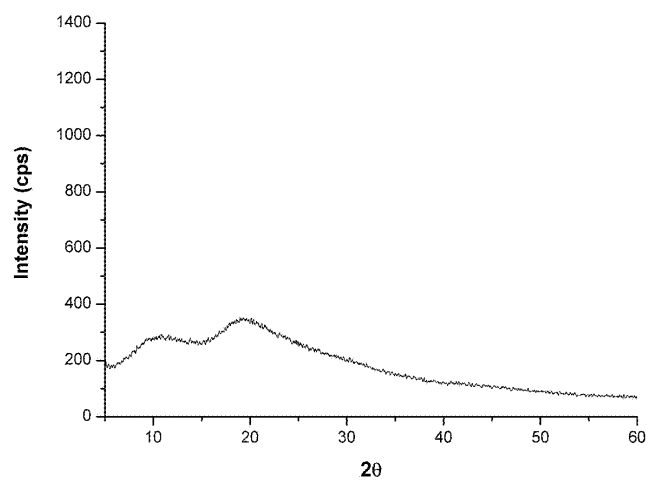
도면5



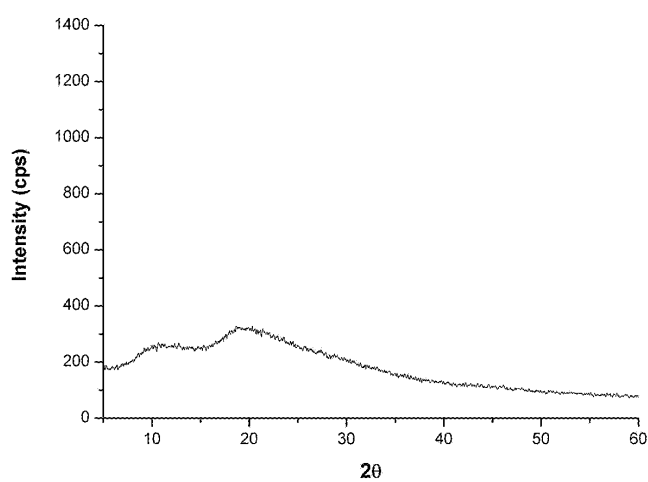
도면6



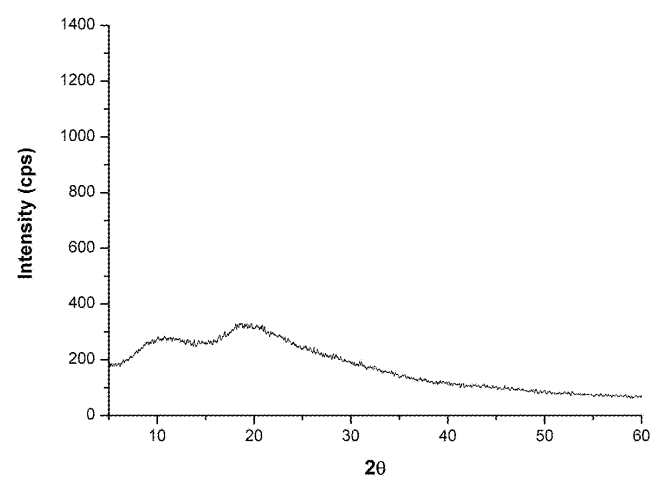
도면7



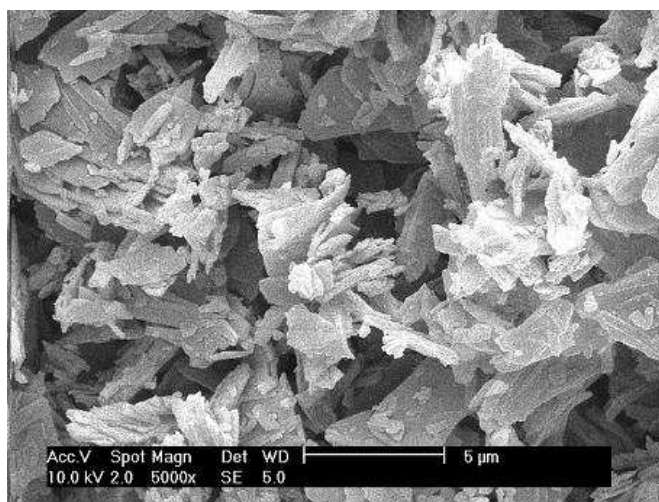
도면8



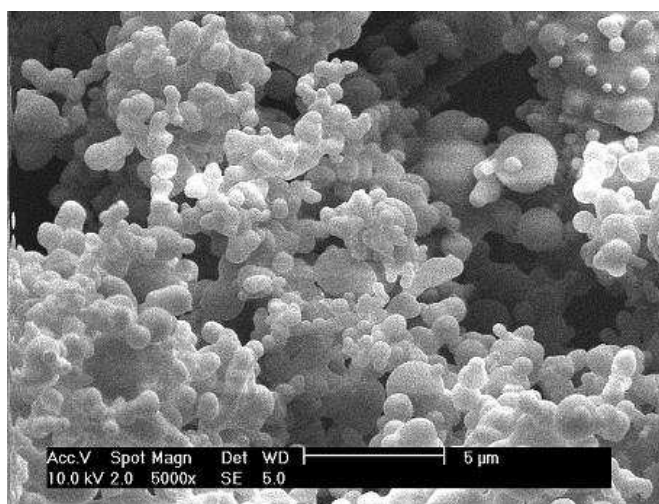
도면9



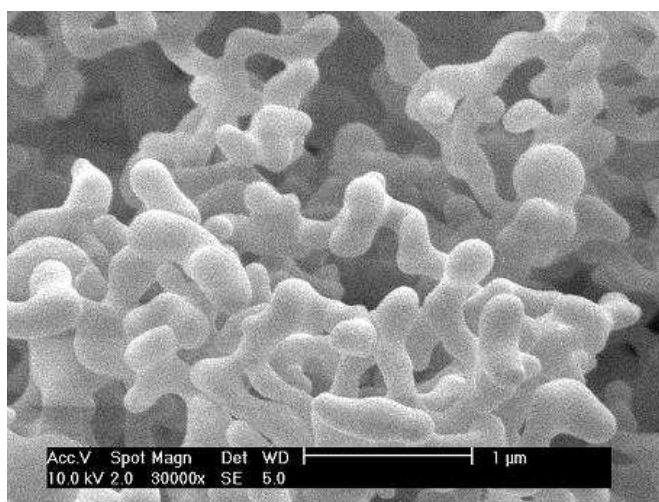
도면10



도면11



도면12



도면13

