

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.
C07D 403/06 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0116393
(43) 공개일자 2006년11월15일

(21) 출원번호 10-2005-0038614

(22) 출원일자 2005년05월09일

(71) 출원인 충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 궁동 220번지 충남대학교

(72) 발명자 황성주
서울 송파구 문정동 1번지 삼성래미안아파트 128동 2104호
박희준
대전 서구 괴정동 69-44번지
이시범
대전 서구 갈마동 347-19 국화빌라 302호
김민수
경남 진주시 이현동 106-12

(74) 대리인 권오식
박창희

심사청구 : 있음

(54) 초임계유체 공정을 이용한 선택적인 결정형을 가진플루코나졸의 제조 방법

요약

본 발명은 플루코나졸을 초임계 유체 공정을 이용하여 플루코나졸 결정형을 선택적으로 제조하는 방법 및 이러한 방법으로 얻어지는 신규한 결정형의 플루코나졸에 관한 것이다. 본 발명의 제조 방법은 초임계유체 공정의 조작 변수인 온도, 압력, 약물 용액 주입속도 그리고 용매의 변화를 통해 약물 자체의 결정다형을 변화시키는 것이다. 본 방법에 의해 다양한 플루코나졸의 결정형을 선택적으로 얻을 수 있다.

대표도

도 6

색인어

플루코나졸, 결정형, 초임계유체

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 실시예 1에서 제조한 무수 결정 I형의 플루코나졸에 대한 시차주사 열량(DSC) 곡선이다.

도 2는 실시예 3에서 제조한 무수 결정 II형의 플루코나졸에 대한 시차주사 열량(DSC) 곡선이다.

도 3은 실시예 6에서 제조한 무수 결정 IV형의 플루코나졸에 대한 시차주사 열량(DSC) 곡선이다.

도 4는 실시예 1에서 제조한 무수 결정 I형의 플루코나졸에 대한 분말 X-선 회절(PXRD) 분석 결과이다.

도 5는 실시예 3에서 제조한 무수 결정 II형의 플루코나졸에 대한 분말 X-선 회절(PXRD) 분석 결과이다.

도 6은 실시예 6에서 제조한 무수 결정 IV형의 플루코나졸에 대한 분말 X-선 회절(PXRD) 분석 결과이다.

도 7은 각각 실시예 1,3 및 6에서 제조한 본 발명의 플루코나졸 무수 결정 I형, II형 및 IV형의 후리에 변환 적외선분광 (FT-IR) 분석 결과이다.

도 8은 실시예 1에서 제조한 무수 결정 I형의 플루코나졸에 대한 주사 현미경(SEM) 분석 결과이다.

도 9는 실시예 3에서 제조한 무수 결정 II형의 플루코나졸에 대한 주사 현미경(SEM) 분석 결과이다.

도 10은 실시예 6에서 제조한 무수 결정 IV형의 플루코나졸에 대한 주사 현미경(SEM) 분석 결과이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 플루코나졸을 초임계 유체 공정을 이용하여 플루코나졸 결정형을 선택적으로 제조하는 방법 및 이러한 방법으로 얻어지는 신규한 결정형의 플루코나졸에 관한 것이다.

플루코나졸, 즉 2-(2,4-디플루오로페닐)-1,3-비스(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로판-2-올은 트리아졸계 항진균제로서 진균의 세포막 구성 필수성분인 에르고스테롤의 합성을 강력하고 선택적으로 저해함으로써 급성 및 재발성 질칸디다증, 점막칸디다증 등의 진균감염증에 널리 사용되고 있는 제제로 미국 특허 제4,404,216호에 개시되어 있다.

결정다형은 화학적으로 동일한 물질이 하나 이상의 결정구조를 갖기 때문에 여러 가지 물리적 성상의 차이를 나타내는 현상을 말한다. 많은 고형 의약품들은 결정화시키는 조건을 다양하게 조절함으로써 그에 따른 다양한 결정형들이 제조될 수 있다고 보고되고 있는데 여기서 조건이라는 것은 용매의 종류, 온도, 냉각속도, 가열속도 및 끓임 속도 등 결정을 제조 및 석출시킬 때의 조건을 말한다. 이 과정에서 과포화현상과 결정화 속도를 조절하는 것이 결정의 물성에 큰 영향을 미침으로써 결정다형을 관찰할 수 있게 되는 것이다. 그리고 여기서 나타날 수 있는 물성의 차이는 진밀도, 결정 형상, 유동성, 용해도, 용출률 및 생체 이용률에 큰 영향을 끼칠 수 있다. 그러므로 원하는 물성을 가지는 결정형을 제조하기 위한 효율적인 방법의 개발은 계속 이루어지고 있다.

특정 결정형들을 얻기 위한 전통적인 방법으로 용액 결정화(solution crystallization)방법이 많이 이용되어져 왔는데 이는 용매의 종류, 가열 또는 냉각 온도, 건조 속도 및 용액의 pH 같은 실험 조건의 변화를 통해 실험을 수행하였다. 이외의 여러 기존의 전통적인 방법을 사용하여 플루코나졸의 결정다형을 연구한 보고들이 발표되었다(X. J. Gu 일행, J. Pharm. Sci., 1995, 84, 1438-1441; B. Lo 일행, UK Patent Application GB 2270521, 1994; A. K. Dash 및 W. F. Elmquist, Fluconazole, in: H.G. Brittain (Eds.), Analytical profiles of drug substances and excipients, Academic Press, San Diego, 2001, 27, 491-503; K. Janos 일행, PCT patent application WO 02/076955, 2001; K.A. Alkhamis 일행, Pharm. Dev. Technol., 2002, 7, 491-503; M.R. Caira 일행, J. Pharm. Sci. 2004, 93, 601-611). 하지만 이런 기존의 방법들은 보통 2단계 이상의 작업을 거쳐야 하기 때문에 비용과 시간을 많이 소모하게 되는 단점이 있으며 특정 결정형을 선택적으로 얻기 위해서는 많은 실험상의 오류를 범해야했다. 또한 역용매(antisolvent)의 조건에 따라서 용매를 완전히 제거하기 힘들기 때문에 역용매를 회수하여 재사용하기 어렵다.

결정다형을 특성화하는 분석법으로는 시차주사 열량 분석(DSC), 분말 엑스선회절분석(PXRD) 및 후리에 변환 적외선분광(FT-IR) 분석 등이 사용되며, 상기 분석법을 통해 특성화된 플루코나졸 무수 결정 I형 및 무수 결정 II형(K.A. Alkhamis 일행, Pharm. Dev. Technol., 2002, 7, 491-503)이 공지되어 있으며, 무수 결정 III형(M.R. Caira 일행, J. Pharm. Sci. 2004, 93, 601-611)이 공지되어 있다.

상기 결정형 플루코나졸 중 무수 결정 I형은 분말 X선 회절 분석시 2 θ 값이 10.1°, 16.6° 및 20.2°에서 회절 피크를 가지고, 무수 결정 II형은 2 θ 값이 7.8°, 15.4° 및 23.9°에서 회절 피크를 가지며, 무수 결정 III형은 2 θ 값이 17.3° 및 24.6°에서 회절 피크를 가지는 특징이 있다.

또한 각 결정형에 대한 후리에 변환 적외선분광(FT-IR) 결과를 보면 트리아졸 그룹의 CH 스트레치 값이 무수 결정 I형은 3120.6cm⁻¹에서, 무수 결정 II형은 3118.16cm⁻¹에서, 무수 결정 III형은 3117cm⁻¹에서 나타나는 특징이 있고, 프로판 백본의 CH₂ 스트레치 값의 경우에 무수 결정 I형은 2962.4cm⁻¹에서, 무수 결정 II형은 근처에서 피크가 보이지 않고, 무수 결정 III형은 2968.45cm⁻¹에서 나타나는 특징이 있으며, 프로판 백본의 C-(OH) 스트레치 값의 경우에 무수 결정 I형은 1026cm⁻¹에서, 무수 결정 II형은 1026cm⁻¹에서, 무수 결정 III형은 1016.31cm⁻¹에서 나타나는 특징이 있다.

초임계유체란 임계 온도와 압력 이상에서 있는 유체로 정의되며 기존의 용매에서는 나타나지 않는 독특한 특징을 갖고 있다. 즉, 초임계유체는 액체에 가까운 큰 밀도, 기체에 가까운 낮은 점도와 높은 확산계수, 매우 낮은 표면 장력 등의 우수한 물성을 동시에 가지고 있다. 초임계유체는 밀도를 이상기체에 가까운 희박한 상태에서부터 액체 밀도에 가까운 고밀도 상태까지 연속적으로 변화시킬 수 있기 때문에 유체의 평형 물성(용해도, 비말동반(entrainment) 효과), 전달 물성(점도, 확산계수, 열전도도) 뿐만 아니라 용매화 및 분자 클러스터(clustering) 상태를 조절할 수 있다. 초임계 유체에서는 밀도 변화와 용매 분자의 집단화로 인하여 독특한 성질을 띠게 된다. 용질 주위의 국부 밀도(local density)는 일괄 밀도(bulk density) 보다 훨씬 높다고 한다. 즉 용질 주위의 분자수는 임계 압력 주위에서 상당히 변화한다고 알려져 있다. 용매의 용해력은 용매의 밀도와 밀접한 관계를 갖고 있기 때문에 액체와 비슷한 밀도를 갖는 초임계유체도 액체용매와 초임계 이산화탄소에 어떤 물질의 용해도는 밀도에 의해 많은 영향을 받는다. 이러한 초임계유체의 밀도는 초임계유체 공정중의 작업 변수인 온도나 압력에 의해 미세하게 조절될 수 있다. 최근에 이러한 초임계유체 공정을 이용한 결정다형의 연구가 많이 이루어지고 있다 (A. Kordikowski 일행, Pharm. Res., 2001, 18, 682-688; H. H. Y. Tong 일행, Pharm. Res., 2001, 18, 852-858; S. P. Velaga 일행, Pharm. Res., 2002, 19, 1564-1571; H. H. Y. Tong 일행, Pharm. Res., 2002, 19, 640-647; P. M. Gosselin 일행, Int. J. Pharm., 2003, 252, 225-223).

초임계유체 공정, 예를 들어 초임계 이산화탄소를 이용한 침전으로 입자를 제조하는 방법의 원리는 우선, 초임계 이산화탄소에 상대적으로 덜 녹는 약물을 전통적인 유기용매에 녹인 후 이 용액을 노즐을 통해서 초임계 이산화탄소에 분무하면, 초임계 이산화탄소는 분무된 입자를 투과하여 용매의 희석을 유발하게 되고, 이산화탄소에 의해 희석된 용매는 순수한 용매보다 용해력이 떨어지게 되어 혼합물을 매우 과포화 상태로 만들어 용질은 침전하거나 재결정되어 입자를 형성하게 되는 것이다. 그 중 한 방법이 SAS 방법(Supercritical Antisolvent Process; J. Jung 및 M. Perrut, J. Supercrit. Fluids, 2001, 20, 179-219)으로서 초임계유체를 연속적으로 흘려주면서 용질과 유기용매로 구성된 용액을 분무하는 과정이 포함되어 있다. 다른 초임계 역용매 기술에 비해 SAS 방법은 액상의 분산으로 인해 높은 비표면적을 갖는 미세한 입자를 얻을 수 있으며 이산화탄소와 유기 용매가 연속적으로 반응구에서 빠져나가므로 침전된 입자만이 내부에 남게 된다. 따라서 입자의 회수 전까지 상대적으로 많은 양의 약물 용액을 처리할 수 있다. 여기서 사용되는 초임계 이산화탄소는 재사용이 가능하며 환경 친화적이며 비폭발성, 무독성, 무한정하여 의약품질의 생산에 적용하기 매우 이상적이며 단일조작으로서 약물입자를 침전시키고 또 다른 작업과정을 거치지 않고서도 건조된 약물 입자를 얻을 수 있다.

결정다형을 조절하는 데에는 과포화도와 결정성장 속도를 조절하는 것이 매우 중요하다. 초임계유체 공정중의 변수들(온도, 압력, 용매 또는 역용매의 종류, 약물 용액 주입속도, 역용매 주입속도, 약물 용액의 농도, 노즐의 구조등)을 미세하게 변화시킴으로써 과포화도, 결정성장 속도를 단계적이며 역학적으로 조절할 수 있게 된다. 이로 인해 다양한 결정형을 선택적으로 제조할 수 있다.

본 발명자들은 플루코나졸의 결정형을 선택적으로 제조할 수 있는 방법을 개발하기 위해 노력한 결과, 초임계 유체를 이용한 공정에 의해 플루코나졸의 결정다형을 조절할 수 있었으며 목적하는 특성을 갖는 각각의 결정형을 선택적으로 제조하여 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 각각 다른 물성을 가지는 플루코나졸 결정형들을 초임계유체 공정을 이용하여 선택적으로 제조하는 방법을 제공하는데 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 초임계 유체 공정에 의하여 제조된 신규한 결정형의 플루코나졸을 제공하는 데 있다.

발명의 구성 및 작용

상기 목적에 따라, 본 발명에서는 a) 플루코나졸 1중량부에 대해 0.5 내지 400중량부의 유기용매를 투입하여 플루코나졸 용액을 제조하는 단계; b) 초임계 이산화탄소 상태로 유지되는 반응구 내로 상기 용액을 분무하여 접촉시켜 플루코나졸 입자를 생성시키는 단계; c) 초임계 유체를 이용하여 상기 플루코나졸 입자 내 유기용매를 제거하는 단계;

를 포함하는 결정형 플루코나졸의 선택적인 제조 방법을 제공한다.

또한 본 발명은 상기 제조 방법에 따라 제조되는 새로운 결정형의 플루코나졸로서, 분말 X선 회절 분석 시 2θ 값이 15.8° 및 31.9° 에서 회절 피크를 가지고 후리에 변환 적외선분광분석 시 3126.4cm^{-1} , 2987.5cm^{-1} 및 1022.2cm^{-1} 에서 피크를 가지는 것을 특징으로 하는 무수 결정 IV형의 결정형 플루코나졸을 제공한다.

상기 제조하는 방법을 각 단계별로 상세히 설명하면 다음과 같다.

a) 단계에서 에서 플루코나졸 용액은 상온에서의 플루코나졸의 각 유기 용매에 대한 포화용해도를 고려하여 제조한다. 상기 유기 용매는 디클로로메탄, 메탄올, 에탄올, 노르말프로판올, 이소프로판올, 노르말부탄올, 이소부탄올, 노르말펜탄올, 이소펜탄올, 클로로포름, 에틸아세테이트, 아세톤, 아세트산, 노르말헥산, 헵탄의 단독 또는 일정 질량비의 혼합 용액들이 사용될 수 있다. 상온에서 플루코나졸 1중량부에 대해 0.5 내지 400 중량부의 유기 용매를 투입하여 용해시키며, 바람직 하게는 플루코나졸 1중량부에 대해 1 내지 50 중량부의 유기 용매를 사용한다.

본 단계에서는 최종적인 용액의 농도를 조절하는 것이 중요한데 이는 결정다형을 결정하는 데에 중요한 인자인 과포화현 상에 큰 영향을 미친다. 본 발명에서는 바람직한 용액의 농도로써 제조 효율이 높고 유기용매의 사용량이 적어 입자 침전 후 유기용매 제거에 필요한 이산화탄소가 적게 필요한 상온에서의 과포화농도에 가깝게 용액을 제조하였다.

b) 단계에서 사용될 수 있는 초임계 유체로는 초임계 이산화탄소, 초임계 일산화이질소 (N_2O), 초임계 삼불화메탄 (trifluoromethane), 초임계 프로판, 초임계 에틸렌 또는 초임계 제논 (Xenon)등이 있으며, 본 발명에서는 바람직한 실시 예로서 초임계 이산화탄소를 사용하였다.

초임계 이산화탄소가 채워질 반응구는 고압을 견딜 수 있는 스테인레스 스틸로 제조하는 것이 바람직하다. 온도 및 압력을 이산화탄소의 임계점인 31.06°C 및 73.8 바(bar) 이상이 되도록 이산화탄소를 반응구에 주입하고 가압, 가온하여 초임계 상태로 유지하고 반응구가 초임계 평형을 이룰 때까지 기다린다. 본 반응 조건의 온도 범위는 33°C 내지 80°C 이며, 압력 범위는 74bar 내지 180bar이다. 본 반응 단계에서 이산화탄소의 가압시 일정한 압력을 유지하고 정확한 주입량을 알 수 있는 주사 펌프(syringe pump)를 이용하고 항온을 유지하기 위해 순환식 항온조나 자동 온도 조절기를 사용한다.

반응구가 초임계 상태로 평형을 이루면 정확한 속도 조절이 가능한 소형 액체 펌프 (liquid pump)를 사용하여 a) 단계에서 제조된 플루코나졸 용액을 반응구내로 주입하되, 주입 속도는 0.2ml/분 내지 7ml/분 범위내에서 선택되는 속도로 일정하게 주입한다. 이때 동시에 초임계 이산화탄소를 같은 노즐을 통해 10ml/분 내지 80ml/분의 범위에서 선택되는 속도로 일정하게 주입한다. 플루코나졸 용액의 분무가 끝나면 반응구의 압력과 온도는 일정하게 유지시키고 유기용매가 역용매인 초임계 이산화탄소에 녹아 플루코나졸이 재결정 될 수 있는 충분한 시간을 두어 방치시킨다. 이때, 방치시간은 3시간 내지 5시간이 적당하다.

반응구내의 초임계 이산화탄소의 온도와 압력, 그리고 약물 용액의 반응구내로 주입하는 속도에 따라 과포화현상, 결정성장 속도 그리고 핵 성장 속도들에 영향을 미칠 수 있으므로 초임계 유체 공정 조건들의 미세한 조작 변화를 통해 선택적으로 다양한 플루코나졸 결정형 제조가 가능하며, 본 단계에서 결정형 플루코나졸의 입자가 생성 및 침전된다.

c) 단계에서는 결정형 플루코나졸 입자의 생성이 완료된 후, 생성된 입자중의 유기용매를 제거하기 위해 초임계유체를 도입하는 입자 세척과정이다. 본 단계에서는 초임계 유체를 일정한 속도로 반응구 내로 주입하면서 반응구 상태를 일정한 압력으로 유지하기 위해 주입속도와 동일한 속도로 배출구를 통해 배출시킨다. 이때, 배출속도를 조절하여 반응구에서 항압을 유지하기 위해 배출구에 역압 조절기 (back pressure regulator)를 연결한다.

입자 세척을 위한 초임계유체의 도입량은 유기용매의 성질에 따라 반응구의 부피 1 L당 주입한 유기용매의 부피에 대해 30 내지 80배가 바람직하다. 반응구에 생성된 입자는 이산화탄소의 배출구로 빠져나가지 못하도록 여과 장치를 필요로 하며, 이러한 여과 장치는 a) 단계에서 사용된 용매나 초임계 유체에 영향이 없어야 하고 생성된 입자를 통과 및 흡착하지 않는 구경과 재질을 지녀야 하는데, 예를 들면 구경이 0.45 μ m인 막 필터를 사용하는 것이 바람직하다. 최종적으로 반응구에서 감압을 통해 이산화탄소를 제거한 후 입자를 수집한다. 이때, 배출 속도가 너무 급속하게 이루어지면 생성된 입자가 손상될 수 있으므로 서서히 배출시키는 것이 바람직하다. 반응구 내의 초임계 유체를 모두 제거한 후 반응구 내의 기벽이나 바닥으로부터 입자를 수거한다. 본 제조 단계에서 얻어진 결정형 플루코나졸 입자는 전통적인 용매 침전법으로 제조할 때 필요한 추가적인 건조 과정이 필요 없어 열분해를 피할 수 있고 시간이 적게 소모되는 장점이 있다.

상기에서 살펴본 바와 같이 본 발명에서 초임계 유체를 역용매로 사용하는 이 공정은 초임계 유체와 완전히 혼합될 수 있는 일반적인 유기용매에 약물을 용해시킨 후 용액을 초임계유체 내에서 노즐을 통해 분무하여 팽창시키면 유기용매는 약물에 대한 용해력이 감소되어 초임계 유체와 혼합되고 약물은 과포화되어 침전되면서 재결정입자를 형성하게 된다. 여기서 분무되는 용액의 종류, 용액의 반응구내로의 주입 속도, 초임계유체의 온도 및 압력 조건 등의 변화를 통해 유기용매의 추출속도를 자유롭게 변화시킬 수 있어 물성의 변화를 피할 수 있다.

본 발명은 상기의 제조 방법으로 제조된 결정형 플루코나졸을 제공한다. 본 발명에 따른 결정형 플루코나졸은 무수 결정 I형, 무수 결정 II형, 무수 결정 IV형 또는 이들의 혼합물 형태를 가진다.

상기 결정형 플루코나졸 중 무수 결정 I형은 분말 X선 회절 분석시 2 θ 값이 10.1°, 16.6° 및 20.2°에서 회절 피크를 가지는 특징이 있으며, 무수 결정 II형은 2 θ 값이 7.8°, 15.4° 및 23.9°에서 회절 피크를 가지는 특징이 있다. 상기 결정형 플루코나졸 중 무수 결정 IV형은 신규한 결정형으로서 분말 X선 회절 분석시 2 θ 값이 15.8° 및 31.9°에서 회절 피크를 가지는 특징이 있다.

또한 상기 결정형에 대한 후리에 변환 적외선분광(FT-IR) 결과를 보면 트리아졸 그룹의 CH 스트레치 값이 무수 결정 I형은 3120.6 cm^{-1} 에서, 무수 결정 II형은 3118.16 cm^{-1} 에서, 무수 결정 IV형은 3126.4 cm^{-1} 에서 나타나는 특징이 있고, 프로판 백본의 CH₂ 스트레치 값의 경우에 무수 결정 I형은 2962.4 cm^{-1} 에서, 무수 결정 IV형은 2987.5 cm^{-1} 에서 나타나는 특징이 있으며, 프로판 백본의 C-(OH) 스트레치 값의 경우에 무수 결정 I형은 1026 cm^{-1} 에서, 무수 결정 II형은 1026 cm^{-1} 에서, 무수 결정 IV형은 1022.2 cm^{-1} 에서 나타나는 특징이 있다.

상기 결정형 중에서 무수 결정 IV형은 기 공지된 무수 결정 I형, 무수 결정 II형, 무수 결정 III형과는 다른 특성화된 분석 결과들을 나타내며, 분말 X-선 회절(PXRD) 분석, 후리에 변환 적외선분광(FT-IR) 분석 및 시차주사열량 곡선(DSC) 결과로부터 새로운 결정형인 무수 결정 IV형이 제조되었음을 확인하였다.

이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 그러나 본 발명의 범위가 이 실시예의 범위로 한정되는 것은 아니다.

[실시예]

하기 표 1에 나타낸 바와 같은 조건으로 초임계 유체 공정을 이용한 결정형 플루코나졸을 제조하였다. 실시예 1~2는 플루코나졸 무수 결정 I형 제조 방법이고, 실시예 3~5는 무수 결정 II형 제조 방법이며, 실시예 6~8은 무수 결정 IV형 제조 방법이고, 실시예 9~11은 결정 I형과 II형의 혼합물 제조 방법이며, 실시예 12~15는 결정 I형과 IV형의 혼합물 제조 방법이다.

[표 1]

	용액조건		초임계반응조건		
	플루코나졸	용매	온도(℃)	압력(bar)	주입속도(ml/분)
실시예 1	1g	디클로로메탄 45g	40	80	3.5
실시예 2	1g	아세톤 7g	40	80	3.5
실시예 3	1g	디클로로메탄 45g	80	80	3.5
실시예 4	1g	디클로로메탄 45g	80	120	3.5
실시예 5	1g	에탄올 7g	40	80	3.5
실시예 6	1g	디클로로메탄 45g	40	80	0.5
실시예 7	1g	클로로포름 45g	40	80	3.5
실시예 8	1g	디클로로메탄 10g 메탄올 1g	40	80	3.5
실시예 9	1g	디클로로메탄 45g	60	80	3.5
실시예 10	1g	디클로로메탄 45g	60	120	3.5
실시예 11	1g	노르말프로판올 25g	40	80	3.5
실시예 12	1g	디클로로메탄 45g	40	80	2
실시예 13	1g	디클로로메탄 45g	40	80	1
실시예 14	1g	에틸아세테이트 50g	40	80	3.5
실시예 15	1g	이소프로판올 10g	40	80	3.5

[실시예 1]

내부 지름이 9 cm, 높이가 30 cm, 부피가 847.8 cm³인 반응구의 내부 온도가 40℃가 되도록 하고 이산화탄소를 가하여 반응구 내부의 압력이 80 바(bar)가 되도록 한 후 평형상태가 될 때까지 유지하였다. 반응구 내부가 평형상태가 유지되고 난 후 소형 액체 펌프(liquid pump)를 사용하여 상기에서 제조한 용액을 노즐을 통해 반응구내의 초임계 이산화탄소내로 주입하였다. 이 때 주입 속도는 3.5 ml/분이었다. 상기의 제조 용액이 반응구 내의 모세관 노즐을 통해 분사되면서 초임계 상태에서 재결정이 이루어졌다. 반응구 내의 초임계 이산화탄소가 포화되는 것을 방지하고 노즐을 통한 초임계 이산화탄소 내로의 용액의 분사가 효율적으로 이루어지게 하기 위하여 용액 주입과 동시에 같은 노즐을 통해 반응구 내로 새로운 이산화탄소를 40 ml/분의 속도로 주입하였다. 이때, 반응구내의 압력을 일정하게 유지시키기 위해 배출구를 통해 배출시켰다.

용액의 주입이 끝나면 초임계 이산화탄소에 용해된 용매를 제거하기 위해 40 ml/분의 속도로 새로운 이산화탄소를 반응구 내로 주입하면서 역압 조절기(back pressure regulator)를 이용하여 같은 속도로 반응구 내의 이산화탄소를 배기구로 배출시켰다. 상기 세척과정을 이산화탄소 약 15,000 ml를 사용하여 수행하였다.

세척과정이 끝난 후 반응구 내의 이산화탄소를 모두 배출시키고 반응구의 기벽과 바닥으로부터 생성된 플루코나졸의 입자를 수집하였다.

[실시예 2~15]

표 1에 나타난 용매 조건 및 초임계 반응 조건을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 실시하여 결정형 플루코나졸을 제조하였다.

[실시예 16] 초임계유체 공정에 의해 제조된 플루코나졸의 시차주사열량 분석(DSC분석)

상기 실시예의 방법으로 각각 제조한 플루코나졸의 물성을 알아보기 위하여 DSC (Differential Scanning Calorimeter)를 이용하여 하기와 같이 열역학적 변화를 관찰하고 결정형을 확인하였다.

마이크로 저울을 사용하여 각각의 시료를 정밀하게 1~2mg 칭량한 후 알루미늄 팬에 캡을 봉하여 이를 시험군으로 하고 빈 알루미늄 팬과 캡을 대조군으로 하여 온도에 따른 열량의 변화를 관찰하였다. 승온 속도는 분당 1℃로 하여 측정하였고, 승온 과정동안 N₂ 가스로 치환하였다. 분석에 사용한 DSC기기는 신코사 (Scinco Co., Ltd.)의 DSC S-650 이었다. 제조된 플루토나졸 결정형 각각의 특징적인 열분석도는 도 1 내지 3에 나타내었다.

실시에 1 및 2에서 제조된 플루코나졸 결정은 139.4℃ 부근에서 강한 흡열피크를 나타내는 무수물 결정 I형이었다. 실시에 3, 4 및 5에서 제조된 플루코나졸 결정은 136.9℃ 부근과 139.5℃ 부근에서 흡열 피크를 나타내며 137.6℃ 부근에서 발열피크를 나타내었다. 이 열량 변화는 무수물 결정 II형의 특징적인 경향이다. 무수물 결정 II형은 무수물 결정 I형보다 불안정한 결정형이기 때문에 DSC를 이용한 승온 과정에서 무수물 결정 II형이 136.9℃ 부근에서 열에 의해 녹은 뒤 137.6℃ 부근에서 급속히 안정한 무수물 결정 I형으로 재결정되어 139.5℃ 부근에서 다시 녹게 된다. 실시에 6, 7 및 8에서 제조된 플루코나졸은 신규 무수물 결정 IV형로서 137.4℃ 부근과 139.3℃ 부근에서 흡열 피크를 나타내며 138.3℃ 부근에서 발열피크를 나타내었다. 신규 무수물 결정 IV형은 무수물 결정 II형과 유사하게 불안정한 결정형의 열량 변화 특징을 나타내었다. 하지만 녹는점과 재결정되는 온도를 비교하면 그 차이점을 확실히 알 수 있으며 실시에 17에서의 분말 X-선 회절 분석을 통해 이를 확고히 할 수 있다.

[실시에 17] 초임계유체 공정에 의해 제조된 플루코나졸의 분말 X-선 회절분석(PXRD 분석)

상기 실시예의 방법으로 각각 제조한 플루코나졸의 물성을 알아보기 위하여 PXRD (Powder X-ray Diffraction)를 이용하여 하기와 같이 결정형을 확인하였다.

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 35°범위에서 회절을 기록하였다. 제조된 플루코나졸 결정형의 특징적인 분말 X-선 회절분석의 양상은 도 4 내지 6에 나타내었다.

실시에 1, 3 및 6에서 제조된 무수물 결정 I형, II형 및 IV형은 하기 표 2에서 나타난 바와 같은 회절 각도와 2 θ 에서의 X-선 회절 강도와 도 4 내지 6에서 나타난 바와 같은 X-선 회절 양상을 가진다.

[표 2]

무수 결정 I형		무수 결정 II형		무수 결정 IV형	
회절 각도	상대적 강도	회절 각도	상대적 강도	회절 각도	상대적 강도
2 θ	I/I ₀ (%)	2 θ	I/I ₀ (%)	2 θ	I/I ₀ (%)
		7.8	59.20	7.9	25.59
10.1	100				
13.0	4.36				
15.2	37.36	15.4	100	15.8	100
16.6	73.98				
		17.2	9.08		
		18.3	15.74	18.1	1.27
		19.1	20.81		
		19.9	21.07	19.7	13.84
20.2	55.16				
				21.2	1.08
		22.4	17.74		
23.7	5.07	23.9	31.11	23.7	5.19
24.5	3.72			24.4	2.27
25.4	7.00	25.7	23.05	25.3	3.67
		27.8	11.45		
		29.0	12.23		
30.5	4.95				
				31.9	15.08

회절 각도 2 θ 값에서 10.1°, 16.6° 및 20.2°에서의 예리한 X-선 회절 피크는 플루코나졸의 무수 결정 I형을 확인할 수 있게 하며 회절 각도 2 θ 값 7.8°, 15.4° 및 23.9°에서의 예리한 X-선 회절 피크는 플루코나졸의 무수 결정 II형을 확인할 수 있게 한다. 특히 회절 각도 2 θ 값 15.8° 및 31.9°에서의 예리한 X-선 회절 피크는 상기 다른 결정형과 구별되는 신규한 플루코나졸의 무수 결정 IV형을 확인할 수 있게 한다. 분말 X-선 회절분석은 그 외의 다른 실시예에서 제조된 플루코나졸의 DSC를 통한 분석결과를 뒷받침해준다.

한편, 실시예 3과 4를 통해 얻은 무수물 결정 II형을 비교한 결과 회절 각도 (2θ)에는 거의 차이가 없었으나 7.8° 과 15.4° 에서 나타나는 피크의 강도를 적분한 값을 비교한 결과 고압 조건의 초임계유체 공정에 의해 제조된 플루코나졸의 결정성이 약 10배 가량 크다는 특징적인 사실이 관찰되었다. 이는 고압 조건의 초임계유체 공정에 의해 얻어진 플루코나졸의 무수물 결정 II형의 결정성이 더 크다는 사실을 알려준다.

그 외의 실시예에서는 각 결정형들의 혼합물을 얻을 수 있었는데 이는 분말 X-선 회절 곡선에 나타나는 각 결정형들의 대표적인 피크의 위치를 통해 그 혼합물에 포함되어져 있는 결정형의 종류를 확인할 수 있었다. 그 결과 실시예 9 내지 11에서 얻어진 플루코나졸 결정은 무수물 결정 I형과 II형의 혼합물임을 확인하였고 실시예 12내지 15에서 얻어진 플루코나졸 결정은 무수물 결정 I형과 IV형의 혼합물임을 확인하였다.

[실시예 18] 초임계유체 공정에 의해 제조된 플루코나졸의 후리에 변화 적외선분광분석 (FT-IR 분석)

상기 실시예 1, 3 및 6에서 제조된 플루코나졸 무수물 결정 I형, II형 및 IV형의 물성을 알아보기 위하여 Bruker, FT-IR Tensor 27기기를 사용하여 ATR (Attenuated Total Reflectance) 방식으로 FT-IR을 측정한 결과 도 7 및 표 3에 나타난 바와 같이 각각의 플루코나졸 결정형의 특징적인 스펙트럼이 나타났다. 표 3에 나타난 것과 같이 기존의 보고된 I, II형의 FT-IR 데이터와 본 발명에서 제조한 I, II형의 데이터는 일치하므로 같은 결정형이라고 볼 수 있으나, 본 발명에서 제조한 결정형 IV형의 FT-IR 데이터는 기존의 결정형들과 차이가 있다. 특히 트리아졸 그룹의 CH 스트레치 값인 3126.4cm^{-1} , 프로판 백본의 CH_2 스트레치 값인 2987.5cm^{-1} 와 C-(OH) 스트레치 값인 1022.2cm^{-1} 에서의 차이가 대표적이라 할 수 있다.

[표 3]

Assignment	파장(cm^{-1})		
	무수물 결정 I형	무수물 결정 II형	무수물 결정 IV형
트리아졸 그룹			
CH stretch	3120.6	3118.6	<u>3126.4</u>
Ring stretch	1367.4	1367.4	1367.4
Ring stretch	1255.6	1257.5	1257.5
Ring breath	1137.9	1139.8	1139.8
Ring bend	968.2	970.1	968.2
2,4-디플루오로벤질 그룹			
CH stretch	3105.1	3105.1	3103.2
CH stretch	3051.1	3045.4	3053.1
C=C stretch	1616.2	1616.2	1614.3
CF stretch	1272.9	1274.8	1274.8
CH deform	1074.3	1072.3	1076.2
Ring breath	732.9	731.0	727.1
프로판 백본			
CH_2 stretch	2962.4		<u>2987.5</u>
CH_2 scissor	1450.4	1444.6	1450.4
CH bend	1342.3	1344.3	1340.4
C-C stretch	1116.7	1120.6	1116.7
C-(OH) stretch	1026.0	1026.0	<u>1022.2</u>

[실시예 19] 초임계유체 공정에 의해 제조된 플루코나졸의 주사현미경(SEM) 사진

상기 실시예 1, 3 및 6에서 제조된 플루코나졸 무수물 결정 I형, II형 및 IV형의 입자 모양을 SEM (Scanning electron microscopy)을 사용하여 관찰하여 도 8 내지 도 10에 나타내었다. 기기는 Philips XL30SFEG를 사용하였으며 측정 조건은 10kV의 상승전압으로 5000배로 확대하여 실시하였다.

도 8 내지 도 10에 나타난 바와 같이 결정형에 따라 입자의 모양이나 크기가 서로 다를 수 있다.

[실시예 20] 초임계유체 공정에 의해 제조된 플루코나졸의 포화용해도 실험

본 발명에 따라 초임계유체 공정을 이용하여 제조된 플루코나졸의 포화용해도를 측정하기 위해, 상기 실시예 1 내지 8에 의해 선택적으로 제조된 3종의 플루코나졸 결정형들을 검체로 하여 하기와 같이 실험하였다.

과량의 시료와 정제수 10ml을 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 25℃에서 24시간동안 방치한 후 0.45 μm 막필터 (6784 1304 PTFE, Whatman)로 신속히 여과한 다음 UV-VIS 분광광도계 (Beckman, DU-650)로 UV 262nm 파장에서 흡광도를 측정하여 용해된 플루코나졸의 양을 측정하였다. 각각 시료의 개수는 3으로 하였다. 실험 결과는 하기 표 4에 나타내었다.

[표 4]

시료	결정형	포화용해도 (mg/ml) $\pm$ 표준편차
실시예 1	무수물 결정 I형	5.25 $\pm$ 0.05
실시예 2	무수물 결정 I형	5.24 $\pm$ 0.04
실시예 3	무수물 결정 II형	5.35 $\pm$ 0.02
실시예 4	무수물 결정 II형	5.38 $\pm$ 0.04
실시예 5	무수물 결정 II형	5.54 $\pm$ 0.03
실시예 6	무수물 결정 IV형	5.39 $\pm$ 0.02
실시예 7	무수물 결정 IV형	5.45 $\pm$ 0.03
실시예 8	무수물 결정 IV형	5.93 $\pm$ 0.02

상기 표 4에 나타난 바와 같이, 포화용해도는 초임계유체 공정을 이용하여 제조된 무수물 결정 I형, II형 및 IV형 사이에 큰 차이가 없었다. 이는 불안정한 무수물 결정 II형과 IV형이 물과 접촉시 쉽게 안정한 무수물 결정 I형으로 전환되기 때문인 것으로 추측된다. 하지만 불안정한 무수물 결정 II형과 IV형의 포화용해도가 안정한 무수물 결정 I보다 약간 더 높음을 알 수 있었으며 고압 (120 bar)의 초임계 유체 공정을 거쳐 얻어진 결정성이 높은 결정형의 포화 용해도가 약간 더 낮음을 확인할 수 있었다.

발명의 효과

상기에서 살펴본 바와 같이, 초임계유체 공정을 이용하여 플루코나졸 결정형을 선택적으로 제조하는 본 발명의 방법은 약물 용액의 농도 및 용매의 종류, 그리고 초임계유체 공정의 작업 변수인 온도, 압력 및 약물용액 주입속도를 미세하게 변화 시킴으로써 과포화현상 및 결정 성장속도를 동력학적으로 조절하여 플루코나졸의 물성 변화를 피하여 일정한 초임계유체 작업 조건에 따라 선택적으로 결정형을 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 제조방법에 사용된 초임계유체 공정을 이용한 선택적인 플루코나졸의 결정형 제조는 기존의 결정다형을 얻기 위한 방법과 비교하여 사용되는 초임계 이산화탄소의 무독성, 불연성 및 저렴한 가격과 단일 조작을 통한 시간 절약 면에서 매우 큰 장점을 가진 플루코나졸 결정형 제조 방법이라 할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

a) 플루코나졸 1중량부에 대해 0.5 내지 400 중량부의 유기용매를 투입하여 플루코나졸 용액을 제조하는 단계; b) 초임계 이산화탄소 상태로 유지되는 반응구 내로 상기 용액을 분무하여 접촉시켜 플루코나졸 입자를 생성시키는 단계; c) 초임계 유체를 이용하여 상기 플루코나졸 입자 내 유기용매를 제거하는 단계;

를 포함하는 결정형 플루코나졸의 선택적인 제조 방법.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

상기 유기용매는 디클로로메탄, 메탄올, 에탄올, 노르말프로판올, 이소프로판올, 노르말부탄올, 이소부탄올, 노르말펜탄올, 이소펜탄올, 클로로포름, 에틸아세테이트, 아세톤, 아세트산, 노르말헥산 및 헵탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것임을 특징으로 하는 결정형 플루코나졸의 선택적인 제조 방법.

청구항 3.

제 2항에 있어서,

상기 유기 용매를 플루코나졸 1중량부에 대해 1 내지 50 중량부를 사용하는 것을 특징으로 하는 결정형 플루코나졸의 선택적인 제조 방법.

청구항 4.

제 2항에 있어서,

온도 33℃ 내지 80℃, 압력 74 bar 내지 180 bar 조건의 초임계 이산화탄소 상태로 유지되는 반응구 내로 입분무하는 플루코나졸 용액의 속도를 0.2 ml/min 내지 7 ml/min 으로 하며 같은 노즐을 통해 주입되는 이산화탄소의 속도를 10 ml/min 내지 80 ml/min 으로 조작하는 것을 특징으로 하는 결정형 플루코나졸의 선택적인 제조 방법.

청구항 5.

제 1항 내지 제 4항의 어느 한 항에 있어서,

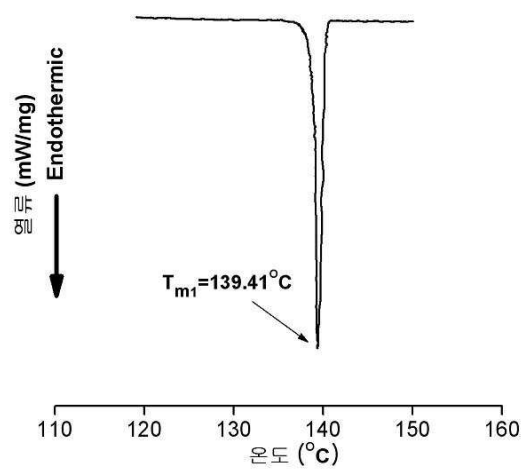
상기 결정형 플루코나졸은 분말 X선 회절 분석 시 2 θ 값이 10.1°, 16.6° 및 20.2°에서 회절 피크를 가지는 무수 결정 I형, 2 θ 값이 7.8°, 15.4° 및 23.9°에서 회절 피크를 가지는 무수 결정 II형, 2 θ 값이 15.8° 및 31.9°에서 회절 피크를 가지는 무수 결정 IV형 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 결정형 플루코나졸의 선택적인 제조 방법.

청구항 6.

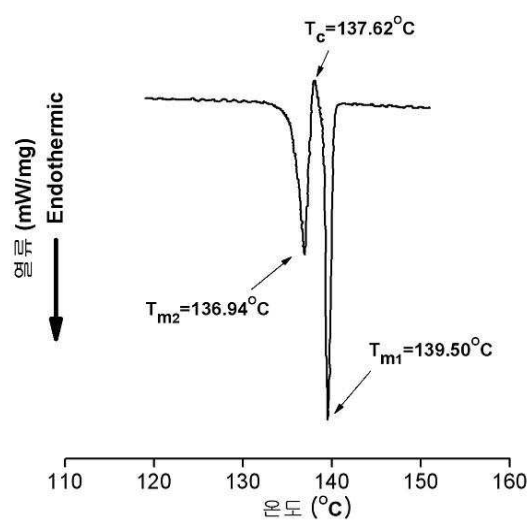
분말 X선 회절 분석 시 2 θ 값이 15.8° 및 31.9°에서 회절 피크를 가지고 후리에 변환 적외선분광분석 시 3126.4cm⁻¹, 2987.5cm⁻¹ 및 1022.2cm⁻¹에서 피크를 가지는 것을 특징으로 하는 무수 결정 IV형의 결정형 플루코나졸.

도면

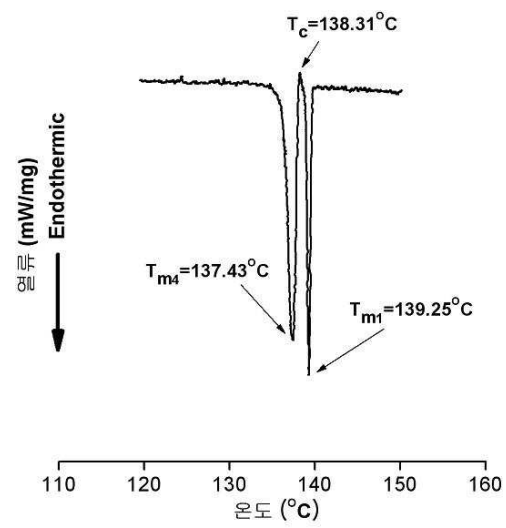
도면1



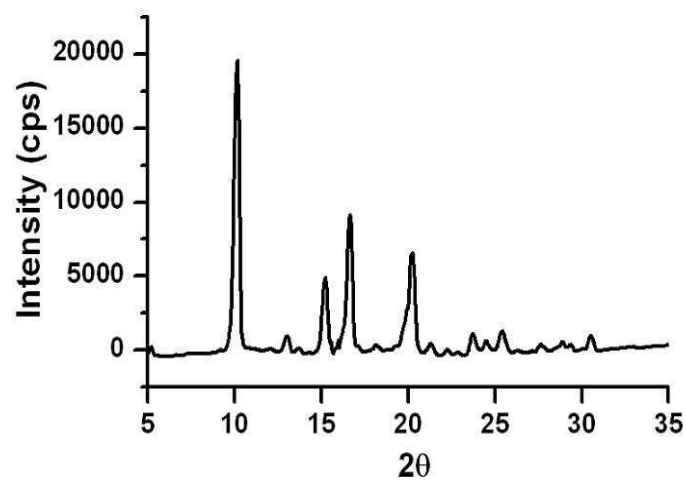
도면2



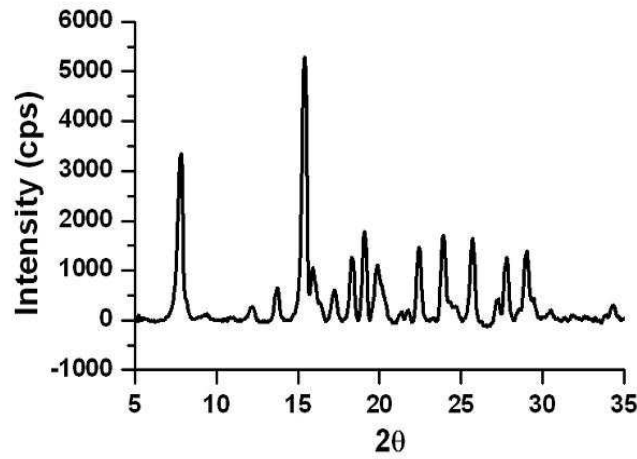
도면3



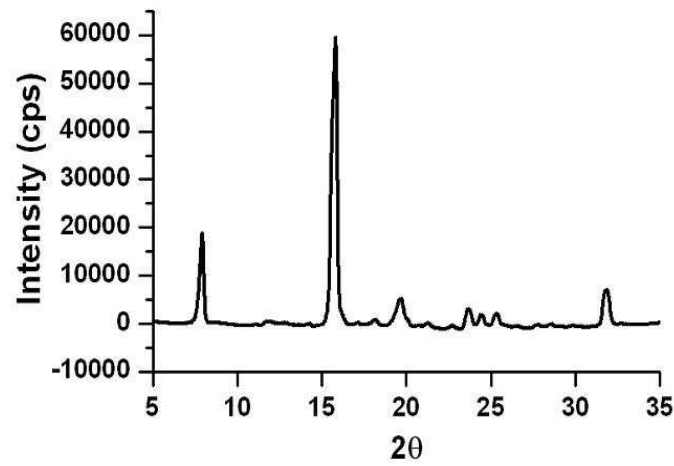
도면4



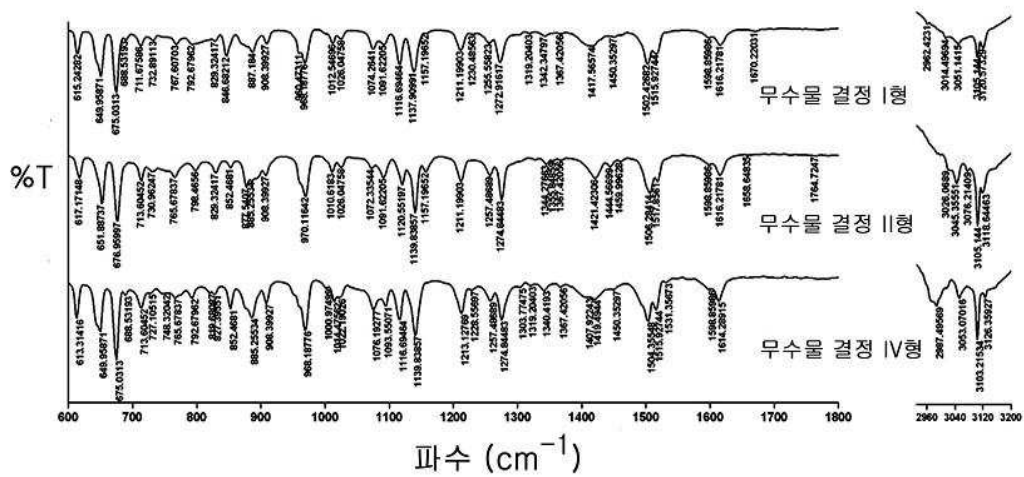
도면5



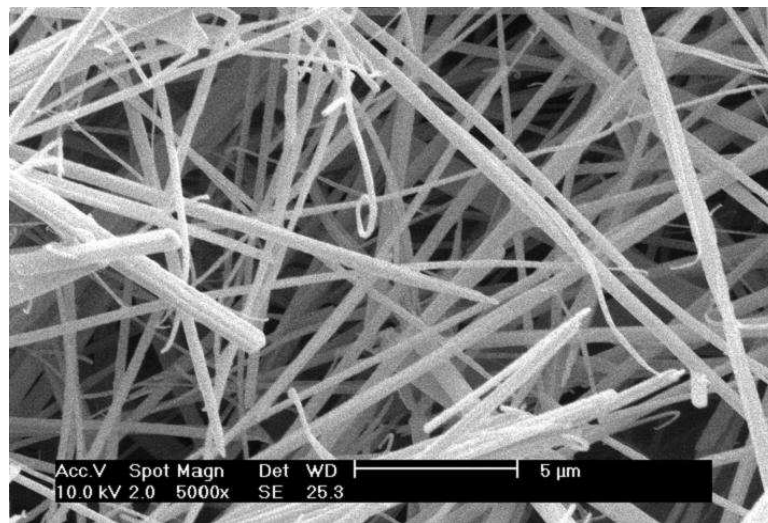
도면6



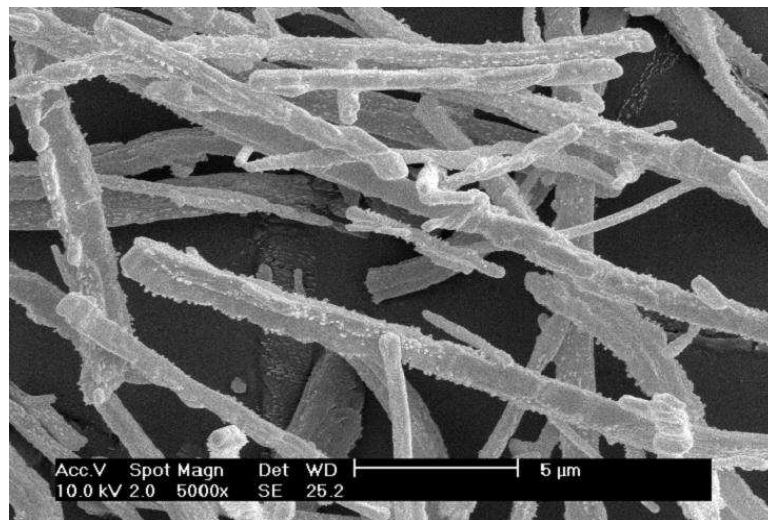
도면7



도면8



도면9



도면10

