



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0021689

(43) 공개일자 2016년02월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 231/22 (2006.01) C07C 233/07 (2006.01)

C07C 233/25 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0107311

(22) 출원일자 2014년08월18일

심사청구일자 2014년08월18일

(71) 출원인

서강대학교산학협력단

서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)

(72) 발명자

구기갑

서울특별시 영등포구 의사당대로 110, C동 909호

김왕수

서울특별시 동대문구 정릉천동로 36, 래미안허브 리즈아파트 103동 1105호

김준우

경기도 안양시 동안구 흥안대로434번길 19, 삼성 래미안아파트 101동 1004호

(74) 대리인

한라특허법인(유한)

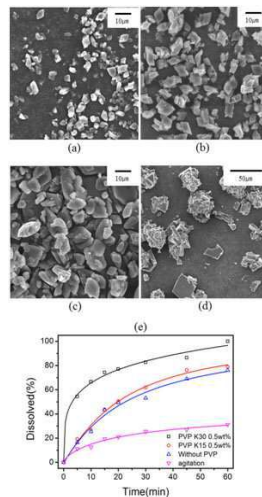
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 파라세타몰 결정의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 파라세타몰 결정의 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 공용매 100 중량부에 대하여 파라세타몰 10 내지 30 중량부를 첨가하고 25 내지 35 ℃의 온도에서 교반하여 파라세타몰 용액을 제조하는 단계; 상기 파라세타몰 용액을 -40 내지 -20 ℃의 온도에서 2~4 분 동안 급냉시키는 단계; 및 상기 급냉시킨 파라세타몰 용액에 초음파를 조사하는 단계;를 포함하는 파라세타몰 결정의 제조방법을 제공한다.

대표도 - 도6



명세서

청구범위

청구항 1

공용매 100 중량부에 대하여 파라세타몰 10 내지 30 중량부를 첨가하고 25 내지 35 °C의 온도에서 교반하여 파라세타몰 용액을 제조하는 단계;

상기 파라세타몰 용액을 -40 내지 -20 °C의 온도에서 2~4 분 동안 급냉시키는 단계; 및

상기 급냉시킨 파라세타몰 용액에 초음파를 조사하는 단계;

를 포함하는 파라세타몰 결정의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 공용매는 물, C₁~C₆ 저급알콜 및 폴리비닐피롤리돈의 혼합용액인 것을 특징으로 하는 파라세타몰 결정의 제조방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 공용매는 물, C₁~C₆ 저급알콜 및 폴리비닐피롤리돈에 대한 중량비가 35~60: 35~60: 0.01~5인 것을 특징으로 하는 파라세타몰 결정의 제조방법.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 폴리비닐피롤리돈은 PVP K20 내지 PVP K50인 것을 특징으로 하는 파라세타몰 결정의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 초음파를 조사하는 단계에서 수행한 초음파 세기(amplitude)는 21 내지 60%이며, 2~4 분 동안 초음파를 조사하는 것을 특징으로 하는 파라세타몰 결정의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 파라세타몰의 결정 크기는 1 내지 10 μm인 것을 특징으로 하는 파라세타몰 결정의 제조방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중에서 선택되는 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 결정 크기가 1 내지 10 μm인 것을 특징으로

로 하는 파라세타몰 결정.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 파라세타몰 결정의 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 공용매에 파라세타몰을 첨가하고 급냉 및 초음파 조사를 수행함으로써 파라세타몰의 핵 생성을 억제시키고, 생성되는 결정들의 응집 현상을 방지하여 작고 균일한 입자를 형성할 수 있으며, 나아가 기존의 파라세타몰 결정에 비해 약으로 복용 시 체내에서 용해되는 속도를 약 200% 이상, 초음파 조사를 수행하지 않은 경우에 비해 약 400% 이상 개선시킬 수 있는 파라세타몰 결정의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 결정화 공정은 용액에서 원하는 용질을 고체 상태로 얻어내는 분리기술로서 특히 의약품질의 90% 이상의 제조에 활용되는 중요한 공정 중 하나이다. 이러한 결정화 공정은 여러 변수들을 조절하면 최종 생산된 의약품질의 결정 크기 및 입도 분포를 제어할 수 있는데, 이는 약이 체내에 들어갔을 때 흡수되는 속도인 용해율을 결정하는데 매우 중요한 요소들이다. 특히 용해율은 결정 입자의 크기가 작을수록 입도분포가 고를수록 빨라지며 약의 생물학적 이용가능성 측면에서 크게 개선이 가능해진다.

[0003] Ostwald Freundlich 효과에 의하면 입자 크기의 축소가 표면적의 증가와 용해도를 증가시킨다고 알려져 있다. 제한적인 수용해성을 지닌 다양한 활성 약제학적 성분들은 구강을 통해 투여되었을 때 낮은 용해율과 비효율적인 생체이용률(bioavailabilities)을 가지는 단점이 있어 작은 크기의 활성 약제학적 성분들의 제조방법은 수년간 광범위하게 연구되어 왔다.

[0004] 전자분무 및 초음파 분무와 같은 분사 기법들을 통한 결정화 공정은 활성 약제학적 성분들을 포함한 다양한 결정성 물질의 마이크론 단위 입자 제조에 성공적으로 적용되어 왔다. 또한, 위 분사 기법들을 결합하여 초임계 유체를 활용한 RESS(rapid expansion of supercritical solutions) 및 SAS(supercritical anti-solvent) 공정들은 더 작은 크기의 입자 제조에 성공하였으나 생산된 입자들이 응집되는 현상 및 저조한 생산율을 갖는 단점이 있다.

[0005] 이러한 단점들을 개선한 냉각 결정화 공정은 다음과 같은 순서로 진행된다: (1) 핵 생성을 억제시키는 특정 첨가제를 용매에 투입하여 녹인다. (2) 용매에 결정화 대상물질을 투입하여 교반과 함께 특정 온도에서의 포화용액을 만든다. (3) 배치반응기에 이 포화용액을 넣고, 매우 낮은 온도로 급냉을 실시한다. 일반적으로 포화용액을 냉각하면 준안정영역의 구간 동안 평형상태인 포화용액에서 불안정한 상태인 과포화용액으로 변하면서 과포화도가 커지게 되는데, 빠르게 냉각할수록 자발적인 결정핵이 생성되기 전까지의 준안정영역의 폭이 커져 더욱 큰 과포화도를 가지는 용액을 만들 수 있다. (4) 과포화도가 커진 용액에 강한 에너지를 가진 초음파를 조사하면 핵 생성속도가 매우 빨라져 순간적이며 동시다발적인 결정화가 이루어지게 된다.

[0006] 일반적으로 냉각 결정화 공정에서는 용액이 높은 과포화 상태일수록, 냉각 속도를 빠르게 할수록 결정의 생산속도를 향상시킬 수 있다. 그러나 이 두 가지 요인은 생산된 결정의 응집을 강하게 하므로 약제의 경우 용해율 및 생체이용률을 감소시킨다는 단점이 있다. 결정의 응집 현상이 강하게 일어날수록 응집 시 결정들 사이의 빈공간이 생겨 용액이 갇히게 되기 때문에 결정의 비율이 커져 결정의 순도를 떨어뜨리는 원인이 된다.

[0007] 아세트아미노펜으로 잘 알려진 파라세타몰은 물에 잘 녹지 않는 의약품 물질로서 진통제나 해열제의 주 성분으로 잘 알려져 있다. 또한 정제 또는 캡슐과 같은 고형의 파라세타몰은 약물 흡수율 및 이에 따른 약물학적 활성의 개시가 환자에 따라 다양할 수 있는 것으로 알려져 있다. 예를 들면, 가용성 파라세타몰 정제는 통상적인 파라세타몰 정제에 비해 빠른 흡수율 및 진통 작용의 개시를 갖지만 이러한 가용성 정제는 투여되기 전에 물에 용해될 뿐만 아니라 파라세타몰 함유 용액이 일부 환자에게는 불쾌감을 줄 수 있는 단점이 있다.

[0008] 종래 KR 2005-0075075에서는 아세트아미노펜에 폴리에틸렌글리콜, 알킬화제 및 폴리비닐피롤리돈을 첨가하여 용해시켜 제조된 고농축 아세트아미노펜 함유 투명 연질 캡슐에 관해 개시되어 있으나, 아세트아미노펜 입자들끼리 응집이 되어 입도분포가 고르지 못하고 크기가 커져 체내 흡수율이 크지 않다는 단점이 있다.

[0009] 또한 KR 10-0522239에서는 아세트아미노펜, 고분자 기재, 봉해제, 계면활성제 및 활택제를 함유하고 추가로 수 가용성 첨가제를 포함하는 아세트아미노펜을 함유하는 제어방출성의 경구용 제제에 관해 개시되어 있으나, 입자 크기를 마이크론 단위로 제조하는 데에 한계가 있다는 단점이 있다.

[0010] 따라서 보다 보편적이며 안전하고 체내 흡수율이 개선된 경구 투여형 파라세타몰을 제공할 필요가 있다. 이에 경구 투여형 파라세타몰은 빠른 용해율을 갖기 위한 충분히 작은 크기가 요구되며, 직접적으로 투여하기에 적합한 속효성이 높은 파라세타몰의 제형 개발이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 상기와 같은 문제를 해결하기 위해, 본 발명은 큰 과포화도와 급냉을 통해 핵 생성속도를 빠르게 하여 생산속도를 크게 향상시키는 동시에, 이로 인해 커지게 되는 결정의 응집현상의 가능성을 초음파 조사를 통해 억제하여 입도 분포를 개선시킬 수 있다는 점을 통해 발명을 완성하였다.

[0012] 본 발명의 목적은 결정 입자크기의 축소 및 입도 분포가 개선된 파라세타몰 결정의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 다른 목적은 체내에서 용해되는 속도를 향상시킨 상기 방법에 의해 제조된 파라세타몰 결정을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명은 공용매 100 중량부에 대하여 파라세타몰 10 내지 30 중량부를 첨가하고 25 내지 45 °C의 온도에서 교반하여 파라세타몰 용액을 제조하는 단계; 상기 파라세타몰 용액을 -40 내지 -20 °C의 온도에서 2~4 분 동안 급냉시키는 단계; 및 상기 급냉시킨 파라세타몰 용액에 초음파를 조사하는 단계;를 포함하는 파라세타몰 결정의 제조방법을 제공한다.

[0015] 또한 본 발명은 상기 방법에 의해 제조된 결정 크기가 1 내지 10 μm 인 것을 특징으로 하는 파라세타몰 결정을 제공한다.

발명의 효과

[0016] 본 발명에 따른 파라세타몰 결정의 제조방법은 다음과 같은 이점들이 있다.

[0017] 1) 공용매에 파라세타몰을 첨가하고 급냉 및 초음파 조사를 수행함으로써 파라세타몰의 핵 생성을 억제시킬 수 있으며, 빠른 생산속도로 결정을 생산하는 동시에 결정의 크기를 줄이며, 생성되는 결정들의 응집 현상을 방지하여 균일한 입자를 형성할 수 있다.

[0018] 2) 초음파 조사를 통해 생성되는 파라세타몰 결정의 입자 크기를 축소시키고, 균일한 입도 분포를 가지도록 제조할 수 있다.

[0019] 3) 기존의 파라세타몰 결정에 비해 약으로 복용 시 체내에서 용해되는 속도를 약 200% 이상, 초음파 조사를 수행하지 않은 경우에 비해 약 400% 이상 개선시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 본 발명에 따른 실시예에 대한 파라세타몰 용액의 급냉을 통한 핵 생성온도에 대한 용해도 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 2는 본 발명에 따른 실시예의 파라세타몰 용액을 -20 °C(a) 및 -10 °C(b)의 초음파 조사 온도에서 형성된 파라세타몰 결정의 SEM 사진이다.

도 3은 본 발명에 따른 실시예의 파라세타몰 용액을 0 ℃(a) 및 10 ℃(b)의 온도에서 초음파를 조사하여 형성된 각각의 파라세타몰 결정의 SEM 사진이고, (c)는 초음파 조사 개시온도에 따른 파라세타몰 결정의 입도 분포를 나타낸 그래프이다.

도 4는 본 발명에 따른 실시예에서 제조된 파라세타몰 용액을 7.6 W/cm²(21%)(a) 및 42.3 W/cm²(60%)(b)의 세기로 초음파를 조사하여 형성된 각각의 파라세타몰 결정의 SEM 사진이고, (c)는 초음파 세기에 따른 파라세타몰 결정의 입도 분포를 나타낸 그래프이다.

도 5는 본 발명에 따른 실시예에서 제조된 파라세타몰 용액을 1분(a) 및 5분(b) 동안 초음파를 조사하여 형성된 각각의 파라세타몰 결정의 SEM 사진이고, (c)는 초음파 조사시간에 따른 파라세타몰 결정의 입도분포를 나타낸 그래프이다.

도 6은 본 발명에 따른 실시예(a), 비교예 1(b), 비교예 2(c)에서 제조된 파라세타몰 결정들 및 상기 실시예에서 제조된 파라세타몰 용액에 대해 초음파 조사 대신 기계적인 교반에 의해 생성된 파라세타몰 결정(d)의 SEM 사진이고, (e)는 상기 실시예, 비교예 1, 2 및 기계적인 교반에 의해 생성된 파라세타몰 결정의 용해도 그래프이다.

도 7은 본 발명에 따른 실시예에서 제조된 파라세타몰 결정(a)과 일반적인 파라세타몰 결정(b)에 대한 PXRD 그래프이다.

도 8은 본 발명에 따른 실시예에서 제조된 파라세타몰 결정(a), PVP(b) 및 일반적인 파라세타몰 결정(c)에 대한 IR 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 이하에서는 본 발명을 하나의 실시예로 더욱 상세하게 설명한다.

[0022] 본 발명은 공용매 100 중량부에 대하여 파라세타몰 10 내지 30 중량부를 첨가하고 25 내지 45 ℃의 온도에서 교반하여 파라세타몰 용액을 제조하는 단계; 상기 파라세타몰 용액을 -40 내지 -20 ℃의 온도로 2~4 분 동안 급냉시키는 단계; 및 상기 급냉시킨 파라세타몰 용액에 초음파를 조사하는 단계;를 포함하는 파라세타몰 결정의 제조방법을 제공한다.

[0023] 상기 공용매 100 중량부에 대하여 상기 파라세타몰 10 내지 30 중량부를 혼합할 수 있는데, 이때 상기 파라세타몰의 함량이 10 중량부 보다 적으면 급냉 시에 과포화도가 커지지 않아 파라세타몰 결정의 생산율이 낮아지며, 반대로 30 중량부 보다 많으면 공용매에 파라세타몰이 완전히 용해되지 않는다.

[0024] 상기 공용매는 물, C₁~C₆ 저급알콜 및 폴리비닐피롤리돈(poly vinyl pyrrolidone, PVP)의 혼합용액인 것을 사용할 수 있다. 바람직하게는 상기 폴리비닐피롤리돈이 0.01~5 중량%를 함유된 것을 사용할 수 있다. 상기 공용매 중 C₁~C₆ 저급알콜은 파라세타몰을 용해시키고, 물은 수용해성인 폴리비닐피롤리돈을 용해시키는 역할을 한다.

[0025] 상기 공용매로서는 예컨대 물, C₁~C₆ 저급알콜 및 폴리비닐피롤리돈이 35~60:35~60:0.01~5의 중량비로 혼합할 수 있다. 구체적으로 상기 물 및 C₁~C₆ 저급알콜 함량 대비 상기 폴리비닐피롤리돈의 함량이 0.01 중량% 보다 적으면 냉각 시 준안정영역의 폭이 커지지 않아 과포화도 상태의 용액을 제조할 수 없으며, 반대로 5 중량% 보다 많으면 공용매에 완전히 용해되지 않고 남아 있는 일부 폴리비닐피롤리돈 입자로 인해 생산되는 결정의 불순물 함유량이 커지게 된다. 바람직하게는 45~54:45~54:0.01~1.0의 중량비로 혼합하는 것이 좋다. 더욱 바람직하게는 48~51:48~51:0.01~1.0의 중량비인 것이 좋다.

[0026] 상기 폴리비닐피롤리돈은 소수성인 폴리비닐 골격과 질소원자를 포함한 친수성의 오각형 작용기를 가지고 있는 수용해성 첨가제로서, 용매에 용해되면 폴리비닐피롤리돈 분자들끼리 가교결합을 이룬다. 또한 폴리비닐피롤리돈과 파라세타몰 분자 사이의 수소결합에 의한 강한 상호작용으로 핵 생성을 지연시키는 지연제(retarder) 역할을 하므로, 급냉 시 과포화도가 큰 용액의 제조를 가능하게 하여 핵 생성 속도의 증가 및 결정 생산율의 향상시킬 수 있다.

[0027] 이러한 상기 폴리비닐피롤리돈(PVP)은 분자량에 따라 K값에 의해 분류될 수 있으며, PVP K값에 따라 냉각에 의한 준안정영역 측정 실험 시 핵이 생성되는 온도가 달라지는 것을 확인할 수 있다. 따라서 급냉 시 해당 온도범위에서 핵이 생성되면서 가장 큰 과포화도 상태의 용액을 제조할 수 있는 적절한 K값의 폴리비닐피롤리돈을 선

정할 수 있다. 이에 본 발명에서 사용된 상기 폴리비닐피롤리돈은 PVP K20 내지 PVP K50인 것을 사용할 수 있다. 구체적으로 상기 PVP K20 보다 K값이 작으면 포화용액의 온도와 자발적으로 핵이 생성되는 온도의 차이가 크지 않아 높은 과포화 상태의 용액을 얻을 수 없고, 따라서 생산되는 결정의 양이 적으며, 핵 생성속도가 느려 최종 생산되는 결정의 크기가 커지므로 체내 흡수율이 개선되지 않는다. 또한 상기 PVP K50 보다 K값이 크면 수소결합을 할 수 있는 작용기가 너무 많아져 최종 생산되는 결정에 수분의 함량이 커지게 되므로 약리효과 자체에 영향을 미칠 정도로 다량의 불순물이 발생할 수 있다. 바람직하게는 PVP K25 내지 PVP K40 인 것을 사용하는 것이 좋으며, 더욱 바람직하게는 PVP K28 내지 PVP K35인 것을 사용하는 것이 좋다.

[0028] 상기 25 내지 45 °C의 온도에서 교반하여 용액을 제조하는 단계에서 이 범위의 온도는 상기 공용매에 상기 파라세타몰의 양이 용해되는 최적화된 온도범위로서, 열역학적으로 안정한 평형상태에서 최대로 용해될 수 있다. 바람직하게는 30 °C의 온도에서 평형상태의 파라세타몰 용액을 제조할 수 있으며, 완벽하게 용해시키기 위해 40°C에서 30분 동안 용해시킬 수 있다.

[0029] 상기 급냉시킨 파라세타몰 용액에 초음파를 조사하는 단계에서는 상기 급냉시킨 파라세타몰 용액은 대개 -15 내지 -10 °C의 온도 범위에서 자발적인 핵이 생성되며, 상기 초음파 조사는 파라세타몰의 핵 생성이 일어나기 직전의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다. 이는 핵 생성이 발생한 후 초음파를 조사하면 초음파 조사에 의해 발생하는 결정 핵 이외에 이미 자발적으로 발생한 핵을 중심으로 결정이 성장하여 입도분포가 고르지 않게 될 수 있다. 바람직하게는 상기 급냉시킨 파라세타몰 용액의 온도가 -14 내지 -9 °C일 때 초음파를 조사하는 것이 좋다.

[0030] 여기에서 핵 생성은 0.1~0.5 °C/min의 냉각 속도에서 준안정영역의 폭을 측정하여 핵 생성속도를 계산할 수 있으며, 그 결과 냉각 속도에 따라 핵이 생성되는 온도가 달라지게 되고, 이는 냉각 속도에 따라 용액의 과포화도 비율을 달라지게 할 수 있음을 알 수 있다.

[0031] 상기 초음파를 조사하는 단계에서 수행한 초음파 세기(amplitude)범위는 21 내지 60%이며, 2~4 분 동안 초음파 조사를 수행할 수 있다. 구체적으로 상기 초음파 세기가 21% 보다 작으면 초음파의 충격파가 약해 핵 생성속도가 느려지고 생산되는 결정의 크기가 커지며, 반대로 60% 보다 크면 강한 충격파에 의해 핵 생성 속도는 빠르지만 초음파의 마이크로터블런스 효과로 용액의 흐름이 세져 결정 성장속도가 커지므로 크게 성장된 결정이 생산될 수 있다. 또한 초음파 조사 시간이 2 분 보다 빠르면 과포화도의 차이에 해당하는 파라세타몰의 용해된 양이 결정으로 모두 생산되기에 시간이 충분하지 않아 생산율이 떨어질 수 있고, 반대로 4 분 보다 느리면 초음파 조사에 의한 핵 생성 이후 성장할 수 있는 시간이 생기므로 결정의 크기가 커질 수 있다. 바람직하게는 40%의 세기에서 3 분 동안 초음파 조사하는 것이 좋다. 이 조건에서 초음파의 세기의 절대적 수치는 26.4 W/cm²이다.

[0032] 상기 파라세타몰의 결정 크기는 1 내지 10 μm인 것일 수 있다. 구체적으로 상기 파라세타몰의 결정 크기가 1 μm 보다 작으면 결정들 사이에 정전기적 작용에 의한 인력이 커져 응집이 발생하는 문제가 있을 수 있고, 반대로 10 μm 보다 커지면 체내 흡수율(용해율)이 기존 약물에 비해 크게 개선되지 않는다. 바람직하게는 3 내지 5 μm인 것일 수 있다.

[0033] 본 발명은 상기 방법에 의해 제조된 결정 크기가 1 내지 10 μm인 것을 특징으로 하는 파라세타몰 결정을 제공한다.

[0034] 따라서 본 발명에 따른 파라세타몰 결정의 제조방법은 공용매에 파라세타몰을 용해시킨 용액에 급냉 및 초음파 조사를 수행함으로써 파라세타몰의 핵 생성을 억제시킬 수 있으며, 빠른 생산속도로 결정을 생산하는 동시에 결정의 크기를 줄이며, 생성되는 결정들의 응집 현상을 방지하여 균일한 입자를 형성할 수 있다. 또한 초음파 조사를 통해 생성되는 파라세타몰 결정의 입자 크기를 축소시키고, 균일한 입도 분포를 가지도록 제조할 수 있다. 이에 더하여 기존의 파라세타몰 결정에 비해 약으로 복용 시 체내에서 용해되는 속도를 폴리비닐피롤리돈을 함유하지 않은 공용매를 사용하는 경우에 비해 약 200% 이상, 초음파 조사를 수행하지 않은 경우에 비해 약 400% 이상 개선시킬 수 있다.

[0035] 이하 본 발명을 실시예에 의거하여 더욱 구체적으로 설명하겠는 바, 본 발명이 다음 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

- [0036] 실시예
- [0037] 원료로써 파라세타몰(98%)는 Acros Organics (Belgium) 제품을 사용하였다. 공용매의 구성성분으로 사용되는 에탄올(99.9%)은 삼진화학 제품을 사용하였으며, 다른 공용매의 구성성분으로 사용되는 물은 증류 장치(영린, Ultra 370 시리즈, 한국)를 이용하여 3차 증류수를 제조하여 사용하였다. PVP K30(MW: 40000)은 도쿄 케미칼 인더스트리(일본) 제품을 사용하였다.
- [0038] 파라세타몰 12.25 g, 물 24.875 g, 에탄올 24.875 g 및 PVP K30 0.25 g을 자켓 용기(jacketed vessel)에 담아 각각 2개의 밸브가 설치된 Y-튜브로 연결된 두 개의 항온조 중 하나를 40 ℃로 유지하면서 3 분 동안 마그네틱 바로 교반하여 완전히 녹였다. 그런 다음 40 ℃의 항온조 호스의 흐름을 밸브로 잠그고, -30 ℃ 온도로 유지되는 항온조의 호스 흐름을 또 다른 밸브로 열어 급냉시켰다. 그 다음 자발적인 핵 생성이 일어나기 바로 직전인 -10 ℃의 온도에서 초음파 분산기를 작동시켜 결정을 생산하였다. 이를 필터링한 후 남아있는 용매 성분을 완전히 증발시켜 제거한 후 최종적으로 파라세타몰 결정을 수득하였다. 이때 초음파가 조사되는 프로브(지름 12 mm)는 과포화 용액의 가장 윗부분에서 1/3 지점에 위치하였으며, 20 kHz의 주파수로 40%의 세기(amplitude)에서 3 분 동안 조사하였다.
- [0039] 비교예 1
- [0040] 파라세타몰 12.25 g, 물 24.875 g, 에탄올 24.875 g 및 PVP K15(MW: 10000) 0.25 g을 혼합한 것을 제외하고, 상기 실시예와 동일한 방법으로 파라세타몰 결정을 수득하였다.
- [0041] 비교예 2
- [0042] 파라세타몰 12.25 g, 물 25 g 및 에탄올 25 g을 혼합한 것을 제외하고, 상기 실시예와 동일한 방법으로 파라세타몰 결정을 수득하였다.
- [0043] 실험예 1: 파라세타몰의 용해도 측정
- [0044] 제조예 1
- [0045] 물 99.5 g, 에탄올 99.5 g 및 PVP K30 1 g을 혼합하여 공용매를 제조하였다.
- [0046] 제조예 2
- [0047] 물 99.5g, 에탄올 99.5g 및 PVP K30 1 g을 혼합하여 공용매를 제조하였다.
- [0048] 제조예 3
- [0049] 물 100 g 및 에탄올 100 g을 혼합하여 공용매를 제조하였다.
- [0050] 파라세타몰의 용해도를 측정하기 위해서, 과량의 파라세타몰을 상기 제조예 1~3에서 제조된 공용매에 넣은 뒤 마그네틱 바로 교반하여 충분한 시간 동안 녹인다. 각각의 용액 내에서 완전히 용해되지 않는 파라세타몰이 용기 바닥에 가라앉을 때까지 3 시간 동안 교반없이 방치하였다. 그 다음 용기 내 일부 상부 용액을 패트리디쉬에 담아 24 시간 동안 천천히 증발시킨 후 용해도를 측정하였다.
- [0051] 상기 파라세타몰의 용해도는 초기 용액 및 잔여 물질의 질량 차이를 이용하여 계산하였다[R. A. Granberg, A. C. Rasmuson, Solubility of paracetamol in pure solvents, J. Chem. Eng. Data, 44 (1999) 1391-1395]. 온도는 항온조(써모스탯 베스, thermostat bath) (Polyscience, 9712 모델, Niles, IL, USA)를 이용하여 조절하였고, 담금형 백금 저항 온도계(Pico technology, SE012, UK; accuracy; $\pm 0.03K$)가 연결된 데이터 로거(Pico technology, PT-104, UK)를 이용하여 매 5초마다 기록하였다. 상기 파라세타몰의 용해도는 10 ~ 50 ℃의 온도 범위에서 10 ℃ 간격으로 측정하였고, 그 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

구분	파라세타몰의 용해도 (g/100g 공용매)		
	제조예 1	제조예 2	제조예 3
10 °C	13.48	13.65	13.92
20 °C	18.39	17.25	18.63
30 °C	24.59	24.14	25.00
40 °C	33.06	32.40	34.97
50 °C	45.04	44.63	49.51

상기 표 1의 결과에 의하면, 상기 제조예 1~3에서 제조된 공용매는 온도가 높아질수록 용해될 수 있는 파라세타몰의 양이 많아지는 것을 알 수 있으며, 상기 파라세타몰의 용해도 데이터로 연속적인 용해도 곡선에 대한 식을 하기와 같이 지수형 온도 함수로 회귀할 수 있다. 하기 식에서 a, b 값을 알면 임의의 온도에 대한 용해도를 구할 수 있다.

$$C^* = \exp(a + bT)$$

여기에서 C^* 및 T 는 각각 파라세타몰의 용해도(g/100 g 공용매)와 온도(°C)를 나타내며, a와 b는 매개 변수이고, R^2 는 상관계수이다. 그 결과는 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

구분	a	b	R^2
제조예 1	2.30138	0.03008	0.9998
제조예 2	2.26192	0.03064	0.998
제조예 3	2.26019	0.03269	0.998

실험예 2: 준안정영역 폭의 측정

준안정영역(metastable zone)은 용해도 곡선과 준안정영역 한계곡선 사이의 제한된 영역으로, 여기에서의 용액은 과포화 상태지만 자발적인 핵 생성이 짧은 시간 내에 발생하지는 않는다. 준안정영역 한계점은 용액을 일정 속도로 냉각시켰을 때 자발적인 핵 생성이 감지되는 순간의 지점을 의미한다[J. W. Mullin, Crystallization, fourth ed., Butterworth Heinemann, Oxford, (2001) 368-392].

상기 실시예 및 비교예 1, 2의 중량부에 각각 10배에 해당하는 양을 항온조가 연결된 500 ml의 자켓 용기에 넣고 400RPM의 교반속도를 유지하면서 측정하였다. 자켓 용기에 용액의 움직이는 입자들의 수를 기록하는 것이 가능한 집속 빔 반사도 측정(focused beam reflectance measurement)(FBRM; Mettler-Toledo, G400, Columbus, OH, USA) 프로브, 백금 저항 온도계 및 교반을 위한 임펠러를 설치하였다. 용질을 완전히 녹이고 평형 상태에 도달하기 위해, 항온조는 40 °C의 온도에서 30 분 동안 수행되는 것으로 설정하였고, 냉각 속도는 FBRM을 이용하여 초당 입자수의 급격한 상승 순간이 측정될 때까지 40 °C에서 시작하여 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 및 0.1 °C/min의 속도로 냉각하였다. 그 결과는 하기 표 3에 나타내었고, 하기 표 3에서 ΔT_{meta} 는 평형상태에서의 포화용액의 온도와 핵이 생성되는 온도의 차를 의미하며, s.d.는 4회 반복 실험한 결과에 의한 표준편차를 의미한다. 측정된 결과는 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

냉각속도 (°C/min)	실시예		비교예 1		비교예 2	
	ΔT_{meta}	s.d.	ΔT_{meta}	s.d.	ΔT_{meta}	s.d.
0.5	27.68	2.04	23.24	0.34	19.68	1.44
0.4	24.88	2.74	21.07	2.24	16.38	1.73
0.3	22.14	3.78	17.37	2.20	12.67	3.07
0.2	19.01	1.49	13.25	0.18	9.83	1.97
0.1	15.86	0.87	10.56	0.44	7.36	1.14

[0061] 상기 표 3의 결과에 의하면, 파라세타몰 용액이 더욱 빨리 냉각되었을 때는, 준안정영역의 폭이 커지는 결과를 나타내는데, 이는 평형상태의 포화용액의 온도와 핵이 생성되기 시작하는 온도의 차이가 커지므로 그만큼 높은 과포화 상태의 용액을 제조할 수 있다는 것을 의미한다. 상기 파라세타몰 용액이 동일한 속도로 냉각되었을 때, PVP 첨가에 의해 ΔT_{meta} 값이 증가하였는데, 이는 PVP가 파라세타몰 용액에서 파라세타몰의 핵 생성을 지연시키는 역할을 수행하는 것을 알 수 있다. 따라서 빠른 냉각속도 및 PVP 첨가에 의해 높은 과포화 상태를 유지할 수 있다는 것을 입증하였다.

[0062] 한편, 실시예 및 비교예 1에서 용액에 첨가된 PVP의 작용기는 K값에 무관하게 동일한 개수를 가지게 되는데, 그 이유는 상기 실시예 및 비교예 1에 동일한 질량의 PVP K30 및 PVP K15가 첨가되기 때문이다. 그러나 PVP K30의 분자량이 PVP K15 보다 4배 크고, PVP K30의 고분자 체인수가 PVP K15 보다 4배 많다. 이를 통해 PVP의 작용기 개수가 아닌 PVP 고분자 체인수가 많을수록 파라세타몰의 자발적인 핵 생성을 지연시키는 것을 알 수 있었다. 따라서 상기 표 3의 결과에 의하면 상기 실시예 및 비교예 1, 2는 준안정 영역의 폭을 측정함으로써 PVP K30가 첨가된 실시예의 경우 가장 높은 과포화 상태의 용액을 제조할 수 있었다.

[0063] 실험예 3: 급냉을 통한 핵 생성 온도에 따른 과포화도 분석

[0064] 상기 실시예 및 비교예 1, 2의 30 °C 포화용액에서 급냉을 통해 제조된 과포화도 용액의 핵 생성 온도에 따른 과포화도를 분석하였다. 핵 생성 개시온도는 10 회에 걸쳐 육안으로 측정하였으며, 급냉은 40 °C에서 -30 °C까지 동일한 조건으로 급냉시켰다. 그 결과는 하기 표 4 및 도 1에 나타내었다.

표 4

[0065]

급냉에 따른 핵 생성 시작 온도(°C)			
구분	실시예	비교예 1	비교예 2
1	-11.21	-3.15	8.31
2	-12.02	-1.72	7.31
3	-11.03	-2.36	8.05
4	-10.97	-1.32	6.87
5	-12.14	-3.92	8.23
6	-10.46	-1.83	7.88
7	-13.11	-5.86	7.5
8	-11.51	-1.23	9.13
9	-12.69	-0.78	6.09
10	-13.33	-1.72	6.43
평균	-11.85	-2.39	7.58
편차	0.92	1.46	0.88

[0066] 상기 표 4의 결과에 의하면, 상기 비교예 1은 -5.89 내지 -0.78 °C의 온도 범위와 상기 비교예 2는 6.09 내지 9.13 °C의 높은 온도 범위에서 각각 자발적인 핵 생성이 발생하는 것을 확인하였다. 반면에 상기 실시예는 -13.33 내지 -10.46 °C의 온도 범위에서 자발적인 핵 생성이 발생하는 것을 확인하였다. 특히, 상기 실시예의 경우 자발적인 핵 생성의 최저 개시온도는 평균 -11.85 °C를 나타내었고, 그 온도 범위는 10회 동안 -13.33 내지 -10.46 °C인 것을 확인하였다. 이를 통해 급냉 시 초음파 조사를 시작하는 가장 높은 과포화도를 갖는 용액의 온도를 확인할 수 있고, 상기 실시예 및 비교예 1, 2에서 각각 자발적인 핵이 생성되기 직전의 온도로 -10, 0 및 10 °C임을 알 수 있었다.

[0067] 도 1은 본 발명에 따른 실시예에 대한 파라세타몰 용액의 급냉을 통한 핵 생성온도에 대한 용해도 곡선을 나타낸 그래프이다. 상기 도 1에서 자발적인 핵 생성온도가 낮을수록 더 높은 과포화 상태를 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

[0068] 실험예 4: 급냉 및 초음파 조사를 통한 파라세타몰 결정 특성 분석

[0069] 상기 실시예 및 비교예 1, 2에서 제조된 파라세타몰 결정의 크기 및 입도분포를 분석하기 위해, SEM(JSM-

6010LA, JEOL, 도쿄, 일본)분석을 실시하였다.

[0070]

상기 초음파 조사는 3분 동안 40%의 세기(amplitude)로 설정(절대적인 초음파 세기 값은 26.4 W/cm^2)하였으며, 핵 생성이 유도되기 전의 온도인 10°C , 0°C 및 -10°C 에서 각각 조사하였다. 수득된 결정의 크기는 SEM 이미지를 이용하여 측정하였고, 결정 크기는 하기 표 5에 나타내었다.

표 5

[0071]

결정크기(μm)	초음파 조사 개시온도($^\circ\text{C}$)			
	-20	-10	0	10
실시에	*	3.15	4.01	4.35
비교예 1	*	*	4.54	4.87
비교예 2	*	*	*	6.40

*은 초음파를 조사하기 이전에 이미 자발적인 핵 생성이 이루어진 것을 의미한다.

[0072]

상기 표 5의 결과에 의하면, -20°C 의 온도에서는 상기 실시예 및 비교예 1,2에서 모두 자발적인 핵 생성이 일어난 것을 알 수 있었으며, 상기 비교예 1, 2에 비해 PVP K30이 첨가된 상기 실시예에서는 가장 작은 $3.15 \mu\text{m}$ 크기의 결정을 형성하는 것을 알 수 있었다.

[0073]

도 2는 본 발명에 따른 실시예의 파라세타몰 용액을 -20°C (a) 및 -10°C (b)의 초음파 조사 온도에서 형성된 파라세타몰 결정의 SEM 사진이다. 상기 도 2에서 확인할 수 있듯이, -20°C 에서 초음파 조사된 파라세타몰 결정(a)은 그 크기가 -10°C 에서 초음파 조사된 파라세타몰 결정(b)에 비해 훨씬 큰 입자가 존재하는 것을 확인하였으며, 이는 이미 생성된 자발적인 핵이 성장을 하였음을 알 수 있었다. 이러한 큰 입자들은 입도분포가 고르지 않아 체내 흡수 시 용해율을 떨어뜨리는 요인으로 작용한다. 따라서 자발적인 핵 생성이 유도되기 전인 -10°C 에서 초음파를 조사하는 것이 약물의 용해율에 있어서 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0074]

실험예 5: 초음파의 조사온도, 조사세기 및 조사시간에 따른 파라세타몰 결정 크기 및 입도분포 분석

[0075]

1) 초음파 조사온도에 따른 파라세타몰 결정의 SEM 분석

[0076]

26.4 W/cm^2 (40%)의 세기 및 3분의 지속시간의 초음파 조건에서 수행하였고, -13.33 내지 -10.46°C 에서 자발적인 핵 생성이 관찰되어 -20°C 에서는 초음파 조사를 실시하지 않았다.

[0077]

도 3은 본 발명에 따른 실시예의 파라세타몰 용액을 0°C (a) 및 10°C (b)의 온도에서 초음파를 조사하여 형성된 각각의 파라세타몰 결정의 SEM 사진이고, (c)는 초음파 조사 개시온도에 따른 파라세타몰 결정의 입도 분포를 나타낸 그래프이다. 상기 도 3에서 확인할 수 있듯이, -10°C 의 온도에서 초음파 조사하였을 때 결정 입도분포가 가장 균일하며, 가장 작은 $3.15 \mu\text{m}$ 의 평균 결정 크기를 갖는 것을 알 수 있으며, 0°C 및 10°C 에서는 각각 4.01 및 $4.35 \mu\text{m}$ 의 결정 크기를 나타내었다. 특히, 핵 생성이 일어나기 이전의 온도인 -10°C 에서의 파라세타몰 용액은 다른 온도에 비해 더 높은 과포화상태를 갖는다. 따라서 더 높은 과포화상태에서의 초음파 조사는 결정 크기의 축소와 고른 입도분포를 나타내는 것을 알 수 있었다.

[0078]

[0079]

2) 초음파 조사세기에 따른 파라세타몰 결정의 SEM 분석

[0080]

초음파 조사세기에 따른 파라세타몰 결정의 크기 및 입도분포를 분석하기 위해 SEM을 이용하여 결정 크기를 확인하였으며, -10°C 의 조사온도 및 3분의 조사시간을 동일한 조건으로 하여 초음파 조사를 실시하였다.

[0081]

도 4는 본 발명에 따른 실시예에서 제조된 파라세타몰 용액을 7.6 W/cm^2 (21%)(a) 및 42.3 W/cm^2 (60%)(b)의 세기로 초음파를 조사하여 형성된 각각의 파라세타몰 결정의 SEM 사진이고, (c)는 초음파 세기에 따른 파라세타몰 결정의 입도 분포를 나타낸 그래프이다. 상기 파라세타몰 용액에 조사하는 초음파의 세기에 따라 마이크로터블런스 효과 및 충격파가 용액에 가해지며, 이는 용액의 대류 흐름에 영향을 주어 핵 생성 및 성장속도에 중요한 영향을 미친다. 충격파는 핵 생성 속도와, 마이크로터블런스는 결정 성장 속도와 각각 관련이 있다. 일반적으로 마이크로터블런스 효과에 비해 충격파가 용액에 미치는 영향이 크기 때문에 초음파 조사 세기가 강할수록 충격파의 영향으로 인해 핵 생성속도가 빨라져 작은 크기의 결정이 생산된다. 그러나 26.4 W/cm^2 , 42.3 W/cm^2 의 초음

파 세기에서 생산되는 결정의 크기를 비교하면, 42.3 W/cm^2 의 세기에서는 마이크로터블런스 효과가 무시할 수 없을 정도의 영향을 미쳐 결정 성장의 효과로 인해 핵 생성속도는 빠르지만 26.4 W/cm^2 의 세기에 비해 더 큰 결정이 생산되었다. 상기 도 4에서 확인할 수 있듯이, 7.6 W/cm^2 , 26.4 W/cm^2 및 42.3 W/cm^2 의 초음파 세기에서 각각 $5.44 \mu\text{m}$, $3.15 \mu\text{m}$ 및 $3.50 \mu\text{m}$ 의 결정 크기를 나타내었다. 이를 통해 26.4 W/cm^2 의 진폭 세기에서 가장 작은 결정크기 및 가장 고른 입도분포를 나타내는 것을 알 수 있었다.

[0082]

3) 초음파 조사시간에 따른 파라세타몰 결정의 SEM 분석

[0083]

초음파 조사시간에 따른 파라세타몰 결정 형태를 분석하기 위해, SEM분석을 실시하였으며, -10°C 의 조사 온도 및 40%의 조사 세기를 동일한 조건으로 하여 초음파 조사를 실시하였다.

[0084]

도 5는 본 발명에 따른 실시예에서 제조된 파라세타몰 용액을 1분(a) 및 5분(b)의 지속 시간 동안 초음파를 조사하여 형성된 각각의 파라세타몰 결정의 SEM 사진이고, (c)는 초음파 조사시간에 따른 파라세타몰 결정의 입도분포를 나타낸 그래프이다. 상기 도 5에서 확인할 수 있듯이, 1, 3 및 5 분 동안 초음파 조사되어 형성된 파라세타몰 결정은 각각 3.69 , 3.15 및 $3.10 \mu\text{m}$ 의 결정 크기를 나타내었다. 1분 조사된 경우 결정크기가 크고 더 넓은 결정 입도분포를 나타낸 반면에, 3분 조사된 경우에는 결정 크기가 축소되었고 가장 고른 결정 입도분포를 형성하는 것을 알 수 있었다. 또한 5분 조사된 후의 결정 입도분포 및 결정 크기는 3분 조사된 경우와 결정 크기 또는 분포 변화에 큰 차이를 보이지 않았다. 따라서 과포화도 차이만큼 결정이 생산 되는데 최소 3분 이상의 조사 시간이 필요함을 알 수 있었다.

[0085]

실험예 6: 초음파 조사 및 기계적인 교반에 의해 생산된 파라세타몰 결정의 용해율 분석

[0086]

초음파 조사 및 기계적인 교반에 따라 생산된 파라세타몰 결정의 형태 및 응집되는 정도를 SEM분석을 통해 상기 실시예 및 비교예 1, 2와 기계적인 교반에 의해 제조된 파라세타몰 결정을 분석하였다.

[0087]

도 6은 본 발명에 따른 실시예(a), 비교예 1(b), 비교예 2(c)에서 제조된 파라세타몰 결정들 및 상기 실시예에서 제조된 파라세타몰/공용매에 대해 초음파 조사 대신 기계적인 교반에 의해 생성된 파라세타몰 결정(d)의 SEM 사진이고, (e)는 상기 실시예, 비교예 1, 2 및 기계적인 교반에 의해 생성된 파라세타몰 결정의 용해도 그래프이다. 상기 도 6에서 확인할 수 있듯이, 상기 실시예(a)에 의해 제조된 파라세타몰 결정의 용해율이 현저하게 개선된 것을 확인할 수 있었다. 또한 초음파 조사 대신 3분 동안 기계적인 교반에 의해 생성된 파라세타몰 결정(d)의 경우 결정 입자의 응집이 발생된 것으로 보아, 초음파 조사가 기계적인 교반에 비해 파라세타몰 결정의 응집을 방지하는데 매우 효과적인 것을 알 수 있었다.

[0088]

실험예 7: 상기 실시예에서 제조된 파라세타몰 결정과 일반적인 파라세타몰 결정 형태 분석

[0089]

상기 실시예에서 제조된 파라세타몰 결정과 일반적인 파라세타몰 결정의 형태상의 변화 유무를 파악하기 위해 PXRD(Powder X-ray diffraction) 및 IR(Infrared Spectroscopy)를 이용하여 분석하였다.

[0090]

도 7은 본 발명에 따른 실시예에서 제조된 파라세타몰 결정(a)과 일반적인 파라세타몰 결정(b)에 대한 PXRD 그래프이다. 상기 도 7에서 확인할 수 있듯이, 상기 실시예의 파라세타몰 결정(a)의 다형체는 일반적인 파라세타몰 결정(b)와 동일한 I 형이며, 결정화 공정이 파라세타몰 결정의 형태상 변화에 영향을 미치지 않은 것을 알 수 있었다. 상기 I형은 대기 상에서 안정적인 것으로 알려져 있다[G. Nichols, C. S. Frampton, Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution, Journal of Pharmaceutical Sciences, 87 (1998) 684-693].

[0091]

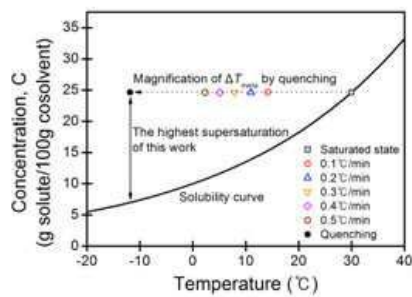
도 8은 본 발명에 따른 실시예에서 제조된 파라세타몰 결정(a), PVP(b) 및 일반적인 파라세타몰 결정(c)에 대한 IR 그래프이다. 상기 도 8에서 확인할 수 있듯이, 상기 실시예에서 제조된 파라세타몰 결정(a) 및 일반적인 파라세타몰 결정(c)는 서로 동일한 파장대에서의 피크들을 나타내었으나, PVP(b)는 전혀 다른 피크를 보이는 것을 알 수 있었다. 이는 결정화 공정으로 제조된 파라세타몰 결정 내에 PVP 분자들이 필터링되어 파라세타몰의 분자 구조적 성질 변화를 일으키지 않는다는 것을 확인할 수 있었다.

[0092]

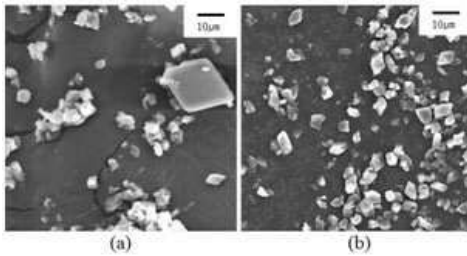
따라서 본 발명에 따른 파라세타몰 결정의 제조방법은 공용매에 파라세타몰을 첨가하고 급냉 및 초음파 조사를 수행함으로써 파라세타몰의 핵 생성을 억제시킬 수 있으며, 빠른 생산속도로 결정을 생산하는 동시에 결정의 크기를 줄이며, 생성되는 결정들의 응집 현상을 방지하여 균일한 입자를 형성할 수 있다. 또한 초음파 조사를 통해 생성되는 파라세타몰 결정의 입자 크기를 축소시키고, 균일한 입도 분포를 가지도록 제조할 수 있다. 이에 더하여 기존의 파라세타몰 결정에 비해 약으로 복용 시 체내에서 용해되는 속도를 폴리비닐피롤리돈을 함유하지 않은 공용매를 사용하는 경우에 비해 약 200% 이상, 초음파 조사를 수행하지 않은 경우에 비해 약 400% 이상 개선시킬 수 있다.

도면

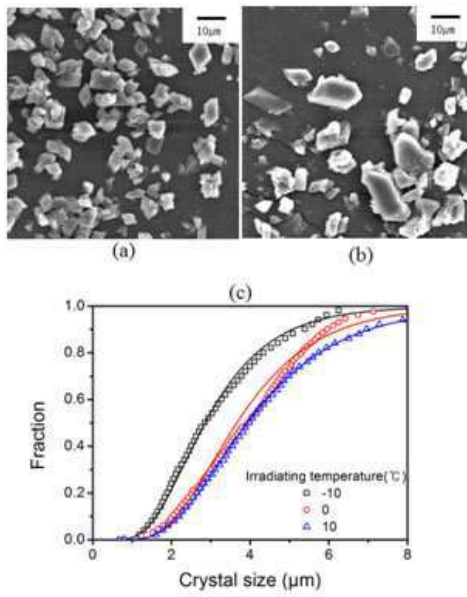
도면1



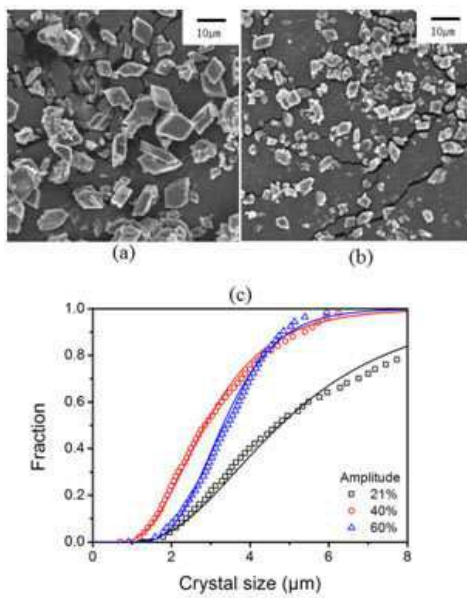
도면2



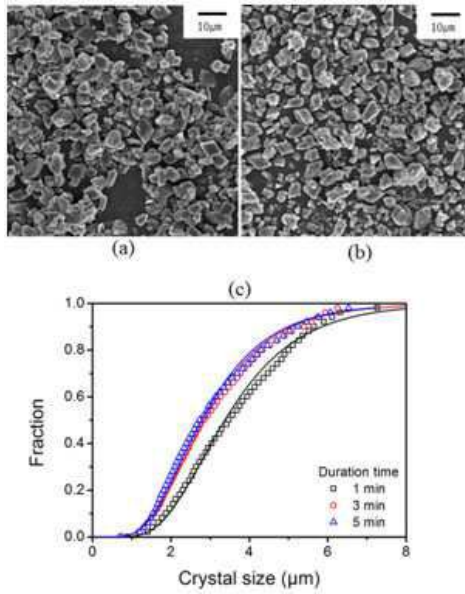
도면3



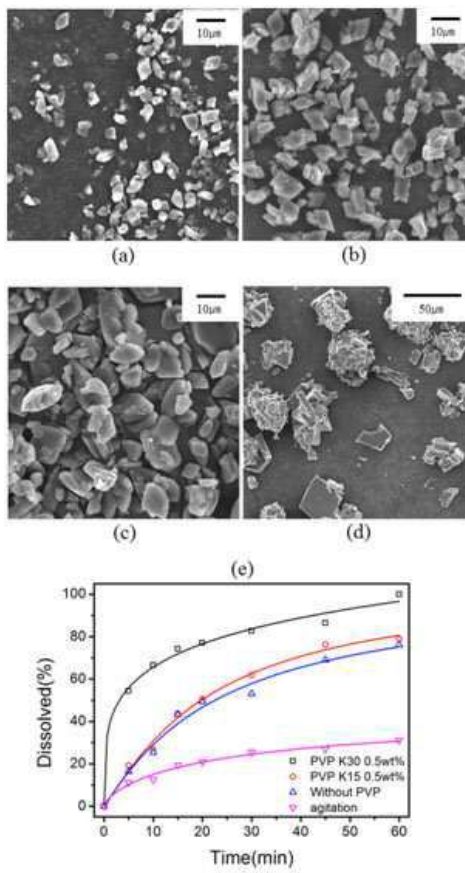
도면4



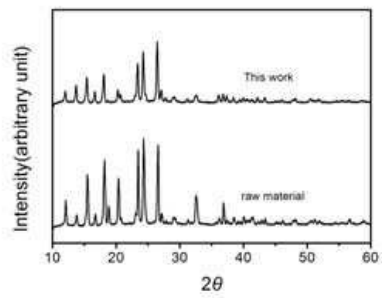
도면5



도면6



도면7



도면8

