



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0137987  
(43) 공개일자 2017년12월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C30B 15/30 (2006.01) C30B 21/02 (2006.01)  
C30B 29/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C30B 15/30 (2013.01)  
C30B 21/02 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2016-0069480  
(22) 출원일자 2016년06월03일  
심사청구일자 2016년06월03일

(71) 출원인  
경희대학교 산학협력단  
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)  
(72) 발명자  
김우식  
서울특별시 송파구 중대로 24 108동 1105호 (문정동, 올림픽훼밀리타운)  
이준화  
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 경희대학교 국제캠퍼스 공과대학 463호  
유태경  
서울특별시 구로구 신도림로 78 신도림3차동아아파트 309동 1703호 (신도림동, 신도림3차동아아파트)  
(74) 대리인  
손민

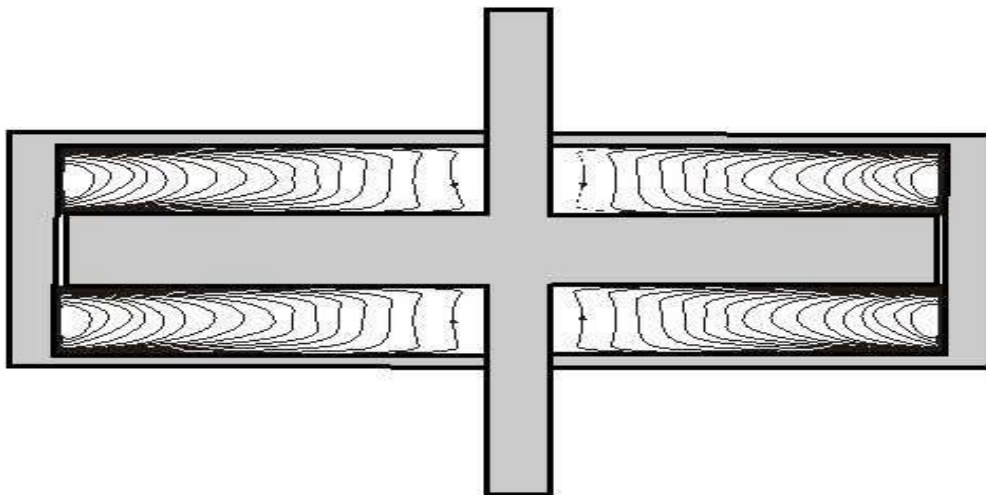
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 회전원판 결정화 기기를 이용하는 결정 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 결정화 대상 물질을 회전원판 기기가 구비된 반응기에 유입시키는 단계; 및 회전속도 및 결정화 대상 물질의 과포화도를 조절하여, 상기 회전원판 기기를 회전시키는 단계를 포함하는 결정 제조 방법에 관한 것으로서, 보다 빠른 시간 내에 안정적인 결정을 고순도로 형성하는 효과를 갖는다.

대표도 - 도2b



(52) CPC특허분류

**C30B 29/00** (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2014R1A5A1009799

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 선도연구센터지원사업 (ERC)

연구과제명 결정기능화 공정기술센터

기 여 율 1/1

주관기관 경희대학교 산학협력단

연구기간 2014.05.01 ~ 2018.02.28

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

결정화 대상 물질을 회전원판 기기가 구비된 반응기에 유입시키는 단계; 및  
회전속도 및 결정화 대상 물질의 과포화도를 조절하여, 상기 회전원판 기기를 회전시키는 단계;  
를 포함하는 결정 제조 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,  
상기 결정화 대상 물질은 용매 및 대상 물질로 구성된 것인, 결정 제조 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,  
상기 회전원판 기기는 반응기 내부 중심에 위치하며, 상기 회전원판 기기의 상부와 하부에는 상기 결정화 대상 물질의 와류가 형성되는 것인, 결정 제조 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,  
상기 결정화 대상 물질의 과포화도는 0.0459 mol/L 내지 0.0859 mol/L 인, 결정 제조 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,  
상기 결정화 대상 물질은 설파메라진(sulfamerazine), L-히스타민(L-Histidine), 설파티아졸(Sulphathiazole), 피라세탐(Piracetam), 테가푸르(Tegafur), 카르바마제핀(Carbamazepine), 에티라세탐(Etiracetam), 세프록심산(Cefuroxime Acid), L-글루탐산(L-Glutamic Acid), 글리신(Glycine) 또는 카페인-말레익산인인 결정 제조 방법.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,  
상기 회전원판 기기의 회전속도는 50rpm 내지 1500rpm인, 결정 제조 방법.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,  
상기 회전원판 기기를 회전시키는 단계 이후에, 반응기를 냉각시키는 단계를 더 포함할 수 있으며, 반응기의 냉각속도는 20℃/h 내지 35℃/h인, 결정 제조 방법.

#### 청구항 8

제2항에 있어서,  
상기 용매는 물, 메탄올, 에탄올 및 아세톤으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상인, 결정 제조 방법.

#### 청구항 9

제1항에 있어서,

상기 회전원판 결정화 기기 내의 온도 범위는 10℃ 내지 30℃인, 결정 제조 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 회전원판 결정화 기기 주변에 발생하는 규칙적 유동(와류)을 이용하여 결정화를 유도하는 결정화 기기를 이용하는 결정 제조 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 결정화 기술은 석유화학, 식품 등 범용 화학 산업 뿐만 아니라 제약, 정밀화학, 소재 등 고부가가치 산업의 핵심 제조기술 중 하나이며, 결정화(crystallization)란 액체 또는 기체의 균일상(homogeneous phase)으로부터 고체가 석출되는 현상을 의미한다. 결정화 현상이 일어나기 위해서는 균일한 용액 내에서 과포화 농도가 만들어져야 하며 과포화 농도가 추진력이 되어 결정화에 의해 고체 석출이 일어난다. 결정화는 용액 내에 과포화 농도를 만들어 주는 방법에 따라 반응성 결정화, 냉각 결정화, 증발 결정화, 열침가 결정화 등으로 분류된다.

[0003] 과포화 상태(supersaturation)란 용매에 용해될 수 있는 양을 초과하는 양의 용질을 용액이 포함하고 있어서, 고체 석출과 같은 결정화 현상이 일어날 수 있는 상태로서 불안정한 상태이며, 과포화 상태이면서도 안정한 상태를 유지하는 것을 준안정 상태라 한다.

[0004] 결정화 공정으로 현재 사용하고 있는 회분식 반응기는 장치 제작비용이 고가이며, 에너지 비용이 높고, 균일한 입자 제조가 불가능하며 재연성이 떨어지는 기술적인 한계점이 있다. 또한, 결정화 과정에서 투입되는 용매의 양이 많고, 순도에 따라 결정 입자 크기가 작거나 무정형이 잔류될 경우 후속공정인 분리공정 작업 시간이 증가되거나 분리가 불가능하여 고효율의 결정화 분리공정 시스템이 필요한 실정이다.

[0005] 또한, 결정화 공정의 선행연구 중에서 연속식 교반탱크형 반응기인 MSMPR(Mixed suspension and mixed product removal) 반응기가 있다. 하지만, MSMPR 반응기의 경우 교반기에서의 교반속도 증가시에 입자의 크기가 증가되고, 교반기의 회전에 따라 용액 내에서 국지적으로 불균일하게 발생할 수 있고, 이로 인한 용매의 과포화도의 변화에 따라 입자의 크기 분포가 상대적으로 넓게 나타나 균일도를 보장할 수 없는 문제점이 있다.

[0006] 나아가, 종래 결정화 기기는 유동을 위해 프로펠러 형태의 교반기를 이용한다. 이 경우 결정화기 내의 유동은 불규칙적 난류가 형성된다. 이러한 유동의 기존 결정화기에서 결정화 현상의 정밀한 제어는 매우 어렵고 결정 생성, 성장 및 상전이 등이 매우 느리게 진행된다. 이러한 결정화 현상 제어의 어려움과 느린 결정화 속도는 공정 효율을 저하시키고 제품의 품질을 악화시키는 요인이 되고 있다.

[0007] 이러한 문제점을 해결하기 위해, 본 발명자들은 회전원판 결정화 기기 주변에 발생하는 규칙적인 유동을 이용함으로써 결정핵 생성, 성장 및 상전이를 촉진하는 결정화 방법을 완성하였다.

### 선행기술문헌

#### 특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제2013-0056687호

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 회전원판 결정화 기기 주변에 발생하는 규칙적 유동(와류)을 이용하여 결정핵 생성, 성장 및 상전이를 촉진하는 결정화 기기 또는 반응기를 제공하고자 한다.

[0010] 또한 본 발명은 회전원판 결정화 기기 주변에 규칙적 유동을 발생시키는 결정화 기기를 사용하여 효율적이고 안정적인 결정을 제조하는 방법을 제공하고자 한다.

## 과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명의 제1 양태는 결정화 대상 물질을 회전원판 결정화 기기가 구비된 반응기에 유입시키는 단계; 및
- [0012] 회전속도 및 결정화 대상 물질의 과포화도를 조절하여, 상기 회전원판 결정화 기기를 회전시키는 단계를 포함하는 결정 제조 방법을 제공한다(도 1 참조).
- [0013] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명한다.
- [0014] 본 발명의 결정 제조 방법에 사용되는 회전원판 결정화 기기는 반응기 내부 중심에 위치하며, 상기 회전원판 결정화 기기의 상부와 하부에는 상기 결정화 대상 물질의 와류가 형성되는 것이면 제한없이 사용 가능하며, 일 실시형태에서 상기 회전원판 결정화 기기는 회전할 수 있는 회전날개를 가질 수 있다.
- [0015] 다른 일 실시형태에서 종래 반응기로 사용되던 회전원판 결정화 기기를 본 발명의 결정 제조 방법에 사용할 수 있다.
- [0016] 본 발명은 회전원판 기기의 회전을 통해서 반응기 내부의 전 영역에 걸쳐 높은 강도의 일정한 유동 즉 와류를 형성함으로써, 대상 물질의 분자 배열과 물질 전달을 촉진하는 현상을 이용하는 방식으로 결정화가 이루어질 수 있다(도 2 참조). 즉, 회전원판 기기의 회전에 의해 형성된 일정한 유동에 의해서 대상 물질의 자기조립에 의한 결정성장이 촉진된다.
- [0017] 본 발명은 회전원판 결정화 기기가 구비된 반응기를 사용함으로써 결정화 효율이 매우 높으면서도 결정화 속도가 더욱 빨라지는 효과를 나타낸다. 유동을 보다 작고 균일하게 만들어 주면 결정화 과정이 보다 촉진될 수 있다.
- [0018] 상기 회전원판 결정화 기기에서 회전날개는 회전할 수 있는 여러 가지 형태일 수 있으며, 일 실시예에서 막대형, 나선형 등일 수 있다. 회전날개의 세로 대 가로의 비가 1 대 1~4일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일 실시예에서 회전날개의 세로 대 가로의 비는 1 대 2.4 정도일 수 있다. 상기 가로 및 세로의 길이는 반응기 내부를 차지하는 회전원판 결정화 기기의 회전날개 부분의 크기를 의미한다. 회전날개의 가로의 길이가 적어도 세로의 길이와 같거나 더 큰 경우여야 대상 물질의 결정화를 가능하게 하는 강도의 일정한 유동을 형성하기가 용이하다.
- [0019] 반응기 내부에서, 회전원판 결정화 기기 외벽과 반응기 내벽의 간격(도 2a의  $\Delta R$ )이 전체 회전원판 결정화 기기 길이의 0.5~10%일 수 있다. 일 실시예에서, 회전원판 결정화 기기 외벽과 반응기 내벽의 간격은 약 4mm일 수 있다. 상기 간격이 넓은 경우 유동 흐름이 변화할 수 있다.
- [0020] 본 발명에서, 결정화 대상 물질은 용매 및 대상 물질로 구성된 것일 수 있다.
- [0021] 대상 물질의 결정화 성능(효과)은 결정의 구조와 형상에 따라 좌우될 수 있다. 본 발명의 결정화 대상 물질은 단결정 또는 공결정 물질일 수 있으며, 일 실시형태에서 다형체 물질일 수 있다. 다형체(polymorph)란 동일한 분자, 원자가 3차원적으로 다른 결합으로 결정을 구성할 때 이를 다형체라 한다. 다형체는 구조에 따라 열역학적으로 자유에너지가 낮은 구조와 상대적으로 높은 구조로 구분하며, 전자를 안정상(stable phase) 후자를 준안정상(metastable phase)이라 한다. 과포화용액에서 결정이 석출될 때는 Ostwald's Rule of Stage에 따라 준안정상이 먼저 형성되고 이후 안정상으로 상 전이(phase transformation)된다. 두 다형체가 상전이되는 원인은 서로 다른 평형농도에 기인한다. 즉, 안정상의 용해도는 낮은 반면 준안정상의 용해도는 상대적으로 높음에 따른 것이다.
- [0022] 다형체의 공결정화의 경우, 용매는 매우 중요한 요소이며, 용매의 종류에 따라서 형성되는 다형체의 품이 달라질 수 있으며, 일부 용매에서는 두 가지 품이 동시에 형성될 수도 있다. 일 실시예에서, 용매가 에틸 아세테이트인 경우 카페인의 용해도는 높다.
- [0023] 다른 일 실시예에서, 용매는 물, 메탄올, 에탄올 및 아세톤으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0024] 일 실시형태에서 결정화 대상 물질은 설파메라진(sulfamerazine), L-히스타민(L-Histidine), 설파티아졸(Sulphathiazole), 피라세탐(Piracetam), 테가푸르(Tegafur), 카르바마제핀(Carbamazepine), 에티라세탐(Etiracetam), 세프록심산(Cefuroxime Acid), L-글루탐산(L-Glutamic Acid), 글리신(Glycine) 또는 카페인-말레익산일 수 있다.
- [0025] 예컨대, 설파메라진(sulfamerazine, SMZ)은 고체 복용 형태의 생약 물질로, 준안정상(metastable phase) I과

안정상 II 구조를 가지며, 기존 결정화기에서 SMZ의 상전이는 매우 느리게 진행되어 14일이 지나도 상전이가 완전히 이루어지지 않는 것으로 보고된 바 있다. 그러나 본 발명의 규칙적 유동을 이용한 회전원판 결정화 기기(rotating disk crystallizer)를 이용하는 경우, SMZ form-I 결정이 form-II 결정으로 상전이 되는 속도가 매우 빨라 상전이 시간에 대폭 축소되었다. 또한 원판 속도가 빠른 경우 강한 규칙적 유동으로 인하여 결정화에서 form-II 결정이 직접 생성되기도 하였다.

[0026] 또한, 기존 교반기형 결정화기에서는 카페인(caffeine)과 말레익산(maleic acid)의 공결정화에서 처음에는 준안정상인 2:1 몰(mole)비의 카페인-말레익산 공결정이 석출되다가 서서히 1:1 카페인-말레익산 공결정으로 상전이하게 된다. 상기 다형체 공결정의 상전이는 약 10시간의 시간이 요구되나, 본 발명의 회전원판 결정화 기기를 이용하는 경우 카페인-말레익산 공결정은 처음부터 안정상인 1:1 카페인-말레익산 공결정이 석출되었다.

[0027] 본 발명의 반응기는 결정화 대상 물질이 반응기 내부로 이동할 수 있는 유입구와 배출구를 복수 개 가질 수 있다.

[0028] 회전원판 결정화 기기의 회전 속도는 50rpm 내지 1500 rpm 일 수 있다. 회전 속도가 50rpm 미만인 경우, 에너지 소멸 속도(energy dissipation rate)가 너무 작은 문제점이 있어서 공결정의 준안정 상이 만들어질 수 있으며, 반응 시간이 증가할 수 있다. 회전 속도가 1500 rpm를 초과하는 경우에는 에너지 소비가 증가하는 문제점이 있다.

[0029] 결정 제조방법은, 회전원판 결정화 기기를 회전시키는 단계 이후에, 반응기를 냉각시키는 단계를 더 포함할 수 있으며, 이는 냉각기를 통해서 이루어질 수 있다.

[0030] 반응기의 냉각 속도는 20℃/h 내지 35℃/h 일 수 있다. 냉각 속도가 20℃/h 미만인 경우, 냉각 시간이 길어져서 총 반응시간이 길어질 수 있으며, 냉각 속도가 35℃/h를 초과하는 경우, 단결정 및 공결정이 모두 동시에 형성되어 불순물이 형성될 수 있다.

[0031] 대상 물질의 초기 과포화도는 0.0459 mol/L 내지 0.0859 mol/L일 수 있다. 초기 과포화도가 0.0459 mol/L 미만인 경우, 유입 시간이 길어져서 반응 시간이 길어질 수 있으며, 초기 과포화도가 0.0859 mol/L를 초과하는 경우 예컨대 초기 예열 온도에서 카페인에 용해될 수 없는 등의 문제가 생길 수 있다.

[0032] 회전원판 결정화 기기의 온도 범위는 대상 물질에 따라서 온도 범위에 미차가 있으나, 대략 10℃ 내지 30℃일 수 있다. 상기 온도가 10℃ 미만인 경우 대상 물질(예컨대 카페인 및 말레익산)의 용해도가 너무 낮아서 ATR-FTIR 방법에 의해 농도를 모니터링하기가 어려울 수 있으며, 용액을 냉각시키는데 더 많은 에너지가 소모될 수 있다. 상기 온도가 30℃를 초과하는 경우 대상 물질(예컨대 카페인 및 말레익산)의 용해도가 너무 커서 고체화되기 어려우며 용액으로 남아있을 수 있다.

[0033] 다형체 결정형의 경우, 열역학적으로 안정하거나 바람직한 결정 형태를 지속적으로 생성하는 것은 결정 제조 과정에서 매우 중요하고 어려운 일이다. 각각의 고체 형태가 상이한 이화학적 특성을 나타내기 때문에, 고체 형태의 결정화에 대한 통제는 중요하다. 열역학적 요인(용해도, 온도, 고체-액체 면간 장력(solidliquid interfacial tension) 등) 및 열역학적 요인(과포화, 분자 유동성, 핵생성 속도, 준안정 지대 너비(metastable zone width) 등)뿐만 아니라, 분자간 상호작용은 바람직한 결정 형태의 선택적인 결정화를 위해서, 개별적이고도 전체적으로 고려되어야 한다.

[0034] 본 발명의 결정 제조 방법은 활성의약품 물질 결정 제조, 핵산이나 아미노산 정제, 배터리 전극소재 제조 등 신약/식품에서 에너지에 이르기까지 다양한 분야에 응용 가능하다. 즉, 제약, 정밀화학, 식품첨가제 산업 분야의 제품 고부가가치화에 기여할 수 있다.

### 발명의 효과

[0035] 본 발명의 결정 제조 방법은 회전원판 결정화 기기를 통해 규칙적인 유동을 형성함으로써 보다 빠른 시간 내에 안정적인 결정을 고순도로 형성할 수 있다. 또한, 회전원판 결정화 기기의 회전 속도, 냉각 속도, 대상 물질의 유입속도, 용매의 종류, 기기의 온도 범위 등을 조절함으로써 원하는 크기를 가진 결정의 제조가 가능하다.

### 도면의 간단한 설명

[0036] 도 1은 일 실시예에 따른 (a) 회전원판(rotation disk, RD) 결정화 기기를 나타낸 것이며, (b) 교반탱크(mixing tank, MT) 결정화 기기의 모식도를 나타낸 것이다.

도 2는 일 실시예에 따른 회전원판 결정화 기기의 (a) 구성 및 배열을 나타낸 것이고, (b) 및 (c)는 회전원판 결정화 기기의 유체 흐름의 모식도를 나타낸 것이다.

도 3은 라만 분광학을 사용하여 1:1 카페인/말레익산 공결정 일부를 분석한 것으로서, (a) 순수한 2:1 공결정 및 1:1 공결정(무계 분율)에 대한 상대적인 피크 강도 특성을 나타낸 것이며, (b) 두 공결정의 무계 분율에 의한 표준 시료의 특징적인 피크를 나타낸 것이다.

도 4는 일 실시예에 따라 에틸 아세테이트 및 상이한 온도에서 1:1 카페인/말레익산 공결정의 용해도를 나타낸 것이다.

도 5는 직접적으로 형성된 1:1 공결정을 나타낸 것으로서, (a) 카페인 및 말레익산의 상응하는 피크 면적의 ATR-FTIR 측정 결과이며, (b) 상평형도를 나타낸 것이며, (c) 추정된 상평형도를 나타낸 것이다.

도 6은 처음 형성된 2:1 공결정과, 다음 1:1 공결정으로 변형된 것을 나타낸 것으로서, (a) 카페인 및 말레익산의 상응하는 피크 면적의 ATR-FTIR 측정 결과이며, (b) 상평형도를 나타낸 것이며, (c) 추정된 상평형도를 나타낸 것이다.

도 7은 교반탱크 결정화 기기에서 카페인 및 말레익산 공결정화에 대한 초기 과포화 효과를 나타낸 것으로서, 냉각속도는 20 °C/h이고, 교반속도는 1500 rpm이다.

도 8은 교반탱크 결정화 기기(MT) 및 회전원판 결정화 기기(RT)에서, 안정한 (a) 유도 시간 및 (b) 유도 온도에 대한 초기 과포화의 영향을 나타낸 것으로서, 냉각속도는 20 °C/h이고, 교반속도는 1500 rpm이다.

도 9는 교반탱크 결정화 기기에서 재건 시간에 대한 과포화의 영향을 나타낸 것으로서, 냉각속도는 20 °C/h이고, 교반속도는 1500 rpm이다.

도 10은 교반탱크 결정화 기기 및 회전원판 결정화 기기에서 카페인/말레익산 공결정에 대한 교반/회전 속도의 영향을 나타낸 것으로서, 냉각속도는 20 °C/h이고, 과포화는 0.0459 mol/L이다.

도 11은 교반탱크 결정화 기기 및 회전원판 결정화 기기에서 안정한 유도 시간에 대한 교반/회전 속도의 영향을 나타낸 것으로서, 냉각속도는 20 °C/h이고, 과포화는 0.0459 mol/L이다.

도 12는 교반탱크 결정화 기기에서 재건 시간에 대한 교반 속도의 영향을 나타낸 것으로서, 냉각 속도는 1500 rpm이고, 초기 과포화는 0.0459 mol/L이다.

도 13은 교반탱크 결정화 기기 및 회전원판 결정화 기기에서 카페인/말레익산 공결정화에 대한 냉각 속도의 영향을 나타낸 것으로서, 교반/회전 속도는 각각 1500 및 250rpm이고, 과포화는 0.0459 mol/L이다.

도 14는 교반탱크 결정화 기기 및 회전원판 결정화 기기에서 안정한 유도 시간에 대한 냉각 속도의 영향을 나타낸 것으로서, 교반/회전 속도는 각각 1500 및 250rpm이고, 과포화는 0.0459 mol/L이다.

도 15는 교반탱크 결정화 기기에서 재건 시간에 대한 냉각 속도의 영향을 나타낸 것으로서, 교반 속도는 1500rpm이고, 초기 과포화는 0.0459 mol/L이다.

도 16은 실시예 2에 따른 FT-Raman 데이터를 나타낸 것이다.

도 17은 실시예 2에 따른 결과를 라만분광법(Raman spectroscopy)을 사용하여 결정 단위 분석을 한 것이다.

도 18은 실시예 2에 따른 XRD 결과를 나타낸 것으로서, (a)는 A 폼(form)을, (b)는 B 폼을 나타낸 것이다.

도 19 (a) 및 (b)는 일 실시예에 따른 회전원판 기기의 상부면과 하부면을 나타낸 것이고, (c)와 (d)는 일 실시예에 따른 회전 디스크(Rotation disk)의 내부 사진을 나타낸 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

### [0038] 실시예 1: 카페인/말레익산 공결정

[0039] 45°C에서 각각 0.1 mol/L 및 0.3609 mol/L의 카페인 및 말레익산을 에틸 아세테이트에 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음 마이크로 필터를 사용하여 고체 불순물을 제거하고 50°C로 가열하여 완전히 용해시켰다. 도 1의 구

조 및 도 2의 비율을 갖는 회전원판 결정화 기기, ATR-FTIR 프로브 및 열전지 프로브(thermocouple probe)가 설치된 반응기 내에 상기 용액을 넣은 다음, 회전원판 결정화 기기의 회전 속도를 100 rpm으로 고정시키고, 냉각 속도는 20 °C/h으로 하여 칠러(chiller)에 의해 50°C에서 25°C로 냉각시켰다. 핵 형성 후 진공 펌프로 결정을 여과하고, 50°C 오븐에서 건조시켰다. 그 결과, 1:1 중량비의 카페인/말레익산 공결정이 형성되었고, FT-Raman, PXRD, DSC 등으로 확인하였다(도 3 내지 도 6 참조).

#### [0040] 비교예 1

상기 실시예 1과 동일하게 실시하되, 회전원판 결정화 기기 대신 교반탱크 결정화 기기를 사용하여 카페인/말레익산 공결정을 형성하였다. 교반 속도는 1500rpm으로 하였다. 그 결과, 먼저 2:1의 카페인/말레익산 공결정이 형성된 후 약 10시간에 걸쳐서 서서히 1:1 중량비의 카페인/말레익산 공결정이 형성되었다(도 7 내지 도 9 참조).

#### [0042] 실시예 2: L-히스타민 결정화

50°C에서 0.182 mol/L의 L-히스타민을 물 및 에탄올의 혼합물에 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음 마이크로 필터를 사용하여 고체 불순물을 제거하고 55°C로 가열하여 완전히 용해시켰다. 도 1의 구조 및 도 2의 비율을 갖는 회전날개를 갖는 회전원판 결정화 기기에 상기 용액을 넣은 다음 기기 안에 열전지 프로브(thermocouple probe)를 설치하였다. 날개의 회전 속도를 100 rpm으로 고정시키고, 냉각 속도는 20°C/h으로 하여 칠러(chiller)에 의해 55°C에서 10°C로 냉각시켰다. 핵 형성 후 진공 펌프로 결정을 여과하고, 50°C 오븐에서 건조시켰다. 그 결과, 안정한 형태의 L-히스타민이 바로 형성이 되었으며, 이를 FT-Raman, XRD 등으로 확인하여 도 16 내지 도 18에 나타내었다. 도 17에서, 세로축인 면적 비율(Area ratio)은 하기 식 1을 사용하여 계산하였으며, 가로축(y)은 A 폼(form) 단위로서 하기 식 2를 사용하였으며, 식 2에서 x는 면적 비율을 의미한다.

[식 1]

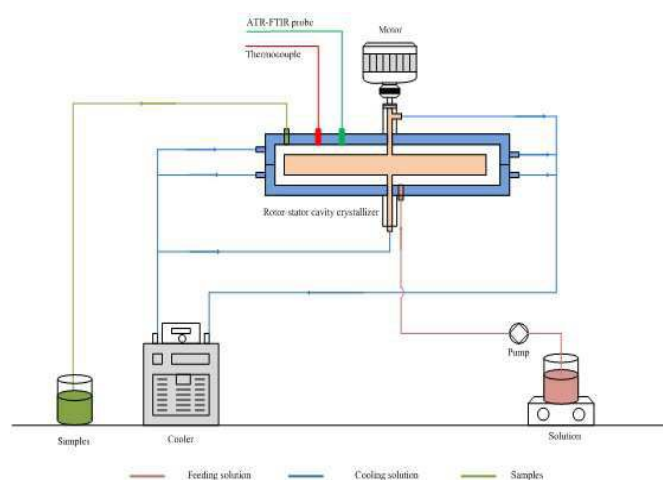
$$\text{Area ratio} = \frac{(\text{Area of } 200 - 230 \text{ cm}^{-1})}{(\text{Area of } 200 - 230 \text{ cm}^{-1}) + (\text{Area of } 230 - 255 \text{ cm}^{-1})}$$

[식 2]

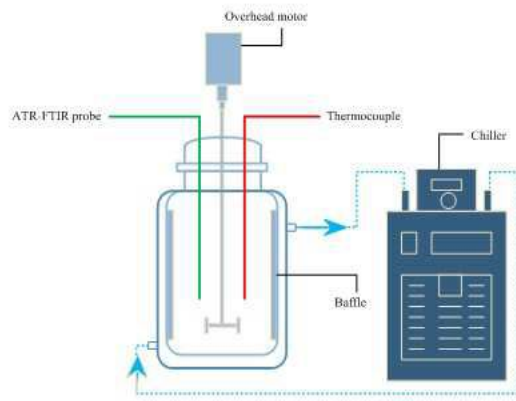
$$y = (x - 0.03386) / 0.0048$$

## 도면

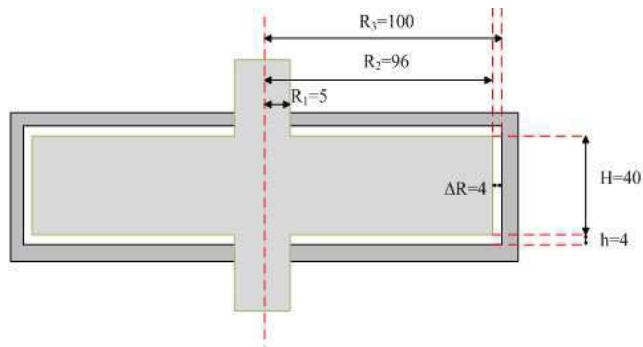
### 도면1a



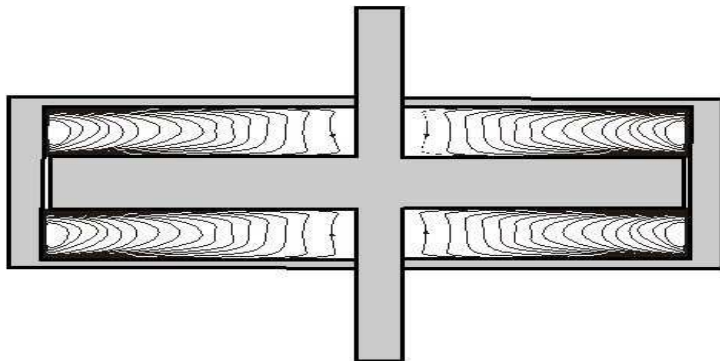
도면1b



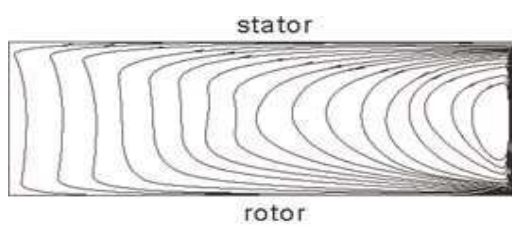
도면2a



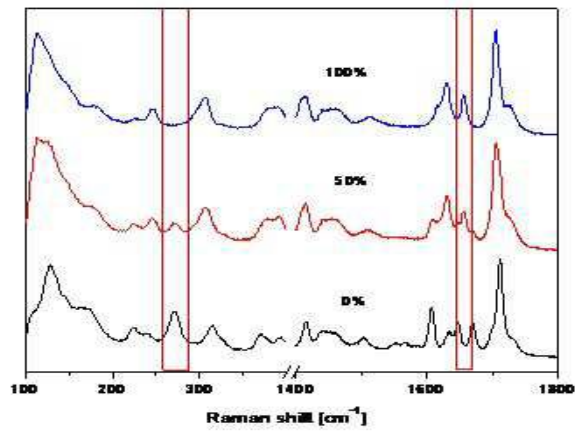
도면2b



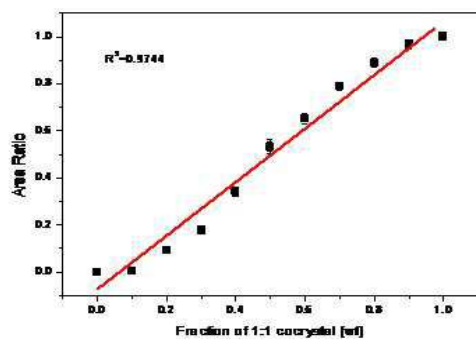
도면2c



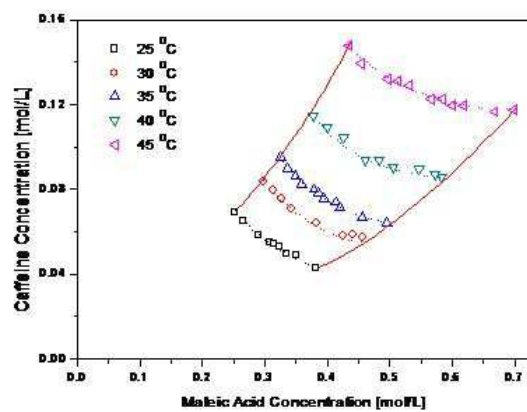
도면3a



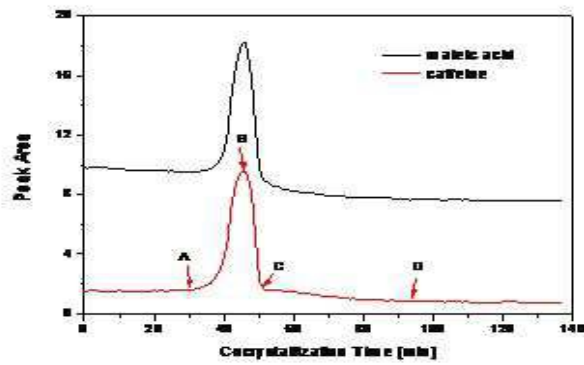
도면3b



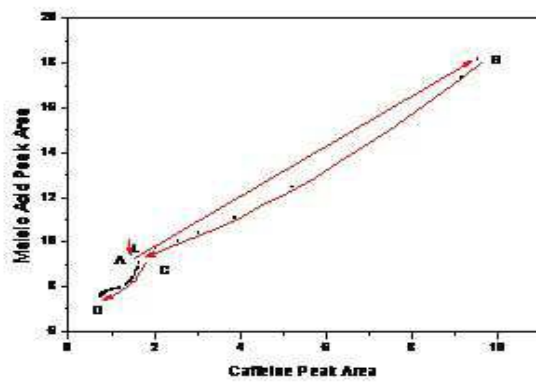
도면4



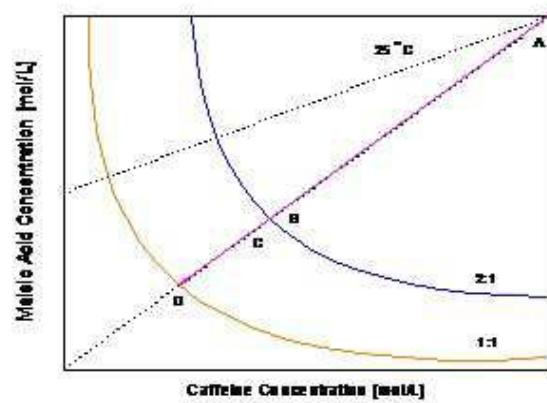
도면5a



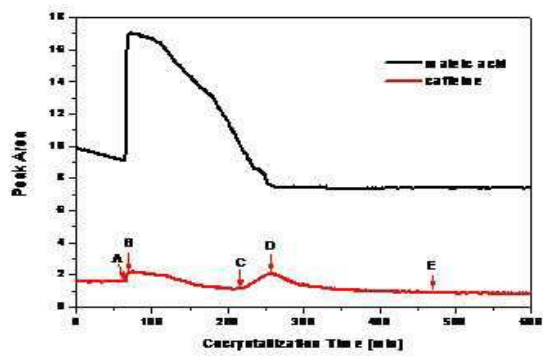
도면5b



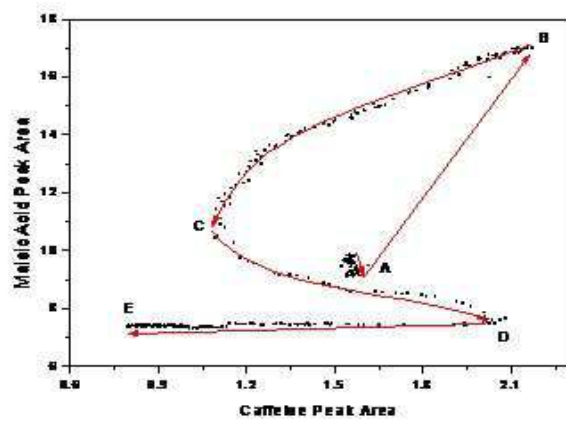
도면5c



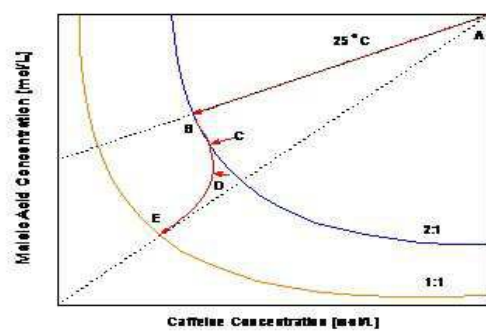
도면6a



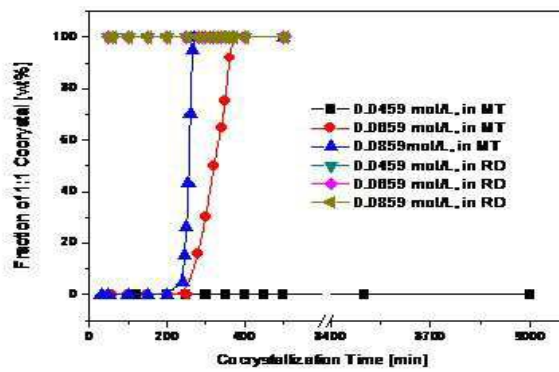
도면6b



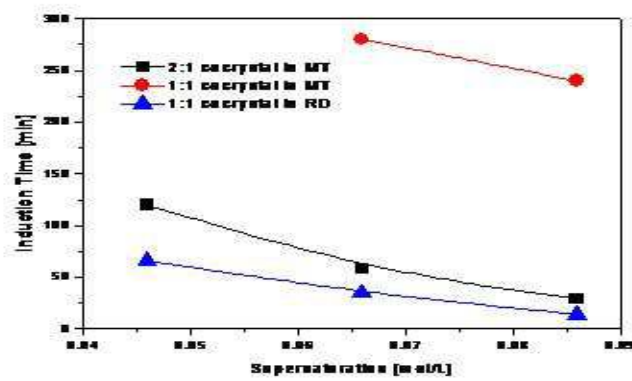
도면6c



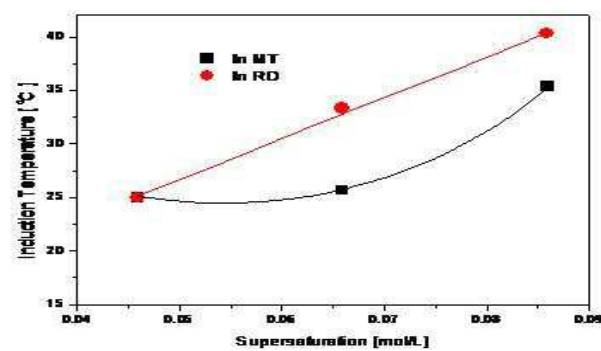
도면7



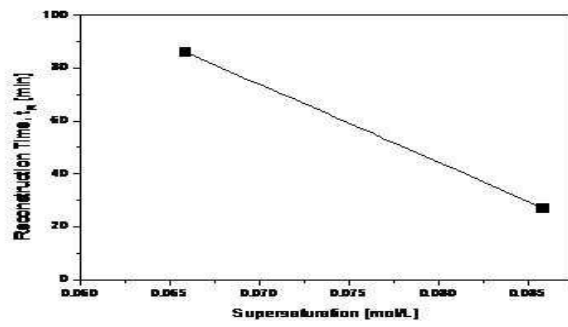
도면8a



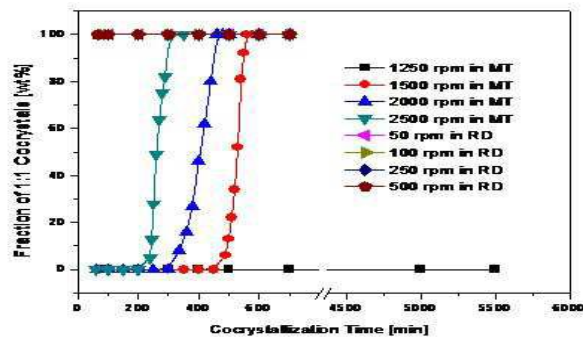
도면8b



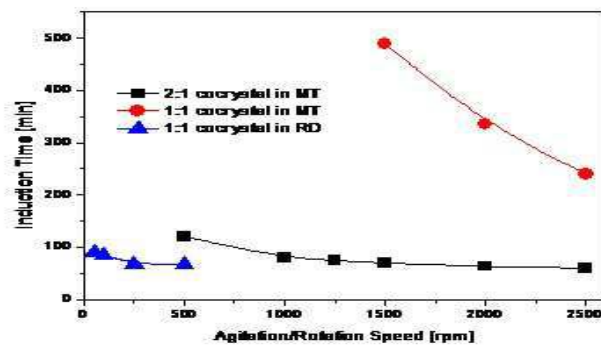
도면9



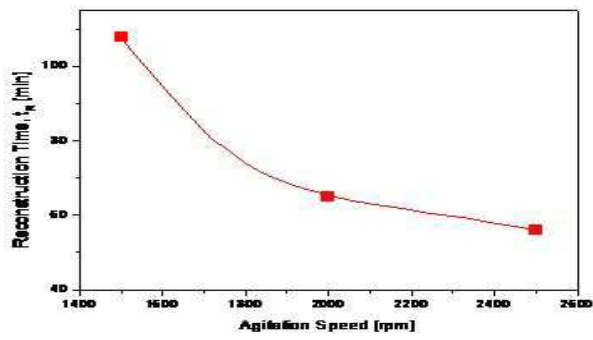
도면10



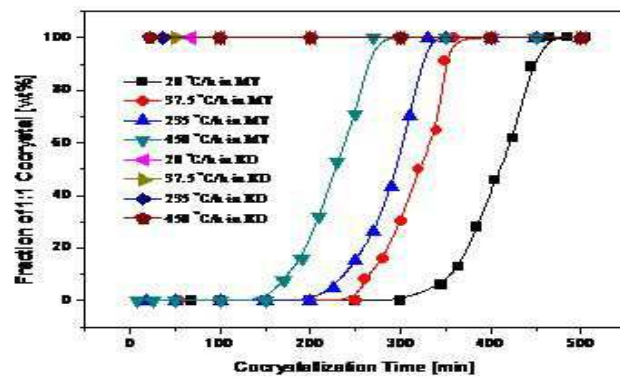
도면11



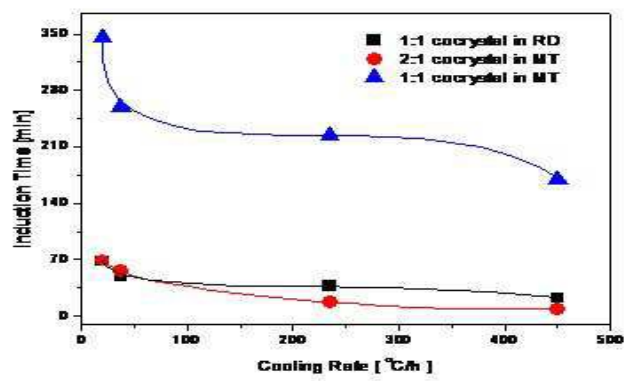
도면12



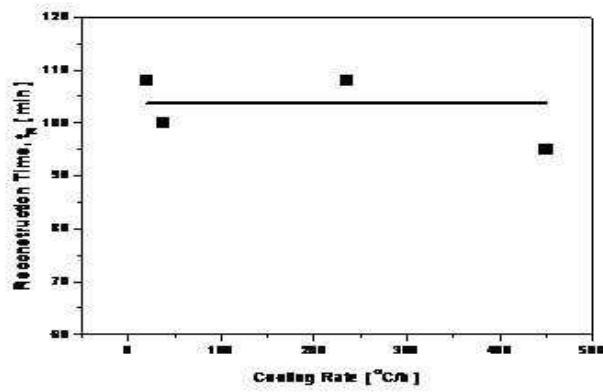
도면13



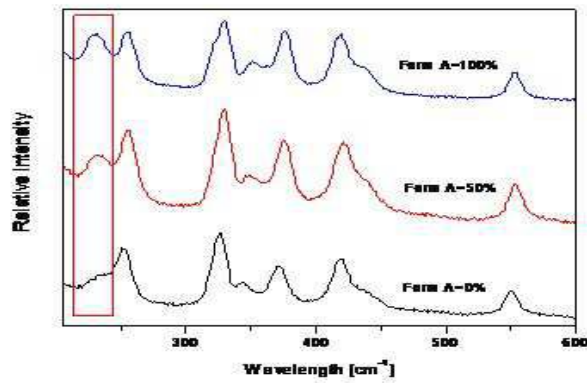
도면14



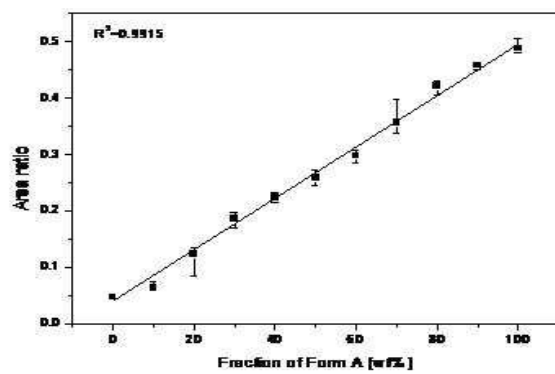
도면15



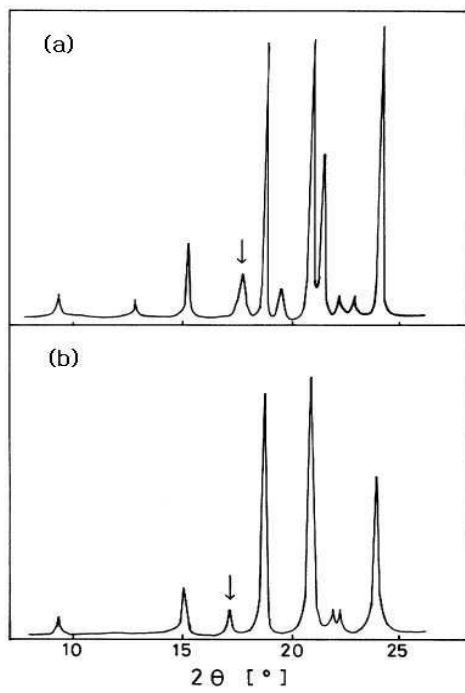
도면16



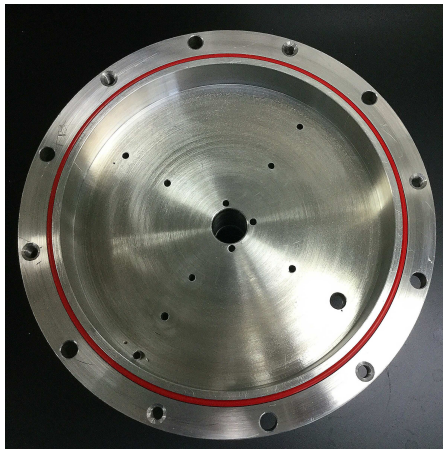
도면17



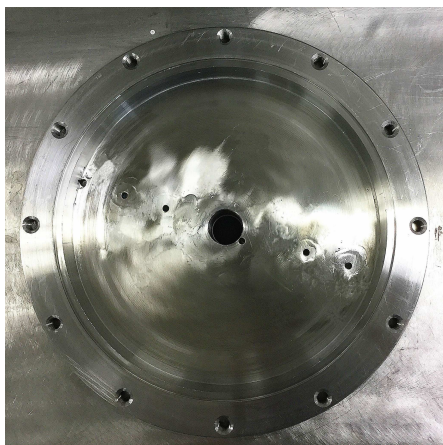
도면18



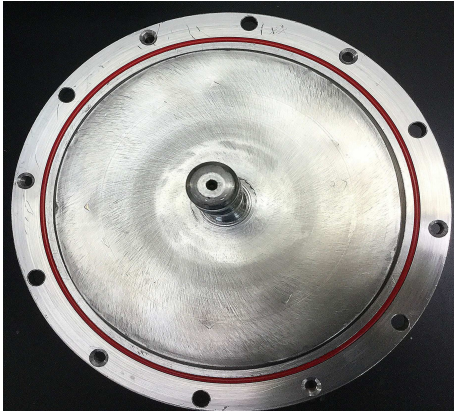
도면19a



도면19b



도면19c



도면19d

