



등록특허 10-2491010



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년01월20일

(11) 등록번호 10-2491010

(24) 등록일자 2023년01월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C30B 11/00 (2006.01) C30B 29/54 (2006.01)

C30B 30/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C30B 11/008 (2013.01)

B02C 19/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0119266

(22) 출원일자 2021년09월07일

심사청구일자 2021년09월07일

(56) 선행기술조사문헌

JP2018021262 A*

(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

김우식

경기 수원시 영통구 영통로 460 대우아파트 305동 1803호

강정기

경기도 수원시 영통구 웰빙타운로36번길 46-23, 8409동 202호 (이의동, e편한세상 TERRACE 광고 East hill)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 천지

전체 청구항 수 : 총 5 항

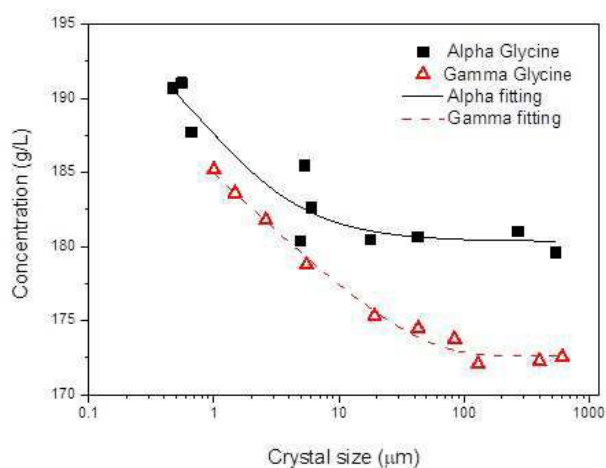
심사관 : 류동연

(54) 발명의 명칭 **현탁액에서의 물리적 분쇄를 이용한 안정상 결정 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 물리적 분쇄를 이용한 안정상 결정 제조방법에 관한 것으로서, 구체적으로 준안정상 결정에서 안정상 결정으로의 상전이를 촉진하기 위한 첨가제 등의 화학물질을 이용하지 않으면서도 효율적이고 안정적으로 준안정상 결정을 안정상 결정으로 상전이시키는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

C30B 29/54 (2013.01)

C30B 30/00 (2013.01)

(72) 발명자

김진수

경기도 용인시 기흥구 서그대로53번길 3-15, A동
105호(서천동, 마이홈)

김진수

경기도 성남시 분당구 수내로 206, 305동 1302호(
수내동, 푸른마을)

(56) 선행기술조사문헌

Fenghua Chen et al. Journal of Pharmaceutical
Sciences, 14 June 2021, Vol 110, 9,
p3171-3175*

CN111848428 A

KR1020130084433 A

JP09003015 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711128916
과제번호	2021R1A5A6002853
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원(R&D)
연구과제명	결정기능화공정기술센터
기 여 율	6/10
과제수행기관명	경희대학교(국제캠퍼스)
연구기간	2021.03.01 ~ 2024.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711134810
과제번호	2021M3H4A1A03076640
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	나노미래소재원천기술개발(R&D)
연구과제명	친환경 고신뢰성 MXene 제조 공정기술 개발
기 여 율	4/10
과제수행기관명	경희대학교(국제캠퍼스)
연구기간	2021.04.26 ~ 2025.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

준안정상(metastable phase) 결정(crystal)의 물리적 분쇄(grinding) 과정을 포함하고,

상기 준안정상 결정은 현탁액 내 유기 결정(organic crystal)인 것을 특징으로 하며,

상기 물리적 분쇄 과정은 크기가 1.7 mm 내지 2.0 mm인 불활성 고체 입자를 이용하여 상기 준안정상 결정을 분쇄하는 것을 특징으로 하는, 안정상(stable phase) 결정 제조방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 유기 결정은 글리신(glycine), L-히스티딘(L-histidine), 카바마제핀(carbamazepine) 및 오메프라졸(omeprazole)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 안정상 결정 제조방법.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 물리적 분쇄 과정은 준안정상 결정의 입자크기를 1 μm 이하로 분쇄하는 것을 특징으로 하는, 안정상 결정 제조방법.

청구항 6

삭제

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 불활성 고체입자는 유리구슬, 쇠구슬, 지르코니아 구슬, 스테인레스 구슬, 핫아이스테틱프레스 구슬(Hot Isostatic Press(HIP) processed beads), 이트륨 구슬(Yttrium beads) 및 세륨 구슬(Cerium beads)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 안정상 결정 제조방법.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항, 제3항, 제5항 또는 제7항 중 어느 한 항에 따른 제조방법에 의해 제조된 안정상 결정.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 물리적 분쇄 기술을 이용하여 상전이가 어려운 준안정상 결정을 쉽고 빠르게 안정상으로 석출하는 방법 및 이를 이용하여 제조된 안정상 결정에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 결정화 기술은 화학산업에서 분리정제, 소재 제조공정에 자주 사용되고 있는 기술이다. 최근 정밀 계측장비의 발달에 힘입어 분자수준에서의 결정화 현상 규명이 가능해지면서 분자수준에서의 결정화 과정을 제어할 수 있는 기술 연구가 세계적으로 많이 관심이 되고 있다. 이러한 최근 결정화 기술은 기존 범용성 화학물질뿐만 아니라 정밀화학물질 및 의약 소재의 고부가가치화에 적극 활용하려는 연구가 많이 시도되고 있다.

[0003] 결정의 다형체(polymorph)란 동일한 물질이 결정화 과정에서 서로 다른 구조의 결정으로 나타나는 것을 말한다. 결정구조 상 에너지 준위가 높은 것을 준안정상 (metastable phase) 결정, 에너지 준위가 낮은 것을 안정상 (stable phase) 결정이라고 하며, 준안정상 결정이 안정상 결정으로 변하는 것을 상전이 (phase transformation)라고 한다.

[0004] 일반적으로 결정화 과정은 과포화용액으로부터 고체결정을 석출하는 것으로 이때 Ostwald's Rule of Stage에 의해 준안정상 결정이 먼저 석출되고 이후 준안정상이 상전이를 통해 안정상 결정으로 재 석출되게 된다. 그러나 준안정상의 상전이가 매우 어려운 경우가 흔히 있는데 이 경우 안정상 결정을 얻기가 매우 어려워 진다. 기존에는 이러한 상전이를 촉진하기 위하여 첨가제(염계통 화합물)나 다른 용매를 추가하여 상전이를 촉진하는 방법 등이 사용되곤 한다. 그러나 이런 방법의 경우 첨가제나 추가 용매 등이 결정의 불순물로 남을 수 있고 이것이 인체나 결정화합물에 유해를 끼칠 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명의 목적은 상전이를 촉진하기 위한 첨가제 등의 화학물질을 이용하지 않으면서도 효율적이고 안정적으로 준안정상 결정을 안정상 결정으로 상전이시키는 방법을 제공하는 것이다.

[0006] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 제조과정에서 안정상 결정으로의 상전이를 위해 추가적인 화학물질이 사용되지 않은 순도가 높고 안정성이 높은 안정상 결정을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기 목적을 달성하기 위해 본 발명의 일 측면에 따른 안정상 결정 제조방법은 준안정상(metastable phase) 결정(crystal)의 물리적 분쇄(grinding) 과정을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0008] 상기 준안정상 결정은 유기 결정(organic crystal)일 수 있다.

[0009] 상기 유기 결정은 글리신(alpha glycine), L-히스티딘(L-histidine), 카바마제핀(carbamazepine) 및 오메프라졸(omeprazole)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.

[0010] 상기 준안정상 결정은 과포화용액으로부터 석출된 것일 수 있다.

[0011] 상기 물리적 분쇄과정에서 준안정상 결정의 입자크기는 1 μ m 이하로 분쇄될 수 있으며, 불활성 고체 입자를 이용하여 준안정상 결정을 분쇄할 수 있다.

[0012] 상기 불활성 고체입자는 유리구슬, 쇠구슬, 지르코니아 구슬, 스테인레스 구슬, 핫아이소스테틱프레스 구슬(Hot Isostatic Press(HIP) processed beads), 이트륨 구슬(Yttrium beads) 및 세륨 구슬(Cerium beads)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상을 사용할 수 있으며, 불활성 고체입자의 크기는 1mm 내지 10mm일 수 있다.

[0013] 상기 물리적 분쇄과정은 구체적으로 크기가 1 mm 내지 3 mm인 불활성 고체입자를 200 내지 300 rpm으로 24시간

내지 48시간 회전시키며 준안정상 결정을 분쇄하는 과정일 수 있다.

[0014] 본 발명의 다른 일 측면에 따른 안정상 결정은 상기 제조방법에 따라 제조된 것이다.

발명의 효과

[0015] 본 발명의 일 측면에 따른 안정상 결정 제조방법은 추가적인 첨가제나 용매 등의 다른 성분 화합물을 사용하지 않고 결정의 물리적 분쇄만으로 준안정상 결정이 안정상 결정으로 손쉽게 상전이 될 수 있는 효과가 있다.

[0016] 따라서 정밀 화학 또는 제약 분야와 같이 생성물의 높은 순도를 요하는 분야에서 준안정상 결정을 안정상 결정으로 상전이하는데 있어 특히 적합한 방법이 될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 준안정상인 알파-글리신 결정을 주사전자현미경(SEM)으로 촬영한 것이다.

도 2는 안정상인 감마-글리신 결정을 SEM으로 촬영한 것이다.

도 3은 준안정상인 알파-글리신과 안정상인 감마-글리신의 결정 크기에 따른 용해도를 나타낸 것이다.

도 4는 교반 시간에 따른 안정상의 과포화도를 나타내어, 교반 방법에 따른 준안정상에서 안정상으로의 상전이를 비교한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 이하, 도면을 참고하여 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0019] 이에 앞서, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 용어나 단어는 통상적이거나 사전적인 의미로 한정해서 해석되어서는 아니 되며, 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다.

[0020] 따라서, 본 명세서에 기재된 실시예와 도면에 도시된 구성은 본 발명의 가장 바람직한 일 실시예에 불과할 뿐이고, 본 발명의 기술적 사상을 모두 대변하는 것은 아니므로, 본 출원시점에 있어서 이들은 대체할 수 있는 다양한 균등물과 변형예들이 있을 수 있음을 이해하여야 한다.

[0021] 본 발명의 일 측면에 따른 안정상 결정 제조방법은 준안정상(metastable phase) 결정(crystal)을 상전이를 위한 추가적인 화합물 첨가 없이 물리적인 분쇄과정만을 이용하여 안정상 결정으로 상전이될 수 있도록 하여 안정상(stable phase) 결정을 제조하는 방법이다. 상기 물리적 분쇄는 입자를 단순히 쪼개는 의미뿐 만 아니라, 입자 표면을 연마(grinding)하여 입자 크기를 작게 만드는 과정을 포함하는 개념이다.

[0022] 상기 준안정상 결정은 구체적으로 유기 결정(organic crystal)일 수 있으며, 상기 화학적인 첨가제 유무가 민감한 분야인 정밀화학제품, 식품첨가제 또는 원료의약품 분야에서 합성된 준안정상 유기 결정을 안정상 유기 결정으로 상전이(Phase transformation)시키는 데 효과적일 수 있다.

[0023] 상기 안정상 결정 제조방법은 특히 안정상 결정으로 상전이가 어려운 준안정상 결정을 상전이를 위한 추가적인 첨가제 없이 상전이가 가능도록 할 수 있으며, 안정상 결정으로 상전이가 어려운 준안정상 결정은 예를 들어 알파-글리신(alpha glycine), L-히스티딘(L-histidine), 카바마제핀(carbamazepine) 및 오메프라졸(omeprazole), 글루탐산(glutamic acid) 등 원료의약품, 식품첨가제, 정밀화학제품 등이 적용될 수 있다.

[0024] 상기 준안정상 결정은 과포화용액으로부터 석출된 것일 수 있으며, 구체적으로 용매 내에 고체상으로 존재하는 것일 수 있다. 상기 준안정상 결정은 오스트발트의 단계 법칙(Ostwald's Rule of Stage)에 의해 과포화용액에서 안정상 결정보다 먼저 석출된 준안정상 결정으로, 열역학적으로 에너지 준위가 낮은 안정상으로 상전이가 일어나지만 반응속도가 매우 느려 안정상으로 아직 상전이 되지 못한 준안정상 결정이다.

[0025] 상기 반응속도 문제로 인해 상전이가 되지 못한 준안정상 결정은 마모를 통한 물리적 분쇄과정을 통하여 결정의 입자 크기를 작게 만들어 상전이를 촉진시킬 수 있다. Ostwald-Freundlich 법칙에 의해 결정입자를 작게 만드는 경우 결정 입자의 용해도가 증가하게 된다. 따라서 물리적으로 분쇄되어 입자크기가 작아진 준안정상 결정 입자는 용해도가 증가하여 안정상으로의 상전이가 촉진된다. 준안정상 결정이 안정상 결정으로 용이하게 상전이 되기 위해서는 준안정상 결정의 입자크기를 1 μm 이하로 분쇄시키는 것이 바람직하며, 준안정상 결정의 입자크기를 700 nm 미만으로 분쇄하는 경우 안정상으로의 상전이를 더욱 촉진시킬 수 있다.

- [0026] 준안정상 결정을 물리적으로 분쇄하는 방법은 물리적 외력을 이용하여 입자를 분쇄하는 방법이면 특별히 제한되지 않는다. 물리적 분쇄과정은 예를 들어 불활성 고체 입자를 이용하거나, 균질화기(Homogenizer) 또는 습식 밀링(wet milling) 장치를 사용할 수 있다. 상기 Homogenizer의 물리적 분쇄 과정은 바람직하게는 약 3,000 에서 25,000 rpm 으로 일정시간 회전시키며 준안정상 결정을 분쇄하는 과정일 수 있다. 그리고 상기 Wet milling을 이용한 물리적 분쇄 과정은 전단 주파수(shear frequency) (1/s)가 약 20,000 에서 80,000 정도의 회전자 고정자(rotor-stator)를 장착한 장비를 500 사이클(cycle) 이상 순환시켜 분쇄하는 과정일 수 있다. 그러나 준안정상 결정을 물리적으로 분쇄하는 과정은 불활성 고체 입자를 이용하는 것이 효과적일 수 있으며, 구체적으로 준안정상 결정, 용매와 함께 불활성 고체 입자를 함께 회전운동 또는 진동운동을 통해 불활성 고체입자와 준안정상 결정의 충돌로 인한 준안정상 결정이 분쇄될 수 있도록 할 수 있다.
- [0027] 상기 불활성 고체입자는 상기 용매, 준안정상 결정 및 안정상 결정과 화학적으로 반응하지 않는 고체입자를 의미하며, 준안정상 결정을 물리적 충돌을 통하여 분쇄시키기 위해서는 상기 준안정상 결정보다 강한 결합으로 형성되어 단단한 물질인 것이 바람직하며, 예를 들어 유리구슬, 쇠구슬, 지르코니아 구슬, 스테인레스 구슬, 핫아이스테틱프레스 구슬(Hot Isostatic Press(HIP) processed beads), 이트륨 구슬(Yttrium beads) 및 세륨 구슬(Cerium beads) 등을 사용할 수 있으나 상기 예시에 한정되는 것은 아니며, 고체입자가 반드시 구형의 형태를 가질 필요 또한 없다.
- [0028] 준안정상 결정을 분쇄하기 위하여 상기 불활성 고체입자의 크기는 특별히 제한되는 것은 아니나, 상기 고체입자의 크기가 1 mm 내지 10 mm인 것을 사용하는 것이 효과적인 분쇄를 위해 유리할 수 있으며, 보다 바람직하게는 직경이 1 mm 내지 3 mm인 것을 사용할 수 있으며, 예를 들어 크기가 1.7 내지 2.0 mm의 구형 구슬을 사용할 수 있다. 상기 불활성 고체입자가 구형인 경우 상기 고체입자 크기는 직경을 의미한다. 준안정상 결정을 분쇄를 위한 불활성 고체입자의 크기가 1 mm보다 작은 경우 준안정상 결정에 효과적인 물리적 충격을 주기 어려울 수 있어 준안정상 결정의 분쇄 효율이 떨어질 수 있다. 또한 상기 불활성 고체입자의 크기가 10 mm보다 큰 경우 준안정상이 안정상으로 상전이가 가능도록 준안정상 결정을 미세하게 분쇄하는데 어려움이 있을 수 있으며, 바람직하게 상기 불활성 고체입자의 크기가 3 mm 이하인 경우 준안정상 결정의 크기를 1 μ m로 보다 용이하게 분쇄할 수 있다.
- [0029] 물리적 분쇄방법은 예를 들어 상기 불활성 고체입자, 용매 및 준안정상 결정을 함께 100 내지 500 rpm으로 1시간 내지 50시간 회전시키며 상기 준안정상 결정을 분쇄하여 안정상으로 상전이를 통한 재석출을 할 수 있으며, 사용되는 불활성 고체입자의 크기가 작을수록, 교반속도가 빠를수록 분쇄 시간은 단축될 수 있다. 본 발명의 일 실시예로 상기 불활성 고체입자의 크기가 1 mm 내지 3 mm인 경우 200 내지 300 rpm으로 24 내지 48 시간 회전시키며 준안정상 결정을 분쇄할 수 있다.
- [0030] 본 발명의 다른 일 측면에 따른 안정상 결정은 상기 물리적 분쇄 과정을 이용하여 준안정상 결정으로부터 상전이되어 제조된 안정상 결정으로, 상기 상전이를 위해 별도의 용매 또는 화합물이 첨가되지 않아 순도가 높고 안정성이 향상된 안정상 결정이다.
- [0031] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.
- [0032] **[실시예 : 물리적 분쇄를 이용한 안정상 결정의 제조]**
- [0033] 안정상 결정으로 상전이가 쉽게 되지 않는 대표적인 준안정상 결정 물질인 알파-글리신 결정을 하기와 같은 방법으로 상전이시켜 안정상 결정 물질인 감마-글리신 결정을 제조하였다.
- [0034] 실시예 1: 유리구슬을 이용한 안정상 결정 제조
- [0035] 용매는 정제수를 사용하였으며, 불활성 고체입자는 반지름이 1.7 ~ 2.0 mm인 유리구슬을 사용하였으며, 상기 용매, 유리구슬 및 준안정상 알파-글리신 결정을 교반하여 안정상 결정을 제조하였다.
- [0036] 안정상 결정 감마-글리신 결정을 제조하기 위하여, 10 $^{\circ}$ C로 냉각된 물 1 L 에 준안정상 알파-글리신을 약 250 g 넣는다. 알파-글리신 일부는 물에 녹아 용액으로 존재하며, 녹지 않고 남은 알파-글리신은 부유물 상태로 용액에 남아있게 된다. 추가로 약 50 g의 직경이 1.7 mm ~ 2.0 mm 인 유리구슬을 넣고 프로펠러 교반장치를 이용하여 교반한다. 교반속도는 300 rpm으로 조절하여 교반한다. 10 시간 이후 약 10 mL의 샘플을 채취하여 여과한 뒤, 건조하여 XRD 분석을 실시한다. XRD 패턴을 확인하여 안정상 결정 감마-글리신 결정이 발생한 것을 확인한

다. 만약 준안정상 알파-글리신 결정의 XRD 패턴이 함께 확인 될 경우, 1시간마다 샘플을 채취하고 XRD 분석을 실시하여 준안정상 알파-글리신 결정이 모두 사라진 것을 확인하고 실험을 종료한다.

[0038] 실시예 2: 지르코니아 구슬을 이용한 안정상 결정 제조

[0039] 온도 조절장치와 유리로 된 내부 부피가 1.5 L인 2중자켓 반응기를 준비한다. 50 ℃ 온도에서 증류수 1 L에 글리신이 약 270 g 용해되어 있는 맑은 수용액을 준비하여 반응기에 채워 넣는다. 이 용액을 10 ℃로 냉각시키며 냉각결정화를 실시한다. 이때 반응기 내부는 프로펠러 교반장치를 이용하여 교반한다. 교반속도는 300 rpm으로 조절하여 교반한다. 10 ℃로 냉각 중 맑은 용액 중에서 준안정상인 알파-글리신 입자가 석출된다. 온도가 10 ℃에 도달하면, 온도를 10 ℃로 계속 유지한 채 약 70 g의 직경이 1.5 mm ~ 3.0mm 인 지르코니아 구슬을 100 g 넣은 뒤, 교반을 계속한다. 15 시간 이후 약 10 mL의 샘플을 채취하여 여과한 뒤, 건조하여 XRD 분석을 실시한다. XRD 패턴을 확인하여 안정상 결정 감마-글리신 결정이 발생한 것을 확인한다. 만약 준안정상 알파-글리신 결정의 XRD 패턴이 함께 확인 될 경우, 1시간마다 샘플을 채취하고 XRD 분석을 실시하여 준안정상 알파-글리신 결정이 모두 사라진 것을 확인하고 실험을 종료한다.

[0041] [실험예 1: 결정 입자 크기에 따른 용해도 측정]

[0042] 결정 입자 크기에 따른 용해도를 측정하기 위해, sieve 와 sieve shaker를 이용하여 알파-글리신 결정을 하기 표 1과 같이 6개의 입자크기 그룹으로 분리하였다.

표 1

알파-글리신 (μm)	그룹 1	그룹 2	그룹 3	그룹 4	그룹 5	그룹 6
Dv(10)	4.9	6.0	17.8	42.8	270	537
Dv(50)	20.6	35.8	46.9	129	509	921
Dv(90)	53.4	97.8	121	306	900	1810

[0044] 도 1의 a는 상기 표 1의 알파-글리신 그룹 2를 SEM(주사전자현미경)으로 촬영한 것이며, b는 상기 표 1의 알파-글리신 그룹 5를 SEM으로 촬영한 것이다.

[0045] 또한 감마-글리신 결정의 입자 크기에 따른 용해도를 측정하기 위하여 sieve 와 sieve shaker를 이용하여 하기 표 2와 같이 6개의 입자크기 그룹으로 분리하였다.

표 2

감마-글리신 (μm)	그룹 1	그룹 2	그룹 3	그룹 4	그룹 5	그룹 6
Dv(10)	5.5	19.2	43.0	129	269	610
Dv(50)	19.7	168	210	312	432	757
Dv(90)	97.8	394	420	540	641	943

[0047] 도 2의 a는 상기 표 2의 감마-글리신 그룹 1을 SEM(주사전자현미경)으로 촬영한 것이며, b는 상기 표 2의 알파-글리신 그룹 6를 SEM으로 촬영한 것이다

[0048] 상기 각 그룹에서 입자개수 환산 입도 평균을 계산하였을 때 Dv(10)는 약 95% 이상의 비중을 차지하여, 입자집단의 표면적을 결정지으며, 입자의 용해도에 가장 큰 영향을 주는 요소이다. 도 3은 상기 입자크기 그룹을 대표하는 값을 Dv(10)로 하여 입자크기에 따른 용해도를 측정하여 나타낸 것이다.

[0049] 도 3의 용해도 결과를 참조하면, 알파-글리신의 입자크기가 작아질수록 용해도는 점점 상승하는 것을 확인할 수 있으며, 입자크기가 약 3 μm 이하가 되면 용해도가 급격하게 상승하여 약 180 에서 190 g/L까지 용해도가 상승하는 것을 확인하였다. 감마-글리신에서도 알파-글리신과 유사하게 입자의 크기가 작아질수록 용해도가 증가하는 것을 확인하였다.

[0051] [실험예 2: 물리적 분쇄 여부에 따른 안정상 결정 석출율 비교]

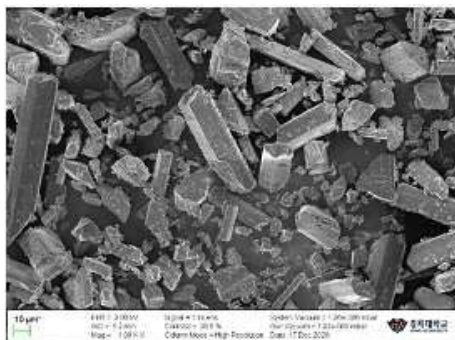
[0052] 도 4는 단순 프로펠러 교반장치(Impeller, 비교예 1), 마그네틱 바를 포함한 프로펠러 교반장치(Magnetic bar, 실시예 1) 및 유리구슬로 포함한 프로펠러 교반장치(Impeller with glass bead, 실시예 2)의 교반시간에 따른

안정상 결정의 과포화도를 나타낸 것이다.

- [0053] 도 4의 Impeller를 참조하면, 물리적 분쇄를 하지 않고, 표 1에 나타난 알파-글리신 그룹 1 내지 그룹 6 샘플을 각각 300 g씩 단순 프로펠러 교반장치에 넣은 후 300 rpm으로 약 15일간 교반하였으나, 안정상 결정인 감마-글리신으로의 상전이를 발견할 수 없었다. 이를 통하여 단순히 프로펠러 교반장치만을 사용하는 경우 상기 여섯 그룹의 샘플 모두 안정상 결정(감마-글리신) 석출율이 0%로 확인되었다.
- [0054] 도 4의 Magnetic bar를 참조하면, 프로펠러 교반장치에 마그네틱 바를 알파-글리신과 함께 300 rpm으로 교반한 경우 약 1500 분 이후부터 안정상 결정(감마-글리신)의 과포화도가 증가하였으며, 약 65시간(6,800 분) 이상 교반/분쇄 할 경우 안정상 결정 100%를 얻을 수 있었다.
- [0055] 그리고 도 4의 Impeller with glass bead를 참조하면, 직경이 약 1.7~2.0 mm인 유리구슬을 약 100 ~ 200 g 상기 단순 프로펠러 교반 장치에 첨가하여 300 rpm으로 교반/분쇄한 경우, 표 1에 나타난 그룹 1 내지 그룹 6의 샘플의 알파-글리신이 매우 빠르게 분쇄되며 안정상인 감마-글리신의 과포화도가 급격히 증가하는 것을 관찰할 수 있으며, 24 ~ 48시간 교반/분쇄 할 경우 안정상 결정인 감마-글리신을 100%를 얻을 수 있었다.
- [0057] [실험예 3: 물리적 분쇄방법에 따른 상전이 속도 비교]
- [0058] 직경이 약 1.7 ~ 2.0 mm인 유리구슬을 100 g 사용하여 상기 표 1의 그룹 1 샘플 알파-글리신 300 g을 500 rpm으로 교반하여 물리적 분쇄를 하였다. 상기 교반을 시작한지 24시간 이후 상기 그룹 1 샘플의 알파-글리신이 감마-글리신으로 100% 상전이 된 것을 확인하였다.
- [0059] 한편, 직경이 약 5.0 ~ 7.0 mm인 지르코니아 구슬을 사용하여 상기 표 1의 그룹 1 샘플 알파-글리신 300 g을 100 rpm으로 교반하여 물리적 분쇄를 하였다. 상기 교반을 시작한지 24시간 이후 상기 그룹 1 샘플의 알파-글리신이 감마-글리신으로 0% 상전이 된 것을 확인하였으나, 이후 48시간 추가로 교반했을 때 알파-글리신이 안정상인 감마-글리신으로 100% 상전이 된 것을 확인하였다.
- [0060] 이상에서 본 발명의 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고, 청구범위에 기재된 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양한 수정 및 변형이 가능하다는 것은 당 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게는 자명할 것이다.

도면

도면1

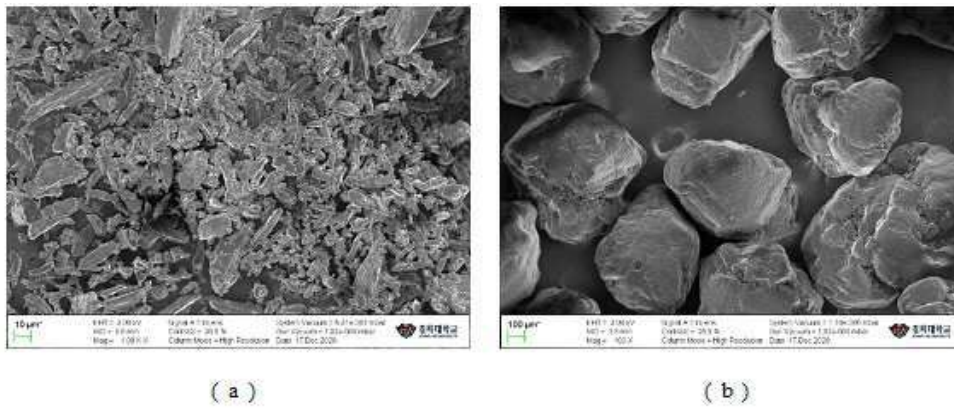


(a)

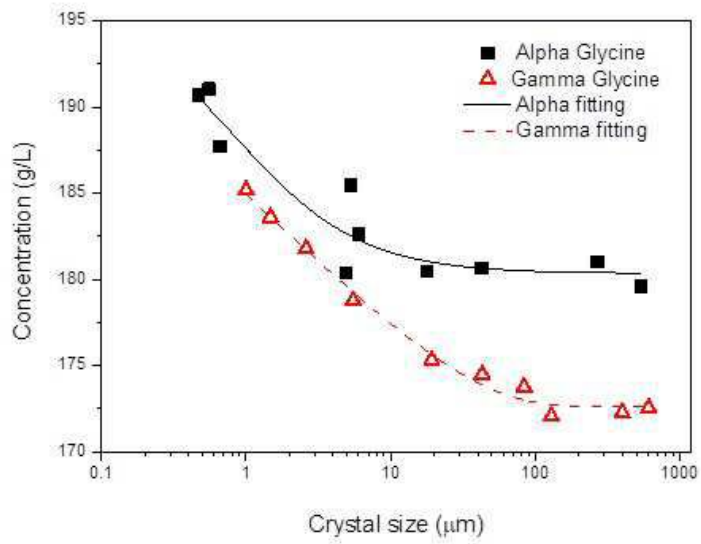


(b)

도면2



도면3



도면4

