



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년11월12일
(11) 등록번호 10-0926414
(24) 등록일자 2009년11월04일

(51) Int. Cl.

B01J 2/00 (2006.01) B01J 8/00 (2006.01)

B01J 19/00 (2006.01) B01D 9/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0053730

(22) 출원일자 2008년06월09일

심사청구일자 2008년06월09일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020060130521 A*

KR1020010070324 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

케이엔디티앤아이 주식회사

서울특별시 구로구 구로동 170-5 우림 이비지센터
8층 805호

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 서천동 1 경희대학교 국제
캠퍼스내

(72) 발명자

홍종팔

서울특별시 노원구 월계3동 삼호아파트 35동 706
호

강혜련

서울특별시 중랑구 중화3동 331-112 선경아트빌라
302호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

신진만

전체 청구항 수 : 총 5 항

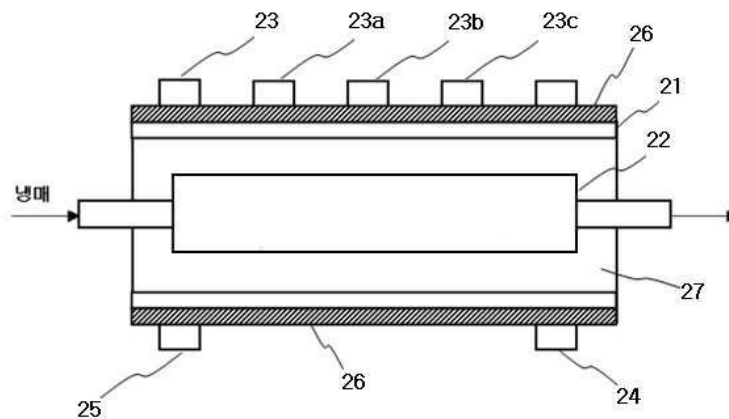
심사관 : 변종진

(54) 분할주입에 의한 거대 결정입자의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 반응기내에 반응원료를 주입하여 결정핵을 생성하는 단계; 생성된 결정핵이 존재하는 반응기내에 반응원료를 분할 주입하여 결정을 성장시키는 단계를 포함하는 분할주입에 의한 거대 결정입자의 제조방법을 제공한다.

대표도 - 도2a



(72) 발명자

김다영

서울특별시 은평구 갈현2동 505-1

이창훈

서울특별시 종로구 명륜동1가 36-56 양지빌라 101
동 402호

김우식

서울특별시 광진구 자양2동 한양아파트 2동 401호

강정기

서울특별시 노원구 상계2동 대동아파트 102동 120
3호

특허청구의 범위

청구항 1

반응기내에 반응원료를 주입하여 결정핵을 생성하는 단계; 생성된 결정핵이 존재하는 반응기내에 반응원료를 반응기에 형성된 일련의 복수개의 원료투입구에 분할 주입하여 결정을 성장시키는 단계를 포함하는 분할주입에 의한 거대결정입자의 제조방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 반응기의 구간별로 온도를 조절하는 것을 특징으로 하는 분할주입에 의한 거대 결정입자의 제조방법.

청구항 3

제 2항에 있어서, 반응기의 온도조절은 반응기에 설치된 온열자켓에 의해 수행되는 것을 특징으로 하는 분할주입에 의한 거대 결정입자의 제조방법.

청구항 4

삭제

청구항 5

제 1항에 있어서, 반응원료는 아미노산 또는 핵산인 것을 특징으로 하는 분할주입에 의한 거대 결정입자의 제조방법.

청구항 6

제 1항에 있어서, 결정화 반응은 내부 교반봉의 회전에 의해 제공되는 테일러와류가 공급되어지는 연속식 반응기에서 수행되어지는 것을 특징으로 하는 거대결정입자의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

<1> 본 발명은 결정입자의 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 결정성장 반응을 유도하여 입자의 크기를 성장시킬 수 있어 후 공정인 고액분리공정에서 결정입자의 분리를 용이하게 하는 거대 결정입자의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 결정화 반응은 어떠한 물질을 순수한 형태로 분리하기 위해 채택되어지거나, 입자의 크기나 형태가 조절된 결정을 얻기 위해 많이 사용되고 있다. 종래 사용되던 일반적인 비연속식 결정화 반응장치들은 결정화를 위해 반응물의 균일한 혼합이 보장되기 어려워 일정한 크기나 형태를 가지는 결정입자를 형성하는데 어려움이 있다.

<3> 이러한 문제를 해결하기 위해 본 발명자에 의해 도 2에 제시되어 있는 형태의 연속식 반응기가 제안되어졌다. 이러한 반응장치는 교반봉의 회전에 의해 반응액의 흐름에 테일러 와류를 일으키고, 결과적으로 전체적으로 균일한 혼합을 가능하게 하여 결정입자의 크기를 균일하게 성장시키는 것을 가능하게 한다.

<4> 대부분의 결정화 공정에서 결정형성과정은 먼저 결정핵 (nucleation)이 형성되는 제 1결정화 단계와 이 결정핵으로부터 결정이 성장하는 제 2결정화 단계로 통상 2단계에 의해 수행되어진다. 하지만 종래의 일반적인 결정화 반응공정에 의하면 반응초기에 형성된 결정들의 대부분은 반응시간의 경과에 따라 용해되어 결정의 크기가 현저하게 감소하는 문제가 있었으며, 이는 결국 생성되는 결정입자가 작아 후단의 분리공정에서 결정을 순수분리하는데 어려움을 야기시키는 요인이 된다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <5> 본 발명은 상기한 바와 같은 종래기술이 가지는 문제를 해결하기 위해 안출된 것으로, 그 목적은 결정성장 반응을 유도하여 입자의 크기를 성장시킬 수 있어, 후 공정인 고액분리공정에서 결정입자의 분리를 용이하게 하는 거대 결정입자의 제조방법을 제공함에 있다.

과제 해결수단

- <6> 상기한 바와 같은 기술적 과제는 본 발명에 따른 다음과 같은 구성에 의해 달성된다.
- <7> (1) 반응기내에 반응원료를 주입하여 결정핵을 생성하는 단계; 생성된 결정핵이 존재하는 반응기내에 반응원료를 분할 주입하여 결정을 성장시키는 단계를 포함하는 분할주입에 의한 거대 결정입자의 제조방법.
- <8> (2) 상기 (1)에 있어서, 반응기의 구간별로 온도를 조절하는 것을 특징으로 하는 분할주입에 의한 거대 결정입자의 제조방법.
- <9> (3) 상기 (2)에 있어서, 반응기의 온도조절은 반응기에 설치된 온열자켓에 의해 수행되는 것을 특징으로 하는 분할주입에 의한 거대 결정입자의 제조방법.
- <10> (4) 상기 (1)에 있어서, 반응물의 주입은 반응기에 형성된 일련의 복수개의 원료투입구에 분할하여 주입되어지는 것을 특징으로 하는 분할주입에 의한 거대 결정입자의 제조방법.
- <11> (5) 상기 (1)에 있어서, 반응원료는 아미노산 또는 핵산인 것을 특징으로 하는 분할주입에 의한 거대 결정입자의 제조방법.
- <12> (6) 상기 (1)에 있어서, 결정화 반응은 내부 교반봉의 회전에 의해 제공되는 테일러와류가 공급되어지는 연속식 반응기에서 수행되어지는 것을 특징으로 하는 거대결정입자의 제조방법.

효 과

- <13> 본 발명의 상기 구성에 의하면, 반응원료를 분할투입하는 것에 의해 결정성장 반응을 유도하여 입자의 크기가 감소됨이 없이 거대결정으로 성장시킬 수 있어 원하는 크기의 결정입자를 얻는 것 뿐만 아니라 이후 공정인 고액분리공정에서 결정입자의 분리를 용이하게 한다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <14> 이하, 본 발명의 내용을 도면에 도시되어 있는 실시예를 참조하여 보다 상세하게 설명하기로 한다.
- <15> 본 발명은 반응기내에 반응원료를 주입하여 결정핵을 생성하는 단계; 생성된 결정핵이 존재하는 반응기내에 반응원료를 분할 주입하여 결정을 성장시키는 단계를 포함하는 분할주입에 의한 거대 결정입자의 제조방법을 포함한다.
- <16> 위 본 발명에서의 반응원료는 결정화 재료인 반응물 또는 반응물의 결정형성을 위해 사용되는 반응매를 포함한다. 이하에서는 주로 반응물에 대하여 설명하고 반응매에 대하여는 간략하게 언급하기로 한다.
- <17> 본 발명에 따른 거대 결정입자의 제조방법은 먼저 일정량의 반응물을 결정핵의 생성에 사용하고, 이후 생성된 결정핵에 일정량의 반응물을 추가 투입하여 줌으로써 추가 투입된 반응물이 앞서 형성된 결정핵상에 결합하여 결정을 성장시키는 반응에 관여하도록 한다. 이후 결정을 더욱 성장시키기 위해서 수회에 걸쳐 일정량의 반응물을 추가 투입하는 것에 의해 지속적인 결정의 성장을 유도하는 것이 가능하다.
- <18> 따라서, 본 발명에 따른 거대 결정입자의 제조방법은 연속식 또는 비연속식 결정화 반응에 대하여 모두 실시가 가능하다.
- <19> 도 1에 도시된 바와 같은 비연속식 결정화 반응에 대하여는 종래의 배치식 결정화 반응기 (1)를 그대로 사용할 수 있다는 점에서 장치의 설치비용면에서 유리하다. 하지만 이러한 결정화 반응기는 매번 반응원료를 투입하고 교반기 (2)로 혼합하여 얻어진 결정을 함유한 용액 (3)을 회수하는 과정을 일일이 수동으로 수행해야 한다는 점에서 시간이나 절차면에서 번거로움이 있다.
- <20> 본 발명의 거대 결정입자의 제조방법은 반응물을 반응기에 분할하여 주입하는 방법을 적용하므로 연속식 반응기에도 적합하다.

- <21> 연속식 반응기는 다양한 반응기들이 고려될 수 있지만, 하나의 예를 들면, 본 발명자들에 의해 고안된 바 있는 도 2의 쿼트 테일러식 결정화 반응기를 사용할 수 있다.
- <22> 도 2a는 본 발명에 적용가능한 반응기의 구체적인 구성도로서, 반응조 (21), 교반봉 (22), 적어도 하나 이상의 결정화 반응물의 투입구 (23, 23a, 23b, 23c), 결정의 배출구 (24), 필요에 따라 결정화를 위한 시드 또는 기타 첨가제의 투입을 위한 투입구 (25), 반응조에 열을 공급하는 열공급부 (26)를 포함하고 있다. 부호 27은 반응조 내부 공간을 나타낸다. 이러한 반응장치는 특히 연속식 결정화 반응을 수행하기에 적합하다.
- <23> 반응조 (21)는 전체적으로 둥근 원통형상으로 구성되어질 수 있으며, 반응물의 투입구(23, 23a~23c)는 반응조의 최상단에 일련하게 일정간격으로 두고 복수개 배치되어질 수 있다. 이러한 반응물의 투입구는 일정한 시간차를 두고 반응물을 분할하여 주입하는 것을 허용한다. 즉, 처음에 일정량 반응물을 주입하여 결정핵을 생성하고, 이후에 다음 반응물 투입구에 투입된 반응물은 앞에서 이미 생성된 결정핵에 결합하여 결정을 성장시키는 과정이 수행된다. 결정은 다시 다음 반응물 투입구에서 투입된 반응물과 반응하여 더욱 크게 성장이 이루어진다. 이와 같은 과정을 거쳐 거대 결정입자를 성장시키는 것이 가능해진다.
- <24> 만일, 도 2a에 제시된 바와 같이 하나의 반응물 투입구 (23)로만 반응물을 투입하여 결정화 반응을 진행시킨다면 투입된 반응물의 상당수가 결정핵의 생성에 사용되어 결정이 크게 성장하는 것에 제한요소로 작용하게 된다. 이는 결국 최종적으로 얻어지는 결정입자의 크기를 작게 하여 반응액으로부터 결정의 분리를 어렵게 하는 요인으로 작용한다.
- <25> 또한, 상기 여분의 반응물의 투입구 (23a~23c)는 반응물의 분할주입을 위한 투입구로서의 용도 이외에도 결정화를 위한 시드 또는 다양한 첨가제를 투여하기 위한 목적으로도 제공될 수 있다.
- <26> 이에 더하여 상기 여분의 반응물의 투입구 (23a~23c)들은 반응조건 (예를 들어, 압력, 유속, pH, 온도 등)을 조절하기 위해 이를 계측하기 위한 장치를 투입하기 위한 목적으로도 제공되어질 수 있다.
- <27> 교반봉 (22)은 형태상 특별한 제한을 두지는 않지만 반응물을 균일하게 혼합하고 결과적으로 반응물의 온도를 균일하게 조성하기 위해 둥근 원통형상으로 구성할 수 있다. 교반봉 (22)은 그 내부에 공간을 두거나 두지 않을 수 있다. 일반적으로 내부에 공간을 두는 경우는 주로 열전달매체를 함유하여 반응물의 온도를 제어하기 위한 용도로 사용되어질 수 있다.
- <28> 교반봉 (22)은 반응조 (21)의 중심축에 위치하여 회전할 수 있게 구성하는 것이 좋다. 이를 위해 교반봉 (22)의 일측 단부에 회전모터가 연결되어질 수 있다. 또한 교반봉 자신이 회전하는 것이 아닌 반응조를 회전하는 것에 의해서도 실질적으로 동일한 효과를 기대할 수 있다.
- <29> 교반봉 (22)의 회전속도가 임계치 이상을 나타내면 합체 주위의 유체들이 회전축으로부터 연직방향으로 원심력을 받아 이동하고 이에 의해 테일러 와류가 형성된다. 이에 의해 유동은 매우 규칙적이고 온도분포가 매우 균일한 상태를 얻을 수 있으며, 또한 균일한 결정의 입자크기를 얻는 것이 가능해진다.
- <30> 교반봉 (22)의 회전운동에 따라 용액에서 테일러 와류가 형성되는 과정은 도 2b에 의해 설명된다. 이에 의하면 반응조 (21) 내에서의 유체의 흐름은 교반봉 (22)의 축을 따라 주기적으로 배열되는 와류 셀들로서 특성화되어질 수 있다. 예를 들어, 교반봉 (22)과 반응조 (21) 사이 공간에 유체가 흐를 때 교반봉 (22)이 회전함에 따라 원심력에 의해 교반봉 부근의 유체들이 고정된 반응조의 방향으로 나가려는 경향을 가지게 된다. 이로 인해 유체층이 불안정하게 되어 테일러 와류가 형성된다. 와류 영역은 교반봉 (22)의 회전속도가 임계치 이상일 때 나타난다. 각 흐름요소는 서로 반대방향으로 회전하는 고리모양의 와류쌍으로 이루어져 있다.
- <31> 이와 같이 본 발명의 반응장치에서는 테일러 와류를 이용함으로써 유동이 매우 규칙적이고 균일한 혼합을 얻을 수 있으며, 온도분포가 모든 영역에서 균일하여 균일한 입자크기의 결정을 얻는 것이 가능하다.
- <32> 반응물을 분할주입에 의해 투입하게 되면 앞에서 설명한 바와 같이 반응액의 진행방향으로 입자의 크기를 더욱 크게 성장시킬 수 있어 최종적으로 거대 결정입자를 성장시키는데 매우 효과적이다.
- <33> 교반봉 (22)과 반응조 (21) 사이 공간인 반응공간 (27)에서는 반응물에 의한 결정화 반응이 진행되어진다. 결정화 반응에 사용될 수 있는 원료는 기존에 알려져 있는 다양한 결정화 반응에 사용되는 모든 원료들이 사용될 수 있다. 이러한 반응물은 반응조 (22)의 상단에 구비된 반응물 투입구 (23, 23a~23c)를 통해 일정량 분할하여 연속적으로 또는 일정 시간 간격을 두어 투입되어질 수 있다. 이해의 편의상 도 2a에서는 반응물 투입구를 최대 5개 까지 허용하는 것으로 도시되어 있지만 이는 어디까지나 예시적인 것일 뿐 이들 투입구의 간격 및 개수는 당

업자가 적의 선택할 수 있는 것에 지나지 않는다.

- <34> 본 발명에 사용될 수 있는 구체적인 결정화 원료 즉, 반응물의 종류를 예를 들면, 각종 아미노산 (트립토판, 라이신, 알라닌, 메티오닌, 페닐알라닌, 류신, 이소류신, 글라이신, 발린, 아르기닌, 아르기네이트, 글루타민, 글루타메이트, 세린, 트레오닌 등의 아미노산 또는 이들의 유도체), 핵산 (구아노신모노포스페이트, 사이토신모노포스페이트, 아데노신모노포스페이트, 타이민모노포스페이트 등의 핵산 또는 이들의 유도체), 단백질 (올리고펩타이드, 폴리펩타이드를 포함), 벤조산, p-크실렌, 클로로벤젠 등과 같은 유기화합물 뿐 아니라, 황산구리, 염화나트륨, 아세트산나트륨, 크롬산 칼륨, 황산나트륨, 아세트산 칼슘, 크롬산나트륨, 아세트산 바륨 등의 무기금속염 등도 여기에 포함될 수 있다. 결과적으로 특정한 조건하에 과포화 상태에서 결정으로 석출될 수 있는 어떠한 물질도 본 발명에서는 반응물로 할 수 있다.
- <35> 결정화 반응물 투입구 (23, 23a~23c)를 통해 유입된 반응물은 용액 또는 용융액의 형태로 반응조 내부공간 (27)을 유동하며, 이들은 결정화 반응을 위한 소정의 체류시간 동안 반응조 내부에 체류할 수 있다.
- <36> 본 발명의 반응장치가 적용될 수 있는 결정화 반응의 종류에는 특히 한정되는 것은 아니다. 따라서, 반응성 결정화, 염식 결정화, 용식 결정화, 냉각 결정화, 증발 결정화 등의 모든 결정화 반응에 적용되어질 수 있다.
- <37> 또 반응이 냉각 결정화를 포함하는 경우 결정화 반응은 교반봉 (22) 내부에 포함되는 또는 내부를 흐르는 냉매에 의해 제어될 수 있다. 이 경우 냉매가 용액상태의 결정화 원료로부터 열을 흡수하여 원료는 과포화 상태가 되도록 한다. 이러한 상태에서 결정의 형성은 최초 교반봉 (22)의 표면에서 시작되어 점차 회전축의 연직방향으로 확산되어진다.
- <38> 열교환에 의한 반응조 (21) 내부의 온도제어는 열역학적 평형관계로부터 적절한 수준으로 제어될 수 있다. 즉, 반응조 (21) 내부에 포함되는 용액의 열용량과 교반봉 (22), 내부에 유동하는 매체의 열용량 등의 기본적인 물리량을 알고 있다면 원하는 수준의 온도로 반응조 (21) 내부의 온도를 제어하는 것이 가능하다. 이 경우 온도의 제어는 반응조 (21)에 설치된 열공급부 (26)에 의해 공급되는 열량의 제어를 통해 조절될 수 있다. 바람직하게는 상기 열공급부 (26)는 온열 자켓형태로 구현될 수 있다.
- <39> 도 3은 본 발명에 따른 결정화 반응장치에 대하여 온열 자켓 (26)을 반응조 외부에 설치한 예가 도시되어 있다.
- <40> 상기 열공급부 (26)는 반응조 전체에 대하여 일부분 또는 전체에 걸쳐 설치되어질 수도 있으며, 반응물 투입구에 따라 구획되는 영역별로 구분 설치하여 상기 각 구분된 영역별로 온도제어를 수행하는 것도 가능하다.
- <41> 본 발명에서는 상기 열전달 매체로서 냉매 뿐만 아니라, 경우에 따라서는 온수 등의 고온 매체가 이용될 수도 있다. 이는 반응조에서 수행되는 반응의 특징에 의존하며, 당업자라면 적절한 열전달 매체를 선택할 수 있을 것이다. 냉매가 사용되는 경우에는 특별한 종류로 한정될 것이 요구되는 것은 아니며, 예를 들어 물, 에틸렌 글리콜 등이 사용될 수 있다. 구체적인 용매의 선택은 반응에 따라 상이하하며, 가령 0℃ 이하로 냉각을 요할 경우에는 물은 고상이 되므로 사용하기 곤란하며, 이 경우 에틸렌 글리콜이 적당하다.
- <42> 도 4는 본 발명에 따른 결정화 반응장치를 포함하는 결정의 분리공정시스템을 포함한다.
- <43> 결정화되어질 반응물 (43)은 교반기 (41)에 의해 균일한 용액 상태로 액체펌프 (44)를 통해 본 발명의 반응장치 (45) 내로 유입된다. 이때 반응물 (43)은 반응장치 상단에 구비된 복수개의 반응물 투입구로 분할되어 투입되어진다. 분할투입되는 반응물의 양은 결정화 반응의 종류, 사용되는 반응물 및 반응조건에 따라 상이하다. 따라서, 반응기내에서 반응액의 이동시간과 반응의 단계 등을 관찰한 후 펌프 (44)의 동작 및 유량조절밸브 (51)의 개폐 제어과정을 통해 적시에 적량의 반응물이 투입될 수 있도록 제어하는 것이 좋다.
- <44> 상기 본 발명에서는 반응물을 분할투입하는 것으로 설명하고 있지만, 반응매를 분할투입하여도 동일한 결과를 얻을 수 있다. 즉, 반응물은 1회 투여하는 경우라도 반응매를 분할하여 투입하면 최초의 일정량의 반응매를 투입하는 것에 의해 주로 결정핵의 생성과정이 진행되어지고, 다음에 투입되는 일정량의 반응매를 통해 먼저 생성된 결정의 성장반응이 유도되어지게 하는 것도 가능하다. 반응매의 구체적인 예로는 각종 유기용매 들이 있으며, 보다 구체적으로는 메탄올을 들 수 있다.
- <45> 필요에 따라 결정화를 위한 시드가 될 수 있는 물질 (42)이 교반기 (41)에 의해 균일한 상태에서 액체펌프 (44)를 통해 마찬가지로 결정화 반응장치 (45) 내에 유입될 수 있다.
- <46> 결정화 반응장치 (45) 내에서 앞서 설명된 바와 같은 회전모터 (50)의 작동에 의한 교반봉의 회전에 의해 반응물에 테일러 와류를 제공하여 균일한 혼합을 가능하게 한다. 더불어 분할주입에 의해 결정의 크기는 반응이 진

행됨에 따라 더욱 성장하여 배출구로 배출되어진다.

<47> 배출된 용액은 고액분리기 (46)를 통해 불순물을 함유하는 액체부와 순수한 결정상태로 존재하는 결정으로 분리된다.

<48> 이와 같이 분리된 결정들은 배출구를 통해 배출되어지고, 고액분리기 (46)로 이송되어 고순도로 정제된 결정화 원료를 얻게 된다.

<49> 상기 반응기에서 생성된 결정화 물질의 수소이온농도는 pH 미터 (47)를 이용해 측정할 수 있다. 고액분리기 (46)에 의해 분리된 고체 또는 액체의 결정화된 물질을 전도성 카본 테이프를 이용하여 재물대에 부착하고, 이는 형상과 개별 입자의 크기를 분석할 수 있는 전자현미경 (48)에 의해 분석되어질 수 있다.

<50> 또, 고액분리기 (46)에 의해 분리된 고체 또는 액체의 결정화된 물질은 초음파를 이용하는 입도분석기 (49)에 제공되어질 수 있으며, 결정은 물리적인 약한 인력으로 합체된 상태이므로 매분마다 입도분석하여 특정시간이 경과할 때 입도에 더 이상의 변화가 없거나, 강한 힘으로 결합된 응집체는 초음파에 의해 분리되지 않으므로 이에 의해 응집 결정의 크기를 측정할 수 있다.

<51> 이하 본 발명의 내용을 구체적인 실시예를 들어 상세하게 설명하고자 하나, 본 발명의 권리범위가 이들 실시예에 의해 한정되어지는 것으로 해석되어져서는 안된다.

<52> <실시예 1> 반응물의 분할 주입에 의한 거대결정 입자의 제조

<53> 농도 200 g/L인 GMP(Guanosine 5' -Monophosphate) 용액 0.9ℓ 와 반응매인 메탄올 0.9ℓ 를 한꺼번에 연속식 반응기에 주입한 경우 도 5에 의하면 반응시간(θ)이 증가할수록 20 θ 이후부터 입자크기가 감소하는 경향을 확인할 수 있다.

<54> 이에 반해, 동일한 GMP 용액에 대하여 반응 초기부터 반응 완료시점까지 일정하게 3개 투입구를 통해 분할 (제1투입구에 6할, 제2투입구에 3할, 제3 투입구에 1할의 비로 주입)하여 연속식 반응기에 주입한 경우 도 5에 제시된 바와 같이 15 θ 이후 입자크기의 감소율이 분할주입하지 않은 경우에 비해 현저히 낮아지는 것을 확인할 수 있었다 (하기 표 1 참조).

<55> <표 1> 반응시간(θ)에 따른 결정입자의 직경(μm)

<56>

분할주입비율	반응시간(θ) * 따른 입자크기(μm)								
	7	11	15	19	23	27	31	35	39
10:0:0	184.67	121.67	186.38	172.49	111.66	86.87	73.41		
6:3:1	107.26	172.09	134.18	125.35	128.31	150.97	143.08	153.10	131.09

<57> * $\theta = 5\tau + 5 \text{ min}$ (τ : 반응기 내 결정의 체류시간, min)

<58> <실시예 2> 반응매 분할 주입에 의한 거대결정 입자의 제조

<59> 농도 200 g/L인 GMP(Guanosine 5' -Monophosphate) 용액 0.9ℓ 와 반응매인 메탄올 0.9ℓ 을 한꺼번에 연속식 반응기에 주입한 경우 도 6에 의하면 반응시간(θ)이 증가할수록 결정입자의 크기가 감소하는 경향을 관찰할 수 있다.

<60> 이에 반해 반응매인 메탄올을 반응 초기부터 반응 완료시점까지 일정하게 3개 투입구를 통해 분할 (제1투입구에 7할, 제2투입구에 1할, 제3 투입구에 2할의 비로 주입)하여 주입한 경우 도 6에 제시된 바와 같이 20 θ 가 지난 후부터 입자크기의 감소율이 분할주입하지 않은 경우에 비해 현저하게 낮아지는 것을 확인할 수 있었다. (하기 표 2 참조)

<61> <표 2> 반응시간(θ)에 따른 결정입자의 직경(μm)

<62>

분할주입비율	반응시간(θ)에 따른 입자직경(μm)								
	7	11	15	19	23	27	31	35	39
10:0:0	184.67	121.67	186.38	172.49	111.66	86.87	73.41		
7:1:2	198.52	157.93	144.66	135.61	127.23	131.72	113.28	134.91	105.37

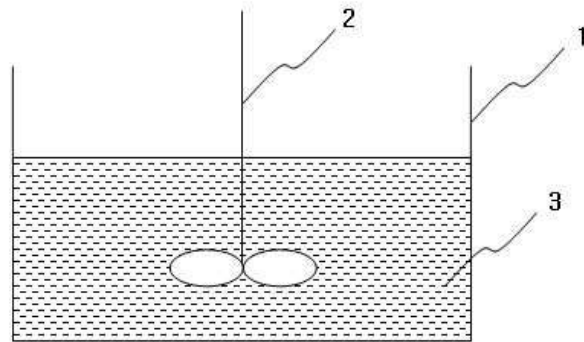
- <63> 도 7에 제시된 바와 같이 본 발명에서와 같이 동일한 조건하에 반응매를 분할 주입한 경우 또는 반응물을 분할 주입한 경우와 전혀 분할주입하지 않은 경우를 비교할 때 본 발명에 따른 공정이 반응시간 30 θ 이상에서도 입자 크기가 작아지는 것을 현저하게 억제하는 것을 확인할 수 있다. 따라서 본 발명에 의하면 용이하게 원하는 거대 결정입자를 제조하는 것이 가능함을 알 수 있다.
- <64> 상기와 같이, 본 발명의 바람직한 실시 예를 참조하여 설명하였지만 해당 기술 분야의 숙련된 당업자라면 하기의 특허청구범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

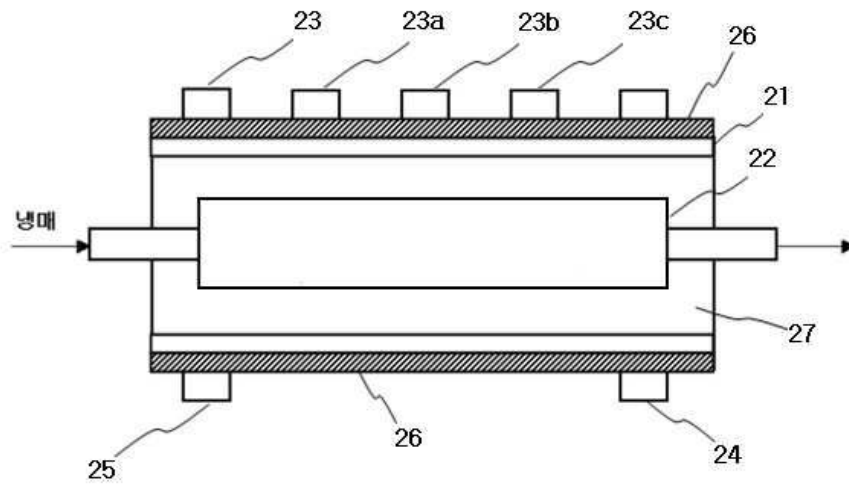
- <65> 도 1은 본 발명에 적용가능한 비연속식 결정화 반응기의 개략적인 구성도이다.
- <66> 도 2는 본 발명에 적용가능한 연속식 결정화 반응장치의 개략적인 구성도이다.
- <67> 도 3은 본 발명에 적용가능한 연속식 결정화 반응장치 내에서의 테일러 와류를 보여주는 설명도이다.
- <68> 도 4는 본 발명에 따른 결정화 반응장치를 포함하는 결정분리공정 시스템의 구성도이다.
- <69> 도 5는 본 발명에 따른 반응물 분할주입 방법에 의해 얻어진 반응시간별 결정입자의 크기를 나타낸다.
- <70> 도 6은 본 발명에 따른 반응매 분할주입 방법에 의해 얻어진 반응시간별 결정입자의 크기를 나타낸다.
- <71> 도 7은 반응물 분할주입, 반응매 분할주입 및 대조구에 의해 얻어진 반응시간별 결정입자의 크기를 나타낸다.
- <72> <도면의 주요부분에 대한 부호설명>
- <73> 21: 반응조
- <74> 22: 교반봉
- <75> 23, 23a ~ 23c: 반응물 투입구
- <76> 24: 생성물 배출구
- <77> 25: 첨가제 투입구
- <78> 26: 온열 자켓
- <79> 27: 반응공간
- <80> 41: 교반기
- <81> 42: 시드함유 용액
- <82> 43: 반응물함유 용액
- <83> 44: 펌프
- <84> 45: 결정화 반응장치
- <85> 46: 고액분리기
- <86> 47: pH 미터
- <87> 48: 전자현미경
- <88> 49: 입도분석기
- <89> 50: 회전모터
- <90> 51: 유량조절밸브

도면

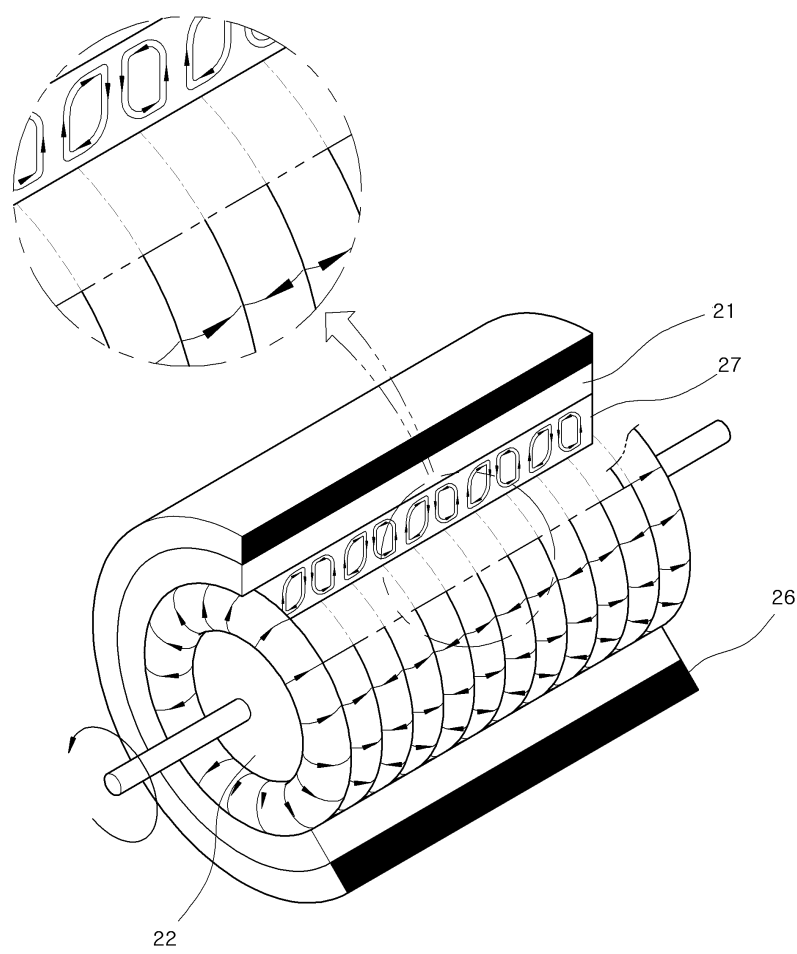
도면1



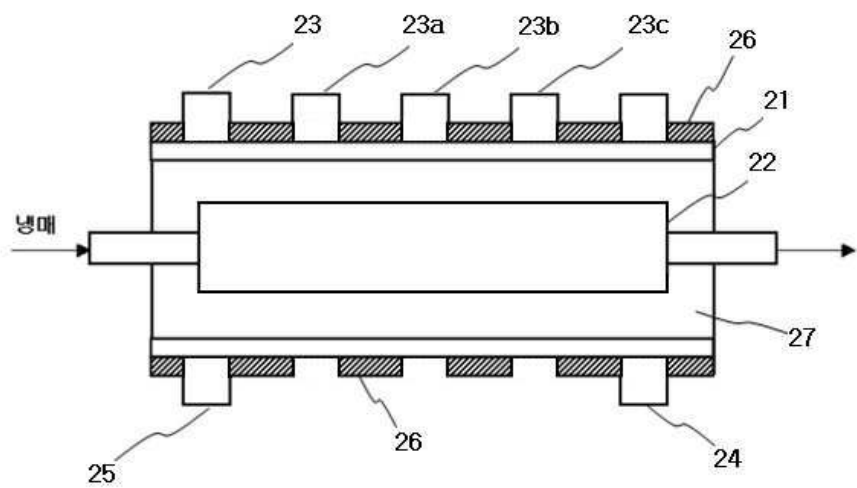
도면2a



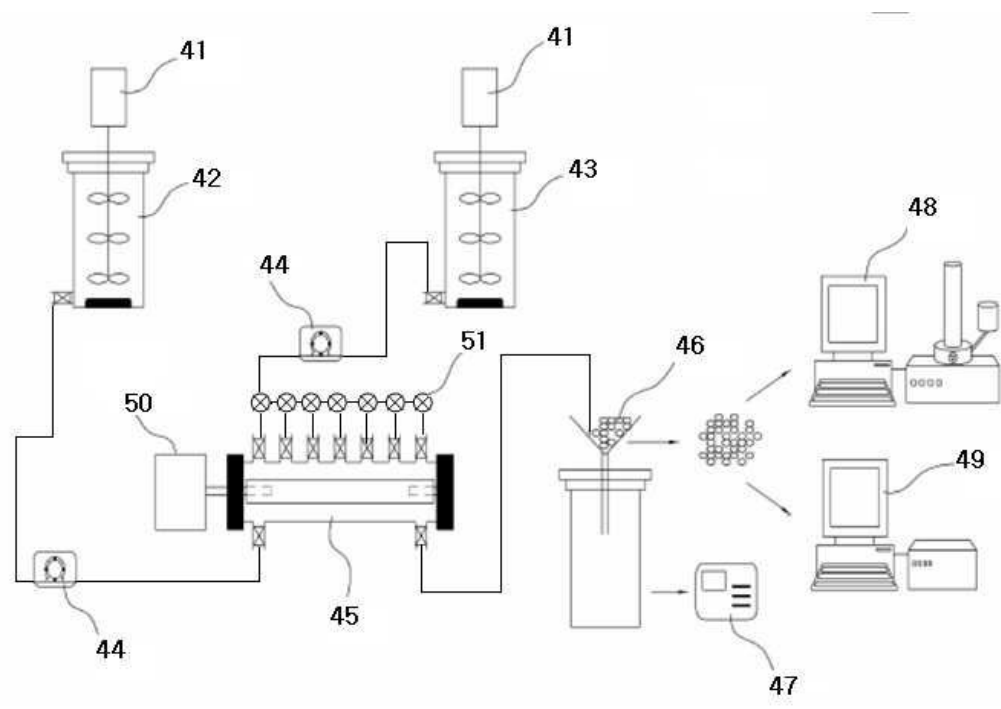
도면2b



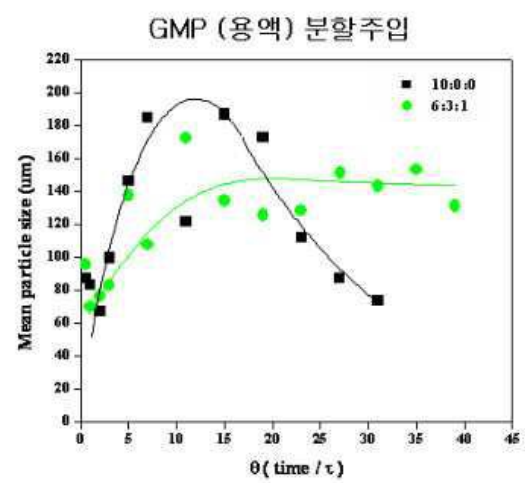
도면3



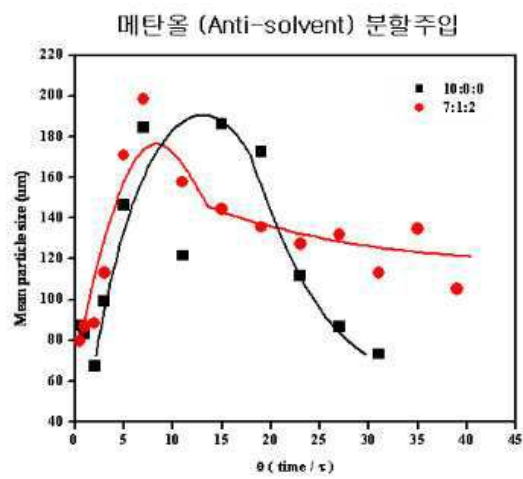
도면4



도면5



도면6



도면7

