



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0084433
(43) 공개일자 2013년07월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 231/22 (2006.01) C07C 235/52 (2006.01)
C07B 63/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0005219
(22) 출원일자 2012년01월17일
심사청구일자 2012년01월17일

(71) 출원인
서강대학교산학협력단
서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)
(72) 발명자
구기갑
서울특별시 영등포구 여의도동 미성아파트 C동909호
김준우
경기도 안양시 동안구 평촌동 삼성 레미안 101동 1004호
심홍민
서울 마포구 노고산동 12-37번지 B2호
(74) 대리인
한라특허법인

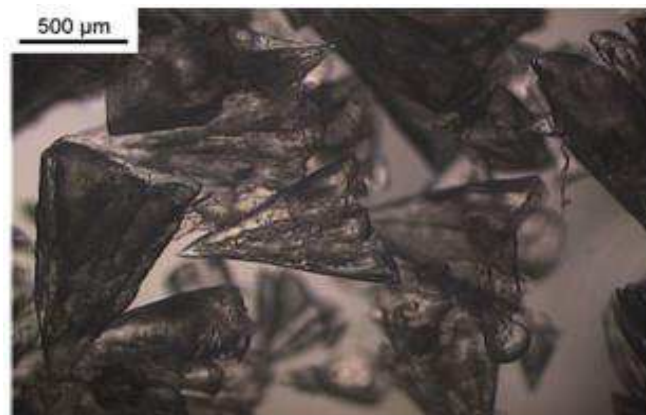
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 물/올레산 에멀전을 이용한 γ -글리신의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 계면활성제나 산도 조절제는 사용하지 않으면서 포화 글리신 수용액과 올레산을 첨가하여 물/올레산 에멀전을 형성함으로써 올레산 분자막(molecular layer)이 글리신의 특정 결정면과 상호작용을 통해 γ -글리신을 제조하는 방법에 관한 것으로서, 이러한 γ -글리신은 탄화수소, 계면활성제 또는 산도 조절제를 사용하지 않아 인체에 유해하지 않으며 다형체가 존재하는 결정성 물질과 관련된 제약, 농약, 비료, 염료 및 식품산업 등의 결정성 제품을 제조하는데 유용한 효과가 있는 물/올레산 에멀전을 이용한 γ -글리신 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도4



특허청구의 범위

청구항 1

글리신 수용액에 올레산을 첨가하여 물/올레산 에멀전을 형성하고 결정화하는 것을 특징으로 하는 γ -글리신의 제조방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 물/올레산 에멀전은 탄화수소, 계면활성제 또는 산도 조절제의 첨가 물질을 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 γ -글리신의 제조방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 물/올레산 에멀전은 w/o 형 또는 o/w형 에멀전인 것을 특징으로 하는 γ -글리신의 제조방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 올레산은 전체 함량의 30 ~ 100 wt% 인 것을 특징으로 하는 γ -글리신의 제조방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

포화 글리신 수용액을 안정화하는 단계;

상기 포화 글리신 수용액에 올레산을 혼합하여 물/올레산 에멀전을 형성하는 단계;

상기 단계에서 제조된 혼합물을 1 ~ 50 °C/h의 냉각속도로 냉각 결정화시키는 단계 ;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 γ -글리신의 제조방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 포화 글리신 수용액은 포화 α -글리신 또는 포화 γ -글리신 수용액 중 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 γ -글리신의 제조방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 포화 α -글리신 수용액은 물의 함량이 1 ~ 70 wt% 인 것을 특징으로 하는 γ -글리신의 제조방법.

청구항 8

제 6 항에 있어서, 상기 포화 α -글리신 수용액은 냉각 속도가 0.1 ~ 20 °C/h 인 것을 특징으로 하는 γ -글리신의 제조방법.

청구항 9

제 6 항에 있어서, 상기 포화 γ -글리신 수용액은 물의 함량이 1 ~ 90 wt% 인 것을 특징으로 하는 γ -글리신의 제조방법.

청구항 10

제 6 항에 있어서, 상기 포화 γ -글리신 수용액은 냉각 속도가 0.1 ~ 50 °C/h 인 것을 특징으로 하는 γ -글리신의 제조방법.

청구항 11

탄화수소, 계면활성제 또는 산도조절제의 잔류물이 함유되지 않고 올레산을 이용하여 결정화된 γ -글리신.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 계면활성제나 산도 조절제는 사용하지 않으면서 포화 글리신 수용액과 올레산을 첨가하여 물/올레산 에멀전을 형성함으로써 올레산 분자막(molecular layer)이 글리신의 특정 결정면과 상호작용을 통해 γ -글리신을 제조하는 방법에 관한 것으로서, 이러한 γ -글리신은 탄화수소, 계면활성제 또는 산도 조절제를 사용하지 않아 인체에 유해하지 않으며 다형체가 존재하는 결정성 물질과 관련된 제약, 농약, 비료, 염료 및 식품산업 등의 결정성 제품을 제조하는데 유용한 효과가 있는 물/올레산 에멀전을 이용한 γ -글리신 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 다형체(polymorph)는 제약, 농약, 비료, 염료 및 식품 등의 결정성 물질과 관련된 대부분의 산업과 연관성이 있다. 245개의 화학 제품을 대상으로 조사한 결과 82%의 화학 제품이 다수의 결정형으로 이루어져 있으며 그 중 48%는 다형체로 구성되어 있는 것을 알 수 있다. 결정형은 용해도, 용해 속도, 밀도, 열용량, 녹는점, 열전도도, 민감도, 광학적 활성 및 입자 형상과 같은 물리적 특성 변화에 영향을 끼치므로 결정형 제어에 대한 결정성 제품 개발의 중요성이 부각되고 있다.

[0003] 글리신(glycine, $C_2H_5NO_2$)은 20 여개의 아미노산(amino acid) 중 하나로 단백질에서 흔히 발견할 수 있다. 글리신은 α -, β -, γ -형의 3 가지 다형체가 알려져 있으며, 대기 조건(ambient condition)에서 γ -글리신이 열역학적으로 가장 안정한 것으로 알려져 있다. 하지만 중성 수용액 상태에서 냉각 결정화할 때 일반적으로 γ -글리신 보다 준안정적인 α -글리신이 얻어진다. 불과 몇 년 전까지는 글리신이 수용액 상에 녹았을 때 2개의 쌍극성 글리신 이온이 고리 형태로 서로 마주보며 결합된 쌍극성 고리형 이량체(zwitterionic cyclic dimers, $(+H_3NCH_2COO^-)$)로 형성되는 것을 선호하고, 이러한 쌍극성 고리형 이량체가 α -글리신 결정을 구성하는 기본 단위로써 수용액 상에서 α -글리신이 형성된다고 생각하였다.

[0004] 그러나 2008년 Yu 등의 연구 결과에 따르면, 과포화된 글리신 수용액의 어는점 내림과 확산(diffusion) 측정 결과를 토대로 과포화된 용액 내에서 글리신이 다수가 단량체(monomer), 즉 하나의 분자로 존재한다는 결론을 내렸다. 이와 같은 결론은 이전의 설명과 부합되지 않으며, 중성 수용액 상에서의 α -글리신 결정화에 대한 정확한 기작(mechanism)은 여전히 미제로 남아있는 실정이다.

[0005] 또한 상업적 이용을 위해 어떤 다형체의 글리신이 더 좋은 성능을 가지는가에 대해 확인하는 것은 중요한 문제이다. 최근 Markel 등의 보고에 따르면, 동물 실험 결과, 유전적 강직증(catalepsy)으로 인한 행동 이상을 가진 쥐 치료에서 γ -글리신이 α -글리신에 비해 더 높은 생화학적 활성을 가지는 것으로 나타났다. 따라서 이에 대해 비록 구체적인 약학적 기작에 대한 결론은 내리지 못했지만, 원료 α -글리신 또는 γ -글리신을 녹였을 때 수용액 내에서 각각 다른 용액 구조를 가지는 것과 관련될 것으로 예상함으로써 글리신 다형체의 선택적 결정화에 대한 중요성이 점점 부각되고 있는 실정이다.

[0006] 현재까지 알려진 기존의 γ -글리신의 생산 방법은 다음과 같다. pH가 3.8 이하 또는 8.9 이상인 수용액에서 글리신은 각각 양이온 또는 음이온 글리신을 형성하는데 상기 양이온 또는 음이온 글리신의 경우 α -글리신의 성장을 방해하는 대신, γ -글리신을 생산할 수 있게 한다. Lahav 등은 racemic phenylalanine 및 methionine 과 같은 맞춤형(tailor-made) 불순물이 중성 수용액 상에서 γ -글리신을 형성하는데 쓰일 수 있다고 보고하였다. Myerson 등은 강한 극성 레이저 광 또는 직류 전기장을 조사하여 γ -글리신을 생산할 수 있음을 보고하였다. 일부 조건에서는 매우 느린 증발 속도가 준안정한 α -글리신 보다 열역학적으로 안정한 γ -글리신을 제조할 수 있는 환경을 제공한다.

[0007] 에멀전을 이용하는 다른 방법은 물과 기름 계면을 이용하는 것으로, 물 (용매) / isooctane (기름) / AOT (sodium bis-2-ethyl sulfosuccinae, 계면활성제) 시스템에서 γ -글리신이 생성되는 것이 그 예이다. Davey 등은 극성을 띤 γ -글리신 클러스터(결정이 핵으로 성장하기 전 단계. 글리신 분자 뭉치)가 다른 글리신 다형체보다 AOT 계면활성제의 대전(帶電)된 head group에 의해 붙잡혀, 물/isooctane/AOT 시스템에서 γ -글리신이 선

택적으로 생성됨을 밝혔다.

[0008] 종래 이러한 에멀전을 이용한 결정화 방법은 한국등록특허 제10-758019호에 w/o 마이크로에멀전을 이용하여 유화시 분산제의 종류와 분산제의 투입량을 변화시키면서 미세한 입자 크기를 용이하게 조절하는 미세입자 구형실리카 제조방법에 관해 제안되어 있으나, 실리카는 무기물로서 유기물인 글리신과 재료의 특성상 에멀전의 결정화 방법에 차이가 있다.

[0009] 또한 한국등록특허 제10-956276호에는 사이클로헥산에 비이온성 계면활성제를 녹여서 오일상 용액을 제조하는 단계; 오일상 용액에 실크 피브로인을 함유하는 수용액을 첨가하여 마이크로 에멀전을 제조하는 단계; 비이온성 계면활성제를 제거하고 실크 피브로인을 함유하는 수용액을 첨가하여 마이크로 에멀전을 제조하는 단계; 비이온성 계면활성제를 제거하고 실크 피브로인을 결정화하여 실크 피브로인 나노입자를 제조하는 단계; 실크 피브로인 나노입자를 사이클로헥산으로 세척하는 단계 및 실크피브로인 나노입자를 재분산시키는 단계로 이루어진 실크 피브로인 나노 입자의 제조방법이 제안되어 있으나, 비이온성 계면활성제에 의해 상분리 현상이 나타나는 마이크로에멀전을 이용한 결정형 입자를 제조하는 과정에서 계면활성제를 다시 제거하는 과정이 필요하므로 공정이 복잡한 단점이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 계면활성제나 산도 조절제는 사용하지 않으면서 글리신 수용액에 올레산을 첨가하여 물/올레산 에멀전을 형성하고 결정화하는 것을 특징으로 하는 γ -글리신의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0011] 또한 본 발명의 목적은 올레산 분자막(molecular layer)이 글리신의 특정결정면과 상호작용을 일으키는 것을 이용하여 γ -글리신을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명은 글리신 수용액에 올레산을 첨가하여 물/올레산 에멀전을 형성하고 결정화하는 것을 특징으로 하는 γ -글리신의 제조방법을 제공한다.

[0013] 또한 본 발명은 γ -글리신을 제조하는 방법으로써,

[0014] 포화 글리신 수용액을 안정화하는 단계;

[0015] 상기 포화 글리신 수용액에 올레산을 혼합하여 물/올레산 에멀전을 형성하는 단계;

[0016] 상기 단계에서 제조된 혼합물을 1 ~ 50 °C/h의 냉각속도로 냉각 결정화시키는 단계 ;

[0017] 를 포함하는 것을 특징으로 하는 γ -글리신의 제조방법을 제공한다.

[0018] 또한 본 발명은 탄화수소, 계면활성제 또는 산도조절제의 잔류물이 함유되지 않고 올레산을 이용하여 결정화된 γ -글리신을 제공한다.

발명의 효과

[0019] 이러한 본 발명의 γ -글리신은 포화 글리신 수용액에 계면활성제가 없는 올레산을 첨가하여 물/올레산 에멀전을 형성한 후 결정형 입자를 제조함으로써 탄화수소, 계면활성제 또는 산도 조절제와 같은 유해 잔류성분이 존재하지 않아서 인체에 유해하지 않은 γ -글리신을 제조할 수 있다.

[0020] 또한 본 발명은 제약, 농약, 비료, 염료 및 식품산업 등의 다형체가 존재하는 결정성 제품을 제조하는데 유용한 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [0021] 도 1은 본 발명에 따른 실시예 1에서 제조된 α -와 γ -글리신의 용해도 측정값 및 계산값을 나타낸 그래프이다.
- 도 2는 본 발명에 따른 실시예 1에서 제조된 α -와 γ -글리신의 분말 X 선 회절 패턴을 나타낸 것이다.
- 도 3은 본 발명에 따른 실시예 2, 4, 6, 8, 10, 12에서 제조된 α -와 γ -글리신 결정의 광학 현미경 이미지이다.
- 도 4는 본 발명에 따른 실시예 6에서 결정화 공정 도중 53 °C에서 샘플 추출한 γ -글리신 결정의 광학 현미경 이미지이다.
- 도 5는 본 발명에 따른 실시예 16에서 제조된 α -와 γ -글리신 결정의 광학 현미경 이미지이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 이하, 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

[0023] 위와 같은 문제해결을 위해 물/올레산 에멀전을 이용한 결정화 방법은 물/올레산 계면에서 올레산의 친수성 카르복실 head group은 물과 접촉하고 소수성 탄소 체인은 물과 반대 방향으로 정렬되며, 이러한 올레산 분자막 (molecular layer)이 글리신 생성에 영향을 준 것으로 예상됨으로써 글리신 다형체를 얻기 위한 물/올레산 계면과 α - 및 γ -글리신 결정면과의 친화성, 원료 물질의 다형체 조성, 불포화용액의 숙성, 물/올레산 혼합물 조성 및 냉각속도의 영향 등에 대한 연구로 본 발명을 완성하였다.

[0024] 따라서 본 발명은 글리신 수용액과 올레산을 첨가하여 물/올레산 에멀전을 형성하고 결정화하는 것을 특징으로 하는 γ -글리신의 제조방법을 특징으로 한다.

[0025] 본 발명에 따른 상기 물/올레산 에멀전은 탄화수소, 계면활성제 또는 산도 조절제를 사용하지 않는 것이 바람직하며, 상기 물/올레산 에멀전은 w/o형 또는 o/w형 에멀전인 것을 모두 사용할 수 있다. 이때 상기 올레산은 올리브유 또는 콩기름의 주성분으로 이는 이소옥탄과 같은 탄화수소나 계면활성제와는 다르게 유해하지 않다. 또한 상기 올레산은 전체 함량의 30 ~ 100 wt% 인 것을 사용하는 것이 바람직하다.

[0026] 한편 상기 γ -글리신은 γ -글리신의 결정면과 올레산의 카르복실 작용기가 특이적으로 상호작용하여 얻어진 것이다.

[0027] 또한 본 발명에 따른 γ -글리신 다형체를 제조하는 방법은 전형적으로는

[0028] 포화 글리신 수용액을 안정화하는 단계;

[0029] 상기 포화 글리신 수용액에 올레산을 혼합하여 물/올레산 에멀전을 형성하는 단계;

[0030] 상기 단계에서 제조된 혼합물을 1 ~ 50 °C/h의 냉각속도로 냉각 결정화시키는 단계 ;

[0031] 를 거쳐 제조할 수 있다.

[0032] 이때 상기 포화 글리신 수용액은 포화 α -글리신 또는 포화 γ -글리신 수용액 중 선택되는 어느 하나인 것을 사용할 수 있다.

[0033] α -글리신을 원료물질로 한 상기 포화 α -글리신 수용액은 물의 함량이 1 ~ 70 wt% 인 것을 사용할 수 있으나, 물 함량이 1 wt% 보다 낮으면 공정 당 생산량이 줄어드는 단점이 있으며 70 wt% 보다 높으면 α -글리신이 생성된다. 가장 바람직하기로는 60 wt%인 것이 좋다. 또한, 냉각 속도는 0.1 ~ 20 °C/h 인 것이 바람직한데 0.1 °C/h 보다 느리면 공정 시간이 길어지는 단점이 있으며 20 °C/h 보다 빠르면 α -와 γ -글리신 혼합물 또는 α -글리신이 생성되므로 적절하지 않다.

[0034] 또한 γ -글리신을 원료물질로 한 상기 포화 γ -글리신 수용액은 물의 함량이 1 ~ 90 wt% 인 것을 사용할 수 있으나, 물의 함량이 1 wt% 보다 낮으면 공정 당 생산량이 줄어드는 단점이 있으며 90 wt% 보다 높으면 α -글리신이 생성된다. 가장 바람직하기로는 70 wt%인 것이 좋다. 또한, 냉각 속도는 0.1 ~ 50 °C/h 인 것이 바람직한데 0.1 °C/h 보다 느리면 공정 시간이 길어지는 단점이 있으며 50 °C/h 보다 빠르면 α -글리신이 생성되므로 적절하지 않다. 특히 45 °C/h 이하의 냉각 속도에서 물 함량과 관계없이 동일한 γ -글리신을 제조할 수 있으나 냉각

속도가 과도하게 빠른 경우 γ -글리신을 제조할 수 없다. 또한 올레산을 첨가하지 않을 경우 결정화 공정 시 α -글리신만 생산되기 때문에, 원료와 생산 물질의 다형체 조성이 같더라도 γ -글리신의 물성을 제어할 수 있는 결정화 공정이 필요하다.

[0035] 또한 본 발명은 탄화수소, 계면활성제 또는 산도조절제의 잔류물이 함유되지 않고 올레산을 이용하여 결정화된 γ -글리신을 특징으로 한다.

[0036] 이하 본 발명을 실시예에 의거 상세히 설명하겠는 바, 본 발명은 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0037] 실시예 1 : γ -글리신의 제조

[0038] 원료로써 α -글리신 (99+ wt%)과 γ -글리신 (99+ wt%)은 각각 Tokyo Chemical Industry (일본)과 대정화금 (대한민국)제품을 사용하였다. 올레산 (85+ wt%, 대정화금, 대한민국)은 기름상 및 글리신의 반응매(anti-solvent)로 사용되었다. 삼차 증류수는 증류 장치 (영린기기, Ultra 370 series, 대한민국)로 제조하였으며, 용매로 사용하였다. 세척 용액은 메탄올 (99.5 wt%, 대정화금, 대한민국)을 사용하였다.

[0039] 상기 재료들을 이용하여 γ -글리신을 제조하기 위해 결정화기를 사용하되 회분식 냉각 결정화 및 용해도 측정은 500 mL 이중자켓 유리 결정화기 (내경 12.3 cm, 내부 높이 14.0 cm)를 이용하여 진행하였다. 결정화기의 온도는 ± 0.1 °C 내에서 항온조 (Polyscience, model 9710, 미국)를 이용하여 제어되었다. 용액은 테프론으로 코팅된 2중 곧은날 교반기 이용하여 입자 부유와 물/올레산 에멀전 형성이 충분히 일어나도록 교반하였다(300 rpm). 상기 물/올레산 에멀전은 교반으로 생성하였으며, 계면활성제는 사용하지 않았다. 결정화 공정 후 생산된 글리신 부유액은 여과 후, 메탄올로 3회 세척하였으며, 실리카겔(silica gel)과 함께 건조하여 최종 글리신 다형체를 얻었다.

[0040] 60 °C에서 용해도에 따라 포화 글리신 수용액 200 g을 준비하였다. 용액은 80 °C에서 30분 동안 안정화하고 그 후 80 °C의 올레산을 원하는 물/올레산 에멀전 조성에 따라 다양한 양을 안정화 과정 없이 혼합하여 고온에서 상기 올레산이 산화하는 것을 방지하였다. 글리신 수용액-올레산 혼합 용액은 60 °C의 포화 온도로 30 °C/hour의 냉각속도에서 냉각한 후, 최종적으로 다양한 냉각 속도에서 20 °C까지 회분식 냉각 결정화를 수행하였다. 또한 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 다음 표 1과 같이 각각의 조건을 달리하여 글리신 다형체를 제조하였다.

표 1

구분	Polymorphic form of raw glycine	Water content on a solute free basis (wt%)	Stabilization time (h)	Cooling rate (°C/h)
실시예 2	α -form	100	0.5	10
실시예 3	α -form	90	0.5	10
실시예 4	α -form	80	0.5	10
실시예 5	α -form	70	0.5	10
실시예 6	α -form	60	0.5	10
실시예 7	α -form	50	0.5	10
실시예 8	γ -form	100	0.5	10
실시예 9	γ -form	90	0.5	10
실시예 10	γ -form	80	0.5	10
실시예 11	γ -form	70	0.5	10
실시예 12	γ -form	60	0.5	10
실시예 13	γ -form	50	0.5	10
실시예 14	α -form	60	0.5	20
실시예 15	α -form	60	0.5	30
실시예 16	α -form	60	0.5	45
실시예 17	α -form	60	0.5	Rapid cooling
실시예 18	γ -form	60	0.5	20
실시예 19	γ -form	60	0.5	30
실시예 20	γ -form	60	0.5	45
실시예 21	γ -form	60	0.5	Rapid cooling

[0042] 실험예 1 : 용해도 측정

[0043] α -와 γ -글리신의 용해도 측정은 20~60 °C의 온도범위에서 진행되었다. 주어진 특정 온도에서, 과량의 글리신 원료 물질을 200g의 물에 넣은 후, 혼합액을 2 시간 동안 교반하고 글리신이 침전할 수 있게 교반을 중지하였다. 침전이 완료된 후, 상층부의 맑은 용액을 채취하여 건조기에서 물을 천천히 건조시켰다. 상기 글리신의 용해도는 초기 용액과 잔여 물질의 질량 차이로부터 계산할 수 있다. 도 1은 α -와 γ -글리신의 용해도 데이터이며, 다음과 같은 지수형 온도 함수로 회귀할 수 있다.

[0044] 여기서 C^* 와 T는 각각 글리신의 용해도(g /100g solvent)와 온도(°C)이다. a와 b는 매개 변수이며, 사용한 단위에 의존한다. 회귀 결과로부터, α -글리신은 a와 b의 값이 각각 2.842와 0.017이었으며, 상관 계수 R^2 은 0.9998이었다. γ -글리신의 경우, a와 b의 값이 각각 2.713과 0.018이었으며, 상관 계수 R^2 은 0.9996이었다.

[0045] 실험예 2 : 글리신 다형체의 결정구조 분석

[0046] 글리신의 결정구조는 30 kV와 15 mA로 운전하는 X선 회절분석기 (X-ray diffractometer, Rigaku, MiniFlex, Japan)로 조사하였다. 분말 X선 회절 데이터는 10~50 ° 범위의 2 θ 에서 0.02도 간격으로 측정하였다. α -글리신은 2 θ 및 19, 21, 30 ° 에서 피크가 나타나며, β -글리신은 2 θ 및 18, 24, 28 ° 에서 피크가 나타났다. 반면 γ -글리신은 2 θ 및 22, 25 ° 에서 피크가 나타나므로 쉽게 구별할 수 있었다. 본 연구에서는 β -글리신은 전혀 생산되지 않았다. 도 2에 본 연구에서 생산된 α -와 γ -글리신의 분말 X선 회절 패턴의 예를 도시하였다.

[0047] 실험예 3 : 물/올레산 에멀전의 함량 분석

[0048] 표 2에 나타난 것처럼, 특정 비율의 물/올레산 에멀전에서 γ -글리신 결정을 얻을 수 있었지만, 동일한 조건의 단일 용매에서는 α -글리신을 생성하였다. 하지만 원료 물질의 다형체 조성과 물/올레산 에멀전 혼합물의 조성은 최종 생성 물질의 다형체에 중요한 영향을 주는 변수이나 상기 표 2의 α -글리신이 원료 물질로 사용될 경우, 물/올레산 계면이 존재함에도 불구하고 80 및 90 wt%의 일부 조건에서는 α -글리신 결정이 생성되었다. 도 3은 γ -글리신이 원료 물질일 때, (a)는 물 함량이 100 wt%인 단일 용매 (실시예 8)이고 (b)와 (c)는 각각 물 함량이 80 및 60 wt% 인 물/올레산 에멀전(실시예 10, 12)이며 또한 α -글리신이 원료 물질일 때, (d)는 물 함량이 100 wt%인 단일 용매 (실시예 2)이고 (e)와 (f)는 각각 물 함량이 80 및 60 wt% 인 물/올레산 에멀전(실시예 4, 6)으로 10 °C/hour의 냉각 속도로 냉각 결정화한 글리신 결정을 광학 현미경 이미지로 나타낸 것이다.

표 2

[0049]

구분	Polymorphic form of raw glycine	Water content on a solute free basis (wt%)	Stabilization time (h)	Cooling rate (°C/h)	Polymorphic form of product
실시예 2	α -form	100	0.5	10	α -form
실시예 3	α -form	90	0.5	10	α -form
실시예 4	α -form	80	0.5	10	α -form
실시예 5	α -form	70	0.5	10	γ -form
실시예 6	α -form	60	0.5	10	γ -form
실시예 7	α -form	50	0.5	10	γ -form
실시예 8	γ -form	100	0.5	10	α -form
실시예 9	γ -form	90	0.5	10	γ -form
실시예 10	γ -form	80	0.5	10	γ -form
실시예 11	γ -form	70	0.5	10	γ -form
실시예 12	γ -form	60	0.5	10	γ -form
실시예 13	γ -form	50	0.5	10	γ -form

[0050] 물/올레산 에멀전에서 γ -글리신이 형성되는 것에는 두 가지 가능성이 있다. 초기에 결정화되는 다형체는 덜 안

정된 상태라고 주장하는 오스왈드 단계 법칙 (Ostwald's step rule)에 따르면, 초기에 생성되는 결정이 준안정 (metastable)한 α -글리신이라는 것을 알 수 있다. 이와 같은 경우 γ -글리신은 α -글리신으로부터 용매-처리 전환(solvent-mediated transformation)에 의해 얻어진다고 할 수 있다. 하지만 일부 결정 또는 용매 시스템에서는 오스왈드 단계 법칙을 따르지 않는다. 즉, 안정한 다형체가 바로 핵 생성이 되는 것이다. 용해도 데이터에서 γ -글리신은 α -글리신에 비해 수용액 상에서 더 안정하기 때문에 γ -글리신은 α -글리신으로부터 용매-처리 전환에 의해 얻어진 것이라 예측하기 쉽다. 하지만 α -에서 γ -형태로의 다형체 전환은 일반적으로 일주일 이상 매우 많은 시간을 필요로 하며 이는 본 실험의 공정 시간인 5 시간 이하보다 훨씬 큰 값이다. 더욱이, 냉각 결정화 단계 (53 °C)에서 물 함량이 60 wt%인 물/올레산 에멀전을 혼합하여 채취한 글리신 결정은 도 4에서 보는 바와 같이 빨 형태의 γ -글리신이므로 α -에서 γ -형태로의 다형체 전환 가능성은 무시하였다.

[0051] Davey 등에 의해 제안된 클러스터 포획 모델 (cluster capture model)은 분자층에서 γ -글리신의 직접 핵 생성 유발 가능성을 설명하였다. 만약 분자층이 에너지 또는 기하학적으로 다른 α - 및 β - 클러스터에 비해 유독 γ -클러스터와 강한 상호작용을 한다면, 분자층은 선택적으로 γ -글리신 클러스터를 포획하게 된다. 물/기름 계면 상의 AOT 분자층에서 γ -글리신이 직접 핵 생성하는 것은 위의 현상에 대한 하나의 예이다. 이와 유사한 방법으로 γ -글리신과 올레산 분자층 간의 강한 인력이 γ -글리신의 직접 핵 생성에 대해 중요한 요인으로 작용하는 것을 예상할 수 있다.

[0052] 실험예 4 : 원료 물질에 따른 글리신 다형체 분석

[0053] Boldyreva 등은 원료 물질의 다형 체 조성이 냉각 결정화로 얻어지며 이는 다형체를 결정하는 중요한 요인이 될 수 있다고 보고 하였다. 게다가, 글리신 수용액의 구조는 원료 글리신의 다형체 형태에 영향을 받으며 수십일 동안 숙성시켜도 용액 구조가 변하지 않는다. α -글리신은 수소 결합에 의해 결합된 쌍극성 이온의 이중 비 평행층이 서로 순수하게 반데르발스(Van der Waals) 결합에 의해 결합되어 있다. 따라서 원료 α -글리신으로부터 γ -글리신의 핵 생성을 유발하기 위해선, 글리신 수용액에서 이량체를 단량체로 분리해야만 한다. 그 결과 α -글리신을 원료 물질로 사용할 때 물/올레산 에멀전이 존재함에도 불구하고, 물의 함량이 80 wt% 이상이고 60 °C의 포화 온도와 냉각 속도가 10 °C/hour 일 때는 α - 형태의 글리신이 생성되었다. 반면 γ - 글리신을 원료 물질로 사용할 때, 동일한 조건에서 γ -글리신이 생성되었다. 하지만 물의 함량이 70 wt%보다 작을 경우, 원료 물질에 상관없이 γ -글리신을 생산할 수 있었다. 높은 함량의 올레산 에멀전에서는 물/올레산 계면 사이의 총 표면적이 증가하므로, 클러스터와 물/올레산 계면 간의 충돌 빈도가 증가하여 γ -글리신 의 직접 핵 생성을 촉진할 수 있다.

[0054] 실험예 5 : 냉각 속도에 따른 글리신 다형체 분석

[0055] 급격한 과포화 생성은 안정한 γ -글리신 핵 생성에 충분한 시간을 제공하지 못하므로, 냉각속도는 다형체 형태에 중요한 요인이다. 그러므로 급 냉각 또는 증발로 인한 빠른 과포화 형성 속도는 덜 안정한 다형체 형태의 글리신을 생산할 수 있다. Myerson 등에 의해 수행된 연구에서 패턴화된 자가조립 단분자층(patterned self-assembled monolayer)에서의 결정화 결과는 과포화도 감소 속도가 다형체 형태에 주는 영향을 통계적으로 잘 설명하고 있다. 표 3에서 보는 바와 같이 냉각 속도가 빠를수록 준안정한 α -글리신이 생산되는 경향이 커짐을 확인하였다. 이러한 현상은 α -글리신을 원료물질로 사용하였을 때, γ -글리신을 사용했을 때보다 쉽게 일어났다. 그 결과 α -글리신을 원료물질로 사용하고 냉각 속도가 30 및 45 °C/hour일 때 α -와 γ -글리신 혼합물이 생성된 반면, 같은 조건에서 γ -글리신을 원료로 사용하였을 때는 γ -글리신이 얻어졌다. 도 5는 α -와 γ -글리신 혼합물로 프리즘 및 빨 형태의 결정은 각각 α -와 γ -글리신을 나타낸다. 하지만 α -와 γ -글리신이 원료물질로 사용하고 20 °C의 물로 결정화기를 담금질(quenching)하여 급냉시켰을 때는 모두 준안정한 α -글리신이 생산되었다. 따라서 물/올레산 에멀전에서 γ -글리신을 생산하기 위한 필요조건은 충분하게 느린 냉각 속도임을 확인할 수 있다.

표 3

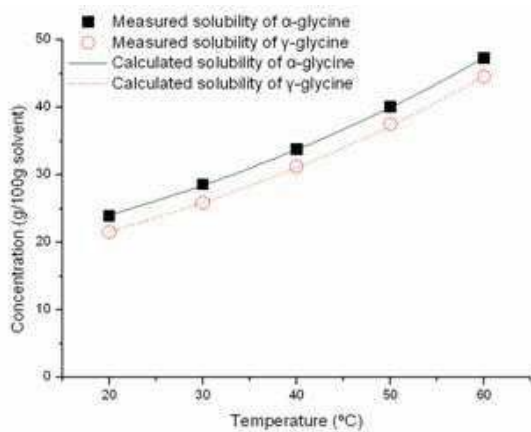
구분	Polymorphic form of raw glycine	Water content on a solute free basis (wt%)	Stabilization time (h)	Cooling rate (°C/h)	Polymorphic form of product
실시예 14	α -form	60	0.5	20	γ -form

실시예 15	α -form	60	0.5	30	α - and γ -form
실시예 16	α -form	60	0.5	45	α - and γ -form
실시예 17	α -form	60	0.5	Rapid cooling	α -form
실시예 18	γ -form	60	0.5	20	γ -form
실시예 19	γ -form	60	0.5	30	γ -form
실시예 20	γ -form	60	0.5	45	γ -form
실시예 21	γ -form	60	0.5	Rapid cooling	α -form

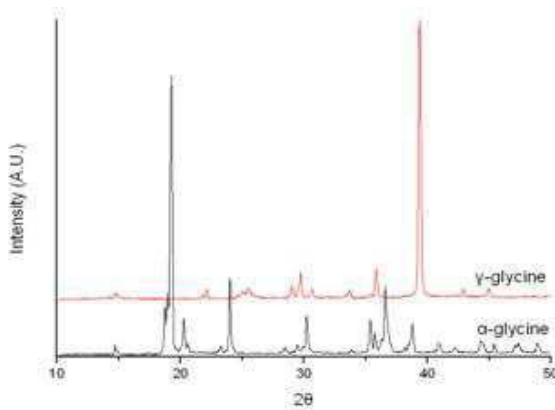
[0057] 일반적으로, 전형적인 글리신 수용액에서의 냉각 결정화는 α -글리신을 생산하지만 물/올레산 에멀전을 혼합하였을 때 γ -글리신을 직접적으로 얻을 수 있음을 확인하였다. 본 결정화 방법은, 매우 쉽게 실행할 수 있으며, 어떠한 첨가제나 pH 조절제, 계면활성제, 유독성 화학약품을 사용하지 않는다. 분자 동역학 모델링 결과에 따르면, 물/올레산 계면은 γ -글리신의 직접적 핵 생성에 중요한 역할을 한다. 60 °C 포화 α -글리신 수용액에서, γ -글리신은 올레산 농도가 30 wt%이거나 그보다 높고, 냉각 속도는 20 °C/hour보다 느릴 때 생산할 수 있었다. 60 °C 포화 γ -글리신 수용액에서는 올레산 함량이 매우 낮음에도, 상대적으로 빠른 45 °C/hour 냉각속도에서도 γ -글리신을 생산할 수 있었다.

도면

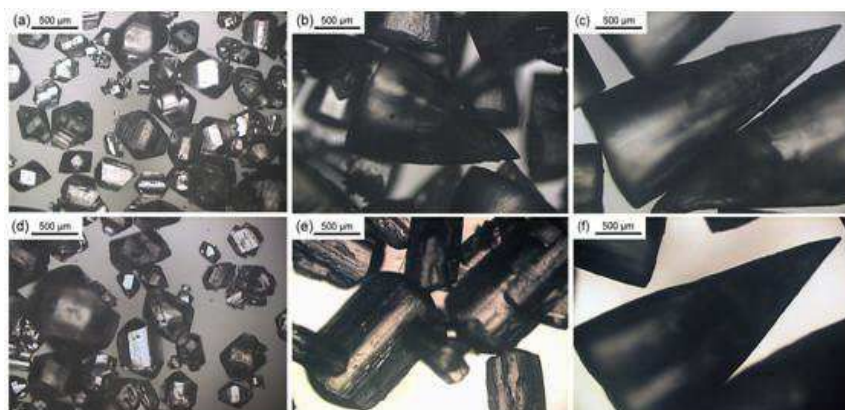
도면1



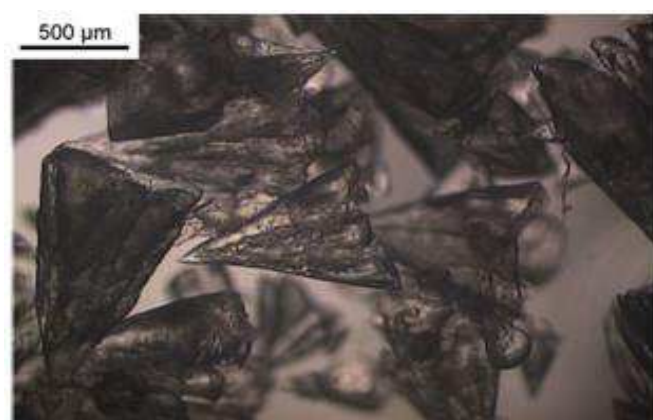
도면2



도면3



도면4



도면5

