

(19)
(12)

(KR)
(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
A61K 31/44

(11)
(43)

2002 - 0025217
2002 04 03

(21)	10 - 2002 - 7001867
(22)	2002 02 09
	2002 02 09
(86)	PCT/US2000/22081
(86)	2000 08 11

(87)	WO 2001/10441
(87)	2001 02 15

(81)

가

가

가

가

가

AP ARIPO : 가

EA :

EP :

OA OAPI : 가

(30)	60/148,305	1999	08	11	(US)
	60/183,127	2000	02	17	(US)
	60/215,273	2000	06	30	(US)

(71)

- 49131 . . 3190 5

(72)

44244

8

11

78/14

11/9

-

32

(74)

:

(54)

V , , 2 가 , 2 가 3
가 .
I .

1

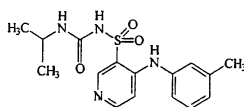
-

1999 8 11 가 60/148,305; 2000 2 17 가 60/183,12
7; 2000 6 30 가 60/215,273 .

(torsemide)

가

가 1 - - 3 - [(4 - m - - 3 -)]
 ,
 DEMADEx^R
 " " , USAN



30,633 . 2가
 [Acta Cryst. 1978, pp. 2659 - 2662] [Acta Cryst., 1978, pp. 1304 - 1310] ,
 P21/c (Dupont) 1 , P2/n
 2 34,672 4,822,807 I
 II 2가 I 4,822,
 807 1987 12 30 37 C.F.R. § 1.132 ("
 ") 1 X -
 II 2 x - 5,91
 5,336 " ' 336 III" III
 PCT WO 00/20395 " III" , III

[Acta Crystallographica(1978) B34, 2659 - 2662] () a=20.446, b=
 11.615, c=16.877, P2/n x - 가
 " 2 " [Acta Crystallographica (1978) B34, 26
 59 - 2662]

가 V
 2 가 가 가
 , 2 x - 가
 I I II I II
 I
 2 : (a)
 ; (b) (a)
 ; (c)
 가 ; (d) 2 (c) 가 ; (e)
 e) 2

2

2

2

가

: (a)

(a)

; (b)

; (c)

가

; (d)

2

가

2

가

2

가

(c)

; (e)

2

가

2

가

2

가

2.5 %

가

가

6.0 \pm 0.2, 9.2 \pm 0.2, 9.7 \pm 0.2, 11.3 \pm 0.2, 12.0 \pm 0.2, 15.8 \pm 0.2, 18.4 \pm 0.2, 19.7 \pm 0.2, 20.4 \pm 0.2, 22.6 \pm 0.2, 23.5 \pm 0.2, 25.5 \pm 0.2 27.5 \pm 0.2 2 -

x -

2

가

2

가

2

가

2

가

2

가

2

가

2

가

: (a)

2

가

; (b) 80

2

가

가

; (c)

2

I

: pH

5

2

;

I

V : (a)

; (b)

pH 가

; (c) V ; (d) V .

: V .

5.9 \pm 0.2, 8.4 \pm 0.2, 12.0 \pm 0.2, 12.5 \pm 0.2, 13.30 \pm 0.2, 16.0 \pm 0.2, 17.7 \pm 0.2, 19.9 \pm 0.2, 21.5 \pm 0.2, 22.7 \pm 0.2, 24.0 \pm 0.2, 24.7 \pm 0.2 2 - x -

V

V

: (a)

; (b)

가

(a)

; (c)

(b)

; (d)

833, 899, 1044, 1080, 1125, 1146, 1236, 1267, 1489, 1516, 1585, 1644, 1700 cm⁻¹
14 26 2 - x -

I : (a)

가 ; (b)

I

I

: (a)

가

;

(b)

; (c)

I

II

: (a)

; (b)

가

; (c)

II

V

I

II

:

V

;

I

II

II

: (a)

가 ; (b)

II

; (c)

II

II

I

: (a)

II 가

; (b)

II

I

; (c)

I

II 가 ; (b) II I : (a)
II ; (c) I

2 2 가

2 가 pH 2

10.5 pH가

9.5

가

pH

2

가

pH 6

pH 2 ± 0.5

7.5 ± 0.5

6 ± 0.1

2

2 가

2

가

2

가

2

가

9.5

10.5 pH가

pH

가

가

pH

가

2

가

pH 6

pH 3 ± 0.5

pH 7.5 ± 0.5

6 ± 0.1

2

가

2

가

2

가

2

가

50

80

2

가

80

가

IR

7

가

2

7

가

2 가 , 1 , 6.0 ± 0.2 , 9.2 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 11.
 3 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.7 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 22.6 ± 0.2 , 23.5 ± 0.2 , 25.5 ± 0.2 , 27.
 5 ± 0.2 2 - x - 2 , 2
 가 , 2 가 2 가
 x - 가 .

2 가 2 , 738, 762, 791, 821, 838, 900,
 1078, 1108, 1150, 1260, 1276, 1321, 1606, 1639 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ IR .

2 가 (DSC) , 3 ,
 120 - 130 (10 - 20 J/g) 165 가 , 2
 . 2 가 2.5% 2
 가 1% 2 가 2.
 5% 가 1% TGA() , 2 가 4
 120 .

2 30,633 ()
) .

V

V . pH 가 ,
 . pH 가 가 가 ,
 . pH 10 ± 0.5 가 ,
 . pH 가 pH 9 \pm
 0.5 V 30 V

1 가 , 가 ,
 , V 가 ,
 . 10 . V

V 5.9 ± 0.2 , 8.4 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 12.5 ± 0.2 , 13.30 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 19.
 9 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 22.7 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 24.7 ± 0.2 2 - x -

V 6 834, 846, 862, 1111, 1230, 1246, 1328, 1352, 1420, 1523, 1
 $583, 1614 \text{ cm}^{-1} \pm 2$ (IR) .

pH 가

- 50 - 80 가 0.1 80 pH 가

5,914,336;

34,672 PCT WO 00/20395 가

x - 7

14 26 2 -

IR 8 833, 899, 1044, 1080, 1125, 1146, 1236, 1267,
1489, 1516, 1585, 1644, 1694 cm⁻¹ ± 2

DSC 9

2 가

가 , 50 80 가 2

80 7 가

I II

I

I II II 1 x - 2 x -

가 II

I II 가 65 ± 0.5 가 40 60

IR 15 30

I 1 mmHg 4 6

가

20 , 30 . I II I II
IR 30 45 IR 30 45
0 , 45 . I

가 1:15 15:1
5:1
가 1:15 15:1
(DMSO) DMSO 가 4:1 .

I II
95% 5% II 90% 10% 5% 95% I
I 100 90% II 90 20 80% II 80 20%
40 60% II 60% 40% I 30 70%
I 50% II 50%

가
0 5 , 가 1 2 . I
I ,
I ,
I, II, V ,
2 , 2 가
I II II

2 , I 2 pH 5 40
3 2 , I ,
60 .

, I II

, II I
 2 40 60 I 65
 ,
 II (DMF)
 DMF 40 60 65
 I II
 V pH 5 I II
 V 가 1
 I II
 II
 II
 IR II 3 40 60
 80 II IR 40
 60 II 30,633(
 V) 12
 34,672
 /
 (dragee), (sachet),
 2 200 mg 5 100 mg

x -	2 °	X -	(Goniometer)	1050/70
4 mg	DSC Mettler 821 Star ^e	10 /	30	250
.3		가	40 μl	가 가
	FT - IR	1000		40 ml/
(Nujol mull)			4 cm ⁻¹	16 (scan)
(TGA)	TG30			
9 mg	10 /	25	- 200	
1	2	가	x -	
2	2	가	(IR)	
3	2	가	(DCS)	
4	2	가	TGA	
5	V	x -		
6	V	(IR)		
7		x -		
8		(IR)		
9		(DCS)		
1	2	가		
pH 10 ± 0.1	H ₂ O(32 ml)	(2 g)	2 N NaOH	가 ,
	(20 ml)	가	, 50%(v/v)	pH 6 ± 0.1
	가 , (2 x 10 ml)	50	15	
2	가			

2 가

pH 10 \pm 0.1 H₂O(32 ml) (2 g) 2 N NaOH 가 ,
 (20 ml) 가 , 50%(v/v) pH 6 \pm 0.1 .
 가 , (2 x 10 ml) 50 15
 2 가 .

3

2 가

(50 mg) 가 , (15 mg) 가 . , 가
 80 . 7 가 , 2 가 .

4

2 I

2 (150 mg) pH 5 H₂O(75 ml) I .
 I 0.1 50 .

5

H₂O(16 mL) (1 g) (24% v/v) , pH 10 \pm 0.1
 , 가 . - 80 , 80 0.1
 .

6

V

가 (32 ml) (2 g) , pH 10 \pm 0.2 ,
 , 가 pH 9.2 \pm 0.2 . ,
 가 30 , (2 x 10 ml) , 50
 V .

7

V

가 EtOH(20 ml) (2 g) , pH 10 \pm 0.2 .
 , 10 .
 , (2 x 5 ml) , 50 V .

8

V

(32 ml) (2 g) (NH₄OH) , pH 10 ± 0.2 ,
 가 , , 가 pH 9.2 ± 0.2
 30 , (2 x 5 ml) , 50
 15 V
 9
 I
 가 100 ml 3 : (5:1, 26 ml) (I 20
 % II, 5 g) , 60 30 , ,
 (2 x 6.5 ml) I 4.7 g(IR x - 50 (3 mm Hg) 6
 II)
 10
 I
 가 250 ml 3 :DMSO(4:1, 100 ml) (I 20%
 I 20% II, 2 g) , 27 ± 2 30 , 2 - 3
 , 가 2 , 50 , (3 mm Hg) 6
 I 1.9 g(IR x - II)
 11
 I
 가 250 ml 3 (200 ml) (I 20%
 II, 2 g) , , 2 - 3 , 가
 2 , 50 (3 mm Hg) 6
 I 1.9 g(IR x - II)
 12
 II
 pH 5 L 3 (3000 L) I(177 g)
 pH 20% NaOH 10.2 ± 0.2 , , pH 1:1
 : 66 ml pH 6.25 ± 0.2 , (2 x 50 ml) ,
 50 6 II가 93.25 , 165 g
 13
 II
 (50 mg) H₂O(15 mg) 80 7 II
 II 0.1 50

14

V I II
 V (150 mg) H₂O(75 ml) pH 1 1 II I
 I II 0.1 50

가 ,
 가 ,
 가 .

(57)

1.

2 :

(a) ;

(b) (a) ;

(c) 2 가 ;

(d) 2 (c) 가 ;

(e) 2 .

2.

1 , 가 , .

3.

2 , 가 .

4.

2 , 가 .

5.

1 , 가 .

6.

1 , .

7.

- 1 , 2 가 .
- 8.
- 2 .
- 9.
- 2
- 10.
- 2 가 :
- (a) ;
- (b) (a) ;
- (c) 2 가 ;
- (d) 2 가 (c) 가 ;
- (e) 2 가 .
- 11.
- 10 , 가 , .
- 12.
- 11 , 가 .
- 13.
- 12 , 가 2 가 .
- 14.
- 11 , 가 .
- 15.
- 14 , 가 2 가 .
- 16.

10 , 가 .

17.

10 , .

18.

10 , 2 가 가 .

19.

11 .

20.

12 .

21.

14 .

22.

2 가 .

23.

가 .

24.

2.5 % 가 .

25.

6.0 \pm 0.2, 9.2 \pm 0.2, 9.7 \pm 0.2, 11.3 \pm 0.2, 12.0 \pm 0.2, 15.8 \pm 0.2, 18.4 \pm 0.2, 19.7 \pm 0.2, 20.4 \pm 0.2, 22.6 \pm 0.2, 23.5 \pm 0.2, 25.5 \pm 0.2 27.5 \pm 0.2 2 - x -
2 가 .

26.

2 가 .

27.

2 가 .

28.

2 가 .

29.

2 가

30.

2 가

31.

2 가

32.

, 2 가 :

(a) ;

(b) 80 가 ;

(c) 2 가 .

33.

, 2 I :

(a) pH 3 I ;

(b) 2 .

34.

V :

(a) ;

(b) pH ;

(c) V ;

(d) V .

35.

34 , (c) V 가
pH .

36.

34 , .

37.

36 , .

38.

36 , .

39.

34 , .

40.

39 , .

41.

35 , .

42.

34 , (c) ,

43.

34 , (c) V .

44.

34 .

45.

5.9 \pm 0.2, 8.4 \pm 0.2, 12.0 \pm 0.2, 12.5 \pm 0.2, 13.30 \pm 0.2, 16.0 \pm 0.2, 17.7 \pm 0.2, 19.9 \pm 0.2, 21.5 \pm 0.2,
22.7 \pm 0.2, 24.0 \pm 0.2, 24.7 \pm 0.2 2 - x -

46.

V .

47.

V

48.

:

(a) ;

(b) (a)

;

(c) (b) ;

(d) .

49.

48 , (c) - 50 - 80 .

50.

48 , 가 .

51.

48 .

52.

833, 899, 1044, 1080, 1125, 1146, 1236, 1267, 1489, 1516, 1585, 1644, 1700 cm⁻¹ ± 2
 IR 14 26 2 - x - .

53.

.

54.

.

55.

I :

(a) 가 ;

(b) I .

56.

55 , 가 .

57.

56 , 가 .

58.

55 , .

59.

58 , 40 60 가 .

60.

58 , 가 5:1 .

61.

55 , .

62.

61 , 20 30 .

63.

61 , 가 4:1 .

64.

55 , (a) II .

65.

55 , (a) I II .

66.

65 , I 5% 95% II 9%
5% .

67.

- 66 , I 10% 90% II 900%
10% .
- 68.
- 67 , I 50% II 50%
.
- 69.
- 55 I .
- 70.
- I :
- (a) 가 ;
- (b) ;
- (c) I .
- 71.
- 70 , 0 5 가
.
- 72.
- 70 , (a) II .
- 73.
- 70 , (a) I II .
- 74.
- 73 , I 5% 95% II 95%
5% .
- 75.
- 74 , I 10% 90% II 90%
10% .
- 76.
- 75 , I 50% II 50%
.

77.

70 , (a) V .

78.

70 , (a) .

79.

70 , (a) 2 가 .

80.

70 I .

81.

II :

(a) ;

(b) 가 ;

(c) II .

82.

81 , II .

83.

I II :

(a) V ;

(b) I II .

84.

83 , pH가 5 .

85.

II :

(a) 가 ;

(b) II ;

(c) II .

86.

85 , 가 가 .

87.

86 , 80 가 .

88.

I :

(a) II 가 ;

(b) II I ;

(c) I .

89.

I :

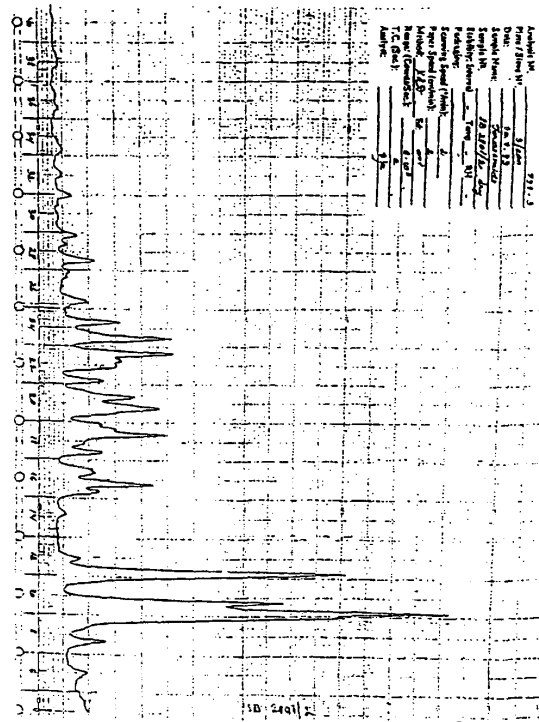
(a) II 가 ;

(b) II I II ;

(c) I .

1

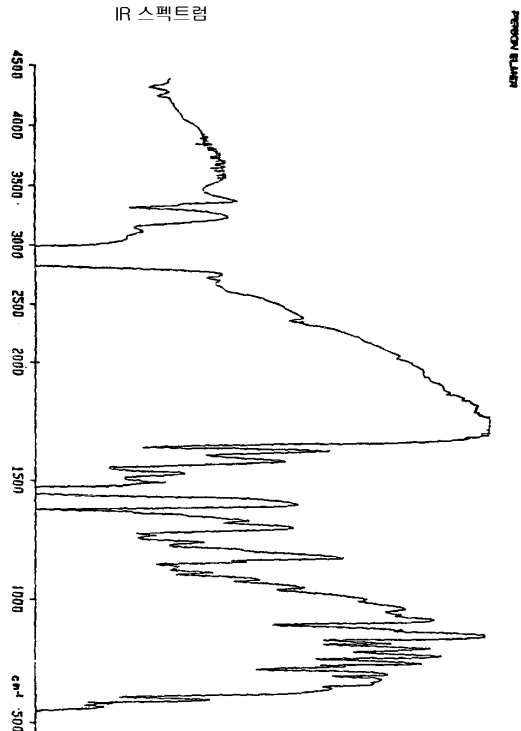
토르세미드 뒤퐁 제2형 이소프로판올 첨가 생성물의
X-선 분말 회절 스펙트럼



2

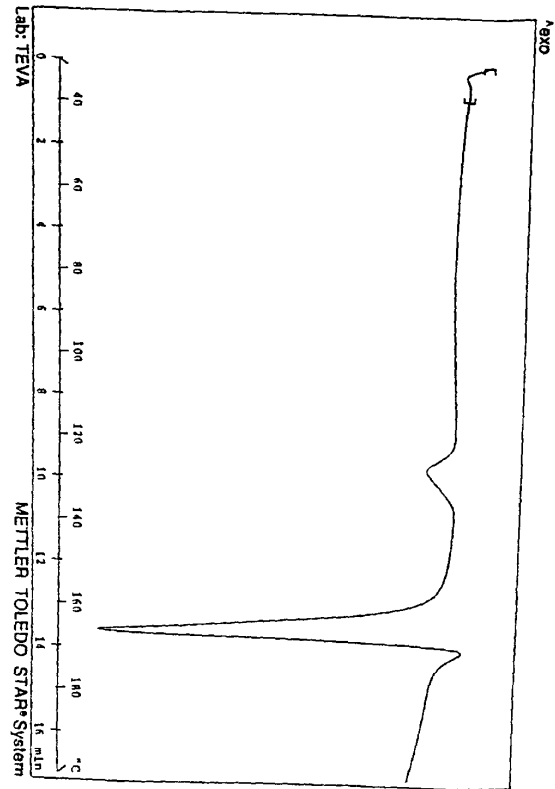
토르세미드 뒤퐁 제2형 이소프로판올 첨가 생성물의

IR 스펙트럼



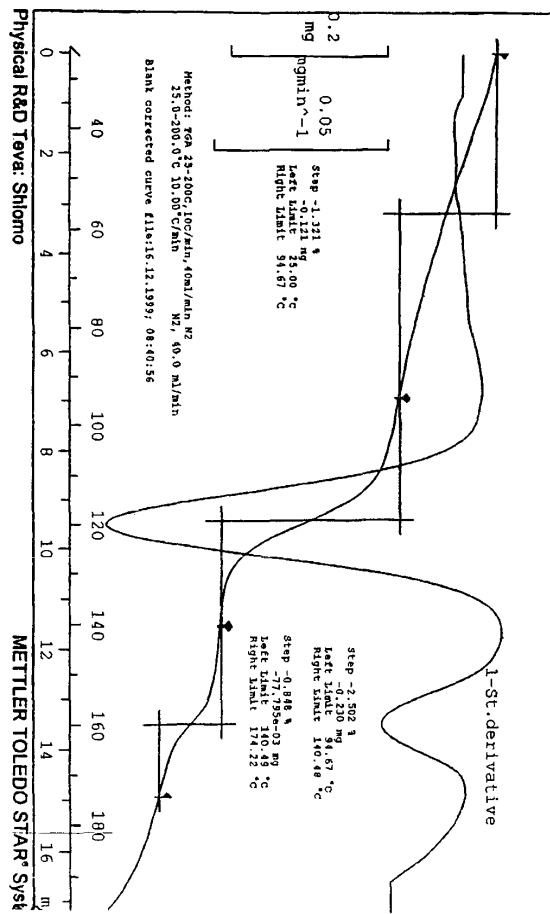
3

토르세미드 뒤풍 제2형 이소프로판올 첨가 생성물의 DSC 열 분석도

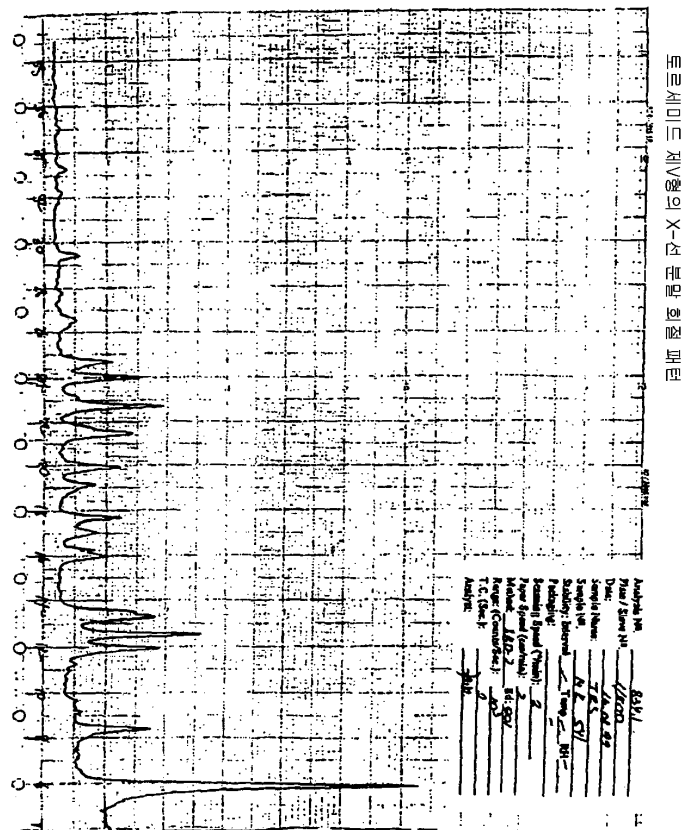


4

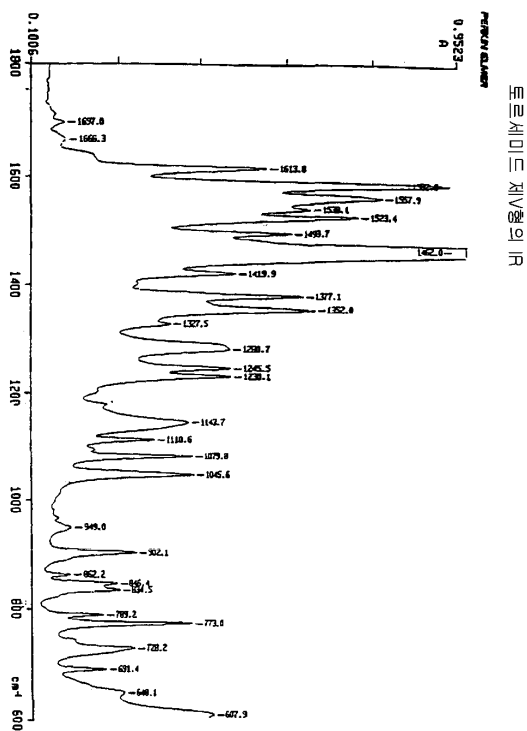
토르세미드 뒤 품 제2형 이소프로판올 첨가 생성물의 TGA



5

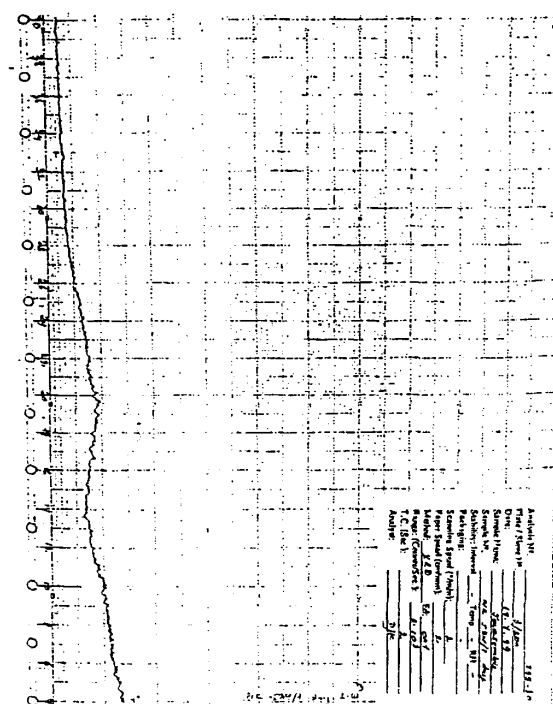


6



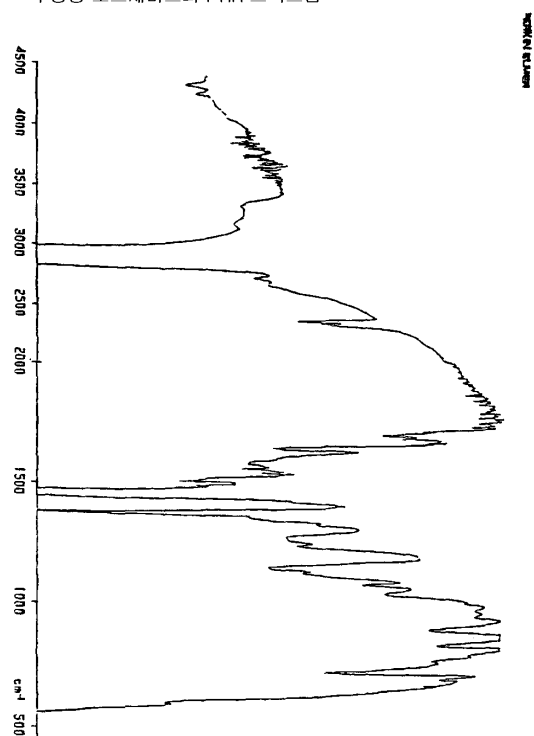
7

무정형 토르세미드의 X-선 분말 회절 패턴



8

무정형 토르세미드의 FTIR 스펙트럼



9

무정형 토르세미드의 DSC 열 분석도

