(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0079043
(43) 공개일자 2015년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0168997
(22) 출원일자 2013년12월31일
심사청구일자 2013년12월31일

(71) 출원인
한발대학교 산학협력단
대전광역시 유성구 동서대로 125 (덕명동)
(72) 발명자
김광주
대전광역시 유성구 어은로 57 한빛아파트 119-306
이경실
대전광역시 유성구 관들5길 15-28
(74) 대리인
특허법인 플러스

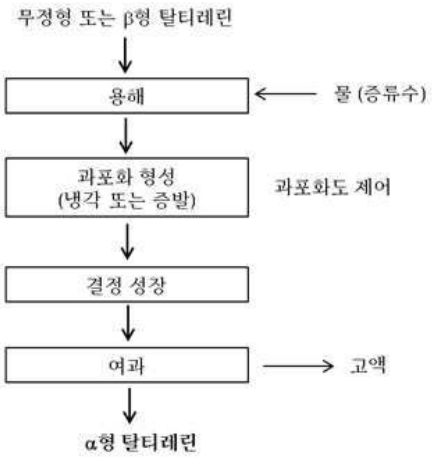
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **결정형 α 탈티레린의 제조방법 및 결정형의 변환방법**

(57) 요 약

본 발명은 탈티레린 (N-[(s)-hexahydro-1-methyl-2,6-dioxo-4-primidinyl]-L-histidyl-L-prolinamido tetrahydrate)의 결정형 α 의 신규한 제조방법 및 결정형의 변환방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 용해한 후 증발 결정화, 냉각 결정화 및 특정 비용매 (anti-solvent)를 사용하는 드라우닝-아웃 (drowning-out)결정화를 수행함으로써 결정형 α 탈티레린을 얻는 방법 및 결정형의 변환방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 201301060001
부처명 중소기업청
연구관리전문기관 (사)한국산학연협회
연구사업명 중소기업기술혁신개발사업
연구과제명 알파-from 변환 가능한 조건 탐색 연구 및 고회수율을 위한 조건 탐색 연구
기 여 율 1/1
주관기관 한밭대학교
연구기간 2013.02.01 ~ 2014.01.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

무정형 또는 결정형 β 탈티레린으로부터 증발 결정화, 냉각 결정화 또는 비용매를 첨가하는 드라우닝-아웃 결정화 방법으로 제조되는 결정형 α 탈티레린의 제조방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 증발 결정화 방법은 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시켜 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 제조하는 단계; 및

상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 증발시켜 결정형 α 탈티레린을 제조하는 단계; 를 포함하는 것을 특징으로 하는 결정형 α 탈티레린의 제조방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 냉각 결정화 방법은 상기 증발 결정화 방법은 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시켜 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 제조하는 단계; 및

상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 냉각시켜 결정형 α 탈티레린을 제조하는 단계; 를 포함하는 것을 특징으로 하는 결정형 α 탈티레린의 제조방법.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 드라우닝-아웃 결정화 방법은 상기 증발 결정화 방법은 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시켜 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 제조하는 단계; 및

상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액에 비용매를 첨가하여 결정형 α 탈티레린을 제조하는 단계; 를 포함하는 것을 특징으로 하는 결정형 α 탈티레린의 제조방법.

청구항 5

제 2항 내지 제 4항에 선택되는 어느한 항의 제조방법으로 제조된 결정형 α 탈티레린은 X-선 분말회절 분석에서 7.099, 7.507, 10.875, 12.055, 12.696, 14.239, 15.06, 15.306, 15.900, 16.626, 18.463, 20.712, 21.109, 21.511, 22.003, 22.296, 23.032, 23.94 24.444, 25.636, 26.52, 27.172, 27.59, 28.373, 29.187, 29.67, 30.05, 30.446, 31.35, 31.98, 33.728의 2Θ 회절각을 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 α 탈티레린의 제조방법.

청구항 6

제 2항에 있어서,

상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 45 내지 100 ℃로 증발 시키는 증발 결정화를 포함하는 것을 특징으로 하는 결정형 α 탈티레린의 제조방법.

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 무정형 또는 결정형 β 의 탈티레린 용액을 200 내지 1000 rpm의 속도로 교반하여 0.01 내지 2 $cm^3/(min.m^2)$의 속도로 증발 시키는 것을 특징으로 하는 탈티레린의 결정형 α 의 제조 방법.

청구항 8

제 3항에 있어서,

상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 0.1 내지 20 ℃/분로 급냉시키는 냉각 결정화를 포함하는 것을 특징으로 하는 결정형 α 탈티레린의 제조방법.

청구항 9

제 4항에 있어서,

상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액에 0.2 내지 2 중량부의 비용매를 첨가하는 것을 특징으로 하는 결정형 α 탈티레린의 제조방법.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 비용매는 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로필알콜, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 결정형 α 탈티레린의 제조방법.

청구항 11

제 9항에 있어서,

상기 비용매가 첨가된 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 1-50 ℃로 냉각시키고, 200 내지 1000 rpm의 속도로 교반시키는 것을 특징으로 하는 결정형 α 탈티레린의 제조방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 결정형 α 탈티레린의 신규한 제조방법 및 결정형의 변환방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 탈티레린 (Taltirelin)은 국제적으로 통용되는 일반명으로 N-[(s)-hexahydro-1-methyl-2,6-dioxo-4-primidinyl]-L-histidyl-L-prolinamidotetrahydr-ate) 이다. 상기 탈티레린은 척수소뇌변성증을 포함한 신경퇴행성 질환의 예방 또는 치료제로 잘 알려져 있다.

[0003] 약물은 결정형태에 따라 물리적 혹은 화학적 성질이 달라질 수 있는데 이러한 물리 화학적 성질들은 약의 적합한 복용형태, 제조공정의 최적화, 체내 흡수성에 큰 영향을 미칠 수 있다. 또한 약의 개발과정에 있어서 고체원료의약품의 가장 적합한 결정형태의 발견은 개발시간과 비용을 줄여줄 수 있다.

[0004] 결정을 갖는 모든 화합물들은 화합물 특유의 결정형을 가지고 있으며, 그 결정형은 단일 결정형 또는 두 가지 혹은 그 이상의 결정다형 (polymorphic form)이 존재할 수 있다. 결정다형 화합물 중에서도 특히 의약용도를 가지는 결정다형 화합물의 경우, 수분함량 등이 변화함에 따라 용해도, 녹는점 등의 물리적인 성질이 변화하여 같은 화학식을 갖는 화합물이라도 물질의 안정성과 생리적인 활성이 변화하게 된다. 따라서, 의약용도로 사용되는 결정다형 화합물은 보다 안정성과 생리 활성이 높은 결정형태로 존재하는 것이 요구된다.

[0005] 탈티레린 역시 결정다형 화합물로서, 현재까지 두 가지 이상의 결정형이 존재하는 것으로 알려져 있다. 탈티레린의 결정 형태로는 결정형 α 와 결정형 β가 알려져 있다.

[0006] 상기 탈티레린에 대한 종래기술로는 미국 특허공개 제4665056 및 유럽특허 EP0168042에는 탈티레린의 합성법에 대해서 개시되어 있다. 결정형 α 및 결정형 β의 제조 방법은 문헌 [Shoji. M., Horishi. O, Crystallization behavior of taltirelin polymorphs in a mixture of water and methanol, J. Crystal Growth, Vol 212, Issues 1-2, 2000, 239-245]에 개시되어 있다. 상기의 문헌의 내용에 따르면, 탈티레린 결정형 α 로부터 결정형 β의 제조방법 및 전환에 대해서는 상세하게 명시되어 있다. 결정형 β에 대해서는 30wt% 메틸알코올을 포함하는 수용액으로부터 재결정에 의해 얻을 수 있으며 메틸알코올의 함량에 따라 결정형 전환이 일어난다. 메틸알코올의 농도가 증가할수록 결정형 α 의 결정성장 속도가 감소하며 반대로 결정형 β의 결정성장 속도가 증가한다.

[0007] 또 다른 문헌 [Shoji. M., Horishi. O, Crystal structures and solvent-mediated transformation of Taltireline polymorphs]는 결정형 β에서 결정형 α 로의 전환을 억제하기 위한 방법이 명시되어 있다. 결정형 α 의 용해도가 결정형 β보다 높고 약물로서 좋은 특성을 가지고 있는 반면 준안정한 상태이기 때문에 용매 영향하에서 결정형 β로 전환하려는 성질을 가지고 있다.

[0008] 이상의 방법은 물-메탄올 용매에서 냉각하여 결정형 α 로부터 결정형 β의 제조방법에 관한 내용을 제시하고 있으며 준안정 결정형인 결정형 α 형을 제조하는 방법은 제시되지 못하고 있다. 이러한 이유로 탈티레린의 결정형 α 의 새로운 제조방법이 요구되고 있다.

[0009] 이에 본 발명자들은 신경퇴행성 질환 중 하나인 척수소뇌변성증에 높은 생리학적 활성을 보이는 약제학적으로 우수한 탈티레린의 결정형 α 를 특정 제법에 의해 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 이용하여 준안정 결정형인 결정형 α 탈티레린을 제조할 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 미국 특허공개 제4665056

(특허문헌 0002) 유럽특허 EP0168042

비특허문헌

[0011] (비특허문헌 0001) Shoji. M., Horishi. O, Crystallization behavior of taltirelin polymorphs in a mixture of water and methanol, J. Crystal Growth, Vol 212, Issues 1-2, 2000, 239-245

(비특허문헌 0002) Shoji. M., Horishi. O, Crystal structures and solvent-mediated transformation of Taltireline polymorphs, chemical Engineering Journal, Vol 75, Issues 3, 1999, 193-200

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 목적은 약제학적으로 우수한 결정형 α 탈티레린의 새로운 제조방법 및 을 및 결정형의 변환방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0013] 무정형 또는 결정형 β 탈티레린으로부터 증발 결정화, 냉각 결정화 또는 비용매를 첨가하는 드라우닝-아웃 결정화 방법으로 제조되는 결정형 α 탈티레린의 제조방법을 제공한다.

[0014] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 증발 결정화 방법은 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시켜 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 제조하는 단계; 및 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 증발시켜 탈티레린 결정형 α를 제조하는 단계; 를 포함할 수 있다.

[0015] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 냉각 결정화 방법은 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시켜 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 제조하는 단계; 및 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 냉각시켜 결정형 α 탈티레린을 제조하는 단계; 를 포함할 수 있다.

[0016] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 드라우닝-아웃 결정화 방법은 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시켜 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 제조하는 단계; 및 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액에 비용매를 첨가하여 결정형 α 탈티레린을 제조하는 단계; 를 포함할 수 있다.

[0017] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 제조방법으로 제조된 결정형 α 탈티레린은 X선 분말회절 분석에서 7.099, 7.507, 10.875, 12.055, 12.696, 14.239, 15.06, 15.306, 15.900, 16.626, 18.463, 20.712, 21.109, 21.511, 22.003, 22.296, 23.032, 23.94 24.444, 25.636, 26.52, 27.172, 27.59, 28.373, 29.187, 29.67, 30.05, 30.446, 31.35, 31.98, 33.728의 2Θ 회절각을 가진다.

[0018] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 45 내지 100 ℃로 증발시킬 수 있다.

[0019] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 200 내지 1000rpm의 속도로 교반하여 0.01 내지 2 $cm^3/min.m^2$의 속도로 증발될 수 있다.

[0020] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 1 내지 20 ℃/분로 급냉시킬 수 있다.

[0021] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액에 0.2 내지 2 중량부의 비용매를 첨가 할 수 있다.

[0022] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 비용매는 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로필알콜, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0023] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 비용매가 첨가된 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 1-50 ℃로 냉각시키고, 200 내지 1000rpm의 속도로 교반시킬 수 있다.

발명의 효과

[0024] 본 발명은 무정형 또는 결정형 β 탈티레인을 이용하여 준안정성인 탈티레린 결정형 α 를 쉽고 간편하게 선택적으로 수득할 수 있는 제조방법 및 결정형의 변환방법을 제공한다. 상기 용해도 및 약리활성이 우수한 탈티레린 결정형 α의 선택적인 수득으로, 척수소뇌변성증을 포함한 신경퇴행성 질환의 예방 또는 치료에 많은 도움을 줄 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도1은 본 발명에 따른 결정형 α 탈티레린의 제조방법 개략도이고

도2은 본 발명에 따른 결정형 α 탈티레린의 XRPD 회절 패턴도이며,

도3는 본 발명에 따른 결정형 α 탈티레린의 DSC 기록도이고,

도4은 본 발명에 따른 결정형 α 탈티레린의 TGA 기록도이고,

도5는 본 발명에 따른 결정형 α 탈티레린의 IR 스펙트럼이며,

도6은 본 발명에 따른 결정형 α 탈티레린의 SEM 그림이며,

도7은 본 발명에 따른 결정형 α 및 결정형 β 탈티레린의 Raman 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 이하 첨부한 도면들을 참조하여 본 발명을 상세히 설명한다. 다음에 소개되는 도면들은 당업자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 예로서 제공되는 것이다. 따라서, 본 발명은 이하 제시되는 도면들에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있으며, 이하 제시되는 도면들은 본 발명의 사상을 명확히 하기 위해 과장되어 도시될 수 있다.

[0027] 본 발명에 따른 결정형 α 탈티레린의 제조방법 및 결정형의 변환방법 에 대하여 이하 상술하나, 이때 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가지며, 하기의 설명 및 첨부 도면에서 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대한 설명은 생략한다.

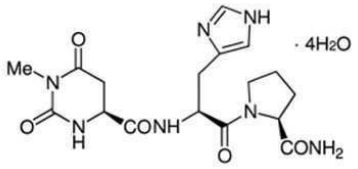
[0028] 본 명세서에서 사용되는 용어를 하기와 같이 정의한다.

[0029] “준안정성(metastability)” 이란 바닥상태보다 에너지가 높은 상태로써, 다소 안정한 중간상태를 의미한다.

[0030] “무정형”은 X선 분말회절 분석에서 특정의 회절각의 특이적인 피크를 나타내지 않는 것을 의미한다.

[0031] 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 결정형 α 탈티레린의 새로운 제조방법에 관한 것이다.

[0032] (화학식 1)

[0033] 

[0034] 본 발명은 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 이용하여, 결정형 α 탈티레린의 제조방법 및 결정형의 변환 방법에 관한 것으로, 증발 결정화, 냉각 결정화 또는 비용매를 첨가하는 드라우닝-아웃 결정화를 수행함으로써 무정형 또는 결정형 β 탈티레린으로부터 결정형을 전환하여 결정형 α 탈티레린을 얻을 수 있다.

[0035] 상기 증발 결정화 방법은 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시켜 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 제조하는 단계; 및 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 증발시켜 탈티레린의 결정형 α 를 제조하는 단계; 를 포함하는 탈티레린의 결정형 α 의 제조방법을 제공한다.

[0036] 이때, 상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린에서 선택되는 용질, 이를 용해시키는 용매, 용매의 비율, 증발속도, 증발온도, 냉각속도 및 교반속도 등에서 하나 이상 선택되는 인자(factor) 에 따라 결정형 α 탈티레린의 제조방법은 달라질 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0037] 상기 결정형 α 탈티레린을 제조하기 위해 사용되는 무정형 또는 결정형 β 탈티레린에서 하나 이상 선택될 수 있다. 무정형 탈티레린은 불안정한 성질을 가지며, 결정형 β 탈티레린은 안정한 성질을 가짐으로써, 바람직하게는 결정형 β 탈티레린일 수 있다.

[0038] 상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 용해시키기 위해 사용되는 용매는 물, 메탄올 또는 에탄올일 수 있으나 바람직하게는 물 또는 에탄올일 수 있다.

[0039] 이때, 상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린은 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 100 중량부를 기준으로 물 20 내지 100 중량부에 완전 용해시켜 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액으로 제조된다. 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 용해시키는 용매로 사용된 물은 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 100 중량부를 기준으로 20 중량부 미만일 경우, 결정이 생성되지 않을 수 있으며, 100 중량부 초과일 경우, 고체가 용해되지 않는 으로 인하여 바람직하지 않다.

[0040] 상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액은 45 내지 100 ℃로 증발시켜 증발 결정화될 수 있다. 이때, 증발온

도가 45 ℃ 미만일 경우, 온도가 너무 낮아 용매로 사용되는 물을 증발시키기에는 어려움이 있으며, 사용된 용매가 물인 관계로 1기압에서 100 ℃를 초과할 수 없다.

[0041] 상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액은 45 내지 100 ℃에서 200 내지 1000rpm의 속도로 교반시킴으로써, 0.01 내지 2 $cm^3/(min.m^2)$의 속도로 증발됨으로써, 과포화도를 제어할 수 있다.

[0042] 교반속도는 결정의 핵생성 및 성장 속도와 결정의 혼합을 결정하는 중요인자로서, 교반속도가 낮을 경우 고체의 혼합이 원활하지 안으며 높을 경우 결정의 핵생성 및 결정성을 야기하는 물질전달 속도가 커서 결정형 α 탈티레린을 제조할 수 없다.

[0043] 또한 상기 증발 결정화 방법은 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시켜 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 제조하는 단계; 및 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 냉각시켜 결정형 α 탈티레린을 제조하는 단계; 를 포함하는 결정형 α 탈티레린의 제조방법일 수 있다.

[0044] 상기 무정형 또는 결정형 β 의 탈티레린 용액은 0.1 내지 20 ℃/분로 20 내지 0 ℃ 까지 급냉시켜 과포화도를 제어하는 냉각 결정화일 수 있다. 이때, 냉각속도가 0.1 ℃/분로 미만일 경우, 결정화속도가 느리고 과포화도가 낮아서 α 탈티레린을 얻지못하고, 20 ℃/분 초과일 경우, 과포화가 지나치게 커서 바람직하지 않다. 또한 냉각온도가 0 ℃ 미만일 경우, 용매가 결정화되는 문제가 있으며, 20 ℃ 초과일 경우는 냉각 결정화를 이루기에 어려움으로 인해 바람직하지 않다.

[0045] 또한 상기 증발 결정화 방법은 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시켜 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액을 제조하는 단계; 및 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액에 비용매를 첨가하여 탈티레린 결정형 α를 제조하는 단계; 를 포함하는 결정형 α 탈티레린의 제조방법일 수 있다.

[0046] 상기 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액에 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액 100 중량부를 기준으로, 20 내지 200 중량부의 비용매를 첨가시키는 드라우닝-아웃 결정화가 될 수 있다. 이때, 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액 100 중량부를 기준으로, 비용매가 20 중량부 미만일 경우, 결정이 생성되지 않는 문제가 있고, 200 중량부 초과일 경우, 과다한 용매손실로 인해 바람직하지 않다.

[0047] 상기 비용매가 첨가된 무정형 또는 결정형 β 탈티레린 용액은 1-50 ℃로 냉각시키고, 200 내지 1000rpm의 속도로 교반시켜, 과포화도가 제어되는 드라우닝-아웃 결정화일 수 있다. 상기 냉각온도가 0 ℃ 미만일 경우, 용매가 석출될 수 있으며, 50 ℃ 초과일 경우는 제어되는 드라우닝-아웃 결정화를 이루기에 어려움으로 인해 바람직하지 않다.

[0048] 상기 드라우닝-아웃 결정화에 사용되는 비용매는 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로필알콜, 아세토니트릴 등 물과 혼합되는 유기용매 일 수 있으며, 바람직하게는 아세톤, 이소프로필알콜, 아세토니트릴 일 수 있다.

[0049] 본 발명은 무정형 또는 결정형 β 탈티레린을 이용하여, 결정형 α 탈티레린의 제조방법 및 결정형의 변환 방법에 관한 것으로, 증발 결정화, 냉각 결정화 또는 비용매를 첨가하는 드라우닝-아웃 결정화를 수행함으로써 무정형 또는 결정형 β 탈티레린으로부터 전환하여 결정형 α 탈티레린을 얻을 수 있다.

[0050] 본 발명에서 사용된 결정형 β 탈티레린 원료물질은 cu 타겟 방사의 X선 분말회절 분석에서 주요특성 피크인 8.18, 16.28에서 나타나는 특성피크를 포함한다.

[0051] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 결정형 α 탈티레린은 cu 타겟 방사의 X선 분말회절 분석에서, 2Θ로 표시된 특성피크로 7.099, 7.507, 10.875, 12.055, 12.696, 14.239, 15.06, 15.306, 15.900, 16.626, 18.463, 20.712, 21.109, 21.511, 22.003, 22.296, 23.032, 23.94 24.444, 25.636, 26.52, 27.172, 27.59, 28.373, 29.187, 29.67, 30.05, 30.446, 31.35, 31.98, 33.728에서 나타나는 특성피크를 포함한다 (도2 참조).

[0052] 이때, XRD 피크는 날카로운 XRD피크가 어떠한 2Θ 수치에서 감지되었을 때 이는 피크가 2Θ 수치 ±0.1에 있는 것을 의미하고, 넓은 XRD피크가 어떠한 2Θ수치에서 감지되었을 때 이는 피크가 2q 수치 ±0.3에 있는 것을 의미한다.

[0053] 또한, 본 발명에 따른 결정형 α 탈티레린의 제조방법에 의해 수득된 결정형 α 탈티레린은 시차주사열량계(DSC)그래프에서 84.04 ℃, 122.15 ℃에서 두 개의 흡열 피크를 나타낸 후 220.80 ℃에서 한 개의 발열피크가 나타나는 것을 특징으로 한다 (도3 참조).

[0054] 본 발명의 결정형 α 탈티레린의 제조방법을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

[0055] (실시예 1) 증발 결정화를 이용한 결정형 α 탈티레린의 제조방법

[0056] 실시예 1-1

[0057] 결정형 β 탈티레린 0.20g을 물 0.2g에 넣고, 10 ℃에서 교반시켜 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시킨다. 이를 75 ℃로 가열시키고, 300 rpm으로 교반시킨다. 이때, 0.01 내지 0.57 $cm^3/min.m^2$의 속도로 용매가 증발되면서 과포화를 형성시켜 결정성 핵을 생성시킨다. 결정성 핵이 생성된 후 결정성장을 위하여 1 ℃에서 2 시간 동안 유지 후 여과하여 결정을 분리하였다. 여과된 생성물은 별도의 세척과정 없이 40 ℃에서 24 시간 동안 건조시켰다. 최종적으로 수득된 생성물을 X선 분말회절분광도 (XRD)로 측정한 결과, 도2에 나타낸 바와 같이 특징적인 회절각을 갖는 결정형 α 탈티레린이라는 것이 확인되었다.

[0058] 실시예 1-2

[0059] 무정형 탈티레린 0.50 g을 물 0.5 g 에 넣고, 10 ℃에서 교반시켜 무정형탈티레린을 완전히 용해시킨다. 이를 80 ℃로 가열시키고, 300 rpm으로 교반시킨다. 이때, 0.02 내지 0.3512 $cm^3/min.m^2$ 의 속도로 용매가 증발되면서 과포화를 형성시켜 결정성 핵을 생성시킨다. 결정성 핵이 생성된 후 결정성장을 위하여 1 ℃ 에서 2 시간 동안 유지 후 여과하여 결정을 분리하였다. 여과된 생성물은 별도의 세척과정 없이 40 ℃에서 24 시간 동안 건조시켰다. 최종적으로 수득된 생성물을 X선 분말회절분광도 (XRD)로 측정한 결과, 도2에 나타낸 바와 같이 특징적인 회절각을 갖는 결정형 α 탈티레린이라는 것이 확인되었다.

[0060] 실시예 1-3

[0061] 결정형 β 탈티레린 0.20g을 물 0.2g에 넣고, 10 ℃에서 교반시켜 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시킨다. 이를 70 ℃로 가열시키고, 300 rpm으로 교반시킨다. 이때, 0.01 내지 0.229 $cm^3/min.m^2$ 의 속도로 용매가 증발되면서 과포화를 형성시켜 결정성 핵을 생성시킨다. 결정성 핵이 생성된 후 결정성장을 위하여 1 ℃에서 2 시간 동안 유지 후 여과하여 결정을 분리하였다. 여과된 생성물은 별도의 세척과정 없이 40 ℃에서 24 시간 동안 건조시켰다. 최종적으로 수득된 생성물을 X선 분말회절분광도 (XRD)로 측정한 결과, 도2에 나타낸 바와 같이 특징적인 회절각을 갖는 결정형 α 탈티레린이라는 것이 확인되었다.

[0062] 실시예 1-4

[0063] 결정형 β 탈티레린 0.45g을 물 0.2g에 넣고, 10 ℃에서 교반시켜 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시킨다. 이를 65 ℃로 가열시키고, 300 rpm으로 교반시킨다. 이때, 0.02 내지 0.57 $cm^3/min.m^2$ 의 속도로 용매가 증발되면서 과포화를 형성시켜 결정성 핵을 생성시킨다. 결정성 핵이 생성된 후 결정성장을 위하여 1 ℃에서 2 시간 동안 유지 후 여과하여 결정을 분리하였다. 여과된 생성물은 별도의 세척과정 없이 40 ℃에서 24 시간 동안 건조시켰다. 최종적으로 수득된 생성물을 X선 분말회절분광도 (XRD)로 측정한 결과, 도2에 나타낸 바와 같이 특징적인 회절각을 갖는 결정형 α 탈티레린이라는 것이 확인되었다.

[0064] 실시예 1-5

[0065] 결정형 β 탈티레린 0.40g을 물 0.2g에 넣고, 10 ℃에서 교반시켜 결정형 β 탈티레린 를 완전히 용해시킨다. 이를 85 ℃로 가열시키고, 300 rpm으로 교반시킨다. 이때, 0.02 내지 0.40 $cm^3/min.m^2$ 의 속도로 용매가 증발되면서 과포화를 형성시켜 결정성 핵을 생성시킨다. 결정성 핵이 생성된 후 결정성장을 위하여 1 ℃에서 2 시간 동안 유지 후 여과하여 결정을 분리하였다. 여과된 생성물은 별도의 세척과정 없이 40 ℃에서 24 시간 동안 건조시켰다. 최종적으로 수득된 생성물을 X선 분말회절분광도 (XRD)로 측정한 결과, 도2에 나타낸 바와 같이 특징적인 회절각을 갖는 결정형 α 탈티레린이라는 것이 확인되었다.

[0066] 실시예 1-6

[0067] 결정형 β 탈티레린 0.80g을 물 0.2g에 넣고, 10 ℃에서 교반시켜 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시킨다. 이를 75 ℃로 가열시키고, 300 rpm으로 교반시킨다. 이때, 0.02 내지 0.3371 $cm^3/min.m^2$ 의 속도로 용매가 증발되면서 과포화를 형성시켜 결정성 핵을 생성시킨다. 결정성 핵이 생성된 후 결정성장을 위하여 1 ℃에서 2 시간 동안 유지 후 여과하여 결정을 분리하였다. 여과된 생성물은 별도의 세척과정 없이 40 ℃에서 24 시간 동안 건조시켰다. 최종적으로 수득된 생성물을 X선 분말회절분광도 (XRD)로 측정한 결과, 도2에 나타낸 바와 같이 특징적인 회절각을 갖는 결정형 α 탈티레린이라는 것이 확인되었다.

[0068] (실시예 2) 냉각 결정화를 이용한 결정형 α탈티레린의 제조방법

[0069] 실시예 2-1

[0070] 결정형 β 탈티레린 0.45g을 물 0.2g에 넣고, 60 ℃에서 교반시켜 결정형 β 탈티레린 를 완전히 용해시킨다. 완전히 용해된 용액을 15 ℃/분의 속도로 1 ℃까지 급냉시켜, 결정성 핵을 생성시킨다. 급냉 시 교반은 이루어지지 않았다. 결정성 핵이 생성된 후 결정성장을 위하여 1 ℃에서 2 시간 동안 유지 후 여과하여 결정을 분리하였다. 여과된 생성물은 별도의 세척과정 없이 40 ℃에서 24 시간 동안 건조시켰다. 최종적으로 수득된 생성물을 X선 분말회절분광도 (XRD)로 측정한 결과, 도2에 나타낸 바와 같이 특징적인 회절각을 갖는 결정형 α 탈티레린이라는 것이 확인되었다.

[0071] 실시예 2-2

[0072] 결정형 β 탈티레린 β 0.6g을 물 0.2g에 넣고, 60 ℃에서 교반시켜 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시킨다. 완전히 용해된 용액을 15 ℃/분의 속도로 1 ℃까지 급냉시켜, 결정성 핵을 생성시킨다. 급냉 시 교반은 이루어지지 않았다. 결정성 핵이 생성된 후 결정성장을 위하여 1 ℃에서 2 시간 동안 유지 후 여과하여 결정을 분리하였다. 여과된 생성물은 별도의 세척과정 없이 40 ℃에서 24 시간 동안 건조시켰다. 최종적으로 수득된 생성물을 X선 분말회절분광도 (XRD)로 측정한 결과, 도2에 나타낸 바와 같이 특징적인 회절각을 갖는 결정형 α 탈티레린이라는 것이 확인되었다.

[0073] (실시예 3) 드라우닝-아웃 결정화를 이용한 결정형 α 탈티레린의 제조방법

[0074] 실시예 3-1

[0075] 결정형 β 탈티레린 0.6g을 물 0.5g에 넣고, 50 ℃에서 교반시켜 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시킨다. 탈티레린 결정형 β 용액에 아세톤 2.2g을 첨가한 후 15 ℃/분의 속도로 1 ℃까지 급냉시켜, 결정성 핵을 생성시킨다. 급냉 시 교반은 이루어지지 않았다. 결정성 핵이 생성된 후 결정성장을 위하여 1 ℃에서 8 시간 동안 유지 후 여과하여 결정을 분리하였다. 여과된 생성물은 별도의 세척과정 없이 40 ℃에서 24 시간 동안 건조시켰다. 최종적으로 수득된 생성물을 X선 분말회절분광도 (XRD)로 측정한 결과, 도2에 나타낸 바와 같이 특징적인 회절각을 갖는 결정형 α탈티레린이라는 것이 확인되었다.

[0076] 실시예 3-2

[0077] 결정형 β 탈티레린 0.5g을 물0.2g에 넣고, 50 ℃에서 교반시켜 결정형 β 탈티레린을 완전히 용해시킨다. 탈티레린 결정형 β 용액에 아세톤 2.2g을 첨가한 후 15 ℃/분의 속도로 1 ℃까지 급냉시켜, 결정성 핵을 생성시킨다. 급냉 시 교반은 이루어지지 않았다. 결정성 핵이 생성된 후 결정성장을 위하여 1 ℃에서 7 시간 동안 유지 후 여과하여 결정을 분리하였다. 여과된 생성물은 별도의 세척과정 없이 40 ℃에서 24 시간 동안 건조시켰다. 최종적으로 수득된 생성물을 X선 분말회절분광도 (XRD)로 측정한 결과, 도2에 나타낸 바와 같이 특징적인 회절각을 갖는 결정형 α 탈티레린이라는 것이 확인되었다.

[0078] (분석)

[0079] 1) X선 분말회절분광도 (XRD, X-Ray Diffraction) 측정

[0080] 실시예에 의해 제조된 결정형 α 탈티레린을 XRD로 측정한 결과, 도2과 같은 피크를 얻었으며, 구체 적인 값은 하기 표 1에 나타냈었다. XRD 분석장치 및 운전조건은 다음과 같다.

[0081] 모델명: SmartLab(Riguku 사)

[0082] X-선 발생기(X-ray generator): 9kW

[0083] 사용 전력: 45kV

[0084] 사용 전압: 200mA

[0085] 타겟: Cu

[0086] 샘플링 넓이 (Sampling Width): 0.0200 deg

표 1

[0087]

No.	2q (deg)	d (ang.)	I/I_0 (%)
1	7.099	12.442	34.59
2	7.509	11.766	24.54
3	10.875	8.129	3.1
4	12.055	7.336	37.35
5	12.696	6.967	23.29
6	14.239	6.215	74.14
7	15.06	5.879	17.82
8	15.306	5.784	75.1
9	15.900	5.569	3.66
10	16.626	5.328	23.15
11	18.463	4.802	13.46
12	20.712	4.2850	17.32
13	21.109	4.205	26.05
14	21.511	4.128	30.8
15	22.003	4.037	75.6
16	22.296	3.984	23.84
17	23.032	3.8583	87.02
18	23.94	3.714	37.01
19	24.444	3.6386	100
20	25.636	3.4720	10.18
21	26.52	3.358	1.77
22	27.172	3.279	47.54
23	27.59	3.230	14.07
24	28.373	3.1430	32.01
25	29.187	3.0572	42.81
26	29.67	3.009	16.84
27	30.05	2.971	5.88
28	30.446	2.9336	20.48
29	31.35	2.851	3.57
30	31.98	2.797	17.64
31	33.728	2.6553	3.42

[0088] 상기 표 1에 나타내는 피크 (즉, 언급된 2Θ각 값)의 정확한 위치는 절대값으로 간주되어서는 안 된다. 이는 당해 분야에서의 숙련된 당업자가 이해하는 바대로 피크의 정확한 위치는 기계마다, 샘플마다 약간씩 변할 수 있고, 또는 이용된 측정 조건에 따른 약간의 변동의 결과로서 변할 수 있기 때문이다.

[0089] 이와 관련하여, 측정 조건(예를 들면, 사용한 장치, 샘플 제법 또는 기계)에 따라 하나 이상의 측정 오차를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 수득할 수 있는 것으로 당해 분야에 공지되어 있다. 특히, X선 분말 회절 패턴에서의 세기는 측정 조건 및 샘플 제법에 따라 변동할 수 있는 것으로 일반적으로 공지되어 있다. 그러므로, 당해 분야에서의 숙련된 당업자는 본원에 제시된 회절 패턴 데이터가 절대적인 것으로 간주되어서는 안 된다는 것을 인식

한다. 문헌[Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996] 참조).

[0090] 따라서, 본 발명의 결정형 α 탈티레린은 도 2에 도시된 X선 분말 회절 패턴과 동일한 X선 분말 회절 패턴을 제공하는 결정으로 제한되지 않고 도 2에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X선 분말 회절 패턴을 제공하는 임의의 결정은 본 발명의 범위 내에 해당하는 것으로 이해되어야 한다. X선 분말 회절 분야에서의 숙련된 당업자는 X선 분말 회절 패턴의 실질적인 동일성을 판단할 수 있다.

[0091] 2) 시차 주사 열량계 (DSC) 측정

[0092] 분당 10 ℃의 속도와 분당 40mL의 질소기체 공급속도 조건하에서, DSC (DSC1, Mettler tolledo 사)로 측정한 결과, 상기의 제조방법으로 제조된 결정형 α 탈티레린은 84.04 ℃, 122.15 ℃에서 두개의 흡열 피크를 나타낸 후 220.80 ℃에서 한 개의 발열피크가 나타나는 것을 특징으로 한다. DSC의 개시 및/또는 피크 온도 값은 기계마다, 방법마다 또는 샘플마다 약간 변할 수 있고, 따라서 인용된 값은 절대적인 것으로 간주되지 않는 것으로 이해된다.

[0093] 3) 열 중량 분석 (TGA)

[0094] 상기의 제조방법으로 제조된 결정형 α 탈티레린 내부의 수분함량을 알아보기 위해, TGA (모델명: SDT2960,TA Instrument 사)를 이용하여 도 3과 같은 피크를 얻었다.

[0095] 4) 적외선 흡수 스펙트럼 (FT-IR) 측정

[0096] 상기의 제조방법으로 제조된 결정형 α 탈티레린의 적외선 흡수 스펙트럼을 알아보기 위해, IR 분석장치 (모델명: Nicolet 6700)을 이용하여 도 4과 같은 스펙트럼을 얻었다.

[0097] 5) 주사 전자 현미경 (SEM) 측정

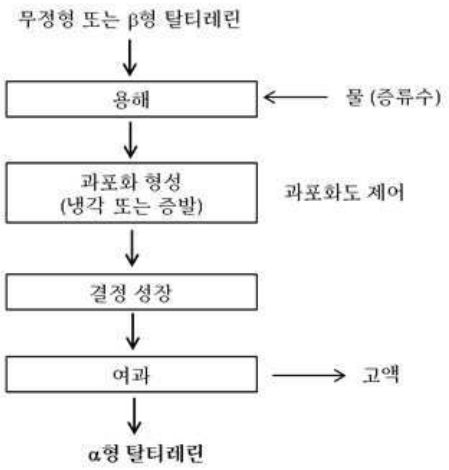
[0098] 적합한 용매와 온도에 따라 결정형 α 탈티레린 형태와 표면을 주사전자현미경 (모델명: JSM-6300, JEOL LTD 사)을 이용하여 도 6과 같이 나타내었다.

[0099] 6) Raman 스펙트럼 측정

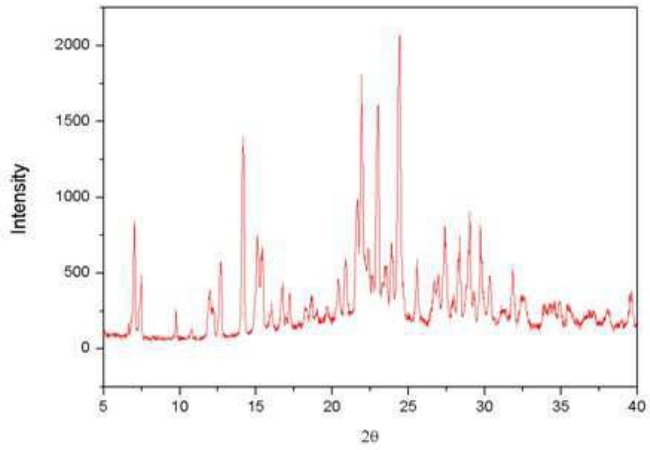
[0100] 결정형 α 탈티레린의 분자진동 및 형태를 측정하기 위하여 라만 스펙트럼 (모델명: Kaiser Optical Systems, Ann Arbor MI, USA)를 이용하여 도 8과 같은 스펙트럼을 얻었다.

도면

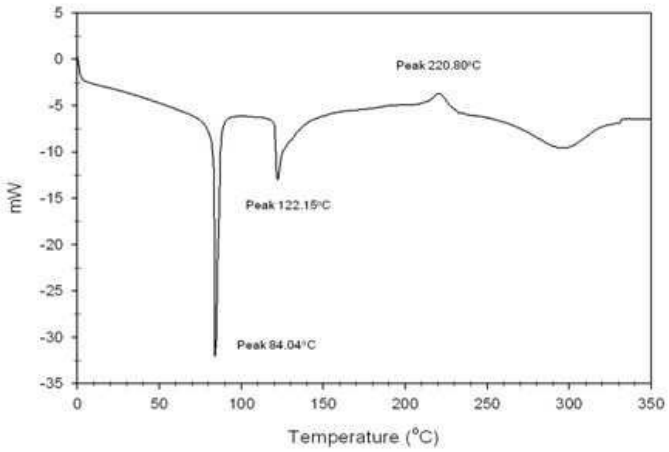
도면1


무정형 또는 β형 탈티레린
용해
물 (증류수)
과포화 형성
(냉각 또는 증발)
과포화도 제어
결정 성장
여과
고액
α형 탈티레린

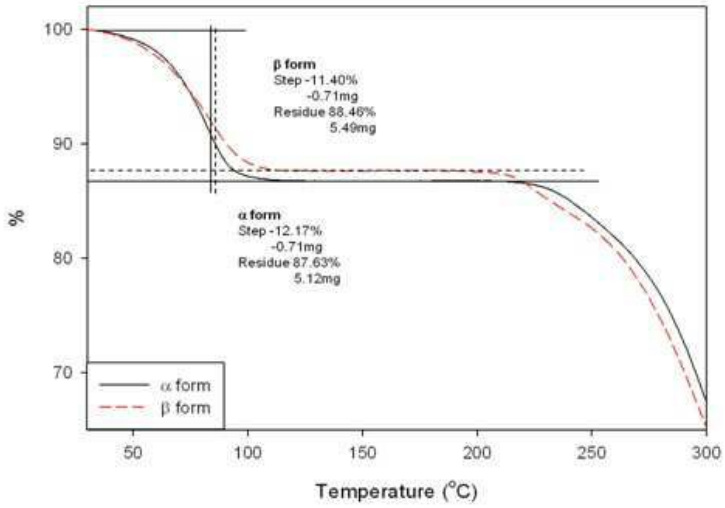
도면2


Intensity
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ

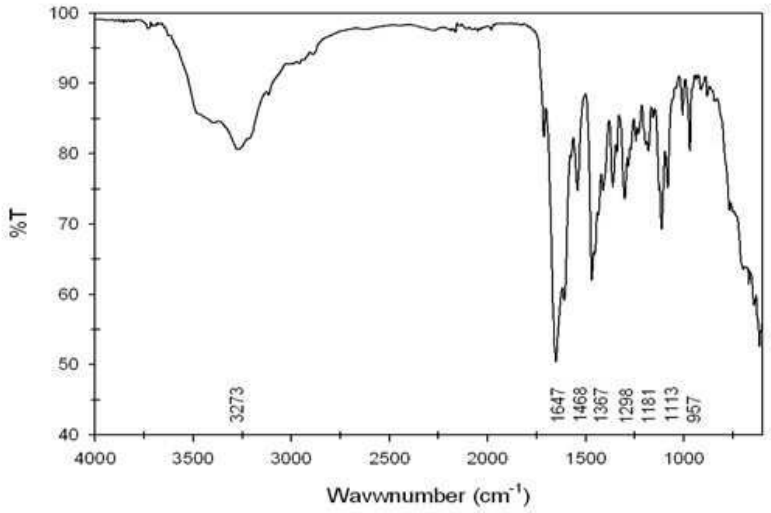
도면3


Peak 220.80°C
Peak 122.15°C
Peak 84.04°C
mW
Temperature (°C)

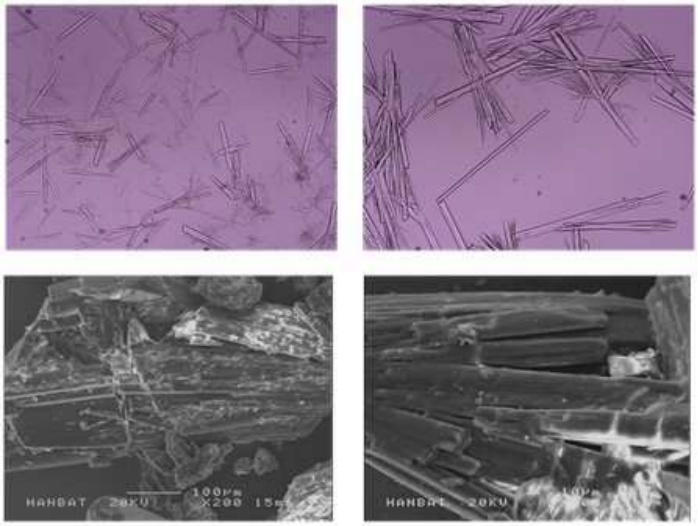
도면4


β form
Step -11.40%
-0.71mg
Residue 88.46%
5.49mg
α form
Step -12.17%
-0.71mg
Residue 87.63%
5.12mg
α form
β form
%
Temperature (°C)

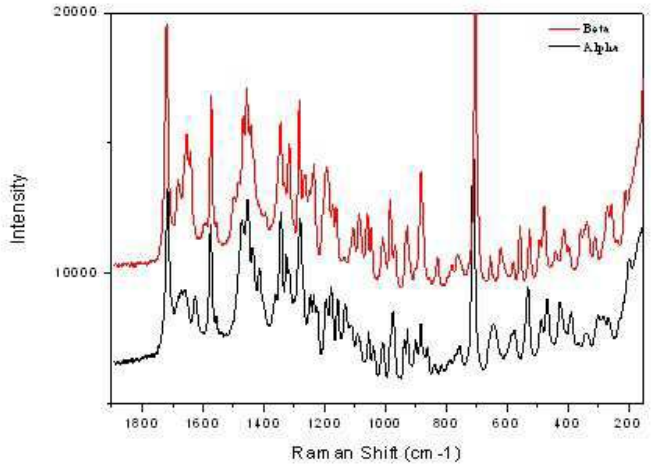
도면5


100
90
80
70
60
50
40
%T
3273
1647
1468
1367
1298
1181
1113
957
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Wavwnumber (cm-1)

도면6



도면7


20000
10000
Intensity
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
Raman Shift (cm-1)
Beta
Alpha