



등록특허 10-2657147



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년04월12일
(11) 등록번호 10-2657147
(24) 등록일자 2024년04월08일

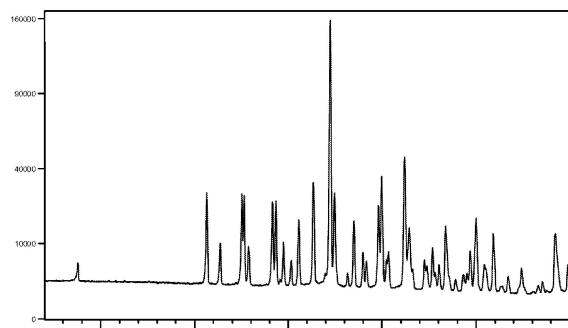
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *A61P 37/08* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7003411
- (22) 출원일자(국제) 2016년07월22일
심사청구일자 2021년07월19일
- (85) 번역문제출일자 2018년02월02일
- (65) 공개번호 10-2018-0036722
- (43) 공개일자 2018년04월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/ES2016/070560
- (87) 국제공개번호 WO 2017/017301
국제공개일자 2017년02월02일
- (30) 우선권주장
P201531103 2015년07월24일 스페인(ES)
- (56) 선행기술조사문헌
JP2005529120 A*
- *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
울퀴마, 에스. 에이.
스페인, 바르셀로나 이-08184 팔라우-솔리타 아이
플레가만스, 51-57, 아프그다. 카미 레이알, 폴리
곤 인더스트리얼 리에라 데 칼데스
디스프로키마 에스.아.
스페인 08227 테라사 카예 테라 42
- (72) 발명자
엘 리오 폐리카초 호세 루이스
스페인 08225 테라사 씨. 빌라노바 이 라 헤르트
루 10 1º 4 a
푸이그하네르 바예트 마리아 크리스티나
스페인 08029 바르셀로나 씨. 로레토 44 5e. 2 a
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 최경윤

(54) 발명의 명칭 **빌라스틴의 결정형 및 그의 제조 방법****(57) 요약**

본 발명은 4-[2-[4-[1-(2-에톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1-피페리디닐)에틸]-a, a-디메틸-벤젠아세트산(빌라스틴)의 신규한 알파 및 에타 결정형에 관한 것이다. 본 발명은 또한 빌라스틴의 결정형의 제조 방법, 이를 함유하는 약학적 조성물 및 히스타민-매개 질병 경과 및 알레르기 반응을 치료하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

대 표 도

(52) CPC특허분류

A61K 31/454 (2013.01)

A61P 37/08 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

프로엔스 로페스 라파엘

스페인 08450 이나르스 텔 바예스 씨. 코르사바데

르 17 비엑스에스 4 ^a

아레돈도 마르티네스 울란다 에스테르

스페인 08291 리포예트 아브다. 마리아 토라스 25

에이 1 ^o-1 ^a

명세서

청구범위

청구항 1

X-선 회절계로 Cu K α 방사선 (1.5418Å)에서 측정된 8.4; 9.6; 12.2; 13.2; 15.1; 및 19.2 ± 0.2 도 2세타에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 회절도를 갖는 것을 특징으로 하는 빌라스틴의 수화된 에타 결정형.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 X-선 회절도는 19.7; 20.3; 21.5; 및 23.4 ± 0.2 도 2 세타에서 특징적인 피크를 더 포함하는 것인 빌라스틴의 수화된 에타 결정형.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 X-선 회절도는 14.0; 16.8; 17.5; 18.2 및 25.5 ± 0.2 도 2 세타에서 특징적인 피크를 더 포함하는 것인 빌라스틴의 수화된 에타 결정형.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 137°C에서의 피크 및 35.4 J/g의 연관열을 갖는 제 1 흡열 현상 다음에 198°C에서 13.4 J/g의 연관열을 갖고, 200°C에서 피크 및 14.0 J/g의 연관 열을 갖는 발열 현상과 겹치는 제 2 흡열현상, 및 이어서 204°C에서 101.3 J/g의 연관 열을 갖는 제 3 흡열 현상을 포함하는 것을 특징으로 하는 빌라스틴의 수화된 에타 결정형.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 30°C부터 120°C까지 4.0%의 중량 손실을 포함하는 열중량 분석을 특징으로하는 빌라스틴의 수화된 에타 결정형.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 정의된 빌라스틴의 수화된 에타 결정형의 제조 방법으로서, X-선 회절계 (diffractometer)로 Cu K α 방사선 (1.5418Å)에서 측정된 8.7; 11.6; 13.4; 13.8, 14.0 및 17.7 ± 0.2 도 (degrees) 2 세타에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 회절도를 갖는 빌라스틴의 수화된 알파 결정형, 또는 상기 빌라스틴의 수화된 알파 결정형 및 빌라스틴의 수화된 에타 결정형의 혼합물을 빌라스틴의 에타 결정형으로의 변환이 일어나는데 필요한 시간 동안 물에 분산시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 7

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 정의된 빌라스틴의 수화된 에타 결정형의 제조 방법으로서, 하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법:

- i) 40°C 내지 70°C를 포함하는 온도에서 물과 아세토니트릴의 혼합물에 빌라스틴을 용해시키는 단계;
- ii) 단계 i)에서 수득된 상기 용액을 25°C 내지 50°C를 포함하는 온도로 냉각시키는 단계;
- iii) 단계 ii)에서 수득된 상기 용액을 상기 빌라스틴의 수화된 에타 결정형으로 접종하고 상기 얻어진 용액을 결정화가 일어나는데 필요한 시간 동안 0°C 내지 30°C를 포함하는 온도로 냉각시키는 단계; 및
- iv) 단계 iii)에서 수득된 상기 결정형을, 수분 함량이 칼 피셔법에 의해 계산된 중량으로 3.5% 내지 4%로 포함될 때까지 25°C 내지 40°C를 포함하는 온도에서 감압하에 건조시키는 단계.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 단계 iv)에서 30°C 내지 35°C를 포함하는 온도에서 감압하에 수행되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 9

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 정의된 빌라스틴의 수화된 에타 결정형의 제조 방법으로서, 빌라스틴의 에타 결정형으로의 변환이 일어나는데 필요한 시간 동안 20°C 내지 50°C를 포함하는 온도에서, X-선 회절계(diffractometer)로 Cu K α 방사선 (1.5418Å)에서 측정된 7.76, 8.93, 10.45, 10.63, 11.69, 12.96, 13.60, 14.65, 15.07, 15.58, 16.28, 16.53, 17.54, 18.04, 18.25, 18.61, 19.54, 20.38, 20.69, 21.01, 21.37, 21.73, 21.99, 22.37, 22.85, 23.10, 23.25, 23.54, 24.18, 24.37 및 25.12 ± 0.2 도(degrees) 2 세타에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 회절도를 갖는 것을 특징으로 하는 빌라스틴의 제타 결정형을 유지하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 25°C 내지 40°C를 포함하는 온도에서 상기 빌라스틴의 제타 결정형을 유지하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 11

청구항 9에 있어서, 수분 함량이 칼 피셔법에 의해 계산된 중량으로 3.5% 내지 4%로 포함될 때까지 30°C 내지 35°C를 포함하는 온도에서 상기 빌라스틴의 제타 결정형을 유지하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 12

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 정의된 빌라스틴의 에타 결정형의 제조방법으로서, 상기 빌라스틴의 수화된 에타 결정형으로의 변환이 일어나는데 필요한 시간 동안 65% 내지 80%를 포함하는 상대 습도 및 35°C 내지 45°C를 포함하는 온도에서, X-선 회절계(diffractometer)로 Cu K α 방사선 (1.5418Å)에서 측정된 7.76, 8.93, 10.45, 10.63, 11.69, 12.96, 13.60, 14.65, 15.07, 15.58, 16.28, 16.53, 17.54, 18.04, 18.25, 18.61, 19.54, 20.38, 20.69, 21.01, 21.37, 21.73, 21.99, 22.37, 22.85, 23.10, 23.25, 23.54, 24.18, 24.37 및 25.12 ± 0.2 도(degrees) 2 세타에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 회절도를 갖는 것을 특징으로 하는 빌라스틴의 제타 결정형을 유지하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 2주 넘는 시간 동안 상기 빌라스틴의 제타 결정형을 유지하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 14

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 정의된 빌라스틴의 수화된 에타 결정형의 치료적으로 유효한 양을 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 포함하는, 히스타민-매개 질병 또는 알레르기 반응 치료용 약학적 조성물.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 히스타민-매개 질병 또는 알레르기 반응의 치료는 계절성 알레르기 비결막염의 대증 요법, 만성 알레르기 비결막염의 증상 치료 및 두드러기 치료로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

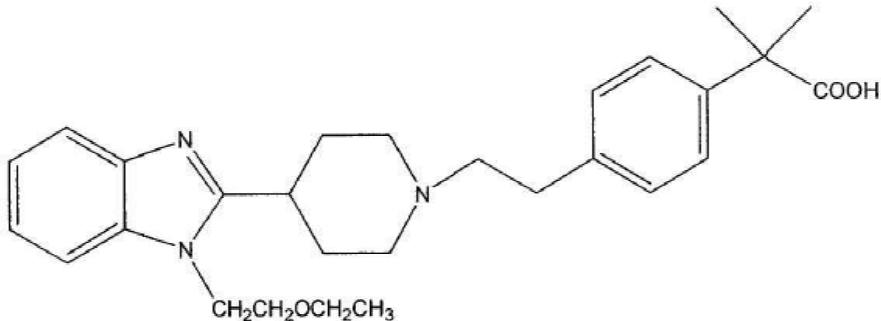
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 4-[2-[4-[1-(2-에톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1-페리디닐)에틸]-α, α-디메틸-벤젠아세트산(빌라스틴, bilastine)의 신규한 결정형, 그의 제조 방법, 이를 함유하는 약학적 조성물 및 히스타민-매개 질병 경과 및 알레르기 반응을 치료하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 빌라스틴은 4-[2-[4-[1-(2-에톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1-페리디닐)에틸]-α, α-디메틸-벤젠아세트산의 국제적인 일반명이며, 그 구조는 하기 화학식 (I)의 화합물과 상응한다:



[0003]

[0004] (I)

[0005] 빌라스틴은 선택적인 H1 수용체 길항제로서, 이는 히스타민-매개 질병 경과 및 알레르기 반응의 치료와 특히 비 결막염 및 두드러기 치료에 유용하다는 것을 의미한다.

[0006] 물질 자체로서의 빌라스틴뿐만 아니라 H1 수용체 길항제로서의 그의 제조 및 용도도 유럽 특허 EP0818454B1에 기재되어 있다.

[0007] 그 후, 유럽 특허 EP1505066B1은 빌라스틴의 세가지 결정형을 기재한다. 구체적으로, 이는 빌라스틴의 결정형 1, 2 및 3을 기재하고, 형태 1의 경우 적외선 흡수 스펙트럼 및 결정학적 파라미터를 특징으로 한다. 또한, 상기 EP1505066B1 특허에서, 결정형 2 및 3의 혼합물로부터 결정형 1의 제조 방법이 기재되어 있다. 그러나, 빌라스틴의 결정형 2 및 3은 결정형 1로 쉽게 전환된다.

[0008] 약학적 활성 성분의 상이한 고체 형태는 상이한 특성을 가질 수 있고, 예를 들어, 안정도, 생체이용률, 무엇보다도, 제형의 용이성 및 투여의 용이성과 관련하여 특정 이점을 제공할 수 있다. 일부 고체 형태는 일 유형의 제형에, 그리고 다른 형태들을 위한 다른 상이한 제형에 더 적합하기 때문에, 신규한 고체 형태의 개발은 그들을 포함하는 약학적 제제의 특성을 개선시키는 것을 가능하게 한다. 또한, 치료 적응증에 따라, 하나 또는 다른 약학적 제제가 바람직할 수 있다.

[0009] 빌라스틴의 신규한 결정형에 대한 특히 바람직한 개선은, 그 제조 또는 제형을 용이하게 하기 위한 목적으로, 예를 들어, 안정성, 용해도, 유동성, 침강 속도, 전성(malleability) 또는 압축성과 같은 물리적 및 화학적 성질의 개선; 그의 배설, 흡수 및/또는 생체이용률을 개선시키기 위한 목적 및 더욱 일정한 물리적 및 화학적 성질의 수득을 위해 약동학적 성질의 개선을 포함하는데, 이것은 그들이 제제화될 경우 더 큰 용이성 및/또는 유연성을 갖는 것을 가능하게 하기 때문이다. 예를 들어, 분산성의 성질 개선은, 특히 생리학적으로 수성 매질에 분산 된 경우 분산 속도를 향상시키는 것을 가능하게 하며, 흡습성의 감소는 신규한 투여 경로의 개발을 가능하게 한다; 또한 그것은 여러 가지 포장 및/또는 보관 조건하에서 안정한 약학적 조성물을 수득하는데 바람직하다. 특히, 신규한 고체 형태의 빌라스틴은 전술한 이점들 중 하나 이상 또는 심지어 대부분을 조합하는 것이 바람직하다.

[0010] 따라서, 제약 산업에서의 그 용도에 적합하고, 특히, 엄격한 약학적 기준을 충족하는 빌라스틴의 결정형의 약학적 조성물을 제조하는 것을 더 용이하게 하는 빌라스틴의 신규한 고체 형태, 특히, 신규한 결정형을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

[0011] 본 발명자들은 약학적 조성물의 제조 및 보관 조건하에서 안정하여 상기 조성물의 생산 및 품질에 대한 재현가능성(reproducibility)을 보장하는, 신규한 결정형의 빌라스틴을 발견하였다. 이러한 신규한 결정형은 이하 알파(Alpha) 결정형 및 에타(Eta) 결정형으로 명명하였다.

[0012] 신규한 결정형의 이러한 성질은 빌라스틴의 경우에 특히 이점이 있는데, 대부분의 고체 형태의 빌라스틴은 그들을 함유하는 약학적 조성물의 일반적인 제조 및 보관 조건 하에서 안정성의 문제가 있기 때문이다.

[0013] 본 발명의 실시예 9의 표 1의 안정성 연구로부터의 자료에 따르면, 상기 신규한 알파 및 에타 형태는 일반적인 보관 조건하에서 및 더욱 극한 조건 하에서도, 본 발명자에 의해 기재된 나머지의 고체 형태보다 더 안정하며,

형태 1 및 형태 2만큼 안정하고, 종래 기술에 기재된 빌라스틴의 고체 형태 3보다도 더 안정하다. 표 1에 나타난 바와 같이, 빌라스틴의 분해 산물도, 알파 또는 에타 결정형의 다른 결정형으로의 변환도 검출되지 않았다.

[0014] 본 발명의 알파 및 에타 결정형은 높은 안정성을 가질 뿐만 아니라, 약학적 조성물의 제조를 용이하게 취급할 수 있게 하는 우수한 물리적 및 역학적 성질을 갖는다.

[0015] 또한, 본 발명의 알파 및 에타 결정형의 다른 이점은 재현가능하고 강력한(robust) 제조 방법을 통해 수득된다 는 사실에 있는데, 이러한 제조방법으로 높은 성능 및 증가된 풍부함을 갖는 결정형을 수득하게 할 수 있다. 더 육이, 그 형태는 수화된 형태이기 때문에, 상기 방법은 물 또는 소량의 유기 용매와 물의 혼합물을 필요로 하는 데, 이는 환경 친화적이며, 쉽게 산업화 가능하고 비용 효율적이라는 것을 의미한다.

[0016] 본 발명의 제 1 양상에 따르면, X-선 회절계(diffractometer)로 Cu K α 방사선 (1.5418Å)에서 측정된 8.7; 11.6; 13.4; 13.8, 14.0 및 17.7 ± 0.2 도(degrees) 2 세타에서 특징적인 피크를 포함하는, 빌라스틴의 알파 결정형이 제공된다.

[0017] 이 알파 결정형은 또한 X-선 회절계로 Cu K α 방사선 (1.5418Å)에서 측정된 18.6; 18.8; 20.1 및 21.1 ± 0.2 도 2 세타에서 특징적인 피크를 더 포함하는 것을 특징으로 한다. 보다 구체적으로, 이 알파 결정형은 또한 X-선 회절계로 Cu K α 방사선 (1.5418Å)에서 측정된 10.9; 12.2; 14.5; 15.0; 16.1; 17.4; 20.7; 21.4; 21.7; 21.9; 22.6; 23.3 및 23.5 ± 0.2 도 2 세타에서 피크를 더 포함하는 X-선 회절도를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0018] 본 발명의 빌라스틴의 알파 결정형은 도 10에 나타난 X-선 회절도를 갖는다. 상기 회절도는 종래 기술에 공지된 다른 형태의 빌라스틴과 상응하는 회절도와 상이하다. 이 빌라스틴의 신규한 알파 결정형은 하기 표에 나타난 X-선 분말 회절도에서, 2 세타 도, 2θ(°)의 단위로 표현된 피크의 패턴을 나타내는 것을 특징으로 한다.

$2\theta(^{\circ})$	d(Å)	강도 (%)
6.49	13.63	5.9
6.75	13.10	4.4
6.93	12.75	7.2
8.29	10.67	6.4
8.73	10.12	87.1
10.14	8.72	5.2
10.90	8.11	18.9
11.56	7.65	48.1
12.00	7.37	2.4
12.23	7.23	15.8
13.01	6.80	7.4
13.45	6.58	26.0
13.85	6.39	30.7
13.98	6.34	37.1
14.49	6.11	15.6
14.63	6.05	8.6
14.80	5.98	9.6
15.00	5.90	18.5
15.38	5.76	9.4
15.87	5.58	0.7
16.15	5.49	24.8
16.60	5.34	6.0
16.99	5.22	0.9
17.44	5.08	11.7
17.67	5.02	100
18.04	4.92	3.3
18.57	4.78	50.2
18.81	4.72	46.0
19.52	4.55	6.6
20.10	4.42	28.3
20.36	4.36	8.9
20.74	4.28	20.3
21.10	4.21	41.2
21.41	4.15	12.5
21.74	4.09	13.7
21.91	4.06	10.1
22.09	4.02	8.7
22.37	3.97	3.0
22.61	3.93	18.8
22.89	3.88	3.5
23.31	3.82	11.8
23.48	3.79	15.4
23.90	3.72	7.1
24.43	3.64	9.0
24.76	3.60	6.6
25.01	3.56	2.7

[0019]

알파 결정형은 빌라스틴의 수화된 형태이다. 용어 "수화된(hydrated)"은 물분자가 그 결정 구조의 일부를 형성하는 화합물을 의미한다. 또한, 본 발명의 수화된 결정형은 결정 구조의 일부를 형성하지 않는 물 분자를 함유할 수 있다. 위에서 기재한 바와 같이, 이 결정형은 약학적 조성물의 제조 및 보관 조건 하에서 안정하기 때문

에 특히 이점이 있다(실시예 9 참조). 따라서, 엄격한 약학적 기준을 충족시키는 빌라스틴의 약학적 조성물의 제조에 특히 적합하다.

[0021] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 정의된 빌라스틴의 알파 결정형은 시차 주사 열량측정법(DSC: differential scanning calorimetry) 다이어그램에서 59°C에서 피크 및 89.0 J/g의 연관 열(associated heat)을 갖는 제 1 넓은 흡열 현상; 111°C에서 피크 및 15.9 J/g의 연관 열을 갖는 제 2 넓은 흡열 현상 다음에 117°C에서 피크 및 43.5 J/g의 연관 열을 갖는 발열 현상; 199°C에서 100.4 J/g의 연관 열을 갖는 제 3 흡열 현상, 및 204°C에서 9.7 J/g의 연관 열을 갖는 제 4 흡열 현상을 나타내는 것이다. 다른 구체예에서, 본 발명의 빌라스틴의 알파 결정형은 도 11에 나타난 DSC 다이어그램을 갖는 것이다.

[0022] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 정의된 빌라스틴의 알파 결정형은 열중량 분석(TGA: thermogravimetric analysis)에 의해 수득된 다이어그램에서 30°C부터 86°C까지 5.9%의 중량 손실을 나타내는 것이다. 이러한 중량 손실은 그 결정 구조에 존재하는 물 분자에 기인할 수 있다. 다른 구체예에서, 본 발명의 빌라스틴의 알파 결정형은 도 12에서 나타난 TGA 다이어그램을 갖는 것이다.

[0023] 본 발명의 제 2 양상은 상기 정의된 빌라스틴의 알파 결정형을 위한 제조 방법에 관한 것이다.

[0024] 일 구체예에서, 상기 정의된 빌라스틴의 알파 결정형을 위한 제조 방법은 a) 물 중 형태 1의 빌라스틴 혼탁액으로부터 빌라스틴을 수득하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0025] 일 구체예에서, 빌라스틴의 알파 결정형에 대한 수득 방법(단계 a)은 출발 빌라스틴의 6 mL/g 내지 100 mL/g으로 포함되는 물의 양으로 수행된다. 바람직한 구체예에서, 상기 알파 결정형에 대한 획득 방법(단계 a)은 출발 빌라스틴의 20 mL/g 내지 100 mL/g으로 포함되는 물의 양으로 수행된다.

[0026] 본 발명의 일 구체예에서, 빌라스틴의 알파 형태를 위한 수득 방법(단계 a)은 하기 단계를 포함한다: a') 40°C 내지 95°C를 포함하는 온도에서 물 중 빌라스틴 형태 1의 혼합물을 가열하는 단계; a") 단계 a')에서 수득된 혼탁액을 실온으로 냉각시키는 단계; 및 a'') 단계 a")에서 수득된 혼탁액을 변환이 일어나는데 필요한 시간 동안 교반하는 단계.

[0027] 본 발명의 대안적인 구체예에서, 빌라스틴의 알파 형태를 위한 수득 방법(단계 a)은 하기 단계를 포함한다: e') 실온에서 빌라스틴 형태 1을 물에 혼탁시키는 단계; 및 e") 단계 e')에서 수득된 혼탁액을 변환이 일어나는데 필요한 시간 동안 교반하는 단계.

[0028] 상기 용어 "실온(room temperature)"은 20°C 내지 25°C를 포함하는 온도를 말한다.

[0029] 빌라스틴의 알파 형태를 위한 수득 방법인 단계 a")는 냉탕과의 접촉을 통해 또는 열원을 제거함으로써 냉각되도록 하여, 종래 기술로 공지된 임의의 냉각 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 다른 구체예에서, 본 발명의 제조 방법의 냉각 단계 a")는 0.5시간 내지 10시간을 포함하는 시간 동안 수행된다. 다른 구체예에서, 제조 방법은 빌라스틴의 알파 형태를 위한 수득 방법인 단계 a")가 20°C 내지 25°C를 포함하는 온도에서 수행되는 것을 특징으로 한다.

[0030] 빌라스틴의 알파 형태에 대한 수득 방법인 단계 a'') 및 e")는 종래 기술로 공지된 임의의 교반 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 다른 구체예에서, 빌라스틴의 알파 형태를 위한 수득 방법인 단계 a'') 및 e")는 24시간 내지 75시간을 포함하는 시간 동안 수행된다.

[0031] 본 발명의 일 구체예에서, 빌라스틴의 알파 형태를 위한 수득 방법(단계 a)는 하기 추가적인 단계들을 더 포함한다: b) 단계 a)에서 수득된 빌라스틴 결정을 단리하는 단계; 및 c) 단계 b)에서 수득된 빌라스틴으로부터 물을 분리하는 단계.

[0032] 빌라스틴의 알파 형태에 대한 수득 방법인 단계 b)의 단리 및 단계 c)의 용매(물)의 분리는 종래 기술로 공지된 임의의 통상적인 기술에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 단계 b)의 단리는 여과에 의해 수행될 수 있는 반면, 단계 c)의 분리는 후속 건조에 의해 수행될 수 있다. 단계 b)의 단리 및 단계 c)의 분리는 일반적으로 15°C 내지 25°C를 포함하는 온도에서 30분 및 60분을 포함하는 시간 동안 수행된다. 고온에서는 건조 시간이 더 짧다. 대안적인 구체예에서, 건조는 20°C 내지 50°C를 포함하는 온도에서, 바람직하게는 진공 조건하에서 수행된다.

[0033] 대안적인 구체예에서, 알파 결정형의 제조 방법은 하기 단계들을 포함하는 결정화 방법이다: a1) 75°C 내지 100°C를 포함하는 온도에서, 바람직하게는 용매의 환류 온도에서, 물과 에탄올의 혼합물에 빌라스틴을 용해시키는 단계; a2) 단계 a1)에서 수득된 상기 용액을 50°C 내지 75°C를 포함하는 온도로 냉각시키는 단계; a3) 단계 a

2)에서 수득된 상기 용액을 알파 결정형으로 접종(seed)하고 상기 얻어진 용액을 결정화가 일어나는데 필요한 시간 동안 0°C 내지 25°C를 포함하는 온도로, 바람직하게는 0.2°C/분 내지 1°C/분를 포함하는 속도로, 냉각시기는 단계; 및 a3') 단계 a3)에서 수득된 결정형을, 수분 함량이 칼 피셔법에 의해 계산된 중량으로 6% 내지 8%로 포함될 때까지, 바람직하게는 7%로 포함될 때까지, 25°C 내지 40°C를 포함하는 온도에서 감압하에 건조시키는 단계.

[0034] 대안적인 구체예에서, 알파 결정형의 제조 방법은 하기 단계를 포함하는 결정화 방법이다: a4) 물, 염 및 염기의 혼합물에 빌라스틴을 15°C 내지 35°C를 포함하는 온도에서 용해시키는 단계; a5) 결정화가 일어나기 위해 6 내지 8을 포함하는 pH가 될 때까지 단계 a4)에서 수득된 용액에 산성 수용액을 첨가하는 단계; 및 a6) 칼 피셔법에 의해 계산된 중량이 6% 내지 8%를 포함하는 수분함량이 될 때까지, 바람직하게는 칼 피셔법에 의해 계산된 중량이 약 7%를 포함하는 수분함량이 될 때까지, 단계 a5)에서 수득된 결정형을 25°C 내지 40°C를 포함하는 온도에서 감압하에 건조시키는 단계.

[0035] 본 발명의 빌라스틴의 알파 결정형은 도 10에 나타낸 X-선 회절도, 도 11에 나타낸 DSC 다이어그램 및 도 12에 나타낸 TGA 다이어그램을 갖는다.

[0036] 본 발명의 제 3 양상은 X-선 회절계로 Cu K α 방사선 (1.5418Å)에서 측정된 8.4; 9.6; 12.2; 13.2; 15.1; 및 19.2 ± 0.2 도 2세타에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 회절도를 갖는 것을 특징으로 하는 에타라고 불리는 결정형에 관한 것이다.

[0037] 에타 결정형은 또한 X-선 회절계로 Cu K α 방사선 (1.5418Å)에서 측정된 19.7; 20.3; 21.5; 및 23.4 ± 0.2 도 2 세타에서 특징적인 피크를 더 함유하는 것을 특징으로 한다. 보다 구체적으로, 상기 에타 결정형은 또한 X-선 회절계로 Cu K α 방사선 (1.5418Å)에서 측정된 14.0; 16.8; 17.5; 18.2; 및 25.5 ± 0.2 도 2 세타에서 피크를 더 포함하는 X-선 회절도를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0038] 본 발명의 빌라스틴의 에타 결정형은 도 30에 나타낸 X-선 회절도를 갖는다. 상기 회절도는 종래 기술에 공지된 다른 형태의 빌라스틴에 상응하는 회절도와 상이하다. 빌라스틴의 신규한 에타 결정형은 하기 표에 나타낸 X-선 분말 회절도에서 2 세타 도, 2 θ (°)의 단위로 표현된, 피크의 패턴을 나타내는 것을 특징으로 한다.

2 θ (°)	d(Å)	강도 (%)
8.37	10.56	41.0
9.55	9.26	64.9
9.74	9.08	7.8
11.40	7.76	4.3
12.18	7.27	89.7
13.19	6.71	42.1
13.95	6.35	11.2
15.07	5.88	52.7
16.79	5.28	16.0
17.49	5.07	21.0
17.77	4.99	5.8
18.18	4.88	22.6
19.18	4.63	100
19.67	4.51	26.7
20.16	4.40	34.0
20.34	4.37	83.9
20.83	4.26	7.4
21.52	4.13	25.3
23.35	3.81	66.8
24.26	3.67	4.9
24.51	3.63	7.0
24.73	3.60	6.4
25.46	3.50	11.1

[0039] 상기 정의된 빌라스틴의 에타 결정형은 시차 주사 열량측정법(DSC) 다이어그램에서 137°C에서의 피크 및 35.4 J/g의 연관열을 갖는 제 1 넓은 흡열 현상 다음에 198°C에서 13.4 J/g의 연관열을 갖고, 200°C에서 피크 및

14.0 J/g의 연관 열을 갖는 발열 현상과 겹치는 제 2 흡열현상, 및 이어서 204°C에서 101.3 J/g의 연관 열을 갖는 제 3 흡열 현상을 나타낸다. 또한, 빌라스틴의 에타 결정형은 도 31에 나타낸 DSC 다이어그램을 갖는다.

[0041] 상기 정의된 빌라스틴의 에타 결정형은 열중량 분석(TGA)에 의해 수득된 다이어그램에서 30°C부터 120°C까지 4.0%의 중량 손실을 나타낸다. 또한, 빌라스틴의 에타 결정형은 도 32에서 나타낸 TGA 다이어그램을 갖는다.

[0042] 본 발명의 제 4 양상은 상기 정의된 빌라스틴의 에타 결정형을 위한 제조 방법에 관한 것이다.

[0043] 상기 정의된 빌라스틴의 알파 결정형은 본 발명의 빌라스틴의 에타 결정형으로 변환될 수 있다. 따라서, 본 발명의 일 구체예에서, 빌라스틴의 에타 형태를 위한 수득 방법은 알파 결정형을 기초로 하거나, 또는 대안적으로, 알파 및 에타 결정형을 기초로, 물에 알파 결정형을 분산시키거나, 또는 대안적으로, 상기 분산액 중 빌라스틴의 에타 결정형으로의 변환이 일어나는데 필요한 시간 동안 알파 및 에타 결정형의 혼합물을 분산시키는 단계를 포함하는 것으로 수행된다. 이러한 방법은 높은 효율로 순수한 빌라스틴의 에타 결정형을 얻을 수 있기에 이점이 있다. 일 구체예에서, 상기 분산액 중 빌라스틴의 에타 결정형으로의 변환이 일어나는데 필요한 시간은 1일 내지 5일, 바람직하게는 3일 내지 4일이 포함된다.

[0044] 대안적으로, 빌라스틴의 형태 1은 본 발명의 빌라스틴의 에타 결정형으로 변환될 수 있다. 따라서, 본 발명의 일 구체예에서, 빌라스틴의 에타 형태를 위한 수득 방법은 결정형 1에 기초하여, 분산액 중 빌라스틴의 에타 결정형으로의 변환이 일어나는데 필요한 시간동안 물에 결정형 1을 분산시키는 단계를 포함하는 것으로 수행된다. 이러한 방법은 또한 높은 효율을 갖는 순수한 빌라스틴의 에타 결정형을 얻을 수 있기에 이점이 있다. 일 구체예에서, 상기 분산액 중 빌라스틴의 에타 결정형으로의 변환이 일어나는데 필요한 시간은 5일 초파이다.

[0045] 상기 용어 "순수한 빌라스틴의 에타 결정형(Eta crystalline form of pure bilastine)"은 다른 결정형의 빌라스틴은 X-선 회절계로 Cu K α 방사선 ($\lambda=1.5406 \text{ \AA}$)에서 측정된 X-선 분말 회절도에 의해서 검출될 수 없다는 것을 말한다.

[0046] 본 발명의 일 구체예에서, 빌라스틴의 에타 형태를 결정화하는 방법은 하기 단계를 포함한다: i) 40°C 내지 70°C를 포함하는 온도에서 물과 아세토니트릴의 혼합물에 빌라스틴을 용해시키는 단계; ii) 단계 i)에서 수득된 용액을 25°C 내지 50°C를 포함하는 온도로 냉각시키는 단계; iii) 단계 ii)에서 수득된 용액을 상기 에타 결정형으로 접종하고 상기 얻어진 용액을 결정화가 일어나는데 필요한 시간 동안 0°C 내지 30°C를 포함하는 온도로 냉각시키는 단계; 및 iv) 단계 iii)에서 수득된 상기 결정형을, 수분 함량이 칼 피셔법에 의해 계산된 중량으로 3.5% 내지 4%로 포함될 때까지 25°C 내지 40°C를 포함하는 온도에서, 감압하에 건조시키는 단계로서, 상기온도는 바람직하게는 30°C 내지 35°C를 포함한다.

[0047] 대안적으로, 본 발명에 정의된 빌라스틴의 제타 형태는 빌라스틴의 에타 결정형으로 변환될 수 있다. 따라서, 본 발명의 일 구체예에서, 빌라스틴의 에타 형태의 수득 방법은 제타 결정형을 기초로, 빌라스틴의 에타 결정형으로의 변환이 일어나는데 필요한 시간 동안 20°C 내지 50°C를 포함하는 온도에서 제타 결정형을 유지하는 단계를 포함하는 것으로 수행된다. 일 구체예에서, 상기 변환은 빌라스틴의 에타 결정형으로의 변환이 일어나는데 필요한 시간 동안 25°C 내지 40°C를 포함하는 온도에서 감압하에 수행된다.

[0048] 특정한 구체예에서, 빌라스틴의 에타 형태의 수득 방법은 제타 결정형을 기초로, 수분 함량이 칼 피셔법에 의해 계산된 중량으로 3.5% 내지 4%로 포함될 때까지, 25°C 내지 40°C를 포함하는, 바람직하게는 30°C 내지 35°C를 포함하는 온도에서 감압하에 상기 제타 결정형을 유지하는 단계를 포함하는 것으로 수행된다.

[0049] 다른 특정한 구체예로, 빌라스틴의 에타 형태의 수득 방법은 제타 결정형을 기초로, 빌라스틴의 에타 결정형으로의 변환이 일어나는데 필요한 시간 동안, 바람직하게는 2주 넘는 시간 동안, 65% 내지 80%를 포함하는 상대 습도 및 35°C 내지 45°C를 포함하는 온도에서 상기 제타 결정형을 유지하는 단계를 포함하는 것으로 수행된다.

[0050] 본 발명의 제 5 양상은 적합한 양의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체와 함께, 본 발명에서 정의된 빌라스틴의 알파 또는 에타 결정형의 치료적으로 유효한 양(therapeutically effective amount)"은 그의 투여 후 치료적 효과를 제공하는 알파 또는 에타 결정형의 양에 관한 것이다.

[0051] 본 발명의 빌라스틴의 알파 또는 에타 결정형의 "치료적으로 유효한 양(therapeutically effective amount)"은 그의 투여 후 치료적 효과를 제공하는 알파 또는 에타 결정형의 양에 관한 것이다.

[0052] 상기 용어 "약학적으로 허용 가능한(pharmaceutically acceptable)"은 의학적 용도를 위한 조성물의 제조를 위한 약학적 기술에 사용에 적합한 부형제 또는 담체를 말한다. 상기 부형제 또는 담체는 약학적 조성물의 나머지 성분과 상용성이 있어야 한다는 의미에서 약학적으로 허용 가능해야 한다. 또한 과도한 독성, 자극, 알레르기

반응, 면역원성 또는 합리적인 위험/이익 비율과 관련된 기타 문제 또는 합병증을 보이지 않으면서 사람 또는 동물의 조직이나 장기와 접촉하여 사용하기에 적합해야 한다.

[0053] 본 발명의 제 6 양상은 히스타민 매개 질병 경과 및 알레르기 반응, 바람직하게는, 히스타민 매개 질병 경과, 및 계절성 알레르기 비결막염의 대증 요법, 만성 알레르기 비결막염의 증상 치료 및 두드러기 치료로 이루어진 군으로부터 선택된 알레르기 반응을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 상기 정의된 빌라스틴의 알파 또는 베타 형태의 용도에 관한 것이다.

[0054] 본 발명자들은 종래 기술에 공지되지 않은 다른 신규한 결정형을 발견하였다.

[0055] 따라서, 빌라스틴의 다른 신규한 결정형은 베타 형태라고 불리는 결정형이며, 이는 도 13에 나타낸 X-선 회절도를 갖는다. 상기 회절도는 종래 기술에 공지된 다른 형태의 빌라스틴에 상응하는 회절도와 상이하다. 이러한 빌라스틴의 신규한 베타 결정형은 하기 표에 나타난 X-선 분말 회절도에서 2 세타 도, $2\theta(^{\circ})$ 의 단위로 표현된, 피크의 패턴을 나타내는 것을 특징으로 한다.

$2\theta(^{\circ})$	d(Å)	강도 (%)
3.10	29.65	48.8
5.96	14.83	100
9.27	9.54	44.5
9.54	9.27	15.0
10.08	8.77	19.9
10.25	8.63	18.9
10.85	8.16	10.2
11.40	7.76	16.6
12.34	7.17	13.8
12.94	6.84	5.2
14.28	6.20	7.2
15.05	5.89	16.8
16.03	5.53	3.8
16.49	5.38	7.4
16.89	5.25	7.3
18.16	4.88	49.8
18.94	4.68	3.3
20.07	4.42	6.0
20.93	4.24	23
21.84	4.07	8.9

[0056]

[0057] 상기 정의된 빌라스틴의 베타 결정형은 시차 주사 열량측정법(DSC) 다이어그램으로, 76°C에서의 피크 및 168.8 J/g의 연관열을 갖는 제 1 넓은 흡열 현상, 다음에 99°C에서의 피크 및 44.0 J/g의 연관 열을 갖는 발열 현상을 나타낸다. 넓은 발열 현상은 또한 154°C에서 피크 및 13.5 J/g의 연관 열을 갖고, 다음에 197°C에서 0.3 J/g의 연관 열을 갖는 흡열 현상 및 204°C에서 103.6 J/g의 연관 열을 갖는 다른 흡열 현상으로 나타낸다. 또한, 빌라스틴의 베타 결정형은 도 14에 나타난 DSC 다이어그램을 갖는다.

[0058] 상기 정의된 빌라스틴의 베타 결정형은 열중량 분석 (TGA)에 의해 얻어진 다이어그램에서 30°C부터 91°C까지 7.4%의 중량 손실을 나타낸다. 또한, 빌라스틴의 베타 결정형은 도 15에서 나타난 TGA 다이어그램을 갖는다.

[0059] 빌라스틴의 다른 신규한 결정형은 델타 결정형으로 불리며, 이는 도 16에 나타난 X-선 회절도를 갖는다. 상기 회절도는 종래 기술에 공지된 다른 형태의 빌라스틴에 상응하는 회절도와 상이하다. 빌라스틴의 신규한 델타 결정형은 하기 표에 나타난 X-선 분말 회절도에서 2 세타 도, $2\theta(^{\circ})$ 의 단위로 표현된, 피크의 패턴을 나타내는 것을 특징으로 한다.

2θ (°)	d(Å)	강도 (%)
5.28	16.75	22.5
8.82	10.03	100
9.07	9.75	16.4
9.85	8.98	6.4
10.57	8.37	24.8
10.85	8.15	11.3
12.55	7.05	1.5
13.10	6.76	6.4
13.38	6.61	37.3
14.53	6.10	1.2
15.88	5.58	34.8
17.23	5.15	11.5
17.68	5.02	16.2
17.96	4.94	39.6
18.54	4.78	4.9
18.92	4.69	43.0
19.37	4.58	46.1
19.95	4.45	36.6
20.25	4.38	31.7
20.84	4.26	26.5
21.09	4.21	21.3
21.23	4.18	22.6
21.98	4.04	4.1
22.45	3.96	6.1
23.75	3.74	1.5
24.74	3.60	12.3
26.65	3.34	7.0

[0060]

[0061] 상기 정의된 빌라스틴의 엘타 결정형은 시차 주사 열량측정법(DSC) 다이어그램에서, 63°C에서의 피크 및 117.8 J/g의 연관 열을 갖는 제 1 넓은 흡열 현상, 다음에 197°C에서 101.6 J/g의 전체적인 연관 열과 겹치는 2개의 흡열 현상을 나타낸다. 또한, 빌라스틴의 엘타 결정형은 도 17에 나타낸 DSC 다이어그램을 갖는다.

[0062]

상기 정의된 빌라스틴의 엘타 결정형은 열중량 분석 (TGA)에 의해 얻어진 다이어그램에서 30°C부터 87°C까지 3.8%의 중량 손실을 나타낸다. 또한, 빌라스틴의 엘타 결정형은 도 18에서 나타낸 TGA 다이어그램을 갖는다.

[0063]

빌라스틴의 다른 신규한 결정형은 앱실론 결정형으로 명명되고, 이는 도 19에 나타낸 X-선 회절도를 갖는다. 상기 회절도는 종래 기술에 공지된 다른 형태의 빌라스틴에 상응하는 회절도와 상이하다. 빌라스틴의 신규한 앱실론 결정형은 하기 표에 나타낸 X-선 분말 회절도에서 2 세타 도, 2θ(°)의 단위로 표현된, 피크의 패턴을 나타내는 것을 특징으로 한다.

2θ (°)	d(Å)	강도 (%)
5.56	15.88	49.1
9.16	9.65	11.1
9.42	9.39	2.8
10.31	8.58	3.3
10.92	8.10	6.4
11.11	7.96	1.7
11.82	7.49	1.5
12.47	7.10	1.6
13.95	6.35	2.4
16.18	5.48	4.5
16.36	5.42	24.0
16.73	5.30	23.2
16.89	5.25	15.7
17.38	5.10	6.5
17.91	4.95	18.4
18.38	4.83	100
20.16	4.40	9.6
20.59	4.31	6.3
21.08	4.21	6.4
21.55	4.12	0.6
21.94	4.05	8.9
22.42	3.97	1.9
22.85	3.89	13.7
23.17	3.84	0.7
23.57	3.77	2.7
24.01	3.71	1.3
25.69	3.47	3.2

[0064]

상기 정의된 빌라스틴의 엡실론 결정형은 시차 주사 열량측정법(DSC) 다이어그램에서, 81°C에서의 피크 및 185.3 J/g의 연관 열을 갖는 제 1 넓은 흡열 현상, 다음에 101°C에서 피크 및 48.2 J/g의 연관 열을 갖는 발열 현상을 나타낸다. 넓은 발열 현상은 또한 157°C에서 피크 및 14.2 J/g의 연관 열을 갖고, 다음에 197°C에서 0.9 J/g의 연관 열을 갖는 흡열 현상 및 203°C에서 111.0 J/g의 연관 열을 갖는 다른 흡열 현상을 나타낸다. 또한, 빌라스틴의 엡실론 결정형은 도 20에 나타낸 DSC 다이어그램을 갖는다.

[0065]

상기 정의된 빌라스틴의 엡실론 결정형은 열중량 분석 (TGA)에 의해 얻어진 다이어그램에서 30°C부터 85°C까지 15.0%의 중량 손실을 나타낸다. 또한, 빌라스틴의 엡실론 결정형은 도 21에서 나타낸 TGA 다이어그램을 갖는다.

[0067]

빌라스틴의 다른 신규한 결정형은 감마 A 결정형으로 명명되고, 이는 도 22에 나타낸 X-선 회절도를 갖는다. 상기 회절도는 종래 기술에 공지된 다른 형태의 빌라스틴에 상응하는 회절도와 상이하다. 빌라스틴의 신규한 감마 A 결정형은 하기 표에 나타난 X-선 분말 회절도에서 2 세타 도, 2θ(°)의 단위로 표현된, 피크의 패턴을 나타내는 것을 특징으로 하는 클로로포름 용매화이다.

2θ (°)	d(A)	강도 (%)
7.00	12.62	20.6
9.31	9.49	7.5
10.03	8.82	50.0
11.12	7.95	74.1
11.96	7.40	1.9
12.63	7.01	17.1
13.10	6.76	5.4
14.04	6.31	10.3
14.21	6.23	2.2
14.61	6.06	60.8
15.30	5.79	9.1
15.96	5.55	12.4
16.64	5.33	1.5
16.84	5.27	2.9
17.06	5.20	16.7
17.79	4.98	23.8
18.09	4.90	9.4
18.24	4.86	4.2
18.49	4.80	0.1
18.88	4.70	7.2
19.15	4.64	15.3
19.97	4.45	4.6
20.15	4.41	2.4
20.67	4.30	2.3
21.12	4.21	12.9
21.48	4.14	2.2
21.69	4.10	7.3
22.36	3.98	18.0
22.58	3.94	10.5
22.91	3.88	3.7
23.04	3.86	5.0
23.92	3.72	10.2
24.21	3.68	100

[0068]

상기 정의된 빌라스틴의 감마 A 결정형은 시차 주사 열량측정법(DSC) 다이어그램에서, 80°C에서의 피크 및 51.0 J/g의 연관 열을 갖는 제 1 넓은 흡열 현상 다음에 201°C에서 87.6 J/g의 연관 열을 갖는 제 2 흡열 현상을 나타낸다. 또한, 빌라스틴의 감마 A 결정형은 도 23에 나타낸 DSC 다이어그램을 갖는다.

[0069]

상기 정의된 빌라스틴의 감마 A 결정형은 열중량 분석 (TGA)에 의해 얻어진 다이어그램에서 29°C부터 90°C까지 19.0%의 중량 손실을 나타낸다. 또한, 빌라스틴의 감마 A 결정형은 도 24에 나타난 TGA 다이어그램을 갖는다.

[0070]

2θ (°)	d(Å)	강도 (%)
5.28	16.74	4.3
9.04	9.79	53.8
9.86	8.97	30.0
10.13	8.73	22.2
10.58	8.36	3.3
11.74	7.54	6.8
12.39	7.14	8.4
13.12	6.75	1.2
13.68	6.47	6.5
15.13	5.86	3.4
15.84	5.59	10.7
16.33	5.43	25.7
17.55	5.05	16.2
18.13	4.89	8.6
18.50	4.80	18.4
19.07	4.65	100
19.80	4.48	40.4
20.52	4.33	7.0
20.90	4.25	10.4
21.16	4.20	22.3
21.86	4.06	15.2
22.68	3.92	12.4
23.56	3.77	4.2
23.93	3.72	1.8

[0072]

[0073] 상기 정의된 빌라스틴의 감마 B 결정형은 시차 주사 열량측정법(DSC) 다이어그램에서, 82°C에서의 피크 및 35.9 J/g의 연관 열을 갖는 제 1 넓은 흡열 현상 다음에 203°C에서 95.1 J/g의 연관 열을 갖는 제 2 흡열 현상을 나타낸다. 또한, 빌라스틴의 감마 B 결정형은 도 26에 나타낸 DSC 다이어그램을 갖는다.

[0074]

상기 정의된 빌라스틴의 감마 B 결정형은 열중량 분석 (TGA)에 의해 얻어진 다이어그램에서 29°C부터 116°C까지 13.0%의 중량 손실을 나타낸다. 또한, 빌라스틴의 감마 B 결정형은 도 27에 나타낸 TGA 다이어그램을 갖는다.

[0075]

빌라스틴의 다른 신규한 결정형은 제타 결정형으로 명명되고, 이는 도 28에 나타낸 X-선 회절도를 갖는다. 상기 회절도는 종래 기술에 공지된 다른 형태의 빌라스틴에 상응하는 회절도와 상이하다. 빌라스틴의 신규한 제타 결정형은 하기 표에 나타낸 X-선 분말 회절도에서 2 세타 도, 2θ(°)의 단위로 표현된, 피크의 패턴을 나타내는 것을 특징으로 한다.

2θ (°)	d(Å)	강도 (%)
7.76	11.39	100
8.93	9.90	34.5
10.45	8.46	64.3
10.63	8.32	40.0
11.69	7.57	13.0
12.96	6.83	38.3
13.60	6.51	21.7
14.65	6.05	69.9
15.07	5.88	7.9
15.58	5.69	21.6
16.28	5.44	39.3
16.53	5.36	2.5
17.54	5.06	1.5
18.04	4.92	11
18.25	4.86	37.4
18.61	4.77	0.6
19.54	4.54	3.7
20.38	4.36	36.8
20.69	4.29	13.3
21.01	4.23	1.7
21.37	4.16	34.9
21.73	4.09	8.5
21.99	4.04	16.8
22.37	3.97	60.9
22.85	3.89	12.4
23.10	3.85	25.1
23.25	3.83	11.2
23.54	3.78	5.6
24.18	3.68	29.1
24.37	3.65	6.9
25.12	3.54	1.1

[0076]

상기 정의된 벌라스틴의 제타 결정형은 시차 주사 열량측정법(DSC) 다이어그램에서, 70°C에서의 피크 및 506.5 J/g의 연관 열을 갖는 제 1 넓은 흡열 현상, 198°C에서 5.6 J/g의 연관 열을 갖고, 201°C에서 4.6 J/g의 연관 열을 갖는 밸열 현상과 겹치는 제 2 흡열 현상, 다음에 100.2 J/g의 연관 열을 갖는 제 3 흡열 현상을 나타낸다. 또한, 벌라스틴의 제타 결정형은 도 29에 나타낸 DSC 다이어그램을 갖는다.

[0078]

단-결정(single-crystal) X-선 회절에 의해 수득된 상기 정의된 벌라스틴의 제타 결정형의 구조의 자료는 펜타수화물(pentahydrate)에 상응하고, 하기에 나타낸다:

조성식(Empirical formula)	$C_{25} H_4 N_2 O_5$
분자량	553.68
온도	100(2) K
파장	0.71073 Å
결정계(crystal system)	단사정계(monoclinic)
공간군(Space group)	P 21/c
단위 격자 파라미터 (Unit cell parameters):	$a = 11.4856(5) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$, $b = 8.5007(4) \text{ \AA}$ $\beta = 99.765(2)^\circ$, $c = 30.4880(14) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$.
부피	2933.6(2) Å ³
Z	4
밀도 (계산치)	1.254 Mg/m ³
흡수 계수	0.091 mm ⁻¹
F(000)	1200
결정 크기	0.196mm x 0.250mm x 0.389mm
제타 범위(Theta range)	2.430 대지 31.465°.
지수 범위(Index ranges)	-16<=h<=16, -12<=k<=12, -44<=l<=44
주집된 반사 (Reflections collected)	100284
독립적 반사 (Independent reflections)	9660 [R(int) = 0.0553]
제타 = 25.242° 의 완성도 (Completeness to theta= 25.242°)	99.9%
정제 방법	Full-matrix least-squares on F2
데이터 / 저항(restraints) / 파라 미터	9660 / 15 / 385
F2에 대한 적합도(Goodness-of-fit)	1.040
최종 R 지수 [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0454, wR2 = 0.1043
R 지수	R1 = 0.0700, wR2 = 0.1146
흡광 계수	n/a
피크와 골의 최대 차이(Largest difference peak and hole)	0.432 및 -0.287 e. Å ⁻³

[0079]

[0080] 발명의 설명 및 청구 범위에서 "포함하는(comprise)"이라는 단어 및 그 변형은 다른 기술적인 특징, 첨가물, 구성요소, 또는 단계를 배제하는 것으로 의도되지 않는다. 또한, "포함하는"라는 단어는 "이루어진(consisting of)"의 경우를 아우른다. 본 발명의 추가적인 목적, 이점 및 특징은 본 발명의 설명의 검토시에 당업자에게 명백해지거나 본 발명의 실시에 의해 습득될 수 있다. 하기의 실시예 및 도면은 예시의 한 방법으로서 제공되는 것이며, 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 도면과 관련된 참조 기호 및 청구항에 괄호안의 참조 기호는 청구항의 명료성을 증가시키기 위한 것일 뿐이며 청구항의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 또한, 본 발명은 이 문서에 설명된 특정하고 바람직한 실시예의 모든 가능한 조합을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0081] 도 1은 종래 기술에 공지된 빌라스틴의 결정형 1의 X-선 분말 회절의 패턴(강도, 강도(카운트) 대 각도 2-제타(°))을 나타낸다.

도 2는 종래 기술에 공지된 빌라스틴의 결정형 1의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 3은 종래 기술에 공지된 빌라스틴의 결정형 1의 TGA 다이어그램을 나타낸다.

도 4는 종래 기술에 공지된 빌라스틴의 결정형 2의 X-선 분말 회절의 패턴(강도(카운트) 대 각도 2-제타(°))을

나타낸다.

도 5는 종래 기술에 공지된 빌라스틴의 결정형 2의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 6은 종래 기술에 공지된 빌라스틴의 결정형 2의 TGA 다이어그램을 나타낸다.

도 7은 종래 기술에 공지된 빌라스틴의 결정형 3의 X-선 분말 회절의 패턴(강도(카운트) 대 각도 2-세타($^{\circ}$))을 나타낸다.

도 8은 종래 기술에 공지된 빌라스틴의 결정형 3의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 9는 종래 기술에 공지된 빌라스틴의 결정형 3의 TGA 다이어그램을 나타낸다.

도 10은 본 발명의 빌라스틴의 알파 결정형의 X-선 분말 회절의 패턴(강도(카운트) 대 각도 2-세타($^{\circ}$))을 나타낸다.

도 11은 본 발명의 빌라스틴의 알파 결정형의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 12는 본 발명의 빌라스틴의 알파 결정형의 TGA 다이어그램을 나타낸다.

도 13은 빌라스틴의 베타 결정형의 X-선 분말 회절의 패턴(강도(카운트) 대 각도 2-세타($^{\circ}$))을 나타낸다.

도 14는 빌라스틴의 베타 결정형의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 15는 빌라스틴의 베타 결정형의 TGA 다이어그램을 나타낸다.

도 16은 빌라스틴의 엘타 결정형의 X-선 분말 회절의 패턴(강도(카운트) 대 각도 2-세타($^{\circ}$))을 나타낸다.

도 17은 빌라스틴의 엘타 결정형의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 18은 빌라스틴의 엘타 결정형의 TGA 다이어그램을 나타낸다.

도 19는 빌라스틴의 앱실론 결정형의 X-선 분말 회절의 패턴(강도(카운트) 대 각도 2-세타($^{\circ}$))을 나타낸다.

도 20은 빌라스틴의 앱실론 결정형의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 21은 빌라스틴의 앱실론 결정형의 TGA 다이어그램을 나타낸다.

도 22는 빌라스틴의 감마 A 결정형의 X-선 분말 회절의 패턴(강도(카운트) 대 각도 2-세타($^{\circ}$))을 나타낸다.

도 23은 빌라스틴의 감마 A 결정형의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 24는 빌라스틴의 감마 A 결정형의 TGA 다이어그램을 나타낸다.

도 25는 빌라스틴의 감마 B 결정형의 X-선 분말 회절의 패턴(강도(카운트) 대 각도 2-세타($^{\circ}$))을 나타낸다.

도 26은 빌라스틴의 감마 B 결정형의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 27은 빌라스틴의 감마 B 결정형의 TGA 다이어그램을 나타낸다.

도 28은 빌라스틴의 제타 결정형의 X-선 분말 회절의 패턴(강도(카운트) 대 각도 2-세타($^{\circ}$))을 나타낸다.

도 29는 빌라스틴의 제타 결정형의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 30은 빌라스틴의 에타 결정형의 X-선 분말 회절의 패턴(강도(카운트) 대 각도 2-세타($^{\circ}$))을 나타낸다.

도 31은 빌라스틴의 에타 결정형의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 32는 빌라스틴의 에타 결정형의 TGA 다이어그램을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

일반적인 고려사항

X-선 회절도는 반경 240 밀리미터의 PANalytical X'Pert PRO MPD 분말 회절계에 Cu K α 방사선 (1.5418 Å)을 갖는 X-선 회절계를 사용하여 수득되었으며, 이 회절계는 저 흡수성 필름(low absorbent films) 사이에 삽입된 편평한 시료를 투과하는 기하학적 구조(transmission geometry)와 촛점 거울(focusing mirror)이 있는 수렴 빔(convergent beam) 구조를 가진다. 분말 형태의 상기 시료는 3.6 미크론(micron) 두께의 폴리에스터 필름 사이

에 삽입되며, 실험 조건은 하기와 같다:

- [0084] Cu K 방사선 α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$).
- [0085] 작동 전력(working power): 45 kV - 40 mA.
- [0086] 0.4 밀리미터 높이의 입사 범 슬릿(incident beam slits)
- [0087] 0.02 라디안 솔러(radian soller)의 입사 및 회절 슬릿
- [0088] 감지기 픽셀(Detector PIXcel): 활성 길이 = 3.347°
- [0089] 단계의 크기가 0.026° 2θ 인 2 내지 40° 2θ 의 $2\theta/\theta$ 스캔 및 단계 당 76초의 측정시간.
- [0090] 수득된 회절도는 X-선 분말 회절의 패턴(강도(카운트) 대 각도 2-세타($^\circ$))을 나타낸다.
- [0091] 단-결정 X-선 회절의 회절도는 다중 단색화장치(monochromator)와 마이크로 초점 Mo ($\lambda = 0.71073\text{\AA}$)가 장착 된 D8 Venture 단-결정 X-선 회절 회절계(SCXRD)를 사용하여 수득하였다. 차이(margins)는 SAINT 알고리즘을 사용하여 Bruker SAINT 소프트웨어와 통합되었다. 데이터는 다중-스캔 방법(SADABS)을 사용하여 흡수 효과에 대해서 보정되었다. 구조는 Bruker SHELXTL 소프트웨어 패키지(cf. George M. Sheldrick. Acta Cryst. (2008). A64. 112-122), ShelXL Version 4.8.0 C. B. Hubschle로 최소-제곱의 풀-매트릭스 방법(full-matrix method of least-squares)을 위한 컴퓨터 프로그램(G. M. Sheldrick and B. Dittrich), SHELLXL를 위한 Qt 그래픽 사용자 인터페이스(cf. J. Appl. Cryst. 44. (2011) 1281-1284), 및 결정 정제 구조 프로그램(crystal structure refinement program)으로 해석되고 확인되었다.
- [0092] 시차 주사 열량계 (DSC) 다이어그램은 Mettler-Toledo DSC-822e 열량계에 의해 수득되었다. 실험 조건은 다음과 같다: 부피 $40 \mu\text{l}$ 의 알루미늄 도가니, $50\text{mL}/\text{분}$ 의 유속 및 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 가열 속도를 갖는 건조 질소 대기. 열량계는 순도 99.99% 인듐으로 보정되었다. DSC 곡선은 시간과 온도에 대한 열 흐름 (mW)을 나타낸다. 다이어그램은 발열 현상(^EXO)을 위쪽으로 표현한다.
- [0093] 열중량 분석 (TGA)을 나타내는 다이어그램은 부피 $70 \mu\text{l}$ 인 알루미늄 도가니, $50\text{mL}/\text{분}$ 의 유속 및 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 가열 속도를 갖는 건조 질소 대기를 사용하는 Mettler-Toledo TGA-851e 열천칭 평형 장치에 의해 수득되었다. 다이어그램은 시료를 가열할 때, 시료의 질량변화(TGA)뿐만 아니라, 밀리그램(mg) 대 $^\circ\text{C}$ (온도)로 표시된 SDTA를 나타낸다.
- [0094] 알파 및 에타 형태의 수분 함량은 중량에 대한 백분율(%)로 표시된 칼 피셔법 (KFT)에 따른 부피 적정에 의해 수득되었다. 알파 결정형은 실온 및 약 67%의 상대 습도에서 24시간 동안 두었다.
- [0095] 결정형 2, 알파 및 에타 형태의 입자 크기 측정은 고체 수단에 의한 Malvern Mastersizer 3000 모델 입자 크기 분석기를 사용하여 레이저 회절에 의해 수득되었다.
- [0096] 비교예 1. 빌라스틴의 결정형 1의 제조
- [0097] 방법 1A
- [0098] 20 mg의 빌라스틴(0.043 mmol)을 실온에서 1.0 mL 의 에탄올에 용해시키고 용매를 24시간 동안 증발시켰다. 그 후, 바늘형 결정이 형성되고 여과하였다. 도 1에 나타난 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.
- [0099] 방법 1B
- [0100] 20 mg의 빌라스틴(0.043 mmol)을 60°C 에서 0.5 mL 의 메탄올에 용해시키고 용액을 실온에 도달할 때까지 서서히 냉각시켰다. 24시간 후, 고체가 결정화되었고 이어서 여과한 후 진공하에 건조시켰다. 도 1에 나타난 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.
- [0101] 방법 1C
- [0102] 20 mg의 빌라스틴(0.043 mmol)을 70°C 에서 1.8 mL 의 에탄올에 용해시키고 용액을 실온에 도달할 때까지 서서히 냉각시켰다. 24시간 후, 고체가 결정화되었고 이어서 여과한 후 진공하에 건조시켰다. 도 1에 나타난 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.
- [0103] 이 방법에 의해 수득된 결정형 1의 두가지 상이한 시료의 수분 함량을 분석 하였다. 상기 시료의 수분 함량은 각각 7.9% 및 8.1%이었다.

[0104] 방법 1D

20 mg의 빌라스틴(0.043 mmol)을 82°C에서 2.0 mL의 이소프로필 알콜에 용해시키고 용액을 실온에 도달할 때까지 서서히 냉각시켰다. 24시간 후, 고체가 결정화되었고 이어서 여과한 후 진공하에 건조시켰다. 도 1에 나타난 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

단-결정 단위의 격자 파라미터(unit cell parameters)의 분석은, 비교예 1에 기재된 방법으로 수득된 결정형 1은 종래 기술인 유럽 특허 EP1505066B1에 기재된 결정형 1과 일치하는 것으로 확인시켰다.

[0107] 비교예 2. 빌라스틴의 결정형 2의 제조[0108] 방법 2A

20 mg의 빌라스틴의 베타 결정 형태(0.043 mmol)를 70 μl인 알루미늄 도가니에 추가하고, 질소 대기 중 TGA 장치 안에서 가열하였고, 온도는 30°C에서 198°C로 증가시켰고, 증가는 분당 10°C의 속도로 수행하였다. 이를 198°C에서 2분간 둔 후 실온에서 냉각시켰다. 도 4에 나타난 회절도는 X-선 회절 분석 결과이며, TGA 분석은 30°C와 191°C 사이에서 0.5%의 중량 감소를 나타낸다.

[0110] 방법 2B

결정형 2는 빌라스틴의 베타 결정형 100g으로 위에서 기재한 방법 2A를 재현하여 제조하였고, 수득된 생성물을 입자 크기가 d10=4.3 μm; d50=27.0 μm 및 d90=103 μm가 될 때까지 Retsch ZM200 모델 울트라 원심 밀(ultra centrifugal mill)에서 분쇄하였다.

용점은 비교예 2 (방법 2A 및 2B)에 기재된 방법에 의해 수득된 결정형 2는 종래 기술인 유럽 특허 EP1505066B1에 기재된 결정형 2와 일치하는 것을 확인하였다.

[0113] 비교예 3. 빌라스틴의 결정형 3의 제조[0114] 방법 3A

20 mg의 빌라스틴(0.043 mmol)을 60°C에서 0.2 mL의 클로로포름(CHCl₃)에 용해시키고 용액을 실온에 도달했을 때 열원만을 끄면서 서서히 냉각시켰다. 6일 후, 고체가 결정화되었고 이어서 여과한 후 진공하에 건조시켰다. 도 7에 나타난 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

[0116] 방법 3B

20 mg의 빌라스틴(0.043 mmol)을 60°C에서 0.2 mL의 클로로포름(CHCl₃)에 용해시키고, 열원을 끄며 용액을 서서히 냉각시키고, 실온에 도달하면 열원으로부터 용액을 격리시켰다. 6일 후, 고체가 결정화되었고 이어서 여과한 후 진공하에 건조시켰다. 도 7에 나타난 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

[0118] 방법 3C

1.0 mL의 디에틸 에테르를 실온에서 0.5 mL의 클로로포름 (CHCl₃) 중 100 mg의 빌라스틴(0.216 mmol)용액에 가하였다. 이를 0°C로 냉각시키고 2시간 후에 백색 고체가 결정화되었다. 그 후, 고체를 여과시키고 진공하에 건조시켰다. 도 7에 나타난 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

[0120] 방법 3D

50 mg의 빌라스틴(0.108 mmol)을 0.3 mL의 클로로포름 (CHCl₃)에 혼탁시켰다. 혼탁액을 실온에서 24시간 동안 연속적으로 교반하였다. 고체가 결정화되고 이어서 여과한 후 진공하에 건조시켰다. 도 7에 나타난 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

[0122] 방법 3E

100 mg의 빌라스틴 (0.216 mmol)을 60°C에서 0.65 mL의 클로로포름(CHCl₃)에 용해시키고 용액을 실온에 도달 할 때까지 서서히 냉각시켰다. 고체가 침전되고 이어서 여과한 후 진공하에 건조시켰다. 도 7에 나타난 회절도는 X-선 회절 분석 결과이며, TGA 분석은 33°C와 226°C 사이에서 0.7%의 중량 감소를 나타낸다.

용점은 비교예 3에 기재된 방법에 의해 수득된 결정형 3은 종래 기술인 유럽 특허 EP1505066B1에 기재된 결정형 3과 일치하는 것을 확인하였다.

[0125] 실시예 1. 빌라스틴의 알파 결정형의 제조[0126] 방법 1A

20 mg의 빌라스틴 형태 1(0.043 mmol)을 2.0 mL의 물에 혼탁시켰다. 수득된 혼탁액을 90°C의 온도로 가열하였고, 실온에 도달할 때까지 성질을 유지시켰다. 혼탁액을 실온에서 72시간 동안 교반하면서 두었다. 그 후, 혼탁액 중 고체를 여과하고 진공하에 건조시켰다. 도 10에 나타낸 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

[0128] 방법 1B

100 mg의 빌라스틴 형태 1(0.216 mmol)을 2.0 mL의 물에 혼탁시켰다. 수득된 혼탁액을 90°C의 온도로 가열하였고, 실온에 도달할 때까지 성질을 유지시켰다. 혼탁액을 실온에서 72시간 동안 교반하면서 두었다. 그 후, 혼탁액 중 고체를 여과하고 진공하에 건조시켰다. 도 10에 나타낸 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

[0130] 방법 1C

100 mg의 빌라스틴 형태 1(0.216 mmol)을 0.6 mL의 물에 혼탁시켰다. 수득된 혼탁액을 실온에서 72시간 동안 교반하면서 두었다. 그 후, 혼탁액 중 고체를 여과하고 진공하에 건조시켰다. 도 10에 나타낸 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

[0132] 방법 1D

250 mg의 빌라스틴, 2.5 L의 물 및 1.75 L의 에탄올(EtOH) 96°를 반응기에 충진하고 완전히 용해될 때까지 환류하여 가열하였다. 생성된 혼합물을 T=90°C로 미리 가열한 5L 반응기에서 뜨거운 동안 여과하였다(여과 후 침전이 관찰되면, 고체의 가능한 잔류물이 용해될 때까지 다시 가열한다).

일단 고체 전체가 용해되면, 혼합물을 T=68°C로 냉각시키고, 0.25g의 빌라스틴의 알파 형태를 접종하였다. 그 다음, 혼합물을 약 0.7°C/분의 속도로 T=20°C로 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과하고 수분 함량이 중량으로 약 7%(칼 피셔법(KFT)에 의해 계산 됨)가 될 때까지 35°C의 온도에서 진공하에 건조시켰다. 중량으로 7.4%의 KF를 갖는 빌라스틴의 알파 형태에 상응하는 242.93g의 고체가 수득되었다. 상기 수득된 생성물을 Frewitt Hammerwitt-LAB 웰브 Witt-80 모델 해머 밀에서 분쇄하여, 상이한 입자 크기를 갖는 2가지 빌라스틴을 수득하였다:

[0135] 빌라스틴의 알파 형태 1D-a: d₁₀=11.4 μm; d₅₀=43.7 μm 및 d₉₀=167 μm.

[0136] 빌라스틴의 알파 형태 1D-b: d₁₀=10.1 μm; d₅₀=31.0 μm 및 d₉₀=86.9 μm.

[0137] 방법 1E

510 mL의 물, 510 g의 얼음 및 25.5 g의 포타슘 히드록시드(KOH)을 반응기에서 혼합하고, 빌라스틴 169 g을 상기 용액에 가하였다. 이를 서서히 가열하여 전체 고체를 용해시키고, 2 L 온도-조절식 반응기에서 여과하고 340 mL의 물로 세척하였다. 혼합물을 T=45°C로 가열하고, HCl 2N의 용액을 pH가 7.2로 조정될 때까지 가하였다. pH를 조정할 동안, 고체가 침전되었다. pH의 조정 후, T=45°C에서 45분간 두었다. 이 시간 후, 20°C 내지 25°C 사이의 온도로 냉각시키고 이 온도에서 약 17시간 동안 연속적으로 교반하였다. 수득된 고체를 원심 분리하고 물 440 mL로 세척하였다. 고체를 30분 동안 배수시키고, 수분 함량이 중량으로 약 7%(칼 피셔 법 (KFT)에 의해 계산 됨)가 될 때까지 T=35°C에서 진공하에 건조시켰다. 수득된 고체는 빌라스틴의 알파 형태에 상응하였다.

[0139] 방법 1F

459.25 mL의 물, 459.25 g의 얼음 및 16.5 g의 포타슘 히드록시드(KOH)을 반응기에서 혼합하고, 110.16 g의 빌라스틴을 상기 용액에 가하였다. 용해되면, 고체를 2L 온도-조절식 반응기에서 여과하고 187 mL의 물 및 368.5 mL의 이소프로판올로 세척하였다. T=23°C에서 HCl 2N의 용액을 pH가 7.2로 조정될 때까지 이 혼합물에 침가하였다. pH를 조정할 동안, 고체가 침전되었다. pH의 조정 후, T=20°C 내지 25°C에서 21 시간 동안 연속적으로 교반하였다. 수득된 고체를 원심 분리하고 물 220 mL로 세척한 후, 배수시키고 수분 함량이 중량으로 약 7%(칼 피셔 법 (KFT)에 의해 계산 됨)가 될 때까지 T=35°C에서 진공 하에 건조시켰다. 수득된 고체는 빌라스틴의 알파 형태에 상응하였다.

[0141] 실시예 2. 빌라스틴의 베타 결정형의 제조

20 mg의 빌라스틴 형태 1(0.043 mmol)을 1.0 mL의 메탄올에 혼탁시켰다. 수득된 혼탁액을 실온에서 교반하면서

두고, 3시간 후에 혼탁액 중 고체를 여과하고 진공하에 건조시켰다. 도 13에 나타낸 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

[0143] 실시예 3. 빌라스틴의 베타 결정형의 제조

20 mg의 빌라스틴 형태 1(0.043 mmol)을 70°C의 온도에서 2.0 mL의 디옥산에 용해시켰다. 수득된 용액을 물-얼음탕에서 냉각되도록 두었다. 2시간 후, 상기 용액을 4°C에서 72시간 동안 유지시켰다. 그 후, 침전된 고체를 여과하고 진공하에 건조시켰다. 도 16에 나타낸 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

[0145] 실시예 4. 빌라스틴의 웨실론 결정형의 제조

20 mg의 빌라스틴(0.043 mmol)을 실온에서 0.55 mL의 디클로로메탄에 용해시켰다. 그 후, 2.0 mL의 물을 상기 용액에 가하고 실온에서 1주 동안 유지하였다. 그 후, 침전된 고체를 여과하고 진공하에 건조시켰다. 도 19에 나타낸 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

[0147] 실시예 5. 빌라스틴의 감마 A 결정형의 제조

50 mg의 빌라스틴(0.106 mmol)을 60°C의 온도에서 0.2 mL의 CHCl₃에 용해시켰다. 수득된 용액을 물-얼음탕에서 냉각되도록 두었다. 2시간 후, 상기 용액을 4°C에서 72시간 동안 유지시켰다. 그 후, 침전된 고체를 여과하고 진공하에 건조시켰다. 도 22에 나타낸 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

[0149] 실시예 6. 빌라스틴의 감마 B 결정형의 제조

방법 6A

50 mg의 빌라스틴(0.106 mmol)을 60°C의 온도에서 0.2 mL의 CHCl₃에 용해시켰다. 수득된 용액을 물-얼음탕에서 냉각되도록 두었다. 2시간 후, 상기 용액을 4°C에서 12시간 동안 유지시켰다. 그 후, 침전된 고체를 여과하고 진공하에 건조시켰다. 도 25에 나타낸 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

방법 6B

20 mg의 빌라스틴(0.043 mmol)을 실온에서 0.5 mL의 CHCl₃에 용해시켰다. 수득된 용액을 물-얼음탕에서 냉각되도록 두었다. 2시간 후, 상기 용액을 4°C에서 12일 동안 유지시켰다. 그 후, 침전된 고체를 여과하고 진공하에 건조시켰다. 도 25에 나타낸 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

[0154] 실시예 7. 빌라스틴의 제타 결정형의 제조

50 mg의 빌라스틴(0.107 mmol)을 1.0 mL의 물:아세토니트릴(1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 수득된 용액을 고체가 결정화될 때까지 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 그 후, 고체를 여과하고 진공하에 건조시켰다. 도 28에 나타난 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

[0156] 실시예 8. 빌라스틴의 에타 결정형의 제조

방법 8A

실시예 7에서 수득된 제타 형태를 40°C 및 상대 습도 75%인 건조기에 1개월 동안 넣었다. 도 30에 나타낸 회절도는 X-선 회절 분석 결과이다.

방법 8B

100 g의 빌라스틴, 587 mL의 아세토니트릴 및 293 mL의 물을 반응기에 충진하였다. 혼합물을 고체가 완전히 용해될 때까지 T=55°C 내지 60°C로 가열하였다. 상기 용액을 T=50°C 내지 55°C에서 미리 가온되고 기계적으로 교반하는 다른 반응기로 여과하고, 그 후, 동일한 온도에서 물 100 mL 및 아세토니트릴 200 mL의 혼합물로 세척하고, 미리 여과된 혼합물에 가하였다.

여과된 용액 혼합물을 T=40°C로 냉각시켜, 고체가 이 시간 동안 침전되지 않도록하고, 1.3 g의 비스타틴의 에타 형태로 접종하였다. 그 다음, T=35°C 내지 40°C에서 40분 내지 45분 동안 유지한 다음, 마지막으로 5°C의 온도로 냉각시키고 이 온도에서 2시간 동안 연속적으로 교반하였다.

침전된 고체를 원심분리하고 냉수 200 mL로 세척하고, 배수한 후, 수분 함량이 중량으로 3.5% 내지 4.0%(칼 피셔 법 (KFT)에 의해 계산됨)가 될 때까지 T=35°C에서 진공하에 건조시켰다. 빌라스틴의 에타 형태 85.60g을

$d_{10}=4.5 \mu\text{m}$; $d_{50}=15.8 \mu\text{m}$ 및 $d_{90}=37.9 \mu\text{m}$ 의 입자 크기로 수득하였다

[0163] 방법 8C

25 g의 빌라스틴의 알파 형태 및 250 mL의 물을 자기 교반 장치가 장착된 500 mL 엘렌마이어 플라스크에 넣었다. 혼탁액을 4시간 동안 20°C 내지 25°C에서 연속적으로 교반하였다.

수득된 고체를 여과하고 50 mL의 물로 세척하였다. 수분 함량이 중량으로 3.5% 내지 4.0% (Karl Fischer 방법 (KFT)에 의해 계산 됨)가 될 때까지 $T=35^{\circ}\text{C}$ 에서 진공 오븐에 건조시켰다. 21.07g의 빌라스틴의 에타 형태를 수득하였다.

[0166] 실시예 9. 안정성 연구

안정성 연구는 종래 기술로 공지된(결정형 1, 2 및 3) 및 본 발명에 기재된 빌라스틴의 결정형으로 수행하였다. 안정성 연구에 사용된 결정형은 본 발명에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

안정성 연구는 서로 다른 시간, 온도 및 상대 습도의 조건하에서 각 빌라스틴의 결정형을 개별적으로 보관하는 것을 포함한다. 안정성 연구의 조건은 하기와 같다.

상기 안정성 연구로부터 수득된 결과는 표 1에 기재하였다:

표 1

결정형	조건					
	1개월		2개월		3 개월 및 6개월	
	25°C/ 60% RH	40°C/ 75% RH	25°C/ 60% RH	40°C/ 75% RH	25°C/ 60% RH	40°C/ 75% RH
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3 + 1	3 + 1	3 + 1	1 + 3	-	-
알파	알파	알파	알파	알파	알파	알파
베타	베타 + 3	-	-	-	-	-
감마 A	2 + 3 + 기타 결정형	3 + 1	-	-	-	-
감마 B	감마 B + 3	1+3+ 알파	-	-	-	-
텔타	1 + 앱실론	1	1	1	-	-
엡실론	1 + 에타	1 + 에타	-	-	-	-
제타	제타	에타	-	-	-	-
에타	에타	에타	에타	에타	에타	에타

[0171] RH는 상대 습도를 나타낸다.

[0172] 표 1의 결과로부터, 빌라스틴의 알파 및 에타 결정형은 적어도 6 개월까지 기재된 조건하에서 안정한 것으로 결론을 낼 수 있다. 따라서, 빌라스틴의 알파 및 에타 결정형은 안정적이며 빌라스틴의 약학적 조성물을 제조하기에 적합하다.

[0173] 실시예 10. 제형

[0174] 조성물

[0175] 본 발명의 실시예 1D-a 및 1D-b의 빌라스틴의 알파 결정형 또는 실시예 8b 의 빌라스틴의 에타 결정형, 뿐만 아니라 본 발명의 비교예 2B의 빌라스틴의 결정형 2를 포함하는 정제의 정량적 조성물을이 하기에 기재하였다.

[0176] 정제 당 밀리그램으로 표현된 성분의 양을 하기 표 2에 기재하였다.

표 2

성분	조성물			
	10A	10B	10C	10D

빌라스틴의 결정형	알파 실시예 1D-a	알파 실시예 1D-b	에타 실시예 8B	2 비교예 2B
빌라스틴(*)	21.45	21.46	20.76	20.27
미세 결정 셀룰로오스	96.68	96.67	97.37	97.86
마그네슘 스테아레이트	1.25	1.25	1.25	1.25
소듐 카르복시메틸 전분(starch)	5.00	5.00	5.00	5.00
콜로이드성 무수 실리카	0.63	0.63	0.63	0.63

[0178] (*) 무수 빌라스틴 20 mg에 해당; KF로 계산된 수분함량 %

[0179] 제조 방법

[0180] 한편, 정제 10A는 습식 과립법(wet granulation)에 의해 수득되었고; 반면에 정제 10B, 10C 및 10D는 직접 타정법(direct compression)에 의해 수득되었다. 각각의 경우에 사용된 방법을 하기에 기재한다.

[0181] 습식 과립법

[0182] 미세결정 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 전분 및 빌라스틴을 표 2에 명시된 양으로 혼합기에 가하였다. 생성된 혼합물을 터뷸라-형 혼합기(turbula-type mixer)에서 균질화시키고, 유성식 교반기(planetary stirrer)에서 135 g의 정제수와 고르게 혼합되도록하고(knead), 50°C에서 2시간 동안 건조시켰다. 수득된 과립을 터뷸라-형 혼합기에서 표 2에 명시된 양의 콜로이드성 무수 실리카와 혼합한 후, 표 2에 명시된 양의 스테아르산 마그네슘과 혼합하였다. 마지막으로, 편심 압축기에서 수득된 혼합물을 압축하여 정제를 제조하였다.

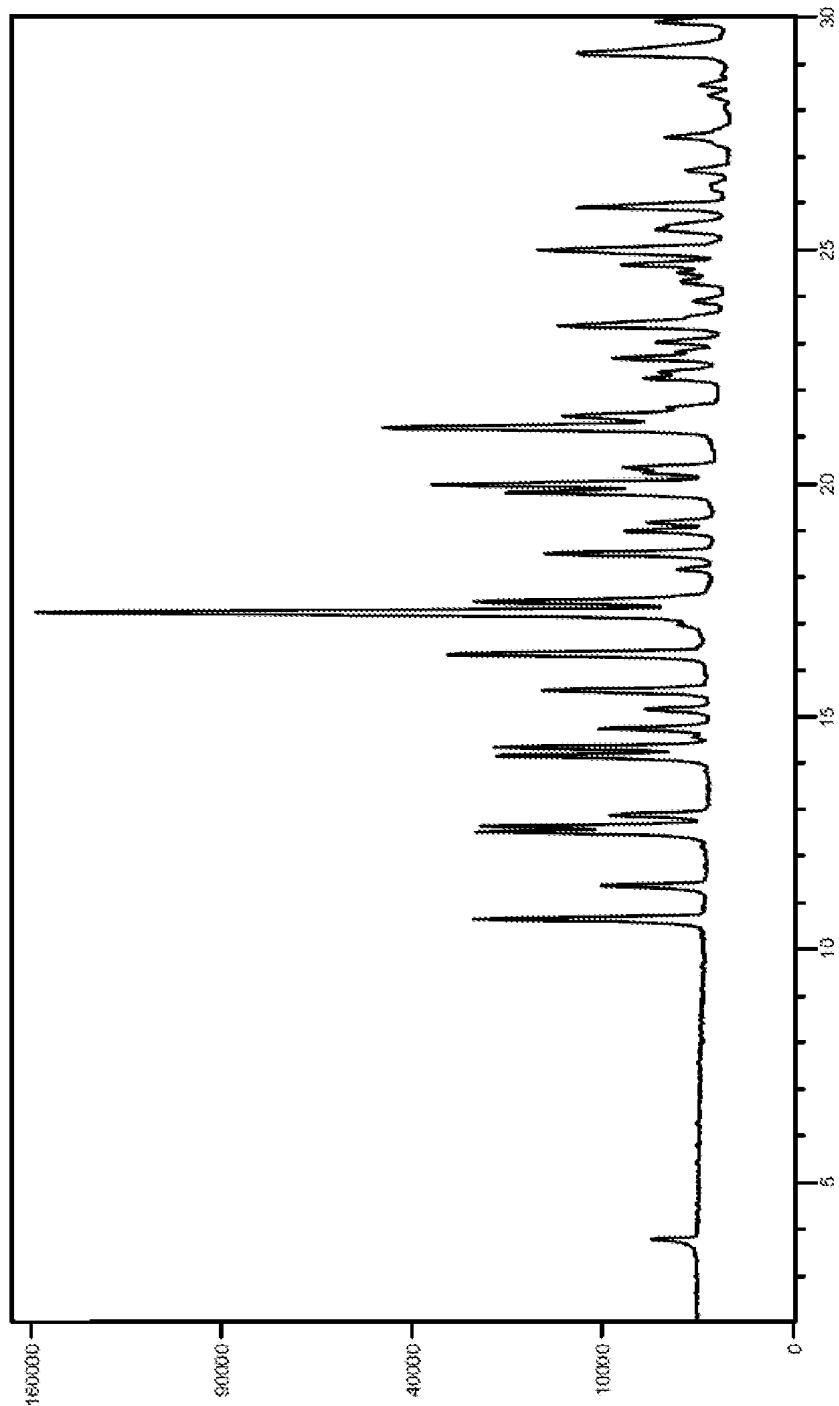
[0183] 직접 타정법

[0184] 미세결정 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 전분, 빌라스틴 및 콜로이드성 무수 실리카를 표 2에 명시된 양으로 상기 혼합기에 가하였다. 생성된 혼합물을 터뷸라-형 혼합기에서 균질화한 다음 표 2에 명시된 양의 마그네슘 스테아레이트를 첨가 하고, 터뷸라-형 혼합기에서 혼합하였다. 마지막으로, 편심 압축기에서 수득된 혼합물을 압축하여 정제를 제조하였다.

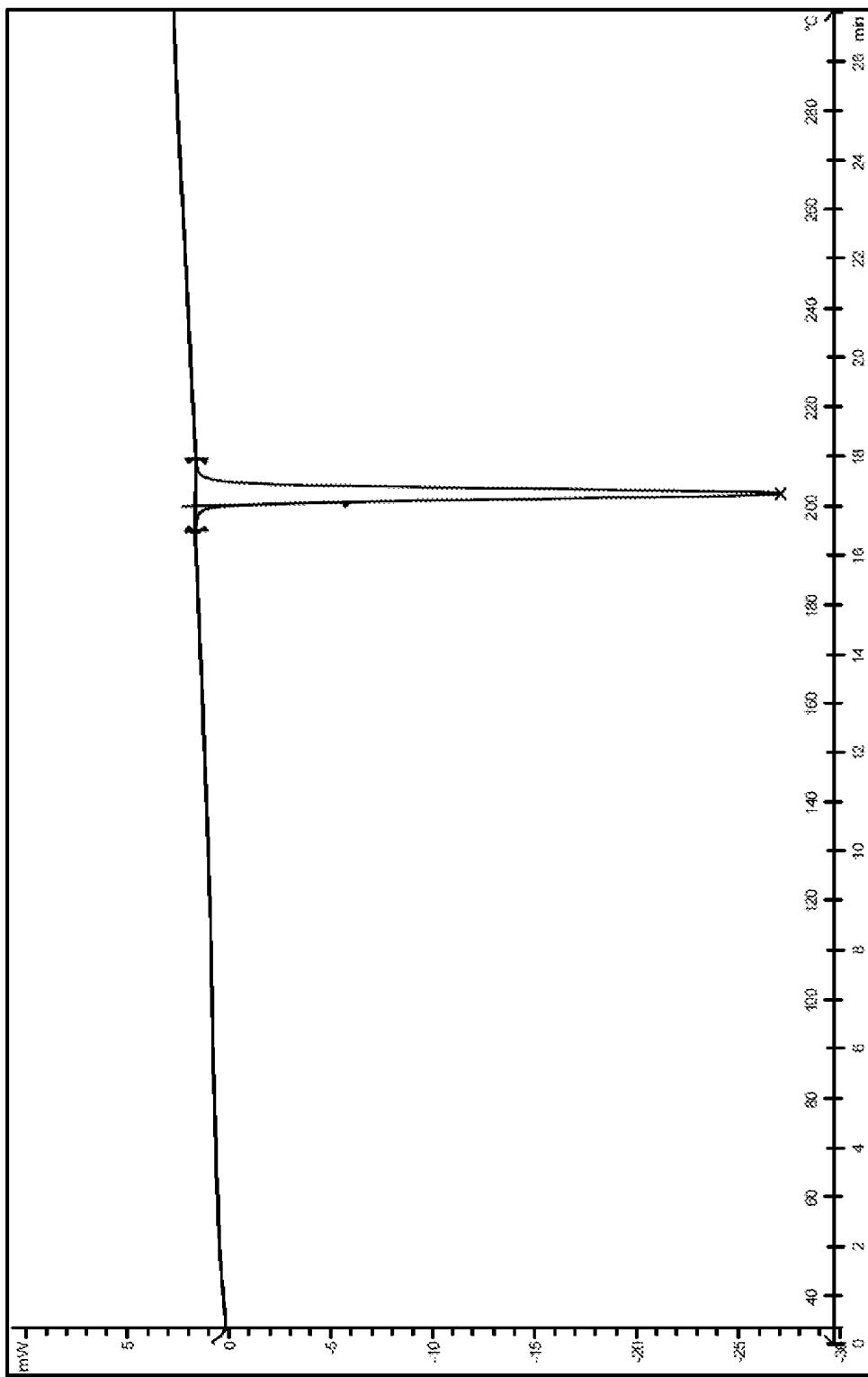
[0185] 본 발명에서 제조된 모든 정제에 있어서, 출발 성분으로 사용된 빌라스틴의 결정형은 유지되었다. 수득된 정제는 Alu/Alu, PVC/Alu 및 PVC/PVDC(90 g/m²)/Alu블리스터(blister)의 형태로 조절되었다.

도면

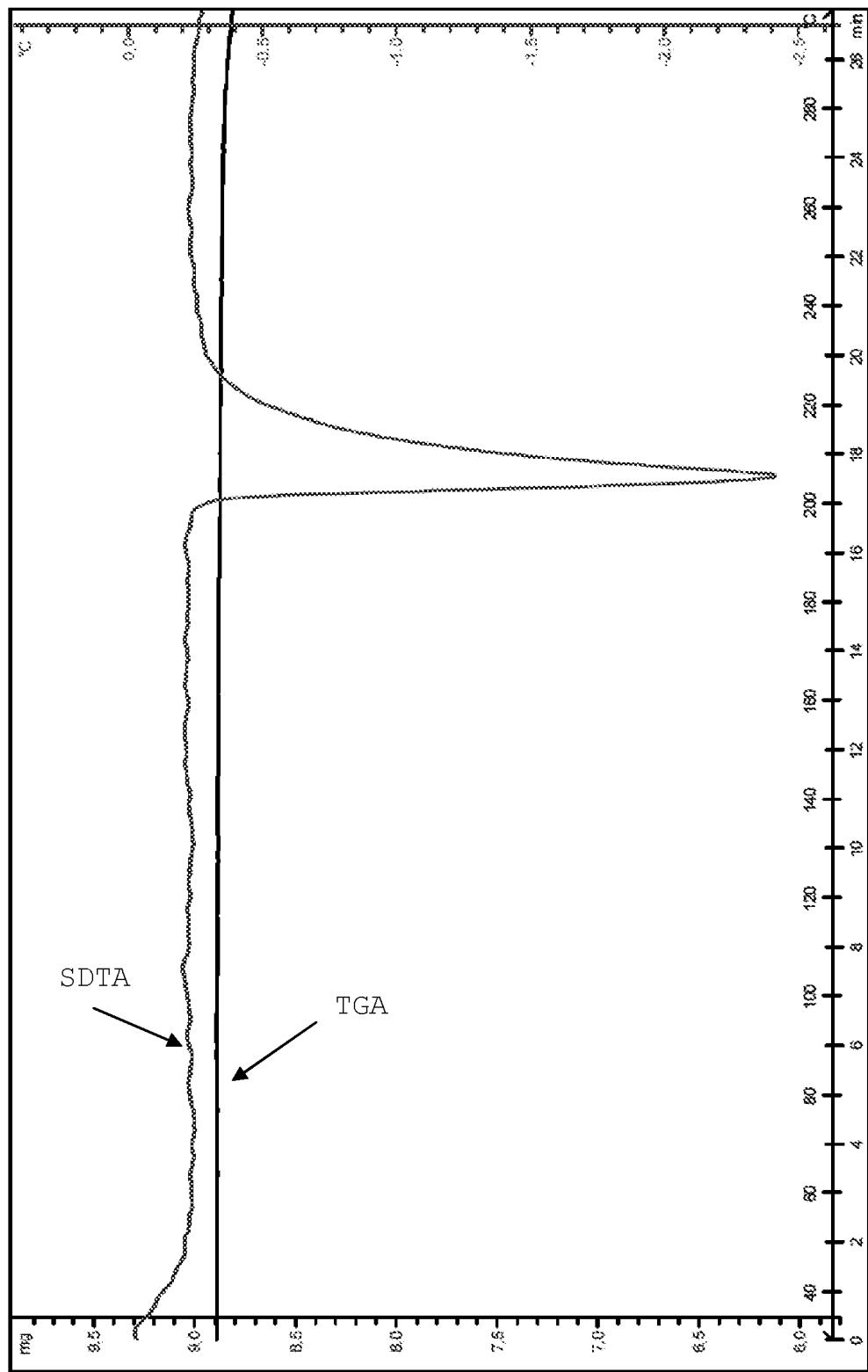
도면1



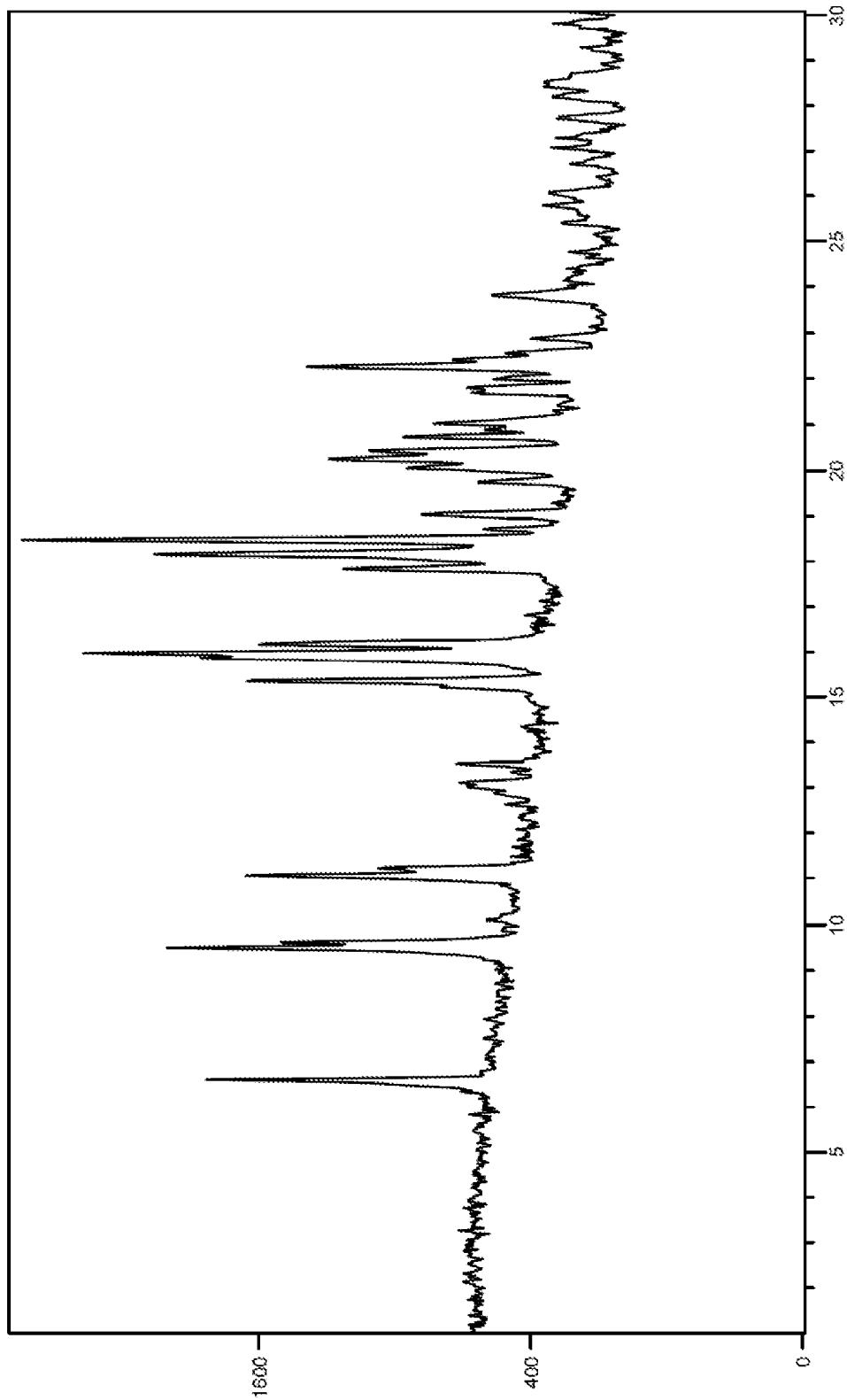
도면2



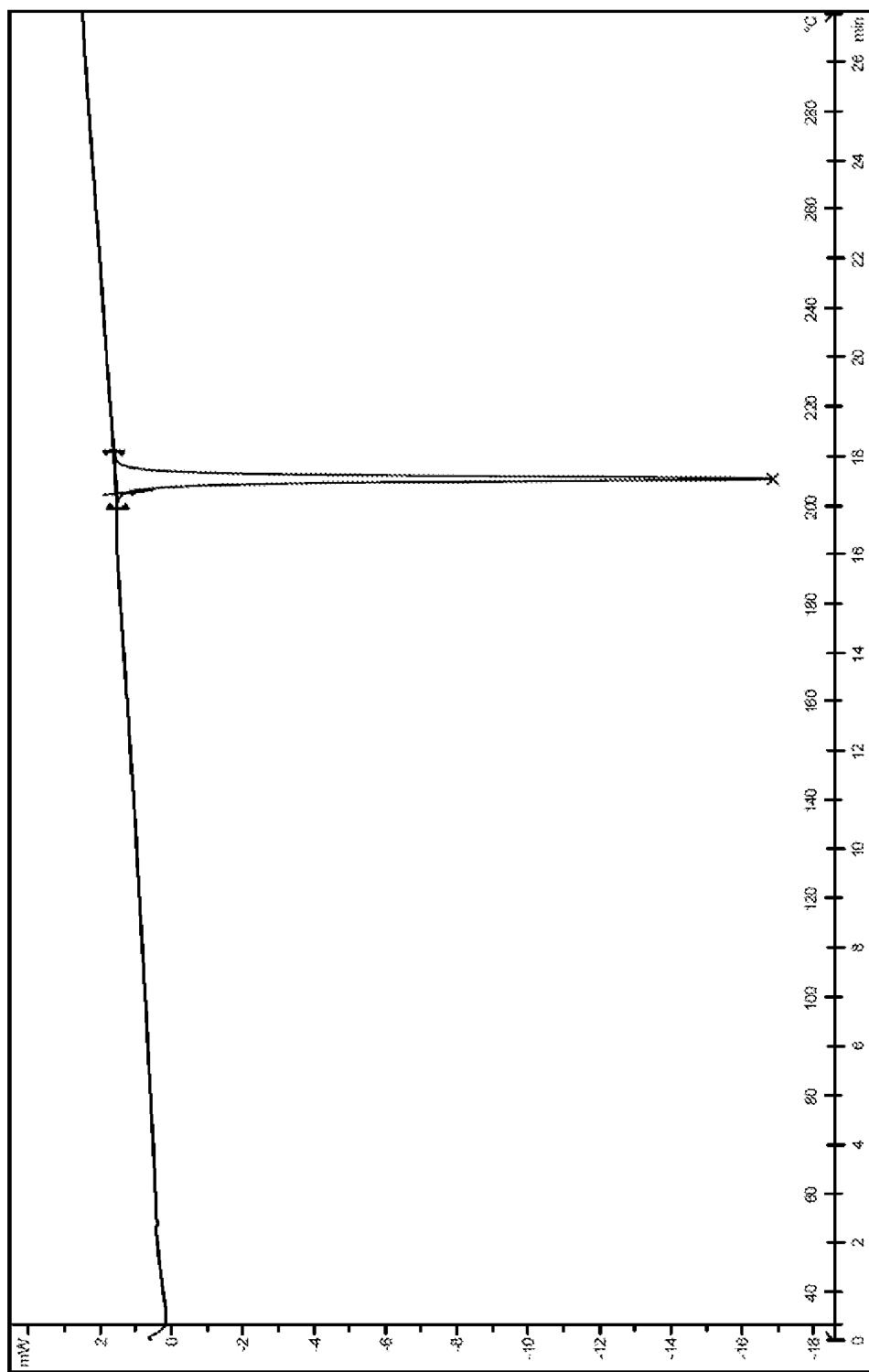
도면3



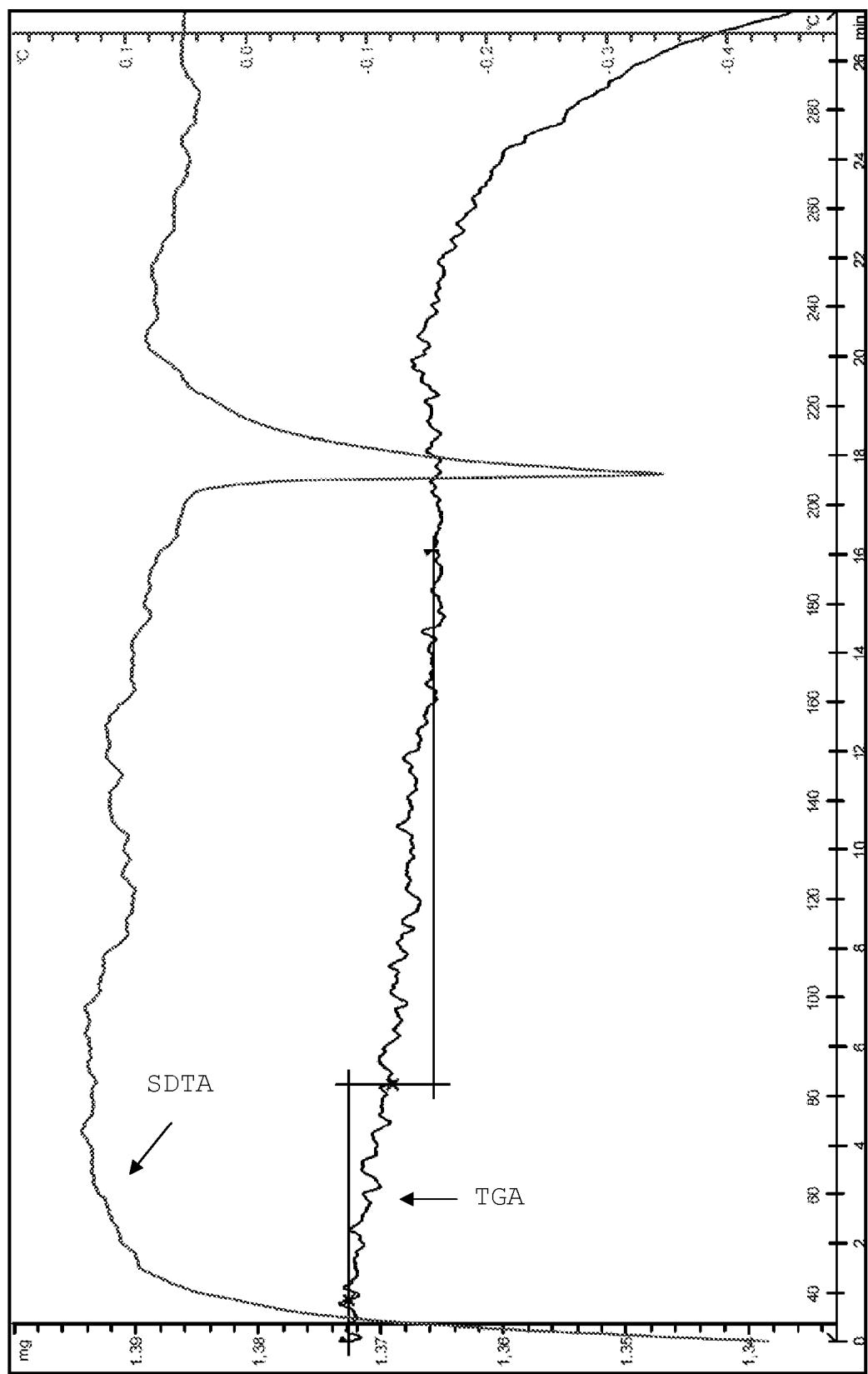
도면4



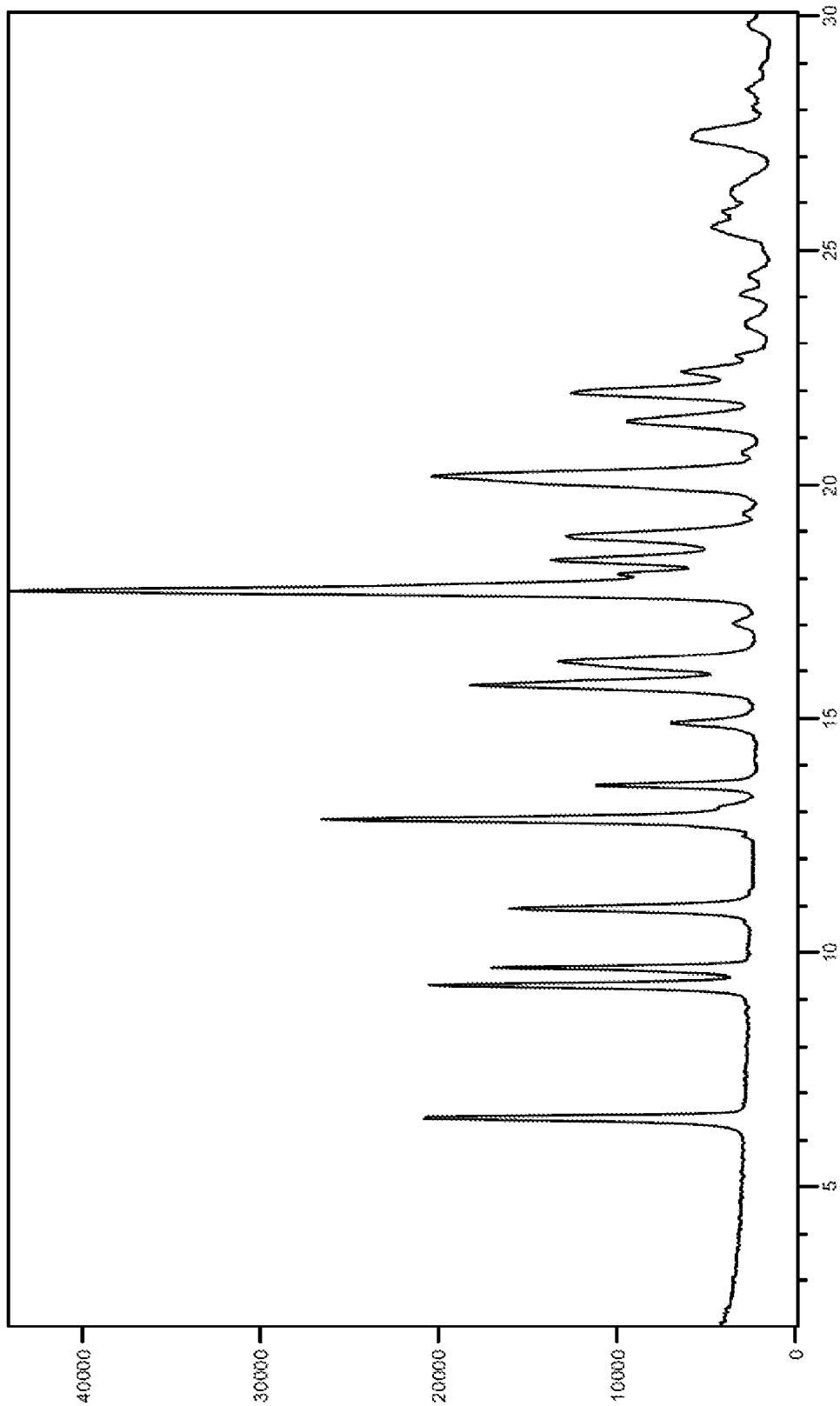
도면5



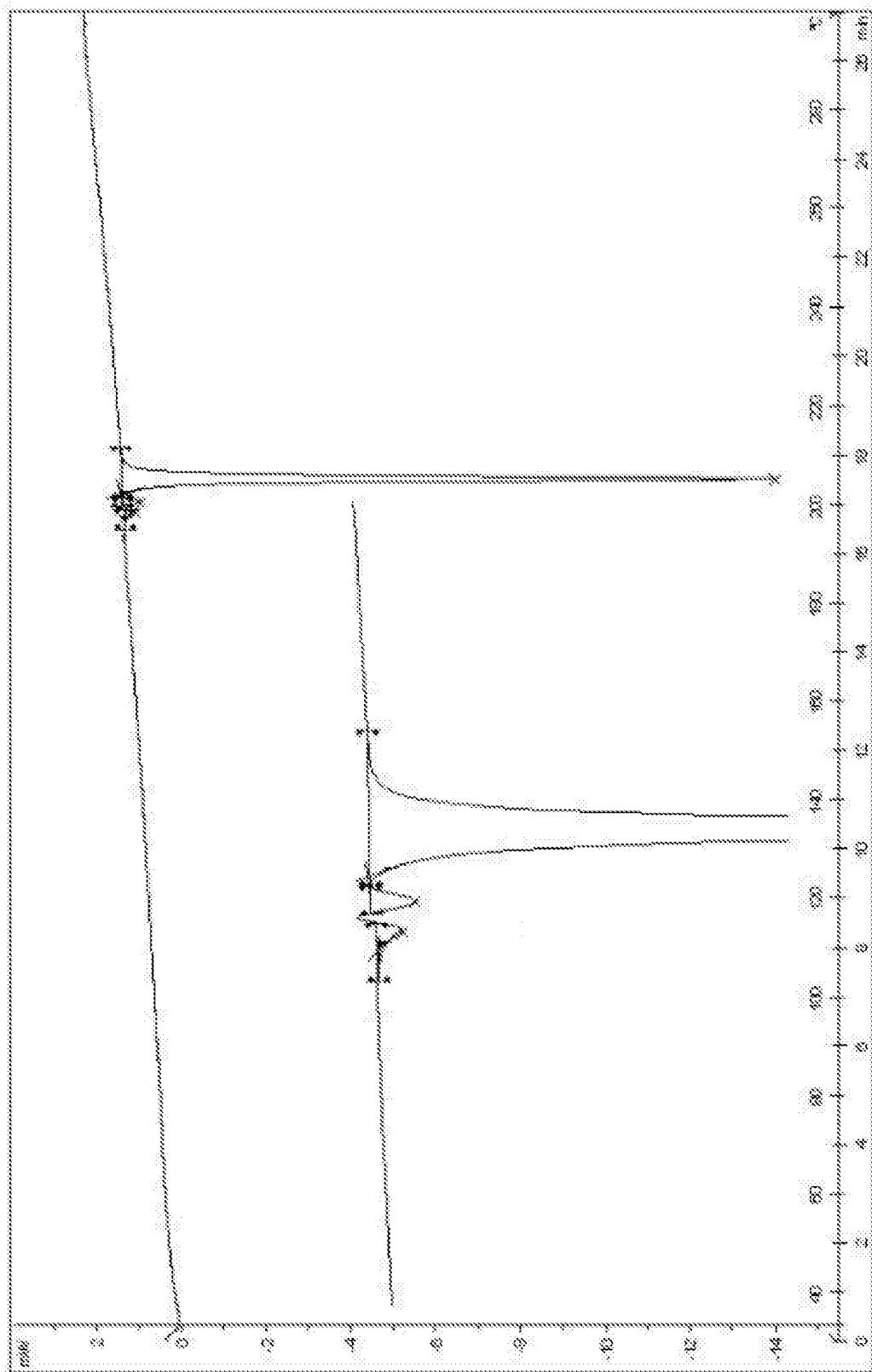
도면6



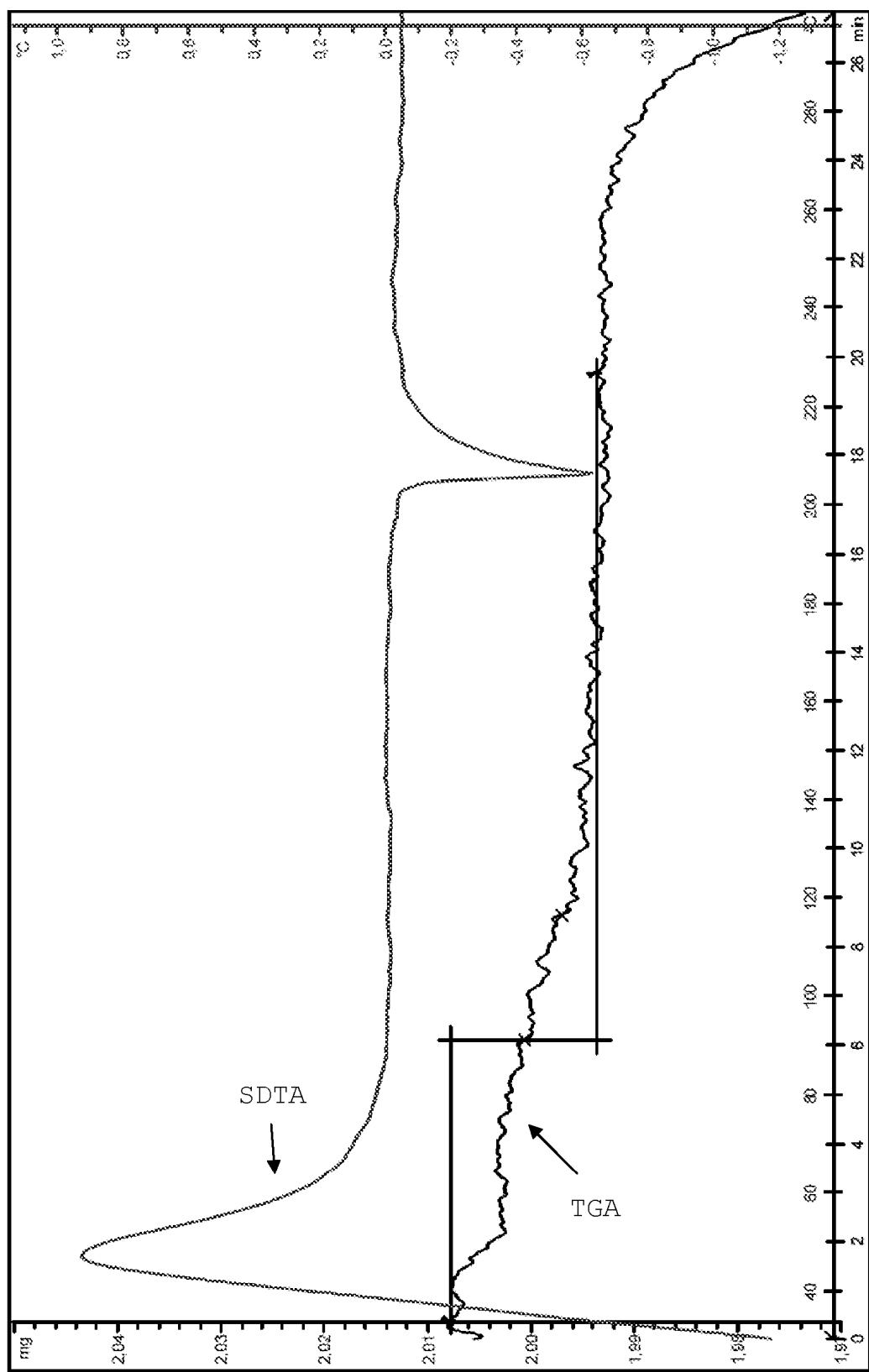
도면7



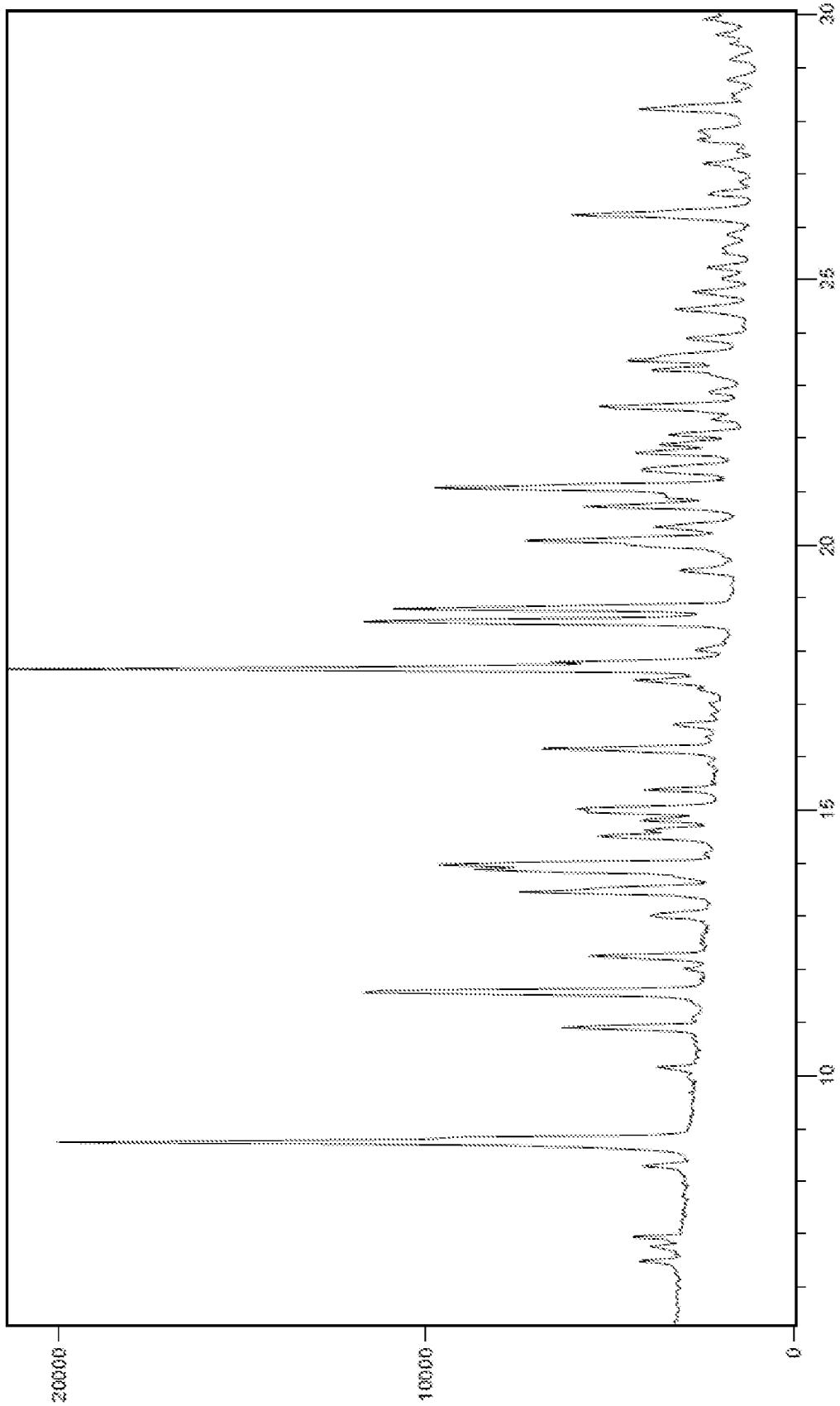
도면8



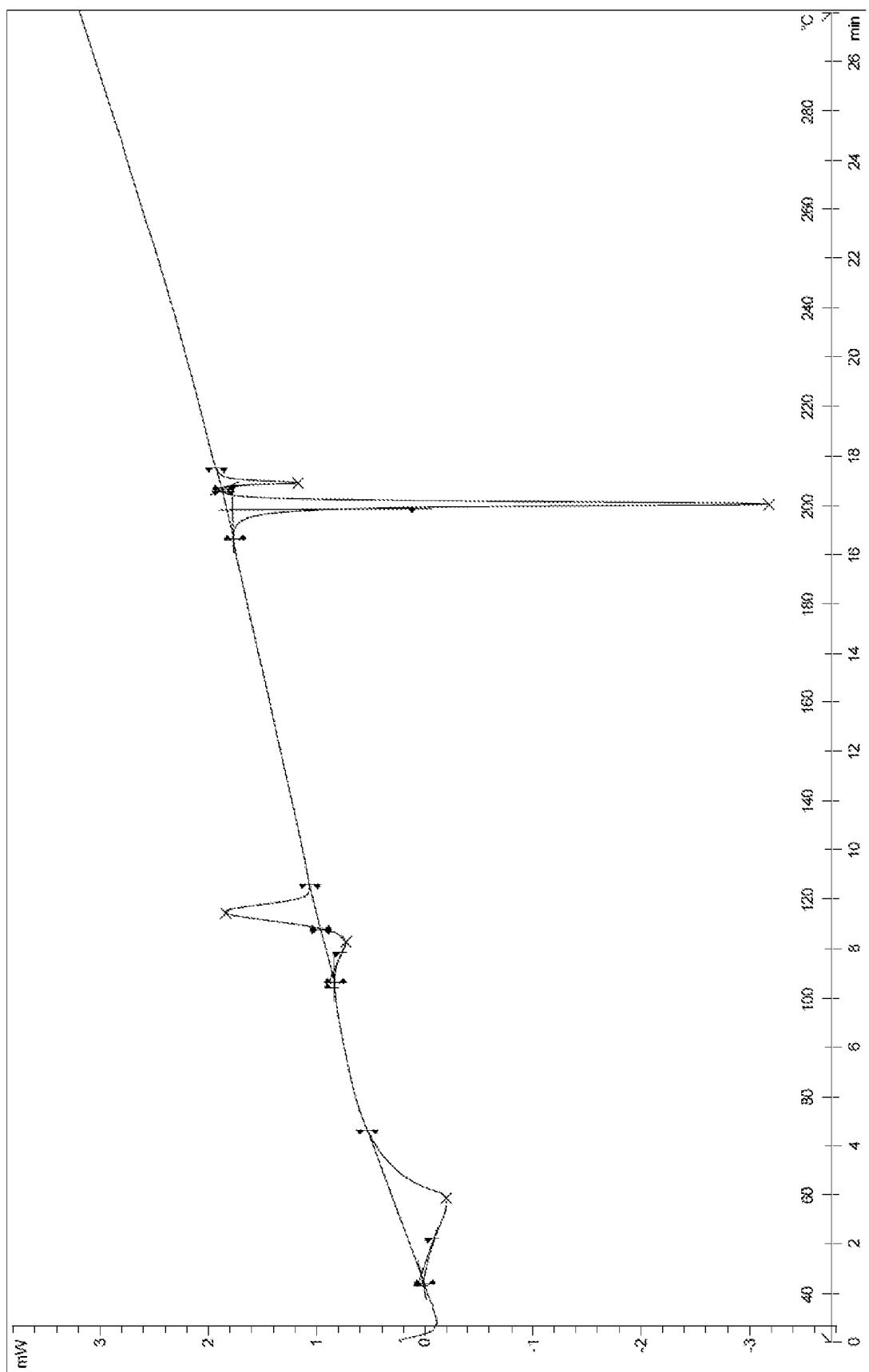
도면9



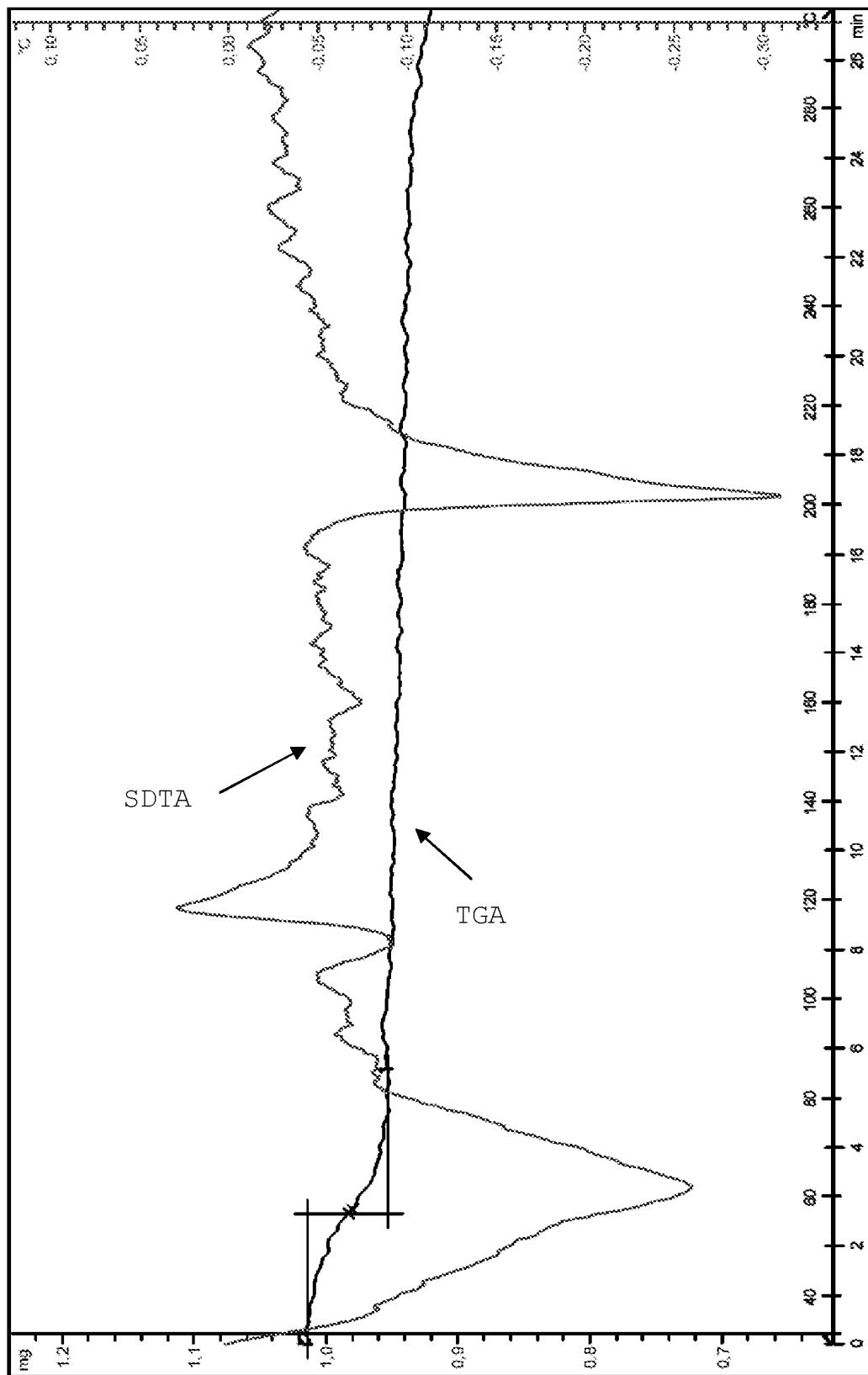
도면10



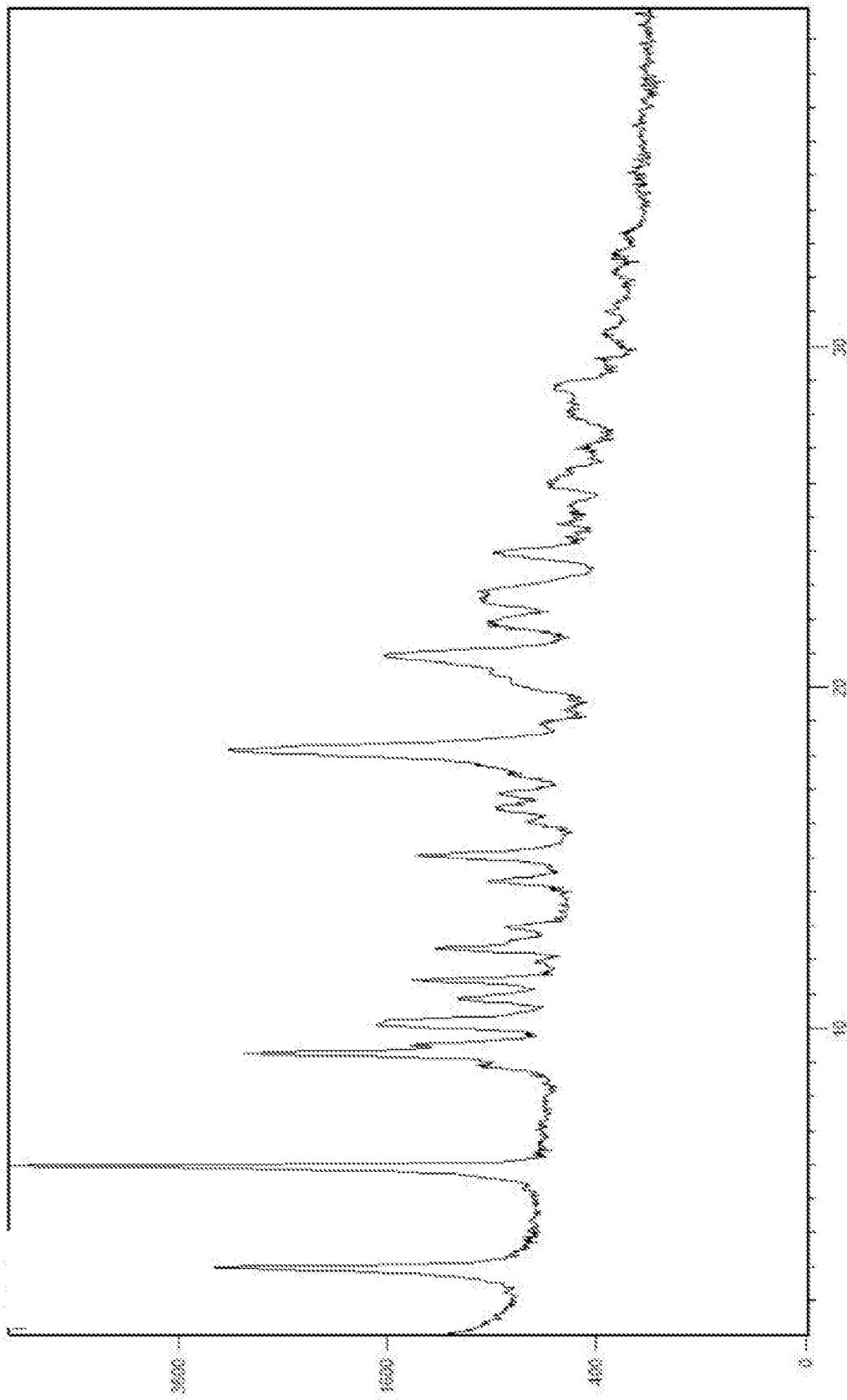
도면11



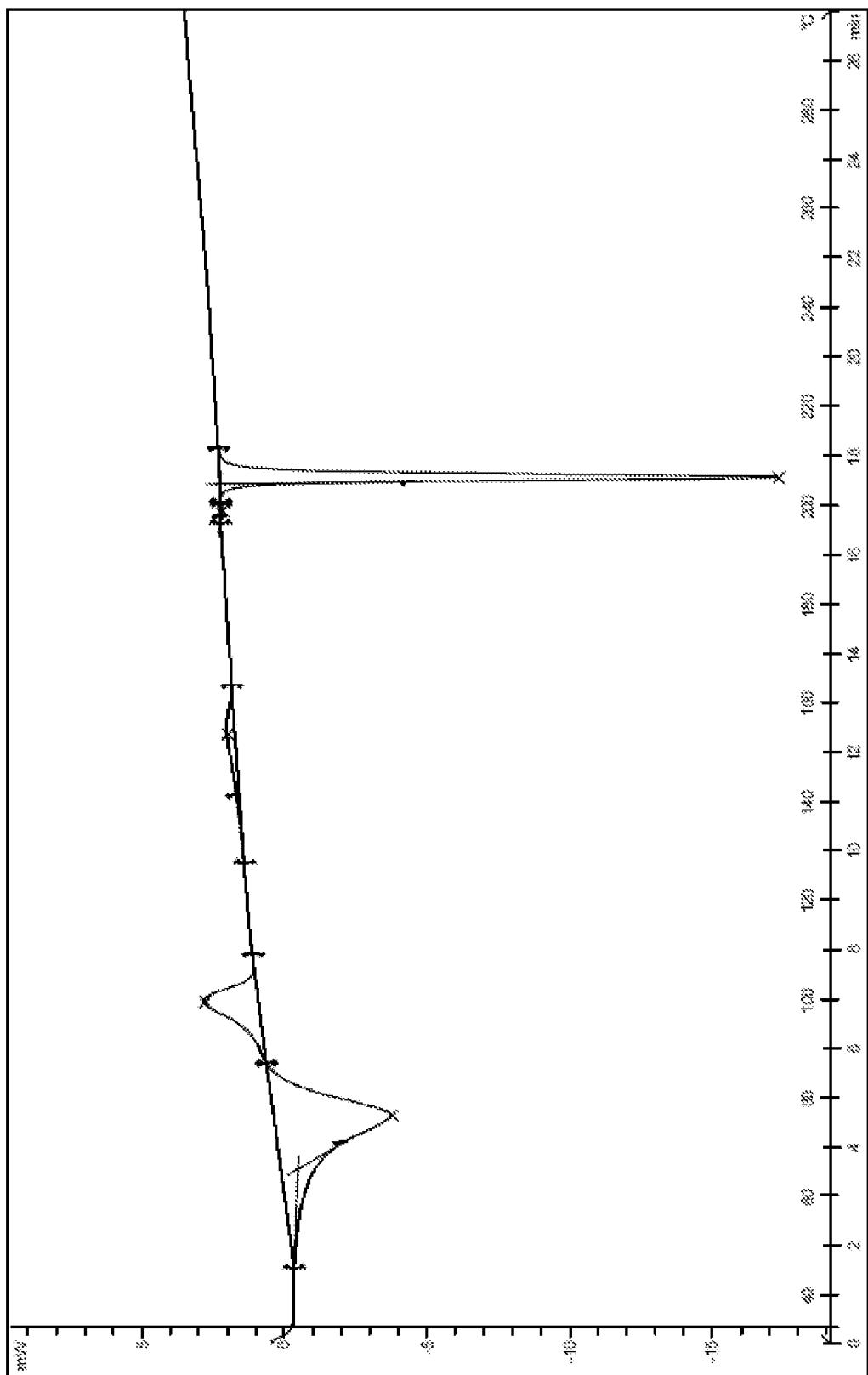
도면 12



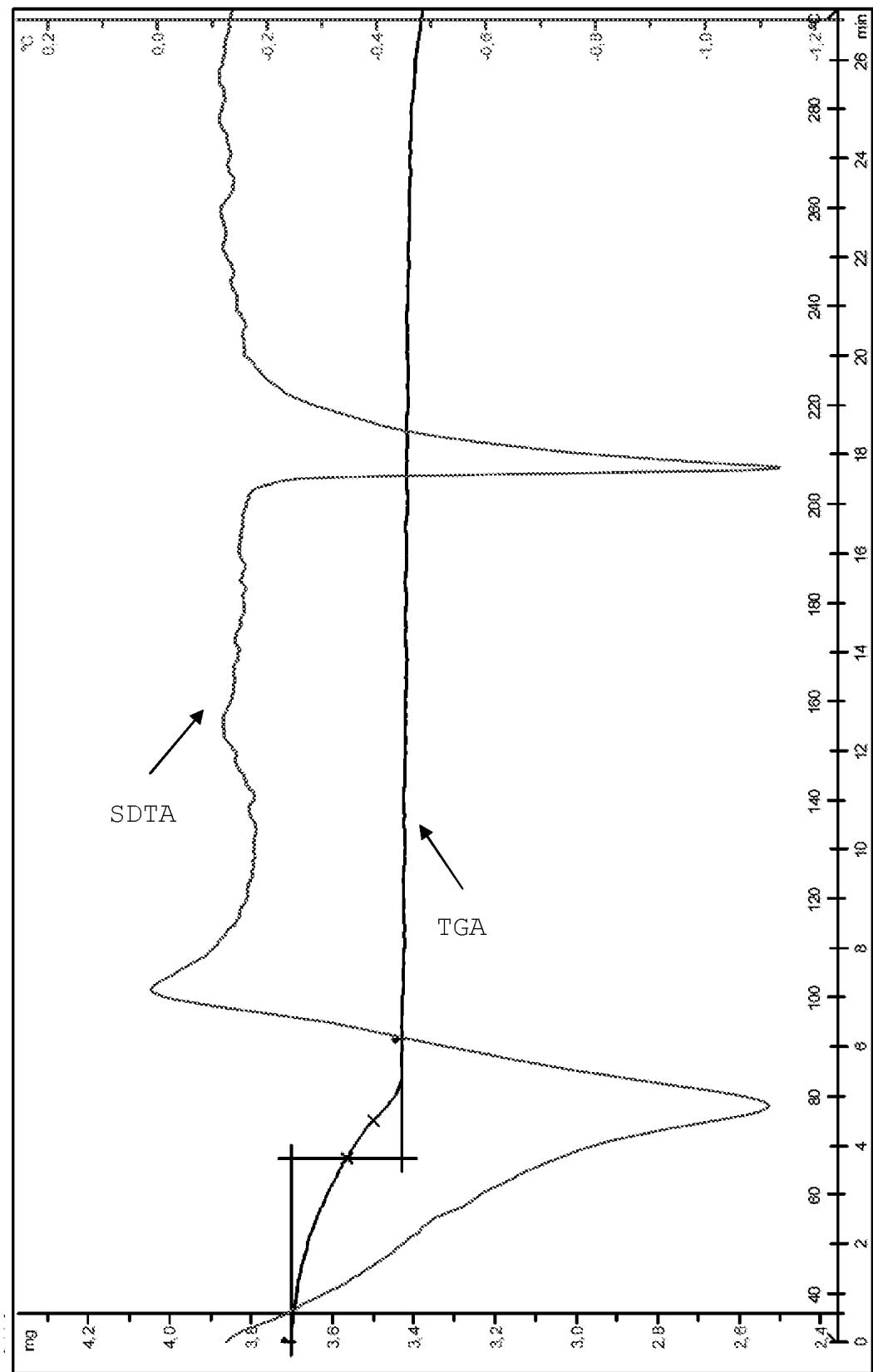
도면13



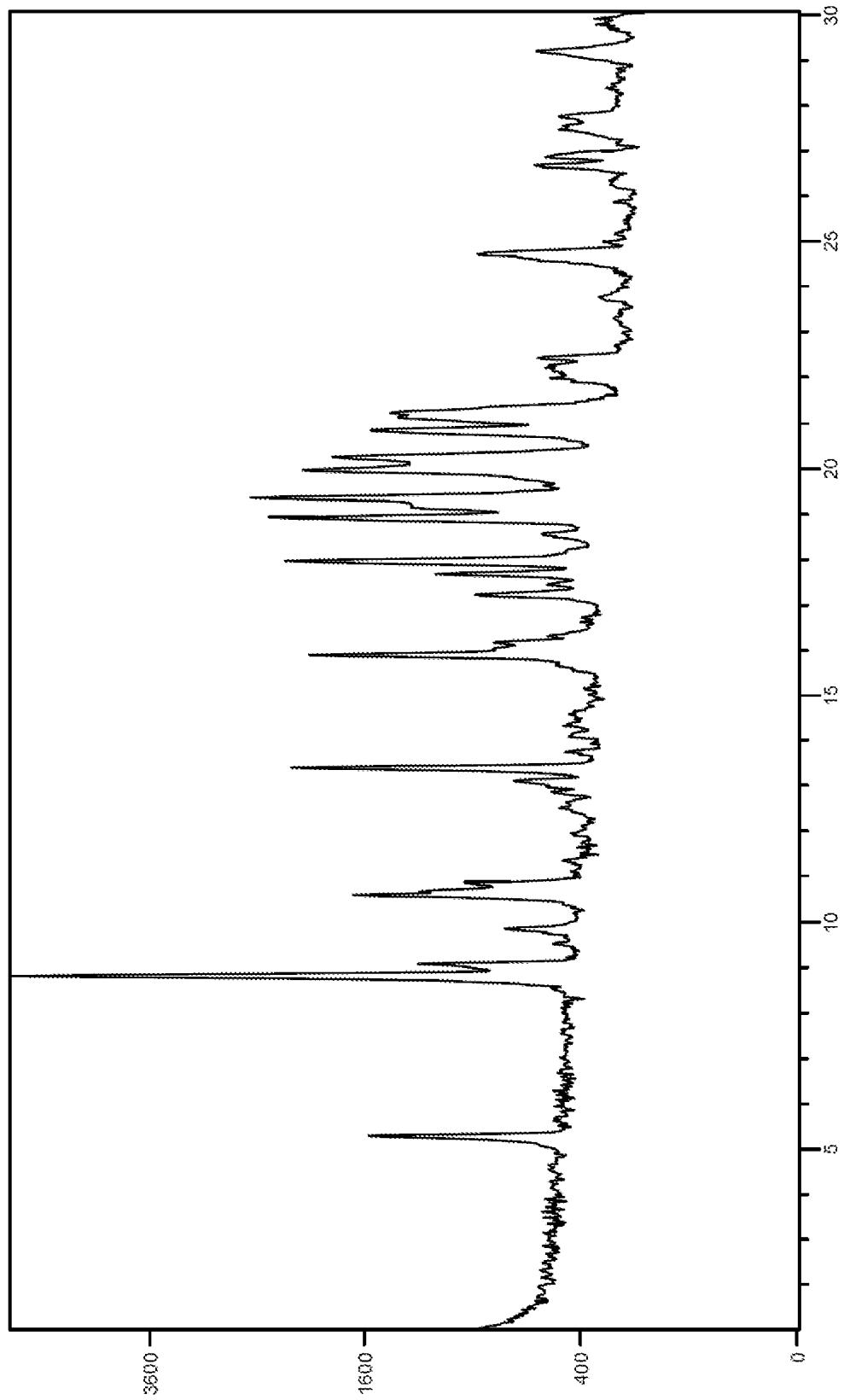
도면14



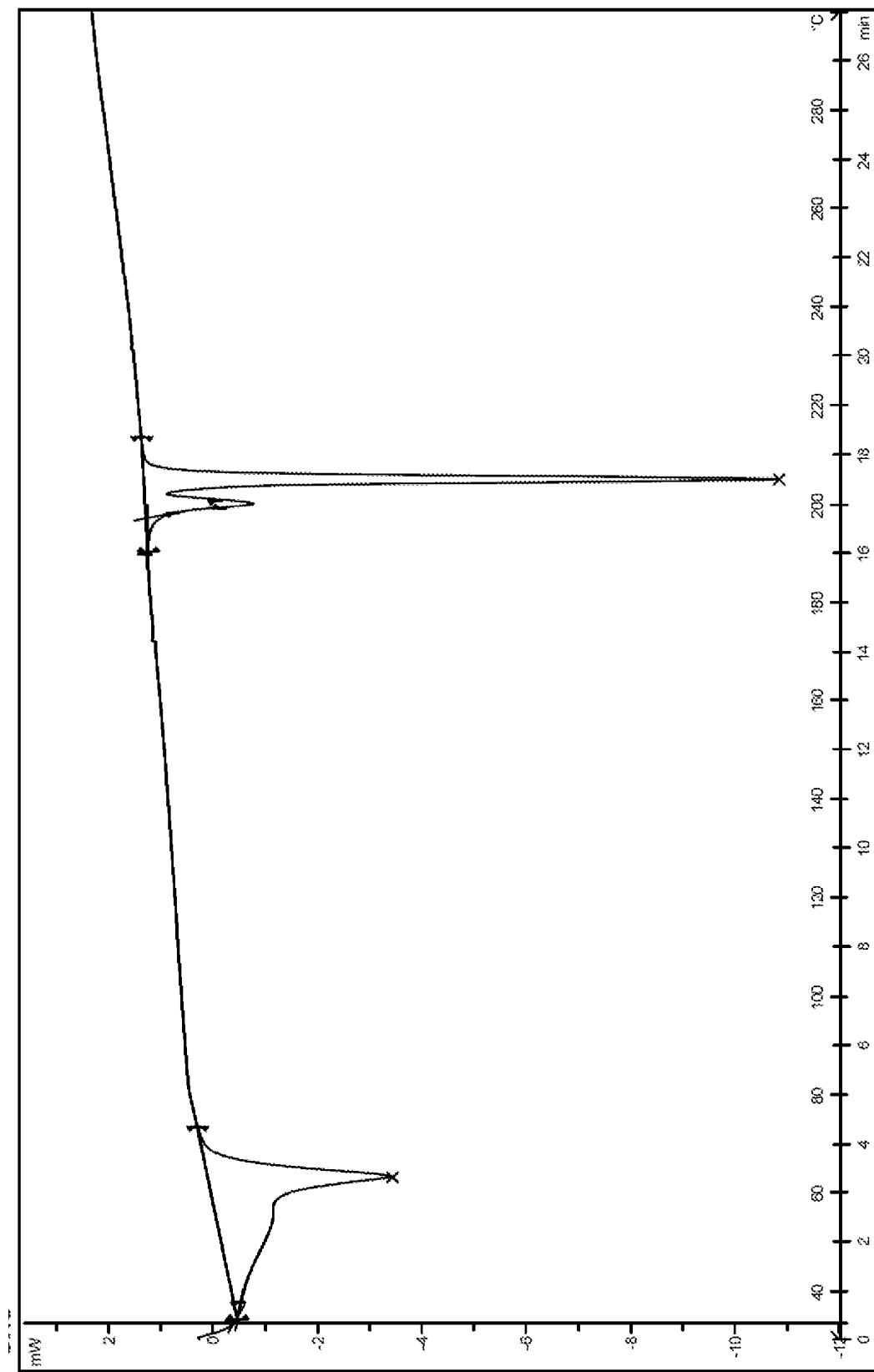
도면 15



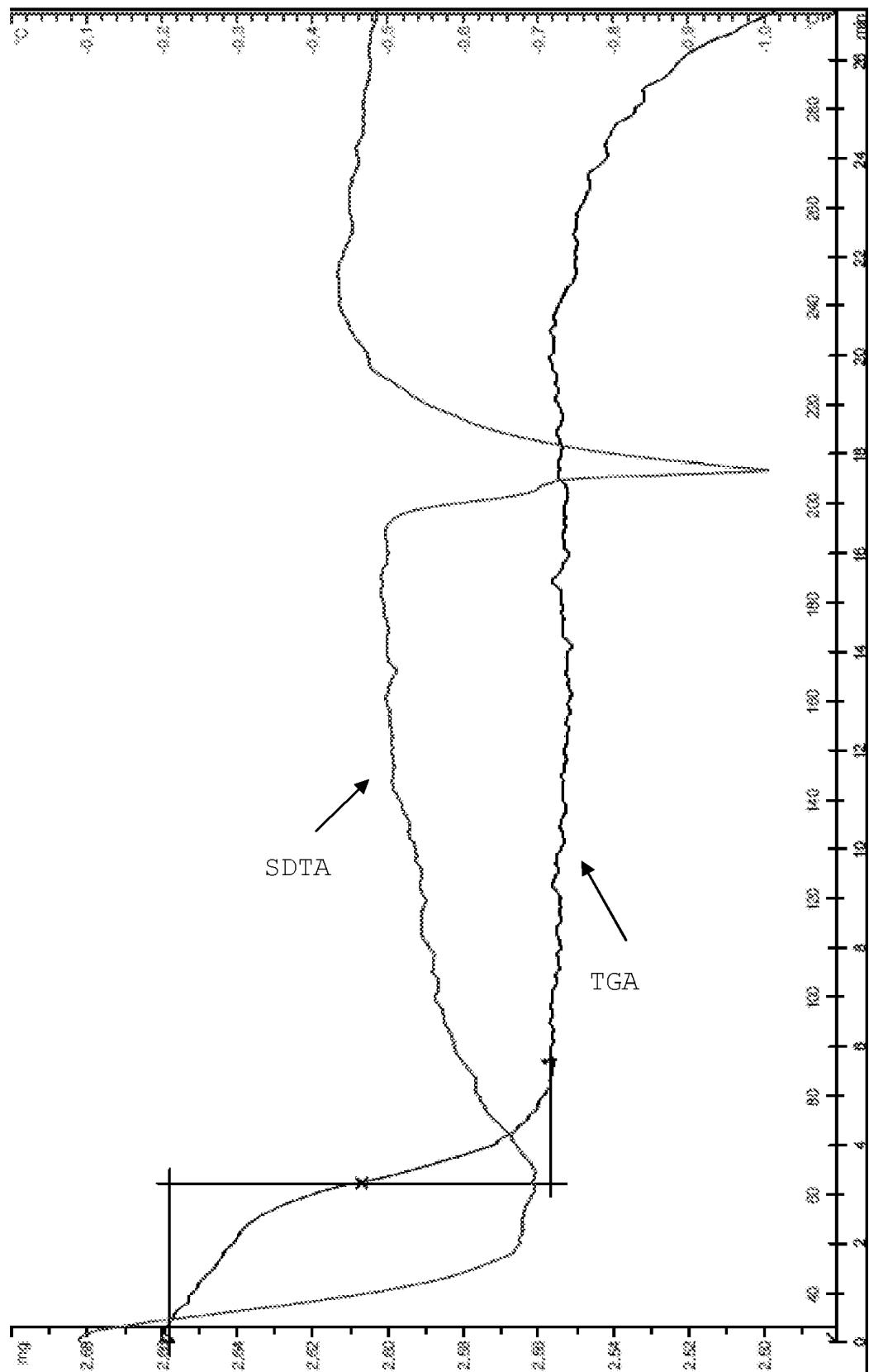
도면16



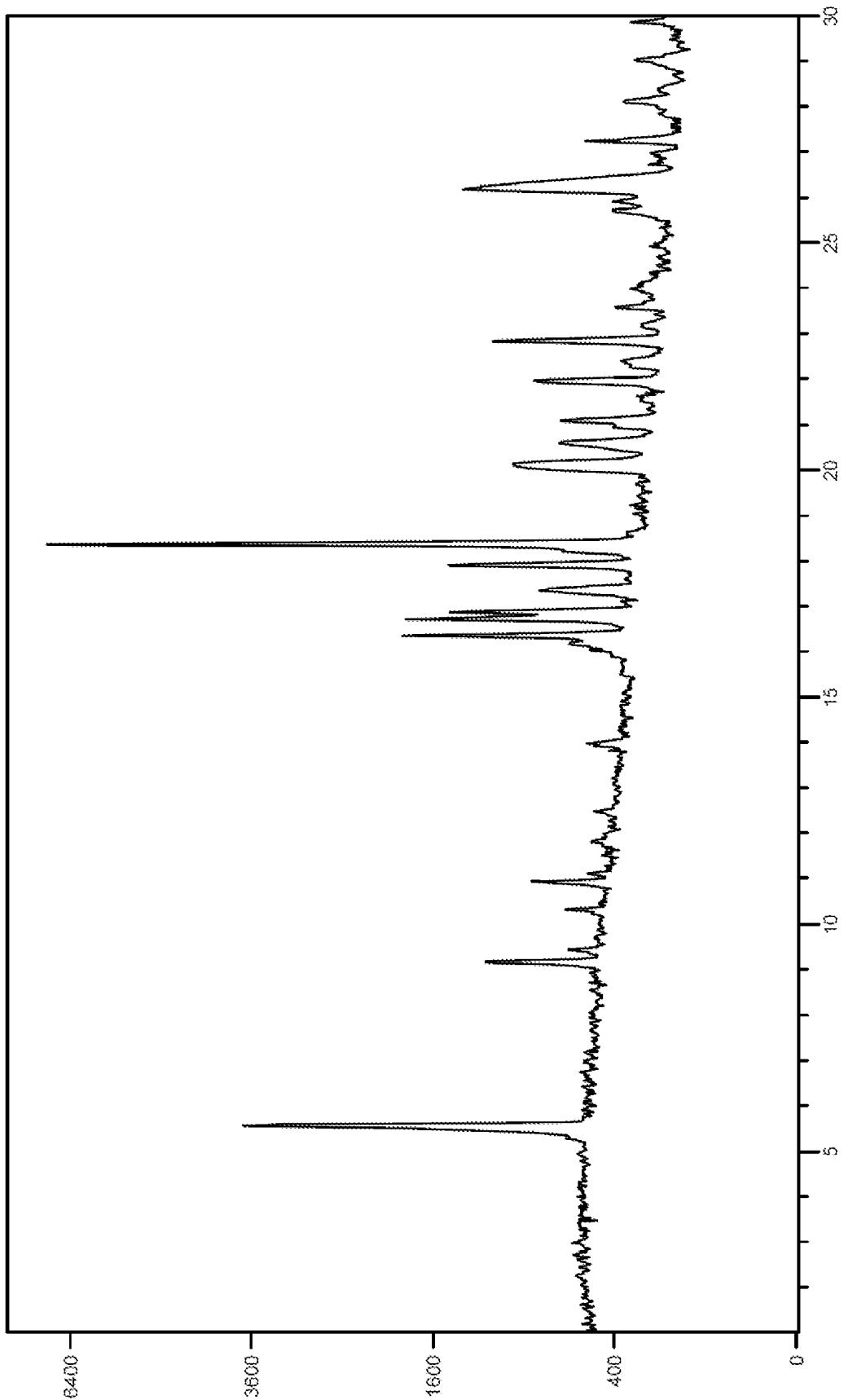
도면17



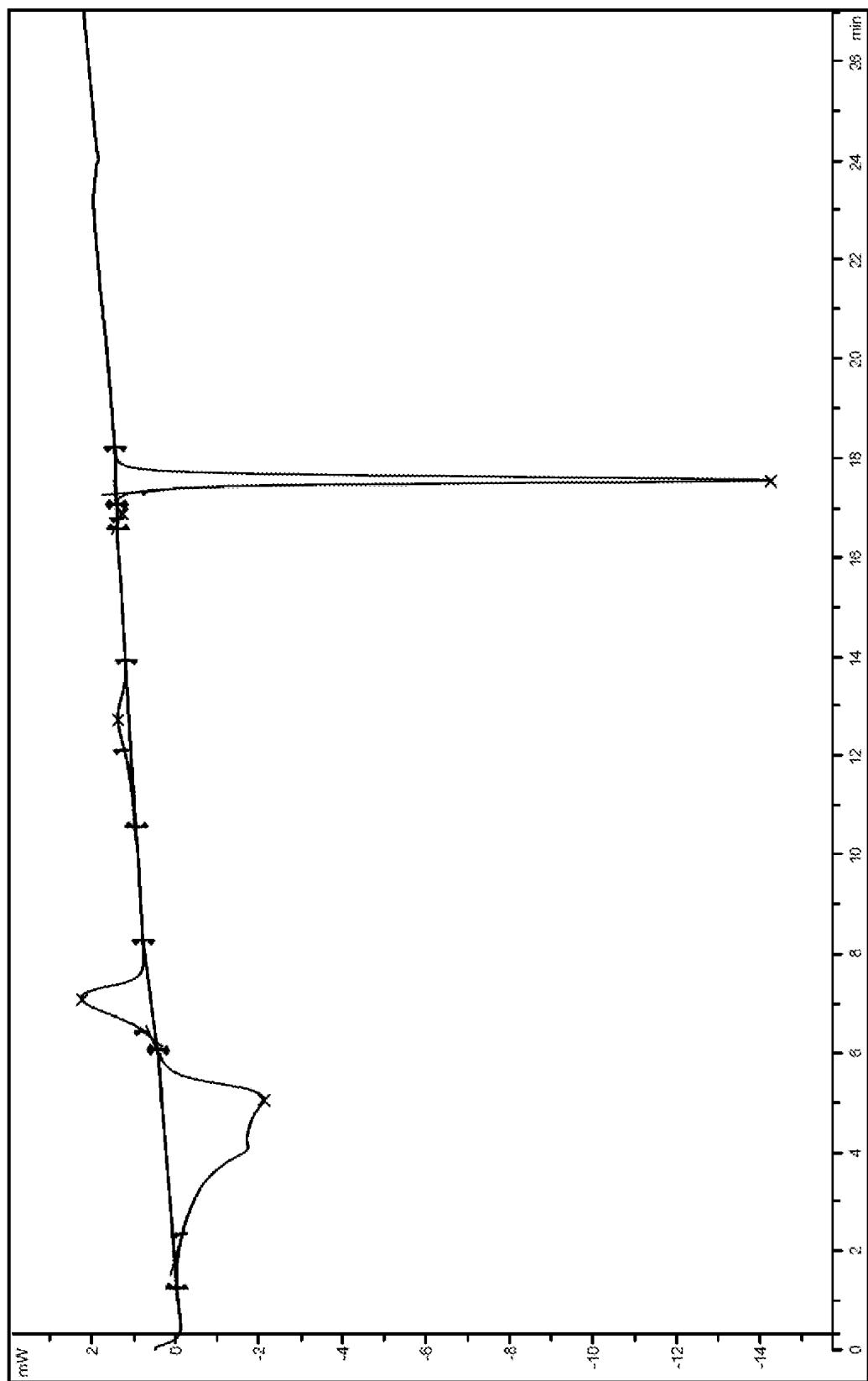
도면18



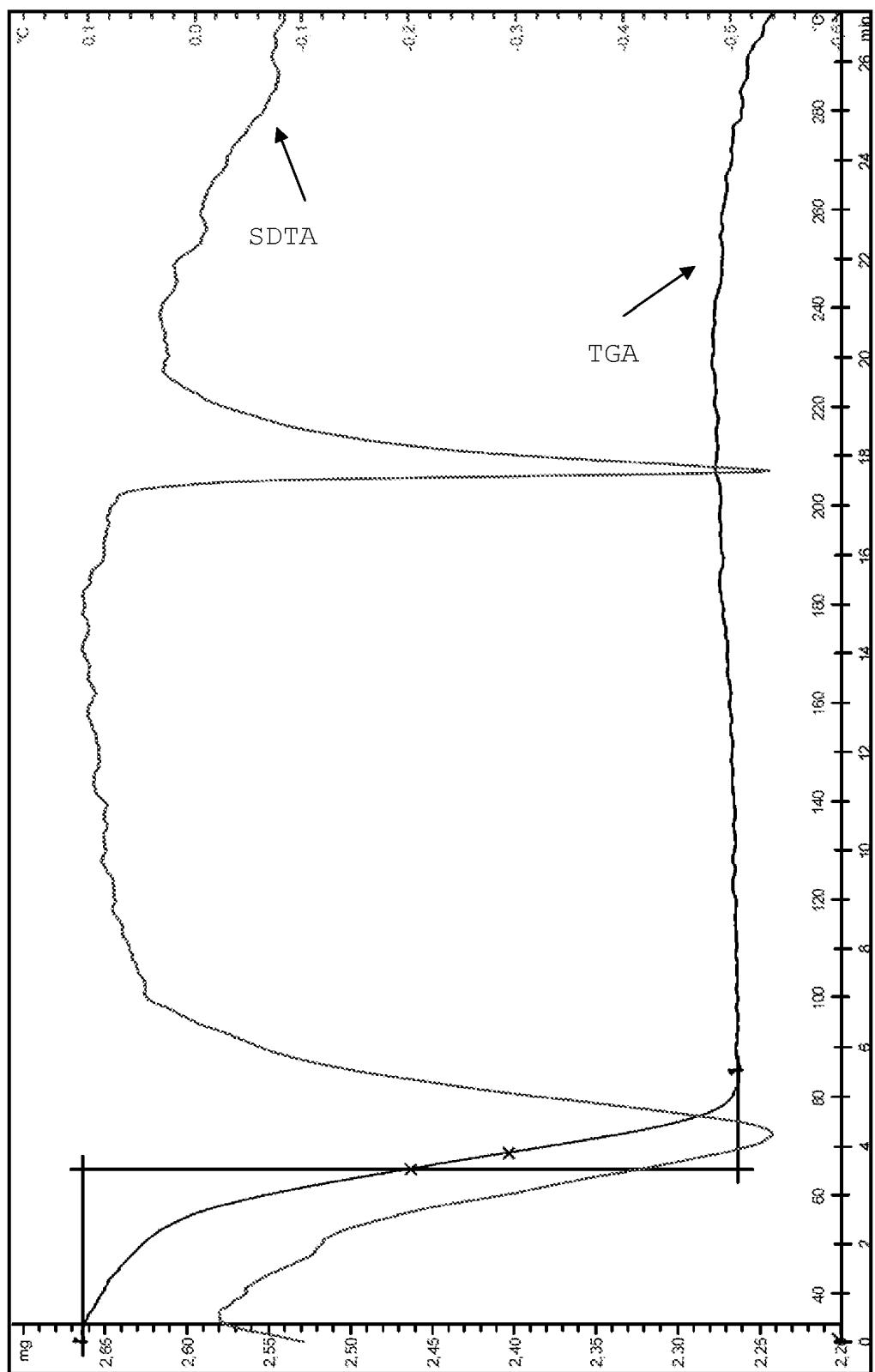
도면19



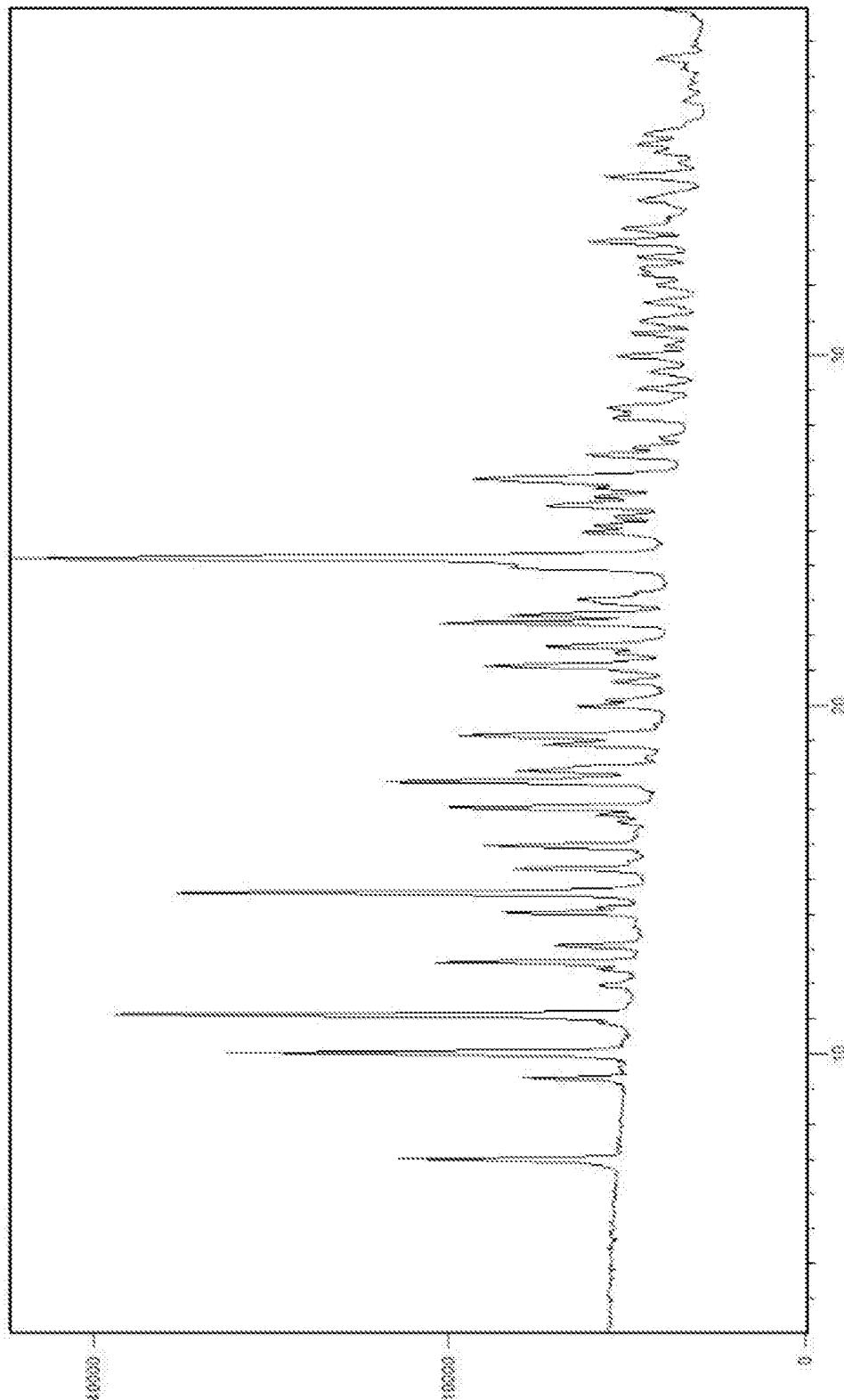
도면20



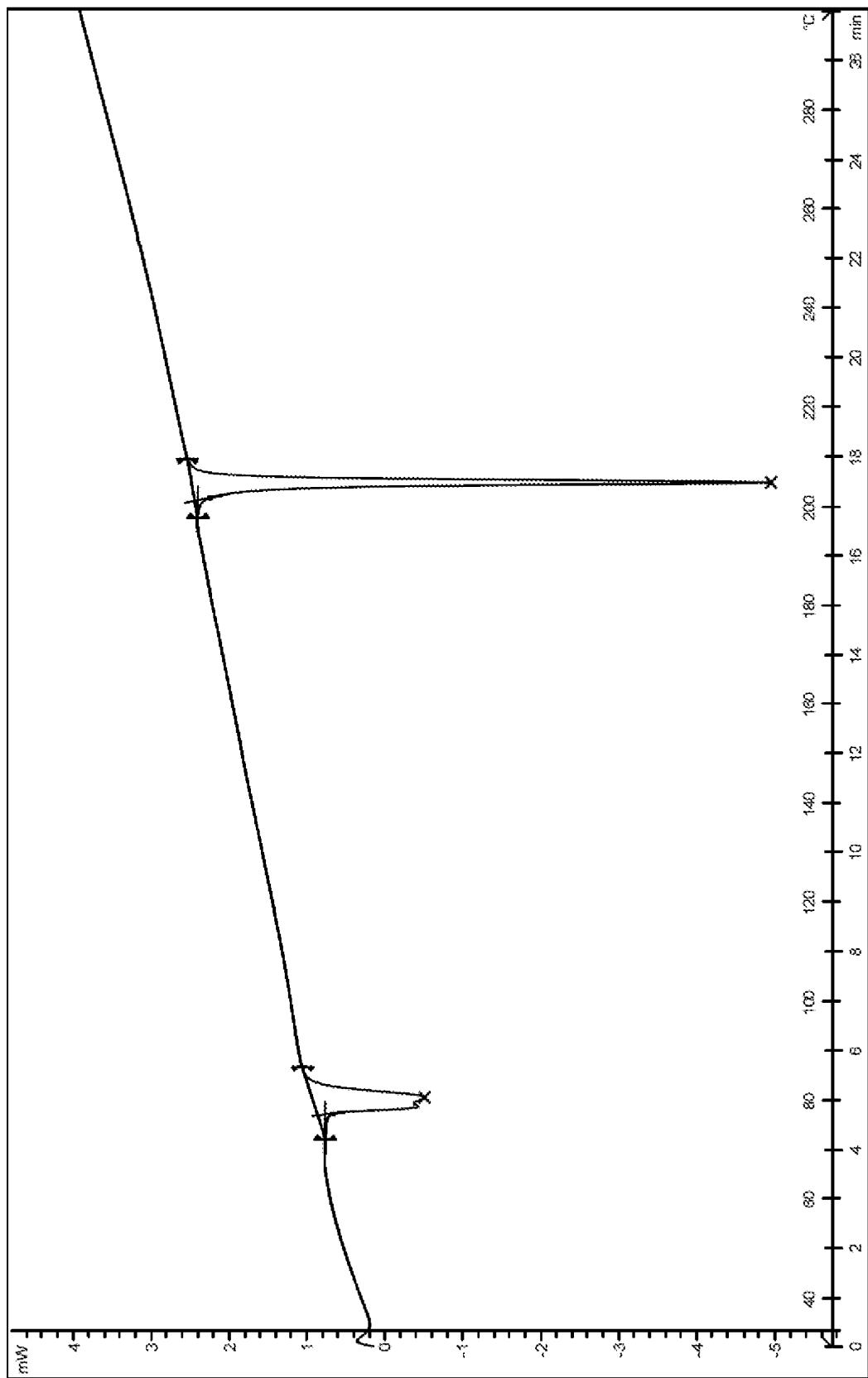
도면21



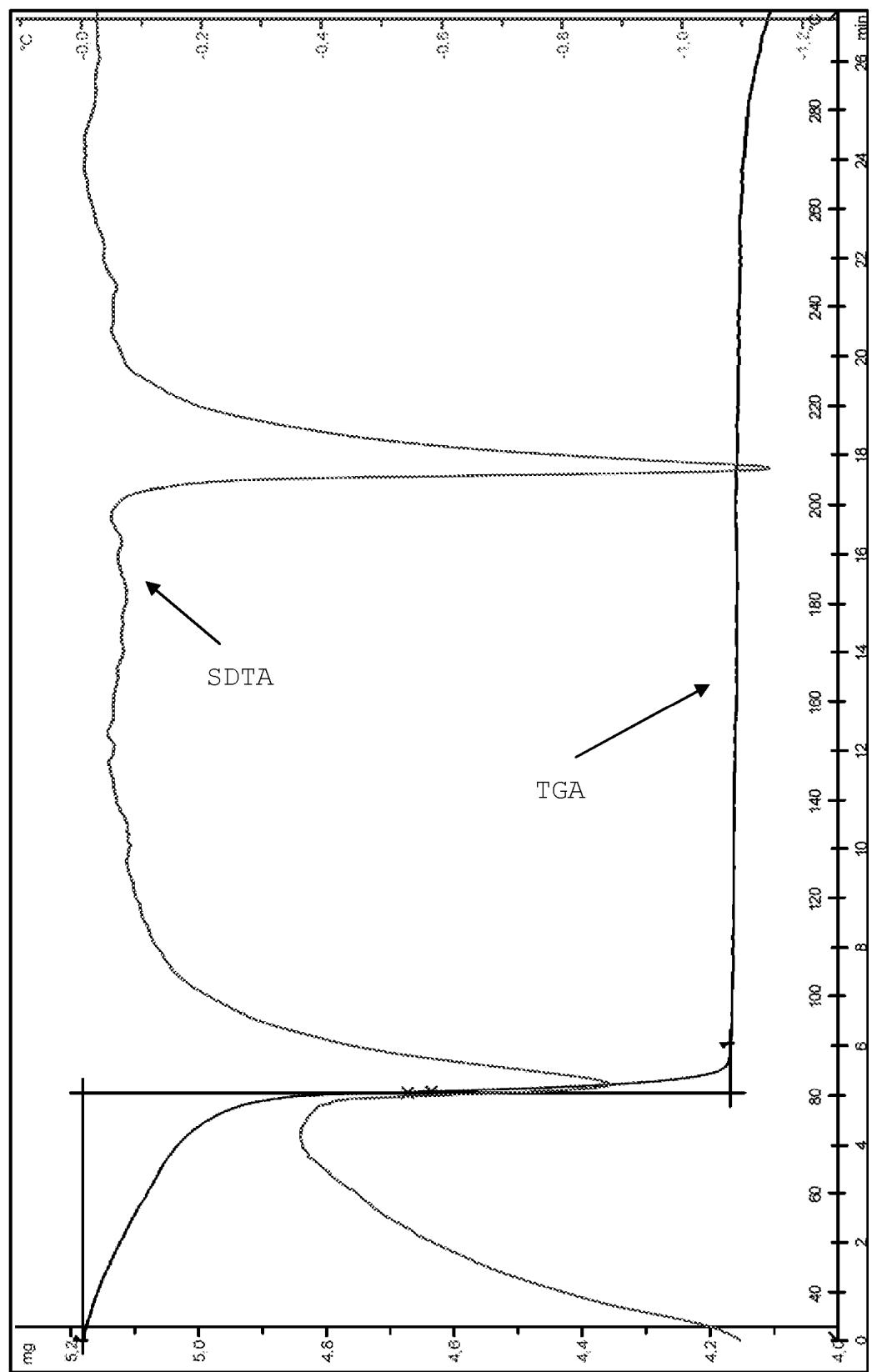
도면22



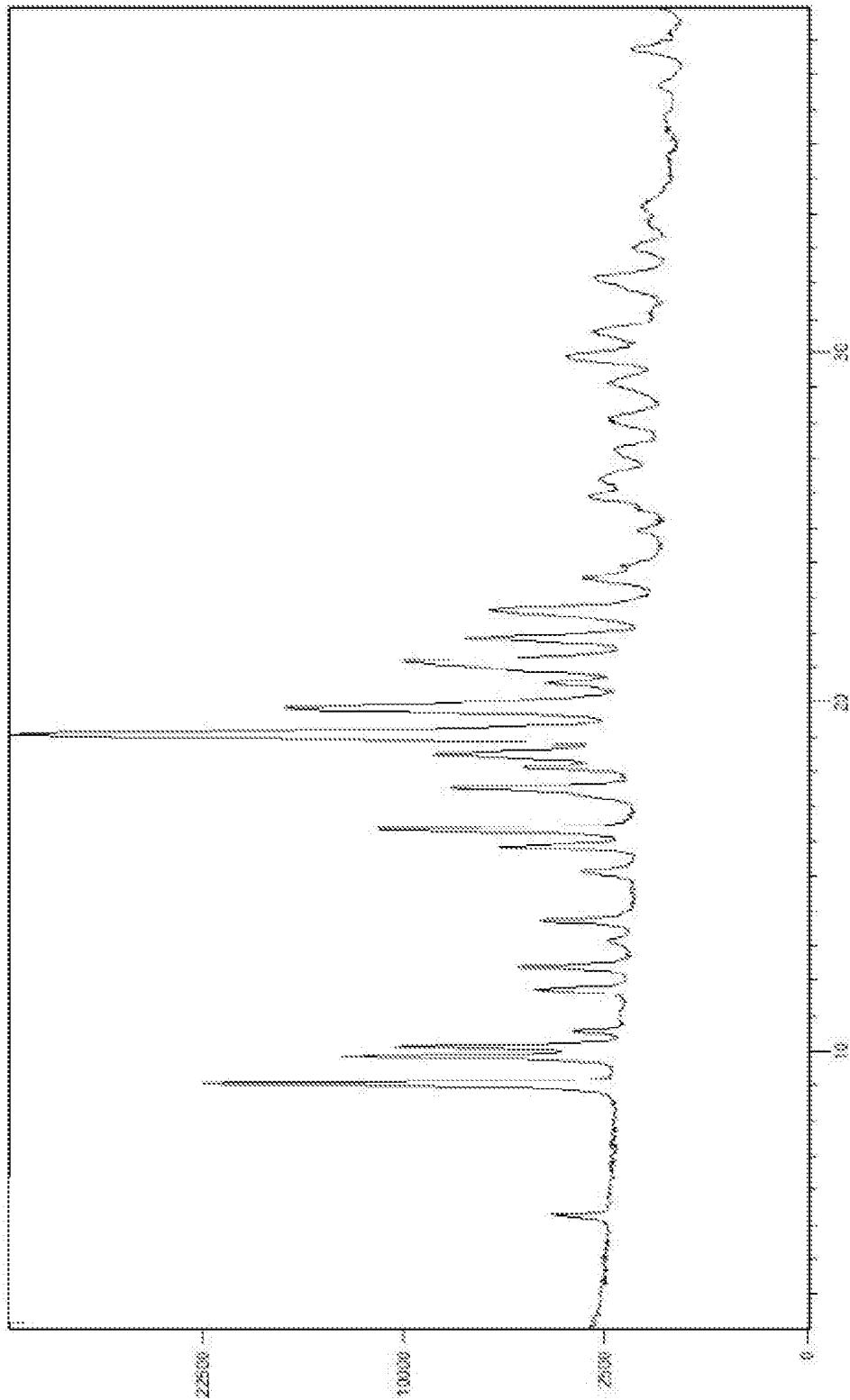
도면23



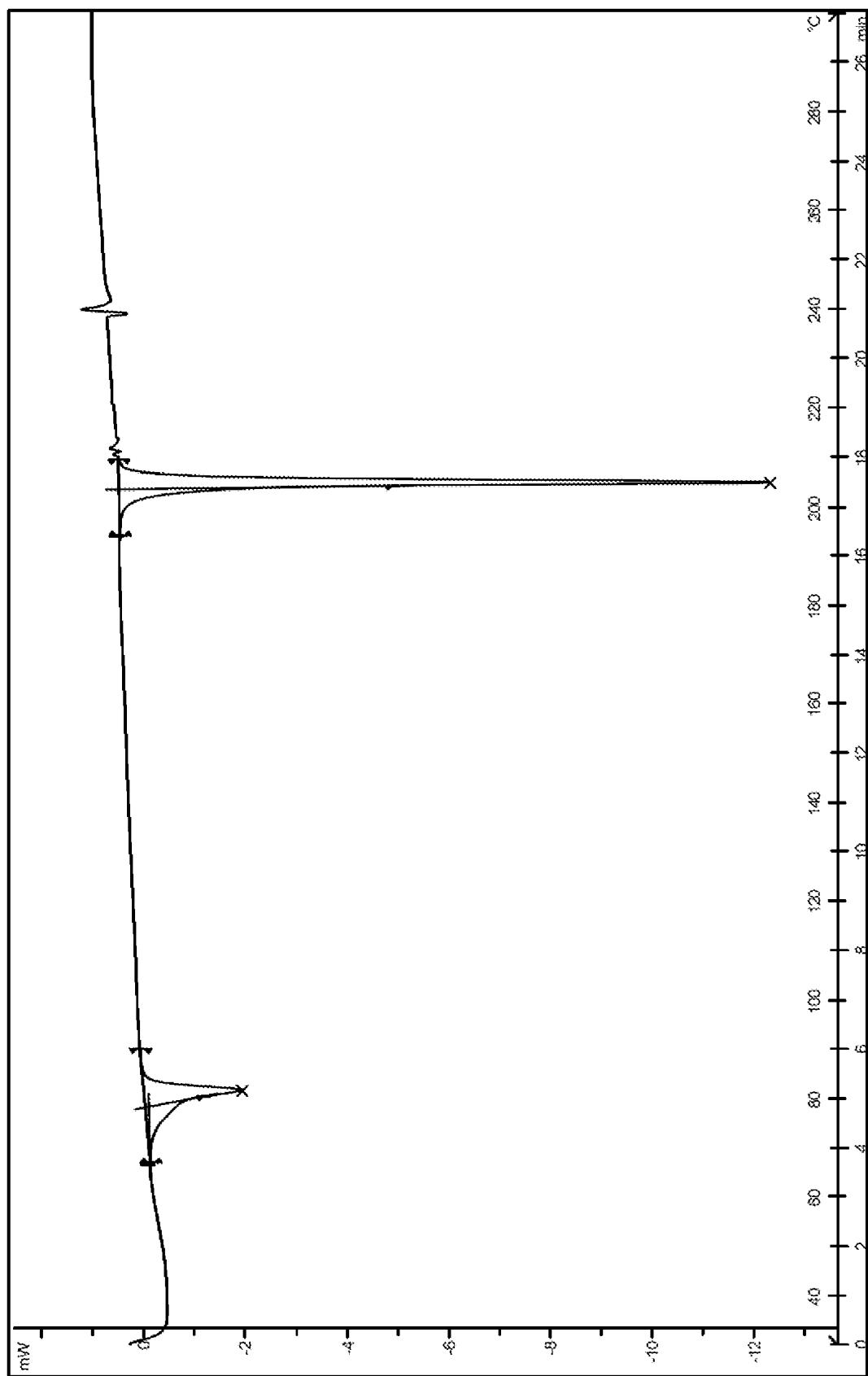
도면24



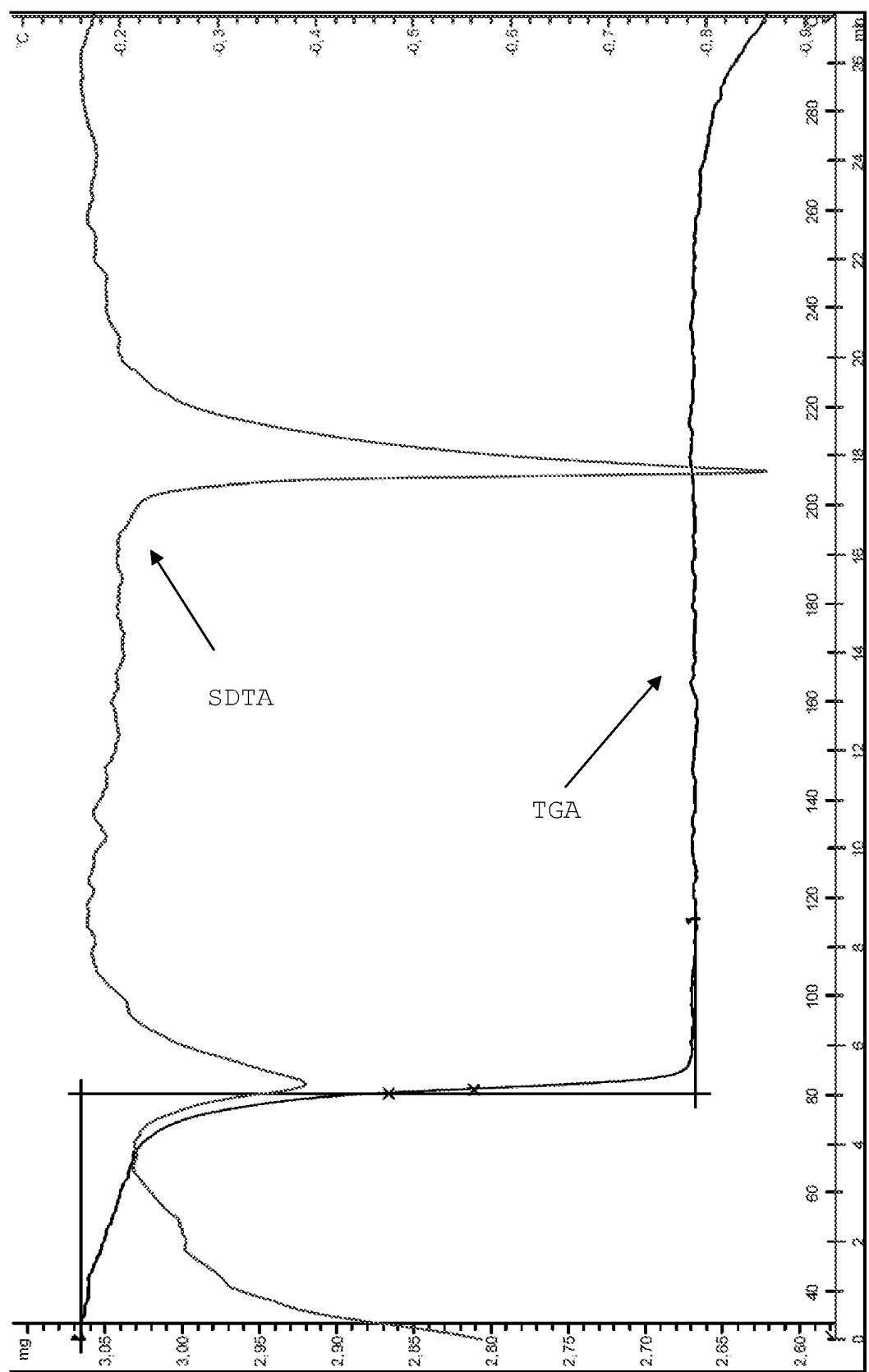
도면25



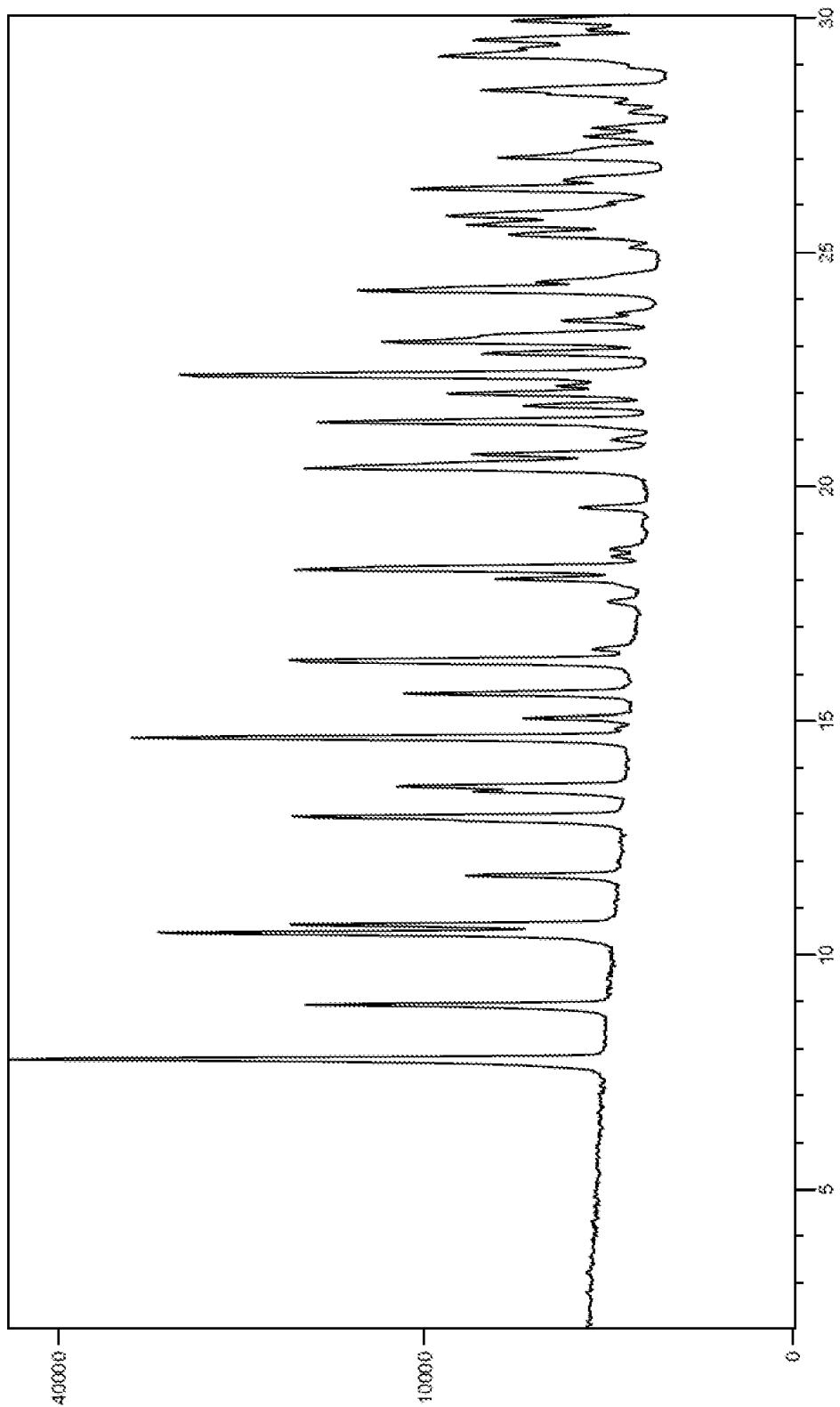
도면26



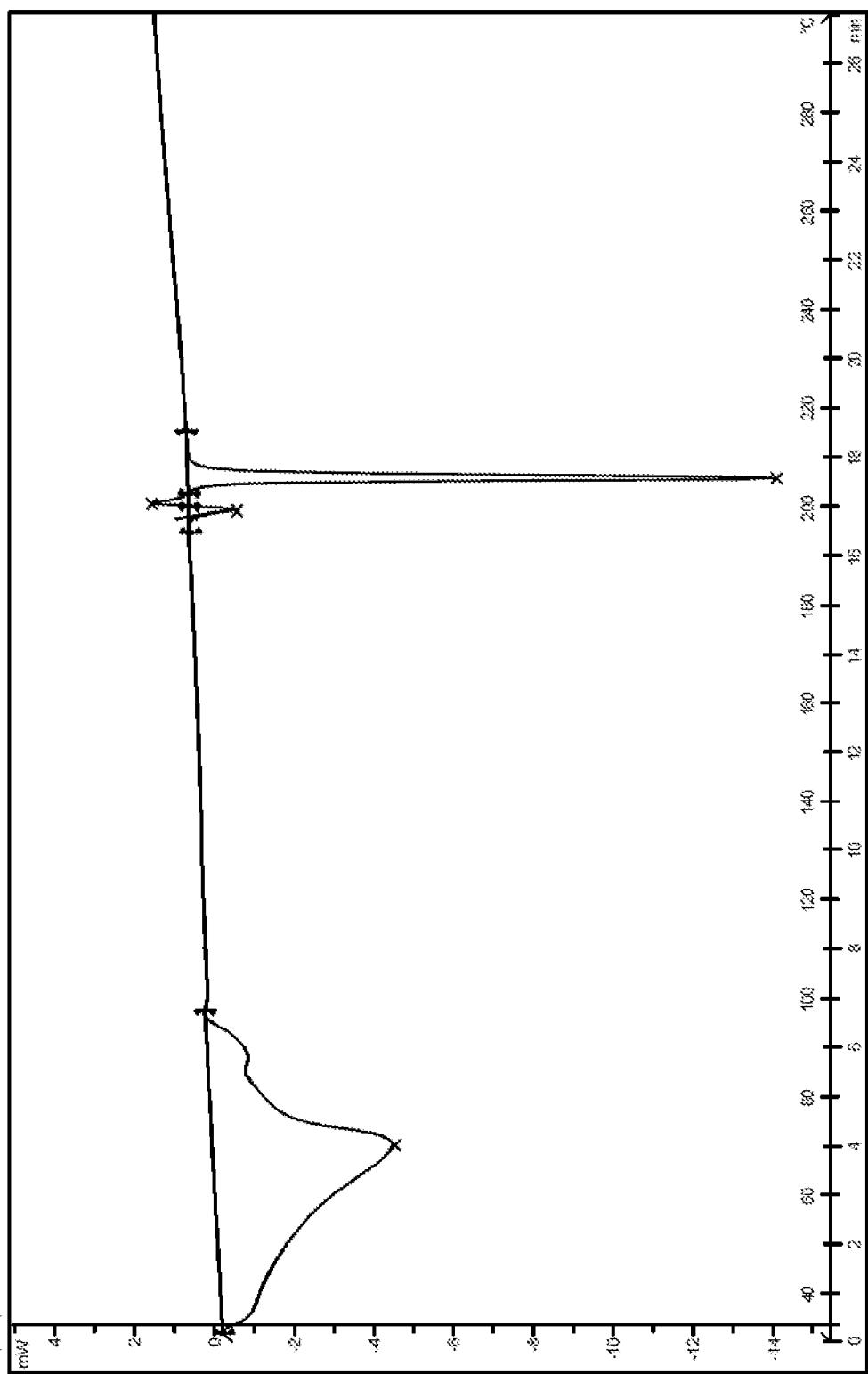
도면27



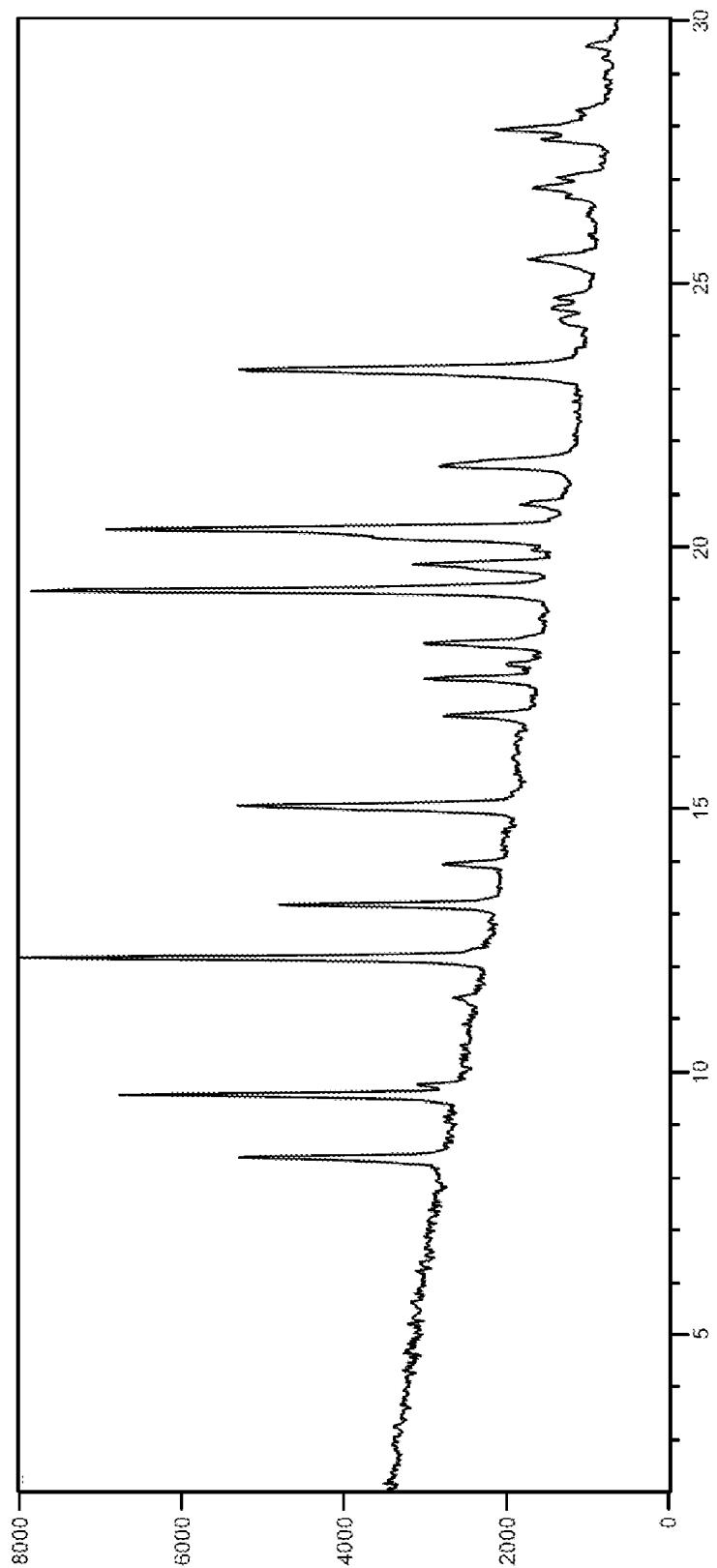
도면28



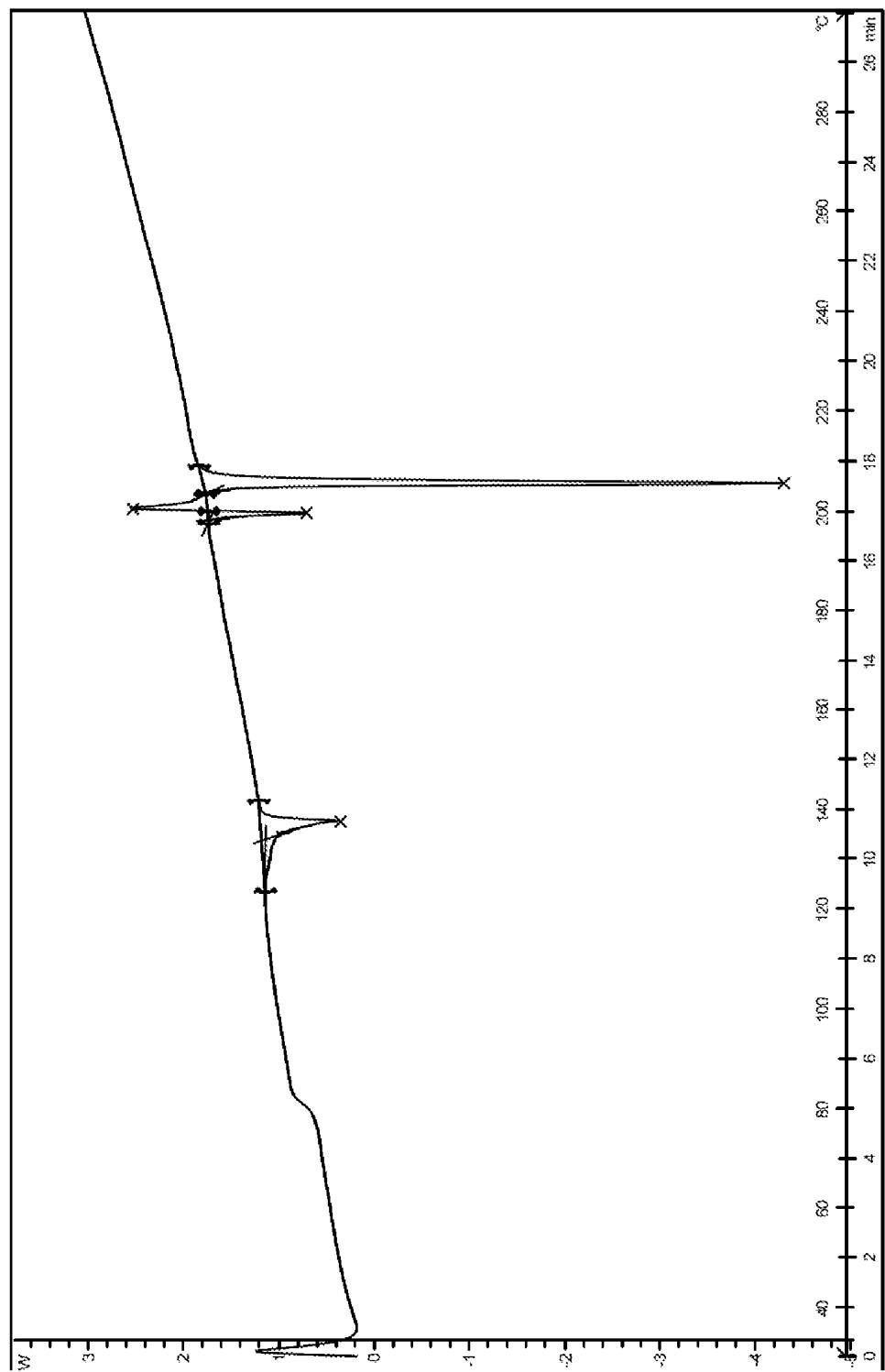
도면29



도면30



도면31



도면32

