



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년06월11일

(11) 등록번호 10-1528326

(24) 등록일자 2015년06월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 215/64 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7019715

(22) 출원일자(국제) 2008년02월21일

심사청구일자 2013년01월10일

(85) 번역문제출일자 2009년09월21일

(65) 공개번호 10-2009-0113904

(43) 공개일자 2009년11월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/002379

(87) 국제공개번호 WO 2008/103461

국제공개일자 2008년08월28일

(30) 우선권주장

60/902,950 2007년02월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20030045583 A1*

US20060199860 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

선오비온 파마슈티컬스 인코포레이티드

미국, 매사추세츠 01752-7010, 말보로, 위터포드
드라이브 84

(72) 발명자

시젠스키, 마이클

미국 메사추세츠 01560, 사우스 그래프톤, 4 블랙
스톤 레인

월킨슨, 해롤드, 에스.

미국 메사추세츠 01581, 웨스트보로우, 14 제이콥
앰스덴 로드

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인필앤온지

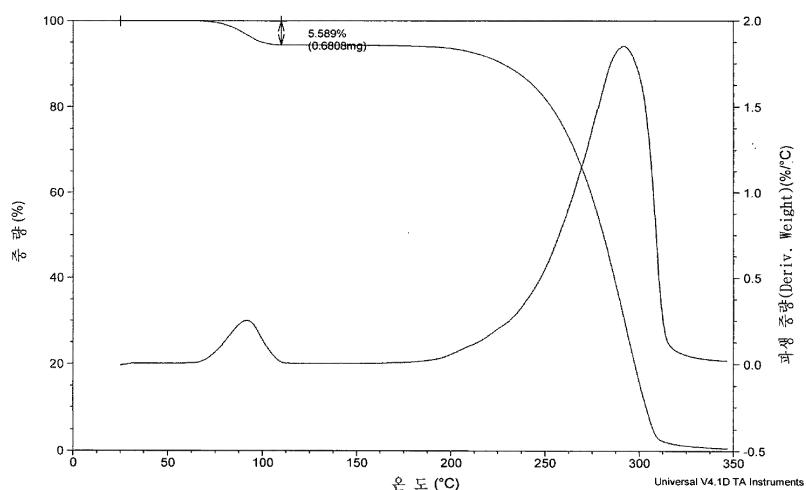
전체 청구항 수 : 총 32 항

심사관 : 이선희

(54) 발명의 명칭 (-)O-데스메틸벤라파신을 포함하는 고체 형태들 및 그들의 용도

(57) 요약

다양한 상태들 및 질병들의 치료, 예방 및 관리에 유용한 화합물을 포함하는 고체 형태들이 본 명세서에서 제공된다. 특히, 본 발명은(-)-O-데스메틸벤라파신((-)-O-desmethylvenlafaxine) 또는 이의 염을 포함하며, 우울증, 양극성(bipolar) 및 조병 장애와 같은 정서 장애들, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애, 파킨슨 병, 간질, 대뇌 기능 장애(cerebral function disorder), 비만 및 체중 증가, 실금(incontinence), 치매 및 관련 장애들을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 상태들 및 장애들의 치료, 예방 및 관리(management)에 유용한 고체 형태(solid form)들을 제공한다.

대 표 도

(72) 발명자

스누니안, 존

미국 메사추세츠 01432, 아이어, 1 블루베리 서클
김, 노르만

미국 메사추세츠 01886, 웨스트포드, 2 허니서클
로드

라우린, 세론, 앤.

미국 메사추세츠 01749, 헉드슨, 11 브라이튼 스트
리트

바카레, 로저, 피.

미국 메사추세츠 01545, 스류스버리, 4 콤스톡 드
라이브

플런켓, 케빈

미국 메사추세츠 02081, 월폴레, 7 필로스웨이

모우사우, 패트릭

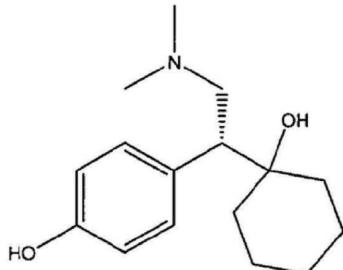
미국 메사추세츠 01543, 루트랜드, 3 비치우드 드
라이브

명세서

청구범위

청구항 1

하기의 화학식(I)의 화합물의 염산 염의 결정형이며,



(I)

여기서, 상기 화합물은 (-) 입체이성질체(stereoisomer)를 80 중량% 이상 포함하고, 그리고

상기 결정형은 12.7 ± 1.02 , 14.5 ± 1.16 , 19.1 ± 1.53 , 21.4 ± 1.71 , 23.0 ± 1.84 , 25.5 ± 2.04 , 및 27.3 ± 2.18 $^{\circ}2\Theta$ 에서 피크를 포함하는 X-레이 분말 회절 패턴을 가지는, 결정형.

청구항 2

(-)-0-데스메틸벤라파신((-)-0-desmethylvenlafaxine) 염산 염의 결정형이며,

여기서 (-)-0-데스메틸벤라파신((-)-0-desmethylvenlafaxine) 염산 염은 (-) 입체이성질체를 80 중량% 이상 포함하고, 그리고

상기 결정형은 12.7 ± 1.02 , 14.5 ± 1.16 , 19.1 ± 1.53 , 21.4 ± 1.71 , 23.0 ± 1.84 , 25.5 ± 2.04 , 및 27.3 ± 2.18 $^{\circ}2\Theta$ 에서 피크를 포함하는 X-레이 분말 회절 패턴을 가지는, 결정형.

청구항 3

(-)-1-[2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸]시클로헥산올((-)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-hydroxyphenyl)ethyl]cyclohexanol) 염산 염의 결정형이며,

여기서 (-)-1-[2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸]시클로헥산올((-)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-hydroxyphenyl)ethyl]cyclohexanol) 염산 염은 (-) 입체이성질체를 80 중량% 이상 포함하고, 그리고

상기 결정형은 12.7 ± 1.02 , 14.5 ± 1.16 , 19.1 ± 1.53 , 21.4 ± 1.71 , 23.0 ± 1.84 , 25.5 ± 2.04 , 및 27.3 ± 2.18 $^{\circ}2\Theta$ 에서 피크를 포함하는 X-레이 분말 회절 패턴을 가지는, 결정형

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형은 물을 포함하는 것을 특징으로 하는 결정형.

청구항 5

삭제

청구항 6

제 4항에 있어서,

상기 (-)-0-데스메틸벤라파신 염산 염에 대한 물의 몰 비는 1 대 1인 것을 특징으로 하는 결정형.

청구항 7

제 4항에 있어서,

상기 물은 샘플의 총 중량의 4 % 내지 8 %의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 결정형.

청구항 8

제 4항에 있어서,

상기 결정형은 25°C에서 110°C로 가열될 때, 샘플의 총 중량의 4 % 내지 8 %의 열 중량측정 분석 중량 손실을 갖는 것을 특징으로 하는 결정형.

청구항 9

제 4항에 있어서,

상기 결정형은 50°C 내지 125°C의 개시 온도(onset temperature)를 갖는 시차 주사 열량 측정 흡열(enderotherm)을 나타내는 것을 특징으로 하는 결정형.

청구항 10

제 4항에 있어서,

상기 결정형은 50°C 내지 125°C의 탈수 온도를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형.

청구항 11

제 8항에 있어서,

상기 결정형은 중량 손실이 (5.6 ± 0.45) %인, 결정형.

청구항 12

제 9항에 있어서,

상기 결정형은 개시 온도가 93 ± 7.4 °C 인, 결정형.

청구항 13

제 4항에 있어서,

상기 결정형은 물, 아세톤, 아세토니트릴, 에탄올, 이소프로판올, 메탄올, 메틸 에틸 케톤, 메틸 t-부틸 에테르, 헵탄, 헥산, 톨루엔 및 이들의 혼합물들로부터 화학식(I)의 화합물의 염산 염을 결정화하는 것에 의해 얻어지는 것을 특징으로 하는 결정형.

청구항 14

제 4항에 있어서,

상기 결정형은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 B로부터 제조되며,

여기서 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 B는 13.1 ± 1.05, 14.7 ± 1.18, 18.8 ± 1.50, 21.1 ± 1.69, 24.2 ± 1.94, 26.3 ± 2.10, 및 29.4 ± 2.35 ° 2θ에서 피크를 포함하는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정형.

청구항 15

제 1항의 결정형 및 약학적으로 허용되는 희석제, 첨가제(excipient) 또는 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는, 우울증, 통증, 불안 또는 실금의 치료, 예방 또는 관리용 약학 조성물.

청구항 16

제 4항의 결정형 및 약학적으로 허용되는 희석제, 첨가제 또는 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는, 우울증, 통증, 불안 또는 실금의 치료, 예방 또는 관리용 약학 조성물.

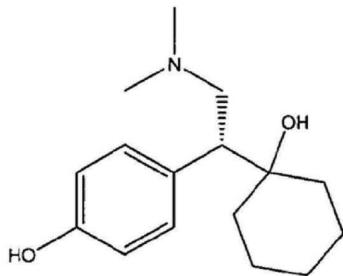
청구항 17

제 15항에 있어서,

상기 결정형은 하나 이상의 다른 결정형 또는 무정형을 10 중량% 미만 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 18

하기의 화학식(I)의 화합물의 염산 염의 결정형을 포함하며,



(I)

여기서, 상기 화합물은 (-) 입체이성질체를 80 중량% 이상 포함하고, 그리고

상기 결정형은 상기 결정형은 12.7 ± 1.02 , 14.5 ± 1.16 , 19.1 ± 1.53 , 21.4 ± 1.71 , 23.0 ± 1.84 , 25.5 ± 2.04 , 및 27.3 ± 2.18 $^{\circ}2\Theta$ 에서 피크를 포함하는 X-레이 분말 회절 패턴을 가지는 결정형을 포함하는, 우울증 치료, 예방 또는 관리용 약학 조성물.

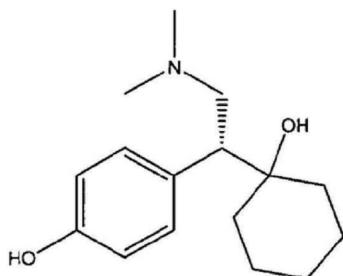
청구항 19

제 18항에 있어서,

(-)-0-데스메틸벤라파신 염산 염의 양은 라세미 벤라파신의 투여와 관련된 부작용을 일으키기에는 불충분한 것을 특징으로 하는 우울증 치료, 예방 또는 관리용 약학 조성물.

청구항 20

하기의 화학식(I)의 화합물의 염산 염의 결정형을 포함하며,



(I)

여기서, 상기 화합물은 (-) 입체이성질체를 80 중량% 이상 포함하고, 그리고

상기 결정형은 12.7 ± 1.02 , 14.5 ± 1.16 , 19.1 ± 1.53 , 21.4 ± 1.71 , 23.0 ± 1.84 , 25.5 ± 2.04 , 및 27.3 ± 2.18 $^{\circ}2\Theta$ 에서 피크를 포함하는 X-레이 분말 회절 패턴을 가지는 결정형을 포함하는, 통증 치료, 예방 또는 관리용 약학 조성물.

청구항 21

제 20항에 있어서,

상기 통증은 만성적 통증인 것을 특징으로 하는 통증 치료, 예방 또는 관리용 약학 조성물.

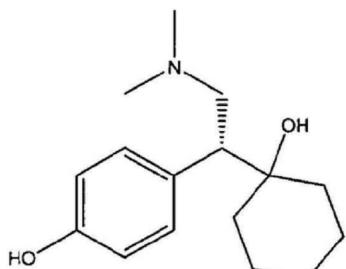
청구항 22

제 20항 또는 제 21항에 있어서,

(-)-0-테스메틸벤라파신 염산 염의 양은 라세믹 벤라파신의 투여와 관련된 부작용을 일으키기에는 불충분한 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 23

하기의 화학식(I)의 화합물의 염산 염의 결정형을 포함하며,



(I)

여기서, 상기 화합물은 (-) 입체이성질체를 80 중량% 이상 포함하고, 그리고

상기 결정형은 상기 결정형은 12.7 ± 1.02 , 14.5 ± 1.16 , 19.1 ± 1.53 , 21.4 ± 1.71 , 23.0 ± 1.84 , 25.5 ± 2.04 , 및 27.3 ± 2.18 $^{\circ}2\theta$ 에서 피크를 포함하는 X-레이 분말 회절 패턴을 가지는 결정형을 포함하는, 불안 치료, 예방 또는 관리용 약학 조성물.

청구항 24

제 23항에 있어서,

(-)-0-테스메틸벤라파신 염산 염의 양은 라세믹 벤라파신의 투여와 관련된 부작용을 일으키기에는 불충분한 것을 특징으로 하는 불안 치료, 예방 또는 관리용 약학 조성물.

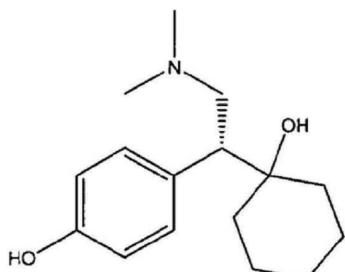
청구항 25

제 23 항에 있어서,

상기 불안은 강박 반응성 장애인 것을 특징으로 하는 불안 치료, 예방 또는 관리용 약학 조성물.

청구항 26

하기의 화학식(I)의 화합물의 염산 염의 결정형을 포함하며,



(I)

여기서, 상기 화합물은 (-) 입체이성질체를 80 중량% 이상 포함하고, 그리고

상기 결정형은 12.7 ± 1.02 , 14.5 ± 1.16 , 19.1 ± 1.53 , 21.4 ± 1.71 , 23.0 ± 1.84 , 25.5 ± 2.04 , 및 27.3 ± 2.18 $^{\circ}2\Theta$ 에서 피크를 포함하는 X-레이 분말 회절 패턴을 가지는 결정형을 포함하는, 실금 치료, 예방 또는 관리용 약학 조성물.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

(-)-0-데스메틸벤라파신 염산 염의 양은 라세믹 벤라파신의 투여와 관련된 부작용을 일으키기에는 불충분한 것을 특징으로 하는 실금 치료, 예방 또는 관리용 약학 조성물.

청구항 28

제 26항에 있어서,

상기 실금은 대변 실금, 일출성 요실금, 수동적 요실금, 반사 요실금, 복압성 요실금, 절박 요실금 또는 운동성 요실금인 것을 특징으로 하는 실금 치료, 예방 또는 관리용 약학 조성물.

청구항 29

제 18항, 제 20항, 제 23항, 제 26항 중 어느 한 항에 있어서,

(-)-0-데스메틸벤라파신 염산 염은 정제 또는 캡슐로 경구 투여되거나, 정맥 주입되거나, 경피 전달되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 30

제 29항에 있어서,

상기 투여되는 양은 하루 당 10 mg 내지 1000 mg인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 31

제 29항에 있어서,

상기 투여되는 양은 하루 당 50 mg 내지 500 mg인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 32

제 29항에 있어서,

상기 투여되는 양은 하루 당 75 mg 내지 300 mg인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 33

제 16항에 있어서,

상기 결정형은 하나 이상의 다른 결정형 또는 무정형을 10 중량% 미만 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 입체적으로(stereomerically) 순수한(-)-0-데스메틸벤라파신((-)-0-desmethylvenlafaxine) 또는 이의 염을 포함하는 고체 형태들, 이러한 고체 형태들을 포함하는 조성물들, 상기 고체 형태들을 제조하는 방법들 및 다양한 질병들 및/또는 장애들의 치료를 위한 그들의 용도 방법들에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 각 약학적 화합물은 최적의 치료 혈중 농도 및 치사 농도가 있다. 화합물의 생체이용률이 이상적인 혈액 레벨을 얻기 위해 필요한 약물 제형 내 투여량 강도를 결정한다. 만약 약물이 생체이용률이 다른 두 가지 이상의 결정형으로 결정화할 수 있다면, 최적 투여량은 제형 내 존재하는 결정형에 의존할 것이다. 몇몇 약물들은 치료 및 치사 농도 사이의 간격이 좁다. 예를 들어, 클로람페니콜-3-팔미테이트(cloramphenicol-3-palmitate, CAPP)는 광범위 항생제이며, 적어도 세 개의 결정다형 결정형들 및 한 개의 무정형으로 결정화하는 것으로 알려져 있다. 가장 안정한 형 A(form A)가 시판되고 있다. 이러한 결정다형과 다른 형 B 사이의 생체활성 차이는 8배이며, 따라서 프로세싱 및/또는 보관 중의 변형으로 인하여 형 B로 무의식적으로 투여된다면 화합물의 치명적 과투여의 가능성이 발생할 수 있다. 그러므로 미국 식품의약품안전청과 같은 감독기관은 고체 투여 형태 내에 활성 성분의 결정다형 함량을 엄격하게 관리하기 시작하였다. 일반적으로, 결정다형 형태로 존재하는 약물들에 있어, 순수한 열역학적으로 바람직한 결정다형 이외의 다른 형태가 시판된다면, 감독기관은 배치(batch)별 모니터링을 요구할 수 있다. 따라서, 열역학적으로 가장 안정하며, 다른 동력학적으로 바람직한 결정다형체가 실질적으로 없는 결정다형의 순수한 약물을 생산하고 시판하는 것이 의학적 및 상업적 이유에서 중요하게 되었다.

[0003] 약학 성분의 새로운 결정형들은 질병의 치료를 위한 제형의 개발을 진전시킬 수 있다. 예를 들어, 일정 화합물의 염의 고체 형태들은 예를 들어, 화합물에 기초한 약물 제품의 안전성 및 유효성뿐만 아니라, 화합물의 용해도, 용출 속도, 생체이용률, 화학적 및 물리적 안정성, 유동성, 마손도(fractability), 및 압축성에 영향을 미치는 것으로 약학 분야에서 알려져 있다(예를 들어, Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R., 및 Stowell, J.G.(1999) *Solid-State Chemistry of Drugs*, 2nd ed., SSCI, Inc.: West Lafayette, IN 참조).

[0004] 따라서, 최적의 물리적 및 화학적 성질을 가지는 화합물의 유리 염기 또는 염의 고체 형태의 확인은 의약품으로서의 화합물의 진전을 촉진할 것이다. 유용한 물리적 및 화학적 성질들은 재현가능한 제제, 비-흡습성, 수 용해성, 가시광선 및 자외선에 대한 안정성, 온도 및 습도의 가혹 안정성평가 조건에서의 낮은 분해 속도, 이성질체 형태 사이의 이성질체화(isomerization)의 낮은 속도, 및 인간 장기 투여시의 안전성을 포함한다. 비록 몇몇 예들에 있어, 촉진된 해리 프로파일이 무정 형태의 제조를 통해 얻어질 수 있지만, 결정도(crystallinity)는 종종 바람직하다.

[0005] 화학적으로 1-[2-(디메틸아미노)-1-(4-하이드록시페닐)에틸]사이클로헥사놀로 명명되는 0-데스메틸벤라파신은 화합물 벤라파신의 대사체이며, 벤라파신의 염산 염이 현재 Effexor[®]라는 상품명으로 시판되고 있다. Effexor[®]는 벤라파신의(+) 및(-) 에난티오머들의 라세미 혼합물이며, 우울증의 치료를 위해 사용된다. 라세미 0-데스메틸벤라파신은 푸마레이트 염으로 미국특허 제4,535,186호에 개시되어 있으며, 석시네이트 및 포르메이트(formate) 염으로 미국특허 제6,673,838호 및 제7,001,920호에 각각 개시되어 있다. 입체적으로(stereomerically) 순수한(-)-0-데스메틸벤라파신 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염들은 미국특허 제6,342,533 B1호, 제6,441,048 B1호 및 제6,911,479 B2호에 개시되어 있다.

[0006] 우리는(-)-0-데스메틸벤라파신 또는 그의 염을 포함하는 고체 형태들 모두가 상기 언급된 물성들 측면에서 평가 시 동일하게 유용하지 않다는 것을 발견하였다. 따라서, 본 발명은 예를 들어, 제조 및 제형에 있어(-)-0-데스메틸벤라파신을 포함하는 개선된 고체 형태들에 대한 필요성을 제기한다.

발명의 상세한 설명

[0007] 본 출원은 2007년 2월 21일에 출원된 미국 가출원 제60/902,950호의 우선권 이익을 주장하며, 상기 출원의 내용들은 인용에 의하여 그 전체가 본 명세서에 포함된다.

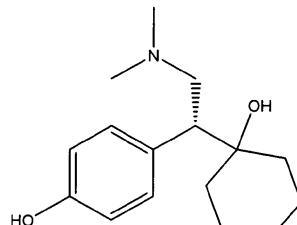
발명의 요약

[0009] 본 발명은(-)-0-데스메틸벤라파신 및 그의 염들을 포함하는, 무정 형태(amorphous form) 및 결정형(crystal form)을 포함하는, 새로운 결정형들을 제공하며, 이들은 우울증, 양극성(bipolar) 및 조병 장애와 같은 정서 장애들, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안 장애, 패닉 장애, 사회 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애, 경계 인격 장애, 섬유근육통, 광장공포증, 강박 반응성 장애, 식욕부진 및 신경성 거식증, 비만, 체중 증가, 길레스 데 라 투레테 신드롬(Gilles de la Tourette Syndrome), 샤이-드라저 신드롬(Shy-Drager syndrome), 알쓰하이머 병, 파킨슨 병, 간질, 기면 발작, 흡연 중단(smoking cessation), 약물 중독(drug craving), 신경 매개 성 기능장애, 만성 통증 및 신경병리적 통증을 포함하는 통증, 대뇌 기능 장애(cerebral function disorder), 노인성 치매, 기억력 손상, 건망증/기억상실 신드롬; 의식 장애(disturbances of consciousness), 혼수(coma), 언어 장애, 렌녹스 신드롬(Lennox syndrome), 자폐증, 과다운동 증후군, 정신 분열증, 편두통, 비만 및 체중 증가, 실금(incontinence), 만성 피로 증후군, 수면 호흡 정지, 안면 홍조(hot flash)와 같은 폐경 혈관운동 증상(menopausal vasomotor symptom), 신경 모노아민 흡수의 억제에 의해 개선되는 장애, 관련 장애들, 및 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(DSM-IV)에 설명된 정신 장애들을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 상태들 및 장애들의 치료, 예방 또는 관리(management)에 특히 유용하다.

[0010] 일정 구현들에서, 상기 고체 형태들은 본 발명의 염들의 결정다형들을 포함하는 결정형들이다. 본 발명은 또한 (-)-0-데스메틸벤라파신 및 그의 염들을 포함하는 수화 및 무수의 결정형들을 포함한다. 어떤 특정 이론에 제한될 의도 없이, 상기 고체 형태들의 저장 안정성, 압축성, 부피 밀도 또는 용출 성질은(-)-0-데스메틸벤라파신 및 그의 염들의 제조, 제형화 및 생체이용률에 있어 유익할 것으로 생각된다. 일정 구현들에서, 본 발명은 상기 고체 형태들을 포함하는 약학 조성물들을 제공하며, 우울증, 양극성(bipolar) 및 조병 장애와 같은 정서 장애들, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안 장애, 패닉 장애, 사회 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애, 경계 인격 장애, 섬유근육통, 광장공포증, 강박 반응성 장애, 식욕부진 및 신경성 거식증, 비만, 체중 증가, 길레스 데 라 투레테 신드롬(Gilles de la Tourette Syndrome), 샤이-드라저 신드롬(Shy-Drager syndrome), 알쓰하이머 병, 파킨슨 병, 간질, 기면 발작, 흡연 중단(smoking cessation), 약물 중독(drug craving), 신경 매개 성 기능장애, 만성 통증 및 신경병리적 통증을 포함하는 통증, 대뇌 기능 장애(cerebral function disorder), 노인성 치매, 기억력 손상, 건망증/기억상실 신드롬; 의식 장애(disturbances of consciousness), 혼수(coma), 언어 장애, 렌녹스 신드롬(Lennox syndrome), 자폐증, 과다운동 증후군, 정신 분열증, 편두통, 비만 및 체중 증가, 실금(incontinence), 만성 피로 증후군, 수면 호흡 정지, 안면 홍조(hot flash)와 같은 폐경 혈관운동 증상(menopausal vasomotor symptom), 신경 모노아민 흡수의 억제에 의해 개선되는 장애, 관련 장애들, 및 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(DSM-IV)에 설명된 정신 장애들을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 상태들 및 장애들의 치료, 예방 및/또는 관리를 위한 그들의 용도의 방법을 제공한다.

[0011] 일정 구현들에서, 본 발명의 화합물들 및 조성물들은 지속 고혈압, 두통, 무력증, 발한, 오심, 변비, 졸음, 구강 건조, 현기증, 불면증, 신경과민증, 불안, 흐린 시력(blurred or blurry vision) 및 남성의 비정상적 사정/오르가즘(abnormal ejaculation/orgasm) 또는 발기불능을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 부작용들을 줄이거나 피하면서 상기 설명된 상태들 및 장애들을 치료, 예방 및/또는 관리하기 위하여 사용된다.

[0012] 고체 형태들은 미국특허 제6,342,533 B1호, 제6,441,048 B1호 및 제6,911,479 B2호에 개시된(-)-0-데스메틸벤라파신으로부터 제조되며, 상기 문현들은 인용에 의하여 그 전체가 본 명세서에 포함된다.(-)-0-데스메틸벤라파신은 다음의 구조식(I)를 가진다:



(I)

[0013]

[0014]

일정 구현들에서, 본 발명은(-)-0-데스메틸벤라파신의 결정성 염들을 제공한다. 다른 구현들에서, 본 발명은(-)-0-데스메틸벤라파신의 결정성 염산 염을 제공한다. 일정 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 결정성 염산 염은 아래에서 자세히 설명되는 바와 같이 기대 이상의 뛰어난 성질을 가진다. 일정 구현들에서, 본 발명은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 결정다형을 제공한다. 일정 구현들에서, 본 발명은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 용매화물을 제공한다. 일정 구현들에서, 본 발명은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 용매화물의 결정다형을 제공한다. 일정 구현들에서, 본 발명은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 수화물을 제공한다. 일정 구현들에서, 본 발명은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 수화물의 결정다형을 제공한다. 일정 구현들에서, 본 발명은(-)-0-데스메틸벤라파신의 무정형 염을 제공한다. 일정 구현들에서, 본 발명은(-)-0-데스메틸벤라파신의 무정형 염을 제공한다.

[0015]

일정 구현들에서, 본 발명은 본 발명의 결정형, 결정성 염 형태, 염 형태의 결정다형, 염 형태의 용매화물, 염 형태의 수화물 또는 무정형 염 형태 및/또는 약학적으로 허용 가능한 부형제, 첨가제 또는 운반체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일정 구현들에서, 본 발명은 또한 우울증, 양극성(bipolar) 및 조병 장애와 같은 정서 장애들, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안 장애, 패닉 장애, 사회 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애, 경계 인격 장애, 섬유근육통, 광장공포증, 강박 반응성 장애, 식욕부진 및 신경성 거식증, 비만, 체중 증가, 길레스 데 라 튜레테 신드롬(Gilles de la Tourette Syndrome), 샤이-드라저 신드롬(Shy-Drager syndrome), 알쓰하이머 병, 파킨슨 병, 간질, 기면 발작, 흡연 중단(smoking cessation), 약물 중독(drug craving), 신경 매개 성 기능장애, 만성 통증 및 신경병리적 통증을 포함하는 통증, 대뇌 기능 장애(cerebral function disorder), 노인성 치매, 기억력 손상, 건망증/기억상실 신드롬; 의식 장애(disturbances of consciousness), 혼수(coma), 언어 장애, 렌녹스 신드롬(Lennox syndrome), 자폐증, 과다운동 증후군, 정신 분열증, 편두통, 비만 및 체중 증가, 실금(incontinence), 만성 피로 증후군, 수면 호흡 정지, 안면 홍조(hot flash)와 같은 폐경 혈관운동 증상(menopausal vasomotor symptom), 신경 모노아민 흡수의 억제에 의해 개선되는 장애, 관련 장애들, 및 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(DSM-IV)에 설명된 정신 장애들과 같은 상태 또는 장애들 중 하나 이상의 치료, 예방 및/또는 관리를 위한 방법을 제공하며, 여기에서 상기 방법은 그러한 상기 치료, 예방 및/또는 관리가 필요한, 예를 들어 인간과 같은, 개체에게 본 발명의 고체 형태의 치료학적으로 및/또는 예방학적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 그러한 치료, 예방 및/또는 관리가 필요한, 예를 들어 인간과 같은, 개체에게 본 발명의 고체 형태의 치료학적으로 및/또는 예방학적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 우울증, 양극성(bipolar) 및 조병 장애와 같은 정서 장애들, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안 장애, 패닉 장애, 사회 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애, 경계 인격 장애, 섬유근육통, 광장공포증, 강박 반응성 장애, 식욕부진 및 신경성 거식증, 비만, 체중 증가, 길레스 데 라 튜레테 신드롬(Gilles de la Tourette Syndrome), 샤이-드라저 신드롬(Shy-Drager syndrome), 알쓰하이머 병, 파킨슨 병, 간질, 기면 발작, 흡연 중단(smoking cessation), 약물 중독(drug craving), 신경 매개 성 기능장애, 만성 통증 및 신경병리적 통증을 포함하는 통증, 대뇌 기능 장애(cerebral function disorder), 노인성 치매, 기억력 손상, 건망증/기억상실 신드롬; 의식 장애(disturbances of consciousness), 혼수(coma), 언어 장애, 렌녹스 신드롬(Lennox syndrome), 자폐증, 과다운동 증후군, 정신분열증, 편두통, 비만 및 체중 증가, 실금(incontinence), 만성 피로 증후군, 수면 호흡 정지, 안면 홍조(hot flash)와 같은 폐경 혈관운동 증상(menopausal vasomotor symptom), 신경 모노아민 흡수의 억제에 의해 개선되는 장애, 관련 장애들, 및 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(DSM-IV)에 설명된 정신 장애들을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 상태 및 장애의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 제공한다.

[0016] 일정 구현들에서, 본 발명은 본 발명의 고체 형태들을 제조, 분리 및/또는 식별하는(characterizing) 방법을 제공한다.

[0017] 일정 구현들에서, 본 발명의 새로운 고체 형태들은 동물 또는 인간에게 사용하기 위한 제형의 제조에 있어 활성 약학 성분으로 유용하다. 일정 구현들에서, 본 발명은 최종 의약품으로 이러한 고체 형태의 사용을 포함한다. 일정 구현들에서, 본 발명의, 결정형, 무정 형태 및 최종 의약품을 포함하는, 고체 형태는 예를 들어 위에 언급된 상태 및 장애의 치료, 예방 또는 관리에 유용하다.

발명의 상세한 설명

1 정의들

[0020] 본 명세서에서 사용될 때, 용어(-)-0-데스메틸벤라파신은 화학적으로(-)-1-[2-(디메틸아미노)-1-(4-하이드록시페닐)에틸] 사이클로헥사놀로 명명되는 화합물을 의미한다.

[0021] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 무기 산 및 유기 산을 포함하는 상대적으로 비-독성인 약학적으로 허용 가능한 산으로부터 제조되는 염을 말한다. 적당한 산은 아세틱, 벤젠су포닉, 벤조익, 캄퍼술포닉(camphorsulfonic), 카르보닉, 시트릭, 디하이드로젠포스포릭, 에텐су포닉(ethenesulfonic), 퓨마릭, 갈락튜노릭, 글로코닉, 글루쿠로노닉, 글루타믹, 하이드로브로믹, 하이드로클로릭, 하이드로아이오딕(hydrionic), 이소뷰티릭, 이세티오닉(isethionic), 락틱, 말레이크, 말릭, 말로닉, 만델릭, 메탄술포닉, 모노하이드로겐카르보닉, 모노하이드로젠포스포릭, 모모하이드로젠텔류릭(monohydrogensulfuric), 뮤식(mucic), 니트릭, 파모익, 판토세닉, 포스포릭, 프탈릭, 프로피오닉, 수베릭, 석시닉, 셀류릭(sulfuric), 타르타릭, *p*-톨루엔су포닉, *m*-톨루엔су포닉 및 *o*-톨루엔су포닉을 포함하는 톨루엔су포닉, 및 이와 유사한 것(예를 들어, Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19(1977); Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts*, Wiley VCH, (2002) 참조)을 포함한다. 또한 아르기닌 및 이와 유사한 것과 같은 아미노산 및 아스파린, 이부프로펜, 사카린 및 이와 유사한 것을 포함하는 다른 화합물을 포함하는, 산성 특성을 가진 상대적으로 비-독성인 다른 화합물의 염들 또한 포함된다. 특히 하이드로클로릭, 하이드로브로믹, 메탄술포닉 및 셀류릭(sulfuric) 산이 바람직하며, 하이드로클로라이드 염(염산 염)이 가장 바람직하다. 산 첨가 염들은 상기 화합물의 중성 형태를 순수한 상태로 또는 적당한 비활성 용매 내에서 상기 바람직한 산의 충분한 양과 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 고체로서, 염들은 결정형 및/또는 무정형 변형상태(modification)로 존재할 수 있다.

[0022] 아래에서 설명되는 특정 염은 본 발명의(-)-0-데스메틸벤라파신의 "하이드로클로라이드 염", "염산 염", 및 "HCl 염"을 포함한다. 하이드로클로라이드 염, 염산 염 또는 HCl 염은 염산을 사용하여 형성된 산 부가 염이다.

[0023] 본 명세서에서 사용된 용어 "고체 형태(solid form)" 및 관련 용어들은, 달리 표시되지 않는다면,(-)-0-데스메틸벤라파신을 포함하는 결정형 및 무정형 형태를 말하며, 특히(-)-0-데스메틸벤라파신의 염을 포함하는 결정형 및 무정형 형태를 포함한다.

[0024] 물질, 성분 또는 제품을 설명할 때 사용되는, 본 명세서에서 사용된, 용어 "결정성(crystalline)" 및 관련 용어들은 상기 물질, 성분 또는 제품이 X-레이 회절에 의해 측정될 때 결정성이라는 것을 의미한다. 예를 들어, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA, 173(1990); *The United States Pharmacopeia*, 23rd ed., 1843-1844(1995) 참조.

[0025] 본 명세서의 용어 "결정형(crystal form)" 및 관련 용어들은 결정다형, 용매화물, 수화물, 공-결정(co-crystal) 및 다른 분자 복합체와 이들의 염, 염의 용매화물, 염의 수화물, 염의 다른 분자 복합체, 및 이들의 결정다형을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 주어진 물질의 다양한 결정성 변형을 말한다. 일정 물질의 결정형은 본 발명이 속한 분야에서 알려진 다양한 방법들에 의해 얻어질 수 있다. 그러한 방법들은 용융 재결정(melt recrystallization), 용융 냉각(melt cooling), 용매 재결정, 예를 들어, 나노세공(nanopore) 또는 모세관(capillary)과 같은 한정된 공간 내의 재결정, 예를 들어, 고분자 위와 같은 표면 또는 템플레이트 상의 재결정, 예를 들어, 공-결정 짹-분자(counter-molecule)와 같은 첨가제의 존재 하에서의 재결정, 탈용매화(desolvation), 탈수, 빠른 증발, 빠른 냉각, 느린 냉각, 증기 확산(vapor diffusion), 승화, 연마(grinding) 및 용매-적하 연마(solvent-drop grinding)를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0026] 본 명세서의 용어 "결정다형(polymorph)", "결정다형적 형태(polymorphic form)" 및 관련 용어들은 동일한

분자, 분자들 또는 이온으로 이루어진 2개 이상의 결정형들을 말한다. 다른 결정다형은 결정 격자 내 분자 또는 이온의 배열(arrangement) 또는 배좌(conformation)의 결과로 인해, 예를 들어, 용융 온도, 용해열(heats of fusion), 용해도, 용출 속도 및/또는 진동 스펙트럼과 같은 물리적 성질들이 다를 수 있다(예를 들어, Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R., and Stowell, J.G.(1999) *Solid-State Chemistry of Drugs*, 2nd ed., SSCI, Inc.: West Lafayette, IN 참조). 결정다형에 의해 나타나는 물리적 성질들의 차이는 보관 안정성, 압축성 및 밀도(제형화 및 제품 제조에 있어 중요함), 및 용출 속도(생체이용률에 있어 중요한 인자임)와 같은 약학적 파라미터에 영향을 미친다. 안정성의 차이는 화학적 반응성의 변화(예를 들어, 일정 결정다형으로 구성된 일정 투여 형태가 다른 결정 다형으로 구성된 투여 형태보다 더 빠르게 변색하는 것과 같은 차별적 산화) 또는 기계적 변화(예를 들어, 동역학적으로 바람직한 결정다형이 열역학적으로 더 안정한 결정다형으로 변화됨에 따른 보관 중 경제의 부서짐) 또는 둘 모두(예를 들어, 일정 결정다형의 경제는 고습도에서 붕괴에 더 민감함)로부터 발생할 수 있다. 극단적인 경우, 용해도/용출률 차이의 결과로 인해, 일정 결정다형으로의 전이는 효능의 부족을 야기할 수 있으며, 다른 극단적인 경우 독성을 야기할 수 있다. 게다가, 결정의 물리적 성질은 프로세싱에 있어 중요할 수 있으며, 예를 들어, 일정 결정형이 더 쉽게 용매화물을 형성할 수 있거나, 여과되거나, 세척하여 불순물을 제거하기 어렵다(즉, 입자 모양 및 크기 분포가 결정다형들 사이에 다를 수 있다).

[0027] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "용매화물" 및 "용매화된(solvated)"은 용매를 함유하는 물질의 결정형을 말한다. 용어 "수화물" 및 "수화된"은 용매가 물인 용매화물을 말한다. "용매화물의 결정다형"은 특정 용매화물 조성에 있어 한 가지 이상의 결정형이 존재하는 것을 말한다. 유사하게, "수화물의 결정다형"은 특정 수화물의 조성에 있어 한 가지 이상의 결정형이 존재하는 것을 말한다.

[0028] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "탈용매화된 용매화물(desolvated solvate)"은 용매화물로부터 해당 용매를 제거함으로써 제조될 수 있는 물질의 결정형을 말한다.

[0029] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "동구조 패밀리(isostructural family)"는 결정 격자 내 거의 동일한 평면상호간 공간(interplanar spacing)을 포함하는, 일반적인 구조적 유사성을 갖는, 물질의 2개 이상의 결정형의 시리즈를 말한다(결정 격자들의 더 상세한 설명은 Stout and Jensen, *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, MacMillan Co., New York(1968)의 2장 및 3장에서 찾을 수 있음). 그들의 일반적인 구조 유사성 때문에, 결정형들의 동구조 패밀리의 멤버들은 일반적으로 유사한, 하지만 반드시 동일하지는 않은, X-레이 분말 회절 패턴을 가진다. 동구조 패밀리는 중성 분자(neutral molecule), 염 또는 분자 복합체인 물질에 기초할 수 있다. 시리즈는 상기 물질의 수화물을 포함하는 용매화물, 및 탈용매화된 용매화물 결정형으로 이루어질 수 있다. 결정형의 동구조 패밀리의 용매화된 멤버들은 일반적으로 결정 격자 내에 물을 포함하는 하나 이상의 용매를 포함한다. 결정 격자 내 용매 또는 용매들은 결정형을 제조하는데 사용되는 결정화(crystallization)의 용매 또는 용매들일 수 있다. 결정화의 전형적인 용매들은 물 및 다른 모든 클래스의 유기 및 다른 타입들의 실험실용 용매를 포함하며, 이러한 용매들은 다음을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다: 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올, 이소프로판올, *n*-부탄올, *sec*-부탄올, *t*-부탄올, 하이드록시페닐, 글리세롤, 및 이와 유사한 것과 같은 알코올; 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 포르믹 산(formic acid), 아세틱 산, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, *N,N*-디메틸포름아마이드, 및 이와 유사한 것과 같은 카르보닐-함유 용매; 펜tan, 헥산, 사이클로헥산, 벤젠, 톨루엔, 자이렌, 및 이와 유사한 것과 같은 하이드로카본; 디클로로메탄, 클로로포름, 카본 테트라클로라이드, 및 이와 유사한 것과 같은 할로겐화 용매(halogenated solvent); 및 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 카본 디설파이드, 디메틸 셀록사이드, 1,4-디옥산, 니트로벤젠, 니트로메탄, 피리딘과 같은 다른 헤테로원자 및/또는 기능성 그룹, 및 이와 유사한 것을 포함하는 실험실용 용매들.

[0030] 용어 "무정형", "무정(형) 형태" 및 관련 용어들은 본 명세서에서 사용될 때 X-레이 회절에 의해 측정될 때 결정성이 아닌 물질, 물체, 성분 또는 제품을 의미한다. 물질의 무정 형태는 본 발명이 속한 분야에 알려진 많은 방법으로 제조될 수 있다. 그러한 방법들은 가열, 용융 냉각, 빠른 용융 냉각, 용매 증발, 빠른 용매 증발, 탈용매(desolvation), 승화, 연마(grinding), 저온-연마 및 동결 건조를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0031] 결정형 및 무정 형태를 식별하는 기술은 열 중량측정 분석(TGA), 시차 주사 열량측정(DSC), X-레이 분말 회절측정(XRPD), 단결정 X-레이 회절측정, 진동 분광측정(vibrational spectroscopy), 예를 들어, 적외선(IR) 및 라マン 분광측정, 고체-상태 NMR, 광학 현미경검사, 핫 스테이지 광학 현미경검사(hot stage optical microscopy), 주사 전자 현미경검사(SEM), 전자 결정학(crystallography) 및 정량 분석(quantitative analysis), 입자 크기 분석(PSA), 표면적 분석, 용해도 연구 및 용출(dissolution) 연구를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0032] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 조성을 또는 투여 형태의 성분들의 투여량, 양, 또는 중량

퍼센트와 관련되어 사용되는 용어 "약" 및 "대략"은 해당 특정된 투여량, 양, 또는 중량 퍼센트로부터 얻어지는 것과 대등한 약리학적 효과를 제공할 것으로 본 발명이 속한 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 인식되는 투여량, 양, 또는 중량 퍼센트를 의미한다. 특히, 본 문맥에서 사용될 때, 용어 "약" 및 "대략"은 특정된 투여량, 양, 또는 중량 퍼센트의 15% 이내, 10% 이내, 5% 이내, 4% 이내, 3% 이내, 2% 이내, 1% 이내, 또는 0.5% 이내의 투여량, 양, 또는 중량 퍼센트를 예시한다.

[0033] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 예를 들어, 예를 들어, 용융, 탈수화, 탈용매화 또는 유리 전이를 설명하는 것과 같은 특정 온도 또는 온도 범위; 예를 들어, 온도 또는 습도에 따른 질량(mass) 변화와 같은 질량(mass) 변화; 예를 들어, 질량 또는 백분율로 표시되는 용매 또는 물 함량; 또는 예를 들어, IR 또는 라マン 분광측정 또는 XRPD에 의한 분석과 같은 것의 퍼크 위치;와 같은 특정 고체 형태를 설명하기 위해 제공되는 숫자 값 또는 값의 범위와 관련되어 사용되는 용어 "약" 및 "대략"은 해당 값 또는 값의 범위가 아직도 그 특정 고체 형태를 나타내는 것이라고 본 발명이 속한 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 합리적으로 받아들여지는 범위로 벗어날 수 있음을 말한다. 특히, 본 문맥에서 사용될 때, 용어 "약" 및 "대략"은 계속 특정 고체 형태를 설명함과 동시에 숫자 값 또는 값의 범위가 언급된 값 또는 값의 범위의 20%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% 또는 0.1%만큼 변동될 수 있음을 나타낸다.

[0034] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "입체적으로 순수한(stereomerically pure)"은 조성물이 화합물의 한 가지 입체이성질체를 포함하고 그 화합물의 다른 입체이성질체는 실질적으로 없는 조성물을 의미한다. 예를 들어, 한 개의 키랄 센터를 가진 화합물의 입체적으로 순수한 조성물은 그 화합물의 반대 에난티오머(enantiomer)가 실질적으로 없을 것이다. 두 개의 키랄 센터들을 가진 화합물의 입체적으로 순수한 조성물은 그 화합물의 다른 디에스테레오머(diastereomer)들이 실질적으로 없을 것이다. 일정 구현들에서, 입체적으로 순수한 화합물은 해당 화합물의 한 가지 입체이성질체를 약 80 중량% 이상 포함하고, 다른 입체이성질체들을 약 20 중량% 미만으로 포함하거나, 해당 화합물의 한 가지 입체이성질체를 약 90 중량% 이상 포함하고, 다른 입체이성질체들을 약 10 중량% 미만으로 포함하거나, 또 해당 화합물의 한 가지 입체이성질체를 약 95 중량% 이상 포함하고, 다른 입체이성질체들을 약 5 중량% 미만으로 포함하거나, 해당 화합물의 한 가지 입체이성질체를 약 97 중량% 이상 포함하고, 다른 입체이성질체들을 약 3 중량% 미만으로 포함하거나, 또는 해당 화합물의 한 가지 입체이성질체를 약 99 중량% 이상 포함하고, 다른 입체이성질체들을 약 1 중량% 미만으로 포함한다.

[0035] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "에난티오머적으로 순수한(enantiomerically pure)"은 한 개의 키랄 센터를 가진 화합물의 입체적으로 순수한 조성물을 의미한다.

[0036] 본 명세서에서 화합물을 설명하기 위해 사용될 때, 용어 "그의(+) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 화합물이 그것의 광학 반대체(즉, 그것의(+) 입체이성질체) 보다 그것의(-) 입체이성질체의 비율이 상당히 더 크게 구성된 것을 의미한다. 본 발명의 일정 구현들에서, 용어 "그의(+) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 화합물의(-) 입체이성질체가 적어도 약 90 중량%이고, 그것의(+) 입체이성질체가 약 10 중량% 이하가 되도록 화합물이 구성된 것을 의미한다. 본 발명의 일정 구현들에서, 용어 "그의(+) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 화합물의(-) 입체이성질체가 적어도 약 95 중량%이고, 그것의(+) 입체이성질체가 약 5 중량% 이하가 되도록 화합물이 구성된 것을 의미한다. 일정 구현들에서, 용어 "그의(+) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 화합물의(-) 입체이성질체가 적어도 약 99 중량%이고, 그것의(+) 입체이성질체가 약 1 중량% 이하가 되도록 화합물이 구성된 것을 의미한다. 일정 구현들에서, 용어 "그의(+) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 화합물의(-) 입체이성질체가 대략 100 중량%가 되도록 화합물이 구성된 것을 의미한다. 상기 백분율은 화합물의 모든 입체이성질체들의 총 중량에 기초한 것이다. 용어 "실질적으로 광학적으로 순수한(-)-0-데스메틸벤라파신", "광학적으로 순수한(-)-0-데스메틸벤라파신" 및 "0-데스메틸벤라파신의(-) 이성질체는 모두 실질적으로 그것의(+) 입체이성질체가 없는(-)-0-데스메틸벤라파신을 말한다. 용어 "실질적으로 광학적으로 순수한(-)-0-데스메틸벤라파신", "광학적으로 순수한(-)-0-데스메틸벤라파신" 및 "0-데스메틸벤라파신의(-) 이성질체"는 모두 그것의(+) 입체이성질체가 실질적으로 없는(-)-0-데스메틸벤라파신을 말한다.

[0037] 본 명세서에서 사용될 때, "순수한(pure)" 결정성 또는 무정 형태, 즉, 다른 결정성 또는 무정 형태가 실질적으로 없는 결정성 또는 무정 형태는 하나 이상의 다른 결정성 또는 무정 형태가 약 10 중량% 미만, 하나 이상의 다른 결정성 또는 무정 형태가 약 5 중량% 미만, 하나 이상의 다른 결정성 또는 무정 형태가 약 3 중량% 미만, 또는 하나 이상의 다른 결정성 또는 무정 형태가 약 1 중량% 미만을 함유한다.

[0038] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 일정 화합물이 "실질적으로 없는" 조성물은 상기 조성물이 상기 화합물을 약 20 중량% 미만, 약 10 중량% 미만, 약 5 중량% 미만, 약 3 중량% 미만, 또는 약 1 중량% 미만

으로 함유하는 것을 의미한다.

[0039] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 특정되지 않는다면, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질병 또는 장애, 또는 상기 질병 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 근절 또는 개선을 말한다. 일정 구현들에서, 상기 용어들은 그러한 질병 또는 장애를 가진 개체에게 하나 이상의 예방학적 또는 치료학적 성분을 투여하는 것으로부터 상기 질병 또는 장애의 전파 또는 악화를 최소화하는 것을 말한다. 일정 구현들에서, 상기 용어들은 해당 질환의 증상의 발병 후에, 다른 부가 활성 성분과 함께 또는 다른 부가 활성 성분 없이, 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 말한다.

[0040] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 특정되지 않는다면, 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질병 또는 장애, 또는 그러한 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병, 재발 또는 전파의 예방을 말한다. 일정 구현들에서, 상기 용어들은 증상들의 개시 전에, 특히 본 명세서에서 언급된 질병 또는 장애의 위험성이 있는 환자에게, 다른 부가 활성 성분과 함께 또는 다른 부가 활성 성분 없이, 본 발명의 화합물을 투여하거나 화합물로 치료하는 것을 말한다. 상기 용어들은 특정 질병의 증상의 억제 또는 감소를 포함한다. 특히 해당 질병의 가족력이 있는 환자는 일정 구현들에서 예방적 처방의 대상 후보들이다. 더욱이, 증상이 재발한 병력이 있는 환자는 또한 상기 예방의 잠재적 후보들이다. 이러한 관점에서, 용어 "예방"은 용어 "예방학적 치료"와 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

[0041] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "관리하다(manage)", "관리하는", 및 "관리"는 질병 또는 장애, 또는 그들의 하나 이상의 증상의 발달, 전파 또는 악화를 예방하거나 늦추는 것을 말한다. 종종, 개체가 예방학적 및/또는 치료학적 성분으로부터 얻는 이로운 효과는 질병 또는 장애의 치료가 아니다. 이러한 관점에서, 용어 "관리하는"은 해당 질병의 재발을 예방 또는 최소화하려는 시도로 특정 질병으로부터 고통받은 환자를 치료하는 것을 포함한다.

[0042] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "정서 장애(affective disorder)"는 우울증, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애, 양극성 및 조병 장애, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 용어 "주의력 결핍 장애(attention deficit disorder, ADD)" 및 "주의력 결핍 과다활동 장애(attention deficit disorder with hyperactivity, ADDH)", 또는 주의력 결핍/과다활동 장애(AD/HD)는 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., American Psychiatric Association(1997)(DSM-IVTM)에서 사용된 뜻과 동일한 취지로 본 명세서에서 사용된다.

[0043] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "우울증을 치료하는 방법"은 기분 변화, 심하게 슬픈 감정, 절망, 정신적 침체(mental slowing), 집중력 상실, 염세적 고민, 동요(agitation), 및 자기 비하를 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 우울증의 증상들의 경감을 의미한다. 불면증, 식욕부진, 체중 감소, 감소된 에너지 및 성적 충동, 및 비정상적 호르몬 24시간 주기 리듬을 포함하는 신체적 변화 또한 경감될 수 있다.

[0044] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "비만 또는 체중 증가를 치료, 예방 또는 관리하는 방법"은 체중의 감소, 또는 과체중, 체중 증가, 또는 비만의 예방 또는 경감을 의미하며, 이러한 모든 것은 일반적으로 과도한 음식물 섭취 때문이다.

[0045] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "신경세포성 모노아민 재흡수의 억제에 의해 경감되는 장애를 치료, 예방 또는 관리하는 방법"은 비정상적인 신경세포성 모노아민 레벨과 관련된 질병 상태의 증상의 예방 또는 경감을 의미하며, 그러한 증상들은 신경세포성 모노아민 재흡수 억제로 줄어든다. 그것의 재흡수가 본 발명의 화합물 또는 조성물에 의해 억제되는 모노아민은 노르아드레날린(또는 노르에피네프린), 세로토닌 및 도파민을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 신경세포성 모노아민 재흡수 억제에 의해 치료되는 장애는 파킨슨 병 및 간질을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0046] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "파킨슨 병을 치료, 예방 또는 관리하는 방법"은 의도한 움직임의 불능의 느린 증가, 진전(tremor), 운동완만증(bradykinesia), 강직, 및 인간 자세의 장애를 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 파킨슨 병의 증상의 예방 또는 경감을 의미한다.

[0047] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "뇌 기능 장애(cerebral function disorder)를 치료, 예방 또는 관리하는 방법"은 노인성 치매, 알츠하이머 타입 치매, 기억력 상실, 건망증/기억상실증후군, 의식의 혼란, 혼수, 주의력 저하, 언어 장애, 파킨슨 병, 렌녹스 신드롬, 자폐증, 운동과다증후군 및 정신분열증을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 정신 결핍을 포함하는 뇌 기능 장애와 관련된 질병 상태의 예방 또는 경감을 의미한다. 뇌 기능 장애의 의미에는 뇌 경색, 뇌 출혈, 뇌 동맥경화, 뇌 정맥 혈전증, 머리 손상, 및 이와 유사한 것 및 그 증상이

의식의 장애, 노인성 치매, 혼수, 주의력 저하, 언어 장애, 및 이와 유사한 것을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 뇌혈관 질환과 관련된 장애들 또한 포함된다.

[0048] 용어 "강박 반응성 장애(obsessive-compulsive disorder)", "물질 남용", "월경 전 신드롬", "불안", "식이 장애" 및 "편두통"은 본 발명이 속한 분야에서 일반적으로 인식되는 뜻으로 본 명세서에서 사용된다. 예를 들어, DSM-IV™ 참조. 용어 "치료, 예방 또는 관리하는 방법", "치료 방법", "예방 방법" 및 "관리 방법"은 이러한 장애와 관련되어 사용될 때 이러한 장애와 관련된 증상 및/또는 효과의 개선, 예방 또는 경감을 의미한다. 어떠한 이론에 한정됨 없이, 이러한 장애들 중 일정 장애의 치료, 예방 또는 관리는 세로토닌 흡수의 억제제로서 상기 활성 성분(들)의 활성과 관련될 수 있다.

[0049] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "실금을 치료, 예방 또는 관리하는 방법"은 괈약근 조절에 영향을 미치는 병리, 인식 기능의 손실, 방광의 과팽창, 과다반사적 및/또는 비자발적 요도 이완, 방광과 관련된 근육의 약화 또는 신경병적 이상을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 하나 이상의 원인 때문일 수 있는 대변 또는 소변의 비자발적 배뇨, 및 대변 또는 소변의 뚜뚱 떨어짐 또는 누수를 포함하는 실금의 증상들의 예방 또는 경감을 의미한다.

[0050] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 화합물의 "치료학적으로 유효한 양"은 질병 또는 장애의 치료 또는 관리에 치료학적 이점을 제공하거나, 또는 상기 질병 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 자연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료학적으로 유효한 양은 상기 질병 또는 장애의 치료 또는 관리에 있어 치료학적 이점을 제공하는 치료 성분 단독 또는 다른 치료제와 혼합한 양을 의미한다. 용어 "치료학적으로 유효한 양"은 총 치료를 개선하거나, 질병 또는 장애의 증상 또는 원인을 줄이거나 감소시키거나, 또는 다른 치료 성분의 치료학적 효능을 촉진하는 양을 포함할 수 있다.

[0051] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 화합물의 "예방적으로 유효한 양"은 질병 또는 장애를 예방하거나, 그것의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방적으로 충분한 양은 질병의 예방에 있어 예방적 이점을 제공하는 치료 성분 단독 또는 다른 성분들과 혼합한 양을 의미한다. 용어 "예방학적으로 유효한 양"은 다른 예방 성분의 예방학적 효능을 개선하거나 총 예방 조처를 개선하는 양을 포함할 수 있다.

[0052] 용어 "조성물"은 본 명세서에서 사용될 때 특정 성분들(및 표시되어 있다면 특정 양으로)을 포함하는 제품뿐만 아니라, 특정 성분들의 특정 양으로의 배합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 어떠한 제품도 포함하도록 의도된 것이다. "약학적으로 허용 가능한"이라는 어구에 의해, 부형제, 첨가제 또는 운반제는 제제의 다른 성분들과 배합 가능하고 그것의 복용자에게 해롭지 않다는 것을 의미한다.

[0053] 용어 "치료적으로 및/또는 예방적으로 유효한 양"은 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해 요구되는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응이 발휘되거나, 또는 치료되고 있는 질병의 하나 이상의 증상의 더 진전되는 것이 예방되거나 어느 정도 경감되기에 충분한 대상 고체 형태의 양을 말한다.

[0054] 용어 "개체(subject)"는 본 명세서에서 영장류(예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐, 생쥐 및 이와 유사한 것을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 포유류와 같은 동물들을 포함하도록 정의된다. 특정 구현들에서, 개체는 인간이다.

[0055] 일정 구현들에서, 본 발명은 프로드럭 형태인(-)-0-데스메틸벤라파신을 포함하는 화합물을 제공한다. 본 명세서에서 설명된 화합물의 프로드럭은 생리적 조건에서 화학적 변화가 쉽게 일어나 상기 화합물을 제공하는 상기 화합물의 구조적으로 변형된 형태이다. 게다가, 프로드럭은 *ex vivo* 조건에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 해당 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드럭은 적당한 효소 또는 화학 시약이 있는 경피 폐취 래저보어 내에 위치될 때 해당 화합물로 쉽게 전환된다. 프로드럭은 몇몇 조건들에서 모 약물인 상기 화합물보다 더 쉽게 투여될 수 있기 때문에 종종 유용하다. 예를 들어, 그들은 모 약물이 불가능한 경우에도 경구 투여에 의해 생체 이용 가능할 수 있다. 프로드럭은 또한 모 약물과 비교하여 약학 조성을 내에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 다양한 프로드럭 형태가 본 발명이 속한 분야에서 알려져 있으며, 예를 들어 프로드럭의 가수분해 절단 또는 산화적 활성화에 의존하는 것들이 있다. 예를 들어, 한정됨 없이, 프로드럭의 예는 카바메이트("프로드럭")로 투여되는 화합물일 수 있으며, 그 후 대사적으로 가수분해되어 활성 본체인 폐놀이 된다. 다른 예들은 화합물의 페티딜 유도체(petidyl derivative)이다.

[0056] 일정 구현들에서, 본 발명의 화합물은 또한 원자들 중 하나 이상이 비자연적인 비율의 원자 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사활성 및/또는 비방사활성(nonradioactive) 동위원소로 표지될 수 있으며, 예

를 들어, 중수소(²H), 트리티움(³H), 아이오딘-125(¹²⁵I), 황-35(³⁵S), 탄소-13(¹³C) 또는 탄소-14(¹⁴C)가 그러한 것이다. 방사표지된 화합물은 치료 성분, 예를 들어, 암 치료 성분, 연구 시약, 예를 들어, 결합 분석 시약, 및 진단 성분, 예를 들어, *in vivo* 이미징 성분으로 유용하다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변이체들은, 방사활성이든 아니든 간에, 본 발명의 범주에 포함되도록 의도된 것이다.

[0057]

2 발명의 구현들

[0058]

일정 구현들에서, 본 발명은 용매화된 및 수화된 형태, 및 무정 형태를 포함하는 입체적으로 순수한(-)-0-데스메틸벤라팍신 및 그의 염들을 포함하는 고체 형태, 고체 형태 단독을 또는 다른 활성 성분들과 함께 고체 형태를 포함하는 조성물, 우울증, 양극성(bipolar) 및 조병 장애와 같은 정서 장애들, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안 장애, 패닉 장애, 사회 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애, 경계 인격 장애, 섬유근육통, 광장공포증, 강박 반응성 장애, 식욕부진 및 신경성 거식증, 비만, 체중 증가, 길레스 데 라 튜레테 신드롬(Gilles de la Tourette Syndrome), 샤이-드라저 신드롬(Shy-Drager syndrome), 알쓰하이머 병, 파킨슨 병, 간질, 기면 발작, 흡연 중단(smoking cessation), 약물 중독(drug craving), 신경 매개 성 기능장애, 만성 통증 및 신경병리적 통증을 포함하는 통증, 대뇌 기능 장애(cerebral function disorder), 노인성 치매, 기억력 손상, 건망증/기억상실 신드롬; 의식 장애(disturbances of consciousness), 혼수(coma), 언어 장애, 렌녹스 신드롬(Lennox syndrome), 자폐증, 과다운동 증후군, 정신분열증, 편두통, 비만 및 체중 증가, 실금(incontinence), 만성 피로 증후군, 수면 호흡 정지, 안면 홍조(hot flash)와 같은 폐경 혈관운동 증상(menopausal vasomotor symptom), 신경 모노아민 흡수의 억제에 의해 개선되는 장애, 관련 장애들, 및 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(DSM-IV)에 설명된 정신 장애들을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 상태 및 장애의 치료, 예방 및/또는 관리에 있어서의 그들의 용도 방법에 관한 것이다. 어떠한 특정 이론에 한정될 의도 없이, 상기 고체 형태의 보관 안정성, 압축성, 밀도 또는 용출 성질은 본 발명의 제조, 제제화 및 생체이용률에 있어 유리한 결과를 가져온다.

[0059]

하나의 구현에서, 상태 또는 장애는 정서장애다. 다른 구현에서, 상태 또는 장애는 우울증이다. 다른 구현에서, 상태 또는 장애는 불안 장애다. 다른 구현에서, 상태 또는 장애는 대뇌 기능 장애다. 다른 구현에서, 상태 또는 장애는 섬유근육통이다. 다른 구현에서, 상태 또는 장애는 통증이다. 다른 구현에서, 상태 또는 장애는 신경병리적 통증이다.

[0060]

일정 구현들에서, 본 발명의 고체 형태들은, 예를 들면, 안정성, 용해도 및 용출 속도의 물리적 성질에 의해 특징지어지며, 임상적 및 치료학적 투여 형태로 적당하다. 본 발명의 일정 고체 형태들은, 예를 들면, 결정형, 압축성 및 강도의 물리적 성질에 의해 특징지어지며, 고체 투여 형태의 제조에 적합하다. 그와 같은 성질들은, 여기서 설명되고 당해 업계에서 잘 알려진 바와 같이, X-레이 희석, 현미경, IR 분광학 및 열 분석(thermal analysis)과 같은 기술을 이용하여 결정된다.

[0061]

2.1 입체적으로 순수한(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염들

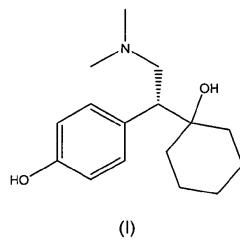
[0062]

하나의 구현에서, 본 발명은 약학적으로 허용되는(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염들을 제공하며, 이들은 우울증, 양극성(bipolar) 및 조병 장애와 같은 정서 장애들, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안 장애, 패닉 장애, 사회 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애, 경계 인격 장애, 섬유근육통, 광장공포증, 강박 반응성 장애, 식욕부진 및 신경성 거식증, 비만, 체중 증가, 길레스 데 라 튜레테 신드롬(Gilles de la Tourette Syndrome), 샤이-드라저 신드롬(Shy-Drager syndrome), 알쓰하이머 병, 파킨슨 병, 간질, 기면 발작, 흡연 중단(smoking cessation), 약물 중독(drug craving), 신경 매개 성 기능장애, 만성 통증 및 신경병리적 통증을 포함하는 통증, 대뇌 기능 장애(cerebral function disorder), 노인성 치매, 기억력 손상, 건망증/기억상실 신드롬; 의식 장애(disturbances of consciousness), 혼수(coma), 언어 장애, 렌녹스 신드롬(Lennox syndrome), 자폐증, 과다운동 증후군, 정신분열증, 편두통, 비만 및 체중 증가, 실금(incontinence), 만성 피로 증후군, 수면 호흡 정지, 안면 홍조(hot flash)와 같은 폐경 혈관운동 증상(menopausal vasomotor symptom), 신경 모노아민 흡수의 억제에 의해 개선되는 장애, 관련 장애들, 및 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(DSM-IV)에 설명된 정신 장애들을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 상태들 및 장애들의 치료, 예방 또는 관리(management)에 특히 유용하다.

[0063]

일정 구현들에서, 본 발명은 입체적으로 순수한(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염을 제공한다. 상기에서 보여준

바와 같이, (-)-0-데스메틸벤라파신은 일반 구조식(I)을 갖는다.

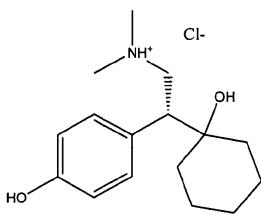


[0064]

(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염에서, 산(acid)은 구조식 HCl과 일치한다.

[0066]

바람직한(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염은 단일염산 염(monohydrochloric acid salt)이며, 구조식(II)로 나타낸다:



[0067]

본 발명의 각각의 염은 입체적으로 순수한 (-)-0-데스메틸벤라파신의 제조에 의해 만들어지거나, 또는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염의 첨가에 의해 만들어진다. (-)-0-데스메틸벤라파신은 당업자에게 자명한 어떠한 방법에 의해서 합성되거나 얻어질 수 있다. 바람직한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신은 이하의 예들, 미국 특허 제6,342,533 B1 호, 제6,441,048 B1 호 및 제6,911,479 B2 호에서 상세하게 설명되는 방법에 의해 제조되며, 이에 따라 그들 모두는 전체 명세서에서 참고문헌으로 통합된다.

[0069]

몇몇 구현들에서, 어떤 방법에 의해 제조된 (-)-0-데스메틸벤라파신은, 본 발명의 염들을 얻기 위하여 적절한 산, 순수한 용액 또는 적합한 용액 속에서 접촉될 수 있다. 예를 들면, (-)-0-데스메틸벤라파신은 본 발명의 염 산 염들을 얻기 위하여 염산과 접촉될 수 있다.

[0070]

몇몇 구현들에서, 당업계에서 널리 알려진 방법에 의해 제조된(-)-0-데스메틸벤라파신 첨가 염은 본 발명의 염들을 얻기 위하여 적절한 산, 순수한 용액 또는 적합한 용액 속에서 접촉될 수 있다. 예를 들면, (-)-0-데스메틸벤라파신 시클로헥실페닐글리콜 산(cyclohexylphenylglycolic acid) 염은 본 발명의 염산 염들을 얻기 위하여 염산과 접촉될 수 있다.

[0071]

이하에서 보여주는 바와 같이, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염을 포함하는 특정 형태는(-)-0-데스메틸벤라파신을 포함하는 다른 형태에 비해 우수한 안정성, 용해도 및 흡습성을 보인다.

[0072]

2.2 순수한(-)-0-데스메틸벤라파신과 그 염들을 포함하는 고체 형태들

[0073]

본 발명은 또한 입체적으로 순수한(-)-0-데스메틸벤라파신과 그 염들을 포함하는 결정형들을 제공하며, 이들은 우울증, 양극성(bipolar) 및 조병 장애와 같은 정서 장애들, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안 장애, 패닉 장애, 사회 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애, 경계 인격 장애, 섭유근육통, 광장공포증, 강박 반응성 장애, 식욕부진 및 신경성 거식증, 비만, 체중 증가, 길레스 테 라 튜레테 신드롬(Gilles de la Tourette Syndrome), 샤이-드라저 신드롬(Shy-Drager syndrome), 알쓰하이머 병, 파킨슨 병, 간질, 기면 발작, 흡연 중단(smoking cessation), 약물 중독(drug craving), 신경 매개 성 기능장애, 만성 통증 및 신경병리적 통증을 포함하는 통증, 대뇌 기능 장애(cerebral function disorder), 노인성 치매, 기억력 손상, 건망증/기억상실 신드롬; 의식 장애(disturbances of consciousness), 혼수(coma), 언어 장애, 렌녹스 신드롬(Lennox syndrome), 자폐증, 과다운동 증후군, 정신분열증, 편두통, 비만 및 체중 증가, 실금(incontinence), 만성 피로 증후군, 수면 호흡 정지, 안면 홍조(hot flash)와 같은 폐경 혈관운동 증상(menopausal vasomotor symptom), 신경 모노아민 흡수의 억제에 의해 개선되는 장애, 관련 장애들, 및 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th

edition(DSM-IV)에 설명된 정신 장애들을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 상태들 및 장애들의 치료, 예방 또는 관리(management)에 특히 유용하다.

[0074] 어떤 구현들에서, 본 발명의 결정형들은(-)-0-데스메틸벤라파신의 제조로부터 만들어질 수 있다. 예를 들어, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염은 본 발명의 결정형을 얻기 위해 용해된 후 결정화될 수 있다. 본 발명의 특정 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염은, 본 발명의 결정형들을 얻기 위하여, 이하에서 설명한 바와 같은, 특정한 혼합 용매로부터 결정화될 수 있다.

[0075] 일 구현에서, 본 발명은 형 A, 즉, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염((-)-1-[2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸]시클로헥산을 염산 염)의 결정형을 제공한다. 특정한 구현들에서, 형 A는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염의 결정형이다. 특정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 A 결정형의 샘플은 샘플의 총 중량의 약 4 % 내지 8 % 범위의 물 함량을 갖는다. 특정한 구현들에서, 형 A는 샘플의 총 중량의 약 6 %의 물 함량을 가지며, 이는 (-)-0-데스메틸벤라파신 1몰 당 수분 약 1몰과 동일하다. 특정 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라 칼 피셔 적정법(Karl Fisher titration)에 의해 실험하였을 때, 형 A는 약 5.7 % 중량의 물 함량을 갖는다. 또 다른 구현들에서, 형 A는 도 1과 유사한 열 중량측정 분석 온도기록도(thermal gravimetric analysis thermogram)를 갖는다. 특정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라 열 중량측정 분석(thermal gravimetric analysis)에 의해 실험하였을 때, 형 A는 약 25°C 와 110°C 의 범위에서 발생하는 샘플의 총 중량의 약 5.6 %에 대응하는 중량 손실을 갖는다. 특정 구현들에서, 형 A는 도 2와 유사한 시차주사열량측정 온도기록도(differential scanning calorimetry thermogram)를 갖는다. 특정 구현들에서, 여기서 설명된 방법에 따라 시차주사열량측정(differential scanning calorimetry)에 의해 실험했을 때, 형 A는 약 93°C의 개시 온도(onset temperature)를 갖는 흡열(endotherrm)을 갖는다. 특정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 A 결정형은 Cu K α 방사(radiation)를 이용하는 도 3과 유사한 X-레이 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)을 갖는다. 특정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 A 결정형은 도 8과 유사한 X-레이 분말 회절 패턴을 가지며, 이는 형 A에서 얻은 단결정 X-레이 회절 구조 데이터를 이용한 Cu K α 방사로 시뮬레이션 되었다. 특정한 구현들에서, 본 발명의 특정한 형 A는, Cu K α 방사를 사용하여 약 12.7, 14.5, 19.1, 21.4, 23.0, 25.5, 27.3 ° 2 Θ 에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 특정한 구현들에서, 본 발명의 형 A 결정형은 샘플의 총 중량의 약 5.7 %의 물 함량과 함께 Cu K α 방사를 사용하여 약 12.7, 14.5, 19.1, 21.4, 23.0, 25.5, 27.3 ° 2 Θ 의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 여섯 개, 또는 일곱 개의 위치에서 X-레이 분말 회절 패턴의 주요 피크를 갖는다. 특정한 구현들에서, 본 발명의 형 A 결정형은 샘플의 총 중량의 약 5.7 %의 물 함량과 함께 Cu K α 방사를 사용하여 약 12.7, 14.5, 19.1, 21.4, 23.0, 25.5, 27.3 ° 2 Θ 의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 여섯 개, 또는 일곱 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 특정한 구현들에서, 형 A는 도 4와 유사한 적외선 스펙트럼을 갖는다. 본 발명의 특정한 구현들에서, 형 A는 도 5와 유사한 라만 스펙트럼(Raman spectrum)을 갖는다. 특정한 구현들에서, 유닛 셀 파라미터(unit cell parameters), 예를 들면, 단결정 X-레이 회절을 결정할 수 있는 방법에 따라 약 150 K에서 분석할 때, 형 A는 다음과 같은 대략적인 유닛 셀 파라미터를 갖는다 : $a = 6.78 \text{ \AA}$; $b = 9.29 \text{ \AA}$; $c = 27.65 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$; $\gamma = 90^\circ$; $V = 1741.39 \text{ \AA}^3$. 특정한 구현들에서, 형 A는 스페이스 그룹 $P2_12_12_1$ 에서 결정화된다.

[0076] 특정한 이론에 제한되지 않고, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 A 결정형은 우수한 흡습성을 갖는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 특정한 이론에 제한되지 않고, 여기서 설명된 방법에 따라 동적 증기 흡착(dynamic vapor sorption)에 의해 실험할 때, 형 A는 5 %에서 90 %로 샘플의 상대습도가 증가되면서 1 % 미만의 중량이 증가한다. 더욱이, 상대습도의 기능으로서 형 A의 중량 증가는 가역적이며, 그와 같은 것으로, 예를 들어, 90 %에서 5 %로 샘플의 상대습도가 감소되면서 약 1 % 미만의 중량이 감소한다. 특정한 구현들에서, 여기서 제공된 형 A 결정은 도 6과 유사한 수분 흡착 등온선(moisture sorption isotherm)을 갖는다.

[0077] 게다가, 특정한 이론에 제한되지 않고, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 A 결정형은 또한 우수한 안정성을 갖는 것으로 알려져 있다.

[0078] (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 A는 여기서 언급된 것에 기초하여 당업자에게 자명한 형 A를 만드는 어떠한 방법에 의해서도 만들어질 수 있다. 일정한 구현들에서, 형 A는, 물, 아세톤, 아세토니트릴, 에탄올, 이소프로판올, 메탄올, 메틸 에틸 케톤, 메틸 t-부틸 에테르, 헵탄, 헥산 톨루엔 및 이들의 혼합물들과 같은, 하지만 이에 제한되지는 않는, 하나 또는 그 이상의 용매들을 포함하는 용매 시스템(solvent system)으로부터 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 결정형에 의해 제조될 수 있다. 특정한 구현들에서, 형 A는, 예를 들어, 용매-

매개된(solvent-mediated) 또는 물-매개된(water-mediated) 형태 변환 과정(form conversion process)을 통해서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 또다른 결정 또는 무정 형태로부터 결정형 변환에 의해 얻어질 수 있다.

[0079]

또다른 구현에서, 본 발명은 형 B, 즉, 결정 격자에서 용매 테트라히드로퓨란(THF)을 포함하는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염의 결정형을 제공한다. 일정한 구현에서, THF는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염 1몰 당 약 0.25 몰 당량의 비율로 존재한다. 중량으로 환산하면, 이것은 형 B의 샘플의 총 중량의 약 6 %의 THF 함량과 동일하다. 일정한 구현에서, 형 B의 THF 함량은 형 B의 샘플의 총 중량의 약 4 % 내지 약 8 %의 범위에 있다. 일정한 구현들에서, 형 B는 도 9와 유사한 열 중량측정 분석 온도기록도(thermal gravimetric analysis thermogram)를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라 열 중량측정 분석(thermal gravimetric analysis)에 의해 실험했을 때, 형 B는 약 25°C와 약 180°C의 범위에서 발생하는 샘플의 총 중량의 약 5.7 %에 대응되는 중량 손실을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 B 결정형은 도 10과 유사한 시차주사열량측정 온도기록도(differential scanning calorimetry thermogram)를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라 시차주사열량측정(differential scanning calorimetry)에 의해 실험했을 때, 형 B는 약 176°C의 개시 온도(onset temperature)를 갖는 흡열(endotherm)을 가지며, 약 199°C의 개시 온도(onset temperature)를 갖는 또 다른 흡열(endotherm)을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 B는 약 160°C의 피크 온도를 갖는 추가적인 흡열(endotherm)을 갖는다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 B 결정형은 Cu K α 방사(radiation)를 이용하는 도 11과 유사한 X-레이 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)을 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 B 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 13.1, 14.7, 18.8, 21.1, 24.2, 26.3, 29.4 ° 2θ에서 주요한 X-레이 분말 회절 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 B 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 13.1, 14.7, 18.8, 21.1, 24.2, 26.3, 29.4 ° 2θ의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 여섯 개, 또는 일곱 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 B 결정형은 샘플의 총 중량의 약 6 %의 THF 함량과 함께 Cu K α 방사를 사용하여 약 13.1, 14.7, 18.8, 21.1, 24.2, 26.3, 29.4 ° 2θ의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 여섯 개, 또는 일곱 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 특정한 구현들에서, 형 B는 도 12와 유사한 적외선 스펙트럼을 갖는다. 특정한 구현들에서, 본 발명의 형 B 결정형은 도 13과 유사한 라만 스펙트럼(Raman spectrum)을 갖는다. 본 발명의 특정한 구현에서, 형 B는 도 14와 유사한 수분 흡착 등온선(moisture sorption isotherm)을 갖는다. 특정한 구현들에서, 여기서 설명된 방법에 따라 동적 증기 흡착(dynamic vapor sorption)에 의해 실험할 때, 형 B는 5 %에서 95 %로 샘플의 상대습도가 증가되면서 약 25%의 중량이 증가하며, 뒤이어, 95 %에서 5 %로 상대습도가 감소되면서 약 26%의 중량이 감소한다.

[0080]

(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 B는 여기서 언급한 것에 기초하여 당업자에게 자명한 형 B를 만드는 어떠한 방법에 의해서도 만들어질 수 있다. 특정한 구현들에서, 형 B는 THF에서 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 용매로부터 결정화되는 것에 의해 제조될 수 있다.

[0081]

또다른 구현에서, 본 발명은 형 C, 즉, 결정 격자에서 에틸 아세테이트, 에틸 에테르 및 물의 용매들에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염의 결정형을 제공한다. 일정한 구현에서, 에틸 아세테이트는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염 1몰 당 애틸 아세테이트 약 0.2 몰 당량의 비율로 존재한다. 중량으로 환산하면, 이것은 형 C의 샘플의 총 중량의 약 6 %의 애틸 아세테이트 함량과 동일하다. 일정한 구현에서, 애틸 에테르는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염 1몰 당 애틸 에테르 약 0.2 몰 당량으로 존재한다. 중량으로 환산하면, 이것은 형 C의 샘플의 총 중량의 약 5 %의 애틸 에테르 함량과 동일하다. 일정한 구현에서, 애틸 아세테이트, 애틸 에테르 및 물의 혼합된 함량은 형 C의 샘플의 총 중량의 약 3 % 내지 약 8 %의 범위에 있다. 일정한 구현들에서, 형 C는 도 15와 유사한 열 중량측정 분석 온도기록도(thermal gravimetric analysis thermogram)를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라 열 중량측정 분석(thermal gravimetric analysis)에 의해 실험하였을 때, 형 C는 약 25°C와 110°C의 범위에서 발생하는 샘플의 총 중량의 약 5.1 %에 대응하는 중량 손실을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 C는 도 16과 유사한 시차주사열량측정 온도기록도(differential scanning calorimetry thermogram)를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명된 방법에 따라 시차주사열량측정(differential scanning calorimetry)에 의해 실험했을 때, 형 C는 약 84°C의 개시 온도(onset temperature)를 갖는 흡열(endotherm)을 가지며, 약 136°C의 피크 온도를 갖는 또다른 흡열을 가지며, 약 167°C의 개시 온도를 갖는 흡열을 갖는다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 C 결정형은 Cu K α 방사(radiation)를 이용하는 도 17과 유사한 X-레이 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)을 갖는다. 본 발명의 특정한 형 C 결정형은 α 방사를 사용하여 약 5.8, 11.7, 14.7,

18.8, 21.0, 21.2 ° 2θ에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 C 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 5.8, 11.7, 14.7, 18.8, 21.0, 21.2 ° 2θ의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 C 결정형은 샘플의 총 중량의 약 3 % 내지 약 8 %에 해당하는 에틸 아세테이트, 에틸 에테르 및 물의 혼합 함량을 가지며, Cu K α 방사를 사용하여 약 5.8, 11.7, 14.7, 18.8, 21.0, 21.2 ° 2θ의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 발현들에서, 형 C 결정형은 도 18과 유사한 적외선 스펙트럼을 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 C 결정형은 도 19와 유사한 라만 스펙트럼(Raman spectrum)을 갖는다. 본 발명의 일정한 구현들에서, 형 C는 도 20과 유사한 동적 증기 흡착 등온선(dynamic vapor sorption isotherm)을 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명된 방법에 따라 동적 증기 흡착(dynamic vapor sorption)에 의해 실험할 때, 형 C는 5 %에서 95 %로 샘플의 상대습도가 증가되면서 약 27%의 중량이 증가하며, 뒤이어, 95%에서 5 %로 상대습도가 감소되면서 약 27 %의 중량이 감소한다.

[0082] (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 C는 여기서 언급된 것이 기초하여 당업자에게 자명한 형 C를 만드는 어떠한 방법에 의해서도 만들어질 수 있다. 일정한 구현들에서, 형 C는 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 물, 이들 용매의 둘 또는 그 이상의 혼합물, 기타 이와 유사한 용매에서 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 용매로부터 결정화되는 것에 의해 제조될 수 있다.

[0083] 또 다른 구현에서, 본 발명은 형 D, 즉, 결정 격자에서 이소프로필 알코올(IPA) 및/또는 물을 포함하는(-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염의 결정형을 제공한다. 본 발명의 일 구현에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 D 결정형은 샘플의 총 중량의 약 2 % 내지 약 8 %의 범위의 IPA와 물의 혼합 함량을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 D 결정형은 도 21과 유사한 열 중량측정 분석 온도기록도(thermal gravimetric analysis thermogram)를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라 열 중량측정 분석(thermal gravimetric analysis)에 의해 실험하였을 때, 형 D는 약 25°C 와 150°C 의 범위에서 발생하는 샘플의 총 중량의 약 5.6 %에 대응하는 중량 손실을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 D 결정형은 도 22와 유사한 열 중량측정 분석 온도기록도(thermal gravimetric analysis thermogram)를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라 시차주사열량측정(differential scanning calorimetry)에 의해 실험했을 때, 형 D는 약 85°C의 개시 온도(onset temperature)를 갖는 흡열(endotherm)을 갖는다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 D 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 도 23과 유사한 X-레이 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)을 갖는다. 본 발명의 특정한 형 D 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 2.4, 5.7, 6.0, 15.9, 19.1, 19.8, 20.3 ° 2θ에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 D 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 2.4, 5.7, 6.0, 15.9, 19.1, 19.8, 20.3 ° 2θ의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 여섯 개, 또는 일곱 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 D 결정형은 샘플의 총 중량의 약 2 % 내지 약 8 %의 범위의 IPA와 물의 혼합 함량과 함께 Cu K α 방사를 사용하여 약 2.4, 5.7, 6.0, 15.9, 19.1, 19.8, 20.3 ° 2θ의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 여섯 개, 또는 일곱 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다.

[0084] (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 D는 여기서 언급한 것이 기초하여 당업자에게 자명한 형 D를 제조하는 어떠한 방법에 의해서도 만들어질 수 있다. 특정한 구형들에서, 형 D는 IPA에서 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 용매로부터 재결정화하는 것에 의해 제조될 수 있다.

[0085] 일 구현에서, 본 발명은 형 E, 즉 결정 격자에서 메틸 t-부틸 에테르(MTBE) 및/또는 물을 포함하는(-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염의 결정형을 제공한다. 본 발명의 일 구현에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 E 결정형의 샘플은 샘플의 총 중량의 약 4 % 내지 약 10 %의 범위의 MTBE와 물의 혼합 함량을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 E 결정형은 샘플의 총 중량의 약 6 %의 MTBE 함량을 가지며, 이는, (-)-0-데스메틸벤라파신 1 몰당 약 0.2 몰 당량의 MTBE와 동일하다. 일정한 구현들에서, 형 E는 도 24와 유사한 열 중량측정 분석 온도기록도(thermal gravimetric analysis thermogram)를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라 열 중량측정 분석(thermal gravimetric analysis)에 의해 실험하였을 때, 형 E는 약 25°C 와 180°C의 범위에서 발생하는 샘플의 총 중량의 약 5.9 %에 대응하는 중량 손실을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 E는 도 25와 유사한 시차주사열량측정 온도기록도(differential scanning calorimetry thermogram)를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명된 방법에 따라 시차주사열량측정(differential scanning calorimetry)에 의해 실험했을 때, 형 E는 약 93°C의 개시 온도(onset temperature)를 갖는 흡열(endotherm)을 가지며, 뒤이어 약 167°C의 개시 온도

(onset temperature)를 갖는 흡열(endothrm)을 갖는다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 E 결정형은 Cu K α 방사(radiation)를 이용한 도 26과 유사한 X-레이 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)을 갖는다. 본 발명의 특정한 형 E 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 5.8, 11.9, 13.0, 14.4, 18.5, 20.9 ° 2 Θ 에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 E 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 5.8, 11.9, 13.0, 14.4, 18.5, 20.9 ° 2 Θ 의 X-레이 분말 회절 패턴의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 위치에서 주요 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 E 결정형은 샘플의 총 중량의 약 4 % 내지 약 10 %의 범위의 용매 함량을 가지며, Cu K α 방사를 사용하여 약 5.8, 11.9, 13.0, 14.4, 18.5, 20.9 ° 2 Θ 의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 E 결정형은 도 7과 유사한 적외선 스펙트럼을 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 E 결정형은 도 28과 유사한 라만 스펙트럼(Raman spectrum)을 갖는다. 본 발명의 일정한 구현들에서, 형 E는 도 29와 유사한 동적 증기 흡착 등온선(dynamic vapor sorption isotherm)을 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라서 동적 증기 흡착(dynamic vapor sorption)에 의해 실험했을 때, 형 E는 5 %에서 95 %로 상대습도가 증가되면서 약 4.7%의 중량 증가를 보이며, 뒤이어, 95%에서 5 %로 상대습도가 감소되면서 약 5.8 %의 중량이 감소한다.

[0086] (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 E는 여기서 언급한 것에 기초하여 당업자에게 자명한 형 E를 만드는 어떠한 방법에 의해서도 만들어질 수 있다. 일정한 구현들에서, 형 E는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염을 포함하는 고체 형태를 용매 또는 혼합 용매, 예를 들어, 메탄올과 물의 혼합 용매에 용해하고, 뒤이어 메틸 t-부틸 에테르와 같은 반용매(anti-solvent)에 첨가함으로써 발생하는 후속적 결정화에 의해 제조될 수 있다.

[0087] 일 구현에서, 본 발명은 형 F, 즉, (-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염의 하이드레이트 결정형을 제공한다. 일 구현에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 F 결정형의 샘플은 샘플의 총 중량의 약 4 % 내지 약 8 %의 범위의 물 함량을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 F 결정형은 샘플의 총 중량의 약 6 %의 물 함량을 가지며, 이는 (-)-0-데스메틸벤라파신 1 몰당 약 1 몰 당량의 물을 갖는 것과 동일하다. 본 발명의 일정한 구현들에서, 형 F는 도 30과 유사한 열 중량측정 분석 온도곡선을 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라서 열 중량측정 분석에 의해 실험할 때, 형 F는 약 25 °C와 125 °C의 범위에서 발생하는 샘플의 총 중량의 약 5.8 %에 대응하는 중량 손실을 갖는다. 본 발명의 일정한 구현들에서, 형 F는 도 31과 유사한 시차 주사 열량측정 온도 기록도를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라서 시차 주사 열량측정에 의해 실험할 때, 형 F는 약 89 °C의 개시 온도(onset temperature)를 갖는 흡열(endothrm)을 갖는다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 F 결정형은 도 32와 유사한 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는다. 특정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 F는 도 33과 유사한 X-레이 분말 회절 패턴을 가지며, 이는 형 F에서 얻은 단일-결정 X-레이 회절 구조 데이터에 대해 시뮬레이션된 것이다. 본 발명의 특정한 형 F 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 14.4, 16.0, 17.4, 19.0, 25.5, 26.8 ° 2 Θ 에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 F 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 14.4, 16.0, 17.4, 19.0, 25.5, 26.8 ° 2 Θ 의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개 또는 여섯 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 F 결정형은 샘플의 총 중량의 약 6 %의 물의 함량과 함께 Cu K α 방사를 이용하여 약 14.4, 16.0, 17.4, 19.0, 25.5, 26.8 ° 2 Θ 의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 F 결정형은 도 34와 유사한 적외선 스펙트럼을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 F는 도 36과 유사한 동적 증기 흡착 등온선을 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라서 동적 증기 흡착에 의해 실험할 때, 형 F는 5 %에서 95 %로 샘플의 상대습도가 증가되면서 약 32%의 중량이 증가하며, 뒤이어, 95%에서 5 %로 상대습도가 감소되면서 약 33 %의 중량이 감소한다. 일정한 구현들에서, 유닛 셀 파라미터들(unit cell parameters), 예를 들면, 단결정 X-레이 회절을 결정할 수 있는 방법에 따라 약 173 K에서 분석할 때, 형 F는 다음과 같은 대략적인 유닛 셀 파라미터를 갖는다: $a = 9.29 \text{ \AA}$; $b = 6.82 \text{ \AA}$; $c = 13.91 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 92.58^\circ$; $\gamma = 90^\circ$; $V = 879.95 \text{ \AA}^3$. 일정한 구현들에서, 형 F는 스페이스 그룹 $P2_1$ 에서 결정화된다.

[0088] (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 F는 여기서 언급한 것에 기초하여 당업자에게 자명한 형 F를 만드는 어떠한 방법에 의해서도 만들어질 수 있다. 일정한 구현들에서, 형 F는 (-)-0-데스메틸벤라파신을 포함하는 고체 형태를 혼합 용매, 예를 들어, 메탄올과 물의 혼합용매에 용해하고, 뒤이어 메틸 t-부틸 에테르와 같은 반용매

(anti-solvent)에 첨가함으로써 발생하는 후속적 결정화에 의해 제조될 수 있다.

[0089] 일 구현에서, 본 발명은 형 G, 즉, (-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염의 결정형을 제공한다. 본 발명의 하나의 구현에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 G 결정형의 샘플은 샘플의 총 중량의 0 % 내지 6 %의 범위의 물 함량을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 G 결정형은 샘플의 총 중량의 약 3 %의 물(water) 함량을 가지며, 이는(-)-0-데스메틸벤라파신 1 몰 당 약 0.5 몰 당량의 물과 동일하다. 일정한 구현들에서, 형 G는 도 38과 유사한 열 중량측정 분석 온도기록도를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라서 열 중량측정 분석에 의해 실험할 때, 형 G는 약 25°C와 약 125°C의 범위에서 발생하는 샘플의 총 중량의 약 3.0 %에 대응되는 중량 손실을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 G는 도 39와 유사한 시차 주사 열량측정 온도기록도를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명된 방법에 따라서 시차 주사 열량측정에 의해 실험할 때, 형 G는 약 91°C의 개시 온도(onset temperature)를 갖는 흡열(endotherm)을 가진다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 형 G 결정형은 Cu K_α 방사를 사용하여 도 40과 유사한 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는다. 본 발명의 특정한 형 G 결정형은 Cu K_α 방사를 사용하여 약 12.6, 15.1, 16.7, 18.8, 21.0, 25.3 ° 2θ에서 특정적인 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 G 결정형은 약 12.6, 15.1, 16.7, 18.8, 21.0, 25.3의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 G 결정형은 샘플의 총 중량의 0 % 내지 6 %의 물 함량과 함께 Cu K_α 방사를 사용하여 약 12.6, 15.1, 16.7, 18.8, 21.0, 25.3 ° 2θ의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는다. 본 발명의 일정한 구현들에서, 형 G는 도 41과 유사한 동적 증기 흡착 등온선을 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라서 동적 증기 흡착에 의해 실험할 때, 형 G는 5 %에서 90 %로 상대습도가 증가하면서 약 3 %의 중량 증가를 나타낸다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라서 동적 증기 흡착에 의해 실험할 때, 형 G는 5 %에서 95 %로 샘플의 상대습도가 증가되면서 약 23%의 중량이 증가하며, 뒤이어, 95 %에서 5 %로 상대습도가 감소되면서 약 22%의 중량이 감소한다.

[0090] (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 G는 여기서 설명된 것에 기초하여 당업자에게 자명한 형 G를 만드는 어떠한 방법에 의해서도 만들어질 수 있다. 특정한 구현들에서, 형 G는 상기 및 하기의 실험예들에서 언급한, 본 발명의 형 A 결정형을, 예를 들어 P₂O₅와 같은 적당한 건조제를 첨가하여, 건조함으로써 제조될 수 있다.

[0091] 또 다른 구현에서, 본 발명은 형 H, 즉 결정 격자에서 용매 아세톤을 포함하는(-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염의 결정형을 제공한다. 일정한 구현에서, 아세톤은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염 1몰 당 약 0.2 몰 당량의 비율로 존재한다. 중량으로 전환하면, 이것은 형 H의 샘플의 총 중량의 약 4 %의 아세톤 함량과 동일하다. 일정한 구현에서, 형 H의 아세톤 함량은 형 H의 총 중량의 약 2 % 내지 약 6 %의 범위에 있다. 일정한 구현들에서, 형 H는 도 42와 유사한 열 중량측정 분석 온도기록도를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라서 열 중량측정 분석에 의해 실험할 때, 형 H는 약 25°C와 180°C의 사이에서 발생하는 샘플의 총 중량의 약 3.7 %에 대응하는 중량 손실을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 H 결정형은 도 43과 유사한 시차 주사 열량측정 온도기록도를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라서 시차 주사 열량측정에 의해 실험할 때, 형 H는 약 180°C의 피크 온도(peak temperature)를 갖는 흡열(endotherm)을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 H는 약 154°C의 피크 온도를 갖는 추가적인 흡열(endotherm)을 갖는다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 H 결정형은 Cu K_α 방사를 사용하여 도 44와 유사한 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는다. 본 발명의 특정한 형 H 결정형은 Cu K_α 방사를 사용하여 약 12.1, 14.6, 18.7, 21.1, 26.3 ° 2θ에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 H 결정형은 Cu K_α 방사를 사용하여 약 12.1, 14.6, 18.7, 21.1, 26.3 ° 2θ의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 또는 네 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 H 결정형은 샘플의 총 중량의 약 4 %의 아세톤 함량과 함께 Cu K_α 방사를 사용하여 약 12.1, 14.6, 18.7, 21.1, 26.3 ° 2θ의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다.

[0092] (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 H는 여기서 언급한 것에 기초하여 당업자에게 자명한 형 H를 만드는 어떠한 방법에 의해서도 만들어질 수 있다. 특정한 구현들에서, 형 H는 승온된 온도에서 아세톤에 존재하는(-)-0-데스메틸벤라파신의 형 A 결정형의 슬러리를 교반하고, 뒤이어 여과함으로써 얻어질 수 있다.

[0093] 또 다른 구현에서, 본 발명은 형 I, 즉, 결정 격자에서 용매 이소프로판올을 포함하는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염의 결정형을 제공한다. 일정한 구현에서, 이소프로판올은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염 1몰 당

약 0.2 몰 당량의 비율로 형 I에 존재한다. 중량으로 환산하면, 이것은 형 I의 샘플의 총 중량의 약 4 %의 이소프로판을 함량과 동일하다. 일정한 구현에서, 형 I의 이소프로판을 함량은 형 I의 샘플의 총 중량의 약 2 % 내지 약 6 %의 범위에 있다. 일정한 구현에서, 형 I는 도 45과 유사한 열 중량측정 분석 온도기록도를 가진다. 일정한 구현들에서, 여기서 성명한 방법에 따라서 열 중량측정 분석에 의해 실험할 때, 형 I는 약 25°C와 약 180°C에서 발생하는 샘플의 총 중량의 약 4.2 %에 대응하는 중량 손실을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 I 결정형은 도 46과 유사한 시차 주사 열량측정 온도기록도를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 따라서 시차 주사 열량측정에 의해 실험할 때, 형 I는 약 178°C의 피크 온도를 갖는 흡열(endothrm)을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 I는 약 158°C의 피크 온도를 갖는 추가적인 흡열(endothrm)을 갖는다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 I 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 도 47과 유사한 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는다. 본 발명의 특정한 형 I 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 13.0, 14.6, 18.7, 21.0, 23.5, 26.2 ° 2 Θ 에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 I 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 13.0, 14.6, 18.7, 21.0, 23.5, 26.2 ° 2 Θ 의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 위치에서 X-레이 분말 회절 패턴의 주요 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 I 결정형은 샘플의 총 중량의 약 4 %의 이소프로판의 함량과 함께 Cu K α 방사를 사용하여 약 13.0, 14.6, 18.7, 21.0, 23.5, 26.2 ° 2 Θ 의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 위치에서 X-레이 분말 회절 패턴의 주요 피크를 갖는다.

[0094] (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 I는 여기서 언급한 것에 기초하여 당업자에게 자명한 형 I를 만드는 어떠한 방법에 의해서도 만들어질 수 있다. 일정한 구현들에서, 형 I는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 용매로부터 침전된 후, 뒤이어 여과함으로써 얻어질 수 있다. 일정한 구현들에서, 형 I는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 이소프로판을 용액의 빠른 증발에 의해 얻을 수 있다.

[0095] 또 다른 구현에서, 본 발명은 형 J, 즉, 결정 격자에서 용매 아세토니트릴을 포함하는(-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염의 결정형을 제공한다. 일정한 구현에서, 아세토니트릴은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염 1 몰당 약 0.2 몰 당량의 아세토니트릴의 비율로 형 J에 존재한다. 중량으로 환산하면, 이는 형 J의 총 중량의 약 3 %의 아세토니트릴 함량과 동일하다. 일정한 구현에서, 형 J의 아세토니트릴 함량은 형 J의 약 1 % 내지 약 5 %의 범위에 있다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 J 결정형은 도 48과 유사한 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는다. 본 발명의 특정한 형 J 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 12.2, 14.7, 16.9, 18.8, 21.0, 23.7 ° 2 Θ 에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 J 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 12.2, 14.7, 16.9, 18.8, 21.0, 23.7 ° 2 Θ 의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 특정한 구현들에서, 본 발명의 형 J의 결정형은 샘플의 총 중량의 약 3 %의 범위의 아세토니트릴 함량과 함께 Cu K α 방사를 사용하여 약 12.2, 14.7, 16.9, 18.8, 21.0, 23.7 ° 2 Θ 의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다.

[0096] (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 J는 여기서 언급한 것에 기초하여 당업자에게 자명한 형 J를 만드는 어떠한 방법에 의해서도 만들어질 수 있다. 일정한 구현들에서, 형 J는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 용액으로부터 침전되고, 뒤이어 여과함으로써 얻을 수 있다. 일정한 구현들에서, 형 J는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 A를 슬러리(slurrying)하고 뒤이어 여과함으로써 얻을 수 있다.

[0097] 또 다른 구현에서, 본 발명은 형 K, 즉 결정 격자에서 용매 에탄올을 포함하는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염의 결정형을 제공한다. 일정한 구현에서, 형 K의 에탄올 함량은 형 K의 총 중량의 약 13 % 미만이며, 이는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염 1 몰 당 1 몰 당량의 에탄올과 동일하다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 K 결정형은 도 49와 유사한 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 K 결정형은 도 50과 유사한 X-레이 분말 회절 패턴을 가지며, 이는 형 K로부터 얻은 단-결정 X-레이 회절 구조 데이터를 사용하여, 여기서 설명한 방법에 따라서 Cu K α 에 대해 시뮬레이션한 것이다. 본 발명의 특정한 형 K 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 12.1, 13.1, 14.6, 18.7, 21.0, 21.2 ° 2 Θ 에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 K 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 12.1, 13.1, 14.6, 18.7, 21.0, 21.2 ° 2 Θ 의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 가진다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 K 결정형은 샘플의 총 중량의 약 13 % 미만의 에탄올 함량과 함께 Cu K α 방사를 사용하여 약 12.1, 13.1, 14.6, 18.7, 21.0, 21.2 ° 2 Θ 의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 가진다. 일정한 구현들에서, 유닛

셀 파라미터들(unit cell parameters), 예를 들면, 단결정 X-레이 회절을 결정할 수 있는 방법에 따라 약 173 K에서 분석할 때, 형 K는 다음과 같은 대략적인 유닛 셀 파라미터들을 갖는다 : $a = 30.06 \text{ \AA}$; $b = 7.74 \text{ \AA}$; $c = 21.21 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 134.50^\circ$; $\gamma = 90^\circ$; $V = 3517.7 \text{ \AA}^3$. 일정한 구현들에서, 형 K는 스페이스 그룹 C2에서 결정화된다.

[0098] (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 K는 여기에서 설명한 것에 기초하여 당업자에게 자명한 형 K를 만드는 어떠한 방법에 의해서도 만들어질 수 있다. 일정한 구현들에서, 형 K는 에탄올/아세톤 용액 시스템에서 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 용액으로부터 결정화됨으로써 얻을 수 있다.

[0099] 또 다른 구현에서, 본 발명은 형 L, 즉, 결정 격자에서 용매 2-메틸-테트라히드로퓨란을 포함하는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염의 결정형을 제공한다. 특정한 구현에서, 2-메틸-테트라히드로퓨란은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염 1몰 당 약 0.1 내지 0.3 몰 당량의 2-메틸-테트라히드로퓨란으로 결정 L에 존재한다. 중량으로 전환하면, 이것은 형 L의 총 중량의 약 3% 내지 8%의 범위의 2-메틸-테트라히드로퓨란 함량과 동일하다. 일정한 구현에서, 형 L의 2-메틸-테트라히드로퓨란 함량은 형 L의 샘플의 총 중량의 약 1% 내지 약 10%의 범위에 있다. 특정한 구현들에서, 형 L은 도 51과 유사한 열 중량측정 분석 온도기록도를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법에 기초하여 열 중량측정 분석에 의해 실험할 때, 형 L은 25°C 내지 125°C의 범위에서 발생하는 샘플의 총 중량의 약 2%에 대응하는 중량손실과 25°C 내지 180°C의 범위에서 발생하는 샘플의 총 중량의 약 7%에 대응하는 중량손실을 갖는다. 일정한 구현들에서, 형 L 결정형은 도 52와 유사한 시차 주사 열량측정 온도기록도를 가진다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명한 방법들에 따라서 시차 주사 열량측정에 의해 실험할 때, 형 L은 약 166°C의 개시 온도(onset temperature)에서 흡열(endotherrm)을 갖는다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 L 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 도 53과 유사한 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는다. 본 발명의 특정한 형 L 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 12.0, 13.0, 14.5, 18.8, 21.0, 23.4° 2 Θ 에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크들을 가진다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 L 결정형은 Cu K α 방사를 사용하여 약 12.0, 13.0, 14.5, 18.8, 21.0, 23.4° 2 Θ 의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개 또는 여섯 개의 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 가진다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 형 L 결정형은 샘플의 총 중량의 약 1% 내지 약 10%의 2-메틸-테트라히드로퓨란 함량과 함께 Cu K α 방사를 사용하여 약 12.0, 13.0, 14.5, 18.8, 21.0, 23.4° 2 Θ 의 X-레이 분말 회절 패턴 위치의 한 개, 두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개 또는 여섯 개의 위치에서 주요한 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 가진다.

[0100] (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 L은 여기서 언급한 것에 기초하여 당업자에게 자명한 형 L을 만드는 어떠한 방법에 의해서도 만들어질 수 있다. 일정한 구현들에서, 형 L은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 A를 슬러리(slurrying)하고, 뒤이어 여과함으로써 얻을 수 있다.

[0101] 또 다른 구현에서, 본 발명은 동종구조(isostructure) 계열의 멤버들의 결정형들인 (-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염을 포함하는 결정형들을 제공한다. 일정한 동종구조 계열의 멤버들의 결정형들은, 예를 들어, 결정 격자에서 입방체 결정(interplanar spacing)과 같은 형태에 관하여 그 계열의 다른 멤버들과 일정한 구조적 유사성을 공유한다. 특정한 동종구조 계열의 멤버들 중에서 구조적인 유사성은, 결정형들, 예를 들어, 유사한 X-레이 분말 회절 패턴들을 갖는(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염을 포함하는 동종 계열의 멤버들의 결정형들의 몇몇 공통적인 특징들에서 비롯된다. 동종구조 계열의 각각의 멤버의 결정형들은 결정 격자에서 유기 용매 및/또는 물(water)의 한 가지 타입 또는 그 이상의 타입을 포함하거나, 그렇지 않다면 탈용매화된 용매화물이 될 수 있다. (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염을 포함하는 주어진 동종구조 계열의 멤버의 결정형들의 결정 격자에 포함된 바람직한 용매들은 통상의 유기 실험 용매들과 물을 포함한다. 다른 구현들에서, 본 발명은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염을 포함하는 동종구조 계열의 결정형들의 탈용매화된 용매화물을 제공한다. 탈용매화된 용매화물은 용매들의 한 가지 또는 그 이상의 타입들 및/또는 물의 결정 격자로부터 제거됨으로써 형성된다; 그 결과, 탈용매화된 용매화물 결정형들은 결정 격자에서 상당한 양의 용매 또는 물을 포함하지 않는다. 용매 제거는 당업자에게 자명한 방법들 뿐만 아니라, 건조, 가열 및/또는 진공 방법들을 포함할 수 있다.

[0102] 일 구현에서, 본 발명은 동종구조 계열 1에 속하는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염을 포함하는 결정형들을 제공한다. 본 발명의 특정한 구현들에서, 동종구조 계열 1의 멤버들은 형 B, 형 C, 형 H, 형 I, 형 J, 형 K 및 형 L로 구성된 그룹에서 선택된다. 본 발명의 일정한 구현에서, 동종구조 계열 1의 멤버의 결정형들은 Cu K α 방사를 사용하여 약 5.8, 13.0, 14.6, 18.7, 21.1, 26.3° 2 Θ 에서 특정적인 X-레이 분말 회절 패턴 피크들을 갖는다. 본 발명의 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염을 포함하는 동종구조 계열 1의 멤버의 결정형들은 Cu K α 방사를 사용하여 약 5.8, 13.0, 14.6, 18.7, 21.1 및 26.3° 2 Θ 의 위치들에서 한 개,

두 개, 세 개, 네 개, 다섯 개, 또는 여섯 개의 특징적인 X-레이 분말 회절 패턴 피크들을 갖는다. (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염을 포함하는 동종구조 계열 1의 멤버의 결정형들의 결정 격자에 포함된 용매들은, 테트라히드로퓨란, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 아세톤, 이소프로판올, 아세토니트릴, 에탄올, 물 및 이들의 조합들을 포함하지만, 이에 한정하지는 않는다. 본 발명의 특정한 구현들은 탈용매화된 용매화물 결정형인 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염을 포함하는 동종구조 계열 1의 멤버의 결정형들을 제공한다. 일정한 구현들에서, 동종구조 계열 1에 속하는 탈용매화된 용매화물은 동종구조 계열 1의 용해된 및/또는 수화된 결정형의 결정 격자로부터 상기 언급한 용매들 중 어느 것을 제거함으로써 제조될 수 있다. 특정한 구현들에서, 용매들, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르 및/또는 물은 동종구조 계열 1의 탈용매화된 용매화물 멤버를 얻기 위하여 가열하는 방법에 의해 형 C(여기서 설명한, (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 결정형)의 결정 격자로부터 제거된다. 일정한 구현들에서, 동종구조 계열 1의 멤버인 탈용매화된 용매화물은 Cu K_α 방사를 사용하여 도 54와 유사한 XRPD 패턴을 갖는다.

[0103] 또 다른 구현에서, 본 발명은 동종구조 계열 2에 속하는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염을 포함하는 결정형들을 제공한다. 본 발명의 특정한 구현들에서, 동종구조 계열 2의 멤버들은 형 E 및 형 L로 구성된 그룹에서 선택된다. 본 발명의 특정한 구현들에서, 동종구조 계열 2의 멤버인 결정형은 Cu K_α 방사를 사용하여 약 11.9, 13.0, 14.4, 18.5, 및 20.9 ° 2θ에서 특징적인 X-레이 분말 회절 패턴 피크를 갖는다. 본 발명의 다른 구현들에서, 동종구조 계열 2의 멤버인 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 결정형은 Cu K_α 방사를 사용하여, 약 11.9, 13.0, 14.4, 18.5, 및 20.9 ° 2θ의 위치에서 한 개, 두 개, 세 개, 네 개 또는 다섯 개의 특징적인 X-레이 분말 회절 패턴 피크들을 갖는다. (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염을 포함하는 결정형들의 동종구조 계열 2의 결정 격자에 포함되는 용매들은 메틸 t-부틸 에테르, 2-메틸-테트라히드로퓨란, 물 및 이들의 조합(combination)을 포함하지만, 이에 한정하는 것은 아니다. 본 발명의 특정한 구현들은 동종구조 계열 2의 멤버들인 탈용매화된 용매화물을 포함한다. 특정한 구현들에서, 동종구조 계열 2의 멤버들인 탈용매화된 용매화물은 동종구조 계열 2의 멤버인 결정형의 탈용매화 및/또는 탈수에 의해 형성된다.

[0104] 특정한 구현들에서, 본 발명은 (-)-0-데스메틸벤라파신 및 이들의 염들을 포함하는 무정형 형태들을 제공하며, 우울증, 양극성(bipolar) 및 조병 장애와 같은 정서 장애들, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안 장애, 패닉 장애, 사회 불안 장애, 의상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애, 경계 인격 장애, 섬유근육통, 광장공포증, 강박 반응성 장애, 식욕부진 및 신경성 거식증, 비만, 체중 증가, 길레스 데 라 튜레테 신드롬(Gilles de la Tourette Syndrome), 샤이-드라저 신드롬(Shy-Drager syndrome), 알쓰하이머 병, 파킨슨 병, 간질, 기면 발작, 흡연 중단(smoking cessation), 약물 중독(drug craving), 신경 매개 성 기능장애, 만성 통증 및 신경병리적 통증을 포함하는 통증, 대뇌 기능 장애(cerebral function disorder), 노인성 치매, 기억력 손상, 건망증/기억상실 신드롬 의식 장애(disturbances of consciousness), 혼수(coma), 언어 장애, 렌녹스 신드롬(Lennox syndrome), 자폐증, 과다운동 증후군, 정신분열증, 편두통, 비만 및 체중 증가, 실금(incontinence), 만성 피로 증후군, 수면 호흡 정지, 안면 홍조(hot flash)와 같은 폐경 혈관운동 증상(menopausal vasomotor symptom), 신경 모노아민 흡수의 억제에 의해 개선되는 장애, 관련 장애들, 및 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(DSM-IV)에 설명된 정신 장애들을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 상태들 및 장애들의 치료, 예방 또는 관리를 위한 그들의 특정한 용도를 제공한다. 본 발명의 무정형 형태들은, 여기서 설명한 대로, (-)-0-데스메틸벤라파신의 제조에 뒤이어 만들어질 수 있다. 특정한 구현들은 유리 염기(free base) 또는(-)-0-데스메틸벤라파신의 염을 포함하는 무정형 형태를 포함한다. 특정한 구현들에서, 본 발명의 무정형 형태들은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 약학적으로 허용되는 염들을 포함하는 무정형 형태들이다.

[0105] 일 구현에서, 본 발명은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 단일염산 염((-)-1-[2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸]시클로헥산을 단일염산 염)의 무정형 형태를 제공한다. 본 발명의 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 무정형 형태는 도 55와 유사한 열 중량측정 분석 온도기록도를 갖는다. 본 발명의 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 무정형 형태는 도 56과 유사한 모듈레이션된 시차 주사 열량 측정 온도기록도를 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명된 방법에 따라 모듈레이션된 시차 주사 열량 측정에 의해 실험할 때, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 무정형 형태는 약 24°C의 유리 전이 온도(glass transition temperature)를 갖는다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 무정형 형태는 Cu K_α 방사를 사용하여 도 57과 유사한 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는다. 본 발명의 무정형 형태의 일정한 구현들은 Cu K_α 방사를 사용하여 측정된, 약 2.5 내지 40.0 ° 2θ의 범위에서 가파른 회절 피크들을 포함하지 않는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 무정형 형태는 도 58과 유사한

동적 증기 흡착 등온선(isotherm)을 갖는다. 일정한 구현들에서, 여기서 설명된 방법들에 따라서 동적 증기 흡착에 의해 실험할 때, 본 발명의 염산 염의 무정형 형태는 상대습도가 5 %에서 95 %로 증가하면서 약 36 %의 중량 증가를 보이며, 뒤이어 95%에서 5%로 상대습도가 감소하면서 약 32 %의 중량 감소를 보인다.

[0106] (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 무정형 형태는 여기에서 언급한 내용에 기초하여 무정형 형태를 제조하기 위하여 당업자에게 자명한 어떠한 방법에 의해서도 제조될 수 있다. 본 발명의 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 결정형은 아세토나트릴, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 에탄올, 메탄올 또는 이와 유사한 것과 같은 용매들을 포함하는, 용매 또는 용매 혼합물에 용해되며, 그 후에 본 발명의 무정형 형태를 얻기 위하여 증발된다. 일정한 구현들에서, (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염을 포함하는 고체 형태는, 예를 들어, 물과 같은 적당한 용매 또는 용매들에 용해되며, 그 후에 본 발명의 무정형 형태의 고체들을 얻기 위하여 동결 건조하게 된다. 일정한 구현들에서, 수화물, 용매화물, 또는 예를 들어, 형 A와 같은, (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 무수의 결정형은, 본 발명의 무정형 형태를 얻기 위하여 탈수, 탈용매화, 또는 녹는 점 이상의 온도까지 가열된다.

[0107] 본 발명의 일정한 구현들은 (-)-0-데스메틸벤라파신 또는 그의 염들을 포함하는 고체 형태들의, 물리적 혼합물 및/또는 고체 용액들을 포함하는, 혼합물들을 제공한다. 일정한 구현들은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염을 포함하는 고체 형태들의 혼합물들을 제공한다. 일정한 구현들은 (-)-0-데스메틸벤라파신 HCl 염의 하나 또는 그 이상의 결정 형태들을 갖는 (-)-0-데스메틸벤라파신 HCl 염의 무정형 형태를 포함하는 혼합물들을 제공한다. 일정한 구현들은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 무정형 형태의 약 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.9%를 포함하는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 두 개 또는 그 이상, 세 개 또는 그 이상, 네 개 또는 그 이상, 다섯 개 또는 그 이상, 또는 여섯 개 또는 그 이상의 고체 형태들을 포함하는 혼합물들을 제공한다. 일정한 구현들은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염, 예를 들면, 형 A 및 형 F (-)-0-데스메틸벤라파신 HCl 염의 두 개 또는 그 이상, 세 개 또는 그 이상, 네 개 또는 그 이상, 다섯 개 또는 그 이상, 또는 여섯 개 또는 그 이상의 결정형들을 포함하는 혼합물들을 제공한다. 일정한 구현들은 한 가지 형태, 예를 들면, (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의, 형 A의 약 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.9%를 포함하는 (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 두 개 또는 그 이상, 세 개 또는 그 이상, 네 개 또는 그 이상, 다섯 개 또는 그 이상, 또는 여섯 개 또는 그 이상의 결정형들을 포함하는 혼합물들을 제공한다. 일정한 구현들은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 결정형들의 고체 용액을 제공하며, 결정형들의 특정한 동종 구조 계열의 멤버들, 예를 들면, 동종구조 계열 1인 두 개 또는 그 이상, 세 개 또는 그 이상, 네 개 또는 그 이상, 다섯 개 또는 그 이상, 또는 여섯 개 또는 그 이상의 결정형들을 포함하는 특징적인 구조 형태들(예를 들면, 격자(lattice) 파라미터들, XRPD 피크 위치들 및/또는 한 개 또는 그 이상의 결정화 용매들)은 혼합물의 분석시에 나타난다.

2.3 조성물들

[0108] [0109] 본 발명은 우울증, 양극성(bipolar) 및 조병 장애와 같은 정서 장애들, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안 장애, 패닉 장애, 사회 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애, 경계 인격 장애, 섬유근육통, 광장공포증, 강박 반응성 장애, 식욕부진 및 신경성 거식증, 비만, 체중 증가, 길레스 데 라 튜레테 신드롬(Gilles de la Tourette Syndrome), 샤이-드라저 신드롬(Shy-Drager syndrome), 알쓰하이머 병, 파킨슨 병, 간질, 기면 발작, 흡연 중단(smoking cessation), 약물 중독(drug craving), 신경 매개 성 기능장애, 만성 통증 및 신경병리적 통증을 포함하는 통증, 대뇌 기능 장애(cerebral function disorder), 노인성 치매, 기억력 순상, 건망증/기억상실 신드롬; 의식 장애(disturbances of consciousness), 혼수(coma), 언어 장애, 렌녹스 신드롬(Lennox syndrome), 자폐증, 과다운동 증후군, 정신분열증, 편두통, 비만 및 체중 증가, 실금(incontinence), 만성 피로 증후군, 수면 호흡 정지, 안면 홍조(hot flash)와 같은 폐경 혈관운동 증상(menopausal vasomotor symptom), 뉴런 모노아민 흡수의 억제에 의해 개선되는 장애, 관련 장애들, 및 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(DSM-IV)에 설명된 정신 장애들을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 상태들 및 장애들의 치료, 예방 또는 관리용 약학 조성물들을 제공한다. 상기 조성물들은 본 발명의 한 개 또는 그 이상의 결정형들 및/또는 무정형 형태들, 약학적으로 허용되는 희석제, 첨가제(excipient) 또는 담체를 포함한다. 일정한 구현들에서, 본 발명의 약학 조성물은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 염의 순수한 결정 또는 무정형 형태를 포함한다. 예를 들면, 본

발명의 약학 조성물은 순수한 형 A(-)-0-데스메틸벤라파신의 일수화물 염산 염을 포함할 수 있다.

[0110] 본 발명의 결정 또는 무정형 형태의 투여용 약학 조성물은 유닛 투여 형태(unit dosage form)로 편리하게 존재 할 수 있고, 제약 업계에서 잘 알려진 어떠한 방법에 의해서도 제조될 수 있다. 모든 방법들은 한 개 또는 그 이상의 부가적인 성분들을 구성하는 담체와 함께 활성 성분을 가져오는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약학 조성물들은 액체 담체 또는 미세하게 나누어지는 고체 담체 또는 이들 둘과 함께 활성 성분들을 균일하고 밀접하게 결합되도록 가져오며, 그 후에, 필요하다면, 바람직한 제형으로 물품을 형성함으로써 제조된다. 약학 조성물에 있어서, 결정체 또는 무정형 형태는 치료되거나, 예방되거나, 관리되어야 하는 과정, 상태 또는 질병에 바람직한 효과를 생산하기에 충분한 양으로 포함된다.

[0111] 어떤 바람직한 투여 경로는 본 발명의 활성 성분의 치료적으로 및/또는 예방적으로 효과있는 투여량을 환자에게 제공하는 것을 포함한다. 예를 들면, 본 발명은 환자에 대한 경구, 점막(예를 들어, 비강, 설하, 질, 구강, 직장(rectal)), 장관 외(parenteral)(예를 들면, 피하, 정맥 내, 일시 주사(bolus injection), 근육 내, 또는 동맥 내), 또는 경피 투여에 적합한 싱글 유닛 투여 형태들을 포함한다. 투여 형태들의 예들은, 정제들; 캐플릿들; 경질 또는 연질 캡슐들과 같은, 캡슐들; 까세(cachet)들; 트로키(troche)들; 로젠지(lozenge)들; 분산제(dispersion); 좌약(suppository)들; 연고들; 습포제(cataplasma, poultice)들; 고약(paste)들; 분말들; 드레싱들; 크림들; 플라스타(plaster)들; 용액들; 폐치들; 에어로졸들(예를 들면, 비강 스프레이들 또는 비강 흡입제들); 젤(gel)들; 혼탁액(예를 들어, 수성 또는 비수성(non-aqueous) 액체 혼탁액들, 오일이 물에 분산된 에멀젼들, 또는 오일에 물이 분산된 에멀젼들), 용액들, 및 엘릭시르(elixir)들을 포함하는, 환자에 대한 구강 또는 점막 투여에 적합한 액체 투여 형태들; 환자에 대한 장관 외 투여에 적합한 액체 투여 형태들; 및 환자에 대한 장관 외 투여에 적합한 액체 투여 형태들을 제공하기 위하여 재구성될 수 있는 무균 고체(sterile solid)들(예를 들면, 결정들(crystalline) 또는 무정형 고체들)을 포함하며; 그러나 이에 한정하지는 않는다.

[0112] 실용성 있는 용도에서, 활성 성분은 밀접하게 결합한 혼화제(intimate admixture)에서 종래의 약학적 컴파운딩(compounding) 기술들에 따라서 약학적 담체와 결합될 수 있다. 상기 담체는 투여용으로 바람직한 제조의 형태에 따른 다양한 형태들을 가질 수 있다. 구강 투여 형태용 조성물들을 제조하는데 있어서, 통상의 약학적 매개물은 담체들, 예를 들면, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 착향료, 보존제, 색소, 구강 액체 조제약에 있어서 이와 유사한 것(혼탁액, 용액 및 엘릭시르와 같은 것) 또는 에어로졸; 또는 전분, 당(sugar), 마이크로-결정 셀룰로오스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 접합제와 같은 담체들을 사용할 수 있으며, 봉해제들은 구강의 고체 조제약의 경우에, 바람직하게 락토오스를 사용하지 않는 경우에 사용될 수 있다. 예를 들면, 적당한 담체들은 액체 조제약에 바람직한 고체 구강용 조제약과 함께 분말들, 캡슐들, 및 정제들을 포함한다.

[0113] 본 발명의 조성물, 형태 및 투여 형태들의 타입은 그들의 용도에 따라 대체로 바뀔 것이다. 예를 들면, 질병의 기민한 치료에 사용되는 투여 형태는 같은 질병의 만성적 치료에 사용되는 투여 형태보다 그것이 포함하는 한 개 또는 그 이상의 활성 성분들의 더 많은 양을 포함할 수 있다. 유사하게, 장관 외 투여 형태는 같은 질병을 치료하기 위하여 사용되는 구강 투여 형태보다 그것이 포함하는 한 개 또는 그 이상의 활성 성분들의 더 적은 양을 포함할 수 있다. 본 발명에 의해 포함되는 특정한 투여 형태들에 있어서 이런저런 방법들은 당업자에게 매우 자명할 수 있는 방법으로부터 바뀔 것이다. 참조, 예를 들면, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA(1990).

2.3.1 구강 투여 형태들

[0115] 구강 투여에 적합한 본 발명의 약학 조성물들은 정제들, 씹을 수 있는 정제들, 캐플릿들, 캡슐들, 및 지질들(예를 들면, 착향된 시럽들)과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 개별적인 투여 형태들로 존재할 수 있다. 그러한 투여 형태들은 활성 성분들의 미리 결정된 양을 포함하고, 그리고 당업자에게 잘 알려진 조제술에 의해 제조될 수 있다. 참조, *generally, Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA(1990).

[0116] 본 발명의 전형적인 구강 투여 형태들은 종래의 약학적 컴파운딩 기술들에 따르는 적어도 하나의 첨가제(excipient)와 밀접하게 결합한 혼화제(intimate admixture) 내의 활성 성분들을 혼합함으로써 제조된다. 첨가제(excipient)들은 투여에 바람직한 조제의 형태에 따라서 다양한 형태들을 가질 수 있다.

[0117] 그들의 용이한 투여 때문에, 정제들과 캡슐들은, 고형 첨가제(excipient)들을 사용할 때에 있어서, 가장 이로운 구강 투여 유닛 형태들을 나타낸다. 바람직하다면, 정제들은 표준 수성(aqueous) 또는 비수성(nonaqueous) 기법들에 의해 코팅될 수 있다. 그러한 투여 형태들은 어떠한 조제술에 의해서도 제조될 수 있다. 일반적으로, 약학

조성물들과 투여 형태들은 액체 담체들, 미세하게 나누어진 고체 담체들 또는 둘 다(both)와 함께 활성 성분들을 균일하게 잘 섞고, 그 다음에 필요하다면 원하는 외양으로 물품을 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0118] 봉해제들 또는 윤활제들은 본 발명의 약학 조성물들과 투여 형태들로 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물들 또는 투여 형태들의 생산은, 치료제 성분들, 첨가제(excipient)들 또는 부가제(additive)들, 그러나 이에 한정하지 않는, 희석제들, 접합제들, 윤활제들, 색소들, 향료들, 감미제들 및 이와 유사한 것들을 포함하며, 또는 이들의 혼합물에 첨가하여, 필요할 수 있다. 이런저런 부가제(additive)들을 포함하여, 다양한 투여 형태들(예를 들면, 정제들, 캡슐들, 캐플릿들, 트로키들 및 이와 유사한 것)이 만들어 질 수 있다. 이러한 것들은, 예를 들면, 경질 캡슐들, 캐플릿들, 당이 코팅된 정제들, 활성을 지연시키기 위한 장용제피(enteric-coated) 정제들, 다중 압축 정제(multiple compressed tablet)들, 장기활성 정제(prolonged-action tablet)들, 용해용 정제들, 비등 정제(effervescent tablet)들, 구강 및 설하 용 정제들, 트로키들 및 이와 유사한 것을 포함한다.

[0119] 따라서, 트로키, 정제 또는 캡슐과 같은, 본 발명의 약학 조성물의 유닛 투여 형태들 또는 투여 제제는, 이하에서 설명한 바와 같이, 유닛 투여 형태 제제들을 각각의 활성 성분들의 원하는 양으로 수득하기 위한 약학적으로 호환가능한 양(amount)들에서, 활성 물질들의 각각의 원하는 양과 약학적으로 호환가능한 또는 허용되는 첨가제(excipient)들을 결합함으로써 형성될 수 있다.

[0120] 정제들은 환자(예를 들면, 투여의 용이성 뿐만 아니라 투여의 정확성, 치밀성, 휴대성, 무미(b blandness of taste) 및 제조자(예를 들면, 포장, 운송, 및 분배에 있어서 편리함 뿐만 아니라 제조, 안정성의 단순성 및 경제성)의 양측에 제공하는 장점 때문에 종종 바람직한 투여 형태이다. 정제들은 적당한 부가제(additive)들이 첨가되거나 또는 첨가되지 않은 치료제 물질들을 포함하는 고체의 약학 투여 형태들이다.

[0121] 정제들은 통상적으로 몰딩, 압출, 또는 일반적으로 수용되는 정제 형성 방법들에 의해 제조된다. 따라서, 몰드된 정제들은 종종 소규모의 공정을 포함하는 반면, 압축 정제들은 일반적으로 대규모 생산에 의해 제조된다. 예를 들면, 세 가지 일반적인 정제 제조방법들이 있다 :(1) 습식 과립법(wet-granulation method);(2) 건식 과립법(dry-granulation method); 및(3) 직접 타정법(direct compression). 이러한 방법들은 당업자에게 잘 알려져 있다. 참조, 예를 들면, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th 및 18th eds., Mack Publishing Co., Easton, Pa.(1980 및 1990). 또한, 참조, *U.S. Pharmacopeia XXI*, U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md.(1985).

[0122] 다양한 정제 제제들은 본 발명에 따라서 제조될 수 있다. 이러한 것들은 당-코팅된 정제들, 막-코팅된 정제들, 장용제피(enteric-coated) 정제들, 다중 압축 정제들, 장기 활성(prolonged action) 정제들 및 이와 유사한 것과 같은, 정제 투여 형태들을 포함한다. 당-코팅된 정제(SCT)들은 당 코팅을 포함하는 압축 정제들이다. 그러한 코팅은 착색될 수 있고, 거부감 있는 맛이나 냄새를 갖는 약제 물질들을 싸고, 산화에 민감한 물질들을 보호하는데 유용하다. 막-코팅된 정제(FCT)들은 얇은 층 또는 수용성 물질의 막으로 싸여있는 압축 정제들이다. 막-형성 성질을 갖는 수많은 폴리머 물질들이 사용될 수 있다. 막 코팅은 당 코팅과 같은 동일한 일반적인 특징들에 대해 코팅 공정에 필요한 상당한 감축된 시간의 추가된 장점을 부여한다. 장용제피(enteric-coated) 정제들은 또한, 본 발명에서 사용에 적합하다. 장용제피 정제(ECT)들은 위액에서 용해되는 것에 저항하지만 장에서 봉해되는 물질들로 코팅된 압축 정제이다. 장용제피는, 점막을 자극하는 것들 또는 연장성 약물 투여의 수단으로, 위(stomach)에서 불활성화되거나 파괴되는 약제 물질들을 포함하는 정제들로 사용될 수 있다.

[0123] 다중 압축 정제들(MCT)은 층상 정제들 또는 압착 코팅된(press-coated) 정제들과 같은, 하나 이상의 압착 사이클에 의해 만들어지는 압착된 정제이다. 층상 정제들은 미리 압착된 과립에 추가적인 정제 과립을 압착함으로써 만들어진다. 공정은 두 개, 세 개 또는 그 이상의 층들의 다중층 정제들을 생산하기 위하여 반복될 수 있다. 전형적으로, 특별한 정제 압축들은 층상 정제들을 제조하기 위하여 필요하다. 참조, 예를 들어, 미국 특허 제5,213,738호, 상기 문헌의 내용은 인용에 의하여 그 전체가 본 명세서에 포함되었다.

[0124] 압축-코팅된 정제들은 다중 압착된 정제들의 또다른 형태이다. 그러한 정제들, 또한 건조-코팅된 정제들로 언급된 정제들은, 이전에 압축된 정제들을 타정기에 넣고 준비된 정제들 주변에 또다른 과립층을 압축하는 것에 의해 제조된다. 이러한 정제들은 코어 정제(core tablette)에서 약제 물질의 맛을 감추는데 있어서 당 코팅된 정제의 특성은 유지하는 반면, 압축 정제들의 모든 장점들, 예를 들면, 슬로팅(slotting), 모노그래밍(monogramming), 봉해 속도 등을 가진다. 압축-코팅된 정제들은 또한, 호환되지 않는 약제 물질들을 분리하기 위하여 사용되기도 한다. 게다가, 그들은 코어 정제들에 장용 외피(enteric coating)를 제공하기 위하여 사용될 수 있다. 두 가지 타입의 정제들(예를 들면, 층상 정제들 및 압착-코팅된 정제들)은, 예를 들면, 본 발명의

연장성 투여 형태들의 디자인에, 사용될 수 있다.

[0125] 연장성(prolonged-action) 정제들의 형태에 있어서 본 발명의 약학 조성물들 또는 유닛 투여 형태들은 장시간 동안 투약을 제공하기 위한 방법으로 약제 물질을 방출하기 위하여 제제화된 압축된 정제들을 포함할 수 있다. 투약 후에 주기적 시간동안, 또는 특정한 생리적 상태들이 존재할 때까지 약제 물질들의 방출이 방지되는 지연성(delayed-release) 정제들을 포함하는 수많은 정제 타입들이 존재한다. 위장 체액(gastrointestinal fluids)에 약제 물질들의 완벽한 투여를 주기적으로 방출하기 위한 반복 활성 정제(repeat action tablet)들이 형성될 수 있다. 또한, 위장 체액으로 포함된 약제 물질의 상승을 계속적으로 방출하는 연장된 방출(extended release) 정제도 형성될 수 있다.

[0126] 첨가제(excipient)들과 함께 또는 첨가제(excipient)들 없이, 본 발명의 의약적 물질들 또는 치료 성분들이 적절한 장치를 사용하여 압력을 가지고, 고체 투여 형태들(예를 들면, 정제들)로 제조되기 위하여, 결정들(crystalline) 또는 무정형 형태의, 물질은, 수많은 물리적 특징들을 포함하는 것이 필요하다. 이러한 특징들은, 예를 들면, 압력에 흡착되는 분말로서, 자유롭게 흐르고, 그리고 툴링(tooling)으로부터 쉽게 방출되는 능력을 포함한다. 많은 물질들은 이러한 특성을 전혀 포함하지 않거나, 오직 몇몇만 포함하고 있기 때문에, 정제 제제화 방법 및 제조방법은 이러한 바람직한 특징들을 경제 또는 유사한 투여 형태로 압축되기 위한 물질들에게 부여하기 위하여 개발되고 있다.

[0127] 설명하였듯이, 약제들 또는 치료적 성분들에 부가하여, 정제들 및 이와 유사한 투여 형태들은 첨가제(excipient)들 또는 부가제(additive)들로 언급된 수많은 물질들을 포함할 수 있다. 이러한 부가제들은 정제, 캐플릿, 캡슐, 트로키 또는 이와 유사한 것과 같은 투여 형태들의 제제에 있어서 그들이 하는 역할에 따라서 분류된다. 부가제들의 일 그룹은, 이에 한정하는 것은 아니지만, 접합제들, 희석제들(충전제들), 봉해제들, 윤활제들 및 계면활성제들을 포함한다. 일 구현에서, 희석제, 접합제, 봉해제 및 윤활제는 같은 것이 아니다.

[0128] 접합제는 정제 성분들의 혼합으로부터 유동이 잘 되는(free-flowing) 분말을 제공하는데 사용되면, 타정기(tablet machine) 위에서 사용될 때 물질들이 잘 흐를 수 있을 것이다. 접합제는 또한 정제에 응집성을 제공한다. 너무 많은 접합제는 정제로부터 약제들 또는 활성 성분들의 방출(용해 속도)에 부정적인 영향을 미치는 반면, 너무 적은 접합제는 흐름의 문제들을 발생시키고 그들의 무결성(integrity)을 유지하지 않는 정제를 산출한다. 따라서, 정제로부터 약제 성분들의 용해 속도에 부정적인 영향을 미치지 않고 정제 성분들의 유동이 잘되는 혼합을 제공하기 위하여, 충분한 양의 접합제가 정제로 포함되어야 한다. 보다 적은 투여량의 정제들을 가지고, 우수한 압축성에 대한 요구는 압축 보조제(compression aid)들로 불리는 적당한 희석 첨가제(excipient)들의 사용에 의해 일정한 정도로 제거될 수 있다. 사용되는 접합제의 양은 제제의 타입 및 투여의 형태에 따라 바뀌며, 이는 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0129] 본 발명에 따라서 제조된 투여 제제들과 함께 사용되는 적합한 접합제들은, 이에 한정하지는 않지만, 우수수 전분, 감자 전분, 또는 그외 다른 전분들, 젤라틴, 아카시아와 같은 천연 및 합성 검, 알긴산 나트륨, 알긴산, 그외 다른 알긴산 염, 분말화된 트리거캔스(tragacanth), 구아 검, 셀룰로오스 및 그 유도체들(예를 들면, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스), 폴리비닐 피롤리돈(포비돈), 메틸 셀룰로오스, 미리-젤라틴화된 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(예를 들면 Nos. 2208, 2906, 2910), 미정질 셀룰로오스 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 미정질 셀룰로오스의 적당한 형태들은, 예를 들면, AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 및 AVICEL-PH-105(FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa., U.S.A.)로 시판되는 물질들을 포함한다.

[0130] 충전제들 또는 희석제들은 분말(예를 들면, 정제 또는 캡슐에 있는 것) 부피(bulk)를 주기 위하여 사용되어, 허용되는 크기의 정제, 캡슐 또는 다른 바람직한 투여 형태가 제조된다. 전형적으로, 치료 성분들은 그들과 함께 희석제의 혼합에 의해 적당한 크기의 편리한 투여 형태로 제조된다. 접합제를 가지고, 충진제에 약제(들)을 접합하는 것은 생물학적 이용가능성을 발생시키고 영향을 미칠 수 있다. 결론적으로, 충진제의 충분한 양은 충진제를 포함하는 투여 형태로부터 약제 성분들의 방출에 치명적으로 영향을 미치지 않는 바람직한 희석 비율을 달성하기 위하여 사용되어야 한다. 게다가, 투여 형태의 치료적 성분(들)과 물리적으로 그리고 화학적으로 호환 가능한 충진제가 사용되어야 한다. 사용된 충진제의 양은 제제의 타입과 투여의 형태에 따라 바뀌며, 이는 당업자에게 충분히 인식된다. 충진제들의 예들은, 락토오스, 글로코오스, 수크로오스, 프락토오스, 탈크, 탄산칼슘(예를 들면, 입자(granule)들 또는 분말), 미정질 셀룰로오스, 분말화된 셀룰로오스, 데스트레이트(dextrose)들, 카오린, 만니톨, 실리신 산, 솔비톨, 전분, 미리-젤라틴화된 전분, 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 그러나 이들에 한정하지 않는다.

[0131]

봉해제들은 수성 환경에 노출되었을 때 봉해되는 투여 형태(예를 들면, 경제)를 만들기 위해 사용된다. 너무 많은 봉해제는 대기의 수분 때문에 병(bottle) 안에서 봉해될 수 있는 경제들을 형성할 것이다. 너무 적은 봉해제는 봉해가 일어나게 하는데 불충분할 수 있으며, 따라서 투여 형태로부터 약제(들) 또는 활성 성분(들)의 방출의 속도와 양을 바꿀 것이다. 따라서, 약제 성분들의 방출을 치명적으로 바꾸는 너무 적거나 너무 많지 않은 충분한 양의 봉해제가 본 발명에 따라서 제조되는 투여 형태들을 형성하기 위하여 사용되어야 한다. 사용되는 봉해제의 양은 제제의 타입과 투여의 형태에 따라 다르며, 그리고 이는 당업자에게 이미 알려진 사실이다. 봉해제들의 예들은, 아가-아가(agar-agar), 알긴산, 탄산 칼슘, 미정질 셀룰로오스, 크로스카멜로오스 소듐(croscarmellose sodium), 크로스포비돈(crospovidone), 폴아크릴린 포타슘(polacrilin potassium), 전분 글리콘산 나트륨(sodium starch glycolate), 감자 또는 타피오카(tapioca) 전분, 그외 다른 전분들, 미리-겔라틴화된 전분, 점토(clay)들, 그외 다른 알긴(algin)들, 그외 다른 셀룰로오스들, 검(gum)들, 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 그러나 이들에 한정되지 않는다.

[0132]

개체, 예를 들면, 개체의 위(stomach)에 투여 시에 균일하게 급속히 녹는 투여 형태가 바람직할 때, 초봉해제(super disintegrant), 크로스카멜로스 소듐 또는 전분 글리콘산 나트륨과 같은 것이 사용될 수 있으며, 그러나 이에 한정하지 않는다. 여기서 사용한 용어 "초봉해제"는 경구 투여 후에 위(stomach)에서 약제 또는 활성 성분의 급속한 봉해를 가져오는 봉해제를 의미한다. 초봉해제의 사용은 더 급속한 활성의 발병을 초래할 수 있는 약제 또는 활성 성분(들)의 급속한 흡착을 촉진할 수 있다.

[0133]

정제 투여 형태들과 관련하여, 제조 기계들(예를 들면, 타정기)의 펀치(punch)들에 투여 형태 성분들의 흡착은 피해야 한다. 예를 들면, 펀치 표면에 약제가 축적되었을 때, 정제 표면들은 구멍이 패여서 따라서 수용될 수 없다. 또한, 이러한 방법으로 약제 또는 첨가제(excipient)의 들러붙음은 다이(die)에서 정제를 제거할 때, 불필요하게 높은 방출력(ejection force)을 요구한다. 과도한 방출력은, 다이에서의 과도한 마모 및 찢어짐은 말할 필요도 없고, 높은 파손율과 제품의 가격 상승을 이끌 수 있다. 실제로, 습식-매싱(wet-massing)에 의하거나, 높은 농도의 윤활제들, 예를 들면 스테아르산 마그네슘을 사용함으로써, 달라붙음을 제거할 수 있다. 게다가, 우수한 비흡착 성질을 갖는 약제 염들 및/또는 첨가제(excipient)들의 선택은 이러한 문제점들을 최소화할 수 있다.

[0134]

언급한 바와 같이, 윤활제는 타정기로의 정제 분말 믹스의 흐름을 강화하고, 정제가 압축된 후에 다이(die)에서 정제의 들러붙음을 방지하기 위하여 사용된다. 너무 적은 윤활제는 만족스러운 정제들이 만들어지는 것을 허용하지 않을 것이며, 너무 많은 윤활제는, 윤활제는 일반적으로, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘 및 이와 같은 소수성 물질이기 때문에 형성할 수 있는, 물-불침투성 소수성 코팅을 가진 정제를 생산할 수 있다. 게다가, 물-불침투성(water-impervious) 소수성 코팅은 정제의 봉해와 약제 성분(들)의 용해를 방지할 수 있다. 따라서, 약제 성분(들)의 바람직한 봉해 및/또는 용해를 가지고 치명적으로 봉해하는 물-불침투성 소수성 코팅을 형성하지 않고, 다이로부터 압축된 정제의 방출을 쉽게 허용하는 충분한 양의 윤활제가 사용되어야 한다.

[0135]

본 발명에 적합한 용도의 윤활제들의 예들은, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 광유(mineral oil), 경광유(light mineral oil), 글리세린, 솔비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 그외 다른 글리콜들, 스테아르산, 로릴황산 나트륨(sodium lauryl sulfate), 탈크, 경화된 식물성 기름(예를 들면, 땅콩 기름, 면실유, 해바라기 기름, 피마자유, 올리브유, 옥수수 기름 및 콩기름), 스테아르산 아연, 올레산 에틸, 에틸 로레이트(ethyl laurate), 아가(agar), 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다. 추가적인 윤활제들은, 예를 들면, 실로이드 실리카 젤(AEROSIL 200, Baltimore Md.의 W.R. Grace Co.에 의해 판매), 합성 실리카의 응고된 에어로졸(Deaussa Co., Tex.에 의해 판매), CAB-O-SIL(a pyrogenic silicon dioxide product sold by Cabot Co. of Boston, Mass.에 의해 판매되는 발열성 실리콘 다이옥사이드 제품), 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0136]

계면활성제들은 습식 특성들을 개선, 및/또는 용해를 증강하기 위한 투여 형태들에 사용되며, 잘 녹지 않거나, 불용성의 약제(들) 또는 활성 성분들을 포함하는 약학 조성물들 또는 투여 형태들에 특별히 유용하다. 계면활성제들의 예들은, TWEENs(예를 들면 Tween 20 및 Tween 80)와 같은 상용화된 것들과 같은, 폴리옥시에틸렌 솔비탄지방산 에스테르들, 폴리에틸렌 글리콜들, 스테아르산 폴리옥시에틸렌들, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴록사머(예를 들면, PLURONICS 같은 상용화된 것)와 같은 폴리(옥시에틸렌)/폴리(옥시프로필렌) 공중합체(block copolymer)들, 및 폴록사민들(예를 들면, TETRONICS(BASF) 같은 상용화된 것)들, 렉스트린, 레시틴과 같은, 에틸렌디아민에 프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드를 첨가하여 순차적으로 유도된 4개의 판능기를 가진 공중합체(block copolymer)들, Aerosol OT, 소듐 라우릴 세레이트와 같은, 술포숙신산 나트륨의 디알킬에

스터들, TRITON X-200 또는 티록사폴(tyloxapol), *p*-이소노닐페녹시폴리(글리시톨)(예를 들면, Olin-10G 또는 계면활성제 10-G(Olin Chemicals))과 같은, 알킬 아릴 폴리에테르 설포네이트들 또는 알코올들, 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정하지 않는다. 다른 약학적으로 허용되는 계면활성제들은 업계에 잘 알려져 있고, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4th ed., Pharmaceutical Press, London, UK and American Pharmaceutical Association, Washington, DC(2003)에 자세히 설명되어 있다.

[0137] 본 발명의 약학 조성물들 또는 투여 형태들과 함께 사용되는 다른 계열의 부가제(additive)들은, 안티-케이킹(anti-caking agent)들 또는 점착방지제(antiadherent agent)들, 항균성 보존제(antimicrobial preservative)들, 코팅제들, 색소들, 건조제들, 향미(flavor)들 및 향(perfume)들, 가소제들, 점도 증진제들, 완충제들, 습윤제들 및 이와 유사한 것을 포함하며, 이에 한정하지 않는다.

[0138] 안티-케이킹제(anti-caking agent)들은, 칼슘 실리케이트, 마그네슘 실리케이트, 실리콘 다이옥사이드, 콜로이드 실리콘 다이옥사이드, 탈크, 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 이에 한정하지 않는다.

[0139] 항균성 보존제(antimicrobial preservative)들의 예들은, 염화벤잘코늄(benzalkonium chloride) 용액, 염화 벤제토늄(benzethonium chloride), 벤조산, 벤질 알코올, 부틸 파라벤, 염화 세틸페리디늄, 클로로부탄올, 크레졸, 디하이드로 아세트산, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 히드록시페닐, 페닐에틸 알코올, 아세트산 페닐수은(phenylmercuric acetate), 질산 페닐수은(phenylmercuric nitrate), 포타슘 솔베이트(potassium sorbate), 프로필파라벤, 벤조산 나트륨, 디하이드로아세트산 나트륨, 프로파온산 나트륨, 소르빈산, 티모졸(thimersol), 티몰(thymol), 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다.

[0140] 본 발명에 사용되는 색소(colorant)들의 예들은, 약제학적으로 허용되는 염료들 및 레이크(lake)들, 캬라멜, 적색 산화철, 황색 산화철, 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다. 건조제(desiccant)들의 예들은, 염화 칼슘, 황산 칼슘, 실리카 겔 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다.

[0141] 사용될 수 있는 향미(flavor)들은 아카시아, 트래거캔스(tragacanth), 아몬드 오일, 아네톨(anethole), 아니스유(anise oil), 벤즈알테히드, 캐러웨이(caraway), 캐러웨이 오일(caraway oil), 카더멈 오일(cardamom oil), 카다멈(cardamom seed), 화합물 카다멈 텅크제(compound cardamom tincture), 체리즙, 계피, 계피 오일, 클로브 오일(clove oil), 코코아, 코리엔더 오일(coriander oil), 에리오더티온(eriodictyon), 에리오더티온 액기스(dictyon fluidextract), 에틸 아세테이트, 에틸 바닐린, 유칼립투스 오일, 회향유(fennel oil), 감초, 순수한 감초 추출물, 감초 액기스, 라벤더 오일, 레몬 오일, 멘솔(menthol), 살리실산 메틸, 글루탐산 모노나트륨, 육두구 오일(nutmeg oil), 오렌지꽃 오일, 등화수(orange flower water), 오렌지 오일, 당귤 껌질 텅크제(sweet orange peel tincture), 화합물 오렌지 주정제(compound orange spirit), 페퍼민트, 페퍼민트 오일, 페퍼민트 주정제, 솔잎 오일, 장미꽃 오일, 강한 장미 향수(stronger rose water), 스피아민트, 스피아민트 오일, 티몰, 톨루 빌삼 텅크제(tolu balsam tincture), 바닐라, 바닐라 텅크제, 및 바닐린 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다.

[0142] 감미료(sweetening agent)들의 예들은, 아스파탐, 엑스트레이트, 만니톨, 사카린, 사카린 칼슘, 사카린 소듐, 아세설팜 칼륨(aceesulfame potassium), 수크라로스(splenda(R) 상표), 솔비톨, 솔비톨 용액, 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다.

[0143] 본 발명에 사용되는 가소제들의 예들은, 피마자유, 디아세틸레이티드 모노글리세라이드(diacetylated monoglyceride), 디에틸 프탈레이트, 글리세린, 모노- 및 디-아세틸레이티드 모노글리세라이드(mono- and di-acetylated monoglyceride), 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 및 트리아세틴 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다. 적절한 점도 증진제는 아카시아, 아가(agar), 알라믹산(alamic acid), 모노스테아르산 알루미늄, 벤토나이트(bentonite), 벤토나이트 마그마(bentonite magma), 카보머(carbomer 934), 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스 소듐, 카르복시메틸셀룰로오스 소듐 12, 카라지난(carrageenan), 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 젤라틴, 구아 검(guar gum), 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(Nos. 2208; 2906; 2910), 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸셀룰로오스, 퀘틴, 폴리비닐 알코올, 포비돈, 실리카 겔, 콜로이드 실리콘 다이옥사이드, 알긴산 나트륨, 트래거캔스(tragacanth) 및 잔탄 검(xanthan gum) 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다.

[0144] 본 발명에서 사용될 수 있는 완충제들은 수산화 마그네슘, 수산화 알루미늄 및 이와 유사한 것 또는 이들의 혼

합물들을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다.

[0145] 본 발명의 투여 형태들은 다음의 한 개 또는 그 이상 더 포함할 수 있다:(1) 파라핀과 같은, 용해 완연제(dissolution retarding agent)들;(2) 사급 암모늄 화합물(quaternary ammonium compound)들과 같은, 흡착 촉진제들;(3) 예를 들어, 세틸 알코올 및 모노스테아르산 글리세롤과 같은, 습식제(wetting agent)들;(4) 카올린 및 벤토나이트 점토(clay)와 같은, 흡착제들;(5) 수용성 산화방지제(예를 들면, 아스코르브산, 시스테인 염산, 중황산 나트륨(sodium bisulfate), 메타중황산 나트륨(sodium metabisulfate), 황산 나트륨 및 이와 유사한 것), 지용성 항산화제(예를 들면, 팔미트산 아스코빌(ascorbyl palmitate), 히드록시아니솔(BHA), 부틸레이테드 히드록시 톨루엔(butylated hydroxy toluene, BHT), 레시틴, 갈산 프로필(propyl gallate), 알파-토코페롤 및 이와 유사한 것)과 같은, 항산화제들; 및(6) 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산 및 이와 유사한 것과 같은, 금속 칼레이트제들.

[0146] 정제 또는 캐플릿과 같은, 본 발명의 투여 형태들은, 선택적으로 코팅될 수 있다. 활성이 없는 코팅제들은 통상적으로, 적당한 용매에 분산된 불활성 막-형성제를 포함하며, 색소들 및 가소제들과 같은, 약학적으로 허용하는 다른 보조약(adjuvant)들을 더 포함할 수 있다. 적당한 불활성 코팅제들, 및 코팅 방법들은, 업계에 잘 알려져 있으며, 수성 또는 비수성 막 코팅 기술들 또는 미세캡슐화제(microencapsulation)를 제한없이 포함한다. 막-형성제 또는 코팅제의 예들은, 젤라틴, 약학 글레이즈(pharmaceutical glaze), 쉘락(shellac), 수크로오스, 티타늄 다이옥사이드, 카나우바 왁스(carnauba wax), 미정질 왁스, 메틸 셀룰로오스, 히드록시메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(예를 들면, Nos.: 2208, 2906, 2910), 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트(예를 들면, Nos.: 200731, 220824), 히드록시에틸 셀룰로오스, 메틸히드록시에틸 셀룰로오스, 선택적으로 가교될 수 있는 에틸셀룰로오스, 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스와 같은, 셀룰로오스들; 폴리비닐 파롤리디온, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트와 같은, 비닐(vinyl)들; 폴리에틸렌 글리콜과 같은, 글리콜(glycol)들; 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트-메타크릴 산 에스터 공중합체, 및 에틸아크릴-메틸메타크릴레이트 공중합체와 같은, 아크릴(acryl)들; 및 말토덱스트린, 및 폴리덱스트로스, 또는 이들의 혼합물들과 같은, 그외 다른 탄수화물 중합체들을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다. 사용된 코팅제와 담체 운반체(수성 또는 비수성)의 양은 제제의 타입 및 투여의 형태에 따라 바뀌며, 이는 당업계에 잘 알려져 있다.

[0147] 막 형성 폴리머의 코팅은 종래의 코팅 팬(coating pan), Accelacota, High-Cola 또는 Worster air suspension column 과 같은 장치의 여러가지 타입들 중 하나를 이용하여 본 발명에 부합하여 정제 또는 캐플릿(예를 들면 캡슐 형태의 캐플릿)에 선택적으로 응용될 수 있다. 그러한 장치는 먼지 및 용매 또는 빠른 건조를 촉진하기 위한 물 증기(vapor)를 제거하기 위한 소진-시스템(exhaust-system)을 갖는다. 스프레이 건 또는 다른 적당한 원자화 장치는 정제 베드(tablet bed)의 빠르고 균일한 표면에 도움이 되는 스프레이 패턴들을 제공하기 위하여 코팅 팬들로 도입될 수 있다. 통상적으로, 가열되거나 냉각된 건조하는 공기는 막 코팅 용액의 건조를 촉진시키기 위하여 스프레이 사이클을 가지고 계속적 또는 교대하는 양식으로 정제 베드(tablet bed) 위에 도입된다.

[0148] 코팅 용액은 계속적 또는 간헐적 스프레이-건조 싸이클에서 정 공기 변위(positive pneumatic displacement) 또는 튜브연동식 펌프(peristaltic pump) 시스템들을 사용하여 스프레이 될 수 있다. 스프레이 응용의 일정한 타입은 코팅 팬의 건조 효율성에 따라 선택된다. 대부분의 경우들에 있어서, 얻어지는 정제의 원하는 두께 및 원하는 외형까지 정제들이 균일하게 코팅될 때까지 코팅 물질들이 스프레이 된다. 코팅제의 많은 다른 타입들은 빠른 활성 정제(fast acting tablet)들을 위한 장내의, 서방형(slow release) 코팅제들 또는 속방형(rapidly dissolving) 코팅제들과 같은 것에 응용될 수 있다. 바람직하게, 속방형 코팅제들은 활성 성분들의 보다 급속한 방출을 허용하기 위하여 사용되며, 결과적으로 빠른 징후를 얻게 된다. 정제에 응용되는 막 형성 폴리머의 코팅의 두께는, 예를 들면, 변할 수 있다. 그러나, 상기 두께는 젤라틴 캡슐의 외형, 느낌(감촉 및 입에 닿는 느낌) 및 기능을 흡내내는 것이 바람직하다. 속방성 또는 지연성 치료제(들)이 바람직할 때, 당업자들은 막 형태 및 두께, 만약 있다면, 활성 성분의 바람직한 혈중 농도, 방출 속도, 활성 성분의 용해성, 및 투여 형태의 바람직한 수행과 같은 특징들에 기초하여 사용되는, 것을 쉽게 인식할 것이다.

[0149] 정제들과 같은, 최종 투여 형태를 코팅하는데 사용되는 수많은 적당한 막 형성제(film forming agent)들은, 예를 들면, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(PHARMACOAT 606 6 cps), 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 에틸셀룰로오스(ETHOCEL 10 cps), 메타크릴산 및 메타크릴산 에스테르의 다양한 유도체들, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 또는 이들의 혼합물들을 포함한다.

[0150] 제조 방법 및 투여 형태(정제 또는 캐플릿과 같은 것)로 통합되어야 하는 첨가제(excipient)들 또는 부가제

(additive)들은 제조의 용이성(예를 들면, 정제들의 급속 압축)이 허용되는 반면 정제 제제들에게 바람직한 물리적 특성들을 부여하기 위하여 선택된다. 제조한 후에, 투여 형태는 바람직하게, 많은 추가적인 속성들, 예를 들면, 정제용일 때, 외형, 경도(hardness), 봉해성 및 정형성과 같은 속성들을 포함해야 하며, 상기 속성들은 제조 방법 및 정제 제제에 존재하는 부가제들에 의해 모두 영향을 받는다

[0151] 게다가, 본 발명의 약학 조성물들의 정제들 또는 다른 투여 형태들은 그들의 저장기간 동안 통상의 취급 및 저장 상태들 하에서, 그들의 원래 크기, 형태, 중량 및 색깔을 유지해야 한다고 알려져 있다. 따라서, 예를 들면, 용기(container)의 바닥에 있는 과도한 분말 또는 고체 입자들, 정제들의 표면에 있는 갈라짐 또는 부스러기들, 또는 정제들의 표면 또는 용기의 벽들에 있는 결정들의 외형들은 코팅되지 않은 정제들의 물리적 불안정성의 징조이다. 따라서, 정제들의 부드럽고, 일정하며 재생되는 흔들림 및 회전(tumbling)의 효과는 정제들이 충분한 물리적 안정성을 갖고 있다는 것을 보증하는 것으로 받아들여져야 한다. 정제 경도(hardness)는 상업적으로 사용가능한 경도 테스터들에 의해 결정될 수 있다. 게다가, 활성 성분들의 시험관 내(*in vitro*)의 유용성은 시간에 따라 눈에 띄게 변하지 않아야 한다.

[0152] 본 발명의 정제들, 및 당의정(dragee)들, 캡슐들, 환약(pill)들 및 과립들과 같은 약학 조성물들의 다른 투여 형태들의 약학 조성물들은, 장내의(enteric) 코팅제들 및 약학 제제 업계에서 잘 알려진 다른 코팅제들과 같은, 코팅제들 및 쉘(shell)들을 가지고 선택적으로 스코어(scored)되거나 제조될 수 있다.

[0153] 일 구현에서, 물에 잘 녹지 않거나 불용성인 ARB를 포함하는 본 발명의 약학 조성물 및 투여 형태들에 윤활제를 사용하는 것이 바람직하다.

2.3.2 장관 외(parenteral) 투여 형태들

[0155] 장관 외 투여 형태들은 피하, 정맥 내(일시 주사(bolus injection) 포함), 근육 내 및 동맥 내를 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는, 다양한 경로들에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 그들의 투여는 전형적으로 오염물질들에 대한 환자들의 자연적인 방어를 우회하기 때문에, 장관 외 투여 형태들은 환자에 투여하기에 앞서 바람직하게 무균하거나, 무균될 수 있어야 한다. 장관 외 투여 형태들의 예들은, 주입에 용이한 용액들, 주입용 약학적으로 허용되는 운반체에 용해되거나 혼탁되는 건조 물질, 주입에 용이한 혼탁제들, 및 에멀젼들을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다.

[0156] 본 발명의 장관 외 투여 형태들을 제공하기 위하여 사용될 수 있는 적당한 운반체들은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예들은 다음의 것들을 포함하지만, 이에 한정하지 않는다:USP 주입용 물; 식염주사(Sodium Chloride Injection), 링거 주사, 포도당 주사, 포도당 및 식염 주사, 및 유산을 포함한 링거 주사와 같은, 그러나 이에 한정하지 않는, 수성 운반체들; 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜과 같은, 그러나 이에 한정하지 않는, 수흔화성(water-miscible) 운반체; 및 옥수수유, 면실유, 땅콩 오일, 피마자유, 올레산 에틸, 미리스트산 이소프로필(isopropyl myristate), 및 벤조산 벤질과 같은, 그러나 이에 한정하지 않는 비수성(non-aqueous) 운반체들.

[0157] 여기서 제시된 하나 또는 그 이상의 활성 성분들(예를 들면, 본 발명의 화합물들)의 용해도를 증가시키는 화합물들은 본 발명의 장관 외 투여 형태들로 또한 통합될 수 있다.

2.3.3 경피, 국부 및 점막 투여 형태들

[0159] 본 발명의 경피, 국부, 및 점막 투여 형태들은 안약들, 스프레이들, 크림들, 로션들, 연고들, 젤들, 용액들, 에멀젼들, 혼탁액들, 또는 당업자에게 알려진 다른 형태들을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다. 참조, 예를 들면, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA(1980 & 1990); 및 *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia(1985). 경피 투여 형태들은 피부에 적용되어, 활성 성분들의 원하는 양의 투과를 허용하는 시간의 특정한 기간동안 소진될 수 있는, "저장소(reservoir) 타입" 또는 "매트릭스 타입"의 패치들을 포함한다.

[0160] 본 발명에 의해 수반되는 경피, 국부 및 점막 투여 형태들을 제공하기 위하여 사용될 수 있는 적당한 첨가제들(예를 들면, 담체들 및 희석제들)과 그의 다른 물질들은 약제 업계의 당업자에게 잘 알려져 있고, 약학 조성물 또는 투여 형태가 적용될 특정한 조직(tissue)에 의존한다.

[0161] 치료되어야 할 특정한 조직에 따라서, 추가적인 구성성분들은, 본 발명의 활성 성분들과 결합, 또는 수반되는 치료에 앞서서 사용될 수 있다. 예를 들면, 침투 강화제들은 조직에 활성 성분들을 전달을 돋는데 사용될 수

있다.

[0162] 약학 조성물 또는 투여 형태, 또는 약학 조성물 또는 투여 형태가 적용되는 조직의 pH는, 하나 또는 그 이상의 활성 성분들의 전달을 개선하기 위하여 또한 조정될 수 있다. 유사하게, 용매 담체의 극성, 그것의 이온 강도, 또는 탄력성은 전달을 개선하기 위하여 조정될 수 있다. 스테아르산 염과 같은 화합물들은 전달을 개선하기 위하여 하나 또는 그 이상의 활성 성분들의 친수성 또는 친지질성을 유리하게 변형하기 위하여 약학 조성물들 또는 투여 형태들에 또한 첨가될 수 있다. 이러한 점에서, 스테아르산 염은 제제용 지방 운반체로서, 유화제 또는 계면활성제로서, 그리고 전달-강화제 또는 침투-강화제로서 역할을 할 수 있다. 활성 성분들의 다른 결정 또는 무정형 형태들은 결과 조성물의 특성들을 더욱 조정하기 위하여 사용될 수 있다.

2.3.4 강화된 안정성을 갖는 조성물들

[0163] 특정한 첨가제(excipient)의 적합성은 또한 투여 형태에 특정한 활성 성분들에 의존할 수 있다. 예를 들면, 몇몇 활성 성분들의 분해는 락토오스와 같은 몇몇 첨가제에 의해, 또는 물에 노출되었을 때, 가속될 수 있다. 1차 또는 2차 아민들을 포함하는 활성 성분들은 그러한 가속화된 분해에 특히 민감하다. 본 발명은, 만약 있다면, 락토오스, 그 외 다른 단당류 또는 다당류들을 약간 포함하는 약학 조성물들과 투여 형태들을 수반한다. 여기서 사용된 것처럼, 용어 "무유당(lactose-free)"은, 만약 있다면, 존재하는 락토오스의 양이 활성 성분의 분해 속도를 실질적으로 증가하는데 불충분하다는 것을 의미한다.

[0164] [0165] 본 발명의 무유당(lactose-free) 조성물들은 당업자에게 잘 알려진 첨가제(excipient)들을 포함하며, 예를 들면, *U.S. Pharmacopeia(USP)* 25-NF20(2002)에 나열되어 있다. 일반적으로, 무유당 조성물들은 활성 성분들, 접합제/충진제, 및 윤활제를 약학적으로 호환가능하며 약학적으로 허용되는 양으로 포함한다. 바람직한 무유당 투여 형태들은 활성 성분들, 미정질 셀룰로오스, 미리 젤라틴화된 전분 및 스테아르산 마그네슘을 포함한다.

[0166] 물은 몇몇 화합물의 분해를 촉진시킬 수 있기 때문에, 본 발명은 활성 성분들을 포함하는 무수 약학 조성물들 및 투여 형태들을 더 포함한다. 예를 들면, 물의 첨가(예를 들면, 5%)는 시간에 따라 제제들의 저장기간 또는 안정성과 같은 특징들을 결정하기 위하여 장기간 저장을 시뮬레이션하는 수단으로서 약제 업계에서 광범위하게 허용된다. 참조, 예를 들면, Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2nd ed., Marcel Dekker, New York, NY, pp. 379-80(1995). 사실상, 물과 열은 몇몇 화합물들의 분해를 촉진시킨다. 따라서, 수분 및/또는 습도는 제제들의 제조, 관리, 포장, 저장, 운송 및 사용하는 동안 흔히 직면할 수 있기 때문에, 제제에 대한 물의 효과는 상당히 중요할 수 있다.

[0167] 본 발명의 무수 약학 조성물들 및 투여 형태들은 무수의 또는 적은 수분을 포함하는 성분들 및 적은 수분 또는 적은 습도 상태들을 사용하여 제조될 수 있다. 만약 제조, 포장, 및/또는 저장하는 동안 수분 및/또는 습도와 실질적인 접촉이 예상된다면, 락토오스와 1차 또는 2차 아민을 포함하는 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 약학 조성물들 및 투여 형태들은 바람직하게 무수(anhydrous)이다.

[0168] 무수(anhydrous) 약학 조성물은 무수의 특성이 유지되도록 제조 및 저장되어야 한다. 따라서, 무수 조성물들은 그들이 적합한 규정된 키트들에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하기 위해 알려진 물질들을 이용하여 바람직하게 포장된다. 적당한 포장의 예들은, 밀봉된 호일들, 플라스틱들, 유닛 투여 용기들(예를 들면, 바이알(vial)들), 밸포제 팩들, 및 스트립 팩(strip pack)들을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다.

[0169] 본 발명은 그것에 의해 활성 성분이 분해시키는 속도를 감소시키는 하나 또는 그 이상의 화합물들을 포함하는 약학 조성물들 및 투여 형태들을 더 수반한다. 여기서 "안정화제"라고 언급된, 그러한 화합물들은, 아스코르브산과 같은 항산화제들, pH 완충제들, 또는 염 완충제들을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다.

[0170] 첨가제(excipient)들의 양 및 타입들과 같이, 투여 형태에 있어서 활성 성분들의 양 및 일정한 타입들은 환자들에게 투여되는 경로에 의하는 것과 같은, 그러나 이에 한정하지는 않는, 요소들에 따라 달라질 수 있다.

2.3.5 지연성(Delayed Release) 투여 형태들

[0171] [0172] 본 발명의 활성 성분들은 당업자에게 잘 알려진 조정된 방출 조정성(controlled release) 수단들 또는 전달 장치들에 의해 투여될 수 있다. 예를 들면, 미국 특허들에서 설명된 것들을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다: 제 3,845,770호; 제 3,916,899호; 제 3,536,809호; 제 3,598,123호; 및 제 4,008,719호, 제 5,674,533호, 제 5,059,595호, 제 5,591,767호, 제 5,120,548호, 제 5,073,543호, 제 5,639,476호, 제 5,354,556호, 및 제 5,733,566호, 상기의 각각의 것들은 인용에 의하여 본 발명에 포함된다. 조성(proportion)들을 변화하는데 있어서 원하는 방출 프로필을 제공하기 위하여 그러한 투여 형태들은, 예를 들면, 하이드로프로필메틸 셀룰로오스,

eudragit L-100, 카나우바 왁스, 스테아르산 마그네슘, methocel K4M CR, 슈릴리즈(Surelease), Kollidon SR, 그외 다른 폴리머 매트릭스들, 겔(gel)들, 삼투성 막(permeable membranes)들, 삼투 시스템들, 다층 코팅제들, 미세입자들, 리포좀(liposome)들, 미소구체(microsphere)들, 또는 이들의 조합을 사용하는 하나 또는 그 이상의 활성 성분들의 서방형 또는 방출-조정성을 제공하기 위하여 사용될 수 있다. 여기서 언급한 것들을 포함하여, 당업자에게 잘 알려진 적절한 방출-조정성 제제들은 본 발명의 화합물들과 사용되기 위해 기꺼이 선택될 수 있다. 따라서, 본 발명은 방출-조정성(controlled-release)에 적합한 정제들, 캡슐들, 경질캡슐(gelcap)들, 및 캐플릿들과 같은, 그러나 이에 한정하지 않는, 구강 투여에 적합한 싱글 유닛 투여 형태들을 수반한다.

[0173] 모든 방출 조정성 약학 물품들은 그들의 조정되지 않은 카운터파트(non-controlled counterpart)에 의해 달성되는 것 이상 약제 치료력을 개선하는 공통된 목적을 가지고 있다. 이상적으로, 의학 치료에 있어서 최적으로 디자인된 조정된 방출 제조법의 사용은 최소한의 시간에 그 상태를 치료하거나 조정할 수 있도록 사용되는 최소한의 약제 물질에 의해 특징지어진다. 방출 조정성 제제들의 장점들은 약제의 연장된 활성, 줄어든 투여 주기, 및 증가된 환자의 수용상태(compliance)를 포함한다. 게다가, 방출 조정성 제제들은 활성의 개시의 시간 또는 약제의 혈중 농도와 같은, 다른 특성들에 영향을 주기 위하여 사용될 수 있으며, 따라서, 부작용들(예를 들면, 유해)의 발생에 영향을 줄 수 있다.

[0174] 대부분의 방출 조정성 제제들은 원하는 치료 효과를 즉시 발생시키는 양의 약제(활성 성분)를 초기에 방출하고, 그리고 연장된 시간 이상 치료적 또는 예방적 효과의 이러한 농도를 유지하기 위한 다른 양의 약제를 점진적이며 계속적으로 방출하기 위하여 디자인된다. 체내에서 약제의 이러한 일정한 농도를 유지하기 위하여, 약제는 체내로부터 신진대사되어 분비되는 약제의 양을 대체할 속도에서 투여 형태로부터 방출되어야 한다. 활성 성분의 방출 조정은 pH, 온도, 효소, 물, 또는 그외 다른 생리학적 상태들, 또는 화합물들을 포함하는, 그러나 이에 한정하지 않는, 다양한 상태들에 의해 자극될 수 있다. 본 발명의 일정한 구현들은, (-)-0-데스메틸벤라파신을 포함하여, 지연성 제제들을 제공한다. 일정한 구현들에서, 그의 염들을 포함하는, (-)-0-데스메틸벤라파신을 포함하는 지연성 제제는, 장점, 예를 들면, 그의 염들 및 그의 유도체를 포함하는, (-)-0-데스메틸벤라파신의 느린, 용해 프로필을 갖는다. 일정한 구현들에서, 제제는, 실험예 부분(section), 인프라(infra)에서 제시된 바와 같은 "프리믹스의 제제(Formulation of Premix)" 및 "최종 제제(Final Formulation)"에서 설명된 성분들을 포함한다.

2.3.6 키트들(Kits)

[0175] [0176] 몇몇 경우들에 있어서, 본 발명의 활성 성분들은 바람직하게 환자에게 동시에, 또는 같은 경로의 투여에 의해 투여되지 않는다. 그러므로 본 발명은 의학 종사자에 의해 사용될 때, 환자에게 활성있는 물질들의 적당한 양의 투여를 간소할 수 있는 키트들을 수반한다.

[0177] 본 발명의 전형적 키트는 본 발명의 화합물들, 또는 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그(prodrug), 용매화물, 수화물, 클라스레이트(clathrate) 또는 이들의 입체이성질체의 싱글 유닛 투여(single unit dosage) 형태, 및 본 발명의 화합물들과 결합하는데 사용될 수 있는 다른 시약(agent)의 싱글 유닛 투여 형태를 포함한다. 본 발명의 키트들은 활성 성분들을 투여하기 위하여 사용되는 장치들을 더 포함한다. 그러한 장치들의 예들은, 시린지, 드립 백(drip bag), 패치, 및 흡입기를 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다.

[0178] 본 발명의 키트들은 하나 또는 그 이상의 활성 성분들을 투여하는데 사용될 수 있는 약학적으로 허용되는 운반체들을 더 포함할 수 있다. 예를 들면, 고체 형태로 제공되어야 하는 활성 성분이 장관 외 투여를 위해 재구성되어야 한다면, 상기 키트는 장관 외 투여에 적합한 미립자 없는 무균 용액을 형성하기 위하여 활성 성분이 그 속에 용해될 수 있는 적절한 운반체의 밀봉된 용기(container)를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 운반체들의 예들은, 다음의 것들을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다: USP 주입용 물; 식염 주사(Sodium Chloride Injection), 링거 주사, 포도당 주사, 포도당 및 식염 주사, 및 유산을 포함한 링거 주사와 같은, 그러나 이에 한정하지 않는, 수성 운반체들; 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜과 같은, 그러나 이에 한정하지 않는, 수호화성(water-miscible) 운반체들; 및 옥수수유, 면실유, 땅콩 오일, 피마자유, 올레산 에틸, 미리스트산 이소프로필(isopropyl myristate), 및 벤조산 벤질과 같은, 그러나 이에 한정하지 않는, 비수성(non-aqueous) 운반체들.

[0179] 본 발명은 다음의 비-한정적 예들을 참조하는 것에 의해 더 정의된다. 물질들과 방법들 양자에, 많은 변형을 가하는 것은 본 발명의 사상과 범위에서 벗어나지 않고 실행될 수 있다는 것은 당업자에게 자명할 것이다.

[0180] 본 발명의 약학 조성물 및 방법은 상기 언급한 생리적 상태들의 치료, 예방 또는 관리에 통상적으로 응용될 수

있는 여기에서 언급한 다른 약학적으로 활성있는 화합물들을 더 포함할 수 있다.

[0181]

2.4 사용 방법들

[0182]

일정한 구현들에서, 여기서 언급한 상태들의 치료, 예방 및/또는 관리에 있어서 광학적으로 순수한 또는 실질적으로 광학적으로 순수한(-)-0-데스메틸벤라파신 또는 그의 염들을 이용하는 것은 벤라파신 그 자체와 비교하여 효율성, 감소된 부작용들, 및 그에 따라 개선된 치료적 인덱스의 보다 분명한 투여-관련된 정의들을 초래한다.

[0183]

일정한 구현들에 있어서, 본 발명은 여기서 언급한(-)-0-데스메틸벤라파신을 포함하는 고체 형태의 치료적 및/또는 예방적 투여량, 예를 들면, (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염을 포함하는 고체 형태를 개체에게 투여함으로써, 하나 또는 그 이상의 질병들, 장애들 또는 상태들을 치료, 예방 또는 관리하는 방법들을 제공하며, 개체의 예를 들면, 인간, 그러한 치료, 예방 및/또는 관리가 필요하며, 상기 질병들, 장애들 또는 상태들은, 우울증, 양극성(bipolar) 및 조병 장애들과 같은 정서 장애들, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안 장애들, 패닉 장애, 사회 불안 장애, 외상 후 스트레스 장애, 월경 전 불쾌 장애, 경계 인격 장애, 섬유근 유통, 광장공포증, 강박 반응성 장애, 식욕부진 및 신경성 거식증, 비만, 체중 증가, 길레스 데 라 튜레테 신드롬(Gilles de la Tourette Syndrome), 샤이-드라저 신드롬(Shy-Drager syndrome), 알쓰하이머 병, 파킨슨 병, 간질, 기면 발작, 흡연 중단(smoking cessation), 약물 중독(drug craving), 신경 매개 성 기능장애, 만성 통증 및 신경병리적 통증을 포함하는 통증, 대뇌 기능 장애(cerebral function disorder)들, 노인성 치매, 기억력 손상, 건망증/기억상실 신드롬, 의식 장애(disturbances of consciousness), 혼수(coma), 언어 장애들, 렌녹스 신드롬(Lennox syndrome), 자폐증, 과다운동 증후군, 정신분열증, 편두통, 비만 및 체중 증가, 실금(incontinence), 만성 피로 증후군, 수면 호흡 정지, 안면 홍조(hot flash)와 같은 폐경 혈관운동 증상(menopausal vasomotor symptom), 뉴런 모노아민 흡수의 억제에 의해 완화되는 장애, 관련 장애들, 및 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(DSM-IV)에 설명된 정신 장애들을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않는다.

[0184]

질병의 기민한 또는 만성적 관리에 있어서, (-)-0-데스메틸벤라파신(여기서는 또한 "활성있는 물질"로도 언급된다)의 예방적 또는 치료적 투여의 정도는, 치료되어야 하는 상태의 심각성 및 투여의 경로와 함께 달라질 것이다. 상기 투여량, 및 일정한 구현들에 있어서 복용 주기는, 연령, 몸무게, 반응, 및 각각의 환자의 과거 의료 기록에 따라서 또한 달라질 것이다. 본 발명의 일정한 구현들에서, 여기서 언급한 상태들에 대해 권장되는 하루 투여량의 범위는 하루에 약 10 mg에서 약 1000 mg까지의 범위에 있다. 일정한 구현들에서, 권장되는 하루 투여는 하나의 하루 한번 투여, 예를 들면, 아침에 투여되는 것이다. 일정한 구현들에서, 권장되는 하루 투여는 음식과 함께 섭취되는 하루동안 분할 투여(divided doses)되는 것이다. 일정한 구현들에서, 하루 투여량의 범위는 하루에 약 50 mg부터 약 500 mg까지의 범위에 있다. 일정한 구현들에서, 하루 투여량의 범위는 하루에 약 75 mg부터 약 300 mg까지의 범위에 있다. 일정한 구현들에서, 하루 투여량의 범위는 하루에 약 50 mg부터 약 200 mg까지의 범위에 있다. 일정한 구현들에서, 하루 복용량의 범위는 하루에 약 25 mg부터 약 250 mg까지의 범위에 있다. 환자를 관리하는데 있어서, 치료는 보다 적은 투여량, 어쩌면 약 50 mg 내지 약 75 mg,에서 시작되어야 하며, 환자의 전체 반응에 따라서, 한 번의 투여 또는 분할 투여로서, 필요하다면 하루에 약 250 mg 내지 약 325 mg까지 증가되어야 한다. 만약 투여량이 증가된다면, 최소 4일로 나누어서 약 75 mg의 간격으로 하는 것이 바람직하다.

[0185]

헬류로부터(-)-0-데스메틸벤라파신의 제거는 신장 및 간장 기능에 의존하기 때문에, 보통의 간장의 손상을 가진 환자에 있어서 최소 50%까지 총 하루 투여량을 줄이는 것이 바람직하며, 그리고 가벼운 내지 보통의 간장의 손상을 가진 환자에 있어서 최소 25%까지 총 하루 투여량을 줄이는 것이 바람직하다. 혈액투석을 하는 환자들에게, 투석 치료가 완료될 때까지 총 하루 투여량은 5%씩 줄이며 상기 투여량이 보류되는 것이 권장된다. 모노아민 옥시다제 억제제와 동시에, 또는 짧은 시간 후에 벤라파신을 섭취한 환자들에게 몇몇 부작용들이 보고되었기 때문에, 그러한 억제제들을 함께 섭취하는 환자들에게(-)-0-데스메틸벤라파신은 투여되지 않는 것이 권장된다. 일반적으로, 다른 약물들, 특히 억제제들을 흡수하는 다른 세로토닌과 함께 본 발명의 화합물들을 동시에 투여하는 것은, 조심해서 행해져야 한다. 참조, 예를 들면, von Moltke, et al. *Biol. Psychiat.*, 41:377-380(1997); 및 Sinclair, J. et al. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 9:333-344(1998).

[0186]

다음의 여러가지 용어들, "상기 정서 장애를 완화하기에 충분한 양", "상기 우울증을 완화하기에 충분한 양", "상기 주의력 결핍 장애를 완화하기에 충분한 양", "상기 강박 반응성 장애를 완화하기에 충분한 양", "상기 물질 남용을 예방하거나 완화하기에 충분한 양", "상기 월경 전 신드롬을 예방하거나 완화하기에 충분한 양", "상기 불안을 예방하거나 완화하기에 충분한 양", "상기 습식(eating) 장애를 예방하거나 완화하기에 충분한

양", "상기 편두통을 예방하거나 완화하기에 충분한 양", "상기 파킨슨 병을 완화하기에 충분한 양", "상기 간질을 완화하기에 충분한 양", "상기 비만 또는 체중 증가를 완화하기에 충분한 양", "상기 체중 감소를 탈성하기에 충분한 양", "상기 인간에게 체중 감소를 가져오기에 충분한 양", "상기 통증을 완화하기에 충분한 양", "상기 치매를 완화하기에 충분한 양", "상기 뉴런 모노아민 재흡수의 억제에 의해 완화되는 상기 장애들을 완화하기에 충분한 양", "상기 대뇌 기능 장애들을 완화하기에 충분한 양", "상기 정신 장애를 완화하기에 충분한 양", 상기 장애들은 노인성 치매, 알츠하이머 타입의 치매, 기억력 손상, 건망증/기억상실 신드롬, 의식 장애, 혼수, 집중력 감소, 언어 장애, 파킨슨 병, 렌녹스 신드롬(Lennox syndrome), 자폐증, 과다운동 증후군, 정신 분열증, 및 뇌경색증, 뇌출혈, 뇌 동맥 경화증, 뇌정맥 혈전증, 머리 손상, *American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition(DSM-IV)에 설명된 것들을 포함하는 정신 장애들, 이와 유사한 것들과 같은 뇌혈관 질병들로 구성된 그룹에서 선택되며, "상기 실금을 치료, 예방 또는 관리하기에 충분한 양", 상기 실금은, 대변, 복압성, 소변, 운동성 소변(urinary exertional), 절박, 반사, 수동적 및 일출성 실금을 포함하며, 그러나 이에 한정하지 않으며, 이러한 용어들은 상기에서 언급한 투여량 및 투여 주기 스케줄에 수반된다. 유사하게, 벤라파신과 관련된 부작용을 일으키기에는 불충분하지만 상기 질병들 각각을 완화하기에 충분한 양은 또한, 상기에서 언급한 투여량 및 투여 주기 스케줄에 수반된다.

[0187] 본 발명은 다음의 비-한정적 예에 참조하여 더 정의된다. 본 발명의 목적 및 이익을 벗어나지 않고 물질들과 방법들 양자에, 많은 변형들이 일어날 수 있음을 당업자에게 자명할 것이다.

실시 예

1 물질들 및 과정들

[0247] 이하에서 사용된 시약들 및 용매들은 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wis., USA)와 같은 상업적 소스로부터 얻을 수 있다. 통상의 화학 분석들은 NMR, MS 및 HPLC를 사용하여 수행되었다. 주요한 NMR 피크들은 화학적 이동에 의해 표로 만들어지며, 다양성(s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br s, broad singlet)을 가지고 표지된다. 질량 스펙트럼 데이터는 모 이온(parent ion), M의 질량에 관련하여 제공되고, HPLC 데이터는 순도 퍼센트(purity percentage)로 제공된다.

[0248] X-레이 분말 회절(XRPD) 데이터는 다음의 두 가지 방법들 중 하나에 의해 얻어졌다. 일정한 구현들에서, XRPD 분석들은 120°의 2θ 범위를 갖는 CPS(Curved Position Sensitive) 감지기를 구비한 XRG-3000 회절계를 사용하여 수행되었다. 실시간 데이터(real time data)는 0.03° 2θ의 분해능에서 약 2.5° 2θ에서 시작하는 Cu-Kα를 사용하여 수집되었다. 관전압(tube voltage) 및 전류량(amperage)은 각각 40 kV 와 30 mA로 설정되었다. 슬릿은 130 또는 160 μm로 5 mm에서 설정되었다. 샘플들은 얇은 벽이 있는 유리 모세관들로 그들을 패킹함으로써 분석을 위해 제조되었다. 각각의 모세관은 데이터 인식하는 동안 모세관 회전을 허용하기 위하여 동력화되는 각도계(goniometer) 헤드 위에 올려졌다. 상기 샘플들은 5분 또는 10분 동안 분석되었다. 기구 보정은 실리콘 표준품(silicon reference standard)에 의해 수행되었다.

[0249] 다른 실험들에서, XRPD 분석들은 Shimadzu XRD-6000 X-레이 분말 회절기(diffractometer)를 사용하여 Cu Ka로 수행되었다. 기구는 길고 미세한 포커스 X-레이 관(long fine focus X-ray tube)을 갖춘 것이다. 관전압 및 전류량은 각각, 40 kV 및 40 mA로 설정되었다. 발산 및 산란 슬릿들은 1°에 설정되었고, 수광 슬릿(receiving slit)은 0.15 mm에 설정되었다. 회절된 방사(radiation)는 NaI 신틸레이션 감지기에 의해 감지되었다. 2.5 부터 40° 2θ 까지 3° /분(0.4 초/0.02° 스텝)에서 θ-2θ연속 스캔이 사용되었다. 실리콘 표준품은 기구 배열을 체크하기 위하여 분석되었다. 데이터는 XRD-6000 v.4.1을 사용하여 수집되었고 분석되었다. 샘플들은 실리콘 샘플 훌더에 놓아둠으로써 분석용으로 준비되었다.

[0250] 일정한 구현들에서, 측정된 XRPD 피크 위치와 관련된 실험적 오차는 약 ± 0.1° 2θ이다.

[0251] DSC는 TA Instruments 2920 시차 주사 열량측정을 사용하여 수행되었다. 샘플은 알루미늄 DSC 팬에 옮겨져서, 중량이 정확하게 기록되었다. 달리 언급하지 않는다면, 상기 팬은 뚜껑으로 덮어져서, 크림프되었다(crimped). 샘플 세포는 25°C에서 평형을 이루며 10°C/분의 속도로 350°C의 최종 온도까지 질소 퍼지(purge) 하에서 가열되었다. 인듐 금속은 교정 표준품으로 사용되었다.

[0252] 모듈레이션된 DSC(MDSC) 데이터는 냉장 냉각 시스템(RCS)를 갖춘 TA Instruments 2920 시차 주사 열량측정에서 얻어졌다. 샘플은 알루미늄 DSC 팬으로 옮겨졌고, 중량이 정확하게 기록되었다. 상기 팬은 뚜껑으로 덮어져서,

크림프되었다(crimped). MDSC 데이터는 +/- 0.08°C의 변조 진폭(modulation amplitude) 및 -20 부터 120°C까지 2°C/분의 가열 속도를 기초로 하는 60초 시간을 사용하여 얻어졌다. 온도 및 열 용량은 각각, 인듐 금속과 사파이어를 교정 표준품으로 사용하여 교정되었다. 보고된 유리 전이 온도는 체온 곡선(temperature curve) 대비 가역적 열 흐름에 있어서 계단 변화(step change)의 half-height/infection로 부터 얻었다.

[0253] TGA 분석은 TA Instruments 2950 열중량측정 분석기(thermogravimetric analyzer)를 사용하여 수행하였다. 각각의 샘플은 알루미늄 샘플 팬에 옮겨진 후 TGA 퍼니스(furnace)로 삽입되었다. 통상의 열 중량측정 분석의 상태들은 25°C에서 퍼니스를 평형을 유지하는 것을 포함하며, 뒤이어 질소 하에서 350°C의 최종 온도에 도달할 때 까지 10°C/분의 속도로 가열되었다. 변형들은, 가열 전에 평형을 유지하지 않는 것, 다른 속도로 가열하는 것, 350°C 미만의 온도까지 가열하는 것과 같은, 비정형적 분석을 포함하는 경우들에 있는 이러한 과정들로 만들어졌다. 니켈 및 Alumel™은 교정 표준품들로 사용되었다.

[0254] 핫스테이지 현미경(hot stage microscopy)은 Leica DM LP microscope 위에 놓인 Linkam 핫스테이지(모델 FTIR 600)을 사용하여 수행되었다. 샘플들은 20× 대상물 및 교차편광기(crossed polarizer)를 갖는 람다 플레이트(lambda plate)를 사용하여 관찰되었다. 샘플들은 커버슬립 위에 놓여진 후, 또다른 커버슬립이 상기 샘플 위에 놓여졌다. 각각의 샘플은 각각의 단계가 가열되면서 시각적으로 관찰되었다. 이미지들은 SPOT Software v. 3.5.8를 가진 SPOT Insight™ 컬러 디지털 카메라를 사용하여 캡쳐되었다. 핫스테이지는 USP 용점 표준품을 사용하여 교정되었다.

[0255] TG-IR 분석들은 Ever-Glo mid/far IR source, 브롬화 칼륨(KBr) 빔 분리기, 및 중수소화 트리클리신 설페이트(DTGS) 감지기를 구비한 Magna 560 FT-IR 분광광도계(Thermo Nicolet)에 결합된 TA Instruments 2050 TGA 분석기 상에서 얻어졌다. 상기 TGA 기구는 페지 및 균형(balance)을 위해 각각, 90 및 10 cc/분의 헬륨의 흐름 하에서 실행되었다. 각각의 샘플은 백금 샘플 팬으로 옮겨진 후, TGA 퍼니스에 삽입되었다. 그리고, 상기 기구에 의해 정확하게 중량이 측정되었고, 상기 퍼니스는 20°C/분의 속도로 20°C에서 200 또는 250°C 까지 가열되었다. 상기 TGA 기구가 먼저 시작되었고, 즉시 FT-IR 기구가 뒤따랐다. 각각의 IR 스펙트럼은 4 cm⁻¹의 스펙트럼 분해능에서 수집된 32 co-added scans을 나타낸다. 배경 스캔은 실험을 시작하기 전에 수집되었다. 파장 교정은 폴리스티렌을 사용하여 수행되었다. 상기 TGA 교정 표준품은 니켈과 Alumel™이었다. 전압들은 High Resolution Nicolet TGA Vapor Phase spectral library의 조사로부터 감정되었다.

[0256] 수분 흡착/탈착 데이터는 VTI SGA-100 Vapor Sorption Analyzer에서 수집되었다. 흡착 및 탈착 데이터는 질소 퍼지 하에서, 5% 내지 95% 범위의 상대습도에서 10% RH 간격으로 수집되었다. 몇몇 샘플들에 대해서, 90% RH의 단계가 흡착 싸이클에 부가되었다. 샘플들은 분석하기 전에 건조되지 않았다. 만약 중량 규준이 맞지 않다면 3시간의 최대 평형 시간을 가지고, 분석에 사용된 평형 기준(equilibrium criteria)은 5분 내에 0.0100% 미만의 중량변화였다. 샘플들의 시작 수분 함량에 대해 데이터는 보정되지 않았다. NaCl 및 PVP는 교정 표준품들로 사용되었다.

[0257] IR 스펙트럼은 Ever-Glo mid/far IR source, 연장된 범위의 브롬화 칼륨(KBr) 빔 분리기, 및 중수소화 트리클리신 설페이트(DTGS) 감지기를 구비한 Magna 860 FT-IR spectrophotometer(Thermo Nicolet) 위에서 얻어졌다. 게르마늄(Ge) 결정을 가진, ATR(attenuated total reflectance) 부속물(Thunderdome™, ThermoSpectra-Tech)은 데이터 인식을 위해 사용되었다. 각각의 스펙트럼은 4 cm⁻¹의 스펙트럼 분해능에서 수집된 256 co-added 스캔(scan)들을 나타낸다. 배경 데이터(background data)는 공기를 사용하여 얻었다. Log 1/R(R = 반사율) 스펙트럼은 각각에 대해 설정된 이들의 두 개의 데이터의 비율을 취함으로써 얻어졌다. 파장 교정은 폴리스티렌을 사용하여 수행되었다.

[0258] 일정한 구현들에서, FT-Raman 스펙트럼은 Magna 860 FT-IR spectrophotometer(Thermo Nicolet)와 결합된 라만 부속 모듈(Raman accessory module)에서 얻었다. 상기 모듈은 1064 nm의 여기 파장(excitation wavelength)과 InGaAs(indium gallium arsenide)감지기를 사용하였다. 약 0.7 W의 Nd:YVO₄ 레이저 파워는 샘플을 교반하기 위하여 사용되었다. 상기 샘플들은 유리관 또는 모세관에 물질을 놓아서 분석용으로 제조되었고, 그 후에 부속물에 있는 금 코팅된 관 또는 모세관 홀더(capillary holder)에 놓여졌다. 총 256 샘플 스캔들은 Happ-Genzel 아포디제이션(apodization)을 사용하여, 4 cm⁻¹의 스펙트럼 분해능에서 수집되었다. 파장 교정은 황 및 시클로헥산을 사용하여 수행되었다.

[0259] 일정한 구현들에서, FT-Raman 스펙트럼은 FT-Raman 960 spectrometer(Thermo Nicolet)에서 얻어졌다. 상기 모듈은 1064 nm 의 여기 파장과 InGaAs 감지기를 사용하였다. 약 1 W 의 Nd:YVO₄ 레이저 파워는 샘플을 교반하기 위하여 사용되었다. 상기 샘플들은 유리관 또는 모세관에 물질들을 넣음으로써 분석용으로 제조되었고, 그 후에 부속품에 금-코팅된 관 또는 모세관 홀더에 올려두었다. 총 256 샘플 스캔들은 Happ-Genzel 아포디제이션(apodization)을 사용하여, 4 cm⁻¹의 스펙트럼 분해능에서 수집되었다. 파장 교정은 황 및 시클로헥산을 사용하여 실행되었다. 파장 교정은 황 및 시클로헥산을 사용하여 수행되었다.

[0260] 물에 대한 Coulometric Karl Fisher(KF) 분석은 Mettler Toledo DL39 Karl Fischer 적정기(titrator)를 사용하여 수행되었다. 약 14-32 mg의 샘플은 Hydralal Coulomat AD를 포함하는 KF 적정 용기로 옮겨졌고 용해가 잘 되도록 60초 동안 혼합되었다. 그 다음 상기 샘플은 전기화학적 산화에 의해 요오드를 발생시키는 발생 전극(generator electrode)의 수단에 의해 적정되었다.: 2 I⁻ \Rightarrow I₂ + 2e. 재현성을 확인하기 위하여 세 번 반복되었다.

2 실험예 1: 합성

[0261] 본 발명의 화합물들을 얻기 위하여 3개의 다른 합성 방법들이 사용되었다. 첫번째 방법은(-)-벤라파신을 분리한 후, 선택적 메틸화를 포함한다. 두번째 방법은(±)-데스메틸벤라파신의 라세미 혼합물을 그것의 광학적으로 순수한 성분으로 분리하는 것을 포함한다. 세번째 방법은(±)-벤질-0-데스메틸벤라파신을 합성하고, 결과물을 광학적으로 순수한 성분들로 분리하고, 및 상기 성분들을 벤질화하는 것을 포함한다.

2.1 벤라파신의 합성 및 분해

2.1.1 1-[시아노-4(메톡시페닐)메틸]시클로헥산을

[0262] 400 mL THF에 4-메톡시벤질니트릴(53.5 g, 0.36 mol)의 용액은 -78°C까지 냉각되었고, 반응 온도를 -65°C 미만으로 유지하면서 리튬 디이소프로필아미드(200 mL, 0.40 mol)의 2.0M THF 용액이 천천히 첨가되었다. 상기 반응물은 -78°C에서 30 분 동안 교반되었다. 상기 반응 온도가 -65°C를 초과하여 상승되지 않는 속도로 시클로헥산(39.5 g, 0.40 mol)이 첨가되었다. 첨가 후에, 반응물은 -78°C에서 2시간 동안 교반되었고, 열음을 포함한 포화 수성 NH₄Cl 1L로 부어졌다. 혼합물은 15분 동안 교반되었고, 아세트산 에틸(4×200 mL)로 추출되었다. 결합된 아세트산 에틸 층은 물(3×100 mL), 브라인(1×100 mL)으로 수세되었고, 건조되었다(Na₂SO₄). 아세트산 에틸은 진공에서 증발되었고, 헥산으로 트리큐레이트된(trichurated) 무색의 고체가 수득되었다. 침전물은 여과되었고, 헥산으로 수세되었고, 진공에서 건조되어 무색의 고체(72.0 g, 80.7% 수율)가 수득되었다. ¹H(CDCl₃): 7.30 및 6.90(q, 4H), 3.80(s, 3H), 3.75(s, 1H), 1.55(m, 10H); ¹³C(CDCl₃): 159.8, 130.8, 123.8, 120.0, 114.1, 72.9, 55.5, 49.5, 34.9, 25.3, 21.6.

2.1.2 1-[2-아미노-1-(4-메톡시페닐)에틸]시클로헥산을

[0263] 기계적 교반기 및 열전쌍(thermocouple)을 구비한 3 L, 삼구 플라스크(three-neck flask)는 1-[시아노(4-메톡시페닐)메틸]시클로헥산을(40.0 g, 0.16 mol) 및 1 L 메탄올로 충전되었다. 상기 남아있는 교반된 용액에 염화코발트(42.4 g, 0.32 mol)가 첨가되었고, 선명한 짙은 파란색 용액이 얻어질 때까지 상기 반응물은 교반되었다. 수소화 봉소나트륨(62.0 g, 1.63 mol)은 35°C 미만의 반응 온도를 유지하면서 작은 로트(lot)에 첨가되었다. 수소화 봉소나트륨이 첨가되자마자 왕성한 진화(evolution)의 기체를 따라 짙은 검정색의 침전물이 형성되었다. 상기 첨가가 완료된 후, 슬러리는 2시간 동안 상온에서 교반되었다. TLC 검사는 시작 물질의 완전한 형태를 나타냈다. 상기 반응물은 얼음/물에서 냉각되었고, 1 L의 3N HCl이 천천히 첨가되었다. 반응 온도는 25°C 미만에서 유지되었다. 첨가가 완료된 후에 반응물은 30분 동안 교반되었다. 적은 양의 검정색 침전물이 여전히 관찰되었다. 메탄올은 진공에서 제거되었고, 뒤이어 아세트산 에틸(3×300 mL)로 수성 층을 추출하였다. 상기 수성 층은 얼음/물에서 냉각되었고, 농축된 NH₄OH(ca. 600 mL)를 천천히 첨가함으로써 염기성화 되었다. 반응 온도는 25°C 미만에서 유지되었다. 상기 반응물은 아세트산 에틸(4×200 mL)로 추출되었다. 결합된 아세트산 에틸 층은 물(3×100 mL), 브라인(1×100 mL)으로 수세되었고, 건조되었다(Na₂SO₄). 아세트산 에틸은 진공에서 건조되었고 노란색 겹(34.0 g, 83.6% 수율)이 수득되었다. ¹H(CDCl₃): 7.20 및 6.85(q, 4H), 3.80(s, 3H), 3.20(m, 2H),

2.70(t, 3H), 2.35(br s, 3H), 1.40(m, 10H); $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 158.4, 132.6, 130.6, 113.7, 73.7, 56.7, 55.3, 42.4, 37.3, 34.5, 26.0, 21.9.

[0268]

2.1.3(±)-벤라파신

1-[2-아미노-1-(4-메톡시페닐)에틸]시클로헥산올(33.0 g, 0.13 mol)은 88% 포름산(66.0 g, 55 mL, 1.43 mol) 및 물(330 mL)에 용해되었고, 그 다음 37% 수성 포름알데히드(44.4 g, 41 mL, 1.48 mol)가 첨가되었다. 결과물 용액은 20분 동안 리플렉스 되었고, 상온까지 냉각되었고, 그리고 150 mL까지 농축되었고, 3N HCl로 pH 2.0까지 조정되었고, 그리고 분홍색 불순물이 제거될 때까지 아세트산 에틸(ca. 6×50 mL)로 추출되었다. 수성 층은 얼음/물에서 냉각되었고, 50% NaOH를 천천히 첨가한 것에 의해 염기화되었다. 수성 층은 아세트산 에틸(3×75 mL)로 추출되었다. 결합된 아세트산 에틸 층은 물(3×25 mL), 브라인(1×25 mL)으로 수세되었고, 건조되었다 (Na_2SO_4). 아세트산 에틸은 진공에서 증발되었고, 서서히 옅은 노란색 고체(34.0 g, 92.6% 수율)로 변화되는 노란색 겸을 형성하였다. $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: 7.05 및 6.80(q, 4H), 3.80(s, 3H), 3.30(t, 1H), 2.95(dd, 1H), 2.35(s, 6H), 2.30(dd, 1H), 1.30(m, 10H); $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 158.4, 132.9, 130.3, 113.5, 74.4, 61.4, 55.3, 51.8, 45.6, 38.2, 31.3, 26.2, 21.8, 21.5. MS(277, M+).

[0270]

2.1.4 벤라파신의 타르타르산 염들

벤라파신 염산은 적당한 용매에 염산을 첨가하여 벤라파신 유리염기(freebase) 또는 미국 특허 제 4535186호에 따라서, 제조되었다.

[0272]

2.50 kg의 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-메톡시페닐)에틸)시클로헥산올 염산, 16.8 kg의 아세트산 에틸 및 14.0 kg의 1 N NaOH(aq)의 혼합물은 15분 동안 교반되었다. 상기 교반이 멈추어졌고 아래 층(lower layer)은 제거되었다. 유기 층은 3.5 kg의 물로 두 번 수세되었다. 2.4 kg의 메탄올 및 1.78 kg의 디-p-톨루오일-D-타르타르산은 7.9 kg 아세트산 에틸에 첨가되었다. 상기 혼합물은 15분 동안 리플렉스(약 65°C)에서 교반되었고, 55°C까지 냉각되었다. 상기 용액은 0.750 kg의 아세트산 에틸에 43 g의(R)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-메톡시페닐)에틸)시클로헥산올-헤미-D-디-p-톨루오일타르타르 산 염으로 시드(seed)되었다. 상기 슬러리는 15 분 동안 55°C에서 숙성되었고, 110 분 이상 30°C까지 냉각되었다. 그 다음 상기 혼합물은 1 시간 이상 0°C까지 냉각되었고 여과되었다. 상기 덩어리는 0.23 kg의 메탄올 및 2.3 kg의 아세트산 에틸의 혼합물로 두 번 수세되었고 40-50°C에서 진공에서 건조되었고, 1.53 kg의(R)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-메톡시페닐)에틸)시클로헥산올-헤미-D-디-p-톨루오일타르타르 산 염(99.1% ee)로 수득되었다. ^1H NMR(DMSO- D_6): 0.80 - 1.6(m, 10H), 2.35(s, 9H), 2.86(m, 1H), 2.98(m, 1H), 3.33(m, 1H), 3.72(s, 3H), 5.62(s, 2H), 6.81(d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.12(d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.31(d, 4H, $J = 8.3$ Hz), 7.85(d, 4H, $J = 8.3$ Hz).

[0273]

2.1.5(-)-벤라파신

50 mL의 차가운 2N NaOH은(R)-(-)-벤라파신 디-p-톨루오일-D-타르타르산 염(5.3 g, 8.0 mmol)에 첨가되었고, 수성 층은 아세트산 에틸(3×100 mL)로 추출되었다. 결합된 아세트산 에틸 층은 수성 세척액이 중성이 될 때까지 차가운 2N NaOH(1×25 mL) 및 물로 수세되었다. 아세트산 에틸 층은 건조되었고(Na_2SO_4), 아세트산 에틸은 증발되어, 무색의 고체(2.2 g, 정량적 수율)로서(-)-벤라파신이 수득되었고, 오차는 제외하였다(e.e.). (HPLC): >99.95. ^1H , ^{13}C 및 MS 데이터는(±)-벤라파신에서와 동일함.

[0275]

2.2(-)-데스메틸벤라파신의 합성 및 분해

[0276]

2.2.1(±)-0-데스메틸벤라파신

20 mL THF에서 디페닐포스핀(3.0 g, 16.1 mmol)의 용액은 -10°C 까지 냉각되었고, 반응 온도가 0°C를 넘지 않는 속도로 n-BuLi(12.7 mL, 20.2 mmol)의 1.6M THF 용액이 천천히 첨가되었다. 상기 반응물은 30분 동안 0°C에서 교반되었다. 10 mL THF에서 (±)-벤라파신(1.0 g, 3.6 mmol)의 용액은 0°C에서 서서히 첨가되었다. 상기 반응물은 15분 동안 0°C에서 교반되었고 상온까지 테워지게 되었고, 1시간 동안 교반되었다. 그 다음 밤새도록 리플렉스 되었다. 상기 반응물은 상온까지 냉각되었고, 15°C 미만의 온도를 유지하면서 30 mL의 차가운 3N HCl로 천천히 부었다. 10분 동안 교반되었고, 수성 층은 아세트산 에틸(3×30 mL)로 추출되었다. 상기 수성 층은 고체 NaHCO_3 를 서서히 첨가하여 pH 6.8-6.9까지 조정되었다. 그 다음 수성 층은 NaCl의 첨가에 의해 포화되었으며,

아세트산 에틸(6×30 mL)로 추출되었다. 결합된 아세트산 에틸 총은 건조되었고(Na_2SO_4), 아세트산 에틸은 진공에서 증발되었고 무색의 고체가 수득되었다. 상기 고체는 차가운 아세트산 에틸로 적정되었고, 여과되었고, 차가운 아세트산 에틸로 수세되어서 무색 고체(0.700 g, 73.8% 수율)가 수득되었다. $^1\text{H}(\text{DMSO}, \text{d}_6)$: 9.30(br s, 1H); 7.10 and 6.80(q, 4H), 5.60(br s, 1H), 3.15(dd, 1H), 2.88(t, 1H), 2.50(dd, 1H), 2.30(s, 6H), 1.35(m, 10H); $^{13}\text{C}(\text{DMSO}, \text{d}_6)$: 155.5, 131.7, 130.1, 114.4, 72.6, 60.4, 51.6, 45.3, 37.2, 32.4, 25.7, 21.2. MS:(264, M+1).

[0278]

2.2.2(-)-데스메틸벤라파신

[0279]

(-)-0-데스메틸벤라파신은 상기에서 설명한 다음의 과정에 따라서 (-)-벤라파신으로부터 제조되었다. (-)-0-데스메틸벤라파신: 무색 고체, $[\alpha]_D = -35.2$ ($c=0.25$, EtOH), % 순도(HPLC): >99% e.e. (HPLC): >99%. ^1H , ^{13}C 및 MS 데이터는(±)-0-데스메틸벤라파신에서와 동일함.

[0280]

2.2.3 벤라파신 DTTA로부터 직접 제조된(-)-0-데스메틸벤라파신

[0281]

(-)-0-데스메틸벤라파신은 또한, 하기에서 설명한 과정에 의해(-)- 벤라파신-헤미-DTTA 염으로부터 직접 제조될 수 있다.

[0282]

2.2.4(-)-벤라파신

[0283]

1.95 kg의 (*R*)- 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-메톡시페닐)에틸)시클로헥산을-헤미-D-디-p-톨루오일타르타르 산 염, 12.03 kg의 MTBE 및 5.85 kg의 1M NaOH(aq)의 혼합물은 15분 동안 교반되었다. 상기 교반이 멈추어졌고 아래 층(lower layer)이 제거되었다. 유기 층은 5.46 kg의 물로 두 번 수세되었다. 유기 층은 5 L까지 농축되었다. 3.90 kg의 무수 테트라히드로퓨란이 첨가되었고 상기 혼합물은 4.5 L의 부피까지 증발되어 THF에서 용액으로서 (-)-벤라파신을 수득하였다.

[0284]

리튬 디페닐포스파이드 용액은 22.9 kg의 테트라히드로퓨란 및 2.2 kg의 디페닐포스핀의 혼합물에 6.2 kg의 n-부틸리튬, 1.6M(15%wt)을 첨가함으로써 생성되었다. (-)-벤라파신의 THF 용액은 리튬 디페닐포스파이드에 첨가되었다. 상기 혼합물은 50°C에서 교반되었고 반응이 완료될 때까지(약 24 시간) 유지되었다. 상기 혼합물은 22°C까지 냉각되었고, 11.95 kg의 중류수 및 3.94 kg의 6N HCl이 첨가되었다. 상기 혼합물은 15분 동안 교반되었고, 상기 교반이 멈추어졌고 상층 유기상이 제거되고 버려졌다. 수성 층은 7.98 kg의 염화 메틸렌으로 두 번 수세되었다. 수성 층의 pH는 농축된 염화 암모늄을 사용하여 9.5까지 조정되었다. 그리고, 19.4 kg의 2-메틸테트라히드로퓨란이 첨가되었다. 상기 혼합물은 65°C까지 가열되었고, 수성 층은 제거되었다. 유기 층은 8 kg의 물로 65°C에서 수세되었고, 유기 층은 4.5 L까지 농축되었다. 14.3 kg의 아세트산 에틸이 첨가되었고, 상기 혼합물은 30 분 동안 44-55°C에서 교반되었다. 상기 혼합물은 30분 동안 0°C에서 교반되었다. 슬리리는 여과되었고, 덩어리는 2.8 kg의 아세트산 에틸로 두 번 수세되었다. 고체는 40-50°C에서 진공(>28in Hg) 하에서 건조되었고, 0.903 kg의 (*R*)-0-데스메틸-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸)시클로헥산을(99.3% ee)로 수득되었다. ^1H NMR(DMSO-d₆): 0.80 - 1.8(m, 10H), 2.15(s, 6H), 2.37(dd, 1H, J = 12.5, 6.5), 2.73(dd, 1H, J = 8.5, 6.5 Hz), 2.99(dd, 1H, J = 12.5, 8.5), 5.42(br.s 1H), 6.65(d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.97(d, 2H, J = 8.5 Hz), 9.16(br. s, 1H).

[0285]

2.2.5(-)-데스메틸벤라파신 염산 염

[0286]

80.4 g의 (*R*)-0-데스메틸-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸)시클로헥산을은 오버헤드(overhead) 기계적 교반기가 맞춰진 1L 둥근바닥 플라스크로 충전되었다. 326.0 g의 메탄올 및 80.3 g의 15 % w/w 염산 수용액이 첨가되었다. 상기 용액은 15분 동안 20°C에서 교반되었고, 1,797g의 가열된(40°C) 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE)에 첨가되었다. 상기 혼합물은 20분 동안 40°C에서 교반되었고, 20°C까지 냉각되었다. 상기 혼합물은 한 시간 동안 20°C에서 교반되었고, 슬리리로서 1.6 g의 (*R*)-0-데스메틸-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸)시클로헥산을 염산 일수화물(monohydrate) 시드(seed)들로 21 mL의 MTBE에 시드(seed)되었다. 5L 플라스크의 내용물들은 20°C에서 2시간 동안 혼합되어서 슬리리를 형성하였다. 1.6 L의 MTBE는 5 L 플라스크에 첨가되었고 2시간 동안 20°C에서 교반되었다. 생성물을 분리하기 위하여 상기 혼합물은 매질이 녹은 깔때기(medium fritted funnel)위에 여과되었고, 덩어리는 MTBE로 2 번(2 x 241.0 g) 수세되었다. 여과 덩어리는 매질이 녹은 깔때기 위에서 진공 하에서 건조되어 86.3 g의 (*R*)-0-데스메틸

1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-메톡시페닐)에틸)시클로헥산을 염산 염 일수화물(monohydrate)로 수득되었다. ^1H NMR(DMSO- d_6): 0.80 - 1.70(10H, m), 2.60(3H, s), 2.64(3H, s), 3.00(1H, dd, J = 9.3, 3.7 Hz), 3.46(1H, br. t), 3.63(1H, br.d), 4.52(1H, s), 6.75(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.11(2H, d, J = 8.3 Hz), 9.43(1H, br.s), 9.50(1H, s).

[0287]

2.3(-)-0-데스메틸벤라파신의 분해

[0288]

(-)-0-데스메틸벤라파신은 (\pm)-0-데스메틸벤라파신의 분해를 통해 합성되었다.

[0289]

1.0 g의 (\pm)-0-데스메틸벤라파신, 0.89 g(24 mmol)의 (R)-1-페닐-1-시클로헥실-1-히드록시아세트 산, 7.9 g의 에탄올 및 1.05 g의 물은 25 mL 플라스크에 충전되었다. 상기 혼합물은 30분 동안 75°C에서 교반되었고 상온까지 냉각되었다. 고체 결과물은 여과에 수집되었고 에탄올로 수세되었다. 상기 고체는 건조되었고 790 mg의 (R)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸)시클로헥산을 (R)-1-페닐-1-시클로헥실-1-히드록시아세트 산 염 (99.42 % ee). ^1H NMR(CDCl₃): 4.

[0290]

2.3.1(-)-0-데스메틸벤라파신 염산 염

[0291]

(R)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸)시클로헥산을 (R)-1-페닐-1-시클로헥실-1-히드록시아세트 산 염 (2.0 g, 4 mmol)은 물(1.05 g)에서 메탄올(5.4 mL) 및 15%(w/w) HCl로 용해되었다. 메탄올/염산 용액은 35-40°C에서 메틸-tert 부틸 에테르(MTBE, 32 mL)에 교반되면서 첨가되었다. 다음으로, 메탄올/염산 용액 혼합물의 첨가는 60분 동안 35-40°C에서 교반되었고 상온까지 냉각되었다. 상기 혼합물은 (-)-0-데스메틸벤라파신 일수화물(monohydrate)로 시드(seed)되었고, 3시간 동안 20°C에서 교반되었다. 고체는 여과에 의해 수집되었고, MTBE(20 mL)로 수세되었다. 상기 고체는 건조되었고 730 mg의 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸) 시클로헥산을 염산으로 수득되었다. 상기 고체는 분석되었다(5.49% 물, 불순물 <0.05%, DSC 101.38), ^1H NMR(DMSO- d_6): 0.80 - 1.70(10H, m), 2.60(3H, s), 2.64(3H, s), 3.00(1H, dd, J = 9.3, 3.7 Hz), 3.46(1H, br. t), 3.63(1H, br.d), 4.52(1H, s), 6.75(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.11(2H, d, J = 8.3 Hz), 9.43(1H, br.s), 9.50(1H, s).

[0292]

(R)-1-페닐-1-시클로헥실-1-히드록시아세트 산은 Tetrahedron: Asymmetry 14(2003) 3593에 아웃라인된 (outlined) 과정에 따라서 만들어졌고, 상기 문현의 내용은 인용에 의하여 그 전체가 본 명세서에 포함되었다.

[0293]

2.4 0-벤질-0-데스메틸벤라파신의 합성 및 분해

[0294]

(-)-0-데스메틸벤라파신은 (\pm)-0-데스메틸벤라파신을 합성하고 분해함으로써 제조되었다.

[0295]

2.4.1(\pm)-0-벤질-0-데스메틸벤라파신

[0296]

일정한 구현들에서, 하기의 과정이 사용되었다. 150 g의 2-(4-벤질옥시) 페닐-N,N-디메틸아세트아미드, 945 g(1062 mL)의 THF는 5 L jacket식 반응기로 충전되었다. 550 mL의 염화 이소프로필마그네슘(테트라히드로퓨란에서 2.0 M)이 첨가되었고 상기 혼합물은 1시간 동안 교반되었다. 115 g의 시클로헥산은 반응기에 첨가되었고 1시간 동안 혼합되었다. 360 g의 RedAl(톨루엔에서 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드-65% w/w)는 반응기에 첨가되었고 16시간 동안 교반되었다. 반응이 완료되었을 때 상기 혼합물은 2005 g의 22% w/w 수성 시트르산에 첨가되었다. 420 g(600 mL)의 헬탄은 반응기에 충전되었고 15 분 동안 교반되었다. 상기 교반이 멈추어졌고, 상층(top layer)은 제거되었다. 250 g의 50% NaOH는 pH를 9-10까지 조정하기 위하여 첨가되었고, 그후 교반되었다. 1114 g(1500 mL)의 MTBE는 반응기로 첨가되었다. 고체들을 용해하기 위하여 상기 혼합물은 45±5°C까지 테워졌다. 교반이 멈추어졌고, 바닥층(bottom layer)은 제거되었다. 유기 층은 45°C에서 750 g의 물로 두 번 수세되었다. 750 mL의 MTBE가 중류에 의해 제거되었고 750 mL의 메탄올이 첨가되었다. 약 750 mL의 MTBE/메탄올은 중류에 의해 제거되었고 300 g의 메탄올 및 300 g의 물이 첨가되었다. 슬러리는 0°C까지 냉각되었고 30분 동안 교반되었다. 상기 슬러리는 여과되었고 고체는 375 g의(4:1 메탄올:물)로 수세되었다. 상기 고체는 건조되었고 161 g의 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-벤질옥시페닐)에틸)시클로헥산을 수득되었다.

[0297]

일정한 구현들에서, 다음의 과정들이 사용되었다. 200 갤론 반응기로 22.98 kg의 2-(4-벤질옥시)페닐-N,N-아세트아미드 및 145.1 kg의 THF가 충전되었다. 교반하면서, 온도는 5°C 내지 10°C로 조정되었다. 온도를 5°C 내지 35°C로 유지하면서, 82.9 kg의 염화 이소프로필마그네슘, THF에서 2.0M 이 상기 반응기로 충전되었다. 라인(line)들은 2.78 kg의 THF로 린스되었다. 내용물들은 10°C 내지 20°C에서 61 분 동안 교반되었다. 온도를 5°C

내지 35°C로 유지하면서, 9.31 kg의 시클로헥산온이 상기 반응기로 첨가되었다. 라인들은 2.77 kg의 THF로 린스 되었다. 온도는 15°C 내지 25°C로 조정되었고, 내용물들은 상기 온도 범위에서 17분 동안 교반되었고, 그 후에 반응이 완료되었다. 15°C 내지 35°C에서 온도를 유지하면서, 반응기로 55.8 kg의 소듐 bis(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드(톨루엔에서 65 wt%)가 충전되었다. 상기 내용물들은 10 시간 동안(<3%의 개시물질이 남음) 교반되었다. 반응 혼합물은 334.1 kg의 22% 시트르산 용액에 첨가되었고 0°C 내지 2°C까지 냉각되었다. THF(22.9 kg) 및 n-헵탄(63.3 kg)은 상기 반응물에 첨가되었다. 상기 혼합물은 15분 동안 교반되었고, 그 다음 교반이 멈추어졌고 상들(phases)이 분리되도록 하였다. 상층은 제거되었고 반응기는 45.4 kg의 50% 수산화 나트륨으로 충전되었다. 상기 반응기는 169.9 kg의 MTBE로 충전되었고 온도는 40-50°C로 조정되었다. 내용물들은 14 분 동안 교반되었고, 교반이 멈추어졌고 상들(phases)이 15분 동안 분리되도록 하였다. 수성 층은 제거되었고 115 L의 USP 정화된 물이 첨가되었다. 온도는 40°C 내지 50°C로 조정되었다. 내용물들은 15분 동안 교반되었고, 교반은 멈추어졌고 상들(phases)이 13분 동안 분리되도록 하였다. 수성의 바닥층은 제거되었다. 상기 반응기는 115 L의 USP 정화된 물로 충전되었고, 온도는 40°C 내지 50°C로 조정되었다. 내용물들은 15 분 동안 교반되었고, 교반은 멈추어졌고 상들(phases)이 분리되도록 하였다. 수성의 바닥층은 제거되었다. 용액은 188 L의 최종부피까지 진공하에서 증류되었다. 반응기로 115.2 kg의 메탄올이 충전되었고 상기 용액은 131 L의 최종부피까지 진공 하에서 증류되었다. 반응기는 46.0 kg의 메탄올 및 57 L의 USP 정화된 물로 충전되었다. 온도는 0°C로 조정되었다. 슬러리는 -5°C 내지 5°C에서 41분 동안 교반되었고, 상기 혼합물은 여과되었다. 덩어리는 46.2 kg의 메탄올 및 11.6 kg의 USP 정화된 물(-5°C 내지 5°C로 냉각된 것)로 수세되었다. 젖은 덩어리(30.66 kg)는 40-50°C에서 건조되었고 24.47 kg의 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-벤질옥시페닐)에틸)시클로헥산올로 수득되었다.

[0298]

2.4.2(-)-0-벤질-0-데스메틸벤라파신-헤미-D-DTTA 염

[0299]

일정한 구현들에서, 다음의 과정이 사용되었다. 160 g의 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-벤질옥시페닐)에틸)시클로헥산올, 100 g의 D-디p-톨루오일타르타르 산, 1.6 L의 아세톤, 150 g의 물이 5 L 반응기에 첨가되었고 50°C까지 가열되었다. 상기 혼합물은 15분 동안 50°C에서 교반되었고 0°C까지 냉각되었다. 상기 혼합물은 0°C에서 120분 동안 교반되었고 여과되었다. 덩어리는 600 mL의 아세톤으로 수세되었고 진공에서 40-50°C에서 건조되어 114.3 g의 (R)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-벤질옥시페닐)에틸)시클로헥산올-D-톨루오일-D-타르타르산 염으로 수득되었다.

[0300]

일정한 구현들에서, 다음의 과정이 사용되었다. 반응기는 60.64 kg의 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-벤질옥시페닐)에틸)시클로헥산올, 42.01 kg의 D-디-p-톨루오일타르타르 산, 512.7 kg의 아세톤, 및 61 L의 USP 정화된 물로 충전되었다. 온도는 50°C 내지 55°C로 조정되었고, 내용물은 16분 동안 상기 온도 범위에서 교반되었다. 혼합물은 36°C 까지 냉각되었고, 35 분 동안 36°C에서 교반되었다. 상기 혼합물은 105분 이상 -2°C 내지 2°C까지 냉각되었고, 122분 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 여과되었고 덩어리는 아세톤(122.0 kg 및 121.8 kg)으로 두 번 수세되었고, -5°C 내지 5°C 까지 냉각되었다. 젖은 덩어리(47.06 kg)는 40-50°C에서 건조되었고 41.50 kg의 (R)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-벤질옥시페닐)에틸)시클로헥산올-D-톨루오일-D-타르타르 산 염으로 수득되었다.

[0301]

2.4.3(-)-0-벤질-0-데스메틸벤라파신

[0302]

일정한 구현들에서, 다음의 과정들이 사용되었다. 5 L 플라스크는 190 g의 (R)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-벤질옥시페닐)에틸)시클로헥산올-D-디-p-톨루오일타르타르산 염, 703 g의 MTBE 및 870 g의 1 N NaOH로 충전되었다. 혼합물은 45°C에서 교반되었고, 수성 층은 제거되었고 유기 층은 물(475 g x 2)로 수세되었다. MTBE 층은 450 mL 까지 증류되었고, 703 g의 메탄올이 첨가되었고 상기 혼합물은 450 mL까지 증류되었다. 슬러리는 450 g의 물로 희석되었고 상기 혼합물은 0°C까지 냉각되었다. 상기 혼합물은 여과되었고 435 mL의 메탄올/물로 수세되었고 건조된 후 112 g의 (R)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-벤질옥시페닐)에틸)시클로헥산올로 수득되었다. ¹H NMR(DMSO-d₆): 0.8 - 1.6(10H, m), 2.12(6H, s), 2.41(1H, dd, J = 6.9, 12.3 Hz), 2.77(1H, t, J = 6.9 Hz), 2.94(1H, dd, J = 7.9, 12.3 Hz), 5.05(2H, s), 5.23(1H, s), 6.89(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.11(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.3 - 7.5(5H, m).

[0303]

일정한 구현들에서, 다음과 과정들이 사용되었다. 반응기는 69.49 kg의 (R)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-벤질옥시페닐)에틸)시클로헥산올-D-디-p-톨루오일-D-타르타르산 염, 265.7 kg의 MTBE, 및 328.9 kg의 1 N NaOH로 충전되었다. 온도는 48-52°C로 조정되었고 내용물은 17분 동안 교반되었다. 상기 교반이 끝나면 상(phase)들은 8분 동안 분리되도록 하였다. 수성의 바닥층이 제거되었고, 180.1 kg의 USP 정화된 물이 첨가되었고, 온도는 48°C 내지 52°C로 조정되었다. 혼합물은 48°C 내지 52°C에서 25 분 동안 교반되었고, 상기 교반이 끝나고 상들이 7분

동안 분리되도록 하였다. 수성의 바닥 층은 제거되었고 179.8 kg의 USP 정화된 물이 첨가되었다. 혼합물은 48°C 내지 52°C에서 17 분 동안 교반되었고, 상기 교반이 끝난 후, 상들이 7 분 동안 분리되도록 하였다. 수성의 바닥층은 제거되었고, 용액은 증발되어 최종 부피는 170 L였다. 265.7 kg의 메탄올이 첨가된 후 용액은 증발되어 최종 부피는 170 L가 되었다. 반응물은 1시간 9분 이상 23°C 내지 27°C 까지 냉각되었다. 첨가하는 동안 23°C 내지 33°C에서 온도를 유지하면서, 반응기로 170 L의 USP 정화된 물이 충전되었다. 슬러리는 1시간 17분 이상 -5°C 내지 5°C까지 냉각되었고 -5°C 내지 5°C에서 34분 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 여과되었고 덩어리는 64.7 kg의 메탄올 및 82 L의 USP 정화된 물(-5°C 내지 5°C까지 냉각됨)로 수세되었다. 젖은 덩어리(46.61 kg)는 40-50°C에서 건조되었고 42.47 kg의 (R)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-벤질옥시페닐)에틸) 시클로헥산올로 수득되었다.

[0304]

2.4.4(-)-0-데스메틸벤라파신 염산 염

일정한 구현들에서, 다음의 과정이 사용되었다. 19.5 g의 (R)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-벤질옥시페닐)에틸) 시클로헥산올, 탄소 위(on carbon)의 10% 팔라듐의 400 mg, 58 mL의 메탄올, 4.5 mL의 37 wt% 수성 염산 및 6.8 g의 물은 수소 그릇(hydrogenation vessel)에 충전되었다. 상기 혼합물은 3일 동안 50 psi의 수소와 반응되었다. 혼합물 결과물은 여과되었고 촉매는 14 mL의 메탄올로 수세되었다. 결합된 여과액 및 모액(mother liquor)은 40°C에서 434 mL의 MTBE에 첨가되었다. 상기 혼합물은 20°C까지 냉각되었고, (-)-0-데스메틸벤라파신 염산 일수화물(monohydrate)로 시드(seed)되었다. 상기 혼합물은 20°C에서 1시간 동안 교반되었고, 290 mL의 MTBE가 첨가되었다. 상기 혼합물은 2시간 동안 교반되었고, 여과되었고 그리고 MTBE(2 x 70 mL)로 수세되었고, 건조된 후에 14.4 g의 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸) 시클로헥산올 염산 일수화물(monohydrate)로 수득되었다. ^1H NMR(DMSO-d₆): 0.80 - 1.70(10H, m), 2.60(3H, s), 2.64(3H, s), 3.00(1H, dd, J = 9.3, 3.7 Hz), 3.46(1H, br.t), 3.63(1H, br.d), 4.52(1H, s), 6.75(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.11(2H, d, J = 8.3 Hz), 9.43(1H, br.s), 9.50(1H, s). 고체-상태 분석은 이러한 물질들은 형 A 결정형였음을 확인하였다.

[0306]

일정한 구현들에서, 다음의 과정이 사용되었다. 1.0 kg의 (R)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-벤질옥시페닐)에틸) 시클로헥산올, 탄소 위의 10% 팔라듐의 20 g, 1.76 kg의 에탄올 및 550 g의 20 wt% 염산은 수소 그릇(hydrogenation vessel)에 충전되었다. 모든 시작 물질이 소모될 때까지 혼합물은 수소와 반응되었다. 혼합물 결과물은 여과되었고, 촉매는 380 g의 에탄올로 수세되었다. 결합된 여과액 및 모액은 40°C에서 4.96 kg의 MTBE에 첨가되었다. 혼합물은 20°C까지 냉각되었고, 20 g의 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸) 시클로헥산올 염산 일수화물(monohydrate)로 시드(seed)되었다. 상기 혼합물은 40°C에서 2 시간 동안 교반되었고, 6.06 kg의 MTBE가 8 시간 이상 첨가되었다. 상기 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고, 0°C까지 냉각되었다. 슬러리는 여과되었고, 1.67 kg의 MTBE:에탄올(5.4:1) 및 1.66 kg의 MTBE로 수세되었고 건조된 후 1.1 kg의 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸) 시클로헥산올 염산 일수화물(monohydrate)로 수득되었다. 결과물은 형 A로 확인되었다.

[0307]

일정한 구현들에서, 다음의 과정이 사용되었다. 반응기는 31.80 kg의 (R)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-벤질옥시페닐)에틸) 시클로헥산올로 충전되었다. 탄소 위의 팔라듐의 0.636 kg의 슬러리는 3.96 kg의 에탄올(메탄올로 5% 변성된 것)에 있었다. 반응기의 대기(atmosphere)는 비워졌고 공기를 내보내기 위하여 질소로 3번 대체되었다. 반응기는 56.1 kg의 에탄올로 충전된 후 17.4 kg의 20 wt% HCl 용액으로 충전되었다. 온도는 20-25°C로 조정되었다. 가스를 제거하기 위하여 용액을 통해 질소를 기포화하면서 고체들은 35분 후에 완전히 용해되었다. 반응물은 45 내지 55 psig의 수소로 한번 고압상태로 만들어진 후, 배출된 후, 45 내지 55 psig의 수소로 다시 한번 고압상태로 만들어졌다. 반응이 완결될 때까지, 20 내지 30°C에서 혼합물이 교반되었다. 수소가 배출된 후, 반응기는 50 내지 60 psig의 질소로 세 번 고압상태로 만들어졌다. 반응물 혼합물은 3 μm 필터로 여과되었고, 상기 반응물/필터는 12.0 kg의 에탄올로 린스되었다. 결합된 여과액/세척액은 40°C 내지 45°C에서 157.0 kg의 MTBE에 첨가되었다. (-)-0-벤질-0-데스메틸벤라파신(635g)의 염산 염의 시드(seed)들이 첨가되었고, 상기 혼합물은 35°C 내지 45°C에서 2시간 4분 동안 혼합되었다. 35°C 내지 45°C에서 온도를 유지하면서 191.9 kg의 MTBE는 8시간 이상 첨가되었다. 상기 혼합물은 35°C 내지 45°C에서 2시간 3분 동안 교반되었고, 상기 혼합물은 2시간 3분 이상 -5°C 내지 +5°C까지 냉각되었다. 슬러리는 37분 동안 -5°C 내지 +5°C에서 교반되었고, 여과되었다. 덩어리는 MTBE(43.6 kg) 및 에탄올(8.2 kg)의 혼합물로 수세되었고, 그 다음 100% MTBE(52.3 kg)로 수세되었다. 젖은 덩어리(26.25 kg)는 25°C를 넘지 않는 온도에서 건조되었고, 25.42 kg의 (R)-1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸) 시클로헥산올 염산 일수화물(monohydrate)로 수득되었다.

[0308] 이러한 실험예들은(-)-0-데스메틸벤라파신의 합성의 다양한 예시적 방법들을 제공한다. (-)-0-데스메틸벤라파신의 또 다른 합성 방법들은 당업자에게 자명할 것이다.

3 실험 예 2: 효능 및 특이성의 결정

[0310] 본 발명의 화합물들의 효능 및 특이성을 결정하기 위한 다양한 방법들이 문헌에 공개되었다. 참조, 예를 들면, Haskins, J. T. et al. *Euro. J. Pharmacol.* 115:139-146(1985). 몇몇 구현들에서, 특별히 유용하다고 알려진 방법들은 Muth, E. A. et al. *Biochem. Pharmacol.* 35:4493-4497(1986) 및 Muth, E. A. et al. *Drug Develop. Res.* 23:191-199(1991)에 의해 공개되었고, 두 문헌 모두 인용에 의하여 그 전체가 본 명세서에 포함된다.

[0311]

3.1 수용체 결합(Receptor Binding)

[0312]

바람직하게 본 발명의 화합물들의 수용체 결합의 결정(determination)은, Muth et al.에 개시된 방법들, 및 미국 특허 제 6,342,533 B1호, 제 6,441,048 B1호 및 제 6,911,479 B2호에 요약된 프로토콜들을 이용하여, 수행되었다.

[0313]

사용된 조직 쇄균액들(tissue homogenate)은 바람직하게 소뇌(히스타민-1 및 아편체제 결합), 피질(α_1 아드레날린 수용체 결합, 모노아민 흡수)를 제외한 뇌 전체; 및 줄무늬체(striatum)(도파민-2 및 무스카린 콜린 수용체 결합)이다.

[0314]

3.2 시냅토솜(synaptosomal) 흡수 연구들(Uptake Studies)

[0315]

이러한 연구들은 Muth et al. *Biochem. Pharmacol.* 35:4493-4497(1986)에 설명된 바와 같이, Wood, M. D., 및 Wyllie, M. G. *J. Neurochem.* 37:795-797(1981)의 변형된 방법론을 이용하여 수행될 수 있다. 간단히, P2 펠렛은 수직 로터(rotor)를 사용하는 수크로스 밀도 구배 원심분리(sucrose density gradient centrifugation)에 의해 신선한 쥐의 뇌조직으로부터 제조되었다. 흡수 연구들을 위하여, 모든 구성요소들은 다음의 버퍼에 용해되었다: 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.2 mM MgCl₂, 2.5 mM CaCl₂, 10 mM 글루코스, 1 mM 아스코르브산, 20 mM Tris, pH 7.4, 사용하기 전에 30분 동안 O₂로 채워짐. 테스트 약제의 다양한 농도들은 37°C에서 5분 동안 0.9 ml 버퍼에 0.1 μM [³H]도파민 또는 0.1 μM [³H]노르에피네프린(130,000 dpm/관) 및 0.1 μM [¹⁴C]세로토닌(7,500 dpm/관)으로 미리 인큐베이션되었다. 1/10 밀리미터의 시냅토솜 제조물은 각각의 관에 첨가된 후 37°C에서 4분 동안 더 인큐베이션 되었다. 반응은 그 후 2.5 ml 버퍼에 첨가됨으로써 종결되었고, 그 후에 상기 혼합물은 셀룰로오스 아세테이트 필터들(0.45 μM 기공 크기)을 사용하여 진공 하에서 여과되었다. 상기 필터들은 그 후 신틸레이션 측정기에 카운트 된 후, 그 결과물들은 pmoles 흡수/mg 단백질/분(min)으로 표시되었다. 흡수 억제를 위한 IC₅₀ 값들은 log [Na⁺-의존 흡수의 퍼센트] vs. log [테스트 약제의 농도]의 선형 회귀(linear regression)에 의해 계산되었다.

[0316]

3.3 레세르핀-유도 체온저하(Hypothermia)의 역전(Reversal)

[0317]

수컷 CF-1 쥐(20-25 g., Charles River)에서 레세르핀-유도 체온저하의 역전은 Askew, B. *Life Sci.* 1:725-730(1963)의 방법의 적용(adaption)에 따라서 수행될 수 있다. 물에 녹은 0.25 % Tween80®에 혼탁된 또는 용해된, 테스트 화합물들은, 45.0 mg/kg 레세르핀 s.c로 이전에 18 시간 치료받았던 수컷 쥐(8/투여량 농도)까지 다양한 투여량 농도로 복강내 주사 투여되었다. 운반체 대조군은 약제군(drug group)과 동시에 진행되었다. 테스트 화합물들, 운반체, 및 레세르핀은 0.01 ml/g의 부피로 투여되었다. 레세르핀은 농축된 아세트산의 적은 양(약 4 방울)의 첨가에 의해 용해되었고 그 후 증류수의 첨가에 의해 적당한 양으로 되었다. 직장(rectal) 온도들은 2 cm의 깊이에서 Yellow Springs Instruments 서미스터 프로브(thermistor probe)에 의해 기록되었다. 측정은 레세르핀 전처리(pretreatment) 후 18시간째 및 테스트 화합물 또는 운반체 중 어느 하나의 투여 후 3시간 동안 한시간 간격으로 이루어졌다.

[0318]

모든 시간동안의 직장(rectal) 온도들은 레세르핀-유도 체온저하를 중화하는데 효과적인 최소 투여량(MED)을 결정하기 위한 대조군 수치들에 비교한 Dunnett에 벼금가는 반복된 수치들에 대한 두 가지 방법의 다양성에 따랐다.

[0319]

3.4 쥐 솔방울샘(pineal) 노르아드레날린 민감도의 유도

[0320]

적당한 쥐들은 솔방울샘 선(pineal gland)에서 베타-아드레날린 수용체 농도에서의 주간 변동을 적계하고 노르아드레날린 아고니스트들에 대한 일관된 초민감한 반응을 유지하기 위하여 모든 실험을 통해 계속적인 빛을 유

지되도록 하는 수컷 Sprague-Dawley 쥐들(250-300 g, Charles River)이다(Moyer, J. A. et al. *Soc. Neurosci. Abstract* 10:261(1984)). 계속적인 빛 노출의 2일 후에, 쥐들은 5일 동안 식염 또는 테스트 화합물(10 mg/kg 복강내 주사(i.p.))로 하루에 두 번씩 주입되었다(총 9회 주입). 쥐들의 다른 군(group)은 4일 동안 하루에 두 번씩 식염이 주입된 후, 주사 5일째에 테스트 화합물(10 mg/kg 복강내 주사)이 한번의 주입을 받아야 한다. 테스트 화합물 또는 식염의 최종 주입 후 한 시간째에, 동물들은 0.1% 아스코르브 산(대조군들), 또는 이소프로테레놀(0.1% 아스코르브 산에서 2 μ mol/kg 복강내 주사)이 투여되었다. 예비적 실험이 솔방울샘 선들에서 사이트릭 AMP 농도에서 이소프로테레놀-유도된 증가가 최대라는 것을 보여주는 시점에서, 2.5분 후에 쥐들의 목이 베어졌다(Moyer, J. A. et al. *Mol. Pharmacol.* 19:187-193(1981)). 쥐의 목을 벤 후의 cAMP 농도 증가의 최소화를 위하여 솔방울샘 선들이 제거된 후, 30초 내에 드라이 아이스 위에서 동결되었다.

[0321] cAMP에 대한 방사면역측정법(radioimmunoassay)에 앞서, 솔방울샘 선들은 얼음같이 찬 1 ml의 2.5% 과염소산에 넣어지고 약 15초 동안 소니케이션되었다. 상기 소니케이션은 그 후 4°C에서 15분 동안 49.000 g에서 원심분리되었고, 그 다음 상등액 결과물이 제거되었고, 과량의 CaCO_3 로 중화되었고, 그리고 4°C에서 10분 동안 12,000 g에서 원심분리 되었다. 상기 중화된 추출물의 cAMP 농도는 125I-표지된 항체 및 항혈청을 이용하여 표준 방사면역측정법에 의해 측정될 수 있다(New England Nuclear Corp., Boston, Mass.; Steiner, A. L. et al. *J. Biol. Chem.* 247:1106-1113(1972)). 모든 알려지지 않은 샘플들은 복제되어 효력검사되어야 하며 CaCO_3 로 중화된 2.5% 과염산 용액에서 제조된 cAMP의 표준 용액들과 비교되어야 한다. 결과물들은 pmol cAMP/솔방울샘으로 표시되며, 통계적 분석들은 Student-Newman-Keuls 테스트들에 벼금가는 변형 분석법에 의해 실행된다.

3.5 싱글 유닛 전기생리학(Electrophysiology)

[0323] 클로랄-하이드레이티드(chloral-hydrate) 마취된 쥐에 있는 청반(LC) 또는 등쪽솔기핵(DR)의 각각의 뉴런의 발화율(firing rate)은 LC. Haskins, J. T. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 115:139-146(1985)에서 이전에 설명한 바와 같이 싱글-원통형의 유리 극소-전극봉(single-barreled glass micro-electrode)을 사용하여 측정되었다. Konig, J. F. R., and Klippel, R. A. *The rat brain: A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem* Baltimore: Williams and Wilkins(1963)의 정위방법의 오리엔테이션(stereotaxic orientation)을 사용하여, 전극 팁(electrode tip)들은 상기 청반 위에 점 1.00 mm로부터 수경의 마이크로드라이브(haulic microdrive)를 통해 낮아져야 한다.(양이 라인(interaural line)에 대한 AP 2.00 mm 꼬리 및 미드 라인(midline)에 대한 1.03 mm 외측(lateral)). 약제들은 옆 꼬리 동맥 삽관(lateral tail vein cannula)을 통한 정맥내 주사로 투여되었다. 잔재 약제 효과를 피하기 위하여 각각의 쥐에서 오직 한 개의 세포만 연구되었다.

4 실험예 3: 구강 제제(Oral Formulation)

[0325] 본 발명의 약학 조성물들은, 구강을 포함하여, 다양한 방법들로 투여될 수 있다.

4.1 경질 캡슐(Hard Gelatin Capsule) 투여 형태들

[0327] 본 발명의 약학 조성물들의 적절한 캡슐 형태의 성분들은 미국 특허 제 6,342,533 B1호, 제 6,441,048 B1호 및 제 6,911,479 B2호에서 알려질 수 있다.

[0328] 활성 성분(광학적으로 순수한(-)-0-데스메틸벤라파신, 또는 약학적으로 허용되는 그의 염)은 체로 걸러지고 나열된 첨가제(excipient)들과 혼합된다. 상기 혼합물은 적당한 기계 및 업계에 잘 알려진 방법들을 사용하여 투피스(two-piece) 경질 캡슐들로 채워진다. 참조, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th or 18th Editions, 각각의 문헌의 내용은 인용에 의하여 그 전체가 본 명세서에 포함된다. 다른 투여들은 충진 무게(fill weight)를 변형하고, 필요하다면, 부합되도록 캡슐 크기를 변화시키는 것에 의해 제조될 수 있다. 상기의 안정한 경질 캡슐 제제들의 어떤 것이라도 제조될 수 있다.

4.2 압축 정제(Compressed Tablet) 투여 형태들

[0330] 본 발명의 약학 조성물들의 압축 정제 형태들의 성분들은 미국 특허 제 6,342,533 B1호, 제 6,441,048 B1호 및 제 6,911,479 B2호에서 알려질 수 있다.

[0331] 활성 성분은 적당한 체를 통해 걸러진 후, 균일한 혼합물이 형성될 때까지 첨가제(excipient)들과 혼합된다. 건조 혼합물은 걸러진 후 스테아르산 마그네슘과 혼합된다. 분말 혼합물 결과물은 그 후, 원하는 형태 및 크기의 정제들로 압축된다. 다른 강도의 정제들은 첨가제(들)에 활성 성분의 비율을 변화시키거나 또는 정제 중량을 변

형합으로써 제조될 수 있다.

[0332]

4.3 캡슐 제제의 예

[0333]

	50 mg (mg/캡슐)	100 mg (mg/캡슐)
(-)-데스메틸벤라파신 염산 일수화물(monohydrate)	60.34	120.68
미정질(microcrystalline) 셀룰로오스(Avicel PH102)	60.00	19.02
락토오스, 무정형	160.16	103.40
글리콜산 나트륨 전분(Primojel)	18.00	15.60
스테아르산 마그네슘	1.50	1.30
총 중량	300.0	260.0

[0334]

4.4 지연성 제제(delayed release formulation)

[0335]

다양한 지연성 제제들이 검사되었다. 더 많은 Methocel K4M CR의 첨가는 용해율을 감소시키는 것으로 알려졌다. 정제들은 하기의 아웃라인(outline)된 제제들을 사용하여 제조되었다.

[0336]

프리믹스 그래뉴레이션(Premix Granulation)

[0337]

성분들	프리믹스 처방(Premix Formula)
SEP-227162-01	605
Avicel pH 102	60.5
Surelease(15% w/w)	21.42

[0338]

최종 제제들(Final Formulations)

[0339]

성분들	제제 A(mg)	제제 B(mg)	제제 C(mg)
프리믹스	687.00	687.00	687.00
Methocel K4M CR	30.25	60.5	121.00
스테아르산 마그네슘	7.00	7.00	8.00
정제 중량	724.25	754.50	816.00

[0340]

5. 실험 예 4: (-)-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 A의 결정화 및 특징

[0341]

5.1 결정화

[0342]

(-)-데스메틸벤라파신은 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 A로 결정화되었다. (-)-데스메틸벤라파신의 유리염기(freebase)는 실험 예 1에 따라서 제조되었다. (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 A는, 하기에서 설명한, 다음의 과정에 따라서, (-)-데스메틸벤라파신 HCl 염의 형 B로부터 제조되었다: (-)-데스메틸벤라파신 염산 염(형 B)의 3.09 그램 샘플은 70 X 50 mm 결정화 접시(crystallization dish)에 옮겨진 후 3일 동안 40°C /75%RH에서 저장되었다. 샘플은 그 후, 2일 동안 대기온도(ambient temperature)에서 진공 하에서 건조되었다.

[0343]

상기의 과정에 따라서 제조된 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 A 결정형은, 위에서 설명한 분석 파라미터들에 따라서, 열 중량측정 분석, 시차 주사 열량측정, X-레이 분말 회절, 수분 흡착, 적외선 분광법 및 라マン 분광법을 포함하는 분석 기술들에 의해 특징지어졌다.

[0344]

5.1.1 형 A의 단결정 X-레이 회절 테이터

[0345]

단결정 X-레이 회절에 적합한 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 A의 결정들은 물/2-메틸-테트라하이드로퓨란 용매 시스템으로부터 용매/반-용매(solvent/antisolvent) 기술들에 의해 제조되었다. 단-결정 X-레이 회절 분석은 Nonius Kappa CCD 회절계를 사용하는 Mo $K\alpha$ 방사($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)로 수행되었다. 교정된 모자이크성(mosaicity)은 DENZO/SCALEPACK(Otwinowski and Minor, *Methods Enzymol.* 276:307(1997))를 사용하여 얻어졌다.

다. 스페이스 그룹(space group)은 프로그램 XPREP(Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, (2002))를 사용하여 결정되었다. 데이터 인tegration(integration)은 DENZO-SMN(Otwinowski and Minor, *Methods Enzymol.* 276:307(1997))로 수행되었다. 실험의 흡착 보정이 적용되었고, SCALEPACK(Otwinowski and Minor, *Methods Enzymol.* 276: 307(1997))를 사용하여 얻어졌다. 구조는 SIR2004(Burra *et al.*, *J. Appl. Cryst.*, 36:1103(2003))를 사용하는 직접적인 방법들에 의해 해석되었고, 그리고 교정은 SHELLX97(Sheldrick, University of Gottingen, Germany, (1997))을 사용하는 LINUX PC에서 수행되었다.(-)-0-데스메틸벤라파신 분자의 완전한 형태는 같은(-)-0-데스메틸벤라파신 시작 물질을 사용하여 얻은 또다른 결정형(형 F, 이하에서 설명 함)의 구조 용액(structure solution)으로부터의 정보를 사용하여 추측되었다. 데이터 수집 및 구조 파라미터 항목들(structure parameter detail)은 표 1에 나타냈다.

[0346] (-)-0-데스메틸벤라파신의 HC1 염의 형 A 결정 구조 용액(single crystal structure solution)으로부터 비대칭 유닛의 ORTEP 도면은 도 7에 나타났다(*ORTEP-3 for Windows*, v. 1.05. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, 30:565(1997)). 도면에 나타난 비대칭 유닛은 한 개의(-)-0-데스메틸벤라파신 양이온, 한 개의 클로라이드 음이온 및 한 개의 물 분자를 포함한다.

표 1.(-)-0-데스메틸벤라파신의 HC1 염의 형 A에 대한 결정 데이터 및 데이터 수집 파라미터들

화학식	<chem>C16H28ClNO3</chem>
분자량	317.85
스페이스 그룹	$P2_12_12_1$ (No. 19)
유닛 셀 크기	$a = 6.7797(2)\text{\AA}$; $\alpha = 90^\circ$ $b = 9.2896(4)\text{\AA}$; $\beta = 90^\circ$ $c = 27.6496(15)\text{\AA}$; $\gamma = 90^\circ$
부피	1741.39(13) \AA^3
Z	4
d_{calc} , g cm^{-3}	1.212
결정 크기, mm	0.46 x 0.13 x 0.04
온도, K	150
방사(파장, \AA)	Mo K α (0.71073)
모노크로메이터(monochromator)	그래파이트
선형 흡수계수(linear abs coef), mm^{-1}	0.226
적용된 흡착 보정 (absorption correction applied)	empirical ^a
투과 계수(transmission factors): 최소, 최대	0.916, 0.992
회절계(diffractometer)	Nonius Kappa CCD
h , k , l 범위	-8 내지 7 -11 내지 11 -33 내지 34
2θ 범위, deg	4.38 - 52.21
모자이크성(mosaicity), deg	0.38
사용 프로그램	SHELXT
F_{000}	688.0
가중(weighting)	$1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0000P)^2 + 1.9052P]$ 상기 $P \equiv (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
수집 데이터	11326
단일(unique) 데이터	2273
R_{int}	0.155
교정작업에 사용된 데이터	2273
R -인자 계산에 사용된 컷오프(cutoff)	$F_o^2 > 2.0 \text{ 시그마}(F_o^2)$
$I > 2.0 \text{ 시그마}(I)$ 인 데이터	2018
변수들의 수	208
최종 사이클에서 가장 큰 shift/esd	0.00
$R(F_o)$	0.071

$R_w(F_o^2)$	0.105
적합 우수성(goodness of fit)	1.225
절대구조 결정(absolute structure determination)	Flack parameter(0.1(2))

[0349] 시뮬레이션된 X-레이 분말 회절 패턴은 PowderCell 2.3(Kraus and Nolze, Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin, Germany, (1999))을 사용하는 Cu 방사로 발생되었고, 원자 좌표(atomic coordinate)들, 스페이스 그룹, 및 유닛 셀 파라미터들은 형 A의 단결정 데이터로부터 얻어졌다; 참조, FIG. 8. 형태 A의 실험적 X-레이 분말 회절 패턴은 단결정 X-레이 회절 데이터로부터 시뮬레이션된 패턴과 일치하였다. XRPD 피크 위치의 약간의 이동(shift)은 온도 차이로 인한 유닛 셀 파라미터들에서의 약간의 변화로부터 발생되었다: 실험적 분말 패턴이 대기 온도(ambient temperature)에서 수집된 반면, 계산된 X-레이 분말 회절 패턴은 150 K에서 수집된 단결정 데이터로부터 발생되었다. 낮은 온도에서의 수집 데이터는 데이터의 질을 개선하기 위하여 단결정 분석에 통상적으로 사용된다.

6 실험 예 5: (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 B의 결정화 및 특징

6.1 결정화

[0351] [0352] (-)-0-데스메틸벤라파신은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 B로 결정화되었다. (-)-0-데스메틸벤라파신은 실시 예 1에 따라서 제조되었다. (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 5.07 g은 40°C에서 400 mL의 테트라하이드로퓨란에 용해되었다. 상기 용액은 25°C까지 냉각되었고, 디에틸 에테르에 용해된 2.0 M HCl의 10.6 mL이 첨가되었다. 혼합물은 0°C까지 냉각되었고 여과되었다. 덩어리는 20 mL의 THF로 수세되었고 진공 하 및 대기온도에서 건조되었고 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸) 시클로헥산을 염산의 형 B의 6.09 g가 수득되었다.

6.2 특징

[0353] [0354] 상기 과정에 따라서 제조된 (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 B 결정형은 상기에서 설명한 분석적 파라미터들에 따라서, X-레이 분말 회절, 시차 주사 열량측정, 열 중량측정 분석, 수분 흡착, 적외선 분광법 및 라マン 분광법과 같은 기술들에 의해 특징지어졌다.

7 실험 예 6: (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 C의 결정화 및 특징

7.1 결정화

[0355] [0356] [0357] (-)-0-데스메틸벤라파신은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 C로 결정화되었다. (-)-0-데스메틸벤라파신은 실시 예 1에 따라서 제조되었다. 0.18 g의 (-)-0-데스메틸벤라파신 및 0.35 mL의 37 wt% 수성 염산은 1시간 동안 60°C에서 혼합되었다. 혼합물은 0°C까지 냉각된 후, 여과되었고 아세트산 에틸로 수세되었다. 고체는 진공 하에서 대기 온도에서 건조되었고, 0.22 g의 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸) 시클로헥산을 염산이 수득되었다.

7.2 특징

[0358] [0359] 상기 과정에 따라서 제조된 (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 C 결정형은 상기에서 설명한 분석적 파라미터들에 따라서, X-레이 분말 회절, 시차 주사 열량측정, 열 중량측정 분석, 수분 흡착, 적외선 분광법 및 라マン 분광법과 같은 기술들에 의해 특징되었다.

8 실험 예 7: (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형태 D의 결정화 및 특징

8.1 결정화

[0360] [0361] [0362] (-)-0-데스메틸벤라파신은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 D로 결정화되었다. (-)-0-데스메틸벤라파신은 실시 예 1에 따라서 제조되었다. 실험 예 4에서 설명된 것에 따라서 얻어진, (-)-0-데스메틸벤라파신 HCl 염의 형 A(42.8 mg)는 바이알로 옮겨졌고, 0.5 mL의 IPA가 첨가되었다. 샘플은 소니케이션 되었고, 매우 두꺼워졌다. 고체들은 진공 여과에 의해 분리되었고, 상기 샘플은 후드 안에서 공기 건조되었다. 건조한 하루가 지난 후, 샘플은 XRPD 분석이 수행된 포인트에서, 4일 동안 대기 상태에서 저장되었다.

8.2 특징

[0364] 상기 과정에 따라서 제조된(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 C 결정형은 상기에서 설명한 분석적 파라미터들에 따라서, X-레이 분말 회절, 시차 주사 열량측정 및 열 중량측정 분석과 같은 기술들에 의해 특징지어졌다.

9 실험예 8: (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 E의 결정화 및 특징

[0366] 9.1 결정화

[0367] (-)-0-데스메틸벤라파신은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 E로서 결정화되었다. (-)-0-데스메틸벤라파신은 제조예 1에 따라서 제조되었다. 0.35 mL의 37 wt% 수성 염산은 25 mL의 메탄올에서 5.0 g의 (-)-0-데스메틸벤라파신에 첨가되었다. 용액 결과물은 20분 동안 25°C에서 교반되었다. 메탄올/염산 용액은 교반되면서 25°C에서 300 mL의 메틸-tert 부틸 에테르에 첨가되었다. 메탄올/염산 용액의 첨가 후에, 상기 혼합물을 2시간 동안 25°C에서 교반되었고, 그 다음 여과에 의해 고체가 수집된 후, 20 mL의 MTBE로 수세되었다. 고체는 대기 온도에서 공기 건조되었고, 1-(2-(디메틸아미노)-1-(4-히드록시페닐)에틸)시클로헥산을 염산의 형 E의 5.4 g으로 수득되었다.

[0368] 9.2 특징

[0369] 상기 과정에 따라서 제조된(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 E 결정형은 상기에서 설명한 분석적 파라미터들에 따라서, X-레이 분말 회절, 시차 주사 열량측정, 열 중량측정 분석, 수분 흡착, 적외선 분광법 및 라만 분광법과 같은 기술들에 의해 특징지어졌다.

10 실험예 9: (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 F의 결정화 및 특징

[0371] 10.1 결정화

[0372] (-)-0-데스메틸벤라파신(19.47 mg)의 HCl 염의 형 A가 바이알로 옮겨진 후, 3 mL의 아세트산 에틸이 첨가되었다. 소니케이션 후에 고체들이 남았다. 샘플은 75°C로 설정된 핫플레이트에 놓여지고, 350 rpm으로 설정된 자기 교반기(magnetic stirrer)를 사용하여 교반되었다. 75°C에서의 교반의 약 2.5 시간 후에, 샘플은 데워진, 1-드램 바이알로 시린지 여과(syringe filter)되었다.(여과하기 전에, 필터, 시린지, 및 바이알은 샘플과 함께 핫플레이트에서 데워졌다.) 상기 샘플은 뚜껑이 덮여지고, 벤치 탑(bench top)위에 놓여진 후, 대기온도까지 냉각되었다. 샘플은 진공 여과되었고, 형 F로 분석되었다.

[0373] 10.2 특징

[0374] 상기 과정에 따라서 제조된(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 F 결정형은 상기에서 설명한 분석적 파라미터들에 따라서, X-레이 분말 회절, 시차 주사 열량측정, 열 중량측정 분석, 수분 흡착, 적외선 분광법 및 라만 분광법과 같은 기술들에 의해 특징지어졌다.

10.2.1 형 F의 단결정 X-레이 회절 데이터

[0376] 단결정 X-레이 회절 데이터에 대한 적합한(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 F의 결정들은 증발 확산 기법(vapor diffusion technique)에 의해 제조되었다. 3 밀리리터의 2-부탄온은, 상기에서 설명한 바에 따라 얻어진, 형 A의 7.71 mg에 첨가되었다. 모든 고체들이 용해된 것은 아니었다. 샘플은 1 드램 바이알로 여과되었다. 상기 바이알은 틀루엔을 포함하는 20 mL의 신틸레이션 바이알로 옮겨졌다. 그 다음으로 더 큰 바이알이 밀봉되었고, 상기 샘플들은 평형화되었다. 형 F의 단결정들은 분리되었고, 그 구조가 분석되었다.

[0377] 단-결정 X-레이 회절 분석은 Bruker D8 APEX II CCD sealed tube diffractometer를 사용한 Cu $K\alpha$ 방사($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)로 수행되었다. 데이터 수집, 인덱싱(indexing) 및 시작 세포(initial cell) 교정들은 모두 소프트웨어 APEX II(Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA, (2005))를 사용하여 수행되었다. 프레임 인테그레이션(frame integration) 및 최종 세포(final cell) 교정들은 소프트웨어 SAINT(v. 6.45A, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA(2003))를 사용하여 수행되었다. 스페이스 그룹은 프로그램 XPREP(SHELXTL v. 6.12, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA)에 의해 결정되었다. 실험적 흡착 보정(empirical absorption correction)은 SADABS(Blessing, *Acta Cryst.*, A51:33(1995))를 사용하여 실행되었다. 구조는 SHELXS-97(Sheldrick, University of Gottingen, Germany, (1997))를 사용한 직접적 방법들에 의해 분석되었다. 교정들은 SHELXTL(v. 6.12, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA)를 사용한 PC에서 수행되었다. (-)-0-데스메틸벤라파신 분자의 완전한 형태는 Flack factor(Flack and Bernardinelli, *Acta Cryst.*, A55: 908(1999), 및 *J. Appl. Cryst.*, 33:1143(2000))에 의해 평가되어 추측되었다. 데이터 수집 및 구조 파라미터 항목들은 표 2에 나타냈다.

[0378] (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 F 결정형의 단결정 구조 용액으로부터 비대칭 유닛의 ORTEP 도면은 도

37에 나타냈다(ORTEP-3 for Windows, v. 1.05. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, 30:565(1997)). 도면에 나타난 비대칭 유닛은 한 개의(-)-0-데스메틸벤라파신 양이온, 한 개의 클로라이드 음이온 및 한 개의 수화작용의 물을 포함한다.

표 2.(-)-0-데스메틸벤라파신의 HC1 염의 형 F에 대한 결정 데이터 및 데이터 수집 파라미터들

[0379]

[0380]

실험식	$C_{16}H_{28}ClNO_3$
분자량	317.85
온도	173(2) K
파장	1.54178 Å
결정계(crystal system)	단사구조(Monoclinic)
스페이스 그룹	P2(1)
유닛셀 크기	$a = 9.2881(2) \text{ Å}$; $\alpha = 90^\circ$. $b = 6.8185(2) \text{ Å}$; $\beta = 92.580(1)^\circ$. $c = 13.9085(3) \text{ Å}$; $\gamma = 90^\circ$.
부피	$879.95(4) \text{ Å}^3$
Z	2
밀도(계산된 것)	1.200 Mg/m^3
흡수계수(absorption coefficient)	1.996 mm^{-1}
F(000)	344
결정 크기	$0.43 \times 0.25 \times 0.18 \text{ mm}^3$
데이터 수집을 위한 쎄타(theta) 범위	8.07 내지 65.77 ° .
인덱스 범위	$-10 \leq h \leq 10$, $-6 \leq k \leq 6$, $-16 \leq l \leq 15$
수집된 반사(reflections collected)	3464
독립 반사(independent reflections)	1722 [R(int) = 0.0131]
쎄타(theta) = 65.77°에 대한 완전성(completeness)	76.1%
흡착 보정(absorption correction)	등가량으로부터 반실험적 (Semi-empirical from equivalents)
최대 및 최소 변이 (Max. and min. transmission)	0.7152 및 0.4807
교정 방법	F^2 에서 총-매트릭스 최소-자승 (full-matrix least-square)
데이터/레스트레이트(restraints)/파라미터	1722 / 1 / 194
F^2 에서 적합 우수성(Goodness-of-fit)	1.034
최종 R 인덱스들[I>2시그마(I)]	R1 = 0.0265, wR2 = 0.0714
R 인덱스들(모든 데이터)	R1 = 0.0268, wR2 = 0.0716
절대구조 파라미터 (Absolute structure parameter)	0.034(13)
최대 회절 피크(Largest diff. peak) 및 홀(hole)	0.129 및 -0.185 e. Å ⁻³

[0381]

시뮬레이션된 X-레이 분말 회절 패턴은 PowderCell 2.3(Kraus and Nolze, Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin, Germany, (1999))를 사용하는 Cu 방사로 생성되었고, 원자 좌표(atomic coordinate)들, 스페이스 그룹 및 유닛 셀 파라미터들은 형 F의 단결정 데이터로부터 얻어졌다; 참조, 도 33. 형 F의 실험적 X-레이 분말 회절 패턴은 단결정 X-레이 회절 데이터로부터 시뮬레이션된 패턴과 일치하였다. 강도의 차이는 바람직한 배향(orientation)으로부터 발생될 수 있다. 바람직한 배향은 비-무작위(non-random) 방식으로 배열하는, 결정들의 소인(tendency), 통상적으로 플레이트 또는 니들(needle)이다. 바람직한 배향은 X-레이 분말 회절 패턴들의 피크 강도에 영향을 미친다. 피크 위치의 약간의 이동은 실험적 온도 차이로부터 발생될 수 있다: 단결정 데이터는 173 K에서 수집된 반면, 실험적 분말 패턴은 대기 온도에서 수집되었다. 형 A를 갖는 물리적 혼합물들로 분리된 일정한 형 F 샘플들은 XRPD 패턴에서 형 A의 특징적 피크를 나타냈으며, 이는

시뮬레이션된 형 F의 XRPD 패턴에서는 존재하지 않았다.

11 실험예 10: (-)-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 G의 결정화 및 특징

11.1 결정화

(-)-데스메틸벤라파신은 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 G로서 결정화되었다. (-)-데스메틸벤라파신은 실험 예 1에 따라서 제조되었다. 실험 예 4에 따라서 제조된, (-)-데스메틸벤라파신(31.50 mg)의 형 A 결정형은 20 mL 신틸레이션 바이알로 끓겨졌고, 그것은 대기 온도에서 P_2O_5 챔버로, 놓여지고, 뚜껑이 덮이지 않았다 (uncapped). 3일 후에, 샘플을 포함하는 챔버는 70°C 오븐으로 끓겨졌다. 샘플이 오븐으로 끓겨진 후 10일째 실행된 분석은 상기 샘플이 형 G라는 것을 나타냈다.

11.2 특징

상기의 과정에 따라서 제조된 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 G 결정형은, 상기에서 설명한 분석 파라미터들에 따라서, X-레이 분말 회절, 시차 주사 열량측정, 열 중량측정 분석 및 수분 흡착과 같은 기술들에 의해 특징되었다.

12 실험예 11: (-)-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 H의 결정화 및 특징

12.1 결정화

(-)-데스메틸벤라파신은 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 H로 결정화되었다. (-)-데스메틸벤라파신은 실험 예 1에 따라서 제조되었다. 형 H는 55°C로 설정된 핫플레이트 위에서 아세톤에 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 A를 슬러리화함으로써 제조되었다. 샘플들은 300 rpm으로 설정된 자기 교반기를 사용하여 핫플레이트 위에서 하프 드램 바이알(half dram vials)에서 교반되었다. 각각의 경우에 있어서, 0.5 mL의 아세톤이 사용되었다. 첫번 째 샘플은 HCl 염의 (-)-데스메틸벤라파신의 42.13 mg을 포함하였고, 그리고 형 H의 분리에 앞서 3일 동안 슬러리화되었다. 두번 째 샘플은 하루가 지난 후에 여과되었고, 그리고 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 48.13 mg이 포함되었다. 세번 째 샘플은, 특정되지 않은 시간동안 슬러리화되었고, (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 41.91 mg을 포함하였다. 그래서 얻어진 고체들은 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 H 결정으로 특징지어졌다.

12.2 특징

상기의 과정에 따라서 제조된 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 H 결정형은, 상기에서 설명한 분석 파라미터들에 따라서, X-레이 분말 회절, 시차 주사 열량측정 및 열 중량측정 분석과 같은 기술들에 의해 특징지어졌다.

13 실험예 12: (-)-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 I의 결정화 및 특성

13.1 결정화

(-)-데스메틸벤라파신은 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 I로 결정화되었다. (-)-데스메틸벤라파신은 실험 예 1에 따라서 제조되었다. 형 I는 이소프로판을로부터 침전되었다. 첫번 째 샘플은 소니케이션을 이용하여 0.5 mL 이소프로판에 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 A의 46.01 mg을 용해하는 것에 의해 제조되었다. 샘플은 1-드램 바이알에서 제조되었다. 침전은 약 10-15분 후에 관찰되었다. 고체들은 진공 여과에 의해 분리되었다. 두번 째 샘플은 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 A의 25.86 mg이 용해된 것을 제외하고, 첫번 째 샘플에서 설명된 과정을 사용하여 제조되었다. 상기 두번 째 샘플에 대한 침전은 약 10 분 후에 관찰되었다. 뒤이은 합성으로, 고체들은 분리되어 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 I 결정형으로 특징지어졌다.

13.2 특징

상기의 과정에 따라서 제조된 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 I 결정형은 상기에서 설명한 분석 파라미터들에 따라서, X-레이 분말 회절, 시차 주사 열량측정 및 열 중량측정 분석과 같은 기술들에 의해 특징지어졌다.

14 실험예 13: (-)-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 J의 결정화 및 특성

14.1 결정화

(-)-데스메틸벤라파신은 (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 J로 결정화되었다. (-)-데스메틸벤라파신은 실험 예 1에 따라서 제조되었다. (-)-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 J는 55°C로 설정된 핫플레이트에서 약 하

루 동안 아세토니트릴에서 형 A를 슬러리화함으로써 제조되었다. (-)-0-데스메틸벤라파신(43.66 mg)의 HCl 염의 형 A는 1-드램 바이알로 옮겨졌고, 그리고 0.5 mL의 아세토니트릴이 첨가되었다. 소니케이션 후에 고체들이 남았다. 샘플은 300 rpm으로 설정된 자기 교반기를 사용하여 헛플레이트에서 교반되었다. 하루가 지난 후에, 용매는 가만히 옮겨졌다(decanted). 그래서 얻어진 고체들은(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 J 결정형으로 특징지어졌다.

[0400]

14.2 특징

[0401]

상기의 과정에 따라서 제조된(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 J 결정형은 상기에서 설명한 실험 파라미터들에 따라서, X-레이 분말 회절, 및 NMR 분광법과 같은 기술들에 의해 특징지어졌다. NMR 분광법을 사용하여 관찰한 대로, (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염 1몰 당 약 0.2 몰의 아세토니트릴이 형J 샘플에 존재하였다.

[0402]

15 실험예 14: (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 K의 결정화 및 특징

[0403]

15.1 결정화

[0404]

(-)-0-데스메틸벤라파신은(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 K로 결정화되었다. (-)-0-데스메틸벤라파신은 실험예 1에 따라서 제조되었다. (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 K는 용매로 에탄올을 사용하고 반용매(antisolvent)로서 아세톤을 사용한 증기 확산 실험으로부터 제조되었다. 샘플은(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 A의 22.20 mg에 0.3 mL의 에탄올을 첨가하여 제조되었다. 상기 샘플은 용해된 후 1-드램 바이알로 여과되었다. 상기 바이알은 아세톤을 포함하는 20 mL 신틸레이션 바이알로 옮겨졌다. 더 큰 바이알은 그 후 뚜껑으로 덮어졌고, 그리고 상기 샘플은 평형화되도록 하였다. 단결정들은 본 실험으로부터 분리되었다. 그래서 얻어진 결정들은(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 K 결정형으로 특징지어졌다.

[0405]

15.2 특징

[0406]

상기 과정에 따라서 제조된(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 K 결정형은 상기에서 설명한 분석 파라미터들에 따라서, X-레이 분말 회절, 및 단-결정 X-레이 회절과 같은 기술들에 의해 특징지어졌다.

[0407]

15.2.1 형 K의 단결정 X-레이 회절 데이터

[0408]

단결정 X-레이 회절에 적합한(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 K의 결정들은 상기에서 설명한 기술들에 의해 제조되었다. 단-결정 X-레이 회절 분석은 Bruker D8 APEX II CCD sealed tube diffractometer를 사용하여 Cu $K\alpha$ 방사($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)로 수행되었다. 데이터 수집, 인덱싱 및 시작 세포 교정(initial cell refinement)은 모두 소프트웨어 APEX II(Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA(2005))를 사용하여 수행되었다. 프레임 인테그레이션(frame integration) 및 최종 세포 교정은 소프트웨어 SAINT(v. 6.45A, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA(2003))를 사용하여 수행되었다. 스페이스 그룹은 프로그램 XPREP(SHELXTL v. 6.12, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA)에 의해 결정되었다. 실험적 흡착 보정(empirical absorption correction)은 SADABS(Blessing, *Acta Cryst.*, A51:33(1995))를 사용하여 실행되었다. 구조는 SHELXS-97(Sheldrick, University of Gottingen, Germany, (1997))를 사용하여 직접적인 방법들에 의해 해석되었다. 교정은 SHELXTL(v. 6.12, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA)을 사용하는 PC 상에서 수행되었다. (-)-0-데스메틸벤라파신 분자의 완전한 형태는 Flack factor(Flack and Bernardinelli, *Acta Cryst.*, A55:908(1999), 및 *J. Appl. Cryst.*, 33:1143(2000))를 평가함으로써 추측되었다. 데이터 수집 및 구조 파라미터 항목들은 표 3에 나타냈다.

[0409]

형 K의 결정 구조의 비대칭 유닛의 완전한 내용물들은 두 개의(-)-0-데스메틸벤라파신 양이온들, 두 개의 클로라이드 음이온들 및 부분적으로 차지하는, 한 개의 매우 무질서한 에탄올 분자들을 포함한다. 에탄올 분자는 완전히 자리를 차지한 것이 아니기 때문에, 형 K는 부분적 에탄올 용매화물로 칭해진다.

[0410]

표 3. (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 K에 대한 결정 데이터 및 데이터 수집 파라미터들

[0411]

실험식	$C_{16}H_{26}ClNO_2 \cdot 0.14(C_2H_6O)$
분자량	306.33
온도	173(2) K
파장	1.54178 \AA
결정계(crystal system)	단사구조(Monoclinic)
스페이스 그룹	C2
유닛 셀 크기	$a = 30.056(3) \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ$. $b = 7.7375(8) \text{ \AA}; \beta = 134.502(4)^\circ$. $c = 21.208(4) \text{ \AA}; \gamma = 90^\circ$.

부피	3517.7(8) Å ³
Z	8
밀도(계산된 것)	1.157 Mg/m ³
흡수계수	1.944 mm ⁻¹
F(000)	1322
결정 크기	0.53 x 0.08 x 0.06 mm ³
데이터 수집을 위한 쎄타(theta) 범위	7.37 내지 44.67 ° .
인덱스 범위	-27<=h<=25, -7<=k<=7, -19<=l<=19
수집된 반사(reflections collected)	2985
독립 반사(independent reflections)	2063 [R(int) = 0.0413]
쎄타(theta)=44.67°에 대한 완전성(completeness)	92.1%
흡착 보정(absorption correction)	동가량으로부터 반실험적 (semi-empirical from equivalents)
최대 및 최소 변이 (max. and min. transmission)	0.8923 및 0.4256
교정 방법	F ² 에서 총-매트릭스 최소-자승 (full-matrix least-square)
데이터/레스토레이트(restraints)/파라미터	2063 / 2 / 378
F ² 에서 적합 우수성(goodness-of-fit)	1.060
최종 R 인덱스들[I>2시그마(I)]	R1 = 0.0518, wR2 = 0.1391
R 인덱스들(모든 데이터)	R1 = 0.0800, wR2 = 0.1571
절대구조 파라미터 (absolute structure parameter)	0.01(4)
최대 회절 피크(largest diff. peak) 및 홀(hole)	0.464 및 -0.545 e. Å ⁻³

[0412]

시뮬레이션된 X-레이 분말 회절 패턴은 PowderCell 2.3(Kraus and Nolze, Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin, Germany(1999))를 사용하는 Cu 방사로 생성되었고, 원자 좌표(atomic coordinate)들, 스페이스 그룹, 및 유닛 셀 파라미터들이 형 K의 단결정 데이터로부터 얻어졌다; 참조, 도 50. 형 K의 실험적 X-레이 분말 회절 패턴은 단결정 X-레이 회절 데이터로부터 시뮬레이션된 패턴과 일치하였다. 강도의 차이는 바람직한 배향(orientation)으로부터 발생될 수 있다. 피크 위치에서 약간의 이동은 실험적 온도 차이로부터 야기될 수 있다: 단결정 데이터는 173 K에서 수집된 반면, 실험적 분말 패턴은 대기 온도에서 수집되었다.

[0413]

16 실험예 15: (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 L의 결정화 및 특징

[0414]

16.1 결정화

[0415]

(-)-0-데스메틸벤라파신은(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 L로서 결정화되었다. (-)-0-데스메틸벤라파신은 실험예 1에 따라서 제조되었다. 형 L은 2-메틸-테트라하이드로퓨란에서 연장된 대기온도 슬러리로부터 제조되었다. 샘플은 20 mL의 2-메틸-테트라하이드로퓨란을(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 A의 38.75 mg에 첨가함으로써 제조되었다. 20 mL 신틸레이션 바이알은 실험용으로 사용되었고, 그리고 2-메틸-테트라하이드로퓨란은 천천히 첨가되었다. 고체들은 용매 첨가 후에 존재하였고, 그리고 상기 샘플은 뚜껑이 덮여져서 대기 온도에서 회전 훨(rotating wheel)로 옮겨졌다. 상기 훨에서 97일 지난 후에, 형 L의 샘플은 제거되었고, 진공 여과되었으며, 그리고 분석용으로 제출되었다. 그래서 얻어진 고체들은(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 L 결정형으로 특징지어졌다.

[0416]

16.2 특징

[0417]

상기에서 설명한 과정에 따라서 제조된(-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 L 결정형은, 상기에서 설명한 분석 파라미터들에 따라서, X-레이 분말 회절, 시차 주사 열량측정, 열 중량측정 분석 및 NMR 분광법과 같은 기술

들에 의해 특징지어졌다. NMR 분광법을 사용하여 측정한 대로, (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 1몰 당 약 0.13 내지 0.14 몰의 2-메틸-테트라히드로퓨란이 형 L 샘플에 존재하였다.

[0418] 17 실험예 16: (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 탈용매화된 용매화물 형태의 제조 및 특징

[0419] 17.1 제조

[0420] (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 형 C는 상기에서 설명한 대로 제조되었다. 형 C는, 상기에서 설명한 과정에 따라서, TGA 퍼니스에서 100°C까지 가열되었고, 그리고 5.4 %의 중량 손실이 관측되었다. 물질은 퍼니스에서 제거되었다; 분석은 상기 물질이 탈용매화된 용매화물이었음을 확인하였다.

[0421] 17.2 특징

[0422] 탈용매화된 용매화물은 X-레이 분말 회절에 의해 분석되었다. 탈용매화된 용매화물의 X-레이 분말 회절 패턴에 서의 피크 위치들은 형 C 시작 물질에서의 XRPD 피크들의 위치와 유사했다. 상기 데이터는, TGA 중량 손실 데이터와 부합하여, 형 C의 구조적 형태를 탈용매화된 용매화물의 형태로 유지하는 반면, 용매는 형 C의 결정 격자를 없앤다는 것을 나타냈다.

[0423] 18 실험예 17: (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 무정형 형태의 제조 및 특징

[0424] 18.1 제조

[0425] (-)-0-데스메틸벤라파신은 (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 무정형 형태로서 제조되었다. (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 수용액은 제조된 후, 여과 및 동결되었다. 다음으로, 샘플은 진공 하에서 동결건조기로 옮겨졌고, 모든 용매가 제거될 때까지 감압동결 건조되었다.

[0426] 18.2 특징

[0427] 결과물은 X-레이 분말 회절 및 모듈레이션된 시차 주사 열량측정에 의해 특징지어졌다. XRPD 데이터는 상기 물질이 무정형이었음을 확인하였다. 모듈레이션된 시차 주사 열량측정 데이터에 기초하여, (-)-0-데스메틸벤라파신의 HCl 염의 무정형 형태의 유리 전이 온도는 약 24°C였다.

[0428] 19 실험예 18: (-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염을 포함하는 자연성 제제의 조성물

[0429]

(-)-0-데스메틸벤라파신 HCl 및 아비셀(Avicel)은 수직형 그래뉴에이터(granulator) 안에서 혼합되었다. Pharmacoat 606은 혼합되기 위하여 천천히 첨가되었다. 그 다음 젖은 냉어리는 2시간 동안 45°C에서 트레이 건조(tray dry)되었고, 그 다음 반건조된 혼합물은 스크린 사이즈 0109 @ 2000 rpm를 사용하는 Fitzmill을 통과하였다. 입자들은 다시 건조기로 옮겼다. 건조된 과립들은 메쉬 # 14를 통해 걸러졌고, 스크린 # 14에 남은 것은 Fitzmill을 통과하였다. 분쇄된 입자들은 더 미세하게 걸러진 입자들과 혼합되었다. 프리믹스 제제(Premix Formulation)는 표 4에 요약되었다. 상기 프리믹스를 사용하여, 최종 제제(Final Formulation)가 개발되었고, 표 5에 요약되었다.

표 4. 프리믹스 제제(Formulation of Premix)

성분	양(mg)
API: (-)-0-데스메틸벤라파신 HCl 형 A(Form A)	605
Avicel 105	60.5
Pharmacoat 606(8% 용액)	11.5

표 5. 최종 제제(Final Formulation)

성분	처방(Formula)
프리믹스	677 mg
스테아르산 마그네슘	8 mg
Methocel K4M CR	60.5 mg

[0434] 또 다른 구현에서, API 및 Avicel은 high shear granulator에 첨가되어 대략 혼합되었다. Surelease Suspension은 high shear process operating에 의해 드랍방식(drop-wise)으로 첨가되었다. 젖은 과립은 high shear granulator로부터 제거되었고, fluid bed 건조기에서 건조되었다. 그리고 Methocel 및 스테아르산 마그네슘과 혼합되었고, 적당한 타정기 위에서 압축되었다.

표 6. 프리믹스 제제

성분	양(mg)
API: (-)-0-데스메틸벤라파신 HC1 형A(form A)	484
Avicel pH 102	320
Surelease Suspension 20% w/w(건조 중량/현탁 중량)	80/400
총	884

표 7. 매트릭스 정제들(matrix tablet)

50 mg 정제

성분	양(mg)
프리믹스	110.5
스테아르산 마그네슘	1.5
Methocel K 15M CR	213.0
총	325.0

100 mg 정제

성분	양(mg)
프리믹스	221.0
스테아르산 마그네슘	3.0
Methocel K 15M CR	276.0
총	500.0

150 mg 정제

성분	양(mg)
프리믹스	331.5
스테아르산 마그네슘	4.5
Methocel K 15M CR	164.0
총	500.0

[0444] 본 명세서에서 언급된 모든 문헌들 및 특히 출원들은 각각의 문헌들 또는 특허 출원이 명확하고 개별적인 인용에 의해 본 명세서에 포함되는 것으로 표시된 것과 같은 정도로 인용에 의하여 본 명세서에 포함된다. 비록 선형 발명이 명확한 이해를 위한 목적으로 예시 및 실험예의 방법으로 몇몇 항목에서 설명되었을 지라도, 본 발명의 청구항들의 사상 또는 범위를 벗어남이 없이 일정한 변형 및 변동이 만들어질 수 있음은 본 발명의 언급한 관점에서 당업자에게 자명할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0188] 도 1은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 A를 포함하는 샘플의 열 중량측정 분석 온도기록도(thermal gravimetric analysis thermogram)를 제공한다.

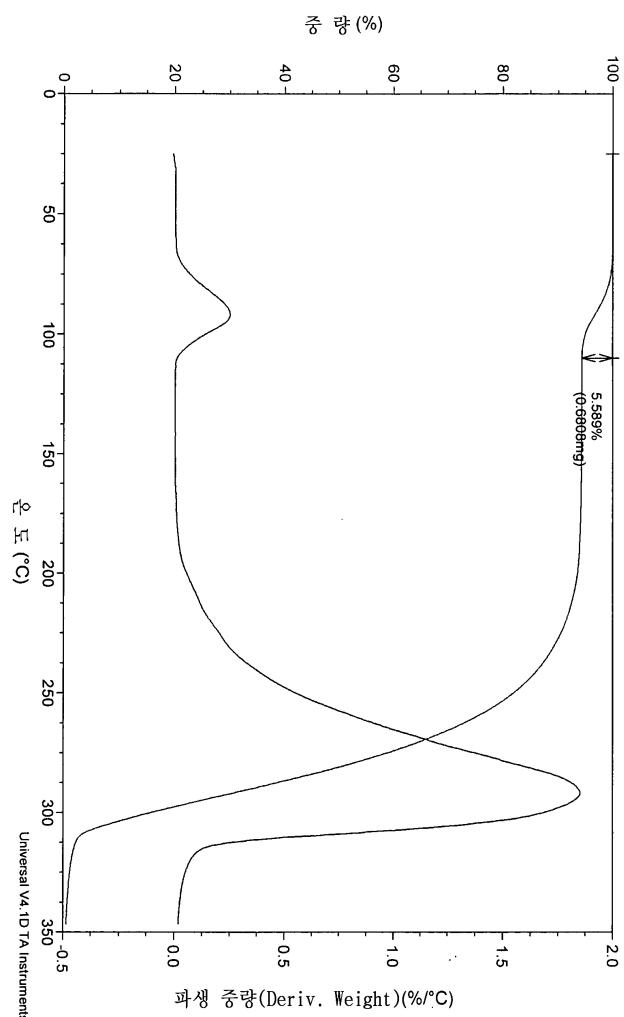
[0189] 도 2는(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 A를 포함하는 샘플의 시차 주사 열량측정 온도기록도(differential scanning calorimetry thermogram)를 제공한다.

- [0190] 도 3은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 A를 포함하는 샘플의 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0191] 도 4는(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 A를 포함하는 샘플의 적외선 스펙트럼을 제공한다.
- [0192] 도 5는(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 A를 포함하는 샘플의 라만 스펙트럼(Raman spectrum)을 제공한다.
- [0193] 도 6은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 A를 포함하는 샘플의 수분 흡착 등온선(moisture sorption isotherm)을 제공한다.
- [0194] 도 7은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 A를 포함하는 샘플에 대한 단일-결정 X-레이 회절에 의해 얻어진 형 A의 결정 구조의 비대칭 유닛을 제공한다.
- [0195] 도 8은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 A를 포함하는 샘플에 대해 얻어진 단결정 X-레이 회절 데이터로부터 시뮬레이션된 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0196] 도 9는(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 B를 포함하는 샘플의 열 중량측정 분석 온도기록도를 제공한다.
- [0197] 도 10은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 B를 포함하는 샘플의 시차 주사 열량측정 온도기록도를 제공한다.
- [0198] 도 11은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 B를 포함하는 샘플의 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0199] 도 12는(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 B를 포함하는 샘플의 적외선 스펙트럼을 제공한다.
- [0200] 도 13은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 B를 포함하는 샘플의 라만 스펙트럼을 제공한다.
- [0201] 도 14는(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 B를 포함하는 샘플의 수분 흡착 등온선을 제공한다.
- [0202] 도 15는(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 C를 포함하는 샘플의 열 중량측정 분석 온도기록도를 제공한다.
- [0203] 도 16은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 C를 포함하는 샘플의 시차 주사 열량측정 온도기록도를 제공한다.
- [0204] 도 17은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 C를 포함하는 샘플의 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0205] 도 18은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 C를 포함하는 샘플의 적외선 스펙트럼을 제공한다.
- [0206] 도 19는(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 C를 포함하는 샘플의 라만 스펙트럼을 제공한다.
- [0207] 도 20은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 C를 포함하는 샘플의 수분 흡착 등온선을 제공한다.
- [0208] 도 21은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 D를 포함하는 샘플의 열 중량측정 분석 온도기록도를 제공한다.
- [0209] 도 22는(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 D를 포함하는 샘플의 시차 주사 열량측정 온도기록도를 제공한다.
- [0210] 도 23은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 D를 포함하는 샘플의 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0211] 도 24는(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 E를 포함하는 샘플의 열 중량측정 분석 온도기록도를 제공한다.
- [0212] 도 25는(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 E를 포함하는 샘플의 시차 주사 열량측정 온도기록도를 제공한다.
- [0213] 도 26은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 E를 포함하는 샘플의 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0214] 도 27은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 E를 포함하는 샘플의 적외선 스펙트럼을 제공한다.
- [0215] 도 28은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 E를 포함하는 샘플의 라만 스펙트럼을 제공한다.
- [0216] 도 29는(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 E를 포함하는 샘플의 수분 흡착 등온선을 제공한다.
- [0217] 도 30은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 F를 포함하는 샘플의 열 중량측정 분석 온도기록도를 제공한다.
- [0218] 도 31은(-)-0-데스메틸벤라팍신의 염산 염의 형 F를 포함하는 샘플의 시차 주사 열량측정 온도기록도를 제공한다.

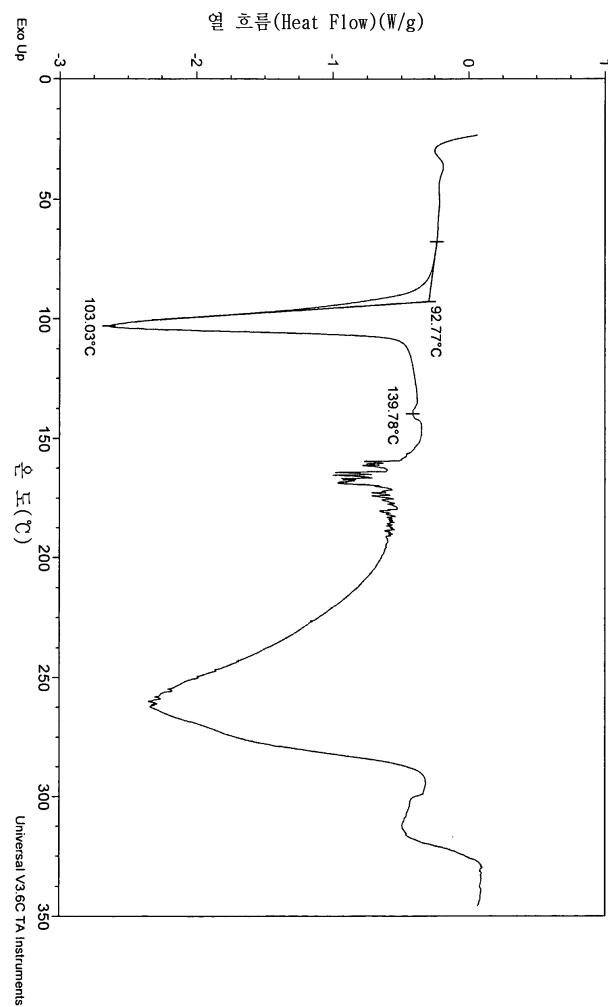
- [0219] 도 32는(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 F를 포함하는 샘플의 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0220] 도 33은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 F를 포함하는 샘플에 대해 얻어진 단결정 X-레이 회절 데이터로부터 시뮬레이션된 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0221] 도 34는(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 F를 포함하는 샘플의 적외선 스펙트럼을 제공한다.
- [0222] 도 35는(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 F를 포함하는 샘플의 라만 스펙트럼을 제공한다.
- [0223] 도 36은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 F를 포함하는 샘플의 수분 흡착 등온선을 제공한다.
- [0224] 도 37은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 F를 포함하는 샘플에 대한 단일-결정 X-레이 회절에 의해 얻어진 형 F의 결정 구조의 비대칭 유닛을 제공한다.
- [0225] 도 38은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 G를 포함하는 샘플의 열 중량측정 분석 온도기록도를 제공한다.
- [0226] 도 39는(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 G를 포함하는 샘플의 시차 주사 열량측정 온도기록도를 제공한다.
- [0227] 도 40은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 G를 포함하는 샘플의 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0228] 도 41은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 G를 포함하는 샘플의 수분 흡착 등온선을 제공한다.
- [0229] 도 42는(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 H를 포함하는 샘플의 열 중량측정 분석 온도기록도를 제공한다.
- [0230] 도 43은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 H를 포함하는 샘플의 시차 주사 열량측정 온도기록도를 제공한다.
- [0231] 도 44는(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 H를 포함하는 샘플의 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0232] 도 45는(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 I를 포함하는 샘플의 열 중량측정 분석 온도기록도를 제공한다.
- [0233] 도 46은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 I를 포함하는 샘플의 시차 주사 열량측정 온도기록도를 제공한다.
- [0234] 도 47은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 I를 포함하는 샘플의 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0235] 도 48은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 J를 포함하는 샘플의 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0236] 도 49는(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 K를 포함하는 샘플의 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0237] 도 50은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 K를 포함하는 샘플에 대해 얻어진 단결정 X-레이 회절 데이터로부터 시뮬레이션된 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0238] 도 51은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 L을 포함하는 샘플의 열 중량측정 분석 온도기록도를 제공한다.
- [0239] 도 52는(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 L을 포함하는 샘플의 시차 주사 열량측정 온도기록도를 제공한다.
- [0240] 도 53은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 형 L을 포함하는 샘플의 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0241] 도 54는(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 동구조 패밀리(isostructural family) 1에 속하는 용매제거된 (desolvated) 용매화물을 포함하는 샘플의 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0242] 도 55는(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 무정 형태를 포함하는 샘플의 열 중량측정 분석 온도기록도를 제공한다.
- [0243] 도 56은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 무정 형태를 포함하는 샘플의 조정된(modulated) 시차 주사 열량측정 온도기록도를 제공한다.
- [0244] 도 57은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 무정 형태를 포함하는 샘플의 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다.
- [0245] 도 58은(-)-0-데스메틸벤라파신의 염산 염의 무정 형태를 포함하는 샘플의 수분 흡착 등온선을 제공한다.

도면

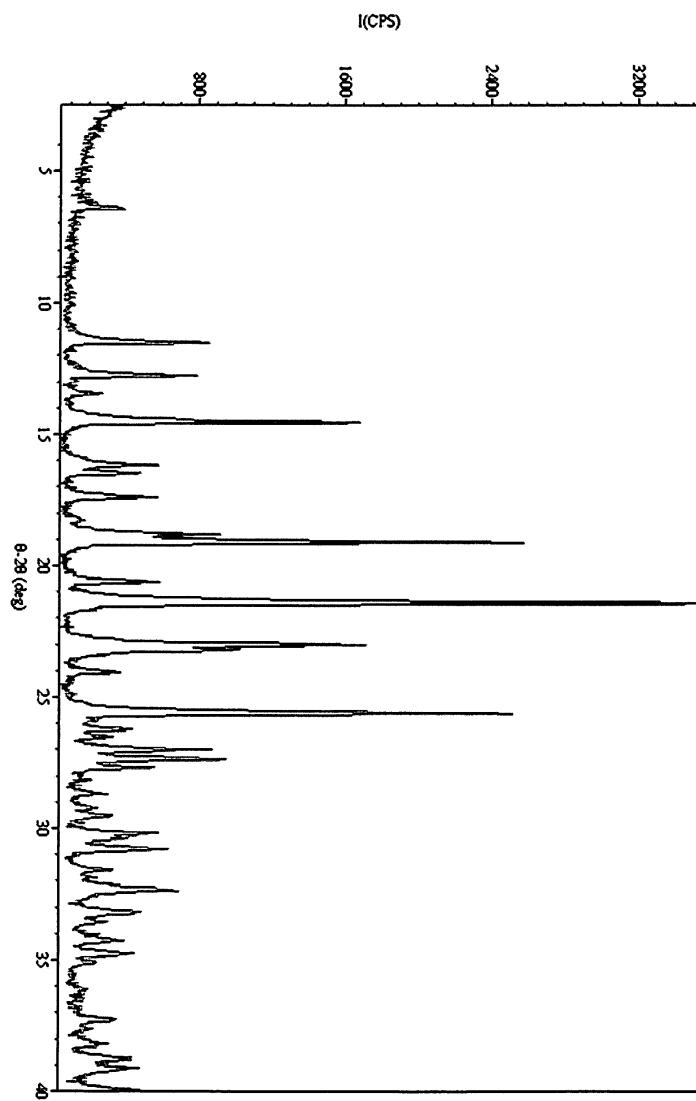
도면1



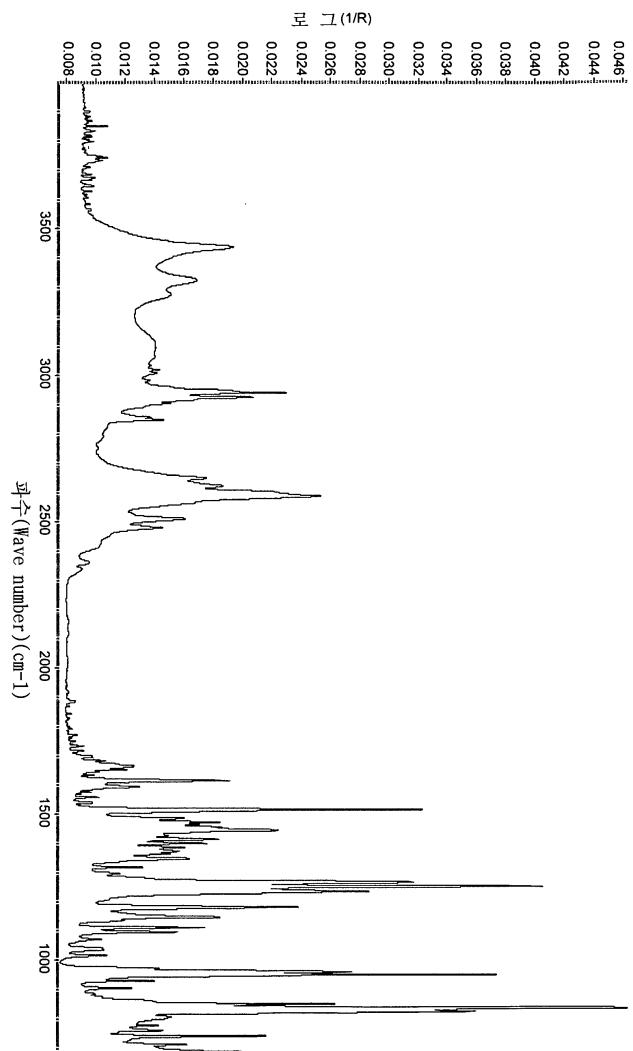
도면2



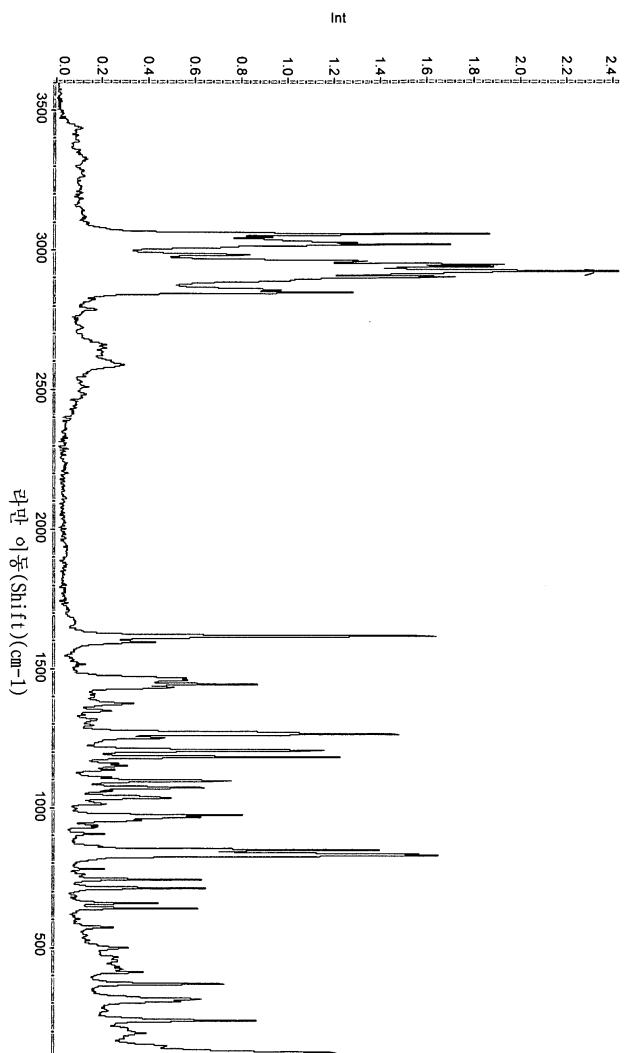
도면3



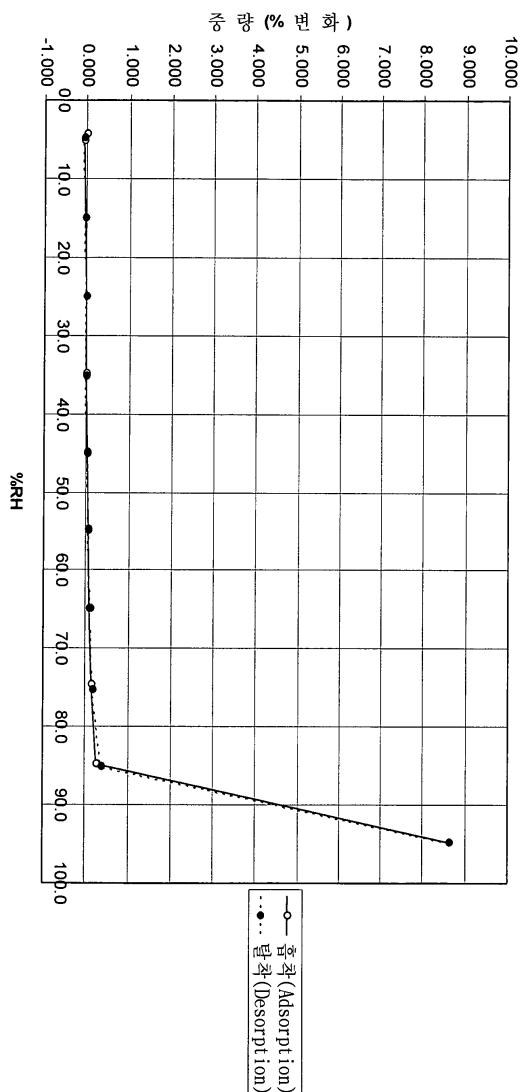
도면4



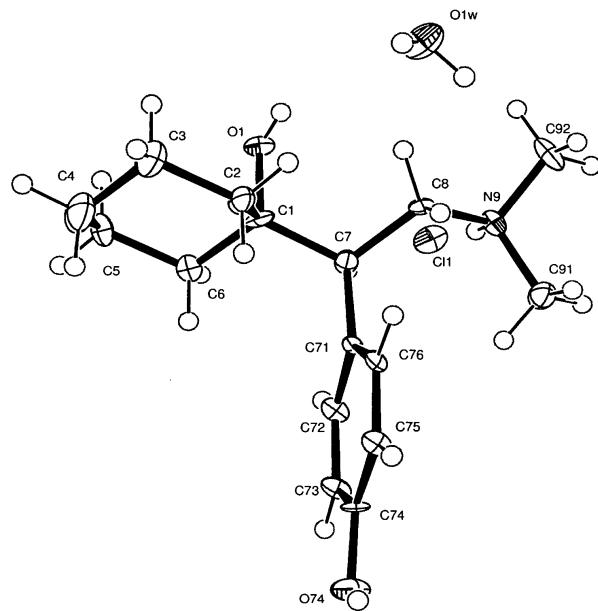
도면5



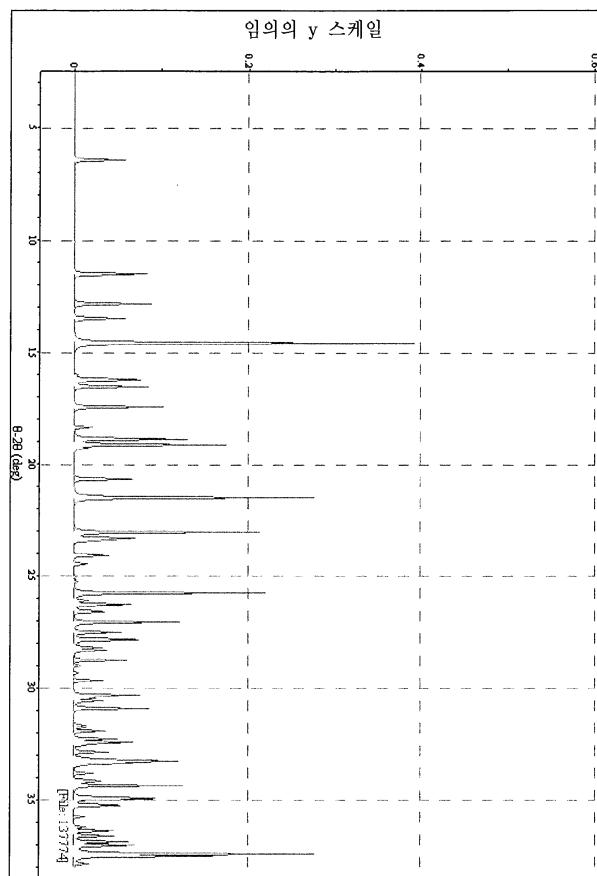
도면6



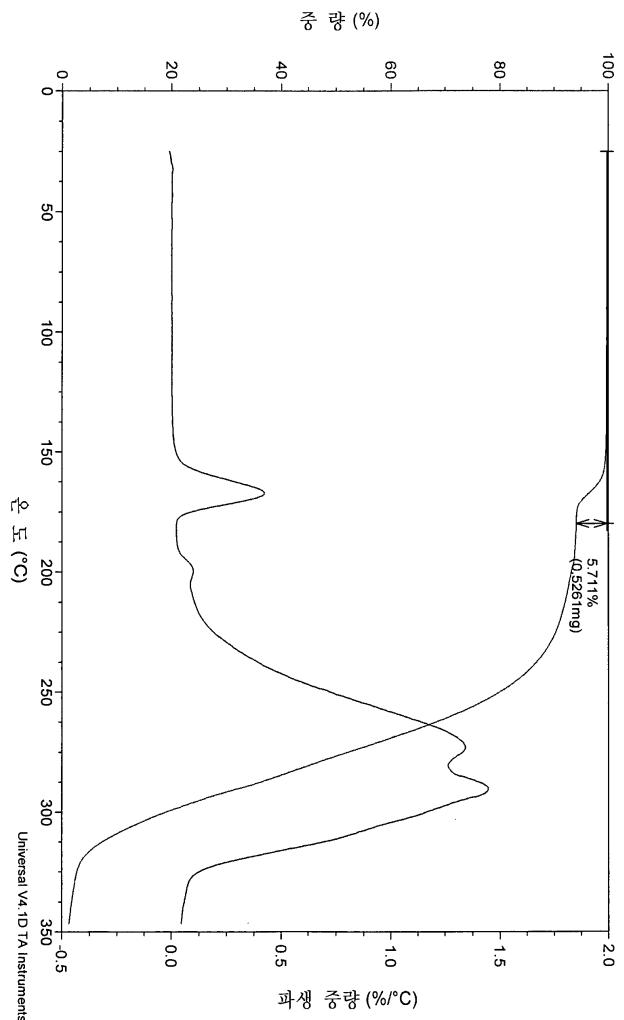
도면7



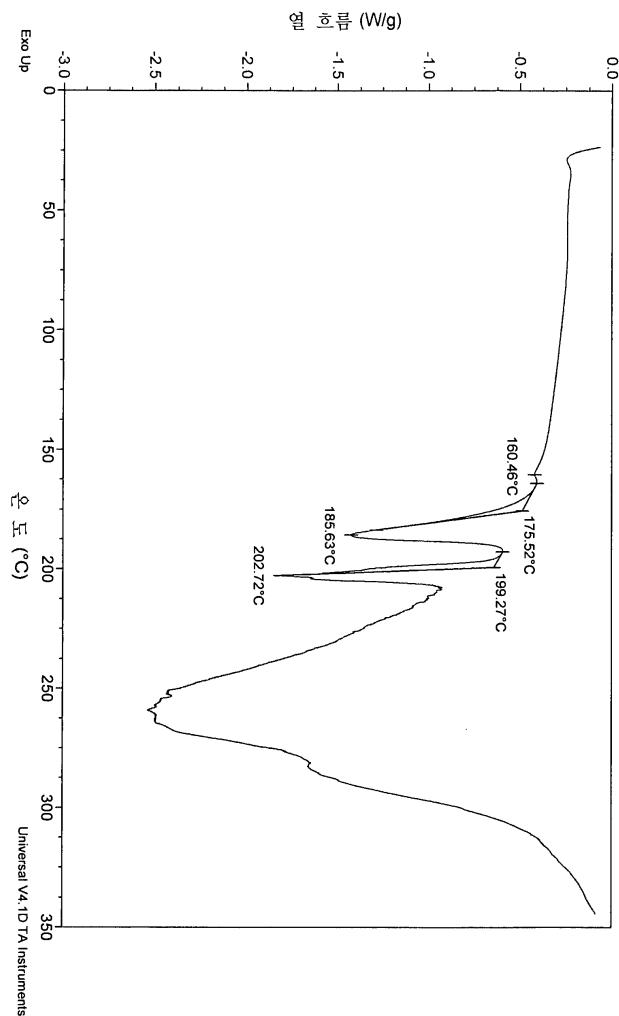
도면8



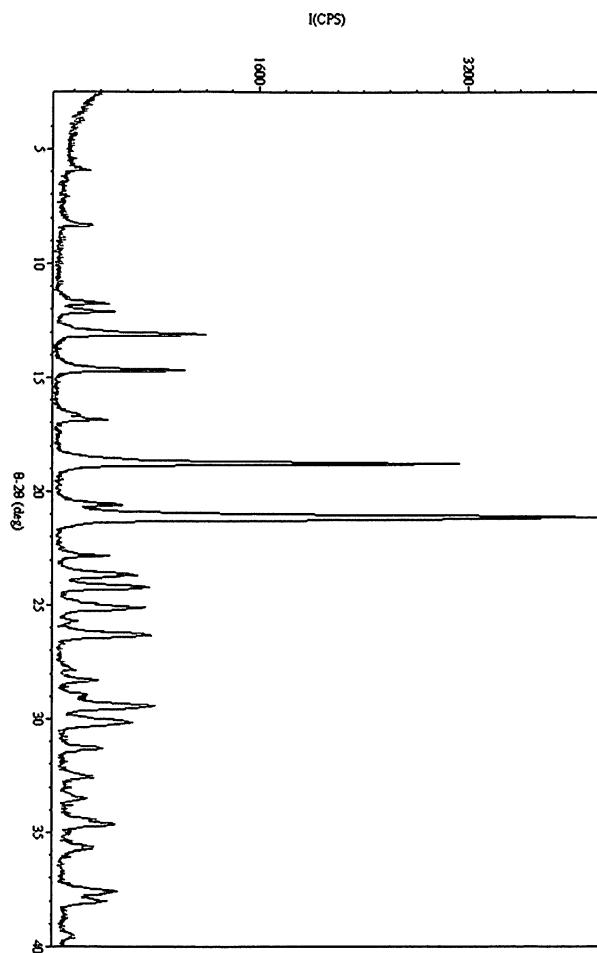
도면9



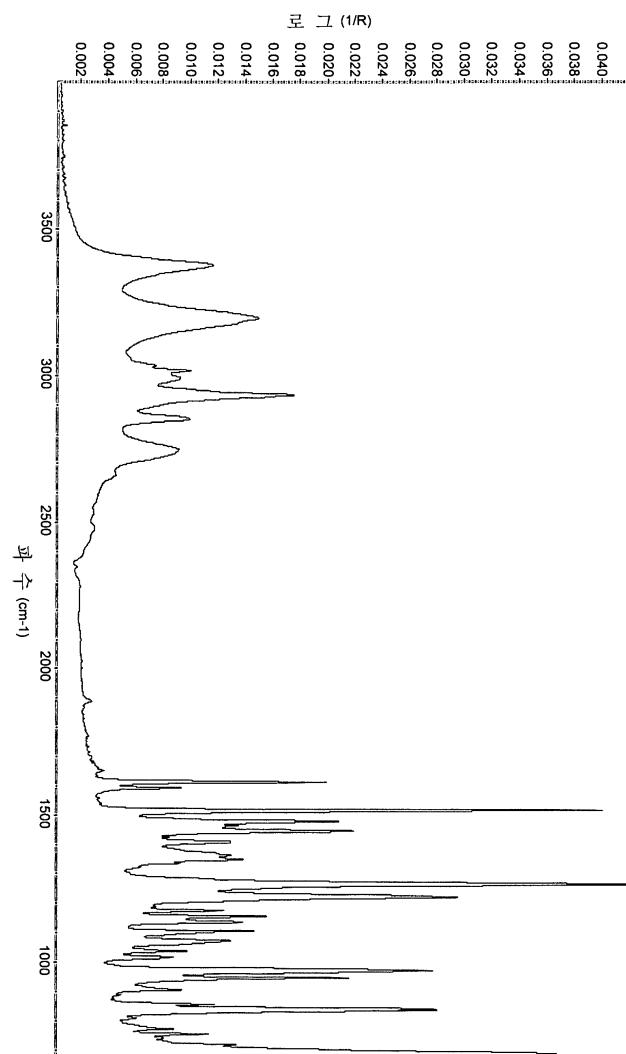
도면10



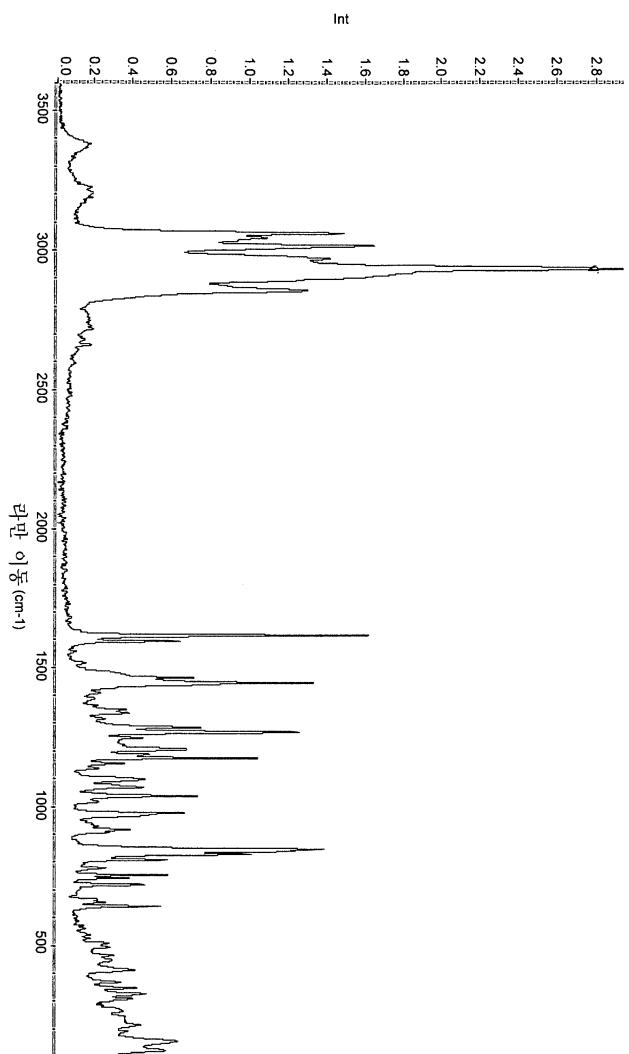
도면11



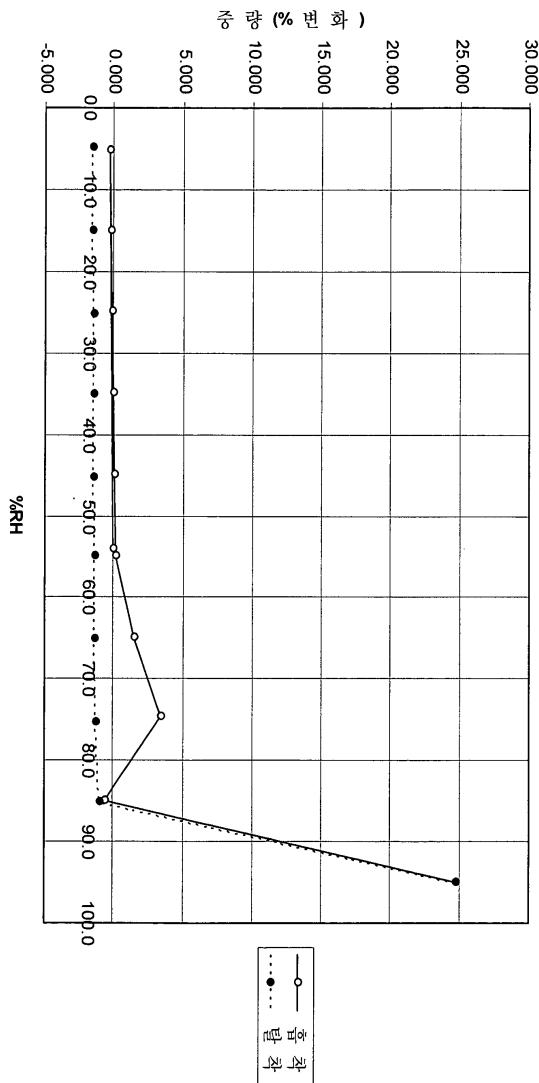
도면12



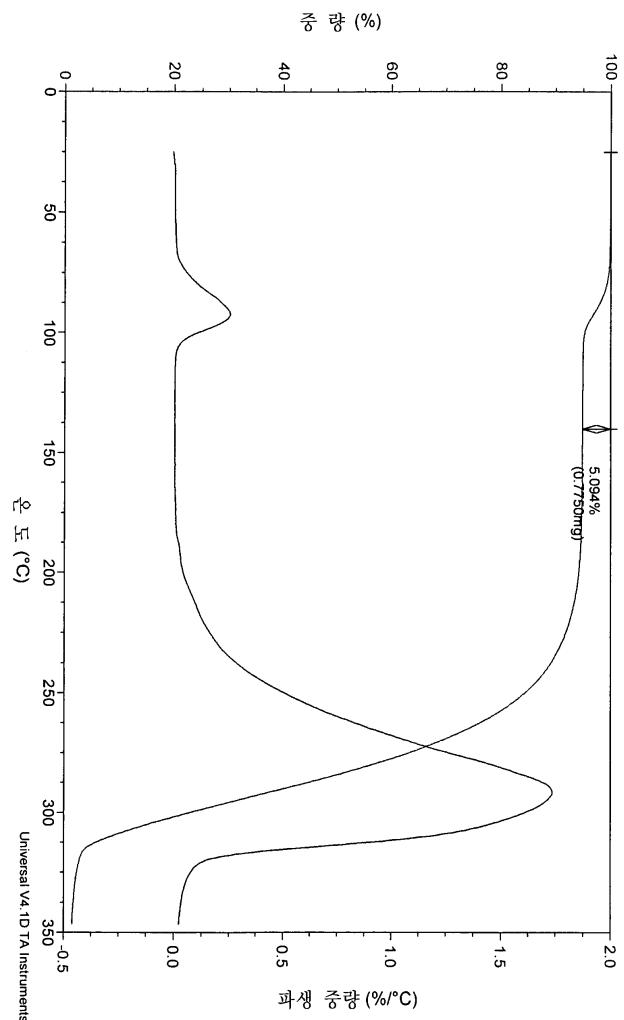
도면13



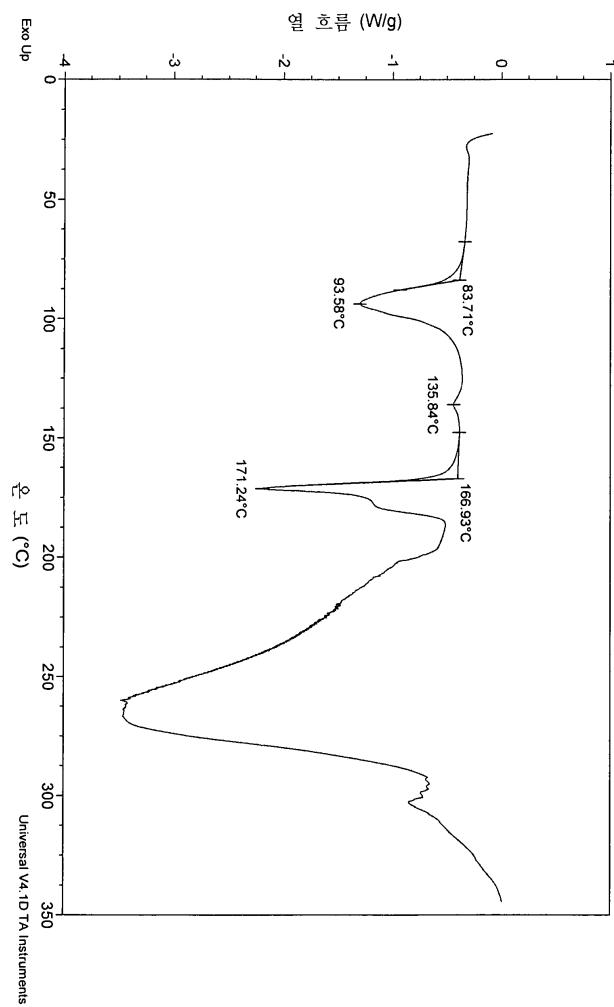
도면14



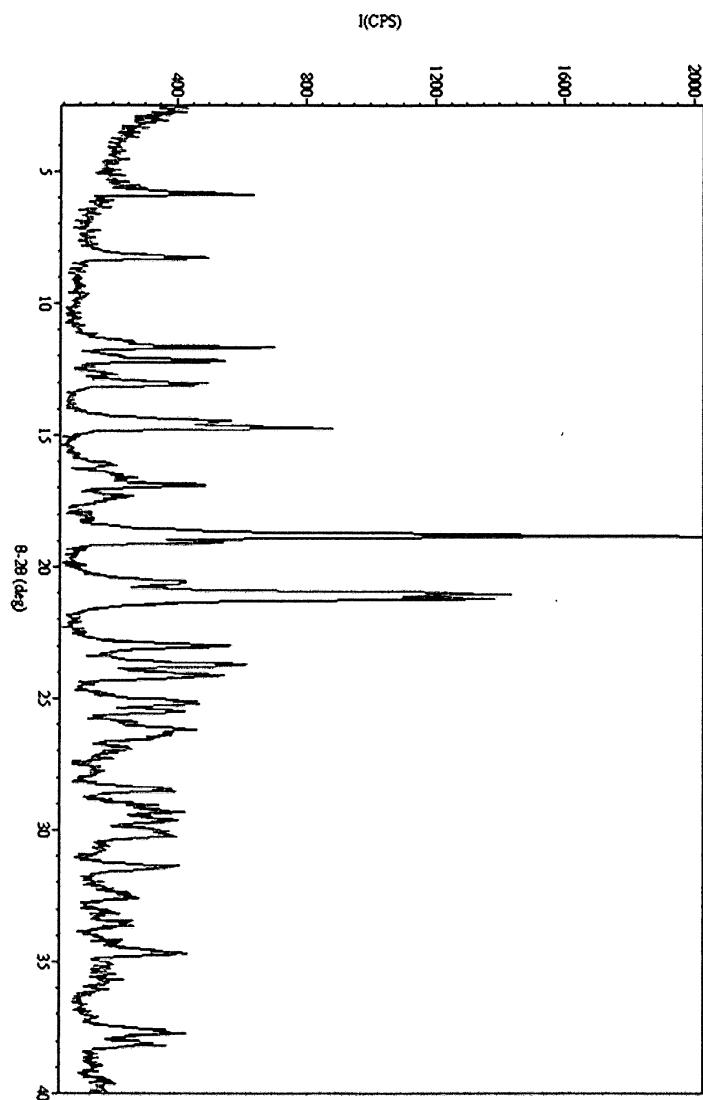
도면15



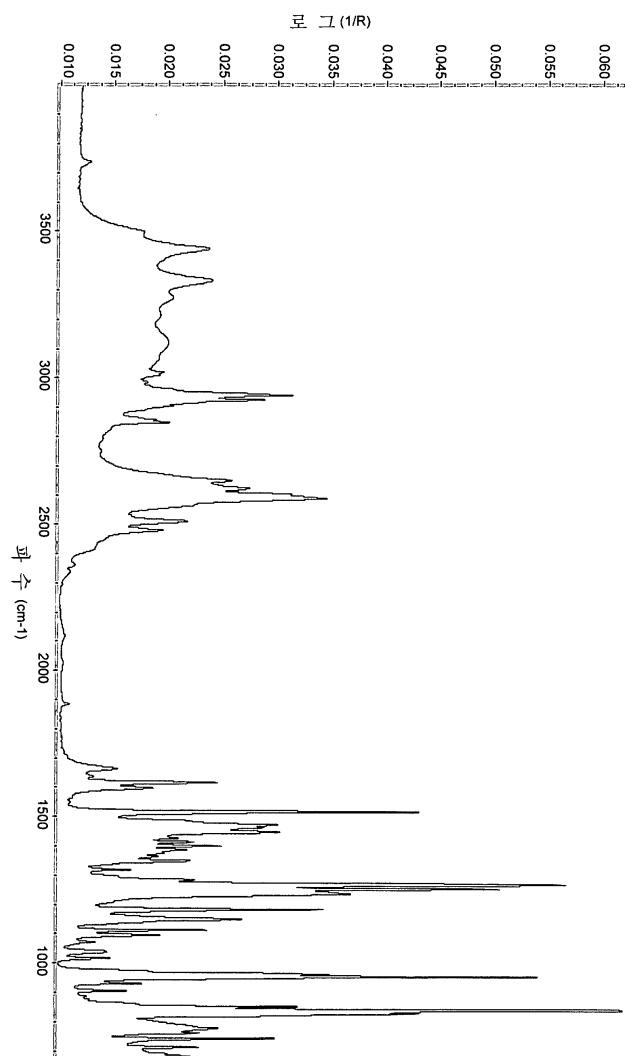
도면16



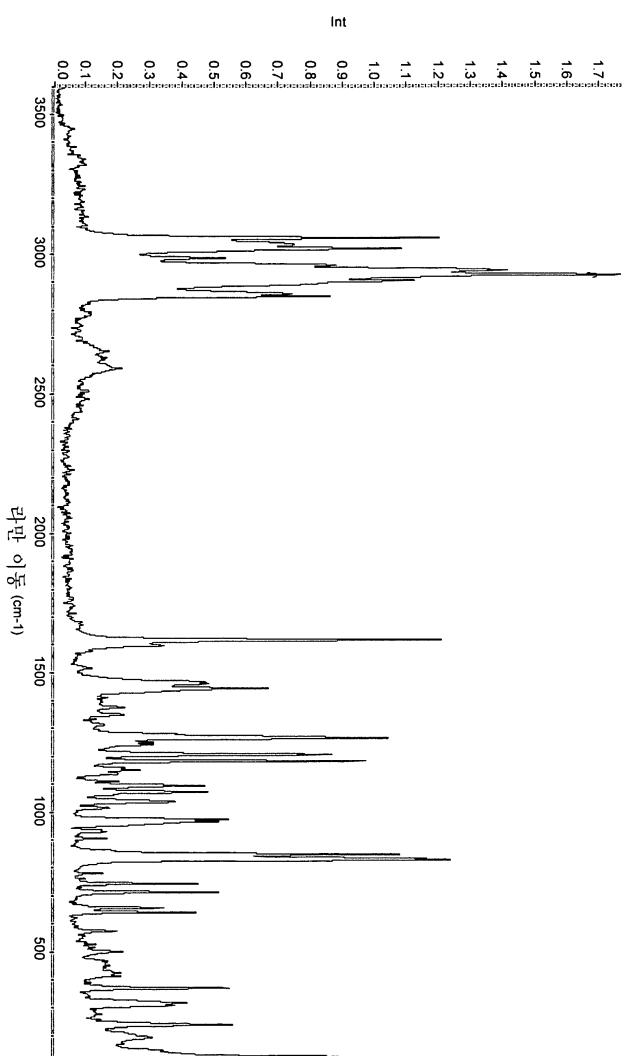
도면17



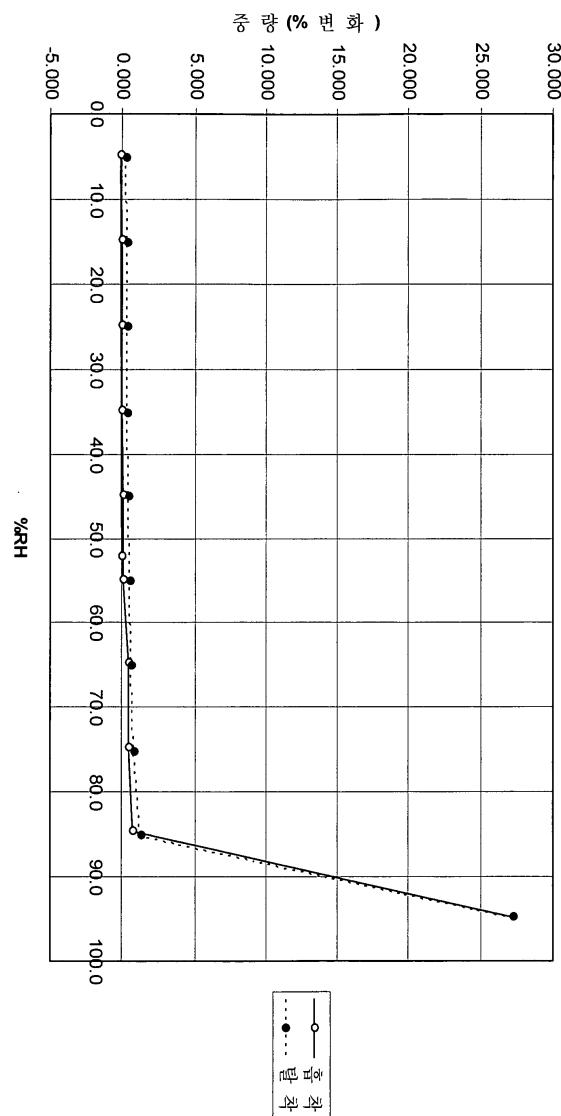
도면18



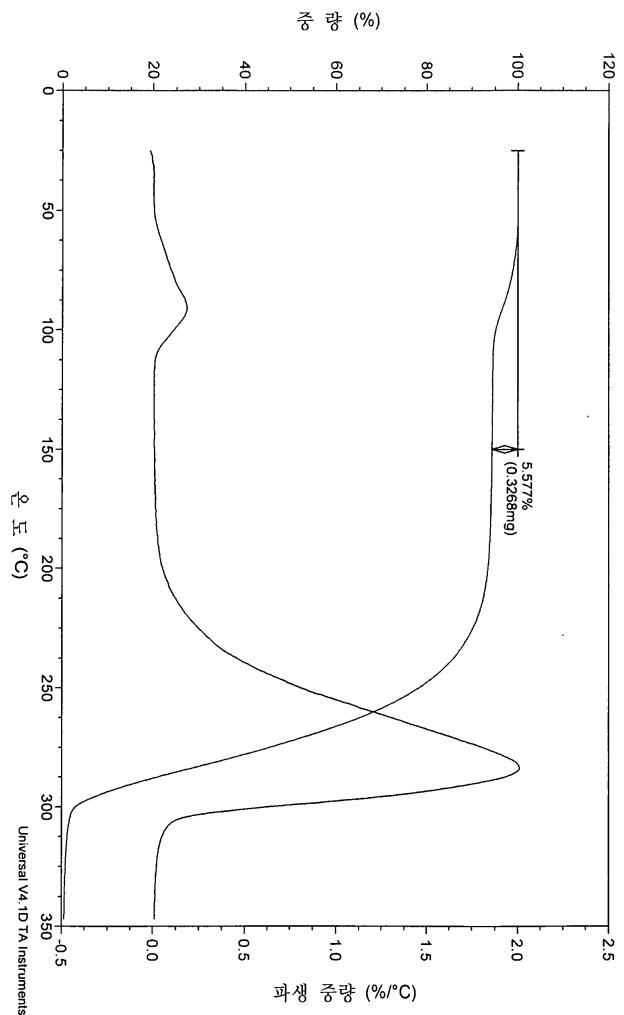
도면19



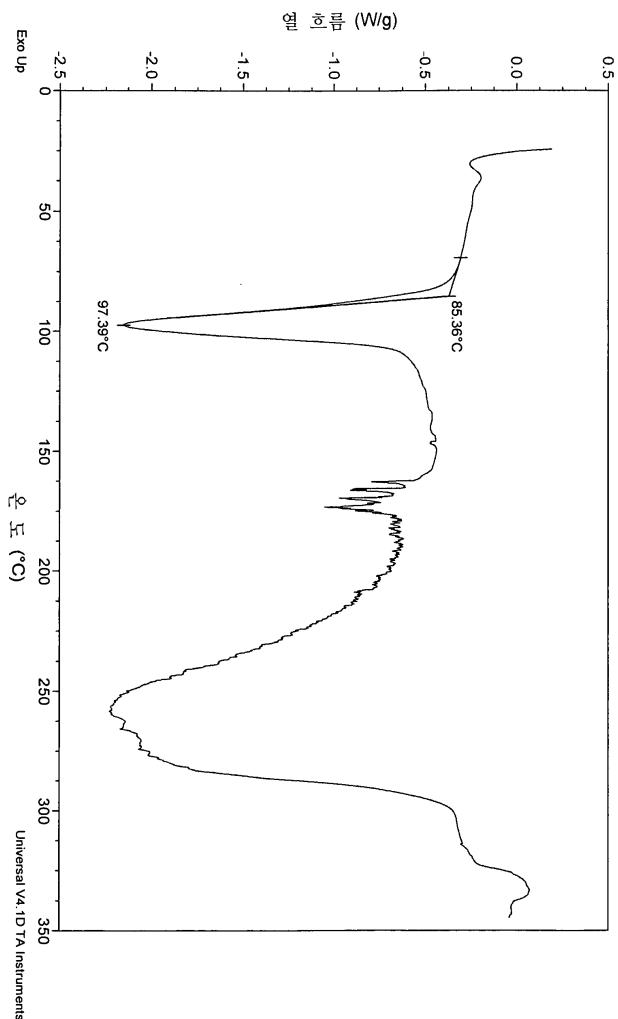
도면20



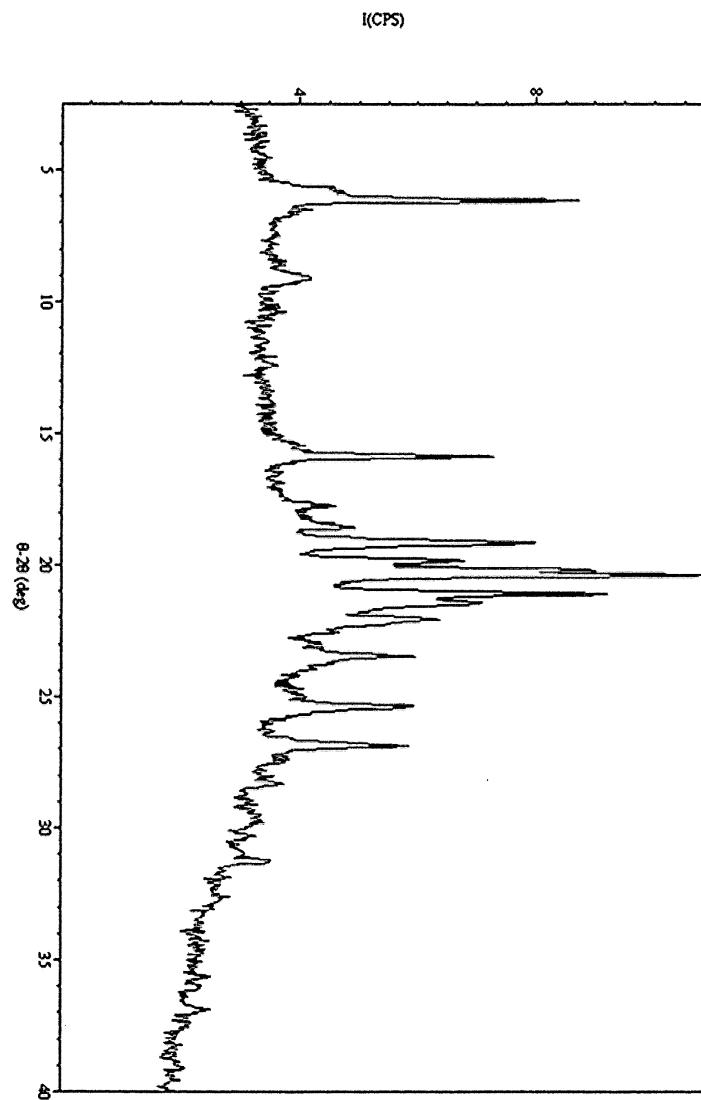
도면21



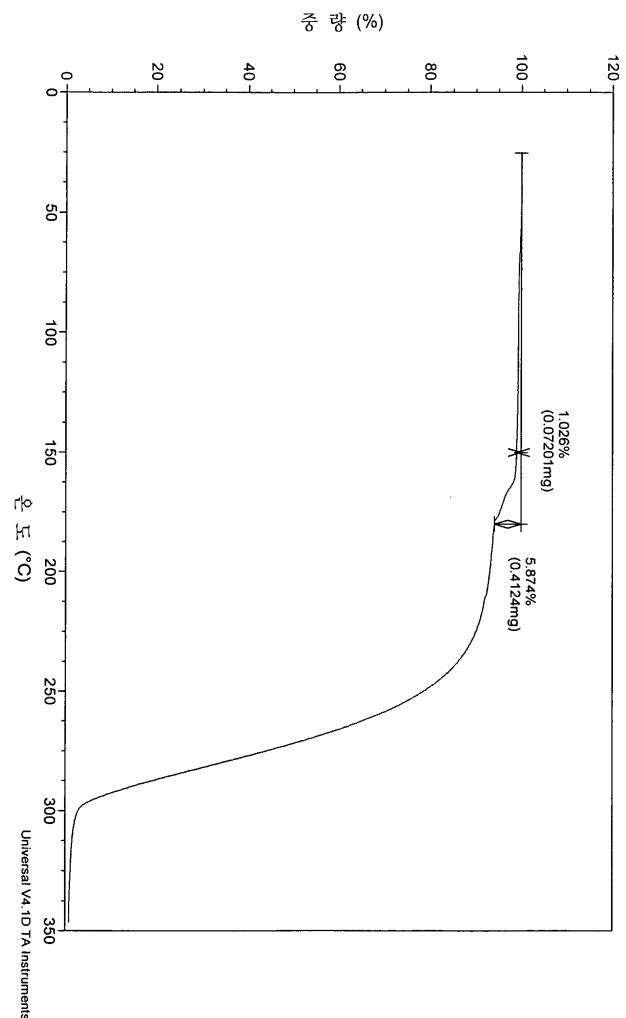
도면22



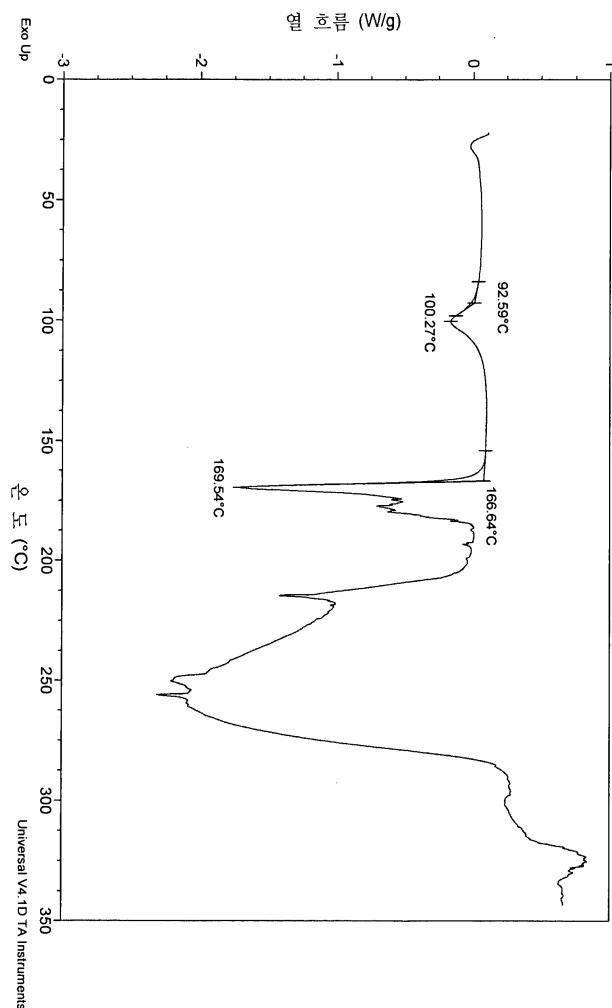
도면23



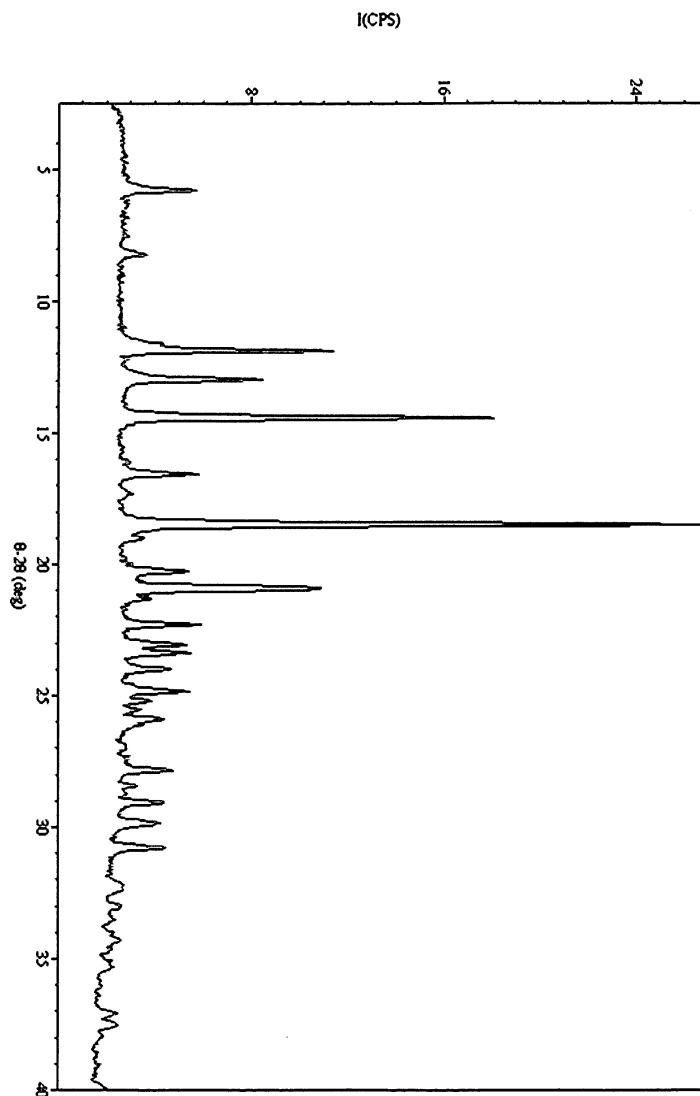
도면24



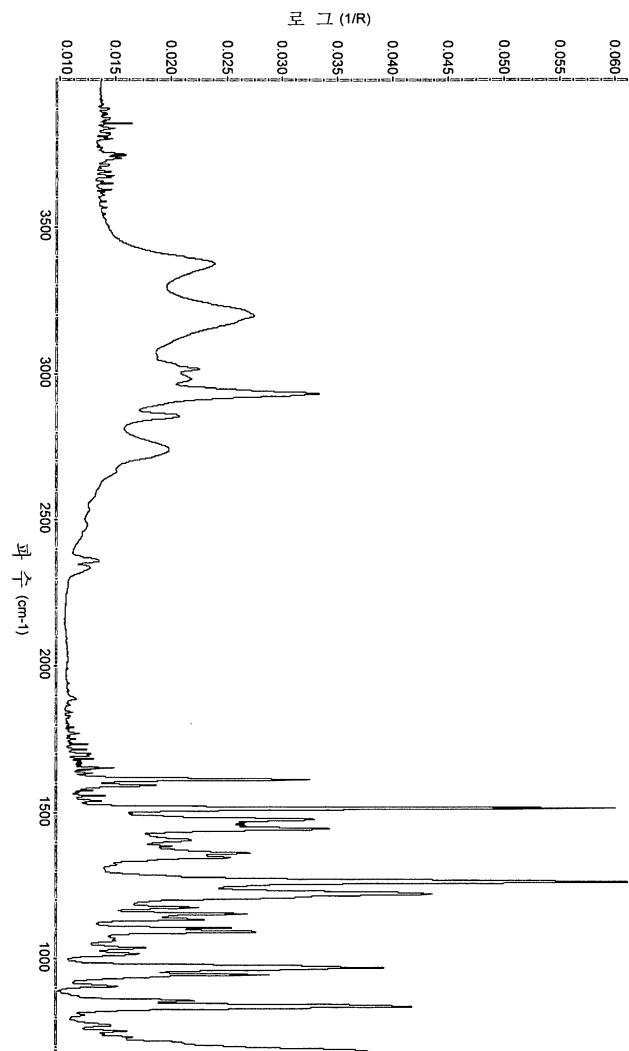
도면25



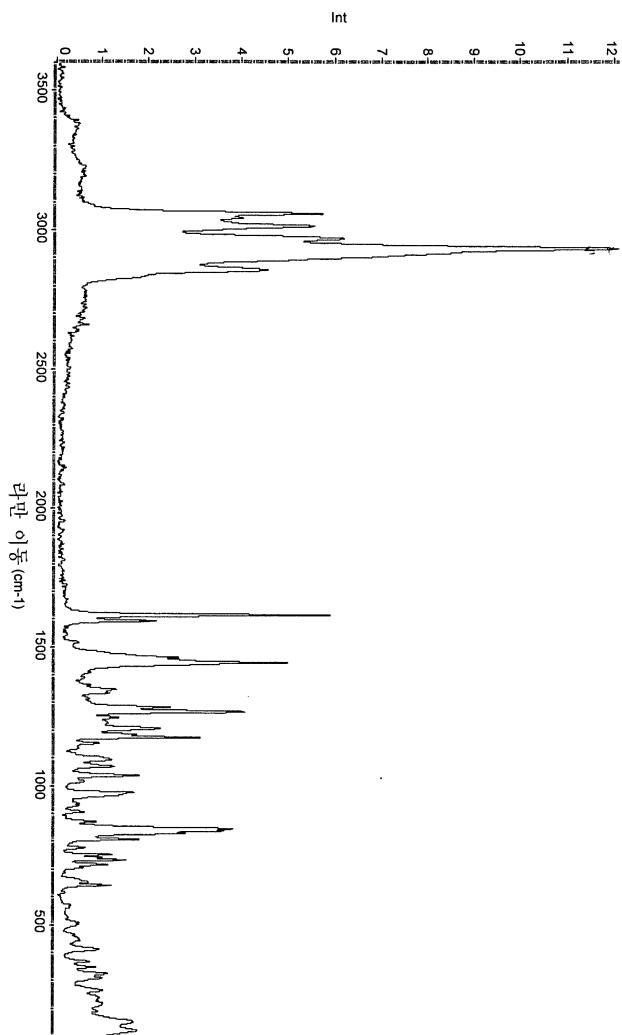
도면26



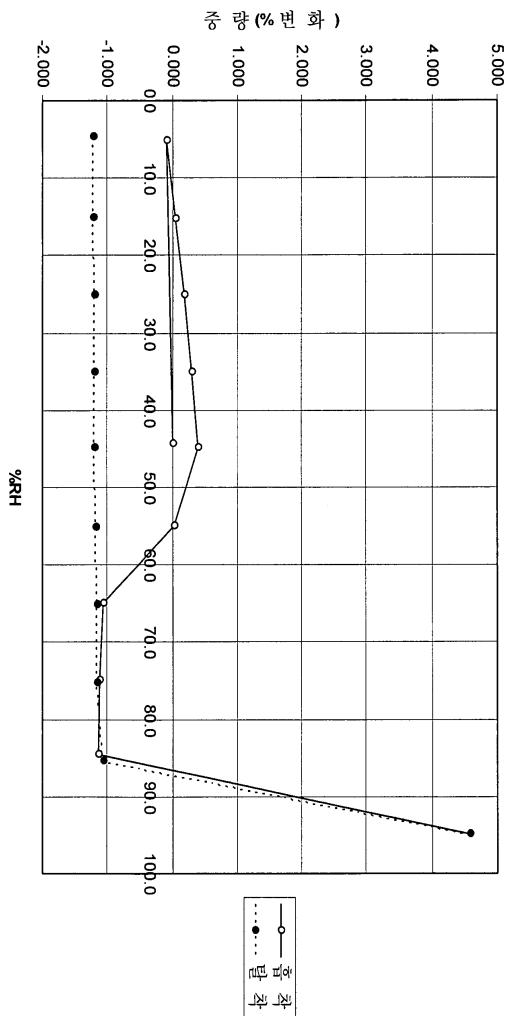
도면27



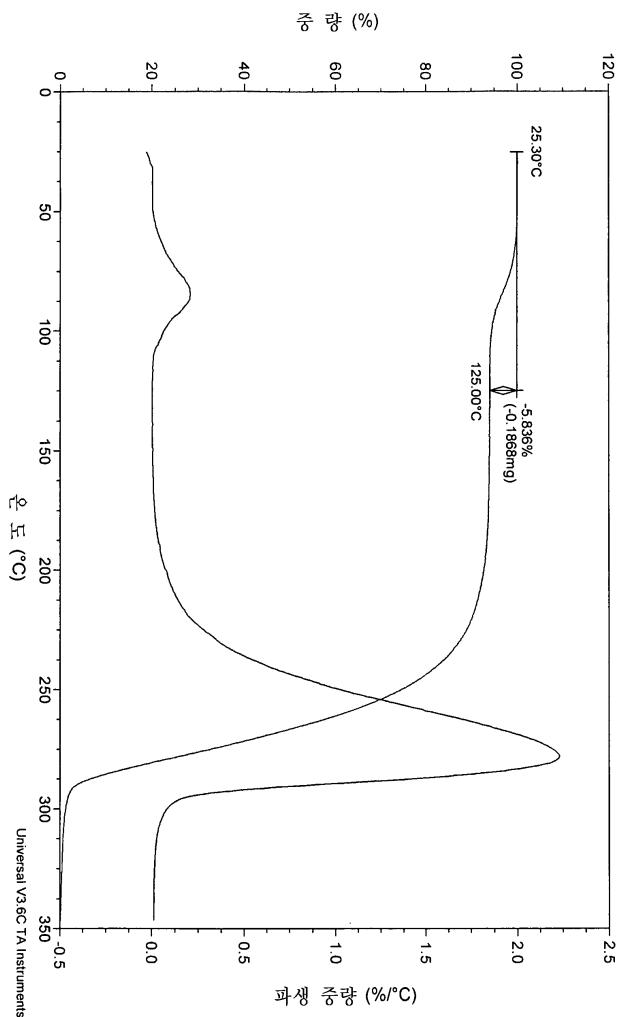
도면28



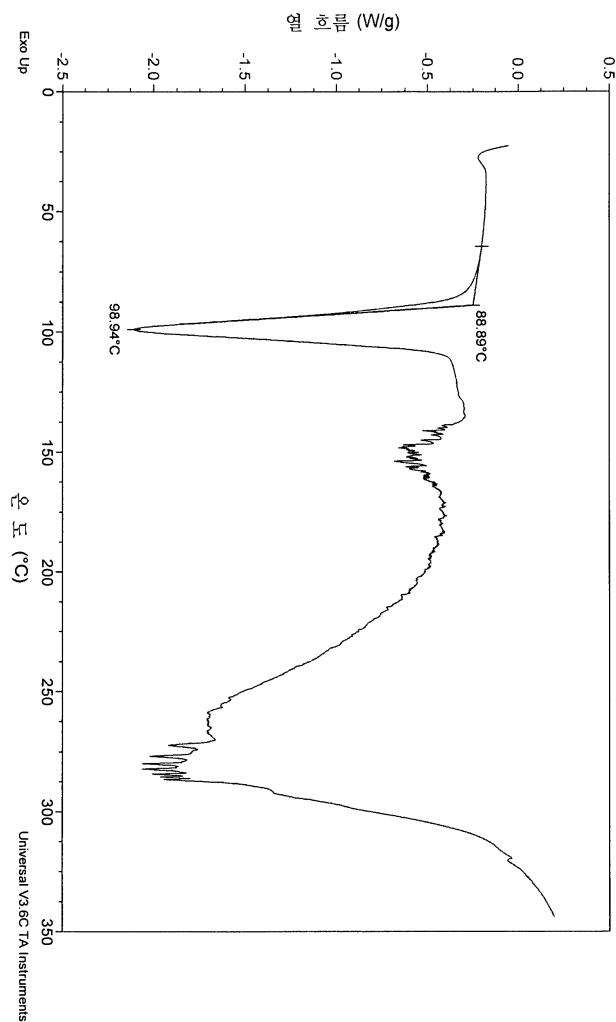
도면29



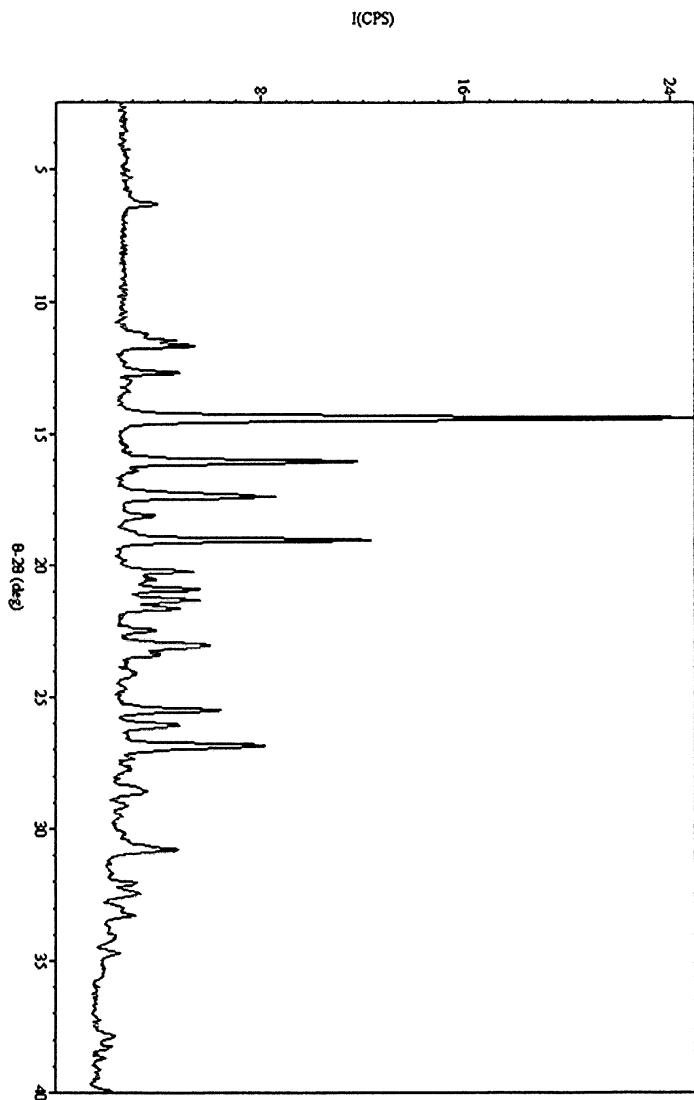
도면30



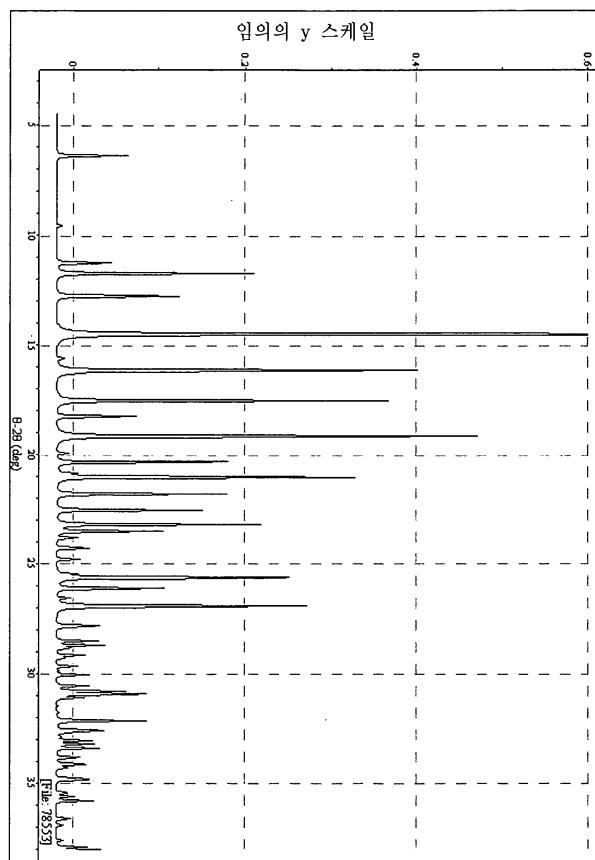
도면31



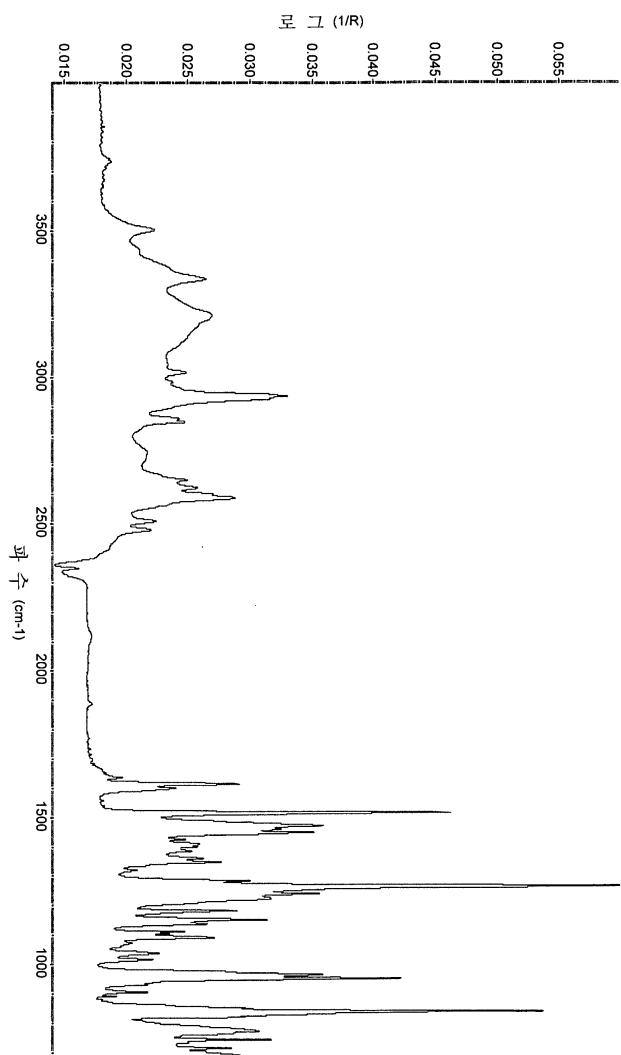
도면32



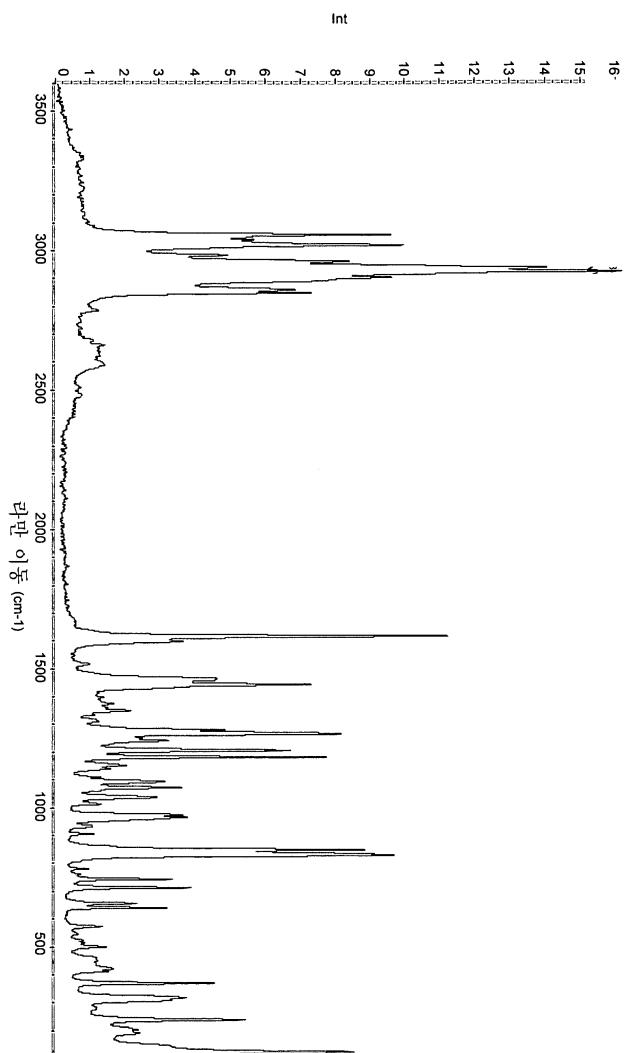
도면33



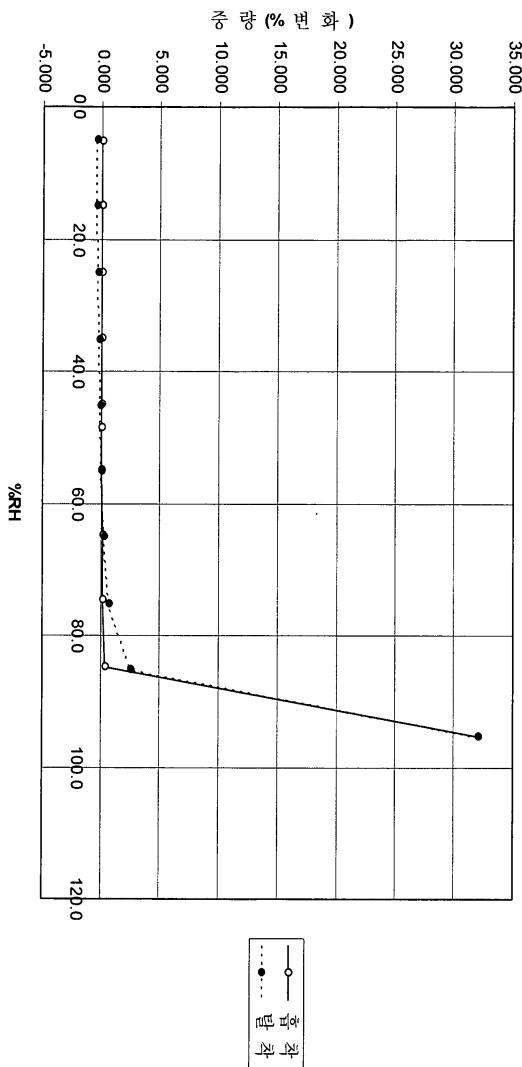
도면34



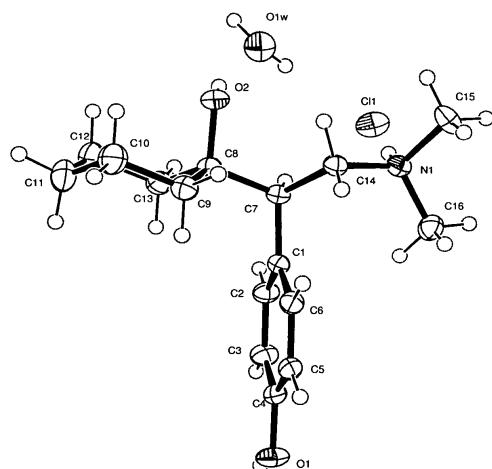
도면35



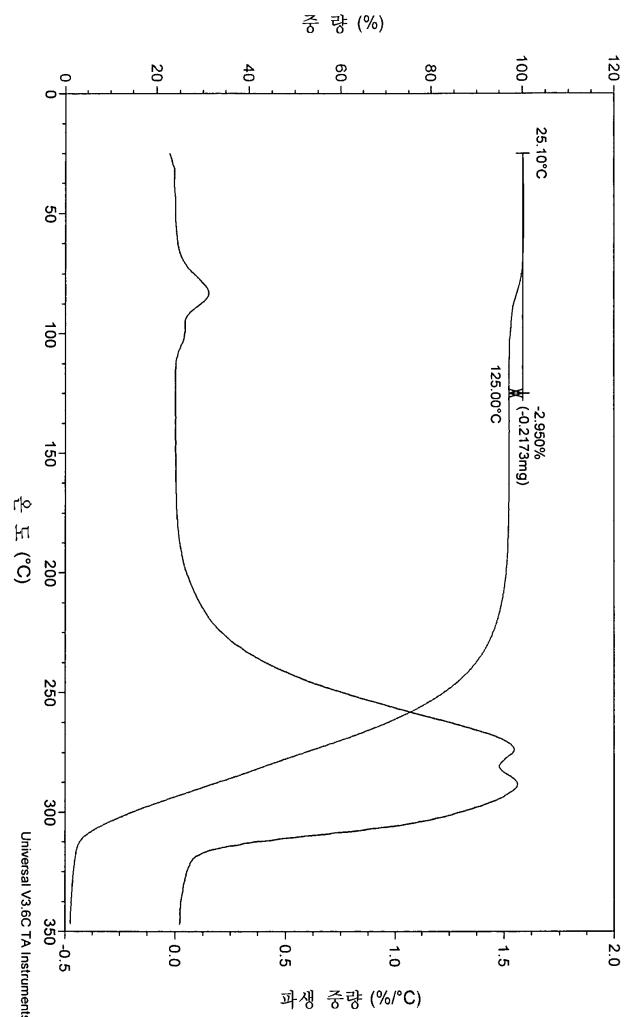
도면36



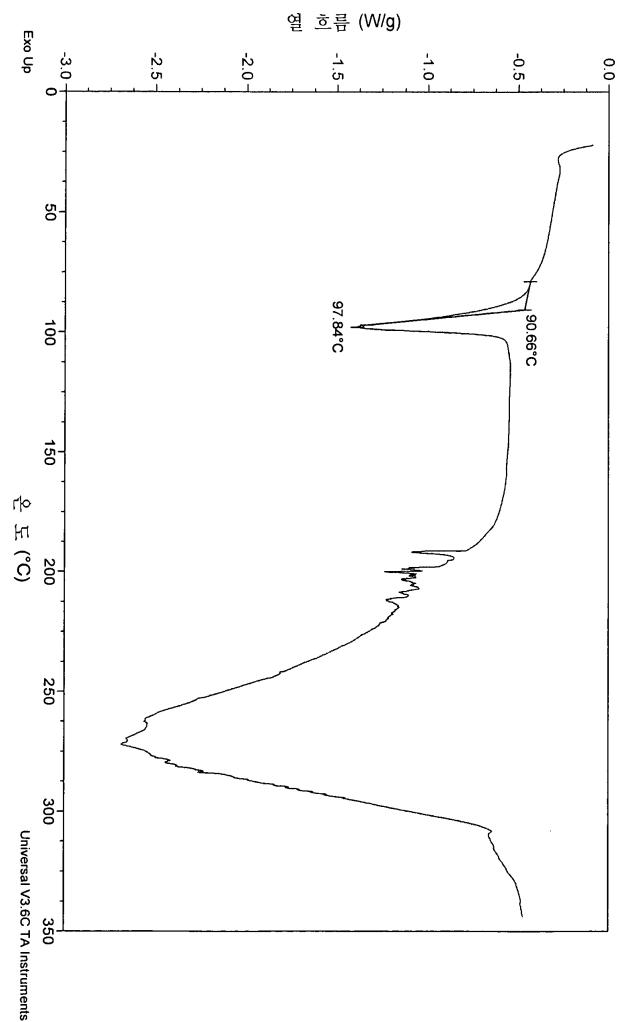
도면37



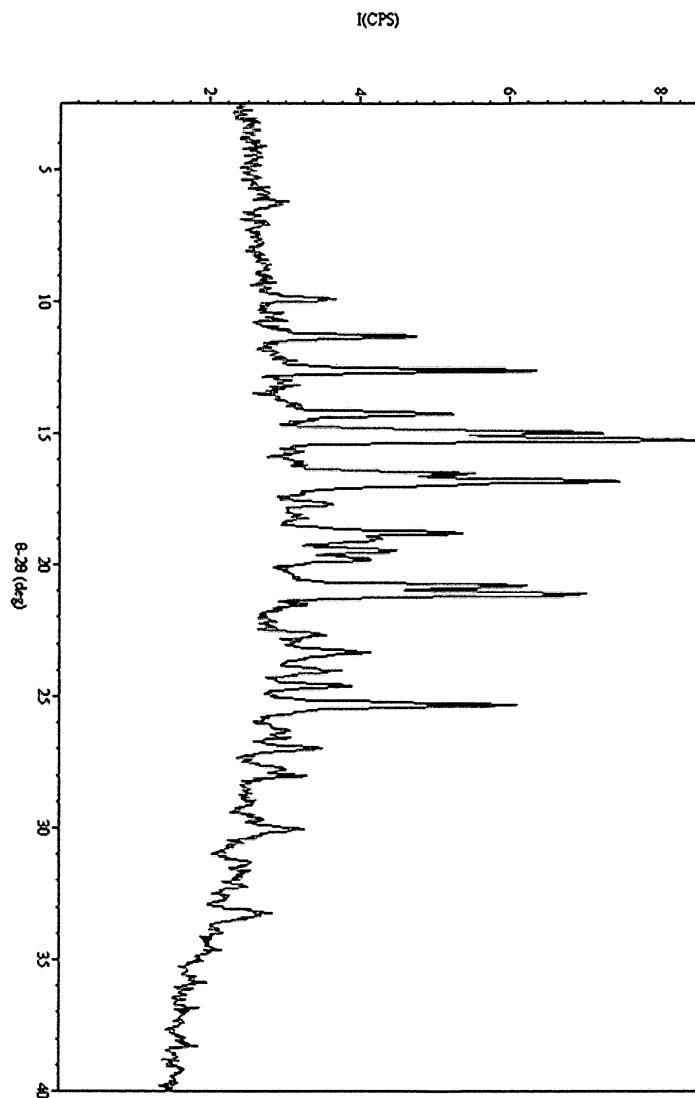
도면38



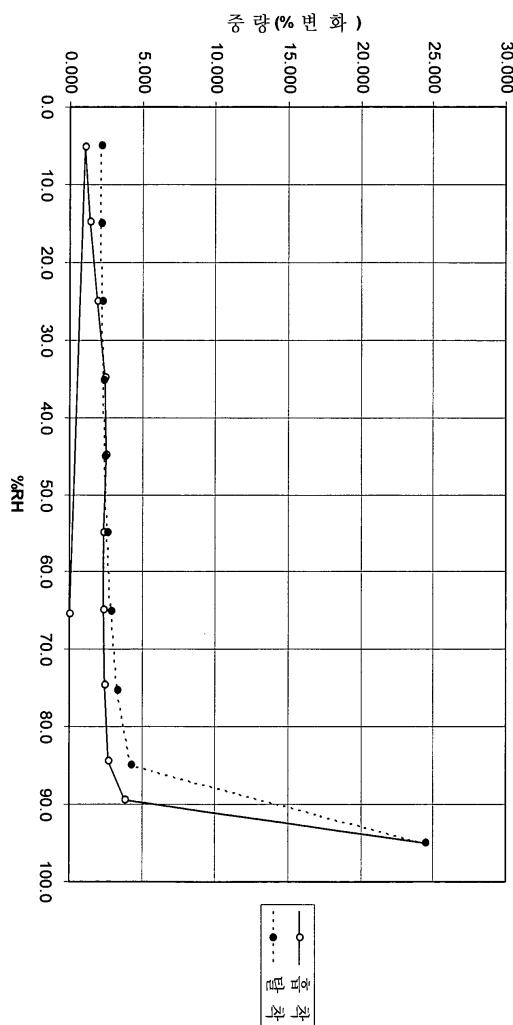
도면39



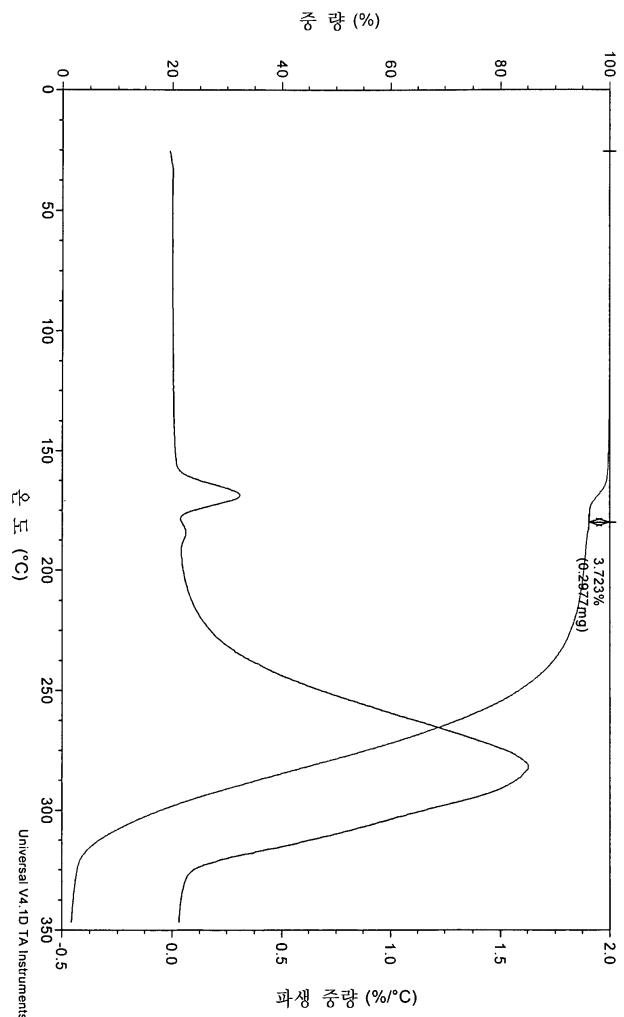
도면40



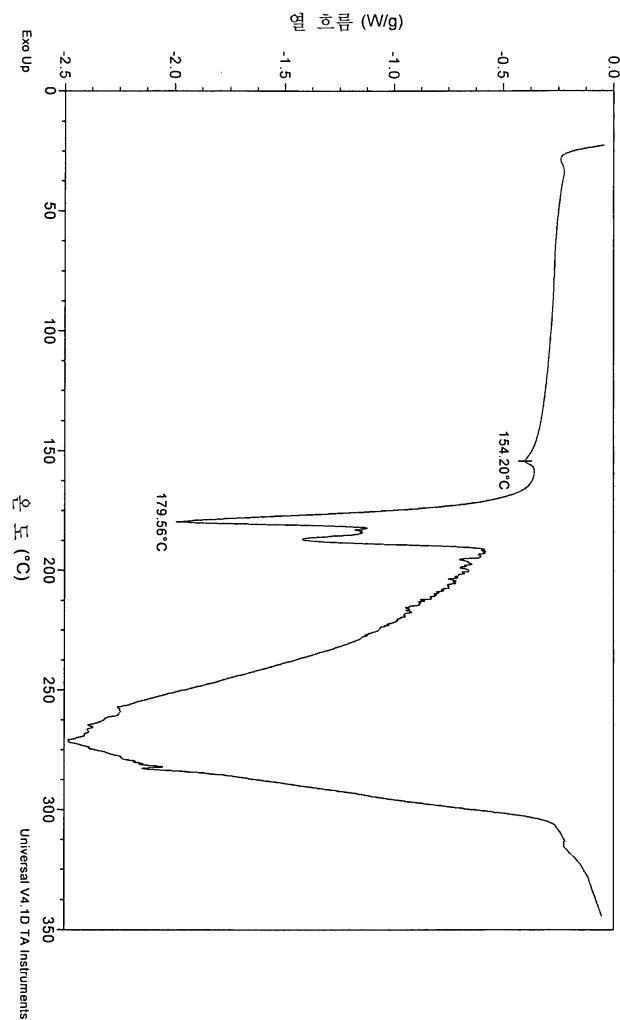
도면41



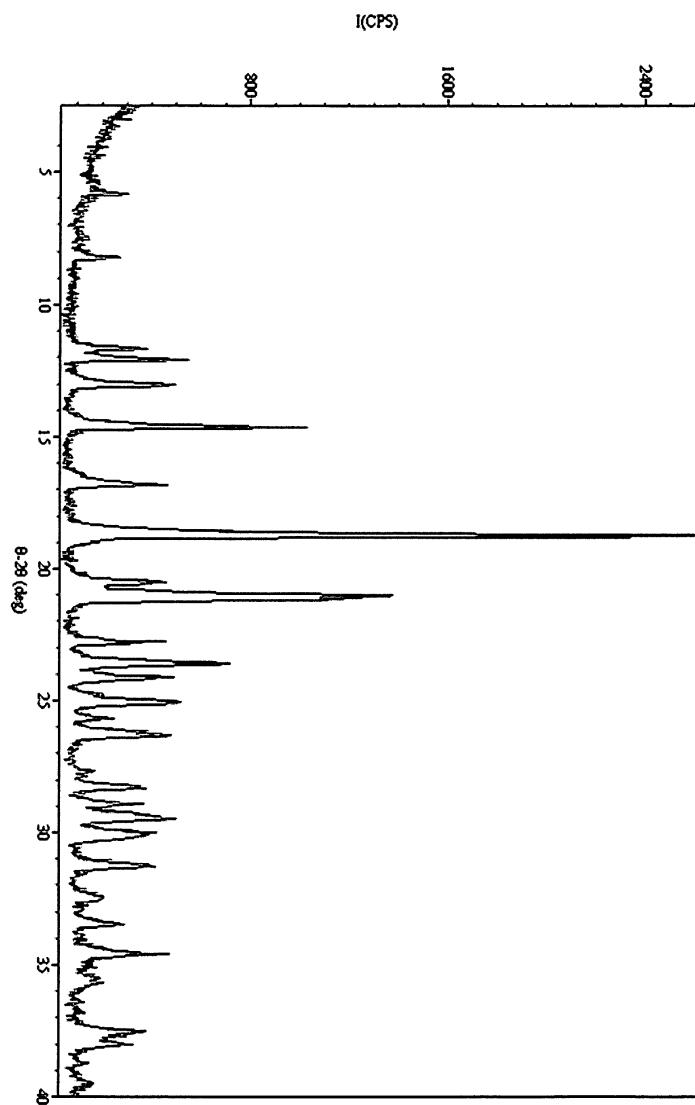
도면42



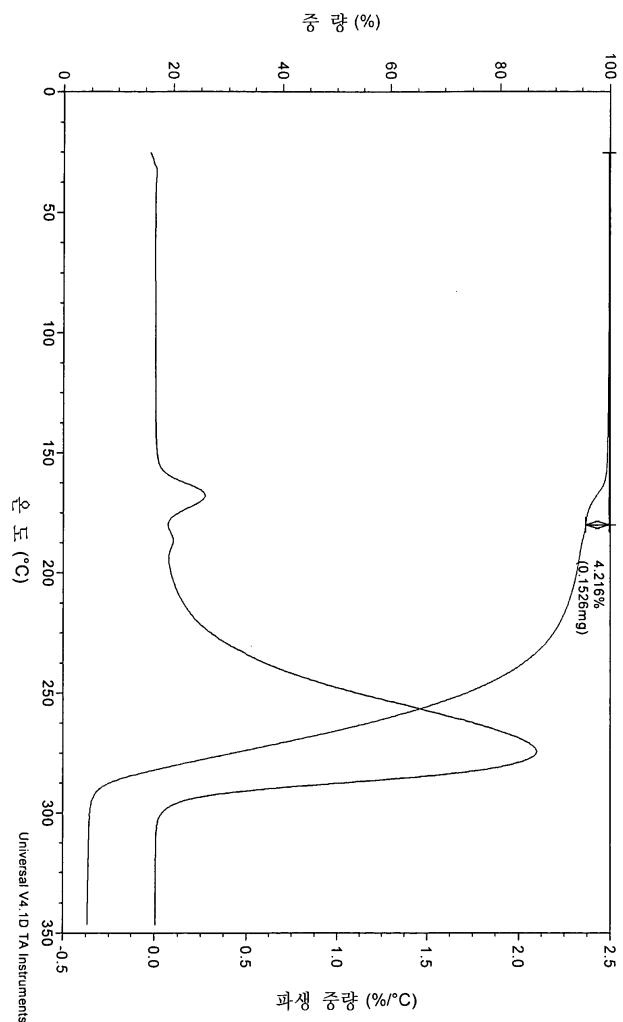
도면43



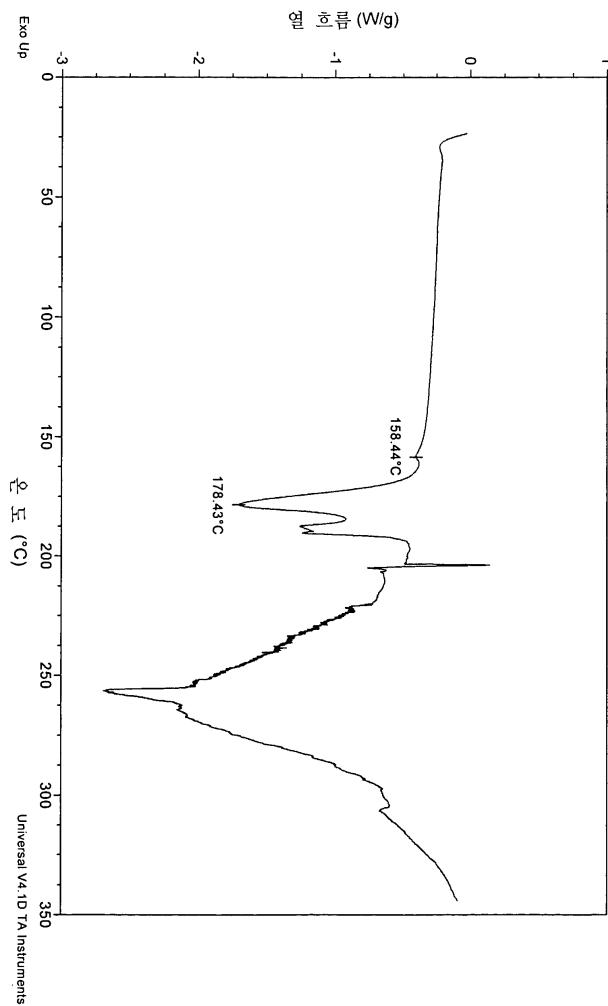
도면44



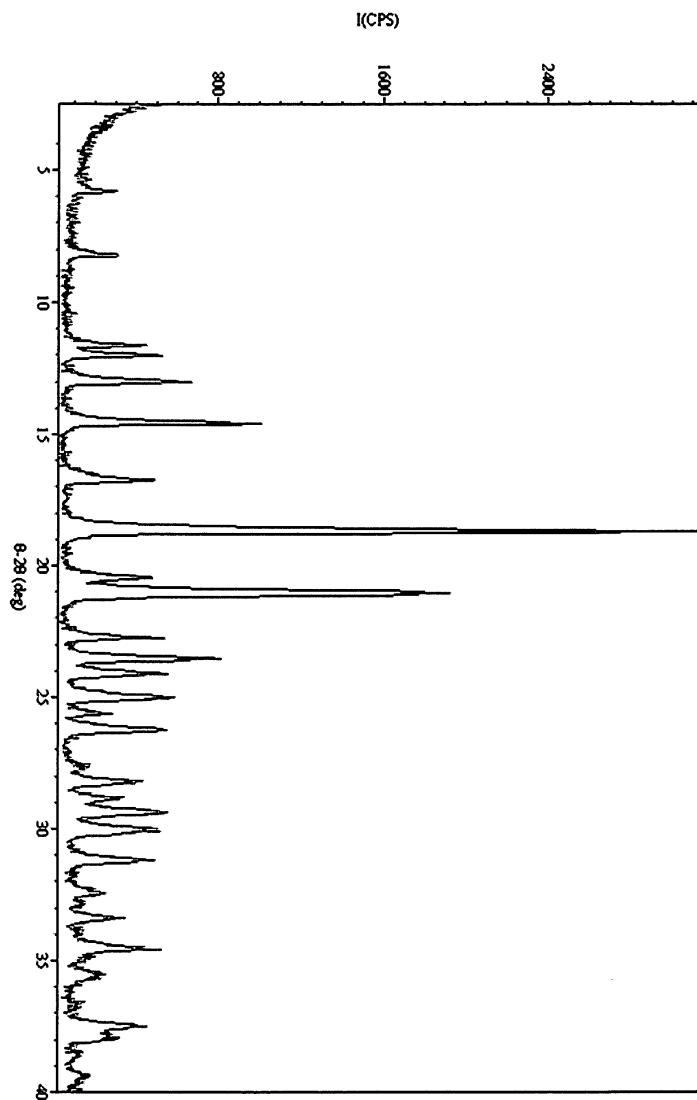
도면45



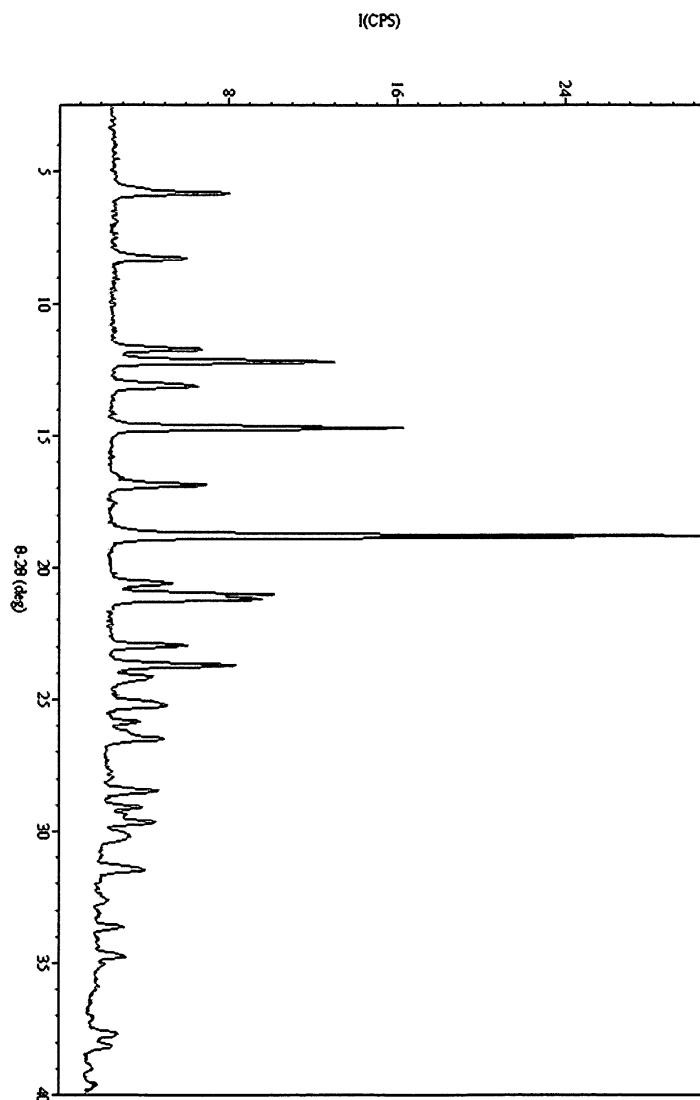
도면46



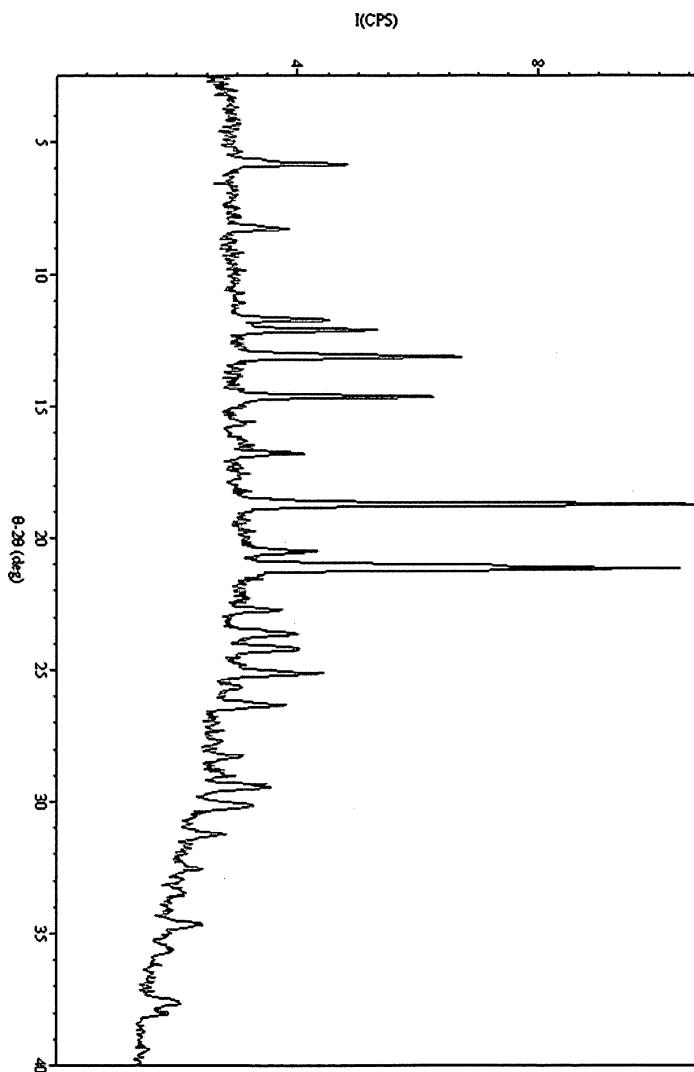
도면47



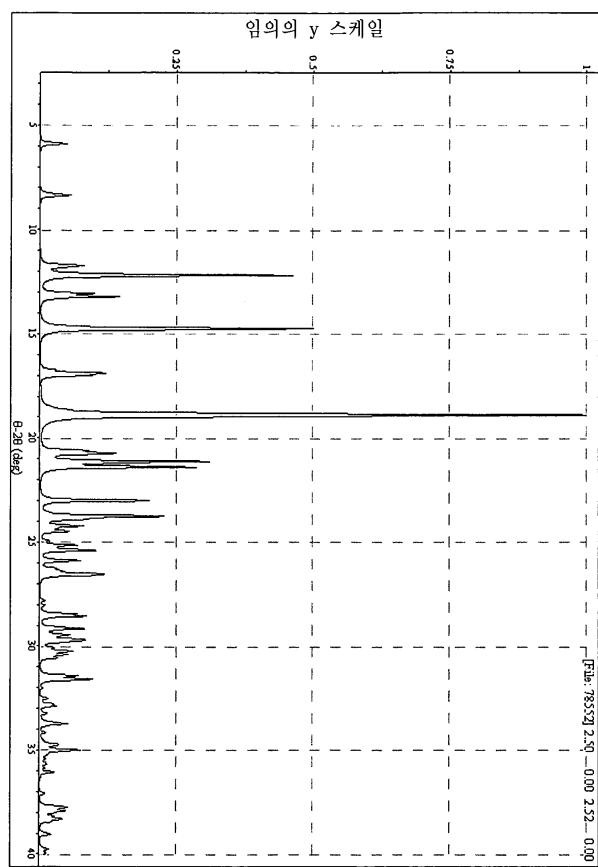
도면48



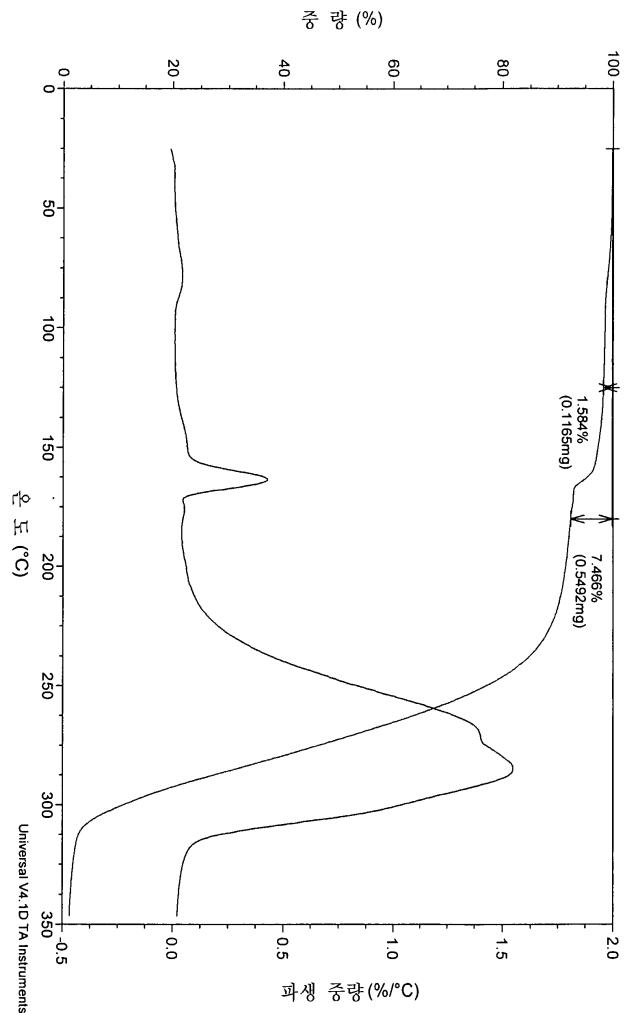
도면49



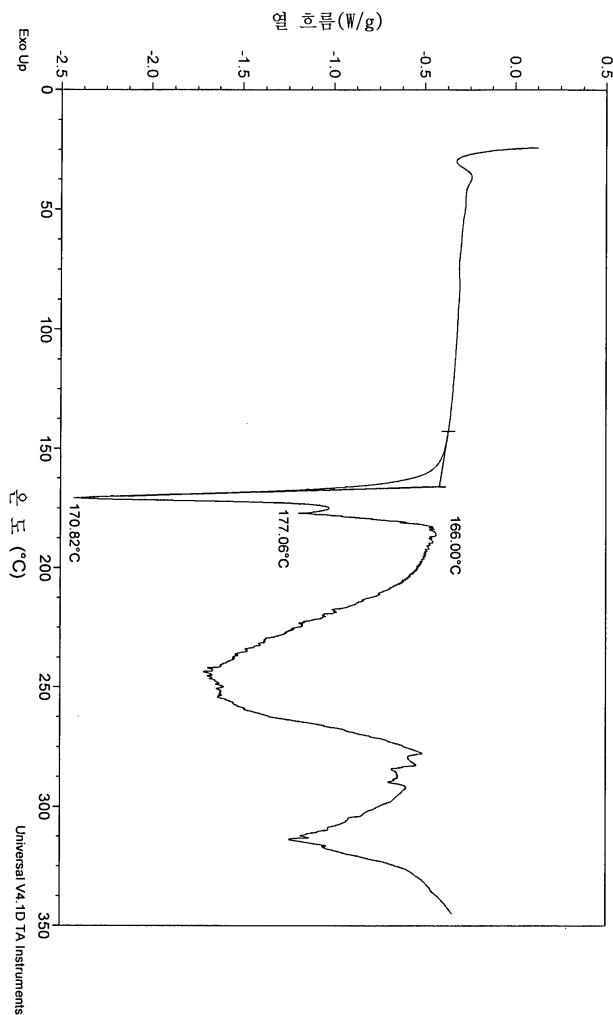
도면50



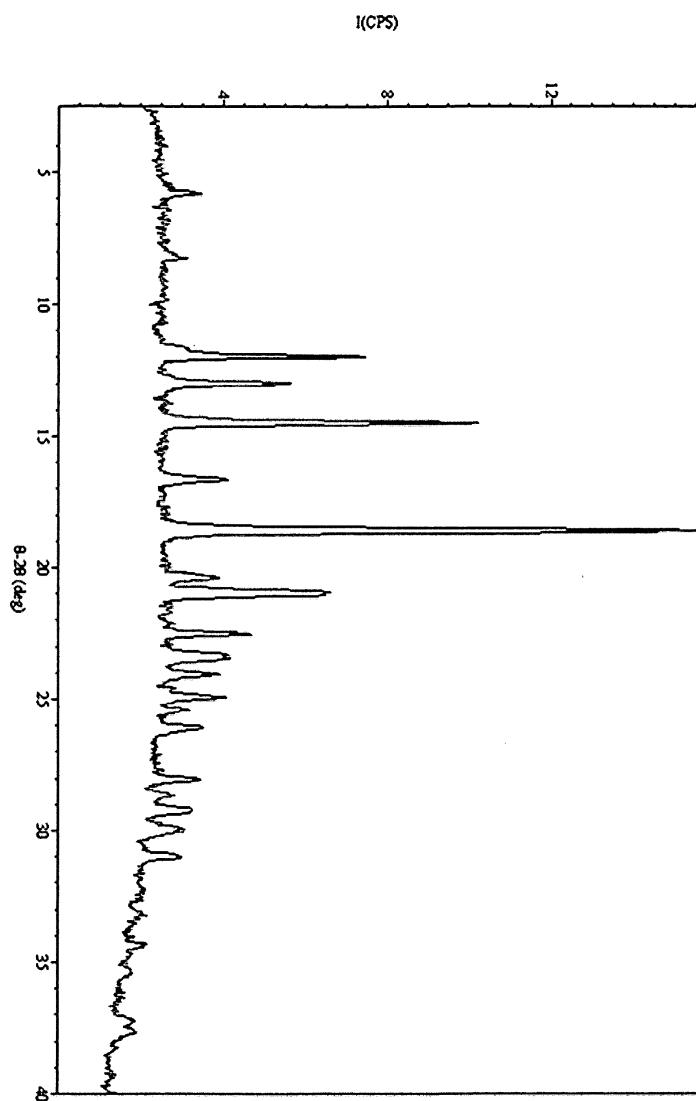
도면51



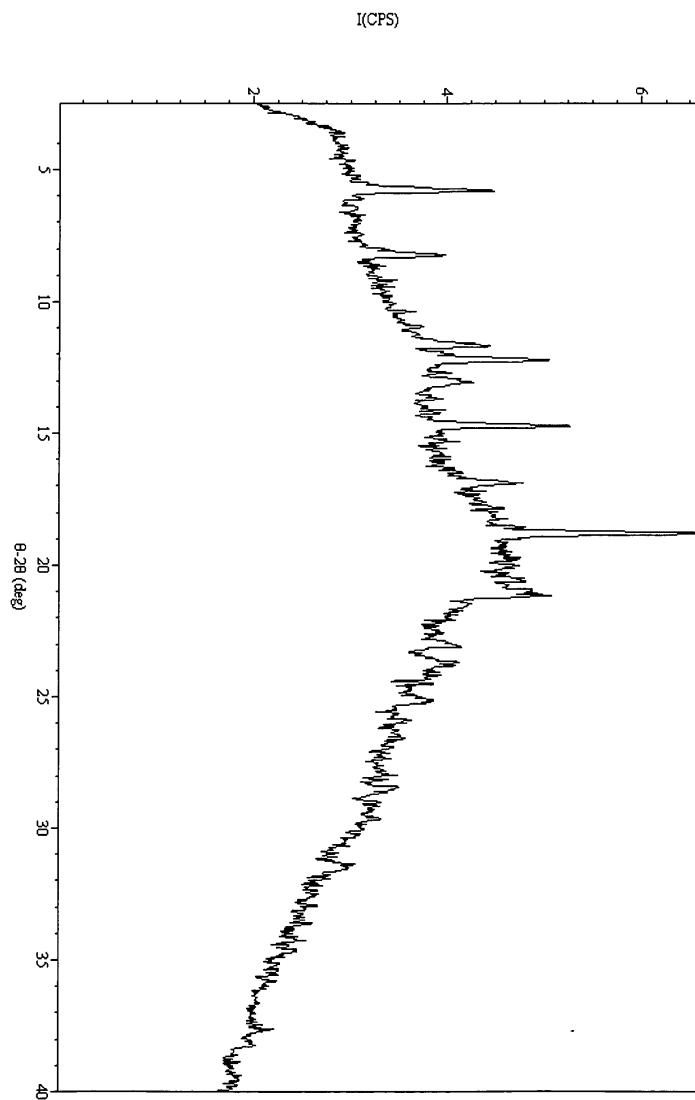
도면52



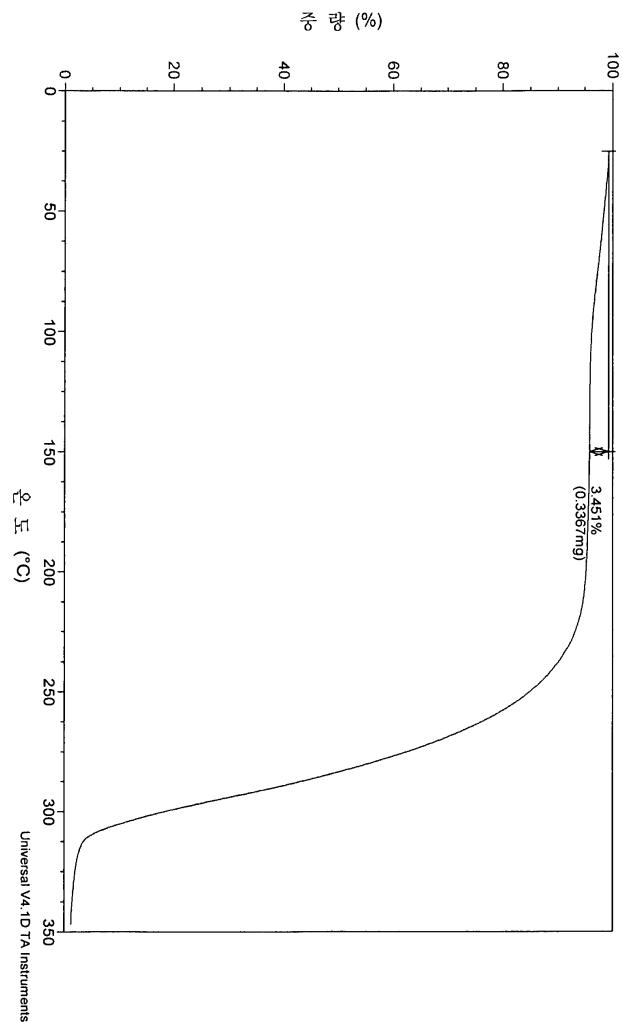
도면53



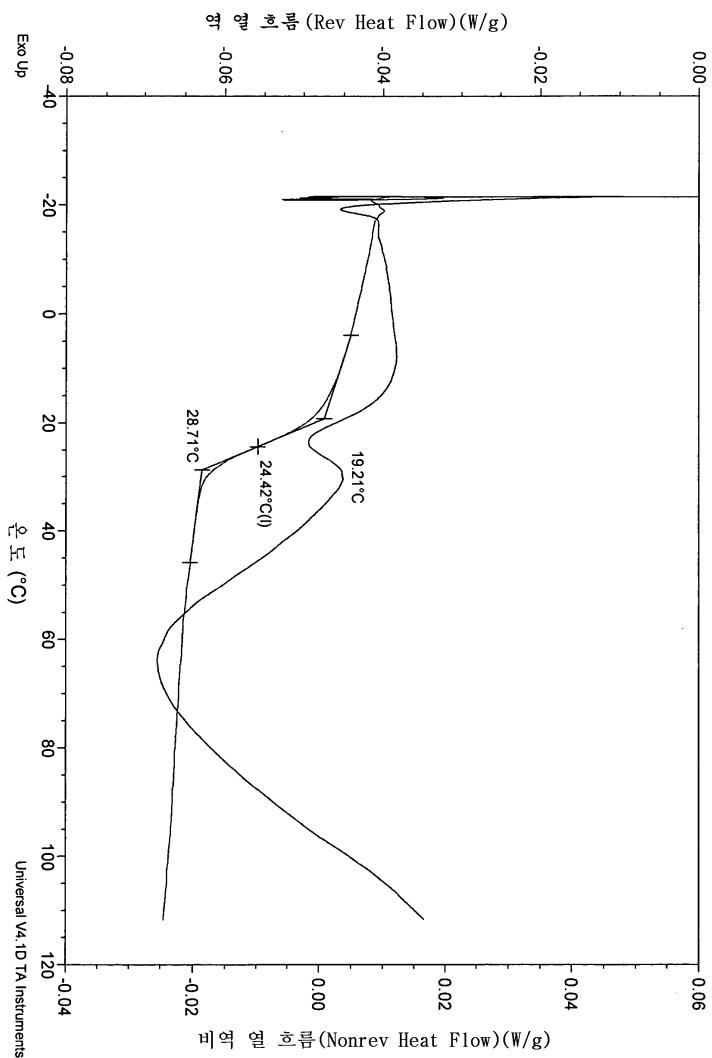
도면54



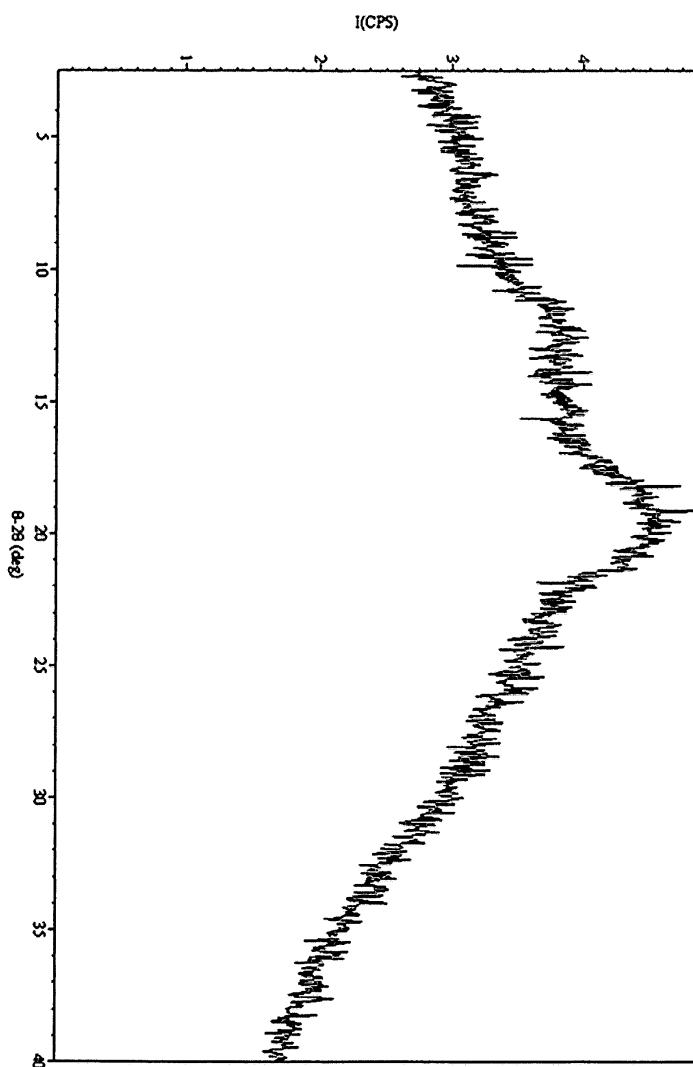
도면55



도면56



도면57



도면58

