



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2017-0061177  
 (43) 공개일자 2017년06월02일

- |   |   |
|---|---|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br><i>C07D 279/18</i> (2006.01) <i>A61K 31/4515</i> (2006.01)<br><i>C07D 279/22</i> (2006.01)<br>(52) CPC특허분류<br><i>C07D 279/18</i> (2013.01)<br><i>A61K 31/4515</i> (2013.01)<br>(21) 출원번호 10-2017-7013764(분할)<br>(22) 출원일자(국제) 2010년09월23일<br>심사청구일자 없음<br>(62) 원출원 특허 10-2012-7009853<br>원출원일자(국제) 2010년09월23일<br>심사청구일자 2015년08월18일<br>(85) 번역문제출일자 2017년05월22일<br>(86) 국제출원번호 PCT/IB2010/002526<br>(87) 국제공개번호 WO 2011/036558<br>국제공개일자 2011년03월31일<br>(30) 우선권주장<br>61/245,391 2009년09월24일 미국(US) | (71) 출원인<br>위스타 레보레이토리스 리미티드<br>싱가포르 658066, 부킷 바톡 크레슨트 25, 더 엘<br>리티스트 #06-13<br>(72) 발명자<br>힐피커 롬프<br>스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 솔비아스 아게<br>라거 티모<br>스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 솔비아스 아게<br>(74) 대리인<br>김진희, 김태홍 |
|---|---|

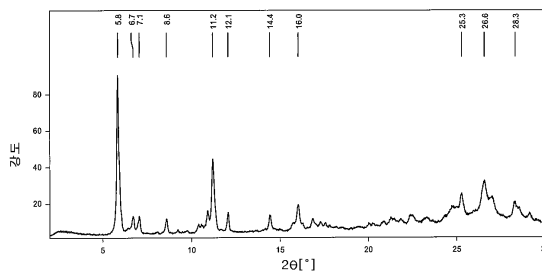
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 결정질 메틸티오니움 클로라이드 (메틸렌 블루) 수화물

(57) 요약

본원에 메틸티오니움 클로라이드의 3종의 2수화물 B형, C형 및 D형 및 1수화물 E형이 기재되어 있다. B형, C형, D형 및 E형을 더 높은 수분 함량을 갖는 메틸티오니움 클로라이드로부터 또는 수화물의 전환으로부터 제어 습도 및 온도 하에 제조할 수 있다. 수화물을 약학 조성물에 도입할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류  
*C07D 279/22* (2013.01)

---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

C형으로서의 결정질 메틸티오니움 클로라이드 2수화물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 분말 X선 회절 패턴에서 하기 특징적인 피크를 갖고,

피크	2θ 값 (± 0.1°)
1	8.1
2	11.1
3	17.6
4	25.9
5	27.2

바람직하게는 분말 X선 회절 패턴에서 하기 특징적인 피크를 가지며,

피크	2θ 값 (± 0.1°)
1	8.1
2	11.1
3	17.6
4	25.9
5	27.2
6	16.2
7	17.8
8	24.4
9	30.8
10	31.3
11	33.0

선택적으로, 또한 시차 주사 열량법에서 100℃/분의 속도로 가열할 때 151℃ 및 183℃에서 2개의 흡열 최대값을 갖는 것인 화합물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 따른 실질적으로 C형인 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 제조 방법으로서, 함수 메틸티오니움 클로라이드 또는 이의 다양한 수화물의 혼합물 또는 이의 특정한 수화물을 소량의 물을 함유하는 이소프로판올, 1-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, tert-부탄올, 테트라히드로푸란, 디옥산, 아세톤, 2-부타논 및 아세토니트릴을 포함하는 균으로부터 선택되는 용매 중에 주위 온도에서 C형을 생성하기에 충분한 시간 동안 현탁시키고 교반하며; 그 후 고체를 분리하고; 고체로부터 용매를 제거하는 것인 제조 방법.

**청구항 4**

E형으로서의 결정질 메틸티오니움 클로라이드 1수화물.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 분말 X선 회절 패턴에서 하기 특징적인 피크를 갖고,

피크	2θ 값 (± 0.1°)
1	9.0
2	12.5
3	14.1
4	14.4
5	18.1
6	23.2
7	24.1
8	26.0

바람직하게는 분말 X선 회절 패턴에서 하기 특징적인 피크를 가지며,

피크	2θ 값 (± 0.1°)
1	9.0
2	12.5
3	14.1
4	14.4
5	18.1
6	23.2
7	24.1
8	26.0
9	24.5
10	27.2

선택적으로, 또한 시차 주사 열량법에서 100℃/분의 속도로 가열할 때 220℃ 가까이 분해 온도까지 열적 사건을 나타내지 않는 것인 화합물.

**청구항 6**

제4항 또는 제5항에 따른 실질적으로 E형인 메틸티오니움 클로라이드 1수화물의 제조 방법으로서, 함수 메틸티오니움 클로라이드 또는 메틸티오니움 클로라이드의 다양한 수화물의 혼합물 또는 메틸티오니움 클로라이드의 특정한 수화물을 무수 용매, 바람직하게는 이소프로판올 중에 주위 온도에서 E형을 생성하기에 충분한 시간 동안 현탁시키고 교반하며; 고체를 여과로 분리하고; 진공 건조 또는 건조 가스에 의한 퍼징에 의해 고체로부터 잔류 용매를 제거하는 것인 제조 방법.

**청구항 7**

D형으로서의 결정질 메틸티오니움 클로라이드 2수화물.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 분말 X선 회절 패턴에서 하기 특징적인 피크를 갖고,

피크	2θ 값 (± 0.1°)
1	7.0
2	8.5
3	12.0
4	14.4
5	25.3
6	25.7
7	27.5

바람직하게는 분말 X선 회절 패턴에서 하기 특징적인 피크를 가지며,

피크	2θ 값 (± 0.1°)
1	7.0
2	8.5
3	12.0
4	14.4
5	25.3
6	25.7
7	27.5
8	6.0
9	10.4
10	20.9
11	21.1
12	21.7
13	22.3
14	23.7
15	24.5
16	26.9
17	28.5
18	29.0
19	30.4
20	31.8

선택적으로, 또한 시차 주사 열량법에서 100℃/분의 속도로 가열할 때 164℃ 및 185℃에서의 2개의 흡열 피크 최대값 및 63℃ 가까이의 기준선에서의 스텝을 갖는 것인 화합물.

**청구항 9**

메틸티오니움 클로라이드 5수화물을 아세트산 중에 용해시키고, 톨루엔을 아세트산 용액에 첨가하거나 아세트산 용액을 톨루엔에 첨가함으로써 아세트산 용액을 톨루엔과 합하는 단계;

고체를 침전 직후 여과로 분리하는 단계;

용매를 진공 건조에 의해 또는 불활성 가스 흐름에 의해 제거하는 단계를 포함하는, 제7항 또는 제8항에 따른 실질적으로 D형인 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 제조 방법으로서, 모든 공정 단계에서의 상대 공기 습도가 50% 미만인 제조 방법.

**청구항 10**

실질적으로 B형으로서의 결정질 메틸티오니움 클로라이드 2수화물.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 분말 X선 회절 패턴에서 하기 특징적인 피크를 갖고,

피크	2θ 값 (± 0.1°)
1	5.8
2	11.2
3	25.3
4	26.8

바람직하게는 분말 X선 회절 패턴에서 하기 특징적인 피크를 가지며,

피크	2θ 값 (± 0.1°)
1	5.8
2	11.2
3	25.3
4	26.8
5	15.6
6	16.9
7	20.3
8	28.3

선택적으로, 또한 시차 주사 열량법에서 100℃/분의 속도로 가열할 때 더 낮은 온도를 향해 솔더를 갖는 186℃에서의 용융 피크를 갖는 것인 화합물.

**청구항 12**

고체 메틸티오니움 클로라이드 5수화물을 대략 실온에서 실질적으로 순수한 B형을 생성하기에 충분한 시간 동안 8 내지 15%의 상대 습도를 갖는 불활성 가스 흐름에 노출시키는 단계를 포함하는, 제10항 또는 제11항에 따른 실질적으로 B형인 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 제조 방법.

**청구항 13**

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제8항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항에 따른 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형 및 선택적으로 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

**청구항 14**

치료에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한, 제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제8항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항에 따른 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형.

**청구항 15**

질병 상태의 치료에 사용되는 제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제8항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항에 따른 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형의 용도로서, 상기 질병 상태의 치료는 예를 들어, 타우병증, 알츠하이머병(AD), 피부암, 흑색종, C형 간염, HIV 또는 웨스트 나일 바이러스의 치료인 것인 용도.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 결정질 메틸티오니움 클로라이드 수화물, 특히 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 C형, 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 D형 및 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형; B형, C형, D형 및 E형의 제조 방법; 및 바람직하게는 B형, C형, D형 및 E형을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 876년에 메틸티오니움 클로라이드(MTC)[메틸렌 블루: 3,7-비스디메틸아미노벤자조-티오늄 클로라이드,  $C_{16}H_{18}ClN_3S$ , 319.85 g/mol]를 처음으로 제조하였다(The Merck Index, 13<sup>th</sup> edition, Merck & Co., Inc., 2001, entry 6085). 다양한 합성 방법이 공지되어 있고 최근에 WO 2006/032879에 요약되어 있다. 또한, WO 2006/032879에는, 신장 결석의 치료 및 예방, 흑색종, 말라리아, 바이러스 감염 및 알츠하이머병의 치료를 위한, 의학 염료로서의, 산화환원 지시약, 방부제로서의 용도를 포함하여 메틸렌 블루의 여러 용도가 기술되어 있다. MTC는 또한 CO, 아질산염 및 아닐린 피독의 경우 해독제로서 및 산화제로서 사용된다.

[0003] MTC는 수화물 형태로 존재하는 것으로 알려져 있다. 예를 들면, Fluka 카탈로그에는 매우 일반적인 조건에서 MTC가 22% 이하의 물을 포함할 수 있다고 기술되어 있다[Fluka Catalogue 1997/1998, Fluka Chemie AG, 1997]. 문헌[J.O. Warwicker, J. Chem. Soc. (1955) 2531; G.F. Davidson, J. Textile Institute 38 (1947) T408-418]에는 1개 내지 5개의 물 분자를 갖는 구조가 표시되어 있다. 3수화물의 형성은 명확히 광범위하게 인정받고 있다[예를 들면, 문헌(The Merck Index, 13<sup>th</sup> edition, Merck & Co., Inc., 2001, entry 6085)]. 그러나, 이러한 주장은 이미 80년 훨씬 전부터 분쟁이 있어 왔고, 대신에 MTC에 의한 물의 비특이 흡착이 제안되었다[H. Wales, O.A. Nelson, J. Am. Chem. Soc. 45 (1923) 1657; C.M. Martin, J.W.G. Neuhaus, F.H. Reuter, Analyst 71 (1946) 29-31].

[0004] 현재까지, 자세히 규명된 유일한 수화물은 MTC의 5수화물이다[J.O. Warwicker, J. Chem. Soc. (1955) 2531; H.E. Marr III, J.M. Stewart, M.F. Chiu, Acta Cryst. B29 (1973) 847]. 이 수화물의 경우, 심지어 단일의 결정 X선 데이터가 이용가능하다. 이것은 결정의  $\alpha$ 축에 수직인 면에 배치되는 메틸티오니움 양이온의  $\pi$  적층 행으로 이루어진다. 물 분자 및 클로라이드 이온이 이들 층 사이에 위치하여, 클로라이드 이온이 물 면에 거의 수직이고 행의 축에 평행인 면에 집중된다. 클로라이드 이온은 3/2 물 분자로부터 3개의 수소 결합에 의해 배위된다.

[0005] 아마도, 동일한 구조는 이전의 4수화물에 의해서일 것이다[W.H. Taylor, Z. Krist. 91 (1935) 450]. 수성 현탁액 중에 30°C 가까이에서 5수화물과 제2 다형 형태 사이의 상 전이가 발생하는 것으로 기재되어 있다[S.W. Bodman, S.P. Kodama, P.C. Pfeil, R.E. Steven, J. Chem. Eng. Data 12 (1967) 500]. 실온에서 5수화물의 진공 건조에 의해 제2 형태를 또한 얻었고, 이의 수분 함량은 대략 1 mol/mol에 이르는 것으로 표시된다.

[0006] 화합물의 고체 상태 형태는 약학 용도에서 매우 중요하다. 이것은 화합물 그 자체 및 이의 제제의 화학 및 물리 안정성에 영향을 미치고, 약동학 및 생체이용률에 영향을 미칠 수 있다. 수화물의 경우, 상기 조성물은 또한 활성 약학 성분의 정확한 용량에 영향을 미친다.

[0007] 약학 조성물에서 사용되는 메틸티오니움 클로라이드는 다른 성분과 혼합되는 메틸티오니움 클로라이드 5수화물인 것으로 생각되는 3수화물(메틸렌 블루에 대한 USP 물질 안전 보건 자료(카탈로그 1428008호), 2005)로 기재되어 있다. 혼합물 또는 혼합물 중의 성분은 상이한 조건 하에 안정하고, 이들은 다른 다형 또는 유사다형 종류로 전환되어서 이의 조성을 변경시킬 수 있어서, 정확한 용량이 문제이고 저장 안정성은 불충분한 것으로 생각될 수 있다.

**발명의 내용**

**발명의 효과**

[0008] 본원에 메틸티오니움 클로라이드의 3종의 2수화물 B형, C형 및 D형 및 1수화물 E형이 기재되어 있다. B형, C형, D형 및 E형을 더 높은 수분 함량을 갖는 메틸티오니움 클로라이드로부터 또는 수화물의 전환으로부터 제어 습도 및 온도 하에 제조할 수 있다. 수화물을 약학 조성물에 도입할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0009] 도 1은 메틸티오니움 클로라이드를 포함하는 결정질 함수 B형의 특징적인 X선 분말 회절 패턴이다.

- 도 2는 메틸티오니움 클로라이드 C형의 결정질 2수화물의 특징적인 X선 분말 회절 패턴이다.
- 도 3은 메틸티오니움 클로라이드 D형의 결정질 2수화물의 특징적인 X선 분말 회절 패턴이다.
- 도 4는 메틸티오니움 클로라이드 E형의 결정질 1수화물의 특징적인 X선 분말 회절 패턴이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0010] 본 발명은 메틸티오니움 클로라이드 수화물의 특정한 다형 형태, 및 안전하고 재현 가능한 이의 제조 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 정의된 조건 하에 안정하고, 우수한 용해도 및 생체이용률을 갖는 메틸티오니움 클로라이드 수화물의 특정한 다형 형태를 제공한다. 본 발명은 활성 화합물의 정확한 양을 투여하기 위해 약학 조성물 내에 정의된 함량에 도달하도록 용이하게 계량될 수 있는 메틸티오니움 클로라이드 수화물의 특정한 다형 형태를 제공한다.
- [0011] 본 발명의 제1 양태는 실질적으로 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 결정질 B형인 MTC이다.
- [0012] 몇몇 실시양태에서, B형은 정확하게 2수화물이 아니지만, 과량의 2수화물 내에 소량의 물(예를 들면, 약 0.2~0.3 당량)을 포함할 수 있다. 그러나, 편의상, 본원에서 이를 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 결정질 B형이라 칭한다.
- [0013] 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 결정질 B형은 5.8, 11.2, 25.3, 26.8의 2θ 값(±0.1°)에서의 특정한 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴(파장 1.54180 Å)을 갖는다.
- [0014] 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 결정질 B형은 또한 X선 분말 회절 패턴에서 15.6, 16.9, 20.3, 28.3의 2θ 값(±0.1°)에서의 추가의 피크를 가질 수 있다.
- [0015] 메틸티오니움 클로라이드 탈수물의 결정질 B형은 또한 상기 8개의 피크의 리스트로부터 선택되는 3개 이상의 피크의 임의의 조합을 특징으로 할 수 있고, 낮은 각도에서의 피크가 바람직하다.
- [0016] 결정질 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형의 대표적인 분말 XRD 패턴이 도 1에 도시되어 있다.
- [0017] 이론에 구속됨이 없이, B형은 상대 습도의 전체 범위에 걸쳐 실온에서 열역학적으로 준안정한 형태이다. 분말 X선 및 DSC는 B형의 결정질 특징을 나타낸다. 열 무게 측정(TG, 가열 속도 10°C/분)은 실온 내지 150°C에서 약 2의 수분 함량, 예를 들면 메틸렌 블루 1 분자당 2.2~2.3의 물 분자에 해당하는, 10.6% 또는 10.9 내지 11.5%의 수분 손실을 발생시킨다. TG 분석은 A형 및 E형으로부터 B형이 구별되게 한다.
- [0018] B형은 또한 시차 주사 열량법(DSC)을 이용하는 것을 특징으로 할 수 있다. 금 도기 내에서 100°C/분의 가열 속도로 DSC 처리할 때, B형은 더 낮은 온도를 향해 슬더를 갖는 186°C에서의 용융 피크를 갖는다. 금 도기 내에서 20°C/분의 가열 속도로 DSC 처리할 때, B형은 100°C 가까이의 작은 흡열 피크 및 더 낮은 온도를 향해 슬더를 갖는 183°C에서의 용융 피크를 나타낸다. 용융 피크 직후 분해가 후행한다.
- [0019] B형은 또한 감쇠 전체 반사 적외선(ATR-IR) 분광학을 이용하는 것을 특징으로 할 수 있다. B형의 특징적인 IR 신호가 1068, 877 및 839 cm<sup>-1</sup>에서 관찰된다.
- [0020] 결정질 B형을 녹색의 분말로서 얻는다.
- [0021] 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형은 메탄올 및 아세트산 중에 가용성이고, 물, 염산 및 다른 유기 용매 중에 낮거나 보통의 용해도를 갖는다. 이의 용해도는 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형의 용해도와 유사하다.
- [0022] 본 발명의 다른 양태는 고온 및 낮은 습도에서 고체 A형 메틸티오니움 클로라이드 5수화물을 건조시키는 단계를 포함하는 B형의 제조 방법이다. 온도는 바람직하게는 40°C 이상, 또는 심지어 50°C이고, 70°C 미만일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 온도는 약 60°C이다. 습도는 바람직하게는 40%의 상대 습도 미만이고, 더 바람직하게는 약 35%의 상대 습도 이하이다. B형으로의 전환을 성취하기에 충분한 시간 동안 건조가 계속되어야 한다.
- [0023] 본 발명의 추가의 양태는 고체 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형을 주위 온도에서 8 내지 15%의 상대 습도를 갖는 불활성 가스 흐름에 노출시키는 단계를 포함하는 결정질 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형의 제조 방법이다.
- [0024] 상대 습도는 바람직하게는 실온에서 9 내지 12%이다. 불활성 가스의 예로는 공기, 질소, 헬륨, 네온, 아르곤 및 크립톤, 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 고체 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형은 바람직하게는 결정질

분말 형태이고, 이것을 건조 조작을 촉진하도록 교반할 수 있다. 노출 시간은 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형의 양에 따라 달라지고, 수시간 내지 수주 범위일 수 있다.

- [0025] 주위 온도는 15 내지 30℃, 바람직하게는 20 내지 25℃의 온도를 의미할 수 있다.
- [0026] 본 발명자들은 또한 메틸티오니움 클로라이드가 본원에서 C형 및 D형이라 칭하는 2개 이상의 추가의 결정질 2수화물 형태로 존재한다는 것을 발견하였다.
- [0027] 본 발명의 추가의 양태는 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 결정질 C형이다.
- [0028] 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 결정질 C형은 8.1, 11.1, 17.6, 25.9, 27.2의 2θ 값(±0.1°)에서의 특징적인 피크를 갖는 특징적인 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0029] 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 결정질 C형은 또한 X선 분말 회절 패턴에서 16.2, 17.8, 24.4, 30.8, 31.3, 33.0의 2θ 값(±0.1°)에서의 추가의 피크를 가질 수 있다.
- [0030] 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 결정질 C형은 또한 X선 분말 회절 패턴에서 13.4, 18.4, 28.7, 29.5, 30.0, 34.1, 36.0, 36.7, 39.5, 42.7, 45.3, 48.0의 2θ 값(±0.1°)에서의 추가의 피크를 가질 수 있다.
- [0031] 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 결정질 C형은 또한 상기 23개의 피크의 리스트로부터 선택되는 5개 이상의 피크의 임의의 조합을 특징으로 할 수 있고, 낮은 각도에서의 피크가 바람직하다.
- [0032] 결정질 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 C형의 대표적인 분말 XRD 패턴이 도 2에 도시되어 있다.
- [0033] 이론에 구속됨이 없이, C형은 실온에서 40% 미만 및 약 10%까지, 또는 가능하게는 심지어 4%까지의 상대 습도에서 열역학적으로 안정한 형태이다. 또한 더 높은 온도에서 확대되는 (B형, D형 또는 E형과 비교하여) 이러한 열역학적 안정성의 넓은 범위는 C형을 25℃의 온도 이상에서 제조 공정, 저장 또는 사용을 위한 선택 형태로 만든다. 분말 X선 회절 및 DSC는 C형의 결정질 특징을 나타낸다. 10℃/분의 가열 속도에서의 열 무게 측정(TG)은 실온 내지 150℃에서 메틸렌 블루 1 분자당 약 1.9 내지 2.3의 물 분자의 수분 함량에 해당하는 약 9.8 내지 11.4%의 수분 손실을 나타낸다. 바람직한 실시양태에서, 10℃/분의 가열 속도에서의 열 무게 측정은 2개의 스텝으로 실온 내지 150℃에서 약 9.8 내지 10.7%의 수분 손실을 나타낸다. 전체 수분 손실은 메틸렌 블루 1 분자당 거의 정확하게 2개의 물 분자의 수분 함량에 해당한다. 2개의 스텝의 존재는 C형의 TG 프로파일의 특징이다. TG 분석은 A형 및 E형으로부터 C형이 구별되게 한다.
- [0034] C형은 또한 시차 주사 열량법(DSC)을 이용하는 것을 특징으로 할 수 있다. 금 도기 내에서 100℃/분의 가열 속도로 DSC 처리할 때, C형은 151℃ 및 183℃에서의 2개의 흡열 최대값을 갖는다.
- [0035] C형은 또한 감쇠 전체 반사 적외선(ATR-IR) 분광학을 이용하는 것을 특징으로 할 수 있다. C형의 특징적인 IR 신호가 1497/1483(2중 피크), 1438, 1301 및 1060 cm<sup>-1</sup>에서 관찰된다.
- [0036] 결정질 C형을 금속의 광택제를 갖는 녹색의 분말로서 얻는다.
- [0037] 본 발명의 추가의 양태는 디메틸설폭사이드로부터의 함수 메틸티오니움 클로라이드 또는 특정한 수화물의 재결정화에 의한 C형의 제조 방법이다.
- [0038] 또한 소량의 물의 존재 하에 아세토니트릴 또는 이소프로판올 중의 A형 또는 B형 또는 다른 다형 형태의 현탁 평형에 의해 C형을 제조할 수 있다. 따라서, 본 발명의 다른 양태는 함수 메틸티오니움 클로라이드 또는 메틸티오니움 클로라이드의 다양한 수화물의 혼합물 또는 메틸티오니움 클로라이드의 특정한 수화물을 소량의 물을 포함하는 이소프로판올, 1-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, tert-부탄올, 테트라히드로푸란, 디옥산, 아세톤, 2-부탄올 및 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 균으로부터 선택되는 용매 중에 주위 온도에서 현탁시키고 교반하는 것인 메틸티오니움 클로라이드 탈수물 C형의 제조 방법이다.
- [0039] 2중 이상의 용매의 혼합물을 포함하는 선택된 유기 용매는 바람직하게는 통상적으로 실온의 또는 실온보다 낮은 결정질 생성물의 분리 온도에서 MTC 2수화물 C형에 대해 빈약한 용해도를 보유한다. 실온에서의 20 g/l 미만, 특히 2 g/l 미만의 용해도가 바람직하다. 용매는 물과 혼화성이고, 이의 증기압은 바람직하게는 물의 증기압을 초과한다.
- [0040] 현탁액 중의 수화물의 양은 용매의 양으로서 1 내지 70 중량%, 바람직하게는 5 내지 60 중량%, 더 바람직하게는 5 내지 50 중량%, 특히 바람직하게는 10 내지 40 중량%일 수 있다. 주위 온도는 15 내지 30℃, 바람직하게는 20

내지 25℃의 온도를 의미할 수 있다.

- [0041] 적절한 소량의 물은 수분 함량의 함수로서 초기에 첨가된 메틸티오니움 클로라이드 수화물에 의해 이미 제공된 물의 양, 현탁액 중의 메틸티오니움 클로라이드의 농도 및 선택된 용매 중의 수분 활성도에 따라 달라진다. 실온에서 수행될 때, 전환 공정의 종료시 수분 함량은 0.04 내지 0.4, 바람직하게는 0.1 내지 0.3의 수분 활성도에 해당(각각 10 내지 30%의 상대 습도에서 4 내지 40에 해당)해야 한다.
- [0042] C형으로의 다른 형태의 전환에 처리가 충분히 길어야 한다. 처리 시간은 주로 현탁액 중의 고체의 양 및 출발 물질의 조성에 따라 달라지고, 수시간 내지 수일일 수 있다.
- [0043] C형으로의 전환 후, 고체를 분리할 수 있다. 고체의 분리를 여과에 의해 수행한다. 분리 후, C형으로부터 용매를 제거할 수 있다. 용매의 제거를 진공 하에 100℃ 미만, 바람직하게는 50℃ 미만, 가장 바람직하게는 실온에 가까운 온도에서 수행할 수 있다. 대안적으로, 수화물의 안정성 범위에 해당하는 상대 습도를 갖는 가스 흐름을 건조를 위해 샘플에 대해 통과시킬 수 있다.
- [0044] 본 발명의 추가의 양태의 목적은 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 결정질 D형이다.
- [0045] 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 결정질 D형은 7.0, 8.5, 12.0, 14.4, 25.3, 25.7, 27.5의 2θ 값(±0.1°)에서의 특정한 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0046] 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 결정질 D형은 또한 6.0, 10.4, 20.9, 21.1, 21.7, 22.3, 23.7, 24.5, 26.9, 28.5, 29.0, 30.4, 31.8의 2θ 값(±0.1°)에서의 추가의 피크를 가질 수 있다.
- [0047] 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 결정질 D형은 또한 X선 분말 회절 패턴에서 9.8, 16.3, 17.1, 18.1, 34.9, 41.5, 46.5의 2θ 값(±0.1°)에서의 추가의 피크를 가질 수 있다.
- [0048] 메틸티오니움 클로라이드 2수화물의 결정질 D형은 또한 상기 27개의 피크의 리스트로부터 선택되는 5개 이상의 피크의 임의의 조합을 특징으로 할 수 있고, 낮은 각도에서의 피크가 바람직하다.
- [0049] 결정질 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 D형의 대표적인 분말 XRD 패턴이 도 3에 도시되어 있다.
- [0050] 이론에 구속됨이 없이, D형은 실온에서 상대 습도의 전체 범위에 걸쳐 열역학적으로 준안정하다. 분말 X선 회절 및 DSC는 D형의 결정질 특징을 나타낸다. 열 무게 측정(TG, 가열 속도 10℃/분)은 실온 내지 150℃에서, 메틸렌 블루 1 분자당 약 1.9 내지 2.3의 물 분자의 수분 함량에 해당하는, 약 9.3 내지 11.2%의 수분 손실을 발생시킨다. TG 분석은 A형 및 E형으로부터 D형이 구별되게 한다.
- [0051] D형은 또한 시차 주사 열량법(DSC)을 이용하는 것을 특징으로 할 수 있다. 금 도기 내에서 100℃/분의 가열 속도로 DSC 처리할 때, D형은 164℃ 및 185℃에서 2개의 흡열 피크 최대값을 갖고, 63℃ 가까이에서 기준선에서의 스텝이 관찰된다.
- [0052] D형은 또한 감쇠 전체 반사 적외선(ATR-IR) 분광학을 이용하는 것을 특징으로 할 수 있다. D형의 특징적인 IR 신호가 1181, 1140, 1066, 951 및 831 cm<sup>-1</sup>에서 관찰된다.
- [0053] 결정질 D형을 회색 내지 보라색의 분말로서 얻는다.
- [0054] 매우 과량의 비용매에 우수한 용매 중의 용액의 첨가와 같은 침전 공정에 의해 순수한 D형을 제조할 수 있다. 따라서, 본 발명의 추가의 양태는 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형을 메탄올 중에 용해시키는 단계 및 t-부틸-메틸 에테르를 메탄올 용액에 첨가하거나 메탄올 용액을 t-부틸 메틸 에테르에 첨가하여 그 용액을 t-부틸-메틸 에테르와 합하는 단계를 포함하는, 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 D형의 제조 방법이다.
- [0055] 본 발명의 추가의 양태는 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형을 아세트산 중에 용해시키는 단계 및 톨루엔을 아세트산 용액에 첨가하거나 아세트산 용액을 톨루엔에 첨가하여 그 용액을 톨루엔과 합하는 단계를 포함하는, 실질적으로 순수한 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 D형의 제조 방법이다.
- [0056] 메탄올 또는 아세트산 용액 중의 A형의 농도는 메탄올 또는 아세트산의 양을 기준으로 하여 1 내지 30 중량%, 바람직하게는 5 내지 20 중량% 범위일 수 있다. t-부틸-메틸 에테르 또는 톨루엔의 양은 메탄올 또는 아세트산의 용적과 동일할 수 있지만, 바람직하게는 이 용적을 5 이상의 인수, 더 바람직하게는 10의 인수로 초과한다.
- [0057] 상기 2가지 방법 중 어느 하나에 의한 D형의 침전 후, 고체를 여과로 분리할 수 있다. 분리 후, D형으로부터 용매를 제거할 수 있다. 용매를 진공 건조에 의해 또는 불활성 가스 흐름에 의해 제거하고, 이에 의해 모든 공정

단계에서의 상대 공기 습도는 50% 미만, 바람직하게는 40% 미만이다.

- [0058] 본 발명자들은 또한 메틸렌 블루가 결정질 1수화물을 형성한다는 것을 발견하였다.
- [0059] 본 발명의 추가의 양태는 결정질 E형 메틸티오니움 클로라이드 1수화물이다.
- [0060] 결정질 E형 메틸티오니움 클로라이드 1수화물은 9.0, 12.5, 14.1, 14.4, 18.1, 23.2, 24.1, 26.0의 2θ 값(± 0.1°)에서의 특정한 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0061] 결정질 E형 메틸티오니움 클로라이드 1수화물은 또한 X선 분말 회절 패턴에서 24.5, 27.2의 2θ 값(±0.1°)에서의 추가의 피크를 가질 수 있다.
- [0062] 결정질 E형 메틸티오니움 클로라이드 1수화물은 또한 X선 분말 회절 패턴에서 21.8, 22.1, 28.4, 29.6, 32.0, 39.3, 41.7, 47.1에서의 추가의 피크를 가질 수 있다.
- [0063] 결정질 E형 메틸티오니움 클로라이드 1수화물은 또한 상기 18개의 피크의 리스트로부터 선택되는 5개 이상의 피크의 임의의 조합을 특징으로 할 수 있고, 낮은 각도에서의 피크가 바람직하다.
- [0064] 결정질 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형의 대표적인 분말 XRD 패턴이 도 4에 도시되어 있다.
- [0065] 이론에 구속됨이 없이, E형은 실온에서 약 10% 미만, 또는 약 4% 미만, 및 약 2%까지의 상대 습도에서 열역학적으로 안정하다. 분말 X선 회절은 E형의 결정질 특징을 나타낸다. 열 무게 측정(TG, 가열 속도 10°C/분)은 실온 내지 110°C에서, 메틸렌 블루 1 분자당 1의 물 분자의 수분 함량에 해당하는, 5.1% 내지 5.4%의 수분 손실을 발생시킨다. TG 분석은 A형, B형, C형 및 D형으로부터 E형을 구별하기 위해 이용될 수 있다.
- [0066] E형은 또한 시차 주사 열량법(DSC)을 이용하는 것을 특징으로 할 수 있다. 금 도기 내에서 100°C/분의 가열 속도로 DSC 처리할 때, E형은 220°C 가까이까의 분해 온도까지 열적 사건을 나타내지 않는다.
- [0067] E형은 또한 감쇠 전체 반사 적외선(ATR-IR) 분광학을 이용하는 것을 특징으로 할 수 있다. E형의 특징적인 IR 신호가 1350, 1323, 1242, 1218, 1175, 1134 및 1035 cm<sup>-1</sup>에서 관찰된다.
- [0068] 결정질 E형을 황토색의 분말로서 얻는다.
- [0069] 건조 조건 하에 용매 중에 함수 메틸티오니움 클로라이드 또는 A형, B형, C형 또는 D형 또는 이들의 혼합물의 현탁 평형에 의해 순수한 E형을 제조할 수 있다. 적합한 용매로는 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 C형의 제조를 위한 현탁 평형에 사용되는 것, 즉 이소프로판올, 1-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 2-메틸-2-부탄올, 테트라히드로푸란, 디옥산, 아세톤, 2-부타논 및 아세토니트릴을 들 수 있다. 따라서, 본 발명의 다른 양태는 함수 메틸티오니움 클로라이드 또는 메틸티오니움 클로라이드의 다양한 수화물의 혼합물 또는 메틸티오니움 클로라이드의 특정한 수화물을 주위 온도에서 무수 용매, 바람직하게는 이소프로판올 중에 현탁시키고 교반하는 것인 결정질 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형의 제조 방법이다.
- [0070] 현탁액 중의 수화물의 양은 비용매의 양으로서 1 내지 70 중량%, 바람직하게는 5 내지 60 중량%, 더 바람직하게는 5 내지 50 중량%, 특히 바람직하게는 10 내지 40 중량%일 수 있다. 주위 온도는 15°C 내지 35°C, 바람직하게는 20°C 내지 35°C의 온도를 의미할 수 있다. 예를 들면, 30 분 내에 20 내지 35°C의 온도 사이클이 물 제거를 촉진하기 위해 적용될 수 있다. 무수 이소프로판올은 이소프로판올 중의 1 중량% 미만, 바람직하게는 0.1 중량% 미만의 수분 함량을 의미한다.
- [0071] E형으로의 전환을 허용하기에 처리 시간이 충분해야 한다. 처리 시간은 주로 현탁액 중의 고체의 양에 따라 달라지고, 수시간 내지 수주일 수 있다. 적절한 평형 시간 후, 수분 함량을 낮게 유지하기 위해 용매를 제거하고 새로운 무수 용매로 대체할 수 있어야 한다.
- [0072] E형의 형성 후, 고체를 분리할 수 있다. 고체의 분리를 여과로 수행한다. 고체의 분리 후, E형으로부터 용매를 제거할 수 있다. 용매의 제거를 진공 하에 100°C 미만, 바람직하게는 50°C 미만, 가장 바람직하게는 실온에 가까운 온도에서 수행할 수 있다. 대안적으로, 수화물의 안정성 범위에 해당하는 상대 습도를 갖는 가스 흐름을 건조를 위해 샘플에 대해 통과시킬 수 있다.
- [0073] 순도
- [0074] 상기 양태의 각각에서, 메틸티오니움 클로라이드는 바람직하게는 실질적으로 기재된 형태이다. "실질적으로 기재된 형태"란 적어도 50 중량%, 바람직하게는 적어도 70 중량%, 80 중량% 또는 90 중량%의 메틸티오니움 클로라이드

이드가 기재된 형태라는 것을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 95 중량%, 99 중량% 또는 심지어 99.5 중량% 이상이 기재된 결정질 형태일 수 있다.

[0075] 상기 양태의 각각에서, 메틸티오니움 클로라이드는 바람직하게는 실질적으로 용매를 포함하지 않는다. 본원에서 사용되는 "실질적으로 용매를 포함하지 않는다"란 용어는 오직 무의미한 양의 임의의 용매를 갖는 형태, 예를 들면 전체 0.5 중량% 미만의 임의의 용매를 갖는 형태를 의미한다. 임의의 용매의 총량은 0.25 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량% 또는 0.025 중량% 미만일 수 있다.

[0076] 조성물

[0077] 본 발명의 일 양태는 본원에 기재된 바와 같은 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0078] 일 실시양태에서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 더 포함한다.

[0079] 병원균의 불활성화 방법

[0080] 본 발명의 일 양태는 본원에 기재된 바와 같은 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형의 용도로서, 이 화합물을 샘플(예를 들면, 혈액 또는 혈장 샘플)에 도입하고, 샘플을 광에 노출시키는 것을 포함하는, 샘플에서의 병원균을 불활성화하는 방법에 있어서의 용도에 관한 것이다.

[0081] 의학적 치료 방법

[0082] 본 발명의 일 양태는 치료에 의한 인간 또는 동물 신체(예를 들면, 질병 상태)의 치료 방법에서 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형에 관한 것이다.

[0083] 본 발명의 일 양태는 질병 상태의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형의 용도에 관한 것이다.

[0084] 본 발명의 일 양태는 질병 상태의 치료에 사용되는 본원에 기재된 바와 같은 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형의 용도에 관한 것이다.

[0085] 본 발명의 일 양태는 본원에 기재된 바와 같은 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형의 치료학적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 질병 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0086] 질병 상태

[0087] 일 실시양태에서, 질병 상태는 타우병증이다.

[0088] "타우병증"은 타우 단백질(및 이의 비정상 기능 또는 과정)이 역할을 하는 병증이다. 알츠하이머병은 타우병증의 일례이다. 신경퇴행성 질환, 예컨대 픽병 및 진행성 핵상 마비(PSP; Progressive Supranuclear Palsy)의 발병은 각각 신경퇴행성 질환 및 성상 추체상 세포에서 병리학적 절단 타우 응집체의 축적과 상관되는 것으로 보인다. 다른 치매로는 전측두엽 치매(FTD; fronto-temporal dementia); 17번 염색체 연관 파킨슨증(FTDP-17); 탈억제-치매-파킨슨증-근위축증 합병증(DDPAC; disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex); 팔리도-폰토-니그랄 변성(PPND; pallido-ponto-nigral degeneration); 괄(Guam)-ALS 증후군; 팔리도-니그로-루시안 변성(PNLN; pallido-nigro-lusian degeneration); 피질 기저핵 변성(CBD; corticobasal degeneration) 및 기타 등등을 들 수 있다(예를 들면, 문헌[Wischik, C.M., Theuring, F. & Harrington, C.R. (2000) The molecular basis of tau protein pathology in Alzheimer's Disease and related neurodegenerative dementias. In Neurobiology of Alzheimer's Disease (Eds. D. Dawbarn & S. J. Allen) Oxford University Press, Oxford, 103-206], 특히 이 문헌의 표 5.1 참조). 비정상 타우 응집을 주로 또는 일부 특징으로 하는 이러한 각각의 질환을 본원에서 "타우병증"이라 칭한다.

[0089] 일 실시양태에서, 질병 상태는 알츠하이머병(AD)이다.

[0090] 일 실시양태에서, 질병 상태는 피부암이다.

- [0091] 일 실시양태에서, 질병 상태는 흑색종이다.
- [0092] 일 실시양태에서, 질병 상태는 바이러스성, 박테리아성 또는 원충성이다.
- [0093] 일 실시양태에서, 원충성 질병 상태는 말라리아이다. 이 실시양태에서, 치료는 다른 항미생물제, 예를 들면 클로로퀸 또는 아토바쿠온과 병용될 수 있다.
- [0094] 일 실시양태에서, 바이러스 질병 상태는 C형 간염, HIV 또는 웨스트 나일 바이러스에 의해 야기된다.
- [0095] 치료
- [0096] 병증의 치료와 관련하여 본원에서 사용되는 "치료"라는 용어는 병증 진행의 억제와 같은 몇몇 원하는 치료 효과가 성취되는 인간 또는 (예를 들면, 수의 용도에서) 동물의 치료 및 치료법에 관한 것이고, 진행 속도의 감소, 진행 속도의 중지, 병증 회귀, 병증 완화 및 병증 치유를 들 수 있다. 예방 수단(즉, 예방법, 예방)으로서의 치료가 또한 포함된다.
- [0097] 본원에서 사용되는 "치료학적 유효량"이란 용어는, 원하는 치료 섭생에 따라 투여될 때, 몇몇 원하는 치료 효과를 생성하기에 효과적이고, 합당한 이익/위험 비에 부합하는, 활성 화합물 또는 활성 화합물을 포함하는 재료, 조성물 또는 용량의 양과 관련된다.
- [0098] "치료"란 용어는 2종 이상의 치료 또는 치료법이, 예를 들면 순차로 또는 동시에 조합되는 병용 치료 및 치료법을 포함한다.
- [0099] 치료 및 치료법의 예로는 화학치료법(예를 들면, 약물, (예를 들면, 면역치료법에서) 항체, (예를 들면, 광동적 치료법, GDEPT, ADEPT 등에서) 프로드럭을 포함하는 활성제의 투여); 수술; 방사선 치료법; 및 유전자 치료법을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0100] 투여 경로
- [0101] 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형 또는 이를 포함하는 약학 조성물을 전신으로/말초로 또는 국부로(즉, 원하는 작용 부위에서) 임의의 편리한 투여 경로로 피험체/환자에게 투여할 수 있다.
- [0102] 투여 경로로는 (예를 들면, 섭취에 의한) 경구; 협측; 설하; (예를 들면, 패치, 플라스터 등에 의한 것을 포함하는) 경피; (예를 들면, 패치, 플라스터 등에 의한 것을 포함하는) 경점막; (예를 들면, 비강 스프레이에 의한) 비강내; (예를 들면, 점안제에 의한) 눈내; (예를 들면, 입 또는 코 등을 통한 에어로졸을 이용하는 흡입 또는 통기 치료법에 의한) 폐; (예를 들면, 좌제 또는 관장에 의한) 직장; (예를 들면, 폐서리에 의한) 질내; 예를 들면, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척추강내, 척수속, 관절내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 각피하, 관절내, 지주막하 및 (예를 들면, 뇌로의 카테터내 주사를 포함하여) 흉골내 주사를 포함하는 주사에 의한 비경구; 예를 들면 피하 또는 근육내 데포트 또는 저장소의 삽입에 의한 것을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0103] 피험체/환자
- [0104] 피험체/환자는 동물, 포유동물, 태반이 있는 포유동물, 유대동물(예를 들면, 캥거루, 워뱃), 단공류(예를 들면, 오리 너구리), 설치류(예를 들면, 기니아 피그, 햄스터, 랫트, 마우스), 쥐과(예를 들면, 마우스), 토끼과(예를 들면, 래빗), 조류(예를 들면, 새), 개과(예를 들면, 개), 고양이과(예를 들면, 고양이), 말과(예를 들면, 말), 돼지과(예를 들면, 돼지), 양과(예를 들면, 양), 소과(예를 들면, 소), 영장류, 원숭이과(예를 들면, 원숭이 또는 유인원), 원숭이(예를 들면, 마모셋, 개코원숭이), 유인원(예를 들면, 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔원숭이) 또는 인간일 수 있다.
- [0105] 더욱이, 피험체/환자는 임의의 이의 발생 형태, 예를 들면 태아일 수 있다.
- [0106] 일 바람직한 실시양태에서, 피험체/환자는 인간이다.
- [0107] 제제
- [0108] 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형이 단독 사용(예를 들면, 투여)이 가능할 경우, 이것은 대개 조성물 또는 제제로서 존재하는 것이 바람직하다.
- [0109] 일 실시양태에서, 상기 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형

또는 메틸티오니늄 클로라이드 1수화물 E형 및 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물(예를 들면, 제형, 제제, 약제)이다.

- [0110] 일 실시양태에서, 상기 조성물은 적어도 본원에 기재된 바와 같은 메틸티오니늄 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니늄 클로라이드 1수화물 E형을 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제, 아췌반트, 충전제, 완충제, 보존제, 향산화제, 활택제, 안정화제, 가용화제, 계면활성제(예를 들면, 습윤제), 가림제, 착색제, 향료 및 감미료(이들로 제한되지는 않음)를 비롯한 당업자에게 널리 공지된 1종 이상의 다른 약학적으로 허용되는 성분과 함께 포함하는 약학 조성물이다.
- [0111] 일 실시양태에서, 상기 조성물은 다른 활성제, 예를 들면 다른 치료학적 또는 예방학적 물질을 더 포함한다.
- [0112] 표준 약학 문헌에서 적합한 담체, 희석제, 부형제 등을 발견할 수 있다. 예를 들면, 문헌[Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994]을 참조한다.
- [0113] 본 발명의 다른 양태는 본원에 정의된 바와 같은 [<sup>11</sup>C] 방사선 표지 메틸티오니늄 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니늄 클로라이드 1수화물 E형을 담체, 희석제, 부형제 등과 같은 당업자에게 널리 공지된 1종 이상의 다른 약학적으로 허용되는 성분과 함께 혼합하여 포함하는 약학 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 개별 단위(예를 들면, 정제 등)로 제제화하는 경우, 각각의 단위는 선결정된 양(용량)의 활성 화합물을 포함한다.
- [0114] 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용되는"이란 용어는, 사려깊은 의학적 판단 범위 내에, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제점 또는 합병증 없이, 당해 피험체(예를 들면, 인간)의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 이익/위험 비에 부합하는 화합물, 성분, 재료, 조성물, 제형 등에 관한 것이다. 각각의 담체, 희석제, 부형제 등은 또한 제제의 다른 성분과 상용성이라는 의미에서 "허용되어"야 한다.
- [0115] 의약 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제제를 제조할 수 있다. 이러한 방법은 활성 화합물을 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 균일하게 및 초기에 활성 화합물을 담체(예를 들면, 액체 담체, 미세하게 분할된 고체 담체 등)와 회합하고, 그 후 필요한 경우 생성물을 성형함으로써 제제를 제조한다.
- [0116] 신속 또는 서방 방출; 즉시, 지연, 정시 또는 지속 방출; 또는 이들의 조합을 위해 제제를 제조할 수 있다.
- [0117] (예를 들면, 주사에 의한) 비경구 투여에 적합한 제제로는 활성 성분이 용해되거나, 현탁되거나, 그렇지 않으면 (예를 들면, 리포솜 또는 다른 마이크로미립자 중에) 제공되는 수성 또는 비수성, 등장성, 발열원 비함유, 무균 액체(예를 들면, 용액, 현탁액)를 들 수 있다. 이러한 액체는 제제가 의도하는 수용자의 혈액(또는 다른 관련 체액)과 등장성이게 하는 다른 약학적으로 허용되는 성분, 예컨대 향산화제, 완충제, 보존제, 안정화제, 세균 발육 저지제, 현탁제, 증점제 및 용질을 더 포함할 수 있다. 부형제의 예로는 예를 들면 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등을 들 수 있다. 이러한 제제에서 사용하기에 적합한 등장성 담체의 예로는 염화나트륨 주사액, 링거액 또는 락트산염 링거 주사액을 들 수 있다. 통상적으로, 액체 중의 활성 성분의 농도는 약 1 ng/ml 내지 약 10 µg/ml, 예를 들면 약 10 ng/ml 내지 약 1 µg/ml이다. 제제는 단위 용량 또는 다용량 밀봉 용기, 예를 들면 앰플 및 바이알 내에 제시될 수 있고, 사용 직전 주사용수와 같은 무균 액체 담체의 첨가만을 요하는 냉동 건조(동결) 조건 하에 저장할 수 있다. 무균 분말, 과립 및 정제로부터 즉석 주사 용액 및 현탁액을 제조할 수 있다.
- [0118] 바람직한 제제의 예
- [0119] 본 발명의 일 양태는 20 내지 300 mg의 본원에 기재된 바와 같은 메틸티오니늄 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니늄 클로라이드 1수화물 E형 및 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 용량 단위(예를 들면, 약학 정제 또는 캡슐)에 관한 것이다.
- [0120] 일 실시양태에서, 용량 단위는 정제이다.
- [0121] 일 실시양태에서, 용량 단위는 캡슐이다.
- [0122] 일 실시양태에서, 양은 20 내지 200 mg이다.

- [0123] 일 실시양태에서, 양은 약 20 mg이다.
- [0124] 일 실시양태에서, 양은 약 60 mg이다.
- [0125] 일 실시양태에서, 양은 약 100 mg이다.
- [0126] 일 실시양태에서, 양은 약 150 mg이다.
- [0127] 일 실시양태에서, 양은 약 200 mg이다.
- [0128] 일 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제는 글리세라이드(예를 들면, Gelucire 44/14<sup>®</sup>; 라우로일 매크로골-32 글리세라이드 PhEur, USP) 및 콜로이드성 이산화규소(예를 들면, 2% Aerosil 200<sup>®</sup>; 콜로이드성 이산화규소 PhEur, USP) 중 1종 또는 둘 다이거나, 이들을 포함한다.
- [0129] 용량
- [0130] 당업자라면 메틸티오니늄 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니늄 클로라이드 1수화물 E형 및 메틸티오니늄 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니늄 클로라이드 1수화물 E형을 포함하는 조성물의 적절한 용량이 환자마다 변할 수 있다고 이해할 것이다. 최적 용량의 결정은 일반적으로 임의의 위험 또는 해로운 부작용에 대한 치료 이익의 수준의 균형을 맞추는 것을 포함할 것이다. 선택된 용량 수준은 특정한 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 화합물 배출 속도, 치료 기간, 병용 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 재료, 병증의 중증도, 및 환자의 종, 성별, 연령, 체중, 병증, 일반적인 건강상태 및 이전의 의학 병력(이들로 제한되지는 않음)을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 실질적으로 위험한 또는 해로운 부작용을 야기하는 일없이 원하는 효과를 성취하는 작용 부위에서의 국소 농도를 성취하도록 일반적으로 용량이 선택되더라도, 화합물의 양 및 투여 경로는 궁극적으로 의사, 수의사 또는 임상사의 재량에 따른다.
- [0131] 치료 과정에 있어서 연속하여 또는 간헐적으로(예를 들면, 적절한 간격에 분할 용량으로) 1 용량으로 투여를 수행할 수 있다. 가장 효과적인 투여 수단 및 용량을 결정하는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있고, 치료법에 사용되는 제제, 치료 목적, 치료하고자 하는 표적 세포(들) 및 치료하고자 하는 피험체에 따라 달라진다. 치료 의사, 수의사 또는 임상사가 선택하는 용량 수준 및 패턴에 의해 단일 또는 복수 투여를 수행할 수 있다.
- [0132] 일반적으로, 메틸티오니늄 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니늄 클로라이드 1수화물 E형의 적합한 용량은 1일 피험체 체중 1킬로그램당 약 100 ng 내지 약 25 mg(더 통상적으로 약 1 μg 내지 약 10 mg)의 범위이다.
- [0133] 일 실시양태에서, 메틸티오니늄 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니늄 클로라이드 1수화물 E형을 1일 3 회 약 100 mg의 용량 섭생에 따라 인간 환자에게 투여한다.
- [0134] 일 실시양태에서, 메틸티오니늄 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니늄 클로라이드 1수화물 E형을 1일 2 회 약 150 mg의 용량 섭생에 따라 인간 환자에게 투여한다.
- [0135] 일 실시양태에서, 메틸티오니늄 클로라이드 2수화물 B형, C형 또는 D형 또는 메틸티오니늄 클로라이드 1수화물 E형을 1일 2 회 약 200 mg의 용량 섭생에 따라 인간 환자에게 투여한다.
- [0136] 하기의 실시예는 기재된 범위를 제한함이 없이 본 발명을 예시한다.
- [0137] 실험:
- [0138] 분말 X선 회절(PXRD): CuKα 방사선을 이용하여 Bruker D8 Advance 분말 X선 회절계에서 PXRD를 수행하였다. 1.54180 Å의 파장을 이용하여 2θ 값으로부터 d 간격을 계산하였다. 일반적으로, 2θ 값은 ±0.1~0.2° 의 오차 내에 있다. d 간격 값에 대한 실험 오차는 따라서 피크 위치에 따라 달라진다.
- [0139] 시차 주사 열량법(DSC): Perkin Elmer DSC 7, 주위 조건 하에 용봉된 금 샘플 팬 내에서 수행된 측정. 20 K/분 또는 100 K/분의 가열 속도를 이용하였다. DSC 측정의 피크 온도로부터 본원에 제공된 용점 모두를 측정하였다.
- [0140] 열 무게 측정(TG): Perkin Elmer TGS 2. 알루미늄 도기(개봉), N<sub>2</sub> 분위기, 가열 속도 10°C min<sup>-1</sup>, 범위 25~350 °C.
- [0141] IR 검출에 의한 열중량 측정(TG-FTIR): Bruker FTIR Spectrometer Vector 22에 연결된 Netzsch Thermo-

Microbalance TG 209(핀홀을 갖는 샘플 팬, 질소 분위기, 가열 속도 10 K/분).

[0142] 수화물 A형

[0143] 0.1 M 염산으로부터의 WO 2006/032879에 따라 제조된 생성물의 재결정화 및 진공 하의 약 60 mbar 및 실온에서의 건조에 의해 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형을 얻었다(실시에 17 참조). 비교로서, A형에 대해 d 값 (Å)이 표 1에 기재되어 있다.

표 1

결정 A 형에 대한 d 간격

각도 [° 2θ]	D 간격 [Å]	강도 (정량적)
5.7	15.5	vs
9.2	9.6	vs
9.6	9.2	vs
10.8	8.2	s
11.3	7.8	m
18.7	4.75	vs
19.3	4.60	s
20.4	4.35	m
21.7	4.10	m
21.9	4.06	m
24.6	3.62	m
25.6	3.48	vs
26.0	3.43	s
26.2	3.40	vs
26.4	3.38	vs
27.3	3.27	s
28.0	3.19	s
28.4	3.14	s
29.2	3.06	m

[0144]

[0145] 괄호 내 약어는 (vs) = 매우 강한 강도; (s) = 강한 강도; (m) = 중간 강도; 및 (w) = 약한 강도를 의미한다.

[0146] ATR-IR에서의 A형의 특징적인 IR 신호가 1491, 1421, 1356, 1225/1215(2중 피크), 1177 및 1151 cm<sup>-1</sup>에서 발견된다.

[0147] (A) 다형 B형의 제조

[0148] 실시예 A1:

[0149] 결정질 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 150 mg을 5 일 동안 35%의 상대 습도에서 60°C로 가열하였다. 생성물에서의 열 무게 측정은 150°C의 온도까지 2 당량의 물의 존재에 해당하는 10.6%의 중량 손실을 나타낸다. PXRD는 결정질 샘플을 나타낸다. 분말 X선 회절 패턴이 도 1에 도시되어 있고, 2θ 단위의 특징적인 피크와 함께 Å 단위의 상응하는 d 간격 값이 표 2에 기재되어 있다. DSC(-50°C 내지 210°C, 100°C/분, 금 도기)는 더 낮은 온도를 향해 슬더를 갖는 186°C에서의 용융 피크를 나타낸다.

표 2

수화물 B 형에 대한 d 간격

각도 [° 2θ]	D 간격 [Å]	강도 (정량적)
5.8	15.2	S
9.2	9.6	W
11.2	7.9	M
15.6	5.68	W
16.9	5.25	W
20.6	4.31	W
25.3	3.52	M
26.8	3.33	M
28.3	3.15	W

[0150]

[0151] 실시예 A2:

[0152] 소량의 B형으로 오염된 결정질 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형 분말 1 g을 대략 9%의 상대 습도를 갖는 습윤 질소의 흐름 하에 소형 자석 교반기에 의한 교반 하에 실온에서 3 주 동안 저장하였다. 3 주 후 탈수가 완료되었고, 녹색의 결정 분말로서 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형을 정량적으로 생성시켰다. PXRD는 실시예 A1의 PXRD에 해당한다.

[0153] 실시예 A3:

[0154] 소량의 B형으로 오염된 결정질 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형 분말 2 g을 대략 14%의 상대 습도를 갖는 습윤 질소의 흐름 하에 소형 자석 교반기에 의한 교반 하에 실온에서 4 주 동안 저장하였다. 3 주 후 탈수가 완료되었고, 녹색의 결정 분말로서 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형을 정량적으로 생성시켰다. PXRD는 실시예 A1의 PXRD에 해당한다.

[0155] (B) 다형 C형의 제조

[0156] 실시예 B1:

[0157] 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형 및 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형의 혼합물(170 mg)을 아세트니트릴 2 ml 중에 현탁시키고 실온에서 4 일 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고, 진공 하에 1 mbar에서 실온에서 15 분 동안 건조시켰다. 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 C형 110 mg을 녹색의 결정 분말로서 얻었다.

[0158] PXRD는 결정질 샘플을 나타낸다. 분말 X선 회절 패턴이 도 2에 도시되어 있고, 2θ 단위의 특징적인 피크와 함께 Å 단위의 상응하는 d 간격 값이 표 3에 기재되어 있다. TG-FTIR은 실온 내지 150°C에서 2개의 스텝으로 2수화물에 예상된 것보다 약간 많은 2.2 당량의 수분 함량에 해당하는 약 11.4%의 질량 손실을 나타낸다. DSC(-50°C 내지 210°C, 100°C/분, 금 도기)는 151°C 및 183°C에서의 2개의 흡열 피크를 나타낸다.

표 3

수화물 C 형에 대한 d 간격

각도 [° 2θ]	D 간격 [Å]	강도 (정량적)
8.1	10.9	vs
11.1	8.0	s
13.4	6.6	w
16.2	5.47	m
17.6	5.04	s
17.8	4.98	m
18.4	4.82	w
24.4	3.65	m
25.9	3.44	vs
27.2	3.28	vs
28.7	3.11	w
29.5	3.03	w
30.0	2.98	w
30.8	2.90	m
31.3	2.86	m
33.0	2.71	m
34.1	2.63	w
36.0	2.49	w
36.7	2.45	w
39.5	2.28	w
42.7	2.12	w
45.3	2.00	w
48.0	1.90	w

[0159]

[0160] 실시예 B2:

[0161] 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형과 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형의 혼합물 175 mg을 디메틸설폭사이드(DMSO) 3 ml 중에 약 100°C에서 용해시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 냉동장치 내에서 밤새 저장하였다. 차가운 고체 혼합물을 실온으로 가온하고, 이에 의해 DMSO가 용융하였다. 남은 고체를 여과시키고, 진공 하에 1 mbar에서 실온에서 건조시켰다. 이는 녹색의 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 C형 135 mg을 생성시켰다. PXRD는 실시예 B1의 PXRD에 해당한다.

[0162] 실시예 B3:

[0163] 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형 2 g을 아세트니트릴 10 ml 중에 현탁시키고, 실온에서 6 일 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고, 진공 하에 1 mbar에서 실온에서 15 분 동안 건조시켰다. 이 절차를 2 회 반복하였다. 순수한 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 C형을 녹색의 결정 분말로서 얻었다. PXRD는 실시예 B1의 PXRD에 해당한다. 열 무게 측정은 실온 내지 150°C에서 2개의 스텝으로 9.8%의 질량 손실을 나타낸다. 전체 질량 손실은 거의 정확하게 2 당량의 수분 함량에 해당한다.

[0164] 실시예 B4:

[0165] 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형, 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 C형 및 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 D형을 포함하는 혼합물 100 mg을 물 20 μl를 포함하는 이소프로판올 2 ml 중에 현탁시켰다(약 12%의 상대 습도에 해당). 현탁액을 실온에서 6 일 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고, 진공 하에 1 mbar에서 실온에서 5 분 동안 건조시켰다. 이는 녹색의 결정 분말로서 순수한 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 C형을 생성시켰다. PXRD는 실시예 B1의 PXRD에 해당한다.

[0166] 실시예 B5:

[0167] 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형, 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 C형 및 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 D형을 혼합물 100 mg을 물 50 μl를 포함하는 이소프로판올 2 ml 중에 현탁시켰다(약 28%의 상대 습도). 현탁액을 실온에서 6 일 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고, 진공 하에 1 mbar에서 실온에서 5 분 동안 건조시켰다. 이는 녹색의 결정 분말로서 순수한 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 C형을 생성시켰다. PXRD는 실시예 B1의 PXRD에 해당한다.

[0168] 분말 생성물 100 mg을 1 내지/0.5 cm<sup>2</sup>의 압력에서 정제로 압축하였다. C형이 정제에 보유되었다. PXRD는 실시예 B1의 PXRD에 해당한다.

[0169] 실시예 B6:

[0170] 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형 500 mg을 이소프로판올 10 ml 중에 현탁시키고, 2 주 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고, 진공 하에 1 mbar에서 실온에서 5 분 동안 건조시켰다. 이는 녹색의 결정 분말로서 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 C형을 생성시켰다. PXRD는 실시예 B1의 PXRD에 해당한다.

[0171] **(C) 수화물 D형의 제조**

[0172] 실시예 C1:

[0173] 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형 100 mg을 순수한 아세트산 2 ml 중에 용해시켰다. 용액을 0.2 μm 주사기 필터를 통해 여과시키고, 톨루엔 10 ml에 첨가하였다. 점착성 침전물이 짧은 시간 내에 형성되었다. 고체를 침전 약 3 분 후 여과시키고, 톨루엔으로 세척하고, 진공 하에 1 mbar에서 실온에서 15 분 동안 건조시켰다. 이는 회색 내지 보라색의 결정 분말로서 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 D형 70 mg을 생성시켰다.

[0174] PXRD는 결정질 샘플을 나타낸다. 분말 X선 회절 패턴이 도 3에 도시되어 있고, 2θ 단위의 특징적인 피크와 함께 Å 단위의 상응하는 d 간격 값이 표 4에 기재되어 있다. 실온 내지 150°C에서 TG는 약 9.3%의 질량 손실을 나타내고 TG-FTIR은 약 11.0%의 질량 손실을 나타내고, 이는 2수화물에 예상된 것보다 약간 많은 2.2 당량의 수분 함량에 해당한다. DSC(-50°C 내지 210°C, 100°C/분, 금 도기)는 164°C 및 185°C에서의 2개의 흡열 피크를 나타낸다.

표 4

다형 D 형에 대한 d 간격

각도 [ $^{\circ}$ 2 $\theta$ ]	D 간격 [Å]	강도 (정량적)
6.0	14.7	m
7.0	12.6	s
8.5	10.4	s
9.8	9.0	w
10.4	8.5	m
12.0	7.4	s
14.4	6.2	s
16.3	5.44	w
17.1	5.19	w
18.1	4.90	w
20.9	4.25	m
21.1	4.21	m
21.7	4.10	m
22.3	3.99	m
23.7	3.75	m
24.5	3.63	m
25.3	3.52	s
25.7	3.47	s
26.9	3.31	m
27.5	3.24	vs
28.5	3.13	m
29.0	3.08	m
30.4	2.94	m
31.8	2.81	m
34.9	2.57	w
41.5	2.18	w
46.5	1.95	w

[0175]

[0176] 실시예 C2:

[0177] 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형 118 mg을 순수한 아세트산 2 ml 중에 용해시켰다. 용액을 0.2  $\mu$ m 주사기 필터를 통해 여과시키고, 톨루엔 10 ml에 첨가하였다. 침착성 침전물이 짧은 시간 내에 형성되었다. 고체를 침전 약 3 분 후 여과시키고, 톨루엔으로 세척하고, 실온에서 60 분 동안 건조시켰다. 이는 회색 내지 보라색의 결정 분말로서 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 D형을 생성시켰다. PXRD는 실시예 C1의 PXRD에 해당한다.

[0178] 실시예 C3:

[0179] 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형 1 g을 메탄올 10 ml 중에 용해시켰다. 용액을 0.2  $\mu$ m 주사기 필터를 통해 여과시키고, 교반함이 없이 부틸-메틸 에테르(tBME) 100 ml에 첨가하였다. 침전물이 짧은 시간 내에 형성되었다. 고체를 침전 약 3 분 후 여과시키고, tBME로 세척하고, 질소 흐름 하에 1 시간 동안 건조시켰다. 이는 회색-보라색의 결정 분말로서 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 D형 850 mg을 생성시켰다. PXRD는 실시예 C1의 PXRD에 해당한다.

[0180] (D) 수화물 E형의 제조

[0181] 실시예 D1:

[0182] 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형, 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 B형, 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 C형 및 메틸티오니움 클로라이드 2수화물 D형을 포함하는 혼합물 80 mg을 0.1 중량% 미만의 물을 포함하는 무수 이소프로판올 2 ml 중에 현탁시켰다. 현탁액을 25 $^{\circ}$ C 내지 35 $^{\circ}$ C의 온도 사이클 하에 1 주 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고, 진공 하에 1 mbar에서 실온에서 5 분 동안 건조시켰다. 이는 황토색의 결정 분말로서 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형을 생성시켰다.

[0183] PXRD는 결정질 샘플을 나타낸다. 분말 X선 회절 패턴이 도 4에 도시되어 있고, 2 $\theta$  단위의 특징적인 피크와 함께 A 단위의 상응하는 d 간격 값이 표 5에 기재되어 있다. TG는 실온 내지 125 $^{\circ}$ C에서 1 당량의 수분 함량에 해당하는 약 5.1%의 질량 손실을 나타낸다. DSC(-50 $^{\circ}$ C 내지 210 $^{\circ}$ C, 100 $^{\circ}$ C/분, 금 도기)는 약 200 $^{\circ}$ C의 분해 온도까지 열적 사건을 나타내지 않는다.

표 5

다형 E 형에 대한 d 간격

각도 [° 2θ]	D 간격 [Å]	강도 (정량적)
9.0	9.8	vs
12.5	7.1	s
14.1	6.3	s
14.4	6.2	s
18.1	4.90	s
21.8	4.08	w
22.1	4.02	w
23.2	3.83	vs
24.5	3.63	m
25.1	3.55	s
26.0	3.43	vs
27.2	3.28	m
28.4	3.14	w
29.6	3.02	w
32.0	2.80	w
39.6	2.28	w
41.7	2.17	w
47.1	1.93	w

[0184]

[0185] 실시예 D2:

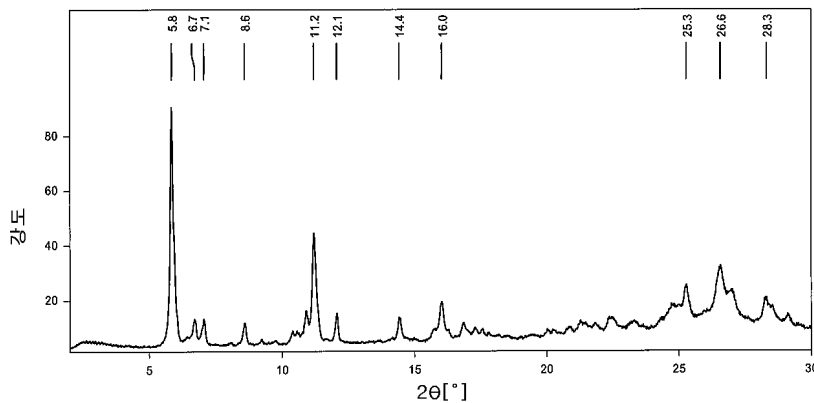
[0186] 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형 1 g을 무수 이소프로판올 20 ml 중에 현탁시키고, 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고, 무수 이소프로판올 10 ml 중에 재현탁시키고, 또 9 일 동안 교반하였다. 고체를 다시 여과시켰다. 용매 비함유가 되었을 때, 필터 케이크가 황토색으로 변했다. 남은 이소프로판올을 건조 질소 흐름 하에 2 시간 동안 제거하였다. 이는 황토색 결정질 분말로서 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형 700 mg을 생성시켰다. PXRD는 실시예 D1의 PXRD에 해당한다.

[0187] 실시예 D3:

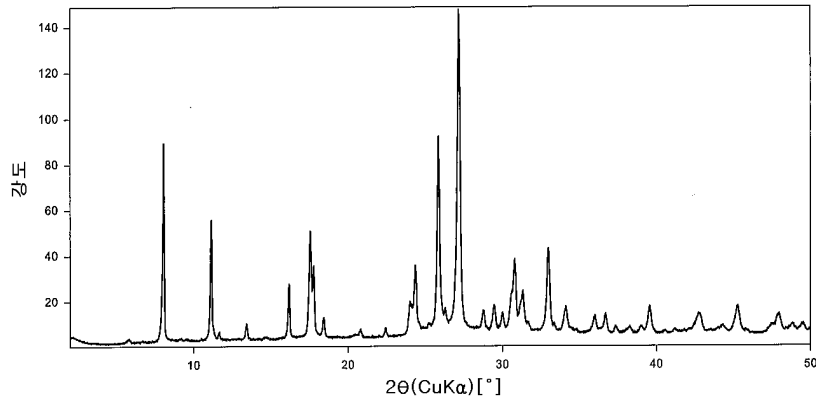
[0188] 메틸티오니움 클로라이드 5수화물 A형 1 g을 무수 이소프로판올 10 ml 중에 현탁시키고, 실온에서 1 일 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고, 무수 이소프로판올 10 ml 중에 재현탁시키고, 3 일 동안 교반하였다. 여과, 재현탁 및 교반을 다시 한번 반복하였다. 고체가 황토색으로 변했다. 마지막으로, 황토색 고체를 여과시키고, 남은 이소프로판올을 건조 질소 흐름 하에 2 시간 동안 제거하였다. 이는 황토색 결정질 분말로서 메틸티오니움 클로라이드 1수화물 E형 650 mg을 생성시켰다. PXRD는 실시예 D1의 PXRD에 해당한다.

도면

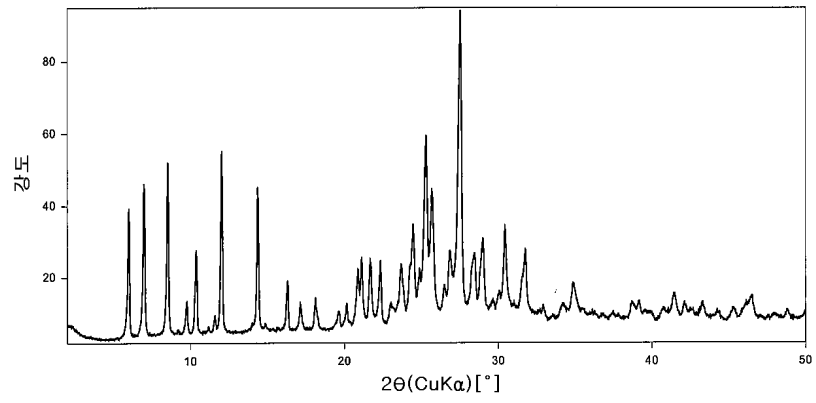
도면1



도면2



도면3



도면4

