



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0057872

(43) 공개일자 2007년06월07일

(21) 출원번호 10-2007-7006952

(22) 출원일자 2007년03월27일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년03월27일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/009647

(87) 국제공개번호 WO 2006/034774

국제출원일자 2005년09월08일

국제공개일자 2006년04월06일

(30) 우선권주장 10 2004 047 517.2 2004년09월28일 독일(DE)

(71) 출원인 메르크 파텐트 게엠베하
독일 64293 다름슈타트 프랑크푸르터 스트라세 250

(72) 발명자 바테, 안드레아스
독일 64283 다름슈타트 메르크슈트라세 17
헬페르트, 베른트
독일 64372 오베르-람슈타트, 쉴러슈트라세 1
크니리메, 랄프
독일 64846 그로스-짐머른 주데텐슈트라세 16
잘, 크리스토프
독일 64853 오츠베르크 인 데어 홀 8
카이너, 로날드
독일 64289 다름슈타트 로엔링 27

(74) 대리인 특허법인화우

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) (3-시아노-1H-인돌-7-일)-[4-(4-플루오로펜에틸)-피페라진-1-일]-메탄온 하이드로클로라이드의 신규한 결정형태

(57) 요약

본 발명은 (3-시아노-1H-인돌-7-일)-[4-(4-플루오로펜에틸)-피페라진-1-일]-메탄온 하이드로클로라이드의 이전에 알려지지 않은 결정 형태 B, 상기 형태의 제조 방법, 및 약제를 제조하기 위한 상기 형태의 용도에 관한 것이다.

대표도

도 2

특허청구의 범위

청구항 1.

13.083 ± 0.20 Å, 6.688 ± 0.10 Å, 5.669 ± 0.05 Å, 5.292 ± 0.05 Å, 4.786 ± 0.05 Å, 4.040 ± 0.02 Å, 3.881 ± 0.02 Å, 3.514 ± 0.02 Å, 3.239 ± 0.02 Å, 3.200 ± 0.02 Å의 특징적인 격자간 평면 거리를 특징으로 하는 (3-시아노-1H-인돌-7-일)-[4-(4-플루오로펜에틸)-피페라진-1-일]메탄온, 하이드로클로라이드의 결정 형태 B.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

13.083 ± 0.20 Å, 8.706 ± 0.10 Å, 6.688 ± 0.10 Å, 6.499 ± 0.05 Å, 5.669 ± 0.05 Å, 5.292 ± 0.05 Å, 4.786 ± 0.05 Å, 4.322 ± 0.05 Å, 4.040 ± 0.02 Å, 3.881 ± 0.02 Å, 3.595 ± 0.02 Å, 3.514 ± 0.02 Å, 3.435 ± 0.02 Å, 3.337 ± 0.02 Å, 3.289 ± 0.02 Å, 3.239 ± 0.02 Å, 3.200 ± 0.02 Å, 3.143 ± 0.02 Å, 3.073 ± 0.02 Å, 2.867 ± 0.01 Å의 특징적인 격자간 평면 거리를 특징으로 하는 (3-시아노-1H-인돌-7-일)-[4-(4-플루오로펜에틸)-피페라진-1-일]메탄온, 하이드로클로라이드의 결정 형태 B.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 따른 결정 형태 B를 포함하는 (3-시아노-1H-인돌-7-일)-[4-(4-플루오로펜에틸)-피페라진-1-일]메탄온, 하이드로클로라이드.

청구항 4.

제 1 항 또는 제 2 항에 따른 결정 형태 B를 본질적으로 구성하는, (3-시아노-1H-인돌-7-일)-[4-(4-플루오로펜에틸)-피페라진-1-일]메탄온, 하이드로클로라이드.

청구항 5.

기계적 압력 적용을 특징으로 하는 공지된 결정 형태 A로부터의 제 1 항 또는 제 2 항에 따른 결정 형태 B의 제조 방법.

청구항 6.

HCl 가스를 (3-시아노-1H-인돌-7-일)-[4-(4-플루오로펜에틸)-피페라진-1-일]메탄온의 용액을 통과시키고, 형성 침전을 반응 혼합물로부터 여과해내고 건조시키는 것을 특징으로 하는, 제 1 항 또는 제 2 항에 따른 결정 형태 B의 제조 방법.

청구항 7.

3차-부틸 메틸 에테르 중의 공지된 형태 A의 현탁물을 교반하고, 잔류물을 반응 혼합물로부터 여과해내고 건조시키는 것을 특징으로 하는, 제 1 항 또는 제 2 항에 따른 결정 형태 B의 제조 방법.

청구항 8.

제 5 항 내지 제 7 항 중의 어느 한 항에 따른 방법으로 얻을 수 있는 (3-시아노-1H-인돌-7-일)-[4-(4-플루오로페닐)-피페라진-1-일]메탄온, 하이드로클로라이드의 결정 형태 B.

청구항 9.

약제로서의 제 1 항, 제 2 항, 제 3 항, 제 4 항 및 제 8 항 중의 어느 한 항에 따른 결정 형태.

청구항 10.

제 1 항, 제 2 항, 제 3 항, 제 4 항 및 제 8 항 중의 어느 한 항에 따른 결정 형태 및 선택적으로 추가 활성 성분 및/또는 보조제를 포함하여 이루어지는 약제학적 조성물.

청구항 11.

약제를 제조하기 위한 제 1 항, 제 2 항, 제 3 항, 제 4 항 및 제 8 항 중의 어느 한 항에 따른 결정 형태의 용도.

청구항 12.

형태 B를 약 75 내지 약 225 °C의 승온에서 저장하는 것을 특징으로 하는, 제 1 항 또는 제 2 항에 따른 결정 형태 B로부터의 공지된 결정 형태 A의 제조 방법.

청구항 13.

극성 용매 또는 용매 혼합물 중의 형태 B의 결정의 현탁물을 교반하고 잔류물을 반응 혼합물로부터 제거해내고 건조시키는 것을 특징으로 하는, 제 1 항 또는 제 2 항에 따른 결정 형태 B로부터의 공지된 결정 형태 A의 제조 방법.

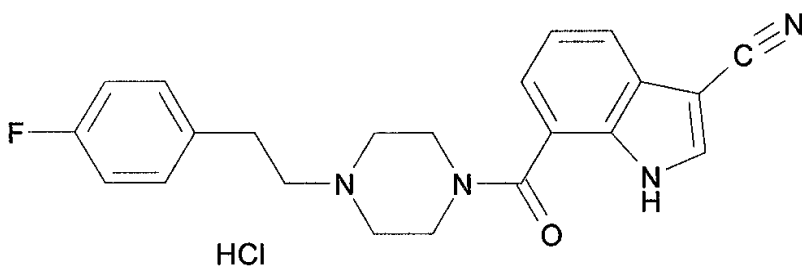
명세서

기술분야

본 발명은 (3-시아노-1H-인돌-7-일)-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]메탄온, 하이드로클로라이드의 지금까지 알려지지 않은 결정 형태 B(이하에서 EMD281014라 함), 이의 제조 방법 및 약제를 제조하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

화합물 EMD281014 는 유럽 특허 EP 1 198 453 B1로부터 알려져 있으며, 하기 구조를 갖는다:



EMD281014는, 특히 중추신경계에 작용하고 내성이 우수하며 동시에 유용한 약리학적 특성을 갖는다. 따라서, 이 물질은 5-HT_{2A} 수용체에 대한 강한 친화도를 가지고 5-HT_{2A} 수용체-길항 특성을 갖는다. EMD281014의 다수의 의학적 용도, 예를 들어 정신분열증 및 수면 장애의 치료가 EP 1 198 453 B1에 기재되어 있다. 부가적인 의학적 용도가 WO 03/45392 및 WO 04/32932의 주제이다.

EMD281014의 제조 방법이 유럽 특허 1 198 453 B1 및 1 353 906 B1에 기재되어 있다. 각 경우의 최종 처리 단계로서 HCl 수용액을 첨가함으로써 하이드로클로라이드를 유리 염기의 용액으로부터 침전시키고 반응 혼합물로부터 제거한다.

이러한 공지된 방법으로 항상 결정 형태 A가 얻어지며, 이는 X-선 분말 회절에 의해 결정된 표 1의 격자 간격(lattice spacing)을 특징으로 한다.

놀랍게도, 본 특허 출원의 발명자들은 기계적 압력 하에서 정제를 얻기 위해 EMD281014를 가압하면 제 2 결정 형태 B가 형성되고, 제조된 정제 내에 형태 A 이외에 상당량 존재한다는 것을 알아냈다. 형성된 형태 B의 양은 사용된 가압 압력(pressing pressure)에 따라 결정된다.

이들 결정 형태가 상이한 생물학적 이용율(bioavailability)을 갖는다면, 예를 들어 생리적 조건 하에서 상이한 속도로 분해된다면, 약제 정제가 활성 성분의 다수의 결정 형태를 서로 옆에(alongside) 포함하는 것은 극히 불리하다. 이 때, 제조 조건의 약간의 변화에도 생물학적 이용율의 재현성이 의심스러울 것이다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명의 목적은 정제화 조건(tabletting condition) 하에서 그 특성이 변화되지 않고 따라서 한정된 일정 품질의 정제를 제조하기에 적합한 형태로 EMD281014를 제공하는 것이다.

놀랍게도, 고체로서의 EMD281014는 다양한 결정 변형체(modification)로 존재할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 또한, 처리 파라미터들을 적합하게 선택함으로써 결정화 처리 및 이에 따른 두 형태 A 또는 B 중 하나의 선택적인 형성을 조절할 수 있다. 전환을 목적으로 EMD281014를 용액 내에 넣어야 할 필요 없이 형태 A를 형태 B로, 그리고 형태 B를 형태 A로 전환시킬 수도 있다. 형태 B는 정제 제조 조건 하에서 안정한 것으로 간주되어야 한다. 형태 B로부터 제조된 정제의 X-선 회절 패턴에서 형태 A 또는 EMD281014의 부가적인 다형성 형태(polymorphic form)의 부분(fraction)을 확인하는 것은 명백히 불가능하다.

두가지 결정 형태들은 오직 EMD281014 만을 포함한다, 즉 물도 다른 용매 분자들도 포함하지 않는다.

이미 언급된 바와 같이, 형태 A는 종래 기술로부터 알려진 제조 방법에 의해 얻어진다. 형태 A는 표 I에 나타낸 바와 같은 X-선 데이터를 특징으로 한다.

[표 I]

EMD281014 형태 A의 반사 위치

| No. | d [Å] | 오차 범위 d [Å] | I/I ₀ |
|-----|--------|-------------|------------------|
| 1 | 14.132 | ± 0.25 | 53 |
| 2 | 8.939 | ± 0.10 | 17 |
| 3 | 6.304 | ± 0.05 | 19 |
| 4 | 6.013 | ± 0.05 | 85 |
| 5 | 5.388 | ± 0.05 | 60 |
| 6 | 5.293 | ± 0.05 | 37 |
| 7 | 5.193 | ± 0.05 | 27 |
| 8 | 4.927 | ± 0.05 | 52 |
| 9 | 4.369 | ± 0.05 | 18 |
| 10 | 4.224 | ± 0.05 | 63 |
| 11 | 4.167 | ± 0.02 | 50 |
| 12 | 4.078 | ± 0.02 | 23 |
| 13 | 3.812 | ± 0.02 | 79 |
| 14 | 3.691 | ± 0.02 | 41 |
| 15 | 3.434 | ± 0.02 | 71 |
| 16 | 3.383 | ± 0.02 | 100 |
| 17 | 3.330 | ± 0.02 | 17 |
| 18 | 3.207 | ± 0.02 | 19 |
| 19 | 3.134 | ± 0.02 | 23 |
| 20 | 3.027 | ± 0.02 | 38 |

측정 조건: 전달 모드, 발전기 전력(generator power) 40 kV/30 mA, Cu-Kα1 방사선($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$), 위치-감응성 검출기(position-sensitive detector)(3.3 kV), 측정 범위: 3-65 °2θ, 단계 크기: 0.05 °2θ, 시간/단계: 1.4 s

평가: 회절 패턴은 기록 범위 3-65 °2θ 전반에 걸쳐 배경-보정되었고(background-corrected), 각 경우에 20 개의 가장 강한 반사에 대해 반사 세기가 결정되었다. 사용된 Cu-Kα1 방사선에 대하여 각도 위치 허용오차는 ± 0.1°2θ이다.

고효율로 및 본질적으로 순수한 형태로 형태 B를 제조하기 위하여, 다음의 방법을 따른다:

우선, 그 자체로 공지된 방법으로 EMD281014의 유리 염기를 제조한 후, 부착 용매를 제거하기 위하여 열 건조시킨다. 그리고나서, HCl 수용액을 첨가함으로써 하이드로클로라이드를 침전시키는 대신, HCl 가스를 유리 염기 용액에 통과시킨다. 이를 통해 유사하게 침전을 얻지만, 이는 놀랍게도 형태 A로 구성되는 것이 아니라 형태 B로 구성된다.

"본질적으로 순수한 형태 B" 또는 "본질적으로 형태 B로 구성되는"이라는 용어는 본 명세서에서 형태 B가 5 % 이하, 바람직하게는 2 % 이하, 매우 바람직하게는 1 % 이하의 형태 A를 포함하는 것을 의미한다.

형태 B는 표 II에 나타낸 바와 같은 X-선 데이터를 특징으로 한다.

[표 II]

EMD281014 형태 B의 반사 위치

| No. | d [Å] | 오차 범위 d [Å] | I/I ₀ |
|-----|--------|-------------|------------------|
| 1 | 13.083 | ± 0.20 | 30 |
| 2 | 6.688 | ± 0.10 | 77 |
| 3 | 5.669 | ± 0.05 | 55 |
| 4 | 5.292 | ± 0.05 | 100 |
| 5 | 4.786 | ± 0.05 | 41 |
| 6 | 4.040 | ± 0.02 | 46 |
| 7 | 3.881 | ± 0.02 | 28 |
| 8 | 3.514 | ± 0.02 | 37 |
| 9 | 3.239 | ± 0.02 | 28 |
| 10 | 3.200 | ± 0.02 | 25 |

측정 조건 및 평가는 표 I에 대해 기재된 대로 실시한다.

바람직한 실시형태에서, 형태 B는 표 IIa에 나타난 바와 같은 X-선 데이터를 특징으로 한다. 표 IIa에 나타난 데이터는 표 II로부터의 반사와 보다 낮은 세기의 10개의 추가적인 반사도 포함한다.

[표 IIa]

EMD281014 형태 B의 반사 위치

| No. | d [Å] | 오차 범위 d [Å] | I/I ₀ |
|-----|--------|-------------|------------------|
| 1 | 13.083 | ± 0.20 | 30 |
| 2 | 8.706 | ± 0.10 | 19 |
| 3 | 6.688 | ± 0.10 | 77 |
| 4 | 6.499 | ± 0.05 | 19 |
| 5 | 5.669 | ± 0.05 | 55 |
| 6 | 5.292 | ± 0.05 | 100 |
| 7 | 4.786 | ± 0.05 | 41 |
| 8 | 4.322 | ± 0.05 | 23 |
| 9 | 4.040 | ± 0.02 | 46 |
| 10 | 3.881 | ± 0.02 | 28 |
| 11 | 3.595 | ± 0.02 | 14 |
| 12 | 3.514 | ± 0.02 | 37 |
| 13 | 3.435 | ± 0.02 | 22 |
| 14 | 3.337 | ± 0.02 | 14 |
| 15 | 3.289 | ± 0.02 | 25 |
| 16 | 3.239 | ± 0.02 | 28 |
| 17 | 3.200 | ± 0.02 | 25 |
| 18 | 3.143 | ± 0.02 | 18 |
| 19 | 3.073 | ± 0.02 | 22 |
| 20 | 2.867 | ± 0.01 | 19 |

측정 조건 및 평가는 표 I에 대해 기재된 대로 실시한다.

따라서, 본 발명은 표 II에 나타난 특징적인 격자간 평면 거리를 특징으로 하는, EMD281014의 다형 결정 형태 B에 관한 것이다.

특히, 본 발명은 표 IIa에 나타난 특징적인 격자간 평면 거리를 특징으로 하는, EMD281014의 다형 결정 형태 B에 관한 것이다.

본 발명은 또한 HCl 가스를 EMD281014의 유리 염기의 용액에 통과시키고 형성된 침전을 분리해내는 것을 특징으로 하는, EMD281014의 유리 염기의 용액으로부터 EMD281014의 결정 형태 B를 제조하는 방법에 관한 것이다.

일반적으로, 이 때 50:1 내지 200:1, 바람직하게는 100:1 내지 150:1의 몰 과량의 용매 대 용해된 물질이 사용된다. 바람직한 용매는 테트라하이드로퓨란(THF)이다.

3차-부틸 메틸 에테르(MTBE) 중의 형태 A의 결정의 현탁물을 교반함으로써 형태 B가 얻어질 수도 있다는 것이 또한 밝혀졌다.

따라서, 본 발명은 또한 대응하는 제조 방법에 관한 것이다.

상기 방법이 실온에서 14일동안 실시되면, 형태 A에 부가하여 약 30%의 형태 B가 얻어지며, B 대 A의 비율은 상기 혼합물의 X-선 분말 회절 패턴을 순수한 물질의 회절 패턴과 비교함으로써 평가된다. 더 길거나 더 짧은 반응 시간의 선택을 통해 임의의 원하는 조성의 B 및 A의 혼합물을 제조할 수 있다. 따라서, 본 발명은 형태 B를 포함하는 EMD281014에 관한 것이다.

본 발명에 따른 바람직한 혼합물은 각 경우에 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상의 형태 B를 포함한다. 본 발명은 또한 본질적으로 형태 B로 구성되는 EMD281014에 관한 것이다.

마찬가지로, 형태 B의 결정의 현탁물을 교반함으로써 형태 A를 제조할 수 있다. 이 경우, 예를 들어 아세톤, 물 또는 이들 두 용매의 혼합물과 같은 극성 용매를 사용한다. 바람직한 혼합물은 55:45 중량%의 비율의 아세톤/물이다. 물을 단독 용매로서 사용하는 경우, 상기 방법은 산성 pH(특히, pH 1)에서 실시하는 것이 바람직하다.

따라서, 본 발명은 또한 대응하는 제조 방법에 관한 것이다.

이미 언급된 바와 같이, 형태 B는 압력 작용 하에 형태 A로부터 형성된다. 따라서, 본 발명은 또한 기계적 압력이 형태 A의 결정 상에 적용되는 것을 특징으로 하는, EMD281014의 결정 형태 B의 제조 방법에 관한 것이다.

이 때 압력은 바람직하게는, 약 2 내지 16 kN, 특히 6 내지 16 kN의 램 힘(ram force)이 최대 가압력(pressing force)으로서 사용되는 경우에 정제 제조시 일반적으로 적용되는 압력이다. 압력 증가와 함께 형태 B의 비율이 증가하는 것으로 관찰되었다. 310 ms의 기간(접촉 시간) 및 16 kN의 최대 가압력으로 캠 프레스(cam press) 내에서 정제화 작업시, 약 25%의 형태 B 및 75%의 형태 A의 혼합물을 얻는다. 250 ms의 접촉 시간 및 6 kN의 최대 가압력으로 캠 프레스(cam press) 내에서 정제화 작업시, 그 비율은 약 20%의 형태 B이다.

또한, 형태 B로부터 형태 A를 제조하는 매우 간단한 방법을 알게 되었다. 이러한 목적으로, 형태 B를 약 75 내지 약 225 °C, 바람직하게는 90 내지 160 °C, 및 특히 바람직하게는 110 내지 140 °C의 승온에서 저장할 필요가 있다. 온도 및 저장 기간에 따라, 상이한 전환도(degree of conversion)를 얻을 수 있다. 목표 전환도(target degree of conversion)에 따라, 주어진 온도에서의 저장 기간은 수분 내지 수일이 될 수 있다. 높은 전환도를 얻기 위해, 형태 A는 바람직하게는 수 시간 내지 수일동안 저장된다. 적합한 저장 시간은, 예를 들어 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36 또는 48 시간이다. 105 °C에서, 24 시간동안 저장함으로써 B의 A로의 완전한 전환을 달성할 수 있다.

본 발명은 또한 대응하는 B로부터 A를 제조하는 방법에 관한 것이다.

마지막으로, 본 발명은 약제로서 또는 약제학적 조성물을 제조하기 위한 형태 B의 용도, 및 그러한 것으로서의 이들 조성물 및 약제에 관한 것이다.

상기 용도는 EP 1 198 453 B1, WO 03/45392 및 WO 04/32932에 기재된 바와 같이 공지된 형태 A와 유사하다.

실시예

1. 유리 염기의 용액으로부터 EMD281014의 형태 B의 제조

50 g의 염기성 (3-시아노-1H-인돌-7-일)-[4-(4-플루오로펜에틸)피페라진-1-일]메탄올을 2 리터 둥근-바닥 플라스크 내에서 1400 ml의 THF 중에 용해시킨다. 이어서, 혼합물을 5 °C로 냉각시킨다. 이어서, 20 g의 HCl 가스(사용된 염기를 기준으로 4.1의 몰과량에 해당)를 얼음/에탄올 조에 의해 냉각시키면서 4분에 걸쳐 통과시킨다. 백색 침전이 형성된다. 반응이 완료되면, 추가 60분동안 25 내지 27 °C에서 배치를 교반한다. 이어서, 침전을 이 온도에서 부흐너(Buechner) 깔때기를 통해 여과해내고 진공 건조 캐비닛에서 23 °C에서 18시간동안 건조시켜, 결정 형태 B(X-선 분말 회절 패턴을 통해 결정)에 대응하는 53.3 g의 백색 고체 결정(수율: 이론치의 97 %)을 얻는다.

이런 방식으로 얻어진 결정들은 표 II 및 IIa에 나타낸 바와 같은 특징적인 격자간 평면 거리를 갖는다. 추가적인 특징부여를 위해 라만 스펙트럼을 기록하고, 이는 표 III의 전형적인 밴드를 보인다.

[표 III]

EMD281014 형태 B의 라만 밴드

| 파수 [cm ⁻¹] | 세기 |
|------------------------|----|
| 3075 ± 1.5 | M |
| 3066 ± 1.5 | M |
| 3057 ± 1.5 | M |
| 2994 ± 1.5 | M |
| 2961 ± 1.5 | M |
| 2927 ± 1.5 | M |
| 2219 ± 1.5 | S |
| 1629 ± 1.5 | M |
| 1611 ± 1.5 | M |
| 1604 ± 1.5 | W |
| 1594 ± 1.5 | W |
| 1525 ± 1.5 | M |
| 1447 ± 1.5 | M |
| 1342 ± 1.5 | M |
| 1333 ± 1.5 | M |
| 1298 ± 1.5 | M |
| 1250 ± 1.5 | M |
| 1160 ± 1.5 | M |
| 858 ± 1.5 | M |
| 826 ± 1.5 | M |
| 689 ± 1.5 | M |
| 637 ± 1.5 | M |
| 627 ± 1.5 | M |
| 503 ± 1.5 | M |

측정 조건: FT 라만 분광분석법(FT Raman spectroscopy), 브루커 RFS 100(Bruker RFS 100), 1064 nm 들뜸 (excitation), 750 mW, 1 cm⁻¹ 스펙트럼 분해능(spectral resolution), 250 스캔.

평가: 얻어진 라만 스펙트럼은 스펙트럼 범위 3600-250 cm⁻¹ 로 벡터-표준화된다. 밴드는 이들의 세기에 기초하여 다음과 같이 S = 강, M = 중 및 W = 약으로 분류된다:

SI > 0.075

M 0.01 < I < 0.075

WI < 0.01

2. 비교예 : EP 1 353 906 B1에 기재된 유리 염기의 용액으로부터 EMD281014의 형태 A의 제조

2.1 g의 EMD281014의 유리 염기를 50 ml의 아세톤 중에서 가열하고, 맑은 용액이 형성될 때까지 물을 첨가한다. 이어서, 0.6 ml의 염산(w = 37 %) 및 1.2 ml의 아세톤의 혼합물 중에서 교반한다. 이후, 혼합물을 회전 증발기 내에서 부피의 반까지 증발시킨다. 침전된 하이드로클로라이드를 흡인 여과해내고 아세톤 및 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켜 1.6 g의 7-{4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-피페라진-1-카르보닐}-1H-인돌-3-카르보니트릴, 하이드로클로라이드(이론치의 69 %), 분해 범위 314-319°.

이런 방식으로 얻어진 결정은 표 II 및 표 IIa에서 지시된 특징적인 격자간 평면 거리를 갖는다. 추가적인 특징부여를 위해 라만 스펙트럼을 기록하고, 이는 표 IV의 전형적인 밴드를 보인다.

[표 IV]

EMD281014 형태 A의 라만 밴드

| 파수 [cm ⁻¹] | 세기 |
|------------------------|----|
| 3083 ± 1.5 | M |
| 3068 ± 1.5 | M |
| 3058 ± 1.5 | M |
| 3007 ± 1.5 | M |
| 2990 ± 1.5 | M |
| 2960 ± 1.5 | M |
| 2941 ± 1.5 | M |
| 2224 ± 1.5 | S |
| 1634 ± 1.5 | M |
| 1613 ± 1.5 | M |
| 1602 ± 1.5 | M |
| 1596 ± 1.5 | M |
| 1530 ± 1.5 | S |
| 1441 ± 1.5 | M |
| 1345 ± 1.5 | M |
| 1331 ± 1.5 | M |
| 1294 ± 1.5 | M |
| 1246 ± 1.5 | M |
| 1157 ± 1.5 | M |
| 859 ± 1.5 | M |
| 831 ± 1.5 | M |
| 824 ± 1.5 | M |
| 691 ± 1.5 | M |
| 638 ± 1.5 | M |
| 625 ± 1.5 | W |
| 505 ± 1.5 | W |
| 499 ± 1.5 | W |

측정 조건 및 평가는 표 III에 기재된 바와 같다.

3. MTBE 중의 A의 현탁물을 교반함으로써 형태 A로부터 EMD281014의 형태 B의 제조

250 mg의 EMD281014 형태 A를 5 ml의 MTBE 중에 분산시키고, 밀봉된 갈색-유리 용기 내에서 실온에서 14일동안 교반한다. 원형 종이 필터를 통해 잔류물을 여과해내고 룬(room) 공기 중에서 건조시킨다.

X-선 회절 측정의 결과: EMD281014 형태 A 및 형태 B의 혼합물이 존재한다. 형태 B의 비율은 순수한 형태의 X-선 분말 회절 패턴과 비교하여 약 30 중량%로 평가된다.

4. 압력을 적용함으로써 형태 A로부터 형태 B의 제조

제조 년도 2002년인 코쉬(Korsch)(독일, 베를린) 제 EKO 캄 프레스 중에서, 경사를 갖는 7 mm의 둥글고 평평한 램을 사용하여 분당 50 유닛의 속도로 정제를 제조한다.

정제는 50 mg의 결정 형태 A의 EMD281014, 93.2 mg의 락토스 모노하이드레이트, 4.5 mg의 크로스카멜로스(croscarmellose) 및 2.3 mg의 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 구성성분은 건조-혼합되고 직접적으로 압착된다(compressed).

형태 B의 비율은 혼합물의 X-선 분말 회절 패턴(도 3 및 4)을 순수한 형태의 회절 패턴(도 1 및 2)과 비교함으로써 평가된다.

하기의 결과가 얻어진다:

| 실시에 | 4a | 4b |
|--|------|-----|
| 평균 최대 상부 램 힘 (Mean maximum upper ram force)[kN] | 16 | 6 |
| 가압력 곡선 하의 면적 (Area under pressing force curve)[kN ms] | 2780 | 800 |
| 접촉 시간[ms] | 310 | 270 |
| 형태 B의 비율 | 25 | 20 |

산업상 이용 가능성

본 발명에 의하면, 정제화 조건 하에서 그 특성이 변화되지 않고 따라서 한정된 일정 품질의 정제를 제조하기에 적합한 형태로 EMD281014를 얻을 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 EMD281014의 결정 형태 A의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸 그래프이고,

도 2는 EMD281014의 결정 형태 B의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸 그래프이고,

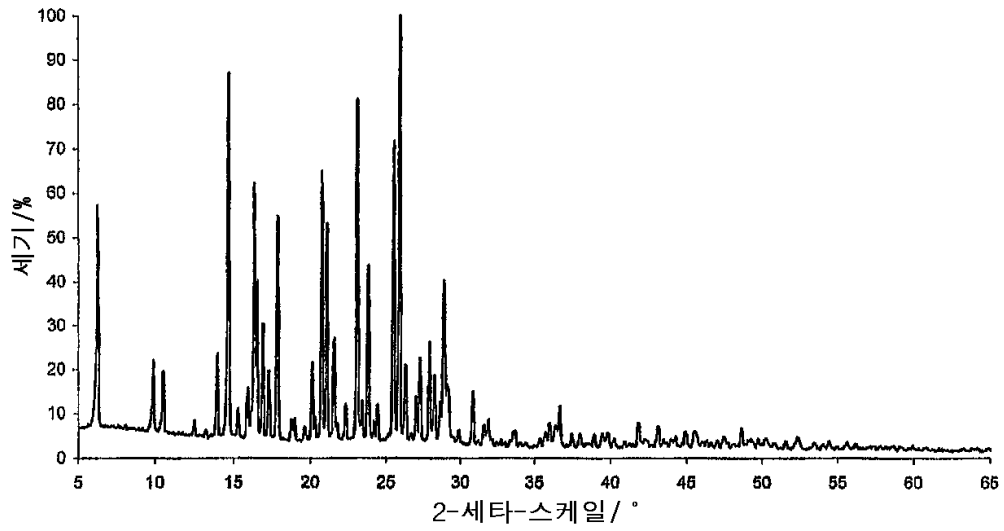
도 3은 실시예 4a에서 얻어진 바와 같은 결정 형태 A 및 B의 혼합물의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸 그래프이고,

도 4는 실시예 4b에서 얻어진 바와 같은 결정 형태 A 및 B의 혼합물의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸 그래프이다.

도면

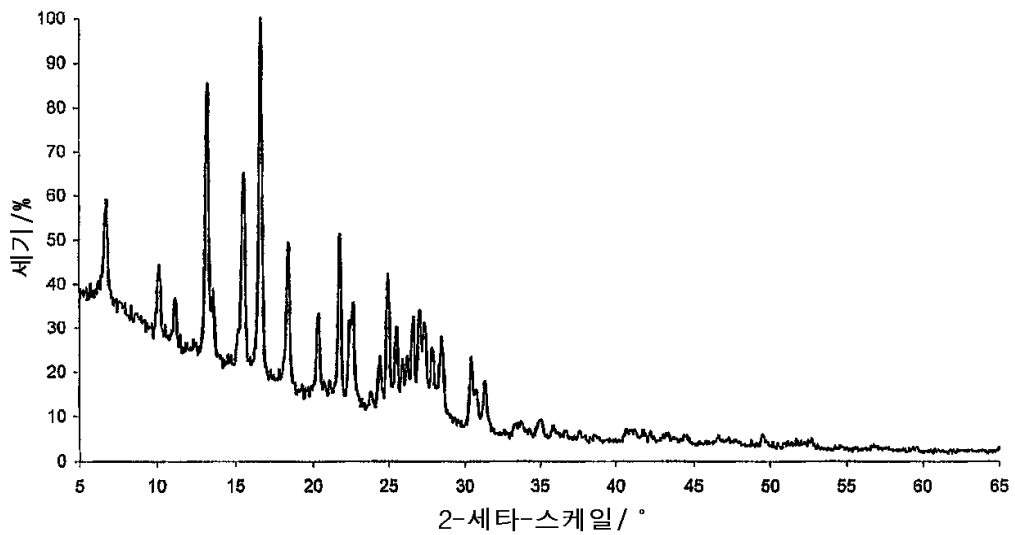
도면1

EMD281014의 결정형태 A의 X-선 분말 회절 패턴



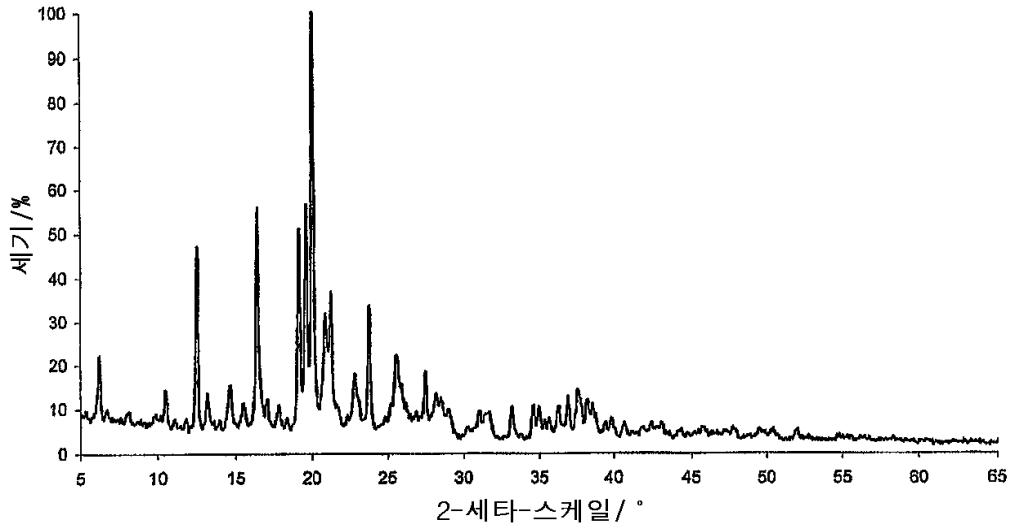
도면2

EMD281014의 결정형태 B의 X-선 분말 회절 패턴



도면3

실시에 4a에서 얻어진 바와 같은 결정형태 A 및 B의 혼합물의 X-선 분말 회절 패턴



도면4

실시에 4b에서 얻어진 결정형태 A 및 B의 혼합물의 X-선 분말 회절 패턴

