



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0140918  
(43) 공개일자 2013년12월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)  
A61P 1/04 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2013-7032748(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2005년06월20일  
심사청구일자 2013년12월10일  
(62) 원출원 특허 10-2013-7005546  
원출원일자(국제) 2005년06월20일  
심사청구일자 2013년04월02일  
(85) 번역문제출일자 2013년12월10일  
(86) 국제출원번호 PCT/SE2005/000954  
(87) 국제공개번호 WO 2006/001753  
국제공개일자 2006년01월05일  
(30) 우선권주장  
60/582,617 2004년06월24일 미국(US)

(71) 출원인  
아스트라제네카 아베  
스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제  
(72) 발명자  
보린, 마틴  
스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알  
앤 디 쇠더탈제  
놀랜드, 우르술라  
스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알  
앤 디 쇠더탈제  
(74) 대리인  
김영, 양영준

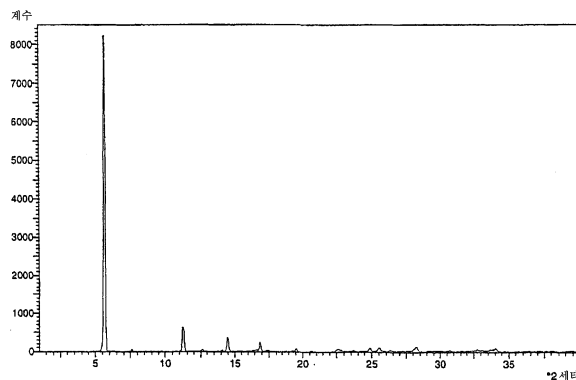
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **에소메프라졸 나트륨염의 제조에서 사용하기 위한 결정 변형의 제조를 위한 신규한 방법**

(57) 요약

본 발명은 에소메프라졸 나트륨염의 제조에서 사용하기 위한 결정 변형의 제조를 위한 신규한 방법에 관한 것이다. 아울러, 본 발명은 위장관 질환의 치료를 위한 신규 결정 변형의 사용, 이들을 포함하는 제약학적 조성물과 아울러 이와 같은 결정 변형에 관한 것이다.

대표도 - 도1



다양한 슬릿을 이용하여 측정된 에소메프라졸 나트륨염 변형 C의 X-선 분말 회절패턴

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

- i) 에소메프라졸 칼륨염을 톨루엔 중에 현탁시키고, 수용액으로서의 염산 또는 아세트산 1 몰 당량을 첨가하여 pH를 조정함으로써 톨루엔 상 및 수성 상을 형성하는 단계;
  - ii) 상을 분리하고 메탄올로 이루어진 용매를 분리된 톨루엔 상에 첨가하는 단계;
  - iii) 상기 단계 ii)에서 형성된 용액에 수용액으로서의 염기 B의 나트륨염 1 몰 당량을 첨가하는 단계;
  - iv) 에소메프라졸 나트륨 염 변형 C가 결정화되도록 하는 단계; 및
  - v) 형성된 에소메프라졸 나트륨염 변형 C를 분리하는 단계
- 를 포함하는, 에소메프라졸 나트륨염 변형 C의 제조 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 염기 B가 히드록시드인 방법.

### 청구항 3

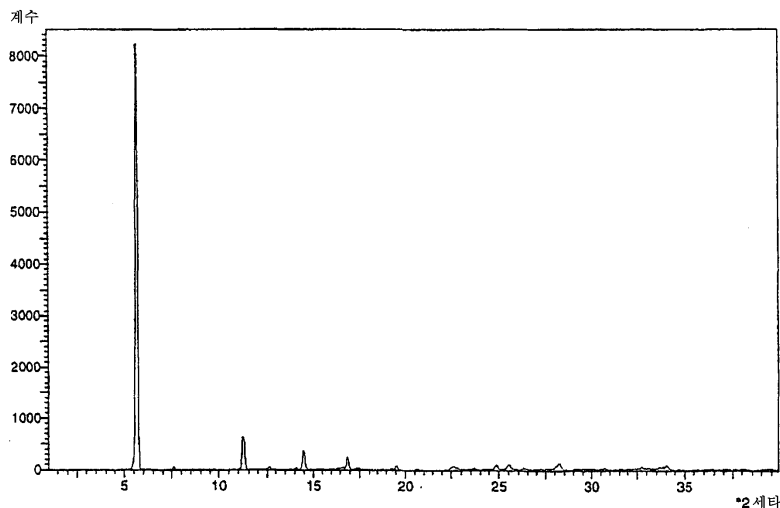
제1항에 있어서, 단계 iv)의 결정화가 시딩에 의해 시작된 것인 방법.

### 청구항 4

염이 15.7, 7.9, 6.1, 5.3, 4.56, 3.59, 3.49, 3.17 Å에서 d-값으로 표현된 피크를 갖는 X-선 분말 회절패턴을 갖는 것인 에소메프라졸 나트륨염 변형 C.

### 청구항 5

염이 아래에 나타낸 바와 같은 X-선 분말 회절패턴을 갖는 것인 에소메프라졸 나트륨염 변형 C.



다양한 슬릿을 이용하여 측정된 에소메프라졸 나트륨염 변형 C의 X-선 분말 회절패턴

### 청구항 6

- i) 에소메프라졸 칼륨염을 물 중에 용해시키고, 톨루엔을 첨가하고, 수성 용액으로서 아세트산을 첨가하여 pH를 7로 조정함으로써 톨루엔 상 및 수성 상을 형성하는 단계;
- ii) 톨루엔 상을 수성 상으로부터 분리하고, 분리된 톨루엔 상을 수성 염화나트륨으로 세척하는 단계;
- iii) 메탄올로 이루어진 용매를 분리된 톨루엔 상에 첨가하는 단계;

- iv) 수용액으로서의 수산화나트륨 1 몰 당량을 첨가하는 단계;
  - v) 에소메프라졸 나트륨으로 시딩한 후 에소메프라졸 나트륨 변형 C가 결정화되도록 하는 단계; 및
  - vi) 형성된 에소메프라졸 나트륨 변형 C를 필터링 후 분리하는 단계
- 를 포함하는, 에소메프라졸 염 변형 C의 제조 방법.

## 청구항 7

제1항, 제2항 및 제6항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 에소메프라졸 나트륨염 변형 C.

## 명세서

### 기술분야

- [0001] 본 발명은 에소메프라졸 나트륨염의 제조에서 사용하기 위한 결정 변형의 제조를 위한 신규한 방법에 관한 것이다. 아울러, 본 발명은 위장관 질환의 치료를 위한 신규 결정 변형의 사용, 이들을 포함하는 제약학적 조성물과 아울러 이와 같은 결정 변형에 관한 것이다.

### 배경기술

- [0002] 오메프라졸, 즉 5-메톡시-2-[[[4-메톡시-3,5-디메틸-2-피리디닐]메틸]술폰일]-1H-벤지이미다졸 및 치료적으로 허용되는 이들의 염은 EP 5129에 기술되어 있다. 오메프라졸의 일부 구체적인 알칼라인염은 EP 124 495에 개시되어 있다.
- [0003] 오메프라졸은 술폰사이드이고, 키랄 화합물로 황 원자가 입체 중심이다. 따라서, 오메프라졸은 두종의 단일 에난티오머, 오메프라졸의 R-및 S-의 에난티오머(후자가 에소메프라졸의 일반명을 가짐)의 라세믹 혼합물이다. 에소메프라졸은 양성자 펌프 억제제의 신규형으로 최근에 발매되었는데, 활성 제약 성분은 에소메프라졸 마그네슘염이다. 에소메프라졸은 기존의 의약에 비해서 GERD의 치료에 있어서 향상을 나타내었다.
- [0004] 오메프라졸의 에난티오머의 절대 배열은 염이 아닌 형태의 (+)-에난티오머의 N-알킬화된 유도체의 X-선 연구에 의해 결정되었다. 염이 아닌 형태의 (+)-에난티오머 및 염이 아닌 형태의 (-)-에난티오머가 각각 R 및 S 배열을 갖는 것으로 밝혀졌고, 마그네슘염의 (+)-에난티오머 및 마그네슘염의 (-)-에난티오머 또한 각각 R 및 S 배열을 갖는 것으로 밝혀졌다. 각각의 에난티오머의 광학 회절 측정을 위한 조건은 WO 94/27988에 기술되어 있다.
- [0005] 오메프라졸의 단일 에난티오머의 특정 염들 및 그 제조는 WO 94/27988에 개시되어 있다. 이들 화합물은 향상된 약물 동력학 및 대사적 성질을 갖고 있는 것으로, 이러한 성질은 개인간의 편차 정도가 보다 낮아지는 것과 같은 향상된 치료적 프로파일을 나타낼 것이다.
- [0006] WO 96/02535는 오메프라졸의 단일 에난티오머 및 나트륨 염을 비롯한 이들의 염의 제조 방법을 개시하고 있다.
- [0007] WO 98/54171은 오메프라졸 삼수화물의 S-에난티오머의 마그네슘염의 제조방법으로, S-오메프라졸의 칼륨염이 중간체로 사용되는 방법을 개시하고 있다.
- [0008] WO 00/44744는 메탄올이 결여된 S-오메프라졸의 칼륨염을 개시하고 있다.
- [0009] WO 03/089408(Sun Pharmaceutical Industries Limited)는 나트륨염을 비롯하여, 에소메프라졸의 알칼리 또는 알칼라인 토금속염을 개시하고 있다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

- [0010] 발명의 기술
- [0011] 에소메프라졸 나트륨염의 제조 중에서 놀랍게도 다수의 신규 결정 변형이 형성된다는 것이 밝혀졌다. 이들 신규 중간체 중 일부는 안정하고, 따라서 분리하고 특성분석하는 것이 가능하다. 다른 중간체들은 너무 짧은 시간 동안 존재하므로 특성분석하기 곤란하며, 또 다른 중간체들은 축축한 습윤 상태의 결정형이지만 건조시 다양한 무정형 형태로 변형되기 때문에 특성분석하기 어렵다. 건조 과정 중 이들 변형들은 결정형태의 함량이 보다

낮은 다수의 추가적인 형태를 거칠 수 있다. 그러나, 모든 결정 변형은 본 발명의 방법에 의해 얻을 수 있다.

### 과제의 해결 수단

- [0012] 본 발명의 방법은 신규 결정 변형 및 그 성질을 잘 이용하여 에소메프라졸 나트륨을 보다 효과적이고 효율적인 방식으로 제조할 수 있게 한다.
- [0013] 본 발명은 우수한 필터링 성질을 가진 결정 변형을 사용하여 높은 수율 및 우수한 품질로 해당 칼륨염으로부터 에소메프라졸 나트륨염을 직접적으로 제조할 수 있게 하므로 유리하다. 추가적인 이점은 높은 재현성, 안전성을 비롯한 우수한 제조능, 및 전체 공정, 바람직하게는 산화 단계 및 후속 단계 및 조작 단계에서 하나의 주 용매계를 사용하는 점이다. 보다 바람직하게는, 에소메프라졸 칼륨염을 사용하는데 사용된 것과 같은 용매계를 본 발명에서 사용한다.
- [0014] 본 발명의 방법은 본질적으로 다음 단계를 포함한다:
- [0015] i) 에소메프라졸 중성 형태를 적합한 용매 S<sub>1</sub>에 용해시키고;
- [0016] ii) 추가적인 적합한 용매 S<sub>2</sub>를 추가하고;
- [0017] iii) 적합한 염기 B의 나트륨염의 약 1 몰 당량을 첨가하고;
- [0018] iv) 에소메프라졸 나트륨염이 결정화되도록 하고, 형성된 염을 단리한다.
- [0019] 본 발명의 한 실시태양에서, 에소메프라졸 중성 형태는 상응하는 에소메프라졸 칼륨염으로부터 제조되고, 상기에서 정의된 후속 단계에서 다소간 즉각적으로 회수된다. 이 경우, 에소메프라졸 칼륨염은 선행기술에서 기술된 임의의 방법으로 제조되고, 이후 용매 S<sub>1</sub>에 현탁된다. 이후, pH는 에소메프라졸을 중성 형태로 제조하기 위해 조정된다. 이러한 pH 조정은 적합한 산 HA (바람직하게는 수성 용액으로) 약 1 몰 당량을 첨가하여 이루어질 수 있다. 이같은 산 HA은 하기에 제한되는 것은 아니지만, 수용성 칼륨염을 형성하는 모든 종류의 무기산, 예를 들어, 염산 및 아세트산을 포함한다. 이어서, 수상은 버리고, 유기상은 임의로 물 또는 염수로 세척한다. 에소메프라졸 중성 형태는 이제 상기에서 정의된 ii) 내지 iv)의 단계에서 다소간 즉각적으로 사용될 준비가 되었다.
- [0020] 본 발명의 다른 실시태양에서, 에소메프라졸 중성 형태는 상응하는 에소메프라졸 마그네슘염으로부터 제조되고, 상기에서 정의된 후속 단계에서 다소간 즉각적으로 회수된다.
- [0021] 본 발명의 한 실시태양에서 용매 S<sub>1</sub>은 톨루엔이다.
- [0022] 본 발명의 한 실시태양에서 용매 S<sub>2</sub>는 메탄올이다.
- [0023] 본 발명의 한 실시태양에서 용매 S<sub>2</sub>는 에탄올이다.
- [0024] 본 발명의 한 실시태양에서 용매 S<sub>2</sub>는 이소프로필알콜이다.
- [0025] 본 발명의 한 실시태양에서 염기 B는 히드록시드이다.
- [0026] 본 발명의 한 실시태양에서 염기 B는 수용액으로 첨가된다.
- [0027] 본 발명의 한 실시태양에서 단계 iv)의 결정화는 시딩(seeding)으로 시작된다.
- [0028] 본 발명의 한 실시태양에서 상기 단계 iii)는 단계 ii) 전에 수행된다.
- [0029] 단계 iv)에서 단리된 에소메프라졸 나트륨염은 어떤 용매 S<sub>2</sub>가 사용되었는지에 따라서 달라질 것이다. 단리된 에소메프라졸 나트륨염은 이후 건조되고, 건조 과정에서 대부분의 용매 S<sub>2</sub>가 일부 추가적인 물과 함께 제거된다. 실시예에 따른 단리된 에소메프라졸 나트륨염은 결정형이면서, 축축하고 습윤 상태이지만, 건조시 다양한 무정형 형태로 변형된다. 건조 과정에서 단리된 결정 변형은 결정형 함유량이 보다 적은 다수의 추가적인 형태를 거칠 수 있다.
- [0030] 본 발명에 따라 얻을 수 있는 모든 에소메프라졸 나트륨염은 적절하게는 이들을 다양한 무정형 형태로 변형시키도록 통상의 건조 과정을 사용하여 건조될 수 있다. 건조 과정은 에소메프라졸 나트륨 변형 C, E 및 H의 X-선 회절패턴에서 피크의 위치 및 강도에 미미한 영향을 줄 것이다. 도 1 내지 3의 회절패턴을 완전하게 재현하기

위해서는 실시예의 방법을 주의 깊게 따르는 것이 중요하다. 이로부터 약간의 변형이 X-선 회절패턴에서 피크의 위치 및 강도에 영향을 줄 수 있다.

- [0031] 따라서, 본 발명의 결정 변형은 이들의 우수한 필터링 성질로 인해 가장 유용하다. 그러나, 필요로 하는 환자에서 사용되기 위해서, 이들은 완전히 건조되고 제약학적 조성물로 제제화될 수 있다.
- [0032] 메탄올이 용매 S<sub>2</sub>로 사용되면, 에소메프라졸 나트륨염 변형 C가 단리된 결정 변형이다.
- [0033] 에탄올이 용매 S<sub>2</sub>로 사용되면, 에소메프라졸 나트륨염 변형 E가 단리된 결정 변형이다.
- [0034] 이소프로필알콜이 용매 S<sub>2</sub>로 사용되면, 에소메프라졸 나트륨염 변형 H가 단리된 결정 변형이다.
- [0035] 불확실함을 피하기 위해서, 본 명세서에서 방법의 단계 또는 유사한 작업은 "상기에서 정의된 바와 같은" 또는 "앞서 정의된" 것으로 한정되고, 단계는 가장 먼저 기술되고, 넓은 의미를 가진 것과 아울러, 그 단계에 대한 각각의, 또한 모든 다른 종류의 정의를 포함한다.
- [0036] 본 명세서에서 사용된 "다소간 즉각적으로"란 표현은 후속 단계 또는 작업이 활성 화합물의 분해를 피할 수 있는 정도의 시간에서 수행된다는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 활성 화합물의 분해를 피하기 위해 충분한 주의가 기울여 진다면, 이 후속 단계는 상당히 나중에 수행될 수 있다.
- [0037] 적합한 용매 S<sub>1</sub>은 이에 제한되는 것은 아니나, 톨루엔을 포함한다.
- [0038] 적합한 용매 S<sub>2</sub>는 이에 제한되는 것은 아니나, 메탄올, 에탄올 및 이소프로필알콜을 포함한다.
- [0039] 적합한 염기 B는 이에 제한되는 것은 아니나, 히드록시드, 메톡시드 및 에톡시드를 포함하고, 바람직하게는 수용액으로 첨가된다.
- [0040] 본 발명의 다른 목적은 에소메프라졸 나트륨염의 신규한 안정한 결정 변형을 제공하는 것이다. 에소메프라졸 나트륨염은 하나 이상의 결정 변형으로 존재할 수 있다. 결정 변형 또는 형태는 이후 에소메프라졸 나트륨염 변형 C, E 및 H로 지칭된다. C, E 및 H 표기는 결정 변형이 생성되었던 시간 순서에 관련된 것이지, 이들의 상대적 열역학적 안전성에 관련된 것이 아니다.
- [0041] 본 발명의 한 측면은 에소메프라졸 나트륨염 변형 C를 제공하는 것이다.
- [0042] 에소메프라졸 나트륨염 변형 C는 하기의 d-값 및 강도를 갖는 실질적으로 하기의 주 피크를 나타내는, 도 1에 나타낸 것과 같은 X-선 분말 회절패턴을 제공하는 특징이 있다;

변형 C	
d-값 (Å)	상대 강도
15.7	vs
7.9	s
6.1	m
5.3	m
4.56	w
3.59	w
3.49	w
3.17	w

[0043]

[0044] 브래그(Bragg) 공식로부터 계산된 d-값 및 강도로 확인되는 피크는 에소메프라졸 나트륨염 변형 C의 회절패턴으로부터 얻은 것이다. 가장 특징적이고, 의미있고, 독특하고/또는 재현가능한 주 피크만을 표로 나타냈으나, 통상의 방법을 사용하여 추가적인 피크를 회절패턴으로부터 얻을 수 있다. 재현가능하고, 오차 한계 내에 있는 이들 주 피크의 존재는 상기 결정 변형의 존재를 확립하기에 가장 충분한 사실이다. 상대 강도는 덜 신뢰되며, 수치값 대신에 하기 정의가 사용되었다:

[0045] vs (매우 강함): >15% 상대 강도

[0046] s (강함): 7-15% 상대 강도

[0047] m (중간): 3-7% 상대 강도

[0048] w (약함) 1-3% 상대 강도

[0049] vw (매우 약함) <1% 상대 강도

[0050] 상대 강도는 다양한 슬릿을 사용하여 측정된 회절패턴으로부터 얻었다.

[0051] 본 발명의 추가적인 측면은 에소메프라졸 나트륨염 변형 E를 제공하는 것이다.

[0052] 에소메프라졸 나트륨염 변형 E는 실질적으로 하기의 d-값 및 강도를 나타내는 도 3에 나타난 것과 같은 X-선 분말 회절패턴을 제공하는 특징이 있다;

변형 E	
d-값 (Å)	상대 강도
15.5	vs
11.8	w
10.1	w
6.4	w
6.2	m
5.4	w
5.2	m
4.28	w
3.46	w
3.40	w
3.12	w

[0053]

[0054] 브래그 공식로부터 계산된 d-값 및 강도로 확인되는 피크는 에소메프라졸 나트륨염 변형 E의 회절패턴으로부터 얻은 것이다. 가장 특징적이고, 의미있고, 독특하고/또는 재현가능한 주 피크만을 표로 나타냈으나, 통상의 방법을 사용하여 추가적인 피크를 회절패턴으로부터 얻을 수 있다. 재현가능하고, 오차 한계 내에 있는 이들 주 피크의 존재는 상기 결정 변형의 존재를 확립하기에 가장 충분한 사실이다. 상대 강도는 덜 신뢰되며, 수치값 대신에 하기 정의가 사용되었다:

[0055] vs (매우 강함): >15% 상대 강도

[0056] s (강함): 8-15% 상대 강도

[0057] m (중간): 5-8% 상대 강도

[0058] w (약함) 1-5% 상대 강도

[0059] vw (매우 약함) <1% 상대 강도

[0060] 상대 강도는 다양한 슬릿을 사용하여 측정된 회절패턴으로부터 얻었다.

[0061] 본 발명의 추가적인 측면은 에소메프라졸 나트륨염 변형 H를 제공하는 것이다.

[0062] 에소메프라졸 나트륨염 변형 H는 실질적으로 하기의 d-값 및 강도를 나타내는 도 5에 나타낸 것과 같은 X-선 분말 회절패턴을 제공하는 특징이 있다.

변형 H	
d-값 (Å)	상대 강도
22.0	vs
18.1	w
11.1	m
6.3	w
5.7	m
5.3	m
4.92	s
4.56	m
3.73	m

[0063]

[0064] 브래그 공식로부터 계산된 d-값 및 강도로 확인되는 피크는 에소메프라졸 나트륨염 변형 H의 회절패턴으로부터 얻은 것이다. 가장 특징적이고, 의미있고, 독특하고/또는 재현가능한 주 피크만을 표로 나타냈으나, 통상의 방법을 사용하여 추가적인 피크를 회절패턴으로부터 얻을 수 있다. 재현가능하고, 오차 한계 내에 있는 이들 주 피크의 존재는 상기 결정 변형의 존재를 확립하기에 가장 충분한 사실이다. 상대 강도는 덜 신뢰되며, 수치값 대신에 하기 정의가 사용되었다:

[0065] vs (매우 강함): >50% 상대 강도

[0066] s (강함): 27-50% 상대 강도

[0067] m (중간): 11-27% 상대 강도

[0068] w (약함) 3-11% 상대 강도

[0069] vw (매우 약함) <3% 상대 강도

[0070] 상대 강도는 다양한 슬릿을 사용하여 측정된 회절패턴으로부터 얻었다.

[0071] 다수의 용매를 함유하는 적절한 용매계로부터 본 발명의 결정 변형의 결정화는 용매 증발, 온도 감소 및/또는 항-용매(즉, 결정 변형이 잘 녹지 않는 용매)의 첨가에 의해, 용매계에서 과포화에 도달하여 달성할 수 있다.

[0072] 무수물 또는 용매화물이 결정화될지 여부는 특정 조건에서 각각의 결정 변형의 동력학 및 평형 조건과 관련있다. 따라서, 당업자들이 인식하고 있듯이, 얻어지는 결정 변형은 결정화 과정의 동력학 및 열역학에 의존한다. 특정 열역학 조건(용매계, 온도, 압력 및 본 발명의 화합물의 농도) 하에서, 한 종류의 결정 변형이 다른 종류(또는 다른 모든 종류)보다 안정할 수 있다. 그러나, 비교적 낮은 열역학적 안정성을 갖는 결정 변형이 동력학적으로 선호될 수 있다. 따라서, 동력학적 인자들, 예를 들어, 시간, 불순물 프로파일, 교반, 시드(seed)의 존재 또는 부재 등이 또한 어떤 결정 변형이 결정화될 것인지에 영향을 줄 것이다.

[0073] 실질적으로 다른 결정 변형이 존재하지 않으면서 특정 결정 변형이 제조되도록 하기 위해서, 바람직하게는, 결정화는 목적하는 결정 변형의 시드 결정을 시딩하여 수행된다. 이는 특히 실시예에 기술되어 있는 특정 결정



변형 각각에 적용된다.

- [0074] 본 발명에 따라 얻어질 수 있는 에소메프라졸 나트륨염 변형 C, E 및 H는 에소메프라졸 나트륨염의 다른 결정 및 비결정형이 실질적으로 결여되어 있다. "에소메프라졸 나트륨염의 다른 결정 및 비결정형이 실질적으로 결여된"이란 용어는 에소메프라졸 나트륨염의 목적하는 결정 형태가 임의의 다른 형태의 에소메프라졸 나트륨염 형태를 15% 미만, 바람직하게는 10% 미만, 보다 바람직하게는 5% 미만 함유한다는 것으로 이해되어야 한다.
- [0075] 본 발명의 결정 변형은 위산 분비 억제제로 효과적이며, 따라서 항레양제로 유용하다. 보다 일반적인 의미에서, 이들은 포유동물, 특히 인간에서 위산 관련 증상, 예를 들어, 역류성 식도염, 위염, 십이지장염, 위 궤양 및 십이지장 궤양의 예방 및 치료에 사용될 수 있다. 아울러, 이들은 위산 억제 효과가 바람직한 기타 위 장관 질환, 예를 들어, NSAID 치료를 받고 있는 환자, 비궤양성 소화불량증(Non Ulcer Dyspepsia)을 앓고 있는 환자, 증후성 위식도 역류 질환을 앓고 있는 환자, 및 가스트리노마를 앓고 있는 환자의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 이들은 집중 관리를 받고 있는 환자에서, 급성 상부 위장관출혈을 나타내는 환자에서, 수술전 또는 수술후 위산의 흡인을 방지하기 위해, 스트레스성 궤양형성 및 천식을 예방 및 치료하기 위해, 또한 수면 향상을 위해 사용될 수 있다. 아울러, 본 발명의 결정 변형은 헬리코박터(*Helicobacter*) 감염 및 관련 질환과 아울러 건선의 치료에서 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 결정 변형은 인간을 비롯한 포유동물에서 염증성 증상의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0076] 임의의 적합한 투여 경로는 유효 투여량의 결정 변형을 환자에게 제공하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 경구 또는 정맥내 투여를 비롯하여 비경구 제제 등이 사용될 수 있다. 투여 형태는 캡슐, 정제, 분산액, 현탁액, 용액 등을 포함한다.
- [0077] 본 발명의 결정 변형을 활성 성분으로 포함하고, 제약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 아울러 임의의 기타 활성 제약 성분을 함께 포함하는 제약 조성물이 추가적으로 제공된다. 기타 제약학적 성분을 포함하는 조성물이 상기에서 열거된 증상의 치료에서 중요하다. 또한, 본 발명은 상기 증상들에서 사용하기 위한 의약의 제조에서 결정 변형의 용도와 아울러 상기 증상을 갖는 개체에게 제약학적으로 유효한 양의 결정 변형을 투여하는 것을 포함하는 위산 관련 증상의 치료 방법을 제공한다.
- [0078] 본 발명의 조성물은 경구, 정맥내 또는 비경구 투여에 적합한 조성물을 포함한다. 가장 바람직한 경로는 정맥내 경로이다. 조성물은 간편하게 단위 투여 형태로 제공될 수 있고, 약학 분야에 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다.
- [0079] 본 발명의 실시에서, 가장 적합한 투여 경로와 치료적 투여량의 크기는 치료되어야 하는 질환의 성질 및 심각도에 의존할 것이다. 투여량 및 투여 빈도 또한 나이, 체중 및 환자 각각의 반응에 따라 변화할 것이다. 졸링거-엘리슨(Zollinger-Ellison) 증후군을 갖는 환자들에게는 특별한 요구조건이 필요할 수 있는데, 예를 들어, 평균적인 환자들보다 더 많은 투여량이 필요하다. 어린이 및 간 질환이 있는 환자들에게는 일반적으로 평균보다 다소 적은 양의 투여량이 이로울 것이다. 따라서, 어떤 조건에서는 하기에서 언급된 범위 밖의 투여량을 사용하는 것이 필요할 것으로, 예를 들어, 장기간의 치료는 보다 적은 투여량을 요구할 것이다. 이 같은 보다 높은 투여량 및 보다 낮은 투여량은 본 발명의 범위에 있는 것이다. 이같은 일일 투여량은 5 mg 내지 300 mg 범위에서 변화할 것이다.
- [0080] 일반적으로 본 발명의 화합물의 적합한 경구 투여 형태는 단일 투여량으로 또는 균등하게 나뉜 투여량으로 투여되는, 5 mg 내지 300 mg의 총 일일 투여량의 범위의 투여량을 포함할 것이다. 바람직한 투여량 범위는 10 mg 내지 80 mg이다.
- [0081] 활성 성분으로서 본 발명의 화합물은 W0 96/01623 및 EP 0 247 983호(본원에 참조문헌으로 포함되었음)에 기술되어 있는 경구 제제와 같은 통상의 기술에 따라서 제약학적 담체와 밀접하게 혼합된다.
- [0082] 또한, 본 발명의 화합물 및 기타 활성 성분을 포함하는 배합 제제가 사용될 수 있다. 이같은 활성 성분의 예로는 이에 제한되는 것은 아니나, 항세균성 화합물, 비스테로이드성 소염제, 제산제, 알지네이트 및 소화관운동촉진제를 포함한다.
- [0083] 본 발명의 화합물은 제제화 전에 추가적으로 적합한 제약학적 제제로 가공될 수 있다. 예를 들어, 결정 변형은 작은 입자로 미분되거나 또는 분쇄될 수 있다.
- [0084] 불확실함을 방지하기 위해, "치료"는 증상의 치료적 처치와 아울러, 예방을 포함한다.
- [0085] X-선 분말 회절패턴으로 특성분석되어야 하는 샘플 중의 제약학적 부형제와 같은 추가 물질의 존재는 상기에서



특성분석된 임의의 결정 변형의 작은 피크 일부를 가릴 수 있다. 이러한 사실만으로는 물론 결정 변형이 샘플 중에 존재하지 않는다는 것을 입증할 수 없다. 이 같은 상황에서는 당연히 주의를 기울여야 하고, X-선 분말 회절패턴 중의 모든 주 피크가 결정 변형을 특성화하기에 충분할 것이다. 따라서, 본 발명의 결정 변형을 추가적인 물질의 존재 없이 분석하는 것이 바람직하다.

[0086] 본 발명을 하기 실시예에 의해 설명하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

### 발명의 효과

[0087] 본 발명에 따라 에소메프라졸 나트륨염의 신규 결정 변형 및 그를 효과적으로 제조하는 방법을 제공할 수 있게 되었다.

### 도면의 간단한 설명

[0088] 도 1은 에소메프라졸 나트륨염 변형 C의 X-선 분말 회절패턴이다.

도 2는 도 1의 줌-인(zoom-in) 버전이다.

도 3은 에소메프라졸 나트륨염 변형 E의 X-선 분말 회절패턴이다.

도 4는 도 3의 줌-인 버전이다.

도 5는 에소메프라졸 나트륨염 변형 H의 X-선 분말 회절패턴이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0089] <실시예>

[0090] 일반적 절차

[0091] 표준 시험 방법, 예를 들어, 문헌[Giacovazzo, C. et al. (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R.L. (1996), Introduction to X-ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; or Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York.]에 기술된 방법에 따라 제조된 샘플에서 X-선 분말 회절 분석(XRPD)를 수행하였다. 필립스 X'Pert MPD를 사용하여 16분 동안 1 내지 40° 2θ에서 X-선 회절 분석을 수행하였다. 샘플은 내부 참조물질 없이 분석하였는데, 이는 첨가가 샘플 제조에 소비된 시간에 영향을 줄 수 있고, 그에 따라 X-선 회절패턴에서 피크의 위치 및 강도에 영향을 줄 수 있기 때문이다. 측정된 피크 값은 기존의 경험을 기준으로 조정되었다 (-0.05° 2θ). 이후, d-값으로의 계산을 수행하였다.

[0092] XRPD 거리 수치는 마지막으로 주어진 소수점 자리에서 ±2 범위로 변화할 수 있다.

[0093] 실시예 1.1

[0094] 에소메프라졸 나트륨염 변형 C의 제조

[0095] 에소메프라졸-K(11.89g)을 물(50ml)에 용해시키고, 톨루엔(80ml)을 첨가하였다. 이후, 아세트산(5.89ml, 25% v/v)를 첨가하여 pH를 약 7로 조정하였다. 두개의 상을 10분 동안 혼합한 후, 분리되도록 하였다. 수상을 제거하고, 남아있는 유기상을 수용성 NaCl-용액(50ml, 10%)를 사용하여 세척하였다. 상 분리 후, 메탄올(4.24ml)을 톨루엔 상에 첨가한 후, 1 당량의 NaOH(1.52ml, 수용성, 45%)을 첨가하였다. 25mg의 Eso-Na를 사용하여 용액을 시드(seed)하였다. 밤새 교반하면서 결정화가 이루어지도록 하고, 진공 여과를 통해 결정을 여과시키고, 재빨리 톨루엔으로 2회 세척하였다(2x10ml). 분석하기 전에, 생성된 습윤 필터 케이크를 공기 중에서 짧게, 예를 들어, 2-5분 동안 건조시켰다.

[0096] 실시예 1.2

[0097] 에소메프라졸 나트륨염 변형 E의 제조

[0098] 에소메프라졸-K(11.89g)을 물(50ml)에 용해시키고, 톨루엔(80ml)을 첨가하였다. 이후, 아세트산(5.89ml, 25% v/v)를 첨가하여 pH를 약 7로 조정하였다. 두개의 상을 10분 동안 혼합한 후, 분리되도록 하였다. 수상을 제거하고, 남아있는 유기상을 수용성 NaCl-용액(50ml, 10%)를 사용하여 세척하였다. 상 분리 후, 에탄올(11.1ml)

1)을 톨루엔 상에 첨가한 후, 1 당량의 NaOH(1.52ml, 수용성, 45%)을 첨가하였다. 55mg의 Eso-Na을 사용하여 용액을 시드(seed)하였다. 밤새 교반하면서 결정화가 이루어지도록 하고, 진공 여과를 통해 결정을 여과시키고, 재빨리 톨루엔으로 2회 세척하였다(2x10ml). 분석하기 전에, 생성된 습윤 필터 케이크를 공기 중에서 짧게, 예를 들어, 2-5분 동안 건조시켰다.

[0099] 실시예 1.3

[0100] 에소메프라졸 나트륨염 변형 H의 제조

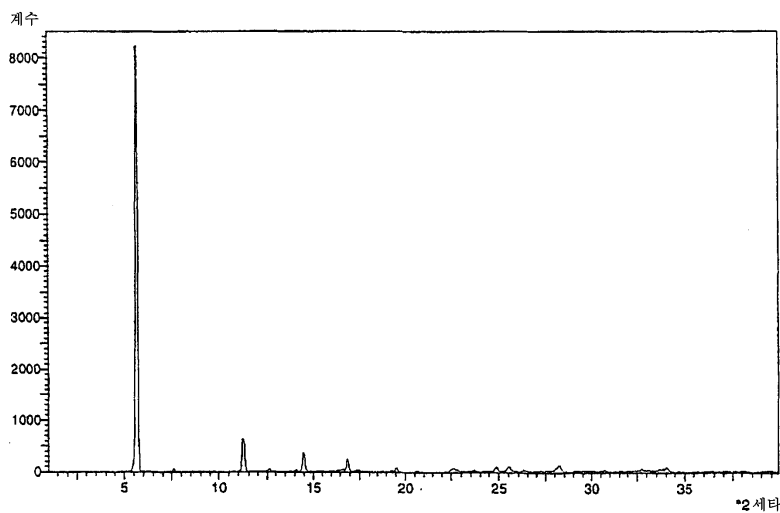
[0101] 에소메프라졸-K(11.89g)을 물(50ml)에 용해시키고, 톨루엔(80ml)을 첨가하였다. 이후, 아세트산(5.89ml, 25% v/v)를 첨가하여 pH를 약 7로 조정하였다. 두개의 상을 10분 동안 혼합한 후, 분리되도록 하였다. 수상을 제거하고, 남아있는 유기상을 수용성 NaCl-용액(50ml, 10%)를 사용하여 세척하였다. 상 분리 후, 2-프로판올(3.6ml)을 톨루엔 상에 첨가한 후, 1 당량의 NaOH(1.52ml, 수용성, 45%)을 첨가하였다. 53mg의 Eso-Na을 사용하여 용액을 시드(seed)하였다. 밤새 교반하면서 결정화가 이루어지도록 하고, 진공 여과를 통해 결정을 여과시키고, 재빨리 톨루엔으로 2회 세척하였다(2x10ml). 분석하기 전에, 생성된 습윤 필터 케이크를 공기 중에서 짧게, 예를 들어, 2-5분 동안 건조시켰다.

### 부호의 설명

[0102] XRPD: X-선 분말 회절 분석

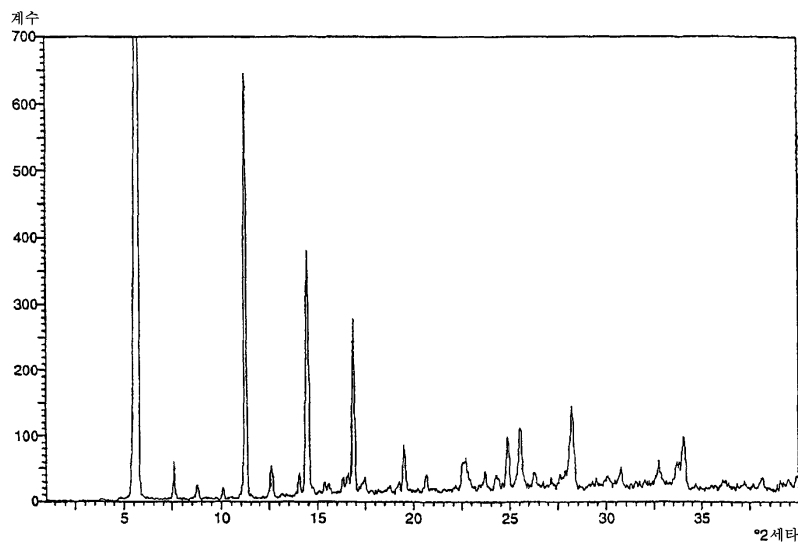
### 도면

#### 도면1



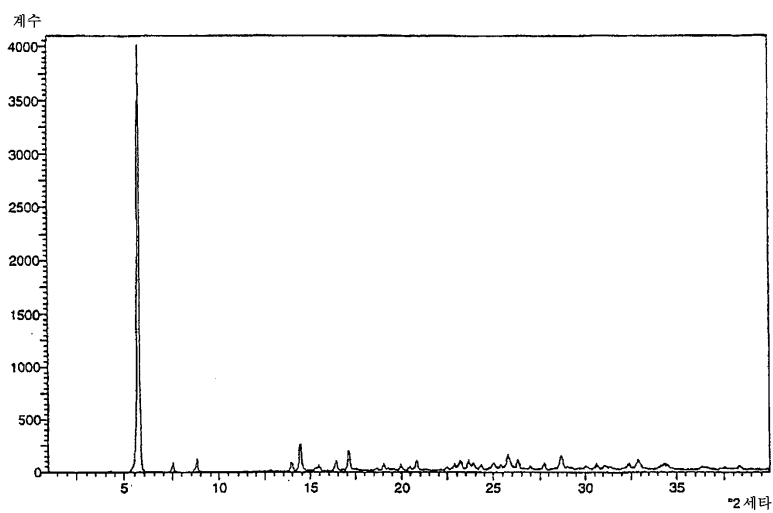
다양한 슬릿을 이용하여 측정된 에소메프라졸 나트륨염 변형 C의 X-선 분말 회절패턴

도면2



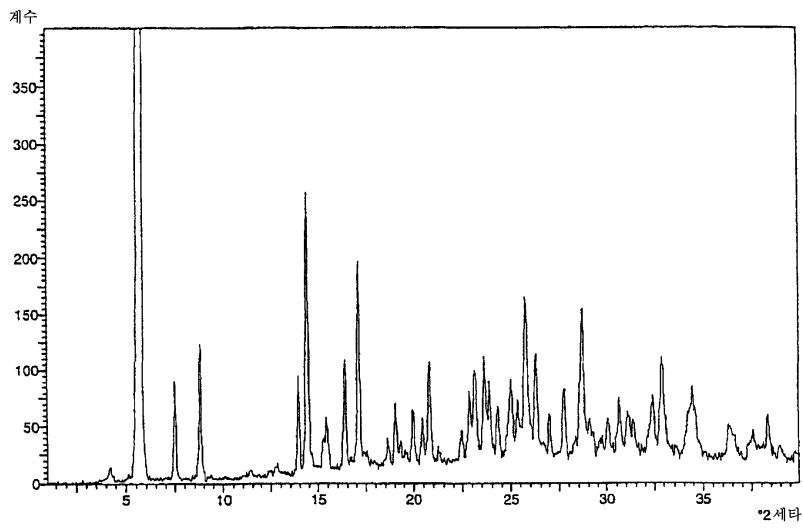
다양한 슬릿을 이용하여 측정된 에소메프라졸 나트륨염  
변형 C의 X-선 분말 회전패턴, 도1의 줌-인 버전

도면3



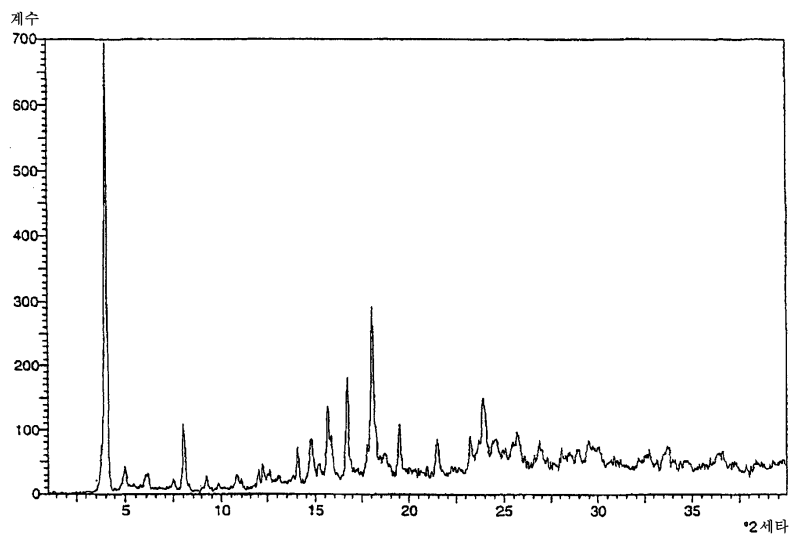
다양한 슬릿을 이용하여 측정된 에소메프라졸 나트륨염 변형 E의 X-선 분말 회전패턴

도면4



다양한 슬릿을 이용하여 측정된 에소메프라졸 나트륨염  
변형 E의 X-선 분말 회절패턴, 도3의 줌-인 버전

도면5



다양한 슬릿을 이용하여 측정된 에소메프라졸 나트륨염 변형 H의 X-선 분말 회절패턴