

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 311/62

(45) 공고일자 1990년09월 13일
(11) 공고번호 90-006557

(21) 출원번호	특1983-0000733	(65) 공개번호	특1984-0003625
(22) 출원일자	1983년02월23일	(43) 공개일자	1984년09월 15일
(30) 우선권 주장	8205453 1982년02월24일 영국(GB)		
(71) 출원인	지마 에스 에이 빼에르 꾸르바, 앙드레 와이 스위스연방 1260 니용 루뜨 드 레뜨라		
(72) 발명자	에르빈 마르티 스위스연방 4054 바슬 임 랑엔 로 181 오스카 하이버 스위스연방 4053 바슬 도르나허스트라세 240 알렉산드르 굴마 스위스연방 1291 콤무니/파우데 케민 리온데트 9 구스타프 후버 스위스연방 1299 크란스/파우데 루에 데스 아르티산스 16 우쭈미 이사무 일본국 606 교또-시 사쿄-꾸 오가자끼-덴노쥬 47 나가가와 히로시 일본국 617 교또-후 나가오까교-시 덴진 1-쥬메 25-15 미야따 다쥬히고 일본국 534 오사까-시 1쥬메 미야꼬지마-꾸 도모부찌-쥬 3-80 아기모또 고이찌 일본국 583 오사까-후 하비끼노-시 하꾸쥬 2-쥬메 8-10 이병호		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 정진수 (책자공보 제2017호)

(54) (+)-카테킨 I 수화물 및 무수형의 결정 변형체의 제조방법

요약

내용 없음.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

(+)-카테킨 I 수화물 및 무수형의 결정 변형체의 제조방법

[도면의 간단한 설명]

제1도는 본 발명의 α -1 수화물 및 δ -무수물이 유지되는 대기중의 습도에 대한 이들의 수분함량 변화관계를 나타내는 그래프이다.

제2도는 본 발명의 α -1 수화물 및 공지된 β -1 수화물의 자외선 조사에 대한 색의 변화를 나타내는 그래프이다.

제3도는 본 발명의 α -1 수화물을 함유하는 약학적 제제 및 공지된 β -1 수화물을 함유하는 약학적 제제의 색의 변화를 나타내는 그래프이다.

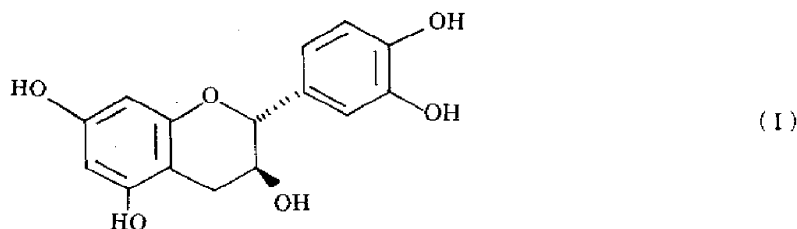
제4도는 공지된 4 수화물, β -1 수화물 및 V-무수물이 유지되는 대기중의 습도에 대한 이들의 수분함량 변화관계를 나타내는 그래프이다.

제5도는 본 발명의 α -1 수화물 및 공지된 4 수화물 및 β -1 수화물의 경구투여시 혈장 농도변화를 나타내는 그래프이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 (+)-카테킨 1 수화물 및 무수형의 신규 결정 변형체, 이의 제조방법 및 이 화합물을 함유하는 약학적 제제에 관한 것이다.

(+) -카테킨은 다음 일반식 (I)의 화합물이며 (2R,3S) -2-(3,4-디하이드록시페닐)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-3,5,7-트리올, (2R,3S)-5,7,3',4'-테트라하이드록시-플라바놀-3 또는 (2R,3S)-3, 3', 4', 5,7-펜타하이드록시플라반으로 명명할 수 있다.



이는 또한 d-카테킨 및 (+)-시아니다놀-3, 또는 부정확하게 d-카테콜, d-카테큐산, 또는 d-시아니돌이라고도 칭하는데, 여기서 (+)-형을 나타내는 "d-"는 항상 사용하지 않는다.

이 화합물은 (-)-에피카테킨을 함유하는 고등 목본 식물에서 최초로 발견되었으며, 공업적 목적으로 주로 아선약(阿仙藥)의 잎 및 가지 또는 페구(Pegu) 아선약의 목부를 뜨거운 물로 추출하여 이 추출물을 증발시킨 후 생성된 잔류물, 소위 블랙 갬비르 및 아카시아 카테큐(block gambir and acacia catechu)를 물로부터 더욱 재결정하여 정제하고 이 결정을 건조시킴으로써 수득한다(The Merck Index, 9th Ed., 1976, P 1901). (+)-카테킨은 수렴제이며 간질환 치료에 사용된다.(Lancet ii, 1153-1155, (1977), 및 Fortschritte der Medizin, 92, 75-79(1978) 참조) .

(+) -카테킨이 4 수화물, 1 수화물 또는 무수형과 같은 결정형으로 유용하다는 것은 이미 공지되어 있다.(R Clauser, Chemische Berichte, 36, 101-107, 1903 참조). 일반적으로 조(粗) 카테킨을 물로부터 재결정하고 실온에서 공기 건조하여 (+)-카테킨 4 수화물(융점 96°C ; 본 명세서에서는 간략하게 "4 수화물"로 칭한다)을 생성시킨 후 실온에서 황산상에서 건조하여 공지된 (+)-카테킨 1 수화물(융점 176°C ; 본 명세서에서는 간략하게 "β-1 수화물"로 칭한다)로 변화시키고 이 β-1 수화물을 대기압하의 100°C에서 건조하여 공지된 (+)-카테킨의 무수형(융점 210°C ; 본 명세서에서는 간략하게 "η-무수물"로 칭한다)을 생성시킨다.

조(粗) (+)-카테킨으로부터 수득한 저융점형(융점 176 내지 177°C) 및 고융점형(융점 219°C)의 X-선 회절 스펙트럼은 H. L. Hergert and E F. Kurth, Journal of Organic Chemistry, 18, 251(1953)에 보고되었다. 본 발명자는 Berichte에 기술된 방법에 따라 생성된 β-1 수화물 및 η-무수물의 X-선 회절선을 대조함으로써 Journal of Organic Chemistry에 기술된 두형에 있어서, 저융점 형이 Berichte에 기술된 β-1 수화물 및 η-무수물의 혼합물이며 고융점 형이 Berichte에 기술된 η-무수물에 상응한다는 것을 발견하였다.

(+) -카테킨의 4 수화물, β-1 수화물 및 η-무수물의 공지된 결정형은 이의 X-선 회절 스펙트럼(예 : Cu-K_{α1}-선을 사용하여 수득함) 및 열중량 분석법(표준 공기 대기중 불연속 온도에서 5°C/분의 비율로 시료를 가열할 때 수분감소를 중량 분석적으로 측정한다)으로써 구별할 수 있다.

다양한 결정성 분말의 X-선 회절 스펙트럼중 다음의 격자 거리(Å)는 귀니에르(Guinier) IV 카메라를 사용하여 Cu : K_{α1} 선(λ=1.5405 Å)의 회절선을 필름상에 기록함으로써 얻을 수 있다. 표준물질로서 d-값이 a₀=4.913 Å 및 c₀=5.405 Å로부터 계산되는 α-석영을 사용한다. 선의 상대 강도는 육안으로 평가한다.

4 수화물의 X-선 회절 스펙트럼은 다음 11개의 주(主) 회절선을 가짐을 특징으로 한다:

격자 거리(Å)	상대 강도
16.3 ± 0.3	강함
11.1 ± 0.1	매우 강함
6.40 ± 0.06	중간
5.32 ± 0.05	강함
4.56 ± 0.04	강함
4.25 ± 0.04	중간
3.95 ± 0.03	중간
3.76 ± 0.03	매우 강함
3.43 ± 0.02	매우 강함
3.22 ± 0.02	강함
3.12 ± 0.02	강함

또한 4-수화물의 X-선 회절 스펙트럼은 이 11개의 회절선외에 다음 6개의 회절선을 가짐을 특징으로 한다:

격자 거리 (Å)	상대 강도
4.68±0.04	중간
4.22±0.04	중간
4.04±0.04	중간
3.92±0.03	중간
3.26±0.02	중간
3.05±0.02	중간

β-1 수화물의 X-선 회절 스펙트럼을 다음 12개의 주 회절선을 가짐을 특징으로 한다.

격자 거리 (Å)	상대 강도
10.70±0.10	중간
9.60±0.10	중간
6.30±0.06	중간
5.35±0.05	매우 강함
5.00±0.05	중간
4.53±0.05	매우 강함
4.19±0.04	중간
4.00±0.03	중간
3.82±0.03	중간
3.56±0.03	중간
3.41±0.02	매우 강함
3.09±0.02	중간

또한 β-1 수화물의 X-선 회절 스펙트럼은 이 12개의 회절선외에 다음 5개의 회절선을 가짐을 특징으로 한다:

격자 거리 (Å)	상대 강도
4.62±0.05	중간
4.31±0.03	약함
3.36±0.02	중간
3.23±0.02	중간
3.19±0.02	중간

또한 β -1 수화물은 상기 언급한 열중량 분석법에 의해 다음과 같은 특징이 있다:

온도(°C)	수분 증량 감소(%)
40	0.3±0.10
50	0.6±0.15
60	1.1±0.20
70	1.6±0.25
80	2.2±0.30
90	3.3±0.35
100	4.5±0.40
110	5.3±0.40
120	5.7±0.50
130	5.9±0.50
140	6.0±0.50
150	6.0±0.50
160	6.0±0.50
180	6.1±0.50

β -1 수화물에 대한 주어진 조건하의 최대 증발률은 93°C에서 관측된다.

η -무수물의 X-선 회절 스펙트럼은 문헌상의 값(상기 H.L. Hergert et al.)과 일치하여 다음 9개의 회절선을 가짐을 특징으로 한다:

격자 거리(Å)	상대 강도
11.50±0.20	강함
5.76±0.06	강함
4.45±0.05	중간
4.10±0.04	중간
3.95±0.04	중간
3.72±0.04	약함
3.59±0.04	매우 약함
3.47±0.03	중간
3.34±0.03	약함

또한 η -무수물은 상기 언급한 열중량 분석법으로써 다음과 같은 특징이 있다:

온도(°C)	수분 중량 감소(%)
30	0.4
40	0.5
50	0.8
60	1.0
70	1.2
80	1.3
90	1.4
100	1.5
120	1.5
140	1.5
160	1.5

주어진 조건하에서 η -무수물의 최대 증발률은 50°C에서 관측된다.

η -무수물의 수분함량은 강한 흡습성에 기인한다. 이 관측 결과는 문헌(상기 H.L. Hergert et al.)과 일치한다.

본 발명의 발명자의 조사결과는 상기 제시한 Berichte 기술된 방법으로 생성된 4 수화물이, 만일 수분함량이 적은 대기중에 있다면, 실온에서 탈수제(예 : 황산)의 부재하에 β -1 수화물로 변하며 4 수화물, β -1 수화물 및 η -무수물은 실온에서 주위대기의 수분함량에 따라 서로 변한다는 것을 나타낸다.

예를 들어, 제 4 도에 나타나 있듯이, 20°C에서 η -무수물은 약 10% 이상의 상대습도에서 β -1 수화물로 변하며 ; β -1 수화물은 약 40% 이상의 상대습도에서 4 수화물로 변하며 ; 4 수화물은 약 70% 미만의 상대습도에서 β -1 수화물로 변한다.(참고실시예1 및 제 4 도 참조).

공지된 (+)-카테킨 결정형은 상온에서 주위 대기의 수분함량 변동에 따라 수화 정도가 변하기 때문에, 특히 이를 함유하는 약학적 제제의 제조에 심각한 단점을 가진다. 약학적 조성물의 제조과정 동안 일어나는 수화 정도의 변화는 함량이 정밀해야 하는 약학적 제제의 (+)-카테킨 함량에 변동을 야기시킨다. 예를 들어 β -1 수화물 1g이 4 수화물 1.17g에 상응한다는 사실로부터 알 수 있듯이 수화 정도의 변화로 인한 영향은 심각하다.

더욱이 (+)-카테킨의 수화상태의 변동은 벌크(bulk)의 저장동안, 또는 다양한 종류의 약학적 제제(예 : 산제, 정제 등)의 제조 및 저장동안 주위 수분의 엄격한 통제가 요구된다. 예를 들어, β -1 수화물은 저장하는 동안 수분이 증가하여 팽창하는 경향이 있으며, 따라서 변형되거나 또는 경도가 감소하게 된다.(다음의 실시예1 및 표 3 참조). 공지된 결정형은 경구투여시 부적절한 좋지 않은 쓴맛을 가진다는 것을 주목해야 한다. 이 맛을 감추기 위해서 이 공지된 결정형으로 이루어진 정제는 코팅되어야만 한다. 명백히 활성물질의 품질을 개선하고 공지된 결정형으로 기인하는 난점을 극복하기 위한 강력한 필요성이 있다.

현재 (+)-카테킨 1 수화물의 신규 결정형(본 명세서에서는 간략하게 " α -1 수화물"로 칭한다.) 및 무수(+)-카테킨의 2개의 신규 결정형(본 명세서에서는 간략하게 " γ -무수물" 및 " δ -무수물"로 칭한다)이 예기치 않게 이와 같은 필요성을 만족시킨다는 것이 발견되었는데, 신규 결정형은 통상적인 β -1 수화물 및 η -무수물의 결정형과 다르며 공지된 (+)-카테킨의 결정형을 함유하지 않거나 거의 함유하지 않는다. 이와 같이 공지된 η -무수물과 비교할 때 신규 α -1 수화물은 온도, 수분 및 광선에 대해 고도로 개선된 안정성을 가지며, 신규 γ - 및 특히 신규 δ -무수물은 특히 수분에 대하여 더욱 안정하다.

본 발명의 목적은 온도, 수분 및 광선에 안정하고 쓴맛이 덜한 (+)-카테킨 1 수화물의 신규 결정 변형체(α -1 수화물로 칭한다)를 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 목적은 이 α -1 수화물의 제조방법을 제공하는 것이다. 본 발명의 또다른 목적은 이 α -1 수화물을 함유하는 고형 약학적 제제를 제공하는 것이다.

더욱이 본 발명의 목적은 이제까지 공지된 η -무수물보다 더 안정한 무수 (+)-카테킨의 2개의 신규 결정 변형체(γ -무수물 및 δ -무수물로 칭한다) ; 이 신규 결정 변형체의 제조방 ; 및 이 신규 무수 결정 변형체를 함유하는 약학적 제제를 제공하는 것이다.

따라서 본 발명은 Cu : $K_{\alpha 1}$ -선을 이용하여 수득한 이의 X-선 회절 스펙트럼에서 적어도 다음 9개의 격자 거리 및 상대 선 강도를 가짐을 특징으로 하는 (+)-카테킨 1 수화물의 신규 결정 변형체(α -1 수화물로 칭한다)에 관한 것이다:

격자 거리(Å)	상대 강도
7.17±0.10	매우 강함
6.17±0.06	중산
5.95±0.06	중간
4.49±0.04	강함
4.20±0.04	강함
3.84±0.03	강함
3.65±0.03	매우 강함
3.41±0.02	중간
3.24±0.02	중간

상기 X선 회절 스펙트럼 및 본 명세서의 다른 모든 X선 회절 스펙트럼에서 격자 거리에 대한 단일 측정의 오차는 신뢰한계 68%로 나타낸다.

바람직하게, 앞서 말한 신규 α -형의 (+)-카테킨 1 수화물은 앞서 말한 9개의 회절선외에 또한 다음 8개의 회절선 및 상대 강도를 가진다:

격자 거리(Å)	상대 강도
4.39±0.04	중간
4.13±0.04	강함
3.97±0.03	중간
3.78±0.03	중간
3.75±0.03	중간
3.58±0.03	중간
3.37±0.02	중간
3.19±0.02	중간

1 수화물의 신규 결정형(α -1 수화물)이 이제까지 공지된 1 수화물 결정형(β -1 수화물)과 다르다는 것은 두 X선 회절 스펙트럼을 대조함으로써 명백하게 된다.

신규 α -1 수화물은 상기 열중량 분석법으로써 더욱 특징지워지며, β -1 수화물과 구별할 수 있다. 표준대기중에서 5°C/분의 스캐닝(scanning)를로 측정한 수분감소는 다양하게 상승된 온도에 대하여 다음 표에 제시된다:

온 도(°C)	수분 증량 감소(%)
40	0.02±0.03
50	0.02±0.03
60	0.04±0.03
70	0.06±0.03
80	0.09±0.05
90	0.16±0.10
100	0.25±0.15
110	0.47±0.20
120	1.16±0.25
130	2.60±0.40
140	4.33±0.40
150	5.48±0.40
160	5.65±0.40
170	5.68±0.40
180	5.73±0.40

α - 및 β -1 수화물의 경우에 주어진 조건하에서 수분감소 평균치의 오차는 신뢰한계68%로 나타낸다.

주어진 조건하에서 α -1 수화물에 대한 최대 수분 증발률은 130°C에서 관측된다.

α - 및 β -1 수화물 양자는 동일한 원소분석치($C_{15}H_{14}O_6 \cdot H_2O$), 수분함량, UV 스펙트럼, 박층 크로마토그램, 가스크로마토그램 및 비선광을 가진다.

예기치 않게 신규 α -1 수화물은 다음에서 볼 수 있듯이 공지된 β -1 수화물보다 온도, 수분 및 광선에 대해 더 안정하다.

β -1 수화물 및 다른 공지된 형을 능가하는 α -1 수화물의 이 예기치 않은 장점 및 약학적 제제의 제조에 관한 설명은 다음에 더 자세히 논의한다.

상기 제시한 X-선 회절 스펙트럼을 가지는 신규 (+)-카테킨 α -1 수화물의 제조방법은 a) (+)-카테킨 α -1 수화물만이 과포화된 수성용액을 (+)-카테킨 α -1 수화물의 결정으로 접촉하고, (+)-카테킨 α -1 수화물을 결정화하여 (+)-카테킨 α -1 수화물을 수집하거나, 또는 b) α -1 수화물 형과 다른 고체 (+)-카테킨 ; 또는 (+)-카테킨의 다른 고체 형과 이의 혼합물을 수분의 존재하에 약 50 내지 약 140°C로 유지시키고 (+)-카테킨 α -1 수화물을 수집함을 특징으로 한다.

방법 (a) : (+)-카테킨 α -1 수화물만이 과포화된 수성용액은 어떤 주어진 결정화 온도에서 주어진 용매중 (+)-카테킨의 농도가 (+)-카테킨 α -1 수화물의 용해도 곡선 이상이나 어떤 다른 (+)-카테킨 결정형의 용해도 곡선이하, 특히 (+)-카테킨 4 수화물 또는 (+)-카테킨 β -1 수화물의 용해도 곡선 이하인 수성용액이다.

이 과포화된 수성용액은 이 화합물의 어떤 공지된 형(예 : 4 수화물, β -1 수화물 또는 η -무수물), 또는 본 적용의 어떤 적합한 신규형, 즉 γ - 또는 δ -무수물, 또는 α -1 수화물과의 혼합물을 포함하는, (+)-카테킨의 다른 결정형의 혼합물 또는 이의 수화물을 실온 또는 승온(예 : 사용한 용매의 비점까지 상승한 온도)에서 물 또는 물 및 유기 용매의 혼합물에 용해하고, 어떤 소립(小粒) 결정 또는 다른 결정 핵을 차단하거나 또는 제거한후 수득한 청등한 용액을 아래 기술한 바와 같이 과포화 상태로 함으로써 제조할 수 있다. 물 및 유기 용매의 혼합물이 바람직하다면, 혼합물을 바람직하게 유기 용매중에 용해한후 물을 가한다. 사용할 수 있는 용매는 (+)-카테킨 출발물질이 용해되는 용매이다. 이와 같은 용매는 특히 알콜, 특히 저급알칸올(예 : 메탄올, 에탄올 특히 프로판올) ; 액체산, 예를들어 상응하는 저급 알카노산(예 : 포름산 또는특히 아세트산) ; 케톤, 특히 저급 알카논(예 : 아세톤 또는 메틸에틸케톤) ; 에스테르, 예를들어 저급알킬알카노에이트(예 : 에틸아세테이트) ; 에테르, 예를들어 디-저급 알킬 에테르 또는 디옥사사이클로알칸 화합물(예 : 디메틸에테르 또는 디옥산) ; 아미드, 예를들어 N-저급알킬 치환된 알카노산 아미드, 특히 포름아미드(예 : 디메틸포름아미드) ; 니트릴, 특히 저급알카노산의 니트릴(예 : 아세토니트릴) 및 기타와 같은 극성 용매이다. 결정화 과정동안 또는 이에 앞서 수성 용액의 과포화 상태를 증가시키기 위하여 용매를 증류시킨다. 과포화된 출발용액의 농도는 매우 광범위하게 변할 수 있다. 실시 목적을 위하여 과포화된 출발 용매는 예를들어 약 1 내지 약 50%, 바람직하게 약 10 내지 약 20%의 무수(+)-카테킨을 함유한다.

방법 (a)에서 수득해야될 과포화 상태는 α -1 수화물에 관한 것이라는 것을 이해해야 한다. 과포화 용액은 결정화를 야기시키는 어떤 입자를 함유하지 않는 화합물의 임의로 가온 포화시킨 용액을 냉각하거나 ; 또는 바람직한 결정성 α -1 수화물이 용해하기 어려운 용매를 (+)-카테킨이 잘 용해하는 용매중의 (+)-카테킨의 용액에 가하거나 ; 또는 용매 또는 용매 혼합물을 증류시키거나 ; 또는 용매 또는 용매 혼합물을 바람직한 결정 형태보다 더 가용성인 결정형으로 포화시킴으로써 수득

할수 있다. 이 방법중 어느것을 혼합할 수도 있다. 바람직하게 α -1 수화물, 특히 4 수화물 보다 더 가용성인(+)-카테킨의 형을 포화용액이 수득되는 용량만큼 약 50 내지 약 90°C, 바람직하게 약 80°C에서 물에 용해하고 이 포화된 용액을 α -1 수화물의 결정으로 집중후 실온으로 냉각한다. 냉각 과정은 확실히 α -1 수화물만이 결정화 되도록 충분히 서서히 수행해야 한다. 결정화 혼합물이 너무 빨리 냉각되면, 어떤 다른 형, 특히 β -1 수화물 및/또는 4 수화물이 동시에 결정화 되는 위험이 있게 된다.

α -1 수화물의 결정핵은 방법 b)에 따라서 수득하거나, 또는 달리 방법 b)의 변형에 따른 결정화 혼합물 자체 중에서 제조할수 있는데, 여기서 (+)-카테킨의 어떤 고체 비- α -1 수화물 형은 물중에 약 50 내지 약 140°C로 유지시킨다. 예를들어 α -1 수화물이 과포화된(+)-카테킨의 수성 용액은 몇몇 4 수화물 또는 β -1 수화물 또는 이의 혼합물이 결정화될때까지 재빨리 냉각하며, 이 결정화 혼합물은 상기 온도로, 필요하다면 가열한후 약 50 내지 90°C, 또는 더욱 특히 약 60 내지 80°C로 유지시킨다. 이 온도로 유지시키는동안, 중간 결정형이 바람직한 α -1 수화물로 전이할 것이며 충분한 α -1 수화물의 결정핵이 존재하자마자 냉각을 계속한다. 이 결정핵은 유리하게 미세한 분말형태, 바람직하게 10 μ m 이하의 입자크기로 및 α -1 수화물만이 결정화되는 매우 충분한 양을 적용한다. 결정핵의 양은 광범위하게 변할수 있다. 일반적으로 약 0.1% 내지 약 10%, 바람직하게 약 1% 내지 약 3%의 결정핵이 충분하다.

이 방법은 대기압하에 용기 중에서, 또는 100°C가 요구되는 경우에는, 압력하에 밀폐 용기 중에서 수행한다.

생성되는 (+)-카테킨 α -1 수화물은 통상적인 방법(예 : 여과, 원심분리 및 기타)으로써 결정화 혼합물로부터 수집하여 바람직하다면 물로 세척하고 약 50 내지 약 100°C, 바람직하다면 감압하에서, 그리고 α -1 수화물 중에 존재하는 결정수의 1몰이 제거되지 않는것을 보장하는 시간동안 건조시킨다.

방법 (b) :

이 방법에 사용하는, α -1 수화물과는 다른 고체(+)-카테킨은 공지된 4 수화물, β -1 수화물 또는 η -무수물, 또는 아래에 더욱 기술되는 신규 γ - 또는 δ -무수물 ; 출발물질로 사용되는 (+)-카테킨의고체 형의 혼합물이며, α -1 수화물과 상기 형의 혼합물을 포함한다. 출발물질은 주어진 조건하에서 고체형태, 예를들어 용매(예 : 방법 a)에서 언급한 어떤 수성 용매 혼합물)를 함유하는 어떤 적합한 물에, 또는 바람직하게 물에 현탁시킨 형태 ; 건조분말 형태 ; 또는 용융물 형태로 유지시킨다. 존재하는 수분은 현탁액의 형태 또는 현탁액의 액상(相)부 또는 바람직하게 적어도 50%의 상대습도를 가지는 수분을 함유하는 가스 상(相)의 형태이다. 가스상은 바람직하게 주위대기, 즉 공기뿐만 아니라 불활성 가스(예 : 질소) 또는 다른 가스의 혼합물 또는 가스와 공기의 혼합물로 이루어진다.

현탁액, 예를들어 출발물질의 수성 현탁액은 방치하거나 또는 가열하는 동안 교반한다. 온도를 100°C 이상으로 유지시키기 위하여, 밀폐 압력 용기를 사용해야 한다. 출발물질이 유지되는 현탁액, 예를들어 수성현탁액, 또는 가스상은 바람직하게 약 50°C 내지 90°C 특히 약 60°C 내지 80°C로 유지시킨다. 가스상은 바람직하게 약 70 내지 약 90%의 상대습도를 가진다.

출발물질을 상기 대기중에서 분말로 유지시키기 위하여, 물질을 밀폐 용기내에서 대기중에 방치시키거나 또는 가스상의 분류를 개방계 중에 유지시킨 출발물질에 통과시킨다. 가장 간단한 방법은 일정한 온도-습도 장치로써 앞서 말한 가스상을 형성시키고 출발물질을 여기에 잔류시키는 것이다.

용융물 형태는 바람직하게 4 수화물을 이의 수분 일부를 손실하는 이의 용정 이상, 즉 96°C이상, 특히 약 140 내지 160°C, 특히 약 150°C까지로 가열함으로써 생성시킬수 있다.

출발물질을 α -1 수화물로 전환시키는 것은 출발물질을 분체화하고 (+)-카테킨 α -1 수화물의 몇몇결정핵을 혼합한후, 분말을 수성 현탁액 상으로 현탁시키거나 또는 분말을 약 15cm 까지의, 바람직하게 약 2cm 내지 약 10cm의 두께를 가지는 층의 형태로 산포하고 때때로 현탁액 또는 분말층을 교반함으로써 촉진시킬수 있으며 균일하게 제조할수 있다. 소립 결정은 유리하게 4 수화물 중에 존재하는 물 함량의 약 3몰이 증발한 후에 용융물 형태에 가한다.

출발물질에 필요한 가열 시간은 사용한 출발물질의 종류, 현탁액의 온도 및 가스상의 온도 및 상대습도에 따라 변한다. 가열시간은 수분 내지 약 300시간까지 변하며, 보통 현탁액 및 건조 분말인 경우에는 약 12 내지 약 35시간이고, 용융물 형태인 경우에는 수분 내지 수시간이다. η -, γ - 및 δ -무수물은 우선 1수화물 또는 결국 4 수화물 형으로 전환되어야 하기 때문에 좀더 시간이 필요하다. 무수물을 출발물질로 사용할 때에 가스상의 상대습도는 바람직하게 적어도 80%이고 온도는 약 50°C 내지 약 70°C이다.

현탁액으로부터 α -1 수화물을 회수하기 위하여, 방법 (a)에 언급된 바와 같은 방법을 적용한다. α -1 수화물은, 바람직한 방법 (a)에 따라 수득하거나 또는 방법 (b)에 따른 바람직한 현탁 방법으로부터 수득할때는 언제나 매우 온화하며 공지된 β -1 수화물 보다 쓴맛이 훨씬 덜하다.

공지된 출발물질, 4 수화물, β -1 수화물 및 η -무수물의 제조는 통상적인 방법으로 수행한다. 예를들어 4 수화물은 아선약의 잎 및 가지 또는 폐구-아선약의 목부를 물로 추출하여, 이 물추출물을 최대 15%의수분 함량까지 증발시키고 수득한 주로(+)-카테킨의 4 수화물을 함유하는 소위 블랙 캄비르를 다양한 용매 및/또는 물로부터 재결정 함으로써 수득한다. β -1 수화물을 4 수화물을 황산 또는 다른 건조제 상에서 건조시켜 3몰의 물을 감소시키거나 또는 120°C까지 상승시킨 온도에서 및/또는 건조공기, 건조 질소 또는 다른 건조제로 건조시킴으로써 수득한다. η -무수물은 4 수화물 또는 β -1 수화물을 더욱 건조시킴으로써 또는 (+)-카테킨의 수성 용액을 38 내지 40°C에서 재결정시킴으로써 수득한다.(Beilstein 17, p 211 and 17/3+4, p3842).

본 발명의 다른 목적은 결정수를 함유하지 않거나 또는 거의 함유하지 않는 (+)-카테킨의 신규 γ

- 및 δ -무수물 ; 이의 제조방법 및 이 화합물을 함유하는 약학적 제제에 관한 것이다.

결정수를 함유하지 않거나 또는 거의 함유하지 않는 (+)-카테킨의 신규 γ -무수물은 Cu : k _{α 1} 선을 사용하여 수득한 X-선 회절 스펙트럼에서 적어도 다음 9개의 격자 거리 및 상대선 강도를 가짐을 특징으로한다 :

격자 거리(Å)	상대 강도
10.0±0.1	강함
6.23±0.06	중간
5.60±0.06	매우 강함
5.00±0.05	강함
4.63±0.05	매우 강함
4.00±0.03	매우 강함
3.81±0.03	매우 강함
3.62±0.03	강함
3.25±0.02	강함

γ -무수물의 X-선 회절 스펙트럼은 또한 상기 주어진 9개의 격자 거리 및 상대 강도외에 다음 6개의 격자 거리 및 상대 강도를 가짐을 특징으로 한다 :

격자 거리(Å)	상대 강도
4.72±0.05	중간
3.24±0.02	강함
3.16±0.02	약함
3.15±0.02	약함
3.10±0.02	약함
3.01±0.02	약함

또한 γ -무수물은 상기 언급한 열 중량 분석법에 의해 다음과 같은 특징이 있다.

온도(°C)	수분증량감소(%)
30'	0
40	0.1
50	0.2
60	0.3
70	0.4
80	0.4
90	0.4
100	0.5
120	0.5
140	0.5
160	0.6

γ -무수물의 X-선 회절 선은 η -무수물과 다르며, 이 둘은 서로 결정형이 다르다.

γ -무수물은 원소분석치(C₁₅H₁₄O₆) 및 수분 함량에 있어서(+)-카테킨의 η -무수물과 일치하며, 또한 박층 크로마토그램 및 비선광에 있어서 완전히 일치한다.

신규(+)-카테킨 γ -무수물의 제조방법은 (c) β -1 수화물을 약 100 내지 약 130°C 및 약 20%까지의 상대습도로 유지시키고 (+)-카테킨 γ -무수물을 수집하거나, 또는 (d) (+)-카테킨 4 수화물을 이의 융점이상(약 180°C까지)으로 가열하여 용융물 형태를 (+)-카테킨 γ -무수물의 결정형으로

접종하거나, 또는 접종하지 않고 (+)-카테킨 γ -무수물을 수집하거나, 또는 (e) (+)-카테킨 η -무수물을 약 0%의 상대습도에서 약 130°C 내지 약 180°C로 적어도 15분 동안 가열하고 (+)-카테킨 γ -무수물을 수집함을 특징으로 한다.

방법 (c)에 따른 가열 시간은 온도에 따라서 약 50분 내지 약 150시간이다 바람직하게 출발물질은 약 110내지 130°C, 특히 약 112°C에서 약 50 내지 80시간, 특히 약 70시간 동안 가열하고, 실험 말기의 상대습도는 약 0% 내지 약 20%이다.

방법 (d)에 따라서, 출발물질을 약 96°C이상(4 수화물의 융점), 및 바람직하게 더 높게 약 140 내지 150°C까지로 가열하여 물을 증발시키고, 용융물상을 η -무수물이 결정화되기 시작하기 전에 (+)-카테킨 γ -무수물의 결정핵으로 접종한다. 교반하는 것이 유리하다 필요한 시간은 사용하는 출발물질의 양에 따라 좌우된다. 바람직하게 습윤 4 수화물이 출발물질로서 사용된다.

방법 (e)에 따라서, 출발물질은 바람직하게 약 150 내지 약 170°C로 가열한다. 가열 시간은 약 15분 내지 약 3시간 또는 그 이상으로 변하며 온도에 따라 좌우된다. 바람직한 온도에서 가열시간은 약 30 분이면 충분하다. 가열은 바람직하게 수분 배제하에, 즉 0 또는 거의 0%의 상대습도에서 수행한다. 유리하게 건조 오븐이 사용된다. 물을 함유하지 않거나 또는 거의 함유하지 않는 (+)-카테킨의 신규 δ -무수물은 Cu : $k_{\alpha 1}$ 선을 사용하여 수득한 X-선 회절 스펙트럼에서 적어도 다음 11개의 격자 거리 및 상대선 강도를 가짐을 특징으로 한다 :

격자 거리(Å)	상대 강도
7.7±0.1	중간
7.50±0.06	약함
6.50±0.06	약함
5.17±0.05	약함
4.87±0.05	중간
4.60±0.05	강함
4.43±0.04	강함
4.00±0.04	중간
3.86±0.04	매우 강함
3.28±0.02	중간
3.15±0.02	강함

이 δ -무수물의 X-선 회절 스펙트럼은 또한 상기 주어진 11개의 격자 거리 및 상대 강도의에 다음 6개의 격자 거리 및 상대 강도를 가짐을 특징으로 한다 :

격자 거리(Å)	상대 강도
4.78±0.05	중간
4.55±0.05	중간
3.97±0.04	중간
3.09±0.02	약함
3.02±0.02	약함
3.00±0.02	매우 약함

δ -무수물을 또한 상기 언급한 열 중량 분석법에 의해 다음과 같은 특징이 있다 :

온도(°C)	수분중량감소(%)
30	0
40	0
50	0.1
60	0.1
70	0.1
80	0.2
90	0.2
100	0.2
120	0.2
140	0.3
160	0.3

δ -무수물의 X-선 회절 스펙트럼은 η -무수물 및 γ -무수물의 것과 다르며, 신규 결정형을 가진다.

δ -무수물은 원소분석치($C_{15}H_{14}O_6$) 및 UV-스펙트럼, 박층 크로마토그램, 가스 크로마토그램 및 비선광에 있어서 (+)-카테킨의 η -무수물 및 γ -무수물과 일치한다(다음 실시예 5 및 표 2 참조).

(+)-카테킨(δ)-무수물의 신규 제조방법은 f) η -무수물을 약 100°C 내지 약 130°C 및 약 20%까지의 상대습도로 유지시키고 (+)-카테킨 δ -무수물을 수집하거나, 또는 g) (+)-카테킨 4 수화물을 이의 용점 이상(약 180°C까지)으로 가열하여 용융물 형태를 (+)-카테킨 δ -무수물의 결정핵으로 접종하거나 또는 접종하지 않고, (+)-카테킨 δ -무수물을 수집하거나, 또는 h) (+)-카테킨 β -1 수화물을 약 20%까지의 상대습도에서 약 50°C 내지 약 90°C로 가열하고 (+)-카테킨 δ -무수물을 수집함을 특징으로 한다.

방법 (f)에 따라서, 가열 시간은 온도에 따라서 약 10 내지 약 100시간이 된다. 바람직하게 출발물질은 약 100 내지 120°C, 특히 약 112°C에서 약 10 내지 30시간, 특히 약 23시간동안 가열하고, 실험 말기에 상대습도는 약 1 내지 약 10%이다.

방법 (g)에 따라서, 출발물질은 약 96°C 이상(4 수화물의 용점) 및 바람직하게 더 높고 약 140°C 내지 150°C까지로 가열하여, 물을 증발시키고, η -무수물이 결정화하기 시작하기 전에 용융물 상을 δ -무수물의 결정핵으로 접종한다. 유리하게 교반한다. 필요한 시간은 사용한 출발물질의 양에 따라 좌우된다. 바람직하게 습윤 4 수화물이 출발물질로서 사용된다.

방법 (h)에 따라서, 가열 시간은 온도 및 사용한 출발물질의 양 및 결정 분말의 총 두께에 따라 좌우되며 약 30 내지 약 100시간이다. 바람직하게 출발물질은 일정한 온도 습도 장치중 약 15%의 상대습도 및 약 3 내지 4cm의 결정 분말 층두께로 약 45 내지 50시간동안 가열한다.

방법 (b) 내지 (h)에 따른 바람직한 결정 형태를 수집하는 것은 반응 용기로부터 기계적으로 긁어 손으로 분리하고 바람직한 결정을 추출함을 특징으로 한다.

본 발명의 신규 결정 변형체를 함유하는 약학적 제제는 산제, 과립제, 정제, 코팅 정제, 현탁제 및 기타와 같은 고형 제제이다. 이와 같은 약학적 제제를 제조하기 위하여, 통상적인 약학적으로 허용되는 첨가제, 예를들어 부형제 결합제, 활탁제, 코팅제, 착색제 및 향료를 사용할 수 있다. 통상적인 제형 기술이 제형에 적용된다.

예를들어, 건조 또는 수성 현탁액 형태로 섭취되는 과립제의 제조를 위하여, 신규 결정 변형체를 압출하여, 바람직하다면 베르미첼리(vermicelli)형태로 건조시키고, 적절한 기구를 사용하여 20 내지 200 μ , 바람직하게 50 내지 100 μ 의 미세한 입자로 분쇄한다.

이와 같이 수득한 활성 물질을 점도-증진제 ; 예를들어 아카시아고무, 폴리비닐피롤리돈, 이산화규소, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 카복시메틸 전분, 트라가칸스고무, 크산텐고무, 구아고무, 아라비아고무, 폴리아크릴산(카보폴, Carbopol[®]) 등 및 감미제 ; 예를들어 만니톨, 솔비톨, 크시톨, 사카로즈, 나트륨사카린, 나트륨 사이클라메이트, 아스파탐, 과당, 수소첨가된 포도당 시럽(라이카신, Lycasin[®]) 포도당, 암모늄 글리시리피네이트, 네오헤스페리딘, 디하이드로칼콘즈 또는 락토로즈와 혼합한다. 이와 같이 수득한 혼합물을공기 상(床) 건조기 또는 유성 교반기 중에서 과립화하고 압출한다. 이를 위하여, 결합제 용액, 예를들어 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 전분호, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 저점도의 메틸셀룰로오스, 나트륨카복시메틸셀룰로오스, 칼슘 카복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈의 공중합체, 비닐 아세테이트의 용액을 사용할 수 있다. 공기상 건조기 중에서 과립화 하는 경우에, 과립은 결합제의 분무 과정동안 형성된다. 유성 교반기를 사용하는 고전적인 과립화인 경우에, 형성된 반죽한 축축한 덩어리를 적절한 체를 가지는 진동 조립(造粒)기를 통과시켜 입자도를 일정하게 하거나 또는 적절한 기구를 가지는 천공판을 통해 압출한다. 수득한 과립을 가열된 건조 스토브 또는 공기상 건조기 중에서 건조시키고 100 내지 1000 μ , 바람직하게 200

내지 700 μ 의 입자 직경을 가지는 과립으로 입자도를 일정하게 한다. 이 과립을 대전 방지 유동제, 예를들어 탈크, 이산화규소, 카올린 및 에테르와 혼합하고 임의로 방향물질, 예를들어 바나나향, 버찌향, 나무딸기향 등과 혼합하여 좋은 맛을 제공한다. 이와 같이 수득한 혼합물을 활성 성분 단일 용량을 함유하는 단위 용량 새체이(Sachet)에 충전시킨다. 이 혼합물은 또한 계량 장치를 사용하여 단일 용량을 분리하는 다회 용량 포장으로 충전시킬수도 있다

감미제로서 만니톨을 나트륨 사카린 또는 나트륨 사이클라메이트와 결합하여 만니톨 2부당 활성 물질 1부의 비율로 사용하는 것이 바람직하다. 그러나 이 관계는 만니톨 : 활성물질 1 : 1 내지 10 : 1로 변하기도한다. 현탁제로서, 카복시메틸 전분 1부 내지 10부당 활성물질이 10부 내지 1부로 각각 변할 수 있는 농도로 카복시메틸 전분을 사용하는데, 카복시메틸전분 1부당 활성물질 2부의 농도가 바람직하다.

직접 압축으로 정제를 제조하기 위하여 신규 결정 변형체를 압출 및, 바람직하다면 베르미첼리 형태로 건조시키고 1mm의 체를 통과시켜 입자도를 일정하게 한후 직접 타정에 사용할 수 있는 부형제, 예를들어 미정질 셀룰로즈, 분무 유당, 제 2 인산칼슘(엠콤프레스, Emcompress[®]), 분무 결정화된 말토즈 또는 맥스트로즈(엠덱스 Emdex[®]), 옥수수전분 중합체(STA-RX[®]) 또는 기타와 혼합한다. 이 성분들은 활성물질에, 대하여 %로 따져서 5 내지 50%로 변할 수 있으며, 또한 1 내지 20%의 충전제, 예를들어 카복시메틸 전분, 폴리비닐 피롤리돈(폴리플라스돈, Polyp lasdon[®]XL), 구아고무, 저점도의 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 저점도의 하이드록시프로필 셀룰로즈, 가교 결합된 나트륨 카복시 메틸셀룰로즈, 알지네이트 등을 혼합할 수도 있다.

게다가 정제가 정제 스탬프에 달라붙은 것을 피하고 이의 자유 이동을 개선하기 위하여, 0.6 내지 5%의 활탁제, 예를들어 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 팔미틴산 및 스테아르산과 글리세롤의 모노-, 및 디- 및 트리-에스테르 혼합물(프레시롤, Precirol[®]), 폴리에틸렌글리콜, 스테아르산, 수소첨가 된 피마자유, 염화나트륨, DL-로이신, 나트륨 올레이트, 라우릴 설펜산 나트륨, 실리카겔(Cab-0-Soil[®] 또는 Aerosil[®]), 기타를 혼합할 수 있다.

과립화로서 정제화하기 위하여, 신규 결정형을 원심 분리하고 분말 형태로 건조시킨 후, 희석제(예 : 유당미정질 셀룰로즈 등) 및 충전제(예 : 카복시메틸전분, 전분, 저점도 카복시메틸셀룰로즈 및 기타)와 혼합한다 ; 이와같이 수득한 혼합물을 물중에 용해한 결합제의 용액(예 : 젤라틴 용액, 폴리비닐알콜 용액 등)과 반죽하고 진동 조립기 또는 압출기를 통해 과립화하고 공기상 건조기중에서 건조시킨다. 수득한 과립을 체를 통과시켜 입자도를 일정하게 하고 활탁제(예 : 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 라우릴 황산 나트륨)와 혼합한다. 이 혼합물은 이심(離心) 또는 회전 정제기를 사용하여 정제를 제조한다. 수득한 정제는 약학적 기술(필름-코팅)에 적합한 필름-형성 용액으로 유기 용매와 함께 또는 유기용매없이 코팅할 수 있다. 유기용매를 기초로한 이 정제의 필름 코팅을 위하여, 락 고무 및 저점도 하이드록시프로필메틸 셀룰로즈와 같은 필름 형성제를 사용할 수 있다. 한편 유기 용매 없이 코팅하기 위하여, 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈, 폴리에틸렌글리콜, 또는 라텍스를 기초로한 필름-형성 물질(예 : 아크릴산 및 메타크릴산의 공중합체(유라지트, Eudragit[®] E-30-D) 또는 에틸셀룰로즈의 공중합체(아쿠아코트, Aquacoat EDC-30[®])를 특정한수의 가소제(예 : 트리 아세틴), 폴리에틸렌글리콜, 하이드록시 프로필메틸 셀룰로즈, 안료(예 : 이산화티탄), 탈크 산화철을 기초로한 착색제 및 비타민 A(아리아비트 Ariavit[®])와 함께 사용한다. 보통 소포제 및 습윤제도 또한 사용한다.

캡셀제를 제조하기 위하여 전술한 2가지 방법, 직접압축, 습윤 과립 방법이 통상적이다. 동일한 과립을 소량의 활탁제와 함께 이 제형을 제조하는데에 보통 사용하는 기구로써 경질 젤라틴 캡셀에 충전하는 데에 사용한다

제 1,2 및 제 3 도는 본 발명의 α -1 수화물이 수분에 대해 고도의 안정성을 가지며 또한 (+)-카테킨의 공지된 결정형보다 광선에 더 안정하다는 것을 나타낸다. 이것은 α -1 수화물이 약학적 제제로 제형하거나 또는 예를들어 약학적 제제의 형태로 저장하는 데에 매우 유리한 특성을 가진다는 것을 의미한다.(표 3 및 제 3 도 참조).

제 1 도는 대기의 수분 함량에 의존하지 않는 본 발명의 α -1 수화물의 수분 함량 변화를 나타낸다. 제 1 도로부터 δ -무수물은 쉽게 α -1 수화물로 변하나, α -1 수화물은 저 상대습도(0 내지 20%) 또는 고 상대습도(60% 이상)에서 수분함량에 어떤 변화가 거의 없거나 또는 수분 함량에 어떤 실질적 변화도 나타내지 않는 것을 볼 수 있다.

마찬가지로 제 4 도는 대기의 수분 함량에 따라 변하는 공지된 4 수화물, β -1 수화물 및 η -무수물의 수분 함량 변화를 나타낸다. 제 4 도로 부터, 공지된 수화물 및 무수물 형은 대기의 수분 함량에 따라서 수분 함량이 쉽게 변하는 것을 볼 수 있다.

제 2 도는 β -1수화물 및 α -1수화물의 자외선 노출에 대한 안정성을 나타낸다. 제 2 도로부터 β -1 수화물은 자외선 조사에 의해 착색(백색에서 갈색으로 변함)되는 반면에, α -1 수화물은 자외선 조사에 의해 쉽게 착색되지 않음을 볼 수 있다.(다음 실시예 4 및 제 2 도 참조)

약학적 제제를 제조하는 데에 있어서, 본 발명의 신규(+)-카테킨 결정형, 특히 α -1 수화물은 공지된 형을 능가하는 훌륭한하고 결정적인 장점을 나타낸다.

우선적으로 α -수화물이 수분에 안정하기 때문에 약학적 조성물을 제조하거나 저장하는 동안, 특히 후자의 경우에 귀중한 주위습도(수분함량)를 조절할 필요가 없다. 더우기 활성 성분((+)-카테킨)의 일정한 함량을 함유하는 약학적 제제를 제조할 수 있다. 게다가, 공지된 β -1 수화물을 함유하는 약학적 제제와는 달리 본 발명의 신규 결정 변형체를 함유하는 고품 약학적 제제는 중량, 두께 및 경도에 거의 변화가 없으며 매우 안정하다.

[실시예 1 및 표 3참조). 약학적 조성물로부터 활성성분의 용해성은 영향을 받지 않으며(실시예 7, 표 4참조), 약학적 조성물은 자외선에 안정하다(실시예 H 및 제 3 도 참조). 본 발명의 신규 α -1 수화물의 생체내 이용률은 공지된 β -1 수화물과 동일하다(참고 실시예 2 및 제 5 도 참조).

방법 (a)에 따라서 뜨거운 물로부터 결정화된 또는 방법 (b)에 따른 수성 현탁으로부터 제조된 신규 α -1수화물은 이제까지 공지된 형태보다 쓴 맛이 훨씬 덜하다. 이 사실은 이 과정을 통해 보통 (+)-카테킨이 수반하는 쓴 맛의 본질이 제거되는 것을 가리킨다.

본 발명에 따른 α -1 수화물 뿐만 아니라 γ - 및 δ -무수물, 및 이를 함유하는 약학적 제제는 공지된 4-수화물 또는 β -1 수화물을 함유하는 것과 동일한 투여 방법으로 동일한 용량((+)-카테킨으로 계산)을 동일한 치료적 목적에 적용할 수 있다.

예를들어 급성 간염을 치료하는데 있어서, 신규 결정 변형체는 환자에게 1일 약 1.5 내지 약 3.0g의용량(무수(+)-카테킨으로 계산)을 1,2 또는 3회로 나누어 경구적으로 투여한다.

다음 실시예 및 참고 실시예는 본 발명 및 이의 장점을 좀더 자세히 설명한다.

다음 약자가 사용된다 : HPLC : 고압 액체 크로마토그래피 ; 컬럼 RP형태, 용매 메탄올/아세트산/물250 : 10 : 1000 ; TLC : 박층크로마토그래피 ; 물/디옥산 100 : 10 용매계를 사용하여 셀룰로즈 상에서 진행시킨다.

[실시예 1]

(a) 미리 정제한 (+)-카테킨 4 수화물을 물에 교반한 용액(4000 l, 10.5%의 무수(+)-카테킨을 함유함)을 75°C에서 50°C로 3 내지 4시간 내로 냉각한다. 65°C에서 α -1 수화물 결정핵 1kg을 가한다 반응 용기를 질소로 플라쉬하고 (1.2 내지 1.3바), 계속 교반하면서 20°C 냉각시킨다. 결정화가 끝나면 현탁액을 약 30분동안 원심 분리하여 수분 함량이 21.6%인 α -1 수화물 결정을 수득한다. 공기상 건조기중에서 50°C로 약 1시간 동안 계속 건조시키면 온도가 수분 동안 100°C까지 상승한다. 결정이 단지 1몰의 물을 함유할때(칼-피셔법으로 조절)건조를 끝낸다. 수득한 (+)-카테킨 α -1 수화물은 다음과 같은 성질을 가진다 :

$[\alpha]_D^{20}$: +15° (물-아세톤 1 : 1 v/v)

수분함량 : 계산치 5.85%

실측치 6.23%(칼 피셔, Karl Fisher)

HPLC : 101.3%의 (+)-카테킨(무수 형태로 계산) 및 0.1%미만의 에피카테킨 : HPLC 또는 TLC에 따라 다른 어떤 불순물도 없으며 ; X-선 분말 도형은 α -1 수화물의 존재를 지시한다. (분말로서) 수득한 (+)-카테킨 α -1 수화물의 X-선 회절 스펙트럼의 격자거리(Å)는 귀니에르(Guinier)IV카메라를 사용하여 필름상에 기록된 Cu : $K_{\alpha 1}$ 선($\lambda=1.5405 \text{ \AA}$)의 회절선으로부터 계산한다. 표준물질로서 α -석영을 사용하며 이의 d-값은 $a_0=4.913 \text{ \AA}$ 및 $C_0=5.405 \text{ \AA}$ 으로부터 계산한다. 선의 상대 강도는 육안으로 평가한다. 다음의 격자거리 및 상대강도가 수득된다 :

격자거리(Å)	상대 강도
7.1	강 함
6.2	중 간
5.95	약 함
4.49	강 함
4.38	약 함
4.20	강 함
4.13	매우강함
3.97	강 함
3.84	중 간
3.78	중 간
3.75	약 함
3.65	매우강함
3.58	중 간
3.41	강 함
3.37	약 함
3.24	중 간
3.18	중 간

α -1 수화물은 열 중량 분석법으로써 다음과 같이 특징 지워지는데 표준 공기 대기중 불연속 온도에서 5°C/분의 비율로 시료를 가열할 때 수분 감소를 중량 분석적으로 측정한다 :

온도(°C)	수분증량감소(%)
30	0
40	0
50	0.01
60	0.03
70	0.05
80	0.08
90	0.14
100	0.22
110	0.41
120	1.06
130	2.47
140	4.30
150	5.68
160	5.90
170	5.93
180	5.95

만일 α -1 수화물 대신에 4 수화물 또는 β -1 수화물 또는 이의 혼합물이 수득된다면 α -1 수화물의 결정화를 확실하게 하기 위하여 출발물질을 더욱 정제하고 미세하게 해야 하며, 및/또는 더 많은 결정핵(더많은 소립 결정)을 적용해야 하고, 및/또는 점종후 냉각시간을 연장시켜야 한다.

(b) 순수한 (+)-카테킨 4 수화물을 물에 교반한 용액(543g 용액, 18.4%의 무수(+)-카테킨을 함유함)을 청등한 용액으로서 87.5°C에서 5분동안 유지시키고 25분내로 69°C로 냉각시킨다. 미세한 결정분말(10 μ m이하의 결정 입자크기)의 α -1 수화물 2.17g을 결정핵으로서 가한다. 온도는 69°C에서 18분 동안 유지시킨다. 현저한 결정 형성이 관측된다. 온도는 다음 프로그램에 따라 단계적으로 저하시킨다 :

점종후 시간(h)	온도(°C)	모액중 무수(+)-카테킨의 농도
0	69	18.4
0.3	68.8	8.1
1.0	59.7	4.5
1.7	50.9	2.9
2.7	22.5	1.3

현탁액을 여과하고 수득한 결정을 산포하여 실온에서 공기건조시킨다. X-선 회절 스펙트럼 및 열중량분석은 α -1 수화물과 일치한다.

결정형태 : 미세한 약간 황색의 침상. 열 중량 분석에 따른 수분함량 : 5.9%. 분말 및 수성 용액으로 수득한 α -1 수화물의 맛은 β -1 수화물의 대표적인 예의 맛과 비교할때 극히 온화하다.

[실시에 2]

물 100ml중(+)-카테킨 4 수화물(37%의 수분 함량을 가지는 습윤 원심 분리된 4 수화물)27.5g의 현탁액을 22시간 동안 59.5°C로 가열한다. 결정을 여과하고 공기건조시켜 (+)-카테킨 α -1 수화물 12.6g을 생성시킨다. X-선 회절 스펙트럼 및 열 중량 분석은 α -1 수화물과 일치한다 :

격자거리(Å)	상대 강도
---------	-------

7.2	매우강함
6.2	중 간
5.95	중 간
4.49	매우강함
4.39	중 간
4.20	강 함
4.13	강 함
3.97	강 함
3.84	중 간
3.78	중 간
3.75	중 간
3.65	강 함
3.58	중 간
3.41	중 간
3.37	약 함
3.24	중 간
3.19	중 간

열중량분석 :

온도(℃)	수분중량감소(%)
30	0.03
40	0.03
50	0.05
60	0.05
70	0.08
80	0.10
90	0.12
100	0.18
110	0.25
120	0.71
130	2.03
140	3.77
150	5.50
160	5.77
170	5.79
180	5.81

TLC : 어떤 분해 생성물도 감지되지 않는다. 선광은 실시예 1의 화합물과 일치한다.

[실시예 3]

30바 까지의 증기압을 견딜 수 있는 압력캡슐 중에서 (+)-카테킨 β-1 수화물 53mg의 시료를 DSC-2C(Perkin-Elmer Corp.의 차동 스캐닝 열량계)를 사용하여 10℃/분의 비율로 126℃까지의 온도로 가열한다. 즉시 냉각한 후 (냉각률 320℃/분), 시료는 α-1 수화물의 X-선 회절 스펙트럼을 나타낸다.

TLC : 어떤 분해 생성물도 감지되지 않으며 ; 열중량분석은 α-1 수화물의 존재를 지시한다.

[실시예 4]

Chemische Berichte **36** , 101-107(1903)에 기술된 방법으로 생성된 (+)-카테킨 4수화물을 10 μ의

크기로 분체화하고, 분말 400g을 일정한 온도-습도장치(다바이 세이사쿠쇼 주식회사에서 제조한 모델 PR-3A)중에서 산포하여 분말층의 두께가 3 내지 4cm가 되도록 한다. 분말을 70℃ 및 80%의 상대 습도로 방새 방치하여 다음과 같은 성질을 가지는 α -1 수화물을 생성시킨다 :

형태 : 백색 침상

원소분석($C_{15}H_{14}O_6 \cdot H_2O$) :

계산치 : C ; 58.44%, H ; 5.23%

실측치 : C ; 58.35%, H ; 5.09%

수분함량 : 계산치 5.84%

실측치 : 5.72%

X-선 회절 스펙트럼은 전술한 바와 같다.

Chemische Berichte **36**, 101-107(1903)에 기술된 방법에 따라서 생성된 β -1 수화물 또는 η -무수물을 출발물질로 사용할 때도 또한 상기와 동일한 성질값을 가지는 α -1 수화물을 수득한다.

상기 사용한 4수화물, β -1 수화물 및 η -무수물의 제조방법 및 물리적 성질값은 다음에 주어지는 참고 실시예 1을 참조한다.

제 1 도는주위대기(20℃)의 수분함량(제 1 도의 횡좌표상에 상대습도로서 나타냄)에 따른 본 발명의 α -1 수화물의 수분함량(종좌표상에 나타냄)변화를 나타낸다(제 1 도중에서 작은 점들을 연결하여 수득한 선).

실험은 다음과 같이 수행한다 : 시료 1g을 평량병중에 넣고, 다음과 같은 상대습도를 가지는 각 염의포화수성 용액을 사용하여 수분함량을 조절한 건조기중에서 20℃로 2주일동안 방치한다. 다음 시료의 수분함량을 칼-피셔법으로 측정한다.

상 대 습 도(%)	염
12	LiCl
23	CH ₃ COOK
33	MgCl ₂
44	K ₂ CO ₃
57	NaBr
68	CuCl ₂
75	NaCl
84	KBr
94	KNO ₃

제 1 도로부터, 본 발명에 따른 신규 결정형의 1수화물의 수분함량은 대기의 습도변화에 따라 거의 변하지 않는 것을 볼 수 있다.

제 2 도는 자외선에 대한 본 발명의 α -1수화물의 안정성(제 2 도에서 작은 점들을 연결하여 수득한 선) 및 공지된 β -1수화물의 안정성(작은 원들을 연결하여 수득한 선)을 나타낸다. 실험은 다음과 같이 수행한다 : 시료 6g을 색차온도계(니뽀 덴쇼쿠 공업 주식회사에서 제조한 계수 색 및 색차온도계, 모델 ND-101D)의 분말 측정용 셀(cell)에 충전시키고, 고압수은 등(에이코샤 주식회사에서 제조한 300W 고압수은 등)약 10cm 아래에 놓아 광선 조사에 노출시킨다. 셀을 주기적으로 꺼내서 색차온도계를 사용하여 헌터(Hunter)의 L, a 및 b값을 측정한다. 헌터의 색차(ΔE)를 다음 식에 따라서 계산한다.

$$\Delta E = \sqrt{(\Delta a)^2 + (\Delta b)^2 + (\Delta L)^2}$$

제 2 도에서 볼 수 있듯이, α -1수화물의 광선조사에 의한 착색(백색에서 갈색으로)정도는 β -1수화물보다 작으며, 전자는 광선에 대해 더 훌륭한 안정성을 가진다.

α -1수화물을 다음 표 1로부터 명백히 볼 수 있듯이 공지된 β -1수화물과 화학적으로 동일한 물질이다.

[표 1]

사 험 함 목	β -1수화물	α -1수화물
원 소 분 석		
실 측 치	C 58.20%, H 5.10%	C 58.35%, H 5.09%
계 산 치	C 58.44%, H 5.23%	C 58.44%, H 5.23%
수분함량(*1)		
실 측 치	5.80%	5.72%
계 산 치	5.84%	5.84%
UV스펙트럼(*2)	λ 최대 280nm λ 최소 250nm	λ 최대 280nm λ 최소 250nm
박층크로마토그램(*3)	Rf=0.65에서 단일 반점이 나타남	Rf=0.65에서 단일반점이 나타남
가스 크로마토그램(*4)	Rt=11.5분에서 단일 피크가 나타남	Rt=11.5분에서 단일피크가 나타남
비선광 $[\alpha]_D^{20}$ (*5)	+15.2'	+15.2'

(*1) : 칼-피셔 수분함량 계량기로 측정한다.

(*2) : UV스펙트럼은 대조군으로서 에탄올을 사용하여 시료의 에탄올 용액(1→20,000)에 대하여 측정한다.

(*3) : 박층 크로마토그램

박층 평판 : 박층크로마토그래피용 셀룰로스를 사용하여 제조한다(머크 앤드 캄파니에서 제조한 DC Fertig Platten cellulose)

전개용매 : 디옥산/아세트산/물(1 : 1 : 10)

확인방법 : 탄산나트륨의 10% 수성용액 및 해스트 블루(Fast Blue) B염의 0.5% 수성용액을 분무한다.

(*4) : 가스 크로마토그램

분리컬럼 : 2%실리콘 UC,2m 컬럼온도 : 250℃ 담체가스 : 질소 50ml/분 시료는 트리메틸실릴화한 후 크로마토그래피한다.

(*5) : 아세톤의 50% 수성용액을 사용하여 측정한다.

[실시에 5]

(1) β -1수화물을 10 μ 의 크기로 분체화하고 분말 400g을 일정한 온도-습도 장치중에서 산포하여 3내지 4cm의 두께를 가지는 층으로 한 후, 70℃ 및 15%의 상대습도로 48시간동안 유지시켜 다음과 같은 성질을가지는 δ -무수물을 형성 시킨다.

형태 : 백색침상

용점 : 203 내지 207℃(분해)

원소분석(C₁₅H₁₄O₈)

계산치(%) : C ; 62.07, H ; 4.86

실측치(%) : C ; 62.35, H ; 4.73

X-선회절 스펙트럼은 전술한 바와 같다. 제 1 도는 대기(20℃)의 수분함량에 따른 δ -무수물의 수분함량(제 1 도에서 작은 원들을 연결하여 수득한 선)의 변화를 나타낸다.

다음 표 2는 δ -무수물이 공지된 η -무수물과 화학적으로 동일한 것을 보여준다.

[표 2]

시 험 항 목	η -1수화물	δ -무수물
원 소 분 석		
실측치	C 62.37%, H 4.71%	C 62.35%, H 4.73%
계산치	C 62.07%, H 4.86%	C 62.07%, H 4.86%
수분함량(*1)		
실측치	0.20%	0.15%
계산치	0%	0%
UV스펙트럼(*2)	λ 최대 280nm λ 최소 250nm	λ 최대 280nm λ 최소 250nm
박층-크로마토그램(*3)	Rf=0.65에서 단일 반점이 나타남	Rf=0.65에서 단일 반점이 나타남
가스크로마토그램(*4)	Rt=11.5분에서 단일 피크가 나타남	Rt=11.5분에서 단일 피크가 나타남
비선광 $[\alpha]_D^{20}$ (*5)	+15.2°	+15.2°

(*1) 내지 (*5)는 표 1에서 주해한 것과 같다.

(2) δ -무수물 50g을 일정한 온도-습도 장치중에 놓고 60°C 및 90%의 상대습도에서 48시간동안 유지시켜 α -1수화물을 형성시킨다.

[실시예 6]

(+)-카테킨 β -1수화물 3g의 시료를 건조 오븐중에서 112°C로 70시간동안 가열하면, 6.7%의 수분이 감소된다. 수득한(+)-카테킨 γ -무수물의 결정형을 생각하고, 이전에 제시한 X-선 분말 도형을 보면 흔적량의 (+)-카테킨 δ -무수물이 또한 존재하는 것을 지시한다.

γ -무수물 형성은 γ -무수물의 결정핵을 출발물질에 조심스럽게 혼합함으로써 촉진된다.

TLC : 어떤 분해도 감지되지 않는다. 결정 변형체 및 화학 조성물은 만일 밀폐된 분말병중에 실온 및 58%의 상대습도로 저장한다면 적어도 10개월동안 안정하다.

[실시예 7]

(37%의 수분함량을 가지는 습윤 원심분리된)(+)-카테킨 4수화물의 미세한 결정 분말 3.08g의 시료를 직경 약 4cm의 유리비이커중에 넣어 147°C에서 오일욕중에 가열한다. 결정은 약 5분내에 용해한다. 다시 5분 내로 교반하면 고체상이 형성되며, 이를 실온으로 냉각하여, 분체화하고 분석한다. X-선분말 도형은 순수한 γ -무수물의 결정형을 나타낸다. 총 수분함량(열천평으로 측정) : 1.9% ; HPLC ; 102.1%의 무수(+)-카테킨 및 0.1% 미만의 에피카테킨 ; TLC(실리카겔/CHCl₃-에틸아세테이트-물-포름산 5 : 5 : 0.3 : 1) ; 어떤 다른 불순물도 감지되지 않는다.

결정 용해물의 두께가 증가한다면, 결정의 수분함량이 거의 0이 될때까지 147°C에서 가열시간을 연장해야한다.

[실시예 8]

(+)-카테킨 η -무수물 1g의 시료를 건조 오븐중에서 112°C로 23시간동안 가열하면, 4.4%의 비결정(표면에 결합된)수가 감소된다. 냉각한 후 X-선 분말도형은(+)-카테킨 δ -무수물과 함께 흔적량의 η -무수물이 존재함을 지시한다. TLC로 어떤 분해 생성물도 감지되지 않는다(실리카겔/CHCl₃-에틸아세테이트-물-포름산 5 : 5 : 0.3 : 1)

총 수분 함량(열천평으로 측정함) : 0.5%

[실시예 9]

유리 비이커(직경 4cm)중(45%의 수분함량을 가지는 습윤 원심분리된 4수화물인)(+)-카테킨 4수화물 3.03g의 미세한 결정 분말을 오일욕중에서 149°C로 가열한다. 결정은 약 1분대로 용해하여 약간 황색의 액체를 생성한다. 유리 및 결합수는 용해 과정동안 증발된다. 미세한 분말 형태의 δ -무수물의 결정핵(50mg)을 액체에 가하면, 용해물이 즉시 결정화된다. 수득한 고체상을 실온으로 냉각하고 분체화하여 분석한다.

X-선 분말 도형은 주성분인 δ -무수물의 결정형 및 그외의 성분인 α -1수화물 및 γ -무수물을 지시한다.

결정 용해물의 두께가 증가하면, 140°C에서 가열시간은 결정의 수분함량이 거의 0이 될때까지 연장

해야한다.

[실시에 10]

(+)-카테킨 η -무수물의 시료를 건조오븐 중에서 150 내지 170℃로 30분동안 가열한다.

다음과 같은 성질을 가지는 (+)-카테킨 γ -무수물이 수득된다 :

X-선 분말 도형(격자거리 : Å) : 560 ± 0.06 ; 4.63 ± 0.05 ; 4.00 ± 0.03 ; 3.81 ± 0.03 ; 형태 : 침상용점 : 200 내지 206℃(분해)

원소분석($C_{15}H_{14}O_6$)

계산치(%) : C ; 62.07, H ; 4.86

실측치(%) : C ; 62.52, H ; 4.92

[실시에 A(새쉐이)]

1250개의 새쉐이를 위한 성분 :

(1) 만니톨	2500g
(2) 카복시메틸 전분	625g
(3) (+)-카테킨 α -1수화물	1250g
(4) 나트륨 사카린	50g
(5) 바나나 향 분말	125g
(6) 물	1875g

실시에 A 및 B에 있어서, 방법순서는 다음과 같다 : (1), (2) 및 (3)을 유성 교반기중에서 20분동안 혼합하고, (6)중에 용해한(4)의 용액을 제조된 혼합물상에 부은 후 20분동안 반죽한다. 수득한 반죽 혼합물을 2.5mm의 체를 통과시켜 입자도를 일정하게 하고 공기 건조기중에서 60℃로 20분동안 건조시킨다. 건조된 과립을 1mm의 체를 통과시켜 입자도를 일정하게 하고 바나나 향과 유성 교반기중에서 혼합한다.

적합한 장치를 사용하여 새쉐이를 충전시키고 열봉함한다. 새쉐이는 각각 3.64g의 입상 분말 용량에 대해 1000mg의 (+)-카테킨 α -1수화물을 함유한다.

[실시에 B(새쉐이)]

실시에 A와 유사하게 다음 성분을 입상 분말중에 혼합하고 1250개의 새쉐이에 충전시킨다.

(1) 솔비톨	2500g
(2) 카복시메틸셀룰로즈	625g
(3) (+)-카테킨 α -1수화물	1250g
(4) 나트륨 사이클라메이트	50g
(5) 나무 딸기 향	125g
(6) 물	1875g

[실시에 C(새쉐이)]

실시에 A와 유사하게 다음 성분을 입상 분말중에 혼합하고 1250개의 새쉐이에 충전시킨다.

(1) 과당	2500g
(2) 카복시메틸셀룰로즈	625g
(3) (+)-카테킨 α -1수화물	1250g
(4) 나트륨 사이클라메이트	50g
(5) 버찌 향	125g
(6) 물	1875g

[실시에 D(정제)]

100,000개의 정제를 위한 성분 :

(1) (+)-카테킨 α -1수화물	50.0kg
(2) 카복시메틸 전분	2.0kg
(3) 이산화규소(에어로실, Aerosil [®] -200)	0.5kg
(4) 마그네슘 스테아레이트	0.25kg

(5) 미정질 셀룰로즈(아비 셀, Avicel®-102)

5.0kg

57.75kg

(+)-카테킨 α -1수화물의 베르미첼리를 진동 도목(度目)측정기상에 고정된 1mm의 체를 통과시켜, 입자도를 일정하게 한다. 드럼 교반기중에서 활성물질을 카복시메틸 전분(2), 이산화규소(3) 및 미정질 셀룰로즈(5)와 20분동안 혼합한 후, 마그네슘 스테아레이트(4)를 가하고 5분이상 계속 혼합한다. 혼합물을 사용하여 577.5mg/정제의 중량 및 10.5mm의 반경을 가지는 양쪽이 볼록한 둥근 정제를 제조한다. 이 정제의 정도는 130 내지 180N(헤버라인, Heberlein)이고 인공 위액(pH 1.2 : pharmacopée Helv.VI)중에서 15분내에 붕해한다. 이 정제를 제조하기 위하여 회전 정제기가 사용된다.

[실시에 E(정제)]

100,000개의 정제를 위한 성분 :

(1) (+)-카테킨 α -1수화물	50.0kg
(2) 카복시메틸 전분	1.0kg
(3) 증류수	21.0kg
(4) 이산화규소(에어로실-200)	0.25kg
(5) 마그네슘 스테아레이트	0.25kg

(+)-카테킨 α -1수화물을 원심분리하고 분말 형태로 건조시킨 후, 유성교반기중에서 카복시메틸 전분(2)와 20분 동안 교반하고 증류수로 축축하게 하여 20분 동안 반죽한다.

수득한 반죽 덩어리를 진동 조립기상에 고정된 3.0mm의 체를 통과시켜 과립화하고, 70°C의 공기상 건조기중에서 건조시킨다. 과립은 1.5mm의 체를 통과시켜 입자도를 일정하게 하고, 자유낙하-교반기중에서 이산화규소(4) 및 마그네슘 스테아레이트(5)와 혼합한다. 이와같은 수득한 혼합물을 회전 정제기를 사용하여 515mg/의 중량을 가지는 둥근 정제로 타정하는데, 이 정제는 120 내지 150N(헤버라인)의 경도를가지며 연공 위액중 붕해시간은 15분 이하이다.

[실시에 F(코팅 정제)]

100,000개의 정제를 위한 성분 :

조성	건조물질/정제(mg)	10,000개의 정제를 위한 양(g)
(1) 하이드록시프로필-베타셀룰로즈(파마코트®-603)	12	120
(2) 착색제 현탁액(25% 건조물질)	3	(120)
(3) 증류수	-	227.5
(4) 탈크	2.5	25
총 합	17.5	(492.5)

() = 습기가 있는 물질

착색제 현탁액의 조성	건조물질/정제(mg)	2.0kg을 위한 양(g)
하이드록시프로필-베타셀룰로즈(파마코트®-603)	0.6	100
이산화티탄	2.4	400
증류수	-	(1500)
총 합	3.0	(2000)

(현탁액의 제조)

파마고트(pharma coat®)를 80°C의 물에 분산시키고, 이산화티탄을 가하여, 이들을 호모렉스(Homorex®) 교반기중에서 나선 스파이크로 균질하게 한다. 이와같이 수득된 현탁액을(재순환 시키면서)디노-밀(Dino-Mill®)상에 통과시킨다.

(코팅 현탁액의 제조)

파마코트®를 80℃의 물에 분산시키고, 착색제 현탁액을 약하게 교반하면서 냉각된 분산액에 가한다.

(적용)

착색제 현탁액을 연속적으로 분무함으로써 정제에 적용한다. 송풍시키는 공기의 양은 적용하는 동안 정제를 30 내지 35℃로 유지시켜야 한다. 다음 정제를 터어빈중에서 약하게 회전시키면서 50℃로 10 분동안 건조시킨다.

인공 위액(Pharm. Hel. VI)중 코팅정제의 붕해시간은 60분 이하이다.

[실시에 G(캡셀제)]

10,000개의 캡셀을 위한 성분:

- | | |
|----------------------------|--------|
| (1) (+)-카테킨 α -1수화물 | 5,000g |
| (2) 스테아르산 | 30g |
| (3) 마그네슘 스테아레이트 | 10g |

(+)-카테킨 α -1수화물의 베르미첼리를 1mm의 체를 통과시켜 입자도를 일정하게 하고, 스테아르산 및, 마그네슘 스테아레이트와 20분 동안 교반한다.

이 혼합물은 적합한 캡셀 충전 기구를 사용하여 500mg의 활성성분을 함유하는 제0호 캡셀을 제조한다. 인공 위액(Pharm. Helv. VI)중 이 캡셀의 붕해시간은 15분 이하이다.

[실시에 H(산제)]

실시에 4에서 수득한 (+)-카테킨 α -1수화물 20g을 유당 20g과 혼합하여 분말을 형성시킨다(약학적 제제 A).

비교하기 위하여, (+)-카테킨 β -1수화물 20g을 유당 20g과 혼합하여 분말을 형성시킨다(비교 약학적 제제 A).

본 발명이 약학적 제제 A 및 비교 약학적 제제 각각을 20℃ 및 84%의 상대습도에서 1주일동안 저장하고, 이 제제의 중량 변화를 측정한다. 본 발명의 약학적 제제 A는 어떤 질량 변화도 없었으나, 반면에 비교 약학적 제제 A는 8.8%질량증가를 나타냈음이 발견되었다. 따라서 본 발명의 제제 A는 비교 약학적 제제 A보다 더 고도의 저장 안정성을 가진다.

제3도는 자외선에 대한 본 발명의 약학적 제제 A의 안정성(제3도에서 작은 점들을 연결하여 수득한 선) 및 비교 약학적 제제 A의 안정성(작은 원들을 연결하여 수득한 선)을 나타낸다. 실험은 실시에 4와 동일한 방법으로 행한다. 제3도로부터, 본 발명의 약학적 제제 A는 비교 약학적 제제 A보다 자외선에 대해 더 고도의 안정성을 가지는 것을 볼 수 있다.

[실시에 I(정제)]

실시에 4에서 수득한 (+)-카테킨 α -1수화물 결정을 10 μ 의 크기로 분쇄화하고, 생성된 분말 265g을 카복시메틸 셀룰로즈 칼슘 89 및 마그네슘 스테아레이트 29과 혼합한다. 혼합물을 회전정제기(9mm \emptyset 및 11R의 펀치를 가지며; 정제 중량은 275mg이다)를 사용하여 타정하여 α -1수화물의 정제(본 발명의 약학적제제 B)를 형성시킨다.

비교하기 위하여, (+)-카테킨 β -1수화물 결정을 상기와 동일한 방법으로 타정하여 β -1수화물의 정제(비교 약학적 제제 B)를 형성시킨다.

본 발명의 약학적 제제 B 및 비교 약학적 제제 B를 각각 20℃ 및 84%의 상대습도로 저장하고, 각 제제의 중량, 두께 및 경도의 변화를 측정한다. 경도는 에르베카(Erweka)경도 시험기(에르베카-어패러테보(Erweka-Apparatabau)에서 제조한 모델TB 24)를 사용하여 측정한다. 결과는 다음 표 3과 같다.

[표 3]

정 제	시험 항목	저장 조건 및 시간		
		시험초기	20℃/84% RH	
			0.5달	1달
비교제제 B β -1수화물	중량(mg)	275.2	310.2	308.4
	두께(mm)	4.30	4.55	4.54
	경도(kg)	8.3	4.3	4.4
본 발명의 제제 B α -1수화물	중량(mg)	275.1	276.0	275.8
	두께(mm)	4.31	4.32	4.32
	경도(kg)	9.6	9.0	8.9

제3도에서 볼 수 있듯이, 본 발명의 약학적 제제 B는, 비교 약학적 제제 B보다 더 고도의 저장 안정성을 가진다.

[실시예 J(코팅 정제)]

실시예 1에서 수득한 α -형의 (+)-카테킨 수화물의 정제(본 발명의 약학적 제제 B)를 9부의 하이 드록시프로필메틸셀룰로즈, 1부의 이산화탄 및 90부의 올로 이루어진 코팅 용액으로 11mg/정제의 비율로 코팅한다. α -1수화물의 코팅정제(본 발명의 약학적 제제 C)를 수득한다.

본 발명의 약학적 제제 C를 40°C 및 80%의 상대습도로 저장하고, 정제로부터 (+)-카테킨의 용해율을 측정한다. (+)-카테킨의 용해시험은 다음과 같은 방법으로 진행한다. 시험용액(JPX, 제1용액 : 1ℓ) 및 1개의 시험정제를 일본국 약전에 설명된 용해시험장치(회전베스킷 방법)에 넣는다. 장치를 100rpm으로 회전시키고, 내용물을 주기적으로 채취한다.

(+)-카테킨의 양을 광도 측정법으로 결정한다. 용해시험의 결과는 다음 표 4에 나타나 있다.

[표 4]

용해시간(t_{50}) (*1)

코팅 정제	저장 조건 및 시간		
	시험 초기	40°C/75% RH	
		0.5달	1달
본 발명의 제제 C	8.0분	8.2분	7.8분

(*1) : 시험 용액중에서 시험정제로부터 (+)-카테킨의 50% 양이 용해될 때까지 경과하는 시간.

[실시예 K]

만일 (+)-카테킨 α -1수화물대신에 (+)-카테킨 γ -무수물 또는 (+)-카테킨 δ -무수물을 사용한 다면, 새웨이, 정제, 코팅정제, 캡셀제 및 산제를 실시예 A 내지 J에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[참고 실시예]

((+)-카테킨 4수화물, β -1수화물 및 7-무수물의 제조) :

(1) (+)-카테킨 4수화물의 제조

조(粗) 카테킨(500g)을 가열하면서 물, 5,000ml에 용해한다. 용액을 냉각시키고, 침전된 결정을 여 과하여 수집한다. 결정을 실온에서 4시간 동안 공기를 통과시켜 건조시키면 4수화물 결정이 생성된 다.

형태 : 백색, 침상

용점 : 95 내지 96°C

원소분석($C_{15}H_{14}O_6 \cdot 4H_2O$) :

계산치(%) : C ; 49.72, H ; 6.12

실측치(%) : C ; 49.52, H ; 6.07

수분함량

계산치(%) : 19.89

실측치(%) : 20.05

X-선 회절 스펙트럼은 전술한 바와 같다.

(2) (+)-카테킨 β -1수화물의 제조

(+)-카테킨 4수화물 결정(400g)을 실온 및 대기압에서 황산 건조기중에서 2시간 동안 건조시켜 β -1수화물 결정을 생성시킨다.

형태 : 백색 침상

용점 : 170 내지 177°C

원소분석($C_{15}H_{14}O_6 \cdot 4H_2O$) :

계산치(%) : C ; 58.44, H ; 5.23

실측치(%) : C ; 58.20, H ; 5.10

수분함량

계산치(%) : 5.84

실측치(%) : 5.80

X-선 회절 스펙트럼은 전술한 바와 같다.

(3) (+)-카테킨 η -수화물의 제조

4수화물 결정은 100°C에서 2시간 동안 공기를 통과시켜 건조시킨다.

형태 : 백색 침상

용점 : 205 내지 210°C(분해)

원소분석($C_{15}H_{14}O_6$) :

계산치(%) : C ; 62.07, H ; 4.86

실측치(%) : C ; 62.37, H ; 4.71

수분함량

계산치(%) : 0

실측치(%) : 0.2

X-선 회절 스펙트럼은 전술한 바와 같다.

제4도는 대기(20°C)의 수분함량(제4도에서 황좌표상에 상대습도로 나타냄)에 따른 4수화물(제4도에서 작은 점들을 연결하여 수득한 선), β -1수화물(제4도에서 작은 원들을 연결하여 수득한 선) 및 η -무수물(제4도에서 작은 삼각형들을 연결하여 수득한 선)의 수분함량(제4도에서 종좌표)의 변화를 나타낸다. 실험은 실시예 4에 제시한 것과 동일한 조건하에서 수행한다. 제4도로부터, 4수화물의 수분함량은 대기의 습도가 감소함에 따라 점차적으로 감소하며, β -1수화물 및 η -무수물의 수분함량은 대기의 습도가 증가함에 따라 이들이 4수화물로 변할 때까지 점차적으로 증가하는 것을 볼 수 있다.

[참고 실시예 2(흡수-배설 시험)]

그룹당 4마리의 비글(Beagle)개 수컷(체중 10 내지 11kg)을 1일동안 단식시키고, α -1수화물, 4수화물 및 β -1수화물 각각 500mg(무수물로서 계산함)을 교차방법으로 경구투여한다. 투여한지 0.5, 1, 2, 3, 4 및 6시간후마다 동물로부터 약 3ml의 혈액을 채취하여 원심분리한다. 1ml의 혈장을 취하고 아세트이트 완충액(pH 5.0) 2ml 및 에틸 아세트이트 5ml를 가한다. 혼합물을 진탕한 후, 상층인 4ml의 에틸 아세트이트 층을 취하여 증발시킨다. 생성된 고체에 피리딘 30 μ 및 비스-TMS-트리플루오로아세트아미드 50 μ l를 가한다. 혼합물을 가스크로마토그래프(가스 크로마토그래프 모델 163, 히타치 리미티드 제품 ; 컬럼 2% OV-1, 2m ; 컬럼 온도 280°C ; 담체 가스 질소 3ml/분)중에 주입한다. 혈장중 카테킨 농도는 결과적인 가스 크로마토그램(Rt=4.5분)이 피크 높이로부터 계산한다.

결과는 다음 표 5에 나타나 있다. 제5도에서, 황좌표는 투여후 혈액을 채취하는 시간(시간)을 나타내며 종좌표는 혈장중 카테킨 농도(μ g/ml)를 나타낸다. 제5도에서, 작은 점들은 α -1수화물에 대한 결과이고 ; 작은 원 및 삼각형들은 각각 β -1수화물 및 4수화물에 대해 수득한 결과이다. 제5도는 α -1수화물, 4수화물 및 β -1수화물이 동일한 혈장농도 형태를 가지며 이들 사이에 존재하는 어떤 차이점도 감지할 수 없음을 보여준다. 따라서 이들은 동등한 생체내 이용율을 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

(+)-카테킨 α -1수화물만이 과포화된 수용액을 (+)-카테킨 α -1수화물의 결정으로 점증하고 (+)-카테킨 α -1수화물을 결정화하여 (+)-카테킨 α -1수화물을 수집함을 특징으로 하는, Cu : K α 1 선을 사용하여 수득한 이의 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 다음 9개의 격자거리 및 상대 강도를 가지는 (+)-카테킨 α -1수화물의 제조방법 :

격자거리(Å)	상대 강도
7.17±0.10	매우 강함
6.17±0.06	중 간
5.95±0.06	중 간
4.49±0.04	강 함
4.20±0.04	강 함
3.84±0.03	강 함
3.65±0.03	매우 강함
3.41±0.02	중 간
3.24±0.02	중 간

청구항 2

제1항에 있어서, (+)-카테킨 4수화물을 약 80℃에서 물에 용해하여 수득한 약 10 내지 20%의 (+)-카테킨을 함유하는 과포화된 수용액을 (+)-카테킨 α -1수화물의 결정으로 점종한 후 냉각하여 (+)-카테킨 α -1수화물을 제조하는 방법 :

청구항 3

α -1수화물 형과 상이한 고체 (+)-카테킨, 또는 (+)-카테킨의 다른 고체 형과 이의 혼합물을 물의 존재하에 약 50℃ 내지 약 140℃로 유지시키고 (+)-카테킨 α -1수화물을 수집함을 특징으로 하는, Cu : K α 1 선을 사용하여 수득한 이의 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 다음 9개의 격자거리 및 상대 강도를 가지는 (+)-카테킨 α -1수화물의 제조방법 :

격자거리(Å)	상대 강도
7.17±0.10	매우 강함
6.17±0.06	중 간
5.95±0.06	중 간
4.49±0.04	강 함
4.20±0.04	강 함
3.84±0.03	강 함
3.65±0.03	매우 강함
3.41±0.02	중 간
3.24±0.02	중 간

청구항 4

β -1수화물을 약 100℃ 내지 130℃의 온도 및 약 20% 이하의 상대습도로 유지시키고 (+)-카테킨-무수물을 수집함을 특징으로 하는, Cu : K α 1 선을 사용하여 수득한 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 다음 9개의 격자거리 및 상대강도를 가지는 (+)-카테킨 γ -무수물의 제조방법 :

격자거리(Å)	상대 강도
10.00±0.1	강 함
6.23±0.06	중 간
5.60±0.06	매우 강함
5.00±0.05	강 함
4.63±0.05	매우 강함
4.00±0.03	매우 강함
3.81±0.03	매우 강함
3.62±0.03	강 함
0.25±0.02	강 함

청구항 5

(+)-카테킨 4수화물을 이의 융점이상, 약 180℃까지의 온도로 가열하고 수득된 용융물 형태를 (+)-카테킨 γ -무수물의 결정핵으로 점종하거나 또는 점종하지 않고, (+)-카테킨 γ -무수물을 수집함을 특징으로 하는, Cu : K α 1 선을 사용하여 수득한 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 다음 9개의 격자거리 및 상대강도를 가지는 (+)-카테킨 γ -무수물의 제조방법.

격자거리(Å)	상대 강도
10.00±0.1	강 함
6.23±0.06	중 간
5.60±0.06	매우 강함
5.00±0.05	강 함
4.63±0.05	매우 강함
4.00±0.03	매우 강함
3.81±0.03	매우 강함
3.62±0.03	강 함
3.25±0.02	강 함

청구항 6

(+)-카테킨 η-무수물을 약 0%의 상대습도에서 약 130℃ 내지 180℃로 15분이상동안 가열하고 (+)-카테킨 γ-무수물을 수집함을 특징으로 하는, Cu : Kα1 선을 사용하여 수득한 x-선 분말 회절 스펙트럼에서 다음 9개의 격자거리 및 상대강도를 가지는 (+)-카테킨 γ-무수물의 제조방법:

격자거리(Å)	상대 강도
10.00±0.1	강 함
6.23±0.06	중 간
5.60±0.06	매우 강함
5.00±0.05	강 함
4.63±0.05	매우 강함
4.00±0.03	매우 강함
3.81±0.03	매우 강함
3.62±0.03	강 함
3.25±0.02	강 함

청구항 7

η-무수물을 약 100℃ 내지 약 130℃의 온도 및 20% 이하의 상대습도로 유지시키고 (+)-카테킨 δ-무수물을 수집함을 특징으로 하는, Cu : Kα1 선을 사용하여 수득한 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 다음 11개의 격자거리 및 상대강도를 가지는 (+)-카테킨 δ-무수물의 제조방법.

격자거리(Å)	상대 강도
7.7±0.1	중 간
7.50±0.06	약 함
6.50±0.06	약 함
5.17±0.05	약 함
4.87±0.05	중 간
4.60±0.05	강 함
4.43±0.04	강 함
4.00±0.04	중 간
3.86±0.04	매우 강함
3.28±0.02	중 간
3.15±0.02	강 함

청구항 8

(+) - 카테킨 4수화물을 이의 용점이상, 약 180℃까지의 온도로 가열하여, 수득된 용융물 형태를 (+) - 카테킨 δ-무수물의 결정핵으로 접종하거나 또는 접종하지 않고, (+) - 카테킨 δ-무수물을 수집함을 특징으로 하는, Cu : Kα1 선을 사용하여 수득한 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 다음 11개의 격자거리 및 상대강도를 가지는 (+) - 카테킨 δ-무수물의 제조방법.

격자거리(Å)	상대 강도
7.7±0.1	중 간
7.50±0.06	약 함
6.50±0.06	약 함
5.17±0.05	약 함
4.87±0.05	중 간
4.60±0.05	강 함
4.43±0.04	강 함
4.00±0.04	중 간
3.86±0.04	매우 강함
3.28±0.02	중 간
3.15±0.02	강 함

청구항 9

(+) - 카테킨 β-1수화물을 20% 이하의 상대습도에서 약 50℃ 내지 약 90℃의 온도로 가열하고 (+) - 카테킨 δ-무수물을 수집함을 특징으로 하는, Cu : Kα1 선을 사용하여 수득한 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 다음 11개의 격자거리 및 상대강도를 가지는 (+) - 카테킨 δ-무수물의 제조방법:

격자거리(Å)	상대 강도
7.7±0.1	중 간
7.50±0.06	약 함
6.50±0.06	약 함
5.17±0.05	약 함
4.87±0.05	중 간
4.60±0.05	강 함
4.43±0.04	강 함
4.00±0.04	중 간
3.86±0.04	매우 상함
3.28±0.02	중 간
3.15±0.02	강 함

청구항 10

제3항에 있어서, (+) - 카테킨 4수화물, β-1수화물 또는 δ-무수물을 물에 현탁시키고 약 60℃ 내지 80℃까지로 가열하는 (+) - 카테킨 α-1수화물의 제조방법.

청구항 11

제3항에 있어서, 건조분말 형태의 (+) - 카테킨 4수화물, β-1수화물 또는 γ-무수물을 약 70 내지 약 90%의 상대습도를 가지는 대기중에서 약 60℃ 내지 80℃까지로 가열하는 (+) - 카테킨 α-1수화물의 제조방법.

청구항 12

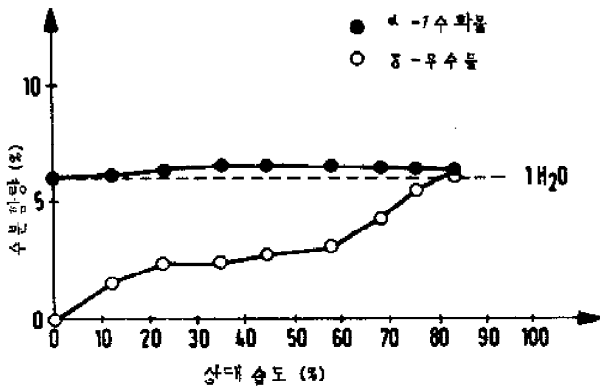
제3항에 있어서, (+) - 카테킨 4수화물을 이 4수화물에 존재하는 약 3몰의 물이 증발될 때까지 약 140℃ 내지 150℃까지로 가열하고, 용융물 형태에 (+) - 카테킨 α-1수화물의 결정핵을 가하여 이를 냉각시키는 (+) - 카테킨 α-1수화물의 제조방법.

청구항 13

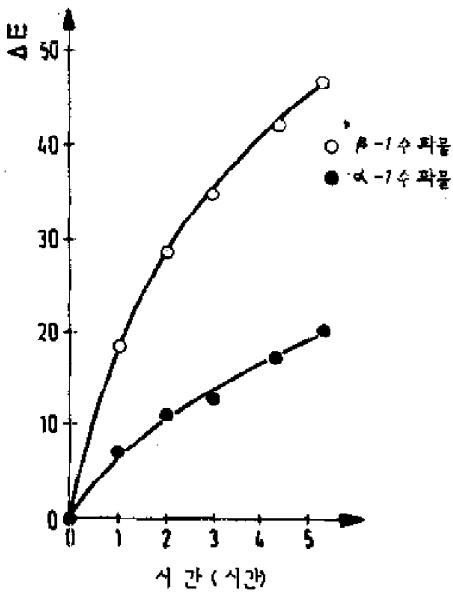
제2항에 있어서, 소립결정을 제3항의 방법에 따라 자체내에서 제조항을 특징으로 하는 방법.

도면

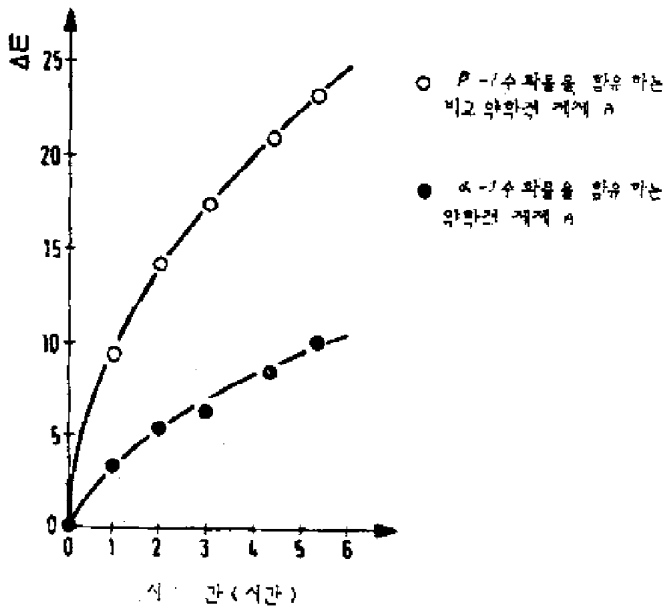
도면1



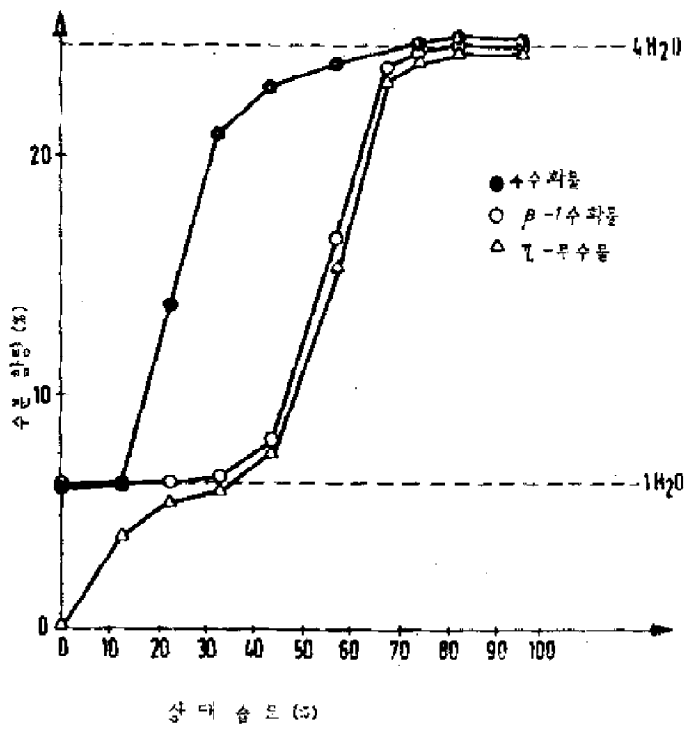
도면2



도면3



도면4



도면5

