

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> (11) 공개번호 10-2005-0111799  
C07D 211/90 (43) 공개일자 2005년11월28일

(21) 출원번호 10-2005-7021508(분할)  
(22) 출원일자 2005년11월11일  
(62) 원출원 특허10-2004-7001558  
원출원일자 : 2004년01월31일 심사청구일자 2004년03월29일  
번역문 제출일자 2005년11월11일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/008699 (87) 국제공개번호 WO 2003/014084  
국제출원일자 2002년08월05일 국제공개일자 2003년02월20일

(30) 우선권주장 MI2001A001726 2001년08월06일 이탈리아(IT)

(71) 출원인 레코르다티 아일랜드 리미티드  
아일랜드 카운티 코크 링가스키디 라힌스 이스트

(72) 발명자 보니파치오 파우스토  
이탈리아 아이-04100 라티나 비아 쥐. 다레쥬 9  
캄파나 프란체스코  
이탈리아 아이-00040 로카 프리오라 비아 메디아나  
데 이야시 기안루카  
이탈리아 아이-04011 아프릴리아 비아 데이 베르사글리에리 27  
레오나르디 아메데오  
이탈리아 아이-20154 밀라노 비아 폴리시아노 16

(74) 대리인 한양특허법인

심사청구 : 있음

(54) 레르카니디핀 염산의 신규 결정성 다형 및 그 제조방법

요약

본 발명은 신규 레르카니디핀 조합성물(A) 및 (B), 그 조합성물로부터 얻어진 신규 레르카니디핀 결정형(I) 및 (II), 활성 성분으로서 레르카니디핀 결정형(I) 및 (II) 중 적어도 어느 하나를 함유하는 항고혈압용 약제학적 조성물 및 그 사용방법을 제공한다.

대표도

도 12

색인어

레르카니디핀, 다형, 결정

## 명세서

### 도면의 간단한 설명

도 1은 실시예 12에 기재된 작업 조건에 따라 결정형(I)에 대해 수행한 DSC 분석 그래프이다. 종축은 열흐름(mW)을 나타내고, 횡축은 온도(°C)를 나타낸다.

도 2는 실시예 12에 기재된 작업 조건에 따라 결정형(II)에 대해 수행한 DSC 분석 그래프이다. 종축은 열 흐름(mW)를 나타내고, 횡축은 온도(°C)를 나타낸다.

도 3은 실시예 13에 기재된 작업 조건에 따라 결정형(I) 및 결정형(II) 각각에 대해 수행한 열무게측정 시험의 결과를 나타낸 그래프이다. 횡축은 온도(°C)를 나타내고, 종축은 % 질량변화를 나타낸다.

도 4는 에탄올중의 물의 농도가 증가할 경우 결정형(I) 및 (II)의 25°C에서의 용해도 그래프이다. 실험을 실시예 15에 기재하였다. 종축은 w/w로 나타낸 %용해도를 나타내고, 횡축은 에탄올 중의 물의 중량%를 나타낸다.

도 5는 에탄올중의 물의 농도가 증가할 경우 결정형(I) 및 (II)의 40°C에서의 용해도 그래프이다. 실험을 실시예 15에 기재하였다. 종축은 w/w로 나타낸 %용해도를 나타내고, 횡축은 에탄올 중의 물의 중량%를 나타낸다.

도 6은 결정형(I)의 고체상에서의  $^{13}\text{C}$  NMR을 나타낸다. 해당 탄소 원자의 신호 및 기여를 표 4에서 알 수 있다.

도 7은 결정형(II)의 고체상에서의  $^{13}\text{C}$  NMR을 나타낸다. 해당 탄소 원자의 신호 및 기여를 표 5에서 알 수 있다.

도 8은 결정형(I)의 IR 스펙트럼을 나타낸다. 신호 및 해당 기여를 표 6에서 알 수 있다.

도 9는 결정형(II)의 IR 스펙트럼을 나타낸다. 신호 및 해당 기여를 표 7에서 알 수 있다.

도 10은 결정형(I) 및 결정형(II)를 경질 젤라틴 캡셀의 형태로 3 mg/kg의 용량으로 개에게 투여한 후에 개의 혈장 중의 레르카니디핀 염산의 %평균농도를 나타낸다. 종축은 혈장 중의 평균 농도를 나타내고, 횡축은 시간(분)을 나타낸다.

도 11 및 도 12는 결정형(I) 및 (II) 각각의 파장  $K\alpha$ 에서의 X-선 회절 스펙트럼을 나타낸다. 대부분의 유의성 있는 피크의 X에서의 거리 (d),  $(I/I_0)$  비율, 및  $2\theta$  각도값을 하기 표 1 및 2에서 알 수 있다. 종축은 계수/초를 나타내고, 횡축은  $2\theta$  각도를 나타낸다.

도 13 및 14는 레르카니디핀 염산 결정형(I) 및 (II) 각각에 대해 수행된 흡습성 시험에서의 시간에 따른 함수로서 %질량변화를 도시한 것이다. 왼쪽의 종축은 %질량변화를 나타내고, 오른쪽의 종축은 %상대습도를 나타내며; 횡축은 시간(분)을 나타낸다. 흡습성 시험의 프로토콜은 실시예 14에 기재하였다.

도 15 및 16은 레르카니디핀 조합성물(A) 및 레르카니디핀 조합성물(B) 각각의 파장  $K\alpha$ 에서의 X-선 회절 스펙트럼을 나타낸다.

도 17 및 18은 레르카니디핀 조합성물(A) 및 레르카니디핀 조합성물(B) 각각의 라만 스펙트럼을 나타내며, 종축은 라만 유닛을 나타내고, 횡축은 파수( $\text{cm}^{-1}$ )을 나타낸다.

도 19 및 20은 레르카니디핀 조합성물(A) 및 레르카니디핀 조합성물(B) 각각에 대해서 수행한 열무게측정 분석의 결과를 나타낸다. 이 도면에서는, 횡축은 온도(°C)를 나타내고, 종축은 % 질량 변화를 나타낸다.

### 발명의 상세한 설명

#### 발명의 목적

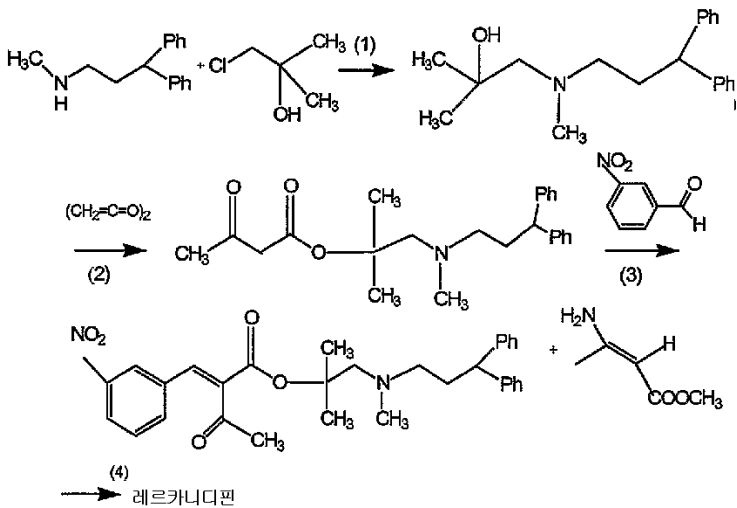
발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 신규한 레르카니디핀 염산의 조합성물(crude form) 및 결정형(crystalline form), 그리고 그 제조방법에 관한 것이다. 신규 결정형을 포함하는 약제학적 조성물 또한 본 발명에 해당한다.

레르카니디핀(메틸 1,1,N-트리메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-2-아미노에틸 1,4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)피리딘-3,5-디카르복실레이트)은 작용시간이 길고 혈관 선택성이 높은 친유성이 큰 디하이드로피리딘 칼슘 길항제이다. 항고혈압 작용의 기전은 혈관 평활근에 대한 직접적인 이완작용에 의한 것이며, 이것은 총 말초 저항을 낮춘다. 단일 치료로서 권유되는 레르카니디핀의 개시 용량은 경구투여로 10 mg/일이며, 필요하다면 약물 적정에 의해 20 mg/일로 용량을 늘릴 수 있다. 레르카니디핀은 경구투여 후 신속하게 흡수되어 최고 혈장농도가 투여한 지 2-3 시간 후에 나타난다. 배설은 반드시 간을 통해 이루어진다.

높은 친유성과 높은 막 계수(membrane coefficient)로 인하여, 레르카니디핀은 작용지속시간은 길지만 혈장 반감기가 짧다. 실제로, 약물의 평활근 세포막으로의 우선적인 분포로 인해 연장된 약물학적 효과가 특징인 막에 의해 조절되는 약물동역학적 특성이 나타난다. 다른 칼슘 길항제와 비교하여, 레르카니디핀은 점진적인 발현과, 혈장 농도의 감소에도 불구하고 오랫동안 유지되는 작용의 지속이 특징이다. in vitro 연구에 따르면, 약물이 대동맥 조직 주위에서 제거된 이후조차도, 6 시간동안 분리된 랫트 대동맥의 K<sup>+</sup>에 대한 반응이 레르카니디핀에 의해 약화될 수 있는 것으로 나타났다.

레르카니디핀은 Recordati S.p.A(밀란, 이탈리아)에서 구입할 수 있으며, 레르카니디핀 및 그 제조방법과 거울상 이성질체의 분리방법이 미국특허 4,705,797; 5,767,136; 4,968,832; 5,912,351; 및 5,696,139에 기재되어 있다. 미국특허 4,705,797에 기재되어 있는 레르카니디핀의 제조방법의 개요는 다음과 같다:



(1)크실렌에서 환류; (2)틀루엔, 85°C; (3)HCl+CHCl<sub>3</sub>:0°C; (4)HO-OH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>에서 환류

조 레르카니디핀은 용리액으로서 아세톤의 양을 증가시키면서 함유하는 클로로포름을 이용하여 속성 크로마토그래피로 정제되어야 하는 오일 잔사이다. 그런 다음, 용매를 증발시켜 건조시키고, 남아있는 잔사를 에탄올 중의 염산용액을 소량 가하면서 메탄올에 용해시킨다. 용매를 증발시킨 뒤, 염화나트륨의 존재 하에서 묽은 염산으로 처리함으로써 반 수화된(hemi-hydrated) 염산염을 제조한다.

미국특허 4,705,797에 기재되어 있는 레르카니디핀 제조방법의 주요 단점은 고리화 반응이 여러 가지 부산물을 생성시키고, 이로 인해 원하는 생성물의 수율이 낮아진다는 것이다. 더욱이, 반응 혼합물로부터 레르카니디핀을 정제하고 분리하는 작업은 서로 다른 용매에 의한 수많은 처리를 필요로 하므로 매우 복잡하다. 따라서, 컬럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하는 작업이 필요하므로, 정제 및 분리 단계는 산업적 규모로 수행하기 어렵다.

미국특허 5,912,351에는 레르카니디핀 염산을 제조하는 보다 간단한 방법이 기재되어 있다. 그 방법은 1,4-디하이드로-2,6-디메틸-5-메톡시카르보닐-4-(3-니트로페닐) 피리딘-3-카르복실산을 디클로로메탄 및 디메틸포름아미드 중의 티오닐 클로라이드 용액과 -4°C 내지 1°C 사이의 온도에서 반응시키고, 그리하여 얻어진 산 클로라이드를 2,N-디메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-1-아미노-2-프로필 알콜로 -10°C 내지 0°C 사이의 온도에서 에스테르화시키는 것을 포함한다. 상기 방법은 무수 비흡습성의 결정형인 레르카니디핀 염산을 생성시키고, 원치 않는 부산물의 생성을 억제하여 그 이후의 크로마토그래피 컬럼 상에서의 정제 단계가 필요하지 않다.

그러나, 결정형 레르카니디핀 염산의 분리가 매우 복잡하다. 용매를 반응 혼합물로부터 증발시키고 그리하여 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트 중에서 용해시킨 뒤, 그 용액을 우선 염수(brine)로 세척한 다음, 탄산나트륨 10% 용액으로 다섯 번, 1N 염산으로 다섯 번, 그리고 염수로 다시 한 번 더 세척한다.

그러므로, 현재 사용되고 있는 방법의 단점을 하나 이상 극복할 수 있는 레르카니디핀 염산의 제조방법이 당해 기술분야에서 필요하다.

또한, 상기 두 번째 방법에 의해 생성되는 레르카니디핀은 작업을 주의해서 한다고 하더라도 बै치(batch) 간 변이가 나타났으며, USP 5,767,136의 실시예 3의 방법에 의해 얻어진 고체 생성물의 물질의 특성이라고 여겨지는 녹는점도 186-188°C 였다. 이러한 변이는 겉보기에는 예측할 수 없게 나타나는(그리고 사라지는) 생성물의 외관(예: 색상), 녹는점, 및 용해도의 차이에 있어 분명하다. 이것은 (예: 감독 기관)에게 생성물이 언제나 동일하다는 순도 및/또는 재현 가능성의 확신을 줄 수 있는지 여부에 대한 문제점을 일으킨다.

**발명이 이루고자 하는 기술적 과제**

본 발명자들의 연구 결과 동물에서의 생체이용율의 बै치간 차이와 결정 크기의 차이를 밝혀냈다. 변이 문제의 원인을 연구하는 과정에서, 본 발명자들은 놀랍게도 레르카니디핀 염산 다형을 발견하였다. 본 발명자들은 또한 반응 혼합물로부터 결정성 레르카니디핀 염산 생성물의 보다 적절한 제조방법 및 분리방법을 발견하였다. 놀랍게도, 레르카니디핀 염산이 다형의 특성을 나타내며, 제조방법 및 사용된 용매에 따라 서로 다른 결정형으로 결정화된다는 것이 결정되었다. 또한, 개개의 결정성 다형 각각의 분리가 가능하며, 그리하면 레르카니디핀의 बै치간 변이 가능성을 감소시키며, 그러한 बै치간 변이는 동일한 बै치에 존재하는 서로 다른 고체 형태의 혼합물과 개개의 형태에서 매우 좁은 범위의 녹는점을 갖는 서로 다른 조성의 그러한 혼합물에서 기인한다는 것을 본 발명자가 밝혀냈다. 그리하여, 대규모 생산과 품질관리에 보다 적합한, 보다 재현성 있는 레르카니디핀 बै치가 필요하였다.

**발명의 구성 및 작용**

발명의 요약

본 발명은 신규한 레르카니디핀 염산 조합성물과 레르카니디핀 결정형, 그리고 그 제조방법을 제공한다.

일 구현예에서, 본 발명은 용점이 약 150-152°C(DSC 피크)이고 약 3-4%(w/w)의 에틸 아세테이트를 포함하는 신규한 레르카니디핀 염산 조합성물(A)를 제공한다.

또 다른 구현예에서, 본 발명은 용점이 약 131-135°C(DSC 피크)이고 약 0.3-0.7%(w/w)의 에틸 아세테이트를 포함하는 신규한 레르카니디핀 염산조합성물(B)를 제공한다.

본 발명은 또한 각각 분리된 형태로 각각의 조합성물을 획득하는 것이 가능한, 레르카니디핀 염산 조합성물(A) 및 레르카니디핀 염산 조합성물(B)의 독립적인 제조방법을 제공한다.

또 다른 구현예에서, 파장 Ka에서의 X-선 회절 패턴이 다음과 같은 피크간의 거리(D(X)), 상대 세기 비율 (I/Io), 및 현저한 피크의 각도 (2θ)를 갖는 분리된 레르카니디핀 염산 결정형(I)을 제공한다:

D (X)	상대 세기 (I/Io)	2θ 각도
16.3	83	5.4
6.2	47	14.2
4.78	29	18.6
4.10	63	21.7
4.06	36	21.9
3.90	100	22.8

레르카니디핀 염산 결정형(I)은 용점을 DSC 피크로 결정할 경우, 약 197-201°C의 용점을 갖는다.

또 다른 구현예에서, 파장  $K\alpha$ 에서의 X-선 회절 패턴이 다음과 같은 피크간의 거리(X에서의 D), 상대 세기 비율 ( $I/I_0$ ), 및 현저한 피크의 각도 ( $2\theta$ )를 갖는 분리된 레르카니디핀 염산 결정형(II)을 제공한다:

D (X)	상대 세기 ( $I/I_0$ )	$2\theta$ 각도
9.3	35	9.5
6.0	45	14.7
5.49	65	16.1
4.65	52	19.1
4.27	74	20.8
3.81	41	23.4
3.77	100	23.6
3.58	44	24.8
3.54	29	25.2

레르카니디핀 염산 결정형(II)은 용점을 DSC 피크로 결정할 경우, 약 207-211°C의 용점을 갖는다.

본 발명은 각각의 결정형 I 및 결정형 II를 미리 결정된 재현 가능한 함량만큼 함유하고 선택적으로 무정형과 같은 다른 형태의 레르카니디핀을 갖는 결정형 I 및 결정형 II의 혼합물을 제공한다.

본 발명은 또한 각각 레르카니디핀 염산 조합성물(A) 또는 레르카니디핀 염산 조합성물(B)를 출발물질로 하여, 분리된 레르카니디핀 염산 결정형(I) 및 레르카니디핀 염산 결정형(II)을 각각 획득할 수 있는 합성 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 (1) 레르카니디핀 염산 결정형(I), 레르카니디핀 염산 결정형(II), 및 그들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 결정형 레르카니디핀 염산 및 선택적으로 무정형과 같은 다른 형태의 레르카니디핀, (2) 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제, 방향제, 감미제, 보존제, 색소, 결합제, 현탁화제, 분산화제, 착색제, 붕해제, 부형제, 활택제, 가소제, 및 식용 오일로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 성분을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

소정의 일 구현예에서, 상기 약제학적 조성물은 레르카니디핀 염산 결정형(I) 또는 결정형(II) 또는 그 조합을 포함하는 제형이며, 각각의 결정형이 미리 결정된 제제이다.

또 다른 구현예에서, 본 발명은 또한, 치료학적으로 유효한 양의 레르카니디핀 염산 결정형(I) 또는 레르카니디핀 염산 결정형(II), 또는 각각의 결정형을 미리 결정된 함량만큼 포함하는 그들의 조합을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 동맥 고혈압을 갖는 개체를 치료하는 방법을 제공한다.

또 다른 구현예에서, 본 발명은 또한, 치료학적으로 유효한 양의 레르카니디핀 염산 결정형(I) 또는 레르카니디핀 염산 결정형(II), 또는 각각의 결정형을 미리 결정된 함량만큼 포함하는 그들의 조합을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 동맥의 죽상 환부(athrosclerotic lesion)를 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 바람직한 측면에서, 치료가 필요한 개체는 포유류이다. 가장 바람직하게는, 치료를 필요로 하는 개체는 인간이다.

본 발명의 상기 측면 및 그 이외의 측면은 본 발명의 상세한 설명, 청구항, 및 도면을 참조하면 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이다.

**발명의 상세한 설명**

본 발명은 레르카니디핀 염산의 신규한 조합성물 및 결정형과 그 제조방법을 개시한다. 본 발명자들은 레르카니디핀 염산이 다형을 나타내고 제조방법 및 사용되는 용매, 특히 결정화에 따라 서로 다른 형태로 결정화된다는 것을 결정하였다. 또한, 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 다양한 새로운 형태가 독특한 화학적 특성, 물리학적 특성, 및 인간을 포함한 동물에서의 독특한 생체이용을 프로파일을 갖는다.

레르카니디핀 염산 조합성물의 신규 제조방법은 레르카니디핀 염산의 재현 가능한 고체 조합성물의 재현성이 높은 상업적 규모의 생산에 적절하다. 상기 방법은 바람직하게는 산업상 이용에 바람직한 특성을 또한 나타내는 레르카니디핀 염산

조합성물(A) 및 조합성물(B)를 생성시킨다. 조합성물(A) 및 (B)는 예를 들어 이미 보고된 레르카니디핀 염산의 다른 조합성물에 비해 더 높은 용해도와 더 빠른 건조 속도를 나타낸다. 또한, 간편한 결정화 공정을 이용하여 조합성물(A) 및 조합성물(B)로부터 레르카니디핀 염산의 신규한 분리된 결정형을 생산하는 것이 가능하다.

본 발명의 레르카니디핀 염산의 새로운 분리된 결정형은 레르카니디핀 염산 조합성물(A) 및 (B)로부터 얻을 수 있으며, 레르카니디핀 염산 결정형(I) 및 결정형(II)라고 칭한다. 분리된 결정형(I) 또는 결정형(II) 중 어느 하나는 하기한 바와 같이 결정화 조건을 변화시킴으로써 (A) 및 (B) 중간체로부터 재현성 있게 획득할 수 있다. 결정형(I) 및 결정형(II)는 또한 다른 출발물질을 이용하여 획득할 수 있다. 결정형(I) 및 결정형(II) 모두는 예를 들어 레르카니디핀 염산 조합성물(C)를 출발물질로서 하여 여기에 기재된 바와 같이 이용하여 획득할 수 있다. 결정형(II)는 또한 결정형(I)을 출발물질로 하여, 여기에 기재된 바와 같이 이용하여 획득할 수 있다.

레르카니디핀 염산 결정형(I) 및 (II)는 모두 좋은 안정성을 나타낸다. 결정형(I)은 결정형(II)에 비해 더 연한 노란색, 더 작은 입자크기, 수성 매질에서의 더 큰 용해도를 가지며, 약 197°C 내지 201°C 범위, 바람직하게는 약 198.7°C의 용점(DSC 피크)과 상기한 바와 같은 X-선 회절 패턴을 갖는 것이 특징이다.

레르카니디핀 염산 결정형(II)는 결정형(I)에 비해 더 선명한 노란색, 더 큰 입자크기, 수성 매질에서 약간 더 낮은 용해도를 가지며, 약 207°C 내지 211°C 범위, 바람직하게는 약 209.3°C의 용점(DSC 피크)을 갖는 것이 특징이다.

결정형(I) 및 결정형(II) 모두 안정하다. 결정형(II)는 개에서 결정형(I)보다 더 높은 생체이용율을 나타내며, 또한 인간에서도 결정형(I)과 동일하지 않으며, 결정형(I)에 비해 더 높은 혈장농도(AUC<sub>0-t</sub>)와 더 늦은 최고농도 도달시간(t<sub>max</sub>)을 나타낸다.

결정형 레르카니디핀 염산을 제조하는 공지의 방법은 예견 가능한 물리적 화학적 특성을 갖는 레르카니디핀 염산을 제조하는데 일관성이 없다. 따라서, 이미 공지된 방법은 예를 들어, 배치간, 동일한 공정 및 동일한 조건에서조차도 물리-화학적 특성이 다른 레르카니디핀 염산을 생성하는 바람직하지 않은 특성을 가졌다. 본 발명자들은 이미 공지된 그러한 일관성 상실의 원인이 레르카니디핀 염산 결정형(II)의 양이 변화하며 예상할 수 없다는 것 때문이라는 것을 발견하였다. 레르카니디핀 염산을 제조하는 공지의 방법에 비해서, 본 발명은 종래에 제조되었던 레르카니디핀 염산 고체에서 얻을 수 없었던 순도 및 균일성을 갖는 레르카니디핀 염산 결정형을 나타내는 신규 결정형(I) 및 결정형(II)을 제공한다.

결정형(I) 및 결정형(II)의 순도 및 균일성은 예를 들어, 미분화 후의 입자크기의 균일성의 증가 및 보다 재현 가능한 용해도와 같은 보다 정확하게 한정되는 물리화학적 특성으로 인해 레르카니디핀 제형의 생산을 보다 용이하게 한다. 결정형(I) 및 (II)는 또한 배치간 물리화학적 특성이 달라지는 종래에 제조되었던 제형에 비해 보다 정확하게 한정되는 약물학적 특성(예: 생체이용율)을 갖는 제형을 제공한다.

인간을 대상으로 한 연구에서, 레르카니디핀 염산 결정형(I) 또는 결정형(II) 어느 하나의 단일 투여량의 투여 후에 레르카니디핀의 혈장 농도를 측정할 결과, 결정형(I)이 결정형(II)에 비해 혈장에서의 최고농도에 도달하는데 더 짧은 시간이 걸렸다. 따라서, 결정형(I)은 속방성 제제 및 제형에 보다 적합하다. 동일한 연구로부터, 결정형(II)는 결정형(I)에 비해 더 높은 생체이용율을 나타내었으며, 따라서 결정형(II)는 방출제어형 제제 및 제형에 이용하기에 적합하다. 따라서, 순수한 결정형(I) 및 결정형(II)의 유용성은 그 두 가지의 다형을 새로운 제어된 특성을 갖는 제형(예: 신속한 발현과 지속적인 생물학적 작용 모두를 갖는 제형)으로 혼합될 수 있는 능력을 제공한다.

여기에서 사용된 바와 같이, "조합성물(crude form)"은 존재할 수 있는 불순물을 제거하기 위해 아직 세척 및/또는 재결정을 하지 않은 화합물의 결정을 포함하는 침전된 고체 형태를 말한다. 본 명세서에서는, 조합성물은 레르카니디핀 염산(A) 및 (B)를 말한다.

여기에서 사용된 바와 같이, "결정형(crystalline form)"은 불순물을 제거하기 위해 세척 및 재결정이 이루어진 화합물의 결정을 말한다. 본 발명에서, 용어 결정형은 레르카니디핀 염산(I) 및 (II)를 말한다. 이러한 결정형들은 HPLC 순도  $\geq 99.5\%$ 를 가지며, 잔여 용매함량  $< 3000$  ppm을 갖는다.

여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "다형(polymorphism)"은 둘 이상의 구별되는 구조를 갖는 형태로 결정화되는 화합물의 특성을 말한다. 서로 다른 결정형은 결정학적 기술에 의해 직접적으로 또는 각각의 특정 다형과 연관된 물리 및/또는 화학적 특성의 차이를 평가함으로써 간접적으로 알아낼 수 있다.

여기에서 사용된 바와 같이, "치료가 필요한 개체"는 치료되어야 할 특정 상태(예: 원발성 고혈압, 2차 고혈압, 단독 수축기 고혈압, 관상동맥질환(예: 만성 안정성 협심증, 심근경색), 울혈성 심장질환으로부터 어려움을 겪고 있거나 그런 특정 상태로 발전될 위험이 있는 포유류(예: 인간)이다. 동맥 고혈압의 치료가 필요한 개체는 예를 들어 수동 혈압계, 자동/전자 장치, 또는 통원성 혈압 모니터링을 이용하여 혈압을 직접 측정하는 것과 같이 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있는 방법을 이용하여 알아낼 수 있다.

본 발명은 여기에 기재된 레르카니디핀 염산의 신규 조합성물을 제조하기 위해 사용될 수 있는 임의의 방법을 의도한다. 이러한 형태들은 다른 공지의 방법에 의해 제조되는 레르카니디핀 염산의 조합성물(예: 미국특허 5,912,351에 기재되어 있는 방법에 의한 조합성물, 조합성물(C)라고 함)과 비교하여 예를 들어 용점(DSC 분석방법에 의해 결정될 수 있는 용점)과 같은 물리-화학적 특성이 다르다. 조합성물(A)는 약 150°C 내지 152°C의 용점(DSC 피크)을 가지고, 조합성물(B)는 약 131°C 내지 약 135°C의 용점(DSC 피크)을 가지며, 조합성물(C)는 약 186°C 내지 약 192°C의 용점(DSC 피크)을 갖는다. 부가적으로, 열무게측정법에 따른 연구에서 조합성물(A)는 3-4 중량%의 잔여 에틸 아세테이트를 포함하고, 조합성물(B)는 0.3-0.7 중량%의 잔여 에틸 아세테이트를 포함하는 것으로 나타났다. 상대적으로, 조합성물(C)에 존재하는 잔여 용매는 0-0.1%인 것으로 결정되었다.

본 발명의 측면은 서로 다른 조합성물을 생성시키는 레르카니디핀 염산을 제조하는 방법에 관한 것이다. 조합성물을 제조하는 첫 부분의 두 단계는 모두 동일하며, 다음과 같다:

a) 2,6-디메틸-5-메톡시카르보닐-4-(3-니트로페닐)-1,4-디하이드로피리딘-3-카르복실산(독일특허 DE 2847 237에 기재된 방법에 따라 제조)을 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드와 비양성자성 쌍극성 용매 및 비양성자성 극성 용매의 혼합물에서 반응시켜 클로라이드 화합물을 생성시키는 단계; 및

b) 상기 단계에서 생성된 클로라이드를 그곳에서(in situ) 2,N-디메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-1-아미노-2-프로필 알콜과, 비양성자성 쌍극성 용매 및 비양성자성 극성 용매의 혼합물에서 바람직하게는 -5°C 내지 +5°C의 온도에서 반응시키는 단계.

바람직한 구현예에서, 비양성자성 쌍극성 용매 및 비양성자성 극성 용매의 혼합물은 에틸 아세테이트 및 디메틸포름아미드를 4:1 비율로 사용한 혼합물이다.

in-situ 반응 후에, 레르카니디핀 염산을 혼합물로부터 분리하고 회수한다. 사용되는 분리 방법은 획득되는 레르카니디핀 염산의 조합성물을 결정한다. 하기 프로토콜(a 프로토콜)은 조합성물(A)를 생성시킨다:

- i) 단계(b)의 혼합물을 바람직하게는 물로 세척하는 단계;
- ii) 바람직하게는 200-300 mmHg, 약 60°C 미만의 온도(바람직하게는 40-50°C) 및 진공 하에서 공비증류에 의해, 단계 i)의 반응 혼합물로부터 물을 제거하는 단계;
- iii) 단계 ii)의 혼합물을 단계 ii)와 동일한 온도 및 압력에서 초기 부피의 약 1/3으로 농축시키고, 바람직하게는 초기 부피가 될 때까지 신선한 용매(예: 에틸 아세테이트)를 부가하여 바람직하게는 Karl Fischer에 따른 물 함량이 0.10 내지 0.15%인 현탁액을 획득하는 단계;
- iv) 단계 iii)에서 얻어진 현탁액을 바람직하게는 0-5°C로 냉각시키는 단계;
- v) 단계 iv)에서 획득된 고체를 여과하는 단계;
- vi) 단계 v)의 고체를 바람직하게는 에틸 아세테이트에 재현탁하고 바람직하게는 약 1 시간동안 60-65°C에서 교반하는 단계;
- vii) 5-10°C로 냉각하고, 여과하여, 획득된 고체를 건조(예: 약 70°C의 오븐)하는 단계.

제 2의 방법( $\beta$  프로토콜; 조합성물(B)를 제조하는데 이용)은 다음 단계를 이용하여 수행한다:

- i') 단계 b)에서의 혼합물을 바람직하게는 물로 세척하는 단계;

ii') 바람직하게는 단계 i')의 생성물을 Dean Stark 장치로 공비환류시켜 Karl Fischer에 따라 측정 시 약 2%의 물의 함량을 가질 때까지 단계 i')으로부터의 물을 제거하는 단계;

iii') 단계 ii')의 혼합물을 바람직하게는 초기 부피의 3/4로 농축시키고, 바람직하게는 (1) 단계 ii')의 혼합물 초기 부피가 얻어질 때까지, (2) Karl Fischer에 따른 물 함량이 0.9 내지 1.1%가 될 때까지, 그 혼합물에 신선한 용매(에틸 아세테이트)를 추가하는 단계;

iv') 단계 iii')에서 얻어진 용액을 바람직하게는 0-5℃로 냉각시켜 고체를 획득하는 단계;

v') 단계 iv')에서 획득된 고체를 여과하는 단계;

vi') 단계 v')의 고체를 바람직하게는 에틸 아세테이트에 재현탁하고 바람직하게는 60-65℃에서 약 1시간동안 교반하는 단계; 및

vii') 단계 vi')의 현탁액을 바람직하게는 5-10℃로 냉각하고, 여과하고, 그리하여 획득한 고체를 바람직하게는 약 70℃의 오븐에서 건조하는 단계.

단계 vii')의 온도는 수율을 최대로 하기 위해 5-10℃로 주의 깊게 조절해야 한다.

이러한 레르카니디핀 염산의 조합성물은 조합성물(C)에 비해 더 높은 용해도 및 더 빠른 건조속도를 갖는 이점을 나타내며, 또 다른 간단한 결정화 공정(결정형(I) 또는 결정형(II))를 제조하는데 유리하게 이용될 수 있다(을 가능하게 한다. 미국특허 5,912,351의 방법에 의해 생성되는 조합성물에 비해, 이것들은 화합물을 재결정화 하는데 더 적은 용매의 사용을 가능하게 한다. 이것은 또한, 화합물의 손실을 감소시킴으로써 수율을 증가시킨다. 부가적으로, 이러한 조합성물을 제조하기 위해 사용되는 방법은 대규모의 세팅 및 상업적 세팅에 사용하기에 보다 용통성이 있다.

놀랍게도, 레르카니디핀 염산 조합성물(A) 및 (B) 각각은 서로 다른 정제 처리에 의해 두 개의 신규하고 서로 다른 레르카니디핀 염산 결정형을 생성시킨다는 것이 발견되었다. 이러한 신규 결정형은 서로 다른 물리적 특성 및 화학적 특성을 갖는 것으로 연구 결과 밝혀졌다. DSC 분석 결과, 결정형(I)은 약 197℃ 내지 201℃의 용점 피크, 바람직하게는 198.7℃의 용점 피크를 갖는 것으로 나타났으며, 결정형(II)는 약 207℃ 내지 211℃의 용점 피크, 바람직하게는 209.3℃의 용점 피크를 갖는 것으로 나타났다.

새로운 결정형중 하나(결정형(I))를 생성시키는 하나의 정제방법(x 방법)은 다음 단계를 포함한다:

### **결정형(I)의 제조방법**

d) 조 레르카니디핀 염산(조합성물(A) 또는 조합성물(B))에 이소프로판올을 부가하고 교반하면서 환류가열하여 용액을 생성시키는 단계(용액이 투명하지 않다면 뜨거운 상태에서 여과해야 한다);

e) 단계 d)의 용액을 30 내지 40℃의 온도로 냉각하고 바람직하게는 12 내지 48 시간동안 교반하여 고체를 형성시키는 단계; 및

f) 단계 e)에서 획득된 고체를 여과하고, 그 고체를 이소프로판올로 세척하고, 그 고체를 다시 여과한 다음, 바람직하게는 12-48 시간동안 바람직하게는 70℃의 온도에서(예: 오븐에서) 그 고체를 건조하는 단계.

조합성물(C)는 또한 출발물질로서 단계 d)에서 이용될 수 있다. 그러나, 그러한 경우에는 단계 d)에서 용액을 뜨거운 상태에서 여과해야 하는데, 이는 레르카니디핀 염산의 손실을 증가시키기 때문에 생성물의 손실이 감소되는 위험이 있다. 단계 e)에서, 결정화는 용액에서의 레르카니디핀 염산의 함량이 ≤2%일 때 완전하다고 여겨진다. 단계 d)에서 용매로서 다른 알콜을 또한 사용할 수 있다. 대신 사용될 수 있는 바람직한 용매는 최대 5%의 물을 함유하는 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콜이며, 예를 들어 무수 에탄올이 있다. 단계 e)에서 결정 형성을 더욱 촉진시키기 위해 결정형(I)을 종자로서 부가할 수 있다.

### **결정형(I)의 또 다른 제조방법**



본 출원은 또한 다음 단계를 포함하는 결정형(I)을 갖는 레르카니디핀 염산의 제조방법을 의도한다:

d) 바람직하게는 레르카니디핀 염산과 용매의 무게/부피 비율이 1:4 내지 1:6, 가장 바람직하게는 1:4가 되도록 조 레르카니디핀 염산에 에탄올을 부가하고, 교반하면서 환류하여 용액을 생성시키고(용액이 선명하지 않다면 뜨거운 상태에서 여과해야 한다), 바람직하게는 20°C로 교반하면서 냉각시키고, 결정형(I)의 종자 결정을 부가하는 단계;

e) 단계 d)의 종자결정이 부가된 혼합물을 바람직하게는 10 내지 15°C의 온도로 냉각하고, 그 온도에서 바람직하게는 24 내지 96 시간동안 교반하여 고체를 형성시키는 단계; 및

f) 단계 e)에서 형성된 고체를 여과하고 바람직하게는 70°C의 오븐에서 건조하여 레르카니디핀 염산 결정형(I)을 획득하는 단계.

단계 e)에서, 결정화는 용액에서의 레르카니디핀 염산의 함량이  $\leq 2\%$ 일 때 완전하다고 여겨진다. 결정 형성을 더욱 촉진하기 위해 단계 e)에서 결정형(I)의 종자결정을 부가할 수 있다.

### **결정형(II)의 제조방법**

결정형(II)를 생성시키는 제 2의 정제방법(8 방법)은 다음 단계를 포함한다:

d") 아세토니트릴을 조 레르카니디핀 염산(조합성물(A) 또는 조합성물(B))에 부가하고 그 혼합물을 환류가열하고 교반하는 단계;

e") 단계 d)의 혼합물을 실온으로 냉각하고 바람직하게는 24 시간동안 교반하여 고체를 형성시키는 단계;

f") 단계 e)에서 획득된 고체를 여과하고 바람직하게는 오븐에서 건조하는 단계.

단계 e")에서, 결정화는 용액에서의 레르카니디핀 염산의 함량이  $\leq 2\%$ 일 때 완전하다고 여겨진다.

본 발명은 또한 결정형(II)를 제조하는 또 다른 두가지 방법을 의도한다.

### **결정형(II)의 제 1의 또 다른 제조방법**

제 1의 또 다른 제조방법은 다음 단계를 포함한다:

d") 레르카니디핀 염산에 바람직하게는 5 내지 10 중량%의 물을 함유하는 이소프판올 또는 에탄올, 바람직하게는 에탄올을 부가하고, 교반하면서 환류하여 용액을 생성시키는 단계;

e") 상기 합물을 바람직하게는 20 내지 40°C의 온도로 냉각하고, 바람직하게는 24 내지 96시간동안 교반하여 고체를 생성시키는 단계; 및

f") 상기 고체를 여과하고, 바람직하게는 70°C에서 12-18시간동안 건조하여(예: 오븐에서) 레르카니디핀 염산 결정형(II)를 형성시키는 단계.

단계 e")에서, 결정화는 용액에서의 레르카니디핀 염산의 함량이  $\leq 2\%$ 일 때 완전하다고 여겨진다.

### **결정형(II)의 제 2의 또 다른 제조방법**

결정형(II) 다형을 획득하는 제 2의 또 다른 제조방법은 다음 단계를 포함한다:

d") 물을 50 중량% 이하로 함유하는 양성자성 극성 용매 또는 비양성자성 쌍극성 용매에 조 레르카니디핀 염산 또는 레르카니디핀 염산 결정형(I)을 용해하는 단계;

e") 단계 d")의 용액을 바람직하게는 20 내지 25°C에서 교반하여 고체를 생성시키는 단계;

f''') 단계 e''')에서 생성된 고체를 바람직하게는 12-18 시간동안 바람직하게는 70°C에서 여과하는 단계.

제 2의 또 다른 제조방법은 선택적으로 단계 e''') 전에 단계 d''')의 용액에 물을 60% 이하로 부가하는 단계를 포함할 수 있다. 제 2의 또 다른 제조방법은 단계 e''')에 초음파를 조사하고 및/또는 결정형(II)의 종자결정을 부가하는 단계를 더 포함할 수 있다. 단계 e''')에서, 결정화는 용액에서의 레르카니디핀 염산의 함량이  $\leq 2\%$ 일 때 완전하다고 여겨진다. 바람직한 구현예에서, 양성자성 극성 용매는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 알콜 용매이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 비양성자성 쌍극성 용매는 N-메틸피롤리돈이다.

결정형(I)을 제조하는 바람직한 방법은  $\gamma$ 방법이며, 결정형(II)를 제조하는 바람직한 방법은  $\delta$ 방법이다. 출원인은 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 무수 알콜(바람직하게는 무수 에탄올 또는 이소프로판올) 또는 5% 이하의 물을 함유하는 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콜을 조절되는 조건 d'-f) 하에서 사용함으로써 결정형(I)을 정량적으로 제조할 수 있다는 것을 결정하였다. 실제로, 상기 방법, 특히  $\gamma$ 방법 및  $\delta$ 방법을 이용하여 원하는 다형을 재현성 있게 그리고 일관성 있게 제조할 수 있다.

용점의 차이 이외에, 두 가지 결정형은 X-선 구조, 용해도, 및 생체이용율에 있어 차이를 나타낸다. 용해도 연구에서는 물, 에탄올, 및 그들의 혼합물에서 결정형(I)이 결정형(II)보다 용해도가 높은 것으로 나타났다(표 2 & 3 참조). 개 및 인간에서의 생체이용율 연구에서는, 결정형(II)가 결정형(I)보다 생체이용율이 높은 것으로 나타났다. 그러나, 인간에서의 연구에서 또한, 결정형(I)이 최대 농도에 도달하는데 더 짧은 시간이 걸리며 그리하여 속방성 제제 및 제형의 사용에 적절하다. 최종적으로, X-선 회절연구에서는 이러한 두 개의 결정형이 서로 다른 회절 패턴을 갖는 것으로 나타났다(도 11, 도 12, 및 실시예 20 참조). 결정형(I)은 미분화하기 전에 더 작은 결정과 입자 크기를 가지고 있어, 더 큰 결정을 갖는 결정형(II)에 비해 작업하기 더 쉽고 빠르다.

본 발명은 또한 본 발명의 분리된 다형 중 어느 하나 또는 미리 결정된 함량의 그 혼합물을 포함하는 약제학적 제제 및 단위 제형을 개시한다.

본 발명은 또한 치료학적으로 유효한 양의 분리된 레르카니디핀 염산 결정형(I), 레르카니디핀 염산 결정형(II), 또는 미리 결정된 함량의 다형의 조합(선택적으로는, 무정형과 같은 다른 형태의 레르카니디핀과 함께)을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 고혈압(예: 원발성 고혈압, 2차 고혈압, 또는 단독 수축기 고혈압), 관상동맥질환(예: 만성 안정성 협심증, 심근경색), 또는 울혈성 심부전증을 앓고 있는 개체를 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 또한 치료학적으로 유효한 양의 분리된 레르카니디핀 염산 결정형(I), 레르카니디핀 염산 결정형(II), 또는 미리 결정된 함량의 다형의 조합(선택적으로는, 무정형과 같은 다른 형태의 레르카니디핀과 함께)을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 개체의 동맥에 있는 죽상 환부를 치료하고 예방하는 방법을 의도한다.

### 약제학적 조성물

본 발명의 화합물 및 다형은 약제학적 조성물로 체제화 될 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 레르카니디핀 염산(I), (II), 또는 그들의 혼합물을 포함할 수 있다. 상기 조성물이 상기 결정형들의 혼합물을 함유할 경우, 결정형(I):(II)의 중량 비율은 1:9 내지 9:1 범위로 포함되는 것이 바람직하고, 상기 약제학적 조성물의 보다 바람직한 구현예는 (I):(II)의 상기 중량 비율이 9:1, 7:3, 1:1, 3:7, 및 1:9로부터 선택되는 것이다. 상기 약제학적 조성물은 또한 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제, 방향제, 감미제, 보존제, 색소, 결합제, 현탁화제, 분산화제, 착색제, 붕해제, 부형제, 필름 형성제, 활택제, 가소제, 식용 오일, 또는 상기 열거한 것들의 두 개 이상의 임의의 조합과 같은 선택적인 첨가제를 포함할 수 있다.

상기 두 가지 결정형 모두는 당해 기술분야의 임의의 공지의 방법을 이용하여 미분화를 거칠 수 있다. 이러한 방법에 의해 제조되는 입자의 평균 크기는 바람직하게는 D(50%)2-8  $\mu\text{m}$ , D(90%)<15  $\mu\text{m}$ 이다.

적절한 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제의 예로는 에탄올; 물; 글리세롤; 프로필렌 글리콜; 알로에 베라 겔; 알란토인; 글리세린; 비타민 A 및 E 오일; 팜유; PPG2 미리스틸 프로피오네이트; 탄산마그네슘; 인산칼슘; 식물유; 동물유; 및 솔케탈(solketal)이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

적절한 결합제의 예로는 전분; 젤라틴; 글루코오스, 수크로오스, 및 락토오스와 같은 천연당; 옥수수 감미료; 아카시아, 트라가칸트, 식물 검 및 알긴산나트륨과 같은 천연검 및 합성검; 카르복시메틸셀룰로오스; 히드록시프로필메틸셀룰로오스; 폴리에틸렌 글리콜; 포비돈; 왁스 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

적절한 봉해제의 예로는 전분(예: 옥수수 전분), 메틸 셀룰로오스, 아가, 벤토나이트, 잔탄검, 소듐 전분 글리콜레이트(sodium starch glycolate), 크로스포비돈 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

적절한 활택제의 예로는 올레산나트륨, 스테아린산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 스테아린산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

적절한 현탁화제의 예로는 벤토나이트, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 솔비톨, 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록사이드, 아가-아가 및 트라가칸트, 또는 이러한 물질들중 두 개 이상의 조합 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

적절한 필름형성제의 예로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 및 폴리메타크릴레이트가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

적절한 가소제의 예로는 서로 다른 분자량(예: 200-8000Da)을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

적절한 착색제의 예로는 산화철(들), 이산화티타늄, 및 천연 및 합성 레이크 안료가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

적절한 식용 오일의 예로는 면실유, 참기름, 코코넛 오일, 및 땅콩유가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

부가적인 첨가제의 예로는 솔비톨, 탈크, 스타아르산, 인산이칼슘, 및 폴리텍스트로오스가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

### 단위 제형

본 발명의 약제학적 조성물은 정제, 환제, 캡셀제, 카플렛, 볼루스, 산제, 과립제, 멸균 주사액, 멸균 주사현탁액, 멸균 주사유액, 엘릭실제, 틴크제, 정량식 에어로졸(metered aerosol) 또는 액체 스프레이, 점적제, 앰플제, 자동주사 장치 또는 좌제와 같은 단위 제형으로서 제제화할 수 있다. 단위 제형은 경구, 주사, 경비, 설하, 또는 직장 투여, 또는 흡입이나 살포에 의한 투여, 경피 패치, 및 동결건조 조성물로 사용될 수 있다. 일반적으로, 전신적으로 이용될 수 있도록 하는 활성성분의 투여방법 모두가 사용될 수 있다. 바람직하게는, 상기 단위 제형은 경구 제형이며, 가장 바람직하게는 고체 경구 제형이므로, 바람직한 제형은 정제, 환제, 카플렛, 및 캡셀제이다. 비경구 제제(예: 주사가능한 제제 및 분말사출 시스템용 제제) 또한 바람직하다.

고체 단위 제형은 본 발명의 활성성분을 약제학적으로 허용가능한 담체 및 임의의 다른 상기한 바와 같은 바람직한 첨가제와 함께 혼합함으로써 제조할 수 있다. 상기 혼합물은 전형적으로 본원 발명의 활성성분 및 담체 그리고 임의의 다른 첨가제가 균질한 혼합물을 형성할 때까지, 즉 활성성분이 조성물 전체에 걸쳐 균일하게 분산될 때까지 혼합한다. 이러한 경우, 상기 조성물은 건조한 또는 습한 과립제로서 형성될 수 있다.

미리 결정된 양의 레르카니디핀 염산을 갖는 제형은 알려진 함량의 레르카니디핀 염산을 갖는 조성물을 원료로 하여 당해 기술분야에서 잘 알려진 방법을 이용하여 제제화될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 제형은 알려진 함량의 결정형 레르카니디핀 염산, 예를 들면 결정형(I) 또는 (II)과 선택적으로는 비결정형 레르카니디핀 염산을 포함하는 조성물을 혼합함으로써 획득한다. 미리 결정된 양의 결정형 레르카니디핀 염산을 갖는 제형을 본질적으로 순수한 결정형 레르카니디핀 염산을 포함하는 조성물을 혼합함으로써 제조하는 경우에는, 미리 결정된 비율의 결정형(I) 및 (II)를 포함하는 제형을 형성하도록 혼합하는 것이 바람직하다.

정제 또는 환제는 시간에 따른 방출 및 서방성 단위 제형과 같은 지연된 및/또는 지속적인 작용을 갖는 단위 제형을 형성하기 위해 코팅되거나 달리 구성될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여성분 및 외부 투여성분을 포함할 수

있으며, 후자(외부 투여성분)는 전자와 함께 층을 형성하거나 전자의 외피를 형성할 수 있다. 두 가지 성분을, 위에서의 봉해를 억제하는 역할을 하는 장용성 코팅에 의해 분리시켜 내부 성분이 손상되지 않고 십이지장으로 통과되거나 방출이 지연되도록 할 수 있다.

활성성분의 방출을 조절하기 위한 생분해 가능한 폴리머로는 폴리락트산, 폴리엠프실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로-피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 교차-결합되거나 양쪽성의 블록 코폴리머 하이드로겔이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

액체 제형으로는, 활성 성분 또는 그 생리학적으로 허용 가능한 염을 가용화제, 유화제 또는 그 이외의 보조제와 같은 통상적으로 사용되는 물질과 함께 용액, 현탁액 또는 유제로 제조한다. 활성성분의 조합 및 그 생리학적으로 허용 가능한 염에 사용되는 용매로는 예를 들어 물, 생리학적 염 용액, 또는 에탄올, 프로판디올, 또는 글리세롤과 같은 알콜이 있다. 또한, 글루코오스 또는 만니톨 용액과 같은 당 용액을 사용할 수도 있다. 언급된 다양한 용매의 혼합물 또한 본 발명에서 사용할 수 있다.

경피 제형 또한 본 발명에서 의도하는 제형이다. 경피 제형은 액체 저장고 또는 약물함유점착증(drug-in-adhesive) 매트릭스 시스템 중 어느 하나를 이용하는 확산-구동 경피 시스템(diffusion-driven transdermal system)일 수 있다. 그 이외의 경피 제형의 예로는 국소용 겔, 로션, 연고, 경점막 시스템 및 장치, 및 이온토포레시스(전기적 확산) 전달 시스템이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 경피 제형은 본 발명의 활성성분의 시간에 따른 방출 및 서방(sustained release)을 위해 이용될 수 있다.

비경구적 투여, 특히 주사용의 본 발명의 약제학적 조성물 및 단위 제형은 전형적으로 상기한 바와 같은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 바람직한 액상 담체는 식물유이다. 주사는 예를 들어 정맥주사, 경막내 주사(intrathecal), 근육주사, 인트라루미날(intraruminal), 기관삽관주사(intratracheal), 또는 피하주사가 있다.

활성성분은 또한 작은 단일 라멜라 소포(SUVETs), 큰 단일 라멜라 소포(LUVETs), 및 다중 라멜라 소포(MLVs)와 같은 리포솜 전달 시스템의 형태로도 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민, 또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다.

본 발명의 다형은 또한 표적 가능한 약물 담체로서 용해 가능한 폴리머와 함께 결합될 수 있다. 그러한 폴리머로는 폴리비닐-피롤리돈, 피란 코폴리머, 폴리히드록시프로필메타크릴-아미드페놀, 폴리히드록시-에틸아스파타미드페놀, 및 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸-엔옥사이드폴리라이신이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

## 투여

본 발명의 약제학적 조성물 또는 단위 제형은 정맥, 기관, 피하, 경구, 점막, 구강, 설하, 눈, 폐, 경점막, 경피, 및 근육과 같은 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 단위 제형은 또한 적절한 경비 담체를 국소적으로 이용하여 경비 제형으로, 또는 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자들에게 공지되어 있는 경피 패치의 제형을 이용하여 경피로 투여될 수 있다. 바람직하게는 경구로 투여된다.

본 발명의 약제학적 조성물 또는 단위 제형은 항고혈압 치료가 필요한 동물, 특히 인간에게 투여할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물 또는 단위 제형은 특정 환자에 있어 독성 또는 부작용을 최소화하면서 최적의 항고혈압 작용 및 혈압의 감소를 획득하기 위해 상기 지침을 고려하여 통상적인 테스트에 의해 정해지는 투여량 및 투여 요법에 따라 투여할 수 있다. 그러나, 그러한 치료 요법의 변경은 여기 나타낸 지침의 견지에서 통상적이다.

본 발명의 다형 또는 혼합물을 함유하는 조성물의 투여량은 앓고 있는 질환, 개개인의 상태, 체중, 성별과 나이, 및 투여방법에 따라 달라질 수 있다. 경구 투여의 경우에는, 약제학적 조성물은 스코어(score)되거나 스코어되지 않은 고체 단위 제형의 형태로 제공될 수 있다.

본 발명은 (1) 분리된 레르카니디핀 염산 결정형(I), 분리된 레르카니디핀 염산 결정형(II), 또는 미리 결정된 다형 조성물인 그들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 레르카니디핀; 및 (2) 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제, 방향제, 감미제, 보존제, 색소, 결합제, 현탁화제, 분산화제, 착색제, 봉해제, 부형제, 희석제, 활택제, 가소제, 및 식용 오일로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 성분을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직한 구현예에서, 약제학적 조성물 또

는 제형은 0.1 내지 400 mg의 레르카니디핀 염산을 포함한다. 바람직하게는, 상기 약제학적 조성물 또는 제형은 1 내지 200 mg의 레르카니디핀 염산을 포함한다. 보다 바람직하게는, 상기 조성물 또는 제형은 5 내지 40 mg의 레르카니디핀 염산을 포함한다.

약제학적 조성물 또는 제형은 매일 1 회 투여하거나, 총 1 일 투여량은 나누어서 투여할 수도 있다. 또한, 그 이외의 다른 약물을 같이 투여하거나 순서를 정해 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 본 발명의 다형 및 그 혼합물은 임의의 공지된 약물 요법, 바람직하게는 고혈압 요법과 병용할 수 있다. 예를 들어, 이노제,  $\beta$ -수용체 차단제, ACE 억제제, 또는 안기오텐신 II 수용체 길항제를 연루하는 쌍봉 치료(bimodal therapy)가 본 발명의 대상이 된다(예를 들어, 2001년 8월 23일 출원된 U.S. 가출원 60/344,601 및 2001년 10월 16일 출원된 이탈리아 출원 MI 2001 A 002136 참조).

복합요법을 위해, 화합물을 최적의 투여량 조합 및 투여 요법이 도달될 때까지 개별적인 제형으로 제공할 수 있다. 그러므로, 환자에게 그의/그녀의 특정 고혈압 상태에 적합한 투여량으로 적정할 수 있다. 부작용 없이 혈압의 하강을 이루는데 적절한 화합물 각각의 투여량을 결정한 후에는, 각각의 활성성분의 적절한 투여량을 함유하는 단일 제형으로 바꿔 환자에게 투여하거나, 두 가지의 제형으로 계속 투여할 수도 있다.

본 발명의 복합치료를 이용하는 정확한 투여량 및 투여요법은 체형(type), 인종, 나이, 체중, 성별과 환자의 의학적 상태; 치료분야야 할 고혈압의 정도 및 원인; 투여경로; 환자의 신장 및 간 기능; 환자의 치료 내역; 및 환자의 반응도를 포함한 다양한 인자에 따라 선택된다. 최적으로 정확하게 독성 없이 효능을 나타내는 범위 내로 화합물의 농도를 이루기 위해서는, 표적 부위에서의 약물의 이용율에 대한 동역학에 기초한 요법(regimen)이 필요하다. 이것은 약물의 흡수, 분포, 대산, 배설, 및 투여요법에 대한 환자의 반응도를 연루한다. 그러나, 그러한 치료 요법에 대한 섬세한 변화는 여기에 기재된 지침의 견지에서 통상적이다.

비경구 투여용 약제학적 조성물은 약제학적 조성물 총 중량에 대하여 본 발명의 다형 또는 그 혼합물을 0.1 중량% 이상, 바람직하게는 0.5 내지 30 중량%를 함유한다. 개별적인 분리된 다형은 비경구 투여에 적절하다.

일반적으로, 경피 제형은 투여량 전체에 대하여 약 0.01 내지 100 중량%의 활성성분을 함유한다.

본 발명의 바람직한 구현예에서, 상기 조성물은 환자에게 매일 투여한다. 바람직하게는 상기 구현예에서, 약제학적 조성물은 0.1 내지 400 mg의 레르카니디핀 염산을 함유하는 제형을 갖는다. 보다 바람직하게는, 상기 조성물 또는 제형은 1 내지 200 mg의 레르카니디핀 염산을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 상기 조성물 또는 제형은 5 내지 40 mg의 레르카니디핀 염산을 포함한다.

#### [실시에]

레르카니디핀 조합성물(A) 및 (B), 그리고 결정형(I) 및 (II)의 제조방법의 다음의 실시예는 DSC 분석 결과와 용해도, 안정성과 흡습성 시험 결과와 함께 본 발명보다 상세히 설명하기 위한 것이지만 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니며, 신규 결정형에 대한 생체이용률 시험 또한 개시하고 있다.

#### 실시예 1: 초기 제조

에틸 아세테이트(25 g)에 용해한 티오닐 클로라이드(36 g)을 디메틸포름아미드(115 g) 및 에틸 아세테이트(396 g) 중의 2,6-디메틸-5-메톡시카보닐-4-(3-니트로페닐)-1,4-디하이드로피리딘-3-카르복실산 90 g의 용액에 -1 내지 +1 °C의 온도를 유지하면서 천천히 적가하였다. 에틸 아세테이트(72 g) 중의 2,N-디메틸-N-(3,3-디페닐프로필)-1-아미노-2-프로판올(84 g) 용액을 상기 혼합물에 천천히 적가하였다. 그리하여 얻어진 혼합물 전체를 동일 온도에서 3 시간동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 혼합물을 20-25°C로 가열하고 12 시간동안 교반하였다. 그런 다음, 물(340 ml)를 부가하고, 그 혼합물 전체를 30 분동안 교반하고, 정지한 다음 수상을 제거하였다. 유기상을 다시 물(340 ml)로 세척하였다.

#### 실시예 2: 레르카니디핀 조합성물(A)

실시예 1에서 얻어진 유기상을 60°C를 넘기지 않은 상태에서 250 mmHg 및 진공 하에서 공비증류 하였다. 약 50 ml의 물을 제거한 후, 용액을 동일한 온도 및 압력 조건에서 초기 부피의 약 1/3으로 농축시킨 다음, 신선한 에틸 아세테이트를 부가하여 초기 부피로 하였다. 상기 작업이 끝났을 때, K.F.값(Karl Fisher 값)이 약 0.10-0.15% 였다. 최종 현탁액을 0-

5°C로 냉각하였다. 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트(350 g)에 현탁시키고, 1 시간동안 60-65°C에서 교반하였다. 그 전체를 5-10°C로 냉각한 다음, 여과하였다. 고체를 70°C의 오븐에서 건조하였다. 건조한 레르카니디핀 염산 조합성물(A) 133 g(수율: 75%)을 수득하였으며, DSC 피크는 150-152°C 였다.

#### 실시에 3: 레르카니디핀 조합성물(B)

실시에 1에서 얻어진 유기상을 환류가열(70-75°C)하고, K.F.값이 약 2%가 될 때까지 용액에 함유되어 있는 물을 Dean Stark 장치(Spaziani Rolando, Nettuno, 로마, 이탈리아)로 제거하였다. 그런 다음, 그 혼합물 전체를 대기압 하에서 증류시켜 초기 부피의 3/4로 하였다. 용액에 신선한 에틸 아세테이트를 부가하여 초기 부피로 하였다. K.F. 값이 0.9-1.1%가 될 때, 작업을 중단하였다. 최종 용액을 0-5°C로 냉각하였다. 서서히 침전되는 고체를 여과하였다. 그리하여 얻어진 고체를 에틸 아세테이트(350 g)에 현탁시키고 60-65°C에서 1 시간동안 교반하였다. 전체를 5-10°C로 냉각시킨 다음, 여과하고, 70°C의 오븐에서 건조시켜 레르카니디핀 염산 조합성물(B) 133 g(수율: 75%)을 수득하였으며, DSC 피크는 131-135°C 였다.

#### 실시에 3A: 레르카니디핀 조합성물(B)

실시에 1에서 얻어진 유기상을 환류가열(70-75°C)하고, K.F.값이 약 2%가 될 때까지 용액에 함유되어 있는 물을 Dean Stark 장치로 제거하였다. 그런 다음, 그 혼합물 전체를 대기압 하에서 증류시켜 초기 부피의 3/4로 하였다. 용액에 신선한 에틸 아세테이트를 부가하여 초기 부피로 하였다. 상기 작업이 끝났을 때, K.F. 값이 0.9-1.1% 였다. 최종 용액을 20°C로 냉각하고, 0.1%의 레르카니디핀 염산 종자결정을 부가한 다음, 0-5°C로 냉각하였다. 그런 다음, 서서히 침전되는 고체를 여과하였다. 그리하여 얻어진 고체를 에틸 아세테이트(350 g)에 현탁시키고 60-65°C에서 1 시간동안 교반하였다. 전체를 5-10°C로 냉각시킨 다음, 여과하고, 24 시간동안 70°C의 오븐에서 건조시켜 레르카니디핀 염산 조합성물(B) 133 g(수율: 75%)을 수득하였으며, DSC 피크는 131-135°C 였다.

#### 실시에 4: 레르카니디핀 염산 결정형(I)의 제조

별도의 대표적인 실험예에서, 레르카니디핀 조합성물(A), (B), 또는 (C) 100 g을 반응기에 넣은 다음, 2-프로판올 400 ml를 부가하였다. 그 혼합물을 교반하면서 강하게 환류가열하여 조합성물을 거의 완전히 용해시켰다. 그 혼합물을 뜨거운 상태에서 여과하여 미량의 유백색 고체를 제거하고, 투명한 용액을 교반하면서 40°C로 냉각시켰다. 그런 다음 온도를 35°C로 세팅하였다. 전체를 24 시간동안 35°C에서 교반한 다음, 온도를 30°C로 세팅하고, 그 온도에서 24 시간 더 교반하였다. 고체를 30°C에서 여과하고, 2-프로판올 50 ml로 세척한 다음, 24 시간동안 진공 하에서 70°C의 오븐에서 건조하였다. 각각의 경우에 건조 생성물의 무게는 (레르카니디핀 HCl(I)) 90 g(결정형(I)의 HPLC 순도 > 99.5%)이었다.

#### 실시에 4A: 레르카니디핀 염산 결정형(I)의 제조

별도의 대표적인 실험예에서, 레르카니디핀 조합성물(A), (B), 또는 (C) 100 g을 반응기에 넣은 다음, 2-프로판올 400 ml를 부가하였다. 그 혼합물을 교반하면서 강하게 환류가열하여 조합성물을 거의 완전히 용해시켰다. 그 혼합물을 뜨거운 상태에서 여과하여 미량의 유백색 고체를 제거하고, 투명한 용액을 교반하면서 40°C로 냉각시켰다. 레르카니디핀 결정형 (I) 100 mg을 부가하여 침전을 촉발시키고 혼합물을 교반하면서 온도를 35°C로 세팅하였다. 전체를 24 시간동안 35°C에서 교반한 다음, 온도를 30°C로 세팅하고, 그 온도에서 24 시간 더 교반하였다. 고체를 30°C에서 여과하고, 2-프로판올 50 ml로 세척한 다음, 24 시간동안 진공 하에서 70°C의 오븐에서 건조하였다. 건조 생성물의 무게는 (레르카니디핀 HCl(I)) 90 g(결정형(I)의 HPLC 순도 > 99.5%)이었다.

#### 실시에 5: 레르카니디핀 염산 결정형(I)의 제조

별도의 제조에서, 레르카니디핀 조합성물(A) 또는 (B) 25 g과 95% 에탄올 100 mL를 넣고, 교반하면서 강하게 환류하였다. 용액을 20°C에서 교반하면서 냉각시킨 다음, 결정형(I)로 시딩(seeding)하였다. 그런 다음 전체를 10 내지 15°C로 냉각시키고, 그 반응 혼합물을 4 일동안 교반하였다. 그리하여 획득된 고체를 여과하고 95% 에탄올로 세척하고, 그 침전물을 여과하고 24 시간동안 진공 하에서 70°C의 오븐에서 건조하였다. 81%의 수율에 해당하는 20.2 g의 생성물을 획득하였으며, 결정형(I)의 HPLC 순도가 > 99.5% 였다. 조합성물(C)를 출발물질로 이용할 경우, 필적할 만한 결과가 얻어진다.

#### 실시에 6: 레르카니디핀 염산 결정형(II)의 제조

반응기에 레르카니디핀 염산 조합성물(C) 100 g을 넣은 다음, 아세토니트릴 200 ml를 추가하였다. 그 혼합물을 교반하면서 강하게 환류가열하여 완전히 용해시켰다. 그 혼합물을 천천히 교반하면서 20-30℃로 하였으며, 24 시간동안 유지하였다. 침전물을 여과하고 24 시간동안 70℃의 오븐에서 건조하였다. 수율 95%에 해당하는 건조 생성물 95 g을 수득하였으며; 레르카니디핀 염산 결정형(II)의 HPLC 순도 > 99.5% 였다. 레르카니디핀 조합성물(A) 또는 (B)를 출발물질로서 이용할 경우 필적할 만한 결과가 얻어진다.

#### 실시에 7: 레르카니디핀 염산 결정형(II)의 제조

별도의 대표적인 실험에서, 95% 에탄올 200 ml 중의 레르카니디핀 염산 조합성물(A), (B), 또는 (C) 100 g을 반응기에 넣은 다음, 그 혼합물을 교반하면서 환류가열한 다음, 계속 교반하면서 25℃에서 냉각하였다. 용액을 교반하면서 24 시간동안 그 온도를 유지하였다. 그리하여 얻어진 침전물을 여과하고, 24 시간동안 70℃의 오븐에서 건조하였다. HPLC 순도 > 99.5%의 결정형(II) 90 g을 수득하였다.

#### 실시에 7A: 레르카니디핀 염산 결정형(II)의 제조

레르카니디핀 염산 조합성물(C) 25 g을 60℃에서 에탄올-H<sub>2</sub>O(8:2) 혼합물 100 ml에 용해시켰다. 그 전체를 중력에 의해 여과하여 용해 불가능한 부분을 제거하고, H<sub>2</sub>O 100 ml로 희석하였다. 그리하여 얻어진 용액을 그대로 25℃에서 교반하거나, 거기에 레르카니디핀 염산 결정형(II) 0.1 g을 부가하거나, 25℃에서 20 kHz 및 100 Watts에서 6초간 초음파 처리하였다. 무엇을 선택했는지에 상관 없이, 48시간 동안 교반하여 침전물을 생성시키고, 그 침전물을 수거하고 24 시간동안 70℃의 오븐에서 건조하여, 결정형(II)을 80-85% 수율로 획득하였다. 조합성물(A) 또는 (B), 또는 레르카니디핀 염산 결정형(I)를 출발물질로 이용할 경우 필적할 만한 결과가 얻어진다.

또 다른 방법으로서 초기의 투명한 용액을 에탄올 100 ml로 희석하고 레르카니디핀 염산(II)(0.1 g)으로 시딩한다. 48 시간동안 25℃에서 교반한 다음, 화학양론적 레르카니디핀 염산 결정형(II)가 80%의 수율로 얻어진다.

#### 실시에 8: 수성 메탄올중의 레르카니디핀 염산 결정형(II)의 제조

대표적인 별도의 실시예에서, 레르카니디핀 염산 조합성물(C) 또는 결정형(I) 40 g을 메탄올 100 ml 중에서 30℃에서 용해시켰다. 전체를 중력에 의해 여과하여 불용성 부분을 제거하고 물 25 ml를 부가하였다. 그리하여 얻어진 용액을 25℃에서 교반하거나, 레르카니디핀 염산 결정형(II) 0.1 g과 혼합하거나, 25℃에서 20 kHz 및 100 Watts에서 6 초동안 초음파 처리하였다. 무엇을 선택하든, 48 시간동안 교반한 후에, 생성된 침전을 수거하고 건조하여 화학양론적 레르카니디핀 결정형(II)를 80-85%의 수율로 획득하였다. 조합성물(A) 또는 (B)를 출발물질로 이용할 경우 필적할 만한 결과가 얻어진다.

#### 실시에 9: 수성 1-프로판올에서의 레르카니디핀 염산 결정형(II)의 제조

레르카니디핀 염산 조합성물(C) 60 g을 1-프로판올-H<sub>2</sub>O(8:2) 100 ml 중에서 60℃에서 용해시켰다. 전체를 중력에 의해 불용성 부분을 여과한 후에, 용액을 2시간 후에 25℃로 냉각하고, 20 kHz 및 100 Watts에서 6 초동안 초음파 처리하거나 그러한 처리 없이 그 온도에서 120 시간동안 교반하였다. 그리하여 얻어진 침전물을 수거하고, 건조 단계 후에 레르카니디핀 염산 결정형(II)를 90%의 수율로 획득하였다. 조합성물(A) 또는 (B), 또는 레르카니디핀 염산 결정형(I)를 출발물질로 이용할 경우 필적할 만한 결과가 얻어진다.

#### 실시에 10: 수성 2-프로판올에서의 레르카니디핀 염산 결정형(II)의 제조

레르카니디핀 염산 조합성물(C) 30 g을 2-프로판올-H<sub>2</sub>O(8:2) 100 ml 중에서 60℃에서 용해시켰다. 전체를 중력에 의해 불용성 부분을 여과한 후에, 용액을 2시간 후에 25℃로 냉각하고, 20 kHz 및 100 Watts에서 6 초동안 초음파 처리하거나 그러한 처리 없이 그 온도에서 72 시간동안 교반하였다. 그리하여 얻어진 침전물을 수거하고, 건조 단계 후에 레르카니디핀 염산 결정형(II)를 85%의 수율로 획득하였다. 10℃에서 168 시간동안 교반하면 동일한 결과를 얻어진다. 조합성물(A) 또는 (B), 또는 레르카니디핀 염산 결정형(I)를 출발물질로 이용할 경우 필적할 만한 결과가 얻어진다.

#### 실시에 11: 수성 N-메틸피롤리돈에서의 레르카니디핀 염산 결정형(II)의 제조

N-메틸피롤리돈/물(1:1) 30 ml 중의 레르카니디핀 염산 조합성물(C) 50 g의 현탁액을 12 일동안 20-25℃에서 교반하였다. 그리하여 형성된 고체를 여과하여 수거한 뒤 건조하여 레르카니디핀 결정형(II) 40 g을 수득하였다. 조합성물(A) 또는 (B), 또는 레르카니디핀 염산 결정형(I)를 출발물질로 이용할 경우 필적할 만한 결과가 얻어진다.

실시에 12: 레르카니디핀 염산 결정형(I) 및 (II)의 DSC 분석

DSC 분석은 주어진 샘플을 가열할 때 나타나는 샘플의 변화를 측정하며, 그러한 샘플의 변화로 전이상(transiton phase)이 확인된다. 전이상에서 일어나는 엔탈피의 변화를 곡선하면적(AUC)을 기초로 하여 측정하였다. 가장 흔한 전이상은 용융과 승화이다. 전이가 시작되는 온도, 개시 T는 곡선이 기저선에서 이탈하기 시작하는 지점이다(플렉스 포인트(flex point)).

결정형(I)의 DSC: 결정형(I) 3.8 mg을 Perkin Elmer DSC7 장치의 황금팬(golden pan)에 두었다. 시험동안 가열 속도를 10℃/분으로 하였다.

결정형(II)의 DSC: 결정형(II) 4.6 mg을 Perkin Elmer DSC7 장치의 황금팬(golden pan)에 두었다. 시험동안 가열 속도를 10℃/분으로 하였다.

데이터를 도 1 및 도 2에 나타내고, 그 도면의 특징적 포인트를 하기 표 1에 간략하게 요약하였다.

[표 1]

화합물	융점(T피크)[℃]	발현점[℃]
결정형(I)	198.7	179.8
결정형(II)	209.3	169.0

결정형(I) 또는 결정형(II)의 용융 직후에, 염 분해에 의한 발열반응을 관찰할 수 있다.

실시에 13: 열무게측정(thermogravimetry)

분광계 FTIR Bruker Vector 22가 결합되어 있는 Netsch Thermomicrobalance 209를 이용하여 IR 분석과 결합된 중량측정 분석을 결정형(I) 및 결정형(II) 모두에 대해서 수행하였으며, 뿐만 아니라 레르카니디핀 조합성물(A) 및 레르카니디핀 조합성물(B)에 대해서도 수행하였다.

다음 작업 조건에 따라 시험을 수행하였다: 샘플 2-5 mg을 강철 도가니에서 질소 대기 하에서 10℃/분의 가열속도로 가열하였다. 결정형 (I) 및 (II)로 얻어진 결과를 도 3에 나타내었으며, 그 결과로부터 두 개의 결정형 모두에서 그 융점까지 (즉, 약 190-200℃까지) 중량의 손실이 관찰될 수 없다는 것을 추론할 수 있다.

용융 후에 상기한 바와 같이 일어나는 분해동안, CO<sub>2</sub> 손실을 관찰할 수 있다.

레르카니디핀 염산 조합성물(A)로부터 얻어진 결과를 도 19에 나타내었으며, 25-153℃의 온도 범위에서 3.4%의 중량 손실을 관찰할 수 있다. 휘발성 화합물이 해당 IR 스펙트럼으로부터 확인되었으며, 그것은 에틸 아세테이트이다. 분해가 일어나는 동안(T > 170℃), 기체상의 소량의 에틸 아세테이트를 관찰할 수 있었다.

레르카니디핀 염산 조합성물(B)로부터 얻어진 결과를 도 20에 나타내었으며, 25-153℃의 온도 범위에서 0.5%의 중량 손실을 관찰할 수 있다. 휘발성 화합물이 해당 IR 스펙트럼으로부터 확인되었으며, 그것은 에틸 아세테이트(0.4%)와 물(0.1%)이다. 분해가 일어나는 동안(T > 170℃), 기체상의 소량의 에틸 아세테이트를 관찰할 수 있다.

실시에 14: 결정형(I) 및 (II)의 흡습성



결정형(I) 및 (II) 모두의 흡습성을 다음 작업조건에 따라 수분 흡수 분석기(SURFACE MEASUREMENT SYSTEM, marion, Buckinghamshire, 영국)에 의한 DVS 분석으로 측정하였다:

결정형(I) 및 (II) 각각 10-15 mg을 석영 샘플-홀더에 두고, 미량 천칭에 순서대로 올리고, 상대습도 50 %에서 시작하여 0 내지 95%의 습도 주기를 주었다(25°C, 상대습도(RH): RH/h:5%에서 50-95-0-95-0-50%).

시험 결과들 도 13 및 도 14에 나타내었다.

14-1 결정형(I)에서 얻어진 결과

결정형(I)을 DVS 분석기에서 습기에 노출 시 상대습도 95%에서 +0.15%, 상대습도 0%에서 -0.3%의 질량의 변화가 나타났으며, 질량의 증가 및 손실동안 이력현상(hysteresis)은 거의 나타나지 않았다. 이러한 미세한 변화는 가역적인 물의 표면 흡수에 기인하는 것으로 보인다.

14-2 결정형(II)에서 얻어진 결과

결정형(II)을 DVS에서 습기에 노출 시 시험한 전체 상대습도에서 무시할 만한 질량의 변화가 나타났다.

실시예 15: 결정형(I) 및 (II)의 용해도

15.1 실온에서 물과 에탄올에 대한 용해도

결정형(I) 및 (II) 모두의 23°C에서의 용해도를 2차 증류수(시스템에 의해 저절로 도달되는 pH에서) 및 무수 알콜에서 자외선-가시광선 분광법에 의해 평가하였다. 물 흡광도를 아세트니트릴 중에서 미리 결정하였다. 동일한 물 흡광도를 물 및 에탄올에서의 결정을 위해 고려하였다. 수용해도는 확실히 pH에 의존한다. 현탁액의 여과에 의해 얻어진 잔사 고형물을 즉시 Raman 분광법으로 분석하였다. 그 결과를 다음 표 2 및 3에 나타내었다.

[표 2]

수용해도(초기 조건으로서 약 40 mg/ml)

출발물질	시간[분]	용해도[mg/ml]	잔사 물질
결정형(I)	5/25/45/990	0.4/0.5/0.5/0.5	결정형(I)
결정형(II)	5/25/45/990	0.2/0.2/0.3/0.3	결정형(II)

[표 3]

에탄올에서의 용해도(초기조건으로서 약 100 mg/ml)

출발물질	시간[분]	용해도[mg/ml]	잔사물질
결정형(I)	15/45/120	28/27/27	결정형(I)
결정형(II)	15/45/120	11/12/12	결정형(II)

결정형(II)는 모든 용매에서 결정형(I)보다 용해도가 작다.

15.2 물-에탄올 혼합물에서의 물 농도의 증가에 따른 25°C 및 40°C에서의 용해도

도 4 및 도 5는 결정형(I) 및 결정형(II)의, 25°C 및 40°C의 물-에탄올 혼합물에서의 용해도를 나타낸다. 최대 용해도는 두 가지 형태 모두 두 가지 온도 모두에서 물의 농도가 20%일 때 나타난다. 또한, 이러한 경우에, 결정형(I)의 용해도는 결정형(II)의 용해도보다 높다.

실시예 16: 고체상 <sup>13</sup>C-NMR 연구

고 해상도 <sup>13</sup>C-NMR 고체상 스펙트럼을 여러 복합적인 기술을 이용하여 7 mm Rotor 부속품이 구비되어 있는 Bruker, ASX300 Instrument로 수행하였다:

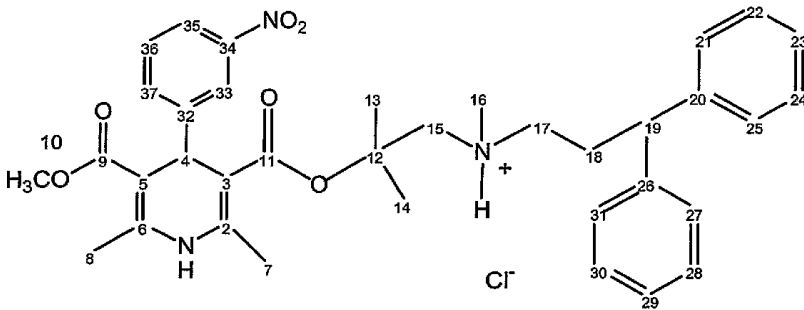
MAS(Magic Angle Spinning), CSA(chemical shift anisotropy)에 의해 유발되는 쌍극성 브레이드닝 효과를 극복하기 위해 요술각(magic angle)(54° 70')으로 자기장에 향하고 있는 축주위를 4.3 kHz로 회전하는 로터에 샘플 약 300 mg을 부가하였다. 실험을 실온에서 수행하였다.

쌍극성 커플링, 유기 고체의 <sup>13</sup>C 스펙트럼에서의 선이 퍼지는 효과(broadening effect)중 상당 수는 양성자와의 커플링에 의해 일어나기 때문에, 그것을 이핵분리에 의해 제거할 수 있다(분리 전력 크기는 거의 1 KW 였다).

CP(교차 편파, cross polarization), 교차편파는 쌍극성 커플링을 경유하여 더 큰 양성자 자기화로부터의 탄소 자기화 신호 강도를 증가시키는 것을 가능하게 하였다.

TOSS(total suppression of sidebands), 샘플의 회전과 동시에 일어나는 스핀-메아리를 이용하여 TOSS를 수행함으로써 회전하는 사이드밴드(sideband)의 상변화를 유발시켜, 연속적인 스펙트럼을 함께 더했을 때 상쇄를 일으켰다.

결정형(I) 및 결정형(II)는 고체상에서 서로 다른 <sup>13</sup>C-NMR 스펙트럼을 나타낸다. 신호(화학적 이동) 및 해당 탄소 원자(하기 레르카니디핀 염산의 화학식에 매긴 번호로 나타내었다)의 기여를 하기 표 4 및 5에 각각 나타내었다.



[표 4]

레르카니디핀 염산 결정형(I)

화학적 이동 (, ppm)	탄소원자의 기여
168.7; 167.7	9; 11 또는 11; 9
150.1 또는 120.4	2; 6 및 20 내지 37
104.3; 100.9	3; 5 또는 5; 3
79.7	12
63.0; 60.1 (약함)	15; 17 또는 17;15
48.6	10
47.7	16
45.4	19
41.1	4
31.6	18
27.7; 26.4	13; 14 또는 14; 13
19.6; 18.0	7; 8 또는 8; 7

[표 5]

레르카니디핀 염산 결정형(II)

화학적 이동 (, ppm)	탄소원자의 기여
168.1; 166.6	9; 11 또는 11; 9
151.9 또는 121.9	2; 6 및 20 내지 37
104.0; 102.8	3; 5 또는 5; 3
79.0	12
66.0; 58.0 (약함)	15; 17 또는 17;15
49.7	10
48.8	16
44.3	19
40.5	4
29.8	18
27.6; 23.5	13; 14 또는 14; 13
19.6; 18.3	7; 8 또는 8; 7

실시예 17: IR 연구

IR(적외선) 스펙트럼을 Perkin Elmer Spectrum-one instrument를 이용하여 DRT(Diffuse Reflectance Technique)에 의해 KBr 파우더에서 기록하였다. 파장 및 해당 기여 탄소의 IR 스펙트럼을 하기 표 6 및 표 7에 나타내었으며, 신규 결정형(I) 및 결정형(II)가 뚜렷이 다르다.

[표 6]

레르카니디핀 염산 결정형(I)의 KBr 파우더에서의 IR 스펙트럼

파장 (cm <sup>-1</sup> )	기여
3186	NH 신축
3100-2800	알킬 및 페닐의 신축
2565	N <sup>+</sup> H 신축
1673	C=O 신축
1525; 1348	NO <sub>2</sub> 기의 비대칭 신축 및 대칭 신축
1405; 1386	동일탄소(geminal) 메틸기의 굽힘
785-685	방향족 고리의 5와 3의 인접 수소의 동일면을 벗어난(out of plane) 굽힘

[표 7]

레르카니디핀 염산 결정형(II)의 KBr 과우더에서의 IR 스펙트럼

파장 (cm <sup>-1</sup> )	기여
3183	NH 신축
3100-2800	알킬 및 페닐의 신축
2684	N <sup>+</sup> H 신축
1705; 1675	C=O 신축
1526; 1350	NO <sub>2</sub> 기의 비대칭 신축 및 대칭 신축
1402; 1380	동일탄소(geminal) 메틸기의 굽힘
800-680	방향족 고리의 5와 3의 인접 수소의 동일면을 벗어난(out of plane) 굽힘

실시예 18: 라만 스펙트럼

다음과 같은 전형적인 조건 하에서 Bruker FT-Raman RFS100 분광광도계를 이용하였다: 샘플 약 10 mg(사전에 아무런 처리도 하지 않음), 64 스캔 2 cm<sup>-1</sup> 해상도, 100 mW 레이저 파워, Ge-검출기.

하기 표 8 및 표 9는 각각 결정형(I) 및 결정형(II)의 라만 스펙트럼의 가장 유의성 있는 피크를 나타낸다.

[표 8]

결정형(I)의 라만 스펙트럼

파수 (cm <sup>-1</sup> )	피크 강도*
3054	M
3040	M
2981	M
2941	M
1675	S
1646	M
1583	M
1489	M
1349	Vs
1236	M
1005	S
821	M
174	M
98	S
73	Vs

\* M= 보통 ; S= 강함 , Vs = 매우 강함

[ 표 9 ]

결정형(II)의 라만 스펙트럼

파수 (cm <sup>-1</sup> )	피크 강도 *
3074	M
3064	M
3055	M
3048	M
3030	M
2973	M
2940	M
1675	S
1647	S
1630	M
1584	M
1489	M
1351	Vs
1005	M
995	M
103	Vs
85	S

\* M= 보통 ; S= 강함 , Vs = 매우 강함

실시에 19: 결정형(I) 및 결정형(II)의 생체이용율

실시에 19a-개

결정형(I) 및 결정형(II)의 생체이용율을 평가하기 위해, 여섯 마리의 비글개를 이용하여 연구를 수행하였다.

결정형(I) 및 결정형(II)의 미분화된(micronized) 형태의 활성성분을 경질 젤라틴 캡셀에 채워, 실험하는 날 아침에 한번 경구로 3 mg/kg의 투여량으로 투여하였다.

혈액 샘플을 주어진 시간에 취하여 레르카니디핀의 혈장농도를 다음 작업조건에 따라 입체선택성 분석법 HPLC-MS/MS로 결정하였다.

n-헥산 및 에틸 에테르의 혼합물로 액체-액체 추출법을 이용하여, 개의 혈장에서 레르카니디핀을 추출하였다. 유기상의 건조 잔사를 메탄올 및 물의 혼합물과 혼합하여, 역상 크로마토그래피 분리(LC)를 수행하였다; 레르카니디핀의 두 가지 거울상 이성질체가 CHIROBIOTIC V 컬럼(반코마이신)(입자 크기 5 m, 컬럼 사이즈 150 x 4.6 mm(ASTECH, NJ, USA))상에서 분리되었고, 전기스프레이(electrospray) 기술을 이용하여 질량 분광계(MS/MS)로 검출되었다.

상기 분석 방법은 두 가지 모두의 거울상 이성질체에 대하여 0.1 내지 20 ng/ml의 혈장농도 범위에서 검증되었다. 상기 방법은 15% 정확도(accuracy)를 갖는 특이성을 나타내었다. 표에서 레르카니디핀의 평균 농도는 거울상 이성질체 두 가지 모두의 합을 나타낸다.

두 가지 결정형 모두에 대한 레르카니디핀 평균 농도를 나타낸 도표를 도 10에 나타내었다. 하기 표 10 및 11은 AUC, Tmax, Cmax, 및 혈장농도에 대한 단일 값을 나타낸다.

[표 10]

개에게 3 mg/kg 투여량으로 경구 투여한 후의 레르카니디핀 염산(S+R) 결정형(I) 및 결정형(II)의 AUC<sub>0-t</sub>, C<sub>max</sub>, 및 T<sub>max</sub>의 평균값(n=5)

결정형(I)

변수	개 1	개 2*	개 3	개 4	개 5	개 6	평균	SD
AUC <sub>0-t</sub> (ng/h/ml)	15.41	263.83	27.544	46.57	70.39	28.72	37.73	19.12
T <sub>max</sub> (h)	2.00	4.00	6.00	3.00	3.00	6.00	4.00	1.67
C <sub>max</sub> (ng/ml)	8.29	128.87	11.62	27.17	22.58	17.83	17.50	6.91

결정형(II)

변수	개 1	개 2*	개 3	개 4	개 5	개 6		SD
AUC <sub>0-t</sub> (ng/h/ml)	54.59	119.77	75.62	173.82	142.34	61.91	104.68	43.99
T <sub>max</sub> (h)	3.00	1.50	1.50	4.00	2.00	6.00	3.00	1.61
C <sub>max</sub> (ng/ml)	18.46	52.19	19.78	52.64	55.38	18.56	36.17	17.27

\* 평균값 계산시 포함되지 않음

[표 11]

개에게 3 mg/kg 투여량으로 경구 투여한 후의 레르카니디핀 염산(S+R) 결정형(I) 및 결정형(II)의 평균 혈장 농도

결정형(I)

시간(h)	개 1	개 2*	개 3	개 4	개 5	개 6	평균	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.1	0.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
1	0.59	0.29	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12	0.22
1.5	1.83	1.06	0.32	0.00	1.33	0.00	0.70	0.73
2	8.29	8.94	0.94	0.35	17.11	0.28	5.39	6.34
3	4.44	36.39	0.92	27.17	22.58	1.29	11.28	11.11
4	1.81	128.87	9.42	11.07	16.39	6.26	8.99	5.56
6	0.80	26.65	11.62	2.53	9.73	17.83	8.50	6.50

결정형(II)

시간 (h)	개 1	개 2*	개 3	개 4	개 5	개 6	평균	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	22.67	6.99	0.00	0.00	0.00	1.40	2.61
1	0.00	52.13	16.61	5.50	3.28	0.00	5.08	5.91
1.5	0.23	52.19	19.78	35.43	32.69	3.49	18.32	14.88
2	7.63	35.45	17.81	38.10	55.38	10.19	25.82	19.23
3	18.46	17.43	15.80	28.36	40.57	14.10	23.46	12.56
4	14.83	5.17	14.10	52.64	23.66	13.24	23.69	16.26
6	8.05	4.50	3.62	17.46	6.76	18.56	10.89	6.82

\* 평균값 계산에 포함되지 않음

결정형(II)를 함유하는 제제가 결정형(I)을 함유하는 제제보다 6 마리중 5 마리에서 생체이용율이 높다.

결정형(I)을 투여한 후, 다른 개 5 마리의 AUC 평균값이 38±19(SD)를 나타내는데 반해 개 2에서는 혈장 AUC가 264 ng/h/ml를 나타내기 때문에, 비교를 간편하게 하기 위해 개 2를 평가에서 제외하였다. 반면에, 결정형 II의 경우에는 개 2에서의 혈장 AUC가 120으로서 다른 개 5마리에서의 평균값인 105±44ng/h/ml와 유사하다.

레르카니디핀 염산(결정형(II))의 생체이용율은, 결정형(II)의 투여 후에 얻어진 레르카니디핀(R+S)의 AUC의 증가에서 알 수 있듯이, 결정형(I)의 생체이용율보다 약 3배 더 크다. 두 가지 결정형 모두의 혈장 농도의 평균 프로파일을 도 10에 나타내었다.

이러한 결과의 분석에 의해, 결정형(II)를 투여한 후에 흡수되는 레르카니디핀(S+R)의 양은 결정형(I)의 경우보다 3배 더 큰 반면에, T<sub>max</sub>로서 나타낸 흡수 속도는 실질적으로 변화하지 않은 것으로 나타났다.

투여한지 6 시간 후(마지막 샘플 채취 시간)의 혈장농도는 결정형(I)의 경우에는 8.5±6.5 ng/ml이고, 결정형(II)의 경우에는 10.9±6.8 ng/ml로서, 서로 유사한 것으로 나타났다.

실시예 19b- 사람

레르카니디핀 염산 결정형(I) 및 결정형(II)의 상대적인 생체이용율을 평가하기 위해, 16 명의 건강한 자원자를 대상으로 연구를 수행하였다. 결정형(I)은 레르카니디핀 염산 10 mg에 해당하는 Zanedip<sup>R</sup> 정제로 하였다(참조-R). 결정형(II)는 결정형(I)과 동일한 입자 크기를 갖도록 미분화하여, Zanedip<sup>R</sup> 10 mg과 동일한 조성을 가지며 정확히 동일한 방식으로 제

조된 10 mg 정제의 형태로 투여하였다(시험-T). 혈액을 투여 후 0 내지 24 시간동안 15 포인트를 잡아서 샘플링하고, 레르카니디핀 혈장농도를 입체선택성 분석법 HPLC-MS/MS로 결정하였다. 그리하여 얻어진 약물동역학적 파라미터를 하기 표에 나타내었다.

	결정형(I)의 기하 최소제곱평균 (geom. least square mean)	결정형(II)의 기하 최소제곱평균	포인트 평가 (T/R)	90% C.I.
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	8.82	10.36	1.17	0.93 - 1.48
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.18	3.22	1.01	0.73 - 1.42
t <sub>max</sub> (h)	1.50*	2.50*	0.75**	0.00 - 1.25
C <sub>max</sub> /AUC	0.386 <sup>^</sup>	0.329 <sup>^</sup>	0.85	0.69 - 1.02

\* 중앙값  
\*\* 중앙값 차이  
^ 최소 제곱 평균

상기 얻어진 결과에서는 결정형(II)가 더 높은 혈장농도를 나타내어, 레르카니디핀 염산 결정형(II)가 결정형(I)과 생물학적으로 동등하지 않은 것으로 나타났으며, 레르카니디핀 염산 결정형(I)이 결정형(II)보다 더 짧은 T<sub>max</sub>를 갖는 것으로 나타나, 결정형(I)이 속방성 제제에 사용될 수 있음이 암시되어 있다.

실시에 20: X-선 회절 연구

다음과 같은 전형적인 조건 하에서 Philips PW 1710 및 Philips X pert PW 3040 파우더 회절분석기(구리 Ka 방사선)를 이용하였다: 평평한 표면을 얻기 위해 약한 압력을 가한 약 5-70 mg의 샘플(미리 아무런 처리도 하지 않음). 주위온도 대기. 0.02° 2θ 스텝사이즈(stepsize), 2 초 스텝-1, 2-50 2θ.

그리하여 얻어진 스펙트럼을 도 11 및 12에 나타내었으며, 해당 주요 피크를 표 12 및 13에 나타내었다. 새롭게 분리된 결정형(I) 및 결정형(II)의 데이터는 명백하게 다르다.

[표 12]

레르카니디핀 염산 결정형(I)의 X RD 스펙트럼

D (Å)	상대적인 강도 (I/I <sub>0</sub> )	2θ 각도
16.3	83	5.4
6.2	47	14.2
4.78	29	18.6
4.10	63	21.7
4.06	36	21.9
3.90	100	22.8

[표 13]

레르카니디핀 염산 결정형(II)의 X RD 스펙트럼



D (Å)	상대적인 강도 (I/I <sub>0</sub> )	2θ 각도
9.3	35	9.5
6.0	45	14.7
5.49	65	16.1
4.65	52	19.1
4.27	74	20.8
3.81	41	23.4
3.77	100	23.6
3.58	44	24.8
3.54	29	25.2

실시예 21: 레르카니디핀 염산 결정형(I) 및 결정형(II)의 다양한 혼합물의 용점 결정

레르카니디핀 염산 결정형(I) 및 결정형(II)가 공지의 비율로 혼합되어 구성된 조성물의 용점을 결정하였다. 세트 포인트는 177°C로 하였고, 용점의 약 5°C 밑에서 모세관을 기구(Melting Point Apparatus 모델 535, Buchi Labortechnik AG, Flawil, Switzerland)에 도입하였다. 결과를 표 14에 나타내었다.

[표 14]

공지된 비율의 레르카니디핀 염산 결정형(I) 및 결정형(II)로 구성된 조성물의 용점. 시리즈 A 및 시리즈 B의 샘플을 1°C/분 및 0.5°C/분의 차이를 두고 가열하였다. 결과는 °C로 나타내었다.

샘플	순수 결정형(I)	레르카니디핀 염산 결정형(I):결정형(II)의 비율					순수 결정형(II)
		9:1	7:3	1:1	3:7	1:9	
시리즈 A	186.8	188.0	189.5	190.0	192.2	194.2	194.3
시리즈 B	185.9-186.8	184.4-186.1	184.5-187.0	186.7-187.4	186.5-189.4	188.7-190.5	190.6-192.9

미국특허 5,767,136에는 186-188°C의 용점을 갖는 결정형 레르카니디핀 염산이 개시되어 있다. 표 14에는 결정형(I):결정형(II)의 비율이 9:1 내지 3:7로 변화하는 결정형(I) 및 결정형(II)의 혼합물의 용점을 나타내었다. Bianchi 등(Drug of the Future, 1987, 12:1113-1115)은 결정형이 특징인 레르카니디핀 생성물의 용점이 186-188°C(비 DSC)인 것을 보고 하였다. 그러므로, 레르카니디핀 염산의 용점은 본 발명의 특정 결정형 또는 결정형들을 그것 자체로 구별하기에 불충분하며, 서로 다른 조성을 갖는 조성물들이 동일한 용점 범위를 갖는다.

실시예 22: 레르카니디핀 염산의 미분화(micronization)

NUOVA GUSEO사(Villanova sull'Arda -PC- Italy)의 MICRONETTE M300을 이용하여 제트-밀 방법에 의해 미분화를 수행하였다. 파라미터는 다음과 같이 하였다: 주입 압력, 5 Kg/cm<sup>2</sup>; 미분화 압력, 9 Kg/cm<sup>2</sup>; 및 사이클론 압력, 2.5 Kg/cm<sup>2</sup>. 입자 크기는 GALAI CIS 1 레이저 기구(GALAI, Haifa, Israel)를 이용하여 레이저 광선 산란을 이용하여 결정하였다. 미분화를 수행하여 D(50%) 2-8 μm 및 D(90%) < 15 μm를 얻었다.

본 발명은 여기에 기재한 특정 구현예에 의해 제한되어서는 안된다. 정말로, 여기에 기재한 것 이외에 상기 설명과 첨부된 도면에 다양한 변경을 가할 수 있다는 것은 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이다. 그러한 변경은 첨부된 청구항의 범위 내에 해당하여야 할 것이다.

본 명세서에서 인용되어 있는 특허, 특허출원, 출판물, 방법, 등은 그 전체로서 참고로 본 명세서에 통합된다.

**발명의 효과**

본 발명은 용점이 약 150-152℃(DSC 피크)이고 약 3-4%(w/w)의 에틸 아세테이트를 포함하는 신규한 레르카니디핀 염산 조합성물(A) 및 용점이 약 131-135℃(DSC 피크)이고 약 0.3-0.7%(w/w)의 에틸 아세테이트를 포함하는 신규한 레르카니디핀 염산조합성물(B)를 제공하는 효과가 있다.

본 발명은 또한 각각 분리된 형태로 각각의 조합성물을 획득하는 것이 가능한, 레르카니디핀 염산 조합성물(A) 및 레르카니디핀 염산 조합성물(B)의 독립적인 제조방법을 제공하는 효과가 있다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

과장 Ka에서 X-선 회절 패턴의 유의성 있는 피크의 거리, (I/Io) 비율, 및 2θ 각도가 하기 표와 같은 것을 특징으로 하는 분리된 레르카니디핀 염산 결정형(II).

D (Å)	상대 세기 (I/Io)	2θ 각도
9.3	35	9.5
6.0	45	14.7
5.49	65	16.1
4.65	52	19.1
4.27	74	20.8
3.81	41	23.4
3.77	100	23.6
3.58	44	24.8
3.54	29	25.2

**청구항 2.**

제 1 항에 있어서, 과장 Ka에서 도 12에 나타내 바와 같은 X-선 회절 패턴을 갖는, 분리된 레르카니디핀 염산 결정형(II).

**청구항 3.**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, D(50%) 2-8 μm 및 D(90%)<15μm의 평균 입자크기를 포함하는 것을 특징으로 하는 분리된 레르카니디핀 염산 결정형(II).

**청구항 4.**

d) 레르카니디핀 염산 조합성물에 아세토니트릴을 추가하고 그리하여 얻어진 혼합물을 가열하여 용액을 생성시키는 단계;

e) 결정화 용매에서 용해된 레르카니디핀 염산의 농도가 ≤2%(w/v)가 될 때까지 단계 d)의 용액을 냉각하고 교반하는 단계; 및

f) 단계 e)에서 획득된 고체를 회수하고 그 고체를 건조하여 레르카니디핀 염산 결정형(II)를 생성시키는 단계를 포함하는, 제 1 항 또는 제 2 항에 따른 레르카니디핀 염산 결정형(II)의 제조방법.

**청구항 5.**

제 4 항에 있어서, 상기 단계 d")은 상기 혼합물을 교반하면서 가열환류하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 6.**

제 4 항에 있어서, 상기 단계 e")은 용액을 실온으로 냉각시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 7.**

제 4 항에 있어서, 상기 단계 e")은 용액을 실온에서 24 시간동안 교반하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 8.**

제 4 항에 있어서, 상기 단계 f")의 건조는 오븐에서 수행하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 9.**

제 4 항에 있어서, 레르카니디핀 염산 조합성물은 레르카니디핀 염산 조합성물(A), 레르카니디핀 염산 조합성물(B), 또는 레르카니디핀 염산 조합성물(C)인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 10.**

d") 레르카니디핀 염산 조합성물(A), 레르카니디핀 염산 조합성물(B), 레르카니디핀 염산 조합성물(C) 또는 레르카니디핀 염산 결정형(I)에 물의 함량이 10 중량% 미만인 에탄올 또는 이소프로판올을 부가하고 환류하여 용액을 생성시키는 단계;

e") 결정화 용매에서 용해된 레르카니디핀 염산의 농도가  $\leq 2\%(w/v)$ 가 될 때까지 상기 용액을 20 내지 40℃의 온도로 냉각하고 교반하는 단계; 그리고

f") 단계 e")에서 생성된 고체를 회수하여 레르카니디핀 염산 결정형(II)를 생성시키는 단계를 포함하고, 상기 레르카니디핀 염산 결정형(I)은 파장  $K\alpha$ 에서 X-선 회절 패턴의 유의성 있는 피크의 거리,  $(I/I_0)$  비율, 및  $2\theta$  각도가 하기 표와 같은 것인 제 1항 또는 제 2 항에 따른 레르카니디핀 염산 결정형(II)의 제조방법.

D (X)	상대 세기 (I/I <sub>0</sub> )	2θ 각도
16.3	83	5.4
6.2	47	14.2
4.78	29	18.6
4.10	63	21.7
4.06	36	21.9
3.90	100	22.8

**청구항 11.**

제 10 항에 있어서, 상기 단계 d''')에서 에탄올을 부가하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 12.**

제 10 항에 있어서, 상기 단계 d''')에서 용매 중의 물의 함량은 5 내지 10중량%인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 13.**

제 10 항에 있어서, 상기 단계 f''')은 고체를 여과하고 오븐에서 건조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 14.**

d''') 물을 50 중량% 이하로 함유하는, 메탄올, 에탄올, n-프로판올 및 이소프로판올로 구성된 그룹에서 선택되는 알콜 또는 N-메틸-피롤리돈에 레르카니디핀 염산 조합성물 또는 레르카니디핀 염산 결정형(I)을 용해하여 용액을 형성시키는 단계;

e''') 결정화 용매에서 용해된 레르카니디핀 염산의 농도가  $\leq 2\%$ (w/v)가 될 때까지 단계 d''')의 용액을 교반하는 단계; 및

f''') 단계 e''')에서 생성된 고체를 회수하여 레르카니디핀 염산 결정형(II)를 생성시키는 단계를 포함하고, 상기 레르카니디핀 염산 결정형(I)은 파장  $K\alpha$ 에서 X-선 회절 패턴의 유의성 있는 피크의 거리, (I/I<sub>0</sub>) 비율, 및  $2\theta$  각도가 하기 표와 같은 것인 제 1항 또는 제 2 항에 따른 레르카니디핀 염산 결정형(II)의 제조방법.

D (Å)	상대 세기 (I/I <sub>0</sub> )	2θ 각도
16.3	83	5.4
6.2	47	14.2
4.78	29	18.6
4.10	63	21.7
4.06	36	21.9
3.90	100	22.8

**청구항 15.**

제 14 항에 있어서, 초음파를 조사하고 결정형(II)의 종자결정을 단계 e''')에 부가하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 16.**

제 14 항에 있어서, 상기 단계 d''')의 용액에 60 중량% 이하의 물을 부가하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 17.**

제 14 항에 있어서, 상기 단계 d''')의 온도는 20 내지 70°C인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 18.**

제 14 항에 있어서, 상기 단계 e")에서의 교반은 20 내지 25℃의 온도에서 수행하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 19.**

제 14 항에 있어서, 상기 단계 f")에서의 건조는 70℃에서 수행하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 20.**

제 14 항에 있어서, 초음파를 조사하는 단계 또는 결정형(II)의 중자결정을 단계 e")에 추가하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 21.**

(1) 제 1 항 또는 제 2 항 기재의 레르카니디핀 염산 결정형(II) 및 (2) 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제, 방향제, 감미제, 보존제, 색소, 결합제, 현탁화제, 분산화제, 착색제, 붕해제, 부형제, 활택제, 가소제, 및 식용 오일로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 성분을 포함하는 항고혈압용 약제학적 조성물.

**청구항 22.**

제 21 항에 있어서, 상기 레르카니디핀 염산 결정형 (II)가 D(50%) 2-8  $\mu\text{m}$  및 D(90%)<15 $\mu\text{m}$ 의 평균 입자크기를 갖는 것을 특징으로 하는 항고혈압용 약제학적 조성물.

**청구항 23.**

제 21 항의 항고혈압용 약제학적 조성물을 포함하는 단위 제형.

**청구항 24.**

제 23 항에 있어서, 상기 제형이 레르카니디핀 속방성 제형인 것을 특징을 하는 단위 제형.

**청구항 25.**

제 23 항에 있어서, 상기 제형이 레르카니디핀 서방성 제형인 것을 특징을 하는 단위 제형.

**청구항 26.**

제 25 항에 있어서, 상기 제형은 레르카니디핀 속방성 상과 레르카니디핀 서방성 상을 포함하는 것을 특징을 하는 단위 제형.

**청구항 27.**

제 26 항에 있어서, 상기 조성물은 0.1 내지 400 mg의 레르카니디핀 염산을 포함하는 것을 특징을 하는 단위 제형.

**청구항 28.**

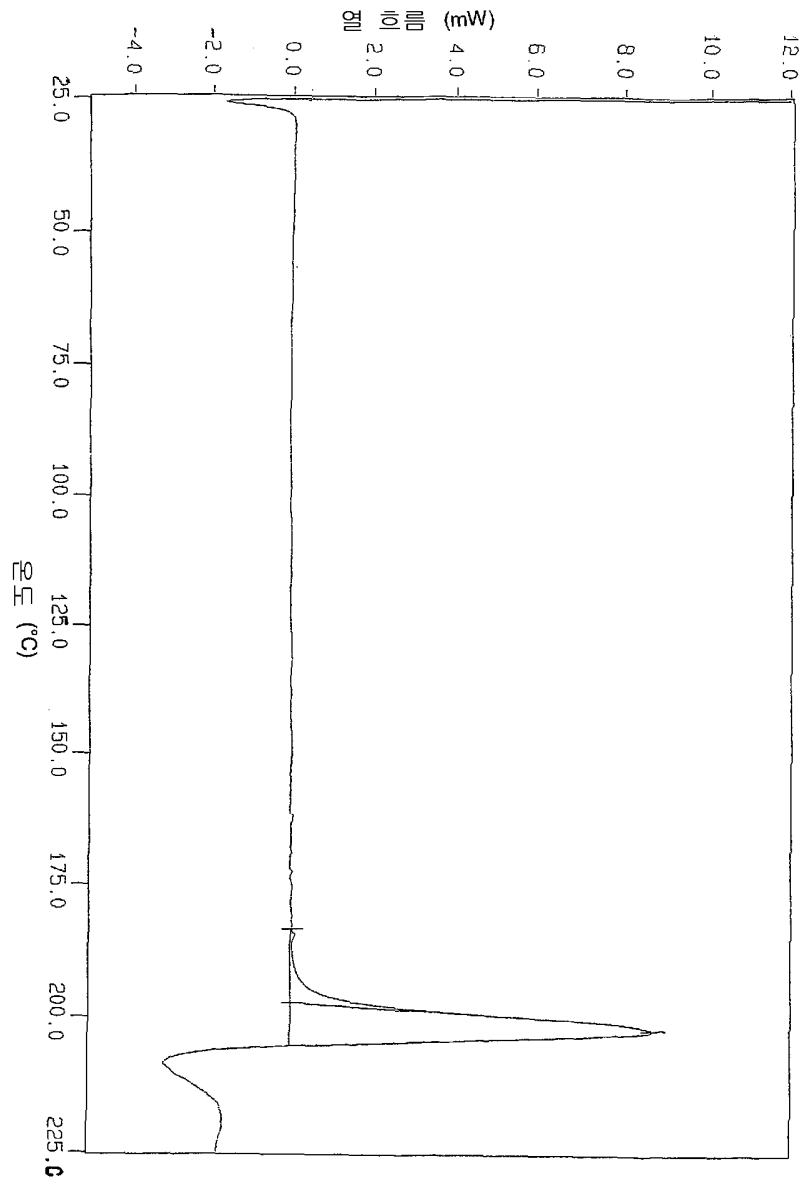
제 27 항에 있어서, 상기 조성물은 1 내지 200 mg의 레르카니디핀 염산을 포함하는 것을 특징을 하는 단위 제형.

**청구항 29.**

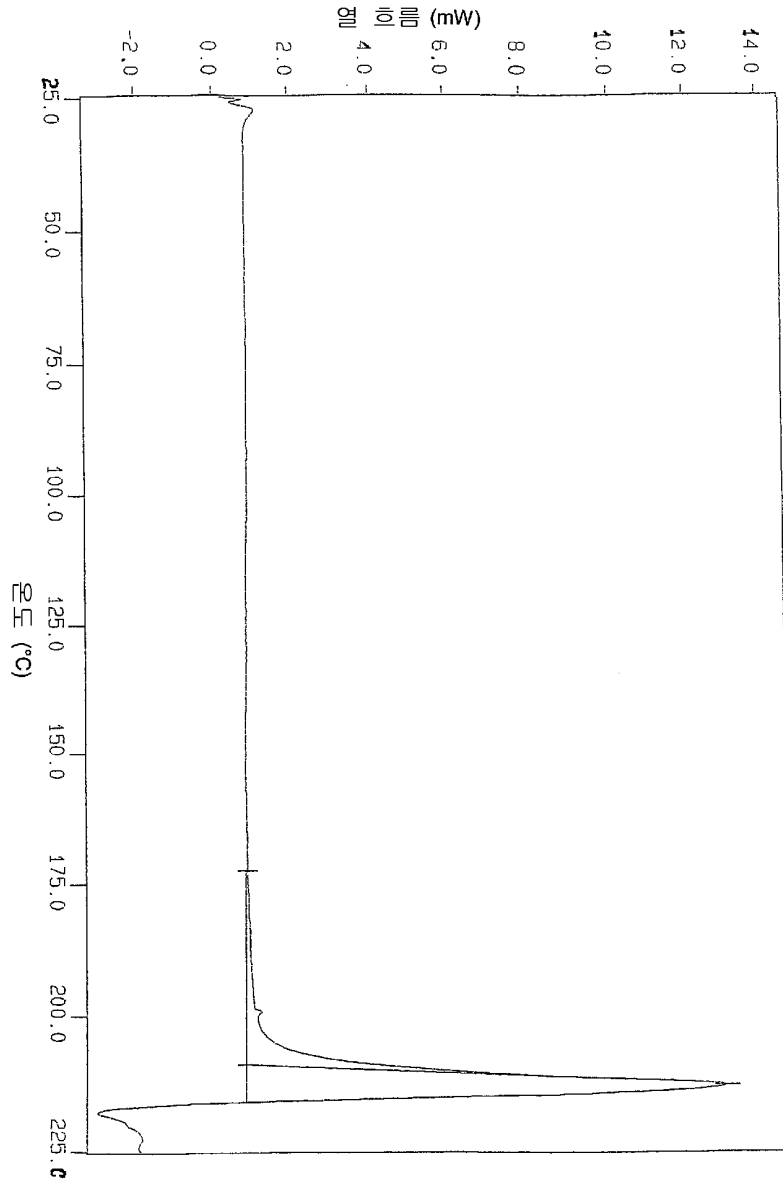
제 28 항에 있어서, 상기 조성물은 5 내지 40 mg의 레르카니디핀 염산을 포함하는 것을 특징을 하는 단위 제형.

도면

도면1

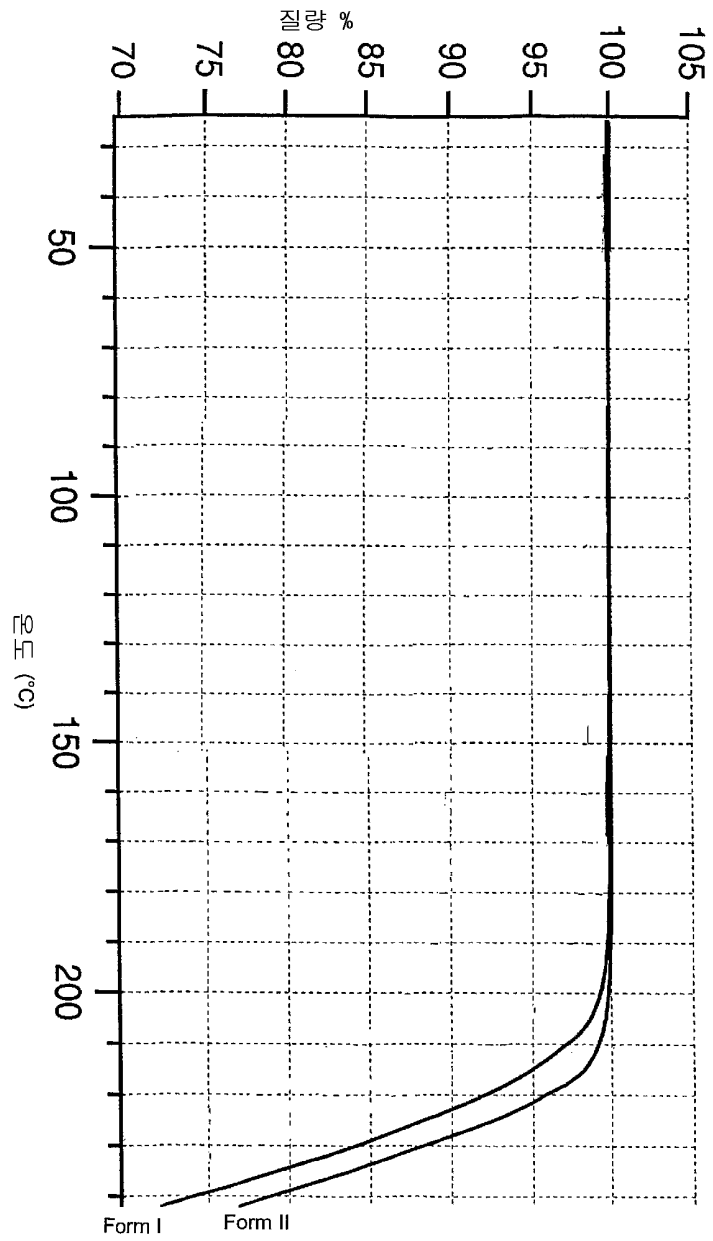


도면2



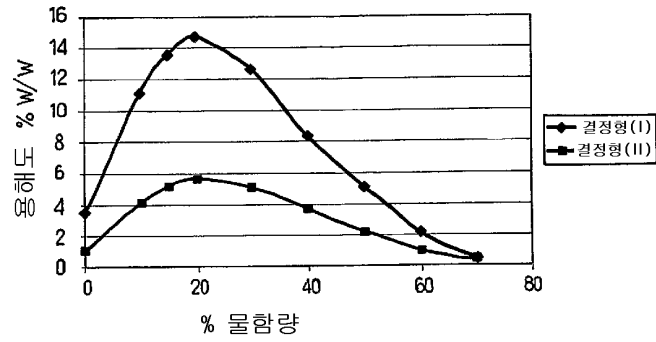


도면3

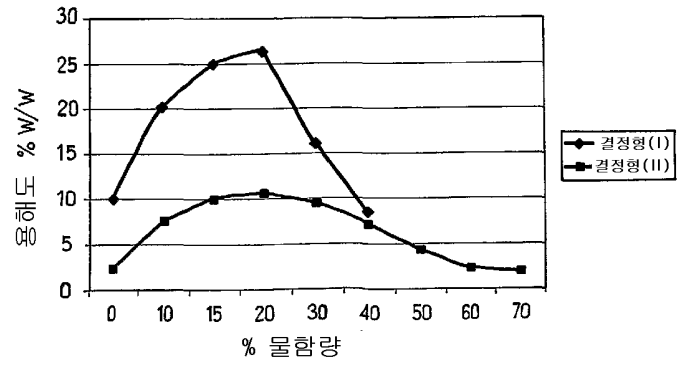


도면4

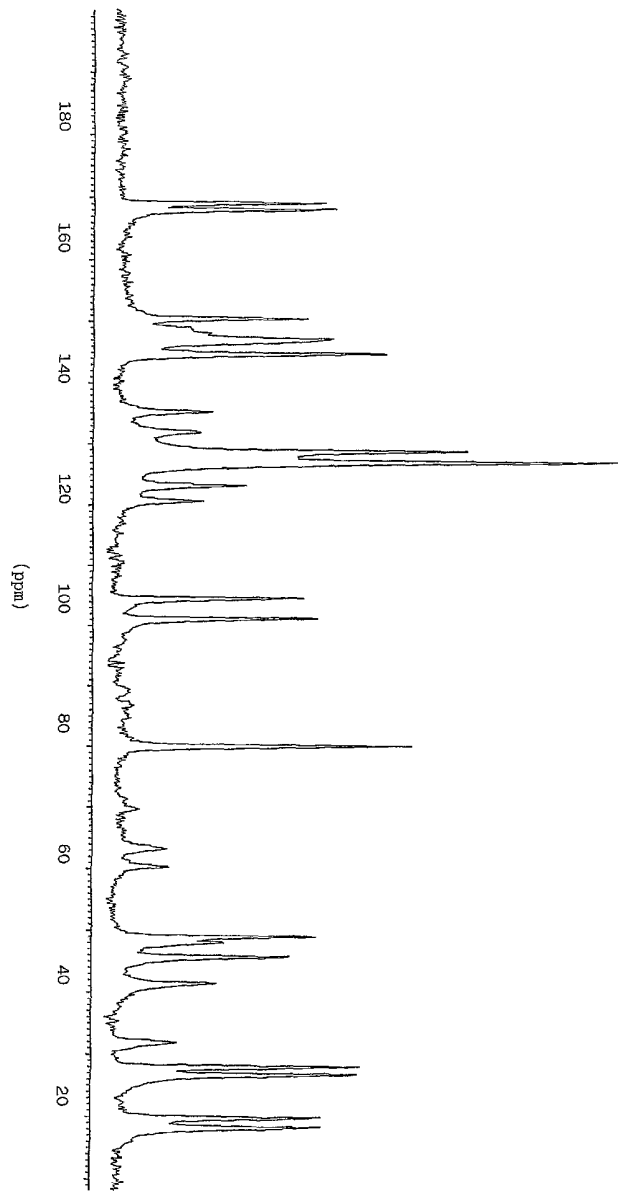
물-에탄올에서의 용해도



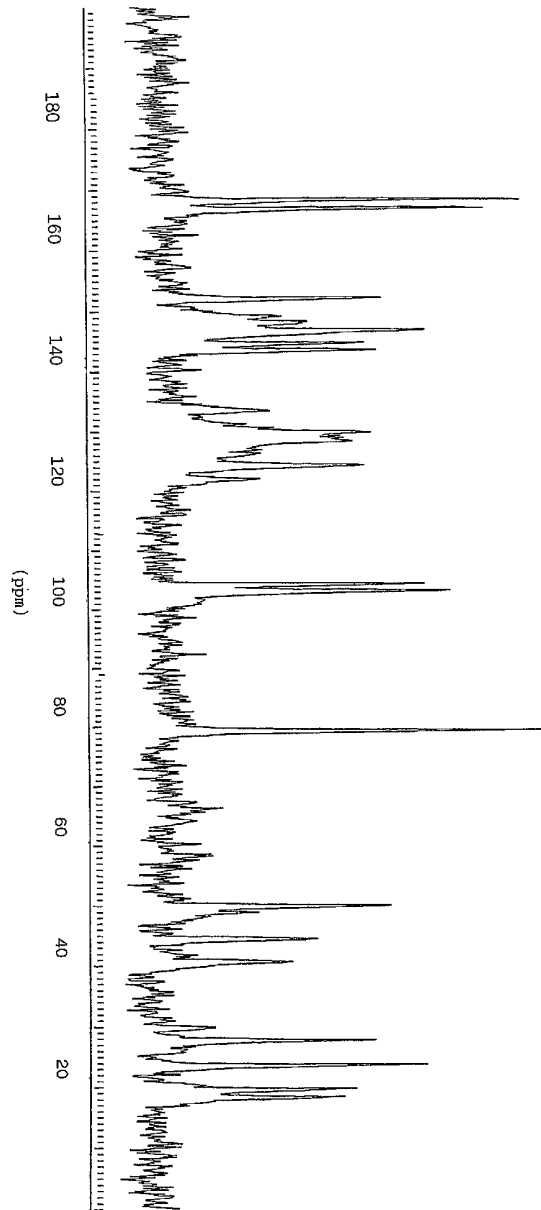
도면5



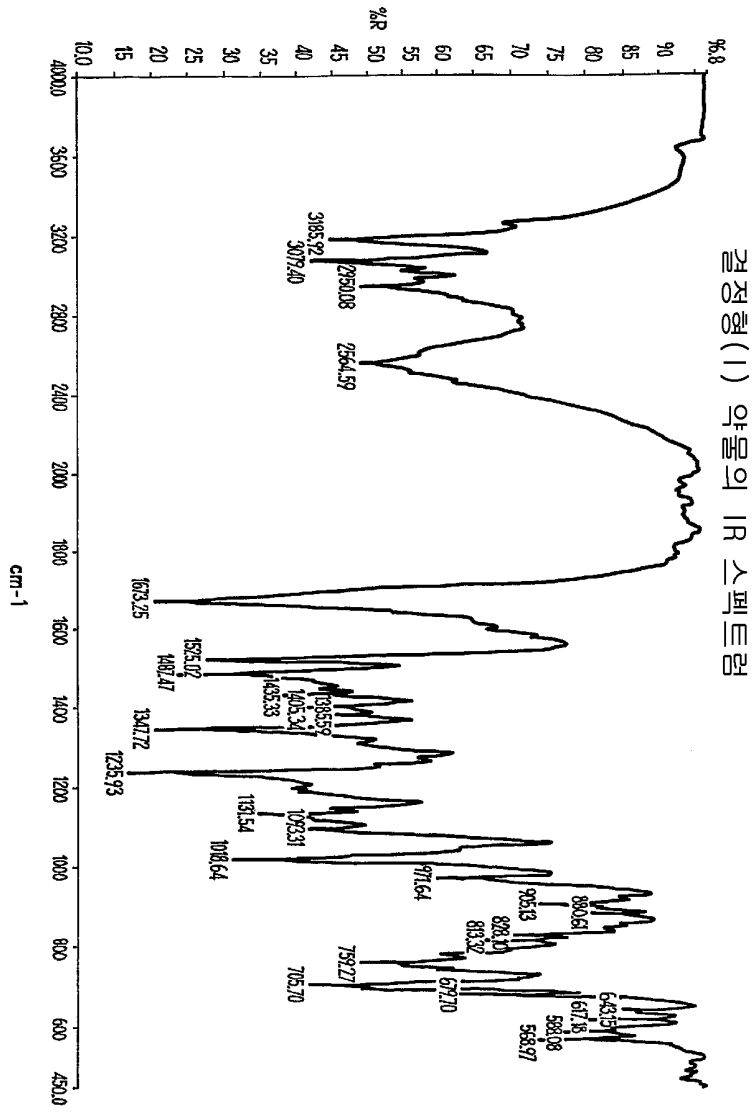
도면6



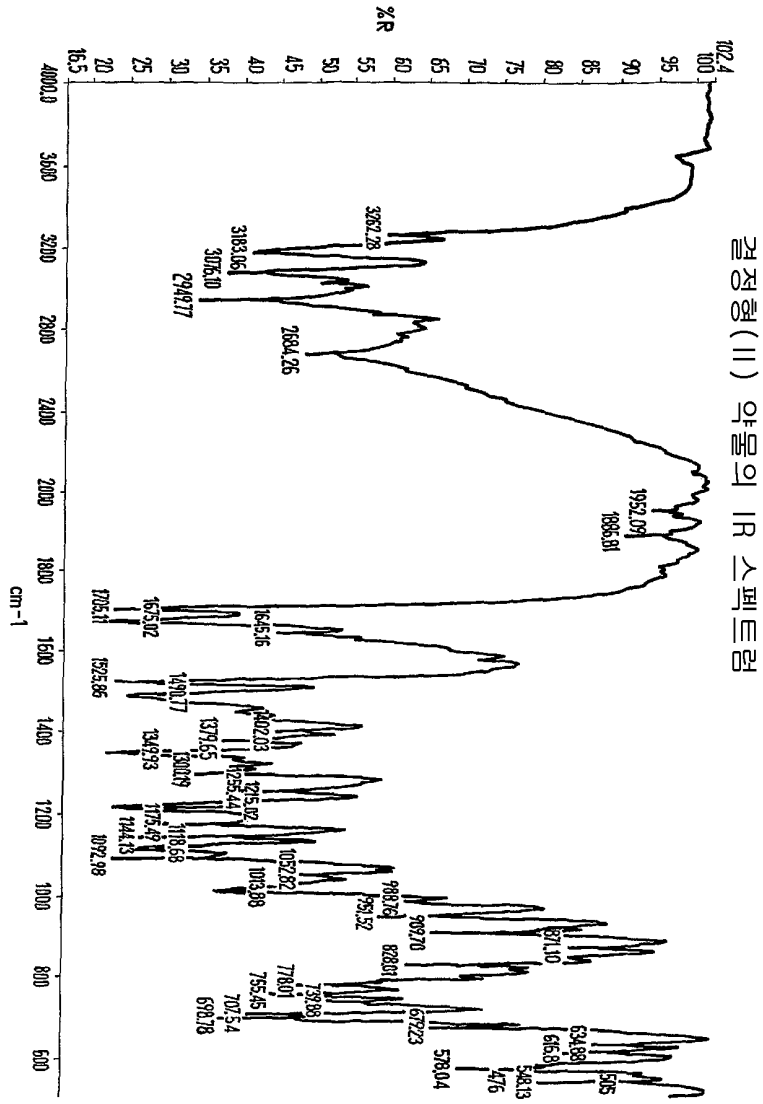
도면7



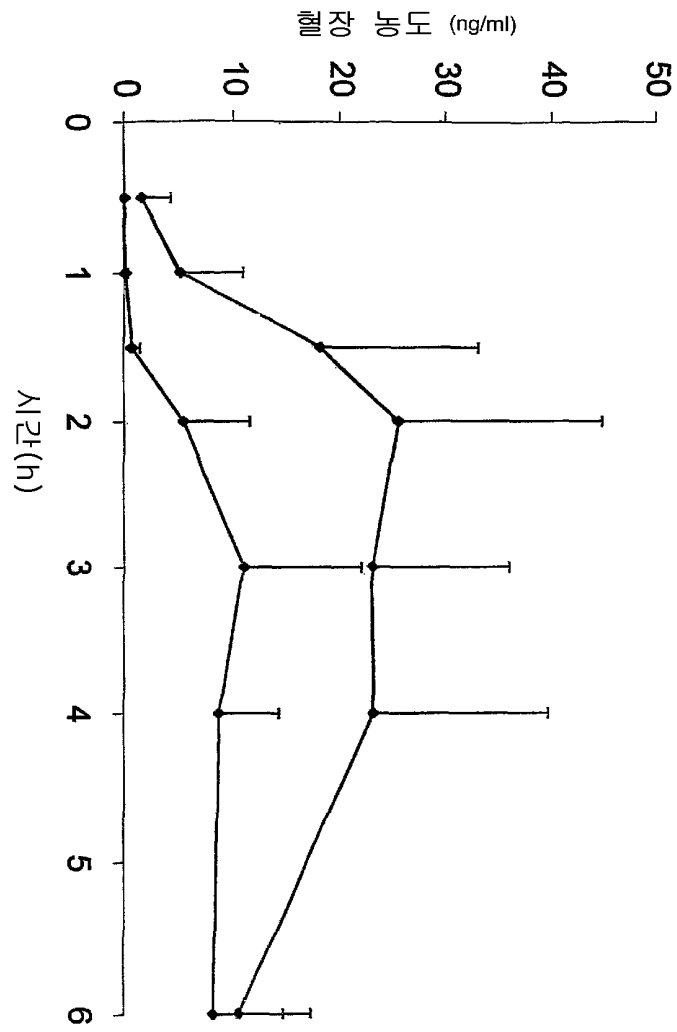
도면8



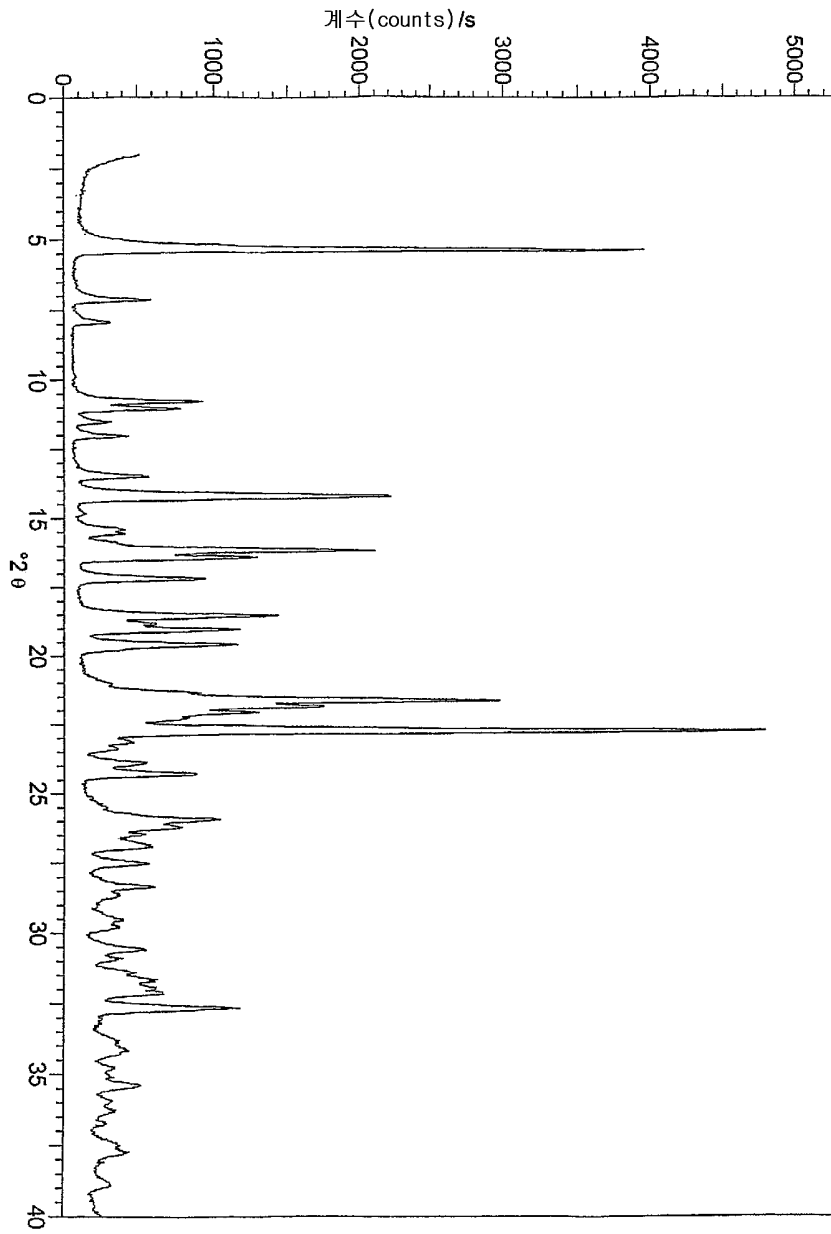
도면9



도면10

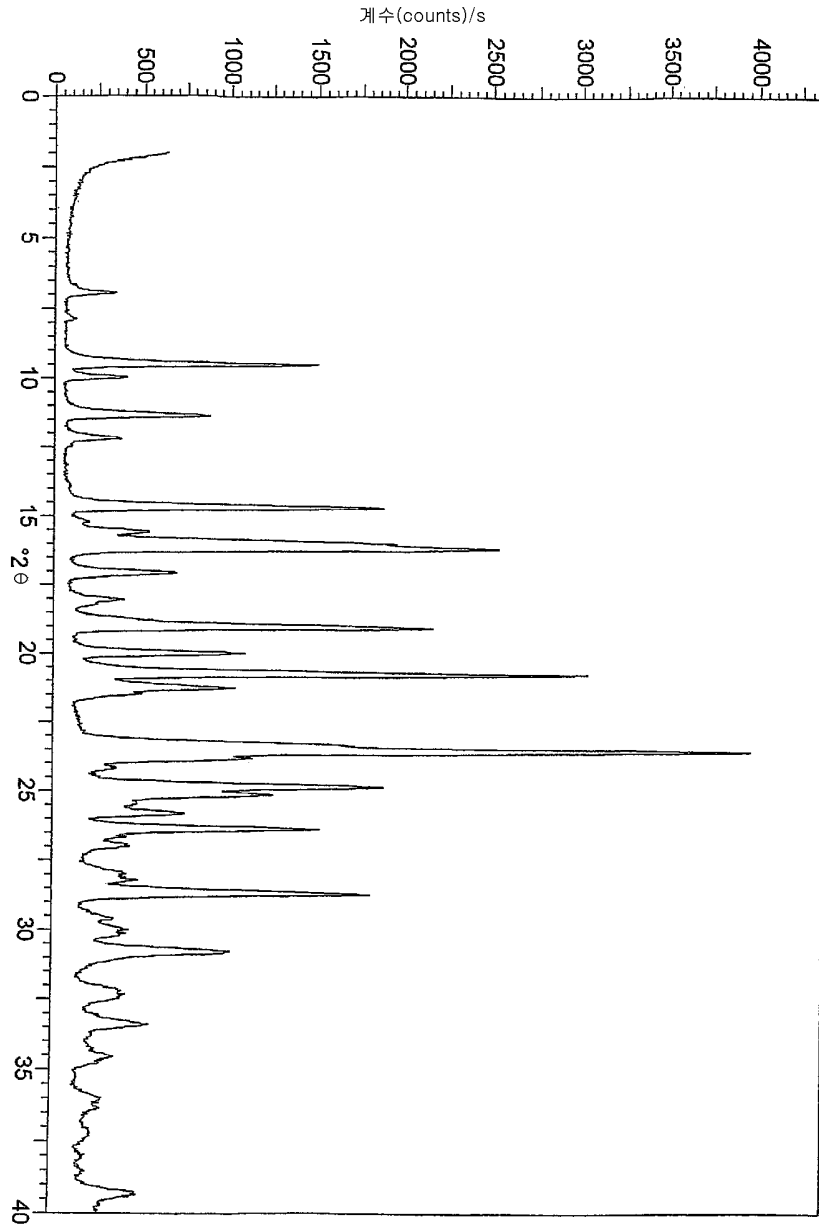


도면11

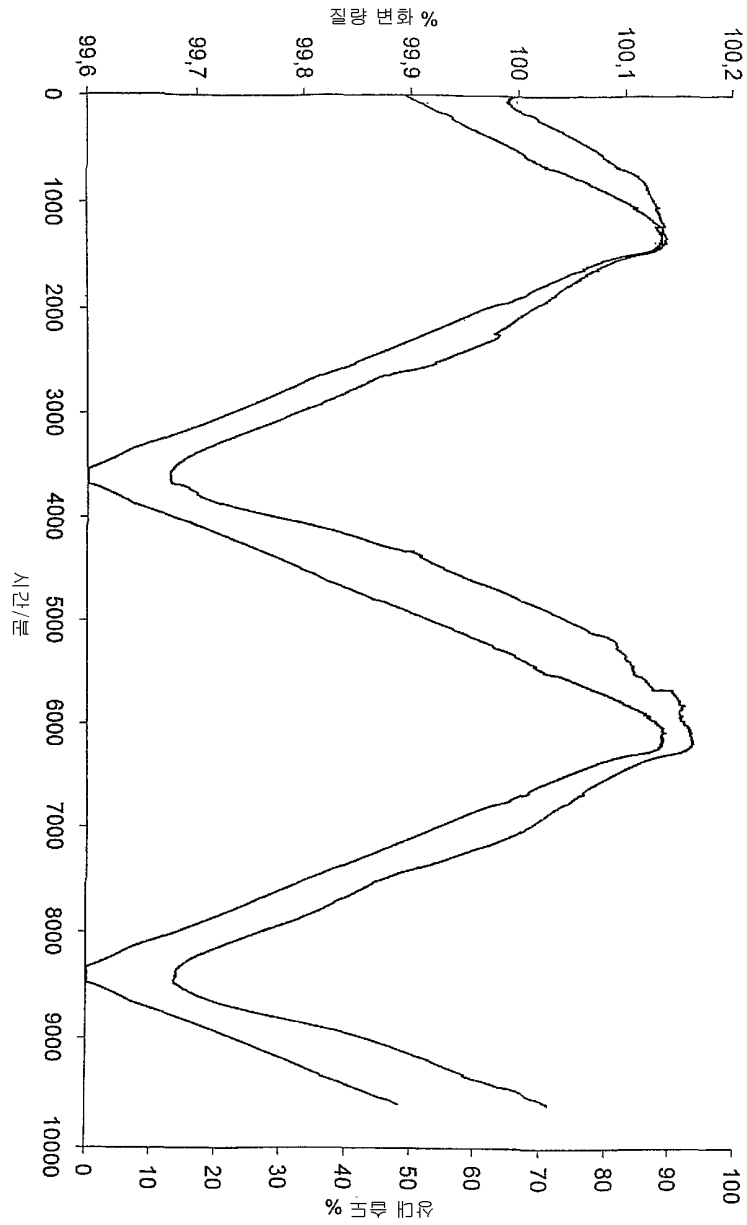




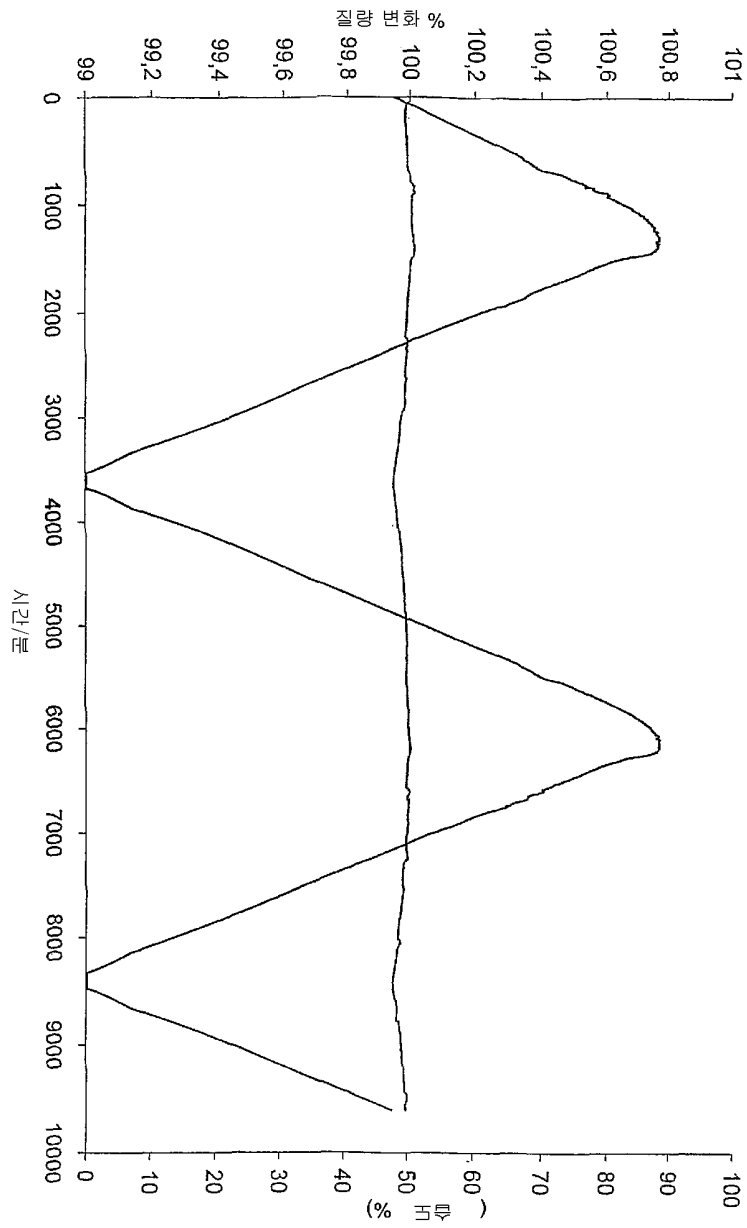
도면12



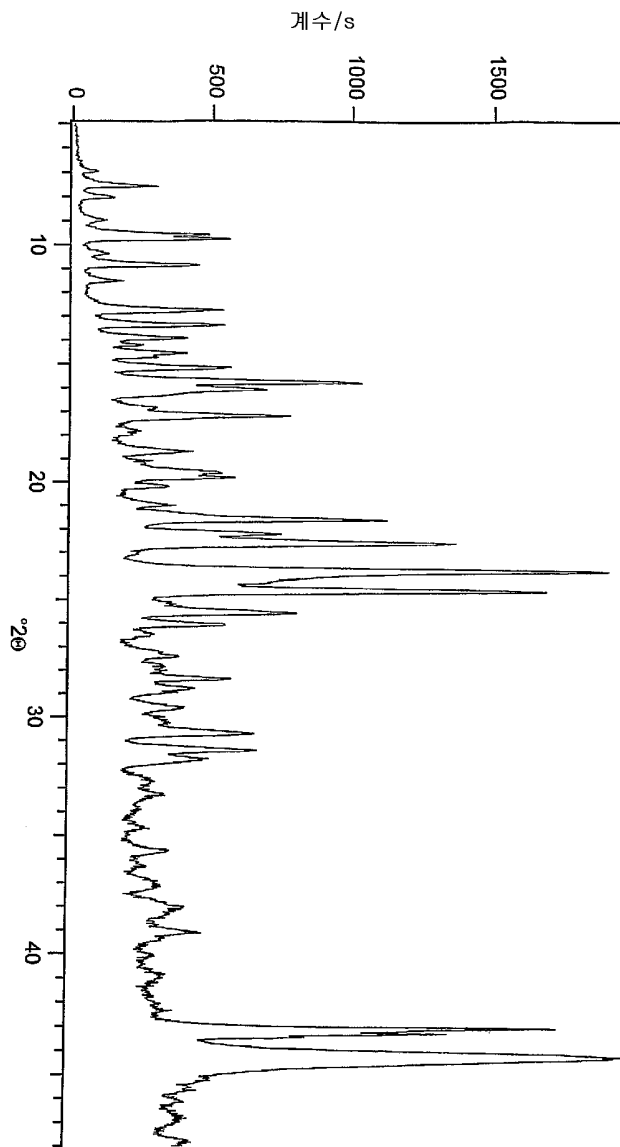
도면13



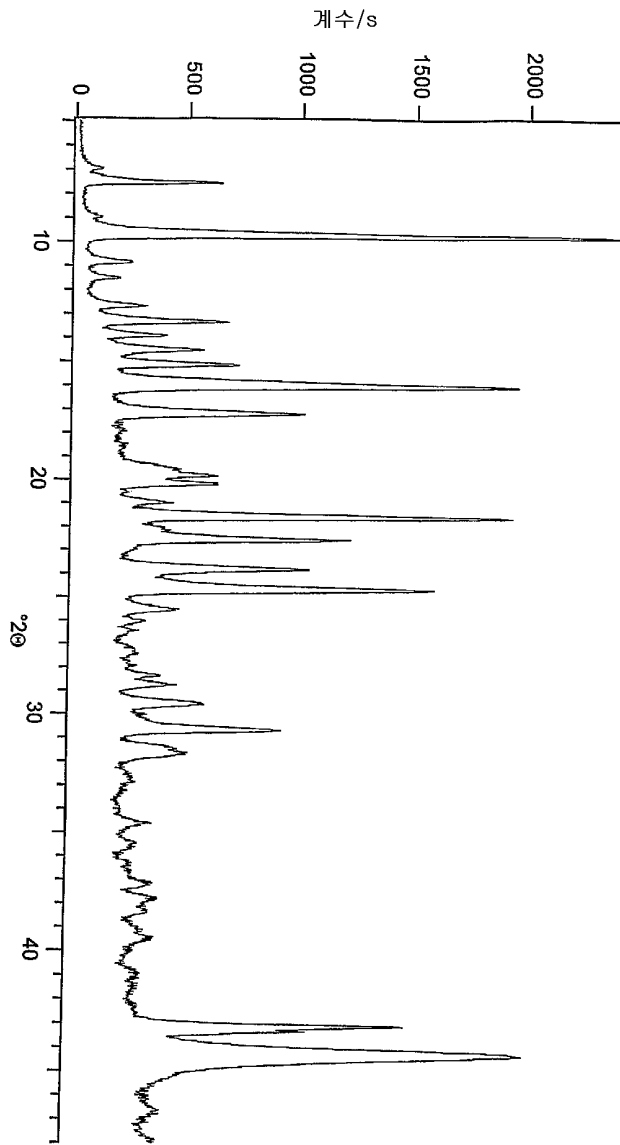
도면14



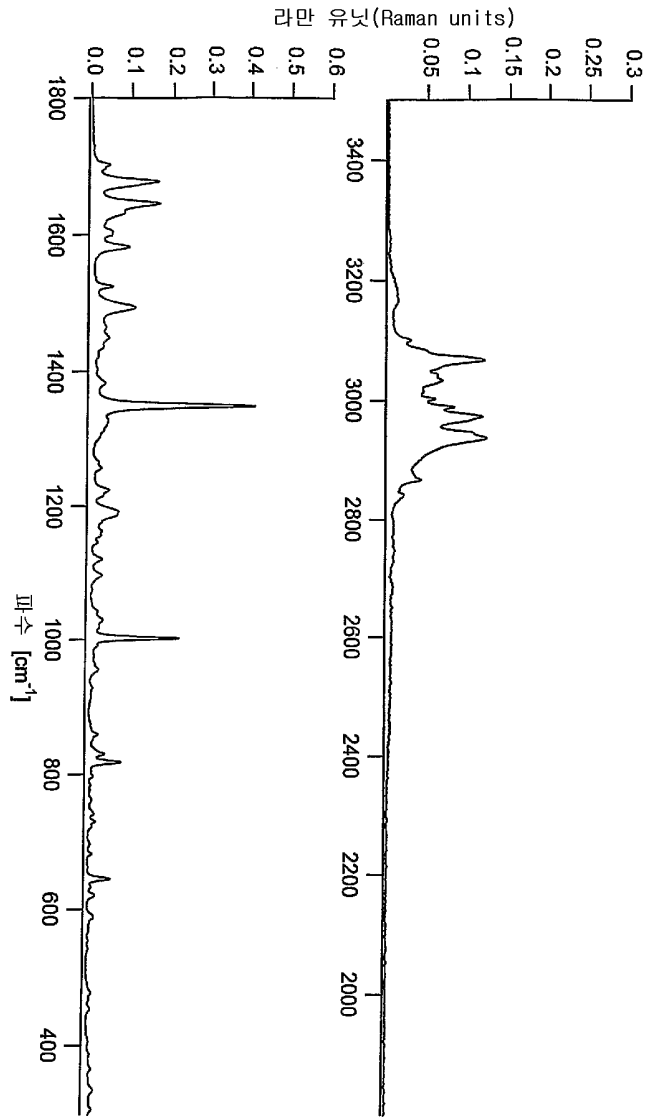
도면15



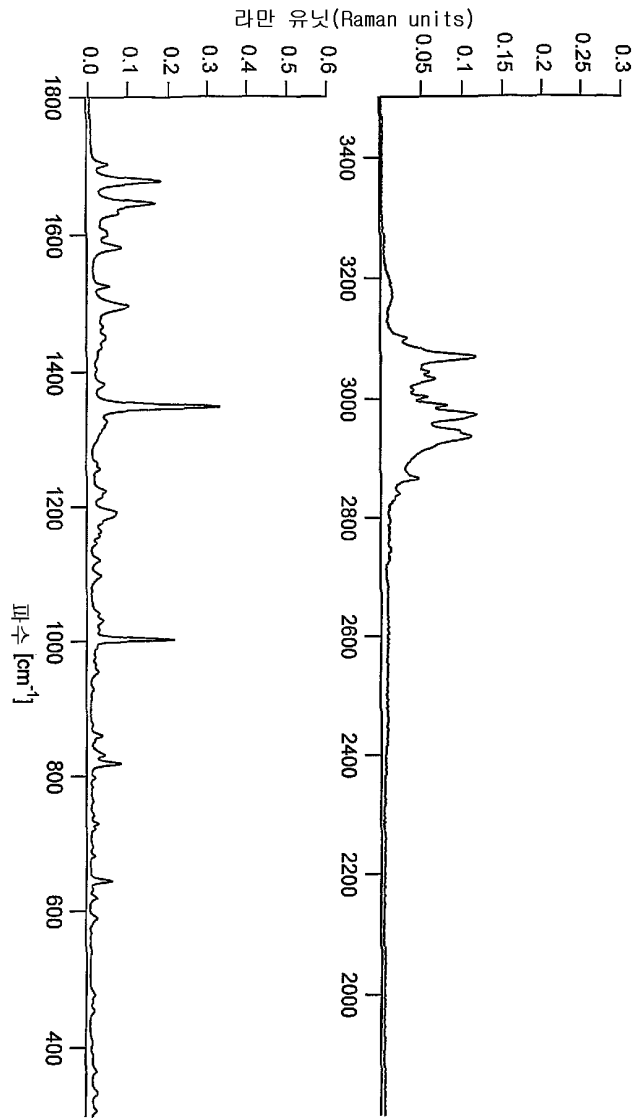
도면16



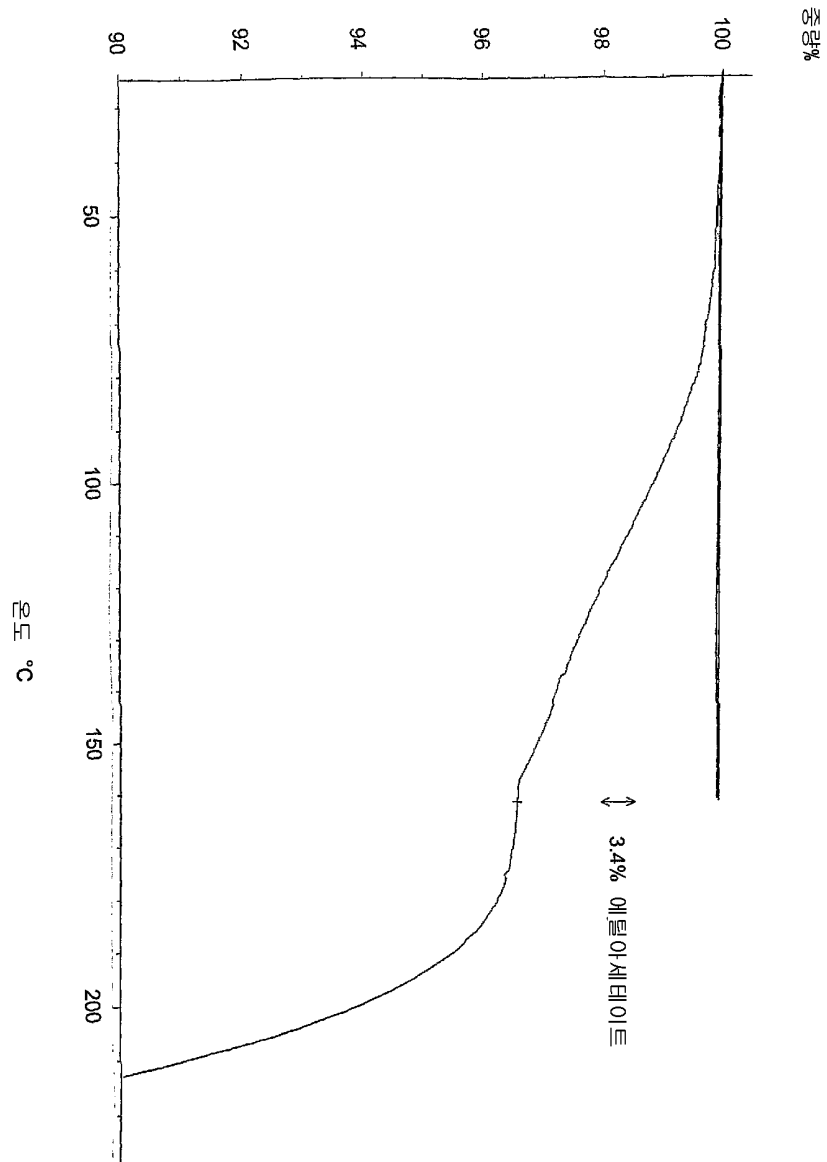
도면17



도면18



도면19





도면20

