



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0093576
(43) 공개일자 2024년06월24일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 295/096 (2006.01) A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 295/096 (2013.01)
A61K 31/138 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7015968</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년10월19일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년05월14일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/079054</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/066971
국제공개일자 2023년04월27일</p> <p>(30) 우선권주장
21306465.2 2021년10월20일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
르 라보레토레 쉐르비에르
프랑스 수레즈네스 세텍스 뒤 드 베르둔 35 (우:92284)</p> <p>(72) 발명자
마이유, 쥘리앙
프랑스 45140 오름 뒤 말레르브 12
빌라르, 프레데릭
프랑스 45000 오를랑 뒤 뒤 닥트르 기 시빌 2에이</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이윤기</p> |
|--|--|

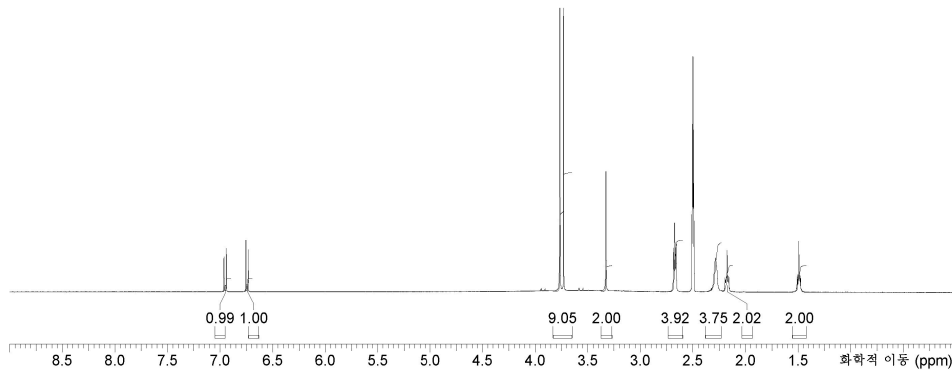
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 신규 트리메타지딘 염

(57) 요약

본 발명은 니트라이트의 존재 하에 트리메타지딘 니트로사민의 감소된 형성을 유도하는 신규 트리메타지딘 염에 관한 것이다.

대표도



실시예 1에서 수득된 트리메타지딘 헤미아디페이트 염의 ¹H NMR 스펙트럼

(52) CPC특허분류

A61K 31/495 (2013.01)

A61P 9/00 (2018.01)

A61P 9/10 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

트리메타지딘 헤미말레이트, 트리메타지딘 헤미아디페이트, 트리메타지딘 헤미타르트레이트, 트리메타지딘 헤미포스페이트, 트리메타지딘 헤미술페이트, 트리메타지딘 헤미숙시네이트 및 트리메타지딘 헤미푸마레이트로부터 선택된 트리메타지딘 염, 그의 수화물, 및 그의 결정질 형태.

청구항 2

트리메타지딘을 용매 중에서 말산, 아디프산, 타르타르산, 인산, 황산, 숙신산 및 푸마르산으로부터 선택된 유기 산과 반응시켜 2/1의 트리메타지딘/유기 산 비를 갖는 상응하는 염을 생성하는, 제1항에 따른 트리메타지딘 염의 합성 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 트리메타지딘을 용매 중에서 0.5 몰 당량의 말산, 아디프산, 타르타르산, 인산, 황산, 숙신산 또는 푸마르산과 반응시켜, 2/1의 트리메타지딘/말산, 트리메타지딘/아디프산, 트리메타지딘/타르타르산, 트리메타지딘/인산, 트리메타지딘/황산, 트리메타지딘/숙신산 또는 트리메타지딘/푸마르산 몰비를 갖는 상응하는 트리메타지딘 헤미말레이트, 헤미아디페이트, 헤미타르트레이트, 헤미포스페이트, 헤미술페이트, 헤미숙시네이트 또는 헤미푸마레이트를 생성하는 것인 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 용매가 아니솔, 메틸 이소부틸 케톤, 톨루엔, n-헵탄, 아세토니트릴, 메틸 에틸 케톤, 에틸 아세테이트, 1,3-디옥살란, 테트라히드로푸란, 아세톤, 메틸 tert-부틸 에테르, 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 이소부탄올, n-부탄올, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 따른 트리메타지딘 염을 1종 이상의 불활성, 비-독성, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 1일-1회 경구 투여를 위한, 즉시-방출 경구 정제의 형태, 지속 방출 경구 매트릭스 정제의 형태 또는 캡슐 내의 코팅된 미니과립의 형태인 제약 조성물.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 베타차단제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 베타차단제가 메토프롤롤 또는 비소프롤롤인 제약 조성물.

청구항 9

제1항 및 제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 협심증의 예방적 치료에, 맥락망막 장애의 과정에 또는 혈관 기원의 현기증의 치료에 사용하기 위한 트리메타지딘 염 또는 제약 조성물.

발명의 설명

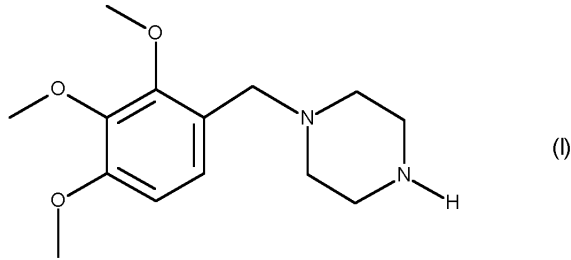
기술 분야

본 발명은 신규 트리메타지딘 염, 그의 수화물 및 그의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

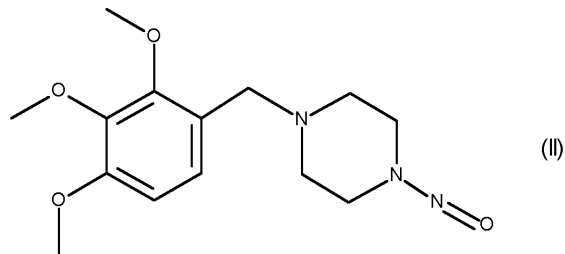
[0002] 트리메타지딘 또는 1-(2,3,4-트리메톡시벤질)피페라진 (화학식 (I))은 저산소증 또는 허혈에 노출된 세포의 에너지 대사를 유지함으로써 아데노신 트리포스페이트 (ATP)의 세포내 수준의 붕괴를 방지하는 화합물이다. 따라서, 이는 이온 펌프 및 나트륨-칼륨 막횡단 유동의 기능을 보장하고, 세포 항상성을 유지한다.



[0003]

[0004] 트리메타지딘 디히드로클로라이드는 현재 협심증 발증의 예방적 치료를 위해, 맥락망막 발작에서 및 혈관 기원의 현기증 (메니에르 현기증, 이명)의 치료를 위해 치료적으로 사용된다.

[0005] 화학식 (II)의 트리메타지딘 니트로사민은 트리메타지딘 염의 합성 방법 동안 또는 이러한 염의 제제화 방법 동안, 물 및/또는 부형제로부터 유래된 니트라이트의 존재 하에 형성될 수 있는 불순물이다.



[0006]

[0007] 본 출원인은 본 발명에 이르러 본 발명의 트리메타지딘 염이 니트라이트의 존재 하에 트리메타지딘 니트로사민의 형성을 감소시키는 것을 발견하였다.

[0008] 특허 출원 CN110105307, CN110183398 및 CN110054599는 각각 트리메타지딘 디히드로클로라이드 염의 유동성, 불량한 정제화 특성 및 흡습성 문제를 극복하기 위한 트리메타지딘 헤미옥살레이트, 옥살레이트 및 디옥살레이트 염의 합성을 개시한다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 특히 트리메타지딘 헤미말레이트, 헤미아디페이트, 헤미타르트레이트, 헤미포스페이트, 헤미술페이트, 헤미숙시네이트 및 헤미푸마레이트 염에 관한 것이다.

[0010] 본 발명은 또한 트리메타지딘을 용매 중에서 유기 산과 반응시켜 2/1의 트리메타지딘/유기 산 비를 갖는 상응하는 염을 생성하고,

[0011] 여기서 유기 산은 말산, 아디프산, 타르타르산, 인산, 황산, 숙신산 및 푸마르산으로부터 선택되는 것인, 트리메타지딘 염의 합성 방법에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 본 발명의 한 실시양태에서, 트리메타지딘을 용매 중에서 0.5 몰 당량의 말산, 아디프산, 타르타르산, 인산, 황산, 숙신산 또는 푸마르산과 반응시켜, 2/1의 트리메타지딘/말산, 트리메타지딘/아디프산, 트리메타지딘/타르타르산, 트리메타지딘/인산, 트리메타지딘/황산, 트리메타지딘/숙신산 또는 트리메타지딘/푸마르산 몰비를 갖는 상응하는 트리메타지딘 헤미말레이트, 헤미아디페이트, 헤미타르트레이트, 헤미포스페이트, 헤미술페이트, 헤미숙시네이트 또는 헤미푸마레이트를 생성한다.

[0013] 용매 중에서, 보다 특히 아니솔, 메틸 이소부틸 케톤, 톨루엔, n-헵탄, 아세토니트릴, 메틸 에틸 케톤, 에틸 아세테이트, 1,3-디옥살란, 테트라히드로푸란, 아세톤, 메틸 tert-부틸 에테르, 물, 알콜, 에컨대 메탄올,

에탄올, 이소프로판올, 이소부탄올 또는 n-부탄올, 및 그의 혼합물이 언급될 수 있다.

- [0014] 염화(salification) 반응은 바람직하게는 20℃ 내지 70℃의 온도에서 수행된다.
- [0015] 본 발명의 트리메타지딘 염은 니트라이트의 존재 하에 트리메타지딘 니트로사민의 형성을 감소시킬 수 있다.
- [0016] 본 발명의 한 실시양태에 따르면, 본 발명의 트리메타지딘 염은 40℃에서 22시간 후에, 니트라이트를 함유하는 용액 중에서 1 ppm 미만의 트리메타지딘 니트로사민을 형성한다.
- [0017] 본 발명은 또한 트리메타지딘 헤미말레이트, 헤미아디페이트, 헤미타르트레이트, 헤미포스페이트, 헤미술페이트, 헤미숙시네이트 또는 헤미푸마레이트 염을 1종 이상의 불활성, 비-독성, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0018] 유용한 투여량은 환자의 연령 및 체중, 투여 경로, 장애의 성질 및 중증도 및 임의의 연관된 치료에 따라 달라지고, 1회 이상의 투여에서 1일에 15 mg 내지 200 mg 범위이다.
- [0019] 본 발명에 따른 제약 조성물 중에서, 보다 특히 경구, 비경구 (정맥내, 근육내 또는 피하), 경피, 비강, 직장, 설주위, 안구 또는 호흡기 투여에 적합한 것, 및 특히 정제 또는 당의정, 설하 정제, 젤라틴 캡슐, 캡슐, 미니과립, 좌제, 크림, 연고, 피부 겔, 주사가능한 또는 음용가능한 제제, 에어로졸, 및 점안제 또는 점비제가 언급될 수 있다.
- [0020] 제약 조성물은 즉시 방출 또는 지속 방출 조성물의 형태일 수 있다.
- [0021] 본 발명의 한 측면에 따르면, 제약 조성물은 즉시 방출 경구 투여를 위한 정제이다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 제약 조성물은 지속 방출 경구 투여를 위한 매트릭스 정제이다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 제약 조성물은 경구, 1일-1회 투여를 위한, 캡슐 내의 코팅된 미니과립의 형태이다.
- [0024] 트리메타지딘 염 이외에도, 본 발명에 따른 정제는 1종 이상의 부형제 또는 담체, 예컨대 회석제, 지연제, 윤활제, 결합제, 붕해제, 흡수제, 가소제, 착색제 및 감미제를 포함한다.
- [0025] 부형제 또는 담체의 예로서 하기가 언급될 수 있다:
- [0026] · 회석제의 경우: 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 칼슘 히드로젠 포스페이트 디히드레이트, 칼슘 카르보네이트, 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 예컨대 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스,
- [0027] · 제어-방출 작용제의 경우: 에틸셀룰로스, 에틸셀룰로스 유도체, 예컨대 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 및/또는 폴리메타크릴레이트,
- [0028] · 윤활제의 경우: 실리카, 활석, 스테아르산 및 그의 마그네슘 및 칼슘 염, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 베헤네이트 또는 나트륨 벤조에이트,
- [0029] 결합제의 경우: 알루미늄 및 마그네슘 실리케이트, 전분, 젤라틴, 트라가칸트(tragacanth), 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈,
- [0030] · 가소제의 경우: 아세틸 트리부틸 시트레이트, 글리세롤 트리아세테이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 아세틸 에틸 시트레이트, 디에틸 세바케이트, 디부틸 세바케이트, 에틸 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 및/또는 프로필렌 글리콜,
- [0031] · 붕해제의 경우: 한천, 알긴산 및 그의 나트륨 염, 발포성 혼합물.
- [0032] 정제 중 화학식 (I)의 활성 성분의 백분율은 바람직하게는 5 중량% 내지 50 중량%이다.
- [0033] 본 발명의 한 측면에 따르면, 본 발명에 따른 트리메타지딘 염은 하나 이상의 추가의 활성 성분과 함께 연합하여 투여된다.
- [0034] 연합 투여는 각각 활성 성분 중 1종을 함유하는 2개 이상의 개별 제약 조성물의 동시 또는 연속 공-투여(co-administration)의 형태 (자유 연합), 또는 단일 투여 형태로 조합된 2종 이상의 활성 성분을 포함하는 고정-용량 조합물의 투여의 형태일 수 있다.

- [0035] 추가의 활성 성분 중에서, 보다 특히 베타차단제가 언급될 수 있다.
- [0036] 본 발명의 한 측면에 따르면, 본 발명의 트리메타지딘 염은 고정-용량 조합물의 형태로 베타차단제와 함께 연합하여 투여된다.
- [0037] 베타차단제 중에서, 보다 특히 메토프롤롤 및 비소프롤롤이 언급될 수 있다.
- [0038] 본 발명의 바람직한 측면에 따르면, 트리메타지딘 염 및 비소프롤롤의 고정-용량 조합물은 80 mg 트리메타지딘 염 미니과립 및 5 또는 10 mg 비소프롤롤 헤미푸마레이트 펠릿을 함유하는 캡슐이다.
- [0039] 본 발명의 또 다른 바람직한 측면에 따르면, 트리메타지딘 염 및 메토프롤롤의 고정-용량 조합물은 80 mg 트리메타지딘 염 미니과립, 및 47.5 또는 95 mg 메토프롤롤 숙시네이트 펠릿을 함유하는 캡슐이다.
- [0040] 비소프롤롤 헤미푸마레이트 펠릿의 제제는 W02016/071631의 실시예 4a에 이미 개시되어 있다.
- [0041] **약어**
- [0042] eq. 몰 당량
- [0043] NMR 핵 자기 공명
- [0044] XRPD X선 분말 회절
- [0045] **실험 파트**
- [0046] 실시예 1, 3, 4, 5 및 7의 화합물에 대해, 10분 동안 0.013° 2θ 스텝 크기로 및 45kV 및 40 mA에서 CuK α 방사선 ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)으로 투과 모드로 작동하는 X선 회절계를 사용하여 XRPD 패턴을 3.5° 2θ 내지 35° 2θ 에서 기록하였다.
- [0047] 실시예 2 및 6의 화합물에 대해, 30분 동안 0.013° 2θ 스텝 크기로 및 45kV 및 40 mA에서 CuK α 방사선 ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)으로 투과 모드로 작동하는 X선 회절계를 사용하여 XRPD 패턴을 3.5° 2θ 내지 55° 2θ 에서 기록하였다.
- [0048] 10% 초과와 상대 강도를 갖는 피크만이 XRPD 표에 언급되어 있다.
- [0049] 화학적 이동 (ppm)은 내부 표준으로서 부분 중수소화 디메틸설폭시드 또는 부분 중수소화 메탄올을 사용하여 테트라메틸실란 (TMS)에 대해 주어진다.
- [0050] 부분 중수소화 디메틸설폭시드 중의 용액에서, 1D ^1H NMR 스펙트럼 상의 2.5 ppm에서의 공명은 부분 중수소화 디메틸설폭시드로 인한 것이고, 3.30 ppm에서의 공명은 물의 존재로 인한 것이다.
- [0051] 부분 중수소화 메탄올 중의 용액에서, 1D ^1H NMR 스펙트럼 상의 3.3 ppm에서의 공명은 부분 중수소화 메탄올로 인한 것이고, 4.83 ppm에서의 공명은 물의 존재로 인한 것이다.
- [0052] **실시예 1: 트리메타지딘 헤미아디페이트**
- [0053] 트리메타지딘 1.0 g 및 아디프산 0.28 g (0.5 몰 당량)을 이소프로판올 4 mL에 넣었다. 혼합물을 주위 온도에서 22시간 동안 교반 하에 두었다. 현탁액을 여과하고, 분말을 진공 하에 40°C 에서 밤새 건조시켰다. 수득된 분말은 결정질 분말에 상응한다.
- [0054] ^1H NMR: 6.95 ppm, 6.75 ppm, 3.77 ppm, 3.76 ppm, 3.73 ppm, 3.33 ppm, 2.67 ppm, 2.29 ppm, 2.18 ppm, 1.49 ppm.
- [0055] 상응하는 ^1H NMR 스펙트럼은 도 1a에 있다.

[0056] XRPD 표:

	위치 [$^{\circ} 2\theta$]	상대 강도 [%]
1	8.64	31
2	12.17	12
3	12.32	20
4	13.74	15
5	14.64	12
6	15.65	11
7	15.95	27
8	16.81	20
9	17.35	12
10	18.15	100
11	19.33	33
12	19.57	28
13	20.54	11
14	21.91	11
15	22.29	12
16	22.99	56
17	23.77	21
18	24.48	19
19	26.15	11
20	27.49	15

[0057]

[0058] 상응하는 XRPD 패턴은 도 1b에 있다.

[0059] **실시예 2: 트리메타지딘 헤미숙시네이트**

[0060] 방법 A.

[0061] 트리메타지딘 5.0 g 및 숙신산 1.11 g을 75 mL의 에탄올에 넣었다. 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반 하에 둔 다음, 주위 온도에서 60시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 분말을 진공 하에 40°C에서 밤새 건조시켰다. 수득된 분말은 결정질 분말에 상응한다.

[0062] ^1H NMR: 6.96 ppm, 6.75 ppm, 3.77 ppm, 3.77 ppm, 3.73 ppm, 3.37 ppm, 2.80 ppm, 2.37 ppm, 2.26 ppm.

[0063] 상응하는 ^1H NMR 스펙트럼은 도 2a에 있다.

[0064] XRPD 표:

	위 치 [° 2θ]	상대 강도 [%]
1	15.50	80
2	15.80	100
3	16.29	19
4	19.03	36
5	19.77	25
6	23.20	19
7	24.34	17
8	24.64	17
9	26.74	21

[0065]

[0066] 상응하는 XRPD 패턴은 도 2b에 있다.

[0067] 방법 B.

[0068] 트리메타지딘 64 kg, 숙신산 14 kg, 물 4.9 kg 및 이소프로필 알콜 569 kg을 반응기에 넣었다.

[0069] 혼합물을 72℃에서 30분 동안 기계적 교반 하에 두었다. 이 용액을 0.3℃/분의 속도로 63℃로 냉각시켰다. 63℃에서 및 교반 하에서 60분 후에, 현탁액을 0.25℃/분의 속도로 5℃로 냉각시켰다. 현탁액을 여과하고, 분말을 40℃에서 밤새 건조시켰다. 수득된 분말은 결정질 분말에 상응한다. 수율은 약 91%였다.

[0070] XRPD 패턴은 방법 A와 동일하다.

[0071] **실시예 3: 트리메타지딘 헤미말레이트**

[0072] 트리메타지딘 1.0 g 및 말산 0.25 g을 이소프로판올 4 mL에 넣었다. 혼합물을 주위 온도에서 22시간 동안 교반 하였다. 현탁액을 여과하고, 분말을 진공 하에 40℃에서 밤새 건조시켰다. 수득된 분말은 결정질 분말에 상응 한다.

[0073] ¹H NMR: 6.96 ppm, 6.76 ppm, 3.77 ppm, 3.77 ppm, 3.73 ppm, 3.39 ppm, 2.85 ppm, 2.45 ppm, 2.40 ppm, 2.30 ppm.

[0074] 상응하는 ¹H NMR 스펙트럼은 도 3a에 있다.

[0075] XRPD 표:

	위치 [$^{\circ} 2\theta$]	상대 강도 [%]
1	10.46	31
2	13.97	14
3	15.28	49
4	15.57	100
5	16.07	43
6	16.72	15
7	19.32	34
8	19.54	44
9	23.22	32
10	23.88	24
11	24.28	18
12	24.97	21
13	26.10	25
14	28.74	10

[0076]

[0077] 상응하는 XRPD 패턴은 도 3b에 있다.

[0078] **실시예 4: 트리메타지딘 헤미수페이트**

[0079] 트리메타지딘 550.0 g 및 96%의 황산 용액 211 g을 톨루엔 2.2 L에 넣었다. 혼합물을 20℃에서 24시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 분말을 진공 하에 40℃에서 밤새 건조시켰다. 수득된 분말은 결정질 분말에 상응한다.

[0080] XRPD 표:

	위치 [$^{\circ} 2\theta$]	상대 강도 [%]
1	3.71	38
2	11.19	42
3	13.46	11
4	15.41	40
5	15.74	24
6	16.29	100
7	17.95	12
8	18.39	31
9	19.00	24
10	20.17	15
11	22.44	18
12	22.82	11
13	24.06	35
14	24.91	10
15	26.33	15
16	26.84	14

[0081]

[0082] 상응하는 X-선 스펙트럼은 도 4에 있다.

[0083] **실시예 5: 트리메타지딘 헤미푸마레이트**

[0084] 트리메타지딘 1.0 g 및 푸마르산 0.23 g을 이소프로판올 4 mL에 넣었다. 혼합물을 주위 온도에서 22시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 분말을 진공 하에 40℃에서 밤새 건조시켰다. 수득된 분말은 결정질 분말에 상응한다.

[0085] ^1H NMR: 7.01 ppm, 6.76 ppm, 6.66 ppm, 3.87 ppm, 3.84 ppm, 3.82 ppm, 3.56 ppm, 3.12 ppm, 2.66 ppm.

[0086] 상응하는 ^1H NMR 스펙트럼은 도 5a에 있다.

[0087] XRPD 표:

	위치 [$^{\circ}$ 2θ]	상대 강도 [%]
1	10.47	16
2	13.99	13
3	15.29	66
4	15.61	100
5	16.14	21
6	20.75	15
7	21.67	73
8	24.29	78

[0088]

[0089] 상응하는 XRPD 패턴은 도 5b에 있다.

[0090] **실시예 6: 트리메타지딘 헤미타르트레이트**

[0091] 트리메타지딘 5.0 g 및 L-타르타르산 1.42 g을 아니솔 75 mL에 넣었다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반 하에 둔 다음, 주위 온도에서 60시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 분말을 진공 하에 40℃에서 밤새 건조시켰다. 수득된 분말은 결정질 분말에 상응한다.

[0092] ^1H NMR: 6.96 ppm, 6.76 ppm, 3.77 ppm, 3.73 ppm, 3.39 ppm, 2.86 ppm, 2.41 ppm.

[0093] 상응하는 ^1H NMR 스펙트럼은 도 6a에 있다.

[0094] XRPD 표:

	위치 [$^{\circ}$ 2θ]	상대 강도 [%]
1	10.39	22
2	15.02	58
3	15.43	100
4	16.53	21
5	18.28	16
6	19.58	20
7	20.47	29
8	23.14	29
9	23.43	25
10	24.21	32
11	25.70	23

[0095]

[0096] 상응하는 XRPD 패턴은 도 6b에 있다.

[0097] **실시예 7: 트리메타지딘 헤미포스페이트**

[0098] 트리메타지딘 1.0 g 및 인산 0.18 g을 이소프로판올 4 mL에 넣었다. 혼합물을 주위 온도에서 22시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 분말을 진공 하에 40℃에서 밤새 건조시켰다. 수득된 분말은 결정질 분말에 상응

한다.

[0099] XRPD 표:

	위치 [$^{\circ} 2\theta$]	상대 강도 [%]
1	3.58	23
2	10.78	29
3	13.65	11
4	14.56	27
5	15.21	18
6	15.87	35
7	16.01	91
8	16.23	49
9	16.37	31
10	16.90	100
11	17.08	22
12	17.54	15
13	23.67	12

[0100]

[0101]

상응하는 XRPD 패턴은 도 7에 있다.

[0102]

실시예 8: 비교 실험: 트리메타지딘 니트로사민 형성

[0103]

제제화 방법 동안 트리메타지딘 니트로사민의 형성을 모델링하기 위해, 나트륨 니트라이트의 수용액을 트리메타지딘 염에 첨가하였다. 나트륨 니트라이트는 약물 제품 제조 방법 동안 물 및/또는 부형제 중 니트라이트 염의 존재를 모방한다.

[0104]

트리메타지딘 600 mg에 상응하는 양의 트리메타지딘 염을 2 mL 부피 플라스크에 넣었다. 0.12 mg/mL의 나트륨 니트라이트 수용액 150 μ L를 2 mL 부피 플라스크에 넣고, 물을 사용하여 부피를 2 mL로 조정하여 트리메타지딘 등가량으로 300 mg/mL 용액을 획득하였다.

[0105]

용액을 40°C에서 22시간 동안 교반하였다. 트리메타지딘 니트로사민 용량은 LC/MS에 의해 수행하였다.

[0106]

디옥살레이트 및 옥살레이트 트리메타지딘 염의 낮은 용해도로 인해, 이들 2종의 염을 사용한 실험을 각각 트리메타지딘 등가량으로 300 mg/mL 대신에 6 mg/mL 및 30 mg/mL에서 수행하였다.

[0107] **결과:**

화합물	트리메타지딘 염	트리메타지딘 니트로사민 함량 (ppm)
실시예 1	헤미아디페이트	0.7
실시예 2	헤미숙시네이트	0.5
실시예 3	헤미말레이트	0.7
실시예 4	헤미술페이트	0.6
실시예 5	헤미푸마레이트	0.1
실시예 6	헤미타르트레이트	0.6
실시예 7	헤미포스페이트	0.6
비교 실시예 A	디히드로클로라이드	126.0
비교 실시예 B	헤미옥살레이트	1.1
비교 실시예 C	옥살레이트	104.0
비교 실시예 D	디옥살레이트	83.1
비교 실시예 E	히드로클로라이드	22.0
비교 실시예 F	말레이트	121.2
비교 실시예 G	푸마레이트	31.9

[0108]

[0109] 상기 결과는 본 발명의 트리메타지딘 염이 선행 기술의 트리메타지딘 염보다 더 우수하게 수행한다는 것을 보여 준다.

[0110] **실시예 9: 즉시 방출 제제 - 트리메타지딘 디히드로클로라이드 20 mg을 함유하는 제제에 상응**

[0111] 트리메타지딘 염.....18.6 내지 20.1 mg (하기 표 참조)

[0112] 옥수수 전분.....26 mg

[0113] 만니톨.....34 mg

[0114] 폴리비돈.....4 mg

[0115] 마그네슘 스테아레이트.....1 mg

[0116] 활석.....5 mg

[0117] **등가성 표**

화합물	트리메타지딘 염	M (g/mol)	IR 정제 제제 중 트리메타지딘 염의 양 (mg)
실시예 1	헤미아디페이트	339.40	20.0
실시예 2	헤미숙시네이트	325.38	19.2
실시예 3	헤미말레이트	333.38	19.7
실시예 4	헤미술페이트	315.37	18.6
실시예 5	헤미푸마레이트	324.37	19.1
실시예 6	헤미타르트레이트	341.38	20.1
실시예 7	헤미포스페이트	315.33	18.6

[0118]

- [0119] **실시예 10: MR 매트릭스 정제 - 트리메타지딘 디히드로클로라이드 35 mg을 함유하는 매트릭스 MR 정제에 상응**
- [0120] 트리메타지딘 염.....32.5 내지 35.2 mg (하기 표 참조)
- [0121] 히드록시프로필 메틸셀룰로스.....74.0 mg
- [0122] 포비돈.....8.7 mg
- [0123] 칼슘 히드로젠 포스페이트 디히드레이트.....80.9 mg
- [0124] 마그네슘 스테아레이트.....1.0 mg
- [0125] 무수 콜로이드성 실리카.....0.4 mg
- [0126] **등가성 표**

화합물	트리메타지딘 염	M (g/mol)	MR 매트릭스 정제 제제 중 트리메타지딘 염의 양 (mg)
실시예 1	헤미아디페이트	339.40	35.0
실시예 2	헤미숙시네이트	325.38	33.6
실시예 3	헤미말레이트	333.38	34.4
실시예 4	헤미술페이트	315.37	32.5
실시예 5	헤미푸마레이트	324.37	33.5
실시예 6	헤미타르트레이트	341.38	35.2
실시예 7	헤미포스페이트	315.33	32.5

- [0127]
- [0128] **실시예 11: OD 제제 - 트리메타지딘 디히드로클로라이드 80 mg을 함유하는 OD 제제에 상응**
- [0129] 트리메타지딘 염.....74.4 내지 80.5 mg (하기 표 참조)
- [0130] 중성 수크로스/옥수수 전분 미니과립.....36.67 mg
- [0131] 히드록시프로필 메틸셀룰로스.....6.40 mg
- [0132] 아세틸 트리부틸 시트레이트.....1.20 mg
- [0133] 에틸셀룰로스.....8.00 mg
- [0134] 활석.....12.00 mg
- [0135] 마그네슘 스테아레이트.....0.43 mg

[0136] 등가성 표

화합물	트리메타지딘 염	M (g/mol)	OD 제제 중 트리메타지딘 염의 양 (mg)
실시예 1	헤미아디페이트	339.40	80.0
실시예 2	헤미숙시네이트	325.38	76.7
실시예 3	헤미말레이트	333.38	78.6
실시예 4	헤미술페이트	315.37	74.4
실시예 5	헤미푸마레이트	324.37	76.5
실시예 6	헤미타르트레이트	341.38	80.5
실시예 7	헤미포스페이트	315.33	74.4

[0137]

[0138] **실시예 12: OD 제제 - 비소프롤롤 헤미푸마레이트와의 조합물**

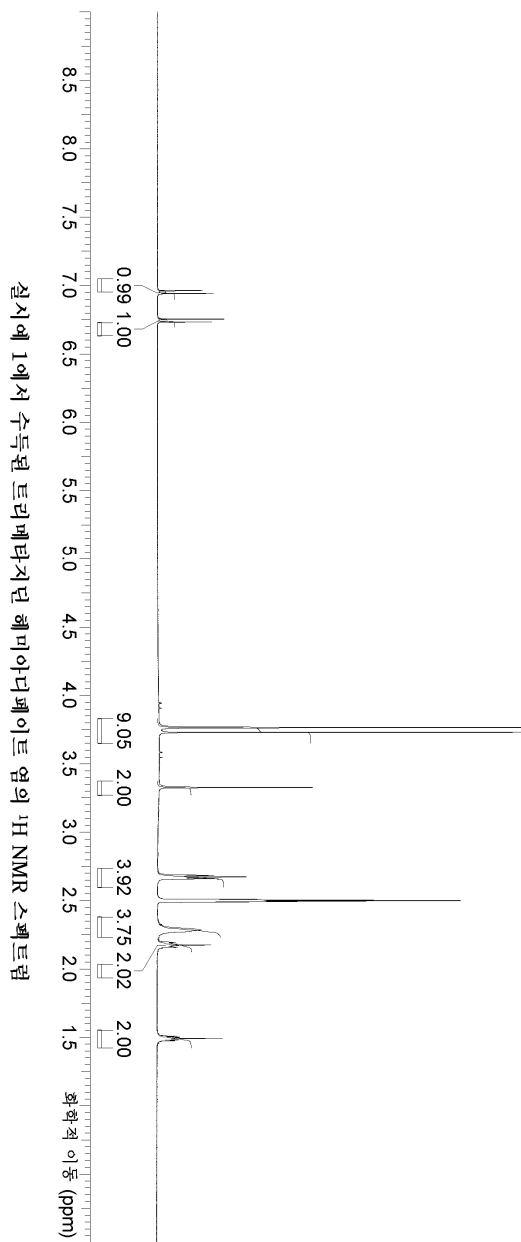
[0139] 실시예 11에서 수득된 트리메타지딘 염 미니과립 및 비소프롤롤 헤미푸마레이트 5 mg을 함유하는 비소프롤롤 헤미푸마레이트 펠릿을 함께 혼합하고 캡슐화하였다.

[0140] **실시예 13: OD 제제 - 메토프롤롤 숙시네이트와의 조합물**

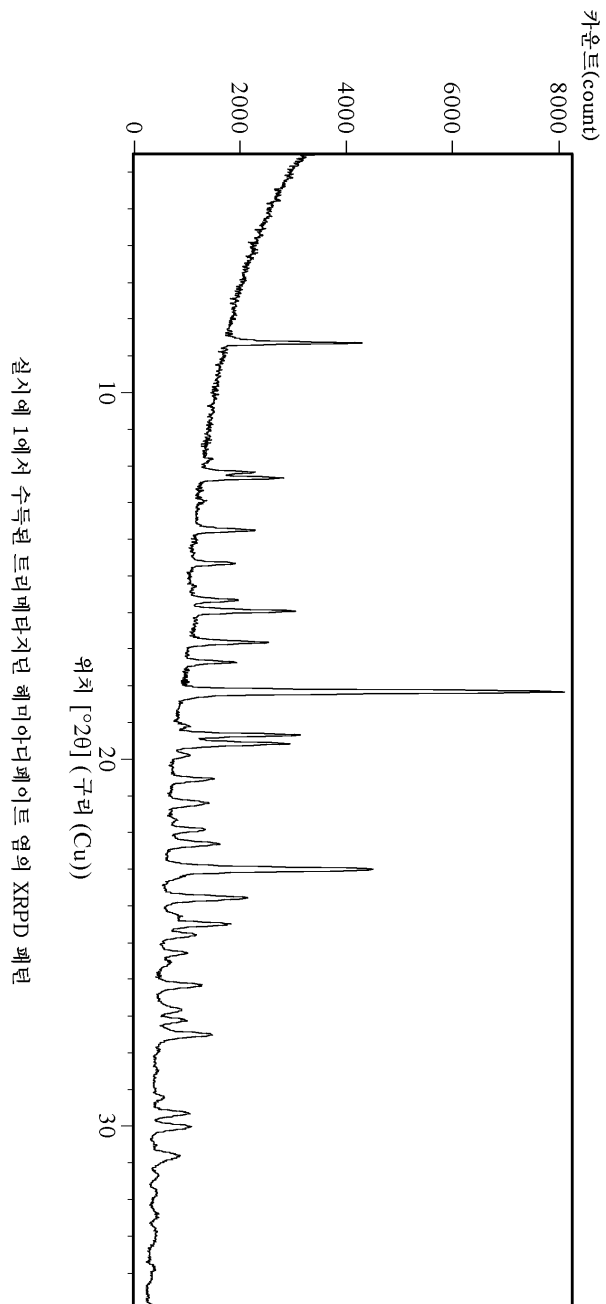
[0141] 실시예 11에서 수득된 트리메타지딘 염 미니과립 및 메토프롤롤 숙시네이트 47.5 mg 또는 95 mg을 함유하는 메토프롤롤 숙시네이트 펠릿을 함께 혼합하고 캡슐화하였다.

도면

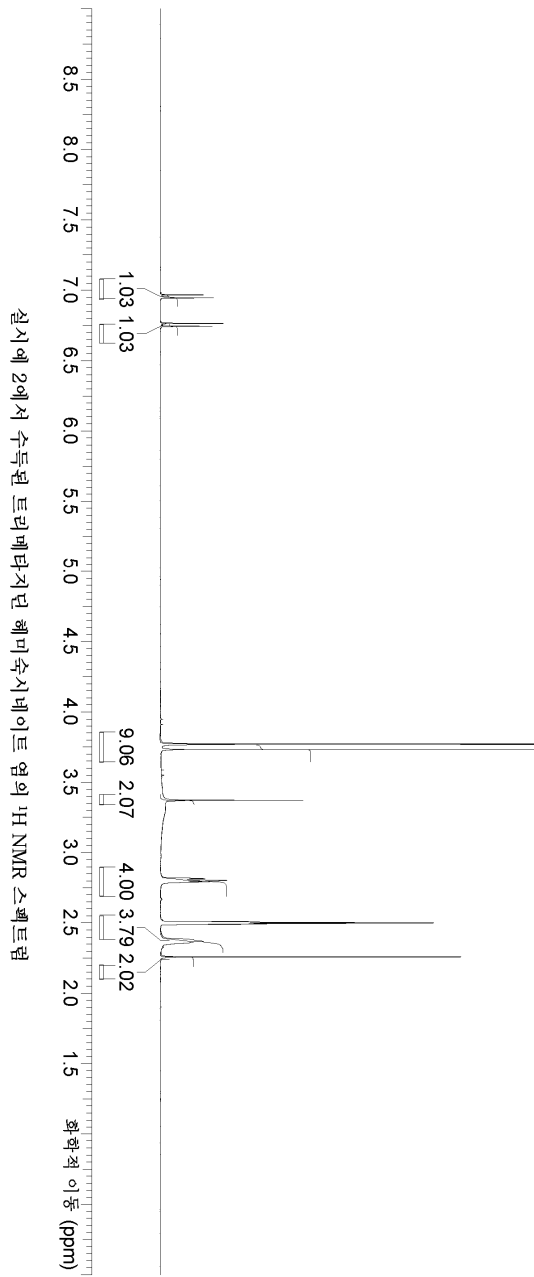
도면1a



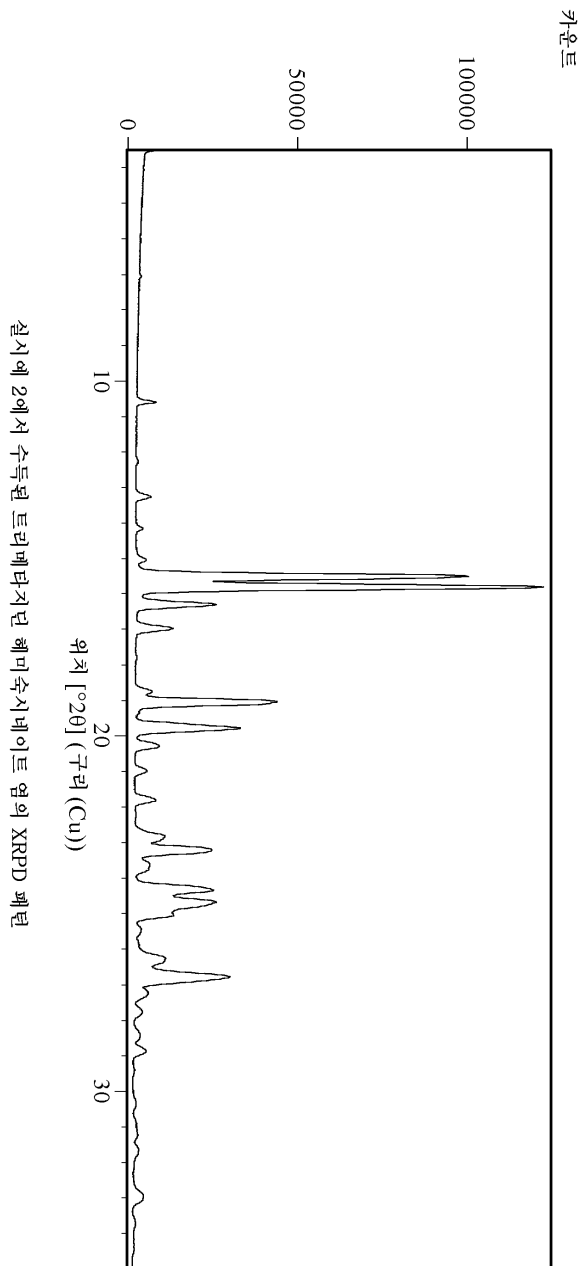
도면1b



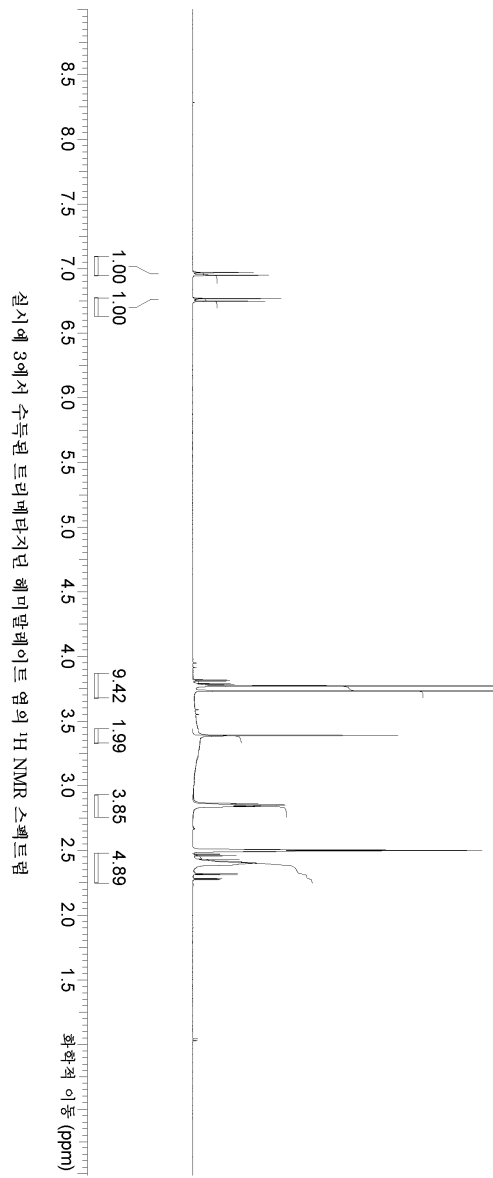
도면2a



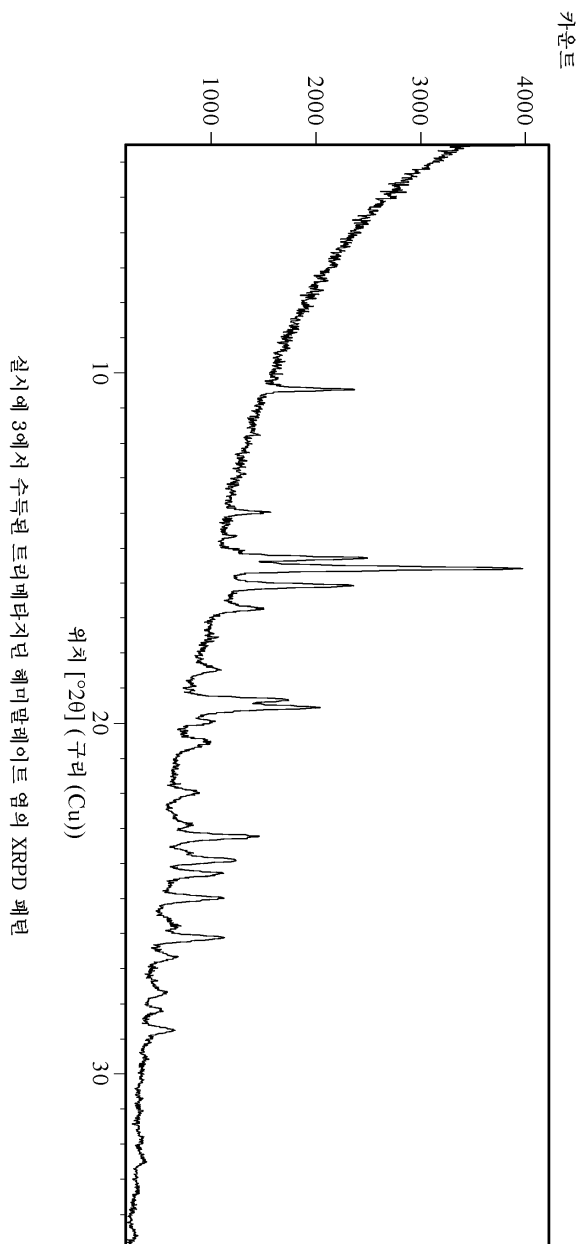
도면2b



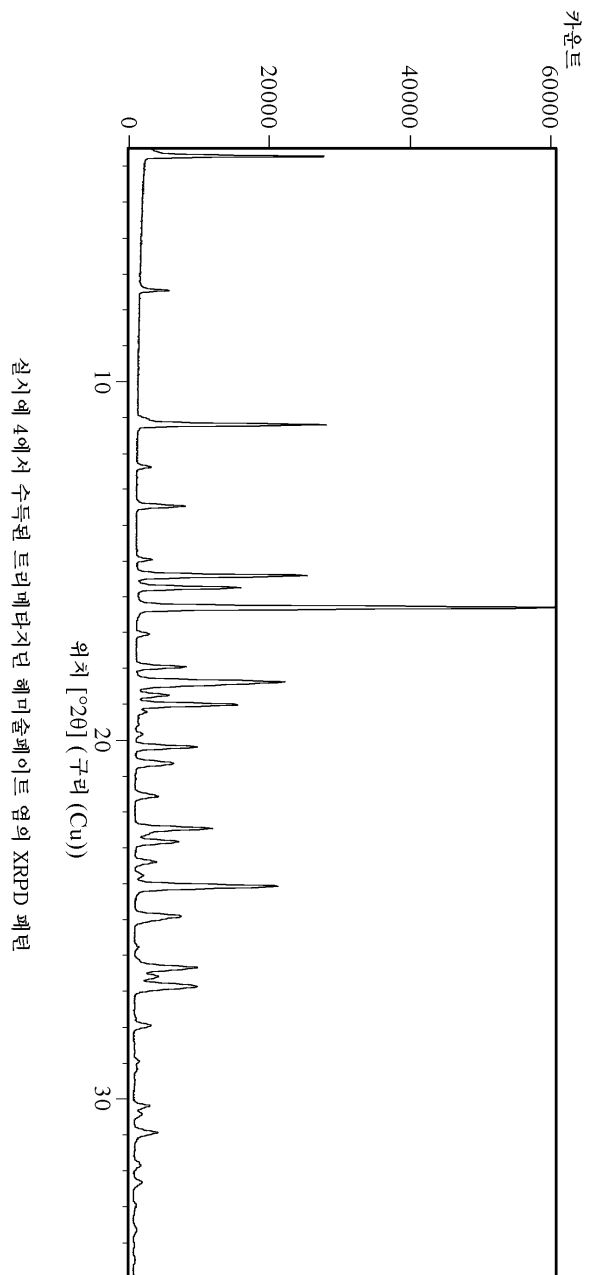
도면3a



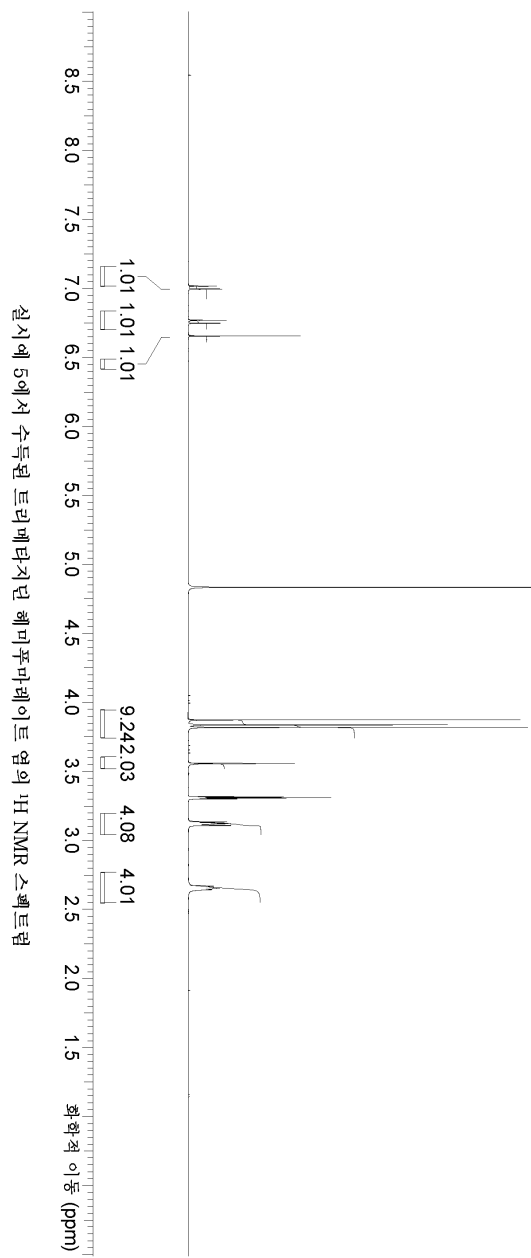
도면3b



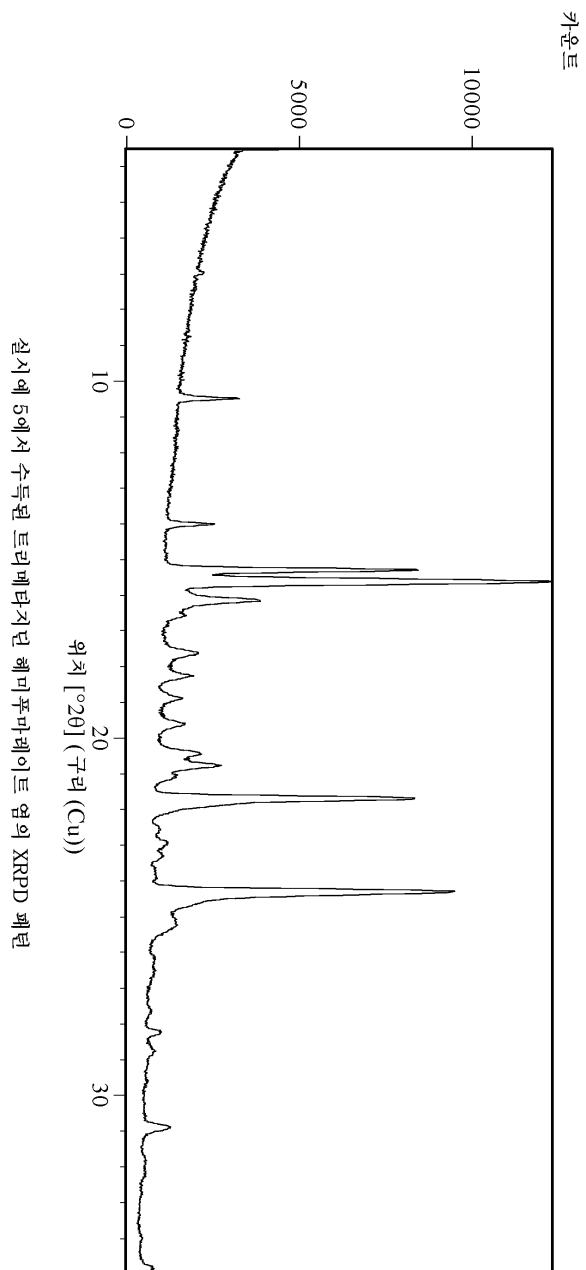
도면4



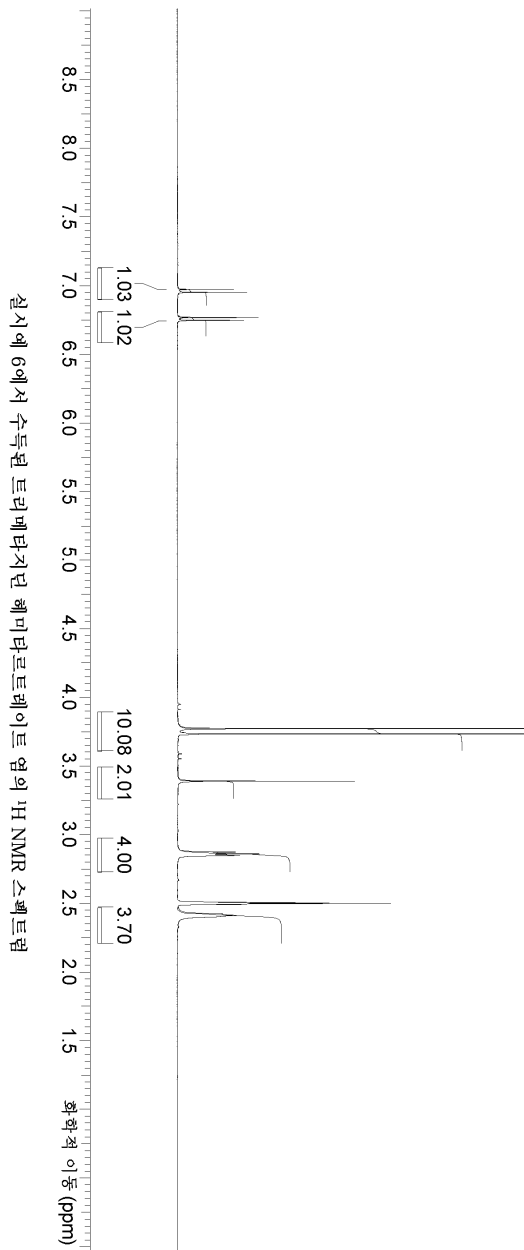
도면5a



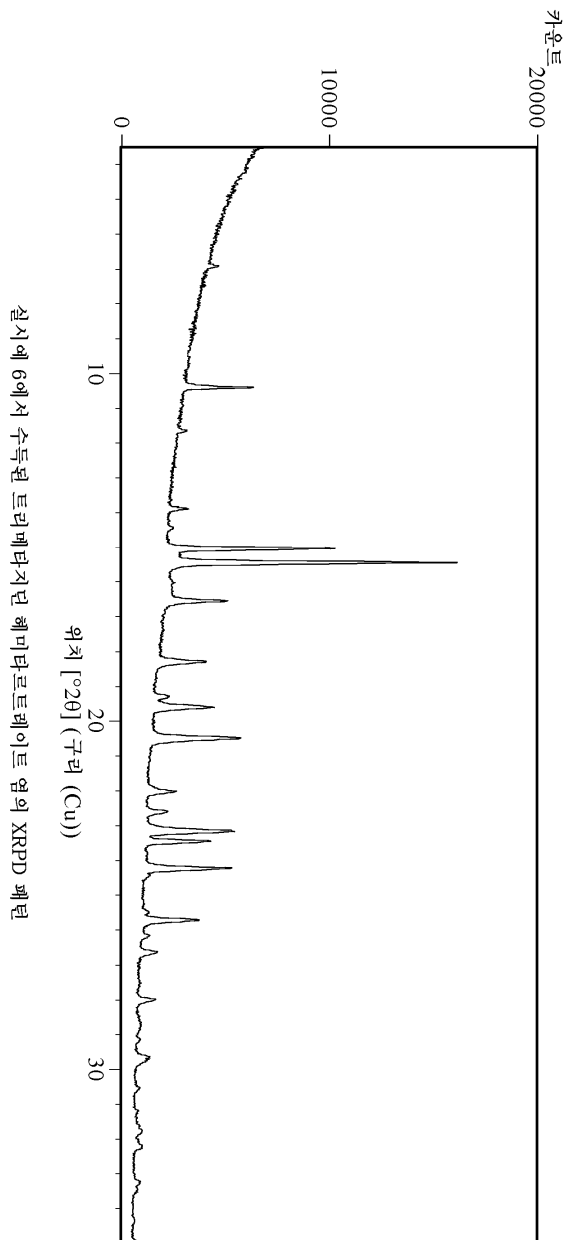
도면5b



도면6a



도면6b



도면7

