

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0118544

(43) 공개일자 2024년08월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 59/86 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)

A61P 29/00 (2023.01)

(52) CPC특허분류

C07C 59/86 (2013.01)

A61K 31/192 (2023.05)

(21) 출원번호 10-2023-0011129

(22) 출원일자 2023년01월27일

심사청구일자 2023년01월27일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

김우식

경기도 수원시 영통구 영통로 460, 305동 1803호 (영통동, 대우아파트)

박범준

경기도 수원시 영통구 봉영로 1526, 712동 303호 (영통동, 살구골 진덕,서광,성지,동아 아파트)

알루 수리안나라야나

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 경희대학교(국제캠퍼스) 공과대학 463호

(74) 대리인

특허법인 천지

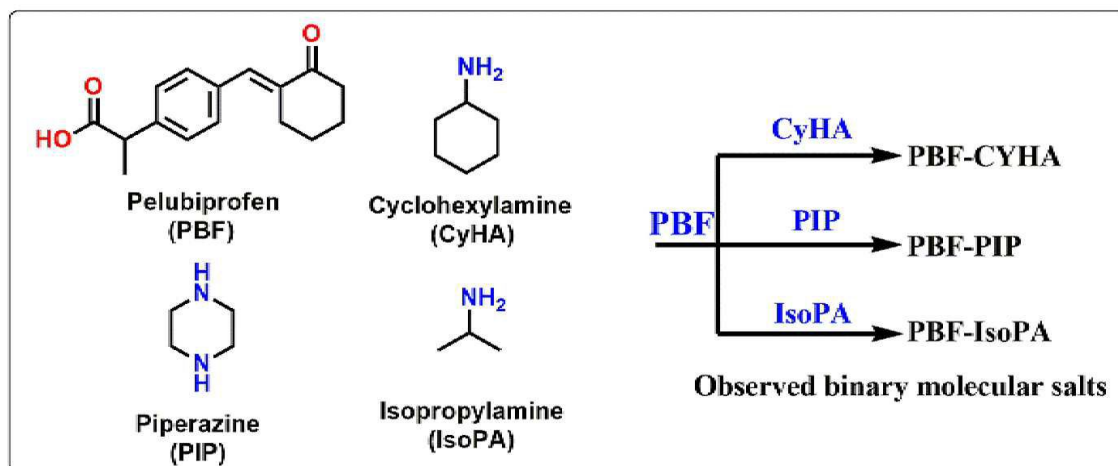
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 펠루비프로펜 염 및 이를 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

## (57) 요약

물 및 인산완충액에 대한 용해도를 높여 체내 흡수율을 높일 수 있는 펠루비프로펜 염이 제공된다. 본 발명의 일 실시예는 펠루비프로펜 및 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민이 결합된, 펠루비프로펜 염을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61P 29/00** (2023.02)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                         |
|-------------|-------------------------|
| 과제고유번호      | 1711154202              |
| 과제번호        | 2021R1A5A6002853        |
| 부처명         | 과학기술정보통신부               |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                  |
| 연구사업명       | 집단연구지원                  |
| 연구과제명       | 결정기능화공정기술센터             |
| 기 여 율       | 1/1                     |
| 과제수행기관명     | 경희대학교(국제캠퍼스)            |
| 연구기간        | 2022.03.01 ~ 2023.02.28 |

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

펠루비프로펜 및

분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민이 결합된,

펠루비프로펜 염.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은,

1차 아민, 2차 아민 및 3차 아민으로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물인,

펠루비프로펜 염.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 사슬형 1차 아민을 포함하는,

펠루비프로펜 염.

#### 청구항 4

제3항에 있어서,

상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 탄소 수 1 내지 6의 사슬형 1차 아민을 포함하는,

펠루비프로펜 염.

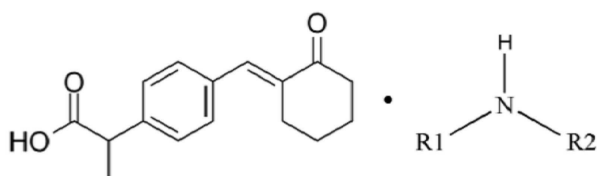
#### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 펠루비프로펜 염은 하기 일반식 1로 표시되는 화합물을 포함하는,

펠루비프로펜 염:

[일반식 1]



상기 일반식 1에서,

R1 및 R2는 각각 독립적으로 수소원자, 탄소 수 1 내지 20의 알킬기, 또는 탄소 수 3 내지 20의 사이클로알킬기이거나,

R1 및 R2는 서로 결합하여 고리를 형성한다.

#### 청구항 6

제5항에 있어서,

상기 R1 및 R2 중 하나는 수소원자이고,

상기 R1 및 R2 중 다른 하나는 탄소 수 1 내지 6의 알킬기인,

펠루비프로펜 염.

#### 청구항 7

제5항에 있어서,

상기 R1 및 R2 중 하나는 수소원자이고,

상기 R1 및 R2 중 다른 하나는 탄소 수 2 내지 4의 알킬기인,

펠루비프로펜 염.

#### 청구항 8

제1항에 있어서,

상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은,

사이클로헥실아민(Cyclohexylamine), 아이소프로필아민(Isopropylamine) 및 피페라진(Piperazine)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물인,

펠루비프로펜 염.

#### 청구항 9

제1항에 있어서,

상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 아이소프로필아민(Isopropylamine)을 포함하는,

펠루비프로펜 염.

#### 청구항 10

제1항에 있어서,

상기 펠루비프로펜 염은 단사정계(Monoclinic)인,

펠루비프로펜 염.

#### 청구항 11

제1항에 있어서,  
37℃의 물에 대한 용해도가 2.50g/L 이상인,  
펠루비프로펜 염.

#### 청구항 12

제1항에 있어서,  
37℃의 물에 대한 용해도가 50g/L 이상인,  
펠루비프로펜 염.

#### 청구항 13

제1항에 있어서,  
37℃의 물에 대한 용해도가 120g/L 이상인,  
펠루비프로펜 염.

#### 청구항 14

제1항에 있어서,  
37℃의 인산완충액에 대한 용해도가 4.00g/L 이상인,  
펠루비프로펜 염.

#### 청구항 15

제1항에 있어서,  
37℃의 인산완충액에 대한 용해도가 20g/L 이상인,  
펠루비프로펜 염.

#### 청구항 16

제1항에 있어서,  
37℃의 인산완충액에 대한 용해도가 110g/L 이상인,  
펠루비프로펜 염.

#### 청구항 17

제1항에 있어서,  
상기 펠루비프로펜과 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 1:0.5 내지 1:1.5의 몰비로 결합된,  
펠루비프로펜 염.

## 청구항 18

제1항에 있어서,  
상기 펠루비프로펜 염의 녹는점은 130 내지 160℃인,  
펠루비프로펜 염.

## 청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 펠루비프로펜 염을 유효성분으로 포함하는,  
염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

## 청구항 20

제19항에 있어서,  
상기 염증성 질환은,  
피부염, 급성 또는 만성 상기도염, 해열, 염증성 장질환, 천식, 골관절염, 류마티스 관절염, 기관지염, Th-2형 자가면역질환, 전신성 에리테마토데스, 중증 근무력증, 이식편대숙주질환, 크론병, 척추염, 요통, 통풍, 수술 외상 후 염증, 신경통, 인후두염, 방광염, 간염, B형 간염, C형 간염 및 동맥경화로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상인 것인,  
염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 펠루비프로펜 염에 관한 것으로, 보다 구체적으로 펠루비프로펜 염 및 이를 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 펠루비프로펜(Pelubiprofen; PBF,  $C_{16}H_{18}O_3$ )은 통상적으로 2-[4-[(E)-(2-옥소사이클로헥실리덴)메틸]페닐]프로피온산으로 명명되는 화합물이다. 이러한 펠루비프로펜은 소염진통 그리고 해열 같은 여러가지의 약리학적 활성을 갖는 비스테로이드성 소염진통제(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)이며, 관절염, 요통, 상기도염 등의 치료약으로서 우수한 약제로 활용되고 있다.

[0003] 그러나, 펠루비프로펜은 난용성 약물로서, 염기성의 pH에서 용해도가 높은 산성 약물이기 때문에 산성의 pH에서는 용해도가 낮다는 문제가 있었다. 또한, 펠루비프로펜은 기존 소염 진통제(NSAIDs)에 비하여 위장관 부작용이 많이 경감된 물질이지만 여전히 위장관 부작용을 지니고 있으며, 원료의 안정성이 좋지 않아 이를 해결하기 위한 제제 개선의 노력이 별도로 필요하다는 문제가 있었다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0004] 본 발명의 목적은 인체에 무해한 이형태체(Coformer)와 펠루비프로펜이 결합된 새로운 고형체를 통해 물 및 완충액에 대한 용해도를 높여 체내 흡수율을 높일 수 있는 펠루비프로펜 염을 제공하는 것이다.

[0005] 본 발명의 다른 목적은, 상기 펠루비프로펜 염을 유효성분으로 포함하는, 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0006] 본 발명의 목적들은 이상에서 언급한 목적으로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 본 발명의 다른 목적 및 장점들은 하기의 설명에 의해서 이해될 수 있고, 본 발명의 실시예에 의해 보다 분명하게 이해될 것이다. 또한, 본 발명의 목적 및 장점들은 청구범위에 나타난 수단 및 그 조합에 의해 실현될 수 있음을 쉽게 알 수 있을 것이다.

### 과제의 해결 수단

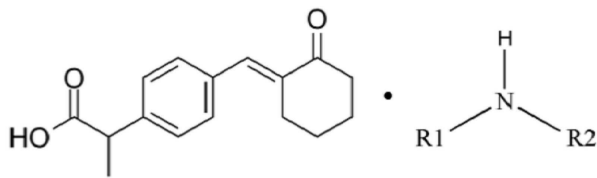
[0007] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 일 실시예는, 펠루비프로펜 및 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민이 결합된, 펠루비프로펜 염을 제공한다.

[0008] 일 구체예에 따르면, 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 1차 아민, 2차 아민 및 3차 아민으로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물일 수 있다.

[0009] 일 구체예에 따르면, 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 사슬형 1차 아민을 포함할 수 있다. 더욱 구체적으로 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 탄소 수 1 내지 6의 사슬형 1차 아민을 포함할 수 있다.

[0010] 예를 들어, 상기 펠루비프로펜 염은 하기 일반식 1로 표시되는 화합물을 포함할 수 있다.

[0011] [일반식 1]



[0012]

[0013] 상기 일반식 1에서 R1 및 R2는 각각 독립적으로 수소원자, 탄소 수 1 내지 20의 알킬기, 또는 탄소 수 3 내지 20의 사이클로알킬기이거나, R1 및 R2는 서로 결합하여 고리를 형성할 수 있다.

[0014] 구체적으로 상기 R1 및 R2 중 하나는 수소원자이고, 상기 R1 및 R2 중 다른 하나는 탄소 수 1 내지 6의 알킬기일 수 있다.

[0015] 더욱 구체적으로 상기 R1 및 R2 중 하나는 수소원자이고, 상기 R1 및 R2 중 다른 하나는 탄소 수 2 내지 4의 알킬기일 수 있다.

[0016] 예를 들어, 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 사이클로헥실아민(Cyclohexylamine), 아이소프로필아민(Isopropylamine) 및 피페라진(Piperazine)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물일 수 있다. 구체적으로 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 아이소프로필아민(Isopropylamine)을 포함할 수 있다.

[0017] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 펠루비프로펜 염은 단사정계(Monoclinic)일 수 있다.

[0018] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 상기 펠루비프로펜 염은 37℃의 물에 대한 용해도가 2.50g/L 이상일 수 있고, 구체적으로 50g/L 이상일 수 있고, 더욱 구체적으로 120g/L 이상일 수 있다.

[0019] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 상기 펠루비프로펜 염은 37℃의 인산완충액에 대한 용해도가 4.00g/L 이상일 수 있고, 구체적으로 20g/L 이상일 수 있고, 더욱 구체적으로 110g/L 이상일 수 있다.

[0020] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 상기 펠루비프로펜과 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 1:0.5 내지 1:1.5의 물비로 결합될 수 있다.

[0021] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 상기 펠루비프로펜 염의 녹는점은 130 내지 160℃일 수 있다.

[0022] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 또 다른 실시예는, 상기 펠루비프로펜 염을 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공할 수 있다.

[0023] 구체적으로 상기 염증성 질환은 피부염, 급성 또는 만성 상기도염, 해열, 염증성 장질환, 천식, 골관절염, 류마티스 관절염, 기관지염, Th-2형 자가면역질환, 전신성 에리테마토데스, 중증 근무력증, 이식편대숙주질환, 크론병, 척추염, 요통, 통풍, 수술 외상 후 염증, 신경통, 인후두염, 방광염, 간염, B형 간염, C형 간염 및 동맥경

화로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상인 것일 수 있다.

[0024] 상기 과제에 해결 수단은, 본 발명의 특징을 모두 열거한 것은 아니다. 본 발명의 다양한 특징과 그에 따른 장점과 효과는 아래의 구체적인 실시예를 참조하여 보다 상세하게 이해될 수 있을 것이다.

### 발명의 효과

[0025] 본 발명의 일 측면(Aspect)에 따르면 인체에 무해한 이형태체(Coformer)와 펠루비프로펜이 결합된 새로운 고형체를 통해 물 및 완충액에 대한 용해도를 높여 펠루비프로펜 염의 체내 흡수율을 극대화할 수 있다.

[0026] 본 발명의 다른 측면에 따르면 피부염, 급성 또는 만성 상기도염, 해열, 염증성 장질환, 천식, 골관절염, 류마티스 관절염, 기관지염, Th-2형 자가면역질환, 전신성 에리테마토크스, 중증 근무력증, 이식편대숙주질환, 크론병, 척추염, 요통, 통풍, 수술 외상 후 염증, 신경통, 인후두염, 방광염, 간염, B형 간염, C형 간염 및 동맥경화 등의 염증성 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 기반을 제공할 수 있다.

[0027] 상술한 효과와 더불어 본 발명의 구체적인 효과는 이하 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용을 설명하면서 함께 기술한다.

### 도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 펠루비프로펜 염의 형성 과정을 나타낸 모식도이다.

도 2는 실시예 1에 따른 펠루비프로펜 염의  $^1\text{H-NMR}$  분석 결과이다.

도 3은 실시예 2에 따른 펠루비프로펜 염의  $^1\text{H-NMR}$  분석 결과이다.

도 4는 실시예 3에 따른 펠루비프로펜 염의  $^1\text{H-NMR}$  분석 결과이다.

도 5는 실시예 1에 따른 펠루비프로펜 염의 FT-IR 분석 결과이다.

도 6은 실시예 2에 따른 펠루비프로펜 염의 FT-IR 분석 결과이다.

도 7은 실시예 3에 따른 펠루비프로펜 염의 FT-IR 분석 결과이다.

도 8은 실시예 1 내지 3에 따른 펠루비프로펜 염의 파우더 XRD(Powder X-ray diffraction; PXRD) 결과이다.

도 9는 실시예 1 내지 3에 따른 펠루비프로펜 염의 DSC(Differential scanning calorimetry) 분석 결과이다.

도 10은 비교예 1(PBF), 실시예 1 내지 3에 따른 펠루비프로펜 염의 물과 인산완충액(pH=7.4)에 대한 평형용해도(Equilibrium solubility)를 나타낸 것이다.

도 11은 비교예 1(PBF), 실시예 1 내지 3에 따른 펠루비프로펜 염의 시간(min)의 경과에 따른 인산완충액(pH=7.4)에 대한 용해도(g/L)의 변화이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 본 명세서에서 단수의 표현은 문맥 상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다.

[0030] 본 명세서에서 용어 "내지"를 사용하여 나타낸 수치 범위는, 상기 용어의 앞과 뒤에 기재된 값을 각각 하한 값과 상한 값으로 포함하는 수치의 범위를 나타낸다. 임의의 수치범위의 상한과 하한으로의 수치 값이 각각 복수 개로 개시된 경우, 본 명세서에서 개시하는 수치의 범위는 복수의 하한 값 중 임의의 하나의 값 및 복수의 상한 값 중 임의의 하나의 값을 각각 하한 값 및 상한 값으로 하는 임의의 수치의 범위로 이해될 수 있다.

[0031] 본 명세서에서 '치환된'은 적어도 어느 하나의 수소 원자가 할로젠 원자, 히드록시기, 카르복실기, 니트로기, 아민기, 싸이오기, 싸이올기, 알콕시기, 나이트릴기, 알데하이드기, 에테르기, 에스테르기, 아세탈기, 케톤기, 알킬기, 사이클로알킬기, 헤테로사이클로알킬기, 알릴기, 벤질기, 아릴기, 헤테로아릴기, 이들의 유도체 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나로 대체된 것으로 정의된다.

### [0032] 1. 펠루비프로펜 염

[0033] 본 발명의 일 실시예는, 펠루비프로펜 및 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민이 결합된, 펠루비프로펜 염을 제공한다. 종래에 펠루비프로펜을 단독으로 사용할 경우 낮은 용해도로 인하여 인체 흡수율이 낮은 문제점이



있었다. 본 발명의 일 측면에 따르면 펠루비프로펜과 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민이 결합된 펠루비프로펜 염을 제조함으로써, 인체에 무해한 이형태체(Coformer)와 펠루비프로펜이 결합된 새로운 고형체를 통해 물 및 완충액에 대한 용해도를 높여 펠루비프로펜 염의 체내 흡수율을 극대화할 수 있다. 본 발명의 다른 측면에 따르면 상기 펠루비프로펜 염을 이용하여 피부염, 급성 또는 만성 상기도염, 해열, 염증성 장질환, 천식, 골관절염, 류마티스 관절염, 기관지염, Th-2형 자가면역질환, 전신성 에리테마토데스, 중증 근무력증, 이식편대숙주질환, 크론병, 척추염, 요통, 통풍, 수술 외상 후 염증, 신경통, 인후두염, 방광염, 간염, B형 간염, C형 간염 및 동맥경화 등의 염증성 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 기반을 제공할 수 있다.

[0034] 이하에서는, 본 발명의 구성을 보다 상세히 설명한다.

[0035] 본 발명에 따른 펠루비프로펜 염은 펠루비프로펜 및 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민이 결합된 염(Salt)이다.

[0036] 본 발명에 따른 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 인체에 무해한 이형태체(Coformer)로, 물 및 완충액에 대한 용해도를 높여 체내 흡수율을 높이기 위해 산-염기 반응을 통해 상기 펠루비프로펜과 화학적으로 결합될 수 있다. 여기서 상기 펠루비프로펜과 이형태체의 화학적 결합은 이온결합, 분자간 수소결합 또는 이들의 조합을 의미할 수 있다. 만약 분자 내 히드록시기를 포함하는 아민을 이형태체로 사용할 경우 히드록시기 및 아민이 모두 펠루비프로펜의 카르복실기와 경쟁적으로 수소결합을 형성함으로써, 산-염기 반응을 통해 생성된 염(Salt)의 함성이 상대적으로 어려워 수율이 낮아지는 문제점이 발생할 수 있다. 본 발명의 일 측면에 따르면 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민을 이형태체로 사용함으로써, 수소결합의 경쟁적 반응 요소를 제거할 수 있고, 이에 따라 펠루비프로펜 염의 함성을 용이하게 할 수 있고, 상대적으로 생성물의 수율을 높일 수 있다.

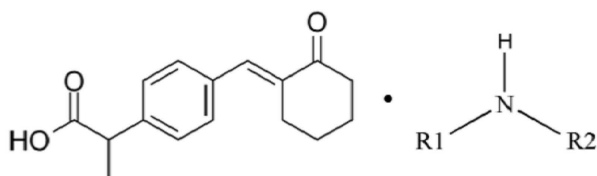
[0037] 본 발명에 따른 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 1차 아민, 2차 아민 및 3차 아민으로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물일 수 있다. 예를 들어 상기 1차 아민은 암모니아에 있는 3개의 수소원자 중 하나가 치환 또는 비치환된 탄화수소기로 대체되는 화합물일 수 있고, 상기 2차 아민은 암모니아에 있는 3개의 수소원자 중 2개가 치환 또는 비치환된 탄화수소기로 대체되는 화합물일 수 있고, 상기 3차 아민은 암모니아에 있는 3개의 수소원자 중 3개가 치환 또는 비치환된 탄화수소기로 대체되는 화합물일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 1차 아민, 2차 아민 및 3차 아민 중 어느 하나를 이형태체로 사용함으로써, 펠루비프로펜과 산-염기 반응을 진행하여 펠루비프로펜 염을 쉽게 형성할 수 있고, 이에 따라 펠루비프로펜의 용해도를 높여 체내 흡수율을 높일 수 있다.

[0038] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 사슬형 1차 아민을 포함할 수 있다. 예를 들어 상기 사슬형 1차 아민은 직쇄형 1차 아민 또는 가지형 1차 아민일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민이 사슬형 1차 아민을 포함함으로써, 고리형 1차 아민 대비 분자의 친수성이 높아져 물 및 완충액에 대한 용해도를 더욱 높일 수 있고, 이에 따라 펠루비프로펜 염의 체내 흡수율을 더욱 높임으로써, 약리효과를 개선할 수 있다.

[0039] 구체적으로 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 탄소 수 1 내지 6의 사슬형 1차 아민을 포함할 수 있고, 더욱 구체적으로 탄소 수 2 내지 4의 사슬형 1차 아민을 포함할 수 있고, 더욱 구체적으로 탄소 수 2 내지 3의 사슬형 1차 아민을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민이 탄소 수 2 내지 3의 사슬형 1차 아민일 때 분자의 친수성이 높아져 물 및 완충액에 대한 용해도를 더욱 높일 수 있고, 이에 따라 펠루비프로펜 염의 체내 흡수율을 더욱 높임으로써, 약리효과를 개선할 수 있다.

[0040] 예를 들어, 상기 펠루비프로펜 염은 하기 일반식 1로 표시되는 화합물을 포함할 수 있다.

[0041] [일반식 1]



[0042]

[0043] 상기 일반식 1에서 "·"의 의미는 펠루비프로펜과 아민이 서로 산-염기 반응을 통해 이온결합된 것을 의미할 수

있다. 구체적으로 상기 일반식 1의 아민은 펠루비프로펜의 카르복실기의 수소원자에 비공유전자쌍을 제공함으로써 산-염기 반응을 진행할 수 있다.

[0044] 상기 일반식 1에서 R1 및 R2는 각각 독립적으로 수소원자, 탄소 수 1 내지 20의 알킬기, 또는 탄소 수 3 내지 20의 사이클로알킬기이거나, R1 및 R2는 서로 결합하여 고리를 형성한다. 구체적으로 상기 R1 및 R2 중 하나는 수소원자이고, 상기 R1 및 R2 중 다른 하나는 탄소 수 1 내지 6의 알킬기일 수 있고, 더욱 구체적으로 상기 R1 및 R2 중 하나는 수소원자이고, 상기 R1 및 R2 중 다른 하나는 탄소 수 2 내지 4의 알킬기일 수 있다. 여기서 탄소 수 1 내지 20의 알킬기는 사슬형 알킬기일 수 있고, 구체적으로 직쇄형 또는 가지형 알킬기일 수 있다. 또한, R1 및 R2가 서로 결합하여 고리를 형성할 경우, 상기 고리는 5각형 헥테로고리, 또는 6각형 헥테로고리일 수 있고, 더욱 구체적으로 6각형 헥테로고리일 수 있고, 더욱 구체적으로 질소 원자를 2이상 포함하는 6각형 헥테로고리일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 R1 및 R2 중 하나가 수소원자이고, 상기 R1 및 R2 중 다른 하나가 탄소 수 2 내지 4의 알킬기일 때 분자의 친수성이 높아져 물 및 완충액에 대한 용해도를 더욱 높일 수 있고, 이에 따라 펠루비프로펜의 체내 흡수율을 더욱 높임으로써, 약리효과를 개선할 수 있다.

[0045] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은, 사이클로헥실아민(Cyclohexylamine), 아이소프로필아민(Isopropylamine) 및 피페라진(Piperazine)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물일 수 있고, 구체적으로 아이소프로필아민(Isopropylamine)을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민으로 아이소프로필아민을 사용할 경우 분자의 친수성이 더욱 높아져 물 및 완충액에 대한 용해도를 더욱 높일 수 있고, 이에 따라 펠루비프로펜의 체내 흡수율을 더욱 높임으로써, 약리효과를 개선할 수 있다.

[0046] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 펠루비프로펜 염은 단사정계(Monoclinic)일 수 있다. 한편, 단사정계는 결정 구조를 정의하는 3개의 벡터가 길이가 서로 다르며, 4면은 직사각형이고 2면은 평행사변형인 사각기둥의 결정구조이다. 예를 들어 상기 펠루비프로펜 염의 결정구조를 분석하기 위한 방법으로 단결정 XRD(X-ray diffraction) 분석방법을 이용할 수 있다.

[0047] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 펠루비프로펜 염은 37℃의 물에 대한 용해도가 2.50g/L 이상일 수 있고, 구체적으로 50g/L 이상일 수 있고, 더욱 구체적으로 120g/L 이상일 수 있고, 더욱 구체적으로 125 내지 130 g/L 일 수 있다. 37℃의 물에 대한 용해도가 상기 수치 범위 내를 만족할 때 펠루비프로펜 염의 체내 흡수율이 더욱 높아져 약리효과가 개선될 수 있다.

[0048] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 펠루비프로펜 염은 37℃의 인산완충액에 대한 용해도가 4.00g/L 이상일 수 있고, 구체적으로 20g/L 이상일 수 있고, 더욱 구체적으로 110g/L 이상일 수 있고, 더욱 구체적으로 110 내지 120 g/L일 수 있다. 상기 펠루비프로펜 염의 37℃의 인산완충액에 대한 용해도가 상기 수치 범위 내를 만족할 때 펠루비프로펜 염의 체내 흡수율이 더욱 높아져 약리효과가 개선될 수 있다. 여기서 인산완충액의 pH는 7.4일 수 있다.

[0049] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 펠루비프로펜과 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민은 1:0.5 내지 1:1.5의 몰비(Molar ratio)로 결합될 수 있고, 구체적으로 1:0.8 내지 1:1.2의 몰비로 결합될 수 있고, 더욱 구체적으로 1:0.9 내지 1:1.1의 몰비로 결합될 수 있고, 더욱 구체적으로 1:1의 몰비로 결합될 수 있다. 상기 펠루비프로펜과 상기 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민의 몰비가 상기 수치 범위 내를 만족할 때, 펠루비프로펜 염이 쉽게 합성될 수 있다.

[0050] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 상기 펠루비프로펜 염의 녹는점은 130 내지 160℃일 수 있다. 예를 들어 상기 펠루비프로펜 염의 녹는점을 분석하기 위한 방법으로 DSC(Differential scanning calorimetry) 분석법이 이용될 수 있다.

[0051] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 펠루비프로펜 염의 형성 과정을 나타낸 모식도이다.

[0052] 도 1을 참고하면, 펠루비프로펜(PBF)은 사이클로헥실아민(Cyclohexylamine), 아이소프로필아민(Isopropylamine) 및 피페라진(Piperazine)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나의 이형체와 산-염기 반응을 진행하여 염 상태의 화합물 또는 공결정을 형성할 수 있다.

## [0053] 2. 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

[0054] 본 명세서에서 "치료"란 특정 질병, 장애 및/또는 질환의 발병을 부분적으로 또는 완전히 경감, 개선, 완화, 저해 또는 지연시키며, 증증도를 감소시키거나, 하나 이상의 증상 또는 특징의 발생을 감소시키는 것을 의미할 수

있다.

[0055] 본 명세서에서 "예방"이란 질병, 장애 또는 질환의 발병의 지연을 의미한다. 질병, 장애 또는 질환의 발병이 예정된 기간 동안 지연된 경우 예방은 완전한 것으로 간주될 수 있다.

[0056] 본 발명의 또 다른 실시예는, 상술한 펠루비프로펜 염을 유효성분으로 포함하는, 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공할 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 해당 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라 약학적으로 허용되는 담체를 이용하여 제제화된 것으로, 단위용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 여기서 "담체"란 세포 또는 조직 내로 화합물의 부가를 용이하게 하는 화합물을 의미하고, "약학적으로 허용되는"이란, 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 위장장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 것을 의미할 수 있다.

[0057] 예를 들어, 상기 약학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산칼슘, 알지네이트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽, 메틸셀룰로오스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0058] 필요에 따라 본 발명에 따른 약학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 첨가제의 함량은 특별히 제한되는 것은 아니며, 통상의 제제화에 사용되는 함량 범위 내에서 적절하게 조절될 수 있다.

[0059] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 약학적 조성물은 각각의 사용 목적에 맞게 통상의 방법에 따라 액제, 현탁제, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 환제, 엑스제, 에멀전, 시럽제, 에어로졸 등의 경구 제형, 멸균 주사용액의 주사제 등 다양한 형태로 제형화하여 사용할 수 있으며, 경구 투여하거나 정맥 내, 복강 내, 피하, 피내, 근육 내, 척추, 척추강 또는 직장 내 국소 투여 또는 주입 등을 포함한 다양한 경로를 통해 비경구 투여될 수 있다.

[0060] 구체적으로 상기 염증성 질환은 피부염, 급성 또는 만성 상기도염, 해열, 염증성 장질환, 천식, 골관절염, 류마티스 관절염, 기관지염, Th-2형 자가면역질환, 전신성 에리테마토데스, 중증 근무력증, 이식편대숙주질환, 크론병, 척추염, 요통, 통풍, 수술 외상 후 염증, 신경통, 인후두염, 방광염, 간염, B형 간염, C형 간염 및 동맥경화로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상인 것일 수 있다.

### [0061] 3. 염증성 질환의 예방 또는 치료방법

[0062] 본 발명의 또 다른 실시예는, 필요로 하는 개체에게 펠루비프로펜 염을 치료학적 유효한 함량으로 투여하는 단계를 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료방법을 제공할 수 있다. 여기서 "치료학적으로 유효한 함량"이란, 염증성 질환의 예방 또는 치료에 유효한 본 발명의 펠루비프로펜 염의 함량일 수 있다.

[0063] 예를 들어 상기 개체는 원숭이, 소, 말, 개, 고양이, 토끼, 레트, 마우스 등의 포유 동물을 의미하며, 특히, 인간을 포함할 수 있다.

[0064] 본 발명에 따른 예방 또는 치료방법은 약학적 조성물을 투여함으로써, 징후의 발현 전에 질병 그 자체를 다룰 뿐만 아니라, 이의 징후를 저해하거나 피하는 것을 포함한다.

[0065] 또한, 본 발명에 따른 예방 또는 치료방법은 상기 약학적 조성물과 함께 질환 치료에 도움이 되는 추가적인 활성 제제의 치료학적으로 유효한 양의 투여하는 것을 더 포함할 수 있으며, 추가적인 활성제제는 약학적 조성물과 함께 시너지 효과를 나타낼 수 있다.

[0066] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명하나, 이는 하나의 예시에 불과할 뿐, 본 발명의 권리범위가 다음 내용에 의해 제한되지 아니한다.

[0067] [제조예: 펠루비프로펜의 준비 또는 신규한 펠루비프로펜 염의 합성]

[0068] <비교예 1: PBF의 준비>

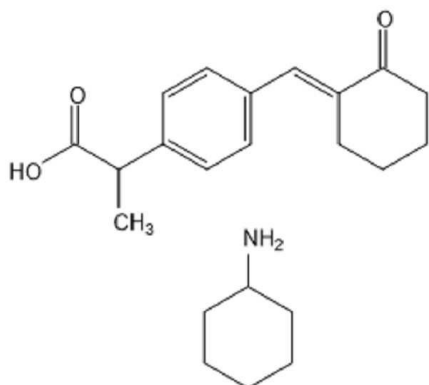
[0069] 펠루비프로펜(Pelubiprofen; PBF)을 준비하였다.

[0070] <실시예 1: PBF-CYHA의 합성>

[0071] 아세트나이트릴(20mL)에 1.0g의 펠루비프로펜(Pelubiprofen; PBF)이 용해된 PBF 용액에 사이클로헥실아민

(Cyclohexylamine; 442.81  $\mu$ L)을 첨가하고, 실온에서 120분 동안 계속 교반하였다. 상기 교반된 용액을 Whatman 여과지로 여과하여 분리된 염 50mg을 메탄올(10mL)에 용해시킨 다음, 실온에서 용매를 천천히 증발시켰다. 그 결과 최종적으로 5일 후에 하기 화학식 1로 표시되는 PBF-CYHA 단결정을 합성하였다.

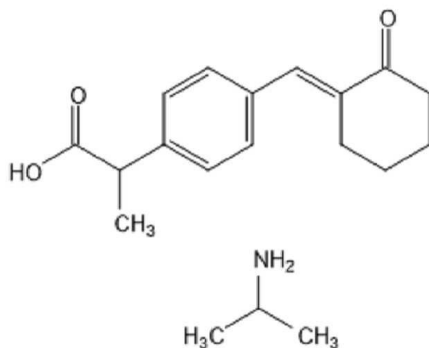
[화학식 1]



#### <실시예 2: PBF-IsoPA의 합성>

1.0g의 펠루비프로펜(Pelubipropfen; PBF) 및 329.73  $\mu$ L의 아이소프로필아민(Isopropylamine; IsoPA)을 1:1의 몰비로 아세트나이트릴(20mL)에 용해하고 실온에서 120분 동안 계속 교반하였다. 상기 교반된 용액을 Whatman 여과지를 통해 여과하여 분리된 염 50mg을 메탄올(6mL) 및 아세트나이트릴(4mL)이 혼합된 혼합물에 용해시키고 실온에서 천천히 용매를 천천히 증발시켰다. 그 결과 최종적으로 4일 후에 하기 화학식 2로 표시되는 PBF-IsoPA 단결정을 합성하였다.

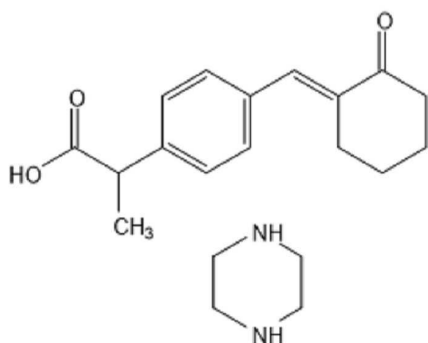
[화학식 2]



#### <실시예 3: PBF-PIP의 합성>

1.0g의 펠루비프로펜(Pelubipropfen; PBF) 및 333.47mg의 피페라진(Piperazine; PIP)을 1:1의 몰비로 아세트나이트릴(20mL)에 용해하고 실온에서 120분 동안 계속교반하였다. 상기 교반된 용액을 Whatman 여과지를 통해 여과하여 분리된 염 50mg을 MeOH(10 mL)에 용해시키고, 실온에서 천천히 증발시켰다. 그 결과 최종적으로 5일 후에 하기 화학식 3으로 표시되는 PBF-PIP 단결정을 합성하였다.

[0080] [화학식 3]



[0081]

[0082] [실험예 1: 신규한 펠루비프로펜 염의  $^1\text{H-NMR}$  분석]

[0083] 도 2는 실시예 1에 따른 펠루비프로펜 염의  $^1\text{H-NMR}$  분석 결과이다. 도 3은 실시예 2에 따른 펠루비프로펜 염의  $^1\text{H-NMR}$  분석 결과이다. 도 4는 실시예 3에 따른 펠루비프로펜 염의  $^1\text{H-NMR}$  분석 결과이다. 상기  $^1\text{H-NMR}$  분석을 위해 Bruker Ultra shield 400 분광계(Bruker BioSpin, Karlsruhe, Germany)를 이용하였다.

[0084] <실시예 1: PBF-CYHA의  $^1\text{H-NMR}$  분석 결과>

[0085] NMR (400 MHz):  $\delta$  7.56 - 7.22 (m, 5 H), 3.43 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.90 - 2.60 (m, 3H), 2.44 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.73 (m, 4H), 1.73 - 1.60 (m, 4H), 1.54 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H), 1.28 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.23 - 0.91 (m, 5H).

[0086] <실시예 2: PBF-IsoPA의  $^1\text{H-NMR}$  분석 결과>

[0087] NMR (400 MHz):  $\delta$  7.50 - 7.22 (m, 5H), 3.41 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.23 - 3.05 (m, 1H), 2.79 (td,  $J$  = 6.6, 2.1 Hz, 2H), 2.44 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 1.84 (qd,  $J$  = 6.5, 3.3 Hz, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.28 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 6H).

[0088] <실시예 3: PBF-PIP의  $^1\text{H-NMR}$  분석 결과>

[0089]  $\text{CHCl}_3$ -NMR (400 MHz):  $\delta$  7.47 (t,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 4H), 6.66 - 6.05 (m, 3H), 3.66 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 6H), 2.53 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 1.92 (ddd,  $J$  = 13.0, 6.6, 3.4 Hz, 2H), 1.75 (ddd,  $J$  = 11.8, 6.3, 3.2 Hz, 2H), 1.47 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

[0090] [실험예 2: 신규한 펠루비프로펜 염의 FT-IR 분석]

[0091] 도 5는 실시예 1에 따른 펠루비프로펜 염의 FT-IR 분석 결과이다. 도 6은 실시예 2에 따른 펠루비프로펜 염의 FT-IR 분석 결과이다. 도 7은 실시예 3에 따른 펠루비프로펜 염의 FT-IR 분석 결과이다. 상기 FT-IR(Fourier-transform infrared spectroscopy)의 분석을 위해, FT-IR 분광광도계(Perkin-Elmer, Shelton, USA)를 사용하여 실온 및 500 내지 4000 $\text{cm}^{-1}$ 의 범위에서 수행되었다.

[0092] 도 5 내지 7을 참고하면, 펠루비프로펜(PBF)은 각각 2980 $\text{cm}^{-1}$ , 1653 $\text{cm}^{-1}$  및 1728 $\text{cm}^{-1}$ 에서 공통적으로 피크를 나타냈으며, 이러한 피크는 OH 및 C=O 신축진동(Stretching vibration) 피크에 해당할 수 있다. 실시예 1(PBF-CyHA), 실시예 2(PBF-IsoPA) 및 실시예 3(PBF-PIP)에서, 1차 암모늄의 N-H 신축진동 피크는 2500 내지 3000 $\text{cm}^{-1}$ 에서 나타낸 반면, 이형태체(CyHA, PIP 및 IsoPA)의 아민은 CyHA의 경우 2850 $\text{cm}^{-1}$ , 2925 $\text{cm}^{-1}$ , IsoPA의 경우 2956 $\text{cm}^{-1}$ , 2968 $\text{cm}^{-1}$ , PIP의 경우 2883 $\text{cm}^{-1}$ , 2943 $\text{cm}^{-1}$ , 및 3250 $\text{cm}^{-1}$ 에서 N-H 신축진동 피크를 나타냈다. 2937 $\text{cm}^{-1}$  및 2861 $\text{cm}^{-1}$ 에 N-H 결합에 위치한 특징적인 신축진동 피크는 -CH의 방향족 고리 스트레칭 진동과 연결되었다. C=C와 C=O의 신축 진동은 각각 2938  $\text{cm}^{-1}$ , 1633  $\text{cm}^{-1}$  및 1583 $\text{cm}^{-1}$ 에서 관찰되었다. 염 생성에 수반되는 수소 결합은 FT-IR 스펙트럼에서 적색 및 청색의 이동(Shift)으로 표시되었다.



[0093] [실험예 3: 신규한 펠루비프로펜 염의 XRD 분석]

[0094] 도 8은 실시예 1 내지 3에 따른 펠루비프로펜 염의 파우더 XRD(Powder X-ray diffraction; PXRD) 결과이다. 모든 시료의 PXRD 분석은 Cu-K $\alpha$  X-radiation( $\lambda=1.5406\text{\AA}$ )의 Rigaku Miniflex 600 X-ray diffractometer(Rigaku Europe SE, Neu-Isenburg, Germany)를 이용하여, 40 kV 및 30 mA의 전력에서 5°/min의 스캔 속도로 3 내지 50°의 2 $\theta$ 범위 조건에서 수행되었다.

[0095] 도 8을 참고하면, 펠루비프로펜(PBF) 및 피페라진(PIP)은 각각 12.24°, 16.01° 및 20.74°의 2 $\theta$ 에서 특징적인 피크를 나타낸 반면, 실시예 3에 따른 펠루비프로펜 염(PBF-PIP)은 5.89°, 6.41°, 7.09°, 10.12°, 12.67°, 14.22°, 17.34°, 18.88°, 20.30°의 2 $\theta$ 에서 뚜렷한 회절 브래그피크(Bragg peak)를 나타냈다. 이를 통해 새로운 결정상이 형성되었음을 확인할 수 있다.

[0096] 실시예 3과 유사하게, 실시예 2에 따른 펠루비프로펜 염(PBF-IsoPA)은 5.54°, 11.06°, 11.88°, 15.15°, 17.60°의 2 $\theta$ 에서 특징적인 피크를 나타냈으며, 실시예 1에 따른 펠루비프로펜 염(PBF-CYHA)은 10.60°, 15.68°, 21.78° 및 26.43°의 2 $\theta$ 에서 특징적인 피크를 나타냈다.

[0097] [실험예 4: 신규한 펠루비프로펜 염의 열적 특성 분석]

[0098] 도 9는 실시예 1 내지 3에 따른 펠루비프로펜 염의 DSC(Differential scanning calorimetry) 분석 결과이다. DSC 분석법은 DSC Q2000 TA Instrument(TA Instruments, New Castle, UK)를 이용하여 30 내지 250℃의 온도 범위에서 50mL/min의 N<sub>2</sub> 플로우 하에, 가열속도 10℃/min 조건에서 수행되었다.

[0099] 도 9를 참고하면, 비교예 1(PBF) 및 PIP의 녹는점은 각각 110℃ 및 106℃이다. 또한, PBF와 PIP가 1:1의 몰비로 물리적으로 혼합된 혼합물(참고예)은 DSC를 통해 가열될 경우 98.5℃와 149℃에서 두 개의 흡열 피크와 106.3℃에서 작은 발열 피크를 나타냈음을 확인할 수 있다. 반면에, 실시예 3에 따른 펠루비프로펜 염(PBF-PIP)은 약 151.9℃에서 하나의 흡열 피크를 나타냈다. 이를 통해 PBF와 PIP가 화학적으로 결합된 새로운 결정이 형성되었음을 확인할 수 있다.

[0100] 실시예 1 및 2에 따른 펠루비프로펜 염도 실시예 3과 마찬가지로 펠루비프로펜과 이형태체가 화학적으로 결합된 새로운 결정임을 유추할 수 있다.

[0101] 하기 표 1은 비교예 1(PBF), 이형태체(PIP, CYHA, IsoPA) 및 실시예 1 내지 3에 따른 펠루비프로펜 염의 녹는점이다.

표 1

|      | 화합물        | 녹는점(°C) |
|------|------------|---------|
| Ref  | 비교예 1(PBF) | 110~112 |
|      | PIP        | 106~108 |
|      | CYHA       | -19~-17 |
|      | IsoPA      | -97~-95 |
| 실시예1 | PBF-CYHA   | 153~155 |
| 실시예2 | PBF-IsoPA  | 136~138 |
| 실시예3 | PBF-PIP    | 149~151 |

[0103] [실험예 5: 신규한 펠루비프로펜 염의 결정구조 분석]

[0104] 하기 표 2는 실시예 1 및 2에 따른 펠루비프로펜 염의 결정구조에 관한 파라미터이다. 단결정 XRD 데이터는 저온(100K)에서 단색의 방사선(Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda=0.71073\text{\AA}$ )을 갖는 Bruker SMART APEX II X-ray CCD diffractometer를 이용하여 수행되었고, X-선 발생기는 40kV 및 30mA에서 작동되었다.

표 2

| 구분   | 비교예 1            | 실시예 1                | 실시예 2                 |
|------|------------------|----------------------|-----------------------|
|      | PBF              | PBF-CYHA<br>(1:1 몰비) | PBF-IsoPA<br>(1:1 몰비) |
| 결정구조 | 단사정계(Monoclinic) | 단사정계(Monoclinic)     | 단사정계(Monoclinic)      |

|                         |                    |                    |                    |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| X-ray<br>diffractometer | BRUKER APEX-II CCD | BRUKER APEX-II CCD | BRUKER APEX-II CCD |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|

[0106] 상기 표 2를 참고하면, 실시예 1 및 2의 펠루비프로펜 염은 단사정계(Monoclinic)에 해당하여, 결정 구조를 정의하는 3개의 벡터가 길이가 서로 다르며, 4면은 직사각형이고 2면은 평행사변형인 사각기둥의 결정구조를 가짐을 확인할 수 있다.

[0107] [실험예 6: 신규한 펠루비프로펜 염의 용해도 평가]

[0108] 도 10은 비교예 1(PBF), 실시예 1 내지 3에 따른 펠루비프로펜 염의 물과 인산완충액(pH=7.4)에 대한 평형용해도(Equilibrium solubility)를 나타낸 것이다. Agilent Technologies Cary 60 UV-vis 분광계( $\lambda_{\max}$ =302 nm)를 이용하여 흡광도를 측정함으로써, 상기 실시예 1 내지 3에 따른 펠루비프로펜 염과 비교예 1(PBF)의 평형용해도를 측정하였다. 구체적으로 평형용해도를 측정하기 위해 과량의 각 시료를 5mL의 정제된 인산완충액(pH=7.4) 또는 물에 첨가하고 37° C에서 자기교반기를 사용하여 600rpm으로 교반하여 용액을 과포화 상태의 현탁액을 제조하였다. 24시간 이후, 상기 현탁액을 Whatman 0.45 $\mu$ m 주사기 필터를 통해 여과한 후, 여액을 대상으로 표준 곡선에 대해 플롯(Plot)된 것으로부터 평형 용해도를 계산하였다. 또한, 용해되지 않은 잔류물을 공기 건조하고 추가로 PXRD로 분석하였다.

표 3

|       | 화합물                                  | 물에 대한 평형용해도<br>(g/L) | 인산완충액에 대한 평형<br>용해도<br>(g/L) | 24시간 경과 후 비용해된<br>잔류물의 PXRD 결과 |
|-------|--------------------------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 비교예 1 | PBF                                  | 0.10                 | 1.92                         | 안정                             |
| 실시예1  | PBF <sup>+</sup> -CYHA <sup>-</sup>  | 2.79                 | 4.54                         | 안정                             |
| 실시예2  | PBF <sup>+</sup> -IsoPA <sup>-</sup> | 129.78               | 114.07                       | 안정                             |
| 실시예3  | PBF <sup>+</sup> -PIP <sup>-</sup>   | 59.27                | 20.28                        | 안정                             |

[0110] 도 10 및 표 3을 참고하면, 펠루비프로펜 염의 형성 여부의 관점에서 비교예 1 및 실시예 1 내지 3을 비교하면, 펠루비프로펜과 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민이 결합된 펠루비프로펜 염에 해당하는 실시예 1 내지 3은, 비교예 1 대비 37° C에서 물과 인산완충액에 대한 평형용해도가 현저히 높다는 것을 확인할 수 있다.

[0111] 상기 표 3에서 펠루비프로펜 염의 종류 관점에서 실시예 1 내지 3을 비교하면, 사슬형 1차 아민 화합물인 이형태체를 사용한 실시예 2는 실시예 1 및 3 대비 물과 인산완충액에 대한 용해도가 가장 높다는 것을 확인할 수 있다.

[0112] 도 11은 비교예 1(PBF), 실시예 1 내지 3에 따른 펠루비프로펜 염의 시간(min)의 경과에 따른 인산완충액(pH=7.4)에 대한 용해도(g/L)의 변화이다.

[0113] 도 11을 참고하면, 50분 이내에서 펠루비프로펜과 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민이 결합된 펠루비프로펜 염에 해당하는 실시예 1 내지 3은 비교예 1 대비 인산완충액에 대하여 빠르게 용해되는 것을 확인할 수 있다.

[0114] 또한, 펠루비프로펜 염의 종류 관점에서 실시예 1 내지 3을 비교하면, 사슬형 1차 아민 화합물인 이형태체를 사용한 실시예 2는 실시예 1 및 3 대비 시간이 경과하더라도 인산완충액에 대한 용해도가 가장 높다는 것을 확인할 수 있다.

[0115] 상기 실험결과를 종합적으로 고려할 때, 비스테로이드계 소염진통제로서 낮은 용해도로 인하여 인체 흡수율이 낮은 펠루비프로펜 대신 본 발명의 일 측면에 따르면 펠루비프로펜과, 분자 내 히드록시기를 포함하지 않는 아민이 결합된 펠루비프로펜 염을 제조함으로써, 인체에 무해한 이형태체(Coformer)와 펠루비프로펜이 결합된 새로운 고형체를 통해 펠루비프로펜의 인체 흡수율을 극대화시킬 수 있다. 본 발명의 다른 측면에 따르면 상기 펠루비프로펜 염을 이용하여 피부염, 급성 또는 만성 상기도염, 해열, 염증성 장질환, 천식, 골관절염, 류마티스관절염, 기관지염, Th-2형 자기면역질환, 전신성 에리테마토데스, 중증 근무력증, 만성 GVHD, 클론병, 변형성

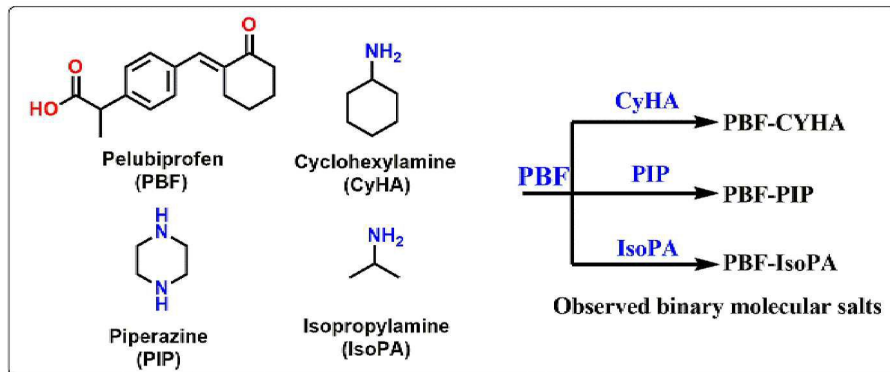
척추염, 요통, 통풍, 수술 외상 후의 염증, 종창의 완해, 신경통, 인후두염, 방광염, 간염, B형 간염, C형 간염 및 동맥경화 등의 염증성 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 기반을 제공할 수 있다.

[0116]

이상에서 본 발명의 바람직한 실시예들에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리 범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 발명의 권리 범위에 속하는 것이다.

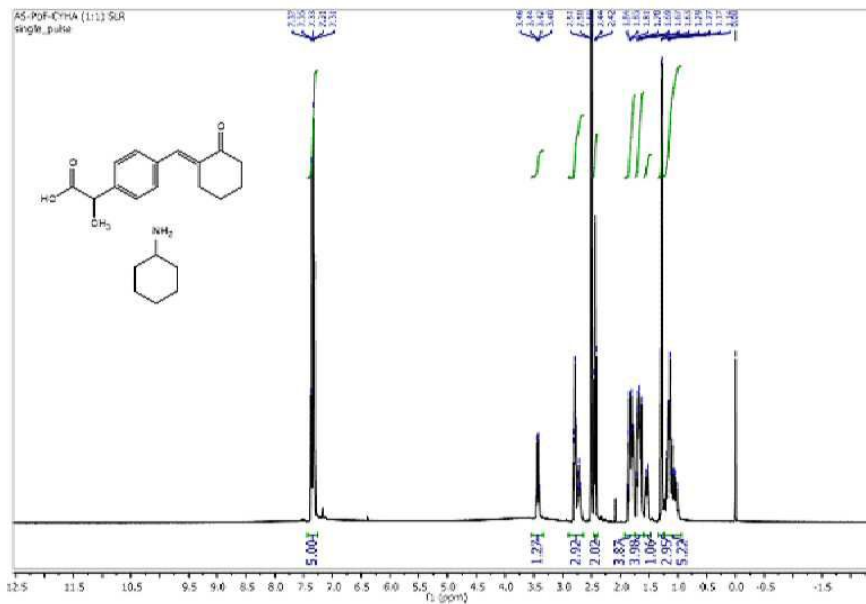
## 도면

### 도면1



### 도면2

#### 실시예 1

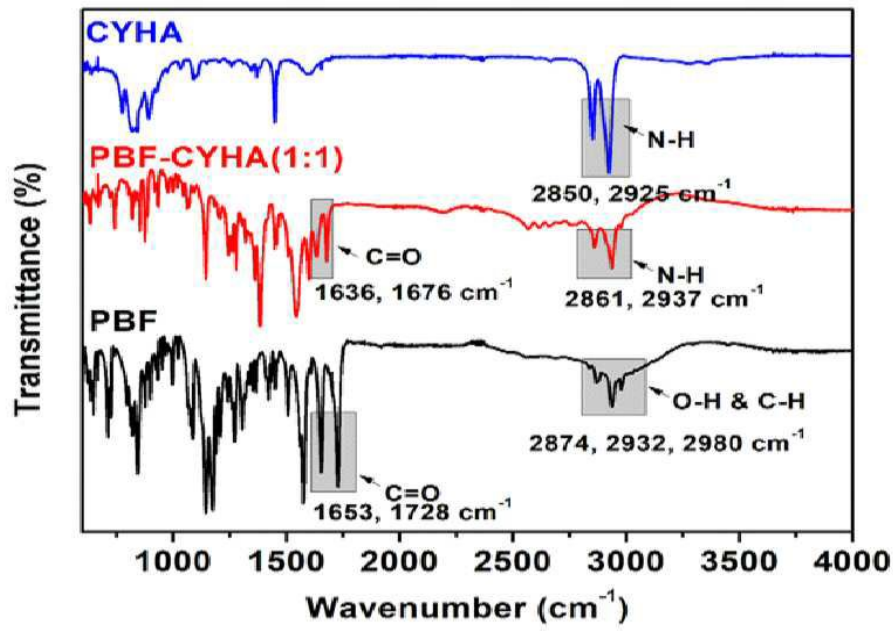






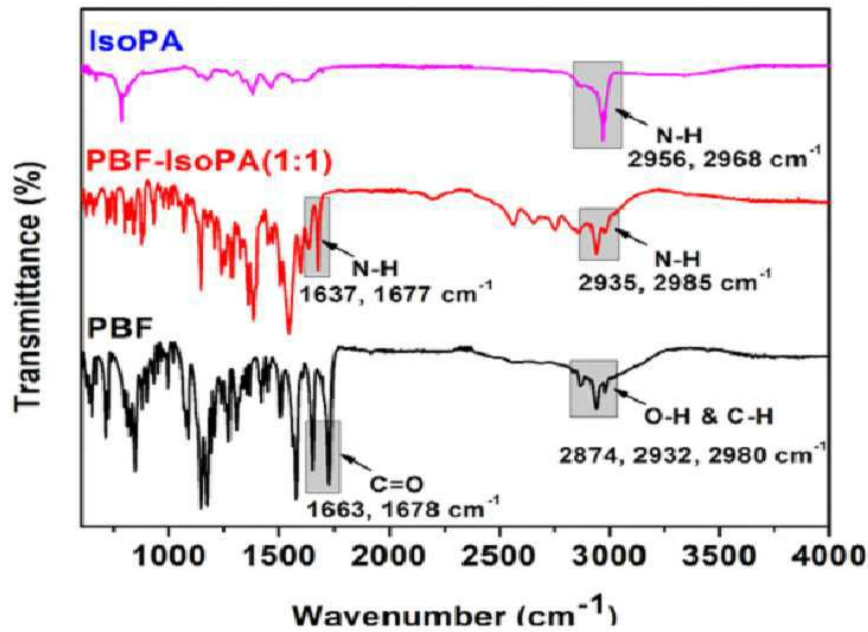
도면5

실시예 1

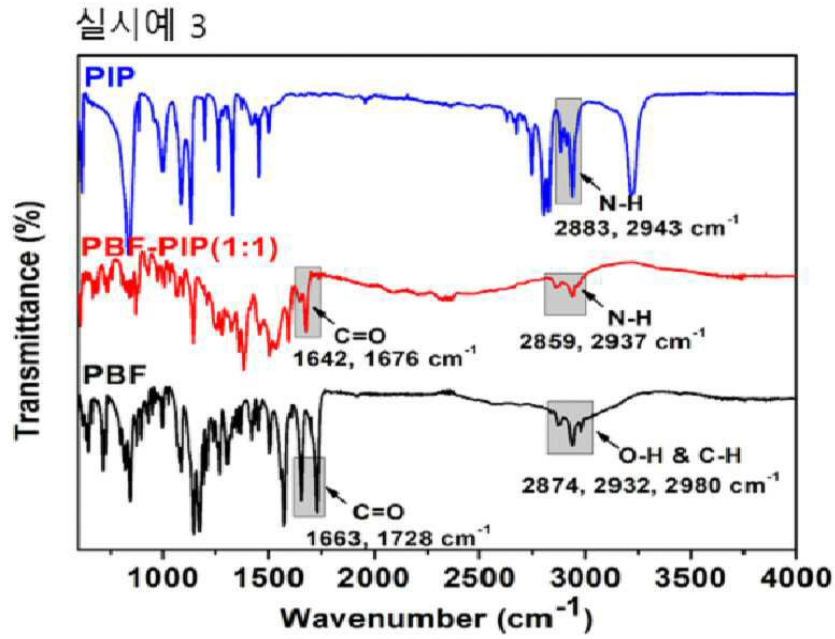


도면6

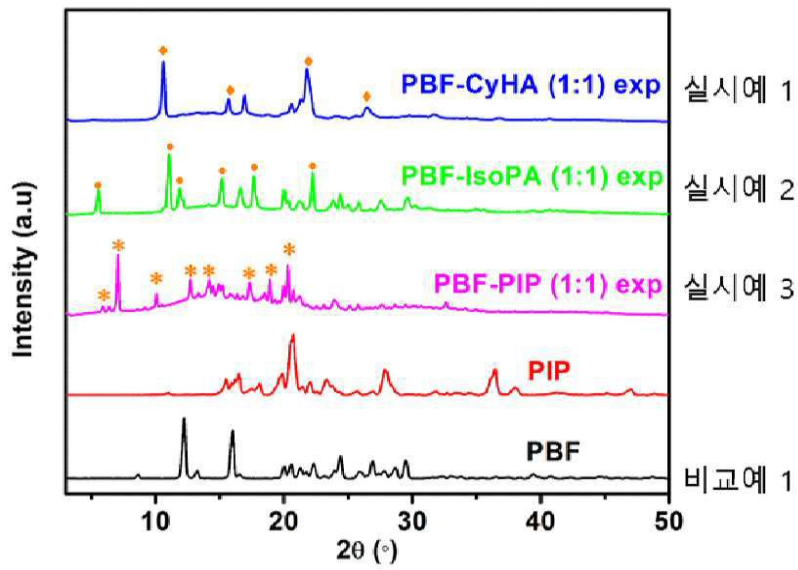
실시예 2



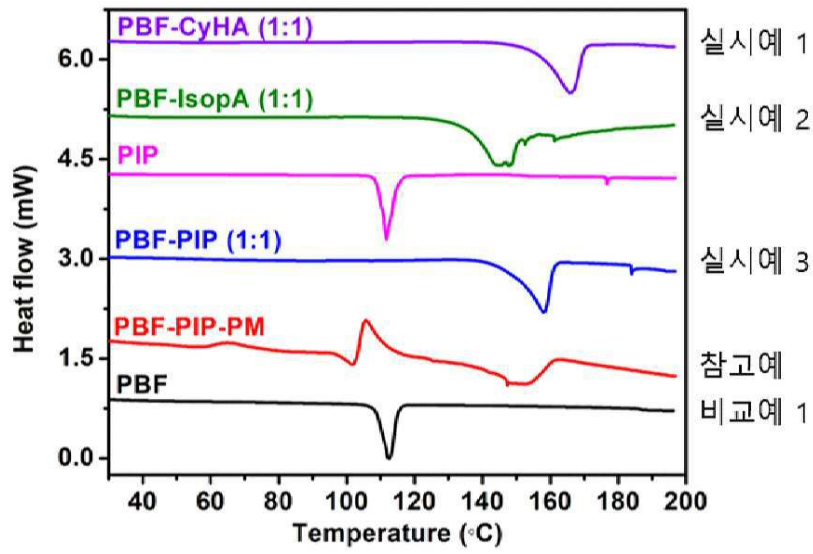
도면7



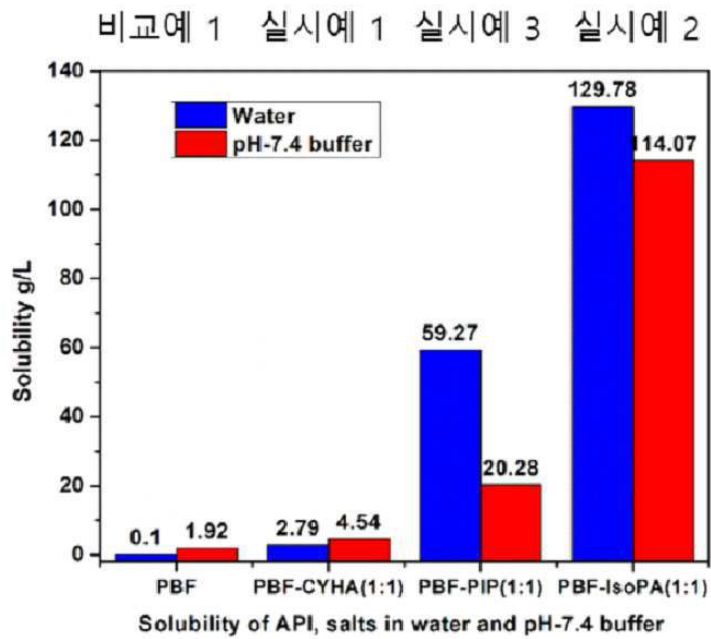
도면8



도면9



도면10



도면11

