(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 257/04

(11) 공개번호 10-2004-0081178
(43) 공개일자 2004년09월20일

(21) 출원번호 10-2004-7012006
(22) 출원일자 2004년08월03일
번역문 제출일자 2004년08월03일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/001047
(87) 국제공개번호 WO 2003/066606
(86) 국제출원출원일자 2003년02월03일
(87) 국제공개일자 2003년08월14일

(30) 우선권주장 60/354,199 2002년02월04일 미국(US)

(71) 출원인 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자 마르티,에르빈
스위스 체하-4054 바젤 임 랑겐 로우 181

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 발사르탄의 염

요약

본 발명은 발사르탄의 염의 신규한 형태 또는 발사르탄의 결정성, 부분 결정성 및 무정형 염, 각각의 제조 및 용도, 및 그러한 염을 함유하는 제약 제제에 관한 것이다.

색인어

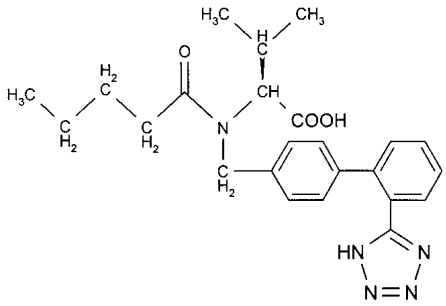
발사르탄, 염

명세서

기술분야

본 발명은 하기 화학식 (I)의 AT_1 수용체 길항제 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일-메틸]-아민 (발사르탄)의 추가의 신규한 염 및 염 수화물에 관한 것이다.

화학식 I



활성 성분 발사르탄은 EP 0443983호, 특히 실시예 16에 구체적으로 기재된 유리산으로서, 2개의 산성 수소 원자, 즉 (i) 카르복실기의 수소 원자 (H 원자), 및 (ii) 테트라졸 고리의 수소 원자를 갖는다. 따라서, 하나의 산성 H 원자 (주로 카르복실 H 원자) 또는 2 개의 산성 H 원자 모두를 1가 또는 그 이상의 원자가 (예를 들어, 2가)의 양이온으로 치환할 수 있다. 혼합염도 만들 수 있다.

EP 443983호는 발사르탄의 구체적인 염 또는 염 용매화물 (예를 들어, 수화물)을 전혀 개시하지 않고 있다. 또한, 염 또는 염 용매화물 (예를 들어, 수화물) 의 특별한 특성도 전혀 언급하지 않고 있다. 한편, 활성 성분 발사르탄은 여러 나라에서 DIOVAN이라는 상품명의 항고혈압제로 소개되었다.

유리산 발사르탄은 밀폐된 도가니에서의 융점이 80 내지 95 ℃이고 개방된 도가니에서의 융점이 105 내지 110 ℃이며 용융 엔탈피는 12 kJ/mol이다. 특정 광학 회전은 메탄올 중 c = 1 %의 농도에서 $[\alpha]_D^{20}$ = (-70 ±2) ° 이다.

발사르탄 결정 및 염 수화물의 밀도는 헬륨 비중병 (미국 조지아주 노크로스 (Norcross) 소재 마이크로메리틱스 (Micromeritics)의 Accupyc 1330)으로 측정하였다. 유리산 발사르탄의 결정의 밀도는 1.20 ±0.02이다.

X-선 회절도는 본질적으로 매우 넓게 퍼진 X-선 반사로 이루어진다. 따라서, 유리산은 X-선 하에서 대부분 무정형인 것이 특징이다. 용융 엔탈피 측정값 12 kJ/mol과 관련된 융점은 유리산 발사르탄의 입자 또는 구조적 영역에서 상당한 잔여 배열이 존재함을 명백히 확인해 준다.

보다 안정한, 예를 들면 결정성 형태의 발사르탄에 대한 요구가 있는데, 이는 예를 들어 화학적 제조 과정의 마지막 단계 후의 건조 또는 분쇄 과정 및 제약 제제의 제조 단계에서 다루기가 훨씬 쉽고 약제 물질의 제조 과정의 개선을 야기하기 때문이다. 지금까지 염 형성을 통해 개선된 형태, 이상적으로는 가능한 한 결정성이고 물리적 화학적으로 안정한 형태를 찾기 위한 많은 시도들이 있었지만 성과가 없었다. 출발 물질로서 본원에서 지정된 물질을 포함한 본 발명에 따른 염, 그것의 용매화물 (예를 들어, 수화물) 및 다형성 형태만이 필요한 개선된 특성을 나타낸다.

필요한 유리한 특성을 갖는 발사르탄의 염 및 염 수화물의 제조는 어려운 것으로 나타났다. 대부분의 경우, 예를 들면 거의 안정성이 없는 무정형 염이 얻어진다 (예를 들어, 경질 폼, 왁스 또는 오일). 광범위한 연구를 통해 본 발명에 따른 발사르탄의 추가의 염 및 염 수화물이 유리산 발사르탄에 비해 특히 유리한 것으로 입증되었다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 마그네슘 염 및 칼슘 염으로 이루어진 알칼리 토금속 군 에서 선택되는 발사르탄의 염 및 염 수화물 및 염 혼합물 또는 그 각각, 무정형 형태, 용매화물, 특히 수화물, 및 그것의 다형성 형태, 그 각각의 제조 및 용도, 및 그러한 염을 함유하는 제약 제제이다.

염 혼합물은 (i) 상기 군으로부터 선택된, 상이한 양이온들로부터 제조된 단일 염 형태, 또는 (ii) 예를 들면 고체 라세미 혼합물 형태로 존재하는 단일 염 형태들의 혼합물, 또는 (iii) 몇몇 다형성 형태와 같은 다른 물리적 상, 다른 수화물 또는 무수화물 (anhydrate), 다른 무정형 형태로 이루어진 단일 염 또는 염 수화물의 혼합물, 또는 (iv) (i), (ii) 및 (iii)에서 나열한 임의의 형태의 서로간의 혼합물이다.

바람직한 염은 예를 들어, 결정성 및 무정형 형태, 특히 수화물 형태, 주로 테트라하이드레이트, 트리하이드레이트, 모노하이드레이트, 디-(발사르탄의 칼슘 염) 펜타하이드레이트, 무수화물, 그것의 무정형 형태의 발사르탄의 칼슘 염; 결정 성 형태, 특히 수화물 형태, 주로 헥사하이드레이트, 트리하이드레이트, 모노하이드레이트, 무수화물, 그것의 무정형 형태의 발사르탄의 마그네슘 염에서 선택된다.

바람직하게는, 본 발명에 따른 염은 단리되고 본질적으로는 순수한 형태로, 예를 들면 > 95%, 바람직하게는 > 98%, 주로 > 99%의 화학적 순도로 존재한다. 본 발명에 따른 염의 에난티오머 순도는 > 98%, 바람직하게는 > 99%이다.

유리산과 비교할 때, 본 발명에 따른 염, 또는 그것의 무정형 형태, 용매화물 (예를 들어, 염 수화물), 및 그것의 상응하는 다형성 형태는 뜻밖의 유리한 특성을 갖는다. 주어진 조건에서, 결정성 염 및 결정성 염 수화물은 현저한 흡열 용융 엔탈피와 관련된 뚜렷한 융점을 갖는다. 본 발명에 따른 결정성 염, 염 수화물, 무정형 형태 및 그것의 혼합물은 고체로서 제한된 안정성을 갖고, 한정된 안정성 범위를 갖는다. 안정화되기 위해, 예를 들면 갈레노스 제제 (galenic formulation)에 의해 달성될 수 있는 일정한 척도를 필요로 한다.

또한, 본 발명에 따른 결정성 염 및 무정형 염 및 염 수화물은 모두 수해리도가 높으므로 실질적으로 개선된 수용해도를 갖는다. 이러한 특성은 한편으로는 용해 과정이 보다 빨라지고 다른 한편으로는 그러한 용액에 필요한 물의 양이 더 적기 때문에 유리하다. 또한, 일정한 조건 하에서, 수용해도가 높으면 고체 제형의 경우 염 또는 염 수화물의 생체적합성을 증가시킬 수도 있다. 개선된 특성들은 특히 환자들에게 유리하다.

임의의 염 수화물의 높은 결정도로 인해 분석 방법들, 특히 각종 X-선 방법 및(또는) 바람직하게는 ATR-IR (감쇠된 총 반사-적외선 분광법)에 의한 적외선 스 펙트럼을 사용할 수 있어서 방출에 대한 명확하고 간단한 분석을 할 수 있다. 이 인자는 제조, 저장 및 환자에의 투여 과정에서의 활성 성분 및 그것의 갈레노스 형태의 품질에도 매우 중요하다.

따라서, 본 발명은 발사르탄의 결정성, 부분 결정성 및 무정형 염 또는 염 수화물에 관한 것이다.

용매화물 (예를 들어, 수화물) 뿐만 아니라, 본 발명은 또한 본 발명에 따른 염의 다형성 형태에 관한 것이다.

본 발명에 따른 염의 용매화물 및 수화물은 예를 들면 각각 모노-, 디-, 트리-, 테트라-, 펜타-, 헥사-용매화물 또는 수화물로 존재할 수 있다. 용매화물 및 수화물은 또한 화학양론적 비로 이루어지며, 예를 들어 용매화물 또는 수화물 분자 당 2, 3, 4 개의 염 분자를 함유할 수 있다. 예를 들어, 2 개의 염 분자가 3, 5, 7 개의 용매 또는 수화물 분자와 화학양론적으로 관련되어 있을 수 있다. 결정화에 사용되는 용매, 예를 들면 알코올, 특히 메탄올, 에탄올, 알데히드, 케톤, 특히 아세톤, 에스테르, 예를 들면 에틸 아세테이트가 결정 격자 내에 내삽될 수 있다. 제약학상 허용되는 용매가 바람직하다. 선택된 용매 또는 물이 결정화 및 후속 공정 단계에서 용매화물 또는 수화물에 이르거나 직접 유리산에 이르는 정도는 일반적으로 예측할 수 없는 것이고, 공정 조건의 조합 및 발사르탄 및 선택된 용매 (특히, 물) 사이의 각종 상호작용에 좌우된다. 염, 염 용매화물 또는 염 수화물 형태로 생성된 결정성 또는 무정형 고체 각각의 안정성은 실험에 의해 측정하여야 한다. 따라서, 이러한 상황에서는 상이한 결정성 고체 및 상이한 무정형 물질 둘다 생성될 수 있기 때문에 생성된 고체에서의 화학 조성 및 화학양론적 분자비에만 초점을 맞출 수 없다.

상응하는 수화물에 대한 기재 염 수화물이 바람직할 수 있는데, 이는 결정 구조 내 물 분자들이 강한 분자간 힘에 의해 결합함으로써 부분적으로 유난히 안정한 이 결정들의 구조 형성의 중요한 요소를 나타내기 때문이다. 그러나, 보다 약한 분자간 힘에 의해 결합되는 물 분자들도 일정한 결정 격자들 내에 존재하고 있다. 그러한 분자들은 결정 구조 형성에 다소 통합되지만, 보다 낮은 에너지 효과를 나타낸다. 일반적으로, 무정형 고체 내 함수량은 결정성 수화물에 있어서 만큼 분명하게 측정할 수 있지만, 건조 및 주위 조건에 크게 좌우된다. 반면, 안정한 수화물의 경우, 제약학적 활성 성분과 물 사이에는 명확한 화학양론비가 있다. 이 비들이 화학양론 값을 완전히 충족하지 못하는 많은 경우, 불완전함 또는 일정한 결정 결점 때문에 이론에 비해 낮은 값으로 접근하는 것이 보통이다. 약하게 결합하는 물의 경우 유기 분자 대 물 분자의 비는 상당히, 예를 들면 모노-. 디-, 트리- 또는 테트라- 수화물에 걸친 무정형 형태로 변화할 수 있다. 한편, 무정형 고체에서는, 물의 분자 구조 분류가 화학양론적이지 않고; 다만, 우연한 경우에만 화학양론적이 될 수도 있다.

일부 경우에, 물 분자들의 정확한 화학양론을 분류하기가 어려울 수 있는데, 이는 예를 들면 알칼리 금속 염, 특히 칼륨 염에 있어서 층 구조가 형성되어 내삽된 물 분자들을 정의된 형태로 결정할 수 없기 때문이다.

동일한 화학 조성을 갖는 결정성 고체의 경우, 상이한 생성 결정 격자들은 다형체라는 용어로 요약된다.

본 발명에 따른 염에 대한 이전 및 이후의 참고는 상응하는 용매화물 (예를 들어, 수화물) 및 다형성 변형물, 및 무정형 형태도 적절하고 유용한 것으로 참조하는 것으로 이해된다.

특히 바람직한 염 수화물은 다형성 형태 $A_{1,Ca}$ 의 발사르탄의 칼슘 염의 테트라하이드레이트이다. 밀폐된 시료 용기 내에서, T_r =10 K · min^{-1} 의 승온 속도에 대하여 190 ±1.5 ℃의 융점 및 79 ±4 kJ · Mol^{-1} 의 용융 엔탈피를 갖는다. 발사르탄의 칼슘 염의 테트라하이드레이트 $A_{1,Ca}$ 은 하이드레이트 물에 대하여 또한 그로 인한 화학적 및 물리적 분자 구조에 대하여 융점에서 안정하지 않다. 표시된 융점은 밀폐된 시료 용기 내에서만 측정될 수 있는 수화물 융점이다. 벽 두께가 0.2 mm인 금 용기를 사용하였고, 2 내지 4 mg의 염 수화물 샘플의 무게를 잰 후, 냉간 용접에

의해 밀봉하였다. 이들 금 용기들은 약 22 마이크로리터의 내부 자유 부피를 갖는다. 샘플의 양 및 가압 용기의 부피는 융점을 측정하는 동안 염 수화물의 강한 탈수가 일어날 수 없도록 적합하게 맞추어야 한다. 191 ℃에서 물의 분압은 약 13 bar로서, 융점을 측정하는 동안 DSC (시차 주사 열량계)에서 개방 용기를 사용하는 경우, 무수화물로의 전환이 일어난다. 높은 수화물 융점 및 용융 엔탈피의 양 둘다 발사르탄의 칼슘 염의 테트라하이드레이트의 $A_{1,Ca}$ 의 결정 격자의 예외적인 안정성의 발현이다. 이들 두 열역학적 특성들은 유리산의 두가지 상응하는 데이 타, 즉 밀폐계에서 융점 90 ℃ 및 용융 엔탈피 12 kJ · Mol $^{-1}$ 에 비해 유리한 물성을 예시하는 것이다. 이들 열역학적 데이타는 X-선 데이타와 함께 결정 격자의 높은 안정성을 입증한다. 이들은 다형성 형태 $A_{1,Ca}$ 의 발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트의 특별한 물리적 및 화학적 내성이 기초이다.

마찬가지로 적외선 스펙트럼을 퍼킨-엘머 코포레이션 (Perkin-Elmer Corp.;영국 Bucks의 Beaconsfiled 소재)의 Spektrum BX 장치를 이용한 ATR-IR (감쇠된 총 반사-적외선 분광법)에 의해 측정한다.

발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트 $A_{1,Ca}$ 는 다음과 같은 흡수띠를 갖는다 (파장 수의 역수 (cm $^{-1}$)로 표시):

3594 (w); 3307 (w); 3056 (w); 2960 (m); 2871 (w); 1621 (st); 1578 (st); 1459 (m); 1442 (m); 1417 (m); 1407 (m); 1364 (m); 1357 (m); 1319 (m); 1274 (m); 1242 (w); 1211 (m); 1180 (m); 1149 (w); 1137 (m); 1105 (m); 1099 (m); 1012 (m); 1003 (m); 974 (m); 965 (w); 955 (w); 941 (w); 863 (w); 856 (w); 844 (m); 823 (m); 791 (m); 784 (m); 758 (m); 738 (st); 698 (m).

흡수띠의 강도는 다음과 같이 표시하였다: (w) = 약한 강도; (m) = 중간 강도; (st) = 강한 강도.

발사르탄의 칼슘 염의 테트라하이드레이트의 다형성 형태 $A_{1,Ca}$ 의 ATR-IR 분광법의 특징적인 흡수띠를 다음 값들로 나타낸다 (파장 수의 역수(cm $^{-1}$)로 표시): 3307 (w); 2960 (m); 1621 (st); 1578 (st); 1459 (m); 1442 (m); 1417 (m); 1407 (m); 1364 (m); 1357 (m); 1319 (m); 1274 (m); 1211 (m); 1180 (m); 1137 (m); 1012 (m); 1003 (m); 974 (m); 758 (m); 738 (st); 698 (m).

ATR-IR의 모든 흡수띠에 대한 오차 한계는 ±3 cm $^{-1}$ 이다.

발사르탄의 칼슘 염의 테트라하이드레이트의 함수량은 이론적으로 13.2 %이다. 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)를 이용하여 함수량을 측정한 결과 25 ℃ 내지 225 ℃ 사이에서 다형성 형태 $A_{1,Ca}$ 에 대하여 12.3 %였다. 이로부터 전체 식을 계산하였다: $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+} \cdot (3.7 \pm 0.2)H_2O$.

물이 없는 N_2 분위기 하에서 열 중량 분석법을 이용하여, 중량 손실, 즉 발사르탄의 칼슘 염의 테트라하이드레이트 $A_{1,Ca}$ 에 대한 물 손실을 10 K · min $^{-1}$ 의 승온 속도로 온도의 함수로 측정하였다. 결과를 아래 표 1에 나타내었다.

[표 1]

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	1.1±0.5
50	3.3±0.5
75	5.1±0.5
100	9.6±1.0
125	12.2±0.5
150	12.9±0.5
175	13.2±0.5
200	13.3±0.5
225	13.4±0.5
250	13.3±0.5
275	13.7±0.5

건조, 체질, 분쇄와 같은 물리-화학적 과정, 및 제약학적 부형제로 수행되는 갈레노스 공정, 즉 혼합 공정, 과립화 공정, 분무 건조, 정제화에 있어서 순수한 활성 물질의 품질을 위한 중요한 특징은, 해당 환경의 온도 및 상대 습도에 따른 이 활성 물질의 물 흡수 또는 물 손실이다. 일정한 제제의 경우, 각각의 제제화 과정과 관련된 이유로 유리수 및 결합수는 분명히 부형제와 함께 도입되고(거나) 물이 공정 물질에 가해진다. 이런 식으로, 제약학적 활성 물질을 제조 및 갈레노스 공정 동안 몇 시간 또는 심지어 몇일까지의 기간에 걸쳐 주로 온도에 좌우되는 상이한 활성 (수증기 분압)의 유리수에 노출시킨다. 그러나, 활성 물질의 제조에서 및, 온도 및 상대 습도에 대한 비교적 일정한 조건 하에서 임의의 평형 시간 후에 발사르탄 염의 제조에서 뚜렷한 수화물 형태에 쉽게 이를 수 있다.

발사르탄의 칼슘 염의 테트라하이드레이트의 추가 특성화는 X-선 분말 패턴에 의해 결정되는 격자간 평면 간격을 이용하여 이루어진다. X-선 분말 패턴은 실온에서 Cu-Ka $_1$ 조사를 이용하여 투광 기하에서 X-선 필름 상의 기니어 (Guinier) 카메라 (NL Delft 소재 Enraf Nonius사의 FR 552)로 측정하였다. 격자간 평면 간격의 계산을 위한 필름을 시각적으로 및 라인-스캐너 (Johansson Taeby, S)에 의해 평가하고, 반사 강도를 동시에 측정한다.

발사르탄의 칼슘 염의 테트라하이드레이트 A $_{1,Ca}$ 의 바람직한 특성화를 확인된 X-선 회절도의 격자간 평면 간격 d로부터 얻음으로써 다음에 평균값을 적절한 오차 한계와 함께 나타내었다:

강도를 다음의 약자로 괄호 안에 나타내었다: 매우 강함 = vst; 강함 = st; 중간 = m; 약함 = w; 매우 약함 = vw.

d ([Å]): 16.2±0.3 (vst), 11.4±0.2 (vw), 9.9±0.2 (w), 9.4±0.2 (vw), 8.06±0.1 (vw), 7.73±0.1 (vw), 7.05±0.1 (vw), 6.50±0.05 (vw), 6.36±0.05 (vw), 5.82±0.05 (w), 4.94±0.05 (vw), 4.73±0.05 (vw), 4.33±0.05 (vw), 4.17±0.05 (vw), 4.13±0.05 (vw), 3.93±0.05 (vw).

X-선 회절도의 특징적 반사는 다음의 격자간 평면 간격을 나타낸다:

d ([Å]): 16.2±0.3, 11.4±0.2, 9.9±0.2, 9.4±0.2, 8.06±0.1, 7.05±0.1, 6.50±0.05, 5.82±0.05, 4.94±0.05, 4.73±0.05, 4.33±0.05, 4.17±0.05, 4.13±0.05, 3.93±0.05.

발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트의 다른 다형성 형태는 고체 상태 형태 A $_{2,Ca}$ 이다. 형태 A $_{2,Ca}$ 의 융점은 195±1.5 ℃이고, 용융 엔탈피는 98±8 kJ · Mol $^{-1}$ 이다. 표시된 융점은 밀폐된 시료 용기에서만 측정될 수 있는 수화물 융점이다. 금 용기 및 샘플 중량이 2 내지 4 mg인 염 수화물이 사용된다. 적용된 승온 속도는 T $_r$ =10 K · min $^{-1}$ 이다. 자세히는 형태 A $_{1,Ca}$ 에 주어진 설명을 참조. 칼슘 발사르탄 염의 테트라하이드레이트 A $_{2,Ca}$ 는 물이 없는 N $_2$ 분위기 하에서 10 K · min $^{-1}$ 의 승온 속도로 열중량 분석 장치 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)를 사용하여 온도의 함수로서 다음의 물의 손실을 나타내며, 중량 손실을 표 2에 나타내었다.

[표 2]

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0±0.3
50	0.1±0.3
75	0.5±0.5
100	4.9±0.5
125	11.2±0.5
150	12.2±0.5
175	12.6±0.5
200	12.7±0.5
225	12.8±0.5
250	12.8±0.5
275	13.0±0.5

발사르탄의 칼슘 염의 테트라하이드레이트의 이론적인 함수량은 13.2 %이다. 형태 A $_{2,Ca}$ 의 테트라하이드레이트는 225 ℃에서의 12.8 %의 중량 손실로서 결정되는 결합 수 함량을 갖고, 전체 식은 이로부터 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+}\cdot(3.9\pm0.2)H_20$로 계산된다.

테트라하이드레이트 A $_{2,Ca}$ 형태의 발사르탄의 칼슘 염의 고체 상태 특성화는 X-선 분말 패턴 및 격자간 평면 간격으로의 반사의 평가에 의하여 이루어진다. 실온에서 Cu-Ka $_1$ 조사를 이용하여 투광 기하에서 X-선 필름 상의 기니어 카메라 (NL Delft 소재 Enraf Nonius사의 FR 552)로 특별한 설명 없이 측정이 이루어진다. 격자간 평면 간격의 계산을 위한 필름은 시각적으로 및 라인 스캐너 (Johansson Taeby, S)에 의하여 평가하고, 반사 강도를 동시에 측정한다. 발사르탄의 칼슘 염의 테트라하이드레이트 A $_{2,Ca}$ 의 바람직한 특성화는 확인된 X-선 회절도의 격자간 평 면 간격 d로부터 얻음으로써, 다음에 평균값을 적절한 오차 한계와 함께 나타내었다. 강도를 다음의 약자로 괄호 안에 나타내었다: 매우 강함 = vst; 강함 = st; 중간 = m; 약함 = w; 매우 약함 = vw.

d ([Å]): 16.2±0.3 (vst), 9.9±0.2 (w), 9.4±0.2 (vw), 8.05±0.1 (vw), 7.72±0.1 (vw), 7.04±0.1 (vw), 6.49±0.05 (w), 6.35±0.05 (vw), 5.82±0.05 (w), 4.94±0.05 (vw), 4.73±0.05 (vw), 4.34±0.05 (vw), 4.13±0.05 (m), 3.93±0.05 (w), 3.30±0.05 (vw).

X-선 회절도의 특징적인 반사는 다음의 격자간 평면 간격을 나타낸다:

d ([Å]): 16.2±0.3, 9.9±0.2, 9.4±0.2, 8.05±0.1, 7.04±0.1, 6.49±0.05, 5.82±0.05, 4.94±0.05, 4.13±0.05, 3.93±0.05.

신규한 물질이 B $_{1,Ca}$ 로 지정된 발사르탄의 칼슘 염의 트리하이드레이트의 다형성 형태로서 발견되었다. 물질 B $_{1,Ca}$ 의 융점은 10 $K\cdot min^{-1}$ 의 승온 속도로 밀폐 샘플 셀에서 T_{fus} =175 ±3 ℃로 측정되었고, 부분 결정성 샘플의 용융 엔탈피는 12±4 $kJ\cdot Mol^{-1}$ 이다.

발사르탄의 칼슘 염의 트리하이드레이트의 함수량은 이론적으로 10.24 %이다. 열중량 분석 장치 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)를 사용하여, 함수량은 다형성 형태 B $_{1,Ca}$ 에 대하여 9.9±0.4 %로서 결정하였다. 이 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트의 다형성 형태로부터 전체 식은 $(C_{24}H_{27}N_2O_3)^{2-}Ca^{2+}\cdot(2.9\pm0.3)H_20$로 계산된다.

물이 없는 N_2 분위기 하에서 열 중량 분석법을 이용하여, 중량 손실, 즉 다형성 형태 B $_{1,Ca}$ 의 발사르탄의 칼슘 염의 트리하이드레이트에 대한 물 손실을 10 $K\cdot min^{-1}$ 의 승온 속도로 온도의 함수로 측정하였다. 결과를 아래 표 3에 나타내었다.

[표 3]

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0.4±0.3
50	2.0±0.5
75	4.0±0.5
100	6.3±0.5
125	8.5±0.5
150	9.5±0.5
175	9.7±0.5
200	9.9±0.5
225	9.9±0.5
250	10.0±0.5
275	10.3±0.5

발사르탄의 칼슘 염의 트리하이드레이트 B $_{1,Ca}$ 의 고체 상태 특성화는 바람직하게는 격자간 평면 간격을 평가하여 X-선 분말 패턴에 의하여 수행된다. 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트 B $_{1,Ca}$ 2 개의 샘플로 및 2 개의 다른 장치로 측정을 수행하였다. 사용된 첫번째 장치는 저온 및 중간 온도 부착물 (오스트리아, A-8054 Graz 소재 Anton Paar GmbH)이 장착된 온도-습도 분말 회절 챔버 (NL, 7602 Almelo 소재의 Philips Analytical X-ray의 X'Pert)였다. 두번째 장치는 분말 회절분석기 (NL, 7602 Almelo 소재의 Philips Analytical X-ray의 PW 1710)이다. 기준 샘플, 즉 발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트로 2 회 평행 측정하여, Cu-Ka $_1$ 조사를 사용하여 투광 기하에서 X-선 필름 상에서 기니어 카메라 (NL Delft 소재 Enraf Nonius사의 FR 552)로 분말 회절분석기 (PW 1710)을 보정하였다. 분말 회절분석기 (PW 1710)로부터 기니어 카메라의 값에 도달하기 위한 격자간 평면 간격의 교정은 16 Å의 d-값에 대하여 +0.55 Å 내지 5.7 Å의 d-값에 대하여 0.02 Å 범위였다. 작은 d-값을 위하여는 교정이 필요하지 않았다.

발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트 B $_{1,Ca}$ 의 특성화를 격자간 평면 간격 d로 얻고, 이로써 다음 값은 적절한 오차 한계와 함께 표시한다. d-값의 강도를 다음의 약자와 함께 괄호 안에 나타내었다: 매우 강함 = vst; 강함 = st; 중간 = m; 약함 = w; 매우 약함 = vw.

d ([Å]): 16.0±0.3 (vst), 11.4±0.2 (m), 10.0±0.2 (vw), 9.4±0.2 (vw), 9.1±0.2 (vw), 8.06±0.1 (vw), 7.75±0.1 (vw), 7.03±0.1 (vw), 6.48±0.05 (vw), 6.10±0.05 (vw), 5.76±0.05 (vw), 5.16±0.05 (vw), 4.95±0.05 (vw), 4.75±0.05 (vw), 4.68±0.05 (vw), 4.33±0.05 (vw).

X-선 회절도의 특징적 반사는 다음의 형태 B $_{1,Ca}$ 의 격자간 평면 간격을 나타낸다:

d ([Å]): 16.0±0.3, 11.4±0.2, 10.0±0.2, 9.4±0.2, 8.06±0.1, 7.75±0.1, 7.03±0.1, 6.48±0.05, 6.10±0.05, 5.16±0.05, 4.75±0.05.

발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트의 신규한 다형성 형태 B $_{2,Ca}$ 는 Pyris 1 DSC (시차 주사 열량계) (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 밀폐 샘플 셀에서 측정된 197±1.5 ℃의 융점을 갖는다. 10 K · min $^{-1}$ 의 승온 속도로 또한 측정한 DSC 곡선에서 용융 엔탈피 (enthalpy of fusion)는 62±6 kJ · Mol $^{-1}$ 로 또한 결정되었다. 발사르탄 칼슘 염 트리하이드레이트 B $_{2,Ca}$ 의 용융의 DSC 측정 중에 이 물질 내에 존재하는 무정형 물질의 명백한 증거로서 유리 전이가 또한 관찰되었다. 유리 전이 온도는 물질, 즉 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트 B $_{2,Ca}$ 의 비열의 변화의 중간점으로서 T_g = 68±20 ℃로 계산되었다. 비열의 변화의 값은 Δc_p = 0.2±0.1 J · (g · K) $^{-1}$ 로서 계산되었다. 비열의 변화에 대한 이 값에 의하여 대략 계산된 물질 B $_{2,Ca}$ 에 존재하는 무정형성은 대략 18±12 %이다. 발사르탄 칼슘 염의 결정성 트리하이드레이트 B $_{2,Ca}$ 는 DSC Pyris 1으로 측정한 용융 열 (heat of fusion)에 따르고, 주요 성분은 이 결정성 생성물이고, 발사르탄 칼슘 염의 무정형 부분은 작은 부분이다.

발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트 B $_{2,Ca}$ 의 함수량은 10.5±0.5 %이다. 이 값은 열중량 분석 장치 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 측정하였다. 전체 식은 트리하이드레이트 B $_{2,Ca}$ 의 다형성 형태에 대한 이 결합수로부터 ($C_{24}H_{27}N_5O_3$) $^{2-}$ Ca^{2+} · (3.1±0.3)H_2O로 계산되었다.

물은 또한 물질 B $_{2,Ca}$ 의 무정형 부분에 존재할 수 있으며, 이는 비-결정성 부 분의 농도에 좌우된다. 이 물은 결정성 부분의 수화물 형태의 물 분자에 비교하여 다르게 결합된 무정형 부분 내에 있다. 첫번째 접근에서, 결정성 및 무정형 부분은 물질의 상태에 도달하는 마지막 과정이 발사르탄 칼슘 염의 무수화물 형태를 거치지 않는 경우의 물 농도에서 유사하다. 발사르탄 칼슘 염의 분자 구조가 이런 사실을 설명하고, 발사르탄 마그네슘 염에도 동일하며, 즉 염 구조는 분자적 상호작용하는 물질 발사르탄, 칼슘 또는 마그네슘 및 유리수가 아닌 구조적으로 결합수의 짧은 범위의 순서에 상당 부분 기초하고 있다. 이 좁은 범위의 분자 구조는 무정형 부분에 대한 결정성 부분과 다소 유사하다. 물론, 무정형 물질에서, 결정성 물질이 임의의 분자였을 때와 대조적으로 긴 범위의 순서가 완전히 없으며, 본 경우에 발사르탄의 트리하이드레이트 칼슘 염 B $_{2,Ca}$ 의 임의의 분자가 임의의 단일 결정에서 모든 분자와 구조적으로 상호관련된 인접 분자에 걸쳐 있다.

물이 없는 N_2 분위기 하에서 열 중량 분석법을 이용하여, 중량 손실, 즉 트리하이드레이트 B $_{2,Ca}$ 에 대한 물 손실을 10 K · min $^{-1}$ 의 승온 속도로 온도의 함수로 측정하였다. 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트의 다형체 B $_{2,Ca}$ 의 결과를 아래 표 4에 나타내었다.

[표 4]

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0.1±0.2
50	0.9±0.3
75	2.2±0.5
100	5.8±0.5
125	8.9±0.5
150	9.9±0.5
175	10.2±0.5
200	10.3±0.5
225	10.5±0.5
250	10.5±0.5
275	10.8±0.5

발사르탄의 칼슘 염의 트리하이드레이트 $B_{2,Ca}$ 의 고체 상태 특성화는 격자간 평면 간격을 평가하여 생성된 2 개의 다른 전하 (charge) 및 2 개의 다른 장치를 사용하여 X-선 분말 분광법에 의하여 수행하였다. 첫번째 장치는 분말 회절분석기 (NL, 7602 Almelo 소재의 Philips Analytical X-ray의 PW 1710)였다. 두번째 장치는 Cu-Ka_1 조사를 이용한 투광 기하에서 X-선 필름 상의 기니어 카메라 (NL Delft 소재 Enraf Nonius사의 FR 552)였다. 첫번째 장치는 16 Å의 d-값에 대하여 +0.55 Å 내지 5.7 Å의 d-값에 대하여 0.02 Å 범위의 교정으로, 기니어 카메라로 보정하였다. 작은 d-값에 대하여는 교정이 필요하지 않았다. 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트 B_{2}, $_{Ca}$ 의 특성화를 격자간 평면 간격으로 실시하고 다음에 값을 적절한 오차 한계와 함께 나타내었다. d 값의 강도를 다음의 약자로 괄호 안에 나타내었다: 매우 강함 = vst; 강함 = st; 중간 = m; 약함 = w; 매우 약함 = vw.

d ([Å]): 16.2±0.3 (vst), 11.5±0.2 (w), 9.9±0.2 (w), 9.4±0.2 (w), 9.0±0.1 (vw), 8.13±0.1 (vw), 7.78±0.1 (vw), 7.04±0.1 (vw), 6.50±0.1 (vw), 6.09±0.05 (vw), 5.79±0.05 (vw), 5.18±0.05(vw), 4.95±0.05 (vw), 4.74 ±0.05 (vw), 4.16±0.05 (w).

X-선 회절도의 특징적 반사는 다음의 격자간 평면 간격을 나타낸다:

d ([Å]): 16.2±0.3, 11.5±0.2, 9.9±0.2, 9.4±0.2, 7.04±0.1, 6.50±0.1, 5.79±0.05, 4.74±0.05, 4.16±0.05.

발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트의 다른 다형체, 즉 $B_{3,Ca}$ 는 밀봉한 샘플 셀에서 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 측정된 192±1.5 ℃의 융점을 갖는다. 용융 엔탈피는 DSC 측정에 의하여 17±4 kJ · Mol^{-1} 로 측정되었다.

65 ℃에서 DSC로 관찰한 유리 전이 현상은 s_{cp} =0.33 g $^{-1}$ · K $^{-1}$ 의 비열용량 (specific heat capacity) 변화를 나타내고 있다. 트리하이드레이트로서 발사르탄의 100 % 무정형 칼슘 염의 비열용량의 변화와 비교하여, $B_{3,Ca}$ 의 무정형 함량은 50 %로 추정될 수 있다. 그러므로, 결정성 $B_{3,Ca}$ 에 대한 용융 엔탈피는 34±10 kJ · Mol^{-1} 이다.

발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트의 다형성 형태 $B_{3,Ca}$ 의 함수량을 TGS-2라고 명명된 서모밸런스 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 9.8±0.5 %의 값으로 측정하였다. 전체 식은 다형성 형태 $B_{3,Ca}$ 에 대한 이 결합 수 함량으로부터 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}$ Ca^{2+} · (2.9±0.3)H_2O로 계산되었다.

물이 없는 N_2 분위기 하에서 열 중량 분석법을 이용하여, 중량 손실, 즉 트리하이드레이트 $B_{3,Ca}$ 에 대한 물 손실을 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 온도의 함수로 측정하였다. 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트의 다형성 형태 $B_{3,Ca}$ 의 결과를 아래 표 5에 나타내었다.

[표 5]

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0.3±0.2

50	1.4±0.3
75	2.8±0.5
100	5.7±0.5
125	8.4±0.5
150	9.4±0.5
175	9.6±0.5
200	9.7±0.5
225	9.8±0.5
250	10.0±0.5
275	10.2±0.5

Cu-Ka $_1$ 조사를 이용한 투광 기하에서 X-선 필름 상의 기니어 카메라 (NL Delft 소재 Enraf Nonius사의 FR 552)를 장착하여 트리하이드레이트 B $_{3,Ca}$ 형태의 발사르탄 칼슘 염의 격자간 평면 간격에 의한 결정 격자를 실온에서 확인하였다.

발사르탄의 칼슘 염의 트리하이드레이트 B $_{3,Ca}$ 의 X-선 회절도의 반사로 다음의 격자간 평면 간격 d를 밝힘으로써 다음에 값을 적절한 오차 한계와 함께 나타내었다: d-값의 강도를 다음의 약자로 괄호 안에 나타내었다: 매우 강함 = vst; 강함 = st; 중간 = m; 약함 = w; 매우 약함 = vw.

d ([Å]): 16.1±0.3 (vst), 11.4±0.2 (m), 9.9±0.2 (w), 9.4±0.2 (w), 9.0±0.1 (vw), 8.04±0.1 (vw), 7.73±0.1 (vw), 7.03±0.1 (vw), 6.47±0.05 (vw), 6.33±0.1 (vw), 6.09±0.05 (vw), 5.79±0.05 (w), 5.17±0.05 (vw), 4.95±0.05 (vw), 4.73±0.05 (vw), 4.48±0.05 (vw), 4.33±0.05 (vw), 4.15±0.05 (vw), 4.11±0.05 (vw), 3.94±0.05 (vw), 3.61±0.05 (vw).

X-선 회절도의 특징적 반사는 다음의 격자간 평면 간격을 나타낸다:

d ([Å]): 16.1±0.3, 11.4±0.2, 9.9±0.2, 9.4±0.2, 9.0±0.1, 7.03±0.1, 6.47±0.05, 5.79±0.05, 4.15±0.05, 3.94±0.05.

적외선 스펙트럼을 퍼킨-엘머 코포레이션 (영국 Bucks의 Beaconsfiled 소재)의 Spektrum BX 장치를 이용한 ATR-IR (감쇠된 총 반사-적외선 분광법)에 의해 측정하였다.

발사르탄의 칼슘 염의 트리하이드레이트 B $_{3,Ca}$ 는 다음과 같은 ATR-IR 흡수띠를 갖는다 (파장 수의 역수 (cm $^{-1}$)로 표시):

3594 (w); 3309 (w); 3053 (w); 2959 (w); 2930 (w); 2870 (w); 1621 (m); 1577 (m); 1505 (w); 1458 (m); 1416 (m); 1405 (m); 1354 (w); 1301 (w); 1273 (w); 1210 (w); 1179 (w); 1138 (w); 1104 (w); 1099 (w); 1012 (w); 1003 (w); 974 (w); 941 (w); 906 (w); 856 (w); 841 (w); 756 (m); 737 (m); 667 (m).

흡수띠의 강도는 다음과 같이 표시하였다: (w) = 약한 강도; (m) = 중간 강도; (st) = 강한 강도.

발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트의 다형성 형태 B $_{3,Ca}$ 에 대한 ATR-IR 분 광법의 특징적 흡수띠는 다음의 값으로 나타난다 (파장 수의 역수 (cm $^{-1}$)로 표시): 3594 (w); 2959 (w); 1621 (st); 1577 (m); 1458 (m); 1405 (m); 1354 (w); 1273 (w); 1012 (w); 756 (m); 737 (m); 667 (m). ATR-IR의 모든 흡수띠에 대한 오차 한계는 ±3 cm $^{-1}$ 이다.

추가적으로, 신규한 물질이 발사르탄의 칼슘 염의 모노하이드레이트 C $_{1,Ca}$ 로서 발견되었다.

결합 수 함량은 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 3.1±0.3 %로 측정되었다. 전체 식은 모노하이드레이트 C $_{1,Ca}$ 의 이 결합 수 함량으로부터 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+}\cdot(0.8\pm0.2)H_2O$로 계산되었다.

발사르탄 칼슘 염의 모노하이드레이트 $C_{1,Ca}$ 의 고체 상태 특성화는 격자간 평면 간격의 평가로 X-선 분말 패턴에 의하여 수행하였다. 사용된 장치는 저온 및 중간 온도 부착물 (오스트리아, A-8054 Graz 소재의 Anton Paar GmbH)이 장착된 온도-습도 분말 회절 챔버 (NL, 7602 Almelo 소재의 Philips Analytical X-ray의 X'Pert)였다.

발사르탄 칼슘 염의 모노하이드레이트 $C_{1,Ca}$ 의 특성화는 격자간 평면 간격 d로부터 실시하여 다음에 값을 적절한 오차 한계와 함께 나타내었다. 강도를 다음의 약자로 괄호 안에 나타내었다: 매우 강함 = vst; 강함 = st; 중간 = m; 약함 = w; 매우 약함 = vw.

d ([Å]): 16.0±0.3 (m), 15.0±0.3 (vst), 11.6±0.2 (w), 9.9±0.2 (vw), 9.4±0.2 (vw), 8.02±0.1 (vw), 7.53±0.1 (vw), 7.02±0.1 (vw), 6.47±0.05 (vw), 6.11±0.05 (vw), 4.50±0.05 (vw), 4.34±0.05 (vw).

X-선 회절도의 특징적 반사를 다음의 격자간 평면 간격에서 나타낸다:

d ([Å]): 16.0±0.3, 15.0±0.3, 11.6±0.2, 9.4±0.2, 7.53±0.1, 6.11±0.05.

놀랍게도, $D_{1,Ca}$ 로 지정된 또다른 신규 물질, 디-(발사르탄 칼슘 염) 펜타하이드레이트가 발견되었다. DSC (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.의 Pyris 1로 명명)로 10 $K \cdot min^{-1}$ 의 승온 속도로 밀폐 샘플 셀에서 측정된 이 신규한 물질 $D_{1,Ca}$ 의 융점은 T_{fus} =210±2 ℃이다. 앞서 설명한 것과 동일한 장치 및 동일한 과정으로, 용융열을 결정하였다. 100 % 결정성 디-(발사르탄 칼슘 염) 펜타하이드레이트의 디-(발사르탄 칼슘 염) 펜타하이드레이트에 대한 용융 열은 94 $kJ \cdot Mol^{-1}$ 로 추산된다.

펜타하이드레이트로서 디-(발사르탄 칼슘 염)의 함수량은 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 측정하여 225 ℃의 정체기에서 8.1±0.5 %의 값을 냈다. 물질 $D_{1,Ca}$ 에 대한 이 결합 수 함량으로부터 전체 식이 $[(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+}]_2 \cdot (4.7\pm0.3)H_2O$로 밝혀졌다.

물이 없는 N_2 분위기 하에서 열 중량 분석법을 이용하여, 중량 손실, 즉 디-(발사르탄 칼슘 염) 펜타하이드레이트 $D_{1,Ca}$ 에 대한 물 손실을 10 $K \cdot min^{-1}$ 의 승온 속도로 온도의 함수로 측정하였다. 디-(발사르탄 칼슘 염) 펜타하이드레이트의 결과를 아래 표 6에 나타내었다.

[표 6]

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0.1±0.1
50	1.3±0.3
75	2.8±0.5
100	5.1±0.5
125	7.4±0.5
150	8.0±0.5
175	8.1±0.5
200	8.2±0.5
225	8.2±0.5
250	8.3±0.5
275	8.6±0.5

디-(발사르탄 칼슘 염) 펜타하이드레이트 $D_{1,Ca}$ 의 고체 상태 특성화는 실온에서 Cu-Ka $_1$ 조사를 이용하여, 투광 기하에서 X-선 필름 상의 기니어 카메라 (NL Delft 소재 Enraf Nonius사의 FR 552)로 실시하였다. 격자간 평면 간격의 계산을 위한 필름의 측정을 라인-스캐너 (Johansson Taeby, S)에 의하여 평가하고, 반사 강도를 동시에 측정한다. X-선 회절도의 반사를 다음의 격자간 평면 간격 d로부터 평가함으로써, 값을 적절한 오차 한계와 함께 이하에 나타내었다. d-값의 강도를 다음의 약자로 괄호 안에 나타내었다: 매우 강함 = vst; 강함 = st; 중간 = m; 약함 = w; 매우 약함 = vw.

d ([Å]): 15.5±0.3 (vst), 11.5±0.2 (st), 9.4±0.2 (vw), 9.04±0.1 (w), 7.75±0.1 (vw), 6.46±0.05 (vw), 6.09±0.05 (w), 5.82±0.05 (vw), 5.66±0.05 (vw), 5.16±0.05 (vw), 4.76±0.05 (vw), 4.48±0.05 (vw), 3.83±0.05 (vw), 3.60±0.05 (vw), 3.36±0.05 (vw).

X-선 회절도의 특징적인 반사를 다음의 격자간 평면 간격으로 나타낸다:

d ([Å]): 15.5±0.3, 11.5±0.2, 9.4±0.2, 9.04±0.1, 6.46±0.05, 6.09±0.05, 5.82±0.05, 5.16±0.05, 4.48±0.05, 3.60±0.05.

다른 신규한 유형의 결정성, 부분 무정형 고체는 발사르탄의 마그네슘 염 수화물 및 무수화물의 군으로 분류된다. 특히, 다형성 물질 A $_{1,Mg}$ 형태의 발사르탄 마그네슘 염의 헥사하이드레이트가 바람직한 물질이다.

20 ℃에서 1 % 용액으로 측정한 물 중의 발사르탄 마그네슘 염의 헥사하이드레이트의 특정 광학 회전은 헥사하이드레이트 $[\alpha]_{20}^{D}$ = -38 ° 일때 존재하는 다형성 형태와 무관하다.

융점 영역의 이 염 수화물의 열적 거동은 임의의 화학적 및 물리적 불안정성을 밝힐 뿐이다. 따라서, 열적 데이타는 측정 조건에 좌우된다. 열적 데이타를 위하여 사용되는 장치는 DSC Pyris 1 (시차 주사 열량계) (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.에서 얻음)이다. 내부 자유 부피가 약 22 마이크로리터이고, 샘플이 2 내지 4 mg 들어 있고, 승온 속도가 T_r = 10 K · min $^{-1}$ 인 금 시 료 용기에 밀봉된 샘플로 측정을 수행하였다. 다형성 형태 A $_{1,Mg}$ 의 발사르탄 마그네슘 염의 헥사하이드레이트의 융점은 130±3 ℃이고, 용융 엔탈피는 45 ±5 kJ · Mol $^{-1}$ 이다. 다형성 형태 A $_{1,Mg}$ 로서 발사르탄 마그네슘 염의 헥사하이드레이트는 열 중량 분석법의 방법을 사용하여 온도의 함수로서 다음의 물의 손실을 밝힌다. 사용된 장치는 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)였고, 물이 없는 분위기에서 측정을 수행하였다. 선택된 승온 속도는 10 K · min $^{-1}$ 였다. 표 7에서 중량 손실을 나타내었다.

[표 7]

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0.1±0.1
50	1.0±0.3
75	6.8±0.5
100	14.1±0.5
125	15.6±0.5
150	16.4±0.5
175	16.9±0.5
200	17.1±0.5
225	17.3±0.5
250	17.6±0.5
275	18.3±0.5

발사르탄 마그네슘 염의 헥사하이드레이트의 이론적인 함수량은 19.1 %이다. 다형체 형태 A $_{1,Mg}$ 의 발사르탄 마그네슘 염의 헥사하이드레이트는 225 ℃에서 17.3±0.5 %의 중량 손실로서 결정되는 결합 수 함량을 갖는다. 전체 식은 이로부터 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Mg^{2+}\cdot(5.4\pm0.2)H_2O$로 계산된다.

헥사하이드레이트의 다형성 형태 A $_{1,Mg}$ 의 발사르탄의 마그네슘 염의 고체-상태 특성화는 X-선 분말 패턴 및 격자간 평면 간격으로의 반사의 평가에 의하여 얻어진다. 3 개의 다른 X-선 장치로 측정하였다. 사용된 첫번째 장치는 실온에서 Cu-Ka $_1$ 조사를 이용하여 투광 기하에서 X-선 필름 상의 기니어 카메라 (NL Delft 소재 Enraf Nonius사의 FR 552)이다. 격자간 평면 간격의 계산을 위한 필름을 스캐너 (Johansson Taeby, S)로 평가하고, 반사 강도를 동시에 측정한다. 신규한 물질 A $_{1,Mg}$ 의 X-선 측정에 사용되는 두번째 장치는 저온 및 중간 온도 부착물 (오스트리아, A-8054 Graz 소재 Anton Paar GmbH)이 장착된 온도-습도 분말 회절 챔버 (NL, 7602 Almelo 소재의 Philips Analy

tical X-ray의 X'Pert)이다. 고체 상태 특성화에 적합한 세번째 장치는 분말 회절분석기 (NL, 7602 Almelo 소재의 Philips Analytical X-ray의 PW 1710)이다. 발사르탄 마그네슘 염의 헥사하이드레이트의 다형체 $A_{1,Mg}$의 특성화는 확인된 X-선 측정의 격자간 평면 간격 d로부터 이루어졌다. 다음의 d 값은 적절한 오차 한계와 함께 나열한다. 강도를 다음의 약자로 괄호 안에 나타내었다: 매우 강함 = vst; 강함 = st; 중간 = m; 약함 = w; 매우 약함 = vw.

d ([Å]): 19.6±0.3 (vst), 16.6±0.3 (vw), 10.3±0.2 (vw), 9.8±0.2 (m), 7.3±0.1 (w), 6.9±0.1 (vw), 6.01±0.05 (w), 5.92±0.05 (w), 5.55±0.05 (vw), 5.38±0.05 (vw), 5.23±0.05 (vw), 5.15±0.05 (vw), 5.05±0.05 (vw), 4.90±0.05 (m), 4.54±0.05 (vw), 4.22±0.05 (vw), 4.13±0.05 (vw), 4.07±0.05 (w), 3.96±0.05 (vw), 3.73±0.05 (vw), 3.64±0.05 (vw), 3.43±0.05 (w), 3.29±0.05 (vw), 3.22±0.05 (vw), 3.11±0.05 (vw).

X-선 회절도의 특징적 반사는 다음의 평면 간격을 나타낸다:

d ([Å]): 19.6±0.3, 16.6±0.3, 10.3±0.2, 9.8±0.2, 7.3±0.1, 6.01±0.05, 5.92±0.05, 5.55±0.05, 5.38±0.05, 4.90±0.05, 4.13±0.05, 4.07±0.05, 3.43±0.05.

테트라하이드레이트 $B_{1,Mg}$ 형태의 물질은 발사르탄 마그네슘 염의 부분 무정형 고체이다. 테트라하이드레이트 $B_{1,Mg}$은 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 측정한 온도의 함수로서 다음의 물의 손실을 나타낸다. 선택된 승온 속도는 T_r=10 K · min^{-1} 였다. 중량 손실을 표 8에서 나타내었다.

[표 8]

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0±0.1
50	2.1±0.3
75	6.5±0.5
100	9.5±0.5
125	11.1±0.5
150	12.0±0.5
175	12.5±0.5
200	12.8±0.5
225	13.0±0.5
250	13.6±0.5
275	14.3±0.5

테트라하이드레이트 $B_{1,Mg}$의 다형성 형태의 발사르탄의 마그네슘 염은 225 ℃에서 13.0±0.5 %의 결합 수 함량을 나타내고, 표 8에서 나타낸 바와 같이 25 ℃에 서 물질 $B_{1,Mg}$ 내에 실제로 추가적인 유리수가 없다. 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 측정을 수행하였다. 그러므로 전체 식은 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Mg^{2+}$ · (3.8±0.2)H_2O로서 계산된다.

발사르탄 마그네슘 염의 테트라하이드레이트 $B_{1,Mg}$의 고체-상태 특성화는 저온 및 중간 온도 부착물 (오스트리아, A-8054 Graz 소재 Anton Paar GmbH)이 장착된 소위 온도-습도 분말 회절 챔버 (NL, 7602 Almelo 소재의 Philips Analytical X-ray의 X'Pert)에 의하여 X-선 장치로 수행하였다. 추가적인 X-선 측정을 분말 회절분석기 (NL, 7602 Almelo 소재의 Philips Analytical X-ray의 PW 1710)로 수행하였다. 물질 $B_{1,Mg}$의 결정성 부분이 고체 상태에서 격자간 평면 간격 d로 특징지어지고 적절한 오차 한계와 함께 주어진다. 강도를 다음의 약자로 괄호 안에 나타내었다: 매우 강함 = vst; 강함 = st; 중간 = m; 약함 = w; 매우 약함 = vw.

d ([Å]): 15.8±0.3 (vst), 11.0±0.2 (w), 8.0±0.2 (vw).

신규한 물질 $C_{1,Mg}$은 발사르탄 마그네슘 염의 트리하이드레이트이다. 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 함수량을 측정하였다. 이 물질, 즉 발사르탄의 마그네슘 염의 트리하이드레이트 C_1

$_{,Mg}$ 의 함수량은 10.7±0.5 %이다. 전체 식은 이로부터 ($C_{24}H_{27}N_5O_3$)$^{2-}$ Mg^{2+} · (3.0±0.3)H_2O로 계산된다.

발사르탄의 마그네슘 염의 트리하이드레이트 $C_{1,Mg}$ 의 고체-상태 특성화는 저온 및 중간 온도 부착물 (A-8054 Graz 소재 Anton Paar GmbH)이 장착된 온도-습도 분말 회절 챔버 (NL, 7602 Almelo 소재의 Philips Analytical X-ray의 X'Pert)를 사용하여 X-선 측정을 수행하였다. 발사르탄 트리하이드레이트의 마그네슘 염의 물질 $C_{1,Mg}$ 의 특성화는 X-선 측정으로 얻어진 격자간 평면 간격 d로 주어진다. 다음에서, d 값은 적절한 오차 한계와 함께 나열된다. 강도를 다음의 약자로 괄호 안에 나타내었다: 매우 강함 = vst; 강함 = st; 중간 = m; 약함 = w; 매우 약함 = vw.

d ([Å]): 17.9±0.3 (m), 10.2±0.2 (w), 8.96±0.2 (m), 7.18±0.1 (w), 6.97±0.1 (vw), 6.81±0.1 (vw), 6.24±0.05 (vw), 5.93±0.05 (w), 5.84±0.05 (w), 5.72±0.05 (vw), 5.59±0.05 (vw), 5.42±0.05 (m), 5.25±0.05 (vw), 5.11±0.05 (m), 5.01±0.05 (st), 4.82±0.05 (w), 4.67±0.05 (w), 4.57±0.05 (vw), 4.49±0.05 (vw), 4.30±0.05 (m), 4.19±0.05 (vst), 4.13±0.05 (vst), 4.02±0.05 (vst), 3.88±0.05 (vw).

X-선 회절도의 특징적인 반사는 다음의 평면 간격으로 나타낸다:

d ([Å]): 17.9±0.3, 10.2±0.2, 8.96±0.2, 7.18±0.1, 5.93±0.05, 5.84±0.05, 5.42±0.05, 5.11±0.05, 5.01±0.05, 4.82±0.05, 4.67±0.05, 4.30±0.05, 4.19±0.05, 4.13±0.05, 4.02±0.05.

발사르탄 마그네슘 염은 또한 $D_{1,Mg}$ 로 표시되는 모노하이드레이트로서 물질을 형성한다. 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 함수량을 측정하였다. 모노하이드레이트 $D_{1,Mg}$ 의 함수량은 2.8±0.3 %이다. 전체 식은 이 값으로부터 ($C_{24}H_{27}N_5O_3$)$^{2-}$ Mg^{2+} · (0.74±0.2)H_2O로 계산되었다.

발사르탄의 마그네슘 염의 모노하이드레이트 $D_{1,Mg}$ 의 고체-상태 특성화는 온도-습도 분말 회절 챔버 (NL, 7602 Almelo 소재의 Philips Analytical X-ray의 X'Pert)를 사용하여 X-선 측정으로 얻었다. 이 X-선 장치는 저온 및 중간 온도 부착물 (A-8054 Graz 소재 Anton Paar GmbH)이 장착되었다.

신규한 물질, 즉 발사르탄의 마그네슘 염의 모노하이드레이트 $D_{1,Mg}$ 의 특성화는 X-선 시험의 격자간 평면 간격으로 나타낸다. 이하에서 d 값을 적절한 오차 한계와 함께 나열한다. 강도를 다음의 약자로 괄호 안에 나타내었다: 매우 강함 = vst; 강함 = st; 중간 = m; 약함 = w; 매우 약함 = vw.

d ([Å]): 15.1±0.2 (st), 10.9±0.2 (w), 10.3±0.2 (vw), 7.66±0.1 (vw), 7.21±0.1 (vw), 5.12±0.05 (vw), 4.75±0.05 (vw).

발사르탄 마그네슘 염의 모노하이드레이트의 X-선 회절도의 특징적인 반사는 다음의 평면 간격을 나타낸다:

d ([Å]): 15.1±0.2, 10.9±0.2, 10.3±0.2, 7.66±0.1, 5.12±0.05.

놀랍게도, 발사르탄 결정성 염은 무정형 또는 부분 무정형 물질로 변형시킬 수 있다. 해당하는 화학적 개체의 결정성 및 무정형 형태는 분자 수준에서 결정성 및 무정형 형태의 상이한 구조와 관계되는 상이한 물리-화학적 성질을 나타낸다. 주요 차이점은 고체 입자의 삼차원 조직이다. 결정성 입자 또는 결정은 각 단일 분자 주변의 명료한 결정 격자 위치에서 주어진 수의 분자의 단거리 배열을 나타낸다. 결정의 원소 셀 내의 분자의 세트의 이러한 첫번째 인접하는 분자 모두는 동일 기하학적 배열 내의 전체 결정 격자 내에 있다. 임의의 단일 분자의 단거리 배열은 낮은 범위 배열과 결합된 결정 내에 있다. 반대로, 무정형 물질은 각 분자에 대한 짧은 범위의 순서만을 나타내지만, 긴 범위 순서는 무정형 고체 입자 내에 존재하지 않는다. 이 구조적 사실의 결과는 고체 상 내에서 저온에서 시작하여 승온 중의 결정 또는 무정형 물질의 완전히 상이한 거동이다. 임의의 결정성 물질은 동일한 화학적 개체의 상이한 다형체에서 상이할 수 있는 융점으로 특징지어지지만, 용융 엔탈피와 함께 존재하는 결정성 상과의 상호 관련이 증명된다. 반대로, 무정형 물질은 융점 및 용융 엔탈피를 나타내지 않는다. 그러나, 저온에서 시작하여 승온될 때, 무정형 물질은 임의의 온도 간격에 걸쳐 몰열용량이 변화하는 온도인 유리 전이 온도에 상응한다. 이 효과의 범위는 매우 다른 성질에 좌우된다. 승온의 엔탈피 변화는 항상 유리 전이에 있어서 샘플에 의한 에너지 흡수이다. 결정성 및 무정형 물질은 X-선, 라만, IR과 같은 몇몇 분광학적 방법에 의하여 실온에서 결정된다. 추가적으로, 고체상의 결정성 물질의 안정성 영역에 걸쳐 상승된 온도에서의 특성화는 온도-습도 분말 회절 챔버로 또한 가능하다. 무정형 물질은 넓은 반사만을 나타내지만 결정성 물질은 분리된 세트의 격자간 평면 간격으로 특징지어지기 때문에 바람직한 특성화는 X-선 방법이다.

발사르탄의 칼슘 염 수화물의 무정형 개체 $E_{1,Ca}$ 의 고체 상태 특성화는 DSC (시차 주사 열량계) (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.의 Pyris 1)으로 수행한다. 13.2 % 이하의 결합 수 함량을 갖는 칼슘 발사르탄의 결정성 염 (즉 존재하는 염 수화물 때문에)에 있어서 동일한 과정을 수행하여야 하고, 작은 내부 자유 부피를 갖는 금 용기에서 측정하여야 한다. 본 경우에, 금 용기는 약 22 마이크로리터의 내부 자유 부피를 가졌다. 추가의 물, 소위 유

리수는 무정형 물질 내에 존재할 수 있고, 서모밸런스 및 0 ℃에서 응집수의 용융 엔탈피에 의하여 측정가능하다. 샘플 질량에 비교하여 큰 내부 자유 부피를 갖는 개방 샘플 팬 내에서 또는 샘플 팬으로 시험하는 물질의 물에 좌우되어, 물은 상응하는 무수화물로 또는 낮은 함수량의 수화물로 부분적으로 또는 완전히 존재하는 화학적 개체를 전달하며 부분적으로 또는 완전히 증발한다. 벽 두께가 0.2 mm인 금 용기를 사용하였다; 1.5 내지 6 mg 염 수화물로 샘플 무게를 잰 다음 냉간 용접에 의하여 밀봉하였다. 테트라하이드레이트 및 트리하이드레이트와 관련된 발사르탄의 칼슘 염의 무정형 물질 $E_{1,Ca}$ 은 11±2 %의 함수량을 갖는다. 함수량은 실험실 제조 공정을 통하여 주어진다. 약 22 마이크로리터의 내부 자유 부피를 갖는 밀봉된 금 용기 내의 3-5 mg의 샘플 중량을 10 $K \cdot min^{-1}$ 의 승온 속도로 유리 전이를 측정하였다. 유리 전이 온도는 발사르탄 무정형 칼슘 염 $E_{1,Ca}$ 에 대하여 T_g =94±20 ℃로서 결정되고 유리 전이 온도에서 비열용량의 변화는 Δc_p =0.6±0.3 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ 이다. 융점 및 용융 엔탈피를 관찰할 수 없었다.

무수화물과 관련된 발사르탄 칼슘 염의 무정형 물질 $F_{1,Ca}$ 은 9±2 %의 함수량을 갖는다. 함수량은 열 중량 분석법을 사용하여, 물이 없는 N_2 분위기에서 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 측정한다. 유리 전이는 내부 자유 부피가 약 22 마이크로리터인 밀봉된 금 용기 내의 2-4 mg의 샘플 무게로 10 $K \cdot min^{-1}$ 의 승온 속도로 측정하였다. 유리 전이 온도는 발사르탄 무정형 염 $F_{1,Ca}$ 에서 T_g =143±20 ℃로서 결정되고 유리 전이 온도에서 비열용량의 변화는 Δc_p =0.4±0.15 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ 이다. 융점 및 용융 엔탈피를 관찰할 수 없었다. 이러한 조합된 열역학적 데이타, 융점 및 용융 엔탈피는 결정성 재료 또는 물질의 절대적 필요조건이다.

발사르탄의 마그네슘 염의 무정형 물질 $E_{1,Mg}$ 은 16±3 %의 함수량을 갖는다. 함수량은 무정형 형태에서 덜 명료하며, 이는 무정형 물질의 물 분자가 수화물을 형성하는 결정성 물질에 비교하여 고체 구조 내에서 약하게 결합되기 때문이다. 함수량은 열 중량 분석법을 사용하여, 물이 없는 N_2 분위기에서 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 측정한다. 유리 전이는 내부 자유 부피가 약 22 마이크로리터인 밀봉된 금 용기 내의 2-4 mg의 샘플 무게로 10 $K \cdot min^{-1}$ 의 승온 속도로 측정하였다. 유리 전이 온도는 T_g =78±20 ℃이고 유리 전이 온도에서 비열용량의 변화는 Δc_p =0.5±0.25 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ 이다. 융점 및 용융 엔탈피를 관찰할 수 없었다.

필수적으로 무정형 형태가 없는 다형성 형태가 바람직하다.

본 발명의 추가의 목적은 본 발명에 따른 염의 제조이다.

본 발명에 따른 염 또는 염 수화물 (그것의 무정형 또는 결정성 형태 포함)은 다음과 같이 제조할 수 있다:

염을 형성하기 위해, 2 종의 반응물, 즉 산 발사르탄 및 각각의 염기가 충분히 용해될 수 있는 용매계에서 공정을 수행한다. 생성된 염이 약간만 용해되거나 전혀 용해되지 않는 용매 또는 용매 혼합물을 사용하여 결정화 또는 침전을 달성하는 것이 적합하다. 본 발명에 따른 염의 한가지 변화는 이 염이 아주 잘 용해되는 용매를 사용한 후, 반-용매, 즉 생성된 염의 용해도가 낮은 용매를 이 용액에 첨가하는 것일 것이다. 염 결정화를 위한 추가의 변화는 예를 들면 (필요하다면, 감압 하에) 가열을 하거나, 예를 들어 실온 또는 실온 미만의 온도에서 용매를 천천히 증발시키거나, 시딩 (seeding) 결정을 첨가하여 시딩하거나, 수화물 형성에 필요한 물 활성을 제공하고(하거나) 상응하는 시딩 결정을 첨가하여 시딩함으로써, 염 용액을 농축하는 데 있다. 이러한 제조 공정의 조합이 적절하게 선택될 수 있다.

사용할 수 있는 용매는 예를 들면 C_1-C_5-알칸올, 바람직하게는 에탄올 및 이소프로판올, 및 C_1-C_5-디알킬케톤, 바람직하게는 아세톤 및 그것의 물과의 혼합물이다.

염 결정화를 위한 반-용매는 예를 들면 C_3-C_7-알킬니트릴, 특히 아세토니트릴, 에스테르, 특히 C_2-C_7-알칸카르복실산-C_1-C_5-알킬에스테르, 예를 들면 에틸 또는 이소프로필 아세테이트, 디-(C_1-C_5-알킬)-에테르, 예를 들면 t-부틸메틸에테르, 및 테트라히드로퓨란, 및 C_5-C_8-알칸, 특히 펜탄, 헥산 또는 헵탄일 수 있다.

용해 및 결정화 공정은,

(i) 발사르탄 및 적절한 염기를 바람직하게는 물을 함유하는 유기 용매에서 반응시키고;

(ii) 예를 들면 (필요하다면 감압 하에) 가열하거나, 시딩 결정으로 시딩하거나, 예를 들어 실온 또는 상승된 온도에서 천천히 증발시켜 용매계를 농축시킨 후, 결정화 또는 침전을 시작하고,

(iii) 얻어진 염 또는 염 수화물을 단리하는 것

을 특징으로 한다.

용해 및 결정화 공정에서, 사용하는 함수 유기 용매계는 알코올(예를 들어, 에탄올)과 물의 혼합물, 또는 알킬니트릴 (특히, 아세토니트릴) 및 물의 혼합물이 유리하다.

수화물을 제조하기 위한 평형 결정화 공정은,

(i) 발사르탄 및 적절한 염기를 물을 함유하는 유기 용매에 첨가하고,

(ii) 예를 들면 (필요하다면 감압 하에) 가열하거나, 예를 들어 실온에서 천천히 증발시켜 용매를 농축시키고,

(iii) (a) 증발 잔류물 (아직 따뜻하고 아직 약간의 물을 함유하는 것이 유리함)을 적절한 용매에 현탁시키거나

(b) 주어진 온도에서 또는 상승된 온도에서 저온으로 냉각시키면서 용매 중에 물을 과량으로 평형 (equilibrating)시켜

a) 및 b)에서 현존하거나 첨가된 물이 유기 용매 중에 용해되어 추가의 상을 형성하지 않을 정도의 양으로 존재함으로써, 증발 잔류물을 필요한 양의 물로 평형시키고,

(iv) 얻어진 염을 단리하는 것

을 특징으로 한다.

함수 유기 용매로 사용되는 용매계는 적합한 알코올 (예를 들면, C_1-C_7-알칸올, 특히 에탄올) 및 물의 혼합물을 포함하는 것이 유리하다.

평형 (equilibration)에 적합한 용매는 예를 들면 에스테르 (예를 들면, C_1-C_7-알칸카르복실산-C_1-C_7-알킬에스테르, 특히 에틸 아세테이트), 또는 케톤 (예를 들면, 디-C_1-C_5-알킬케톤, 특히 아세톤)이다.

평형 공정은 예를 들면 높은 수율 및 탁월한 재현성으로 주목할 만하다.

특히, 본 발명의 알칼리 토금속 염은 앞서 설명한 바와 같이 결정성 형태로 얻어질 수 있고, 제조 공정에 통상적으로 사용되는 적절한 용매, 예를 들어 에스테르 (예를 들어, C_1-C_7-알칸카르복실산-C_1-C_7-알킬에스테르, 특히 에틸 아세테이트), 케톤 (예를 들어, 디-C_1-C_5-알킬케톤, 특히 아세톤), C_3-C_7-알킬니트릴, 특히 아세토니트릴, 또는 에테르 (예를 들어, tert-부틸메틸에테르와 같은 디-(C_1-C_5-알킬)-에테르), 또한 테트라히드로퓨란, 또는 용매의 혼합물로부터의 수화물, 또는 수화물의 혼합물, 무정형 형태와 수화물의 혼합물이다. 용해 및 결정화 공정, 또는 물-평형 결정화 공정을 이용함으로써, 결정성 또는 다형성 형태로 존재하는 정의된 수화물을 반복적으로 얻을 수 있다.

염을 형성하는 과정도 마찬가지로 본 발명의 목적이다.

본 발명에 따른 이들 염 또는 염 수화물은 예를 들면 산 발사르탄을 각각의 양이온에 상응하는 염기로 중화시킴으로써 얻어진다. 이 중화는 수성 매질에서, 예를 들면 물에서, 또는 물과 물보다 발사르탄이 더 잘 용해되는 용매의 혼합물에서 하는 것이 적합하다. 보다 약한 염기를 갖는 염은 보다 강한 염기로 처리하거나, 산으로 처리한 후 다른 염기로 중화시킴으로써 다른 염으로 전환시킬 수 있다.

결정화, 특히 알칼리 토금속 염 수화물의 결정화는, 물과 혼화성이거나 부분적으로 혼화성인, 즉 너무 비극성이 아닌 용매 1 종 이상 (예를 들면 알칸올, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, DMF, DMSO)와 물로 이루어진, 수성 매질 또는 물에서 이루어진다. 알칸올 부분의 양은 약 10 내지 99 부피%, 또는 20 내지 90 부피%, 유리하게는 30 내지 70 부피%에 이른다. 고급 알칸올의 경우, 덜 극성인 용매가 보다 낮은 농도로 존재할 수도 있다. 발사르탄의 제한된 수용성 때문에, 흔히 공정을 현탁액 중 에서 실시하거나, 발사르탄이 다른 용매 성분에 가용성이면 용액 중에서 실시한다.

한 실시태양에서, 예를 들면 발사르탄의 칼슘 염을 제조하기 위하여, 발사르탄의 수용액을 실온에서 수산화칼슘 용액으로 중화시키고 용액이 결정화되도록 둔다. 바람직한 과정에서, 에탄올 비율이 약 30 부피% 내지 50 부피%인 물/에탄올의 용매 혼합물로부터 결정화를 한다. 특히 바람직한 형태로, 밀폐계에서 30 부피%의 에탄올에서 낮은 온도 기울기 (특히 40 ℃에서 1-2 ℃)를 통해 전달함으로써 결정화를 한다.

바람직한 변화에서, 결정화는 예를 들어 1 종 이상의 시드 결정을 첨가함으로써 최적화, 예를 들면 촉진될 수 있다.

수화물 또는 무수화물의 바람직한 형태 및 특정 다형체, 또는 그것의 특정 무정형 형태로 발사르탄 염을 제조하기 위하여, 용해, 화학 반응 및 결정화 공정, 특히 물-평형 결정화, 또는 추가적 건조-평형 공정이 사용된다. 다음에서, 용해 및 화학 반응에 연속되는 공정을 약술할 것이다:

(i) 주어진 물 대 발사르탄의 염의 분자비율을 가지는 염수화물, 또는 서로 다른 물 대 발사르탄의 염의 분자비율을 가지는 수화물의 혼합물, 또는 발사르탄의 염의 수화물과 무수화물의 혼합물, 그리고 특정한 다형성 또는 무정형 형태의 이러한 개체들과 개체들의 혼합물, 또는 서로 다른 다형체와 무정형체의 혼합물로서 얻어진 염수화물을 분리되거나 분리되지 않게 모액으로부터, 상당한 양의 고체 상태가 용해되지 않으나, 현탁액으로 존재하는 또다른 액체 상태로 전달한다. 이 현탁액의 액체 상은, 선택된 염수화물이 재결정화 공정에 의하여 생성되는 방식으로 온 도, 압력, 부피, 물, 용매, 반용매에 대한 조성과 같은 적절한 조건에서 단계적으로 또는 연속적으로 변화한다. 재결정화는 1 종 이상의 시딩 결정을 첨가하여 이루어질 수 있다.

(ii) 결정성 상태로 얻어진 염수화물을 모액으로부터 또는 염수화물이 현탁되어 있는 액체 상으로부터 분리하고, 습윤 케이크 (wet cake)를 세척하거나 세척하지 않고 건조기로 전달한다. 바람직하게 사용되는 건조기는 예를 들어 패들 건조기와 같은 이동 제품 건조기이다. 건조기 내 및 건조 공정을 위한 조건은 제조될 형태의 염수화물을 얻기 위하여 적절하게 선택되어야 한다.

본 발명의 바람직한 실시태양에서, 상이한 수화물 및 그것의 다형성 및 무정형 형태는 다음과 같이 서모밸런스 공정을 사용하여 제조할 수 있다:

예를 들어, 각각 $A_{0,Ca}$ 또는 $A_{0,Mg}$ 형태에서 출발하고,

상기 형태는 (i) 서모밸런스 장치 (예를 들어, TGS-2) 또는 온도-습도 분말 회절 챔버 (예를 들어, X'Pert) 또는 시차 주사 열량계 (예를 들어, DSC Pyris 1)에서 완전히 또는 부분적으로 탈수하고;

그후 (ii) 상이한 기간에 걸쳐 상이한 상대 대기 습도에 노출함으로써 평형시키고;

임의적으로 (iii) 상이한 시간에 걸쳐 안정화하고

그후, 필요하다면, (iv) 단리한다.

탈수 공정은 필수적으로 물이 없는 분위기에서, 비활성 기체 하에서, 정의된 온도 범위 및 정의된 시간 간격에 걸쳐서 해당하는 출발 물질을 탈수시킴으로써 수행한다. 적당한 온도는 실온 내지 100 ℃이다. 적당한 시간 간격은 30 분 내지 70 시간이다.

평형 공정은 탈수된 형태를 상이한 대기 습도에 노출시킴으로써 수행된다. 바람직한 대기 습도는 20 % 내지 70 % 상대 대기 습도이다.

안정화 기간은 30 분 내지 50 시간이다. 평형 공정을 위한 바람직한 온도 범위는 20 ℃ 내지 25 ℃이다.

본 발명에 따른 형태는 바람직하게는 결정화에 의하여 단리된다.

다른 것들 중에서 중요한 조건은 건조기 내의 대기의 상대 습도, 대기 온도 및 건조 제품의 온도이고, 평형된 제품의 최종 상태를 정의하는 건조 정도 및 또한 건조 시간 간격의 함수로서의 이러한 모든 파라미터이다.

결정화 또는 침전 공정 중 또는 건조 공정의 현탁액 또는 생성물의 재결정화 공정 중의 발사르탄 염수화물의 수화물 형성의 주요 원동력은 액체 상의 물의 활성 또는 건조기의 대기 중의 물의 분압이다. 발사르탄 염수화물이 현탁되어 있는 액체 상의 조성물 및 그것의 온도는 물의 활성에 결정적이다. 건조기 내에서, 물의 분압은 유입 기류의 상대 습도, 건조기의 온도, 건조된 물질의 온도, 물의 흡수 또는 건조된 물질의 탈수, 대기의 유속 및 건조된 물질의 질량과 같은 조건의 평형 또는 비평형 조건 하에 조절된다. 물론, 건조 공정의 시작 및 종결시에 염 분자에 대한 물 분자의 비 및 탈수 또는 수화의 동력학은 건조기 내의 물의 분압에 영향을 미치는 인자이다.

발사르탄의 염 수화물 및 그 생성물의 최종 상태의 다형성 형태를 결정하는 추가적인 열역학적 파라미터는 온도이다. 발사르탄 염수화물의 열역학적 안정성 영역은 또한 온도에 좌우되고, 또는 즉 임의의 발사르탄의 염수화물 및 그것의 다형체는 일정 온도 영역에서만 안정하다. 예를 들어, 온도가 적절하게 선택된 경우에 선택된 발사르탄의 염수화물이 단지 결정화될 수 있거나, 용액으로부터 또한 단지 재결정화될 수 있다

본 발명에 따른 염은 활성 물질을, 예를 들면 치료적 유효량의 활성 물질을, 임의적으로 제약학상 허용되는 담체와 함께, 예를 들면 무기 또는 유기, 고체 또는 임의적으로 액체의 제약학적 허용되는 담체와 함께 포함하는, 장관내 투여, 예를 들면 경구 투여, 또는 장관외 투여에 적합한 제약 제제의 형태로 사용할 수 있다.

본 발명은 특히 제약 조성물에 관한 것으로서, 특히 고체 투여 단위로 된 것, 바람직하게는 경구 투여용이며, 임의적으로는 제약학상 허용되는 담체를 함께 포함한다.

이러한 종류의 제약 제제는 예를 들면 AT_1 수용체를 차단함으로써 억제할 수 있는 질병 또는 상태를 예방 및 치료하는 데 사용할 수 있으며, 그러한 질병 또는 상태는 예를 들면

a) 고혈압, 울혈성 심부전, 신부전, 특히 만성 신부전, 경피적 경혈관 혈관확장술 후 재발협착증, 및 관상동맥 우회로 조성술 후 재발협착증;

(b) 죽상경화증, 인슐린 내성 및 X 증후군, 진성 당뇨병 타입 2, 비만, 신병 증, 신부전, 예를 들면 만성 신부전, 갑상선 기능저하증, 심근경색(MI) 후 생존, 관상 심장병, 노인성 고혈압, 가족성 이상지질 고혈압, 콜라겐 형성 증가, 섬유증, 및 고혈압 후 재형성 (조합의 항증식 효과), 고혈압과 관련이 있거나 없는 모든 이런 질병 또는 상태;

(c) 고혈압이 있거나 없는 내피세포 기능장애;

(d) 고지혈증, 고지단백혈증, 죽상경화증 및 고콜레스테롤혈증; 및

(e) 녹내장

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다.

주용도는 고혈압 및 울혈성 심부전, 및 후-심근경색의 치료이다.

당업자는 관련된 통상적인 동물 시험 모델을 선택하여 이전 이후에 나타낸 치료 징후 및 이로운 효과들을 충분히 입증할 수 있다.

본 발명의 대표적인 염 또는 본 발명에 따라 사용되는 활성 약제들의 복합제를 투여하여 달성되는 제약 활성은 예를 들면 당업계에 알려진 상응하는 약리학적 모델을 이용하여 입증할 수 있다. 당업자는 관련된 통상적인 동물 시험 모델을 선택하여 이전 이후에 나타낸 치료 징후 및 이로운 효과들을 충분히 입증할 수 있다.

이 이로운 효과들은 예를 들면 문헌 [G. Jeremic et al. in J. Cardovasc. Pharmacol. 27: 347-354, 1996]에 개시된 시험 모델에서 입증할 수 있다.

예를 들면, 심근경색의 예방 및 치료를 위한 본 발명의 염들 또는 그것의 복합제의 가치있는 잠재력은 다음의 시험 모델을 이용하여 찾을 수 있다.

연구 계획

수행 연구에서, 래트의 영구 관상 동맥 폐쇄 (CAO)를 급성 심근경색의 모델로 사용한다. 실험은 다음의 특징을 갖는 5 처리군으로 수행한다:

- 겉보기 수술 동물

- CAO + 부형제

- CAO + 본 발명에 따른 염,

임의적으로

- CAO + 본 발명에 따른 염 + 조합 파트너.

연구 중 다음 변수들을 측정하였다:

- 경색 크기

- 좌심실 부피

- 예비 LV 심근 중 간질성 및 혈관 주위 콜라겐 밀도

- 웨스턴 블롯에 의한 예비 LV 심근 중 COL-I 및 COL-III 단백질 함량

- LV 심근의 섹션 내 심근 세포 단면적 및 길이

- 레닌 및 알도스테론의 혈장 농도

- 나트륨, 칼륨 및 알도스테론의 뇨 농도

- 의식있는 동물의 혈압

- 마취된 동물 내 LV 및 경동맥 혈압

방법

경색 크기 : 좌심실의 6 ㎛ 두께의 횡단 조직학적 섹션을 니트로블루 테트라졸륨으로 염색하고 B/W XC-77CE CCD 비디오 카메라 (Sony)로 찍었다. 생성된 이미 지를 KS 300 이미지 분석시스템 (Carl Zeiss Vision)에서 특별히 개발된 소프트웨어 (Porzio 등, 1995)을 이용하여 처리하였다. 처리에 가려진 단일 오퍼레이터는 심실사이 격막의 경계를 상호작용적으로 정의하고, 각 섹션 상의 경색된 영역을 염색되지 않은 심실 조직의 영역으로 반자동적으로 인식한다. 상기 소프트웨어는 소실, 격막, 경색된 영역, 경색된 LV벽 및 가시 LV 벽으로 정의된 심실 조직의 각 성분에 대하여 기하학적 파라미터 세트를 자동적으로 계산한다 (Porzio 등, 1995).

조직학 : 0.5 M KCl을 i.v. 주사하여 심장확장기에서의 정지 후 완충된 4% 포름알데히드를 이용한 역행 관류에 의하여 심장을 제자리 고정시킨다. 고정 후, 좌심실 (LV), 및 우심실의 자유 벽을 따로 무게를 잰다; LV 긴 직경을 캘리퍼로 측정한다. LV 조직학적 섹션을 헤마톡실린 amp; 에오신으로 염색하여 정성 검사를 하고 심근세포 단면적을 반자동화된 이미지 분석 방법으로 정량화한다. LV 내 간질 콜라겐 침착을 시리우스 (Sirius) 붉게 염색된 섹션 상에서 반자동화된 이미지 분석 방법 (Masson 등, 1998)으로 평가한다.

LV 스페어된 심근 내 콜라겐 함량 : 스페어된 심근 내 LV 조직을 균질화시키고, PAGE-SDS 전기 이동시키고, 니트로셀룰로오스 멤브레인 위에 일렉트로블롯한다. 블롯을 일차 항체, 즉 토끼 항-래트 콜라겐 타입 I 또는 타입 III 항혈청 (Chemicon)에 노출시킨다. 일차 항체를 알칼리성 포스파타제 (콜라겐 타입 I용) 또는 퍼옥시다제 (콜라겐 타입 III)에 콘쥬게이트된 이차 항체에 의해 인식한다.

좌심실 부피 : 좌심실 부피를 심장확장기에 정지된 심장에서 측정하고 (KCl) 측정된 LV 말기 심장확장기 압력과 동등한 정수압 하에서 포르말린 중에 고정시킨 다. 계량 막대를 LV 안에 삽입하여 LV 내측 길이를 측정한다. 좌심실의 횡단 직경을 심실의 베이스 및 정점 가까이에 있는 2개의 1 mm 두께의 횡단 섹션에서 측정한다 (Jeremic 등, 1996). 심실 부피를 횡단 직경 및 내측 길이를 적분하는 식으로부터 계산한다.

조직 및 좌심실 혈역학 : 리코더 (Windograf, Gould Electronics)에 연결된 마이크로팁 압력 트랜스듀서 (Millar SPC-320)을 우측 목동맥 안에 삽입하여 수축기 혈압 및 확장기 혈압을 기록한다. 압력 트랜스듀서는 LV 안으로 나아가 LV 수축기 압력 (LVSP) 및 말기 확장기 압력 (LVEDP), 시간에 따른 LV 압력의 1차 미분 (+dP/dt) 및 심박동수를 측정한다.

비침해적 (Non-invasive) 혈압 : 의식있는 래트에서 수축기 혈압 및 심박동수를 테일-커프 (tail-cuff) 방법(Letica LE 5002)에 의해 측정한다.

뇨 전해질, 호르몬 : 래트를 물질 대사 우리 안에 개별적으로 가두고 1 ml HCl 6N 상에서 뇨를 모은다. 물 섭취를 측정한다. 뇨 카테콜라민을 Bondelut C_{18} 컬럼 (Varian) 상에서 추출하고, HPLC (Apex-II C18, 3 ㎛, 50 x 4.5 mm 분석 컬럼, Jones Chromatography)에 의해 분리하고, 전기화학적 검출기 (Coulochem II, ESA)로 정량화한다 (Goldstein 등, 1981). 혈장 및 뇨 알도스테론, 및 혈장 안지오텐신 II를 특이적 방사면역 측정법 (Aldoctk-2, DiaSorin 및 Angiotensin II, Nichols Diagnostics)으로 측정한다. 뇨 나트륨 및 칼륨을 화염 광도계측법에 의해 측정한다.

샘플 크기

각 처리군 내 분석가능한 10 마리는 생물학적으로 유의한 차이를 검출하는 데 충분하다. LV 섹션 영역이 10 % 이상인 경색 크기를 갖는 래트만 최종 분석에 포함시킨다.

내피 기능장애는 혈관 질병에서 중요한 인자로 인정되고 있다. 내피는 반대되는 효과 (혈관 확장 및 혈관 수축, 성장 억제 또는 촉진, 섬유소용해 또는 트롬보생성, 항산화제 또는 산화제의 생성)를 갖는 여러 가지 호르몬 또는 부산물의

원천으로서 두가지 역할을 한다. 내피 기능장애가 있는 유전학적으로 병에 잘 걸리는 고혈압 동물은 심혈관 치료의 효능을 평가하기 위한 효과적인 모델을 구성한다.

내피 기능장애는 예를 들면 산화성 스트레스 증가, 산화질소 감소 유발, 플라스미노겐 억제제-1 (PAI-1)과 같은 응고 또는 섬유소용해에 관련된 인자 증가, 조직 인자 (TF), 조직 플라즈미노겐 활성화제 (tPA), ICAM 및 VCAM과 같은 접착 분자 증가, bFGF, TGFb, PDGF, VEGF와 같은 성장 인자 증가 (모든 인자들은 세포 성장 염증 및 섬유증을 유발함)를 특징으로 한다.

예를 들어 내피 기능장애의 치료는 다음의 약리학적 시험에서 입증할 수 있다:

물질 및 방법

RCC Ldt (스위스 Fuellingsdorf 소재)로부터 구입한 20-24 주령 수컷 SHR을 온도 및 조명이 조절되는 방에 두고 래트 먹이 (스위스 Gossau Nafag 9331) 및 맹물을 자유롭게 먹을 수 있게 한다. 실험은 NIH 가이드라인에 따라 수행하고 캔톤 (Canton) 가축 사무소 (스위스 리스탈 칸토날스 베테리네람트 뷰 161 소재)에 의해 승인된 것이다. 모든 래트는 12주 동안 식수 (50 mg/l) 중에 투여되는 NO 합성 억제제 L-NAME (시그마 케미칼스)로 처리한다. 소모되는 물로부터 계산한 L-NAME의 평균 일일 투여량은 2.5 mg/kg/d (범위 2.1-2.7)이었다.

래트들을 2 또는 3개의 그룹으로 나눌 수 있다; 그룹 1, 대조군 (n = 예를 들면 40); 그룹 2, 본 발명에 따른 염 (n = 예를 들면 40); 조합 시험을 위한 그룹 3, 조합 파트너 (n = 예를 들면 30). 약물은 식수 중에 투여한다. 대조군 정압성 래트에서 얻어지는 1 mg/kg에서의 Ang II의 압력 효과를 본 발명에 따른 염으로 치료한 후 줄일 수 있다 (Gervais 등, 1999).

체중을 매주 측정한다. 수축기 혈압 및 심박동수를 실험 시작 전 3주 및 2주 전 및 약물 투여 후 2 주 후에 테일 커프 플레티스모그래피에 의해 기록한다. 치료 시작 전 주, 및 4 주차 및 12 주차에 개별 (물질 대사) 우리에 가둔 래트로부터 24 시간에 걸쳐 뇨를 모아, 부피를 측정하고, 통상의 실험실 방법을 이용하여 단백질, 크레아티닌, 나트륨 및 칼륨 함량을 측정한다. 동일한 시점에, 안와후방 신경총 (최대 1 ml)으로부터 혈액 샘플을 채취하여 크레아티닌, Na^+ 및 K^+ 분석을 하였다.

각 그룹의 래트 10 마리를 4 주차에 죽여 신장 및 심장을 채취하여 형태 분석을 한다. 남은 래트들은 12 주차에 죽인다. 심장 및 신장 중량을 기록한다. 5% EDTA 중에서 4주차 (형태계측 연구) 및 12주차 (연구 말기)에 말기 혈액 채취를 하여 DPC 코트-에이-카운트 알도스테론-RIA 키트 (스위스 뷸만)를 이용한 방사면역 분석에 의하여 알도스테론을 측정한다.

통계학적 분석

모든 데이타는 평균 ±SEM으로 나타낸다. 단방향 ANOVA를 이용하여 통계 분석을 한 후, 던컨의 다중 범위 테스트 및 뉴만-큘스 테스트를 하여 상이한 그룹 간에 비교를 하였다. 0.05 미만의 확률값을 갖는 결과는 통계적으로 유의한 것으로 본다.

혈청 지질 수준에 영향을 주지 않고 죽상경화증의 퇴화에 개선이 있는지는, 예를 들면 카노 (H. Kano) 등의 문헌 [Biochemical and Biophysical Research Communications 259, 414-419 (1999)]에 개시된 바와 같은 동물 모델을 이용하여 입증할 수 있다.

본 발명에 따른 염 또는 복합제가 콜레스테롤 식이요법-유도된 죽상경화증의 퇴화에 이용될 수 있다는 것은 예를 들면 쟝 (C. Jiang) 등의 문헌 [Br. J. Pharmacol. (1991), 104, 1033-1037]에 기술된 테스트 모델을 이용하여 입증할 수 있다.

본 발명에 따른 염 또는 복합제가 신부전, 특히 만성 신부전의 치료에 이용될 수 있다는 것은 코헨 (D. Cohen) 등의 문헌 [Journal of Cardiovascular Pharmacology, 32: 87-95 (1998)]에 기술된 테스트 모델을 이용하여 입증할 수 있다.

본 발명의 제약 제제 (필요하다면, 추가의 약리 활성 물질을 함유할 수 있 음)는 그 자체로 알려진 방식으로, 예를 들면 통상의 혼합, 과립화, 코팅, 용해 또는 동결건조 과정에 의해 제조되며, 약 0.1 % 내지 100 %, 특히 약 1 % 내지 약 50 %의 동결건조물로 100 % 이하의 활성 물질을 함유한다.

본 발명은 또한 본 발명에 따른 염을 함유하는 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 본 발명에 따른 염의 용도, 바람직하게는 제약 제제, 특히 AT_1 수용체를 차단함으로써 억제될 수 있는 질병 또는 상태의 예방 및 치료를 위한 제약 제제의 제조를 위한 용도에 관한 것이다. 주용도는 고혈압 및 울혈성 심부전, 및 후-심근경색의 치료이다.

본 발명은 또한 치료를 필요로 하는 인간 환자를 비롯한 환자에게 치료적 유효량의 본 발명에 따른 염을, 임의적으로 심혈관 질병 및 이전 이후에 열거된 관련 상태 및 질병의 치료를 위한 1 종 이상의 조성물과 조합하여 투여하는 것을 특징으로 하는, AT_1 수용체를 차단함으로써 억제할 수 있는 질병 또는 상태의 예방 및 치료를 위한 용도에 관한 것이다.

본 발명은 또한 심혈관 질병 및 이전 이후에 열거한 관련 상태 및 질병의 치료를 위한 1 종 이상의 조성물, 또는 각 경우에 그것의 제약학상 허용되는 염과 조합하여 본 발명의 염 또는 각 경우에 그것의 제약학상 허용되는 염을 함유하는 복합제 (예를 들어, 제약 복합제)에 관한 것이다. 심혈관 질병 및 이전 이후에 열거한 관련 상태 및 질병의 치료를 위한 다른 조성물, 또는 각 경우에 그것의 제약학상 허용되는 염과의 복합제도 마찬가지로 본 발명의 목적이다.

예를 들면 하기 조성물로 이루어진 군으로부터 선택된 조성물과 조합할 수 있다:

(i) HMG-Co-A 리덕타아제 억제제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염,

(ii) 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염,

(iii) 칼슘 채널 차단제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염,

(iv) 알도스테론 신타아제 억제제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염,

(v) 알도스테론 길항제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염,

(vi) 듀얼 안지오텐신 전환 효소/뉴트럴 엔도펩티다아제 (ACE/NEP) 억제제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염,

(vii) 엔도텔린 길항제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염,

(viii) 레닌 억제제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염, 및

(ix) 이뇨제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염.

HMG-Co-A 리덕타아제 억제제 (β-히드록시-β-메틸글루타릴-코-엔자임-A 리턱타아제 억제제라고도 불림)는 혈중 콜레스테롤을 비롯한 지질 수준을 낮추는 데 사용할 수 있는 활성 약제로 이해된다.

HMG-Co-A 리덕타아제 억제제의 부류는 상이한 구조적 특징을 갖는 화합물들을 포함한다. 예를 들면, 아토르바스틴, 세리바스타틴, 콤팍틴, 달바스타틴, 디히드로콤팍틴, 플루인도스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 메바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 심바스타틴, 및 벨로스타틴, 또는 각 경우에 그것 의 제약학상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 들 수 있다.

바람직한 HMG-Co-A 리덕타아제 억제제는 시판된 약제들로서, 가장 바람직한 것은 플루바스타틴 및 피타바스타틴 또는 각 경우엔 그것의 제약학상 허용되는 염이다.

소위 ACE-억제제 (안지오텐신 전환 효소 억제제라고도 불림)로 안지오텐신 I이 안지오텐신 II로 효소 분해되는 것을 막는 것은 혈압 조절을 위한 성공적인 방법이고 따라서 울혈성 심부전의 치료를 위한 방법으로 사용가능하기도 하다.

ACE 억제제의 부류는 상이한 구조적 특징을 갖는 화합물들을 포함한다. 예를 들면, 알라세프릴, 베나제프릴, 베나제프릴라트, 캅토프릴, 세로나프릴, 실라자프릴, 델라프릴, 에날라프릴, 에나프릴라트, 포시노프릴, 이미다프릴, 리시노프릴, 모벨토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 스피라프릴, 테모카프릴, 및 트란돌라프릴, 또는 각 경우에 그것의 제약학상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 들 수 있다.

바람직한 ACE 억제제는 시판된 약제들로서, 가장 바람직한 것은 베나제프릴 및 에날라프릴이다.

CCB의 부류는 본질적으로 디히드로피리딘 (DHP), 및 딜티아젬-타입 및 베라파밀-타입 CCB와 같은 비-DHP를 포함한다.

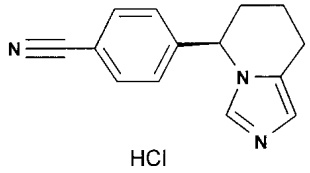
상기 복합제에 유용한 CCB는 암로디핀, 펠로디핀, 리오시딘, 이스라디핀, 라시디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 니굴디핀, 닐루디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 및 니발디핀으로 이루어진 군으로부터 선택되는 DHP, 및 플루나리진, 프레닐 라민, 딜티아젬, 펜딜린, 갈로파밀, 미베프라딜, 아니파밀, 티아파밀 및 베라파밀로 이루어진 군으로부터 선택되는 비-DHP, 및 각 경우에 그것의 제약학상 허용되는 염이 바람직하다. 모든 이들 CCB는 치료적으로, 예를 들면 항고혈압, 항협심증 또는 항부정맥 약물로 사용된다. 바람직한 CCB는 암로디핀, 딜티아젬, 이스라디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 및 베라파밀, 또는 예를 들면 구체적인 CCB에 따라, 그것의 제약학상 허용되는 염을 포함한다. DHP로 특히 바람직한 것은 암로디핀 또는 그것의 제약학상 허용되는 염, 특히 베실레이트이다. 특히 바람직한 비-DHP는 베라파밀 또는 그것의 제약학상 허용되는 염, 특히 염산염이다.

알도스테론 신타아제 억제제는 코르티코스테론을 히드록시화하여 18-OH-코르티코스테론을 형성하고 18-OH-코르티코스테론을 알도스테론으로 전환함으로써 코르티코스테론을 알도스테론으로 전환하는 효소이다. 고혈압 및 일차 알도스테론증의 치료에 적용되는 것으로 알려진 알도스테론 신타아제 억제제의 부류는 스테로이드성 및 비스테로이드성 알도스테론 신타아제 억제제를 모두 포함하지만, 후자가 가장 바람직하다.

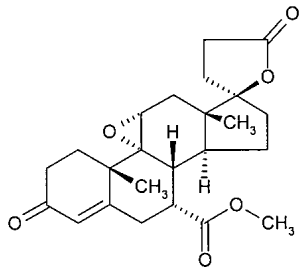
시판 중인 알도스테론 신타아제 억제제 또는 보건 기관에 의해 승인을 받은 알도스테론 신타아제 억제제가 바람직하다.

알도스테론 신타아제 억제제의 부류는 상이한 구조적 특징을 갖는 화합물들을 포함한다. 예를 들면, 비스테로이드성 아로마타아제 억제제 아나스트로졸, 파드로졸 (그것의 (+)-에난티오머 포함), 및 스테로이드성 아로마타아제 억제제 엑세 메스탄, 또는 적용 가능한 각 경우에, 그것의 제약학상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 들 수 있다.

가장 바람직한 비스테로이드성 알도스테론 신타아제 억제제는 하기 화학식의 파드로졸의 염산염의 (+)-에난티오머 (미국 특허 제4617307호 및 제4889861호)이다.



바람직한 스테로이드성 알도스테론 길항제는 하기 화학식의 에플레레논

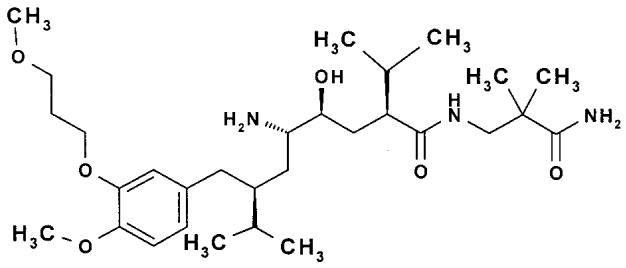


또는 스피로노락톤이다.

바람직한 듀얼 안지오텐신 전환 효소/뉴트럴 엔도펩티다아제 (ACE/NEP) 억제제는, 예를 들면, 오마파트릴레이트 (cf. EP 629627), 파시도트릴 또는 파시도트릴레이트, 또는 적절하다면, 그것의 제약학상 허용되는 염이다.

바람직한 엔도텔린 길항제는, 예를 들면 보센탄 (cf. EP 526708 A), 및 테조센탄 (cf. WO 96/19459), 또는 각 경우에, 그것의 제약학상 허용되는 염이다.

레닌 억제제는, 예를 들면 하기 화학식의 화합물과 같은 비-펩티드성 레닌 억제제이다.



상기 화학식의 화합물은 화학적으로 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-아미노-2,2-디메틸-3-옥소프로필)-2,7-디(1-메틸에틸)-4-히드록시-5-아미노-8-[4-메톡시-3-(3--메톡시-프로폭시)페닐]-옥탄아미드로 정의된다. 이 대표 화합물은 EP 678503 A에 구체적으로 개시되어 있다. 그것의 헤미-푸마레이트 염이 특히 바람직하다.

이뇨제는, 예를 들면 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 메틸클로티아지드, 및 클로로탈리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 티아지드 유도체이다. 가장 바람직한 것은 히드로클로로티아지드이다.

바람직하게는, 본 발명의 복합제에 따른 병합 치료 유효량의 활성 약제를 동시에 또는 순차적으로 임의의 순서로, 별도로 또는 고정된 조합으로 투여할 수 있다.

일반명 또는 상표명으로 확인되는 활성 약제의 구조는 표준서인 '더 머크 인덱스'의 실제판으로부터, 또는 데이타베이스, 예를 들면 패턴츠 인터내셔널 (예를 들어, IMS 월드 퍼블리케이션스)로부터 찾을 수 있다. 그의 상응하는 내용은 본원에 참고로 인용한다. 어떤 당업자라도 충분히 활성 약제를 확인하여, 이들 참고자 료를 기초로, 표준 테스트 모델에 있는 약학적 징후들 및 특성들을 마찬가지로 시험관내 및 생체내에서 제조 및 테스트할 수 있다.

상응하는 활성 성분 또는 그것의 제약학상 허용되는 염은 결정화에 사용되는 용매화물 (예를 들면, 수화물로서 또는 다른 용매를 포함하는 것으로)의 형태로 사용할 수도 있다.

조합될 화합물들은 제약학상 허용되는 염으로 존재할 수 있다. 이들 화합물이 예를 들어 1 종 이상의 염기성 중심을 갖는다면, 산 부가 염을 형성할 수 있다. 상응하는 산 부가 염은 필요하다면 추가로 존재하는 염기성 중심을 갖도록 형성될 수 있다. 산 기 (예를 들면, COOH)를 갖는 화합물은 염기와 염을 형성할 수도 있다.

본 발명의 변형에서, 본 발명은 또한 예를 들면 본 발명에 따라 조합될 성분들을 독립적으로 또는 구별되는 양의 성분들과의 상이한 고정된 조합을 이용하여, 즉 동시에 또는 상이한 시점에 투여할 수 있다는 의미에서 '부분들의 키트'에 관한 것이다. 부분들의 키트의 부분들은 이어서 예를 들면 동시에 또는 시간차를 두고, 즉 상이한 시점에 부분들의 키트의 임의 부분에 대해 동일하거나 상이한 시간 간격을 두고 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 시간 간격은 부분들을 병용하여 질병 또는 상태를 치료하는 데 있어서의 효과가 성분들의 어느 하나만을 사용하여 얻게 되는 효과보다 크도록 선택된다.

본 발명은 또한 본 발명에 따른 복합제를 동시, 별도 또는 순차 사용하는 지시 사항과 함께 포함하는 상업용 패키지에 관한 것이다.

투여량은 여러 가지 인자들, 예를 들면 투여 방식, 종, 연령 및/(또는) 개별 상태에 좌우될 수 있다. 경구 투여의 경우, 일일 투여량은 약 0.25 내지 10 mg/kg이고, 체중이 약 70 kg인 온혈 동물의 경우, 유리산을 기준으로, 바람직하게는 약 20 mg 내지 500 mg, 특히 40 mg, 80 mg, 160 mg 및 320 mg이다.

본 발명은 특히 실시예에 의해 예시되며, 실시예에 거명된 신규한 화합물들 및 그것의 용도 및 그것의 제조 방법에 관한 것이기도 하다.

실시예

하기 실시예들은 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 어떤 식으로든 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

출발 물질의 제조

칼슘 발사르탄 및 마그네슘 발사르탄의 모든 신규한 염수화물의 출발 물질은 다음의 방식으로 제조되었다. 추가적으로, 출발 물질은 몇몇 분석 방법에 의하여 특성화되었다.

실시예 SM 1 (출발 물질 (S tarting M aterial)):

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 의 출발 물질에 대한 제자리 제조 실시예

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 2 1.775 g을 실온에서 에탄올 300 ml에 용해시켰다. 물 300 ml를 조심스럽게 첨가하여, 에탄올 농도를 50 부피%로 감소시켰다. 마그네틱 교반기를 이용하여, $Ca(OH)_2$ 3.89 g을 작은 부분으로 나누어 이 투명하고 약한 산성 (pH 4)의 용액에 천천히 첨가해서, pH 값이 일시적으로 약 8의 값을 넘지 않도록 하였다. $Ca(OH)_2$ 가 공기로부터 CO_2 를 흡수하기 때문에, 사용한 $Ca(OH)_2$ 는 미량의 $CaCO_3$ 를 함유한다; 따라서, 첨가량은 5 % 과량을 포함한다. 화학양론적 양의 $Ca(OH)_2$ 를 첨가한 후, pH가 약 6이었고, 상기 과량을 첨가한 후, 7로 상승하였다. 소량의 미분된 $CaCO_3$ 를 통해 용액이 흐려졌고, 이것을 접힌 필터를 통해 제거하였다. 실온에 놓아 두어 알코올 함량을 제거하면 용액 내 함유된 생성물이 계속해서 결정화한다. 40 ℃의 순환 공기 건조기 내 평평한 접시를 이용하여 과정을 가속시킬 수 있다. 약 절반으로 농축시킨 후, 용액의 알코올 함량이 약 10 부피%로 떨어지고 대부분의 생성물이 결정화한다. 이것을 여과하고, 잠깐 동안 10 부피%의 에탄올로 세척하고, 일정한 중량에 이를 때까지 40℃에서 건조시켰다. (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 를 얻었다.

출발 물질을 위한 상기 실시예에 따라서 제조된 발사르탄의 칼슘 염의 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 의 융점은, 10 $K \cdot min^{-1}$ 의 승온 속도로 약 22 마이크로리터의 작은 내부 부피를 갖는 밀폐 시료 용기에서 측정한 결과 T_{fus} =205 ℃로 측정되었고, 용융 엔탈피는 $\Delta_{fus} H$=92 $kJ \cdot mol^{-1}$ 로 측정되었다. 출발 물질을 위한 실시예에 따라 제조된, (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일-메틸]-아민의 칼슘 염의 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 의 결정의 밀도는 헬륨 비중 병으로 측정한 결과 1.297 $g \cdot cm^3$ 이다. 이 제조 실시예에 다른 발사르탄의 칼슘 염의 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 의 특정 광학 회전은 20 ℃에서 메탄올 중에서 1 % 용액에서 $[\alpha]^{20}_D$ = +1 ° 이고, 20 ℃에서 물 중에서 0.4 % 용액에서 $[\alpha]^{20}_D$ = -39 ° 로 측정되었다.

출발 물질에 대한 공정에 따라 제조된 염 수화물의 에난티오머 순도, 즉 발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 는 입체특이적 HPLC 방법에 의하여 측정하였다. 키랄 컬럼 (Chiral AGP)에 의하여 입체특이적 분리를 달성하였다. $A_{0,Ca}$ 에 대한 에난티오머 순도의 측정 결과 ee = 100%이었다.

적외선 스펙트럼은 퍼킨-엘머 코포레이션 (영국 Bucks의 Beaconsfiled 소재)의 Spektrum BX 장치를 이용한 ATR-IR (감쇠된 총 반사-적외선 분광법)에 의해 측정하였다. ATR-IR 분광법의 특징적 흡수띠를, 실시예 SM1에 따라 제조된 발사르탄의 칼슘 염의 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 에 대하여 이하에 나열하였다 (파장 수의 역수 (cm^{-1})로 표시): 3594; 3306; 2954; 1621; 1578; 1458; 1441; 1417; 1364; 1319; 1274; 1211; 1180; 1137; 1012; 1002; 758; 738; 696; 666.

발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트의 함수량은 이론적으로 13.2 %이다.

서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)를 사용하여, 함수량은 13.0 %로 결정되었다. 발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 에 대하여 전체 식은 이로부터 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+} \cdot 3.9\ H_2O$로 계산되었다.

물이 없는 N_2 분위기 하에서 열 중량 분석법을 이용하여, 중량 손실, 즉 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 에 대한 물 손실을 10 $K \cdot min^{-1}$ 의 승온 속도로 온도의 함수로 측정하였다. 발사르탄 테트라하이드레이트의 칼슘 염 $A_{0,Ca}$ 의 결과를 다음에 나타내었다.

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0
50	0
75	0.5
100	3.5
125	10.2
150	12.4
175	12.8
200	12.9

225	13.0
250	13.3
275	13.2

기니어 카메라로 찍은 X-선 분말 패턴으로부터 격자간 평면 간격을 이 배치의 발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트로서 물질 $A_{0,Ca}$ 의 특징적인 선에 대하여 계산하면 다음과 같다:

d ([Å]): 16.27, 9.90, 9.39, 8.04, 7.71, 7.05, 6.49, 6.34, 6.20, 5.87, 5.75, 5.66, 5.20, 5.05, 4.95, 4.73, 4.55, 4.33, 4.15, 4.12, 3.95, 3.91, 3.87, 3.35.

원소 분석에 의하여 칼슘-발사르탄의 테트라하이드레이트에 존재하는 성분 및 물의 다음 측정값을 얻었다. 물의 평가는 배제 후 130 ℃에서 수행하였다. 원소 분석 결과는 오차 한계 내에서 전체 식 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+} \cdot 4H_2O$에 상응한다.

	측정값 (%)	계산값 (%)
C	52.82	52.83
H	6.42	6.47
N	12.91	12.83
O	20.20	20.53
물	13.25	13.21
Ca	7.03	7.35

실시예 SM2 (출발 물질 (S tarting M aterial)):

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염 헥사하이드레이트 $A_{0,Mg}$ 의 제자리 제조 실시예

발사르탄 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일-메틸]-아민 43.55 g을 실온에서 50 부피%의 에탄올 (무수 알코올(Merck) 및 석영-이차 증류수로부터 제조) 600 ml에 용해시켰다. 50% 에탄올 50 ml를 더 첨가한 후 약간 흐린 용액이 투명해졌다. 마그네틱 교반기를 이용하여, 0.1 M MgO (Merck p.a.) 4.03 g을 적은 부분으로 나누어 이 약한 산성 (pH 4)의 용액에 천천히 첨가하였다. 이렇게 하여 pH 값이 약 6으로 증가하였다. 10 % 과량, 즉 추가 0.40 g의 MgO를 첨가하여 공정을 달성하였다. 이 과량은 완전히 용해되지 않았고, pH 값이 약 7.5로 증가하였다. 적은 잔류물을 접힌 필터를 통해 용액으로부터 여과하고 50% 에탄올 50 ml로 세척하였다.

투명한 용액을 합친 것을 큰 결정화 접시에서 마그네틱 교반기로 교반하면서 40°C에서 조심스럽게 농축시켰다. 이 과정의 끝 무렵에, 용액이 유리같은 겔로 경화하는 경향이 있다. 유리 막대로 긁으면 이 상에서 제자리 결정화가 일어나고, 이것은 이렇게 형성된 결정성 고체의 흰 색깔로 알 수 있다. 생성물을 일정한 중량에 이를 때까지 순환 공기 건조기에서 50 ℃에서 건조시켰다. (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일-메틸]-아민의 헥사하이드레이트의 마그네슘 염 $A_{0,Mg}$ 의 수율은 53.7 g이었고, 유리산으로 사용한 발사르탄을 기준으로 95 %이다.

상기 과정에 따라 제조된 염 수화물 $A_{0,Mg}$, 즉 마그네슘-발사르탄-헥사하이드레이트의 융점은, 승온 속도 10 $K \cdot min^{-1}$ 로 작은 내부 부피를 갖는 밀봉된 샘플 용기에서 2.24 mg의 양으로 측정한 결과 T_{fus} =132°C이었고, 용융 엔탈피는 $\Delta_{fus}H$= 64 $kJ \cdot Mol^{-1}$ 이었다. 실시예 SM2에 따라 제조된 발사르탄의 마그네슘 염의 헥사하이드레이트 결정의 밀도를 헬륨 비중병으로 측정한 결과 1.273 $g \cdot cm^{-3}$ 이었다. 출발 물질의 상기 실시예에 따라 제조된 마그네슘-발사르탄-헥사하이드레이트 $A_{0,Mg}$ 의 특정 광학 회전은 메탄올 중 1 % 용액에서 $[\alpha]^{20}_D$ = -14 ° 이고, 물 중의 동일한 농도에서 $[\alpha]^{20}_D$ = -38 °로 측정되었다.

출발 물질에 대한 공정에 따라 제조된 발사르탄 헥사하이드레이트의 마그네슘 염 $A_{0,Mg}$ 의 에난티오머 순도를 입체특이적 HPLC 방법에 의하여 측정하였다. 키랄 컬럼 (Chiral AGP)에 의하여 입체특이적 분리를 달성하였다. 에난티오머 순도의 측정 결과 ee = 99.6 %이었다.

적외선 스펙트럼은 퍼킨-엘머 코포레이션 (영국 Bucks의 Beaconsfiled 소재)의 Spektrum BX 장치를 이용한 ATR-IR (감쇠된 총 반사-적외선 분광법)에 의해 측정하였다.

출발 물질, 발사르탄 마그네슘 염의 헥사하이드레이트 $A_{0,Mg}$ 는 파장 수의 역수 (cm^{-1})로 표시한 값으로 이하에 나열한 ATR-IR 분광법의 특징적 흡수띠를 갖는다: 3374; 3272; 2956; 1619; 1556; 1465; 1420; 1394; 1271; 1175; 1015; 975; 836; 766; 751; 741; 730.

발사르탄 마그네슘 염의 헥사하이드레이트의 이론적인 함수량은 19.1 %이다. 열 중량 분석법-푸리에 변환 (Fourier transformation)-적외선 분광법 (Selb, Bayern and Bruker Optik GmbH, Karlsruhe 소재 NetzschGeratebau GmbH사의 TG-FTIR, IFS 28)에 기초한 결합 장치를 사용하여, 적외선 분광법을 사용하여 (물의 방출) 동시에 중량 손실을 측정하고 주어진 물질 성분을 동정하는 동안, 발사르탄 마그네슘 염의 헥사하이드레이트 $A_{0,Mg}$ 에 대한 함수량은 225 ℃의 중량 손실의 정체 기에서 18.7 %로 확인되었다. 이로부터 계산된 발사르탄 마그네슘 염의 헥사하이드레이트 $A_{0,Mg}$ 의 전체 식은 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+} \cdot 5.9\,H_2O$였다.

물이 없는 N_2 분위기 하에서 열 중량 분석법을 이용하여, 중량 손실, 즉 헥사하이드레이트에 대한 물 손실을 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 온도의 함수로 측정하였다. 발사르탄 헥사하이드레이트의 마그네슘 염 $A_{0,Mg}$ 의 결과를 다음에 나타내었다.

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0.0
50	1.2
75	4.2
100	11.0
125	16.7
150	17.7
175	18.3
200	18.5
225	18.7
250	18.9
275	19.3

기니어 카메라로 찍은 X-선 분말 패턴으로부터 격자간 평면 간격을 이 배치의 발사르탄 헥사하이드레이트 마그네슘 염 $A_{0,Mg}$ 의 특징적인 선에 대해 계산하면 다음과 같다:

d ([Å]): 19.78, 10.13, 9.84, 7.28, 6.00, 5.81, 5.67, 5.21, 5.04, 4.88, 4.21, 4.18, 4.08, 3.95, 3.46, 3.42.

원소 분석에 의하여 발사르탄의 마그네슘 염의 헥사하이드레이트에 존재하는 성분 및 물의 다음 측정값을 얻었다. 물의 평가는 배제 후 130℃에서 수행하였다. 원소 분석 결과는 오차 한계 내에서 전체 식 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Mg^{2+} \cdot 6H_2O$에 해당한다.

	측정값 (%)	계산값 (%)
C	51.03	50.94
H	7.00	6.95
N	12.45	12.38
O	25.02	25.44

물	19.08	19.10
Mg	4.35	4.29

실시예:

실시예 1

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 테트라하이드레이트 $A_{1,Ca}$ 의 제자리 제조

테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 30.18 mg을 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)에서 중량을 재고, 50 시간의 시간 간격으로 50 ml · min^{-1} 의 유속으로 물이 없는 N_2 분위기에서 34 ℃에서 부분적으로 탈수하였다. 관찰된 중량 손실, 즉 50 시간 간격 후의 물 손실은 7.9 %였다. 발사르탄 칼슘 염의 이 종말점에서 결합수는, 출발 물질 $A_{0,Ca}$ 의 함수량이 12.9 %임을 고려하여 단지 5.0 %였다. 발사르탄의 부분 탈수된 칼슘 염의 연속 평형은 60 %의 상대 습도 및 23 ℃의 온도의 대기 분위기에서 수행하였다. 얻어진 평형 물질은 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 테트라하이드레이트 $A_{1,Ca}$ 였다.

실시예 1에 따라 제조된 발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트 $A_{1,Ca}$ 의 융점은, 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 약 22 마이크로리터의 작은 내부 부피의 밀폐된 시료 용기 내에서 2.67 mg의 샘플 중량으로 측정한 결과 T_{fus} =190 ℃였다. 상기 설명과 동일한 측정으로부터 계산된 $A_{1,Ca}$ 의 용융 엔탈피는 $\Delta_{fus}H$= 79 kJ · Mol^{-1} 였다.

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 테트라하이드레이트 $A_{1,Ca}$ 의 적외선 스펙트럼은 ATR-IR 장치 BX (영국 Bucks의 Beaconsfiled 소재 Perkin Elmer Corp.)로 측정하였다.

발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트 $A_{1,Ca}$ 의 ATR-IR 분광법의 특징적 흡수띠를 이하에 나열하였다 (파장 수의 역수 (cm $^{-1}$)로 표시): 3594; 3307; 2960; 1621; 1578; 1459; 1442; 1417; 1407; 1364; 1357; 1319; 1274; 1211; 1180; 1137; 1105; 1099; 1012; 1003; 758; 738; 698.

발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트의 함수량은 이론적으로 13.2 %이다. 서모밸런스 TGS-2를 사용하여, 실시예 1에 따라 제조된 물질에 대하여 함수량이 13.4 %로 측정되었다. 1.1 %의 물의 양이 발사르탄 칼슘 염 $A_{1,Ca}$ 에서 유리된 결합되지 않은 물이므로, 결합수의 전체 양은 12.3 %이다. 이 값으로부터 계산된 $A_{1,Ca}$ 에 대한 이 값으로부터 전체 식은 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+} \cdot 3.7\,H_2O$였다.

물이 없는 N_2 분위기 하에서 열 중량 분석법을 이용하여, 중량 손실, 즉 발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트에 대한 물 손실을 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 온도의 함수로 측정하였다. 발사르탄 테트라하이드레이트의 칼슘 염 $A_{1,Ca}$ 의 결과를 다음에 나타내었다.

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	1.1
50	3.3
75	5.1
100	9.6
125	12.1
150	12.9
175	13.2
200	13.3
225	13.4
250	13.3

275	13.7

실시예 2

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 테트라하이드레이트 $A_{2,Ca}$ 의 제자리 제조

테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 32.17 mg을 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)에서 중량을 재고, 21 시간의 시간 간격으로 50 ml · min $^{-1}$ 의 유속으로 물이 없는 N_2 분위기에서 50 °C에서 부분적으로 탈수하였다. 중량 손실, 즉 물 손실을 직접 관찰하였고 9.9 % 값에 도달하였다. 발사르탄 칼슘 염의 이 종말점에서 결합수는, 출발 물질 $A_{0,Ca}$ 의 함수량이 12.9 %임을 고려하여 단지 3 % (발사르탄 모노하이드레이트의 칼슘 염에 해당하는 값)였다.

29 %의 공기의 상대 습도 및 23 °C의 온도의 대기 분위기에서 발사르탄 칼슘 염의 모노하이드레이트의 평형을 6.0 % 물을 흡수하는 실제로 평형 환경에 의하여 서모밸런스에서 46 시간의 시간 간격에 걸쳐서 직접 관찰하였다. 결합수의 최종 함량은 9.0 %로 발사르탄 칼슘 염의 분자 당 2.6 몰의 물에 해당한다. 물질, 즉 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+} \cdot 2.6\ H_2O$는 72 시간의 시간 간격에 걸쳐서 23 °C의 온도에서 90.5 %의 상대 습도의 건조기 내에서 추가적으로 물 평형되었다. (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 테트라하이드레이트 $A_{2,Ca}$ 가 얻어졌다.

실시예 2에 따라 제조된 발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트 $A_{2,Ca}$ 의 융점은, 10 K · min $^{-1}$ 의 승온 속도로 작은 내부 부피의 밀폐된 시료 용기 내에서 1.56 mg의 샘플 중량으로 DSC Pyris 1 (시차 주사 열량계)로 측정한 결과 T_{fus} =195 °C였고 용융 엔탈피는 $\Delta_{fus}H$= 89 kJ · Mol $^{-1}$ 였다.

발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트의 함수량은 이론적으로 13.2 %이다. 물이 없는 N_2 분위기에서 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)를 사용하여, 25 내지 225 °C의 온도 간격에서 실시예 2에 따라 제조된 물질의 함수량이 12.6 %로 측정되었다. 이 값으로부터 계산된 $A_{2,Ca}$ 에 대한 전체 식은 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+} \cdot 3.8\ H_2O$였다.

물이 없는 N_2 분위기 하에서 열 중량 분석법을 이용하여, 중량 손실, 즉 테트라하이드레이트 $A_{2,Ca}$ 에 대한 물 손실을 10 K · min $^{-1}$ 의 승온 속도로 온도의 함수로 측정하였다. 결과를 다음에 나타내었다:

온도 (°C)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0
50	0
75	0
100	4.7
125	11.1
150	11.9
175	12.3
200	12.5
225	12.6
250	12.7
275	13.3

기니어 카메라로 측정한 X-선 분말 패턴으로부터 격자간 평면 간격을 이 배치의 발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트 $A_{2,Ca}$ 의 특징적인 선에 대해 계산하면 다음과 같다:

d ([Å]): 16.16, 9.90, 9.40, 8.05, 7.72, 7.04, 6.49, 6.35, 5.82, 4.94, 4.73, 4.13, 3.93.

실시예 3

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 트리하이드레이트의 $B_{1,Ca}$ 의 제자리 제조

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸- 5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 28.24 mg을 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)의 개방 팬에 놓고, 28 시간의 시간 간격 동안 50 ml · min^{-1} 의 유속을 갖는 물이 없는 N_2 분위기에서 50 ℃에서 부분적으로 탈수하였다. 중량 손실, 즉 물 손실을 서모밸런스로 직접 관찰하였고, 탈수의 최종 단계는 10.0 %의 물 손실에서 선택되었다. 발사르탄 칼슘 염 생성물의 이 종말점에서 결합수는 2.9 %였고, 이 값은 발사르탄 칼슘 염 1 몰에 관련되는 0.8 몰의 물에 해당하는 값이다.

이 모노하이드레이트의 평형은 22 ℃의 온도 및 34 %의 대기의 상대 습도에서 약 1 시간의 안정화 시간에서 자발적이다. 최종 평형은 실제로 9.7 %의 함수량으로 9 시간 후에 도달하였다. 탈수-수화 공정은 물질 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 트리하이드레이트 $B_{1.Ca}$ 을 제공하였다.

실시예 2에 따라 제조된 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트 $B_{1,Ca}$ 의 융점은, 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 작은 내부 부피의 밀폐된 시료 용기 내에서 3.98 mg 의 샘플 중량으로 측정한 결과 T_{fus} =176 ℃이고 용융 엔탈피는 $\Delta_{fus}H$= 7 kJ · Mol^{-1} 였다. 발사르탄 칼슘 염 $B_{1,Ca}$ 의 결정성은 약 10 %였다.

함수량은 물이 없는 N_2 분위기에서 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 측정하였다. 실시예 3에 따라 제조된 물질 $B_{1,Ca}$ 의 함수량은 225 ℃ 온도의 정체기에서 9.7 %로 확인되었다. $B_{1,Ca}$ 에서 결합수의 전체 양은 225 ℃에서 물 손실 및 25 ℃에서의 증발된 물의 양으로부터 9.2 %로 계산되었다. 이 값으로부터 계산된 $B_{1,Ca}$ 에 대한 전체 식은 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+} \cdot 2.7\,H_2O$였다.

물이 없는 N_2 분위기 하에서 열 중량 분석법을 이용하여, 중량 손실, 즉 트리하이드레이트 $B_{1,Ca}$ 에 대한 물 손실을 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 온도의 함수로 측정하였다. 결과를 다음에 나타내었다:

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0.5
50	2.0
75	3.9
100	5.7
125	8.1
150	9.2
175	9.5
200	9.7
225	9.7
250	9.9
275	10.2

분말 회절분석기 (NL, 7602 Almelo 소재의 Philips Analytical X-ray의 PW 1710)로 측정된 X-선 분말 패턴으로부터 격자간 평면 간격의 계산된 값을 기니어 카메라 (NL Delft 소재 Enraf Nonius사의 FR 552)로 한 기준 측정으로 교정하였다. 분말 회절분석기 (PW 1710)에서 기니어 카메라에 대하여 측정되고 계산된 값에 도달하기 위한 격자간 평면 간격의 교정은, 16 Å의 d 값에 대하여 +0.55 Å 내지 5.7 Å의 d 값에 대하여 +0.02 Å의 범위였다. 작은 d 값에 대하여 교정이 필요하지 않았다.

실시예 3에 따라 제조된 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트 $B_{1,Ca}$ 의 격자간 평면 간격을 다음에 나타내었다:

d ([Å]): 16.1, 11.5, 10.0, 9.42, 9.12, 8.10, 7.78, 7.03, 6.48, 6.08, 5.76, 5.12, 4.91, 4.72, 4.48, 4.31.

실시예 4

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 트리하이드레이트 $B_{2,Ca}$ 의 제자리 제조

테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 으로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 33.84 mg을 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)의 개방 팬에 놓고 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 를 205 분의 시간 간격에 걸쳐서 50 ml · min^{-1} 의 기체 유량으로 물이 없는 N_2 분위기에서 61 ℃에서 부분적으로 탈수하였다. 중량 손실, 즉 물 손실을 서모밸런스로 직접 관찰하였고 탈수의 최종 단계를 6.4 %의 물 손실로 선택하였다. 발사르탄 칼슘 염의 물질의 이 종말점에서 여전히 결합수는 6.5 %였고, 이는 발사르탄 칼슘 염의 1 몰에 대한 1.9 몰의 물에 해당한다. 약 30 분의 안정화 시간에서 23 ℃ 및 22 %의 대기의 상대 습도에서 디하이드레이트의 평형은 트리하이드레이트의 제조를 밝혔다. 탈수-재수화 공정은 물질 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 트리하이드레이트 $B_{2,Ca}$ 를 제공하였다.

실시예 4에 따라 제조된 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트 $B_{2,Ca}$ 의 융점은, 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 작은 내부 부피의 밀폐된 시료 용기에서 2.49 mg의 샘플 중량으로 측정한 결과 T_{fus} =198 ℃였고 두번째 성분에 있어서는 T_{fus} =204 ℃였다. 2 개의 융점을 쉽게 설명하면, 즉 제조된 물질은 트리하이드레이트 $B_{2,Ca}$ 및 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 의 혼합물이었다. 2 개의 용융 피크에 대한 용융 엔탈피는 트리하이드레이트 $B_{2,Ca}$ 에 있어서 $\Delta_{fus}H$= 53 kJ · Mol^{-1} 및 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 에 있어서 $\Delta_{fus}H$= 4 kJ · Mol^{-1} 의 값으로 밝혀졌다.

2.49 mg의 샘플 중량의 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일- N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 트리하이드레이트 $B_{2,Ca}$ 을 작은 내부 부피를 갖는 밀폐된 시료 용기에서 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 얻은 DSC (시차 주사 열량계) 곡선은 198 및 204 ℃의 용융 피크 외에도, 무정형 물질과 관계된 고체 상태 현상로서 유리 전이를 나타내었다. 유리 전이 온도는 T_g =66 ℃의 값으로 측정되었고 이 온도에서 비열의 변화는 Δc_p = 0.10 J · (g · K) $^{-1}$ 이었다. 관찰된 유리 전이 온도는 실시예 4에 따라 제조된 물질에 존재하는 무정형 물질의 절대적인 증거이고, 비열의 변화의 값은 무정형성의 정량의 파라미터이다.

18 %로 추정되는 추가의 양이 무정형 물질이고, 53 kJ · mol^{-1} 의 용융 엔탈피로 추정되는 트리하이드레이트 $B_{2,Ca}$ 가 78 %이고, 출발 물질로서 순수한 형태로 용융 엔탈피 $\Delta_{fus}H$=92 kJ · mol^{-1} 를 갖는 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 가 생성된 물질에서 4 %인 4 kJ · mol^{-1} 이었다.

함수량은 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 물이 없는 N_2 분위기에서 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 측정하였다. 실시예 4에 따라 제조된 물질 $B_{2,Ca}$ 의 함수량은 225 ℃의 온도에서 중량 손실의 정체기에 대해 9.7 %로 확인되었다. 이 값으로부터 계산된 $B_{2,Ca}$ 에 대한 전체 식은 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)_2 \cdot Ca^{2+} \cdot 2.8\ H_2O$이었다.

물이 없는 N_2 분위기 하에서 열 중량 분석법을 이용하여, 중량 손실, 즉 트리하이드레이트 $B_{2,Ca}$ 에 대한 물 손실을 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 온도의 함수로 측정하였다. 결과를 다음에 나타내었다:

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0
50	0.7
75	1.9
100	5.5
125	8.4
150	9.2
175	9.5
200	9.7
225	9.7

250	9.8
275	10.1

$B_{2,Ca}$ 에 대하여 Cu-Ka $_1$ 조사를 이용하여 투광 기하에서 X-선 필름 상의 기니어 카메라 (NL Delft 소재 Enraf Nonius사의 FR 552)로 측정한 X-선 분말 패턴으로부터 격자간 평면 간격의 계산된 값을 얻었다. 격자간 평면 간격을 실시예 4에 따라 제조된 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트 $B_{2,Ca}$ 에 대하여 다음에서 나타내었다:

d ([Å]): 16.2, 11.47, 9.94, 9.44, 9.01, 8.13, 7.80, 7.05, 6.50, 6.09, 5.79, 4.95, 4.16, 4.74.

실시예 4에 따라 제조된 염 수화물의 에난티오머 순도를 입체특이적 HPLC 방법으로 측정하였다. 입체특이적 분리를 키랄 컬럼 (Chiral AGP)에 의하여 수행하였다. 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트 $B_{2,Ca}$ 의 에난티오머 순도를 ee = 99.65 로 측정하였다.

실시예 5

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 트리하이드레이트의 $B_{3,Ca}$ 의 제자리 제조

테트라하이드레이트로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 $A_{0,Ca}$ 32.15 mg을 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)의 개방 팬에 놓고, 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 를 255 분의 시간 간격에 걸쳐서 50 ml · min^{-1} 의 기체 유량으로 물이 없는 N_2 분위기에서 60 ℃에서 부분적으로 탈수하였다. 중량 손실, 즉 물 손실을 서모밸런스로 관찰하였고 탈수의 최종 단계를 7.0 %의 물 손실로 선택하였다. 발사르탄 칼슘 염의 물질의 이 종말점에서 여전히 결합수는 5.9 %이고, 이는 발사르탄 칼슘 염의 1 몰에 대한 1.4 몰의 물에 해당하는 값이다. 23 ℃ 및 30 %의 대기의 상대 습도에서 재수화를 30 분의 안정화 시간의 과정에서 관찰하였다. 탈수-재수화 공정은 물질 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 트리하이드레이트 $B_{3.Ca}$ 를 제공하였다.

실시예 5에 따라서 제조된 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트 $B_{3,Ca}$ 의 융 점은, 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 작은 내부 부피를 갖는 밀폐 시료 용기에서 2.85 mg의 샘플 중량에서 T_{fus} =191 ℃로 측정되었다. 추가적인 용융 피크는 실시예 5에 따라 제조된 물질에 있어서, 즉 196, 205 및 213 ℃로 관찰되었다. 상이한 용융 피크의 용융 엔탈피를 실시예 5에 따라 제조된 물질의 정량 분석의 추정에 사용하는데, 즉 융점이 191 ℃인 물질 $B_{3,Ca}$ 는 87 %, 융점이 196 ℃인 물질 $B_{2,Ca}$ 는 10 %, 융점이 205 ℃인 물질 $A_{0,Ca}$ 는 0.5 % 및 융점이 213 ℃인 물질 $D_{1,Ca}$ 는 3 %였다. 본 결과는 주 성분, 즉 $B_{3,Ca}$ 에 의하여 점유되는, 실시예 5에 의하여 제조되는 물질을 명백히 밝혔다.

함수량은 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 물이 없는 N_2 분위기에서 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 측정하였다. 주성분으로서 $B_{3,Ca}$ 를 갖는 물질의 함수량은 225 ℃ 온도의 정체기에서 10.1 %로 확인되었다. 9.8 %의 결합 수 함량으로부터 계산된 $B_{3,Ca}$ 에 대한 전체 식은 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+} \cdot 2.9\,H_2O$였다.

물이 없는 N_2 분위기 하에서 열 중량 분석법을 이용하여, 중량 손실, 즉 주된 물질로서 $B_{3,Ca}$ 를 갖는, 실시예 5에 따라 제조된 물질에 대한 물 손실을 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 온도의 함수로 측정하였다. 결과를 다음에 나타내었다:

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0.3
50	1.2
75	2.5
100	5.7
125	8.7
150	9.6
175	9.9

200	10.0
225	10.1
250	10.2
275	10.5

주 성분 B $_{3,Ca}$ 을 갖는, 실시예 5에 따라 제조된 물질에 대하여 Cu-Ka $_1$ 조사를 이용하여 투광 기하에서 X-선 필름 상의 기니어 카메라 (NL Delft 소재 Enraf Nonius사의 FR 552)로 측정한 X-선 분말 패턴으로부터 격자간 평면 간격의 계산된 값을 얻었다.

주된 성분으로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염의 트리하이드레이트 B $_{3,Ca}$ 를 갖는, 실시예 5에 따라 제조된 물질의 격자간 평면 간격을 다음에 나타내었다:

d ([Å]): 16.11, 11.44, 9.90, 9.40, 9.01, 8.04, 7.73, 7.03, 6.47, 6.33, 6.09, 5.80, 5.17, 4.95, 4.73, 4.48, 4.33, 4.15, 4.11, 3.94, 3.61.

실시예 5에 따라 제조된 물질의 주 성분으로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 트리하이드레이트 B $_{3,Ca}$ 의 적외선 스펙트럼을 ATR-IR 장치 BX (영국 Bucks의 Beaconsfiled 소재 Perkin Elmer Corp.)로 측정하였다.

ATR-IR 분광법의 특징적 흡수띠를, 주성분, 즉 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프 로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 트리하이드레이트 B $_{3,Ca}$ 를 함유하는, 실시예 5에 따라 제조된 물질에 대하여 나열하였다 (파장 수의 역수 (cm $^{-1}$)로 표시): 3594; 3309; 2959; 2930; 2870; 1621; 1577; 1505; 1458; 1416; 1405; 1354; 1273; 1210; 1179; 1138; 1104; 1099; 1012; 1003; 974; 941; 906; 856; 841; 737; 667.

실시예 6

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 모노하이드레이트 C $_{1,Ca}$ 의 제자리 제조

테트라하이드레이트로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 A $_{0,Ca}$ 65.5 mg을 시간의 함수로 온도 및 습도 프로그램을 조절하도록 하는 장치의 개방 도가니에 밀어넣고, 선택된 시간 간격 동안 X-선 회절 패턴 (분말 회절 챔버, NL, 7602 Almelo 소재의 Philips Analytical X-ray의 X'Pert)을 기록하였다. 등온은 40 ℃이고, 물이 없는 N $_2$ 분위기는 100 ml · min $^{-1}$ 의 유속으로 조절되어 있었다. 평형 제조 공정에서 4.66 mg의 테트라하이드레이트의 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 A $_{0,Ca}$ 를 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)의 개방 도가니에 놓고, 테트라하 이드레이트 A $_{0,Ca}$ 를 다음의 조건에 노출시켰다: 등온 40 ℃ 및 50 ml · min $^{-1}$ 의 유속의 물이 없는 분위기. 66 시간 후에 두개의 장치에서 물질은 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 C $_{1,Ca}$ 의 칼슘 염의 모노하이드레이트였다.

함수량은 서모밸런스 TGS-2로 측정하였다. 중량 손실, 즉 물이 없는 N $_2$ 분위기에서 66 시간 후에 물의 손실은 9.8 %이었고, 생성물 C $_{1,Ca}$ 의 함수량은 3.1 %였다. 이 값으로부터 계산된 실시예 7에 따라 제조된 C $_{1,Ca}$ 에 대한 전체 식은 (C $_{24}$ H $_{27}$ N $_5$ O $_3$) $^{2-}$ Ca $^{2+}$ · 0.9 H $_2$ O였다.

발사르탄 칼슘 염의 모노하이드레이트 C $_{1,Ca}$ 의 격자간 평면 간격을 분말 회절 챔버 (NL, 7602 Almelo 소재의 Philips Analytical X-ray의 X'Pert)로 측정한 X-선 분말 패턴으로부터 계산하였다. 생성물 C $_{1,Ca}$ 의 특징적인 선을 다음에서 나열하였다:

d ([Å]): 15.96, 15.04, 11.56, 9.85, 9.40, 8.02, 7.53, 6.11, 4.49.

실시예 7

디-{(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염} 펜타하이드레이트 $D_{1,Ca}$ 의 제자리 제조

(S)-N-(l-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5- 일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 테트라하이드레이트의 칼슘 염 $A_{0,Ca}$ 30.65 mg을 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)의 개방 팬에 놓고, 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 를 90 ℃의 온도에 물이 없는 분위기에서 50 ml · min^{-1} 의 기체 유량으로 55 분의 시간 간격에 걸쳐 노출시켰다. 테트라하이드레이트 $A_{0,Ca}$ 의 탈수는 선택되는 최종 단계에서 9.7 %의 중량 손실, 즉 물 손실에 도달하였다. 발사르탄 칼슘 염의 생성물의 이 종말점에서 결합수는 3.2 %이었고, 이 값은 발사르탄 칼슘 염 1 몰에 대한 0.9 몰의 물에 해당한다. 수화 공정은 23 ℃ 및 28 %의 대기의 상대 습도에서 수행하였다. 이 공정은 생성물 디-{(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염} 펜타하이드레이트 $D_{1,Ca}$ 을 제공하였다.

실시예 7에 따라 제조된 디-{(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염} 펜타하이드레이트 $D_{1,Ca}$ 의 융점은, 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 작은 내부 부피를 갖는 밀폐된 시료 용기에서 1.41 mg의 샘플 중량으로 T_{fus} =212 ℃로 측정되었고 용융 엔탈피는 $\Delta_{fus}H$= 15 kJ · Mol^{-1} 였다.

함수량은 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 물이 없는 N_2 분위기에서 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 측정하였다. 실시예 7에 따라 제조된 물질 $D_{1,Ca}$ 의 함수량은 225 ℃ 온도의 정체기에서 8.1 %로 확인되었다. 8.0 %의 결합수의 양으로부터 계산된 $D_{1,Ca}$ 에 대한 전체 식은 $[(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+}]_2 \cdot 4.6\ H_2O$였다.

물이 없는 N_2 분위기에서, 열 중량 분석법을 이용하여, 중량 손실, 즉 실시예 7에 따라 제조되는 디-{(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염} 펜타하이드레이트 $D_{1,Ca}$ 의 물 손실을 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 온도의 함수로 측정하였다. 측정은 다음의 결과를 나타내었다:

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0.1
50	1.7
75	3.3
100	5.1
125	7.1
150	7.7
175	7.9
200	8.0
225	8.1
250	8.3
275	8.6

디-{(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염} 펜타하이드레이트의 적외선 스펙트럼을 ATR-IR 장치 BX (영국 Bucks의 Beaconsfiled 소재 Perkin Elmer Corp.)으로 측정하 였다.

디-{(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염} 펜타하이드레이트 D1,Ca의 특징적 흡수띠를 파장 수의 역수 (cm $^{-1}$)로 표시되는 다음의 값으로 나열하였다: 3329; 2959; 2930; 2870; 1578; 1506; 1459; 1405; 1354; 1302; 1260; 1208; 1176; 1143; 1104; 1012; 1004; 973; 941; 860; 839; 821; 757; 737; 667.

Cu-Ka_1 조사를 이용하여 투광 기하에서 X-선 필름 상의 기니어 카메라 (NL Delft 소재 Enraf Nonius사의 FR 552)로 측정한 X-선 분말 패턴으로부터 격자간 평면 간격을 계산하였다.

실시예 7에 따라 제조된 디-{(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염} 펜타하이드레이트 $D_{1,Ca}$ 의 특징적인 격자간 평면 간격을 다음에 나타내었다:

d ([Å]): 15.46, 11.45, 9.36, 9.04, 7.75, 6.46, 6.09, 5.82, 5.66, 5.16, 4.76, 4.48, 3.83, 3.60.

실시예 8

무정형 물질로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 $E_{1,Ca}$ 의 제자리 제조

테트라하이드레이트로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일 -N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 $A_{0,Ca}$ 3.53 mg을 약 22 마이크로리터의 내부 부피를 갖는 금으로 제조된 밀폐된 시료 용기에 넣었다. 출발 물질 $A_{0,Ca}$ 를 -50 ℃로 냉각한 후에 DSC Pyris 1 내에서 216 ℃로 가온하여, 용융된 상으로 전달하였다. 실온으로 용기를 냉각시킨 후에 물질을 금 용기에서 꺼냈다. 무정형 형태로 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1 H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 칼슘 염 $E_{1,Ca}$ 를 얻었다.

실시예 8에 따라 제조된 물질 $E_{1,Ca}$ 는 12.9 %의 물을 함유하였다. DSC Pyris 1 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer)로 10 $K \cdot min^{-1}$ 의 승온 속도로 작은 내부 부피를 갖는 금으로 된 밀폐된 시료 용기 내에서 무정형 형태의 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 $E_{1,Ca}$ 의 온도 특성은, Δc_p =0.64 $J \cdot (g \cdot K)^{-1}$ 의 온도 영역에서 비열용량의 변화로 유리 전이 온도 T_g =101 ℃임을 밝혔다. 유리 전이 측정을 수행한 것과 동일한 조건 하에서 DSC Pyris 1으로 측정한 온도 216 ℃ 이하에서 융점 및 용융 엔탈피가 관찰되지 않는다.

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 무정형 칼슘 염 $E_{1,Ca}$ 의 적외선 스펙트럼을 ATR-IR 장치 BX (영국 Bucks의 Beaconsfiled 소재 Perkin Elmer Corp.)로 측정하였다.

ATR-IR 분광법의 특징적인 흡수띠를 실시예 8에 따라 제조된 무정형 물질 $E_{1,Ca}$ 에 대하여 파장 수의 역수 (cm^{-1})로 표시되는 다음의 값으로 나타내었다: 3587; 3307; 3182; 3053; 2961; 2870; 2358; 1621; 1578; 1506; 1459; 1441; 1417; 1364; 1319; 1301; 1274; 1211; 1180; 1137; 1105; 1099; 1013; 1003; 974; 941; 864; 856; 844; 823; 758; 738; 666.

실시예 9

무정형 물질로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1 H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 $F_{1,Ca}$ 의 제자리 제조

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 트리하이드레이트 $B_{3,Ca}$ 의 물질 4.14 mg을 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer)의 개방 도가니에 놓고, 10 $K \cdot min^{-1}$ 의 승온 속도로 실온에서 225 ℃까지 승온하였다. 물질 $B_{3,Ca}$ 을 물이 없는 분위기에 서모밸런스에 노출하였다. 225 ℃에서 9.4 %의 중량 손실, 즉 물 손실로 얻어지는 탈수된 물질은 연속해서 공기 중에 31 % 상대 습도 및 23 ℃에 노출되고, 18 시간에 걸친 재수화는 생성물, 즉 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 무정형 칼슘 염 $F_{1,Ca}$ 을 야기하였다.

실시예 9에 따라 제조된 물질 $F_{1,Ca}$ 는 10 $K \cdot min^{-1}$ 의 승온 속도로 작은 내부 부피를 갖는 금으로 된 밀폐된 시료 용기를 사용하여 DSC Pyris 1 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer)으로 특징을 확인하였다. 무정형 물질로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 칼슘 염 $F_{1,Ca}$ 은 DSC (시차 주사 열량계)로 관찰되는 유리 전이를 설명하게 하였다. 유리 전이 온도는 T_g =139 ℃이고, 유리 전이의 온도 영역에서의 비열용량의 변화는 Δc_p =0.42 $J \cdot (g \cdot K)^{-1}$ 이다. 물질 $F_{1,Ca}$ 가 -50 ℃로 냉각된 후에 10 $K \cdot min^{-1}$ 의 승온 속도로 220 ℃까지 승온될 때 융점 및 용융 엔탈피가 DSC에서 관찰되지 않았다. 그러므로 물질 $F_{1,Ca}$ 는 적용되는 방법으로 검출될 수 없는 결정성을 가지며, 결정성은 1 % 미만의 DSC Pyris 1의 감도의 측정에 의하였다. 조합된 열역학적 데이타가 존재하고, 즉 융점 및 용융 엔탈피는 결정성 재료 또는 결정성 물질의 절대적인 필요조건이다.

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의

무정형 칼슘 염 $F_{1,Ca}$ 의 함수량을, 물이 없는 분위기에서 열 중량 분석법을 사용하여 측정하였다. 물질 $F_{1,Ca}$ 의 중량 손실, 즉 물 손실을 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 온도의 함수로서 측정하였고, 결과를 다음에 나열하였다

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0.6
50	3.0
75	5.6
100	7.1
125	7.9
150	8.3
175	8.6
200	8.6
225	8.8

$F_{1,Ca}$ 의 전체 식은 8.8 % 물을 함유하는 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+}$ 로 계산되었다.

실시예 10

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염 헥사하이드레이트 $A_{1,Mg}$ 의 제자리 제조

헥사하이드레이트로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염 $A_{0,Mg}$ 28.81 mg을 서모밸런스 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer)의 개방 도가니에 놓고 50 ℃의 온도의 물이 없는 N_2 분위기에서 50 ml · min^{-1} 의 유속으로 200 분의 시간 간격으로 처리하였다. 종말점의 중량 손실, 즉 물 손실은 9.4 %였다. 발사르탄 마그네슘 염에 대한 이 종말점에서 여전히 결합수는 출발 물질 $A_{0,Mg}$ 의 함수량이 18.7 %인 것을 고려할 때, 발사르탄 마그네슘 염 1 분자에 관한 2.6 몰의 물에 해당하였다. 이 탈수 단계 후에 얻어진 물질은 실제로, 24 ℃에서 31 %의 상대 습도로 공기에서 연속 단계에 노출되는 트리하이드레이트였다. 물의 흡수는 약 70 분의 안정화 시간을 나타냈다. 평형 조건에 도달하여 얻어진 물질은 (S)-N-(1-카르 복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 헥사하이드레이트 다형체 $A_{1,Mg}$ 였다.

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 헥사하이드레이트 $A_{1,Mg}$ 의 융점은 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 약 22 마이크로리터의 작은 부피의 밀폐된 시료 용기에서 1.92 mg의 샘플 중량으로 측정하여 T_{fus} =134 ℃였다. 실시예 10에 따라 제조된 $A_{1,Mg}$ 에 대하여 DSC Pyris 1로 측정한 용융 엔탈피는 $\Delta_{fus}H$=46 kJ · Mol^{-1} 이다.

발사르탄 마그네슘 염의 헥사하이드레이트의 함수량은 이론적으로 19.1 %였다. 다형체 $A_{1,Mg}$ 의 발사르탄 마그네슘 염의 헥사하이드레이트의 함수량은 225 ℃의 정체기에서 중량 손실로서 측정된 17.4 %였다. 헥사하이드레이트의 다형체 $A_{1,Mg}$ 로서 이로부터 계산된 전체 식이 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Mg^{2+} \cdot 5.5\,H_2O$이다.

물이 없는 N_2 분위기에서, 열 중량 분석법을 이용하여, 실시예 7에 따라 제조되는 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'- (1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 헥사하이드레이트 $A_{1,Mg}$ 의 다형체의 중량 손실, 즉 물 손실을 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 온도의 함수로 다음과 같이 측정하였다.

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0
50	0.9
75	6.8
100	14.3

125	15.7
150	16.5
175	17.0
200	17.2
225	17.4
250	17.8
275	18.3

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민 마그네슘 염의 헥사하이드레이트의 다형체 $A_{1,Mg}$의 고체 상태 특성화를 X-선 분말 패턴 및 격자간 평면 간격의 반사의 평가에 의하여 실시하였다. 기니어 카메라로 측정하였고, $A_{1,Mg}$, 즉 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 헥사하이드레이트의 다형체에 대한 계산된 선을 다음과 같이 격자간 평면간격으로 표시하였다:

d ([Å]): 19.58, 16.63, 10.30, 9.83, 7.40, 6.83, 6.01, 5.93, 5.52, 5.34, 5.20, 5.11, 5.02, 4.87, 4.51, 4.13, 4.06, 3.95, 3.73, 3.63, 3.42.

실시예 10에 따라 제조된 염 수화물, 즉 A1,Mg의 에난티오머 순도는 입체특이적 HPLC 방법에 의하여 측정하였다. 에난티오머 순도는 ee=99.63 %로 측정되었다.

실시예 11

테트라하이드레이트로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일 -N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염 $B_{1,Mg}$ 및 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 무정형 물질 $E_{1,Mg}$ 및 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 모노하이드레이트로서 결정성 물질 $D_{1,Mg}$의 혼합물로서 물질의 제조.

헥사하이드레이트로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염 $A_{0,Mg}$ 71.4 mg을 시간의 함수로서 온도 및 습도 프로그램을 조절하도록 하는 장치의 개방 도가니에 넣고, 선택된 시간 간격 동안 X-선 회절 패턴을 기록하였다 (NL, 7602 Almelo 소재의 Philips Analytical X-ray의 분말 회절 챔버 X'Pert). 등온은 35 °C로 조절하였고, 물이 없는 N_2 분위기는 100 ml · min^{-1}의 유속으로 이루어졌다. 평행 제조에서, 헥사하이드레이트로서 발사르탄 마그네슘 염 $A_{0,Mg}$ 5.36 mg을 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)의 개방 도가니에 채워 넣고, 출발 물질을 X-선 장치의 출발 물질과 실제로 동일한 조건, 즉 35 °C의 등온 및 50 ml · min^{-1}의 유속의 물이 없는 분위기에 노출시켰다. 서모밸런스에서 42 시간 후에 얻어진 물질은 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 모노하이드레이트 $D_{1,Mg}$ 였다. 분말 회절 챔버 (X'Pert)에서 얻어진 물질은 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 모노하이드레이트 $D_{1,Mg}$로 격자간 평면 간격에 의하여 측정되었다.

실시예 11에 따라서 제조된 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 모노하이드레이트 $D_{1,Mg}$의 결합 수 함량은 서모밸런스 TGS-2로 측정하였고, 2.8 %였다. 이로부터 계산된 $D_{1,Mg}$에 대한 전체 식은 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Mg^{2+} \cdot 0.74\ H_2O$였다.

온도-습도 분말 회절 챔버로 찍은 X-선 분말 패턴으로부터 격자간 평면 간격의 계산은 마그네슘 발사르탄의 모노하이드레이트 $D_{1,Mg}$의 가장 중요한 선이다:

d ([Å]): 15.10, 10.87, 10.27, 7.66, 7.21, 5.12, 4.75.

물질, 즉 모노하이드레이트 $D_{1,Mg}$를 물이 없는 분위기의 35 °C에서 추가의 35 시간 동안 서모밸런스 및 분말 회전 챔버 (X'Pert)의 유지시켰다. 2 종의 다른 장치에서의 처치의 시작으로부터 70 시간 후에 얻은 2 개의 물질은, 서모밸런스 및 X-선 회절 패턴에 따라서 발사르탄 마그네슘 염의 모노하이드레이트 $D_{1,Mg}$의 존재를 밝혔다. 2 개의 물질을 70 시간 후에 보다 높은 상대 습도에 노출시켰다. X-선 장치 (X'Pert)에서 조건은 26 °C 및 30 % 상대 습도였다.

실시예 11에 따라서 제조된 2개의 물질은 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H- 테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 테트라하이드레이트 $B_{1,Mg}$ 및 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 무정형 마그네슘 염 $E_{1,Mg}$ 의 혼합물이었다.

실시예 11에 따라 평형 후에 결국 제조된 물질의 고체 상태 특성화는 DSC Pyris 1 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)으로 실시하였다. 유리 전이는 약 22 마이크로리터의 작은 내부 부피를 갖는 밀폐된 금 용기 내의 2.57 mg의 샘플 중량으로 승온 속도 10 $K \cdot min^{-1}$ 로 측정하였다. 실시예 11에 따라 제조된 물질의 부분으로서 발사르탄 무정형 마그네슘 염 $E_{1,Mg}$ 의 유리 전이 온도는 T_g =100 ℃이고, 비열의 변화 Δc_p =0.3 $J \cdot (g \cdot K)^{-1}$ 였다.

분말 회절 챔버 (X'Pert) 내의 실시예 1에 다라 제조된 물질의 함수량은 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염에 있어서 서모밸런스 TGS-2로 13.0 %로 측정되었다. 이 함수량으로부터 계산된, 실시예 11에 따라서 제조된 물질의 결정성 부분 $B_{1,Mg}$ 의 전체 식은 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-} Mg^{2+} \cdot 3.8 H_2O$였다.

분말 회전 챔버 (X'Pert) 내에서 실시예 11에 따라서 제조된 물질로 주 성분 $E_{1,Mg}$ 및 두번째 성분 $B_{1,Mg}$ 은 서모밸런스 TGS-2 (미국 콘넥티컷주 Norwalk 소재 Perkin-Elmer Corp.)로 온도의 함수로서 다음의 물 손실을 나타내었다. 선택된 승 온 속도는 10 $K \cdot min^{-1}$ 였다. 중량 손실을 다음의 표에 나타내었다:

온도 (℃)	중량 손실 또는 물 손실 (%)
25	0
50	2.1
75	6.3
100	9.4
125	11.1
150	12.0
175	12.3
200	12.6
225	13.0
250	13.5
275	14.2

발사르탄 마그네슘 염의 테트라하이드레이트로서 결정성 부분 $B_{1,Mg}$ 은 온도-습도 분말 회절 챔버로 수행된 X-선 측정으로부터 계산되는 평면 간격으로 특징화되었다. 이 물질의 결정성 부분의 특징적 선을 다음에 나열하였다:

d ([Å]): 15.82, 11.02, 8.03.

장치 BX를 사용하여 ATR-IR (감쇠된 총 반사-적외선 분광법)으로 적외선 스펙트럼을 측정하였다. 실시예 11에 따라 제조된 물질, 즉 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 주성분으로서 무정형 형태 $E_{1,Mg}$ 및 결정성 형태 $B_{1,Mg}$ 는 서모밸런스 TGS-2 (Perkin-Elmer Corp.) 내에서 다음의 특징적 흡수띠를 나타내었다 (파장 수의 역수 (cm^{-1})로 표시):

3182; 2960; 2870; 1596; 1508; 1460; 1406; 1359; 1302; 1264; 1206; 1174; 1104; 1013; 1005; 975; 941; 845; 819 ; 785; 738; 666.

실시예 12

(S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 트리하이드레이트 $C_{1,Mg}$ 의 제조

헥사하이드레이트로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염 $A_{0,Mg}$ 76.3 mg를 시간의 함수로서 온도 및 습도 프로그램을 조절하도록 하는 장치의 개방 도가니에 밀어넣고, X-선 회절 패턴 (분말 회절 챔버 X'Pert)을 선택된 시간 간격으로 기록하였다. 등온은 28 ℃이었고, 물이 없는 N_2 분위기는 100 ml · min^{-1} 의 유속으로 조절되었다. 평행 제조 단계에서, 헥사하이드레이트로서 발사르탄 마그네슘 염 $A_{0,Mg}$ 4.75 mg를 서모밸런스 TGS-2의 개방 도가니에 놓았다. 서모밸런스는 물이 없는 분위기였고, 장치에 50 ml · min^{-1} 의 N_2 흐름을 통과시켰다. 13 시간 후에 얻어진 물질은 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 트리하이드레이트 $C_{1,Mg}$ 이었다.

물질 $C_{1,Mg}$ 의 함수량을 서모밸런스 TGS-2로 측정하였다. 28 ℃의 온도에서 물이 없는 분위기에서 13 시간 후에 중량 손실, 즉 물 손실은 8.5 %이고, 생성물 $C_{1,Mg}$ 의 결합 함수량이 10.0 %였다. 이 값으로부터 계산된 $C_{1,Mg}$ 에 대한 전체 식은$(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Mg^{2+}\cdot 2.8\,H_2O$였다.

분말 회절 챔버 (X'Pert)로 측정한 X-선 분말 패턴으로 격자간 평면 간격을 계산하였다. 발사르탄 마그네슘 염의 트리하이드레이트 $C_{1,Mg}$ 의 특징적인 선을 다음과 같이 나타내었다:

d ([Å]): 17.94, 10.23, 8.96, 7.18, 6.97, 6.81, 6.24, 5.93, 5.84, 5.72, 5.59, 5.42, 5.25, 5.11, 5.01, 4.82, 4.67, 4.57, 4.49, 4.30, 4.19, 4.13, 4.02, 3.88.

실시예 13

무정형 형태 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염 $E_{1,Mg}$ 의 제조.

헥사하이드레이트로서 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염 $A_{0,Mg}$ 4.02 mg을 DSC Pyris 1의 샘플 팬에 채워넣고, 물질을 -50 ℃로 냉각시키고 145 ℃로 승온하였다. 냉각 속도는 100 K · min^{-1} 였고, 승온 속도는 10 K · min^{-1} 였다. 용융된 물질을 실온으로 냉각시킨 후, 물질 $E_{1,Mg}$ 를 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 무정형 형태로서 얻었다.

실시예 14에 따라 제조된 물질 $E_{1,Mg}$ 의 특성화를 DSC Pyris 1로 실시하였다. 작은 내부 부피를 갖는 밀폐 금 용기 내에서 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 DSC Pyris 1 내에서 얻어진 물질 $E_{1,Mg}$ 을 -50 ℃로 냉각하고 145 ℃로 승온하여 유리 전이 현상을 밝혔다. (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 무정형 형태 $E_{1,Mg}$ 에 대하여 측정한 유리 전이 온도는 T_g = 73 ℃이고, 비열용량의 변화는 Δc_p = 0.53 J · (g · K) $^{-1}$ 였다.

함수량은 서모밸런스 TGS-2를 사용하여 물이 없는 N_2 분위기에서 10 K · min^{-1} 의 승온 속도로 측정하였다. 샘플 중량이 2.5 mg였고, 실시예 13에 따라 제조된 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염의 무정형 형태 $E_{1,Mg}$ 에 대하여 225 ℃의 온도에서 중량 손실의 정점에서 측정한 함수량은 15.5 %였다. $E_{1,Mg}$ 의 전체 식은 15.5 % 물을 함유하는 $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Mg^{2+}$ 로서 계산되었다.

장치 BX를 사용하여 ATR-IR (감쇠된 총 반사-적외선 분광법)으로 적외선 스펙트럼을 측정하였다. 파장 수의 역수 (cm^{-1})로 표시된 다음의 가장 중요한 흡수띠는 실시예 13에 따라 제조된, 무정형 형태의 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아민의 마그네슘 염 $E_{1,Mg}$ 을 특성화를 실시하였다:

3189; 2959; 2871 ; 2356; 1589; 1507; 1459; 1405; 1358; 1299; 1263; 1206; 1174; 1104; 1013; 1005; 974; 942; 841; 736; 668.

제제 실시예 1:

직접 압축 정제:

	성분	배치 당 비율 [g]	정제 코아 당 비율 [mg]
1	본 발명에 따른 발사르탄 칼슘 염 테트라하이드레이트	134.24	80
2	아비셀 (Avicel) PH 102 (미세결정성 셀룰로스)	60.408	36

3	락토오스 (결정성)	96.1494	57.3
4	크로스포비돈	7.551	4.5
5	에어로실 200 (aerosil 200) (실리카, 무수 콜로이드)	0.839	0.5
6	마그네슘 스테아레이트 (식물)	6.2086	3.7

성분 번호 1을 0.5 mm 체를 통하여 체질하고, 성분 1 내지 6을 터뷸라 (Turbula)에서 15 분 동안 혼합하였다. 정제를 8 mm 직경의 펀치를 갖는 단일 펀치 정체 압착기로 압축하였다.

제제 실시예 2:

롤러 압축에 의하여 제조된 정제:

	성분	배치 당 비율 [g]	정제 코아 당 비율 [mg]
1	본 발명에 따른 발사르탄 마그네슘 염 테트라하이드레이트	400	80
2	아비셀 (Avicel) PH 102 (미세결정성 셀룰로스)	270	54
3	크로스포비돈	75	15
4	에어로실 200 (aerosil 200) (실리카, 무수 콜로이드)	7.5	1.5
5	마그네슘 스테아레이트	15	3
6	마그네슘 스테아레이트	7.5	1.5

성분 번호 1 내지 5를 50 분 동안 혼합하고, 프로인트 롤러 압축기 (Freund roller compactor) 상에서 압축하였다. 띠를 분쇄하고, 성분 번호 6을 혼합한 후, 8 mm 직경의 펀치를 갖는 단일 펀치 정체 압착기를 사용하여 정제로 압축하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

각각 발사르탄 칼슘 염의

(i) 테트라하이드레이트의 다형체,

(ii) 트리하이드레이트의 다형체,

(iii) 모노하이드레이트, 및

(iv) 디-(발사르탄의 칼슘 염) 펜타하이드레이트 및 그것의 무수화물에서 선택되고,

각각 발사르탄 마그네슘 염의

(i) 헥사하이드레이트의 다형성 형태,

(ii) 트리하이드레이트,

(iii) 모노하이드레이트, 및

(iv) 테트라하이드레이트 및 그것의 무수화물에서 선택되는 발사르탄의 염.

청구항 2.
제1항에 있어서, 결정성, 부분 결정성 또는 무정형 형태인 염.

청구항 3.
제1항에 있어서,

(i) 다음의 격자간 평면 간격을 포함하는, 기니어 카메라로 찍은 X-선 분말 패턴: d ([Å]): 16.2±0.3, 11.4±0.2, 9.9±0.2, 9.4±0.2, 8.06±0.1, 7.05± 0.1, 6.50±0.05, 5.82±0.05, 4.94±0.05, 4.73±0.05, 4.33±0.05, 4.17±0.05, 4.13±0.05, 3.93±0.05, 또는

(ii) 파장 수의 역수 (cm^{-1})로 표시되는 다음의 흡수띠를 갖는 ATR-IR 스펙트럼: 2960 (m); 1621 (st); 1578 (st); 1459 (m); 1442 (m); 1417 (m); 1407 (m); 1364 (m); 1357 (m); 1012 (m); 758 (m); 738 (st); 698 (m)

인 것을 특징으로 하는 발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트.

청구항 4.
제1항에 있어서, 다음의 격자간 평면 간격을 포함하는, 기니어 카메라로 찍은 X-선 분말 패턴을 특징으로 하는 발사르탄 칼슘 염의 테트라하이드레이트:

d ([Å]): 16.2±0.3, 9.9±0.2, 9.4±0.2, 8.05±0.1, 7.04±0.1, 6.49±0.05, 5.82±0.05, 4.94±0.05, 4.13±0.05, 3.93±0.05.

청구항 5.
제1항에 있어서, 다음의 격자간 평면 간격을 포함하는, 기니어 카메라로 찍은 X-선 분말 패턴을 특징으로 하는 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트:

d ([Å]): 16.0±0.3, 11.4±0.2, 10.0±0.2, 9.4±0.2, 8.06±0.1, 7.75±0.1, 7.03±0.1, 6.48±0.05, 6.10±0.05, 5.16±0.05, 4.75±0.05.

청구항 6.
제1항에 있어서, 다음의 격자간 평면 간격을 포함하는, 기니어 카메라로 찍은 X-선 분말 패턴을 특징으로 하는 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트:

d ([Å]): 16.2±0.3, 11.5±0.2, 9.9±0.2, 9.4±0.2, 7.04±0.1, 6.50±0.1, 5.79±0.05, 4.74±0.05, 4.16±0.05, 3.96±0.05.

청구항 7.
제1항에 있어서,

(i) 다음의 격자간 평면 간격을 포함하는, 기니어 카메라로 찍은 X-선 분말 패턴: d ([Å]): 16.1±0.3, 11.4±0.2, 9.9±0.2, 9.4±0.2, 9.0±0.1, 7.03±0.1, 6.47±0.05, 5.79±0.05, 4.15±0.05, 3.94±0.05, 또는

(ii) 파장 수의 역수 (cm^{-1})로 표시되는 다음의 흡수띠를 갖는 ATR-IR 스펙트럼: 1621 (st); 1577 (m); 1458 (m); 1405 (m); 1354 (w); 1273 (w); 1012 (w); 756 (m); 737 (m); 667 (m)

을 특징으로 하는 발사르탄 칼슘 염의 트리하이드레이트.

청구항 8.
제1항에 있어서, 다음의 격자간 평면 간격을 포함하는, 기니어 카메라로 찍은 X-선 분말 패턴을 특징으로 하는 발사르탄 칼슘 염의 모노하이드레이트:

d ([Å]): 16.0±0.3, 15.0±0.3, 11.6±0.2, 9.4±0.2, 7.53±0.1, 6.11±0.05.

청구항 9.
제1항에 있어서, 다음의 격자간 평면 간격을 포함하는, 기니어 카메라로 찍은 X-선 분말 패턴을 특징으로 하는 디-(발사르탄의 칼슘 염)의 펜타하이드레이트:

d ([Å]): 15.5±0.3, 11.5±0.2, 9.4±0.2, 9.04±0.1, 6.46±0.05, 6.09±0.05, 5.82±0.05, 5.16±0.05, 4.48±0.05, 3.60±0.05.

청구항 10.
제1항에 있어서, 개방 또는 밀폐 샘플 팬에서 비열용량의 변화로 0 ℃ 훨씬 아래의 온도에서 유리 전이 온도까지 220 ℃ 이하 또는 초과의 온도로 승온하고, 융점 및 용융 엔탈피를 나타내지 않는 것을 특징으로 하는 발사르탄의 무정형 칼슘 염.

청구항 11.
제1항에 있어서,

(i) 11±2 %의 함수량,

(ii) 94±20 ℃의 유리 전이 온도,

(iii) 융점 없음,

(iv) 용융 엔탈피 없음

을 특징으로 하는 발사르탄의 무정형 칼슘 염.

청구항 12.
제1항에 있어서,

(i) 9±2 %의 함수량,

(ii) 143±20 ℃의 유리 전이 온도,

(iii) 융점 없음,

(iv) 용융 엔탈피 없음

을 특징으로 하는 발사르탄의 무정형 칼슘 염.

청구항 13.
제1항에 있어서, 다음의 격자간 평면 간격을 포함하는, 기니어 카메라로 찍은 X-선 분말 패턴을 특징으로 하는 발사르탄 마그네슘 염의 헥사하이드레이트:

d ([Å]): 19.6±0.3, 16.6±0.3, 10.3±0.2, 9.8±0.2, 7.3±0.1, 6.01±0.05, 5.92±0.05, 5.55±0.05, 5.38±0.05, 4.90±0.05, 4.13±0.05, 4.07±0.05, 3.43±0.05.

청구항 14.
제1항에 있어서, 다음의 격자간 평면 간격을 포함하는, 기니어 카메라로 찍은 X-선 분말 패턴을 특징으로 하는 발사르탄 마그네슘 염의 테트라하이드레이트:

d ([Å]): 15.8±0.3, 11.0±0.2, 8.0±0.2.

청구항 15.
제1항에 있어서, 다음의 격자간 평면 간격을 포함하는, 기니어 카메라로 찍은 X-선 분말 패턴을 특징으로 하는 발사르탄 마그네슘 염의 트리하이드레이트:

d ([Å]): 17.9±0.3, 10.2±0.2, 8.96±0.2, 7.18±0.1, 5.93±0.05, 5.84±0.05, 5.42±0.05, 5.11±0.05, 5.01±0.05, 4.82±0.05, 4.67±0.05, 4.30±0.05, 4.19±0.05, 4.13±0.05, 4.02±0.05.

청구항 16.
제1항에 있어서, 다음의 격자간 평면 간격을 포함하는, 기니어 카메라로 찍은 X-선 분말 패턴을 특징으로 하는 발사르탄 마그네슘 염의 모노하이드레이트:

d ([Å]): 15.1±0.2, 10.9±0.2, 10.3±0.2, 7.66±0.1, 5.12±0.05.

청구항 17.
제1항에 있어서, 개방 또는 밀폐 샘플 팬에서 비열용량의 변화로 0 ℃ 훨씬 아래의 온도에서 유리 전이 온도까지 220 ℃ 이하 또는 초과의 온도로 승온하고, 융점 및 용융 엔탈피를 나타내지 않는 것을 특징으로 하는 발사르탄의 무정형 마그네슘 염.

청구항 18.
제1항에 있어서,

(i) 16±3 %의 함수량,

(ii) 78±20 ℃의 유리 전이 온도,

(iii) 융점 없음,

(iv) 용융 엔탈피 없음

을 특징으로 하는 발사르탄의 무정형 마그네슘 염.

청구항 19.
제1항에 있어서,

(i) 결정성 형태;

(ii) 부분 결정성 형태;

(iii) 무정형 형태; 및

(iv) 다형성 형태

로 이루어진 군에서 선택되는 형태인 염.

청구항 20.
제1항에 있어서, 용매화물 형태인 염.

청구항 21.
제1항에 있어서, 수화물 형태인 염.

청구항 22.
제1항에 있어서, 무수화물 형태인 염.

청구항 23.
제1항에 따른 염 및 제약학상 허용되는 부형제 또는 첨가제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 24.
제23항에 있어서,

(i) HMG-Co-A 리덕타아제 억제제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염,

(ii) 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염,

(iii) 칼슘 채널 차단제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염,

(iv) 알도스테론 신타아제 억제제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염,

(v) 알도스테론 길항제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염,

(vi) 듀얼 안지오텐신 전환 효소/뉴트럴 엔도펩티다아제 (ACE/NEP) 억제제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염,

(vii) 엔도텔린 길항제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염,

(viii) 레닌 억제제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염, 및

(ix) 이뇨제 또는 그것의 제약학상 허용되는 염

으로 이루어진 군에서 선택되는 1 종 이상의 화합물을 추가로 포함하는 제약 제제.