



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년02월04일

(11) 등록번호 10-1490329

(24) 등록일자 2015년01월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 403/10 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(73) 특허권자

보령제약 주식회사

서울특별시 종로구 창경궁로 136 (원남동)

(21) 출원번호 10-2012-0113848

(72) 발명자

김제학

(22) 출원일자 2012년10월12일

경기도 안양시 동안구 안양천동로 162, 104동
1002호 (비산동, 비산힐스테이트아파트)

심사청구일자 2012년10월12일

김지한

(65) 공개번호 10-2014-0047483

서울특별시 영등포구 대림로7길 9-1 (대림동)
(뒷면에 계속)

(43) 공개일자 2014년04월22일

(74) 대리인

안소영

(56) 선행기술조사문헌

KR1020040032639 A*

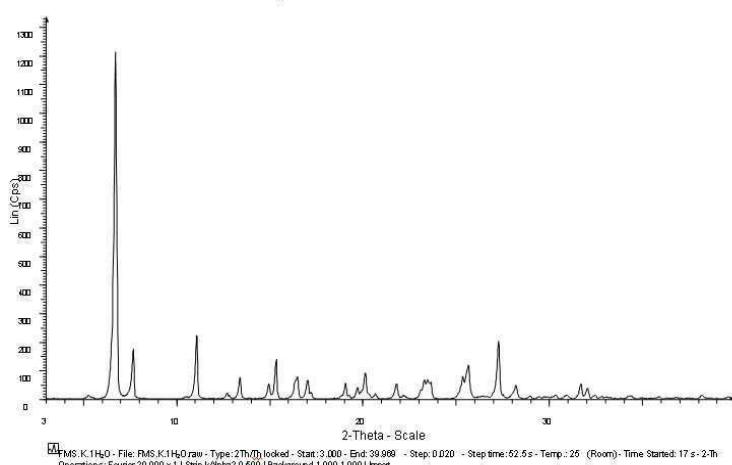
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 피마살탄 포타슘염의 일수화물 결정, 그 제조방법, 및 그를 포함하는 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 수분 및 온도에 대한 안정성이 우수하면서도 결정입자크기가 제제하기에 용이하고 균질성이 뛰어난 신규한 결정형의 피마살탄 포타슘염 일수화물의 결정형에 관한 것으로서, 본 발명은 신규한 피마살탄 포타슘염 일수화물을 제공한다.

대 표 도 - 도1

(72) 발명자

이준광

경기도 광명시 목감로 88, 106동 801호 (광명동,
현진에버빌아파트)

유병욱

경기도 안양시 동안구 귀인로 258, 105동 1902호
(평촌동, 꿈마을라이프아파트)

한남석

경기도 안산시 상록구 본오로9안길 47-1, 102호 (본오동)

남경완

경기도 군포시 산본천로 34, 634동 804호 (산본동,
세종아파트)

김창모

경기도 군포시 금재로 20-2, 202호 (금정동, 현대
하이츠빌라)

이주한

특별시 마포구 환일2길 7-4 (아현동)

특허청구의 범위

청구항 1

Cu-K α 방사선을 사용하는 X-선 분말 회절 스펙트럼 피크가 회절각 2 θ 에서 6.67 ± 0.2 , 7.62 ± 0.2 , 11.03 ± 0.2 , 15.32 ± 0.2 , 16.49 ± 0.2 , 20.12 ± 0.2 , 25.65 ± 0.2 및 27.28 ± 0.2 에서 피크를 나타내는 피마살탄의 포타슘염 일수화물의 결정형.

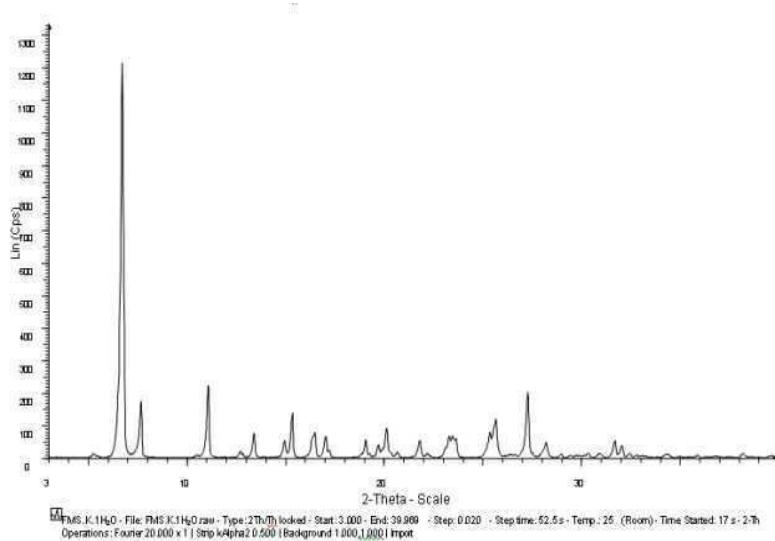
청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, [도 1]의 분말 X-선 회절 스펙트럼의 피크를 나타내는 피마살탄의 포타슘염 일수화물의 결정형.

[도 1]



청구항 4

제1항에 있어서, 승온속도가 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 인 경우 267°C 내지 268°C 에서 DSC(Differential Scanning Calorimetry) 흡열 전이를 갖는 것인 피마살탄의 포타슘염 일수화물의 결정형.

청구항 5

피마살탄을 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸아세테이트, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 아세톤 및 다이옥시데인으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 유기용매로부터 결정화하는 단계를 포함하며;

Cu-K α 방사선을 사용하는 X-선 분말 회절 스펙트럼 피크가 회절각 2 θ 에서 6.67 ± 0.2 , 7.62 ± 0.2 , 11.03 ± 0.2 , 15.32 ± 0.2 , 16.49 ± 0.2 , 20.12 ± 0.2 , 25.65 ± 0.2 및 27.28 ± 0.2 에서 피크를 나타내는 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 결정화 단계는,

상기 피마살탄을 상기 유기용매에 첨가하여 혼탁액을 제조하는 단계;

상기 혼탁액에, 수산화칼륨 및 2-에틸헥산산을 포함하는 혼합용액을 첨가하고 반응물을 제조하는 단계;

상기 반응물을 냉각하여 결정을 수득하는 단계; 및
상기 결정을 건조하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 반응물을 제조하는 단계는,
상기 혼탁액에 상기 혼합용액을 첨가하고 가열 및 환류교반하여 반응물을 제조하는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 가열은 70°C 내지 90°C에서 이루어지는 것인 방법.

청구항 9

피마살탄 포타슘염 삼수화물을 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸아세테이트, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 아세톤 및 다이옥세인으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 유기용매로부터 결정화하는 단계를 포함하며;

Cu-K α 방사선을 사용하는 X-선 분말 회절 스펙트럼 피크가 회절각 2 θ 에서 6.67 ± 0.2 , 7.62 ± 0.2 , 11.03 ± 0.2 , 15.32 ± 0.2 , 16.49 ± 0.2 , 20.12 ± 0.2 , 25.65 ± 0.2 및 27.28 ± 0.2 에서 피크를 나타내는 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 결정화 단계는,
상기 피마살탄 포타슘염 삼수화물 결정을 상기 유기용매에 첨가하고 가열 및 교반하여 이들을 포함하는 반응물을 제조하는 단계;
상기 반응물을 냉각하여 결정을 수득하는 단계; 및
상기 결정을 감압 건조하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 가열은 70°C 내지 80°C에서 이루어지는 것인 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 결정화 단계는,
상기 피마살탄 포타슘염 삼수화물을 상기 유기용매에 첨가하고 환류하여 이들을 포함하는 반응물을 제조하는 단계;
상기 반응물을 냉각하고 교반하여 결정을 수득하는 단계; 및
상기 결정을 감압건조하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 환류는 10분 내지 1시간동안 이루어지는 것인 방법.

청구항 14

제10항 또는 제12항에 있어서, 상기 교반은 10시간 내지 20시간 동안 이루어지는 것인 방법.

청구항 15

제6항, 제10항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 냉각은 20°C 내지 30°C에서 이루어지는 것인 방법.

청구항 16

제6항, 제10항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조는 35°C 내지 45°C에서 이루어지는 것인 방법.

청구항 17

제6항, 제10항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조는 20mmHg 내지 5mmHg에서 이루어지는 것인 방법.

청구항 18

제5항 내지 제13항 중 어느 한 항의 방법으로 제조된 것인, 피마살탄 포타슘염 일수화물.

청구항 19

Cu-K α 방사선을 사용하는 X-선 분말 회절 스펙트럼 피크가 회절각 2 θ 에서 6.67±0.2, 7.62±0.2, 11.03±0.2, 15.32±0.2, 16.49±0.2, 20.12±0.2, 25.65±0.2 및 27.28±0.2에서 피크를 나타내는 피마살탄 포타슘염 일수화물을 포함하는 제제.

명세서

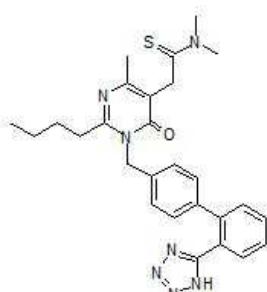
기술 분야

[0001] 본 발명은 피마살탄 포타슘염의 일수화물 결정 및 그 제조방법, 및 그를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 더 상세하게는, 안지오텐신 II 수용체에 대한 길항 작용을 갖는 것으로, 안지오텐신 II 수용체에 의한 심장순환계 질환에 유용한 피마살탄 포타슘염 화합물이 공기 중에서 안정하게 존재할 수 있는 형태인 피마살탄 포타슘염의 일수화물 결정 및 그 제조방법, 그를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 피마살탄은 안지오텐신 II 수용체 길항제로 고혈압약물로 허가받아 카나브®라는 상품명 하에 60, 120mg의 두가지 용량으로 시판되고 있으며, 특히 주성분은 피마살탄 포타슘염 삼수화물로 되어있다.

[0003] [화학식 I]



[0004]

[0005] 피마살탄은 기존의 안지오텐신 II 수용체에 대한 길항 작용을 갖는 약물과는 다른 피리미디논 화합물들로 국제 출원번호 PCT/KR1999/00198에 기재되어 있고, 대한민국 특허 공개공보 10-2001-0090193호에 피마살탄의 새로운 제조 방법이 개시되어 있다.

[0006] 또한 대한민국 특허 공개공보 10-2004-0032639호는 피마살탄 포타슘염의 삼수화물 형태가 가능함을 공지하고 있다.

[0007] 피마살탄 포타슘염의 삼수화물은 대한민국 특허 공개공보 10-2004-0032639호의 실시예 5와 표1에 기재되어 있는 것과 같이 60°C에서 24시간 건조시키면 무수물형태로 제조되며, 상온에 방치시 상온에서 안정한 형태인 삼수화물로 서서히 변화하며, 이는 일정 이상의 습도가 높은 조건하에서는 더 빠르게 삼수화물로 진행됨을 알 수 있다.

[0008] 그러므로 피마살탄 포타슘염 삼수화물은 건조온도조건에 따라 삼수화물의 결정수 손실이 발생하여 수분함량의 변화를 일으킬 수 있으며, 상온에서 보다 안정한 상태인 피마살탄 포타슘염 삼수화물을 제조하기 위한 추가의 작업이 요구되었다.

[0009] 일례로, 피마살탄 포타슘염 삼수화물의 제조공정 후 건조공정시 온도조건에 따라 수분함량이 다양한 형태로 나

타날 수 있으며, 또한 제제공정시에도 제조공정중의 건조조건에 따라 수분함량의 변화가 쉽게 달라질 수 있음을 예측할 수 있다.

[0010] 이러한 문제점은 피마살탄 포타슘염의 삼수화물을 다루는데 보다 세밀하고 까다로운 공정을 요구하며, 이를 보완하기 위해 건조과정 중에 삼수화물의 결정수 손실을 방지하기 위하여 일정한 습도를 유지시켜야 하거나, 또는 손실된 결정수를 보다 안정한 형태의 피마살탄 포타슘염 삼수화물로 전환하는 공정을 추가시켜야 하는 번거로움이 있었다. 또한, 이러한 공정 추가로 인한 공정 비용의 증가는 경제적인 손실을 야기하기에 많은 어려움이 있었다.

[0011] 이에 본 발명자들은 수분 및 온도에 대한 안정성이 우수하면서도 입자크기가 균질하고, 별도의 밀링공정이 추가로 요구되지 않는 입자크기를 갖는 피마살탄 포타슘염의 새로운 결정형을 개발하기 위해 연구한 결과, 본 발명을 완성하게 되었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0012] (특허문헌 0001) 대한민국 특허공개 제10-2004-0032639호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 이에 따라, 본 발명은 수분 및 온도에 대한 안정성이 높으면서도 입자크기가 균질한 새로운 결정형의 피마살탄 포타슘염 일수화물을 제공한다.

[0014] 또한, 본 발명은 상기 새로운 결정형의 피마살탄 포타슘염 일수화물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0015] 또한, 본 발명은 상기 새로운 결정형의 피마살탄 포타슘염 일수화물을 포함하는 고혈압 예방, 완화 또는 치료용 조성물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명은 수분 및 온도에 대한 안정성이 우수하면서도 입자크기가 균질하며, 결정입자크기가 제제하기에 용이한 새로운 결정형의 피마살탄 포타슘염 일수화물의 새로운 결정형에 관한 것으로서, 본원발명은 피마살탄 포타슘염 일수화물을 제공한다.

[0017] 현재 시판 중인 카나브®에 사용되는 피마살탄 포타슘염 삼수화물보다 앞서 설명한 바와 같이 본 발명에 따른 피마살탄 포타슘염 일수화물이 온도에 따른 수분함량의 변화가 거의 없어 온도에 높은 안정성을 가지며, 입자크기가 균질하며, 결정입자크기가 제제화 과정에서 적용이 용이하여, 공정시간을 획기적으로 단축시킬 수 있는 우수한 결정형이다.

[0018] 본 발명은 신규한 피마살탄의 포타슘염 일수화물을 제공한다.

[0019] 본 발명의 결정형 피마살탄 포타슘염 일수화물은 Cu-K α 방사선을 사용하는 X-선 분말 회절 스펙트럼 피크가 회절각 2 θ 에서 6.67 ± 0.2 , 7.62 ± 0.2 , 11.03 ± 0.2 , 15.32 ± 0.2 , 16.49 ± 0.2 , 20.12 ± 0.2 , 25.65 ± 0.2 , 및 27.28 ± 0.2 에서 나타난다.

[0020] 바람직하게는 본 발명의 결정형 피마살탄 포타슘염 일수화물은 Cu-K α 방사선을 사용하는 X-선 분말 회절 스펙트럼 피크가 회절각 2 θ 에서 6.67 ± 0.1 , 7.62 ± 0.1 , 11.03 ± 0.1 , 15.32 ± 0.1 , 16.49 ± 0.1 , 20.12 ± 0.1 , 25.65 ± 0.1 , 및 27.28 ± 0.1 에서 나타난다.

[0021] 보다 바람직하게는, 본 발명의 결정형 피마살탄 포타슘염 일수화물은 [도 1]의 분말 X선 회절 스펙트럼의 피크를 나타낸다.

[0022] 본 발명의 결정형 피마살탄 포타슘염 일수화물은 승온속도가 10°C/min일 경우, 약 267°C 내지 약 268°C에서 DSC(Differential Scanning Calorimetry) 흡열 전이를 나타낸다.

[0023] 다만 상기 DSC 흡열 전이 값은 본 발명의 결정형의 순도에 따라 달라질 수 있으며, 예를 들어, 약 263°C 내지

약 269°C 범위 내의 값을 가질 수 있다. 또한 이 값은 DSC 흡열 전이 값을 측정하기 위한 기기의 승온속도에 따라 달라질 수 있다.

[0024] 또한 본 발명의 결정형 피마살탄 포타슘염 일수화물은 열중량 분석기(Thermo Gravimetry / Differential Thermal Analyzer)를 이용한 열중량 분석 시험을 실시하는 경우 약 3.4%의 수분 중량 변화를 나타낸다.

[0025] 이에 따라, 본 발명은 수분 및 온도에 대한 안정성이 높으면서도 입자크기가 균질한 새로운 결정형의 피마살탄 포타슘염 일수화물을 제공한다.

[0026] 본 발명은 피마살탄을 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸아세테이트, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 아세톤 및 다이옥세인으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 유기용매로부터 결정화하는 단계를 포함하는 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조방법을 제공한다.

[0027] 상기 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조방법은,

[0028] 상기 피마살탄을 상기 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸아세테이트, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 아세톤 및 다이옥세인으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 유기용매에 첨가하여 혼탁액을 제조하는 제1단계;

[0029] 상기 혼탁액에, 수산화칼륨 및 2-에틸헥산산(Ethyl hexanoic acid)을 포함하는 혼합용액을 첨가하고 반응물을 제조하는 제2단계;

[0030] 상기 반응물을 냉각하여 결정을 수득하는 제3단계; 및

[0031] 상기 결정을 건조하는 제4단계를 포함하는 것일 수 있다.

[0032] 본 발명의 제조방법에서, 출발물질인 피마살탄 및 반응시약은 모두 시중에 판매되는 것을 구입하여 사용할 수 있다.

[0033] 본 발명의 제조방법 제1단계에서, 피마살탄 1g을 기준으로 혼탁액은 2 mL 내지 5 mL로 제조되는 것이 바람직하며, 2 mL 내지 3 mL로 제조되는 것이 보다 더 바람직하다.

[0034] 본 발명의 제조방법 제1단계에서, 상기 혼탁액 제조는 20°C 내지 30°C에서 수행되는 것이 바람직하며, 25°C에서 수행되는 것이 보다 더 바람직하다.

[0035] 본 발명의 제조방법 제2단계에서, 상기 혼합용액은 이소프로필알콜을 더 포함할 수 있다.

[0036] 본 발명의 제조방법 제2단계에서, 상기 반응물을 제조하는 단계는, 상기 혼탁액에 상기 혼합용액을 첨가하고 가열 및 환류교반하여 반응물을 제조하는 것일 수 있다.

[0037] 상기 가열은 70°C 내지 90°C로 가열되는 것이 바람직하며, 78°C 내지 84°C로 가열되는 것이 보다 더 바람직하다. 상기 가열에 의해 피마살탄이 용해될 수 있다.

[0038] 본 발명의 제조방법 제3단계에서, 상기 냉각은 20°C 내지 30°C로 냉각되는 것이 바람직하며, 25°C로 냉각되는 것이 보다 바람직하다.

[0039] 상기 환류 교반시간은 생성물의 고수율 및 고순도로 수득하기 위하여 30분 내지 2시간 이내인 것이 바람직하다.

[0040] 본 발명의 제조방법 제4단계의 건조는 감압건조일 수 있다.

[0041] 본 발명의 제조방법 제4단계의 건조시간은 5시간 내지 10시간인 것이 바람직하며, 8시간인 것이 보다 더 바람직하다.

[0042] 본 발명의 제조방법 제4단계의 건조온도는 35°C 내지 45°C인 것이 바람직하며, 약 40°C인 것이 보다 더 바람직하다.

[0043] 본 발명의 제조방법 제4단계의 건조압력은 20mmHg 내지 5mmHg 압력인 것이 바람직하다.

[0044] 본 발명은, 피마살탄 포타슘염 삼수화물을 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸아세테이트, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 아세톤 및 다이옥세인으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 유기용매로부터 결정화하는 단계를 포함하는 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조방법을 제공한다.

[0045] 상기 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조방법은,

[0046] 상기 피마살탄 포타슘염 삼수화물을 상기 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸아세테이트, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 아세톤 및 다이옥세인으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 유기용매에 첨가하고 가열 및 교반하여 반응물을 제조하는 제1단계;

[0047] 상기 반응물을 냉각하여 결정을 수득하는 제2단계; 및

[0048] 상기 결정을 감압건조하는 제3단계를 포함하는 것일 수 있다.

[0049] 본 발명의 제조방법에서, 출발물질인 피마살탄 포타슘염 삼수화물 및 반응시약은 모두 시중에 판매되는 것을 구입하여 사용할 수 있다.

[0050] 본 발명의 제조방법 제1단계에서, 상기 가열은 70°C 내지 80°C에서 이루어지는 것일 수 있다. 상기 가열에 의하여 상기 피마살탄 삼수화물이 용해될 수 있다.

[0051] 본 발명의 제조방법 제1단계에서 상기 유기 용매는 에탄올일 수 있다. 또는 상기 유기 용매는 메탄올, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, 에틸아세테이트, 아세톤, 다이옥세인 중에서 선택된 2개 이상의 혼합 용매일 수 있다.

[0052] 본 발명의 제조방법 제1단계의 교반시간은 10시간 이상인 것이 바람직하며, 10시간 내지 20시간인 것이 보다 더 바람직하고, 15시간인 것이 가장 바람직하다.

[0053] 본 발명의 제조방법 제2단계에서, 상기 냉각은 20°C 내지 30°C로 냉각되는 것이 바람직하며, 25°C로 냉각되는 것이 보다 바람직하다.

[0054] 본 발명의 제조방법 제 3단계의 건조시간은 5시간 내지 10시간인 것이 바람직하며, 8시간인 것이 보다 더 바람직하다.

[0055] 본 발명의 제조방법 제3단계의 건조온도는 35°C 내지 45°C인 것이 바람직하며, 약 40°C인 것이 보다 더 바람직하다.

[0056] 본 발명의 제조방법 제3단계의 건조압력은 20mmHg 내지 5mmHg 압력인 것이 바람직하다.

[0057] 또한 상기 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조방법은,

[0058] 상기 피마살탄 포타슘염 삼수화물을 상기 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸아세테이트, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 아세톤 및 다이옥세인으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 유기용매에 첨가하고 환류하여 반응물을 제조하는 단계;

[0059] 상기 반응물을 냉각하고 교반하여 결정을 수득하는 단계; 및

[0060] 상기 결정을 감압건조하는 단계를 포함하는 것일 수 있다.

[0061] 본 발명의 제조방법에서, 출발물질인 피마살탄 포타슘염 삼수화물 및 반응시약은 모두 시중에 판매되는 것을 구입하여 사용할 수 있다.

[0062] 본 발명의 제조방법 제1단계에서, 상기 유기용매는 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, 에틸아세테이트, 아세톤 및 다이옥세인으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[0063] 본 발명의 제조방법 제1단계의 환류시간은 10분 내지 1시간인 것이 바람직하며, 30분인 것이 보다 더 바람직하다.

[0064] 본 발명의 제조방법 제1단계의 교반시간은 10시간 이상인 것이 바람직하며, 15시간인 것이 보다 더 바람직하다.

[0065] 본 발명의 제조방법 제2단계에 있어서, 상기 냉각은 20°C 내지 30°C로 냉각되는 것이 바람직하며, 25°C로 냉각되는 것이 보다 바람직하다.

[0066] 본 발명의 제조방법 제3단계의 건조시간은 5시간 내지 10시간인 것이 바람직하며, 8시간인 것이 보다 더 바람직하다.

[0067] 본 발명의 제조방법 제3단계의 건조온도는 35°C 내지 45°C인 것이 바람직하며, 약 40°C인 것이 보다 더 바람직하다.

[0068] 본 발명의 제조방법 제3단계의 건조압력은 20mmHg 내지 5mmHg 압력인 것이 바람직하다.

[0069] 또한, 본 발명은 상기 피마살탄 포타슘염 일수화물을 제조방법 중 어느 하나로 제조된 것인, 피마살탄 포타슘염 일수화물을 제공한다. 그러나 본 발명의 피마살탄 포타슘염 일수화물이 이러한 제조방법으로 한정되는 것은 아니다.

[0070] 본 발명은 피마살탄 포타슘염 일수화물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 고혈압 예방, 완화 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0071] 상기 '약학적으로 허용되는'이란 생리학적으로 허용되고 동물, 바람직하게는 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 것을 의미한다. 상기 약학적으로 유효한 양은 질환 및 이의 중증 정도, 환자의 연령, 체중, 건강상태, 성별, 투여경로 및 치료기간 등에 따라 적절히 변화될 수 있다.

[0072] 상기 약학적으로 허용가능한 담체의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유, 텍스트린, 칼슘카보네이트, 프로필렌글리콜, 리퀴드 파라핀 및 생리식염수로 이루어진 군에서 선택된 1 이상을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며 통상의 담체, 부형제 또는 희석제 모두 사용가능하다. 또한, 상기 암 치료 또는 예방용 조성물은 통상의 총진제, 증량제, 결합제, 봉해제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, pH 조절제, 영양제, 비타민, 전해질, 알긴산 및 그의 염, 펩트산 및 그의 염, 보호성 콜로라이드, 글리세린, 향료, 유화제 또는 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다. 상기 성분들은 상기 고혈압 예방, 완화 또는 치료용 조성물 또는 상기 피마살탄 포타슘염 일수화물에 독립적으로 또는 조합하여 추가될 수 있다.

[0073] 본 발명의 약학 조성물은 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 투여 경로를 통하여 투여될 수 있다.

[0074] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여, 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 내피 투여, 비강내 투여, 폐내투여, 직장내 투여, 경막내 투여될 수 있으며, 이에 제한되지 않으며 바람직하게는 경구 투여될 수 있다.

[0075] 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여량은, 이는 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설률 및 질환의 중증도에 따라 다양하다. 본 발명의 상기 약학 조성물의 활성 성분의 일일 투여량 또는 복용량은 0.1 내지 1000 mg이고, 바람직하게는 50 내지 500 mg이며, 하루 일회 내지 수회 나누어 투여할 수 있다.

[0076] 본 발명에 따른 피마살탄 포타슘염 일수화물은, 본 발명의 조성물 전체 중량에 대해 20 내지 80 중량%로 함유될 수 있으며, 본 발명의 조성물을 정제로 제조할 경우 피마살탄 포타슘염으로써 정제 1 개당 30 mg 이상, 구체적으로는 30, 60, 120, 240 mg으로 함유될 수 있다.

[0077] 또한, 본 발명은 피마살탄 포타슘염 일수화물을 포함하는 제제를 제공한다.

[0078] 상기 제제는 과립제, 산제, 액제, 정제, 캡슐제, 또는 건조시럽제 등의 경구용 제제 또는 주사제 등의 비경구용 제제일 수 있으나, 이러한 제제에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는 본 발명의 조성물은 정제 또는 캡슐제 형태이거나, 액제 또는 주사제의 제제일 수 있다.

발명의 효과

[0079] 본 발명은 수분 및 온도에 대한 안정성이 우수하면서도 결정입자크기가 제제하기에 용이하고 균질성이 뛰어난 신규한 결정형의 피마살탄 포타슘염 일수화물의 결정형에 관한 것으로서, 본 발명은 신규한 피마살탄 포타슘염 일수화물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0080] 도 1은 본 발명에 따른 피마살탄 포타슘염 일수화물 결정형의 XRD 회절패턴이다.

도 2는 본 발명에 따른 피마살탄 포타슘염 일수화물 결정형의 DSC 곡선이다.

도 3은 피마살탄 포타슘염 삼수화물 결정형의 분말 X-선 회절패턴이다.

도 4는 피마살탄 포타슘염 삼수화물 결정형의 DSC 곡선이다.

도 5은 본 발명에 따른 피마살탄 포타슘염 일수화물 결정형의 TG/DTA이다.

도 6은 본 발명에 따른 피마살탄 포타슘염 일수화물 결정형의 입자 크기이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 이하, 본 발명에 대해서 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이는 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 본 발명이 이를 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0082] 이하에서 언급된 시약 및 용매는 하기의 것을 사용하였다:

[0083] 피마살탄 포타슘염 삼수화물(보령제약, 제조번호 2005), IPA(대정, 제조번호 I0077MD), KOH(대정, 제조번호 P0215KA), 2-에틸헥산산(삼전, 제조번호 082511), MeOH((삼전, 제조번호 061512), THF(대정, 제조번호 T0017MD1), EtOH(대정, 제조번호 E1946MG), EA((대정, 제조번호 E0036MII1), ACN(대정, 제조번호 A0049MG1), AC(대정, 제조번호 A0033MJ).

[0084] 이하에서 언급된 감압 건조는 특별한 언급이 없는 한, 감압건조기는 Vacuum Oven의 경우 OV-12(제조사: 한국 제이오텍), Vacuum Pump의 경우 MD 4C NT(제조사: 독일 Vacuumbrand)를 사용하였다.

[0085] 하기의 수율 측정은 다음과 같은 기계 및 조건으로 측정하였으며, 수분 측정은 KF(Karl Fisher)법으로 METTLER TOLEDO V20 Volumetric KF Titration기기에 Merck 시액(1mL에 5mg H₂O 반응)을 사용하였다.

[0086] X-선 회절 스펙트럼 측정방법 및 DSC(시차주사열량) 기기 및 조건은 다음과 같다.

[0087] <분말 X-선 회절 스펙트럼 측정방법>

[0088] - 제조사 : Bruker(Germany)

[0089] - 모델명 : D8 Focus

[0090] - K_β remover : Ni filter

[0091] - 전압 kV : 40

[0092] - 전류, mA : 40

[0093] - scan range : 3~40 deg.

[0094] - scan rate : 0.3 sec/step

[0095] - increment : 0.02 deg.

[0096] - Divergence slit width : 0.6 mm

[0097] - Air scatter slit : 3 mm

[0098] - 디텍터 : LynxEye Detector (line detector)

[0099] <DSC(시차주사열량) 기기 및 조건>

[0100] - 제조사: Metter Tored

[0101] - 모델명: DSC 1 STARE system

[0102] - 승온속도: 10°C/min

[0103] <실시예 1> 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조

[0104] 2-n-부틸-5-디메틸아미노티오카르보닐메틸-6-메틸-3-[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸]-피리미딘-4(3H)-온(이하, 피마살탄이라 함)(6.55g, 12.6mmol)을 이소프로필알콜(18.5mL)에 첨가하여 혼탁액을 제조하였다.

[0105] 제조된 혼탁액에, 이소프로필알콜(19.6mL), 수산화칼륨 (1.18g, 21.0mmol), 및 2-에틸헥산산(2.83g, 19.6mmol)으로 제조한 용액을 넣고, 81°C에서 용해시켜 1시간동안 환류 교반하였다. 이후 25°C로 냉각하여 결정을 석출하고 수득된 고체를 여과하고 이소프로필알콜(2.5mL), 에틸아세테이트(2.0mL)를 사용하여 순차적으로 세척하였

다.

[0106] 이후, 상기 고체를 40°C에서 8시간동안 10mmHg로 감압 건조하여 피마살탄 포타슘염 일수화물을 백색의 분말성 고체를 수득하였다.

[0107] 수율: 6.49g(95.5%)

[0108] 수분(KF법) : 3.88%

<실시예 2> 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조

[0110] 피마살탄(8.52g, 16.4mmol)을 이소프로필알콜(18.5mL)에 첨가하여 혼탁액을 제조하였다.

[0111] 제조된 혼탁액에, 이소프로필알콜(19.6mL), 수산화칼륨 (1.18g, 21.0mmol), 및 2-에틸헥산산(2.83g, 19.6mmol)으로 제조한 용액을 넣고, 81°C에서 용해시켜 1시간동안 환류 교반하였다. 이후 25°C로 냉각하여 결정을 석출하고 수득된 고체를 여과하고 이소프로필알콜(2.5mL), 에틸아세테이트(2.0mL)로 세척하였다.

[0112] 이후, 상기 고체를 40°C에서 8시간동안 10mmHg로 감압 건조하여 피마살탄 포타슘염 일수화물을 백색의 분말성 고체로 수득하였다.

[0113] 수율 : 8.35g(94.4%)

[0114] 수분(KF법) : 3.70%

<실시예 3> 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조

[0116] 피마살탄(8.91g, 17.1mmol)을 이소프로필알콜(18.5mL)에 첨가하여 혼탁액을 제조하였다.

[0117] 제조된 혼탁액에, 이소프로필알콜(19.6mL), 수산화칼륨 (1.18g, 21.0mmol), 및 2-에틸헥산산(2.83g, 19.6mmol)으로 제조한 용액을 넣고, 81°C에서 용해시켜 1시간동안 환류 교반하였다. 이후 25°C로 냉각하여 결정을 석출하고 수득된 고체를 여과하고 이소프로필알콜(2.5mL), 에틸아세테이트(2.0mL)로 세척하였다.

[0118] 이후, 상기 고체를 40°C에서 8시간동안 10mmHg로 감압 건조하여 피마살탄 포타슘염 일수화물을 백색의 분말성 고체로 수득하였다.

[0119] 수율: 8.65g(93.8%)

[0120] 수분(KF법) : 3.44%

<실시예 4> 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조

[0122] 피마살탄 포타슘염 삼수화물(2.50g, 4.2mmol)을 에탄올(5mL)에 첨가하여 75°C로 가온하여 용해한 후 25°C에서 냉각하여 결정을 석출하고 15시간동안 교반하였다. 수득된 고체를 25°C에서 여과하고 40°C에서 8시간동안 10mmHg로 감압 건조하여 피마살탄 포타슘염 일수화물을 백색의 분말성 고체로 수득하였다.

[0123] 수율 : 1.97g(83.3%)

[0124] 수분(KF법) : 3.20%

<실시예 5> 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조

[0126] 피마살탄 포타슘염 삼수화물(2.50g, 4.2mmol)을 아세토니트릴(8mL) 및 메탄올(1.0mL)의 혼합용매에 첨가하여 75°C로 가온하여 용해한 후 25°C로 냉각하여 결정을 석출시켜 15시간 교반하였다. 수득된 고체를 25°C에서 여과하고 40°C에서 8시간동안 10mmHg로 감압 건조하여 피마살탄 포타슘염 일수화물을 백색의 분말성 고체로 수득하였다.

[0127] 수율 : 1.65g (71.4%)

[0128] 수분(KF법) : 3.32%

<실시예 6> 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조

[0130] 피마살탄 포타슘염 삼수화물(10.0g, 16.8mmol)을 테트라하이드로퓨란(100mL) 및 메탄올(5mL)의 혼합용매에 첨가하여 75°C로 가온하여 용해한 후 25°C로 냉각하여 결정을 석출시켜 15시간 교반하였다. 수득된 고체를 25°C에서 여과하고 40°C에서 8시간동안 10mmHg로 감압 건조하여 피마살탄 포타슘염 일수화물을 백색의 분말성 고체로 수

득하였다.

[0131] 수율 : 8.24g (87.7%)

[0132] 수분(KF법) : 3.60%

<실시예 7> 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조

피마살탄 포타슘염 삼수화물(10.0g, 16.8mmol)을 에틸아세테이트(100mL) 및 메탄올(10mL)의 혼합용매에 첨가하여 75°C로 가온하여 용해한 후 25°C로 냉각하여 결정을 석출시켜 15시간 교반하였다. 수득된 고체를 25°C에서 여과하고 40°C에서 8시간동안 10mmHg로 감압 건조하여 피마살탄 포타슘염 일수화물을 백색의 분말성 고체로 수득하였다.

[0135] 수율 : 8.19g(87.2%)

[0136] 수분(KF법) : 3.64%

<실시예 8> 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조

피마살탄 포타슘염 삼수화물(10.0g, 16.8mmol)을 아세톤(100mL) 및 메탄올(7.5mL)의 혼합용매에 첨가하여 75°C로 가온하여 용해한 후 25°C로 냉각하여 결정을 석출시켜 15시간 교반하였다. 수득된 고체를 25°C에서 여과하고 40°C에서 8시간동안 10mmHg로 감압 건조하여 피마살탄 포타슘염 일수화물을 백색의 분말성 고체로 수득하였다.

[0139] 수율 : 6.24g(66.4%)

[0140] 수분(KF법) : 3.99%

<실시예 9> 피마살탄 포타슘염 일수화물의 제조

피마살탄 포타슘염 삼수화물(10.0g, 16.8mmol)을 아세토니트릴(100mL) 및 메탄올(5mL)의 혼합용매에 첨가하여 75°C로 가온하여 용해한 후 25°C로 냉각하여 결정을 석출시켜 15시간 교반하였다. 수득된 고체를 25°C에서 여과하고 40°C에서 8시간동안 10mmHg로 감압 건조하여 피마살탄 포타슘염 일수화물을 백색의 분말성 고체로 수득하였다.

[0143] 수율 : 6.19g(65.9%)

[0144] 수분(KF법) : 3.73%

<실시예 10> 피마살탄 포타슘염 일수화물 제조

피마살탄 포타슘염 삼수화물(10.0g, 16.8mmol)을 다이옥세인(100mL) 및 메탄올(5mL)의 혼합용매에 75°C로 가온하여 용해한 후 25°C로 냉각하여 결정을 석출시켜 15시간 교반하였다. 수득된 고체를 25°C에서 여과하고 40°C에서 8시간동안 10mmHg로 감압 건조하여 피마살탄 포타슘염 일수화물을 백색의 분말성 고체로 수득하였다.

[0147] 수율 : 7.98g(85.0%)

[0148] 수분(KF법) : 3.01%

<실시예 11> 피마살탄 포타슘염 일수화물 제조

피마살탄 포타슘염 삼수화물(10.0g, 16.8mmol)을 테트라하이드로퓨란(100mL)에 첨가하여, 30분 동안 환류한 후 25°C로 냉각하여 15시간 교반하였다. 수득된 고체를 25°C에서 여과하고 40°C에서 8시간동안 10mmHg로 감압 건조하여 피마살탄 포타슘염 일수화물을 백색의 분말성 고체로 수득하였다.

[0151] 수율 : 8.62g(91.7%)

[0152] 수분(KF법) : 3.85%

<실시예 12> 피마살탄 포타슘염 일수화물 제조

피마살탄 포타슘염 삼수화물(10.0g, 16.8mmol)을 에틸아세테이트(100mL)에 첨가하여, 30분 동안 환류한 후 25°C로 냉각하여 15시간 교반하였다. 수득된 고체를 25°C에서 여과하고 40°C에서 8시간동안 10mmHg로 감압 건조하여 피마살탄 포타슘염 일수화물을 백색의 분말성 고체로 수득하였다.

[0155] 수율 : 8.56g(91.1%)

[0156] 수분(KF법) : 3.77%

<실시예 13> 피마살탄 포타슘염 일수화물 제조

피마살탄 포타슘염 삼수화물(10.0g, 16.8mmol)을 아세톤(100mL)에 첨가하여, 30분 동안 환류한 후 25°C로 냉각하여 15시간 교반하였다. 수득된 고체를 25°C에서 여과하고 40°C에서 8시간동안 10mmHg로 감압 건조하여 피마살탄 포타슘염 일수화물을 백색의 분말성 고체로 수득하였다.

[0159] 수율 : 8.49g(90.4%)

[0160] 수분(KF법) : 3.10%

<실시예 14> 피마살탄 포타슘염 일수화물 제조

피마살탄 포타슘염 삼수화물(10.0g, 16.8mmol)을 아세토니트릴(100mL)에 첨가하여, 30분 동안 환류한 후 25°C로 냉각하여 15시간 교반하였다. 수득된 고체를 25°C에서 여과하고 40°C에서 8시간동안 10mmHg로 감압 건조하여 피마살탄 포타슘염 일수화물을 백색의 분말성 고체로 수득하였다.

[0163] 수율 : 7.78g(82.8%)

[0164] 수분(KF법) : 3.95%

[0165] 수득한 피마살탄 포타슘염 일수화물의 확인은 X선 분말 회절법, 시차주사열량계법으로 수행되었다.

수득한 피마살탄 포타슘염 일수화물의 X선 분말 회절법에 의한 XRD 회절 패턴은 도 1에, 시차주사열량법에 의한 DSC 곡선은 도 2에 각각 나타내었다.

<비교예 1> 피마살탄 포타슘염 삼수화물 제조

대한민국 특허 공개공보 10-2004-0032639호 실시예 5를 참고하여 제조하였다. 2-n-부틸-5-디메틸아미노티오카르보닐메틸-6-메틸-3-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸]-피리미딘-4(3H)-온(피마살탄) 21.7g을 이소프로판을 55mL에 용해시켜 용액을 제조하였다. 제조된 용액에 1M KEH (2-에틸헥산산+수산화칼륨)이소프로판을 용액 60mL를 첨가하고 반응물을 4시간동안 환류교반한 후 25°C로 냉각하여 고체 생성물을 수득하였다. 생성된 고체 생성물을 여과하여 건조시킨 화합물을, 물과 테트라히드로퓨란(1 : 10) 혼합용액에 첨가하고 환류 용해한 후, 25°C로 냉각하여 결정을 생성하였다. 생성된 결정을 여과하여 35°C에서 24시간동안 760mmHg로 건조하여 피마살탄 포타슘염 삼수화물을 수득하였다.

[0169] 용점 : 265°C (DSC)

[0170] 수분(KF법) : 9.15%

[0171] 수득한 피마살탄 포타슘염 삼수화물의 확인은 X선 분말 회절법, 시차주사열량법으로 수행되었다.

수득한 피마살탄 포타슘염 삼수화물의 X선 분말 회절법에 의한 XRD 회절 패턴은 도 3에, 시차주사열량법에 의한 DSC 곡선은 도 4에 각각 나타내었다.

또한 상기 실시예에서 얻어진 피마살탄 포타슘염 일수화물과 피마살탄 포타슘염 삼수화물을 사용하여, 상기 두 물질을 비교하기 위한 건조감량시험, 감압건조시험, 습식체험공정상의 건조감량시험을 수행하였다.

<실험예 1> 피마살탄 포타슘염 수화물의 감압 및 온도조건에 따른 수분함량변화시험

피마살탄 포타슘염 일수화물 및 피마살탄 포타슘염 삼수화물을 15g씩 진공하에서 감압건조기(OV-12)에 넣고 40°C, 60°C, 80°C에서 8시간까지 매2시간마다 KF법을 이용하여 수분함량의 변화를 관찰하였다.

[0176] [표 1] 피마살탄 포타슘염 일수화물의 건조시간에 따른 수분함량변화(단위: 수분(%))

온도 \ 시간	초기	2h	4h	6h	8h
40°C	3.01	2.96	2.90	2.89	2.88
60°C	3.01	2.95	2.89	2.88	2.81
80°C	3.01	2.91	2.78	1.81	1.48

[0177]

[표 2] 피마살탄 포타슘염 삼수화물의 건조시간에 따른 수분함량변화(단위: 수분(%))

온도 \ 시간	초기	2h	4h	6h	8h
40°C	9.31	0.48	0.38	0.34	0.32
60°C	9.31	0.33	0.33	0.33	0.32
80°C	9.31	0.33	0.33	0.31	0.30

표 1, 2에서 나타난 바와 같이, 피마살탄 포타슘염 삼수화물의 경우 2시간이 지난 이후에 수분의 함량이 95% 정도 감소하여, 피마살탄 포타슘염 삼수화물을 감압 건조하는 경우 2시간 이내에 대부분의 수분이 감소하여 삼수화물의 결정이 안정적으로 유지되지 못함을 알 수 있었다. 그러나 본 발명의 피마살탄 포타슘염 일수화물의 경우 시간 경과에 따른 수분함량변화가 크게 나타나지 않았으며, 온도가 40°C 및 60°C인 경우에는 8시간이 경과하도록 수분함량이 채 10%도 감소하지 않음을 관찰할 수 있다. 이는 일반적인 내용고형제의 제조 공정에서 있을 수 있는 건조공정, 코팅공정 등의 가열조건에서 일수화물이 현저히 증가된 안정성을 가짐을 의미한다. 또한 본 실험으로 피마살탄 포타슘염 일수화물이 피마살탄 포타슘염 삼수화물에 비해 온도에 대한 수분함량의 유지에 유리함을 확인할 수 있었다.

<실험 예 2> 피마살탄 포타슘염 수화물의 온도조건에 따른 건조감량시험

피마살탄 포타슘염 일수화물과 피마살탄 포타슘염 삼수화물을 각각 5g씩 건조감량시험기(Precisa XM60, Switzerland)에 넣고 각각 50°C, 60°C로 가온하여 120분간 건조감량(%)을 측정하였다.

[표 3] 피마살탄 포타슘염 일수화물의 건조시간에 따른 감소율의 변화(단위: 감소율(%))

시간 (min)	5	30	60	90	120
50°C	0.11	0.16	0.24	0.29	0.31
60°C	0.27	0.37	0.51	0.54	0.56

[표 4] 피마살탄 포타슘염 삼수화물의 건조시간에 따른 감소율의 변화(단위: 감소율(%))

시간 (min)	5	30	60	90	120
50°C	0.74	1.52	2.05	2.34	2.75
60°C	0.92	4.75	7.64	8.93	9.05

표 3, 4에서 나타난 바와 같이, 피마살탄 포타슘염 삼수화물의 경우 50°C에서도 2시간 후에는 2.75%의 수분이 감소되고, 60°C에서는 약 9%의 수분이 감소되었다. 그러나 본 발명의 피마살탄 포타슘염 일수화물의 경우 50°C, 60°C에서 모두 1% 미만의 수분이 감소되었다. 이는 일반적인 내용고형제의 제조 공정에서 있을 수 있는 건조공정, 코팅공정 등의 가열조건에서 일수화물이 현저히 증가된 안정성을 가짐을 의미한다. 또한 본 실험으로 피마살탄 포타슘염 일수화물이 피마살탄 포타슘염 삼수화물에 비해 온도에 대한 수분함량의 유지에 유리함을 확인할 수 있었다.

<실험 예 3> 피마살탄 포타슘염 일수화물과 삼수화물의 습식제립공정 비교

원료의약품을 이용해 정제 완제품을 제조하기 위해서 흐름성 및 타정성 향상을 목적으로 과립을 제조(제립)하는 공정이 필요하다. 통상적으로 많이 사용하는 제립법으로는 습식제립법이 있으며, 습식제립법은 혼합, 결합액을 이용한 제립, 건조의 공정순서로 진행된다. 상기 제조공정을 통해 피마살탄 포타슘염 일수화물과 삼수화물의 수분안정성을 비교 확인하였다.

피마살탄 포타슘염 일수화물과 삼수화물 이용한 습식제립공정에서 각각의 초기의 제제과정인 혼합단계와 최종의 공정의 제립건조공정에서의 혼합물 각 3g으로 건조감량시험기(Precisa XM60, Switzerland)에서 105°C로 20분간 건조감량(%)을 측정하였다.

<실험 예 3-1> 피마살탄 포타슘염 일수화물을 이용한 습식제립공정

아래의 원료를 High Speed Mixer(SM-5C, SEJONG)에서 넣고 Agitator 100rpm, Chopper 2000rpm으로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다.

[0193] 피마살탄 포타슘염 일수화물 434 g

[0194] 유당수화물 307.93 g

[0195] 미결정셀룰로오스 82.25 g

[0196] 크로스카르멜로오스나트륨 78.8 g

[0197] 상기 혼합공정후의 건조감량은 1.1%로 측정되었다.

[0198] 상기와 별도로 결합제인 히드로프로필셀룰로오스 24.5 g을 정제수 165 g에 녹여 결합액을 제조하였다. High Speed Mixer(SM-5C, SEJONG)에서 상기 제조된 혼합물에 결합제를 서서히 추가하고 Agitator 100rpm, Chopper 2000rpm의 기기조건으로 3분간 제립하였다. 이후 상기 제립물을 Tray 건조기에 넣고 60 °C에서 4시간 동안 건조하였다.

[0199] 상기 제립 건조공정후의 건조감량은 0.9%로 측정되었다.

[0200] <실험 예 3-2> 피마살탄 포타슘염 삼수화물을 이용한 습식제립공정

[0201] 아래의 원료를 High Speed Mixer(SM-5C, SEJONG)에서 넣고 Agitator 100rpm, Chopper 2000rpm으로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다.

[0202] 피마살탄 포타슘염 삼수화물 462.07 g

[0203] 유당수화물 307.93 g

[0204] 미결정셀룰로오스 82.25 g

[0205] 크로스카르멜로오스나트륨 78.8 g

[0206] 상기 혼합공정후의 건조감량은 5.7%로 측정되었다.

[0207] 상기와 별도로 결합제인 히드로프로필셀룰로오스 24.5 g을 정제수 165 g에 녹여 결합액을 제조하였다. High Speed Mixer(SM-5C, SEJONG)에서 상기 제조된 혼합물에 결합제를 서서히 추가하고 Agitator 100rpm, Chopper 2000rpm의 기기조건으로 3분간 제립하였다. 이후 상기 제립물을 Tray 건조기에 넣고 60°C에서 4시간 동안 건조하였다.

[0208] 상기 제립 건조공정후의 건조감량은 1.8%로 측정되었다.

[0209] [표 5] 피마살탄포타슘염 수화물의 제제공정 단계 수분함량변화시험

구 분	혼합공정후 건조감량	제립 건조공정후 건조감량	수분함량변화
피마살탄 포타슘 일수화물	1.1%	0.9%	-0.2%
피마살탄 포타슘 삼수화물	5.7%	1.8%	-3.9%

[0210] [0211] 표 5에서 나타난 바와 같이, 피마살탄 포타슘염 삼수화물의 경우 혼합 공정 이후로부터 제립 공정이 완료되기까지의 4시간동안 3.9 %의 수분함량변화가 발생하였다. 그러나 본발명의 피마살탄 포타슘염 일수화물의 경우 혼합 공정 이후로부터 제립 공정이 완료되기까지의 4시간동안 0.2 %의 수분함량변화만이 발생한 것을 관찰할 수 있다. 이는 피마살탄 포타슘염 일수화물의 수분함량 보존 등으로 인한 안정성의 증가를 의미한다.

[0212] 건조공정 중 삼수화물의 이탈을 방지하기 위해서는 건조감량을 수시로 확인하여 적절한 건조감량에 맞도록 건조 시간을 맞추는 방법이 있고, 또 다른 방법은 낮은 온도에서 오랫동안 건조하는 방법이 있으나 두 방법 모두 생산 시, 비효율적이며 생산원가의 상승을 야기할 수 있다. 따라서 본 실험으로 피마살탄 포타슘염 일수화물이 피마살탄 포타슘염 삼수화물에 비해 습식제립공정을 이용한 대량생산에 보다 경제적임을 확인할 수 있었다.

[0213] <실험 예 4> 제조된 피마살탄 포타슘염 일수화물의 입자 크기

[0214] 상기 실시예 1에 따라 제조된 피마살탄 포타슘염 일수화물의 입자 크기를 HELOS System(Sympatec), R5 렌즈를 사용하여 측정하였다. 입자크기 분포의 측정은 RODOS/M Dry Powder Dispersion System과 Sympatec HELOS System을 사용하여 수행되었다.

[0215]

[표 6] 제조된 피마살탄 포타슘염 일수화물 입자 크기의 분포(단위 : μm)

입자분포 Batch No.	D10*	D50**	D90***
1	2.04	8.43	19.64
2	1.97	8.16	19.38
3	2.37	9.63	22.93
4	1.86	7.89	22.98
5	1.70	7.09	22.91
6	1.85	8.08	25.90
7	2.09	9.22	28.34
8	2.35	9.55	22.65
9	2.05	9.00	28.85

[0216]

*D10은 입자크기가 10% 범위 이내에 분포함을 의미함.

**D50은 입자크기가 50% 범위 이내에 분포함을 의미함.

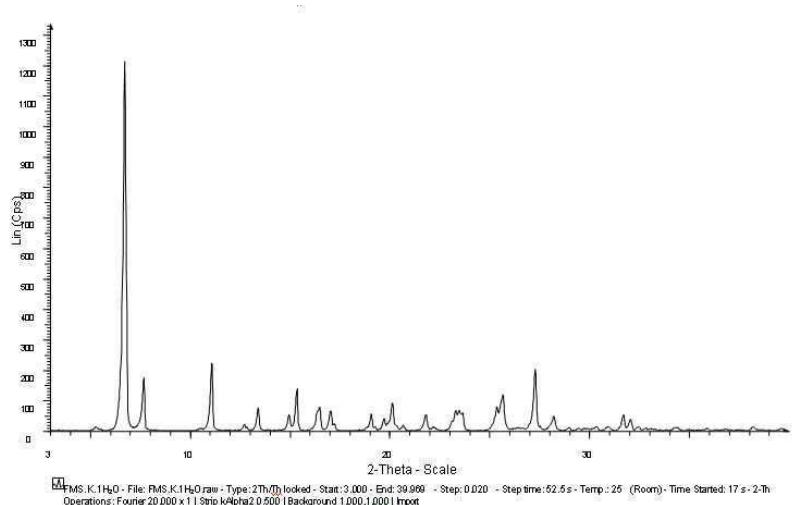
***D90은 입자크기가 90% 범위 이내에 분포함을 의미함.

[0220] 제조된 배치와 관계없이 피마살탄 포타슘염 일수화물은 비교적 균질한 입자크기를 나타내며, 입자크기도 밀링을 통해 얻을 수 있는 수 μm 의 크기를 갖는다.

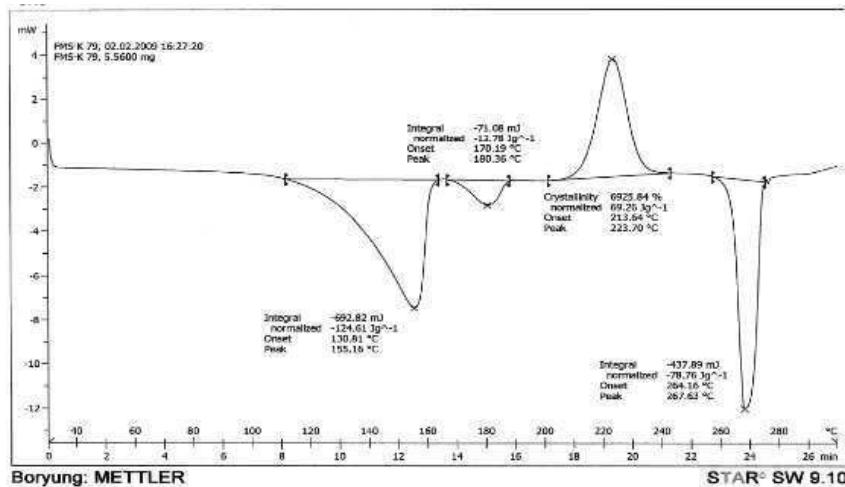
[0221] 난용성 약물의 경우 일정한 흡수도와 용해속도를 나타내게 하기 위해 필수적인 작업공정을 거쳐야 하는데, 이러한 균질한 입자크기를 가지는 피마살탄 포타슘염 일수화물의 경우는, 추가적으로 상기 필수적인 작업공정을 거치지 않고도 입자크기가 작고 균질한 입자를 효율적으로 얻을 수 있는 경제적인 효과를 가진다.

도면

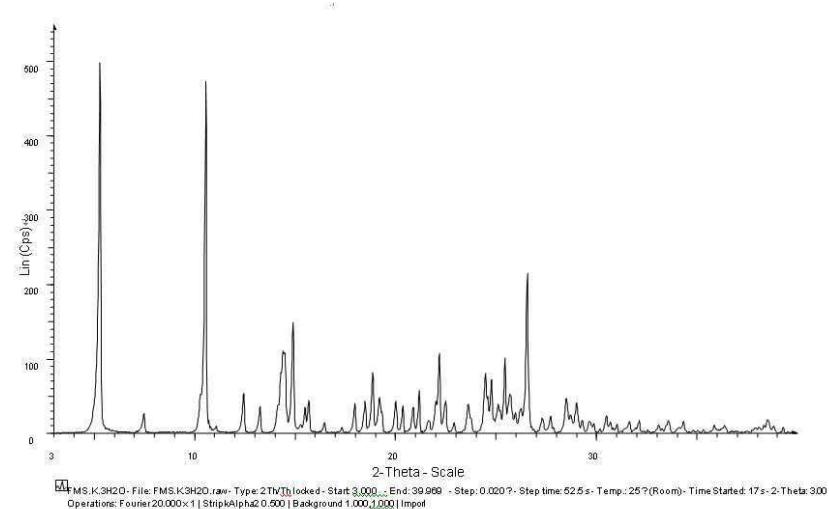
도면1



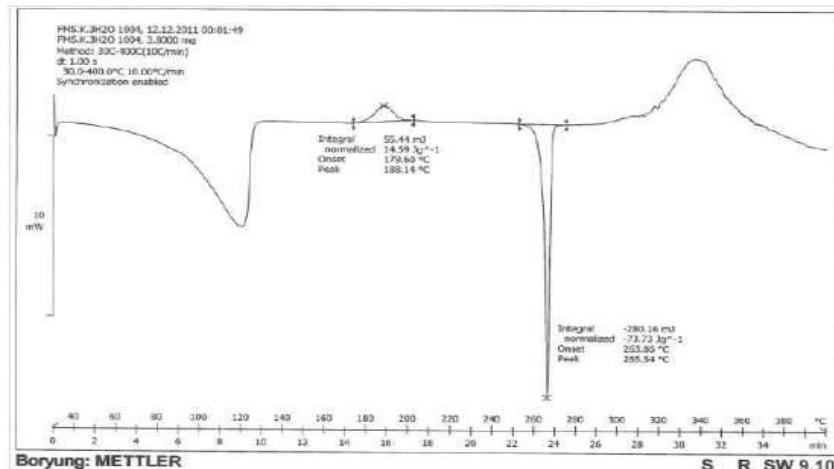
도면2



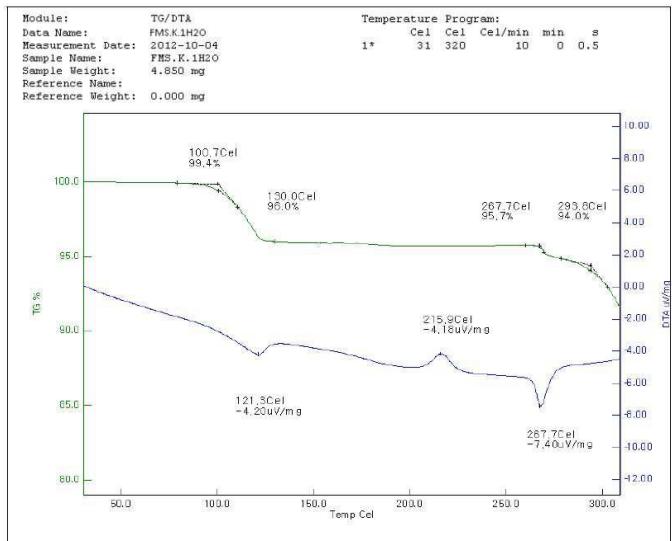
도면3



도면4

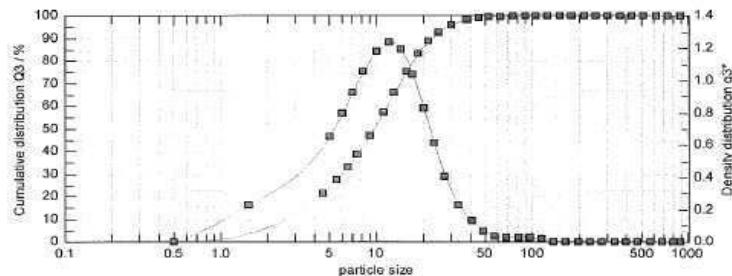


도면5



도면6

$x_{10} = 2.37 \mu\text{m}$ $x_{50} = 9.63 \mu\text{m}$ $x_{90} = 22.93 \mu\text{m}$
 $x_{10} = 3.49 \mu\text{m}$ $x_{50} = 19.05 \mu\text{m}$ $x_{90} = 49.88 \mu\text{m}$



cumulative distribution

$x/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
4.50	21.37	18.50	83.02	75.00	99.58	305.00	100.00
5.50	27.02	21.50	88.37	90.00	99.75	365.00	100.00
6.50	32.76	25.00	92.35	105.00	99.88	435.00	100.00
7.50	38.48	30.00	95.54	125.00	100.00	515.00	100.00
9.00	46.80	37.50	97.74	150.00	100.00	615.00	100.00
11.00	57.03	45.00	98.72	180.00	100.00	735.00	100.00
13.00	65.97	52.50	99.15	215.00	100.00	875.00	100.00
15.50	75.06	62.50	99.39	255.00	100.00		