



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년05월26일

(11) 등록번호 10-2402501

(24) 등록일자 2022년05월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 403/10 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07D 403/10 (2013.01)  
A61K 31/41 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0047495

(22) 출원일자 2018년04월24일

심사청구일자 2019년03월04일

(65) 공개번호 10-2019-0123607

(43) 공개일자 2019년11월01일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020140047483 A\*

KR1020170061493 A\*

KR1020170061616 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

(주)국전약품

경기도 안양시 동안구 학의로 282, 1516호(관양동, 금강펜테리움)

(72) 발명자

김동운

서울특별시 중랑구 동일로160길 19, 301호(목동, 청우컨스빌)

박수진

경기도 용인시 기흥구 구성로 395, 703동 1003호(청덕동, 휴먼시아물푸레마을7단지아파트)

(74) 대리인

유수미

전체 청구항 수 : 총 3 항

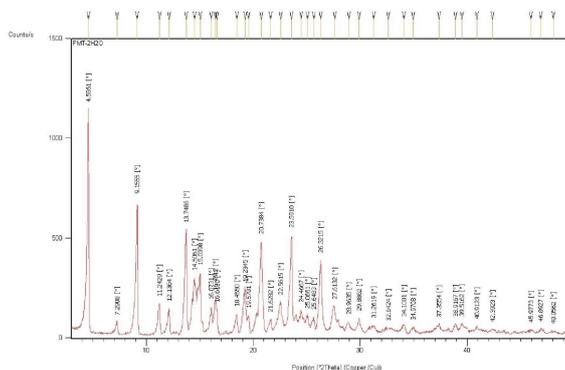
심사관 : 이정아

(54) 발명의 명칭 피마살탄 트로메타민염 및 이를 포함하는 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 피마살탄 트로메타민염 및 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 피마살탄 트로메타민염은 수분 및 열에 대한 우수한 안정성 및 높은 산화 안정성을 나타내어 약제학적 조성물에 효과적으로 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61P 25/28* (2018.01)

*A61P 3/04* (2018.01)

*A61P 3/10* (2018.01)

*A61P 9/12* (2018.01)

*C07B 2200/13* (2013.01)

---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

X-선 회절분석에서  $I/I_0$  ( $I$ : 각 회절각에서의 피크의 강도,  $I_0$ : 가장 큰 피크의 강도)가 10% 이상인 회절각( $2\theta$ )의 값이  $4.59\pm 0.2$ ,  $9.15\pm 0.2$ ,  $11.24\pm 0.2$ ,  $12.13\pm 0.2$ ,  $13.74\pm 0.2$ ,  $14.51\pm 0.2$ ,  $15.04\pm 0.2$ ,  $16.07\pm 0.2$ ,  $16.45\pm 0.2$ ,  $16.61\pm 0.2$ ,  $19.23\pm 0.2$ ,  $20.73\pm 0.2$ ,  $22.56\pm 0.2$ ,  $23.59\pm 0.2$ ,  $26.32\pm 0.2$  및  $27.61\pm 0.2$  인 피마살탄 트로메타민염 이수화물의 결정.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

제1항에 따른 피마살탄 트로메타민염 이수화물의 결정을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 증풍, 뇌졸중, 뇌일혈, 뇌경색, 알츠하이머, 혈관성 치매, 크로이츠펠트-야콥병, 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 관상 동맥 질환, 협심증, 심근경색, 고혈압, 심부전, 염증 및 신부전으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 고혈압을 예방 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**발명의 설명**

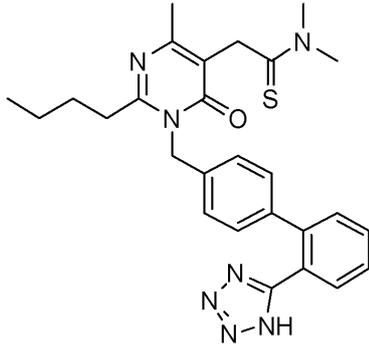
**기술분야**

[0001] 본 발명은 피마살탄 트로메타민염 및 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 수분 및 열에 대한 안정성이 우수할 뿐만 아니라 높은 산화 안정성을 나타내는 피마살탄 트로메타민염 및 이를 유효성분으로서 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 피마살탄(fimasartan)은 안지오텐신 II 수용체 길항제로서 고혈압 질환의 치료를 위한 약제로 사용되고 있다. 피마살탄은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물로서, 피마살탄 포타슘염 삼수화물의 형태로 카나브(Kanarb)라는 상품명으로 시판되고 있다.

[0003] [화학식 2]



[0004]

[0005] 피마살탄의 염(salt)으로는 대한민국 공개특허 제10-2017-0061616호에 아민염으로서 메글루민염, 암모늄염 및 아르기닌염이 개시되어 있고, 대한민국 공개특허 제10-2017-0061615호에 유기산염으로서 메탄술포산염, 벤젠술포산염, 캄파술포산염, 툴루엔술포산염, 에탄디술포산염 및 나프탈렌디술포산염이 개시되어 있으며, 대한민국 공개특허 제10-2017-0061493호에는 피마살탄의 콜린염이 개시되어 있다.

[0006] 그러나, 상기 피마살탄의 염들은 수분 및 열에 대한 안정성이 불충분하고 산화 안정성을 확보하기 어려운 문제점이 있다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0007] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제10-2017-0061616호
- (특허문헌 0002) 대한민국 공개특허 제10-2017-0061615호
- (특허문헌 0003) 대한민국 공개특허 제10-2017-0061493호

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0008] 본 발명자들은 종래의 피마살탄의 염들이 가지는 문제점을 극복하고자 예의 연구 검토한 결과, 피마살탄 트로메타민염이 수분 및 열에 대한 안정성이 우수할 뿐만 아니라 높은 산화 안정성을 나타내어 약제학적 조성물에 유용하게 사용될 수 있음을 발견하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

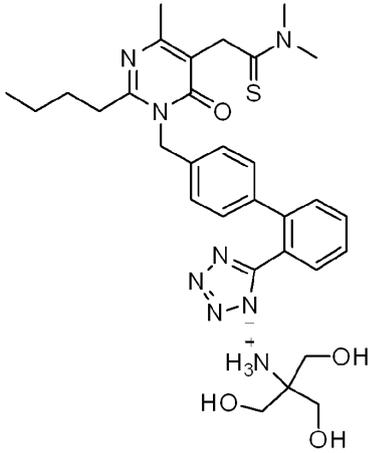
[0009] 따라서, 본 발명의 목적은 수분 및 열에 대한 안정성이 우수하고 높은 산화 안정성을 나타내는 피마살탄 트로메타민염을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 유효성분으로서 피마살탄 트로메타민염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0011] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 피마살탄 트로메타민염에 관한 것이다.

[0012] [화학식 1]



[0013]

[0014] 본 발명의 일 실시형태에서, 상기 피마살탄 트로메타민염은 결정성 피마살탄 트로메타민염 또는 이의 수화물이며, 특히 결정성 피마살탄 트로메타민염 이수화물이다.

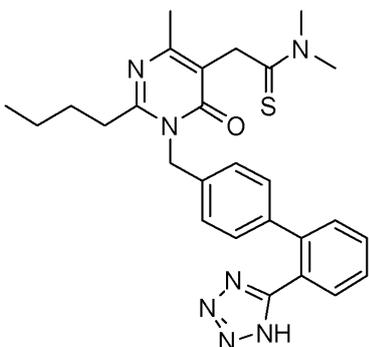
[0015] 상기 결정성 피마살탄 트로메타민염 이수화물은 1분자의 트로메타민과 1분자의 피마살탄으로부터 생성된 피마살탄 트로메타민염에 2분자의 물이 결정수로 결합한 수화물 결정체로서, 이의 결정 형태는 Cu-K $\alpha$  광원으로 조사된 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 특징적인 2 $\theta$  (2 $\theta$ ) 회절각 피크, 각 회절각에 따른 상대적인 피크 강도 및 결정면간의 거리 등에 의해 특징지어진다.

[0016] 구체적으로, 본 발명의 결정성 피마살탄 트로메타민염 이수화물은 X-선 회절분석에서 I/I<sub>0</sub> (I: 각 회절각에서의 피크의 강도, I<sub>0</sub>: 가장 큰 피크의 강도)가 10% 이상인 회절각(2 $\theta$ )의 값이 4.59 $\pm$ 0.2, 9.15 $\pm$ 0.2, 11.24 $\pm$ 0.2, 12.13 $\pm$ 0.2, 13.74 $\pm$ 0.2, 14.51 $\pm$ 0.2, 15.04 $\pm$ 0.2, 16.07 $\pm$ 0.2, 16.45 $\pm$ 0.2, 16.61 $\pm$ 0.2, 19.23 $\pm$ 0.2, 20.73 $\pm$ 0.2, 22.56 $\pm$ 0.2, 23.59 $\pm$ 0.2, 26.32 $\pm$ 0.2 및 27.61 $\pm$ 0.2인 것을 특징으로 하는 결정성 피마살탄 트로메타민염 이수화물(이하, '결정형 I'로 명명함)이다.

[0017] 본 발명의 피마살탄 트로메타민염, 특히 결정성 피마살탄 트로메타민염 이수화물은 물을 거의 흡수하지 않아 장기간 보존 시에도 분해되거나 다른 수화물 상태로 변화되지 않고 동일한 상태를 유지할 수 있다. 따라서, 본 발명의 피마살탄 트로메타민염은 보관 시, 제제 제조 시 또는 제제 제조 후에도 동일한 상태를 유지하여 제제의 함량 균일성이 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있다. 또한, 본 발명의 피마살탄 트로메타민염은 안정성 유지를 위해 까다로운 보관 조건 및 제제 제조 공정을 요구하지 않으므로 대량생산에 유리하다. 아울러, 본 발명의 피마살탄 트로메타민염은 기존의 피마살탄 포타슘염 삼수화물에 비해 상대적으로 높은 산화 안정성을 나타내어 장기간의 보관에 있어서 더욱 유리하다.

[0018] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피마살탄 트로메타민염은 하기 화학식 2로 표시되는 피마살탄과 트로메타민을 반응시켜 제조될 수 있다.

[0019] [화학식 2]



[0020]

[0021] 이하, 본 발명에 따른 피마살탄 트로메타민염의 제조방법을 더욱 상세히 설명한다.

[0022] 본 발명의 피마살탄 트로메타민염은 피마살탄과 트로메타민을 유기용매에 용해시키고 교반하여 제조하는 것이

바람직하다. 구체적으로, 피마살탄을 유기용매에 현탁시킨 후 트로메타민을 첨가하여 용해시키고 교반하거나, 피마살탄과 트로메타민을 유기용매에 함께 용해시키고 교반하여 제조할 수 있다. 사용하는 트로메타민의 양은 피마살탄에 대해 0.98 내지 1.05 당량이 바람직하다.

[0023] 본 발명에 따른 피마살탄 트로메타민염의 제조방법은 상기 화학식 2로 표시되는 피마살탄과 트로메타민을 유기용매에서 반응시키는 단계 다음에,

[0024] (i) 반응액을 교반하여 얻어진 고체를 여과하거나;

[0025] (ii) 반응액의 온도를 낮추어 교반하고, 얻어진 고체를 여과하거나;

[0026] (iii) 반응액에 석출용매를 가하여 교반하고, 얻어진 고체를 여과하거나;

[0027] (iv) 반응액을 감압농축하고 얻어진 잔사에 석출용매를 가하여 교반한 다음, 얻어진 고체를 여과하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0028] 본 발명의 일 실시형태에서, 수화물 형태의 피마살탄 트로메타민염을 제조하는 경우, 상기 반응액에 물을 추가로 투입할 수 있다.

[0029] 상기 유기용매로는 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세토니트릴 및 아세톤으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상이 사용될 수 있다.

[0030] 상기 석출용매로는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디이소프로필에테르 등의 에테르류, 아세토니트릴 등의 니트릴류, 아세톤, 2-부탄올 등의 케톤류, n-펜탄, n-헥산 등의 탄화수소류, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류 및 에틸아세테이트, 이소프로필아세테이트 등의 에스테르류로부터 선택된 1종 이상이 사용될 수 있다.

[0031] 반응시간은 1 내지 5 시간이 바람직하며, 반응온도는 60 내지 100 °C가 바람직하다.

[0032] 본 발명의 피마살탄 트로메타민염의 제조방법은 상기 얻어진 고체를 여과하는 단계 다음에, 세척하고 건조하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0033] 다른 한편으로, 본 발명은 피마살탄 트로메타민염을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물, 구체적으로는 중풍, 뇌졸중, 뇌일혈, 뇌경색, 알츠하이머, 혈관성 치매, 크로이즈펠트-야콥병, 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 관상 동맥 질환, 협심증, 심근경색, 고혈압, 심부전, 염증 및 신부전으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 질환, 특히 고혈압을 예방 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0034] 본 발명의 약제학적 조성물은 피마살탄 트로메타민염 이외에 또 다른 생리활성물질을 함께 포함할 수 있다.

[0035] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 경구적으로 투여될 수 있으며, 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 유탕액제, 현탁액제, 시럽제 등 여러 형태로 제형화될 수 있다. 상기 여러 형태의 약제학적 조성물은 부형제, 충전제, 증량제, 결합제, 붕해제(disintegrator), 활택제, 윤활제, 방부제, 향산화제, 등장제(isotonic agent), 완충제, 피막제, 감미제, 용해제, 기재(base), 분산제, 습윤제, 현탁제, 안정제, 착색제, 방향제 등 각 제형에 통상적으로 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체(carrier)를 사용하여 공지 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0036] 상기 약제의 제조에 있어서 본 발명의 피마살탄 트로메타민염의 함량은 약제의 형태에 따라 다르지만, 바람직하게는 10 내지 90 중량%의 농도, 보다 바람직하게는 30 내지 80 중량%의 농도이다.

[0037] 본 발명의 약제학적 조성물의 투여량은 치료받는 사람을 포함한 포유동물의 종류, 투여경로, 체중, 성별, 나이, 질환의 정도, 의사의 판단 등에 따라 넓은 범위에서 다양하게 변화된다. 일반적으로 경구투여의 경우에는 60kg 정도의 일반 성인을 기준으로 활성성분의 투여량이 1일 약 1 내지 240mg, 바람직하게는 5 내지 180mg, 보다 바람직하게는 10 내지 120mg이 투여될 수 있다. 상술한 일일 투여량은 질환의 정도, 의사의 판단 등에 따라 한번에 또는 나누어서 사용될 수 있다.

### 발명의 효과

[0038] 본 발명의 피마살탄 트로메타민염은 수분 및 열에 대한 우수한 안정성 및 높은 산화 안정성 나타내어 제제의 함량 균일성이 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있다. 또한, 본 발명의 피마살탄 트로메타민염은 안정성 유지를 위해 까다로운 보관 조건 및 제제 제조 공정을 요구하지 않으므로 대량생산에 유리하다.

### 도면의 간단한 설명

[0039] 도 1은 실시예 1에서 수득한 결정성 피마살탄 트로메타민염 이수화물(결정형 I)의 X선 회절 분광도를 나타낸 도이다.

도 2는 실시예 1에서 수득한 결정성 피마살탄 트로메타민염 이수화물(결정형 I)의 열중량 분석(Thermal Gravimetric Analysis, TGA) 결과를 나타낸 도이다.

도 3은 실시예 1에서 수득한 결정성 피마살탄 트로메타민염 이수화물(결정형 I)의 시차주사열량 분석도(Differential Scanning Calorimeter Thermogram)를 나타낸 도이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0040] 이하, 실시예 및 비교예에 의해 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예 및 비교예는 오직 본 발명을 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들에 국한되지 않는다는 것은 당업자에게 있어서 자명하다.

[0041] **실시예 1: 피마살탄 트로메타민염 이수화물의 제조**

[0042] 반응기에 피마살탄 250 g, 트로메타민 60.4 g 및 이소프로판올 1,600 g을 넣고 가열환류하여 용해시켰다. 상기 반응액을 20 내지 30℃로 냉각하고 반응액에 정제수 160 g을 투입하였다. 상기 반응액을 0 내지 5℃로 냉각하고 2시간 동안 교반한 다음 생성된 고체를 여과하고 진공 건조하여 피마살탄 트로메타민염 이수화물 299 g을 수득하였다. 수율은 91%이었다. 또한, 칼-피셔(Karl-Fisher) 수분측정기로 측정된 수분 함량은 5.60%이었다.

[0043] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.50(m, 1H), 7.33(m, 3H), 7.02(d, 2H), 6.94(d,2H), 5.21(br, 2H), 3.75(s, 3H), 3.41(m, 12H), 2.58(m, 2H), 2.47(m, 3H), 2.13(s, 3H), 1.53(m, 2H), 1.24(m, 2H), 0.78(t, 3H)

[0044] <sup>13</sup>C NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 199.6, 162.3, 160.9, 159.6, 159.0, 141.0, 140.4, 134.8, 132.0, 130.9, 130.5, 129.07, 128.2, 127.3, 125.9, 119.5, 61.4, 59.7, 45.8, 44.7, 41.9, 38.6, 33.8, 28.7, 22.2, 22.1, 14.2

[0045] **실시예 2: 피마살탄 트로메타민염 이수화물의 제조**

[0046] 반응기에 피마살탄 250 g, 트로메타민 60.4 g 및 에탄올 2,000 g을 넣고 가열환류하여 용해시켰다. 상기 반응액을 20 내지 30℃로 냉각하고 반응액에 정제수 200 g을 투입하였다. 상기 반응액을 0 내지 5℃로 냉각하고 2시간 동안 교반한 다음 생성된 고체를 여과하고 건조하여 피마살탄 트로메타민염 이수화물 259 g을 수득하였다. 수율은 79%이었다. 또한, 칼-피셔(Karl-Fisher) 수분측정기로 측정된 수분 함량은 5.47%이었다.

[0047] **실시예 3: 피마살탄 트로메타민염 이수화물의 제조**

[0048] 반응기에 피마살탄 250 g, 트로메타민 60.4 g 및 아세톤 8 kg을 넣고 가열환류하여 용해시켰다. 상기 반응액을 20 내지 30℃로 냉각하고 반응액에 정제수 800 g을 투입하였다. 상기 반응액을 0 내지 5℃로 냉각하고 2시간 동안 교반한 다음 생성된 고체를 여과하고 진공 건조하여 피마살탄 트로메타민염 이수화물 286 g을 수득하였다. 수율은 87%이었다. 또한, 칼-피셔(Karl-Fisher) 수분측정기로 측정된 수분 함량은 5.59%이었다.

[0049] **비교예 1: 피마살탄 포타슘염 삼수화물의 제조**

[0050] 반응기에 피마살탄 50.0 g 및 이소프로판올 400 g을 투입하여 가열 용해시켰다. 포타슘하이드록사이드 6.71g을 정제수 45g에 용해한 포타슘하이드록사이드 수용액을 상기 반응기에 천천히 투입하고 환류 교반하였다. 상기 반응액을 실온으로 냉각시키고 생성된 고체를 여과하여 피마살탄 포타슘염을 수득하였다. 피마살탄 포타슘염을 물과 테트라하이드로퓨란 1 : 10 혼합용액에 첨가하고 환류하여 용해한 후 20 내지 30℃로 냉각하여 결정을 생성시켰다. 생성된 결정을 여과하고 건조하여 피마살탄 포타슘염 삼수화물 41.5 g을 수득하였다. 칼-피셔(Karl-Fisher) 수분측정기로 측정된 수분 함량은 9.10%이었다.

[0051] **시험예 1: 피마살탄 트로메타민염 이수화물의 X-선 회절분석**

[0052] 상기 실시예 1에서 수득된 피마살탄 트로메타민염 이수화물의 X-선 회절분석을 수행하여 그 결과를 도 1에 나타내었다. X-선 회절분석은 고체 상태 검출기가 구비된 PANalytical, X'pert-Pro를 이용하여 수행하였다.

[0053] 도 1로부터 상기 실시예 1에서 제조된 결정성 피마살탄 트로메타민염 이수화물(결정형 I)은 분말 X-선 회절분석에서 특징적인 결정 형태를 갖는 것을 확인할 수 있었다. 도 1의 분말 X-선 회절분광도에 나타난 특징적인 피크(peak)를 하기 표 1에 나타내었으며, 여기서 '2θ'는 회절각을, 'd'는 결정면간의 거리를, 'I/I<sub>0</sub>'는 피

크(peak)의 상대강도를 의미한다.

표 1

2θ	d	I/I <sub>0</sub>	2θ	d	I/I <sub>0</sub>
4.59	19.27	100	16.45	5.39	15.5
9.15	9.66	59.8	16.61	5.34	10.5
11.24	7.87	13.5	19.23	4.61	19.0
12.13	7.29	11.3	20.73	4.28	40.0
13.74	6.44	45.4	22.56	3.94	11.2
14.51	6.11	23.6	23.59	3.77	40.8
15.04	5.89	26.2	26.32	3.38	30.8
16.07	5.51	11.1	27.61	3.23	10.3

**시험예 2: 피마살탄 트로메타민염 이수화물의 수분 함량**

상기 실시예 1에서 수득된 피마살탄 트로메타민염 이수화물의 수분 함량을 열중량 분석(TGA)으로 측정하여 그 결과를 도 2에 나타내었다.

열중량 분석(TGA)은 온도의 함수로서 샘플 중량 변화를 측정하는 방법이다. 도 2의 TGA 결과는 메틀러 토레도(Mettler Toledo)사의 DSC 823e를 사용하여 얻었다. 샘플 크기는 약 5mg이었다. 가열 속도를 10°C/분으로 하여 30°C에서 700°C로 가열하면서 샘플을 분석하였다. 유속 50mL/분의 질소 기체로 오븐을 퍼징하였다. 도 2의 TGA 결과는 전체 중량 손실이 5.07% (w/w)인 것을 보여준다. 이 값은 피마살탄 트로메타민염 이수화물에 포함된 수분 함량의 이론치인 5.47%에 해당한다. 또한, 이 값은 상기 실시예 1에서 칼-피셔(Karl-Fisher) 수분측정기로 측정한 수분 함량인 5.60%에 상응한다.

**시험예 3: 피마살탄 트로메타민염 이수화물의 시차주사열량분석**

상기 실시예 1에서 수득된 피마살탄 트로메타민염 이수화물에 대하여 시차주사열량분석(DSC)을 수행하였다.

시차주사열량분석은 약 3 mg의 샘플 중량으로 -10°C 내지 250°C의 범위에서 약 10°C/분의 가열 속도로 메틀러 토레도(Mettler Toledo)사의 시차주사열량계를 이용하여 수행하였다. 오븐을 50mL/분의 유속(flow rate)으로 질소 기체를 이용하여 일정하게 퍼징하였다. 시차주사열량분석 결과를 도 3에 나타내었다.

도 3의 시차주사열량 분석 결과는 65.73°C 및 125.15°C에서 두 개의 흡열 피크를 갖는 특징을 보여주었다.

**시험예 4: 가혹조건에서의 순도 변화**

실시예 1에서 수득된 피마살탄 트로메타민염 이수화물을 60°C, 상대습도 75%에서 노출 또는 밀폐 상태로 4주간 방치하기 전후의 순도를 측정하여 순도 변화를 비교하였다. 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

구 분	순도(%)		
	방치 전	60°C, 상대습도 75%에서 방치 후	
		노출 상태	밀폐 상태
실시예 1	99.95	99.95	99.95

상기 표 2를 통해, 실시예 1에서 제조된 피마살탄 트로메타민염 이수화물은 가혹 조건(60°C, 상대습도 75%)에서 순도가 거의 변화 없이 유지되는 것을 확인할 수 있다. 이로부터 본 발명에 따른 피마살탄 트로메타민염 이수화물이 안정성이 우수하여 대량 생산에 용이하게 적용될 수 있으며, 제조 및 보관 동안 장기적으로 순도 변화 없이 안정적으로 유지될 수 있음을 알 수 있다.

**시험예 5: 흡습성 시험**

실시예 1에서 수득된 피마살탄 트로메타민염 이수화물을 온도 40°C, 상대습도 75% 조건에서 14일 동안 방치시키면서 1일, 3일, 7일 및 14일째에 각각 칼-피셔(Karl-Fisher) 수분측정기로 수분함량을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

[0068]

구분	수분 함량 (%)				
	초기	1일	3일	7일	14일
실시예 1	5.60	5.62	5.68	5.70	5.6

[0069]

상기 표 3을 통해, 실시예 1에서 제조된 피마살탄 트로메타민염 이수화물은 온도 40℃, 상대습도 75% 조건에서 0.1% 이내로 수분 함량을 유지하고 거의 수분을 흡수하지 않는 것을 알 수 있다. 이로부터 본 발명에 따른 피마살탄 트로메타민염 이수화물은 공기 중에 장기간 동안 노출되거나 제제 공정 동안 수화물 상태를 안정적으로 유지할 수 있으며, 보관 시에 까다로운 보관 환경을 유지하지 않아도 안정적으로 장기간 동안 동일한 수화물의 상태를 유지할 수 있음을 알 수 있다.

[0070]

**시험예 6: 용해도 측정**

[0071]

수용액에 대한 약제학적 조성물의 활성성분의 용해도는 조성물의 용출 속도에 영향을 주게 되며, 이는 약물의 생체이용률에 큰 영향을 미치게 된다. 상기 실시예 1에서 수득된 피마살탄 트로메타민염 이수화물의 용해도를 공지물질인 비교예 1에서 수득된 피마살탄 포타슘염 삼수화물과 비교 측정하였다. 활성성분의 용해도는 생체 흡수에 요구되는 생체내 pH 범위, 즉 위에서의 pH(1.2), 위장관에서의 pH(4.0) 및 장에서의 pH(6.8)에 근접하는 pH 범위에서 25±5℃ 온도 조건으로 실시하였다.

[0072]

구체적으로, pH 1.2의 인산 수용액, pH 4.0의 인산 수용액 및 pH 6.8의 인산 수용액에 각각의 염을 포화되도록 용해시킨 후 용해되지 않는 용질을 여과하여 여과액을 수집하고 이를 회석하였다. 회석된 여과액을 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 자외선 흡수분광법으로 261nm 파장에서 분석하여 용해도를 측정하였다(단위: mg/mL).

표 4

[0073]

구분	pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8
실시예 1	0.0153	0.0015	0.299
비교예 1	0.0142	0.0016	0.301

[0074]

상기 표 4를 통해, 본 발명에 따른 실시예 1의 피마살탄 트로메타민염 이수화물은 pH 1.2, 4.0 및 6.8에서 비교예 1의 피마살탄 포타슘염 삼수화물과 유사한 용해도를 나타내는 것을 확인할 수 있다.

[0075]

**시험예 7: 가혹 산화조건에서의 순도 변화**

[0076]

실시예 1에서 수득된 피마살탄 트로메타민염 이수화물 및 비교예 1에서 수득된 피마살탄 포타슘염 삼수화물을 가혹 산화조건(0.3% 과산화수소/실온/1시간)에서 방치시킨 다음, 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 자외선 흡수분광법으로 261nm 파장에서 분석하여 유연물질을 측정하였다.

표 5

[0077]

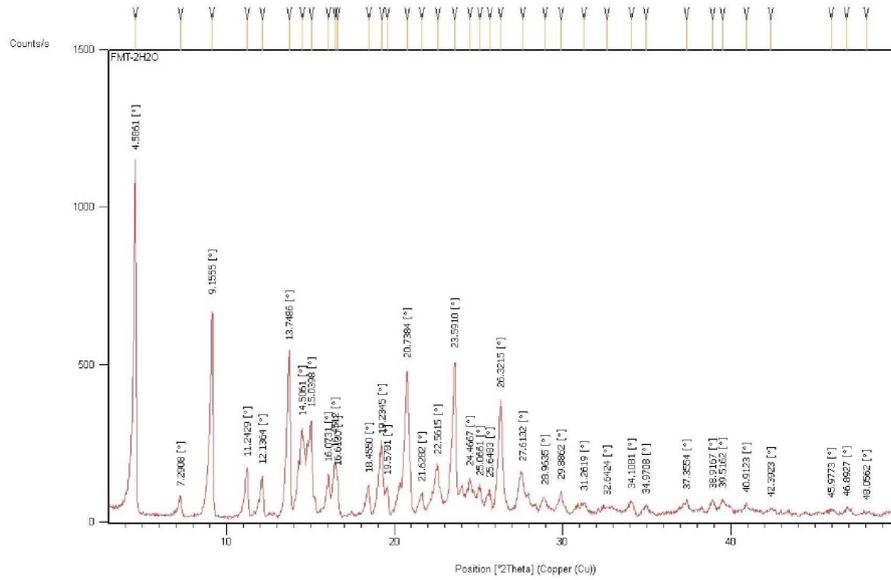
구분	상대유지시간(Relative Retention Time, RRT)별 유연물질(%)			총 유연물질(%)
	0.13	0.32	0.42	
실시예 1	0.015	5.502	2.083	12.073
비교예 1	0.048	12.954	8.410	21.591

[0078]

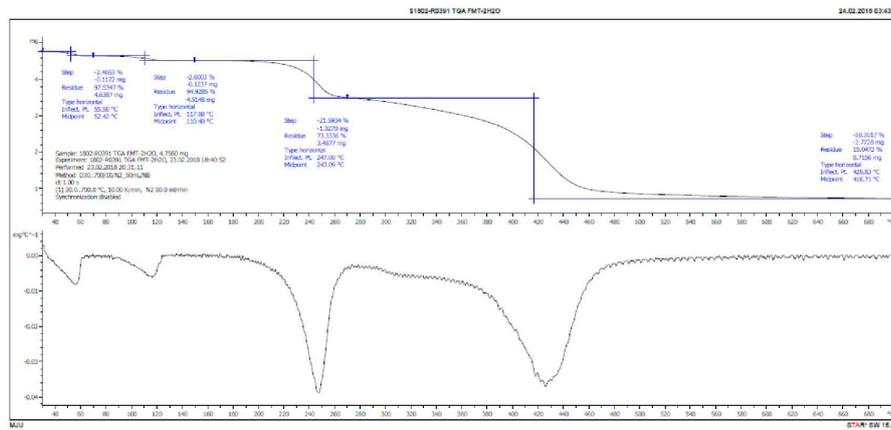
상기 표 5를 통해, 본 발명에 따른 실시예 1의 피마살탄 트로메타민염 이수화물은 비교예 1의 피마살탄 포타슘염 삼수화물보다 높은 산화 안정성을 나타내는 것을 확인할 수 있다. 이로부터 본 발명에 따른 피마살탄 트로메타민염 이수화물이 제제 제조 및 보관 기간 동안 장기적으로 순도 변화 없이 안정적으로 유지될 수 있음을 알 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

