

## 발사르탄 이칼륨염의 신규 결정형

서성기<sup>1</sup> · 김대덕<sup>2</sup> · 오의철<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>건일제약(주) R&D 센터, <sup>2</sup>서울대학교 약학대학  
(2009년 3월 25일 접수 · 2009년 4월 3일 수정 · 2009년 4월 10일 승인)

### New Crystal form of Valsartan Dipotassium Salt

Sung-Ki Seo<sup>1</sup>, Dae-Duk Kim<sup>2</sup> and Eui-Chaul Oh<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>R&D Center, Kuhnii Pharm. Co., Ltd., Seoul 153-787, Korea

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received March 25, 2009 · Revised April 3, 2009 · Accepted April 10, 2009)

**ABSTRACT** – A new crystal form of valsartan dipotassium was isolated by recrystallization using the one-pot method. The new crystal form was identified as a monohydrate form ( $C_{24}H_{27}N_5O_3K_2 \cdot H_2O$ ) and characterized by differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA) and X-ray powder diffractometry (PXRD). The new crystal data demonstrated to be clearly different from those known for the tetrahydrate form ( $C_{24}H_{27}N_5O_3K_2 \cdot 4H_2O$ ). It was observed that the monohydrate of valsartan dipotassium salt was completely dissolved in water within 1 hour and its dissolution rate was much faster than anhydrous free form of valsartan.

**Key word** – Valsartan, Dipotassium Salt, Crystal Form, Hydrate, DSC, TGA, PXRD

화학적으로 동일한 분자구조를 가지는 물질에 있어서 결정내부의 분자배열이 상이하게 나타나는 경우 이러한 현상을 결정다형(polymorphism)이라고 한다.<sup>1-4)</sup> 결정다형을 가지는 물질의 경우 각각의 결정형은 고체상태의 물리적 성질인 용점, 안정성, 용출속도, 밀도 등에서 다른 특성을 보인다.<sup>5-7)</sup> 결정다형은 그로 인하여 근본적인 약리효과는 변하지 않으나 위에서 언급한 물리적 특성이 변하므로 약물의 preformulation study 단계에서는 충분히 고려해야 하는 중요한 사항중 하나이다.<sup>8)</sup>

본 연구에서는 angiotensin II receptor antagonist인 발사르탄의 새로운 염과 결정형을 연구하는 과정에서 발사르탄 이칼륨염의 새로운 결정다형인 발사르탄 이칼륨염 일수화물을 발견하고 이에 대한 물리적 특성을 확인하고 평가하였다.<sup>9-11)</sup>

### 실험 방법

#### 시약 및 기기

발사르탄은 Changzhou Kony Pharmaceutical에서 구입하여 사용하였다. 실험에 필요한 그 밖의 시약은 특급시약을

사용하였다. 분석기기로는 핵자기공명장치(Jeol사, JNM-EX300), 적외선 분광기(Bruker사, TENSOR 27), 칼-피셔 수분 측정장치(Metrohm사, 799 GPT Titrimo), 열분석 장치(Perkin-Elmer사, Diamond DSC/Pyris 1 TGA), X-선 분말 회절측정기(Bruker사, D8 Discover), 질량 측정장치(Jeol사, JMS-700)를 사용하였다.

#### 결정의 제조

발사르탄 100 g을 실온에서 THF 500 mL에 용해시키고, 마그네틱 교반기로 교반하면서 2N KOH 용액 208 mL를 용액온도 40°C가 넘지 않도록 2시간 동안 적가하였다. 반응액을 1시간 동안 교반하고 37°C에서 감압증류하여 반응용매를 약 10% 부피로 농축시켰다. 상온에서 물을 함유하는 잔존물에 Et<sub>2</sub>O와 EtOAc 1:1 혼합용매 1000 mL를 한 번에 가하고 10시간 동안 교반하였다. 생성된 흰색의 결정질을 여과하고 얻어진 filtercake를 Et<sub>2</sub>O와 EtOAc 1:1 혼합용매 100 mL로 세척하였다. 35°C의 진공오븐에서 3일 동안 건조 감량이 일정한 중량에 이를 때까지 건조하여 흰색의 결정질 113 g을 얻었다.

#### 화학적 구조의 확인

위에서 제조한 염의 화학적 구조를 확인하기 위하여 핵자

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)2027-3391, E-mail : ecoh@kuhnii.com

기공명 스펙트럼, 질량 스펙트럼, 적외선 스펙트럼을 측정하였다.

핵자기공명 스펙트럼 측정 조건: CD<sub>3</sub>OD 용액에서 300 MHz에서 측정하였다.

질량 측정: FAB low 모드로 이온화시켜 수행하였다.

적외선 스펙트럼 측정 조건: ATR-IR (감쇠된 총 반사-적외선 분광법)로 측정하였다.

**결정형의 특성 확인**

제조된 결정의 물리적 특성 및 수화정도를 파악하기 위해서 X-선 분말 회절, 열분석, 수분분석을 실시하였다.

X-선 분말 회절 스펙트럼 측정 조건: 2θ angle range 4-50°에서 측정하였다.

DSC 분석조건: 시료를 알루미늄 도가니에 봉했고 reference는 공기가 채워진 알루미늄 도가니를 사용하였다. 측정범위는 50-180°C 이었으며 가열속도는 10°C/min이었다.

TGA 분석조건: 물이 없는 N<sub>2</sub> 조건 하에서 가열속도를 20°C/min으로 하여 40°C에서 810°C까지 측정하였다.

수분 측정: 칼-피셔 수분측정법으로 측정하였다.

**용출시험**

약전 일반시험법중 용출시험법의 제2법인 패들법으로 용출시험을 실시하였다. 시험액은 정제수를 사용하고 시험액의 온도는 37±0.5°C에서 100 rpm 조건으로 실험하였다. 채취시간을 0, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120분 간격으로 하여 1 mL의 시료를 취하고 미리 같은 온도로 가온한 동량의 시험액으로 보충하였다. 채취한 시료는 여과하고 그 여액을 검액으로 하여 HPLC법으로 분석하였다.

**결과 및 고찰**

**화학적 구조의 확인**

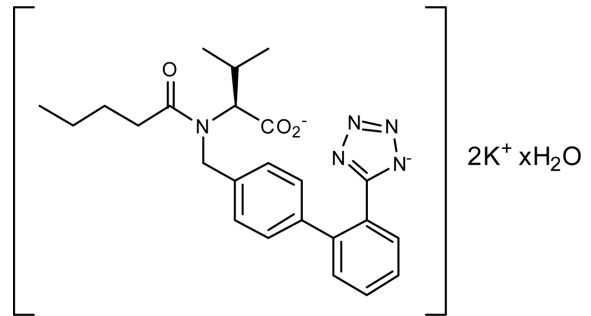
제조된 염의 화학적 구조를 핵자기공명 스펙트럼, 적외선 스펙트럼과 질량분석을 통해서 확인하였으며 (Table I) 그 화학적 구조는 Figure 1과 같다.

**결정형의 특성 확인**

발사르탄 이칼륨염으로 확인된 결정은 X-선 분말 회절 스펙트럼 (PXRD)상에서 강도가 강한 피크를 2θ = 4.6°, 4.9°, 5.2°, 8.8°, 9.2°, 14.8°, 16.4°, 17.8°, 22.5° 및 24.0°에서 나타내었다. (Figure 2) 열분석 DSC에 의한 용점은 측정값은 117°C이었다. (Figure 3) 칼-피셔 수분측정법을 통한 수분측정 결과는 수분함량은 3.8%이었고 열분석 TGA를 이

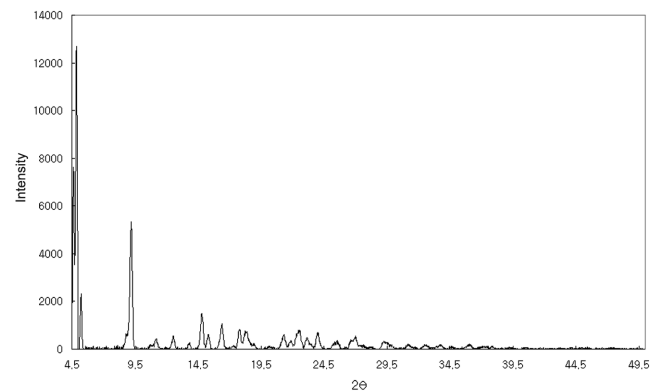
**Table I**-<sup>1</sup>H NMR, IR and mass data of valsartan dipotassium salt

<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)	δ ; 7.53-7.38 (m, 4H), 7.17-7.01 (m, 4H), 4.82 (dd, 1H), 4.55 (dd, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.71-2.47 (m, 1H), 2.31-2.00 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.54-1.33 (m, 2H), 1.21 (m, 1H), 1.00-0.92 (m, 3H), 0.82 (d, 3H), 0.69 (d, 3H)
IR	cm <sup>-1</sup> ; 3341 (br w), 2959 (w), 2932(w), 2872 (w), 1740 (w), 1634 (m), 1583 (st), 1507 (w), 1458 (m), 1395 (m), 1363 (m), 1317 (w), 1302 (w), 1228 (w), 1208 (w), 1176 (w), 1136 (w), 1106 (w), 1011 (w), 976 (w), 942 (w), 840 (w), 788 (w), 762 (m), 742 (m), 669 (w) *(br w) = broad and weak, (w) = weak, (m) = medium, (st) = strong
MS(m/e)	512 (M <sup>+</sup> +1)



**Figure 1**-Chemical structure of valsartan dipotassium salt.

용하여 물 함량을 측정한 결과는 3.7%이었다. (Figure 4) 발사르탄 이칼륨염이 일수화물일 경우 이론적인 수분함량이 3.4%이므로 본 연구에서 제조된 결정은 발사르탄 이칼륨염 일수화물로 분자식 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>K<sub>2</sub> · (1.1±0.1)H<sub>2</sub>O임을 알 수 있었다.



**Figure 2**-X-ray diffractogram of valsartan dipotassium monohydrate.

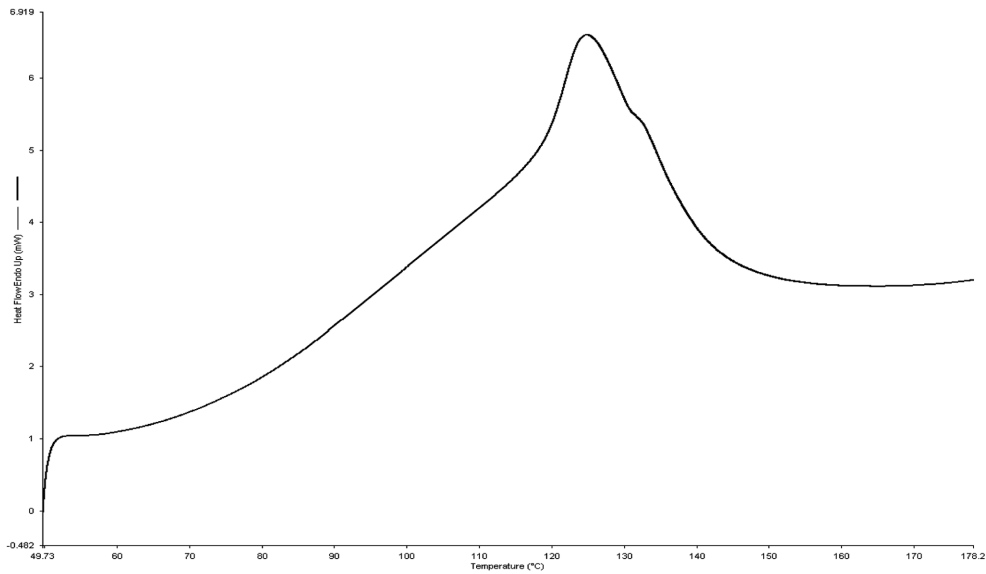


Figure 3—DSC pattern of valsartan dipotassium monohydrate.

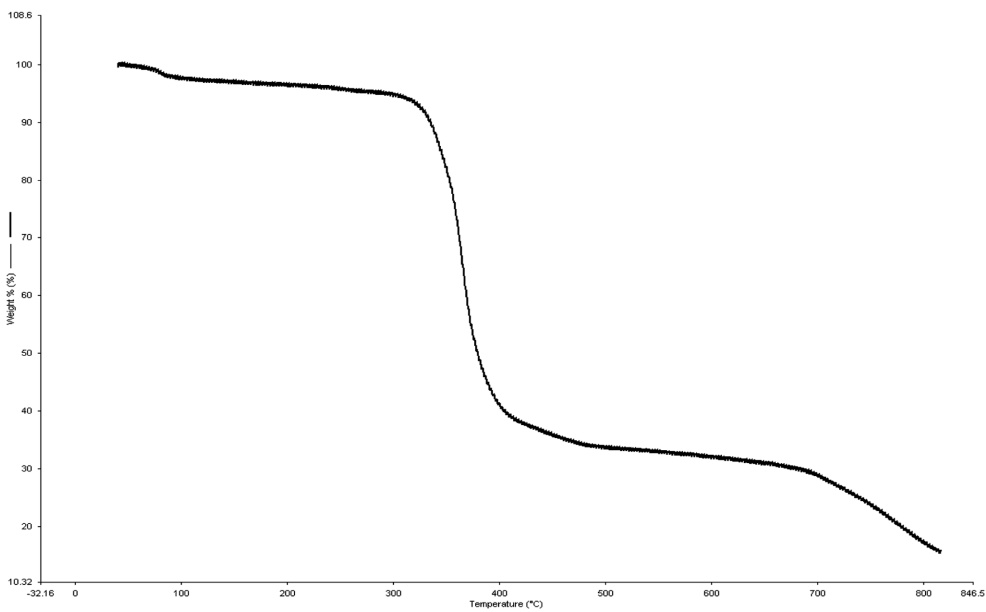


Figure 4—TGA pattern of valsartan dipotassium monohydrate.

**용출시험**

발사르탄 이칼륨염 일수화물로 확인된 신규 결정형을 Table II의 처방에 따라 정제로 제조하고 대조약(노바티스 디오반정® 80 mg, free form 무수결정형)과 비교용출시험을 실시하였다. 그 결과를 시간에 따른 용출농도로 Figure 5에 나타내었다. 발사르탄 이칼륨염 일수화물은 1시간내에 전량 용출되었고 대조약인 발사르탄 무수결정정보다 훨씬 빠른 용출속도를 보였다.

Table II—Tablet composition of valsartan dipotassium monohydrate

Component	Amount
Valsartan 2K · H <sub>2</sub> O	97g
Avicel PH101	50g
Croscopidone	15g
SiO <sub>2</sub>	1.5g
Mg stearate	4.5g

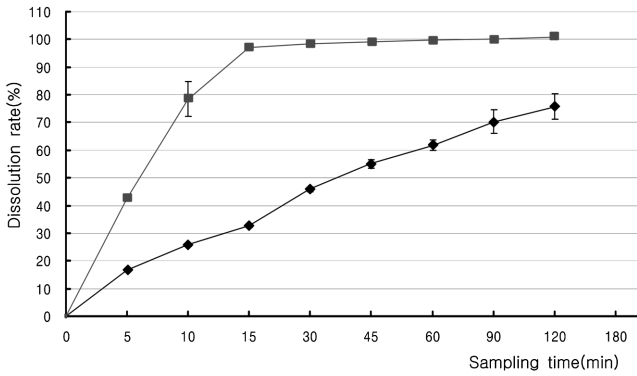


Figure 5—Dissolution pattern of valsartan dipotassium monohydrate - ◆:Diovan® 80 mg tablet, ■:tablet of valsartan dipotassium monohydrate

### 결론

새로운 결정형인 발사르탄 이칼륨염 일수화물을 제조하고 이의 화학적 구조 및 물리적 특성을 확인하고 평가하였다. 새로운 결정형은 DSC, TGA 및 PXRD 분석에서 알려진 결정형인 발사르탄 이칼륨염 4수화물과는 확연히 구별되는 양상을 보였으며 용출시험에서는 발사르탄 무수결정형보다 빠른 용출을 나타내었다.

### 참고문헌

1) L.M. Katrincic, Y. T. Sun, R. A. Carlton, A. M. Diederich, R. L. Mueller and F. G. Vogt, Characterization, selection, and development of an orally dosed drug polymorph from an enantiotropically related system, *International Journal of Pharmaceutics*, **366**, 1-13 (2009).

2) K. Kamada, S. Yoshimura, M. Murata, H. Murata, H. Nagai, H. Ushio and K. Terada, Characterization and monitoring of pseudo-polymorphs in manufacturing process by NIR, *International Journal of Pharmaceutics*, **368**, 103-108 (2009).

3) Y.T. Shon, Pharmaceutical application of polymorphism, *Pharmakon*, **21**, 500-516 (1981).

4) F.W. Langkilde, J. Sjoblom, L. Tekenbergs-Hjelte and J. Mrak, Quantitative FT-Raman analysis of two crystal forms of a pharmaceutical compound, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **15**, 687-696 (1997).

5) F. Bayard, C. Decoret and J. Royer, Structural aspects of polymorphism and phase transition in organic molecular crystals, *Stud. Phys. Theo. Chem.* **69**, 211-234 (1990).

6) N. Kaneniwa, M. Otsuka, T. Yamaguchi, T. Hayashi, K. Hayashi, T. Matsumoto, N. Watari and O. Unezawa, Preparation of polymorphs of some crystalline drug powders, *Funsai*, **33**, 30-40 (1989)

7) V.M. Rao, R. Sanghvi and H. Zhu, Solubility of Pharmaceutical Solids, *Developing Solid Oral Dosage Forms*, 1-24 pages (2009).

8) E.F. Fies and T.A. Hagen, Preformulation. In *Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Edited by L. Lachman, H. A. Lieberman and J. L. Kanig, Third Edition, Lea and Febiger, 1986 Philadelphia, pp. 171

9) E.S. Jones, A. Vinh, C.A. McCarthy, T.A. Gaspari and R.E. Widdop, AT2 receptors: Functional relevance in cardiovascular disease, *Pharmacology & Therapeutics*, **120**, 292-316 (2008).

10) C. Lu, Y. Chang, W. Tseng, C. Feng and C. Lu, Analysis of angiotensin II receptor antagonist and protein markers at microliter level plasma by LC-MS/MS, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **49**, 123-128 (2009).

11) V.A. Ostrovskii, G.I. Koldobskii and R.E. Trifonov, Tetrazoles, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, 257-423 (2008).