(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0052073
(43) 공개일자 2009년05월25일

(51) Int. Cl.
C07D 501/36 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-0118598
(22) 출원일자 2007년11월20일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
보령제약 주식회사
서울 종로구 원남동 66-21
(72) 발명자
조정길
인천 연수구 송도동 송도신도시 웰카운티 아파트 202동 1301호
김지한
서울 영등포구 대림2동 990-59
이준광
경기 광명시 광명5동 779번지 현진에버빌아파트 106-801
(74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 칼슘이 함유된 전해질 용액에서 안정한 세프트리악손디소디움염 헤미헵타하이드레이트의 제조방법

(57) 요 약

본 발명은 세프트리악손 유리염기로부터 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트를 제조하는 과정에서 나트륨아세테이트를 세프트리악손 유리염기 양을 기준으로 0.9 당량 내지 1.05당량으로 첨가하여, 칼슘이 함유된 전해질 용액에서 안정한 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트를 제조하는 방법을 제공한다. 또한 본 발명은 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트에 세프트리악손 유리염기를 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트의 총중량을 기준으로 0.01 내지 3%(w/w)이하로 첨가하여, 칼슘이 함유된 전해질 용액에서 안정한 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트를 정제하는 방법을 제공한다. 본 발명에 의해 제조 또는 정제된 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트는 칼슘을 함유한 전해질 용액에서 침전형성속도를 지연시키는 작용효과를 나타낸다.

특허청구의 범위

청구항 1

세프트리악손 유리염기로부터 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트를 제조하는 과정에서 나트륨아세테이트를 세프트리악손 유리염기 양을 기준으로 0.9 당량 내지 1.05당량으로 첨가하여, 칼슘이 함유된 전해질 용액에서 안정한 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트를 제조하는 방법.

청구항 2

세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트에 세프트리악손 유리염기를 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트의 총중량을 기준으로 0.01 내지 3%(w/w)이하로 첨가하여, 칼슘이 함유된 전해질 용액에서 안정한 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트를 정제하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 첨가되는 세프트리악손 유리염기가 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트의 총중량을 기준으로 1 내지 3%(w/w)인 방법.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

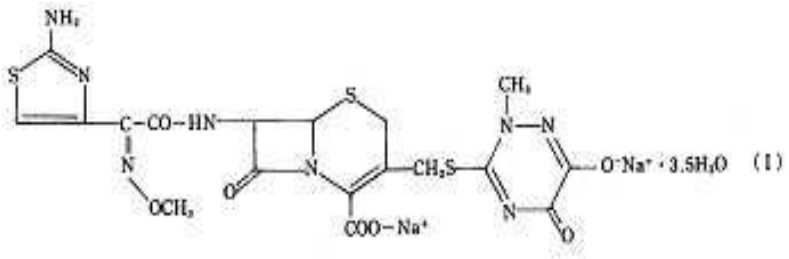
<1> 본 발명은 칼슘이 함유된 전해질 용액에서 보다 안정한 세프트리악손 디소디움염 헤미헵타하이드레이트의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 세프트리악손(ceftriaxone)은 7-{[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-syn-메톡시이미노]아세트아미도}-3-{[(2,5-디하이드로-6-하이드록시-2-메틸-5-옥소-as-트리아진-3-일)티오]메틸}-3-세펨-4-카복실릭에시드로 명명된다.

<3> 이 화합물은 3세대 반합성 세팔로스포린 항생제로서, 활성범위가 넓어서 제1세대, 제2세대 세파로스포린에 내성이 있는 균주에 효과적이다. 특히 뇨로의 급만성 감염, 호흡기계감염, 심장내막염, 뇌막염등과 같은 중증감염 치료에 사용된다. 다만 이들은 경구 투여하는 경우 이온화가 잘되며 매우 극성이고 친수성이어서 소수성 장관 점막을 통과하기 못하므로 비경구용으로 하기 구조식 I로 표현되는 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 형태로 사용된다.

<4> [구조식 I]



(I)

<5>

<6> 세프트리악손의 모노-또는 디염의 제조는 2, 5-디하이드로-6-하이드록시-2-메틸-5-옥소-as-트리아진-3-일 화합물을 출발물질로 하여 수득되며, 세프트리악손의 수화물은 세프트리악손의 제조 공정 중에 거의 자동적으로 이루어지거나 초기에 형성된 무수형 산물의 흡습성의 결과로 수득된다.

<7>

<8> 세프트리악손의 모노-또는 디염의 또 다른 제조방법은 세프트리악손 제조 공정중 유기 염기의 염으로 처리하여 얻어진 세프트리악손 유기염 침전물을 용매 중에서 나트륨 2-에틸헥사노에이트(유럽특허 EP-A-0399094

호) 또는 중탄산 나트륨, 나트륨 아세테이트를 가하여 제조된다.

<9> 한편, 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트는 Ca, 젖산이 함유된 전해질 용액에 녹여 점적 주사하는 방법으로 사용되는 경우가 많다. 그러나 시판된 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트는 제조 로트(lot) 또는 제조원에 따라 Ca, 젖산이 함유된 전해질 용액에서 일정시간 경과 후 흰색의 침전물인 세프트리악손 칼슘염을 생성하므로(표1), 그 안정성이 문제되고 있다.

<10> <표1> 제조사 로트별 침전시험

<11>

제조원	시험번호	제조번호	용액상태(24시간)
A사	RP044773	2345121	15시간 후 침전
B사	QR040116	OS03223	10시간 후 침전
C사	QR040119	YK04GR015	5시간 후 침전
D사	QR040117	305407009	24시간 미생성
E사	QR040118	CTR043003	24시간 미생성
F사	QR040119	4008	24시간 미생성
G사	QR050040	51008	18시간 후 침전
H사	QR050058	5028	15시간 후 침전

<12> 이러한 현상은 '세프트리악손 나트륨이 10~40mg/mL의 농도에서 링거주사액에 칼슘을 포함하는 용액 또는 링거주사액과 젖산을 포함하는 칼슘을 포함하는 용액에는 적합하지 않다' 고 기재되어 있는 Handbook on Injectable drug (12TH edition, p295)에 기재되어 있는 사용상의 주의 사항과 일치한다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<13> 이에 본 발명자는 칼슘이 함유된 용액에서 보다 안정한 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트를 제조 또는 정제하는 방법을 제공하고자 하였다.

과제 해결수단

<14> 본 발명은 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 제조시 사용되는 나트륨염 제공 화합물의 잔류량을 최소화하여, 칼슘이 함유된 전해질용액에서 보다 안정한 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트를 제조 또는 정제하는 방법을 제공한다.

<15> 본 발명에서 나트륨염 제공 화합물의 잔류량을 최소화시키는 방법은 세프르티악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 제조시 세프트리악손 유리염기와 반응하는 나트륨염 제공 화합물의 당량을 조절하는 방법일 수 있다.

<16> 또한 나트륨염 제공 화합물의 잔류량을 최소화시키는 방법은 제조된 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트에 세프트리악손 유리염기를 첨가하여 잔류되어 있는 나트륨염 제공화합물을 정제하는 방법일 수 있다.

<17> 보다 구체적으로, 본 발명은 세프트리악손 유리염기에 나트륨염 제공 화합물을, 세프트리악손 유리염기 기준으로 0.5 당량 내지 1.05당량 이하로 첨가하여 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트를 제조하는 방법을 제공한다.

<18> 본 발명에 있어서, 반응 중에 미반응으로 남을 세프트리악손 유리염기 양을 고려할 때 나트륨염 제공화합물을 사용한 세프트리악손 유리염기 기준으로 0.9 당량 내지 1.05당량으로 첨가하는 것이 바람직하다.

<19> 본 발명의 나트륨염 제공 화합물은 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트를 제조하기위해 당업계에서 통상적으로 사용되는 나트륨염을 제공하기위해 사용되는 화합물을 의미한다. 예를 들어 2-에틸헥사노에이트, 중탄산 나트륨, 나트륨 아세테이트 등이 있으며, 나트륨 아세테이트가 바람직하다.

<20> 본 발명의 제조방법은 제조된 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트를 무균처리하는 단계를 포함할 수 있다. 여기서 무균처리방법은 통상적으로 제약업계에서 사용하는 방법을 의미하며, 다양한 유기용매

및 정제수를 통하여 이루어진다.

<21> 또한 본발명은, 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트에 세프트리악손 유리염기를 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트의 총중량을 기준으로 0.01 내지 3%(w/w)이하로 첨가하여 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트를 정제하는 방법을 제공한다.

<22> 바람직하게는 첨가되는 세프트리악손 유리염기가 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트의 총중량을 기준으로 1 내지 3%(w/w)을 사용할 수 있다.

효 과

<23> 본 발명에 따라 제조 또는 정제된 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트는 칼슘 함유 전해질 용액에서 장시간 보관시에도 침전형성속도를 지연시키는 작용효과를 나타낸다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<24> 하기 실시예에 의해 본 발명을 더 상세히 설명한다. 하기 비제한적인 실시예는 본 발명의 제조방법을 예시할 뿐이며, 본 발명의 영역을 제한하지 않는다.

<25> **<제조예 1> 세프트리악손 유리염기의 제조**

<26> 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트**(제조사: FUJIAN FUKANG)** 100g을 정제수 2,000mL에 녹이고 1,000mL 이소프로필 알콜을 가하였다. 이 용액에 4N-HCl을 가해 용액의 pH를 2.0~2.2로 맞추고 30분 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 33% 이소프로필 알콜 수용액으로 세척한 후, 감압 건조하여 세프트리악손 유리염기를 얻었다. 수득한 세프트리악손 유리염기의 수분 함량은 **칼휘셔(Karl Fisher)**로 측정한 결과 2.63% 였다.

<27> **<제조예 2> 침전반응용액 제조**

<28> NaCl 1.5g, KCl 0.075g, CaCl2 0.05g 및 CH3CH(OH)COONa 0.775g을 실온에서 250mL 정제수에 녹여 시험용액을 제조하였다.

<29> **<실시예 1-4> 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 제조**

<30> 제조예 1에 따라 얻어진 세프트리악손 유리염기 4.425g(무수물로 환산하면 4.31g, 7.77mmol)에 메탄올 10.3mL, 에탄올 5.3mL 및 정제수 2.56mL를 가하였다. 이 현탁 용액에 나트륨 아세테이트를 각각 0.9(0.19g), 0.95(0.20g), 1.0(0.21g), 1.05(0.22g)당량을 가하여 용액상태를 관찰하면서 30분 교반한 후 51.5mL 아세톤을 가하였다. 생성된 고체를 여과하고 아세톤 10mL로 세척한 후 감압 건조하여 각각의 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 실시예 1 내지 4를 수득하였다.

<31> **<비교예 1-3>**

<32> 나트륨 아세테이트 삼수화물을 1.2(0.25g), 1.5(0.31g), 1.8(0.38g)당량으로 사용한 것을 제외하고는 실시예1-4와 동일한 방법으로 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 비교예 1 내지 3을 수득하였다.

<33> **<실시예 5-7> 무균처리방법을 적용한 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트의 제조**

<34> 실시예 1 내지 4에서 제조된 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트를 각각 3.0g씩 취하여 5mL 정제수 및 3mL 아세토니트릴 혼합용매에 녹였다. 또한 별도의 반응 플라스크에 1mL 정제수 및 15mL 아세톤을 혼합한 용매에 상기에서 제조한 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 녹인 용액을 가하여 밤새 교반한 후 여과 하였다. 이후 생성된 결정을 아세톤으로 세척하고 건조하여, 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 5, 6, 및 7을 수득하였다.

<35>

<36> **<실시예 8-10> 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트의 정제**

<37> 시판중인 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트(제조사: FUJIAN FUKANG) 3.0g을 5mL 정제수 및 3mL 아세토니트릴 혼합용매에 녹였다. 또한 별도의 반응 플라스크에 1mL 정제수 및 15mL 아세톤을 혼합한 용매에 상기에서 제조한 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 녹인 용액을 첨가하였으며, 이와 더불어 사용한 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 중량 기준으로 세프트리악손 유리염기를 1, 2,

3%(w/w) 첨가하였다. 이후 각각의 용액을 밤새교반한 후 여과한 후, 생성된 결정을 아세톤으로 세척하고 건조하여, 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 8, 9, 10을 수득하였다.

<38> **<비교예 4-5>**

<39> 실시예 8-10과 동일한 방법으로 후처리된 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트에 나트륨 아세테이트를 0.2 또는 0.05당량을 첨가하여 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 비교예 4 및 5를 수득하였다.

<40> **<실시예 11> 조 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트의 정제**

<41> 조세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 122.4g(제조사: FUJIAN FUKANG)에 정제수 306mL, 메탄올 122mL, 에탄올 122mL 및 제조예1에서 수득한 세프트리악손 유리 염기 1.2g을 넣고 교반하였다. 30분 동안 교반 후에, 고체를 여과하고, 정제수 61mL와 메탄올 122mL의 혼합액으로 세척하였다. 여과액에 아세톤 1220mL을 가해 결정을 석출시킨 후, 석출된 결정을 아세톤으로 세척하고 건조하여 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 11을 107.14g 수득하였다.

<42> **<비교예6-7> 나트륨 아세테이트가 추가로 첨가된 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 용액 제조**

<43> 제조예2에서 제조된 침전반응용액 50mL에 시판중인 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트(제조사: FUJIAN FUKANG) 0.2g을 넣고 나트륨 아세테이트를 0.025, 0.01eq를 직접 가하여 용액 6 및 7을 제조하였다.

<44>

<45> **[실험예] 칼슘이 함유된 전해질 용액에서의 침전 생성여부 확인**

<46> 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 제조시 사용되는 나트륨 염의 함량 또는 반응 후 남아있는 나트륨염이 칼슘염이 함유된 전해질용액에서 어떤 영향을 미치는 지를 살펴보기 위해 다음과 같은 실험을 실시하였다.

<47> 제조예2에서 제조된 침전반응용액 50mL에 실시예 1 내지 11 및 비교예 1-5에서 제조된 세프트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 0.2g을 각각 가한 용액과 비교예 6~7에서 제조한 용액을 10초간 격렬히 흔들어 용해시킨 후, 상온에서 방치하여 침전이 생성되는 시간을 1, 2, 4, 10, 24, 48, 72시간동안 육안으로 관찰하였다. 그 결과는 하기 표2와 같다.

<48> <표2>

<49>

구분	처리방법	침전시간(72시간 동안 관찰)
실시예 1	나트륨 아세테이트 삼수화물 0.9당량	미생성
실시예 2	나트륨 아세테이트 삼수화물 0.95당량	미생성
실시예 3	나트륨 아세테이트 삼수화물 1.0당량	미생성
실시예 4	나트륨 아세테이트 삼수화물 1.05당량	미생성
비교예 1	나트륨 아세테이트 삼수화물 1.2당량	10시간
비교예 2	나트륨 아세테이트 삼수화물 1.5당량	2시간
비교예 3	나트륨 아세테이트 삼수화물 1.8당량	1시간
실시예 5	무균처리 방법 적용	미생성
실시예 6	무균처리 방법 적용	미생성
실시예 7	무균처리 방법 적용	미생성
실시예 8	세프트리악손 유리염기 1% (w/w)	미생성
실시예 9	세프트리악손 유리염기 2% (w/w)	미생성
실시예 10	세프트리악손 유리염기 3% (w/w)	미생성
실시예 11	세프트리악손 유리염기 1% (w/w)	미생성
비교예 4	나트륨 아세테이트 0.2당량	4시간
비교예 5	나트륨 아세테이트 0.05당량	10시간
비교예 6	나트륨 아세테이트 0.025당량	1시간
비교예 7	나트륨 아세테이트 0.01당량	1시간

<50> 표2에 나타난 바와 같이, 나트륨 아세테이트와 같은 나트륨염 제공화합물의 당량이 사용한 세프트리악손 유리염기를 기준으로 약 0.9 내지 1.05당량 사용한 경우, 칼슘이 함유된 전해질 용액이 안정함을 알 수 있었다.

<51> 또한, 이미 제조된 세포트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트에 불순물로 함유되어 있을 수 있는 나트륨 아세테이트과 같은 나트륨염 제공 화합물이 제거될 수 있도록 세포트리악손 유리염기를 넣어준 경우 칼슘염이 함유된 전해질 용액을 보다 안정화시킬 수 있음을 알 수 있었다.

<52> 상기 표2로부터 세포트리악손 디나트륨염 헤미헵타하이드레이트 제조시 남아 있는 나트륨염 제공 화합물이 칼슘염이 함유된 전해질 용액에서 침전물을 유발시킴이 확인된다.