

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.
C07C 211/29 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0080818
(43) 공개일자 2006년07월11일

(21) 출원번호 10-2005-0001404

(22) 출원일자 2005년01월06일

(71) 출원인 씨제이 주식회사
서울특별시 중구 남대문로5가 500번지

(72) 발명자 임동권
경기도 용인시 구성읍 마북리 629번지 삼성레미안1차 109동 1301호
양은영
경기도 수원시 장안구 정자2동 두견마을아파트 334동 1207호
고재경
인천광역시 서구 가정동 하나아파트 101동 1701호
최광도
경기도 안양시 동안구 비산동 삼호A 11-808
윤용식
경기도 용인시 구성읍 마북리 연원마을 벽산A 105-1004
서혜란
경기도 이천시 마장면 덕평리
김창주
경기도 수원시 영통구 망포동 현대아이파크아파트 202동102호

(74) 대리인 손민

심사청구 : 없음

(54) 시부트라민의 술폰산염

요약

본 발명은 물리화학적 성질이 우수한 시부트라민의 신규 술폰산염, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

대표도

도 1

색인어

시부트라민, 술폰산염, 시부트라민 벤젠술폰산염 (베실레이트), 시부트라민 캄포술폰산염 (캄실레이트), 시부트라민 파라-톨루엔술폰산염 (토실레이트), 시부트라민 에탄디술폰산염 (에디실레이트), 시부트라민 에탄술폰산염 (에실레이트) 반수 화물

명세서

도면의 간단한 설명

- 도 1은 본 발명에 따른 시부트라민 벤젠술폰산염의 X선 회절분광도를 나타낸다.
- 도 2는 본 발명에 따른 시부트라민 벤젠술폰산염의 시차주사 열량분석도를 나타낸다.
- 도 3은 본 발명에 따른 시부트라민 캄포술폰산염의 X선 회절분광도를 나타낸다.
- 도 4는 본 발명에 따른 시부트라민 캄포술폰산염의 시차주사 열량분석도를 나타낸다.
- 도 5는 본 발명에 따른 시부트라민 파라-톨루엔술폰산염의 X선 회절분광도를 나타낸다.
- 도 6은 본 발명에 따른 시부트라민 파라-톨루엔술폰산염의 시차주사 열량분석도를 나타낸다.
- 도 7은 본 발명에 따른 시부트라민 에탄디술폰산염의 X선 회절분광도를 나타낸다.
- 도 8은 본 발명에 따른 시부트라민 에탄디술폰산염의 시차주사 열량분석도를 나타낸다.
- 도 9는 본 발명에 따른 시부트라민 에탄술폰산염 반수화물의 X선 회절분광도를 나타낸다.
- 도 10은 본 발명에 따른 시부트라민 에탄술폰산염 반수화물의 시차주사 열량분석도를 나타낸다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 시부트라민의 신규 술폰산염, 그의 제조방법 및 그를 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

시부트라민 (N-1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸-N,N-디메틸아민)은 우울증, 파킨슨병, 비만증, 비인슐린 의존성 당뇨병, 간질 등의 치료에 유용한 치료제로서, 생체 내 5-히드록시트립타민 및 노르아드레날린 재흡수 억제제이다(Neuropharmacology, 28, 129-134p). 또한, 시부트라민은 포만감을 증가시켜 음식섭취를 감소시키고, 열발생을 자극하여 에너지 소비를 증가시키는 이중 작용에 의해 체중을 경감시킨다(Int.J.Obesity, 19, 145p; Brit.J.Pharmacol. 114, 388p). 시부트라민의 우울증 치료 용도는 영국특허 제 2098602호에 기재되어 있으며, 파킨슨병의 치료 용도는 PCT 출원한 제WO88/06444호에 기재되어 있고, 뇌기능 질환의 치료 용도는 미국특허 제4939175호에 기재되어 있으며, 비만의 치료에 있어서 시부트라민 염산염의 용도는 유럽특허 제397831호에 기재되어 있고, 손상된 내당력 또는 인슐린 비의존성 당뇨병을 앓고 있는 사람의 내당력을 개선시키기 위한 용도는 PCT출원한 제WO95/20949호에 기재되어 있다.

일반적으로 제제학적으로 우수한 물성의 염을 제조하기 위해서는 (1) 우수한 용해도, (2) 우수한 안정성, (3) 비흡습성 및 (4) 정제 제형으로의 가공성과 같은 물리화화적인 기준을 충족하여야 한다.

시부트라민은 낮은 용점 때문에 정제하기 어려우므로 약제학적 조성물의 제조를 위해서는 재결정화에 의해 정제될 수 있는 결정성 물질을 사용하는 것이 바람직하다. 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 비독성 산부가염을 형성하는 산으로부터 형성된 염 형태, 예를 들어 염산염, 말리에이트, 아세테이트, 사이트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 석시네이트 및 아스파르테이트, 글루타메이트등의 염형태로 사용될 수 있다고 대한민국 특허공보 특 1990-0000274에 개시되어 있다.

그런데, 시부트라민 염산염은 흡습성이 있어서 제제학적으로 취급하기 어려워 염산염을 약물의 제조에 사용하는 것이 바람직하지 못하다. 약물의 제조 시 각각의 용형에 일정 중량의 활성 화합물이 함유되도록 해야 하지만, 주위로부터 물을 흡수하는 활성 성분은 그러한 일관성을 성취하기는 어렵다. 대한민국 특허공보 제94-8913호는 시부트라민 염산염을 일수

화물의 형태로 제조하는 경우에 캡셀제, 정제 및 다른 약학적 용량형의 제조에 적절한 비흡습성 생성물을 수득할 수 있다고 기재하고 있다. 시부트라민 염산염 일수화물은 시부트라민 염산염을 물로 이루어지거나 물을 함유하는 매질(물과 불혼화성 용매, 물과 혼화성 용매)과 접촉시킴으로써 일수화물을 제조할 수 있다고 기술하고 있다.

이와 같이 현재 상용화되고 있는 시부트라민 염산염 일수화물은 이를 제조하기 위해 반응에 일정량의 물을 투입하여 제조하거나 시부트라민 염산염 무수물을 제조한 후 물을 함유하는 용매에서 장시간 동안 현탁 교반하여 일수화물을 제조하는 일련의 공정을 거쳐야 하는 번거로움이 있으며, 전혀 흡습성이 없는 정확한 일수화물을 제조하기 위한 공정상의 난점이 있다.

이에, 본 발명자들은 상기한 문제점을 해결할 수 있는 신규한 시부트라민 염을 개발하고자 연구를 거듭한 결과, 시부트라민 술폰산염 중, 수화물의 제조를 위해 일정량의 물을 포함시켜야만 하는 번거로운 제조과정이 필요 없는 무수물 형태의 시부트라민의 벤젠술폰산염 (베실레이트, benzenesulfonic acid salt), 캄포술폰산염 (캄실레이트, (+)-(1S)-camphor-10-sulfonic acid salt), 파라-톨루엔술폰산염 (토실레이트, p-toluenesulfonic acid salt) 및 에탄디술폰산염 (에디실레이트, 1,2-ethane disulfonic acid salt)이 우수한 물리화학적 성질 (용해도, 비흡습성, 안정성)을 지닌다는 것을 발견하였다. 또한, 시부트라민 술폰산 중 수화물 형태의 시부트라민 에탄술폰산염 (에실레이트, ethansulfonic acid salt) 반수화물이 비흡습성이고 안정성을 가지면서도 물에 대한 용해도가 시부트라민 염산염 일수화물에 비해 월등히 높다는 것을 발견하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 신규한 시부트라민 술폰산염을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 시부트라민 술폰산염을 제조방법을 제공하는 것이다.

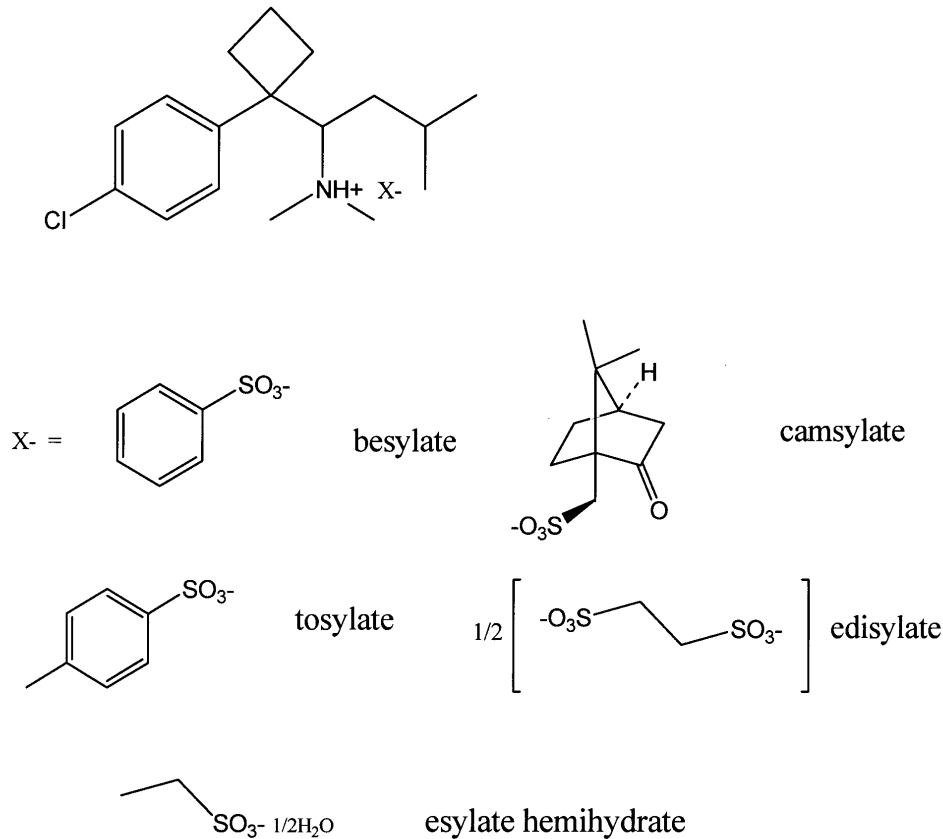
본 발명의 또 다른 목적은 상기 시부트라민 술폰산염을 활성성분으로 포함하는 비만의 치료 및 예방을 위한 약학조성물을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

하나의 양태로서, 본 발명은 시부트라민 벤젠술폰산염, 캄포술폰산염, 파라-톨루엔술폰산염, 에탄디술폰산염 및 에탄술폰산염 반수화물로 이루어진 시부트라민 술폰산염 중에서 선택되는 시부트라민 술폰산염에 관한 것이다.

시부트라민 벤젠술폰산염, 캄포술폰산염, 파라-톨루엔술폰산염, 에탄디술폰산염 및 에탄술폰산염 반수화물은 하기 화학식 1로 나타낼 수 있다.

화학식 1



본 발명에 따른 시부트라민 벤젠술포산염, 파라-톨루엔술포산염, 에탄디술포산염은 시판되고 있는 시부트라민 염산염 일수화물에 비하여 동등 이상의 비흡습성, 화학적 및 열역학적 안정성, 제제 가공성을 보이며, 용해도면에서는 시부트라민 염산염 일수화물에 비해 다소 떨어지지만 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적인 조성물을 제조하였을 경우 제제학적 용출 또는 생체이용률 면에서 문제가 없을 정도의 충분한 용해도를 나타냈다. 본 발명에 따른 시부트라민 캄포술포산염, 에탄디술포산염 반수화물은 시부트라민 염산염 일수화물에 비하여 동등이상의 용해도, 비흡습성, 화학적 및 열역학적 안정성, 제제 가공성을 보이며, 특히 에탄디술포산염 반수화물은 증류수 및 pH 1.2, pH 4.0, pH 5.3, pH 6.8, pH 7.4의 각 수용액에서 시부트라민 염산염에 비해 2배 이상의 매우 우수한 용해도를 나타냈다. 비흡습성 측면에서 상기의 술포산염들은 10%, 75%, 90%의 상대습도에서 7일 이상 방치하여도 전혀 수분증가 또는 수분감소를 나타내지 않았으며, 안정성 측면에서 상기의 술포산염들은 60℃의 온도에서 한 달 이상 방치하여도 불순물의 생성이나 함량의 변화가 없었고, 광안정성에서도 역시 우수한 결과를 나타냈다.

본 발명의 시부트라민 술포산염의 제조에 사용된 벤젠술포산(besylate), 캄포술포산(camsylate), 파라-톨루엔술포산(tosylate), 에탄디술포산(edisylate), 에탄술포산(esylate)은 일반적으로 의약품에서 많이 사용되고 있으며, 미국 FDA에서 인증된 약제학적으로 사용가능한 유기산이다. 상기의 산들은 장기적으로 사용례와 안전성이 입증된 독성이 적은 산으로써 시부트라민의 신규염으로 장기간 복용하기에 유용하다.

본 발명의 시부트라민 술포산염은 라세믹 화합물로서, 시부트라민 염산염과 마찬가지로 광학적 순수물질인 (-)-시부트라민의 술포산염과 (+)-시부트라민 술포산염의 약 1:1 혼합물이다.

본 발명의 시부트라민 벤젠술포산염, 캄포술포산염, 파라-톨루엔술포산염, 에탄디술포산염, 에탄술포산염 반수화물은 결정형 또는 비결정형일 수 있으며, 결정형 형태의 시부트라민 술포산염이 비흡습성, 열역학적인 안정성, 유동성 등 물성면에서 더욱 바람직하다.

구체적으로, 시부트라민 벤젠술포산염은 X선 회절분석에서 피크 강도가 200 이상인 경우의 2θ의 값이 6.6, 10.9, 13.4, 14.5, 16.2, 17.1, 17.4, 19.7, 20.1 21.4, 22.0, 22.7, 23.5, 24.6, 24.9, 25.7, 26.6, 27.3, 32.9인 것을 특징으로 한다.

시부트라민 캠포술폰산염은 X선 회절분석에서 피크 강도가 200 이상인 경우의 2θ 의 값이 6.7, 8.1, 12.5, 12.8, 13.3, 15.0, 16.0, 16.6, 18.4, 19.0, 20.0, 21.3, 22.5, 22.8, 24.2, 24.7, 25.0, 26.6, 28.3, 33.8인 것을 특징으로 한다.

시부트라민 파라-톨루엔술폰산염은 X선 회절분석에서 피크 강도가 200 이상인 경우의 2θ 의 값이 6.4, 11.0, 11.1, 12.3, 12.8, 14.2, 16.5, 17.1, 19.2, 19.8, 21.3, 22.1, 24.1, 24.9, 26.3, 26.5, 27.8인 것을 특징으로 한다.

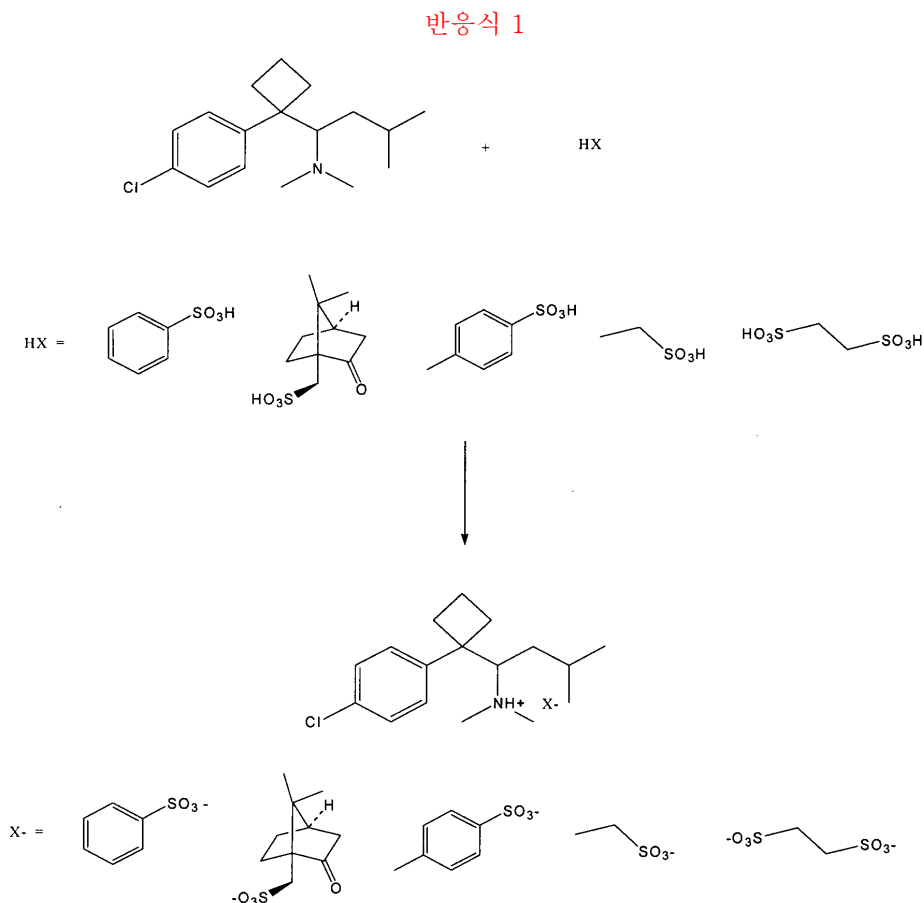
시부트라민 에탄디술폰산염은 X선 회절분석에서 피크 강도가 200 이상인 경우의 2θ 의 값이 6.6, 10.2, 11.2, 12.2, 12.8, 13.7, 14.0, 16.4, 18.0, 18.5, 19.2, 19.8, 20.9, 21.3, 22.0, 22.6, 23.7, 24.4, 25.0, 26.5, 27.3, 29.0, 30.3인 것을 특징으로 한다.

시부트라민 에탄술폰산염 반수화물은 X선 회절분석에서 피크 강도가 200 이상인 경우의 2θ 의 값이 8.0 10.4 11.1 11.7 12.7 14.9 16.0 16.5 17.6 18.0 18.4 20.1 20.8 22.3 23.2 23.4 23.6 24.1 25.0 25.9 27.2 28.6 30.0 33.8인 것을 특징으로 한다.

또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 시부트라민 술폰산염의 제조방법에 관한 것이다.

구체적으로, 본 발명은 불활성 용매중에서 시부트라민과 벤젠술폰산, 캠포술폰산, 파라-톨루엔술폰산, 에탄디술폰산 및 에탄술폰산 중에서 선택되는 술폰산을 반응시키는 단계를 포함하는 시부트라민 술폰산염의 제조방법을 포함한다.

구체적으로 상기 반응을 반응식으로 나타내면 다음 반응식 1과 같다.



반응물로 사용되는 시부트라민은 (-)-시부트라민과 (+)-시부트라민의 1:1 혼합물이며, 각 술폰산중에 캠포술폰산은 라세믹 화합물 또는 광학적 순수물질일 수 있으며, 이중 광학적으로 순수한 (+)-(1S)-캠포술폰산을 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 제조방법에 사용되는 벤젠술폰산은 문헌상 LD₅₀ (rat, 경구투여)가 1,157mg/kg, 캄포술폰산은 LD₅₀ (mouse, 피하주사)가 2,502mg/kg, 파라-톨루엔술폰산은 LD₅₀ (rat, 경구투여)가 2,480mg/kg, 에탄디술폰산은 LD₅₀ (mouse, 정맥투여)가 68mg/kg, 에탄술폰산은 LD₅₀ (mouse, 정맥투여)가 48mg/kg인 유기산으로, 미국 FDA에서 승인 받아 약제학적으로 사용 가능한 염으로서 다양한 의약품에서 사용되고 있으며, 특히 고혈압 치료제인 암로디핀과 설타미실린, 토수플로삭신, 클로메티아졸, 에고톡신등 다양한 적응증을 가진 의약품에서 장기간 안전하게 사용되어 왔다.

본 발명의 제조방법에 사용가능한 불활성 용매에는 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴, 헥산, 이소프로필 에테르, t-부틸 메틸 에테르 등이 있으며, 바람직하게는 에틸 아세테이트 또는 에탄올이다. 이들 불활성 용매는 단독으로 사용하거나 배합하여 사용할 수 있다.

상기 불활성 용매 중에서 시부트라민 1 당량에 대하여 술폰산 1 내지 2당량, 바람직하게는 1.02 내지 1.2당량을 적가하여 반응시킬 수 있으며, -5℃ 내지 40℃, 바람직하게는 20 내지 30℃의 반응온도에서 0.5 내지 5 시간, 바람직하게는 1 내지 2시간 동안 반응시킬 수 있다.

상기와 같은 본 발명의 제조방법에 의하여, 시부트라민의 술폰산염을 90%이상의 수율과 99% 이상의 고순도로 제조할 수 있다.

또 다른 양태로서, 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 상기한 시부트라민 술폰산염을 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 비만증을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 시부트라민 술폰산염을 활성성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 있어서, 바람직한 투여형태는 경구 투여이며, 이러한 투여 수단으로는 정제 또는 캡슐을 예로 들 수 있다.

정제는 활성성분이 담체, 희석제 또는 부형제 등과 혼합한 다음 정제화하여 제조할 수 있으며, 이때 사용되는 적합한 담체, 희석제 또는 부형제의 실례로는 전분, 당 및 만니톨과 같은 붕해제, 칼슘 포스페이트 및 규산 유도체와 같은 충전제 및 증량제, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 다른 셀룰로오스 유도체, 젤라틴 및 폴리비닐 피롤리돈과 같은 결합제, 활석, 칼슘 및 마그네슘 스테아레이트 및 고상 폴리 에틸렌 글리콜과 같은 윤활제 등을 들 수 있다. 또한 상기의 담체, 희석제 또는 부형제와 같은 첨가제 없이 또는 첨가제와 함께 활성성분을 함유하는 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 방법에 따라 제조할 수 있다.

약제학적 조성물의 활성성분으로 화학식 1에서의 결정성 시부트라민 술폰산염은 조성물 250중량부에 대하여 1 내지 50 중량부를 포함하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 총중량 250mg의 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 제조 시 활성성분으로서 화학식 1의 결정성 시부트라민 술폰산염 10mg(시부트라민 함량기준), 미세 결정 셀룰로오스 115mg, 락토오스 115mg, 이산화 규소 5mg 및 마그네슘 스테아레이트 5mg을 포함하도록 제조할 수 있다. 그러나, 상기 약제학적 조성물의 조성비는 단지 하나의 예시이므로, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.

이하 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예

본 발명의 제조방법으로 시부트라민 벤젠술폰산염, 캄포술폰산염, 파라-톨루엔술폰산염, 에탄디술폰산염, 에탄술폰산염 반수화물을 제조한 후, 흡습성, 용해도, 안정성, 광안정성 및 결정성 등의 물성을 시부트라민 염산염 수화물과 비교하였다. 또한 제형성과 용출성향을 알아보기 위하여 시부트라민 술폰산염의 캡셀제를 제조하였다.

참고예 1: 시부트라민 염산염 일수화물의 제조

대한민국특허 공고 제 90-00274호에 기재된 방법에 따라 시부트라민 염산염 무수화물을 제조하였다. 그런 다음 대한민국 특허 공고 제94-08913호에 기재된 방법에 따라, 상기에서 제조된 시부트라민 염산염 무수화물 10g을 아세톤 110mL 및 물 1.2mL의 비등 혼합물에 용해시킨 다음, 용액을 열시(hot-filtration)하고, 용매 80mL를 증류 제거하여 여액의 용량을 감소시켰다. 농축액을 여과하고 생성된 고체를 여과하여 수거한 후, 진공 중에서 건조시켜 융점이 195 ℃인 화학식 2의 화합물 9.2g(수율: 87%)을 수득하였다.

실시예 1 : 시부트라민 벤젠술폰산염의 제조

시부트라민(22.4g, 0.08몰)을 에틸 아세테이트 224ml에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25℃로 조절한 후, 벤젠술폰산(12.64g, 0.08몰)의 에틸 아세테이트 124ml 용액을 서서히 적가하였다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 교반하여 침전을 생성시키고 4℃에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 에틸 아세테이트 100ml로 세척하였다. 40℃에서 진공 건조하여 목적물 33.99g (수율: 97.0%)을 수득하였다.

수득된 시부트라민 벤젠술폰산염의 원소 분석결과 및 융점은 다음과 같다.

[표 1]

원소분석(C ₂₃ H ₃₂ ClNO ₃ S)	단위(%)				
실측치	C:62.98	H:7.48	N:3.20	O:11.24	S:7.34
이론치	C:63.07	H:7.36	N:3.20	O:10.96	S:7.32

융점 : 187 ℃

NMR(δ , DMSO-d₆) : 8.42(1H,s) 7.63~7.32(9H,m) 3.76(1H,t) 2.83(3H,d)

2.55~2.50(1H,d) 2.32~2.30(2H,m) 2.13(3H,d) 1.90(1

H,m)

1.69(2H,m) 1.41(2H,m) 0.99(6H,t)

실시예 2 : 시부트라민 캄포술폰산염의 제조

시부트라민(30.0g, 0.107몰)을 에틸 아세테이트 300ml에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25℃로 조절한 후, (1S)-(+)-10-캄포술폰산(24.9g, 0.107몰)의 에틸 아세테이트 250ml 용액을 서서히 적가하였다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 교반하여 침전을 생성시키고 4℃에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 에틸 아세테이트 100ml로 세척하였다. 40℃에서 진공 건조하여 목적물 52.31g (수율: 95.4%)을 수득하였다.

수득된 시부트라민 캄포술폰산염의 원소 분석결과 및 융점은 다음과 같다.

[표 2]

원소분석(C ₂₇ H ₄₂ ClNO ₄ S)	단위(%)				
실측치	C:63.51	H:8.42	N:2.80	O:12.71	S:6.44
이론치	C:63.32	H:8.27	N:2.73	O:12.50	S:6.26

융점 : 190 ℃

NMR(δ , DMSO-d₆) : 8.49(1H,s) 7.56~7.49(4H,m) 3.76(1H,t) 2.87(1H,d)

2.83(3H,d) 2.75(1H,t) 2.55~2.50(1H,d) 2.39(1H,d)

2.32~2.20(3H,m) 2.13(3H,d) 1.95~1.70(6H,m)

1.50~1.28(4H,m) 1.06(3H,s) 0.99(6H,t) 0.76(3H,s)

실시예 3 : 시부트라민 파라-톨루엔술폰산염의 제조

시부트라민(22.4g, 0.08몰)을 에틸 아세테이트 224ml에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25℃로 조절한 후, 파라-톨루엔술폰산 일수화물(15.2g, 0.08몰)의 에틸 아세테이트 160ml 용액을 서서히 적가하였다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 교반하여 침전을 생성시키고 4℃에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 에틸 아세테이트 100ml로 세척하였다. 40℃에서 진공 건조하여 목적물 35.14g (수율: 97.1%)을 수득하였다.

수득된 시부트라민 파라-톨루엔술폰산염의 원소 분석결과 및 융점은 다음과 같다.

[표 3]

원소분석(C ₂₄ H ₃₄ ClNO ₃ S)	단위(%)				
실측치	C:64.14	H:7.63	N:3.10	O:10.76	S:7.39
이론치	C:63.77	H:7.58	N:3.10	O:10.62	S:7.09

융점 : 185 ℃

NMR(δ ,DMSO-d₆) : 8.42(1H,s) 7.54~7.48(6H,m) 7.13(2H,d) 3.76(1H,t)

2.83(3H,d) 2.50(1H,d) 2.32~2.30(2H,m) 2.30(3H,d)

2.13(3H,d) 1.90(1H,m) 1.69(2H,m) 1.39(2H,m) 0.99(6

H,t)

실시예 4 : 시부트라민 에탄디술폰산염의 제조

시부트라민(24.0g, 0.086몰)을 에틸 아세테이트 240ml에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25℃로 조절한 후, 1,2-에탄디술폰산(8.16g, 0.043몰)의 에탄올 72ml 용액을 서서히 적가하였다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 교반하여 침전을 생성시키고 4℃에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 에틸 아세테이트 100ml로 세척하였다. 40℃에서 진공 건조하여 목적물 27.40g (수율: 85.0%)을 수득하였다. 수득된 시부트라민 에탄디술폰산염의 원소 분석결과 및 융점은 다음과 같다.

[표 4]

원소분석(C ₃₆ H ₅₈ Cl ₂ N ₂ O ₆ S ₂)	단위(%)				
실측치	C:57.62	H:7.78	N:3.72	O:13.50	S:8.66
이론치	C:57.66	H:7.80	N:3.74	O:12.80	S:8.55

융점 : 270 ℃

NMR(δ ,DMSO-d₆) : 8.51(1H,s) 7.55~7.49(4H,m) 3.76(1H,t) 2.83(3H,d)

2.68(2H,s) 2.50(2H,d) 2.32(2H,t) 2.13(3H,d)

1.90(1H,m) 1.69(2H,m) 1.39(2H,m) 0.99(6H,t)

실시예 5 : 시부트라민 에탄술폰산염 반수화물의 제조

시부트라민(20.0g, 0.071몰)을 에틸 아세테이트 80ml, t-부틸 메틸 에테르 80ml, 증류수 2ml에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25℃로 조절한 후, 에탄술폰산(8.68g, 0.078몰)을 서서히 적가하였다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 교반하여 침전을 생성시키고 4℃에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 에틸 아세테이트 100ml로 세척하였다. 40℃에서 진공 건조하여 목적물 26.0g (수율: 93.9%)을 수득하였다.

수득된 시부트라민 에탄술폰산염 반수화물의 원소 분석결과 및 융점은 다음과 같다.

[표 5]

원소분석(C ₁₉ H ₃₂ ClNO ₃ S-1/2H ₂ O)	단위(%)
실측치	C:57.44 H:8.42 N:3.63 O:13.76 S:8.28
이론치	C:57.20 H:8.34 N:3.51 O:14.03 S:8.04

융점 : 174 ℃

NMR(δ,DMSO-d₆) : 8.53(1H,s) 7.55~7.48(4H,m) 3.76(1H,t) 2.83(3H,d)

2.51(2H,d) 2.42(2H,q) 2.33(2H,m) 2.13(3H,t)

1.90(1H,m) 1.69(2H,m) 1.39(2H,m) 1.08(3H,t) 0.99(6

H,t)

실시예 6 : 시부트라민 벤젠술폰산염을 포함하는 캡셀제의 제조

다음 표 6에 나타난 성분을 혼합하여, 시부트라민 벤젠술폰산염을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

[표 6]

성 분	함 량 (1캡셀중)
시부트라민 벤젠술폰산염	시부트라민으로서 10 mg 해당량
유 당	115 mg
미결정 셀룰로오즈	115 mg
이산화 규소	5 mg
스테아린산 마그네슘	5 mg

상기 각 성분들을 혼합하고, 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.

실시예 7 : 시부트라민 캄포술폰산염을 포함하는 캡셀제의 제조

다음 표 7에 나타난 성분을 혼합하여, 시부트라민 캄포술폰산염을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

[표 7]

성 분	합 량 (1캡셀중)
시부트라민 캄포술폰산염	시부트라민으로서 10 mg 해당량
유 당	115 mg
미결정 셀룰로오즈	115 mg
이산화 규소	5 mg
스테아린산 마그네슘	5 mg

상기 각 성분들을 혼합하고, 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.

실시예 8 : 시부트라민 파라-톨루엔술폰산염을 포함하는 캡셀제의 제조

다음 표 8에 나타낸 성분을 혼합하여, 시부트라민 파라-톨루엔술폰산염을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

[표 8]

성 분	합 량 (1캡셀중)
시부트라민 파라-톨루엔술폰산염	시부트라민으로서 10 mg 해당량
유 당	115 mg
미결정 셀룰로오즈	115 mg
이산화 규소	5 mg
스테아린산 마그네슘	5 mg

상기 각 성분들을 혼합하고, 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.

실시예 9 : 시부트라민 에탄디술폰산염을 포함하는 캡셀제의 제조

다음 표 9에 나타낸 성분을 혼합하여, 시부트라민 에탄디술폰산염을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

[표 9]

성 분	합 량 (1캡셀중)
시부트라민 에탄디술폰산염	시부트라민으로서 10 mg 해당량
유 당	115 mg
미결정 셀룰로오즈	115 mg
이산화 규소	5 mg
스테아린산 마그네슘	5 mg

상기 각 성분들을 혼합하고, 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.

실시예 10 : 시부트라민 에탄술폰산염 반수화물을 포함하는 캡셀제의 제조

다음 표 10에 나타낸 성분을 혼합하여, 시부트라민 에탄술폰산염 반수화물을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

[표 10]

성 분	함 량 (1캡셀중)
시부트라민 에탄술폰산염 반수화물	시부트라민으로서 10 mg 해당량
유 당	115 mg
미결정 셀룰로오즈	115 mg
이산화 규소	5 mg
스테아린산 마그네슘	5 mg

상기 각 성분들을 혼합하고, 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.

실시예 11: 시부트라민 술폰산염의 흡습성 시험

실시예 1 내지 5 에서 제조한 시부트라민 술폰산염 및 시부트라민 염산염 일수화물을 25℃에서 여러 가지 습도조건에서 1주일 후에 함수량 (K.F. 수분%)을 측정하였으며, 그 결과를 표 11에 나타내었다.

[표 11]

보관 습도 (상대 습도%)		10%		75%		90%	
보관기간	초기	3일 후	1주 후	3일 후	1주 후	3일 후	1주 후
벤젠술폰산염	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.05%	0.05%	0.05%
캄포술폰산염	0.09%	0.09%	0.08%	0.06%	0.06%	0.08%	0.12%
파라-톨루엔술폰산염	0.10%	0.08%	0.07%	0.05%	0.08%	0.05%	0.07%
에탄디술폰산염	0.05%	0.06%	0.05%	0.04%	0.05%	0.04%	0.05%
에탄술폰산염 반수화물	2.37%	2.35%	2.37%	2.29%	2.35%	2.44%	2.40%
염산염 일수화물	5.50%	5.51%	5.48%	5.49%	5.50%	5.50%	5.49%

상기 표 11에 나타난 바와 같이, 시부트라민 벤젠술폰산염, 캄포술폰산염, 파라-톨루엔술폰산염, 에탄디술폰산염, 에탄술폰산염 반수화물은 여러 습도 조건에서 시부트라민 염산염 일수화물과 함께 초기수분의 변화가 거의 없음을 보여 주었다.

실시예 12: 시부트라민 술폰산염의 용해도 시험

실시예 1 내지 5 에서 제조한 시부트라민 술폰산염 및 시부트라민 염산염 일수화물을 37℃의 다양한 수용액 조건 하에서 용해도를 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 12에 나타내었다.

[표 12]

용 매 신규염	증류수	pH 1.2	pH 4.0	pH 5.3	pH 6.8	pH 7.4
벤젠술폰산염	19.18	15.18	8.51	5.72	21.86	7.01
캄포술폰산염	23.67	16.18	16.75	7.45	29.83	13.97
파라-톨루엔술폰산염	24.32	8.36	7.56	5.53	21.92	7.69
에탄디술폰산염	25.98	10.57	9.78	5.68	19.44	8.04
에탄술폰산염 반수화물	84.10	70.65	26.42	19.53	69.42	27.61
염산염 일수화물	26.18	13.36	9.58	6.58	23.14	9.2

상기 표 12에 나타낸 바와 같이, 증류수와 다양한 pH의 완충용액에서 시부트라민 벤젠술폰산염, 파라-톨루엔술폰산염, 에탄디술폰산염의 용해도는 시부트라민 염산염 일수화물과 비교하여 다소 떨어지나, 캡슐과 같은 약제학적 제형을 제조하기에 충분한 용해도(3mg/ml) 이상이였다. 시부트라민 캄포술폰산염의 용해도는 시부트라민 염산염 일수화물과 유사하였다. 시부트라민 에탄술폰산염 반수화물은 시부트라민 염산염 일수화물에 비해 매우 우수한 용해도를 나타내었다. 따라서, 5종의 술폰산염의 캡슐 제형 모두 비교 용출 시험 결과 시부트라민 염산염 일수화물과 동일한 결과를 얻을 수 있었다.

실시예 13: 시부트라민 술폰산염의 안정성 시험

실시예 1 내지 5 에서 제조한 시부트라민 술폰산염 및 시부트라민 염산염 일수화물을 가지고, 60℃에서 가속시험을 실시하였으며, 그 결과를 표 13에 요약하였다.

[표 13]

보관기간 신규염	초 기	1 주	2 주	4 주
벤젠술폰산염	1.000	1.000	0.999	1.000
캄포술폰산염	1.000	1.000	0.999	0.999
파라-톨루엔술폰산염	1.000	0.999	1.000	0.999
에탄디술폰산염	1.000	0.999	1.000	0.999
에탄술폰산염 반수화물	1.000	1.000	0.999	0.999
염산염 일수화물	1.000	0.999	0.999	0.999

HPLC 분석 조건은 다음과 같았다:

검출기: 자외선 흡광도(측정파장 225nm)

칼럼: 옥타데실 실리카겔 C18 (4.6mm x 150mm, 5 μ m)

이동상: 일수소화인산암모늄(0.05M)수용액(인산으로 pH 6으로 조절): 아세토

니트릴 = 35 : 65

유속: 1.0 ml/분

표 13에 나타난 바와 같이, 시부트라민 술폰산염은 시부트라민 염산염 일수화물과 함께 60℃에서의 가속시험에서 함량 변화가 거의 없었다. 따라서, 시부트라민 술폰산염은 염산염 일수화물과 함께 온도에 의한 화학적 안정성이 우수함을 알 수 있었다.

실시예 14: 시부트라민 술폰산염의 광안정성 시험

본 실시예에서는 광안정성 시험을 위하여, 실시예 1 내지 5 에서 제조한 시부트라민 술폰산염 및 시부트라민 염산염 일수화물을 25℃에서 ICH Guideline에 적합한 광안정성 시험기기를 사용하여 형광에 노출시킨 채로 4주간 보관하였다. 그 결과를 하기 표 14에 나타내었다.

[표 14]

보관기간 신규염	초 기	1 주	2 주	4 주
벤젠술폰산염	1.000	1.000	0.999	0.999
캄포술폰산염	1.000	0.999	1.000	0.999
파라-톨루엔술폰산염	1.000	1.000	0.999	0.999
에탄디술폰산염	1.000	1.000	0.999	1.000
에탄술폰산염 반수화물	1.000	0.999	1.000	0.999
염산염 일수화물	1.000	0.999	1.000	0.999

상기 표 14에 나타난 바와 같이, 시부트라민 술폰산염의 광안정성 측정을 위해 함량(HPLC)변화를 측정하였으며, 술폰산염과 염산염 일수화물 모두 광안정성이 우수함을 알 수 있었다.

발명의 효과

본 발명의 시부트라민 벤젠술폰산염, 캄포술폰산염, 파라-톨루엔술폰산염, 에탄디술폰산염, 에탄술폰산염 반수화물은 우수한 물리화학적 성질, 즉 비흡습성, 용해도, 안정성, 제제가공성, 결정성을 갖는다. 이들 시부트라민 술폰산염은 수화물을 제조하기 위한 추가의 공정이 필요 없으며, 에탄술폰산염 반수화물은 염산염 일수화물에 비해 상당히 우수한 용해도를 나타낸다. 따라서, 본 발명의 시부트라민 벤젠술폰산염, 캄포술폰산염, 파라-톨루엔술폰산염, 에탄디술폰산염, 에탄술폰산염 반수화물은 제조 공정이 단순하며, 장기간 보관이 가능하고, 약학적 용량형의 제조에 적절한 일관성을 유지할 수 있고, 생체이용률이 증진되는 등의 장점을 갖는다.

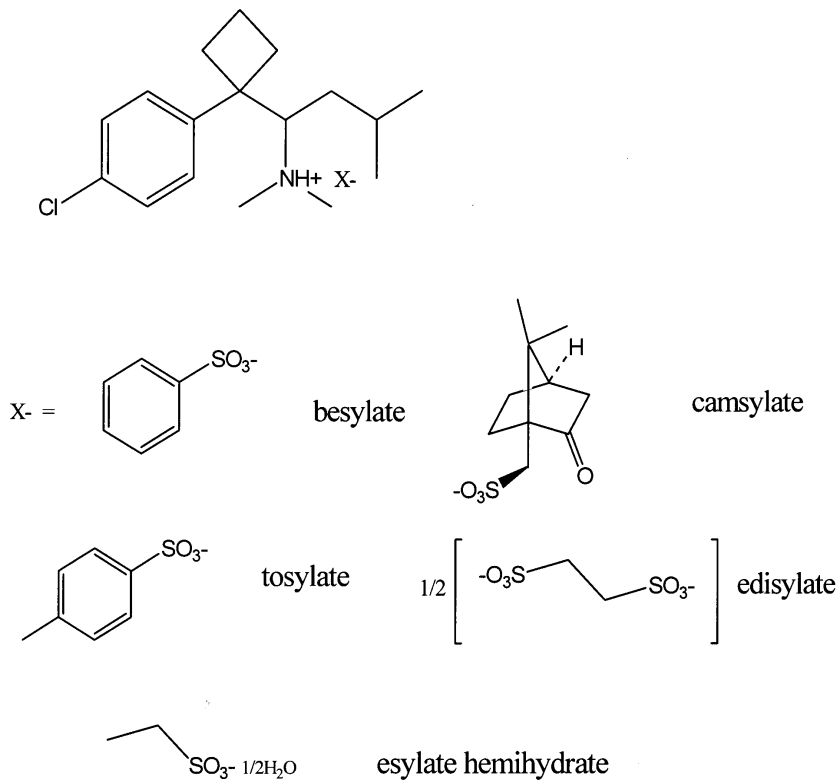
또한 신규한 시부트라민 술폰산염 제조시 사용되는 벤젠술폰산, 캄포술폰산, 파라-톨루엔술폰산, 에탄디술폰산, 에탄술폰산은 제약학적으로 장기간 사용된 예와 안정성이 입증된 독성이 적은 산이므로 상기 제조된 신규한 시부트라민 술폰산염을 독성의 우려 없이 장기간 복용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기의 화학식 1의 구조를 갖는 시부트라민의 술포산염.

화학식 1



청구항 2.

제1항에 있어서, X선 회절분석에서 피크 강도가 200 이상인 경우의 2 θ 의 값이 6.6, 10.9, 13.4, 14.5, 16.2, 17.1, 17.4, 19.7, 20.1, 21.4, 22.0, 22.7, 23.5, 24.6, 24.9, 25.7, 26.6, 27.3, 32.9인 시부트라민 벤젠술포산염.

청구항 3.

제1항에 있어서, X선 회절분석에서 피크 강도가 200 이상인 경우의 2 θ 의 값이 6.7, 8.1, 12.5, 12.8, 13.3, 15.0, 16.0, 16.6, 18.4, 19.0, 20.0, 21.3, 22.5, 22.8, 24.2, 24.7, 25.0, 26.6, 28.3, 33.8인 시부트라민의 캠프술포산염.

청구항 4.

제1항에 있어서, X선 회절분석에서 피크 강도가 200 이상인 경우의 2 θ 의 값이 6.4, 11.0, 11.1, 12.3, 12.8, 14.2, 16.5, 17.1, 19.2, 19.8, 21.3, 22.1, 24.1, 24.9, 26.3, 26.5, 27.8인 시부트라민의 파라-톨루엔술포산염.

청구항 5.

제1항에 있어서, X선 회절분석에서 피크 강도가 200 이상인 경우의 2 θ 의 값이 6.6, 10.2, 11.2, 12.2, 12.8, 13.7, 14.0, 16.4, 18.0, 18.5, 19.2, 19.8, 20.9, 21.3, 22.0, 22.6, 23.7, 24.4, 25.0, 26.5, 27.3, 29.0, 30.3인 시부트라민의 에탄디술포산염.

청구항 6.

제1항에 있어서, X선 회절분석에서 피크 강도가 200 이상인 경우의 2θ 의 값이 8.0 10.4 11.1 11.7 12.7 14.9 16.0 16.5 17.6 18.0 18.4 20.1 20.8 22.3 23.2 23.4 23.6 24.1 25.0 25.9 27.2 28.6 30.0 33.8인 에탄술폰산염 반수화물.

청구항 7.

시부트라민을 불활성 용매 중에서 시부트라민과 벤젠술폰산, 캄포술폰산, 파라-톨루엔술폰산, 에탄디술폰산 및 에탄술폰산 중에서 선택되는 술폰산과 반응시키는 단계를 포함하여, 제1항에 따른 화학식 1의 시부트라민 술폰산염을 제조하는 방법.

청구항 8.

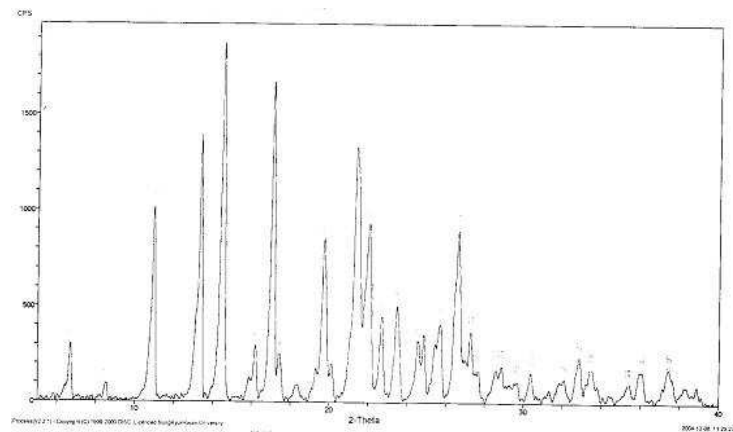
제1항에 따른 화학식 1의 시부트라민 술폰산염 및 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 비만 치료 및 예방용 약제학적 조성물.

청구항 9.

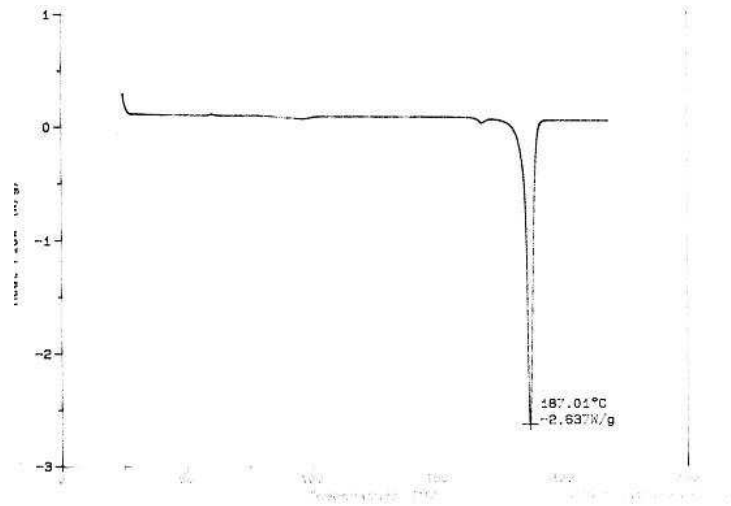
제8항에 있어서, 정제 또는 캡슐제 형태임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

도면

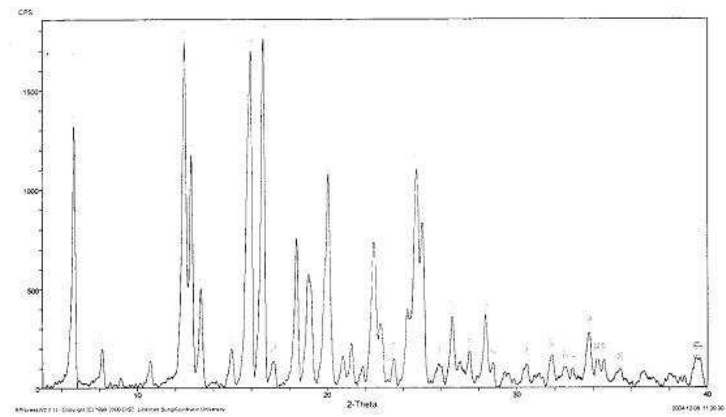
도면1



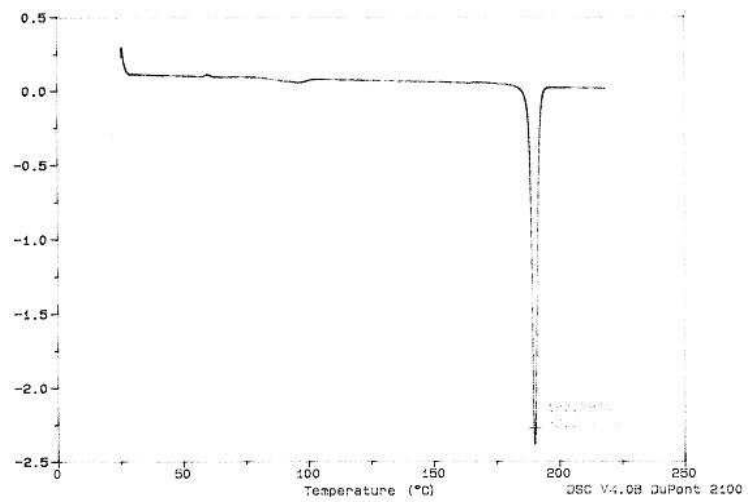
도면2



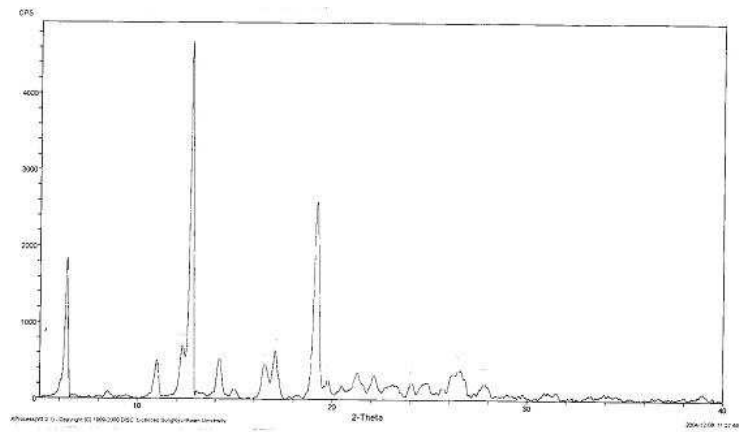
도면3



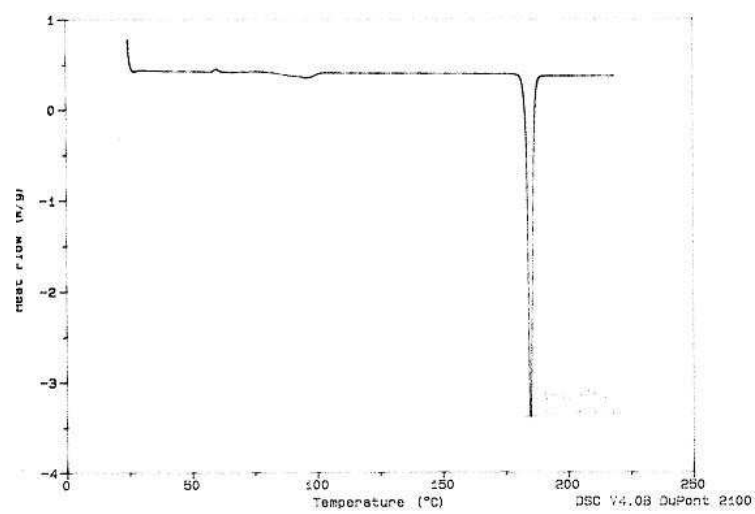
도면4



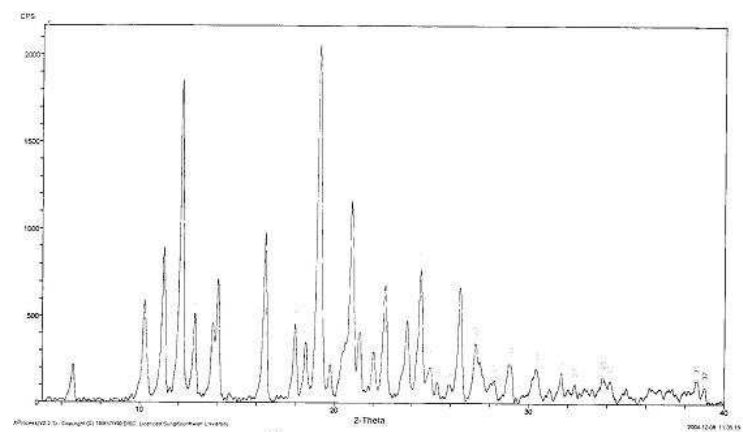
도면5



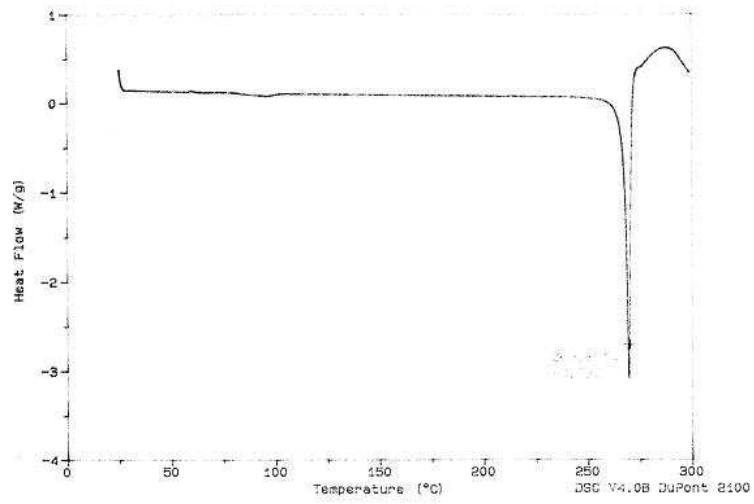
도면6



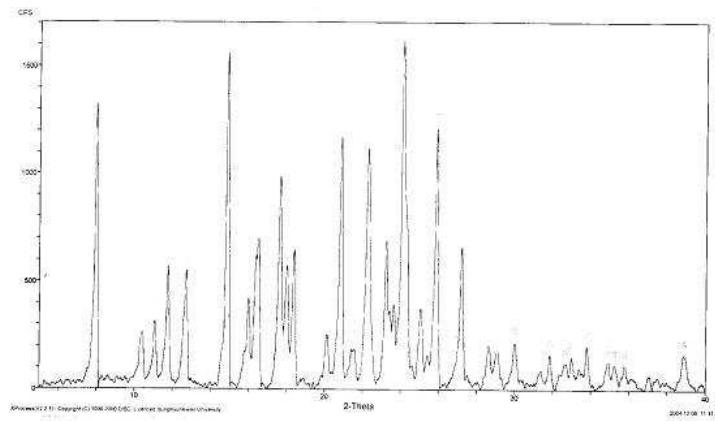
도면7



도면8



도면9



도면10

