

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.³
C07D 499/18

(45) 공고일자 1984년02월20일
(11) 공고번호 특1984-0000140

(21) 출원번호	특1977-0001838	(65) 공개번호	특1983-0000243
(22) 출원일자	1977년08월09일	(43) 공개일자	1983년03월30일
(71) 출원인	비이참 그루우프 리미티드 로널드 스미자아 영국 미들섹크스주 부렌트호오드시 그레이트 웨스트 로오드 비이참 하우스		
(72) 발명자	데이비드 호리스 서튼 쉬엔 영국 서리주 크란리이시 윗드랜드즈 클로우스 더크로프트 존 로버어트 스티일 영국 서리주 뉴우디게이트시 파아크 게이트 로오드 할시온		
(74) 대리인	차순영		

심사관 : 백남훈 (책자공보 제908호)

(54) 소듐 아목시실린을 제조하는 방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

소듐 아목시실린을 제조하는 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 소듐 아목시실린의 제조방법 및 본 제조방법에 의한 소듐 아목시실린과 그 제조과정에 사용되는 용액에 관한 것이다.

다음과 같은 페니실린 구조식을 가진 아목시실린은 광범위 항균작용을 갖기로 으뜸가는 물질로 널리 알려져 있다. 아목시실린의 중요한 특징점중의 하나는 경구투여시 아주 잘 흡수되는 것이나 때로는 비경구투여가 요구될때가 있다. 그러나 이미 공개된 소듐 아목시실린 제조방법은 수득율이나 페니실로익산 및 그 다이머에 의한 혼탁등으로 인한 순도면에서 약간 저조한 결과를 나타내는 경향이 있다. 이런 단점에도 불구하고 주사제용으로 염을 제조하는 그 방법은 계속 사용되어 왔으나 용해시에 개선된 안정성과 외관을 가진 더욱 순도가 높고 좋은 수득율을 나타내는 제조방법이 요구되었으며 그런 진보된 제조방법이 바로 발견된 것이다.

따라서 본 발명은 소듐 아목시실린의 이소프로필알콜 수용액을 분산건조시켜 고품의 소듐 아목시실린을 제조하는 방법에 관한 것이다. 분산 건조시킬 용액중의 소듐 아목시실린의 농도는 5~25 중량% 이면 정상인데 보통 7~20 중량%, 더 좋기로는 15% 같은 8~16%이다. 분산건조시킬 용액중의 이소프로판올과 소듐 아목시실린의 중량비율은 5 : 3 내지 3·3 이면 정상인데 약 4 : 3 정도이면 특히 우수한 제품을 얻을 수 있는 좋은 비율이 될 것이다.

분산건조시킬 용액중의 이소프로판올과 물의 비율은 서로 균일한 용액만 된다면 이소프로판올과 소듐 아목시실린의 비율이 제품의 안정성에 직결되는데 비해 상대적으로 중요하지는 않다. 그러나 우리는 분산 건조시킬 용액중의 이소프로판올의 중량 %는 10~20%이면 만족할만하고 예를들어 15%처럼 12~17% 이면 더욱 좋다는 것을 알았다.

분산건조기의 작동은 통상적인 무리하지않은 상태에서 시행되어야 한다. 그리 하여 예를들면 과도한 온도는 페니실린염 같은 약제의 제조시에 부적합하므로 피해야 한다. 마찬가지로 분산건조기는 실질적으로 모든 용매를 정상상태로서 회수시키도록 작동되어야 한다. 그런 공정은 분산건조기술에 익숙한 자에게는 통상적으로 아는 일이다. 대체로 분산건조기를 입구의 온도가 155~200℃이고 출구의 온도가 95~110℃ 예를 들면 95~100℃가 되도록하여 작동시키면 원하는 결과가 얻어진다. 소듐아목시실린이 최종적으로 건조된 분말상태로 나오므로써 가공율이 정해지는데 이것은 통상 한시간안에 모든 작동이 완결되는 조건 하에서 분산건조기를 작동시키므로써 얻어진다. 건조실에서 머무르는 시간은 일반적으로 1~2초간이다.

건조될 용액은 미세화시킬 분사구나 원심분리판에 의해서 건조기내에서 미세입자화 되는데 우리는 보통 원심분리판을 사용하여 용액 1리터당 1000m²의 표면적을 갖을 정도로 분사시키도록 건조기를 작동시켜 통상의 신속한 건조가 이루어지도록 하는 것이 더 좋았다. 건조기는 최종적인 건조분말에 이소프로판올의 중량 퍼센트가 1.5% 이내 또는 더욱 바람직하기는 0.2~0.8%처럼 0.1~1.0%가량 함유되도록 작동시킨다. 이런식으로 기계를 작동시키면 결국 수분함량이 3%이내 즉 보통은 0.5~2.5%처럼 0.4~2.8%가량 함유된

제품이 얻어진다. 이러한 방법으로 제조된 소듐아목시실린은 페니실로에이트나 다이머 같은 불순물이 적게 함유되는 이점을 가지고 있다. 더우기 이 생산물을 주사용 증류수에 용해시키면 이전의 방법으로 만들어진 소듐 아목시실린 제제를 용해시켰을 때보다 더 좋은 안정성과 외관을 나타낸다. 이것은 영국 특허 1463563에 기술된 바와같이 에탄올 수용액 등에 용해시켜야 할 필요없이 바로 증류수 또는 식염수에 용해하여 사용해도 되는 놀랄만한 장점을 가진 것이다. 분산 건조할 용액은 거의 순수한 (최소한 97%의 순도는 되어야 좋다) 아목시실린 트리하이드레이트를 이소프로판올의 수용액에 현탁시키고 수산화나트륨 수용액을 완전히 용해될때까지 가하되 염기성이 강하게 되지 않도록 해야한다. 이때 사용되는 수산화나트륨 수용액의 농도는 0.5~4N이 적당한데 바람직하기로는 예를들어 2N처럼 1~3N이 좋다. 수산화나트륨 수용액은 통상적인 pH미터로 측정했을때 pH가 너무 높지 않도록 현탁액에 가해주어야 하는데 예를 들어 15~35°C에서 pH가 10을 넘지않도록 서서히 가하여야 하고 바람직하기로는 pH가 9.8을 넘지 않는 것이 좋다.

용액의 최종적인 pH는 8.5이상이어야 하는데 바람직하기로는 9.5처럼 9이상인 것이 좋다. 수산화나트륨 수용액은 15~35°C에서 또는 더 좋기로는 25°C처럼 20~30°C에서 가하는 것이 좋고 pH가 불규칙하게 편중되는 것을 방지하기 위해 균일한 혼합액이 되도록 교반하면서 가하는 것이 가장 좋다. 일반적으로 아목시실린 1당량에 대하여 수산화나트륨 1.02~1.12 당량이면 아목시실린을 충분히 용해시키며 바람직하기로는 1.08~1.11 당량인데 보통 1.10 당량 인것이 이용된다. 필요하다면 수산화나트륨 용액대신에 소듐프로폭사이드 용액을 사용해도 되지만 우리는 수산화나트륨 용액을 잘 사용했다. 아목시실린트리하이드레이트를 용해한 다음 그 용액을 약 5~10°C, 바람직하기로는 0°C로 냉각시키어야 하고 분산건조하기에 앞서 그 용액을 여과하여 고형의 이물질을 제거시켜야 한다.

본 발명의 제조방법으로 제조된 고품의 소듐아목시실린은 통상 페니실로에이트나 다이머 등 제품의 질을 떨어뜨리는 불순물을 6%이상 함유하지 않으며 예를들어 보통은 5%이하 즉 대부분 4%이하 함유한다. 그러나 본 제조방법은 일반적으로 그런 불순물을 소량 생산한다. 예를들면 최소한 2%정도의 페니실로에이트나 다이머 등이 일반적으로 함유된다.

본 발명의 제조방법에 의하면 1.5% 이하의 유기용매(이소프로필알콜) 잔류물을 함유한 고품의 소듐아목시실린을 얻게된다는 이점이 있는데 예를들면 0.1~1.0 중량 %이나 보통은 0.2~0.8 중량 %이고 수분 함량은 통상 2.5~3%이지만 3%이하 즉 예를들어 0.5~2.5%이다. 이소프로판올 잔류물이 1.5% 이상이거나 수분함량이 3%이상이면 제품저장시 안정성을 떨어뜨리는 경향이 있으므로 모두 피해야 된다. 상기한 좁은 범위의 함량이라면 개선된 특성을 가진 제품을 얻게된다.

본 발명에 의해 제조된 소듐 아목시실린은 제조 공정중에 사용된 아목시실린 트리하이드레이트안에 있는 원래의 불순물로부터 기인한 염화나트륨과 같은 소량의 다른 불순물이 또한 함유되어 있을수 있다.

위와같은 것으로볼때 본 제조방법에 의해 생산된 소듐 아목시실린은 정상적으로 최소한 85%중량%, 더 적절하게는 87~90%중량%의 순수한 베이스, 즉 제품에 함유된 소듐 아목시실린 자체의 특별히 높은 순도를 갖고 있다는 것을 이해될 것이다.

이상 기술한 저장시의 안정성과 용해한 후의 안정성 및 좋은 외관등의 장경외에도 용해시킨 10% 소듐 아목시실린 용액은 8.5~9.3의 pH. 보통은 8.7~9.1의 pH를 나타내므로 환자의 사용에 도움을 준다. 이 소듐아목시실린 분말은 예를들어 0.25~1.0g의 용량을 통상적인 방법대로 주사용 증류수에 용해하여 사용된다.

용해하여 사용될 분말상의 소듐 아목시실린은 통상적인 방법대로 바이알이나 앰플등에 밀봉되어 보관된다.

이 용해된 용액은 주사투여시 높은 최고 혈중농도를 나타낸다. 본 발명의 제조방법으로 만들어진 소듐 아목시실린은 극히 독성이 낮다.

다음의 실시예로 본 발명을 설명한다.

[실시예 1]

소듐 아목시실린의 제조

아목시실린 트리하이드레이트 335g을 파이로젠이 없는 증류수 810ml와 이소프로판올 506ml에 현탁시키고 이 현탁액을 격렬하게 교반하면서 2N-수산화나트륨용액 425ml를 24~30°C에서 5분간에 걸쳐 가해 준다음 급히 0°C로 냉각시키고 이 온도를 5분간 유지한다음 여과한다. 이 맑은 여액을 다시 무균여과한다.

이 용액을 입구온도 155~200°C, 출구온도 95~100°C인 조건하에서 분산건조시킨다. 분산건조는 원심분리판에 의한 안하이드로(ANHYDRO) 레보라토리분산 건조기를 사용하여 시간당 용액 3리터를 주입시켜 매 시간 0.3kg의 분산건조된 소듐 아목시실린이 생산되도록 한다. 이 공정은 또한 입구온도가 195~200°C 출구온도는 100~105°C에서 수행해도 좋다. 이때 적당한 원심분리판의 속도는 45000revs/min 이고 공기유입량은 시간당 125m³이다. 이 공정에 의해 생산된 분산건조된 소듐 아목시실린은 통상적인 방법대로 바이알이나 앰플에 넣고 밀봉한다. 습기찬 공기중에서 함부로 취급해서는 안된다. (ANHYDRO는 2860 Soeborg, 8 Ostmarken, Copenhagen, Denmark 에 있는 Anhydro As에서 공급된다.

[실시예 2]

소듐 아목시실린의 제조

실시예 1에서 제조된 맑은 여액을 회전판에 의한 니로 애토마이저 주식회사 제품인 마이너 분산건조기인 니로(NIRO)를 사용하여 시간당 용액 10리터를 유입시켜 분산건조된 소듐 아목시실린 1.2kg을 생산한다. 이 기계에서는 입구 온도가 155~165°C. 출구온도는 105~110°C에서 수행된다.

(NIRO는 2860 Soeberg, 305 Gladsaxevej ;Copenhagen Denmark에 있는 Niro atomiser 주식회사 제품이다)
 이 제조방법에 의해 생산된 40 배치의 소듐아목시실린의 대략적인 평균 분석치는 다음과 같다.

소듐 아목시실린	89%	} 제니실로이드 다이머	5.6%
수분	2.7%		
이소프로필 알콜	0.7%		

이 물질을 용해시켰을때 10% w/v에서 pH는 8.9이었고 그 용액은 맑은 무색으로 나타났다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

이소프로필 알콜 수용액에 용해한 5내지 25중량%의 소듐 아목시실린 용액을 5내지-10℃로 냉각하고, 155 내지 200℃의 입구온도 및 95 내지 110℃의 출구온도에서 분산건조시키는 것으로 구성되는 고품 소듐 아목시실린을 제조하는 방법.