(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0026662
(43) 공개일자 2011년03월16일

(51) Int. Cl.
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 403/10* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) *A61P 27/14* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-0084413
(22) 출원일자 2009년09월08일
심사청구일자 2009년09월08일

(71) 출원인
(주)팜스웰바이오
서울 서초구 양재동 82-3 팜스웰빌딩 4층
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 서천동 1 경희대학교 국제캠퍼스내
(72) 발명자
오세한
경기도 성남시 분당구 이매동 이매촌 동신아파트 305동 203호
김신종
서울특별시 동작구 흑석2동 272-4
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

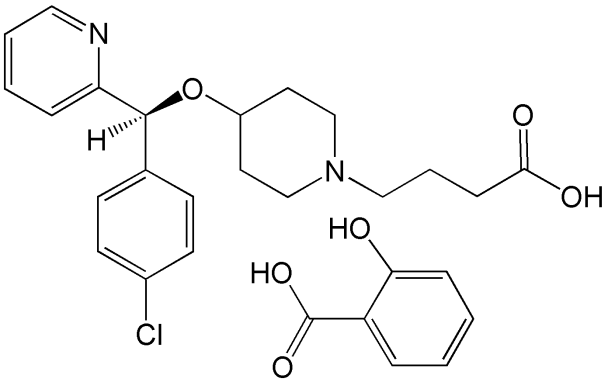
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 베포타스틴 살리실산염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 항히스타민 또는 항알레르기용 약학적 조성물

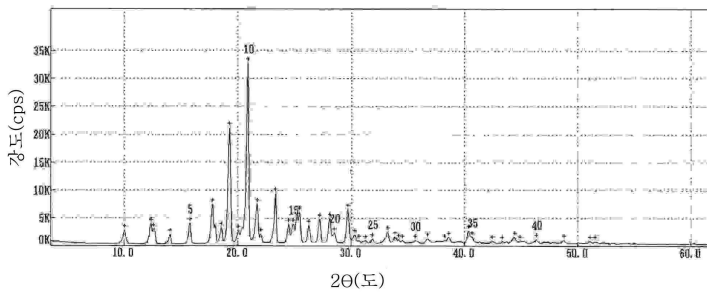
(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 베포타스틴 살리실산염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 항히스타민 또는 항알레르기용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 베포타스틴 살리실산염은 화학적 안정성 및 광학적 안정성이 우수할 뿐만 아니라 비흡습성 물질로서 흡습에 의한 라세미화에 따른 광학 순도의 저하를 감소시켜 고순도의 품질을 유지할 수 있으므로 항히스타민 또는 항알레르기용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

[화학식 1]



대 표 도 - 도1



(72) 발명자

이승종

경기도 용인시 처인구 포곡읍 삼계리 신우리버빌 102동 401호

정의운

경기도 평택시 포승읍 도곡리 1113 모아미래도 아파트 106동 1107호

김학원

서울시 강남구 도곡동 타워팰리스오피스텔 G동 504호

김수정

서울특별시 동작구 노량진동 신동아리버파크아파트 705동 1102호

박훈규

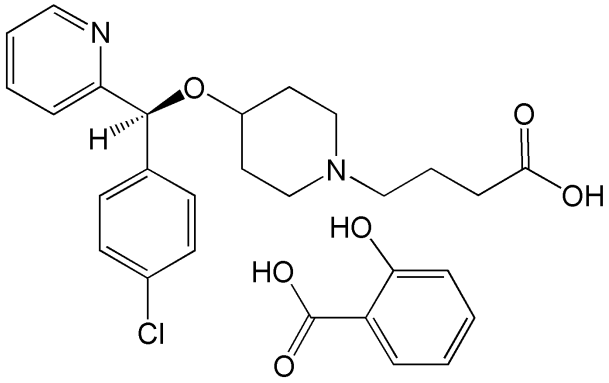
경기도 광주시 퇴촌면 관음리 196-1번지

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1의 베포타스틴((S)-4-[4-[(4-클로로페닐)-2-피리딜메톡시]피페리딘-1-일]부탄산) 살리실산염:

[화학식 1]



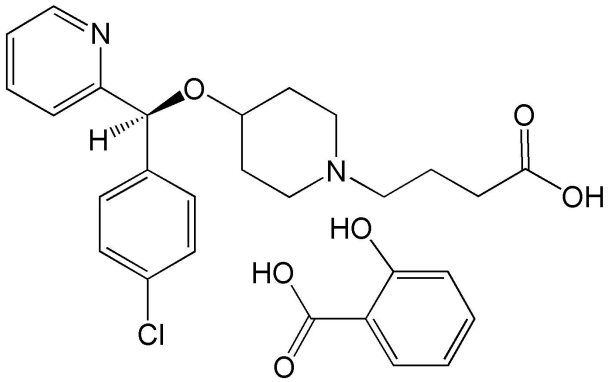
청구항 2

제1항에 있어서, 상시 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염은 15% 이상의 상대강도를 갖는 피크가 10.1, 12.4, 12.6, 14.1, 15.8, 17.8, 18.6, 19.3, 20.1, 20.9, 21.7, 22.0, 23.3, 24.5, 24.9, 25.5, 26.3, 27.2, 28.1, 28.5, 29.7, 30.3, 31.9, 33.2, 33.8, 34.2, 36.7, 38.6, 40.3, 40.7, 44.5, 46.4 및 48.8의 회절각(2Θ±0.2)에서 나타나는 결정형인 것을 특징으로 하는 베포타스틴 살리실산염.

청구항 3

용매 중에서 베포타스틴과 살리실산을 반응시켜 생성되는 결정을 회수하는 것을 포함하는 하기 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염의 제조방법.

[화학식 1]



청구항 4

제3항에 있어서, 상기 용매는 물, 유기용매 또는 이들의 혼합용매인 것을 특징으로 하는 베포타스틴 살리실산염의 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 유기용매는 에틸아세테이트, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 아세톤, 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 또는 이들의 혼합용매인 것을 특징으로 하는 베포타스틴 살리실산염의 제조방법.

청구항 6

제3항에 있어서, 살리실산을 베포타스틴 1몰 당량에 대하여 0.9 내지 1.1 몰 당량으로 사용하는 것을 특징으로 하는 베포타스틴 살리실산염의 제조방법.

청구항 7

제3항에 있어서, 상기 반응은 20 내지 100 ℃의 온도에서 수행하는 것을 특징으로 하는 베포타스틴 살리실산염의 제조방법.

청구항 8

제1항의 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염을 유효성분으로 함유하는 항히스타민 또는 항알레르기용 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 알레르기성 비염, 두드러기, 소양증, 비강 장애, 피부염 및 습진으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환의 예방 또는 치료용인 것을 특징으로 하는 항히스타민 또는 항알레르기용 약학적 조성물.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 베포타스틴 살리실산염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 항히스타민 또는 항알레르기용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 알레르기성 비염은 알레르기 유발물질에 의해 항원항체 반응이 일어남에 따라 콧물, 재채기 또는 코막힘이 생기는 증상이며, 전세계적으로 많은 사람들이 알레르기성 비염으로 인해 고통을 받고 있다. 알레르기성 비염은 생명을 위협하는 치명적인 질환은 아니지만, 유병률, 삶의 질 또는 보건경제학적인 측면에서 보면 공공보건에 큰 부담이 되는 질환임이 틀림없다.

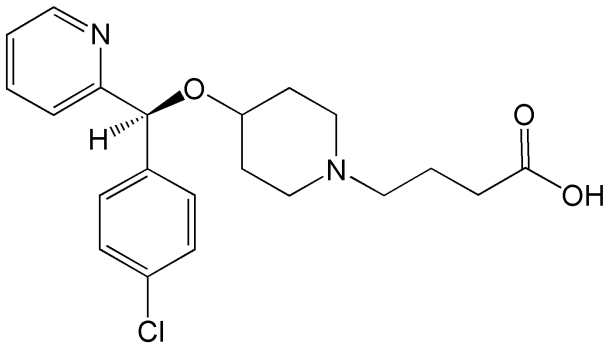
[0003] 알레르기성 비염 치료에 다양한 약물이 사용되고 있는데 그 중 항히스타민제는 일차 치료제로서 광범위하게 사용되고 있다. 하지만, 이들은 증상만 완화시킬 뿐 근본적인 알레르기 반응 과정에는 영향을 주지 못하며 혈액뇌관문을 통과하여 졸림과 같은 부작용을 유발시켜 환자의 삶의 질을 저하시킨다. 또한, 알레르기성 비염에 많이 사용되는 국소용 스테로이드 제제는 어린이 성장저해나 국소 부작용을 초래하며 비충혈 제거제는 불면증, 혈압상승, 비충혈 악화 등의 부작용이 있어 그 사용에 제한이 있다.

[0004] 이에 반해, 베포타스틴과 같은 새로운 항히스타민제는 알레르기성 비염의 증상 발현을 억제할 뿐만 아니라 혈액뇌관문을 통과하지 않아 기존의 항히스타민제가 가지는 부작용을 나타내지 않으므로, 다년성 및 계절성 알레르기성 비염에 유용하게 쓰이고 있다. 또한, 기존의 항히스타민제는 알레르기성 비염 환자가 주로 괴로워하는 증상인 코막힘에는 효과가 적은 반면, 새로운 항히스타민제는 코막힘을 동시에 완화시켜 환자의 삶의 질을 향상시킨다.

[0005] 베포타스틴은 히스타민 H1 수용체 길항작용과 류코트리엔 및 사이토카인의 방출을 저해함으로써, 알레르기 염증성 반응을 억제하여 콧물이나 재채기 증상을 완화시킨다. 또한, 사람 말초혈단핵세포(peripheral blood monocyte, PBMC)에서 IL-5를 저해하여 알레르기성 염증에 대한 호산구 기능을 억제하여, 기존의 항히스타민제가 가지고 있지 않은 비충혈 제거효과까지 나타낸다. 베포타스틴의 적응증은 알레르기 비염, 두드러기, 소양증, 비강 장애, 피부염 및 습진이다.

[0006] 하기 화학식 2로 표시되는 베포타스틴((S)-4-[4-[(4-클로로페닐)-2-피리딜메톡시]피페리딘-1-일]부탄산)은 우수한 임상효능과 신속한 약효 발현을 나타내며, 졸음의 부작용이 극소화되고 약물상호작용이 없어, 기존의 항히스타민제의 단점을 극복한 안전하고 효과 좋은 항히스타민제으로서 일본특허공개 평2-25465호에 라세미체 화합물로서 최초로 개시되었다.

[0007] [화학식 2]

[0008] 

[0009] 한편, 일본특허공개 제1998-237070호에는 상기 화학식 2와 같은 S-배열의 베포타스틴이 상응하는 R-배열의 이성질체에 비해 약리활성이 훨씬 우수하다고 기재되어 있다. 그러나, 화학식 2의 베포타스틴은 결정성이 매우 좋지 않은 화합물로서 통상 시럽으로 수득되기 때문에 고도의 품질을 확보 및 유지하기가 어려워 이를 직접 의약품으로 사용하는데 제한이 있다.

[0010] 예를 들어, 일본특허공개 제2001-261553호에는 베포타스틴을 통상적인 부형제 및 결합제 등의 첨가제와 함께 제제화할 경우, 첨가제 중의 수분에 의하여 S-배열의 베포타스틴이 상응하는 R-배열의 이성질체로 전환되어 라세미화가 일어나는 문제가 있어, 베포타스틴을 높은 광학 순도로 확보하는 것이 필요하며, 또한 라세미화가 일어나지 않는 제제가 요구된다고 기재되어 있다.

[0011] 또한, 일본특허공개 제2000-198784호 및 대한민국등록특허 제10-0515227호 등에는 염산, 브롬화수소산, 황산, 메탄술폰산, 푸마르산, 말레산, 만델산, 숙신산, 주석산, 히벤즈산, 펜디조산, 락트산 및 말산 등의 다양한 약학적으로 허용 가능한 산을 이용하여 베포타스틴 산 부가염을 제조한 예가 개시되어 있는바, 종래 안정한 결정형의 베포타스틴을 얻기 위해 베포타스틴의 산 부가염을 개발하기 위한 연구가 수행되어 왔다.

[0012] 그러나, 기존의 베포타스틴 산 부가염의 대다수는 유상물, 시럽 또는 흡습성의 결정형으로 수득된다. 비교적 안정하고 비흡습성인 결정형으로 알려진 베포타스틴 염으로는 일본특허공개 평10-237070호에 개시된 벤젠술폰산염과 벤조산염을 들 수 있다. 현재 일본의 타나베(Tanabe)에서 시판하고 있는 타리온™(Talion ™)은 베포타스틴 벤젠술폰산염을 유효성분으로 하는 항히스타민 약제이다.

[0013] 또한, 베포타스틴 벤젠술폰산염은 충분한 안정성을 지니고 있지 못한 것으로 나타났다. 예를 들어, 베포타스틴 벤젠술폰산염을 통상적인 가혹조건(40 ℃ 온도, 75% 상대습도)에 노출할 경우 R-배열의 이성질체 및 분해물의 생성 및 수분함량의 증가가 관찰되었다.

[0014] 따라서, 베포타스틴의 제조에서 가장 핵심기술은 흡습성이 적고, 화학적 안정성 및 광학적 안정성을 개선시키는 것이라고 할 수 있다.

[0015] 이에 본 발명자들은 흡습성이 적고, 화학적 안정성 및 광학적 안정성이 개선된 신규염을 개발하기 위해 연구하던 중, 베포타스틴 살리실산염이 비흡습성이면서 화학적 안정성 및 광학적 안정성이 우수하여 항히스타민 및 항알레르기용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있음을 알아내고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0016] 본 발명의 목적은 비흡습성이며 화학적 안정성 및 광학적 안정성이 우수한 베포타스틴 살리실산염을 제공하는 데 있다.

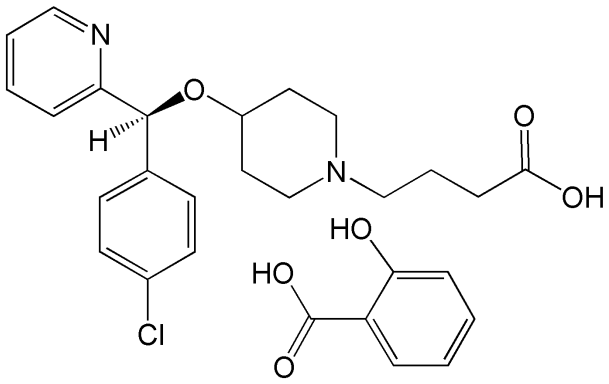
[0017] 본 발명의 다른 목적은 상기 베포타스틴 살리실산염의 제조방법을 제공하는 데 있다.

[0018] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 베포타스틴 살리실산염을 유효성분으로 함유하는 항히스타민 또는 항알레르기용 약학적 조성물을 제공하는 데 있다.

과제 해결수단

[0019] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 베포타스틴 살리실산염을 제공한다.

[0020] [화학식 1]



[0021]

[0022] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 베포타스틴 살리실산염의 제조방법을 제공한다.

[0023] 나아가, 본 발명은 상기 베포타스틴 살리실산염을 유효성분으로 함유하는 항히스타민 또는 항알레르기용 약학적 조성물을 제공한다.

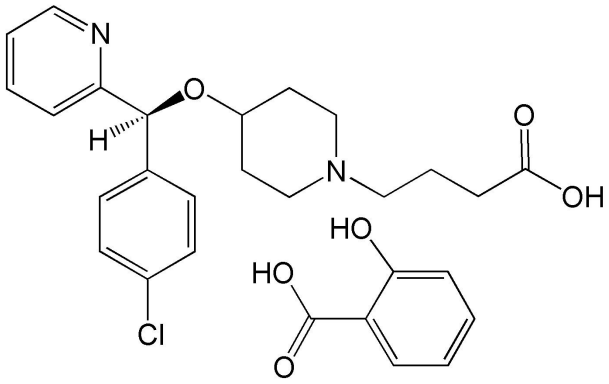
효 과

[0024] 본 발명에 따른 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염은 화학적 안정성 및 광학적 안정성이 우수할 뿐만 아니라 비흡습성 물질로서 흡습에 의한 라세미화에 따른 광학 순도의 저하를 감소시켜 고순도의 품질을 유지할 수 있으므로 항히스타민 또는 항알레르기용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0025] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 베포타스틴 살리실산염을 제공한다.

화학식 1

[0026] 

[0027] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염의 결정형은 X-선 분말 회절분광도(X-ray Powder Diffration Spectrum, XRPD) 스펙트럼 분석을 통해 확인할 수 있으며, 결정 형태는 CuK_{α} 광원으로 조사된 XRPD 스펙트럼에서 나타난 특징적인 2쎄타(2theta, 2Θ) 회절각 피크, 각 회절각에 따른 상대적인 피크 강도(p) 및 결정면간의 거리(d) 등에 의해 특징지어진다. 또한, 본 발명에 따른 베포타스틴 살리실산염의 수화물 결정여부는 시차주사열량(Diagram of Differential Scanning Calorimeter; DSC) 곡선에서 탈수점의 존재 유무로 확인할 수 있으며, 탈수점에서의 열중량분석(thermogravity analysis) 또는 칼-피셔(Karl-Fisher) 수분측정법을 통해 포함된 물 분자의 수를 확인할 수 있으며, 수소핵자기공명(1H Nuclear Magnetic Resonance, 1H-NMR) 스펙트럼의 분석을 통해 1 분자의 베포타스틴과 1 분자의 살리실산의 염을 확인할 수 있다.

[0028] 본 발명에 따른 베포타스틴 살리실산염은 X-선 분말 회절분광도(XRPD)에서 15% 이상의 상대강도(I/I_o; I는 각 피크의 강도; I_o는 가장 큰 피크의 강도)를 갖는 피크가 10.1, 12.4, 12.6, 14.1, 15.8, 17.8, 18.6, 19.3, 20.1, 20.9, 21.7, 22.0, 23.3, 24.5, 24.9, 25.5, 26.3, 27.2, 28.1, 28.5, 29.7, 30.3, 31.9, 33.2, 33.8, 34.2, 36.7, 38.6, 40.3, 40.7, 44.5, 46.4 및 48.8의 회절각(2Θ±0.2)에서 특징적으로 나타나는 결정구조를 갖는다(도 1 참조).

[0029] 베포타스틴 살리실산염은 시차주사열량(DSC)에서 열중량 감소 없는 녹는점에 해당하는 흡열피크는 178.87 ℃를 나타낸다(도 2 참조).

[0030] 베포타스틴 살리실산염의 칼-피셔(Karl-Fisher) 수분측정법으로 측정한 수분함량은 약 0.2%로서 무수물 결정형임을 나타낸다.

[0031] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 베포타스틴 살리실산염의 제조방법을 제공한다.

[0032] 상기 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염은 용매 중에서 베포타스틴과 살리실산을 반응시켜 생성되는 결정을 회수함으로써 제조할 수 있다.

[0033] 상기 용매로 물, 유기용매 또는 이들의 혼합용매를 사용할 수 있다. 이때, 상기 유기용매는 에틸아세테이트, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 아세톤, 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 또는 이들의 혼합용매인 것이 바람직하다. 상기 용매의 양은 베포타스틴 1 g에 대하여 5 내지 20 ㎖인 것이 바람직하며, 8 내지 15 ㎖인 것이 더욱 바람직하다. 상기 살리실산은 베포타스틴 1 몰 당량에 대하여 0.9 내지 1.1 몰 당량으로 사용하는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 반응은 0 ℃ 내지 120 ℃에서 수행하는 것이 바람직하며, 50 ℃ 내지 90 ℃에서 수행하는 것이 더욱 바람직하다.

[0034] 베포타스틴과 살리실산을 반응시킨 후, 냉각 및 건조시켜 베포타스틴 살리실산 염의 결정을 수득할 수 있다. 이때, 추가적으로 상기 베포타스틴 살리실산 염의 결정을 에틸아세테이트에 현탁하는 과정을 수행하여 반응하지 않은 과량의 살리실산을 제거할 수 있다.

[0035] 본 발명의 베포타스틴 살리실산염의 제조에 사용되는 S-배열의 베포타스틴((S)-4-[4-[(4-클로로페닐)-2-피리딜메톡시]피페리딘-1-일]부탄산)은 미국특허 제6,307,052호에 기재된 방법 또는 이와 유사하거나 새로운 제조방법에 따라 제조할 수 있다.

[0036] 이와 같이 수득된 베포타스틴 살리실산염은 99.7% 이상의 높은 광학 순도를 갖는 비흡습성이며, 화학적 안정성 및 광학적 안정성이 우수하여 이를 포함하는 약학적 조성물은 고온, 고습 등의 다양한 조건에서도 높은 광학 순도를 유지할 수 있으므로 유통 및 보관에 유리하여 장기간 높은 순도를 유지할 수 있다.

[0037] 따라서, 본 발명은 상기 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염을 유효성분으로 함유하는 항히스타민 또는 항알레르기용 약학적 조성물을 제공한다.

[0038] 상기 항히스타민 또는 항알레르기용 약학적 조성물은 알레르기성 비염, 두드러기, 소양증, 비강 장애, 피부염, 습진 등의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[0039] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염은 가혹조건에서의 화학적 안정성 및 광학적 안정성 측정 실험에서 유사물질 및 (R)-이성질체의 증가를 거의 보이지 않음으로써, 화학적 안정성 및 광학적 안전성이 우수한 것을 알 수 있다(실험예 1 및 표 1 참조).

[0040] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염은 가혹조건에서의 흡습성 측정 실험에서 수분함량의 변화를 나타내지 않아 비흡습성 물질임을 알 수 있다(실험예 2 및 표 2 참조)

[0041]

[0042] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염은 화학적 안정성 및 광학적 안정성이 우수할 뿐만 아니라 비흡습성 물질로서 흡습에 의한 라세미화에 따른 광학 순도의 저하를 감소시켜 고순도의 품질을 유지할 수 있으므로 항히스타민 또는 항알레르기용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

[0043] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구용, 직장용, 주사용 및 기타 다른 방식용 등의 다양한 형태로 투여가능하며, 가장 바람직한 형태로는 경구투여용으로 구체적인 예로는 정제, 캡슐제, 과립제 등을 들 수 있다.

[0044] 이러한 경구투여용 조성물은 본 발명의 베포타스틴 살리실산염을 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제 등과 혼합한 다음 제조할 수 있으며, 이때 사용되는 적합한 담체, 희석제 또는 부형제의 예로는 전분, 당, 및 만니톨과 같은 부형제; 칼슘 포스페이트 및 규산 유도체와 같은 충전제 및 증량제; 카복시메틸셀룰로스 또는 하이드록시프로필셀룰로오스 등의 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 알긴산염, 및 폴리비닐 피롤리돈과같은 결합제; 활석, 스테아린산 칼슘 또는 마그네슘, 수소화 피마자유, 및 고상 폴리에틸렌 글리콜과 같은 윤활제; 포비돈, 나트륨 크로스카멜로스, 및 크로스포비돈과 같은 붕해제; 폴리소르베이트, 세틸(cetyl) 알코올,및 글리세롤 모노스테아레이트 등과 같은 계면활성제 등을 들 수 있다. 또한, 상기 담체, 희석제 또는 부형제와 같은 첨가제 없이 또는 첨가제와 함께 특정량의 유효성분을 포함하는 다양한 약학적 조성물은 공지된 통상적인 방법에 따라 제조할 수 있다(문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 19th Edition, 1995] 참조).

[0045] 본 발명의 경구투여용 약학적 조성물은 유효성분으로 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염을 해당 조성물의 총중량을 기준으로 0.1 내지 95 중량%, 바람직하게는 1 내지 70 중량%의 양으로 함유할 수 있다.

[0046] 유효성분으로서 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염은 사람을 포함하는 포유동물에 대해 하루에 0.5 내지 500 ㎎/㎏(체중), 바람직하게는 1 내지 100 ㎎/㎏(체중)의 양으로 1일 1회 이상, 한번에 또는 분할하여 투여할 수 있다.

[0047] 이하 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다,

[0048] 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0049] 하기의 실시예 및 비교예에서 광학순도는 5 ㎎의 시료를 이동상 5 ㎖에 녹이고, 시료 용액 5 ㎕에 대하여 하기와 같은 조작조건의 키랄 액체크로마토그래피로 각각의 피크 면적 백분율을 자동 적분법으로 측정한 후, 하기 수학식 1에 의해 계산된 값이다.

[0050] <조작조건>

[0051] 검출기 : 자외선 흡광광도계(검출파장 : 220 ㎚)

[0052] 컬 럼 : ULTRONES-OVM (4.6 × 150 ㎜)

[0053] 컬럼온도 : 실온

[0054] 유 속 : 0.9 ㎖/분

[0055] 이동상 : 0.02 M 인산 이수소 칼륨 완충액(0.1 N 수산화나트륨 용액으로 pH 5.5로 조정)과 아세토니트릴의 혼합액(100:16)

수학식 1

[0056] 광학 순도(%) = PS/(PS+PR)×100

[0057] 상기 식에서,

[0058] PS는 크로마토그래프에서 얻은 S-배열 베포타스틴의 피크면적이며,

[0059] PR는 크로마토그래프에서 얻은 R-배열 이성질체의 피크면적이다.

[0060] **<실시예 1> 용매로 물을 이용한 베포타스틴 살리실산염의 제조**

[0061] 베포타스틴 20.0 g을 물 200 ㎖에 용해시킨 후, 50 ℃로 승온하였다. 살리실산 7.1 g을 첨가하고, 물 100 ㎖로 반응기를 세척하였다. 반응물을 80 내지 90 ℃로 승온하여 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 서서히 냉각하였다. 반응물을 여과하고, 건조하여 살리실산이 과량 포함된 화합물 23.5 g을 수득하였고, 이를 에틸아세테이트 235 ㎖에 현탁시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하여 정제된 베포타스틴 살리실산염 22 g(수율 80%)을 수득하였다.

[0062] 융점 : 178.87 ℃(DSC)

[0063] 수분 : 0.2%(칼-피셔 수분측정법)

[0064] 광학 순도 : 99.9%

[0065] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, ppm) : δ 8.4(d, 1H), 7.8(t, 1H), 7.7(d, 1H), 7.6(d, 1H), 7.3(m, 4H), 7.2(m, 2H), 6.6(m, 2H), 5.6(s, 1H), 3.6(m, 1H), 3.2(m, 2H), 2.9(m,3H), 2.5(m, 2H), 2.3(t, 2H), 2.0(m, 2H), 1.8(m, 4H)

[0066] 제조된 베포타스틴 살리실산염은 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 통해 확인한 결과 1 분자의 베포타스틴과 1 분자의 살리실산의 염이었고, 칼-피셔 수분측정을 통해 무수물 결정형임이 확인되었다.

[0067] **<실시예 2> 용매로 에틸아세테이트를 이용한 베포타스틴 살리실산염의 제조**

[0068] 베포타스틴 10g을 에틸아세테이트 100 ㎖에 용해시킨 후, 70 ℃로 승온하였다. 살리실산 3.9 g을 에틸아세테이트 50 ㎖에 용해시키고, 반응물에 천천히 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 환류 교반한 다음 실온으로 냉각하여 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 10 내지 15 ℃로 냉각하여 30분 동안 교반한 다음 여과하고, 건조하여 베포타스틴 살리실산염 7.9 g(수율 58%)을 수득하였다. 건조된 베포타스틴 살리실산염을 물 50 ㎖에 넣고, 30분 동안 교반하여 여과하고, 건조하여 정제된 베포타스틴 살리실산염 7.0 g(수율 51%)을 수득하였다.

[0069] 융점 : 178.87 ℃(DSC)

[0070] 수분 : 0.2%(칼-피셔 수분측정법)

[0071] 광학 순도 : 99.9%

[0072] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, ppm) : δ 8.4(d, 1H), 7.8(t, 1H), 7.7(d, 1H), 7.6(d, 1H), 7.3(m, 4H), 7.2(m, 2H), 6.6(m, 2H), 5.6(s, 1H), 3.6(m, 1H), 3.2(m, 2H), 2.9(m,3H), 2.5(m, 2H), 2.3(t, 2H), 2.0(m, 2H), 1.8(m, 4H)

[0073] 제조된 베포타스틴 살리실산염은 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 통해 확인한 결과 1 분자의 베포타스틴과 1 분자의 살리실산의 염이었고, 칼-피셔 수분측정을 통해 무수물 결정형임이 확인되었다.

[0074] **<비교예 1> 베포타스틴 벤젠술폰산염의 제조**

[0075] 미국특허 제6,307,052호에 기술된 방법으로, 베포타스틴 5.0 g을 에틸 아세테이트 250 ㎖에 용해시킨 후, 벤젠술폰산 일수화물 2.0 g을 가하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물에 다시 에틸 아세테이트 250 ㎖를 가하여 냉장고에 약 1주간 방치하여 소량 생성된 결정을 스파츌러로 긁어주고 2일 동안 재방치하였다. 침전된 결정을 여과하여 수득하고, 이를 아세토니트릴 50 ㎖로 재결정화하여 미백색 결정성 분말의 베포타스틴 벤젠술폰산염 4.2 g을 수득하였다.

[0076] 융점 : 161-163 ℃(문헌값 161.5 ℃)

[0077] 수분 : 0.4%(칼-피셔 수분측정법)

[0078] 광학 순도 : 99.77%

[0079] **<실험예 1> 가혹조건에서의 화학적 안정성 및 광학적 안정성 측정**

[0080] 본 발명에 따른 베포타스틴 살리실산염의 가혹조건에서의 화학적 안정성 및 광학적 안정성을 알아보기 위하여 하기의 실험을 수행하였다.

[0081] 실시예 1의 베포타스틴 살리실산염 및 비교예 1의 베포타스틴 벤젠술폰산염을 각각 유리 샤알레에 분할하여 넣고, 40 ℃ 온도, 75% 상대습도로 보존하여 30일 후에 꺼내 유사물질의 함유량 및 라세미화에 의한 (R)-이성질체의 함유량을 측정하여 시험 개시 전의 함유량과 비교하였고, 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[0082] 1-1. 유사물질의 함유량 변화

[0083] 5 ㎎의 시료를 이동상 5 ㎖에 녹이고, 시료 용액 5 ㎕에 대하여 하기와 같은 조작조건의 액체 크로마토그래피로 각각의 피크 면적 백분율을 자동 적분법으로 측정하였다.

[0084] <조작조건>

[0085] 검출기 : 자외선 흡광광도계(검출파장 : 225 ㎚)

[0086] 컬 럼 : CAPCELL PAK Ph UG120(4.6 × 250 ㎜, 5 ㎛)

[0087] 컬럼온도 : 실온

[0088] 유 속 : 0.9 ㎖/분

[0089] 이동상 : 0.01 M 인산 이수소 칼륨 완충액(0.1 N 수산화나트륨 용액으로 pH 5.8로 조정)과 아세토니트릴의 혼합액(72:28)

[0090] 1-2. 라세미화에 의한 (R)-이성질체의 함유량 변화

[0091] 5 ㎎의 시료를 이동상 5 ㎖에 녹이고, 시료 용액 5 ㎕에 대하여 하기와 같은 조작조건의 키랄 액체크로마토그래피로 각각의 피크 면적 백분율을 자동 적분법으로 측정한 후, 하기 수학식 2에 의해 계산하였다.

[0092] <조작조건>

[0093] 검출기 : 자외선 흡광광도계(검출파장 : 220 nm)

[0094] 컬 럼 : ULTRONES-OVM (4.6 × 150 ㎜)

[0095] 컬럼온도 : 실온

[0096] 유 속 : 0.9 ㎖/분

[0097] 이동상 : 0.02 M 인산 이수소 칼륨 완충액(0.1 N 수산화나트륨 용액으로 pH 5.5로 조정)과 아세토니트릴의 혼합액(100:16)

수학식 2

[0098] (R)-이성질체의 함유량(%) = 100-{PS/(PS+PR)×100}

[0099] 상기 식에서,

[0100] PS는 크로마토그래프에서 얻은 S-배열 베포타스틴의 피크면적이며,

[0101] PR는 크로마토그래프에서 얻은 R-배열 이성질체의 피크면적이다.

표 1

[0102]

구분	유사물질의 함유량(%)		(R)-이성질체의 함유량(%)	
	시험 전	30일 후	시험 전	30일 후
실시예 1	0	0	0.10	0.11
비교예 1	0	0.06	0.23	0.27

[0103] 상기 표 1을 참조하면, 본 발명에 따른 실시예 1은 40 ℃ 온도, 75% 상대습도에서 유사물질 및 (R)-이성질체의 증가를 거의 보이지 않음으로써, 화학적 안정성 및 광학적 안전성이 우수한 것을 알 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 베포타스틴 살리실산염은 화학적 안정성 및 광학적 안정성이 우수하므로 의약품으로 사용하기에 적합한 것을 알 수 있다.

[0104] **<실험예 2> 가혹조건에서의 흡습성 측정**

[0105] 본 발명에 따른 베포타스틴 살리실산염의 가혹조건에서의 흡습성을 알아보기 위하여 하기의 실험을 수행하였다.

[0106] 실시예 1의 베포타스틴 살리실산염 및 비교예 1의 베포타스틴 벤젠술폰산염을 각각 유리 샤알레에 분할하여 넣고, 40 ℃ 온도, 75% 상대습도에서 1일, 3일, 7일, 15일 및 30일째에 흡습량 및 성상을 비교하였으며, 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0107]

구분	성상		수분함량(%)					
	시험 전	30일 후	시험 전	1일	3일	7일	15일	30일
실시예 1	미백색	미백색	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
비교예 1	백색	백색	0.3	0.4	0.4	0.7	0.8	0.9

[0108] 상기 표 2를 참조하면, 비교예 1의 경우에는 시험 전의 수분함량보다 0.5% 증가하여 2배 이상의 흡습량을 보이는 반면, 본 발명에 따른 실시예 1의 경우에는 수분함량의 변화를 나타내지 않아 비흡습성 물질임을 알 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 베포타스틴 살리실산염은 비흡습성 물질이므로 의약품으로 사용하기에 적합한 것을 알 수 있다.

[0109] 그러므로 본 발명에 따른 베포타스틴 살리실산염은 화학적 안정성 및 광학적 안정성이 우수할 뿐만 아니라 비흡습성 물질로서 흡습에 의한 라세미화에 따른 광학 순도의 저하를 감소시켜 고순도의 품질을 유지할 수 있으므로 항히스타민 또는 항알레르기용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

[0110] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 베포타스틴 살리실산염은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 베포타스틴 살리실산염을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0111] **<제제예 1> 산제의 제조**

[0112] 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염 2 g

[0113] 유당 1 g

[0114] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조하였다.

[0115] **<제제예 2> 정제의 제조**

[0116] 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염 100 mg

[0117] 옥수수전분 100 mg

[0118] 유당 100 mg

[0119] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0120] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0121] **<제제예 3> 캡슐제의 제조**

[0122] 화학식 1의 베포타스틴 살리실산염 100 mg

[0123] 옥수수전분 100 mg

[0124] 유당 100 mg

[0125] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0126] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

도면의 간단한 설명

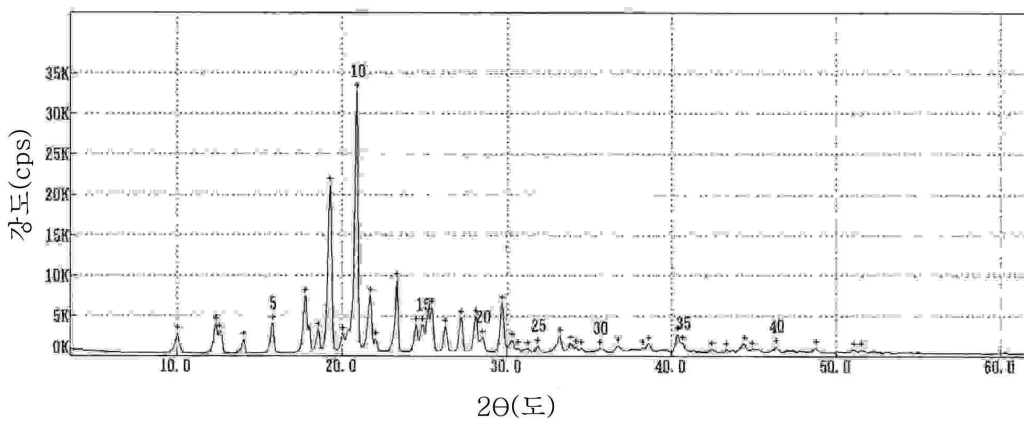
[0127] 도 1은 본 발명에 따른 베포타스틴 살리실산염의 X선 분말 회절분석(X-ray Diffraction; XRD) 스펙트럼을 나타낸 그래프이고;

[0128] 도 2는 본 발명에 따른 베포타스틴 살리실산염의 시차주사열량(Differential Scanning Calorimeter; DSC) 곡선을 나타낸 그래프이고;

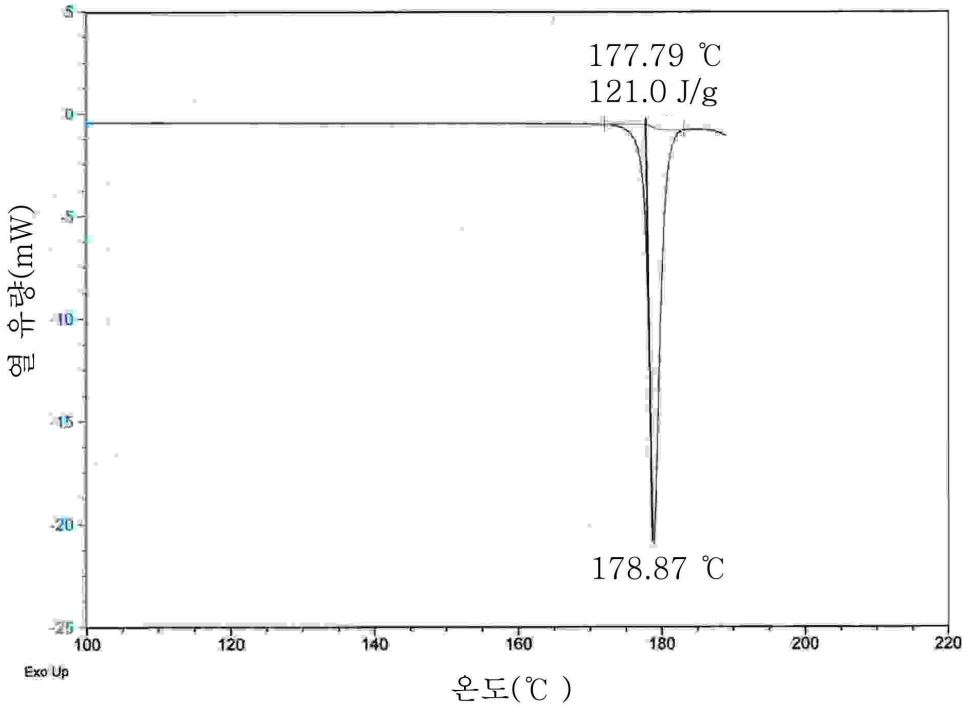
[0129] 도 3은 본 발명에 따른 베포타스틴 살리실산염의 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 나타낸 그래프이다.

도면

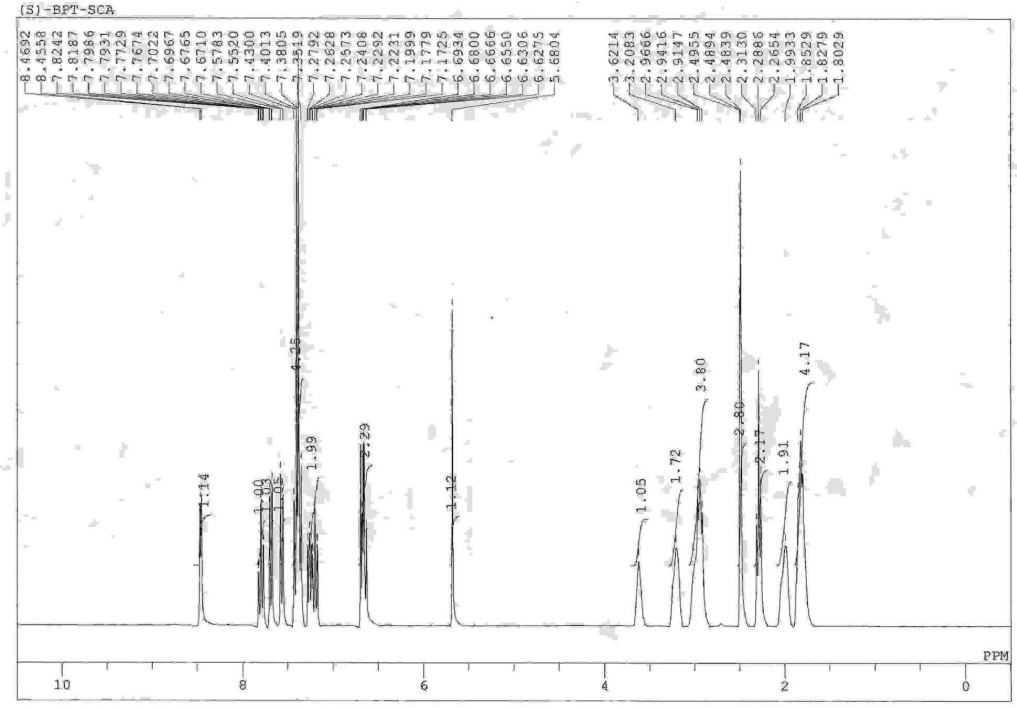
도면1


35K
30K
25K
20K
15K
10K
5K
0K
강도(cps)
10
5
15
20
25
30
35
40
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
2θ(도)

도면2


177.79 ℃
121.0 J/g
178.87 ℃
열 유량(mW)
Exo Up
100
120
140
160
180
200
220
온도(℃)

도면3


(S)-BPT-SCA
8.4692
8.4558
8.4242
7.8187
7.7986
7.7931
7.7729
7.7674
7.7022
7.6967
7.6765
7.6710
7.5783
7.5520
7.4300
7.4013
7.3805
7.3519
7.2792
7.2628
7.2573
7.2408
7.2292
7.2231
7.1999
7.1779
7.1725
6.6934
6.6800
6.6666
6.6550
6.6306
6.6275
5.6804
3.6214
3.2083
2.9666
2.9416
2.9147
2.4955
2.4894
2.4639
2.3130
2.2886
2.2654
1.9933
1.8529
1.8279
1.8029
1.14
1.00
1.03
1.05
4.25
1.99
2.29
1.12
1.05
1.72
3.80
2.80
2.17
1.91
4.17
PPM
10
8
6
4
2
0