



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0099016
(43) 공개일자 2020년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 265/30 (2006.01) A61K 31/535 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 265/30 (2013.01)
A61K 31/535 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0016866
(22) 출원일자 2019년02월13일
심사청구일자 2019년02월13일

(71) 출원인
한국바이오캡제약 주식회사
세종특별자치시 전의면 산단길 204
(72) 발명자
김광현
충청남도 천안시 서북구 한들3로 107, 107동 110
1호(백석동, 백석계룡리슈빌아파트)
박창권
충청남도 아산시 배방읍 복수로 116, 104동 401
호(배방자이2 복수마을)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김홍균

전체 청구항 수 : 총 12 항

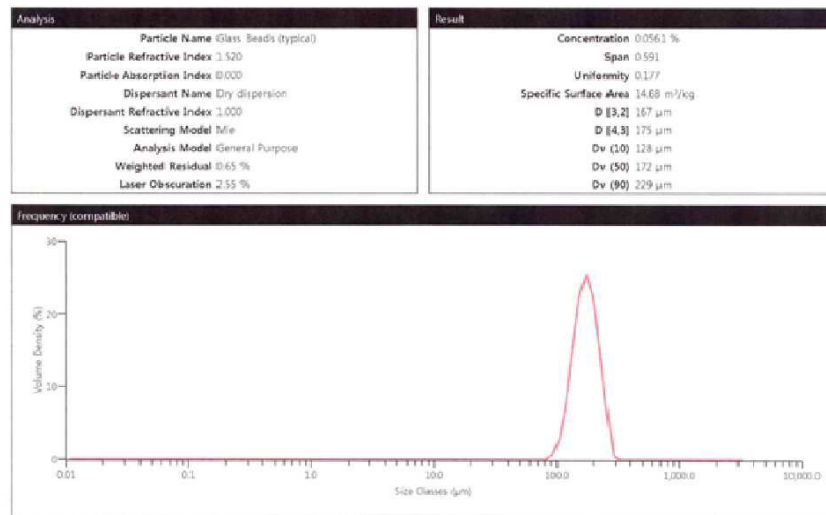
(54) 발명의 명칭 모사프리드시트르산염수화물의 제조방법 및 이를 포함하는 약학제제

(57) 요약

본 발명은 모사프리드시트르산염수화물의 제조방법 및 이를 포함하는 약학제제에 관한 것으로, 종래 방법에 비하여 높은 수율 및 순도로 제조할 수 있는 것을 특징으로 한다.

또한, 본 발명의 제조방법에 따라 제조된 모사프리드시트르산염수화물 약학제제는 잔류 불순물이 거의 없어 부작용이 적으며, 타 약물 또는 부형제와의 상호작용이 거의 없으며 입자가 균일하여, 고도의 기술이 집약된 제어방출형 약학조성물 또는 이를 포함하는 복합제 약학조성물에 사용하기에 우수한 물성을 가지고 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

송원호

충청남도 아산시 배방읍 용연동길70번길 38

황수진

충청남도 아산시 고불로 669, 202동 706호(좌부동,
초원설화타운(2단지))

명세서

청구범위

청구항 1

모사프리트 및 시트르산을 용매와 함께 반응기에 투입하고 교반하여 반응물을 제조하는 단계(s1);
상기 반응물을 50 내지 70℃ 온도로 냉각한 후 교반하는 단계(s2);
상기 반응물을 35 내지 45℃ 온도로 냉각한 후 교반하는 단계(s3);
상기 반응물을 2 내지 10℃ 온도로 냉각한 후 교반하는 단계(s4);
상기 반응물을 여과하고 세척액으로 세척한 후 건조 및 분쇄하는 단계(s5);를 포함하는 모사프리트시트르산염수화물의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,
상기 s1 단계의 용매는 에탄올, 정제수, 메탄올, 이소프로판올, 아세톤으로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상인 것인 모사프리트시트르산염수화물의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,
상기 s1 단계의 용매는 에탄올과 정제수를 1 : 1 내지 1 : 4의 부피비로 혼합한 것인 모사프리트시트르산염수화물의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,
상기 s2 단계는 반응물을 냉각한 후 1 내지 5시간 교반하는 것인 모사프리트시트르산염수화물의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서,
상기 s3 단계는 반응물을 냉각한 후 30분 내지 2시간 교반하는 것인 모사프리트시트르산염수화물의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,
상기 s4 단계는 반응물을 냉각한 후 1시간 내지 5시간 교반하는 것인 모사프리트시트르산염수화물의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 s5 단계에서 있어서 세척액은 에탄올과 정제수를 1 : 1 내지 1 : 3의 부피비로 혼합한 것인 모사프리드시트르산염수화물의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 모사프리드시트르산염수화물은 입자 크기 정규 분포 곡선에서 10% 내지 90%에 해당하는 입경이 120 내지 270 μ m의 입경 분포를 보이는 것인 모사프리드시트르산염수화물의 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 모사프리드시트르산염수화물의 수율은 90%이상인 것인 모사프리드시트르산염수화물의 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 모사프리드시트르산염수화물의 순도는 99%이상인 것인 모사프리드시트르산염수화물의 제조방법.

청구항 11

제1항의 제조방법에 의하여 제조된 모사프리드시트르산염수화물을 포함하는 모사프리드시트르산염수화물 약학 제제.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 모사프리드시트르산염수화물은 모사프리드시트르산염이수화물인 것인 모사프리드시트르산염수화물 약학제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 모사프리드시트르산염수화물, 더욱 구체적으로는 신규한 결정화 공정에 의하여 우수한 순도를 가지는 모사프리드시트르산염수화물의 제조방법 및 이를 포함하는 약학제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 모사프리드(Mosapride, 4-amino-5-chloro-2-ethoxy-N-[4-(4-fluorobenzyl)-2-morpholinyl]methylbenzamide)는 소화관 기능 항진제로서 개발된 벤즈아미드 유도체이다.

[0003] 모사프리드 및 이의 생리화적으로 허용 가능한 염은 선택적인 세로토닌 5-하이드록시트립타민(hydroxytryptamine)4 (이하, '5-HT4'라칭한다.) 수용체 효능제로서 장근신경총에 존재하는 세로토닌 5-HT4 수용체만을 선택적으로 촉진하여 신경말단에서 아세틸콜린(acetylcholine)의 유리를 촉진시킨다. 이 아세틸콜린이 소화관 평활근을 수축시켜 소화관 운동이 촉진되므로, 모사프리드 및 이의 생리화적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물은 당뇨병 과분비성 위병증(Diabetic gastropathy), 소화불량(dyspepsia), 위염(gastritis), 역류성 식도염(gastroesophageal reflux disease)의 치료에 우수한 효능을 나타낸다.

- [0005] 특허 모사프리드는 비선택적 5-HT4 수용체 작용제인 시사프리드에서 나타났던 QT 간격 연장으로 인한 부정맥 및 심인성 급사의 우려가 없고, 도파민-2(D-2) 수용체 길항 작용이 없어 중추신경계(Central Nervous System, CNS)부작용(추체외로증상), 고프롤라틴혈증(유즙분비, 여성화유방) 등의 부작용이 없는 안전한 약물이다.
- [0006] 모사프리드는 경구 투여시 소화관 흡수율이 93%이상이며, 간, 소장, 위, 신장, 부신에 혈장 중 농도의 10배 이상 높은 농도로 분포하고, 폐, 약하선, 췌장, 하수체, 갑상선, 비장 등에도 높은 농도로 분포하며 뇌, 안구 중에는 혈중 농도의 1/2정도로 낮게 분포한다. 모사프리드는 경구투여시 최고혈중농도에 도달하는 시간이 0.5 내지 1.4 시간으로 빠른 약효 발현 시간을 보인다.
- [0008] 이러한 문제점을 개선하기 위하여 한국공개특허 제10-2014-0113542호(특허문헌 1)에서는 모사프리드 또는 이의 염을 함유하는 경구투여 제제로서, 속방층과 특정 점도의 방출제어기제를 사용한 서방층으로 이루어진 이층정제 형태의 변형된 모사프리드 제어방출형 약학조성물을 제공하고 있다. 상기 특허문헌 1의 정제는 효과가 신속히 발현되면서도 효과가 24시간 동안 지속되어 1일 1회 투여만으로도 충분한 약리효과가 나타나며, 제형이 작아 환자의 복용편의성이 우수한 것을 특징으로 한다.
- [0010] 한편, 모사프리드에 대하여 1일 1회 경구 투여 가능한 제어방출형 제제가 개발됨에 따라, 1일 1회 투여 가능한 다른 약물과의 복합제 제조가 가능하게 되었다. 이에 따라, 현재 모사프리드와 조합 가능한 다양한 다른 약물과의 복합제제가 연구되고 있다.
- [0012] 다만, 상기한 복합제제는 1일 1회 투여 가능하도록 변형된 모사프리드 제어방출형태 조성물과 결합되어야 하므로, 복합제제로 제조 시 제제 사이즈가 지나치게 커져 복용편의성이 떨어질 우려가 있다. 따라서, 모사프리드를 포함하는 복합제제를 제조하기 위해서는 고도의 집약적인 제조 기술을 필요로 하며, 제형 및 부형제의 설계 외에 모사프리드 성분 자체의 수율 및 순도를 높임으로써, 함량을 최소화하면서도 다른 성분과의 상호작용을 줄이고 부작용을 낮출 필요가 있다.
- [0014] 모사프리드 제조방법과 관련하여, 한국공개특허 제10-1988-0007504호(특허문헌 2)에서는 모사프리드에 시트르산 일수화물을 가하여 교반한 후 냉각 및 건조하여 모사프리드시트르산염을 얻는 방법을 개시하고 있다. 그러나, 상기 특허문헌 2에 기재된 방법에 따라 제조된 모사프리드는 수율 및 순도가 낮아 상기한 바와 같은 고도화된 약학 조성물에 사용하기에는 적합하지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0015] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제10-2014-0113542호
(특허문헌 0002) 한국공개특허 제10-1988-0007504호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0016] 본 발명은 약학조성물에 사용하기 위한 모사프리드시트르산염, 더욱 구체적으로는 모사프리드시트르산염수화물의 제조방법에 관한 것으로, 종래 기술에 의한 방법 대비 우수한 물성을 가지는 모사프리드시트르산염수화물의 제조방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0017] 상기한 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 모사프리트시트르산염수화물의 제조방법은 하기 s1 내지 s5 단계를 포함할 수 있다.
- [0019] 모사프리트 및 시트르산을 용매와 함께 반응기에 투입하고 교반하여 반응물을 제조하는 단계(s1);
- [0020] 상기 반응물을 50 내지 70℃ 온도로 냉각한 후 교반하는 단계(s2);
- [0021] 상기 반응물을 35 내지 45℃ 온도로 냉각한 후 교반하는 단계(s3);
- [0022] 상기 반응물을 2 내지 10℃ 온도로 냉각한 후 교반하는 단계(s4);
- [0023] 상기 반응물을 여과하고 세척액으로 세척한 후 건조 및 분쇄하는 단계(s5).
- [0025] 이때, 상기 s1 단계의 용매는 에탄올, 정제수, 메탄올, 이소프로판올, 아세톤으로 이루어진 군에서 1종 또는 2종 이상을 선택하여 적용할 수 있으며, 바람직하게는 에탄올 및 정제수의 혼합물을 사용할 수 있다.
- [0027] 한편, 상기 s1 단계에서 용매로서 에탄올과 정제수의 혼합물을 사용하는 경우, 에탄올과 정제수는 바람직하게는 1 : 1 내지 1 : 4, 더욱 바람직하게는 1 : 2 내지 1 : 3의 부피비로 혼합할 수 있다. 만약 에탄올과 정제수의 부피비가 1 : 1보다 작거나 정제수가 포함되지 않는 경우 수율이 현저히 떨어지게 되며, 1 : 4의 부피비보다 정제수 비율이 더 높은 경우에도 마찬가지로 수율이 다소 떨어지는 것으로 나타났다.
- [0029] 상기 s2 내지 s4 단계는 본 발명에 의한 제조방법의 핵심 공정인 3단계에 걸친 냉각 및 교반 과정으로서, 결정을 생성하기 위한 온도 구간을 상기 단계에 따라 나누어 각각, 교반시간을 달리하는 것을 특징으로 한다.
- [0030] 만약 상기한 과정을 거치지 않고 급격하게 냉각하거나 온도 범위를 달리할 경우 수율이 현저하게 떨어지게 되며, 순도도 낮아질 수 있다.
- [0032] 한편 냉각 후 교반하는 시간은 상기 s2 단계에서 1 내지 5시간, 상기 s3 단계에서 30분 내지 2시간, 상기 s4 단계에서 1시간 내지 5시간 진행하는 것이 바람직하다.
- [0033] 상기 각 단계에서의 교반 시간은 더욱 바람직하게는 s2 단계에서 2 내지 4시간, s3 단계에서 1 내지 1시간 30분, s4 단계에서 2 내지 4시간 수행할 수 있다.
- [0034] 만약, 상기한 교반 시간이 상기 시간보다 짧은 경우 수율이 급격하게 떨어지며, 순도도 저하될 수 있다. 또한, 교반 시간이 상기 기간보다 긴 경우 공정 시간이 지나치게 길어져 효율이 떨어질 수 있다.
- [0036] 상기 s5 단계에서는 여과 후 세척 과정을 거치게 되는데 이때, 세척액은 상기 에탄올과 정제수의 혼합물을 사용하는 것이 잔류 용매에 의한 불순물 제거에 유리하여 바람직하다. 구체적으로 용매로서 에탄올과 정제수를 1 : 1 내지 1 : 3의 부피비로, 더욱 바람직하게는 1 : 1.5 내지 1 : 2의 부피비로 혼합하여 사용할 수 있다. 상기 범위를 벗어나는 경우 세척 공정에서 손실되는 양이 과다해지거나 충분히 세척되지 않을 수 있으므로, 결과적으로 수율 및/또는 순도가 저하될 수 있다.
- [0038] 상기 s1 내지 s5의 과정에 따라 제조된 모사프리트시트르산염수화물의 수율은 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상일 수 있다.
- [0040] 또한, 상기 모사프리트시트르산염수화물의 순도는 99%이상, 더욱 바람직하게는 99.5% 이상, 가장 바람직하게는 99.9%이상일 수 있다.

[0042] 이때, 상기 모사프리드시트르산염수화물은 입자 크기 정규 분포 곡선에서 10% 내지 90%에 해당하는 입경이 120 내지 270 μ m의 입경 분포를 나타낸다.

[0044] 따라서, 상기한 방법에 따라 균일한 입자 크기를 가지는 고순도의 모사프리드시트르산염수화물을 높은 수율로 얻을 수 있으며, 이때 모사프리드시트르산염수화물은 안정된 모사프리드시트르산염이수화물인 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0045] 본 발명의 방법에 따라 제조된 모사프리드시트르산염수화물은 순도가 매우 높아 별도의 정제 과정 없이 약학제제의 제조에 그대로 이용하기 적합하며, 수율이 높아 경제적이다.

[0047] 또한, 고순도로 인하여 잔류 불순물이 거의 없어 부작용이 적으며, 타약물 또는 부형제와의 상호작용이 거의 없으며, 입자 크기가 균일하여 고도의 기술이 집약된 제어방출형 약학조성물 또는 이를 포함하는 복합제 약학조성물에 사용하기에 우수한 물성을 가지고 있다.

도면의 간단한 설명

[0048] 도 1은 실시예 1에서 제조한 모사프리드시트르산염수화물의 입도분포그래프이다.

도 2는 실시예 2에서 제조한 모사프리드시트르산염수화물의 입도분포그래프이다.

도 3은 비교예 1에서 제조한 모사프리드시트르산염수화물의 입도분포그래프이다.

도 4는 비교예 2에서 제조한 모사프리드시트르산염수화물의 입도분포그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 본 명세서 및 특허청구범위에 사용된 용어는 통상적이거나 사전적인 의미로 한정해서 해석되어서는 아니 되며, 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다. 따라서 본 명세서에 기재된 실시예에 도시된 구성은 본 발명의 가장 바람직한 하나의 실시양태에 불과하고 본 발명의 기술적 사상을 모두 대변하는 것은 아니므로, 본 출원 시점에 있어서 이들을 대체할 수 있는 다양한 균등물 및 변형예가 있을 수 있음을 이해하여야 한다.

[0051] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 「약」, 「실질적으로」 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용 오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로서 사용되고 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.

[0053] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 「이들의 조합(들)」의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

[0055] 본원 명세서 전체에서 「A 및/또는 B」의 기재는 「A 또는 B 또는 이들 모두」를 의미한다.

[0057] 이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

- [0059] 본 발명에 의한 모사프리드시트르산염수화물 약학제제는 먼저 모사프리드를 합성하여 제조한 후, 모사프리드와 시트르산염수화물을 반응시켜 얻을 수 있다. 모사프리드와 시트르산수화물을 반응시킨 모사프리드시트르산염수화물의 제조방법은 종래기술(특허문헌 2)에도 개시되어 있으나, 본 발명에 의한 제조방법은 3단계의 순차적인 냉각 과정을 거침으로써, 종래 방법 대비 수율이 매우 높으며, 정제가 필요 없는 고순도의 약학제제를 수득할 수 있는 것을 특징으로 한다.
- [0061] 상기한 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 모사프리드시트르산염수화물 약학제제의 제조방법은 다음과 같은 과정을 통해 제조될 수 있다.
- [0063] 먼저 모사프리드 및 시트르산을 용매와 함께 반응기에 투입하고 교반하여 반응물을 제조한다. 이때 반응기 온도는 70℃ 이하로 유지하는 것이 바람직하며, 모사프리드, 시트르산이 용매에 완전히 용해될 때까지 충분히 교반한다.
- [0065] 이때, 상기 용매는 모사프리드 및 시트르산에 대하여 용해능이 있는 용매를 사용할 수 있다. 구체적으로는 에탄올, 정제수, 메탄올, 이소프로판올, 아세톤으로 이루어진 군에서 1종 또는 2종 이상을 선택하여 적용할 수 있다. 다만, 본 출원인이 실험한 일 실시예에 의하면 바람직하게는 에탄올 및 정제수의 혼합물을 사용할 경우 수율 및 순도가 매우 높게 나타났다.
- [0067] 한편, 용매로서 에탄올과 정제수의 혼합물을 사용하는 경우, 에탄올과 정제수는 바람직하게는 1 : 1 내지 1 : 4로 혼합하여 사용할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 1 : 2 내지 1 : 3의 부피비로 혼합할 수 있다. 만약 정제수가 포함되지 않는 경우, 수율 및 순도가 현저하게 떨어져 경제적이지 못하며, 1 : 1 미만의 비율로 정제수가 적게 포함될 경우에도 마찬가지로 수율 및 순도가 떨어지는 것으로 나타났다. 한편, 1 : 4의 부피비보다 정제수 비율이 더 높은 경우에도 마찬가지로 수율 및 순도에 부정적인 영향을 주므로 상기 부피비 범위 이내로 혼합하여 사용하는 것이 바람직하다.
- [0069] 다음으로, 본 발명에 의한 제조방법의 핵심 공정인 3단계에 걸친 냉각 및 교반 과정에 대하여 설명한다. 모사프리드시트르산염수화물을 수득하기 위하여 모사프리드와 시트르산염을 용매 용해하여 반응시키고 냉각하여 결정을 생성하는 과정을 거친다. 그런데, 종래의 통상적인 방법으로 반응액 제조 후 1단계 또는 2단계의 냉각하는 과정만으로는 고수율 및 고순도를 동시에 달성하는 것이 불가능하였다.
- [0070] 따라서, 본 발명에서는 냉각 및 교반을 통해 결정 생성단계를 온도 조건에 따라 3단계로 나누어서 진행한다. 본 발명의 실시형태에 따르면 첫 번째 단계는 50 내지 70℃, 35 내지 45℃, 2 내지 10℃의 온도 조건에서 단계적으로 냉각 및 교반을 진행함으로써, 결정이 급격하게 생성되어 입자 크기가 불규칙적이거나, 세척 시 불순물이 완전히 제거되지 않는 문제를 방지한다.
- [0071] 첫 번째 단계인 50 내지 70℃ 및 세 번째 단계인 2 내지 10℃에서의 교반 시간은 1 내지 5시간 진행할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 2 내지 4시간 진행할 수 있다.
- [0072] 두 번째 단계는 급격한 온도변화로 인한 불규칙한 결정화를 방지하기 위한 완충구간으로서, 35 내지 45℃로 수행한다. 이때 교반 시간은 상기 첫 번째와 세 번째 단계보다는 짧은 30분 내지 2시간 동안 수행하여도 충분하며, 더욱 바람직하게는 1시간 내지 1시간 30분 동안 수행할 수 있다. 두 번째 단계에서 교반 시간은 상기 범위보다 길어도 무방하나, 공정 시간이 길어지는 만큼 공정 효율 및 경제성이 떨어지므로 바람직하지 않다.
- [0073] 냉각 온도 및 교반 조건이 상기 범위를 벗어나는 경우, 수율 및 순도가 저하될 수 있으므로, 상기 조건 내에서 수행하는 것이 중요하다.
- [0075] 다음으로 반응물을 여과한 후에 세척액으로 세척한다. 이때 세척액은 에탄올과 정제수를 혼합한 혼합용액을 용매로 사용하는 것이 바람직하며, 바람직하게는 에탄올과 정제수를 1 : 1 내지 1 : 3의 부피비로, 더욱 바람직하

게는 1 : 1.5 내지 1 : 2의 부피비로 혼합하여 사용할 수 있다. 상기 범위를 벗어나는 경우 세척 공정에서 손실되는 양이 과다해지거나 잔류용매가 충분히 세척되지 않을 수 있으므로, 결과적으로 수율 및/또는 순도가 저하될 수 있다.

- [0077] 본 출원인이 실험한 결과 상기 과정에 따라 제조된 모사프리트시트르산염수화물 약학제제의 수율은 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상인바, 종래의 모사프리트시트르산염수화물 제조방법에 비해 수율이 매우 높다.
- [0078] 한편, 순도가 99%이상, 더욱 바람직하게는 99.5% 이상, 가장 바람직한 일 실시예의 경우 99.9%이상으로 나타났다.
- [0080] 상기한 방법에 따라 고순도의 모사프리트시트르산염수화물 약학제제를 높은 수율로 얻을 수 있으며, 이때 모사프리트시트르산염수화물은 안정된 모사프리트시트르산염이수화물인 것을 특징으로 한다.
- [0082] 이하, 본 발명의 일 실시형태에 따른 모사프리트 및 모사프리트시트르산염수화물의 제조방법에 대하여 구체적으로 설명한다.
- [0084] 먼저 모사프리트의 제조방법에 대하여 설명한다. 본 발명의 모사프리트시트르산염수화물 약학제제의 제조방법은 모사프리트와 시트르산염수화물을 출발물질로 하여 제조하게 된다.
- [0086] 구체적인 모사프리트 제조방법은 이미 공지되어 있으며, 본 발명의 일실시형태에 따른 모사프리트의 제조방법은 다음과 같다.
- [0088] <모사프리트의 제조방법>
- [0090] 반응부에 4-아미노-5-클로로-2-에톡시벤조산, 메틸렌클로라이드를 넣고 교반하고 약 15℃이하로 냉각한 후 트리에틸아민을 천천히 투입한다. 트리에틸아민 투입이 완료되면 다음으로 클로로포름산에틸을 천천히 투입한다. 이후 10℃ 이하에서 약 1시간 시간동안 교반하여 반응액을 제조한다.
- [0092] 2-아미노메틸-4-(4-플루오로벤질)-모르폴린을 메틸렌클로라이드에 용해한 후 상기 반응액을 1시간에 걸쳐 투입한 후 20분 내지 1시간 동안 교반한다. 이후 메틸렌클로라이드를 투입하고 30분 이상 교반한다. 정제수에 희석시킨 20% 수산화나트륨 수용액을 투입한다. 30분 이상 교반한 다음 층분리한다.
- [0094] 수층에 메틸렌클로라이드를 투입하고 다시 드릴드를 이상 교반한 다음 정치하여 층분리하고 메틸렌클로라이드 층을 합친다. 메틸렌클로라이드 층에 정제수를 넣고 30분 이상 교반한 다음 정치하여 층분리한다. 메틸렌클로라이드 층에 황산나트륨, 활성탄을 넣고 30분 이상 교반한 다음 여과하고 진공 상태에서 농축한다.
- [0096] 농축된 잔사에 에탄올을 투입하고 40 내지 60℃로 가온하여 완전히 용해한다. 천천히 냉각하여 결정화하여 15℃ 이하에서 1 내지 4시간 동안 교반하고 여과한다. 이후 에탄올로 세척한 다음 55 내지 65℃에서 6시간 이상 건조하여 모사프리트를 수득한다.
- [0098] 상기한 제조방법은 본 발명의 약학제제를 제조하기 위한 출발물질인 모사프리트의 제조방법에 대하여 이해를 돕기 위한 일 실시예로 본 발명이 상술한 내용에 제한되어서는 아니 될 것이다.

- [0100] 이하, 본 발명의 일 실시형태에 의한 모사프리트시트르산염수화물의 제조방법에 대하여 상세히 설명하기로 한다.
- [0102] <모사프리트시트르산염수화물의 제조방법>
- [0104] 혼합물의 제조
- [0106] 반응기에 모사프리트, 시트르산 및 용매를 투입한다. 본 발명의 일 실시예에 따르면 상기 용매는 에탄올 및 정제수를 1 : 1 내지 1 : 4의 부피비로 혼합한 혼합물일 수 있다. 70℃ 이상까지 가온한 다음 약 30분 간 교반하여 완전히 용해하였다.
- [0108] 3단계 냉각 및 교반
- [0110] 50 내지 70℃가 될 때까지 서서히 냉각한 후 1 내지 5시간 동안 교반하고 35 내지 45℃가 될 때까지 천천히 냉각한다.
- [0111] 그 다음 다시 25~30℃로 냉각하고 30분 내지 2시간 동안 교반한다.
- [0112] 이후 2 내지 10℃로 온도로 냉각한 후 1 내지 5시간 교반한다.
- [0114] 모사프리트시트르산염수화물 수득
- [0116] 상기 냉각 및 교반 과정을 거쳐 생성된 결정을 여과한다. 여과 후 세척액으로 세척한다. 세척액은 상기 과정에서 사용된 용매와 동일한 것을 사용하며, 바람직하게는 에탄올과 물의 혼합물일 수 있다.
- [0117] 이후 55~65℃로 12시간 건조하고 분쇄, 모사프리트시트르산염이수화물을 얻는다.
- [0119] 이하 모사프리트로부터 본 발명에 의한 고수율, 고순도의 모사프리트시트르산이수화물 약학제제를 수득하기 위한 방법에 대하여 실시예 및 비교예를 들어 상세히 설명한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 의해 한정되는 것으로 해석되어서는 아니 된다. 본 발명의 실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.
- [0121] 실시예 1
- [0123] 모사프리트염기(Base) 68.8g을 에탄올 205mL에 투입하고 30분간 환류 용해시켰다.
- [0124] 무수시트르산 34.4g을 정제수 410mL에 용해시켜 적가하고 온도를 70 내지 75℃로 유지하면서 30분 교반하여 반응물을 제조하였다.
- [0125] 상기 반응물을 먼저 60℃로 1차 냉각하고 2시간 교반하였다.
- [0126] 그 다음 상기 반응물을 다시 40℃로 2차 냉각하고 1시간 교반을 수행하였다.
- [0127] 마지막으로 상기 반응물을 5℃로 3차 냉각하고 2시간 교반을 수행하였다.

[0128] 석출된 결정을 여과하고 에탄올 20mL와 정제수 40mL의 혼합액으로 세척하여 입자 크기가 균일하면서도 고순도 (99.9%)의 모사프리트시트르산염이수화물(MSP-CRY-01) 결정 103.0g을 수득(수율: 97.2%)하였다

[0130] 실시예 2

[0132] 모사프리트염기(Base) 68.8g을 에탄올 205mL에 투입하고 30분간 환류 용해시켰다.

[0133] 무수시트르산 34.4g을 정제수 410mL에 용해시켜 적가하고 온도를 70 내지 75℃로 유지하면서 모사프리트시트르 산이수화물 시드(seed) 10mg을 투입 후 30분 교반하여 반응물을 제조하였다.

[0134] 상기 반응물을 먼저 50℃로 1차 냉각하고 2시간 교반하였다.

[0135] 그 다음 상기 반응물을 다시 35℃로 2차 냉각하고 1시간 교반을 수행하였다.

[0136] 마지막으로 상기 반응물을 5℃로 3차 냉각하고 2시간 교반을 수행하였다.

[0137] 석출된 결정을 여과하고 에탄올 20mL와 정제수 40mL의 혼합액으로 세척하여 입자 크기가 균일하면서도 고순도 (99.9%)의 모사프리트시트르산염이수화물(MSP-CRY-02) 결정 103.1g을 수득(수율: 97.2%)하였다

[0139] 비교예 1

[0141] 모사프리트염기(Base) 10.4g 과 10% 시트르산용액 70mL 및 에탄올 70mL를 넣고 가온하여 녹인 후, 냉각하여 모 사프리트시트르산염이수화물 14.3g를 수득하였다(수율: 92.3%). 순도는 99.2%였다.

[0143] 비교예 2

[0145] 모사프리트염기(Base) 10g을 에탄올 100mL에 투입하고 환류시켰다. 10% 시트르산 수용액 40mL를 투입하여 20 내 지 25℃로 냉각하고 교반시켰다. 석출된 고체를 여과하고 여과된 고체를 에탄올로 재결정하여 용점이 110 내 지 113℃로 나타나는 모사프리트시트르산염이수화물 11g을 수득하였다(수율 71.4%). 순도는 99.1%로 나타났다.

[0147] 결과 및 고찰

[0149] 상기 각 실시예 및 비교예에 따라 제조된 모사프리트시트르산염이수화물 약학제제의 성질을 측정하여 하기 표 1 에 나타내었다. 또한 각 실시예 및 비교예의 입도분포를 도 1 내지 도 4에 도시하였다.

[0150] 입도 분포는 지표로 사용되는 D_{10}/D_{50} 및 D_{50}/D_{90} 의 값이 클수록 좋다고 할 수 있다. 여기서, D_{10} , D_{50} , D_{90} 은 측정 한 입자를 입경이 작은 것부터 큰 것 순으로 나열할 때 입자의 전체 개수 중 각각 10%, 50%, 90%의 순위에 해당 하는 입자의 입경을 의미한다.

표 1

구분	수율 (%)	순도 (%)	평균입자 크기(μm)	입자분포 (μm)	D_{10}/D_{50}	D_{50}/D_{90}
실시예 1 (MSP-CRY-01)	97.2	99.9	175	Dv(10) : 128 Dv(50) : 172 Dv(90) : 229	0.744	0.751

실시예 2 (MSP-CRY-02)	98.0	99.9	193	Dv(10) : 132 Dv(50) : 188 Dv(90) : 263	0.702	0.715
비교예 1	92.3	99.2	32.3	Dv(10) : 6.5 Dv(50) : 26.4 Dv(90) : 66.5	0.246	0.397
비교예 2	71.4	99.1	136	Dv(10) : 7.5 Dv(50) : 83 Dv(90) : 346	0.09	0.24

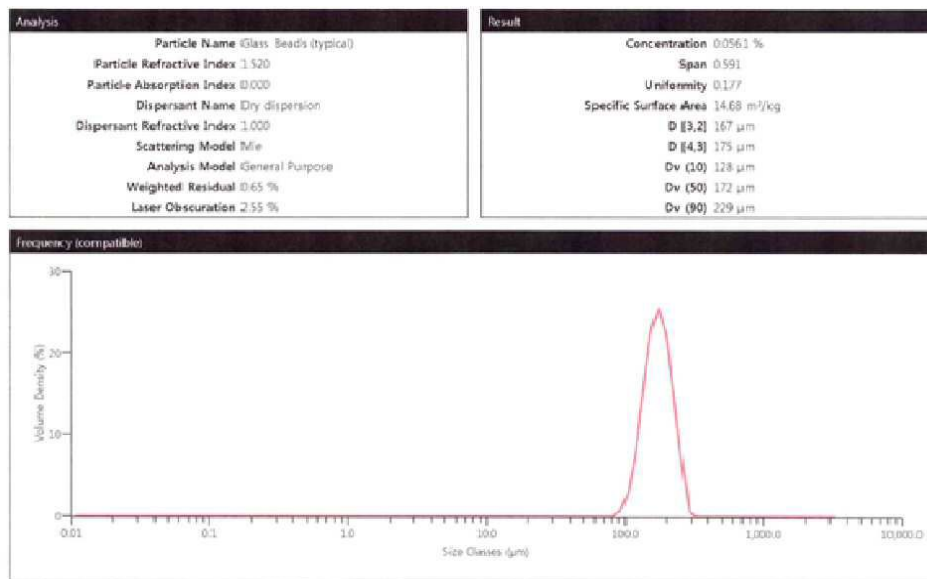
[0154] 상기 표 1에 기재된 바와 같이, 본 발명의 제조방법에 따라 3단계의 냉각 및 교반 과정을 거친 실시예 1, 2의 경우, 제조된 모사프리트시트르산염이수화물의 순도는 종래 방법으로 제조된 비교예 1, 2 대비 높게 나타났다.

[0155] 따라서, 상기 실시예 1, 2의 순도는 모두 99.9%로서 잔류하는 불순물들이 대부분 제거되어 별도의 정제 공정 없이 그대로 약학조성물에 그대로 사용하도 체내 독성이 없을 것으로 예상된다. 반면, 비교예 1, 2의 경우 순도가 각각 99.2%, 99.1%로 불순물 제거를 위한 추가 정제 공정을 필요로 한다.

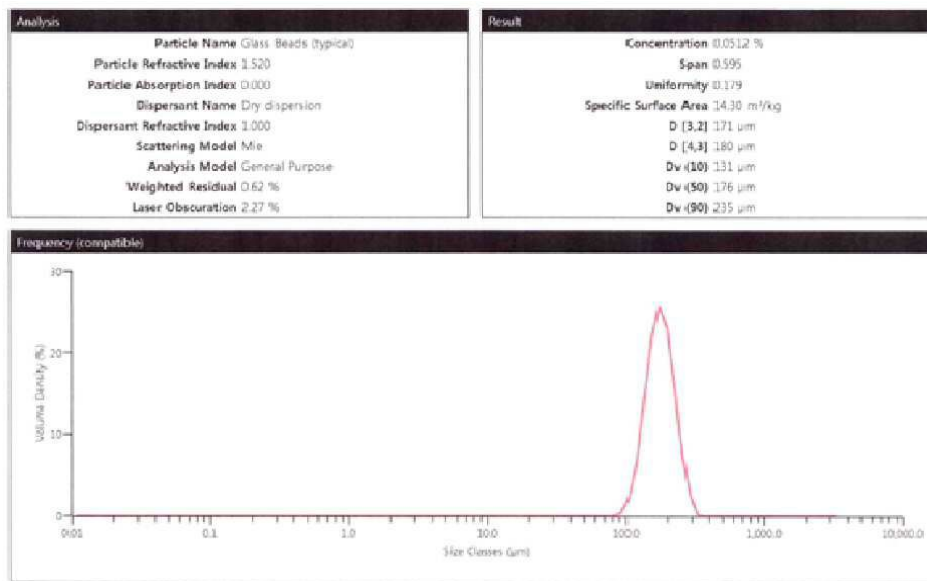
[0156] 또한 상기 실시예 1, 2의 입자는 비교예 1, 2에 비하여 균일하므로, 정제 제조 시 흐름성이 좋으며, 부형제 및 첨가제와의 혼합성이 우수할 것으로 예상된다.

도면

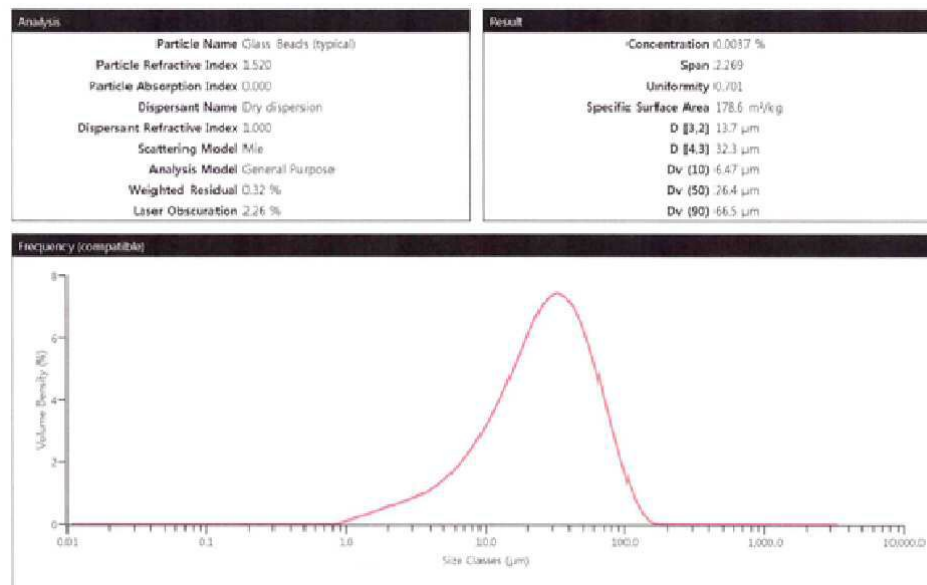
도면1



도면2



도면3



도면4

