(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 31/13

(45) 공고일자 2005년12월16일
(11) 등록번호 10-0536750
(24) 등록일자 2005년12월08일

(21) 출원번호 10-2003-0053752
(22) 출원일자 2003년08월04일

(65) 공개번호 10-2004-0031574
(43) 공개일자 2004년04월13일

(30) 우선권주장 1020020060798 2002년10월05일 대한민국(KR)

(73) 특허권자
한미약품 주식회사
경기 화성시 팔탄면 하저리 893-5

(72) 발명자
이재헌
경기도용인시수지읍풍덕천리1028상록아파트611-1201

박가승
경기도용인시수지읍풍덕천리1동한성아파트103-501

이재철
경기도수원시장안구조원동781경원연립라동101호

김한경
경기도용인시양지면제일리180-22

장영길
서울특별시송파구삼전동34-4번지

이관순
서울특별시송파구오금동우창아파트3동404호

(74) 대리인
이현실
장성구

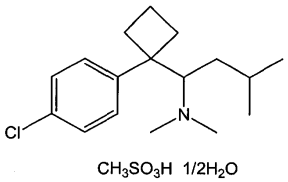
심사관 : 이민정

(54) 시부트라민 메탄술폰산염의 결정성 반수화물을 포함하는약학 조성물

요약

본 발명은 신규한 하기 화학식 1의 결정성 시부트라민 산-부가염 반수화물(Sibutramine methansulfonate hemihydrate)을 포함하는, 비만 및 이와 관련된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물은 기존의 시부트라민 염산염 일수화물에 비하여 물에 대한 용해도가 월등히 좋고, 수분 및 고온에서의 안정성도 우수하여 약학 조성물의 활성 성분으로서 유용하다.

<화학식 1>



대표도

도 1

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명에 따른 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 분말 X-선 회절분광 스펙트럼(Powder X-ray Diffraction Spectrum)을 나타낸 것이다.

도 2는 시부트라민 메탄술폰산염 무수물의 분말 X-선 회절분광 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 3은 시부트라민 염산염 일수화물의 분말 X-선 회절분광 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명에 따른 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 시차주사 열량 기록도(Differential Scanning Calorimeter Thermogram)를 나타낸 것이다.

도 5는 시부트라민 메탄술폰산염 무수물의 시차주사 열량 기록도를 나타낸 것이다.

도 6은 라세미체의 시부트라민으로부터 시부트라민의 광학 이성질체인 (+)-시부트라민 메탄술폰산염 반수화물 또는 (-)-시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 제조 과정을 나타낸 도식도이다.

발명의 상세한 설명

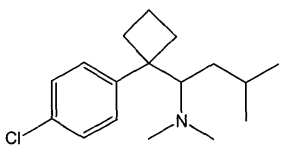
발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 비만을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 시부트라민 산-부가염의 결정성 반수화물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

시부트라민, 즉 N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)-시클로부틸]-3-메틸부틸아민의 구조는 하기 화학식 2와 같다:

화학식 2



시부트라민은 우울증, 파킨슨씨 병 및 비만증의 예방 또는 치료에 이용되는 것으로 알려져 있다(영국 특허 제 2,098,602 호, 대한민국 특허공고 제 90-00274 호, 국제특허공개 제 WO 88/06444 호 및 대한민국 특허공고 제 99-164435 호 참

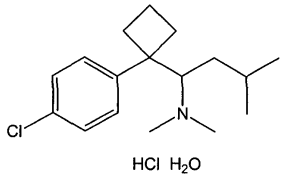
조). 또한, 시부트라민은 인슐린 내성을 감소시키거나 당내성을 증진시키는데 이용될 수 있고, 통풍, 요산과다혈증, 고지혈증, 골관절염, 불안장애, 수면장애, 성기능 장애, 만성 피로 증후군 및 담석증과 같은 질환을 예방 및 치료하는 데에 이용될 수 있는 것으로 알려져 있다(미국특허 제 6,174,925호, 제 5,459,164 호, 제 6,187,820 호, 제 6,162,831 호, 제 6,232,347 호, 제 6,355,685 호, 제 6,365,631 호, 제 6,376,554 호, 제 6,376,551 호 및 제 6,376,552 호 참조).

그러나, 이러한 시부트라민은 제약학상 취급하기 어려운 오일 상태이기 때문에, 이를 산-부가염 형태로 전환시켜 사용될 것이 요구되었다.

영국 특허 제 2,098,602 호 및 대한민국 특허공고 제 90-00274 호에는 오일성 시부트라민 및 이의 약학적으로 허용가능한 산-부가염인 염산염 무수물의 제조방법을 개시하고 있으나, 이러한 시부트라민 염산염 무수물은 흡습성이 매우 커서, 활성 성분의 함량을 일정하게 유지시키기 어려우며, 흡수된 수분이 활성 성분의 가수분해 및 화학적 분해를 유발시켜 결국 제품의 품질에 영향을 미칠 수도 있어서, 약학 조성물의 활성 성분으로 이용되기가 어려웠다.

이러한 문제점을 해결하기 위하여, 비흡습성의 시부트라민 염산염인 하기 화학식 4의 시부트라민 염산염 일수화물이 개발되었는 바(영국 특허 제 2,184,122 호 및 대한민국 특허공고 제 94-08913 호), 이러한 시부트라민 염산염 일수화물의 개발로 시부트라민을 의약품에 이용할 수 있게 되었다. 시부트라민 염산염 일수화물은 비만증 치료제로서 알려진 메리디아(Meridia) 또는 리덕틸(Reductil) 등의 의약품에 활성 성분으로 이용되고 있다.

화학식 4



한편, 약학 조성물에 사용되는 활성 성분은 수분에 대한 흡습성이 없고, 열에 대한 안정성이 좋아야 한다는 통상의 필요조건 이외에도, 물 또는 넓은 pH 범위의 수용액에 대한 용해도가 커야 한다는 것은 당업자에게는 주지된 사실이다. 왜냐하면 수용액에 대한 활성 성분의 용해도는 조성물의 용출 속도에 큰 영향을 미치며, 결과적으로 약물의 생체 이용률에 영향을 미치게 된다. 일반적으로 pH 1 내지 7의 범위에서 1㎎/㎖ 이상의 용해도가 바람직하며, 흡수과정에서의 붕해율을 고려하면 용해도가 3㎎/㎖ 보다 낮은 경우에는 생체 내 투여 시 흡수과정에서 제한적인 영향을 받을 수 있다.

현재 비만증 치료제로 시판되고 있는 메리디아 또는 리덕틸에 함유된 활성 성분인 시부트라민 염산염 일수화물은, 약학 조성물의 활성 성분으로 이용되기 위해 요구되는 물에 대한 용해도가 비교적 낮다는 문제점이 있다. 예를 들어, 시부트라민 염산염 일수화물은 pH 5.2의 수용액에서 약학 조성물에 필요한 용해도 분기점에 못 미치는 2.9㎎/㎖의 낮은 용해도를 보여준다(Merck Index, 13th Ed, p1522). 따라서, 열 및 수분에 대한 안정성 및 비흡습성 뿐만 아니라, 물에 대한 용해도에 있어서 약학 조성물의 성분으로 이용되기에 적합한 결정성의 시부트라민의 신규 염 또는 그의 수화물의 개발이 요구되고 있다.

이에 본 발명자들은 비흡습성 및 안정성을 충분히 갖추고 있으면서, 동시에 물에 대한 용해도가 탁월하게 높은 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 발견함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

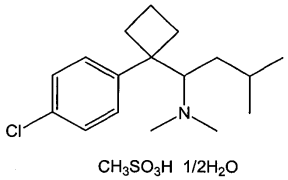
본 발명의 목적은 물에 대한 용해도가 증가되고, 수분 및 열에 대해 안정한 시부트라민 산-부가염을 활성 성분으로 포함하는, 비만 및 이와 관련된 질환을 치료하거나 예방하기 위한 약학 조성물을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명의 다른 목적은 시부트라민 산-부가염 및 그의 제조방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

상기 목적에 따라, 본 발명은 수분 및 열에 안정하면서도, 물에 대한 용해도가 높은 하기 화학식 1의 신규한 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

화학식 1



CH_3SO_3H 1/2H_2O

상기 다른 목적에 따라, 본 발명에서는 상기 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물 및 이의 제조방법을 제공한다.

본 발명에서 사용하는 용어인 시부트라민은 특별한 언급이 없는 한, 라세미체의 시부트라민을 의미한다.

이하 본 발명을 상세히 설명한다.

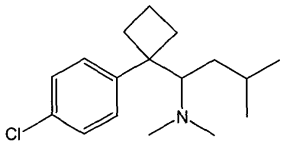
본 발명에 따른 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물은 약학 조성물의 활성 성분으로서 요구되는 수분과 열에 대한 안정성 및 비흡습성을 충족시키면서 동시에 물에 대한 용해도가 탁월하게 높다.

구체적으로, 이러한 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물은 X-선 회절분석에서 $I/I_o \geq 200$인 경우의 2Θ의 피크 값이 8.2±0.2, 10.8±0.2, 11.7±0.2, 12.0±0.2, 12.3±0.2, 15.8±0.2, 16.4±0.2, 17.4±0.2, 17.4±0.2, 17.8±0.2, 19.0±0.2, 21.2±0.2, 21.9±0.2, 22.2±0.2, 22.8±0.2, 23.3±0.2, 24.4±0.2, 24.9±0.2, 25.3±0.2, 25.6±0.2, 26.8±0.2인 것을 특징으로 한다.

이러한 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 제조하는 방법으로는, 다음과 같은 두 가지 방법이 있다.

첫째는, 하기 화학식 2의 시부트라민을 물이 함유된 유기용매 중에서 메탄술폰산과 반응시켜 상기 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 제조하는 방법이다(이하, "제1방법"이라 한다).

<화학식 2>



상기 제1방법에서 메탄술폰산의 양은, 화학식 2의 시부트라민 1 몰당량에 대하여 1 내지 2 몰당량, 바람직하게는 1.1 내지 1.2 몰당량의 비율로 사용할 수 있다. 메탄술폰산은 니트(neat) 또는 유기 용매와의 혼합용액으로 반응 용액에 적가되는 것이 통상적인 방법이다.

상기 제1방법에서 물의 양은, 화학식 2의 시부트라민의 1 몰당량에 대하여 물 0.5 내지 5 몰당량의 비율로 사용할 수 있다.

상기 제1방법에서 유기 용매의 양은, 화학식 2의 시부트라민 1g중량에 대하여 3 내지 20㎖, 바람직하게는 5 내지 15㎖의 비율로 사용할 수 있다.

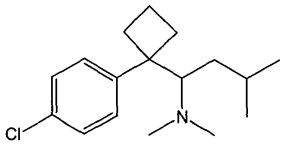
상기 제1방법에서 사용되는 유기 용매로는, 에틸 아세테이트, n-프로필 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, n-부틸 아세테이트로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 에스테르 용매; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르 및 t-부틸 메틸 에테르로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 에테르 용매; 또는 아세톤, 메틸 에틸 케톤 및 메틸 이소부틸 케톤으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 케톤 용매 및 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르 및 t-부틸 메틸 에테르로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 에테르 용매의 혼합 용매를 사용할 수 있다.

유기 용매로 케톤 용매 및 에테르 용매의 혼합 용매를 사용하는 경우, 케톤 용매에 대한 에테르 용매의 부피비는 1:0.5 내지 1:5가 바람직하며, 1:2 내지 1:3이 더욱 바람직하다.

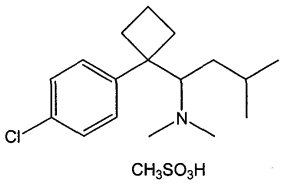
상기 제1방법은 0℃ 내지 용매의 비등점 범위의 반응 온도에서 수행되는데, 바람직하게는 15 내지 35℃의 온도 범위에서 수행된다. 또한 메탄술폰산을 첨가한 후, 0.5 내지 5시간의 반응시간을 유지하는 것이 바람직하다.

둘째는, i) 하기 화학식 2의 시부트라민을 무수 유기용매 중에서 메탄술폰산과 반응시켜 하기 화학식 3의 시부트라민 메탄술폰산염 무수물을 수득하는 단계; 및 ii) 화학식 3의 시부트라민 메탄술폰산염 무수물을 유기용매 중에서 물과 접촉시켜 생성된 결정을 여과하는 단계를 포함하는, 상기 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 제조하는 방법이다(이하, "제2방법"이라 한다).

<화학식 2>



<화학식 3>



상기 제2방법에서 메탄술폰산의 양은, 화학식 2의 시부트라민 1.0 몰당량에 대하여 1 내지 2 몰당량, 바람직하게는 1.1 내지 1.2 몰당량의 비율로 사용할 수 있다. 메탄술폰산은 니트(neat) 또는 유기 용매와의 혼합용액으로 반응 용액에 적가되는 것이 통상적인 방법이다.

상기 제2방법에서 물의 양은, 화학식 3의 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물 1 몰당량에 대하여 물 0.5 내지 5 몰당량의 비율로 사용될 수 있다.

상기 제2방법의 단계 i) 및 ii)에서 유기 용매는, 화학식 2의 시부트라민 및 화학식 3의 시부트라민 무수물 각각 1g중량에 대하여 3 내지 20㎖, 바람직하게는 5 내지 15㎖의 비율로 사용될 수 있다.

상기 제2방법의 단계 i)의 무수 유기용매로는, 에틸 아세테이트, n-프로필 아세테이트, 이소프로필 아세테이트 및 n-부틸 아세테이트로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 에스테르 용매; 아세톤, 메틸 에틸 케톤 및 메틸 이소부틸 케톤으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 케톤 용매; 에틸 에테르, 이소프로필 에테르 및 t-부틸 메틸에테르로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 에테르 용매; 톨루엔; 또는 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있다.

상기 제2방법의 단계 ii)의 유기 용매는, 에틸 아세테이트, n-프로필 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, n-부틸 아세테이트로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 에스테르 용매; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르 및 t-부틸 메틸 에테르로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 에테르 용매; 또는 아세톤, 메틸 에틸 케톤 및 메틸 이소부틸 케톤으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 케톤 용매 및 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르 및 t-부틸 메틸 에테르로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 에테르 용매의 혼합 용매를 사용할 수 있다.

유기 용매로 케톤 용매 및 에테르 용매의 혼합 용매를 사용하는 경우, 케톤 용매에 대한 에테르 용매의 부피비는 1:0.5 내지 1:5가 바람직하며, 1:2 내지 1:3이 더욱 바람직하다.

상기 제2방법은 일반적으로 0℃ 내지 용매의 비등점 범위의 반응 온도에서 수행되는데, 바람직하게는 15 내지 35℃의 온도에서 수행된다. 또한 단계 i)에서 메탄술폰산을 첨가한 후, 0.5 내지 5시간의 반응 시간을 유지하고, 단계 ii)에서 화학식 3의 시부트라민 메탄술폰산염 무수물을 유기 용매 중에서 물과 접촉시키는 시간은 2시간 내지 5일이 바람직하다.

상기 두 가지 방법에 의해 제조된 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물은, 종래의 시부트라민 산-부가염으로서 이용되던 화학식 4의 시부트라민 염산염 일수화물과 비교하여 수분 및 열에 대한 안정성, 및 비흡수성은 거의 동일하게 유지되면서 물에 대한 용해도가 월등하게 향상되었다.

이러한 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 물에 대한 용해도의 향상으로 인하여, 상기 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물은 이를 함유하고 있는 조성물로부터 용출 속도가 양호하고, 그에 따라 생체 이용률 또한 양호하게 된다.

한편, 본 발명의 일실시예에서는 본 발명에 따른 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물이 시부트라민의 (+)-이성체 및 (-)-이성체인 광학이성질체으로부터 제조될 수 있는지를 확인하였다(도 6 참조). 본 발명의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물이 라세미체의 시부트라민으로부터 각각 분리된 시부트라민의 (+)-이성체 및 (-)-이성체에 의해서는 쉽게 형성되지 않는다는 사실은 하기와 같은 비교실험을 통해 확인할 수 있으며, 이는 본 발명에 따른 결정성 시부트라민 메탄설폰산염 및 이의 제조방법의 고유성과 독창성을 증명하는 일례가 된다.

구체적으로, 라세미체의 시부트라민으로부터 각각 분리된 시부트라민의 (+)-이성체 및 (-)-이성체에 의해 본 발명에 따른 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물이 형성될 수 있는지를 확인하였다. 이를 위해 본원에서는, 미국특허공개 US 2002/0006963, US 2002/0006964 또는 국제특허공개 WO 00/10551에 기재된 방법에 따라, 라세미체의 시부트라민을 광학분할하여 시부트라민의 광학이성체인 (+)-시부트라민 및 (-)-시부트라민 각각을 제조한 후, 본 발명에 따른 제조방법 및 이와 유사한 다양한 방법에 따라 결정성 (+)-시부트라민 메탄술폰산염 반수화물 또는 (-)-시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 제조하고자 하였다.

구체적으로, 라세미체의 시부트라민을 에틸 아세테이트 중에서 L-디벤질 주석산(L-DBTA)과 반응시켜 생성된 결정을 수거하고, 이를 에틸 아세테이트 및 이소프로필 알코올에서 차례로 추가 정제하여 99.3% ee(enantiomer excess) 이상의 순수한 (-)-시부트라민의 L-DBTA의 염을 수득하였다. 또 상기의 L-디벤질 주석산(L-DBTA)과 반응시키고 여과한 후의 여액을 수산화나트륨 용액으로 처리하고 클로로포름으로 추출하여 대부분이 (+)-이성체로 구성되어 있는 (+)-시부트라민을 수거하고, 이를 다시 D-디벤질 주석산(D-DBTA)과 반응시켜 생성된 결정을 수득한 다음, 이를 추가 정제하여 99.3% ee 이상의 (+)-시부트라민의 D-DBTA의 염을 수득하였다. 수득한 (-)-시부트라민의 L-DBTA의 염 또는 (+)-시부트라민의 D-DBTA의 염을 각각 포화된 탄산수소나트륨 용액으로 중화시키고 클로로포름으로 추출하여 (-)-시부트라민 및 (+)-시부트라민 유리염기를 얻었다. 상기의 (-)-시부트라민 및 (+)-시부트라민 유리염기 각각에 대해서 본 발명에 따른 제조방법에 의하여 결정성 (-)-시부트라민 메탄술폰산염 반수화물 및 (+)-시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 제조하고자 시도하였으나, 이를 수득할 수 없었다.

상기와 같이 각각의 시부트라민의 광학이성체로부터 이에 대응하는 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물이 쉽게 제조되지 않는 사실로부터, 본 발명에 따른 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물은 통상적인 방법에 의하여 쉽게 제조될 수 없는, 고유한 결정상의 물리화학적 특징을 가지고 있음을 유추할 수 있다.

또한, 본 발명에서는 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 활성 성분으로 포함하고, 추가적으로 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 부형제를 포함하는, 비만 및 이와 관련된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물을 제공한다.

본 발명에 따른 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 활성 성분으로 포함하는 약학 조성물에 있어서, 바람직한 투여 형태는 경구 투여이며, 이러한 투여 수단으로는 정제 또는 캡슐을 예로 들 수 있다.

정제는 활성 성분이 담체, 희석제 또는 부형제 등과 혼합한 다음 정제화하여 제조할 수 있으며, 이때 사용되는 적합한 담체, 희석제 또는 부형제의 실례로는 전분, 당, 및 마니톨과 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 폴리에틸렌 글리콜과 같은 윤활제 등을 들 수 있다. 또한 상기의 담체, 희석제 또는 부형제와 같은 첨가제 없이 또는 첨가제와 함께 활성 성분을 함유하는 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 방법에 따라 제조할 수 있다.

이때 약학 조성물의 활성 성분으로 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물은 약학 조성물 250 중량부에 대하여 1 내지 50 중량부를 포함하는 것이 바람직하다.

예를 들어, 총중량 250㎎의 본 발명에 따른 약학 조성물의 제조시 활성 성분으로서 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물 10㎎, 미세결정질 셀룰로오스 115㎎, 락토오스 115㎎, 이산화규소 5㎎ 및 마그네슘 스테아레이트 5㎎을 포함하도록 제조할 수 있다. 그러나, 상기 약학 조성물의 조성비는 단지 하나의 예시이므로, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.

이하, 본 발명에 따른 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물 및 그의 제조방법을 실시예에 의거하여 보다 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명의 구성 및 작용의 이해를 돕기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

제조예 1: 시부트라민 염산염 일수화물(화학식 4의 화합물)의 제조

영국특허 제 2,098,602 호 또는 대한민국 특허공고 제 90-00274 호에 기재된 방법에 따라 시부트라민 염산염 무수화물을 제조하였다. 그런 다음, 영국특허 제 2,184,122 호 또는 대한민국 특허공고 제 94-08913 호에 기재된 방법에 따라, 상기에서 제조된 시부트라민 염산염 무수화물 10g을 아세톤 110㎖ 및 물 1.2㎖의 비등 혼합물에 용해시킨 다음, 용액을 열시 여과(hot-filtration)하고, 용매 80㎖를 증류 제거하여 여액의 용량을 감소시켰다. 농축액을 냉각하고 생성된 고체를 여과하여 수거한 후, 진공중에서 건조시켜 융점이 195℃인 화학식 4의 화합물 9.2g(수율: 87%)을 수득하였다.

실시예 1: 제1방법에 의한 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물(화학식 1의 화합물)의 제조

1-1) 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 제조 1

화학식 2의 시부트라민 30.0g을 이소프로필 아세테이트 120㎖에 용해시키고, 물 1.94㎖를 가한 후, 실온에서 메탄술폰산 10.9g을 천천히 적가한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 0℃로 냉각시키고 약 2시간 동안 교반한 후, 석출된 결정을 여과하고 이소프로필 아세테이트 30㎖ 및 이소프로필 에테르 30㎖로 차례로 세척하고, 50℃에서 건조하여 백색의 목적 화합물 38.46g(수율: 92.5%)을 수득하였다.

융점: 164 ~ 165℃ (약 130℃에서 수축);

수분 함량 2.35%(이론치 2.34%); 및

^{1}H-NMR (δ,DMSO-d6) : 8.5(1H, br. s), 7.7～7.2(4H, dd), 3.7(1H, t), 2.8(3H, d), 2.5(2H,d), 2.4(3H, s), 2.3(2H, d), 2.1(3H, d), 1.9(1H, m), 1.7～1.6(2H, m), 1.3(2H, t), 1.0(6H, t).

1-2) 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 제조 2

화학식 2의 시부트라민 10.0g을 에틸 아세테이트 40㎖ 및 t-부틸 메틸 에테르 40㎖에 용해시키고 물 0.97㎖를 가한 후, 실온에서 메탄술폰산 3.8g을 천천히 적가한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 0℃로 냉각시키고 약 2시간 동안 교반한 후 석출된 결정을 여과하고 이소프로필 아세테이트 30㎖ 및 이소프로필 에테르 30㎖로 차례로 세척하고, 50℃에서 건조하여 백색의 목적 화합물 12.1g(수율: 88%)을 수득하였다. 수득된 화합물은 수분 함량이 2.38%(이론치 2.34%)이고, 융점 및 ^{1}H-NMR 데이타는 상기 1-1)과 동일하였다.

1-3) 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 제조 3

에틸 아세테이트 40㎖ 및 t-부틸 메틸 에테르 40㎖ 대신 아세톤 30㎖ 및 t-부틸 메틸 에테르 60㎖를 사용한다는 점을 제외하고는 상기 1-2)와 동일한 방법으로, 백색의 목적 화합물 11.7g(수율: 85%)을 수득하였다. 수득된 화합물의 수분 함량은 2.27%(이론치 2.34%)이고, 융점 및 ^{1}H-NMR 데이타는 상기 1-1)과 동일하였다.

실시예 2: 제2방법에 의한 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물(화학식 1의 화합물)의 제조

2-1) 시부트라민 메탄술폰산염 무수물(화학식 3의 화합물)의 제조 (제2방법의 1단계)

시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 제조하기 위한 제2방법의 1단계로서, 하기 2-1-1) 내지 2-1-3)에서 시부트라민으로부터 각각 시부트라민 메탄술폰산염 무수물을 제조하였다.

2-1-1) 시부트라민 메탄술폰산염 무수물의 제조 1

화학식 2의 시부트라민 10g을 아세톤 70㎖에 용해시키고, 실온에서 메탄술폰산 3.75 g을 적가한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 반응 현탁액을 0℃로 냉각시키고 약 2시간 동안 교반한 후, 석출된 결정을 여과하고 에테르 30㎖로 세척하고, 50℃에서 건조하여 백색 결정의 목적 화합물 11.7g(수율:87%)을 수득하였다.

융점 164 ~ 165℃;

수분 함량 0.2%; 및

^{1}H-NMR (δ,DMSO-d6) : 8.5(1H, br. s), 7.5(4H, dd), 3.7(1H, t), 2.8(3H, d), 2.5(2H, d), 2.3(3H, s), 2.3(2H, d), 2.1(3H, d), 1.9(1H, m), 1.7～1.6(2H, m), 1.4(2H, t), 1.0(6H, t).

2-1-2) 시부트라민 메탄술폰산염 무수물의 제조 2

화학식 2의 시부트라민 10g을 톨루엔 80㎖에 용해시킨 후, 실온에서 메탄술폰산 3.75g을 적가한 다음, 2시간 동안 교반하였다. 반응 현탁액을 0℃로 냉각시키고 약 2시간 동안 교반한 후, 석출된 결정을 여과하고 에테르 20㎖로 세척하고, 50℃에서 건조하여 백색의 목적 화합물 12.8g(수율: 95%)을 수득하였다. 수득된 화합물의 수분 함량은 0.1%이고, 융점 및 ^{1}H-NMR 데이타는 상기 2-1-1)과 동일하였다.

2-1-3) 시부트라민 메탄술폰산염 무수물의 제조 3

톨루엔 대신 이소프로필 아세테이트를 사용한 점을 제외하고는, 상기 2-1-2)과 동일한 방법에 따라 실시하여, 백색의 목적 화합물 12.5g(수율: 93%)을 수득하였다. 수득된 화합물의 수분 함량은 0.1%이고, 융점 및 ^{1}H-NMR 데이타는 상기 2-1-1)과 동일하였다.

2-2) 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물(화학식 2의 화합물)의 제조 (제2방법의 2단계)

하기 2-2-1) 및 2-2-2)에서는, 상기 2-1-1) 내지 2-1-3)에서 제조한 시부트라민 메탄술폰산염 무수물로부터 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 제조하였다.

2-2-1) 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 제조

상기 2-1-1) 내지 2-1-3)에서 제조된 화학식 3의 시부트라민 메탄술폰산염 무수물 5.0g을 에테르 50㎖ 및 아세톤 25㎖의 혼합 용매에 넣어 생성된 현탁액에 물 0.72㎖를 가하고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고 에테르:아세톤의 부피비가 2:1인 혼합 용매 10㎖로 세척하고, 50℃에서 건조하여 백색의 결정으로 목적 화합물 3.89g(수율: 76%)을 수득하였다. 수득된 화합물의 수분 함량은 2.30 %(이론치 2.34 %)이고, 융점 및 ^{1}H-NMR 데이타는 상기 1-1)과 동일하였다.

2-2-2) 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 제조

상기 2-1-1) 내지 2-1-3)에서 제조된 화학식 3의 시부트라민 메탄술폰산염 무수물 10.0g을 에테르 100㎖ 및 메틸 이소부틸 케톤 40㎖의 혼합 용매에 넣어 생성된 현탁액에 물 1.44㎖를 가하고 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고 에테르:메틸 에틸 케톤의 부피비가 2:1인 혼합 용매 30㎖로 세척하고 훈풍건조하여 백색의 결정으로 목적 화합물 7.5g (수율: 73%)을 수득하였다. 수득된 화합물의 수분 함량은 2.32%(이론치 2.34%)이고, 융점 및 ^{1}H-NMR 데이타는 상기 1-1)과 동일하였다.

실시예 3: 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 구조의 정성적 확인

상기 실시예 1 및 2에서 제조된 화학식 1의 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물, 화학식 3의 시부트라민 메탄술폰산염 무수물 및 상기 제조예 1에서 제조된 화학식 4의 시부트라민 염산염 일수화물의 X-선 회절분광도 및 시차주사 열량기록도로부터 본 발명에 따른 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물은 공지의 시부트라민 염산염 일수화물이나 시부트라민 메탄술폰산염 무수물과는 상이한 결정형태를 갖는 것을 확인할 수 있다(도 1 내지 5 참조).

도 1의 분말 X-선 회절분석도 스펙트럼에 나타난 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 특징적인 피크(peak)를 하기 표 1에 나타내었으며, 여기서 "2θ"는 회절각을, "d"는 결정면간의 거리를, "I/I_o"는 피이크의 상대강도를 의미한다.

[표 1]

2θ (± 0.2)	d	I/I_o	2θ (± 0.2)	d	I/I_o
8.2	10.8	868	21.2	4.19	785
10.8	8.17	218	21.9	4.06	646
11.7	7.53	210	22.2	4.00	315
12.0	7.36	276	22.8	3.90	286
12.3	7.19	661	23.3	3.81	456
15.8	5.61	716	24.4	3.65	537
16.4	5.39	725	24.9	3.58	596
17.4	5.10	792	25.3	3.52	322
17.8	4.97	498	25.6	3.47	351
19.0	4.68	556	26.8	3.33	1000

실험예 1: 물에 대한 용해도 측정

상기 실시예 1 및 2에서 제조된 화학식 1의 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물과 현재까지 시부트라민의 약학 조성물의 활성 성분으로 이용되는 화학식 4의 시부트라민 염산염 일수화물의 물에 대한 용해도를 비교하였다.

pH 5.2에서 화학식 1의 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물과 시부트라민 염산염 일수화물 각각을 포화상태에 도달하도록 용해시킨 후, 상기 용액을 고성능액체크로마토그래피(HPLC)로 분석하여 시부트라민 염기(free base)를 기준으로 용해된 양을 측정하였으며, 비교 측정결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[표 2]

염	물에 대한 용해도 (mg/mℓ, pH 5.2)
시부트라민 염산염 일수화물 (화학식 4의 화합물)	2.9
시부트라민 메탄술폰산염 반수화물 (화학식 1의 화합물)	2,500

상기 표 2에서 보는 바와 같이, 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물은 공지의 시부트라민 염산염 일수화물에 비하여 월등히 향상된 물에 대한 용해도를 나타내었다. 이 결과로부터 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물이 생체이용률에 있어서 시부트라민 염산염 일수화물 보다 양호할 것으로 예측된다.

실험예 2 : 수분 및 열에 대한 안정성 시험

약학 조성물에 사용되는 활성 성분의 열에 대한 안정성은 정제 및 캡슐제 등의 제품 제조공정은 물론 제품의 장기간의 보관에 있어서 매우 중요한 요소이므로, 고온 하에서 시간 경과에 따른 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물과 공지의 시부트라민 염산염 일수화물(화학식 4의 화합물)간의 안정성을 비교하였다. 구체적으로, 각각의 화합물을 60℃의 온도에서 보관하며, 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월 후에 초기 활성 성분 값에 대한 잔사율을 고성능액체크로마토그래피(HPLC)로 측정하여 상대적인 안정성을 비교하였으며, 그 결과를 표 3에 나타내었다.

[표 3]

염	초기	1개월	2개월	3개월	6개월
시부트라민 염산염 일수화물 (화학식 4의 화합물)	1.000	1.000	0.999	0.999	0.992
시부트라민 메탄술폰산염 반수화물 (화학식 1의 화합물)	1.000	1.001	0.999	0.999	1.000

상기 표 3의 결과에서 보듯이, 화학식 4의 시부트라민 염산염 일수화물은 6개월이 지난 시점에 활성 성분이 약간 줄어드는 경향이 관찰됨에 반하여, 화학식 1의 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물은 6개월 후에도 분해가 일어나지 않고 절대함량이 초기와 동일하게 유지될 정도로 안정하게 존재하였다. 이 결과로부터 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물이 공지의 시부트라민 염산염 일수화물 만큼 또는 더욱 안정한 물질임을 확인할 수 있다.

실험예 3 : 비흡습성 시험

실시예 1 및 2에서 제조된 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물과 공지의 시부트라민 염산염 일수화물을 40℃의 온도 및 75%의 상대습도의 조건에서 각각 1일, 2일 및 5일간 지속적으로 노출시킨 후, 각각의 수분함량을 칼-피셔(Kaal-Fisher) 수분측정기로 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다. 표 4에서 측정수치는 활성 성분에 함유된 수분의 함량을 함수율(중량%)로 나타낸 것이다. 또한, 수분이 거의 없는 40℃의 온도 및 10%의 상대습도의 조건에서 시험하여 수화물이 함유하고 있는 결정수의 해리 정도를 측정함으로써, 결정수가 방출되지 않는 안정한 수화물인지의 여부도 확인하였다. 한편, 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물이 특성적으로 수분에 대해 안정하다는 것을 증명하기 위하여 통상의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법에 따라 제조하여 수득한 시부트라민 메탄술폰산염 무수물의 흡습성 여부도 함께 측정하여 그 결과를 비교하였다.

[표 4]

온도 상대습도	시간 (일)	시부트라민 메탄술폰산염 반수화물 (화학식 1의 화합물)	시부트라민 염산염 일수화물 (화학식 4의 화합물)	시부트라민 메탄술폰산염 무수물 (화학식 2의 화합물)
40℃ 75%	1	2.27	5.40	0.60
	2	2.30	5.45	2.20
	5	2.30	5.48	2.25
40℃ 10%	1	2.27	5.40	0.60
	2	2.25	5.36	0.71
	5	2.26	5.36	0.70

상기 표 4에서 보는 바와 같이, 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물은 다습 조건에서도 공지의 염산염 일수화물과 동일하게 수분을 흡수하지 않는 비흡습성 염임을 확인하였으며, 또한 습도가 낮은 조건에서도 원래의 결정수를 방출하지 않는 안정한 수화물임을 확인하였다.

따라서, 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물은 물에 대한 용해도가 탁월하며, 열 및 수분에 대해서도 매우 안정하므로 약학 조성물의 활성 성분으로 유용하게 이용될 수 있다.

실험예 4 : 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 체중 감량 효과 확인

실시예 1 및 2에서 제조된 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 비만의 치료 또는 예방 효과를 알아보기 위해, 다음과 같이 실험을 실시하였다.

각각 16마리의 성장 중인 비만 Zuker 랫트(fa/fa)(입수처: 찰스-리버 저팬(Charles River Japan), (주)바이오제노믹스) 및 마른 Zuker 랫트(Fa/Fa)(입수처: 찰스-리버 저팬(Charles River Japan), (주)바이오제노믹스)

를 준비하여 각각 8마리의 랫트씩을 약물 투여군과 대조군으로 분리하여, 시험 전에 각 개체의 체중을 측정하고 약물 투여군은 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 3㎎/㎏ 용량을 21일 동안 매일 경구투여하였고, 대조군은 비히클(vehicle)만을 투여하였다. 이때 고지방 음식을 시험기간 내내 자유롭게 섭취하도록 하였다. 21일이 지난 후에 각 개체의 체중변화를 측정하여 대조군과 약물 투여군의 체중 증가량을 평균치로 측정하였고, 체중 감량 효과를 산출하여 하기 표 5에 나타냈다.

[표 5]

시험군	비만 Zuker 랫트		마른 Zuker 랫트	
	약물투여군	대조군	약물투여군	대조군
시험전 평균체중(g: A)	332.2	333.2	245.0	244.8
시험후 평균체중(g: B)	455.6	486.2	303.4	323.6
체중 증가량(g: B-A)	123.4	153.0	58.4	78.8
체중감량효과 (g: 대조군-약물투여군)	29.6		20.4	

상기 표 5에 나타낸 바와 같이, 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 투여 받은 랫트에 있어서 체중증가가 대조군에 비해 현격히 저하되었음을 알 수 있고, 따라서 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물은 비만을 치료 또는 예방하는 데에 유용하게 이용할 수 있다.

비교예: 시부트라민의 (+)-이성체 및 (-)-이성체 메탄술폰산염의 제조

시부트라민의 광학 이성질체로부터 이에 대응하는 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 제조할 수 있는지 여부를 다음과 같이 확인하였다.

(1) 시부트라민의 광학분할 [화학식 2의 화합물의 (+)-이성체 및 (-)-이성체]

라세미체의 시부트라민 12.3g을 에틸 아세테이트 85㎖에 녹이고, 여기에 에틸 아세테이트 85㎖에 녹인 L-디벤질 주석산(L-DBTA)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 가열하고 실온으로 냉각한 후 여과하여 결정을 수거하였다(염의 ee는 약 85%). 이후 고체를 에틸 아세테이트 220㎖에 현탁시키고, 30분 동안 환류하에 가열하여 95% ee 이상의 고체를 수득하였다. 이 고체염을 이소프로필 알코올 450㎖에서 추가로 결정화시켜, 99.3% ee 이상의 (-)-시부트라민의 L-DBTA의 염을 수득하였다. 수득된 (-)-시부트라민의 L-DBTA의 염을 포화된 탄산수소나트륨 용액으로 pH 8.5까지 중화하고, 클로로포름으로 추출하여 (-)-시부트라민 유리 염기를 수득하였다.

상기 L-디벤질 주석산(L-DBTA)과 반응시키고 여과한 후의 여액을 수산화나트륨 용액으로 pH 8.5로 중화하고 클로로포름으로 추출하여 대부분이 (+)-이성체로 구성되어 있는 (+)-시부트라민을 수득하고, 이를 D-디벤질 주석산(D-DBTA)을 첨가한 후 결정을 수거하고, 이를 이소프로필 알코올 450㎖에서 추가로 정제시켜, 99.3% ee 이상의 (+)-시부트라민의 D-DBTA의 염을 수득하였다. 수득된 (+)-시부트라민의 D-DBTA의 염을 포화된 탄산수소나트륨 용액으로 pH 8.5까지 중화시키고, 클로로포름으로 추출하여 (+)-시부트라민 유리염기를 수득하였다.

(2) 시부트라민의 (+)-이성체 및 (-)-이성체의 메탄술폰산염의 제조

상기 (1)에서 수득된 시부트라민의 (+)-이성체 또는 (-)-이성체 유리염기 각각을 실시예 2의 2-1-2)의 방법과 동일하게 처리하여 각 이성체의 메탄술폰산염 무수물을 제조하였다:

(+)-시부트라민 메탄술폰산염 : 융점 156.5~157.5℃, 수분함량 0.30;

(-)-시부트라민 메탄술폰산염 : 융점 156.5~157.5℃, 수분함량 0.05%.

(3) 시부트라민의 (+)-이성체 및 (-)-이성체의 메탄술폰산염 반수화물의 제조 시도

상기 (2)에서 수득된 상기 (+)-이성체 또는 (-)-이성체의 메탄술폰산염 무수물 각각을 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 제조하는 본 발명의 방법인 실시예 2의 2-2)의 방법과 동일하게 처리하였으나, 고체 생성이 이루어지지 않았다.

이를 다시 감압하에 용매를 증발시키고 각각 톨루엔을 가하여 생성된 결정을 수거하였다. 그러나, 상기 수거된 결정은 융점 및 수분함량은 상기 (2)에서 제조한 시부트라민 각 이성체의 메탄술폰산염 무수물과 동일하였다.

또한, 상기 (2)에서 제조한 시부트라민의 (+)-이성체 또는 (-)-이성체 각각의 메탄술폰산염 무수물을 상대습도 75%, 실온조건에서 1 일간 방치하였다. 2시간 이내에 크림상태로 녹는 현상이 발생하고, 1일 후에는 투명한 액체상태가 되었다.

상기와 같이 각각의 시부트라민의 광학 이성체로부터 이에 대응하는 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 제조되지 않는다는 실험적 결과는 본 발명에 따른 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물이 통상적인 제조방법에 의해서는 쉽게 제조될 수 없다는 것을 증명하는 일례가 된다.

발명의 효과

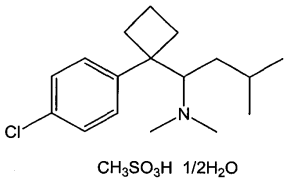
본 발명에 따른 시부트라민의 메탄술폰산-부가염인 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물은, 공지된 시부트라민 염산염 일수화물과 비교하여 물에 대한 용해도가 월등히 좋고, 안정성과 비흡습성에 있어서도 동일하거나 또는 우수하므로, 이를 치료 또는 예방 효과량을 포함하는 약학 조성물을 제조하여, 비만 및 이와 관련된 질환의 치료 또는 예방에 유용하게 이용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

X-선 회절분석도에서 회절각 (2θ)의 값이 8.2±0.2, 10.8±0.2, 11.7±0.2, 12.0±0.2, 12.3±0.2, 15.8±0.2, 16.4±0.2, 17.4±0.2, 17.4±0.2, 17.8±0.2, 19.0±0.2, 21.2±0.2, 21.9±0.2, 22.2±0.2, 22.8±0.2, 23.3±0.2, 24.4±0.2, 24.9±0.2, 25.3±0.2, 25.6±0.2, 26.8±0.2 임을 특징으로 하는 하기 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 포함하는, 비만을 치료 및 예방하기 위한 약학 조성물.

<화학식 1>



청구항 2.

삭제

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 4.

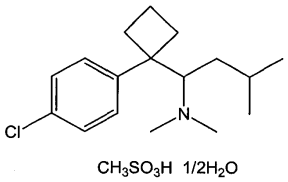
제 1 항에 있어서,

1 내지 50㎎의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 포함하는 조성물.

청구항 5.

X-선 회절분석도에서 회절각(2Θ)의 값이 8.2±0.2, 10.8±0.2, 11.7±0.2, 12.0±0.2, 12.3±0.2, 15.8±0.2, 16.4±0.2, 17.4±0.2, 17.4±0.2, 17.8±0.2, 19.0±0.2, 21.2±0.2, 21.9±0.2, 22.2±0.2, 22.8±0.2, 23.3±0.2, 24.4±0.2, 24.9±0.2, 25.3±0.2, 25.6±0.2, 26.8±0.2 임을 특징으로 하는 하기 화학식 1의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물.

<화학식 1>



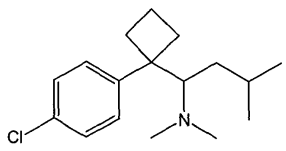
청구항 6.

삭제

청구항 7.

하기 화학식 2의 시부트라민을, 시부트라민 1 몰당량에 대하여 0.5 내지 5 몰당량의 물이 첨가되고 C_1-C_4알킬아세테이트, C_1-C_4알킬C_1-C_4알킬에테르, 및 1 : 0.5 내지 1 : 5의 부피비로 혼합된 C_1-C_4알킬C_1-C_4알킬케톤과 C_1-C_4알킬C_1-C_4알킬에테르의 혼합용매 중에서 선택된, 시부트라민 1 g 중량에 대하여 3 내지 20 ml의 유기용매 중에서, 시부트라민 1 몰당량에 대하여 1 내지 2 몰당량의 메탄술폰산과 0 ℃ 내지 용매의 비등점의 온도에서 0.5 내지 5 시간 동안 반응시키는 것을 포함하는, 제 5 항의 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 제조 방법.

<화학식 2>



청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

제 7 항에 있어서,

C_1-C_4알킬아세테이트가 에틸아세테이트, n-프로필아세테이트, 이소프로필아세테이트 및 n-부틸아세테이트로 이루어진 군에서 선택되고, C_1-C_4알킬C_1-C_4알킬에테르가 디에틸에테르, 디이소프로필에테르 및 t-부틸메틸에테르로 이루어진 군에서 선택되며, C_1-C_4알킬C_1-C_4알킬케톤이 아세톤, 메틸에틸케톤 및 메틸이소부틸케톤으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

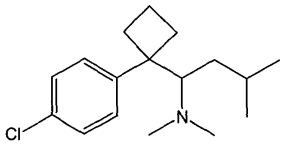
청구항 11.

i) 하기 화학식 2의 시부트라민을, 무수의 C_1-C_4알킬아세테이트, C_1-C_4알킬C_1-C_4알킬케톤, C_1-C_4알킬C_1-C_4알킬에테르 및 톨루엔으로 이루어진 군에서 선택된, 시부트라민 1 g 중량에 대하여 3 내지 20 ml의 유기용매 중에서, 시부트라민 1 몰당량에 대하여 1 내지 2 몰당량의 메탄술폰산과 0 ℃ 내지 용매의 비등점의 온도에서 0.5 내지 5 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 3의 시부트라민 메탄술폰산염 무수물을 수득하는 단계; 및

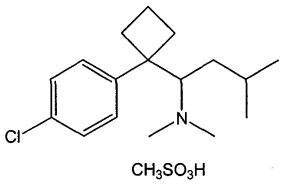
ii) 하기 화학식 3의 시부트라민 메탄술폰산염 무수물을, 시부트라민 메탄술폰산염 무수물 1 몰당량에 대하여 0.5 내지 5 몰당량의 물이 함유되고 C_1-C_4알킬아세테이트, C_1-C_4알킬C_1-C_4알킬에테르, 및 1 : 0.5 내지 1 : 5의 부피비로 혼합된 C_1-C_4알킬C_1-C_4알킬케톤과 C_1-C_4알킬C_1-C_4알킬에테르의 혼합용매로 이루어진 군에서 선택된, 시부트라민 메탄술폰산염 무수물 1 g 중량에 대하여 3 내지 20 ml의 유기용매 중에서, 0 ℃ 내지 용매의 비등점의 온도에서 2시간 내지 5일 동안 교반하는 단계를 포함하는,

제 5 항에 따른 결정성 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물의 제조 방법.

<화학식 2>



<화학식 3>



청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

제 11 항에 있어서,

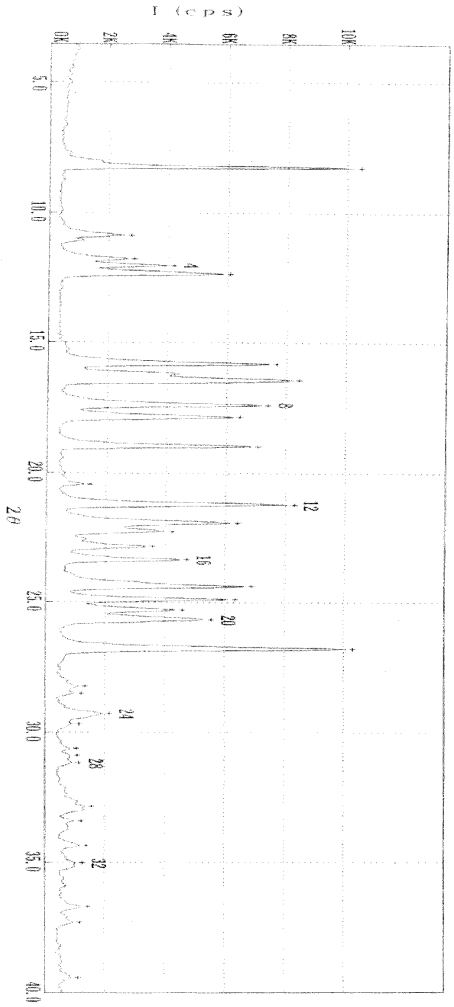
C_1-C_4알킬아세테이트가 에틸아세테이트, n-프로필아세테이트, 이소프로필아세테이트 및 n-부틸아세테이트로 이루어진 군에서 선택되고, C_1-C_4알킬C_1-C_4알킬에테르가 디에틸에테르, 디이소프로필에테르 및 t-부틸메틸에테르로 이루어진 군에서 선택되며, C_1-C_4알킬C_1-C_4알킬케톤이 아세톤, 메틸에틸케톤 및 메틸이소부틸케톤으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15.

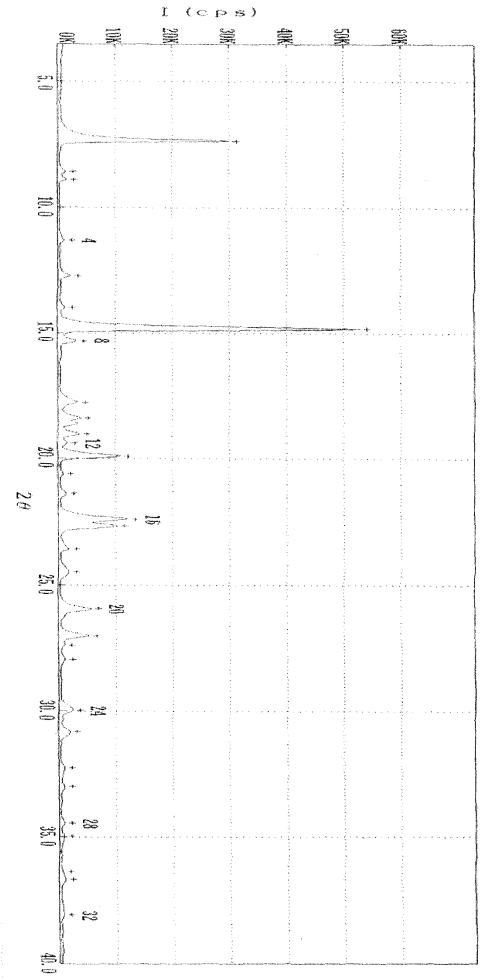
삭제

도면

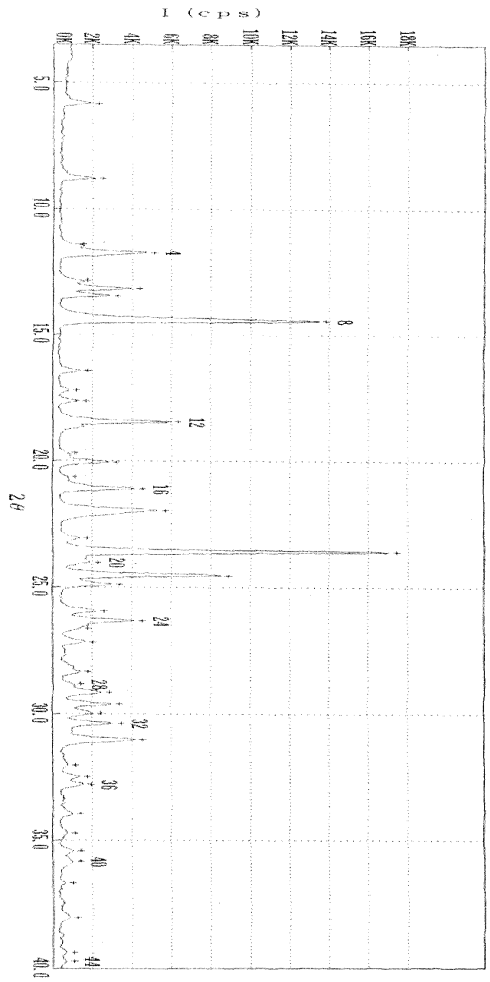
도면1



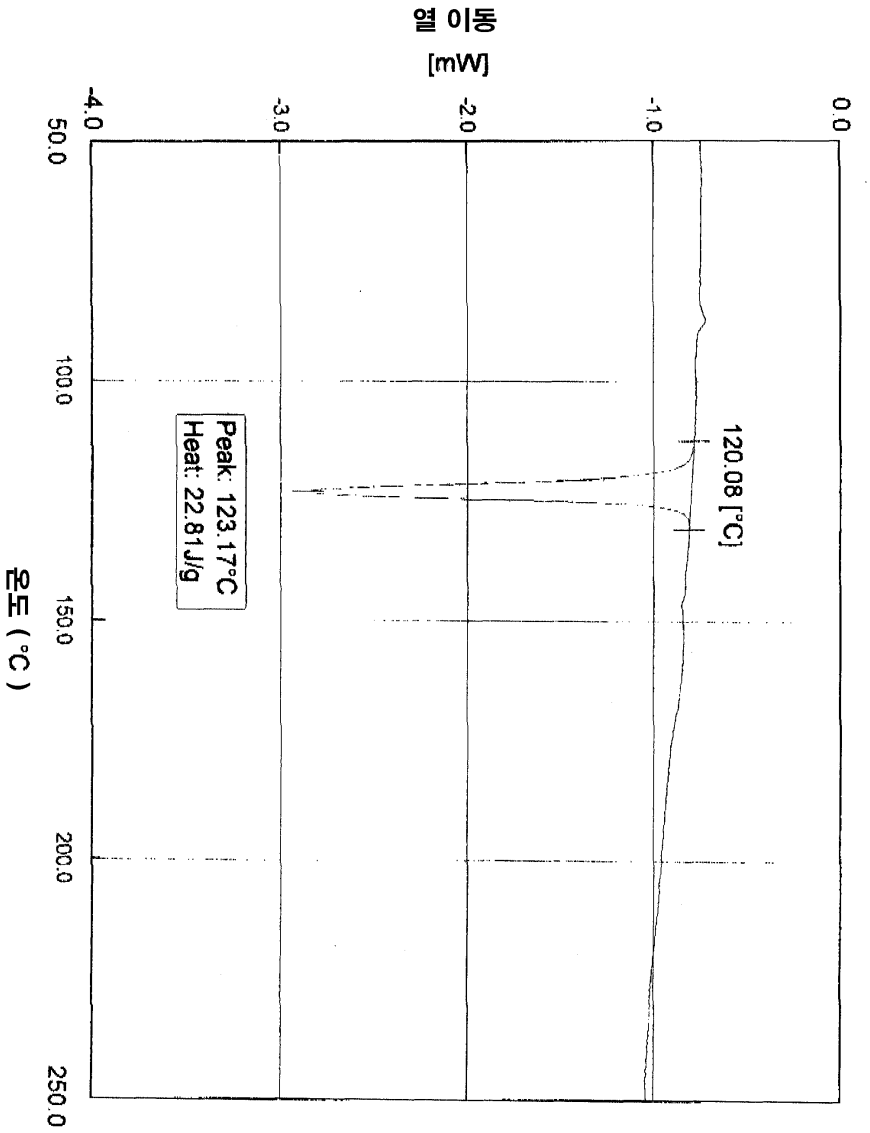
도면2


I (cps)
0K
10K
20K
30K
40K
50K
60K
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
30.0
35.0
40.0
2θ
4
8
12
16
20
24
28
32

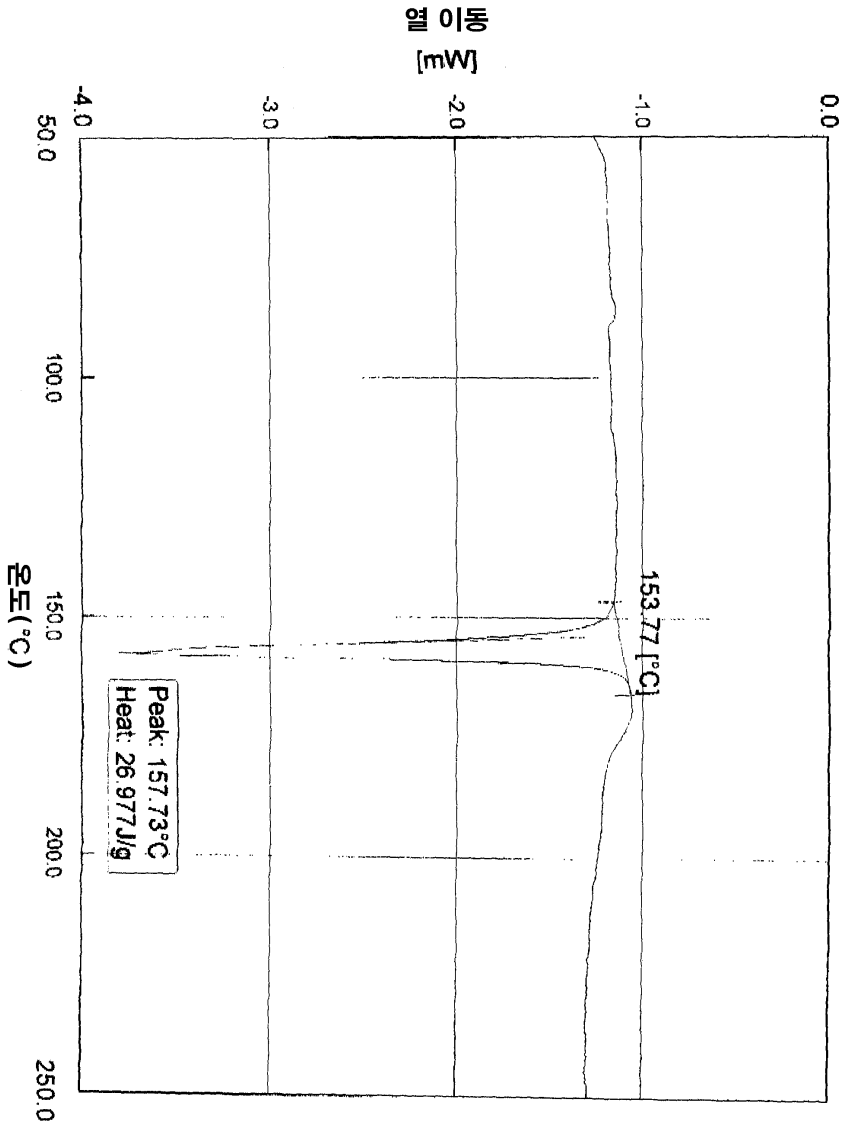
도면3


I (cps)
0K
2K
4K
6K
8K
10K
12K
14K
16K
18K
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
30.0
35.0
40.0
2θ
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44

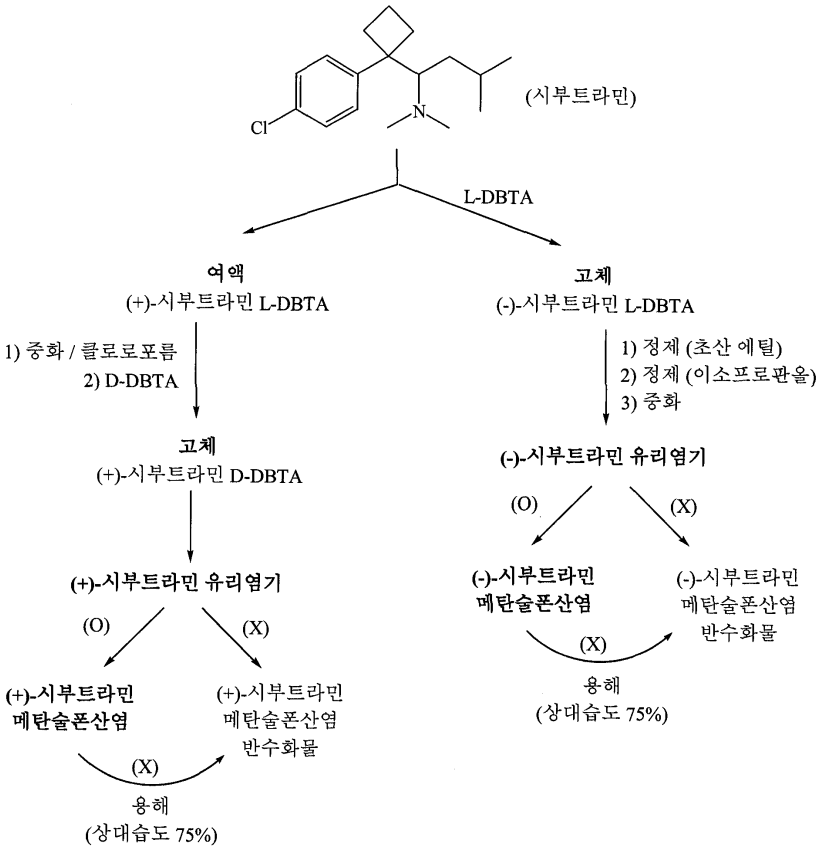
도면4


열 이동
[mW]
-4.0
-3.0
-2.0
-1.0
0.0
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
온도 (°C)
Peak: 123.17°C
Heat: 22.81J/g
120.08 [°C]

도면5


열 이동
[mW]
-4.0
-3.0
-2.0
-1.0
0.0
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
온도(°C)
153.77 [°C]
Peak: 157.73°C
Heat: 26.977J/g

도면6


(시부트라민)
L-DBTA
여액
(+)-시부트라민 L-DBTA
1) 중화 / 클로로포름
2) D-DBTA
고체
(+)-시부트라민 D-DBTA
(+)-시부트라민 유리염기
(O)
(X)
(+)-시부트라민
메탄술폰산염
(+)-시부트라민
메탄술폰산염
반수화물
(X)
용해
(상대습도 75%)
고체
(-)-시부트라민 L-DBTA
1) 정제 (초산 에틸)
2) 정제 (이소프로판올)
3) 중화
(-)-시부트라민 유리염기
(O)
(X)
(-)-시부트라민
메탄술폰산염
(-)-시부트라민
메탄술폰산염
반수화물
(X)
용해
(상대습도 75%)