



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2008년07월04일  
 (11) 등록번호 10-0843401  
 (24) 등록일자 2008년06월26일

(51) Int. Cl.

*C07D 211/90* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-0121475

(22) 출원일자 2006년12월04일

심사청구일자 2006년12월04일

(65) 공개번호 10-2008-0050777

(43) 공개일자 2008년06월10일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020020076561 A\*

KR1020050037498 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

씨제이제일제당 (주)

서울 중구 남대문로5가 500

(72) 발명자

임동권

경기도 성남시 분당구 구미동 무지개마을 삼성아파트 1008동501호

윤용식

경기도 용인시 기흥구 마북동 연원마을 벽산A 105-1004

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

손민

전체 청구항 수 : 총 8 항

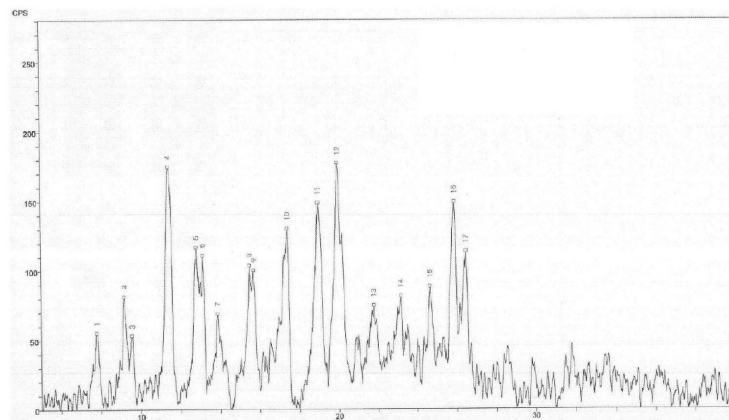
심사관 : 이민정

**(54) 결정성 S(-)-암로디핀 캡실레이트 무수물 및 이의제조방법**

**(57) 요약**

본 발명은 결정성 S(-)-암로디핀 캡실레이트 무수물 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 결정성 S(-)-암로디핀 캡실레이트 무수물은 비흡습성이며, 용해도, 안정성 및 광 안정성 등 물리·화학적 성질이 우수하고, 제제 가공성이 우수하며, 장기간 보관 안정성이 우수하다.

**대표도**



(72) 발명자

송석범

경기도 수원시 영통구 망포동 LG빌리지 105-1901

조일환

서울시 강서구 가양동 한강타운 APT 104-102

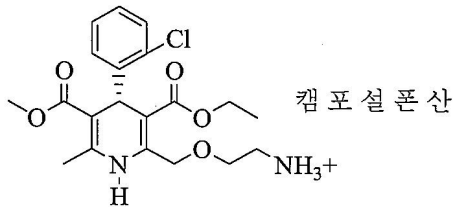
---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

7.80°, 9.18°, 9.56°, 11.38°, 12.78°, 13.10°, 13.84°, 15.48°, 15.68°, 17.38°, 18.94°, 19.92°, 21.78°, 23.16°, 24.64°, 25.86°, 26.44°의 회절각도에서 회절 X-선 피크를 가지며, 융점이 94~99°C인, 하기 화학식 1로 표시되는 결정성 S(-)-암로디핀 캄실레이트 무수물.

<화학식 1>



**청구항 2**

청구항 1에 있어서, 상기 결정성 S(-)-암로디핀 캄실레이트 무수물은 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캄실레이트 무수물 또는 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캄실레이트 무수물인 것을 특징으로 하는 결정성 S(-)-암로디핀 캄실레이트 무수물.

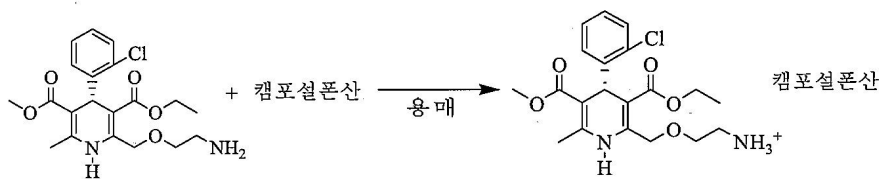
**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

하기 반응식 1로 표시되며, 불활성 유기용매 또는 증류수(H<sub>2</sub>O) 중에서 S(-)-암로디핀과 캄포실론산을 반응시켜 결정성 S(-)-암로디핀 캄실레이트 무수물을 얻는 것을 특징으로 하는, 제1항에 따른 결정성 S(-)-암로디핀 캄실레이트 무수물의 제조방법.

<반응식 1>



**청구항 5**

청구항 4에 있어서, 상기 캄포실론산은 (1R)-(-)-10-캄포실론산 또는 (1S)-(+)-10-캄포실론산인 것을 특징으로 하는 결정성 S(-)-암로디핀 캄실레이트 무수물의 제조방법.

**청구항 6**

청구항 4에 있어서, 상기 불활성 유기용매는 아세톤, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세트 니트릴, 헥산, 이소프로필 에테르 및 t-부틸 메틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 결정성 S(-)-암로디핀 캄실레이트 무수물의 제조방법.

**청구항 7**

청구항 4에 있어서, 상기 캄포실론산은 S(-)-암로디핀 1 당량에 대하여 1~2 당량 사용하는 것을 특징으로 하는 결정성 S(-)-암로디핀 캄실레이트 무수물의 제조방법.

**청구항 8**

제1항의 결정성 S(-)-암로디핀 캡실레이트 무수물을 포함하는 고혈압, 협심증 및 울혈성 심장질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 심장혈관계 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 상기 조성물은 정제, 캡슐, 과립, 환약 및 주사제로 이루어진 군으로부터 선택되는 형태로 제형화되는 것을 특징으로 하는 조성물.

**명세서**

**발명의 상세한 설명**

**발명의 목적**

**발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술**

- <3> 본 발명은 결정성 S(-)-암로디핀 캡실레이트 무수물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.
- <4> 암로디핀(3-에틸-5-메틸-2-(2-아미노에톡시메틸)-4-(2-클로로페닐)-1,4-디히드로-6-메틸-3,5-피리딘 디카르복실레이트)은 장기간 작용하는 칼슘 채널 차단제로, 협심증, 고혈압 및 울혈성 심장마비와 같은 심장혈관계 질환의 치료에 유용하다.
- <5> 암로디핀은 비대칭 탄소(chiral center)가 존재하는 키랄 화합물이다. 일반적으로 키랄 화합물에 대한 약물로서의 치료효과는 이성질체 혼합물보다는 순수한 이성질체 화합물이 보다 우수하며, 또한 이성질체 화합물의 입체 배치상태에 따라 또는 이의 염 형태에 따라 서로 상이한 약물학적 프로파일을 갖는다. 암로디핀의 경우, R(+)-암로디핀과 S(-)-암로디핀의 2가지 광학이성질체를 가지며, 이들은 서로 상이한 약물활성을 갖는다. 즉, R(+)-암로디핀은 칼슘 채널 차단제로서 활성을 거의 보이지 않지만 약리학적으로 불활성이 아니며 평균근 이동의 강력한 저해물질로서(미국특허 제 6,080,761호) 아테롬성 동맥경화증의 치료 또는 예방에 활성을 나타낸다. 그에 비해 S(-)-암로디핀은 강력한 칼슘 채널 차단효과를 나타낸다. 칼슘 채널 차단제로 사용하는 암로디핀을 이상적으로 사용하는 방법은 R(+)-암로디핀이 실질적으로 없는 S(-)-암로디핀의 투여이다(미국특허 제 6,057,344호). 미국특허 제 6,291,490호에는 S(-)-암로디핀에 대하여 기재되어 있으며, 상기 S(-)-암로디핀이 라세믹 혼합물 형태인 암로디핀의 부작용 가능성을 피할 수 있다고 기재하고 있다.
- <6> 또한, 유럽특허 제 89,167호에는 암로디핀이 약제학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 비독성 산부가염을 형성하는 산으로부터 형성된 염 형태, 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트 및 글루코네이트 등의 염 형태로 사용될 수 있다고 기재되어 있다.
- <7> S(-)-암로디핀의 약제학적으로 허용가능한 염의 특징은 라세믹 암로디핀의 염에 비하여 특이한 물성을 가지고 있다. 라세믹 암로디핀의 염들은 대부분 무수물의 형태로 거의 수화물을 형성하지 않는 반면, S(-)-암로디핀의 염들은 대부분 수화물의 형태를 가지고 있다는 보고가 많이 있다.
- <8> 대한민국 공개특허공보 제 10-2005-37498호에는 친수성 S(-)-암로디핀 염 또는 그 수화물 및 약리학적 조성물에 대하여 기재되어 있으며, 상기 S(-)-암로디핀 염의 수화물로는 S(-)-암로디핀 벤젠술폰산 이수화물, S(-)-암로디핀 아세트산 일수화물, S(-)-암로디핀 아스파르트산 이수화물, S(-)-암로디핀 타르타르산 이수화물, S(-)-암로디핀 황산 이수화물, S(-)-암로디핀 브롬화수소산 일수화물을 포함하고 있다.
- <9> 또한, 대한민국 공개특허공보 제 10-2004-23474호에는 S(-)-암로디핀 니코티네이트 결정성 이수화물 및 이의 제조방법에 관하여 기재되어 있다.
- <10> S(-)-암로디핀 염이 제제학적으로 사용되기 위하여는 우수한 물리·화학적 성질을 가지고 있어야 한다. 제제화하기에 용이한 물리·화학적 성질은 1) 비흡습성, 2) 높은 용해도, 3) 열에 대한 안정성, 4) 광에 대한 안정성 및 5) 낮은 점착성을 가지며, 염을 형성하기 위하여 사용하는 산은 약리적 특성을 지니지 않고, 인체에 무해하여야 하며, 제조공정상의 용이성이 있어야 한다.
- <11> 현재 국내에 시판되고 있는 S(-)-암로디핀은 벤젠술폰산 염인 S(-)-암로디핀 베실레이트로서, 2.5 수화물(함

수량 : 7.5%)의 형태를 가지고 있다. 그러나 S(-)-암로디핀 베실레이트는 높은 함수량으로 인하여 제조 시 정밀한 수분의 조절이 필요하며, 완제품 제조 시 또는 장기간 원료를 보관할 경우 기후에 따른 세심한 주의가 필요하다.

- <12> 상기와 같이, 수화물 형태의 염은 제조 공정상의 차이로 인하여 수화 정도가 차이날 수 있어 공정상 관리가 어렵거나, 번거로운 단점이 있으며, 때로는 흡습성을 가지기도 하고, 무수물 형태에 비하여 낮은 안정성을 가진다. 또한 제제화 가공 시 높은 점착성을 나타내는 단점이 있다.
- <13> 일반적으로 S(-)-암로디핀의 염은 대부분 수화물 형태로 존재하기 때문에, 상기와 같은 문제점으로 인해 제제화 가공이 어려울 수 있다.
- <14> 따라서, 상기와 같은 문제점을 해결한 우수한 물성을 가진 S(-)-암로디핀의 약제학적 염에 대한 연구가 필요하다.
- <15> 이에, 본 발명자들은 S(-)-암로디핀의 염이 대부분 수화물 형태로 존재하기 때문에 제제화 가공시 용이하지 않은 점을 해결하기 위하여 연구하던 중, S(-)-암로디핀과, 흡습성 및 부식성이 없으며 인체에 유해하지 않아 제조상 안전성이 있고 취급이 용이하여 대량 생산에 유용한 캠포설펜산을 반응시켜 결정성 S(-)-암로디핀 캠프실레이트 무수물을 제조하였다. 상기 결정성 S(-)-암로디핀 캠프실레이트 무수물이 비흡습성이며, 용해도, 안정성 및 광 안정성 등 물리·화학적 성질이 우수하고, 제제 가공성이 우수하며 장기간 보관 안정성이 우수함을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

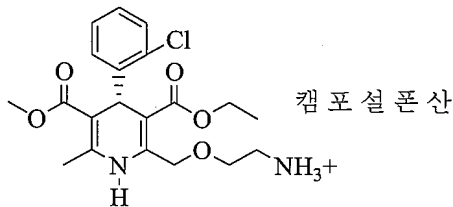
**발명이 이루고자 하는 기술적 과제**

- <16> 본 발명은 결정성 S(-)-암로디핀 캠프실레이트 무수물 및 이의 제조방법을 제공하고자 한다.

**발명의 구성 및 작용**

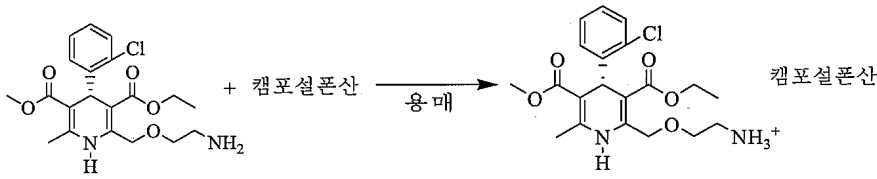
- <17> 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 결정성 S(-)-암로디핀 캠프실레이트 무수물을 제공한다.

**화학식 1**



- <18>
- <19> 본 발명에 따른 결정성 S(-)-암로디핀 캠프실레이트 무수물은 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠프실레이트 무수물 및 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠프실레이트 무수물을 포함하고, 7.80°, 9.18°, 9.56°, 11.38°, 12.78°, 13.10°, 13.84°, 15.48°, 15.68°, 17.38°, 18.94°, 19.92°, 21.78°, 23.16°, 24.64°, 25.86°, 26.44°의 회절각도에서 회절 X-선 피크를 가지며, 용점이 94~99℃ 임을 특징으로 한다.
- <20> 본 발명에 따른 결정성 S(-)-암로디핀 캠프실레이트 무수물은 시판되고 있는 S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물(상품명 : 레보텐션)에 비하여 동등 이상의 비흡습성, 안정성을 보이고, pH 1.2~6.8에서 동등 이상의 용해도 특성을 가지고 있으며, 특히, 광 안정성이 매우 우수하고, 제제 가공성이 우수하므로, 고혈압 치료제로서의 장기 복용에 따른 보관상의 안정성을 기대할 수 있다. 상기 광 안정성은 25℃에서 광원에 노출시킨 채로 4주간 보관하였을 때, 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상, 더욱 바람직하게는 98% 이상의 함량을 나타내는 것을 의미한다.
- <21> 본 발명에 따른 결정성 S(-)-암로디핀 캠프실레이트 무수물은 비흡습성이고 무수물임에도 불구하고 수화물인 S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물에 비해 동등 이상의 용해도 특성을 갖는다.
- <22> 또한, 본 발명은 결정성 S(-)-암로디핀 캠프실레이트 무수물의 제조방법을 제공한다.
- <23> 본 발명에 따른 제조방법은 불활성 유기용매 또는 증류수(H<sub>2</sub>O) 중에서 S(-)-암로디핀과 캠프설펜산을 반응시켜 결정성 S(-)-암로디핀 캠프실레이트 무수물을 얻는 것을 특징으로 하며, 하기 반응식 1로 표시된다.

반응식 1



<24>

<25> 본 발명의 제조방법에 사용되는 캠프소설펜산은 의약품에서 광범위하게 사용되고 있는 안전한 산이며, 안정한 무색 고체로서 흡습성 및 부식성이 없으며, 인체에 유해하지 않아 제조상 안전성이 있고 취급이 용이하여 대량 생산에 용이하게 사용할 수 있다. 상기 캠프소설펜산은 광학 이성질체로 존재하므로, (1R)-(-)-10-캠프소설펜산 또는 (1S)-(+)-10-캠프소설펜산을 사용하였다.

<26> 따라서, 본 발명에 따른 S(-)-암로디핀 캅실레이트는 S(-)-암로디핀과 상기 캠프소설펜산 중 한가지와 반응하여 얻은 염 형태의 화합물임을 지칭한다.

<27> 본 발명의 제조방법에 사용되는 불활성 유기용매로는 아세톤, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴, 헥산, 이소프로필 에테르, t-부틸 메틸 에테르 등이 포함되며, 단일 용매 또는 각각의 혼합 용매로 사용가능하다. 또한, 반응용매로서 증류수를 사용하여 제조한 S(-)-암로디핀 캅실레이트는 특히하게도 선행 기술 등을 통해 알려진 바와 다르게 무수물이며, 비흡습성을 가지는 물성으로 얻어진다.

<28> 본 발명의 제조방법을 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

<29> 먼저, S(-)-암로디핀을 불활성 유기용매 또는 증류수에 녹인다. 이때 불활성 유기용매 또는 증류수의 양은 S(-)-암로디핀의 중량(g)대비 5~50배의 부피(ml수)에 해당하는 양, 바람직하게는 8~16배의 부피(ml수)에 해당하는 양을 사용한다. 여기에 (1R)-(-)-10-캠프소설펜산 또는 (1S)-(+)-10-캠프소설펜산을 S(-)-암로디핀 1 당량에 대하여 1~2 당량, 바람직하게는 1.02~1.2 당량을 가하고, -10~50℃, 바람직하게는 15~30℃의 반응온도에서 30분~5시간, 바람직하게는 1~3시간 동안 반응시켜 결정성 S(-)-암로디핀 캅실레이트 무수물을 제조한다.

<30> 상기과 같은 본 발명의 제조방법에 의하여 결정성 S(-)-암로디핀 캅실레이트 무수물을 80% 이상의 높은 수율로 제조할 수 있다.

<31> 본 발명의 제조방법에 의해 제조된 결정성 S(-)-암로디핀 캅실레이트 무수물은 비흡습성이며, 용해도, 안정성 및 광 안정성 등 물리·화학적 성질이 우수하고, 제제 가공성이 우수하며, 장기간 보관 안정성이 우수하다.

<32> 또한, 본 발명은 상기 제조된 결정성 S(-)-암로디핀 캅실레이트 무수물을 포함하는 심장혈관계 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

<33> 본 발명의 조성물은 결정성 S(-)-암로디핀 캅실레이트 무수물과 함께 심장혈관계 질환의 예방 또는 치료 효과를 갖는 공지의 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.

<34> 본 발명의 조성물은, 투여를 위해서 상기 기재한 유효성분 이외에 추가로 약학적으로 허용가능한 담체를 1종 이상 포함하여 제조할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 향산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 더 나아가 당분야의 적절한 방법으로 또는 Remington's Pharmaceutical Science(최근판), Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.

<35> 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다. 상기 결정성 S(-)-암로디핀 캅실레이트 무수물의 일일 투여량은 약 0.1~100 mg/kg, 바람직하게는 약 2.5~10 mg/kg이며, 하루 일회 내지 수회에 나누어 투여하는 것이 더욱 바람직하다.

<36> 본 발명의 조성물은 심장혈관계 질환의 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 약물 치료

및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

<37> 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

<38> **실시예 1 : 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물의 제조**

<39> S(-)-암로디핀 13g(0.0316mol)을 이소프로판올 120ml에 가하여 녹였다. 여기에 (1R)-(-)-10-캠포설포산 6.96g(1.05 당량)을 가하여 용해한 후, t-부틸 메틸 에테르 200ml를 가하고, 25℃에서 2시간 교반한 후, 생성된 고체를 여과하였다. 생성된 고체를 t-부틸 메틸 에테르 50ml로 세척하고 여과한 후, 40℃에서 진공건조하였다. 그 결과 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물을 백색의 결정성 고체로 16.7g을 얻었다(수율 : 84%, 수분 : 0.15%).

<40> 상기 제조된 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물은 X-선 분말 회절법으로 회절각도를 측정하였으며, 융점측정법(대한약전 제 8개정 일반시험법 중 융점측정법 제 1법 또는 유럽약전 제 4개정 융점측정법의 모세관 측정법)에 따라 측정범위를 50~200℃, 승온속도를 1℃/분으로 관찰하여 융점을 측정하였다.

<41> 상기 제조된 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물의 X선 분말 회절 패턴은 도 1에 나타내었으며, 이의 원소 분석결과 및 융점은 하기에 나타내었다.

<42> - 회절각도 : 7.80°, 9.18°, 9.56°, 11.38°, 12.78°, 13.10°, 13.84°, 15.48°, 15.68°, 17.38°, 18.94°, 19.92°, 21.78°, 23.16°, 24.64°, 25.86°, 26.44°,

<43> - 원소분석 : C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S [실측치(%) (C: 56.11, H: 6.59, N: 4.36, O: 22.42), 이론치(%) (C: 56.30, H: 6.62, N: 4.30, O: 22.50)],

<44> - 융점 : 94~99℃.

<45> **실시예 2 : 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물의 제조**

<46> S(-)-암로디핀 13g(0.0316mol)을 증류수 200ml에 가하여 슬러리화 시킨 다음, (1R)-(-)-10-캠포설포산 6.96g(1.05 당량)을 가하여 상온에서 교반하였다. 완전히 용해된 상태를 유지하다가 25℃에서 2시간 교반한 후 결정을 석출시켰다. 상기 결정을 여과하여 증류수 20ml로 세척한 다음 40℃에서 진공건조하여 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물 16.62g을 얻었다(수율 : 83%, 수분 : 0.34%).

<47> 상기 제조된 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물의 원소 분석결과 및 융점은 다음과 같다.

<48> - 원소분석 : C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S [실측치(%) (C: 56.11, H: 6.59, N: 4.36, O: 22.42), 이론치(%) (C: 56.22, H: 6.65, N: 4.32, O: 22.55)],

<49> - 융점 : 94~99℃.

<50> **실시예 3 : 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물의 제조**

<51> 상기 실시예 1에서 (1R)-(-)-10-캠포설포산 대신 (1S)-(+)-10-캠포설포산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 하여 백색의 결정성 고체인 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물 16.8g을 얻었다(수율 : 84%, 수분 : 0.20%).

<52> 상기 제조된 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물의 X선 분말 회절 패턴은 도 2에 나타내었으며, 이의 원소 분석결과 및 융점은 하기에 나타내었다.

<53> - 원소분석 : C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S [실측치(%) (C: 56.11, H: 6.59, N: 4.36, O: 22.42), 이론치(%) (C: 56.21, H: 6.58, N: 4.40, O: 22.45)],

<54> - 융점 : 94~99℃.

<55> **실시예 4 : 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물의 제조**

<56> 상기 실시예 2에서 (1R)-(-)-10-캠포설포산 대신 (1S)-(+)-10-캠포설포산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법으로 하여 백색의 결정성 고체인 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물 16.63g을 얻었다(수율 : 83%, 수분 : 0.25%).

<57> 상기 제조된 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물의 원소 분석결과 및 용점은 하기에 나타내었다.

<58> - 원소분석 : C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S [실측치(%) (C: 56.11, H: 6.59, N: 4.36, O: 22.42), 이론치(%) (C: 56.46, H: 6.68, N: 4.42, O: 22.54)],

<59> - 용점 : 94~99℃.

<60> **비교 실시예 1 : S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물의 제조**

<61> 미국특허 제 6,046,338호에 기재되어 있는 방법에 따라 S(-)-암로디핀을 제조하였다. 또한, 대한민국 공개특허 공보 제 10-2005-37498호에 기재되어 있는 방법에 따라 S(-)-암로디핀을 이용하여 S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물을 제조하였다.

<62> **실험예 1 : 흡습성 시험**

<63> 상기 실시예 1 및 3에서 제조한 결정성 S(-)-암로디핀 캠실레이트 무수물, 및 비교 실시예 1에서 제조한 S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물을 25℃에서 여러 습도조건(25%, 60%, 75%, 95%) 하에 함수량(K.F. 수분%)을 측정하였다.

<64> 결과는 표 1에 나타내었다.

**표 1**

보관조건(상대습도)		25%	60%	75%	95%
보관기간	초기	1주 후	1주 후	1주 후	1주 후
실시예 1	0.15%	0.14%	0.15%	0.15%	0.21%
실시예 3	0.20%	0.22%	0.25%	0.30%	0.34%
비교 실시예 1	7.8%	7.55%	7.6%	7.85%	7.9%

<66> 표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물(실시예 1), 및 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물(실시예 3)은 여러 습도 조건에서 흡습성을 나타내지 않았다. 반면, 시판되고 있는 비교 실시예 1의 S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물은 초기의 높은 수분 함량이 유지되는 양상을 나타내었다. 제제학적으로 바람직한 형태는 초기에 무수물의 형태가 유지되면서, 높은 습도의 환경에서도 흡습하지 않는 약물의 형태가 더욱 바람직하다.

<67> **실험예 2 : 용해도 시험**

<68> 상기 실시예 1에서 제조한 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물, 실시예 3에서 제조한 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물, 및 비교 실시예 1에서 제조한 S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물을 25℃에서 다양한 pH 용액 조건 하에서 용해도를 측정하였다.

<69> 결과는 표 2에 나타내었다.

**표 2**

용매	실시예 1	실시예 3	비교 실시예 1	비고
증류수	4.34	4.30	2.51	대한약전에 따른 pH 완충용액
pH 1.2	26.01	25.43	3.12	
pH 4.0	24.89	22.87	2.94	
pH 6.8	1.24	1.25	1.39	

<71> (단위 : mg/ml)

<72> 표 2에 나타난 바와 같이, 증류수와 다양한 pH의 완충용액에서 본 발명의 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물(실시예 1) 및 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물(실시예 3)의 용해도는 S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물(비교 실시예 1)의 용해도에 비해 동등 이상의 용해도 특성을 나타내



었다.

<73> **실험예 3 : 안정성 시험**

<74> **1. 고체 상태에서의 안정성**

<75> 상기 실시예 1에서 제조한 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물, 실시예 3에서 제조한 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물, 및 비교 실시예 1에서 제조한 S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물을 가지고, 60°C에서 가속시험을 실시하였다.

<76> < HPLC 분석 조건 >

<77> - 검출기 : 자외선 흡광도(측정파장 237nm),

<78> - 컬럼 : 옥타데실 실리카겔 C18 (4.6mm x 150mm, 5 $\mu$ m),

<79> - 이동상 : 이수소화인산칼륨 모노베이직(0.03M) : 메탄올 = 4 : 6 (부피),

<80> - 유속 : 1.5 ml/min.

<81> 결과는 표 3에 나타내었다.

**표 3**

	초기	1주	2주	4주
실시예 1	99.7%	99.7%	99.7%	99.6%
실시예 3	99.7%	99.7%	99.7%	99.7%
비교 실시예 1	99.6%	99.6%	99.7%	99.6%

<83> (단위는 HPLC 함량 %임)

<84> 표 3에 나타난 바와 같이, 본 발명의 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물(실시예 1), 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물(실시예 3), 및 S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물(비교 실시예 1) 모두 60°C의 가속시험에서 함량 변화가 거의 없었다. 따라서, 본 발명의 결정성 S(-)-암로디핀 캄실레이트 무수물은 S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물과 동등한 정도로 온도에 의한 안정성이 우수함을 알 수 있다.

<85> **2. 수용액 상태에서의 안정성**

<86> 수용액 상태에서 안정성을 알아보기 위하여, 상기 실시예 1에서 제조한 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물, 실시예 3에서 제조한 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물, 및 비교 실시예 1에서 제조한 S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물을 각각 증류수에 녹인 후, 25°C에서 차광하여 4주 동안 보관하여 함량 변화를 관찰하였다. 이때 상기 고체 상태에서의 안정성 시험에 사용한 HPLC 분석조건과 동일한 방법으로 함량 변화를 관찰하였다.

<87> 차광 수용액에서의 안정성 시험 결과, 본 발명의 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물(실시예 1), 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물(실시예 3), 및 S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물(비교 실시예 1) 모두 분해산물이 없었으며, 함량의 변화도 관찰할 수 없었다.

<88> **실험예 4 : 광 안정성 시험**

<89> 상기 실시예 1에서 제조한 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물, 실시예 3에서 제조한 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물, 및 비교 실시예 1에서 제조한 S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물을 25°C에서, ICH 가이드라인에 적합한 광 안정성 챔버(photostability chamber)에서 광원에 노출시킨 채로 4주간 보관하였다. 광 안정성 측정을 위해 함량(HPLC) 변화를 측정하였으며, HPLC 분석조건은 안정성 관찰 조건과 동일하게 하였다.

<90> 결과는 표 4에 나타내었다.

**표 4**

<91>

	초기	25℃, 4주 보관
	함량(HPLC)	함량(HPLC)
실시예 1	99.7%	91.9%
실시예 3	99.7%	91.4%
비교 실시예 1	99.2%	79.6%

<92>

표 4에 나타난 바와 같이, 본 발명의 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물(실시예 1) 및 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물(실시예 3)은 광원에 노출된 백색의 초기 시료와 함량 변화가 거의 없었다. 반면, S(-)-암로디핀 베실레이트 2.5 수화물(비교 실시예 1)은 광원에 노출된 표면이 초기 백색에서 황색으로 변화하였으며 함량도 99.2%에서 79.6%로 감소하였다.

<93>

따라서, 본 발명에 따른 결정성 S(-)-암로디핀 캠실레이트 무수물은 광 안정성이 매우 우수함을 알 수 있다. 고혈압 치료제는 장기 복용 제품이므로, 광 안정성이 매우 중요하다.

**발명의 효과**

<94>

본 발명에 따른 결정성 S(-)-암로디핀 캠실레이트 무수물은 비흡습성이며, 용해도, 안정성 및 광 안정성 등 물리·화학적 성질이 우수하고, 제제 가공성이 우수하며, 장기간 보관 안정성이 우수하다.

**도면의 간단한 설명**

<1>

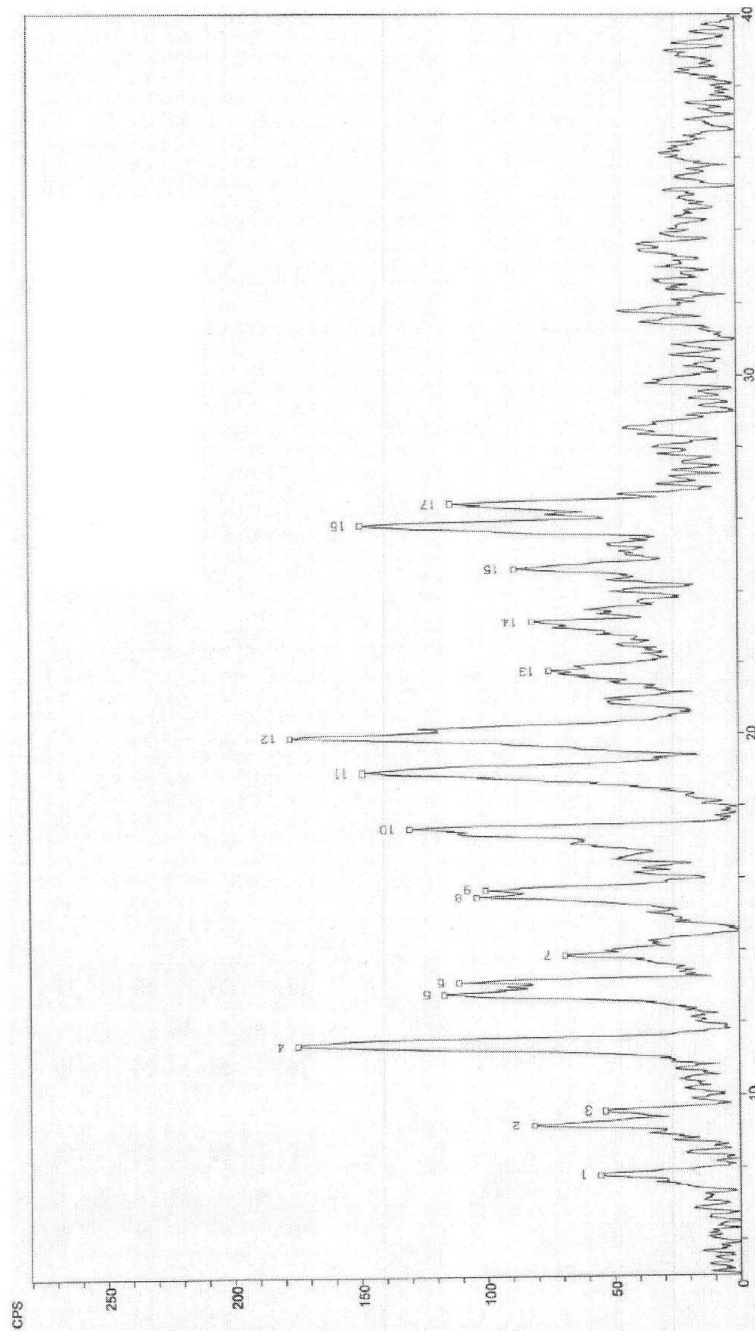
도 1은 본 발명의 실시예 1에 따른 결정성 S(-)-암로디핀 (1R)-(-)-10-캠실레이트 무수물의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 도이다.

<2>

도 2는 본 발명의 실시예 3에 따른 결정성 S(-)-암로디핀 (1S)-(+)-10-캠실레이트 무수물의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 도이다.

도면

도면1



도면2

