

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0033243 (43) 공개일자 2013년04월03일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 473/34 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)		(71) 출원인 한밭대학교 산학협력단 대전광역시 유성구 동서대로 125 (덕명동)
(21) 출원번호 10-2011-0097207		(72) 발명자 김광주 대전광역시 유성구 어은로 57, 119동 306호 (어은동, 한빛아파트)
(22) 출원일자 2011년09월26일 심사청구일자 2011년09월26일		이규철 대전광역시 서구 둔산동 수정아파트 6-803
		(74) 대리인 한라특허법인

전체 청구항 수 : 총 18 항

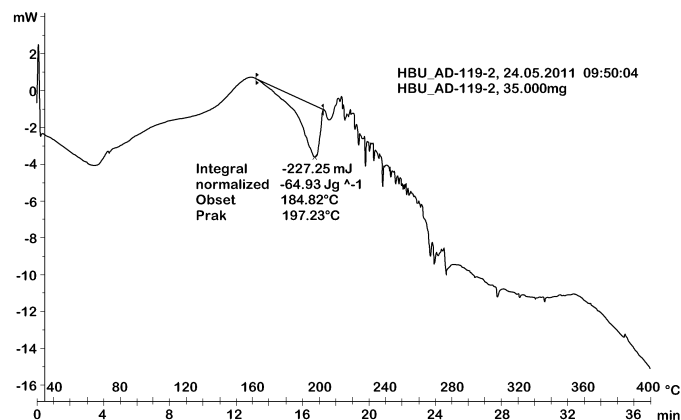
(54) 발명의 명칭 아데포비어 디피복실의 공결정

(57) 요약

본 발명은 아데포비어 디피복실과 옥살산, 푸마르산, 카르바마제핀, L-글루타민 및 L-트립토판 중에서 선택된 공결정 형성물질로 이루어진 아데포비어 디피복실의 공결정, 상기한 아데포비어 디피복실의 공결정을 활성성분으로 포함하는 약제조성물, 그리고 상기한 아데포비어 디피복실의 공결정의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명의 아데포비어 디피복실의 공결정은 기존의 아데포비어 디피복실 유리염기 또는 이의 산부가염과 비교하여 물리화학적으로 전혀 다른 양상을 나타낸다. 특히 본 발명의 아데포비어 디피복실의 공결정은 열과 빛 또는 수분에 대한 안정성이 우수하고, 물에 대한 용해도가 우수하므로 약제조성물의 활성성분으로 유용하다.

대표도 - 도10



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 20090072363

부처명 교육과학기술부

연구사업명 기초연구사업

연구과제명 난용성 항암제의 가용화를 위한 공결정설계 기술 개발

주관기관 한밭대학교 산학협력단

연구기간 2009.05.01 ~ 2012.04.30

특허청구의 범위

청구항 1

아데포비어 디피복실(AD)과, 옥살산, 푸마르산, 카르바마제핀, L-글루타민 및 L-트립토판 중에서 선택된 공결정 형성물질로 이루어진 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

아데포비어 디피복실(AD)과 옥살산의 공결정은 X-선 회절분광 스펙트럼상의 회절각(2θ)이 3.9, 10.6, 11.5, 14.9, 16.0, 17.0 인 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

아데포비어 디피복실(AD)과 옥살산의 공결정은 시차주사 열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼상에서의 최대 흡열피크가 134.73℃와 147.01℃에서 관측되는 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

아데포비어 디피복실(AD)과 푸마르산의 공결정은 X-선 회절분광 스펙트럼상의 회절각(2θ)이 5.2, 9.8, 10.4, 12.14, 13.3, 15.2, 15.6, 16.7, 18.0 인 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

아데포비어 디피복실(AD)과 푸마르산의 공결정은 시차주사 열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼상에서의 최대 흡열피크가 46.43℃, 48.45℃, 181.08℃, 및 193.57℃에서 관측되는 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

아데포비어 디피복실(AD)과 카르바마제핀의 공결정은 X-선 회절분광 스펙트럼상의 회절각(2θ)이 4.3, 5.5, 6.1, 7.9, 8.6, 9.3, 12.3, 13.2, 14.0 인 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

아데포비어 디피복실(AD)과 카르바마제핀의 공결정은 시차주사 열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼상에서의 최대 흡열피크가 129.17℃, 135.09℃, 168.76℃, 및 187.96℃에서 관측되는 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

아데포비어 디피복실(AD)과 L-글루타민의 공결정은 X-선 회절분광 스펙트럼상의 회절각(2θ)이 3.2, 6.5, 7.0, 8.1, 8.6, 10.9, 12.5, 13.6, 15.3, 15.8인 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

아데포비어 디피복실(AD)과 L-글루타민의 공결정은 시차주사 열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼상에서의 최대 흡열 피크가 47.13℃, 57.12℃, 181.62℃, 및 188.23℃에서 관측되는 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

아데포비어 디피복실(AD)과 L-트립토판의 공결정은 X-선 회절분광 스펙트럼상의 회절각(2θ)이 3.3, 4.9, 6.5, 8.2, 8.7, 9.9, 14.8, 15.4, 15.7, 16.6인 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

아데포비어 디피복실(AD)과 L-글루타민의 공결정은 시차주사 열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼상에서의 최대 흡열 피크가 184.82℃, 및 197.23℃에서 관측되는 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중에서 선택된 어느 한 항의 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정이 활성성분으로 포함된 것을 특징으로 하는 만성 B형 간염 치료제용 약제조성물.

청구항 13

아데포비어 디피복실(AD)과, 옥살산, 푸마르산, 카르바마제핀, L-글루타민 및 L-트립토판 중에서 선택된 공결정 형성물질(co-former)을 유기용매에 용해시켜 혼합용액을 제조하는 과정;

아데포비어 디피복실(AD)의 공결정을 생성시키는 과정; 및

생성된 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정을 회수하는 과정;

을 포함하는 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정의 제조방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 용해를 위하여 30℃ 내지 150℃ 온도로 가온하는 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정의 제조방법.

청구항 15

제 13 항에 있어서,

상기 공결정을 생성하기 위하여 결정화 용매를 첨가하는 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정의 제조방법.

청구항 16

제 13 항에 있어서,

상기 공결정을 생성하기 위하여 -30°C 내지 20°C 온도로 냉각하여 과포화를 유도하는 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정의 제조방법.

청구항 17

제 13 항에 있어서,

상기 유기용매는 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, n-부탄올, 아세트산, 아세톤, 포름산, N-메틸-2-피롤리돈(NMP), 아세트나이트릴, N,N-디메틸포름아미드(DMF), N,N-디메틸설폭사이드(DMSO), N,N-디메틸아세트아미드(DMAc) 또는 이로부터 선택된 2종 이상의 혼합용매를 사용하는 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정의 제조방법.

청구항 18

제 13 항에 있어서,

상기 결정화 용매는 n-헥산, 시클로헥산, n-헵탄, 디메틸에테르, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-디옥산, 아세트니트릴, 또는 이로부터 선택된 2종 이상의 혼합용매를 사용하는 것을 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정의 제조방법.

명세서

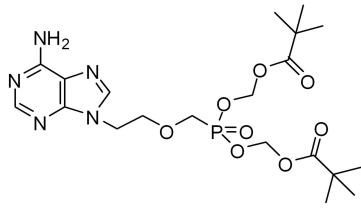
기술 분야

[0001] 본 발명은 아데포비어 디피복실과 옥살산, 푸마르산, 카르바마제핀, L-글루타민 및 L-트립토판 중에서 선택된 공결정 형성물질로 이루어진 아데포비어 디피복실의 공결정, 상기한 아데포비어 디피복실의 공결정을 활성성분으로 포함하는 약제조성물, 그리고 상기한 아데포비어 디피복실의 공결정의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 아데포비어 디피복실(Adefovir depivoxil, AD)은 하기 화학식 1의 구조식으로 갖고 있으며, 이의 화합물 명칭은 9-[2-[비스(피발로일옥시)메톡시포스포닐메톡시]에틸]아데닌이다.

화학식 1



[0003]

[0004]

아데포비어 디피복실(AD)은 혈청 아미노전이효소(ALT 또는 AST)가 지속적으로 상승되거나 조직학적 활성 질환을 나타내는 만성 B형 간염 치료제로 잘 알려져 있다. 현재 글락소 스미스클라인(Glaxo Smith Kline)이 '헵세라TM'라는 상품명으로 시판 중에 있다. 아데포비어 디피복실은 아데노신 아날로그로서 비환상 뉴클레오타이드 역전사효소 억제제(acyclic nucleotide reverse transcriptase inhibitor)로 작용하는데, HBV 바이러스의 RNA-의존 DNA 폴리머라제를 간섭하여 바이러스 복제를 억제함으로써 뛰어난 생체 내 항바이러스 활성을 나타낸다.

아데포비어 디피복실의 항바이러스 활성은 문헌[Starrett, J. E et al. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1857호]에 상세히 개시되어 있다.

[0005]

아데포비어 디피복실의 일반적 제조방법은 미국등록특허 제5,663,159호 및 문헌 *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1857 등에 개시되어 있다.

[0006]

아데포비어 디피복실의 무정형과 결정형이 유효성분으로 포함된 약물 제제가국제공개특허 WO 00/35460호에 개시되어 있다. 결정성 아데포비어 디피복실 무수물 및 결정성 아데포비어 디피복실 이수화물 및 알칼리성 부형제를 포함하는 보다 안정한 아데포비어 디피복실의 약학적 제제를 개시하고 있다.

[0007]

한국등록특허 제0618663호에는 저장 안정성이 우수한 결정성 아데포비어 디피복실이 개시되어 있고, 구체적으로는 아데포비어 디피복실의 무수 결정형(결정형 1), 이수화물 결정형(이수화물, 결정형 2), 메탄올 용매화물 결정형(결정형 3), 푸마르산염 또는 복합체(결정형 4), 기타 산부가염 또는 복합체에 대하여 개시하고 있다.

[0008]

한편, 아데포비어 디피복실(AD)이 약제조성물의 활성성분으로 이용되기 위해서는 열과 빛 또는 수분에 대한 안정성과 물에 대한 용해도를 충분히 만족시켜야 하고, 그리고 비흡습성, 제제화의 용이성 등을 만족하여야 한다.

현재 보고되어 있는 아데포비어 디피복실(AD)은 흡습성이 강하고, 생체이용률이 59%로 낮으며, 물질특성상 역한 냄새를 가지고 있으므로, 상기한 약제조성물의 활성성분으로서 요구되는 사항을 만족하지 못한다는 단점이 있다.

[0009]

미국등록특허 제7,935,817호에 따르면, 아데포비어 디피복실에 니코틴아마이드, 살리실아마이드, 사카린을 이용하여 산부가염 또는 공결정(co-crystal)을 제조함으로써 안정성이 향상되었다는 내용이 기재되어 있다.

[0010]

공결정(co-crystal)은 둘 또는 둘 이상의 다른 구성요소가 포함되어 있고, 종종 수소결합과 중립 분자의 결합에 의존한다. 동일한 원료의약(API)과 공결정은 녹는점, 용해도, 용해, 수분 흡수율, 화학적 안정성 등과 같은 두드러지게 다른 제약적 성질을 가지고 두 조성의 특성에 의존한다. 다수의 약물의 공결정은 다른 용해 특성, 일반적으로 강해진 용해, 같은 약물의 어떤 다형체를 비교하고, 강화된 생체 이용률을 보인다.

[0011]

최근 아데포비어 디피복실의 새로운 형태, 좀 더 구체적으로 말하면 결정형태가 견고하고 향상된 생체이용률, 향상된 용해도, 무정형 형태의 이러한 것들과 열역학적 안정성을 가지는 열역학적으로 안정한 형태를 만들기 위해 노력하고 있다.

[0012]

따라서, 비경과 구강투여를 포함하는 투여의 다양한 모드에서 사용하기 위해 쉽게 만들어 질 수 있는 아데포비어 디피복실 약물이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013]

본 발명의 목적은 신규한 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 다른 목적은 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정을 활성성분으로 포함하는 약제조성물을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 목적은 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기의 과제 해결을 위하여, 본 발명은 아데포비어 디피복실(AD)과 옥살산, 푸마르산, 카르바마제핀, L-글루타민 및 L-트립토판 중에서 선택된 공결정 형성물질(co-former)로 이루어진 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정을 그 특징으로 한다.

[0017] 또한, 본 발명은 상기한 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정이 활성성분으로 포함된 약제조성물을 그 특징으로 한다.

[0018] 또한, 본 발명은 아데포비어 디피복실(AD)과, 옥살산, 푸마르산, 카르바마제핀, L-글루타민 및 L-트립토판 중에서 선택된 공결정 형성물질(co-former)을 유기용매에 용해시켜 혼합용액을 제조하는 과정; 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정을 생성시키는 과정; 및 생성된 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정을 회수하는 과정; 을 포함하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정의 제조방법을 그 특징으로 한다.

발명의 효과

[0019] 본 발명에 따른 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정은 제조공정이 간편하고 쉬워서 상업적인 대량 생산이 가능하다.

[0020] 본 발명에 따른 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정은 열과 빛 또는 수분에 대한 안정성이 우수하고, 물에 대한 용해도가 우수한 등의 약제조성물의 활성성분으로서 요구되는 물성을 만족한다.

[0021] 본 발명에 따른 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정은 기존의 아데포비어 디피복실(AD) 약물에 의해 치료 가능한 질환 예를 들면, 만성 B형 간염 치료제 등으로 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 아데포비어 디피복실(AD)과 옥살산의 공결정에 대한 분말 XRD 패턴이다.

도 2는 아데포비어 디피복실(AD)과 푸마르산의 공결정에 대한 분말 XRD 패턴이다.

도 3은 아데포비어 디피복실(AD)과 카르바마제핀의 공결정에 대한 분말 XRD 패턴이다.

도 4는 아데포비어 디피복실(AD)과 L-글루타민의 공결정에 대한 분말 XRD 패턴이다.

도 5는 아데포비어 디피복실(AD)과 L-트립토판의 공결정에 대한 분말 XRD 패턴이다.

도 6은 아데포비어 디피복실(AD)과 옥살산의 공결정에 대한 DSC 열분석도이다.

도 7은 아데포비어 디피복실(AD)과 푸마르산의 공결정에 대한 DSC 열분석도이다.

도 8은 아데포비어 디피복실(AD)과 카르바마제핀의 공결정에 대한 DSC 열분석도이다.

도 9은 아데포비어 디피복실(AD)과 L-글루타민의 공결정에 대한 DSC 열분석도이다.

도 10은 아데포비어 디피복실(AD)과 L-트립토판의 공결정에 대한 DSC 열분석도이다.

도 11은 아데포비어 디피복실(AD)과 옥살산의 공결정에 대한 FTIR 스펙트럼이다.

도 12은 아데포비어 디피복실(AD)과 푸마르산의 공결정에 대한 FTIR 스펙트럼이다.

도 13은 아데포비어 디피복실(AD)과 카르바마제핀의 공결정에 대한 FTIR 스펙트럼이다.

도 14은 아데포비어 디피복실(AD)과 L-글루타민의 공결정에 대한 FTIR 스펙트럼이다.

도 15은 아데포비어 디피복실(AD)과 L-트립토판의 공결정에 대한 FTIR 스펙트럼이다.

도 16은 아데포비어 디피복실(AD)에 대한 분말 XRD 패턴이다.

도 17은 아데포비어 디피복실(AD)에 대한 DSC 열분석도이다.

도 18은 아데포비어 디피복실(AD)에 대한 FTIR 스펙트럼이다.

도 19은 아데포비어 디피복실(AD) 및 아데포비어 디피복실(AD)과 옥살산의 공결정에 대한 용해도 비교 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 본 발명은 아데포비어 디피복실(AD)과 옥살산, 푸마르산, 카르바마제핀, L-글루타민 및 L-트립토판 중에서 선택된 공결정 형성물질(co-former)로 이루어진 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정(co-crystal)에 관한 것이다.
- [0024] 본 발명에 따른 아데포비어 디피복실(AD) 공결정에 대한 분말 XRD 패턴, 적외선분광(FTIR) 스펙트럼, DSC 열분석도를 도 1 내지 도 15에 나타내었다. 도 1 내지 도 15의 분석 결과에 의하면, 본 발명에 따른 아데포비어 디피복실(AD) 공결정은 아데포비어 디피복실(AD)의 유리염기 또는 산부가염과는 전혀 다른 경향을 나타내고 있음을 확인할 수 있다.
- [0025] 아데포비어 디피복실(AD)과 옥살산의 공결정은 분말 XRD 패턴에서 3.9, 10.6, 11.5, 14.9, 16.0, 17.0 등의 회절각(2θ , $I/I_0 > 10\%$)을 특징적으로 나타내는 결정구조를 가지고 있다. 시차주사 열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼에서는 134.73℃와 147.01℃에서 최대 흡열피크가 관측되었다.
- [0026] 그리고, 아데포비어 디피복실(AD)과 푸마르산의 공결정은 분말 XRD 패턴에서 5.2, 9.8, 10.4, 12.14, 13.3, 15.2, 15.6, 16.7, 18.0 등의 회절각(2θ , $I/I_0 > 10\%$)을 특징적으로 나타내는 결정구조를 가지고 있다. 시차주사 열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼에서는 46.43℃, 48.45℃, 181.08℃, 및 193.57℃에서 최대 흡열피크가 관측되었다.
- [0027] 그리고, 아데포비어 디피복실(AD)과 카르바마제핀의 공결정은 분말 XRD 패턴에서 4.3, 5.5, 6.1, 7.9, 8.6, 9.3, 12.3, 13.2, 14.0 등의 회절각(2θ , $I/I_0 > 10\%$)을 특징적으로 나타내는 결정구조를 가지고 있다. 시차주사 열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼에서는 129.17℃, 135.09℃, 168.76℃, 및 187.96℃에서 최대 흡열피크가 관측되었다.
- [0028] 그리고, 아데포비어 디피복실(AD)과 L-글루타민의 공결정은 분말 XRD 패턴에서 3.2, 6.5, 7.0, 8.1, 8.6, 10.9, 12.5, 13.6, 15.3, 15.8 등의 회절각(2θ , $I/I_0 > 10\%$)을 특징적으로 나타내는 결정구조를 가지고 있다. 시차주사 열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼에서는 47.13℃, 57.12℃, 181.62℃, 및 188.23℃에서 최대 흡열피크가 관측되었다.
- [0029] 그리고, 아데포비어 디피복실(AD)과 L-트립토판의 공결정은 분말 XRD 패턴에서 3.3, 4.9, 6.5, 8.2, 8.7, 9.9, 14.8, 15.4, 15.7, 16.6 등의 회절각(2θ , $I/I_0 > 10\%$)을 특징적으로 나타내는 결정구조를 가지고 있다. 시차주사 열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼에서는 184.82℃, 및 197.23℃에서 최대 흡열피크가 관측되었다.
- [0030] 참고로, 아데포비어 디피복실(AD) 결정에 대한 분말 XRD 패턴, DSC 열분석도 및 FTIR 스펙트럼은 각각 도 16 내지 18에 나타내었다. 상기한 분석결과에 의하면, 본 발명의 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정은 기존의 아데포비어 디피복실(AD) 결정형과는 전혀 다른 물리화학적 특성을 가지는 신규 물질임을 확인할 수 있다.
- [0031] 또한, 본 발명에 따른 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정은 빛과 열 또는 수분에 대한 안정성이 우수하고, 물에 대한 용해특성이 우수함을 비교실험을 통해 확인할 수 있었다. [실험예 1 내지 3 참조]
- [0032] 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 따른 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정은 약제조성물의 활성성분으로서 요구되는 사항 즉, 결정의 화학적 순도, 열과 빛 또는 수분에 대한 안정성, 물에 대한 용해특성을 모두 만족하고 있다. 따라서, 본 발명은 상기한 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정이 활성성분으로 포함된 약제조성물을 제공한다.
- [0033] 본 발명에 따른 약제조성물은 활성성분으로서 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정이 약제조성물 전체 중량을 기

준으로 0.1 내지 99 중량% 범위 내에서 포함될 수 있다.

- [0034] 본 발명의 약제조성물의 1일 유효투여량은 성인을 기준으로 0.01 내지 1000 mg/day이나, 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.
- [0035] 본 발명의 약제조성물은 활성성분으로 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정과 함께 부형제로서 통상적으로 사용되는 담체, 보조제 또는 희석제 등을 포함시켜 통상의 제제화 방법으로 제형화하여 경구 투여, 또는 비경구 투여가 가능하며 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다.
- [0036] 본 발명의 약제조성물에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제, 활택제, 충전제, 방향제 등이 포함될 수 있다. 예를 들면 락토스, 텍스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 탈크, 스테아린산, 스테린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라카칸트 고무, 알지닌산, 소듐 알진산염, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엡센스, 딸기 엡센스, 바닐라 향 등을 들 수 있다. 또한, 희석제로서 예컨대 분말화된 셀룰로즈, 미결정질 셀룰로즈, 초미세 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 에틸 셀룰로즈, 히드록시에틸 셀룰로즈, 히드록시프로필 셀룰로즈, 히드록시프로필메틸 셀룰로즈, 카르복시메틸 셀룰로즈염 및 기타의 치환되고 치환되지 않은 셀룰로즈와 같은 셀룰로즈 유래 물질; 전분; 예비젤라틴화된 전분; 탄산칼슘 및 이인산칼슘과 같은 무기 희석제를 비롯하여, 약제 제제화 분야에서 통상적으로 사용되는 공지된 기타의 희석제를 포함할 수 있다. 또한, 기타의 적절한 희석제는 왁스, 당 및 만니톨 및 소르비톨과 같은 당 알콜, 아크릴레이트 중합체 및 공중합체 뿐만 아니라 펙틴, 텍스트린 및 젤라틴을 포함한다. 본 발명은 추가의 부형제로서 아카시아 검, 예비젤라틴화된 전분, 알긴산나트륨, 글루코스 및 습식 및 건식 과립화와 직접 압축 정제화 과정에 사용되는 기타의 결합제가 사용될 수 있으며, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈, 저치환된 히드록시프로필 셀룰로즈 및 기타의 것들이 사용될 수 있다. 또한, 부형제로서 마그네슘 및 칼슘 스테아레이트 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 같은 정제화 활택제; 조미료; 감미료; 방부제; 약학적 허용 염료 및 이산화규소와 같은 글리던트(glidant)가 사용될 수 있다.
- [0037] 약제조성물의 투여 경로는 치료해야 할 상태의 성질 및 중증도에 따라 달라질 수 있다. 경구투여의 경우에는 정제, 분말제, 과립제, 응집물, 캡셀제, 좌제, 사킷제(sachets), 트로키제, 로젠지제와 같은 고체 제제는 물론이고, 용액제, 시럽제, 현탁제, 액리시르 등의 형태로 제조될 수 있다. 물론, 캡셀제는 젤라틴으로 제조될 수 있는 캡셀 또는 기타의 종래 캡셀화 물질 내에 고체 조성물을 포함할 수 있다. 정제 및 산제는 코팅할 수 있다. 또한, 정제 및 산제를 장용 코팅으로 코팅할 수 있다. 장용 코팅된 분말형은 프탈산 셀룰로즈 아세테이트, 히드록시프로필메틸-셀룰로즈 프탈레이트, 폴리비닐 알콜 프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로즈, 스티렌과 말레산의 공중합체, 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 및 유사 물질을 포함하는 코팅을 가질 수 있으며, 필요한 경우 이들은 적절한 가소제 및/또는 증량제와 함께 이용될 수 있다. 코팅된 정제는 정제의 표면에 코팅을 가질 수 있고 또는 장용 코팅을 갖는 분말 또는 과립을 포함하는 정제일 수 있다. 비경구 투여를 위해 제제화 할 경우 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 멸균된 수용액이 포함된다.
- [0038] 한편, 본 발명에 따른 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정은 용매증발법, 냉각법, 또는 비용매를 결정화 용매로 사용하는 용매결정화법에 의해 쉽게 제조할 수 있다.
- [0039] 본 발명에 따른 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정 제조방법을 보다 상세히 설명하면 하기와 같다.
- [0040] 제 1과정은, 아데포비어 디피복실(AD)과 공결정 형성물질을 유기용매에 용해시켜 혼합용액을 제조하는 과정이다.
- [0041] 상기 제 1과정에서 사용되는 공결정 형성물질은 옥살산, 푸마르산, 카르바마제핀, L-글루타민 및 L-트립토판 중에서 선택된다. 공결정 형성물질(co-former)은 아데포비어 디피복실(AD)을 기준으로 0.1에서 10 몰비 범위, 바람직하기로는 1 내지 3 몰비 범위로 사용하는 것이 경제성 면에서 좋다.
- [0042] 상기 유기용매로는 아데포비어 디피복실(AD)과 공결정 형성물질을 잘 용해시키는 양용매라면 모두 사용이 가능하며, 이러한 양용매로는 구체적으로 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, n-부탄올, 아세트산, 아세톤, 포름산, N-메틸-2-피롤리돈(NMP), 아세토나이트릴, N,N-디메틸포름아미드(DMF), N,N-디메틸설폭사이드(DMSO), N,N-디메틸아세트아미드(DMAc) 또는 이로부터 선택된 2종 이상의 혼합용매를 사용할 수 있다. 상기 유기용매의 사용량은

선택된 용매 또는 용해온도 등에 달라질 수 있는데, 아데포비어 디피복실(AD)의 농도를 0.001 내지 10 g/mL로 유지할 수 있는 범위내에서 적절히 조절하여 사용할 수 있다.

[0043] 상기 혼합용액을 준비하기 위하여, 유기용매에 투입되는 아데포비어 디피복실(AD)과 공결정 형성물질의 투입 순서에 대해서 본 발명에서는 특별히 제한을 두지 않는다. 충분한 교반을 통해 아데포비어 디피복실(AD)과 공결정 형성물질을 완전히 용해시켜 투명한 혼합용액을 제조하며, 필요하다면 혼합용액을 가온하여 완전히 용해시키는 것이 좋다. 이때, 용해온도는 0℃ 내지 용매의 환류온도 범위이며, 바람직하기로는 20℃ 내지 150℃ 온도범위이며, 필요하다면 30℃ 내지 150℃ 온도 범위에서 가온하여 완전히 용해된 투명 용액을 얻을 수 있다.

[0044] 제 2과정은, 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정을 생성시키는 과정이다.

[0045] 상기 혼합용액을 서서히 교반하면서 용매를 증발시키는 '용매증발법'에 의해 결정을 생성시킬 수 있다. 용매증발은 10℃ 내지 150℃ 온도, 바람직하기로는 20℃ 내지 70℃ 온도 범위를 유지하도록 하며, 증발온도를 너무 높게 유지하면 아데포비어 디피복실(AD)이 분해되어 공결정의 수율이 저하되는 요인이 될 수 있으므로 분해 온도 미만을 유지하는 것이 좋다. 용매증발 시간은 20분 내지 70시간이며, 너무 빠르면 공결정의 순도가 낮아질 수 있으므로 적절한 증발속도를 유지하면서 증발하는 것이 좋다.

[0046] 또는 상기 혼합용액을 -30℃ 내지 20℃ 온도로 빠르게 혹은 느리게 냉각시켜 과포화 상태를 유도하는 '냉각법'에 의해 결정을 생성시킬 수 있다. 냉각속도는 0.01 내지 20℃/분을 유지하는 것이 좋으며, 냉각속도가 낮을 경우 공결정 형성시간이 길어서 생산성이 낮을 수 있고, 냉각속도가 높을 경우 작은 입자 크기의 공결정이 형성되어 결정의 회수가 어려울 수 있다.

[0047] 또는 상기 혼합용액에 결정화 용매로서 비용매를 추가로 첨가하는 '용매결정화법'에 의해 결정을 생성시킬 수 있다. 이때 사용되는 결정화 용매는 아데포비어 디피복실(AD)에 대한 용해도가 낮은 비용매로서, 예를 들면 n-헥산, 시클로헥산, n-헵탄과 같은 탄화수소계 용매, 디메틸에테르, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-디옥산과 같은 에테르계 용매, 또는 아세토니트릴과 같은 니트릴계 용매 중에서 선택된 단일 용매 또는 2종 이상의 혼합용매를 사용할 수 있다.

[0048] 그 밖에도 공결정의 생성을 촉진하기 위하여 혼합용액에 결정 씨앗(seed)을 첨가할 수도 있다.

[0049] 제 3과정은, 생성된 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정을 회수하는 과정이다.

[0050] 공결정의 회수 방법은 통상의 방법을 적절히 이용하는데, 예를 들면 중력이나 흡입에 의한 여과법, 원심 분리법, 또는 이와 유사한 방법을 이용하여 반응혼합물로부터 공결정을 회수한다. 회수된 공결정은 상기에서 설명한 비용매를 이용하여 세척함으로써 공결정의 순도를 보다 높일 수도 있다.

[0051] 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명의 구성 및 작용의 이해를 돕기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0052] [실시예]

[0053] 실시예 1. 용매증발법에 의한 아데포비어 디피복실과 옥살산의 공결정 제조

[0054] 아데포비어 디피복실(10 g)과 옥살산(3.3 g)을 50℃의 에탄올(700 mL)에 용해시킨 뒤 20℃ 온도에서 교반하면서 용매를 증발시켰다. 증발 시작 후 10 내지 20시간 안에 반응혼합물 내에 아데포비어 디피복실의 공결정의 결정형이 자발적으로 형성되었다. 용매가 80 중량% 정도 증발되면, 형성된 공결정을 여과하여 회수하고 50℃ 건조기에서 하루 동안 건조한 후 결정만 회수하여 11.84 g (수율 89%, 순도 99%)을 획득하였다.

[0055] 실시예 2. 용매증발법에 의한 아데포비어 디피복실과 푸마르산의 공결정 제조

[0056] 아데포비어 디피복실(10 g)과 푸마르산(4.25 g)을 50℃의 에탄올(650 mL)에 용해시킨 뒤 20℃ 온도에서 교반하면서 용매를 증발시켰다. 증발 시작 후 20 내지 30시간 안에 반응혼합물 내에 아데포비어 디피복실의 공결정의 결정형이 자발적으로 형성되었다. 용매가 모두 증발되면, 형성된 공결정을 여과하여 회수하고 50℃ 건

조기에서 하루 동안 건조한 후 결정만 회수하여 12.4 g (수율 87%, 순도 99%)을 획득하였다.

[0057] 실시예 3. 용매증발법에 의한 아데포비어 디피복실과 카르바마제핀의 공결정 제조

[0058] 아데포비어 디피복실(10 g)과 카르바마제핀(8.6 g)을 50℃의 에탄올(700 mL)에 용해시킨 뒤 20℃ 온도에서 교반 하면서 용매를 증발시켰다. 증발 시작 후 30 내지 40시간 안에 반응혼합물 내에 아데포비어 디피복실의 공 결정의 결정형이 자발적으로 형성되었다. 용매가 70 중량% 정도 증발되면, 형성된 공결정을 여과하여 회수 하고 70℃ 건조기에서 하루 동안 건조한 후 결정만 회수하여 14.5 g (수율 78%, 순도 99%)을 획득하였다.

[0059] 실시예 4. 용매증발법에 의한 아데포비어 디피복실과 L-글루타민의 공결정 제조

[0060] 50℃의 가온 조건에서 아데포비어 디피복실(15 g)을 에탄올(600 mL)에 용해 시켰다. 또한, 50℃의 가온 조 건에서 L-글루타민(8 g)을 증류수(500 mL)에 용해시킨 뒤, 상기에서 준비한 아데포비어 디피복실 용액에 첨가하 고 10분 동안 교반하였다. 혼합용액은 20℃ 온도에서 교반하면서 용매를 증발시켰다. 증발 시작 후 40 내지 50시간 안에 반응혼합물 내에 아데포비어 디피복실의 공결정의 결정형이 자발적으로 형성되었다. 용매 가 90 중량% 정도 증발되면, 형성된 공결정을 여과하여 회수하고 50℃ 건조기에서 하루 동안 건조한 후 결정만 회수하여 25 g (수율 92%, 순도 99%)을 획득하였다.

[0061] 실시예 5. 용매증발법에 의한 아데포비어 디피복실과 L-트립토판의 공결정 제조

[0062] 50℃의 가온 조건에서 아데포비어 디피복실(15 g)을 에탄올(600 mL)에 용해 시켰다. 또한, 50℃의 가온 조 건에서 L-트립토판(11.2 g)을 증류수(500 mL)에 용해시킨 뒤, 상기에서 준비한 아데포비어 디피복실 용액에 첨 가하고 10분 동안 교반하였다. 혼합용액은 20℃ 온도에서 교반하면서 용매를 증발시켰다. 증발 시작 후 40 내지 50시간 안에 반응혼합물 내에 아데포비어 디피복실의 공결정의 결정형이 자발적으로 형성되었다. 용매가 모두 증발되면, 형성된 공결정을 여과하여 회수하고 50℃ 건조기에서 하루 동안 건조한 후 결정만 회수 하여 23.8 g (수율 91%, 순도 99%)을 획득하였다.

[0063]

[0064] [실험예]

[0065] 실험예 1. 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정의 열과 빛에 대한 안정성

[0066] 본 발명의 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정에 대한 열과 빛에 대한 안정성을 확인하기 위하여, 하기의 실험방 법을 실시하여 아데포비어 디피복실(AD)의 산부가염과의 열과 빛에 대한 안정성을 비교하였다.

[0067] <실험방법>

[0068] 온도 25℃, 직사일광(7,000Lux) 아래에서 7일 동안 방치한 후에, 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)로 분석하여 잔류량을 측정하였으며, 그 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

구 분	잔존율(%)
아데포비어 디피복실(AD)*	99.4
AD 옥살산의 공결정	99.8
AD 푸마르산의 공결정	99.0
AD 카르바마제핀의 공결정	99.4
AD L-글루타민의 공결정	99.3
AD L-트립토판의 공결정	99.3
* 한국공개특허 10-2011-0001519에 개시된 화합물	

[0070] 상기 표 1에 의하면, 본 발명이 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정은 기존의 AD염과 비교하여 열

과 빛에 대한 안정성이 동등하거나 향상된 결과를 나타내므로, 본 발명의 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정은 약제 제조용 활성성분으로 유용한 특징이 있다.

[0071]

실험예 2. 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정의 수분 안정성

[0072]

일반적으로 아데포비어 디피복실(AD)은 수분 조건에서 쉽게 가수분해되는 것으로 알려져 있다. 하기의 실험 방법을 실시하여 본 발명의 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정과 아데포비어 디피복실(AD)의 수분 안정성을 비교하였다.

[0073]

[0074]

<실험방법>

[0075]

빛이 차단된 (25℃/상대습도 60%)에서 1개월, 2개월 및 3개월 동안 기밀용기의 조건하에서 저장하여, HPLC 분석에 의해 잔존율을 각각 측정하였으며, 그 결과는 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0076]

잔존율(%), (조건: 60℃, 상대습도 60%)				
구 분	최초	1개월	2개월	3개월
아데포비어 디피복실(AD)*	100	97.0	97.2	96.2
AD 옥살산의 공결정	100	99.8	99.5	99.2
AD 푸마르산의 공결정	100	99.5	99.1	98.6
AD 카르바마제핀의 공결정	100	99.8	99.5	99.3
AD L-글루타민의 공결정	100	99.9	99.8	99.7
AD L-트립토판의 공결정	100	99.9	99.8	99.7
* 한국공개특허 10-2011-0001519에 개시된 화합물				

[0077]

상기 표 2에 의하면, 본 발명이 특징으로 하는 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정은 기존의 AD염과 비교하여 대 등 또는 향상된 수분 안정성을 가지고 있으므로, 본 발명의 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정은 약제 제조용 활성성분으로 유용한 특징이 있다.

[0078]

실험예 3. 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정의 용해도

[0079]

의약품 활성성분의 물에 대한 용해도와 용해속도는 생체 이용률과 밀접한 관계가 있다. 하기의 실험방법을 실시하여 본 발명의 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정과 아데포비어 디피복실(AD)의 용해도 및 용해속도를 비교하였다.

[0080]

<실험방법>

[0081]

일반증류수(pH 5.6)에 각 활성성분을 포화 용해시킨 후, 포화 용액을 고성능액체크로마토그래피로 분석하였으며, 그 결과는 하기 표 3과 도 7에 나타내었다.

표 3

[0082]

구 분	물에 대한 용해도 (mg/mL, 25℃)
아데포비어 디피복실(AD)*	0.9
AD 옥살산의 공결정	16.5
AD 푸마르산의 공결정	14.9
AD 카르바마제핀의 공결정	13.2
AD L-글루타민의 공결정	17.7
AD L-트립토판의 공결정	18.2
* 한국공개특허 10-2011-0001519에 개시된 화합물	

[0083]

상기 표 3의 결과에 의하면, 본 발명의 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정은 기존의 AD염에 비교하여 용해도가

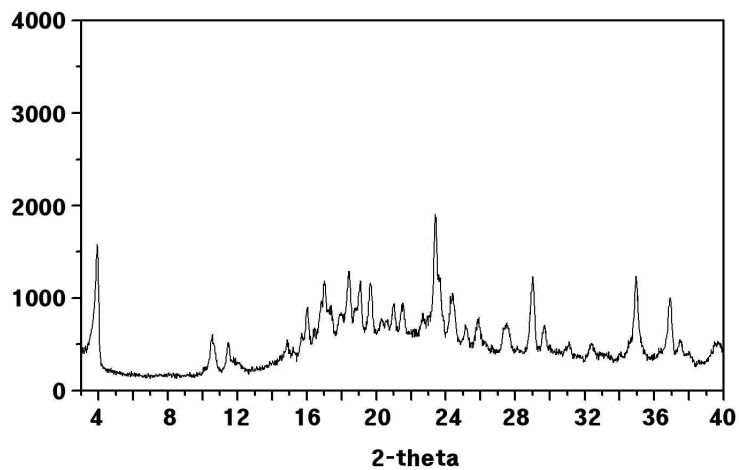
최고 20배 향상됨을 확인할 수 있다.

[0084] 상기 실험예 1 내지 3의 결과로부터 확인되고 있듯이, 본 발명의 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정은 신규 물질로서 약제조성물의 활성성분으로서 요구되는 사항을 모두 만족하고 있다.

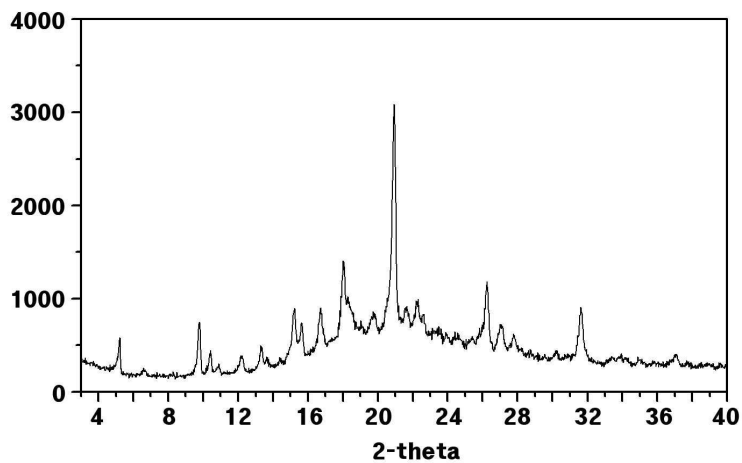
[0085] 따라서 본 발명의 아데포비어 디피복실(AD)의 공결정은 아데포비어 디피복실(AD)이 활성성분으로 포함되는 약제 조성물의 활성성분으로서 유용함을 알 수 있다.

도면

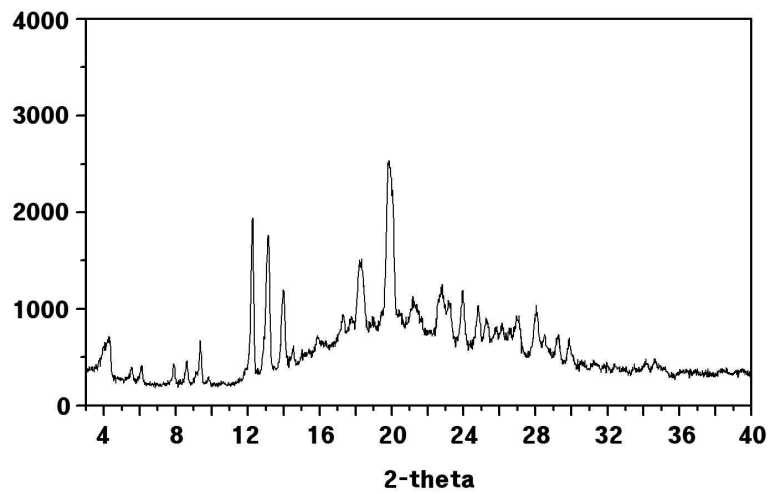
도면1



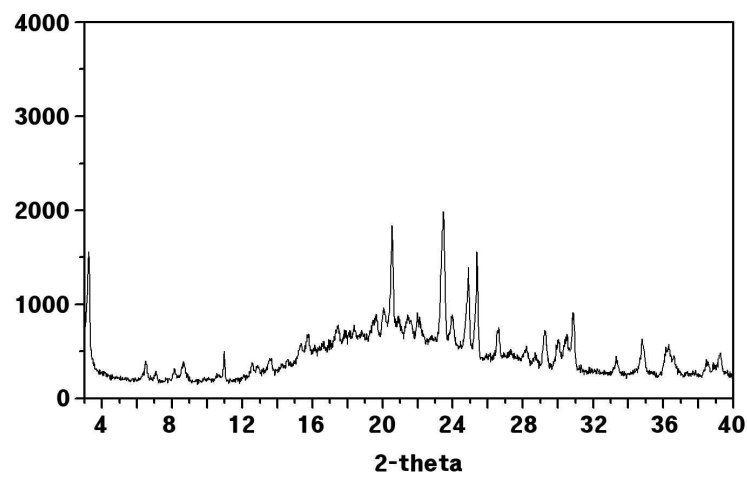
도면2



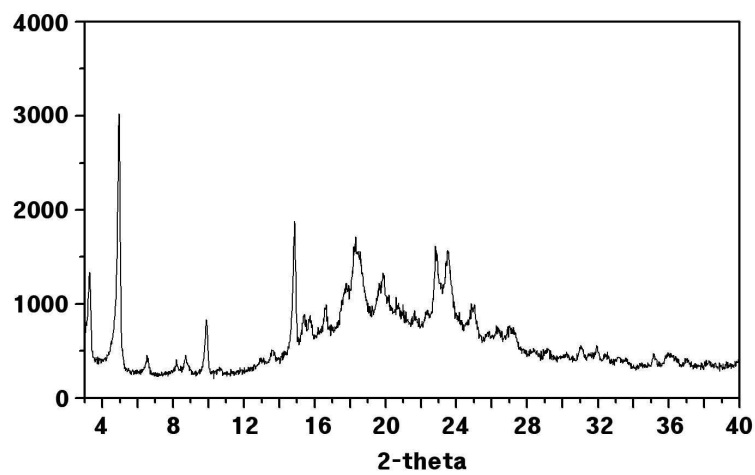
도면3



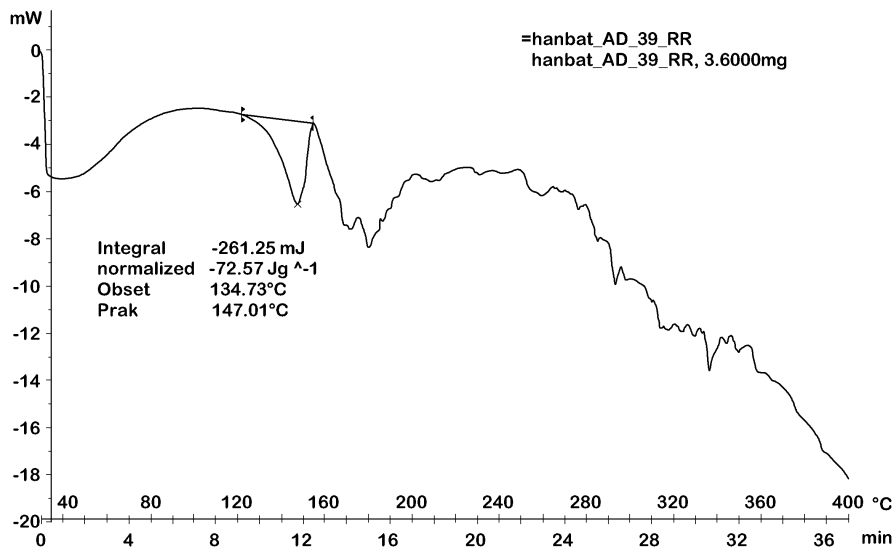
도면4



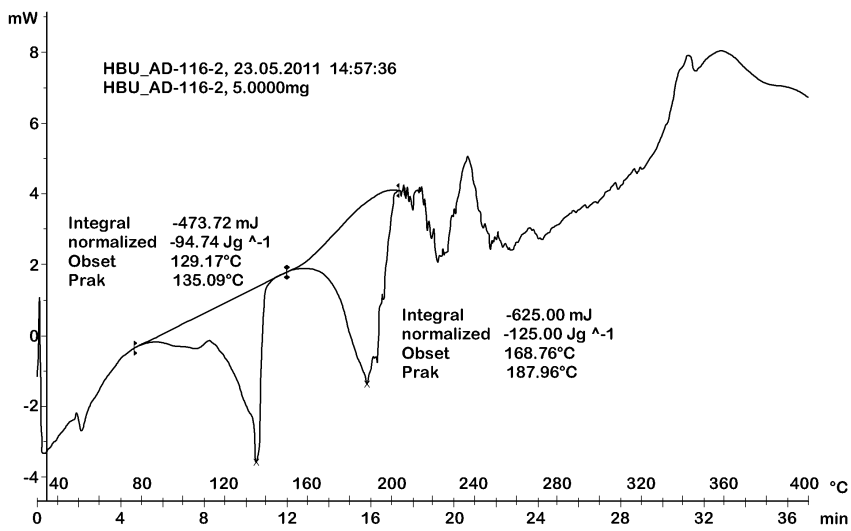
도면5



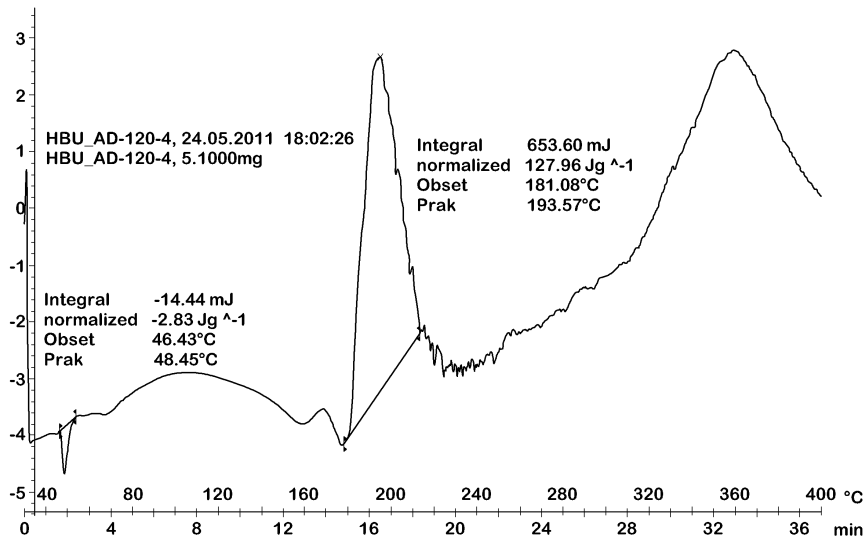
도면6



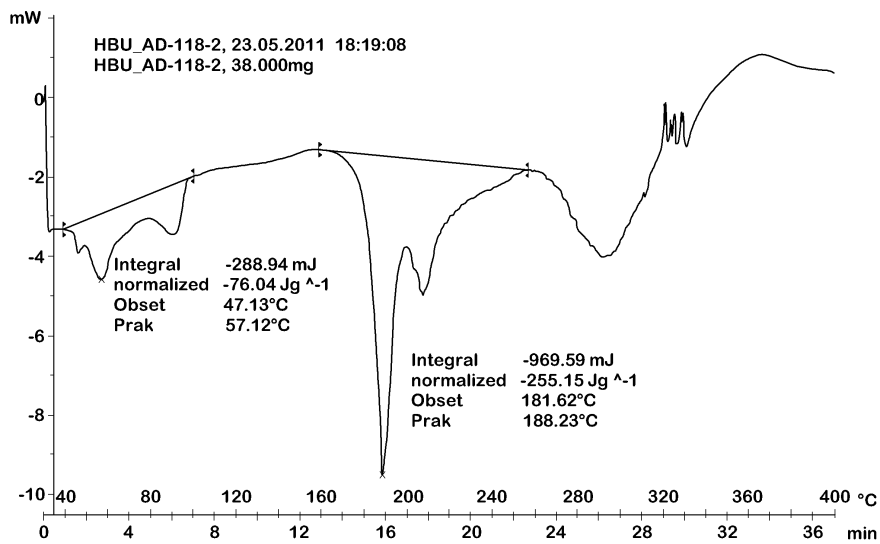
도면7



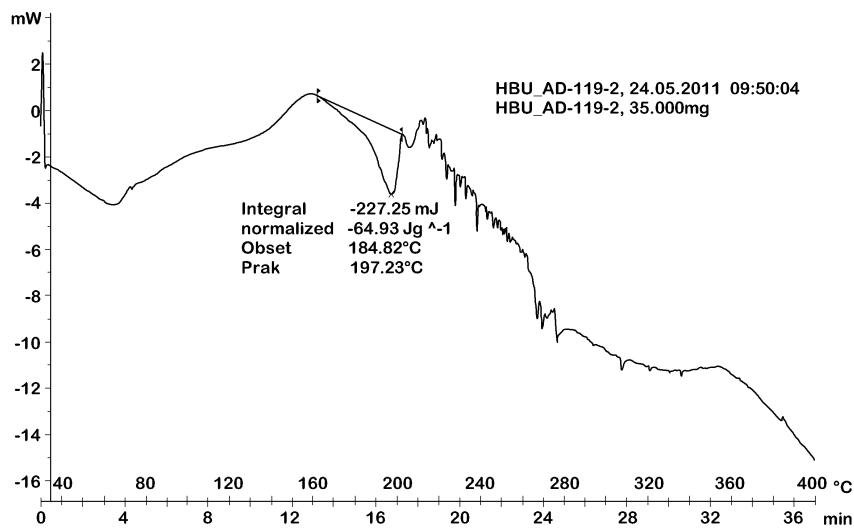
도면8



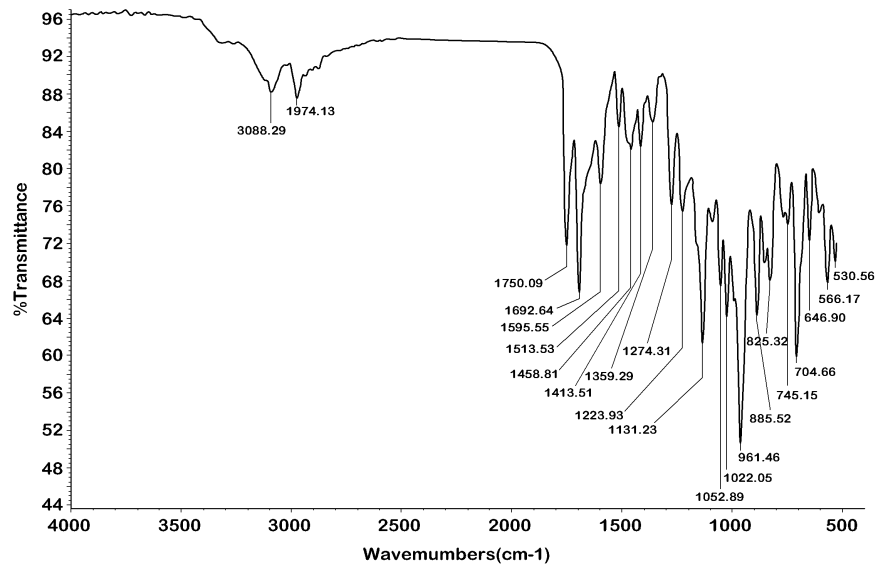
도면9



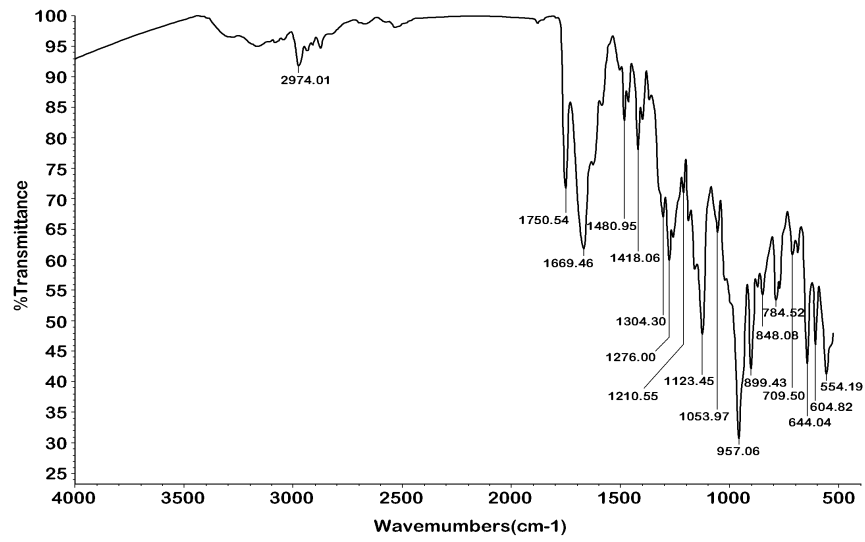
도면10



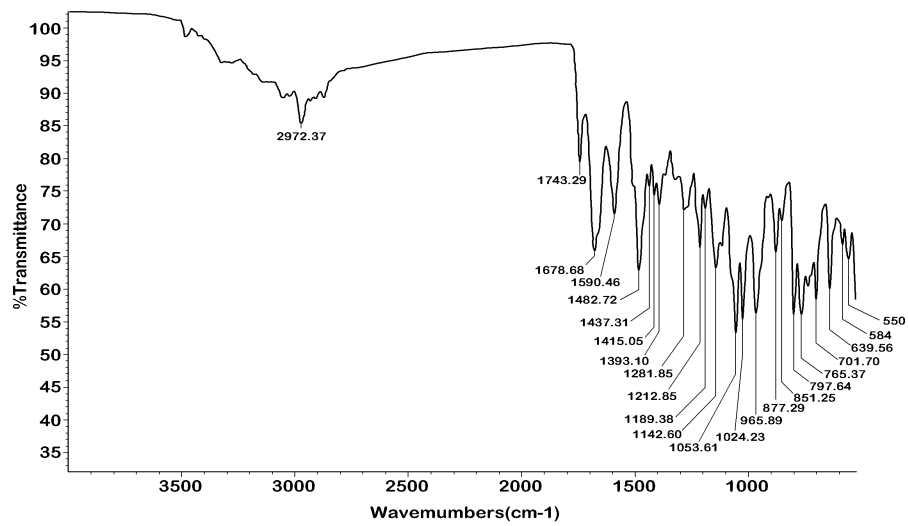
도면11



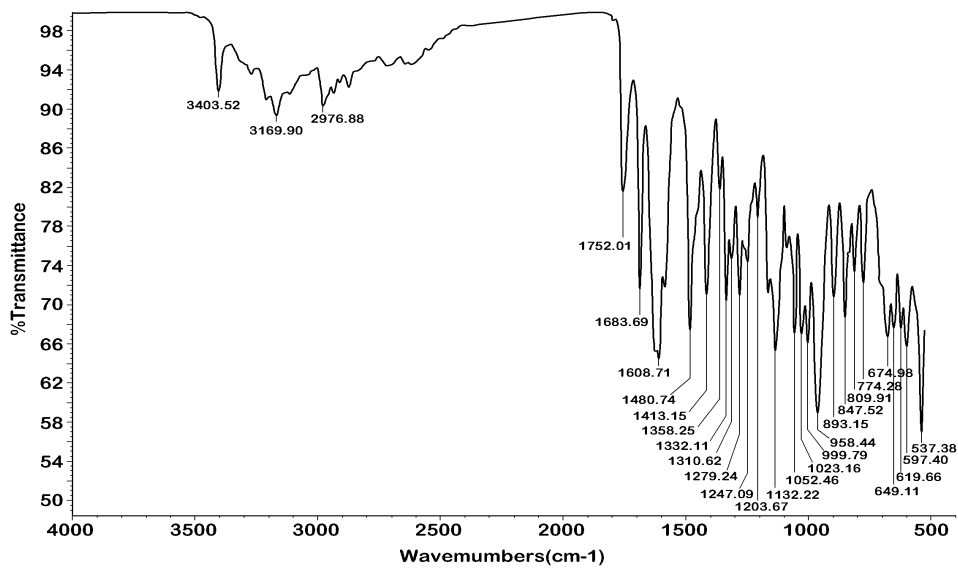
도면12



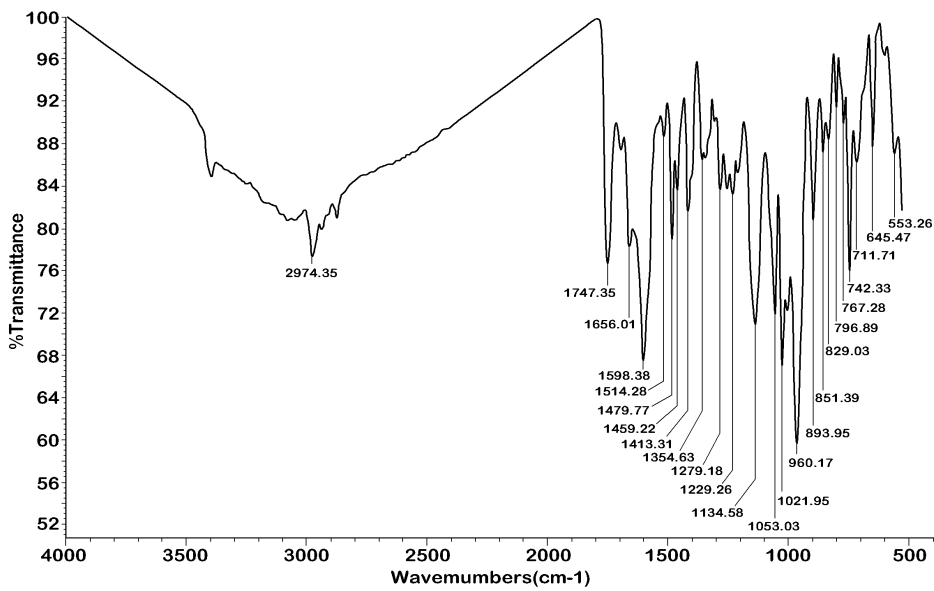
도면13



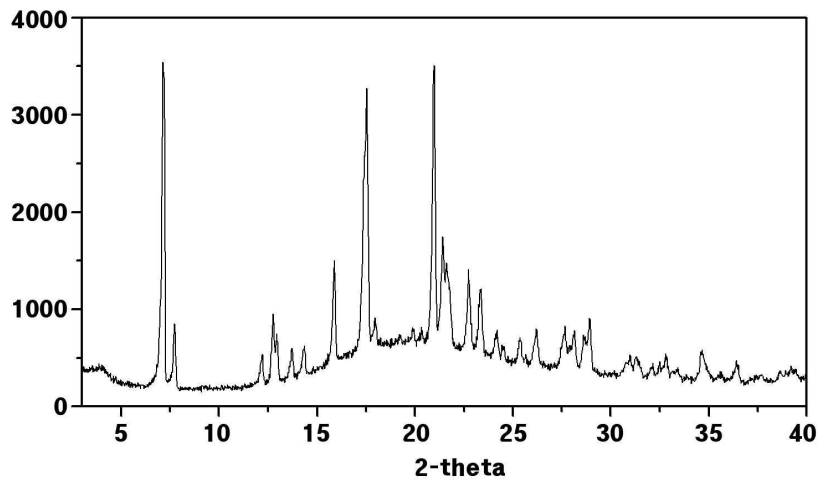
도면14



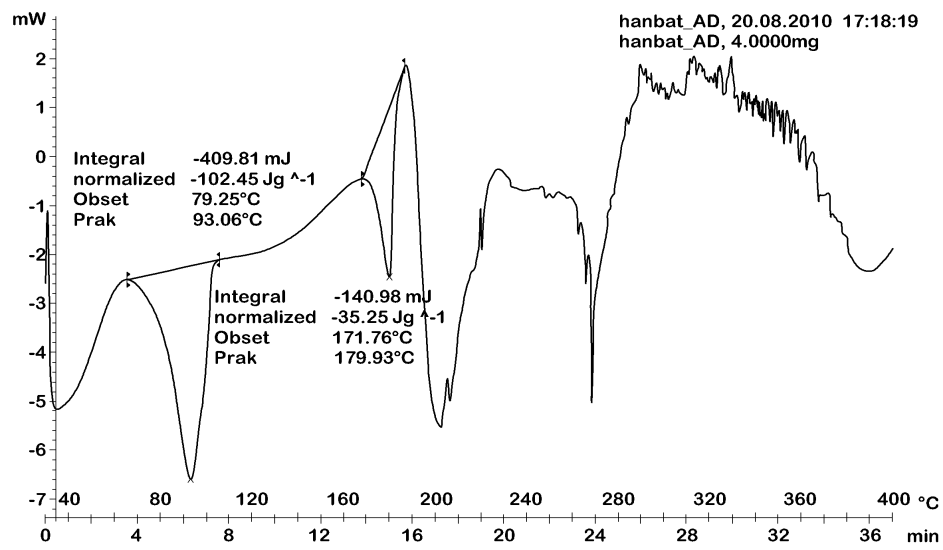
도면15



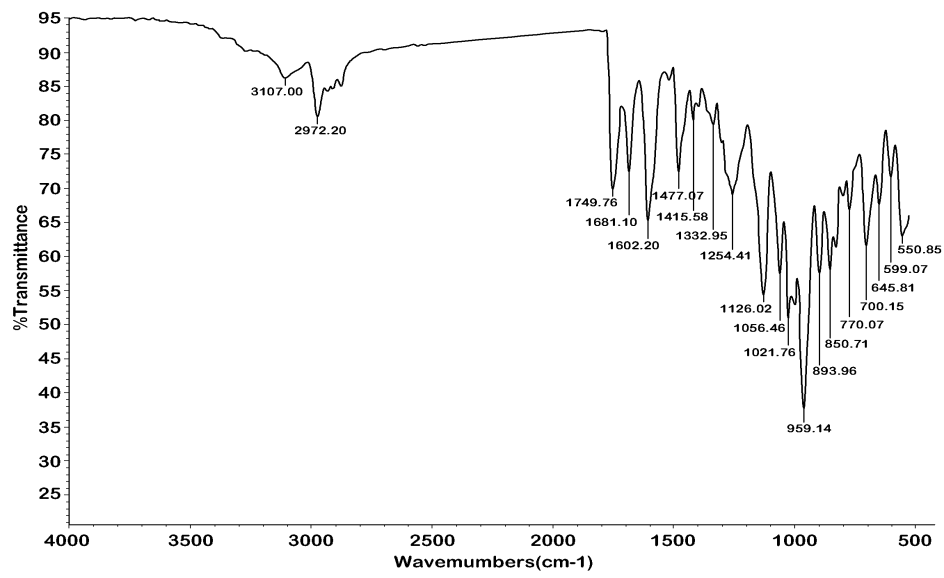
도면16



도면17



도면18



도면19

