

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0033242 (43) 공개일자 2013년04월03일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 495/04 (2006.01) C07C 309/08 (2006.01) A61K 31/4365 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)		(71) 출원인 한밭대학교 산학협력단 대전광역시 유성구 동서대로 125 (덕명동)
(21) 출원번호	10-2011-0097206	(72) 발명자 김광주 대전광역시 유성구 어은로 57, 119동 306호 (어은동, 한빛아파트)
(22) 출원일자	2011년09월26일	이규철 대전광역시 서구 둔산동 수정아파트 6-803
심사청구일자	2011년09월26일	(74) 대리인 한라특허법인

전체 청구항 수 : 총 13 항

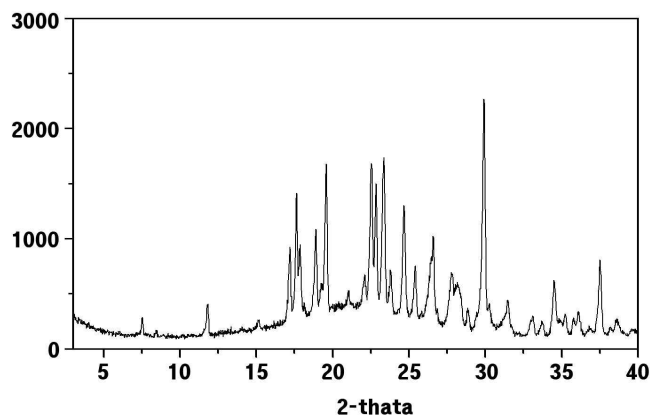
(54) 발명의 명칭 **클로피도그렐의 공결정**

(57) 요약

본 발명은 클로피도그렐 황산수소염(Clopidogrel bisulfate)과 니코틴아마이드 또는 이소니코틴아마이드로 이루어진 클로피도그렐의 공결정, 상기한 클로피도그렐의 공결정을 활성성분으로 포함하는 약제조성물, 그리고 상기한 클로피도그렐의 공결정의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명의 클로피도그렐의 공결정은 기존의 클로피도그렐 황산수소염과 비교하여 물리화학적으로 전혀 다른 양상을 나타낸다. 특히 본 발명의 클로피도그렐의 공결정은 열과 빛 또는 수분에 대한 안정성이 우수하고, 물에 대한 용해도가 우수하므로 약제조성물의 활성성분으로 유용하다.

대표도 - 도2



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

클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드로 이루어진 것을 특징으로 하는 클로피도그렐의 공결정.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

분말 XRD 스펙트럼상의 회절각(2θ)이 8.3, 15.0, 7.7, 18.5, 18.8, 19.8, 20.3, 20.6, 21.7, 22.6, 23.0, 23.6, 25.0, 25.2, 26.1, 27.4 인 것을 특징으로 하는 클로피도그렐의 공결정.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

시차주사 열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼상에서의 최대 흡열피크가 158.17 °C에서 관측되는 것을 특징으로 하는 클로피도그렐의 공결정.

청구항 4

클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드로 이루어진 것을 특징으로 하는 클로피도그렐의 공결정.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

분말 XRD 스펙트럼상의 회절각(2θ)이 7.5, 11.8, 17.2, 17.6, 17.8, 18.9, 19.5, 21.0, 22.1, 22.3, 22.8, 23.3, 23.7, 24.6 인 것을 특징으로 하는 클로피도그렐의 공결정.

청구항 6

제 4 항에 있어서,

시차주사 열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼상에서의 최대 흡열피크가 189.19 °C에서 관측되는 것을 특징으로 하는 클로피도그렐의 공결정.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중에서 선택된 어느 한 항의 클로피도그렐의 공결정이 활성성분으로 포함된 것을 특징으로 하는 항응고제, 협심증 치료제, 항혈소판제, 혈전용해제, 또는 동맥경화용제로 유용한 약제조성물.

청구항 8

클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드 또는 이소니코틴아미드를 유기용매에 용해시켜 혼합용액을 제조하는 과정;

클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드 또는 이소니코틴아미드로 이루어진 클로피도그렐의 공결정을 생성시키

는 과정; 및
 생성된 클로피도그렐의 공결정을 회수하는 과정;
 을 포함하는 것을 특징으로 하는 클로피도그렐의 공결정의 제조방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,
 상기 용해를 위하여 30℃ 내지 150℃ 온도로 가온하는 것을 특징으로 하는 클로피도그렐의 공결정의 제조방법.

청구항 10

제 8 항에 있어서,
 상기 공결정을 생성하기 위하여 결정화 용매를 첨가하는 것을 특징으로 하는 클로피도그렐의 공결정의 제조방법.

청구항 11

제 8 항에 있어서,
 상기 공결정을 생성하기 위하여 -30℃ 내지 20℃ 온도로 냉각하여 과포화를 유도하는 것을 특징으로 하는 클로피도그렐의 공결정의 제조방법.

청구항 12

제 8 항에 있어서,
 상기 유기용매는 에탄올, 메탄올, 1-프로판올, 아세트산, 아세톤, 포름산, N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 아세토나이트릴, 다이메틸 설펍사이드 (DMSO) 또는 이와 같은 유기 용매 둘 이상 혼합한 용매를 사용하는 것을 특징으로 하는 클로피도그렐의 공결정의 제조방법.

청구항 13

제 8 항에 있어서,
 상기 결정화 용매는 이소프로필알코올 (IPA), 부탄올, 사이클로헥세인, 펜타놀, 클로로폼, 또는 이로부터 선택된 2종 이상의 혼합용매를 사용하는 것을 특징으로 하는 클로피도그렐의 공결정의 제조방법.

명세서

기술 분야

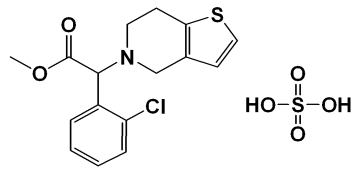
[0001] 본 발명은 클로피도그렐 황산수소염(clopidogrel hydrogensulfate)과 니코틴아미드 또는 클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드로 이루어진 클로피도그렐의 공결정, 상기한 클로피도그렐의 공결정을 활성성분으로 포함하는 약제조성물, 그리고 상기한 클로피도그렐의 공결정의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 클로피도그렐 황산수소염(clopidogrel hydrogensulfate)은 화기 화학식 1로 표시되며, 시장에서는 (S)-(+)-클

클로피도그렐 바이설레이트로 판매되고 있다.

[화학식 1]



클로피도그렐 황산수소염은 아데노신디포스페이트 (adenosinediphosphate; ADP), 콜라겐 (collagen) 및 트롬빈 (thrombin) 등에 의해 유도된 혈소판 응집을 억제하는 활성을 가지고 있다. 이에, 뇌졸중, 뇌동맥 경화증, 심근경색, 협심증, 부정맥, 말초동맥 폐쇄증 및 버거씨병 (Burger's disease)과 같이 혈소판 응집과 관련된 질환의 치료 및 예방에 유용한 물질로 시장에서 판매되고 있으며, 만성 죽상 경화성 심혈관질환 및 뇌혈관 질환을 앓고 있는 사람에게 발생할 수 있는 질병의 감소효과가 있음이 밝혀진 바 있다.

미국등록특허 제4,529,596호에는 혈소판 응집 억제제 및 항혈전제로서의 클로피도그렐의 치료에의 응용과 그의 제조방법에 관하여 개시되어 있다. 미국등록특허 제4,847,265호에는 클로피도그렐의 황산수소염의 제조방법에 대하여 기술하고 있다. 미국등록특허 제6,504,040호 및 제6,429,210호에는 클로피도그렐 황산수소염의 동질이상체가 개시되어 있다.

클로피도그렐 유리염기(free base)는 정제하기가 어려운 오일성 물질로 약학적으로 요구되는 순도를 유지하기가 어려우므로, 약학적 조성물의 활성성분으로서 이용하기 위해서는 클로피도그렐을 정제가 용이하면서 안정한 결정성 물질로 전환하여 사용한다. 일반적으로 이용되는 결정성 클로피도그렐은 산부가염을 형성하는 제조한다. 현재 클로피도그렐 약물로 상용화되어 있는 플라빅스™(PLAVIXR, 사노피-신페라보사)는 클로피도그렐 황산수소염(clopidogrel hydrogensulfate)이다 [유럽 특허 제281,459 B1호, 미국 특허 제4,847,265호 및 미국 특허 제6,429,210호].

의약품으로 적용되는 약제조성물에 활성성분으로 사용되는 물질이 임상에서 충분한 치료 효능을 나타내고, 부작용 등을 줄이기 위해서는 몇 가지 고려될 사항이 있다. 첫째는 순도가 충분히 높아야 하고, 둘째는 열과 수분에 대해서 충분히 안정해야 하며, 셋째는 물에 대한 용해도가 충분해야 한다. 지금까지 개발된 클로피도그렐의 산부가염 또는 이의 결정다형은 안정성의 측면에서 볼 때 충분한 것이 아니므로, 이 분야에서 안정성이 개선된 클로피도그렐의 산부가염 또는 이의 결정다형을 이용한 약제조성물의 개발은 여전히 해결되어야 할 과제 중의 하나이다.

미국등록특허 제4,848,265호에서는 클로피도그렐의 I 형의 우선성 거울상 이성질체가 우수한 항응집 혈소판 작용을 가지는 반면에, 이에 대응하는 I 형의 좌선성 (levorotatory) 거울상 이성질체는 두 이성질체 중에서 내성이 보다 약하며 활성도 약하다는 것을 개시하였다. 미국등록특허 제4,848,265호에는 또한 염산염, 카르복시산 및 술폰산염과 같은 I 형의 화합물의 다양한 다른 염 예를 들면, 초산, 벤조산, 푸마르산, 말레산, 시트르산, 주석산, 젠티식산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산 및 라우릴 술폰산의 염이 개시되어 있다. 미국등록특허 제4,848,265호에 의하면, 이들 염은 일반적으로 비정질 형태로 침전되고 흡습성이 있어 산업적 규모로 다루기에 어려움이 있는 것으로 보고되어 있다.

또한, 대한민국공개특허 제10-2005-0008692호 및 제10-2004-0101503호는 클로피도그렐 벤젠술폰산염을 톨루엔 또는 디옥산과의 용매화물 형태로서 얻고 있으나, 상기 용매화물은 의약품으로 사용하기에는 잔류용매 기준에 부합하지 못하여 적절하지 못하다[국제공개특허 제10-2007-0125548].

따라서, 혈소판 응집과 관련된 질환의 치료제로서 클로피도그렐이 충분한 치료 효과를 나타내고 부작용을 줄일 수 있도록 열과 수분에 대한 안정성, 물에 대한 용해특성이 개선된 새로운 약제의 개발이 절실히 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

본 발명의 목적은 신규한 클레피도그렐의 공결정을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 다른 목적은 클로피도그렐의 공결정을 활성성분으로 포함하는 약제조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 클로피도그렐의 공결정의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기의 과제 해결을 위하여, 본 발명은 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드, 또는 클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드로 이루어진 클로피도그렐의 공결정을 그 특징으로 한다.

[0016] 또한, 본 발명은 상기한 클로피도그렐의 공결정이 활성성분으로 포함된 약제조성물을 그 특징으로 한다.

[0017] 또한, 본 발명은 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드 또는 이소니코틴아미드를 유기용매에 용해시켜 혼합 용액을 제조하는 과정; 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드 또는 이소니코틴아미드로 이루어진 클로피도그렐의 공결정을 생성시키는 과정; 및 생성된 클로피도그렐의 공결정을 회수하는 과정; 을 포함하는 클로피도그렐의 공결정의 제조방법을 그 특징으로 한다.

발명의 효과

[0018] 본 발명에 따른 클로피도그렐의 공결정은 제조공정이 간편하고 쉬워서 상업적인 대량 생산이 가능하다.

[0019] 본 발명에 따른 클로피도그렐의 공결정은 열과 빛 또는 수분에 대한 안정성이 우수하고, 물에 대한 용해도가 우수한 등의 약제조성물의 활성성분으로서 요구되는 물성을 만족한다.

[0020] 본 발명에 따른 클로피도그렐의 공결정은 기존의 클로피도그렐 약물에 의해 치료 가능한 질환 예를 들면, 항응고제, 협심증 치료제, 항혈소판제, 혈전용해제, 또는 동맥경화용제 등의 치료제로서 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드의 공결정에 대한 분말 XRD 패턴이다.

도 2은 클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드의 공결정에 대한 분말 XRD 패턴이다.

도 3은 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드의 공결정에 대한 DSC 열분석도이다.

도 4은 클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드의 공결정에 대한 DSC 열분석도이다.

도 5은 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드의 공결정에 대한 FTIR 스펙트럼이다.

도 6은 클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드의 공결정에 대한 FTIR 스펙트럼이다.

도 7은 클로피도그렐 황산수소염 결정1형에 대한 분말 XRD 패턴이다.

도 8은 클로피도그렐 황산수소염 결정2형에 대한 분말 XRD 패턴이다.

도 9은 클로피도그렐 황산수소염 결정2형에 대한 DSC 열분석도이다.

도 10은 클로피도그렐 황산수소염 결정2형에 대한 FTIR 스펙트럼이다.

도 11은 클로피도그렐 황산수소염 결정2형과, 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드의 공결정(co-crystal)의 용해도를 비교한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본 발명은 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드로 이루어지거나, 또는 클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드로 이루어진 클로피도그렐의 공결정(co-crystal)에 관한 것이다.

[0023] 본 발명에 따른 클로피도그렐의 공결정에 대한 분말 XRD 패턴, 적외선분광(FTIR) 스펙트럼, DSC 열분석도를 도

1 내지 도 6에 나타내었다. 도 1 내지 도 6의 분석 결과에 의하면, 본 발명에 따른 클로피도그렐의 공결정은 클로피도그렐 황산수소염과는 전혀 경향을 나타내고 있음을 확인할 수 있다.

[0024] 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드의 공결정은 분말 XRD 패턴에서 8.3, 15.0, 7.7, 18.5, 18.8, 19.8, 20.3, 20.6, 21.7, 22.6, 23.0, 23.6, 25.0, 25.2, 26.1, 27.4 의 회절각(2θ , $I/I_0 > 10\%$)을 특징적으로 나타내는 결정구조를 가지고 있다. 그리고, 클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드의 공결정은 분말 XRD 패턴에서 7.5, 11.8, 17.2, 17.6, 17.8, 18.9, 19.5, 21.0, 22.1, 22.3, 22.8, 23.3, 23.7, 24.6 의 회절각(2θ , $I/I_0 > 10\%$)을 특징적으로 나타내는 결정구조를 가지고 있다.

[0025] 또한, 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드의 공결정은 시차주사 열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼상에서 158.17°C에서 최대 흡열피크가 관측되었다. 그리고, 클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드의 공결정은 시차주사 열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼상에서 189.19°C에서 최대 흡열피크가 관측되었다.

[0026] 참고로, 클로피도그렐 황산수소염 결정1형과 결정2형에 대한 분말 XRD 패턴을 도 7과 도 8에 각각 첨부하였다. 그리고, 클로피도그렐 황산수소염 결정2형에 대한 DSC 열분석도와 FTIR 스펙트럼을 도 9와 도 10에 각각 첨부하였다. 상기한 분석결과에 의하면, 본 발명의 클로피도그렐의 공결정은 기존의 클로피도그렐 황산수소염 결정형과는 전혀 다른 물리화학적 특성을 가지는 신규 물질임을 확인할 수 있다.

[0027] 또한, 본 발명에 따른 클로피도그렐의 공결정은 빛과 열 또는 수분에 대한 안정성이 우수하고, 물에 대한 용해 특성이 우수함을 비교실험을 통해 확인할 수 있었다. [실험예 1 내지 3 참조]

[0028] 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 따른 클로피도그렐의 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 클로피도그렐의 공결정이 활성성분으로 포함된 약제조성물을 제공한다.

[0029] 본 발명에 따른 약제조성물은 활성성분으로서 클로피도그렐의 공결정이 약제조성물 전체 중량을 기준으로 0.1 내지 99 중량% 범위 내에서 포함될 수 있다.

[0030] 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.

[0031] 본 발명의 약제조성물은 활성성분으로 클로피도그렐의 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.

[0032] 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, 트라가칸트 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 셀룰로오스, 미결정질 셀룰로오스, 초미세 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 기타의 치환되고 치환되지 않은 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 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 셀룰로오스 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.

[0033] 약제조성물의 투여 경로는 치료해야 할 상태의 성질 및 중증도에 따라 달라질 수 있다. 경구투여의 경우에는 정제, 분말제, 파립제, 응집물, 캡슐제, 좌제, 사킷제(sachets), 트로키제, 로젠지제와 같은 고체 제제는 물

론이고, 용액제, 시럽제, 현탁제, 액리스르 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.

[0034] 한편, 본 발명에 따른 클로피도그렐의 공결정은 용매증발법, 냉각법, 또는 비용매를 결정화 용매로 사용하는 용매결정화법에 의해 쉽게 제조할 수 있다.

[0035] 본 발명에 따른 클로피도그렐의 공결정 제조방법을 보다 상세히 설명하면 하기와 같다.

[0036] 제 1과정은, 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드 또는 이소니코틴아미드를 유기용매에 용해시켜 혼합용액을 제조하는 과정이다.

[0037] 상기 제 1과정에서 사용되는 유기용매는 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드 또는 이소니코틴아미드를 용해시키는 양용매로서, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 아세트산, 아세톤, 포름산, N-메틸-2-피롤리돈(NMP), 아세토나이트릴, N,N-디메틸설폭사이드(DMSO) 또는 이로부터 선택된 2종 이상의 혼합용매를 사용할 수 있다. 상기 유기용매의 사용량은 선택된 용매 또는 용해온도 등에 달라질 수 있는데, 클로피도그렐의 농도를 0.001 내지 10 g/mL로 유지할 수 있는 범위 내에서 적절히 조절하여 사용할 수 있다.

[0038] 상기 혼합용액을 준비하기 위하여, 유기용매에 투입되는 클로피도그렐 황산수소염과 공결정 형성물질의 투입 순서에 대해서 본 발명에서는 특별히 제한을 두지 않는다. 충분한 교반을 통해 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드 또는 이소니코틴아미드를 용해시키며, 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.

[0039] 제 2과정은, 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드의 공결정 또는 클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드의 공결정을 생성시키는 과정이다.

[0040] 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 클로피도그렐 황산수소염이 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.

[0041] 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.

[0042] 또는 상기 혼합용액에 결정화 용매로서 비용매를 추가로 첨가하는 '용매결정화법'에 의해 결정을 생성시킬 수 있다. 이때 사용되는 결정화 용매는 클로피도그렐 황산수소염에 대한 용해도가 낮은 비용매로서, 예를 들면 이소프로판올, 부탄올, 사이클로헥세인, 펜타놀, 클로로폼, 또는 이들로부터 선택된 2종 이상의 혼합용매를 사용할 수 있다.

[0043] 그 밖에도 공결정의 생성을 촉진하기 위하여 혼합용액에 결정 씨앗(seed)을 첨가할 수도 있다.

[0044] 제 3과정은, 상기 생성된 클로피도그렐의 공결정을 회수하는 과정이다.

[0045] 공결정의 회수 방법은 통상의 방법을 적절히 이용하는데, 예를 들면 중력이나 흡입에 의한 여과법, 원심분리법, 또는 이와 유사한 방법을 이용하여 반응혼합물로부터 공결정을 회수한다. 회수된 공결정은 상기에서 설명한 비용매를 이용하여 세척함으로써 공결정의 순도를 보다 높일 수도 있다.

[0046] 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.

[0047] [실시예]

[0048] 실시예 1. 용매증발법에 의한 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드의 공결정 제조

[0049] 클로피도그렐 황산수소염(7 g)을 가온시키면서 60℃의 프로판올 (180 mL)에 교반하여 용해시켰다. 또한 니코틴아미드 (2.1 g)를 프로판올 (60 mL)에 용해시킨 뒤 상기 용액에 첨가하여 10분 동안 교반하였다. 교반 후 25℃ 실온에 천천히 교반하여 증발시켰다. 짧은 시간 안에 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드 공결정의 결정형이 자발적으로 형성되었다. 용액의 용매가 모두 증발이 되면 50℃의 건조기에 하루 동안 건조한 후 결정만 회수하여 8.5 g (수율 93%, 순도 99%)을 획득하였다.

[0050] 상기 실시예 1에서 제조된 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드의 공결정에 대한 분말 XRD 스펙트럼(X-ray Diffraction Spectrum), 푸리에 변환 적외선[Fourier transform infrared (FT-IR)] 스펙트럼, 및 시차주사 열량 기록도 (Differential Scanning Calorimeter Thermogram)는 각각 도 1, 도 3, 및 도 5에 첨부하였다.

[0051] 실시예 2. 용매증발법에 의한 클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드의 공결정 제조

[0052] 클로피도그렐 황산수소염(7 g)을 가온시키면서 60℃의 프로판올 (180 mL)에 교반하여 용해시켰다. 또한 이소니코틴아미드 (2.1 g)을 프로판올 (60 mL)에 용해시킨 뒤 상기 용액에 첨가하여 10분동안 교반하였다. 교반 후 25℃ 실온에 천천히 교반하여 증발시켰다. 짧은 시간 안에 클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드 공결정의 결정형이 자발적으로 형성되었다. 용액의 용매가 모두 증발이 되면 50℃ 건조기에 하루 동안 건조한 후 결정만 회수하여 약 8.6 g (수율 94%, 순도 99%)을 획득하였다.

[0053] 상기 실시예 2에서 제조된 클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드의 공결정에 대한 분말 XRD 스펙트럼(X-ray Diffraction Spectrum), 푸리에 변환 적외선[Fourier transform infrared (FT-IR)] 스펙트럼, 및 시차주사 열량 기록도 (Differential Scanning Calorimeter Thermogram)는 각각 도 2, 도 4, 및 도 6에 첨부하였다.

[0054] 실시예 3. 용매결정화법에 의한 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드의 공결정 제조

[0055] 클로피도그렐 황산수소염(7 g)을 가온시키면서 60℃의 프로판올 (180 mL)에 교반하여 용해시켰다. 또한 니코틴아미드 (2.1 g)를 프로판올 (60 mL)에 용해시킨 뒤 상기 용액에 첨가하여 10분동안 교반하였다. 교반 20~24시간 후에 비용매인 아이소프로판올 (IPA, 50 mL)을 첨가하여 다시 교반하였다. 이렇게 24시간 후에 용액 사이에 결정들이 만들어진 것을 확인한 뒤 여과기로 여과하여 결정만 회수한 후 하루 동안 건조하여 공결정 약 8.1 g (수율 89%, 순도 99%)을 획득하였다.

[0056] 실시예 4. 용매결정화법에 의한 클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드의 공결정 제조

[0057] 클로피도그렐 황산수소염(7 g)을 가온시키면서 60℃의 프로판올 (180 mL)에 교반하여 용해시켰다. 또한 이소니코틴아미드 (2.1 g)을 프로판올 (60 mL)에 용해시킨 뒤 상기 용액에 첨가하여 10분 동안 교반하였다. 교반 20~24시간 후에 비용매인 아이소프로판올 (IPA, 50 mL)을 첨가하여 다시 교반하였다. 이렇게 24시간 후에 용액 사이에 결정들이 만들어진 것을 확인한 뒤 여과기로 여과하여 결정만 회수한 뒤 하루 동안 건조하여 공결정 약 8.2 g (수율 90%, 순도 99%)을 획득하였다.

[0058] 실시예 5. 냉각법에 의한 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드의 공결정 제조

[0059] 클로피도그렐 황산수소염(7 g)을 가온시키면서 60℃의 프로판올 (180 mL)에 교반하여 용해시켰다. 또한 니코틴아미드 (2.1 g)을 프로판올 (60 mL)에 용해시킨 뒤 상기 용액에 첨가하여 10분 동안 교반하였다. 교반 후 -25℃로 천천히 냉각하였고 용액에 결정이 생성 된 후 3시간동안 다시 교반하였다. 이렇게 만들어진 용

액을 여과기로 여과하여 결정만 회수한 뒤 하루 동안 건조하여 공결정 약 8 g (수율 88%, 순도 99%)을 획득하였다.

[0060] 실시예 6. 냉각법에 의한 클로피도그렐 황산수소염과 이소니코틴아미드의 공결정 제조

[0061] 클로피도그렐 황산수소염(7 g)을 가운시키면서 60℃의 프로판올 (180 mL)에 교반하여 용해시켰다. 또한 이소니코틴아미드 (2.1 g)을 프로판올 (60 mL)에 용해시킨 뒤 상기 용액에 첨가하여 10분 동안 교반하였다. 교반 후 -25℃로 천천히 냉각하였고 용액에 결정이 생성된 후 3시간 동안 다시 교반하였다. 이렇게 만들어진 용액을 여과기로 여과하여 결정만 회수한 뒤 하루 동안 건조하여 공결정 7.9 g (수율 87%, 순도 99%)을 획득하였다.

[0062] [실험예]

[0063] 실험예 1. 클로피도그렐의 공결정의 열과 빛에 대한 안정성

[0064] 본 발명의 클로피도그렐의 공결정에 대한 열과 빛에 대한 안정성을 확인하기 위하여, 하기의 실험방법을 실시하여 클로피도그렐 황산수소염과 열과 빛에 대한 안정성을 비교하였다

[0065] <실험방법>

[0066] 실온의 자외선(313 nm 이하) 하에서 80시간 동안 방치한 후에, 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)로 분석하여 잔류량을 측정하였으며, 그 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

구 분	잔존율(%)
클로피도그렐 황산수소염 결정2형*	95.8
클로피도그렐황산수소염과 니코틴아미드의 공결정	97.2
클로피도그렐황산수소염과 이소니코틴아미드의 공결정	98.1
* 한국공개특허 10-2006-0018554에 개시된 화합물	

[0068] 상기 표 2에 의하면, 본 발명이 특징으로 하는 클로피도그렐의 공결정은 기존의 클로피도그렐 황산수소염 결정2형과 비교하여볼 때, 열과 빛에 매우 안정하므로 약제 제조에 유용한 특징이 있다.

[0069] 실험예 2. 클로피도그렐의 공결정의 수분 안정성

[0070] 일반적으로 클로피도그렐은 수분 조건에서 쉽게 가수분해되는 것으로 알려져 있다. 하기의 실험방법을 실시하여 본 발명의 클로피도그렐의 공결정과 클로피도그렐 황산수소염의 수분 안정성을 비교하였다.

[0071] <실험방법>

[0072] 빛이 차단된 (30℃/상대습도 60%) 조건에서 0일 및 1개월 동안 기밀용기의 조건하에서 저장하여, HPLC 분석에 의해 잔존율을 각각 측정하였으며, 그 결과는 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

잔존율(%), (조건: 30℃, 상대습도 60%)		
구 분	최초	1개월
클로피도그렐 황산수소염 결정2형*	100	99.1
클로피도그렐황산수소염과 니코틴아미드의 공결정	100	99.6
클로피도그렐황산수소염과 이소니코틴아미드의 공결정	100	99.7
* 한국공개특허 10-2005-0077490에 개시된 화합물		

[0074] 상기 표 2에 의하면, 본 발명이 특징으로 하는 클로피도그렐의 공결정은 기존의 클로피도그렐 황산수소염 결정2형과 비교하여볼 때, 수분 조건에서도 화학적 안정성이 매우 우수하므로 약제 제조에 유용한 특징이 있다.

[0075] 실험예 3. 클로피도그렐의 공결정의 용해도

[0076] 의약품 활성성분의 물에 대한 용해도와 용해속도는 생체 이용률과 밀접한 관계가 있다. 하기의 실험방법을 실시하여 본 발명의 클로피도그렐의 공결정과 기존의 클로피도그렐 황산수소염 결정2형과 용해도 및 용해속도를 비교하였다.

[0077] <실험방법>

[0078] 일반증류수(pH 5.6)에 각 활성성분을 포화 용해시킨 후, 포화 용액을 고성능액체크로마토그래피로 분석하였으며, 그 결과는 하기 표 3과 도 11에 나타내었다.

표 3

구 분	물에 대한 용해도 (mg/mL, 25℃)
클로피도그렐 황산수소염 결정2형*	9.47
클로피도그렐황산수소염과 니코틴아미드의 공결정	142
클로피도그렐황산수소염과 이소니코틴아미드의 공결정	143
* 한국공개특허 10-2005-0077490에 개시된 화합물	

[0080] 상기 표 3의 결과에 의하면, 본 발명의 클로피도그렐의 공결정은 기존의 기존의 클로피도그렐 황산수소염 결정2형에 비교하여 15배 정도 용해도가 월등하게 우수함을 확인할 수 있다.

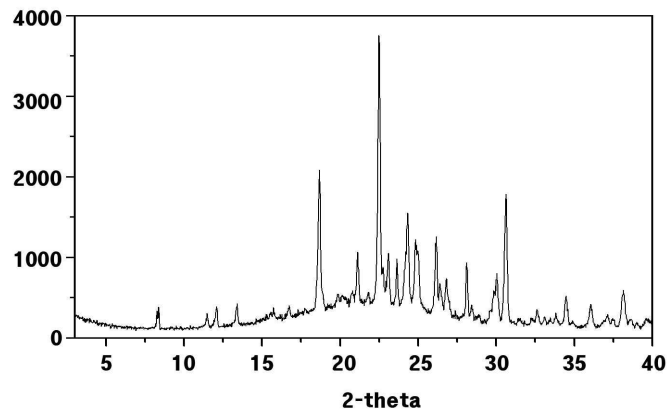
[0081] 또한, 도 11에는 클로피도그렐 황산수소염 결정2형과 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드의 공결정에 대하여 물의 온도를 변화시키면서 용해도를 측정한 결과를 그래프로 나타내었다. 도 11에 의하면, 클로피도그렐 황산수소염과 니코틴아미드의 공결정은 25℃의 상온 조건에서 충분히 높은 용해도를 가지고 있으며, 물의 온도가 증가할수록 그 용해도는 급격히 증가됨을 확인할 수 있다.

[0082] 상기 실험예 1 내지 3의 결과로부터 확인되고 있듯이, 본 발명의 클로피도그렐의 공결정은 신규 물질로서 약제 조성물의 활성성분으로서 요구되는 사항을 모두 만족하고 있다.

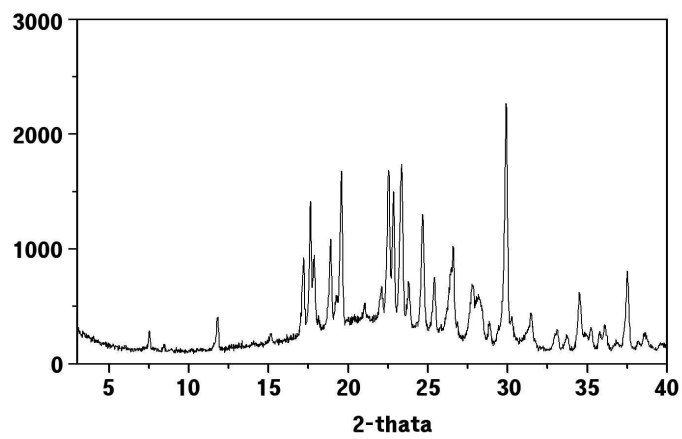
[0083] 따라서 본 발명의 클로피도그렐의 공결정은 클로피도그렐 황산수소염이 활성성분으로 포함되는 약제조성물의 활성성분으로서 유용함을 알 수 있다.

도면

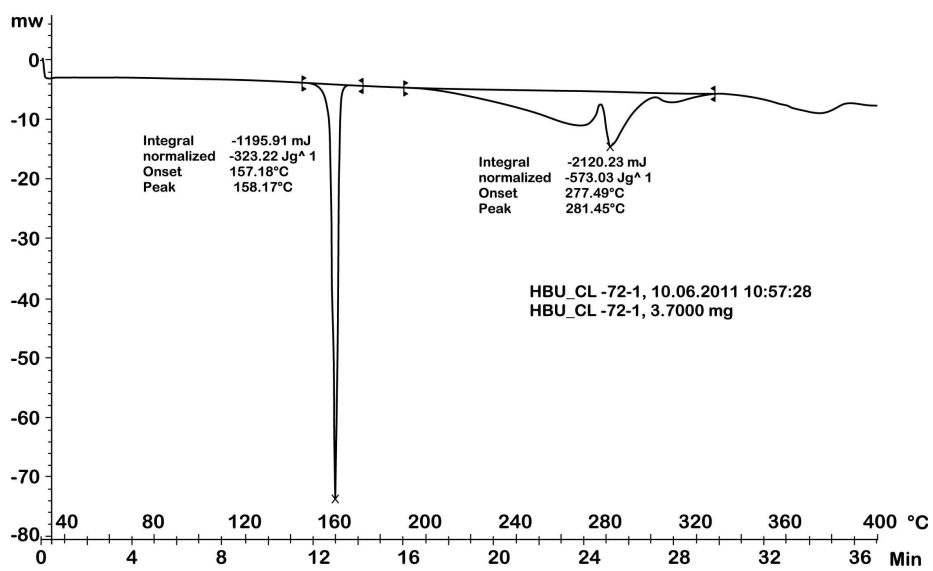
도면1



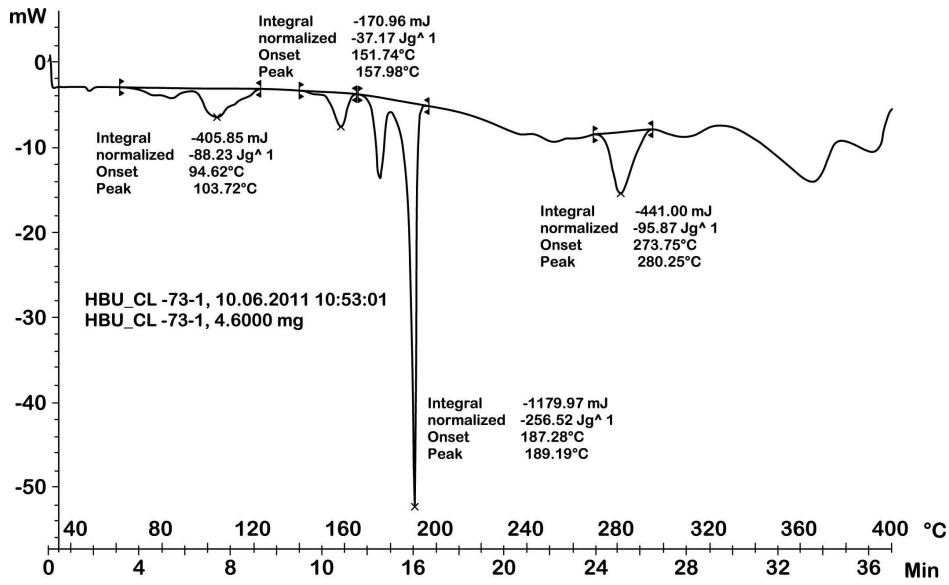
도면2



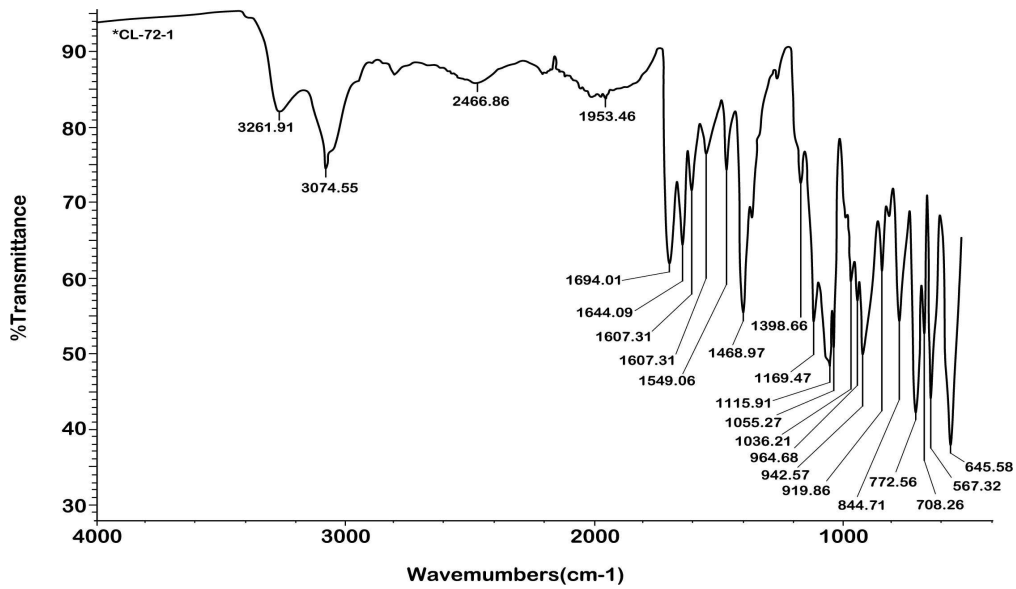
도면3



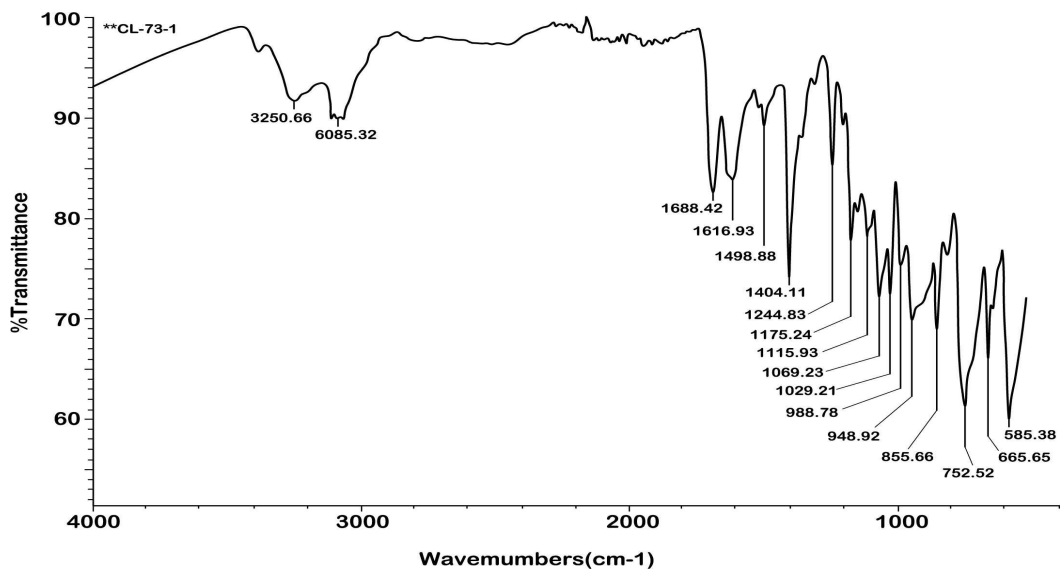
도면4



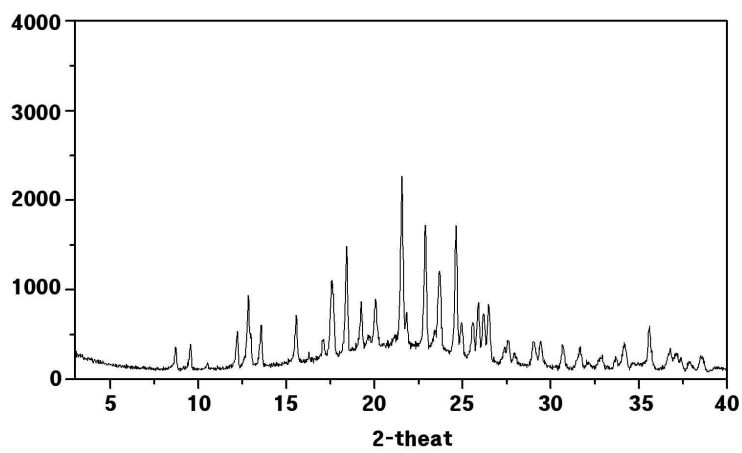
도면5



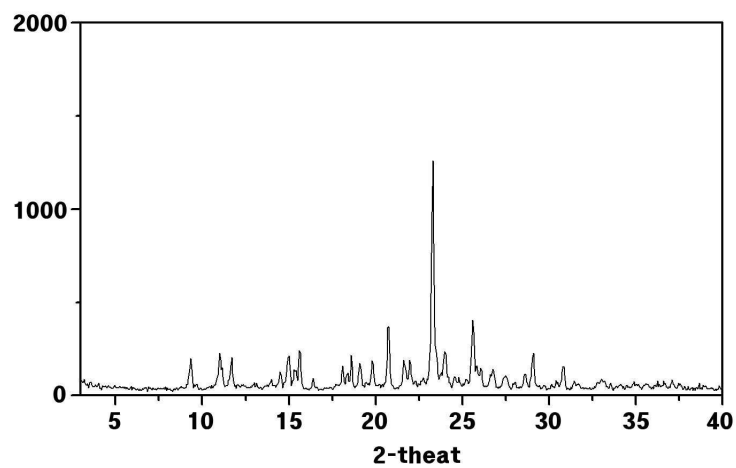
도면6



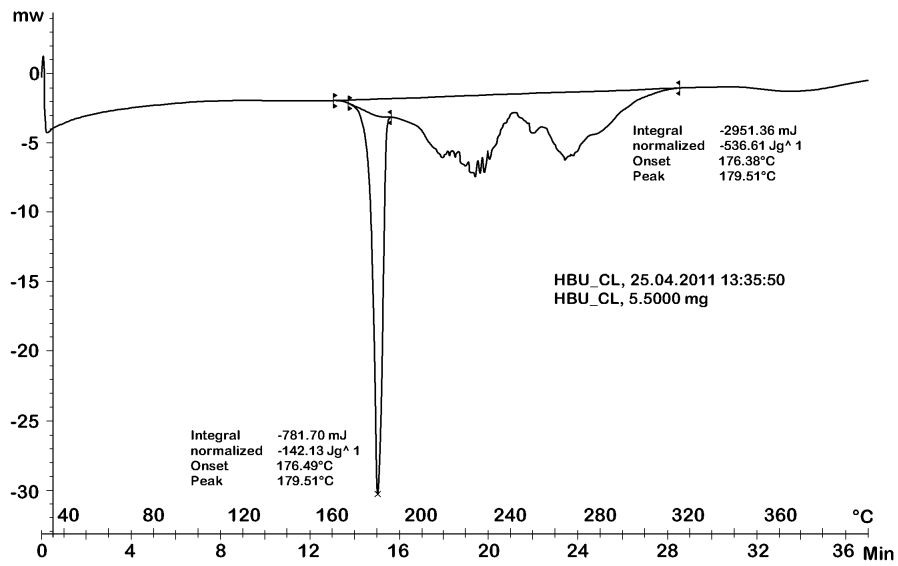
도면7



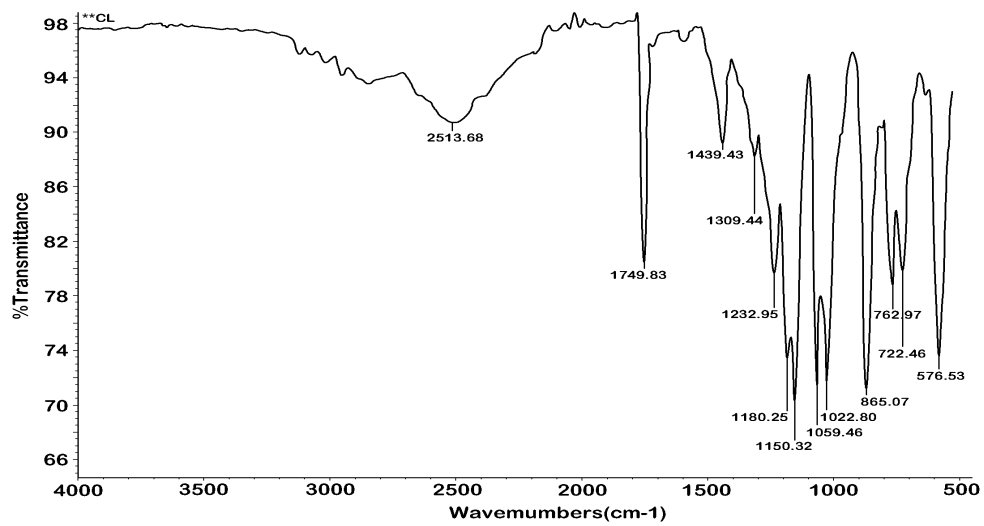
도면8



도면9



도면10



도면11

