(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0167631
(43) 공개일자 2024년11월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/048 (2006.01) *A23L 33/13* (2016.01)
A61K 31/706 (2006.01) *A61K 8/60* (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *A61P 9/04* (2006.01)
C07H 1/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 19/048 (2013.01)
A23L 33/13 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2024-7028723
(22) 출원일자(국제) 2023년02월09일
심사청구일자 2024년08월27일
(85) 번역문제출일자 2024년08월27일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/075226
(87) 국제공개번호 WO 2023/160405
국제공개일자 2023년08월31일
(30) 우선권주장
202210168280.1 2022년02월23일 중국(CN)

(71) 출원인
에페팜 (상하이) 컴퍼니 리미티드
중국 상하이 201601 송지앙 디스트릭트 시징 타운 미들 왕동 로드 넘버 1 빌딩 12 퍼스트 앤드 세컨드 플로어스
(72) 발명자
가오 싱
중국 상하이 201601 송지앙 디스트릭트 시징 타운 넘버 1 미들 왕동 로드 빌딩 12 룸 201
유 지안준
중국 상하이 201601 송지앙 디스트릭트 시징 타운 넘버 1 미들 왕동 로드 빌딩 12 룸 201
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김경희

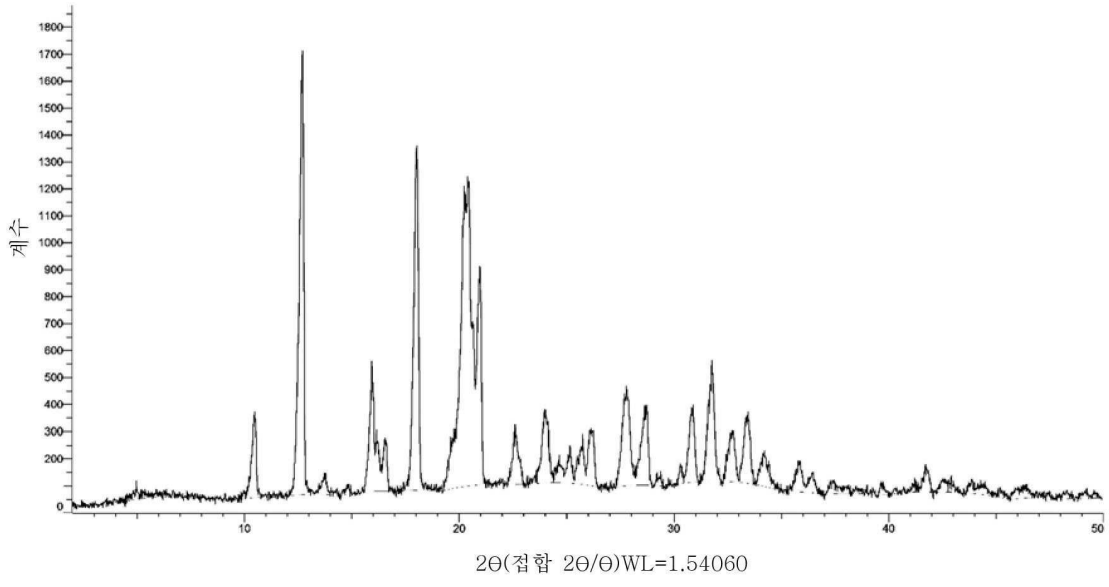
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 다결정형 및 이의 제조 방법과 용도**

(57) 요 약

본 발명은 화합물 NMNH 이나트륨염에 관한 것으로, 특히 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 다형체 및 이의 제조 방법, 및 약물 성분, 건강제품 성분, 화장품 성분 또는 식품첨가제로서의 이들의 용도, 및 이러한 염을 함유한 제제에 관한 것으로, 의약, 건강제품, 화장품, 식품첨가제 분야에 속한다. 구체적으로, 본 발명은 NMNH 이나트륨염 다형체를 개시하고, 상기 결정은 우수한 용해도 특성, 무정형보다 우수한 안정 성능, 유동 성능, 항흡습 성능 및 정제 효과를 갖는다. 결정형의 제조 공정은 간단하고 제어가 용이하며 대규모 생산에 적합하다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/706 (2013.01)
A61K 8/606 (2013.01)
A61K 8/675 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 17/14 (2018.01)
A61P 27/02 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
A61P 9/04 (2018.01)
C07H 1/06 (2013.01)

(72) 발명자
센 치앙
중국 상하이 201601 송지앙 디스트릭트 시징 타운 넘버 1 미들 왕동 로드 빌딩 12 룸 201
수 친유안
중국 상하이 201601 송지앙 디스트릭트 시징 타운 넘버 1 미들 왕동 로드 빌딩 12 룸 201
리 인샨
중국 상하이 201601 송지앙 디스트릭트 시징 타운 넘버 1 미들 왕동 로드 빌딩 12 룸 201
리우 지아링
중국 상하이 201601 송지앙 디스트릭트 시징 타운 넘버 1 미들 왕동 로드 빌딩 12 룸 201
창 리우레이
중국 상하이 201601 송지앙 디스트릭트 시징 타운 넘버 1 미들 왕동 로드 빌딩 12 룸 201

명 세 서

청구범위

청구항 1

환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 결정으로서,

상기 결정의 결정형은 결정형 A, 결정형 B, 또는 결정형 C로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 결정.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 12.7° ±0.2° , 15.9° ±0.2° , 18.0° ±0.2° , 20.4° ±0.2° , 20.9° ±0.2° , 31.8° ±0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 3개 이상(예를 들어, 4, 5, 또는 6개)의 2Θ 값을 포함하는 것을 특징으로 하는 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 결정.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 결정형 A는 다음의 1) 내지 7)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 특징을 더 가지며,

1) 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 5.0° ±0.2° , 10.5° ±0.2° , 12.7° ±0.2° , 13.7° ±0.2° , 14.9° ±0.2° , 15.9° ±0.2° , 16.1° ±0.2° , 16.6° ±0.2° , 18.0° ±0.2° , 19.8° ±0.2° , 20.4° ±0.2° , 20.9° ±0.2° , 22.6° ±0.2° , 24.0° ±0.2° , 24.7° ±0.2° , 25.2° ±0.2° , 25.7° ±0.2° , 26.1° ±0.2° , 27.8° ±0.2° , 28.7° ±0.2° , 29.3° ±0.2° , 30.3° ±0.2° , 30.8° ±0.2° , 31.8° ±0.2° , 32.7° ±0.2° , 33.4° ±0.2° , 34.2° ±0.2° , 35.8° ±0.2° , 36.4° ±0.2° , 37.4° ±0.2° , 39.7° ±0.2° , 41.2° ±0.2° , 41.7° ±0.2° , 42.6° ±0.2° , 43.9° ±0.2° , 44.3° ±0.2° , 46.0° ±0.2° , 46.4° ±0.2° , 49.2° ±0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 6개 이상의 2Θ 값을 포함하고;

2) 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 기본적으로 도 1에 특성화된 바와 같으며;

3) 상기 결정형 A의 TGA 패턴은 15℃~200℃에서 19%~30%의 중량 손실을 갖고;

4) 상기 결정형 A의 TGA 패턴은 기본적으로 도 2에 특성화된 바와 같으며;

5) 상기 결정형 A의 DSC 패턴은 50℃~80℃ 범위 내에서 흡열 피크를 갖고;

6) 상기 결정형 A의 DSC 패턴은 기본적으로 도 3에 특성화된 바와 같으며;

7) 상기 결정형 A는 5수화물, 6수화물, 7수화물, 8수화물, 또는 9수화물인 것을 특징으로 하는 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 결정.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 결정형 B는 다음의 1) 내지 9)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 특징을 가지며,

1) 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 12.0° ±0.2° , 14.5° ±0.2° , 15.3° ±0.2° , 17.5° ±0.2° , 19.9° ±0.2° , 21.5° ±0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 3개 이상의 2Θ 값을 포함하고;

2) 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 21.1° ±0.2° , 23.1° ±0.2° , 25.5° ±0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 2Θ 값을 더 포함하며;

3) 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 5.2° ±0.2° , 7.7° ±0.2° , 10.5° ±0.2° , 11.5° ±0.2° , 12.0° ±0.2° , 12.6° ±0.2° , 13.7° ±0.2° , 14.5° ±0.2° , 15.3° ±0.2° , 16.5° ±0.2° , 17.1° ±0.2° ,

17.5° ±0.2°, 18.5° ±0.2°, 19.4° ±0.2°, 19.9° ±0.2°, 21.1° ±0.2°, 21.5° ±0.2°, 22.5° ±0.2°, 23.1° ±0.2°, 24.1° ±0.2°, 24.7° ±0.2°, 25.5° ±0.2°, 26.4° ±0.2°, 27.2° ±0.2°, 27.7° ±0.2°, 28.3° ±0.2°, 29.2° ±0.2°, 29.5° ±0.2°, 31.2° ±0.2°, 32.1° ±0.2°, 32.6° ±0.2°, 34.2° ±0.2°, 35.1° ±0.2°, 36.6° ±0.2°, 38.3° ±0.2°, 39.7° ±0.2°, 41.4° ±0.2°, 43.0° ±0.2°, 45.1° ±0.2°, 45.7° ±0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 6개 이상의 2Θ 값을 포함하고;

4) 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 기본적으로 도 4에 특성화된 바와 같으며;

5) 상기 결정형 B의 TGA 패턴은 15℃~200℃에서 12%~23%의 중량 손실을 갖고;

6) 상기 결정형 B의 TGA 패턴은 기본적으로 도 5에 특성화된 바와 같으며;

7) 상기 결정형 B의 DSC 패턴은 50℃~80℃ 범위 내에서 흡열 피크를 갖고;

8) 상기 결정형 B의 DSC 패턴은 기본적으로 도 6에 특성화된 바와 같으며;

9) 상기 결정형 B는 3수화물, 4수화물, 5수화물, 또는 6수화물인 것을 특징으로 하는 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 결정.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 결정형 C는 다음의 1) 내지 8)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 특징을 가지며,

1) 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 6.3° ±0.2°, 15.3° ±0.2°, 17.7° ±0.2°, 19.9° ±0.2°, 20.2° ±0.2°, 21.5° ±0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 3개 이상의 2Θ 값을 포함하고;

2) 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 6.3° ±0.2°, 10.0° ±0.2°, 12.1° ±0.2°, 12.3° ±0.2°, 12.8° ±0.2°, 15.3° ±0.2°, 16.6° ±0.2°, 17.7° ±0.2°, 19.9° ±0.2°, 20.2° ±0.2°, 21.5° ±0.2°, 23.3° ±0.2°, 24.9° ±0.2°, 25.6° ±0.2°, 33.7° ±0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 2Θ 값을 더 포함하며;

3) 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 기본적으로 도 7에 특성화된 바와 같고;

4) 상기 결정형 C의 TGA 패턴은 15℃~200℃에서 8%~16%의 중량 손실을 가지며;

5) 상기 결정형 C의 TGA 패턴은 기본적으로 도 8에 특성화된 바와 같고;

6) 상기 결정형 C의 DSC 패턴은 50℃~80℃ 범위 내에서 흡열 피크를 가지며;

7) 상기 결정형 C의 DSC 패턴은 기본적으로 도 9에 특성화된 바와 같고;

8) 상기 결정형 C는 2수화물, 3수화물, 또는 4수화물인 것을 특징으로 하는 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 결정.

청구항 6

제1항에 따른 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 결정의 제조 방법으로서,

상기 방법은,

환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염을 제1 용매에 첨가하여 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염을 함유하는 용액을 얻는 단계 1);

교반 조건에서 제2 용매를 적가하고, 정석하여 제1항에 따른 결정을 얻거나; 교반 조건에서 질소 가스로 퍼징하고, 정석하여 제1항에 따른 결정을 얻거나; 교반 조건에서 감압 농축하고, 정석하여 제1항에 따른 결정을 얻는 단계 2)를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

조성물로서,

상기 조성물은, (a) 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 결정, 및 (b) 약학적으로 허용 가능한 보조제 또는 담체, 또는 건강제품에 허용 가능한 보조제 또는 담체, 또는 화장품학적으로 허용 가능한 보조제 또는 담체, 또는 식품학적으로 허용 가능한 보조제 또는 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제1항에 따른 결정의 용도로서,

약물, 건강제품, 화장품 또는 식품첨가제를 제조하는 데 사용되는 것을 특징으로 하는 용도.

발명의 설명

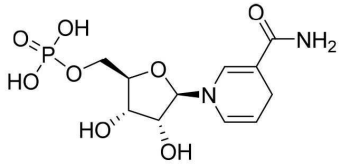
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 의약, 건강제품 및 화장품의 화학원료 분야에 관한 것으로, 구체적으로 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 다결정형 및 이의 제조 방법과 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 노화 방지 분야에서 가장 인기 있는 분자 중 하나인 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드(NAD^+)는 예외 없이 역대 노화 방지 물질의 중심이 되었다. NAD^+는 500가지 이상의 효소 반응에 필요한 중요한 조효소이며 산화 및 환원 반응에서의 작용으로 인해 잘 알려져 있다(Ansari 및 Raghava, 2010; Rajman 등, 2018; Stein 및 Imai, 2012). 점점 더 많은 연구에 따르면, NAD^+ 당량을 늘리면 간 기능, 신장 기능, 심장 기능 및 골격근 기능(Canto 등, 2012; Mills 등, 2016; R ajman 등,2018)을 포함하는 여러 장기 기능을 현저히 개선할 수 있는 것으로 나타났다. NAD^+은 드 노보 생합성 경로(de novo biosynthesis pathway)에서 트립토판을, 프리스-핸들러(preiss-handler) 경로에서 니아신(Na)을, 및 회수 경로(salvage pathway)에서 니코틴아미드(NAM), 니코틴아미드 리보시드(NR) 및 니코틴아미드 모노뉴클레오티드(NMN)를 사용하여 합성될 수 있다(Canto 등, 2015; Chiarugi 등, 2012; Johnson 및 Imai, 2018). 특히, NAD^+ 핵심 중간체로서 NAM, NR 및 NMN은 많은 마우스 질환 모델에서의 잠재적인 치료 작용으로 인해 광범위하게 연구되었으며(Mills 등, 2016), 그 중 NMN은 현재 가장 적합한 NAD^+ 전구체로 간주되고, 현재 NMN은 글로벌 시장에서 잘 팔리고 있으며 소비자의 주목을 받고 있다.

[0003] NMNH(분자 구조는 식 (A)로 표시됨)의 명칭은 "환원형 니코틴아미드 모노뉴클레오티드" 또는 "환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드"이고, NMN의 환원된 형태이며, NAD^+를 보충하는 새로운 전구체로서 NMN보다 더 우수한 NAD^+ 촉진 작용 및 세포 항산화 능력 증가, 지방 축적 감소, 염증 반응 감소 및 종양 세포 성장 억제 등과 같은 기타 생물학적 기능을 갖고, 현저한 상업적 잠재력을 가진 건강 증진 시약이다(WO2021098725A1).



NMNH
(A)

[0004]

[0005] NMNH의 합성 공정은 아직 시장에서 실험실 연구 및 개발 단계에 있고 아직 산업화 생산을 구현할 수 없으며, 주요 기술적 난제는 다음과 같다. 1) NMNH은 NMN의 환원된 형태이고 공기에 의해 쉽게 산화되며; 2) 실험실에서 분취 크로마토그래피를 통해서만 높은 순도의 수용액을 얻을 수 있고, 동결건조 방법을 통해서만 무정형 고체를 얻을 수 있으며, 이러한 방법은 제품에 정제 효과가 없고, 동결건조로 얻은 무정형 고체는 폼형이고, 유동성이 좋지 않으며, 수분을 쉽게 흡수하여 오일로 변하고, 분해가 빠르며; 3) 보고된 다형체가 없는 것이다. 잘 알려져 있다시피, 동결건조는 높은 에너지 소비와 제한된 생산 능력을 필요로 하기 때문에 산업에서는 꼭 필요한 경우가 아니면 동결건조 기술이 사용되지 않고; 무정형 고체의 에너지는 결정질 고체보다 높으며, 더 불안정하다.

[0006] 따라서, 본 분야에서는 안정성이 우수하고, 유동성이 우수하며, 산업화에 적합한 등 장점을 갖는 새로운 NMNH계

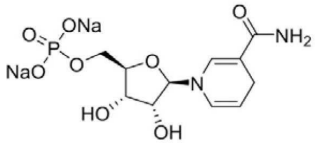
화합물 및 이의 다형체의 개발이 시급하다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 안정성이 우수하고, 유동성이 우수하며, 산업화에 적합한 등 장점을 갖는 새로운 NMNH계 화합물 및 이의 다형체, 즉 NMNH 이나트륨염의 다결정형 및 이의 제조 방법과 용도를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0008] 본 발명의 제1 양태는 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 결정을 제공하고, 상기 결정의 결정형은 결정형 A, 결정형 B, 또는 결정형 C로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0009] 다른 바람직한 예에서, 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 구조는 식 Ⅰ로 표시된다.

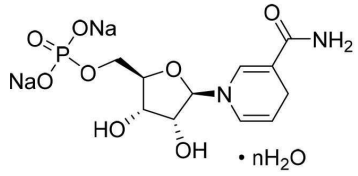


(Ⅰ)

[0010]

[0011] 다른 바람직한 예에서, 상기 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 결정은 수화물이다.

[0012] 다른 바람직한 예에서, 상기 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 구조식은 식 Ⅱ로 표시된다.



(Ⅱ)

[0013]

[0014] 식에서, n은 ≥2이다.

[0015] 다른 바람직한 예에서, n은 정수이거나 비정수이다.

[0016] 다른 바람직한 예에서, n은 ≥2의 양의 정수, 바람직하게는 2~10, 보다 바람직하게는 5~9이다.

[0017] 다른 바람직한 예에서, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 12.7° ±0.2° , 15.9±0.2° , 18.0° ±0.2° , 20.4° ±0.2° , 20.9° ±0.2° , 31.8° ±0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 3개 이상의 2Θ 값을 포함한다.

[0018] 다른 바람직한 예에서, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 10.5° ±0.2° , 19.8° ±0.2° , 22.6° ±0.2° , 24.0° ±0.2° , 26.1° ±0.2° , 28.7° ±0.2° , 30.8° ±0.2° , 33.4° ±0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 2Θ 값을 더 포함한다.

[0019] 다른 바람직한 예에서, 상기 결정형 A는 다음의 1) 내지 7)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 특징을 더 가지며,

[0020] 1) 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 5.0° ±0.2° , 10.5° ±0.2° , 12.7° ±0.2° , 13.7° ±0.2° , 14.9° ±0.2° , 15.9° ±0.2° , 16.1° ±0.2° , 16.6° ±0.2° , 18.0° ±0.2° , 19.8° ±0.2° , 20.4° ±0.2° , 20.9° ±0.2° , 22.6° ±0.2° , 24.0° ±0.2° , 24.7° ±0.2° , 25.2° ±0.2° , 25.7° ±0.2° , 26.1° ±0.2° , 27.8° ±0.2° , 28.7° ±0.2° , 29.3° ±0.2° , 30.3° ±0.2° , 30.8° ±0.2° , 31.8° ±0.2° , 32.7° ±0.2° , 33.4° ±0.2° , 34.2° ±0.2° , 35.8° ±0.2° , 36.4° ±0.2° , 37.4° ±0.2° , 39.7° ±0.2° , 41.2° ±0.2° , 41.7° ±0.2° , 42.6° ±0.2° , 43.9° ±0.2° , 44.3° ±0.2° , 46.0° ±0.2° , 46.4° ±0.2° , 49.2° ±0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택되는 6개 이상의 2Θ 값을 포함하고;

[0021] 2) 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 기본적으로 도 1에 특성화된 바와 같으며;

[0022] 3) 상기 결정형 A의 TGA 패턴은 15℃~200℃에서 19%~30%의 중량 손실을 갖고;

[0023] 4) 상기 결정형 A의 TGA 패턴은 기본적으로 도 2에 특성화된 바와 같으며;

[0024] 5) 상기 결정형 A의 DSC 패턴은 50℃~80℃ 범위 내에서 흡열 피크를 갖고;

[0025] 6) 상기 결정형 A의 DSC 패턴은 기본적으로 도 3에 특성화된 바와 같으며;

[0026] 7) 상기 결정형 A는 5수화물, 6수화물, 7수화물, 8수화물, 또는 9수화물이다.

[0027] 다른 바람직한 예에서, 상기 결정형 B는 다음의 1) 내지 9)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 특징을 가지며,

[0028] 1) 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 12.0° ±0.2°, 14.5° ±0.2°, 15.3° ±0.2°, 17.5° ±0.2°, 19.9° ±0.2°, 21.5° ±0.2°로 이루어진 군으로부터 선택되는 3개 이상의 2Θ 값을 포함하고;

[0029] 2) 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 21.1° ±0.2°, 23.1° ±0.2°, 25.5° ±0.2°로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 2Θ 값을 더 포함하며;

[0030] 3) 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 5.2° ±0.2°, 7.7° ±0.2°, 10.5° ±0.2°, 11.5° ±0.2°, 12.0° ±0.2°, 12.6° ±0.2°, 13.7° ±0.2°, 14.5° ±0.2°, 15.3° ±0.2°, 16.5° ±0.2°, 17.1° ±0.2°, 17.5° ±0.2°, 18.5° ±0.2°, 19.4° ±0.2°, 19.9° ±0.2°, 21.1° ±0.2°, 21.5° ±0.2°, 22.5° ±0.2°, 23.1° ±0.2°, 24.1° ±0.2°, 24.7° ±0.2°, 25.5° ±0.2°, 26.4° ±0.2°, 27.2° ±0.2°, 27.7° ±0.2°, 28.3° ±0.2°, 29.2° ±0.2°, 29.5° ±0.2°, 31.2° ±0.2°, 32.1° ±0.2°, 32.6° ±0.2°, 34.2° ±0.2°, 35.1° ±0.2°, 36.6° ±0.2°, 38.3° ±0.2°, 39.7° ±0.2°, 41.4° ±0.2°, 43.0° ±0.2°, 45.1° ±0.2°, 45.7° ±0.2°로 이루어진 군으로부터 선택되는 6개 이상의 2Θ 값을 포함하고;

[0031] 4) 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 기본적으로 도 4에 특성화된 바와 같으며;

[0032] 5) 상기 결정형 B의 TGA 패턴은 15℃~200℃에서 12%~23%의 중량 손실을 갖고;

[0033] 6) 상기 결정형 B의 TGA 패턴은 기본적으로 도 5에 특성화된 바와 같으며;

[0034] 7) 상기 결정형 B의 DSC 패턴은 50℃~80℃ 범위 내에서 흡열 피크를 갖고;

[0035] 8) 상기 결정형 B의 DSC 패턴은 기본적으로 도 6에 특성화된 바와 같으며;

[0036] 9) 상기 결정형 B는 3수화물, 4수화물, 5수화물, 또는 6수화물이다.

[0037] 다른 바람직한 예에서, 상기 결정형 C는 다음의 1) 내지 8)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 특징을 가지며,

[0038] 1) 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 6.3° ±0.2°, 15.3° ±0.2°, 17.7° ±0.2°, 19.9° ±0.2°, 20.2° ±0.2°, 21.5° ±0.2°로 이루어진 군으로부터 선택되는 3개 이상의 2Θ 값을 포함하고;

[0039] 2) 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 6.3° ±0.2°, 10.0° ±0.2°, 12.1° ±0.2°, 12.3° ±0.2°, 12.8° ±0.2°, 15.3° ±0.2°, 16.6° ±0.2°, 17.7° ±0.2°, 19.9° ±0.2°, 20.2° ±0.2°, 21.5° ±0.2°, 23.3° ±0.2°, 24.9° ±0.2°, 25.6° ±0.2°, 33.7° ±0.2°로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 2Θ 값을 더 포함하며;

[0040] 3) 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 기본적으로 도 7에 특성화된 바와 같고;

[0041] 4) 상기 결정형 C의 TGA 패턴15℃~200℃에서 8%~16%의 중량 손실을 가지며;

[0042] 5) 상기 결정형 C의 TGA 패턴은 기본적으로 도 8에 특성화된 바와 같고;

[0043] 6) 상기 결정형 C의 DSC 패턴은 50℃~80℃ 범위 내에서 흡열 피크를 가지며;

[0044] 7) 상기 결정형 C의 DSC 패턴은 기본적으로 도 9에 특성화된 바와 같고;

[0045] 8) 상기 결정형 C는 2수화물, 3수화물, 또는 4수화물이다.

[0046] 본 발명의 제2 양태는 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 결정의 제조 방법을 제공하고, 상기 방법은,

[0047] 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염을 제1 용매에 첨가하여 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염을 함유하는 용액을 얻는 단계 1);

[0048] 교반 조건에서 제2 용매를 적가하고, 정석하여 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 결정을 얻거나; 교반 조건에서 질소 가스로 퍼징하고, 정석하여 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 결정을 얻거나; 교반 조건에서 감압 농축하고, 정석하여 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염의 결정을 얻는 단계 2)를 포함한다.

[0049] 다른 바람직한 예에서, 상기 제1 용매 및 상기 제2 용매는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 물, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 메틸 tert-부틸 에테르, 2-메틸테트라히드로푸란, 디클로로메탄, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디에틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 에틸아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 케톤계 용매, 알코올계 용매, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0050] 다른 바람직한 예에서, 상기 케톤계 용매는 아세톤, 2-부타논, 메틸이소부틸케톤, 메틸 tert-부틸 케톤, 3-메틸-2-부타논, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0051] 다른 바람직한 예에서, 상기 알코올계 용매는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, 아이소부탄올, n-펜탄올로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0052] 다른 바람직한 예에서, 상기 방법은 상기 결정을 건조시키는 단계 3)을 더 포함한다.

[0053] 다른 바람직한 예에서, 상기 건조 단계는 얻은 결정을 2~30시간 동안 진공 건조시키는 단계를 포함한다.

[0054] 다른 바람직한 예에서, 상기 결정은 결정형 A이다.

[0055] 다른 바람직한 예에서, 단계 2)에서 얻은 결정이 결정형 B 및/또는 결정형 C인 경우, 단계 2)는 결정형 B 및/또는 결정형 C를 수분을 함유한 가스에 방치하여 결정형 A로 전환시키는 단계 2a)를 더 포함한다.

[0056] 다른 바람직한 예에서, 단계 2a)에서, 결정형 B 및/또는 결정형 C를 공기에 방치하여 결정형 A로 전환시킨다.

[0057] 본 발명의 제3 양태는 조성물을 제공하고, 상기 조성물은, (a) 제1 양태에 따른 어느 하나의 결정, 및 (b) 약학적으로 허용 가능한 보조제 또는 담체, 또는 건강제품에 허용 가능한 보조제 또는 담체, 또는 화장품학적으로 허용 가능한 보조제 또는 담체, 또는 식품학적으로 허용 가능한 보조제 또는 담체를 포함한다.

[0058] 다른 바람직한 예에서, 상기 조성물은 약물 조성물, 건강제품 조성물, 화장품 조성물, 또는 식품 조성물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0059] 다른 바람직한 예에서, 상기 약물 조성물은 (a) 제1 양태에 따른 어느 하나의 결정, 및 (b) 약학적으로 허용 가능한 보조제 또는 담체를 포함한다.

[0060] 다른 바람직한 예에서, 상기 약물 조성물의 제형은 경구 제제, 주사 제형, 호흡기 투여 제형, 피부 투여 제형, 점막 투여 제형, 강내 투여 제형 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0061] 다른 바람직한 예에서, 상기 건강제품 조성물은 (a) 제1 양태에 따른 어느 하나의 결정, 및 (b) 건강제품에 허용 가능한 보조제 또는 담체를 포함한다.

[0062] 다른 바람직한 예에서, 상기 화장품 조성물은 (a) 제1 양태에 따른 어느 하나의 결정, 및 (b) 화장품학적으로 허용 가능한 보조제 또는 담체를 포함한다.

[0063] 다른 바람직한 예에서, 화장품 조성물은 피부용 화장품, 모발용 화장품, 미용 화장품, 특수 기능성 화장품의 용도로 이루어진 군으로부터 선택되는 화장품을 포함한다.

[0064] 다른 바람직한 예에서, 상기 식품 조성물은 (a) 제1 양태에 따른 어느 하나의 결정, 및 (b) 식품학적으로 허용 가능한 보조제 또는 담체를 포함한다.

[0065] 본 발명의 제4 양태는 약물, 건강제품, 화장품 또는 식품첨가제를 제조하는 데 사용되는 결정의 용도를 제공한다.

[0066] 다른 바람직한 예에서, 상기 약물은 시신경 보호, 망막 손상 개선, 탈모 예방/치료, 심혈관 및 뇌혈관 질환 예방/개선, 신세뇨관 손상 및 노화 억제, 간섬유화 예방, 지방간질환 개선, 안구건조증 증상 개선, 신장손상 회복, 당뇨병/신장질환 예방, 노인 근육감소증 증상 개선, 만성염증 치료, 다낭성 난소증후군 환자 상태 완화, 녹내장 예방/지연, 신경염증 감소, 안트라사이클린 화학요법 약물의 심장독성 완화, 뇌경색 회복 보조, 노인 심부전 예방 및 치료 등에 사용된다.

[0067] 다른 바람직한 예에서, 상기 건강제품은 세포 노화 완화, 여성의 생식 노화 지연, 생식력 향상, 폐경 개선, 남

성의 성기능 강화, 수면 개선, 기분 진정, 에너지 증가, 심혈관 기능 개선, 심혈관 건강 수준 증가, 면역력 향상, 건강함과 질병사이의 중간단계(subhealthy) 개선, 종양 예방, 알츠하이머병 예방 등에 사용된다.

[0068] 다른 바람직한 예에서, 상기 화장품은 손상된 세포 기능 개선, 피부/모질 개선, 피부 광노화 예방/치료, 피부 부드러움과 탄력 유지, 피부 노화 지연 등에 사용된다.

[0069] 다른 바람직한 예에서, 상기 식품첨가제는 식욕 개선, 소화 기능 개선, 신진 대사 촉진, 모발/손톱 성장 촉진 등, 영양가의 향상에 사용된다.

[0070] 본 발명의 범위 내에서 본 발명의 상기 각 기술특징과 아래(예를 들어, 실시예)에서 구체적으로 설명되는 각 기술특징은 서로 조합되어 새롭거나 바람직한 기술적 해결수단을 구성할 수 있음을 이해해야 할 것이다. 편폭의 제한으로, 여기서 더 이상 일일이 반복하지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0071] 도 1은 NMNH 이나트륨염 결정형 A의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 2는 NMNH 이나트륨염 결정형 A의 TGA 패턴을 나타낸다.

도 3은 NMNH 이나트륨염 결정형 A의 DSC 패턴을 나타낸다.

도 4는 NMNH 이나트륨염 결정형 B의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 5는 NMNH 이나트륨염 결정형 B의 TGA 패턴을 나타낸다.

도 6은 NMNH 이나트륨염 결정형 B의 DSC 패턴을 나타낸다.

도 7은 NMNH 이나트륨염 결정형 C의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 8은 NMNH 이나트륨염 결정형 C의 TGA 패턴을 나타낸다.

도 9는 NMNH 이나트륨염 결정형 C의 DSC 패턴을 나타낸다.

도 10은 NMNH 이나트륨염 무정형의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 11은 NMNH 이나트륨염 무정형의 TGA 패턴을 나타낸다.

도 12는 NMNH 이나트륨염 무정형의 DSC 패턴을 나타낸다.

도 13은 NMNH 이나트륨염 결정형 A의 ^{1}H NMR 패턴을 나타낸다.

도 14는 25℃, 65%의 RH 개방 방치 조건에서 결정형 A와 무정형 고체의 안정성을 나타낸다.

도 15는 4℃, 75%의 RH 개방 방치 조건에서 결정형 A와 무정형 고체의 안정성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0072] 본 발명자는 광범위하고 심층적인 연구 끝에 처음으로 환원형 NMNH의 특정 염을 예기치 않게 개발하고, 상기 염은 NMNH 이나트륨염이다. 본 발명 연구에 따르면 NMNH 이나트륨염의 다형체(특히 결정형 A)는 우수한 안정성을 갖는다. 무정형은 무정형 고체에 비해 방치 시 고체에서 오일상 물질 또는 점성 덩어리로 변할 수 있고, 분해가 빠르다. 이 밖에, 본 발명의 다형체는 순도가 높고, 안정성이 우수하며, 유동성이 우수하고, 흡습성이 낮은 등 장점을 갖고, 약물 조성물, 건강제품, 화장품, 식품첨가제 등으로 사용하기에 적합하다. 발명자들은 이 기초상에서 본 발명을 완료하였다.

[0073] **용어의 설명**

[0074] 달리 정의되지 않는 한, 본문에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 갖는다.

[0075] 본문에서 사용된 바와 같이, 용어 "nH_2O"에서 n은 2 내지 10 사이의 모든 가능한 값을 의미하고, 정수, 비정수를 포함하며; "H_2O"는 물 분자 또는 물을 대표하는 물의 화학식이다.

[0076] 본문에서 사용된 바와 같이, 구체적으로 인용된 값과 관련하여 사용되는 경우, 용어 "약" 은 상기 값이 인용된 구체적인 값으로부터 1% 이하 만큼 변할 수 있음을 의미하고, 예를 들어, 본문에서 사용된 바와 같이, "약 10

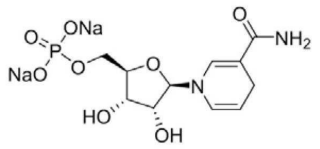
0"이라는 표현은 99와 101 사이의 모든 값을 포함한다(예를 들어, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등).

[0077] 본문에서 사용된 바와 같이, 용어 "함유하다" 또는 "포함하다"는 개방형, 반폐쇄형 및 폐쇄형일 수 있다. 즉, 상기 용어는 또한 "기본적으로 ...으로 구성" 또는 "...으로 구성"을 포함한다.

[0078] 본문에서 사용된 바와 같이, 용어 "…로 이루어진 군으로부터 선택되는 n개 이상의 2Θ 값"은 n 및 n보다 큰 임의의 양의 정수(예를 들어, n, n+1, …)를 포함하는 것을 의미하고, 여기서 상한 Nup는 상기 그룹의 모든 2Θ 피크 값의 개수이다. 예를 들어, "3개 이상"은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, …상한 Nup의 각 양의 정수를 포함할 뿐만 아니라, "4개 이상", "5개 이상", "6개 이상" 등 범위를 포함한다.

[0079] **NMNH 이나트륨염**

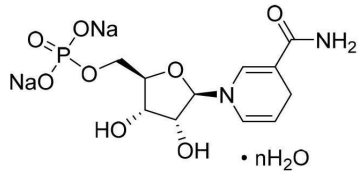
[0080] 본문에서 사용된 바와 같이, 용어 "환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염", "β-디히드로니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염", "디히드로니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염", "환원형 니코틴아미드 모노뉴클레오티드 이나트륨염", "환원형 NMN 이나트륨염", "NMNH-Na_2"는 호환하여 사용할 수 있고, 모두 환원형 β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드와 두 개의 나트륨 이온에 의해 형성된 염을 의미하며, 그 구조는 식 Ⅰ로 표시된다. 상기 용어는 수화물과 무수화물을 포함함을 이해해야 한다.



(Ⅰ).

[0081]

[0082] 본 발명에서, 바람직한 환원형 NMN 이나트륨염은 수화물이고, 그 구조는 식 (Ⅱ)로 표시된다.



(Ⅱ)

[0083]

[0084] **다형체**

[0085] 고체는 무정형의 형태 또는 결정화 형태로 존재한다. 결정화 형태의 경우, 분자는 3차원 격자 사이트 내에 위치 고정된다. 화합물이 용액 또는 슬러리로부터 결정화되는 경우, 상이한 공간 격자 배열로 결정화(이러한 성질을 "다형현상"이라고 함)되어, 상이한 결정화 형태를 갖는 결정을 형성할 수 있는데, 이 다양한 결정화 형태를 "다형체"라고 한다. 주어진 물질의 상이한 다형체는 하나 이상의 물리적 속성 측면(예를 들어, 용해도 및 용해 속도, 진비중, 결정형, 패킹 패턴, 유동성 및/또는 고체 상태 안정성)에서 서로 상이할 수 있다.

[0086] 화합물의 다결정형 형태는 상이한 융점, 흡습성, 안정성, 용해도, 생체 이용률, 생물학적 활성 및 유동성 등을 나타낼 수 있으며 이는 약물 가능성에 영향을 미치는 중요한 요소이다.

[0087] 본문에서 사용된 바와 같이, "결정", "본 발명 결정" 또는 "다형체 "호환하여 사용할 수 있고, 본 발명의 제1 양태에 따른 결정을 의미하며, 이의 결정형은 결정형 A, 결정형 B, 또는 결정형 C로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0088] **결정화**

[0089] 용액을 조작하여 목표 화합물의 용해도 한계를 초과시킴으로써 생산 규모의 결정화를 완료할 수 있다. 이는 다양한 방법을 통해 완료할 수 있는 바, 예를 들어, 상대적으로 높은 온도에서 화합물을 용해시킨 다음 용액을 포화 한계 이하로 냉각시킬 수 있다. 또는 끓임, 대기 증발, 진공 건조 또는 다른 일부 방법을 통해 액체 부피를 줄일 수 있다. 안티솔벤트 또는 화합물의 용해도가 낮은 용매 또는 이러한 용매의 혼합물을 첨가함으로써 목표 화합물의 용해도를 감소할 수 있다. 다른 선택 가능한 방법은 pH 값을 조절하여 용해도를 낮추는 것이다. 결정화에 대한 상세한 설명은 Crystallization, Third Edition, J. W. Mullens, Butterworth-Heineman Ltd.,

1993, ISBN0750611294를 참조할 수 있다.

[0090] 염 형성과 결정화가 동시에 일어나기를 원하는 경우, 반응 매질에서 염이 원료보다 용해도가 작으면 적절한 산 또는 염기를 첨가하여 원하는 염의 직접적인 결정화를 일으킬 수 있다. 마찬가지로, 최종 원하는 형태가 반응물보다 용해도가 작은 매질에서 합성 반응의 완료는 최종 생성물의 직접적인 결정화를 구현할 수 있다.

[0091] 결정화의 최적화는 원하는 형태의 결정을 시드 결정으로 사용하여 결정화 매질에 접종하는 것을 포함할 수 있다. 또한, 많은 결정화 방법은 상기 전략의 조합을 사용한다. 하나의 실시예는 고온에서 목표 화합물을 용매에 용해시킨 다음 제어받는 방식으로 적절한 부피의 안티솔벤트를 첨가하여, 시스템이 바로 포화 수준 이하가 되도록 한다. 이때, 원하는 형태의 시드 결정(시드 결정의 완전성 유지)을 추가할 수 있고, 시스템을 냉각시켜 결정화를 완료한다.

[0092] **용매화물**

[0093] 화합물 또는 약물 분자가 용매 분자와 접촉하는 과정에서 외부 조건과 내부 조건 요인으로 인해 용매 분자와 화합물 분자가 공정을 형성하고 고체 물질에 잔류하는 상황이 불가피하게 된다. 화합물과 용매가 결정화된 후 형성된 물질을 용매화물(solvate) 이라 한다. 유기화합물과 쉽게 용매화물을 형성하는 용매의 종류는 물, 메탄올, 에탄올, 벤젠, 에테르, 헤테로고리 방향족 탄화수소 등이다.

[0094] **수화물**

[0095] 수화물은 특수한 용매화물이다. 제약 산업에서 API 합성, 약물 제제, 약물 보관 및 약물 활성 평가에 관계없이 수화물은 그 특수성으로 인해 별도로 논의할 가치가 있다.

[0096] 본 발명에서, 식 (I)로 표시되는 화합물 결정은 비용매화물일 수도 있고, 용매화물일 수도 있으며; 식 (I)로 표시되는 화합물 결정의 결정형 A, 결정형 B, 결정형 C는 모두 수화물이다.

[0097] **제조 방법**

[0098] 본 발명은 NMNH 이나트륨염 결정을 제조할 때 온도 제어 결정화, 감압 농축 결정화, 질소 가스 퍼징 결정화, 휘발 결정화, 용출 결정화, 온도 제어 습도 제어 결정 변형, 진공 건조 결정 변형 등을 사용하고, 상기 방법은 간단하고 구현이 쉬우며 산업화 생산에 용이하다.

[0099] **용도**

[0100] 본 발명은 고성능이고 광범위하며 약물 조성물, 건강제품, 화장품, 식품첨가제 등에 사용될 수 있는 NMNH 이나트륨염 결정(결정형 A, 결정형 B, 결정형 C 포함)의 용도를 제공한다.

[0101] **본 발명의 주요 장점은 하기와 같다:**

[0102] (1) 본 발명의 식 (I)의 화합물 결정(결정형 A, 결정형 B, 결정형 C 포함)은 무정형 고체에 비해 순도가 높고, 안정성이 우수하고, 유동성이 우수하며, 흡습성이 낮다.

[0103] (2) 본 발명의 식 (I)의 화합물 결정(결정형 A, 결정형 B, 결정형 C 포함)의 제조 방법은 간단하여 동결건조 공정(에너지 소모가 크고, 생산 능력이 제한됨)에 비해 산업화 생산에 더 적합하다.

[0104] (3) 본 발명의 식 (I)의 화합물 결정(결정형 A, 결정형 B, 결정형 C 포함)은 약물 조성물, 건강제품, 화장품, 식품첨가제 등에 사용될 수 있다.

[0105] (4) 본 발명의 다형체 제조 방법은 간단하여 산업화 생산에 적합하다.

[0106] 이하 구체적인 실시예에 결부하여 본 발명을 더 설명한다. 이러한 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위를 한정하기 위한 것이 아님을 이해해야 한다. 하기 실시예에서 구체적인 조건을 나타내지 않은 실험 방법은 통상적으로 일반적인 조건을 따르거나 제조업체에서 권장하는 조건을 따른다. 달리 설명되지 않는 한, 백분율과 분량은 중량에 따라 계산한다.

[0107] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 전문용어와 과학 용어는 당업자가 숙지하는 의미와 동일한 의미를 가진다. 이 밖에, 기재된 내용과 유사하거나 같은 임의의 방법과 재료는 본 발명의 방법에 응용될 수 있다.

[0108] 이하 실시예에서 사용되는 실험 재료와 시약은 특별히 설명되지 않는 한 모두 상업적인 출처에서 얻을 수 있다.

[0109] **테스트 방법:**

[0110] XRPD(X-선 분말 회절) 패턴 측정 방법: Bruker D2 Phaser X-선 분말 회절계; 방사선 소스 Cu(1.54060 Å); 제너레이터(Generator) kv: 30kv; 제너레이터(Generator) mA: 10mA; 초기 2Θ: 2.000°; 스캐닝 범위: 2.0000~50.000°, 스캐닝 단계 길이 0.02°, 스캐닝 속도 0.1s/step.

[0111] 이러한 X선 분말 회절 분석 결과와 관련된 측정 차이는, (a) 샘플 제조물(예를 들어, 샘플 높이)에서의 오차, (b) 기기 오차, (c) 교정 차이, (d) 조작자 오차(피크 위치를 측정할 때 발생하는 오차 포함), 및 (e) 물질의 성질(예를 들어, 바람직하게는 방향 오차)을 포함하는 다양한 요인으로 인해 발생한다. 교정 오차와 샘플 높이 오차로 인해 모든 피크가 동일한 방향으로 이동되는 경우가 많다. 플랫 홀더를 사용하는 경우 샘플 높이의 작은 차이로 인해 XRPD 피크 위치가 크게 이동한다. 체계적인 연구에 따르면 1mm의 샘플 높이 차이로 인해 최대 1°의 2 Θ의 피크 이동이 발생할 수 있다. 이러한 이동은 XRPD 패턴에서 감정할 수 있으며, 상기 이동에 대한 보상(모든 피크 위치 값에 시스템 교정 계수 사용) 또는 기기를 재교정하여 상기 이동을 제거할 수 있다. 상술한 바와 같이, 시스템 교정 계수를 적용하여 피크 위치를 일관되게 유지함으로써 다양한 기기의 측정 오차를 교정할 수 있다.

[0112] TGA(열 중량 분석법) 패턴 측정 방법: 미국 TA사의 TGA55 기기; 온도 범위: 14.8~300℃; 가열 속도: 10℃/min; 질소 가스 유속: 40mL/min.

[0113] DSC(시차 주사 열량 측정법) 패턴 측정 방법: 미국 TA사의 TAQ55 기기; 온도 범위: 20~230℃, 가열 속도: 10℃/min, 질소 가스 유속: 50mL/min.

[0114] 수분(KF) 측정 방법: Fujian Survey Instruments And Equipment(Xiamen)Co., Ltd.의 MC-2000 자동 미량 수분 측정기, Nanjing Chemical Reagent Co., Ltd.의 칼 피셔 시약(Karl fischer reagent).

[0115] **실시예 1. 결정형 A의 제조**

[0116] NMNH 이나트륨염의 제조: 2.85리터의 Tris-HCl(50 mM) 용액에 179 mg의 $MnCl_2$를 첨가하고, 용액의 pH를 8.0으로 조절하며, 온도를 37℃로 제어하였다. 용액에 143 mg의 대장균(EcNADd)의 NAD^+ 피로포스파타제를 첨가하고, 10 g NADH를 첨가하여 2시간 동안 교반하였다. 분취 크로마토그래피로 분리하여 NMNH 용액을 얻고, NaOH로 용액의 pH를 10으로 조절하며, 감압 농축하여 고체의 3.8 g의 NMNH 이나트륨염을 얻었다.

[0117] 500 mg의 NMNH 이나트륨염을 칭량하고, 1 ml의 물에 용해시킨 후 20~40℃에서 질소 가스로 퍼징하며, 결정이 석출된 후 여과하여 얻은 고체를 강제통풍오븐에서 건조시켰다. 얻은 고체 결정형은 식 (I)의 화합물의 결정형 A이고, 수분(KF)은 27%였다.

[0118] 얻은 고체에 대해 X-선 분말 회절 테스트를 수행하고, 얻은 결정형 A의 XRPD 패턴은 기본적으로 도 1에 도시된 바와 같으며, ^1H NMR 패턴은 도 13에 도시된 바와 같고, 회절각 데이터는 기본적으로 하기 표 1에 나타낸 바와 같으며, 그 중 2Θ 값의 오차 범위는 ±0.2°이다.

표 1

[0119] 결정형 A의 XRPD 데이터

2Θ(°)	d(Å)	상대 강도
4.97	17.75346	3.5%
10.49	8.42968	19.6%
12.69	6.96993	100.0%
13.72	6.45031	4.6%
14.86	5.95545	2.0%
15.94	5.55607	27.2%
16.14	5.48783	11.9%
16.55	5.35113	11.1%
18.02	4.91986	79.2%
19.79	4.48215	10.7%
20.41	4.34730	69.0%
20.92	4.24317	47.0%
22.60	3.93079	12.9%

24.00	3.70484	15.4%
24.66	3.60803	6.3%
25.16	3.53612	8.5%
25.69	3.46436	8.7%
26.13	3.40740	12.9%
27.78	3.20916	22.2%
28.66	3.11191	16.8%
29.31	3.04460	2.1%
30.30	2.94746	4.6%
30.83	2.89811	17.0%
31.77	2.81429	26.5%
32.70	2.73667	10.3%
33.40	2.68027	14.3%
34.18	2.62097	7.1%
35.82	2.50471	6.2%
36.40	2.46626	4.2%
37.41	2.40230	2.5%
39.69	2.26888	1.9%
41.22	2.18824	2.9%
41.72	2.16322	4.5%
42.63	2.11907	2.9%
43.87	2.06223	3.2%
44.32	2.04205	2.2%
45.98	1.97234	2.0%
46.42	1.95466	1.7%
49.20	1.85061	2.1%

[0120] 결정형 A의 TGA 패턴은 기본적으로 도 2에 도시된 바와 같고, 15℃~200℃에서 중량 손실은 19%~30%였다. 결정형 A의 DSC 패턴은 기본적으로 도 3에 도시된 바와 같고, 50℃~80℃ 범위 내에서 흡열 피크를 가졌다.

[0121] **실시예 2. 결정형 A의 킬로그램 규모 확대 및 정제 효과**

[0122] NMNH 이나트륨염 수용액의 제조: 10리터의 포화 탄산수소나트륨 수용액에 1.7 Kg의 β-NMN, 0.94 Kg의 $Na_2S_2O_4$를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하며, 여과하여 투명한 액체를 얻고, NaOH로 투명한 액체의 pH를 10으로 조절하며, NMNH 이나트륨염 수용액(HPLC 순도는 95.2%)을 얻었다.

[0123] 온도를 20~40℃로 제어하고, 기계적으로 교반한 후 감압 농축하며; 농축하여 일부 물을 제거한 후 10 g의 실시예 1에서 제조한 결정(결정형 A)을 첨가하고, 1.5~2리터가 남을 때까지 계속하여 감압 농축한 후 농축을 중단하며, 0~10℃로 냉각시키고, 여과한 후 강제통풍하여 건조시켰다. 2.07 Kg의 NMNH 이나트륨염 결정을 얻고, 수분(KF)은 26%, HPLC 순도는 99.4%이며; 얻은 결정은 식 (I)의 화합물의 결정형 A였다.

표 2

[0124] 결정형 A의 정제 효과

결정형 A의 정제 효과			
초기 수용액 순도 (HPLC, 면적%)	화합물	제품 순도 (HPLC, 면적%)	순도 향상 백분율 포인트
95.2	결정형 A	99.4	4.2
	무정형(동결건조)	95.2	0

[0125] 표 2로부터 볼 수 있다시피, 결정형 A에는 일정한 정제 효과가 있지만 동결건조로 얻은 무정형 고체에는 정제 작용이 없었다.

[0126] **실시예 3. 결정형 B의 제조**

[0127] 50 g의 실시예 2에서 제조한 NMNH 이나트륨염 결정(결정형 A)을 칭량하고, 2~4시간 동안 진공 건조시켰다. 얻은

고체 결정형은 식 (I)의 화합물의 결정형 B이고, 수분(KF)은 16%였다.

[0128] 얻은 고체에 대해 X-선 분말 회절 테스트를 수행하고, 얻은 결정형 B의 XRPD 패턴은 기본적으로 도 4에 도시된 바와 같으며, 회절각 데이터는 기본적으로 하기 표 3에 나타낸 바와 같고, 그 중 2θ 값의 오차 범위는 ±0.2°이다.

표 3

[0129] 결정형 B의 XRPD 데이터

2θ(°)	d(Å)	상대 강도
5.24	16.85167	6.3%
7.67	11.52255	1.5%
10.54	8.38280	3.5%
11.51	7.67935	5.0%
12.00	7.36830	46.3%
12.57	7.03682	3.3%
13.73	6.44280	2.4%
14.47	6.11497	27.7%
15.27	5.79614	28.5%
16.50	5.36993	13.4%
17.13	5.17063	3.3%
17.49	5.06592	45.8%
18.52	4.78703	1.7%
19.44	4.56198	10.8%
19.89	4.46104	35.0%
21.09	4.20861	24.2%
21.49	4.13220	100.0%
22.47	3.95325	4.8%
23.12	3.84370	20.1%
24.10	3.68915	3.7%
24.69	3.60264	11.7%
25.50	3.49004	23.7%
26.42	3.37086	4.1%
27.15	3.28127	9.2%
27.65	3.22330	7.5%
28.26	3.15589	7.0%
29.16	3.06029	6.4%
29.45	3.03050	5.9%
31.19	2.86497	3.7%
32.12	2.78456	3.8%
32.62	2.74265	4.0%
34.19	2.62061	5.3%
35.15	2.55124	1.4%
36.64	2.45060	4.2%
38.25	2.35109	1.2%
39.73	2.26698	3.8%
41.39	2.17972	2.9%
43.04	2.09971	2.9%
45.09	2.00917	3.2%
45.66	1.98535	1.3%

[0130] 결정형 B의 TGA 패턴은 기본적으로 도 5에 도시된 바와 같고, 15℃~200℃에서 중량 손실은 12%~23%였다. 결정형 B의 DSC 패턴은 기본적으로 도 6에 도시된 바와 같고, 50℃~80℃ 범위 내에서 흡열 피크를 가졌다.

[0131] **실시예 4. 결정형 C의 제조**

[0132] 20 g의 실시예 3에서 제조한 NMNH 이나트륨염 결정(결정형 B)을 칭량하고, 10~20시간 동안 진공 건조시켰다. 얻

은 고체 결정형은 식 (I)의 화합물의 결정형 C이고, 수분(KF)은 11%였다.

[0133] 얻은 고체에 대해 X-선 분말 회절 테스트를 수행하고, 얻은 결정형 C의 XRPD 패턴은 기본적으로 도 7에 도시된 바와 같으며, 회절각 데이터는 기본적으로 하기 표 4에 나타낸 바와 같고, 그 중 2θ 값의 오차 범위는 ±0.2°이다.

표 4

[0134] 결정형 C의 XRPD 데이터

2θ(°)	d(Å)	상대 강도
6.26	14.10620	59.0%
9.98	8.85337	18.9%
12.13	7.29278	39.8%
12.28	7.20286	39.8%
12.77	6.92824	40.2%
15.29	5.79145	53.2%
16.57	5.34585	21.0%
17.68	5.01188	100.0%
19.90	4.45836	51.9%
20.19	4.39421	60.2%
21.49	4.13223	86.1%
23.28	3.81768	20.2%
24.91	3.57143	32.4%
25.57	3.48047	31.6%
33.69	2.65794	11.9%

[0135] 결정형 C의 TGA 패턴은 기본적으로 도 8에 도시된 바와 같고, 15℃~200℃에서 중량 손실은 8%~16%였다. 결정형 C의 DSC 패턴은 기본적으로 도 9에 도시된 바와 같고, 50℃~80℃ 범위 내에서 흡열 피크를 가졌다.

[0136] **실시예 5. 결정형 B는 공기 중의 물을 흡수한 후 결정형 A로 전이**

[0137] 1 g의 실시예 3에서 제조한 NMNH 이나트륨염 결정(결정형 B)을 칭량하고, 2~8℃에서 공기에 개방 방치로 노출시키며, 공기 상대 습도는 70~80%이고, 30일 후 얻은 고체 결정형은 식 (I)의 화합물의 결정형 A이며, 수분(KF)은 29%였다.

[0138] **실시예 6. 결정형 C는 공기 중의 물을 흡수한 후 결정형 A로 전이**

[0139] 1 g의 실시예 4에서 제조한 NMNH 이나트륨염 결정(결정형 C)을 칭량하고, 2~8℃에서 공기에 개방 방치로 노출시키며, 공기 상대 습도는 70~80%이고, 24시간 후 얻은 고체 결정형은 식 (I)의 화합물의 결정형 A이며, 수분(KF)은 24%였다.

[0140] **실시예 7. 식 (I)의 화합물의 무정형 고체의 제조**

[0141] 30 g의 실시예 2에서 제조한 NMNH 이나트륨염 결정을 칭량하고, 90 ml의 물에 용해시켜 투명한 용액을 얻으며, 상기 용액을 고체로 동결시킨 후 동결건조시켰다. 24시간 동안 동결건조시킨 후 얻은 제품은 무정형 고체이고, 폼형이며, 유동성이 좋지 않고, 수분(KF)은 9%였다.

[0142] 얻은 무정형 고체에 대해 X-선 분말 회절 테스트를 수행하고, 그 XRPD 패턴은 기본적으로 도 10에 도시된 바와 같다.

[0143] 무정형 고체의 TGA 패턴은 기본적으로 도 11에 도시된 바와 같고, 15℃~200℃에서 중량 손실은 1%~15%였다.

[0144] 무정형 고체의 DSC 패턴은 기본적으로 도 12에 도시된 바와 같고, 50℃~80℃ 범위 내에서 흡열 피크를 가졌다.

[0145] **실시예 8. 결정형 A와 무정형 고체의 안정성 비교**

[0146] (1) 실시예 2의 제품 결정(결정형 A)과 실시예 7의 제품 무정형 고체를 모두 개방 방치로 25℃, 65%의 RH의 안정성 시험 챔버에 방치하여 안정성을 고찰하여 표 5 및 도 14에 나타낸 바와 같은 데이터를 얻었다.

표 5

[0147] 결정형 A와 무정형 고체의 안정성(25℃, 65%의 RH)

시간	NMNH 이나트륨염 순도(HPLC, 면적%)	
	결정형 A	무정형
0일	99.33	99.30(분말)
1일	99.27	99.02(오일)
5일	99.01	/

[0148] 표 5 및 도 14로부터 볼 수 있다시피, 결정형 A를 5일 동안 방치한 후 순도는 99.33%에서 99.01%(여전히 결정 분말임)로 떨어졌지만; 무정형 고체는 1일 동안 방치한 후 순도는 99.30%에서 99.02%(분말은 물을 흡수하여 오일상 물질로 변함)로 떨어졌다. 볼 수 있다시피, NMNH 이나트륨염의 결정형 A 고체는 무정형 고체에 비해 더 안정적이다.

[0149] (2) 실시예 2의 제품 결정(결정형 A)과 실시예 7의 제품 무정형 고체를 모두 개방 방치로 4℃, 75%의 RH의 안정성 시험 챔버에서 안정성을 고찰하여 표 6 및 도 15에 나타낸 바와 같은 데이터를 얻었다.

표 6

[0150] 결정형 A와 무정형 고체의 안정성(4℃, 75%의 RH)

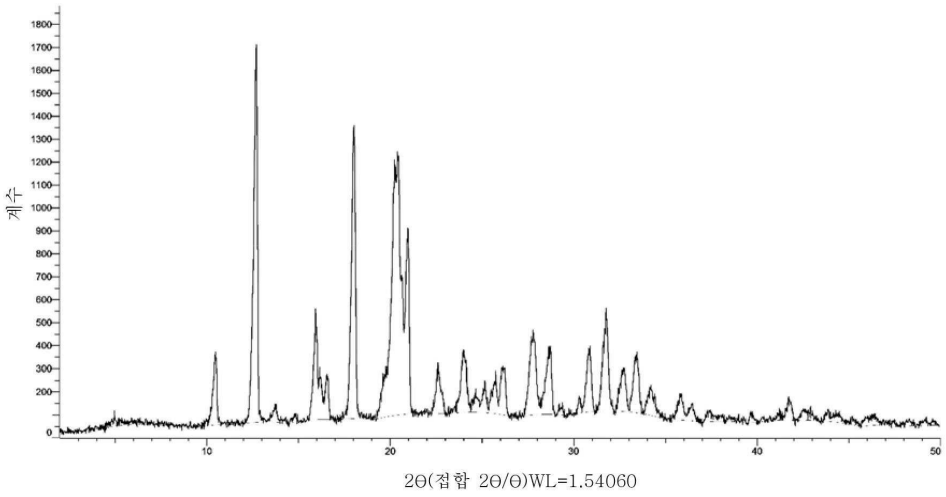
시간	NMNH 이나트륨염 순도(HPLC, 면적%)	
	결정형 A	무정형
0일	99.33	99.30
5일	99.35	99.26
18일	99.33	99.17

[0151] 표 6 및 도 15로부터 볼 수 있다시피, 결정형 A를 18일 동안 방치한 후 순도는 99.33%로, 거의 변화가 없었지만(여전히 결정 분말임); 무정형 고체를 5일 동안 방치한 후 순도는 99.30%에서 99.26%(분말 고체는 물을 흡수하여 점성 덩어리로 변함)로 떨어지고, 18일째에 순도는 99.17%(색깔이 진해짐)로 떨어졌다. 이로부터 볼 수 있다시피, NMNH 이나트륨염의 결정형 A 고체는 무정형 고체에 비해 더 안정적이다.

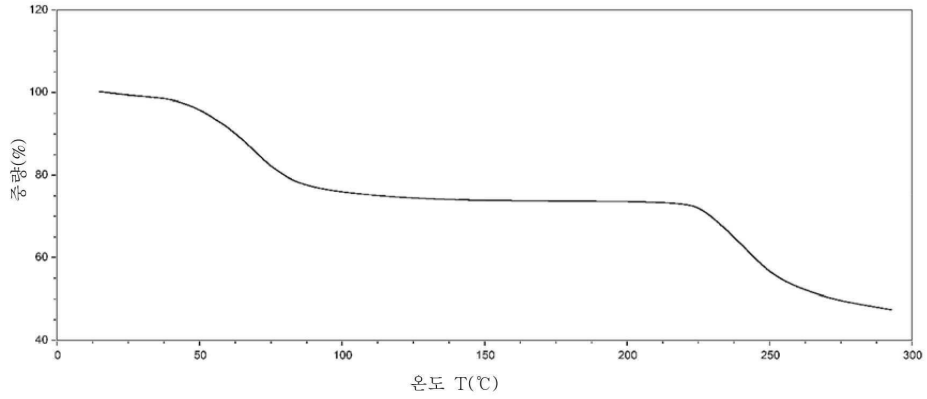
[0152] 본 발명에서 언급된 모든 문헌은 각 문헌이 단독으로 참조로서 인용된 것처럼 본 발명에 참조로서 인용된다. 이 밖에, 본 발명의 상기 교시 내용을 열독한 후, 당업자는 본 발명에 대해 다양한 변경 또는 수정을 가할 수 있으며, 이러한 등가 형태도 본 발명의 첨부된 특허청구범위에 의해 한정된 범위 내에 속함을 이해해야 한다.

도면

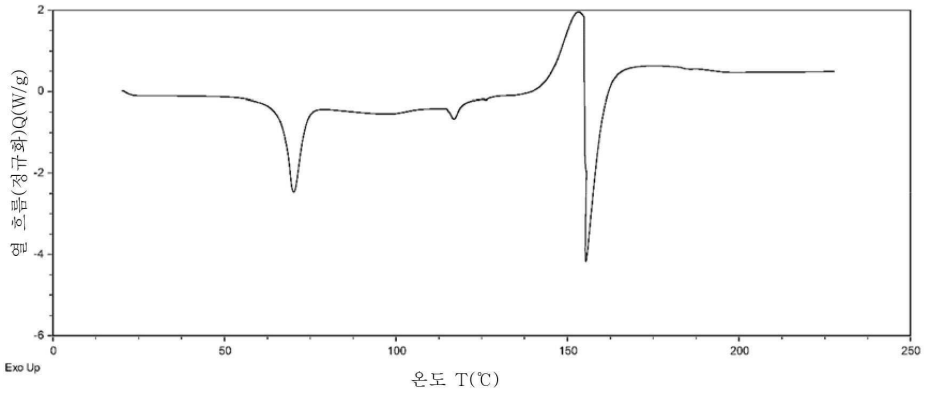
도면1



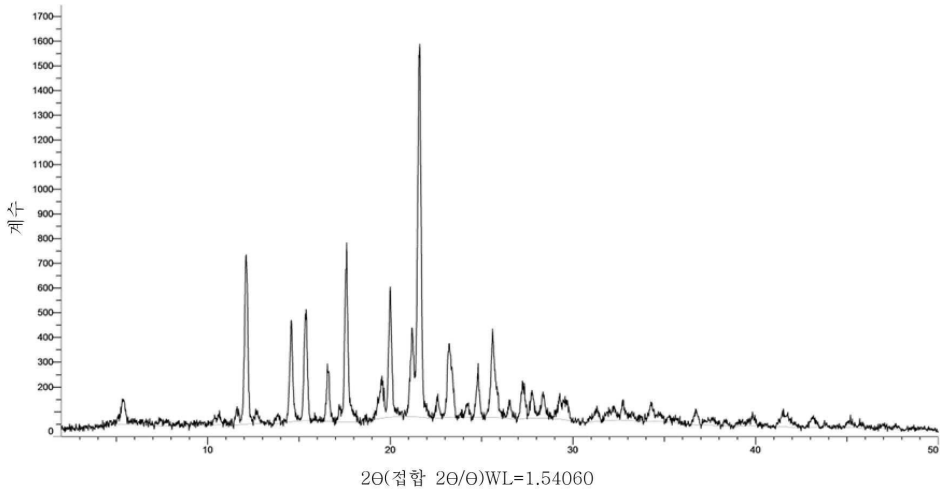
도면2


120
100
80
60
40
중량(%)
0
50
100
150
200
250
300
온도 T(℃)

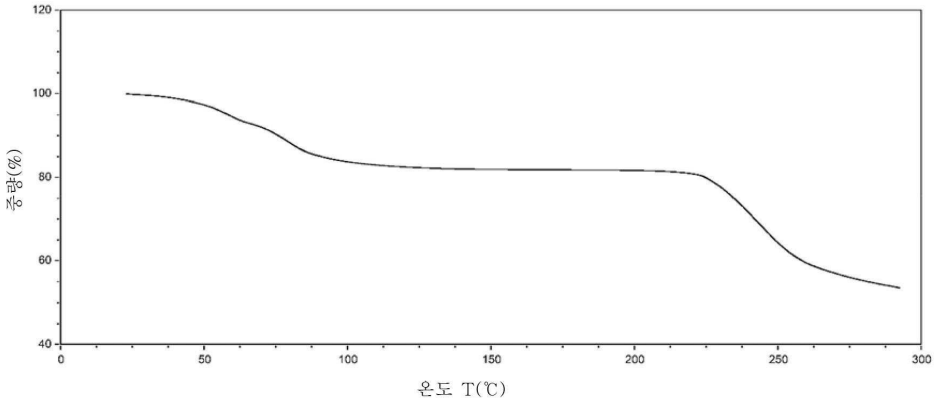
도면3


2
0
-2
-4
-6
열 흐름(정규화)Q(W/g)
Exo Up
0
50
100
150
200
250
온도 T(℃)

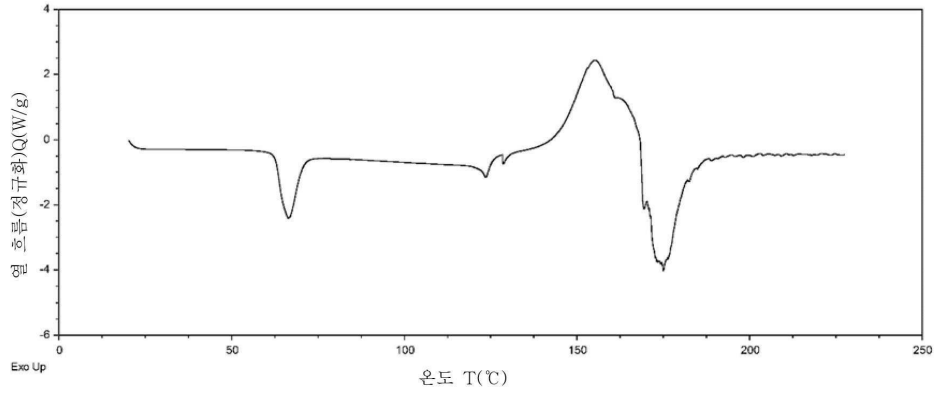
도면4


1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
0
계수
10
20
30
40
50
2θ(접합 2θ/θ)WL=1.54060

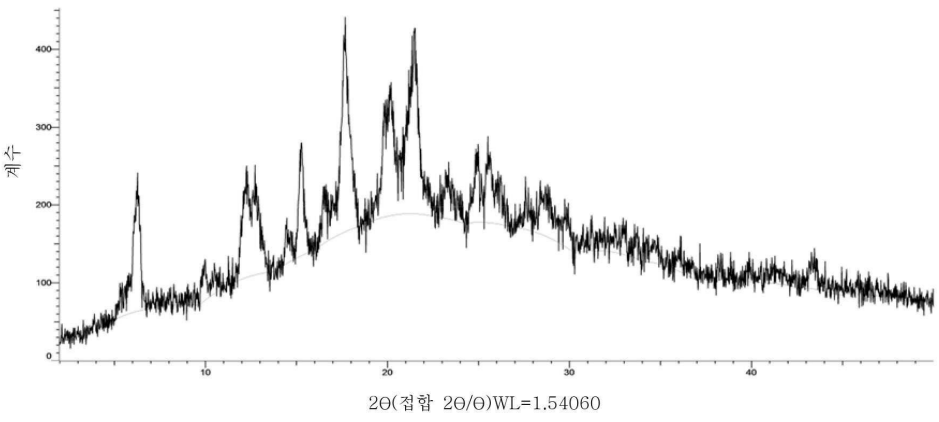
도면5


120
100
80
60
40
중량(%)
0
50
100
150
200
250
300
온도 T(℃)

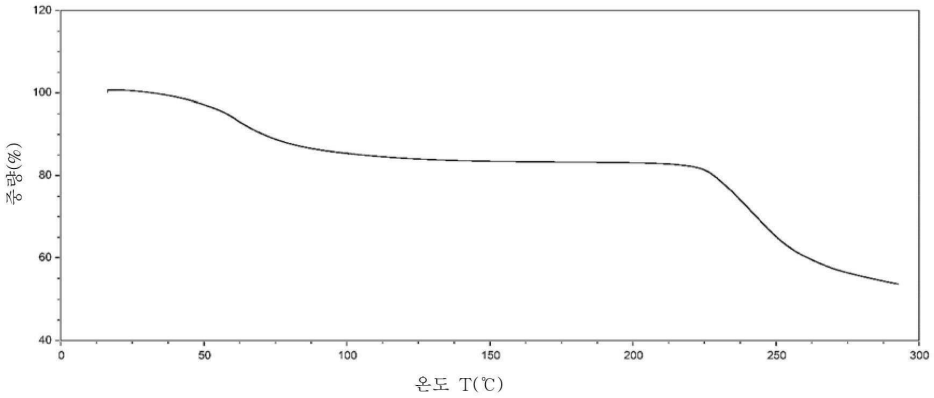
도면6


4
2
0
-2
-4
-6
열 흐름(정규화)Q(W/g)
Exo Up
0
50
100
150
200
250
온도 T(℃)

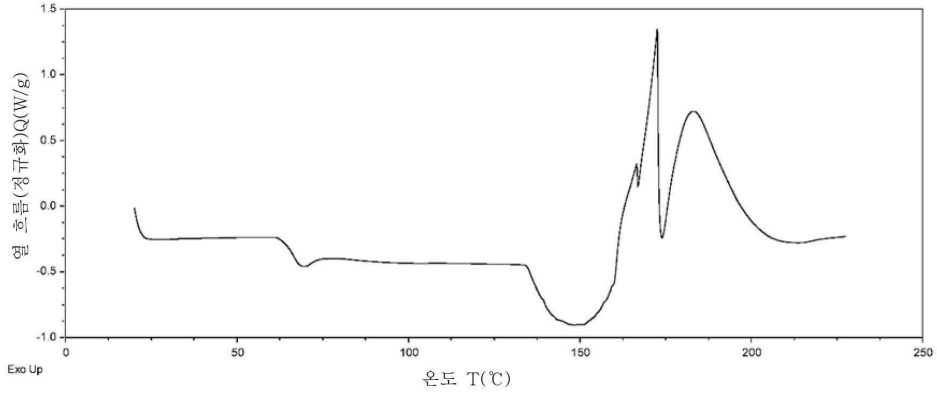
도면7


400
300
200
100
0
계수
10
20
30
40
2Θ(접합 2Θ/Θ)WL=1.54060

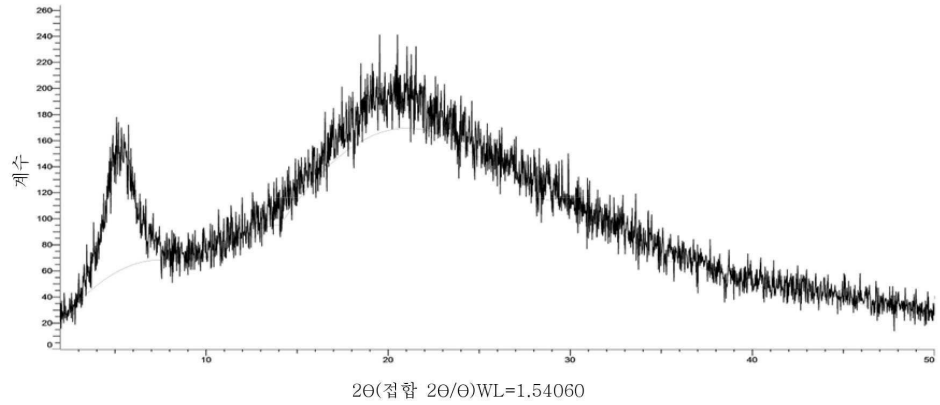
도면8


중량(%)
120
100
80
60
40
0
50
100
150
200
250
300
온도 T(℃)

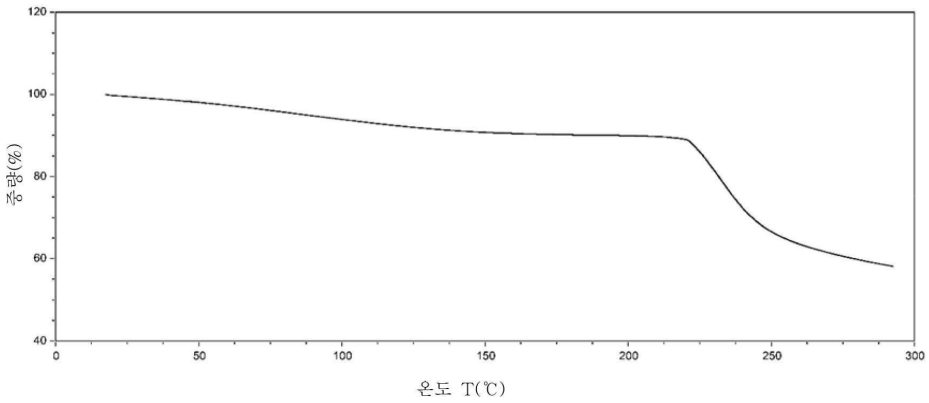
도면9


열 흐름(정규화)Q(W/g)
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
0
50
100
150
200
250
Exo Up
온도 T(℃)

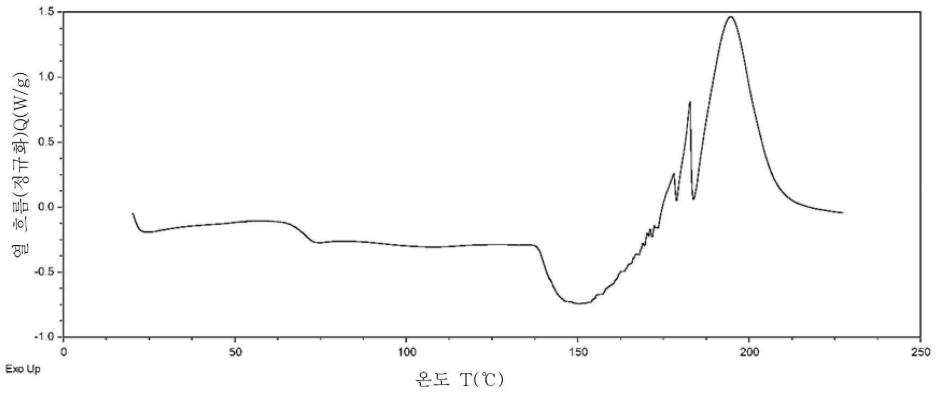
도면10


계수
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
10
20
30
40
50
2Θ(접합 2Θ/Θ)WL=1.54060

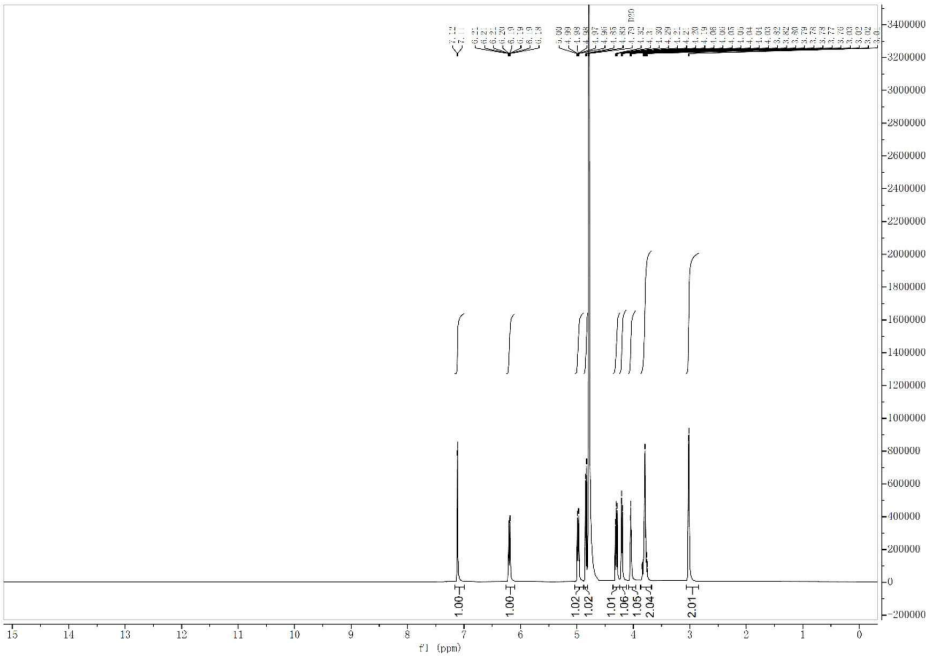
도면11



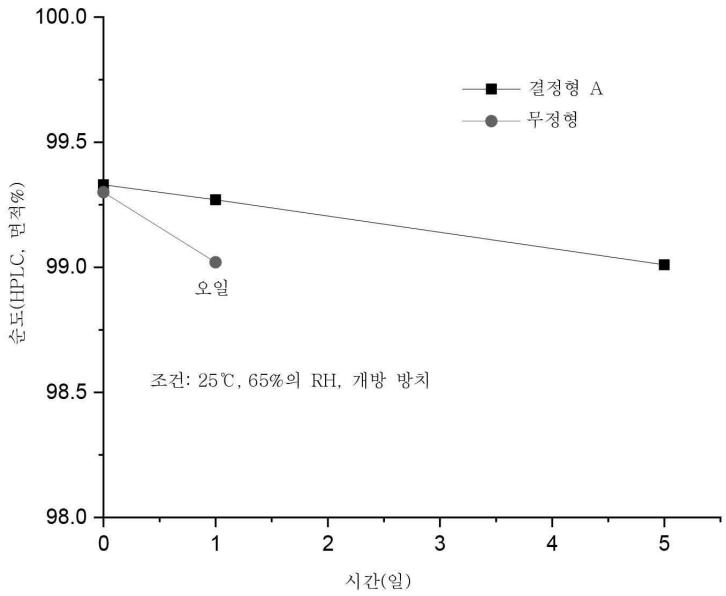
도면12



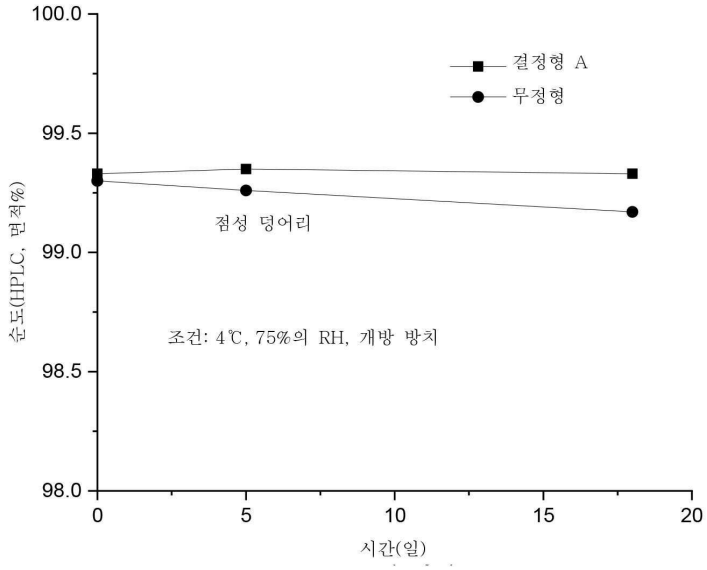
도면13



도면14


100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
0
1
2
3
4
5
순도(HPLC, 면적%)
시간(일)
결정형 A
무정형
오일
조건: 25℃, 65%의 RH, 개방 방치

도면15


100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
0
5
10
15
20
순도(HPLC, 면적%)
시간(일)
결정형 A
무정형
점성 덩어리
조건: 4℃, 75%의 RH, 개방 방치