(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0008560
(43) 공개일자 2011년01월27일

(51) Int. Cl.
C07F 9/6561 (2006.01) *A61K 31/662* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-0065960
(22) 출원일자 2009년07월20일
심사청구일자 2009년07월20일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 서천동 1 경희대학교 국제캠퍼스내
(72) 발명자
김우식
서울특별시 광진구 자양동 695-1 한양아파트 2-401
최 아 름
경기도 안양시 동안구 평촌동 초원 대림아파트 204동 101호
장 준 현
서울특별시 동대문구 용두2동 102-127
(74) 대리인
이종우

전체 청구항 수 : 총 8 항

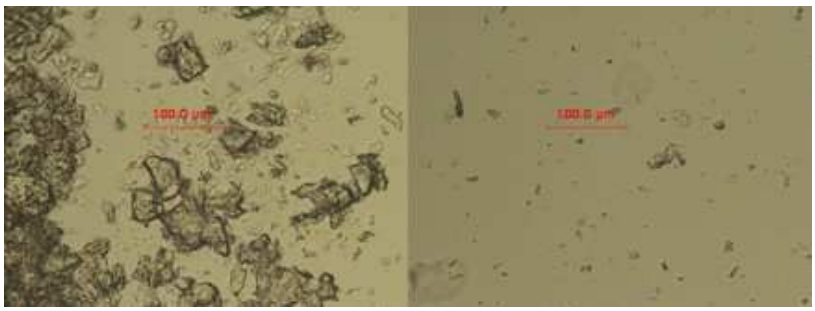
(54) 동결건조를 이용한 무정형 아데포비어 디피복실의 제조 방법

(57) 요 약

본 발명은 유기용매에 아데포비어 디피복실(이하, AD라 한다)을 용해시켜 AD 용액을 제조하고 증류수를 첨가하여 이루어진 혼합용액을 동결한 다음 동결을 유지하면서 진공을 걸어 용매만 기화시키는 것을 특징으로 하는 무정형 AD의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따르면 기존에 개시된 다른 결정형 보다 큰 용해도를 나타내며 제약으로써 바람직한 성질을 갖는 무정형 AD를 제조할 수 있게 된다.

대 표 도 - 도3



특허청구의 범위

청구항 1

a) 유기용매에 아데포비어 디피복실을 용해시켜 아데포비어 디피복실 용액을 제조하는 단계, b) 상기 아데포비어 디피복실 용액에 증류수를 첨가하여 혼합용액을 제조하는 단계, c) 상기 혼합용액을 동결한 다음 동결을 유지하면서 진공상태로 만들어 용매만 기화시키는 단계를 포함하는 무정형 아데포비어 디피복실의 제조 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 a) 단계의 아데포비어 디피복실 용액에 고분자 첨가제를 더 포함시키는 것을 특징으로 하는 무정형 아데포비어 디피복실의 제조 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 a) 단계의 유기용매는 에탄올, 메탄올, 부탄올, 프로판올, 펜탄올, 아세톤, 아세토니트릴/디-엔-부틸에테르, 에틸아세테이트 및 메틸렌클로라이드로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 무정형 아데포비어 디피복실의 제조 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 a) 단계는 아데포비어 디피복실 용액을 기준으로 하여 아데포비어 디피복실을 0.1 내지 10%(w/v)가 되도록 첨가하는 것을 특징으로 하는 무정형 아데포비어 디피복실의 제조 방법.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 b) 단계는 아데포비어 디피복실 용액을 기준으로 하여 증류수를 2 내지 30부피배로 첨가하는 것을 특징으로 하는 무정형 아데포비어 디피복실의 제조 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 c) 단계는 b) 단계에서 제조되는 혼합용액을 액화질소를 사용하여 동결시키고, 3 내지 60mtorr의 진공 압력을 사용하여 진공상태로 만들어 용매만 기화시키는 것을 특징으로 하는 무정형 아데포비어 디피복실의 제조 방법.

청구항 7

제 2항에 있어서, 상기 고분자 첨가제는 폴리아크릴산, 폴리에틸렌글리콜, 하이드록시프로필셀룰로오스, 폴록사머, 폴리비닐피롤로돈 및 폴리에틸렌이민으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 무정형 아데포비어 디피복실의 제조 방법.

청구항 8

제 2항에 있어서, 상기 고분자 첨가제를 아데포비어 디피복실을 기준으로 하여 0.05 내지 0.2중량배로 첨가하는 것을 특징으로 하는 무정형 아데포비어 디피복실의 제조 방법.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 동결건조를 이용한 무정형 아데포비어 디피복실(이하, AD라 한다)의 제조 방법에 관한 것으로, 더욱 구체적으로 유기용매에 AD를 용해시켜 AD 용액을 제조하고 증류수를 첨가하여 이루어진 혼합용액을 동결한 다음 동결을 유지하면서 진공을 걸어 용매만 기화시키는 것을 특징으로 하는 무정형 AD의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] AD는 동물 및 사람에서 항바이러스 활성을 가지는 9-[2-(포스포노메톡시)에틸]아데닌(PMEA)의 비스-피발로일옥

시메틸 에스테르 형태로, 화합물 명명법상 명칭이 9-[2-[비스(피발로일옥시)-메톡시]포스피닐]메톡시]에틸]아데닌(9-[2-[bis(pivaloyloxy)-methoxy] phosphinyl] methoxy] ethyl] adenine)이며, 뉴클레오티드 역전사효소 저해제로서 HIV 및 B형 간염(HBV)에 대해 뛰어난 생체 내 항 바이러스 활성을 나타낸다[Barditch-Crovo P 등의 J. Infect. Dis., 176(2):406(1997) 및 Starrett 등의 J. Med. Chem., 37:1857-1864 (1994) 참조].

[0003] 국제공개특허 제WO 1999/04774호는 AD의 무수결정형, 수화물 결정형, 메탄올 용매 화합물과 염 결정형태를 포함한 AD 결정형에 대하여 개시하였고, 국제공개특허 제WO 2004/043972호는 상기의 결정형과는 다른 무수결정형에 대해 개시하였다.

[0004] 특히 국제공개특허 제WO 1999/04774호에 따르면 AD가 포함된 옅은 기름을 아세톤에 용해시켜 35℃의 온도에서 중간 정도의 교반을 유지하면서 약 22℃로 냉각시킨 후 최소 15시간 교반을 유지하여 AD의 무수결정형인 결정형 1이 얻어지고, 수화물 결정형인 결정형 2는 물의 존재 하에 AD 결정화를 수행함으로써 제조된다. 물을 포함한 AD 결정화는 결정형 1을 포함할 수 있으며 이렇게 발생한 잔여분 결정형 1은 수증기에 노출시키거나 충분한 물을 결정화 용매에 첨가시킴으로써 결정형 2로 전환시켜 얻을 수 있다. 용매 화합물인 결정형 3은 상온에서 메탄올에 AD를 충분히 용해시킨 메탄올 용액을 -5℃ 내지 약 25℃온도에서 4내지 48시간 동안 결정화하여 얻을 수 있다. 또한 특정 유기산 및 무기산을 첨가함으로써 AD의 아데노신에 있는 염기성 중심과 필요에 따라 염을 제조한다. 일반적으로 표준적인 방법, 즉 선택된 산 또는 산의 반대 이온을 함유하는 수용액, 수-알코올 용액 또는 수-유기 용액에 AD 유리 염기(free base)를 용해시키고, 선택적으로 결정화를 수행하고 임의로 증류, 교반 또는 용액을 냉각시킴에 의해 산의 염을 제조한다. 구체예는 AD, 용매, 일반적으로 결정화 용매 및 트리카르복실산, 디카르복실산 또는 모노카르복실산과 같이 탄소 원자 약 1-12개로 구성된 카르복실산으로 이루어진 용액을 포함한다.

[0005] 그리고, 국제공개특허 제WO 2004/043972호는 무수 에탄올, 메탄올, 아세톤, 아세톤 니트릴/디-n-부틸에테르 및 메틸렌 클로라이드과 같은 유기 용매들이 적용가능하며, 이중 독성이 약하고 AD의 큰 용해도를 갖는 에탄올에 AD를 용해시킨 후, 스프레이 건조하는 새로운 AD의 결정형의 제조 방법을 개시하였다.

[0006] 상기와 같이 종래에는 AD의 무수화물, 이수화물, 메탄올 용매 화합물 등의 결정형이 발명된바 있으나, 준 안정상인 무정형의 AD를 얻을 수 없었다.

[0007] 이에, 본 발명자들은 준 안정상인 무정형의 AD를 제조하기 위하여 예의 연구 노력한 결과, 용액을 동결시킨 후에 녹지 않게 유지하면서 용매만 증발되도록 건조시킴으로써 분자 배열에 특정 결정성이 없는 무정형 형태의 AD를 얻을 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0008] 따라서, 본 발명의 주된 목적은 이전에 발명된 결정성의 AD와는 다른 준 안정상인 무정형 AD의 제조 방법을 제공하는데 있다.

과제 해결수단

[0009] 본 발명의 한 양태에 따르면, 본 발명은 a) 유기용매에 AD를 용해시켜 AD 용액을 제조하는 단계, b) 상기 AD 용액에 증류수를 첨가하여 혼합용액을 제조하는 단계, c) 상기 혼합용액을 동결한 다음 동결을 유지하면서 진공상태로 만들어 용매만 기화시키는 단계를 포함하는 무정형 AD의 제조 방법을 제공한다.

[0010] 본 발명의 무정형 AD의 제조 방법에 있어서, 상기 a) 단계의 AD 용액에 고분자 첨가제를 더 포함시키는 것이 바람직하다.

[0011] 본 발명의 무정형 AD의 제조 방법에 있어서, 상기 a) 단계의 유기용매는 에탄올, 메탄올, 부탄올, 프로판올, 펜탄올, 아세톤, 아세토니트릴/디-엔-부틸에테르, 에틸아세테이트 및 메틸렌클로라이드로 이루어진 군에서 선택되는 것이 바람직하다.

[0012] 본 발명의 무정형 AD의 제조 방법에 있어서, 상기 a) 단계는 AD 용액을 기준으로 하여 AD를 0.1 내지 10%(w/v)가 되도록 첨가하는 것이 바람직하다.

[0013] 본 발명의 무정형 AD의 제조 방법에 있어서, 상기 b) 단계는 AD 용액을 기준으로 하여 증류수를 2 내지 30부피배로 첨가하는 것이 바람직하다.

[0014] 본 발명의 무정형 AD의 제조 방법에 있어서, 상기 c) 단계는 b) 단계에서 제조되는 혼합용액을 액화질소를 사용하여 동결시키고, 3 내지 60mtorr의 진공 압력을 사용하여 진공상태로 만들어 용매만 기화시키는 것이 바람직하다.

[0015] 본 발명의 무정형 AD의 제조 방법에 있어서, 상기 고분자 첨가제는 폴리아크릴산, 폴리에틸렌글리콜, 하이드록시프로필셀룰로오스, 폴록사머, 폴리비닐피롤로돈 및 폴리에틸렌이민으로 이루어진 군에서 선택되는 것이 바람직하다.

[0016] 본 발명의 무정형 AD의 제조 방법에 있어서, 상기 고분자 첨가제를 AD를 기준으로 하여 0.05 내지 0.2중량배로 첨가하는 것이 바람직하다.

[0017] 이하, 본 발명을 단계별로 보다 구체적으로 설명한다.

[0018] 본 발명은 높은 용해도를 갖고 제약으로써 바람직한 성질을 갖는 무정형 AD의 제조 방법을 제공한다.

[0019] 본 발명에서 시작물질로 사용되는 AD는 기존에 알려진 방법으로 제조된 어떠한 결정형의 AD를 사용하여도 가능하지만, 바람직하게는 국제공개특허 제WO 1999/04774호에 개시된 방법으로 제조한 결정형 1의 AD를 사용하는 것이 좋다.

[0020] 상기와 같은 AD를 무정형으로 제조하기 위해서는 우선 AD 용액을 제조해야 하는데, 이때 사용되는 유기용매로는 에탄올, 메탄올, 부탄올, 프로판올, 펜탄올, 아세톤, 아세토니트릴/디-엔-부틸에테르, 에틸아세테이트 및 메틸렌클로라이드 중에서 선택하여 사용할 수 있고, 이 중에서도 독성이 약하고 AD에 대한 용해도가 높은 에탄올 또는 메탄올을 사용하는 것이 바람직하다. 상기 유기용매 중 아세토니트릴/디-엔-부틸에테르는 아세토니트릴과 디-엔-부틸에테르의 혼합물을 의미하는 것으로 필요에 따라 비율을 조절하여 사용할 수 있다.

[0021] 또한, AD를 유기용매에 녹일 때에는 최종 AD 용액을 기준으로 하여 AD가 0.1 내지 10%(w/v)가 되도록 하는 것이 바람직한데, 이는 너무 높은 농도로, 즉 너무 많은 양을 유기용매에 녹여 AD 용액을 제조하려 할 경우 유기용매에 용해되지 못한 AD 결정이 발생하여 순수한 무정형 AD를 제조할 수 없게 되며, 낮은 농도로 AD 용액을 제조할 경우 비효율적이기 때문이다.

[0022] 본 발명에서는 상기 AD 용액을 제조할 때, 고분자 첨가제를 더 포함시킬 수 있는데, 이는 본 발명의 무정형 AD를 제조하는데 있어서 보존 시 보다 안정한 형태로 존재할 수 있도록 하기 위해서이며, 이때 고분자 첨가제로는 폴리아크릴산, 폴리에틸렌글리콜, 하이드록시프로필셀룰로오스, 폴록사머, 폴리비닐피롤로돈 및 폴리에틸렌이민 중 선택하여 사용하는 것이 바람직하고, AD 용액을 제조할 때 사용한 AD를 기준으로 하여 0.05 내지 0.2중량배로 첨가하는 것이 좋다.

[0023] 본 발명에서는 상기와 같이 제작된 AD 용액에 증류수를 첨가하는데, 이는 상기 AD 용액이 유기용매로 이루어져 있고, 따라서 어는점이 낮아 이후 용액을 동결시키기 힘들기 때문에 증류수, 즉 물을 첨가하여 동결 과정을 쉽게 하고자 하는 것이고, 이때 첨가되는 증류수의 양은 AD 용액에 대해 2 내지 30부피배로 하는 것이 바람직하다.

[0024] 상기와 같이 제조된 AD, 유기용매 및 증류수로 이루어진 혼합용액을 동결 건조하게 되면 용매가 기화되면서 기화되지 않는 AD가 남게 되어 무정형 AD가 생성되는데, 이때는 액화질소를 사용하여 빠른 시간에 -196℃ 정도의 온도로 동결시키는 것이 바람직하고, 3 내지 60mtorr의 진공 압력을 가하여 진공상태를 유지시켜 용매가 기화될 수 있도록 하는 것이 바람직하다.

[0025] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0026] **실시예 1. 무정형 AD의 제조**

[0027] 25℃의 실온에서, 준비된 AD 무수화합물(국제공개특허 제WO 1999/04774호에 개시된 방법으로 제조한 결정형 1, 이하 결정형 1이라 한다) 0.05g을 메탄올 1㎖에 용해한 뒤 초순수 증류수 19㎖를 첨가하고 혼합하여, AD 결정이 생성되지 않은 맑은 용액을 준비하였다.

[0028] 상기 용액을 액화질소(-196℃)에 넣어 동결시킨 후 동결된 용액에 50mtorr의 진공을 걸어주어 동결된 용액을 완전히 승화시킴으로써 무결정형 AD를 얻었다. 이 때 동결된 용액을 담고 있는 용기 주변의 온도는 상온이었으며 동결된 용액이 완전히 승화될 때까지 가해진 진공상태를 유지, 즉 압력변화가 없도록 하였다.

[0029] 얻어진 AD의 HPLC분석 결과 순도는 99.9%이다.

[0030] **실시예 2. 무정형 AD의 제조**

[0031] 20℃의 온도에서 AD 무수화합물(결정형 1) 0.06g을 에탄올 2㎖에 용해한 뒤 초순수 증류수 17㎖를 첨가하고 혼합하여, AD 결정이 생성되지 않은 맑은 용액을 준비하였다.

[0032] 상기 용액을 액화질소(-196℃)에 넣어 동결시킨 후 동결된 용액에 40mtorr의 진공을 걸어주어 동결된 용액을 완전히 승화시킴으로써 무결정형 AD를 얻었다. 이 때 동결된 용액을 담고 있는 용기 주변의 온도는 상온이었으며 동결된 용액이 완전히 승화될 때까지 가해진 진공상태를 유지, 즉 압력변화가 없도록 하였다.

[0033] 얻어진 AD의 HPLC분석 결과 순도는 99.9%이다.

[0034] **실시예 3. 무정형 AD의 제조**

[0035] 15℃의 온도에서 AD 무수화합물(결정형 1) 0.06g을 메틸렌 클로라이드 4㎖에 용해한 뒤 초순수 증류수 16㎖를 첨가하고 혼합하여, AD 결정이 생성되지 않은 맑은 용액을 준비하였다.

[0036] 상기 용액을 액화질소(-196℃)에 넣어 동결시킨 후 동결된 용액에 30mtorr의 진공을 걸어주어 동결된 용액을 완전히 승화시킴으로써 무결정형 AD를 얻었다. 이 때 동결된 용액을 담고 있는 용기 주변의 온도는 상온이었으며 동결된 용액이 완전히 승화될 때까지 가해진 진공상태를 유지, 즉 압력변화가 없도록 하였다.

[0037] 얻어진 AD의 HPLC분석 결과 순도는 99.9%이다.

[0038] **실시예 4. 무정형 AD의 제조**

[0039] 10℃의 온도에서 AD 무수화합물(결정형 1) 0.04g을 메탄올 5㎖에 용해한 뒤 초순수 증류수 15㎖를 첨가하고 혼합한 다음 보관의 안정성을 위해서 첨가제로써 고분자 폴리에틸렌글리콜(Poly Ethylene Glycol) 0.004g을 첨가하여 AD 결정이 생성되지 않은 맑은 용액을 준비하였다.

[0040] 상기 용액을 액화질소(-196℃)에 넣어 동결시킨 후 동결된 용액에 20mtorr의 진공을 걸어주어 동결된 용액을 완전히 승화시킴으로써 무결정형 AD를 얻었다. 이 때 동결된 용액을 담고 있는 용기 주변의 온도는 상온이었으며 동결된 용액이 완전히 승화될 때까지 가해진 진공상태를 유지, 즉 압력변화가 없도록 하였다.

[0041] 얻어진 AD의 HPLC분석 결과 순도는 99.9%이다.

[0042] **실시예 5. 무정형 AD의 제조**

[0043] 5℃의 온도에서 AD 무수화합물(결정형 1) 0.04g을 에탄올 6㎖에 용해한 뒤 초순수 증류수 19㎖를 첨가하고 혼합한 다음 보관의 안정성을 위해서 첨가제로써 고분자 폴리아크릴산(Polyacrylic Acid) 0.004g을 첨가하여 AD 결정이 생성되지 않은 맑은 용액을 준비하였다.

[0044] 상기 용액을 액화질소(-196℃)에 넣어 동결시킨 후 동결된 용액에 10mtorr의 진공을 걸어주어 동결된 용액을 완전히 승화시킴으로써 무결정형 AD를 얻었다. 이 때 동결된 용액을 담고 있는 용기 주변의 온도는 상온이었으며

동결된 용액이 완전히 승화될 때까지 가해진 진공상태를 유지, 즉 압력변화가 없도록 하였다.

[0045] 얻어진 AD의 HPLC분석 결과 순도는 99.9%이다.

[0046] **실시예 6. 무정형 AD의 제조**

[0047] 19℃의 온도에서 AD 무수화합물(결정형 1) 0.05g을 에탄올 1㎖에 용해한 뒤 초순수 증류수 23㎖를 첨가하고 혼합한 다음 보관의 안정성을 위해서 첨가제로써 고분자 하이드록시프로필셀룰로오스(Hydroxy Propyl Cellulose) 0.005g을 첨가하여 AD 결정이 생성되지 않은 맑은 용액을 준비하였다.

[0048] 상기 용액을 액화질소(-196℃)에 넣어 동결시킨 후 동결된 용액에 8mtorr의 진공을 걸어주어 동결된 용액을 완전히 승화시킴으로써 무결정형 AD를 얻었다. 이 때 동결된 용액을 담고 있는 용기 주변의 온도는 상온이었으며 동결된 용액이 완전히 승화될 때까지 가해진 진공상태를 유지, 즉 압력변화가 없도록 하였다.

[0049] 얻어진 AD의 HPLC분석 결과 순도는 99.9%이다.

[0050] **실시예 7. 무정형 AD의 제조**

[0051] 17℃의 온도에서 AD 무수화합물(결정형 1) 0.06g을 에탄올 1.5㎖에 용해한 뒤 초순수 증류수 23㎖를 첨가하고 혼합한 다음 보관의 안정성을 위해서 첨가제로써 고분자 폴록사머(Poloxamer, Pluronic) 0.005g을 첨가하여 AD 결정이 생성되지 않은 맑은 용액을 준비하였다.

[0052] 상기 용액을 액화질소(-196℃)에 넣어 동결시킨 후 동결된 용액에 8mtorr의 진공을 걸어주어 동결된 용액을 완전히 승화시킴으로써 무결정형 AD를 얻었다. 이 때 동결된 용액을 담고 있는 용기 주변의 온도는 상온이었으며 동결된 용액이 완전히 승화될 때까지 가해진 진공상태를 유지, 즉 압력변화가 없도록 하였다.

[0053] 얻어진 AD의 HPLC분석 결과 순도는 99.9%이다.

[0054] **실시예 8. 무정형 AD의 제조**

[0055] 24℃의 온도에서 AD 무수화합물(결정형 1) 0.06g을 에탄올 1.4㎖에 용해한 뒤 초순수 증류수 23㎖를 첨가하고 혼합한 다음 보관의 안정성을 위해서 첨가제로써 고분자 폴리비닐피롤로돈(Poly Vinyl Pyrrolodone) 0.006g을 첨가하여 AD 결정이 생성되지 않은 맑은 용액을 준비하였다.

[0056] 상기 용액을 액화질소(-196℃)에 넣어 동결시킨 후 동결된 용액에 5mtorr의 진공을 걸어주어 동결된 용액을 완전히 승화시킴으로써 무결정형 AD를 얻었다. 이 때 동결된 용액을 담고 있는 용기 주변의 온도는 상온이었으며 동결된 용액이 완전히 승화될 때까지 가해진 진공상태를 유지, 즉 압력변화가 없도록 하였다.

[0057] 얻어진 AD의 HPLC분석 결과 순도는 99.9%이다.

[0058] **실시예 9. 무정형 AD의 제조**

[0059] 23℃의 온도에서 AD 무수화합물(결정형 1) 0.07g을 메탄올 2㎖에 용해한 뒤 초순수 증류수 25㎖를 첨가하고 혼합한 다음 보관의 안정성을 위해서 첨가제로써 고분자 폴리에틸렌이민(Poly Etylen Imine) 0.006g을 첨가하여 AD 결정이 생성되지 않은 맑은 용액을 준비하였다.

[0060] 상기 용액을 액화질소(-196℃)에 넣어 동결시킨 후 동결된 용액에 5mtorr의 진공을 걸어주어 동결된 용액을 완전히 승화시킴으로써 무결정형 AD를 얻었다. 이 때 동결된 용액을 담고 있는 용기 주변의 온도는 상온이었으며 동결된 용액이 완전히 승화될 때까지 가해진 진공상태를 유지, 즉 압력변화가 없도록 하였다.

[0061] 얻어진 AD의 HPLC분석 결과 순도는 99.9%이다.

[0062] **실험예 1. 본 발명 무정형 AD의 특성 분석**

[0063] 상기 실시예 1에서 제조된 본 발명 AD 결정의 특성을 분석하기 위하여 시차 주사 열량계법(Differential

Scanning Calorimetry, DSC) 및 X-선 회절법(X-Ray Diffraction, XRD)을 사용하였고 현미경을 통해 관찰하였다.

[0064] 도 1에 나타난 바와 같이, 무정형 AD의 X-선 회절법을 이용한 분석 결과, 특정 분자배열을 가지고 있지 않은 무정형 AD의 특성과 일치하게 특정 패턴을 나타내지 않는 것으로 확인되었다.

[0065] 도 2에 나타난 바와 같이, 열분석 결과, 75℃ 이후에 불안정한 상태를 나타내면서 발열하여 에너지를 방출하였고 특정 결정형으로 전이되어 91℃에서 용해되는 것으로 확인되었다.

[0066] 도 3은 이러한 무정형 AD의 형태를 광학현미경으로 관찰한 것이다.

산업이용 가능성

[0067] 이상 설명한 바와 같이, 본 발명에 따르면 기존에 개시된 다른 결정형 보다 큰 용해도를 나타내며 제약으로써 바람직한 성질을 갖는 무정형 AD를 제조할 수 있게 되어, AD 관련 제약 분야에 많은 도움이 될 것으로 예상된다.

도면의 간단한 설명

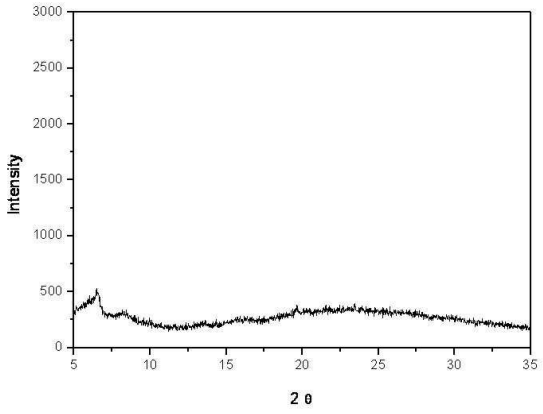
[0068] 도 1은 본 발명에 따른 무정형 AD의 X-선 회절선 분석 결과에 대한 그래프이다.

[0069] 도 2는 본 발명에 따른 무정형 AD의 시차주사 열량 분석 결과에 대한 그래프이다.

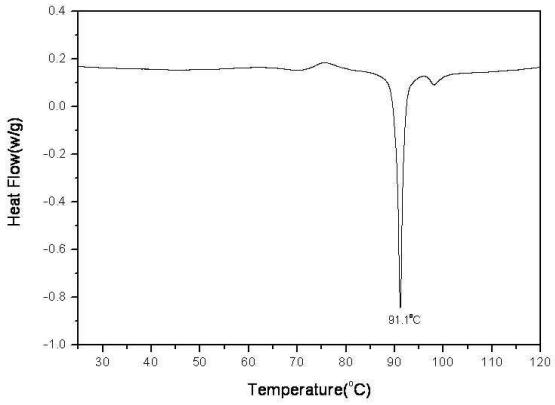
[0070] 도 3은 본 발명에 따른 무정형 AD를 현미경으로 관찰한 사진이다.

도면

도면1



도면2


Heat Flow(w/g)
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
91.1°C
Temperature(°C)

도면3

