

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2016-0067843 (43) 공개일자 2016년06월14일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07F 9/6561 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)		(71) 출원인 젠티바, 케이.에스. 체코, 102 37 프라하 10, 유 카멜로브니 130
(52) CPC특허분류 C07F 9/65616 (2013.01) A61K 31/675 (2013.01)		(72) 발명자 호란, 안 체코, 747 68 키요비스, 키요비스 216
(21) 출원번호 10-2016-7007764		리드반, 루텍 체코, 102 00 프라하 10, 브라티슬라브스카 11 (뒷면에 계속)
(22) 출원일자(국제) 2014년09월22일 심사청구일자 없음		(74) 대리인 박경재
(85) 번역문제출일자 2016년03월24일		
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/002562		
(87) 국제공개번호 WO 2015/051875 국제공개일자 2015년04월16일		
(30) 우선권주장 13004844.0 2013년10월09일 유럽특허청(EPO)(EP)		

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 테노포비르 디소프록실의 인산이수소염

(57) 요약

CuK α 방출에 의해 측정된, 하기의 특징적인 XRPD에서 반사 5,6; 7,7; 12,4; 13,6; 16,4; 22,4 a $25,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ 를 나타내는 인산이수소 테노포비르 디소프록실 및 이것의 제조 방법.

(52) CPC특허분류

A61K 47/30 (2013.01)

A61K 47/38 (2013.01)

(72) 발명자

자파드로, 마이클

체코, 549 41 서베니 코스텍, 란스카 746

댐머, 온드레

체코, 253 01 호스티비체, 노보테호 975

베라넥, 요셉

체코, 160 00 프라하 6, 루스벨토바 49

크랄, 블라디미르

체코, 120 00 프라하 2, 나 코자체 8

명세서

청구범위

청구항 1

CuK α 방출에 의해 측정된, 하기의 특징적인 XRPD에서의 반사 5,6; 7,7; 12,4; 13,6; 16,4; 22,4 a $25,4 \pm 0,2$ ° 2 θ 을 나타내는 인산이수소 테노포비르 디소프록실.

청구항 2

청구항 1항에 정의된 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 제조 방법으로, 여기서 테노포비르 디소프록실이 55~60°C의 온도에서 C1~C4 알킬알코올 또는 톨루엔에서 선택된 유기 용매에 용해되고, 상기 용액에 인산이 적가되고, 수득된 반응 혼합물이 냉각 속도(cooling ramp) 0.1K/분으로 0~45°C로 냉각되고, 결정질 인산이수소 테노포비르 디소프록실이 단리되는 것인 제조 방법.

청구항 3

청구항 2항에 있어서, 테노포비르 디소프록실이 60°C에서 이소프로판올에 용해되고, 상기 용액에 1당량의 인산(85 %)이 적가되고, 수득된 반응 혼합물이 냉각 속도 0.1K/분으로 0°C로 냉각되고, 결정질 인산이수소 테노포비르 디소프록실이 단리되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 4

청구항 1항에 정의된 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 제조 방법으로, 여기서 테노포비르 디소프록실푸마레이트가 55~60°C의 온도에서 C1~C4 알킬알코올 또는 톨루엔에서 선택된 유기 용매에 용해되고, 상기 용액에 상기 생성물이 시딩되고, 상기 용액에 인산이 적가되어, 수득된 반응 혼합물이 냉각 속도 0.333K/분으로 20~45°C로 냉각되어, 결정질 인산이수소 테노포비르 디소프록실이 단리되는 것인 제조 방법.

청구항 5

청구항 4항에 있어서, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트가 60°C에서 이소프로판올에 용해되고, 상기 용액에 상기 생성물(출발 물질의 양의 5~10%)이 시딩되고, 상기 용액에 1.1~5 당량의 인산(85%)이 적가되고, 수득된 반응 혼합물이 냉각 속도 0.3333 K/분으로 20°C로 냉각되어, 결정질 인산이수소 테노포비르 디소프록실이 단리되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 6

인산이수소 테노포비르 디소프록실을 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 7

청구항 6항에 있어서, 하나 이상의 약제학적 활성 성분이 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 하나 이상의 약제학적 불활성 부형제가 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 9

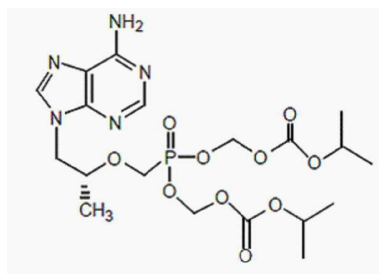
인산이수소 테노포비르 디소프록실, 선택적으로 하나 이상의 약제학적 활성 성분 및, 락토오스 일수화물, 미세 결정질 셀룰로오스, 크로스카멜로오스 소듐, 폴리비닐피롤리돈 및 스테아르산 마그네슘에서 선택되는 부형제를 함유하는 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 결정질 형태, 이것의 개선된 제조 방법 및 이것의 약제학적 조성물에서의 사용에 관한 것이다.

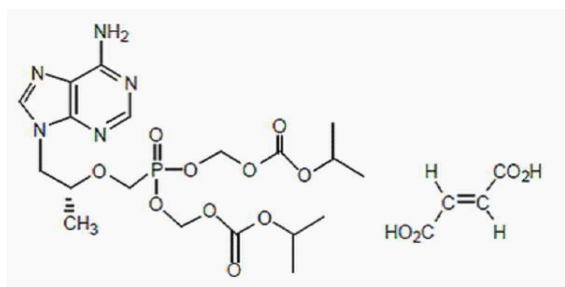
[0002] 테노포비르 디소프록실은 화학적으로 하기 구조식으로 표현되는 9-[-2-(R)-[[비스[[[이소프로폭시카보닐]옥시]메톡시]포스포노일]메톡시]프로필]아데닌으로 알려져 있다:



[0003]

[0004] 구조식 I

[0005] 구조식 II로 표현되는 푸마레이트 염 형태로 제약 생성물(예를 들면, Truvada® 또는 Atripla®)에 사용되는 테노포비르 디소프록실은 강력한 항바이러스제로, 특히 레트로바이러스 감염의 치료 또는 예방용으로, HIV-감염 환자에서 바이러스 생성에 핵심 효소인 역전사효소를 차단하는 억제하는 뉴클레오타이드 역전사효소 억제제(NRTI)라 불리는 약물 부류에 속한다.



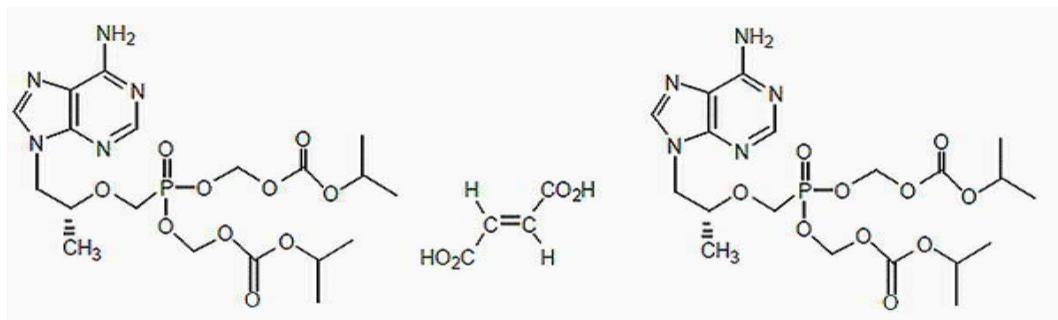
[0006]

[0007] 구조식 II

배경 기술

[0008] 하기의 테노포비르 디소프록실 제조 절차는 특허 W09804569, EP0915894, EP0998480, W09905150, US5935946(GILEAD)에서 알려져 있다.

[0009] 특허 W02007013086(HETERO), W02009130437(CIPLA) 및 W02008007392, EP2046792A2 (Mylan/MATRIX)는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(구조식 II) 및 헤미푸마레이트(구조식 III)의 다형태 및 무정형을 기술한다.



[0010]

[0011] 구조식 III

[0012] 테노포비르 디소프록실 푸마레이트의 그 밖의 다형태 및 푸마르산과의 공동결정(cocrystal)은 특허 W02008140302, W02009064174, W02008143500 (ULTIMORPHIX)에서 찾아볼 수 있다. 테노포비르 디소프록실 염은 특허 W02009074351, W02010142761A1(ULTIMORPHIX)에 기술되었다. 테노포비르 디소프록실 포스페이트와 이것의 제조가 특허 CN101781334(Fujian Consunter Pharmaceutical Co., LTD)에 기술되었다.

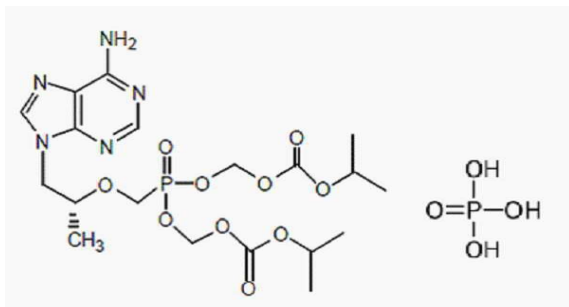
[0013] 특허 WO2008143500(ULTIMORPHIX)에서, 고체 형태의 혼합물이 테노포비르 디소프록실 푸마레이트를 함유하는 여러 상용화된 제품에서 발견되었음이 기술되었다. 저자는 증가된 습도 및/또는 온도의 존재 하에서 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(구조식 II)가 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 (구조식 III)로 변환됨을 발견하였다. WO2008143500의 저자는 현재 시판 중인 제품에 사용되는 상기의 고체 형태가 안정적이지 않거나 또는 적어도 안정성이 감소했다고 결론 지었다.

[0014] 안정적 제약 생성물의 제조를 위해 적절한, 필수 화학적 순도 및 물리적 안정성을 갖는 테노포비르 디소프록실 고체 형태가 필요함이 분명하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본 발명의 목적은 테노포비르 디소프록실의 새로운 형태인, 결정질 형태의 인산이수소 테노포비르 디소프록실 (구조식 IV)이다. 탁월한 물리-화학적 특성들(안정성 및 용해도) 때문에 상기 염은 의료 제품의 제조에 특히 적합하다.



[0016]

[0017] 구조식 IV

[0018] 본 발명의 또 다른 목적은 테노포비르 디소프록실 또는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트에서 고수율로 그리고 높은 화학적 순도로 인산이수소 테노포비르 디소프록실을 제조하기 위한 개선된 방법을 제공하는 것이다.

[0019] 그러나 본 발명의 또 다른 목적은 인산이수소의 형태의 활성 성분을 함유하는 안정적인 제형이다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1: 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 DSC

도 2: 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 ¹H NMR

도 3: 테노포비르 디소프록실 염의 겔보기 용해도 및 용해 속도

도 4: 테노포비르 디소프록실 염기에서 제조된 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 전형적인 HPLC 크로마토그램

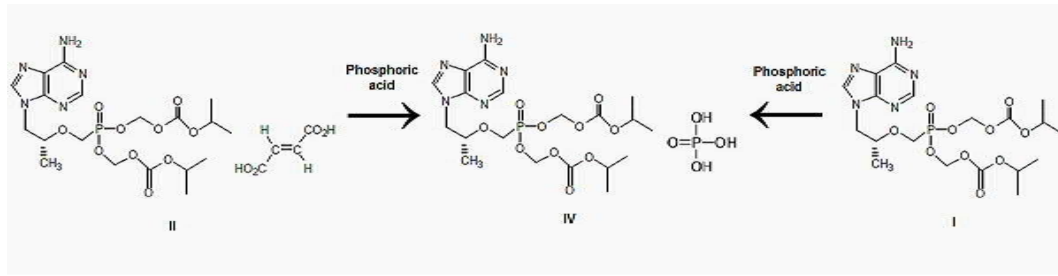
도 5: 테노포비르 디소프록실에서 제조된 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 SEM 영상

도 6: 테노포비르 디소프록실푸마레이트에서 제조된 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 전형적인 HPLC 크로마토그램

도 7: 테노포비르 디소프록실 푸마레이트에서 제조된 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 SEM 영상

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 인산이수소 테노포비르 디소프록실은 테노포비르 디소프록실 또는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트에서, 알코올(메탄올, 에탄올, 부탄올, 이소프로판올) 또는 톨루엔에서 선택되는 유기 용매, 바람직하게는 이소프로판올에서 인산으로 중화 또는 치환함으로써, 제조될 수 있다(방식 1).



[0022]

[0023]

방식 1: 테노포비르 디소프록실(I) 또는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (II)에서 인산이수소 테노포비르 디소프록실(IV)의 제조

[0024]

제1 제조 방법에서, 출발 물질인 테노포비르 디소프록실을 우선 55~60℃, 바람직하게는 60℃의 온도에서 C1~C4 알킬알코올(메탄올, 에탄올, 부탄올, 이소프로판올) 또는 톨루엔에서 선택된 유기 용매, 바람직하게는 이소프로판올에 용해시킨다. 그리고 나서, 몇 당량의 인산(85%)을 상기 용기에 적가한다. 90분 후, 상기 현탁액을 냉각 속도 0.1K/분으로 0~45℃, 바람직하게는 0℃로 냉각한다. 테노포비르 디소프록실 포스페이트를 여과하고, 이소프로판올 또는 기타 선택된 용매들로 세척한 후, 밤새(24 시간) 실온에서 건조하였다.

[0025]

제2 제조 방법에서, 상기 출발 물질인 테노포비르 디소프록실 푸마레이트를 우선 55~60℃, 바람직하게는 60℃에서 알코올(메탄올, 에탄올, 부탄올, 이소프로판올) 또는 톨루엔에서 선택되는 유기 용매, 바람직하게는 이소프로판올에 용해시킨다. 상기 용액에 상기 생성물(출발 물질의 양의 5~10%)을 시딩한다. 인산(이소프로판올에 희석된 1.1~5 당량, 85% 인산)을 상기 용기에 적가한다. 그리고 나서, 상기 현탁액을 냉각 속도 0.333K/분으로 20~45℃로 냉각한다. 최종 온도가 생성물 순도에 핵심이다. 테노포비르 디소프록실 포스페이트를 여과하고 이소프로판올 또는 기타 선택된 용매로 2회 완전히 세척하고 진공 오븐에서 건조한다(40℃, 24시간).

[0026]

최종 결정화 온도뿐만 아니라 냉각 프로필이 상기 생성물 순도 및 수율에 핵심적인 역할을 하는 것이 밝혀졌다. 본 발명에 따른 두 가지 제조 방법은 높은 화학적 순도 및 규정된 입자 크기 분포를 갖는 생성물을 야기한다.

[0027]

인산이수소 테노포비르 디소프록실은 최소한 99.0% 또는 99.5%의 화학적 순도로 수득할 수 있다. 테노포비르 디소프록실 푸마레이트에서 출발하는 공정에서 푸마르산 불순도에 특별한 주의가 주어진다. 본 발명에 따른 제조 절차를 통해 단일 결정화 단계에서 0.10% 미만의 푸마르산 함량을 갖는 인산이수소 테노포비르 디소프록실을 얻을 수 있다. 이것은 당해기술의 있어서 유의미한 개선이다. 특허 CN101781334에 기술된 절차에 따라 수행된 실험들에서 상대적으로 높은 푸마르산 함량(0.5% 이상)을 갖는 생성물(테노포비르 디소프록실 포스페이트)을 얻은 바 있다.

[0028]

인산이수소 테노포비르 디소프록실은 녹는점이 138℃인 백색 분말이다(도 1). 테노포비르 디소프록실과 인산의 비율은 분자 상 1:1이다. 상기 비율이 ¹H NMR에 의해 확인되었다(도 2).

[0029]

인산이수소 테노포비르 디소프록실은 CuK α 방출의 사용에 의해 측정된, RTG 분말에서의 반사 데이터: 5,6; 7,7; 12,4; 13,6; 16,4; 22,4 a 25,4±0,2° 2θ(표 1)를 특징으로 하는 안정적 형태이다.

표 1

[0030]

Pos. [° 2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
5,65	15,636	100,0
7,67	11,517	63,0
9,53	9,275	17,2
12,42	7,124	48,9
13,61	6,501	36,9
14,50	6,105	17,8
15,57	5,688	19,5
15,84	5,592	26,8
16,41	5,398	45,1
16,78	5,281	18,8
17,02	5,206	30,3
18,40	4,819	6,7
18,67	4,749	10,7
19,10	4,642	7,6

20,40	4,350	20,0
21,22	4,184	25,0
22,42	3,962	67,7
22,75	3,905	17,5
22,97	3,869	13,5
24,06	3,696	22,7
25,01	3,558	21,1
25,40	3,503	29,4
26,67	3,340	5,6
27,52	3,239	4,3
28,54	3,125	4,3
29,48	3,027	2,6
30,23	2,954	2,8
30,73	2,907	2,4
32,14	2,783	12,7

[0031] (XRPD -인산이수소 테노포비르 디소프록실의 특징적인 회절 피크)

[0032] 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 물리-화학적 특성들(안정성 및 용해도)을 공개된 절차에 따라 제조된 기타 알려진 염(테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 시트레이트, 숙시네이트, L-타르트레이트, D-타르트레이트, 말레에이트)과 비교하였다. 인산이수소 테노포비르 디소프록실은, 표 2에 나타난 바와 같이, 테노포비르 디소프록실의 가장 안정적인 염이다.

표 2

화합물	출발 HPLC 순도 (%)	스트레스 검사 후 HPLC 순도 (%)
테노포비르 디소프록실푸마레이트	99.81	4.08
테노포비르 디소프록실(유리 염기)	95.66	6.13
테노포비르 디소프록실 L-타르트레이트	98.10	21.12
테노포비르 디소프록실 D-타르트레이트	99.66	25.51
테노포비르 디소프록실숙시네이트	99.04	54.16
인산이수소 테노포비르 디소프록실	99.66	97.69

[0034] (테노포비르 디소프록실 및 이것의 염의 화학적 안정성)

[0035] (스트레스 상태: 46시간 동안 80℃)

[0036] 상기 활성 물질 용해도는 상기 약물의 생체이용률에 중요하다. 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 용해도는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트를 비롯한 기타 염보다 뛰어나다(도 3).

[0037] 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(구조식 II)를 함유하는 상용화된 제약 생성물(Truvada® 및 Atripla®)의 상이한 배치(batch)를 XRPD로 분석하였고, 다양한 양의 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트(구조식 III)를 발견하였다. 게다가, 우리는 습식 과립화 공정을 사용하는 제형 시험 중에 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트(구조식 III) 중의 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(구조식 II)의 부분적 변환(약 30%)를 관측하였다. 한편, 우리는 제약 생성물의 제조를 위해 인산이수소 테노포비르 디소프록실을 사용했을 때 API 고체 형태에 변화가 없음을 관측하였다.

[0038] 상이한 고체 형태는 일반적으로 물리-화학적 특성들, 예컨대 용해도 또는 화학적 안정성의 측면에서 서로 다르다. 이것은 상기 제약 생성물의 품질 수명뿐만 아니라, 생체이용률까지 영향을 미칠 수 있고, 따라서 안전성 및 효능에도 영향을 미칠 수 있다. 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 물리-화학적 특성들 때문에 상기 염이 약 제학적 조성물의 제조 방법에 사용되기 적합하다.

[0039] 특징화 방법

[0040] XRPD (X-레이 분말 회절 분석)

[0041] 실험실 X'PERT PRO MPD PANalytical 회절계로 회절 패턴을 획득함

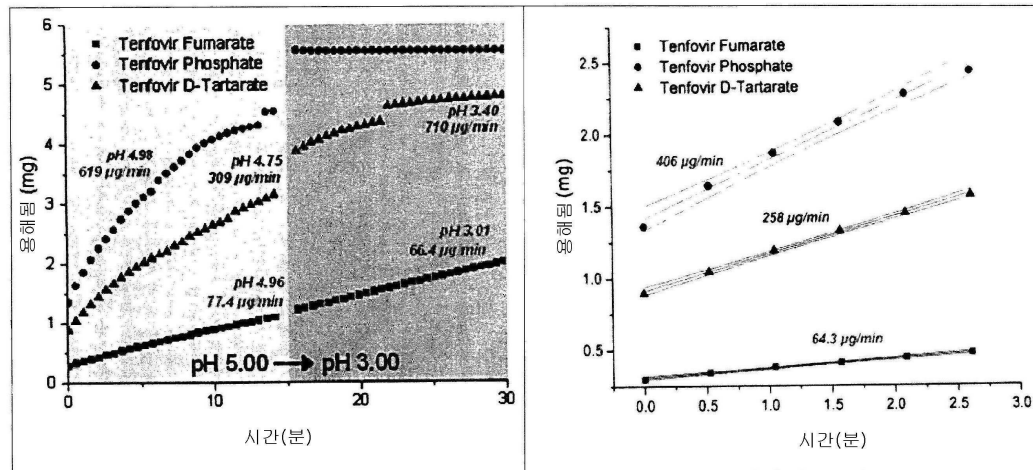
- [0042] 사용된 방사선 $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.542\text{\AA}$)
- [0043] 생성기 설정: 여기 전압 45kV, 애노드 전류 40mA.
- [0044] 스캔 설명: 스캔 유형 - 고니오(gonio), 측정 범위 $2-40^\circ 2\theta$, 스텝 크기 $0.01^\circ 2\theta$, 스텝 시간: 0.5초
- [0045] 시료를 Si 판 상에서 수용함으로써 측정함(제로 백그라운드 홀더).
- [0046] 입사광학계: 프로그램 가능한 발산 슬릿(divergence slits)(조사 길이 10mm), 10mm 마스크, $1/4^\circ$ 산란 방지 고정 슬릿, 0.02 래드(rad) 평행 슬릿(Soller slits).
- [0047] 반사 광학계(Diffracted beam optics): X'Celerator 검출기, 스캐닝 모드, 활성 길이 2.122° , 0.02 래드 평행 슬릿, 산란 방지 슬릿 5.0mm, Ni 필터.
- [0048] **HPLC(고성능 액체 크로마토그래피)**
- [0049] 컬럼: Zorbax Eclipse XDB C18 RRHD, 100 x 3.0mm(I.D.) x 1.8 μm (Agilent), 실행 시간: 11.5분, 주입 체적: 2 μl , 이동상: MFA: 10mM K_2HPO_4 pH=7.0; MFB: ACN; MFA: 90-40-40-90; t: 0-7-9-9.5; F: 0.5ml/분; 35 $^\circ\text{C}$
- [0050] **^1H -NMR**
- [0051] ^1H NMR 스펙트럼을 위해, Bruker NMR 분광기 AVANCE 500MHz 및 DMSO(용매)를 사용하였다. 화학양론을 API 및 형태 이성질체의 상응하는 신호들의 적분에서 결정하였다.
- [0052] **DSC**
- [0053] Perkin Elmer Pyris 1 차등 스캐닝 열량계를 사용하여 DSC 곡선을 기록하였다. 특정을 위해, 대략 2~6mg의 시료를 알루미늄 팬에 올려 놓고, 정확히 칭량하고 천공 뚜껑으로 밀폐하였다. 측정에 앞서, 상기 뚜껑에 구멍을 내어, 결과적으로 대략 1.5mm 핀홀들을 얻었다. 상기 시료를 이어서 보통 10K/분의 가열속도를 사용하여 약 100 mL/분이 유속으로 흐르는 질소 하에서 가열하였다.
- [0054] 실시예
- [0055] 실시예 1: 테노포비르 디소프록실 염기에서 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 제조
- [0056] 테노포비르 디소프록실 염기(2.78g)를 60 $^\circ\text{C}$ 에서 100ml 용기(Easy Max)에 담긴 이소프로판올(90ml)에 용해시켰다. 이후, 1당량의 인산(0.33ml, 85%)을 상기 용기에 적가하였다. 90분 후, 상기 현탁액을 냉각 속도 0.1K/분으로 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각하였다. 테노포비르 디소프록실 포스페이트를 여과하고, 이소프로판올(2 x 30ml)로 2회 세척하고, 밤새(16시간) 실온으로 건조하였다. 단리된 결정의 수율은 80%(HPLC: 99.56 %)였다.
- [0057] 크로마토그래피의 결과를 부록(도 4)에서 확인할 수 있다. 주사 전자 현미경으로 입자 크기 분포도를 획득하였다. 입자들 대부분은 100 μm 보다 작았다(도 5).
- [0058] 실시예 2:
- [0059] 테노포비르 디소프록실 푸마레이트에서 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 제조
- [0060] 테노포비르 디소프록실푸마레이트(50g)을 60 $^\circ\text{C}$ 에서 1L 용기에 담긴 이소프로판올(450ml)에 용해시켰다. 상기 용액에 상기 생성물(3g)을 시딩하였다. 인산(50ml 이소프로판올로 희석한 85% 수성 인산 6ml)을 30분 동안 상기 용기에 적가하였다. 그리고 나서, 상기 현탁액을 냉각 속도 0.3333K/분으로 20 $^\circ\text{C}$ 로 냉각하였다. 테노포비르 디소프록실 포스페이트를 여과하고, 이소프로판올로 2회 세척하고, 건조하였다(40 $^\circ\text{C}$ / 100mbar/ 16시간). 상기 단리된 결정의 수율은 90%(HPLC: 99.76, 도 6)였다. 푸마르산의 함량은 <0.10%(HPLC)였다. 주사 전자 현미경으로 입자 크기 분포도를 획득하였다. 입자들 대부분이 100 μm 보다 작았다(도 7).
- [0061] 실시예 3:
- [0062] 제약 생성물의 제조
- [0063] 인산이수소 테노포비르 디소프록실(300g), 락토오스 일수화물(206g), 미세결정질 셀룰로오스(Avicel pH 101;50g), 크로스카멜로오스 소듐(30g), 폴리비닐피롤리돈 K-25(20g) 및 스테아르산 마그네슘(10g)을 체질하였다. 상기 혼합물을 고전단 과립기에 로딩하였다. 짧은 시간 간격으로 상기 혼합물에 정제수(150ml)를 살포하고, 상기 혼합물을 과립이 되도록 반죽하였다. 습식 과립을 60 $^\circ\text{C}$ 의 오븐에서 건조하였다. 건조된 과립을 분쇄 및 체

질하였다. 최종 혼합물을 회전 정제화 기계에서 정제로 압착하였다.

도면

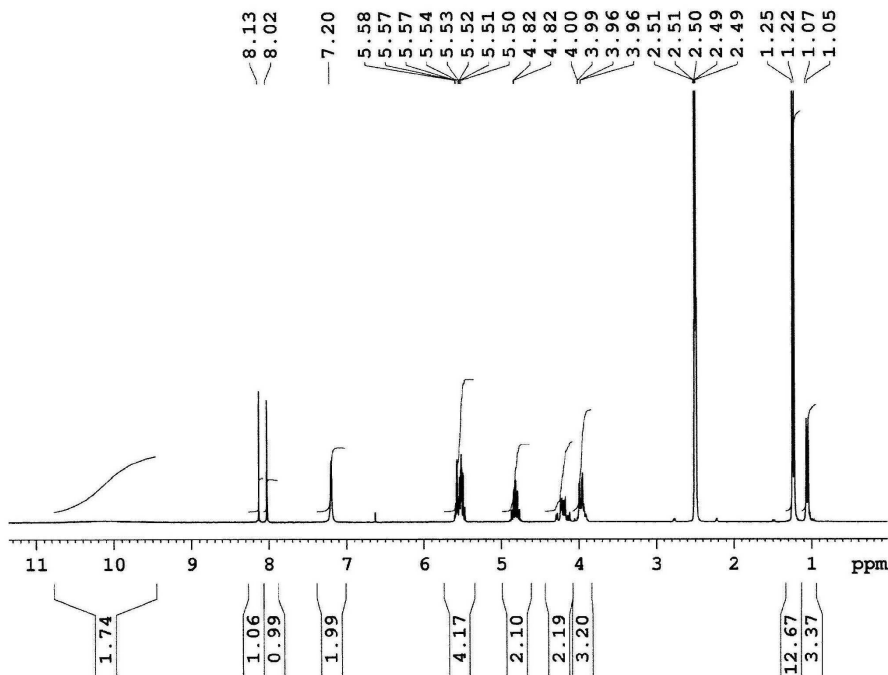
도면1

테노포비르 디소프록살 염의 겔보기 용해도 및 용해 속도



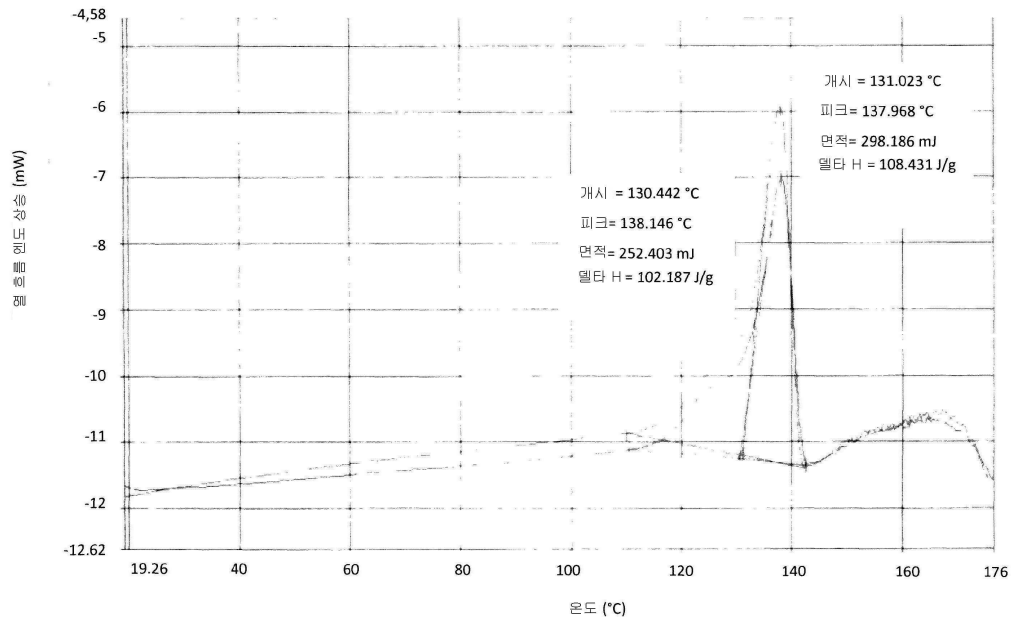
도면2

인산이수소 테노포비르 디소프록살의 ^1H NMR



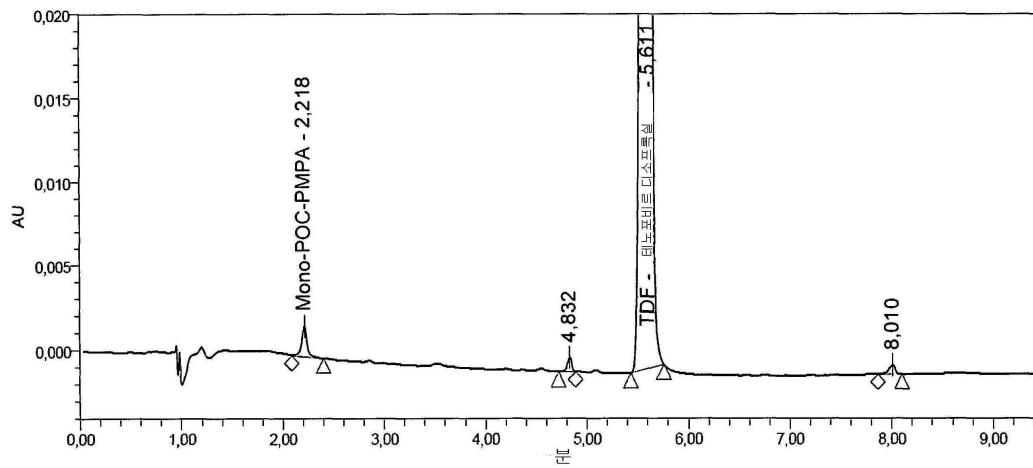
도면3

인산이수소 테노포비르 디소프록실의 DSC



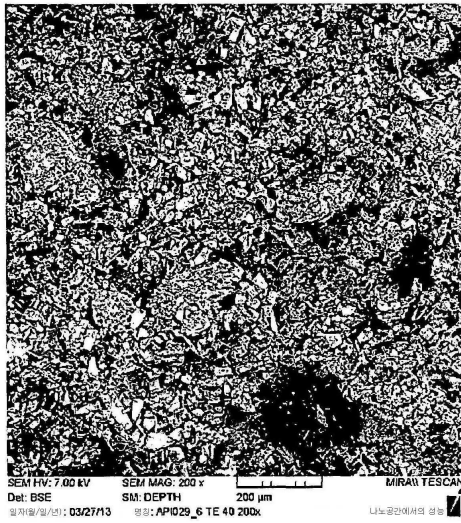
도면4

테노포비르 디소프록실에서 제조된 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 전형적인 HPLC 크로마토그램



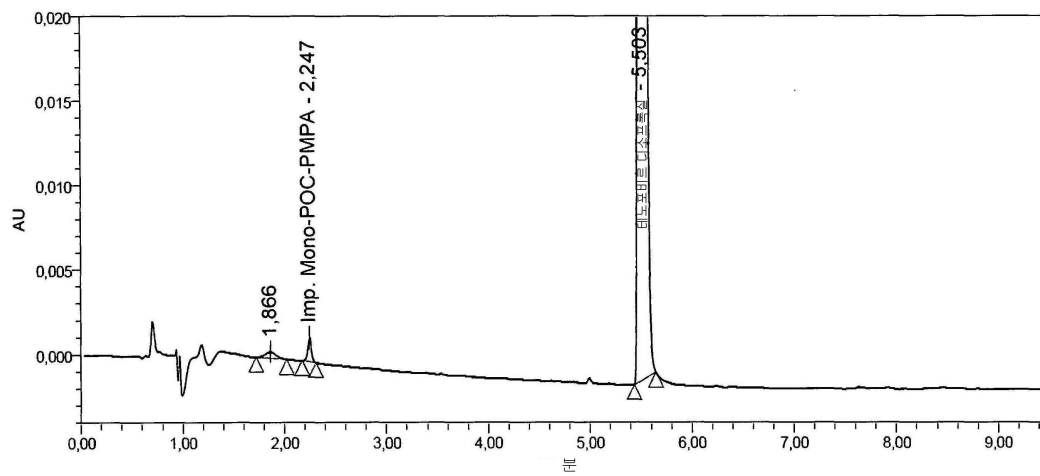
도면5

인산이수소 테노포비르 디소프록실의 SEM 영상



도면6

테노포비르 디소프록실 푸마레이트에서 제조된 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 전형적인 HPLC 크로마토그램



도면7

테노포비르 디소프록실 푸마레이트에서 제조된 인산이수소 테노포비르 디소프록실의 SEM 영상

