

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일
2009년 7월 16일 (16.07.2009)

PCT

(10) 국제공개번호
WO 2009/088220 A2

- (51) 국제특허분류:
C07D 213/80 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2009/000071
- (22) 국제출원일: 2009년 1월 7일 (07.01.2009)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2008-0002118 2008년 1월 8일 (08.01.2008) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 한올제약주식회사 (HANALL PHARMACEUTICAL COMPANY, LTD) [KR/KR]; 대전 대덕구 상서동 400-1, 306-120 Daejeon (KR).
- (72) 발명자: 김
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 김성욱 (KIM, Sung Wuk) [KR/KR]; 경기 성남시 분당구 구미동 250 번지 삼환빌라 102 동 304 호, 463-802 Gyeonggi-do (KR). 전성수 (JUN, Sung Soo) [KR/KR]; 경기 성남시 분당구 서현동 현대아파트 426 동 701 호, 463-777 Gyeonggi-do (KR). 조영관 (JO, Young Gwan) [US/KR]; 대전 유성구 지족동 647-1 어울림시티 202 동 401 호, 305-330 Daejeon (KR). 구자성 (KOO, Ja Seong) [KR/KR]; 대전 유성구 송강동 한마을아파트 110 동 1407 호, 305-756 Daejeon (KR). 김영웅 (KIM, Young Woong) [KR/KR]; 대전 대덕구 법1 동 주공2 단지 210 동 1412, 306-752 Daejeon (KR). 김병하 (KIM, Byoung Ha) [KR/KR]; 대전 유성구 관평동 대덕테크노밸리 6 단지 네오미아아파트 603 동 2503 호, 305-509 Daejeon (KR). 강민석 (KANG, Min Seok) [KR/KR]; 경기도 고양시 일산구

마두 2 동 789 번지 라이프아파트 506 동 305 호, 410-811 Gyeonggi-do (KR).

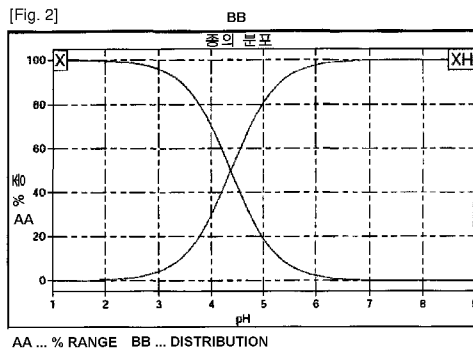
- (74) 대리인: 서종완 (SUH, Jong Wan); 서울특별시 서초구 서초동 1669-15 성운빌딩 4층, 137-881 Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: N,N-DIMETHYL IMIDODICARBONIMIDIC DIAMIDE NICOTINATE, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME

(54) 발명의 명칭: N,N-디메틸 이미도디카르보이미딕 디아미드의 니코틴산염, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약제학적 조성물



(57) Abstract: Disclosed herein are a novel nicotinic acid salt of N,N-dimethyl imidodicarbonimidic diamide, a preparation method thereof and a pharmaceutical composition comprising the same. More specifically, disclosed herein are the nicotinic acid salt of N,N-dimethyl imidodicarbonimidic diamide, which has improved physical and chemical properties including solubility, stability, non-hygroscopicity and anti-adhesive properties, and low toxicity, and thus is very effective in the prevention and treatment of not only diabetes and its complications in patients with so-called metabolic syndromes, in which diabetes, obesity, hyperlipidemia, fatty liver, coronary artery disease, osteoporosis, polycystic ovary syndromes, etc. appear in combination, but also of p53 gene-deficient cancers, muscular pain, muscle cytotoxicity and rhabdomyolysis, as well as the preparation method thereof and the pharmaceutical composition comprising the same.

(57) 요약서: 본 발명은 N,N-디메틸 이미도디카르보이미딕 디아미드의 니코틴산염, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 용해도, 안정성, 비흡습성, 정제 제형으로서의 가공성 등의 물리화학적 성질이 개선되었을 뿐 아니라, 독성이 낮고, N,N-디메틸 이미도디카르보이미딕 디아미드가 본질적으로 발효하는 약화학적 특성인 당뇨 및 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 지방간, 관상동맥질환, 골다공증, 다낭성 난소증후군 등이 복합적으로 나타나는 이른바 대사성 증후군을 지닌 자들의 당뇨병 치료, 당뇨병자의 합병증의 근본 원인 물질인 중성 지질 저하 작용에 의한 합병증 예방 및 치료 그리고 p53 유전자가 결여된 암, 근육통, 근육세포 독성 및 횡문근 융해의 예방 및 치료 효과를 더욱 증가시켜줄 수 있는 치료제로서 유효한 N,N-디메틸 이미도디카르보이미딕 디아미드의 니코틴산염, 그의 제조방법과 그의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

WO 2009/088220 A2

명세서

N,N-디메틸 이미도디카르본이미덕 디아미드의 니코틴산염, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약제학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 N,N-디메틸 이미도디카르본이미덕 디아미드의 신규염, 그의 제조방법 및 그의 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 용해도, 안정성, 비흡습성, 정제 제형으로서의 가공성 등의 물리화학적 성질이 우수하고, 독성이 낮으며, 당뇨 및 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 지방간, 관상동맥질환, 골다공증, 다낭성 난소증후군 등이 복합적으로 나타나는 이른바 대사성 증후군을 지닌 자들의 당뇨병 치료, 당뇨병자의 합병증의 근본 핵심 원인 물질인 중성 지질 저하 작용에 의한 합병증 예방 및 치료 그리고 p53 유전자가 결여된 암, 근육통, 근육세포 독성 및 황문근 용해의 예방 및 치료에 매우 효과적인 치료제로서 유효한 N,N-디메틸 이미도디카르본이미덕 디아미드의 신규한 결정성 산부가염, 그의 제조방법과 그의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] N,N-디메틸 이미도디카르본이미덕 디아미드는 일반명이 메트포르민(Metformin)으로, 인슐린 비의존형 당뇨병 치료제로 당뇨병 환자가 이 약물을 복용 시 모든 경구용 당뇨병 약 중에서는 혈당 강하 작용이 가장 우수하고 합병증 발생 및 악화 예방력이 가장 우수한 비구아니드계 약물이다.
- [3] 모든 경구용 당뇨병 치료제 중에서 메트포르민만이 1차 선택약으로서 특징을 지니고 있다는 사실은 여러 논문에서 제시되어 있다. 특히 메트포르민의 약효가 AMPK(AMP-activated protein kinase)를 활성화시킨다는 사실이 입증됨으로써 그 임상 효과의 정당성을 입증해주게 된 것이다. AMPK는 탄수화물 대사와 지질 대사를 생리적으로 조절하는 핵심 효소이며 메트포르민은 이 효소를 활성화시켜 고혈당을 정상화시키고 지질 상태를 개선시키며 월경 불순, 배란 및 임신을 정상화시키고, 지방간을 치료하며 유전자 p53(Tumor protein p53)이 결여된 암의 예방 및 치료가 보고되었다.
- [4] 펜실바니아 의대 암 연구소(Abramson Cancer Center)가 암 전문지를 통해 발표한 바에 따르면 p53 유전자가 결여된 암의 예방과 치료에 AMPK 효소 활성화제인 메트포르민이 효과가 있다고 보고하였다[Monica Buzzai, et al. Syntemic Treatment with the Antidiabetic Drug Metformin Selectively Impairs p53-Deficient Tumor Cell Growth, Cancer Res 2007; 67:(14). July 15, 2007].
- [5] 즉, 인체가 불리한 조건에 처하게 되면 이에 적응하는 에너지 대사를 전개시켜 주는 AMPK 효소를 메트포르민이 활성화시켜 당과 지질을 조절하고 암세포를 제거한다.
- [6] p53 유전자는 손상된 세포나 필요 없는 세포 그리고 노화세포를 자살하게

- 하는데, 암세포가 변이되면 이 p53 유전자가 결여되어 난치성 암세포가 된다.
- [7] 이 p53 유전자가 결여된 난치성 암세포의 AMPK 효소를 메트포르민이 활성화시켜 대사 경로가 바뀌게 되고 바뀐 대사 경로에 적응치 못하여 암세포는 사멸한다는 것이 실험으로 입증되었다.
- [8] 이 발표를 통해 밝혀진 바는 이 p53 유전자는 AMPK라는 에너지 대사 조절 효소를 이용하여 암을 제거하고 장수를 유지시킨다는 점이다.
- [9] 메트포르민은 AMPK 효소를 활성화시켜 당과 지질 대사를 정상화하는 약물이며 p53 유전자가 결여된 암에 메트포르민을 투여하면 암세포의 에너지 대사 경로가 바뀌게 되며 메트포르민의 투여량에 비례하여 항암 작용이 증가하며, 메트포르민은 당뇨병을 치료하는 정상 용량으로 암을 치료하는데 효과적임이 밝혀져 있다.
- [10] 또한 미국 보스턴 소재 메디컬센터(Beth Israel Deaconess Medical center)의 연구진이 의학 전문지를 통해 발표한 바에 따르면 PGC-1 α 활성제인 메트포르민은 근육통, 근육세포 손상, 나아가 횡문근융해(rhabdomyolysis)라는 심각한 부작용을 예방하는데 효과적임이 밝혀져 있다[Jun-ichi Hanai, et al. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity, J. Clin. Invest. 117:3940-3951(2007)].
- [11] 또한 Atrogin-1 유전자의 발현은 근육통, 근육세포 손상, 나아가 횡문근융해(rhabdomyolysis)의 근육독성을 일으키지만, 메트포르민은 PGC-1 α 전사인자 활성으로 인해 Atrogin-1 유전자의 발현을 억제하여 Atrogin-1 유전자의 발현증가로 인한 근육장해를 억제하고 예방한다.
- [12] 약학적으로 메트포르민은 유리염기 형태인 것이 유용하지만, 안정성이 떨어지는 단점이 있기 때문에 약제학적으로 허용 가능한 산부가염 형태로 투여되고 있다.
- [13] 대한민국특허등록 제90,479호에는 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 제조하는데 있어서는 (1) 우수한 용해도; (2) 우수한 안정성; (3) 비흡습성; (4) 정제 제형으로서의 가공성과 같은 네 가지 물리화학적 기준을 충족시킬 수 있어야 한다고 기술하고 있다. 약제학적으로 허용되는 산부가염으로서 네 가지 조건을 모두 충족시키기란 매우 어려운 면이 있다.
- [14] 메트포르민 염산염이 아닌 그 외에 부가 염에 대한 연구는 예전부터 이루어져 왔다. CN 1962661A에서는 임상적으로 항악성(抗惡性) 빈혈인자로 쓰이는 엽산을 이용한 메트포르민 염산염에 대한 특허를 출원했었고, WO 2005/033067에서 고지혈증, 고혈당증 치료에 쓰이는 메트포르민 1,2,6,7,8,8a-헥사하이드로-베타,감마,6-트리하이드록시-2-메틸-8-[(2s)-2-메틸-1-옥소부톡시]-, (베타R,감마R,1S,2S,6S,8S,8aS)-1-나프탈렌헵타산염에 대한 특허를 출원하였다. US 3,957,853에서 메트포르민 아세틸살리실산염에 대한 특허를 출원하였으며, US 4,028,402에서 비구아니드계 화합물의 새로운 부가 염에 대한 특허를 출원하였다. US 4,080,472에서는 메트포르민 클로피브린산염의 당뇨병

관련 질환에 대한 특허를 출원하였으며, US 6,031,004에서는 메트포르민의 푸마르산염, 석신산염, 말레인산염에 의한 의약 조성물과 그의 용도에 대한 내용을 나타내고 있으며, US 4,835,184에서는 p-클로로-페녹시아세트산염, US 3,903,141에서는 아다만탄염에 대해 개시하고 있다.

- [15] 이처럼 메트포르민 부가염에 대한 연구는 꾸준히 진행되어 왔지만, 지금까지 메트포르민은 오로지 염산염으로서의 약물만이 허가되어 인슐린-비의존성 당뇨병(non-insulin dependent diabetes mellitus) 치료제로 널리 처방되고 있으며, 메트포르민 염산염의 통상적인 투여량은 하루 최대 2550 mg으로 식사와 함께 500 mg, 750 mg 정제를 하루에 2 ~ 3회에 걸쳐서 투여한다. 그러나 이러한 메트포르민 염산염 및 그 외의 부가염은 약리학적 효과를 위해 용해도, 안정성, 비흡습성, 부착방지특성 등의 물리화학적 성질의 개선 및 독성의 저하가 요구되고 있다.

- [16] 한편, 기존특허(미국특허 4,080,472)에서는 메트포르민 유리염기를 합성할 때, 메트포르민 염산염에서 염산을 제거하기 위해서 이온교환수지 칼럼을 사용하여 어렵게 생산하고, 용매를 가열 환류하고 뜨거운 상태에서 여과를 하는 혹독한 생산조건을 요구한다. 그러므로 특별한 설비 없이 일반적인 생산설비에서 합성이 가능하도록 단순하게 공정을 개선하여 산업이용가능성을 높여 보다 낮은 단가로 메트포르민의 유기산염을 합성할 수 있어 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는데 사용되는 다양한 산과의 반응에 이용할 수 있는 방법이 요구되고 있다.

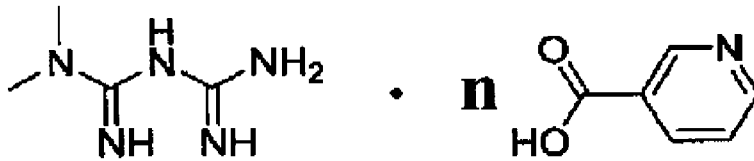
발명의 상세한 설명

기술적 과제

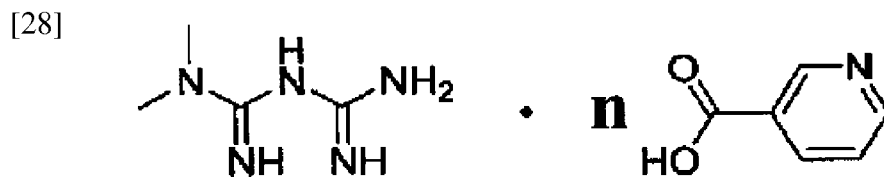
- [17] 본 발명의 목적은 비흡습성, 용해도, 안정성, 정제 제형으로서의 가공성 등의 물리화학적 성질이 우수하고, 독성이 낮으며, 당뇨, 비만증, 고혈압, 고지혈증, 지방간, 관상동맥질환, 골다공증 또는 다낭성 난소증후군이 복합적으로 나타나는 대사성 증후군자의 당뇨병 및 이의 합병증, p53 유전자가 결여된 암, 근육통, 근육세포 독성 및 횡문근융해의 예방 및 치료에 유효한 약제학적으로 허용 가능한 메트포르민 니코틴산염 및 그의 제조방법을 제공하는데 있다.
- [18] 또한, 본 발명의 목적은 이온교환수지 칼럼의 사용, 용매를 가열 환류하고 뜨거운 상태에서 여과를 하는 혹독한 생산조건을 요하지 않는 메트포르민 니코틴산염의 제조방법을 제공하는데 있다.
- [19] 또한, 본 발명의 목적은 메트포르민의 신규한 니코틴산염을 활성성분으로 포함하고, 당뇨 및 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 지방간, 관상 동맥 질환, 골다공증, 다낭성 난소증후군 등이 복합적으로 나타나는 이른바 대사성 증후군을 지닌 자들의 당뇨병 및 그의 합병증, p53 유전자가 결여된 암, 근육통, 근육세포 독성 및 횡문근 융해 등의 예방 및 치료에 매우 효과적인 약제학적 조성물을 제공하는데 있다.

기술적 해결방법

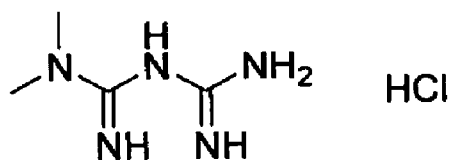
- [20] 본 발명자들은 메트포르민 니코틴산염, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 당뇨병 치료제로 유용한 조성물을 제조하여 본 발명을 완성하였다.
- [21] 즉, 본 발명은
- [22] (1) 하기 화학식 1로 표시되는 것을 특징으로 하는 메트포르민 니코틴산염;
- [23] 화학식 1



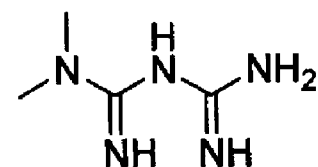
- [24] 상기 n은 1 또는 2이다.
- [25] (2) 상기 (1)에서, 무수화물 내지 수화물 상태의 메트포르민 니코틴산염;
- [26] (3) 하기 화학식 2의 메트포르민 염산염 1 몰당량과 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 무기염기 1 내지 4 몰당량을 물이나 유기용매 상에서 반응시켜 하기 화학식 3의 메트포르민 유리염기를 생성 후에 무기염을 제거하고, 유기용매 상에서 하기 화학식 4의 니코틴산 1 내지 4 몰당량과 반응시키는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 1로 표시되는 메트포르민 니코틴산염의 제조방법;
- [27] [화학식 1]



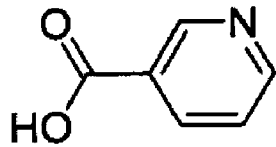
- [29] 상기 n은 1 또는 2이다.
- [30] 화학식 2



- [31] 화학식 3



- [32] 화학식 4



- [33] (4) 상기 (3)에 있어서, 상기 유기용매가 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤 및 아세토니트릴로 구성된 군으로부터 선택되는 유기용매인 것을 특징으로 하는 방법;
- [34] (5) 상기 (3)에 있어서, 상기 반응이 -10 내지 80°C 온도범위에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법;
- [35] (6) 상기 (3)에 있어서, 화학식 1의 메트포르민 염산염 1 몰당량과 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 무기염기 1 내지 2 몰당량을 반응시켜 화학식 2의 메트포르민 유리염기를 합성하는 것을 특징으로 하는 방법;
- [36] (7) 상기 (1)의 메트포르민 니코틴산염을 유효성분으로 하는 당뇨 및 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 지방간, 관상 동맥 질환, 골다공증, 다낭성 난소증후군 등이 복합적으로 나타나는 이른바 대사성 증후군을 지닌 자들의 당뇨병 및 그의 합병증, p53 유전자가 결여된 암의 치료, 근육통, 근육세포 독성 및 횡문근융해로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1종 이상의 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물;
- [37] (8) 상기 (7)에 있어서, 서방성 및 속방성 정제, 연질캡셀제, 경질캡셀제, 환제, 과립제 또는 산제, 주사제, 액제로 제조된 것임을 특징으로 하는 약제학적 조성물;
- [38] (9) 상기 (8)에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 또는 부형제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물; 및
- [39] (10) 상기 (7), (8) 또는 (9)에 있어서, 메트포르민 니코틴산염으로서 1일 1 내지 3회에 걸쳐 50 내지 3,000 mg이 경구 투여됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물의 10 가지의 특징적인 요소로 구성되어 있다.

[40]

유리한 효과

- [41] 최근에 알려진 메트포르민에 관한 논문에 의하면, Josie M M Evans는 2형 당뇨병 환자에게 메트포르민 치료를 받을 시 그렇지 않은 환자에 비해 암 발병률이 낮다는 연구결과를 내놓았다[Josie MM, Evans et al. BMJ. 2005, 330, 1304-1305]. 또한 Samantha L. Bowker는 메트포르민을 복용하는 2형 당뇨병 환자가 술폰일우레아 복용하거나 인슐린을 투약하는 환자 보다 암과 관련된 사망률이 낮다고 보고하였다[Samantha L et al. Diabetes Care. 2006, 29, 254-258].
- [42] 또한, 니코틴산은 최근에 이르러 당뇨병 환자에서 특히 높아지는 중성 지질의 저하약으로서 그리고 좋은 지질인 HDL(고밀도 지단백질(High-density lipoprotein))을 증가시키는 약으로서 널리 인정되기 시작했으며[Canner PL, Berge

KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J. Am. Coll. Cardiol. 8 (6): 1245-1255(1986)], 메트포르민이 지닌 중성 지질저하 작용은 오래전부터 임상계에 널리 알려진 메트포르민의 본질적 특성이다. 뿐만 아니라 니코틴산은 당뇨병, 고지혈증, 고혈압 등으로 인해 나타나는 뇌신경 장애와 유전자 장애까지도 정상화시키는 병태 개선 과정에 핵심적으로 작용함이 밝혀졌다[The journal of pharmacology and experimental therapeutics; 324; 883-893(2008), NAD and vitamin B3: From metabolism to therapeutics; Anthony A. Sauve Cornell. Medical college of cornell university]. 따라서 메트포르민에 니코틴산염으로 한 본 발명의 새로운 메트포르민 니코틴산염은 당뇨병자의 합병증의 근본 핵심 원인 물질인 중성 지질 저하 작용을 매우 증강시켜주는 당뇨병 약이 될 수 있다.

- [43] 본 발명에 따르는 메트포르민 니코틴산염은 기존에 당뇨병 치료제로서 사용되었던 메트포르민 염산염보다 우수한 혈당 강하 효과, 특히 공복 시 뿐만 아니라 식후 혈당 강하에 매우 효과적이고 인슐린 감수성을 증가시키는 효과를 나타낸다.
- [44] 또한 본 발명에 따르는 메트포르민 니코틴산염의 제조방법은 단순하고 특별한 설비 없이 진행 가능하도록 공정을 확립하였다. 또한, 공정을 개선하여 산업이용가능성을 높여 보다 낮은 단가로 메트포르민의 신규염을 합성할 수 있다.
- [45] 본 발명에 따른 메트포르민 니코틴산염은 약제학적 제형의 제조에 적합한 결정성 산부가염으로서 염산을 사용하여 제조되는 기존의 메트포르민 염산염에 비하여 비교적 독성이 낮은 니코틴산을 사용하면서도 용해도, 안정성, 비흡습성 및 정제 제형으로서의 가공성 등 제제학적 물리학적 장점을 증가시켜 줄 뿐만 아니라 메트포르민 염산염과 같이 당뇨 및 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 지방간, 관상 동맥 질환, 골다공증, 다낭성 난소증후군 등이 복합적으로 나타나는 이른바 대사성 증후군을 지닌 자들의 당뇨병 치료, 당뇨병자의 합병증의 근본 핵심 원인 물질인 중성 지질 저하 작용에 의한 합병증 예방 및 치료 그리고, p53 유전자가 결여된 암의 치료 효과 및 근육통, 근육세포 독성 및 횡문근융해 등의 예방 및 치료에 매우 효과적인 약제학적 조성물로서 약리적으로도 우수한 효과를 기대할 수 있다.
- [46] 하기 표 1은 메트포르민 염산염의 결정성 산부가염을 형성하는 염산과 메트포르민 니코틴산염의 결정성 산부가염을 형성하는 니코틴산의 경구독성을 비교한 것이다. 두 산의 독성자료는 Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS) Data에서 발췌하였다.
- [47] 표 1

산	투여경로	대상동물	투여량 (LD ₅₀)
염산	복강주사	마우스	40mg/kg
	경구	래빗	900mg/kg
니코틴산	복강주사	마우스	358mg/kg
	피하주사	마우스	3,500mg/kg
	경구	마우스	3,720mg/kg
	정맥주사	마우스	5g/kg
	복강주사	랫트	730mg/kg
	피하주사	랫트	5g/kg
	경구	랫트	7g/kg
	경구	래빗	4,550mg/kg
LD ₅₀ : 50% 치사량			

- [48] 상기 표 1에 나타난 바와 같이, 메트포르민의 결정성 산부가염 제조에 사용되었던 염산은 화합물 그 자체로서도 독성이 있으나, 본 발명에서 사용하는 니코틴산은 염산에 비해 독성이 1/5 이하일 정도로 안전하다. 메트포르민 니코틴산염에 대한 약리학적 효과를 여러 가지 방법으로 생체내(in vivo) 및 생체외(in vitro)에서 실험해 본 결과 메트포르민 니코틴산염은 메트포르민 염산염에 비해 혈당 강하 효과, 지질 저하 작용 및 대사 증후군(metabolic syndrome) 개선 효과가 더욱 우수할 뿐 아니라 메트포르민 염산염보다 적은 용량을 투여하여 치료 목적을 달성할 수 있음을 예상할 수가 있다.

[49]

도면의 간단한 설명

- [50] 도 1은 본 발명에 따른 실험예 6의 메트포르민 (1:1) 니코틴산염에 대한 pKa 값에 대한 자료이다.

- [51] 도 2는 본 발명에 따른 실험예 6의 메트포르민 (1:2) 니코틴산염에 대한 pKa 값에 대한 자료이다.

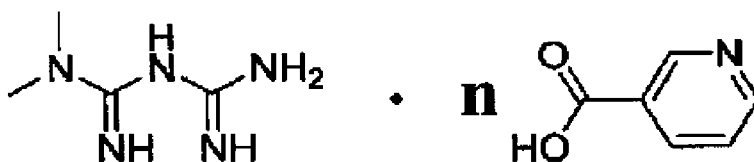
[52]

발명의 실시를 위한 형태

- [53] 본 발명은 용해도, 안정성, 비흡습성 및 정제 제형으로서의 가공성 등 물리화학적 특성이 보다 우수할 뿐 아니라, 독성이 낮고, 당뇨병 및 그의 합병증, p53 유전자가 결여된 암의 치료 효과 및 근육통, 근육세포 독성 및 횡문근융해의 예방 또는 치료에 보다 유효한 화학식 1의 신규한 메트포르민 니코틴산염에 관한 것이다.

- [54] [화학식 1]

[55]

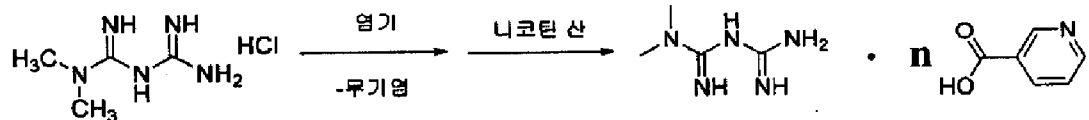


[56] 상기 n은 1 또는 2이다.

[57] 또한, 본 발명에서는 상기 화학식 1의 메트포르민 니코틴산염의 제조방법을 포함하는 바, 그 제조방법은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 물 또는 유기용매 중에서 화학식 2의 메트포르민 염산염에 염기를 가하여 제조된 하기 화학식 3으로 표시되는 메트포르민 유리염기에 하기 화학식 4로 표시되는 니코틴산을 반응시켜 제조하는 것으로 구성된다.

[58] [반응식 1]

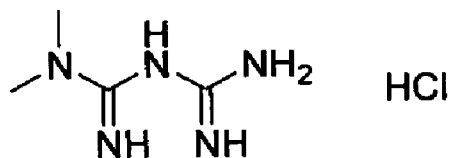
[59]



[60] 상기 n은 1 또는 2이다.

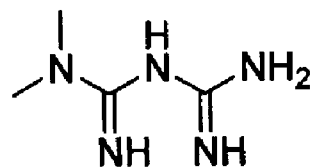
[61] [화학식 2]

[62]



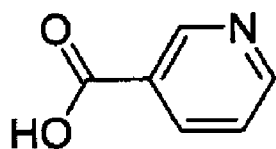
[63] [화학식 3]

[64]



[65] [화학식 4]

[66]



[67] 상기 반응식 1로 표시되는 본 발명의 제조방법을 각 과정별로 세분화하면,

[68] 1) 화학식 2의 메트포르민 염산염의 부가 염을 제거하여 화학식 3의 메트포르민 유리염기를 제조하는 단계;

[69] 2) 화학식 4의 니코틴산을 유기용매에 용해시킨 후, 상기 화학식 3의 메트포르민 유리염기에 첨가하여 혼합물을 제조하는 단계; 및

[70] 3) 상기 혼합물을 교반하여 얻은 고체를 여과, 세척 및 건조시켜 화학식 1의 신규한 결정성 산부가염을 형성하는 단계로 구성된다.

[71] 본 발명에 따른 메트포르민 결정성 산부가염은 상기 화학식 3으로 표시되는 메트포르민 유리염기를 함유한 용액 내에 니코틴산을 첨가하여 제조하며, 각

제조 단계별로 상세히 설명하면 다음과 같다.

- [72] 제 1 단계 제조과정에서는 메트포르민 유리염기를 얻기 위해서 물 또는 유기용매를 사용할 수 있고, 유기용매만을 사용하는 것이 바람직하다.
- [73] 제 2 단계에서는 메트포르민 함유 반응액에 니코틴산을 첨가하는 과정으로서, 니코틴산은 메트포르민 염산염 1 몰당량에 대해 1 내지 4 몰당량을 사용하는 것이 바람직하다.
- [74] 상기한 제 1 단계 및 제 2 단계에서는 유기용매로서 통상의 유기용매를 사용하며, 특히 바람직하기로는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤 및 아세트니트릴 중에서 선택된 유기용매를 사용하는 것이다.
- [75] 제 3 단계는 결정성 산부가염의 형성단계로서 반응은 -10 내지 80°C의 온도범위에서 수행한다.
- [76] 본 발명에서 사용하는 용어인 메트포르민 니코틴산염은 특별한 언급이 없는 한, 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 또는 메트포르민 (1:2) 니코틴산염을 의미하고, 메트포르민 (1:1) 또는 (1:2) 니코틴산염은 미반응의 메트포르민 유리염기와 니코틴산을 소량, 바람직하게는 5중량% 이하로 포함하는 것을 의미한다.
- [77] 본 발명의 메트포르민 니코틴산염은 무수물 및 수화물을 모두 포함하나 바람직하게는 반수화물 및 일수화물이다.
- [78] 본 발명에서는 메트포르민 염기의 제조 공정을 단순하고 특별한 설비 없이 진행 가능하도록 공정을 확립하였다. 메트포르민 염산염의 염산을 제거하기 위해서 미국특허 제4,080,472호에서는 이온교환수지 칼럼을 사용하거나, 미국특허 제4,028,402호와 같이 용매를 가열 환류하며 뜨거운 용액을 여과하는 혹독한 생산조건의 합성법에 대해 개제하고 있다. 그러나 본 발명에서는 특별한 설비 없이 일반적인 생산설비에서 합성이 가능하도록 단순하게 공정을 개선하여 산업이용가능성을 높여 보다 낮은 단가로 메트포르민의 유기산염을 합성할 수 있다. 이 유리염기의 합성방법은 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는데 사용되는 다양한 산과의 반응에 이용할 수 있다.
- [79] 본 특허의 유리염기 합성방법을 적용할 수 있는 약제학적으로 허용 가능한 염의 종류는 다음과 같다: 염산염, 설페이트, 나이트레이트, 포스페이트, 설파이트, 디티오네이트, 아세테이트, 벤조에이트, 시트레이트, 글리코레이트염, 글리옥시레이트, 머캅토아세테이트, 감마하이드록시부티레이트, 파모에이트, 아스파르테이트, 글루타메이트, 피롤리돈 카르복시레이트, 메탄설포네이트, 나프탈렌 설포네이트, 글루코스-1-포스페이트, 클로로페녹시 아세테이트, 엠보네이트, 클로로페녹시 아세테이트, 말리에이트, 파라클로로페녹시이소부티레이트, 포르메이트, 락테이트, 석신네이트, 타트레이트, 시클로헥산카르복시레이트, 헥사노에이트, 옥타노에이트, 데카노에이트, 헥사데카노에이트, 옥토데카노에이트, 벤젠설포네이트, 트리메톡시 벤조에이트, 파라톨루엔 설포네이트, 아다만탄카르복시레이트, 글루타메이트, 피롤리돈카르복시레이트, 말로네이트, 말레이트, 옥살레이트

등이다.

- [80] 또한 본 발명은 상기 화학식 1과 화학식 2의 메트포르민 니코틴산염 또는 메트포르민 이니코틴산염을 유효성분으로 함유하고 다양한 제형을 갖는 당뇨병을 치료, 예방하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [81] 상기 방법에 의하여 제조된 본 발명의 메트포르민 니코틴산염은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하여, 서방성 및 속방성 정제, 연질캡셀제, 경질캡셀제, 환제, 과립제 또는 산제, 주사제, 액제 등의 형태로 당뇨병과 관련된 동반 질환 병적 상태의 치료 및 예방용 약제학적 제제를 제조할 수 있다.
- [82] 상기 약제학적으로 허용되는 담체 중에서 서방화의 목적으로 사용되는 매트릭스 기재로서 장용 중합체, 소수성 물질, 친수성 고분자 등 중에서 선택된 성분을 사용한다. 상기 장용 중합체로서는 폴리비닐아세테이트프탈레이트, 메타크릴산 공중합체, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 셀락, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 유드라짓L 및 유드라짓S 등 중에서 선택된 1 종 이상의 혼합물을 사용할 수 있으며, 바람직하기로는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트를 사용한다.
- [83] 상기 소수성 물질은 약학적으로 허용 가능한 것으로 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체로서 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 에틸셀룰로오스 및 셀룰로오스아세테이트, 지방산 및 지방산 에스테르류, 지방산 알코올류, 왁스류 및 무기물질 등을 선택 사용할 수 있으며, 구체적으로, 지방산 및 지방산 에스테르류로서 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 비헤네이트, 세틸 팔미테이트, 글리세릴 모노 올레이트 및 스테아린산 등 지방산 알코올류로서 세토스테아릴 알코올, 세틸알코올 및 스테아릴알코올 등 왁스류로서 카르나우바왁스, 밀납 및 미결정왁스 등 무기물질로서 탈크, 침강탄산칼슘, 인산일수소칼슘, 산화아연, 산화티탄, 카올린, 벤토나이트, 몬모릴로나이트 및 비검 등 중에서 선택된 1 종 또는 2 종을 선택하여 사용할 수 있다.
- [84] 상기 친수성 고분자는 당류, 셀룰로오스 유도체, 검류, 단백질류, 폴리비닐 유도체, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리에틸렌 유도체 및 카르복시비닐중합체 등을 선택 사용할 수 있으며, 구체적으로 당류로서 덱스트린, 폴리덱스트린, 덱스트란, 펙틴 및 펙틴 유도체, 알긴산염, 폴리갈락투론산, 자일란, 아라비노자일란, 아라비노갈락탄, 전분, 히드록시프로필스타치, 아밀로오스, 아밀로펙틴 등을 선택 사용할 수 있고, 셀룰로오스 유도체로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨,

히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트,
 히드록시에틸메틸셀룰로오스 등을 선택하여 사용할 수 있으며, 검류로서
 구아검, 로커스트 콩 검, 트라가칸타, 카라기난, 아카시아검, 아라비아검, 젤란검,
 잔탄검 등을 선택 사용할 수 있으며, 단백질을 검류로서 젤라틴, 카제인, 및 제인 등을
 선택 사용할 수 있고, 폴리비닐 유도체로서 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈
 및 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트 등을 선택 사용할 수 있으며,
 폴리메타크릴레이트 공중합체로서 폴리(부틸
 메타크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)
 공중합체, 폴리(메타크릴산, 메틸메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(메타크릴산,
 에틸아크릴레이트) 공중합체 등을 선택하여 사용할 수 있으며, 폴리에틸렌
 유도체로서 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드 등을 선택 사용할 수
 있으며, 카르복시비닐폴리머로서 카보머를 사용할 수 있다.

- [85] 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약학적으로 허용 가능한
 희석제로서 전분, 미세결정성 셀룰로오스, 유당, 포도당, 만니톨, 알기네이트,
 알칼리토류금속염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜 및 디칼슘 포스페이트 등을
 사용할 수 있다. 결합제로서 전분, 미세결정성 셀룰로오스, 고분산성 실리카,
 만니톨, 락토스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필
 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 천연검, 합성검, 코포비돈 및
 젤라틴 등을 사용할 수 있다. 붕해제로서 나트륨 전분 글리콜레이트, 옥수수
 전분, 감자 전분 또는 예비 젤라틴화 전분 등의 전분 또는 변성전분과,
 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 비검(veegum) 등의 클레이와, 미세결정성
 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의
 셀룰로오스류와, 알긴산 나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류와,
 크로스카멜로스(croscarmellose) 나트륨 등의 가교 셀룰로오스류와, 구아검,
 잔탄검 등의 검류와, 크로스포비돈(crospovidone) 등의 가교 중합체와, 중탄산
 나트륨, 시트르산 등의 비등성 제제 등을 혼합 사용할 수 있다. 윤활제로서는
 탈크, 스테아린산 마그네슘 및 알칼리토금속 스테아레이트형 칼슘, 아연 등,
 라우릴 설페이트, 수소화 식물성 오일, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 스테아릴
 푸마레이트, 글리세릴 모노스테아레이트 및 폴리에틸렌글리콜 4000 등을
 사용할 수 있다.
- [86] 본 발명의 범위가 상기 첨가제를 사용하는 것으로 한정되는 것은 아니며,
 상기한 첨가제는 당업자의 선택에 의하여 통상의 범위의 용량을 함유할 수 있다.
- [87] 상술한 바와 같이 메트포르민 니코틴산염은 다양한 형태의 경구 투여용
 제제로서 활용이 가능하며 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 인체에 대한
 투여용량은 환자 연령, 성별, 몸무게, 국적, 건강상태 및 질환의 정도에 따라
 달라질 수 있으며, 처방의의 판단에 따라 분할 투여도 가능하다.

[88]

[89] [실시예]

[90] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다.

[91]

[92] 실시예 1 : 메트포르민 유리염기의 제조

[93] 메트포르민 염산염 200.00g(1 몰당량)과 수산화나트륨 48.30g(1 몰당량)을 메탄올 1 L에서 2시간 동안 실온 교반 후에 생성된 무기염을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 생성된 고형물에 아세톤 2 L를 가한 후 녹지 않는 불용물을 여과 한 후에 여액을 감압 농축하여 148.9g(득량수율: 95.5%)의 메트포르민 유리염기를 얻었다. 녹는점은 119.0~119.5°C이었다.

[94]

[95] 실시예 2 : 메트포르민 (1:1) 니코틴산염의 제조

[96] 메트포르민 유리염기 6.397g과 니코틴산 5.47g에 무수메탄올 100mL를 가하여 가온하여 완전 용해하고, 감압증발기로 용매를 모두 건조시켰다. 생성된 결정을 분쇄하여 아세톤 400mL를 가하고 하룻밤을 교반한다. 생성된 결정을 여과하고 아세톤으로 세척하였다. 생성된 결정을 여과하고 열풍 건조하여 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 10.72g (득량수율: 95.6%)를 얻었다. 녹는점은 164.7~166.0°C이었다.

[97]

[98] 실시예 3 : 메트포르민 (1:2) 니코틴산염의 제조

[99] 메트포르민 유리염기 6.857g과 니코틴산 13.04g에 메탄올 400mL를 가하여 실온에서 1시간 교반하고 감압증발기로 용매를 거의 건조시킨 후 아세톤을 일부 가하여 분말화한다. 감압증발기로 아세톤을 모두 증발시키고 다시 아세톤을 가하는 것을 수차례 반복하였다. 모든 용매를 증발시킨 후 아세톤 400mL를 가하고 하룻밤을 교반한다. 여과하고 아세톤으로 세척하였다. 생성된 결정을 여과하고 열풍 건조하여 메트포르민 (1:2) 니코틴산염 16.38g(득량수율: 84.5%)을 얻었다. 녹는점은 136.5~137.5°C 이었다.

[100]

[101] 실시예 4 : 메트포르민 (1:1) 니코틴산염의 제조

[102] 메트포르민 염산염 16.6g과 93% 수산화칼륨 6.0g을 이소프로판올 50mL에 넣고 50°C에서 2시간 동안 교반한다. 반응액을 25°C로 냉각한 후 여과하고 20mL의 이소프로판올로 세척한다. 여액을 약 50mL 정도 되게 농축한 후 니코틴산 11.68g을 가한 후 60°C로 가열하여 30분간 교반시킨 후 50 °C에서 100mL의 아세톤을 천천히 적가한 후 5°C로 냉각하고 여과한 후 60°C에서 건조하여 목적화합물인 메트포르민 (1:2) 니코틴산염 20.97g (득량수율: 87.5%)를 얻었다. 녹는점은 164.7~166.0°C 이었다.

[103]

[104] 실시예 5 : 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 함유 정제의 제조

- [105] 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 380.8g과 미결정셀룰로오스 44.2g을 각각 20호 체로 체과한 후 V형 혼합기에서 60분간 혼합하였다. 따로 크로스포비돈(폴리돈 VA64, BASF, 독일) 20g과 경질무수규산 10g을 35호 체에 체과하여 상기 혼합물에 가하고 60분간 혼합하였다. 최종적으로 스테아린산 5g을 35호 체로 체과하여 상기 혼합물에 가하여 3분간 혼합하였다.
- [106] 이어서 상기 최종혼합 분을 타정하여 1정 중 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 380.8mg 을 함유한 정제를 제조하였으며, 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 오파드라이 OY-C-7000A를 코팅 기제로 하여 필름 코팅층을 형성하여 메트포르민 (1:1) 니코틴산이 함유된 정제를 제조하였다.
- [107]
- [108] 실시예 6 : 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 함유 정제의 제조
- [109] 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 380.8g과 디칼슘 포스페이트 39.2g을 각각 20호 체로 체과한 후 고속 혼합기에서 3분간 혼합하였다. 따로 포비돈 20g을 이소프로판올 120g에 가하고 녹여 결합액을 제조하고, 이 결합액을 고속 혼합기에 투입한 후 3분간 연합하였다. 연합된 연합물은 스팀건조기에서 건조한 후 20호 체로 정립하였다. 경질무수규산 10g을 35호 체에 체과하여 상기 혼합물에 가하고 V형 혼합기에서 60분간 혼합하였다. 최종적으로 스테아린산 5g을 35호 체로 체과하여 상기 혼합물에 가하여 3분간 혼합하였다.
- [110] 이어서 상기 최종혼합 분을 타정하여 1정 중 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 380.8mg 을 함유한 정제를 제조하였으며, 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 오파드라이 OY-C-7000A를 코팅 기제로 하여 필름 코팅층을 형성하여 메트포르민 (1:1) 니코틴산염이 함유된 메트포르민 서방정을 제조하였다.
- [111]
- [112] 실시예 7 : 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 함유 서방 정제의 제조
- [113] 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 380.8g과 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2208 (점도 100,000cps) 374.2g을 각각 20호 체로 체과한 후 더블콘 혼합기에서 60분간 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스 15g과 경질무수규산 5g을 35호 체에 체과하여 상기 혼합물에 가하고 60분간 혼합하였다. 최종적으로 스테아린산 5g을 35호 체로 체과하여 상기 혼합물에 가하여 3분간 혼합하였다.
- [114] 이어서 상기 최종혼합분을 타정하여 1정 중 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 380.8mg을 함유한 서방 정제를 제조하였으며, 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 오파드라이 OY-C-7000A를 코팅 기제로 하여 필름 코팅층을 형성하여 메트포르민 (1:1) 니코틴산염이 함유된 메트포르민 서방정을 제조하였다.
- [115]
- [116] 실시예 8 : 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 함유 서방 정제의 제조
- [117] 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 380.8g과 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2208 (점도 100,000cps) 374.2g을 각각 20호 체로 체과하여 더블콘 혼합기에서 60분간 혼합하였다. 이 혼합 분을 15~25Mpa의 압력조건으로 롤러컴팩팅하여 슬리그를

제조하고 20호 체로 정립하였다. 따로 포비돈 15g과 경질무수규산 5g을 35호 체에 체과하여 상기 정립물에 가하고 60분간 혼합하였다. 최종적으로 스테아린산 5g을 35호 체로 체과하여 상기 혼합물에 가하여 3분간 혼합하였다.

- [118] 이어서 상기 최종혼합 분을 타정하여 1정 중 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 380.8mg을 함유한 서방 정제를 제조하였으며, 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 오파드라이 OY-C-7000A를 코팅 기제로 하여 필름 코팅층을 형성하여 메트포르민 (1:1) 니코틴산염이 함유된 메트포르민 서방정을 제조하였다.

[119]

- [120] 실시예 9 : 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 함유 캡셀제의 제조

- [121] 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 190.4g 및 미결정셀룰로오스 99.6g을 각각 20호 체로 체과한 후 V형 혼합기에서 60분간 혼합하였다. 경질무수규산 5g을 35호 체에 체과하여 상기 혼합물에 가하고 60분간 혼합하였다. 최종적으로 스테아린산 5g을 35호 체로 체과하여 상기 혼합물에 가하여 3분간 혼합하였다.

- [122] 이어서 상기 최종 혼합분을 캡셀에 충전하여 1캡셀 중 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 190.4mg을 함유한 캡셀을 제조하였다.

[123]

- [124] 실험예 1 : 분말 X-선 회절분석도 스펙트럼

- [125] 결정구조의 회절 패턴과 결정의 면 간격, 회절선의 강도를 확인하기 위해 분말 X-선 회절측정을 하였다.

- [126] 분말 X-선 회절분석에서 스펙트럼에 나타난 메트포르민 니코틴산염의 특징적인 피크(peak)를 하기 표 2에 나타내었으며, 여기서 “2 θ ”는 회절 각을, “d”는 결정면간의 거리를, “I/I₀”는 피크의 상대 강도를 의미한다. 하기 분석은 Rigaku사 D/MAX-2200V X-ray Diffractometer(XRD)로 분석하였다.

- [127] 표 2

메트포르민 (1:1) 니코틴산염의 XRD 자료

2 θ (± 0.2)	d	I/I ₀
7.52	11.75	722
10.44	8.47	291
14.92	5.93	377
16.88	5.25	245
18.00	4.92	622
18.38	4.82	510
21.02	4.22	663
21.30	4.17	1000
23.90	3.72	494
27.40	3.25	224
23.38	3.14	237
30.18	2.96	226

[128] 표 3

메트포르민 (1:2) 니코틴산염의 XRD 자료

2 θ (± 0.2)	d	I/I ₀
7.50	11.78	724
10.42	8.48	213
14.92	5.93	692
15.38	5.76	611
16.86	5.25	295
18.04	4.91	401
18.36	4.83	554
21.28	4.17	1000
23.88	3.72	535
24.74	3.60	250
26.82	3.32	316
27.92	3.19	450
28.34	3.15	445

[129] 실험예 2 : 녹는점과 핵자기공명분석

[130] 상기 실시예 2에 의하여 제조된 화학식 1의 메트포르민 (1:1) 니코틴산염을 녹는점 측정기(Electrothermal No.9201)로 측정할 때 메트포르민 염산염의 녹는점인 222.8 ~ 224.0 °C와 다른 164.7 ~ 166.0 °C의 녹는점을 확인하였다. 핵자기공명(Varian-Inova600) 데이터는 다음과 같다. ¹H-NMR (600MHz, D₂O) δ (ppm) 2.84(s, 6H, N-(CH₃)₂), 7.34(t, 1H, aromatic), 8.07(d, 1H, aromatic), 8.42(d, 1H, aromatic), 8.78(s, 1H, aromatic) 이다. 상기 실시예 3에 의하여 제조된 화학식 1의 메트포르민 (1:2) 니코틴산염의 경우는 136.5 ~ 137.5 °C의 녹는점을 확인하였으며 핵자기공명(Varian-Inova600) 데이터는 다음과 같다. ¹H-NMR (600MHz, D₂O) δ (ppm) 2.82(s, 6H, N-(CH₃)₂), 7.58(m, 1H, aromatic), 8.36(m, 1H, aromatic), 8.50(m, 1H, aromatic), 8.81(s, 1H, aromatic) 이다.

[131]

[132] 실험예 3 : 원소분석시험(EA)

[133] 상기 실시예 2에서 제조된 화학식 1의 메트포르민 (1:1) 니코틴산염과 실시예 3에서 제조된 화학식 1의 메트포르민 (1:2) 니코틴산염을 원소분석(Elemental Analysis)한 결과, 실제 측정치와 1가염과 2가염의 이론치를 비교하여 니코틴산이 각각 1당량과 2당량이 결합되어 있음을 확인하였다. 표 4와 표 5에 나타난 결과에서 하기 분석은 C, H, N은 FISONs EA-1108 Elemental Analyzer에 의하고, O는 Thermo Finnigan FLASH EA-1112 Elemental Analyzer로 분석하였다.

[134] 표 4

분석 항목	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)
메트포르민 니코틴산 1가염 이론치	47.61	6.39	33.31	12.68
메트포르민 니코틴산 1가염 측정치	47.2	6.4	34.4	13.1

[135] 표 5

분석항목	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)
메트포르민 니코틴산 2가염 이론치	51.19	5.64	26.12	17.05
메트포르민 니코틴산 2가염 측정치	50.7	5.7	27.4	17.0

[136] 실험예 4: 조성확인 시험

[137] 메트포르민과 니코틴산염의 구조상의 조성 비율을 확인하고 분석하기 위해 아래와 같은 실험을 진행하였다.

[138] 본 발명에서의 메트포르민 니코틴산염은 구조상의 비율인 (1:1) 또는 (1:2) 조성으로 되어있는지를 확인하기 위해서 (1:1) 조성의 메트포르민 염산염의 유리염기와 비교 분석 하였다.

[139] 표 6은 같은 몰농도의 화학식 1의 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 및 메트포르민 (1:2) 니코틴산염과 메트포르민 유리염기를 HPLC의 면적 값으로 비교 분석하여 일치함을 확인하였다.

[140] 표 6

몰/면적	면적	비교(%)
메트포르민 (1:2) 니코틴산염	47679.59	102.2937
메트포르민 (1:1) 니코틴산염	45370.78	98.84
메트포르민 유리염기	45871.16	100

[141] 실험예 5: pKa 확인 시험 (Spectrographic analysis)

[142] 이온화되는 메트포르민 니코틴산염은 pH에 따라 산, 염기 또는 양쪽성 화합물로 작용하므로 각 적정 점에서 pH의 변화가 생기게 되므로, 계산된 pH 값과 실제 측정된 pH 값의 차이로부터 얻어진 pKa 값은 아래와 같다.

[143] 표 7

메트포르민 (1:1) 니코틴산염	pKa	오차
	4.370	±0.010

[144] 표 8

메트포르민 (1:2) 니코틴산염	pKa	오차
	4.411	±0.007

[145] 실험예 6: 용해도 시험

[146] 본 발명의 메트포르민 니코틴산염의 용해도를 확인하기 위하여 메트포르민 니코틴산염의 포화용해도와 포화시 pH를 측정하여 기존의 메트포르민 염산염과 비교하였다.

[147] 용해도 실험은 DMSO를 포함하지 않은 상태에서 순수한 물에 대하여 NEPHEL Ostar 장비를 이용하여 측정하였으며 그 결과는 다음 표 9에 나타내었다.

[148] 표 9

메트포르민 염	포화용해도(mg/mL)	포화시 pH
메트포르민 염산염	295	6.905
메트포르민 (1:1) 니코틴산염	2695	10.9
메트포르민 (1:2) 니코틴산염	705	4.8

[149] 표 9에서 나타난 결과와 같이 메트포르민 (1:1) 니코틴산염은 메트포르민 염산염의 포화용해도보다 용해도가 약 9배 정도 크고 메트포르민 (1:2) 니코틴산염은 메트포르민 염산염보다 약 2배 정도 큰 것을 알 수 있다.

[150]

[151] 실험예 7: 메트포르민 염산염과 메트포르민 니코틴산염의 효력 비교 시험

[152] 본 발명의 실시예 2에 기술된 방식으로 합성된 메트포르민 (1:1) 니코틴산염을 고지혈증을 유발시킨 랫트에 1주일간 경구 투여하여 지질 개선 효능을 관찰하였다. 간략한 실험 방법은 다음 표 10 와 같다.

[153] 표 10

제목	콜레스테롤 식이 급이 고지혈증 유발 랫트에 메트포르민 니코틴산염 등을 1주간 경구 투여 시 혈중 지질에 미치는 영향 평가
목적	메트포르민 염변경 물질의 고지혈증 개선 효과를 평가
시험계	종: SD rat (특정병원체 부재) 주령: 입수 시 5주령, 투여 시 10주령 성별: 수컷 사용동물수: 각 군당 12 마리
시험군	1) 메트포르민 (1:1) 니코틴산염 투여군 (500 mg/kg) 2) 메트포르민 염산염 투여군 (500 mg/kg) 3) 무처리군 (음성대조군)
실험방법	1) 고지혈증 유발 사료 (AIN-76, 1% cholesterol, 0.5% cholic acid) 를 4주간 섭취시킴. 2) 랫트의 꼬리 미정맥에서 소량의 혈액을 채취하여, 혈액생화학적 검사를 실시하고, 고지혈증이 유발된 개체를 선별 분리함. 3) 고지혈증이 유발된 랫트에 메트포르민 니코틴산염, 메트포르민 염산염을 각각 500 mg/kg 의 용량으로 1주일간 경구 투여함. 또한 어떤 약물도 투여하지 않은 무처리군을 별도로 설정함. 4) 1주일 후, 채혈을 하여 혈액화학적 검사를 실시하고 지질 개선 효능을 평가함.
통계처리	각 시험군은 분산분석을 시행한 후, 사후 검정(Dunnett)을 실시함.

[154] 본 실험을 통해 얻어진 혈액생화학적 검사 결과는 다음 표 11과 같다.

[155] 표 11

	메트포르민 니코틴산염*	메트포르민 염산염*	무처치군*
AST(IU/L)	130.6±11.6	126.9±8.4	158.0±6.3
ALT(IU/L)	43.3±4.2	49.8±4.8	41.3±4.2
BUN(mg/dℓ)	12.1±0.6	13.6±0.4	14.9±0.7
CRE(mg/dℓ)	0.5±0.0	0.5±0.0	0.5±0.0
CHO(mg/dℓ)	229.2±26.5	277.1±21.8	371.4±41.3
LDL(mg/dℓ)	157.1±20.7	198.3±18.5	274.3±30.7
AI	5.44±0.44	5.47±0.42	7.54±0.78
AST: 아스파라긴산염 아미노 전이효소(Aspartate aminotransferase) ALT: 알라닌 아미노 전이효소(Alanine aminotransferase) BUN: 요소질소(Blood urea nitrogen) CRE: 크레아틴(Creatinine) CHO: 총 콜레스테롤(Total cholesterol) LDL: 저밀도 지단백질(Low-density lipoprotein) AI: 동맥경화지수(Atherosclerotic Index)			

*평균 ± 표준편차

[156]

[157] 1. 혈액생화학 측정결과, AST에서 무처치군과 비교하여 메트포르민 니코틴산염과 메트포르민 염산염 투여군의 통계학적으로 유의한 감소가 관찰되었다.

[158] 2. ALT, BUN 및 HLD에서는 무처치군과 비교하여 메트포르민 니코틴산염과 메트포르민 염산염 투여군의 통계학적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

[159] 3. 메트포르민 니코틴산염을 투여하였을 때, CHO(총 콜레스테롤(Total cholesterol))은 무처치군에 비해 평균 38.28 % 감소하였으며, 이는 메트포르민 염산염을 투여한 군에 비해 17.28 % 더 낮은 수치이다. 이 실험 결과 메트포르민 니코틴산염은 기존의 메트포르민 염산염보다 콜레스테롤 감소 효과가 뛰어남을 알 수 있다.

[160] 4. 혈중 LDL 수치는 메트포르민 니코틴산염 투여군에서 유의적으로 낮은 결과를 나타내었다. 이는 무처치군에 비해 42.72%, 메트포르민 염산염에 비해 20.77% 낮은 수치이다.

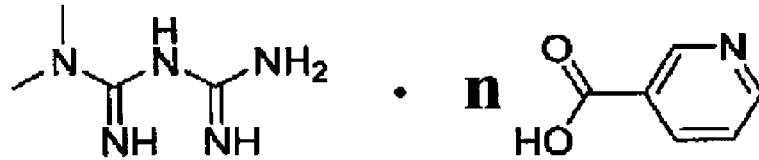
[161] 5. AI: 동맥경화지수(Atherosclerotic Index)에서 무처치군과 비교하여 메트포르민 니코틴산염과 메트포르민 염산염 투여군의 통계학적으로 유의한 감소가 관찰되었다.

[162] 결론적으로 메트포르민 니코틴산염은 간수치나 뇨수치의 변화를 주지 않는 안전한 물질이며, 기존의 메트포르민 염산염에 비해 혈중 Cholesterol과 LDL 수치를 낮추는 효과는 오히려 더 우수한 화합물이므로 당뇨 및 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 지방간, 관상동맥질환, 대사성 증후군, 당뇨병 치료와 합병증 예방

등에 유용한 화합물이다.

청구범위

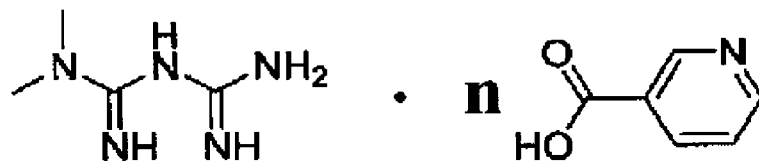
- [1] 하기 화학식 1로 표시되는 것을 특징으로 하는 메트포르민 니코틴산염.
화학식 1



상기 n은 1 또는 2이다.

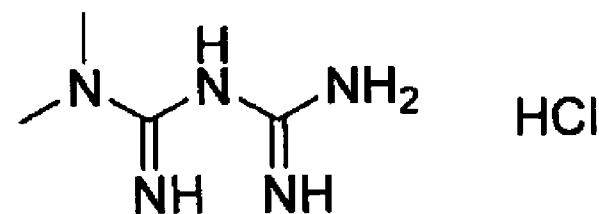
- [2] 제 1 항에 있어서, 무수화물 내지 수화물 상태의 메트포르민 니코틴산염.
[3] 하기 화학식 2의 메트포르민 염산염 1 몰당량과 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 무기염기 1 내지 4 몰당량을 물이나 유기용매 상에서 반응시켜 하기 화학식 3의 메트포르민 유리염기를 생성 후에 무기염을 제거하고, 유기용매 상에서 화학식 4의 니코틴산 1 내지 4 몰당량과 반응시키는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 1로 표시되는 메트포르민 니코틴산염의 제조방법.

화학식 1

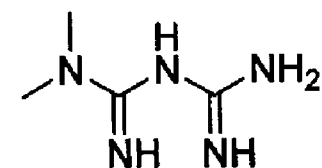


상기 n은 1 또는 2이다.

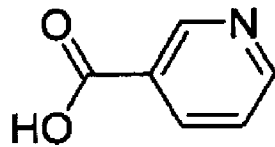
화학식 2



화학식 3

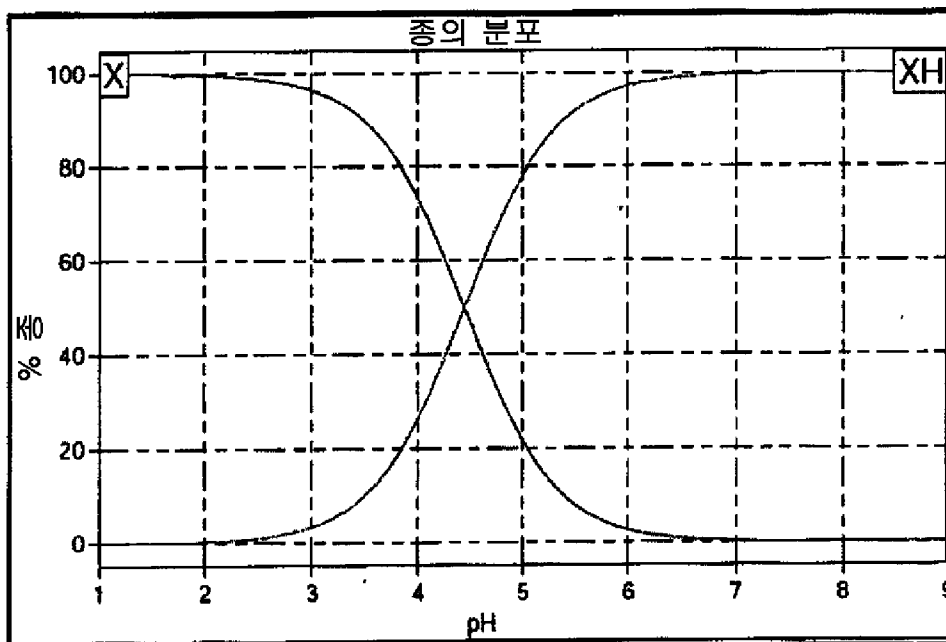


화학식 4



- [4] 제 3 항에 있어서, 상기 유기용매가 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤 및 아세토니트릴로 구성된 군으로부터 선택되는 유기용매인 것을 특징으로 하는 방법.
- [5] 제 3 항에 있어서, 상기반응이 -10 내지 80°C 온도범위에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.
- [6] 제 3 항에 있어서, 화학식 2의 메트포르민 염산염 1 몰당량과 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 무기염기 1 내지 2 몰당량을 반응시켜 화학식 3의 메트포르민 유리염기를 합성하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [7] 제 1 항의 화학식 1의 메트포르민 니코틴산염을 유효성분으로 하는 당뇨, 비만증, 고혈압, 고지혈증, 지방간, 관상동맥질환, 골다공증 또는 다낭성 난소증후군이 복합적으로 나타나는 대사성 증후군자의 당뇨병 및 이의 합병증, p53 유전자가 결여된 암, 근육통, 근육세포 독성 및 황문근용해로부터 선택되는 1종 이상의 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.
- [8] 제 7 항에 있어서, 서방성 및 속방성 정제, 연질캡셀제, 경질캡셀제, 환제, 과립제 또는 산제, 주사제, 액제로 제조된 것임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [9] 제 8 항에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.
- [10] 제 7 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 메트포르민 유리염기로서 1일 1 내지 3회에 걸쳐 50 내지 3,000 mg이 경구 투여됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

[Fig. 1]



[Fig. 2]

