



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0026311
(43) 공개일자 2011년03월15일

(51) Int. Cl.

C07D 473/18 (2006.01) *C07D 473/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-0084154

(22) 출원일자 2009년09월07일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

제일약품주식회사

서울 서초구 반포동 745-5

(72) 발명자

강석원

경기도 화성시 반송동 83 동탄신도시 시범한빛마을 삼부르네상스 208-303

강희근

경기도 용인시 처인구 역북동 280-3 한우리아파트 2차 301호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이원희

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 엔테카비어의 신규한 염

(57) 요약

본 발명은 엔테카비어의 신규한 염에 관한 것으로, 본 발명에 따른 엔테카비어의 신규한 염은 당업계에서 공지된 엔테카비어의 생물학 및 약학적 활성과 동등한 활성을 나타내고, 특히 종래의 엔테카비어의 결정형 및 이의 염에 비해 물에 대한 용해도가 뛰어나므로, 만성 B형 간염 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

(72) 발명자

변영석

경기도 용인시 처인구 역북동 464-8호 2층

김명화

경기도 용인시 기흥구 상하동 660 진흥더루벤스2단
지아파트 212동 304호

문영일

경기도 안양시 동안구 평촌동 933-7 꿈마을 건영아
파트 305동

특허청구의 범위

청구항 1

엔테카비어의 (+)-(1S)-캄퍼-10-설펜산염 또는 그의 수화물, 또는 에테카비에어의 p-톨루엔설펜산염 또는 그의 수화물을 포함하는 엔테카비어의 신규한 염.

청구항 2

엔테카비어를 유기 용매에 용해시키는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 엔테카비어 용액에 (1)-(1S)-캄퍼-10-설펜산 또는 p-톨루엔설펜산을 첨가하여 교반시키는 단계(단계 2); 및

상기 단계 2에서 제조된 용액을 감압 하에서 용매를 증발시키고 아세톤을 첨가하여 결정을 형성시켜 엔테카비어의 신규염을 제조하는 단계(단계 3)를 포함하는 제1항의 엔테카비어의 신규한 염의 제조방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 유기 용매는 메탄올인 것을 특징으로 하는 엔테카비어의 신규한 염의 제조방법.

청구항 4

제1항의 엔테카비어의 신규한 염을 유효성분으로 함유하는 만성 B형 간염 예방 또는 치료용 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

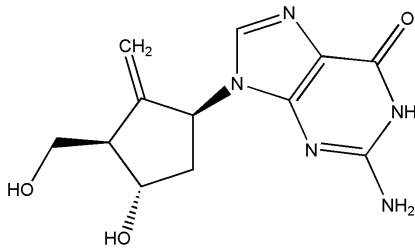
[0001] 본 발명은 엔테카비어의 신규한 염에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 일반적으로 의약품이 소화관으로부터 흡수되어 생체 내에서 높은 약리 활성을 나타내기 위해서는 소화관에서 신속히 용출되어야 하는데, 약물의 용출속도는 소화관의 흡수속도를 결정하며, 혈액 중의 약물농도를 좌우하는 중요한 현상으로서 약물의 용해도에 따라 다르게 나타난다.

[0003] 엔테카비어(Entecavir)는 하기 화학식 1의 [1S-(1 α , 3 α , 4 β)]-2-아미노-1,9-디히드로-9-[4-히드록시-3-(히드록시메틸)-2-메틸렌시클로펜틸]-6H-퓨린-6-온이고, 동물 및 사람에서 항바이러스 활성을 가짐으로써 만성 B형 간염 치료제로 잘 알려져 있다.

화학식 1



[0004]

[0005]

상기 엔테카비어에 대한 종래기술로는 미국 특허 제5206244호에서는 상기 화학식 1에 의해 표시되는 화합물 및 그의 항 바이러스 활성, 특히, 만성 B형 간염 바이러스 감염을 예방하는 활성을 개시하고 있으며, 중국 특허 제 1310969호에서는 상기 화학식 1의 화합물의 낮은 투여량을 포함하는 약학적 조성물을 개시하고 있다.

[0006]

상기 엔테카비어의 용해도는 실온에서 수용액 및/또는 중성의 생리적 완충 용액에서 2.5 mg/ml 미만이고, 이는 불용성 화합물에 속한다. 낮은 용해도는 통상적으로 약학적 제제를 제조하는 어려움을 증가시키고, 제제로부터 활성 성분의 신속한 방출을 방해하며, 다른 제제의 제조 또는 비경구 투여용 제제의 제조, 예를 들면, 고형 경구 제제의 제조에 영향을 미친다. 따라서, 불용성 약물의 용해도를 증가시키는 것은 불용성 약물의 제제의 효과를 증가시키고 범위를 확대하기 위해 중요하고, 이는 또한 제조 비용을 절감시키는 데 기여할 수 있다.

[0007]

염 형성은 약물의 화학적 구조를 변형시키지 않으면서 약물의 생리화학적 특성 및 생물학적 특성을 변화시키는 수단을 제공한다. 염의 형태는 약물의 특성에 큰 영향을 미칠 수 있다. 적합한 염의 선택은 결정성 구조의 수득 비율 및 양에 의해 부분적으로 결정된다. 또한, 염 형태의 약물의 흡습성, 안정성, 용해도 및 공정 프로파일이 중요한 고려사항이며, 특히 염 형태의 약물의 용해도는 약물로서 사용하기 위한 적합성에 영향을 줄 수 있는 중요한 특성이다.

[0008]

이에, 상기 엔테카비어의 용해도를 증가시키기 위하여, 지금까지 약물 분자 설계 실험 방법에 의해 염에 대한 연구가 이루어지고 있었는데, 엔테카비어의 화학식 구조의 특성상 퓨린 고리의 2-아미노기의 질소 원자의 전하 밀도(charge density)는 0.53이며, pKb는 4.31에 불과한 것으로 발견되었다. 이는 엔테카비어가 임의의 산 음이온(acid anion)과 산 염(acid salt)을 형성할 수 없다는 것을 의미했다.

[0009]

대한민국 공개특허 제2008-0033186호에서는 상기 엔테카비어와 브롬화수소산(pKa= -9), 염산(pKa= -7), 황산(pKa= -7), 질산(pKa= -1.64), 인산(pKa= 2.12), 탄산(pKa= 3.88)을 포함한 일부 무기산의 산 염이 연구되었으며, 이중 브롬화수소산, 염산, 황산 및 질산과 반응하여 안정한 염을 형성할 수 있으며, 동일한 조건에서, 인산과 반응하여 형성된 염은 안정하지 않았고, 탄산과는 반응하지 않음이 개시되었다. 또한, 엔테카비어와 메탄술폰산(pKa= 0.5), 말레산(pKa= 1.92), 타르타르산(pKa=2.98), 푸마르산(pKa= 3.02), 시트르산(pKa= 3.13), 말산(pKa= 3.4), 락트산(pKa= 3.86) 및 아세트산(pKa= 4.75)을 포함하는 일부 유기산과의 산 염이 연구되었으며, 이중 메탄술폰산, 말레산, 타르타르산, 푸마르산 및 시트르산과 반응하여 안정한 염을 형성할 수 있으며, 동일한 조건에서, 말산, 락트산 및 아세트산과 반응하여 형성된 염은 안정하지 않음이 개시되었다.

[0010]

이에, 본 발명자들은 종래 엔테카비어의 활성은 유지하면서 용해도를 향상시키기 위한 새로운 염을 탐색하던 중, 엔테카비어의 다양한 치환기로 치환된 염을 발견하고, 상기 화합물이 물에 대한 용해도가 높고, 종래 엔테카비어의 활성과 비교하여 동등 이상의 활성을 나타냄을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0011]

본 발명의 목적은 용해도가 향상된 엔테카비어의 신규한 염을 제공하는 데 있다.

과제 해결수단

[0012] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 엔테카비어의 (+)-(1S)-캄퍼-10-설피논산염 또는 p-톨루엔설피논산염을 포함하는 엔테카비어의 신규한 염을 제공한다.

효 과

[0013] 본 발명에 따른 엔테카비어의 신규한 염은 당업계에서 공지된 엔테카비어의 생물학 및 약학적 활성과 동등한 활성을 나타내고, 특히 종래의 엔테카비어의 결정형 및 이의 염에 비해 물에 대한 용해도가 뛰어나므로, 만성 B형 간염 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명은 엔테카비어의 신규한 염을 제공한다.

[0015] 본 발명에 따른 엔테카비어의 신규한 염을 보다 구체적으로 예시하면 다음과 같다:

[0016] (1) 엔테카비어의 (+)-(1S)-캄퍼-10-설피논산염; 및

[0017] (2) 엔테카비어의 p-톨루엔설피논산염.

[0018] 본 발명에 있어서, 상기 엔테카비어의 신규한 염은 또한 그들의 적합한 약학적으로 허용가능한 용매화물 및/또는 수화물을 포함한다.

[0019] 또한, 본 발명에 따른 신규염은

[0020] 엔테카비어를 유기 용매에 용해시키는 단계(단계 1);

[0021] 상기 단계 1에서 제조된 엔테카비어 용액에 (1)-(1S)-캄퍼-10-설피논산 또는 p-톨루엔설피논산을 첨가하여 교반시키는 단계(단계 2); 및

[0022] 상기 단계 2에서 제조된 용액을 감압 하에서 용매를 증발시키고 아세톤을 첨가하여 결정을 형성시켜 엔테카비어의 신규염을 제조하는 단계(단계 3)를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0023] 먼저, 단계 1은 엔테카비어를 유기 용매에 용해시키는 단계이다.

[0024] 상기 단계에 있어서, 상기 엔테카비어는 종래 기술의 방법에 의해 제조되거나 시판되는 것을 사용할 수 있다.

[0025] 상기 단계에 있어서, 유기 용매로는 메탄올을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0026] 다음으로, 단계 2는 상기 단계 1에서 제조된 엔테카비어 용액에 (1)-(1S)-캄퍼-10-설피논산 또는 p-톨루엔설피논산을 첨가하여 교반시키는 단계이다.

[0027] 상기 단계에서는 당업계에서 통상적으로 사용되는 방법으로 수행될 수 있다.

[0028] 다음으로, 단계 3은 상기 단계 2에서 제조된 용액을 감압 하에서 용매를 증발시키고 아세톤을 첨가하여 결정을 형성시켜 엔테카비어의 신규염을 제조하는 단계이다.

[0029] 상기 단계를 통해 감압 하에서 용매를 증발시키고 아세톤을 첨가함으로써 자발적으로 엔테카비어 신규염 결정이 형성되며, 형성된 결정은 여과 및 진공 건조를 통하여 수득할 수 있다.

- [0030] 나아가, 본 발명은 상기 엔테카비어의 신규염을 유효성분으로 함유하는 만성 B형 간염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0031] 본 발명에 따른 신규염을 유효성분으로 함유하는 조성물은 당업계에서 공지된 엔테카비어의 유리염기의 생물학 및 약학적 활성과 동등한 활성을 나타내고, 특히 종래의 결정형 엔테카비어에 비해 물에 대한 용해도가 우수하므로, 만성 B형 간염의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.
- [0032] 본 발명에 따른 신규염을 유효성분으로 함유하는 조성물은 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다.
- [0033] 즉, 본 발명에 따른 신규염은 실제 임상 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 또한, 제제화할 경우에는 유효성분 이외에 추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 포함하여 제조할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다.
- [0034] 경구투여를 위한 고형 제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함될 수 있으며, 이러한 고형 제제는 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose) 또는 락토오스(Lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.
- [0035] 또한, 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0036] 나아가, 본 발명의 약학적 조성물은 비경구로 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사 또는 근육내 주사에 의한다. 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위해서는 상기 화합물을 안정제 또는 완충제와 함께 물에서 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고 이를 앰플 또는 바이알의 단위 투여형으로 제제한다.
- [0037] 본 발명에 따른 신규염은 조성물 총 중량에 대하여 0.1~50 중량%로 포함되는 것이 바람직하다. 그러나 상기와 같은 조성은 반드시 이에 한정되는 것은 아니고, 환자의 상태, 질환의 종류 및 진행 정도에 따라 변할 수 있다.
- [0038] 본 발명에 따른 신규염의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 1일 0.1 mg/kg 내지 10 g/kg으로, 바람직하게는 1 mg/kg 내지 1 g/kg으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다.
- [0039] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0040] <실시예 1> 엔테카비어의 (+)-(1S)-캠퍼-10-설폰산염의 제조
- [0041] 300 mg(0.001 몰)의 엔테카비어에 15 ml의 메탄올을 첨가하여 상기 고형물을 용해시킨 후, (+)-(1S)-캠퍼-10-설폰산 0.24 g을 천천히 적가하였다. 상기 혼합액을 균일해질 때까지 교반하고, 감압 하에 용액을 증발시켜 대부분의 메탄올을 제거하였다. 그 후, 15 ml의 아세톤을 잔류물에 첨가하였다. 결정이 형성되는 동안, 용액을 방치하고, 결정을 여과하고, 소량의 아세톤으로 세척하고, 진공하에 40 °C에서 건조시켜 표제 화합물 0.3 g(80.1%)을 수득하였다.

- [0042] <실시예 2> 엔테카비어의 p-톨루엔설폰산염의 제조
- [0043] 300 mg(0.001 몰)의 엔테카비어를 15 ml의 메탄올을 첨가하여 상기 고형물을 용해시킨 후, p-톨루엔설폰산 0.17g 을 천천히 적가하였다. 상기 혼합액을 균일해질 때까지 교반하고, 감압 하에 용액을 증발시켜 대부분의 메탄올을 제거하였다. 그 후, 15 ml의 아세톤을 잔류물에 첨가하였다. 결정이 형성되는 동안, 용액을 방치하고, 결정을 여과하고, 소량의 아세톤으로 세척하고, 진공하에 40 °C에서 건조시켜 표제 화합물 0.34 g(90%)을 수득하였다.
- [0044] <제제예 1> 약학적 제제의 제조
- [0045] <1-1> 산제의 제조
- | | | |
|--------|------------|-----|
| [0046] | 엔테카비어의 신규염 | 2 g |
| [0047] | 유당 | 1 g |
- [0048] 상기의 성분을 혼합한 후, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.
- [0049] <1-2> 정제의 제조
- | | | |
|--------|------------|--------|
| [0050] | 엔테카비어의 신규염 | 100 mg |
| [0051] | 옥수수전분 | 100 mg |
| [0052] | 유 당 | 100 mg |
| [0053] | 스테아린산 마그네슘 | 2 mg |
- [0054] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.
- [0055] <1-3> 캡슐제의 제조
- | | | |
|--------|------------|--------|
| [0056] | 엔테카비어의 신규염 | 100 mg |
| [0057] | 옥수수전분 | 100 mg |
| [0058] | 유 당 | 100 mg |
| [0059] | 스테아린산 마그네슘 | 2 mg |
- [0060] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0061] <1-4> 주사액제의 제조
- | | | |
|--------|--------------|---------------|
| [0062] | 엔테카비어의 신규염 | 10 µg/ml |
| [0063] | 묾은 염산 BP | pH 3.5로 될 때까지 |
| [0064] | 주사용 염화나트륨 BP | 최대 1ml |
- [0065] 적당한 용적의 주사용 염화나트륨 BP 중에 엔테카비어의 신규염을 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 묾은 염산 BP를 사용하여 pH 3.5로 조절하고, 주사용 염화나트륨 BP를 사용하여 용적을 조절하고 충분히 혼합하였다. 용액을 투명 유리로 된 5 ml 타입 I 앰플 중에 충전시키고, 유리를 용해시킴으로써 공기의 상부 격자하에 봉입시키고, 120 °C에서 15 분 이상 오토클레이브시켜 살균하여 주사액제를 제조하였다.