



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월28일
 (11) 등록번호 10-1423630
 (24) 등록일자 2014년07월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07C 315/06 (2006.01) C07D 213/81 (2006.01)
 A61K 31/275 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-0010287
 (22) 출원일자 2012년02월01일
 심사청구일자 2012년02월01일
 (65) 공개번호 10-2013-0088989
 (43) 공개일자 2013년08월09일
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2004078161 A1
 논문1-MOLECULAR PHARMACEUTICS
 논문2-JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
 논문3-ORGANIC PROCESS RESEARCH AND
 DEVELOPMENT

(73) 특허권자
 한밭대학교 산학협력단
 XX
 (72) 발명자
 김광주
 XX
 김다미
 XX
 (74) 대리인
 한라특허법인

전체 청구항 수 : 총 5 항

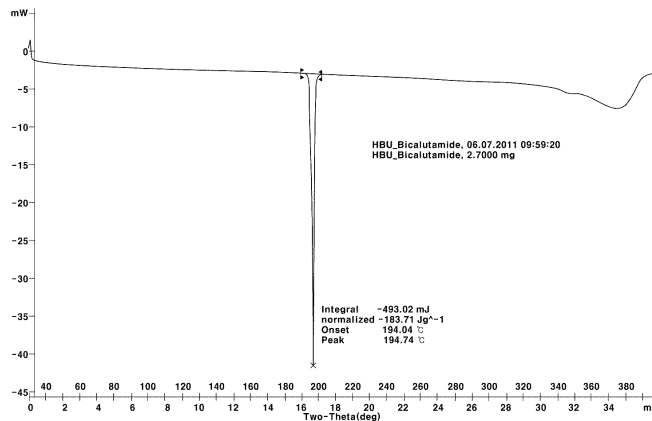
심사관 : 강태현

(54) 발명의 명칭 **비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정**

(57) 요약

본 발명은 비칼루타미드(Bicalutamide)와 니코틴아미드(Nicotinamide)로 이루어진 비칼루타미드의 공결정, 상기한 비칼루타미드의 공결정을 활성성분으로 포함하는 약제 조성물, 그리고 상기한 비칼루타미드 공결정의 제조방법에 관한 것이다. 상기한 비칼루타미드의 공결정은 용해도가 개선됨으로써 생체이용율을 향상시키게 되므로 비칼루타미드 본연의 약리활성을 증진시키는 효과가 있다.

대표도



특허청구의 범위

청구항 1

분말 XRD 스펙트럼상의 회절각(2θ)이 8.0, 16.0, 18.1, 20.1, 21.1, 22.8, 23.9, 24.2, 25.2, 25.8, 26.6, 28.7, 29.2, 31.1, 32.5, 33.4, 33.9, 35.5, 36.7 및 39.3° 이고, 비칼루타미드와 니코틴아미드로 이루어진 것을 특징으로 하는 비칼루타미드의 공결정.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
비칼루타미드와 니코틴아미드가 0.5 : 1 몰비를 이루고 있는 것을 특징으로 하는 비칼루타미드의 공결정.

청구항 3

제 1 항에 있어서,
시차주사열량계(DSC)로 분석한 스펙트럼상에서의 최대 흡열피크가 110 내지 120°C에서 관측되는 것을 특징으로 하는 비칼루타미드의 공결정.

청구항 4

삭제

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중에서 선택된 어느 한 항의 비칼루타미드의 공결정이 활성성분으로 포함된 것을 특징으로 하는 암 치료용 약제조성물.

청구항 6

비칼루타미드와 니코틴아미드를 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아이소프로판올, 메틸에틸케톤(MEK), 아세토나이트릴(ACN), 에틸아세테이트의 단일용매 또는 이로부터 선택된 둘 이상의 혼합용매에 용해시켜 혼합용액을 제조하는 과정;

비칼루타미드와 니코틴아미드가 0.5 : 1 몰비를 이루고 있는 비칼루타미드의 공결정을 생성시키는 과정; 및
생성된 비칼루타미드의 공결정을 회수하는 과정;

을 포함하는 것을 특징으로 하는 제 1 항 내지 제 3 항 중에서 선택된 어느 한 항에서 정의된 비칼루타미드의 공결정의 제조방법.

청구항 7

삭제

명세서

기술분야

본 발명은 비칼루타미드(Bicalutamide)와 니코틴아미드(Nicotinamide)로 이루어진 비칼루타미드의 공결정, 상기한 비칼루타미드의 공결정을 활성성분으로 포함하는 약제조성물, 그리고 상기한 비칼루타미드 공결정의 제조방

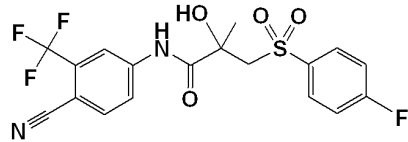
[0001]

법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 비칼루타미드(Bicalutamide)는 하기 화학식 1로 표시되며, 그 화합물명은 N-[4-시아노-3-(트리플루오르메틸)페닐]-3-[(4-플루오로페닐)설퍼닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드이다.

[0003] [화학식 1]



[0004]

[0005] 비칼루타미드는 안드로젠 억제활성을 가지고 있으며, 현재 전립선 암치료제로서 시판되고 있다. 비칼루타미드와 관련하여서는 여러 특허문헌이 보고되어 있다. [미국등록특허 제4,636,505호 및 국제특허공개 WO 01/034,563호, WO 03/053,920, WO 05/037,777, WO 06/006,736]

[0006] 약물이 목표로 하는 세포까지 도달해야 하거나 목표로 하는 수용체(receptor)와 용이하게 결합하기 위해서는 세포막을 통과하거나 수용체와의 결합에 친화성을 보여야 하기 때문에, 그 약물의 분자구조는 일정부분 소수성을 가져야만 한다. 그 결과 높은 생리활성을 보인 후조약물들이 물에 대한 낮은 용해도를 나타내는 일명, '난용성 약물'의 경우가 흔히 있어 왔다. 비칼루타미드 역시 난용성 약물로 분류된다. 난용성 약물의 낮은 용해도는 약물의 흡수율을 낮추고 이에 따른 생리활성의 저하로 이어지므로, 용해도 개선이 필요하다.

[0007] 따라서, 안드로젠 활성 억제제로서 비칼루타미드가 충분한 치료 효과를 나타내도록 하기 위해서는 비칼루타미드의 용해특성이 개선된 새로운 약제의 개발이 절실히 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 비칼루타미드의 용해도를 개선하여 생체이용율을 향상시키는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기의 과제 해결을 위하여, 본 발명은 비칼루타미드와 니코틴아미드로 이루어진 비칼루타미드의 공결정을 그 특징으로 한다.

[0010] 또한, 본 발명은 상기한 비칼루타미드의 공결정이 활성성분으로 포함된 약제조성물을 그 특징으로 한다.

[0011] 또한, 본 발명은 비칼루타미드와 니코틴아미드를 유기용매에 용해시켜 혼합용액을 제조하는 과정; 비칼루타미드와 니코틴아미드로 이루어진 비칼루타미드의 공결정을 생성시키는 과정; 및 생성된 비칼루타미드의 공결정을 회수하는 과정; 을 포함하는 비칼루타미드의 공결정의 제조방법을 그 특징으로 한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 따른 비칼루타미드의 공결정은 제조공정이 간편하고 쉬워서 상업적인 대량 생산이 가능하다.

[0013] 본 발명에 따른 비칼루타미드의 공결정은 물에 대한 용해도가 우수하여 생체이용율을 향상시키게 된다.

[0014] 본 발명에 따른 비칼루타미드의 공결정은 기존의 비칼루타미드 약물에 의해 치료 가능한 암 질환의 치료제로서 유용하다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 도 1은 비칼루타미드에 대한 시차주사열량계(DSC) 분석도이다.
- 도 2는 비칼루타미드에 대한 분말 X선 회절도이다.
- 도 3은 니코틴아미드에 대한 시차주사열량계(DSC) 분석도이다.
- 도 4는 니코틴아미드에 대한 분말 X선 회절도이다.
- 도 5는 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정에 대한 시차주사열량계(DSC) 분석도이다.
- 도 6은 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정에 대한 분말 X선 회절도이다.
- 도 7은 순수한 비칼루타미드, 순수한 니코틴아미드, 그리고 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정 각각에 대한 주사전자현미경(SEM) 사진이다.
- 도 8은 순수한 비칼루타미드, 순수한 니코틴아미드, 그리고 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정 각각에 대한 메탄올 용매에서의 용해도 곡선이다.
- 도 9는 순수한 비칼루타미드, 그리고 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정 각각에 대한 물 용매에서의 용해도 곡선이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 본 발명은 비칼루타미드와 니코틴아미드로 이루어진 비칼루타미드의 공결정에 관한 것이다.
- [0017] 도 1 내지 도 4에는 비칼루타미드 또는 니코틴아미드에 대한 DSC 열분석도 및 분말 XRD 패턴을 각각 첨부하였다. 그리고, 본 발명에 따른 비칼루타미드의 공결정에 대한 DSC 열분석도 및 분말 XRD 패턴은 도 5 내지 도 6에 나타내었다.
- [0018] 본 발명에 따른 비칼루타미드의 공결정은 DSC로 분석한 스펙트럼상에서 110 내지 120℃에서 최대 흡열피크가 관측되었다. 또한, 상기한 비칼루타미드의 공결정은 분말 XRD 패턴에서 8.0, 16.0, 18.1, 20.1, 21.1, 22.8, 23.9, 24.2, 25.2, 25.8, 26.6, 28.7, 29.2, 31.1, 32.5, 33.4, 33.9, 35.5, 36.7 및 39.3° 의 회절각(2θ, I/I₀ > 10%)을 특징적으로 나타내는 결정구조를 가지고 있다.
- [0019] 상기한 DSC 열분석도 및 분말 XRD 패턴을 비교해 보면, 본 발명에 따른 비칼루타미드의 공결정은 비칼루타미드와는 전혀 다른 물리화학적 특성을 가지는 신규 물질임을 확인할 수 있다.
- [0020] 또한, 본 발명에 따른 비칼루타미드의 공결정은 물에 대한 용해특성이 우수함을 비칼루타미드와의 비교실험을 통해 확인할 수 있었다. [실험예 5 참조]
- [0021] 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 따른 비칼루타미드의 공결정은 비칼루타미드와는 다른 물리화학적 특성을 나타내는 신규 화합물이고, 또한 약제조성물의 활성성분으로서 요구되는 물에 대한 용해특성이 우수하다. 따라서, 본 발명은 상기한 비칼루타미드의 공결정이 활성성분으로 포함된 약제조성물을 제공하며, 본 발명의 약제조성물은 비칼루타미드 약물에 의해 치료 가능한 암 질환의 치료제로서 사용될 수 있다.
- [0022] 본 발명에 따른 약제조성물은 활성성분으로서 비칼루타미드의 공결정이 약제조성물 전체 중량을 기준으로 0.1 내지 99 중량% 범위 내에서 포함될 수 있다.
- [0023] 본 발명의 약제조성물의 1일 유효투여량은 성인을 기준으로 0.01 내지 1000 mg/day이나, 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.
- [0024] 본 발명의 약제조성물은 활성성분으로 비칼루타미드의 공결정과 함께 부형제로서 통상적으로 사용되는 담체, 보조제 또는 희석제 등을 포함시켜 통상의 제제화 방법으로 제형화하여 경구 투여, 또는 비경구 투여가 가능하며 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다.
- [0025] 본 발명의 약제조성물에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제, 활탁제, 충전제, 방향제 등이 포함될 수 있다. 예를 들면 락

토스, 텍스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 탈크, 스테아린산, 스테린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라카칸트 고무, 알지닌산, 소듐 알긴산염, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엷센스, 딸기 엷센스, 바닐라 향 등을 들 수 있다. 또한, 희석제로서 예컨대 분말화된 셀룰로즈, 미결정질 셀룰로즈, 초미세 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 에틸 셀룰로즈, 히드록시에틸 셀룰로즈, 히드록시프로필 셀룰로즈, 히드록시프로필메틸 셀룰로즈, 카르복시메틸 셀룰로즈염 및 기타의 치환되고 치환되지 않은 셀룰로즈와 같은 셀룰로즈 유래 물질; 전분; 예비젤라틴화된 전분; 탄산칼슘 및 이인산칼슘과 같은 무기 희석제를 비롯하여, 약제 제제화 분야에서 통상적으로 사용되는 기타의 희석제를 포함할 수 있다.

또한, 기타의 적절한 희석제는 왁스, 당 및 만니톨 및 소르비톨과 같은 당 알콜, 아크릴레이트 중합체 및 공중합체 뿐만 아니라 펙틴, 텍스트린 및 젤라틴을 포함한다. 본 발명은 추가의 부형제로서 아카시아 검, 예비젤라틴화된 전분, 알긴산나트륨, 글루코스와 습식 및 건식 과립화와 직접 압축 정제화 과정에 사용되는 기타의 결합제가 사용될 수 있으며, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈, 저치환된 히드록시프로필 셀룰로즈 및 기타의 것들이 사용될 수 있다. 또한, 부형제로서 마그네슘 및 칼슘 스테아레이트 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 같은 정제화 활택제; 조미료; 감미료; 방부제; 약학적 허용 염료 및 이산화규소와 같은 글리던트 (glidant)가 사용될 수 있다.

[0026] 약제조성물의 투여 경로는 치료해야 할 상태의 성질 및 중증도에 따라 달라질 수 있으며, 정제, 산제, 분말제, 과립제, 응집물, 캡셀제, 좌제, 사킷제(sachets), 트로키제, 로젠지제와 같은 고체 제제는 물론이고, 용액제, 시럽제, 현탁제, 액티시르 등의 형태로 제조되어 경구적 또는 비경구적으로 투여될 수 있다. 캡셀제는 젤라틴으로 제조될 수 있는 캡셀 또는 기타의 종래 캡셀화 물질 내에 고체 조성물을 포함할 수 있다. 정제 및 산제는 코팅할 수 있다. 또한, 정제 및 산제를 장용 코팅으로 코팅할 수 있다. 장용 코팅된 분말형은 프탈산 셀룰로즈 아세테이트, 히드록시프로필메틸-셀룰로즈 프탈레이트, 폴리비닐 알콜 프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로즈, 스티렌과 말레산의 공중합체, 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 및 유사 물질을 포함하는 코팅을 가질 수 있으며, 필요한 경우 이들은 적절한 가소제 및/또는 증량제와 함께 이용될 수 있다.

코팅된 정제는 정제의 표면에 코팅을 가질 수 있고 또는 장용 코팅을 갖는 분말 또는 과립을 포함하는 정제일 수 있다. 비경구 투여를 위해 제제화 할 경우 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 멸균된 수용액이 포함된다.

[0027] 한편, 본 발명에 따른 비칼루타미드의 공결정은 용매증발법, 냉각법, 또는 비용매를 결정화 용매로 사용하는 용매결정화법에 의해 쉽게 제조할 수 있다.

[0028] 본 발명에 따른 비칼루타미드의 공결정 제조방법을 보다 상세히 설명하면 하기와 같다.

[0029] 제 1과정은, 비칼루타미드와 니코틴아미드를 유기용매에 용해시켜 혼합용액을 제조하는 과정이다.

[0030] 상기 제 1과정에서 사용되는 유기용매는 비칼루타미드와 니코틴아미드를 용해시키는 양용매로서, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아이소프로판올과 같은 알콜류, 메틸에틸케톤(MEK), 아세트산, 아세톤, 아세토나이트릴(ACN), 에틸아세테이트의 단일용매 또는 이로부터 선택된 2종 이상의 혼합용매를 사용할 수 있다. 상기 유기용매의 사용량은 선택된 용매 또는 용해온도 등에 달라질 수 있는데, 비칼루타미드의 농도를 0.001 내지 10 g/mL로 유지할 수 있는 범위 내에서 적절히 조절하여 사용할 수 있다.

[0031] 상기 혼합용액을 준비하기 위하여, 유기용매에 투입되는 비칼루타미드와 니코틴아미드의 투입 순서에 대해서 본 발명에서는 특별히 제한을 두지 않는다. 다만, 비칼루타미드와 니코틴아미드의 몰비는 0.5 : 1 내지 0.1 : 1 범위를 유지하는 것이 좋다. 그 이유는 범위를 벗어나면 비칼루타미드의 결정과 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정이 함께 생성되기 때문이다. 충분한 교반을 통해 비칼루타미드와 니코틴아미드를 용해시키며, 필요하다면 혼합용액을 가온하여 완전히 용해시키는 것이 좋다. 이때, 용해온도는 20℃ 내지 용매의 환류온도 범위이며, 바람직하기로는 20℃ 내지 70℃ 온도범위이며, 필요하다면 30℃ 내지 70℃ 온도 범위에서 가온하여 완전히 용해된 투명 용액을 얻을 수 있다. 가열 교반시간은 10분 내지 1시간 정도이다.

[0032] 제 2과정은, 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정을 생성시키는 과정이다.

[0033] 상기 혼합용액을 서서히 교반하면서 용매를 증발시키는 '용매증발법'에 의해 결정을 생성시킬 수 있다. 용매증발은 20℃ 내지 70℃ 온도 범위를 유지하도록 하며, 증발온도를 너무 높게 유지하면 비칼루타미드가 분해되어 공결정의 수율이 저하되는 요인이 될 수 있으므로 분해온도 미만을 유지하는 것이 좋다. 용매증발 시간은 20분 내지 50시간이며, 너무 빠르면 공결정의 순도가 낮아질 수 있으므로 적절한 증발속도를 유지하면서 증

발하는 것이 좋다.

- [0034] 또는 상기 혼합용액을 -30℃ 내지 20℃ 온도로 빠르게 혹은 느리게 냉각시켜 과포화 상태를 유도하는 '냉각법'에 의해 결정을 생성시킬 수 있다. 냉각속도는 0.01 내지 20℃/분을 유지하는 것이 좋으며, 냉각속도가 낮을 경우 공결정 형성시간이 길어서 생산성이 낮을 수 있고, 냉각속도가 높을 경우 작은 입자 크기의 공결정이 형성되어 결정의 회수가 어려울 수 있다.
- [0035] 또는 상기 혼합용액에 결정화 용매로서 비용매를 추가로 첨가하는 '용매결정화법'에 의해 결정을 생성시킬 수 있다. 이때 사용되는 결정화 용매는 비칼루타미드에 대한 용해도가 낮은 비용매로서, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등의 알코올류와 메틸에틸케톤(MEK), 아세톤, 에틸아세테이트(EA), 아세토니트릴(ACN)의 단일 용매 또는 이들로부터 선택된 2종 이상의 혼합용매를 사용할 수 있다.
- [0036] 그 밖에도 공결정의 생성을 촉진하기 위하여 혼합용액에 결정 씨앗(seed)을 첨가할 수도 있다.
- [0037] 제 3과정은, 상기 생성된 비칼루타미드의 공결정을 회수하는 과정이다.
- [0038] 공결정의 회수 방법은 통상의 방법을 적절히 이용하는데, 예를 들면 증력이나 흡입에 의한 여과법, 원심분리법, 또는 이와 유사한 방법을 이용하여 반응혼합물로부터 공결정을 회수한다. 회수된 공결정은 상기에서 설명한 비용매를 이용하여 세척함으로써 공결정의 순도를 보다 높일 수도 있다.
- [0039] 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명의 구성 및 작용의 이해를 돕기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0040] [실시예]
- [0041] 실시예 1. 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정 제조
- [0042] 비칼루타미드 0.5 mmol과 니코틴아미드 1 mmol을 혼합한 후, 메탄올 10 mL를 가하고 40℃의 온도로 5분 동안 가열 용해하였다. 다 녹은 용액을 10분간 교반 시킨 후, 25℃에서 40시간 냉각 증발시킨 다음 상온에서 천천히 증발시켜 공결정을 형성시켰다. 형성된 공결정은 여과 방법으로 수득하였다(수율 85%). 얻어진 공결정은 DSC, XRD를 통해 분석하였고, 비칼루타미드와 니코틴아미드가 0.5:1 몰비를 이루고 있음을 HPLC 분석을 통해 확인하였다.
- [0043] 실시예 2. 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정 제조
- [0044] 비칼루타미드 0.4 mmol과 니코틴아미드 1 mmol을 혼합한 후, 메틸에틸케톤(MEK) 7 mL를 가하고 70℃의 온도로 5분 동안 가열 용해하였다. 다 녹은 용액을 10분간 교반 시킨 후, 25℃에서 20시간 냉각 증발시킨 다음 상온에서 천천히 증발시켜 공결정을 형성시켰다. 형성된 공결정은 여과 방법으로 수득하였다(수율 82%). 얻어진 공결정은 DSC, XRD를 통해 분석하였고, 비칼루타미드와 니코틴아미드가 0.5:1 몰비를 이루고 있음을 HPLC 분석을 통해 확인하였다.
- [0045] 실시예 3. 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정 제조
- [0046] 비칼루타미드 0.3 mmol과 니코틴아미드 1 mmol을 혼합한 후, 에틸아세테이트 10 mL를 가하고 70℃의 온도로 5분 동안 가열 용해하였다. 다 녹은 용액을 10분간 교반 시킨 후, 25℃에서 20시간 냉각 증발시킨 다음 상온에서 천천히 증발시켜 공결정을 형성시켰다. 형성된 공결정은 여과 방법으로 수득하였다(수율 90%). 얻어진 공결정은 DSC, XRD를 통해 분석하였고, 비칼루타미드와 니코틴아미드가 0.5:1 몰비를 이루고 있음을 HPLC 분석을 통해 확인하였다.
- [0047] 실시예 4. 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정 제조

[0048] 비칼루타미드 0.2 mmol과 니코틴아미드 1 mmol을 혼합한 후, 아세토니트릴 8 mL를 가하고 70°C의 온도로 5분 동안 가열 용해하였다. 다 녹은 용액을 10분간 교반 시킨 후, 25°C에서 20시간 냉각 증발시킨 다음 상온에서 천천히 증발시켜 공결정을 형성시켰다. 형성된 공결정은 여과 방법으로 수득하였다(수율 92%). 얻어진 공결정은 DSC, XRD를 통해 분석하였고, 비칼루타미드와 니코틴아미드가 0.5:1 몰비를 이루고 있음을 HPLC 분석을 통해 확인하였다.

[0049] [실험예]

[0050] 실험예 1. 시차주사열량계(DSC) 분석

[0051] 시차주사열량계(DSC) 분석을 위하여 TA Instrument사의 모델명 DSC 2010 기기를 사용하였다. 5 mg의 샘플을 10°C/min의 일정한 가열 속도로 30°C에서 400°C까지 가열하였으며, 질소를 사용한 퍼지 가스(40 mL/min)를 사용하였다. 상기 실시예 1에서 제조된 비칼루타미드와 니코틴아미드 공결정에 대한 시차주사열량계(DSC) 분석 결과를 도 5에 도시하였다.

[0052] 상기 실시예 1에서 제조된 비칼루타미드와 니코틴아미드 공결정은 114.91°C의 용융개시 온도를 갖으며, 용융이 후에는 비칼루타미드의 분해로 인해 넓고 흡열 범위(endotherm)를 보여주었다.

[0053] 또한, 순수한 비칼루타미드, 니코틴아미드, 및 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정(실시예 3)에 대한 녹는점(Tm)과 열량을 하기 표 1에 비교하여 나타내었다.

표 1

구 분	Tm (°C)	ΔH_m (KJmol ⁻¹)	ΔH_m^* (Jg ⁻¹)
비칼루타미드(BI)	194.740	44.910	104.352
니코틴아미드(NCT)	130.220	19.113	156.500
BI-NCT 공결정	114.910	19.113	241.91

[0055] DSC 분석에 의한 용융개시온도, 최대흡열온도 값이 기계별, 측정방법별, 또는 샘플별로 차이가 있을 수 있음을 감안하여 볼 때, 상기 표 1에 예시된 결과가 절대적인 값으로 판단되어서는 아니된다. 다만, 순수한 비칼루타미드의 녹는점(Tm)이 194.7°C이나, 본 발명이 특징으로 하는 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정은 이보다 훨씬 낮은 110°C 내지 120°C 범위에서 최대흡열 피크가 관측된다는 점이 주목할 만하다.

[0056] 실험예 2. X선 분말 회절(XRD) 분석

[0057] X선 분말 회절(XRD) 분석은 Rigaku's D/MAX-2500H 기기를 사용하여 실시하였다. 관구는 구리(Cu) 소재이고, 관 전류 100 mA이고, 관 전압은 40 kV의 조건에서 분석하였다. 샘플링 폭은 0.02°, 측정 회절각(2θ) 범위는 3 내지 40°의 조건으로 측정하였다. 상기 실시예 1에서 제조된 비칼루타미드와 니코틴아미드 공결정에 대한 X선 분말 회절(XRD) 분석 결과를 도 6에 도시하였다.

[0058] I/I₀ >10%인 주요한 X선 분말 회절각(2θ)은 8.0, 16.0, 18.1, 20.1, 21.1, 22.8, 23.9, 24.2, 25.2, 25.8, 26.6, 28.7, 29.2, 31.1, 32.5, 33.4, 33.9, 35.5, 36.7 및 39.3이었다. 자세한 회절 피크값은 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

2θ(°)	상대세기(%)	2θ(°)	상대세기(%)
8.04	18503	26.60	3950
16.04	12893	28.70	2379
18.12	57609	29.16	1000
20.12	1305	31.12	643
21.10	2226	32.46	6791
22.78	5275	33.36	939

23.88	1334	33.90	1484
24.16	1669	35.54	1197
25.24	530	36.66	6948
25.84	630	39.30	653

[0060] 당해 분야에서 숙련된 당업자가 이해하는 바대로 피크의 정확한 위치는 기계마다, 샘플마다 약간씩 변할 수 있고, 또는 이용된 측정 조건에 따른 약간의 변동의 결과로서 변할 수 있다. 따라서, 본 발명이 특징으로 하는 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정에 대한 X선 분말 회절 패턴으로서 도 6, 그리고 상기 표 2에 예시한 X선 분말 회절각(2θ)은 절대 값으로 간주되어서는 아니된다. 본 발명의 비칼루타미드의 공결정은 도 6에 도시된 X선 분말 회절 패턴과 '실질적으로' 동일한 X선 분말 회절 패턴을 가지며, 상기 표 1에 기재된 실질적으로 가장 주요한 회절각(2θ) 피크를 갖는다. X선 분말 회절 분야에서 숙련된 당업자는 X선 분말 회절 패턴의 실질적인 동일성을 판단할 수 있다. 이와 관련된 추가 정보는 문헌[Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996]을 참조할 수 있다.

[0061] 실험예 3. 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope, SEM) 분석

[0062] 상기 실시예 1 내지 3의 제조방법으로 수득된 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정과 순수한 비칼루타미드, 그리고 순수한 니코틴아미드 각각에 대하여 주사전자현미경 (Scanning Electron Microscope, SEM)으로 관찰하였다.

[0063] 도 7에 나타난 SEM 이미지를 통해 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정이 순수한 비칼루타미드에 비해 물리적 특성이 어느 정도 변했는지를 확인 할 수 있다.

[0064] 실험예 4. 메탄올 용매에 대한 용해도 측정

[0065] 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정과 순수한 비칼루타미드, 그리고 순수한 니코틴아미드 각각에 대하여 메탄올 용매에 대한 용해도를 알아보기 위하여 하기와 같은 실험을 실시하였다. 용해도는 30℃, 40℃, 60℃ 온도에서 메탄올 1 mL에 용해되는 용질의 양으로서 측정하였다. 그 결과는 도 8에 도시하였다.

[0066] 도 8에 의하면, 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정은 순수한 비칼루타미드에 비교하여 용해도가 1.5배 정도 증가됨을 알 수 있다.

[0067] 실험예 5. 물 용매에 대한 용해도 측정

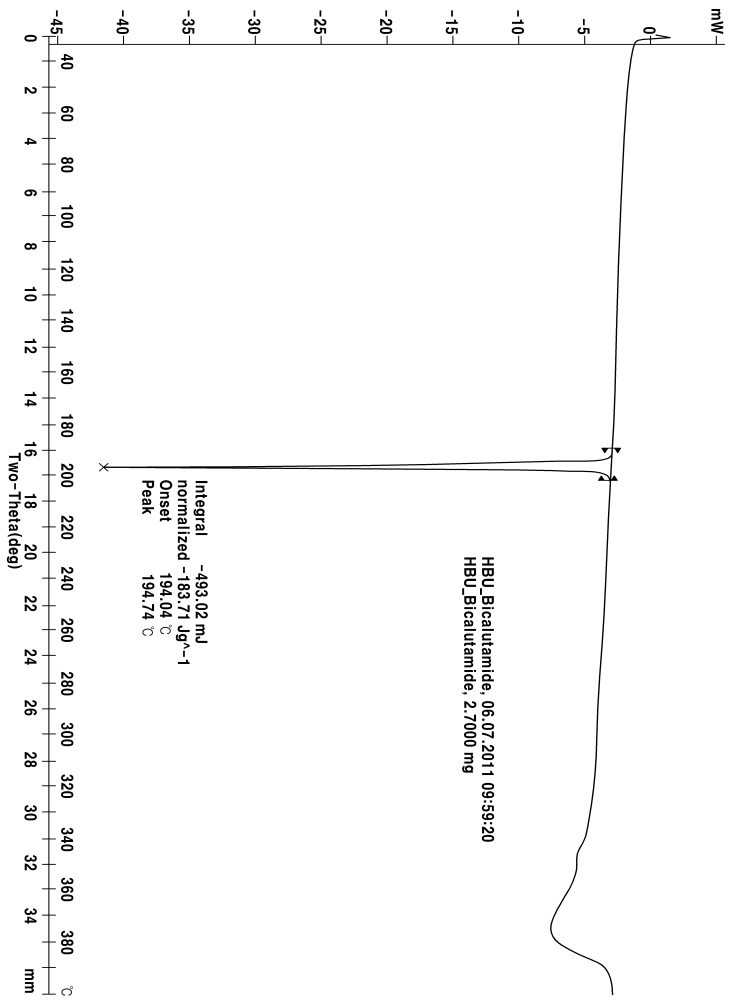
[0068] 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정과 순수한 비칼루타미드, 그리고 순수한 니코틴아미드 각각에 대하여 물 용매에 대한 용해도를 알아보기 위하여 하기와 같은 실험을 실시하였다. 용해도는 물 1,000 mL에 용질을 5 mg씩 넣어 1시간 주기로 용해도를 관찰하여, 용질이 더 이상 녹지 않을 때까지 녹인 후 용해도를 측정하였다. 그 결과는 도 9에 도시하였다.

[0069] 도 9에 의하면, 순수한 비칼루타미드는 37℃에서 용매 1,000 mL에 5 mg 녹는다. 이에 반하여, 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정은 37℃에서 용매 1,000 mL에 19 g 녹는다. 즉, 비칼루타미드와 니코틴아미드의 공결정은 순수한 비칼루타미드에 비교하여 물에 대한 용해도가 3800배 정도 증가됨을 알 수 있다.

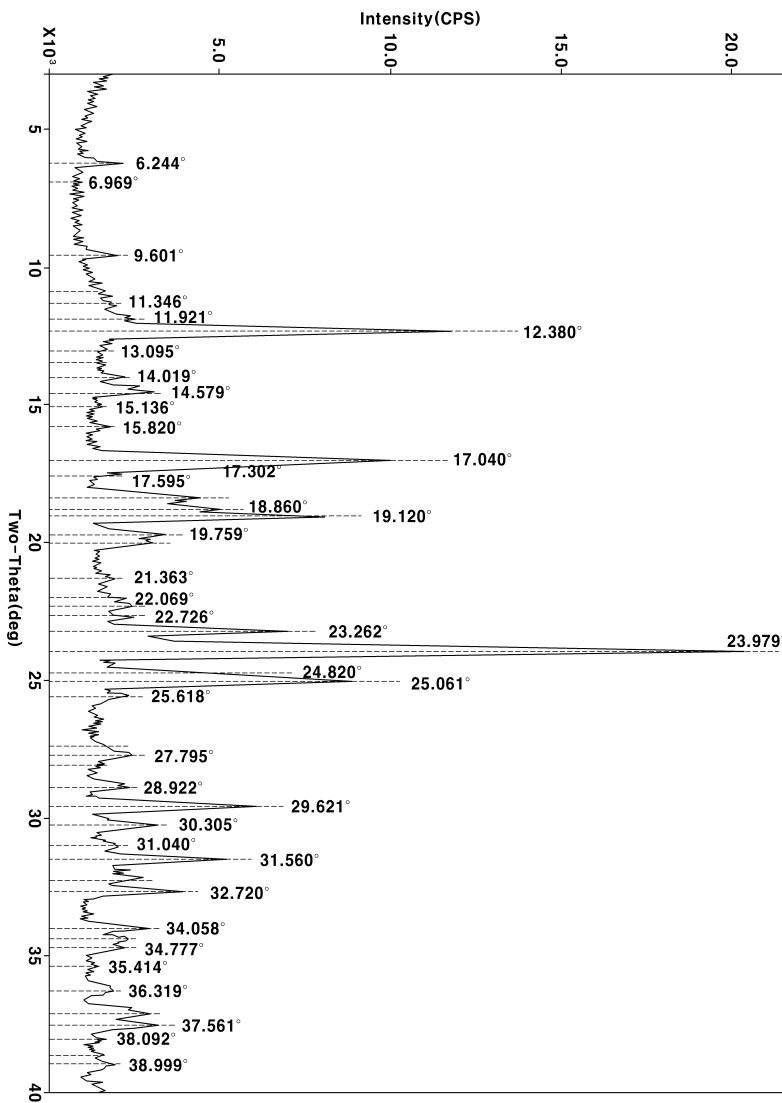
산업상 이용가능성

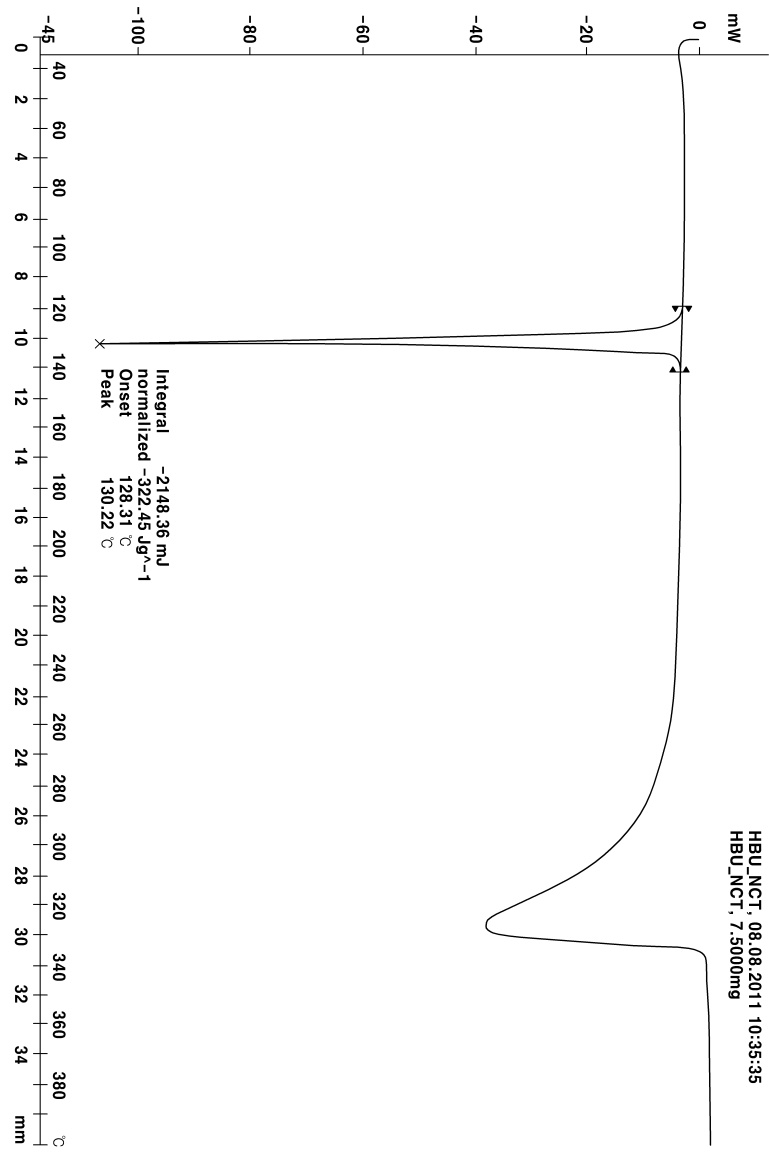
[0070] 이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명이 특징으로 하는 비칼루타미드와 니코틴아미드 공결정은 현재까지 보고된 바 없는 신규 물질로서, 비칼루타미드 약물의 용해도를 개선시킴으로써, 궁극적으로는 비칼루타미드 약물의 생체이용율을 높이게 되므로 새로운 암 치료제로서 유용하다.

도면
도면1



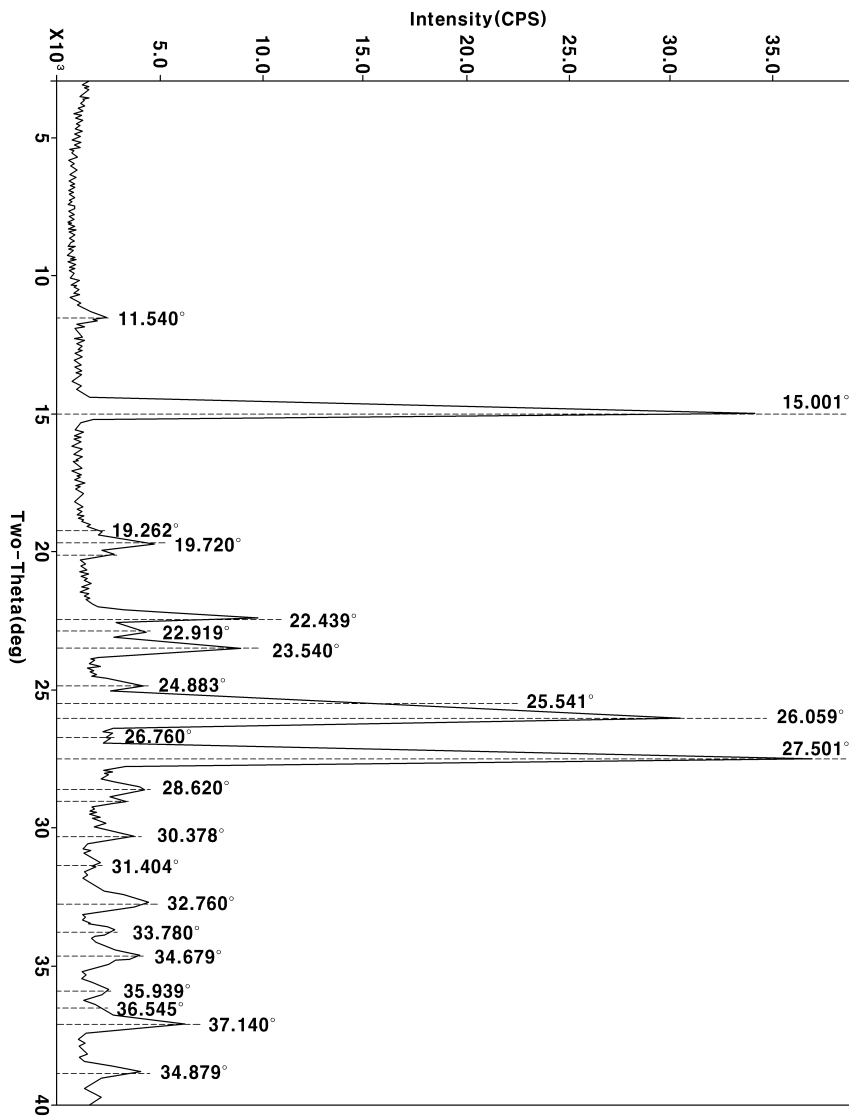
도면2



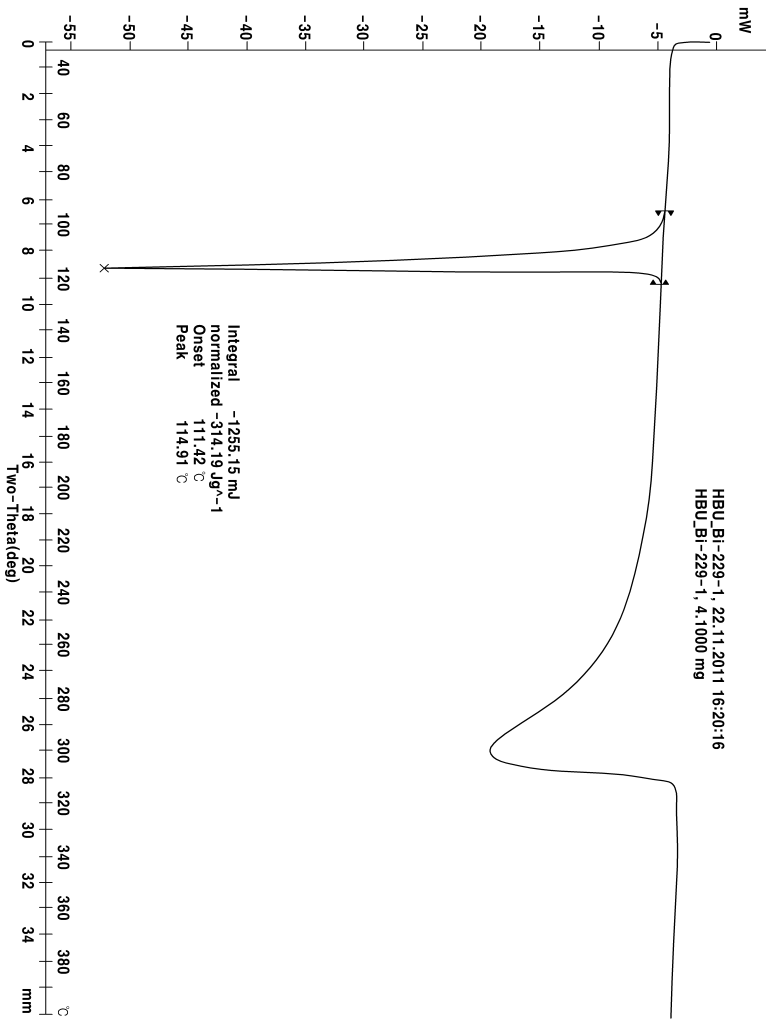


도면3

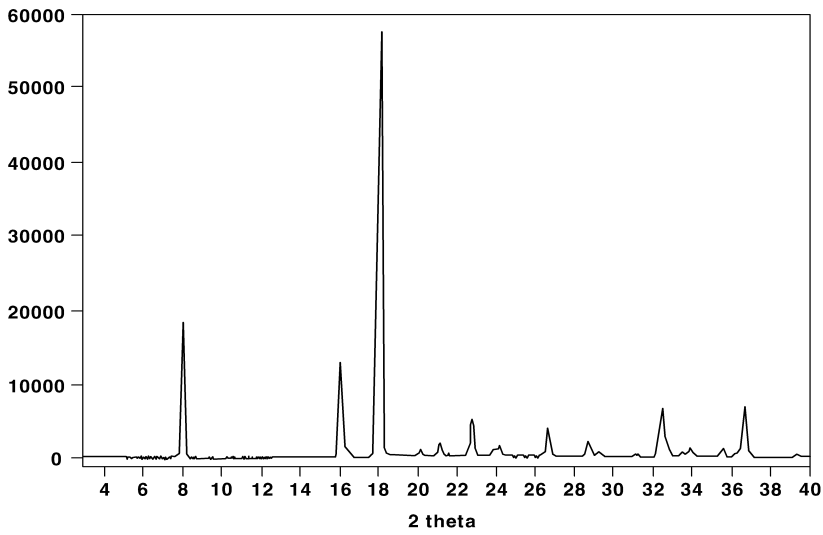
도면4



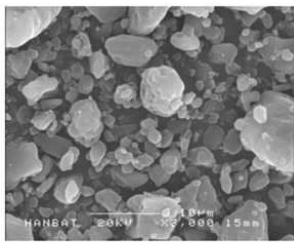
도면5



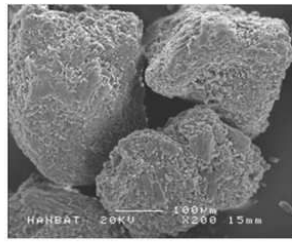
도면6



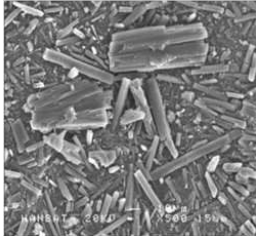
도면7



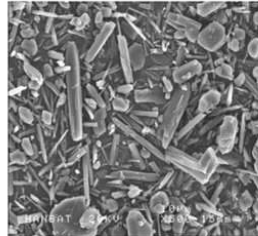
pure bicalutamide



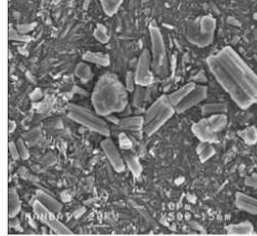
pure nicotinamide



실시예 1(25°C, MeOH)

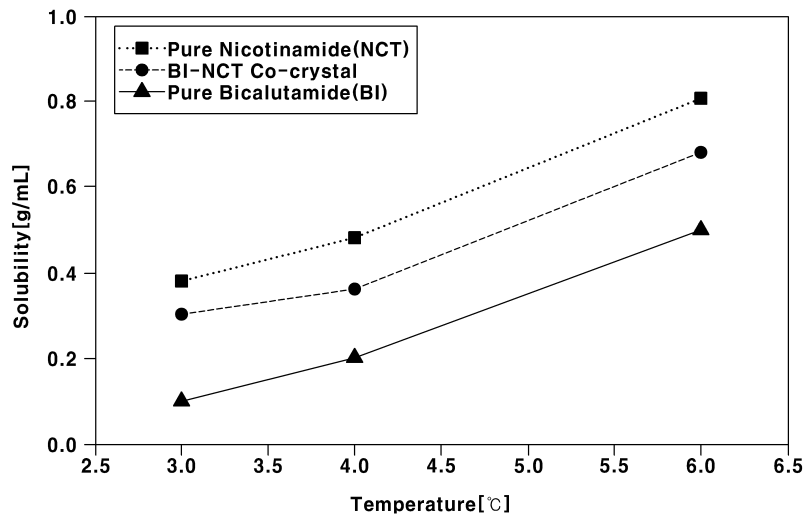


실시예 2(70°C MEK)



실시예 3(70°C EtOAc)

도면8



도면9

