

【명세서】**【발명의 명칭】**

약학적 제제, 이의 제조 방법, 및 정제용 조성물

【기술분야】

- 5 본 발명은 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약학적 제제, 이의 제조 방법 및 정제용 조성물에 관한 것이다.

【배경기술】

- 일반적으로, 약제로서 개발하기 위한 후보 물질(약물)로 고려되기 위해서는 바람직한 생물학적 성질을 비롯하여 약제학적으로 그의 이용을 가능하게 하는 물리학적 물성들도 가져야 한다. 하지만, 활성이 매우 우수한 약물이더라도 제제학적으로는 안정성이 낮아 산업화 적용이 어려운 경우가 많다.
- 10

- 한편, 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 소화성 궤양, 위·십이지장 궤양, 위염, 위·식도 역류질환 (GERD), 비미란성 역류 질환(NERD) 등의 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환을 예방 또는 치료하는 의약품
- 15 원료 물질이다.

이에, 본 발명자들은 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대하여 안정적인 약학적 제제를 개발하고자 예의 노력한 결과, 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

- 20 특허문헌

(특허문헌 1) 대한민국 등록특허공보 제 10-1777971 호

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

본 발명의 일 목적은 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 또는 이의 약학적으로 허용
5 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 약학적 제제를 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 약학적 제제의 제조 방법을 제공하는 것이다.

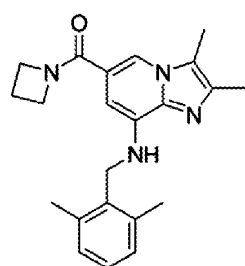
본 발명의 또 다른 목적은 정제용 조성물을 제공하는 것이다.

【기술적 해결방법】

본 발명의 일 목적을 위한 약학적 제제는 유효 성분으로서 아제티딘-1-일 {8-
10 [(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염; 및
부형제로서 미결정 셀룰로오스를 포함한다.

본 발명에서 아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]
피리딘-6-일}메타논은 하기 화학식 1 로 나타내는 화합물 1 이다.

<화학식 1>



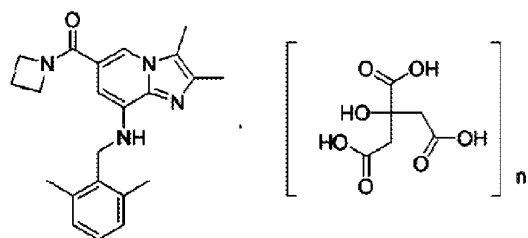
15

본 발명에서의 유효 성분은 상기 화학식 1 로 나타내는 화합물 1 의 시트르산
염이고, 이하에서 “아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]

피리딘-6-일}메타논 시트르산 염(azetidin-1-yl{8-[(2,6-dimethylbenzyl)amino]-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}methanone citrate)”과 “화합물 1 의 시트르산염”은 서로 동일한 것을 지칭하는 것이다.

상기 화합물 1 의 시트르산 염은 하기 화학식 2 로 나타낼 수 있다.

5 <화학식 2>



상기 화학식 2 에서, n 은 0.3 내지 1.3 일 수 있고, 예를 들어, 0.5 내지 1 일 수 있다.

본 발명에서의 유효 성분인 화합물 1 의 시트르산 염은, 유리 염기인 화합물 1
 10 에 비해서, 월등히 우수한 생체 이용률을 나타내고 위장관 염증 질환 또는 위산-관련 질환의 예방 또는 치료에 있어서 매우 우수한 효과를 나타내는 약물이다. 구체적으로, 화합물 1 의 시트르산 염을 경구 투여 시, 유리 염기인 화합물 1 에 비해서 빠른 시간 안에 최고 혈중 농도에 도달하고, C_{max} 는 11 배 이상 현저히 높으며, AUC 역시도 적어도 5 배 이상 매우 우수하다.

15 물리적으로 상기 화합물 1 의 시트르산 염은 파우더 형태로 비산(飛散) 특성이 매우 높으면서도 심지어 끈적한 (sticky) 성질을 가지고 있다. 이러한 특성 때문에, 상기 화합물 1 의 시트르산 염의 파우더의 적어도 일부가 쉽게 응집체를 이루고 이

들이 미세한 공기의 흐름에도 쉽게 불규칙적으로 비산되어 상기 화합물 1 의 시트르산 염의 취급이 매우 까다롭다. 이는 상기 화합물 1(유리 염기)의 고체 상의 파우더 특성과는 매우 다른 것이다. 따라서, 상기 화합물 1 의 시트르산 염은 상기 화합물 1 보다 우수한 생체 이용률을 가지는 약물임에도 불구하고, 제제학적으로 적절한 유효 5 성을 가지면서도 우수한 타정성을 갖도록 하는 것이 매우 어렵다.

본 발명에 따르면, 상기 화합물 1 의 시트르산 염을 안정적으로 제제화할 수 있는 동시에, 이의 용출률이 저하되는 것을 방지할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 약학적 제제는 안정적인 형상으로 제조되고, 대량으로 제조 시 약학적 제제들 각각 10 에 포함되는 유효 성분이 단위 제제당 균일하게 함유되도록 할 수 있다. 또한, 약학적 제제의 마손도 또는 마모도가 낮아 물리적으로도 안정적이며, 온도 및/또는 습도, 장기간 보관시에 변화 없이 화학적으로 안정하다. 또한, 타정성이 우수하여, 직타 공정을 이용하더라도 타정 장애가 발생하지 않는다. 나아가, 상기 화합물 1 의 시트르산 염의 용출 안정성 또한 향상시킬 수 있다.

일 실시예에서, 본 발명에 따른 약학적 제제의 상기 화합물 1 의 시트르산 염 15 의 입도 D_{90} 은 $60\mu\text{m}$ 이하, 예를 들어, 20 내지 $60\mu\text{m}$ 일 수 있다.

일 실시예에서, 본 발명에 따른 약학적 제제에서, 상기 화합물 1 의 시트르산 염과 미결정셀룰로오스의 중량비가 1:3.5 내지 1:12 일 수 있다.

이에 따라, 상기 화합물 1 의 시트르산 염을 부형제와 함께 안정적으로 제제화할 수 있는 동시에, 약학적 제제들 각각에 포함되는 유효 성분이 단위 제제당 균일 20 하게 함유되도록 할 수 있고 제제에서 유효 성분의 용출률이 저하되는 것을 방지할

수 있다.

일 실시예에서, 상기 화합물 1 의 시트르산 염과 미결정셀룰로오스의 중량비는 1:5 내지 1:9 일 수 있다.

5 일 실시예에서, 상기 화합물 1 의 시트르산 염과 미결정셀룰로오스의 중량비는 1:6 내지 1:7 일 수 있다.

일 실시예에서, 단위 제제, 즉, 단위 정제 당 상기 화합물 1 의 시트르산 염은 5 내지 50 mg 을 포함할 수 있다. 이때, 미결정셀룰로오스는 17.5 mg 내지 600 mg 일 수 있다.

10 일 실시예에서, 단위 제제 당 상기 화합물 1 의 시트르산 염은 10 내지 40 mg 을 포함하고, 미결정셀룰로오스는 35 mg 내지 480 mg 일 수 있다.

일 실시예에서, 단위 제제 당 상기 화합물 1 의 시트르산 염은 20 mg 을 포함하고, 미결정셀룰로오스는 70 mg 내지 240 mg 일 수 있다.

일 실시예에서, 단위 제제 당 상기 화합물 1 의 시트르산 염은 20 mg 을 포함하고, 미결정셀룰로오스는 100 mg 내지 180 mg 일 수 있다.

15 일 실시예에서, 단위 제제 당 상기 화합물 1 의 시트르산 염은 20 mg 을 포함하고, 미결정셀룰로오스는 130 mg 내지 140 mg 일 수 있다.

일 실시예에서, 상기 약학적 제제는 부형제로서 무수 유당을 포함할 수 있다.

일 실시예에서, 상기 화합물 1 의 시트르산 염과 무수 유당의 중량비는 1:1 내지 1:3 일 수 있다.

20 일 실시예에서, 상기 화합물 1 의 시트르산 염과 무수 유당의 중량비는 1:1.5

내지 1:2.5 일 수 있다.

일 실시예에서, 단위 제제 당 상기 화합물 1 의 시트르산 염은 10 내지 30 mg 을 포함하고, 무수 유당은 10 내지 45 mg 일 수 있다.

일 실시예에서, 단위 제제 당 상기 화합물 1 의 시트르산 염은 20 mg 을 포함하
5 고, 무수 유당은 35 내지 45 mg 일 수 있다.

일 실시예에서, 상기 약학적 제제에 포함되는 무수 유당의 입도 D_{50} 은 110 내지 130 μm 일 수 있다.

본 명세서에서, "입도 $D_x = Y$ (여기에서, X 및 Y 는 양의 숫자임)"라고 함은 입도 (입자의 지름) 분포를 누적 곡선에 의해 나타낼 때, 입도가 0 부터 누적하여 $X\%$ (%는
10 수, 부피 또는 중량을 기준으로 계산됨)가 되는 지점의 입도가 Y 임을 의미한다. 따라서, 입도 D_{10} 은 입도 분포의 누적 곡선에서 10% 되는 지점에서의 입도를 의미하고, 입도 D_{50} 은 입도 분포의 누적 곡선에서 50% 되는 지점에서의 입도를 의미하며, 입도 D_{90} 은 입도 분포의 누적 곡선에서 90%가 되는 지점의 입도로 정의될 수 있다. 또한, "입도 D_x "는 수, 부피 및 중량 중 어떠한 것을 기준으로 전체 누적 입자 중의
15 퍼센트를 나타내는지에 따라 달라질 수 있다. 입도 D_x 측정은 입자를 부피 등가 구형으로 보아 입자의 지름(직경)을 기록하는 레이저 회절법(laser diffraction method)에 의해 측정될 수 있다. 상기 레이저 회절법에 의해 입도 분포를 측정하는 경우, 입도 D_x 에서의 X 의 값은 부피 평균에 의해 계산된 퍼센트를 나타낸다. 따라서, 레이저 회절법은 입자의 부피에 감응하여 부피 평균 입도를 제공하게 되고, 이는 밀도가 일
20 정한 경우 중량 평균 입도라고 볼 수 있다. 부피 평균 입도 분포의 측정은, Mie 이론

에 따른 레이저 회절/산란법에 기반한 시판되는 측정 장치를 이용하여 수행할 수 있다. 예를 들어, Malvern Instruments 사의 Mastersizer 레이저 회절 장치를 이용하여 입도를 측정할 수 있다.

일 실시예에서, 본 발명에서의 입도 D_{50} 은 평균 입도일 수 있다.

5 일 실시예에서, 본 발명에서의 부형제로서 미결정셀룰로오스는 입도 D_{50} 이 150 내지 210 μm 인 제 1 미결정셀룰로오스와, 입도 D_{50} 이 230 내지 270 μm 인 제 2 미결정셀룰로오스를 포함할 수 있다.

일 실시예에서, 상기 제 1 미결정셀룰로오스의 입도 D_{50} 은 160 내지 200 μm , 170 내지 190 μm 일 수 있다. 이때, 상기 제 2 미결정셀룰로오스의 입도 D_{50} 은 240 내
10 지 260 μm 일 수 있다.

일 실시예에서 제 1 미결정셀룰로오스는 Vivapur® 12, Avicel® PH200 등 일 수 있고, 제 2 미결정셀룰로오스는 Vivapur® 200 등 일 수 있다.

일 실시예에서, 제 1 미결정셀룰로오스와 제 2 미결정셀룰로오스의 중량비는 1:1 내지 1:1.5 일 수 있다.

15 본 발명에서 제 1 및 제 2 미결정셀룰로오스를 함께 이용함으로써 부형제가 유효 성분인 화합물 1 의 시트르산 염과 매우 균일하게 혼합되는 동시에 유효 성분과 부형제를 포함하는 혼합물의 우수한 유동성 및 타정성을 확보할 수 있다. 본 발명과 비교하여, 상기 제 1 미결정셀룰로오스 또는 제 2 미결정셀룰로오스를 단독으로 사용하거나 입도 D_{50} 이 130 μm 이하인 미결정셀룰로오스를 사용하는 경우, 유효 성분과
20 부형제를 포함하는 혼합물로는 상기 화합물 1 의 시트르산 염을 유효 성분으로 포함

하는 정제로서의 바람직한 제제화가 어렵다.

본 발명에서 상기 화합물 1 의 시트르산 염에 대한 부형제로서 상기에서 설명한 조건을 만족하는 미결정셀룰로오스 및/또는 무수유당을 포함함으로써, 약학적 제제의 제조를 위한 조성물의 유동성 및 타정성을 향상시킬 수 있고, 약학적 제제들
5 각각에 포함되는 유효 성분이 단위 제제당 균일하게 함유되도록 할 수 있으며, 약학적 제제의 압축성과 붕해가 모두 우수하고 온도 및/또는 습도에 대해 안정적인 수 있다.

일 실시예에서, 상기 약학적 제제는 유효 성분 및 부형제 외에, 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 첨가제로서는, 결합제,
10 붕해제, 활택제, 희석제, pH 조절제, 용해 보조제, 계면활성제, 코팅제 등을 들 수 있고, 이들은 2 이상 조합되어 이용될 수 있다.

일 실시예에서, 상기 약학적 제제는 유효 성분 및 부형제 외에, 붕해제 및 활택제를 포함할 수 있다.

상기 붕해제의 예로서는, 전분 글리콜산 나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전
15 젤라틴화 전분 등의 전분 또는 변성전분; 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 또는 비검 (veegum) 등의 클레이; 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류; 알긴산나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류; 크로스카멜로오스 나트륨 등의 가교 셀룰로오스류; 구아검, 잔탄검 등의 검류; 크로스포비돈 등의 가교 중합체;
중탄산나트륨, 시트르산 등의 비등성 제제 등을 들 수 있다. 이들은 각각 단독으로
20 또는 2 이상이 혼합되어 이용될 수 있다.

상기 활택제의 예로서는, 스테아르산 칼슘, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 스테아르산 마그네슘, 라우릴황산 나트륨, 스테아릴푸마르산 나트륨, 스테아르산 아연, 스테아르산, 경화된 식물성 오일, 폴리에틸렌글리콜, 벤조산나트륨, 탈크 등을 들 수 있다. 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상이 혼합되어 이
5 용될 수 있다.

일 실시예에서, 본 발명에서의 활택제는 스테아릴푸마르산 나트륨 및 스테아르산 마그네슘을 포함할 수 있다. 본 발명의 약학적 제제는 스테아릴푸마르산 나트륨 및 스테아르산 마그네슘을 포함함에 따라 제제화의 안정성 및/또는 제제의 안정성이 향상될 수 있다. 본 발명의 약학적 제제에서 스테아릴푸마르산 나트륨 및 스테아르산 마그네슘의 중량비는 5:2 내지 1:3 일 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 약학적 제제에서, 스테아릴푸마르산 나트륨이 100 중량부일 때, 스테아르산 마그네슘은 40 내지 300 중량부일 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 제제에서, 스테아릴푸마르산 나트륨이 100 중량부일 때, 스테아르산 마그네슘은 45 내지 250 중량부일 수 있다.
10

상기 코팅제의 예로서는, 폴리비닐알콜, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 폴리비닐아세테이트, 폴리에틸렌글리콜, 이산화티탄, 산화철 등
15 이나, 오파드라이 흰색, 오파드라이 핑크, 오파드라이 녹색, 오파드라이 오렌지, 오파드라이 파란색, 오파드라이 옐로우, 오파드라이 브라운 등을 포함하는 상품명 오파드라이®(Opadry®) 등을 들 수 있다. 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상이 혼합되어 이
용될 수 있다.

20 일 실시예에서, 상기 약학적 제제는 경구용 제제일 수 있다.

일 실시예에서, 상기 약학적 제제는 경구용 제제로서, 정제일 수 있다.

일 실시예에서, 상기 정제는 나정이거나, 나정이 코팅된 코팅정일 수 있다. 이때 나정이 상기 유효 성분 및 부형제를 포함하고, 코팅층에는 코팅제가 포함될 수 있다. 코팅제로서는 오파드라이 분홍색을 이용할 수 있다.

- 5 일 실시예에서, 상기 약학적 제제는 상기 유효 성분과 미결정셀룰로오스를 포함하는 나정을 포함할 수 있다.

일 실시예에서, 상기 약학적 제제는 상기 유효 성분과 미결정셀룰로오스를 포함하는 나정이 코팅층에 의해 코팅된 코팅정일 수 있다.

- 본 발명에 따른 약학적 제제는 정제용 조성물을 포함할 수 있고, 정제용 조성물
10 물은 상기 화합물 1 의 시트르산 염 및 미결정셀룰로오스를 포함한다. 상기 정제용 조성물에 포함되는 성분들은 상기 약학적 제제에서 설명한 것과 실질적으로 동일하므로, 중복되는 상세한 설명은 생략한다.

본 발명에 따른 약학적 제제의 제조 방법은, 화합물 1 의 시트르산 염 및 미결정셀룰로오스를 혼합하여 정제용 조성물을 제조하는 단계; 및

- 15 상기 정제용 조성물을 타정하여 정제를 제조하는 단계를 포함한다.

상기 정제용 조성물을 제조하는 단계에서, 상기 화합물 1 의 시트르산 염과 미결정셀룰로오스의 중량비가 1:3.5 내지 1:12 이도록 혼합할 수 있다.

상기 정제용 조성물을 제조하는 단계에서, 무수 유당을 함께 혼합할 수 있다.

- 상기 정제용 조성물의 미결정셀룰로오스는 입도 D_{50} 이 150 내지 210 μm 인 제
20 1 미결정셀룰로오스와, 입도 D_{50} 이 230 내지 270 μm 인 제 2 미결정셀룰로오스를 포

함할 수 있다.

상기 정제용 조성물은 붕해제 및/또는 활택제를 함께 포함할 수 있다.

상기와 같이 얻어진 정제용 조성물은 상기 화합물 1의 시트르산 염의 비산 특성 및 끈적한 특성을 모두 극복하여 안정적인 유동성을 가지면서, 물리적으로 타정
5 성이 우수한 정제를 제조할 수 있다. 이를 이용하여 제조한 정제는, 안정적인 형상으로 제조되고, 마손도 또는 마모도가 낮아 물리적으로도 안정적이며, 온도 및/또는 습도, 장기간 보관시에 화학적으로 안정하다. 나아가, 정제에서의 유효 성분인 상기 화합물 1의 시트르산 염은 우수한 용출률 및 용출 안정성을 갖는다.

상기 정제를 제조하는 단계는 상기 정제용 조성물을 타정하여 나정을 얻는 단계
10 계를 포함할 수 있다. 상기 나정을 얻는 단계는 직타 공정을 통해 수행될 수 있다.

상기 정제를 제조하는 단계는 상기 정제용 조성물을 타정하여 나정을 얻는 단계; 및 상기 나정을 코팅하여 코팅정을 얻는 단계를 포함할 수 있다.

(1) 본 발명에 따른 약학적 제제는, 유효 성분으로서 아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메
15 틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염; 및 부형제로서 미결정 셀룰로오스를 포함한다.

(2) 상기 (1)에 따른 약학적 제제에서, 아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메틸벤질)아미
노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염과 미결정 셀룰로오스의
중량비는 1:3.5 내지 1:12 일 수 있다.

20 (3) 상기 (1) 또는 (2)에 따른 약학적 제제에서, 단위 제제 당 아제티딘-1-일 {8-

[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 함량은 5 내지 50 mg 일 수 있다.

(4) 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 따른 약학적 제제는 부형제로서 무수 유당을 포함할 수 있다.

5 (5) 상기 (1) 내지 (4) 중 어느 하나에 따른 약학적 제제에서, 미결정셀룰로오스는 임도 D_{50} 이 150 내지 210 μm 인 제 1 미결정셀룰로오스와, 임도 D_{50} 이 230 내지 270 μm 인 제 2 미결정셀룰로오스를 포함할 수 있다.

(6) 상기 (5)에 있어서, 제 1 미결정셀룰로오스와 제 2 미결정셀룰로오스의 중량비는 1:1 내지 1:1.5 일 수 있다.

10 (7) 상기 (1) 내지 (6) 중 어느 하나에 따른 약학적 제제는 활택제로서 스테아릴푸마르산나트륨 및 스테아르산 마그네슘을 포함할 수 있다.

(8) 상기 (7)에 있어서, 스테아릴푸마르산 나트륨과 스테아르산 마그네슘의 중량비는 5:2 내지 1:3 일 수 있다.

(9) 상기 (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 따른 약학적 제제는 정제일 수 있다.

15 (10) 상기 (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 따른 약학적 제제는 직타(direct compression)하여 제조된 압축물일 수 있다.

(11) 본 발명에 따른 약학적 제제의 제조 방법은, 유효 성분으로서 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염; 및 부형제로서 미결정셀룰로오스를 포함하는 정제 제조용 조성물을 준비하는 단
20 계; 및 상기 정제 제조용 조성물을 직타 공정으로 타정하여 정제를 제조하는 단계를

포함한다.

(12) 상기 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 따른 약학적 제제는 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환의 예방 또는 치료를 위한 것일 수 있다.

(13) 본 발명은, 유효 성분으로서 아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-
5 디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염; 및 부형제로서 미결정셀룰로오스를 포함하는 조성물의 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환을 예방 또는 치료하기 위한 상기 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 따른 약학적 제제의 제조를 위한 용도를 제공한다.

(14) 본 발명은 상기 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 따른 약학적 제제를 대상체
10 에 투여하는 것을 포함하는 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

(15) 본 발명은 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환을 예방 또는 치료하기 위한 상기 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 따른 약학적 제제의 용도를 제공한다.

【발명의 효과】

15 본 발명에 따른 약학적 제제, 이의 제조 방법 및 정제용 조성물에서, 약학적 제제는 아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일} 메타논 시트르산 염을 안정적으로 제제화할 수 있는 동시에, 이의 용출률이 저하되는 것을 방지할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 약학적 제제는 안정적인 형상으로 제조되고, 대량으로 제조 시 약학적 제제들 각각에 포함되는 유효 성분이 단위 제제당
20 균일하게 함유되도록 할 수 있다. 또한, 약학적 제제의 마손도/마모도가 낮아 물리적

으로도 안정적이며, 온도 및/또는 습도, 장기간 보관시에 변화가 없이 화학적으로 안정하다. 나아가, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 용출률 및 용출 안정성 또한 우수하다.

따라서, 생체 이용률이 현저히 우수한 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염을 유효 성분으로서 포함하는 경구용 약학적 제제로서 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환을 예방 또는 치료하는 효과 역시도 대단히 우수할 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

도 1 은 본 발명의 실시예 1 에 따른 정제의 시간에 따른 용출 특성을 나타낸 그래프이다.

【발명의 실시를 위한 형태】

이하, 본 발명의 실시예에 대해 상세히 설명한다. 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예들에 의해 제한되는 것은 아니다.

제조예 1: 화합물 1의 시트르산 염의 제조

아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 다음의 공정에 따라 얻었다. 구체적으로, 대한민국 등록특허공보 제 10-1777971 호에서 설명한 바에 따라 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논을 얻었다. 상기에서 얻어진 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논의 NMR 분석 결과는 다음과 같다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7.63(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.13(dd, $J=8.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.06-7.04(m, 2H), 6.42(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.86-4.84(m, 1H), 4.41-4.28(m, 4H), 4.37(d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.75-3.69(m, 1H), 2.43-2.34(m, 13H).

이어서, 상기에서 얻어진 아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸
5 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일} 메타논을 알코올 용매(이소프로필 알코올, IPA)와 혼합하여 교반한 후, 약 30°C ~ 35°C 에서 진공 건조하여 건조물을 얻고, 이중에서 약 10 g 을 취하여 아세톤 약 167 g 과 함께 교반하였다. 여기에 시트르산 (약 5 g)을 아세톤(약 33 g)에 녹인 용액을 60 분 이상 천천히 적가하고 동일 온도에서 1 시간동안 교반하였다. 약 20°C ~ 25°C 로 냉각하여 1 시간동안 추가로 교반 하였고, 생성된 고체를 여과하고
10 아세톤으로 세척한 후 진공 건조를 통해 아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일} 메타논 시트르산 염을 수득하였다. 상기에서 얻어진 아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일} 메타논 시트르산 염의 NMR 분석 결과는 다음과 같다.

^1H NMR(400MHz, MeOD); δ 7.90(s, 1H), 7.06-7.15(m, 3H), 6.77(s, 1H), 4.50(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.45(s, 2H), 4.24(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.80(d, $J=15.6$ Hz, 2H), 2.70(d, $J=12.0$, 2H), 2.39-2.44(m, 11H), 2.35(s, 3H).

실시예 1 내지 29: 정제의 제조

단위 정제 당 각 성분이 표 1 내지 표 6의 함량을 갖도록 상기 제조예 1에 따
20 라 얻은 아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일} 메타논 시트르산 염(화합물 1의 시트르산 염) 및 하기 표 1 내지 표 6에 따른 함

량을 갖는 성분들을 칭량하여 혼합물을 얻었다. 상기 혼합물을 직타 하여 정제를 얻었다. 직타 공정에서 타정압은 500 내지 600 kgf 로 하였다. 이어서, 오파드라이를 이용하여 코팅하였다.

- 본 발명에서 정제의 원료로서 제 1 미결정셀룰로오스는 D_{50} 이 약 $180\ \mu\text{m}$ 이고
- 5 제 2 미결정셀룰로오스는 D_{50} 이 약 $250\ \mu\text{m}$ 인 것을 이용하였다. 또한, 무수유당의 경우, D_{50} 이 약 $121\ \mu\text{m}$ 인 것을 이용하였다.

[표 1]

원료명	함량(mg/tablet)				
	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
화합물 1 의 시트르산 염	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
제 1 미결정셀룰로오스	62.0	66.7	53.4	62.0	62.0
스테아릴푸마르산나트륨	6.4	6.4	6.4	7.1	5.3
제 2 미결정셀룰로오스	71.4	66.7	80.0	71.4	71.4
무수유당	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
크로스카멜로오스나트륨	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
스테아르산마그네슘	4.2	4.2	4.2	3.5	5.3
오파드라이 03B54445 분홍색	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
정제 전체함량	218.0	218.0	218.0	218.0	218.0

[표 2]

원료명	함량(mg/tablet)				
	실시예 6	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10
화합물 1 의 시트르산 염	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
제 1 미결정셀룰로오스	46.5	79.0	97.6	62.0	62.0
스테아릴푸마르산나트륨	6.4	6.4	6.4	7.0	6.2

제 2 미결정셀룰로오스	53.5	91.0	112.4	71.4	71.0
무수유당	40.0	40.0	40.0	40.0	38.0
크로스카멜로오스나트륨	6.0	6.0	6.0	6.0	5.9
스테아르산마그네슘	4.2	4.2	4.2	3.5	4.0
오파드라이 03B54445 분홍색	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
정제 전체함량	184.6	254.6	294.6	217.9	215.1

[표 3]

원료명	함량(mg/tablet)				
	실시예 11	실시예 12	실시예 13	실시예 14	실시예 15
화합물 1 의 시트르산 염	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
제 1 미결정셀룰로오스	64.0	67.0	55.0	58.0	62.0
스테아릴푸마르산나트륨	6.4	6.6	6.8	6.0	6.2
제 2 미결정셀룰로오스	69.0	67.0	82.5	80.0	68.0
무수유당	40.0	42.0	44.0	40.0	42.0
크로스카멜로오스나트륨	6.1	6.3	5.7	5.9	6.1
스테아르산마그네슘	4.1	4.2	4.3	4.4	4.0
오파드라이 03B54445 분홍색	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
정제 전체함량	217.6	221.1	226.3	222.3	216.3

[표 4]

원료명	함량(mg/tablet)				
	실시예 16	실시예 17	실시예 18	실시예 19	실시예 20
화합물 1 의 시트르산 염	20.0	20.0	10.0	30.0	40.0
제 1 미결정셀룰로오스	62.0	62.0	31.0	93.0	124.0
스테아릴푸마르산나트륨	6.4	6.6	3.2	9.6	12.8
제 2 미결정셀룰로오스	75.0	78.0	35.7	107.1	142.8

무수유당	44.0	38.0	20.0	60.0	80.0
크로스카멜로오스나트륨	6.3	6.0	3.0	9.0	12.0
스테아르산마그네슘	4.2	4.4	2.1	6.3	8.4
오파드라이 03B54445 분홍색	8.0	8.0	4.0	12.0	12.0
정제 전체함량	225.9	223.0	109.0	327.0	432.0

[표 5]

원료명	함량(mg/tablet)				
	실시예 21	실시예 22	실시예 23	실시예 24	실시예 25
화합물 1 의 시트르산 염	5.0	5.0	10.0	10.0	30.0
제 1 미결정셀룰로오스	15.5	28.0	31.0	48.0	93.0
스테아릴푸마르산나트륨	6.2	4.2	6.4	3.2	6.4
제 2 미결정셀룰로오스	17.9	32.0	35.7	72.0	107.1
무수유당	40.0	36.0	38.0	40.0	50.0
크로스카멜로오스나트륨	3.0	4.0	6.0	6.0	6.0
스테아르산마그네슘	4.0	4.2	4.2	2.1	4.2
오파드라이 03B54445 분홍색	4.0	6.0	8.0	8.0	8.0
정제 전체함량	95.6	119.4	139.3	189.3	304.7

[표 6]

원료명	함량(mg/tablet)				
	실시예 26	실시예 27	실시예 28	실시예 29	실시예 30
화합물 1 의 시트르산 염	30.0	40.0	40.0	50.0	20.0
제 1 미결정셀룰로오스	62.0	80.0	62.0	80.0	54.6
스테아릴푸마르산나트륨	8.2	6.4	6.4	6.4	2.3
제 2 미결정셀룰로오스	71.4	94.0	78.0	96.0	81.9
무수유당	40.0	60.0	40.0	40.0	40.0

크로스카멜로오스나트륨	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
스테아르산마그네슘	4.2	4.2	4.2	4.2	5.2
오파드라이 03B54445 분홍색	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
정제 전체함량	229.8	298.6	244.6	290.6	218.0

비교예: 정제의 제조

화합물 1 의 시트르산 염 대신에, 화합물 1 을 20 mg 이용한 것을 제외하고는 표 1 의 성분 및 함량과 동일하게 표 7 의 성분 및 함량을 갖는 정제를 제조할 수 있는 비교 정제용 조성물을 제조하였다.

또한, 화합물 1 의 시트르산 염 대신에 화합물 1 의 푸마르산 염을 20 mg 이용한 것을 제외하고는 표 1 의 성분 및 함량과 동일하게 표 7 의 성분 및 함량을 갖는 정제를 제조할 수 있는 비교 정제용 조성물을 제조하였다.

비교 정제용 조성물들 각각을 직타하여 비교예 1 및 비교예 2 에 따른 정제를 얻었다. 이어서, 오파드라이를 이용하여 코팅하였다. 직타 공정에서, 실시예 1 에 따른 정제와 실질적으로 동일한 타정압으로는 비교예 1 및 비교예 2 의 정제로서 안정적으로 압축되지 않음을 확인하였고, 1000 kgf 이상, 구체적으로 적어도 1100 내지 1200 kgf 의 타정압을 가하여 비교 정제를 준비하였다.

[표 7]

원료명	함량(mg/tablet)	
	비교예 1	비교예 2
화합물 1	20.0	-
화합물 1 의 푸마르산 염	-	20.0

제 1 미결정셀룰로오스	62.0	62.0
스테아릴푸마르산나트륨	6.4	6.4
제 2 미결정셀룰로오스	71.4	71.4
무수유당	40.0	40.0
크로스카멜로오스나트륨	6.0	6.0
스테아르산마그네슘	4.2	4.2
오파드라이 03B54445 분홍색	8.0	8.0
정제 전체함량	218.0	218.0

평가 1: 용출 특성

실시예 1 에 따라 얻은 코팅된 정제에 대해 pH 1.2 조건에서 시간에 따른 유효 성분 용출률을 측정하였다. 용출시험은 하기의 방법에 따라 수행하였고, 그 결과는 도 1 에 나타낸다.

	pH 1.2 용출
용출법	대한민국약전 제2법 패들법
교반속도	50rpm
용출액량	900mL
용출온도	37±0.5 °C
분석방법	HPLC 자외부흡광광도계 (254nm)
컬럼	C18 (4.6 x 150 mm, 5µm)
이동상	20 mmol/L 과염소산나트륨과 아세토니트릴 혼합액 (55:45 v/v, %)

도 1 을 참조하면, 본 발명에 따른 정제는 화합물 1 의 시트르산 염이 10 분 내에 약 80% 이상 용출되는 것을 확인할 수 있다. 이는 초기 용출이 매우 우수한 것으로, 본 발명에 따른 정제는 우수한 초기 용출률을 나타내는 것을 확인할 수 있다.

평가 2: 가속 조건

실시에 1 에서 설명한 것과 동일한 공정을 통해 얻은 코팅 전의 나정 및 코팅
정 각각에 대해서 가속 챔버(40°C, 75%RH) 내에 투입한 후, 24 시간 동안의 LOD (loss
5 of Dry weight, 단위 %) 변화를 확인하였다. LOD 는 대한민국 약전의 건조 감량 시험
법에 따라 수행하였다.

본 발명에 따른 나정을 뚜껑이 있는 폴리에틸렌 용기에 담아 1 g 의 실리카 겔
과 함께 포장하여 LOD(%)를 측정한 결과, 초기 값 대비 24 시간 후의 측정 값이 거
의 차이가 없는 것을 확인하였다.

10

평가 3: 가혹 조건

실시에 1 에서 설명한 것과 동일한 공정을 통해 얻은 코팅 전의 나정 및 코팅
정 각각에 대해서 가혹 조건(60°C, 80%RH) 내에 투입한 후, 2 주동안 LOD (loss of Dry
weight)를 측정하였다. 또한, 가혹 조건 하에서의 함량 변화, 유연물질 변화 및 용출
15 특성 또한 측정하였다.

각각은 실험은 다음에 따라 수행되었다.

	함량시험	pH 1.2 용출	pH4.0 용출
희석액 제조	아세트니트릴과 물을 60:40 (v/v, %) 혼합	-	
검액제조	5정 / 500mL 희석액 -> 0.45 um nylon 필터 여과	-	
용출법	-	대한민국약전 제2법 패들법	
교반속도	-	50rpm	75rpm

용출액량	-	900mL
용출온도	-	37±0.5 °C
분석방법	HPLC 자외부흡광광도계 (254nm)	
컬럼	C18 (4.6 x 150 mm, 5µm)	
이동상	20 mmol/L 과염소산나트륨과 아세토니트릴 혼합액 (55:45 v/v, %)	

본 발명에 따른 나정을 뚜껑이 있는 폴리에틸렌 용기에 담아(실리카겔 없이) 포장하여 LOD(%)를 측정한 결과, 초기 값 대비 2 주 후의 측정 값의 차이가 비교예 1 및 비교예 2 에 따라 얻은 나정과 대비하여 현저히 낮은 것을 확인하였다. 즉, 본 발명에 따른 나정은 흡습성이 매우 낮은 안정적인 정제인 것을 알 수 있다. 반면, 화합물 1 또는 화합물 1 의 푸마르산 염을 포함하는 나정에 대해 동일하게 LOD(%)를 측정한 결과 2 주 후에 현저히 그 값이 상승한 것을 확인하였다.

가혹 조건 하에서, 본 발명의 실시예 1 에 따른 나정의 함량 변화 결과는 다음과 같다.

10 [표 8]

Initial	가혹 1w	가혹 2w
	Bottle	Bottle
99.3	98.8	99.6

상기 표 8을 참조하면, 초기 값 대비 가혹 1 주차, 2 주차 각각에서도 함량 변화가 없었다. 즉, 본 발명에 따른 나정은 매우 안정한 것을 확인할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 코팅정에 대해서 동일하게 함량 변화를 측정하더라도, 적어도 가혹 2 주
15 차까지 함량 변화가 없음을 확인할 수 있다.

가혹 조건 하에서, 유연 물질의 발생 여부를 확인하기 위해서 본 발명에 따른 나정에 대해 순도를 측정한 결과, 초기 순도 대비 1 주차, 2 주차에서도 실질적으로 변화 없이 유지되는 것을 확인하였다. 또한, 본 발명에 따른 코팅정에 대해 유연 물질의 발생 여부를 확인하기 위해서 순도를 측정한 결과, 초기 순도 대비 2 주차, 4 주차

5에서도 실질적으로 변화 없이 유지되는 것을 확인하였다.

또한, 가혹 조건 하에서, 용출률 변화를 확인하였고, 용출률은 pH 1.2 및 pH 4.0 각각의 조건에서 수행되었다. 그 결과, pH 1.2 및 pH 4.0 각각에서, 초기 용출률 대비 가혹 1 주차 및 2 주차에서도 본 발명에 따른 나정 및 코팅정 각각은 실질적으로 변화 없이 안정적으로 유지되는 것을 확인하였다. 화합물 1의 푸마르산 염을 포함하는

10 나정에 대해 가혹 조건 하에서 보관한 후 pH 1.2 및 pH 4.0 각각에서 동일하게 용출률 변화를 측정한 결과, 화합물 1의 푸마르산 염에 대해서는 용출률 변화가 크게 나타난 것을 확인할 수 있었다. 따라서, 본 발명에 따른 정제는 화합물 1의 시트르산 염을 유효 성분으로 하면서 우수한 용출률을 나타내는 동시에 용출 안정성 또한 우수한 것을 확인할 수 있다.

15

평가 4: 함량 균일성 평가

일반시험법의 코팅정에 대한 균일성 시험법에 따라 실시예 1에 따른 정제(코팅정)를 제조하여 그 중 10개의 정제에 대한 화합물 1의 시트르산 염의 함량을 측정하여 초기 함량 대비 백분율로 환산하여 함량 균일성을 평가하였다. 그 결과를 표

20 9에 나타낸다.

[표 9]

샘플종류	함량(%)
1	100.4
2	99.2
3	100.0
4	98.5
5	97.3
6	99.3
7	97.6
8	99.0
9	100.6
10	100.3

표 9 를 참조하면, 평균값은 99.2%이고 그 편차가 1.2%에 불과한 것이 확인되었다. 즉, 실시예 1 에 따른 정제(코팅정)은 함량 균일성이 매우 우수한 것을 확인할 수 있다.

상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

【청구의 범위】**【청구항 1】**

유효 성분으로서 아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조
[1,2-a]피리딘-6-일} 메타논 시트르산 염; 및

- 5 부형제로서 미결정 셀룰로오스를 포함하는,
 약학적 제제.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

- 아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}
10 메타논 시트르산 염과 미결정 셀룰로오스의 중량비는 1:3.5 내지 1:12 인,
 약학적 제제.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서,

- 단위 제제 당 아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]
15 피리딘-6-일} 메타논 시트르산 염의 함량은 5 내지 50 mg 인, 약학적 제제.

【청구항 4】

제 1 항에 있어서,

부형제로서 무수 유당을 포함하는 것인,
 약학적 제제.

- 20 **【청구항 5】**

제 1 항에 있어서,

미결정 셀룰로오스는 입도 D_{50} 이 150 내지 210 μm 인 제 1 미결정 셀룰로오스와,
입도 D_{50} 이 230 내지 270 μm 인 제 2 미결정 셀룰로오스를 포함하는 것인,
약학적 제제.

5 **【청구항 6】**

제 5 항에 있어서,

제 1 미결정 셀룰로오스와 제 2 미결정 셀룰로오스의 중량비는 1:1 내지 1:1.5 인,
약학적 제제.

【청구항 7】

10 제 1 항에 있어서,

활택제로서 스테아릴푸마르산나트륨 및 스테아르산 마그네슘을 포함하는.
약학적 제제.

【청구항 8】

제 7 항에 있어서,

15 스테아릴푸마르산 나트륨과 스테아르산 마그네슘의 중량비는 5:2 내지 1:3 인,
약학적 제제.

【청구항 9】

제 1 항에 있어서,

약학적 제제는 정제인, 약학적 제제.

20 **【청구항 10】**

제 9 항에 있어서,

약학적 제제는 직타(direct compression)하여 제조된 압축물인,

약학적 제제.

【청구항 11】

- 5 유효 성분으로서 아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6-일} 메타논 시트르산 염; 및 부형제로서 미결정셀룰로오스를 포함하는 정제 제조용 조성물을 준비하는 단계; 및

상기 정제 제조용 조성물을 직타 공정으로 타정하여 정제를 제조하는 단계를 포함하는,

- 10 약학적 제제의 제조 방법.

【청구항 12】

제 1 항에 있어서,

상기 약학적 제제는 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환의 예방 또는 치료를 위한 것인, 약학적 제제.

- 15 【청구항 13】

위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환을 예방 또는 치료하기 위한 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 약제의 제조를 위한, 유효 성분으로서 아제티딘-1-일 {8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6-일} 메타논 시트르산 염; 및 부형제로서 미결정셀룰로오스를 포함하는 조성물의 용도.

- 20 【청구항 14】

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 약학적 제제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는,

위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환을 예방 또는 치료하는 방법.

【청구항 15】

- 5 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환을 예방 또는 치료하기 위한 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 약학적 제제의 용도.