

**FORMULACIÓN FARMACÉUTICA, MÉTODO DE PREPARACIÓN PARA LA MISMA Y
COMPOSICIÓN DE TABLETA**

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona a una formulación
5 farmacéutica que comprende compuestos de imidazo[1,2-
alpiridina o sales de los mismos, un método de preparación para
la misma y una composición para formar tabletas.

TÉCNICA ANTECEDENTE

En general, con el fin de ser considerado como un
10 candidato para el desarrollo como un agente farmacéutico, una
sustancia debe tener propiedades biológicas deseables, así como
propiedades físicas que permitan su uso farmacéuticamente. Sin
embargo, aún si un fármaco tiene excelente actividad,
frecuentemente es difícil aplicarlo a la industrialización
15 debido a su deficiente estabilidad de formulación.

Mientras tanto, los compuestos de imidazo[1,2-
alpiridina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
son materias primas farmacéuticas para prevenir o tratar
enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades
20 relacionadas con el ácido gástrico, tales como úlcera péptica,
úlcera gastroduodenal, gastritis, enfermedad de reflujo
gastroesofágico (GERD), enfermedad de reflujo no erosivo
(NERD), y los similares.

Por lo tanto, los presentes inventores han hecho
25 esfuerzos para desarrollar una formulación farmacéuticamente

estable para compuestos de imidazo[1,2-a]piridina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y ahora han completado la presente invención.

[Documentos Previos]

5 [Documento de Patente]

(Documento de Patente 1) Patente Coreana No. 10-1777971

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

PROBLEMA TÉCNICO

El propósito de la presente invención es proporcionar
10 una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de imidazo[1,2-a]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

Otro propósito de la presente invención es proporcionar un método para preparar la formulación
15 farmacéutica.

Todavía otro propósito de la presente invención es proporcionar una composición para formar tabletas.

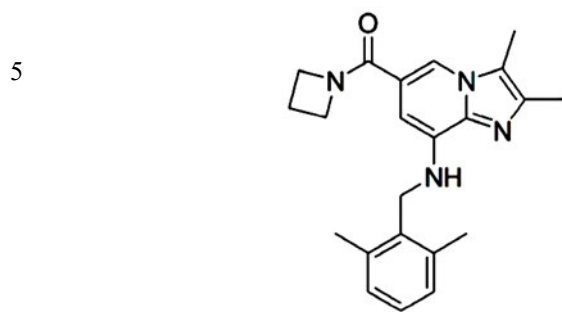
SOLUCIÓN AL PROBLEMA

Una formulación farmacéutica para un propósito de la presente invención comprende la sal de citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona como un ingrediente activo; y celulosa microcristalina como un excipiente.
20

En la presente invención, la azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-
25

il}metanona es el Compuesto 1 representado por la Fórmula 1
enseguida.

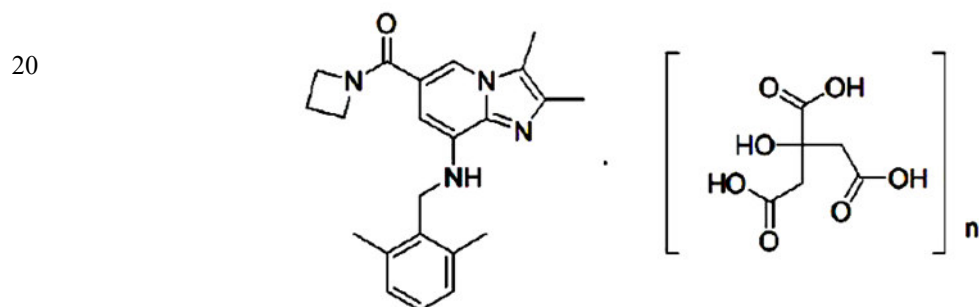
[Fórmula 1]



10 El ingrediente activo en la presente invención es la
sal de citrato del Compuesto 1 representado por la Fórmula 1, y
después en la presente "sal de citrato de azetidin-1-il{8-
[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-
il}metanona" y "sal de citrato del Compuesto 1" se proponen
15 para referirse al mismo agente.

La sal de citrato del Compuesto 1 se puede
representar por la Fórmula 2 enseguida.

[Fórmula 2]



25 En la Fórmula 2 anterior, n puede ser de 0.3 a 1.3,

por ejemplo, n puede ser de 0.5 a 1.

La sal de citrato del Compuesto 1—que es el ingrediente activo de la presente invención— es un fármaco que exhibe biodisponibilidad significativamente superior comparado con el Compuesto 1 de base libre y es altamente efectivo en la prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico. Específicamente, cuando la sal de citrato del Compuesto 1 se administra oralmente, esta alcanza concentraciones en sangre pico más rápidas que el Compuesto 1 de base libre, con una Cmax que es por lo menos 11 veces más alta y AUC que es por lo menos 5 veces más alta.

Fármaco-físicamente, la sal de citrato del Compuesto 1 está en forma de polvo y tiene propiedades de dispersión muy altas y aún propiedad adherente. Debido a estas propiedades, por lo menos parte del polvo de la sal de citrato del Compuesto 1 fácilmente forma aglomerados y fácilmente se dispersa irregularmente aún en un flujo de aire fino, para de esta manera hacer el manejo de la sal de citrato del Compuesto 1 muy difícil. Esto es muy diferente de las propiedades del polvo de la fase sólida del Compuesto 1 (base libre). Por lo tanto, aunque la sal de citrato del Compuesto 1 es un fármaco con mejor biodisponibilidad que el Compuesto 1, es muy difícil formularla para tener buena propiedad de formación de tabletas mientras que tiene capacidad de flujo farmacéuticamente

adecuada.

De acuerdo con la presente invención, es posible formular establemente la sal de citrato del Compuesto 1 mientras que se previene de disminuir la velocidad de disolución de la sal de citrato del Compuesto 1. Además, la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede preparar en una forma estable, y cuando se prepara en gran escala, el ingrediente activo contenido en cada de las formulaciones farmacéuticas puede ser contenido uniformemente por formulación unitaria. Además, la formulación farmacéutica es físicamente estable debido a baja friabilidad o abrasión, y químicamente estable sin cambios en la temperatura y/o humedad y almacenamiento a largo plazo. Además, la formulación farmacéutica tiene excelente capacidad de formación de tabletas, de modo que las fallas de formación tableta no ocurren cuando se utiliza una compresión directa. Además, se puede mejorar la estabilidad de disolución de la sal de citrato del Compuesto 1.

En una modalidad, el tamaño de partícula D_{90} de la sal de citrato del Compuesto 1 de la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser 60 μm o menos, por ejemplo, de 20 a 60 μm .

En una modalidad, en la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención, la relación en peso de la sal de citrato del Compuesto 1 a la celulosa microcristalina

puede ser 1:3.5 a 1:12.

Por consiguiente, la sal de citrato del Compuesto 1 se puede formular establemente con excipientes, mientras que asegura que el ingrediente activo contenido en cada una de las formulaciones farmacéuticas sea contenido uniformemente por formulación unitaria y prevenga una disminución de la velocidad de disolución del ingrediente activo en la formulación.

En una modalidad, la relación en peso de la sal de citrato del Compuesto 1 a la celulosa microcristalina puede ser 1:5 a 1:9.

En una modalidad, la relación en peso de la sal de citrato del Compuesto 1 a la celulosa microcristalina puede ser 1:6 a 1:7.

En una modalidad, la formulación unitaria, es decir la sal de citrato del Compuesto 1 puede estar comprendida en una cantidad de 5 a 50 mg por tableta unitaria. En este caso, la celulosa microcristalina puede estar comprendida en una cantidad de 17.5 mg a 600 mg.

En una modalidad, la formulación unitaria puede comprender 10 a 40 mg de la sal de citrato del Compuesto 1 y 35 mg a 480 mg de celulosa microcristalina.

En una modalidad, la formulación unitaria puede comprender 20 mg de la sal de citrato del Compuesto 1 y 70 mg a 240 mg de celulosa microcristalina.

En una modalidad, la formulación unitaria puede

comprender 20 mg de la sal de citrato del Compuesto 1 y 100 mg a 180 mg de la celulosa microcristalina.

En una modalidad, la formulación unitaria puede comprender 20 mg de la sal de citrato del Compuesto 1 y 130 mg a 140 mg de la celulosa microcristalina.

En una modalidad, la formulación farmacéutica puede comprender lactosa anhidra como un excipiente.

En una modalidad, la relación en peso de la sal de citrato del Compuesto 1 a la lactosa anhidra puede ser 1:1 a 1:3.

En una modalidad, la relación en peso de la sal de citrato del Compuesto 1 a la lactosa anhidra puede ser 1:1.5 a 1:2.5.

En una modalidad, la formulación unitaria puede comprender 10 a 30 mg de la sal de citrato del Compuesto 1 y 10 a 45 mg de la lactosa anhidra.

En una modalidad, la formulación unitaria puede comprender 20 mg de la sal de citrato del Compuesto 1 y 35 a 45 mg de lactosa anhidra.

En una modalidad, el tamaño de partícula D_{50} de la lactosa anhidra en la formulación farmacéutica puede ser 110 a 130 μm .

Como se utiliza en la presente, "tamaño de partícula $D_x = Y$ (en donde X y Y son números positivos)" significa que cuando la distribución de tamaño de partícula (diámetro de las

partículas) se representa por una curva acumulativa, el tamaño de partícula es Y en el punto donde el tamaño de partícula es $X\%$ ($\%$ se calcula en base al número, volumen o peso) acumulativamente desde cero. De esta manera, el tamaño de

5 partícula D_{10} se puede definir como el tamaño de partícula en el punto de 10% en la curva acumulativa de la distribución de tamaño de partícula, el tamaño de partícula D_{50} se puede definir como el tamaño de partícula en el punto de 50% en la curva acumulativa de la distribución de tamaño de partícula, y

10 el tamaño de partícula D_{90} se puede definir como el tamaño de partícula en el punto de 90% en la curva acumulativa de la distribución de tamaño de partícula. Además, "el tamaño de partícula D_x " puede variar dependiendo de si representa un porcentaje de las partículas acumuladas totales en base al

15 número, volumen o peso. La medición de tamaño de partícula D_x se puede determinar mediante un método de difracción de láser que registra el diámetro de una partícula al visualizar la partícula como una esfera equivalente de volumen. Cuando la distribución de tamaño de partícula se mide por el método de

20 difracción de láser, el valor de X en el tamaño de partícula D_x representa un porcentaje calculado al promediar en volumen. De esta manera, el método de difracción de láser es sensible al volumen de la partícula y proporciona un tamaño de partícula promediado en volumen, que se puede considerar como un tamaño

25 de partícula promediado en peso si la densidad es constante. La

medición de la distribución de tamaño de partícula promediado en volumen se puede realizar utilizando dispositivos de medición comercialmente disponibles en base a la difracción/dispersión de láser de acuerdo con la teoría de Mie.

5 Por ejemplo, un dispositivo de difracción de láser Mastersizer de Malvern Instruments se puede utilizar para medir el tamaño de partícula.

En una modalidad, el tamaño de partícula D_{50} de la presente invención puede ser un tamaño de partícula promedio.

10 En una modalidad, la celulosa microcristalina como un excipiente en la presente invención puede comprender una primera celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula D_{50} de 150 a 210 μm y una segunda celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula D_{50} de 230 a
15 270 μm .

En una modalidad, el tamaño de partícula D_{50} de la primera celulosa microcristalina puede ser 160 a 200 μm , o 170 a 190 μm . En este caso, el tamaño de partícula D_{50} de la segunda celulosa microcristalina puede ser 240 a 260 μm .

20 En una modalidad, la primera celulosa microcristalina puede ser Vivapur® 12, Avicel® PH200 o los similares; y la segunda celulosa microcristalina puede ser Vivapur® 200 o los similares.

En una modalidad, la relación en peso de la primera
25 celulosa microcristalina a la segunda celulosa microcristalina

puede ser 1:1 a 1:1.5.

Al utilizar la primera celulosa microcristalina y segunda celulosa microcristalina conjuntamente en la presente invención, el excipiente se puede mezclar muy uniformemente con la sal de citrato de Compuesto 1 como el ingrediente activo, mientras que obtiene excelente fluides y capacidad de formación de tabletas de la mezcla que comprende el ingrediente activo y el excipiente al mismo tiempo. Comparado con la presente invención, cuando la primera celulosa microcristalina o la segunda celulosa microcristalina se utiliza sola, o cuando se utiliza celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula D_{50} de 130 μm o menos, es difícil lograrla la formulación deseable de tabletas que comprenden la sal de citrato del Compuesto 1 como el ingrediente activo con la mezcla que comprende el ingrediente activo y el excipiente.

Al incluir celulosa microcristalina y/o lactosa anhidra que satisfacen las condiciones descritas anteriormente como excipientes para la sal de citrato del Compuesto 1 en la presente invención, se pueden mejorar la fluidez y capacidad de preparación de tabletas de la composición para preparar formulaciones farmacéuticas, el ingrediente activo comprendido en cada una de las formulaciones farmacéuticas puede ser contenido uniformemente por formulación unitaria, se pueden mejorar tanto la compresibilidad y desintegración de las formulaciones farmacéuticas, y las formulaciones farmacéuticas

pueden ser estables con respecto a la temperatura y/o la humedad.

En una modalidad, la formulación farmacéutica puede comprender, además del ingrediente activo y los excipientes, 5 aditivos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos del aditivo farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no están limitados a, un aglutinante, un agente desintegrante, un lubricante, un diluyente, un ajustador de pH, un agente solubilizante, un surfactante, un agente de recubrimiento, y los similares, que 10 se pueden utilizar en dos o más combinaciones.

En una modalidad, la formulación farmacéutica puede comprender, además del ingrediente activo y los excipientes, un agente desintegrante y un lubricante.

Ejemplos del agente desintegrante pueden incluir 15 almidón o almidón modificado, tal como almidón glicolato de sodio, almidón de maíz, almidón de papa o almidón pregelatinizado; arcilla, tal como bentonita, montmorillonita, o veegum; celulosa, tal como hidroxipropil celulosa o carboximetilcelulosa; alginatos, tal como alginato de sodio o 20 ácido algínico; celulosas reticuladas, tal como croscarmelosa de sodio; gomas, tal como goma de guar o goma de xantana; polímeros reticulados, tal como crospovidona; y agentes efervescentes, tal como bicarbonato de sodio, ácido cítrico; , y los similares. Cada uno de estos se puede utilizar solo o en 25 una mezcla de dos o más.

Ejemplos del lubricante pueden incluir estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, estearato de zinc, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, talco, y los similares. Cada uno de estos se puede utilizar solo o en una mezcla de dos o más.

En una modalidad, el lubricante de la presente invención puede comprender estearil fumarato de sodio y estearato de magnesio. La formulación farmacéutica de la presente invención puede tener estabilidad mejorada de la formulación y/o estabilidad de la formulación debido a la inclusión de estearil fumarato de sodio y estearato de magnesio. En las formulaciones farmacéuticas de la invención, la relación en peso de estearil fumarato de sodio a estearato de magnesio puede ser 5:2 a 1:3. Por ejemplo, en la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando el estearil fumarato de sodio es 100 partes en peso, el estearato de magnesio puede ser 40 a 300 partes en peso. En la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención, cuando el estearil fumarato de sodio es 100 partes en peso, el estearato de magnesio puede ser 45 a 250 partes en peso.

Ejemplos del agente de recubrimiento pueden incluir alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de polivinilo,

polietilenglicol, dióxido de titanio, óxido de hierro, y los similares; o el nombre comercial Opadry®, que puede incluir Opadry blanco, Opadry rosa, Opadry verde, Opadry naranja, Opadry azul, Opadry amarillo, Opadry café, y los similares.

5 Cada uno de estos se puede utilizar solo o en una mezcla de dos o más.

En una modalidad, la formulación farmacéutica puede ser una formulación oral.

En una modalidad, la formulación farmacéutica es una
10 formulación oral, que puede ser una tableta.

En una modalidad, la tableta puede ser una tableta sin recubrimiento o una tableta recubierta en la cual se recubre la tableta sin recubrimiento. En este caso, la tableta sin recubrimiento puede comprender el ingrediente activo y los
15 excipientes, y la capa de recubrimiento puede comprender un agente de recubrimiento. Como agente de recubrimiento, se puede utilizar Opadry rosa.

En una modalidad, la formulación farmacéutica puede ser una tableta sin recubrimiento que comprende el ingrediente
20 activo y celulosa microcristalina.

En una modalidad, la formulación farmacéutica puede ser una tableta recubierta en donde la tableta sin recubrimiento que comprende el ingrediente activo y la celulosa microcristalina se recubre mediante una capa de recubrimiento.

25 La formulación farmacéutica de acuerdo con la

presente invención puede comprender una composición para formar tabletas, y la composición para formar tabletas comprende la sal de citrato del Compuesto 1 y celulosa microcristalina. Puesto que los componentes comprendidos en la composición para
5 formar tabletas son sustancialmente los mismos como aquellos descritos en la formulación farmacéutica anterior, será omitida la descripción detallada redundante.

Un método para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende:

10 preparar una composición para formar tabletas al mezclar la sal de citrato del Compuesto 1 con celulosa microcristalina; y

 preparar una tableta al formar en tableta la composición para formar tabletas.

15 En la preparación de la composición para formar tabletas, la sal de citrato del Compuesto 1 se puede mezclar con celulosa microcristalina en una relación en peso de 1:3.5 a 1:12.

 En la preparación de la composición para formar
20 tabletas, la lactosa anhidra se puede mezclar conjuntamente.

 La celulosa microcristalina de la composición para formar tabletas puede comprender una primera celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula D_{50} de 150 a 210 μm y una segunda celulosa microcristalina que tiene un
25 tamaño de partícula D_{50} de 230 a 270 μm .

La composición para formar tabletas además puede comprender un agente desintegrante y/o un lubricante.

La composición para formar tabletas obtenida como es descrito anteriormente supera ambas de las propiedades de dispersión y adherentes de la sal de citrato del Compuesto 1, permitiendo la preparación de tabletas con fluidez estable y buena capacidad de formación de tabletas física. Las tabletas preparadas utilizando la presente composición son estables en forma, físicamente estables con baja friabilidad o abrasión, y químicamente estables con respecto a la temperatura y/o humedad y almacenamiento a largo plazo. Además, la sal de citrato del Compuesto 1, que es el ingrediente activo en la tableta, tiene excelente velocidad de disolución y estabilidad de disolución.

La etapa para preparar tabletas puede comprender la etapa de obtener una tableta sin recubrimiento al formar en tabletas la composición para formación de tabletas. La etapa de obtener una tableta sin recubrimiento se puede llevar a cabo mediante compresión directa.

La etapa de preparar tabletas puede comprender las etapas de: formación en tabletas de la composición para formación de tabletas para obtener una sin recubrimiento; y recubrimiento de la tableta sin recubrimiento para obtener una tableta recubierta.

(1) La formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende sal de citrato de azetidin-1-il{8-

[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona como un ingrediente activo; y celulosa microcristalina como un excipiente.

(2) En la formulación farmacéutica de acuerdo con (1) anterior, la relación en peso de la sal de citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona a la celulosa microcristalina puede ser 1:3.5 a 1:12.

(3) En la formulación farmacéutica de acuerdo con (1) o (2) anteriores, la sal citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona puede estar comprendida en una cantidad de 5 a 50 mg por formulación unitaria.

(4) La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a (3) anteriores puede comprender lactosa anhidra como un excipiente.

(5) En la formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a (4) anteriores, la celulosa microcristalina puede comprender una primera celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula D_{50} de 150 a 210 μm y una segunda celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula D_{50} de 230 a 270 μm .

(6) En (5) anterior, la relación en peso de la primera celulosa microcristalina a la segunda celulosa microcristalina puede ser 1:1 a 1:1.5.

(7) La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a (6) anteriores puede comprender estearil fumarato de sodio y estearato de magnesio como lubricantes.

(8) En (7) anterior, la relación en peso de estearil fumarato de sodio a estearato de magnesio puede ser 5:2 a 1:3.

(9) La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) anteriores puede ser una tableta.

(10) La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a (9) anteriores puede ser un material comprimido preparado mediante compresión directa.

(11) El método para preparar la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende: preparar una composición para formar tabletas que comprende sal de citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona como un ingrediente activo; y celulosa microcristalina como excipiente; y preparar una tableta al formar en tabletas la composición para formar tabletas mediante compresión directa.

(12) La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a (10) anteriores puede ser para la prevención o tratamiento de enfermedad inflamatoria gastrointestinal o enfermedad relacionada con el ácido gástrico.

(13) La presente invención proporciona el uso de una composición que comprende sal de citrato de azetidin-1-il{8-

[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona como un ingrediente activo; y celulosa microcristalina como un excipiente en la fabricación de la formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a 5 (10) anteriores, que es para la prevención o tratamiento de enfermedad inflamatoria gastrointestinal o enfermedad relacionada con el ácido gástrico.

(14) La presente invención proporciona un método para prevenir o tratar enfermedad inflamatoria gastrointestinal o 10 una enfermedad relacionada con el ácido gástrico que comprende administrar a un sujeto la formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a (10) anteriores.

(15) La presente invención proporciona el uso de la formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1) a 15 (10) anteriores para prevenir o tratar enfermedad inflamatoria gastrointestinal o enfermedad relacionada con el ácido gástrico.

EFFECTOS DE LA INVENCION

En la formulación farmacéutica, el método de 20 preparación para la misma y la composición para formar tabletas de acuerdo con la presente invención, la formulación farmacéutica puede formular establemente sal citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona, mientras que se 25 previene de disminuir su velocidad de disolución. Además, la

formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede preparar en una forma estable, y cuando se prepara en gran escala, el ingrediente activo comprendido en cada una de las formulaciones farmacéuticas puede ser contenido
5 uniformemente por formulación unitaria. Además, la formulación farmacéutica es físicamente estable con baja friabilidad/abrasión, y químicamente estable sin cambios en la temperatura y/o humedad y almacenamiento a largo plazo. Además, son excelentes la velocidad de disolución y estabilidad de
10 disolución de la sal de citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona.

Por consiguiente, la preparación farmacéutica oral que comprende sal de citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-
15 dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona como el ingrediente activo que tiene biodisponibilidad notablemente excelente, también puede ser altamente efectiva en prevenir o tratar enfermedad inflamatoria gastrointestinal o enfermedad relacionada con el ácido
20 gástrico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una gráfica que muestra las propiedades de disolución a través del tiempo de la tableta de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención.

Después en la presente, las modalidades de la presente invención serán descritas en detalle. Las siguientes modalidades son ilustrativas de la invención, y la invención no se limita por estas modalidades.

5 **Ejemplo de Preparación 1: Preparación de la Sal de Citrato del Compuesto 1**

La sal de citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona se obtuvo de acuerdo con el siguiente proceso.

10 Específicamente, azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona se obtuvo como es descrito en la Patente Coreana No. 10-1777971 El análisis de NMR de la azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona obtenida

15 anteriormente se muestra enseguida.

^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).

20 Luego, la azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona obtenida anteriormente se mezcló con un solvente de alcohol (alcohol isopropílico, IPA), se agitó y se secó al vacío en aproximadamente 30°C a 35°C para obtener un producto seco.

25 Aproximadamente 10 g del producto seco obtenido se tomó y se

agitó con aproximadamente 167 g de acetona. Para esto, una solución de ácido cítrico (aproximadamente 5 g) disuelta en acetona (aproximadamente 33 g) se adicionó lentamente durante 60 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La
 5 mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20°C a 25°C y se agitó durante 1 hora adicional, y el sólido resultante se filtró, se lavó con acetona y se secado al vacío para obtener la sal citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona. Los resultados
 10 del análisis de NMR de la sal citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona obtenida anteriormente son como sigue.

1H NMR (400 MHz, 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, 15 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).

Ejemplos 1-29: Preparación de Tabletas

Una mezcla se obtuvo al pesar la sal de citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-
 20 dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona (sal de citrato del Compuesto 1) obtenida de acuerdo con el Ejemplo de Preparación 1 anterior y los componentes que tienen una cantidad de acuerdo con la Tabla 1 a la Tabla 6 enseguida de modo que cada componente por tableta unitaria tiene el contenido de la Tabla
 25 1 a la Tabla 6. La mezcla anterior se sometió a la compresión

directa para obtener tabletas. La presión de formación de tabletas fue 500 a 600 kgf en la compresión directa. Las tabletas luego se recubrieron utilizando Opadry.

En la presente invención, una primera celulosa microcristalina que tiene D₅₀ de aproximadamente 180 µm y una segunda celulosa microcristalina que tiene D₅₀ de aproximadamente 250 µm se utilizaron como materia prima para las tabletas. En el caso de la lactosa anhidra, se utilizó D₅₀ de aproximadamente 121 µm.

10

[Tabla 1]

Nombre de la materia prima	Contenido (mg/tableta)				
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Sal de citrato del Compuesto 1	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Primera celulosa microcristalina	62.0	66.7	53.4	62.0	62.0
Estearil Fumarato de Sodio	6.4	6.4	6.4	7.1	5.3
Segunda celulosa microcristalina	71.4	66.7	80.0	71.4	71.4
Lactosa Anhidra	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
Croscarmelosa Sódica	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Estearato de Magnesio	4.2	4.2	4.2	3.5	5.3
Opadry 03B54445 Rosa	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Contenido de tableta total	218.0	218.0	218.0	218.0	218.0

[Tabla 2]

Nombre de la materia prima	Contenido (mg/tableta)				
	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10
Sal de citrato del Compuesto 1	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Primera celulosa microcristalina	46.5	79.0	97.6	6.0	62.0
Estearil Fumarato de Sodio	6.4	6.4	6.4	7.0	6.2
Segunda celulosa microcristalina	53.5	91.0	112.4	71.4	71.0
Lactosa Anhidra	40.0	40.0	40.0	40.0	38.0
Croscarmelosa Sódica	6.0	6.0	6.0	6.0	5.9
Estearato de Magnesio	4.2	4.2	4.2	3.5	4.0
Opadry 03B54445 Rosa	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Contenido de tableta total	184.6	254.6	294.6	217.9	215.1

[Tabla 3]

Nombre de la materia prima	Contenido (mg/tableta)				
	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
Sal de citrato del Compuesto 1	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Primera celulosa microcristalina	64.0	67.0	55.0	58.0	62.0
Estearil Fumarato de Sodio	6.4	6.6	6.8	6.0	6.2
Segunda celulosa microcristalina	69.0	67.0	82.5	80.0	68.0
Lactosa Anhidra	40.0	42.0	44.0	40.0	42.0
Croscarmelosa Sódica	6.1	6.3	5.7	5.9	6.1
Estearato de Magnesio	4.1	4.2	4.3	4.4	4.0
Opadry 03B54445 Rosa	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0

Contenido de tableta total	217.6	221.1	226.3	222.3	216.3
----------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

[Tabla 4]

Nombre de la materia prima	Contenido (mg/tableta)				
	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 20
Sal de citrato del Compuesto 1	20.0	20.0	10.0	30.0	40.0
Primera celulosa microcristalina	62.0	62.0	31.0	93.0	124.0
Estearil Fumarato de Sodio	6.4	6.6	3.2	9.6	12.8
Segunda celulosa microcristalina	75.0	78.0	35.7	107.1	142.8
Lactosa Anhidra	44.0	38.0	20.0	60.0	80.0
Croscarmelosa Sódica	6.3	6.0	3.0	9.0	12.0
Estearato de Magnesio	4.2	4.4	2.1	6.3	8.4
Opadry 03B54445 Rosa	8.0	8.0	4.0	12.0	12.0
Contenido de tableta total	225.9	223.0	109.0	327.0	432.0

5 [Tabla 5]

Nombre de la materia prima	Contenido (mg/tableta)				
	Ejemplo 21	Ejemplo 22	Ejemplo 23	Ejemplo 24	Ejemplo 25
Sal de citrato del Compuesto 1	5.0	5.0	10.0	10.0	30.0
Primera celulosa microcristalina	15.5	28.0	31.0	48.0	93.0
Estearil Fumarato de Sodio	6.2	4.2	6.4	3.2	6.4
Segunda celulosa microcristalina	17.9	32.0	35.7	72.0	107.1

Lactosa Anhidra	40.0	36.0	38.0	40.0	50.0
Croscarmelosa Sódica	3.0	4.0	6.0	6.0	6.0
Estearato de Magnesio	4.0	4.2	4.2	2.1	4.2
Opadry 03B54445 Rosa	4.0	6.0	8.0	8.0	8.0
Contenido de tableta total	95.6	119.4	139.3	189.3	304.7

[Tabla 6]

Nombre de la materia prima	Contenido (mg/tableta)				
	Ejemplo 26	Ejemplo 27	Ejemplo 28	Ejemplo 29	Ejemplo 30
Sal de citrato del Compuesto 1	30.0	40.0	40.0	50.0	20.0
Primera celulosa microcristalina	62.0	80.0	62.0	80.0	54.6
Estearil Fumarato de Sodio	8.2	6.4	6.4	6.4	2.3
Segunda celulosa microcristalina	71.4	94.0	78.0	96.0	81.9
Lactosa Anhidra	40.0	60.0	40.0	40.0	40.0
Croscarmelosa Sódica	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Estearato de Magnesio	4.2	4.2	4.2	4.2	5.2
Opadry 03B54445 Rosa	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Contenido de tableta total	229.8	298.6	244.6	290.6	218.0

Ejemplo Comparativo: Preparación de tabletas

5 Se preparó una composición de tableta comparativa capaz de preparar tabletas que tienen los ingredientes y contenidos de la Tabla 7 que son los mismos como aquellos de la Tabla 1, excepto que 20 mg del Compuesto 1 se utilizó en lugar de la sal de citrato del Compuesto 1.

Además, se preparó una composición de tableta comparativa capaz de preparar tabletas que tienen los ingredientes y contenidos de la Tabla 7 que son los mismos como aquellos de la Tabla 1, excepto que 20 mg de la sal de fumarato del Compuesto 1 se utilizó en lugar de la sal de citrato del Compuesto 1.

Cada una de las composiciones de tabletas comparativas se comprimió directamente para obtener tabletas del Ejemplo Comparativo 1 y Ejemplo Comparativo 2. Luego se recubrieron utilizando Opadry. En el proceso de compresión directa, se confirmó que las tabletas del Ejemplo Comparativo 1 y el Ejemplo Comparativo 2 no podrían comprimir establemente con sustancialmente la misma presión de formación de tabletas ya que las tabletas de acuerdo con el Ejemplo 1, y las tabletas comparativas se prepararon al aplicar la presión de formación de tabletas de por lo menos 1000 kgf, más específicamente de por lo menos 1100 a 1200 kgf.

[Tabla 7]

Nombre de la materia prima	Contenido (mg/tableta)	
	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2
Compuesto 1	20.0	-
Fumarato del Compuesto 1	-	20.0
Primera celulosa microcristalina	62.0	62.0
Fumarato Estearato de Sodio	6.4	6.4

Segunda celulosa microcristalina	71.4	71.4
Lactosa Anhidra	40.0	40.0
Croscarmelosa Sódica	6.0	6.0
Estearato de magnesio	4.2	4.2
Opadry 03B54445 Rosa	8.0	8.0
Contenido de tableta total	218.0	218.0

Evaluación 1: Propiedades de Disolución

Las tabletas recubiertas obtenidas de acuerdo con el Ejemplo 1 se sometieron a una prueba de disolución de ingrediente activo dependiente del tiempo bajo condiciones de pH 1.2. La prueba de disolución se realizó de acuerdo con el método descrito enseguida, y los resultados se muestran en la Figura 1.

	Disolución en pH 1.2
Método de disolución	Método de paletas, Método 2 de la Farmacopea Coreana
Velocidad de agitación	50 rpm
Volumen de disolución	900 mL
Temperatura de disolución	37±0.5°C
Método de análisis	Espectrofotómetro de absorbancia de UV de HPLC (254 nm)
Columna	C18 (4.6 x 150 mm, 5 µm)
Fase móvil	20 mmol/L de mezcla de perclorato de

	sodio y acetonitrilo (55:45 v/v, %)
--	-------------------------------------

Con referencia a la Figura 1, se puede confirmar que las tabletas de acuerdo con la presente invención muestran aproximadamente 80% o más disolución de la sal de citrato del Compuesto 1 dentro de 10 minutos. Esta es una disolución
5 inicial muy buena y confirma que las tabletas de acuerdo con la presente invención exhiben una buena velocidad de disolución inicial.

Evaluación 2: Condición Acelerada

Para cada una de las tabletas sin recubrimiento y
10 recubiertas obtenidas a través del mismo proceso como es descrito en el Ejemplo 1, el cambio en LOD (pérdida de peso seco, % de unidad) durante 24 horas se determinó después de colocarlas en una cámara acelerada (40°C, 75% RH). La medición de LOD se realizó de acuerdo con la pérdida en la prueba de
15 secado de la Farmacopea Coreana.

La LOD (%) se midió al empacar las tabletas sin recubrimiento de acuerdo con la presente invención en un recipiente de polietileno con una tapa junto con 1 g de gel de sílice, y se encontró que el valor medido después de 24 horas
20 casi no fue diferente del valor inicial.

Evaluación 3: Condición de Esfuerzo

Para cada una de las tabletas sin recubrimiento y recubiertas obtenidas a través del mismo proceso como es

descrito en el Ejemplo 1, la pérdida de peso seco (LOD) se midió durante dos semanas después de colocarlas en condiciones severas (60°C, 80% RH). Además, también se midieron el cambio de contenido, cambio de impurezas y propiedades de disolución bajo condición de esfuerzo.

Cada experimento se condujo de acuerdo con lo siguiente:

	Prueba de contenido	Disolución en pH 1.2	Disolución en pH 4 .0
Preparación de la solución diluida	Mezclar acetonitrilo y agua 60:40 (v/v, %)	-	
Preparación de la solución de prueba	5 tabletas / 500 mL Dilución → filtración a través de un filtro de nailon de 0.45 um	-	
Método de disolución	-	Método de paletas, Método 2 de la Farmacopea Coreana	
Velocidad de agitación	-	50 rpm	75 rpm
Volumen de disolución	-	900 mL	
Temperatura de disolución	-	37±0.5°C	
Método de análisis	Espectrofotómetro de absorbancia de UV de HPLC (254 nm)		
Columnas	C18 (4.6 × 150 mm, 5 μm)		
Fase móvil	20 mmol/L de mezcla de perclorato de sodio y acetonitrilo (55:45 v/v, %)		

Cuando las tabletas sin recubrimiento de acuerdo con la presente invención se envasaron en recipientes de polietileno con tapa (sin gel de sílice) y se midió la LOD (%),

se confirmó que la diferencia entre el valor inicial y el valor medido después de 2 semanas fue significativamente menor comparado con las tabletas sin recubrimiento obtenidas de acuerdo con los Ejemplos Comparativos 1 y 2. En otras palabras, las tabletas sin recubrimiento de acuerdo con la presente invención son tabletas estables con muy baja higroscopicidad. Por otra parte, cuando la misma LOD (%) se midió para las tabletas que contienen el Compuesto 1 o la sal de fumarato del Compuesto 1, se confirmó que el valor se incrementó significativamente después de 2 semanas.

Bajo condición de esfuerzo, los resultados del cambio en el contenido de las tabletas sin recubrimiento de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención son como sigue.

[Tabla 8]

15

Inicial	Esfuerzo 1w	Esfuerzo 2w
	Botella	Botella
99.3	98.8	99.6

Con referencia a la Tabla 8 anterior, se puede saber que no hubo cambio en el contenido en cada una de la primera y segunda semanas comparado con el valor inicial. En otras palabras, se puede confirmar que las tabletas sin recubrimiento de acuerdo con la presente invención son muy estables. Además, aún si el mismo cambio de contenido se mide para las tabletas

20

con recubrimiento de acuerdo con la presente invención, se puede confirmar que no hay cambio en el contenido por lo menos hasta la segunda semana de la condición de esfuerzo.

Bajo condición de esfuerzo, la pureza de las tabletas con recubrimiento de acuerdo con la presente invención se midió para verificar la ocurrencia de impurezas, y se encontró que la pureza permaneció sustancialmente sin cambio durante la primera y segunda semanas comparado con la pureza inicial. Además, la pureza de las tabletas recubiertas de acuerdo con la presente invención se midió para verificar la ocurrencia de impurezas, y se encontró que la pureza permaneció sustancialmente sin cambio en la segunda y cuarta semanas comparado con la pureza inicial.

Además, bajo condición de esfuerzo, se verificó el cambio en la velocidad de disolución, y la velocidad de disolución se realizó en a pH 1.2 y pH 4.0. Como un resultado, se encontró que en pH 1.2 y pH 4.,0, respectivamente, la velocidad de disolución de las tabletas sin recubrimiento y las tabletas recubiertas de acuerdo con la presente invención permaneció sustancialmente sin cambio y estable aún en la primera y segunda semanas de condición de esfuerzo comparado con la velocidad de disolución inicial. Para las tabletas con recubrimiento que contienen la sal de fumarato del Compuesto 1, el cambio en la velocidad de disolución se midió igualmente en pH 1.2 y pH 4.0 después del almacenamiento bajo condición de esfuerzo, y se confirmó que el cambio en la velocidad de

disolución fue significativamente más alto para la sal de fumarato del Compuesto 1. Por lo tanto, se puede confirmar que las tabletas de acuerdo con la presente invención que comprenden la sal de citrato del Compuesto 1 como un
 5 ingrediente activo, exhiben no únicamente excelente velocidad de disolución sino también excelente estabilidad de disolución.

Evaluación 4: Evaluar la uniformidad del contenido

Las tabletas (tabletas recubiertas) de acuerdo con el Ejemplo 1 se prepararon de acuerdo con el método de prueba de
 10 uniformidad para tabletas recubiertas en el método de prueba general. El contenido de la sal de citrato del Compuesto 1 para 10 tabletas se midió, y la uniformidad del contenido se evaluó al convertirlo a un porcentaje del contenido inicial. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

15 [Tabla 9]

Tipo de Muestra	Contenido (%)
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

Con referencia a la Tabla 9, se puede confirmar que el valor promedio es 99.2% y la desviación es únicamente 1.2%, es decir, las tabletas (tabletas recubiertas) de acuerdo con el Ejemplo 1 tienen una muy buena uniformidad de contenido.

5 Mientras que lo anterior se ha descrito con referencia a modalidades preferidas de la invención, sería entendido por una persona experta que varias modificaciones y cambios se pueden hacer a la invención sin apartarse de la idea y alcance de la invención como es mencionado en las

10 reivindicaciones enseguida.