



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0143141  
(43) 공개일자 2017년12월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 487/18 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 487/18 (2013.01)  
A61K 31/55 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2016-0076846  
(22) 출원일자 2016년06월20일  
심사청구일자 없음

(71) 출원인  
제이투에이치바이오텍 (주)  
경기도 안산시 단원구 산단로 349, 4층 (신길동, 일성신약)  
안국약품 주식회사  
서울특별시 영등포구 시흥대로 613 (대림동)  
(72) 발명자  
유형철  
경기도 화성시 반송동 동탄공원로 1길 우림필유타  
운하우스 105동 201호  
김재선  
경기도 수원시 권선구 정조로 402 (세류동)  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
윤대용, 공병욱

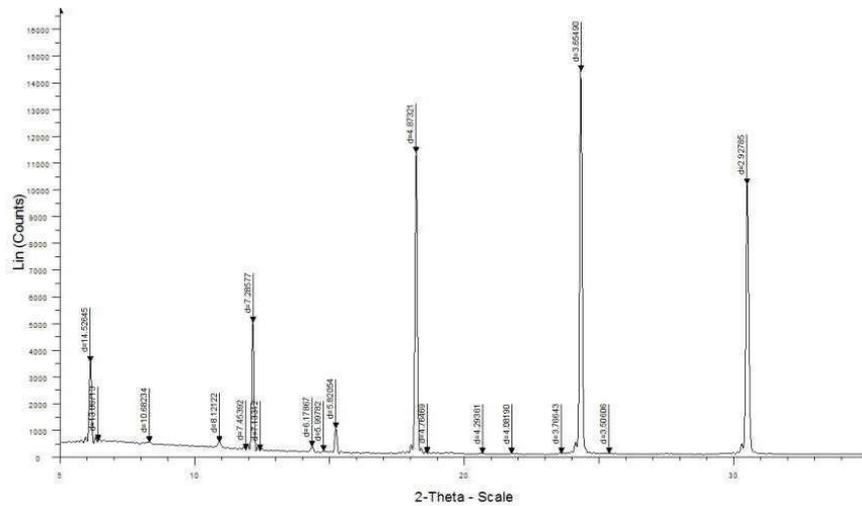
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 바레니클린 유리염기의 결정질 다형체, 이의 제조방법 또는 용도

(57) 요약

본 발명은 바레니클린 유리염기의 결정질 다형체 3형, 이의 제조방법 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 바레니클린 유리염기의 결정질 다형체 3형은 열역학적 안정성이 우수하고 제형 제조에 적합한 물리화학적 특성을 갖는다. 본 발명의 바레니클린 유리염기의 결정질 다형체 3형은 니코틴 의존, 탐닉 또는 금단 장애 또는 상태의 치료 용도로 이용될 수 있어, 본 발명의 조성물은 금연을 위한 용도로 처방되어질 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

**정중근**

경기도 화성시 마도면 두곡리 365-4

**서호경**

경기도 안산시 상록구 반석로 9, 206동 408호 (분  
오동 신안아파트)

**김민지**

경기도 안산시 상록구 이동공원로 39 204호 (이동)

**안지훈**

경기도 수원시 팔달구 화서문로22번길 24-7 (신평  
동)

**정기원**

서울특별시 강남구 선릉로 221 209동 203호 (도곡  
동, 도곡렉슬아파트)

**윤원노**

서울특별시 동작구 상도로 320, 110동 1002호 (상  
도동, 중앙하이츠빌)

**박동현**

서울특별시 구로구 디지털로32다길 31, 304호 (구  
로동, 트윈타워2)

**백성현**

서울특별시 구로구 시흥대로161가길 23-9, 804호  
(삼영빌딩)

**김대성**

서울특별시 금천구 남부순환로112길 9-4, G플러스  
509호

**정주영**

서울특별시 구로구 시흥대로161가길 12, 707호 (해  
마루)

**이중권**

경기도 수원시 장안구 천천로21번길 33, 청솔마을  
주공아파트 616동 2002호

**정현근**

경기도 남양주시 천마산로 65, T1동 202호 (호평파  
라곤아파트)

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

분말 X선 회절(PXRD)분석에서  $2\theta$  회절각  $6.07^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $6.36^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $8.27^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $10.88^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $11.86^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $12.13^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $14.32^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $14.75^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $15.21^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.19^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $20.67^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.75^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $23.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $24.33^\circ \pm 0.2^\circ$  및  $30.5^\circ \pm 0.2^\circ$  에서 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 가지고, 시차주사 열량(DSC)분석에서 흡열 개시 온도  $324.16 \pm 5^\circ\text{C}$  및 흡열온도  $332.34 \pm 5^\circ\text{C}$ 의 흡열피크를 보이며, 결정질 다형체 3형인 것을 특징으로 하는 바레니클린 유리염기의 결정성 고체.

**청구항 2**

다음의 단계를 포함하는 바레니클린 유리염기 다형체 3형의 제조방법:

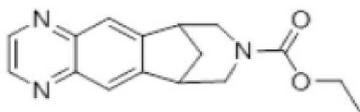
- (a) 오일상의 바레니클린 유리염기 또는 무정형의 바레니클린 유리염기에 유기용매를 첨가하고 교반하여 석출시키는 단계;
- (b) 상기 단계 (a)의 결과물을 여과하고 유기용매로 세척한 다음 진공 건조하는 단계.

**청구항 3**

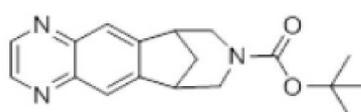
제 2 항에 있어서, 상기 단계 (a)의 오일상의 바레니클린 유리염기는 다음의 방법으로 제조되는 것을 특징으로 하는 방법:

- (i) 하기 화학식 3 내지 9로 표시되는 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물에 유기용매를 첨가하고 교반하여 유기층을 분리하는 단계; 및
- (ii) 상기 단계 (i)의 유기층을 여과 후 감압 농축하여 오일상의 바레니클린 유리염기를 수득하는 단계.

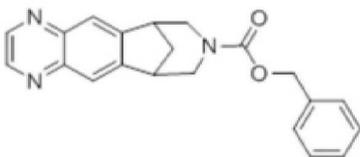
**화학식 3**



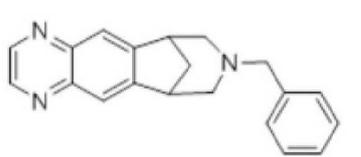
**화학식 4**



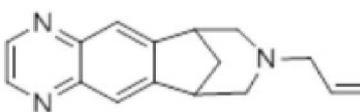
**화학식 5**



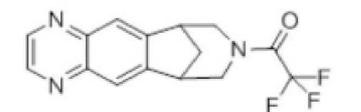
**화학식 6**



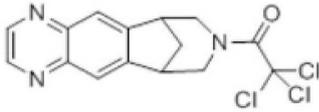
**화학식 7**



**화학식 8**



**화학식 9**



**청구항 4**

제 2 항에 있어서, 상기 단계 (a)의 무정형의 바레니클린 유리염기는 다음의 방법으로 제조되는 것을 특징으로 하는 방법:

- (i) 바레니클린 산부가염에 유기용매를 첨가하고 교반하고 유기층을 분리하는 단계; 및
- (ii) 상기 단계 (i)의 유기층을 여과 후 감압 농축하여 무정형의 바레니클린 유리염기를 수득하는 단계.

**청구항 5**

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유기용매는 메탄올, 에탄올, 부탄올, 이소프로필알콜, 펜탄, 헥산, 헵탄, 사이클로헥산, 톨루엔, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 에테르, 석유에테르, 벤젠, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜, 아세토나이트릴, 아세톤, 디클로로메탄 및 이의 혼합 용매로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 6**

제 2 항에 있어서, 상기 단계 (a)의 유기용매는 상기 오일상의 바레니클린 유리염기 또는 무정형의 바레니클린 유리염기에 대하여 1(부피/중량)배-20(부피/중량)배로 첨가되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 7**

제 2 항에 있어서, 상기 단계 (a)의 교반은 20-50℃에서 5-30시간 동안 실시하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 8**

제 2 항에 있어서, 상기 단계 (b)의 진공건조는 30-65℃에서 10-20시간 동안 실시하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 9**

상기 제 1 항의 바레니클린 유리염기의 결정성 고체를 유효성분으로 포함하는 니코틴 의존, 탐닉 또는 금단 장애 또는 상태의 치료용 약제학적 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 신규한 바레니클린 유리염기의 결정질 다형체, 이의 제조방법 또는 용도에 관한 것이다.

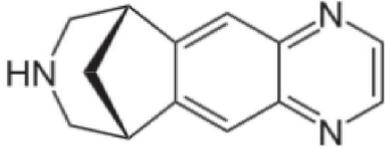
**배경 기술**

[0002] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물은 7,8,9,10-테트라하이드로-6,10-메타노-6H-피라지노[2,3-h][3]벤자제핀(7,8,9,10-Tetrahydro-6,10-methano-6H-pyrazino[2,3-h][3]benzazepine)의 화학식으로 표기되며, 211.267의

분자량을 갖으며 바레니클린(Varenicline)이라는 일반명으로 불리운다.

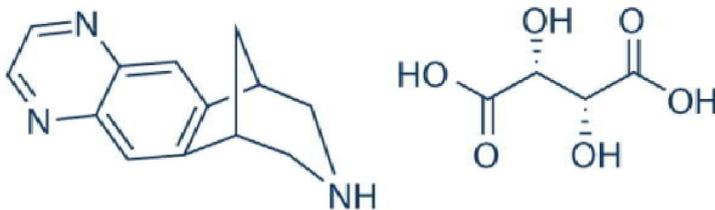
[0003] 바레니클린은 제품명 챔픽스(Champix) 또는 찬틱스(Chantix)라는 이름으로 화이자(Pfizer)에서 개발 및 시판하고 있는 의약품의 원료로서 시판 제품에는 바레니클린의 L-타르타르산염(화학식 2)의 형태로 포함되어 있다. 이 약물은 금연을 위해 개발된 약물로서 뇌의 니코틴 수용체에 선택적으로 결합해 흡연 욕구와 금연으로 인한 금단증상을 동시에 억제하는 기전을 갖는다.

[0004] 화학식 1



[0005]

[0006] 화학식 2



[0007]

[0008] 바레니클린의 약제학적인 산부가염들은 미국 등록 특허 US 6,410,550호에 개시되어 있다. 상기 미국 등록 특허에는 바레니클린 유리염기의 제조방법 및 이로부터 연속적으로 염산염을 제조하는 방법이 개시되어 있다. 한편, 바레니클린 유리염기는 디클로로메탄을 이용하여 노란색의 오일의 형태로서 분리하여 얻을 수 있음이 개시되어 있으며, 이러한 오일형태의 유리염기를 방지하면 고체 형태로 바뀔 수 있음이 알려져 있다. 상기 미국 등록 특허에서 고체는 녹는점만 개시되어 있는데, 138-140℃로 기재되어 있으며, 결정형 여부에 대한 내용은 알려져 있지 않다.

[0009] 국제 공개 특허 WO 2008/060487호에는 무정형의 바레니클린 유리염기 및 결정성 바레니클린 유리염기 Form A, C, D와 E가 개시되어 있다. 상기 국제 공개 특허에서는 특히 Form C에 대해 시딩(seeding)을 통해 순도 높은 결정형을 얻는 방법이 개시되어 있으며, 유리염기를 원료로 한 경피 패치 제조에 대한 실시예를 기재하고 있다. 통상 경피 흡수를 위한 패치 제조 시 수용해도를 낮추고 경피 흡수율을 증가시키기 위해 염류가 아닌 유리염기를 의약품원료를 사용하게 되는 경우가 많으며 상기 국제 공개 특허에서도 결정형 C형을 이용하여 매트릭스 타입의 경피 흡수 패치를 제조하는 것을 개시하고 있다. 한편, 시딩을 통한 공정 이용 시 결정형 C형을 더 우수한 순도와 작은 입도로 얻을 수 있음을 개시하고 있다. 반면, 결정형 C형을 비롯하여 개시하고 있는 유리염기 결정형들에 대해 안정성 및 흡습성을 비롯한 물리화학적 특성에 대해서는 개시하고 있지 않으며, 경구 제제에 대한 사용례도 개시되어 있지 않다.

[0010] 국제 공개 특허 WO 2009/101185호에서는 바레니클린의 신규한 결정형 유리염기의 수화물을 개시하고 있다. 상기 국제 공개 특허에서는 상기 미국 등록 특허 US 6,410,550호에 개시되어 있는 공지된 제법에 따라 무수 결정형 유리염기를 제조하여 결정형 1형으로 명명하고 있고, 수용액 조건에서 새로 얻은 결정성 수화물을 결정형 2형으로 명명하고 있다. 상기 국제 공개 특허에서는 신규 결정성 수화물의 안정성 및 흡습성을 비롯한 물리화학적 특성에 대해서는 개시하고 있지 않으며, 경구 제제에 대한 사용례도 개시하고 있지 않다.

[0012] 우수한 결정형을 선정하는 기준은 약물이 요구하는 가장 중요한 물리화학적 특성에 기인하게 되는데, 열역학적으로 가장 안정한 것을 고르거나, 의약품료 및 완제 제조에 최적화된 것을 고르거나, 약물의 용해도 및 용해 속도를 개선하거나 약동학적 특성의 변화를 주기 위함 등등 그 목적에 따라 최적화된 결정형의 선정이 달라질 수 있다.

[0014] 본 발명자들은 바레니클린 유리염기의 신규한 결정형으로서 열역학적 안정성, 인습성, 물리화학적 특성이 우수

하며, 장기 보관 및 가속 안정성 조건 등 저장 시에 결정형의 전이를 일으키지 않으며 의약 원료 제조 및 완제 제조에 최적화된 결정형을 개시하고자 한다.

[0015] 이에 본 발명자들은 바레니클린의 신규한 결정형과 이에 대한 물리화학적 특성을 밝히며, 신규한 결정형이 갖는 약물학적 장점들을 개시하고자 한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0016] 본 발명자들은 열역학적으로 안정하며, 보관 시에 경시변화에 의해 결정전이가 일어나지 않으며, 경구 제제 제조에 적합한 바레니클린 유리염기의 신규한 결정형을 발굴하고자 하였다. 그 결과, 종래에 공지된 유리염기 등에 비해 예외적으로 높은 녹는점을 갖고 열역학적으로 안정하여 가혹한 조건 하에서도 결정전이가 발생하지 않으며, 안정성이 탁월하게 우수한 신규한 결정형을 확보하였고, 이를 분말 X-선 회절 데이터, DSC 데이터 그리고 결정형 입자의 이미지 분석을 통해 신규한 바레니클린 유리염기의 결정형을 확인하고, 이를 결정형 3형으로 명명함으로써, 본 발명을 완성하였다.

[0018] 따라서, 본 발명의 목적은 결정질 다형체 3형인 것을 특징으로 하는 바레니클린 유리염기의 결정성 고체를 제공하는 데 있다.

[0019] 본 발명의 또 다른 목적은 상술한 본 발명의 바레니클린 유리염기의 결정질 다형체 3형의 제조방법을 제공하는 데 있다.

[0020] 본 발명의 또 다른 목적은 니코틴 의존, 탐닉 또는 금단 장애 또는 상태의 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 데 있다.

[0022] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

**과제의 해결 수단**

[0023] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 분말 X선 회절(PXRD)분석에서 2θ 회절각  $6.07^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $6.36^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $8.27^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $10.88^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $11.86^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $12.13^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $14.32^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $14.75^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $15.21^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.19^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $20.67^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $21.75^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $23.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $24.33^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $30.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  에서 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 가지고, 시차주사 열량(DSC)분석에서 흡열 개시 온도  $324.16 \pm 5^{\circ}\text{C}$  및 흡열 온도  $332.34 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 의 흡열피크를 보이며, 결정질 다형체 3형인 것을 특징으로 하는 바레니클린 유리염기의 결정성 고체를 제공한다.

[0025] 본 발명의 바레니클린 유리염기는 분말 X선 회절(PXRD)분석 및 시차주사 열량(DSC)분석, 그리고 비디오 현미경 이미지 분석에서 특징적인 입자 이미지를 갖는 신규한 결정질 다형체이고, 결정형 3형으로 명명하였다.

[0026] 본 발명의 결정질 다형체 3형은 또한 도 1에 나타내는 것과 같이 그의 특징적인 분말 X선 회절(PXRD)분석 결과에 의해 식별될 수 있다.

[0027] 본 발명의 결정질 다형체 3형은 또한 도 2에 나타내는 것과 같이 그의 특징적인 온도 시차주사 열량계 (DSC) 결과에 의해 식별될 수 있다.

[0028] DSC 온도 기록도에 관련하여 보고된 값은  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 의 차이를 나타낼 수 있는데, 이는 DSC를 통해 관찰된 온도는 승온 속도, 샘플 제조 방법 및 사용한 기기의 종류에 따라  $\pm 5^{\circ}\text{C}$  범위의 편차를 가질 수 있기 때문이다.

[0029] 또한, 본 발명의 바레니클린 유리염기 결정질 다형체 3형은 도 3의 비디오 현미경에 의한 이미지에서 볼 수 있는 바와 같이, 각기둥의 결정(Prismatic Polymorph) 모양을 갖는다.

[0030] 비디오 현미경에 의해 제공 되어지는 결정모양 이미지는 샘플 제조 방법 및 사용한 특정 기기에 따라 이미지가

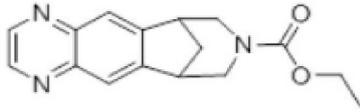
다소 변형된 형태로 나타내어질 수 있다.

- [0031] 따라서, 본 발명의 바레니클린 유리염기 결정성 고체 3형을 확인 및 결정하는 가장 합리적인 방법은 분말 X선 회절(PXRD)분석 결과의 특징적인 2 $\theta$  회절각을 근간으로 하고, 온도 시차주사 열량계(DSC) 측정 결과에 의해 구체화하는 것이다.
- [0033] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 바레니클린 유리염기 다형체 3형의 제조방법을 제공한다: (a) 오일상의 바레니클린 유기염기 또는 무정형의 바레니클린 유리염기에 유기용매를 첨가하고 교반하여 석출 시키는 단계; (b) 상기 단계 (a)의 결과물을 여과하고 유기용매로 세척한 다음 진공 건조하는 단계.
- [0034] 상술한 본 발명의 바레니클린 유리염기 다형체 3형은 후술하는 본 발명의 방법에 의해 제조되는 것이기 때문에 공통된 내용, 즉 분말 X선 회절(PXRD)분석 및 시차주사 열량(DSC)분석, 그리고 비디오 현미경 이미지 분석 결과는 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여, 그 기재 생략한다.
- [0036] 본 발명의 바레니클린 유리염기의 결정성 고체 3형의 제조는 미국 발명 6,410,550에 기재된 중간체를 이용하여 제조할 수 있으며, 또한 바레니클린의 산부가염류로부터 염을 제거하는 과정을 통해 제조할 수 있다. 한편, 공지된 결정형 1형 또는 2형 및 그의 혼합물을 통해서도 본 발명의 바레니클린 유리염기의 결정성 고체 3형을 제조할 수 있다.
- [0038] 이하, 바레니클린 유리염기 다형체 3형을 제조하기 위한 본 발명의 방법을 단계별로 상세하게 설명하면 다음과 같다:
- [0039] (a) 오일상의 바레니클린 유기염기 또는 무정형의 바레니클린 유리염기에 유기용매의 첨가, 교반 및 석출
- [0040] 우선, 본 발명의 방법은 (a) 오일상의 바레니클린 유기염기 또는 무정형의 바레니클린 유리염기에 유기용매를 첨가하고 교반하여 석출 시키는 단계를 거친다.
- [0041] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명에 이용되는 유기용매는 메탄올, 에탄올, 부탄올, 이소프로필알콜, 펜탄, 헥산, 헵탄, 사이클로헥산, 톨루엔, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 에테르, 석유에테르, 벤젠, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜, 아세트나이트릴, 아세톤, 디클로로메탄 및 이의 혼합 용매로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0042] 보다 바람직하게는, 상기 단계 (a)의 유기용매는 메탄올, 에탄올, 사이클로헥산, 톨루엔, 아세톤, 에틸아세테이트 및 이의 혼합용매로 구성된 군으로부터 선택되고, 보다 더 바람직하게는 아세톤, 에틸아세테이트 및 이의 혼합용매이며, 가장 바람직하게는 아세톤 및 에틸아세테이트 혼합용매이다.
- [0044] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 단계 (a)의 유기용매는 상기 오일상의 바레니클린 유기염기 또는 무정형의 바레니클린 유리염기에 대하여 1(부피/중량)배-20(부피/중량)배로 첨가되고, 보다 바람직하게는 3(부피/중량)배-15(부피/중량)배, 보다 더 바람직하게는 5(부피/중량)배-12(부피/중량)배로 첨가된다..
- [0045] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 단계 (a)의 교반은 20-50℃에서 5-30시간 동안 실시하고, 보다 바람직하게는 25-45℃에서 15-25시간 동안 실시한다.
- [0047] 본 발명의 바레니클린 유리염기 다형체 3형은 출발물질로 오일상의 바레니클린 유기염기 또는 무정형의 바레니클린 유리염기를 이용하여 제조할 수 있다.
- [0048] 오일상의 바레니클린 유기염기를 출발 물질로 하는 경우
- [0049] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 단계 (a)의 오일상의 바레니클린 유리염기는 다음의 방법으로 제조된다: (i) 하기 화학식 3 내지 9로 표시되는 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물에 유기용매를 첨가하고 교반하여 유기층을 분리하는 단계; 및 (ii) 상기 단계 (i)의 유기층을 여과 후 감압 농축하여 오일상의 바레니클린

린 유리염기를 수득하는 단계.

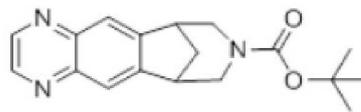
[0050]

화학식 3



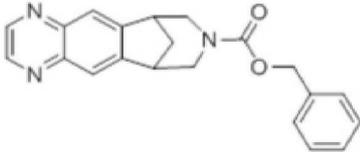
[0051]

화학식 4



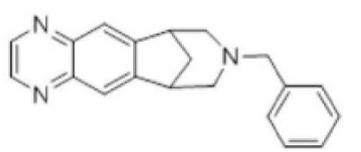
[0052]

화학식 5



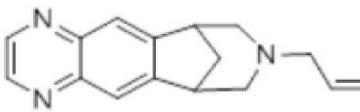
[0053]

화학식 6



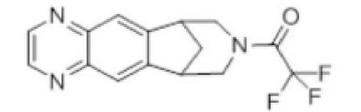
[0054]

화학식 7



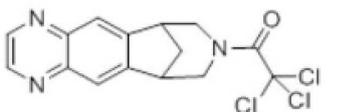
[0055]

화학식 8



[0056]

화학식 9



[0057]

[0058]

본 발명의 방법에서, 상기 단계 (a)의 오일상의 바레니클린 유리염기를 제조하는 상기 단계 (i)은 i-1) 상기 화학식 3 내지 9로 표시되는 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물에 유기용매와 산 또는 염기를 첨가하고 교반한 다음 pH 4-6으로 조절하고 유기용매로 추출하여 유기층을 분리하는 단계; i-2) 상기 화학식 3 내지 9로 표시되는 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물에 유기용매 및 촉매를 첨가하고 교반한 다음 유기용매로 추출하여 유기층을 분리하는 단계; 또는 i-3) 상기 화학식 3 내지 9로 표시되는 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물에 무기염기 및 물을 첨가하고 교반한 다음 유기용매로 추출하여 유기층을 분리하는 단계이다.

[0059]

상기 화학식 3 내지 9로 표시되는 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물은 당업계에서 공지된 다양한 방법으로 제조하거나, 상업적으로 구입하여 이용할 수 있으며, 본 발명에서는 미국 등록 특허 US 6,410,550호에 기재된 방법으로 합성한 중간체 화합물을 이용하였다.

[0060]

상기 단계 (i) i-1)의 유기용매는 알코올 또는 디클로로메탄이 바람직하고, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 이소프로필알콜 또는 디클로로메탄이 보다 바람직하며, 가장 바람직하게는 메탄올 또는 디클로로메탄이다.

[0061]

상기 단계 (i) i-1)의 산은 염산, 황산, 질산 또는 아세트산이 바람직하고, 보다 바람직하게는 아세트산이며, 가장 바람직하게는 트리플로로아세트산이다.

[0062]

상기 단계 (i) i-1)의 염기는 당업계에서 공지된 다양한 염기를 이용할 수 있으며, 가장 바람직하게는 수산화나트륨이다.

[0064]

상기 단계 (i) i-2)의 촉매와 함께 첨가되는 유기용매는 알코올이 바람직하고, 보다 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 부탄올 또는 이소프로필알콜이고, 가장 바람직하게는 메탄올이다. 상기 단계 (i) i-2)의 추출 용매로 이용되는 유기용매는 디클로로메탄이 가장 바람직하다.

[0065]

상기 단계 (i) i-2)는 알코올의 존재 하에서 촉매적으로 환원시켜 실시되며, 본 단계에서 사용하는 촉매는 바람직하게는 Ru, Re, Pd, Pt, Cu, Co, Mo, Ni, Rh 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 금속 촉매이고,

더욱 바람직하게는 Ru, Re, Pd, Pt 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 금속 촉매이며, 가장 바람직하게는 Pd 촉매이다. 본 발명에서 사용되는 촉매는 지지체에 결합된 불균일 촉매일 수 있으며, 이 경우 촉매의 지지체로 사용되는 물질로는 C, Nb, TiO<sub>2</sub>, ZrO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>, Sn, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정하지는 않는다.

[0067] 상기 단계 (i) i-3)의 무기염기는 가성소다, 탄산나트륨, 수산화칼륨 및 탄산칼륨으로 구성된 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 가성소다 또는 탄산나트륨이고, 가장 바람직하게는 탄산나트륨이다. 상기 단계 (i) i-3)의 추출 용매로 이용되는 유기용매는 디클로로메탄이 가장 바람직하다.

[0069] 무정형의 바레니클린 유기염기를 출발 물질로 하는 경우

[0070] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 단계 (a)의 무정형의 바레니클린 유리염기는 다음의 방법으로 제조된다: (i) 바레니클린 산부가염에 유기용매를 첨가하고 교반하고 유기층을 분리하는 단계; 및 (ii) 상기 단계 (ii)의 유기층을 여과 후 감압 농축하여 무정형의 바레니클린 유리염기를 수득하는 단계.

[0071] 보다 바람직하게는, 상기 단계 (i)의 바레니클린 산부가염은 바레니클린 타르트레이트 또는 바레니클린 푸마레이트이다.

[0072] 보다 바람직하게는, 상기 단계 (i)의 유기용매는 알코올 또는 디클로로메탄이고, 보다 더 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 부탄올, 이소프로필알콜 또는 디클로로메탄이며, 가장 바람직하게는 디클로로메탄이다.

[0073] 보다 바람직하게는, 본 발명의 방법은 상기 단계 (i)의 유기용매에 무기염기 수용액을 추가적으로 첨가한다. 상기 무기염기는 가성소다, 탄산나트륨, 수산화칼륨 또는 탄산칼륨이 바람직하고, 가장 바람직하게는 탄산나트륨이다.

[0074] 본 발명의 보다 다른 구현예에 따르면, 상기 방법은 상기 단계 (i) 및 (ii) 사이에, (i-1) 상기 단계 (i)의 유기층을 분리한 다음 남아 있는 수층에 유기용매를 첨가하고 교반하여 추가적으로 유기층을 분리하는 단계를 추가적으로 포함한다.

[0075] 상기 수층에 첨가되는 유기용매는 디클로로메탄이 가장 바람직하다.

[0077] (b) 상기 단계 (a)의 결과물의 여과, 유기용매로 세척 및 진공 건조

[0078] 마지막으로, 본 발명의 방법은 (b) 상기 단계 (a)의 결과물을 여과하고 유기용매로 세척한 다음 진공 건조하는 단계를 포함한다.

[0079] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 단계 (b)의 유기용매는 메탄올, 에탄올, 부탄올, 이소프로필알콜, 펜탄, 헥산, 헵탄, 사이클로헥산, 톨루엔, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 에테르, 석유에테르, 벤젠, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜, 아세토나이트릴, 아세톤, 디클로로메탄 및 이의 혼합 용매로 구성된 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 에테르, 석유에테르, 벤젠, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 또는 부틸렌글리콜이며, 보다 더 바람직하게는 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트 또는 에테르이고, 가장 바람직하게는 에틸 아세테이트이다. ,

[0080] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 단계 (b)의 진공건조는 30-65℃에서 10-20시간 동안 실시하고, 보다 바람직하게는 40-60℃에서 14-18시간 동안 실시한다.

[0082] 이러한 방법으로 바레니클린 유리염기 다형체 3형을 제조할 수 있다.

[0084] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 상술한 본 발명의 바레니클린 유리염기의 결정성 고체를 유효성분으로 포함하는 니코틴 의존, 탐닉 또는 금단 장애 또는 상태의 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0085] 본 발명의 유효성분인 바레니클린 유리염기의 결정성 고체는 뇌의 니코틴 수용체에 선택적으로 결합해 흡연 욕

구와 금연으로 인한 금단증상을 동시에 억제하는 기전을 갖는다.

- [0086] 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 금연을 위한 용도(indicated for use as an aid to smoking cessation treatment)로 처방되어질 수 있다.
- [0087] 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0088] 본 발명의 약제학적 조성물은 바람직하게는 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 경구로 투여할 수 있다.
- [0089] 본 발명의 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 의약활성성분인 바레니클린 유리 염기가 0.5 내지 3 mg 함유된 제제로서 1일 1회 또는 1일 2회 투여 가능하도록 설계할 수 있다.
- [0090] 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 연고, 크림등의 외용제, 좌제 및 멸균 주사제, 경피 흡수용 패치 등을 비롯하여 약제학적 제제에 적합한 어떠한 형태로든 사용할 수 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

**발명의 효과**

- [0091] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:
- [0092] (a) 본 발명은 바레니클린 유리염기의 결정질 다형체 3형, 이의 제조방법 및 이의 용도를 제공한다.
- [0093] (b) 상기 바레니클린 유리염기 결정질 다형체 3형은 가속 및 장기 보관 조건 하에서 매우 안정하며, 흡습성이 없고, 결정전이를 일으키지 않아 제형제조에 적합하다.
- [0094] (c) 상기 바레니클린 유리염기의 결정질 고체 3형을 사용한 약제학적 조성물은 제제의 안정성이 우수하고, pH에 따른 용출이 적합하여 제제 개발에 유리하다.
- [0095] (d) 본 발명의 바레니클린 유리염기의 결정질 다형체 3형은 니코틴 의존, 탐닉 또는 금단 장애 또는 상태의 치료 용도로 이용될 수 있어, 본 발명의 조성물은 금연을 위한 용도(indicated for use as an aid to smoking cessation treatment)로 처방되어질 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

- [0096] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 바레니클린 유리염기의 결정질 다형체 3형의 분말 X-선 회절 패턴을 도시한 것이다.
- 도 2는 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 바레니클린 유리염기의 결정질 다형체 3형의 시차 주사 열량측정(DSC) 결과를 도시한 것이다.
- 도 3은 본 발명의 일실시예에 따라 제조된 바레니클린 유리염기의 결정질 다형체 3형의 비디오현미경 이미지를 나타낸 것이다.
- 도 4는 대조약(첸픽스)과 시험약(본 발명의 일실시예에 따라 제조된 바레니클린 유리염기) 정제의 용출 비교 결과를 보여주는 그래프이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

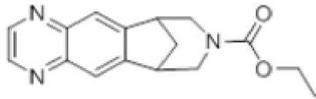
- [0097] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는

것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

**[0099] 실시예 1: 화학식 3번 화합물에서 오일상의 바레니클린 유리염기의 합성**

[0100] 중간체 화합물로서, 미국 등록 특허 US 6,410,550호에 기재된 방법으로 합성한 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물 2.83 g을 MeOH 15 ml에 녹인 후 6N NaOH 3 ml를 넣고 온도를 올려 8시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종료 후 2N NaOH로 pH를 4-6사이로 조절한 후 MeOH을 감압 농축하였다. 정제수 20 ml로 희석한 후 디클로로메탄 20 ml로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘 분말을 사용하여 잔류 수분을 제거한 후 유리 필터(glass filter)로 여과 후 감압 농축하여 갈색 오일상의 바레니클린 유리염기 1.58 g(75%)을 얻었다.

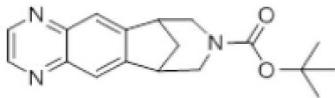
**[0101] 화학식 3**



**[0104] 실시예 2: 화학식 4번 화합물에서 오일상의 바레니클린 유리염기의 합성**

[0105] 중간체 화합물로서, 미국 등록 특허 US 6,410,550호에 기재된 방법으로 합성한 하기 화학식 4로 표시되는 화합물 3.11 g을 디클로로메탄 15 ml에 녹인 후 트리플로로아세트산 0.75 ml를 넣고 상온에서 6시간동안 교반하였다. 반응 종료 후 2N NaOH로 pH를 4-6사이로 조절한 후 정제수 20 ml로 희석한 후 추출하였다. 물 층을 디클로로메탄 20 ml로 2회 추가 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘 분말을 이용하여 잔류 수분을 제거한 후 유리 필터로 여과 후 감압 농축하여 갈색 오일상의 바레니클린 유리염기 1.62 g(77%)을 얻었다.

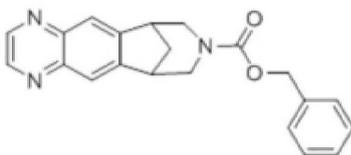
**[0106] 화학식 4**



**[0109] 실시예 3: 화학식 5번 화합물에서 오일상의 바레니클린 유리염기의 합성**

[0110] 중간체 화합물로서, 미국 등록 특허 US 6,410,550호에 기재된 방법으로 합성한 하기 화학식 5로 표시되는 화합물 3.45 g을 메탄올 15 ml에 녹인 후 Pd/C(10%, wet, aldrich) 0.035 g을 넣고 1기압의 수소 기류하에서 상온에서 12시간동안 교반하였다. 반응 종료 후 반응물을 셀라이트를 통과시켜 여과한 후 MeOH을 감압 농축하였다. 물 20 ml와 디클로로메탄 20 ml로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘 분말을 이용하여 잔류 수분을 제거한 후 유리 필터로 여과 후 감압 농축하여 갈색 오일상의 바레니클린 유리염기 1.69 g(80%)을 얻었다.

**[0111] 화학식 5**

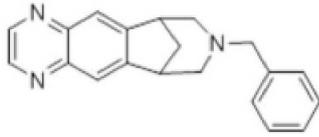


**[0114] 실시예 4: 화학식 6번 화합물에서 오일상의 바레니클린 유리염기의 합성**

[0115] 중간체 화합물로서, 미국 등록 특허 US 6,410,550호에 기재된 방법으로 합성한 하기 화학식 6으로 표시되는 화합물 3.01 g을 메탄올 15 ml에 녹인 후 Pd/C(10%, wet, aldrich) 0.03 g을 넣고 2 기압의 수소 기류하에서 상온에서 12시간동안 교반하였다. 반응 종료 후 반응물을 셀라이트를 통과시켜 여과한 후 MeOH을 감압농축 하였다. 물 20 ml와 디클로로메탄 20 ml로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘 분말을 이용하여 잔류 수분을

제거한 후 유리 필터로 여과 후 감압 농축하여 갈색 오일상의 바레니클린 유리염기 1.58 g(75%)을 얻었다.

[0116] **화학식 6**

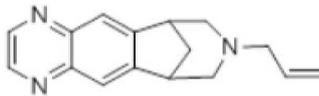


[0117]

[0119] **실시예 5: 화학식 7번 화합물에서 오일상의 바레니클린 유리염기의 합성**

[0120] 중간체 화합물로서, 미국 등록 특허 US 6,410,550호에 기재된 방법으로 합성한 하기 화학식 7로 표시되는 화합물 2.51 g을 메탄올 15 ml에 녹인 후 Pd/C(10%, wet, aldrich) 0.03 g을 넣고 2 기압의 수소 기류하에서 상온에서 12시간동안 교반하였다. 반응 종료 후 반응물을 셀라이트를 통과시켜 여과한 후 MeOH을 감압농축하였다. 물 20 ml와 디클로로메탄 20 ml로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘 분말을 이용하여 잔류 수분을 제거한 후 유리 필터로 여과 후 감압 농축하여 갈색 오일상의 바레니클린 유리염기 1.46 g(69%)을 얻었다.

[0121] **화학식 7**

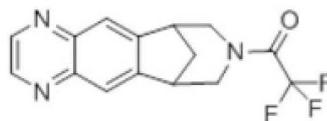


[0122]

[0124] **실시예 6: 화학식 8번 화합물에서 오일상의 바레니클린 유리염기의 합성**

[0125] 중간체 화합물로서, 미국 등록 특허 US 6,410,550호에 기재된 방법으로 합성한 하기 화학식 8로 표시되는 화합물 3.07 g에 탄산나트륨 2.2 g과 물 20 ml를 넣은 후 75°C에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후 물을 감압하에 제거하고, 정제수 20 ml로 희석한 후 디클로로메탄 20 ml로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘 분말을 이용하여 잔류 수분을 제거한 후 유리 필터로 여과 후 감압 농축하여 갈색 오일상의 바레니클린 유리염기 1.52 g(77%)을 얻었다.

[0126] **화학식 8**

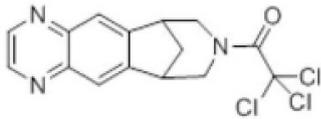


[0127]

[0129] **실시예 7: 화학식 9번 화합물에서 오일상의 바레니클린 유리염기의 합성**

[0130] 중간체 화합물로서, 미국 등록 특허 US 6,410,550호에 기재된 방법으로 합성한 하기 화학식 9로 표시되는 화합물 3.56 g에 탄산나트륨 2.2 g과 물 20 ml를 넣은 후 75°C에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후 물을 감압하에 제거하고, 정제수 20 ml로 희석한 후 디클로로메탄 20 ml로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘 분말을 이용하여 잔류 수분을 제거한 후 유리 필터로 여과 후 감압 농축하여 갈색 오일상의 바레니클린 유리염기 1.20 g(57%)을 얻었다.

[0131] 화학식 9



[0132]

[0134] 실시예 8: 바레니클린 오일로부터 결정성 바레니클린 유리염기 3형 제조

[0135] 상기 실시예 1 내지 7을 통해 얻은 오일상의 바레니클린으로부터 다음 방법에 의해 바레니클린 유리염기 결정성 다형체 3형을 제조하였다:

[0136] 바레니클린 점액성 오일 1.2 g을 취하여 아세톤 : 에틸 아세테이트 1 : 6 혼합용매 10 ml를 가하고 35°C에서 20시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과하고 에틸 아세테이트로 씻어 준 후 50°C에서 16시간 진공 건조하여 흰색의 결정성 고체 1.08 g(90%)을 얻었다.

[0137] 상기 실시예 1 내지 7을 통해 얻은 오일상의 바레니클린은 본 실시예에 따라 재현성 있게 결정성 바레니클린 유리염기 3형이 제조됨을 확인하였다.

[0139] 실시예 9: 바레니클린 푸마레이트에서 결정성 바레니클린 유리염기 3형 제조

[0140] 바레니클린 푸마레이트 10 g에 디클로로메탄 50 ml와 50% 중탄산나트륨 수용액 50 ml를 가하고 상온에서 1시간 동안 교반 하였다. 반응액을 분별깔대기를 이용하여 유기 층만 분리 하였다. 남아 있는 수층에 디클로로메탄 50 ml를 추가 투입한 후 상온에서 30분간 교반하고, 추가로 유기층을 분리하였다. 분리 된 유기층을 무수 황산마그네슘 분말을 이용하여 잔류 수분을 제거한 후 유리 필터로 여과 후 감압농축 하여 무정형의 바레니클린 유리염기 5.6 g을 수득하였다.

[0141] 상기 바레니클린 유리염기 5.6 g에 아세톤 : 에틸 아세테이트 1 : 6 혼합용매 50 ml를 가하고 35°C에서 20시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과하고 에틸 아세테이트로 씻어 준 후 50°C에서 16시간 진공 건조하여 흰색의 결정성 고체 4.76 g을 얻었다.

[0143] 실험예 1: 분말 X-선 회절 (PXRD)

[0144] PXRD 분석(도 1)을 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여(D8 Advance) X-선 분말 회절계 상에서 수행하였다. 기구에는 관동력이 장치되어 있고, 전류량은 45 kV 및 40 mA 로 설정하였다. 발산 및 산란 슬릿은 1° 로 설정하였고, 수광 슬릿은 0.2 mm로 설정하였다. 5에서 35° 2 $\theta$ 까지 3° /분 (0.4 초/0.02° 간격)의  $\theta$ -2 $\theta$  연속 스캔을 사용하였다.

[0146] 실험예 2: 온도 시차주사 열량법(DSC)

[0147] TA사 로 부터 입수한 DSC Q20을 사용하여, 질소 정화 하에 20°C에서 350°C까지 10°C/min의 스캔속도로, 밀폐 팬에서 DSC 측정(도 2)을 수행하였다.

[0149] 실험예 3: 용해도 평가

[0150] 바레니클린 L-타르타르산과 바레니클린 유리염기 결정질 다형체 3형에 대해 pH별 용해도를 비교하였다. pH 1.2, 2.0, 4.0, 6.8 수용액에 각각의 물질을 조금씩 넣어가며 과포화가 될 때까지 완전히 용해시킨 후 24시간 동안 실온에서 셰이킹(shaking)한 후 원심분리하고 상등액을 취하여 희석하고 HPLC를 이용하여 용해도를 구하였고, 그 결과는 아래 표 1에 정리하였다:

표 1

pH	1.2	2.0	4.0	6.8
바레니클린 L-타르타르산의 용해도(mg/ml)	209.1	211.9	214.9	176.9
바레니클린 유리염기 3형의 용해도(mg/ml)	10.8	11.1	10.4	11.3

[0151]

[0152]

[0153]

[0154]

[0156]

[0157]

[0158]

[0159]

[0160]

[0162]

본 용해도 시험은 완충용액(buffer solution)의 조건이 아니기에 초기 pH에서 각각의 물질을 과포화시켰을 때 종말점의 pH가 물질 고유의 성질에 좌우되게 되며, 산부가염에 의해 pH가 낮게 유지되는 바레니클린 L-타르타르산의 용해도가 더 높게 나타난다.

바레니클린을 유효성분으로 하는 제제는 바레니클린 유리염기를 기준으로 성인이 하루 0.5 내지 1 mg을 1회 및 2회 복용하게 되어 있는 점을 고려할 때 상기 바레니클린 유리염기의 pH 별 용해도는 생체 내 조건에서 필요 충분한 용해도에 도달하고 있음을 알 수 있었다.

한편, 바레니클린 L-타르타르산에 비해 전체 pH에서 용해도가 낮게 형성되는 부분은 서방형 제제를 개발할 때 유리한 측면이 있다. 서방형 제제는 용해도 및 용해 속도(dissolution rate)를 낮춰 흡수 부위에서 약물의 농도가 유지되는 시간(duration)을 늘리도록 제제를 설계해야 하므로 본 발명의 바레니클린 결정성 유리염기 3형은 기본적인 용해도를 낮춤으로써 1일 2회 복용해야 하는 캠폭스나 찬텍스의 의약품료인 바레니클린 L-타르타르산 대비 서방형 제제를 설계하고 제조하기에 용이하다.

**실험예 4: 안정성 시험**

바레니클린 L-타르타르산과 바레니클린 유리염기 결정형 3형을 각각 페트리디쉬에 넣고 60℃에서 보관하며 0, 1, 2, 4 주에 샘플을 취해 HPLC 분석법으로 유연물질을 분석하였다. 본 실험예에서 사용한 바레니클린 L-타르타르산은 대한민국 등록특허 제10-0551184호에 개시된 무수 결정형 B로서 220℃의 DSC의 흡열 피크를 갖으며, 상기 대한민국 등록 특허에 기재된 바레니클린 L-타르타르산의 결정다형 중에 열역학적으로 가장 안정한 것으로 기재되어 있다.

HPLC 분석법은 아래와 같다:

검액 제조는 바레니클린 유리염기를 기준으로 0.1 mg/ml가 되도록 0.1%인산용액(암모니아수를 이용하여 pH 3.0으로 조절) : 아세토니트릴(90:10)에 녹였다. 이동상 A는 20 mmol/L 황산-아세토니트릴 혼합액(95:5)로 하였으며, 이동상 B는 20 mmol/L 황산-아세토니트릴 혼합액(75:25)로 하여 하기 표2의 분석조건(HPLC gradient method)에 따라 분석을 진행하였다. 분석 컬럼은 C18(250 mm x 4.6 mm, 5µm)을 사용하였으며, 유속은 1.0 ml/min으로 하고 검출기는 UV(238 nm)를 사용하였다.

표 2

분석시간(분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
0	100	0
25	100	0
60	0	100
65	0	100
65.01	100	0
75	100	0

안정성 시험 결과는 아래 표 3에 정리하였다:

**표 3**

-	보관기간 (week)	유지시간 (분)			총유연물질
		36.6	38.6	58.2	
바레니클린 L-타르타르산	0	0.02%	-	0.03%	0.05%
	1	-	0.03%	0.07%	0.10%
	2	-	-	0.10%	0.10%
	4	-	-	0.12%	0.16%
바레니클린 유리염기 결정형 3형	0	0.03%	-	-	0.03%
	1	-	0.07%	-	0.07%
	2	-	-	0.06%	0.06%
	4	-	-	0.07%	0.07%

[0164] 상기 표 3의 시험결과를 볼 때, 바레니클린 유리염기 결정형 3형은 60℃의 가혹한 온도 조건에서 바레니클린 L-타르타르산 대비 저장안정성이 동등 이상임을 확인하였다. 이는 특히 바레니클린 L-타르타르산 대비 녹는점이 100℃ 이상 차이가 나는 330℃ 이상의 예외적으로 높은 녹는점을 갖는 결정성 유리염기의 우수한 열역학적 안정성에 기인한다고 볼 수 있다.

[0166] **실험예 5: 정제 제조**

[0167] 본 발명의 바레니클린 유리염기 결정형 3형을 의약품료로 하여 하기 표 4의 처방으로 하여 정제를 제조하였다.

**표 4**

원료명	규격	1정 중 분량
바레니클린 유리염기	별규	1 mg
미결정셀룰로오스	KP	125.5 mg
무수인산수소칼슘	KP	67 mg
크로스카멜로스나트륨	KP	4 mg
경질무수규산	KP	1 mg
스테아르산마그네슘	KP	1.5 mg
오파드라이 블루 (03B90547)	별규	8 mg
Total		208

[0169] 상기 표 4의 처방에 따라 칭량하고, 오파드라이 블루를 제외한 모든 원료를 혼합한 후 장방형의 펀치로 15 kP의 경도가 되도록 타정하여 정제를 제조하였다.

[0170] 제조된 정제는 오파드라이 블루를 정제수에 녹인 액을 코팅기 내에서 분사하여 코팅하였다.

[0172] **실험예 6: 정제의 용출 시험**

[0173] 상기 실험예 5에서 제조한 시험약의 정제와 대조약으로서 캠퍩스 정(바레니클린 1 mg) 각각에 대해 미국 FDA 권장 용출 방법(FDA recommended dissolution method)에 기재된 조건에 따라 용출시험을 진행하였다.

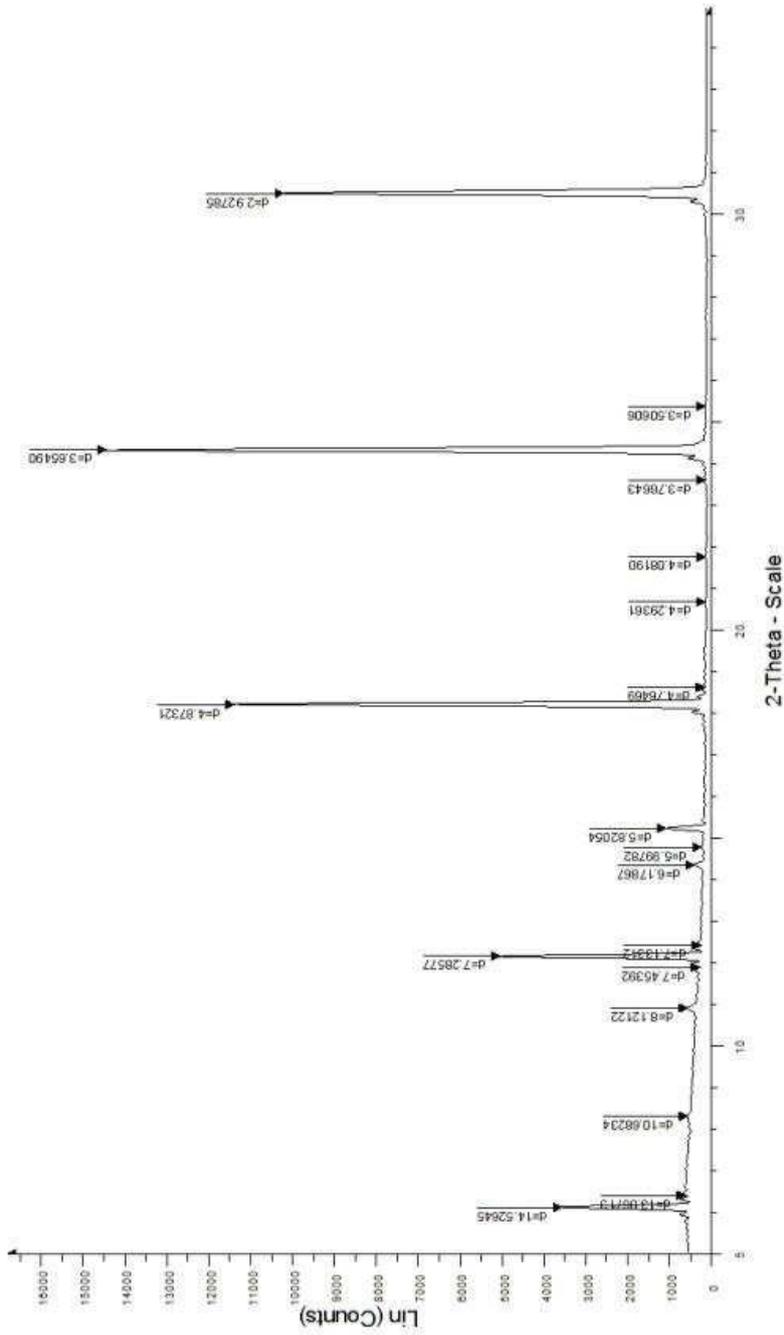
[0174] 시험법은 회전검체통법으로서 회전속도는 100 rpm이며, 용출액은 0.01N 염산수용액 500 ml이고, 채취시간은 5, 10, 15 및 30분이다. 그리고, 본 정제의 용출 시험 결과는 하기 도 4에 정리하였다.

[0175] 하기 도 4에서 확인할 수 있듯이, 시험약의 용출은 대조약과 동일하게 15분에 85% 이상으로 의약품동등성시험기준에 따라 동등하다고 판단할 수 있었다.

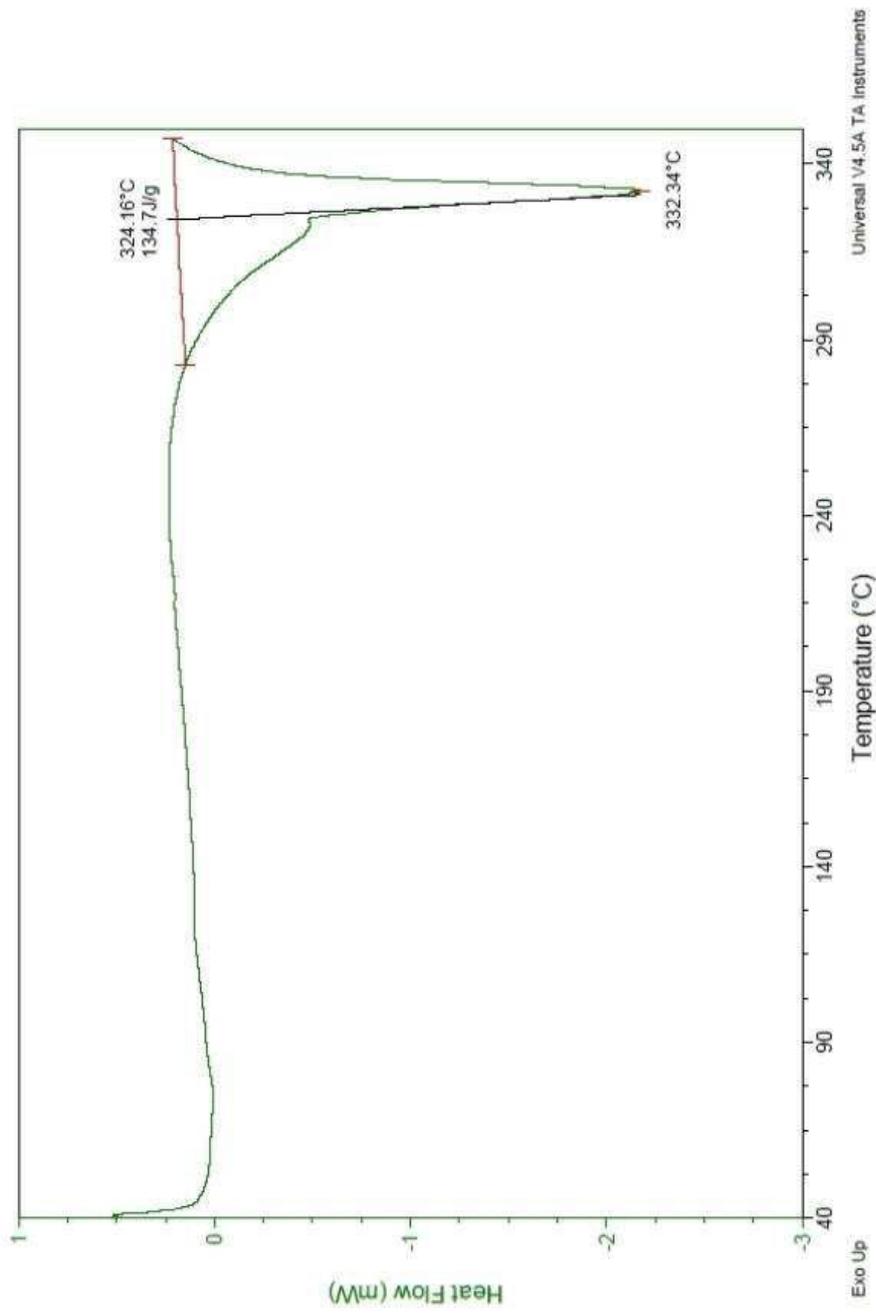
[0177] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3



도면4

