



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0136281
(43) 공개일자 2017년12월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/437 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/437 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2016-0068159

(22) 출원일자 2016년06월01일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

인하대학교 산학협력단

인천광역시 남구 인하로 100, 인하대학교 (용현동)

(72) 발명자

홍순선

서울특별시 은평구 은평터널로 121-6, 101동 1104호 (신사동, 이랜드타운아파트)

정경희

경기도 부천시 소사구 경인로484번길 68-7, 102동 1105호 (괴안동, 신일해피트리아파트)

김주영

인천광역시 남구 매소홀로 143, 2동 308호 (용현동, 윤성아파트)

(74) 대리인

김순용

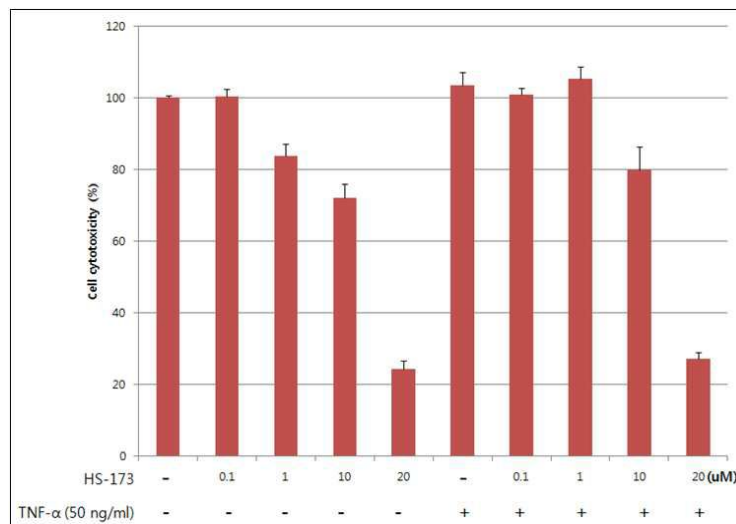
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 PI3K 저해 활성을 갖는 이미다조피리딘 유도체를 유효성분으로 포함하는 관절염의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 PI3K(phosphatidylinositol-3-kinase; PI-3-kinase; PI3K) 저해활성을 갖는 이미다조피리딘 유도체(imidazopyridine derivative)를 유효성분으로 함유하는 관절염의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 PI3K 저해 활성을 갖는 이미다조피리딘 유도체는 관절염 세포의 세포 증식 억제 및 사멸 효과가 우수하므로, 관절염의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/18 (2013.01)
A61K 31/4188 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/30 (2013.01)
Y10S 514/825 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2015M3A9A8032178
 부처명 미래창조과학부
 연구관리전문기관 한국연구재단
 연구사업명 바이오, 의료기술개발사업
 연구과제명 Class II PI3K-gamma의 질환 타겟으로서의 검증
 기 여 율 1/2
 주관기관 인하대학교 산학협력단
 연구기간 2015.07.31 ~ 2017.05.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2014M3C1A3051476
 부처명 미래창조과학부
 연구관리전문기관 한국연구재단
 연구사업명 첨단융합기술개발사업
 연구과제명 세포내 단백질 타겟 항체의 임상적 적용 기술
 기 여 율 1/2
 주관기관 인하대학교 산학협력단
 연구기간 2016.03.01 ~ 2017.02.28

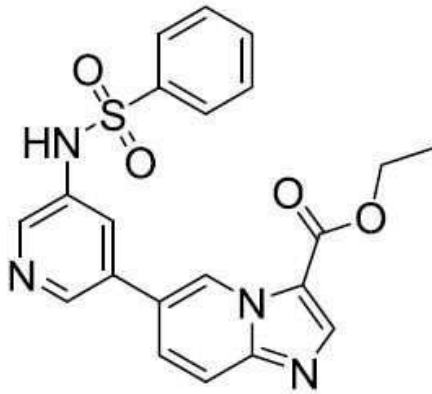
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 이미다조피리딘 유도체를 유효성분으로 함유하는, 관절염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[화학식 1]



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 이미다조피리딘 유도체는 PI3K(phosphatidylinositol-3-kinase) 저해활성을 갖는 것을 특징으로 하는, 관절염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물은 관절염 세포의 증식을 억제하는 것을 특징으로 하는, 관절염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

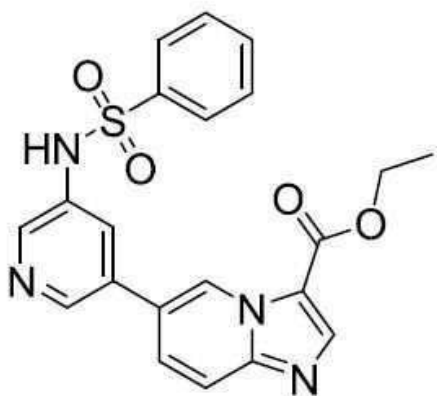
청구항 4

제1항에 있어서, 상기 관절염은 류마티스 관절염인 것을 특징으로 하는, 관절염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

하기 화학식 1로 표시되는 이미다조피리딘 유도체를 유효성분으로 함유하는, 관절염의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

[화학식 1]



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 PI3K 저해 활성을 갖는 이미다조피리딘 유도체(imidazopyridine derivative)를 유효성분으로 포함하는 관절염의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 관절염은 여러 가지 원인에 의해 관절에 염증이 생긴 것으로, 이로 인해 나타나는 대표적인 증상은 관절의 통증이다. 그러나 관절에 통증이 있다고 해서 모두 관절염이라고 할 수는 없으며, 붓거나 열감이 동반되어야 관절염이라고 할 수 있다. 관절염이 있을 경우 의사들은 이것이 급성인지 만성인지, 관절 자체의 문제인지 관절 주위의 문제인지, 기계적 문제인지 염증으로 인한 문제인지, 중추 관절인지 말단 관절인지 등을 파악하여 관절염의 원인을 알아내고 정확한 진단을 내리게 된다.

[0003] 류마티스 관절염은 만성 염증성 자가면역 질환으로 윤활막염과 이의 결과로 발생하는 뼈와 연골의 파괴를 특징으로 한다. 정확한 병인은 밝혀지지 않았으나 유전적 소인과 환경적인 자극이 자가면역 반응을 촉발하여 자가항체 생산을 유발하고 윤활막염이 발생하며, 이 과정에 많은 면역 세포와 시토카인이 서로 유기적 영향 관계를 가지면서 염증 반응을 악화시키며 결과적으로 인접한 연골과 뼈를 파괴하게 된다. 이러한 병인에 착안하여 개발된 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 저해제, 인터루킨(IL)-6 차단제 그리고 다양한 면역 세포 저해제와 같은 생물학적 제제의 도입으로 근 20년간 관절염에 대한 치료는 획기적인 변화를 맞게 되었다. 기존의 항류마티스 제제에 불충분한 반응을 보이는 환자에게 우수한 임상적 효과를 보였고, 관절 파괴에 대한 뼈와 연골의 보호 효과를 나타내었으며, ‘임상적 관해’로 이르는 치료 목표를 위해 조기 진단과 초기의 적극적인 약물 병합 요법이라는 치료 패러다임의 변화로 인해 관절염의 분류 기준까지 바뀌게 되었다. 그러나 이러한 생물학적 제제에도 반응하지 않는 환자가 적지 않게 존재한다는 점, 감염이나 종양 위험성 등의 부작용, 주사를 이용해야 하는 투여 방법의 침습성과 불편성, 높은 약제 가격 등의 문제점을 안고 있다. 이에 비해 소분자 억제제(small molecular inhibitor)는 대부분 세포내 신호 전달 과정이나 케모카인과 수용체의 결합 작용을 억제하는 약물로, 대표적으로 Janus kinase (JAK) 저해제와 spleen tyrosinekinase (Syk) 저해제가 임상 사용의 승인을 받았거나 임상 연구가 진행 중이다. 이 소분자 억제제들은 경구 투여가 가능해 투여가 편리하고, 비교적 저렴한 비용으로 이러한 화합물의 생산이 가능하다는 장점을 가지고 있기 때문에 병인에 기초한 연구를 통해 새로운 약물들이 지속적으로 개발되고 있는 실정이다.

[0004] PI3K(포스파티딜 이노시톨 3-키나아제)는 지질 신호 키나아제의 하나로 PI(phosphoinositide) 이노시톨(inositol) 고리의 3-히드록실기를 인산화 하는 효소이다. PI3K는 분자 구조와 기능, 기질 특이성에 따라 class I, II, III의 세 그룹으로 나뉘는데 그 중 그 구조와 면역계의 기능이 잘 알려지고 질병과 관련된 기전이 연구된 것은 주로 class I PI3K이며, 이들은 세포의 성장, 증식, 분화, 자가사멸, 부착과 이동 등에 관여한다. 특히 Class I PI3K의 p110 β p 110 γ 는 T세포의 발달과 기능에 관여함으로써 면역기능을 조절하는 것으로 알려져 있다.

[0005] PI3K는 85-kDa과 110-kDa의 서브 유닛으로 구성되어 있으며 Akt를 활성화시켜 mTOR와 P70S6K와 같은 하위 신호

전달 분자들을 활성화시킨다. 최근 PI3K/AKT 신호전달체계의 활성화는 다양한 섬유성 질환을 일으키는데 영향을 미치며 섬유아세포의 콜라겐 합성을 촉진하는 것으로 보고되었다. 특히 Akt의 활성화는 관절염 세포(HSCs)의 증식을 일으키고 제1형 콜라겐 전사와 번역을 일으키는데 관여한다고 알려졌다. 이런 점에서, PI3K 신호는 섬유화 반응에 중요한 역할로 떠오르고 있다. 따라서 PI3K 신호를 억제하는 것은 관절염 세포(HSCs)의 활성화를 억제할 수 있어 간 섬유증의 치료가 가능할 것으로 보여진다.

[0006] 본 발명자들은 이미다조피리딘 유도체 중 관절염 치료 효과를 갖는 물질에 대해 연구하던 중, PI3K 신호를 차단하는 이미다조피리딘 유도체가 관절염 세포인 MH7A 세포에 세포사멸 효과를 나타냄으로써 관절염을 효과적으로 치료할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

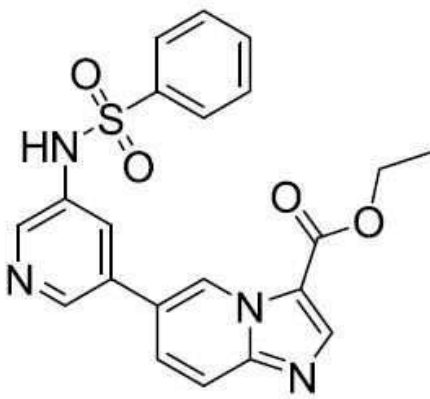
해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 PI3K 저해활성을 갖는 이미다조피리딘 유도체를 유효성분으로 포함하는 관절염의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이미다조피리딘 유도체를 유효성분으로 포함하는 관절염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0009] [화학식 1]



[0010]

[0011] 또한, 본 발명은 상기 이미다조피리딘 유도체를 유효성분으로 포함하는 관절염의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 따른 PI3K 저해 활성을 갖는 이미다조피리딘 유도체는 관절염 세포의 세포 증식 억제 및 사멸 효과가 우수하므로, 관절염의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

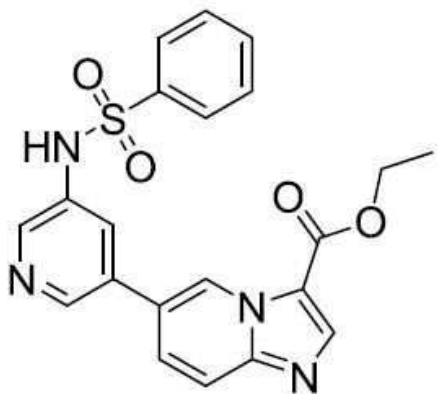
도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 관절염 세포인 MH7A 세포에서 에틸-6-(페닐술폰아미드)피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복실레이트(이하 "HS-173"으로 명명)를 처리한 후의 세포증식 억제활성과 관절염 유발 사이토카인(cytokine)인 TNF- α 에 의해 MH7A 세포의 염증 상태를 심화시킨 후 HS-173 처리에 의한 관절염 세포의 증식 변화를 MTT 분석법으로 비교 분석한 결과를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이미다조피리딘 유도체(imidazopyridine derivative)를 유효성분으로 함유하는, 관절염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0015] [화학식 1]



[0016]

[0017] 본 발명의 유효성분인 화학식 1로 표시되는 이미다조피리딘 유도체는 에틸 6-(5-(페닐술폰아미도)피리딘-3-일) 이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트(이하 "HS-173"으로 명명)이며, PI3K(phosphatidylinositol-3-kinase; PI-3-kinase;PI3K) 저해활성을 갖는 PI3K 저해제이다.

[0018] 본 발명의 이미다조피리딘 유도체는 관절염 세포의 세포 증식 억제 및 사멸 효과가 우수하므로, 관절염의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[0019] 상기 관절염은 골관절염, 류마티스 관절염, 통풍성 관절염일 수 있으며, 바람직하게는 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)일 수 있다.

[0020] 본 발명의 조성물은 상기 화학식 1의 이미다조피리딘 유도체와 함께 관절염 치료 효과를 갖는 공지의 유효성분을 1종 이상 더 함유할 수 있다.

[0021] 본 발명의 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 또한 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 당해 기술 분야에 알려진 적합한 제제는 문헌(Remington's Pharmaceutical Science, 최근, Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 것을 사용하는 것이 바람직하다. 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸 히드록시 벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등이 있다. 상기 조성물을 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0022] 본 발명에서 사용되는 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

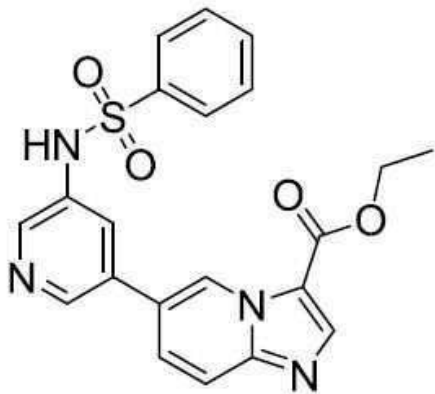
[0023] 본 발명의 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 이미다조피리딘 유도체의 일일 투여량은 1일 1 mg/kg 내지 30 mg/kg의 양으로 투여할 수 있으며, 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수 회 나누어 투여할 수도 있다.

[0024] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0025] 본 발명의 조성물은 관절염 치료 효과를 위하여 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0026] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이미다조피리딘 유도체(imidazopyridine derivative)를 유효성분으로 함유하는, 관절염의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0027] [화학식 1]



[0028]

[0029] 본 발명에서, "식품"이란, 질병의 예방 및 개선, 생체방어, 면역, 병후의 회복, 노화 억제 등 생체조절 기능을 가지는 식품을 말하는 것으로, 장기적으로 복용하였을 때 인체에 무해해야 한다.

[0030] 본 발명의 조성물은 관절염의 예방 또는 개선을 목적으로 건강기능식품에 첨가될 수 있다. 본 발명의 N-치환된 L-글루타민 유도체를 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 N-치환된 L-글루타민 유도체를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합 양은 사용 목적 (예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 N-치환된 L-글루타민 유도체는 원료에 대하여 15중량% 이하, 바람직하게는 10 중량% 이하의 양으로 첨가된다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0031] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 수프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

[0032] 본 발명의 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 포함할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스, 수크로오스와 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml 당 일반적으로 약 0.01 내지 10 g, 바람직하게는 약 0.01 내지 0.1 g 이다.

[0033] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 포함할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채음료의 제조를 위한 과육을 포함할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01 내지 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0034] 이하 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 제제예를 제시한다. 그러나 하기 실시예 및 제제예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예 및 제제예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는

것은 아니다.

[0035] **실험예 1. 본 발명의 이미다조피리딘 유도체의 세포증식 저해 효과**

[0036] 본 발명의 이미다조피리딘 유도체의 세포 증식 저해 효과를 알아보기 위하여, 관절염 세포에 대한 세포독성 평가를 수행하였다.

[0037] 이미다조피리딘 유도체로서 에틸 6-(5-(페닐술폰아미드)피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복실레이트(HS-173)를 사용하였으며, 실험시 DMSO에 녹여 사용하였다.

[0038] **1-1. 관절염 세포의 준비 및 배양**

[0039] 관절염 세포(MH7A 세포)를 10% 소태아 혈청(FBS), 페니실린 및 스트렙토마이신을 포함하는 DMEM 배지가 담긴 100-mm 세포 배양 접시(culture dish)에 접종하였다. 상기 배양은 5% 농도의 CO₂, 37℃의 온도 및 가습의 조건을 제공하는 배양기(CO₂ incubator)내에서 이루어졌다.

[0040] **1-2. 세포증식 억제 활성 확인**

[0041] 본 발명의 이미다조피리딘 유도체에 의한 세포 증식 저해 효과를 확인하기 위하여, 상기 1-1에서 준비된 관절염 세포에 HS-173을 처리한 후, 세포생존율을 MTT 분석법으로 측정하였다.

[0042] 먼저, 상기 관절염 세포를 3-10×10³ 세포/웰(well) 농도로 96-웰 플레이트(96-well plate)에 접종한 후, 24시간 동안 배양하였다. 배지를 제거한 세포에 0.1% (v/v) DMSO를 처리하거나, HS-173을 0.1, 1, 10 및 20 μM의 농도로 처리하였다. 처리한 각 세포를 24 시간 동안 배양한 후, 20 μl의 MTT 용액(2mg/ml)을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 37℃의 온도에서 4시간 동안 다시 배양하였다. 배양 후, 포르마잔 결정을 DMSO(100 혹은 300 μl/well)에 넣고 5분간 일정하게 흔들면서 녹였다. 각 플레이트의 흡광도를 마이크로플레이트 리더(microplate reader)를 사용하여 540nm에서 측정하였으며, 그 결과는 도 1에 나타내었다.

[0043] 또한, 상기 1-1에서 준비된 관절염 세포에 관절염 유발 사이토카인(cytokine)인 TNF-α를 처리함으로써 관절염 세포의 염증을 심화시킨 후 상기와 동일하게 HS-173을 처리한 후, 세포생존율을 MTT 분석법으로 측정하였으며, 그 결과를 도 1에 함께 나타내었다.

[0044] 도 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 HS-173은 용량 의존적으로 관절염 세포의 성장을 억제하는 것을 확인하였고, TNF-α에 의해 관절염 세포의 염증이 심화된 경우에도 HS-173은 용량 의존적으로 관절염 세포의 성장을 억제하는 것을 확인하였다.

[0045] 상기와 같이, 본 발명의 이미다조피리딘 유도체는 관절염 세포의 성장을 억제하는 효과가 우수함을 실험을 통해 확인하였다.

[0046] 이하 본 발명의 이미다조피리딘 유도체를 함유하는 관절염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 식품 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명을 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0047] **제제예 1. 약학적 제제의 제조**

[0048] **1. 산제의 제조**

[0049]	화학식 1의 이미다조피리딘 유도체	20 mg
[0050]	유당	100 mg
[0051]	탈크	10 mg

[0052] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

[0053] **2. 정제의 제조**

[0054]	화학식 1의 이미다조피리딘 유도체	10 mg
[0055]	옥수수전분	100 mg
[0056]	유당	100 mg
[0057]	스테아린산 마그네슘	2 mg

[0058]	상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.	
[0059]	<u>3. 캡슐제의 제조</u>	
[0060]	화학식 1의 이미다조피리딘 유도체	10 mg
[0061]	결정성 셀룰로오스	3 mg
[0062]	락토오스	14.8 mg
[0063]	마그네슘 스테아레이트	0.2 mg
[0064]	통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.	
[0065]	<u>4. 주사제의 제조</u>	
[0066]	화학식 1의 이미다조피리딘 유도체	10 mg
[0067]	만니톨	180 mg
[0068]	주사용 멸균 증류수	2974 mg
[0069]	Na ₂ HPO ₄ · 2H ₂ O	26 mg
[0070]	통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당 (2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.	
[0071]	<u>5. 액제의 제조</u>	
[0072]	화학식 1의 이미다조피리딘 유도체	20 mg
[0073]	이성화당	10 g
[0074]	만니톨	5 g
[0075]	정제수	적량
[0076]	통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조한다.	
[0077]	제제예 2. 식품 제제의 제조	
[0078]	<u>1. 건강식품의 제조</u>	
[0079]	화학식 1의 이미다조피리딘 유도체	100 mg
[0080]	비타민 혼합물	적량
[0081]	비타민 A 아세테이트	70 g
[0082]	비타민 E	1.0 mg
[0083]	비타민 B1	0.13 mg
[0084]	비타민 B2	0.15 mg
[0085]	비타민 B6	0.5 mg
[0086]	비타민 B12	0.2 g
[0087]	비타민 C	10 mg
[0088]	비오틴	10 g
[0089]	니코틴산아미드	1.7 mg
[0090]	엽산	50 g
[0091]	판토텐산 칼슘	0.5 mg

[0092]	무기질 혼합물	적량
[0093]	황산제1철	1.75 mg
[0094]	산화아연	0.82 mg
[0095]	탄산마그네슘	25.3 mg
[0096]	제1인산칼륨	15 mg
[0097]	제2인산칼슘	55 mg
[0098]	구연산칼륨	90 mg
[0099]	탄산칼슘	100 mg
[0100]	염화마그네슘	24.8 mg
[0101]	상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.	
[0102]	<u>2. 건강음료의 제조</u>	
[0103]	화학식 1의 이미다조피리딘 유도체	100 mg
[0104]	비타민 C	15 g
[0105]	비타민 E(분말)	100 g
[0106]	젖산철	19.75 g
[0107]	산화아연	3.5 g
[0108]	니코틴산아미드	3.5 g
[0109]	비타민 A	0.2 g
[0110]	비타민 B1	0.25 g
[0111]	비타민 B2	0.3g
[0112]	물	정량
[0113]	통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 l 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.	
[0114]	상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만 수요계층이나, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.	

도면

도면1

