(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0121186
(43) 공개일자 2024년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 47/26 (2017.01) *A61K 47/40* (2006.01)
A61K 47/42 (2017.01) *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01) *A61P 1/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-0014951
(22) 출원일자 2024년01월31일
심사청구일자 없음
(30) 우선권주장
1020230013947 2023년02월01일 대한민국(KR)

(71) 출원인
온코닉테라퓨틱스 주식회사
서울특별시 강남구 테헤란로26길 12 ,11층(역삼동,제일비젼타워)
(72) 발명자
김애리
경기도 성남시 분당구 미금로 177, 309동 402호 (구미동, 까치마을)
윤정민
경기도 용인시 수지구 성복2로 126, 302동 604호 (성복동, 성동마을 엘지빌리지3차)
김존
서울특별시 서초구 효령로72길 57, B-1004호 (서초동, 서초트라팰리스)
(74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **주사용 조성물, 이를 포함하는 약학적 제제 및 이의 제조 방법**

(57) 요 약

본 발명은 주사용 조성물, 이를 포함하는 약학적 제제 및 이의 제조 방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 유효 성분으로서 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염; 및 SBE-β-CD를 포함한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 47/40 (2013.01)
A61K 47/42 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 9/19 (2013.01)
A61P 1/04 (2018.01)

명 세 서

청구범위

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

설포부틸에테르-β-사이클로덱스트린(SBE-β-CD)을 포함하는,

주사용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 알부민을 더 포함하는, 주사용 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

동결 건조제로서 만니톨 또는 트레할로스를 더 포함하는, 주사용 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

용해 보조제로서 알부민; 및

동결 건조제로서 만니톨 또는 트레할로스를 더 포함하는, 주사용 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

pH가 3 이상 4.9 이하인 액상의 주사용 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

pH가 3 내지 3.95인 무색 투명한 액상의 주사용 조성물.

청구항 7

제2항에 있어서,

pH가 4 내지 4.9인 무색 투명한 액상의 주사용 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

동결 건조물인 고체 상의 주사용 조성물.

청구항 9

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

설포부틸에테르-β-사이클로덱스트린(SBE-β-CD)을 포함하는,

약학적 제제.

청구항 10

제9항에 있어서,

알부민을 더 포함하는, 약학적 제제.

청구항 11

제9항에 있어서,

동결 건조제로서 만니톨 또는 트레할로스를 더 포함하는, 약학적 제제.

청구항 12

제9항에 있어서,

알부민; 및

동결 건조제로서 만니톨 또는 트레할로스를 더 포함하는, 약학적 제제.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

주사제 또는 동결 건조물인, 약학적 제제.

청구항 14

설포부틸에테르-β-사이클로덱스트린(SBE-β-CD)과 수성매질을 혼합하여 SBE-β-CD 용액을 제조하는 단계; 및

상기 SBE-β-CD 용액에 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염을 혼합하는 단계를 포함하는,

주사용 조성물의 제조 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염을 혼합하는 단계에서 무색 투명한 성상의 용액이 얻어지는 것인,

주사용 조성물의 제조 방법.

청구항 16

제14항에 있어서,

아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염을 혼합한 후, 알부민을 혼합하는 단계를 더 포함하는,

주사용 조성물의 제조 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

알부민이 혼합된 용액을 건조하는 단계를 더 포함하는,

주사용 조성물의 제조 방법.

청구항 18

제14항에 있어서,

알부민이 혼합된 용액에 만니톨 또는 트레할로스를 첨가하는 단계; 및

상기 만니톨 또는 트레할로스가 첨가된 용액을 건조하는 단계를 더 포함하는,

주사용 조성물의 제조 방법.

청구항 19

제14항에 있어서,

아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염을 혼합하는 단계에서 얻어진 용액의 pH는 3 내지 4.9인,

주사용 조성물의 제조 방법.

청구항 20

제16항에 있어서,

상기 알부민이 혼합된 용액의 pH는 4 내지 4.7인,

주사용 조성물의 제조 방법.

청구항 21

제16항에 있어서,

상기 알부민이 혼합된 용액의 pH는 4 내지 4.9이고,

상기 알부민이 혼합된 용액을 건조하는 단계를 더 포함하는,

주사용 조성물의 제조 방법.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 주사용 조성물은

위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물인, 주사용 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 또는 이의 염을 포함하는 주사용 조성물, 이를 포함하는 약학적 제제 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 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.

[0003] 특히, 다양한 종류의 제제 중에서 주사제는 액상으로 체내로 주입되는 형태이므로 주사용제에 대해 높은 용해도를 가질 것이 요구됨에도 불구하고, 난용성 이거나, pH 조건에 의존하여 용해도나 안정성이 저하되는 약물이 많아서 주사제로서 제제화 하는데 어려움이 있다. 이러한 문제들을 개선하기 위해서 적절한 주사용제를 선택하고, 가용화제, 안정화제 등의 첨가제가 충분한 양으로 필요하지만 오히려 많은 양의 첨가제에 의해 안정성, 생산성 등이 저하되거나, 체내 주입 시 통증을 유발할 수도 있다. 따라서, 안정성이 우수하면서도 주사용으로 사용 가능한 제제의 개발이 매우 어렵다.

[0004] 한편, 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 소화성 궤양, 위·십이지장 궤양, 위염, 위·식도 역류질환 (gastroesophageal reflux disease, GERD), 비미란성 역류 질환(non-erosive reflux disease, NERD) 등의 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환을 예방 또는 치료하는 의약 원료 물질이다.

[0005] 이에, 본 발명자들은 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대하여 우수한 용해도와 안정성을 갖는 매우 안정적인 주사용 제제를 개발하고자 예의 노력한 결과, 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허공보 제10-1777971호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 일 목적은 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 용해도 및/또는 안정성이 우수한 주사용 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 다른 목적은 상기 주사용 조성물을 포함하는 약학적 제제를 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 약학적 제제를 포함하는 키트를 제공하는 것이다.

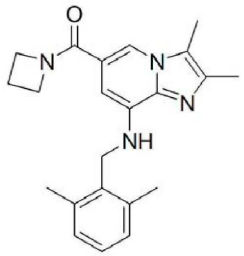
[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 주사용 조성물 또는 약학적 제제의 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명의 일 목적을 위한 주사용 조성물은 유효 성분으로서 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염; 및 설포부틸에테르-β-사이클로덱스트린(sulfobutylether-beta-cyclodextrin, 이하, SBE-β-CD)를 포함한다.

[0012] 본 발명에서 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논은 하기 화학식 1로 나타내는 화합물 1이다.

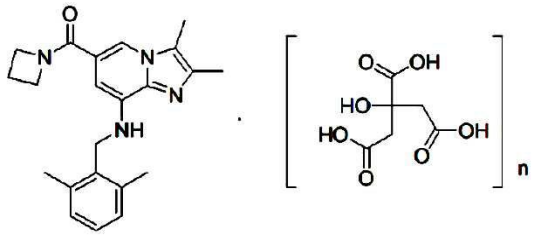
[0013] <화학식 1>

[0014] 

[0015] 본 발명에서의 유효 성분은 상기 화학식 1로 나타내는 화합물 1의 시트르산 염이고, 이하에서 "아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염"과 "화합물 1의 시트르산염"은 서로 동일한 것을 지칭하는 것이다.

[0016] 상기 화합물 1의 시트르산 염은 하기 화학식 2로 나타낼 수 있다.

[0017] <화학식 2>

[0018] 

[0019] 상기 화학식 2에서, n은 0.3 내지 1.3일 수 있고, 예를 들어, 0.5 내지 1일 수 있다.

[0020] 본 발명에서의 유효 성분인 화합물 1의 시트르산 염은, 유리 염기인 화합물 1에 비해서, 월등히 우수한 생체 이

용률을 나타내고 위장관 염증 질환 또는 위산-관련 질환의 예방 또는 치료에 있어서 매우 우수한 효과를 나타내는 약물이다. 구체적으로, 경구 투여 시, 화합물 1의 시트르산 염은 유리 염기인 화합물 1에 비해서 빠른 시간 안에 최고 혈중 농도에 도달하고, Cmax는 11배 이상 현저히 높으며, AUC 역시도 적어도 5배 이상 매우 우수하다.

[0021] 상기 화합물 1의 시트르산 염은, pH 3 미만에서는 매우 우수한 용해도를 나타내는 반면, pH 3 이상, 특히, pH 3.3 이상에서는 1.5 mg/mL 미만의 수준으로 현저히 낮다. 하지만, 본 발명에 따른 주사용 조성물은, SBE-β-CD를 상기 화합물 1의 시트르산 염과 함께 이용함으로써 pH 3 이상에서도 상기 화합물 1의 시트르산 염의 용해도 및 안정성을 향상시킬 수 있다.

[0022] 상기 화합물 1의 시트르산 염에 대해, HP-β-CD ((2-Hydroxypropyl)-β-cyclodextrin) 및 폴리에틸렌글리콜을 이용하더라도 pH 3 이상에는 상기 화합물 1의 시트르산 염의 용해도를 높일 수 없고, Tween 80과 같은 폴리소르베이트는 상기 화합물 1의 시트르산 염의 안정성을 향상시킬 수 없다. 반면, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 SBE-β-CD를 포함함으로써 상기 화합물 1의 시트르산 염의 pH 3 이상에서 용해도 및 안정성을 향상시킬 수 있다.

[0023] 상기 화합물 1의 시트르산 염의 함량이 1 mg/mL 미만인 경우, 충분한 치료효과를 나타내기 위해 많은 부피의 주사액이 투입되어야 하므로 투여 시 어려움을 야기할 수 있다.

[0024] 일 실시예에서, 상기 화합물 1의 시트르산 염은 주사용 조성물의 전체 고형분 100 중량%에 대해서 1 내지 10 중량%로 포함될 수 있다. 주사용 조성물이 액상인 경우, 고형분 100 중량%는 주사용제를 제외한 성분들의 중량 합을 100%로 할 때를 의미하는 것일 수 있다. 주사용 조성물이 고체상인 경우, 고형분 100 중량%는 주사용 조성물 전체 중량을 100%로 할 때를 의미하는 것일 수 있다.

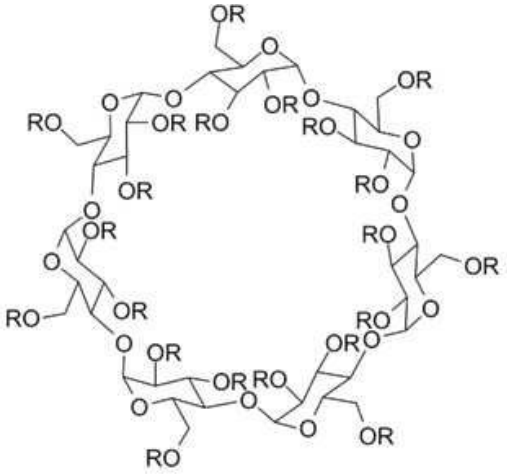
[0025] 상기 화합물 1의 시트르산 염의 함량이 주사용 조성물의 전체 고형분 100 중량%에 대해서 1 중량% 미만인 경우, 충분한 치료효과를 나타내기 위해 많은 용량의 주사액이 투입되어야 하므로 투여시 어려움을 야기할 수 있다. 또한, 상기 화합물 1의 시트르산 염의 함량이 주사용 조성물의 전체 고형분 100 중량%에 대해서 10 중량% 초과인 경우, 상기 화합물 1의 시트르산 염을 충분히 용해시키기 어렵고, 쉽게 석출될 수 있다.

[0026] 일 실시예에서, 상기 화합물 1의 시트르산 염은 주사용 조성물의 단위 제제당 1 mg 이상 30 mg 이하, 예를 들어, 5 mg 이상 30 mg 이하로 포함될 수 있다.

[0027] 본 발명에서 SBE-β-CD는 pH 3 이상에서 상기 화합물 1의 시트르산 염의 용해도를 향상시키는 용해 보조제 및/또는 상기 화합물 1의 시트르산 염이 석출되는 것을 방지하는 안정화제일 수 있다.

[0028] 본 발명에서 SBE-β-CD는 설포부틸에테르-β-시클로덱스트린에 나트륨이 부가된 형태를 갖는, 하기 화학식3으로 나타내는 화합물(Sodium Sulfobutylether-beta-cyclodextrin)일 수 있다.

[0029] <화학식 3>



[0030] $R=(H)_{21-m}$ or $(C_4H_8SO_3^-Na^+)_m$, m=6.0-7.1

[0031] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물에서 상기 화합물 1의 시트르산염과 SBE-β-CD의 중량비는 1:5 내

지 1:60, 1:10 내지 1:60일 수 있다.

[0032] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 상기 화합물 1의 시트르산염; SBE-β-CD; 및 pH 조절제를 포함할 수 있다. 이때, pH 조절제는 수산화나트륨 등 주사용 조성물의 제조 시 pH를 조절하는데 사용되는 통상적인 pH 조절제라면 제한없이 사용할 수 있다.

[0033] 본 발명에 있어서 상기 화합물 1의 시트르산염 및 SBE-β-CD를 포함하는 주사용 조성물은, pH 조절제 이외에 다른 첨가제를 포함하지 않아도 좋으나, 추가적으로 당업계에서 통상적으로 사용되는 등장화제, 완충액, 삼투화제 등을 제한되지 않고 선택적으로 포함할 수 있다.

[0034] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 상기 화합물 1의 시트르산염; SBE-β-CD; 및 알부민을 포함할 수 있다. 본 발명에서, 알부민은 상기 화합물 1의 시트르산 염 및 SBE-β-CD와 함께 이용함으로써 pH 3 이상에서도 상기 화합물 1의 시트르산 염의 용해도 및 안정성을 향상시킬 수 있다.

[0035] 본 발명에서의 알부민은, 재조합 알부민 또는 인간 혈장으로부터 정제된 알부민을 포함할 수 있다.

[0036] 일 실시예에서, 알부민은 주사용 조성물의 단위 제제당 1 mg 이상 60 mg 이하일 수 있다.

[0037] 일 실시예에서, 알부민은 주사용 조성물의 고형분 전체 100 중량% 대비 0.1 내지 10 중량%일 수 있고, 예를 들어, 0.2 내지 7 중량%, 0.25 내지 7 중량%, 0.28 내지 6.9 중량%, 또는 0.29 내지 6.8 중량%일 수 있다.

[0038] 일 실시예에서, 알부민의 함량은 주사용 조성물의 제형이 주사용제를 포함하는 액상의 주사제인 경우, 주사용 조성물 100 mL 당 105 mg 내지 1560 mg, 구체적으로 106 mg 내지 1553 mg 일 수 있다.

[0039] 일 실시예에서, SBE-β-CD와 알부민의 중량비는 7:1 내지 300:1일 수 있다.

[0040] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 상기 화합물 1의 시트르산염; SBE-β-CD; 및 알부민, 리신 및 아르기닌 중 선택된 2 이상을 포함할 수 있다.

[0041] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 상기 화합물 1의 시트르산염; SBE-β-CD; 및 동결 건조제를 포함할 수 있다.

[0042] 상기 동결 건조제의 예로서는, 만니톨, 트레할로스 등을 들 수 있고, 이들은 단독 또는 혼합되어 이용될 수 있다. 상기 동결 건조제는 SBE-β-CD과 함께 상기 화합물 1의 시트르산염의 안정성을 보다 더 향상시킬 수 있고, 이에 따라 주사용 조성물의 고형분 또는 동결 건조물의 안정성을 향상시킬 수 있다.

[0043] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 상기 화합물 1의 시트르산염; SBE-β-CD; 및 만니톨 및 트레할로스 중 적어도 1 이상을 포함할 수 있다.

[0044] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 상기 화합물 1의 시트르산염; SBE-β-CD; 알부민; 및 동결 건조제를 포함할 수 있다. 동결 건조제는 SBE-β-CD 및 알부민과 함께 상기 화합물 1의 시트르산염의 안정성을 보다 더 향상시킬 수 있다.

[0045] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 상기 화합물 1의 시트르산염; SBE-β-CD; 알부민; 및 만니톨 및 트레할로스 중 적어도 1 이상을 포함할 수 있다.

[0046] 일 실시예에서, 상기 화합물 1의 시트르산염과 동결 건조제의 중량비는 1:5 내지 1:10일 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물 1의 시트르산염과 동결 건조제의 중량비는 1:7 내지 1:8일 수 있다.

[0047] 본 발명에 따른 주사용 조성물은 액상 또는 고체상일 수 있다.

[0048] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은, 상기 화합물 1의 시트르산 염, SBE-β-CD 및 수성 매질을 포함할 수 있다. 이때, 수성 매질은 주사용제일 수 있고, 주사용제의 예로서는, 특별히 제한이 있는 것은 아니나, 주사용수, 생리식염주사액, 링거 액 등일 수 있고, 구체적으로, 주사용수일 수 있다.

[0049] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 무색 투명할 수 있다.

[0050] 본 발명에 따른 주사용 조성물의 pH는 3 이상일 수 있다. pH 3 미만의 주사제는 투여 시 통증을 유발하고 유효성분인 상기 화합물 1의 시트르산염의 분해 산물이 증가하므로, 안전성 및 안정성을 고려할 때 적어도 pH가 3 이상인 것이 바람직하다.

[0051] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물의 pH는 3이상 4.9 이하일 수 있고, 3 이상, 3.5 이상, 3.7 이상,

3.75 이상, 3.8 이상, 3.95 이상, 또는 4 이상일 수 있고, 4.9 이하, 4.7 이하, 또는 4 이하일 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 주사용 조성물의 pH는 3 내지 4.7, 3.5 내지 4.9, 3.5 내지 4.7, 3.5 내지 4, 3.7 내지 4, 3.75 내지 4.7, 3.75 내지 3.95, 4 내지 4.7, 4 내지 4.9, 3.75 내지 4.9, 3.75 내지 4일 수 있다.

[0052] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 상기 화합물 1의 시트르산 염 및 SBE-β-CD를 포함하는 액제일 수 있다.

[0053] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 상기 화합물 1의 시트르산 염, SBE-β-CD 및 알부민을 포함하는 액제일 수 있다.

[0054] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은, 상기 화합물 1의 시트르산 염, SBE-β-CD 및 수성 매질을 포함하고, pH가 3 이상 4.9이하인 무색 투명한 액제일 수 있다.

[0055] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은, 상기 화합물 1의 시트르산 염, SBE-β-CD, 알부민 및 주사용제를 포함하고, pH가 3 이상 4.9 이하, 예를 들어 pH가 3.75 내지 4.9인 무색 투명한 액제일 수 있다.

[0056] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 분말 형태의 고체상일 수 있다. 액상의 주사용 조성물을 건조하여 분말 형태로 얻을 수 있다. 건조는 통상의 건조 공정, 예를 들어, 동결 건조, 회전 증발 건조, 분무 건조 또는 유동층 건조 등에 의해서 수행될 수 있다. 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 동결 건조물일 수 있다.

[0057] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 상기 화합물 1의 시트르산 염 및 SBE-β-CD를 포함하는 건조물일 수 있다.

[0058] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 상기 화합물 1의 시트르산 염, SBE-β-CD 및 동결 건조제를 포함하는 건조물일 수 있다.

[0059] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 상기 화합물 1의 시트르산 염, SBE-β-CD 및 알부민을 포함하는 건조물일 수 있다.

[0060] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 상기 화합물 1의 시트르산 염, SBE-β-CD, 알부민, 및 동결 건조제를 포함하는 건조물일 수 있다.

[0061] 본 발명의 다른 목적을 위한 약학적 제제는 상기 화합물 1의 시트르산 염 및 SBE-β-CD을 포함한다.

[0062] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 약학적 제제는 상기 화합물 1의 시트르산 염 및 SBE-β-CD를 포함하는 주사제일 수 있다. 이때, 상기 주사제는 주사용제를 포함할 수 있다.

[0063] 본 발명에 따른 주사제는 유효 성분의 용해도가 우수하고 온도 및/또는 습도에 대한 탁월한 안정성을 갖는다.

[0064] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 약학적 제제는 상기 화합물 1의 시트르산 염, SBE-β-CD 및 알부민을 포함하는 주사제일 수 있다. 이때, 상기 주사제는 주사용제를 포함할 수 있다.

[0065] 일 실시예에서, 상기 화합물 1의 시트르산 염 및 SBE-β-CD를 포함하는 주사제의 pH는 3 이상 4.9 이하일 수 있다.

[0066] 일 실시예에서, 상기 화합물 1의 시트르산 염 및 SBE-β-CD를 포함하는 주사제의 pH는 3.75 이상 4 미만이거나, 4 이상 4.9 이하일 수 있다.

[0067] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 약학적 제제는 상기 화합물 1의 시트르산 염 및 SBE-β-CD를 포함하는 동결 건조물일 수 있다. 이때, 상기 동결 건조물은 만니톨 및/또는 트레할로스를 포함할 수 있다.

[0068] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 약학적 제제는 상기 화합물 1의 시트르산 염, SBE-β-CD 및 알부민을 포함하는 동결 건조물일 수 있다. 이때, 상기 동결 건조물은 만니톨 및/또는 트레할로스를 포함할 수 있다.

[0069] 본 발명에 따른 동결 건조물은 온도 및/또는 습도에 대한 우수한 안정성을 확보함으로써 장기간 저장이 가능하고 수성 매질로서 주사용제에 용해시켜 주사제로 제제화가 용이하다. 이때, 얻어지는 주사제의 pH는 3 이상 4.9 이하, 3 이상 4.7 이하, 3.75 이상 4.9 이하, 3.75 이상 4.7이하일 수 있다.

[0070] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물의 제조 방법은 상기 화합물 1의 시트르산 염, SBE-β-CD 및 수성 매질을 혼합하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 상기 단계는 수성 매질에 SBE-β-CD를 첨가한 후, SBE-β-CD 수용액에 상기 화합물 1의 시트르산 염을 혼합함으로써 수행될 수 있다. 상기 화합물 1의 시트르산 염, SBE-β-CD

및 수성 매질을 혼합함으로써 얻어지는 용액의 pH는 3 내지 4.9일 수 있고, 구체적으로 3.5 내지 4, 3.75 내지 3.95일 수 있다.

[0071] 상기 화합물 1의 시트르산 염 및 SBE-β-CD를 포함하는 액상 혼합물은 본 발명에 따른 주사제일 수 있다. 상기 주사제의 pH는 3 내지4.9, 구체적으로 3.5 내지 4, 3.75 내지 3.95일 수 있다.

[0072] 상기 액상 혼합물을 동결 건조하는 공정을 수행함으로써, 본 발명에 따른 동결 건조물을 제조할 수 있다.

[0073] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 주사용 조성물의 제조 방법은 상기 화합물 1의 시트르산 염, SBE-β-CD, 알부민 및 수성 매질을 혼합하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 상기 단계는 수성 매질에 상기 화합물 1의 시트르산 염 및 SBE-β-CD를 혼합하는 단계; 및 상기 화합물 1의 시트르산 염과 SBE-β-CD을 포함하는 혼합 용액에 알부민을 첨가하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 화합물 1의 시트르산 염, SBE-β-CD, 알부민 및 수성 매질을 혼합함으로써 얻어지는 용액의 pH는 3 내지 4.9일 수 있고, 구체적으로 4 내지 4.9, 또는 4 내지 4.7일 수 있다.

[0074] 상기 화합물 1의 시트르산 염, SBE-β-CD 및 알부민을 포함하는 액상 혼합물 또는 이에 pH 조절제를 더 포함하는 액상 혼합물은 본 발명에 따른 주사제일 수 있다. 상기 주사제의 pH는 3 내지 4.7일 수 있고, 구체적으로 4 내지 4.9 또는 4 내지 4.7일 수 있다.

[0075] 상기 제조 방법은, 상기 액상 혼합물에 만니톨 및/또는 트레할로스를 첨가하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0076] 상기 제조 방법은, 만니톨 및/또는 트레할로스가 첨가된 액상 혼합물을 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 건조하는 단계는 동결 건조 공정을 통해 수행될 수 있다. 이때, 본 발명에 따른 동결 건조물을 제조할 수 있다.

[0077] 상기 동결 건조물은 주사용제 등의 수성 매질에 다시 용해시켜, 액상의 주사제를 구성할 수 있다. 상기 동결 건조물은 다시 용해시켜 액상의 주사제를 구성할 때도 무색 투명한 성상을 얻을 수 있다. 이때, 액상의 주사제의 pH는 3 내지 4.9일 수 있다.

[0078] 본 발명에 따른 키트는, 유효 성분으로서 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염 및 설포부틸에테르-β-사이클로덱스트린(SBE-β-CD)을 포함하는 동결 건조물; 및 주사용제를 포함한다.

[0079] 상기 키트에서의 동결 건조물에 앞서 설명한 내용들과 실질적으로 동일하므로 반복되는 상세한 설명은 생략한다.

[0080] 상기 키트에서 주사용제는 상기에서 설명한 수성 매질과 실질적으로 동일하다. 따라서, 반복되는 상세한 설명은 생략한다.

[0081] 상기 키트에서, 상기 동결 건조물과 상기 주사용제는 각각의 용기에 별도로 수용되어, 하나의 키트를 구성할 수 있다.

[0082] (1) 본 발명에 따른 주사용 조성물은 유효 성분으로서 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염; 및 설포부틸에테르-β-사이클로덱스트린(SBE-β-CD)을 포함한다.

[0083] (2) 상기 (1)에 따른 주사용 조성물은 알부민을 더 포함할 수 있다.

[0084] (3) 상기 (1) 또는 (2)에 따른 주사용 조성물은 동결 건조제로서 만니톨 또는 트레할로스를 더 포함할 수 있다.

[0085] (4) 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 따른 주사용 조성물은 용해 보조제로서 알부민; 및 동결 건조제로서 만니톨 또는 트레할로스를 더 포함할 수 있다.

[0086] (5) 상기 (1) 내지 (4) 중 어느 하나에 따른 주사용 조성물은 pH가 3 이상 4.9 이하인 액상일 수 있다.

[0087] (6) 상기 (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 따른 주사용 조성물은 pH가 3 내지 3.95인 무색 투명한 액상일 수 있다.

[0088] (7) 상기 (1) 내지 (6) 중 어느 하나에 따른 주사용 조성물은 pH가 4 내지 4.9인 무색 투명한 액상일 수 있다.

[0089] (8) 상기 (1) 내지 (4) 중 어느 하나에 따른 주사용 조성물은 동결 건조물인 고체 상일 수 있다.

[0090] (9) 본 발명에 따른 약학적 제제는 유효 성분으로서 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염; 및 설포부틸에테르-β-사이클로덱스트린(SBE-β-CD)을 포함한다.

[0091] (10) 상기 (9)에 따른 약학적 제제는 알부민을 더 포함할 수 있다.

[0092] (11) 상기 (9) 또는 (10)에 따른 약학적 제제는 동결 건조제로서 만니톨 또는 트레할로스를 더 포함할 수 있다.

[0093] (12) 상기 (9) 내지 (11) 중 어느 하나에 따른 약학적 제제는 알부민; 및 동결 건조제로서 만니톨 또는 트레할로스를 더 포함할 수 있다.

[0094] (13) 상기 (9) 내지 (12) 중 어느 하나에 따른 약학적 제제는 주사제 또는 동결 건조물일 수 있다.

[0095] (14) 본 발명에 따른 주사용 조성물의 제조 방법은, 설포부틸에테르-β-사이클로덱스트린(SBE-β-CD)과 수성매질을 혼합하여 SBE-β-CD 용액을 제조하는 단계; 및 상기 SBE-β-CD 용액에 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염을 혼합하는 단계를 포함한다.

[0096] (15) 상기 (14)에 따른 제조 방법의 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염을 혼합하는 단계에서 무색 투명한 성상의 용액이 얻어질 수 있다.

[0097] (16) 상기 (14) 또는 (15)에 따른 제조 방법은, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염을 혼합한 후, 알부민을 혼합하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0098] (17) 상기 (16)에 따른 제조 방법은 알부민이 혼합된 용액을 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0099] (18) 상기 (16) 또는 (17)에 따른 제조 방법은, 알부민이 혼합된 용액에 만니톨 또는 트레할로스를 첨가하는 단계; 및 상기 만니톨 또는 트레할로스가 첨가된 용액을 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0100] (19) 상기 (14) 내지 (18) 중 어느 하나에 따른 제조 방법의 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염을 혼합하는 단계에서 얻어진 용액의 pH는 3 내지 4.9일 수 있다.

[0101] (20) 상기 (16) 내지 (19) 중 어느 하나에 따른 제조 방법에서 상기 알부민이 혼합된 용액의 pH는 4 내지 4.7일 수 있다.

[0102] (21) 상기 (16) 내지 (20) 중 어느 하나에 따른 제조 방법에서 상기 알부민이 혼합된 용액의 pH는 4 내지 4.9이고, 상기 제조 방법은 상기 알부민이 혼합된 용액을 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0103] (22) 상기 (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 따른 주사용 조성물은, 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물일 수 있다.

[0104] (23) 본 발명은 상기 (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 따른 주사용 조성물을 치료적으로 유효한 양으로 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0105] (24) 본 발명은 상기 (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 따른 주사용 조성물의 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 용도를 제공한다.

[0106] (25) 본 발명은 상기 (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 따른 주사용 조성물의 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환을 예방 또는 치료하기 위한 용도를 제공한다.

발명의 효과

[0107] 본 발명에 따른 주사용 조성물, 이를 포함하는 약학적 제제 및 이의 제조 방법에 따르면, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 우수한 용해도 및 안정성을 확보할 수 있다. 안정성 측면에서, 고온, 고습 및/또는 장기간의 가혹 조건에서 성상의 변화가 없고, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염이 분해되지 않고 안정하게 유지되므로, 장기간 저장 안정성이 우수한 주사제를 제공할 수 있고, 주사제 제조에 용이한 동결 건조물도 제공할 수 있다.

[0108] 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 주사용 조성물의 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환을 예방 또는 치료하는 효과 역시도 대단히 우수할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0109] 도 1은 본 발명의 실시예들에 따른 동결 건조물의 성상을 확인할 수 있는 사진들을 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0110] 이하, 본 발명의 실시예에 대해 상세히 설명한다. 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예들에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0111] **제조예 1: 화합물 1의 시트르산 염의 제조**

[0112] 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 제10-1777971호에서 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.

[0113] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3); 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).

[0115] 이어서, 상기에서 얻어진 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논을 알코올 용매(이소프로필 알코올, IPA)과 혼합하여 교반한 후, 약 30℃ 내지 35℃에서 진공 건조하여 건조물을 얻고, 이중에서 약 10 g을 취하여 아세톤 약 167 g과 함께 교반하였다. 여기에 시트르산 (약 5 g)을 아세톤(약 33 g)에 녹인 용액을 60분 이상 천천히 적가하고 동일 온도에서 1시간동안 교반하였다. 약 20℃ 내지 25℃로 냉각하여 1 시간동안 추가로 교반 하였고, 생성된 고체를 여과하고 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.

[0116] ^{1}H NMR(400MHz, MeOD); δ 7.90(s, 1H), 7.06-7.15(m, 3H), 6.77(s, 1H), 4.50(t, J=7.2Hz, 2H), 4.45(s, 2H), 4.24(t, J=7.2Hz, 2H), 2.80(d, J=15.6Hz, 2H), 2.70(d, J=12.0, 2H), 2.39-2.44(m, 11H), 2.35(s, 3H).

[0118] **실시예 1 내지 35: 주사제의 제조**

[0119] 상기 제조예 1에 따라 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), SBE-β-CD 및 10% 알부민 또는 만니톨을 하기 표 1 내지 표 4에 기재된 함량으로 칭량하고, 이를 일정량의 주사 용수에 혼합하여 충분히 교반 함으로써 완전히 용해시켰다. 얻어진 용액의 pH와 성상도 하기 표 1 내지 표 4에 함께 나타낸다.

[0120] 하기 표 1 내지 표 4의 실시예 중에서 알부민을 포함하는 주사제의 경우, 화합물 1의 시트르산 염 및 SBE-β-CD, 선택적으로 만니톨을 주사 용수에 혼합하여 충분히 교반한 후, 10% 알부민을 표 1 내지 표 4에 기재된 함량으로 첨가한 후 교반하였다.

[0121] [표 1]

성분	실시예 구분						
	1	2	3	4	5	6	7
화합물 1 의 시트르산염 (mg)	5	5	5	5	5	5	5
SBE-β-CD (mg)	50	70	200	300	70	200	300
10%알부민(μL) (알부민 함량, mg)	-	-	-	-	50 (5)	50 (5)	50 (5)
주사용수 (μL)	950	930	800	700	880	750	650
pH	3.75	3.8	3.8	3.95	4.5	4.5	4.5
성상	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액

[0122]

[0123] [표 2]

성분	실시예 구분											
	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
화합물 1 의 시트르산염 (mg)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
SBE-β-CD (mg)	50	70	100	150	200	300	70	100	150	200	250	300
10%알부민(μL) (알부민 함량, mg)	-	-	-	-	-	-	10 (1)	10 (1)	10 (1)	10 (1)	10 (1)	10 (1)
만니톨 (mg)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
주사용수 (μL)	950	930	900	850	800	700	920	890	840	790	740	690
pH	3.75	3.83	3.82	3.79	3.89	3.91	4	4.01	4	4.04	4.06	4.1
성상	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액

[0124]

[0125] [표 3]

성분	실시예 구분											
	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
화합물 1 의 시트르산염 (mg)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
SBE-β-CD (mg)	70	100	150	200	250	300	100	150	250	70	100	150
10%알부민(μL) (알부민 함량, mg)	30 (3)	30 (3)	30 (3)	30 (3)	30 (3)	30 (3)	50 (5)	50 (5)	50 (5)	100 (10)	100 (10)	100 (10)
만니톨 (mg)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
주사용수 (μL)	900	870	820	770	720	670	850	800	700	830	800	750
pH	4.28	4.27	4.3	4.3	4.37	4.39	4.41	4.42	4.41	4.58	4.6	4.57
성상	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액

[0126]

[0127] [표 4]

성분	실시예 구분			
	32	33	34	35
화합물 1 의 시트르산염 (mg)	5	5	5	5
SBE-β-CD (mg)	200	250	300	300
10%알부민(μL) (알부민 함량, mg)	100 (10)	100 (10)	100 (10)	50 (5)
만니톨 (mg)	40	40	40	
주사용수 (μL)	700	650	600	650
pH	4.58	4.65	4.64	4.5
성상	투명 용액	투명 용액	투명 용액	투명 용액

[0128]

[0129] 상기 표 1 내지 표 4를 참조하면, 실시예 1 내지 35에 따라 얻어진 주사제들은 모두 무색 투명한 용액으로 얻은 것을 확인할 수 있다.

[0130] 화합물 1의 시트르산 염은 pH 3 미만의 조건에서는 SBE-β-CD 없이도 투명 용액을 얻을 수 있으나, pH 3 이상에서는 급격하게 용해도가 저하되고, pH 3 내지 4.7에서 SBE-β-CD에 의한 화합물 1의 시트르산 염은 우수한 용해도를 나타낸다. 알려져 있는 다양한 용해 보조제를 이용하더라도 pH 3 이상의 범위에서는 화합물 1의 시트르산 염의 용해도를 향상시킬 수 없으나, 오직 SBE-β-CD에 의해서, 추가로 알부민 및/또는 만니톨을 더 포함함으로써 용해도가 향상됨을 확인할 수 있다.

[0132] **실시예 36 내지 52: 동결건조물의 제조**

[0133] 상기 제조예 1에 따라 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 SBE-β-CD과, 10% 알부민을 하기 표 5에 기재된 함량으로 칭량하여 이를 일정량의 주사 용수에 혼합하여 충분히 교반 함으로써 완전히 용해시켜 무색 투명한 용액을 얻거나, 추가로 만니톨 또는 트레할로스를 첨가하여 동결 건조물 제조를 위한 주사용 조성물을 얻었다. 이때 얻어진 용액에 대해 0.22 ㎛ 여과기(membrane filter)로 여과한 후, 얻어진 용액을 세척 및 멸균된 밀봉 가능한 바이알(vial)에 충진 하였다. 그 후, 위 바이알을 동결 건조하여 본 발명의 실시예 36 내지 43에 따른 동결 건조물을 제조하였다.

[0134] 하기 표 5의 실시예 중에서 알부민을 포함하는 주사제의 경우, 화합물 1의 시트르산 염 및 SBE-β-CD, 선택적으로 만니톨 또는 트레할로스를 주사 용수에 혼합하여 충분히 교반한 후, 10% 알부민을 표 5에 기재된 함량으로 첨가한 후 교반하였다.

[0135] 또한, 상기 표 1 내지 표 4에 따라 준비된 액상의 주사용 조성물(실시예 2 내지 5, 8 내지 11 및 35)에 대해서 여과, 세척 등의 상기에서 설명한 것과 실질적으로 동일한 공정으로 동결 건조하여 본 발명의 실시예 44 내지 52에 따른 동결 건조물을 제조하였다.

[0136] [표 5]

[0137]

성분	실시예 구분							
	36	37	38	39	40	41	42	43
화합물 1 의 시트르산염(mg)	5	5	5	5	5	5	5	5
SBE-β-CD (mg)	200	200	200	200	200	70	100	150
10%알부민(μL) (알부민함량, mg)	-	-	150 (15)	150 (15)	150 (15)	50 (5)	-	-
만니톨 (mg)	40	-	-	40	-	40	-	-
트레할로스 (mg)	-	80	-	-	80	-	-	-
주사용수 (μL)	800	800	650	650	650	880	900	850
pH	3.8	3.8	4.9	4.9	4.9	4.5	3.8	3.8
성상	흰색 고체	흰색 고체	흰색 고체	흰색 고체	흰색 고체	흰색 고체	흰색 고체	흰색 고체

[0138] 도 1의 사진들은 본 발명의 실시예 36 내지 52에 따른 동결 건조물 각각의 제조 후의 성상을 나타낸 것이다. 도 1을 참조하면, 본 발명의 실시예 36 내지 52에 따른 동결 건조물들은 충분한 양으로 안정적으로 흰색 고체로 얻은 것을 확인할 수 있다.

[0140] **평가 1: 용액 안정성**

[0141] 본 발명의 실시예에 따른 주사제 각각에 대해서 4일, 7일 안정성을 확인하였다. 구체적으로, 각각 40℃, 25℃ 및 4℃ 조건에서 겉보기 변화 및 HPLC를 이용한 안정성 변화를 확인하였다.

[0142] HPLC 조건은 아래와 같다.

[0143] 컬럼: C18 (4.6 mm x 150 mm, 3 ㎛)

[0144] 이동상: A= 0.1 % TFA in water / B= acetonitrile

[0145] 이동상 속도: 1.0 ml/min

[0146] 검출: 자외부 흡광광도계 254nm

[0147] 시간에 따른 이동상 분배

[0148]

Time (min)	A (%)	B (%)
0	75	25
10	70	30
15	30	70
16	70	30
20	70	30

[0149] 그 결과, 본 발명의 실시예 3, 4, 12, 13, 17 내지 19, 23 내지 25, 28, 및 7에 따른 주사제는, 적어도 5일이 경과하더라도 냉장/상온/고온 조건 하에서의 성상 변화가 없음을 확인할 수 있었다.

[0150] 또한, 본 발명의 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 35에 따른 주사제의 7일 후의 HPLC 분석 결과에서도 적어도 99.5% 이상인 것으로 분석된 바, 실제로 분해되지 않고 안정적으로 유지된 것을 확인하였다.

[0151] 주사제는 통상적으로 냉장 조건에서 보관되는 것을 고려하여, 4℃ 조건에서의 보관 안정성을 확인하였을 때, 표 1 내지 4에 예시된 본 발명에 따른 주사제들은 냉장 조건에서 적어도 4일 이상 초기의 무색 투명한 성상을 그대로 유지하였으므로 냉장 조건에서의 안정성 및 보관 안정성이 우수한 것을 확인할 수 있다.

[0153] **평가 2: 동결 건조물 안정성**

[0154] 본 발명의 실시예에 따른 동결 건조물 각각에 대해서 가혹 조건(60℃, 80% RH) 조건에서 2주 및 4주 보관 안정성을 평가하였다. 그 결과를 하기 표 6에 나타낸다.

[0155] [표 6]

[0156]

	실시예						
	36	**37**	**38**	**39**	**41**	**44**	**49**
제조 후 성상	흰색고체	흰색고체	흰색고체	흰색고체	흰색고체	흰색고체	흰색고체
4주 후 성상	흰색고체	흰색고체	흰색고체	흰색고체	흰색고체	흰색고체	흰색고체
2주 안정성, HPLC, %	99.6	99.9	99.8	99.7	99.7	99.8	99.7
4주 안정성, HPLC, %	99.6	99.9	99.7	99.6	99.7	99.8	99.8

[0157] 본 발명의 실시예들에 따른 동결 건조물은 안정적으로 흰색 고체로 얻을 수 있고, 4주 후에도 변색되거나 성상이 변화하지 않고 그대로 유지되는 것으로 확인하였다. 특히, HPLC 분석 결과에서도 각각 99% 이상으로 분석된 바, 실제로도 분해되지 않고 안정적으로 유지된 것을 확인하였다. 이에 따라, 본 발명에 따른 동결 건조물은 안정성이 우수함을 확인할 수 있다.

[0158] 또한, 60℃에서 보관하고 4주 후 성상 및 안정성을 확인한 동결 건조물들에 대해서 4주 후에 1 mL의 증류수에 재용해 하였고, 그 결과 무색 투명한 성상의 용액이 얻어진 것을 확인하였다. 이때 얻어진 용액의 pH는 3 내지 4.9의 범위인 것을 확인할 수 있다.

[0159] 또한, 4℃에서 보관하고 4주 후 성상 및 안정성을 확인한 실시예 41의 동결건조물도 1 mL의 증류수에 재용해한 경우, 무색 투명한 성상의 용액을 얻었다.

[0161] 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.

도면

도면1

실시예 36	실시예 37	실시예 38	실시예 39	실시예 40
				
실시예 41	실시예 42	실시예 43	실시예 44	실시예 45
				
실시예 46	실시예 47	실시예 48	실시예 49	실시예 50
				
실시예 51	실시예 52			
				