



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년01월24일
(11) 등록번호 10-1010547
(24) 등록일자 2011년01월18일

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7017410

(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년03월19일

심사청구일자 2008년04월30일

(85) 번역문제출일자 2005년09월16일

(65) 공개번호 10-2006-0002825

(43) 공개일자 2006년01월09일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2004/003768

(87) 국제공개번호 WO 2004/083201

국제공개일자 2004년09월30일

(30) 우선권주장

JP-P-2003-00077125 2003년03월20일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

JP03027103 B

JP2002241284 A

전체 청구항 수 : 총 12 항

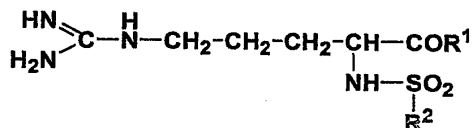
심사관 : 성선영

(54) 알기닌아미드류를 함유하는 의약 제제

(57) 요약

유효 성분인 하기 일반식 (I) 로 표현되는 알기닌아미드류, 그 염 및 그들의 수화물로 이루어지는 군에서 선택되는 물질을 농도 1mg/ml 이상, 약 10mg/ml 이하로 함유하는 용액 (단 그 용액은 적어도 물을 함유하는 용액이다) 을 포함하고, 그 용액이 용량 약 1ml 이상 약 20ml 이하의 용기에 충전된 형태의 의약 제제:

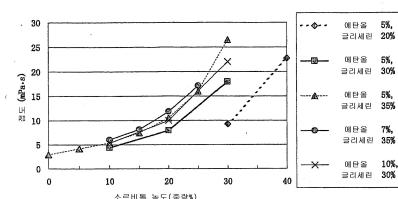
[일반식 I]



[R¹ 은 (2R,4R)-4-알킬-2-카르복시피페리디노기를 나타내고, R² 는 페닐기 또는 축합 다환식 화합물 잔기를 나타내고, R² 는 저급 알킬기, 저급 알콕시기 또는 저급 알킬기로 치환된 아미노기에서 선택되는 1개 이상의 치환기를 갖고 있어도 되고, 단, 그 축합 다환식 화합물 잔기는 벤젠환을 포함하는 축합 다환식 화합물 잔기이고, 그 벤젠환이 상기 일반식 (I) 중의 술폰닐기의 황원자와 결합하고, 또한 그 벤젠환에는 복소환이어도 되는 다른 고리가 축합하고, 그 다환식 화합물 잔기의 고리를 구성하는 총 탄소원자수가 7~14 인 잔기를 나타낸다].

본 발명의 의약 제제 및 의약 조성물은 의료 현장에서의 편리성이나 안전성이 높고, 보존 안정성도 양호하고, 또한 간편하게 제조할 수 있다는 이점이 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

요시자와 가츠요시

일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시혼쵸 2쵸메 2방 6고
미쯔비시 웰파마 가부시키키가이샤 도쿄오피스 나이

야마다 다카시

일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시혼쵸 2쵸메 2방 6고
미쯔비시 웰파마 가부시키키가이샤 도쿄오피스 나이

히로카와 다케시

일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시혼쵸 2쵸메 2방 6고
미쯔비시 웰파마 가부시키키가이샤 도쿄오피스 나이

스가와라 고히로이치

일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시혼쵸 2쵸메 2방 6고
미쯔비시 웰파마 가부시키키가이샤 도쿄오피스 나이

구루스 가츠노리

일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시혼쵸 2쵸메 2방 6고
미쯔비시 웰파마 가부시키키가이샤 도쿄오피스 나이

야마다 노보루

일본 오사카후 가도마시 신바시쵸 2방 11고 도와
야쿠헝가부시키키가이샤 나이

가지하라 겐이치

일본 오사카후 가도마시 신바시쵸 2방 11고 도와
야쿠헝가부시키키가이샤 나이

특허청구의 범위

청구항 1

1mg/ml 내지 10mg/ml 의 아가트로반을 함유하고, 용액 중에 25%(w/v) 이하의 1가 알코올 및 40%(w/v) 내지 55%(w/v) 의 용해 보조제인 다가 알코올을 함유하는 용액으로 이루어지는 의약 조성물.

청구항 2

5mg/ml 의 아가트로반을 함유하고, 용액 중에 25%(w/v) 이하의 1가 알코올 및 40%(w/v) 내지 55%(w/v) 의 용해 보조제인 다가 알코올을 함유하는 용액으로 이루어지는 의약 조성물.

청구항 3

1mg/ml 내지 10mg/ml 의 아가트로반을 함유하고, 용액 중에 25%(w/v) 이하의 1가 알코올 및 40%(w/v) 내지 55%(w/v) 의 용해 보조제인 다가 알코올을 함유하고, 가열 멸균 후, 40℃ 에서 6개월 보존한 후의 유효 성분 이외의 물질의 생성이 각각 0.2% 이하로 억제된 용액으로 이루어지는 의약 조성물.

청구항 4

5mg/ml 의 아가트로반을 함유하고, 용액 중에 25%(w/v) 이하의 1가 알코올 및 40%(w/v) 내지 55%(w/v) 의 용해 보조제인 다가 알코올을 함유하고, 가열 멸균 후, 40℃ 에서 6개월 보존한 후의 유효 성분 이외의 물질의 생성이 각각 0.2% 이하로 억제된 용액으로 이루어지는 의약 조성물.

청구항 5

1mg/ml 내지 10mg/ml 의 아가트로반을 함유하고, 용액 중에 25%(w/v) 이하의 1가 알코올 및 40%(w/v) 내지 55%(w/v) 의 용해 보조제인 다가 알코올을 함유하고, 점도가 25℃ 에서 71.6s^{-1} 의 전단 속도에서 $10\text{mPa} \cdot \text{s}$ 이하인 용액으로 이루어지는 의약 조성물.

청구항 6

5mg/ml 의 아가트로반을 함유하고, 용액 중에 25%(w/v) 이하의 1가 알코올 및 40%(w/v) 내지 55%(w/v) 의 용해 보조제인 다가 알코올을 함유하고, 점도가 25℃ 에서 71.6s^{-1} 의 전단 속도에서 $10\text{mPa} \cdot \text{s}$ 이하인 용액으로 이루어지는 의약 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,
용액에서의 당류의 함유량이 25%(w/v) 이하인 의약 조성물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,
용액이 실질적으로 당류를 함유하지 않는 의약 조성물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,
pH 가 4 내지 7 인 용액으로 이루어지는 의약 조성물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,
pH 가 5 내지 7 인 용액으로 이루어지는 의약 조성물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,
1 가 알코올이 에탄올인 의약 조성물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,
다가 알코올이 글리세린인 의약 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

명세서

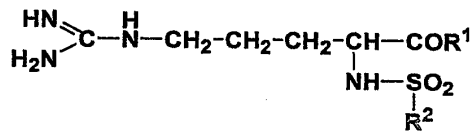
기술분야

[0001] 본 발명은 상기 알기닌아미드류, 그 염 및 그들의 수화물로 이루어지는 군에서 선택되는 물질을 유효 성분으로 하는 의약 제제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 하기 일반식 (I):

화학식 I



[0003]

[0004] [상기 일반식 (I) 중, R^1 은 (2R,4R)-4-알킬-2-카르복시피페리디노기를 나타내고, R^2 는 페닐기 또는 이하에 정의하는 축합 다환식 화합물 잔기를 나타내고, R^2 는 저급 알킬기, 저급 알콕시기 또는 저급 알킬기로 치환된 아미노기에서 선택되는 1개 이상의 치환기를 갖고 있어도 된다. 그 축합 다환식 화합물 잔기는 벤젠환을 포함하는 축합 다환식 화합물 잔기이고, 그 벤젠환이 상기 일반식 (I) 중의 술폰닐기의 황원자와 결합하고, 또한 그 벤젠환에는 복소환이어도 되는 다른 고리가 축합하고, 그 다환식 화합물 잔기의 고리를 구성하는 총 탄소원자수가 7~14 인 잔기를 나타낸다] 로 표현되는 상기 알기닌아미드류, 그 염 및 그들의 수화물로 이루어지는 군에서 선택되는 물질은 항트롬빈 활성을 갖는 화합물로서 알려져 있다 (일본 공개특허공보 소56-15267호, 일본 공개특허공보 소55-33499호 및 일본 공개특허공보 소56-92213호). 그중에서도 아가트로반 ((2R,4R)-1-[N²-((RS)-3-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-8-퀴놀린술폰닐)-L-알기닐]-4-메틸-2-피페리딘카르복시산·수화물)에 붙여진 일반명)은 상품명 노바스탄 (등록 상표, 미즈비시 웰파마 주식회사) 등으로서 시판되고 있는 의약품이다.

[0005] 상기 일반식 (I) 로 표현되는 알기닌아미드류나 아가트로반은 물에 난용성이고, 현재 일본에서 시판되고 있는 제제는 20ml 의 앰플제로서 조제되고 있다. 20ml 라는 액량은 다른 일반적인 주사제와 비교하여 대용량이고, 앰플 자체도 큰 것으로 되기 때문에, 앰플의 보관, 폐기에는 넓은 공간이 필요하게 된다는 문제가 있다. 또한, 혈액 중에 투여된 아가트로반의 소실 속도가 빨라, 치료에 필요한 혈중 체류 시간을 얻기 위해서는 지속적으로 혈관 중에 투여해야 하기 때문에, 투여에는 점적제의 조제가 필요하게 되지만, 현재 시판되고 있는 주사용 제제를 사용하는 경우에는 앰플에 들어 있는 용액을 일단 앰플로부터 주사통으로 흡인하고, 그 후 수액에 혼합하여 점적제를 조제할 필요가 있다. 이 때, 20ml 라는 대용량의 앰플제에서는 앰플 내에서 주사통으로의 용액의 흡인에 일손과 시간이 걸리기 때문에, 편리성을 향상시킨 제제의 제공이 요망되고 있다.

[0006] 상기 일반식 (I) 로 표현되는 알기닌아미드류나 아가트로반의 고농도 용액을 조제하는 시도가 여러 가지로 이루어지고 있지만, 그들은 주사제로서의 안전성이 높다고는 할 수 없는 계면 활성제 등의 첨가물을 첨가하는 제제 (일본 공개특허공보 평10-316595호), 또는 유화 등의 복잡한 제조 공정을 요하는 제제 (일본 공개특허공보 평6-219948호) 로서, 주사제로서 적당하다고는 할 수 없는 것이었다.

[0007] 또, 고농도의 에탄올로 대표되는 고농도의 알코올류 등을 사용하여 고농도 아가트로반 용액을 조제하는 방법 (일본 공개특허공보 평1-31727호) 도 알려져 있다. 미국에서 시판되고 있는 주사용 제제는 2.5ml 의 바이알에 충전되어 있는데, 250mg 의 아가트로반을 고농도의 에탄올을 사용하여 용해하고 있다. 고농도의 에탄올의 사용은 혈관 확장 작용이나 중추 작용의 억제 등의 에탄올에 기인하는 바람직하지 못한 작용의 발생이 우려되기 때문에, 첨가제로서 사용하는 경우에는 가능한 한 에탄올의 양은 적게 하는 것이 바람직하다.

발명의 상세한 설명

[0008] 발명의 개시

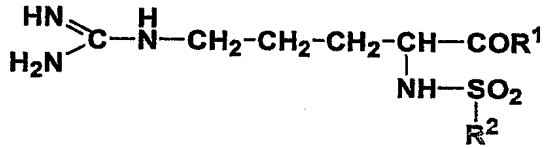
[0009] 상기한 바와 같이, 상기 알기닌아미드류를 유효 성분으로서 함유하는 의약 제제로서, 의료 현장에서의 편리성이 높은 제제를 제공하는 것이 본 발명의 과제이다. 또한, 안전성이 높고, 보존 안정성이 우수하고, 또한 제조가 간편한 의약 제제를 제공하는 것도 본 발명의 과제이다.

[0010] 본 발명자들은 예의 연구한 결과, 유효 성분인 상기 일반식 (I) 로 표현되는 알기닌아미드류, 그 염 및 그들의 수화물로 이루어지는 군에서 선택되는 물질을 농도 1mg/ml 이상, 약 10mg/ml 이하로 함유하는 용액을 포함하고, 그 용액이 용량 약 1ml 이상 약 20ml 이하의 용기에 충전된 형태의 의약 제제, 또는 유효 성분인 상기 일반식 (I) 로 표현되는 알기닌아미드류, 그 염류 및 그들의 수화물로 이루어지는 군에서 선택되는 물질을 약 1mg/ml 이상, 약 10mg/ml 이하의 농도로 함유하고, 또한 점도가 약 35.8s⁻¹ 의 전단 속도에서 약 15mPa·s 이하인 용액으로 이루어지는 의약 조성물을 제공함으로써 상기 과제가 해결되는 것을 발견하여 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0011] 즉, 본 발명에 의해 하기 의약 제제가 제공된다.

[0012] (1) 유효 성분인 하기 일반식 (I) 로 표현되는 알기닌아미드류, 그 염 및 그들의 수화물로 이루어지는 군에서 선택되는 물질을 농도 1mg/ml 이상, 약 10mg/ml 이하로 함유하는 용액 (단 그 용액은 적어도 물을 함유하는 용액이다) 을 포함하고, 그 용액이 용량 약 1ml 이상 약 20ml 이하의 용기에 충전된 형태의 의약 제제:

[0013] [일반식 (I)]



[0014]

[0015] [상기 일반식 (I) 중, R¹ 은 (2R,4R)-4-알킬-2-카르복시피페리디노기를 나타내고, R² 는 페닐기 또는 이하에 정 의하는 축합 다환식 화합물 잔기를 나타내고, R² 는 저급 알킬기, 저급 알콕시기 또는 저급 알킬기로 치환된 아 미노기에서 선택되는 1개 이상의 치환기를 갖고 있어도 된다. 그 축합 다환식 화합물 잔기는 벤젠환을 포함 하는 축합 다환식 화합물 잔기이고, 그 벤젠환이 상기 일반식 (I) 중의 술폰기의 황원자와 결합하고, 또한 그 벤젠환에는 복소환이어도 되는 다른 고리가 축합하고, 그 다환식 화합물 잔기의 고리를 구성하는 총 탄소원자수 가 7~14 인 잔기를 나타낸다].

[0016] (2) 일반식 (I) 중의 R¹ 이 (2R,4R)-4-메틸-2-카르복시피페리디노기이고, R² 가 3-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- 8-퀴놀릴기인 상기 (1) 에 기재된 의약 제제.

[0017] (3) 알기닌아미드류가 아가트로반인 상기 (1) 에 기재된 의약 제제.

[0018] (4) 주사제로서 투여하거나, 또는 점적제의 조제에 사용하는 상기 (1)~(3) 중 어느 1항에 기재된 의약 제제.

[0019] (5) 용기의 용량이 약 10ml 이하인 상기 (1)~(4) 중 어느 1항에 기재된 의약 제제.

[0020] (6) 용기의 용량이 약 2ml 인 상기 (1)~(4) 중 어느 1항에 기재된 의약 제제.

[0021] (7) 상기 알기닌아미드류, 그 염 및 그들의 수화물로 이루어지는 군에서 선택되는 물질을 약 5mg/ml 함유하는 용액을 포함하는 상기 (1)~(6) 중 어느 1항에 기재된 의약 제제.

[0022] (8) 상기 알기닌아미드류, 그 염 및 그들의 수화물로 이루어지는 군에서 선택되는 물질을 약 10mg 함유하는 용 액을 포함하는 상기 (1)~(7) 중 어느 1항에 기재된 의약 제제.

[0023] (9) 용액의 점도가 25℃ 에서 약 35·8s⁻¹ 의 전단 속도에서 약 15mPa·s 이하인 상기 (1)~(8) 중 어느 1항에 기재된 의약 제제.

[0024] (10) 용액의 점도가 25℃ 에서 약 71·6s⁻¹ 의 전단 속도에서 약 10mPa·s 이하인 상기 (1)~(8) 중 어느 1항에 기재된 의약 제제.

[0025] (11) 용액의 pH 가 약 4~약 7 인 상기 (1)~(10) 중 어느 1항에 기재된 의약 제제.

[0026] (12) 용액의 pH 가 약 5~약 7 인 상기 (1)~(10) 중 어느 1항에 기재된 의약 제제.

[0027] (13) 가열 멸균 후에 유효 성분 이외의 물질의 생성이 실질적으로 억제된 상기 (1)~(12) 중 어느 1항에 기재된 의약 제제.

[0028] (14) 가열 멸균 후에 40℃ 에서 6개월 보존한 후의 유효 성분 이외의 물질의 생성이 각각 약 0.2% 이하로 억제 된 상기 (1)~(12) 중 어느 1항에 기재된 의약 제제.

[0029] (15) 용기가 앰플인 상기 (1)~(14) 중 어느 1항에 기재된 의약 제제.

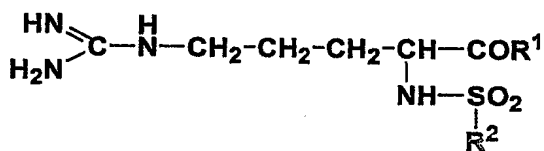
[0030] (16) 용액 중에 1가 알코올을 함유하는 상기 (1)~(15) 중 어느 1항에 기재된 의약 제제.

[0031] (17) 1가 알코올이 에탄올인 상기 (16) 에 기재된 의약 제제.

[0032] (18) 용액 중의 1가 알코올의 함유량이 약 25%(w/v) 이하인 상기 (16) 또는 (17) 중 어느 하나에 기재된 의약

제제.

- [0033] (19) 용액 중에 약 20%(w/v) 이하의 에탄올을 함유하는 상기 (16) 에 기재된 의약 제제.
- [0034] (20) 용액 중에 다가 알코올을 함유하는 상기 (1)~(19) 중 어느 1항에 기재된 의약 제제.
- [0035] (21) 다가 알코올이 글리세린인 상기 (20) 에 기재된 의약 제제.
- [0036] (22) 용액 중의 다가 알코올의 함유량이 약 30%(w/v) 이상인 상기 (20) 또는 (21) 에 기재된 의약 제제.
- [0037] (23) 용액 중의 다가 알코올의 함유량이 약 40%(w/v) 이상인 상기 (20) 또는 (21) 중 어느 하나에 기재된 의약 제제.
- [0038] (24) 용액 중에 당류를 실질적으로 함유하지 않는 상기 (1)~(23) 중 어느 하나에 기재된 의약 제제.
- [0039] (25) 용액 중에 당류를 함유하는 상기 (1)~(23) 중 어느 하나에 기재된 의약 제제.
- [0040] (26) 당류가 소르비톨인 상기 (25) 에 기재된 의약 제제.
- [0041] (27) 유효 성분인 하기 일반식 (I) 로 표현되는 알기닌아미드류, 그 염 및 그들의 수화물로 이루어지는 군에서 선택되는 물질을 농도 1mg/ml 이상, 약 10mg/ml 이하로 함유하고, 점도가 25℃ 에서 약 35.8s⁻¹ 의 전단 속도에서 약 15mPa·s 이하인 용액 (다만 그 용액은 적어도 물을 함유하는 용액이다) 을 포함하는 의약 조성물:
- [0042] [일반식(I)]



- [0043]
- [0044] [상기 일반식 (I) 중, R¹ 은 (2R,4R)-4-알킬-2-카르복시피페리디노기를 나타내고, R² 는 페닐기 또는 이하에 정 의하는 축합 다환식 화합물 잔기를 나타내고, R² 는 저급 알킬기, 저급 알콕시기 또는 저급 알킬기로 치환된 아 미노기에서 선택되는 1개 이상의 치환기를 갖고 있어도 된다. 그 축합 다환식 화합물 잔기는 벤젠환을 포함 하는 축합 다환식 화합물 잔기이고, 그 벤젠환이 상기 일반식 (I) 중의 술포닐기의 황원자와 결합하고, 또한 그 벤젠환에는 복소환이어도 되는 다른 고리가 축합하고, 그 다환식 화합물 잔기의 고리를 구성하는 총 탄소원자수 가 7~14 인 잔기를 나타낸다].
- [0045] (28) 점도가 25℃ 에서 약 71.6s⁻¹ 의 전단 속도에서 약 10mPa·s 이하인 상기 (27) 에 기재된 의약 조성물.
- [0046] (29) 일반식 (I) 중의 R¹ 이 (2R,4R)-4-메틸-2-카르복시피페리디노기이고, R² 가 3-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- 8-퀴놀릴기인 상기 (27) 또는 (28) 에 기재된 의약 조성물.
- [0047] (30) 알기닌아미드류가 아가트로반인 상기 (27)~(29) 중 어느 1항에 기재된 의약 조성물.
- [0048] (31) 주사제로서 투여하거나, 또는 점적제의 조제에 사용하는 상기 (27)~(30) 중 어느 1항에 기재된 의약 조성 물.
- [0049] (32) 상기 알기닌아미드류, 그 염 및 그들의 수화물로 이루어지는 군에서 선택되는 물질을 약 5mg/ml 함유하는 용액을 포함하는 상기 (27)~(31) 중 어느 1항에 기재된 의약 조성물.
- [0050] (33) 상기 알기닌아미드류, 그 염 및 그들의 수화물로 이루어지는 군에서 선택되는 물질을 약 10mg 함유하는 용 액을 포함하는 상기 (27)~(31) 중 어느 1항에 기재된 의약 조성물.
- [0051] (34) 용액의 pH 가 약 4~약 7 인 상기 (27)~(33) 중 어느 1항에 기재된 의약 조성물.
- [0052] (35) 용액의 pH 가 약 5~약 7 인 상기 (27)~(33) 중 어느 1항에 기재된 의약 조성물.
- [0053] (36) 가열 멸균 후의 유효 성분 이외의 물질의 생성이 실질적으로 억제된 상기 (27)~(35) 중 어느 1항에 기재 된 의약 조성물.
- [0054] (37) 가열 멸균 후, 40℃ 에서 6개월 보존한 후의 유효 성분 이외의 물질의 생성이 각각, 약 0.2% 이하로 억제

된 상기 (27)~(36) 중 어느 1항에 기재된 의약 조성물.

- [0055] (38) 용액 중에 1가 알코올을 함유하는 상기 (27)~(37) 중 어느 1항에 기재된 의약 조성물.
- [0056] (39) 1가 알코올이 에탄올인 상기 (38) 에 기재된 의약 조성물.
- [0057] (40) 용액 중의 1가 알코올이 약 25%(w/v) 이하인 상기 (38) 또는 (39) 에 기재된 의약 조성물.
- [0058] (41) 용액 중에 약 20%(w/v) 이하의 에탄올을 함유하는 상기 (40) 에 기재된 의약 조성물.
- [0059] (42) 용액 중에 다가 알코올을 함유하는 상기 (27)~(41) 중 어느 1항에 기재된 의약 조성물.
- [0060] (43) 다가 알코올이 글리세린인 상기 (42) 에 기재된 의약 조성물.
- [0061] (44) 용액 중의 다가 알코올이 약 30%(w/v) 이상인 상기 (42) 또는 (43) 에 기재된 의약 조성물.
- [0062] (45) 용액 중의 다가 알코올이 약 40%(w/v) 이상인 상기 (42) 또는 (43) 에 기재된 의약 조성물.
- [0063] (46) 용액 중에 당류를 함유하지 않는 상기 (27)~(45) 중 어느 1항에 기재된 의약 조성물.
- [0064] (47) 용액 중에 당류를 함유하는 상기 (27)~(45) 중 어느 1항에 기재된 의약 조성물.
- [0065] (48) 당류가 소르비톨인 상기 (47) 에 기재된 의약 조성물.
- [0066] (49) 유효 성분으로서 아가트로반을 약 1mg/ml 이상 약 10mg/ml 이하 함유하고, 점도가 25℃ 에서 약 $35.8s^{-1}$ 의 전단 속도에서 약 $15mPa \cdot s$ 이하인 용액으로 이루어지는 의약 조성물.
- [0067] (50) 약 1mg/ml 이상 약 10mg/ml 이하의 아가트로반을 함유하고, 가열 멸균 후, 40℃ 에서 6개월 보존한 후의 유효 성분 이외의 물질의 생성이 각각, 약 0.2% 이하로 억제된 용액으로 이루어지는 의약 조성물.
- [0068] (51) 약 1mg/ml 이상 약 10mg/ml 이하의 아가트로반을 함유하고, 가열 멸균 후, 40℃ 에서 6개월 보존한 후의 유효 성분 이외의 물질의 생성이 각각 약 0.2% 이하로 억제되어 있고, 또한 점도가 25℃ 에서 약 $71.6s^{-1}$ 의 전단 속도에서 약 $10mPa \cdot s$ 이하인 용액으로 이루어지는 의약 조성물.
- [0069] (52) 약 5mg/ml 의 아가트로반을 함유하고, 가열 멸균 후, 40℃ 에서 6개월 보존한 후의 유효 성분 이외의 물질의 생성이 각각 약 0.2% 이하로 억제되어 있고, 또한 용액의 점도가 25℃ 에서 약 $71.6s^{-1}$ 의 전단 속도에서 약 $10mPa \cdot s$ 이하인 용액으로 이루어지는 의약 조성물.
- [0070] (53) 상기 (49)~(52) 중 어느 1항에 기재된 의약 조성물로서, 용액 중에 약 25%(w/v) 이하의 1가 알코올 및 용해 보조제인 다가 알코올을 함유하고, 또한 pH 가 약 4~약 7 인 용액으로 이루어지는 의약 조성물.
- [0071] (54) 상기 (49)~(52) 중 어느 1항에 기재된 의약 조성물로서, 용액 중에 약 10%(w/v)~약 25%(w/v) 의 1가 알코올 및 약 40%(w/v)~약 55%(w/v) 의 용해 보조제인 다가 알코올을 함유하고, 또한 pH 가 약 4~약 7 인 용액으로 이루어지는 의약 조성물.
- [0072] (55) 상기 (49)~(52) 중 어느 1항에 기재된 의약 조성물로서, pH 가 약 5~약 7 인 용액으로 이루어지는 의약 조성물.

실시예

- [0116] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하겠지만, 본 발명의 범위는 하기 실시예에 한정되지 않는다. 이하의 실시예에서 사용한 아가트로반은 일본 공개특허공보 평10-101649호에 기재된 방법에 준하여 제조한 것이다. 또한, 이하에 나타내는 점도는 모두 이하의 조건에서 측정하였다.
- [0117] 측정 기기: B 형 점도계 (제조원: 주식회사 토키멕, 발매원: 토키 산업 주식회사)
- [0118] 측정 온도: 25℃
- [0119] 회전수: 60rpm (취급 설명서에 기초하여, $10mPa \cdot s$ 이상인 경우에는 30rpm 으로 측정, 전단 속도는 60rpm: $71.58s^{-1}$, 30rpm: $35.79s^{-1}$)
- [0120] 실시예 1

- [0121] 표 1 의 1 에 나타내는 바와 같이 100ml 의 메스플라스크 속에 에탄올 (99.5%) 10.0g, 소르비톨 20.0g, 글리세린 30.0g 및 아가트로반 500mg 를 칭량하여 넣고, 추가로 주사용수를 첨가하여 100ml 로 하였다. 메스플라스크를 25℃ 의 수조에 침지하고, 초음파 조사함으로써 맑은 용액을 얻었다. 마찬가지로 표 1 에 나타내는 2~4 에 관해서도 에탄올, 소르비톨, 및 진한 글리세린의 각 성분을 표 중에 나타내는 농도가 되도록 칭량하여 넣고, 주사용수를 첨가하여 아가트로반 5mg/ml 를 포함하는 의약 조성물을 조제하였다. 그 결과, 1~4 에서 얻어진 모든 의약 조성물이 25℃ 의 실온 하에서는 무색 투명하고 청징한 상태를 띠었다.
- [0122] 마찬가지로, 표 2 및 표 3 에 나타내는 처방에 관해서, 동일하게 하여 아가트로반 5mg/ml 를 함유하는 의약 조성물을 조제하였다 (표 2 및 3 에 있어서, 아가트로반 농도는 mg/ml 로 나타내고, 에탄올, 진한 글리세린 농도는 %(w/v) 로 나타낸다).
- [0123] 또한, 표 2 및 표 3 에는 각각의 제제의 점도 및 4℃ 에서 24 시간 보존한 경우의 안정성을 나타낸다.
- [0124] 아가트로반을 약 5mg/ml 의 농도로 함유하는 의약 조성물이 얻어지고, 이들의 의약 조성물은 주사통에 흡입하기 쉬운 점도를 갖고 있고, 안정성도 양호하였다.
- [0125] 마찬가지로, 표 4 에 나타내는 처방에 관해서, 동일하게 하여 아가트로반 5mg/ml 를 함유하는 의약 조성물을 조제하였다 (표 4 에 있어서, 아가트로반 농도는 mg/ml 로 나타내고, 에탄올, 진한 글리세린 농도는 %(w/v) 로 나타낸다).
- [0126] 또한, 표 4 에는 각각의 제제의 점도를 나타낸다.
- [0127] 아가트로반을 약 5mg/ml 의 농도로 함유하는 의약 조성물이 얻어지고, 이들의 의약 조성물은 주사통에 흡입하기 쉬운 점도를 갖고 있었다.

표 1

[0128]	의약조성물	1	2	3	4
	아가트로반	5 mg/ml	5	5	5
	에탄올	10 w/v%	40	10	15
	소르비탄	20 w/v%	30	-	-
	진한 글리세린	30 w/v%	-	55	45
	실온 하 조제시	용해	용해	용해	용해
	4 ℃에서의 안정성	양호	양호	양호	양호

표 2

[0129]	의약조성물	5	6	7	8
	아가트로반	5	5	5	5
	에탄올	10	15	20	25
	진한 글리세린	50	50	50	50
	실온 하 조제시	용해	용해	용해	용해
	4 ℃에서의 안정성	양호	양호	양호	양호
	점도(25 ℃)	6.0	7.1	7.9	9.0

표 3

[0130]	의약조성물	9	10	11	12	13	14
	아가트로반	5	5	5	5	5	5
	에탄올	20	25	30	15	20	30
	진한 글리세린	45	45	45	40	40	40
	실온 하 조제시	용해	용해	용해	용해	용해	용해
	4 ℃에서의 안정성	양호	양호	양호	양호	양호	양호
	점도(25 ℃)	6.7	7.4	7.9	5.0	5.6	6.6

표 4

[0131]

의약조성물	14-1	14-2	14-3
아가트로반	5	5	5
에탄올	12	15	17
진한 글리세린	50	45	40
점도(25 ℃)	6.5	6.3	5.5

[0132]

실시예 2

[0133]

약 200mg 의 아가트로반을 칭량해 넣은 공마개 부착 삼각 플라스크에 미리 조제한 하기에 나타내는 조성의 용해액 10ml 을 첨가하였다. 그 후, 이 혼합물을 즉시 2℃ 의 항온고 속에서 스테러를 사용하여 교반하였다. 24 시간 후에 현탁액 1ml 를 채취하고, 0.45 μm 의 멤브레인 필터로 여과하여 HPLC 용의 샘플을 얻었다.

[0134]

항온고의 온도를 25℃ 로 재설정하고, 추가로 교반을 계속하였다. 24 시간 후에 현탁액 1ml 를 채취하고, 0.45 μm 의 멤브레인 필터로 여과하여 HPLC 용의 샘플을 얻었다.

[0135]

각각의 용해액에 관해서, 점도 그리고 2℃ 및 25℃ 에서의 용해도를 측정한 결과를 이하의 표 5 에 나타낸다 (표 중, 용해도는 mg/ml, 처방 농도는 w/v% 로 나타내었다). 얻어진 의약 조성물은 주사통에 흡인하기 쉬운 점도를 갖고 있었다. 또한, 에탄올의 양이 증가하면 아가트로반의 용해도가 높아지는 것을 알 수 있다.

표 5

[0136]

의약조성물		15	16	17	18	19
용해액 조성 (w/v %)	에탄올	8 %	10 %	8 %	10 %	6.5 %
	글리세린	50 %	50 %	29.5 %	29.5 %	29.5 %
	소르비톨	-	-	20 %	20 %	30 %
점도(25 ℃, cp)		5.48	5.81	6.10	6.65	9.40
용해도 (mg/ml)	2 ℃	5.21	6.71	3.46	4.99	2.67
	25 ℃	6.22	8.12	3.86	5.42	3.93

[0137]

실시예 3

[0138]

실시예 2 와 동일하게 하여, 하기 조성의 용해액을 조제하고, 점도를 측정하였다. 결과를 표 6 에 나타낸다 (표 중, 용해도는 mg/ml, 처방 농도는 w/v% 로 나타내었다).

표 6

[0139]

의약조성물	20	21	22
에탄올	0	0	0
글리세린	45	55	45
소르비톨	-	-	15
용해도(2 ℃)	1.47	1.90	1.50
점도(25 ℃) mPa · s	3.54	5.00	6.75

[0140]

실시예 4

[0141]

실시예 1 과 동일하게 하여, 하기 표 7 에 나타내는 처방의 의약 조성물을 조제하고 (표 중, 에탄올 및 글리세린 농도는 %(w/v) 로 나타낸다), 각각의 조성물에 소르비톨 농도 0~40%(중량%) 를 첨가한 경우의 점도를 측정하였다. 아가트로반의 농도는 5mg/ml 이다. 결과를 도 1 에 나타낸다. 도 1 의 결과를 통해, 용액의 점도는 소르비톨의 농도에 크게 영향을 받는 것을 알 수 있었다.

표 7

[0142]

의약조성물	23	24	25	26	27
에탄올	5	5	5	7	10
글리세린	20	30	35	35	30

[0143]

실시예 5

[0144]

1L 비커 속에 글리세린 450g 을 넣어 교반해 두고, 에탄올 150g 을 첨가하여 교반 하에서 혼화하였다. 이 혼합물에 아가트로반 5g 을 첨가하고, 필요에 따라 가열하여 용해하였다. 이 용액에 주사용 증류수 380g 을 첨가하여 교반 하에서 혼화시켰다. 얻어진 용액에 0.024몰/L 의 염산을 첨가하여 pH 를 약 6 으로 조정하고, 주사용 증류수를 첨가하여 전량을 1L 로 하였다. 이 용액을 가열 멸균 (121℃, 20분) 하고, 그 직후의 유효 성분 이외의 물질의 생성을 HPLC 로 조사한 결과를 도 2 에 나타낸다. 도 2 를 통해, 본 발명의 의약 조성물은 가열 멸균 후에도 아가트로반 이외의 물질의 생성이 실질적으로 억제되어 있음을 알 수 있었다.

[0145]

HPLC 의 측정은 이하의 조건에서 실시하였다.

[0146]

시료 조제:

[0147]

시료 2ml 를 정확히 칭량하여 넣고, 이동상 (A) 을 첨가하여 정확히 20ml 로 하여 시료 용액으로 한다.

[0148]

시험 조건:

[0149]

검출기: 자외 흡광 광도계 (측정 파장: 254nm)

[0150]

칼럼: Nucleosil ODS 5μm, 4.6I.D.×250cm (Chemco)

[0151]

칼럼 온도: 45℃

[0152]

이동상: 0.25% 아세트산 Buffer (pH5):메탄올=55:45, v/v (0.25% 아세트산 Buffer:2.5ml 아세트산에 물을 첨가하여 1000ml 로 하여 암모니아 시약으로 pH5 로 조제)

[0153]

유량: 1ml /분

[0154]

인젝션량: 10μL

[0155]

HPLC 사용 기기: 펌프 LC-10 AD, 인젝터 SIL-10A, 항온조 CTO-10A, 검출기 SPD-10A (모두 시마즈 제작소)

[0156]

실시예 6

[0157]

1L 비커 속에 글리세린 450g 를 넣어 교반해 두고, 에탄올 150g 을 첨가하여 교반 하에서 혼화하였다. 이 혼합물에 아가트로반 5g 를 첨가하고, 필요에 따라 가열하여 용해하였다. 이 용액에 주사용 증류수 380g 을 첨가하여 교반 하에서 혼화시켰다. 얻어진 용액에 0.024몰/L 의 염산 또는 0.025몰/L 의 수산화나트륨을 첨가하고 pH 를 약 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.7, 또는 7.5 로 조정하여, 주사용 증류수를 첨가하여 전량을 1L 로 하였다. 얻어진 용액을 가열 멸균 (121℃, 20분) 하고, 유효 성분 이외의 물질의 생성을 HPLC (실시예 5 와 동일한 조건) 로 조사하였다. 결과를 도 3 에 나타낸다. 도 3 의 결과를 통해, pH4~pH7, 바람직하게는 pH5~pH7 에 있어서, 유효 성분 이외의 물질의 생성이 억제되어 있음을 알 수 있다.

[0158]

실시예 7

[0159]

약 25mg 또는 100mg 의 아가트로반을 칭량하여 공마개 부착 삼각 플라스크에 첨가하였다. 거기에 미리 조제한 표 8 에 나타내는 조성의 용해액 5ml 를 첨가하였다. 각 용해액의 pH 는 염산 또는 수산화 나트륨을 사용하여 조정하였다. 그 후, 즉시 5℃ 의 항온고 속에서 스티러를 사용하여 혼합물을 교반하였다. 24 시간 후에 현탁액 1ml 를 채취하고, 0.45μm 의 멤브레인 필터로 여과하여 HPLC 용 샘플을 얻었다. 각각의 용해액에 있어서의 용해도를 표 8 에 나타낸다.

표 8

성분 \ 용해액 번호	E-4	E-5	E-6	E-7	E-8	E-9
에탄올 (99.5)	15%	15%	15%	20%	20%	20%
진한 글리세린	40%	45%	50%	40%	45%	50%
물	적량	적량	적량	적량	적량	적량
용해액의 pH ^{*1}	5.98	6.00	5.99	5.92	6.01	5.99
5°C에서의 용해도 (mg/mL)	5.10	6.52	8.53	> 5	> 5	> 5

[0160]

[0161]

상기한 바와 같이, 에탄올 (99.5) 15% 및 20% 를 함유하고, 또한 진한 글리세린 40, 45 및 50% 를 함유하는 용해액에서 모두 아가트로반 5mg/ml 이상의 용해가 확인되었다.

[0162]

실시에 8

[0163]

1 앰플 (2ml) 속에 아가트로반 10mg, 에탄올 (99.5) 300mg 및 진한 글리세린 900mg 을 함유하는 처방에 염산 또는 수산화 나트륨을 첨가하고, 그 후 2ml 가 되도록 주사용수를 첨가하고, pH5.0~6.8 의 주사액을 조제하였다. 이들의 주사액을 가열 멸균 후 (121°C, 20분), 40°C/75%RH 에서 6개월간 보존하고, 각종 pH 주사액에 있어서의 아가트로반의 안정성에 관해서 검토하였다. 유효 성분 이외의 물질의 생성은 이하의 방법에 의해 측정하였다. 그 검토 결과를 표 9 에 나타낸다.

[0164]

측정 방법

[0165]

본품 4ml 를 칭량하고, 이동상을 첨가하여 10ml 로 하여 시료 용액으로 한다. 이 액 5ml 를 정확히 칭량하고, 이동상을 첨가하여 정확히 50ml 로 한다. 이 액 5ml 를 정확히 칭량하고, 이동상을 첨가하여 정확히 100ml 로 하여 표준 용액으로 한다. 시료 용액 및 표준 용액 50 µL 에 관하여, 다음 조건으로 액체 크로마토그래프법에 의해 시험을 행한다. 각각의 액의 각각의 피크 면적을 자동 적분법에 의해 측정하고, 표준 용액의 아가트로반의 피크 면적의 200배에 대한, 시료 용액의 개개의 피크 면적의 비율을 구한다.

[0166]

시험 조건

[0167]

검출기: 자외 흡광 광도계 (측정 파장: 259nm)

[0168]

칼럼: 내경 4.6mm, 길이 25cm 의 스테인리스관에 5 µm 의 액체 크로마토그래피용 옥타데실실릴화실리카 겔을 충전한다.

[0169]

칼럼 온도: 45°C 부근의 일정 온도

[0170]

이동상: 물계 한 아세트산 (100) (1→400) 에 암모니아 시약을 첨가하여 pH 를 5.0 로 조정한다. 이 액 550 ml 에 메탄올 450ml 를 첨가한다.

[0171]

유량: 아가트로반의 2개의 피크 중, 먼저 용출하는 피크의 유지 시간이 약 50분이 되도록 조정한다.

[0172]

면적 측정 범위: 용매의 피크의 후부터, 아가트로반의 2개의 피크 중 먼저 용출하는 피크의 유지 시간의 약 1.4 배의 범위

표 9

	유연물질 유지시간	횟수	주사액의 pH					
			5.0	5.5	6.0	6.4	6.6	6.8
개개의 유연물질의 양 (%)	개시	9.5 분부근	1~3	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*
		10 분부근	1~3	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*
		분해물 i (12 분)	1	0.07	0.06	0.06	0.05	0.05
			2	0.07	0.06	0.06	0.06	0.05
			3	0.07	0.06	0.06	0.05	0.05
		36~48 분	1~3	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*
	6 개월	9.5 분부근	1	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*
			2	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*
			3	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*
		10 분부근	1	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*
			2	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*
			3	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*
		분해물 i (12 분)	1	0.14	0.12	0.11	0.10	0.10
			2	0.14	0.11	0.10	0.10	0.10
			3	0.14	0.11	0.11	0.10	0.10
		36~48 분	1	0.07			0.05	0.06
			2	0.07	<0.05*	<0.05*	0.05	0.05
			3	0.08			0.05	0.05

* : 3 회 모두 0.05% 미만이었다.

[0173]

[0174]

pH 5.0~6.8 의 범위에서는 분해물 i 가 0.10~0.14%, 그 밖의 유연 물질 (기타 미지 물질) 은 0.10% 미만이고, 본 발명의 아가트로반 앰플 제제는 이 pH 범위에서 안정적임이 확인되었다.

[0175]

실시예 9

[0176]

1L 비커 속에 글리세린 450g 을 넣어 교반해 두고, 에탄올 150g 을 첨가하여 교반 하에서 혼화하였다. 이 혼합물에 아가트로반 5g 을 첨가하고, 필요에 따라 가열하여 용해하였다. 이 용액에 주사용 증류수 380g 을 첨가하고, 교반 하에서 혼화시켰다. 얻어진 용액에 0.024몰/L 의 염산 또는 0.025몰/L 의 수산화나트륨을 첨가하여 pH 를 약 6 으로 조정하고, 주사용 증류수를 첨가하여 전량을 1L 로 하였다. 이 용액을 1 앰플에 2ml 씩 분주하여 앰플 제제를 얻었다. 그 경우의 아가트로반 앰플 제제는 이하의 조성이다.

표 10

[0177]

배합 목적	성분명	배합량
유효 성분	아가트로반	10mg
용해 보조제	무수에탄올	300mg
용해 보조제	진한 글리세린	900mg
pH 조절제	염산	적량
pH 조절제	수산화나트륨	적량
용제	주사용수	적량
	계	2ml

[0178]

비교예

[0179]

상기 실시예 1 과 동일하게 하여, 하기 표 11 에 「비교 조성물」 로서 나타내는 의약 조성물, 일본 공개특허공보 평1-31727호의 실시예 6 에 기재된 의약 조성물 (표 중 「공지 조성물」 이라고 나타낸다), 및 상품명 아가트로반으로서 미국에서 시판되고 있는 제제 (표 중 「미국 시판 제제」 라고 나타낸다: 에탄올 40.0g, 소르비톨 30.0g, 및 주사용 증류수 20.0g 의 혼합 용액을 50℃ 로 가열하고, 아가트로반 10.0g 을 첨가하여 용해시키고, 주사용수를 첨가하여 100ml 로 함으로써 얻어진 제제) 의 점도를 측정하였다. 결과를 표 11 에 나타낸다.

미국 시판 제제의 25℃ 에서의 점도는 13.8mPa · s 이고, 이 미국 시판 제제에 대해서는 30rpm 으로 측정을

실시하였다. 또한, 20mPa·s 이상의 점도의 샘플에 있어서의 점도 측정은 15rpm 으로 실시하였다.

[0180] 표 11 중, 「주사기로부터의 조작성」은 주사 바늘로서 21G (게이지) 를 사용한 경우에 10ml 주사통 안으로 용액을 흡인하는 경우의 조작성 (필요로 하는 손가락의 힘 및 손가락·손바닥에 가해지는 부하) 을 나타내고 있다. 21G 보다 가는 22G 나 23G 의 주사 바늘을 사용하는 경우에는 더욱 조작성이 저하되기 때문에, 의약 조성물의 점도는 10mPa·s 이하로서, 가능한 한 낮은 점도인 것이 바람직하다.

[0181] 표 11 에 나타내는 바와 같이, 공지 조성물 및 미국 시판 제제는 모두 조작성이 저하되어 있었다. 또한, 20mPa·s 이상의 고점도 용액에서는 제조시에 앰플 내로의 분주 공정 등에 있어서 문제 (정확한 용량의 충전이 곤란해지는 등) 가 생길 가능성이 있다.

표 11

	공지조성물	비교조성물	미국시판제제
아가트로반	10%	5mg/ml	10%
에탄올	20%	5%	40%
글리세린	20%	35%	-
소르비톨	30%	30%	30%
점도 (25℃)	21.1	26.5	13.8
주사기로부터의 조작성 (21G)	곤란	곤란	약간 곤란

[0182]

산업상 이용 가능성

[0183] 본 발명에 의해, 상기 알기닌아미드류, 그 염 및 그들의 수화물로 이루어지는 군에서 선택되는 물질을 유효 성분으로 하는 신규 의약 제제 및 의약 조성물이 제공된다. 본 발명의 의약 제제 및 의약 조성물은 의료 현장에서의 편리성 및 안전성이 높고, 보존 안정성도 양호하고, 또한 간편히 제조할 수 있다는 이점이 있다.

도면의 간단한 설명

[0073] 도 1 은 실시예 4 의 소르비톨 농도와 점도의 관계를 나타내는 도면이다.

[0074] 도 2 는 실시예 5 의 HPLC 차트를 나타내는 도면이다.

[0075] 도 3 은 실시예 6 의 의약 제제의 pH 와 유연 물질의 생성의 관계를 나타내는 도면이다.

[0076] 발명을 실시하기 위한 최선의 형태

[0077] 본 발명의 의약 제제는 용량이 약 1ml 이상 약 20ml 이하인 용기에 용액이 충전되어 있고, 그 용액은 유효 성분으로서의 상기 일반식 (I) 로 표현되는 알기닌아미드류, 그 염류, 및 그들의 수화물로 이루어지는 군에서 선택되는 물질을 약 1mg/ml 이상 약 10mg/ml 이하의 농도로 함유하는 용액이고, 적어도 물을 함유하는 용액이다.

[0078] 일반식 (I) 중, R¹ 은 (2R,4R)-4-알킬-2-카르복시페리디노기를 나타낸다. 여기서, 알킬이란 예를 들어 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기 또는 부틸기와 같은 C1~C5 의 저급 알킬기를 나타낸다.

[0079] R² 는 페닐기 또는 이하에 정의하는 축합 다환식 화합물 잔기를 나타낸다.

[0080] 축합 다환식 화합물 잔기는 벤젠환을 포함하는 축합 다환식 화합물 잔기이고, 그 벤젠환이 상기 일반식 (I) 중의 술포닐기의 황원자와 결합하고, 또한 그 벤젠환에는 복소환이어도 되는 다른 고리가 축합하고, 그 다환식 화합물 잔기의 고리를 구성하는 총 탄소원자수는 7~14 이다.

[0081] 더욱 바람직하게는 축합 다환식 화합물 잔기는 2환식 화합물 잔기 또는 3환식 화합물 잔기이다. 2환식 화합물 잔기는 벤젠환에는 5원환 또는 6원환이 축합한 기가 바람직하고, 이 5원환 또는 6원환은 복소환이어도 된다. 3환식 화합물 잔기는 5원환 또는 6원환에 또 하나의 5원환 또는 6원환이 축합한 기가 바람직하고, 이 5원환 또는 6원환은 복소환이어도 된다. 상기 복소환을 구성하는 헤테로원자는, 예를 들어, 산소원자, 질소원자, 또는 황원자이다.

[0082] R² 는 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 및 저급 알킬기로 치환된 아미노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 이상

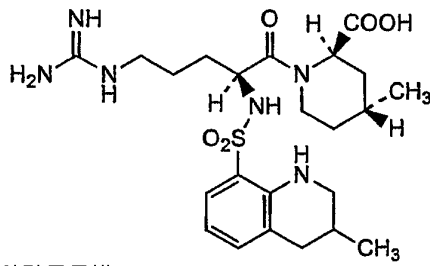
의 기로 치환되어 있어도 된다. 저급 알킬기로서는 예를 들어 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, 또는 tert-부틸기와 같은 C1~C5의 알킬기, 저급 알콕시기로서는 예를 들어 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 또는 부톡시기와 같은 C1~C5의 알콕시기, 저급 알킬기로 치환된 아미노기로서는 예를 들어 상기 기술한 바와 같은 저급 알킬기로 치환된 알킬아미노기 또는 디알킬아미노기를 들 수 있다.

- [0083] R^2 가 나타내는 축합 다환식 화합물 잔기로서는 구체적으로는 안트릴기, 페난트릴기, 벤조푸라닐기, 디벤조티에닐기, 페녹사티닐기, 퀴놀릴기, 카르바졸릴기, 아크리디닐기, 페나지닐기, 페노티아지닐기, 페녹사지닐기, 벤즈이미다졸릴기, 플루오레닐기, 2,3-디히드로벤조푸라닐기, 티옥산테닐기, 나프틸기, 테트라히드로나프틸기, 이소퀴놀릴기, 테트라히드로퀴놀릴기, 테트라히드로이소퀴놀릴기 등을 들 수 있다. 상기 일반식 (I)에 있어서, 상기 다환식 화합물 잔기의 벤젠환과 일반식 (I) 중의 술폰닐기의 황원자가 결합하는데, 벤젠환 상의 결합 위치는 특별히 한정되지 않는다.
- [0084] 알기닌아미드류에 포함되는 구체적 화합물로서는 이하의 화합물을 들 수 있다.
- [0085] (2R,4R)-1- [N²-(3-이소프로폭시벤젠술폰닐)-L-알기닐] -4-메틸-2-피페리딘카르복시산;
- [0086] (2R,4R)-1- [N²-(3,5-디메틸-4-프로폭시벤젠술폰닐)-L-알기닐] -4-메틸-2-피페리딘카르복시산;
- [0087] (2R,4R)-1- [N²-(5,6,7,8-테트라히드로-2-나프탈렌술폰닐)-L-알기닐] -4-메틸-2-피페리딘카르복시산;
- [0088] (2R,4R)-1- [N²-(5-디메틸아미노-1-나프탈렌술폰닐)-L-알기닐] -4-메틸-2-피페리딘카르복시산;
- [0089] (2R,4R)-1- [N²-(3-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-8-퀴놀린술폰닐)-L-알기닐] -4-메틸-2-피페리딘카르복시산;
- [0090] (2R,4R)-1- [N²-(2-디벤조티오펜술폰닐)-L-알기닐] -4-메틸-2-피페리딘카르복시산;
- [0091] (2R,4R)-1- [N²-(2,4-디메톡시-3-부톡시벤젠술폰닐)-L-알기닐] -4-메틸-2-피페리딘카르복시산;
- [0092] (2R,4R)-1- [N²-(3,5-디메틸-4-프로폭시벤젠술폰닐)-L-알기닐] -4-메틸-2-피페리딘카르복시산;
- [0093] (2R,4R)-1- [N²-(3-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-8-퀴놀린술폰닐)-L-알기닐] -4-메틸-2-피페리딘카르복시산;
- [0094] (2R,4R)-1- [N²-(2-카르바졸술폰닐)-L-알기닐] -4-메틸-2-피페리딘카르복시산;
- [0095] (2R,4R)-1- [N²-(2-플루오렌술폰닐)-L-알기닐] -4-메틸-2-피페리딘카르복시산;
- [0096] (2R,4R)-1- [N²-(2-페녹사티인술폰닐)-L-알기닐] -4-메틸-2-피페리딘카르복시산;
- [0097] (2R,4R)-1- [N²-(2-안트라센술폰닐)-L-알기닐] -4-메틸-2-피페리딘카르복시산; 및
- [0098] (2R,4R)-1- [N²-(7-메틸-2-나프탈렌술폰닐)-L-알기닐] -4-메틸-2-피페리딘카르복시산.
- [0099] 상기한 것 중에서, 특히 바람직한 것으로서 전술한 아가트로반을 들 수 있다.
- [0100] 상기 알기닌아미드류에는 광학 이성체나 디아스테레오머 등의 이성체가 존재하는데, 알기닌아미드류로서는 이들의 어느 것을 사용해도 되고, 임의의 이성체의 혼합물을 사용해도 된다.
- [0101] 상기 알기닌아미드류는 일본 공개특허공보 소56-15267호, 일본 공개특허공보 소55-33499호, 또는 일본 공개특허공보 평10-101649호 등에 기재된 방법에 준하여 용이하게 제조가능하다.
- [0102] 또한, 본 발명의 알기닌아미드류는 일본 공개특허공보 소56-15267호 등에 기재된 방법에 따라서, 여러 가지의 무기산 또는 유기산 또는 무기염기 또는 유기염기와의 부가염을 형성할 수 있다.
- [0103] 본 발명의 의약 제제는 주사제로서 사용하는 것이 바람직하다. 주사제로서 사용하는 경우에는 사용시에 희석하여 사용할 수도 있다. 또한, 본 발명의 의약 제제를 사용하여 점적제를 필요할 때에 조제할 수도 있다. 예를 들어, 수액 중에 본 발명의 의약 제제를 첨가하여 점적제를 조제할 수 있다. 또는 투석시에 투석액

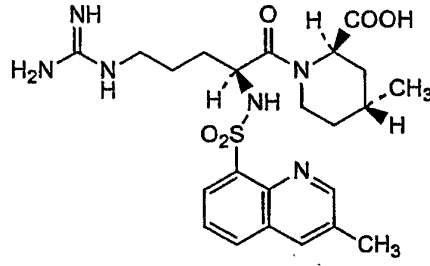
에 첨가하여 사용할 수도 있다.

- [0104] 본 발명의 의약 제제의 충전에 사용되는 용기는 용량이 약 1ml 이상 약 20ml 이하인 용기이면 되고, 형상이나 재질은 특별히 한정되지 않는다. 의약 제제의 충전에 통상적으로 사용되고 있는 유리제 앰플, 유리제 또는 플라스틱제 바이알, 폴리머제의 백 등을 적절히 사용할 수 있다. 의료 현장에서의 편리성을 고려하면, 용기의 용량으로서는 약 10ml 이하가 바람직하고, 약 2ml 가 가장 바람직하다. 본 발명의 의약 제제는 유효 성분인 상기 일반식 (I) 로 표현되는 알기닌아미드류를 약 1mg/ml 이상 약 10mg/ml 이하의 농도로 함유하지만, 바람직하게는 약 5mg/ml 의 농도이다. 용기 중에 함유되는 알기닌아미드류의 중량은 바람직하게는 약 10mg 이다. 용기로서는 유리제 앰플이 바람직하다.
- [0105] 본 발명의 의약 제제는 예를 들어, 앰플에 충전된 형태의 의약 제제로부터 주사통에 용액을 흡인하고, 그 후, 이 용액을 수액에 혼합하여 점적제를 조제하는 것도 고려한 경우, 주사통에 흡인하기 쉬운 용액을 포함하는 것이 바람직하다. 그러한 의약 제제로서는 용액의 점도가 25℃ 에서 약 $35.8s^{-1}$ 의 전단 속도에서 약 $15Pa \cdot s$ 이하인 것이 바람직하고, 특히 바람직하게는 용액의 점도가 25℃ 에서 약 $71.6s^{-1}$ 의 전단 속도에서 약 $10Pa \cdot s$ 이하이다. 점도는 후술하는 실시예에서 나타내는 바와 같이 25℃ 에서 회전 점도계 (B 형) 를 사용하여 측정할 수 있다.
- [0106] 본 발명의 의약 조성물에 함유되는 용액은 적어도 물을 함유하고 있는데, 다른 용제의 존재를 배제하는 것은 아니다. 상기 용액은 바람직하게는 30%(w/v) 이상의 물을 함유하고 있다. 더욱 바람직하게는 35%~55%(w/v) 의 물을 함유하는 용액이다.
- [0107] 알기닌아미드류를 약 1mg/ml 이상 약 10mg/ml 이하의 농도로 용해한 용액의 조성은 특별히 한정되지 않고, 여러 가지의 조성이 가능하다. 바람직한 처방의 일례를 들면, 알기닌아미드류의 용해를 위해 1가 알코올을 첨가한 처방을 들 수 있다. 1가 알코올로서는 메탄올, 에탄올 등 약학적으로 허용될 수 있는 것이면 어느 것이나 사용할 수 있지만, 본 발명에서는 에탄올을 사용하는 것이 바람직하다. 에탄올을 사용하는 경우에는 에탄올에 기인하는 중추 억제 작용 등을 고려하여 용액 중의 농도를 약 25%(w/v) 이하, 바람직하게는 20%(w/v) 이하로 하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 10%~25%(w/v), 더욱 바람직하게는 10%~20%(w/v), 가장 바람직하게는 15%~20%(w/v) 이다.
- [0108] 안전성을 고려하여 1가 알코올의 양을 저감시키는 경우에는 다가 알코올을 용해 보조제로서 첨가할 수 있다. 본 명세서에 있어서, 다가 알코올이란 2가 이상의 알코올을 의미하지만, 당류는 포함하지 않는 개념으로서 사용한다. 다가 알코올로서는 약학적으로 허용될 수 있는 것이면 사용할 수 있지만, 본 발명에 있어서는 2가 또는 3가의 다가 알코올이 바람직하고, 특히 바람직한 것은 글리세린이다. 다가 알코올의 함유량은 특별히 한정되지 않지만, 약 30%(w/v)~약 60%(w/v), 보다 바람직하게는 약 40%(w/v)~약 55%(w/v) 의 범위에서 사용할 수 있다.
- [0109] 본 발명의 의약 제제 또는 의약 조성물에는 당류를 사용할 수도 있지만, 당류로서는 예를 들어 글루코스, 푸룩토스 등의 당류, 또는 자일리톨, 소르비톨 등의 당 알코올을 들 수 있다. 이들 중 소르비톨이 바람직하다. 단, 당류의 사용은 용액의 점도를 상승시키는 경우가 있어, 당류를 대량 첨가하는 것은 일반적으로는 바람직하지 못하다. 따라서, 본 발명의 의약 제제는 당류를 대량으로 함유하지 않는 것이 바람직하고, 당류의 함유량은 예를 들어 약 30%(w/v) 이하, 바람직하게는 25%(w/v) 이하인 것이 바람직하다. 또한, 실질적으로 당류를 함유하지 않는 것도 바람직하다.
- [0110] 본 발명의 의약 제제는 알기닌아미드류를 상기 1가 알코올류 등을 함유하는 용액에 용해함으로써 조제할 수 있다. 용액에는 필요에 따라 다가 알코올류 및/또는 당류를 첨가할 수 있다. 용해시에는 순서 및 조건 등은 특별히 한정되지 않지만, 먼저 알기닌아미드류를 1가 알코올류, 또는 1가 알코올과 다가 알코올류 및/또는 당류와의 혼합물에 용해하고, 그 후에 물을 첨가하여 조제하는 것이 바람직하다.
- [0111] 본 발명의 의약 제제는 가열 멸균 후에 유효 성분 이외의 물질의 생성이 실질적으로 억제된 안정된 제제이다. 보다 바람직하게는 가열 멸균 후에 40℃ 에서 6개월 보존할 때에, 유효 성분 이외의 물질 (개개의 분해물) 의 생성량이, 약 0.2% 이하로 억제된 제제이다. 유효 성분 이외의 생성이 실질적으로 억제된 의약 제제인지의 여부는 후술하는 실시예에서 기술하는 바와 같이, 가열 멸균 후의 용액을 HPLC 에 의해 분석함으로써 용이하게 확인할 수 있다. 여기서 가열 멸균이란 의약으로서의 안전성을 담보할 수 있는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 통상, 121℃, 20분의 가열 멸균 및 그것과 같은 정도의 효과를 갖는 것을 사용할 수 있다. 본 발명의 유효 성분 이외의 물질 (개개의 분해물) 이란, 유효 성분에 유래하는 분해물 및 그 밖의 미지 화합물을 들

수 있다. 예를 들어, 유효 성분이 아가트로반인 경우에는 유효 성분 이외의 물질로서 이하의 주분해물 (분해물 i) 및 기타 미지 화합물이 포함된다.



아가트로반



분해물 i

[0112]

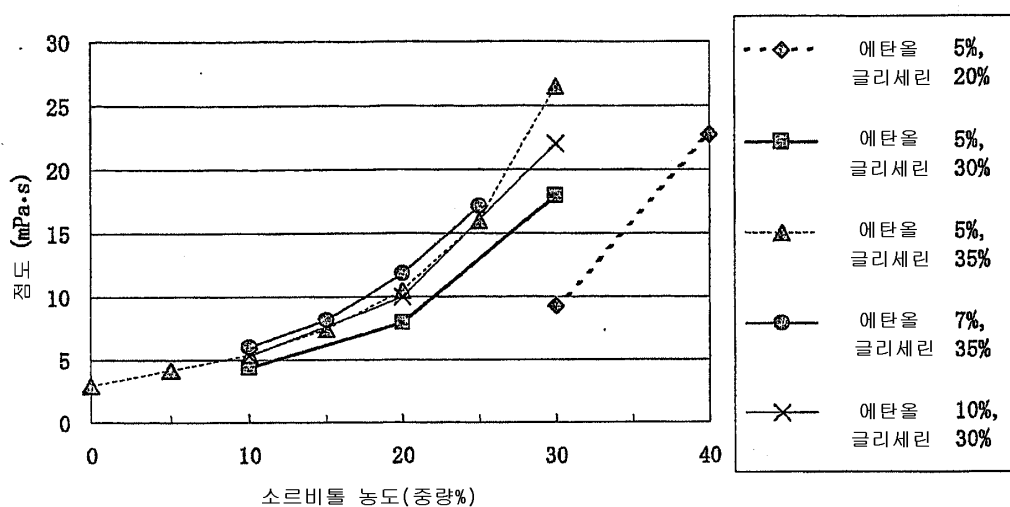
[0113] 가열 멸균 후에도 유효 성분 이외의 물질의 생성이 실질적으로 억제된 안정된 의약 제제의 예로서, 알기닌아미드류를 함유하는 상기 용액을 조제한 후, 가열 멸균 전에 용액의 pH 를 조정한 의약 제제를 들 수 있다. 용액의 pH 로서는 약 4~약 7 인 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 약 5~약 7 이다. pH 의 조정은 통상의 pH 조절제를 사용하여 실시할 수 있다. 예를 들어, 염산 또는 수산화 나트륨 등의 pH 조절제를 사용할 수 있다.

[0114] 상기한 바와 같이 하여, 알기닌아미드류를 함유하는 용액을 조제하고, 필요에 따라 pH 의 조정 등을 실시한 후, 세정된 앰플 등의 용기에 분주하여 용폐(溶閉)하고, 또한 가열 멸균을 행함으로써 본 발명의 의약 제제를 조제할 수 있다.

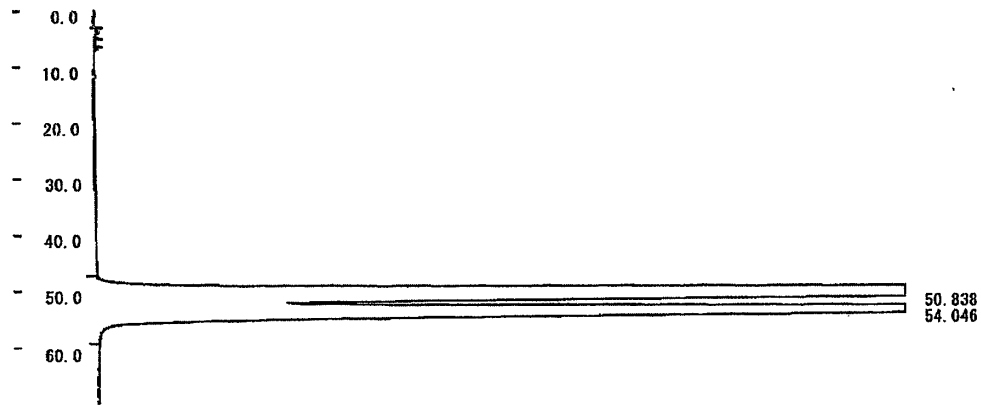
[0115] 본 발명에 의해 제공되는 의약 조성물은 유효 성분인 상기 일반식 (I) 로 표현되는 상기 알기닌아미드류, 그 염 및 그들의 수화물로 이루어지는 군에서 선택되는 물질을 약 1mg/ml 이상, 또한 약 10mg/ml 의 농도로 함유하고, 또한 점도가 25℃ 에서 약 35.8s⁻¹ 의 전단 속도에서 약 15mPa·s 이하인 용액을 포함하는 의약 조성물이다. 이 의약 조성물은 바람직하게는 용량이 약 1mg/ml 이상, 또한 약 20mg/ml 이하의 용기에 충전되지만, 용기의 용량은 상기한 것에 한정되지 않는다.

도면

도면1



도면2



** 정량계산결과 **

CH	PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	2	50.838	4930352	50987			64.2154	
	3	54.046	2747486	27818	v		35.7846	
TOTAL			7677837	78805			100	

도면3

