



(21) 申請案號：112144715

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 20 日

(51) Int. Cl. :

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K31/13 (2006.01)

A61K38/38 (2006.01)

A61K47/26 (2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

(30) 優先權：2023/02/01

南韓

10-2023-0013947

(71) 申請人：韓商安康尼克治療有限公司 (南韓) ONCONIC THERAPEUTICS INC. (KR)

南韓

(72) 發明人：金愛梨 KIM, AERI (KR)；尹禎敏 YUN, JUNGMIN (KR)；金 約翰 KIM, JOHN

(CA)

(74) 代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：1 共 29 頁

(54) 名稱

注射用組合物、包含其之醫藥調配物以及製備該組合物之方法


















(57) 摘要

本發明係關於注射用組合物、包括該組合物之醫藥調配物以及製備該組合物之方法。本發明之注射用組合物包括：作為活性成分之氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽；及 SBE-β-CD。

The present invention relates to an injectable composition, a pharmaceutical formulation comprising the same, and a method for preparing the same. The injectable composition according to the present invention comprises: azetidin-1-yl{8-[(2,6-dimethylbenzyl)amino]-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl} methanone citrate as active ingredient; and SBE-β-CD.

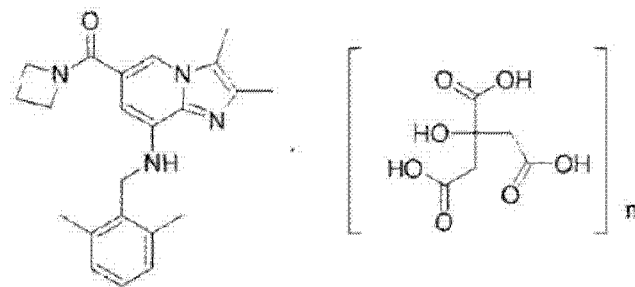
指定代表圖：

實例

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

【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

注射用組合物、包含其之醫藥調配物以及製備該組合物之方法

【英文發明名稱】

INJECTABLE COMPOSITION, PHARMACEUTICAL FORMULATION INCLUDING THE SAME, AND METHOD FOR PREPARING THE COMPOSITION

【中文】

本發明係關於注射用組合物、包括該組合物之醫藥調配物以及製備該組合物之方法。本發明之注射用組合物包括：作為活性成分之氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽；及 SBE- β -CD。

【英文】

The present invention relates to an injectable composition, a pharmaceutical formulation comprising the same, and a method for preparing the same. The injectable composition according to the present invention comprises: azetidin-1-yl{8-[(2,6-dimethylbenzyl)amino]-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}methanone citrate as active ingredient; and SBE- β -CD.

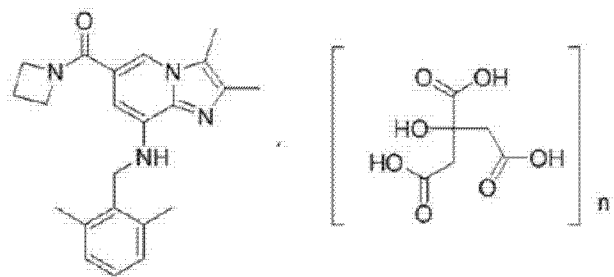
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

注射用組合物、包含其之醫藥調配物以及製備該組合物之方法

【英文發明名稱】

INJECTABLE COMPOSITION, PHARMACEUTICAL FORMULATION INCLUDING THE SAME, AND METHOD FOR PREPARING THE COMPOSITION

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種包含咪唑并[1,2-a]吡啶化合物或其鹽的注射用組合物、包含其的醫藥調配物以及其製備方法。

【先前技術】

【0002】 通常，候選物質(藥物)不僅需要具有所需的生物特性，亦需要能夠用於醫藥用途的物理特性，從而可以考慮將其開發為藥物。然而，儘管具有極優異之活性，但從藥劑學的觀點來看，由於其低穩定性，該藥物通常難以應用於工業化。

【0003】 特定言之，在各種調配物中，注射用調配物以液體狀態注射至體內，因此需要具有對注射溶劑的高溶解度。然而，取決於 pH 條件，許多藥物溶解性差或具有低溶解度或穩定性，因此難以製備成注射用調配物。為了解決此等問題，需要選擇適當的注射溶劑以及足夠量的添加劑，諸如增溶劑、穩定劑及其類似物。然而，大量的添加劑可能會降低穩定性、生產率及其類似特性，或者當注射至體內時可能會引起疼痛。因此，開發一種可用於注射且具有優異穩定性之調配物係極困難的。

【0004】 同時，咪唑并[1,2-a]吡啶化合物或其醫藥學上可接受之鹽

係用於預防或治療胃腸道炎性疾病或胃酸相關性疾病(例如消化性潰瘍、胃十二指腸潰瘍、胃炎、胃食道逆流(GERD)、非糜爛性反流病(NERD)等)的醫藥原料。

【0005】 因此，發明者進行了廣泛的努力來開發對咪唑并[1,2-a]吡啶化合物或其醫藥學上可接受之鹽而言具有優異的溶解度及穩定性的極穩定的注射用調配物，從而完成本發明。

【0006】

相關技術文獻

專利文獻

(專利文獻 1)韓國登記專利公開案第 10-1777971 號

【發明內容】

【0007】

技術問題

本發明之一個目的為提供一種具有優異的溶解度及/或穩定性之注射用組合物，其包含咪唑并[1,2-a]吡啶化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為活性成分。

【0008】 本發明之另一個目的為提供一種包含該注射用組合物之醫藥調配物。

【0009】 本發明之另一個目的為提供一種包含該醫藥調配物的套組。

【0010】 本發明之另一個目的為提供一種製備該注射用組合物或醫藥調配物之方法。

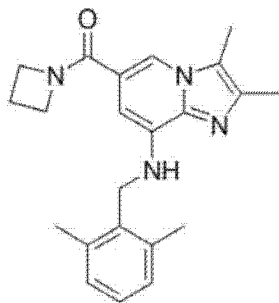
【0011】

技術方案

用於本發明之一個目的之注射用組合物包含：氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽作為活性成分；及磺丁基醚- β -環糊精(以下稱為 SBE- β -CD)。

【0012】 在本發明中，氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮係由以下化學式 1 表示的化合物 1:

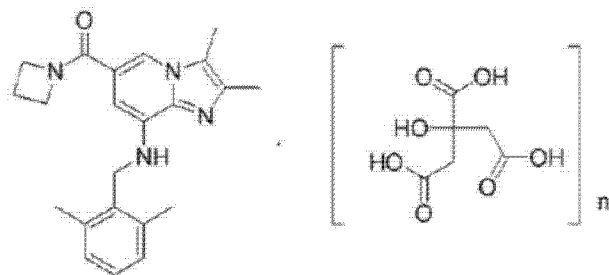
<化學式 1>



【0013】 本發明之活性成分係化學式 1 所示之化合物 1 的檸檬酸鹽，並且在下文中，“氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽”及“化合物 1 的檸檬酸鹽”係指彼此相同的東西。

【0014】 化合物 1 的檸檬酸鹽可以由下文之化學式 2 表示。

<化學式 2>



【0015】 在上述化學式 2 中，n 可為 0.3 至 1.3，例如 0.5 至 1。

【0016】 與作為游離鹼的化合物 1 相比，作為本發明活性成分的化合物 1 的檸檬酸鹽顯示出極優異的生物利用度，並且係在預防或治療胃腸道炎性疾病或胃酸相關性疾病中顯示出極優異效果之藥物。具體而言，當口服投與時，與作為游離鹼之化合物 1 相比，化合物 1 的檸檬酸鹽在短時間內達到最高血藥濃度，C_{max} 顯著高出 11 倍或更高，並且 AUC 與其相比亦可高出至少 5 倍或更高。

【0017】 化合物 1 之檸檬酸鹽在低於 pH 3 時顯示出極優異之溶解度，但在 pH 3 或更高，尤其在 pH 3.3 或更高時，顯示出極低的溶解度，處於低於 1.5mg/ml 的水平。然而，藉由將 SBE-β-CD 與化合物 1 的檸檬酸鹽一起使用，即使在 pH 3 或更高的條件下，本發明之注射用組合物亦可提高化合物 1 的檸檬酸鹽的溶解度及穩定性。

【0018】 即使將 2-羥丙基-β-環糊精(HP-β-CD)及聚乙二醇用於化合物 1 的檸檬酸鹽，亦可能不會增加化合物 1 的檸檬酸鹽在 pH 3 或更高時的溶解度，並且聚山梨酯如 Tween 80 可能不會提高化合物 1 的檸檬酸的穩定性。相反，本發明之注射用組合物可以包含 SBE-β-CD 以提高化合物 1 的檸檬酸鹽在 pH 3 或更高時的溶解度及穩定性。

【0019】 當化合物 1 的檸檬酸鹽含量小於 1 mg/ml 時，可能需要注射大量的注射用溶液以展現足夠的治療效果，此可能會導致投與困難。

【0020】 在一個實施例中，基於 100 重量%的注射用組合物的總固體含量，所包含的化合物 1 的檸檬酸鹽的量可以為 1 至 10 重量%。當注射用組合物為液相時，100 重量%的固體含量可以指除注射溶劑之外的組分的重量總和為 100%的情況。當注射用組合物為固相時，100 重量%的固體含量可以指注射用組合物的總重量為 100%的情況。

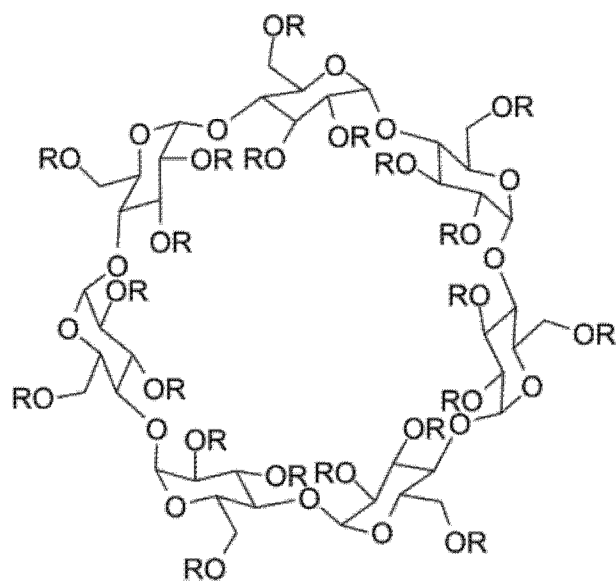
【0021】 當基於 100 重量%的注射用組合物的總固體含量，化合物 1 的檸檬酸鹽的量小於 1 重量%時，可能需要注射大量的注射用溶液以展現出足夠的治療效果，此可能會導致投與困難。此外，當基於 100 重量%的注射用組合物的總固體含量，化合物 1 的檸檬酸鹽大於 10 重量%時，化合物 1 的檸檬酸鹽可能難以充分溶解，其可能容易沉澱。

【0022】 在一個實施例中，化合物 1 的檸檬酸鹽可以以每單位調配物的注射用組合物包含 1mg 或更多且 30mg 或更少，例如 5mg 或更多且 30mg 或更少的量。

【0023】 在本發明中，SBE- β -CD 可為用於提高化合物 1 的檸檬酸鹽在 pH 3 或更高時的溶解度的溶解助劑及/或用於防止化合物 1 的檸檬酸鹽沉澱的穩定劑。

【0024】 在本發明中，SBE- β -CD 可為由以下化學式 3 表示的化合物(磺丁基醚- β -環糊精鈉鹽)，其具有將鈉添加至磺丁基醚- β -環糊精中的形式。

<化學式 3>



【0025】 在一個實施例中，在本發明之注射用組合物中，化合物 1 的檸檬酸鹽與 SBE- β -CD 的重量比可以為 1:5 至 1:60 或 1:10 至 1:60。

【0026】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可包含化合物 1 的檸檬酸鹽；SBE- β -CD；及 pH 調節劑。在此情況下，可以不受限制地使用 pH 調節劑，只要其係在製備注射用組合物中控制 pH 的常規 pH 調節劑，諸如氫氧化鈉。

【0027】 在本發明中，包含化合物 1 的檸檬酸鹽及 SBE- β -CD 的注射用組合物可以不需要包含除 pH 調節劑之外的其他添加劑，但亦可進一步視情況包含但不限於此項技術中常用的等張劑、緩衝劑、滲透劑及其類似物。

【0028】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可包含化合物 1 的檸檬酸鹽；SBE- β -CD；及白蛋白。在本發明中，當與化合物 1 的檸檬酸鹽及 SBE- β -CD 一起使用時，即使在 pH 3 或更高時，白蛋白亦可提高化合物 1 的檸檬酸鹽的溶解度及穩定性。

【0029】 本發明中的白蛋白可以包含重組白蛋白或自人血漿純化的白蛋白。

【0030】 在一個實施例中，白蛋白的量可以為每單位調配物的注射用組合物 1mg 或更多且 60mg 或更少。

【0031】 在一個實施例中，基於 100 重量%的注射用組合物的總固體含量，白蛋白的量可以為 0.1 至 10 重量%，例如 0.2 至 7 重量%、0.25 至 7 重量%、0.28 至 6.9 重量%或 0.29 至 6.8 重量%。

【0032】 在一個實施例中，當注射用組合物的劑型係包含注射溶劑的液體注射用調配物時，白蛋白的量可為每 100 ml 注射用組合物 105 mg

至 1560 mg，尤其 106 mg 至 1553 mg。

【0033】 在一個實施例中，SBE- β -CD 及白蛋白的重量比可為 7:1 至 300:1。

【0034】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可包含化合物 1 的檸檬酸鹽；SBE- β -CD；以及選自白蛋白、離胺酸及精胺酸中的兩種或更多種。

【0035】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可包含化合物 1 的檸檬酸鹽；SBE- β -CD；及凍乾劑(lyophilizer)。

【0036】 凍乾劑的實例可包含甘露醇、海藻糖及其類似物，其可單獨使用或組合使用。凍乾劑與 SBE- β -CD 一起可以進一步提高化合物 1 的檸檬酸鹽的穩定性，因此可以提高注射用組合物的固體內容物或冷凍乾燥產品的穩定性。

【0037】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可包含化合物 1 的檸檬酸鹽；SBE- β -CD；以及甘露醇及海藻糖中至少一種或多種。

【0038】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可包含化合物 1 的檸檬酸鹽；SBE- β -CD；白蛋白；及凍乾劑。該凍乾劑與 SBE- β -CD 及白蛋白一起使用，可進一步提高化合物 1 的檸檬酸鹽穩定性。

【0039】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可包含化合物 1 的檸檬酸鹽；SBE- β -CD；白蛋白；以及甘露醇及海藻糖中至少一種或多種。

【0040】 在一個實施例中，化合物 1 的檸檬酸鹽與凍乾劑的重量比可以為 1:5 至 1:10。例如，化合物 1 的檸檬酸鹽與凍乾劑的重量比可為 1:7 至 1:8。

【0041】 本發明之注射用組合物可為液相或固相。

【0042】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可包含化合物 1 的檸檬酸鹽、SBE- β -CD 及水性介質。在此情況下，水性介質可為注射溶劑，並且注射溶劑的實例可以包含但不特別限於注射用水、生理鹽水注射液、林格氏溶液等，具體地，可為注射用水。

【0043】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可為無色及透明的。

【0044】 本發明之注射用組合物的 pH 可為 3 或更高。pH 小於 3 的注射用調配物可能在給藥時引起疼痛，並增加作為活性成分的化合物 1 的檸檬酸鹽的分解產物，因此當考慮安全性及穩定性時，較佳地 pH 至少為 3 或更高。

【0045】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物的 pH 可為 3 或更高至 4.9 或更低，可為 3 或更高、3.5 或更高、3.7 或更高、3.75 或更高，3.8 或更高，3.95 或更高，或者 4 或更高，並且可為 4.9 或更低、4.7 或更低，或者 4 或更低。例如，本發明之注射用組合物的 pH 可為 3 至 4.7、3.5 至 4.9、3.5 至 4.7、3.5 至 4、3.7 至 4、3.75 至 4.7、3.75 至 3.95、4 至 4.7、4 至 4.9、3.75 至 4.9 或 3.75 至 4。

【0046】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可為包含化合物 1 的檸檬酸鹽及 SBE- β -CD 的液體調配物。

【0047】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可為包含化合物 1 的檸檬酸鹽、SBE- β -CD 及白蛋白的液體調配物。

【0048】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可為無色透明的液體調配物，其包含化合物 1 的檸檬酸鹽、SBE- β -CD 及水性介質，並且

pH 為 3 或更高至 4.9 或更低。

【0049】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可為無色透明的液體形式，其包含化合物 1 的檸檬酸鹽、SBE- β -CD、白蛋白及注射溶劑，並且 pH 為 3 或更高至 4.9 或更低，例如 pH 為 3.75 至 4.9。

【0050】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可為粉末形式的固相。可以將液相的注射用組合物乾燥以獲得粉末形式。乾燥可以藉由習知乾燥方法進行，例如冷凍乾燥、旋轉蒸發乾燥、噴霧乾燥、流化床乾燥或其類似方法。在一個實施例中，本發明之注射用組合物可為冷凍乾燥產品。

【0051】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可為包含化合物 1 的檸檬酸鹽及 SBE- β -CD 的乾燥產品。

【0052】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可為包含化合物 1 的檸檬酸鹽、SBE- β -CD 及凍乾劑的乾燥產品。

【0053】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可為包含化合物 1 的檸檬酸鹽、SBE- β -CD 及白蛋白的乾燥產品。

【0054】 在一個實施例中，本發明之注射用組合物可為包含化合物 1 的檸檬酸鹽、SBE- β -CD、白蛋白及凍乾劑的乾燥產品。

【0055】 用於本發明另一目的之醫藥調配物可以包含化合物 1 的檸檬酸鹽及 SBE- β -CD。

【0056】 在一個實施例中，本發明之醫藥調配物可為包含化合物 1 的檸檬酸鹽及 SBE- β -CD 的注射用調配物。在此情況下，注射用調配物可以包含注射溶劑。

【0057】 本發明之注射用調配物可以對活性成分具有優異的溶解

度，並且對溫度及/或濕度具有優異的穩定性。

【0058】 在一個實施例中，本發明之醫藥調配物可為包含化合物 1 的檸檬酸鹽、SBE- β -CD 及白蛋白的注射用調配物。在此情況下，注射用調配物可以包含注射溶劑。

【0059】 在一個實施例中，包含化合物 1 的檸檬酸鹽及 SBE- β -CD 的注射用調配物的 pH 可以為 3 或更高至 4.9 或更低。

【0060】 在一個實施例中，包含化合物 1 的檸檬酸鹽及 SBE- β -CD 的注射用調配物的 pH 可為 3.75 或更高且小於 4，或 4 或更高至 4.9 或更低。

【0061】 在一個實施例中，本發明之醫藥調配物可為包含化合物 1 的檸檬酸鹽及 SBE- β -CD 的冷凍乾燥產品。在此情況下，冷凍乾燥產品可以包含甘露醇及/或海藻糖。

【0062】 在一個實施例中，本發明之醫藥調配物可為包含化合物 1 的檸檬酸鹽、SBE- β -CD 及白蛋白的冷凍乾燥產品。在此情況下，冷凍乾燥產品可以包含甘露醇及/或海藻糖。

【0063】 本發明之冷凍乾燥產品可以藉由確保對溫度及/或濕度的優異穩定性而長期儲存，並且可以藉由溶解在作為水性介質的注射溶劑中而容易地配製成注射用調配物。在此情況下，所獲得的注射用調配物的 pH 可以為 3 或更高至 4.9 或更低，3 或更高至 4.7 或更低，3.75 或更高至 4.9 或更低，或 3.75 或更高至 4.7 或更低。

【0064】 在一個實施例中，製備本發明之注射用組合物的方法可以包含混合化合物 1 的檸檬酸鹽、SBE- β -CD 及水性介質。例如，該步驟可以藉由將 SBE- β -CD 添加至水性介質中，接著在 SBE- β -CD 水溶液中混合

化合物 1 的檸檬酸鹽來進行。藉由混合化合物 1 的檸檬酸鹽、SBE- β -CD 及水性介質而獲得的溶液的 pH 可為 3 至 4.9，尤其 3.5 至 4，或 3.75 至 3.95。

【0065】 包含化合物 1 的檸檬酸鹽及 SBE- β -CD 的液體混合物可為本發明之注射用調配物。該注射用調配物的 pH 可為 3 至 4.9，尤其 3.5 至 4，或 3.75 至 3.95。

【0066】 可以進行將液體混合物冷凍乾燥的製程，接著可以製備本發明之冷凍乾燥產品。

【0067】 在一個實施例中，製備本發明之注射用組合物的方法可以包含將化合物 1 的檸檬酸鹽、SBE- β -CD、白蛋白及水性介質混合。例如，該步驟可以包含：在水性介質中混合化合物 1 的檸檬酸鹽及 SBE- β -CD；並將白蛋白添加至含有化合物 1 的檸檬酸鹽及 SBE- β -CD 的混合溶液中。藉由混合化合物 1 的檸檬酸鹽、SBE- β -CD、白蛋白及水性介質而獲得的溶液的 pH 可為 3 至 4.9，尤其 4 至 4.9，或 4 至 4.7。

【0068】 包含化合物 1 的檸檬酸鹽、SBE- β -CD 及白蛋白的液體混合物，或者其中進一步包含 pH 調節劑的液體混合物，可為根據本發明之注射用調配物。該注射用調配物的 pH 可為 3 至 4.7，尤其 4 至 4.9，或 4 至 4.7。

【0069】 該製備方法亦可包含向液體混合物中添加甘露醇及/或海藻糖。

【0070】 該製備方法亦可包含將經添加甘露醇及/或海藻糖的液體混合物乾燥。乾燥可以藉由冷凍乾燥製程進行。在此情況下，可以製備本發明之冷凍乾燥產品。

【0071】 冷凍乾燥產品可以再次溶解在水性介質，諸如注射溶劑等中，以構成液體注射用調配物。甚至在構成液體注射用調配物時，冷凍乾燥產品亦可再次溶解以獲得無色透明的性質。在此情況下，液體注射用調配物的 pH 可為 3 至 4.9。

【0072】 根據本發明之套組可包含：冷凍乾燥產品，其包含作為活性成分的氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽、磺丁基醚-β-環糊精(SBE-β-CD)、及注射溶劑。

【0073】 套組中的冷凍乾燥產品與上文所述基本相同，因此將省略其重複的詳細描述。

【0074】 套組中的注射溶劑可以與上文所述水性介質實質上相同。因此，將省略其重複的詳細描述。

【0075】 在套組中，冷凍乾燥產品及注射溶劑可以分開容納在各容器中以構成一個套組。

【0076】 (1)本發明之注射用組合物包含：氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽作為活性成分；及磺丁基醚-β-環糊精(SBE-β-CD)。

【0077】 (2)根據上述(1)的注射用組合物可以進一步包含白蛋白。

【0078】 (3)根據上述(1)或(2)的注射用組合物可進一步包含甘露醇或海藻糖作為凍乾劑。

【0079】 (4)根據上述(1)至(3)中任一項所述的注射用組合物亦可含有白蛋白作為溶解助劑；以及甘露醇或海藻糖作為凍乾劑。

【0080】 (5)根據上述(1)至(4)中任一項所述的注射用組合物可為 pH

為 3 或更高至 4.9 或更低的液相。

【0081】 (6)根據上述(1)至(5)中任一項所述的注射用組合物可為 pH 為 3 至 3.95 的無色透明的液相。

【0082】 (7)根據上述(1)至(6)中任一項所述的注射用組合物可為 pH 為 4 至 4.9 的無色透明的液相。

【0083】 (8)根據上述(1)至(4)中任一項所述的注射用組合物可為作為冷凍乾燥產品的固相。

【0084】 (9)本發明之醫藥調配物包含：氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽作為活性成分；及磺丁基醚- β -環糊精(SBE- β -CD)。

【0085】 (10)根據上述(9)的醫藥調配物可以進一步包含白蛋白。

【0086】 (11)根據上述(9)或(10)的醫藥調配物可以進一步包含甘露醇或海藻糖作為凍乾劑。

【0087】 (12)根據上述(9)至(11)中任一項的醫藥調配物可以進一步包含白蛋白；以及甘露醇或海藻糖作為凍乾劑。

【0088】 (13)根據上述(9)至(12)中任一項所述的醫藥調配物可為注射劑或冷凍乾燥產品。

【0089】 (14)製備本發明之注射用組合物的方法包含：藉由混合磺丁基醚- β -環糊精(SBE- β -CD)及水性介質製備 SBE- β -CD 溶液；將氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽混合於 SBE- β -CD 溶液中。

【0090】 (15)在根據上述(14)所述的製備方法中，可以混合氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}

甲酮檸檬酸鹽而獲得具有無色透明性質的溶液。

【0091】 (16)根據上述(14)或(15)的製備方法可以進一步包含：在混合氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽之後，混合白蛋白。

【0092】 (17)根據上述(16)所述的製備方法亦可包含：將其中經混合白蛋白的溶液乾燥。

【0093】 (18)根據上述(16)或(17)的製備方法亦可包含：向經混合白蛋白的溶液中添加甘露醇或海藻糖；以及將經添加甘露醇或海藻糖的溶液乾燥。

【0094】 (19)在根據上述(14)至(18)中任一項所述的製備方法中，混合氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽而得到的溶液的 pH 可以為 3 至 4.9。

【0095】 (20)在根據上述(16)至(19)中任一項所述的製備方法中，經混合白蛋白的溶液的 pH 可為 4 至 4.7。

【0096】 (21)在根據上述(16)至(20)中任一項所述的製備方法中，經混合白蛋白的溶液的 pH 為 4 至 4.9，該製備方法亦可包含：乾燥該經混合白蛋白的溶液。

【0097】 (22)根據上述(1)至(8)中任一項所述的注射用組合物可為用於預防或治療胃腸道炎性疾病或胃酸相關性疾病的醫藥組合物。

【0098】 (23)本發明提供一種預防或治療胃腸道炎性疾病或胃酸相關性疾病的方法，該方法包括治療有效量的根據上述(1)至(8)中任一項所述的注射用組合物。

【0099】 (24)本發明提供根據上述(1)至(8)中任一項所述的注射用組

合物在製備用於預防或治療胃腸道炎性疾病或胃酸相關性疾病的藥物中的用途。

【0100】 (25)本發明提供根據上述(1)至(8)中任一項所述的注射用組合物用於預防或治療胃腸道炎性疾病或胃酸相關性疾病的用途。

【0101】

有益效果

根據本發明之注射用組合物、包含其的醫藥調配物以及其製備方法，本發明之注射用組合物可以確保氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽的優異溶解度及穩定性。就穩定性而言，由於在高溫、高濕及/或長期應力條件下性質沒有變化，並且氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽不分解而是穩定保存，因此可提供具有優異的長期儲存穩定性的注射用調配物及提供易於製備為注射用調配物的冷凍乾燥產品。

【0102】 因此，包含具有極優異的生物利用度的氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽作為活性成分的注射用組合物亦可具有預防或治療胃腸道炎性疾病或胃酸相關性疾病的優異效果。

【圖式簡單說明】

【0103】

圖 1 係顯示能夠確認本發明實施例之冷凍乾燥產品的特性的圖片的視圖。

【實施方式】

【0104】 在下文中，將參考實例描述本發明。提供以下實例僅用於舉例說明本發明之目的，因此本發明之內容不限於此。

【0105】

製備實例 1: 化合物 1 的檸檬酸鹽的製備

根據以下方法獲得氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽。具體而言，如韓國登記專利公開案第 10-1777971 號中所述，獲得氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮。所獲得的氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮的 NMR 分析結果如下。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7.63(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.13(dd, $J=8.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.06-7.04(m, 2H), 6.42(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.86-4.84(m, 1H), 4.41-4.28(m, 4H), 4.37(d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.75-3.69(m, 1H), 2.43-2.34(m, 13H)。

【0106】 隨後，將獲得之氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮在醇溶劑(異丙醇，IPA)中混合並攪拌，接著在約 30°C 至 35°C 下真空乾燥以獲得乾燥產物，取約 10 g 該乾燥產物並與約 167 g 丙酮一起攪拌。向其中緩慢滴加檸檬酸(約 5 g)溶解在丙酮(約 33 g)中得到的溶液 60 分鐘或更長時間，並在相同溫度下攪拌 1 小時。將所得混合物冷卻至約 20°C 至 25°C 並進一步攪拌約 1 小時，之後過濾所得固體，用丙酮洗滌，並真空乾燥，得到氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽。所獲得的氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑

并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽的 NMR 分析結果如下。

^1H 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)

【0107】

實例 1-35：注射用調配物的製備

按照下述表 1 至 4 所示的量，稱取上述製備實例 1 中得到的氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽(化合物 1 的檸檬酸鹽)、SBE- β -CD 及 10%白蛋白或甘露醇，在預定量的注射用水中混合，充分攪拌使其完全溶解。所得溶液的 pH 及性質亦顯示於下表 1 至 4 中。

【0108】 在下表 1 至 4 的實例中，在包含白蛋白的注射用調配物的情況下，將化合物 1 的檸檬酸鹽及 SBE- β -CD 以及任選的甘露醇在注射用水中混合並充分攪拌，接著按照表 1 至 4 中所示的含量加入 10%白蛋白並攪拌。

[表 1]

組分	實例分類						
	1	2	3	4	5	6	7
化合物 1 的檸檬酸鹽(mg)	5	5	5	5	5	5	5
SBE- β -CD (mg)	50	70	200	300	70	200	300
10%白蛋白(μL) (白蛋白含量, mg)	-	-	-	-	50 (5)	50 (5)	50 (5)
注射用水(μL)	950	930	800	700	880	750	650
pH	3.75	3.8	3.8	3.95	4.5	4.5	4.5
性質	透明溶液	透明溶液	透明溶液	透明溶液	透明溶液	透明溶液	透明溶液

[表 2]

組分	實例分類											
	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
化合物 1 的檸檬酸鹽(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%白蛋白(μL) (白蛋白含量，mg)	-	-	-	-	-	-	10 (1)	10 (1)	10 (1)	10 (1)	10 (1)	10 (1)
甘露醇(mg)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
注射用水(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
性質	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液

[表 3]

組分	實例分類											
	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
化合物 1 的檸檬酸鹽(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%白蛋白(μL) (白蛋白含量，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)
甘露醇(mg)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
注射用水(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
性質	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液

[表 4]

組分	實例分類			
	32	33	34	35
化合物 1 的檸檬酸鹽(mg)	5	5	5	5
SBE-β-CD (mg)	200	250	300	300
10%白蛋白(μL) (白蛋白含量，mg)	100 (10)	100 (10)	100 (10)	50 (5)
甘露醇(mg)	40	40	40	
注射用水(μL)	700	650	600	650
pH	4.58	4.65	4.64	4.5
性質	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液	透明 溶液

【0109】 參考上表 1 至 4，可以證實根據實例 1 至 35 獲得的所有注

射用調配物均為無色透明溶液。

【0110】 在 pH 小於 3 的條件下，化合物 1 的檸檬酸鹽可以用於獲得不含 SBE- β -CD 的透明溶液，但在 pH 為 3 或更高時，溶解度迅速降低，並且由於 SBE- β -CD，化合物 1 的檸檬酸鹽在 pH 為 3 至 4.7 時可表現出優異的溶解度。可以證實，即使使用各種已知的溶解助劑，化合物 1 的檸檬酸鹽的溶解度在 pH 3 或更高的範圍內可能亦不會得到改善，但藉由進一步包含白蛋白及/或甘露醇，溶解度可僅由於 SBE- β -CD 而得到改善。

【0111】

實例 36-52：冷凍乾燥產品的製備

根據上述製備實例 1 獲得的氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽(化合物 1 的檸檬酸鹽)、SBE- β -CD 及 10%白蛋白按下表 5 所示的量稱量，在預定量的注射用水中混合，充分攪拌並完全溶解以獲得無色透明溶液，或進一步添加甘露醇或海藻糖，得到用於製備冷凍乾燥產品的注射用組合物。在此情況下，將獲得的溶液通過 0.22 μ m 膜過濾器過濾，並將得到的溶液填充至已洗滌及滅菌的可密封小瓶中。隨後，將小瓶冷凍乾燥以製備根據本發明之實例 36 至 43 的冷凍乾燥產品。

【0112】 在下表 5 的實例中，在包含白蛋白的注射用調配物的情況下，將化合物 1 的檸檬酸鹽及 SBE- β -CD、視情況存在之甘露醇或海藻糖在注射用水中混合並充分攪拌，接著按照表 5 所示的含量添加 10%白蛋白並攪拌。

【0113】 此外，根據上表 1 至 4 製備的液體注射用組合物(實例 2 至 5、8 至 11 及 35)藉由與上述實質上相同的方法(諸如過濾、洗滌等)進行冷

凍乾燥，從而製備本發明實例 44 至 52 的冷凍乾燥產品。

[表 5]

組分	實例分類							
	36	37	38	39	40	41	42	43
化合物 1 的檸檬酸鹽(mg)	5	5	5	5	5	5	5	5
SBE- β -CD (mg)	200	200	200	200	200	70	100	150
10%白蛋白(μ L) (白蛋白含量, mg)	-	-	150 (15)	150 (15)	150 (15)	50 (5)	-	-
甘露醇(mg)	40	-	-	40	-	40	-	-
海藻糖(mg)	-	80	-	-	80	-	-	-
注射用水(μ L)	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
性質	白色 固體	白色 固體	白色 固體	白色 固體	白色 固體	白色 固體	白色 固體	白色 固體

【0114】 圖 1 的圖片顯示根據本發明之實例 36 至 52 製備的各冷凍乾燥產品的性質。參考圖 1，可以證實本發明之實例 36 至 52 的冷凍乾燥產品以足夠量的白色固體穩定地獲得。

【0115】

評價 1:溶液的穩定性

對於根據本發明之實例的每種注射用調配物，在第 4 天及第 7 天確認穩定性。具體地，分別使用 HPLC 確認在 40°C、25°C 及 4°C 的條件下的表觀變化及穩定性變化。

【0116】 HPLC 條件可以如下。

管柱：C18(4.6 mm x 150 mm，3 μ m)

移動相 A=0.1%TFA 水溶液 / B=乙腈

移動相速度:1.0 ml/min

偵測：紫外吸收光度計 254nm

移動相隨時間的分佈

時間(min)	A(%)	B(%)
0	75	25

10	70	30
15	30	70
16	70	30
20	70	30

【0117】 結果顯示，可以證實本發明之實例 3、4、12、13、17 至 19、23 至 25、28 及 7 的注射用調配物在冷藏/室溫/高溫條件下甚至在至少五天後性質沒有變化。

【0118】 此外，本發明之實例 1、2、3、4、5、6 及 35 的注射用調配物在 7 天後的 HPLC 分析結果顯示至少 99.5%或更高，因此證實此等注射用調配物實際上未分解，而是穩定地保存。

【0119】 當確認在 4°C 條件下的儲存穩定性時，考慮到注射用調配物通常在冷藏條件下儲存，可以確認表 1-4 中所舉例說明的本發明之注射用調配物在冷藏條件下至少 4 天或更長時間內保持最初的無色及透明性質，因此在冷藏條件下的穩定性及儲存穩定性優異。

【0120】

評價 2：冷凍乾燥產品穩定性

對於根據本發明實施例的每一種冷凍乾燥產品，在應力條件(60°C，80%RH)下評價兩週及四週的儲存穩定性。其結果如下表 6 所示。

[表 6]

	實例						
	36	37	38	39	41	44	49
製備後的性質	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體
四週後的性質	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體
兩週的穩定性， HPLC%	99.6	99.9	99.8	99.7	99.7	99.8	99.7
四週的穩定性， HPLC%	99.6	99.9	99.7	99.6	99.7	99.8	99.8

【0121】 確認本發明實施例的冷凍乾燥產品可以作為白色固體穩定地獲得，並且即使在四週後亦保持原樣，無變色或性質變化。特定言之，

確認 HPLC 分析結果分別顯示 99%或更高，因此產物實際上未分解，而是穩定地保持。因此，可以確認本發明之冷凍乾燥產品具有優異的穩定性。

【0122】 此外，將在 60°C 下儲存並在四週後具有確認的性質及穩定性的冷凍乾燥產品在四週後重新溶解在 1 ml 蒸餾水中，結果證實獲得具有無色透明性質的溶液。在此情況下，可以確認所獲得的溶液的 pH 在 3 至 4.9 的範圍內。

【0123】 此外，當將實例 41 的冷凍乾燥產品(其在 4°C 下儲存並在四週後確認其性質及穩定性)重新溶解在 1 mL 蒸餾水中時，獲得具有無色透明性質的溶液。

【0124】 本文已經藉助較佳的示例性實施例描述本發明，但熟習此項技術者將理解，在不脫離本發明之主旨及領域的情況下，可以對本發明進行各種改變及修改，如在下文之專利申請專利範圍的範疇中所描述。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】

一種注射用組合物，其包括：

氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽作為活性成分；及

磺丁基醚- β -環糊精(SBE- β -CD)。

【請求項 2】

如請求項 1 之注射用組合物，其亦包括白蛋白。

【請求項 3】

如請求項 1 之注射用組合物，其進一步包括：

甘露醇或海藻糖作為凍乾劑。

【請求項 4】

如請求項 1 之注射用組合物，其進一步包括：

白蛋白作為溶解助劑；及

甘露醇或海藻糖作為凍乾劑。

【請求項 5】

如請求項 1 或 2 之注射用組合物，其中該注射用組合物為 pH 為 3 或更高至 4.9 或更低的液相。

【請求項 6】

如請求項 1 之注射用組合物，其中該注射用組合物係呈 pH 為 3 至 3.95 的無色透明液相。

【請求項 7】

如請求項 2 之注射用組合物，其中該注射用組合物係呈 pH 為 4 至 4.9

的無色透明液相。

【請求項 8】

如請求項 1 至 4 中任一項之注射用組合物，其中該注射用組合物係呈冷凍乾燥產品的固相。

【請求項 9】

一種醫藥調配物，其包括：

氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽作為活性成分；及

磺丁基醚- β -環糊精(SBE- β -CD)。

【請求項 10】

如請求項 9 之醫藥調配物，其進一步包括：白蛋白。

【請求項 11】

如請求項 9 之醫藥調配物，其進一步包括：甘露醇或海藻糖作為凍乾劑。

【請求項 12】

如請求項 9 之醫藥調配物，其進一步包括：白蛋白；以及甘露醇或海藻糖作為凍乾劑。

【請求項 13】

如請求項 9 至 12 中任一項之醫藥調配物，其中該醫藥調配物係注射用調配物或冷凍乾燥產品。

【請求項 14】

一種製備注射用組合物的方法，該方法包括：

藉由將磺丁基醚- β -環糊精(SBE- β -CD)與水性介質混合而製備 SBE-

β -CD 溶液；以及

將氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽在該 SBE- β -CD 溶液中混合。

【請求項 15】

如請求項 14 之方法，其中混合氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽獲得具有無色透明性質的溶液。

【請求項 16】

如請求項 14 之方法，該方法進一步包括：混合氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽，接著混合白蛋白。

【請求項 17】

如請求項 16 之方法，該方法進一步包括：將其中經混合白蛋白的溶液乾燥。

【請求項 18】

如請求項 14 之方法，該方法進一步包括：

向經混合白蛋白的溶液中添加甘露醇或海藻糖；及

將經添加甘露醇或海藻糖的溶液乾燥。

【請求項 19】

如請求項 14 之方法，其中混合氮雜環丁烷-1-基{8-[(2,6-二甲基苄基)胺基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲酮檸檬酸鹽所獲得之溶液的 pH 為 3 至 4.9。

【請求項 20】

如請求項 16 之方法，其中經混合白蛋白之該溶液的 pH 為 4 至 4.7。

【請求項 21】

如請求項 16 之方法，其中經混合白蛋白之該溶液具有 4 至 4.9 的 pH，該方法進一步包括：

將該經混合白蛋白之溶液乾燥。

【請求項 22】

如請求項 1 之注射用組合物，其中該注射用組合物係用於預防或治療胃腸道炎性疾病或胃酸相關性疾病的醫藥組合物。

【請求項 23】

一種預防或治療胃腸道炎性疾病或胃酸相關性疾病之方法，該方法包括向個體投與治療有效量之如請求項 1 至 8 中任一項之注射用組合物。

【請求項 24】

一種如請求項 1 至 8 中任一項之注射用組合物的用途，其用於製備用以預防或治療胃腸道炎性疾病或胃酸相關性疾病之藥物。

【請求項 25】

一種如請求項 1 至 8 中任一項之注射用組合物的用途，其用於預防或治療胃腸道炎性疾病或胃酸相關性疾病。

【發明圖式】

實例

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

【圖1】