

**COMPOSICIÓN INYECTABLE, FORMULACIÓN FARMACÉUTICA QUE INCLUYE LA
MISMA Y MÉTODO PARA PREPARAR LA COMPOSICIÓN**

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona a una composición
5 inyectable que incluye un compuesto de imidazo[1,2-a]piridina o
una sal del mismo, una formulación farmacéutica que incluye la
misma y un método para preparar la misma.

Antecedentes

En general, una sustancia candidata (fármaco)
10 necesita tener no únicamente propiedades biológicas deseables
sino también propiedades físicas que permitan un uso
farmacéutico de modo que se pueda considerar que es
desarrollada como una medicación. Sin embargo, a pesar de tener
una actividad muy excelente, el fármaco de manera frecuente
15 difícilmente aplica a la industrialización debido a su baja
estabilidad en un punto de vista de la industria farmacéutica.

En particular, entre las diversas clases de
formulaciones, una formulación inyectable se inyecta en el
cuerpo en un estado líquido, y de esta manera se requiere tener
20 alta solubilidad para el solvente de inyección. No obstante,
muchos fármacos son deficientemente solubles o tienen baja
solubilidad o estabilidad dependiendo de las condiciones del
pH, y de esta manera son difíciles de ser preparados en una
formulación inyectable. Con el fin de resolver estos problemas,
25 un solvente de inyección apropiado necesita ser seleccionado

junto con una cantidad suficiente de aditivos tal como un solubilizante, un estabilizador, y los similares. Sin embargo, una cantidad grande de los aditivos puede disminuir la estabilidad, productividad, y los similares, o puede causar dolor cuando se inyecta en el cuerpo. De esta manera, es muy difícil desarrollar una formulación que se pueda utilizar para inyección junto con excelente estabilidad.

Mientras tanto, un compuesto de imidazo[1,2-a]piridina o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una materia prima medicinal para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico tales como úlcera péptica, úlcera gastroduodenal, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad de reflujo no erosivo (NERD), etc.

Por consiguiente, los presentes inventores han hecho esfuerzos extensivos para desarrollar una formulación inyectable muy estable que tiene excelente solubilidad y estabilidad para el compuesto de imidazo[1,2-a]piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para de esta manera completar la presente invención.

Referencias de la Técnica Relacionada

Documentos de Patente

(Documento de Patente 1) Publicación de Patente Registrada Coreana No. 10-1777971

Descripción Detallada de la Invención

Problema Técnico

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición inyectable que tiene excelente solubilidad y/o
 5 estabilidad, que incluye un compuesto de imidazo[1,2-a]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica que incluye la
 10 composición inyectable.

Todavía otro objetivo de la presente invención es proporcionar un kit que incluye la formulación farmacéutica.

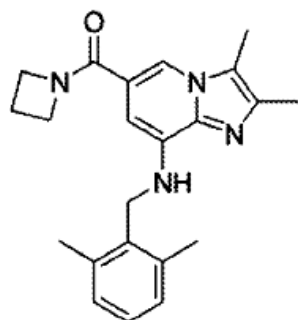
Todavía otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para preparar la composición inyectable
 15 o la formulación farmacéutica.

Solución Técnica

Una composición inyectable para un objetivo de la presente invención incluye citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-
 20 il}metanona como un ingrediente activo; y sulfobutiléter-beta-ciclodextrina (después en la presente, SBE- β -CD).

En la presente invención, la azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona es el Compuesto 1 representado por la fórmula
 25 química 1 enseguida:

<Fórmula Química 1>



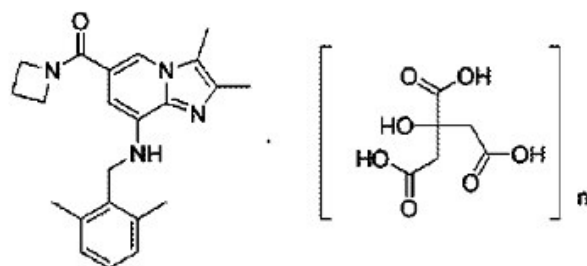
5

El ingrediente activo en la presente invención es citrato del Compuesto 1 representado por la fórmula química 1, y después en la presente, "citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-
10 dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona" y "citrato del Compuesto 1" es referido como la misma cosa entre sí.

El citrato del Compuesto 1 se puede representar por la fórmula química 2 enseguida.

15

<Fórmula Química 2>



20

En la fórmula química 2 anterior, n puede ser 0.3 a 1.3, por ejemplo, 0.5 a 1.

El citrato del Compuesto 1, que es un ingrediente activo de la presente invención muestra biodisponibilidad muy superior comparada con el Compuesto 1, que es una base libre, y
25

es un fármaco que muestra efecto muy excelente en prevenir o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico. Específicamente, cuando se administra oralmente, el citrato del Compuesto 1 alcanza una concentración en sangre más alta dentro de un tiempo corto comparado con el Compuesto 1, que es una base libre, C_{max} es 11 veces o más notablemente más alta, y AUC también puede ser por lo menos cinco veces o más excelente comparado con el mismo.

El citrato del Compuesto 1 muestra solubilidad muy excelente por abajo del pH 3, pero muestra solubilidad notablemente baja en un nivel de menor que 1.5 mg/mL en pH 3 o más alto, particularmente en pH 3.3 o más alto. Sin embargo, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede mejorar la solubilidad y estabilidad del citrato del Compuesto 1 aún en pH 3 o más alto al utilizar SBE- β -CD junto con el citrato del Compuesto 1.

Aun utilizando 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) y polietilenglicol para el citrato del Compuesto 1 no se puede incrementar la solubilidad del citrato del Compuesto 1 en pH 3 o más alto, y el polisorbato tal como Tween 80 no puede mejorar la estabilidad del citrato del Compuesto 1. Por el contrario, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede incluir SBE- β -CD para mejorar la solubilidad y estabilidad del citrato del Compuesto 1 en pH 3 o más alto.

Cuando un contenido de citrato del Compuesto 1 es menor que 1 mg/mL, un volumen grande de solución inyectable puede necesitar ser inyectado con el fin exhibir un efecto terapéutico suficiente, que puede causar dificultad en la administración.

En una modalidad, el citrato del Compuesto 1 se puede incluir en una cantidad de 1 a 10% en peso en base a 100% en peso del contenido de sólido total de la composición inyectable. Cuando la composición inyectable está en una fase líquida, 100% en peso del contenido de sólido puede referirse a un caso en el cual la suma de los pesos de los componentes excluyendo el solvente de inyección es 100%. Cuando la composición inyectable está en una fase sólida, 100% en peso del contenido de sólido puede referirse a un caso en el cual un peso total de la composición inyectable es 100%.

Cuando una cantidad de citrato del Compuesto 1 es menor que 1% en peso en base a 100% en peso del contenido de sólido total de la composición inyectable, una cantidad grande de solución inyectable puede necesitar ser inyectada con el fin de exhibir un efecto terapéutico suficiente, que puede causar dificultad en la administración. Además, cuando el citrato del Compuesto 1 es más de 10% en peso en base a 100% en peso del contenido de sólido total de la composición inyectable, puede ser difícil disolver suficientemente el citrato del Compuesto 1, que se puede precipitar fácilmente.

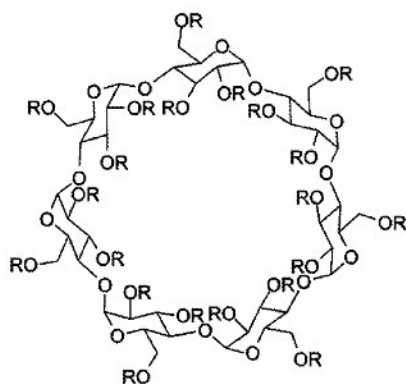
En una modalidad, el citrato del Compuesto 1 se puede incluir en una cantidad de 1 mg o más y 30 mg o menos, por ejemplo, 5 mg o más y 30 mg o menos, por formulación unitaria de la composición inyectable.

5 En la presente invención, SBE- β -CD puede ser un auxiliar de disolución para mejorar la solubilidad del citrato del Compuesto 1 en pH 3 o más alto y/o un estabilizador para prevenir a un citrato del Compuesto 1 de ser precipitado.

En la presente invención, SBE- β -CD puede ser un
10 compuesto (sulfobutiléter-beta-ciclodextrina de sodio) representado por la fórmula química 3 enseguida que tiene una forma en la cual se adiciona sodio al sulfobutiléter- β -ciclodextrina.

<Fórmula Química 3>

15



20

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

En una modalidad, en la composición inyectable de acuerdo con la presente invención, una relación en peso del citrato del Compuesto 1 y SBE- β -CD puede ser 1:5 a 1:60 o 1:10
25 a 1:60.

En una modalidad, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede incluir el citrato del Compuesto 1; SBE- β -CD; y un ajustador del pH. En este caso, el ajustador del pH se puede utilizar sin limitación mientras que sea un ajustador del pH convencional para controlar el pH en la preparación de una composición inyectable tal como hidróxido de sodio.

En la presente invención, la composición inyectable que incluye el citrato del Compuesto 1 y SBE- β -CD no puede necesitar incluir otros aditivos además del ajustador del pH, pero además puede incluir opcionalmente, sin limitación, agentes isotónicos, amortiguadores, agentes osmóticos y los similares comúnmente utilizados en la técnica.

En una modalidad, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede incluir citrato del Compuesto 1; SBE- β -CD; y albúmina. En la presente invención, cuando se utiliza con el citrato del Compuesto 1 y SBE- β -CD, la albúmina puede mejorar la solubilidad y estabilidad del citrato del Compuesto 1 aún en pH 3 o más alto.

La albúmina en la presente invención puede incluir albúmina recombinante o albúmina purificada de plasma humano.

En una modalidad, la albúmina puede estar en una cantidad de 1 mg o más y 60 mg o menos por formulación unitaria de la composición inyectable.

En una modalidad, la albúmina puede estar en una

cantidad de 0.1 a 10% en peso, por ejemplo, 0.2 a 7% en peso, 0.25 a 7% en peso, 0.28 a 6.9% en peso o 0.29 a 6.8% en peso en base a 100% en peso del contenido de sólido total de la composición inyectable.

5 En una modalidad, una cantidad de albúmina puede ser 105 mg a 1560 mg, específicamente 106 mg a 1553 mg por 100 mL de la composición inyectable, cuando una forma de dosificación de la composición inyectable es una formulación inyectable líquida que incluye un solvente de inyección.

10 En una modalidad, una relación en peso de SBE- β -CD y albúmina puede ser 7:1 a 300:1.

 En una modalidad, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede incluir citrato del Compuesto 1; SBE- β -CD; y dos o más seleccionados de albúmina, 15 lisina y arginina.

 En una modalidad, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede incluir citrato del Compuesto 1; SBE- β -CD; y liofilizador.

 Ejemplos del liofilizador pueden incluir manitol, 20 trehalosa y los similares, que se puede utilizar solo o en combinación. El liofilizador además puede mejorar la estabilidad del citrato del Compuesto 1 junto con SBE- β -CD, y de esta manera puede mejorar la estabilidad del contenido de sólido o el producto secado por congelación de la composición 25 inyectable.

En una modalidad, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede incluir citrato del Compuesto 1; SBE- β -CD; y por lo menos uno o más de manitol y trehalosa.

5 En una modalidad, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede incluir citrato del Compuesto 1; SBE- β -CD; albúmina; y liofilizador. El liofilizador, junto con SBE- β -CD y albúmina, además puede mejorar la estabilidad del citrato del Compuesto 1.

10 En una modalidad, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede incluir citrato del Compuesto 1; SBE- β -CD; albúmina; y por lo menos uno o más de manitol y trehalosa.

 En una modalidad, una relación en peso del citrato
15 del Compuesto 1 y liofilizador puede ser 1:5 a 1:10. Por ejemplo, una relación en peso del citrato del Compuesto 1 y liofilizador puede ser 1:7 a 1:8.

 La composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede estar en una fase líquida o en una fase sólida.

20 En una modalidad, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede incluir citrato del Compuesto 1; SBE- β -CD; y un medio acuoso. En este caso, el medio acuoso puede ser un solvente de inyección, y ejemplos del solvente de inyección pueden incluir, pero no están
25 particularmente limitados a, agua para inyección, solución

inyectable salina fisiológica, solución de Ringer, etc., y específicamente, agua para inyección.

En una modalidad, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede ser incolora y
5 transparente.

Un pH de la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede ser 3 o más alto. Una formulación inyectable que tiene pH de menor que 3 puede causar dolor en el momento de la administración e incrementar un producto de
10 descomposición del citrato del Compuesto 1, que es un ingrediente activo, y de esta manera puede es preferible que por lo menos el pH sea 3 o más cuando se considera la seguridad y estabilidad.

En una modalidad, el pH de la composición inyectable
15 de acuerdo con la presente invención puede ser 3 o más y 4.9 o menos, 3 o más, 3.5 o más, 3.7 o más, 3.75 o más, 3.8 o más, 3.95 o más, o 4 o más, y 4.9 o menos, 4.7 o menos, o 4 o menos. Por ejemplo, el pH de la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede ser 3 a 4.7, 3.5 a 4.9, 3.5 a 4.7,
20 3.5 a 4, 3.7 a 4, 3.75 a 4.7, 3.75 a 3.95, 4 a 4.7, 4 a 4.9, 3.75 a 4.9 o 3.75 a 4.

En una modalidad, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede ser una formulación líquida que incluye citrato del Compuesto 1 y SBE- β -CD.

25 En una modalidad, la composición inyectable de

acuerdo con la presente invención puede ser una formulación líquida que incluye citrato del Compuesto 1, SBE- β -CD y albúmina.

En una modalidad, la composición inyectable de
5 acuerdo con la presente invención puede ser una formulación líquida incolora y transparente que incluye citrato del Compuesto 1, SBE- β -CD y un medio acuoso, y tiene pH de 3 o más y 4.9 o menos.

En una modalidad, la composición inyectable de
10 acuerdo con la presente invención puede ser una formulación líquida incolora y transparente que incluye citrato del Compuesto 1, SBE- β -CD, albúmina y un solvente de inyección, y tiene un pH de 3 o más y 4.9 o menos, por ejemplo, pH de 3.75 a 4.9.

15 En una modalidad, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede estar en una fase sólida en la forma de polvo. La composición inyectable en una fase líquida se puede secar para ser obtenida en una forma de polvo. El secado se puede realizar mediante un proceso de
20 secado convencional, por ejemplo, secado por congelación, secado por evaporación rotatoria, secado por rocío, secado del lecho fluido, o los similares. En una modalidad, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede ser un producto secado por congelación.

25 En una modalidad, la composición inyectable de

acuerdo con la presente invención puede ser un producto secado que incluye citrato del Compuesto 1 y SBE- β -CD.

En una modalidad, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede ser un producto secado
5 que incluye citrato del Compuesto 1, SBE- β -CD y liofilizador.

En una modalidad, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede ser un producto secado que incluye citrato del Compuesto 1, SBE- β -CD y albúmina.

En una modalidad, la composición inyectable de
10 acuerdo con la presente invención puede ser un producto secado que incluye citrato del Compuesto 1, SBE- β -CD, albúmina y liofilizador.

Una formulación farmacéutica para otro objetivo de la presente invención puede incluir citrato del Compuesto 1 y SBE-
15 β -CD.

En una modalidad, la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser una formulación inyectable que incluye citrato del Compuesto 1 y SBE- β -CD. En este caso, la formulación inyectable puede incluir un solvente
20 de inyección.

La formulación inyectable de acuerdo con la presente invención puede tener excelente solubilidad para los ingredientes activos y tener excelente estabilidad contra la temperatura y/o humedad.

25 En una modalidad, la formulación farmacéutica de

acuerdo con la presente invención puede ser una formulación inyectable que incluye citrato del Compuesto 1, SBE- β -CD y albúmina. En este caso, la formulación inyectable puede incluir un solvente de inyección.

5 En una modalidad, el pH de la formulación inyectable que incluye citrato del Compuesto 1 y SBE- β -CD puede ser 3 o más alto y 4.9 o menos.

 En una modalidad, el pH de la formulación inyectable que incluye citrato del Compuesto 1 y SBE- β -CD puede ser 3.75 o
10 más alto y menor que 4, o 4 o más alto y 4.9 o menos.

 En una modalidad, la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser un producto secado por congelación que incluye citrato del Compuesto 1 y SBE- β -CD. En este caso, el producto secado por congelación puede incluir
15 manitol y/o trehalosa.

 En una modalidad, la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser un producto secado por congelación que incluye citrato del Compuesto 1, SBE- β -CD y albúmina. En este caso, el producto secado por congelación
20 puede incluir manitol y/o trehalosa.

 El producto secado por congelación de acuerdo con la presente invención se puede almacenar por un período largo de tiempo al asegurar excelente estabilidad contra la temperatura y/o humedad, y se puede formular fácilmente en una formulación
25 inyectable al ser disuelto en el solvente de inyección como un

medio acuoso. En este caso, el pH de la formulación inyectable obtenida puede ser 3 o más y 4.9 o menos, 3 o más y 4.7 o menos, 3.75 o más y 4.9 o menos, o 3.75 o más y 4.7 o menos.

En una modalidad, un método para preparar una
5 composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede incluir el mezclado del citrato del Compuesto 1, SBE- β -CD y un medio acuoso. Por ejemplo, la etapa se puede realizar al adicionar SBE- β -CD a un medio acuoso, y luego al mezclar el citrato del Compuesto 1 en una solución de SBE- β -CD acuosa. El
10 pH de la solución obtenida al mezclar el citrato del Compuesto 1, SBE- β -CD y el medio acuoso puede ser 3 a 4.9, específicamente 3.5 a 4, o 3.75 a 3.95.

Una mezcla líquida que incluye citrato del Compuesto 1 y SBE- β -CD puede ser una formulación inyectable de acuerdo
15 con la presente invención. El pH de la formulación inyectable puede ser 3 a 4.9, específicamente 3.5 a 4, o 3.75 a 3.95.

Un proceso de secado por congelación de la mezcla líquida se puede realizar, y luego se puede preparar el producto secado por congelación de acuerdo con la presente
20 invención.

En una modalidad, un método para preparar una composición inyectable de acuerdo con la presente invención puede incluir el mezclado del citrato del Compuesto 1, SBE- β -CD, albúmina y un medio acuoso. Por ejemplo, la etapa puede
25 incluir: el mezclado del citrato del Compuesto 1 y SBE- β -CD en

un medio acuoso; y adicionar albúmina a una solución mezclada que incluye citrato del Compuesto 1 y SBE- β -CD. El pH de la solución obtenida al mezclar citrato del Compuesto 1, SBE- β -CD, albúmina y el medio acuoso puede ser 3 a 4.9, específicamente 4 a 4.9, o 4 a 4.7.

La mezcla líquida que incluye citrato del Compuesto 1, SBE- β -CD y albúmina, o la mezcla líquida que además incluye el ajustador de pH en la misma puede ser la formulación inyectable de acuerdo con la presente invención. El pH de la formulación inyectable puede ser 3 a 4.7, específicamente 4 a 4.9, o 4 a 4.7.

El método de preparación además puede incluir la adición de manitol y/o trehalosa a la mezcla líquida.

El método de preparación además puede incluir el secado de la mezcla líquida a la cual se adiciona manitol y/o trehalosa. El secado se puede realizar a través de un proceso de secado por congelación. En este caso, el producto secado por congelación de acuerdo con la presente invención se puede preparar.

El producto secado por congelación se puede disolver nuevamente en un medio acuoso tal como un solvente de inyección, etc., para constituir una formulación inyectable líquida. El producto secado por congelación se puede disolver nuevamente para obtener una propiedad incolora y transparente aun cuando constituye una formulación inyectable líquida. En

este caso, el pH de la formulación inyectable líquida puede ser 3 a 4.9.

Un kit de acuerdo con la presente invención puede incluir: un producto secado por congelación que incluye citrato
5 de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona como ingrediente activo; y sulfobutiléter-beta-ciclodextrina (SBE- β -CD); y un solvente de inyección.

El producto secado por congelación en el kit es
10 sustancialmente el mismo como es descrito anteriormente, y de esta manera será omitida una descripción detallada repetida del mismo.

El solvente de inyección en el kit puede ser sustancialmente el mismo como el medio acuoso descrito
15 anteriormente. De esta manera, será omitida una descripción detallada repetida del mismo.

En el kit, el producto secado por congelación y el agente de solvente de inyección se pueden acomodar separadamente en cada recipiente para constituir un kit.

20 (1) La composición inyectable de acuerdo con la presente invención incluye: citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona como un ingrediente activo; y sulfobutiléter-beta-ciclodextrina (SBE- β -CD).

25 (2) La composición inyectable de acuerdo con (1)

anterior además puede incluir albúmina.

(3) La composición inyectable de acuerdo con (1) o (2) anteriores además puede incluir manitol o trehalosa como liofilizador.

5 (4) La composición inyectable de acuerdo con cualquiera de (1) a (3) anteriores además puede incluir albúmina como un auxiliar de disolución; y manitol o trehalosa como liofilizador.

10 (5) La composición inyectable de acuerdo con cualquiera de (1) a (4) anteriores puede estar en una fase líquida con pH de 3 o más y 4.9 o menos.

(6) La composición inyectable de acuerdo con cualquiera de (1) a (5) anteriores puede estar en una fase líquida incolora y transparente con pH de 3 a 3.95.

15 (7) La composición inyectable de acuerdo con cualquiera de (1) a (6) anteriores puede estar en una fase líquida incolora y transparente con pH de 4 a 4.9.

20 (8) La composición inyectable de acuerdo con cualquiera de (1) a (4) anteriores puede estar en una fase sólida como un producto secado por congelación.

(9) La formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención incluye: citrato de azetidín-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona como un ingrediente activo; y sulfobutiléter-beta-ciclodextrina (SBE- β -CD).

25

(10) La formulación farmacéutica de acuerdo con (9) anterior además puede incluir albúmina.

(11) La formulación farmacéutica de acuerdo con (9) o (10) anteriores además puede incluir manitol o trehalosa como
5 liofilizador.

(12) La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (9) a (11) anteriores además puede incluir albúmina; y manitol o trehalosa como liofilizador.

(13) La formulación farmacéutica de acuerdo con
10 cualquiera de (9) a (12) anteriores puede ser una formulación inyectable o un producto secado por congelación.

(14) El método para preparar la composición inyectable de acuerdo con la presente invención incluye: preparar una solución de SBE- β -CD al mezclar sulfobutiléter- β -
15 ciclodextrina (SBE- β -CD) y un medio acuoso; y mezclar citrato de
azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-
dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona) en la solución de
SBE- β -CD.

(15) En el método de preparación de acuerdo con (14)
20 anterior, una solución que tiene una propiedad incolora y transparente se puede obtener del mezclado de citrato de
azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-
dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona.

(16) El método de preparación de acuerdo con (14) o
25 (15) anteriores además puede incluir: mezclar albúmina, después

de mezclar citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona.

(17) El método de preparación de acuerdo con (16) anterior además puede incluir: secar una solución en la cual se mezcla albúmina.

(18) El método de preparación de acuerdo con (16) o (17) anteriores además puede incluir: adicionar manitol o trehalosa a una solución en la cual se mezcla albúmina y secar la solución a la cual se adiciona manitol o trehalosa.

(19) En el método de preparación de acuerdo con cualquiera de (14) a (18) anteriores, el pH de la solución obtenida del mezclado de citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona puede ser 3 a 4.9.

(20) En el método de preparación de acuerdo con cualquiera de (16) a (19) anteriores, el pH de la solución en la cual se mezcla la albúmina puede ser 4 a 4.7.

(21) En el método de preparación de acuerdo con cualquiera de (16) a (20) anteriores, el pH de la solución en la cual se mezcla la albúmina puede ser 4 a 4.9, y el método de preparación además puede incluir: secar la solución en la cual se mezcla albúmina.

(22) La composición inyectable de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) anteriores puede ser una composición

farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico.

(23) La presente invención proporciona un método para
5 prevenir o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, el método que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición inyectable de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) anteriores.

10 (24) La presente invención proporciona un uso de la composición inyectable de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) anteriores para preparar una medicación para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico.

15 (25) La presente invención proporciona un uso de la composición inyectable de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) anteriores para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico.

20 **Efectos Ventajosos**

De acuerdo con una composición inyectable, una formulación farmacéutica que incluye la misma, y un método para preparar la misma de acuerdo con la presente invención, la composición inyectable de acuerdo con la presente invención
25 puede asegurar excelente solubilidad y estabilidad del citrato

de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona. Puede ser posible proporcionar una formulación inyectable con excelente estabilidad de almacenamiento a largo plazo y proporcionar un
5 producto secado por congelación que se prepara fácilmente como una formulación inyectable, puesto que no hay cambio en las propiedades bajo alta temperatura, alta humedad y/o condiciones de esfuerzo a largo plazo en términos de estabilidad, y el citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-
10 dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona no se descompone, sino que se mantiene establemente.

De esta manera, la composición inyectable que incluye citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona con excelente
15 biodisponibilidad notablemente como un ingrediente activo también puede tener un efecto excelente de prevenir o tratar enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico.

Breve Descripción de los Dibujos

20 La FIG. 1 es una vista que muestra imágenes capaces de confirmar las propiedades de un producto secado por congelación de acuerdo con modalidades de la presente invención.

Modo para la Invención

25 Después enseguida, la presente invención será

descrita con referencia a ejemplos. Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para el propósito de ilustrar la presente invención, y de esta manera el contenido de la presente invención no se limita a los mismos.

5 **Ejemplo de Preparación 1: Preparación del citrato del**
 Compuesto 1

Citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona se obtuvo de acuerdo con un proceso enseguida.
 10 Específicamente, azetidin-1-il{8-(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona se obtuvo como es descrito en la Publicación de Patente Registrada Coreana No. 10-1777971. Los resultados del análisis NMR en la azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona obtenida puede ser como sigue.

^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).

20 Subsecuentemente, la azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona obtenida se mezcló con un solvente de alcohol (alcohol isopropílico, IPA) se agitó, y luego se secó bajo vacío en aproximadamente 30°C a 35°C para obtener un producto
 25 secado, aproximadamente 10 g del cual se tomó y se agitó junto

con aproximadamente 167 g de acetona. Una solución obtenida al disolver ácido cítrico (aproximadamente 5 g) en acetona (aproximadamente 33 g) se adicionó lentamente gota a gota a la misma durante 60 minutos o más, y se agitó a la misma temperatura durante una hora. La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 20°C-25°C y además se agitó durante aproximadamente una hora, después de lo cual el sólido resultante se filtró, se lavó con acetona y se secó al vacío para obtener citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona. Los resultados del análisis NMR del citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona obtenido puede ser como sigue.

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).

Ejemplos 1 a 35: Preparación de la formulación inyectable

El citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona (citrato del Compuesto 1) obtenido de acuerdo con el ejemplo de Preparación 1, anterior SBE- β -CD y albúmina al 10% o manitol se pesaron en las cantidades mostradas en las

5 Tablas 1 a 4 enseguida.

10 y luego se adicionó albúmina al 10% en el contenido mostrado en
las Tablas 1 a 4 y se agitó.

[Tabla 1]

[illegible]

[Tabla 2]

Componente	Clasificación de Ejemplo											
	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Citrato del Compuesto 1 (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
Albúmina al 10% (μ L) (cantidad de albúmina, mg)	-	-	-	-	-	-	10 (1)	10 (1)	10 (1)	10 (1)	10 (1)	10 (1)
Manitol (mg)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Agua para inyección (μ L)	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
Propiedad	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te

[Tabla 3]

Componente	Clasificación de ejemplo											
	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Citrato del Compuesto 1 (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

Albúmina al 10% (μL) (cantidad de albúmina, 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)
Manitol (mg)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Agua para inyección (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
Propiedad	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te	Solu ción trans paren te

[Tabla 4]

Componente	Clasificación de ejemplo			
	32	33	34	35
Citrato del Compuesto 1 (mg)	5	5	5	5
SBE-β-CD (mg)	200	250	300	300
Albúmina al 10% (μL) (cantidad de albúmina, mg)	100 (10)	100 (10)	100 (10)	50 (5)
Manitol (mg)	40	40	40	
Agua para inyección (μL)	700	650	600	650
pH	4.58	4.65	4.64	4.5

Propiedad	Solución transpa rente	Solución transpa rente	Solución transpa rente	Solución transpa rente
-----------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------

Con referencia a las Tablas 1 a 4 anteriores, se puede confirmar que todas las formulaciones inyectables obtenidas de acuerdo con los Ejemplos 1 a 35 se obtuvieron como soluciones incoloras y transparentes.

5 El citrato del Compuesto 1 se puede utilizar para obtener una solución transparente sin SBE- β -CD bajo condiciones de menor que pH 3, pero la solubilidad puede disminuir rápidamente en pH 3 o más alto, y el citrato del Compuesto 1 puede mostrar excelente solubilidad en pH 3 a 4.7 debido a SBE- β -CD. Se puede confirmar que aún si se utilizan varios
10 auxiliares de disolución conocidos, la solubilidad del citrato del Compuesto 1 no se puede mejorar en el intervalo de pH 3 o más alto, pero la solubilidad se puede mejorarse únicamente debido a SBE- β -CD al incluir adicionalmente albúmina y/o
15 manitol.

Ejemplos 36 a 52: Preparación del producto secado por congelación

El citrato de azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona (citrato del Compuesto 1) obtenido de acuerdo con
20 el Ejemplo de Preparación 1, anterior SBE- β -CD y albúmina al 10% se pesaron en las cantidades mostradas en la Tabla 5

enseguida, se mezclaron en una cantidad predeterminada de agua para inyección, se agitaron suficientemente y se disolvieron completamente para obtener una solución incolora y transparente, o manitol o trehalosa además se adicionó al mismo para obtener una composición inyectable para preparar un producto secado por congelación. En este caso, la solución obtenida se filtró a través de un filtro de membrana de 0.22 μm , y la solución resultante se llenó en un vial o frasquito lavado y sellable esterilizado. Después de eso, el vial se secó por congelación para preparar productos secados por congelación de acuerdo con los Ejemplos 36 a 43 de la presente invención.

En el caso de una formulación inyectable que incluye albúmina en los Ejemplos de la Tabla 5 enseguida, el citrato del Compuesto 1 y SBE- β -CD, opcionalmente manitol o trehalosa, se mezclaron en agua para inyección y se agitaron suficientemente, y luego se adicionó albúmina al 10% en el contenido mostrado en la Tabla 5 y se agitó.

Además, las composiciones inyectables líquidas (Ejemplos 2 a 5, 8 a 11 y 35) preparadas de acuerdo con las Tablas 1 a 4 anteriores se secaron por congelación mediante sustancialmente el mismo proceso como es descrito anteriormente, tal como filtración, lavado, etc., para de esta manera preparar los productos secados por congelación de acuerdo con los Ejemplos 44 a 52 de la presente invención.

Componente	Clasificación de ejemplo							
	36	37	38	39	40	41	42	43
Citrato del Compuesto 1 (mg)	5	5	5	5	5	5	5	5
SBE- β -CD (mg)	200	200	200	200	200	70	100	150
Albúmina al 10% (μ L) (cantidad de albúmina, mg)	-	-	150 (15)	150 (15)	150 (15)	50 (5)	-	-
Manitol (mg)	40	-	-	40	-	40	-	-
Trehalosa (mg)	-	80	-	-	80	-	-	-
Agua para inyección (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
Propiedad	Sólido blanco	Sólido blanco	Sólido blanco	Sólido blanco	Sólido blanco	Sólido blanco	Sólido blanco	Sólido blanco

Las imágenes de la FIG. 1 muestran propiedades de cada producto secado por congelación después de ser preparado de acuerdo con los Ejemplos 36 a 52 de la presente invención. Con referencia a la FIG. 1, se puede confirmar que los

5 productos secados por congelación de acuerdo con los Ejemplos 36 a 52 de la presente invención se obtuvieron establemente como un sólido blanco en una cantidad suficiente.

Evaluación 1: Estabilidad de la solución

Para cada formulación inyectable de acuerdo con una

10 modalidad de la presente invención, la estabilidad se confirmó para el día 4 y el día 7. Específicamente, los cambios

aparentes y cambios de estabilidad se confirmaron utilizando HPLC bajo condiciones de 40°C, 25°C y 4°C, respectivamente.

Las condiciones de HPLC pueden ser como sigue.

Columna: C18 (4.6 mm x 150 mm, 3 µm)

5 Fase móvil A = TFA al 0.1% en agua/B = acetonitrilo

Velocidad de la fase móvil: 10 ml/min

Detección: Fotómetro de absorbanza ultravioleta 254

nm

Distribución de la fase móvil a través del tiempo

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

10 Como un resultado, se podría confirmar que las formulaciones inyectables de acuerdo con los Ejemplos 3, 4, 12, 13, 17 a 19, 23 a 25, 28 y 7 de la presente invención no tienen cambio en las propiedades bajo condiciones refrigeradas/temperatura ambiente/alta temperatura aún después
15 de por lo menos cinco días.

Además, los resultados del análisis de HPLC después de siete días de las formulaciones inyectables de acuerdo con los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 35 de la presente invención mostraron por lo menos 99.5% o más, y de esta manera se

Cuando se confirma la estabilidad de almacenamiento bajo una condición de 4°C considerando que una formulación inyectable se almacena generalmente bajo una condición refrigerada, se puede confirmar que las formulaciones inyectables de acuerdo con la presente invención ilustradas en las Tablas 1 a 4 mantienen propiedades incoloras y transparentes iniciales ya que son por al menos cuatro días o más tiempo bajo la condición refrigerada y de esta manera la estabilidad y estabilidad de almacenamiento bajo la condición refrigerada son excelentes.

Evaluación 2: Estabilidad del producto secado por congelación

15 Para cada uno de los productos secados por
congelación de acuerdo con modalidades de la presente
invención, la estabilidad de almacenamiento se evaluó durante
dos semanas y cuatro semanas bajo condiciones de estrés (60°C,
80% de RH). Los resultados de los mismos se muestran en la
20 Tabla 6 enseguida.

[illegible][illegible]

preparación							
Propiedades después de cuatro semanas	Sólido blanco	Sólido blanco	Sólido blanco	Sólido blanco	Sólido blanco	Sólido blanco	Sólido blanco
Estabilidad durante dos semanas, HPLC, %	99.6	99.9	99.8	99.7	99.7	99.8	99.7
Estabilidad durante cuatro semanas, HPLC, %	99.6	99.9	99.7	99.6	99.7	99.8	99.8

Se confirmó que los productos secados por congelación de acuerdo con las modalidades de la presente invención se pueden obtener establemente como un sólido blanco, y se mantienen ya que son uniformes después de cuatro semanas sin descoloración o cambio en las propiedades. En particular, se confirmó que los resultados del análisis de HPLC muestran 99% o más, respectivamente, y de esta manera los productos no se descomponen realmente, sino que se mantienen establemente. Por consiguiente, se puede confirmar que el producto secado por congelación de acuerdo con la presente invención tiene excelente estabilidad.

Además, los productos secados por congelación almacenados a 60°C y que tienen propiedades y estabilidad confirmadas después de cuatro semanas se re-disolvieron en 1 mL de agua destilada después de cuatro semanas, y como resultado,

se confirmó que se obtiene una solución que tiene una propiedad incolora y transparente. En este caso, se puede confirmar que el pH de la solución obtenida está en el intervalo de 3 a 4.9.

Además, cuando el producto secado por congelación del
5 Ejemplo 41, que se almacenó a 4°C y tuvo sus propiedades y estabilidad confirmadas después de cuatro semanas, se re-disolvió en 1 mL de agua destilada, se obtuvo una solución que tiene una propiedad incolora y transparente.

La presente invención se ha descrito con referencia a
10 modalidades ejemplares preferidas en la presente, pero será entendido por aquellos expertos en la técnica que la presente invención se puede cambiar y modificar variadamente sin apartarse del espíritu y campo de la presente invención, como es descrito en el siguiente alcance de las reivindicaciones de
15 patente.