

명세서

발명의 명칭: 펩수프라잔 주사제 조성물 용법용량

기술분야

- [1] 본 발명은 펩수프라잔 주사제 조성물의 적절한 용법 용량에 관한 것이다.

배경기술

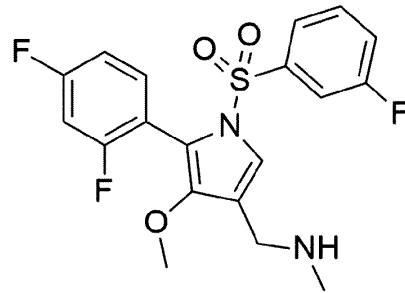
- [2] 미국에서 급성 상부 위장관 출혈로 입원하는 연간 비율은 인구 100,000명당 160명으로, 이는 한 해 당 400,000건 이상으로 환산된다. 상부 위장관 출혈 예의 거의 대부분(80-90%)은 비정맥류 출혈이며, 이중 가장 많은 병변이 위-십이지장 소화성 궤양으로 설명된다. 상부 위장관 출혈의 가장 많은 원인이 소화성 궤양으로 약 50%에 달하며, 헬리코박터에 의한 소화성 궤양은 상부 소화관 출혈의 가장 흔한 원인이다. 소화성 궤양은 위산과 펩신과 같은 공격인자가 점막과 같은 방어인자보다 우월 할 때 발생하며 공격인자에 의해 위장관 점막의 결손이 발생하는 것으로 정의된다. 소화성 궤양의 흔한 원인으로는 헬리코박터의 감염, 비스테로이드성 소염제 사용, 신체적 스트레스가 있으며, 일부 의인성 궤양의 경우 내시경 점막 절제술 혹은 내시경 점막하 박리술로 인한 궤양이 발생할 수 있다.

- [3]
- [4] 이러한 궤양성 출혈의 치료 방법으로는 내시경 치료, 약물 치료, 또는 수술 치료가 있으며, 약물 치료는 주로 주사제를 이용하여 빠르고 강력한 위산 분비 억제제를 통하여 진행된다. 위 위산은 혈액 응고 과정에 손상을 주고, 혈소판 응집 와해를 촉진시키며, 섬유소 용해에 유리하게 작용한다. 그러므로, 위산 분비를 억제하고 위 내 산도를 상승시키고, 상승된 pH를 야간에도 유지시키는 것은 혈액 응고 과정 안정화를 촉진시켜 재출혈 경향을 낮추게 된다. 다만, PPI(proton-pump inhibitor) 고용량 주사에도 위 내 프로톤 펌프에 비가역적으로 작용하기 때문에 새로 생성되는 벽세포의 프로톤 펌프를 지속적으로 억제할 수 없으며, 조기 약제 내성에 의하여 의미 있는 치료 결과를 얻기 어려운 문제점이 있었다.

- [5]
- [6] P-CAB(potassium-competitive acid blocker)은 기존의 위산 분비 억제제인 PPI의 단점들을 극복하여 가역적으로 프로톤 펌프에 결합하여 위내 산분비를 억제하고, 위산에 대한 안정성이 높고, 프로드럭(pro-drug)이 아닌 직접 프로톤 펌프에 작용하여 빠른 작용 발현과 강력한 효과, 긴 반감기, 식사와 영향 없이 약물 투여 가능 등의 장점을 바탕으로 새로운 위산 분비 억제제의 시장을 열었으며, vonoprazan, tegoprazan 등의 물질이 상용화되어 위산 관련 질환, 특히 위식도 역류질환(GERD; Gastroesophageal reflux disease) 치료에 주로 사용되고 있다.

- [7]
- [8] 그럼에도 불구하고, P-CAB 제제에 대한 주사제가 개발되지 않아, 경구제보다 빠른 효과가 필요한 환자 또는 경구제 복용이 불가능한 환자에 대한 투약시 어려움이 있었다.
- [9]
- [10] 펙수프라잔이라 명명된
 "1-(5-(2,4-다이플루오로페닐)-1-((3-플루우로페닐)술포닐)-4-메톡시-1H-피롤-3-일)-N-메틸메탄아민"은 한국특허 등록번호 제10-1613245호에 기재된 물질로서, 우수한 항-궤양 활성(즉, 프로톤 펌프 억제 활성 등) 및 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*) 제균 활성 및 GPCR 억제 작용을 가짐으로써, 위장관 궤양, 위염, 역류성 식도염, 또는 헬리코박터 파일로리에 의한 위장관 손상의 예방 및 치료에 유용한 것으로 알려져 있다.
- [11]
- [12] 펙수프라잔은 위산 분비와 관련된 질환, 구체적으로 위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD), 더욱 구체적으로 미란성 식도염(Erosive Esophagitis, EE)에 대해서 1일 1회 40 mg을 경구 투여시 치료 효과가 있음이 알려져 있다.
- [13]
- [14] 이에 본 발명자들은 펙수프라잔에 대한 주사제 조성물을 개발하였으며, 해당 조성물에 대한 예의 연구를 통하여 각 적응증에 따른 펙수프라잔 주사제 조성물의 적절한 치료 용법 용량을 확인하여 본 발명을 완성하였다.
- 발명의 상세한 설명**
- 기술적 과제**
- [15] 본 발명은 각 적응증에 따른 펙수프라잔 주사제 조성물의 적절한 용법 용량을 제공하기 위한 것이다.
- 과제 해결 수단**
- [16] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 경구 투여에 대하여 치료 효과 확인된 용량의 0.4-0.6배의 용량으로 투여하는, 위장관 질환의 예방 또는 치료용 주사제 조성물을 제공한다:
- [17] [화학식 1]

[18]



[19]

[20] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 화학명은

1-(5-(2,4-다이플루오로페닐)-1-((3-플루오로페닐)술포닐)-4-메톡시-1H-피롤-3-일)-N-메틸메탄아민으로서, 한국특허 등록번호 제10-1613245호에 기재된 물질이다.

[21]

[22] 상기 화합물은 본 발명에 따른 주사제 조성물의 약리효과를 나타내는 활성 성분으로서, 우수한 항-궤양 활성(즉, 프로톤 펌프 억제 활성 등) 및 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*) 제균 활성 및 GPCR 억제 작용을 가짐으로써, 위장관 궤양, 위염, 역류성 식도염, 또는 헬리코박터 파일로리에 의한 위장관 손상의 예방 또는 치료에 유용한 물질이다.

[23]

[24] 또한, 상기 화합물은 물론, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또한 본 발명에서 사용할 수 있다. 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염과 같이, 당업계에서 통상적으로 사용되는 염을 제한 없이 사용할 수 있다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1로 표시되는 화합물의 이로운 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 염의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.

[25]

[26] 무기산 또는 유기산을 사용하여 통상적인 방법으로 약학적으로 허용 가능한 염을 얻을 수 있다. 예를 들어 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세트나이트릴에 용해시키고, 유기산 또는 무기산을 가하여 침전된 결정을 여과하여 제조, 건조시켜 약학적으로 허용 가능한 염을 얻을 수 있다. 또는 산이 부가된 반응 혼합물에서 용매나 과량의 산을 감압하여, 잔사를 건조시켜서 제조하거나, 또는 다른 유기용매를 가하여 석출된 염을 여과하여 제조할 수 있다. 이때 바람직한 염으로서, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 벤조산,

하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 톨루엔술폰산 등으로부터 유도된 염을 들 수 있다.

[27]

[28] 한편, 본 발명의 주사제 조성물은 표준 약학적 실시예에 따라 제형화할 수 있고, 이들 제형은 유효성분 이외에 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 희석액 등의 첨가물을 함유할 수 있다. 특히, 주사제 조성물로 제조하기 위한 적당한 담체를 사용할 수 있으며, 예를 들어 생리식염수, 폴리에틸렌글리콜, 에탄올, 식물성 오일 및 아이소프로필미리스테이트 등이 있고, 희석액으로는 예를 들어 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 또한, 주사제 조성물의 제조에 통상적으로 사용되는 오일, 프로필렌글리콜 또는 다른 용매에 용해시킬 수 있다.

[29]

[30] 또한, 본 발명의 용어 "예방"은 본 발명의 주사제 조성물의 투여로 상기 질환의 발생, 확산 및 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 본 발명의 주사제 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[31]

[32] 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 주사제 조성물을, 위장관 질환의 예방 또는 치료를 위하여 1일 1회 10 mg 내지 30 mg로 투여한다. 이때 10 mg 내지 30 mg의 질량은 투여되는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 양을 의미하며, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 사용한 경우에는 염 성분을 제외한 양을 의미한다. 또한, 상기 투여는 정맥 투여인 것이 바람직하다.

[33]

[34] 상기 위장관 질환은, 위산 분비와 관련된 질환일 수 있다. 위산 분비와 관련된 질환이란, 위궤양, 십이지장궤양, 미란성 역류성 식도염, 비미란성 위식도역류질환 등 위산과 관련된 소화기계 질환을 통칭하며, 질환의 원인인 위산 분비를 억제하거나 또는 제거하여 완치 또는 증상을 완화시킬 수 있다. 위식도역류질환(GERD)이란 식도로 역류된 위의 내용물로 인하여 불편한 증상이나 합병증이 유발되는 상태로, 식도에 궤양이나 미란 등의 형태학적 변화 유무에 따라 미란성 식도염(erosive esophagitis, EE)과 비미란성 위식도역류질환(non-erosive reflux disease, NERD)으로 분류하며, 미란성 식도염은 내시경적으로 원위부 식도 점막에 육안으로 식별 가능한 손상이 있을 때로, 비미란성은 전형적인 역류증상은 있지만 내시경에서 식도 점막의 손상이 없는 경우로 정의한다.

[35]

[36] 본 발명에서는 하루 중 40% 이상의 시간 동안 pH가 4 이상의 조건이 유지되면 위산 분비와 관련된 질환, 구체적으로 위식도역류질환, 더욱 구체적으로 미란성

식도염에 대한 치료 효과가 있는 것으로 확인되었다. 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 경구로 1일 1회 40 mg 투여시 위산 분비와 관련된 질환, 구체적으로 위식도역류질환, 더욱 구체적으로 미란성 식도염에 대한 치료 효과가 있으며, 본 발명에서는 동일한 화합물을 정맥을 통하여 1일 1회 10 mg 내지 30 mg로 상기 투여하는 경우, 경구 투여와 동일한 효과가 있음을 확인하였다.

[37]

[38] 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 주사제 조성물을 위장관 질환의 예방 또는 치료를 위하여 1일 1회 20 mg로 투여한다.

[39]

[40] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 1일 1회 70 mg 내지 90 mg, 또는 1일 2회 각각 30 mg 내지 50 mg로 투여하는, 출혈 치료용 주사제 조성물을 제공한다. 이때 70 mg 내지 90 mg 및 30 mg 내지 50 mg의 각각의 질량은 투여되는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 양을 의미하며, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 사용한 경우에는 염 성분을 제외한 양을 의미한다.

[41]

[42] 위산은 혈액 응고 과정을 어렵게 하고 응집된 혈소판과 섬유소를 용해시킨다. 따라서, 출혈 치료를 위하여 위산 분비를 조절하여 위 내 pH가 높게 유지되어야 하며, 위 내 pH가 높을수록, 유지되는 시간이 길수록 출혈에 대한 치료 효과가 우수하다. 다만, 일반적으로 위 내 산도 pH가 6 이상일 때 혈액 응고 과정이 안정화되어 재출혈이 감소하는 것으로 알려져 있으며, 하루 중 50% 이상의 시간 동안 pH 6 이상의 조건이 유지되면 치료 효과가 있다. 본 발명에서는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 주사제 조성물을 1일 1회 70 mg 내지 90 mg, 또는 1일 2회 각각 30 mg 내지 50 mg로 투여하는 경우 이러한 조건을 만족함을 확인하였다. 또한, 상기 출혈은 소화성 궤양에 의한 출혈, 또는 내시경 시술 후 의인성 궤양에 의한 출혈일 수 있다.

[43]

[44] 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 주사제 조성물을, 출혈의 치료를 위하여 1일 1회 80 mg 또는 1일 2회 40 mg 투여한다.

[45]

[46] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 30 mg 내지 50 mg 투여 후 1 mg/h 내지 10 mg/h로 24시간 이상 동안 유지하여 투여하는, 출혈 예방용 주사제 조성물을 제공한다. 이때 30 mg 내지 50 mg의 질량 및 1 mg/h 내지 10 mg/h는 투여되는 상기 화학식 1로 표시되는

화합물의 양을 의미하며, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 사용한 경우에는 염 성분을 제외한 양을 의미한다. 또한, 유지하여 투여하는 방법으로는 일반적으로 생리식염수(bag)에 펙수프라잔 주사제 조성물을 희석하여 수액 세트에 연결한 후 투여 속도 및 투여 시간을 조절하는 방법이 있다.

[47]

[48] 출혈 예방을 위하여 위 내 pH가 일정 수준 이상으로 유지되어야 하며, 일반적으로 하루 중 50% 이상의 시간 동안 pH 6 이상의 조건이 유지되면 예방 효과가 있다. 본 발명에서는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 주사제 조성물을 30 mg 내지 50 mg 투여 후 1 mg/h 내지 10 mg/h로 24시간 이상 동안 유지하여 투여하는 경우 이러한 조건을 만족함을 확인하였다.

[49]

[50] 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 주사제 조성물을, 출혈의 예방을 위하여 40 mg 투여 후 1-10 mg/h로 48시간 이상 유지하여 투여한다.

발명의 효과

[51] 상술한 바와 같이, 본 발명은 각 적응증에 따른 펙수프라잔 주사제 조성물의 적절한 용법 용량을 제공함으로써, 최적의 예방 또는 치료 효과를 얻을 수 있다.

도면의 간단한 설명

[52] 도 1은 실험예 4의 임상 시험 방법을 도식화한 것이다.

[53] 도 2는 펙수프라잔 10 mg, 20 mg, 40 mg 및 80 mg 각각을 단회 정맥 투여시의 혈장 내 농도를 나타낸 것이다. 도 2(a)는 linear scale로, 도 2(b)는 semi-log scale로 나타낸 것이다.

[54] 도 3은 펙수프라잔 주사제 정맥 투여시 용량과 혈장 내 농도의 관계를 나타낸 것이다. 각 용량군에서 펙수프라잔 투여용량의 log 값에 대해, 도 3(a)는 혈장 내 C_{max} 값, 도 3(b)는 혈장 내 AUC_{last} 값, 도 3(c)는 혈장 내 AUC_{inf} 값의 log 값을 나타낸 power model 그래프이다.

[55] 도 4는 펙수프라잔 주사제 10 mg, 20 mg, 40 mg 및 80 mg 각각의 단회 투여에 따른 C_{max} , AUC_{last} , AUC_{inf} 값에 용량 보정한 결과를 나타낸 것이다. 펙수프라잔 투여용량에 대해 도 4(a)는 C_{max} , 도 4(b)는 AUC_{last} , 도 4(c)는 AUC_{inf} 파라미터값을 각각 투여용량으로 보정한 dose-normalized comparison 그래프를 나타낸 것이다.

[56] 도 5는 펙수프라잔 주사제 10 mg, 20 mg, 40 mg 및 80 mg 각각의 단회 투여시 시간에 따른 위장관 내 산도 변화를 나타낸 것이다.

[57] 도 6는 실험예 5의 임상 시험 방법을 도식화한 것이다.

[58] 도 7은 펙수프라잔 40 mg을 각각 경구 및 정맥 투여시 시간에 따른 위장관 내 산도 변화를 나타낸 것이다.

- [59] 도 8은, 본 발명의 실험예 6에서, 용량군 1 및 3의 시험 개요를 나타낸 것이다.
- [60] 도 9는, 본 발명의 실험예 6에서, 용량군 2의 시험 개요를 나타낸 것이다.
- [61] 도 10은, 본 발명의 실험예 6에서, 용량군 1에 대한 위장관 내 산도(pH) 검사 결과를 나타낸 것이다.
- [62] 도 11은, 본 발명의 실험예 6에서, 용량군 2에 대한 위장관 내 산도(pH) 검사 결과를 나타낸 것이다.
- [63] 도 12는, 본 발명의 실험예 6에서, 용량군 3에 대한 위장관 내 산도(pH) 검사 결과를 나타낸 것이다.
- [64] 도 13은, 본 발명의 실험예 6에서, 위장관내 pH가 4 이상으로 지속되는 시간을 나타낸 것이다.
- [65] 도 14는, 본 발명의 실험예 6에서, 위장관내 pH가 6이상으로 지속되는 시간을 나타낸 것이다.
- [66] 도 16는, 본 발명의 실험예 7의 시험 개요를 나타낸 것이다.
- [67] 도 16은, 본 발명의 실험예 7에서, 시간에 따른 위장관 내 산도 변화를 나타낸 것이다.

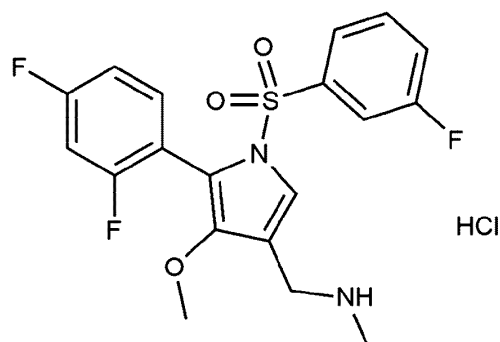
발명의 실시를 위한 형태

- [68] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시하나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[69]

[70] 제조예

[71]



- [72] 한국특허 출원번호 제10-2016-0013588호의 실시예 8과 동일한 방법으로, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하였다.

[73] 분자량 446.87

[74] ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): 7.69(s, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.45(t, 1H), 7.30(d, 1H), 7.20-7.15(m, 2H), 7.02-6.94(m, 2H), 4.07(d, 2H), 3.46(s, 3H), 2.71(s, 3H)

[75]

[76] 실험예 1: 펙수프라잔 주사제를 통한 출혈/궤양 치료 효과 확인

[77] 펙수프라잔의 출혈성 위궤양 효능을 평가하기 위해 수컷 랫드를 이용한

인도메타신 유도 출혈성 위궤양 모델을 이용하였다.

[78]

[79] 구체적으로, 생리 식염수에 폴리에틸렌 글리콜(Polyethylene Glycol 400) 폴리머가 30 wt%로 존재하는 용액에, 앞서 제조한 1-(5-(2,4-다이플루오로페닐)-1-((3-플루오로페닐)술포닐)-4-메톡시-1H-피롤-3-일)-N-메틸메탄아민(이하 '펙수프라잔') 염산염을 용해하되, 펙수프라잔 중량 기준으로 0, 0.1, 0.5, 1, 2 mg/kg을 각각의 시험 동물에 1 mL/kg의 액량으로 투여될 수 있도록 농도 조절하여 제조한 후, 시험 동물에 각각 단회 미정맥 투여하였다. 또한, 양성대조군인 에소메프라졸 마그네슘 삼수화물을 에소메프라졸 중량 기준으로 1 mg/kg을 시험 동물에 단회 미정맥 투여하였다. 30분 후 위 출혈 및 궤양을 유도하기 위해 각 시험 동물에 인도메타신 80 mg/kg을 단회 경구 투여하였다. 인도메타신 투여 5시간 후에 부검을 실시하여 위를 적출하였다. 그리고 이미지 프로그램(Leica Application Suite V4)을 사용하여 위의 궤양 면적 지표(Ulcer index, %)를 측정하였으며, 조직병리학적 검사를 통해 위의 울혈 및 미란 수준(Gastric hemorrhage and erosion state)을 평가하였다. 결과는 하기 표 1과 같다.

[80]

[표1]

Group	Ulcer index (%)	Gastric hemorrhage state	Gastric erosion state
Negative control	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Vehicle control *	10.6 ± 2.3**	2.0 ± 1.3**	2.5 ± 1.0**
Esomeprazole 1 mg/kg *	6.1 ± 2.6##	1.3 ± 1.6	2.0 ± 1.8
펙수프라잔 0.1 mg/kg *	9.2 ± 2.3	1.5 ± 1.6	2.9 ± 1.2
펙수프라잔 0.5 mg/kg *	4.0 ± 1.8##	0.5 ± 0.8##	1.3 ± 1.0#
펙수프라잔 1 mg/kg *	4.2 ± 2.5##	0.3 ± 0.5##	0.8 ± 0.7##
펙수프라잔 2 mg/kg *	4.2 ± 1.5##	0.3 ± 0.5##	0.3 ± 0.5##

Data are expressed in mean ± SD; statistical analysis was done using SPSS statistic 25.0 and p values were set at level; *Compared with G1: **p<0.01; #Compared with G2: #p<0.05, ##p<0.01; *: Indomethacin-induced group; Negative control: 5% Sodium bicarbonate + 30% PEG400 in saline; Vehicle control: 30% PEG400 in saline.

[81]

[82] 상기 표 1과 같이, 펙수프라잔 투여군은 부형제 투여군 대비 통계학적으로 유의성 있게 위의 궤양지표와 울혈 및 미란 수준이 감소하여 위 보호능 및 출혈 방지 효과가 있으며, 최소 효과 용량은 0.5 mg/kg임을 확인하였다.

[83]

[84] **실험예 2: 펙수프라잔 주사제 약물동태학 실험**

[85] 생리 식염수에 메틸셀룰로오스를 용해시켜 메틸셀룰로오스가 0.5 wt%의 농도로 존재하는 용액을 제조한 후, 여기에 앞서 제조한 펙수프라잔 염산염을 첨가하여, 펙수프라잔으로써 1 mg/mL 농도로 조성물을 제조하였다. 수컷 랫드에 상기 제조한 조성물을 개체의 체중에 따라 2mg/kg의 용량을 2 mL/kg의 액량으로 경구 투여한 후, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24시간에 안와 채혈 방법으로 채혈하여 원심분리기로 10,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 혈장을 채취하여 HPLC-MS/MS로 분석 후 약물동태학적 파라미터를 산출하였다.

[86]

[87] 그리고, 생리식염수에 메틸셀룰로오스를 용해시켜 메틸셀룰로오스가 0.5 wt%의 농도로 존재하는 용액을 제조한 후, 여기에 앞서 제조한 펙수프라잔 염산염을 첨가하여, 펙수프라잔으로써 1 mg/mL 농도로 조성물을 제조하고, 수컷 랫드에 상기 조성물을 개체의 체중에 따라 1mg/kg의 용량을 1mL/kg의 액량으로 미정맥 투여 후 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24시간에 경구 투여와 동일한 방법으로 채혈 후 분석하였다. 분석결과는 하기 표 2와 같다.

[88] [표2]

Parameter	Dose	
	IV 1 mg/kg	PO 2 mg/kg
$T_{1/2}$ (h)	2.06 ± 0.25	1.74 ± 0.16
CL (mL/min/kg)	114 ± 29	-
V_d (mL/kg)	20200 ± 5200	-
T_{max} (h)	-	0.833 ± 0.289
C_{max} (ng/mL)	-	23.8 ± 10.7
AUC_{last} (ng·h/mL)	143 ± 38	70.9 ± 22.4
BA (%)	24.7	

[89]

[90] **실험예 3: 펙수프라잔 주사제 독성 시험 결과**

[91] 생리 식염수에 폴리에틸렌 글리콜(Polyethylene Glycol 400) 폴리머가 30 wt%로 존재하는 용액에, 앞서 제조한 펙수프라잔 염산염을 용해하되, 펙수프라잔 중량 기준으로 랫드에 대해서는 5 mL/kg, 비글견에 대해서는 2 mL/kg 액량으로 투여될 수 있도록 농도 계산하여 각각의 조성물 제조하였으며, 0, 2.5, 5, 10

mg/kg/day으로 랫드와 비글견에게 각각 1일 1회로 4주간 정맥 투여하여 독성을 평가하였다. 시험 결과, 모든 투여군에서 시험물질에 의한 독성 증상이 관찰되지 않아 고용량인 10 mg/kg/day을 무해용량으로 설정하였다.

[92] [표3]

시험항목 (동물종, 투여기간, 투여경로)	투여용량 (mg/kg)	결과 (mg/kg)
랫드, 4주, 정맥	0, 2.5, 5, 10	무해용량 10
비글견, 4주, 정맥	0, 2.5, 5, 10	무해용량 10

[93]

[94] 실험예 4: 펙수프라잔 주사제 단일 용량 안전성/PK/PD 확인

[95] 본 발명의 화합물의 정맥 투여시 안전성/PK/PD를 확인하기 위하여, 만 19세에서 50세 사이의 건강한 성인(한국인/중국인)을 대상으로, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 단회 투여, 단계적 증량으로 임상을 설계하였다.

[96]

[97] 안정화제(200 mg), 동결건조 보조제(200 mg), 및 앞서 제조한 펙수프라잔 염산염(펙수프라잔 중량 기준 40 mg)을 주사용수(4 mL)에 용해시키고 적량의 산을 가하여 pH를 4.0으로 조정하였다. 제조된 용액을 바이알 속에 넣고 동결건조법으로 건조시켜 동결건조제로 제조하였다.

[98]

[99] 상기와 같이 제조된 동결건조 조성물을 사용하되 펙수프라잔 중량 기준으로 4종의 용량군(10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg)에 대하여 각 4명, 8명, 8명, 8명씩 총 28명의 시험대상자가 등록되었으며, 스크리닝 기준을 통과한 순서대로 시험군 또는 대조군에 각 군당 3:1의 비율로 무작위 배정되었다. 모든 시험대상자가 계획된 임상시험 일정에 따라 안전성, 약동학 및 약력학 평가를 완료하였다.

[100] [표4]

	시험군	대조군	대상자 수 (시험군:대조군)	성별	국적	무작위
용량군 1	펙수프라잔 10 mg	생리식염수 100 ml	4(3:1)	남	한국인	시험군
				남	한국인	시험군
				남	한국인	시험군
				남	한국인	대조군
용량군 2	펙수프라잔 20 mg	생리식염수 100 ml	8(6:2)	남	한국인	시험군
				남	한국인	시험군
				여	한국인	시험군
				남	한국인	대조군
				남	한국인	시험군
				여	중국인	시험군
				남	중국인	대조군
				남	중국인	시험군
용량군 3	펙수프라잔 40 mg	생리식염수 100 ml	8(6:2)	남	한국인	시험군
				남	중국인	대조군
				남	한국인	시험군
				남	한국인	시험군
				남	중국인	대조군
				남	중국인	시험군
				남	한국인	시험군
				남	한국인	시험군

용량군 4	펙수프라잔 80 mg	생리식염수 100 ml	8(6:2)	남	한국인	시험군
				남	한국인	시험군
				남	한국인	시험군
				남	한국인	대조군
				남	중국인	시험군
				남	중국인	시험군
				남	한국인	시험군
				남	한국인	대조군

[101]

[102] 도 1과 같이, 임상시험 개시 3일에서 28일 전 선별검사 방문하도록 하였으며, 투약 2일 전 입원하도록 하였다. 투약은 당일 아침에 진행하였으며, 투약 3일째 되는 날 퇴원하였다. 이후 투약 8일에서 11일 사이 종료 방문하도록 하였다.

[103]

[104] 위장관 내 산도(pH) 및 위액 분비 촉진 호르몬 가스트린 검사를 투약 24시간 전부터 투약 24시간 후까지 하였으며, 약동학 채혈 및 약동학 집뇨는 투약 시점부터 48시간동안 하였다. 측정된 약물동력학적 파라미터는 하기 표 5 내지 8, 도 2 내지 5와 같으며, 중대한 이상 징후나 부작용은 확인되지 않았다.

[105] [표5]

Parameter	Dose Group			
	10 mg (N=3)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	80 mg (N=6)
C_{max} (ug/L)	93.7 ± 13.9	185 ± 32.3	321 ± 75.7	633 ± 165
AUC_{last} (ug*h/L)	235 ± 32.3	502 ± 111	1070 ± 225	2290 ± 271
AUC_{inf} (ug*h/L)	240 ± 31.3	514 ± 113	1100 ± 238	2380 ± 301
$t_{1/2}$ (h)	9.04 ± 0.85	8.61 ± 1.89	8.84 ± 0.96	10.2 ± 1.84
C_L (L/h)	42.1 ± 5.50	40.6 ± 9.30	37.8 ± 7.23	34.0 ± 4.42
V_d/F (L)	553 ± 120	498 ± 134	476 ± 74.3	496 ± 88.5

[106]

[107] [표6]

PD Parameter	Dose Group				
	10 mg (N=3)	20 mg (N=6)	40 mg (N=6)	80 mg (N=6)	Placebo (N=7)
Fraction time pH $\geq$ 4 (%)	20.4 $\pm$ 2.6	46.7 $\pm$ 19.0	71.0 $\pm$ 10.3	92.9 $\pm$ 4.8	4.50 $\pm$ 4.4
Fraction time pH $\geq$ 6 (%)	2.9 $\pm$ 2.0	16.7 $\pm$ 14.6	38.3 $\pm$ 9.0	59.7 $\pm$ 15.7	1.2 $\pm$ 1.3
Mean pH	2.7 $\pm$ 0.1	3.9 $\pm$ 0.8	4.9 $\pm$ 0.3	5.9 $\pm$ 0.4	2.0 $\pm$ 0.2
Median pH	2.1 $\pm$ 0.2	3.8 $\pm$ 1.3	5.4 $\pm$ 0.6	6.2 $\pm$ 0.3	1.7 $\pm$ 0.1

[108]

[109] 상기 표 6 및 도 5와 같이, 위장관 내 산도(pH) 확인 결과, 80 mg 정맥으로 투여 후 24시간 동안 pH 6 이상 지속되는 시간이 59.65%임을 확인하였으며, 40 mg 정맥 투여시 12시간 동안 pH 6 이상 지속되는 시간이 50% 이상임을 확인하였다. 따라서, 1일 1회 투여시 80 mg 이상에서, 1일 2회 투여시 40 mg 이상에서 출혈 치료 효과가 있음을 확인할 수 있다.

[110]

[111] 마찬가지로, 상기 표 6 및 도 5와 같이 위장관 내 산도(pH) 확인 결과, 20 mg 정맥 투여 후 24시간 동안 pH 4 이상 지속되는 시간이 46.7%임을 확인하였으며, 이에 따라 1일 1회 20 mg 투여시 위산 분비 관련 질환에서 치료 효과가 있음을 확인할 수 있다.

[112]

[113] [표7]

Parameter	Slope of regression line (95% Confidence Interval)*
C _{max}	0.89080 (0.74774 - 1.03386)
AUC _{last}	1.09869 (0.98844 - 1.20895)
AUC _{inf}	1.10612 (0.99403 - 1.21820)
* $\ln(Y) = a + b * \ln(\text{dose})$, where Y is the PK parameter of interest	

[114]

[115] 펙수프라잔에 대한 4종의 용량군에 대한 단회 정맥 투여 후 10 mg에서 80 mg 용량 사이에서 펙수프라잔의 C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf} 파라미터에 대한 용량 비례성이 평가되었다. 단회 투여 후 각 용량의 로그 변환한 파라미터 및 95% 신뢰구간의 회귀선을 각각 표 7과 도 3에 나타내었다. Power model을 사용하여 10 mg부터 80 mg 용량까지의 단회 정맥 투여를 평가하였을 때, C_{max}, AUC_{last},

AUC_{inf}의 회귀선의 기울기(95% 신뢰구간)는 각각 0.89 (0.7477 - 1.0339), 1.10 (0.9884 - 1.2090), 1.11 (0.9940 - 1.2182)로 용량에 비례하여 증가하는 양상을 나타내었다. 즉, 정맥 투여의 pK 파라미터는 용량과 비례 관계에 있음을 확인할 수 있다.

[116]

[117] [표8]

Parameter	C _{max} /Dose	AUC _{last} /Dose	AUC _{last} /Dose
Kruskal-Wallis test P-value	0.4045	0.3430	0.2961

[118]

[119] 표 8 및 도 4에 용량군간 용량보정한(Dose-normalized) C_{max}(C_{max}/Dose), AUC_{last}(AUC_{last}/Dose), AUC_{inf}(AUC_{inf}/Dose)에 대하여 Kruskal Wallis test를 시행한 결과를 나타내었다. 모두 통계적 유의성이 관찰되지 않았다(p=0.4045, 0.3430, 0.2961). 즉, 비례관계에 대한 용량군별 유의한 차이가 없으며, 경구 투여 적정 용량을 통하여 정맥 투여 적정 용량을 간접적으로 계산할 수 있음을 알 수 있다.

[120]

[121] 이에 따라, 경구 투여 용량 대비 정맥 투여 용량 계산에 필요한 경구제의 생체이용률(bioavailability)을 확인하기 위한 임상 시험을 진행하였다.

[122]

[123] **실험예 5: 펙수프라잔 주사제 생체이용률(BA, bioavailability) 확인**

[124] 주사제에 대한 용법용량은 통상 정맥 투여 대비 경구 투여에 대한 생체이용률과 최고혈중농도와 같은 약동학적 파라미터와 이에 따른 약리학적 파라미터들을 확인하고 이를 경구 투여 용법용량에 적용함으로써, 적절한 주사제 용법용량을 유추할 수 있다.

[125]

[126] 이에, 본 발명의 화합물 단회 정맥 투여시와 단회 경구 투여시의 안전성/PK/PD를 비교하고 생체이용률을 도출하기 위하여, 건강한 성인을 대상으로, 무작위 배정, 공개, 단회 투여, 2군 2기 교차 시험으로 임상을 설계하였다. 선정/제외 기준은 실험예 4와 동일하다. 총 8명의 시험 대상자가 등록되었으며, 스크리닝 기준을 통과한 순서대로 순서군1 또는 순서군2에 각 4명씩 무작위 배정되었다. 모든 시험 대상자가 계획된 임상시험 일정에 따라 안전성, 약동학 및 약리학 평가를 완료하였다.

[127] [표9]

실험군	성별	국적
순서군1 (정맥 투여 -> 경구 투여)	남	한국인
	여	한국인
	남	중국인
	여	중국인
순서군2 (경구 투여 -> 정맥 투여)	남	한국인
	남	한국인
	여	한국인
	남	한국인

[128]

[129] 임상시험 개시 3일에서 28일 전 선별검사 방문하도록 하였으며, 투약 2일 전 입원하도록 하였다. 1기 투약은 당일 아침에 무작위 배정된 순서군에 따라, 안정화제(200 mg), 동결건조 보조제(200 mg), 및 앞서 제조한 펙수프라잔 염산염(펙수프라잔 중량 기준 40 mg)을 주사용수(4 mL)에 용해시키고 적량의 산을 가하여 pH를 4.0으로 조정한 조성물을 정맥 투여하거나, 부형제(100 mg), 붕해제(5 mg), 및 앞서 제조한 펙수프라잔 염산염(펙수프라잔 중량 기준 40 mg)을 혼합한 후 압축하여 제조한 정제를 경구 투여하였으며, 투약 3일째 되는 날 퇴원하였다. 2기 투약은 1기 투약 후 6일째 되는 날 입원하여 8일 아침에 진행하였으며, 투약 10일째 되는 날 퇴원하였다. 이후 투약 15일에서 18일 사이 종료 방문하도록 하였다(도 6).

[130]

[131] 위장관 내 산도(pH) 및 위액 분비 촉진 호르몬 가스트린 검사를 각 기의 투약 24시간 전부터 투약 24시간 후까지 하였으며, 약동학 채혈 및 약동학 집노는 각 기의 투약 시점부터 48시간동안 하였다. 측정된 약물동력학적 파라미터는 하기 표 10 및 11, 도 7과 같으며, 중대한 이상 징후나 부작용은 확인되지 않았다.

[132] [표10]

항목	40 mg 경구 투여	40 mg 정맥 투여
n	8	8
C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	49.9 ± 23.4	277 ± 291
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	536 ± 278	1110 ± 235
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	556 ± 299	1150 ± 279
T_{max} (h)	2.09 ± 0.706	0.25 ± 0
$t_{1/2}$ (h)	9.38 ± 1.6	9.53 ± 2.42
F (AUC_{last})	0.46 ± 0.142	1 ± 0
F (AUC_{inf})	0.458 ± 0.137	1 ± 0

[133]

[134] [표11]

항목	40 mg 경구 투여	40 mg 정맥 투여
n	8	8
Fraction time $\text{pH} \geq 4$ (%)	47.5 ± 14.2	71.6 ± 13.5
Fraction time $\text{pH} \geq 6$ (%)	20.3 ± 12.8	38.7 ± 10.9
Mean pH	3.9 ± 0.7	4.9 ± 0.5
Median pH	3.9 ± 1.2	5.5 ± 0.7

[135]

[136] 상기 표 10에서 확인할 수 있는 바와 같이, 펙수프라잔 40 mg을 경구 투여 및 정맥 투여하였을 때의 C_{max} 값은 각각 $49.9 \mu\text{g/L}$, $277 \mu\text{g/L}$ 이었고, T_{max} 값은 각각 2.09 h, 0.25 h으로 나타났다. 이를 통해 경구에 비해 주사제가 더 빠른 시간에, 더 높은 최고 혈중 농도(C_{max})에 도달하였다. AUC_{last} 값은 각각 $536 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, $1110 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 였으며, 이를 통해 경구 투여시의 생체이용률은 약 0.46임을 확인하였다.

[137]

[138] 상기 표 11을 통하여 PD parameter를 나타내었다. 위장관 내 산도(pH) 확인 결과, pH 4 이상 지속되는 시간의 비율은 경구 및 정맥 투여에서 각각 47.5%, 71.6%로 확인하였고, pH 6 이상 지속되는 시간의 비율은 경구와 정맥 투여시 각각 20.3%, 38.7%임을 확인하였다. 또한 경구 및 정맥 투여에서 Mean pH 값은 각각 3.9, 4.9로 나타났다.

[139]

[140] 상기 표 10, 11 및 도 7의 결과를 종합하였을 때, 펙수프라잔의 약효(PD)는 펙수프라잔의 혈중 농도(PK)와 관련성이 있으며, 정맥 투여는 경구 투여에

비하여 빠른 T_{max} , 높은 C_{max} , 높은 AUC 값을 가짐에 따라 더 빠르고, 더 높은 약효를 가짐을 알 수 있다.

[141]

[142] 상기에서 확인된 생체이용률 대입할 경우, 펙수프라잔을 정맥 주사 투여시 경구 투여의 0.46배의 용량에서 동일한 pK 데이터를 나타냄을 확인할 수 있으며, 따라서 펙수프라잔 40 mg 경구 투여와 이의 0.46배인 18.4 mg 정맥 투여의 치료 효과가 동등한 수준임을 유추할 수 있었다.

[143]

[144] **실험예 6: 펙수프라잔 주사제 다회 투여에 따른 PD 값 변화 확인**

[145] 상기 실험예 4에 이어, 본 발명의 화합물을 다회 투여시 PD 값의 변화를 확인하기 위하여, 만 19세에서 50세 사이의 건강한 성인을 대상으로, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조로 임상을 설계하였다.

[146]

[147] 안정화제(200 mg), 동결건조 보조제(200 mg), 및 앞서 제조한 펙수프라잔 염산염(펙수프라잔 중량 기준 40 mg)을 주사용수(4 mL)에 용해시키고 적량의 산을 가하여 pH를 4.0으로 조정하였다. 제조된 용액을 바이알 속에 넣고 동결건조법으로 건조시켜 동결건조제로 제조하였다.

[148]

[149] 상기와 같이 제조된 동결건조 조성물을 사용하되 펙수프라잔 중량 기준으로 3종의 용량군(20 mg, 40 mg, 80 mg)에 대하여 각 9명, 8명, 8명씩 총 25명의 시험 대상자가 등록되었으며, 스크리닝 기준을 통과한 순서대로 시험군 또는 대조군에 각 군당 3:1의 비율로 무작위 배정되었다.

[150] [표12]

	용량(반복 정맥투여)	대상자 수 (시험군:대조군)
용량군 1	펙수프라잔 (40 mg/vial) 20 mg IV q24h, 7 days	9 (7 : 2)
용량군 2	펙수프라잔 (40 mg/vial) 40 mg IV q12h, 7 days	8 (6 : 2)
용량군 3	펙수프라잔 (40 mg/vial) 80 mg IV q24h, 7 days	8 (6 : 2)

[151]

[152] 상기 표 12의 용량군 1 및 3은 하루 1회(24시간마다) 투여하였으며(도 8), 용량군 2는 하루 2회(12시간마다) 7일간 투여하였다(도 9).

[153]

[154] 위장관 내 산도(pH) 검사를 투여 전날부터 첫 투여 후 24시간 후까지 48시간

동안 하였으며, 7일째에는 투여 후 24시간동안 하였다. 측정한 결과는 하기 표 13 및 도 10 내지 14와 같다.

[155] [표13]

	20mg q24h (n=6)	40mg q12h (n=5)	80mg q24h (n=6)	Placebo (n=6)
Fraction time pH $\geq$ 6 over 24 hours post-dose (duration %) ¹⁾	25.29 $\pm$ 15.41	74.77 $\pm$ 13.39	70.07 $\pm$ 18.09	3.33 $\pm$ 6.47
Fraction time pH $\geq$ 4 over 24 hours post-dose (duration %) ¹⁾	55.68 $\pm$ 14.85	99.85 $\pm$ 0.31	94.78 $\pm$ 8.49	9.2 $\pm$ 5.66
Mean pH	4.28 $\pm$ 0.7	6.34 $\pm$ 0.23	6.08 $\pm$ 0.5	2.23 $\pm$ 0.32
Median pH	4.29 $\pm$ 1.32	6.33 $\pm$ 0.22	6.28 $\pm$ 0.27	1.77 $\pm$ 0.11
1) duration %, 투여 후 24시간 중 일정 pH 이상 지속되는 시간 분율(지속 시간%)				

[156]

[157] 상기 결과에서 확인할 수 있는 바와 같이, 20 mg 1일 1회 투여시 7일째 위장관내 pH가 4 이상으로 지속되는 시간이 55.68($\pm$ 14.85)%임을 알 수 있으며, 40 mg 1일 2회 투여 및 80 mg 1일 1회 투여시 7일째 되는 날 위장관내 pH가 6 이상으로 지속되는 시간이 각각 74.77($\pm$ 13.39)%, 70.07($\pm$ 18.09)%임을 알 수 있다.

[158]

[159] **실험예 7: 펙수프라잔 주사제 유지요법에 따른 PD 값 변화 확인**

[160] 펙수프라잔 주사제 유지요법에 따른 PD값 변화를 확인하기 위하여, 만 19세에서 50세 사이의 건강한 성인 8인을 대상으로 시험을 진행하였다. 시험대상자는 실험예 6에서 사용된 것과 동일하게 제조된 동결건조 제형(40 mg/vial) 40 mg과 생리식염수를 혼합한 용액 총 100 ml를 30분간 정맥투여하였다. 이후 유지용량으로 첫 날에는 동결건조 제형(40 mg/vial) 94 mg과 생리식염수를 혼합한 용액 총 1L를 23.5시간 동안 정맥투여 하였고, 둘째 및 셋째 날에는 동결건조 제형(40 mg/vial) 96 mg과 생리식염수를 혼합한 용액 총 1L씩 24시간 동안 정맥투여 하였다. 즉, 유지 용량으로 동결건조 제형(40 mg/vial) 286 mg과 생리식염수를 혼합한 용액 총 3L를 시간당 4 mg/hr의 속도로 71.5시간 동안 정맥투여 하였다. 첫째날 및 셋째날 각각 위장관 내 산도 검사를 하였으며, 그 결과는 하기 표 14 및 도 15와 같다.

[161] [표14]

	Day 1	Day 3
Fraction time pH $\geq$ 6 over 24 hours post-dose (duration %) ¹⁾	65.40 $\pm$ 18.67	76.33 $\pm$ 15.98
Fraction time pH $\geq$ 4 over 24 hours post-dose (duration %) ¹⁾	97.87 $\pm$ 1.43	99.85 $\pm$ 0.40
Mean pH	6.17 $\pm$ 0.36	6.39 $\pm$ 0.35
Median pH	6.28 $\pm$ 0.32	6.44 $\pm$ 0.28
1) duration %, 투여 후 24시간 중 일정 pH 이상 지속되는 시간 비율(지속 시간%)		

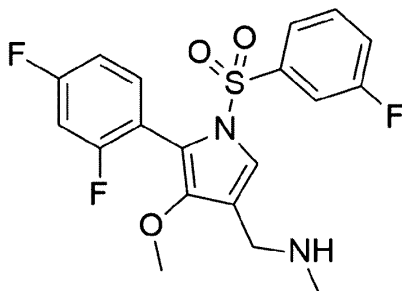
[162]

[163] 상기 결과에서 확인할 수 있는 바와 같이, 40 mg 정맥투여 후 4 mg/h로 71.5시간동안 유지시, 위장관내 pH가 6 이상으로 지속되는 시간이 76.33($\pm$ 15.98)%임을 알 수 있으며, 이를 통해 해당 요법으로 출혈 예방 효과를 예상할 수 있다.

청구범위

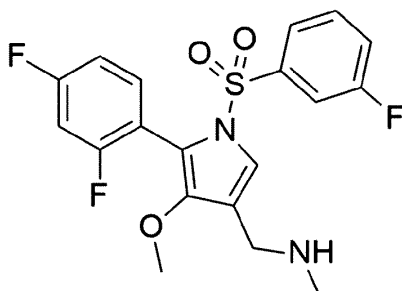
- [청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 경구 투여에 대하여 치료 효과 확인된 용량의 0.4-0.6배의 용량으로 투여하는, 위장관 질환의 예방 또는 치료용 주사제 조성물:

[화학식 1]



- [청구항 2] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 1일 1회 10 mg 내지 30 mg로 투여하는, 위장관 질환의 예방 또는 치료용 주사제 조성물:

[화학식 1]



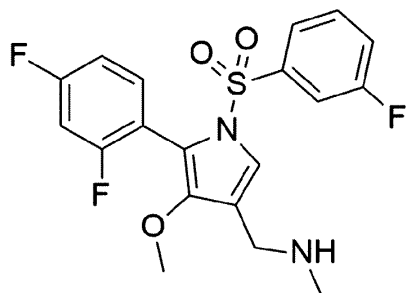
- [청구항 3] 제1항 또는 제2항에 있어서,
상기 위장관 질환은 위산 분비와 관련된 질환인,
주사제 조성물.

- [청구항 4] 제1항 또는 제2항에 있어서,
상기 위장관 질환은 역류성 식도염인,
주사제 조성물.

- [청구항 5] 제1항 또는 제2항에 있어서,
상기 위장관 질환은 미란성 식도염인,
주사제 조성물.

- [청구항 6] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 1일 1회 70 mg 내지 90 mg, 또는 1일 2회 각각 30 mg 내지 50 mg로 투여하는, 출혈 치료용 주사제 조성물:

[화학식 1]



- [청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 출혈은 소화성 궤양에 의한 출혈인,
주사제 조성물.
- [청구항 8] 제6항에 있어서,
상기 출혈은 내시경 시술 후 의인성 궤양에 의한 출혈인,
주사제 조성물.
- [청구항 9] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한
염을, 30 mg 내지 50 mg 투여 후 1 mg/h 내지 10 mg/h로 24시간 이상 동안
유지하여 투여하는, 출혈 예방용 주사제 조성물:
[화학식 1]

