

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014년 7월 3일 (03.07.2014)

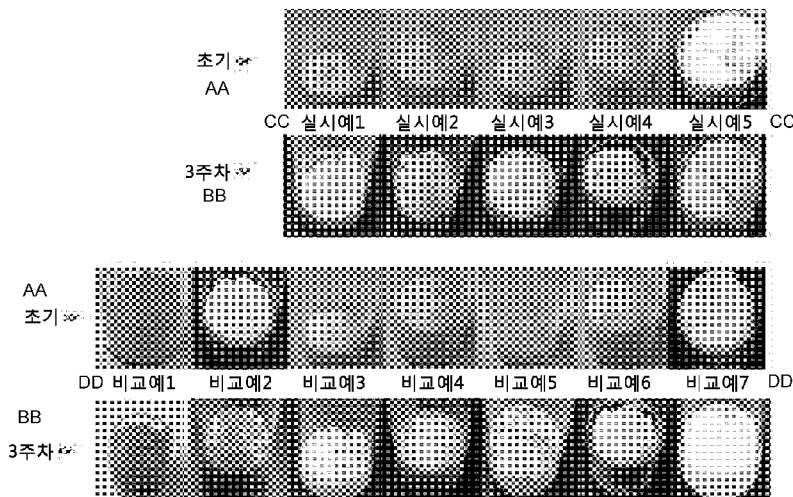


(10) 국제공개번호
WO 2014/104546 A1

- (51) 국제특허분류: A61K 31/397 (2006.01) A61K 31/5365 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
 - (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/008855
 - (22) 국제출원일: 2013년 10월 4일 (04.10.2013)
 - (25) 출원언어: 한국어
 - (26) 공개언어: 한국어
 - (30) 우선권정보: 10-2012-0156334 2012년 12월 28일 (28.12.2012) KR
 - (71) 출원인: 제일약품주식회사 (JE IL PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [KR/KR]; 137-810 서울시 서초구 사평대로 343, Seoul (KR).
 - (72) 발명자: 한경오 (HAN, Jeongoh); 449-821 경기도 용인시 처인구 양지면 남평로 15, 401 호, Gyeonggi-do (KR). 이동하 (LEE, Dongha); 441-390 경기도 수원시 권선구 권선동 현대아파트 203-1501, Gyeonggi-do (KR). 소재우 (SO, Jaewoo); 446-528 경기도 기흥구 기흥구 중동 832-5 1001 호, Gyeonggi-do (KR).
 - (74) 대리인: 박종혁 (PARK, Jong Hyeok); 137-876 서울시 서초구 서초동 1598-3 서초르네상스빌딩 1105 호, Seoul (KR).
 - (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
 - (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: OXACEPHEM FORMULATION HAVING IMPROVED STABILITY AND METHOD FOR MANUFACTURING SAME

(54) 발명의 명칭 : 안정성이 개선된 옥사세페뎀 제제 및 그 제조방법



AA ... Initial
BB ... After 3 weeks
CC ... Example
DD ... Comparative example

(57) Abstract: Provided is a method for manufacturing a freeze-dried formulation having improved stability containing flomoxef or pharmaceutically acceptable salts thereof, comprising the steps of: (a) providing as a starting material 7β-difluoromethyl thioacet amino-7a-methoxy-3[1-(2-(hydroxyalkyl)-1H-tetrazole-5-yl]thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carboxylic acid; (b) adjusting the pH by dissolving a weakly basic pH-adjusting agent in an aqueous solvent; (c) dissolving the starting material in step (a) in the aqueous solvent in step (b); and (d) rapidly cooling the solution in step (d) and adjusting the water activity (Aw) to 0.020 to 0.050 while supplying heat of sublimation.

(57) 요약서: 플로목세프 또는 이의 약제학적 으로 허용되는 염을 포함하는, 안정성이 증가된 동결건조제제를 제조하는 방법으로서, (a) 출발물질로서 7β-디플루오로메틸티오아세트아미노-7a-메톡시-3-[1-(2-히드록시알킬)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-1-데티아-1-옥사-3-세펜-4-카복실산을 제공하는 단계; (b) 약염기성 pH 조정제를 수성용매에 용해시켜 pH를 조정하는 단계; (c) 상기 (b) 단계

의 수성용매에 상기 (a)단계의 출발물질을 용해시키는 단계; 및 (d) 상기 (d)단계의 용액을 급속 냉각시키고 승화열을 공급하면서 수분활성도(Aw)를 0.020-0.050로 조정하는 단계를 포함하는 플로목세프 동결건조제제의 제조방법이 제공된다.

WO 2014/104546 A1

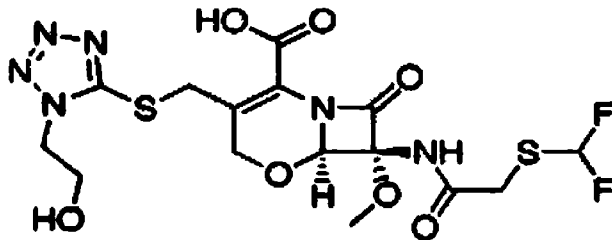
명세서

발명의 명칭: 안정성이 개선된 옥사세팸 제제 및 그 제조방법 기술분야

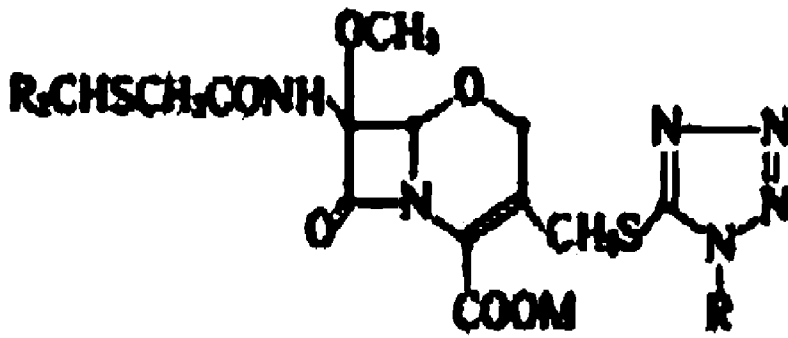
- [1] 본 발명은 안정성이 개선된 신규한 옥사세팸 제제 및 그 제조방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 옥사세팸의 동결건조제제를 제조하는 방법으로서 종래 사용되던 공정과 비교하여 단순하면서도, 최종 동결건조제제의 안정성이 비약적으로 증가된 동결건조제제를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 하기 화학식 (I)의 플로목세프는 옥사세팸계 항균제이다.
[3]



- [4] 플로목세프는 일본 특원소57-234472호에 의해서 개시된 화합물로서, 그람 양성균 및 음성균에 대해서 강한 항균력을 보이고, 폐혈증, 감염성 심내막염을 비롯한 각종 감염증 치료에 사용된다. 플로목세프는 일반적으로 정맥주사 또는 점적 정맥주사로 투여되며, 동결건조 제형이 상업적으로 이용가능하다.
- [5] 한편, 플로목세프를 통상적인 방법으로 동결건조제형으로 하는 경우에는 장기간 방치에 의해서 서서히 황갈색으로 착색함과 동시에 역가가 저하되는 현상이 발생하게 된다.
- [6] 이에, 일본국 특허공보 평3-70688에서는 착색방지제 및 안정화제로서 글루코스, 프룩토스, 말토스, 무기산 알칼리 금속염 또는 카르복실산 알칼리 금속염을 사용해서 플로목세프의 안정화를 도모한 바 있다. 즉, 위 특허에서는, 일반적으로 당류가 β -락탐 화합물의 동결건조제제의 안정화에 사용된다고 알려져 있기는 하지만, 플로목세프의 경우에는 당류중에서도 글루코스, 프룩토스와 말토스만이 안정화 효과를 보인다고 기술하고 있다.
- [7] 보다 구체적으로, 위 문헌에 의하면, 플로목세프의 동결건조제제를 만드는 방법으로서, 하기 화합물
[8]



- [9] (위 식중 R은 2-히드록시알킬기이고, M은 알칼리 금속원자를 나타낸다)
- [10] 과 안정화제를 수성매질에 용해시켜 혼합용액으로 한 후, pH를 5~8로 조절하고, 냉각해서 -10°C 내지 -60°C에서 수분~10시간 급속동결한 후, 승화열을 공급하면서 5~72시간 0.005~1mb으로 유지하면서 소정 함수량이 될 때까지 수분을 승화, 제거하고, 질소등의 불활성기체 또는 건조공기를 충전해서, 밀봉하는 방법을 사용하고 있었다. 즉, 종래 기술에서는 플로목세프의 동결건조제제를 만들기 위한 출발물질로서 알칼리 금속원자가 세팸모핵의 4번 카르복시기에 치환된 화합물을 사용하고 있었다.
- [11] 그런데, 상기 원료물질인 플로목세프의 알칼리 금속염, 예를 들면, 플로목세프 소듐염의 경우, 플로목세프의 카르복실산과 동일한 당량의 알칼리 금속염을 반응시킨 후, 동결건조를 통해서 제조되게 된다. 따라서, 플로목세프의 알칼리 금속염을 원료물질로 하여 동결건조제제를 제조하는 경우에는, 결과적으로 2차례의 동결건조가 행해져야 하며, 이 경우 화합물에 많은 물리적 스트레스(physical stress)가 가해지게 되고, 따라서, 최종 제형의 안정성에 심각한 영향을 미칠 수 밖에 없다.
- [12] 즉, 종래 기술에 의한 플로목세프의 동결건조제형을 제조함에 있어서는, 위와 같은 안정성 문제가 있어 안정화제 및 착색방지제의 사용이 필수적이었으나, 제조방법에 있어서 가해지는 물리적인 스트레스를 감소시키지 않는 한, 만족할만한 효과를 보일 수는 없었고, 따라서, 플로목세프의 동결건조제제로서 안정성이 증가된 동결건조제제를 제공할 필요성 및 이를 제조하는 새로운 방법에 대한 요구가 존재한다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [13] 본 발명은 플로목세프의 동결건조제제를 제조하는 방법으로서, 종래 기술에 의해서 제조된 플로목세프의 동결건조제제보다 안정성이 증가된 동결건조제제를 제조함과 동시에 공정이 간소화를 통해 비용절감효과가 뛰어난 동결건조제제의 제조방법을 제공하는 것을 해결하려는 과제로 한다.
- [14] 또한, 위 방법에 의해서 제조된 플로목세프의 동결건조제제로서 특성의 수분활성도를 갖는 것에 의해 안정성이 비약적으로 향상된 동결건조제제를

제공하는 것을 과제로 한다.

과제 해결 수단

- [15] 위 과제를 해결하기 위해서, 본 발명에서는,
- [16] 플로목세프 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 안정성이 증가된 동결건조제제를 제조하는 방법으로서, (a) 출발물질로서 7 β -디플루오로메틸티오아세트 아미노-7a-메톡시-3[1-(2-히드록시알킬)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-1-데티아-1-옥사-3-세핌-4-카르복실산을 제공하는 단계; (b) 약염기성 pH 조정제를 수성용매에 용해시켜 pH를 조정하는 단계; (c) 상기 (b) 단계의 수성용매에 상기 (a)단계의 출발물질을 용해시키는 단계; 및 (d) 상기 (c)단계의 용액을 급속 냉각시키고 승화열을 공급하면서 수분활성도(Aw)를 0.020~0.050로 한 것을 포함하는 플로목세프 동결건조제제의 제조방법이 개시된다.
- [17] 또한, 상기 방법에 있어서, (b)단계에서의 pH는 7.0 내지 7.5로 조정하는 것을 특징으로 하는 제조방법이 개시된다.
- [18] 또한, 상기 방법에 있어서, (b)단계에서의 약염기성 pH 조정제는 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨으로 이루어지는 알칼리부여제군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법이 개시된다.
- [19] 또한, 상기 방법에 있어서, 약염기성 pH 조정제는 탄산수소나트륨인 것을 특징으로 하는 제조방법이 개시된다.
- [20] 또한, 상기 방법의 단계(b) 또는 (C)에 있어서 안정화제를 추가로 용해시키는 것을 특징으로 하는 제조방법이 개시된다.
- [21] 또한, 상기 방법에 있어서, 안정화제는 염화나트륨 및 염화칼륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법이 개시된다.
- [22] 마지막으로, 상기 방법에 의해서 제조된 플로목세프 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 안정성이 증가된 동결건조제제로서, 제제의 수분활성도가 0.020 ~ 0.050인 것을 특징으로 하는 동결건조제제가 개시된다.

발명의 효과

- [23] 본 발명에 의한 플로목세프 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 동결건조제제는 안정성, 특히 장기안정성이 비약적으로 상승됨으로서 최종 제품의 유통기간을 대폭 연장할 수 있는 효과가 있다. 또한, 종래의 방법과 대비하여, 공정을 단순화하면서도 보다 높은 품질의 동결건조제제의 생산이 가능하게 된다.

도면의 간단한 설명

- [24] 도 1은 실시예와 비교예의 보관중 착색의 정도를 나타낸 도이다.
- [25] 도 2는 비교예의 가혹 안정성 테스트 결과를 나타낸 도이다.

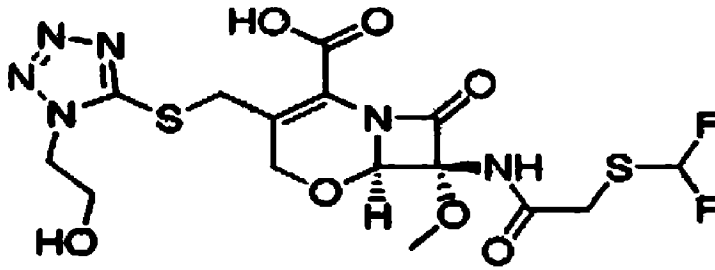
발명의 실시를 위한 최선의 형태

[26] 본 발명에서는 저장 조건하에서 효능 보유력과 안정성이 개선된, 플로목세프 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 동결건조제형을 제조하는 방법 및 동결건조제형을 제공한다.

[27] 보다 구체적으로, 본 발명의 제조방법에서는, 출발물질로서 하기 화학식(I)로 표시되는 7 β -디플루오로메틸티오아세트 아미노-7a-메톡시-3[1-(2-히드록시알킬)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-1-데티아-1-옥사-3-세핌-4-카르복실산을 사용하는 것을 특징으로 한다.

[28] [화학식 I]

[29]



[30] 종래 플로목세프의 동결건조제제는 위 물질의 알칼리 금속염, 즉, 위 화합물의 세핌모핵의 3번 카르복실산에 알칼리 금속염이 치환된 화합물, 예를 들면, 플로목세프 소디움을 출발물질로 하여 제조되어 왔으며, 위 화합물을 직접적인 출발물질로 하여 동결건조제제를 제조했다는 보고는 발견되지 않는다.

[31] 그런데, 본 연구자의 연구에 의하면, 위와 같이, 화학식 I의 화합물을 출발물질로 하여 특정한 제조조건을 통하여 동결건조제제를 제조하는 때에는, 놀랍게도, 플로목세프의 동결건조제제의 안정성이 비약적으로 향상되어 제품의 유통기간을 대폭 연장할 수 있다는 지견을 얻게 되어 본 발명에 이르게 되었다.

[32] 즉, 플로목세프의 알칼리 금속염을 출발물질로 사용하는 종래기술에서의 제조방법과, 플로목세프 카르복실산을 출발물질로 사용하는 본 발명의 제조방법을 비교하였을 때, 본 발명의 제조방법을 따르는 경우에는 제조공정중에 가해지는 물리적 스트레스가 감소한 결과, 최종 동결건조제제의 장기보관안정성이 비약적으로 상승하며, 나아가, 공정자체를 단순화시킴으로서 비용 또한 절감할 수 있음을 알게 되었다.

[33] 구체적으로, 본 발명은, 플로목세프 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 안정성이 증가된 동결건조제제를 제조하는 방법으로서, (a) 출발물질로서 7 β -디플루오로메틸티오아세트 아미노-7a-메톡시-3[1-(2-히드록시알킬)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-1-데티아-1-옥사-3-세핌-4-카르복실산을 제공하는 단계; (b) 약염기성 pH 조정제를 수성용매에 용해시켜 pH를 조정하는 단계; (c) 상기 (b) 단계의 수성용매에 상기 (a)단계의 출발물질을 용해시키는 단계; 및 (d) 상기 (d)단계의 용액을 급속 냉각시키고 승화열을 공급하면서 수분활성도(Aw)를 0.020~0.050로 조정하는 단계를 포함하는 플로목세프 동결건조제제의 제조방법임을 특징으로 하는데,

이하 이를 상세히 설명한다.

- [34] 본 발명에서는, 출발물질로서 화학식(I)의 화합물을 사용한다. 상기 화합물은 카르복실산의 형태이며, 용매화물 또는 비용매화물로 존재할 수 있지만, 본 발명의 제조방법에서는 특정결정형과 관련없이 화합물(I)을 사용할 수 있다. 본 발명에서 출발물질로서 화학식(I)의 화합물을 사용하는 것은, 종래 방식과 같이 출발물질로서 알칼리 금속염을 사용할 때와는 달리 출발물질을 변경함으로써 최종 제품의 안정성이 증가한다는 신규한 발견에 의한 것이다. 즉, 종래 방식에 있어서는, 플로목세프의 알칼리 금속염을 출발물질로 하여 이를 용매에 용해시킨 후, 안정화제를 추가하여 동결건조를 시행하였는데, 안정성, 특히, 장기 보관안정성을 담보할 수는 없었다. 이와 같은 이유로 현재 시판중인 제품의 유효기간이 약 24개월로서 짧은 편이다. 그러나, 본 발명자의 연구에 따르면, 출발물질을 카르복실산의 형태로 이용하여 동결건조제형을 제조하는 경우 30개월 내지 36개월의 유효기간을 확보할 수 있다.
- [35] 특히, 본 발명의 제조방법의 기술적 특징의 핵심은, 출발물질로서 상기 화학식(I)의 화합물을 사용함과 아울러, 상기 출발물질을 용해시키는 수성용매로서 특정한 조건을 만족시키도록 사전에 제조된 수성용매를 사용해야 한다는 점이다.
- [36] 보다 구체적으로는, 본 발명의 제조방법에서는, 출발물질로서 화학식(I)의 화합물을 사용하면서, 이를 사전에 특정 조건을 충족하도록 조제된 수성용매, 즉, 약염기성 pH 조정제가 용해된 수성용매로서 pH가 7.0 내지 7.5로 조절된 수성용매에 용해시키는 것을 그 기술적 특징으로 한다.
- [37] 즉, 종래 기술에 있어서는, 플로목세프의 알칼리 금속염을 안정화제와 함께 수성용매에 용해시킨 후, 이를 냉각하는 방식으로 동결건조제제를 제조하고 있었으나, 본 발명자의 검토에 의하면, 이와 같은 종래 방식을 그대로 유지하면서 출발물질만을 플로목세프의 카르복실산으로 변경하는 경우에는 안정성을 담보할 수 없다는 것을 발견하였고, 수성용매를 특정 조건을 만족하도록 사전조제를 완료하고, 그 이후에 플로목세프의 카르복실산을 넣어 용해시켜야만 안정성이 증가한다는 놀라운 사실을 발견한 것이다.
- [38] 따라서, 본 발명은, (1) 출발물질을 변경하였다는 점 및 (2) 사전에 특정 조건을 만족하도록 조제된 수성용매를 사용한다는 점의 두 가지 요건을 조합함으로써 인해서 공정이 단순화되고, 최종 제제의 안정성의 증가한다는 기술적 사상으로 이해되어야만 한다.
- [39] 본 발명에서 사용하는 수성용매로서는 제제학 분야에서 사용가능한 수성용매인 한 제한없이 사용이 가능하지만, 주사용 살균 증류수를 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 본 발명에서는, 수성용매에 pH 조정제를 넣어 수성용매의 pH를 7.0~7.5로 조절할 필요가 있다.
- [40] pH 조절의 경우, 약염기성 pH조정제를 사용해야 하는데, 예를 들면, 알칼리 부여제로부터 선택되는 약염기성 조정제를 사용하여 pH를 7.0~7.5로 조정하는

것이 바람직하다. 여기에서 위와 같은 약염기성 pH 조정제를 사용해야 하는 것은, 본 발명에 있어서는 화학식(I)의 화합물을 사용하므로, 예를 들어, 강염기 조정제를 사용시 동일 수성용매 대비 목표 pH조절에 난해함이 있으며, 목표 pH에서 알칼리로 갈수록 상기 화합물이 분해될 우려가 있기 때문이다.

- [41] 본 발명에서 사용가능한 약염기성 pH 조정제로서는 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 알칼리 부여제를 예시할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 약염기성 pH 조정제의 양은 적의 선택가능하지만, 수성용매의 최종 pH가 7.0 내지 7.5가 되도록 하는 양을 넣으면 된다.
- [42] 또한, 본 발명에서는, 수성용매에 상기 약염기성 pH 조정제와 함께 안정화제를 용해시킬 수 있으며, 다르게는, pH 조절이 완료된 수성용매에 화학식(I)의 화합물을 용해시킬 때 안정화제를 함께 용해시키는 것도 가능하다. 안정화제로서는, 알칼리금속염과 당류를 사용할 수 있으며, 예를 들면, 염화나트륨, 염화칼륨, 글루코오스, 프럭토오스, 말토오스, 황산나트륨, 황산수소나트륨, Na 숙시네이트, Na 푸마레이트, Na 말레레이트 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 위 안정화제의 양은 수성용매의 1.25~7.5 w/v%로 하는 것이 바람직하다.
- [43] 이상과 같이 사전에 pH가 조정된 수성용매에 화학식(I)의 화합물을 용해시킨다.
- [44] 이 때, 만약, 본 발명과 달리, 처음부터 화학식(I)의 화합물과 함께 pH 조정제 및/또는 안정화제를 함께 수성용매에 용해시키는 경우에는, 그 pH를 본 발명과 같이 7.0 내지 7.5로 조정한다고 하여도, 본 발명의 효과인 안정성의 증가가 달성되지 않는다는 점을 유의하여야 하며, 이와 같은 점에서 출발물질의 변경과 아울러 특정 조건을 만족하는 수성용매의 사전조제라는 2가지 기술사상의 조합이 본 발명의 특징적인 기술사상임을 알 수 있다.
- [45] 수성용매에 약염기성 pH 조정제를 용해시키고 pH를 7.0 내지 7.5로 조절한 후에는, 화학식(I)의 화합물을 용해시켜 최종 pH 4.0~5.5의 용액을 수득한다. 위 용액을 -40°C 내지 -80°C에서 급속 냉각시킨 후, 승화열을 공급하면서 목적하는 수분활성도, 즉, 0.020~0.050에 도달할 때까지 30~80 시간동안 1~100 밀리토르에서 용매를 승화시킴으로서 건조시킨다. 동결건조는 통상적인 트레이-, 바이알- 등의 동결건조법을 사용할 수 있다.
- [46] 한편, 본 발명에서 위와 같은 수분활성도를 도입한 것은, 플로목세프의 장기 안정성과 관련하여서 수분활성도가 영향을 미친다는 신규한 지견을 얻었기 때문이다. 즉, 수분활성도(Aw)는 임의의 온도에서 동결건조제제가 갖는 수증기압(Ps)에 대한 순수한 물이 갖는 최대 수증기압(Po)의 비로 나타내어지며, 이는 동결건조제제에 포함되어 있는 자유수(free water)가 어느 정도로 포함되어 있는지를 가늠하는 잣대로서 작용한다. 본 발명자의 연구에 의하면, 본 발명에 따른 동결건조제제의 경우, 수분활성도가 0.020 내지 0.050인 경우,

장기안정보관성이 극히 우수해 진다는 것을 발견하여, 이와 같은 수분활성도의 조건을 한정하게 되었다.

- [47] 특히, 본 발명자의 연구에 의하면 동결건조제제의 안정성은 제제중에 존재하는 결합수와 자유수를 모두 포함하는 수분함량에 의해서 영향을 받기보다는 자유수에 보다 큰 영향을 받는다는 사실을 확인하여 이를 제어하기 위하여 수분활성도의 개념을 제제의 안정성과 연계시킨 것인데, 현재 까지 제제의 안정성과 수분활성도의 상관관계에 대해서는 보고된 바 없었다.
- [48] 한편, 수분활성도의 조절은 건조공정을 조절함으로써 행할 수 있으며, 수분활성도를 측정하면서 각 공정에 맞는 건조조건을 선택할 수 있을 것이다.
- [49] 이와 같이 건조된 결과물은, 밀봉하고, 필요하다면 불활성 기체, 예를 들면, 질소, 또는 건조 공기가 채워진 용기에 저장하여 최종 제품으로 제조할 수 있다. 이하, 실시예를 통해서 본 발명을 설명한다. 다만, 이하의 실시예는 본 발명의 구체적인 태양을 예시로 나타낸 것으로서, 본 발명의 권리범위를 제한하는 것은 아니며, 본 발명은 특허청구범위에 기재된 기술사상의 범위내에서 다양한 변형예가 존재할 수 있음을 유의하여야 한다.

발명의 실시를 위한 형태

- [50] 실시예 1
- [51] PH 조정제로서 NaHCO_3 적량 및 안정제화제로서 NaCl 0.05g을 주사용 살균 증류수 2ml에 용해 및 탈기를 시켜 pH를 7.0으로 조절한 후, 화합물(I) 0.5g을 용해시키고, 10ml 바이알에 넣은 다음 냉장고에서 -40°C 로 급속 냉각시킨다. -40°C 에서 3시간 동안 유지한 후, 냉각된 물질을 30°C 까지 40mTorr에서 55시간 승온을 통해 함유된 물을 승화시킴으로써 동결 건조시켜 안정한 동결 건조 제제를 수득한다.
- [52] 실시예 2
- [53] PH 조정제로서 NaHCO_3 적량 및 안정제로서 NaCl 0.05g를 주사용 살균 증류수(2ml)에 용해 및 탈기시켜 pH를 7.3으로 조절한 후, 화합물(I) 0.5g을 용해시키고, 10ml 바이알에 넣은 다음, 냉장고에서 -40°C 로 급속 냉각시킨다. -40°C 에서 3시간 동안 유지한 후, 냉각된 물질을 30°C 까지 1 ~ 3mTorr에서 30시간 승온을 통해 함유된 물을 승화시킴으로써 동결 건조시켜 안정한 동결 건조 제제를 수득한다.
- [54] 실시예 3
- [55] PH 조정제로서 NaHCO_3 적량 및 안정제로서 NaCl 0.05g를 주사용 살균 증류수(2ml)에 용해 및 탈기를 시킨 후 pH를 7.5로 조절한 후, 화합물(I) 0.5g을 용해시키고, 10ml 바이알에 넣은 다음, 냉장고에서 -80°C 로 급속 냉각시킨다. -80°C 에서 3시간 동안 유지한 후, 냉각된 물질을 30°C 까지 1 ~ 3mTorr에서 30시간 승온을 통해 함유된 물을 승화시킴으로써 동결 건조시켜 안정한 동결 건조 제제를 수득한다.

[56] 실시예 4

[57] PH 조정제로서 NaHCO_3 적량 및 안정제로서 NaCl 0.05g를 주사용 살균 증류수(2ml)에 용해 및 탈기를 시킨 후 pH를 7.1으로 조절한 후, 화합물(I) 0.5g을 용해시키고, 10ml 바이알에 넣은 다음, 냉장고에서 -40°C 로 급속 냉각시킨다. -40°C 에서 3시간 동안 유지한 후, 냉각된 물질을 30°C 까지 100mTorr에서 80시간 승온을 통해 함유된 물을 승화시킴으로써 동결 건조시켜 안정한 동결 건조 제제를 수득한다.

[58] 실시예 5

[59] PH 조정제로서 NaHCO_3 적량을 주사용 살균 증류수(2ml)에 용해 및 탈기를 시킨 후 pH를 7.3으로 조절한 후, 화합물(I) 0.5g 및 안정제로서 NaCl 0.05g를 용해시키고, 10ml 바이알에 넣은 다음 냉장고에서 -40°C 로 급속 냉각시킨다. -40°C 에서 3시간 동안 유지한 후, 냉각된 물질을 30°C 까지 40mTorr에서 55시간 승온을 통해 함유된 물을 승화시킴으로써 동결 건조시켜 안정한 동결 건조 제제를 수득한다.

[60] 비교예 1

[61] 화합물(I) 0.5g 및 PH 조정제로서 NaHCO_3 적량, 안정화제로서 NaCl 0.05g를 주사용 살균 증류수(2ml)에 용해시켜 pH를 7.3으로 조절한 후, 10ml 바이알에 넣은 다음 냉동고에서 -40°C 로 급속 냉각시킨다. -40°C 에서 3시간 동안 유지한 후, 냉각된 물질을 30°C 까지 40mTorr에서 55시간 승온을 통해 함유된 물을 승화시킴으로써 동결 건조시켜 동결 건조 제제를 수득한다.

[62] 비교예 2

[63] PH 조정제로서 NaHCO_3 적량 및 안정제화제로서 NaCl 0.05g를 주사용 살균 증류수 2ml에 용해 및 탈기를 시킨 후 pH를 8.5으로 조절한 후, 플로목세프 소디움을 0.5g을 용해시키고, 10ml 바이알에 넣은 다음 냉장고에서 -40°C 로 급속 냉각시킨다. -40°C 에서 3시간 동안 유지한 후, 냉각된 물질을 30°C 까지 40mTorr에서 55시간 승온을 통해 함유된 물을 승화시킴으로써 동결 건조시켜 안정한 동결 건조 제제를 수득한다.

[64] 비교예 3

[65] PH 조정제로서 NaHCO_3 적량 및 안정제화제로서 NaCl 0.05g를 주사용 살균 증류수 2ml에 용해 및 탈기를 시킨 후 pH를 6.5로 조절한 후, 플로목세프 소디움을 0.5g을 용해시키고, 10ml 바이알에 넣은 다음 냉장고에서 -40°C 로 급속 냉각시킨다. -40°C 에서 3시간 동안 유지한 후, 냉각된 물질을 30°C 까지 40mTorr에서 55시간 승온을 통해 함유된 물을 승화시킴으로써 동결 건조시켜 안정한 동결 건조 제제를 수득한다.

[66] 비교예 4

[67] PH 조정제로서 NaHCO_3 적량 및 안정제화제로서 NaCl 0.05g를 주사용 살균 증류수 2ml에 용해 및 탈기를 시켜 pH를 7.0으로 조절한 후, 화합물(I) 0.5g을 용해시키고, 10ml 바이알에 넣은 다음 냉장고에서 -40°C 로 급속 냉각시킨다.

-40°C에서 3시간 동안 유지한 후, 냉각된 물질을 30°C까지 100mTorr에서 55시간 승온을 통해 함유된 물을 승화시킴으로써 동결 건조시켜 동결 건조 제제를 수득하되, 다만, 그 수분활성도가 0.0612이었다.

[68] 비교예 5

[69] PH 조정제로서 NaHCO_3 적량 및 안정제화제로서 NaCl 0.05g을 주사용 살균 증류수 2ml에 용해 및 탈기를 시켜 pH를 7.0으로 조절한 후, 화합물(I) 0.5g을 용해시키고, 10ml 바이알에 넣은 다음 냉장고에서 -40°C로 급속 냉각시킨다. -40°C에서 3시간 동안 유지한 후, 냉각된 물질을 30°C까지 100mTorr에서 24시간 승온을 통해 함유된 물을 승화시킴으로써 동결 건조시켜 동결 건조 제제를 수득하되, 다만, 그 수분활성도를 0.0894이었다.

[70] 비교예 6

[71] 플로목세프 소듐 1g, 안정제화제로서 글루코스 0.3g를 주사용 살균 증류수(4ml)에 용해시켜 pH를 7.3으로 조절한 후, 10ml 바이알에 넣은 다음 냉동고에서 -35°C로 급속 냉각시킨다. -35°C에서 3시간 동안 동결한다. 냉각된 물질을 -20°C이하로 유지되도록 가온하면서 20시간 0.1 mb 및 6시간 0.05 mb이하로 유지해서 수분을 승화시켜 동결 건조 제제를 수득한다.

[72] 비교예 7

[73] PH 조정제로서 NaHCO_3 적량 및 안정제화제로서 NaCl 0.05g을 주사용 살균 증류수 2ml에 용해 및 탈기를 시켜 pH를 7.0으로 조절한 후, 플로목세프 소듐 0.5g을 용해시키고, 10ml 바이알에 넣은 다음 냉장고에서 -40°C로 급속 냉각시킨다. -40°C에서 3시간 동안 유지한 후, 냉각된 물질을 30°C까지 40mTorr에서 55시간 승온을 통해 함유된 물을 승화시킴으로써 동결 건조시켜 안정한 동결 건조 제제를 수득한다.

[74] 실험예 1

[75] 실시예 1~5 및 비교예 1~7에서 제조한 동결건조제제를 가지고 $25^\circ\text{C}\pm 2$, 상대습도 $10\%\pm 2$ 조건에서 Water activity meter_AQUA LAB 장비를 이용하여 최종 습득된 동결건조 제제에서 수분활성도(Aw)를 측정하였다. 그 결과를 하기의 표 1에 나타낸다.

[76] 표 1

[Table 1]

	수분활성도(Aw)
실시예 1	0.0256
실시예 2	0.0203
실시예 3	0.0249
실시예 4	0.0254
실시예 5	0.0258
비교예 1	0.0279
비교예 2	0.0303
비교예 3	0.0582
비교예 4	0.0612
비교예 5	0.0894
비교예 6	0.0353
비교예 7	0.0362

[77] 실험예 2

[78] 실시예 1~5 및 비교예 1~7에서 제조한 동결건조제제를 가지고 60°C 가혹조건하에서 안정성 시험을 행하였다. 그 결과를 하기의 표 2 및 도 2에 나타낸다.

[79] 표준액의 조제

[80] 표준품 약 50.0mg을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확하게 100mL로 하여 표준액으로 한다.(0.5mg/mL)

[81] 검액의 조제

[82] 이 약 중 플록세프 동결건조 제제 약 50.0mg을 해당량을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확하게 100mL로 하여 검액으로 한다.(0.5mg/mL)

[83] 기기조건

[84] 검출기 : 자외부 흡광광도계 (측정파장 246 nm)

[85] 칼럼 : Hypersil ODS (5 um , 200 × 4.0 mm)

[86] 칼럼온도 : 25 °C

[87] 이 동 상 : 인산이수소칼륨 6.94g, 인산수소이나트륨(12수화물) 3.22g 및 브롬화 테트라 n - 부틸 암모늄 1.60g을 물에 녹여 1000mL로한다. 이 액 750mL에 메탄올 250mL를 추가한다.

[88] 유 속 : 유지시간이 약 9분

[89] 주 입 량 : 5 uL

[90] 표 2

[Table 2]

	합량(%)		유연물질(%)	
	초기	3주후	초기	3주후
실시예 1	99.37	79.10	0.298	2.063
실시예 2	99.58	80.94	0.281	1.566
실시예 3	99.88	81.72	0.306	1.635
실시예 4	102.28	84.44	0.291	2.070
실시예 5	99.65	80.34	0.293	2.014
비교예 1	80.54	25.11	0.709	18.094
비교예 2	22.94	-	19.375	-
비교예 3	99.56	70.492	0.737	2.925
비교예 4	99.47	61.753	0.826	7.241
비교예 5	98.00	54.247	0.813	10.102
비교예 6	99.47	71.06	1.241	2.897
비교예 7	81.43	62.81	0.684	9.472

- [91] 이상의 실험으로부터, 본 발명에 제법에 따라서 제도된 동결건조제제의 경우에는 역가의 감소정도 및 유연물질인 1-(2-히드록시에틸)-1H-테트라졸-5-티올의 생성이 매우 적은 것을 확인할 수 있으며, 안정성이 매우 우수하다는 것을 알 수 있었다. 그러나, 플로목세프 소디움을 출발물질로 사용하거나, 또는 수성용매의 pH를 조절하고 안정화제를 용해시킨 후 화합물을 용해시키지 아니하고 처음부터 화합물과 함께 안정화제를 용해시킨 경우에는 화합물(I)을 출발물질로 사용하여도 안정성이 좋지 않다는 사실을 확인하였다. 또한, 본 발명의 조건을 만족하여도 수분활성도가 본 발명의 범주에서 벗어나는 경우 안정성에 악영향을 미친다는 사실을 확인하였다.
- [92] 실시예 3
- [93] 실시예 1 내지 4 및 비교예 1 내지 5에서 제조한 동결건조제제를 가지고 60°C, 가혹조건하에서 착색여부를 관측하였다. 그 결과를 하기 표 3 및 도 1에 나타낸다.
- [94] 표 3

[Table 3]

	초기	3주후
실시예 1	white	pale yellow
실시예 2	white	pale yellow
실시예 3	white	pale yellow
실시예 4	white	pale yellow
비교예 1	pale yellow	brown
비교예 2	yellow	brown
비교예 3	white	yellow
비교예 4	white	yellow
비교예 5	white	yellow
비교예 6	white	yellow
비교예 7	pale yellow	yellow

- [95] 위 표로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따르는 동결건조제제는 보관중의 착색현상이 비교예보다 적은 것을 확인하였다.

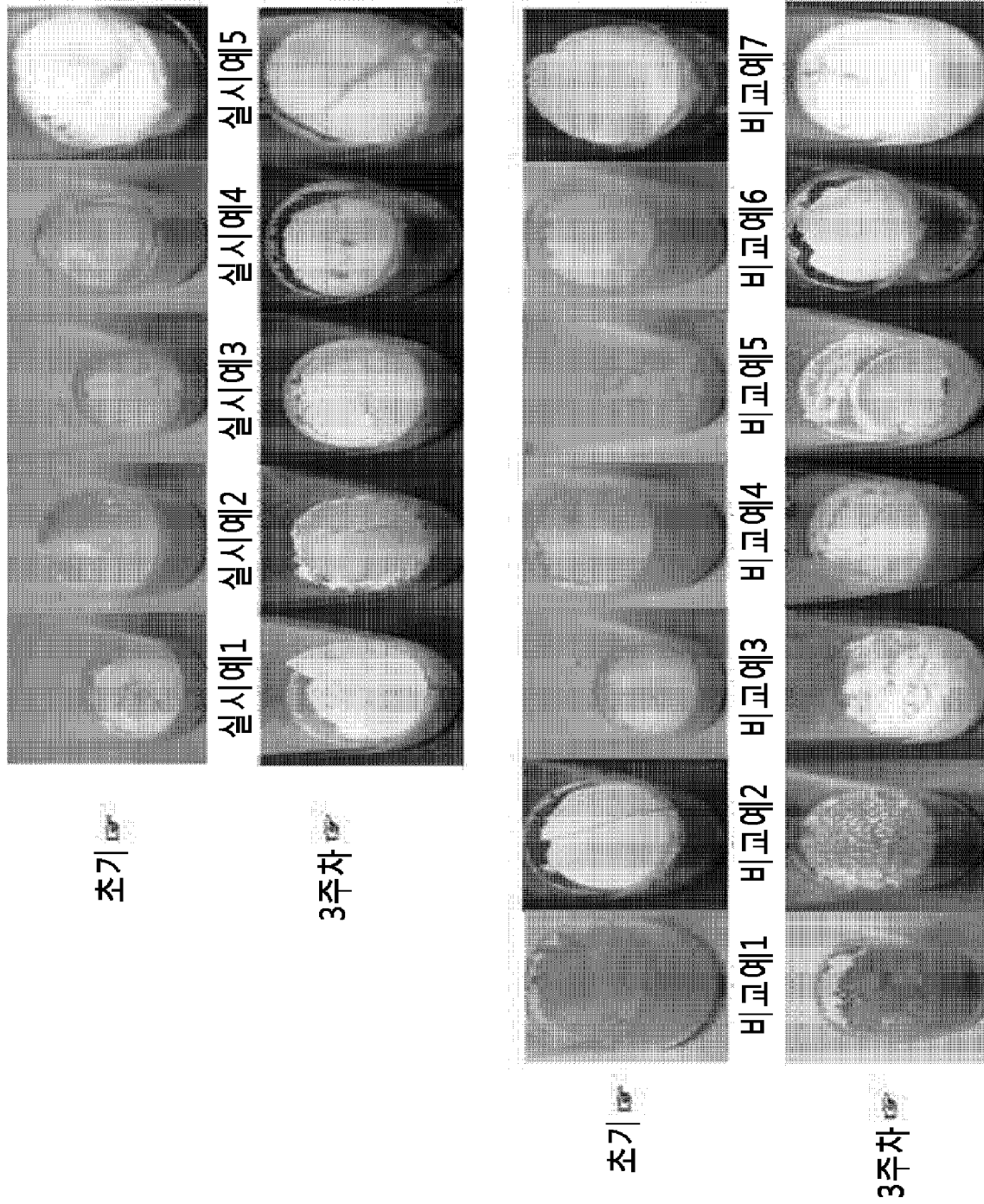
산업상 이용가능성

- [96] 본 발명에 의하면, 종래방법에 의해서 제조된 플로목세프의 동결건조제제보다 안정성이 증가된 동결건조제제를 제공할 수 있으며, 또한, 화합물(I), pH 조정제, 안정화제를 수성용매에 1회 용해함으로써 동결건조제제를 제조할 수 있으므로 공정의 단순화도 가능하다.

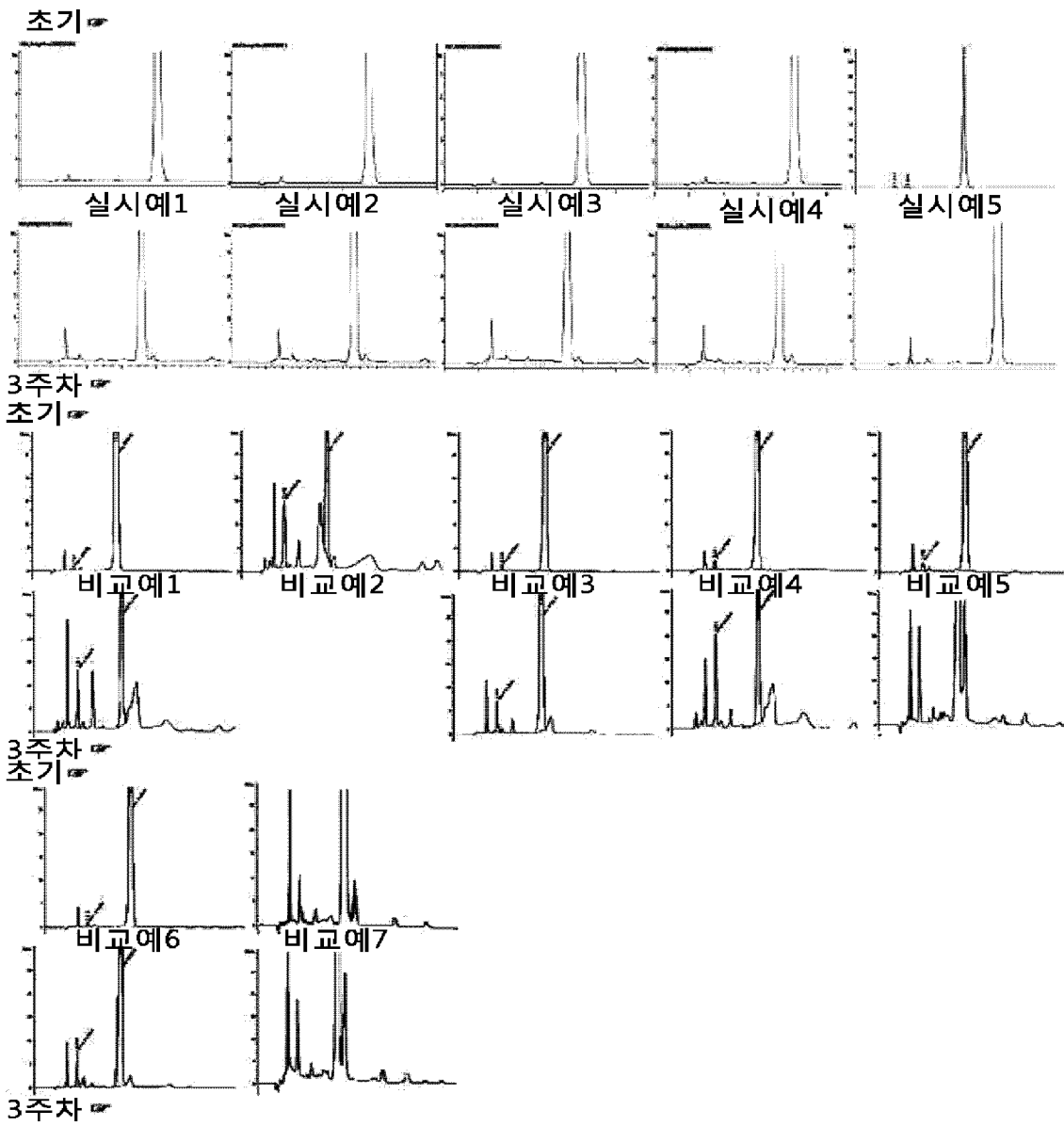
청구범위

- [청구항 1] 플로목세프 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 안정성이 증가된 동결건조제제를 제조하는 방법으로서,
 (a) 출발물질로서 7 β -디플루오로메틸티오아세트 아미노-7a-메톡시-3[1-(2-히드록시알킬)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-1-데티아-1-옥사-3-세펄-4-카르복실산을 제공하는 단계;
 (b) 약염기성 pH 조정제를 수성용매에 용해시켜 pH를 조정하는 단계;
 (c) 상기 (b) 단계의 수성용매에 상기 (a)단계의 출발물질을 용해시키는 단계 ; 및
 (d) 상기 (c)단계의 용액을 급속 냉각시키고 승화열을 공급하면서 수분활성도(Aw)를 0.020~0.050로 조정하는 단계를 포함하는 플로목세프 동결건조제제의 제조방법.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 (b)단계에서의 pH는 7.0 내지 7.5로 조정하는 것을 특징으로 하는 제조방법.
- [청구항 3] 제 1항에 있어서, 상기 단계(b)에서의 약염기성 pH 조정제는 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨으로 이루어지는 알칼리 부여제군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.
- [청구항 4] 제 3항에 있어서, 상기 약염기성 pH 조정제는 탄산수소나트륨인 것을 특징으로 하는 제조방법.
- [청구항 5] 제 1항에 있어서, 상기 단계(b) 또는 (C)에 있어서 안정화제를 추가로 용해시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.
- [청구항 6] 제 5항에 있어서, 상기 안정화제는 염화나트륨 및 염화칼륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.
- [청구항 7] 제 1항 내지 제 6항의 제조방법에 의해서 제조된 플로목세프 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 안정성이 증가된 동결건조제제로서, 제제의 수분활성도가 0.020 ~ 0.050인 것을 특징으로 하는 동결건조제제.

[Fig. 1]



[Fig. 2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/008855

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/397(2006.01)i, A61K 31/41(2006.01)i, A61K 31/5365(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/397; C07D 499/86; C07D 498/04; C07D 499/00; A61K 31/41; A61K 31/5365

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as aboveElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: flomoxef, freeze-drying

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-0180798 B1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 20 March 1999 See the entire document.	1-7
A	KR 10-1989-0000095 B1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 07 March 1989 See the entire document.	1-7
A	US 04616083 A (SHIMA, Kazuhiro et al.) 07 October 1986 See the entire document.	1-7

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 JANUARY 2014 (08.01.2014)

Date of mailing of the international search report

09 JANUARY 2014 (09.01.2014)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/008855

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-0180798 B1	20/03/1999	EP 0678095 A1	15/03/2000
		JP 03-233407 B2	26/11/2001
		JP 08-505645 A	18/06/1996
		US 05763603 A	09/06/1998
		WO 95-12601 A1	11/05/1995
KR 10-1989-0000095 B1	07/03/1989	JP 1418884 C	14/01/1988
		JP 59-139385 A	10/08/1984
		JP 62-025671 B	04/06/1987
		US 04532233 A	30/07/1985
US 04616083 A	07/10/1986	EP 0134568 A1	20/03/1985
		EP 0134568 B1	23/11/1988
		JP 03-070688 B	08/11/1991
		JP 1702651 C	14/10/1992
		JP 60-045514 A	12/03/1985
		KR 10-1991-0004575 B1	06/07/1991

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
A61K 31/397(2006.01)i, A61K 31/41(2006.01)i, A61K 31/5365(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61K 31/397; C07D 499/86; C07D 498/04; C07D 499/00; A61K 31/41; A61K 31/5365

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 플로목세프, 동결건조

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-0180798 B1 (다이호 야쿠형고교 가부시끼가이샤) 1999.03.20 전문 참조.	1-7
A	KR 10-1989-0000095 B1 (시오노기세이야쿠가부시끼가이샤) 1989.03.07 전문 참조.	1-7
A	US 04616083 A (SHIMA; KAZUHIRO 외 3명) 1986.10.07 전문 참조.	1-7

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:
 “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허문헌
 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
 “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2014년 01월 08일 (08.01.2014)	국제조사보고서 발송일 2014년 01월 09일 (09.01.2014)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140	심사관 이재정 전화번호 +82-42-481-3488
---	------------------------------------



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-0180798 B1	1999/03/20	EP 0678095 A1	2000/03/15
		JP 03-233407 B2	2001/11/26
		JP 08-505645 A	1996/06/18
		US 05763603 A	1998/06/09
		WO 95-12601 A1	1995/05/11
KR 10-1989-0000095 B1	1989/03/07	JP 1418884 C	1988/01/14
		JP 59-139385 A	1984/08/10
		JP 62-025671 B	1987/06/04
		US 04532233 A	1985/07/30
US 04616083 A	1986/10/07	EP 0134568 A1	1985/03/20
		EP 0134568 B1	1988/11/23
		JP 03-070688 B	1991/11/08
		JP 1702651 C	1992/10/14
		JP 60-045514 A	1985/03/12
		KR 10-1991-0004575 B1	1991/07/06