(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0095282
(43) 공개일자 2015년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/10 (2006.01) *A61K 31/43* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-0016409
(22) 출원일자 2014년02월13일
심사청구일자 2014년02월13일

(71) 출원인
건양대학교산학협력단
충청남도 논산시 대학로 121 (내동)
(72) 발명자
김영일
전라북도 전주시 완산구 강변로 210 광진라미안아파트 103-706
신성환
경기도 안양시 만안구 경수대로 1201 석수대림아파트 103-1704
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
권두상

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 **안정화된 페니실린 복합 현탁 제제**

(57) 요 약

본 발명은 벤질페니실린을 함유하는 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 아황산수소나트륨, 아황산나트륨, 모토티오글리세롤, 포름알데히드설폭시레이트, 에틸렌디아민 테트라아세트산(ethylene diamine tetra acetic acid, EDTA) 소듐티오설페이트, 아스코르브산나트륨, 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 항산화제가 함유된 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제에 관한 것이다. 이들 항산화제를 첨가함으로써 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제의 안정성이 향상되어 페니실린 복합 현탁 제제를 장기간 보관하더라도 유효 성분이 분해되어 역가가 저하되는 것을 방지할 수 있다.

(72) 발명자

구대환

전라북도 익산시 무왕로32길 85 기안아파트 103-114

김정원

경기도 고양시 덕양구 화신로 33 무원마을2단지아파트 610-1003

우미경

충청북도 음성군 음성읍 문화길 9

유다소미

충청남도 논산시 대학로 121 건양대학교 현암학사

이규림

충청남도 홍성군 갈산면 수덕사로261번길 48-37

이하니

충청남도 홍성군 홍성읍 내포로 146번길 18-22 영일빌라 301

이혜원

인천광역시 남구 아암대로29번길 42 대진아파트 B-106

임창현

광주광역시 북구 천변우로79번길 77 한국아델리움 103-1101

장예선

충청남도 논산시 은진면 와야길 11 해바라기원룸 202

김현슬

서울특별시 강남구 선릉로64길 15-11 501호

박혁수

경기도 양주시 장흥면 일영로375번길 76-29

황사랑

대구광역시 수성구 신매로8길 2-1

박혜영

경기도 평택시 서정로 260-1

이예지

충청남도 논산시 논산대로348번길 7 주공2단지아파트 206동 1204호

명 세 서

청구범위

청구항 1

유효 성분으로서 벤질페니실린을 함유하는 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서, 아황산수소나트륨, 아황산나트륨, 모토티오글리세롤, 포름알데히드설폭시레이트, 에틸렌디아민 테트라아세트산(ethylene diamine tetra acetic acid, EDTA) 소듐티오설페이트, 아스코르브산나트륨, 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 항산화제가 0.5 - 25.0% (w/v)의 비율로 함유되어 있는 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 항산화제는 2개 이상 병용되어 상기 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제에 함유되어 있는 것을 특징으로 하는 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 상기 항산화제로서 아황산수소나트륨 0.5 - 3.0% (w/v), 아황산나트륨 0.5 - 3.0% (w/v), 모노티오글리세롤 1.0 - 5.0% (w/v), 포름알데히드 설폭시레이트 1.0 - 5.0% (w/v) 에틸렌디아민 테트라아세트산 소듐티오설페이트 1.0 - 5.0% (w/v), 및 아스코르브산나트륨 1.0 - 4.0% (w/v)의 비율로 함유되어 있는 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제는 소포제 0.01 - 5.0% (w/v) 및 pH 조절제 0.01 - 1.0% (w/v)을 더욱 포함하는 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 안정화된 페니실린 복합 현탁 제제에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 안정성을 개선하여 복합 현탁 제제로 보관 중에 분해되어 생성되는 가스의 발생을 방지함으로써 복합 제제의 약효가 저하되는 것을 방지할 수 있는 페니실린 복합 현탁 제제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 인간을 비롯한 동물에게 야기되는 질병의 상당수는 바이러스나 세균과 같은 병원성 생명체의 감염에 의해서 일어난다. 따라서 동물에게 감염된 병원성 생명체를 박멸하기 위한 항생제가 널리 사용되고 있는데, 그 중에서도 페니실린(penicillin)은 최초로 개발된 항생제 중의 하나이다.

[0003] 페니실린은 페니실리움속(*Penicillium spp.*)에 속하는 곰팡이로부터 추출한 화학 물질로 세균에서 감염된 병을 치료하는 데 사용되는 대표적인 베타-락탐(β-Lactam)계 항생제이다. 생체에 감염된 박테리아는 성장하고 분열함에 따라 펩티도글리칸을 주요 성분으로 하는 세포벽을 끊임없이 재구성하게 되는데, 이 과정에서 DD-트랜스펩티다아제(DD-transpeptidase)라는 효소의 도움으로 펩티도글리칸이 가교결합을 형성하여 견고한 세포벽을 형성하여야 한다.

[0004] 베타-락탐 계열의 항생제를 박테리아에 감염된 동물에 투여하면, 베타-락탐 계열의 항생제에 포함되어 있는 4원자의 베타-락탐 고리가 DD-트랜스펩티다아제에 결합하여 DD-트랜스펩티다아제의 활성을 억제하기 때문에, 감염된 박테리아에 의한 펩티도글리칸의 가교결합이 억제된다. 펩티도글리칸의 가교결합이 억제되더라도 펩티도글리

칸의 가교결합을 가수분해하는 효소는 여전히 기능하기 때문에, 이들 항생제를 투여하면 박테리아의 세포벽이 약화되어 결국 항균 효과를 발휘할 수 있다.

[0005] 페니실리움속 곰팡이에 의해 합성되는 페니실린은 그 발효 과정에서 생성되는 생합성 페니실린과 모든 페니실린의 공통 화학물질인 6-아미노페니실린산의 화학 구조를 변화시켜 얻어지는 반-합성 페니실린으로 구분되고 이들은 치료 목적에 따라 다르게 생산된다. 현재까지 생합성 페니실린으로는 벤질페니실린(benzyl penicillin, penicillin G)이 유일하게 임상적으로 사용되고 있는데, 벤질페니실린은 산에 취약하여 구강 투여하였을 경우 위를 통과하면서 대부분 분해되기 때문에 근육내 주사로 투여(intramuscular injection)하고 있다. 특히 낮은 역가에서 항균 효과가 필요한 경우에 벤질페니실린에 다른 성분을 혼합한 복합 현탁 제제는 장기간 효능을 발휘할 수 있기 때문에 특히 동물용 항생제로서 널리 사용되고 있다.

[0006] 그런데 동물용 항생제로 널리 사용되고 있는 벤질페니실린 복합 현탁 제제를 동물에 투여하기 전에 장기간 보관하는 경우 이들 성분이 분해되어 이산화탄소 등의 가스가 발생하고, 이에 따라 벤질페니실린 복합 현탁 제제의 역가가 저하되어 원하는 효과를 유지하기 못하는 문제가 발생한다. 따라서 특히 동물용 항생제의 유효 성분으로서 페니실린 복합 현탁 제제의 안정성을 향상시켜 장기간 보관에서도 복합 현탁 제제의 역가가 저하되는 것을 방지할 수 있는 방법을 모색할 필요성이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 이에 본 발명은 이러한 종래 기술의 문제점을 해결하기 위하여 제안된 것으로, 본 발명의 목적은 복합 현탁 제제 형태의 페니실린 제제의 안전성을 향상시킬 수 있는 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 제공하는 데 있다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 보관 중에 유효 성분인 페니실린이 분해되어 역가의 저하로 인하여 약효가 유지되지 못하는 것을 방지할 수 있는 주사용 페니실린 액상복합 현탁 제제를 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 전술한 목적을 갖는 본 발명은 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 항산화제를 함유하여 보관 중인 페니실린 복합 현탁 제제의 분해로 인한 가스의 발생을 억제하는 동시에 복합 제제의 pH를 조정하여 복합 현탁 제제의 안정성을 향상시킬 수 있는 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제에 관한 것이다.

[0010] 즉 본 발명은 유효 성분으로서 벤질페니실린을 함유하는 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서, 아황산수소나트륨, 아황산나트륨, 모토티오글리세롤, 포름알데히드설폭시레이트, 에틸렌디아민 테트라아세트산(ethylene diamine tetra acetic acid, EDTA) 소듐티오설페이트, 아스코르브산나트륨, 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 항산화제가 0.5 - 25.0% (w/v)의 비율로 함유되어 있는 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 제공한다.

[0011] 예시적으로, 상기 페니실린 복합 현탁 제제는 벤질페니실린 프로카인(benzyl penicillin procaine), 벤질페니실린 페티딘(benzyl penicillin pethidine) 및 벤질페니실린 벤자틴(benzyl penicillin benzathine)으로 구성되는 군에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[0012] 바람직하게는, 상기 항산화제는 2개 이상 병용되어 상기 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제에 함유될 수 있으며, 더욱 바람직하게는 전술한 항산화제를 모두 병용하여 사용할 수 있다.

[0013] 예를 들어, 상기 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 상기 항산화제로서 아황산수소나트륨 0.5 - 3.0% (w/v), 아황산나트륨 0.5 - 3.0% (w/v), 모노티오글리세롤 1.0 - 5.0% (w/v), 포름알데히드 설폭시레이트 1.0 - 5.0% (w/v) 에틸렌디아민 테트라아세트산 소듐티오설페이트 1.0 - 5.0% (w/v), 및 아스코르브산나트륨 1.0 - 4.0% (w/v)의 비율로 함유될 수 있다.

[0014] 바람직하게는, 상기 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제는 소포제 0.01 - 5.0% (w/v) 및 pH 조절제 0.01 - 1.0% (w/v)을 더욱 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0015] 본 발명은 예를 들어 주사용 액상 페니실린 복합 현탁 제제 중에 소정 비율의 항산화제를 첨가함으로써, 페니실린 복합 현탁 제제의 안정성을 향상시킬 수 있었다. 이에 따라 이들 복합 현탁 제제를 보관하더라도 분해가 일어나지 않기 때문에, 이산화탄소와 같은 기포 발생에 의하여 복합 현탁 제제의 역가의 저하로 인하여 약효가 유지되지 못하는 것을 방지할 수 있으므로, 본 발명에 따르면 주사용 액상 페니실린 복합 현탁 제제를 장기관 안정적으로 보관할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 이하, 본 발명에 대해서 보다 상세하게 설명한다.

[0017] 본 발명은 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제에 항산화제를 첨가하면 복합 현탁 제제의 안정성을 향상시킬 수 있으며 이에 따라 장기간 보관에 의해서도 항생제의 유효 성분인 페니실린이 분해되어 역가가 저하되는 것을 방지할 수 있다는 점에 근거하고 있다.

[0018] 본 발명에 따른 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서, 페니실린 G라고도 불리는 벤질페니실린(benzyl penicillin)에 다른 적절한 성분이 혼합된 주사용 액상 복합 현탁 제제를 들 수 있다. 예를 들어 안정화의 대상이 되는 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서는 벤질페니실린 프로카인(benzyl penicillin), 벤질페니실린 페티딘(benzyl penicillin pethidine), 및 벤질페니실린 벤자틴(benzyl penicillin benzathine)으로 구성되는 군에서 선택될 수 있는 동물용 항생제로서의 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 포함한다.

[0019] 본 발명의 예시적인 형태에 따른 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제의 유효 성분으로서의 벤질페니실린 프로카인, 벤질페니실린 페티딘 및 벤질페니실린 벤자틴은 각각 프로카인 페니실린, 페티딘 페니실린 및 벤자틴 페니실린으로도 알려져 있다. 벤질페니실린 프로카인은 벤질페니실린과 소듐 채널의 활성을 억제하여 국소마취제로 사용되는 프로카인의 혼합 제제이며, 벤질페니실린 페티딘은 벤질페니실린과 진통제로 사용되는 페티딘의 혼합 기재이고, 벤질페니실린 벤자틴은 벤질페니실린을 안정화시켜 약효를 지속적으로 유지하기 위하여 사용된다. 근육 주사 후에 이들 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제는 생체 내에서 서서히 벤질페니실린으로 가수분해되므로 낮은 역가의 벤질페니실린이 지속적으로 요구되는 경우에 사용된다. 예를 들어 벤질페니실린 프로카인 및 벤질페니실린 페티딘은 특히 과량의 벤질페니실린을 근육 주사함으로써 야기되는 통증을 감소시키는 데 사용되며 예를 들어 동물용 항생제로서 사용되고 있으며, 벤질페니실린 벤자틴은 낮은 역가의 벤질페니실린이 투여한 생체 내에서 지속적(통상적으로 2-4주)으로 항생 효과를 부여하는 데 이용되고 있다.

[0020] 전술한 것과 같이 이들 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제들을 보관할 때 분해되어 이산화탄소와 같은 가스를 발생시키고, 이에 따라 제제의 역가가 저하되는 문제점이 있다. 이에 본 발명에서는 페니실린 액상 복합 현탁 제제에 항산화제를 첨가함으로써 이들 페니실린 액상 복합 현탁 제제의 안정성을 향상시켜 보관 과정에서 이들 현탁 제제가 분해되어 가스가 발생하는 것을 방지한다. 그 결과 본 발명에서는 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 장기간 보관하더라도 역가가 저하되는 것을 방지할 수 있다.

[0021] 본 발명에 따라 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제에 첨가될 수 있는 항산화제는 아황산수소나트륨, 아황산나트륨, 모토티오글리세롤, 포름알데히드설폭시레이트, 에틸렌디아민 테트라아세트산(ethylene diamine tetra acetic acid, EDTA) 소듐티오설페이트, 아스코르브산나트륨, 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택될 수 있다. 이들 항산화제는 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 0.5 - 25.0% (w/v), 바람직하게는 1.0 - 10.0% (w/v)의 비율로 함유될 수 있다. 바람직한 실시형태에 따르면 주사용 페니실린 액상 복합 제제 중에 2가지 이상의 항산화제를 병용하여 첨가할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 전술한 항산화제를 모두 병용하여 사용할 수 있다.

[0022] 아황산수소나트륨(sodium bisulfite, $NaHSO_3$)은 탄산나트륨 수용액에 이산화황을 가하여 수용액 형태로 얻어질 수 있는데, 이 수용액을 농축한 고체 상태의 이아황산나트륨($Na_2S_2O_5$)을 흡습하여 얻어진다. 아황산수소나트륨은 본 발명의 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 0.5 - 3.0% (w/v), 바람직하게는 0.5 - 1.0% (w/v)의 농도로 함유될 수 있다.

[0023] 아황산나트륨(sodium sulfite, Na_2SO_3)은 탄산나트륨 수용액에 이산화황(아황산가스)을 통과시켜 아황산수소나트륨 용액을 만들고 이것을 당량의 탄산나트륨으로 중화시킨 뒤 증발·농축하여 얻어진다. 또는 진한 수산화나트륨 용액을 냉각시키면서 이산화황을 통과시켜 중화해도 얻어질 수 있다. 아황산나트륨은 본 발명에 따른 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 0.5 - 3.0% (w/v), 바람직하게는 0.5 - 1.0% (w/v)의 농도로 함유될 수 있다.

[0024] 3-머캅토프로판-1,2-디올(3-mercaptopropane-1,2-diol) 또는 티오글리세롤로 알려져 있는 모노티오글리세롤(monothio glycerol)은 환원 효과가 우수한 화합물로 알려져 있다. 모노티올글리세롤은 본 발명에 따른 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 1.0 - 5.0% (w/v), 바람직하게는 1.0 - 3.0% (w/v)의 농도로 함유될 수 있다.

[0025] 포름알데히드설폭시레이트(formaldehyde sulfoxylate), 예를 들어 소듐 포름알데히드설폭시레이트는 ($Na^+HOCH_2SO_2^-$)은 디티온산나트륨을 포름알데히드와 반응시켜 얻을 수 있으며 환원제로 알려져 있다. 포름알데히드설폭시레이트는 본 발명의 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 1.0 - 5.0% (w/v), 바람직하게는 1.0 - 3.0% (w/v)의 농도로 함유될 수 있다.

[0026] 에틸렌디아민 테트라아세트산(ethylene diamine tetra acetic acid, EDTA) 소듐티오설페이트(sodium thiosulfate, $N_2S_2O_3$)는 킬레이트제로 잘 알려져 있는 EDTA의 소듐티오설페이트 염이다. 산업적 규모에서 소듐티오설페이트는 황화나트륨 또는 황 염료의 액상 화합물로부터 얻어질 수 있으며, 강력한 환원 효과가 있는 것으로 알려져 있다. EDTA 소듐티오설페이트는 본 발명에 따른 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 1.0 - 5.0% (w/v), 바람직하게는 1.0 - 3.0% (w/v)의 농도로 함유될 수 있다.

[0027] 아스코르브산나트륨은 비타민C로 알려져 있는 아스코르브산의 염의 하나로서, 아스코르브산에 비하여 물에 잘 용해되며 약한 환원 활성을 가지고 있어 산화방지제로 활용되고 있으며, 특히 산화에 의해 일어나는 색깔의 변화를 방지한다. 아스코르브산나트륨은 본 발명의 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 1.0 - 4.0% (w/v), 바람직하게는 1.0 - 3.0% (w/v)의 농도로 함유될 수 있다.

[0028] 본 발명에 따르면 벤질페니실린 프로카인, 벤질페니실린 페티딘 및 벤질페니실린 벤자틴과 같이 예를 들어 동물용 항생제로 사용되는 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 전술한 항산화제를 바람직하게는 2개 이상 병용하여 첨가하는 경우, 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제의 안정성이 크게 향상되어 이산화탄소와 같은 가스의 발생을 억제하고 pH의 상승을 유도한다. 특히 전술한 항산화제를 병용하여 사용한다면 각각의 항산화제에 대하여 위에서 설명한 첨가량의 범위에서 병용하여 사용하는 것이 바람직하다. 이들 각각의 항산화제의 첨가량이 전술한 범위 미만이면 이들 항산화제의 첨가에 의한 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제의 안정화 효과를 거둘 수 없거나 그 효과는 미미하고, 이들 항산화제의 첨가량이 전술한 범위를 초과하더라도 안정화 효과나 다른 항산화제와의 상승효과(시너지 효과)는 일어나지 않기 때문이다.

[0029] 결국 본 발명에 따르면 벤질페니실린 프로카인 등과 같은 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 아황산수소나트륨, 아황산나트륨, 모노티오글리세롤, 포름알데히드설폭시레이트, 에틸렌디아민 테트라아세트산 소듐티오설페이트, 아스코르브산나트륨 및 이들의 조합으로 구성되는 항산화제를 소정 비율로 첨가·함유함으로써, 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제의 분해가 억제되기 때문에 장기간 보관에 의해서도 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제의 역가가 저해되는 것을 방지할 수 있다.

[0030] 한편 본 발명의 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제는 전술한 항산화제 이외에 소포제 및/또는 pH 조절제와 같은 다른 기능성 성분을 더욱 포함할 수 있다. 예시적으로 본 발명에 따른 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제에는 생성된 유해한 기포를 제거하는 데 사용될 수 있는 소포제를 더욱 포함할 수 있다. 사용가능한 소포제는 휘발성이 적고 확산력이 양호한 물질을 사용할 수 있는데, 기포를 제거하거나 또는 기포 발생을 억제하는 물질을 사용할 수 있다. 예를 들어 옥탄올, 사이클로헥산올과 같이 탄소수 6-15의 고급알코올이나 에틸렌글리콜, 소르비탄지방산에스테를 주성분으로 하는 비이온성 계면활성제 또는 그 외의 비이온성 계면활성제, 실리콘 오일 등을 사용할 수 있다.

[0031] 예시적인 실시 형태에서, 본 발명에 따른 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제에서 발생하는 기포를 제거하기 위한 소포제로서 에틸렌옥사이드와 프로필렌옥사이드의 블록 공중합체, 예를 들어 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 1800을 들 수 있지만, 그 외에 의약품에서 사용될 수 있는 다른 소포제가 또한 사용될 수 있다. 소포제는 본 발명에 따른 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 0.01 - 5.0% (w/v), 바람직하게는 0.1 - 3.0%

(w/v)의 양으로 첨가되어 기포의 발생을 억제하고/억제하거나 생성된 기포를 제거하여 제제의 pH를 유지함으로써 안정성에 기여할 수 있다.

[0032] 또한 본 발명에 따른 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제의 pH를 상승 또는 조정하기 위하여 염기성 물질 및/또는 완충화 물질과 같은 적절한 pH 조절제가 배합될 수 있다. 염기성 물질의 예로는 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 알칼리금속 수산화물 또는 수산화마그네슘이나 수산화카륨 등의 알칼리토금속 수산화물과 같은 무기 염기; N,N'-비스(2-히드록시에틸)에틸렌디아민, 트리스(히드록시에틸)아미노메탄, 모노에탄올아민, 디에탄올아민 등의 유기 염기; 리신/아르기닌/히스티딘 등의 염기성 아미노산 또는 2-(N-모르포리노)에탄술폰산, 3-(N-모르포리노)프로판술폰산, 2-[시클로헥실아미노]-1-프로판술폰산이나 2-[시클로헥실아미노]-1-에탄술폰산과 같은 염기성 유기산을 들 수 있다. 완충 물질로는 인산나트륨, 인산칼륨, 인산수소나트륨, 인산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등의 무기산의 염; 초산, 젖산, 구연산, 라우릴황산 등의 나트륨염이나 칼륨염과 같은 유기산의 염; 구아니딘, N,N'-비스(2-히드록시에틸)에틸렌디아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 등의 탄산염과 같은 유기 염기의 염이나 아미노산 등이 이용될 수 있다. 바람직하게는 본 발명에 따른 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제의 pH를 6.0 - 6.5로 조정할 수 있도록 전술한 pH 조절제는 본 발명의 복합 현탁 제제 중에 0.01 - 1.0% (w/v), 바람직하게는 0.05 - 0.5% (w/v)의 양으로 첨가될 수 있다.

[0033] 이하 예시적인 실시례를 통하여 본 발명을 설명하지만, 본 발명이 결코 하기 실시례에 기재된 발명으로 한정되는 것은 아니다.

[0034] **실시례 1 : 단일 항산화제(아황산수소나트륨)가 첨가된 페니실린 현탁 제제의 조제**

[0035] 염화나트륨에 주사용수 50 ㎖를 가하고 고온(40-50℃)에서 가열한 뒤 보존제인 파라벤을 넣고 교반하여 용해시키고 이를 냉각하였다. 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서 100,000 IU의 벤질페니실린 프로카인을 넣고 질소 기체로 충진하면서 현탁하여 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 얻었다. 얻어진 현탁 제제에 항산화제로서 아황산수소나트륨 0.5% (w/v)를 넣고 교반한 뒤, 소포제로서 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 1800 0.5% (w/v), pH 조절제로서 수산화나트륨 0.1% (w/v)의 양으로 첨가하여 pH를 6.0-6.5로 조절하고 갈색병에 보관하여 아황산수소나트륨이 첨가된 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 조제하였다.

[0036] **실시례 2 : 단일 항산화제(아황산나트륨)가 첨가된 페니실린 현탁 제제의 조제**

[0037] 염화나트륨에 주사용수 50 ㎖를 가하고 고온(40-50℃)에서 가열한 뒤 보존제인 파라벤을 넣고 교반하여 용해시키고 이를 냉각하였다. 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서 100,000 IU의 벤질페니실린 프로카인을 넣고 질소 기체로 충진하면서 현탁하여 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 얻었다. 얻어진 현탁 제제에 항산화제로서 아황산나트륨 0.5% (w/v)를 넣고 교반한 뒤, 소포제로서 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 1800을 0.5% (w/v)와 pH 조절제로서 수산화나트륨 0.1% (w/v)의 양으로 첨가하여 pH를 6.0-6.5로 조절하고 갈색병에 보관하여 아황산나트륨이 첨가된 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 조제하였다.

[0038] **실시례 3 : 단일 항산화제(모노티오글리세롤)가 첨가된 페니실린 현탁 제제의 조제**

[0039] 염화나트륨에 주사용수 50 ㎖를 가하고 고온(40-50℃)에서 가열한 뒤 보존제인 파라벤을 넣고 교반하여 용해시키고 이를 냉각하였다. 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서 100,000 IU의 벤질페니실린 프로카인을 넣고 질소 기체로 충진하면서 현탁하여 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 얻었다. 얻어진 현탁 제제에 항산화제로서 모노티오글리세릴 2.0% (w/v)를 넣고 교반한 뒤, 소포제로서 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 1800 0.5% (w/v), pH 조절제로서 수산화나트륨 0.1% (w/v)의 양으로 첨가하여 pH를 6.0-6.5로 조절하고 갈색병에 보관하여 모노티오글리세릴이 첨가된 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 조제하였다.

[0040] **실시례 4 : 단일 항산화제(포름알데히드설폭시레이트)가 첨가된 페니실린 현탁 제제의 조제**

[0041] 염화나트륨에 주사용수 50 ㎖를 가하고 고온(40-50℃)에서 가열한 뒤 보존제인 파라벤을 넣고 교반하여 용해시키고 이를 냉각하였다. 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서 100,000 IU의 벤질페니실린 프로카인을 넣고 질소 기체로 충진하면서 현탁하여 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 얻었다. 얻어진 현탁 제제에 항산화제로서

소듐포름알데히드설폭시레이트 2.0% (w/v)를 넣고 교반한 뒤, 소포제로서 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 1800 0.5% (w/v), pH 조절제로서 수산화나트륨 0.1% (w/v)의 양으로 첨가하여 pH를 6.0-6.5로 조절하고 갈색병에 보관하여 소듐 포름알데히드설폭시레이트가 첨가된 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 조제하였다.

[0042] **실시예 5 : 단일 항산화제(EDTA 소듐티오설페이트)가 첨가된 페니실린 현탁 제제의 조제**

[0043] 염화나트륨에 주사용수 50 ㎖를 가하고 고온(40-50℃)에서 가열한 뒤 보존제인 파라벤을 넣고 교반하여 용해시키고 이를 냉각하였다. 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서 100,000 IU의 벤질페니실린 프로카인을 넣고 질소 기체로 충진하면서 현탁하여 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 얻었다. 얻어진 현탁 제제에 항산화제로서 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA) 소듐티오설페이트 2.0% (w/v)를 넣고 교반한 뒤, 소포제로서 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 1800 0.5% (w/v), pH 조절제로서 수산화나트륨 0.1% (w/v)의 양으로 첨가하여 pH를 6.0-6.5로 조절하고 갈색병에 보관하여 EDTA 소듐티오설페이트가 첨가된 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 조제하였다.

[0044] **실시예 6 : 단일 항산화제(아스코르브산나트륨)가 첨가된 페니실린 현탁 제제의 조제**

[0045] 염화나트륨에 주사용수 50 ㎖를 가하고 고온(40-50℃)에서 가열한 뒤 보존제인 파라벤을 넣고 교반하여 용해시키고 이를 냉각하였다. 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서 100,000 IU의 벤질페니실린 프로카인을 넣고 질소 기체로 충진하면서 현탁하여 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 얻었다. 얻어진 현탁 제제에 항산화제로서 아스코르브산나트륨 2.0% (w/v)를 넣고 교반한 뒤, 소포제로서 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 1800 0.5% (w/v), pH 조절제로서 수산화나트륨 0.1% (w/v)의 양으로 첨가하여 pH를 6.0-6.5로 조절하고 갈색병에 보관하여 아스코르브산나트륨이 첨가된 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 조제하였다.

[0046] **실시예 7 : 2개 항산화제(아황산수소나트륨 및 아황산나트륨)가 첨가된 페니실린 현탁 제제의 조제**

[0047] 염화나트륨에 주사용수 50 ㎖를 가하고 고온(40-50℃)에서 가열한 뒤 보존제인 파라벤을 넣고 교반하여 용해시키고 이를 냉각하였다. 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서 100,000 IU의 벤질페니실린 프로카인을 넣고 질소 기체로 충진하면서 현탁하여 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 얻었다. 얻어진 현탁 제제에 항산화제로서 아황산수소나트륨 0.5% (w/v)와 아황산나트륨 0.5% (w/v)를 넣고 교반한 뒤, 소포제로서 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 1800 0.5% (w/v), pH 조절제로서 수산화나트륨 0.1% (w/v)의 양으로 첨가하여 pH를 6.0-6.5로 조절하고 갈색병에 보관하여 아황산수소나트륨 및 아황산나트륨이 첨가된 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 조제하였다.

[0048] **실시예 8 : 2개 항산화제(모노티오글리세롤 및 소듐포름알데히드설폭시레이트)가 첨가된 페니실린 현탁 제제의 조제**

[0049] 염화나트륨에 주사용수 50 ㎖를 가하고 고온(40-50℃)에서 가열한 뒤 보존제인 파라벤을 넣고 교반하여 용해시키고 이를 냉각하였다. 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서 100,000 IU의 벤질페니실린 프로카인을 넣고 질소 기체로 충진하면서 현탁하여 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 얻었다. 얻어진 현탁 제제에 항산화제로서 모노티오글리세롤 2.0% (w/v) 및 소듐포름알데히드설폭시레이트 2.0% (w/v)를 넣고 교반한 뒤, 소포제로서 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 1800 0.5% (w/v), pH 조절제로서 수산화나트륨 0.1% (w/v)의 양으로 첨가하여 pH를 6.0-6.5로 조절하고 갈색병에 보관하여 모노티오글리세롤 및 소듐포름알데히드설폭시레이트가 첨가된 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 조제하였다.

[0050] **실시예 9 : 2개 항산화제(EDTA 소듐티오설페이트 및 아스코르브산나트륨)가 첨가된 페니실린 현탁 제제의 조제**

[0051] 염화나트륨에 주사용수 50 ㎖를 가하고 고온(40-50℃)에서 가열한 뒤 보존제인 파라벤을 넣고 교반하여 용해시키고 이를 냉각하였다. 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서 100,000 IU의 벤질페니실린 프로카인을 넣고 질소 기체로 충진하면서 현탁하여 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 얻었다. 얻어진 현탁 제제에 항산화제로서

EDTA 소듐티오설페이트 2.0% (w/v) 및 아스코르브산나트륨 2.0% (w/v)를 넣고 교반한 뒤, 소포제로서 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 1800 0.5% (w/v), pH 조절제로서 수산화나트륨 0.1% (w/v)의 양으로 첨가하여 pH를 6.0-6.5로 조절하고 갈색병에 보관하여 EDTA 소듐티오설페이트 및 아스코르브산나트륨이 첨가된 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 조제하였다.

[0052] **실시예 10 : 6개 항산화제가 첨가된 페니실린 현탁 제제의 조제**

[0053] 염화나트륨에 주사용수 50 ㎖를 가하고 고온(40-50℃)에서 가열한 뒤 보존제인 파라벤을 넣고 교반하여 용해시키고 이를 냉각하였다. 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서 100,000 IU의 벤질페니실린 프로카인을 넣고 질소 기체로 충진하면서 현탁하여 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 얻었다. 얻어진 현탁 제제에 항산화제로서 아황산수소나트륨 0.5% (w/v), 아황산나트륨 0.5% (w/v), 모노티오글리세로 2.0% (w/v), 소듐포름알데히드설폭시레이트 2.0% (w/v), EDTA 소듐티오설페이트 2.0% (w/v) 및 아스코르브산나트륨 2.0% (w/v)을 넣고 교반한 뒤, 소포제로서 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 1800 0.5% (w/v), pH 조절제로서 수산화나트륨 0.1% (w/v)의 양으로 첨가하여 pH를 6.0-6.5로 조절하고 갈색병에 보관하여 아황산수소나트륨이 첨가된 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 조제하였다.

[0054] **비교례 : 항산화제가 첨가되지 않은 페니실린 현탁 제제의 조제**

[0055] 항산화제, 소포제 및 pH 조절제를 첨가하지 않고 실시례 1의 절차를 반복하여 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 조제하였다. 염화나트륨에 주사용수 50 ㎖를 가하고 고온(40-50℃)에서 가열한 뒤 보존제인 파라벤을 넣고 교반하여 용해시키고 이를 냉각하였다. 페니실린 액상 복합 현탁 제제로서 100,000 IU의 벤질페니실린 프로카인을 넣고 질소 기체로 충진하면서 현탁하여 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 얻었다. 얻어진 제제를 갈색병에 보관하여 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제를 조제하였다.

[0056] **실험례 : 현탁 제제의 안정성 측정**

[0057] 상기 실시례 1-10 및 비교례에서 각각 조제된 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제의 안정성을 측정하였다. 실시례 및 비교례에서 조제된 현탁 제제를 50℃/8주 동안 안정성 평가를 측정하였다. 각각의 현탁 제제에 함유된 벤질페니실린 프로카인의 농도를 고속액체크로마토그래피를 사용하여 측정하였다. 각각의 현탁 제제 10 ㎖에 물 30 ㎖을 가하여 시험 용액으로 하였으며, 컬럼(column)으로 내경 4.5 ㎜, 길이 150 ㎜의 스테인리스 관에 5.0 ㎛의 액체크로마토그래피용 옥타데실 실릴화 실리카겔을 충전하였으며, 검출기로는 자외선 흡장 광도계(파장 250 nm), 컬럼 온도는 50℃로 유지하였다. 아세트산완충액과 아세토니트릴이 95:5의 비율로 혼합된 이동상을 이용하여 농도 구배로 측정하였다. 유속은 1.0 ㎖/min.으로 조절하였으며 분석 시간은 50분이었다.

[0058] 아래 표 1에 기간 경과에 따른 주사용 페니실린 액상 복합 현탁 제제 중에 잔존하는 벤질페니실린 프로카인의 농도를 표시하고 있다. 표 1에서 조제 시의 벤질페니실린 프로카인의 초기 값을 100으로 하고 시간 경과에 따른 변화 값을 표시하고 있다. 표 1에 표시된 것과 같이 항산화제의 첨가에 의하여 항생제 유효 성분인 벤질페니실린 프로카인이 분해되지 않고 장기간 안정적으로 보존되어 있음을 확인하였다.

표 1

[0059] **안정성 평가 결과**

실시례	항산화제	제제 중의 벤질페니실린 프로카인 변화량		
		2주	4주	8주
1	아황산수소나트륨	94.6	87.8	81.3
2	아황산나트륨	94.8	88.3	82.5
3	모노티오글리세롤	95.3	90.8	86.5
4	포름알데히드설폭시레이트	95.1	89.6	83.8
5	EDTA 소듐티오설페이트	96.8	91.7	86.8
6	아스코르브산나트륨	96.2	90.9	85.4

7	아황산수소나트륨 + 아황산나트륨	96.2	92.8	87.5
8	모노티오글리세롤 + 포름알데히드설폭시레이트	97.6	93.8	90.2
9	EDTA 소듐티오설페이트 + 아스코르브산나트륨	97.3	93.1	89.8
10	6가지 병용	98.8	95.9	93.7
비교례 1	-	90.5	79.4	62.8

[0060] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시례에 기초하여 본 발명을 설명하였으나, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다. 오히려 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 전술한 실시례에 기초하여 다양한 변형과 변경을 용이하게 추고할 수 있을 것이다. 하지만 그와 같은 변형과 변경은 모두 본 발명의 권리범위에 속한다는 점은 첨부하는 청구의 범위를 통하여 더욱 분명해질 것이다.