

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4854899号
(P4854899)

(45) 発行日 平成24年1月18日(2012.1.18)

(24) 登録日 平成23年11月4日(2011.11.4)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 9/19

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

請求項の数 16 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2001-534377 (P2001-534377)
 (86) (22) 出願日 平成12年10月27日(2000.10.27)
 (65) 公表番号 特表2003-514779 (P2003-514779A)
 (43) 公表日 平成15年4月22日(2003.4.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/029869
 (87) 国際公開番号 W02001/032172
 (87) 国際公開日 平成13年5月10日(2001.5.10)
 審査請求日 平成19年6月28日(2007.6.28)
 (31) 優先権主張番号 60/162,482
 (32) 優先日 平成11年10月29日(1999.10.29)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 390023526
 メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー
 ポレイション
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907、ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100105131
 弁理士 井上 満
 (74) 代理人 100113332
 弁理士 一入 章夫
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

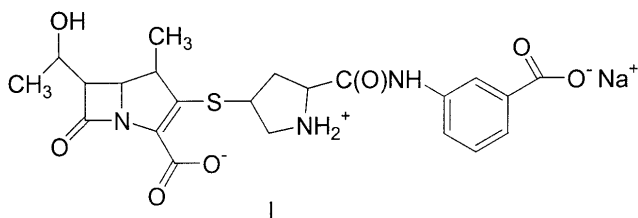
(54) 【発明の名称】 カルバペネム系抗生物質組成物の処方方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

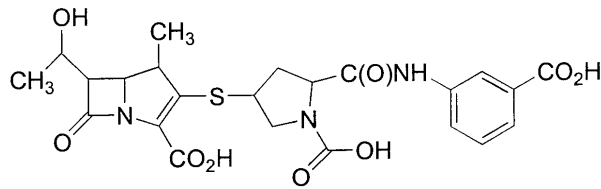
式 I :

【化1】



の未安定化ラクタム化合物(一ナトリウム付加物カルバペネル)から、式 I I :

【化 2】



II

の哺乳動物患者の細菌感染治療用安定化 ラクトム（二酸化炭素付加物カルバペネル）製剤を製造する方法であって、

a. 混合手段をもつコンパウンダーに、最終バッチ（ここで、最終バッチは、後の段階 h で得られる 最終 ラクトム - 炭酸塩溶液である。）重量 100 重量％に対して 40 ~ 60 重量％の注射用水を加え、水を 0 ~ 10 に冷却する段階と、

b. 前記水の温度を 0 ~ 10 に維持しながら、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム及びその混合物から選択される炭酸塩であって、活性 ラクトムに対して 1 モル当量となる該炭酸塩を、混合下にコンパウンダーに加えて、炭酸塩溶液を調製する段階と、

c. 前記炭酸塩溶液を、0 ~ 10、及び pH 7.5 ~ 9.0 の範囲に維持する段階と、

d. 前記コンパウンダーを 0 ~ 5 の温度に維持し、未安定化 ラクトムを溶解させるために前記炭酸塩溶液を混合しながら、最終バッチの ラクトムの濃度が遊離酸として 200 g / lとなる量の未安定化 ラクトムであって、予め - 20 の温度から 5 ~ 25 の温度まで加温した該 ラクトムと、活性 ラクトム 1 モルに対して 0.7 ~ 1.0 モルの水酸化ナトリウムとを、同時に前記コンパウンダーに加え、 ラクトム - 炭酸塩溶液を生成する段階と、

e. 段階 d において、前記 ラクトム - 炭酸塩溶液の pH を 7.0 ~ 8.0 に維持するために、必要があれば 0 ~ 10 まで冷却した 1 ~ 3 N の水酸化ナトリウム溶液を加える段階と、

f. 前記 ラクトム - 炭酸塩溶液を最終バッチ重量 100 重量％に対して 95 ~ 97 重量％に合わせるために、必要があれば水を加え、温度を 0 ~ 5 に維持する段階と、

g. 前段階の溶液の pH を 7.2 ~ 7.8 に維持するために、必要があれば 0 ~ 10 まで冷却した 1 ~ 3 N の水酸化ナトリウム溶液を加える段階と、

h. 前記溶液を最終バッチ重量 100 重量％に対して 100 重量％に合わせるために、必要があれば水を加え、温度を 0 ~ 5 に維持して、最終 ラクトム - 炭酸塩溶液を得る段階と、

i. 前段階で得られた最終 ラクトム - 炭酸塩溶液の入ったコンパウンダーを密閉し、0.7 bar (10 psig) ~ 2.1 bar (30 psig) まで加圧して、濾過を開始をする段階と、

j. 前記 ラクトム - 炭酸塩溶液を滅菌フィルターで濾過し、連続的に冷却した温度 0 ~ 5 の滅菌受器にとる段階と、

k. 濾過された溶液を滅菌ガラスバイアルに無菌充填する段階と、

l. 前記ガラスバイアルを乾燥滅菌ストッパーで部分密閉する段階と、

m. - 45 ~ - 40 の温度で前記ガラスバイアルを凍結することにより前記溶液を凍結乾燥して、凍結製剤を生成する段階と、

n. 前記凍結製剤を、- 25 ~ - 15 の温度で、48 ~ 60 時間、0.1 mbar (80 mTorr) 以下の圧力で、一次乾燥する段階と、

o. 一次乾燥した製剤を、40 ~ 60 の温度で、3 ~ 10 時間、0.1 mbar (80 mTorr) 以下の圧力で、二次乾燥する段階と、

p. 前記バイアルを周囲温度まで冷却する段階と、

q. 温度を 25 に維持しながら、前記バイアルを部分真空下に密閉する段階を含む前記方法。

10

20

30

40

50

【請求項 2】

段階 h で得られる最終 ラクタム - 炭酸塩溶液の重炭酸ナトリウムの濃度が、 35 g/l である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

段階 b で得られる炭酸塩溶液が、pH 8.3の重炭酸ナトリウム溶液である請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

式 I のバルク ラクタム化合物が、 20.2 重量%までの含水率を示す請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

段階 e および / 又は段階 g において、水酸化ナトリウム溶液をコンパウンダーに高速注入する請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

段階 i において、コンパウンダーを 1 bar (15 psi) の圧力まで加圧する請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

滅菌マイクロフィルターが、 $0.22 \mu\text{m}$ である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

凍結乾燥段階が、

- a. バイアルを、 $-45 \sim -40$ の温度まで、2 時間冷却する段階と、
- b. 前記バイアルを、 0.5 / 分の速度で -20 の温度まで加熱し、 0.09 mbar (65 Torr) ~ 0.13 mbar (95 Torr) の圧力下に、 -20 の温度で 48 時間維持する段階と、
- c. 前記バイアルを、 0.1 / 分の速度で 10 の温度まで加熱する段階と、
- d. 前記バイアルを、 0.5 / 分の速度で 40 の温度まで加熱し、 0.1 mbar (80 Torr) 以下の圧力下に、 40 の温度で 3 時間維持する段階と、
- e. 前記バイアルを、 0.5 / 分の速度で 60 の温度まで加熱し、 0.1 mbar (80 Torr) 以下の圧力下に、 60 の温度で 5 時間維持する段階と、
- f. 前記バイアルを、 $20 \sim 30$ の温度まで冷却する段階を含む請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

バイアルを 0.9 bar (700 Torr) 以下の部分真空下に密閉する請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

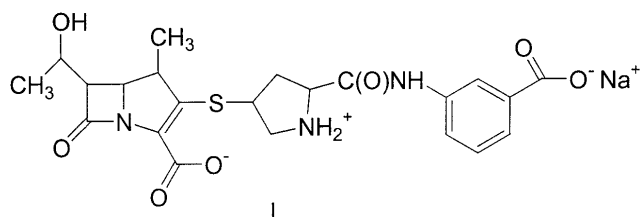
【請求項 10】

段階 h で得られる最終 ラクタム - 炭酸塩溶液が、遊離酸として 200 g/l のラクタムの濃度、及び 35.0 g/l の重炭酸ナトリウムの濃度を示す請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

式 I :

【化 3】



の未安定化カルバペネム化合物から、式 II :

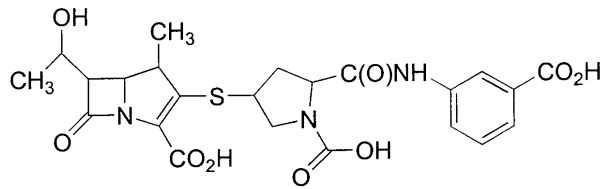
10

20

30

40

【化 4】



II

の安定化カルバペネム化合物を製造する方法であって、

a. 混合手段をもつコンパウンダーに、最終バッチ（ここで、最終バッチは、後の段階 h で得られる最終カルバペネム溶液である）重量 100 重量％に対して 40～60 重量％の注射用水であって、2～85 の注射用水を加え、水を 0～5 の温度まで冷却する段階と、

b. 重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム及びその混合物から選択される炭酸塩であって、最終バッチにおける炭酸塩の含有量が活性カルバペネムに対して 1 モル当量となる炭酸塩をコンパウンダーに加え、該炭酸塩を溶解させながら、溶液を 0～5 の温度範囲に維持して、炭酸塩溶液を調製する段階と、

c. 前記炭酸塩溶液を、0～5、及び pH 7.5～9.0 に維持する段階と、

d. 前記コンパウンダーの温度を 0～5 に維持し、バルクカルバペネムを完全に溶解させるために前記炭酸塩溶液を混合しながら、最終バッチのカルバペネムの濃度が遊離酸として 200 g/l となる量の式 I のバルクカルバペネムであって、予め -20 の温度から 5～25 の温度まで加温した該バルクカルバペネムを、ゆっくりとコンパウンダーに加え、活性カルバペネム溶液を生成する段階と、

e. 段階 d において、前記活性カルバペネム溶液の pH を 7.0～8.0 に維持するために、必要があれば 0～10 の温度まで冷却した 1～3 N の水酸化ナトリウム溶液を加える段階と、

f. 前記活性カルバペネム溶液を最終バッチ重量 100 重量％に対して 95 重量％に合わせるため、必要があれば注射用水を加え、0～5 の温度に維持する段階と、

g. 前段階の溶液の pH を 7.2～7.8 に維持するために、必要があれば 0～10 の温度まで冷却した 1～3 N の水酸化ナトリウム溶液を加える段階と、

h. 前記溶液を最終バッチ重量 100 重量％に対して 100 重量％に合わせるために、必要があれば注射用水を加え、0～5 の温度に維持して、最終活性カルバペネム溶液を得る段階と、

i. 前段階で得られた最終活性カルバペネム溶液の入ったコンパウンダーを密閉し、1 bar (15 psig) まで加圧して、濾過を開始する段階と、

j. 前記最終活性カルバペネム溶液を滅菌フィルターで濾過し、連続的に冷却した温度 0～5 の滅菌受器にとる段階と、

k. 濾過された溶液を滅菌ガラスバイアルに無菌充填し、前記バイアルを乾燥滅菌凍結乾燥ストッパーで部分密閉する段階と、

l. -45～-40 の温度で前記ガラスバイアルを凍結することにより前記溶液を凍結乾燥して、凍結製剤を生成する段階と、

m. 前記凍結製剤を、-25～-15 の温度で、48～60 時間、0.1 mbar (80 mTorr) の圧力で、一次乾燥する段階と、

n. 一次乾燥した製剤を、40～60 の温度で、3～10 時間、0.1 mbar (80 mTorr) 以下の圧力で、二次乾燥する段階と、

o. 前記バイアルを周囲温度まで冷却する段階と、

p. 温度を 25 に維持しながら、前記バイアルを 0.9 bar (700 Torr) 以下の部分真空下に密閉する段階を含み、

ここで、段階 h で得られる最終活性カルバペネム溶液が、遊離酸として 200 g/l のカ

10

20

30

40

50

ルバペネム濃度、及び活性カルバペネルに対して 1 モル当量の炭酸塩量を示す前記方法。

【請求項 1 2】

段階 h で得られる最終活性カルバペネム溶液の、水酸化ナトリウムに対するバルクカルバペネル化合物濃度が、水酸化ナトリウム 0 . 8 5 モル当たりバルクカルバペネル化合物 1 モルである請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

凍結乾燥される溶液が、1 . 1 1 g / m l の密度を示す請求項 1 1 又は 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

コンパウンダーを密閉加圧する温度が 2 である請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 1 5】

バルクカルバペネムを炭酸塩溶液に溶かす温度が 2 である請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6】

濾過された溶液をバイアルに充填する温度が 0 ~ 5 である請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

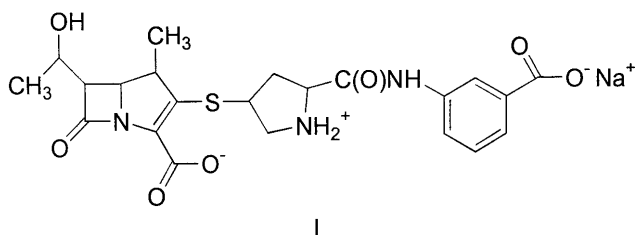
発明の背景

20

ラクタムは広範な類の抗生物質であり、グラム陽性及び陰性菌、好気性及び嫌気性菌等の感染性疾患の治療に有用なカルバペネムとして特徴付けられる。1997年9月10日及び1998年4月15日に夫々出願され、現在ではMerck & Co., Inc. に譲渡されたAlmarssonらの米国出願第08/926,915号及び09/060,691号は式I:

【0002】

【化5】

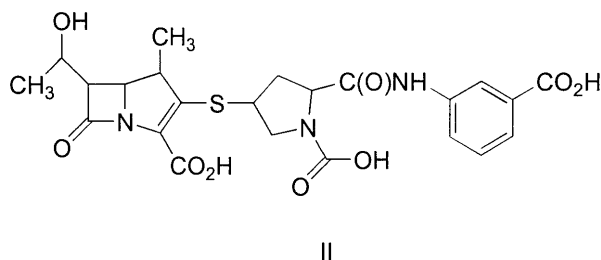


30

の新規カルバペネム系抗生物質化合物とその製造方法を教示している。化学的合成により製造される式Iの化合物は周囲温度即ち20で比較的不安定なナトリウム塩であり、温度が約-20を超えると不安定であり、二量化と加水分解により望ましくない二量体と開環副生物を形成する。Almarssonは式Iの化合物を式II:

【0003】

【化6】



40

の安定な化合物に変換する炭酸塩化法を提案している。安定化法は二酸化炭素を使用する

50

必要があり、即ち式ⅠⅠの化合物を生成するためには適切な二酸化炭素源としてカリウム、マグネシウム、カルシウム又はナトリウムの炭酸塩と重炭酸塩が必要であり、適切な溶媒として水又は塩類溶液が必要である。

【0004】

1999年9月14日付けで発行されたZimmermanらの米国特許第5,952,323号(Merck & Co., Inc.に譲渡)はカルバペネムナトリウム塩を安定なカルバペネム二酸化炭素付加物に変換するためのより詳細な方法を教示している。Zimmermanは未安定化カルバペネムナトリウム塩に対する炭酸ナトリウムと重炭酸ナトリウムの特定モル比とpH限界を提案している。この文献は一定条件下の静脈内製剤の溶解度データも示している。

10

【0005】

Almarssonは式Ⅰのバルクカルバペネムの合成反応と製造条件を教示しており、ZimmermanはCO₂濃度、pH及び溶解度範囲を提案しているが、どちらの文献も式ⅠⅠの安定化CO₂付加物を含むカルバペネム製剤の詳細な段階的製造方法については記載していない。約-20を超える温度で化合物が不安定であり、pH変動に感受性であるため、式Ⅰのバルク薬剤を式ⅠⅠの製剤に変換する処理条件は高品質の滅菌最終製品を提供するために重要である。

【0006】

低温保存を要するバルク薬剤未安定化カルバペネム系抗生物質を治療を要する患者に静脈内及び筋肉内注射するのに適した安定化カルバペネム系抗生物質製剤に変換する方法を提供することが目下要求されている。必要な室温固体安定性と投薬時の再構成安定性を備える製剤を提供することも要求されている。

20

【0007】

発明の要約

本発明は未安定化ラクタム化合物即ちカルバペネム化合物、より特定のにはカルバペネム化合物の一ナトリウム塩を安定化ラクタム化合物、より特定のにはカルバペネムの安定化二酸化炭素付加物と、哺乳動物患者の細菌感染治療に適したその製剤に変換する新規方法として、

a. 約1～約3N水酸化ナトリウム溶液を調製し、溶液を約0～約10の温度まで冷却する段階と、

30

b. 混合手段をもつコンパウンダーに総バッチ重量100重量%に対して約40～約60重量%の注射用水を加え、水を約0～約10の温度まで冷却する段階と、

c. 温度を約0～約10に維持しながら重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム及びその混合物から選択される炭酸塩/活性ラクタム1モル当量を混合下にコンパウンダーに加え、炭酸塩溶液を調製する段階と、

d. 炭酸塩溶液を約0～約10の温度範囲で7.5～約9.0のpHに維持する段階と、

e. 十分量の未安定化ラクタムを約-20の温度から約5～約25の温度まで加温して活性ラクタム約200g/lを含む最終製剤を調製し、同時に炭酸塩溶液を混合してラクタムを溶解させると共にコンパウンダー温度を約0～約5に維持しながら活性

40

ラクタム1モル当たり約0.7～約1.0モルの水酸化ナトリウムをコンパウンダーに加え、ラクタム-炭酸塩溶液を生成する段階と、

f. 必要に応じて段階eでラクタム-炭酸塩溶液に水酸化ナトリウム溶液を加え、溶液のpHを約7.0～約8.0に維持する段階と、

g. 必要に応じて水を加え、ラクタム-炭酸塩溶液を合計100重量%に対して約95～約97重量%の範囲に調整し、温度を約0～約5に維持する段階と、

h. 必要に応じてラクタム-炭酸塩溶液に水酸化ナトリウム溶液を加え、溶液を約7.2～約7.8のpHに維持する段階と、

i. 必要に応じて水を加え、ラクタム-炭酸塩溶液を合計100重量%に調整し、温度を約0～約5に維持する段階と、

50

j . ラクタム - 炭酸塩溶液を加えたコンパウンダーを密閉し、約 10 ~ 約 40 p s i g まで加圧して濾過を開始する段階と、
 k . ラクタム - 炭酸塩溶液を滅菌フィルターで濾過し、温度約 0 ~ 約 5 の連続冷却滅菌受器にとり、滅菌安定化 ラクタム製剤を生成する段階と、
 l . 製剤を滅菌ガラスバイアルに無菌充填する段階と、
 m . ガラスバイアルを乾燥滅菌ストッパーで部分密閉する段階と、
 n . ガラスバイアルに入れたまま約 - 45 ~ 約 - 40 の温度で凍結することにより溶液を凍結乾燥し、凍結製剤を生成する段階と、
 o . 凍結製剤を約 - 25 ~ 約 - 105 の温度で約 48 ~ 60 時間約 80 m T o r r 以下の圧力で一次乾燥する段階と、
 p . 製剤を約 40 ~ 約 60 の温度で約 80 m T o r r 以下の圧力で約 3 ~ 10 時間二次乾燥する段階と、
 q . バイアルを周囲温度まで冷却する段階と、
 r . 温度を約 25 に維持しながらバイアルを部分真空下に密閉する段階を含む方法に関する。

10

【 0 0 0 8 】

図面の簡単な説明

図 1 は実施例 1 の配合サイクル中の温度及び p H 変化とバルク薬剤添加量（重量％）を示すグラフである。

【 0 0 0 9 】

20

図 2 は実施例 1 の配合サイクル中のバルクナトリウム塩含有カルバペネム添加量（重量％）、活性カルバペネム濃度及び活性カルバペネム 1 モル当たりの水酸化ナトリウム（塩基）のモル比を示すグラフである。

【 0 0 1 0 】

図 3 は実施例 1 及び 2 の凍結乾燥サイクル中の圧力及び温度変化を示すグラフである。

【 0 0 1 1 】

図 4 は実施例 2 の配合サイクル中の温度及び p H 変化とバルク薬剤添加量（重量％）を示すグラフである。

【 0 0 1 2 】

図 5 は実施例 2 の配合サイクル中のバルクナトリウム塩含有カルバペネム添加量（重量％）、活性カルバペネム濃度及び水酸化ナトリウム（塩基）のモル比を示すグラフである。

30

【 0 0 1 3 】

図 6 は実施例 3 の配合サイクル中の温度及び p H 変化とバルク薬剤添加量（重量％）を示すグラフである。

【 0 0 1 4 】

図 7 は実施例 4 の配合サイクル中の温度及び p H 変化とバルク薬剤添加量（重量％）を示すグラフである。

【 0 0 1 5 】

図 8 は実施例 3 の凍結乾燥サイクル中の圧力及び温度変化を示すグラフである。

40

【 0 0 1 6 】

図 9 は実施例 4 の凍結乾燥サイクル中の圧力及び温度変化を示すグラフである。

【 0 0 1 7 】

発明の詳細な説明

本明細書で使用する「1 モル当量」なる用語は活性薬剤 1 モル当たり炭酸塩 1 モルとして定義され、炭酸塩は例えば重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム等の重炭酸塩及び炭酸塩から選択される。

【 0 0 1 8 】

本明細書で使用する「バルク薬剤」、「バルク活性薬剤」、「バルク活性 ラクタム」又は「バルク活性カルバペネム」なる用語は冷蔵室から取出した不安定 ラクタム、カルバ

50

ペネム及び／又は一ナトリウム塩含有カルバペネムの実際の量として定義される。

【0019】

本明細書で使用する「活性薬剤」なる用語はラクタム、未安定化及び安定化カルバペネム、並びに一ナトリウム塩含有カルバペネム及び二酸化炭素含有カルバペネムの実効量として定義される。例えば、活性薬剤はバルク薬剤から非カルバペネム（例えば二量体や開環副生物）を差引いた量である。

【0020】

本明細書で使用する「十分量（q . s .）」なる用語はバッチ重量又は容量を指定合計まで増加させるために必要な試薬の量として定義される。例えば、95重量%のq . s . は重量百分率を合計100重量%に対して95重量%にするために必要な試薬の量を意味する。

10

【0021】

本明細書で使用する「固体安定性」なる用語は最終固体凍結乾燥製剤（多孔質オフホワイトケーキ）が約2年後に処方表示用量の活性薬剤を送達できることを意味する。

【0022】

本明細書で使用する「再構成安定性」なる用語は最終固体凍結乾燥製剤を適当な希釈剤（即ち0.9%注射用塩類溶液、D5W、1% Lidocaine等）で希釈することにより調製した溶液が処方表示用量の活性薬剤を送達できることを意味する。

【0023】

ラクタム及びカルバペネム系抗生物質等のバルク化合物製剤の製造中に、医薬化合物は大量の原料から化学合成により製造される。多くのカルバペネム化合物と同様に、式Iの化合物は一ナトリウム塩として大型バッチで製造される。化合物は弱結晶質固体であり、周囲条件で吸湿性であり、室温及び冷蔵温度で不安定である。従って、二量体や開環副生物への分解を防ぐためにはバルク化合物を約-20の温度で保存しなければならない。

20

【0024】

不安定なカルバペネムはバルク製造後に-20、1気圧で白色粉末物質として長期間保存することができる。しかし、このバルク化合物は静脈内（IV）及び筋肉内（IM）投与用1日1回抗微生物剤として使用する前に安定な製剤に変換しなければならない。

【0025】

本発明はカルバペネム系抗生物質の不安定な一ナトリウム塩を哺乳動物患者の抗細菌感染治療に適したカルバペネム系抗生物質の安定な凍結乾燥二酸化炭素塩に変換する新規方法に関する。先に挙げた文献はバルク化合物と二酸化炭素付加物の製造方法について記載しているが、一ナトリウム塩含有化合物から固体安定性と患者投与時の再構成安定性に必要な許容可能な分解物濃度を示す製剤への変換については教示していない。

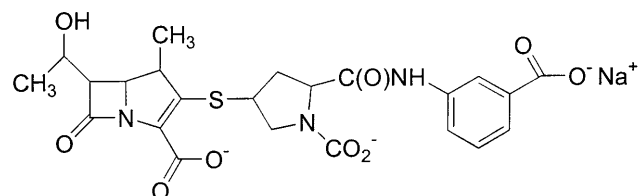
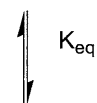
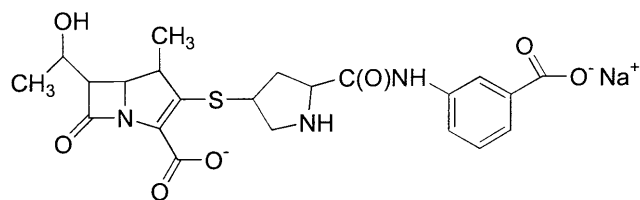
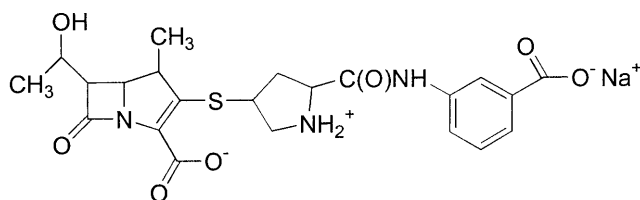
30

【0026】

先に挙げた文献は以下のスキーム：

【0027】

【化7】



10

20

(式中、 K_a 及び K_{eq} は反応の平衡定数である) に従って二酸化炭素と式 I のカルバペネム化合物の一ナトリウム塩の可逆的平衡付加物の形成により化合物二量化が阻止されることを明らかにしている。

30

【0028】

本発明の方法によると、不安定なカルバペネム系抗生物質から治療を要する患者の細菌感染治療に適した安定化カルバペネム系抗生物質を製造する。より特定的には、本方法はカルバペネム系抗生物質の不安定な一ナトリウム塩を哺乳動物患者の細菌感染治療に適した安定な二酸化炭素付加物のカルバペネム系抗生物質製剤に変換する。この滅菌製剤は静脈内又は筋肉内投与することができる。

【0029】

無菌条件下で実施される本発明のバッチ法は高品質製剤を製造するために数種の試薬と処理装置が必要であり、一ナトリウム塩から二酸化炭素付加物への変換速度が早く、二量体や開環化合物等の副生物が形成されにくい。活性バルクカルバペネムに対する重炭酸ナトリウムと炭酸ナトリウムのモル比、処理温度、pH、混合及び凍結乾燥条件は高医薬品質製剤の製造に重要である。

40

【0030】

カルバペネムの二酸化炭素付加物の安定な静脈内製剤の製造方法は処理温度を約 0 ~ 約 5 の範囲に維持し、凍結乾燥前の活性溶液の pH を約 7.0 ~ 約 8.0 の範囲に維持することが必要である。方法は無菌条件下で実施される。本明細書に記載する方法で使用する全試薬は特に指定しない限り米国薬局方及び米国処方集標準に従う。

【0031】

試薬

蒸留又は逆浸透により精製した分子量 18.02 (CAS - 7732 - 18 - 5) の水で

50

ある米国薬局方 (USP) 注射用水 H_2O (以下、「WFI」と言う) を本明細書では医薬溶媒として使用する。

【0032】

分子量 40.00 (CAS - 1310-73-2) の精製水酸化ナトリウムである米国処方集 (NF) 水酸化ナトリウム $NaOH$ を本明細書ではコンパウンダー / 反応器で試薬の pH を調節するための医薬助剤として使用する。一般に、方法の全サイクル時間を通して pH はアルカリ領域、例えば約 7.0 ~ 約 9.0 の pH に維持する。

【0033】

分子量 84.01 (CAS - 144-55-8) の精製炭酸ナトリウム塩である米国薬局方 (USP) 重炭酸ナトリウム $NaHCO_3$ を本明細書ではアルカリ化剤一次源 (即ち炭酸塩) として使用する。

【0034】

分子量 105.99 (CAS - 497-19-8) の精製炭酸 2 ナトリウム塩又は炭酸 2 ナトリウムである米国薬局方 (USP) 炭酸ナトリウム Na_2CO_3 を本明細書ではアルカリ化剤二次源 (即ち炭酸塩) として使用する。

【0035】

方法

まず、十分量の NF 水酸化ナトリウムペレットを十分量の USP 注射用水に溶かすことにより約 1 ~ 約 3 N 水酸化ナトリウムの規定液を調製する。水酸化ナトリウムを加えながら溶液を絶えず混合して完全に溶かす。方法で使用するコンパウンダー又は反応器 (200 L までのステンレス鋼ジャケット付き容器) は処理中に低温を維持すると共にバルク薬剤の分解を防ぐようにジャケットを付けて冷却し、バルク薬剤が完全に溶けて溶液となるのを助長するために可変攪拌システムをコンパウンダーに取付ける。一般に、WFI 約 40 重量% 又は約 60 重量% をコンパウンダーに加えて方法を開始し、水を約 1 ~ 約 5 の目標温度範囲まで冷却する。コンパウンダー内の溶液の pH を測定するために適当な pH 及び温度測定装置を使用し、pH メーターは一般に pH 7.0 及び 10.0 の緩衝液で校正する。バッチ法中の pH を調節するために、ポンプを取付た適当な pH 調節システムを使用してコンパウンダーに加えられる $NaOH$ 溶液を測定し、pH を必要な範囲内に維持する。

【0036】

コンパウンダー内の WFI を冷却後、pH、温度及び試薬とバッチ抗生物質薬剤の濃度の局在を防ぐために混合を開始する。約 1 モル当量 (上記定義による) の最終製剤濃度を提供するために十分な量の USP 重炭酸ナトリウム及び / 又は炭酸ナトリウムを WFI の連続混合下にコンパウンダーにゆっくりと加える。炭酸塩が完全に溶けるまでこの溶液を混合し、溶液の総体 pH を測定し、約 0 ~ 約 5 の温度範囲、好ましくは約 2 で pH 約 7.5 ~ 約 9.0、好ましくは約 8.3 となるようにする。溶液の温度と pH はバルク薬剤の添加を開始する前に確認しなければならない。約 - 20 に維持した冷蔵装置から不安定なバルクカルバペネム薬剤を取出し、約 5 ~ 約 25 の温度まで約 1 時間加温する。活性薬剤 (遊離酸として) 約 200 g / l 製剤の最終カルバペネム製剤濃度を提供するために十分な量のバルク薬剤を計量する。バルク活性カルバペネムをコンパウンダーに加える間、炭酸塩溶液を絶えず混合する。一般に、混合は最初にバルク薬剤を溶液に加える間は低回転数で開始し、溶液中のバルク量が増すにつれて混合 rpm を比例して増す。混合の主目的はバルク薬剤を溶液に完全に溶解させることである。必要に応じてバルク薬剤の添加中に水酸化ナトリウム溶液をコンパウンダーに加え、溶液を約 7.0 ~ 約 8.0 の目標 pH 範囲、好ましくは pH 約 7.5 に維持する。バルク薬剤は一般に溶解を増すために約 30 ~ 約 90 分間にわたってほぼ一定速度でコンパウンダーにゆっくりと加える。バルク薬剤添加後、溶液を更に約 5 分間混合し、完全に溶解させる。必要に応じてバッチ重量の q.s. を WFI で製剤の最終重量の約 95 重量% に調整し、温度は約 0 ~ 約 5 に維持する。更に、10 ~ 20 分間 $NaOH$ 滴定を行い、 $NaOH$ / バルク活性薬剤のモル比が約 0.7 ~ 約 1.0、典型的には約 0.75 ~ 約 0.95、好ましくは約 0.8 ~ 約 0.9

9の範囲となるようにする。最後に、温和に混合しながらWFIを加えてバッチをその最終重量の100重量%に調整する。

【0037】

その後、約0.2～約0.25 μmの滅菌フィルターで溶液を濾過する。コンパウンダーで一般に約10～約200リットルの大型バッチを調製する場合には、配合容器を密閉加圧して濾過を開始する。濾過は加圧可能な配合容器の不在下で適当なポンプを使用するか又は適当なガスを使用して滅菌フィルターに溶液をポンピングして加圧濾過することにより実施することができる。濾過製剤の受器は無菌でなければならず、約0～約5の範囲の温度まで冷却しなければならない。濾過製剤溶液密度は一般に0～5で約1.0～約1.2 g/ml、典型的には約1.1 g/mlとする。次に、濾過製剤をバイアルに充填し、乾燥滅菌シリコン加工凍結乾燥ストッパーで部分密閉する。下記実施例では、慣用20 mlバイアルと15 ml ADD-Vantage（登録商標）バイアルを使用している。充填したバイアルを約-40～約-45、典型的には約-40の温度まで予め冷却した凍結乾燥機の棚に置く。

10

【0038】

本明細書で各バイアルに使用した凍結乾燥サイクルは下記実施例に記載する。一般に、サイクルはバイアルを約-40で約2時間均熱した後、棚温度約-25～約-15の温度範囲まで約0.5/分の速度で加熱する。温度を通常は約-25～約-15の範囲に維持し、凍結乾燥機チャンバー圧を約48～約60時間約80 mTorrに維持する。バイアルを棚温度約10まで約0.1/分の速度で加熱した後、棚温度約40まで約0.5/分の速度で加熱し、約80 mTorr以下の圧力で約3時間まで40に維持する。最後に、バイアルを棚温度約60まで約0.5/分の速度で加熱し、80 mTorr以下に約3～約10時間維持し、棚を周囲温度（約20～約30）まで冷却する。約0.9 bar/700 Torr以下の部分真空下にバイアルを完全密閉した後、凍結乾燥機から取出す。最後に、バイアルを約25以下の温度で必要時まで保存する。

20

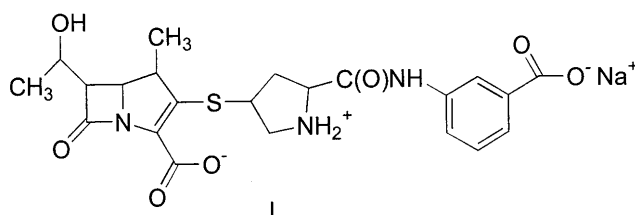
【0039】

本発明の1好適態様によると、細菌感染治療に適した静脈内製剤の新規製造方法として式I：

【0040】

【化8】

30

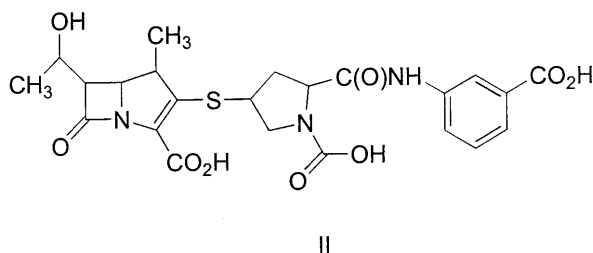


の未安定化カルバペネム化合物を式II：

【0041】

【化9】

40



の安定化カルバペネム化合物に変換することを特徴とする方法が提供され、該方法は、
a. 約1～約3 N水酸化ナトリウム溶液を調製し、溶液を約0～約10の温度まで冷却

50

する段階と、

b. 混合手段をもつコンパウンダーに温度約 2 ~ 約 8.5 の注射用水を総バッチ重量 100 重量%に対して合計約 40 ~ 約 60 重量%加え、水を約 0 ~ 約 10 の温度まで冷却する段階と、

c. 重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム及びその混合物から選択される十分な炭酸塩をコンパウンダーに加え、炭酸塩 / 活性カルバペネム 1 モル当量を示す最終製剤を調製し、前記製剤を溶解させ、溶液を約 0 ~ 約 5 の温度範囲に維持して炭酸塩溶液を調製する段階と、

d. 炭酸塩溶液を約 0 ~ 約 5 の温度範囲で約 7.5 ~ 約 9.0 の pH に維持する段階と、

10

e. 十分量の式 I のバルクカルバペネムを約 - 20 の温度から約 5 ~ 約 25 の温度まで加温して濃度約 200 g (遊離酸として) / l の製剤とし、炭酸塩溶液を混合してバルク化合物を完全に溶解させると共にコンパウンダー温度を約 0 ~ 約 5 に維持しながら前記製剤をコンパウンダーにゆっくりと加え、活性カルバペネム溶液を生成する段階と、

f. 同時に必要に応じて段階 e で活性カルバペネムに約 1 ~ 約 3 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、pH を約 7.0 ~ 約 8.0 に維持する段階と、

g. 必要に応じて注射用水を使用して活性カルバペネム溶液を合計 100 重量%に対して最終製剤重量の 95 重量%に調整し、バルクカルバペネム溶液を約 0 ~ 約 5 の温度に維持する段階と、

h. 必要に応じてバルクカルバペネム溶液に約 1 ~ 約 3 N 水酸化ナトリウム溶液を加え、約 7.2 ~ 約 7.8 の pH を維持する段階と、

20

i. 必要に応じて注射用水を加え、活性カルバペネム溶液を合計 100 重量%に対して 100 重量%に調整し、温度を約 0 ~ 約 5 に維持する段階と、

j. バルク化合物溶液を加えたコンパウンダーを密閉し、約 15 ~ 約 40 psi まで加圧して濾過を開始する段階と、

k. バルク化合物溶液を滅菌フィルターで濾過し、温度約 0 ~ 約 5 の連続冷却滅菌受器にとる段階と、

l. 静脈内製剤を滅菌ガラスバイアルに無菌充填し、バイアルを乾燥滅菌凍結乾燥ストッパーで部分密閉する段階と、

m. ガラスバイアルに入れたまま約 - 45 ~ 約 - 40 の温度で凍結することにより製剤を凍結乾燥し、凍結製剤を生成する段階と、

30

n. 凍結製剤を約 - 25 ~ 約 - 15 の温度で約 48 ~ 60 時間約 80 mTorr 以下の圧力で一次乾燥する段階と、

o. 製剤を約 40 ~ 約 60 の温度で約 80 mTorr 以下の圧力で約 3 ~ 10 時間二次乾燥する段階と、

p. バイアルを周囲温度まで冷却する段階と、

q. 温度を約 25 に維持しながらバイアルを約 0.9 bar / 700 Torr 以下の部分真空下に密閉する段階を含み、

式 II の安定化カルバペネム系抗生物質製剤は約 200 g / l のカルバペネム濃度と約 1 モル当量の炭酸塩濃度を示す。

40

【0042】

以下の実施例は例示を目的とし、本明細書に開示する発明を限定するものではない。

【0043】

実施例 1

周囲温度及び圧力で NF 水酸化ナトリウムペレット 20 g を混合下に注射用水 (WFI) 250 ml に溶かすことにより 2 N 水酸化ナトリウム溶液を調製した。pH 7 及び 10 緩衝液を使用して Beckman pH プロブを校正した。ジャケット付き冷却器と攪拌機を取付た 1 リットル容 Kontes 317000 - 1000 ガラスコンパウンダー / 反応容器に 5 に冷却した WFI 400 ml (総バッチ容量の約 50%) を加えた。その後、USP 重炭酸ナトリウム 28.0 g をコンパウンダーで溶かし、コンパウンダーを 1

50

～ 5 の温度で 8 . 1 ～ 8 . 5 の pH に維持した。

【 0 0 4 4 】

含水率約 1 7 . 0 重量 % の遊離酸 1 6 0 g としての不安定なカルバペネムバルク薬剤物質を - 2 0 から室温まで 3 0 分間加温した。pH の局在を減らすために、2 N 水酸化ナトリウム溶液をサイズ 1 6 チューブと長さ 1 フィート x 直径 1 / 1 6 インチステンレス鋼浸漬チューブに通して Masterflex 蠕動ポンプによりコンパウンダーの表面下に配量した。バルク薬剤を十等分し、6 0 分間かけて重炭酸ナトリウム溶液に徐々に加え、完全に溶けるようにした。図 1 はバルク薬剤のコンパウンダー添加中の pH と温度の変動を示す。バルク薬剤の添加中は、重炭酸ナトリウム溶液を絶えず撹拌した。溶液温度は 1 ～ 6 に維持し、pH は水酸化ナトリウム溶液を加えて設定値 7 . 8 に維持した (図 1 参照) 。バルク薬剤の添加後、1 ～ 5 の温度に維持した W F I を加えてバルク重量を最終重量の 9 5 % に調整し、バルク薬剤 - 重炭酸ナトリウム溶液を生成した。バルク薬剤 - 重炭酸ナトリウム溶液を更に 2 0 分間撹拌しながら 2 N 水酸化ナトリウム滴定を行い、バルク薬剤に対する水酸化ナトリウムのモル比を 0 . 9 3 にした。更に 5 分間撹拌しながら 1 ～ 5 に冷却した W F I を加えてバッチの最終重量を合計 1 0 0 % に調整した。総薬剤添加及び配合時間は 1 0 2 分間とし、最終バッチ重量は 8 8 8 . 0 g であった。図 2 はバルク薬剤濃度、配合中に加えたバルク薬剤 % 及び総バルク薬剤に対する塩基 (H) のモル比を示し、「総活性薬剤」はバッチ内のカルバペネムの濃度である。

10

【 0 0 4 5 】

溶液を 1 ～ 5 の温度に維持しながら蠕動ポンプを使用して 0 . 2 2 μ m フィルターを含む Sterivex GV フィルター装置にバルク薬剤 - 重炭酸ナトリウム溶液を通して濾過し、滅菌プラスチック容器に取った。その直後に、手動充填機を使用して溶液 6 . 3 3 g を慣用 2 0 m l バイアルに入れ、バイアルを - 7 0 まで凍結した。バイアルを部分圧栓し、- 4 0 に予め冷却しておいた Virtis 凍結乾燥機の棚にの載せた。その後、凍結乾燥機を以下のサイクルに従って運転した。

20

- i) 棚温度 - 4 0 に 2 時間均熱、
- i i) 棚温度 - 2 0 まで 0 . 5 / 分の速度で加熱、
- i i i) 棚温度 - 2 0 と圧力 8 0 m T o r r に 4 8 時間維持、
- i i i) 棚温度 1 0 まで 0 . 1 / 分の速度で加熱、
- i v) 棚温度 4 0 まで 0 . 5 / 分の速度で加熱、
- v) 4 0 と 8 0 m T o r r に 3 時間維持、
- v i) 棚温度 6 0 まで 0 . 5 / 分の速度で加熱、
- v i i) 6 0 と 8 0 m T o r r に 3 時間維持、
- v i i i) 棚を周囲温度 (2 0 ～ 3 0) まで冷却、及び
- i x) 0 . 9 b a r / 7 0 0 T o r r の部分真空下に圧栓。

30

【 0 0 4 6 】

図 3 は実施例 1 及び 2 の凍結乾燥サイクル中の棚温度とチャンバー圧値を示す。

【 0 0 4 7 】

最後に、バイアルを凍結乾燥機から最終製剤として取出した。分析した処、製剤は表 1 に示す特性を示した。

40

【 0 0 4 8 】

【 表 1 】

表 1

成分	g/リットル	g/0.8 リットル
カルバペネム	200.0*	160.0*
USP 重炭酸ナトリウム	35.0	28.0
NF 水酸化ナトリウム **	pH7.8 に調整	pH7.8 に調整
USP 注射用水***	q.s.1.00 リットル	q.s.0.8 リットル

*遊離酸として。

**USP 注射用水で希釈し、pH 調節のために 2N 溶液として使用。

***凍結乾燥中に除去。

10

【 0 0 4 9 】

最終製品は含水率 1 . 9 1 % w / w であった。表 2 は本実施例で安定化カルバペネム系抗生物質を製造中に抽出したプロセスサンプルの面積 % として高品質液体クロマトグラフィー (H P L C) の結果を示す。

【 0 0 5 0 】

【表 2】

表 2

	カルバペネム	総分解物	総二量体	開環
	HPLC,面積%			
バルク薬剤	98.6	1.4	0.5	0.7
濾過前溶液	97.6	2.3	1.1	1.0
バイアル充填終了時	96.8	3.0	1.5	1.4
凍結乾燥製剤	95.6	4.4	1.6	2.5

20

【 0 0 5 1 】

実施例 2

実施例 1 に記載した一般手順を使用して本実施例の製剤を製造した。図 4 は総配合時間中の pH 及び温度変動と、配合時間中にコンパウンダーに加えたバルク薬剤の重量 % を示す。表 3 に示す値以外は両実施例で同一条件を使用した。図 5 は配合時間中の活性バルク薬剤に対する塩基のモル比、コンパウンダーに加えたバルク薬剤 % 及び活性薬剤濃度を示す。最終製品は含水率 1 . 8 7 % w / w であった。表 4 は本実施例で安定化カルバペネム系抗生物質を製造中に抽出したプロセスサンプルの面積 % として H P L C 結果を示す。

30

【 0 0 5 2 】

【表 3】

表 3

薬剤添加時間 (分)	30
総配合時間 (分)	68
配合中の pH 設定値	7.4
NaOH/薬剤モル比	0.83

40

【 0 0 5 3 】

【表 4】

表4

	カルバベネム	総分解物	総二量体	開環
HPLC,面積%				
バルク薬剤	98.5	1.5	0.7	0.7
濾過前溶液	98	1.9	0.9	0.9
充填終了時	97.3	2.5	1.2	1.2
凍結乾燥製剤	95.9	4.1	1.5	2.3

【0054】

10

実施例3及び4

実施例3及び4は下表5に示すパラメーター以外は以下に記載する同一基本手順を使用し
て実施した。但し、実施例3で使用したバイアルは慣用バイアルであり、実施例4で使用
したバイアルはADD-Vantage（登録商標）バイアルとした。

【0055】

製剤のパイロットプラントバッチを製造するために、NF水酸化ナトリウムペレット25
0gを混合下にWFI2,000gに溶かすことにより2N水酸化ナトリウム溶液を調製
し、溶液を周囲温度まで冷却し、WFIを加えて最終溶液3,406gを生成した。Iso-
temp 1028S冷却機を使用して水酸化ナトリウム溶液を4の温度まで冷却し
た。20リットル容ステンレス鋼ジャケット付きコンパウンダーにWFI6.42kgを
加え、溶液を1～5の目標温度まで冷却した。pH7.0及び10.0緩衝液を使用し
てHD-PH-P pH調節器に装着したpHプローブを標準化した。

20

【0056】

完全に溶けるまで連続撹拌しながらUSP重炭酸ナトリウム448gをコンパウンダー
で溶かし、溶液のpHを8.3とした。その後、未安定化バルク薬剤（無水遊離酸として）
2560gを-20から周囲温度まで約1時間加温した後、十等分した。コンパウン
ダー内のバルク薬剤溶液を7.6の目標pH付近に維持するようにpH調節器で水酸化ナ
トリウム溶液を加えながら、十等分したバルク薬剤を60分間かけてコンパウンダーに加
えた。バルク薬剤添加後に、溶液を更に15分間混合し、2N NaOH滴定を行い、バル
ク薬剤が完全に溶けたことを確認した。更に15分間混合後、0～8の温度の注射用水
を加えて溶液を合計100重量%の約97%とした。溶液を静かに混合しながら2N Na
OH溶液を加えてそのpHを7.7に調整し、NaOHとバルク薬剤のモル比が0.8
～0.9の範囲となるようにした。更に5分間混合しながら0～8の温度でWFIを加
えることにより溶液の重量を最終バッチ重量の100重量%に調整した。次にコンパ
ウンダーを密閉し、15psigまで加圧して濾過を開始し、溶液をMillipak 0
.22µm滅菌フィルターで濾過し、1～5の温度まで連続的に冷却した滅菌受器にと
った。濾過製剤溶液は5で密度約1.11g/mlであった。

30

【0057】

滅菌製剤を滅菌ガラスバイアルに入れた（20ml慣用バイアルに6.33g、15ml
ADD-Vantageに5.77g）。充填したバイアルを乾燥滅菌シリコン加工凍
結乾燥ストッパーで部分圧栓し、-45～-40の温度まで予め冷却した凍結乾燥機
の棚に載せた。凍結乾燥手順は次のように行った。

40

【0058】

20ml慣用バイアル

- 凍結乾燥機棚温度-40（範囲-45～-40）で少なくとも2時間均熱、
- 棚温度-20まで0.5/分で加熱、
- 棚温度-20と圧力80mTorrに48時間維持、
- 棚温度10まで0.1/分で加熱、
- 棚温度40まで0.5/分で加熱し、40と80mTorrに3時間維持、
- 棚温度60まで0.5/分で加熱し、60と80mTorrに3時間維持、

50

- g . 棚を周囲温度 (2 0 ~ 3 0) まで冷却後に取出し、及び
h . 部分真空 (目標 0 . 9 b a r / 7 0 0 T o r r) 下に圧栓。

【 0 0 5 9 】

A D D - V a n t a g e バイアル

- a . 凍結乾燥機棚温度 - 4 0 (範囲 - 4 5 ~ - 4 0) で少なくとも 2 時間均熱、
b . 棚温度 - 2 0 まで 0 . 5 / 分で加熱、
c . 棚温度 - 2 0 と圧力 8 0 m T o r r に 5 4 時間維持、
d . 棚温度 - 1 0 まで 0 . 1 / 分で加熱し、 - 1 0 と 8 0 m T o r r に 4 時間維持、
e . 棚温度 1 0 まで 0 . 1 / 分で加熱、
f . 棚温度 4 0 まで 0 . 5 / 分で加熱し、 4 0 と 8 0 m T o r r に 3 時間維持、
g . 棚温度 6 0 まで 0 . 5 / 分で加熱し、 6 0 と 8 0 m T o r r に 3 時間維持、
h . 棚を周囲温度 (2 0 ~ 3 0) まで冷却後に取出し、及び
i . 部分真空 (目標 0 . 9 b a r / 7 0 0 T o r r) 下に圧栓。

【 0 0 6 0 】

凍結乾燥段階の完了後に製剤を入れたバイアルを凍結乾燥機から取出して蓋をした (慣用バイアルにはフリップオフキャップ、A D D - V a n t a g e バイアルには A d d - V a n t a g e キャップ) 。最後に、バイアルを 2 5 以下の温度で保存した。

【 0 0 6 1 】

【表 5】

表 5

条件	実施例 3	実施例 4
薬剤添加時間 (分)	45	66
総配合時間 (分)	114	134
薬剤添加中の pH 調節器設定値	7.6	7.6
pH 調節中の Ph 調節器設定値	7.7	7.7
活性薬剤に添加する NaOH のモル比	0.85**	0.87**
濾過時間 (分)	30	31
バイアル充填時間 (分)	203	157
凍結乾燥機サイクル時間 (分)	65	78

【 0 0 6 2 】

最終安定化カルバペネム系抗生物質製剤を分析した処、下表 6 に示す量の成分を含有していることが判明した。

【 0 0 6 3 】

【表 6】

表 6

成分	g/リットル	g/0.8 リットル
カルバペネム	200.0*	160.0*
USP 重炭酸ナトリウム	35.0	28.0
NF 水酸化ナトリウム **	pH7.8 に調整	pH7.8 に調整
USP WFI***	q.s.1.00 リットル	q.s.0.8 リットル

【 0 0 6 4 】

表 7 は実施例 3 のバッチの製造中に抽出した処理中サンプルの面積 % として H P L C 結果を要約する。

【 0 0 6 5 】

【表 7】

表 7

	カルバペネム	総分解物	総二量体	開環
	HPLC,面積%			
バルクカルバペネム	99.2	0.7	0.4	0.3
濾過前溶液	97.6	2.2	1.0	1.2
バイアル充填開始時	96.9	3.0	1.6	1.4
バイアル充填中間時	96.3	3.0	1.6	1.4
バイアル充填終了時	95.7	4.3	2.5	1.7
凍結乾燥開始時	95.5	4.4	1.7	2.5
凍結乾燥中間時	95.2	4.6	1.9	2.5
凍結乾燥終了時	94.7	5.2	2.3	2.7

10

【 0 0 6 6 】

N I R により測定した合計 1 0 0 重量 % に対する実施例 3 及び 4 の含水率は夫々 1 . 8 及び 2 . 1 重量 % であった。

【 0 0 6 7 】

以上、本発明の方法と製剤の原理、好適態様及び実施方法について説明した。しかし、権利保護の目的で開示する発明は特定開示態様に限定されるものではない。これらの態様は限定的ではなく例示とみなすべきである。当然のことながら、本発明の範囲内でこれらの態様とは異なる態様が可能であり、当業者は自明な変更を想到することができる。

20

【図面の簡単な説明】

【図 1】 実施例 1 の配合サイクル中の温度及び p H 変化とバルク薬剤添加量（重量 %）を示すグラフである。

【図 2】 実施例 1 の配合サイクル中のバルクーナトリウム塩含有カルバペネム添加量（重量 %）、活性カルバペネム濃度及び活性カルバペネム 1 モル当たりの水酸化ナトリウム（塩基）のモル比を示すグラフである。

【図 3】 実施例 1 及び 2 の凍結乾燥サイクル中の圧力及び温度変化を示すグラフである。

【図 4】 実施例 2 の配合サイクル中の温度及び p H 変化とバルク薬剤添加量（重量 %）を示すグラフである。

30

【図 5】 実施例 2 の配合サイクル中のバルクーナトリウム塩含有カルバペネム添加量（重量 %）、活性カルバペネム濃度及び水酸化ナトリウム（塩基）のモル比を示すグラフである。

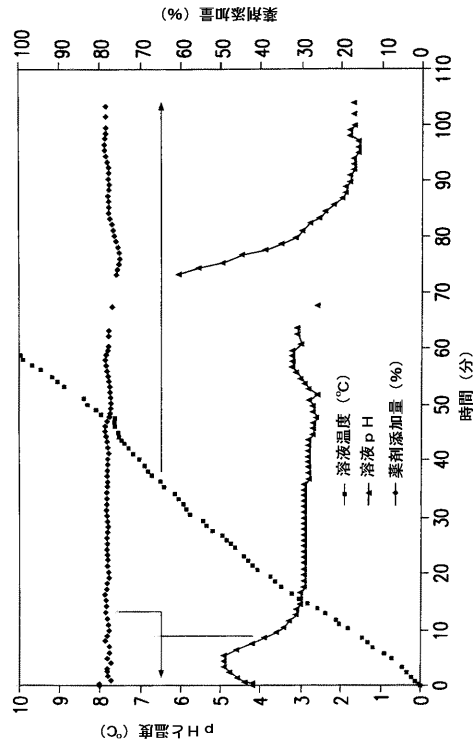
【図 6】 実施例 3 の配合サイクル中の温度及び p H 変化とバルク薬剤添加量（重量 %）を示すグラフである。

【図 7】 実施例 4 の配合サイクル中の温度及び p H 変化とバルク薬剤添加量（重量 %）を示すグラフである。

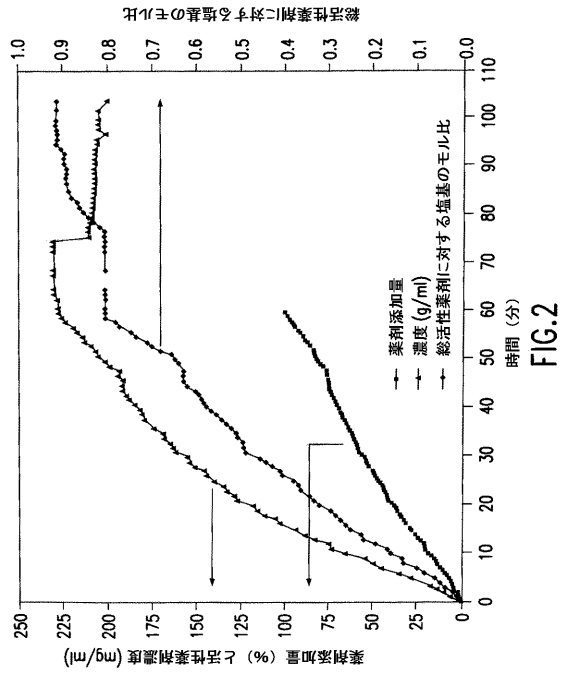
【図 8】 実施例 3 の凍結乾燥サイクル中の圧力及び温度変化を示すグラフである。

【図 9】 実施例 4 の凍結乾燥サイクル中の圧力及び温度変化を示すグラフである。

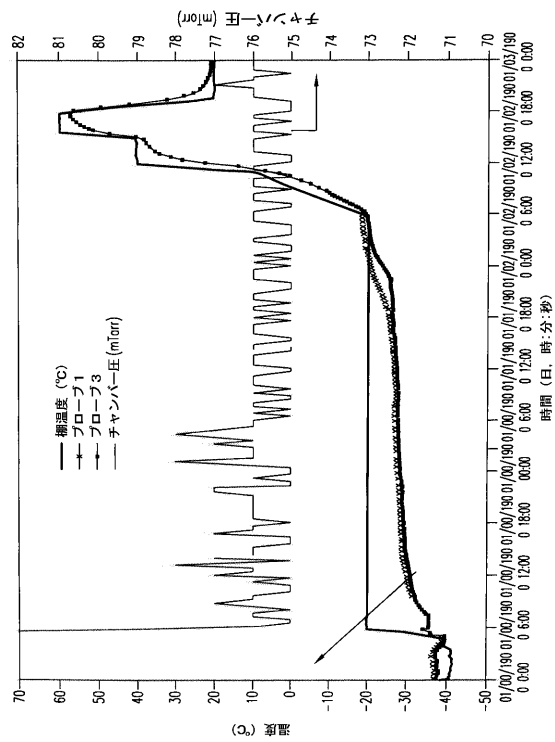
【図 1】



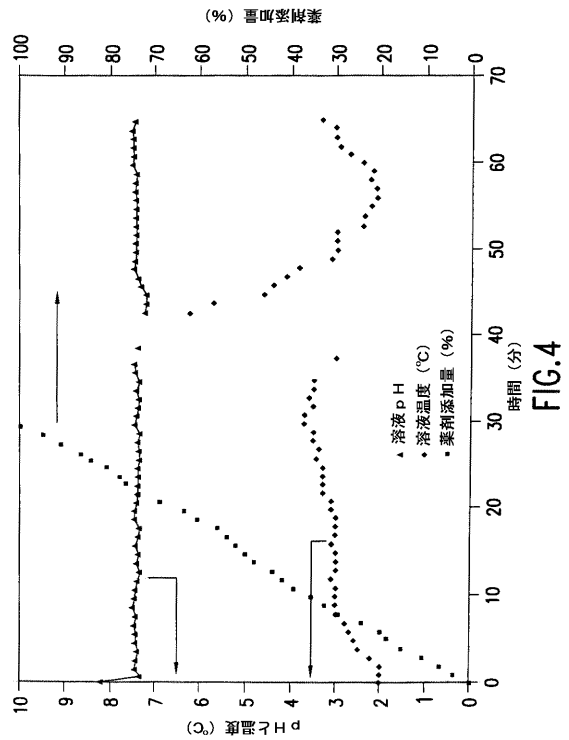
【図 2】



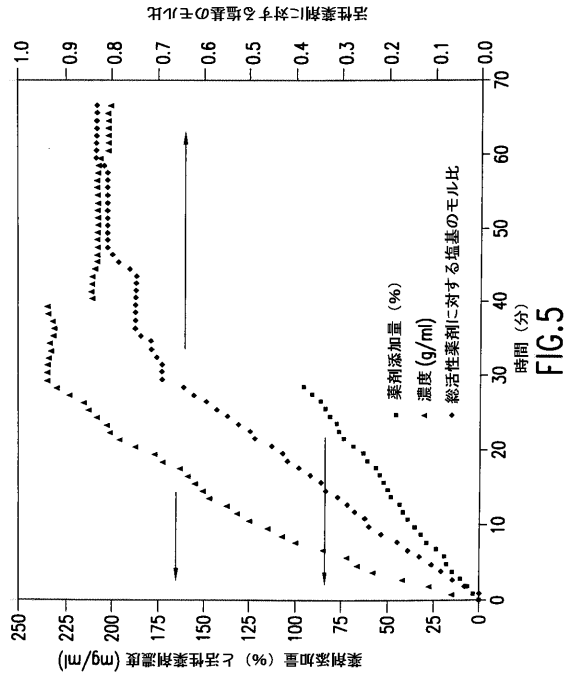
【図 3】



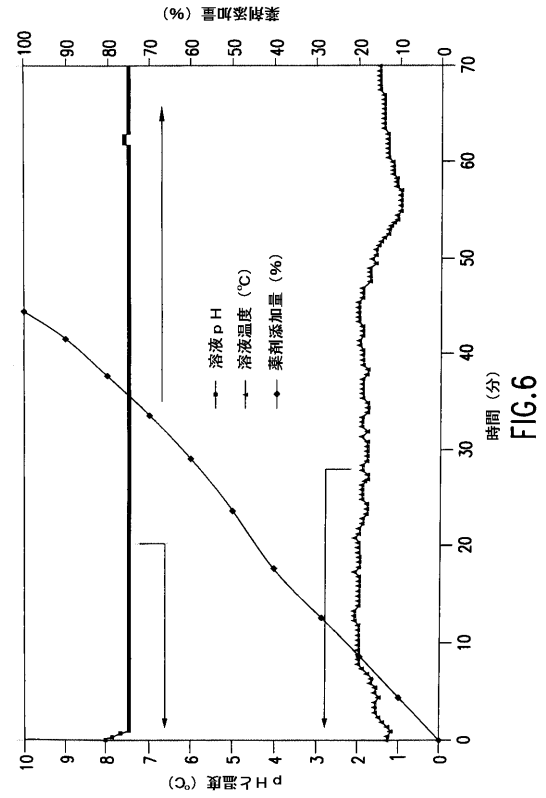
【図 4】



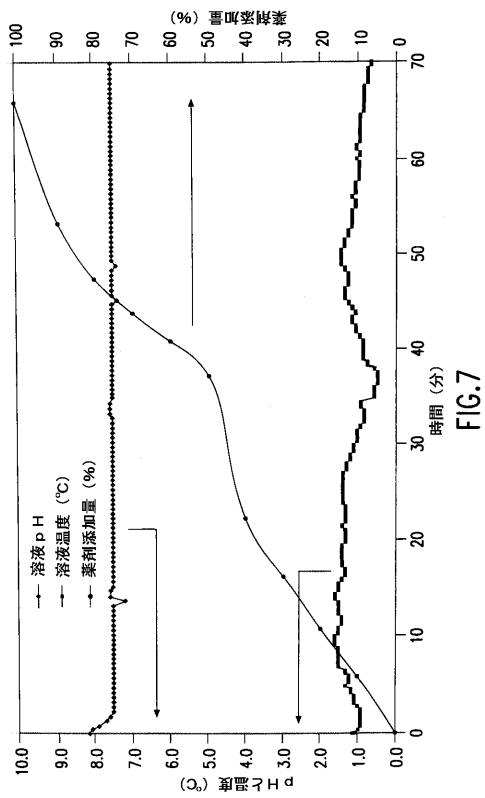
【図 5】



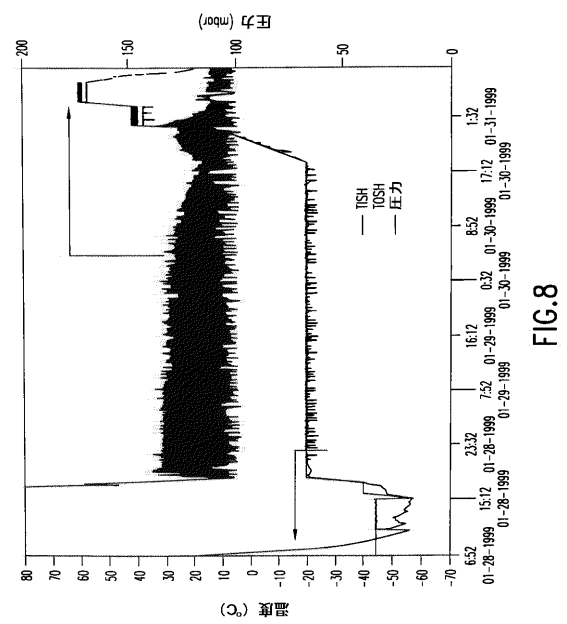
【図 6】



【図 7】



【図 8】



【図 9】

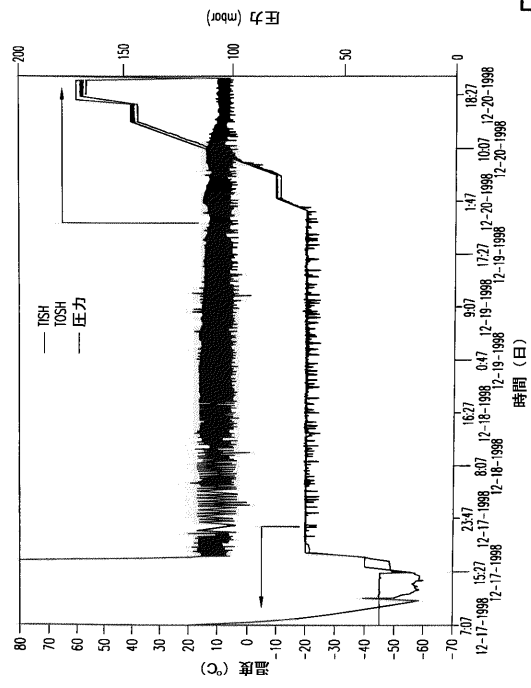


FIG.9

フロントページの続き

- (74)代理人 100117053
弁理士 相馬 貴昌
- (72)発明者 アル・デイネイ, アンソニー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ハンク, ウィリアム・エイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 イリグ, キヤスリーン・ジエイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 カナイキ, アナンド
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 パテル, ハイレン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 レイノルズ, スコット・デー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ツイノンチドウス, ステリオス・シー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 岩下 直人

- (56)参考文献 特表平11-509871(JP, A)
米国特許第05952323(US, A)
国際公開第98/018800(WO, A1)
国際公開第98/057973(WO, A1)
Almarsson O et al., Meropenem exists in equilibrium with a carbon dioxide adduct in bicarbonate solution., J Pharm Sci., 1998年 5月, Vol. 87, No. 5, pp. 663-666

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/407
A61K 9/19
A61P 31/04
CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)