



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년08월11일

(11) 등록번호 10-2143256

(24) 등록일자 2020년08월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/546 (2006.01) **A61K 31/155** (2006.01)
A61K 31/431 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/546 (2013.01)
A61K 31/155 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7009612
- (22) 출원일자(국제) 2013년09월27일
 심사청구일자 2018년09월27일
- (85) 번역문제출일자 2015년04월14일
- (65) 공개번호 10-2015-0070156
- (43) 공개일자 2015년06월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/062256
- (87) 국제공개번호 WO 2014/052799
 국제공개일자 2014년04월03일
- (30) 우선권주장
 61/706,399 2012년09월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020030092117 A
 EP1273586 A
 IJAA, 2007, vol. 30, pp. 443-445.*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션
 미국 뉴저지 07065, 라호웨이, 이스트 링컨 애비뉴 126
- (72) 발명자
라이, 잔-지
 미국, 매사추세츠 01581, 웨스트버러, 5 로이 스트리트
구, 지안-차오
 미국, 매사추세츠 02420, 렉싱턴, 15 림퍼드 로드
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 31 항

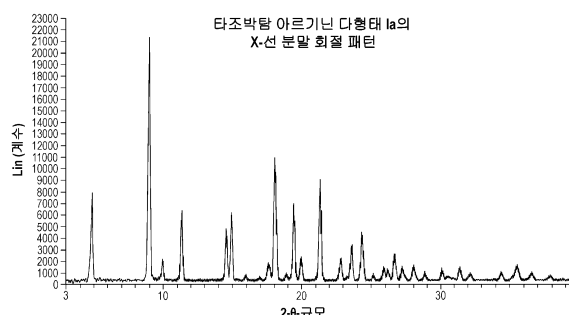
심사관 : 김희승

(54) 발명의 명칭 **타조박탐 아르기닌 항생물질 조성물**

(57) 요약

본 발명은 β -락탐 화합물 및 결정 타조박탐 아르기닌을 포함하는 조성물, 및 관련 방법 및 이들 조성물의 용도를 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/431 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/19 (2013.01)

(72) 발명자

파타레, 프라딕, 엠.

미국, 매사추세츠 02421, 렉싱턴, 10 사이다 밀 레
인

주르카우스카스, 발다스

미국, 매사추세츠 02138, 캠브리지, 226 브래틀 스
트리트

테라시아노, 조셉

미국, 매사추세츠 01742, 쿡고드, 280 디콘 헤인즈
로드

밀러 다무르, 니콜

미국, 매사추세츠 02478, 벨몬트, 81 파인 스트리
트

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물을 조합하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 세균 감염을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조 방법으로서,

상기 β -락탐 화합물이 (6R,7R)-3-[(5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-1-메틸-1H-피라졸-2-이움-2-일)메틸]-7-({(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸}아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합이고,

상기 결정 타조박탐 아르기닌이

(i) $8.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, $18.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 및 $21.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 의 2- θ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴;

(ii) 209.2 내지 211.9°C의 온도에서 특성 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램; 또는

(iii) 201.8°C $\pm 3^{\circ}$ C의 개시 온도를 갖는 열중량분석 곡선;

을 특징으로 하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

- (1) 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물을 포함하는 혼합물을 제조하는 단계;
- (2) 상기 혼합물로부터 수용액을 제조하는 단계; 및
- (3) 상기 용액을 동결건조시켜 상기 약제학적 조성물을 수득하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 결정 타조박탐 아르기닌이 $8.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, $18.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 및 $21.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 의 2- θ 에서 선택되는 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 방법.

청구항 11

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 결정 타조박탐 아르기닌이 $4.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, $8.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, $11.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, $14.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, $18.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, $19.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, $21.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, $22.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 및 $24.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 의 2- θ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 방법.

청구항 12

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 결정 타조박탐 아르기닌이 209.2 내지 211.9℃의 온도에서 특성 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 하는, 방법.

청구항 13

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 결정 타조박탐 아르기닌이 201.8℃ $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 개시 온도를 갖는 열중량분석 곡선을 특징으로 하는, 방법.

청구항 14

삭제

청구항 15

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 β -락탐 화합물이 5-아미노-4- $\{[(2\text{-아미노에틸})\text{카바모일}]\text{아미노}\}$ -2- $\{[(6R,7R)\text{-}7\text{-}\{[(2Z)\text{-}2\text{-}(5\text{-아미노-}1,2,4\text{-티아디아졸-3-일})\text{-}2\text{-}[(1\text{-카복시-1-메틸에톡시})\text{이미노}]\text{아세틸}\}\text{아미노}\}]\text{-}2\text{-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로}[4.2.0]\text{옥트-2-엔-3-일}\}\text{메틸}\}\text{-1-메틸-1H-피라졸륨 모노설페이트인, 방법.}$

청구항 16

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 혼합물 중의 결정 타조박탐 아르기닌 대 β -락탐 화합물의 몰 비가 1:2 내지 2:1 범위인, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 혼합물 중의 결정 타조박탐 아르기닌 대 β -락탐 화합물의 비가 0.9:1인, 방법.

청구항 18

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 혼합물이 L-아르기닌, 시트르산 및 염화나트륨으로 이루어진 목록으로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 혼합물 중의 L-아르기닌 대 β -락탐 화합물의 몰 비가 4:1 내지 2:1 범위인, 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 혼합물 중의 L-아르기닌 대 β -락탐 화합물의 비가 1.9:1인, 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 수용액 중의 β -락탐 화합물의 농도가 0.01M 내지 1M의 범위인, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 수용액 중의 β -락탐 화합물의 농도가 0.05M인, 방법.

청구항 23

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 수용액이 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 수용액이 6.3의 pH를 갖는, 방법.

청구항 25

제8항 또는 제9항의 방법에 따라 제조한, 포유동물에서 세균 감염을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물을 포함하는, 포유동물에서 세균 감염을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 β -락탐 화합물이 (6R,7R)-3-[(5-아미노-4-{[(2-아미노에틸)카바모일]아미노}-1-메틸-1H-피라졸-2-이움-2-일)메틸]-7-({(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸}아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합이고,

상기 결정 타조박탐 아르기닌이

(i) $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 의 $2-\theta$ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴;

(ii) 209.2 내지 211.9°C의 온도에서 특성 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램; 또는

(iii) 201.8°C $\pm 3^\circ$ C의 개시 온도를 갖는 열중량분석 곡선;

을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

제31항에 있어서, 결정 타조박탐 아르기닌 및/또는 β -락탐 화합물이 비경구 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 36

제31항에 있어서, 상기 결정 타조박탐 아르기닌 및/또는 β -락탐 화합물이 정맥내 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 결정 타조박탐 아르기닌 및/또는 β -락탐 화합물이 주입으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 38

제31항, 제35항 및 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 세균 감염이 광범위 β -락타마제-생성 생물에 의해 유발되는, 약제학적 조성물.

청구항 39

제31항, 제35항 및 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 세균 감염이 항생물질-내성 생물에 의해 유발되는, 약제학적 조성물.

청구항 40

제31항, 제35항 및 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 세균 감염이 합병 요로 감염인, 약제학적 조성물.

청구항 41

제31항, 제35항 및 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 세균 감염이 합병 복강내 감염인, 약제학적 조성물.

청구항 42

제31항, 제35항 및 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 세균 감염이 병원내 폐렴인, 약제학적 조성물.

청구항 43

삭제

청구항 44

제31항, 제35항 및 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 β -락탐 화합물이 5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-2-[(6R,7R)-7-((2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸)아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸}-1-메틸-*W*-피라졸롤 모노설페이트인, 약제학적 조성물.

청구항 45

제31항, 제35항 및 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 결정 타조박탐 아르기닌이 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 의 $2-\theta$ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 46

제31항, 제35항 및 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 결정 타조박탐 아르기닌이 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$, $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$, $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$, $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$, $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$, $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 의 $2-\theta$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 47

제31항, 제35항 및 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 결정 타조박탐 아르기닌이 209.2 내지 211.9°C의 온도에

서 특성 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 48

제31항, 제35항 및 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 결정 타조박탐 아르기닌이 201.8℃ ±3℃의 개시 온도를 갖는 열중량분석 곡선을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 2012년 9월 27일자로 출원된 미국 가출원번호 제61/706,399호를 우선권으로 주장하고, 이는 이의 전체가 본원에서 참조로서 도입된다.
- [0003] 관련 기술
- [0004] 본 출원은 타조박탐 아르기닌을 포함하는 약제학적 조성물 및 관련 방법 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 세팔로스포린 (6R,7R)-3-[(5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-1-메틸-1H-피라졸-2-이움-2-일)메틸]-7-[(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트(또한 세프트로잔 또는 (6R,7R)-3-[5-아미노-4-[3-(2-아미노에틸)우레이도]-1-메틸-1H-피라졸-2-이움-2-일메틸]-7-[2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(Z)-1-카복시-1-메틸에톡시이미노]아세트아미도]-3-세렘-4-카복실산으로 지칭됨)은 항균제이다. 세프트로잔의 항균 활성은, 세균 복제를 정지시키도록 작용하는 세균 세포 벽의 생합성을 억제하기 위해 페니실린 결합 단백질(PBP)과의 상호작용에 기인하는 것으로 생각되고 있다. 세프트로잔은 타조박탐 등의 β-락타마제 억제제("BLI")와 조합(혼합)할 수 있다. 타조박탐은 활성 β-락탐 항생물질과 조합하여 시험관내 및 생체내 효능이 충분히 확립되어 있는 부류 A 및 일부 부류 C β-락타마제에 대한 BLI이다.
- [0006] 항생물질의 약제학적 조성물은 항생물질 특성을 갖는 β-락탐 화합물(즉, 하나 이상의 β-락탐 잔기를 보유하는 항생물질 화합물), 및 타조박탐 등의 BLI를 포함할 수 있다. β-락탐 화합물은 세균 β-락타마제의 효과를 경감하기 위해 β-락타마제 억제 화합물(예: 타조박탐 및 이의 염)과 병용하여 제형화되고/되거나 투여될 수 있다. 예를 들면, 2:1 중량 비의 세프트로잔 및 타조박탐의 조합은 비경구 투여를 위해 제형화된 항생물질의 약제학적 조성물("CXA-201")이다. CXA-201은 통상의 그람-음성 및 선택된 그람-양성 생물에 대해 강력한 시험관내 항균 활성을 나타낸다. CXA-201은, 다중-약물 내성 균주(MIC₉₀ = 2μg/mL)를 포함하는 슈도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)(*P. aeruginosa*) 뿐만 아니라, 광범위 β-락타마제-내성(MIC₉₀ = 1μg/mL)을 발현하는 균주를 포함하는 엔테로박테리아세아에(*Enterobacteriaceae*)에 대해 시험관내 활성을 갖는 광범위 항균제이다. CXA-201은, 피. 에루기노사에 의해 유발된 병원내 폐렴을 포함하는 폐내 감염을 유발하는 것으로 공지된 다수의 그람-음성 병원체에 대해 활성을 갖는 조합 항균제이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본원에는, β-락탐 화합물 및 결정 타조박탐 아르기닌을 포함하는 약제학적 조성물 및 β-락탐 화합물 결정 타조박탐 아르기닌을 사용하여 제조한 약제학적 조성물을 포함하여, β-락탐 화합물(예: 세프트로잔 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 타조박탐 아르기닌을 포함하는 조성물이 제공된다. 이들 조합물을 제조하는 방법 및 이의 관련 용도가 또한 제공된다.

과제의 해결 수단

- [0008] 특히, 약제학적 조성물은 β -락탐 화합물 및 결정 타조박탐 아르기닌을 포함할 수 있다. 타조박탐 아르기닌의 결정 화합물은 또한 다양한 약물 제형 및 약제학적 조성물의 제조에 유익한 특성을 보유할 수 있다. 결정 형태의 타조박탐 아르기닌을 포함하는 약제학적 조성물, 또는 결정 형태의 타조박탐 아르기닌을 사용하여 제조한 약제학적 조성물은, 시간 경과에 따라 및/또는 열 및 습도의 존재하에 목적하는 수준의 화학적 안정성 및 감소된 수준의 불순물을 포함하는 유리한 특성을 나타낼 수 있다. 이전 결정 형태의 타조박탐과 비교하여, 흡습성이 낮은 유리한 특성을 갖는 특정한 결정 타조박탐 아르기닌의 고체 형태가 본원에서 제공된다. 이들 결정 타조박탐 아르기닌의 고체 형태는 제조, 포장, 운송 및 저장의 과정에서 우수한 열 안정성 및 광 안정성을 가질 수 있다.
- [0009] 바람직하게는, 결정 타조박탐 아르기닌과 조합하여 사용된 β -락탐 화합물은 (6R,7R)-3-[(5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-1-메틸-1H-피라졸-2-이움-2-일)메틸]-7-({(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸}아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 이성체, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합이다.
- [0010] 또 다른 국면에서, 본원에는 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물을 조합하는 것을 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법이 제공된다. 한 가지 실시형태에서, 상기 방법은 (1) 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물을 포함하는 혼합물을 제조하는 단계; (2) 상기 혼합물로부터 수용액을 제조하는 단계 및 (3) 상기 용액을 동결건조시켜 상기 약제학적 조성물을 수득하는 단계를 포함한다.
- [0011] 또한, 본원에는 상기 방법에 따라 제조한 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0012] 상기 약제학적 조성물은, 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하여, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법에 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

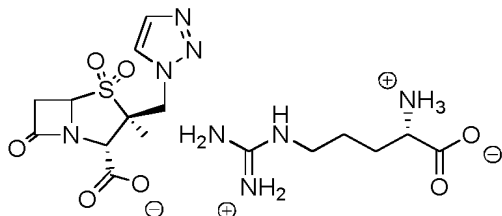
- [0013] 도 1은 다형태 Ia의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- 도 2는 다형태 Ia의 시차 주사 열량측정(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 3은 다형태 Ia의 열중량분석(TGA) 곡선을 나타낸다.
- 도 4는 다형태 Ib의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- 도 5는 실시예 3에서 관찰된 불순물을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 하나 이상의 약물 물질 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물은, 예를 들면, 혼합 및 동결건조(또한 "공-동결건조"로서 공지됨)를 포함하는 다양한 방법으로 제조할 수 있다. 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 바와 같이, 동결건조는 물을 하나 이상의 용질의 동결 용액으로부터 승화시키는 동결-건조 공정이다. 동결건조의 구체적인 방법은 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Chapter 84, page 1565, Eighteenth Edition, A. R. Gennaro, (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990)]에 기재되어 있다.
- [0015] 약제학적 조성물의 제형은 성분 약물 물질의 분해를 최소화시키고 다양한 저장 상태하에 안정한 조성물을 생성하도록 선택될 수 있다. 놀랍게도, 결정 형태의 타조박탐 아르기닌(예: 결정 형태의 타조박탐 아르기닌을 사용하여 제조한 약제학적 조성물)을 포함하는 약제학적 조성물은 시간 경과에 걸쳐 및/또는 열 및 습도의 존재하에 목적하는 수준의 화학적 안정성 및 감소된 수준의 불순물을 포함하는 유리한 특성을 나타내는 것으로 관찰되었다. 본원에 기재된 특정 실시형태(실시예 4 참조)에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 세프트로잔으로부터 제조한 약제학적 조성물은 시간 경과에 따라 타조박탐 및 세프트로잔 둘 다의 보다 적은 분해를 경험하는 것으로 관찰되었다.
- [0016] 상기 약제학적 조성물의 유리한 특성은 결정 타조박탐 아르기닌의 고유한 물리적 특성에 기인할 수 있다. 타조

박탐 아르기닌은 무정형 고체 형태 또는 결정 고체 형태로 발생할 수 있다. 결정 고체 형태의 타조박탐 아르기닌은, 1당량 이상의 물 또는 용매(즉, 각각 수화물 또는 용매화물)를 추가로 포함할 수 있는 하나 이상의 고유한 다형 형태로 존재할 수 있다.

[0017] 타조박탐 아르기닌은, 하기 구조식에 의해 제시된 바와 같이, 1:1 비의 타조박탐의 공액 염기와 (S)-2-아미노-5-구아니디노펜탄산(L-아르기닌)의 공액 산의 염이다.



[0018]

[0019] 타조박탐 아르기닌

[0020] 따라서, 본원에는 β -락탐 화합물 결정 타조박탐 아르기닌, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 특히 결정 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia(또한 본원에서 "다형태 Ia" 또는 "타조박탐 아르기닌 다형태 Ia"로 지칭됨) 및 결정 타조박탐 아르기닌 다형태 Ib(또한 본원에서 "다형태 Ib" 또는 "타조박탐 아르기닌 다형태 Ib"로 지칭됨)을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0021] 다형태

[0022] 하나 이상의 결정 형태로 존재하는 물질의 능력은 다형태로서 정의되고; 상이한 결정 형태의 특정 물질은 "다형태"로서 지칭된다. 일반적으로, 다형태는 이의 형태를 변경하거나 상이한 분자간 또는 분자내 상호작용, 특히 수소 결합을 형성하는 물질 분자의 능력에 의해 영향을 받고, 이는 상이한 다형태의 결정 격자에서 상이한 원소 배열에서 반영된다. 대조적으로, 물질의 전체 외부 형태는, 내부 구조를 참조하지 않고서, 결정의 외부 형상 및 현재의 평면을 지칭하는 "형태"로서 공지되어 있다. 결정은, 예를 들면, 성장 속도, 교반 및 불순물의 존재 등의 상이한 조건에 기초하여 상이한 형태를 나타낼 수 있다.

[0023] 상이한 다형태의 물질은 상이한 에너지의 결정 격자를 보유할 수 있고, 따라서 고체 상태에서 이들은 상이한 물리적 특성, 예를 들면, 형태, 밀도, 용점, 색, 안정성, 용해도, 용해 속도 등을 나타낼 수 있고, 이는 또한 소정 다형태의 안정성, 용해 속도 및/또는 생체이용성 및 약제 및 약제학적 조성물로서 사용하기 위한 이의 적합성에 영향을 미칠 수 있다.

[0024] 상이한 다형태의 타조박탐 아르기닌에 대한 접근은 또한 다른 이유에서 바람직하다. 한 가지 이러한 이유는 화합물(예: 타조박탐 아르기닌)의 상이한 다형태가 결정화시에 상이한 불순물 또는 화학적 잔기를 도입할 수 있다는 점이다. 특정 다형태는 거의 또는 전혀 화학적 잔기를 도입하지 않는다. 따라서, 화합물의 특정 다형태 형태의 형성은 화합물의 정제를 가져올 수 있다.

[0025] 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia는 무정형 타조박탐 아르기닌 및 무정형 타조박탐 나트륨과 비교하여 낮은 흡습성을 나타낸다. 고체 화합물의 낮은 흡습성은 몇몇 이유에서 바람직하다. 흡습성이 높은 화합물은 화학적으로 불안정하거나, 상대 습도의 변화를 갖는 환경에 저장하는 경우에 발생할 수 있는, 약물 형태의 물리적 특성(예: 벌크 밀도, 용해 속도 등)의 변화에 기인하여 약물 생성물로서 제형화하기에 부적합할 수 있다. 또한, 흡습성은 화합물의 대규모 제조 및 취급에 영향을 줄 수 있다. 예를 들면, 당해 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 경우, 흡습성 활성제의 진정한 중량을 측정하는 것은 곤란할 수 있다.

[0026] 고체 결정 형태의 타조박탐 아르기닌의 특성화

[0027] 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 병용 치료에서 사용된 화합물은 X-선 분말 회절 분석에서 특정 피크에 기초하여 동정가능하다. X-선 분말 회절(또한 XRPD로 지칭됨)은 분말, 미결정, 또는 당해 물질의 구조적 특성화를 위한 기타 고체 물질에 대해 X-선, 중성자 또는 전자 회절을 사용하는 과학적 기술이다.

[0028] 본원에 사용된 바와 같이, 문구 " $2-\theta \pm 0.3^\circ$ "는 각각의 이후에 기재된 각도가 $\pm 0.3^\circ$ 의 오차를 갖는 것을 나타

내고; 문구 " $2-\theta \pm 0.2^\circ$ "는 각각의 이후에 기재된 각도가 $\pm 0.2^\circ$ 의 오차를 갖는 것을 나타내고; 문구 " $2-\theta \pm 0.1^\circ$ "는 각각의 이후에 기재된 각도가 $\pm 0.1^\circ$ 의 오차를 갖는 것을 나타낸다. 예를 들면, 문구 "1, 2 및 3의 $2-\theta \pm 0.2^\circ$ "는 문구 " $1 \pm 0.2^\circ$, $2 \pm 0.2^\circ$ 및 $3 \pm 0.2^\circ$ 의 $2-\theta$ "에 상당한다.

[0029] 본원에 기재된 병용 치료에서 사용된 결정 타조박탐 아르기닌의 한 가지 실시형태는 다형태 Ia(또한 본원에서 "타조박탐 아르기닌 다형태 Ia"로 지칭됨)로 지칭되고, 약 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 으로부터 선택된 $2-\theta$ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 약 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 로부터 선택된 $2-\theta$ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 약 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 로부터 선택된 $2-\theta$ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0030] 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 약 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 으로부터 선택된 $2-\theta$ 에서 3 내지 6개 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, 다형태 Ia는 약 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 로부터 선택된 $2-\theta$ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0031] 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 약 $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $4.8^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 약 $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 $2-\theta$ 에서 3 내지 6개 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, 다형태 Ia는 약 $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 약 $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 $2-\theta$ 에서 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0032] 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 약 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 으로부터 선택된 $2-\theta$ 에서 6 내지 9개 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, 다형태 Ia는 약 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 로부터 선택된 $2-\theta$ 에서 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0033] 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 약 $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $4.8^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 약 $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 $2-\theta$ 에서 6 내지 9개 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, 다형태 Ia는 약 $4.8^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 약 $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 $2-\theta$ 에서 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0034] 또 다른 실시형태에서, 본원에는, 4.8° , 8.9° , 11.3° , 14.9° , 18.0° , 19.4° , 21.2° 및 22.8° 의 $2-\theta \pm 0.3^\circ$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 타조박탐 아르기닌을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0035] 또 다른 실시형태에서, 본원에는, 4.8° , 8.9° , 11.3° , 14.9° , 18.0° , 19.4° , 21.2° 및 22.8° 의 $2-\theta \pm 0.2^\circ$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 타조박탐 아르기닌을 포함하는 조성물이 제공된다.


[0036] 또 다른 실시형태에서, 본원에는, 4.8° , 8.9° , 11.3° , 14.9° , 18.0° , 19.4° , 21.2° 및 22.8° 의 $2-\theta \pm 0.1^\circ$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 타조박탐 아르기닌을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0037] 또 다른 실시형태에서, 본원에는, 4.8° , 8.9° , 11.3° , 14.9° , 18.0° , 19.4° , 21.2° 및 22.8° 의 $2-\theta$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 타조박탐 아르기닌을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0038] 한 가지 실시형태에서, 다형태 Ia는 실질적으로 도 1에 따르는 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 실질적으로 표 1에 따르는 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

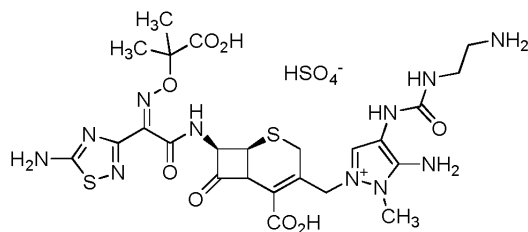
- [0039] 본원에 기재된 병용 치료에서 사용된 화합물은 또한 이들의 시차 주사 열량측정 (DSC) 서모그램에 의해 정의할 수 있다. 한 가지 실시형태에서, $209.2 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 특성 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 약 209.2 내지 약 211.9°C 에서 특성 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, 다형태 Ia는 실질적으로 도 2에 따르는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 한다.
- [0040] 본원에 기재된 병용 치료에서 사용된 화합물은 이들의 열중량분석(TG) 신호에 의해 또한 정의될 수 있다. 한 가지 실시형태에서, 다형태 Ia는 $201.8^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 의 개시 온도를 갖는 열중량분석 곡선을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 약 201.8°C 의 개시 온도를 갖는 열중량분석 곡선을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, 다형태 Ia는 실질적으로 도 3에 따르는 열중량분석 곡선을 특징으로 한다.
- [0041] 특정 실시형태에서, 다형태 Ia는 불순물을 함유할 수 있다. 불순물의 비제한적 예는 바람직하지 않은 다형 형태, 또는 용매, 물 또는 염 등의 잔류 유기 및 무기 분자를 포함한다.
- [0042] 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 불순물을 실질적으로 함유하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 10중량% 미만의 전체 불순물을 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 5중량% 미만의 전체 불순물을 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 1중량% 미만의 전체 불순물을 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 0.1중량% 미만의 전체 불순물을 함유한다.
- [0043] 또 다른 국면에서, 본원에는 결정 타조박탐 아르기닌 다형태 Ib가 제공된다. 한 가지 실시형태에서, 결정 타조박탐 다형태 Ib는 약 $4.4^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $9.7^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $17.3^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $20.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $22.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 의 $2-\theta$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, 다형태 Ib는 실질적으로 도 4에 따르는 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0044] 또 다른 국면에서, 본원에는, β -락탐 화합물, 및 무정형 타조박탐 아르기닌, 다형태 Ia 및 다형태 Ib로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물을 포함하는 조합물이 제공된다. 한 가지 실시형태에서, 상기 조성물은 타조박탐 아르기닌 및 다형태 Ia로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함한다.
- [0045] 특정 실시형태에서, 다형태 Ia는 무정형 타조박탐 아르기닌을 실질적으로 함유하지 않는 결정 고체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무정형 타조박탐 아르기닌을 실질적으로 함유하지 않는"은 당해 화합물이 부정형 타조박탐 아르기닌의 유의한 양을 함유하지 않는 것을 의미한다. 특정 실시형태에서, 적어도 약 95중량%의 결정 다형태 Ia가 존재한다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 적어도 약 99중량%의 결정 다형태 Ia가 존재한다.
- [0046] 또 다른 실시형태에서, 다형태 Ia는 다형태 Ib를 실질적으로 함유하지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "다형태 Ib를 실질적으로 함유하지 않는"은 당해 화합물이 다형태 Ib의 유의한 양을 함유하지 않는 것을 의미한다. 특정 실시형태에서, 적어도 약 95중량%의 결정 다형태 Ia가 존재한다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 적어도 약 99중량%의 결정 다형태 Ia가 존재한다.

[0047] β -락탐 화합물

- [0048] " β -락탐 화합물"은, 원자가가 허용하는 한 1회 이상 치환된 하나 이상의 베타-락탐 잔기, 즉 를 보유하는 화합물이다. 한 가지 실시형태에서, 본원에 기재된 β -락탐 화합물은 항균성 화합물이다. 특정의 비제한적 실시형태에서, 본원에 기재된 β -락탐 화합물은 페니실린, 세팔로스포린, 카바페넴 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 실시형태에서, β -락탐 화합물은 표 2에 수록된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 이성체, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 하기 화합물은 표 2에 수록되어 있다:

- [0049] · (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라진카복사아미도)-2-페닐아세트아미도]-3,3-디메틸-7-옥소-4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실산;
- [0050] · (2S,5R,6R)-3,3-디메틸-7-옥소-6-(2-페닐아세트아미도)-4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실산;
- [0051] · (5R,6S)-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-3-({2-[(이미노메틸)아미노]에틸}티오)-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실산;

- [0052] · (5R,6S)-6-((R)-1-하이드록시에틸)-7-옥소-3-((R)-테트라하이드로푸란-2-일)-4-티아-1-아자바이사이클로 [3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실산;
- [0053] · (2S,5R,6R)-6-{{3-(2-클로로페닐)-5-메틸-옥사졸-4-카보닐}아미노}-3,3-디메틸-7-옥소-4-티아-1-아자바이사이클로 [3.2.0]헵탄-2-카복실산;
- [0054] · (6R,7R,Z)-7-(2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(2-카복시프로판-2-일옥시이미노)아세트아미도)-8-옥소-3-(피리딘-1-일메틸)-5-티아-1-아자-바이사이클로 [4.2.0] 옥트-2-엔-2-카복실레이트;
- [0055] · (6R,7R,Z)-3-(아세톡시메틸)-7-(2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(메톡시이미노)아세트아미도)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로 [4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산;
- [0056] · (6R,7R)-7-[(2Z)-2-에톡시이미노-2-[5-(포스포노아미노)-1,2,4-티아디아졸-3-일]아세틸]아미노]-3-[4-(1-메틸피리딘-1-이움-4-일)-1,3-티아졸-2-일]설패닐]-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로 [4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트;
- [0057] · (6R,7R,Z)-7-(2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(메톡시이미노)아세트아미도)-3-((1-메틸피롤리디늄-1-일)메틸)-8-옥소-5-티아-1-아자-바이사이클로 [4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트;
- [0058] · (6R,7R)-3-{{(아미노카보닐)옥시}메틸}-7-{{(2Z)-2-(2-푸릴)-2-(메톡시이미노)아세틸]아미노}-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로 [4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산;
- [0059] · (6R,7R)-7-{{(2Z)-2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-(메톡시이미노)아세틸]아미노}-3-{{(2-메틸-5,6-디옥소-1,2,5,6-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-3-일)티오}메틸}-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로 [4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산;
- [0060] · (2S,5R,6R)-6-{{(2R)-2-아미노-2-(4-하이드록시페닐)-아세틸]아미노}-3,3-디메틸-7-옥소-4-티아-1-아자바이사이클로 [3.2.0]헵탄-2-카복실산;
- [0061] · 3-[5-(디메틸카바모일) 피롤리딘-2-일] 설패닐-6-(1-하이드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로 [3.2.0] 헵트-2-엔-2-카복실산;
- [0062] · (6R,7R)-3-[(5-아미노-4-{{(2-아미노에틸)카바모일}아미노}-1-메틸-1H-피라졸-2-이움-2-일)메틸]-7-((2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로 [4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트; 및
- [0063] · 5-아미노-4-{{(2-아미노에틸)카바모일}아미노}-2-{{(6R,7R)-7-((2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로 [4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸륨 모노설패이트.
- [0064] 숙련된 당업자는 본원에 기재된 β -락탐 화합물이 하나 이상의 산성 잔기(예: 카복실산 잔기) 및/또는 하나 이상의 염기성 잔기(예: 아민 잔기)를 갖는 것을 인식할 것이다. 상기 잔기는 잔기의 pKa 또는 pKb 및 화합물 환경의 pH의 함수로서 양성자화 또는 탈양성자화시킬 수 있다. β -락탐 화합물의 양성자화 또는 탈-양성자화로부터 발생하는 모든 염 형태는 본 발명에 의해 고려된다.
- [0065] 하기 수록된 것들에 의해 예시되는 임의의 β -락탐 화합물은 본원에 기재된 약제학적 조성물에 사용될 수 있다.
- [0066] 화합물 5-아미노-4-{{(2-아미노에틸)카바모일}아미노}-2-{{(6R,7R)-7-((2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로 [4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸륨 모노설패이트(또한 세프토로잔 설패이트로서 공지됨)는 세팔로스포린 화합물(하기 제시됨)이고, 이의 합성법은 미국 특허 제7,129,232호에 기재되어 있다. 본원에서 제공된 바와 같이, 세프토로잔은 이의 유리 염기 형태, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 형태, 예를 들면, 세프토로잔 설패이트로 존재할 수 있다:



[0067]

[0068]

세프트로잔 설페이트

[0069]

약제학적 조성물

[0070]

용어 "약제학적 조성물"은 포유동물(예: 인간)에게 투여하기에 적합한 제제를 포함한다. 본 발명의 화합물이 포유동물(예: 인간)에게 약제로서 투여되는 경우, 이들은 자체로 제공되거나, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 담체와 조합하여 0.1 내지 99.9%(보다 바람직하게는 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물로서 제공될 수 있다.

[0071]

본원에 기재된 약제학적 조성물은 목적하는 임의의 농도(즉, 임의의 농도의 결정 타조박탐 아르기닌 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 임의의 농도의 β -락탐 화합물)을 갖도록 제형화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 치료학적 유효량의 두 화합물(즉, 치료학적 유효량의 결정 타조박탐 아르기닌 또는 이의 수화물 또는 용매화물 및 β -락탐 화합물의 조합물)을 포함하도록 제형화된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 하나 이상의 바람직하지 않은 부작용을 유발하지 않도록 제형화된다.

[0072]

약제학적 조성물은 경구, 설하, 비강, 직장, 질내, 국소, 구강내 및 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함하지만, 가장 적합한 경로는 치료되는 증상의 성질 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 조성물은 편리하게는 단위 투여량 형태로 제공될 수 있고, 약학 분야에 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 환제, 캡셀제, 로젠지제 또는 정제의 형태로 경구 투여를 위해 제형화된다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 현탁액 형태로 존재한다.

[0073]

약제학적 조성물은 부형제, 안정화제, pH 조정 첨가제(예: 완충제) 등을 추가로 포함할 수 있다. 이들 첨가제의 비제한적 예는 염화나트륨, 시트르산 및 L-아르기닌을 포함한다. 예를 들면, 실시예 2 및 실시예 3의 제형에서, 염화나트륨의 사용은 보다 큰 안정성을 제공하고; L-아르기닌은 pH를 조정하고 세프트로잔의 용해도를 증가시키기 위해 사용되며; 시트르산은 금속 이온을 킬레이트화시키는 이의 능력으로 인해 생성물의 착색을 방지하기 위해 사용된다.

[0074]

본원에 개시된 약제학적 조성물은 동결건조(예를 들면, 하나 이상의 약물 물질의 공-동결건조 포함)를 통해 제조할 수 있다.

[0075]

특정 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 비경구 투여를 위해 제형화된다. 또 다른 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 정맥내 주사 또는 주입에 의한 투여를 위해 제형화된다.

[0076]

한 가지 국면에서, 본원에는, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 한 가지 실시형태에서, β -락탐 화합물은 (6R,7R)-3-[(5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-1-메틸-1H-피라졸-2-일]메틸]-7-[(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 이성체, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합이다.

[0077]

또 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 병용 치료에서 사용되는 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 의 $2-\theta$ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 의 $2-\theta$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0078]

또 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 병용 치료에서 사용되는 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 약 $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 $2-\theta$ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $4.8^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$, 약 $11.3^\circ \pm$

0.2° , 약 $14.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, 약 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, 약 $19.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, 약 $21.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, 약 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 약 $24.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2- θ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0079] 또 다른 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 약 209.2 내지 약 211.9℃에서 특성 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 약 201.9℃의 개시 온도를 갖는 열중량분석 곡선을 특징으로 한다.

[0080] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 다형태 Ia 및 (6R,7R)-3-[(5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-1-메틸-1H-피라졸-2-이움-2-일)메틸]-7-[(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 이성체, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합, 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 다형태 Ia 및 5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-2-[(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸]-1-메틸-1H-피라졸롤 모노설페이트를 포함한다.

[0081] 추가의 국면에서, 본원에는 하기 방법에 따라 제조된 약제학적 조성물이 제공된다.

[0082] 약제학적 조성물의 제조 방법

[0083] 본원에는 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물을 조합하는 것을 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법이 제공된다. 한 가지 실시형태에서, 상기 방법은 (1) 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물을 포함하는 혼합물을 제조하는 단계; (2) 상기 혼합물로부터 수용액을 제조하는 단계; 및 (3) 상기 용액을 동결건조시켜 상기 약제학적 조성물을 수득하는 단계를 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 상기 방법은 생성되는 용액이 비경구 투여에 적합하도록 동결건조된 혼합물을 수성 용매에서 재구성하는 것을 추가로 포함한다.

[0084] 결정 타조박탐 아르기닌은 하기 기재된 바와 같이 특성화된다. 예를 들면, 방법의 한 가지 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $8.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $18.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 및 약 $21.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 의 2- θ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $4.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $8.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $11.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $14.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $18.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $19.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $21.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $22.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 및 약 $24.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 의 2- θ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 약 209.2 내지 약 211.9℃에서 특성 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 약 201.9℃의 개시 온도를 갖는 열중량분석 곡선을 특징으로 한다.

[0085] 상기 방법의 또 다른 실시형태에서, β -락탐 화합물은 (6R,7R)-3-[(5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-1-메틸-1H-피라졸-2-이움-2-일)메틸]-7-[(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 이성체, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합이다. 특정 실시형태에서, β -락탐 화합물은 5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-2-[(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸]-1-메틸-1H-피라졸롤 모노설페이트이다.

[0086] 방법의 한 가지 실시형태 및 상기 실시형태에서, 혼합물 중의 결정 타조박탐 아르기닌 대 β -락탐 화합물의 물 비는 1:3 내지 3:1의 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 혼합물 중의 결정 타조박탐 아르기닌 대 β -락탐 화합물의 물 비는 1:2 내지 2:1의 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 혼합물 중의 결정 타조박탐 아르기닌 대 β -락탐 화합물의 물 비는 1:0.9 내지 0.9:1의 범위이다. 특정 실시형태에서, 혼합물 중의 결정 타조박탐 아르기닌 대 β -락탐 화합물의 물 비는 약 0.9:1이다. 또 다른 특정 실시형태에서, 혼합물 중의 결정 타조박탐 아르기닌 대 β -락탐 화합물의 물 비는 약 1:2이다.

[0087] 일부 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 세프트로잔의 혼합물은 L-아르기닌, 시트르산 및 염화나트륨으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 혼합물 중의 L-아르기닌 대 β -락탐 화합물의 물 비는 4:1 내지 1:4의 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 혼합물 중의 L-아르기닌 대 β -락탐 화합물의 물 비는 3:1 내지 1:3의 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 혼합물 중의 L-아르기닌 대 β -락탐 화합물의 물 비는 2:1 내지 1:2의 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 혼합물 중의 L-아르기닌 대

β -락탐 화합물의 몰 비는 4:1 내지 2:1의 범위이다. 특정 실시형태에서, 혼합물 중의 L-아르기닌 대 β -락탐 화합물의 몰 비는 약 1.9:1이다.

[0088] 방법의 또 다른 실시형태에서, 수용액 중의 β -락탐 화합물의 농도는 0.01M 내지 10M의 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 수용액 중의 β -락탐 화합물의 농도는 0.01M 내지 1M의 범위이다. 특정 실시형태에서, 수용액 중의 β -락탐 화합물의 농도는 약 0.05M이다.

[0089] 방법의 또 다른 실시형태에서, 수용액은 5 내지 7 범위의 pH를 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 수용액은 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는다. 특정 실시형태에서, 수용액은 약 6.3의 pH를 갖는다.

[0090] 또 다른 실시형태에서, 세프트로잔(유리 염기 또는 염 형태, 바람직하게는 황산수소 형태) 및 타조박탐 아르기닌은 2:1(세프트로잔:타조박탐 아르기닌) 중량 비로 존재하고, 여기서 중량 비는 염 형태가 아닌 유리 염기 형태의 세프트로잔 중량에 기초하여 계산된다. 예를 들면, 300mg의 세프트로잔 황산수소 및 150mg의 타조박탐 아르기닌을 포함하는 항생물질 조성물의 용량은 이의 유리 염기 형태로 300mg의 세프트로잔에 상응하는 양의 세프트로잔 황산수소를 포함한다.

[0091] 또 다른 실시형태에서, 세프트로잔(유리 염기 또는 염 형태, 바람직하게는 황산수소 형태) 및 타조박탐 아르기닌은 2:1(세프트로잔:타조박탐) 중량 비로 존재하고, 여기서 중량 비는 염 형태가 아닌 유리 염기 형태의 세프트로잔 및 타조박탐의 중량에 기초하여 계산된다. 따라서, 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 결정 타조박탐 아르기닌 및 세프트로잔 설페이트를 1중량 당량의 타조박탐 유리 염기 및 2중량 당량의 세프트로잔 유리 염기에 상응하는 비로 포함한다.

[0092] 치료 방법

[0093] 타조박탐 아르기닌 억제제는 β -락타마제(예: 세균 β -락타마제)의 활성을 억제시키거나 저하시키고, β -락탐 화합물(예: 항생물질)과 조합함으로써 β -락탐 화합물의 범위를 확장시키고 β -락타마제를 생성하는 생물에 대한 β -락탐 화합물의 효능을 증가시킬 수 있다. 화합물 또는 조성물은, 생물을 사멸 또는 약화시키거나 생물의 생식을 억제 또는 방지하는 경우에 생물에 대한 효능을 보유한다.

[0094] 한 가지 국면에서, 본원에는, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법으로서, 본원에 기재된 방법에 따라 제조한 약제학적 조성물을 치료학적 유효량으로 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다. 또 다른 국면에서, 본원에는, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법으로서, 치료학적 유효량의 결정 타조박탐 아르기닌 및 하나 이상의 β -락탐 화합물을 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, 세균 감염은 광범위 β -락타마제-생성 생물에 의해 유발된다. 특정 실시형태에서, 세균 감염은 항생물질-내성 생물에 의해 유발된다.

[0095] 또 다른 국면에서, 본원에는, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법으로서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 하나 이상의 β -락탐 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 치료학적 유효량으로 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 상기 포유동물은 인간이다. 또 다른 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 다형태 Ia이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 하나 이상의 β -락탐 화합물은 페니실린, 세팔로스포린, 카바페넴 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, β -락탐 화합물은 표 2에 수록된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 이성체, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, β -락탐 화합물은 (6R,7R)-3-[(5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-1-메틸-1H-피라졸-2-일]메틸]-7-[(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 이성체, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합이다.

[0096] 상기 방법의 또 다른 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 다형태 Ia 및 5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-2-[(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸]-1-메틸-1H-피라졸롤 모노설페이트를 포함한다.

[0097] 또 다른 국면에서, 본원에는, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법으로서, 항생물질 및 결정 타조박탐 아르기닌 화합물(예: 다형태 Ia의 고형 형태의 것)을 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$,

약 $11.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $14.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $18.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $19.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $21.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $22.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 및 약 $24.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 의 2- θ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 결정 타조박막 아르 기닌은 약 $4.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, 약 $8.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, 약 $11.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, 약 $14.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, 약 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, 약 $19.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, 약 $21.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, 약 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 약 $24.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2- θ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

- [0098] 본 발명의 방법으로 치료될 수 있는 세균 감염의 비제한적 예는 호기성 및 조건부 그람-양성 미생물[예: 스탕필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 엔테로코쿠스 파에칼리스(*Enterococcus faecalis*), 스탕필로코쿠스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스트렙토코쿠스 아갈락티아에(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumonia*), 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 비리단스 그룹 스트렙토코키(*Viridans group streptococci*)], 호기성 및 조건부 그람-음성 미생물[예: 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*), 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 하에모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*), 클레브시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumonia*), 슈도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 시트로박터 코세리(*Citrobacter koseri*), 모락셀라 카타르할리스(*Moraxella catarrhalis*), 모르가넬라 모르가니이(*Morganella morganii*), 네이세리아 고노르호테아에(*Neisseria gonorrhoeae*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 프로비덴시아 스투아르티이(*Providencia stuartii*), 프로비덴시아 레트게리(*Providencia rettgeri*), 살모넬라 엔테리카(*Salmonella enterica*)], 그람-양성 혐기성균[클로스트리디움 퍼프린젠스(*Clostridium perfringens*)] 및 그람-음성 혐기성균[예: 박테로이데스 프라질리스 그룹(*Bacteroides fragilis* group)(예: 비. 프라질리스(*B. fragilis*), 비. 오바투스(*B. ovatus*), 비. 테타이오타오미크론(*B. thetaiotaomicron*) 및 비. 불가테스(*B. vulgates*)), 박테로이데스 디스타소니스(*Bacteroides distasonis*), 프레보텔라 멜라니노게니카(*Prevotella melaninogenica*)]에 의해 유발된 감염을 포함한다.
- [0099] 본원에 기재된 방법의 특정 실시형태에서, β -락타마제-생성 생물로부터 기인하는 세균 감염이 치료 또는 제어된다. β -락타마제-생성 생물의 비제한적 예는
- [0100] (1) 엔테로박테리아세아에 종(*Enterobacteriaceae spp.*): 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 클레브시엘라 종(*Klebsiella spp.*)[케이. 뉴모니아에(*K. pneumoniae*) 및 케이. 옥시토카(*K. oxytoca*) 포함], 프로테오스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 엔테로박터 종(*Enterobacter spp.*), 세라티아 종(*Serratia spp.*), 시트로박터 종(*Citrobacter spp.*), 슈도모나스 종(*Pseudomonas spp.*), 아시네토박터 종(*Acinetobacter spp.*) 포함] 및 박테로이데스 종(*Bacteroides spp.*)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 ESBL(광범위 β -락타마제)-생성 생물;
- [0101] (2) 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 CSBL(통상-범위 β -락타마제)-생성 생물; 및
- [0102] (3) 유도성-AmpC-형 β -락타마제, 예를 들면, 시트로박터 종(*Citrobacter spp.*), 세라티아 종(*Serratia spp.*), 모르가넬라 모르가니이(*Morganella morganii*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*) 및 엔테로박터 클로아카에(*Enterobacter cloacae*)를 포함한다.
- [0103] 본원에 기재된 방법의 특정 실시형태에서, 세균 감염은 하기 증상의 하나 이상과 연관되어 있다:
- [0104] 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*)의 피페라실린-내성 β -락타마제 생성 균주 또는 박테로이데스 프라질리스 그룹(*Bacteroides fragilis* group): 비. 프라질리스(*B. fragilis*), 비. 오바투스(*B. ovatus*), 비. 테타이오타오미크론(*B. thetaiotaomicron*) 또는 비. 불가테스(*B. vulgates*)의 구성원에 의해 유발된 충수염(파열 또는 농양이 병발) 및 복막염;
- [0105] 스탕필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)의 피페라실린-내성, β -락타마제 생성 균주에 의해 유발된 봉와직염, 피부 농양 및 허혈성/당뇨병성 다리 감염을 포함하는 비합병성 및 합병성 피부 및 피부 구조 감염;
- [0106] 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*)의 피페라실린-내성, β -락타마제 생성 균주에 의해 유발된 산후 자궁내막염 또는 골반내 염증성 질환;
- [0107] 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*)의 피페라실린-내성, β -락타마제 생성 균주에 의해 유발된 지역 사회-획득 폐렴(중간의 중증도);
- [0108] 스탕필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)의 피페라실린-내성, β -락타마제 생성 균주 및 아시네토박터 바우마니이(*Acinetobacter baumannii*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 클레브시엘라 뉴모

니아에(*Klebsiella pneumoniae*) 및 슈도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)에 의해 유발된 병원내 폐렴(중간 내지 중증도);

[0109] 합병 복강내 감염; 합병 요로 감염(cUTIs); 급성 신우신염; 전신성 염증 반응 증후군(SIRS).

[0110] 또한, 본원에는, 세균 감염의 치료용의 약제를 제조하기 위한, 하나 이상의 β -락탐 화합물과 조합하여 결정 타조박탐 아르기닌 및 이의 수화물 및 용매화물의 용도가 제공된다. 세균 감염은 그람-음성 또는 그람-양성 생물 중의 어느 하나로부터 발생할 수 있다. 한 가지 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 다형태 Ia이다. 다형태 Ia는 상기 기재된 바와 같이 특성화된다. 상기 하나 이상의 β -락탐 화합물은 페니실린, 세팔로스포린, 카바페넴 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 실시형태에서, 상기 하나 이상의 β -락탐 화합물은 표 2에 수록된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 이성체, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0111] 한 가지 국면에서, 본 발명은 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물을 제공한다. 한 가지 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 비경구 투여된다. 전형적으로, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 결정 타조박탐 및 β -락탐 화합물은 주입으로 투여된다.

[0112] 한 가지 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은, 세균 감염이 광범위 β -락타마제-생성 생물에 의해 유발되는, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법에 사용하기 위한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은, 세균 감염이 항생물질-내성 생물에 의해 유발되는, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법에 사용하기 위한 것이다. 바람직한 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 합병 요로 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 합병 복강내 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 추가의 바람직한 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 병원내 폐렴의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 인공호흡기 획득 폐렴 또는 병원 획득 폐렴의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다.

[0113] 한 가지 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 (6R,7R)-3-[(5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-1-메틸-1H-피라졸-2-이움-2-일)메틸]-7-[(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 이성체, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합이다. 특히 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-2-[(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸]-1-메틸-1H-피라졸롤 모노설페이트이다.

[0114] 한 가지 바람직한 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia이다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 의 $2-\theta$ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 상기 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 의 $2-\theta$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 약 209.2 내지 약 211.9°C에서 특성 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 한다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 201.9°C의 개시 온도를 갖는 열중량분석 곡선을 특징으로 한다.

[0115] 가장 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-2-[(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸]-1-메틸-1H-피라졸롤 모노설페이트이고, 결정 타조박탐 아르기닌은 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia이다.

[0116] 한 가지 국면에서, 본 발명은, β -락탐 화합물과 병용하여 결정 타조박탐 아르기닌을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법에 사용하기 위한 결정 타조박탐 아르기닌을 제공한다. 한 가지 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및/또는 β -락탐 화합물은 비경구 투여된다. 전형적으로, 결정 타조박탐 아르기닌 및/또는 β -락탐 화합물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및/또는 β -락탐 화합물은 주입으로 투여된다. 한 가지 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물 둘 다는 비경구 투여된다. 한 가지 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물 둘 다는 정맥내 투

여된다. 또 다른 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물 둘 다는 주입으로 투여된다.

- [0117] 한 가지 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은, 세균 감염이 광범위 β -락타마제-생성 생물에 의해 유발되는, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은, 세균 감염이 항생물질-내성 생물에 의해 유발되는, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 바람직한 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은, 합병 노로 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 합병 복강내 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 추가의 바람직한 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 병원내 폐렴의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 결정 타조박탐 아르기닌은 인공호흡기 획득된 폐렴 또는 병원 획득된 폐렴의 치료 방법에서 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0118] 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 (6R,7R)-3-[(5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-1-메틸-1H-피라졸-2-이움-2-일]메틸]-7-({(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸}아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 이성체, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합이다. 특히 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-2-[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸}아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸]-1-메틸-1H-피라졸롤 모노설페이트이다.
- [0119] 한 가지 바람직한 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia이다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 의 $2-\theta$ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 의 $2-\theta$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 약 209.2 내지 약 211.9°C에서 특성 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 한다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 201.9°C의 개시 온도를 갖는 열중량분석 곡선을 특징으로 한다.
- [0120] 가장 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-2-[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸}아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸]-1-메틸-1H-피라졸롤 모노설페이트이고, 결정 타조박탐 아르기닌은 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia이다.
- [0121] 한 가지 국면에서, 본 발명은, 결정 타조박탐 아르기닌과 병용하여 β -락탐 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 β -락탐 화합물을 제공한다. 한 가지 실시형태에서, β -락탐 화합물 및/또는 결정 타조박탐 아르기닌은 비경구 투여된다. 전형적으로, β -락탐 화합물 및/또는 결정 타조박탐 아르기닌은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, β -락탐 화합물 및/또는 결정 타조박탐 아르기닌은 주입으로 투여된다. 한 가지 실시형태에서, β -락탐 화합물 및 결정 타조박탐 아르기닌 둘 다는 비경구 투여된다. 한 가지 실시형태에서, β -락탐 화합물 및 결정 타조박탐 아르기닌 둘 다는 정맥내 투여된다. 또 다른 실시형태에서, β -락탐 화합물 및 결정 타조박탐 아르기닌 둘 다는 주입으로 정맥내 투여된다.
- [0122] 한 가지 실시형태에서, β -락탐 화합물은, 세균 감염이 광범위 β -락타마제-생성 생물에 의해 유발되는, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 또 다른 실시형태에서, β -락탐 화합물은, 세균 감염이 항생물질-내성 생물에 의해 유발되는, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 합병 요로 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 합병 복강내 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 추가의 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 병원내 폐렴의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. β -락탐 화합물은 인공호흡기 획득 폐렴 또는 병원 획득된 폐렴의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다.
- [0123] 한 가지 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 (6R,7R)-3-[(5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-1-메틸-1H-피라졸-2-이움-2-일]메틸]-7-({(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸}아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 이성체, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합이다. 특히 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-2-[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸}아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바

이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸륨 모노설페이트이다.

- [0124] 한 가지 바람직한 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia이다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $8.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $18.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 및 약 $21.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 의 2- θ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $4.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $8.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $11.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $14.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $18.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $19.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $21.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $22.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 및 약 $24.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 의 2- θ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 약 209.2 내지 약 211.9°C에서 특성 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 한다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 201.9°C의 개시 온도를 갖는 열중량분석 곡선을 특징으로 한다.
- [0125] 가장 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노-2-[(6R,7R)-7-((2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸)아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸륨 모노설페이트이고, 결정 타조박탐 아르기닌은 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia이다.
- [0126] 한 가지 국면에서, 본 발명은, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법에서 동시, 개별 또는 순차 사용하기 위한 병용 제제로서 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물을 제공한다. 한 가지 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 비경구 투여된다. 전형적으로, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 주입으로 투여된다.
- [0127] 한 가지 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은, 세균 감염이 광범위 β -락타마제-생성 생물에 의해 유발되는, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은, 세균 감염이 항생물질-내성 생물에 의해 유발되는, 포유동물에서 세균 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 바람직한 실시형태에서, 결정 타조박탐 및 β -락탐 화합물은 합병 요로 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 합병 복강내 감염의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 추가의 바람직한 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 병원내 폐렴의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 인공호흡기 획득 폐렴 또는 병원 획득된 폐렴의 치료 방법에서 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0128] 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 (6R,7R)-3-[(5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-1-메틸-1H-피라졸-2-이움-2-일]메틸]-7-((2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸)아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 이성체, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합이다. 특히 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노-2-[(6R,7R)-7-((2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸)아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸륨 모노설페이트이다.
- [0129] 한 가지 바람직한 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia이다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $8.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $18.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 및 약 $21.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 의 2- θ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $4.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $8.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $11.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $14.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $18.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $19.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $21.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, 약 $22.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 및 약 $24.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 의 2- θ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 약 209.2 내지 약 211.9°C에서 특성 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 한다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 201.9°C의 개시 온도를 갖는 열중량분석 곡선을 특징으로 한다.
- [0130] 가장 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노-2-[(6R,7R)-7-((2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸)아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸}-1-메틸-1H-피라졸륨 모노설페이트이고, 결정 타조박탐 아르기닌은 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia이다.
- [0131] 한 가지 국면에서, 본 발명은 치료에 사용하기 위한 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물을 제공한다. 한 가지 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 비경구 투여된다. 전형적으로, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌 및 β -락탐 화합물은 주입으로 투여된다.

- [0132] 한 가지 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 (6R,7R)-3-[(5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-1-메틸-1H-피라졸-2-이움-2-일)메틸]-7-[(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 이성체, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합이다. 특히 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-2-[(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸]-1-메틸-1H-피라졸륨 모노설페이트이다.
- [0133] 한 가지 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia이다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 의 2- θ 에서 하나 이상의 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$, 약 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 약 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 의 2- θ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정 타조박탐 아르기닌은 약 209.2 내지 약 211.9°C에서 특성 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 서모그램을 특징으로 한다. 결정 타조박탐 아르기닌은 약 201.9°C의 개시 온도를 갖는 열중량분석 곡선을 특징으로 한다.
- [0134] 가장 바람직한 실시형태에서, β -락탐 화합물은 5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-2-[(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸]아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸]-1-메틸-1H-피라졸륨 모노설페이트이고, 결정 타조박탐 아르기닌은 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia이다.
- [0135] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 질환, 상태 또는 장애를 퇴치할 목적으로 환자의 관리 및 케어를 기재하고, 질환의 증상 또는 합병증을 경감시키거나 질환, 상태 또는 장애를 제거하기 위한 본 발명의 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 용어 "치료"는 또한 시험관내 또는 동물 모델에서 세포의 치료를 포함할 수 있다.
- [0136] 본 발명의 화합물의 "치료학적 유효량"은 질환(예: 세균 감염)을 치료하기 위한 화합물의 충분한 양을 의미한다. 임의의 특정 환자 또는 생물(예: 포유동물)의 치료에 요구되는 특정한 치료학적 유효량은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용된 특정 화합물 또는 조성물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로 및 사용된 특정 화합물의 배출 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과 조합 또는 동시에 사용된 약물; 및 의학 분야에 공지된 유사한 인자를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다[참조: Goodman and Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, 이는 이의 전체가 본원에서 참조로서 도입된다.]. 소정 상황에 대한 치료학적 유효량은 통상의 실험에 의해 용이하게 결정될 수 있고, 숙련가 및 통상의 임상치의 판단의 범위 내에 있다.
- [0137] 검정
- [0138] 본원에는 하나 이상의 β -락타마제-생성 생물을 억제시킬 수 있는 제제를 검출 또는 동정하는 방법이 제공되고, 상기 방법은
- [0139] (a) 시험 제제;
- [0140] (b) 하나 이상의 β -락타마제-생성 생물을 포함하는 조성물 및
- [0141] (c) β -락타마제 억제제를 조합하는 단계; 및 β -락타마제-생성 생물의 활성의 변화를 검출 또는 측정하는 단계를 포함하며, 여기서 β -락타마제-생성 생물의 활성의 저하는 시험 화합물이 β -락타마제-생성 생물을 억제시키는 것을 나타낸다.
- [0142] 상기 방법에 사용된 바와 같이, "활성"은 또 다른 생물을 재현하고/하거나 감염시키는 β -락타마제-생성 생물의 능력을 지칭하거나, "활성"은 또 다른 생물을 재현하고/하거나 감염시키는 β -락타마제-생성 생물의 능력의 지표의 존재를 지칭한다. β -락타마제-생성 생물의 활성의 변화를 검출 및/또는 측정하는 방법은 당해 기술분야의 숙련가에게 공지되어 있다.
- [0143] 또 다른 국면에서, 본원에는, β -락탐 화합물 및 β -락타마제 억제제를 포함하는 조성물에 대한 β -락타마제-생성 생물의 감수성을 검출하는 방법이 제공된다. 본 발명의 조성물의 시험관내 활성은 표준 시험 공정으로 평가

할 수 있다. 이러한 공정의 비제한적 예는, 문헌[참조: "Approved Standard. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", 3.sup.rd ed., published 1993 by the National Committee for Clinical Laboratory standards, Villanova, Pa., USA]에 기재된 바와 같이, 키르비-바우어(Kirby-Bauer) 방법, 스토크(Stokes) 시험, E-시험, 최소 억제 농도(MIC)를 측정하기 위한 브로쓰 희석 및 아가 희석을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 방법은 자동화를 사용하여 수행한다(예: Siemens' MicroScan Systems).

- [0144] 상기 방법의 한 가지 실시형태에서, β -락타마제 억제제는 타조박탐 아르기닌이다. 바람직한 실시형태에서, β -락타마제 억제제는 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia이다.
- [0145] 시험 제제는 페니실린, 세팔로스포린, 카바페넴 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 시험 제제는 표 2에 수록된 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 이성체, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0146] 본원에 기재된 방법의 특정 실시형태에서, β -락타마제-생성 생물은
- [0147] (1) 엔테로박테리아세아에 종(*Enterobacteriaceae spp.*): 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 클레브시엘라 종(*Klebsiella spp.*)[케이. 뉴모니아에(*K. pneumoniae*) 및 케이. 옥시토카(*K. oxytoca*) 포함], 프로테오스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 엔테로박터 종(*Enterobacter spp.*), 세라티아 종(*Serratia spp.*), 시트로박터 종(*Citrobacter spp.*) 포함] 및 박테로이데스 종(*Bacteroides spp.*)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 ESBL(광범위 β -락타마제)-생성 생물;
- [0148] (2) 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 CSBL(통상-범위 β -락타마제)-생성 생물; 및
- [0149] (3) 유도성-AmpC-형 β -락타마제, 예를 들면, 시트로박터 종(*Citrobacter spp.*), 세라티아 종(*Serratia spp.*), 모르가넬라 모르가니이(*Morganella morganii*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*) 및 엔테로박터 클로아카에(*Enterobacter cloacae*)를 포함하는 그룹으로부터 선택된다.
- [0150] 기구 및 방법
- [0151] I. X-선 분말 회절(XRPD) 실험은 제로 복귀 규소 플레이트, 0.01° 의 단계 크기, 0.3 sec/단계의 단계 시간, Cu/K α 방사선, 40kV/40mA의 튜브 파워, 니켈 필터 및 LynxEye 고속 검출기를 이용하는 브루커 D8 어드밴스 분말 회절계를 사용하여 수행했다. 적합한 양의 샘플을 샘플 홀더에 직접 위치시키고, 평탄하고 부드럽게 가압하고, 브래그-브렌타노(Bragg-Brentano) 광학계를 사용하여 3° - 40° 2θ 로부터 분석했다. 분석은 샘플 제조 직후에 개시했다.
- [0152] II. 시차 주사 열량측정(DSC) 실험은 TA 인스트루먼트 Q100 기구 상에서 수행했다. $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 램프 속도로 40°C 내지 300°C 의 온도 범위가 사용되었다. 대략 1.0mg의 샘플을 칭량된 알루미늄 샘플 팬으로 계량하고, 밀봉에 의해 밀폐시켰다. 작은 구멍은 샘플 팬의 커버에 압입하여 압력 방출을 가능하게 했다.
- [0153] III. 열 중력 분석(TGA) 실험은 모든 샘플에 대해 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 가열 속도로 10°C 에서 300°C 까지 TA 인스트루먼트 5000 기구로 수행했다.
- [0154] 실시예
- [0155] 실시예 1: 타조박탐 아르기닌 결정 다형태 Ia의 제조
- [0156] 타조박탐 아르기닌 무정형(1.00g)을 탈이온수 10.0mL에 용해시켰다. 아세톤 30mL를 적하 첨가에 의해 수용액에 첨가했다. 혼합물을 밤새 주위 온도에서 정치시켜 백색 미세 침상물을 수득했다. 4시간 동안 여과 및 진공 건조시킨 후, 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia(516mg)를 수득했다. 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia의 XRPD 스펙트럼은 도 1에 제시되어 있다.
- [0157] 실시예 2: 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia 및 세프트로잔을 사용한 약제학적 조성물의 제조
- [0158] L-아르기닌 대 세프트로잔의 몰 비가 4:1 내지 1:4의 범위로 되도록 하는 1:2 내지 2:1 범위의 몰 비로 타조박

탐 아르기닌 다형태 Ia 및 세프트로잔; 혼합물의 수용액의 pH가 5 내지 7 범위로 되도록 하는 시트르산; 및 혼합물의 수용액 중의 염화나트륨의 농도가 0.1M 내지 1M로 되도록 하는 염화나트륨을 포함하는 혼합물을 제조한다. 혼합물은, 수용액 중의 세프트로잔의 물 비가 0.01M 내지 10M로 되도록 탈이온수에 용해시켰다. 이어서, 수득되는 수용액을 동결건조시켜 표제 약제학적 조성물을 수득한다.

[0159] 실시예 3: 세프트로잔 및 고체형 타조박탐의 제형의 안정성

[0160] 표 3의 제형 A 내지 D는 다음과 같다:

[0161] 제형 A: 90% 세프트로잔 설페이트 1.237g(1.5mmol), L-아르기닌 0.62g(3.56mmol), 시트르산 0.022g(0.115mmol), NaCl 0.49g(8.39mmol)을 물 30mL에 용해시킨 다음(최종 pH 5.81), 0.2 μ m 막을 통해 여과하고, 24시간 동결건조시켜 회백색 분말 2.2g을 수득했다. 480mg 분획을 25 $^{\circ}$ C(60% RH)에서의 안정성 시험에 사용했다.

[0162] 제형 B: 90% 세프트로잔 설페이트 1.237g(1.5mmol), L-아르기닌 0.93g(5.34mmol), 시트르산 0.022g(0.115mmol), 타조박탐 산 0.50g(1.67mmol) 및 NaCl 0.49g(8.39mmol)을 물 30mL에 용해시킨 다음(최종 pH 6.72), 0.2 μ m 막을 통해 여과하고, 24시간 동결건조시켜 회백색 분말 3.22g을 수득했다. 490mg 분획을 25 $^{\circ}$ C(60% RH)에서의 안정성 시험에 사용했다.

[0163] 제형 C: 90% 세프트로잔 설페이트 1.237g(1.5mmol), L-아르기닌 0.62g(3.56mmol), 시트르산 0.022g(0.115mmol) 및 NaCl 0.49g(8.39mmol)을 물 30mL에 용해시킨 다음(수득되는 pH 6.34), 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia 0.79g(1.67mmol)을 첨가하고, 교반시켜 용해시키고(최종 pH 6.30), 0.2 μ m 막을 통해 여과하고, 24시간 동결건조시켜 회백색 분말 3.10g을 수득했다. 510mg 분획을 25 $^{\circ}$ C(60% RH)에서의 안정성 시험에 사용했다.

[0164] 제형 D: 제형 A(0.7mmol 세프트로잔 설페이트; 1.67mmol L-아르기닌) 1.0g 및 타조박탐 나트륨 0.21g(0.65mmol)을 물 20mL에 용해시킨 다음(최종 pH 5.89), 0.2 μ m 막을 통해 여과하고, 24시간 동결건조시켜 회백색 분말 1.074g을 수득했다. 195mg 분획을 25 $^{\circ}$ C(60% RH)에서의 안정성에 대해 시험했다.

[0165] 상기 제형은 하기 시점에서 HPLC에 의해 분석했다: T0(동결건조 직후); T1(25 $^{\circ}$ C 및 60% 상대습도에서 1개월 후); 및 T2(25 $^{\circ}$ C 및 60% 상대습도에서 3개월 후).

[0166] 3개의 타조박탐-함유 제형(B, C 및 D) 중에서, 제형 D(타조박탐 나트륨 함유)는 T2에서 최고의 세프트로잔 분해를 나타냈다. 제형 B(타조박탐 산 및 L-아르기닌 함유)는 제형 D보다 낮은 세프트로잔 분해를 나타냈고, 제형 C(타조박탐 아르기닌 다형태 Ia 함유)는 제형 B보다 현저히 낮은 세프트로잔 분해를 나타냈다. 제형 C는 또한 도 5에 제시된 바와 같이 0.150, 0.429 및 1.22분의 체류 시간을 갖는 현저히 낮은 양의 부산물을 나타냈다. 이들 결과는 표 4에 요약되어 있다.

표 1

[0167] 타조박탐 아르기닌 다형태 Ia(도 1)의 XRPD 주사 데이터

코드 중간 2-세타 $^{\circ}$	D (관찰 최대) 웅스트롬	강도 % %	최대 강도 Cps	강도 계수	1. 폭 2-세타 $^{\circ}$
4.818	18.27951	33.5	130	7043	0.166
8.978	9.83463	100.0	364	21035	0.174
9.916	8.90757	8.7	32.3	1832	0.168
11.301	7.81865	27.8	104	5844	0.167
14.521	6.09321	20.2	75.5	4251	0.108
14.902	5.93864	27.8	102	5850	0.162
15.93	5.56039	1.9	7.2	394	0.148
16.947	5.23254	1.2	4.96	253	0.169
17.581	5.04332	6.8	24.8	1429	0.182
18.046	4.91261	48.7	184	10242	0.189
18.863	4.70152	2.6	9.41	545	0.159
19.418	4.5672	31.6	115	6637	0.166
19.943	4.44853	9.3	33.8	1966	0.181

21.31	4.1658	41.4	151	8714	0.192
22.797	3.89704	9.1	33.2	1921	0.201
23.587	3.76939	14.7	53.1	3082	0.171
24.345	3.65381	19.6	71.2	4116	0.208
25.169	3.53603	2.3	8.44	479	0.185
25.895	3.43955	5.4	19.7	1129	0.152
26.221	3.39654	5.0	15.6	1061	0.146
26.689	3.33736	11.1	40	2329	0.192
27.249	3.27088	5.0	19.1	1052	0.25
28.09	3.17445	5.6	20.2	1184	0.269
28.886	3.08881	3.2	11.4	666	0.219
30.129	2.96435	4.2	15.6	884	0.184
30.585	2.92187	1.8	6.17	369	0.313
31.413	2.84617	5.6	20.1	1174	0.212
32.162	2.78029	2.8	9.87	583	0.285
33.878	2.64293	1.1	2.36	236	0.109
34.419	2.60386	3.2	11.5	676	0.239
35.529	2.52408	6.0	21.9	1254	0.344
36.598	2.45267	3.0	11	621	0.269
37.924	2.37119	1.8	6.41	371	0.276
38.818	2.31643	1.4	2.74	295	0.172
39.398	2.28753	1.1	3.56	236	0.196

표 2

β -락탐 화합물

[0168]

번호	IUPAC 명칭	CAS 번호
1	(2S,5R,6R)-6-[(R)-2-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라진카복사미드)-2-페닐아세트아미도]-3,3-디메틸-7-옥소-4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실산	61477-96-1
2	(2S,5R,6R)-3,3-디메틸-7-옥소-6-(2-페닐아세트아미도)-4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실산	61-33-6
3	(5R,6S)-6-[(1R)-1-하이드록시에틸]-3-({2-[(이미노메틸)아미노]에틸}티오)-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실산	74431-23-5
4	(5R,6S)-6-((R)-1-하이드록시에틸)-7-옥소-3-((R)-테트라하이드로푸란-2-일)-4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실산	106560-14-9
5	(2S,5R,6R)-6-([3-(2-클로로페닐)-5-메틸-옥사졸-4-카보닐]아미노)-3,3-디메틸-7-옥소-4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실산	61-72-3
6	(6R,7R,Z)-7-(2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(2-카복시프로판-2-일옥시이미노)아세트아미도)-8-옥소-3-(피리디늄-1-일메틸)-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트	72558-82-8
7	(6R,7R,Z)-3-(아세트시메틸)-7-(2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(메톡시이미노)아세트아미도)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산	63527-52-6
8	(6R,7R)-7-[(2Z)-2-에톡시이미노-2-[5-(포스포노아미노)-1,2,4-티아디아졸-3-일]아세틸]아미노]-3-[4-(1-메틸피리딘-1-이움-4-일)-1,3-티아졸-2-일]설페닐]-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트	400827-46-5
9	(6R,7R,Z)-7-(2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(메톡시이미노)아세트아미도)-3-((1-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트	88040-23-7
10	(6R,7R)-3-{[(아미노카보닐)옥시]메틸}-7-[(2Z)-2-(2-푸릴)-2-(메톡시이미노)아세트]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산	55268-75-2
11	(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-(메톡시이미노)아세트]아미노]-3-[(2-메틸-5,6-디옥소-1,2,5,6-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-3-일)티오]메틸]-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산	73384-59-5
12	(2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-아미노-2-(4-하이드록시페닐)-아세트]아미노]-3,3-디메틸-7-옥소-4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실산	26787-78-0

13	3-[5-(디메틸카바모일) 피롤리딘-2-일] 설페닐- (1-하이드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카복실산	119478-56-7
14	(6R,7R)-3-[(5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-1-메틸-1H-피라졸-2-이움-2-일)메틸]-7-({(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸}아미노)-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트	689293-68-3
15	5-아미노-4-[(2-아미노에틸)카바모일]아미노)-2-[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)-2-[(1-카복시-1-메틸에톡시)이미노]아세틸}아미노)-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸]-1-메틸-1H-피라졸롤 모노설페이트	936111-69-2

[0169]

표 3

[0170]

세프트로잔 설페이트의 제형

성분	제형 A	제형 B	제형 C	제형 D
	g(mmol)	g(mmol)	g(mmol)	g(mmol)
세프트로잔 설페이트	1.00* (1.5)	1.00* (1.5)	1.00* (1.5)	0.47 (0.70)
L-아르기닌	0.62 (3.56)	0.93 (5.34)	0.62 (3.56)	0.29 (1.67)
시트르산	0.022	0.022	0.022	0.01
NaCl	0.49	0.49	0.49	0.23
타조박탐 산	-	0.50 (1.67)	-	-
다형체 Ia	-	-	0.79 (1.67)	-
나트륨 타조박탐	-	-	-	0.21* (0.65)
pH	5.81	6.72	6.30	5.89

[0171]

* 활성 중량

표 4

[0172]

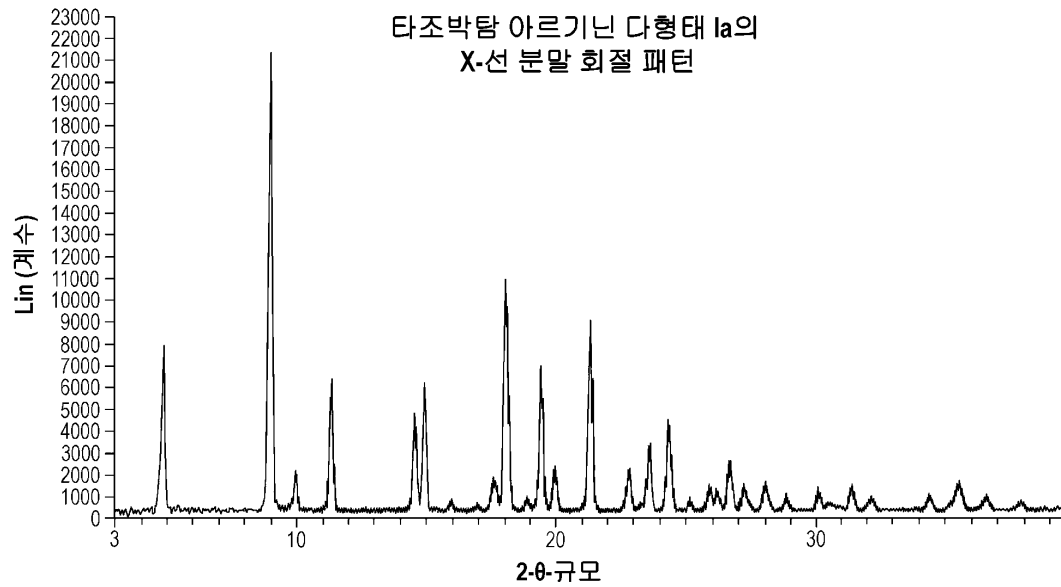
25℃(60% RH), T1(1개월), T2(3개월)에서 표 1의 제형에 대한 안정성 데이터

HPLC 피크	제형 A			제형 B			제형 C			제형 D	
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1
세프트로잔	98.46%	97.89%	97.46%	98.01%	97.09%	93.76%	98.31%	98.03%	97.01%	98.53%	97.78%
피크1 (RRT 0.150)	0.29%	0.42%	0.80%	0.39%	0.85%	2.57%	0.30%	0.46%	0.83%	0.21%	0.45%
피크3 (RRT 0.429)	0.09%	0.06%	0.14%	0.10%	0.11%	0.59%	0.09%	0.05%	0.18%	0.06%	0.05%
피크4 (RRT 0.612)	0.05%	0.08%	0.09%	0.06%	<0.03%	0.13%	0.06%	<0.03%	0.08%	<0.03%	<0.03%
피크5 (RRT 0.872)	0.11%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	<0.03%	0.11%	0.12%	0.12%	0.11%	0.11%
피크7 (RRT 1.262)	0.89%	0.90%	0.96%	0.88%	0.95%	<0.03%	0.89%	0.85%	<0.03%	0.88%	0.92%
피크8 (RRT 1.394)	<0.03%	<0.03%	<0.03%	0.10%	<0.03%	<0.03%	0.07%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%
피크9 (RRT 1.684)	0.04%	0.04%	<0.03%	0.04%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%
기타 (RRT 0.120)	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	0.15%	<0.03%	<0.03%	0.04%	<0.03%	<0.03%
기타 (RRT 0.653)	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	0.10%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%
기타 (RRT 0.904)	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	0.12%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%

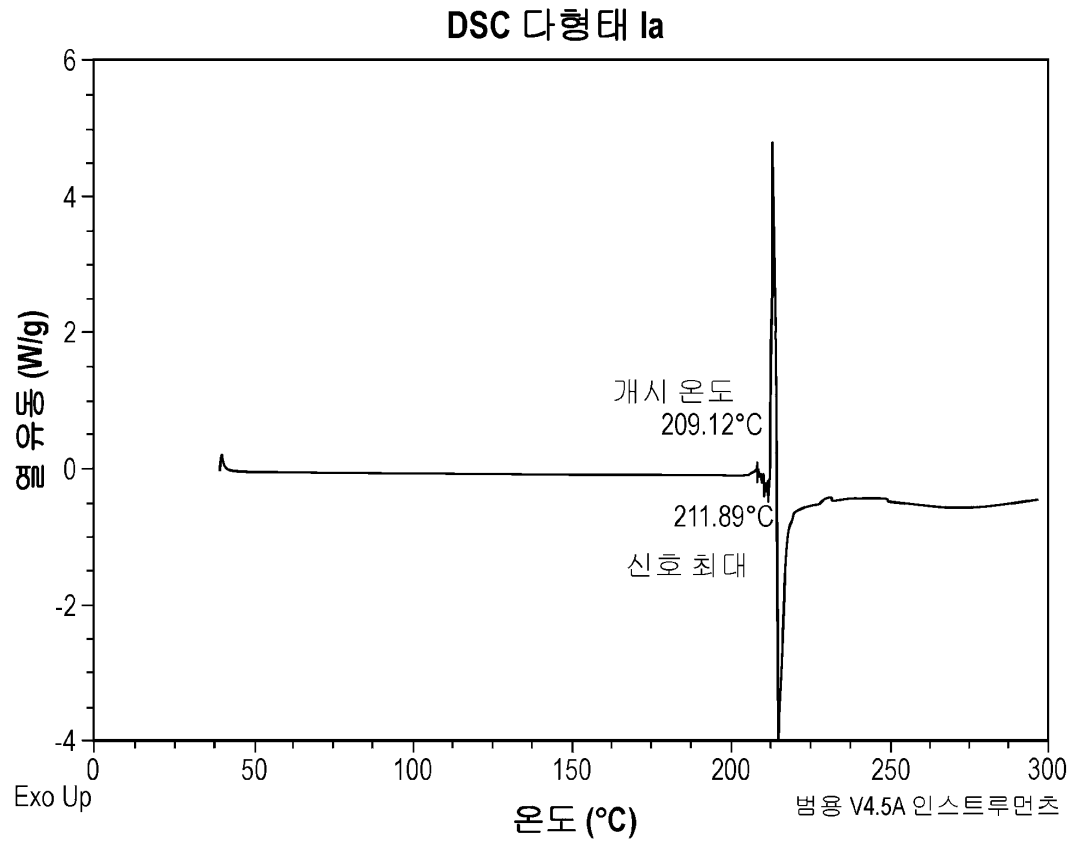
기타 (RRT 1.22)	<0.03%	<0.03%	<0.03%	0.05%	0.38%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	0.17%
기타 (RRT 1.255)	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	1.59%	<0.03%	<0.03%	1.18%	<0.03%	<0.03%

도면

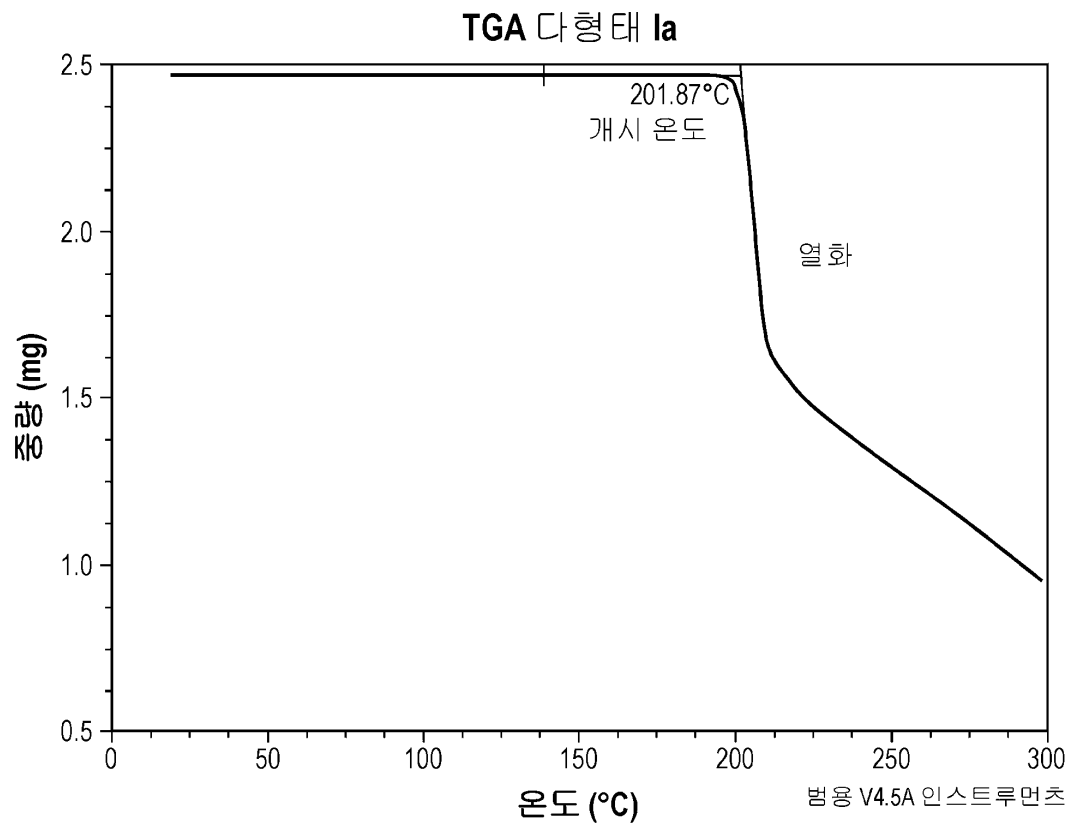
도면1



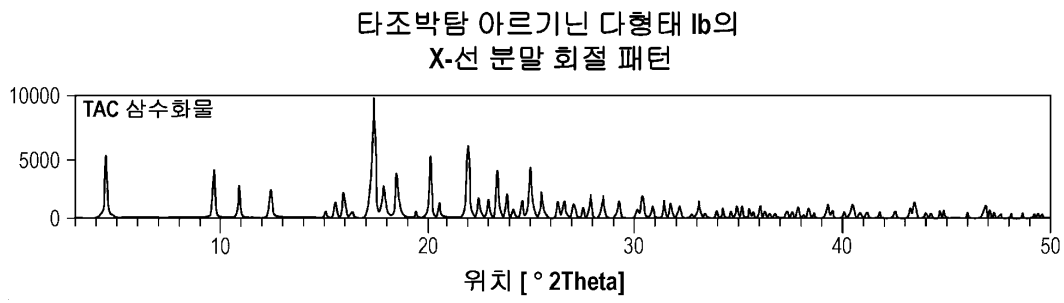
도면2



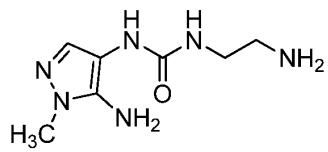
도면3



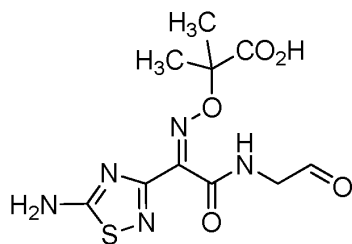
도면4



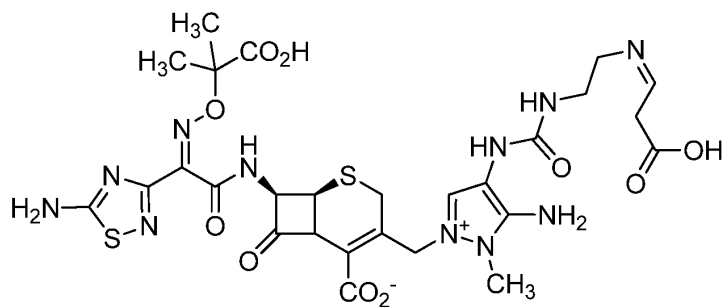
도면5



실온에서 부산물 = 0.150 분



실온에서 부산물 = 0.429 분



실온에서 부산물 = 1.22 분