



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년03월18일
(11) 등록번호 10-1244362
(24) 등록일자 2013년03월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/46 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) A61K 31/43 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7018388(분할)
(22) 출원일자(국제) 2005년11월28일
심사청구일자 2010년11월26일
(85) 번역문제출일자 2009년09월02일
(65) 공개번호 10-2009-0101514
(43) 공개일자 2009년09월28일
(62) 원출원 특허 10-2007-7010375
원출원일자(국제) 2005년11월28일
심사청구일자 2007년05월07일
(86) 국제출원번호 PCT/IN2005/000382
(87) 국제공개번호 WO 2006/059344
국제공개일자 2006년06월08일
(30) 우선권주장
2411/DEL/2004 2004년12월02일 인도(IN)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020020073509 A
전체 청구항 수 : 총 9 항

(73) 특허권자
비너스 레머디스 리미티드
인도 (하리아나) 팬치쿨라 페이즈-1 인터스트리얼
에어리어 51-52
(72) 발명자
차우드헤리, 마누
인도 하리아나 134 113 팬치쿨라 페이즈-1 인터스
트리얼 에어리어51-52
(74) 대리인
특허법인아주양현

심사관 : 임혜준

(54) 발명의 명칭 주사제에 유용한 베타-락타마제 억제제를 이용한 베타-락타마제-매개 항생제 내성에 대처하기 위한 조성물

(57) 요약

본 발명은 약제학적 적용이 가능한 주사제에 유용한 베타-락타마제 억제제를 이용해서 베타-락타마제-매개 항생제 내성에 대처하기 위한 조성물이 기재되어 있다. 본 발명은 세프트리악손(통상 세프트리악손 소듐으로서) 및 설박탐(통상 설박탐 소듐으로서)을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 심각하게 감염된 입원 환자에 대해 항생제로서 근육내 또는 정맥내 투여하는 데 유용한 것으로 판명되었다. 구체적으로는, 본 발명은 아미노카복실산 킬레이트제, 예를 들어, 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA) 또는 그의 약제학적 허용염을 더 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 통상 비경구 투여될 용액에서의 입자 형성에 대한 내성을 증강시키는 것으로 판명되었다. 또, 본 발명은 사용 전에 재구성될 밀봉된 용기 내에 보존된 투약 형태의 상제를 제공한다. 본 발명은 또한 이들 조성물을 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명은 세프트리악손 소듐 및 설박탐 소듐에 의한 치료를 필요로 하는 질환 상태 또는 장애를 가진 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

약학적 조성물에 있어서,

- (a) 베타 락탐 항생제로서 세프트리악손 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 베타-락타마제 억제제로서 설박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며,
- (b) 상기 베타 락탐 항생제 및 베타-락타마제 억제제는 2:1 내지 4:1의 중량비로 존재하고,
- (c) 0.002 mg/ml 내지 10 mg/ml 범위의 EDTA 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함하되,
- (d) 상기 조성물에 포함되는 소듐 함량의 총량은 16.5 mg 내지 264.6 mg 또는 0.719 mEq 내지 11.48 mEq 이고,
- (e) 상기 조성물은, 밀봉된 용기 내에 단일의 단위 용량으로 고정용량 배합된 형태의 건조 분말의 조성물로서, 주사용수에 재구성한 뒤 환자에 투여되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

- (a) 상기 베타락탐 항생제는 세프트리악손 소듐이고,
- (b) 상기 베타-락타마제 억제제는 설박탐 소듐이고,
- (c) 상기 EDTA 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 EDTA 다이소듐 염인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은,

- (a) 세프트리악손 유리산으로서 산출된 2 g의 양으로 존재하는 세프트리악손 소듐;
- (b) 설박탐 유리산으로서 산출된 1 g의 양으로 존재하는 설박탐 소듐; 및
- (c) 2mg의 양으로 존재하는 EDTA 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고,
- (d) 상기 조성물은 수용성 용제 20 ml와 재구성되며, 상기 세프트리악손 소듐 및 상기 설박탐 소듐의 소듐 함량의 총량은 소듐 264.6 mg 또는 11.48 mEq 인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은

- (a) 세프트리악손 유리산으로서 산출된 1 g의 양으로 존재하는 세프트리악손 소듐;
- (b) 설박탐 유리산으로서 산출된 0.5 g의 양으로 존재하는 설박탐 소듐; 및
- (c) 1mg의 양으로 존재하는 EDTA 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고,
- (d) 상기 조성물은 수용성 용제 10 ml와 재구성되며, 상기 세프트리악손 소듐 및 상기 설박탐 소듐의 소듐 함량의 총량은 소듐 132.3 mg 또는 5.74 mEq 인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은,

- (a) 세프트리악손 유리산으로서 산출된 0.5 g의 양으로 존재하는 세프트리악손 소듐;
- (b) 설박탐 유리산으로서 산출된 0.25 g의 양으로 존재하는 설박탐 소듐; 및
- (c) 0.5 mg의 양으로 존재하는 EDTA 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고,
- (d) 상기 조성물은 수용성 용제 5 ml와 재구성되며, 상기 세프트리악손 소듐 및 상기 설박탐 소듐의 소듐 함량

의 총량은 소듐 66.15 mg 또는 2.87 mEq 인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은,

- (a) 세프트리악손 유리산으로서 산출된 0.25 g의 양으로 존재하는 세프트리악손 소듐;
- (b) 설박탐 유리산으로서 산출된 0.125 g의 양으로 존재하는 설박탐 소듐; 및
- (c) 0.25 mg의 양으로 존재하는 EDTA 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고,
- (d) 상기 조성물은 수용성 용제 4 mL와 재구성되며, 상기 세프트리악손 소듐 및 상기 설박탐 소듐의 소듐 함량의 총량은 소듐 33.075 mg 또는 1.435 mEq 인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은,

- (a) 세프트리악손 유리산으로서 산출된 0.125 g의 양으로 존재하는 세프트리악손 소듐;
- (b) 설박탐 유리산으로서 산출된 0.0625 g의 양으로 존재하는 설박탐 소듐; 및
- (c) 0.125mg의 양으로 존재하는 EDTA 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고,
- (d) 상기 조성물은 수용성 용제 2 mL와 재구성되며, 상기 세프트리악손 소듐 및 상기 설박탐 소듐의 소듐 함량의 총량은 소듐 16.535 mg 또는 0.717 mEq인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은, 염화나트륨 또는 텍스트로스로부터 선택되는 약제학적으로 허용가능한 토노시티 조정제를 추가로 포함하되, 상기 토노시티 조정제는 상기 조성물과 미리 배합될 수 있거나, 재구성시 혹은 정맥내 주입시에 추가로 혼합되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 9

베타-락타마제 매개 항생제 내성에 대처하기 위한 주사용 약학적 조성물의 제조 방법에 있어서,

- (a) 세프트리악손 소듐 및 설박탐 소듐을 EDTA 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 배합하는 단계;
- (b) 1시간 내지 4시간 범위의 기간 동안 상기 배합을 계속하는 단계; 및
- (c) 불활성 기체화에 의해 무균적으로 캐핑(capping)하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 세프트리악손 소듐 및 설박탐 소듐으로서 시판중인 세프트리악손(ceftriaxone)(통상 세프트리악손 소듐으로서) 및 설박탐(sulbactam)(통상 설박탐 소듐으로서)을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 구체적으로는 균주를 생산하는 베타 락타마제에 기인해서 심하게 감염된 입원 환자에 대해서 항생제로서 근육내 혹은 정맥내 투여하는 데 유용한 것으로 판명되었다. 본 발명은 아미노카복실산 킬레이트제, 예를 들어, 에틸렌 다이아민 테트라아세트산(EDTA) 또는 그의 약제학적 허용염을 더 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 통상 비경구 투여될 용액에서의 입자 형성에 대한 내성을 증강시키는 것으로 판명되었다.

배경 기술

- [0002] 페넴류, 세렘류, 옥사세렘류, 모노박탐류 및 카바페넴류 등의 신규의 약물 부류에 속하는 강력한 신규의 항생제의 도입에도 불구하고, 지난 15년간 β 락탐 항생제에 대한 세균 내성의 발생을 증가시켜왔다.
- [0003] Del Carmen Rodriguez M. 등(2004)은, 그들의 논문 "Phenotypic confirmation of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at the San Juan Veterans Affairs Medical Center"에서, 그람 음성균(GNB: gram-negative bacteria)에 있어서 B-락탐 항생제에 대한 내성의 중요한 기전으로서 ESBL에 대해 논의하고 있다. 이들은 광범위 세팔로스포린류 및 모노박탐류뿐만 아니라 기존의 B-락탐 항생제를 가수분해시키는 효소이다.
- [0004] Jacoby GA.(1994)는 그의 논문 "Genetics of extended-spectrum beta-lactamases"에서 세균이 기존의 혈장-매개 부류 A 및 부류 D 베타-락타마제들을 변경함으로써 아스트레오남, 세포타심, 세프타지딤, 세프트리악손 및 기타 옥시미노-베타-락탐류에 대한 내성에 적응하고 있는 것을 기재하고 있다.
- [0005] Niemeyer DM.(1994)은 그의 논문 "Regulation of beta-lactamase induction in gram-negative bacteria : a key to understanding the resistance puzzle"에서 약물-내성 미생물에 의해 초래된 감염이 항균 요법의 출현 이래로 의약적 도전을 일으킨 것을 논의하고 있다. 내성 균주의 출현에 따라, 새로운 항생제가 이 10년까지 커다란 성공으로 이용되고 도입되었다. 다내성(multiresistant) 미생물의 출현은 실제의 직접적인 공중 보건적 중요성을 제기하고 있다.
- [0006] Danziger LH. 및 Pendland SL.(1995)은 그들의 논문 "Bacterial resistance to beta-lactam antibiotics"에 있어서 미국에서 가장 일반적으로 처방되는 항균제가 베타-락탐 항생제이고, 이들 제제에 대한 세균 내성의 가장 통상의 기전이 베타-락타마제에 의해 불활성화되는 것을 발견해내었다.
- [0007] Medeiros AA.(1997)는 그의 연구 논문 "Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics"에서 베타-락타마제가 베타-락탐 항균제에 대한 세균 내성의 주된 기전인 것을 설명하고 있다.
- [0008] Ritter E. 등(1992)은 그들의 논문(독일의 논문) "Outbreak of a nosocomial infection of SHV2-beta-lactamase-containing *Klebsiella pneumoniae* strains in an operative intensive care unit"에서 폐렴막대균(*Klebsiella pneumoniae*)의 내성 균주가 SHV2-광범위 베타락타마제 타입을 생산한 것을 설명하고 있다. 따라서, 상기 세균은 세포티암, 세포타심 및 세프트리악손 등의 제 3 세대 세팔로스포린류에 대해 내성이 있었고, 또한 아미노글리코사이드류 및 아실아미노페니실린류에 대해서도 내성이 있었다.
- [0009] S. J. Cavalieri 등(1991)은 그들의 논문 "Influence of beta-lactamase inhibitors on the potency of their companion drug with organisms possessing class I enzymes"에서 엔테로박터 클로아카에(*Enterobacter cloacae*), 시트로박터 프룬디(*Citrobacter freundii*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 각각의 두 균주에 있어서 베타-락타마제를 시험관내 및 생체내의 양쪽 모두에서 도입하기 위한 설박탐 및 클라불라네이트의 능력을 평가하도록 설계된 연구를 수행하였다. 이 데이터

는 베타락타마제 억제제가 그들의 동반 약물의 생체내 잠재성에 영향을 미칠 수 있는 것을 시사하고 있다.

- [0010] Ghatole M. 등(2004)은 그들의 논문 "Correlation of extended spectrum beta-lactamases production with cephalosporin resistance in gram negative bacilli"에서 베타-락타마제 생산이 항생제의 베타락탐그룹에 대한 내성을 전개시키는 중요한 기전인 것을 논의하고 있다. 활성 및 안정성의 범위가 넓은 세팔로스포린이 도입되어 이 내성을 극복하였지만, 특성상 유발가능한 ESBL(extended spectrum beta lactamase)의 즉각적인 생산이 보고되어 있다.
- [0011] Lopez-Hernandez S. 등(1999)은, 그들의 논문 "In vitro activity of beta-lactam agents and beta-lactamase inhibitors in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*"에서, 에이. 바우만니(*A. baumannii*)의 156개의 임상 분리주에 대해서 베타락탐 제제(암피실린, 피페라실린 또는 티카르실린), 베타락타마제 억제제(클라불란산, 설박탐 또는 타조박탐) 단독 및 베타락탐 제제와의 조합물(아목시실린-클라불란산, 암피실린-설박탐, 피페라실린-타조박탐 또는 티카르실린-클라불란산)의 시험관내 활성을 비교하였다. 그 결과, 설박탐은 암피실린/설박탐(각각 2 mg/ℓ 및 16 mg/ℓ)과 유사한 낮은 MIC(50) 및 MIC(90)(각각 및 32 mg/ℓ)를 가진 양호한 시험관내 활성을 보이는 유일한 베타락타마제 억제제였다. 설박탐은 다내성 에이. 바우만니 감염의 치료를 위한 양호한 치료적 대체물일 수 있었다.
- [0012] Sadar HS. 등(2000)은, 그들의 논문 "Comparative evaluation of the in vitro activity of three combinations of beta-lactams with beta-lactamase inhibitors: piperacillin/tazobactam, ticarcillin/clavulanic acid and ampicillin/sulfactam"에서, 티카르실린/클라불란산은 장내세균(*Enterobacteriaceae*)의 85.8%에 대해서 활성인 반면, 암피실린/설박탐은 그 샘플의 83.2%를 저해한 것을 밝히고 있다.
- [0013] Finegold SM.(1999)은, 그의 논문 "In vitro efficacy of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against bacteria involved in mixed infections"에서, 혼합 감염은 혐기균 및 기회감염 병원체가 그들의 중증도에 기여하는 상태에서, 세균의 비교적 제한된 범위에 의해 통상 초래되는 것을 밝히고 있다. 아마도 혼합 병인인 생명을 위협하는 감염증을 가진 환자가 최선의 치료상 선택을 하도록, 임상적 내포되기 쉬운 유기체를 알아야만 하고, 또한 이들의 대부분이 베타-락타마제를 생산할 것이라는 사실을 알아야만 한다. 경험적인 요법을 위해 유용한 선택권 중, 베타-락탐/베타-락타마제 억제제 조합은 양호한 선택을 나타낸다. 그들의 항균 범위는 호기성 병원체와 혐기성 병원체의 양쪽 모두를 포함한다.
- [0014] 다양한 β 락타마제-생산 균주의 증가에 대해서 효과적인 저렴한 항생제 제제를 제공할 필요가 있는 것은 명확하다. 또, 이러한 제제는 비경구 투여가능한 형태로 제공될 필요가 있다. 또한, 내성 균주의 신속한 출현을 초래하지 않을 항생제 제제를 개발할 필요도 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- [0015] 본 발명의 목적은 β 락타마제-생산 균주에 대해 유효한 항생제 제제를 제공하기 위한 것이다.
- [0016] 본 발명의 다른 목적은 비경구 투여가능한 형태의 β 락타마제-생산 균주에 대한 항생제 제제를 제공하는 데 있다.
- [0017] 본 발명의 또 다른 목적은 내성 균주의 신속한 출현을 초래하지 않는 항생제 제제를 개발하는 데 있다.
- [0018] 본 발명의 또 다른 목적은 β 락타마제에 대해서 유효한 항생제 제제를 제공하는 방법을 통해서 치료상 안전한 용량을 제공하는 데 있다.
- [0019] 본 발명의 다른 목적은 기존의 세프트리악손 소듐 주사제의 총 살균 범위를 증강시키는 데 있다.

과제 해결수단

[0020] 발명의 개요

- [0021] 본 발명은 약제학적 적용이 가능한 주사제에 유용한 베타-락타마제 억제제를 이용해서 베타-락타마제-매개 항생제 내성에 대처하기 위한 조성물을 기재하고 있다.

- [0022] 본 발명은 (통상 세프트리악손 소듐으로서의) 세프트리악손 및 (통상 설박탐 소듐으로서) 설박탐을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 특이적으로 균주를 생산하는 베타 락타마제에 기인해서 심하게 감염된 입원 환자에 대해서 항생제로서 근육내 혹은 정맥내 투여하는 데 유용한 것으로 판명되었다.
- [0023] 본 발명은 아미노카복실산 킬레이트제, 예를 들어, 에틸렌 다이아민 테트라아세트산(EDTA) 또는 그의 약제학적 허용염을 더 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 통상 비경구 투여될 용액에서의 입자 형성에 대한 내성을 증강시키는 것으로 판명되었다.
- [0024] 또, 본 발명은 사용 전에 재구성될 밀봉된 용기 내에 보존된 투약 형태의 상제를 제공한다. 본 발명은 또한 이들 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0025] 본 발명은 세프트리악손 소듐 및/또는 설박탐 소듐에 의한 치료를 필요로 하는 질환 상태 또는 장애를 가진 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

효 과

- [0026] 본 발명은 약제학적 적용이 가능한 주사제에 유용한 베타-락타마제 억제제를 이용해서 베타-락타마제-매개 항생제 내성에 대처하기 위한 조성물이 기재되어 있다. 이러한 조성물은 심각하게 감염된 입원 환자에 대해 항생제로서 근육내 또는 정맥내 투여하는 데 유용한 것으로 판명되었다. 본 발명의 약제학적 조성물은 통상 비경구 투여될 용액에서의 입자 형성에 대한 내성을 증강시키는 것으로 판명되었다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- [0027] 본 발명은 LRTI(lower respiratory tract infections), 급성 세균성 중이염, 피부 및 피부 구조 감염증, 요로 감염증(합병증 및 미합병증), 골반염질환, 세균성 패혈증, 뼈 및 관절 감염, 복강내 감염, 수막염, 외과수술적 예방 및 수술 전후 등의 질환 상태에 있어서, 설박탐의 첨가에 의해 민감하게 되는 미생물의 세프트리악손 내성 베타-락타마제-생산 균주에 의해 초래되는 심한 감염에 대한 알맞은 치료에 이용될 수 있는 세프트리악손(또는 그의 약제학적 허용염, 이하 세프트리악손 소듐과 같은 "세프트리악손염"이라 칭함) 및 설박탐(또는 그의 약제학적 허용염, 이하 설박탐 소듐과 같은 "설박탐 염"이라 칭함)을 함유하는 제제를 제공한다.
- [0028] 본 발명의 다른 실시형태는 이하에 상세히 설명되어 있다.
- [0029] 본 발명은 기본적으로
- [0030] (a) 세프트리악손 또는 그의 약제학적 허용염, 및
- [0031] (b) 설박탐 또는 그의 약제학적 허용염을 소정의 중량비로 포함하여,
- [0032] 약제학적 적용이 가능한 주사제에 유용한, 베타-락타마제 억제제를 이용해서 베타-락타마제-매개 항생제 내성에 대처하기 위한 조성물을 제공한다.
- [0033] 재구성 시 약제학적 조성물에서 일어나는 미립자 형성을 최소화하는 것이 바람직하다. 상기 미립자는 기포 이외의 이동가능하고 랜덤하게 전개되는 외래의 물질로 이루어지며, 이 물질은 소량의 재료에 기인하는 동시에 그의 혼성(heterogeneous) 조성물에 기인해서 화학적 분석에 의해 정량될 수 없다. 아미노카복실산 킬레이트제와 같은 미립자 억제제는 본 발명에서 임의적으로 사용된다. 놀랍게도 본 발명자는 그들의 혼입이 재구성된 제제에서 미립자 형성을 감소시키는 것을 발견하였다. 상기 임의적인 킬레이트제는 에틸렌 다이아민 테트라아세트산(EDTA) 및 그의 염, 다이에틸렌 트라이아민 펜타아세트산(DTPA), 하이드록시에틸렌 다이아민 트라이아세트산(HEDTA), 니트릴로 트라이아세트산(NTA) 또는 그의 약제학적 허용염(통상 소듐염으로서)을 포함하는 군으로부터 선택된다. 바람직한 킬레이트제는 EDTA 및 그의 염, 바람직하게는 본 실시형태에서 이용될 수 있는 미국 약전에 규정된 바와 같은 에데이트 다이소듐이다. 재구성된 형태에 있어서, 본 실시형태에서 이용되는 EDTA의 양은 약 0.002 mg/ml 내지 약 10 mg/ml의 범위, 또는 더욱 바람직하게는 0.003 내지 2 mg/ml의 범위이다.
- [0034] 이 조성물은 약제학적으로 허용가능한 토노시티 조정제(tonocity adjusting agent)를 더 포함하고, 이에 따라 이 조성물에 약리학적 등장성을 부여한다.
- [0035] 본 조성물에 있어서, 설박탐에 대한 또는 그의 약제학적 허용염에 대한 세프트리악손 또는 그의 약제학적 허용

염의 상기 소정의 중량비는 각각 약 4:1 내지 약 1:4의 범위, 바람직하게는 각각 약 3:1 내지 약 1:3의 범위, 더욱 바람직하게는 각각 약 2:1 내지 약 1:2의 범위이다.

[0036] 세프트리악손의 약제학적 허용염은 세프트리악손 소듐과 같은 그의 소듐염이다.

[0037] 상기 세프트리악손 소듐은 백색 내지 황색을 띤 주황색 결정성 분말의 형태인 (6R, 7R)-7-[2-(2-아미노-4-티아졸릴)글리옥실아미도]-8-옥소-3-[[[(1,2,5,6-테트라하이드로-2-메틸-5,6-다이옥소-애즈(as)-트리아진-3-일)티오]메틸]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산, 7²-(Z)-(0-메틸옥심), 다이소듐염, 세스쿼터 하이드레이트이고, 상기 분말은 물에 용이하게 가용성이고 메탄올에는 난용성이며 에탄올에는 매우 약간 가용성이다.

[0038] 상기 세프트리악손 소듐은 약 0.5 g/ml 내지 0.6 g/ml 범위의 충전밀도(tapped density)를 가지며, 수분함량은 상기 화합물의 약 8% 내지 약 11% w/w의 범위이다.

[0039] 상기 세프트리악손 소듐의 용액의 pH는 약 6 내지 약 8의 범위이며, 상기 용액은 용액 10부 중에 상기 화합물 1부를 함유한다.

[0040] 본 조성물에 있어서, 설박탐의 약제학적 허용염은 설박탐 소듐과 같은 그의 소듐염이다.

[0041] 상기 설박탐 소듐은 재구성을 위한 백색 내지 회색을 띤 백색의 건조 분말(off-white dry powder) 형태인 소듐 (2S,5R)-3,3-다이메틸-7-옥소-4-티아-1-아자바이사이클로(3.2.0) 헵탄-2-카복실레이트 4,4-다이옥사이드이고, 상기 설박탐의 분말은 물 혹은 희석산에는 자유로이 가용성이고 아세톤, 에틸아세테이트 혹은 클로로폼에는 난용성이다.

[0042] 상기 설박탐 소듐의 수분 함량은 상기 화합물의 약 1% w/w 미만이다.

[0043] 상기 미립자형성 억제제는 에틸렌 다이아민 테트라아세트산(EDTA), 다이에틸렌 트리아민 펜타아세트산(DTPA), 하이드록시에틸렌 다이아민 트리아아세트산(HEDTA), 니트릴로 트리아아세트산(NTA) 및 이들 화합물 중의 어느 하나의 약제학적 허용염의 군으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하며, 바람직하게는 소듐염이다.

[0044] 이 미립자형성 억제제는 바람직하게는 EDTA이다.

[0045] 본 발명의 조성물은 상기 세프트리악손 소듐 및 설박탐 소듐의 임의적인 미립자형성 억제제와의 멸균 배합물이다.

[0046] 상기 멸균 배합물은 상기 세프트리악손 소듐 및 설박탐 소듐을 각각 약 4:1 내지 약 1:4의 범위, 바람직하게는 각각 약 3:1 내지 약 1:3의 범위, 더욱 바람직하게는 약 2:1 내지 1:2의 범위의 중량비로 포함한다.

[0047] 본 발명의 조성물의 재구성된 용액의 pH는 약 5 내지 8의 범위이다.

[0048] 앞에서 언급된 토노시티 조정제는 상기 조성물에 미리 배합될 수 있거나 또는 재구성 동안 혹은 주입시 사용될 수 있는 염화나트륨 또는 텍스트로스이다.

[0049] 상기 세프트리악손 소듐 및 설박탐 소듐의 총 소듐 함량은 소듐 약 16.5 mg(0.719 mEq) 내지 약 264.6 mg(11.48 mEq)의 범위이다.

[0050] 상기 EDTA는 재구성 후의 용액 중 약 0.002 mg/ml 내지 약 10 mg/ml의 범위로 존재하고, 바람직하게는 상기 EDTA는 재구성 후의 용액 중 약 0.003 mg/ml 내지 약 2 mg/ml의 범위이다.

[0051] 본 발명의 또 다른 실시형태에 의하면, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 필요량은 바이알(vial), 앰플, 주사기, 팩킷(packet), 파우치 및 자동혈관주입기(auto-injector)로 이루어진 군으로부터 선택된 밀봉된 기밀 용기 내에 비치된다. 이들 용기는 본 발명에 개시된 조성물을 단일 용량의 체적 또는 10회까지의 다회 용량의 체적으로 함유할 수 있다. 상기 밀봉된 기밀 용기의 내부 공간은 본 발명의 제제에 의해 점유된 충전 체적과 불활성-기체-규제 마이크로분위기(inert-gas-limited microatmosphere)에 의해 무균적으로 점유된 헤드스페이스 체적(headspace volume)을 포함하며, 상기 마이크로분위기는 실질적으로 비활성 기체(noble gas)들 및 질소의 군으로부터 선택된 1개 이상의 불활성 기체를 포함하므로, 상기 헤드스페이스 체적에 대한 충전 체적의 비는 1:1 이상이다.

[0052] 상기 조성물의 약제학적 유효 용량은 당해 용량의 농축물의 형태로 상기 밀봉된 기밀 용기 내에 비치되고, 상기 용기는 상기 조성물의 적절한 재구성된 용액을 형성하는 데 충분한 주사용의 멸균수, 주사용의 정균수 및 등장

성의 멸균 염화나트륨 용액의 군으로부터 선택된 적절한 체적의 수성 용제/상용성 희석제를 도입하기 위해 충분한 헤드 스페이스 체적을 가진다.

- [0053] 상기 조성물의 단위/다회 용량의 경우, 약제학적 유효 용량은 밀봉된 기밀용기 내에 비치되고, 여기서, 상기 용기는 적절한 체적의 수성 용제를 도입하기 위해 충분한 헤드 스페이스 체적을 가진다. 단위/다회 용량은 상기 조성물의 적절한 재구성된 용액의 형태이다.
- [0054] 주사제로서 사용하기 위해, 상기 조성물은 세균 감염의 치료를 위해 근육내 혹은 정맥내 투여 전에 재구성을 위한 약제학적으로 허용가능한 필요로 하는 고정 용량 조합물을 형성하도록 밀봉된 기밀 용기 내에 멸균 건조 분말의 형태로 비치된다.
- [0055] 다른 변형예로서, 상기 조성물은 적절한 할로겐화 마개로 막은 투명한 유리 바이알과 같은 밀봉된 용기 내에 비치되어, 세균 감염의 치료를 위해 근육내 혹은 정맥내 투여를 위한 재구성용으로 사용된다.
- [0056] 상기 조성물이 밀봉된 기밀 용기 내에 재구성된 형태로 비치된 경우, 상기 용기의 내부 공간은 재구성된 형태의 상기 조성물에 의해 점유된 충전 체적과 불활성-기체-규제 마이크로분위기에 의해 무균적으로 점유된 헤드 스페이스 체적을 포함하며, 상기 불활성-기체-규제 마이크로분위기는 실질적으로 비활성 기체들 및 질소의 군으로부터 선택된 1개 이상의 불활성 기체, 바람직하게는 질소를 포함하고, 상기 질소 기체의 체적은 상기 헤드 스페이스 체적의 5% 이하이며, 상기 헤드 스페이스 체적에 대한 충전 체적의 비는 1:1 이상이다.
- [0057] 일 변형예로서, 상기 세프트리악손 소듐 및 상기 설박탐 소듐은 상기 밀봉된 용기 내에 약제학적으로 유효한 단일의 단위 용량으로 존재한다.
- [0058] 다른 변형예로서, 상기 세프트리악손 소듐 및 설박탐 소듐은 상기 밀봉된 용기 내에 약 1 내지 약 10 단위 용량에 대응하는 약제학적 유효량으로 존재한다.
- [0059] 본 조성물은 불활성 보호층 하에 상기 밀봉된 용기에 무균적으로 충전되어 있는 점에 유의할 필요가 있다.
- [0060] 본 조성물은 세프트리악손 소듐 및/또는 설박탐 소듐에 의한 치료를 필요로 하는 질환 상태 또는 장애를 가진 대상을 치료하는 방법도 제공하며, 상기 방법은 치료상 유효량의 상기 조성물을 비경구 투여하는 단계를 포함한다.
- [0061] 본 발명은 또한 치료상 유효량의 조성물을 포함하는, 포유 동물에서의 세균감염을 치료 또는 억제하는 방법을 제공한다.
- [0062] 일 변형예로서, 상기 조성물은
- [0063] (a) 상기 세프트리악손 또는 상기 그의 약제학적 허용염은 세프트리악손 유리산으로서 산출된 약 2 g의 양으로 존재하고,
- [0064] (b) 상기 설박탐 또는 상기 그의 약제학적 허용염은 설박탐 유리산으로서 산출된 약 1 g 내지 약 2 g의 범위의 양으로 존재하며,
- [0065] (c) 상기 조성물은 임의적으로 EDTA를 약 2 mg의 양으로 더 포함하고,
- [0066] (d) 상기 조성물은 주사용수 약 20 mL로 재구성되어 있다.
- [0067] 본 조성물에 있어서, 상기 세프트리악손 소듐 및 상기 설박탐 소듐의 소듐 함량의 총량은 소듐 11.48 mEq를 가진 약 264.6 mg이다.
- [0068] 다른 변형예로서, 상기 조성물은
- [0069] (a) 상기 세프트리악손 또는 상기 그의 약제학적 허용염은 세프트리악손 유리산으로서 산출된 약 1g의 양으로 존재하고,
- [0070] (b) 상기 설박탐 또는 상기 그의 약제학적 허용염은 설박탐 유리산으로서 산출된 약 0.5 g 내지 약 1 g의 범위의 양으로 존재하며,
- [0071] (c) 상기 조성물은 임의적으로 EDTA를 약 1 mg의 양으로 더 포함하고,
- [0072] (d) 상기 조성물은 주사용수 약 10 mL로 재구성되어 있다.
- [0073] 본 조성물에 있어서, 상기 세프트리악손 소듐 및 상기 설박탐 소듐의 소듐 함량의 총량은 소듐 5.74 mEq를 가진

약 132.3 mg이다.

- [0074] 또 다른 변형예로서, 상기 조성물은
- [0075] (a) 상기 세프트리악손 또는 상기 그의 약제학적 허용염은 세프트리악손 유리산으로서 산출된 약 0.5 g의 양으로 존재하고,
- [0076] (b) 상기 설박탐 또는 상기 그의 약제학적 허용염은 설박탐 유리산으로서 산출된 약 0.25 g 내지 약 0.5 g의 범위의 양으로 존재하며,
- [0077] (c) 상기 조성물은 임의적으로 EDTA를 약 0.5 mg의 양으로 더 포함하고,
- [0078] (d) 상기 조성물은 주사용수 약 5 mL로 재구성되어 있다.
- [0079] 본 조성물에 있어서, 상기 세프트리악손 소듐 및 상기 설박탐 소듐의 소듐 함량의 총량은 소듐 2.87 mEq를 가진 약 66.15 mg이다.
- [0080] 또 다른 변형예로서, 상기 조성물은
- [0081] (a) 상기 세프트리악손 또는 상기 그의 약제학적 허용염은 세프트리악손 유리산으로서 산출된 약 0.25 g의 양으로 존재하고,
- [0082] (b) 상기 설박탐 또는 상기 그의 약제학적 허용염은 설박탐 유리산으로서 산출된 약 0.125 g 내지 약 0.25 g의 범위의 양으로 존재하며,
- [0083] (c) 상기 조성물은 임의적으로 EDTA를 약 0.25 mg의 양으로 더 포함하고,
- [0084] (d) 상기 조성물은 주사용수 약 4 mL로 재구성되어 있다.
- [0085] 본 조성물에 있어서, 상기 세프트리악손 소듐 및 상기 설박탐 소듐의 소듐 함량의 총량은 소듐 1.435 mEq를 가진 약 33.075 mg이다.
- [0086] 또 다른 변형예로서, 상기 조성물은
- [0087] (a) 상기 세프트리악손 또는 상기 그의 약제학적 허용염은 세프트리악손 유리산으로서 산출된 약 0.125 g의 양으로 존재하고,
- [0088] (b) 상기 설박탐 또는 상기 그의 약제학적 허용염은 설박탐 유리산으로서 산출된 약 0.0625 g 내지 약 0.125 g의 범위의 양으로 존재하며,
- [0089] (c) 상기 조성물은 임의적으로 EDTA를 약 0.125 mg의 양으로 더 포함하고,
- [0090] (d) 상기 조성물은 주사용수 약 2 mL로 재구성되어 있다.
- [0091] 본 조성물에 있어서, 세프트리악손 소듐과 설박탐 소듐의 소듐 함량의 총량은 소듐 0.717 mEq를 가진 약 16.535 mg이다.
- [0092] 비경구 투여를 위해서, 본 조성물은 비경구 투여 전 주사용의 멸균수, 주사용의 정균수 및 등장성 멸균 염화나트륨 용액의 균으로부터 선택된 상용성 희석제의 첨가에 의해 재구성되는 멸균 분말 형태이다.
- [0093] 본 발명은 약제학적 적용에 적합한 주사제에 유용한 베타-락타마제 억제제를 이용해서 베타-락타마제-매개 항생제 내성에 대처하기 위한 조성물을 제조하는 방법도 제공하며, 이 방법은
- [0094] (a) 상기 세프트리악손 또는 상기 그의 약제학적 허용염인 제 1 활성 성분과 상기 설박탐 또는 상기 그의 약제학적 허용염인 제 2 활성 성분의 두 개의 활성 성분을 멸균 충전/배합하고, 임의적으로 미립자형성 억제제(EDTA) 또는 그의 약제학적 허용염 및/또는 토노시티 조정제를 첨가하는 단계;
- [0095] (b) 각각 약 4:1 내지 약 1:4, 바람직하게는 각각 약 3:1 내지 약 1:3, 더욱 바람직하게는 각각 약 2:1 내지 약 1:2의 상기 제 2 활성성분에 대한 상기 제 1 활성성분의 중량비로 원하는 용량을 얻도록 무균적으로 상기 (a) 단계의 멸균 충전/배합을 할당(proportioning)하는 단계; 및
- [0096] (c) 전후(pre-post) 불활성 기체화에 의해 무균적으로 캐핑(capping)하는 단계를 포함하고,

[0097] 상기 (a) 단계의 평균 충전/배합은 약 1시간 내지 4시간 범위의 기간 동안 계속된다.

[0098] 이상의 설명은 많은 사양을 포함하지만, 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 추론해서는 안되고, 오히려 본 발명의 바람직한 실시형태의 예시에 불과한 것이므로, 많은 다른 변형이 가능하다. 따라서, 본 발명의 범위는 예시된 실시형태에 의해 결정되는 것이 아니고, 첨부된 청구범위 및 그들의 적법한 등가물에 의해 결정되는 것이다.