



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년06월02일
(11) 등록번호 10-0900208
(24) 등록일자 2009년05월25일

(51) Int. Cl.

A61K 31/165 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01) A61K 31/43 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7010656

(22) 출원일자 2007년05월10일

심사청구일자 2007년05월10일

번역문제출일자 2007년05월10일

(65) 공개번호 10-2007-0063036

(43) 공개일자 2007년06월18일

(86) 국제출원번호 PCT/IN2005/000415

국제출원일자 2005년12월16일

(87) 국제공개번호 WO 2006/064516

국제공개일자 2006년06월22일

(30) 우선권주장

2510/DEL/2004 2004년12월17일 인도(IN)

(56) 선행기술조사문헌

W02001034128 A2

US04263280 A1

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 김중호

(54) 감염의 치료에 대해 토달 솔루션을 제공하는 항생제 배합물

(57) 요약

본 발명은 신규의 약제학적 조성물, 감염의 치료 방법 및 상기 조성물의 제조방법에 관한 것이다. 전염성 합병증은 이환율 및 사망률의 중요한 원인이다. 원내감염 폐렴(HAP: Hospital-acquired pneumonia)은 중환자실(ICU: intensive care unit)에서 가장 심한 원내감염으로 남아있다. 베타-락탐 단독은 녹농균 및/또는 메티실린-내성 황색포도상 구균이 병원체들 또는 동시감염 병원체들로서 연관되어 있는 경우 항상 부적절한 것으로 여겨진다. 본 발명은 모든 세균 감염의 억제를 위한 바람직한 경험적 요법을 제공한다. 본 발명은 아미카신 또는 그의 황산염인 단백질-합성-억제용 항생제 및 세페파임 또는 그의 염산염인 비-단백질-합성-억제용 항생제를 포함하는 비경구 투약형태를 통해 적어도 2종의 상이한 항생제를 전달하기 위한 항생제 배합물을 제공한다. 본 발명은 다제내성 녹농균 또는 아시네토박터종들 및/또는 메티실린-내성 황색포도상 구균에 대한 토달 솔루션을 제공하고, 급성 감염 혹은 심하게 감염된 입원 환자를 위한 항생제로서 근육내 또는 정맥내 투여에 유용하다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 통상 최소의 쿨팔독성을 가지며, 더욱 양호한 세페파임 + 아미카신 배합물의 효능과 안전성을 가진다.

특허청구의 범위

청구항 1

주사용 용제와의 재구성 후 바로 이용할 수 있는 건조 분말형태로, 포유 동물을 위한 항균성 고정 용량 병용 요법으로서 비경구 투여에 적합한 2종의 항생제의 상승작용적 약제학적 조성물에 있어서,

- a. 상기 2종의 항생제 중 제 1 항생제는 단백질 합성 억제용 항생제로, 네틸마이신, 카나마이신, 겐타마이신, 스트렙토마이신, 아미카신 및 토브라마이신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노글리코사이드이고,
- b. 상기 2종의 항생제 중 제 2 항생제는 단백질 합성 억제용 항생제가 아니며, 세페파임, 세프트라지딤, 세포탁심, 세푸록심, 세파클로르 및 세트리악손으로 이루어진 군으로부터 선택되는 베타 락탐 세팔로스포린으로서,

이들은 1:5 내지 5:1의 중량비로 혼합되어 있고;

- c. L-아르기닌을 포함하는 안정제가 1종 이상 첨가된 것인 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

- a. 상기 단백질 합성 억제용 항생제는 아미카신 또는 그의 약제학적 허용염이고, 상기 아미카신의 약제학적 허용염은 카나마이신으로부터 유래된 반합성 아미노글리코사이드 항생제인 아미카신 황산염이며;
- b. 상기 두번째 항생제는 세페파임 또는 그의 약제학적 허용염이고, 상기 세페파임의 약제학적 허용염은 세페파임 염산염이며;
- c. 상용성을 위해 사용되는 상기 안정제는 L-아르기닌이고, 상기 L-아르기닌의 중량은 당해 조성물 중 상기 항생제들의 배합 중량의 35% 내지 75%의 범위인 것인 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

- (a) 아미카신 유리산으로서 산출된 50 mg 내지 75 mg의 범위의 양으로 존재하는 아미카신 또는 그의 약제학적 허용염;
- (b) 세페파임 유리산으로서 산출된 250 mg 내지 500 mg의 범위의 양으로 존재하는 세페파임 또는 그의 약제학적 허용염; 및
- (c) 75 mg 내지 150 mg의 범위의 양으로 존재하는 안정제로서의 L-아르기닌을 포함하는 단일 용량 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서,

- (a) 아미카신 유리산으로서 산출된 100 mg 내지 150 mg의 범위의 양으로 존재하는 아미카신 또는 그의 약제학적 허용염;
- (b) 세페파임 유리산으로서 산출된 500 mg 내지 1 g의 범위의 양으로 존재하는 세페파임 또는 그의 약제학적 허용염; 및
- (c) 150 mg 내지 300 mg의 범위의 양으로 존재하는 안정제로서의 L-아르기닌을 포함하는 다회 용량 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서,

- (a) 아미카신 유리산으로서 산출된 400 mg 내지 600 mg의 범위의 양으로 존재하는 아미카신 또는 그의 약제학적 허용염;
- (b) 세페파임 유리산으로서 산출된 2 g 내지 4 g의 범위의 양으로 존재하는 세페파임 또는 그의 약제학적 허용

염; 및

(c) 600 mg 내지 1200 mg의 범위의 양으로 존재하는 안정제로서의 L-아르기닌을 포함하는 다회 용량 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 불활성 기체의 보호층 하에 멸균 용기 내에 채워져 밀봉되고, 상기 용기는 바이알(vial), 앰플, 주사기, 패킷(packet), 파우치 및 자동혈관주입기(auto-injector)의 1개 이상이며, 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 비활성 기체들(noble gases) 및 질소로 이루어지는 군으로부터 선택된 1개 이상을 포함하고, 상기 불활성 기체가 질소인 경우, 해당 질소 기체의 체적은 상기 헤드 스페이스 체적의 5% 이하이며, 상기 헤드 스페이스 체적에 대한 충전 체적의 비는 1:1 이상인 것인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 조성물의 건조 분말 고정 용량 항생제 배합물을 제조하는 방법에 있어서,

- (a) 항생제 성분 혹은 그의 약제학적 허용염을 멸균 충전/혼합하는 단계;
- (b) 안정제로서의 L-아르기닌을 멸균 첨가/혼합하는 단계;
- (c) 상기 멸균 첨가/충전/혼합을 1시간 내지 4시간의 기간 동안 계속 행하는 단계;
- (d) 상기 멸균 충전/혼합물을 할당(proportioning)하는 단계; 및
- (e) 전후(pre-post) 불활성 기체화에 의해 무균적으로 캐핑(capping)하는 단계를 포함하는, 건조 분말 고정 용량 항생제 배합물의 제조 방법.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 적어도 2종의 다른 항생제를 전달하기 위한 항생제 배합물에 관한 것으로, 상기 배합물은 비경구 투약형태(dosage form)로 이루어지고, 상기 2종의 다른 항생제는 적어도 하나의 단백질 합성 억제용 항생제와 적어도 하나의 비단백질 합성 억제용 항생제/세균 세포벽 합성 억제용 항생제를 포함하며, 여기서 제 1 항생제에 있어서, 황산염으로서 존재하는 아미카신(amikacin)은 다제내성(multiresistant)의 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 또는 아시네토박터종들(*Acinetobacter* spp.) 및/또는 메티실린-내성 황색포도상 구균(*Staphylococcus aureus*)에 대한 토탈 솔루션(total solution)을 제공하기 위해 염산염으로서 존재하는 세페파임(cefepime)과 상승적으로 작용할 수 있고, 상기 배합물은 급성 감염 혹은 심하게 감염된 입원 환자를 위한 항생제로서 근육내 또는 정맥내 투여에 유용하다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 통상 최소의 쿼텟독성을 가지며, 더욱 양호한 아미카신 + 세페파임 배합물의 효능과 안전성을 가진다.

배경기술

<2> 세팔로스포린은 항생제 요법의 대들보의 하나이고, 제 3 세대 세팔로스포린은 병원내 기원인 것들을 비롯한 많은 종류의 심한 감염의 치료용의 1차 제제이다. 세프트락심, 세프트라존, 세프트리악손 및 세프트리지딤 등의 현재 입수가능한 제 3 세대 세팔로스포린의 활성에서의 겹 및 특히 폐렴막대균(*Klebsiella pneumoniae*), 녹농균 및 엔테로박터종들(*Enterobacter* spp.) 등의 이들 제제의 일부에 대한 그램 음성 간균 내성의 증가하는 보고는 새로운 화합물의 연구를 필요로 한다. 세프트리지딤은 폐렴, 요로 감염, 또는 피부 및 피부-구조 감염 등의 심한 감염의 경험적 치료에 이용되는 통상적으로 처방된 제 3 세대 세팔로스포린이지만, 단독으로는 효과가 적고 내성

이 용이하게 발전되는 것으로 밝혀져 있다. 장내세균의 다제내성균을 비롯한 그람양성균 및 그람음성균에 대한 광범위한 활성을 지닌 제 4세대 세팔로스포린인 세페파임은 선택 약물이지만, 다제내성 녹농균 혹은 아시네토박터(*Acinetobacter* spp.) 및/또는 메티실린-내성 황색포도상 구균에 연유한 제한된 용도를 가진다. 따라서, 아미노글리코사이드와 함께 제 4 세대 세팔로스포린의 병용은 본 발명에서처럼 독성이 적고 상용성이 최대인 것이 필요하다.

- <3> 아미노글리코사이드류(특히 겐타마이신 및 토브라마이신)의 콩팥독성 효과는 세팔로스포린류(특히 세팔로틴[또는 세팔로틴])의 동시 사용에 의해 증가될 수 있다. 그러나, 일부의 세팔로스포린류(세푸록심, 세프트락심, 세프타지딤 및 세피파임)는 역으로 상호작용하지 않도록 나타난다(Plager JE., Cancer 1976;37: 1937-43). 본 발명에 있어서, 아미카신은 다른 배합물에 비해서 더 적은 콩팥독성을 가진 세페파임과 배합해서 이용된다(문헌 [Barbhaiya RH et al. Antimicrob Agents in Chemother 1992; 36: 1382-6] 참조).
- <4> 열성 호중성 백혈구감소증(febrile neutropenia)은 500개 세포/ mm^3 미만의 중성구 개수에 의한 항암 화학요법의 통상의 결과이다(문헌[Hughes et al, 1997, level 2] 참조). 골수억제성 화학요법을 받고 있는 암 환자는 심한 호중성 백혈구감소증에 걸려서, 생명을 위협하는 감염에 걸릴 위험이 높다(문헌[Charnas, Luthi & Ruch, 1997, level 1; Cometta et al, 1996] 참조). 세균 감염은 호중구 감소성 암환자에서의 이환률(morbidity) 및 사망률의 통상의 원인이고(Freifeld & Pizzo, 1997, level 9), 열성 발작의 미생물학적 원인은 사례의 대략 40%에서 입증되었다(Charnas, Luthi & Ruch, 1997, level 1). 이들 환자는 장내세균, 폐렴막대균, 황색포도상 구균, 표피포도상 구균(*Staphylococcus epidermidis*) 또는 비리단스 연쇄구균(*viridans streptococci*) 감염의 위험이 있다(문헌[Charnas, Luthi & Ruch, 1997, level 1; Patrick, 1997] 참조). 열성 호중구 감소성 환자는 전체 염증 반응을 취하지 못하고, 현재의 진단 검사는 열성 발작의 미생물 원인을 동정하거나 배제하는데 충분히 신속하거나 민감하거나 특이적이지 않으므로, 이들은 경험적으로 치료될 필요가 있을 수 있다. 혈액배양의 결과를 위해 24시간 내지 48시간 기다리는 일없이 열성 호중구 감소성 환자의 적절한 항생제 요법으로서의 본 발명의 신속한 처치(prompt institution)는 화학요법을 받고 있는 암 모집단에서의 감염관련 이환율 및 사망률을 극적으로 감소시킨다.
- <5> 원내감염 폐렴(HAP: Hospital-acquired pneumonia)은 중환자실(ICU: intensive care unit)에서 가장 심한 원내 감염으로 남아있다. 사망에 영향을 미치는 일부의 인자는 확인되어 있다. 병원체로서의 균혈증 및 녹농균 또는 아시네토박터종들은 사망률을 증가시킨다. 베타-락탐 단독은 녹농균 및/또는 메티실린-내성 황색포도상 구균이 병원체(들) 또는 동시감염 병원체(들)로서 연관되어 있는 경우 항상 부적절한 것으로 여겨졌다.
- <6> 병인 및 항균 감수성을 알기 전에 연구된 치료는 경험적인 것이다. 따라서, 본 발명은 HAP 환자에서의 이들 세균 감염의 억제를 위한 바람직한 경험적 요법을 제공한다.
- <7> 전염성 합병증은 특히 혈액학상 악성 종양에 대한 강력한 화학요법 후의 심한 장기의 호중성 백혈구감소증을 가진 암 환자에 있어서 이환율 및 사망률의 중요한 원인이다. 따라서, 암을 가진 호중구 감소성 환자에서의 발열 시의 경험적인 광범위 항생제의 신속한 투여는 사망률 감소를 기록한 Schimpff 등에 의한 1971년 보고서(New England Journal of Medicine 284, 1061-5)이래로 표준 진료였다. 아미노글리코사이드 + 항녹농균(anti-pseudomonal) β -락탐의 병용 요법은 이 접근법이 광범위한 적용범위, 살균 활성 및 잠재적인 상승효과를 제공하고 또 치료 동안 내성 발달을 최소화하기 때문에 통상 권장되어 왔다. 피페라실린-타조박탐 및 세프트아지딤은 겐타마이신 및 토브라마이신처럼 아미노글리코사이드와 병용해서 사용되며, 어떤 경우에는 콩팥독성과 보다 적은 효능을 가진다. 본 발명은 종래의 요법에 대해서 절단연(cutting edge)을 제공한다(Cometta, A., Zinner, S., De Bock, R., Calandra, T., Gaya, H., Klastersky, J. et al. (1995) Antimicrobial Agents and Chemotherapy 39, 445-52).
- <8> Beaucaire G 등(1999)은 문헌[Ann Fr Anesth Reanim; Feb;1 8(2): 186-95]에서 원내 폐렴을 앓고 있는 기계적 환기 하의 환자에 있어서 세페파임($2 \text{ g} \times 2/\text{day}$) + 아미카신($7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \times 2/\text{day}$)(= cefe-ami)과 세프트아지딤($2 \text{ g} \times 3/\text{day}$) + 아미카신($7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \times 2/\text{day}$)(= cefta-ami)을 비교 연구하였다. cefe-ami 및 cefta-ami 병용(즉, 배합)의 효능률은 원내 폐렴을 가진 기계적 환기 하의 ICU 환자에서와 유사하였다. 그러나, cefe-ami 연합은 세균학상 기록된 폐렴을 가진 모집단에 있어서 유의하게 더욱 효율적이었다. Chudanov TV 등(2003)은 문헌[Antibiot Khimioter.;48(7):29-32]에서 상이한 형태의 조혈장기증식증을 가진 80명의 환자의 치료에 있어서 아미카신과 세페파임(Maxipime) 배합 대 아미카신과 세프트리악손 배합의 사용 결과를 연구하였다. 이들은 세페파임 및 아미카신에 의한 평균 치료기간이 13일(8 내지 16일)인 것으로 밝혀졌다. 세페파임 + 아미카신에 의한 치료는 40명의 환자 중 38명(95%)에서 성공적이었다. 세프트리악손 및 아미카신에 의한 평균 치료

기간은 14일(7 내지 18일)이었다. 세프트리악손 + 아미카신에 의한 치료 효능은 60%였다(환자 40명 중 24명).

- <9> Miguel A. Sanz 등(the Spanish PETHEMA Group 2002)은 문헌[J Antimicrob Chemother. Jul;50(1):79-88]에서, 이 유망한 다기관 임상실험에 있어서 984명의 열성 호중구 감소성 발작을 가진 환자 중 969명에 대해서 랜덤하게 세페파임(8시간마다 2 g) 또는 피페라실린-타조박탐(6시간마다 4 g/500 mg)과 병용된 아미카신(24시간마다 20 mg/kg)을 정맥내 투입하였다. 임상 반응은 72 시간에 요법의 완료시 결정되었다. 약물 관련 유해 사례는 세페파임 + 아미카신환자가 10%인데 대해서 피페라실린-타조박탐 + 아미카신 환자가 11%인 것으로 보고되었다. 감염에 의한 사망률은 총 10명의 환자(세페파임 2명, 피페라실린-타조박탐 8명)에서 일어났다.
- <10> 마찬가지로, Barbhaiya RH 등은 그들의 논문 "Lack of pharmacokinetic interaction between Cefepime and Amikacin in Humans"(Antimicrobial Agents and Chemotherapy, July 1992, pp 1382-6)에서, 그리고 Sanz, Miguel A 등은 그들의 논문 "Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin..."(antimicrobial agents and Chemotherapy, 2002, pp 79-88)에서 세페파임 및 아미카신의 동시 투여의 사용에 대해 언급하고 있다.
- <11> 종래 기술에서 언급된 바와 같은 동시 투여는 다음과 같은 다수의 단점이 있다:
- <12> A) 상기 병용에서 언급된 약물은 한가지씩을 투여한 후에 다른 것을 투여한다.
- <13> B) 이들 약물은 프레믹스된 배합물로 입수될 수 없다. 게다가, 약물 성분 중의 하나는 액체(레디 투 유즈 (ready to use))로서 입수되고 다른 하나는 주사제용의 건조분말로서 입수된다.
- <14> C) 더 많은 수의 찌르는 일이 필요하고 투여 시간도 길어지므로 약물의 투여에 복잡성이 내포되어 있다.
- <15> D) 콩팥독성의 기회가 과잉의 아미노글리코사이드 투여의 경우에 증가한다.
- <16> 종래 기술에서 행해진 아미카신 및 세페파임의 개별적인 투여 혹은 동시 투여의 기타 몇몇 단점은 다음과 같다:
- <17> a) 치료 시간은 이들 약물의 개별적인 투여의 경우 약 20일까지 연장되고, 동시 투여의 경우 약 13일까지 연장된다.
- <18> b) 환자에 대한 비용은 입원 시간이 길어짐에 따라 높아진다.
- <19> c) 실패율은 용량 불일치에 기인해서 높아진다. Beaucaire G 등(1999)에서는 세페파임($2\text{ g} \times 2/\text{day}$) + 아미카신($7.5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \times 2/\text{day}$)을 사용한 반면, Miguel A. Sanz 등(2002)에 의하면 아미카신(24시간마다 20 mg/kg)을 세페파임(8시간마다 2 g)과 조합해서 사용하였다.
- <20> 종래 기술에 기재된 약물의 아미카신 및 세페파임 성분의 개별적인 투여는 다음과 같은 이유 때문에 치료 문제를 만족스럽게 해결하는 데 실패하였다:
- <21> a) 상기 성분들은 개별적으로 상이한 용량으로 한가지가 투여된 후에 다른 것을 투여된다.
- <22> b) 상기 성분들은 동일한 비율로 또는 규정되지 않고 고정되지 않은 비율로 투여된다.
- <23> c) 이러한 치료의 성공률은 원하는 레벨 그대로는 아니다.
- <24> 또한, 종래의 경우 적절한 용량이 환자에게 이용될 수 없고, 내성 발달의 기회가 증가한다.
- <25> 따라서, 종래 기술은 본 발명에 의해 그 해결책(솔루션)이 제공되는 전형적인 문제에 대처하지 못한 것으로 설명된다.
- <26> 종래 기술의 아미카신 및 세페파임의 그들의 규정된 치료 시간 동안의 개별의 용량은 본 발명의 배합물보다 더 비용이 많이 든다. 비용 비교에 대한 연구는 참조로 제공된다.
- <27> 따라서, 급성 혹은 심한 세균 감염, 특히 다제내성 녹농균 또는 아시네토박터 supp. 및/또는 메티실린-내성 황색포도상 구균에 대한 원내 환자의 근육내 및/또는 정맥내 투여에 유용한 항생제 조성물의 약제학적 조성물을 제공함으로써 토달 솔루션을 제공한 필요가 있다.

발명의 상세한 설명

<28> 발명의 목적 및 이점

<29> 따라서, 본 발명의 목적 및 이점은 이하에 설명한다:

- <30> 본 발명의 목적은 급성/심한 세균 감염에 대해서 유효한 항생제 배합물을 제공하는 데 있다.
- <31> 본 발명의 다른 목적은 더 나은 효능과 안전성을 가진 약제학적 조성물을 제공하는 데 있다.
- <32> 본 발명의 또 다른 목적은 최소 콩팥독성을 가진 약제학적 조성물을 제공하는 데 있다.
- <33> 본 발명의 다른 목적은 급성 혹은 심한 감염을 가진 입원 환자에 대해서 근육내 및/또는 정맥내 투여를 위한 약제학적 유효 용량을 제공하는 데 있다.
- <34> 본 발명의 또 다른 목적은 입원 시간을 감소시키는 것이다.
- <35> 본 발명의 또 다른 목적은 환자에 대한 치료비용을 감소시키는 것이다.
- <36> 본 발명의 기타 목적과 이점은 이하의 본 발명의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

<37> **발명의 개요**

- <38> 본 발명은 신규의 약제학적 조성물, 감염의 치료 방법 및 이 조성물의 제조방법에 관한 것이다. 전염성 합병증은 이환율 및 사망률의 중요한 원인이다. HAP는 ICU에서의 가장 심한 원내 감염으로 남아있다. 또, 베타-락탐 단독은 녹농균 및/또는 메티실린-내성 황색포도상 구균이 병원체들 또는 동시감염 병원체들로서 연관되어 있는 경우 항상 부적절한 것으로 여겨진다. 본 발명은 모든 세균 감염의 억제에 위한 바람직한 경험적인 요법을 제공한다. 본 발명은 아미카신 또는 그의 황산염인 단백질-합성-억제용 항생제 및 세페파임 또는 그의 염산염인 비-단백질-합성-억제용 항생제를 포함하는 비경구 투약형태를 통해서 적어도 2종의 항생제를 전달하기 위한 항생제 배합물을 제공한다. 본 발명은 다제내성 녹농균, 또는 아시네토박터종들 및/또는 메티실린-내성 황색포도상 구균에 대한 토탈 솔루션을 제공하고, 또한, 급성 또는 심한 감염을 가진 입원 환자의 항생제로서 근육내 또는 정맥내 투여에 유용하다. 여기에 기재된 약제학적 조성물은 통상 최소의 콩팥독성을 가지고, 또한 세페파임 + 아미카신 배합의 더욱 양호한 효능과 안전성을 가진다.

실시예

<39> **발명의 설명**

- <40> 본 발명은 항생제 조성물 및 그의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 상이한 2종의 항생제의 비경구 전달용의 조성물 및 그의 배합물의 용도에 관한 것이다.
- <41> 많은 경우에 있어서, 이러한 항생제가 광범위한 적용범위, 세균 활성 및 잠재적인 상승 효과를 용이하게 하는 상보적인 작용 기전을 가질 수 있도록 하는 점에서, 세균 감염의 치료에 있어서 2종의 상이한 항생제를 이용하여, 심한 또는 급성 세균 감염의 치료 동안 내성의 발달을 최소화하는 것이 바람직하다.
- <42> 용어 "단백질 합성 억제용 항생제"란 펩타이드 사슬 개시 및 연장이 통상 효과적인 세균 리보솜 사이클을 파괴하는 제제를 의미한다. 리보솜 사이클에서는 이것이 일어날 수 있는 다수의 지점이 있다.
- <43> 용어 "비-단백질 합성 억제용 항생제"란 단백질 합성 억제용 항생제 이외의 항생제를 의미한다.
- <44> "단백질 합성 억제용 항생제"의 비제한적인 대표적인 예로서는 스트렙토마이신, 아미카신, 네틸마이신 또는 토브라마이신 등의 아미노글리코사이드류; 에리트로마이신 또는 린코마이신 등의 매크로라이드류(macrolides); 테트라사이클린, 독시사이클린, 클로르테트라사이클린 또는 미노사이클린 등의 테트라사이클린류; 리네졸리드 등의 옥살리디논류; 푸시딘산; 및 클로람페니콜 등을 들 수 있다.
- <45> "비-단백질 합성 억제용 항생제"의 비제한적인 대표적인 예로서는, 페니실린, 디클록사실린 또는 암피실린 등의 베타-락탐 페니실린류; 세페파임, 세프트지담, 세프트락심, 세프트록심, 세프트로르 또는 세프트리악손 등의 베타 락탐 세팔로스포린류; 이미페넴 또는 메로페넴 등의 베타 락탐 카바페넴류; 시프로플록사신, 목시플록사신 또는 레보플록사신 등의 퀴놀론류; 설파닐아마이드 또는 설파메톡사졸 등의 설폰아마이드류; 메트로니다졸; 리팜핀; 반코마이신; 또는 니트로푸란토인을 들 수 있다.
- <46> 상기 항생제는 약제학적 허용염의 형태일 수 있다. 약제학적 허용염은 예를 들어 나트륨, 칼륨, 칼슘 등의 염류; 프로카인, 다이벤질아민, 에틸렌다이아민, 에탄올아민, 메틸글루카민, 타우린 등의 아민염류; 및 염산염, 염기성 아미노산 등의 산부가염류 등을 비롯해서 약제학적 산업에서의 항생제의 염으로서 일반적으로 사용될 수 있는 것을 의미한다.

- <47> 본 발명의 다른 실시형태는 이하에 상세히 설명한다.
- <48> 본 발명은 기본적으로 감염의 치료에 대한 토탈 솔루션을 제공하기 위한 항생제 배합물을 제공하고, 여기서, 상기 배합물은 약제학적으로 허용가능하고,
- <49> a) 단백질-합성-억제용 항생제인 제 1 항생제 및 비-단백질-합성-억제용 항생제인 제 2 항생제를 포함하고;
- <50> b) 상기 배합물은 안정제를 더 포함한다.
- <51> 이 항생제 배합물에 있어서, 상기 제 1 항생제는 겐타마이신, 카나마이신, 네틸마이신, 스트렙토마이신, 아미카신 또는 토브라마이신 등의 아미노글리코사이드류; 에리트로마이신 또는 린코마이신 등의 마크로라이드류; 테트라사이클린, 독시사이클린, 클로르테트라사이클린 또는 미노사이클린 등의 테트라사이클린류; 리네졸로이드 등의 옥살리디논류; 푸시딘산; 또는 클로람페니콜로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <52> 이 항생제 배합물에 있어서, 상기 제 1 항생제는 바람직하게는 겐타마이신, 아미카신, 토브라마이신, 카나마이신 및 네틸마이신으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노글리코사이드, 또는 이들의 어느 것의 약제학적 허용염, 더욱 바람직하게는 아미카신 또는 그의 약제학적 허용염이다.
- <53> 이 항생제 배합물에 있어서, 상기 아미카신의 약제학적 허용염은 아미카신 황산염 등의 황산염이다. 아미카신 황산염은 화학명 D-스트렙타민(Streptamine), 0-3-아미노-3-데옥시- α -D-글루코피라노실(1 $\rightarrow$ 6)-O-[6-아미노-6-데옥시- α -D-글루코피라노실(1 $\rightarrow$ 4)]-N¹-(4-아미노-2-하이드록시-1-옥소뷰틸)-2-데옥시-, (S)-, 설레이트(1:2) (염)를 지닌, 카나마이신으로부터 유도된 반합성 아미노글리코사이드 항생제이고, 분자량 781.76을 지닌 분자식 C₂₂H₄₃N₅O₁₃ · 2H₂SO₄를 가진다.
- <54> 이 항생제 배합물에 있어서, 상기 제 2 항생제는 페니실린, 디클록사실린 또는 암피실린 등의 베타-락탐 페니실린류; 세페파임, 세프트지덤, 세포탁심, 세푸록심, 세파클로르 또는 세트리악손 등의 베타 락탐 세팔로스포린류; 이미페넴 또는 메로페넴 등의 베타 락탐 카바페넴류; 시프로플록사신, 목시플록사신 또는 레보플록사신 등의 퀴놀론류; 설파닐이미드 또는 설파메톡사졸 등의 설폰아마이드류; 메트로니다졸; 리팜핀; 반코마이신; 또는 니트로푸란토인 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <55> 이 항생제 배합물에 있어서, 상기 베타-락탐 세팔로스포린은 바람직하게는 세페파임, 더욱 바람직하게는 세페파임의 염산염과 같은 세페파임의 약제학적 허용염, 예컨대 세페파임 염산염이다. 세페파임 염산염은 비경구 투여를 위한 반합성의 광범위 세팔로스포린 항생제이며, 화학명 1-[[[(6R,7R)-7-[2-(2-아미노-4-티아졸릴)-글리옥실아미도]-2-카복시-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]메틸]-1-메틸-피롤리디늄 클로라이드, 7²-(Z)-(O-메틸옥심), 일염산염, 일수화물을 가지며, 또한, 분자식 C₁₉H₂₅ClN₆O₅S₂ · HCl · H₂O, 분자량 571.5 인 백색 내지 담황색 분말인 동시에 물에 고도로 가용성이다.
- <56> 이 항생제 배합물에 있어서, 상기 제 2 항생제에 대한 제 1 항생제의 중량비는 약 1:5 내지 약 5:1, 바람직하게는 약 1:4 내지 약 4:1, 더욱 바람직하게는 약 1:3 내지 약 3:1이다.
- <57> 본 발명의 항생제 배합물은 L-아르기닌 등의 안정제를 더 포함하고, 여기서, L-아르기닌의 중량은 상기 제 1 항생제와 제 2 항생제의 배합 중량의 약 35% 내지 약 75%의 범위이다.
- <58> 이 상기 항생제 배합물에 있어서, 투약형태는 비경구 투약형태이다. 상기 총 용량은 환자의 질환상태 및 감염의 중증도에 따라 바람직하게는 1일 2회 환자에게 투여해서 하루 중 12시간의 기간에 걸쳐서 퍼지게 한다.
- <59> 이 항생제 배합물에 있어서, 상기 제 1 항생제 및 상기 제 2 항생제는, 상기 비경구 투약형태로부터 방출되는 경우, 방출과 거의 동시에 최대 혈청 농도에 도달한다.
- <60> 또는 이 항생제 배합물에 있어서, 상기 제 1 항생제 및 제 2 항생제는 상기 비경구 투약형태로부터 방출될 경우, 약 30분 내지 약 180분, 바람직하게는 약 30분 내지 약 90분의 시간 범위내에서 최대 혈청 농도에 도달한다.
- <61> 본 발명의 실시형태는
- <62> (a) 상기 제 1 항생제는 아미카신 유리산으로서 산출된 약 50 mg 내지 약 75 mg의 범위의 양으로 존재하는 아미카신 또는 그의 약제학적 허용염이고;
- <63> (b) 상기 제 2 항생제는 세페파임 유리산으로서 산출된 약 250 mg 내지 약 500 mg의 범위의 양으로 존재하는 세

폐파임 또는 그의 약제학적 허용염이며;

- <64> (c) 상기 조성물은 약 75 mg 내지 약 150 mg의 범위의 양으로 존재하는 안정제로서의 L-아르기닌을 더 포함하는 항생제 배합물을 포함하고; 또한, 상기 항생제 배합물은 주사용수 3 ml에 의해 재구성된다.
- <65> 본 발명의 다른 실시형태는
- <66> (a) 상기 제 1 항생제는 아미카신 유리산으로서 산출된 약 100 mg 내지 약 150 mg의 범위의 양으로 존재하는 아미카신 또는 그의 약제학적 허용염이고;
- <67> (b) 상기 제 2 항생제는 세페파임 유리산으로서 산출된 약 500 mg 내지 약 1 g의 범위의 양으로 존재하는 세페파임 또는 그의 약제학적 허용염이며;
- <68> (c) 상기 조성물은 약 150 mg 내지 약 300 mg의 범위의 양으로 존재하는 안정제로서의 L-아르기닌을 더 포함하는 항생제 배합물을 포함하고; 또한, 상기 항생제 배합물은 주사용수 5 ml에 의해 재구성된다.
- <69> 본 발명의 또 다른 실시형태는
- <70> a) 상기 제 1 항생제는 아미카신 유리산으로서 산출된 약 200 mg 내지 약 300 mg의 범위의 양으로 존재하는 아미카신 또는 그의 약제학적 허용염이고;
- <71> b) 상기 제 2 항생제는 세페파임 유리산으로서 산출된 약 1 g 내지 약 2 g의 범위의 양으로 존재하는 세페파임 또는 그의 약제학적 허용염이며;
- <72> c) 상기 조성물은 약 300 mg 내지 약 600 mg의 범위의 양으로 존재하는 안정제로서의 L-아르기닌을 더 포함하는 항생제 배합물을 포함하고; 또한, 상기 항생제 배합물은 주사용수 10 ml에 의해 재구성된다.
- <73> 본 발명의 또 다른 실시형태는
- <74> a) 상기 제 1 항생제는 아미카신 유리산으로서 산출된 약 400 mg 내지 약 600 mg의 범위의 양으로 존재하는 아미카신 또는 그의 약제학적 허용염이고;
- <75> b) 상기 제 2 항생제는 세페파임 유리산으로서 산출된 약 2 g 내지 약 4 g의 범위의 양으로 존재하는 세페파임 또는 그의 약제학적 허용염이며;
- <76> c) 상기 조성물은 약 600 mg 내지 약 1.2 g의 범위의 양으로 존재하는 안정제로서의 L-아르기닌을 더 포함하는 항생제 배합물을 포함하고; 또한, 상기 항생제 배합물은 주사용수 20 ml에 의해 재구성된다.
- <77> 본 발명에 있어서, 상기 항생제 배합물의 약제학적 유효 단위 용량은 상기 용량의 농축물의 형태로 바이알(vial), 모노 바이알, 앰플, 주사기, 패킷(packet), 파우치 및 자동혈관주입기(auto-injector)로 이루어진 군으로부터 선택된 밀봉된 기밀 용기 내에 비치되고, 상기 용기는 상기 항생제 배합물의 적절한 재구성된 용액의 형태로 단위/다회 용량을 형성하는 데 충분한 적절한 체적의 수성 용제를 도입하기 위해 충분한 헤드 스페이스 체적(head space volume)을 가진다.
- <78> 본 발명에 있어서, 상기 항생제 배합물은 급성 혹은 심한 세균 감염의 치료를 위해 근육내 혹은 정맥내 투여 전에 재구성을 위한 약제학적으로 허용가능한 필요로 하는 고정 용량 배합물을 형성하도록 밀봉된 기밀 용기 내에 건조 멸균 분말의 형태로 비치된다. 재구성 후의 병용 투약형태는, 그 구성된 용액의 pH가 약 3.5 내지 약 6.5의 범위인 상태에서 멸균의 무색 내지 담황색 용액이다.
- <79> 본 발명에 있어서, 상기 항생제 배합물은 대안적으로 적절한 할로젠화 마개로 막아 밀봉된 투명한 유리 바이알과 같은 밀봉된 용기 내에 비치되어, 급성 혹은 심한 세균 감염의 치료를 위해 근육내 혹은 정맥내 투여를 위한 재구성용으로 사용된다.
- <80> 밀봉된 기밀 용기의 충전 체적의 점에서, 본 발명의 항생제 배합물은 바이알, 모노 바이알, 앰플, 주사기, 패킷, 파우치 및 자동혈관주입기로 이루어진 군으로부터 선택된 밀봉된 기밀 용기 내에 재구성된 형태로 비치되고, 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(noble gases) 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.

- <81> 본 발명의 항생제 배합물에 있어서, 상기 아미카신 또는 그의 약제학적 허용염, 및 상기 세페파임 또는 그의 약제학적 허용염은 상기 밀봉된 용기에 불활성 기체 보호층 하에 무균적으로 충전된 단일 단위/다회 용량에 대응하는 약제학적 유효 총량으로 존재한다.
- <82> 아미카신 또는 그의 약제학적 허용염 및 세페파임 또는 그의 약제학적 허용염에 의한 치료를 필요로 하는 질환 상태 또는 장애를 가진 대상을 치료하는 방법은 치료상 유효량의 이들 두 항생제의 배합물을 포유동물에게 비경구 투여하는 단계를 포함한다.
- <83> 본 발명의 실시형태는 급성 혹은 심한 세균 감염의 치료에 대한 토탈 솔루션을 제공하기 위한 항생제 배합물을 제조하는 방법을 포함하며, 상기 방법은
- <84> (a) 제 1 및 제 2 활성 성분을 멸균 충전/배합하는 단계(여기서, 상기 제 1 활성 성분은 아미카신 또는 그의 약제학적 허용염, 바람직하게는 황산염인 제 1 항생제를 포함하고; 상기 제 2 활성 성분은 세페파임 또는 그의 약제학적 허용염, 바람직하게는 세페파임 염산염인 제 2 항생제임);
- <85> (b) L-아르기닌과 같은 안정제를 멸균 첨가/배합하는 단계(여기서, 상기 L-아르기닌의 중량 범위는 상기 제 1 항생제와 상기 제 2 항생제의 배합 중량의 약 35% 내지 약 75%임);
- <86> (c) 상기 멸균 배합은 약 1시간 내지 약 4시간 범위의 기간 동안 계속되는 단계;
- <87> (d) 약 1:5 내지 약 5:1, 바람직하게는 약 1:4 내지 약 4:1, 더욱 바람직하게는 약 1:3 내지 약 3:1의 범위의 상기 제 2 활성 성분에 대한 상기 제 1 활성 성분의 중량비로 바람직한 약제학적 유효 용량을 얻기 위해서 상기 (a) 단계의 멸균 충전/배합을 할당(proportioning)하는 단계; 및
- <88> (e) 전후(pre-post) 불활성 기체화에 의해 무균적으로 캐핑(capping)하는 단계를 포함한다.
- <89> 본 발명의 하나의 바람직한 실시형태에 의하면, 아미카신 및 세페파임에 의한 치료의 평균 기간은 9 일(8 내지 10일)이었다. 아미카신 및 세페파임에 의한 치료는 95% 이상의 환자에서 성공적이었다.
- <90> 일반적으로, 본 발명은 적절한 용매에 의한 주입 전에 재구성되도록 2개 이상의 건조 분말의 멸균 충전/배합으로서 이용가능하다.
- <91> 바람직한 실시형태에 있어서, 항생제 제품은 바람직하게는 1일 2회 제품이며, 투여되는 상기 항생제 제품은 0.9% 염화 나트륨, 5% 텍스트로스 주사액, 0.5% 또는 1.0% 리도카인 염산염, 또는 파라벤류 혹은 벤질 알코올을 지닌 멸균의 정균 주사용수 등의 적절한 주입액 내에 투여 전에 희석되는 농축물이다. 바람직한 요법은 상기 제품이 환자의 질환 상태나 감염의 중증도에 따라 12시간에 걸쳐 2회 투여되는 것이다.
- <92> 본 발명의 주된 특징의 하나는 세페파임과 아미카신의 양쪽 모두가 안정제와 함께 건조 분말 형태로 존재하는 점이다. 상기 배합물은 건조분말 주사액으로서 입수가 가능한 세페파임과 액상의 레디 투 유즈 주사액으로서 입수가 가능한 아미카신인 2종의 상이한 주사액의 동시 투여에 대해 이미 설명한 종래 기술과 비교해서 단일 제품이다.
- <93> 본 발명의 신규의 특징은 첫회에 소정의 비율로서 사용되고 있는 아미카신과 세페파임의 배합물이다. 안정성은 효력을 발생하였다. 별도의 촉진 안정성 보고서는 참조로 첨부한다.
- <94> 본 발명의 다른 신규의 특징은 아미카신과 세페파임의 배합물을 이용함으로써, 환자의 치료 기간이 환자의 입원 시간의 감소에 의해 단축되는 점에 있다. 또한, 동일 기간에 더 많은 환자를 치료할 수 있게 됨에 따라 병원의 침대 당의 교대율도 증가한다.
- <95> 또한, 본 발명자는 본 발명의 아미카신과 세페파임의 배합물이 당해 배합물의 성분을 개별적으로 투여하는 것보다 성공률이 높은 것도 알게 되었다. 비교예의 감수성 연구 결과도 제공된다.
- <96> 또, 본 발명자는 본 발명의 용량의 투여 후에 보고된 기관 변형이나 독성은 없는 것도 알게 되었다. 참조 데이터가 제공된다.
- <97> 제품 전개 데이터의 일부는 일부의 세균 범위에 대해서 더욱 양호한 효능을 지지하는 데 제공된다. 실험적인 연구의 상세는 하기 표 1 내지 표 12에서 본 발명과 관련하여 부여된다.
- <98> **세균 감수성 검사:**
- <99> 세균 감수성 검사는 배치번호(Batch No.) RTA02인 아미카신 및 세페파임에 대해서 수행되었다. 상이한 미생물에 대한 아미카신과 세페파임의 배합물을 취하여 약물의 개별적인 성분과 비교해서 배합물의 효능을

분석하였다. 데이터에서 최고, 고, 저 및 최저로서 언급된 상이한 농도가 선택되었다. 영역 크기는 mm로 구하였다. 아미카신과 세페파임의 활성은 대장균(*E.coli*), 페렴막대균, 페렴 연쇄구균, 엔테로코쿠스 파이칼리스균(*Enterococcus faecalis*), 슈도모나스 아우리기노사(*Pseudomonas auriginosa*), 황색포도상 구균에서 최상으로 보였다. 상기 배합물은 개별의 성분보다 양호한 효과를 발휘하는 것으로 밝혀졌다.

<100> **비율 결정 검사:**

<101> 비율 결정 검사는 배취번호 RTA02인 아미카신 및 세페파임에 대해서 수행되었다. 상이한 미생물에 대한 아미카신과 세페파임의 배합물의 상이한 비율을 취하였다. 상이한 비율에 대한 용균 영역은 mm로 구하였다. 아미카신과 세페파임의 양은 20 mcg가 되도록 취하였다. 용균 영역은 1:4 비율로 취한 아미카신 세페파임의 배합물에서 최상으로 결정되었다.

<102> **안정성 검사:**

<103> 촉진 안정성 검사는 6개월의 기간 동안 아미카신과 세페파임 배합물에 대해서 수행되었다. 이 배합물은 안정적인 것으로 밝혀졌다.

<104> **독성 시험:**

<105> 동물 행동, 급성 및 아급성(sub acute) 독성 검사는 설치류에 대해서 수행되었다. 제안된 인간 용량보다 30배까지 높은 배합 용량이 실험 동물에 대해서 부여되었다. 제안된 용량에서의 배합물은 비독성인 것으로 밝혀졌다.

표 1

대장균에 대한 아미카신 세페파임 배취번호 RTA02,
아미카신 세페파임 배합물의 세균 감수성 데이터

농도	세페파임 영역 (mm)	아미카신 영역 (mm)	배합물 영역 (mm)
최고	32.24	30.90	32.85
고	30.16	29.02	31.12
저	24.20	22.06	24.80
최저	16.42	15.02	17.22

표 2

페렴막대균에 대한 아미카신 세페파임 배취번호 RTA02,
아미카신 세페파임 배합물의 세균 감수성 데이터

농도	세페파임 영역 (mm)	아미카신 영역 (mm)	배합물 영역 (mm)
최고	36.02	34.98	36.62
고	32.35	31.25	33.78
저	31.96	31.02	32.00
최저	30.83	29.98	31.56

표 3

페럼 연쇄구균에 대한 아미카신 세폐파임 배취번호 RTA02,
아미카신 세폐파임 배합물의 세균 감수성 데이터

농도	세폐파임 영역 (mm)	아미카신 영역 (mm)	배합물 영역 (mm)
최고	30.32	26.58	32.54
고	28.10	24.28	30.12
저	23.02	18.34	23.27
최저	19.54	12.32	21.66

표 4

엔테로코쿠스 파이칼리스균에 대한 아미카신 세폐파임 배취번호 RTA02,
아미카신 세폐파임 배합물의 세균 감수성 데이터

농도	세폐파임 영역 (mm)	아미카신 영역 (mm)	배합물 영역 (mm)
최고	28.98	27.29	30.04
고	25.52	23.24	25.97
저	19.92	17.97	20.51
최저	12.65	08.05	16.98

표 5

슈도모나스 아우리기노사에 대한 아미카신 세폐파임 배취번호 RTA02,
아미카신 세폐파임 배합물의 세균 감수성 데이터

농도	세폐파임 영역 (mm)	아미카신 영역 (mm)	배합물 영역 (mm)
최고	30.94	26.93	31.06
고	27.56	21.81	29.10
저	18.81	16.05	20.46
최저	12.08	09.81	14.99

표 6

황색포도상 구균에 대한 아미카신 세폐파임 배취번호 RTA02,
아미카신 세폐파임 배합물의 세균 감수성 데이터

농도	세 폐 파 임 영역 (mm)	아미카신 영역 (mm)	배 합 물 영역 (mm)
최 고	31.06	28.92	32.80
고	28.44	24.42	30.08
저	21.18	18.79	23.27
최 저	16.24	10.09	17.41

표 7

생존 데이터, 아미카신 세폐파임 배취번호 RTA02
스위스 알비노 마우스들

군	대조군	X	2X	10X	20X	30X
용량	희석제	0.9 mg/20g	1.8 mg/20g	9.0 mg/20g	18.0 mg/20g	27.0 mg/20g
일	생존 마우스들의 수 / 초기 마우스들의 수					
0	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6
1	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6
2	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6
3	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6
4	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6
5	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6
6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	5 / 6
7	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	6 / 6	5 / 6

표 8

용균 영역을 나타내는 비율 결정 연구

아미카신 : 세 폐 파 임 비	페 럼 막 대 균 (mm)	페 럼 연쇄 구균	엔테로코쿠 스 파이칼 리스균	슈도모나스 아우리기노사	황색포도상 구균	대장균 (mm)
1:1	26	23	23	21	24	26
1:2	29	25	27	26	26	25
1:3	32	31	29	29	30	28
1:4	35	32	31	31	33	30
4:1	34	27	26	30	32	29
4:2	31	23	27	26	25	28
4:3	29	29	29	27	30	27

표 9

금성 독성 데이터
아미카신 세폐과임 배취번호 RTA02
동물 행동 데이터

일	대조군	X	2X	10X	20X	30X	비고
용량		0.9 mg/20g	1.8 mg/20g	9.0 mg/20g	18 mg/20g	27 mg/20g	
1일	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	공격적	OK
2일	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	공격적	OK
3일	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	공격적	OK
4일	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	OK
5일	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	OK
6일	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	OK
7일	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	정상 행동	OK

<114>

표 10

급성 독성 데이터
아미카신 세페파임 배취번호 RTA02
스위스 알비노 마우스들에 대한 체중(g)의 요약

군	대조군	X	2X	10X	20X	30X
용량	희석제	0.9 mg/20g	1.8 mg/20g	9.0 mg/20g	18 mg/20g	27 mg/20g
일						
0	20.52	20.54	20.56	20.57	20.60	20.63
	6	6	6	6	6	6
1	20.50	20.51	20.55	20.56	20.58	20.61
	6	6	6	6	6	6
2	20.50	20.52	21.54	21.54	21.55	21.58
	6	6	6	6	6	6
3	20.51	20.50	20.53	20.52	20.50	20.50
	6	6	6	6	6	6
4	20.51	20.51	20.53	20.48	20.47	20.39
	6	6	6	6	6	6
5	20.45	20.44	20.41	20.39	20.36	20.33
	6	6	6	6	6	6
6	20.44	20.43	20.41	20.37	20.31	20.27
	6	6	6	6	6	5
7	20.43	20.43	20.39	20.37	20.26	20.16
	6	6	6	6	6	5

<115>

표 11

종래 기술 대 본 발명의 평균 비용 비교

종래 기술	본 발명	절약된 비용
평균 입원 시간 13일 @ Rs-1000/day = Rs-13000/-	평균 입원 시간 9일 @ Rs-1000/day = Rs-9000/-	입원당 Rs-4000/-
13일 동안의 세페파임 2g@250 bd 및 13일 동안의 아미카신 500mg@65 bd = 250×2×13 = Rs-6500/- + 65×2×13 = Rs-1690/- 총 비용 = Rs-8190/-	9일 동안의 세페파임 아미카신 @350 bd의 평균 비용 = 350×2×9 = Rs-5300/- 총 비용 = Rs-6300/-	치료비용당 Rs-1890/-

<116>

표 12

안정성 데이터

제품의 일반명: 정맥내 투여용의 세페파임 및 아미카신 배취 번호 : RTA02 제조일자 : 2004년 10월, 유효기한: 2006년 9월 개시일자: 2004년 10월 29일 포장: 유리 바이알
--

<117>

기간 (개월)	보존 조건	상세	동정	입상물	pH (3.0- 6.0)	BET	무균성	(a) 에세이	
								세페과임 표식 량의 90% 내지 110%	아미카신 표 식량의 90% 내지 110%
초기	-	크림색 분말	검사 통과	검사 통과	4.52	검사 통과	검사 통과	100.1	99.8
1	40℃/ 75%RH	어두운 크림색 분말	검사 통과	검사 통과	4.48	검사 통과	검사 통과	99.5	99.3
2	40℃/ 75%RH	황색조의 크림색 분말	검사 통과	검사 통과	4.41	검사 통과	검사 통과	99.0	98.5
3	40℃/ 75%RH	담황색 분말	검사 통과	검사 통과	4.31	검사 통과	검사 통과	98.2	97.6
6	40℃/ 75%RH	담황색 분말	검사 통과	검사 통과	3.91	검사 통과	검사 통과	97.4	96.9

<118> 비교: 1. 모든 절차는 표준온도와 압력에서 그대로 수행하였음

<119> 2. 40℃/75%RH에서 6개월간 안정한 제품

<120> 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.