(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[5]
A61K 31/71

(45) 공고일자 1992년05월25일
(11) 공고번호 특1992-0004098

(21) 출원번호	특1990-0006490	(65) 공개번호	특1990-0017596
(22) 출원일자	1990년05월08일	(43) 공개일자	1990년12월19일
(30) 우선권주장	349,608 1989년05월10일 미국(US)		
(71) 출원인 브리스톨-마이어즈 스퀴브 컴페니 스티븐 체스노프
미합중국 뉴욕주 뉴욕시 파아크 에베뉴 345(우편번호 : 10154)

(72) 발명자 우브라니 브이. 벤카타람
미합중국 뉴욕주 엔.시라큐즈 슈가우드 레인 5704(우편번호 : 13212)
미리암 케이. 프란치니
미합중국 뉴욕주 시라큐즈 매디슨 스트리트 #106 917(우편번호 : 13210)
죠셉 비. 보가더스
미합중국 뉴욕주 만리우스 펜스톡 웨이 8239(우편번호 : 13104)

(74) 대리인 박장원

심사관 : 이병현 (책자공보 제2783호)

(54) 레베카마이신 동족체의 안정 용액 및 그의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

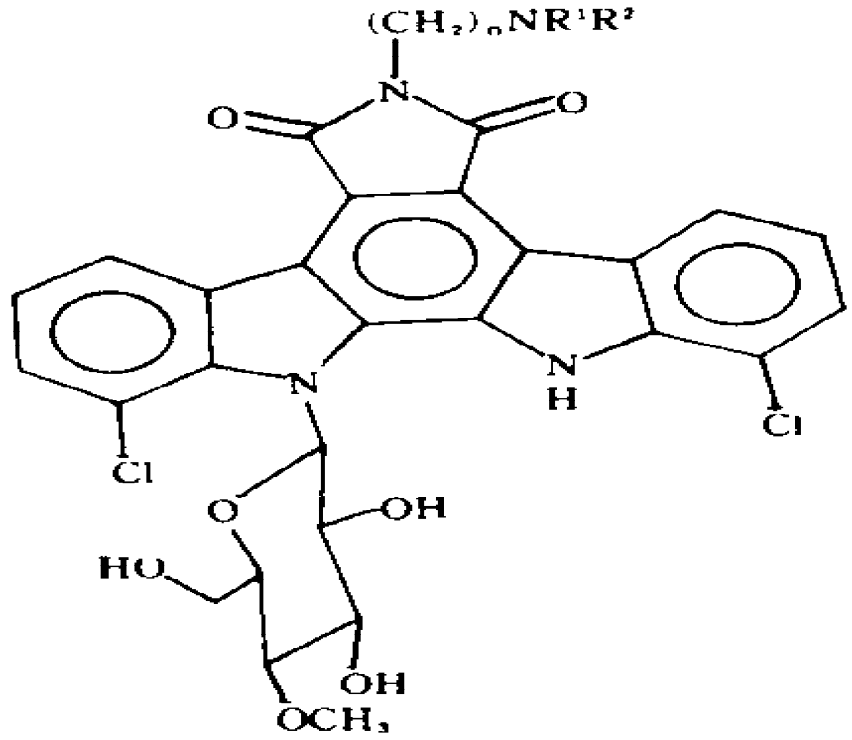
[발명의 명칭]

레베카마이신 동족체의 안정 용액 및 그의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항종양 화합물인 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신 및 이를 제조하는 바람직한 제조방법에 관한 것이다.

Kaneko등은 미국특허 제 4,785,085호에서 다음식을 가진 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신을 포함하는 레베카마이신 동족체를 개시하였다.



(상기식중 n은 2이고 R^1 및 R^2는 각각 에틸임). Kaneko등의 미국특허 제 4,785,085호에서 이 화합물은 6-(2-디에틸 아미노에틸)레베카마이신으로 언급되며 그의 제조방법이 상기 특허의 실시예 1에 기재되어 있고 상기 특허의 표 3에는 실험 동물계에서의 종양발육억제에 대한 그의 효과가 실려 있다. 그러나, 이 화합물은 주사용 수용액을 생성하기 위해 물에 첨가할 때 충분히 용해하지 않는 대신, 현탁액을 형성한다.

상기 Kaneko등의 특허 제 9 컬럼의 9-41행에는 산부가 및 염기성 염을 생성함으로써 레베카마이신 동족체의 용해성을 증가시키려는 기술이 제시되어 있다. 상기 Kaneko등의 특허의 실시예 2에는 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카미이신의 염산염을 제조하는 방법이 기재되어 있는데 여기에서는 6-(2-디에틸 아미노에틸)레베카마이신 염산염이라 칭해져 있으며 상기 특허의 표 3에는 실험 동물계에서 종양 발육을 억제시키는데 대한 그의 효과가 개재되어 있다.

8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 산부가염(그의 염산염 포함)과 관련해서 직면하는 문제점은 유리염기와 반응시킨 산 1몰 당량을 함유하는 결정성 산부가염을 약리적 투여형태로 사용하기에 충분한 농도로 또는 희석하기 위해 물에 첨가할 때, 충분히 자기 안정적인 수용액을 형성하지 않는다는 것이다. 장기간의 연구결과, 약리적 조성물로서 허용되는 기간인 실온에서의 최소한 2년보다도 더 짧은 기간만에 상기 물질이 물리적으로 매우 불안정한 것으로 밝혀졌다. 이러한 예기치 못한 물리적 불안정성에는 겔화, 침전, 혼탁 및 액체 결정성상의 형성을 꼽을 수 있으며 특히 후자는 결정성 염의 용액을 실제로 사용하거나 주사용 용액을 제조하기 위해 물과 희석시킬 때 바람직스럽지 못하다.

본 발명의 목적은 실온에서 적어도 2년의 기간동안 실질적으로 이화학적으로 안정한 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 주사용 수용액 또는 주사용 희석 수용액을 제공하는 것이다.

이하 "안정한"이라는 용어는 달리 특정되지 않는 한 빛이 차단된 조건하에서(불투명 물질로 빛을 가리거나 또는 호박 유리용기내에서 용액을 저장하는 등) 실온에서 적어도 2년의 기간동안 실제로 물리.화학적으로 안정하다는 의미로 사용된다. "실제로 화학적으로 안정한"이라는 용어는 분석결과 최초에 용해된 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 95중량%가 용액중에 여전히 있는 상태를 말한다. "실제로 물리적으로 안정한"이라는 용어는 겔, 침전물, 혼탁 또는 액체 결정성상, 도는 기타 용액을 주사용으로 하기에 부적합하게 만드는 특별한 것이 실제로 생성되지 않은 것을 의미한다.

본 발명에서 물중에서 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 유효농도와 함께 특정량의 어떠한 산을 사용하면 상기 농도의 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 안정한 수용액이 제공된다는 것이 밝혀졌다. 상기의 산들은 그의 1몰 당량이 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신을 안정화시키는 약리적으로 허용되는 산들이다. 상기 1몰 당량을 초과하는 양으로 산을 사용하여 pH를 4 미만이 되게 한다. 1몰 당량의 양으로 산을 사용하면 본 발명의 잇점이 제공되지 않는다. 그러므로, 수용액중에 생성된 결정성 산부가염 자체는 안정한 용액을 제공하지 않을 것이다.

실온에서 안정하다는 것 이외에도, 본 발명의 용액은 저온, 예컨대 냉장온도나 수송 또는 저장중에 직면하게 되는 추운 조건하에서도 용해성이 증가되었다.

본 발명의 안정 용액은 (a) 물, (b) 유효 투여량의 50mg/ml 물 이하 농도에서 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신, 및 (c) 안정 pH 3-4 범위를 제공하도록 1몰 당량을 초과하는 양의 약리적으로 허용하는 산(이 산이 1몰 당량 존재하면 상기 (b)를 가용화시킬 수 있는 그러한 산)으로 구성된다.

본 발명에서 "유효 투여량"이라 함은 그 자체로 투여하거나 또는 희석한 후에 투여할 때 항종양 유효량을 의미한다.

"몰 당량" 또는 "몰 해당량"이라 함은 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신 0.1몰에 대해, 그 염기를 완전히 중화시키는데 산 1.0몰 당량이 요구됨을 의미한다. 그러므로 타르타르산과 같은 이가산의 경우, 1.0몰의 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신은 1몰 당량의 산을 위해서는 산 0.5몰을 요구하고 1몰 당량을 초과하기 위해서는 0.5몰 이상의 산을 요구한다.

상기의 안정 수용액을 제조하는 바람직한 방법은 (a) 최소한 1mg/ml 물의 농도로 물중에 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신 현탁액을 생성시키고 (b) 안정한 pH 3-4 범위를 제공하도록 약리적으로 허용되는 산(이 산이 1몰 당량 존재하면 상기 (a)단계에서 생성된 현탁액중의 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신을 가용화시킬 수 있는 그러한 산)을 1몰 당량을 초과하는 양으로 첨가하는 단계로 이루어진다.

본 발명자들은 먼저 본 발명의 안정 용액을 설명하고자 한다.

수분함량은 주사용 용액에 제조에 적합하여야만 한다. 예컨대, 주사용수(Water for Imjection) , USP(미국 약전).

8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신은 적어도 0.1mg/ml 물의 농도, 빈번하게는 적어도 1mg/ml 물의 농도, 또는 적어도 5mg/ml 물의 농도로 존재하여야 하는데, 이는 이러한 농도가 유효한 항종양 주사농도 범위를 제공하거나 또는 이 농도범위로 희석될 수 있기 때문이다. 상한치는 상기의 산 성분(c)의 가용효과에 의해 허용되는 값이며 상기 산 1몰 당량에 의한 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 산부가염의 용해도에 의해 결정한다. 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 농도는 용액이 냉장조건, 즉 2-8℃에 노출될 때 결정화가 일어나게 하지 않는 정도가 되어야 한다. 일반적인 상한치인 50mg/ml는 독성시험에서 유추된 약물의 최고 투여량보다 더 많게 그리고 유효 투여량으로 희석시킬 수 있는 양이 되도록 선택한 것이다.

상술한 바와 같이, 산 성분(c)는 약리적으로 허용되어야만 한다. 이는 산 성분(c)가 유기염기의 독성에 중대한 영향을 미치지 않는 것이어야 함을 의미하는 것이다.

산 성분(c)는 그의 산부가염(유리염기와 1몰 당량의 산으로부터 생선된)용해도가 실온, 물중에서 25mg/ml를 초과하는 것이 바람직하다. 이러한 용해도 기준을 만족시키는 약리적으로 허용되는 산 성분(c)에는 예컨대, L-(+)-타르타르산, D, L-말산, L-(-)-말산, 시트르산, L-(+)-락트산, 락토바이온산, 메탄술폰산, 인산, 피로글루탐산, 숙신산 및 황산을 들 수 있다. 이 중 가장 바람직한 산은 L-(+)-타르타르산이다.

상술한 바와 같이, 산 성분(c)는 (b)에 대해 몰 당량을 초과하여 존재하여 pH 범위 약 3-4를 제공한다. 상한 pH 약 4는 안정 용액을 제공하도록 꼭 지켜져야 한다(즉, 물리적 안정). 비록 pH 3 미만의 제제가 안정하기는 하지만, 이러한 산성 pH는 생리적인 허용성 측면에서는 바람직스럽지 않다. 바람직하게는 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 농도가 약 10-25mg/ml 물인 경우 성분(c)가 pH 범위 약 3.0-3.6을 제공하도록 존재하는 것이 좋다.

더욱 바람직하게는, 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신에 대해 성분(c)로서 타르타르산을 1몰 당량 사용하는 것이 좋다. 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신이 25mg/ml 물의 농도로 존재하는 경우에는, pH 3.2가 제공된다. 기술분야에 잘 알려진 바와 같이, 이 조성물을 물로 희석하면 용액의 pH가 거의 중성부근으로 증가한다. 동일한 활성 농도에도 불구하고 순도에 있어서의 차이가 조그만 pH 변화를 야기할 수 있음을 주의하여야 한다.

상술한 바와 같이, 본 발명의 용액을 제조하는 바람직한 방법은 물중에 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 현탁액을 생성시킨 다음 산 성분을 첨가하여 요구되는 pH를 제공하는 것이다. 이 다음 교반, 예컨대 실온에서 5-15시간 동안 교반시킨다. 미미한 혼탁은 여과에 의해 쉽게 제거될 수 있다.

다른 한편, 본 발명의 용액은 먼저 산을 물에 첨가한 다음 활성성분 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신을 첨가하거나 또는 산과 활성물질을 용기에 첨가한 다음 물을 첨가함으로써 만들 수 있다.

가열, 격렬한 교반, 초음파 처리 등과 같은 기술분야에 알려진 방법을 이용하여 용해율을 높일 수 있다.

본 발명의 용액은 또한 산부가염을 물에 첨가한 다음 (8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 초기 요구 용해도가 제공되도록 산으로부터 생성된) 산부가염중에 존재하는 동일한 산을 이용하거나 또는 성분(c)의 기준을 만족시키는 다른 산을 이용하여 pH 3-4 범위로 조정하여 제조할 수도 있다.

예컨대 실험용 동물숙주와 같은, 악성종양에 걸린 포유류 숙주를 치료하는 치료적 용도에 있어서, 본 발명의 용액은 종양의 발육을 억제하는 유효량, 즉, 종양발육 억제 투여량만큼 투여되어야 한다. 일반적으로, 종양억제 투여량은 1일 약 0.1-100mg/kg 동물체중의 범위가 될 것이다. 화합물의 바람직한 투여량은 실제로 치료받는 동물, 종양의 위치, 종양의 유형, 및 투여경로에 따라 크게 변화될 것임을 이해하여야 한다. 항신생조직제의 활성을 변형시키는 많은 인자는 본 발명이 속하는 분야의 숙련자가 고려하여야 할 것으로, 예컨대 숙주의 연령, 체중 및 성별, 식이, 투여시기, 배설률, 상태 및 질병의 위중도를 들 수 있다. 주어진 일체의 조건에 대한 최적 투여(또는 적용)는 통상적인 투여량 결정시험을 이용하면 숙련기술가에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

본 발명의 용액은 주사량이 필요투여량을 제공하면 그 자체로 주사하는데 사용가능하고 주사량이 투여량에 비해 너무 높으면 투여를 위해 희석될 수도 있다. 희석은 주사용수 USP, 염수, 5% 덱스트로오스 용액등으로 수행한다. 주사가능농도는 물 1ml당 유리염기 관점에서 0.1-50mg/ml 범위이다.

다음의 실시예는 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하기 위한 것으로서 본 발명의 범위를 이에 의해

한정시키고자 함은 아니다.

[실시예 I]

유리염기, 즉 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신 249.2mg/ 96.2% 순도의 L-(+)타르타르산 54.0mg 및 멸균 주사용 멸균수 20ml로부터 12mg/ml(물 1ml당 유리염기)의 용액을 다음과 같이 제조하였다 : 유리염기를 물에 현탁시킨 다음 산을 첨가하였다. 다음 빛을 차단하기 위해 알루미늄 호일로 감싼 납유리 용기 중에서 실온으로 하여 밤새 교반시켰다. 다음 얻어진 약간 혼탁한 용액을 0.2마이크론의 Acrodisc CR 필터를 통해 여과시켜 맑은 활색용액을 얻었다. 이 제조물은 유리염기대 산의 몰 비율이 1 : 1이다. 여과된 용액의 pH는 3.6이었다.

유리염기 520.15mg과 타르타르산 112.6mg을 이용한 것을 제외하고는 상술한 것과 유사하게 용액을 제조하면, 유리염기 25mg/ml(물 1ml당 유리염기)과 타르타르산을 1 : 1몰 비율로 함유하고 pH가 3.2인 용액이 수득된다.

[실시예 II]

8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신 (96% 순도)10.40g, L-(+)-타르타르산 2.26g 및 USP 주사 용수 약 1000ml로부터 10mg/ml(물 1ml당 유리염기) 용액을 다음과 같이 제조하였다 : 주사용수에 부분적으로(요구량의 90%) 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신을 현탁시켰다. 다음 L-(+)-타르타르산을 첨가하고, 밤새 이 현탁액을 교반하여 약간 혼탁한 용액을 생성시켰다. 다음 주사용수 약 1000ml를 첨가하고, Gelman Capsule Filter(P/N 12120)를 통해 질소압하에서 용액을 무균적으로 여과하여 멸균수기에 수집하였다. 이 용액을 USP 타잎 I 납유리 앰플(10ml/앰플)에 무균적으로 충진시켰다. 이 앰플을 멸균 질소가스로 씻어내리고 밀봉시켰다. 이 용액은 유리염기와 타르타르산을 1 : 1의 몰 비율로 함유하고 pH는 3.5였다.

56℃ 이상은 온도에서 4주간 행한 저장시험에서 물리학적으로 아무런 변화를 일으키지 않았으며, 이는 차광상태에서 2-30℃에서 적어도 2년간의 저장기간을 암시한다.

정맥 침제에 의한 투여를 위해서, 수득된 용액을 예컨대, 주사용수 USP 또는 5% 덱스트로오스 용액과 함께 물 1ml당 유리염기 1mg이 되게 희석할 수 있다. 희석된 용액은 정상적인 실내 광 조건하에서 24시간 동안 물리적으로 안정한 것으로 관찰되었다.

[실시예 III]

몰 ml당 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신 25mg을 함유하는 용액을 산과 함께 제조하고 산대 염기의 몰 비율을 다음과 같이 하였다. 이들은 56℃에서 4주일간 빛 차단하에 저장하여 다음과 같은 결과를 얻었다 :

산	pH	물리적 안정성 결과	용액중 잔유염기 %
L-(+)-타르타르산(1산 : 1염기)	3.2	변화 없음	96
L-(+)-타르타르산(1산 : 2염기)	5.1	겔 형성	분석하지 않음
L-(-)-말산(1.7산 : 1염기)	3.4	변화 없음	100
L-(-)-말산(1산 : 1염기)	3.8	침전물 생성	94
인산(1.2산 : 1염기)	3.5	변화 없음	99
인산(1산 : 1염기)	4.5	혼탁용액 생성	98
L-(+)-락트산(2.5산 : 1염기)	3.6	변화 없음	100
숙신산(4산 : 1염기)	3.5	변화 없음	99
락토바이온산(3산 : 1염기)	3.3	변화 없음	102

상기 기재내용은 물리적 안정을 얻는데 있어서의 pH의 중요성을 가리키고 있다. 상기 시험중 물리적으로 아무런 변화가 없는 것은 차광상태에서 2-30℃로 하여 저장했을 때 적어도 2년간 물리적으로 안정함을 예견하는 것이다.

상술한 용액은 또한 1주일 동안 -20℃~실온사이를 5회 순환시키는 냉동/해동 시험도 거치게 하였다. 상기의 물리적으로 안정한 것으로 관찰된 용액은 이 시험에도 물리적으로 안정하였으며 이는 상기 용액이 냉장되거나 또는 유해한 결과없이 심지어 냉동될 수 있음을 가리키는 것이다.

[실시예 IV]

타르타르산과 함께 제조된 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신 용액을 Cancer Chmother.Repts., 3, 1-103(1972)에서 보고된 Geran 등에 의한 방법에 따라 이식된 마우스 백혈병 p-388에 대한 항종양 활성에 대해 시험하였다. 스크리닝 공정에는 1×10^6개의 복수 세로포 복강 감염된 CDFI 암컷마우스(18-22그램)에게 시험 화합물을 복강내 투여하고, 1×10^6개의 복수 세포로 정맥 감염된 CDFI 암컷 마우스(18-22그램)에게 정맥내 투여하였다. 제 1일(이식일)에 약물요법을 시작하여 5일 연속하여 하루에 1회씩 주사하였다. 타르타르산을 유리염기와의 몰 비율 1 : 1로 하는 물 1ml당 유리염기 25mg의 농도의 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신 용액을 이용하여, 복강주사시에는 0.5ml, 정맥주사시에는 0.2ml가 함유되도록 희석하여 투여량을 만들고 다음에 "본 발명예"라 칭하였다. 다음의 결과

에서, MST는 평균 생존기간을 일수로 나타낸 것이다 ; %/TC는 시험 동물의 평균 생존기간을 대조군 동물의 평균 생존기간으로 나눈다음 100을 곱한 값이다 ; AWC는 5일째 되는 날의 평균 체중변화를 그램단위로 나타낸 것이다. 비교 목적을 위하여 미토마이신 C를 포함시켰다. 복강시험 결과는 다음과 같았다 :

약 물	투여량, 복강 mg/kg/주사	MST	% T/C	AWC
미토마이신 C	4.8	20.5	205	-0.6
	3.2	20.5	205	-0.1
본 발명예	24	15.5	155	-0.8
	18	16.5	165	-1.0
	12	15.0	150	0.1
대조군		10	100	1.6

정맥시험 결과는 다음과 같았다.

약 물	투여량, 정맥 mg/kg/주사	MST	% T/C	AWC
미토마이신 C	4.8	12.0	160	-0.1
	3.2	11.0	147	-0.4
	1.6	9.5	127	0.4
본 발명예	96	12.5	167	-0.7
	80	12.0	160	0.3
	64	11.0	147	0.3
	48	10.0	133	1.4
대조군		7.5	100	1.4

상술한 결과는 본 발명에 따라 타르타르산을 함유하는 용액이 항신생조직 활성을 가짐을 가리킨다.

기술분야의 숙련자들은 여러 가지 변화가 생길 수 있음을 이해할 것이다. 그러므로, 본 발명의 범위는 청구범위에 의해 정의되어야 할 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

(a) 물, (b) 유효 투여량의 50mg/ml 물 이하 농도에서 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신, 및 (c) 안정 pH 3-4 범위를 제공하도록 1몰 당량을 초과하는 양의 약리적으로 허용되는 산(이 산이 1몰 당량 존재하면 상기 (b)를 가용화시킬 수 있는 그러한 산임)으로 이루어짐을 특징으로 하는 안정 용액.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 산이 pH 3.0-3.6 범위를 제공하도록 첨가되는 것이 특징인 안정 용액.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 산은 그것과 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신과의 산부가염이 실온에서 물에서의 용해도가 25mg/ml를 초과하는 것이 특징인 안정 용액.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 산이 L-(+)-타르타르산, D,L-말산, L-(-)-말산, 시트르산, L-(+)-락트산, 락토바이온산, 메탄술폰산, 인산, 피로글루탐산, 숙신산 및 황산중에서 선택되는 것이 특징인 안정 용액.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 산이 L-(+)-타르타르산, L-(-)-말산, 인산, L-(+)-락트산, 숙신산 및 락토바이온산 중에서 선택되는 것이 특징인 안정 용액.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 산이 L-(+)-타르타르산인 것이 특징인 안정 용액.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 L-(+)-타르타르산과 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신이 동몰량으로 존재하는 것이 특징인 안정 용액.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신이 10mg/ml 물의 농도로 존재하는 것이 특징인 안정 용액.

청구항 9

제 7 항에 있어서, 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신이 25mg/ml 물의 농도로 존재하는 것이 특징인 안정 용액.

청구항 10

(a) 최소한 1mg/ml 물의 농도로 물중에 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신 현탁액을 생성시키고 (b) 안정한 pH 3-4 범위를 제공하도록 약리적으로 허용되는 산(이 산이 1몰 당량 존재하면 상기 (a)단계에서 생성된 현탁액중의 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신을 가용화 시킬 수 있는 그러한 산)을 1몰 당량을 초과하는 양으로 첨가함을 특징으로 하는 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 안정 수용액의 제조방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 (a)단계에서 상기 산을 pH 범위 3.0-3.6이 되도록 첨가하는 것이 특징인 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 안정 수용액의 제조방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 산이 L-(+)-타르타르산인 것이 특징인 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 안정 수용액의 제조방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신에 상기 산을 동몰량 첨가하는 것이 특징인 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 안정 수용액의 제조방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서, (a)단계에서 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 농도가 10mg/ml인 것이 특징인 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 안정 수용액의 제조방법.

청구항 15

제 13 항에 있어서, (a)단계에서 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 농도가 25mg/ml인 것이 특징인 8-N-(디에틸 아미노에틸)레베카마이신의 안정 수용액의 제조방법.