(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 477/20

(45) 공고일자 2002년10월31일
(11) 등록번호 10-0344479
(24) 등록일자 2002년07월04일

(21) 출원번호 10-1998-0700717
(22) 출원일자 1998년01월26일
번역문제출일자 1998년01월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US1997/08831
(86) 국제출원일자 1997년05월23일
(81) 지정국 국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 대한민국 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리투아니아 AP ARIPO특허 : 가나 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드
EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄
EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴

(65) 공개번호 특1999-0036052
(43) 공개일자 1999년05월25일
(87) 국제공개번호 WO 1997/45430
(87) 국제공개일자 1997년12월04일

(30) 우선권주장 60/018,518 1996년05월28일 영국(GB)
9612668.5 1996년06월18일 영국(GB)

(73) 특허권자 머크 앤드 캄파니 인코포레이티드
미국 뉴저지 07065 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126
(72) 발명자 짐머만 제프리 에이.
미국 뉴 저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
윌리암스 존 엠.
미국 뉴 저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
버그퀴스트 폴 에이.
미국 뉴 저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
디미첼 리사 엠.
미국 뉴 저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
듀보스트 데이비드 씨.
미국 뉴 저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
카우프만 마이클 제이.
미국 뉴 저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
시들러 다니엘 알.
미국 뉴 저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
헌크 윌리암 에이.
미국 뉴 저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
(74) 대리인 이병호

심사관 : 이유형

(54) 카바페넴항생물질을안정화시키는방법

명세서

배경기술

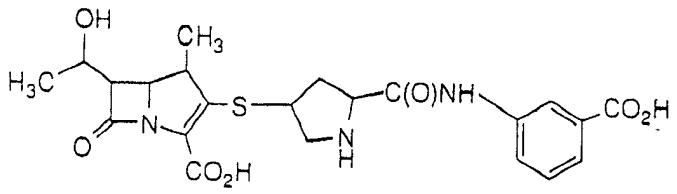
<1> 본 발명은 카바페넴 항생물질 조성물, 안정화된 형태의 항생물질 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 당해 조성물은 그램 양성 및 음성, 호기성 및 혐기성 세균을 포함하는, 감염성 질환의 치료에 사용할 수 있다. 당해 조성물은 베타-락타마제에 대한 우수한 안정성과 유리한 지속 활성을 제공한다.

<2> 발명의 요약

<3> 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 안정화된 형태, 프로드럭(prodrug) 또

는 이의 수화물을 이산화탄소 공급원과 배합하여 함유하는 약제학적 조성물이 기술되어 있다.

화학식 I



발명의 상세한 설명

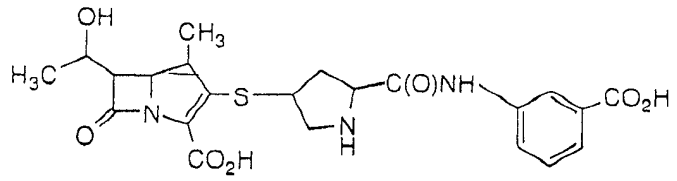
<5> 본원에서 사용되는 용어 "안정화된 형태"는 화학식 II의 화합물로 나타낸 바와 같이 피롤리딘 질소원자에 형성된 카바메이트 그룹을 갖는 화합물을 의미한다. 상기 카바메이트는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염, 프로드럭 또는 이의 수화물을 탄산나트륨 또는 탄산수소나트륨과 같은 이산화탄소 공급원과 혼합함으로써 수득할 수 있다. 이의 예는 화학식 II 및 화학식 IIa 내지 IIg의 화합물이다.

<6> 용어 "프로-드럭"은 하이드록시에틸 측쇄의 하이드록실에 연결된 제거가능한 그룹(카바페넴 핵의 위치 6), 카바페넴 핵의 3번 위치에 카복실산을 갖거나 측쇄의 페닐 환 상에 메타-카복실산을 갖는 화합물을 의미한다. 프로-드럭을 형성하는데 유용한 그룹은 본원의 교시로부터 의화학자에게 명백하여야만 한다. 예로서는 알릴, 아세틸, 벤질옥시카보닐, 메톡시메틸, 3급-부톡시카보닐 및 트리메틸실릴 등이 포함된다.

<7> 용어 "수화물"은 물과 물리적으로 결합된 화학식 I 및 II의 화합물을 포함하는 통상적인 의미로 사용된다.

<8> 본 발명은 화학식 I의 카바페넴 항생물질 화합물, 이의 염, 이의 안정화된 형태, 이의 프로드럭 및 이의 수화물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

<9> 화학식 I

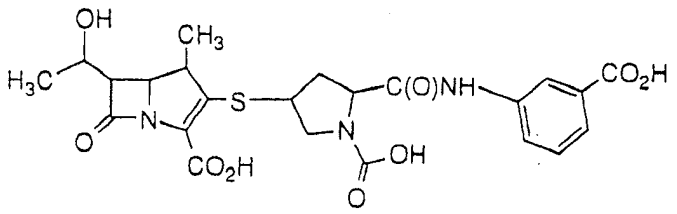


<11> 화학식 I의 화합물은 정맥내 및 근육내 투여에 특히 유용한 카바페넴 항생물질이다.

<12> 본 발명의 양태에 있어서, 약제학적 조성물은 용해시 pH 약 6.0 내지 약 9.0을 제공하는 약제학적으로 허용되는 완충제로 제형화된다. 예를 들면, 탄산수소나트륨이 약제학적으로 허용되는 바람직한 완충제이다. 바람직하게는 용해시 조성물의 pH는 약 6.2 내지 약 8.5이다.

<13> 본 발명의 다른 양태에 있어서, 하기 화학식 II의 안정화된 화합물 형태가 포함된다. 일반적으로, 용해시 이산화탄소를 제공하는 임의의 화합물을 화학식 I의 화합물을 함께 사용하여 화학식 II의 화합물과 형성할 수 있다.

화학식 II



<15> 본 발명의 조성물은 알반적으로 이산화탄소 공급원을 사용하여 제형화된다. 바람직한 이산화탄소 공급원은 이산화탄소(이체, 액체 또는 고체), 탄산염 및 중탄산염, 더욱 바람직하게는 탄산나트륨 및 탄산수소나트륨이고, 이를 제형 속에 혼입함으로써 용해시의 적당한 pH, 예를 들면 약 6.2 내지 8.5를 수득할 수 있다. 화학식 I의 일나트륨염의 원래의 pH는 약 5.4이다.

<16> 화학식 I의 화합물은 본원에서 참조로 인용한 베트 등(Betts, et al.)의 1995년 12월 26일에 허여된 미국 특허 제5,478,820호의 교시에 따라 합성할 수 있다. 이산화탄소를 생성하는 화합물, 예를 들면

탄산나트륨 또는 탄산수소나트륨과 혼합된 동결건조되거나 동결건조되지 않은 형태의 화학식 Ⅰ의 화합물은 화학식 Ⅱ의 화합물로 전환된다.

<17> 일반적으로, 화학식 Ⅱ의 화합물은 화학식 Ⅰ의 화합물을 이산화탄소 공급원과 혼합한 후, 혼합물을 적합한 용매 속에 용해시켜 합성할 수 있다. 화학식 Ⅰ의 화합물은 이산화탄소 공급원과 배합하고, 배합물을 용해시키고, 일반적으로 화학식 Ⅱ의 화합물을 제조할 수 있다.

<18> 다수의 경우에, 수성 용매 속에 화학식 Ⅰ의 화합물을 이산화탄소 생성 화합물과 함께 용해시키고, 생성 조성물은 동결건조시킴으로써 화학식 Ⅱ의 화합물을 함유하는 혼합물을 제공하는 것이 바람직하다.

<19> 용해시 시간의 경과에 따라 화학식 Ⅱ의 화합물(화학식 Ⅱ 및 Ⅱa 내지 Ⅱg의 화합물)은 화학식 Ⅰ의 화합물(화학식 Ⅰ 및 화학식 Ia 내지 화학식 Ic의 화합물)로 전환된다.

<20> 화학식 I의 화합물은 이산화탄소 생성 화합물과 배합된 분말일 수 있으므로, 용해 또는 재구성시 화학식 II의 화합물, 또는 이의 염, 이의 프로드럭 또는 이의 수화물이 생성된다.

<21> 또한, 화학식 I의 화합물 및 이산화탄소 생성 화합물은 용액중에서 결합되어 화학식 II의 화합물을 형성하며, 이후 조성물이 동결건조되면 화학식 II의 화합물, 또는 이의 염, 이의 프로드럭 또는 이의 수화물을 함유하는 조성물이 제공된다.

<22> 조성물중에 사용된 탄산나트륨 또는 탄산수소나트륨의 양은 광범위한 범위내에서 변할 수 있다. 예를 들어, 제형중 탄산나트륨의 양은 약물 g당 탄산나트륨 약 0.025g의 하한치 내지 약물 g당 탄산나트륨 약 0.25g의 상한치의 범위에서 변할 수 있다. 또한, 제형중 탄산수소나트륨의 양은 약물 g당 약 0.025g의 하한치 내지 약물 g당 약 0.7g의 상한치의 범위에서 변할 수 있다. 희석하거나 재구성하는 경우 조성물의 pH를 조절하기 위한 기타 화합물이 포함될 수 있다. 이의 예에는 수산화칼륨, 수산화나트륨, N-메틸 글루카민 등이 포함된다.

<23> 특히 유익한 한가지 제형은 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 안정화된 형태, 이의 프로드럭 또는 이의 수합물 약 3 내지 6중량부, 바람직하게는 약 4.5중량부와 탄산수소나트륨 1중량부를 포함한다. 바람직하게는, 카바페넴은 일나트륨 염의 형태이다. 이러한 제형의 용해시 수득되는 pH는 약 6.5이다. 이러한 방식으로 약물을 제형화하면 용액중의 생성물 안정성이 연장된다.

<24> 특히 유익한 또다른 제형은 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 안정화된 형태, 이의 프로드럭 또는 이의 수화물 약 4 내지 10중량부 및 바람직하게는 약 6.7중량부와 탄산나트륨 1중량부를 포함한다. 바람직하게는, 카바페넴은 일나트륨염의 형태이다. 이러한 제형의 용해시 수득되는 pH는 대략 7.5이다. 이러한 방식으로 약물을 제형화하면 용액중의 생성물 안정성이 연장된다.

<25> 상술된 바와 같이, 화학식 Ⅰ 또는 Ⅱ의 화합물은 동결건조된 형태 또는 동결건조되지 않은 형태로 사용될 수 있다. 동결건조된 형태는 표준 동결건조기술을 사용하여 제조한다.

<26> 또한, 본 발명의 조성물은 추가의 성분을 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물은 주사에 의해 투여되는 것이 바람직하기 때문에, 각종 희석제, 완충제, 방부제, 국소 마취제, 강장 조절제 및 기타 성분을 포함할 수 있다.

<27> 대표적인 희석제의 예에는 멸균 주사용수, 표준 염수, 덱스트로즈 용액 5%(D5W), 락테이트화 링게르 용액 등이 포함된다. 희석제는 표준 염수 또는 멸균 주사용수가 바람직하다.

<28> 대표적인 완충제의 예에는 인산이수소나트륨과 같은 인산염 완충액, 시트르산나트륨과 같은 시트레이트 완충제, 메글루민 및 트리(하이드록시메틸)아미노메탄이 포함된다.

<29> 대표적인 방부제의 예에는 부틸하이드록시아세톤(BHA), 부틸하이드록시톨루엔(BHT) 및 벤즈알코늄 클로라이드가 포함된다.

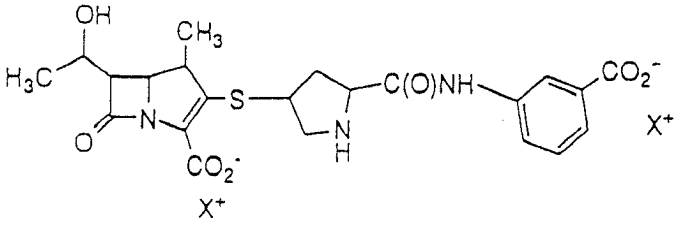
<30> 대표적인 국소 마취제의 예에는 벤조카인, 리도카인, 노바카인, 폰토카인 등이 포함된다.

<31> 대표적인 강장 조절제의 예에는 염화나트륨, 만니톨, 덱스트로즈, 글루코즈, 락토즈 및 수크로즈가 포함된다.

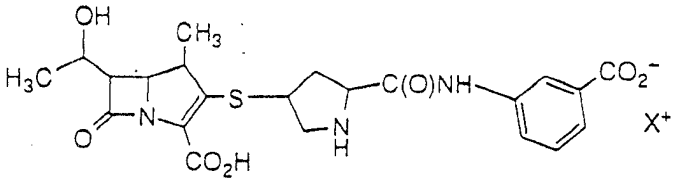
<32> 대표적인 약제학적 부형제의 예에는 물, 만니톨, 솔비톨, 덱스트로즈, 락토즈, 글루코즈, 덱스트란, 수크로즈, 말토즈, 젤라틴, 소 혈청 알부민(BSA), 글리신, 만노즈, 리보즈, 폴리비닐피롤리딘(PVP), 셀룰로즈 유도체, 글루타민, 이노시톨, 칼륨 글루타메이트, 에리트리톨, 세린 및 기타 아미노산이 포함된다.

<33> 화학식 Ⅰ의 화합물을 적합한 양의 탄산나트륨 또는 탄산수소나트륨을 함께 약제학적 조성물로 제형화하는 경우, 본원에 기술된 종의 일부 또는 전부를 희석 또는 재구성하면서 당해 제형중에 포함시킬 수 있다. 화학식 Ⅰ의 화합물은 불안정한 유리 산 형태를 나타낸다. 따라서, 화학식 Ia 내지 Ic와 같은 화학식 Ⅰ의 각종 염 형태도 본원에 포함된다.

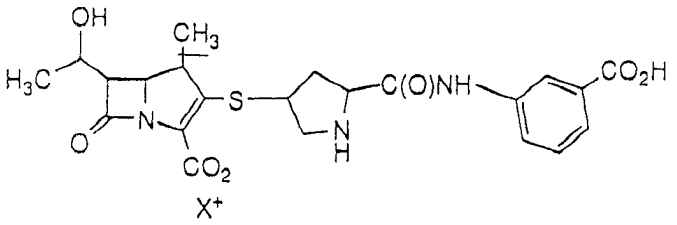
화학식 Ia



화학식 Ib



화학식 Ic



<37> 종 X^+는 전하 평형 양이온이며, 전체 전하 중성의 유지에 필요한 화합물과 함께 존재한다. 전형적으로, 하전된 종은 나트륨, 칼륨 및 마그네슘 이온 등과 같은 약제학적으로 허용되는 염 형성 이온이다. 또한, Ca^{2+}와 같은 2가 종이 존재할 수 있으며, 이는 2개의 카복실레이트 음이온이 화학식 Ia와 같은 화합물에서 발견되는 경우, 또는 1/2 몰량이 화학식 Ib 또는 Ic와 같은 화합물에 대해 존재하는 경우에 존재할 수 있다. 카운터이온이 2가 양이온성 종(예: Ca^{+2})을 포함하는 경우, 적정량이 카바페넴 잔기에 대해 전형적으로 존재하여 전체 전하를 중성화시킨다. 따라서, Ca^{+2} 1/2몰 당량이 모노-카복실레이트와 함께 포함되어 전체 전하를 중성화시킨다. 본 발명은 이러한 모든 양태를 포함한다.

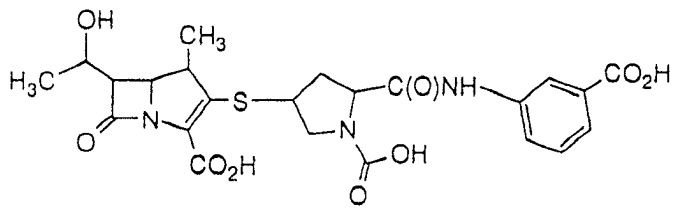
<38> 무수한 염 형성 이온이 문헌[참조: Berge, S. M., et al. J. Pharm. Sci. 66(1):1-16(1977)]에 기재되어 있으며, 이의 교시는 본원에 참조로 인용되어 있다.

<39> X^+로 제시되는 염 형성 양이온의 바람직한 그룹은 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 이온으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 이온이다.

<40> 가장 바람직한 X^+는 Na^+, Ca^{+2} 및 K^+로 이루어진 그룹 중에서 선택된 것이다.

<41> 이산화탄소 생성 화합물, 바람직하게는 탄산수소나트륨 또는 탄산나트륨을 적당량 포함하는 경우 하기 안정화된 구조의 화학식 II의 화합물 하나 이상이 형성된다.

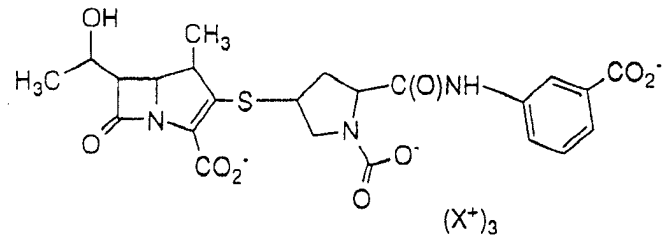
<42> 화학식 II



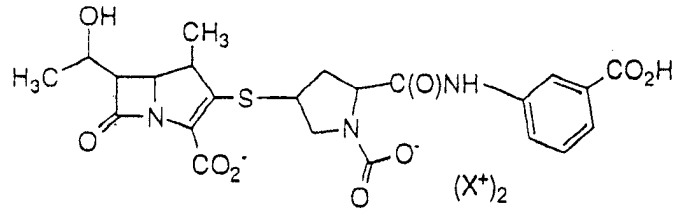
<44> 상기 화학식 II의 화합물은 유리산 형태의 안정화된 화합물로서 언급된다. 화합물 IIa 내지 IIg

는 염 형태의 안정화된 화합물의 예이다.

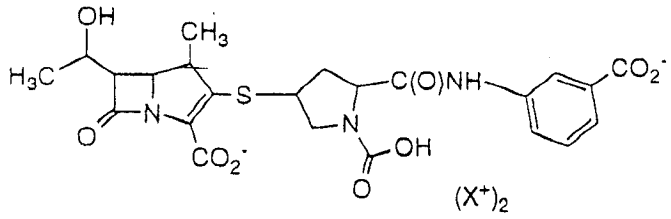
화학식 IIa



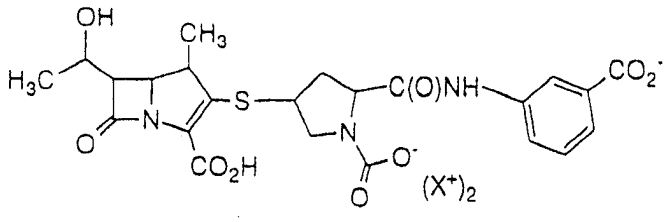
화학식 IIb



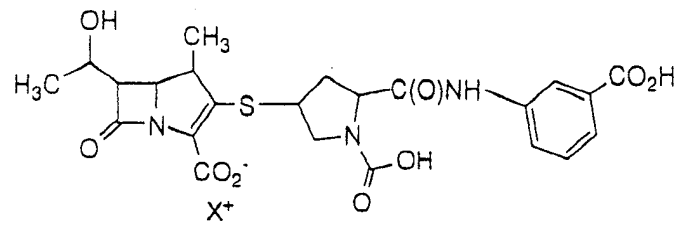
화학식 IIc



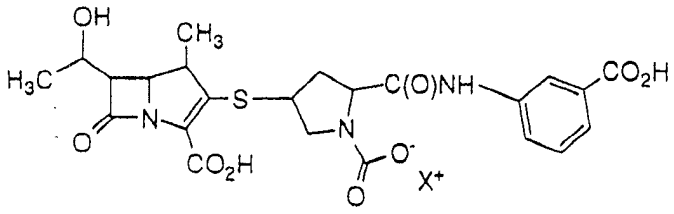
화학식 IId



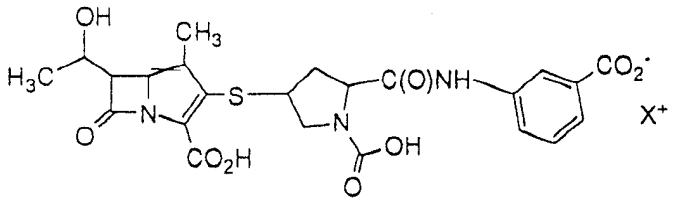
화학식 IIe



화학식 IIf



화학식 IIg



<52> 조성물에 포함되는 이산화탄소 생성 화합물, 예를 들면 탄산수소나트륨 또는 탄산나트륨의 양은 화학식 II 내지 IIg의 화합물을 형성하기에 충분하며 임의로는 용해 또는 재구성시 조성물에 필요한 pH을 제공하는 양이어야 한다.

<53> 전자 평형 및 전체 전하 중성을 제공하기 위하여, 0 내지 3가의 양으로 하전된 카운터이온이 존재한다. 상이한 카운터이온이 조성물에 포함될 수 있다. 그러므로, 예를 들면 칼슘 및 나트륨이 약제학적 조성물에 함께 포함되어 전체 전하를 중성화시킬 수 있다. 따라서 카운터이온은 넓은 범위 내에서 변할 수 있다. 일반적으로, 카운터이온 또는 카운터이온들은 약제학적으로 허용되는 양이온 종이다.

<54> 본 발명의 카바페넴(carbapenem) 화합물은 인간 및 동물에 있어서 세균 감염의 치료에 유용하다. 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 실질적으로 무독성이고, 바람직한 약력학적인 특성, 호기성, 흡수, 분배, 신진 대사 또는 배설 기능을 제공하는 것이 의화학자에서 명백한 염 형태를 의미한다. 또한, 선택시 중요한 보다 실제적인 다른 요소는 원료의 비용, 결정화의 용이성, 수율, 안정성, 흡수성 및 생성되는 벌크 약물의 분산성이다. 편리하게는, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된 활성 성분으로부터 제조될 수 있다. 따라서, 본 발명은 약제학적 조성물, 및 카바페넴 화합물을 활용하는 세균 감염의 치료 방법에 관한 것이다.

<55> 카르페넴은 다양한 약제학적 제제에 사용될 수 있다. 주사를 위한 조성물 형태, 즉 바람직한 전달 경로는 단위 용량 형태 또는 다용량 용기(multidose containers)로 제조할 수 있다. 조성물은 현탁제, 유성 또는 수성인 액제 또는 유제 형태를 취할 수 있고, 희석제, 완충제, 방부제 등과 같은 다양한 제형화 약품을 함유할 수 있다. 따라서, 당해 화합물은 이들 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 존재한다.

<56> 또한, 활성 성분은 투여시 멸균수, 표준 염수 등과 같은 액체와 재구성될 수 있는 분말 형태일 수 있다. 분말은 동결건조되거나 동결건조되지 않은 형태일 수 있다.

<57> 대표적인 경구 투여용 조성물은 전형적으로 정제, 캡슐제, 액제 또는 현탁제의 형태이다. 이러한 조성물은 또한 단위 용량 또는 다용량 용기로 포장될 수 있다. 이들 경구 투여용 조성물에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체는 희석제, 정제화 및 과립화 조제, 윤활제, 붕해제, 완충제, 감미제, 방부제 등을 포함할 수 있다.

<58> 국부 투여용 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 소수성 또는 친수성인 연고, 크림, 로션, 액제, 페인트 또는 분말의 형태로 제형화될 수 있다.

<59> 투여량은 치료되는 포유동물의 질환 상태 및 크기 뿐만 아니라 전달 경로 및 투여 횟수에 크게 좌우된다. 비경구 경로(주사)가 바람직하다.

<60> 사람 전달 조성물은 액체이거나 고체이든지 간에 활성 성분을 단위 투여량당 약 0.01 내지 약 99%, 바람직하게는 약 10 내지 60% 함유할 수 있다. 조성물은 통상 활성 성분을 약 10mg 내지 약 3000mg 함유한다. 그러나, 통상 약 100mg 내지 약 1000mg 범위의 투여량으로 사용하는 것이 바람직하다. 비경구 투여에 있어서, 단위 투여량은 통상 화합물이 멸균수 또는 염수 용액 형태이거나 용해 또는 재구성용 분말 형태이다.

<61> 화학식 I의 화합물의 바람직한 투여 방법은 정맥내(i.v.) 주입에 의해 비경구 투여하는 것이다. 또한, 당해 화합물은 근육내(i.m.) 주사에 의해 투여할 수 있다.

<62> 성인의 경우, 체중 kg당 항생물질 화합물인 화학식 I의 화합물 약 5 내지 약 50mg의 투여량을 1일당 1 내지 6회 투여한다. 바람직한 투여량의 범위는 당해 화합물 약 100 내지 1000mg을 1일당 1 내지 4회, 바람직하게는 1 내지 2회, 가장 바람직하게는 1회 투여하는 것이다.

<63> 더욱 구체적으로, 경증 감염자에게는 약 100 내지 약 1000mg의 투여량을 1일당 1 내지 4회 투여하는 것이 바람직하고, 하루에 한 번 투여하는 것이 가장 바람직하다. 중간 정도의 감염자에게는 약 500 내지 약 1000mg의 투여량을 1일당 1 내지 4회 투여하는 것이 바람직하다. 생명이 위독한 중증의 감염자에게는 약 1000 내지 2000mg의 투여량을 1일당 1 내지 6회 투여하는 것이 바람직하다.

<64> 아동의 경우에는, 체중 kg당 5 내지 25mg의 투여량을 1일당 1 내지 4회 투여하는 것이 바람직하고, 10mg의 투여량은 1일당 1 내지 4회 투여하는 것이 바람직하다.

<65> 화학식 I의 화합물은 카바페넴으로서 공지된 광범위한 부류 중의 하나이다. 천연산 카바페넴은 디하이드로펩티다제(DHP)로서 공지된 신장 효소의 공격에 민감하다. 이러한 공격 또는 분해는 카바페넴 항균제의 효능을 감소시킬 수 있다. 본 발명에 사용된 화합물은 상기한 공격에 상당히 덜 민감해서 DHP 억제제의 사용을 필요로 하지 않는다. 그러나, DHP 억제제의 사용은 임의적이고 본 발명에 포함되는 것으로 이해된다. DHP의 억제제 및 카바페넴 항균제를 포함하는 이의 용도는 1979년 7월 24일자로 출원된 유럽 특허원 제79102616.4호(특허 제0 007 614호) 및 1982년 8월 9일자로 출원된 유럽 특허원 제82107174.3호(공보 제0 072 014호)에 기술되어 있다.

<66> 본 발명의 화합물은, DHP 억제가 요구되거나 필요한 경우, 선행 특허 및 공개 특허원에 기술되어 있는 바와 같은 적절한 DHP 억제제와 조합하거나 이와 함께 사용할 수 있다. 인용된 유럽 특허원에는 본 발명의 카바페넴의 DHP 감수성을 측정하기 위한 방법이 정의되어 있고, 적합한 억제제, 조합 조성물 및 치료방법이 기재되어 있다.

<67> 조합 조성물 중의 화학식 I의 화합물:DHP 역제제의 바람직한 중량비는 약 1:1이다. 바람직한 DHP 억제제는 실라스타틴으로 공지되어 있는 7-(L-2-아미노-2-카복시에틸티오)-2-(2,2-디메틸사이클로프로판카복스아미드)-2-헵테노산 또는 이의 염이다.

<68> 카바페넴은 다양한 그램 양성 세균에 대해 활성이 있고 그램 음성 세균에 대해서는 좀더 적은 정도로 활성이 있기 때문에, 사람과 가축 의약으로서 유용함을 알 수 있다.

<69> 본원에 기술된 조성물에 대한 악력학적 프로파일은 놀랍게도 관련 화합물보다 더 우수하다.

<70> 본원에 기술된 화합물을 함유하는 약제학적 조성물의 대표적인 예를 아래에 나타내었다.

[표 1]

조성물 1

화학식 I의 화합물	4.5g
탄산수소나트륨	1.0g

<72> 분말 배합물의 성분은 상기에 나타내었다. 화학식 I의 화합물은 일나트륨염의 형태이다. 생성된 수용액(225㎖)의 pH는 약 6.5이다.

[표 2]

조성물 2

화학식 I의 화합물	6.7g
탄산나트륨	1.0g

<74> 분말 배합물의 성분은 상기에 나타내었다. 화학식 I의 화합물은 일나트륨염의 형태이다. 생성된 수용액(335㎖)의 pH는 약 7.5이다.

<75> 실시예

[표 3]

一화합물 I	45.4mg/mL(무수 유리산 36mg과 등가)
탄산수소나트륨, USP	8.0 mg/mL
염화나트륨, USP	4.0 mg/mL

<77> 조성물 1에서와 같이, 상기의 성분을 분말상태로 혼합하고 물(q.s. 1.0mL)과 배합한다. 용액의

최종 pH는 다음에 제시되어 있다.

<78> 본 발명의 정맥내 제형의 용액 안정성을 25℃에서 측정하며 결과는 다음과 같다.

[표 4]

농도 (mg/mL)	초기 pH	최종 pH	1시간	2시간	4시간	6시간	8시간	$k(hr^{-1})$	$t_{90\%}$
			용액 중의 잔류%						
36 mg/mL	6.7	7.3	96.7	95.7	94.1	91.8	89.9	0.010438	7.3
*12 mg/mL	7.0	7.4	98.6	98.0	97.2	96.5	95.0	0.004994	21.0

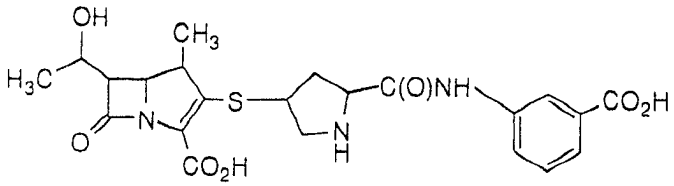
<80> 본 발명의 바람직한 특정 양태가 본원에 상세하게 기재되어 있는 반면에, 수많은 다른 양태들도 첨부된 청구의 범위내에 속하는 것으로 고려된다. 따라서, 본 발명은 이에 제한되지 않는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 이산화탄소 공급원을 물에서 배합시키고 용액에서 pH 약 6 내지 9가 되는 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

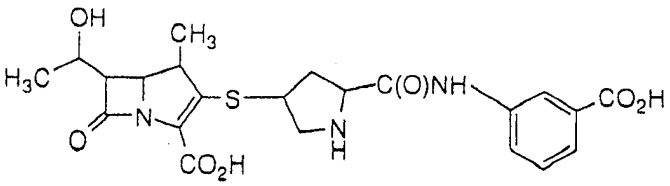
화학식 I



청구항 2

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 탄산나트륨 또는 탄산수소나트륨을 물에서 배합시키고 용액에서 pH 약 6 내지 9가 되는 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

화학식 I



청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 3 내지 6중량부와 탄산수소나트륨 1중량부를 포함하는 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 4.5중량부를 포함하는 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 3 내지 6중량부와 탄산나트륨 1중량부를 포함하는 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 4.5중량부 포함하는 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

청구항 7

제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 4 내지 10중량부와 탄산나트륨 1중량부를 포함하는 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 6.7중량부가 탄산나트륨 1중량부와 배합되어 있는 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 4 내지 10중량부와 탄산수소나트륨 1중량부를 포함하는 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 6.7중량부가 탄산수소나트륨 1중량부와 배합되어 있는 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

청구항 11

제2항에 있어서, 데하이드로펩티다제 억제제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

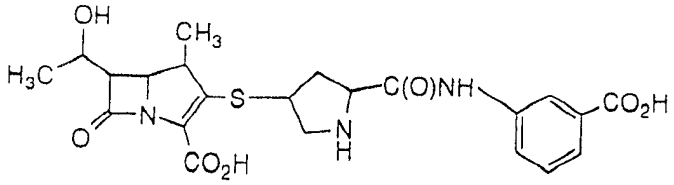
청구항 12

제11항에 있어서, 데하이드로펩티다제 억제제가 실라스타틴인 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

청구항 13

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 이산화탄소 공급원을 물에서 배합시켜서 조성물을 얻으며, 용액에서 pH 약 6 내지 9가 되는 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

화학식 I



청구항 14

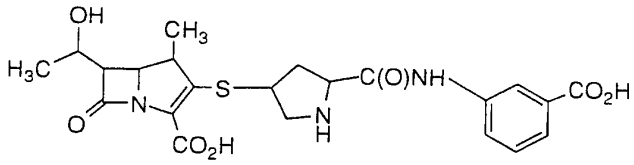
제13항에 있어서, 이산화탄소 공급원이 이산화탄소, 탄산나트륨 및 탄산수소나트륨으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 이산화탄소 공급원이 탄산나트륨 또는 탄산수소나트륨인 것을 특징으로 하는 세균 감염의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 안정화시키는 방법.

요약

카바페넴 항생제, 이의 조성물 및 제조방법

화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 프로드럭 또는 이의 수화물, 이의 안정화된 형태 및/또는 이산화탄소 공급원과의 배합물로 포함하는 약제학적 조성물이 기재되어 있다.

화학식 I