

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. <sup>6</sup> A61K 31/43	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2005년07월08일 10-0499812 2005년06월28일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-1999-7007362	(65) 공개번호	10-2000-0071076
(22) 출원일자	1999년08월13일	(43) 공개일자	2000년11월25일
번역문 제출일자	1999년08월13일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1998/000811	(87) 국제공개번호	WO 1998/35672
국제출원일자	1998년02월10일	국제공개일자	1998년08월20일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 케냐, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장	9703099.3	1997년02월14일	영국(GB)
	9703100.9	1997년02월14일	영국(GB)
	9703101.7	1997년02월14일	영국(GB)

(73) 특허권자

스미스클라인 비참 코포레이션  
미국 펜실베이니아 필라델피아 프랭클린 플라자 1

라보라트와르 글락소스미스클라인  
프랑스 에프-78163 말리-르-로아 세데 루 드 베르사이 100

스미스클라인 비참 에스.에이.  
스페인 이-28034 마드리드 칼레 발레 드 라 푸엔프리아 3

(72) 발명자

마셔, 자키, 앙드레, 기스타브  
프랑스 에프-53101 메앙세텍스브와트포스탈 2 제트.아이.드라빠이에르스  
미스클라인 비참 라보라트와르 파르마세우띠끄

산로마보르달로, 조세, 루이스  
스페인 이-45007 톨레도 폴리고노인더스트리얼 드 톨레도 스미스클라인 비참 에스.에이. 파마세티칼스

스툼, 케빈  
미국 37620 테네시 브리스톨 위버파크 브리스톨 인더스트리얼 파크 스미스클라인 비참 파마세티칼스

(74) 대리인

남상선

심사관 : 한정희

## (54) 아목시실린 및 클라불라네이트를 포함하는 약제학적 제형

### 요약

본 발명은 8:1의 비율로 아목시실린과 클라불라산 칼륨을 포함하는 제형, 아목시실린 과립 및 아목시실린과 클라불라네이트의 과립으로부터 제조되는 제형 뿐만 아니라, 기존의 제형에 비해 중량이 감소된 신규 코-아목시클라브 제형에 관한 것이다.

### 명세서

본 발명은 아목시실린 및 클라불라네이트(코-아목시클라브)를 포함하는 신규 제형, 이것의 제조 방법 및 이것의 치료 용도에 관한 것이다.

코-아목시클라브 제품은 박테리아 감염을 치료하는 어그멘틴(Augmentin)으로서 스미쓰클라인 비참(Smithkline Beecham)에서 시판되고 있다. 코-아목시클라브 제품은  $\beta$ -락탐 항균제인 (삼수화물로서 존재하는) 아목시실린과,  $\beta$ -락타마제 억제제인 (칼륨염으로서 존재하는) 클라불라산의 조합물을 포함한다. 아목시실린과 클라불라산을 상이한 비율로 함유하는 다양한 제형, 예를 들어 정제, 캡슐, 분말(수성 시럽내로 재구성하기 위한 것임), 및 자유롭게 유동하는 과립을 함유하는 사체(sachet)가 제공된다. 이와 같이, 정제 및 분말(수성 시럽내로 재구성하기 위한 것임)은 아목시실린과 클라불라산을 2:1, 4:1 및 7:1의 비율로 함유하는 것을 이용할 수 있는 한편, 사체는 상기 비율 뿐만 아니라 8:1의 비율로 함유하는 것(프랑스의 스미쓰클라인 비참에서 시판하는 어그멘틴: 100mg의 아목시실린과 12.5mg의 클라불라네이트를 포함하는 'poudre pour suspension buvable a 100mg/ml nourisson')도 이용할 수 있다. 이는, 상이한 비율을 갖는 각각의 제품이 공정의 초기 단계에서 상이한 양의 아목시실린과 클라불라네이트를 함께 배합시킴으로써 개별적으로 제조되기 때문에, 제조 공정을 복잡하게 한다.

또한, 클라불라네이트는 보다 안전하게 저장하고 수송하기 위해, 희석제와 통상적으로 1:1의 비율로 배합되어 왔다. 희석제로는 제조 공정을 더 복잡하게 하는, 비정제 제형용 실리카 겔(예를 들어, 실로이드(Syloid) AL-1 제품) 및 정제 제형용 미결정질의 셀룰로오스(예를 들어, 아비셀(Avicel) 제품)가 사용되어 왔다.

그러므로, 공정의 복잡성을 감소시키고 경제적인 측면을 개선시키기 위해서 더욱 효과적인 제조 공정을 개발해야 하는 필요성이 남아 있다. 이러한 요구 사항은 지금까지 확정된 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함(최종 제형중에는 상이한 비율을 가짐)하는 공통의 중간 과립을 사용한 다음, 공정의 후기 단계에서 적당량의 아목시실린을 첨가함으로써 달성될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 과립을 갖는 제형은 GB 2 005 538-A호(비참 그룹), WO 95/28927호(스미쓰클라인 비참) 및 WO 95/25516호(스미쓰클라인 비참)에 기재되어 있다. 그러나, 아목시실린과 클라불라네이트의 과립을 아목시실린 과립과 조합시키는 것에 대한 제안은 전혀 없다.

약물의 절대량이 증가함에 따라 정제 크기가 또한 증가하여, 정제를 삼키기가 조금 어렵게 되었다. 정제는, 정제를 제조하고, 일단 흡수된 경우 정제의 약물 동력학을 개선시키는 데 필요한 봉해제, 희석제, 윤활제와 같은 부형제를 추가로 포함한다. 이러한 부형제는 정제의 총 중량을 더 증가시킨다. 또한, 상기 언급된 클라불라산 칼륨 및 희석제의 1:1 배합물로부터 클라불라산 칼륨을 포함하는 정제를 제형화하는 통상적인 실시는 정제의 중량 및 크기를 추가로 증가시킨다. 이와 같이, 500/125mg 및 875/125mg의 아목시실린과 클라불라네이트(상응하는 유리산의 중량으로 표시됨)를 포함하는 현재 시판되는 (코팅된) 정제는 각각 1050mg 및 1482mg의 중량을 가지며, 이 중에서 약물은 각각 약 70 중량% 및 81 중량%를 차지한다. 이전의 특허 출원에 기재된 기본형 제형은, 중량이 872mg (코팅되지 않음)(실시예 1, GB 2 005 538-A호), 950mg(코팅되지 않음), 1050mg(코팅됨)(실시예 14 및 15, WO 92/19227호)인 500/125mg의 정제, 및 중량이 1350mg(코팅되지 않음) 및 1450mg(코팅됨)(실시예 14 및 15, WO 92/19227호)인 875/125mg의 정제를 제안하고 있다. 그러므로, 주어진 양의 약물에 대해 더 작은 크기를 갖는 정제 제형이 제공될 필요가 있다.

1일 2회(bd)로 1000/125mg의 신규 코-아목시클라브를 투여하기 위해서는 적절한 정제 제형(들)이 요구되었다. 이러한 단위 용량은, 기존의 875/125mg 정제의 크기가 단지 증가한 정제 제형은 환자가 삼키기 어려운 커다란 정제를 제공하는 것으로 여겨짐에 따라, 지금까지 제공되지 않았다.

따라서, 제 1 일면에서, 본 발명은 n:1(여기에서, n은 1 내지 16이다)의 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 약제학적 제형으로서,

m:1(여기에서, m은 n 보다 작다) 내지 1:1의 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 제 1 과립 세트; 및

클라불라네이트는 전혀 포함하지 않고 아목시실린만을 포함하는 제 2 과립 세트를, 아목시실린과 클라불라네이트의 전체 비율이 n:1이 되게 하는 비율로 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.

바람직하게, n은 2, 4, 6, 7, 8 또는 14 이다.

바람직하게, m은 1 내지 5이고, 더욱 바람직하게는 1, 2 또는 4 이다.

바람직하게, 제 1 과립 세트는 1:1, 2:1 또는 4:1, 바람직하게는 2:1의 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 확정된 비율, 예를 들어 1:1 또는 2:1, 바람직하게는 2:1의 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 제 1 과립 및 아목시실린을 포함하는 제 2 과립을 상이한 상대적인 비율로 조합시킴으로써 제조되는, 2:1 내지 14:1, 예를 들어 2:1, 4:1, 6:1, 7:1, 8:1 및 14:1로부터 선택되는 상이한 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 일정한 범위의 약제학적 제형을 제공한다.

이와 같이, 예를 들어, 비율이 4:1, 7:1 및 8:1인 제형을 포함하는 범위가, 2:1의 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 과립을, 아목시실린만을 포함하는 상이한 상대량의 과립과, 예컨대, 각각 3:2, 3:5 및 3:6의 비율로 조합시킴으로써 제조될 수 있다.

본원에서 사용되는 용어 "아목시실린" 및 "클라불라네이트"는 별다르게 언급되지 않는 한, 자유 모체산(parent acids) 및 이것의 염과 같은 유도체 둘 모두를 포함한다.

중량 및 비율은 모체 화합물인 아목시실린 또는 클라불라산의 중량을 기준으로 해서 표시되고, 이 용어는 별다르게 언급되지 않는 한 본 발명의 상세한 설명 전반에 걸쳐 사용된다.

아목시실린의 적합한 유도체는 아목시실린 삼수화물, 무수 아목시실린 및 나트륨 아목시실린과 같은 아목시실린의 알칼리 금속염이다. 바람직하게는, 과립 생성용 원료로서 사용되는 아목시실린 삼수화물의 평형 상대 습도(ERH)는 제형의 다른 특징을 손상시키지 않도록 적당히 건조됨으로써 미세하게 조절된다. 바람직하게는, ERH는 50% 미만이고, 보다 바람직하게는 30% 미만이며, 가장 바람직하게는 10 내지 20% 이다.

클라불라산의 적합한 유도체는 클라불라산 칼륨과 같은 클라불라산의 알칼리 금속염이다.

바람직하게는, 본 발명의 제형은 아목시실린 삼수화물 및 클라불라산 칼륨을 포함하며, 이 조합물은 규제된 승인 기준을 충족시켜 특히 유용하다.

본 발명의 제형에 사용하기 위한 적합한 과립은 WO 92/19277호(스미쓰클라인 비참) 및 GB 2 005 538-A호(비참 그룹)에 이미 기술되어 있다. 적합한 과립은 아목시실린 이외에도, 존재하는 경우, 클라불라네이트, 상기 과립에 통상적으로 사용되는 부형제, 예를 들어 과립내 봉해제, 과립내 윤활제 및 과립내 희석제를 포함할 수 있다.

적합한 과립내 봉해제로는 녹말, 예컨대 옥수수 녹말 및 쌀 녹말, 크로스포비돈(가교된 N-비닐-2-피롤리돈; CLPVP), 나트륨 녹말 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 나트륨 및 포름알데히드-카세인, 또는 이들의 조합물이 포함된다. 바람직한 과립내 봉해제로는 나트륨 녹말 글리콜레이트 및 CLPVP, 특히 CLPVP, 예를 들어 제품명 폴리플라스돈(Polyplasdone) XL 및 폴리플라스돈 XL-10으로 시판되는 제품이 포함된다. 바람직하게는, 과립내 봉해제는 과립의 0.1 내지 10 중량%, 바람직하게는 1.0 내지 8.0 중량%, 더욱 바람직하게는 1.25 내지 3.5 중량%로 존재한다.

적합한 과립내 윤활제는 당해 분야에서 통상적인 것, 예컨대 스테아린산과 같은 장쇄 지방산 또는 이것의 염, 특히 마그네슘 또는 칼슘과 같은 2족 금속염이다. 바람직한 윤활제는 스테아린산 마그네슘이다. 바람직하게, 윤활제는 예를 들어 0 내지 1%, 바람직하게는 0 내지 0.5%, 더욱 바람직하게는 0 내지 0.35%의 낮은 비율로 사용된다. 바람직하게는, 과립이 롤러 컴팩터(roller compactor)를 사용하여 압축된 성분으로부터 형성되는 경우, 윤활제를 전혀 사용하지 않을 수 있다.

바람직하게, 과립이 클라불라산 칼륨을 함유하는 경우, 과립은 실리카 겔(과립내 건조제로서 작용할 수 있다), 예를 들어, 실로이드 AL-1 제품 및 미결정질의 셀룰로오스(압축 보조제로 작용할 수도 있다), 예를 들어, 아비셀 제품과 같은 과립내 희석제를 포함한다. 존재하는 경우, 과립내 희석제는, 우수한 건조 분말을 갖는 실리카 겔이 바람직하다. 통상적으로, 희석제는 클라불라산 칼륨의 중량을 기준으로 약 1:1의 중량비로 포함되고, 과립은 클라불라산 칼륨, 및 실리카 겔 또는 미결정질의 셀룰로오스의 1:1 배합물로부터 제조된다. 그러나, 또한 과립내 희석제, 특히 실리카 겔의 상대적인 양을 훨씬 더 낮은 수준으로 감소시키거나, 이것을 사용하지 않을 수도 있다는 것이 확인되었다. 따라서, 또 다른 일면에서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같이 아목시실린 및 클라불라네이트를 포함하는 과립, 및 클라불라산 칼륨의 0 내지 100 중량%, 바람직하게는 0 내지 50 중량%, 더욱 바람직하게는 5 내지 25 중량%, 가장 바람직하게는 5 내지 15 중량%, 보편적으로는 약 10 중량%로 존재하는 과립내 희석제를 제공한다. 바람직하게는, 건조 희석제는 아목시실린과 클라불라네이트의 중량의 약 0.5 내지 5 중량%, 더욱 바람직하게는 1 내지 3 중량%의 양으로 포함된다. 상기 과립은 최종 제형, 특히 정제 제조물의 전체 중량 및 크기를 감소시킬 수 있다.

존재하는 경우, 과립중의 아목시실린과 클라불라산 칼륨의 비율은 보편적으로 과립의 90 내지 99.9 중량%, 바람직하게는 92 내지 99 중량%, 예를 들어 95 내지 99 중량%, 예컨대 96.5 내지 98.75 중량%이다. 과립이 희석제를 함유하는 경우, 과립은 희석제를 과립의 30 중량% 이하, 바람직하게는 25 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 10 중량% 이하, 가장 바람직하게는 5 중량% 이하로 포함할 수 있다. 과립이 희석제를 함유하는 경우, 과립은 아목시실린, 또는 아목시실린과 클라불라네이트를 상응하게 낮은 비율, 예를 들어 과립의 70 내지 99.9 중량%, 바람직하게는 85중량%, 더욱 바람직하게는 90중량%, 보편적으로 93 내지 97 중량%로 함유할 것이다.

바람직한 아목시실린 과립은, 95 내지 99 중량%, 바람직하게는 96 내지 98 중량%, 더욱 바람직하게는 96.5 내지 97.5 중량%의 아목시실린 삼수화물 및 1 내지 5 중량%, 바람직하게는 2 내지 4 중량%, 더욱 바람직하게는 2.5 내지 3.5 중량%의 녹말 글리콜레이트 또는 CLPVP를 포함한다. 가장 바람직한 과립은 약 97 중량%의 아목시실린 삼수화물 및 3 중량%의 CLPVP를 필수성분으로 함유한다.

바람직한 아목시실린과 클라불란산 칼륨 과립은 2:1 비율의 아목시실린과 클라불라네이트; 클라불란산 칼륨의 5 내지 15 중량%, 보편적으로는 약 10 중량%로 존재하는 실리카 겔, 및 아목시실린 삼수화물의 0.5 내지 5 중량%, 바람직하게는 1 내지 4 중량%, 보편적으로는 약 3 중량%로 존재하는 CLPVP를 포함한다.

바람직하게, 존재하는 경우, 과립중의 아목시실린과 클라불라네이트의 입자의 크기는 1 내지 300 $\mu$ m, 특히 10 내지 200 $\mu$ m의 범위에 있다. 아목시실린/클라불란산 입자의 보편적으로 적합한 크기 분포는 5% 이하가 200 $\mu$ m 초과; 5 내지 15%가 100 내지 200 $\mu$ m; 7.5 내지 15%가 50 내지 100 $\mu$ m; 70% 이상이 50 $\mu$ m 미만이다.

본 발명에 따른 과립은, 예를 들어, 정제, 예컨대 삼킬 수 있는 정제, 분산가능한 정제, 및 씹을 수 있고 임의로 기포가 발생하는 정제; 캡슐; 수성 시럽 및 사체를 포함하는 다양한 완성된 제형으로 존재할 수 있다. 이들은 과립을 상기 제형에 통상적으로 사용되는 부가적인 과립의 부형제와 조합시키고, 추가로 완성된 제형으로 처리함으로써 제조될 수 있다.

본 발명의 정제는 과립의 봉해제, 예를 들어 옥수수 녹말 및 쌀 녹말, CLPVP, 나트륨 녹말 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 나트륨, 미결정질 또는 미세 셀룰로오스, 일부 치환된 히드록시프로필셀룰로오스(즉, 2-히드록시프로필기로 부분적으로, 예를 들어 25% 미만, 바람직하게는 7 내지 16% 치환된 셀룰로오스), 가교된 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 팽윤성 이온 교환 수지, 포름알데히드-카세인, 또는 알기네이트를 포함할 수 있다. 바람직한 과립의 봉해제는, 일부 치환된 히드록시프로필셀룰로오스, 예를 들어 L-HPC LH-11 제품 [시네슈(Shinetsu)사 제품]이다. 이것은 또한 비교적 낮은 비율의 성분들에 대해 양호한 경화성을 갖는 정제를 제조할 수 있도록 하는 유용한 결합성을 갖는다. 다른 유용한 과립의 봉해제에는 CLPVP 및 나트륨 녹말 글리콜레이트가 포함된다.

전체 정제 중량에 대한 과립의 봉해제의 비율은 광범위한 상한 및 하한 내에서, 예를 들어 0.1 내지 25 중량% 내에서 달라질 수 있다. 예를 들어, 일부 치환된 히드록시프로필셀룰로오스, CLPVP 또는 나트륨 녹말 글리콜레이트는 전체 정제 중량의 0.1 내지 15.0 중량%, 바람직하게는 1.0 내지 10.0 중량%, 더욱 바람직하게는 3.0 내지 8.0 중량%의 비율로 사용될 수 있는 것이 바람직하다. 셀룰로오스 또는 셀룰로오스를 함유하는 조합물, 예를 들어 앞서 언급된 바와 같이 셀룰로오스를 약 80 내지 90 중량% 함유하는 조합물이 사용되는 경우, 과립의 봉해제는 1 내지 20 중량%의 양으로 포함될 수 있다. 분산가능한 정제는 비교적 높은 비율의 과립의 봉해제를 포함하여 용해 과정을 돕는 경향이 있다.

본 발명의 정제는 또한 과립의 윤활제, 예를 들어 스테아린산과 같은 장쇄 지방산, 또는 이것의 염, 특히 마그네슘 또는 칼슘염과 같은 2족 금속염, 바람직하게는 스테아린산 마그네슘을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 과립의 윤활제가 정제의 0.1 내지 2 중량%, 더욱 바람직하게는 0.2 내지 0.5 중량%, 보편적으로는 0.3 내지 0.4 중량%로 사용된다.

본 발명의 제형은 또한 실리카 겔과 같은 과립의 건조제를 포함할 수 있다. 이것은 정제 제형의 5 중량% 이하, 바람직하게는 2 중량% 이하의 양으로 존재할 수 있다. 과립용으로 사용되는 아목시실린 삼수화물의 평형 상대 습도를 미세하게 조절함으로써, 비교적 더 적은 비율의 과립의 건조제를 사용할 수 있다.

정제는 또한 보편적으로 전체 정제 중량의 약 10% 이하로 존재하는 다른 통상적인 부형제, 전체 정제 중량의 약 0.5 내지 5%로 존재하는, 예를 들어 멘톨, 페퍼민트, 바닐라 또는 과일 향미료와 같은 향미료, 보편적으로 향미제; 및 단위용량 당 약 15mg 이하로 존재하는 감미료, 예를 들어 아스파탐을 포함할 수 있다. 부형제는 또한 착색제, 보존제, 현탁 보조제 및 충전제, 예컨대 이산화규소, 미결정질의 셀룰로오스, 이칼슘 포스페이트, 락토오스, 소르비톨, 탄산칼슘 또는 탄산마그네슘을 포함할 수 있다. 이러한 부형제를 과립의 봉해제 및 (존재하는 경우) 윤활제와 혼합시키는 것이 바람직하다. 정제중에 존재하는 물질은 유리 수분 함량이 낮아야 하며, 예비 건조시키는 것이 바람직하다.

본 발명의 정제는 또한 공지된 유형의 기포성 커플, 예를 들어 고체산과, 정제의 분해를 돕기 위해 물과 접촉하여 이산화탄소를 발생시키는 알칼리금속 탄산염 또는 중탄산염, 예컨대 시트르산 일나트륨(56.04% w/w) 및 중탄산나트륨(43.96% w/w)을 함유할 수 있다. 바람직하게는, 상기 커플은 WO 97/02014호(스미스클라인 비참 라보라토와 파르마세우티크)에 기재된 방법에 따라, 분말형 무수 시트르산 일나트륨 및 분말형 중탄산나트륨으로부터 제조되고 로울러 압축에 의해 함께 압축되는 과립으로서 제공된다.

정제는, 예를 들어 향장용, 기호용 또는 생산 목적으로, 통상적인 방식으로 코팅된 막일 수 있다. 적합한 코팅은 히드록시프로필 셀룰로오스, 아크릴레이트 및/또는 메타크릴레이트 공중합체, 예컨대 제품명 유드래짓(Eudragit)로 시판되는 제품, 수지 등을 포함한다. 대안적으로, 코팅은 산성 위액 중에서는 불용이나 알칼리성 소화액 중에서는 가용될 수 있는 장용 제피일 수 있다. 이러한 코팅에 의해 정제가 위를 통해 십이지장으로 통과할 수 있으며, 정제는 십이지장에서 흡수된다. 적합한 장용제피는 셀룰로오스 아세트산 프탈레이트를 포함한다.

바람직하게, 코팅막은 수성막 코팅 기술에 의해 도포되기 때문에, 유기 용매가 필요없게 된다. 이러한 기술에 사용하기에 적합한 중합체로는, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스[예를 들어, "아쿠아코트(AquaCoat)": 제품명]로서 FMC 코퍼레이션에서 시판되는 라텍스 조성물 중의 에틸 셀룰로오스, 메틸히드록시에틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈[예를 들어, 제품명 포비돈(Povidone)으로 시판되는 "PVP"], 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및 아크릴레이트 중합체[예를 들어, 제품명 "유드래짓"로 시판되는 공지된 메타크릴산 에스테르]가 포함된다.

바람직한 중합체는 폴리에틸렌 글리콜("PEG")과 바람직하게 조합되는 히드록시프로필메틸셀룰로오스("HPMC")이다. 저분자량(200 내지 600 시리즈)의 PEG는 실온에서 액체이고, 가소제로서 사용된다. 고분자량(900 내지 8000)의 PEG는 실온에서 왁스성 고체이고, 저분자량의 PEG 및 HPMC와 같은 다른 중합체와 조합되어 사용되어 막 성질을 개선시키고 정제의 광택을 향상시킨다.

수성막 코팅 기술에 의해 도포될 수 있는 바람직한 중합체는 하나 이상의 PEG와 결합된 하나 이상의 히드록시프로필메틸 셀룰로오스이다. HPMC 중합체는 물 뿐만 아니라 생리학적 유체 중에서의 용해성, 정제 봉해제와의 비간섭, 분해성 또는 약물 이용율, 가요성 막의 형성, 불쾌한 맛 또는 향의 제거, 열, 빛, 공기, 수분에 대한 안정성, 안정화제와의 친화성, 색

소의 불투명 및 광택의 면에서 유리하다. 히드록시프로필메틸 셀룰로오스는 막 형성제로서 작용하고, 폴리에틸렌 글리콜은 가소제로서 작용한다. 코팅막중에서 히드록시프로필메틸 셀룰로오스:폴리에틸렌 글리콜의 비율은 7.5:1 내지 5.5:1, 예를 들어 약 6.5:1  $\pm 10\%$ 가 바람직하다. 히드록시프로필메틸 셀룰로오스는 약 2:1 내지 4:1, 예를 들어 약 3:1  $\pm 10\%$ 의 비율로, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 6cps 및 15cps의 혼합물 형태로 적용되는 것이 바람직하다. 폴리에틸렌 글리콜은 약 1:2 내지 2:1, 예를 들어 약 1:1의 비율의 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 6000의 혼합물의 형태로 적용되는 것이 바람직하다. 바람직하게, 코팅막은 또한 불투명화제, 예를 들어 이산화티타늄(백색)을 포함할 수 있다. 바람직하게, 불투명화제는 코팅막중에 히드록시프로필메틸 셀룰로오스와 약 1:1  $\pm 10\%$ 의 비율로 존재할 수 있다.

막 코팅 재료는 수성막 코팅 공정에 의해 도포되는 것이 바람직하는데, 이러한 방식으로 도포되면 개선된 균일한 생체 이용률에 기여하는 특성을 갖는 막이 형성된다. 수성막 코팅에 사용되는 적합한 고체는 약 10 내지 30% w/v, 보편적으로 10 내지 20%, 예를 들어 15% $\pm 2\%$  이다.

바람직하게, 코팅막은 건조된 막 재료의 중량이 전체 코팅된 정제 중량의 0.5 내지 5%, 바람직하게는 1 내지 4%, 더욱 바람직하게는 1.5 내지 3.5%에 상응하도록 도포된다.

바람직하게, 본 발명의 정제중의 아목시실린과 클라불라네이트의 비율은 전체 정제의 60 내지 98 중량%(사용된 특정 형태의 중량, 예를 들어 아목시실린 삼수화물 또는 클라불란산 칼륨의 중량으로서 계산)이다.

바람직하게, 본 발명에 따른 정제는 편리한 단위 용량 형태, 예를 들어 일반적으로 125/62.5, 250/62.5, 250/125, 500/62.5, 500/125, 875/125 및 1000/125 mg의 아목시실린/클라불라네이트를 포함하는 형태로 제공된다. 정제는 주입되기 전에 물에 분산될 수 있거나, 대안적으로 전체로 씹혀지거나 삼켜질 수 있다.

당업자는, 본 발명의 정제에서 과립이 정제의 압축으로부터 생성된 분쇄 상태이어서, 명확한 경계를 갖지 않거나 더 작은 과립으로 세부 분리되거나 분쇄될 수 있다는 것을 용이하게 인지할 것이다. 본 발명은 분쇄된 과립을 함유하는 상기 구조를 갖는 정제를 포함하고자 한다. 바람직한 과립의 크기는 100 $\mu$ m 내지 2mm, 바람직하게는 최대 치수로 약 1mm  $\pm 0.25$ mm 이다.

바람직하게, 정제는 대기 수분의 유입을 억제하는 용기, 예를 들어 당해 분야에서 통상적으로 사용되는 발포팩 또는 밀폐성이 우수한 병 등에 패키징된다. 바람직하게, 병에는 또한 클라불라네이트를 보존하기 위해 건조제가 포함된다.

사용된 부형제, 특히 과립내 희석제의 상대적인 양을 감소시키고, 정제 제형중에 사용되는 과립의 부형제의 양을 최소화 시킴으로써, 중량이 감소된 정제를 제조할 수 있다. 이것은 아목시실린 삼수화물 뿐만 아니라 다양한 부형제의 수분 함량을 미세하게 조절함으로써 촉진되어, 더 많이 건조시킬 필요가 없어지게 된다. 따라서, 또 다른 일면에서, 본 발명은 앞서 정의된 바와 같이, 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 제 1 과립 세트 및 아목시실린만을 포함하고 클라불라네이트는 전혀 포함하지 않는 제 2 과립 세트를 포함하고, 모든 부형제의 총 중량이 정제의 코팅되지 않은 코어 중량의 20% 미만, 바람직하게는 18% 미만, 더욱 바람직하게는 15% 미만, 보편적으로는 10 내지 12%인 정제 제형을 제공한다. 본 발명은 환자가 삼키기가 쉬운 정제를 제공한다. 또한, 중량이 감소된 정제는 정제당 처리되는 재료가 적기 때문에, 더 적은 양의 원료가 사용되고 더 적은 양의 재료가 제조 플랜트 근방으로 이송되며, 장비의 처리 용량이 효과적으로 증가함에 따라 제조 비용이 적게 든다.

바람직한, 중량이 감소된 정제는 하기 성분을 포함한다:

약 97 중량%로 존재하는 아목시실린 삼수화물 및 약 3 중량%로 존재하는 CLPVP를 필수 성분으로 함유하는 아목시실린 과립;

2:1의 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 아목시실린 및 클라불란산 칼륨 과립, 클라불란산 칼륨의 약 10 중량%로 존재하는 실리카 겔 및 약 3 중량%로 존재하는 CLPVP; 및

실리카 겔(바람직하게는 0.5 내지 2.0%, 더욱 바람직하게는 약 1.0 내지 1.2%); 일부 치환된 히드록시프로필 셀룰로오스(바람직하게는 3 내지 8%, 더욱 바람직하게는 5 내지 6%); 콜로이드 상태의 실리카(바람직하게는 0.1 내지 0.5%, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 0.3%); 및 스테아린산 마그네슘(바람직하게는 0.2 내지 0.5%, 더욱 바람직하게는 0.3 내지 0.4%); 또는 CLPVP(바람직하게는 3 내지 10%, 더욱 바람직하게는 5 내지 8%); 및 스테아린산 마그네슘(바람직하게는 0.2 내지 0.5%, 더욱 바람직하게는 0.3 내지 0.4%)을 포함하는 과립의 부형제.

바람직한 500/62.5mg 정제의 코어 중량은 700 내지 800mg, 더욱 바람직하게는 720 내지 780mg 일 것이다. 바람직한 500/125mg 정제의 코어 중량은 800 내지 950mg, 더욱 바람직하게는 800 내지 900mg, 가장 바람직하게는 800 내지 850mg 일 것이다.

바람직한 875/125mg 정제의 코어 중량은 1250 내지 1375mg, 더욱 바람직하게는 1250 내지 1325mg 일 것이다. 바람직한 1000/125mg 정제의 코어 중량은 1400 내지 1550mg, 더욱 바람직하게는 1425 내지 1475mg 일 것이다.

특히 바람직한 500/125mg 정제의 전체 중량(코어+ 코팅)은 900mg 미만, 가장 바람직하게는 850mg 미만일 것이다. 특히 바람직한 500/62.5mg 정제의 전체 중량(코어+ 코팅)은 850mg 미만, 가장 바람직하게는 800mg 미만일 것이다. 특히 바람직한 875/125mg 정제의 전체 중량(코어+ 코팅)은 1400mg 미만, 가장 바람직하게는 1350mg 미만일 것이다. 특히 바람직한 1000/125mg 정제의 전체 중량(코어+ 코팅)은 1550mg 미만, 바람직하게는 1500mg 미만일 것이다.

당업자는 앞서 언급된 정제가 또한 앞서 설명한 2개의 과립 세트 보다는, 최종 비율, 예를 들어 4:1, 7:1 또는 8:1 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 단일 과립 세트를 사용하고, 동일한 비율의 과립내 및 과립외 부형제를 사용하여, 보다 통상적인 방법으로 제조될 수 있음을 용이하게 인지할 것이다. 본 발명은 이러한 모든 정제를 포함한다.

앞서 설명된 바와 같이, 정제 제형중의 1000/125mg 단위 용량은 바람직하게 중량이 감소된 단일 정제로서 제공될 수 있다. 바람직한, 중량이 감소된 1000/125mg의 정제는 정제의 코어 중량의 83 내지 95%, 바람직하게는 85 내지 93%, 더욱 바람직하게는 87 내지 91%로 존재하는 아목시실린과 클라불라네이트, 및 정제의 코어 중량(임의의 코팅을 제외함)의 5 내지 17%, 바람직하게는 7 내지 15%, 더욱 바람직하게는 9 내지 13%로 존재하는 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 그러나, 당업자는 단위 용량이 또한 2개의 500/62.5mg 정제(아목시실린/클라불라네이트의 비율 = 8:1)를 사용하여 제공될 수 있음을 용이하게 인지할 것이다. 이러한 정제는 본래 크기가 작아 약물을 적게 함유하므로, 더 많은 통상적인 제형, 예를 들어 정제의 중량 및 크기를 감소시킬 필요가 없는 기존의 500/125mg 제형을 기제로 할 수 있다. 따라서, 또 다른 일면에서, 본 발명은 약 500mg의 아목시실린과 62.5mg의 클라불라산 칼륨 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 정제를 제공한다. 당업자는 또한, 예를 들어 기존의 상기 정제를 사용하거나, 예를 들어 모양 또는 색상에 의해 2 개 중에서 하나 또는 다른 것을 용이하게 구별하도록 하기 위해, 1000/125mg의 용량이 500/125mg의 아목시실린/클라불라네이트 정제 및 500mg의 아목시실린 정제의 조합에 의해서도 제공될 수 있음을 인지할 것이다. 이러한 2개의 정제에 대한 환자의 수용성(compliance)은 각각 발포제를 함유하는 2개의 정제를 갖는 발포팩 모양의 정제를 제공함으로써 개선될 수 있다. 본 발명의 상기의 모든 접근법을 포함한다.

1000/125mg의 단위 용량은 또한 씹을 수 있고 임의로 기포가 발생하는 정제로서 제공될 수 있어, 커다란 정제를 통째로 삼켜야 하는 문제는 환자가 정제를 씹어서, 삼키기 전에 작은 조각으로 분쇄시킴으로써 해결된다. 따라서, 또 다른 일면에서, 본 발명은 1000/125mg의 아목시실린 및 클라불라네이트를 포함하는, 씹을 수 있고, 임의로 기포가 발생하는 정제를 제공한다.

씹을 수 있는 정제는 앞서 설명된 바와 같이, 과립을, 씹을 수 있는 기체(base)를 형성하는데 통상적으로 사용되는 과립의 부형제, 예를 들어 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 과당, 또는 락토오스를 단독으로 또는 이들의 조합물(바람직하게 최종 정제 중량의 10 내지 30%, 더욱 바람직하게는 15 내지 25%로 존재)과 조합시킴으로써 제조될 수 있다. 정제는 또한 스테아린산 마그네슘과 같은 통상적인 윤활제, 아스파탐 또는 나트륨 사카린과 같은 감미제, 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다. 봉해제는 또한 과립의 부형제로서 혼입될 수 있어, 환자에게 투여하기 전에 정제를 소량의 물에 분산시킬 수 있게 하는 선택권을 부여한다. 적합한 봉해제로는 셀룰로오스 기체 제품, 예컨대 미세 셀룰로오스, 미결정질의 셀룰로오스 또는 히드록시프로필 셀룰로오스 뿐만 아니라, 나트륨 녹말 글리콜레이트 및 CLPVP가 포함된다. 봉해제는 최종 정제 중량을 기준으로 5 내지 30%, 더욱 바람직하게는 5 내지 15%로 존재하는 것이 바람직하다.

바람직하게, 씹을 수 있는 정제에는 또한 기포성 커플(couple)이 제공된다. 250/125mg 또는 250/62.5mg의 아목시실린/클라불라네이트를 포함하는 기포성의 씹을 수 있는 정제 제형은 이미 EP 0 396 335 A1호(비참 그룹 피엘씨)에 기재되어 있다. 적합한 이러한 기포성 커플은 당해 분야에 널리 공지되어 있으며, 보편적으로 고체산과, 물과 접촉하여 이산화탄소를 발생시키는 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염, 예컨대 시트르산, 시트르산 일나트륨 또는 시트르산수소나트륨 및 (중)탄산나트륨을 포함한다. 그밖의 약제학적으로 허용가능한 산/알칼리 또는 알칼리 토금속 탄산염 혼합물, 예를 들어 타르타르산, 아디프산, 푸마르산 또는 말레산, 및 (중)탄산나트륨, (중)탄산칼륨, (중)탄산칼슘 또는 글리신 탄산나트륨이 사용될 수 있다. 이러한 2개의 성분은 바람직하게는 4:3 내지 1:3, 더욱 바람직하게는 약 2:3 (산성 성분:염기 성분)의 비율을 기준으로 하는 화학적 분자 당량으로 사용된다.

바람직한 커플로는 시트르산/중탄산나트륨 및 시트르산 일나트륨/중탄산나트륨, 특히 시트르산 일나트륨(56.04% w/w) 및 중탄산나트륨(43.96% w/w)을 포함한다. 바람직하게는, 상기 커플은 WO 97/02014호(스미쓰클라인 비참 라보라트와 파르마세우티크)에 기재된 방법에 따라, 분말형 무수 시트르산 일나트륨 및 분말형 중탄산나트륨으로부터 제조되고 로울러 압축에 의해 함께 압축된 과립으로서 제공된다. 적당한 등급의 분말형 무수 시트르산 일나트륨은, 거의 대부분(즉, 약 90% 보다 많음)이 0 내지 500 마이크로, 바람직하게는 355 마이크로, 더욱 바람직하게는 0 내지 250 마이크로 이내인 입자를 포함한다. 적당한 등급의 제품이, 로체(Roche)(시트르산 일나트륨 분말, 최대 5% w/w의 알갱이 크기가 0.250mm 보다 큼), 비링거 잉겔하임(시트르산 일나트륨 바서프라이(wasserfrei) Art-Nr 661 511, 최소 90% w/w의 알갱이 크기가 0.150mm 보다 작음), 융분즈라우어(Jungbunzlauer)(최대 5% w/w의 알갱이 크기가 0.355mm 보다 큼) 및 하르만 앤 라이머 코포레이션(Haermann & Reimer Corp.)(최대 1% w/w의 알갱이 크기가 0.500mm 보다 큼)로부터 시판된다. 적당한 등급의 분말형 중탄산나트륨은, 거의 대부분(즉, 약 90% 보다 많음)이 0 내지 500 마이크로, 바람직하게는 270 마이크로, 더욱 바람직하게는 0 내지 130 마이크로 이내인 입자를 포함한다. 적당한 등급의 분말형 중탄산나트륨, 예를 들어 등급 0 내지 13 [체분리법(sieving)으로 측정된 입자 크기가 0.16mm를 초과하는 것, 최대 15g/kg] 및 극미세한 것[체분리법으로 측정된 입자 크기가 0.125mm를 초과하는 것, 최대 20g/kg]이 솔베이(Solvay)로부터 시판된다.

바람직하게, 상기 커플은 최종 정제 중량의 5 내지 30%, 더욱 바람직하게는 5 내지 15%, 보편적으로는 약 10%로 존재한다.

앞서 설명된 과립은 또한 정제 외에도, 다른 약제학적 제형을 제조하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 과립은 예를 들어 유아에게 투여하기 위해서 사용하기 직전에 시럽 제형을 형성하도록 물 중에서 재구성하기 위해, 적당한 단위 용량중에 자유롭게 유동하는 과립화된 제형을 함유하는 사체 제품으로서 공급될 수 있다. 상기의 자유롭게 유동하는 과립화된 제형은 감미제와 같은 부형제, 농후제, 벤조산 나트륨과 같은 보존제 및 시트르산 나트륨과 같은 완충제를 추가로 포함할 수 있다.

바람직한 사체는 하기 성분을 포함한다:

약 97 중량%로 존재하는 아목시실린 삼수화물 및 약 3 중량%로 존재하는 CLPVP를 필수 성분으로 함유하는 아목시실린 과립;

2:1 비율의 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 아목시실린 및 클라불라산 칼륨 과립; 클라불라산 칼륨의 약 10 중량%로 존재하는 실리카 겔 및 아목시실린 삼수화물의 약 3 중량%로 존재하는 CLPVP; 및

실리카 겔(바람직하게는 5 내지 20%, 더욱 바람직하게는 약 10 내지 15%) 및 향미제(바람직하게는 2 내지 10%, 더욱 바람직하게는 3 내지 8%)를 포함하는 과립의 부형제.



상기 사세는 바람직하게 당 보다는 아스파탐과 같은 인공 감미제를 포함하는 "무당(sugar-free)" 제형으로서 제공될 수 있다. 바람직하게, 상기 제형은 1 내지 10%, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 5%의 아스파탐을 포함한다.

상기 사세 제형은 상응하는 중량의 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 기존의 사세 제형에 비해 중량이 감소되기 때문에, 더 작은 사세로 제공되어 포장 비용을 절감시킬 수 있다.

또 다른 적당한 제형으로는, 존재하는 경우, 약제학적 캡슐 내에 함유되는 과립의 0.5 중량% 미만의 양으로 존재하는 과립의 윤활제를 임의로 포함할 수 있는 캡슐화된 제형이 포함된다. 약제학적 캡슐은 위에서 용해되어 내용물을 방출할 수 있는 전반적으로 통상의 캡슐, 예를 들어 젤라틴으로 제조된 캡슐일 수 있다.

앞서 설명된 사세 및 캡슐화된 제형은 단위 용량의 아목시실린을 함유하는 것이 바람직하며, 예를 들어, 사세는 일반적으로 125/31.25, 250/31.25, 250/62.5, 500/125, 500/62.5, 875/125 또는 1000/125mg의 아목시실린/클라불라네이트를 포함한다.

그밖의 적합한 제형으로는 소아에게 사용하기 위해, 사용 전에 수성 현탁액내로 재구성되는 제형이 포함된다. 이 제형은 과립의 부형제, 예컨대 실리카 겔 또는 건조된 말토덱스트린과 같은 건조제, 크산탄 검, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 실리카 겔 및 히드록시프로필메틸 셀룰로오스와 같은 농후제, 벤조산나트륨과 같은 보존제, 아스파탐, 칼륨 아세살파메이트 및 나트륨 사카린과 같은 감미제, 스테아린산 마그네슘과 같은 윤활제, 콜로이드 상태의 이산화규소와 같은 글리던트(glidant), 및 과일향(들)과 같은 향미제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 제형은 쉽게 분말화되지 않고 이들을 함유하는 병의 내부에 묻지 않아, 무균 특성을 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 또한, 바람직한 제형은 용적이 작아서 더 작은 용기내에 충전될 수 있다. 수용액내로 재구성되는 적당량의 아목시실린과 클라불라네이트를, 예를 들어 30ml중의 100/12.5mg/ml, 60ml중의 100/12.5mg/ml, 60 내지 80ml중의 125/31.25mg/5ml 및 60 내지 80ml중의 250/62.5mg/5ml를 포함하는 제형이 제공된다.

당업자는 앞서 언급된 사세, 캡슐화된 소아용 제형이 또한 앞서 설명한 2개의 과립 세트 보다는, 최종 비율, 예를 들어 4:1, 7:1 또는 8:1 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 단일 과립 세트를 사용하고, 동일한 비율의 과립내 및 과립의 부형제를 사용하여, 보다 통상적인 방법으로 제조될 수 있음을 용이하게 인지할 것이다. 본 발명은 이러한 모든 정제를 포함한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 앞서 정의된 바와 같이, n:1의 비율, 바람직하게는 2:1, 4:1, 7:1 및 8:1의 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 약제학적 제형으로서, 아목시실린 및 클라불라네이트; 아목시실린 삼수화물의 0.5 내지 5 중량%, 바람직하게는 1 내지 4 중량%, 보편적으로는 약 3 중량%로 존재하는 CLPVP(과립내 봉해제로서 작용); 및 클라불란산 칼륨의 5 내지 15 중량%, 보편적으로 약 10 중량%로 존재하는 실리카 겔(과립내 희석제/건조제로서 작용)을 필수 성분으로 함유하는 과립을 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 앞서 정의된 본 발명의 제형을 제조하는 방법으로서, 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 제 1 과립 세트를 아목시실린만을 포함하고 클라불라네이트를 전혀 포함하지 않는 제 2 과립 세트와 적당한 비율로 배합한 다음, 예를 들어 정제로 압축시키고, 사세, 병 또는 캡슐 내로 충전시켜 목적하는 최종 제형을 수득하도록 추가 처리하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

상이한 비율의 아목시실린과 클라불라네이트를 갖는 상이한 범위의 제형이, 주어진 비율, 예를 들어 2:1의 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 공통의 중간 과립을 이용한 다음, 아목시실린만을 포함하는 상이한 상대적인 양의 과립을 첨가하여 상이한 최종 비율을 제공하도록 쉽게 제조될 수 있음이 용이하게 인지될 것이다.

또한, 과립의 부형제로서 미세 셀룰로오스 보다는 실리카 겔을 포함하는 과립을 사용하면, 거의 다르지 않은 유형의 부형제를 갖는 다양한 유형의 제형을 개발함으로써 제조 과정의 복잡성을 추가로 감소시킬 수 있다.

바람직하게는, 아목시실린 및 클라불라네이트, 존재하는 경우, (약물)이 분쇄되고 체분리되어 목적하는 입자 크기 범위를 얻게 된다. 바람직하게는, 과립내 봉해제가 또한 분쇄되고 체분리되어 적당한 입자 크기, 예를 들어, CLPVP의 경우에는 약 30 $\mu$ m로 되나, 입자 크기는 중요하지 않는 것으로 보인다. 그 다음, 제조된 약물 및 과립내 부형제는 건조 상태에서 함께 배합되어, 압력하에서 압축된다. 압축은 통상적인 건조 압축 수단, 예를 들어 가압, 롤링, 슬러깅 압출 등에 의해 이루어질 수 있으며, 압축 공정에 적합한 압력은 아목시실린 과립에 대해서는 30 내지 200kN, 예를 들어 70 내지 100kN, 바람직하게는 80 내지 90kN, 및 아목시실린/클라불라네이트 과립에 대해서는 50 내지 80kN, 바람직하게는 60 내지 70kN 이다. 앞서 설명된 과립 제형은 특히 로울러 압축에 의한 제형에 적합하다. 아목시실린과 클라불란산 칼륨을 포함하는 과립을 제조하기 위해 로울러 압축을 이용하는 것은 WO 92/19227호 및 WO 95/28927호 (둘 모두 스미쓰클라인 비참)에 기재되어 있다.

클라불란산 칼륨은 수분에 매우 민감한 것으로 공지되어 있어, 본 발명의 제형의 제조는 저습도, 예를 들어 30% RH 미만, 더욱 바람직하게는 20% RH 미만, 이상적으로는 7 내지 10% RH의 조건하에서 수행되는 것이 바람직하다.

정제로 가공하기 위해서는, 과립을 분쇄하고 체분리하여 적당한 크기의 과립 분획으로 만드는 것이 필수적일 수 있다. 정제로 압축시키는 것은 통상적인 방식, 예를 들어 통상의 정제기(tabletting machine) 상에서 수행될 수 있다. 임의적인 추가 단계로서, 앞서 설명된 바와 같이 정제를 코팅시킬 수 있다.

본 발명의 제형은 박테리아 감염, 일반적으로, 하나 이상의 상부 호흡관 감염, 하부 호흡관 감염, 비뇨생식관 감염 및 피부와 무른 조직의 감염 치료용으로 제공될 수 있다.

따라서, 또 다른 일면에서, 본 발명은 박테리아 감염 치료용 약제의 제조에 있어서의 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 제 1 과립 세트와 아목시실린만을 포함하고 클라불라네이트는 전혀 포함하지 않는 제 2 과립 세트의 용도를 제공한다.

본 발명을 이제 실시예만으로 설명할 것이다. 여기에서, 중량 및 %는 상응하는 유리산의 당량 보다는, 아목시실린 삼수화물 및 클라불란산 칼륨의 실제 중량 및 %이다.

하기 실시예에서는 평균 상대 습도가 10 내지 20% 범위에 있어서, 감소시키려는 건조제의 상대적인 양이 최소 수준이 되게 하는 아목시실린 삼수화물을 사용하는 것이 바람직하다.

#### **실시예 1 - 아목시실린 과립**

아목시실린 삼수화물을 분쇄하여 구멍이 0.04 또는 0.027 인치(0.7 내지 1.0mm)인 체로 분리하고, 배합기에서 15분 동안 분자량이 약  $1 \times 10^6$  이고 밀도가  $1.22 \text{mg/cm}^3$ 인 건조 상태의 가교 폴리비닐피롤리돈(CLPVP)[제품명-폴리플라스돈(Polyplasdone) XL]과 혼합시키는데, 이 혼합물은 3.4 중량%의 CLPVP를 함유하고 있었다. 혼합물을 50kN의 조절된 압력에서 로울러 압축기를 사용하여 굳혔다. 압축된 플레이크를 분쇄기에서 과립화시키거나, 1mm 메쉬의 체를 통해 과립화시켜 적당한 크기의 분획을 수득하였다.

#### **실시예 2 - 아목시실린 과립**

아목시실린 삼수화물 97.087%
CLPVP (폴리플라스돈 XL) 2.913%

분쇄된 아목시실린 삼수화물 및 크로스포비돈(2% 미만의 수분, 1mm 체를 통해 분리시킴)의 중량을 각각 측정한 다음, 함께 배합시키기 위해 배합기내로 유입시켰으며(아목시실린 먼저 유입), 2가지 작업 모두 조절된 영역( $t^\circ = 20 \pm 1^\circ \text{C}$ , RH <30%)에서 수행하였다. 생성된 배합물을 라벨링된 용기에서 이중 폴리에틸렌 백에 넣고, 연속적으로 로울러 압축시키기 위해 저장하였다.

공급 호퍼(hopper)에 일정한 수준을 유지하면서, 비펙스(Beplex) 로울러 압축기에 배합물을 공급하고, 로드 셀은 15kN로 그리고 압축기는 80 내지 90kN의 로울러 강도로 설정하였다. 생성된 플레이크를 구멍이 1mm의 스크린이 구비된 진동형 과립화기 상에서 구경측정(calibrating)하였다. 1mm 체를 통과한 압축되지 않은 재료를 재사용하였다. 과립의 중량을 측정하고, 이중 폴리에틸렌 백 및 케그(keg) 내에 수거하였다. 조절된 영역( $t^\circ = 20 \pm 1^\circ \text{C}$ , RH <30%)에서 로울러 압축 및 구경측정을 수행하였다.

#### **실시예 3 - 아목시실린 과립**

97.12 중량%의 아목시실린 삼수화물과 함께, 과립내 봉해제로서 2.88 중량%의 나트륨 녹말 글리콜레이트["프리모겔(Primogel)"]를 포함하는 과립을 실시예 1과 동일한 공정으로 제조하였다.

#### **실시예 4 - 아목시실린 과립/클라불라네이트**

2:1의 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하며, 하기 성분을 포함하는 과립을 실시예 1과 동일한 공정으로 제조하였다:

아목시실린 삼수화물 46.3%
클라불란산 칼륨 24.3%
실리카 겔 (실로이드 AL-1) 24.3%
CLPVP (폴리플라스돈 XL) (건조된 것) 1.38%

클라불란산 칼륨과 실리카 겔은 (클라불란산 칼륨의 실제 중량을 기준으로 하여) 1:1 배합물로서 사용하였다.

#### **실시예 5 - 아목시실린/클라불라네이트 과립**

2:1 비율의 아목시실린과 클라불라네이트, 및 실시예 4에서보다 적은 비율의 실리카 겔을 포함하며, 하기 성분을 포함하는 과립을 실시예 1과 동일한 공정으로 제조하였다:

아목시실린 삼수화물 63.3%
클라불란산 칼륨 31.7%



실리카 겔 (실로이드 AL-1) 3.1%  
CLPVP (폴리플라스톤 XL) (건조된 것) 1.9%

분쇄된 아목시실린, 크로스포비돈(2% 미만의 수분) 및 실리카 겔(1mm 체를 통해 분리시킴)과 최종적으로 1:1로 배합된 아목시실린 삼수화물/클라불란산 칼륨(1mm 체를 통해 분리시킴)을 배합기에 연속적으로 유입시키고, 조절된 영역( $t^{\circ}=20 \pm 1^{\circ}\text{C}$ , RH <30%)에서 함께 배합시켰다. 그 다음, 배합물을, 연속적으로 로울러 압축시키기 전에 저장해 두기 위한 라벨링된 용기 내에서 건조제와 함께 이중 폴리에틸렌 백에 채웠다.

공급 호퍼에 일정한 수준을 유지하면서, 비펙스(Bepex) 로울러 압축기에 배합물을 공급하고, 로드 셀을 15kN로 그리고 압축기를 60 내지 70kN의 로울러 강도로 설정하였다. 생성된 플레이크를 구멍이 1mm인 스크린이 구비된 진동형 과립화기 상에서 구경측정하였다. 1mm의 체를 통과한 압축되지 않은 재료를 재사용하였다. 과립의 중량을 측정하고, 이중 폴리에틸렌 백 및 케그 내에 수거하였다. 조절된 영역( $t^{\circ}=20 \pm 1^{\circ}\text{C}$ , RH <30%)에서 로울러 압축 및 구경측정을 수행하였다.

### 실시예 6 - 중량이 감소된 정제

2:1의 비율로 아목시실린과 클라불란산 칼륨(실시예 5)을 포함하는 과립과 아목시실린(실시예 2)만을 포함하는 과립을 과립의 부형제, 특히 과립의 붕해제로서 일부 치환된 히드록시프로필 셀룰로오스와 함께 조합시켜, 이들의 전체적인 비율이 각각 8:1, 4:1, 7:1 또는 8:1이 되게 함으로써, 500mg/62.5mg, 500mg/125mg, 875mg/125mg 또는 1g/125mg의 아목시실린/클라불라네이트를 포함하는 중량이 감소된 정제를 제조하였는데, 이 정제의 전체 조성은 다음과 같다:

	500/125mg	875/125mg	1g/125mg
<b>코어</b>	mg	mg	mg
아목시실린 삼수화물 (이론치 100%; 500mg, 875mg 또는 1g의 아목시실린 100%에 대한 당량)	573.87	1004.272	1147.74
클라불란산 칼륨 (이론치 100%; 125mg의 클라불란산 100%에 대한 당량)	148.93	148.930	148.930
실리카 겔 <sup>1</sup> (과립내)	14.89	14.890	14.890
CLPVP (과립내)	17.21	30.130	34.430
실리카 겔 <sup>1</sup> (과립외)	8.3	14.000	16.000
일부 치환된 히드록시프로필 셀룰로오스 <sup>2</sup>	50.00	70.000	80.000
콜로이드 상태의 실리카 <sup>3</sup>	1.70	2.700	3.000
스테아린산 마그네슘	3.00	4.600	5.300
전체 중량 (코어)	817.9	1289.520	1450.29
<b>코팅</b>			
히드록시프로필 메틸셀룰로오스 5cP	6.93	10.925	12.288
히드록시프로필 메틸셀룰로오스 15cP	2.31	3.642	4.096
폴리에틸렌 글리콜 4000	1.369	2.158	2.427
폴리에틸렌 글리콜 6000	1.369	2.158	2.427
이산화티타늄	9.022	14.225	15.997
전체 중량 (코팅)	21	33.108	37.235
<b>코팅된 정제의 전체 중량</b>	<b>838.9</b>	<b>1322.628</b>	<b>1487.525</b>
	<b>500/62.5mg</b>	<b>500/62.5mg</b>	<b>500/62.5mg</b>
<b>코어</b>	mg	mg	mg
아목시실린 삼수화물 (이론치 100%; 500mg, 875mg 또는 1g의 아목시실린 100%에 대한 당량)	573.87	573.87	573.87
클라불란산 칼륨 (이론치 100%; 125mg의 클라불란산 100%에 대한 당량)	74.46	74.46	74.46
실리카 겔 <sup>1</sup> (과립내)	7.45	7.45	7.45
CLPVP (과립내)	17.21	17.21	17.21
실리카 겔 <sup>1</sup> (과립외)	7.4	15.3	17.2
일부 치환된 히드록시프로필 셀룰로오스 <sup>2</sup>	44.5	61.3	78.4
콜로이드 상태의 실리카 <sup>3</sup>	1.50	1.50	1.50
스테아린산 마그네슘	2.7	2.8	2.8
전체 중량 (코어)	729.09	753.89	772.99
<b>코팅 (상기와 같음)</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>19</b>
<b>코팅된 정제의 전체 중량</b>	<b>748.09</b>	<b>772.89</b>	<b>792.99</b>
1: 실로이드 AL-1			
2: L-HPC LH-11 또는 당량			
3: 에어로실(Aerosil) 200 또는 당량			

정제를 조절된 영역( $t^{\circ}=20\pm1^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{RH}<30\%$ )에서 제조하였다. 아목시실린 과립; 아목시실린/클라불라네이트의 2/1 과립; 실리카 겔, L-HPC LH-11 및 콜로이드 상태의 이산화규소(0.5mm 체로 분리시킴)를 배합기내로 유입시킴으로써 압축 혼합물을 제조하였다. 이 재료들을 함께 배합시켰다. 그 다음, 스테아린산 마그네슘(0.5mm 체로 분리시킴)을 첨가하고, 이어서 추가로 배합시켰다. 그 다음, 이 혼합물을 오목한 타원형 펀치를 사용하여 압축하여 목적하는 중량의 정제를 수득하였다. 코팅되지 않은 정제를 압축 과정에서 5 내지 15mm 마다 샘플링하고, 경도, 두께, 평균 중량, 질량의 균일성 및 견고성을 체크하였다.

그 다음, 적당한 코팅기 상에서 코팅되지 않은 정제 코어를 회전시키고 이론적인 양의 코팅막이 도포될 때까지(WO 95/28927호: 스미쓰클라인 비참) 막 코팅 현탁액을 분무시킴으로써, 정제 코어를 코팅 현탁액(물중의 15% w/w)으로 코팅시켰다.

막이 코팅된 정제를 적당한 밀봉 용기에 저장하였다.

500/125mg의 정제에 있어서, 정제의 전체 중량은 63mg의 과립의 부형제와 약 21mg의 코팅막을 포함하여 약 817.9mg이었다. 아목시실린 삼수화물 및 클라불란산 칼륨은 정제의 코어 중량의 약 89.6%를 차지하였다. 이것은 아목시실린 삼수화물 및 클라불란산 칼륨이 약 69.3%, 그리고 미결정질의 셀룰로오스가 약 27%를 차지하는 1050mg의 코어 중량을 갖는 기존의 500/125mg의 정제와 비교될 수 있다. 양을 반감시켜 250/62.5mg의 정제를 수득할 수 있다.

875/125mg의 정제에서, 아목시실린 및 클라불란산 칼륨은 정제 코어 중량의 약 89.43%를 차지하였다. 이것은 아목시실린 삼수화물 및 클라불란산 칼륨이 약 80%를, 그리고 미결정질의 셀룰로오스가 약 15.6%를 차지하는 1450mg의 코어 중량을 갖는 현재의 875/125mg 정제(WO 95/28927호: 스미쓰클라인 비참)와 비교될 수 있다.

1g/125mg의 정제에서, 아목시실린 삼수화물 및 클라불란산 칼륨은 정제 코어 중량의 약 89.41%를 차지하였다. 양을 반감시켜 500/62.5mg의 정제를 수득할 수 있다.

#### 실시예 7 - 중량이 감소된 정제

2:1의 비율로 아목시실린과 클라불란산 칼륨(실시예 5)을 포함하는 과립과 아목시실린(실시예 1)만을 포함하는 과립을 과립의 부형제, 특히 과립의 봉해제로서 CLPVP과 함께 조합시켜, 이들의 전체적인 비율이 각각 4:1, 7:1 또는 8:1이 되게 함으로써, 500mg/125mg, 875mg/125mg 또는 1g/125mg의 아목시실린/클라불라네이트를 포함하는 중량이 감소된 정제를 제조하였으며, 이 정제의 전체 조성은 다음과 같다:

	500/ 125mg	875/ 125mg	1g/ 125mg
<b>코어</b>	mg	mg	mg
아목시실린 삼수화물 (아목시실린에 대한 86.4% 분석치 기준; 500mg, 875mg 또는 1g의 아목시실린 100%에 대한 당량)	578.7	1012.7	1157.4
클라불란산 칼륨 (KCA에 대한 82.5% 분석치 기준; 125mg 클라불란산 100%에 대한 당량)	151.5	151.5	151.5
실리카 겔 <sup>1</sup> (과립내)	15.2	15.2	15.2
CLPVP (과립내)	17.4	17.4	34.7
CLPVP (과립외)	60	90	100
스테아린산 마그네슘	3.00	4.50	5.00
<b>전체 중량 (코어)</b>	<b>825.8</b>	<b>1304.3</b>	<b>1463.8</b>
1: 실로이드 AL-1			

상기 정제의 코어에 대한 적합한 용매를 기제로 하는 코팅막은 하기와 같다:

	mg
디메티콘 200	0.04
에틸 셀룰로오스	3.21
히드록시프로필메틸 셀룰로오스 15cps	12.8
이산화티타늄 현탁액	11.34
디에틸 프탈레이트	3.78
<b>코팅막의 전체 중량</b>	<b>31.17</b>

삭제

#### 실시예 8 - 500mg/125mg 및 1g/125mg의 사제

실시에 1 및 5와 동일한 공정에 따라 과립을 제조하였다. 그 다음, 과립을 적당한 비율로 보편적인 사세 부형제와 배합하여, 하기 성분을 포함하는 사세 제형을 제조하였다:

	500/125mg	1g/125mg
	mg	mg
아목시실린 삼수화물 (이론치 100%; 500mg 또는 1g의 아목시실린 100% 에 대한 당량)	573.87	1147.4
클라불란산 칼륨 (이론치 100%; 125mg 클라불란산 100%에 대한 당량)		
CLPVP (과립내)	148.93	148.93
실리카 겔 <sup>1</sup> (과립내)		
실리카 겔 <sup>1</sup> (과립외)	17.21	34.42
아스파탐	14.89	14.89
복숭아-레몬-딸기향	65.00	130.00
	15.00	30.00
	30.00	60.00
전체 중량	864.90	1565.98
1: 실로이드 AL-1		

500/62.5mg 및 250/31.25mg을 포함하는 사세를 1g/125mg 제형을 기준으로 하는 양에 비례하여 제조할 수 있다.

#### 실시에 9 - 250/62.5mg, 500/125mg 및 825/125mg 사세

실시에 1 및 5와 동일한 공정에 따라 과립을 제조하였다. 그 다음, 과립을 적당한 비율로 보편적인 사세 부형제와 배합하여, 하기 성분을 포함하는 사세 제형을 제조하였다:

	250/ 62.5mg	500/ 125mg	875/ 125mg
	mg	mg	mg
아목시실린 삼수화물 (아목시실린에 대한 86.4% 분석치 기준; 250, 500 및 875mg의 아목시실린 100% 에 대한 당량)	289.35	573.87	1147.4
클라불란산 칼륨 (K clav에 대한 82.5% 분석치 기준; 62.5 및 125mg의 클라불란산 100%에 대한 당량)	75.75	148.93	148.93
CLPVP (과립내)			
실리카 겔 <sup>1</sup> (과립내)			
실리카 겔 <sup>1</sup> (과립외)	8.7	17.4	30.4
아스파탐	7.6	15.2	15.2
복숭아-레몬-딸기향	167.5	335	335
미결정질의 셀룰로오스	6	12.00	12.00
	107	214	214
	213.1	426.2	229.2
1: 실로이드 AL-1			

#### 실시에 10 - 100mg/12.5mg/ml 현탁액 - 30ml

실시에 1 및 5와 동일한 공정에 따라 과립을 제조하였다. 그 다음, 과립을 적당한 비율로 보편적인 사세 부형제와 배합하여, 하기 성분을 포함하는 사세 제형을 제조하였다:

	mg
아목시실린 삼수화물 (이론치 100%; 3000mg의 아목시실린 100% 에 대한 당량)	3443.22
클라불란산 칼륨 (이론치 100%; 375mg의 클라불란산 100%에 대한 당량)	446.79
CLPVP (과립내)	
실리카 겔 <sup>1</sup> (과립내)	103.29
실리카 겔 <sup>1</sup> (과립외)	44.68
크산탄 겔	500.00
카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨 염	25.20
벤조산나트륨	250.00
소수성 콜로이드성 실리카	51.00
아스파탐	15.00
스테아린산 마그네슘	96.00
딸기향	10.00
	150.00

전체 중량	5135.50
1: 실로이드 AL-1	

삭제

제형을 먼저 사용하기 직전에 30ml 수용액으로 제조하였다. 또한, 동일한 제형을 60ml의 수용액으로 제조할 수 있다.

**실시예 11 - 씹을 수 있는 기포성 정제(1g/125mg)**

	mg
아목시실린 삼수화물 (아목시실린 1000.0에 대한 당량)	1147.74
클라불란산 칼륨 (클라불란산 125.0에 대한 당량)	148.93
CLPVP	34.43
실리카 겔 <sup>1</sup> (과립내)	14.89
실리카 겔 <sup>1</sup> (과립외)	120.00
시트르산 일나트륨	156.91
중탄산 나트륨	123.09
미결정질 셀룰로오스 <sup>2</sup>	280.00
향	90.00
아스파탐	40.00
스테아린산 마그네슘	30.00
만니톨	614.01
전체 중량	2800
1: 크로스포비돈	
2: 실로이드 AL-1	
3: 아비셀(Avicel) PH112	

삭제

**실시예 12 - 통상의 500/125mg 정제**

	mg
<b>코어</b>	
아목시실린 삼수화물 (아목시실린 500.0에 대한 당량)	578.87
클라불란산 칼륨 (클라불란산 125.0에 대한 당량)	148.93
무수 콜로이드 상태의 실리카	10.50
나트륨 녹말 글리콜레이트 <sup>1</sup>	21.00
스테아린산 마그네슘	7.27
미결정질의 셀룰로오스	qs 1050
<b>코팅</b>	
메틸히드록시프로필 메틸셀룰로오스	11.88
폴리에틸렌 글리콜 4000	1.76
폴리에틸렌 글리콜 6000	1.76
이산화티타늄	11.60
디메티콘	0.14
코팅 중량	27.14
전체 중량	1077
1: 프리모젤(Primojel)/엑스플로탭(Explotab)	

삭제

**실시예 13 - 500/125mg 정제**

	mg
<b>코어</b>	

아목시실린 삼수화물 (86% 효능을 기초로 하는, 아목시실린 500.0에 대한 당량)	581.4
클라불란산 칼륨 (82% 효능을 기초로 하는, 클라불란산 62.5 에 대한 당량)	
콜로이드 상태의 이산화규소	76.2
나트륨 녹말 글리콜레이트	
미결정질의 셀룰로오스	8.2
스테아린산 마그네슘	16.4
전체 중량	129.1
	5.7
	817.0
<b>코팅</b>	
실시에 6에서와 같음	24.5
전체 중량	841.5

## 삭제

아목시실린, 클라불라네이트 공급원(클라불라네이트:아목시실린의 1:1 배합물 또는 클라불라네이트:미결정질 셀룰로오스의 1:1 배합물), 다량의 미결정질 셀룰로오스 및 소량의 스테아린산 마그네슘을 함께 배합시켰다. 그 다음, 이러한 배합물을 로울러로 압축시키고 분쇄시켜, 과립을 형성하였다. 이러한 과립을 나트륨 녹말 글리콜레이트, 콜로이드 상태의 이산화규소, 남아있는 미결정질의 셀룰로오스(전체 중량의 약 38.55%) 및 스테아린산 마그네슘과 배합시킨 다음, 정제 코어로 압축시켰다. 최종 단계에서, 코어를 코팅의 수성 현탁액으로 코팅시켰다.

상기 실시예 1 내지 13의 성분들의 중량 및 상대적인 비율은 상기한 수치 근방에서 변할 수 있으나, 그 범위는 바람직하게는  $\pm 10\%$ , 더욱 바람직하게는  $\pm 5\%$ , 가장 바람직하게는  $\pm 2.5\%$  이다. 필요에 따라, 과립의 활성 성분이 사용될 수 있다.

또한, 상기 제형은 동일한 비율의 과립내 및 과립의 부형제를 사용하고, 앞서 설명된 2개의 세트 보다는, 4:1, 7:1 또는 8:1의 최종 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 단일 과립 세트를 사용하여 제조될 수 있음도 인지될 것이다. 본 발명은 이러한 모든 제형을 포함한다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

$n:1$ (여기에서,  $n$ 은 1 내지 16이다)의 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 약제학적 제형으로서,

$m:1$ (여기에서,  $m$ 은  $n$ 보다 작다) 내지 1:1의 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 제 1 과립 세트; 및 아목시실린만을 포함하고 클라불라네이트는 전혀 포함하지 않는 제 2 과립 세트를, 아목시실린과 클라불라네이트의 전체 비율이  $n:1$ 이 되게 하는 비율로 포함하며, 정제 형태인 경우에 제 1 과립 세트 및 제 2 과립 세트를 혼합물로 포함하는 약제학적 제형.

### 청구항 2.

제 1항에 있어서, 제 1 과립 세트가 1:1 또는 2:1의 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함함을 특징으로 하는 약제학적 제형.

### 청구항 3.

제 1항 또는 제 2항에 있어서,  $n$ 이 2, 4, 6, 7, 8 또는 14 임을 특징으로 하는 약제학적 제형.

### 청구항 4.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 아목시실린이 아목시실린 삼수화물로서 존재함을 특징으로 하는 약제학적 제형.

### 청구항 5.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 클라불라네이트가 클라불란산 칼륨으로 존재함을 특징으로 하는 약제학적 제형.

#### 청구항 6.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 과립이 과립내 봉해제를 포함함을 특징으로 하는 약제학적 제형.

#### 청구항 7.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 제 1 과립 세트가 아목시실린, 클라불란산 칼륨, 실리카 겔 및 과립내 봉해제를 필수성분으로 함유함을 특징으로 하는 약제학적 제형.

#### 청구항 8.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 제 2 과립 세트가 아목시실린 및 과립내 봉해제를 필수성분으로 함유함을 특징으로 하는 약제학적 제형.

#### 청구항 9.

제 6항에 있어서, 과립내 봉해제가 가교된 N-비닐-2-피롤리돈 또는 나트륨 녹말 글리콜레이트임을 특징으로 하는 약제학적 제형.

#### 청구항 10.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 일부 치환된 히드록시프로필 셀룰로오스인 과립의 부형제를 추가로 포함함을 특징으로 하는 약제학적 제형.

#### 청구항 11.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 정제, 사세, 캡슐 또는 수성 시럽으로서 재구성하기 위한 분말 형태임을 특징으로 하는 약제학적 제형.

#### 청구항 12.

아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 제 1 과립 세트 및 아목시실린만을 함유하고 클라불라네이트는 함유하지 않는 제 2 과립 세트를 포함하는 제 1항에 따른 정제 제형으로서,

모든 부형제의 총 중량이 정제의 코팅되지 않은 코어 중량의 20% 미만인 정제 제형.

#### 청구항 13.

제 12항에 있어서,

약 97 중량%로 존재하는 아목시실린 삼수화물 및 약 3 중량%로 존재하는 CLPVP를 필수 성분으로 함유하는 아목시실린 과립;

2:1의 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 아목시실린과 클라불란산 칼륨 과립, 클라불란산 칼륨의 약 10 중량%로 존재하는 실리카 겔 및 약 3 중량%로 존재하는 CLPVP; 및

실리카 겔, 일부 치환된 히드록시프로필 셀룰로오스 또는 CLPVP, 콜로이드 상태의 실리카 및 스테아린산 마그네슘을 포함하는 과립의 부형제를 포함함을 특징으로 하는 정제 제형.

#### 청구항 14.



제 13항에 있어서, 정제 코어의 중량이

500/62.5mg 정제인 경우 700 내지 800mg;

500/125mg 정제인 경우 800 내지 950mg;

875/125mg 정제인 경우 1250 내지 1350mg; 및

1000/125mg 정제인 경우 1400 내지 1550mg 임을 특징으로 하는 정제 제형.

## 청구항 15.

제 12항에 있어서, 전체 정제 중량(코어+코팅)이

500/62.5mg 정제인 경우 850mg 미만;

500/125mg 정제인 경우 900mg 미만;

875/125mg 정제인 경우 1400mg 미만; 및

1000/125mg 정제인 경우 1550mg 미만으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나임을 특징으로 하는 정제 제형.

## 청구항 16.

제 12항에 있어서, 정제 코어 중량(코팅 제외)의 83 내지 95%로 존재하는 아목시실린과 클라불라네이트 및 5 내지 17%로 존재하는 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 1000/125mg 정제를 제공함을 특징으로 하는 정제 제형.

## 청구항 17.

제 12항에 있어서, 약 500mg의 아목시실린과 약 62.5mg의 클라불라산 칼륨, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 정제를 제공함을 특징으로 하는 정제 제형.

## 청구항 18.

삭제

## 청구항 19.

삭제

## 청구항 20.

제 12항에 있어서, 약 1000mg의 아목시실린 및 약 125mg의 클라불라네이트를 포함하며, 씹을 수 있고, 임의로 기포가 발생하는 정제 제형.

## 청구항 21.

제 20항에 있어서, 기포 발생 커플(couple)이 시트르산 일나트륨 및 중탄산나트륨임을 특징으로 하는 정제 제형.

## 청구항 22.

제 1항 또는 제 2항에 따른 정제를 제조하는 방법으로서,

아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 제 1 과립 세트 및 아목시실린만을 포함하고 클라불라네이트는 전혀 포함하지 않는 제 2 과립 세트를 적당한 비율로 그밖의 부형제와 함께 배합시킨 다음, 필요한 경우, 배합물을 추가로 처리하여 목적하는 최종 제형을 수득하는 것을 포함하는 방법.

### 청구항 23.

제 22항에 있어서, 로울러 압축에 의해 제 1 과립 세트 및/또는 제 2 과립 세트를 제조하는 예비 단계를 포함함을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 24.

제 1항에 있어서, 2:1의 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 제 1 과립 세트와, 아목시실린만을 포함하고 클라불라네이트는 전혀 포함하지 않는 제 2 과립 세트의 조합에 의해, 아목시실린 및 클라불라네이트를 2:1을 초과하는 비율로 포함함을 특징으로 하는 약제학적 제형.

### 청구항 25.

아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 제 1 과립 세트 및 아목시실린만을 포함하고 클라불라네이트는 전혀 포함하지 않는 제 2 과립 세트를 포함하는 박테리아 감염 치료용 의약.

### 청구항 26.

제 1항에 있어서, 아목시실린; 클라불라네이트; 및 클라불라네이트의 중량을 기준으로 1:1 내지 1:20의 비율로 존재하는 과립내 희석제를 포함하는 과립을 포함함을 특징으로 하는 약제학적 제형.

### 청구항 27.

1:1 또는 2:1의 비율로 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 제 1 과립 세트 및 아목시실린만을 포함하는 제 2 과립 세트를 상이한 상대적인 비율로 조합시킴으로써 제조되는, 2:1 내지 14:1의 상이한 비율의 아목시실린과 클라불라네이트를 포함하는 약제학적 제형.

### 청구항 28.

제 27항에 있어서, 상이한 비율이 2:1, 4:1, 6:1, 7:1, 8:1 및 14:1로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제학적 제형.

### 청구항 29.

제 27항에 있어서, 제 1 과립 세트에서 아목시실린 및 클라불라네이트의 비율이 2:1임을 특징으로 하는 약제학적 제형.