



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0101574
(43) 공개일자 2010년09월17일

(51) Int. Cl.

A61K 31/424 (2006.01) A61K 9/22 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7011374

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년10월24일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년05월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/012126

(87) 국제공개번호 WO 2009/055038

국제공개일자 2009년04월30일

(30) 우선권주장

60/996,079 2007년10월26일 미국(US)

(71) 출원인

렉산 파마슈티컬스, 인코포레이티드

미국 메릴랜드 20850 락빌 스위트 455 웨이더 그
로브 로드 15245

(72) 발명자

이, 영복

미국 메릴랜드 20850 락빌 스위트 455 웨이더 그
로브 로드 15245

김, 덕중

미국 메릴랜드 20850 락빌 스위트 455 웨이더 그
로브 로드 15245

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 양영환

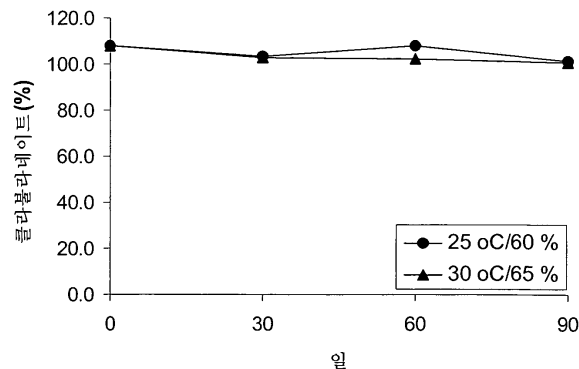
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 클라불란산의 제약 제제

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 안정적인 제약 조성물, 및 이러한 조성물의 제조 및 투여 방법에 관한 것이다. 하나의 양상에서, 본 발명은 바람직하게 즉시 방출 고체 투여형 또는 연장 방출 고체 투여형의 칼륨 클라불라네이트 또는 클라비테제TM와 같은 제약학상 유효 성분을 포함하는 안정화된 제약 조성물을 특징으로 한다. 또한 이러한 즉시 방출 및 안정화된 조성물 또는 연장 방출 및 안정화된 조성물의 제조 및 사용 방법이 제공된다.

대표도 - 도4



(72) 발명자

안, 창호

미국 메릴랜드 20850 락빌 스위트 455 웨이디 그로
브 로드 15245

솔츠, 에드워드 칼

미국 메릴랜드 20850 락빌 스위트 455 웨이디 그로
브 로드 15245

특허청구의 범위

청구항 1

하나 이상의 제약학상 허용가능한 부형제의 존재하에, 클라불란산, 클라불란산 유도체 또는 클라불란산의 제약학상 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택된 클라불라네이트 약 10 μg 내지 약 10 mg을 포함하는 고체 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 클라불라네이트를 포함하는 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 제약 조성물의 전체 중량의 약 4 % 미만의 수분 함량을 가지는 제약 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 클라불라네이트가 칼륨 클라불라네이트인 제약 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 칼륨 클라불라네이트가 분말로서 또는 실리콘 디옥사이드 또는 미세결정질 셀룰로스와의 1:1 혼합물로서 제공되는 제약 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 제제가 투여 후 약 30분 내 정제로부터 80 % 초과 클라불라네이트를 방출하는 즉시 방출 조성물인 제약 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 칼륨 클라불라네이트가 분말로 제공되고, 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 결합제 또는 희석제, 약 45 중량% 내지 약 55 중량%의 충전제, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%의 붕해제 및 약 3 중량% 내지 약 6 중량%의 윤활제를 추가적으로 포함하는 제약 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 칼륨 클라불라네이트가 실리콘 디옥사이드 또는 미세결정질 셀룰로스와의 1:1 혼합물로 제공되고, 약 50 % 내지 약 60 %의 충전제, 약 20 % 내지 약 30 %의 붕해제, 약 0.5 % 내지 약 5 %의 유동 증진제/수분 보호제 및/또는 약 3 % 내지 약 6 %의 윤활제를 추가적으로 포함하는 제약 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 제제가 약 4시간 이상 동안 클라불라네이트를 방출하는 연장 방출 조성물인 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 클라불라네이트가 칼륨 클라불라네이트 분말 또는 미세결정질 셀룰로스와의 1:1 혼합물의 칼륨 클라불라네이트로 제공되는 제약 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%의 매트릭스, 약 50 중량% 내지 약 75 중량%의 충전제, 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%의 활택제 및 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 윤활제를 추가적으로 포함하는 제약 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 제제가 정제, 캡슐제, 환제, 트로키제 또는 산제의 형태인 제약 조성물.

청구항 13

클라불란산, 클라불란산 유도체 또는 클라불란산의 제약학상 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택된 클라불라네이트를 제공하는 단계;

하나 이상의 부형제와 클라불라네이트를 혼합하는 단계;

클라불라네이트 및 하나 이상의 부형제의 혼합물을 과립화하는 단계; 및

과립화된 클라불라네이트 및 하나 이상의 부형제의 혼합물을 동결건조하는 단계

를 포함하는 고체 제약 투여형의 제조 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 과립화 단계가 습식 과립화를 포함하는 제조 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 클라불라네이트가 칼륨 클라불라네이트인 제조 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 칼륨 클라불라네이트가 칼륨 클라불라네이트 분말 또는 실리콘 디옥사이드 또는 미세결정 셀룰로스와 1:1 혼합물로서의 칼륨 클라불라네이트인 제조 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 부형제가 결합제, 희석제, 충전제, 붕해제, 매트릭스, 충전제, 활택제, 유동 증진제, 수분 보호제, 및 윤활제로 구성된 군으로부터 선택된 제조 방법.

청구항 18

제13항에 있어서, 투여형을 정제 또는 비드로 형성하는 단계를 추가적으로 포함하는 제조 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 정제 또는 비드를 지연 방출 중합체로 코팅하는 단계를 추가적으로 포함하는 제조 방법.

청구항 20

클라불란산, 클라불란산 유도체 또는 클라불란산의 제약학상 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택된 클라불라네이트를 제공하는 단계;

하나 이상의 부형제와 클라불라네이트를 혼합하는 단계;

클라불라네이트 및 하나 이상의 부형제의 혼합물을 과립화하는 단계; 및

과립화된 클라불라네이트 및 하나 이상의 부형제의 혼합물을 동결건조하는 단계

의 공정에 의해 제조된 고체 제약 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서, 25 °C 및 60 % 상대 습도 또는 30 °C 및 65 % 상대 습도에서 저장 후 10 % 미만의 수분 함량을 가지는 제약 조성물.

청구항 22

성기능장애 및 신경계 장애로부터 선택된 장애의 치료에 효과적인 양의 클라불라네이트를 포함하는 제1항에 따른 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 조성물이 연장 방출 조성물이고 상기 장애가 불안 및 우울로부터 선택된 신경계 장애인 치료 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 조성물이 즉시 방출 조성물이고 상기 장애가 성기능장애인 치료 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 클라불란산(clavulanic acid), 제약학상 허용가능한 클라불란산 염, 염 조성물 및 유도체를 포함하는 고체 경구 투여형에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 매일 사용에 적합하고 클라불라네이트(clavulanate)의 치료 수준을 달성하는 칼륨 클라불라네이트의 즉시 방출 조성물 및 연장 방출 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 이들의 제조 방법 및 예를 들어 불안, 우울증, 성기능장애 및 신경계 장애의 치료를 위한 의약으로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 클라불란산의 명칭은 클라불란산이 유도되는 스트렙토마이세스 클라블리제루스(*Streptomyces clavuligerus*) 미생물로부터 유래된다. 클라불란산은 아미노산 아르기닌 및 당 글리세르알데히드 3-포스페이트로부터 생합성적으로 생성된다.

[0003] 클라불란산은 베타-락탐 항생제의 특징인 베타-락탐 고리를 공유함에도 불구하고 무시할만한 내재적 항균 활성을 가진다. 그러나, 화학 구조의 유사성은 분자가 특정 박테리아가 분비하는 베타-락타마제의 경쟁적 저해제로 작용하여 베타-락탐 항생제에 대한 내성을 부여할 수 있도록 한다. 티카실린 또는 아목시실린과 같은 일부 베타-락탐 항생제와 함께 제공될 때, 클라불란산은 항생제의 범위를 확대하고 활성을 향상시킬 수 있다 (문헌 [AHFS, 1991] 참조). 이러한 상승작용적 활성은 클라불란산이 베타-락탐 항생제를 자연적으로 분해 및 불활성화하는 박테리아의 베타-락타마제의 비가역적 경쟁적 저해제로서 작용하기 때문에 가능하다 (문헌 [Brown et al., J Antibiot (Tokyo). 1976, 29:668-669; Reading and Cole, Antimicrob Agents Chemother. 1977, 11:852-857] 참조).

[0004] 클라불란산은 오로지 다른 약물들과 고정 조합물만으로 미국에서 시판되고 있다. 예를 들어, 클라불란산 및 티카실린의 조합 제품인 통상적으로 처방되는 티멘틴(Timentin)[®]은 일반적으로 200 내지 300 mg/kg/일 (티카실린 함량을 기준으로 함)의 투여량으로 정맥내로 주여지며 이는 약 7 내지 10 mg/kg/일의 클라불란산의 투여량에 상응한다 (문헌 [AHFS, 1991] 참조). 상기 투여량 범위에서 주어진 클라불란산에 대하여 어떠한 유해 반응 또는 사용 금지 사유도 보고되지 않았다 (문헌 [Koyu et al., Jpn J Antibiot. 1986, 39:2831-2862; Yamabe et al., Chemioterapia. 1987, 6:337-40] 참조). 클라불란산 및 아목시실린의 조합 제품인 오그멘틴(Augmentin)[®] (코-아목시클라브(co-amoxiclav))은 아목시실린-내성 β-락타마제-생산 균주에 효과를 보였다. 기도, 비뇨, 복부 및 구강 감염 및 연조직염 및 동물 교상을 위한 표준 성인 투여량은 매 8시간마다 섭취하는 코-아목시클라브 250/125 (250 mg의 아목시실린/125 mg의 클라불란산)이며 이는 중증 감염에서 두 배가 될 수 있다. 미국에서, 오그멘틴 XR (코-아목시클라브 1000/62.5)은 지역사회획득폐렴(communitary acquired pneumonia)에의 사용을 위하여 판매되고 1일 2회 정제 2알을 섭취한다.

[0005] 베타-락타마제에 대한 저해적 효과에 추가적으로, 클라불란산은 신경보호, 및 불안 및 성기능장애의 치료에 효과를 보였다. 미국 특허 제6,489,319호; 제6,610,681호; 및 제6,627,625호에서 코펠(Koppel) 등은 클라블린산 자체가 1 마이크로그램/kg 미만으로 복강내로 투여시 불안완화 활성을 가진다고 기술한다. 미국 특허 제6,426,342호에서 코펠은 생쥐를 1 μg/kg의 복강내 투여량의 클라불란산으로 치료시 클라불란산의 강력한 신경보호 활성을 기술한다. 미국 특허 제7,166,626호에서 코펠은 또한 클라불란산의 투여로의 성기능장애의 치료 방법을 개시한다. 미국 특허 제6,489,319호는 클라불란산이 10 ng 내지 10 μg/kg의 투여량에서 CNS 활성 및 거동을 변경시킬 수 있다고 보고한다. 따라서 클라불란산의 독특한 신경계 활성 프로파일은 이 화합물이 신경성 표적의 독특한 무리와 상호작용한다는 강력한 증거를 제공한다. 로스스테인(Rothstein) 등은 또한 몇몇의 베타-락탐 항생제가 글루타메이트 신경전달물질 트랜스포터를 위한 유전자의 활성화를 통하여 신경보호를 제공할 수

있다는 것을 입증하였다 (문헌 [Nature, 2005, 433:73-77] 참조). 1928년 페니실린의 발견과 함께 처음 확인된 후로, 베타-락탐 항생제는 가장 널리 사용된 항생제 중 하나였으나, 일반적인 항생균 투여량에서 상당한 독성의 CNS 작용을 보이지 않아왔다. 따라서, 베타-락탐 항생제는 CNS 관련 질환의 치료를 위하여 새롭고 안전한 치료제로 사용될 수 있다.

[0006] 클라불란산 및 이들의 유도체 또는 염 (총칭하여 클라불라네이트로 지칭)을 함유하는 건조 제제의 다수의 제조는 제약학상 허용가능한 운반체를 얻기 위하여 결합제, 활택제(glidant), 붕해제 및 심지어 건조제 등을 비롯한 부형제의 복합 제제의 포함을 필요하게 했다. 이는 부분적으로 클라불라네이트가 수성 매질에서 매우 불안정하고 흡습성 물질이라는 사실에 기인한다. 제제화 방법은 따라서 제품이 저장 동안 이의 효력을 유지할 수 있으나, 뒤이어 만족스러운 용해 속도를 낼 수 있도록 보장해야 한다. 이러한 방법 중 하나가 WO 92/19227에 개시되어 있고 세포내 및 세포외 붕해제 모두의 포함을 지시한다. 미국 특허 제4,537,887호에 기술된 다른 방법은 조성물 자체 내 식용 건조제의 포함을 명시한다. 다른 방법들은 아목시실린/클라불라네이트 조합물을 수용하는 용기 내에 건조제를 꼭 포함시킨다. 이와 관련하여, 미국 특허 제4,301,149호 및 제4,441,609호가 특히 핵심적이다.

[0007] 칼륨 클라불라네이트는 유리 산보다 더욱 안정적이고 제약학상 허용가능한 클라불란산 염 중 가장 적은 흡습성을 가지며, 이는 따라서 상업적 제조에서 가장 흔히 사용된다. 그러나, 칼륨 클라불라네이트는 여전히 매우 흡습성이며 가수분해되기 쉬워 코-아목시실린/클라불라네이트 제제는 저습 조건하에서조차 저장시 분해되기 쉽다. 아목시실린의 결정화에서 물의 존재는 이러한 투여형의 불안정성에 기여하여 일단 붕괴가 시작되면 클라불라네이트의 분해를 촉진시킬 수 있다.

발명의 내용

[0008] 클라불라네이트는 이의 수분 및 열 감응성 특성 때문에 제제화하기에 이례적으로 어려운 물질이다. 경구적으로 활성이고 불안, 우울증, 신경보호, 성기능장애 등에 사용될 수 있는, 특히 10 μ g 내지 10 mg, 예를 들어 약 0.1 mg 내지 약 5 mg와 같은 저 투여량의 클라불라네이트 단독의 안정한 제제를 개발할 필요성이 있다.

[0009] 본 발명은 매일의 사용에 적합한, 클라불란산 또는 이들의 유도체 또는 염, 예를 들어 칼륨 클라불라네이트 또는 클라비테제TM으로부터 제조된, 즉시 방출 조성물 및 연장 방출 조성물을 포함하는, 클라불라네이트를 함유하는 안정한 경구 투여 조성물이다.

[0010] 본 발명은 신규한 경구 클라불라네이트 제약 조성물 및 방법의 개발을 통하여 상기에 언급된 단점 및 문제점들을 극복 및 경감시킨다. 일반적으로 말하자면, 본 발명은 안정화된 고체 제약 조성물 및 구체적으로, 제약학상 유효 성분으로 클라불라네이트를 포함하는 즉시 방출 또는 연장 방출, 안정화된 제약 조성물에 관한 것이다. 이러한 신규 제약 조성물은 정제, 캡슐제, 환제, 트로키제 또는 산제와 같은 고체 투여형으로 제공될 수 있다. 이러한 고체 제약 조성물은 하나 이상의 제약학상 허용가능한 부형제의 존재하에 약 10 μ g 내지 약 10 mg 또는, 예를 들어, 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 양으로 존재하는 클라불라네이트를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 투여시에 치료적으로 유용한 양의 클라불라네이트를 제공할 수 있다. 클라불라네이트의 예는 클라불란산, 클라불란산 유도체 및 클라불란산의 제약학상 허용가능한 염을 포함한다. 클라불라네이트는 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 수분 함량은 전체 중량의 약 4 % 미만이다. 제제는 정제, 캡슐제, 환제, 트로키제 또는 산제의 형태이다. 본 발명에 따른 예시적인 고체 제약 조성물은 3개월 동안 30 °C에서 65 % 상대 습도에서 저장 후 또는 25 °C 및 60 % 상대 습도에서 저장 후 10 % 미만의 수분 함량을 가질 수 있다.

[0011] 예시적인 조성물에서, 클라불라네이트는 칼륨 클라불라네이트이다. 칼륨 클라불라네이트는 예를 들어 분말로서 또는 실리콘 디옥사이드 또는 미세결정질 셀룰로스와의 1:1 혼합물로서 제공될 수 있다. 예시적인 조성물은 투여 후 약 5 내지 약 30 분 내에 정제로부터 80 % 초과와 클라불라네이트를 방출하는 즉시 방출 조성물이다. 예시적인 실시양태에서, 이러한 조성물은 하나 이상의 제약학상 허용가능한 부형제의 존재하에 칼륨 클라불라네이트 분말이 동결건조되는 방법에 의해 제조된다. 즉시 방출 조성물의 예에서, 조성물은 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 결합제 또는 희석제, 약 45 중량% 내지 약 55 중량%의 충전제, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%의 붕해제 및 약 3 중량% 내지 약 6 중량%의 윤활제를 함유할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 예시적인 결합제 또는 희석제는 말트린(Maltrin) M150, 예시적인 충전제는 프로솔브(Prosolve) SMCC 50, 예시적인 붕해제는 파마버스트(Pharmaburst) 및/또는 L HPC LH-11 및/또는 아크디솔(Acdisol) 및 예시적인 윤활제는 스테아르산이다.

[0012] 예시적인 다른 실시양태에서, 조성물은 실리콘 디옥사이드 또는 미세결정질 셀룰로스와의 1:1 혼합물에서의 칼

를 클라불라네이트가 하나 이상의 제약학상 허용가능한 부형제의 존재하에 동결건조되는 방법에 의해 제조된다. 즉시 방출 조성물의 다른 예에서, 조성물은 약 50 내지 60 %의 충전제, 약 20 내지 30 %의 붕해제, 약 0.5 내지 5 %의 유동 증진제/수분 보호제 및/또는 약 3 내지 6 %의 윤활제를 함유할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 예시적인 충전제는 프로솔브 SMCC 50, 예시적인 붕해제는 파마버스트 및/또는 아시디솔(Acidisol), 예시적인 유동 증진제/수분 보호제는 카르보실(Carbosil) 및 예시적인 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0013] 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 약 4시간 이상에 걸쳐 칼륨 클라불라네이트를 방출하는 연장 방출 조성물이다. 칼륨 클라불라네이트 분말 또는 미세결정질 셀룰로스와 1:1 혼합물의 칼륨 클라불라네이트가 하나 이상의 제약학상 허용가능한 부형제의 존재하에 동결건조된 연장 방출 조성물이 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는 하나 이상의 매트릭스, 충전제, 활택제 및 윤활제를 포함할 수 있다. 연장 방출 조성물의 예에서, 조성물은 약 20 중량% 내지 약 40 중량%의 매트릭스, 약 50 중량% 내지 약 75 중량%의 충전제, 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%의 활택제 및 약 1 중량% 내지 약 2 중량%의 윤활제를 함유할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 예시적인 매트릭스는 클루셀(Klucel) LF 및/또는 메토셀(Methocel) K100LV 프렘(Prem)-M CR, 유드라지트(Eudragit) RS PO 분말, 또는 이들의 혼합물; 예시적인 충전제는 무수 락토스, 아비셀(Avice1) PH-112, 아비셀 PH-113, 이소말트(Isomalt), 또는 이들의 혼합물; 예시적인 활택제는 카르보실 및 예시적인 윤활제는 마그네슘 스테아레이트 및 활석 중 하나 이상이다.

[0014] 다른 실시양태에서, 고체 제약 투여형은 클라불란산, 클라불란산 유도체 또는 클라불란산의 제약학상 허용가능한 염과 같은 클라불라네이트의 제공; 하나 이상의 부형제와 클라불라네이트의 혼합; 클라불라네이트 및 하나 이상의 부형제의 혼합물의 과립화; 및 과립화된 클라불라네이트 및 하나 이상의 부형제의 혼합물의 동결건조에 의해 제조된다. 상기 과립화 단계는 예를 들어 습식 과립화일 수 있다. 예시적인 클라불라네이트는 예를 들어 칼륨 클라불라네이트 분말 또는 실리콘 디옥사이드 또는 미세결정질 셀룰로스와 1:1 혼합물로서의 칼륨 클라불라네이트의 형태의 칼륨 클라불라네이트이다. 예시적인 방법에서, 부형제는 결합제, 희석제, 충전제, 붕해제, 매트릭스, 충전제, 활택제, 유동 증진제, 수분 보호제, 및 윤활제 중 하나 이상이다. 본 방법은 투여형을 정제 또는 비드로 형성하는 단계, 및 경우에 따라 이러한 정제 또는 비드를 지연 방출 중합체로 코팅하는 단계를 포함할 수 있다.

[0015] 본 발명은 성기능장애 및 신경계 장애와 같은 장애의 치료에 효과적인 클라불라네이트의 양을 제공하기 위한 본 발명에 따른 고체 제약 조성물의 투여와 같은 치료를 포함한다. 일부 실시양태에서, 연장 방출 조성물이 이용되고 장애는 불안 및 우울 장애이다. 다른 실시양태에서, 즉시 방출 조성물이 이용되고 장애는 성기능장애이다.

[0016] 본 발명의 또다른 실시양태는 경구 투여에 적합한 클라불라네이트의 즉시 및 연장 방출 제제에 관한 것이다.

[0017] 본 발명의 또다른 실시양태는 제약 제제의 제조를 위한 냉동 건조(freeze dry) 방법에 관한 것으로 여기서, 냉동 건조는 수화된 제약 조성물의 탈수화를 위한 건조 공정을 포함한다.

[0018] 본 발명의 다른 실시양태는 클라불라네이트를 함유하는 제약 조성물의 제조 방법 및 의약으로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 클라불라네이트 즉시 방출 제제, 샘플 B (●) 및 C (○)의 시험관내 용해 프로파일을 보여준다.

도 2는 클라불라네이트 연장 방출 제제, 샘플 F의 시험관내 용해 프로파일을 보여준다.

도 3은 클라불라네이트 연장 방출 제제, 샘플 I의 시험관내 용해 프로파일을 보여준다.

도 4는 25 °C/60 % 습도 (●) 및 30 °C/65 % 습도 (▲)에서 샘플 D (칼륨 클라불라네이트 및 미세결정질 셀룰로스의 1:1 혼합물의 5 mg/정제)의 안정성을 나타낸다.

도 5는 25 °C/60 % 습도 (●) 및 30 °C/65 % 습도 (▲)에서 샘플 E (칼륨 클라불라네이트 및 실리콘 디옥사이드의 1:1 혼합물의 5 mg/정제)의 안정성을 나타낸다.

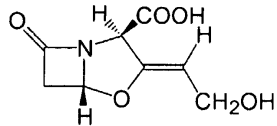
도 6은 2 내지 8 °C (○), 25 °C/60 % 습도 (●) 및 30 °C/65 % 습도 (▲)에서 샘플 F (칼륨 클라불라네이트 및 미세결정질 셀룰로스의 1:1 혼합물의 5 mg/정제)의 안정성을 나타낸다.

도 7은 2 내지 8 °C (○), 25 °C/60 % 습도 (●) 및 30 °C/65 % 습도 (▲)에서 샘플 G (5 mg/정제)의 안정성을

나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 본 명세서에서 사용된, 본 명세서의 용어 클라불라네이트는 클라불란산 (I), 제약학상 허용가능한 클라불란산 염, 염 조성물 및 유도체, 예를 들어 에스테르를 포함한다. 제약학상 허용가능한 클라불란산 염의 예는 칼륨 클라불라네이트이다. 칼륨 클라불라네이트는 순수한 화합물로 또는 클라비테제™, 칼륨 클라불라네이트 및 미세 결정질 셀룰로스의 1:1 혼합물 또는 칼륨 클라불라네이트 및 실리콘 디옥사이드의 1:1 혼합물 (DSM 안티-인펙티브스 비.브이(Anti-Infectives B. V.) (The Netherlands)로부터 입수가가능)로 공급될 수 있다.



(I)

[0022] 본 명세서에서 사용된 용어 "경구 투여"는 약제 또는 조성물이 이들이 삼켜지든지 아니든지 대상체의 입에 놓여 지는 치료제 또는 이들의 조성물의 대상체로의 임의의 전달형태를 포함한다. 따라서, "경구 투여"는 흡착 및 설하뿐만 아니라 식도 투여를 포함한다. 약제의 흡수는 구강, 식도, 위, 십이지장, 회장 및 결장을 비롯한 위 장관의 임의의 부분 또는 부분들에서 발생할 수 있다.

[0023] 본 명세서에서 사용된, 치료제 또는 이들의 조성물이 투여될 수 있는 "대상체"는 임의의 성별 및 임의의 연령의 인간 환자를 포함하고, 또한 임의의 비인간 동물, 특히 가축 또는 애완동물, 예시적으로 고양이, 개 또는 말을 포함한다.

[0024] 용어 "신경"은 신경계와 관련된 상태, 장애, 및/또는 질환을 지칭한다. 따라서, 신경계 (중추 또는 말초)의 임의의 구성요소 또는 측면에 작용하는 임의의 상태, 장애 및/또는 질환이 신경계 상태, 장애 및/또는 질환이라 지칭된다. 본 명세서에서 사용된 용어 "신경"은 용어 "신경정신의학의" 또는 "신경정신의학" 및 "신경심리학의" 또는 "신경심리학"을 포괄한다. 따라서, 신경계 질환, 상태, 또는 장애는 인지 장애, 정서 장애 (예를 들어, 우울 및/또는 불안 장애), 운동 장애, 정신 장애, 통증 장애, 수면 장애 등을 포함하나 이로 제한되지는 않는다.

[0025] 본 명세서에서 사용된 용어 "부형제"는 그 자체로는 치료제가 아니나, 대상체에게 치료제의 전달을 위한 운반체 또는 비히클로서 사용되거나 또는 제약 조성물의 가공, 취급, 저장, 봉해, 분산, 용해, 방출 또는 감각기 (organoleptic) 특성을 개선시키기 위하여 또는 조성물의 투여량 단위의 경구 투여에 적합한 캡슐제 또는 정제와 같은 별개의 용품으로의 형성을 가능하게 하거나 용이하게 하기 위하여 제약 조성물에 첨가되는 임의의 물질을 의미한다. 부형제는, 제한이 아니고 예시로서, 희석제, 봉해제, 결합제, 접착제, 습윤제, 중합제, 윤활제, 활택제, 불쾌한 맛 또는 냄새를 감추거나 없애기 위하여 첨가되는 물질, 향미료, 염료, 향료 및 조성물의 외관을 개선시키기 위하여 첨가되는 물질을 포함할 수 있다.

[0026] 본 발명은 따라서 경구 투여에 적합한 칼륨 클라불라네이트 또는 클라비테제™의 즉시 또는 연장 방출 제제에 대한 것이다. 본 발명의 제제는 클라불라네이트의 빠른 방출 제제의 일정량 또는 클라불라네이트의 느린 방출 (또는 연장 방출) 제제의 일정량을 포함한다. 본 발명의 즉시 방출 제제는 클라불라네이트의 급속 방출을 특징으로 하며 이러한 급속 방출은 투여 후 약 5 내지 약 30분 내 클라불라네이트의 최대 방출을 얻는 것을 특징으로 한다. 연장 방출 제제는 예를 들어 약 4시간 이상에 걸친 클라불라네이트의 보다 느린 방출을 특징으로 한다. 예시적인 다른 실시양태에서, 이러한 연장 방출 제제는 약 6시간 이상 또는 약 8시간 이상에 걸쳐 클라불라네이트를 방출할 수 있다. 이러한 또는 다른 실시양태는 초기 투여 후 약 3시간 이상, 약 4시간 이상, 약 5시간 이상, 약 6시간 이상, 약 7시간 이상, 또는 약 8시간 이상 동안 클라불라네이트를 계속 방출할 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 본 발명은 제제의 전체 중량보다 제제내 약물의 전체량을 기준으로 약 10 μ g 내지 10 mg 또는 활성 화합물의 전체 중량의 약 0.01 % 내지 10 %의 양의 활성 화합물을 포함하는, 즉시 또는 연장 방출 제제를 함유하는 정제 또는 캡슐제이다.

[0027] 정제 또는 캡슐제로서 이러한 약제의 경구 투여는 i.v. 또는 i.m.과 같은 비경구 투여에 비해 특정 장점을 가진다. 고통스러운 주사형 제제로의 치료를 필요로 하는 질환들은 경구 투여형으로 치료될 수 있는 상태들보다 더욱 심각한 것이라 여겨진다. 그러나, 비경구 제제는 대부분의 경우 의사 또는 긴급 의료원(paramedical personnel)에 의해 투여되어야 하는 반면, 경구 제제에 대한 주요 장점은 자가 투여를 하기에 적합성이 있다는

점에 있다.

- [0028] 다양한 약물 물질의 성질, 예를 들어, 입도 분포, 벌크 밀도, 유동성, 습윤 거동, 표면적 및 점착 경향은 크게 차이가 나고 정제와 같은 고체 투여형의 가공성에 영향을 미칠 수 있다. 클라불라네이트는 매우 흡습성이고 물과 접촉시 결정질 상태로부터 열등한 안정성을 보이는 무정형 상태로 변화한다. 이러한 난관들의 조합이 표준 정제 제조 공정을 매우 어렵게 만들고, 클라불라네이트 제제의 저장을 문제가 많게 만들었으며, 클라불라네이트 함유 제제의 저장 및 제조를 위한 특수 조건을 낳았다.
- [0029] 칼륨 클라불라네이트는 가장 통상적이고 용이하게 취급되는 형태이지만, 매우 흡습성이고 수분 감응성이어서 여전히 제제화하기에 이례적으로 어려운 물질이다. 물 및 수성 매질의 존재하에서 분해가 쉽게 일어난다.
- [0030] 그런 이유로, 클라불라네이트의 특성들을 고려하는 상기의 문제들을 극복하는 적합하고 강건한 클라불라네이트 제제가 개발되어야 한다. 클라불라네이트 제제가 직면하는 문제들은 적은 수준의 분해조차 대상체에게 이용가능한 클라불라네이트의 양에서 급격한 변화를 유발할 수 있는 저 투여량, 예를 들어 10 μg 내지 10 mg의 제제의 경우에 특히 난점이다.
- [0031] 본 발명은 클라불라네이트의 안정한 고체 경구 투여형의 제조 및 성기능장애, 우울, 또는 불안, 또는 신경계 장애의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따른 고체 경구 투여형은 고체 경구 투여형의 제조에 일반적으로 적합한 첨가제 또는 부형제를 포함할 수 있다.
- [0032] 정제 제제화에서 통상적으로 사용되는 정제화 보조제가 사용될 수 있고 이러한 주제에 대한 광범위한 문헌을 참조한다 (특히 본 명세서에 참고문헌으로 도입된 문헌 [Fiedler's "Lexicon der Hilfstoffe", 4th Edition, ECV Aulendorf 1996] 참조). 이들은 충전제, 결합제, 봉해제, 윤활제, 활태제, 안정화제, 충전제 또는 희석제, 계면활성제, 필름 형성제, 연화제, 안료 등을 포함하나 이로 제한되지는 않는다.
- [0033] 충전제는 전분, 예를 들어, 감자 전분, 밀 전분, 옥수수 전분, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC) 및, 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어, 등록 상표명 아비셀, 필트락 (FILTRAK), 헤웨텐 (HEWETEN), 프로솔브 SMCC50 또는 파마셀 (PHARMACEL) 하에 입수가 가능한 제품들을 포함한다. 충전제의 다른 예는 락토스, 슈크로스, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 및 탄산칼슘을 포함한다.
- [0034] 결합제는 전분, 당, 셀룰로스 또는 개질된 셀룰로스, 예를 들어 히드록시프로필 셀룰로스, 락토스, 또는 당 알콜, 예를 들어 크실리톨, 소르비톨 또는 말티톨을 포함한다. 예시적인 결합제는 말토덱스트린 (말트린 (Maltrin) M150)이다.
- [0035] 봉해제로 카르복시메틸셀룰로스 칼슘 (CMC-Ca), 카르복시메틸셀룰로스 소듐 (CMC-Na), 교차결합된 PVP (예를 들어 크로스포비돈 (CROSPVIDONE), 폴리플라스돈 (POLYPLASDONE) 또는 콜리돈 (KOLLIDON) XL), 알긴산, 소듐 알기네이트 및 구아 검을 언급할 수 있다. 교차결합된 PVP (크로스포비돈), 교차결합된 CMC (아크-디-솔 (Ac-Di-Sol)), 카르복시메틸전분-Na (피리모젤 (PIRIMOJEL) 및 익스플로탭 (EXPLOTAB)), 파마버스트 및 히드록시프로필셀룰로스 (L HPC LH-11)가 예시적인 봉해제이다.
- [0036] 매트릭스는 예를 들어 메토셀 K100 프렘-M 또는 유드라지트 RS PO 분말을 포함할 수 있다.
- [0037] 활택제의 예는 콜로이드 실리카, 예를 들어 콜로이드 실리콘 디옥사이드, 예를 들어, 폼드 (fumed) 실리카 (카보실 (Cabosil), 에어로실 (Aerosil)), 마그네슘 (Mg) 트리실리케이트, 분말 셀룰로스, 전분, 활석 및 제3 칼슘 포스페이트 또는 충전제 또는 결합제, 예를 들어, 규화 미세결정질 셀룰로스 (프로솔브)와 이들의 조합을 포함한다. 카보실은 유동 충전제/수분 보호제로서 또한 기능할 수 있다.
- [0038] 추가로, 충전제 또는 희석제는 제과류 당, 압축성 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 약 0.45 g/cm³의 밀도를 가지는 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 아비셀, 분말 셀룰로스, 소르비톨, 슈크로스 및 활석을 포함할 수 있다.
- [0039] 윤활제는 스테아르산 및 이들의 염, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 알루미늄 스테아레이트, 및 칼슘 스테아레이트, PEG 4000 내지 PEG8000, 활석, 수소첨가 피마자유, 글리세롤 에스테르, Na-스테아릴푸마레이트, 수소첨가 면실유 및 기타를 포함한다. 통상적인 윤활제는 스테아르산 및 Mg 스테아레이트이다.
- [0040] 정제 및 캡슐은 또한 삼킴가능성 (swallowability), 및 빛 보호의 목적을 위하여 장용 코팅 및 다른 방출-제어 코팅과 함께 (코팅으로) 제조될 수 있다. 장용 코팅의 예는 예를 들어 메타크릴산 공중합체, 셀룰로스 아세테이트 (및 이의 숙시네이트 및 프탈레이트 버전), 스티롤 (styrol) 말레산 공중합체, 폴리메타크릴산/아크릴산 공중

합체, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시에틸 에틸 셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 테트라히드로프탈레이트, 아크릴 수지, 티멜리테이트(timellitate), 및 셀락으로부터 제조된 화합물을 포함할 수 있다. 장용 코팅을 위한 예시적인 중합체는 유드라지트와 같은 메타크릴산 공중합체를 포함한다. 장용 코팅을 위한 다른 적합한 중합체는 당업계에 공지되어 있다. 이러한 코팅은 제약학상 허용가능한 염료로 착색될 수 있다. 코팅 액체의 염료 및 다른 부형제의 양은 차이가 날 수 있고 즉시 또는 연장 방출 정제의 성능에 영향을 주지 않을 것이다. 코팅 액체는 일반적으로 필름 형성 중합체, 예를 들어 히드록시-프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 셀룰로스 에스테르 또는 에테르, 아크릴 중합체 또는 중합체들의 혼합물을 포함한다. 코팅 용액은 일반적으로 프로필렌 글리콜, 소르비탄 모노-올레에이트, 소르브산, 티타늄 디옥사이드와 같은 충전제, 제약학상 허용가능한 염료를 추가적으로 포함하는 수용액이다.

- [0041] 본 발명에 따른 고체 경구 투여형은 활성제로서의 클라불라네이트의 치료유효량, 및 첨가제로서의 충전제를 포함한다. 추가적인 첨가제는 결합제, 붕해제, 윤활제, 활택제, 안정화제, 희석제, 계면활성제, 필름 형성제, 안료, 연화제 및 점착방지제(antitacking agent) 등을 포함할 수 있으나 이로 제한되지는 않는다.
- [0042] 칼륨 클라불라네이트는 흡습성이면서 물에 의해 쉽게 가수분해되어, 칼륨 클라불라네이트의 취급 및 장기간 저장을 위하여 바로 인접한 환경을 매우 건조하게 유지하는 것이 일반적으로 필요하다. 과거에 이는 조성물에 식용 실리콘 디옥사이드를 첨가함으로써 또는 밀봉된 용기내 건조제의 존재하에 조성물을 저장함으로써 달성되었다.
- [0043] 칼륨 클라불라네이트는 표 7에서 보여지는 바와 같이 96시간 동안 약 35 %의 상대 습도에 노출시 비교적 낮은 수분 함량 (건조 중량 기준으로 1 % 미만)을 가진다. 그러나, 40 % 상대 습도를 넘는 임의의 습도에서 흡습용해가 결국은 일어날 것으로 보여진다. 50 % 상대 습도에 노출된 건조 칼륨 클라불라네이트에 의한 수분 흡수는 약 1.44 %/시간의 속도로 일어난다.
- [0044] 본 발명자들은 클라불라네이트를 함유하는 제약 조성물의 제조 동안 동결건조, 또는 냉동 건조의 사용이 클라불라네이트 정제의 안정성을 약 97 %로 증가시킨다는 것을 발견하였다 (도 8 참조).
- [0045] 본 발명에 따르면, 약 10 μ g 내지 10 mg, 예를 들어, 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 용량으로 제약학상 유효 성분(API)으로서 클라불라네이트를 포함하는 안정한 제약 조성물이 제조될 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 클라불라네이트는 클라불라네이트 염, 예를 들어 칼륨 클라불라네이트이다. 클라불라산이 10 ng 내지 10 μ g/kg의 투여량에서 CNS 활성 및 거동을 변경시킬 수 있다고 보고되었다 (미국 특허 제6,489,319호 참조). 성기능장애의 치료 방법은 또한 10 ng 내지 10 μ g/kg의 투여량의 클라불라산의 투여를 포함한다 (미국 특허 제7,166,626호 참조).
- [0046] 본 발명에 따르면, 약 10 μ g 내지 약 10 mg 클라불라네이트, 예를 들어 약 0.1 mg 내지 약 5 mg 클라불라네이트를 함유하는 즉시 방출 및 연장 방출 투여형을 포함하여 클라불라네이트의 다양한 투여형이 제조될 수 있다. 이러한 투여형은 성기능장애, 불안 장애 및 이들의 증상들의 치료에 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 즉시 방출 형태는 성기능장애 및 이들의 증상들의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 연장 방출 제제는 불안, 우울 및 이들의 증상들의 치료에 사용될 수 있다.
- [0047] 즉시 방출 형태는 본 명세서에서 개시된 표준 분석에 의해 구해진 바와 같이 바람직하게 약 30분 미만내 클라불라네이트의 약 80 % (w/v) 이상의 용해를 제공한다. 본 발명의 실시양태에 따른 즉시 방출 제약 조성물은 고체 투여형을 다룰 수 없는 환자들에게는 손쉬운 투여를 위하여 적절한 수용액 (예를 들어, 물, 염수, 주스) 또는 콜로이드 현탁액 (예를 들어, 아기용 조제유 또는 우유)에서 급속하게 용해될 수 있다. 이러한 환자들의 예시로는 유아, 아동 및 삼키는데 어려움을 겪을 수 있는 성인이 있다. 그런 이유로, 및 하나의 실시양태에서, 본 발명은 클라불라네이트 염과 같은, 클라불라네이트를 포함하는 즉시 방출 제약 조성물을 특징으로 한다. 예시적인 실시양태에서, 수용액에 조성물이 넣어진 때로부터 약 15분까지 약 80 % 이상의 클라불라네이트가 수용액에 용해된다. 다른 실시양태에서, 조성물이 수용액에 노출된 후, 약 30분까지, 또는 약 15분까지 약 90 % 이상의 클라불라네이트가 수용액으로 방출된다. 도 1에서 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 예시적인 즉시 방출 조성물은 수용액에 노출 후 15분 이내 90 %의 클라불라네이트를 방출한다.
- [0048] 연장 방출 조성물은 장기간에 걸쳐, 예를 들어 약 8시간에 걸쳐 또는 약 10시간에 걸쳐 유효 성분, 즉, 클라불라네이트를 방출할 수 있다. 연장 방출 제제는 제제가 위장관에 도달하자마자 유효 성분의 방출을 시작하고, 천천히 계속 용해되고 대략 일정한 방식으로 유효 성분을 방출할 수 있다. 이러한 프로파일은 투여 후 혈류내

보다 일정한 농도의 유효 성분을 제공하기 때문에 요망된다. 도 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 예시적인 연장 방출 조성물은 수용액에 노출 후 최대 약 8 내지 10시간까지 클라불라네이트의 실질적으로 동등한 방출을 제공할 수 있다.

[0049] 본 발명의 실시양태에 따른 제약 조성물은 중요한 용도 및 장점들을 제공한다. 본 발명의 하나의 장점은 조성물내 유효 성분의 안정성이다. 클라불라네이트는 흡습성이고 물에서 불안정하거나 또는 가수분해되기 때문에 물 함량의 제어는 클라불라네이트 함유 조성물의 제제화 및 저장에서 주요 문제이다. 본 발명에 따르면, 안정화된 즉시 방출 또는 연장 방출 조성물을 제조하기 위한 동결건조의 사용은 특히 클라불라네이트가 동결건조에 앞서 부형제와 조합될 시 뜻밖의 향상된 안정성을 제공한다.

[0050] 본 발명의 실시양태에 따르면 (1) 하나 이상의 부형제와 클라불라네이트를 혼합함으로써 클라불라네이트 조성물을 형성하는 단계; (2) 0 °C 이하에서 냉동 고체로 전환될 때까지 클라불라네이트 조성물, 즉, 클라불라네이트의 일정량을 냉동시키는 단계; 및 (3) 기밀 용기에서 클라불라네이트 조성물을 탈수화하는 단계를 포함하는 냉동 건조된 클라불라네이트의 조성물이 사용될 수 있다. 분말 형태의 탈수화된 (동결건조된) 조성물 (약물 포함)은 정제로 압축 또는 사이징된 비드로서 제조되기 전 다른 부형제와 혼합될 수 있다.

[0051] 최종 건조 제제의 수분 함량은 낮다. 본 명세서에 기재된 다양한 실시양태들은 약 10 % (중량기준)을 초과하지 않는, 약 5 %를 초과하지 않는, 또는 약 4 %를 초과하지 않는, 또는 더욱 낮은 최종 수분 함량을 가질 것이다. 본 발명의 이러한 실시양태들에 따른 건조 제제는 25 °C 및 60 % 상대 습도 또는 30 °C 및 65 % 상대 습도와 같은 조건에서 예를 들어 약 30일, 약 60일 또는 약 90일 동안 안정적인 것과 같이 보다 오랜 기간 동안 매우 저장 안정성이다. 적절한 액체와 함께 희석시에, 이들은 실질적으로 이들의 언급된 초기 투여량에서 충분히 강력하다.

[0052] 본 발명의 일부 실시양태에서, 제제는 중합체, 예를 들어 유드라지트 (메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 음이온 공중합체)와 같은 매트릭스, 말트린 M50과 같은 결합제/희석제 및/또는 파마버스트와 같은 붕해제, 충전제, 클라불라네이트, 및 다른 부형제들 (실시에 참조)의 건조 블렌딩, 이어서 적절한 과립화가 얻어질 때까지 물을 사용한 상기 혼합물의 과립화에 의해 제조된다. 상기 과립화는 당업계에 공지된 방법에 의해 이루어진다. 습윤 과립은 냉동 건조기에서 냉동 건조되고, 사별되며 적절한 크기로 분쇄된다. 윤활제는 건조된 과립형과 함께 혼합되어 최종 제제를 얻을 수 있다. 클라불라네이트는 흡습성이고 물에서 불안정하므로, 혼합물이 습윤상태로 유지되는 시간을 최소화하는 것이 필수적이며 예를 들어 칭량 및 과립화로부터 냉동 건조까지의 가공 시간은 약 1시간일 수 있다.

[0053] 본 발명의 조성물은 정제 또는 캡슐제의 형태로 경구로 투여될 수 있다. 상기 정제는 당업계에 공지된 기술에 의해 제조될 수 있고 치료적으로 유용한 양의 클라불라네이트 및 이러한 기술에 의해 정제를 형성하기 위하여 필수적인 그런 부형제를 함유할 수 있다. 위약 입자들은 또한 클라불라네이트는 없으나 동일한 조성물로 제조될 수 있다.

[0054] 약력학적 연구

[0055] 건강한 대상체에게 정제 형태의 즉시 또는 연장 제제를 투여하고 24시간의 기간에 걸쳐 상이한 시간 간격들에서 혈장내 클라불라네이트의 농도를 측정함으로써 본 발명의 제제에 대한 생체이용을 연구를 측정하였다. 혈장 샘플들을 문헌에 기술된 것과 유사한 검증된 고성능 액체 크로마토그래피 절차를 사용하여 BAS 아날리티кс (Analytics) (West Lafayette, Ind.)에 의해 클라불라네이트에 대하여 분석하였다. 예를 들어 문헌 [Chu S-Y, et al., "Simultaneous determination of clarithromycin and 14(R)-hydroxycarithromycin in plasma and urine using high performance liquid chromatography with electrochemical detection", J. Chromatography, 571, pp 199-208 (1991)] 참조.

[0056] 실시예

[0057] 하기 실시예들은 예시의 목적을 위한 것일 뿐이고 첨부된 특허청구범위의 범위를 제한하는 의도가 아니다.

[0058] <실시예 1: 클라불라네이트 정제의 제조>

[0059] <실시예 1A - 칼륨 클라불라네이트 분말을 사용한 즉시 방출 클라불라네이트 정제의 제조>

[0060] 예시적인 정제 제조 공정의 설명: 과립화 단계에서 물이 포함되고 뒤이어 건조하여 낮은 물 함량 (3 % 미만)의 과립을 얻는 습식 과립화 정제 제제 공정이 발견되었다. 건조된 제제는 선행기술 제제들과 비교하여 비흡습성이나, 그것으로부터 제조된 정제의 동등한 물리적 특징 (예를 들어, 용해, 붕해, 생체이용률 및 다른 물리적 특

성들)을 유지한다. 이러한 정제 제조를 결합제/회석제의 존재하에 물로 클라불라네이트를 과립화함으로써 수행하였다.

[0061] 샘플 C의 제조를 위하여, 말트린 M150 (130 g)을 정제수에 용해하였고 칼륨 클라불라네이트 (API; 59.5 g)를 첨가하였다. 프로솔브 SMCC-50 (490.5 g), 과마버스트 (130.0 g), L HPC LH-11 (120.0 g), 아크디솔 (20.0 g) 및 스테아레이트산 (50 g)을 칭량하였고 백(bag)을 흔들고 회전시킴으로써 백에서 혼합하였다. 이러한 혼합물을 호바르트(Hobart) 혼합기의 볼(bowl)로 전달하였고 혼합물에 API/말트린 M150 용액을 10분 동안 교반과 함께 첨가하였다. 습식 덩어리화(massing)가 완료된 후, 호바르트 혼합기의 볼의 내용물을 압출기내로 전달하였고 압출하였다. 압출물을 구형화기내에 놓았고 구형화된 물질을 백에 수집하였으며 고어텍스-리오가드 트레이(gortex-lyoguard tray)에서 동결건조하였다. 이러한 건조된 물질을 스크리닝하였고 정제로 압축 또는 사이징된 비드로 제조하였다. 샘플 A 및 B를 샘플 C와 동일한 방법으로 제조하였다.

[0062] <실시예 1B - 클라비테제TM을 사용한 즉시 방출 클라불라네이트 정제의 제조>

[0063] 샘플 D의 제조를 위하여, 클라비테제TM (API; 50.6 g), 프로솔브 SMCC 50 (213.4 g), 과마버스트 (100.0 g), 아크디솔 (8.0 g), 카보실 (8.0 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (20.0 g)를 칭량하였고 2 내지 8 °C에서 고어텍스-리오가드 트레이에서 밤새 동결건조하였다. 다음날, API, 프로솔브 SMCC 50, 과마버스트 및 아크디솔을 백에서 혼합하였고, #40 메쉬를 통하여 스크리닝하였고, V 블렌더내로 내려놓았고 7분 동안 혼합하였다. 상기 혼합물을 다시 스크리닝하였고 V 블렌더에서 4분 동안 혼합하였다. 카보실 및 마그네슘 스테아레이트를 스크리닝하였고 V 블렌더에서 4분 동안 API 함유 혼합물과 함께 혼합하였다. 이러한 블렌드를 고어텍스-리오가드 트레이에서 밤새 동결건조하였다. 물질을 정제로 압축하였고 정제들을 고어텍스-리오가드 트레이에서 동결건조하였고 포장하였다. 샘플 E를 샘플 D와 동일한 방법으로 제조하였다.

[0064] <실시예 1C - 클라비테제TM을 사용한 연장 방출 클라불라네이트 정제의 제조>

[0065] 샘플 F의 제조를 위하여, 적합한 양의 클라비테제 (API; 41.07 g), 메토셀 K100LV 프렘 CR (90.0 g), 이소말트 (83.55 g), 아비셀 PH-112 (80.04 g), 카보실 (1.5 g), 활석 (2.4 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (1.5 g)을 칭량하였고 2 내지 8 °C에서 고어텍스-리오가드 트레이에서 적용하여 밤새 냉동 건조기에서 건조하였다. 각각의 성분들을 스크리닝하였고 별개의 백에 수집하였다. API 및 메토셀 K100LV 프렘 CR을 V 블렌더내에 넣었고 혼합하였으며 적합한 체를 통하여 스크리닝하였고 계속 혼합하였다. 아비셀 PH-112 및 이소말트를 상기 혼합물에 첨가하였고 혼합하였다. 생성된 혼합물을 스크리닝하였고 다시 혼합하였다. 카보실 및 활석을 혼합하였고 상기 혼합물내로 첨가하였으며 혼합하였다. 마그네슘 스테아레이트를 V 블렌더에서 혼합물과 함께 혼합하였다. 최종 블렌드를 고어텍스-리오가드 트레이에서 밤새 냉동 건조하였고 정제로 압축 또는 사이징된 비드로 제조하였다. 정제를 연장 방출 코팅을 위하여 보다 높은 정도로 압축하였다. 정제 또는 비드를 지연 방출 중합체, 유드라지트로 코팅하였다.

[0066] <실시예 1D - 칼륨 클라불라네이트 분말을 사용한 연장 방출 클라불라네이트 정제의 제조>

[0067] 칼륨 클라불라네이트를 사용한 연장 방출 정제, 샘플 G의 제조를 위하여, 칼륨 클라불라네이트 (API; 20.69 g)를 #60 메쉬를 통하여 스크리닝하였고 다른 부형제, 메토셀 K100LV 프렘 CR (90.02 g), 이소말트 (83.56 g), 아비셀 PH-112 (100.41 g), 카보실 (1.52 g), 활석 (2.4 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (1.5 g)를 #40 메쉬를 통하여 스크리닝하였다. 각각의 성분들을 별개의 백에 수집하였다. API 및 메토셀 K100LV 프렘 CR을 V 블렌더내에 넣었고 5분 동안 혼합하였다. 상기 혼합물을 스크리닝하였고 5분 동안 추가적으로 혼합하였다. 아비셀 PH-112 및 이소말트를 상기 혼합물에 첨가하였고 5분 동안 V 블렌더에서 혼합하였다. 생성된 혼합물을 스크리닝하였고 5분 동안 추가적으로 혼합하였다. 카보실 및 활석을 혼합하여 상기 혼합물내에 넣은 다음 생성된 혼합물을 2분 동안 혼합하였다. 최종적으로, 마그네슘 스테아레이트를 3분 동안 V 블렌더에서 상기 혼합물과 함께 혼합하였고 최종 블렌드를 고어텍스-리오가드 트레이에서 밤새 동결건조하였으며 그다음 정제로 압축 또는 사이징된 비드로 제조하였다. 정제를 연장 방출 코팅을 위하여 보다 높은 정도로 압축하였다. 정제 또는 비드를 지연 방출 중합체, 유드라지트로 코팅하였다. 샘플 H 및 I를 샘플 G와 동일한 방법으로 제조하였다.

[0068] <실시예 2: 클라불라네이트의 분석>

[0069] 제조된 제약 조성물의 클라불라네이트 함량을 하기의 절차를 사용하여 워터스(Waters) HPLC (고성능 액체 크로마토그래피) 시스템 (컬럼: μ Bondapack-NH₂ (10 μ m) 300 mm x 3.9 mm, 이동상: CH₃CN:pH 5.2 KH₂PO₄ = 65:35, 유량: 1.0 ml/분)에 의해 측정하였다: 약 10개의 정제를 정확하게 칭량하고 분쇄하였으며, 100 ml의 물을 첨가

하고 혼합물을 20분 동안 초음파처리하였다. 물과 함께 희석 후, 용액의 일부를 여과하였고 HPLC내로 주입하였다. 주요 피크를 HPLC에 의한 표준 제제의 크로마토그램에 상응하는 샘플의 체류 시간으로 확인하였다. 기준 표준 반응 인자와 비교한 분석물 반응 인자에 기초하여 % 클라불라네이트를 계산하였다.

[0070] 클라불라네이트 표준 곡선의 선형성을 0.01 mg/ml의 공칭 농도의 기준 표준의 25, 50, 75, 100, 125, 150 %에서 확인하였다. R²는 0.9998이었다. 클라불라네이트의 0.01 mg/ml의 공칭 농도에서, 정밀성을 RSD 1.4 퍼센트의 여섯개의 샘플을 사용하여 확인하였다. 3별 제조하여 0.01 mg/ml의 50 %, 100 %, 및 150 %에서 스파이크된 위약 블렌드를 분석함으로써 정확도를 구하였다.

[0071] <실시예 3: 예시적인 제제 및 특징>

[0072] 하기 실험들은 상이한 용량을 가진 즉시 방출 (IR) 정제 및 연장 방출 (ER) 정제로 설계된 정제 제제를 기술한다. 하기의 표는 또한 본 제제에 따른 정제의 물리적 특성들을 나타낸다.

[0073] <실시예 3A - 칼륨 클라불라네이트를 사용한 즉시 방출 조성물>

[0074] 즉시 방출 조성물을 상술한 방법을 사용하여 표 1에 나타난 바와 같이 칼륨 클라불라네이트 분말 및 부형제로부터 제조하였다.

표 1

성분 (mg)	기능	샘플 A, 0.1 mg/정제	샘플 B, 0.3 mg/정제	샘플 C, 5 mg/정제
칼륨 클라불라네이트	API*	0.1	0.357	5.95
말트린 M150	결합제/희석제	15	15	13
프로솔브 SMCC 50	충진제	50	50	49.05
파마버스트	붕해제	15	15	13
L HPC LH-11	붕해제	15	15	12
아크디솔	붕해제	0.1	0.1	2
스테아르산	윤활제	4.8	4.543	5

[0075] API*: 유효 제약 성분.

[0076] 표 2는 칼륨 클라불라네이트 분말을 사용한 즉시 방출 정제의 특징을 요약한다. 샘플 C 정제는 2 내지 8 °C에서 1주 후 94.4 %의 칼륨 클라불라네이트를 함유하여, 탁월한 안정성을 보였다.

표 2

변수	단위	샘플 A, 0.1 mg/정제	샘플 B, 0.3 mg/정제	샘플 C, 5 mg/정제
중량	mg	106	106	101
경도	KP	5	5	3-5
두께	mm	0.155	0.155	3.6 – 3.8
붕해 시간	sec	15	15	20
분석	%	95.3	95.3	89.4 – 92.9%
1주 분석 2-8 °C	%	-	-	94.4
함량 균일성	RSD	2.5	2.6	1
용해	용해된%	-	5분내 98%	5분내 89%
수분 함량-최종	%	-	0.91	3.14

[0077]

[0078] <실시예 3B - 클라비테제TM을 사용한 즉시 방출 조성물>

[0079] 5 mg의 클라불라네이트를 포함하는 즉시 방출 조성물을 표 3에 나타난 바와 같이 클라비테제TM을 사용하여 제조하였다.

표 3

성분 (mg)	기능	샘플 D, 5 mg/정제	샘플 E, 5 mg/정제
칼륨 클라불라네이트 및 미세 결정질 셀룰로스의 1:1 혼합물	API*	12.65	-
칼륨 클라불라네이트 및 실리콘 디옥사이드의 1:1 혼합물	API*	-	12.62
프로솔브 SMCC 50	충전제	53.35	53.38
파마버스트	붕해제	25	25
아크디솔	붕해제	2	2
카보실	유동 충전제/수분 보호제	2	2
마그네슘 스테아레이트	윤활제	5	5

API*: 유효 제약 성분.

[0080]

[0081] 표 4는 클라비테제TM을 사용한 즉시 방출 정제의 특징을 요약한다.

표 4

변수	단위	샘플 D, 5 mg/정제	샘플 E, 5 mg/정제
중량	mg	103-104	108
경도	KP	5-7	5-7
붕해 시간	분	1 분 미만	2 분 미만
수분 함량	%	3.24	3.40

[0082]

[0083] <실시예 3C - 클라비테제TM 및 칼륨 클라불라네이트 분말을 사용한 연장 방출 조성물>

[0084] 연장 방출 조성물을 표 5에 나타난 바와 같이 클라비테제TM 또는 칼륨 클라불라네이트 분말을 사용하여 제조하였다.

표 5

성분 (mg)	기능	샘플 F, 5 mg/정제	샘플 G, 5 mg/정제	샘플 H, 0.3 mg/정제	샘플 I, 1.0 mg/정제
칼륨 클라불라네이트 및 미세 결정질 셀룰로스의 1:1 혼합물	API*	13.69	-		
칼륨 클라불라네이트 클루셀 LF (히드록시프로필-셀룰로스)	API* 매트릭스	-	6.894	0.357 6	1.19 -
메토셀 K100 프렘-M 유드라지트 RS PO 분말	매트릭스			- 20	37 -
메토셀 K100LV 프렘 CR	매트릭스	30.0	30.0		
무수 락토스	충전제			30	-
아비셀 PH-112	충전제	26.67	27.85	41.24	-
아비셀 PH-113	충전제			-	20
이소말트	충전제	27.85	33.47	-	40
카보실	활택제	0.5	0.5	0.8	0.5
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.5	0.5	1.6	0.5
활석	윤활제	0.8	0.8	-	0.8
총		100 mg	100 mg	100 mg	100 mg

API*: 유효 제약 성분.

[0085]

[0086] 표 6는 클라비테제TM 및 칼륨 클라불라네이트 분말을 사용한 연장 방출 정제의 특징을 요약한다.

표 6

변수	단위	샘플 F, 5 mg/정제	샘플 G, 5 mg/정제	샘플 H, 0.3 mg/정제	샘플 I, 1.0 mg/정제
중량	mg	99.9 – 102.4	92.0 – 108.3	104-105	108
경도	KP	9.9 – 14.0	-	7-9	10
분석	%	105.9	96.2	0.756	3.44

[0087]

[0088]

<실시예 4: 시험관내 용해 연구>

[0089]

정제를 500 ml의 용매에 넣었다 (즉시 방출 정제의 경우에 탈이온수, 연장 방출 정제의 경우에는 처음 2시간 동안은 pH 1.2 용액 및 이어서 그다음 8시간 동안에는 pH 7.0의 시트레이트 완충액). 상기 혼합물을 37 °C에서 및 100 rpm에서 와류시켰고 샘플을 주기적으로 수집하였으며 HPLC에 의해 용해된 클라불라네이트의 양에 대해 시험하였다.

[0090]

결과들이 도 1 내지 3에 나타나있다. 도 1은 샘플 B 및 샘플 C의 클라불라네이트 즉시 방출 제제의 시험관내 용해 프로파일을 나타낸 그래프이다. 도 1에 나타난 바와 같이, 수용액에 노출 후 15분 내 즉시 방출 정제의 90 % 이상의 클라불라네이트가 용해되었다. 도 2는 샘플 F의 클라불라네이트 연장 방출 제제의 시험관내 용해 프로파일을 나타낸 그래프이다. 도 3은 샘플 I의 클라불라네이트 연장 방출 제제의 시험관내 용해 프로파일을 나타낸 그래프이다. 도 2 및 3에 나타난 바와 같이, 연장 방출 정제의 클라불라네이트의 총 용량이 약 8 내지 10시간 이상의 기간에 걸쳐 용해 매커니즘 및 침식을 통하여 천천히 방출되었다. 연장 방출 형태의 클라불라네이트의 방출은 pH 1.2 용액에서 검출되지 않았다.

[0091]

<실시예 5: 안정성 시험>

[0092]

고체 형태의 칼륨 클라불라네이트는 흡습성이며 수증기의 존재하에서 불안정적이다. 클라불라네이트의 안정성 연구를 크로마토그래피 방법에 의한 모니터링으로 수행하였다. 정적 또는 평형 접근법을 수작 등온(sorption isotherm)을 생성하기 위한 시도로 상이한 상대 습도의 챔버에 샘플들을 저장함으로써 접근하였다. 수작 등온은 평형 수분 함량 및 대기의 상대 습도 (RH)간의 정량적 관계를 나타낸다. 표 7은 상이한 습도 조건들에 노출된 후 칼륨 클라불라네이트 분말의 물 함량의 변화를 보여준다.

표 7

시간	% RH	수분 함량 (%) (g H ₂ O /g 습윤 고체)	수분 함량(%) (g H ₂ O /g 건조 고체)
96 시간	33	0.708	0.713
	35	0.733	0.737
	37	0.842	0.848
	39	1.264	1.280
	41	1.542	1.566
	43	3.976	4.140
	45	4.778	5.018
	47	12.823	14.708

[0093]

[0094]

표 7에 나타난 바와 같이, 칼륨 클라불라네이트는 96시간 동안 약 35 % 이하의 상대 습도에 노출시 비교적 낮은 수분 함량 (건조 중량 기준으로 1 % 미만)을 가진다. 그러나, 약 40 % 상대 습도를 넘는 임의의 습도에서 흡습 용해가 결국은 일어날 것으로 보여진다. 약 50 % 상대 습도에 노출된 건조 칼륨 클라불라네이트에 의한 수분 흡수는 약 1.44 %/시간의 속도로 일어난다.

[0095]

칼륨 클라불라네이트는 매우 수분 및 열 감응성이어서 제제화하기에 이례적으로 어려운 물질이다. 물 및 수성 매질의 존재하에서 분해가 쉽게 일어난다. 유효 성분 클라불라네이트를 온전한 상태로 유지하는 습식 과립화 후 수분을 제거하기 위한 적합한 조건을 발견하기 위하여 수개의 방법들을 시험하였다. 샘플 C의 물질을 습식 과립화에 의해 제조하였고 구형화하였다. 수분 함유 구형화된 제제를 트레이로 전달하였고 수분 제거를 위한 상이한 저장 조건들을 겪게 하였다.

[0096]

표 8에 요약된 바와 같이, 69시간 동안 30 °C에서 저장 (저장 1), 또는 75시간 동안 45 °C에서 저장 (저장 2)은

각각 최대 45 % 및 60 %까지의 칼륨 클라불라네이트의 분해를 야기하였다. 유동층 시스템에서의 건조는 오직 1.5시간내 13 %까지 클라불라네이트의 분해를 야기하였다. 이러한 자료들은 칼륨 클라불라네이트가 또한 온도 감응성임을 암시한다. 동결건조는 냉동 건조 공정의 21시간 후 97 %의 유효 성분을 유지하였다. 표 8의 결과는 클라불라네이트의 동결건조가 클라불라네이트 제제의 수분 함량을 감소시키고 이러한 제제의 안정성을 증가시키기 위하여 사용될 수 있음을 보여준다.

표 8

방법	온도(°C)	시간(시)	클라불라네이트(%)
저장 1	30	69	55
저장 2	45	75	40
유동층	40	1.5	87
냉동 건조	영하	21	97

[0097]

[0098]

클라비테제TM으로부터 제조된 즉시 방출 정제, 샘플 D 및 샘플 E의 안정성을 최대 3개월 동안 평가하였다. 도 4는 25 °C/60 % 습도 및 30 °C/65 % 습도에서 샘플 D (칼륨 클라불라네이트 및 미세결정질 셀룰로스의 1:1 혼합물의 5 mg/정제)의 안정성을 나타낸 그래프이다. 도 5는 25 °C/60 % 습도 및 30 °C/65 % 습도에서 샘플 E (칼륨 클라불라네이트 및 실리콘 디옥사이드의 1:1 혼합물의 5 mg/정제)의 안정성을 나타낸 그래프이다. 표 4 및 도 4 및 5에 나타난 바와 같이, 샘플 D 및 샘플 E에 따라 제조된 정제 모두는 초기에 4 % 미만의 수분을 함유하였고 클라불라네이트에게 비교적 높은 습도 조건인 25 °C/60 % 습도에서 7 % 미만 분해되었다. 클라비테제TM으로부터 제조된 연장 방출 정제, 샘플 F 및 G의 안정성을 최대 2개월 동안 평가하였다. 도 6은 2 내지 8 °C, 25 °C/60 % 습도 및 30 °C/65 % 습도에서 샘플 F (칼륨 클라불라네이트 및 미세결정질 셀룰로스의 1:1 혼합물의 5 mg/정제)의 안정성을 나타낸 그래프이다. 도 7은 2 내지 8 °C, 25 °C/60 % 습도 및 30 °C/65 % 습도에서 샘플 G (5 mg/정제)의 안정성의 그래프이다. 표 5 및 도 6 및 7에 나타난 바와 같이, 샘플 F 및 G에 따라 제조된 정제는 초기에 4 % 미만의 수분을 함유하였고 클라불라네이트에게 비교적 높은 습도 조건인 30 °C/65 % 습도에서 1.6 % 미만 분해되었다. 따라서, 클라비테제TM의 미세결정질 셀룰로스 또는 실리콘 디옥사이드가 정제의 수분을 포획함으로써 칼륨 클라불라네이트의 안정성의 증가에 추가적으로 기여할 수 있는 것으로 보인다.

[0099]

<실시예 6. 약력학적 연구>

[0100]

비글 개의 혈장내 클라불라네이트의 양을 LC/MS/MS 방법에 의해 측정하였다. 분석물의 크로마토그래피 분리를 역상 PLRP-S 중합체 컬럼상에서 수행하였다. 칼륨 클라불라네이트 및 타조박탐(tazobactam) (기준 화합물)의 체류 시간은 각각 8.51 및 8.54분이었다. 총괄 크로마토그래피 실행 시간은 25분이었다. M/S 분석을 음성 전 기분무 이온화 방식으로 다중 반응 관찰에 의한 어플라이드 바이오시스템스(Applied Biosystems)의 API 2000 삼중-사중극자 질량 분석계상에서 수행하였다. 질량 스펙트럼 데이터를 아날리스트(Analyst) 1.4.1 (Applied Biosystems)에 의해 분석하였다. 약력학적 분석을 PK 솔루션 2.0 (Summit Research Services)을 사용하여 수행하였다.

[0101]

<실시예 6A - 수컷 비글 개에서 즉시 방출 (IR) 정제의 경구 투여>

[0102]

처치들 사이 약효세척 기간을 갖는 교차 설계의 연구 전반에 걸쳐 세마리의 수컷 비글 개를 사용하였다. 개들에게 투여 사이 24시간 이상의 약효세척 기간을 갖게 경구 경로를 통하여 실시예 3A의 IR 정제와 같은 시험 물질을 주었다. 시험 물질의 투여 전 동물들을 밤새 단식시켰고 투여 4시간 후 먹이를 주었다. 모든 처치들 동안, 혈액 샘플 (1.5 ml)을 투여로부터 0, 5, 15, 30분, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9 및 12시간 후에 정맥천자에 의해 노쪽피부정맥으로부터 헤파린첨가된(heparinized) 튜브내로 취출하였다. 혈장을 10분 동안 3,000 rpm에서 원심분리를 통하여 얻었고 LC-MS/MS 시스템에 의해 분석하였다. 관련 평균 약력학적 변수는 표 9에 제공된다.

[0103]

<실시예 6B - 수컷 비글 개에서의 칼륨 클라불라네이트 용액의 IV 투여>

[0104]

처치들 사이 약효세척 기간을 갖는 교차 설계의 연구 전반에 걸쳐 세마리의 수컷 비글 개를 사용하였다. 개들에게 투여 사이 24시간 이상의 약효세척 기간을 갖게 정맥내 경로를 통하여 수용액으로서의 시험 물질을 주었다. 시험 물질의 투여 전 동물들을 밤새 단식시켰고 투여 4시간 후 먹이를 주었다. 모든 처치들 동안, 혈액 샘플 (1.5 ml)을 투여로부터 0, 5, 15, 30분, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9 및 12시간 후에 정맥천자에 의해

노쪽피부정맥으로부터 헤파린첨가된(heparinized) 튜브내로 취출하였다. 혈장을 10분 동안 3,000 rpm에서 원심분리를 통하여 얻었고 LC-MS/MS 시스템에 의해 분석하였다. 관련 평균 약력학적 변수는 표 9에 제공된다.

[0105] <실시예 6C - 수컷 비글 개에서의 연장 방출 (ER) 정제의 경구 투여>

[0106] 처치들 사이 약효세척 기간을 갖는 교차 설계의 연구 전반에 걸쳐 네마리의 수컷 비글 개를 사용하였다. 개들에게 투여 사이 24시간 이상의 약효세척 기간을 갖게 경구 경로를 통하여 실시예 3C의 ER 정제로서의 시험 물질을 주었다. 시험 물질의 투여 전 동물들을 밤새 단식시켰고 투여 4시간 후 먹이를 주었다. 모든 처치들 동안, 혈액 샘플 (1.5 ml)을 투여로부터 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 및 12시간 후에 정맥천자에 의해 노쪽피부정맥으로부터 헤파린첨가된(heparinized) 튜브내로 취출하였다. 혈장을 10분 동안 3,000 rpm에서 원심분리를 통하여 얻었고 LC-MS/MS 시스템에 의해 분석하였다. 관련 평균 약력학적 변수는 표 9에 제공된다.

표 9

PK 변수*		IV		경구 (IR 제제)				경구 (ER 제제)	
		평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
용량	(mg)	4.2	-	3.5	-	7.4	-	21.6	-
T _{max}	(시)	-	-	1.2	0.3	1.2	0.3	2.8	1.0
C _{max}	(ng/ml)	-	-	125.8	80.0	413.7	127.9	821.3	492.7
AUC _{0-t}	(시.ng/ml)	684.4	74.6	175.6	101.8	498.4	70.8	1702.4	580.6
CL	(l/시)	5.8	0.7						
V _d	(l)	4.4	0.5	-	-	-	-	-	-
V _{ss}	(l)	3.8	0.4	-	-	-	-	-	-
t _{1/2}	(시)	0.52	0.02	0.49	0.09	0.46	0.02	1.9	1.5
MRT _{inf}	(시)	0.65	0.01	1.6	0.1	1.7	0.3	3.4	1.5
F	(%)	100	-	29.9	14.7	41.4	4.7	45.4	15.5

*PK 변수: T_{max}: 최대 농도까지의 시간, C_{max}: 최대 농도, AUC:

곡선하면적, CL: 제거율, V_d: 분포 용적, V_{ss}:정상상태에서 분포 용적,

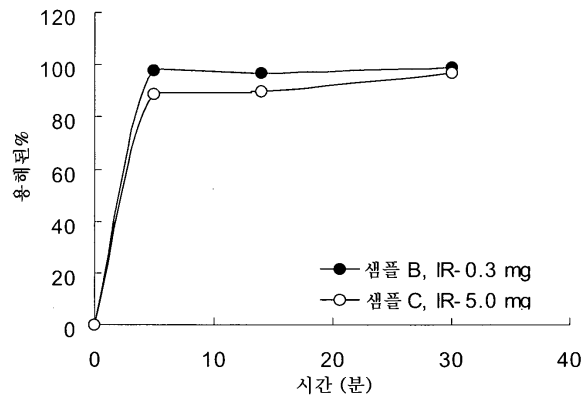
t_{1/2}: 반감기, MRT_{inf}:평균 체류 시간, F:생체이용률

[0108] 칼륨 클라불라네이트는 경구로 주어졌을때 30 내지 41 %의 평균 생체이용율로, 단식상태의 동물들에게 잘 흡수되는 것으로 나타났다. 겉보기 말단 반감기는 0.5시간이었다.

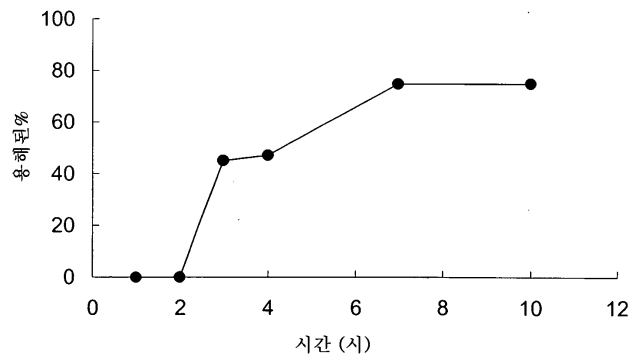
[0109] 본 명세서에서 예시 및 논의된 실시양태는 발명자들이 알고 있는 본 발명을 제조 및 사용하기에 가장 좋은 방법을 당업자에게 설명하려는 의도일 뿐이다. 본 명세서의 어떤 것도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 여겨져서는 안된다. 제시된 모든 실시예들은 대표적 및 비제한적인 것이다. 본 발명의 상술한 실시양태는 본 발명으로부터 벗어나지 않으면서, 상기 설명에 비추어 당업자가 이해하는 대로 변형 또는 변화될 수 있다. 따라서 본 특허청구범위 및 이들의 등가물의 범위내에서 본 발명이 명시적으로 기술된 바와 달리 실시될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

도면

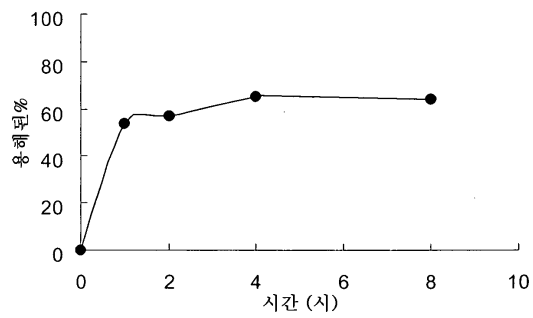
도면1



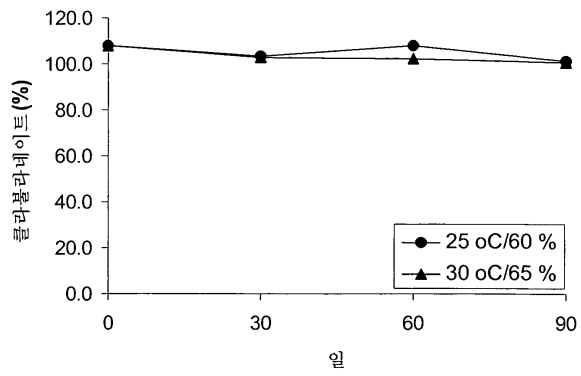
도면2



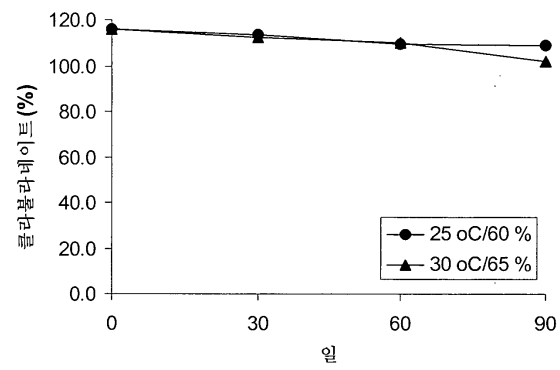
도면3



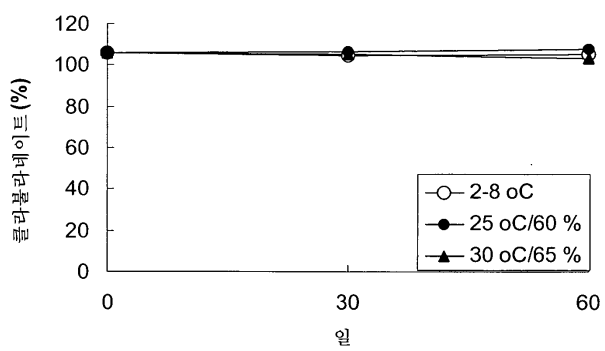
도면4



도면5



도면6



도면7

