



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0090387
 (43) 공개일자 2009년08월25일

(51) Int. Cl.

A61K 9/46 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)
 A61P 31/04 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7014679

(22) 출원일자 2007년12월17일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년07월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/025669

(87) 국제공개번호 WO 2008/085310
 국제공개일자 2008년07월17일

(30) 우선권주장

60/870,705 2006년12월19일 미국(US)

(71) 출원인

쉐링-프라우 리미티드

스위스 루체른 6 피.오. 박스 씨에이취 6000 웨이
 스트라세 20

(72) 발명자

통기아니 세레나

미국 뉴저지 07016 크랜포드 스프링필드 애비뉴
 29/비

프리하우프 키이쓰

미국 뉴저지 08559 스톡톤 리딩 로드 24

(74) 대리인

박병석, 서장찬, 최재철

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 음료수 시스템 내에 추가하기 위한 플로르페니콜의 비등성 제형

(57) 요약

본 발명은 플로르페니콜 또는 관련된 구조의 항생제를 함유하는 비등성 제형에 관한 것이다. 물 속으로 도입되는 경우, 비등성 제형은 최소로 교반하거나 또는 교반하지 않고 용해되고, 플로르페니콜의 용액 또는 균질 분산액을 제공한다. 제형은 전형적으로 자유 유동성 분말, 과립 또는 정제의 형태이다. 비등성 제형은 세균 감염의 치료에 유용하고, 세균 감염의 치료가 필요한 동물의 음료수 시스템에서 플로르페니콜이 빠르게 분산되고 용해되도록 한다.

특허청구의 범위

청구항 1

- a) 약 10 내지 약 65 중량% 플로르페니콜(florfenicol);
- b) 약 20 내지 약 80 중량%의 알칼리 성분; 및
- c) 약 0 내지 약 60 중량%의 산 성분을 포함하는, 수분의 존재하에 비등할 수 있는 비등성 제형(effervescent formulation).

청구항 2

제1항에 있어서, 플로르페니콜이 제형의 약 20 내지 약 50 중량%인 비등성 제형.

청구항 3

제2항에 있어서, 플로르페니콜이 제형의 약 40 내지 약 50 중량%인 비등성 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 알칼리 성분 대 산 성분의 비가 1:1 초과인 비등성 제형.

청구항 5

제4항에 있어서, 알칼리 성분 대 산 성분의 비가 약 1.1:1 내지 약 1.5:1인 비등성 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 알칼리 성분이 제형의 약 20 내지 약 50 중량%인 비등성 제형.

청구항 7

제6항에 있어서, 알칼리 성분이 제형의 약 30 내지 약 45 중량%인 비등성 제형.

청구항 8

제1항에 있어서, 산 성분이 제형의 약 20 내지 약 40 중량%인 비등성 제형.

청구항 9

제8항에 있어서, 산 성분이 제형의 약 30 내지 약 40 중량%인 비등성 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, 알칼리 성분이 탄산염 또는 중탄산염인 비등성 제형.

청구항 11

제10항에 있어서, 알칼리 성분이 중탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산수소나트륨 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 비등성 제형.

청구항 12

제11항에 있어서, 알칼리 성분이 탄산수소나트륨인 비등성 제형.

청구항 13

제1항에 있어서, 산 성분이 시트르산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 아디프산, 옥살산, 설팜산, 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 비등성 제형.

청구항 14

제13항에 있어서, 산 성분이 시트르산, 타르타르산, 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 비등성

제형.

청구항 15

제1항에 있어서, 보존제, 항산화제, 안정화제, 착색제, 감미제, 풍미제, 결합제, 희석제, 윤활제, 계면활성제, 용매, 충전제 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹의 구성원을 추가로 포함하는 비등성 제형.

청구항 16

제15항에 있어서, 결합제가 PVP 30인 비등성 제형.

청구항 17

제15항에 있어서, 결합제가 약 2 내지 약 20 중량%의 범위의 양으로 존재하는 비등성 제형.

청구항 18

제1항에 있어서, 제2 약제학적 활성 조성물을 추가로 포함하는 비등성 제형.

청구항 19

제18항에 있어서, 제2 약제학적 활성 조성물이 플루닉신(flunixin)인 비등성 제형.

청구항 20

제18항에 있어서, 제2 약제학적 활성 조성물이 COX-2 억제제인 비등성 제형.

청구항 21

제18항에 있어서, 제2 약제학적 활성 조성물이 아버멕틴(avermectin)인 비등성 제형.

청구항 22

충분한 양의 제1항의 비등성 제형을 물 속으로 도입하고, 비등성 제형 및 물의 도입으로부터 생성된 치료학적 또는 예방학적-유효량의 생성물을 세균 감염의 치료 또는 예방이 필요한 동물에게 투여함을 포함하여, 세균 감염을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 23

제17항에 있어서, 동물에게 투여되는 플로르페니콜의 농도가 약 0.01mg/ml 내지 약 0.2mg/ml인 방법.

청구항 24

충분한 양의 제1항의 비등성 제형, 및 비등성 제형을 세균 감염의 치료 또는 예방이 필요한 동물에게 제공된 음료수 내로 도입하기 위한 지시사항을 포함하는, 세균 감염의 치료 또는 예방이 필요한 동물에서 세균 감염을 치료 또는 예방하기 위한 키트(kit).

청구항 25

- a) 약 20 중량% 플로르페니콜;
- b) 약 41 중량%의 알칼리 성분; 및
- c) 약 36 중량%의 산 성분을 포함하는, 수분의 존재하에 비등할 수 있는 비등성 제형.

명세서

기술 분야

<1>

본 발명은 플로르페니콜(florfenicol: FFC)의 비등성 약제학적 조성물, 및 블렌드 분말, 과립 또는 정제 형태의 관련된 구조의 항생제에 관한 것이다. 이 조성물은 동물에서 세균 감염을 치료하기 위해 음료수 시스템에 추가하는, 빠르게 용해하는 첨가제를 제공하고 있다.

배경 기술

- <2> 플로르페니콜은 티옴페니콜 및 클로람페니콜과 구조적으로 관련된 광범위 항생제로, 동물, 특히, 소, 돼지, 가금류, 및 어류에 사용하기 위한 수의학 치료 용도로서 개발되어 왔다.
- <3> 플로르페니콜은 육용계의 이. 콜라이 아이르사큘리티스(*E. coli* airsacculitis)로 인한 사망률을 조절하고, 악티노바실러스 플레우로뉴모니아에(*Actinobacillus pleuropneumoniae*), 피. 물토시다(*P. multocida*), 마이코플라즈마(*Mycoplasma*), 살모넬라 콜레라 수이스(*Salmonella cholera suis*) 및 II형 스트렙토코커스 수이스(*Streptococcus suis*)와 관련된 돼지 호흡기 질환의 치료 및 억제를 나타낸다. 현재 플로르페니콜을 함유하는 수의학용 제품은 주입가능한(가축 호흡기 질환 치료용) 분말 또는 과립의 형태(양식에서 먹이에 첨가), 및 농축 비수용성 유기 용액(돼지 및 가금류 음료수 시스템에 추가하기 위함)으로서 이용가능하다.
- <4> 음료수 시스템에 추가하기 위해 고안된 비등성(effervescent) 제품은 투여의 용이성으로 인하여 산업에서 상당한 매력을 갖는다. 하나의 시판용 제품은 Nuflor[®] 농축 용액[제조원: 쉐링 플라우(Shering-Plough)]이다. Nuflor[®] 농축 용액은 고 함량의 유기 용매를 사용하여 물 중의 플로르페니콜의 즉각적인 가용화를 제공하고, 400mg/gal(약 0.1mg/mL)의 유효 농도에서 별크 물 공급원(bulk water source) 중에서 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 약 13.5mg/mL의 농도에서 자동화된 프로포셔너(proportioner) 혼합 탱크 시스템(1 온스 대 1 갤론의 혼합비)과도 사용될 수 있다. 그러나, 가용성 분말 제형의 사용으로 제거되는 유기 농축 용액과 관련된 몇 가지 단점이 존재한다. 예를 들어, 특히, 동시에 하나 이상의 음료수 도관을 처리할 필요가 있는 큰 설비를 위해 농축 용액이 분산된 병을 처리하고 저장하는 문제를 유발한다. 또한, 이 제품에 대해 제한된 유통 기간이 관찰되었다. 가용성 분말 제형은 농축 유기 용액과 관련된 문제점을 극복할 수 있다. 예를 들어, 향상된 분말 조성물은 연장된 저장 수명을 가진 안정한 투여 형태임을 이상적으로 기대하게 될 것이다. 이는 또한, 더 작은 포장(package) 속에 이상적으로 분산되고, 따라서 처리하는데 더 적은 문제를 갖게 될 것이다. 더욱이, 향상된 제품은 음료수 도관에서 세균 또는 곰팡이의 성장을 가능하게 하는 문제를 방지하기 위해서, 락토스 또는 슈크로스와 같은 당을 기본으로 하는 충전제를 포함하지 않고 제형화되어야 한다.
- <5> 음료수 시스템에서 가용성 분말로서 플로르페니콜의 전달은 쉬운 작업이 아니다. 과제(challenge)를 종의 하나는 이의 상대적으로 낮은 용해도(1.23mg/mL)이다. 플로르페니콜을 함유하는 가용성 분말을 개발시키는 것과 관련된 다른 과제는 물 속에서 약물의 제한된 습윤성이다. 물에 첨가하는 경우, 플로르페니콜은 표면에 뜨고, 심지어 물의 용적 전반에 걸쳐 균일하게 분산되지 않는다. 수년에 걸쳐서, 다양한 기술이 이러한 문제점을 극복하기 위해 제안되어져 왔다. 다양한 전구약물(pro-drug) 제형, 및 계면활성제 및 캡슐화(encapsulation)의 사용과 같은 다른 가용화 기술이 제안되어 왔다(참조: 미국 특허 제7,122,198호). 최근에는, 플로르페니콜을 함유하는 신규 제형을 제공하는 노력을 기울이고 있다. 물에 가해지는 경우, 이러한 제형은 최소로 교반하거나 또는 교반하지 않고 플로르페니콜을 빠르게 분산하고 용해시킨다. 또한, 치료에 있어 존재하는 플로르페니콜을 기본으로 하는 형태에 비한 장점을 제공한다. 또한, 이러한 제품은 사용자의 높은 수준의 용인가능성(acceptability)을 가질 수 있다. 당해 분야에서 유용하면서도 용인성을 얻기 위해서는, 수용액 중에 플로르페니콜을 제공하는 것과 관련된 어려움에 관한 위에서 언급한 문제점들이 해결되어져야만 하고, 본 발명은 이러한 필요성에 초점을 맞춘다.
- <6> 발명의 요지:
- <7> 본 발명의 비등성 제형은 전형적으로 자유 유동성 분말(free flowing powder), 과립 또는 정제의 형태이다. 이와 관련하여, 본 발명의 하나의 국면은
- <8> a) 약 10 내지 약 65 중량%의 플로르페니콜;
- <9> b) 약 20 내지 약 80 중량%의 알칼리 성분; 및
- <10> c) 약 0 내지 약 60 중량%의 산 성분을 포함하는 비등성 제형을 제공한다.
- <11> 본 발명의 제형은 수분의 존재하에 비등할 수 있고, 물 속에서 최소로 교반하거나, 또는 교반하지 않고 플로르페니콜을 빠르게 분산시키고 용해시킬 수 있다.
- <12> 본 발명의 몇몇 특정 국면에서, 알칼리 성분 대 산 성분의 비는 1:1 초과이다. 비등성 제형에서 사용되는 하나의 특정 알칼리성 성분은 탄산수소나트륨이다. 몇몇 특정 산 성분은 시트르산, 타르타르산 및 이들의 혼합물을 포함한다.

<13> 본 발명의 다른 국면에서, 비등성 제형을 제조하는 방법, 이를 사용하는 치료 방법, 및 이를 함유하는 키트(kit)가 제공된다.

발명의 상세한 설명

<14> 본 발명은 동물 음료수 시스템에서 사용하기 위한 플로르페니콜을 함유하는 비등성 제형을 제공한다. 본 발명의 몇몇 특정 국면에서, 비등성 제형은 빠른 용해율 프로파일(profile)을 갖는 항생제 치료 용량에 도달하는 음료수 시스템에 직접적으로 가해질 수 있는 안정한 분말, 과립 또는 압축 정제이다.

<15> 본 발명의 목적을 위해, "비등성 커플(effervescent couple)"은 수분 또는 물의 존재하에 반응시 가스를 발생하는 산 성분 및 알칼리 성분을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

<16> 본 발명의 목적을 위해, "동물"은 돼지, 소, 가금류 또는, 음식 또는 섬유와 같이 생산하거나 또는 노동을 위해 농업적인 환경에서 의도적으로 사육된 국내 동물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 것으로 간주된다.

<17> 본 발명의 비등성 제형의 중요한 성분들 중의 하나는 약물 플로르페니콜이다. 플로르페니콜은 유리 염기로서, 또는 이의 염 형태 및 또한, 인산염 유도체 및 특정한 플로르페니콜 전구 약물과 같은 이의 유도체 형태로 제조될 수 있다. 플로르페니콜은 흡습성이 아니고, 따라서, 비등성 제형 내 플로르페니콜의 포함은 물 흡수로 인한 불안정성을 야기하지 않는다. 또한, 플로르페니콜은 $[R-(R^*, S^*)]-2,2\text{-디클로로-N-[1-(플루오로메틸)-2-하이드록시-2-[4-(메틸설포닐)페닐]-에틸]아세트아미드}$ 로서 공지되어 있다. 이러한 바람직한 항생제를 제조하기 위한 방법, 및 이러한 방법에 유용한 중간체는 미국 특허 제4,311,857호; 제4,582,918호; 제4,973,750호; 제4,876,352호; 제5,227,494호; 제4,743,700호; 제5,567,844호; 제5,105,009호; 제5,382,673호; 제5,352,832호; 및 제5,663,361호에 기재되어 있다. 다른 바람직한 항생제는 티암페니콜이다. 또한, 앞서 기재된 약제학적으로 허용되는 염은 본원에 기재된 비등성 제형에 추가하기 위해 고려된다.

<18> 본 발명의 일부 국면에서, 비등성 제형 중에 포함되는 플로르페니콜의 양은 약 10 중량% 내지 약 65 중량%의 범위일 수 있다. 몇몇 특정 국면에서, 플로르페니콜의 양은 제형의 약 20 중량% 내지 약 50 중량%인 반면, 다른 특정 국면에서, 이의 양은 약 40 중량% 내지 약 50 중량%이다. 하나의 특정 국면에서, 이의 양은 약 20%이다.

<19> 비등성 제형은 바람직하게는, 물과 접촉하는 경우 이산화탄소를 발생시키는 산 및 알칼리 혼합물을 함유한다. 대안적으로, 물과 접촉하는 경우 가스를 강력하게 방출시키는 어떠한 비등성 물질이라도 포함할 수 있다. 이러한 커플의 알칼리 성분은 특히, 산 성분의 화학양론적 당량을 초과하여, 즉, 산 성분 대 알칼리 성분의 비가 1:1을 초과하여 존재한다. 본 발명의 몇몇 특정 국면에서, 산 성분에 대한 알칼리 성분의 비는 약 1.1:1 내지 약 1.5:1이다. 다른 특정 국면에서, 산 성분과 염기성 성분의 비는 화학양론적으로 약 1:1.44로 계산된다.

<20> 앞서 기재한 비율을 고려하면, 비등성 제형 중에 포함되는 알칼리 성분의 양은 제형의 약 20 중량% 내지 약 80 중량%이고, 바람직하게는 약 20 중량% 내지 약 50 중량%이며, 특히, 약 30 중량% 내지 약 45 중량%(실시예에서 약 30 중량% 내지 45 중량%)이다. 다른 특정 국면에서, 비등성 제형 중에 포함되는 알칼리 성분의 양은 제형의 약 41 중량%이다. 본원에 기재된 비등성 제형 중의 산 성분의 양은 약 0 중량% 내지 약 60 중량%, 특히 약 20 중량% 내지 약 40 중량%, 및 특히 약 30 중량% 내지 약 40 중량%(실시예에서 약 30 중량% 내지 40 중량%)의 범위일 수 있다. 다른 국면에서, 본원에 기재된 비등성 제형 중의 산 성분의 양은 제형의 약 36 중량%이다.

<21> 알칼리 성분은 특히, 중탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산수소나트륨, 또는 이의 혼합물과 같은 탄산염 또는 중탄산염이다. 본 발명의 하나의 특정 국면에서, 알칼리 성분은 탄산수소나트륨이다. 당해 분야의 보통의 숙련가에게 인식될 바와 같이, 다른 대체물질이 사용될 수 있다. 대체물질의 비-제한적 목록은 알칼리 금속염을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 예시적 양태에서 사용하기에 적합한 염을 포함한다. 탄산나트륨, 탄산마그네슘, 탄산암모늄, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 및 중탄산칼슘, 및 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염과 같은 이들의 혼합물 등이 모두 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 비등성 물질의 분야에서 잘 공지된 물질들도 사용될 수 있다.

<22> 비등성 제형의 산 성분은 광범위한 약제학적으로 허용되는 산 중에서 선택될 수 있다. 비-제한적 목록은 시트르산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 아디프산, 옥살산, 설팜산, 이의 혼합물 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 특히, 산은 시트르산, 타르타르산, 푸마르산, 말산, 이의 혼합물 등을 포함한다. 당해 분야의 숙련가에게 인식될 바와 같이, 앞서 기재한 것은 단지 예시적이다. 또한, 앞서 기재한 산의 조합물 및 본원에서 특별히 언급되지 않은 기타 산의 혼합물도 고려된다.

<23> 통상적인 부형제, 예를 들어, 착색제, 충전제, 희석제, 계면활성제, 감미제, 풍미제, 보존제, 항산화제, 안정화

제, 및 다른 보조적 약제학적으로 허용되는 성분 등 및 이의 혼합물이 제형에 가해질 수 있다. 예를 들어, 제형은 또한, 추가의 일반적인 부형제, 예를 들어, 결합제, 윤활제, 희석제, 계면활성제, 용매 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 하나의 특별한 희석제는 무수 락토스이다. 적합한 다른 희석제는 미세결정성 셀룰로스, 소르비톨, 전분 및 인산칼슘을 포함하고 이에 제한되지는 않는다. 희석제의 양은 약 0 중량% 내지 약 40 중량%의 범위일 수 있다. 하나의 특정 윤활제는 스테아르산마그네슘이지만, 다른 적합한 윤활제는 인산칼슘 및/또는 이염기성 인산칼슘을 포함할 수 있고, 이에 제한되지는 않는다. 윤활제의 양은 약 0 중량% 내지 약 5 중량%의 범위일 수 있다. 하나의 특정 계면활성제는 트윈80(Tween80)이지만, 다른 적합한 계면활성제는 나트륨 라우릴 세레이트를 포함할 수 있고, 이에 제한되지는 않는다. 계면활성제의 양은 약 0 중량% 내지 약 10 중량%의 범위일 수 있다. 하나의 특정 결합제는 폴리비닐파롤리돈(PVP) 30이다. 결합제의 양은 수성 또는 알콜성 용액 중의 약 2 중량% 내지 약 20 중량%의 범위일 수 있다. 적합한 대체제의 비-제한적 목록은 폴리비닐파롤리돈 90, 전분, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴아미드 및 폴리비닐 알콜을 포함할 수 있다.

<24> 다른 임의의 불활성 성분은 목적하는 만큼 본 발명에 가해질 수 있다. 이러한 성분은 보존제, 항산화제, 안정화제, 착색제, 감미제 및 풍미제를 포함한다. 예시적 보존제는 메틸 p-하이드록시벤조에이트(메틸파라벤) 및 프로필 p-하이드록시벤조에이트(프로필파라벤)을 포함한다. 예시적 항산화제는 부틸화 하이드록시아니솔 및 나트륨 모노티오글리세롤을 포함한다. 본 발명에서 사용하기 위한 특정 안정화제는 예를 들어, BHT 또는 시트르산을 포함한다. 본 발명의 제형 중의 특정한 활성 성분의 분해를 방지하는 하나의 특정 안정화제는 약 0.01%(w/w) 내지 약 0.05%(w/w)의 농도의 BHT이다. 다른 적합한 안정화제는 예를 들어, 푸마르산, 말산, 및 타르타르산을 포함한다. 적합한 산이 보존제로 사용되는 경우, 비등성 제형 중의 산 성분과 염기성 성분 사이의 화학양론적 비율에 따라 산 성분의 부분으로서 또는 산 성분에 첨가하여 가해질 수 있다.

<25> 예시적인 감미제는 만니톨, 락토스, 슈크로스 및 텍스트로스이다.

<26> 본 발명의 몇몇 특정 국면은 비등성 커플(수용액 중에서 비등을 함께 형성하는 알칼리 성분 및 산 성분의 조합물)을 포함하고, 이는 바람직하게는 시트르산 및 탄산수소나트륨 또는 타르타르산 및 탄산수소나트륨으로 이루어진다. 그러나, 다른 고체 산/카보네이트 커플로 대체할 수 있다. 예를 들어, 나트륨 글리신 카보네이트 또는 말산 및 탄산나트륨 또는 중탄산칼륨 또는 이러한 산 및 알칼리 성분의 임의의 조합물이 사용될 수 있다.

<27> 예시적 용매는 에탄올 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 에탄올은 습윤 과립화 공정 동안에 비등성 반응을 방지하는 것이 바람직하다.

<28> 본 발명의 여전히 추가의 국면에서, 비등성 제형은 플로르페니콜의 유효성을 방해 또는 간섭하지 않는 제2 약제학적 활성 조성물을 포함할 수 있다. 다른 활성 성분은 본 발명의 제형과 혼합할 수 있음이 이해될 것이다. 이러한 성분은 예를 들어, 코르티코스테로이드와 같은 소염제; 플루닉신, COX-억제제 및 다른 진통제와 같은 NSAIDS; 예를 들어, 아버멕틴, 도라멕틴, 밀베마이신, 셀라멕틴, 에마멕틴, 에프리노멕틴, 및 목시넥틴과 같은 아버멕틴 화합물과 같은 구충제 화합물; 및/또는 임의로 플루키사이드를 포함할 수 있다. 또한, 제형 중에 제2 항생제를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 바람직한 항생제는 테트라사이클린을 포함할 수 있다. 특히 바람직한 것은 클로로테트라사이클린 및 옥시테트라사이클린이다. 다른 바람직한 추가의 항생제는 베타-락탐, 예를 들어, 페니실린, 세팔로스포린, 예를 들면, 페니실린, 아목시실린, 또는 클라불란산 또는 다른 베타 락타마제 억제제와 아목시실린의 조합물, 세프티오퍼, 세프퀴놈 등을 포함한다. 추가의 바람직한 항생제는 예를 들어, 엔로플록사신, 다노플록사신, 디플록사신, 오르비플록사신 및 마르보플록사신과 같은 플루오로퀴놀론; 및 틸미코신, 틀라쓰로마이신, 에리쓰로마이신, 아지쓰로마이신 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 등과 같은 마크롤라이드계 항생제를 포함한다. 대안적으로, 본 발명의 제형과 조합하여 곤충 성장 조절제를 포함할 수 있다.

<29> 본 발명의 조성물을 제조하기 위해서, 비등성 혼합물, 즉, 알칼리 성분 및 산 성분은, 알칼리 성분이 산 성분과 화학양론적으로 과량으로 존재하는 화학양론적 비율로 제조된다. 플로르페니콜 및 다른 임의의 활성이 본원에 혼입되고 건조 블렌딩(blending)된다. 블렌дин된 분말이 최종 생성물, 풍미제, 감미제, 보존제 및 항산화제이고, 가해지는 경우, 이 시점에서 혼입된다. 대안적으로, 습윤 과립화가 수행되는 경우, 선택된 결합제 및 용매를 함유하는 용액이 제조되고, 혼합물에 가해진다. 적절한 과립화가 성취될 때까지 제제를 혼합한다. 풍미제, 감미제, 보존제 및 항산화제는 가해지는 경우, 결합제/용매 용액 중에 혼입된다. 이후에, 과립을 건조시키고, 분쇄하며 목적하는 크기로 스크리닝(screening)한다. 본원에 기재된 제형은 또한 직접적인 압축을 통해 제조할 수 있다.

<30> 본 발명의 다른 국면에서, 세균 감염 및 플로르페니콜-민감성 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 이 방법은 본원에 기재된 바와 같은 충분한 양의 비등성 제형을 물 속으로 도입하고, 수득한 용액을, 동물이 섭취

한 액체의 일부로서 상기 치료가 필요한 동물에게 투여함을 포함하며, 예를 들어, 제형을 이의 음료수 시스템 내로 가하여 이러한 치료가 필요한 동물에게 치료 및 치료학적 용량을 투여할 수 있다.

<31> 투여된 양은 비등성 제형 및 물을 도입하여 수득한 플로르페니콜 용액의 치료학적 또는 예방학적 유효량이다. 이 양태의 대부분의 국면에서, 물에 가해진 비등성 제형의 양은 음료수 중의 플로르페니콜의 농도를 약 0.05mg/mL 내지 약 25mg/mL으로 만들기에 충분한 양이다. 특히, 음료수 중의 플로르페니콜의 농도는 약 0.01mg/mL 내지 약 0.2mg/mL일 것이다. 특히, 이 농도는 대부분의 음료수 중에 약 0.1mg/mL일 것이고, 수용액이 1:128 갤론의 전형적인 프로포셔널 혼합비로 사용되는 경우, 약 $13.5 \pm 0.1\text{mg/mL}$ 의 농도가 될 것이다. 치료하고자 하는 상태, 및, 치료하고자 하는 동물의 유형, 크기, 무게 등에 따라, 앞서 언급한 농도로 음료수 중의 신규한 제형을 사용하는 것이 필요한 경우, 적절한 치료기간은 약 1일 내지 약 5일의 범위 또는 더 긴 범위일 것이다. 당해 분야의 숙련가에게 인식될 바와 같이, 동물은 처리된 물을 무제한 마실 것이다. 결국, 위에서 언급한 기간 동안 마시는 것이 허용되는 경우, 충분한 양의 플로르페니콜이 이를 필요로 하는 동물에게 투여될 것으로 고려된다.

<32> 본 발명의 비등성 조성물은 바람직한 경우, 활성 성분을 함유하는 압축 정제, 과립 또는 분말의 형태로 비등성 제형을 포함하는 하나 이상의 단위 용량 형태를 함유할 수 있는 FDA 승인 키트(kit)와 같은 팩 또는 디스펜서 장치(dispenser device)로 제공될 수 있다. 당해 팩은, 예를 들면, 블리스터 팩(blister pack)과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 또한, 팩은 금속 플라스틱 호일로 밀봉된, 즉시 사용하는 가용성 생물 분해성 주머니로 이루어질 수 있다. 당해 팩 또는 디스펜서 장치는 투여 지시사항을 수반할 수 있다. 팩 또는 디스펜서는 또한 약제의 제조, 사용 또는 판매를 관장하는 정부 기관에 의해 지시된 형태로 용기에 부착된 통지서(notice)를 수반할 수 있으며, 당해 통지서는 조성물의 형태, 또는 사람 또는 동물 투여에 관한 당해 기관의 승인을 반영한다. 이러한 통지서는, 예를 들면, 처방 약물 또는 승인된 제품 삽입물에 대해 미국 식품 의약청이 승인한 표지일 수 있다. 상용성의 약제학적 담체 중에 제형화된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 또한 제조하여, 적합한 용기내에 두고, 지시된 상태의 치료를 위해 표지할 수 있다. 따라서, 키트는 이를 필요로 하는 동물에서 세균 감염의 치료 또는 예방과 관련지어 사용할 수 있으며, 충분한 양의 본원에 기재된 비등성 제형, 및 비등성 제형을 이를 필요로 하는 동물에게 제공된 음료수 내로 도입하기 위한 지시사항을 포함한다.

실시예

<33> 하기 실시예는 본 발명의 특정 양태를 설명하기 위해 제공되며, 어떠한 방식으로라도 본 발명의 범위를 한정하려는 의도는 아니며, 한정하려는 것으로 해석되어서도 안된다.

<34> 실시예 1 내지 5에서, 비등성 제형은 각각의 표에서 제공되는 식에 따라 제조하였고, 다음 단계에 따라 제조하였다.

<35> 시트르산 및 타르타르산을 적합한 용기에서 혼합하고, 탄산수소나트륨을 가한다. 플로르페니콜은 균질성이 달성될 때까지 비등성 혼합물과 무수 블렌딩시킨다. PVP의 용액을 에탄올 중에서 제조하고, 무수 성분에 천천히 가한다. 혼합물은 적절한 과립화 지점이 달성될 때까지 혼합한다. 추가의 성분, 예를 들어, 계면활성제, 풍미제 또는 항산화제가 존재하는 경우, PVP 용액에 가한다. 이후에, 과립을 건조시키고, 분쇄하며 스크리닝한다.

<36> 실시예 1:

성분	%(w/w)
플로르페니콜	20
시트르산	12
타르타르산	24
탄산수소나트륨	41
PVP30	3

<38> 실시예 2:

성분	%(w/w)
플로르페니콜	20
시트르산	11.25
타르타르산	22.5

탄산수소나트륨	38.2
PVP30	3
Tween80	5

<40> 실시예 3:

<41>

성분	% (w/w)
플로르페니콜	20
시트르산	11.6
타르타르산	23.2
탄산수소나트륨	39.4
PVP30	3
나트륨 라우릴 설페이트	2.5

<42> 실시예 4:

<43>

성분	% (w/w)
플로르페니콜	20
시트르산	31
탄산수소나트륨	43.7
PVP30	3

<44> 실시예 5:

<45>

성분	% (w/w)
플로르페니콜	20
시트르산	31
탄산수소나트륨	43.4
PVP30	3
나트륨 라우릴 설페이트	2.5

<46> 비등성 제형의 유효성을 측정하기 위해서, USP 장치 2를 사용하여 50rpm에서 패들 교반을 시켜서 용해 시험을 수행하였다. 용해 매질은 25℃의 온도에서 유지되는 밀리-큐 워터(Milli-Q water)이었다. 비등성 제형을 정확한 양으로 물에 직접 가하여 0.1mg/ml의 플로르페니콜의 최종 농도를 달성하였다. UV-VIS 분광광도법, 또는 부형제가 기여하거나 또는 플로르페니콜이 분해되는 것을 제외한 HPLC 중의 하나를 사용하여 수득한 용액의 분취량을 회수하여 분석하였다. HPLC 분석에 대해, C18, 역 상 칼럼 상에 분리하기 위해 유기/수성 이동상을 사용하였다. UV 흡수 분광법으로 검출을 수행하였다. 용해된 비율을 분석물의 명목 농도(nominal concentration)에서 제조되는 외부 참조 표준에 대해 계산하였다.

<47> 순수한 플로르페니콜을 비등성 제형의 유효성을 평가하는 대조물(comparator)로서 분석하였다.

아래 표를 참조하면, 순수한 플로르페니콜이 15분 내에는 단지 25%가 용해되고, 60분 내에 43%가 용해되었음을 확인할 수 있다. 비교해보면, 실시예 1에 의한 것으로서 비등성 혼합물로서 제형화된 플로르페니콜은 5분 내에 97%가 용해되고, 60분 내에 100%가 용해되었다. 그러므로, 비등성 제형은 플로르페니콜의 용해율을 증가시키고, 물에 첨가한 지 5분 내에 완전히 용해되었다.

표 1

<48> 물 중의 순수한 플로르페니콜의 용해도

시간	용액 중의 약물 %
0	0
15	25

30	35
45	36
60	43

표 2

<49> 실시예 1의 플로르페니콜 제형의 용해율 프로파일(profile)

시간	용액 중의 약물 %*
0	0
1	91
3	96
5	97
10	99
15	100
30	100
45	100
60	100

<50> * 표 2의 모든 데이터는 100%로 규분포된다.

<51> 현재 본 발명의 특정 양태를 본원에 기재하였지만, 본 발명은, 기재된 양태의 변형 및 변화가 본 발명의 취지 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음이 당업자에게 명백해질 것이다.

<52> 따라서, 본 발명은 첨부된 청구의 범위 및 적용가능한 법률에 의해 요구되는 정도로만 제한시키고자한다.