



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101918004 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 15

(21) 申请号 200880122463. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 10. 24

A61K 31/70 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/996, 079 2007. 10. 26 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 06. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/012126 2008. 10. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02009/055038 EN 2009. 04. 30

(71) 申请人 瑞恩药品公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 李永福 金德中 安昌浩

爱德华·卡尔·朔尔茨

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 李丙林 张英

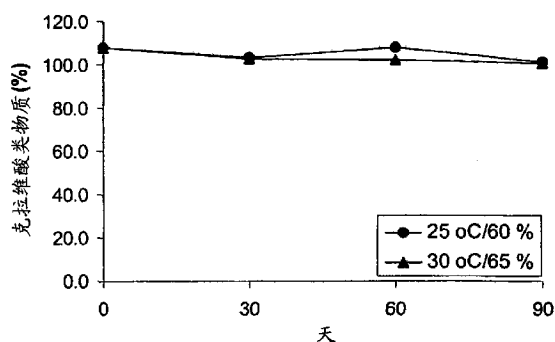
权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 4 页

(54) 发明名称

克拉维酸的药物制剂

(57) 摘要

本发明总体上涉及稳定的药物组合物, 以及制备和给予这种组合物的方法。在一个方面, 本发明以稳定化的药物组合物为特征, 这种药物组合物包含药物活性成分, 如克拉维酸钾或 Clavitesse™, 优选以立即释放的固体剂型或缓释固体剂型。本发明还提供了制备和使用这种立即释放的稳定化组合物或缓释的稳定化组合物的方法。



1. 一种固体药物组合物, 在一种或多种药用赋形剂存在下含有约 10 μ g 至约 10mg 的克拉维酸类物质; 其中所述克拉维酸类物质选自克拉维酸、克拉维酸衍生物或克拉维酸的药用盐组成的组。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 含有按重量计约 0.01% 至约 10% 的所述克拉维酸类物质。

3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 具有的水分含量低于所述药物组合物总重量的约 4%。

4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述克拉维酸类物质是克拉维酸钾。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物, 其中所述克拉维酸钾作为粉末或作为与二氧化硅或微晶纤维素的 1 : 1 混合物提供。

6. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述制剂是一种在给药之后大约 30min 内从片剂中释放超过 80% 的克拉维酸类物质的立即释放组合物。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物, 进一步含有按重量计约 10% 至约 20% 的粘结剂或稀释剂, 按重量计约 45% 至约 55% 的填充剂, 按重量计约 20% 至约 40% 的崩解剂和按重量计约 3% 至约 6% 的润滑剂; 其中所述克拉维酸钾作为粉末提供。

8. 根据权利要求 6 所述的药物组合物, 进一步含有约 50% 至约 60% 的填充剂, 约 20% 至约 30% 的崩解剂, 约 0.5% 至约 5% 的流动增强剂 / 防潮剂和 / 或约 3% 至约 6% 的润滑剂; 其中所述克拉维酸钾作为与二氧化硅或微晶纤维素的 1 : 1 混合物提供。

9. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述制剂是一种克拉维酸类物质释放至少约 4h 的缓释组合物。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物, 其中所述克拉维酸类物质作为克拉维酸钾粉末或克拉维酸钾与微晶纤维素 1 : 1 的混合物提供。

11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物, 进一步含有按重量计约 20% 至约 40% 的基质, 按重量计约 50% 至约 75% 的填充剂, 按重量计约 0.1% 至约 1% 的助流剂和按重量计约 1% 至约 2% 的润滑剂。

12. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述制剂是片剂、胶囊、丸剂、锭剂或粉末的形式。

13. 一种制备固体药物剂型的方法, 包括以下步骤:

提供选自克拉维酸、克拉维酸衍生物或克拉维酸的药用盐组成的组中的克拉维酸类物质;

将所述克拉维酸类物质与至少一种赋形剂混合;

将克拉维酸类物质和所述至少一种赋形剂的混合物造粒; 以及

将克拉维酸类物质和所述至少一种赋形剂的所述造粒混合物冻干。

14. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中所述造粒步骤包括湿法造粒。

15. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中所述克拉维酸类物质是克拉维酸钾。

16. 根据权利要求 15 所述的方法, 其中所述克拉维酸钾是克拉维酸钾粉末或克拉维酸钾作为与二氧化硅或微晶纤维素的 1 : 1 混合物。

17. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中所述赋形剂选自粘结剂、稀释剂、填充剂、崩解剂、基质、填充剂、助流剂、流动增强剂、防潮剂和润滑剂组成的组。

18. 根据权利要求 13 所述的方法,进一步包括将所述剂型形成片剂或颗粒。

19. 根据权利要求 18 所述的方法,进一步包括用缓释聚合物包覆所述片剂或颗粒。

20. 一种固体药物组合物,通过以下步骤制备:

提供选自克拉维酸、克拉维酸衍生物或克拉维酸的药用盐组成的组中的克拉维酸类物质;

将所述克拉维酸类物质与至少一种赋形剂混合;

将所述克拉维酸类物质和所述至少一种赋形剂的混合物造粒;以及

将克拉维酸类物质和所述至少一种赋形剂的造粒混合物冻干。

21. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,在 25℃和 60%的相对湿度或 30℃和 65%的相对湿度下储存之后,具有的水分含量低于 10%。

22. 一种治疗方法,包括给予权利要求 1 所述的药物组合物,所述药物组合物含有有效量的用于治疗选自性功能障碍和神经性障碍的障碍的克拉维酸类物质。

23. 根据权利要求 22 所述的方法,其中所述组合物是一种缓释组合物且所述障碍是选自焦虑症和抑郁症的神经性障碍。

24. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所述组合物是一种立即释放组合物且所述障碍是性功能障碍。

克拉维酸的药物制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及含有克拉维酸、药用的克拉维酸盐、盐组合物和衍生物的固体口服剂型。具体而言,本发明提供适用于日常使用并实现治疗水平的克拉维酸类物质(clavulanate)的克拉维酸钾的立即释放组合物和缓释组合物。本发明还涉及其制备方法并涉及其作为药物,例如,治疗焦虑症、抑郁症、性功能障碍和神经性障碍的用途。

背景技术

[0002] 克拉维酸的名称来源于产生克拉维酸的棒状链霉菌(*Streptomyces clavuligerus*)微生物。克拉维酸是由氨基酸精氨酸和糖甘油醛 3-磷酸酯生物合成产生的。

[0003] 克拉维酸具有可以忽略的内在抗微生物活性,尽管具有 β -内酰胺抗菌素的特征性的 β -内酰胺环。然而,化学结构上的类似性容许该分子起到由某些细菌分泌的 β -内酰胺酶的竞争抑制剂而赋予 β -内酰胺抗生素抗性。当与一些 β -内酰胺抗生素如替卡西林或阿莫西林组合给予时,克拉维酸能够拓展抗菌谱并增强抗生活性(AHFS, 1991)。这种协同作用活性是可能的,因为克拉维酸起到了天然降解和惰性化 β -内酰胺抗生素的细菌 β -内酰胺酶不可逆竞争性抑制剂的作用(Brown et al., J Antibiot(Tokyo). 1976, 29 : 668-669 ;Reading and Cole, Antimicrob Agents Chemother. 1977, 11 : 852-857)。

[0004] 克拉维酸在美国仅仅以与其它药物固定组合才可以商购获得。例如,常见处方药物**Timentin[®]**,就是克拉维酸和替卡西林的组合产品,通常以 200-300mg/kg/ 天的剂量(基于替卡西林含量)静脉注射给药,这对应于克拉维酸大约 7-10mg/kg/ 天的剂量(AHFS, 1991)。在这个剂量范围给予克拉维酸,还没有见到不良反应或禁忌症的报道(Koyu et al., Jpn J Antibiot. 1986, 39 : 2831-2862 ;Yamabe et al., Chemioterapia. 1987, 6 : 337-40)。沃格孟汀[®](**Augmentin[®]**)(阿莫克拉),这种克拉维酸和阿莫西林的组合产品,已经显示出针对抗阿莫西林的产生 β -内酰胺酶的菌株的效能。呼吸道、尿路、腹部和牙科感染以及蜂窝织炎和动物叮咬的标准成年剂量是阿莫克拉 250/125(250mg 的阿莫西林 /125mg 的克拉维酸)每 8h 服用,这可以在严重感染的情况下加倍。在美国,沃格孟汀 XR(阿莫克拉 1000/62.5)在社会上市售用于获得性肺炎的是每日两次,每次服用两片。

[0005] 除了其对 β -内酰胺酶的抑制作用之外,克拉维酸已经显示出神经保护作用以及在治疗焦虑症和性功能障碍方面的效能。Koppel 等在美国专利 6,489,319 ;6,610,681 ;和 6,627,625 中描述了克拉维酸自身在腹腔注射给药小于 1mg/kg 时具有抗焦虑药活性。在美国专利 6,426,342 中, Koppel 描述了当用克拉维酸 1 μ g/kg 的腹腔注射剂量处理大鼠时,克拉维酸具有强效神经保护活性。Koppel 在美国专利 7,166,626 中还公开了给予克拉维酸治疗性功能障碍的方法。美国专利 6,489,319 报道了以 10ng 至 10 μ g/kg 的剂量克拉维酸能够改变 CNS 活性和行为。因此,克拉维酸的独特神经活性特性曲线提供了这种化合物与独特神经靶组织相互作用的强有力的证据。Rothstein 等也证实,几种 β -内酰胺抗生素能够通过活化谷氨酸神经递质转运器的基因而能够提供神经保护作用(Nature, 2005, 433 :

73-77)。自从在 1928 年首次发现青霉素以来, β -内酰胺抗生素已经成为最广泛使用的抗生素,但是在标准抗菌剂量下还没有显示出显著毒性的 CNS 作用。因此, β -内酰胺抗生素可以作为治疗 CNS 有关疾病的新的安全的治疗性药物进行使用。

[0006] 含有克拉维酸及其衍生物或盐(统称为克拉维酸类物)的许多干制剂的制备要求包含赋形剂的复杂制剂,包括粘结剂、助流剂、崩解剂和甚至还有干燥剂等而获得药用载体。这部分是因为这个事实,即克拉维酸类物是高度吸湿性的物质,在含水介质中是高度不稳定的。制备的方法因此必须确保产品能够在其储存期间保持其效能,而也能够随后产生满意的溶解速率。这样的一种方法公开于 WO 92/19227 中并要求同时包含胞内和胞外崩解剂。另一描述于美国专利 4,537,887 中的方法特别强调在组合物自身中包含可食用的干燥剂。其它方法证实要确保在盛装阿莫西林/克拉维酸类物组合制剂的容器中包含干燥剂。在这方面,美国专利 4,301,149 和 4,441,609 尤为突出。

[0007] 克拉维酸钾比游离酸和最低吸湿性的药用克拉维酸盐更稳定,因此其最常用于商业性制剂。然而,克拉维酸钾仍然是极度吸湿性并易于水解而使阿莫西林/克拉维酸类物共制剂易于在储存甚至在低湿度条件时发生降解。阿莫西林结晶中存在水,可以有助于这种剂型的不稳定性,一旦开始任何降解作用就加速克拉维酸类物质的分解。

发明内容

[0008] 克拉维酸类物质(clavulanate)因为其湿热敏感性是异常难以配制的物质。仍需要开发单独克拉维酸类物质的稳定制剂,尤其是低剂量如 10 μ g 至 10mg,例如约 0.1mg 至约 5mg,这种剂量是口服活性的并可以用于焦虑症、抑郁症、神经保护、性功能障碍等。

[0009] 本发明是一种含有克拉维酸类物质的稳定口服剂量组合物,包括立即释放组合物和缓释组合物,由克拉维酸或其衍生物或盐,例如克拉维酸钾或 Clavitesse™ 制备,适合日常使用。

[0010] 本发明通过开发新型口服克拉维酸类物质的药物组合物和方法而克服和缓解了以上提及的缺陷和缺点。一般而言,本发明涉及稳定化固体药物组合物,而具体而言是立即释放或缓释的包含克拉维酸类物质作为药物活性成分的稳定化药物组合物。该新型药物组合物能够以固体剂型如片剂、胶囊、丸剂、锭剂或粉末提供。这种固体药物组合物能够在一种或多种药用赋形剂存在下包含克拉维酸类物质,其中克拉维酸类物质的存在量为约 10 μ g 至约 10mg 或,例如,约 0.1mg 至约 5mg。这种组合物一旦给予能够提供治疗有用量的克拉维酸类物质。克拉维酸类物质的实例包括克拉维酸、克拉维酸衍生物及其克拉维酸药用盐。克拉维酸类物质能够存在的量为组合物重量的约 0.01% 至约 10%。在一些实施方式中,组合物的水分含量低于总重量的约 4%。这种制剂是片剂、胶囊、丸剂、锭剂或粉末的形式。根据本发明示例性的固体药物组合物在 25℃ 和 60% 相对湿度下或在 30℃ 和 65% 相对湿度下储存 3 个月之后能够具有的水分含量低于 10%。

[0011] 在示例性的组合物中,克拉维酸类物质是克拉维酸钾。克拉维酸钾能够作为,例如,粉末或作为与二氧化硅或微晶纤维素的 1:1 混合物提供。示例性组合物是立即释放组合物,其在给药之后大约 5 至大约 30min 内从药片中释放出超过 80% 的克拉维酸类物质。在示例性实施方式中,这种组合物通过其中将克拉维酸钾在一种或多种药用赋形剂存在下冻干的方法进行制备。在立即释放组合物一个实例中,该组合物能够含有约 10wt% 至约

20wt%的粘结剂或稀释剂,约45wt%至约55wt%的填充剂,约20wt%至约40wt%的崩解剂和约3wt%至约6wt%的润滑剂。在这种实施方式中,示例性粘结剂或稀释剂是Maltrin M 150,示例性填充剂是Prosolve SMCC 50,示例性崩解剂是Pharmaburst和/或L HPC LH-11和/或Acdisol,而示例性润滑剂是硬脂酸。

[0012] 在其它示例性实施方式中,这种组合物通过其中将克拉维酸钾以1:1与二氧化硅或微晶纤维素的混合物在一种或多种药用赋形剂存在下冻干的方法进行制备。在立即释放组合物的另一实例中,药物组合物能够含有约50%-60%的填充剂,约20%-30%的崩解剂,约0.5%-5%的流动增强剂/防潮剂和/或约3%-6%的润滑剂。在这种实施方式中,示例性填充剂是Prosolve SMCC 50,示例性崩解剂是Pharmaburst和/或Acidisol,示例性流动增强剂/防潮剂是Carbosil,而示例性润滑剂是硬脂酸镁。

[0013] 在另一实施方式中,药物组合物是缓释组合物,其释放克拉维酸钾至少约4h。缓释组合物能够通过一种或多种药用赋形剂存在下冻干克拉维酸钾粉末或克拉维酸钾与微晶纤维素的1:1混合物而进行制备。示例性赋形剂能够包含一种或多种基质、填充剂、助流剂和润滑剂。在缓释组合物的一个实例中,这种组合物能够含有约20wt%至约40wt%基质,约50wt%至约75wt%填充剂,约0.1wt%至约1wt%助流剂和约1wt%至约2wt%润滑剂。在这种实施方式中,示例性基质是Klucel LF和/或Methocel K100LV Prem-M CR, Eudragit RS PO 粉末,或其混合物;示例性填充剂是无水乳糖,Avicel PH-112, Avicel PH-113, Isomalt,或其混合物;示例性助流剂是Carbosil,而示例性润滑剂是硬脂酸镁和滑石中的至少一种。

[0014] 在其它实施方式中,固体药物剂型通过以下进行制备:提供克拉维酸类物质如克拉维酸、克拉维酸衍生物或克拉维酸的药用盐;将该克拉维酸类物质与至少一种赋形剂混合;将克拉维酸类物质和至少一种赋形剂的混合物造粒;和冻干克拉维酸类物质和至少一种赋形剂的造粒混合物。造粒步骤能够是例如湿法造粒。示例性的克拉维酸类物质是克拉维酸钾,例如以克拉维酸钾粉末或克拉维酸钾作为与二氧化硅或微晶纤维素的1:1混合物的形式。在示例性方法中,赋形剂是粘结剂、稀释剂、填充剂、崩解剂、基质、填充剂、助流剂、流动增强剂、防潮剂和润滑剂中至少一种。该方法能够包括将所述剂型形成片剂或颗粒,并可选地用缓释聚合物对药片或颗粒涂覆。

[0015] 本发明包括如以提供有效治疗障碍如性功能障碍(sexual dysfunction)和神经性障碍(neurological disorder)的克拉维酸类物质的量给予根据本发明的固体药物组合物的治疗。在一些实施方式中,使用了缓释组合物且障碍是焦虑症和抑郁症障碍。在其它实施方式中,使用了立即释放组合物且障碍是性功能障碍。

[0016] 本发明的其它实施方式涉及适用于口服给药的克拉维酸类物质的立即和缓释制剂。

[0017] 本发明的其它实施方式涉及用于制备药物制剂的冻干方法,其中冻干包括对水合药物组合物脱水的干燥工艺过程。

[0018] 本发明其它实施方式涉及用于制备含有克拉维酸类物质的药物组合物的方法及其作为药物的用途。

附图说明

[0019] 图 1 示出了克拉维酸类物质立即释放制剂,样品 B(●)和 C(○)的体外溶解特性曲线。

[0020] 图 2 示出了克拉维酸类物质缓释制剂,样品 F 的体外溶解特性曲线。

[0021] 图 3 示出了克拉维酸类物质缓释制剂,样品 I 的体外溶解特性曲线。

[0022] 图 4 举例说明了样品 D(5mg/片的克拉维酸钾与微晶纤维素 1 : 1 混合物)在 25℃ /60%湿度(●)和 30℃ /65%湿度(▲)下的稳定性。

[0023] 图 5 举例说明了样品 E(5mg/片的克拉维酸钾与二氧化硅 1 : 1 混合物)在 25℃ /60%湿度(●)和 30℃ /65%湿度(▲)下的稳定性。

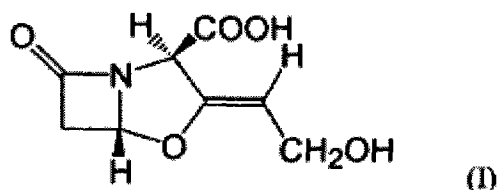
[0024] 图 6 举例说明了样品 F(5mg/片的克拉维酸钾与微晶纤维素 1 : 1 混合物)在 2-8℃ (○),25℃ /60%湿度(●)和 30℃ /65%湿度(▲)下的稳定性。

[0025] 图 7 举例说明了样品 G(5mg/片)在 2-8℃ (○),25℃ /60%湿度(●)和 30℃ /65%湿度(▲)下的稳定性。

具体实施方式

[0026] 如本文中所用的,术语克拉维酸类物质包括克拉维酸(I)、药用的克拉维酸盐、盐组合物和衍生物,如酯。药用的克拉维酸盐的实例是克拉维酸钾。克拉维酸钾可以作为纯化合物或作为 Claviness™,克拉维酸钾与微晶纤维素 1 : 1 混合物或克拉维酸钾与二氧化硅 1 : 1 混合物(可以从荷兰 DSM Anti-Infectives B.V. 获得)提供。

[0027]



[0028] 本文中所用的术语“口服给药”包括向主体递送任何形式的治疗药剂或其组合物,其中药剂或组合物放置于主体口内,无论药物或组合物吞咽与否。因此,“口服给药”包括口腔和舌下以及食道给药。药物吸收能够发生于包括嘴、食道、胃、十二指肠、回肠和结肠的消化道的任何一个或多个部位。

[0029] 正如本文中所用治疗药剂或其组合物能够向其给药的“主体”包括任意性别和任何年龄的人类患者,而也包括任何非人类动物,尤其是家畜或宠物,举例而言有猫、狗或马。

[0030] 术语“神经性(neurological)”是指与神经系统有关的病症、障碍和/或疾病。因此,任何影响神经系统(是中枢神经或外周神经)的部分或方面的病症、障碍和/或疾病是指作为神经性病症、障碍和/或疾病。正如本文中所用的术语“神经性”涵盖了术语“神经精神病的”或“神经精神病学”和“神经心理学的”或“神经心理学”。因此,神经性疾病、病症或障碍包括但不限于,认知障碍、情感障碍(例如,抑郁症和/或焦虑症)、运动障碍、精神障碍、疼痛障碍、睡眠障碍等。

[0031] 本文中所使用的术语“赋形剂”是指任何物质,自身并非治疗药物,作为载体或媒介物用于向主体递送治疗药剂或加到药物组合物中改进其加工、处理、储存、崩解、分散、溶解、释放或器官感觉特性或容许或有利于组合物剂量单位配制成离散制品如适用于口服给

药的胶囊或片剂。赋形剂能够包括,以举例说明而非限制性的方式,稀释剂、崩解剂、粘结剂、粘合剂、润湿剂、聚合物、润滑剂、助流剂、加入掩蔽或抵销不愉快的味道或气味的物质、调味剂、染料、芳香剂和加入改进组合物外观的物质。

[0032] 因此,本发明涉及克拉维酸钾或 Clavitesse™ 适用于口服给药的立即释放或缓释制剂。本发明的制剂含有一定量的克拉维酸类物质快速释放制剂或克拉维酸类物质慢释(或缓释)制剂。本发明的立即释放制剂特征为克拉维酸类物质的快速释放,快速释放通过在给药之后大约 5 至大约 30min 获得克拉维酸类物质的最大释放表征。缓释制剂通过较缓慢地释放克拉维酸类物质例如至少 4h 的时间进行表征。在其它示例性实施方式中,这种缓释制剂能够释放克拉维酸类物质至少约 6h 或至少约 8h。这些或其他实施方式能够在初始给药之后释放克拉维酸类物质至少 3h,至少约 4h,至少约 5h,至少约 6h,至少约 7h, or 至少约 8h。在示例性实施方式中,本发明是含有立即释放或缓释制剂的片剂或胶囊,基于制剂中药物的总量而不是制剂的总重量,含有活性化合物的量为约 10 μ g 至 10mg 或活性化合物总重量的约 0.01% 至 10%。

[0033] 这种药物试剂作为片剂或胶囊口服给药具有优于非肠道给药如静脉给药或肌肉注射的某些优点。需要采用疼痛的可注射制剂治疗的疾病被认为是比那些能够用口服剂型治疗的病症更严重的病症。然而,采用口服制剂的主要优点在于其自我给药的适用性,而非肠道给药大多数情况下必须通过医师或医护人员进行给药。

[0034] 各种药物的性质,例如,粒径分布、容积密度、可流动性、润湿行为、表面积和粘着性,都有很大的不同,而能够影响固体剂型如片剂的可加工性。克拉维酸类物是高度吸湿性的,而一旦接触水,就会从晶体状态变为无定形态,这表明稳定性很差。这些障碍组合到一起就使得标准的片剂生产加工过程变得极其困难,使得克拉维酸类物质制剂的储存产生很大问题,而导致含有克拉维酸类物质的制剂的储存和制备要求特殊条件。

[0035] 克拉维酸钾,尽管属于最常见的易于处理的形式,仍属于异常难以配制的物质,是极端吸湿性的和水份敏感性的。在水和含水介质存在下易于发生降解。

[0036] 因此,克服上述克拉维酸类物质性质问题的合适强效克拉维酸类物质制剂仍需要开发。克拉维酸类物质制剂所遇到的问题尤其具有挑战性的地方是在低剂量如 10 μ g 至 10mg 甚至发生小程度降解,也导致主体可利用的克拉维酸类物质的量显著变化。

[0037] 本发明涉及克拉维酸类物质的稳定固体口服剂型的制备及其在治疗性功能障碍、抑郁症或焦虑症、或神经性障碍中的用途。根据本发明的固体口服剂型能够包含一般适用于固体口服剂型制备的添加剂或赋形剂。

[0038] 也能够使用通常在片剂制剂中使用的片剂佐剂,而参考有关主题的广泛文献,参见具体 Fiedler 的 "Lexicon der Hilfstoffe", 4th Edition, ECV Aulendorf 1996, 其结合于本文中作为参考。这些包括但不限于,填充剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂或稀释剂、表面活性剂、成膜剂、软化剂、颜料等。

[0039] 填充剂包括淀粉,例如,土豆淀粉、小麦淀粉、玉米淀粉、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 和微晶纤维素,例如,以注册商标 AVICEL、FILTRAK、HEWETEN、ProsolveSMCC50 或 PHARMACEL 可获得的产品。填充剂的其它实例包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇和碳酸钙。

[0040] 粘结剂包括淀粉、蔗糖、纤维素或改性纤维素如羟丙基纤维素、乳糖、或糖醇如木

糖醇、山梨醇或甘露醇。示例性粘结剂有麦芽糖糊精 (Maltrin M 150)。

[0041] 作为崩解剂能够提及的是羧甲基纤维素钙 (CMC-Ca)、羧甲基纤维素钠 (CMC-Na)、交联 PVP (例如 CROSPVIDONE, POLYPLASDONE 或 KOLLIDON XL)、海藻酸、海藻酸钠和瓜尔胶。交联的 PVP (CROSPVIDONE)、交联的 CMC (Ac-Di-SoI)、羧甲基淀粉 -Na (PIRIMOJEL 和 EXPLOTAB)、Pharmaburst 和羟丙基纤维素 (L HPC LH-11) 都是示例性崩解剂。

[0042] 基质能够包括,例如, Methocel K100 Prem-M 或 Eudragit RS PO 粉末。

[0043] 助流剂的实例包括胶态硅石 (colloidal silica), 如胶态二氧化硅 (colloidal silicon dioxide), 例如, 气相法二氧化硅 (Cabosil, Aerosil), 三硅酸镁 (Mg), 粉末化纤维素, 淀粉, 滑石和磷酸三钙或这些与填充剂或粘结剂的组合, 例如硅酸化微晶纤维素 (PROSOLV)。Cabosil (胶态氧化硅) 也能起到流动增强剂 / 水分保护剂 (防潮剂) 的作用。

[0044] 而且, 填充剂或稀释剂能够包括糖果厂商的糖、可压缩糖、葡萄糖结合剂 (dextrates)、糊精、右旋糖、乳糖、甘露醇、微晶纤维素, 例如密度为约 $0.45\text{g}/\text{cm}^3$ 微晶纤维素, 如 AVICEL, 粉末化纤维素、山梨醇、蔗糖和滑石。

[0045] 润滑剂包括硬脂酸和其盐, 例如硬脂酸镁, 硬脂酸铝和硬脂酸钙, PEG4000 ~ PEG8000, 滑石, 氢化蓖麻油, 甘油酯, Na- 硬脂基富马酸盐, 氢化棉籽油等。常见的润滑剂是硬脂酸和硬脂酸镁。

[0046] 片剂和胶囊能够另外采用肠包衣和其它轻度保护和可吞咽性目的的受控释放包衣进行制备。肠包衣的实例可以包括由以下制备的化合物, 例如, 甲基丙烯酸共聚物、纤维素乙酸酯 (及其琥珀酸酯和邻苯二甲酸酯形式)、苯乙烯马来酸共聚物、聚甲基丙烯酸 / 丙烯酸共聚物、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙烯乙酸酯邻苯二甲酸酯、羟乙基乙基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯 (hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate)、纤维素乙酸酯四氢邻苯二甲酸酯 (cellulose acetate tetrahydrophthalate)、丙烯酸树脂、偏苯三甲酸酯 (timellitate) 和虫胶。肠包衣示例性的聚合物包括甲基丙烯酸共聚物如 Eudragit。其它肠包衣的合适聚合物在本领域内是已知的。这些包衣可以采用药用染料着色。在包衣液体中的染料和其它赋形剂的含量可以进行变化而将不会影响立即释放或缓释片剂的性能。包衣液体一般含有成膜聚合物, 如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、纤维素酯或醚、丙烯酸聚合物或聚合物的混合物。包衣溶液一般是进一步含有丙二醇、山梨糖醇单油酸酯、山梨酸、填充剂如二氧化钛、药用染料的水溶液。

[0047] 根据本发明的固体口服剂型含有作为活性剂的治疗有效剂量的克拉维酸类物质和作为添加剂的填充剂。其它添加剂能够包括但不限于, 粘结剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、稀释剂、表面活性剂、成膜剂、颜料、软化剂和防粘剂等。

[0048] 克拉维酸钾既是吸湿性的又是通过水易于水解的, 因此对于处理和长期储存克拉维酸钾, 一般而言有必要对直接环境保持极度干燥。这在过去是通过向组合物中加入可食用二氧化硅或通过密封容器中在干燥剂存在下储存组合物而实现的。

[0049] 克拉维酸钾当暴露于约 35% 相对湿度 96h 时具有相对低的水分含量 (基于干重 $< 1\%$), 如表 7 中所示。然而, 看起来在任何湿度超过 40% 的相对湿度时实际上都会发生潮解。当暴露于 50% 的相对湿度时, 干克拉维酸钾吸收水分以大约 $1.44\% / \text{h}$ 的速率发生。

[0050] 我们已经发现, 在制备含有克拉维酸类物质的药物组合物期间采用冻干 (lyophilization), 或冷冻干燥 (freeze drying), 将克拉维酸类物质片剂的稳定性提高至

约 97% (参见表 8)。

[0051] 根据本发明,稳定的药物组合物能够进行制备而包含作为药物活性成分 (API) 的克拉维酸类物质剂量范围为约 10 μ g 至 10mg,例如,约 0.1mg 至约 5mg。在示例性实施方式中,克拉维酸类物质是克拉维酸盐,例如克拉维酸钾。据报道,10ng 至 10 μ g/kg 剂量范围的克拉维酸能够改变 CNS 活性和行为 (参见美国专利 6,489,319)。治疗性功能障碍的方法也包括以 10ng 至 10 μ g/kg 剂量给予克拉维酸 (参见美国专利 7,166,626)。

[0052] 根据本发明,各种剂型的克拉维酸类物质能够进行制备,包括立即释放和缓释剂型,其含有约 10 μ g 至约 10mg 克拉维酸类物质,例如约 0.1mg 至约 5mg 克拉维酸类物质。这种剂型能够用于治疗性功能障碍,焦虑障碍及其症状 (symptomst)。具体而言,在本发明中立即释放形式能够用于治疗性功能障碍及其症状。本发明的缓释制剂能够用于治疗焦虑症、抑郁症及其症状。

[0053] 立即释放形式按需要可以按照本文公开的标准分析方法测定在低于约 30min 内提供至少约 80% (w/v) 的克拉维酸类物质溶解。根据本发明实施方式的立即释放药物组合物能够迅速地溶解于合适水溶液 (例如水、盐水、液汁) 或胶体状悬浮液 (例如,婴儿配方或牛奶) 中以方便向不能处理固体制剂形式的患者给药。这种患者的实例有婴儿、幼儿和或许经受吞咽困难的成年人。因此,而在一个实施方式中,本发明特征为包含克拉维酸类物质如克拉维酸的盐的立即释放药物组合物。在示例性实施方式中,从组合物放置于水溶液中的时间开始约 15min,至少约 80% 的克拉维酸类物质就溶解于水溶液中。在其它实施方式中,在将组合物暴露于水溶液之后约 30min,或约 15min,至少约 90% 的克拉维酸类物质释放到水溶液中。如图 1 所示,根据本发明的示例性立即释放组合物在暴露于水溶液之后约 15min 内,释放 90% 的克拉维酸类物质。

[0054] 缓释组合物能够长时间 (例如约 8h 或约 10h) 释放活性成分,即克拉维酸类物质。缓释制剂能够从制剂一到达消化道开始释放活性成分并继续以大约恒定的方式缓慢溶解和释放活性成分。这种特性曲线是所需的,因为这在给药之后在血流中提供较稳定的浓度的活性成分。如图 2 中所示,根据本发明的示例性缓释组合物在暴露于水溶液之后能够提供高达约 8 至 10 小时的克拉维酸类物基本水平的释放。

[0055] 根据本发明实施方式的药物组合物提供了重要用途和优点。本发明的一个优点是组合物中活性成分的稳定性。水含量的控制在含克拉维酸类物质的组合物的配制和储存中是关键问题,因为克拉维酸类物是高度吸湿性的且不稳定或在水中水解。根据本发明,采用冻干方法制备稳定化的立即释放或缓释组合物,提供了出人意料的稳定增强,尤其是当克拉维酸类物质在冻干之前组合赋形剂,更是如此。

[0056] 根据本发明的实施方式,克拉维酸类物质的冻干组合物能够使用包括:(1) 通过将克拉维酸类物质与至少一种赋形剂混合而形成克拉维酸类物质组合物;(2) 在 0°C 或低于 0°C 冷冻一定量的克拉维酸类物组合物,例如克拉维酸类物,直至转化成冷冻的固体;和(3) 在气密性容器中对克拉维酸类物质组合物脱水。脱水 (冻干) 的组合物 (包括药物),以粉末化形式,能够与其他赋形剂混合之后压制成片剂或制备成一定粒度的颗粒。

[0057] 最终干制剂的水分含量低。本文中陈列的各个实施方式将具有的最终水分含量不超过约 10% (按重量计),不超过约 5%,或不超过约 4%,或甚至更低。根据本发明的这些实施方式的干制剂在诸如 25°C 和 60% 相对湿度或 30°C 和 65% 相对湿度的条件下对于长期

储存是高度储存稳定的,如例如约 30 天,约 60 天或约 90 天是稳定的。一旦用合适的液体稀释,它们就是以其基本上所述初始剂量的全效 (fully potent)。

[0058] 在本发明的一些实施方式中,制剂通过以下制备:干混聚合物,例如基质,如 Eudragit(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的阴离子共聚物),粘结剂/稀释剂如 Maltrin M50 和/或崩解剂如 Pharmaburst,填充剂,克拉维酸类物,和其它赋形剂(参见实例),接着采用水对混合物造粒而直至获得合适的颗粒物。造粒操作通过本领域已知的方法完成。湿颗粒在冻干机中冻干,过筛并碾磨成合适的尺寸。润滑剂能够与干燥的颗粒物混合而获得成品制剂。由于克拉维酸类物是吸湿性的而在水中是不稳定的,最小化混合物是湿润的时间是必要的,例如由称重和造粒至冻干的加工时间可以为约 1h。

[0059] 本发明的组合物能够以片剂或胶囊口服给药。片剂能够通过本领域内已知的技术制备,并含有治疗有效量的克拉维酸类物和这些必需的赋形剂而通过这种技术形成片剂。安慰剂颗粒也能够不使用克拉维酸类物质但是使用相同组成而进行制备。

[0060] 药代动力学研究

[0061] 对于本发明制剂的生物利用度研究通过向健康对象给予立即释放或缓释制剂的片剂并在 24h 内以不同时间间隔测定血浆中克拉维酸类物质的水平(浓度)。血浆样品通过 BAS 分析 (West Lafayette, Ind) 采用类似于文献中描述的验证了的高效液相色谱方法对克拉维酸类物质进行分析。参见,例如,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)。

[0062] 实施例

[0063] 以下实施例仅仅出于举例说明目的而并非用来限制附加权利要求的范围。

[0064] 实施例 1:克拉维酸类物质片剂的制备

[0065] 实施例 1A- 采用克拉维酸钾粉末制备立即释放克拉维酸类物质的片剂

[0066] 片剂制备工艺方法的示例性描述:湿法造粒片剂制剂工艺方法已经发现,其中水包含在造粒步骤内,接着通过干燥而获得低水分含量(< 3%)的颗粒。干燥的制剂相比于现有技术的制剂是非吸湿性的,但是维持了其制备片剂的等价物理特性(例如,溶解性,崩解性,生物利用度和其它物理性质)。片剂制备通过用水在粘结剂/稀释剂存在下对克拉维酸类物质造粒而实施。

[0067] 对于样品 C 的制备,将 Maltrin M150 (130g) 溶解于纯水中并加入克拉维酸钾 (API ;59.5g)。Prosolve SMCC-50 (490.5g), Pharmaburst (130.0g), L HPC LH-11 (120.0g), Acdisol (20.0g) 和硬脂酸 (50g) 称重并在袋中通过振荡和旋转袋子而进行混合。混合物转移至 Hobart 混合机的转筒中,向混合物中加入 API/Maltrin M150 溶液并搅拌 10min。在完成湿块化之后,Hobart 混合机的转筒内容物转移到挤出机中并挤出。挤出物置于搓圆机 (spheronizer) 中并在袋中收集搓圆的物质而在 gortex-lyoguard 浅盘中冻干。干燥的物质筛分并压制成片剂或制成一定尺寸的颗粒 (sized bead)。样品 A 和 B 按照样品 C 相同的方法进行制备。

[0068] 实施例 1B- 采用 Clavitesse™ 制备立即释放克拉维酸类物质的片剂

[0069] 对于样品 D 的制备, Clavitesse™ (API ;50.6g), Prosolve SMCC50 (213.4g),

Pharmaburst(100.0g), Acdisol(8.0g), Cabosil(8.0g) 和硬脂酸镁(20.0g) 称重并在 gortex-lyoguard 浅盘中于 2-8℃下冻干过夜。在第二天,在袋中混合 API,Prosolve SMCC 50, Pharmaburst 和 Acdisol,通过 #40 目过筛,转入到 V 型混合器中混合 7min。混合物再次过筛并在 V 型混合器中混合 4min。Cabosil 和硬脂酸镁过筛并在 V 型混合机中与含有 API 的混合物混合 4min。掺混物在 gortex-lyoguard 浅盘中冻干过夜。物料压制成片剂,并将片剂在 gortex-lyoguard 浅盘中冻干并包装。样品 E 按照样品 D 相同的方式进行制备。

[0070] 实施例 1C- 用 Clavitesse™ 制备缓释克拉维酸类物质的片剂

[0071] 对于样品 F 的制备,适量 Clavitesse(API ;41.07g), Methocel K100LV Prem CR(90.0g), Isomalt(83.55g), Avicel PH-112(80.04g), Cabosil(1.5g), 滑石(2.4g) 和硬脂酸镁(1.5g) 称重并施放到 gortex-lyoguard 浅盘中于 2-8℃下在冻干机中过夜干燥。每一成分过筛并在独立的袋中收集。API 和 Methocel K100LV Prem CR 装入 V 型混合机中,混合,通过合适的筛子过筛并继续混合。Avicel PH-112 和 Isomalt 加入到混合物中并混合。所得的混合物过筛而再次混合。将 Cabosil 和滑石混合并加入到混合物中进行混合。硬脂酸镁在 V 型混合机中与混合物混合。最后的掺混物在 gortex-lyoguard 浅盘中冻干过夜并压制成片剂或制备成一定尺寸颗粒。药片压制至更高硬度进行缓释包衣。药片或颗粒采用缓释聚合物, Eudragit 包衣。

[0072] 实施例 1D- 采用克拉维酸钾粉末制备缓释克拉维酸类物质的片剂

[0073] 对于采用克拉维酸钾的缓释片剂,样品 G 的制备,克拉维酸钾(API ;20.69g) 通过 #60 目筛子过筛,而其它赋形剂, Methocel K100LV Prem CR(90.02g), Isomalt(83.56g), Avicel PH-112(100.41g), Cabosil(1.52g), 滑石(2.4g) 和硬脂酸镁(1.5g) 通过 #40 目筛子过筛。每一成分在独立的袋中收集。API 和 Methocel K100LV Prem CR 装入 V 型混合机中,混合 5min。混合物过筛并再混合另外 5min。Avicel PH-112 和 Isomalt 加入到混合物中而在 V 型混合机中混合 5min。所得的混合物过筛而再混合 5min。将 Cabosil 和滑石混合后加入到混合物中并随后混合所得混合物 2min。最后,硬脂酸镁在 V 型混合机中与混合物混合 3min 而最后的掺混物在 gortex-lyoguard 浅盘中冻干过夜并随后压制成片剂或制备成一定尺寸的颗粒。药片压制至更高硬度用于缓释包衣。药片或颗粒采用缓释聚合物, Eudragit 包衣。样品 H 和 I 以与样品 G 相同的方式进行制备。

[0074] 实施例 2 :克拉维酸类物质的分析

[0075] 制备的药物组合物的克拉维酸类物质的含量通过 Waters HPLC(高效液相色谱) 系统 (柱子 : μ Bondapak-NH₂ (10 μ m) 300mm $\times$ 3.9mm, 流动相 :CH₃CN : pH 5.2KH₂PO₄ = 65 : 35, 流速 :1.0ml/min) 采用以下步骤进行测定 :将约 10 个药片精确称重并碾碎,加入 100mL 水并将混合物超声破碎 20min。在用水稀释之后,部分溶液过滤并注射到 HPLC 中。主峰通过对应于 HPLC 标准制剂的色谱图的样品保留时间确定。克拉维酸类物质的 % 基于分析物响应因子相对于参照标准的响应因子进行计算。

[0076] 克拉维酸类物质标准曲线的线性度以标称浓度 0.01mg/mL 的参照标准在 25%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150% 进行检验。 R^2 为 0.9998。在标称浓度 0.01mg/mL 的克拉维酸类物质,采用 6 个样品检验精度, RSD 百分数为 1.4。精度通过一式三份制备和分析 0.01mg/mL 50%, 100% 和 150% 的掺混安慰剂的掺混物来确定。

[0077] 实施例 3 :示例性制剂和特性

[0078] 以下实验描述了设计为立即释放 (IR) 片剂和缓释 (ER) 片剂的不同剂量的片剂制剂。以下片剂也表示根据本发明制剂的片剂物理性质。

[0079] 实施例 3A- 采用克拉维酸钾的立即释放组合物

[0080] 立即释放组合物由克拉维酸钾粉末和赋形剂如表 1 所示采用以上描述的方法进行制备。

[0081] 表 1

[0082]

成分(mg)	功能	样品 A 0.1mg/片	样品 B 0.3mg/片	样品 C 5mg/片
克拉维酸钾	API*	0.1	0.357	5.95
Maltrin M150	粘结剂/稀释剂	15	15	13
Prosolve SMCC50	填充剂	50	50	49.05
Pharmaburst	崩解剂	15	15	13
L HPC LH-11	崩解剂	15	15	12
Acdisol	崩解剂	0.1	0.1	2
硬脂酸	润滑剂	4.8	4.543	5

[0083] API*: 活性药物成分。

[0084] 表 2 总结了采用克拉维酸钾粉末的立即释放片剂的特性。样品 C 片剂显示出优异的稳定性, 在 2-8℃ 下 1 星期之后含有克拉维酸钾 94.4%。

[0085] 表 2

[0086]

参数	单位	样品 A 0.1mg/片	样品 B 0.3mg/片	样品 C 5mg/片
重量	mg	106	106	101
硬度	KP	5	5	3-5
厚度	mm	0.155	0.155	3.6 - 3.8
崩解时间	s	15	15	20
分析	%	95.3	95.3	89.4% - 92.9%
1 星期分析 2-8℃	%	-	-	94.4
含量一致性	RSD	2.5	2.6	1
溶解性	%溶解	-	在 5min 内 98%	在 5min 内 89%
水分含量-最终	%	-	0.91	3.14

[0087] 实施例 3B- 采用 Clavitesse™ 的立即释放组合物

[0088] 含有 5mg 克拉维酸类物质的立即释放组合物如表 3 中所示采用 Clavitesse™ 进行制备。

[0089] 表 3

[0090]

成分 (mg)	功能	样品 D 5mg/片	样品 E 5mg/片
克拉维酸钾和微晶纤维素 1:1 混合物	API*	12.65	-
克拉维酸钾和二氧化硅 1:1 混合物	API*	-	12.62
Prosolve SMCC 50	填充剂	53.35	53.38
Pharmaburst	崩解剂	25	25
Acdisol	崩解剂	2	2
Cabosil	流动增强剂/防潮剂	2	2
硬脂酸镁	润滑剂	5	5

[0091] API*:活性药物成分。

[0092] 表 4 总结了采用 Clavitesse™ 的立即释放片剂的特性。

[0093] 表 4

[0094]

参数	单位	样品 D, 5mg/片	样品 E, 5mg/片
重量	mg	103-104	108
厚度	KP	5-7	5-7
崩解时间	min	<1min	2min
水分含量	%	3.24	3.40

[0095] 实施例 3C- 采用 Clavitesse™ 和克拉维酸钾粉末的缓释组合物

[0096] 如表 5 中所示采用 Clavitesse™ 或克拉维酸钾粉末制备缓释组合物。

[0097] 表 5

[0098]

成分(mg)	功能	样品 F 5mg/片剂	样品 G 5mg/片剂	样品 H 0.3mg/片剂	样品 I 1.0mg/片剂
克拉维酸钾和微晶纤维素 1:1 混合物	API*	13.69	-		
克拉维酸钾	API*	-	6.894	0.357	1.19
Klucel LF(羟丙基纤维素)	基质			6	-
Methocel K100 Prem-M	基质			-	37
Eudragit RS PO 粉末	基质			20	-
Methocel K100LV Prem CR	基质	30.0	30.0		
无水乳糖	填充剂			30	-
Avicel PH-112	填充剂	26.67	27.85	41.24	-
Avicel PH-113	填充剂			-	20
Isomalt	填充剂	27.85	33.47	-	40
Cabosil	助流剂	0.5	0.5	0.8	0.5
硬脂酸镁	润滑剂	0.5	0.5	1.6	0.5
滑石	润滑剂	0.8	0.8	-	0.8
总计		100mg	100mg	100mg	100mg

[0099] API*:活性药物成分。

[0100] 表 6 总结了采用 Clavitesse™ 和克拉维酸钾粉末的特性。

[0101] 表 6

[0102]

参数	单位	样品 F 5 mg/片	样品 G 5mg/片	样品 H 0.3mg/片	样品 I 1.0 mg/片
重量	mg	99.9-102.4	92.0-108.3	104-105	108
硬度	KP	9.9-14.0	-	7-9	10
分析	%	105.9	96.2	0.756	3.44

[0103] 实施例 4:体外溶解研究

[0104] 将片剂置于 500mL 的溶剂(对于立即释放剂是去离子水;对于缓释片剂第一个 2h 是 pH1.2 的溶液而下一 8h 是 pH7.0 的柠檬酸盐缓冲液)中。混合物在 100rpm 下于 37℃ 下涡旋振荡并定期收集样品而通过 HPLC 检测溶解的克拉维酸类物质的含量。

[0105] 结果如图 1~3 所示。图 1 是显示样品 B 和样品 C 克拉维酸类物质的立即释放制剂的体外溶解特性曲线图。如图 1 所示,立即释放片剂在暴露于水溶液之后 15min 内溶解了 90% 或更多的克拉维酸类物质。图 2 是样品 F 克拉维酸类物质的缓释制剂的体外溶解特性曲线图。图 3 是样品 I 克拉维酸类物质的缓释制剂的体外溶解特性曲线图。如图 2 和图 3 所示,缓释片剂中克拉维酸类物质的总剂量经磨蚀和溶解机理缓慢释放了至少约 8 至 10 小时的一段时间。在缓释形式中的克拉维酸类物质的释放在 pH1.2 的溶液中并未检测到。

[0106] 实施例 5 :稳定性测试

[0107] 以其固体形式的克拉维酸钾在水蒸汽存在下既是吸湿性的又是不稳定的。克拉维酸类物质的稳定性研究采用通过色谱法监控而进行。通过在不同相对湿度的室内储存样品采用静态或平衡法而尽力产生吸收等温线。吸收等温线表示平衡水分含量和大气中相对湿度 (RH) 之间的定量关系。表 7 显示了克拉维酸钾粉末在暴露于不同湿度条件之后水分含量的变化。

[0108] 表 7

[0109]

时间	%RH	水分含量(%) (g H ₂ O/g 湿固体)	水分含量(%) (g H ₂ O/g 干固体)
96hr	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

[0110] 如表 7 中所示,克拉维酸钾当暴露于约 35%或更低的相对湿度 96h 时具有相对较低的水分含量(基于干重<1%)。然而,看起来在超过 40%的相对湿度的任何湿度潮解将会实际上发生。暴露于约 50%相对湿度的干克拉维酸钾的水分吸收以大约 1.44%/h 的速率发生。

[0111] 克拉维酸钾是异常难以配制的物质,是极度吸湿和热敏感性的。在水分和含水介质存在下易于发生降解。几种方法经过测试而发现了在湿法造粒之后去除水分而保持活性成分克拉维酸类完整性的合适条件。样品 C 中的物质通过湿法造粒和球粒化(spheronized)。含水分的球粒化制剂转移至浅盘中并经受不同储存条件除去水分。

[0112] 正如在表 8 中的总结的,在 30℃下储存 69h(储存 1),或在 45℃下储存 75h(储存 2),结果克拉维酸钾分别发生降解高达 45%和 60%。流化床系统中干燥导致在仅仅 1.5h 内克拉维酸类物质降解 13%。这些数据表明,克拉维酸钾也是温度敏感性的。在 21h 的冻干工艺方法之后冻干法处理保持了 97%的活性成分。在表 8 中的结果表明,克拉维酸类物质的冻干法处理能够用于降低克拉维酸类物质制剂中的水分含量而提高制剂的稳定性。

[0113] 表 8

[0114]

方法	温度(℃)	时间(h)	克拉维酸类物质(%)
储存 1	30	69	55
储存 2	45	75	40
流体床	40	1.5	87
冻干	低于 0	21	97

[0115] 由 Clavitesse™ 制备的立即释放制剂, 样品 D 和样品 E 的稳定性, 进行高达 3 个月的评价。图 4 是显示样品 D (5mg/ 片克拉维酸钾和微晶纤维素 1 : 1 混合物) 在 25℃ /60% 相对湿度和 30℃ /65% 相对湿度下稳定性的曲线图。图 5 是显示样品 E (5mg/ 片克拉维酸钾和二氧化硅 1 : 1 混合物) 在 25℃ /60% 相对湿度和 30℃ /65% 相对湿度下稳定性的曲线图。如表 4 和图 4 和图 5 所示, 根据样品 D 和样品 E 制备的片剂初始含有不到 4% 的水分, 并在 25℃ /60% 湿度对于克拉维酸类物质相对高湿度条件下降解低于 7%。由 Clavitesse™ 制备的缓释片剂, 样品 F 和 G 的稳定性进行高达 2 月的评价。图 6 是显示 2-8℃ (冻干) 样品 F (5mg/ 片克拉维酸钾和微晶纤维素 1 : 1 混合物) 在 25℃ /60% 湿度和 30℃ /65% 湿度下稳定性的曲线图。图 7 是显示 2-8℃ (冻干) 样品 G (5mg/ 片) 在 25℃ /60% 湿度和 30℃ /65% 湿度下稳定性的曲线图。正如表 5 和图 6 和 7 中所示, 根据样品 F 和 G 制备的片剂初始含有不到 4% 的水分而在 30℃ /65% 湿度, 对于克拉维酸类物质的相对高湿度条件下降解低于 1.6%。因此, 看起来在 Clavitesse™ 中的微晶纤维素或二氧化硅可以进一步有助于通过捕获片剂中的水分而提高克拉维酸钾的稳定性。

[0116] 实施例 6. 药代动力学研究

[0117] 通过 LC/MS/MS 方法测定比格犬血浆中克拉维酸类物质的含量。分析物的色谱分离在反向 PLRP-S 聚合物柱上进行。克拉维酸钾和他唑巴坦 (对照化合物) 的保留时间分别为 8.51 和 8.54min。总色谱运行时间为 25min。M/S 分析在 Applied Biosystems' API 2000 三重四极杆质谱仪上通过以负电喷雾离子化模式多重反应监控而进行。质谱数据通过 Analyst 1.4.1 (Applied Biosystems) 分析。药代动力学分析通过采用 PK Solutions 2.0 (Summit Research Services) 进行。

[0118] 实施例 6A- 在雄性比格犬中口服给予立即释放 (IR) 片剂

[0119] 在整个研究中三只雄性比格犬用于交叉设计中, 在治疗中采用清除期 (washout period)。这些犬经由口服途径给予作为实施例 3A 的 IR 片剂的测试物质, 在剂量给药之间采用不短于 24h 的清除期。这些动物在给药测试物质之前禁食过夜而在剂量给药之后 4h 进食。在整个治疗期间, 血样 (1.5mL) 在剂量给药 0、5、15、30min, 1、1.5、2、2.5、3、4、6、9 和 12h 之后从头静脉通过静脉穿刺抽入肝素化管中。血浆经由 3,000rpm 离心 10min 获得而通过 LC-MS/MS 系统进行分析。有关的平均药代动力学参数在表 9 中提供。

[0120] 实施例 6B- 在雄性比格犬中静脉给予克拉维酸钾溶液

[0121] 在整个研究中三只雄性比格犬用于交叉设计中, 在治疗中采用清除期 (washout period)。这些犬经由静脉注射途径给予作为水溶液的测试物质, 在剂量给药之间采用不短于 24h 的清除期。这些动物在给药测试物质之前禁食过夜而在剂量给药之后 4h 进食。在整个治疗期间, 血样 (1.5mL) 在剂量给药 0、5、15、30min, 1、1.5、2、2.5、3、4、6、9 和 12h 之后从头静脉通过静脉穿刺抽入肝素化管中。血浆经由 3,000rpm 离心 10min 获得而通过 LC-MS/MS 系统进行分析。有关的平均药代动力学参数在表 9 中提供。

[0122] 实施例 6C- 在雄性比格犬中口服给药缓释 (ER) 片剂

[0123] 在整个研究中四只雄性比格犬用于交叉设计中, 在治疗之间采用清除期。这些犬经口服途径给药作为实施例 3C 的 ER 片剂的测试物质, 在剂量给药之间采用不短于 24h 的清除期。这些动物在给药测试物质之前禁食过夜而在剂量给药之后 4h 进食。在整个治疗期间, 血样 (1.5mL) 在剂量给药 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12h 之后从头静脉通过静脉穿

刺抽入肝素化管中。血浆经由 3,000rpm 离心 10min 获得而通过 LC-MS/MS 系统进行分析。有关的平均药代动力学参数在表 9 中提供。

[0124] 表 9

[0125]

PK 参数*		IV		口服 (IR 片剂)				口服 (ER 片剂)	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
剂量	(mg)	4.2	-	3.5	-	7.4	-	21.6	-
T _{最大}	(h)	-	-	1.2	0.3	1.2	0.3	2.8	1.0
C _{最大}	(ng/mL)	-	-	125.8	80.0	413.7	127.9	821.3	492.7
AUC _{0-t}	(h.ng/mL)	684.4	74.6	175.6	101.8	498.4	70.8	1702.4	580.6
CL	(L/h)	5.8	0.7						
Vd	(L)	4.4	0.5	-	-	-	-	-	-
V _{ss}	(L)	3.8	0.4	-	-	-	-	-	-
t _{1/2}	(h)	0.52	0.02	0.49	0.09	0.46	0.02	1.9	1.5
MRT _{inf}	(h)	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

[0126] *PK 参数 :T_{最大} :最大浓度的时间,C_{最大} :最大浓度,AUC :曲线下的面积,CL :清除率,Vd :分布容量,V_{ss} :稳态下分布容量,t_{1/2} :半衰期,MRT_{inf} :平均保留时间,F :生物利用度

[0127] 克拉维酸钾当口服给药时证明在禁食动物中吸收良好,平均生物利用度为 30%~41%。表观最终半衰期为 0.5h。

[0128] 在本说明书中举例说明和讨论的实施方式用来仅仅教导本领域技术人员本发明已知的最佳方式而制备和使用本发明。在本说明书中没有任何内容应该认为是限制本发明的范围。所有出现的实施例是代表性的而非限制性的。以上描述的本发明实施方式可以进行修改或变化,而不会偏离本发明,这一点对于本领域技术人员根据以上的教导内容而应该理解。因此,应该理解到,在权利要求和其等同替换的范围内,本发明可以按照除了明确描述的内容另外进行实施。

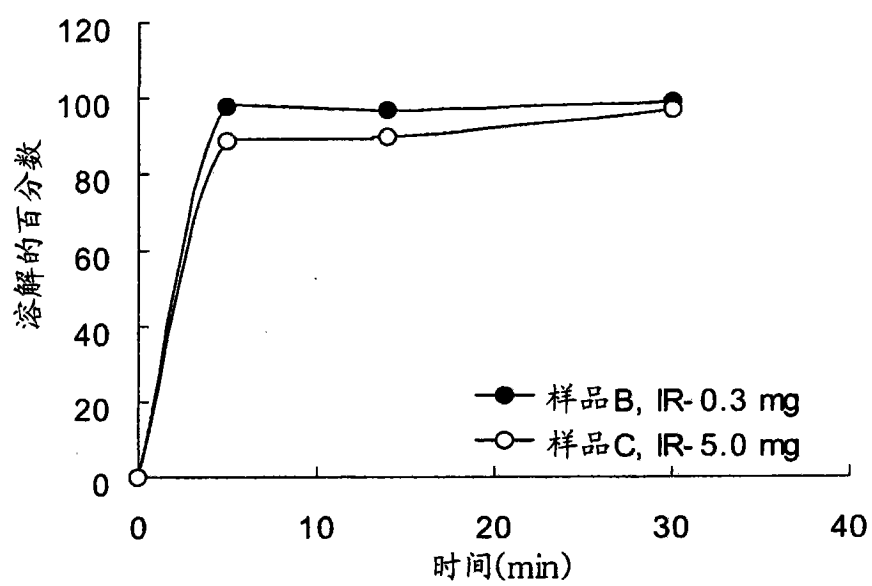


图 1

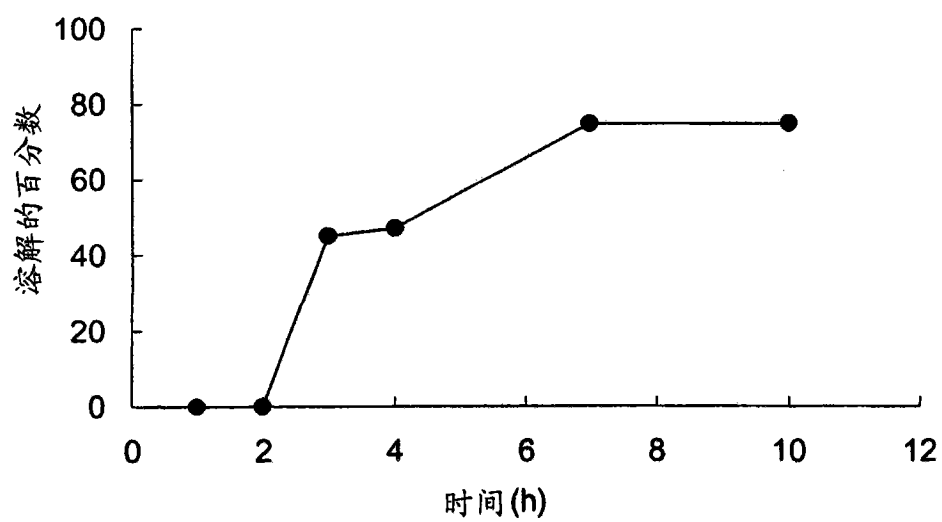


图 2

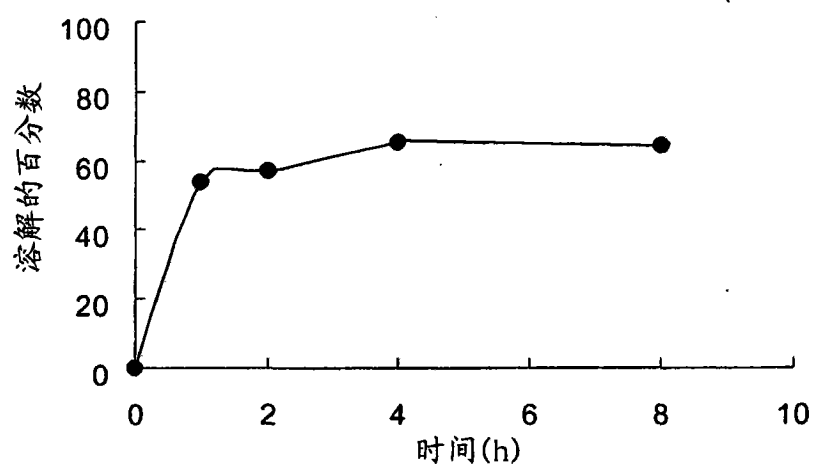


图 3

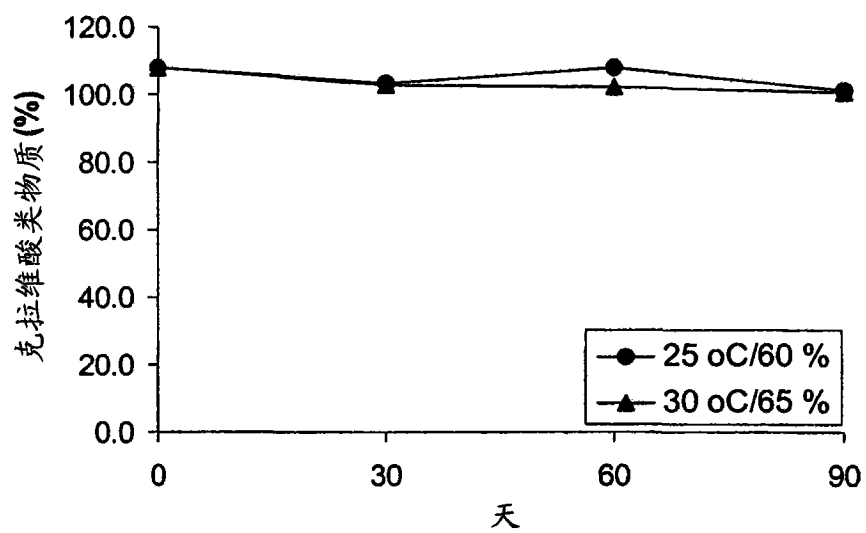


图 4

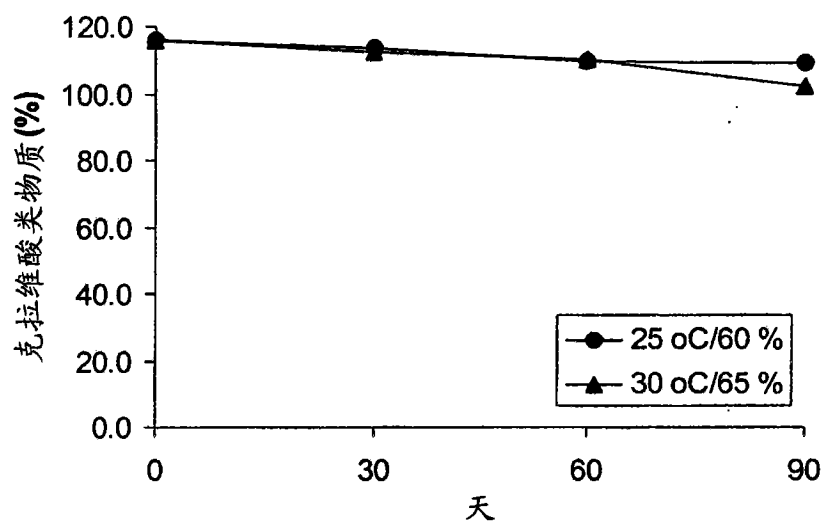


图 5

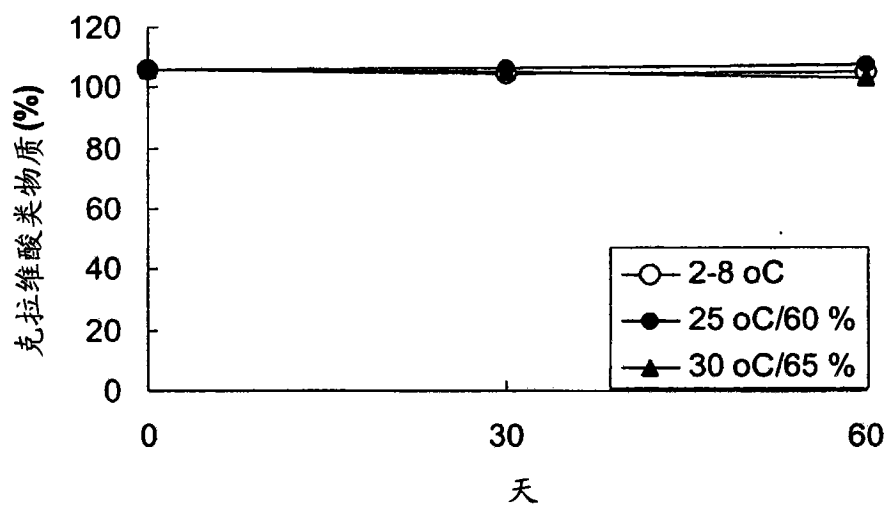


图 6

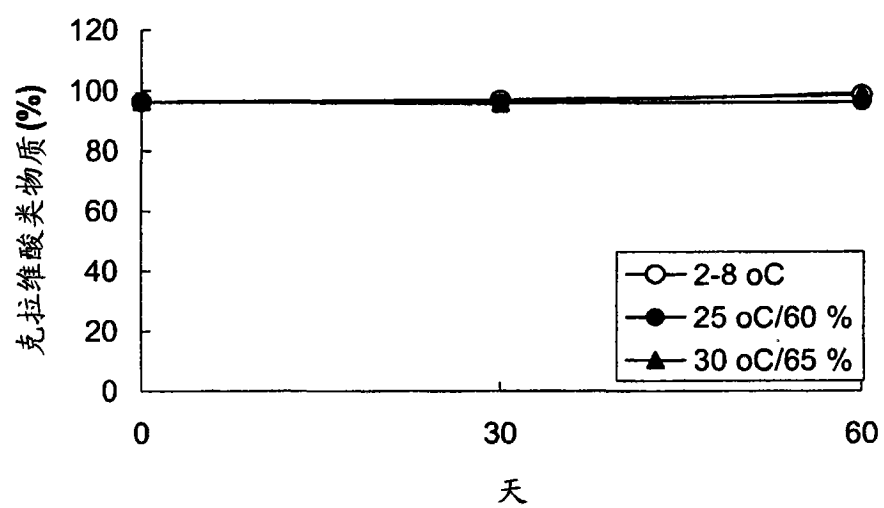


图 7