(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0082582
(43) 공개일자 2010년07월19일

(51) Int. Cl.
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 31/546* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-0001951
(22) 출원일자 2009년01월09일
심사청구일자 2009년01월09일

(71) 출원인
신풍제약주식회사
경기 안산시 목내동 434-4
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 궁동 220번지 충남대학교
(72) 발명자
노정열
경기도 안산시 단원구 고잔1동 767 네오빌 601동 201호
김우경
경기도 안산시 상록구 본오동 한양아파트 22동 202호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

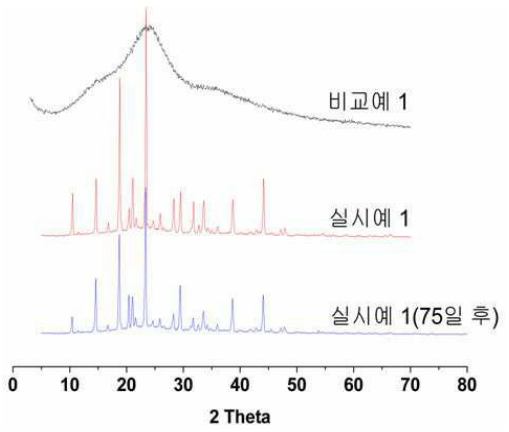
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 세프디니르 고체분산체 및 이를 제조하는 방법

(57) 요 약

본 발명은 열역학적으로 안정한 무정형 세프디니르 고체분산체와 이를 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 무정형 세프디니르 고체분산체는 열과 수분 등의 영향을 적게 받아 열역학적으로 안정하고, 우수한 용해도를 가진다. 또한, 본 발명에 따른 무정형 세프디니르 고체분산체의 제조 방법은 결정성이 전혀 없는 열역학적으로 안정한 무정형 고체분산체를 제공한다.

대 표 도 - 도3



(72) 발명자

하경욱

경기도 수원시 장안구 조원동 한일타운 109동 2304호

황성주

서울특별시 송파구 문정동 1 문정래미안 아파트 128동 2104호

박희준

대전광역시 서구 탄방동 78-4번지 102호

박준성

대전광역시 유성구 장대동 316-10번지 청림산방 308호

김민수

경상남도 진주시 이현동 106-12

김정수

대전광역시 서구 갈마동 동산아파트 1동 605호

특허청구의 범위

청구항 1

세프디니르와 당알콜을 포함하는 무정형 세프디니르 고체분산체.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 세프디니르 일수화물과 당알콜이 1:0.2 내지 1:1.5의 중량비로 혼합하여 제조된 무정형 세프디니르 고체분산체.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 세프디니르 일수화물과 당알콜이 1:0.5 내지 1:1.25의 중량비로 혼합하여 제조된 무정형 세프디니르 고체분산체.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 당알콜은 말티톨, 솔비톨, 에리스리톨, 락티톨, 이노시톨, 만니톨, 리비톨, 갈락티톨, 자일리톨, 및 말토트리톨로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 것인 무정형 세프디니르 고체분산체.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 당알콜은 d-만니톨인 무정형 세프디니르 고체분산체.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 추가로 포함하는 무정형 세프디니르 고체분산체.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 첨가제가 계면활성제 또는 수-불용성 무기성 담체인 무정형 세프디니르 고체분산체.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 계면활성제는 용해시 pH 3 내지 7 범위의 것인 무정형 세프디니르 고체분산체.

청구항 9

제 7 항에 있어서, 수-불용성 무기성 담체는 이산화규소, 하이드로탈사이트, 알루미늄 마그네슘 실리케이트, 수산화 알루미늄, 이산화티탄, 탈크, 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 알루미늄 메타실리케이트, 벤토나이트, 콜로이달 실리콘 다이옥사이드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 무정형 세프디니르 고체분산체.

청구항 10

ⅰ) 세프디니르 일수화물을 유기 용매에 용해시키는 단계;

ii) i)단계에서 얻어진 용액에 당알콜을 분산시키는 단계; 및

iii) ii)단계에서 얻어진 용액에서 유기 용매를 제거하는 단계를 포함하는,

무정형 세프디니르 고체분산체의 제조 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

ii)단계에서 얻어진 용액에 약학적으로 허용가능한 첨가제를 분산시키거나 용해시키는 단계를 추가적으로 포함하는 무정형 세프디니르 고체분산체의 제조방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 당알콜은 말티톨, 솔비톨, 에리스리톨, 락티톨, 이노시톨, 만니톨, 리비톨, 갈락티톨, 자일리톨, 및 말토트리톨로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 것인 무정형 세프디니르 고체분산체의 제조방법.

청구항 13

제 10 항에 있어서, 상기 당알콜은 상기 세프디니르 일수화물 1 중량부에 대해 0.2 내지 1.5의 중량부로 혼합된 것인 무정형 세프디니르 고체분산체의 제조방법.

청구항 14

제 10 항에 있어서, 상기 당 알콜은 상기 세프디니르 일수화물 1 중량부에 대해 0.5 내지 1.25의 중량부로 혼합된 것인 무정형 세프디니르 고체분산체의 제조방법.

청구항 15

제10항에 있어서, 상기 유기용매는 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 아세트산 및 디메틸설폭사이드로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상의 것인 무정형 세프디니르 고체분산체의 제조방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 메탄올은 세프디니르 일수화물 100mg에 대해 4ml의 비로 사용되는 무정형 세프디니르 고체분산체의 제조방법.

청구항 17

제11항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 계면활성제 또는 수-불용성 무기성 담체인 무정형 세프디니르 고체분산체의 제조방법.

청구항 18

제10항 내지 제17항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 무정형 세프디니르 고체분산체.

명 세 서

발명의 상세한 설명

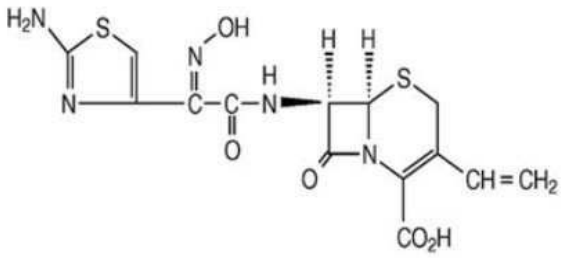
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 열역학적으로 안정한 무정형 세프디니르 고체분산체 및 이를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 세프디니르는 하기 화학식 1의 구조를 갖는 8-[2-(2-아미노-1,3-치아졸-4-일)-1-하이드록시-2-나이트로졸-에테닐]아미노-4-에테닐-7-옥소-2-치아-6-아자바이싸이클로[4.2.0]옥트-4-이엔-5-카르복실산 이다.

[0003] 화학식 1



[0004]

[0005] 세파계 항생제는 그람 양성과 그람 음성균에 작용하는 광범위 항생제로서, 폐렴, 급만성 기관지염, 부비강염, 편도선염, 인두염, 그리고 청소년과 성인에게 있는 피부질환등에 사용되는 치료제이다. 특히, 상기 약품은 미국 식품의약품 안정청에서 상품명 옴니세프(Omnicef^{R}; Abbott)로 승인되었고, 옴니세프 캅셀(OMNICEF CAPS), 옴니세프 소아용 과립(OMNICEF FINE), 애니세프캡슐(유한양행)의 상품명으로 시판되고 있다.

[0006] 세프디니르 일수화물은 결정형을 띄고 있는 세프디니르로서 세프디니르의 분자구조에 결정수 한 분자가 결합되어있는 것을 의미한다.

[0007] 한편, 하나의 물질은 하나 이상의 결정형으로 존재하기도 하는 데, 이러한 물질의 능력을 동질이상(POLYMORPHISM)으로 정의하며, 상기 상이한 결정형을 다형체(POLYMORPH) 형물 또는 다형체라고 부른다. 일반적으로, 동질이상은 물질의 분자가 그 구조를 변화시키거나, 상이한 분자 간 또는 분자 내 상호작용 (예: 수소 결합을 형성하는 능력 등)에 의해 유도되며, 이는 상이한 다형체의 결정격자 중 상이한 원자 배열로 반영된다. 물질의 상이한 다형체는 상이한 결정격자 에너지를 보유하므로, 약학 제형으로의 제조 가능성, 용해도 및 생체 이용률에 영향을 미칠 수 있는, 밀도, 융점, 색상, 안정성, 용해속도, 제분 설비, 과립화, 압축 등과 같은 고체 상태의 상이한 물리적 특성을 나타낸다.

[0008] 고체는 내부구조에서 보아 결정형과 무정성 물질로 대별된다. 결정형에서는 원자나 분자의 배열상태가 주기적 규칙성을 가지고 있는 데 비해, 무정성 물질은 일반적으로 이와 같은 규칙성이 결여되어 있다. 결정은 그 외형이 일정한 결정면으로 둘러싸인 형태를 취하는 경우가 많으나, 무정형 물질은 일정한 형태를 취하는 일이 없고, 결정형을 이루고 있을 시에 결합되어있던 결정수도 잃게 된다. 일반적으로 난용성의 결정형 약물의 경우, 결정 구조가 깨지고 나서 용해되기 때문에 그 용해도가 낮고, 용출이 느리게 되는 특성을 갖고 있다. 반면 무정형의 경우 결정 구조를 갖고 있지 않으므로, 빠른 용해도와 용출을 보여준다. 하지만 이러한 특성에도 불구하고 무정형 약물은 안정성에 있어서 문제가 된다. 특히 쉽게 결정형으로 바뀌고자 하는 특성 때문에 제형을 설계한 후 보관중의 결정형 변화로 인하여 처음과 같은 용해도와 용출을 나타내지 않을 수도 있다.

[0009] 이에 본 발명자들은 예의 실험을 거듭한 결과, 용해도가 우수하고 열역학적으로도 안정한 무정형 세프디니르 고체분산체를 제조하여 장기간 열 및 수분에 안정한 고체분산체를 얻어 본 발명에 이르게 되었다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 용해도가 우수하고, 열역학적으로 안정하여 온도 및 습도에 대하여 물리화학적으로 대단히 안정한 무정형 세프디니르 고체분산체 및 이를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결수단

[0011] 본 발명은 활성성분인 세프디니르 및 당알콜을 포함하는 무정형 세프디니르 고체분산체를 제공한다.

[0012] 본 발명은 세프디니르 및 당알콜을 포함하는 무정형 세프디니르의 고체분산체 및 추가적으로 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 고체분산체 또는 약학 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명은, ⅰ) 세프디니르 일수화물을 유기 용매에 용해시키는 단계; ii) d-만니톨 또는 고분자 물질을 상기 용액에 분산 또는 물에 용해시켜 상기 용액에 혼합하는 단계; iii)상기 생성된 세프디니르 용액의 유기 용매 및 혼합 용매를 제거하는 단계를 포함하는, 무정형 세프디니르 고체분산체 제조 방법을 제공한다.

[0014] 이하에서는 본 발명의 각 구성성분에 대하여 보다 상세히 설명한다.

[0015] (1) 활성 성분

[0016] 본 발명에서 무정형 세프디니르 고체분산체의 제조에 사용된 활성 성분은 결정형 세프디니르 일수화물이다.

[0017] (2) 당알콜

[0018] 본 발명에서 당알콜은 무정형 세프디니르를 안정화 시키기 위해 사용된다. 당알콜은 수용성 담체로 무정형 세프디니르에 친수성을 부여함으로써 용해도를 향상시키고, 외부의 온도 및 수분에 의한 무정형 세프디니르의 열역학적 변형을 최소화시킴으로써 무정형 결정 형태의 안정성을 확보해준다.

[0019] 상기 당알콜은 말티톨, 솔비톨, 에리스리톨, 락티톨, 이노시톨, 만니톨, 리비톨, 갈락티톨, 자일리톨, 및 말토트리톨로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 것이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 d-만니톨, 솔비톨, 락티톨이 사용될 수 있다.

[0020] (3) 약학적으로 허용 가능한 첨가제

[0021] 약학적으로 허용가능한 첨가제는 계면활성제 또는 수-불용성 무기성 담체 중에서 선택될 수 있다.

[0022] 계면활성제는 용해시 pH 3 내지 7 범위의 것이면 어느 것이나 무방하게 사용될 수 있으며, 바람직하게는 비타민 E-TPGS(d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate)를 사용할 수 있다.

[0023] 수-불용성 무기성 담체는 이산화규소, 하이드로탈사이트, 알루미늄 마그네슘 실리케이트, 수산화 알루미늄, 이산화티탄, 탈크, 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 알루미늄 메타실리케이트, 벤토나이트, 콜로이달 실리콘 다이옥사이드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상의 것을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 콜로이달 실리콘 다이옥사이드를 사용할 수 있다.

[0024] 본 발명의 무정형 세프디니르 고체분산체는 세프디니르 일수화물과 당알콜의 중량비가 1:0.2 내지 1:1.5, 보다 바람직하게는 1:0.5 내지 1:1.25로 혼합하여 제조된다. 제조시 세프디니르 일수화물에 대한 당알콜의 중량비가 1.5 초과인 경우 중량의 증가로 인하여 제형설계에 있어서 어려움이 있고, 0.2 미만인 경우 무정형 세프디니르 분자와 만니톨 분자간의 상호작용에 있어서 만니톨의 안정화 효과가 부족하여 안정성이 급격히 떨어지는 문제가 있다.

[0025] 본 발명은 또한 무정형 세프디니르 고체분산체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0026] 무정형 세프디니르 고체분산체 또는 필요에 따라 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 약학 조성물은 추가

적으로 부형제, 붕해제, 감미제, 결합제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제 또는 향미제 등을 1종 이상 포함할 수 있다.

[0027] 무정형 세프디니르 고체분산체를 포함하는 약학 조성물의 약제학적 제제 형태는 과립제, 산제, 정제, 피복정, 캡슐제, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 연고제, 크림제, 겔제, 점적제, 에어로졸, 또는 주사 가능한 액제 등이 될 수 있다.

[0028] 예를 들어, 정제 또는 캡슐제의 형태로의 제제화를 위해, 유효 성분은 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구, 무독성의 약학적으로 허용 가능한 불활성 담체와 결합될 수 있다. 또한, 원하거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 발색제 또한 혼합물로 포함될 수 있다. 적합한 결합제는 이에 제한되는 것은 아니나, 녹말, 젤라틴, 글루코스 또는 베타-락토오스와 같은 천연 당, 옥수수 감미제, 아카시아, 트래커캔스 또는 소듐올레이트와 같은 천연 및 합성 검, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드 등을 포함한다. 붕괴제는 이에 제한되는 것은 아니나, 녹말, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토니트, 잔탄 검 등을 포함한다.

[0029] 액상 용액으로 제제화되는 조성물에 있어서 약학적으로 허용 가능한 담체로는, 멸균 및 생체에 적합한 것으로서, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사용액, 덱스트로즈 용액, 말토 덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 다른 통상의 항산화제, 완충액, 정균제 등이 추가적으로 첨가될 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형으로 제제화할 수 있다. 더 나아가 해당분야의 적절한 방법으로 Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화 할 수 있다.

[0030] 본 발명은 또한 상기 무정형 세프디니르 고체분산체의 제조 방법을 제공한다.

[0031] 본 발명에 의한 무정형 세프디니르 고체분산체의 제조방법은 i) 세프디니르 일수화물을 유기 용매에 용해시키는 단계; ii) i)단계에서 얻어진 용액에 당알콜을 분산시키는 단계; 및 iii) ii)단계에서 얻어진 용액에서 유기용매를 제거하는 단계를 포함한다.

[0032] 상기 방법에 있어서, 상기 당알콜은 말티톨, 말티톨시럽, 솔비톨, 에리스리톨, 락티톨, 이노시톨, 만니톨, 리비톨, 갈락티톨, 자일리톨, 및 말토트리톨로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 것일 수 있으며, 바람직하게는 d-만니톨, 솔비톨, 또는 락티톨이다

[0033] 본 발명에 의한 무정형 세프디니르 고체분산체 제조방법에 있어서, 상기 당 알콜은 상기 세프디니르 일수화물 1 중량부에 대해 0.2 내지 1.5의 중량부로, 바람직하게는 0.5 내지 1.25의 중량부로 혼합될 수 있다.

[0034] 상기 유기용매는 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 아세트산 및 디메틸설폭사이드로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상의 것일 수 있으며, 바람직하게는 메탄올이다. 상기 메탄올은 class 2 유기용매로 의약품 제조시 사용에 있어서 제한적이므로, 세프디니르 일수화물 100mg에 대해 4ml의 비로 이용되었다. 따라서 본 발명에 의한 제조방법은 극소량의 유기용매만을 사용하여 효율적으로 안정한 무정형 세프디니르 고체분산체를 제조하는 방법을 제공한다.

[0035] 상기 ii)단계에서 얻어진 용액에서 유기용매를 제거하는 단계는 진공건조, 열풍건조, 분무건조, 감압건조 등의 통상의 방법에 따라 할 수 있는데, 그 중에서도 감압 건조 또는 분무 건조가 바람직하다.

[0036] 본 발명은, 필요에 따라 상기 당알콜을 분산시켜 얻어진 용액에 약학적으로 허용가능한 첨가제를 분산시키거나 용해시키는 단계를 추가적으로 포함하는 무정형 세프디니르 고체분산체의 제조방법을 제공한다. 사용되는 약학적으로 허용가능한 첨가제는 계면활성제 또는 수불용성 무기성 담체일 수 있다.

[0037] 본 발명은 또한 상기 방법 중 어느 한 방법에 의해 제조된 무정형 세프디니르 고체분산체를 제공한다.

효 과

[0038] 본 발명에 따른 세프디니르 및 당알콜을 함유하는 무정형 세프디니르 고체분산체는 열역학적으로 대단히 안정하여 열이나 수분과 같은 외부인자의 영향을 적게 받아 열역학적으로 안정하다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0039] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[0040] 비교예 1

[0041] 세프디니르 일수화물(Shinpoong Pharmaceutical Co., Ltd., Cefdinir monohydrate, Korea) 100mg을 4ml의 메탄올에 넣고 용액이 투명해 질 때까지 교반하였다. 이를 감압 건조기(EYELA, Rotary vaccumm evaporator, N-N-series)를 사용하여 온도는 30~35℃에서 1시간 동안 유기 용매를 건조시켰다.

[0042] 비교예 2

[0043] 세프디니르 일수화물(Shinpoong Pharmaceutical Co., Ltd., Cefdinir monohydrate, Korea) 100mg을 4ml의 메탄올에 넣고 용액이 투명해 질 때까지 교반하였다. 폴리비닐피롤리돈 K17 100mg을 4ml의 메탄올에 넣고 용액이 투명해 질 때까지 교반하였다. 폴리비닐피롤리돈 K17 용액을 상기 약물 용액에 넣어 혼합한 후, 비교예 1과 같은 방법으로 건조시켰다.

[0044] 비교예 3

[0045] 세프디니르 일수화물(Shinpoong Pharmaceutical Co., Ltd., Cefdinir monohydrate, Korea) 100mg을 4ml의 메탄올에 넣고 용액이 투명해 질 때까지 교반하였다. 유드라짓 EPO 100mg을 4ml의 메탄올에 넣고 용액이 투명해 질 때까지 교반하였다. 유드라짓 EPO 용액을 상기 약물 용액에 넣어 혼합한 후, 비교예 1과 같은 방법으로 건조시켰다.

[0046] 비교예 1 내지 비교예 3에 사용된 각 성분의 함량을 하기 표 1에 나타내었다.

[0047] [표1]

[0048]

	비교예 1	비교예 2	비교예 3
세프디니르 일수화물 (mg)	100	100	100
메탄올 (ml)	4	8	8
폴리비닐피롤리돈 K17 (mg)	-	100	-
유드라짓 EPO (mg)	-	-	100

[0049] 실시예 1

[0050] 세프디니르 일수화물(Shinpoong Pharmaceutical Co., Ltd., Cefdinir monohydrate, Korea) 100mg을 4ml의 메탄올에 넣고 용액이 투명해 질 때까지 교반하였다. d-만니톨 125mg을 취해 상기 용액에 분산시키고, 비교예 1과

같은 방법으로 건조시켰다.

[0051] 실시예 2

[0052] 세프디니르 일수화물(Shinpoong Pharmaceutical Co., Ltd., Cefdinir monohydrate, Korea) 100mg을 4ml의 메탄올에 넣고 용액이 투명해 질 때까지 교반하였다. d-만니톨 50mg을 정확히 취해 상기 용액에 분산시키고, 비교예 1 과 같은 방법으로 건조시켰다.

[0053] 실시예 3

[0054] 세프디니르 일수화물(Shinpoong Pharmaceutical Co., Ltd., Cefdinir monohydrate, Korea) 100mg을 4ml의 메탄올에 넣고 용액이 투명해 질 때까지 교반하였다. d-만니톨 18mg을 정확히 취해 상기 용액에 분산시키고, 비교예 1 과 같은 방법으로 건조시켰다.

[0055] 실시예 4

[0056] 세프디니르 일수화물(Shinpoong Pharmaceutical Co., Ltd., Cefdinir monohydrate, Korea) 100mg을 4ml의 메탄올에 넣고 용액이 투명해 질 때까지 교반하였다. d-만니톨 100mg을 취해 상기 용액에 분산시키고, 비교예 1과 같은 방법으로 건조시켰다.

[0057] 실시예 1 내지 4에서 제조한 고체분산체의 구성성분 및 함량을 하기 표 2에 나타내었다.

[0058] [표 2]

[0059]

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4
세프디니르 일수화물 (mg)	100	00	100	100
메탄올 (ml)	4	4	4	4
만니톨 (mg)	125	50	18	100

[0060] 시험예 1 : d-만니톨과 실시예 1의 X-선 분말 회절 분석

[0061] X-선 분말 회절 분석기기 D/MAX-2200/PC (RigakuInternational,Japan)를 사용하여 Cu Ka1선, 40kV, 40mA로 결정형을 측정하였다. 분석범위는 2의 5도에서 70도까지 단계 크기를 0.02도로 1 분당 2도씩 상승시켜 측정하였다. 그 결과를 도 1에 도시하였다. 도 1에 나타나듯이 d-만니톨과 실시예 1은 같은 X-선 분말 회절 분석 결과를 보여주는데 이것은 실시예 1에 있어 사용했던 활성물질인 세프디니르 일수화물이 무정형 세프디니르로 결정형이 변화되었다는 것을 확인할 수 있었다.

[0062] 시험예 2 : 세프디니르 고체분산체의 X-선 분말 회절 분석

[0063] 결정형 세프디니르 일수화물, 비교예 1 내지 3, 및 실시예 1의 초기 조건에서 X-선 분말 회절 분석기기 D/MAX-2200/PC (RigakuInternational,Japan)를 사용하여 Cu Ka1선, 40kV, 40mA로 결정형을 측정하였다. 나아가, 비교예 1 및 실시예 1은 상기와 같이 초기 조건에서 결정형을 분석한 후, 폴리에틸렌 용기에서 온도 40℃ 상대습도 75%에서 75일간 노출시키고, 다시 X-선 분말 회절 분석기기를 사용하여 결정형을 측정하여 그 결과를 도 2 내지 3에 도시하였다. 세프디니르 일수화물을 메탄올에 녹여서 감압 건조하여 재결정을 하는 경우 모두 무정형의 세

프디니르가 생성됨을 확인할 수 있었다(도 2 및 도 3 참조). 한편, 당알콜 부재하에 제조된 세프디니르 고체분산체와 달리, 만니톨 존재하에 형성된 무정형 세프디니르는 폴리에틸렌 용기에서 온도 40℃ 상대습도 75%에서 75일간 노출시킨 후에도 결정형으로 변화되지 않았음을 확인할 수 있었다(도 3 참조).

[0064] 따라서, 본 발명의 무정형 세프디니르 고체분산체는 본 발명에 따른 방법을 거치면서 결정형에서 무정형으로 변화되며, 폴리에틸렌 용기에서 온도 40℃ 상대습도 75%의 조건으로 75일간 보관하는 경우에도 결정형으로 재배열되지 않고 무정형을 유지함으로써, 열역학적으로 안정한 특징을 가짐을 확인할 수 있었다.

[0065] 시험예 3 : 무정형 세프디니르 고체분산체의 안정성 시험

[0066] 결정형 세프디니르 일수화물, 비교예 1 내지 3, 및 실시예 1의 고체분산체를 40℃ 75%에서 폴리에틸렌 용기에 넣어 4주간 노출시키면서 분해정도를 관찰하였다. 분해정도는 액체 크로마토그래피법으로 하기 표 3과 같은 조건으로 분석하였고, 시험은 시험 개시 각 2주, 3주, 4주 후에 실시하였으며 결과는 도 4에 도시하였다.

[0067] [표 3]

[0068]

조건	
칼럼	Phenomenex column(Gemini, 5u c18 150x4.60)
칼럼온도	25℃
이동상	Citrate(33mM)- phophate buffer solution(pH2.0)-methanol-dioxane(36:4:1, v/v/v)
주입량	10㎕
유속	1.0㎖/분
검출기	254nm
용매	0.1M pH7 phosphate buffer

[0069] **도 4에** 도시한 바와 같이, 본 발명에서 얻어진 무정형 세프디니르 고체분산체 중, 만니톨을 사용한 고체분산체인 실시예 1의 세프디니르는 결정형 세프디니르 일수화물에 준하는 안정성을 갖고 있으며, 폴리비닐피롤리돈 K17이나 유드라짓 EPO를 이용한 다른 실시예보다 월등한 안정성을 갖고 있음을 확인 할 수 있었다.

[0070] 시험예 4 : 무정형 세프디니르-만니톨 고체분산체 제조시 만니톨 함량에 따른 안정성 영향 시험

[0071] 비교예 1과 실시예 1 내지 4의 고체분산체를 온도 40℃ 상대습도 75%에서 폴리에틸렌 용기에 넣어 3개월간 노출시키면서 분해정도를 관찰하였다. 분해정도는 액체 크로마토그래피법으로 시험예 3과 같은 조건으로 분석하였다. 시험은 시험개시 각 1주, 2주, 3주, 2개월, 및 3개월 후에 실시하고 결과를 도 5에 도시하였다.

[0072] 본 발명에 따른 무정형 세프디니르 고체분산체는 세프디니르 일수화물과 당알콜의 중량비가 1:1.25로 혼합되어 제조되었을 때 안정성이 가장 뛰어남을 확인할 수 있었다. 1:1.5 이상으로 만니톨이 포함되어 제조되는 경우 제형 설계에 있어서 중량의 증가로 인하여 제형이 필요 이상으로 커지는 단점이 예상되었으며, 이 이상 사용하더라도 안정성에 큰 차이를 보이지 않음을 알 수 있었다.

도면의 간단한 설명

[0073] 도 1은 결정형 세프디니르 일수화물, d-만니톨과 실시예 1의 X-선 분말 회절 분석 결과를 나타낸다.

[0074] 도 2는 결정형 세프디니르 일수화물, 비교예 1 내지 3 및 실시예 1의 초기 조건에서의 X-선 분말 회절 분석 결과를 나타낸다.

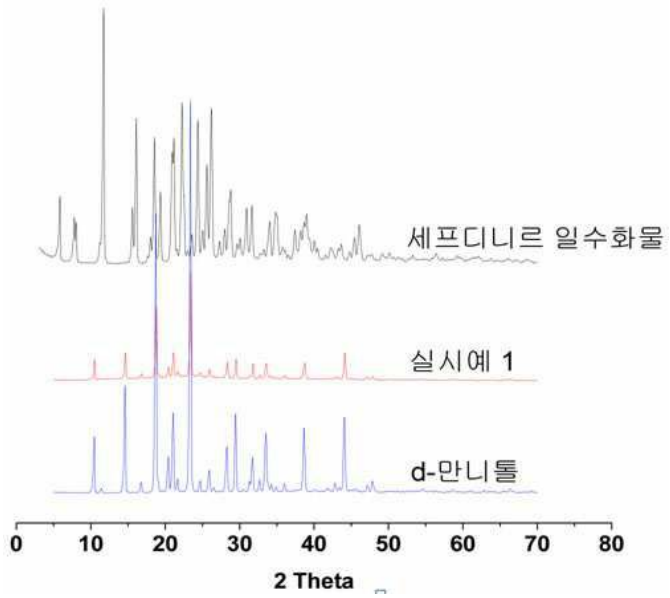
[0075] 도 3은 비교예 1, 실시예 1의 초기 조건에서의 X-선 분말 회절 분석 결과와 실시예 1의 폴리에틸렌 용기에서 온도 40℃ 상대습도 75% 조건에서 75일간 보관 후의 X-선 분말 회절 분석 결과를 나타낸다.

[0076] 도 4는 결정형 세프디니르 일수화물, 비교예 1 내지 3, 실시예 1의 폴리에틸렌 용기에서 온도 40℃ 상대습도 75% 조건에서 4주간 안정성을 나타낸다.

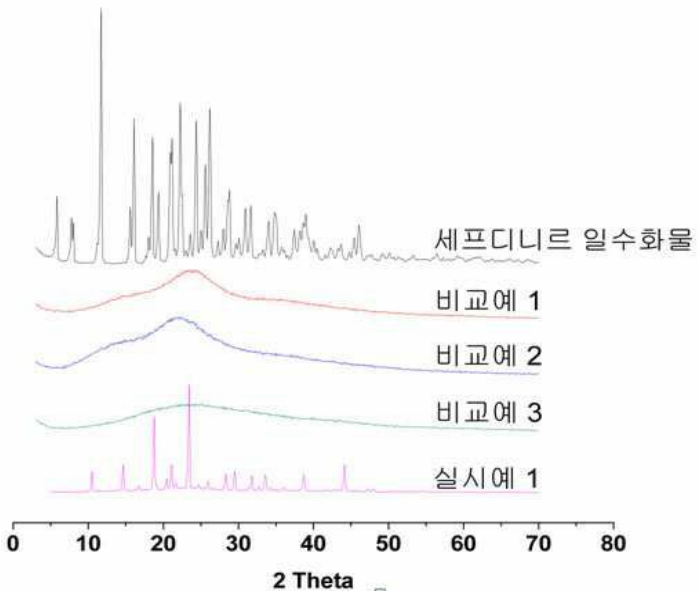
[0077] 도 5는 비교예 1, 실시예 1 내지 4의 폴리에틸렌 용기에서 온도 40℃ 상대습도 75% 조건에서 3개월간 안정성을 나타낸다.

도면

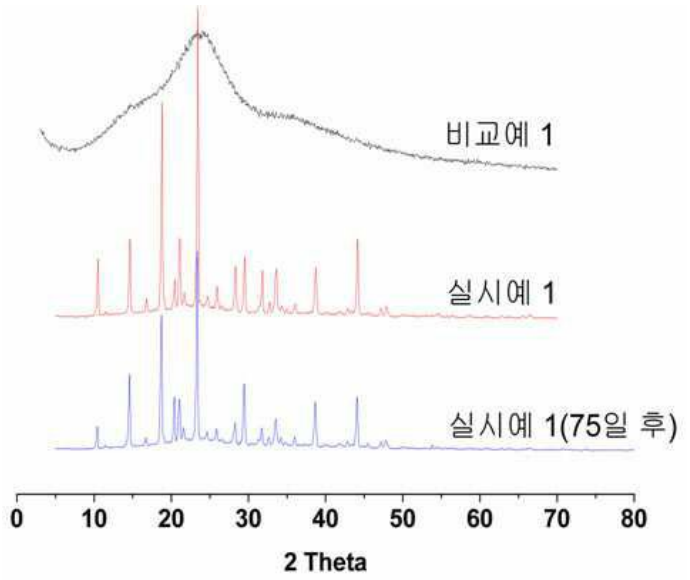
도면1



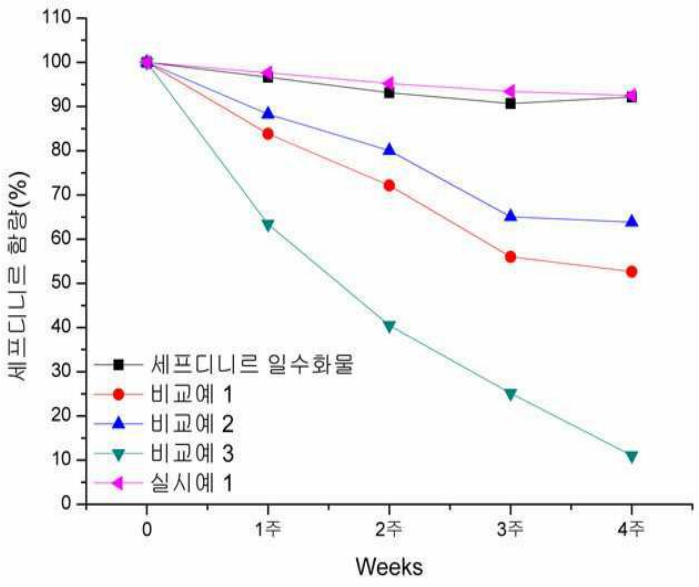
도면2



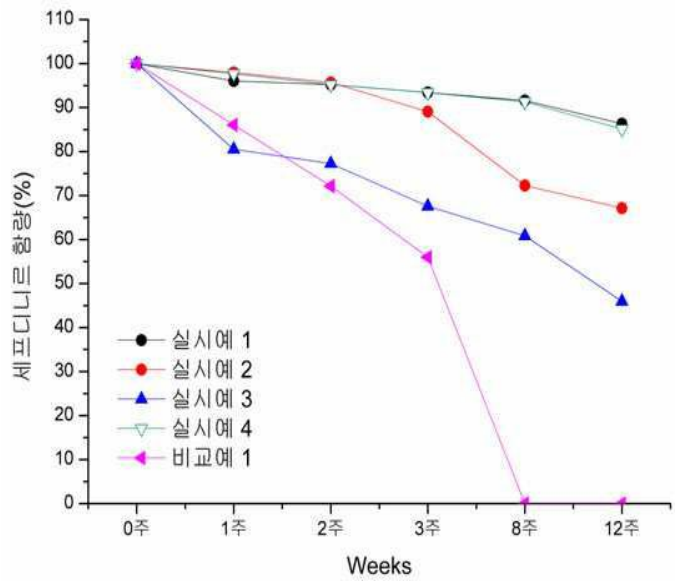
도면3


비교예 1
실시예 1
실시예 1(75일 후)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
2 Theta

도면4


세프디니르 함량(%)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
세프디니르 일수화물
비교예 1
비교예 2
비교예 3
실시예 1
0
1주
2주
3주
4주
Weeks

도면5


세프디니르 함량(%)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0주
1주
2주
3주
8주
12주
Weeks
실시예 1
실시예 2
실시예 3
실시예 4
비교예 1