



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년02월27일

(11) 등록번호 10-1367814

(24) 등록일자 2014년02월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

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

(21) 출원번호 10-2008-7003902

(22) 출원일자(국제) 2006년07월19일

심사청구일자 2011년01월17일

(85) 번역문제출일자 2008년02월19일

(65) 공개번호 10-2008-0048461

(43) 공개일자 2008년06월02일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2006/002636

(87) 국제공개번호 WO 2007/010400

국제공개일자 2007년01월25일

(30) 우선권주장

05291542.8 2005년07월19일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

US04996222 A*

US06261601 B1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

에씨팜

프랑스, 에프-92213 에스티 클라우드 세덱스, 194
뷔룩스 드 라 콜리네 베티멘트 디

(72) 발명자

차우다리 마헨드라

인도 마하라쉬트라 400 602 나우파다 테인 간탈리
로드 만디르오피 사이바바 601 코냑 타워

찬드와니 음프라카쉬 디

인도 마하라쉬트라 421 003 울하스나가(더블유)
오토 섹션 플롯넘버 365 찬드와니 니와스

엘레가온카 라자쉬리 에스

인도 마하라쉬트라 421 503 바들라푸(이) 빌딩 넘
베 9 에이 윙밸찬드라 소사이어티

(74) 대리인

김용인, 석혜선

전체 청구항 수 : 총 22 항

심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 위장체류 제제 및 이의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 약한 겔화제, 강한 겔화제 및 가스 발생제의 혼합물로 과립화된 활성 물질을 포함하는 위장체류 제제 및 상기 제제의 제조 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

미세결정질 셀룰로오스 및 소듐 카복시 메틸셀룰로오스의 공동-가공 물질인 약한 겔화제, 강한 겔화제 및 가스 발생제의 혼합물과 과립화된 활성 물질을 포함하는 위장체류 제제로서,

상기 약한 겔화제는 25°C에서 2.6% W/V 수성 분산의 형태인 경우 175 센티포아즈 이하의 점도를 나타내는 화합물이고,

상기 강한 겔화제는 25°C에서 1% W/V 수성 분산의 형태인 경우 적어도 600 센티포아즈 이상의 점도를 나타내는 화합물이고, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 저-치환 하이드록시프로필 셀룰로오스를 제외한 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 잔탄검, 구아검, 카라게난 검, 로커스트 콩 검, 소듐 알지네이트, 아가-아가, 젤라틴, 변형 전분, 카복시바이닐 폴리머의 공중합체, 아크릴레이트의 공중합체, 옥시에틸렌 및 옥시프로필렌의 공중합체 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

상기 가스 발생제는 탄산 나트륨, 중탄산 나트륨, 메타종아황산 나트륨(sodium metabisulfite), 탄산 칼슘 및 이의 혼합물과 같은 수용성 탄산염, 아황산염 및 중탄산염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것인 위장체류 제제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 강한 겔화제는 잔탄검인 위장체류 제제.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 활성 물질은 (C) 접합제(binder)와 또한 과립화되는 것인 위장체류 제제.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 활성 물질은 (C) 접합제(binder) 및 (D) 희석제, 정전기 방지제 및 이의 혼합물로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 첨가제와 또한 과립화된 것인 위장체류 제제.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

희석제, 윤활제, 습윤제, 스위트닝제, 향미제, 착색제 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 부형제를 더 포함하는 위장체류 제제.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 가스 발생제는 중탄산 나트륨인 위장체류 제제.

청구항 7

제 3 항에 있어서,

상기 접합제는 저점도 HPMC, PVP, 폴리메타크릴산 코폴리머(Eudragit E 100) 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것인 위장체류 제제.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 활성 물질의 양은 상기 제제의 전체 중량의 20 내지 80중량%인 것인 위장체류 제제.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 약한 겔화제 및 상기 강한 겔화제의 전체 양은 상기 제제의 전체 중량의 2 내지 40중량%인 것인 위장체류 제제.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 활성 물질의 양은 상기 제제의 전체 중량의 20 내지 80중량%이고, 상기 약한 겔화제 및 강한 겔화제의 전체 양은 상기 제제의 전체 중량의 2 내지 40중량%인 것인 위장체류 제제.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 약한 겔화제 대 상기 강한 겔화제의 비율은 1 중량%:1 중량% 내지 1 중량%:10 중량%인 것인 위장체류 제제.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

상기 약한 및 강한 겔화제 대 상기 활성 물질의 비율은 1 중량%:99 중량% 내지 99 중량%:1 중량%인 것인 위장체류 제제.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

상기 약한 겔화제 대 강한 겔화제의 비율은 1 중량%:1 중량% 내지 1 중량%:10 중량%이고, 상기 약한 및 강한 겔화제 대 상기 활성 물질의 비율은 1 중량%:99 중량% 내지 99 중량%:1 중량%인 것인 위장체류 제제.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

상기 활성 물질은 플루오로퀴놀론 부류의 항균 물질 및 항당뇨성 물질로부터 선택되는 것인 위장체류 제제.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 플루오로퀴놀론 부류의 항균 물질은 염기 또는 염 형태인 시프로플록사신, 오플록사신, 퍼플록사신, 그레파플록사신, 에녹사신, 아미피옥사신, 플레록사신, 테마플록사신, 로메플록사신, 노르플록사신, 스파르플록사신, 레보플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 아목시실린 또는 세팔렉신 유도체로부터 선택되는 것인 위장체류 제제.

청구항 16

제 14 항에 있어서,

상기 항당뇨성 물질은 메트포르민 염산, 글리클라자이드, 또는 항고혈압제로부터 선택되는 것인 위장체류 제제.

청구항 17

(1) 활성 물질을, 미세결정질 셀룰로오스와 소듐 카복시 메틸셀룰로오스의 공동-가공 물질인 (A) 약한 겔화제,

및 (B) 강한 겔화제의 혼합물과 건조 혼합하는 단계;
 (2) 단계 (1)로부터 수득된 건조 혼합물을 과립화하는 단계,
 (3) 가스 발생제를 단계 (2)로부터 얻은 과립들과 건조 혼합하는 단계, 및
 (4) 상기 혼합물을 정제로 압축하는 단계,
 를 포함하는 제 1 항에 따른 위장체류 제제의 제조 방법.

청구항 18

(1) 활성 물질을, 미세결정질 셀룰로오스와 소듐 카복시 메틸셀룰로오스의 공동-가공 물질인 (A) 약한 겔화제,
 (B) 강한 겔화제 및 가스 발생제의 적어도 일부의 혼합물과 건조 혼합하는 단계;
 (2) 상기 단계 (1)로부터 수득되는 건조 혼합물을 과립화하는 단계,
 (3) 가스 발생제의 잔량을 단계 (2)로부터 얻은 과립과 건조 혼합하는 단계, 및
 (4) 상기 혼합물을 정제로 압축하는 단계,
 를 포함하는 제 1 항에 따른 위장체류 제제의 제조 방법.

청구항 19

제 17 항 또는 제 18 항에 있어서,

희석제, 정전기 방지제 및 이들의 혼합물로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 첨가제(D)가 단계 (1)의 혼합물에 첨가되는 것을 특징으로 하는 위장체류 제제의 제조 방법.

청구항 20

제 17 항 또는 제 18 항에 있어서,

단계 (2)의 과립화는 알코올, 또는 알코올과 물의 혼합물에 용해된 하나 이상의 접착제(C)와 함께 수행되는 것을 특징으로 하는 위장체류 제제의 제조 방법.

청구항 21

제 17 항 또는 제 18 항에 있어서,

단계 (3)의 건조 혼합은 희석제, 윤활제, 습윤제, 스위트닝제, 향미제, 착색제 및 이들의 혼합물로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 부형제와 함께 수행되는 것을 특징으로 하는 위장체류 제제의 제조 방법.

청구항 22

제 17 항 또는 제 18 항에 있어서,

단계 (4)에서 수득되는 정제는 필름으로 코팅된 것을 특징으로 하는 위장체류 제제의 제조 방법.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 위장체류 제제, 특히 정제 및 상기 제제를 제조하기 위한 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

위장관을 통해 경구 투여된 약물의 흡수에 영향을 미치는 중요한 인자는 위장관에서의 통과시간이다.

[0003]

예를 들어, 메트포르민(metformin) 및 시프로플록사신(ciprofloxacin)과 같은 일부 활성 물질들은 단지 위로부터 빙창자, 즉, 위장관의 상부로만 흡수되는 것으로 알려져 있다.

[0004]

한편, 최소의 활성 물질로 최대 효과를 얻기 위해서, 제제는 위에서 오랜 시간 동안 머물러야 하고 활성 물질이 지속적으로 배출되게 하는 것이 유익할 것이다.

- [0005] 미국특허 제 6,797,283호(에드그렌 등), 미국특허출원 제 20030232081호와 같은 다층 정제의 사용 또는 섭취하기 위해 충분히 작고 미국특허 제 6,635,280호(헬 등) 및 미국특허 제 6,660,300호(티민스 등)과 같이 섭취 후 팽창하고 미국특허 제 6,261,601호(탈워 등)과 같은 분해제 및 발포제를 추가로 포함하는 정제의 사용에 의해, 위에서 지속적으로 배출되는 제제를 얻기 위해 일부 시도들이 있었다.
- [0006] 그러나, 이런 제제들은 완전히 만족스럽지 않고 위장관의 더 높은 부분에 머무를 수 있고 위에서 수 시간 동안 활성 물질을 배출할 수 있는 제제들에 대한 요구가 여전히 존재한다.
- 발명의 상세한 설명**
- [0007] 본 발명자들은 이런 목적들이 약한 겔화제, 강한 겔화제 및 가스 발생제의 혼합물로 과립화된 활성 물질을 포함하는 위장체류 제제로 충족된다는 것을 놀랍고도 예상치 못하게 발견하였다.
- [0008] 본 발명에서, "약한 겔화제"는 25°C에서 2.6% W/V 수성 분산의 형태인 경우 175 센티포아즈 이하의 점도를 나타내는 화합물이다.
- [0009] "강한 겔화제"는 25°C에서 1% W/V 수성 분산의 형태인 경우 적어도 600 센티포아즈 이하의 점도를 나타내는 화합물이다.
- [0010] 임의의 이론에 한정됨이 없이, 약한 겔화제는 이의 빠른 습윤성 때문에 매트릭스가 더 빨리 팽창하게 도우며 위매질과의 반응에 대한 가스를 유리시키는 발포제는 정제가 위에서 유동하도록 유지시키는 것을 돋는다고 생각된다. 강한 겔화제의 사용은 팽창된 정제 매트릭스에 강도를 제공하고 정제 매트릭스에 유리된 가스를 가두는 것을 돋는다.
- [0011] 다시 말하면, 위의 산성 환경이 겔화된 매트릭스의 코어에 들어감에 따라, 가스를 유리하는 가스 유리제와 반응한다. 유리된 가스는 겔 매트릭스 내에 갇히며 약물이 겔 매트릭스로부터 확산 또는 운반됨에 따라 겔화된 매트릭스의 표면상에서 천천히 배출된다. 배출된 가스는 표면상에 버블충을 형성하는 겔화된 매트릭스의 표면상에 흡수되고 겔화된 매트릭스의 용해 또는 부식을 제어하는 것을 도와 매트릭스로부터 약물의 배출을 제어하는 것을 돋는다. 조성물은 오랜 기간 동안 위에 있으면서 흡수를 위해 위에 거의 전체 약물을 배출한다.
- [0012] 본 발명에 따라, 위장체류 제제는 지속적으로 배출되는 효과를 가진 모놀리스 약학적 조성물이고, 위에 머물러 약물이 더 좋은 치료 효과를 위해 최대 흡수율을 가져 위치 특이적 약물 전달 시스템으로 작용한다.
- [0013] 상기 제제는 높은 가용성 및/또는 부분적인 가용성 또는 나쁜 가용성 약물 모두에 적합하다.
- [0014] 이런 특이적인 전달 시스템 때문에, 본 발명에 따른 상기 제제는 염기 또는 이의 염 형태의 시프로플록사신, 오플록사신, 퍼플록사신, 그레파플록사신, 에녹사신, 아미피옥사신, 플레록사신, 테마플록사신, 로메플록사신, 노르플록사신, 스파르플록사신, 레보플록사신, 가티플록사신 및 목시플록사신, 아목시실린 및 세팔렉신 유도체와 같은 플루오로퀴놀론 종류의 항균 물질 및 메트포르민 염산, 글리실아자이드와 같은 항당뇨성 물질, 딜티아젠 염산, 메코프롤을 타르타르산염 또는 숙신산염과 같은 항고혈압제에 특히 유용하다.
- [0015] 상기 활성 물질의 양은 상기 제제의 전체 중량의 10 내지 90중량%, 바람직하게는 20 내지 80중량% 및 더욱 바람직하게는 50 내지 75중량%이다.
- [0016] 약한 겔화제는 미세결정질 셀룰로오스 및 소듐 카복시 메틸셀룰로오스의 공동-가공 물질을 포함하는 그룹, 바람직하게는 상표 AVICEL® CL611, AVICEL® RC 581 및 AVICEL® RC 591로 판매되는 것을 포함하는 것으로부터 선택된다.
- [0017] 상기 강한 겔화제는 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 저-치환 하이드록시프로필 셀룰로오스를 제외한 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 잔탄검, 구아검, 카라게난 검, 로커스트 콩 검, 소듐 알지네이트, 아가-아가, 젤라틴, 변형 전분, 카복시바이닐 폴리머의 공중합체, 아크릴레이트의 공중합체, 옥시에틸렌 및 옥시프로필렌의 공중합체 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0018] 상기 약한 및 강한 겔화제의 전체 양은 상기 제제의 전체 중량의 2 내지 40중량%, 바람직하게는 3 내지 30중량% 및 더욱 바람직하게는 5 내지 25중량%이다.
- [0019] 상기 약한 겔화제 대 강한 겔화제의 비율은 1:1 내지 1:10, 바람직하게는 1:2 내지 1:8 및 더욱 바람직하게는 1:3 내지 1:5이다.

- [0020] 상기 약한 및 강한 겔화제 모두 대 활성인 물질의 비율은 1:99 내지 99:1, 바람직하게는 1:1 내지 20:1 및 더욱 바람직하게는 2:1 내지 15:1이다.
- [0021] 상기 가스 발생제는 위액과 같은 산성 매질과 접촉할 때 가스를 발생시키는 화합물이다. 상기 가스 발생제는 탄산 나트륨, 중탄산 나트륨, 메타이아황산 나트륨, 탄산 칼슘 및 이의 혼합물과 같은 수용성 탄산염, 아황산염 및 중탄산염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0022] 가스 발생제의 양은 상기 제제의 전체 중량의 5 내지 30중량%, 바람직하게는 10 내지 25중량% 및 더욱 바람직하게는 12 내지 22중량%이다.
- [0023] 상기 가스 발생제는 상기 제제의 활성 물질의 과립 내부 또는 제제의 부형제로서 또는 모두에 본 발명에 따른 제제 속에 존재할 수 있다.
- [0024] 따라서, 제 1 실시예에 따라, 가스 발생제의 적어도 일부는 활성 물질의 과립에 존재하고, 즉, 가스 발생제의 적어도 일부는 활성 물질 및 약하고 강한 겔화제의 혼합물로, 선택적으로 다른 과립제로 과립화되고; 가스 발생제의 잔존 일부는 상기 제제의 부형제와 존재하는데, 즉, 활성 물질로 과립화되지 않는다.
- [0025] 제 2 실시예에 따라, 가스 발생제의 전체 양은 상기 제제의 부형제와 존재하는데, 즉, 활성 물질 및 약한 및 강한 겔화제의 혼합물, 선택적으로 다른 겔화제와 함께 과립화되지 않는다.
- [0026] 본 발명에 따른 위장체류 제제는
- [0027] (A) 미세결정질 셀룰로오스 및 소듐 카복시셀룰로오스의 공동-가공 물질을 포함하는 그룹으로부터 선택된 약한 겔화제, 및
- [0028] (B) 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 저-치환 하이드록시프로필 셀룰로오스를 제외한 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 잔탄검, 구아검, 카라게난 검, 로커스트 콩 검, 소듐 알지네이트, 아가-아가, 젤라틴, 변형 전분, 카복시바이닐 폴리머의 공중합체, 아크릴레이트의 공중합체, 옥시에틸렌 및 옥시프로필렌의 공중합체 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 강한 겔화제, 바람직하게는 잔탄검이다,
- [0029] (C) 선택적으로 저점도 HPMC, PVP, 폴리메타크릴산 코폴리머(Eudragit E 100) 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 접합제의 혼합물로 과립화된 활성 물질을 포함하며, 상기 제제는 가스 발생제를 포함한다.
- [0030] 본 발명의 제 3 실시예에 따라, 상기 활성 물질은 희석제 또는 콜로이드성 이산화 실리콘 또는 이의 혼합물과 같은 정전기 방지제를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 첨가제(D)로 과립화될 수 있다.
- [0031] 접합제(C)의 양은 전체 중량의 0 내지 10중량%, 바람직하게는 0.5 내지 5중량% 및 더욱 바람직하게는 1 내지 3 중량%이다.
- [0032] 본 발명의 제제에 사용된 과립들은 상기 접합제(C)의 알콜 또는 하이드로알콜 용액을 사용하는 습윤 과립화에 의해 제조된다.
- [0033] 바람직하게는, 과립화에 사용된 알콜은 에틸 알콜 또는 아이소프로필 알콜이다.
- [0034] 본 발명에 따른 상기 제제는 희석제, 윤활제, 습윤제, 스위트닝제, 향신료, 착색제 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 부형제들을 더 포함할 수 있다.
- [0035] 통상적으로 사용된 희석제는 락토오스, 이염기 인산칼슘, 미세결정질 셀룰로오스 및 이의 혼합물일 수 있다.
- [0036] 윤활제들은 스테아르산염, 특히 마그네슘 스테아르산염, 글리세릴 비하네이트산염, 콜로이드성 이산화실리콘 및 이의 혼합물과 같은 통상적으로 사용된 것들이다.
- [0037] 습윤제들은 폴리소르베이트산염, 소듐 라우릴 황산염 및 이의 혼합물일 수 있다.
- [0038] 바람직하게는, 본 발명에 따른 상기 제제는 정제이다.
- [0039] 상기 경제는 박막 코팅 분야에서 통상적으로 사용되는 적절한 폴리머 재료로 박막 코팅될 수 있다. 박막 코팅은 상기 제제의 외관을 향상시키고, 불쾌한 맛을 숨기고 및/또는 습기로부터 보호함으로써 제제의 안정성을 향상시키고 상기 조성물로 제조한 약물의 배출 속도에 어떠한 영향도 주지 않는다.
- [0040] 본 발명은 본 발명에 따른 제제를 제조하기 위한 방법에 관한 것이다.

- [0041] 제 1 실시예에 따라, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:
- (1) 활성 물질은 (A) 약한 겔화제 및 (B) 강한 겔화제 및 선택적으로 희석제 또는 정전기 방지제 또는 이의 혼합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 첨가제(D)의 혼합물과 건조 혼합된다;
- (2) 선택적으로 상기 얻어진 건조 혼합물은 알콜 또는 알콜 및 물 혼합물에 용해된 적어도 하나의 접합제(C)로 과립화된다,
- (3) 가스 발생제는 선택적으로 희석제, 윤활제, 습윤제, 스위트닝제, 향신료, 착색제 및 이의 혼합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된 부형제들과 함께 단계 (2)로부터 얻은 과립들과 건조 혼합된다,
- (4) 그런 후에 상기 혼합물은 정제로 압축된다;
- (5) 선택적으로 정제는 박막 코팅된다.
- [0047] 제 2 실시예에 따라, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:
- (1) 활성 물질은 (A) 약한 겔화제 및 (B) 강한 겔화제 및 희석제 또는 정전지 방지제 또는 이의 혼합물, 가스 발생제의 적어도 일부를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 첨가제(D)의 혼합물과 건조 혼합된다;
- (2) 선택적으로 상기 얻어진 건조 혼합물은 알콜 또는 알콜 및 물 혼합물에 용해된 적어도 하나의 접합제(C)로 과립화된다,
- (3) 가스 발생제의 잔존 일부는, 만일 있으면, 선택적으로 희석제, 윤활제, 습윤제, 스위트닝제, 향신료, 착색제 및 이의 혼합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된 부형제들과 함께 단계 (2)로부터 얻은 과립들과 건조 혼합된다,
- (4) 그런 후에 상기 혼합물은 정제들로 혼합된다;
- (5) 선택적으로 정제들은 박막 코팅된다.

실 시 예

- [0053] 본 발명은 다음 실시예들에 의해 더욱 설명된다.
- 실시예들
- [0055] 실시예 1
- | 성분 | 중량(mg/tab) | % w/w |
|-------------|------------|-------|
| 메트포르민 염산 | 510.0 | 57.47 |
| 아비셀 CL 611 | 30.00 | 3.45 |
| 잔탄검 | 145.00 | 16.67 |
| PVP K 30 | 17.00 | 1.95 |
| 중탄산나트륨 | 176.00 | 20.23 |
| 마그네슘 스테아르산염 | 2.0 | 0.23 |
- [0063] 메트포르민 염산(2%, 과량을 취함), 아비셀 CL 611, 잔탄검을 하이 시어 믹서(high shear mixer) 또는 고점도 믹서(planetary mixer)와 같은 적절한 믹서에 함께 혼합하였다.
- [0064] 상기 혼합물을 아이소프로필 알콜 및 물속의 PVP K 30의 용액으로 과립화하였다. 젖은 덩어리를 3.5 내지 5.5%의 수분 함량을 얻을 때까지 건조하였다.
- [0065] 건조된 덩어리를 20 메쉬 스크린을 통해 측량하고 적절한 혼합기에서 중탄산나트륨과 마그네슘 스테아르산염과 혼합하였다.
- [0066] 결과로 얻은 혼합물을 16 측점(stations)을 가진 회전식 압축 장치(페티(Fette) 또는 스박(Suvac)형 장치)를 사용하여 다음 정제 특질을 가진 880mg 정제 중량의 정제들로 압축하였다:
- [0067] 장치 속도: 25 내지 27 rpm.

- [0068] 정제 모양-양면 볼록 캐플릿
- [0069] 크기 - 길이 19mm 및 넓이 9mm
- [0070] 강도 - 120 내지 160N
- [0071] 상기 정제들을 100 RPM에서 USP 형 II 장치를 사용하여 0.1 N HCl 속에서의 용해에 대해 검사하였다. 용해 결과는 다음과 같다-
- | | | |
|--------|--------|-----------|
| [0072] | 시간(시간) | 누적 배출 백분율 |
| [0073] | | (중량으로 표현) |
| [0074] | 1 | 31.10 |
| [0075] | 2 | 45.20 |
| [0076] | 4 | 65.40 |
| [0077] | 6 | 78.00 |
| [0078] | 8 | 88.10 |
| [0079] | 12 | 97.70 |

[0080] 실시예 2

- | [0081] | 성분 | 중량(mg/t ab) | % w/w |
|--------|--|-------------|-------|
| [0082] | 시프로플록사민 염기 | 500.0 | 72.99 |
| [0083] | 아비셀 CL 611 | 10.00 | 1.46 |
| [0084] | 잔탄검 | 30.00 | 4.38 |
| [0085] | 콜로이드성 이산화실리콘 | 25.00 | 3.65 |
| [0086] | PVP K 30 | 10.00 | 1.46 |
| [0087] | 중탄산나트륨 | 85.00 | 12.41 |
| [0088] | 마그네슘 스테아르산염 | 25.0 | 3.65 |
| [0089] | 시프로플록사신, 아비셀 CL 611, 잔탄검, 콜로이드성 이산화 실리콘 및 중탄산나트륨을 하이 시어 박서 또는 고점도 박서와 같은 적절한 박서에 함께 혼합하였다. 상기 혼합물을 아이소프로필 알콜 및 물속의 PVP K 30의 용액으로 과립화하였다. 젖은 덩어리를 1.5 내지 3.0%의 수분 함량을 얻을 때까지 건조하였다. 건조된 덩어리를 20 메쉬 스크린을 통해 측량하고 적절한 혼합기에서 중탄산나트륨과 마그네슘 스테아르산염과 혼합하였다. 결과로 얻은 혼합물을 회전식 정제 압축 장치를 사용하여 다음 정제 특질을 가진 685mg 정제 중량의 정제들로 압축하였다: | | |

- [0090] 정제 모양 - 양면 볼록 캐플릿
- [0091] 크기 - 길이 16mm 및 넓이 8mm
- [0092] 경도 - 100 내지 160N
- [0093] 상기 정제들을 다음 조성을 가진 코팅 용액으로 코팅하였다:
- | | | |
|--------|-------------|--------|
| [0094] | 락토오스 일수화물: | 19.17% |
| [0095] | 활석: | 2.87% |
| [0096] | 이산화티타늄 | 1.43% |
| [0097] | 폴리소르베이트 80: | 0.1% |

[0098] 물: 76.39%

[0099] 상기 코팅은 정제 제제의 코어 중량의 1.50 내지 2%로 수행하였다.

[0100] 상기 정제들은 50 RPM에서 USP 형 II 장치를 사용하여 0.1 N HCl 속에서의 용해에 대해 검사하였다. 용해 결과는 다음과 같다-

[0101] 시간(시간) 누적 배출 백분율

[0102] (중량으로 표현)

[0103] 1 37.18

[0104] 2 56.09

[0105] 4 77.14

[0106] 6 92.59

[0107] 8 98.26

산업상 이용 가능성

[0108] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있음