

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 9/22

(45) 공고일자 1996년04월22일
(11) 공고번호 특1996-0005140

(21) 출원번호	특1988-0001974	(65) 공개번호	특1988-0009639
(22) 출원일자	1988년02월26일	(43) 공개일자	1988년10월04일
(30) 우선권주장	019,915 1987년02월27일 미국(US)		
(71) 출원인	일라이 릴리 앤드 캄파니 메리 앤 터커 미합중국 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코퍼레이트 센터		
(72) 발명자	피터 로이드 오렌 미합중국 인디애나 46060 노블스빌 애플 트리 씨클 33 워너 맥스 칼 세이들러 미합중국 인디애나 46260 인디애나폴리스 웨스트 72번 스트리트 1647		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 이병현 (책자공보 제4424호)

(54) 서방성 매트릭스 제형

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

서방성 매트릭스 제형

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 서방성 약제학적 제형, 특히 항생제를 함유하는 제형에 관한 것이다.

이상적으로는, 서방성 투여제형은 일정한 속도로 위장관을 통과하면서 약제를 공급해야 한다. 현재 입수 가능한 대부분의 수송시스템에 있어서, 약산성 또는 약염기성인 다수의 약제는 pH에 따라 용해도가 변화되므로 이러한 기대는 실현될 수 없다. 체내에서 pH 변동에 따르는 용해도의 감소는, 제형 자체의 투과 특성에 있어서 적합한 변화에 반응하지 않는 경우에 방출 속도의 감소를 초래할 것이다.

서방성 약제를 제공하기 위해 친수성 매트릭스를 사용하는 것은 공지되어 있다. 크리스텐슨(Christenson) 등의 미합중국 특허 제3,065,143호에는 서방성 정제의 제조에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함하는 특정한 친수성 고무의 사용을 기술하고 있다. 힐(Hill)의 미합중국 특허 제3,458,622호에는 포비돈(povidone) 및 카보폴(carbopol)의 배합물을 사용하는 서방성 정제의 제조법을 기술하고 있다. 바이스(Weiss) 등의 미합중국 특허 제4,252,786호는 힐의 특허에 기술된 정제와 동일한, 즉 활성 성분, 포비돈, 및 카보폴을 함유하는 코어(core) 정제로 이루어진 조절되는 서방성 정제를 기술하고 있다. 소수성 및 친수성 중합체로 이루어진 제피는 이 정제와 접촉하고 있는 약제가 초기에 갑자기 방출되는 것을 억제하는데 사용된다. 스크(Schor) 등의 미합중국 특허 제4,389,393호는 고분자량 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 기본으로 하는 서방성 치료학적 조성물을 기술하고 있다.

고 점도 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 기본으로 하는 통상의 하이드로겔은 수화, 겔 정도 및 투여형의 상대적인 투과성에 따라서 pH와 독립적인 일정한 속도로서 약제를 공급하는 것으로 알려졌다. 그러나, 이러한 사실만으로는 용해가 pH의 함수로서 현저하게 변화하는 약제를 위장의 pH 범위를 통하여 일정 속도로 공급할 것이라는 것을 확신할 수 없다. 이러한 통상의 하이드로겔 제형에 있어서, 약제 방출속도는 약제의 용해도와 직접 관계가 있을 것이다. 많은 약염기성 활성 성분들의 특성으로 인해, 약제가 장액과 비교하여 위액중에서 더욱 높은 용해도를 지니면, 매트릭스의 방출속도는, 제형이 pH값이 더 높은 것으로 알려진 소장내로 전달되었을 때보다 위액에서 더욱 빠른 것을 기대할 수 있다. 이들 제형에 있어서, 투여형이 위장내에서 충분한 시간동안 보유되지 못하면, 십이지장에서 발생하는 약제 방출속도의 감소는 생이용성을 불안정하게 하며 환자에 따라 더 큰 변화가 생기게 할 수 있다.

필름 제피는 약제학적 제품에 일단 적용되면 약제의 방출 형태를 개량할 수 있는 능력을 갖는 것으로 알려져 있다. 장용 제피로서 알려진 필름 제피의 한가지 유형은, 위장 환경의 영향내에 약제의 방출을 방지하거나 또는 위장환경의 영향으로부터 약제를 보호하는데 사용된다. 장용 제피는 위의 내용물에 의해 비활성화되거나 또는 위자극을 야기시키는 약제의 방출을 지연시키는데 사용된다.

본 발명의 매트릭스 조성물은 본 조성물이 투여형의 투과도의 상응하는 증가와 동시에 pH의 증가에 대응하도록 고안되었다는 점에서 현존하는 제형과는 다르다. 이 조성물의 투여형은 위장관을 통해 적절한 속도로 활성성분을 방출시킬 수 있다.

본 발명은 활성제, 친수성 중합체 및 생리학적 pH변화에 따라 반응하는 투여제형을 제공하는 장용 중합체를 포함하는 매트릭스 조성물을 제공한다. 더욱 특히, 본 발명은 약 0.1중량% 내지 약 90중량%의 활성제, 약 5중량% 내지 약 29중량%의 친수성 중합체, 및 약 0.5중량% 내지 약 25중량%의 장용 중합체를 포함하나, 단 상기 친수성 중합체 및 상기 장용 중합체의 총 중량은 제형의 30중량% 미만 이 되도록 함유하는 정제 형태의 서방성 매트릭스 제형에 관한 것이다. 이 제형은 이의 투과성 및 침식률의 상응하는 증가와 함께 pH증가에 대해 반응한다. 이는 다양한 화합물, 특히 pH가 증가함에 따라 자체의 용해도가 감소하는 화합물의 지속적인 공급에 대한 향상된 메카니즘을 가져온다.

본원에서 양 및 퍼센트는 다른 언급이 없는 한 중량 단위를 나타낸다.

본 발명 제형은 제형을 포함하는 성분들의 매트릭스의 형태로 존재한다. 본 명세서에서 언급된 매트릭스는 타정화에 의해 일정형태로 고정된 성분들의 잘-혼합된 조성물을 의미한다. 이러한 성분들의 균질 혼합물은 자연된 방출을 필요로 하는 환자에게 투여한후 환경적 변화의 pH로서 여기에 포함된 활성제가 지속적으로 방출되도록 한다.

본 발명의 제형에서 필요한 성분, 즉 활성 성분, 친수성 중합체, 및 장용성 중합체의 퍼센트는 존재 하는 물 또는 다른 성분에 관계없이 건조 중량을 기준으로 계산하였다. 따라서, 이들 세가지 성분은 각기 퍼센트를 계산할 목적으로 함께 제형 100퍼센트로 구성된다.

본 발명은 약 염기성 제제에 특히 유리하지만, 활성 성분은 경구 투여에 적합한 어떠한 화합물일 수 있다. 이 활성제는 본 발명 조성물중에 약 0.1중량% 내지 약90중량% 범위의 농도로, 더욱 바람직하게는 약 45중량% 내지 약 85중량% 범위의 농도로 존재할 것이다. 이러한 유형의 수송시스템에 유익 할 수 있는 대표적인 약제들은 다음과 같은 부류의 시약들을 열거할 수 있으나, 이들에만 제한되는 것은 아니다 : 세포프라놀롤, 메토프롤올, 아테놀올, 라베톨올, 티몰올 및 핀돌올과 같은 베타-차단 제; 세팔렉신, 세파클로르, 세파드록실, 세푸록심, 세푸록심 아세틸, 에리트로마이신, 페니실린, 또한 로라카르베프로 알려진 7-[D-(아미노페닐아세틸)아미노]-3-클로로-8-옥소-1-아자비사이클로 [4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산, 7-[[아미노[3-[(메틸설포닐)아미노]-페닐]아세틸]아미노]-3-클로로-8-옥소-1-아자비사이클로[4.2.0]-옥트-2-엔-2-카복실산, 및 7-[D-[아미노[3-[(에틸설포닐)아미노]페닐]아세틸]아미노]-3-클로로-8-옥소-1-아자비사이클로[4.2.0]-옥트-2-엔-2-카복실산과 같은 향미생 물제; 클로니딘, 메틸도파 및 니페디핀과 같은 고혈압제제; 클로르페니라민 및 브롬페니라민과 같은 항히스타민제; 디아제팜, 클로르디아제폭사이드 및 옥사제팜과 같은 정신안정제; 진경제; 항치토제; 근육 이완제; 소염제 물질; 항정신제; 항조병제; 흥분제; 충혈제거제; 향양기나제; 혈관확장제; 항 부정맥제; 혈관수축제; 편두통 치료제; 진토제; 이노제; 진경제; 향천식제; 파킨슨병 치료제; 거담 제; 기침 억제제; 점액 용해제; 비타민; 및 무기질 및 영양성 부가제.

본 발명에 특히 적합한 시약의 예는 세팔렉신 및 세파클로르이다. 이들 두 화합물 모두 쯔비터 (zwitter) 이온이며 산성 및 염기성 작용 그룹 모두를 지니고 있다. 이 둘의 용해도는 장액(pH 5 내 지 7)에 대해 통상 알려진 pH값에서 보다 위액(pH 1 내지 3)에 대해 알려진 낮은 pH값에서 더 높다. 이들 화합물을 통상적인 하이드로겔에 넣어둘때, 방출 속도는 제형이 가상의 장액에 노출되었을때 보다 가상의 위액에서 더욱 빠를 것이다.

본 발명의 조성물은 또한 친수성 중합체를 함유할 것이다. 친수성 중합체는 약 5중량% 내지 약 29중 량%, 더욱 바람직하게는 약 5중량% 내지 20중량% 범위의 농도로 본 발명의 조성물중에 존재한다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 친수성 중합체는 물에 가용 또는 물에 팽창성이고, 아카시아, 트라가칸 트 고무, 로커스트 빈 고무, 구아 고무, 카라야 고무, 한천, 펙틴, 카라긴, 가용성 및 불용성 알긴 산 염류, 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시 프로필셀룰로즈, 하이드록시에 틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 카복시폴리메틸렌, 젤라틴, 카제인, 제인, 벤토나이트, 마 그네슘 알루미늄 실리케이트 등과 같은 천연 또는 부분적으로 또는 완전 합성된 음이온계 또는 비이 온계 친수성 고무, 개질된 셀룰로즈계 물질 또는 단백질계 물질을 포함한다. 사용가능한 다른 친수 성 중합체는 폴리사카라이드 및 아마지오(Amazio) 721A(American Maize Products제조원) 및 풀루란 (Pullulan)(Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc 제조원)과 같이 개질된 전분 유도체들을 포 함할 수 있다.

바람직한 친수성 중합체는 다우 케미칼(Dow Chemical)에서 제조되고 메토셀(Methocel) 에테르로 알 려진 하이드록시 프로필 메틸셀룰로즈이다. 바람직한 메토셀 에테르는 메토셀 E 계열 고무(E5, E15, E50, E4M, E10M 등)를 포함한다. 메토셀 E 계열 고무의 수화율은 통상적으로 메토셀 K계열 고무의 수화율 보다 낮다. 메토셀 E 계열 고무가 하이드로겔 정제 제조에 사용되는 경우, 더욱 얇은 겔 층 이 생성될 것이다. 결과적으로, 이들 정제가 더욱 높은 pH 매질에 노출되면, 두꺼운 점성질 겔 층을 제공하는 중합체를 사용할 때보다도 더욱 빨리 반응한다. 또다른 바람직한 중합체는 전분으로부터 유도된 수용성의 폴리사카라이드인, 풀루란이다. 풀루란은, 풀루란을 함유한 하이드로겔 정제가 일 반적으로 얇은 겔 층을 형성한다는 점에서 메토셀 E 계열 고무와 유사하다. 통상적인 하이드로겔 정 제에 사용되는 경우, 풀루란은 단지 약제 방출을 지연하는 정도의 보통의 성능만 갖는다.

본 발명의 제형은 또한 장용 중합체를 함유한다. 이들 중합체는 약 0.5중량% 내지 약 25중량% 범위 의 농도로, 더욱 바람직하게는 약 1.5중량% 내지 약 15중량% 범위의 농도로 본 발명의 조성물중에 존재할 수 있다. 이들 중합체가 용해되기 시작하는 pH는 약 5.0 내지 7.4범위일 것이다. 이 중합체 는 pH 약 5.0이하에서는 불용성일 것이다. 이들 중합체가 위액에 상응하는 낮은 pH값에서 불용이므 로, 이 부위에서 약제 방출을 지연시키는데는 유리하다. 소장의 pH로 밝혀진 바와 유사한, 더 높은 pH의 체액에 노출시, 이들 중합체는 용해하기 시작할 것이며, 이렇게 함으로써 본 발명 정제의 침투 성 및 침식률을 증가시킨다. 적합한 중합체의 예에는 유드라지트(Eudragit) L, 유드라지트 S, 유드 라지트 L-100-55-롬 파르마(Rohm Pharma), 예를 들어 유드라지트 L300-롬 파르마와 같은 아크릴 라

텍스 분산계와 같은 아크릴 수지외에 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트와 같은 다른 중합체들을 포함한다. 바람직한 장용 중합체는 유드라지트 L-100-55이다. 이 수지는 미세 분말로서 또는 수용성 분산 유드라지트 L300로서 양쪽 모두에 유용하다. 이 수지는 약 pH 5.5이상에서 용해되기 시작하며, 이러한 이유로 소장의 주요 부위에 있어서 약제 방출을 증진시키기에 유리하다. 친수성 중합체 및 장용 중합체의 총 농도는 전체 제형의 30중량% 미만일 것이다.

본 제형은 또한 약 2.0중량% 내지 약 10.0중량%, 바람직하게는 약 2.0중량% 내지 6.0중량% 범위의 농도로 약제학적으로 허용되는 결합제를 함유할 수 있다. 본 제형에 사용하기에 적합한 약제학적으로 허용되는 결합제는 제형 화학에서 일반적으로 사용되는 것들로부터 선택할 수 있으며, 슈크로스, 락토즈, 젤라틴, 전분 페이스트, 아카시아, 트라가칸트, 및 다른 고무; 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 및 에틸셀룰로즈와 같은 셀룰로즈 유도체; 미세 결정성 셀룰로즈; 포비돈; 폴리에틸렌 글리콜; 옥수수 시럽; 및 약제학적 제형으로 잘 알려진 것으로 공지된 다른 결합제를 포함한다. 바람직한 결합제는 폴루란 및 하이드록시프로필 셀룰로즈이다.

본 제형은 또한 약 2.0중량% 내지 25.0중량%, 바람직하게는 약 5중량% 내지 20중량%의 약제학적으로 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 이들 부형제는 수용성일 수 있으며 다른 성분들에 대해서 화학적으로 불활성 이어야 한다. 바람직한 부형제로는 락토즈 및 만니톨이 있다. 또한, 글루코즈, 프럭토스, 크실로즈, 갈락토스, 슈크로스, 말토스, 크실리톨, 솔비톨외에 다른 약제학적으로 허용되는 단당류 및 이당류와 같이 다양한 다른 공지된 부형제를 사용할 수 있다. 다른 적합한 부형제로는 칼슘, 나트륨, 및 마그네슘의 염화물, 황산염 및 인산염은 물론, 시트레이트, 포스페이트, 락테이트, 글루코네이트의 칼슘 염 및 석신산 염을 포함할 수 있다.

본 제형은 또한 정제 윤활제를 함유할 수 있다. 윤활제는 약 0.5중량% 내지 약 4.0중량%, 바람직하게는 약 1.0중량% 내지 약 2.5중량% 범위의 농도로서 본 제형에 존재할 수 있다. 바람직한 윤활제는 분말 형태의 스테아르산 및 마그네슘 스테아레이트이다. 다른 적합한 정제윤활제는 칼슘 또는 아연 스테아레이트, 수소화된 식물성 오일, 활석, 폴리에틸렌 글리콜, 무기 오일 또는 다른 약제학적으로 허용되는 다이 벽(die wall) 윤활제이다.

필요한 경우, 방부제, 안정화제, 활탁제, 약제학적으로 허용되는 계면활성제 및 FD & C염료와 같이 다른 통상적인 정제 성분들을 본 제형에 포함시킬 수 있다. 이들 성분의 총 중량은 통상적으로 제형 중량의 0.1중량% 내지 약 2.0중량%의 범위로 존재한다. 허용되는 활탁제 또는 유동 증강제는 콜로이드성 실리코 디옥사이드 및 활석을 포함한다. 허용되는 계면활성제는 나트륨 라우릴 설페이트, 디옥틸 나트륨 설포숙시네이트(DSS), 트리에탄올아민, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 및 폴옥살콜 유도체, 4급 암모늄염 또는 다른 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함한다. 더우기, 윤활제 및 계면활성제는 혼합할 수 있으며 단일 성분으로서 제형에서 혼용할 수 있다.

필요한 경우, 생성된 정제는 다수의 쉽게 구입할 수 있는 제피 시스템중 하나를 사용하여 피복시킬 수 있다. 정제를 제피시킴으로써 약제의 맛을 차폐시키고, 삼키기가 용이하게 되며, 어떤 경우에는 투약형의 외관이 개선된다. 당해 분야에서 익히 공지된 방법에 따르면 정제된 당제피될 수 있거나, 또는 종종 제형 화학에서 사용되는 수많은 중합체성 필름 제피제중 하나로 제피될 수 있다. 이러한 필름 제피제의 대표적인 예에는 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 카복시메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 에틸셀룰로즈, 아크릴 수지, 포비돈, 폴리비닐 디에틸아미노아세테이트, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 아크릴 라텍스 유제, 에틸셀룰로즈 라텍스 유제 또는 파마코트(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.로부터 제조됨) 및 오파드리(Color-con, Inc.으로부터 제조됨)와 같이 상업적으로 시판되는 다른 제제를 포함한다.

본 제형은 제형화학에서 잘 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 제조방법은 가공된 정제의 방출 특성에 영향을 미칠 수 있다. 본 제형에 사용되는 장용 중합체는 몇가지 방법에 의해 제형중으로 혼입시킬 수 있다. 이 중합체는 친수성 중합체 모두 또는 일부와 함께 활성제에 미분된 분말로서 가할 수 있다. 이들 성분을 완전히 혼합하여 물이나 친수성 중합체 또는 다른 결합제의 수용액으로 과립화한다. 이 과립상을 건조 및 크기를 맞춘다. 생성된 과립을 추가의 친수성 중합체 및 정제 윤활제와 혼합한후, 다정한다. 이런 특징의 제조방법은 더욱 큰 퍼센트의 장용 중합체를 필요로하여 가상의 위액 및 가상의 장액 모두에서 목적하던 균형있는 적절한 방출이 일어나도록 하나, 정제 제조동안 유기 용매가 필요하지는 않다.

달리, 장용 중합체는 활성제 및 임의로 친수성 중합체 모두 또는 일부분에 대해 미분 분말로서 가할 수 있다. 다음 이들 성분들을 완전히 혼합한다. 이후, 과립화 단계에서 수성 성분을 사용하는 대신, 이소프로필 알코올, 에탄올 등과 같은 유기 용매를 물과 함께 또는 물없이 사용할 수 있다. 필요한 경우, 적합한 친수성 중합체는 용매중에 용해시킬 수 있다. 이러한 유형의 과립액을 사용하면, 미분된 장용 중합체는 활성화되거나 또는 과립상 동안 부분적으로 용해될 수 있다. 이런 상태에서, 이것은 낮은 pH에서 약제 방출을 지연시키는데 효과적이다. 이후 이 과립화는 상술한 바와 같이 수행한다. 이러한 혼입 방법은 장용 중합체 및 친수성 중합체의 요구조건을 감소시킬 수 있으며, 이는 활성제가 매우 가용성이거나 또는 고 투여량으로 사용될 경우에 있어 큰 장점일 수 있다.

상기 방법의 약간의 변경은 이소프로필 알코올, 에탄올 등과 같은 적절한 용매 시스템중에서, 물이 있거나 없이 장용 중합체를 용해시켜 수행하는 것이다. 장용 중합체의 수득 용액은 이후 임의로 얼마간의 친수성 중합체를 함유할 수 있는 활성제를 과립화 하는데 사용한다. 이 혼입방법은 장용 제피가 낮은 pH에서 더욱 효율적으로 약제를 방출하도록 한다.

다음 수득된 과립은 상술한 바와 같이 가공한다. 이 가공 방법은 장용 중합체 및 친수성 중합체 모두에 대한 요구 조건을 낮출 수 있다.

장용 중합체를 본 발명의 조성물에 혼입할 제3의 방법은 과립액으로서 중합체의 수성 라텍스 분산액

을 사용함이 요구된다. 이 경우에, 활성제 및 친수성 중합체의 전부 또는 일부가 완전히 혼합될 것이다. 이후 장용 중합체의 분산액을 가하여 과립을 완결시킨다. 이렇게 수득된 정제는 상술한 용매 과립 정제의 특성을 많이 갖지만, 이 방법은 이들 용매의 사용을 필요로 하지 않는다. 그러나, 수성 분산액은 점착성이 많지 않으며, 이 방법으로 적합한 과립을 수득하는데 필요할 친수성 중합체는, 고 및 저 pH에서 다른 제조방법을 사용하여 달성할 수 있는 바람직한 방출 상을 갖지 않는 정제를 수득할 수 있다.

친수성 중합체의 혼합방법은 또한 수득되는 정제의 방출 속도에 영향을 미친다. 이들 영향은 하이드로겔 기술분야에 익히 알려져 있다. 더욱 고 점성도의 친수성 중합체가 수용액으로 과립을 습윤시키기 전에 제형에 첨가되면, 수득되는 정제는 장용 중합체를 용해시키기에 충분한 고 pH의 매질에 노출시켰을 경우의 방출 상을 포함할 것임은 인지되어야 한다.

상기에 지적한 바와 같이, 본 발명에 특히 적합한 제제의 예는 세팔렉신 및 세파클로르이다. 이들 화합물을 통상적인 하이드로겔 조성물내에 두면, 방출 속도는 제형을 가상의 장액에 노출한 경우 보다 가상의 위액에서 더욱 빠르다. 이 특성은 하기의 실시예로 설명한다 :

[실시예 A]

하기 실시예는 통상적 하이드로겔 기술을 사용하여 제조한 세팔렉신 모노하이드레이트 서방성 정제이다 :

정제 단위 제형당	중량(mg)
세팔렉신	1074.5mg
포비론-90	24.0mg
메토셀 E 4M 프레뮴	161.3mg
스테아르산 분말	15.1mg
마그네슘 스테아레이트	15.1mg

이들 정제의 방출 경향은 두가지 용해 방법을 이용하여 평가한다. 한 방법은 “가스트릭 방법 (gastric method)” 이고 다른 방법은 “가상 GI법” 이다. 가스트릭 방법에 따라, 본 정제를 가상의 위액을 대표하는 0.1N 염산중에서 평가한다. 가상 위장(GI)법은 위장관 통과를 가상하도록 고안되어져 있다. 가상 GI법에 따라서, 정제를 1시간 동안 0.1N 염산 750ml에 노출시키며, 이때 용해 용조 중의 pH는 0.2M 산염기성 나트륨 포스페이트 250ml를 첨가하여 pH 6.8로 높인다. 이들 정제의 용해 결과는 하기에 제시하였다.

용해된 세팔렉신(누가 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법	가상 GI법
30	17	17
60	28	28
90	38	33
120	48	34
180	65	39
240	79	44
300	90	49
360	98	55
420	105	59

정제를 10메쉬(mesh)의 바스켓(basket)내에 두고 상기 매질 중에서 100rpm으로 환류시킨다.

용해 데이터는 pH가 증가함에 따라 자체의 용해도가 감소하는 화합물과 함께 통상적 하이드로겔 기법을 사용함에 따른 심각한 문제를 설명한다. 상기 제형으로, 정제를 가상 GI법에서 보다 높은 pH매질에 노출시킬 경우, 제형으로부터 세팔렉신의 방출 속도는 극적으로 감소한다. 임상학적으로 사용할 경우, 이 제형은 투약형이 위에 잔존하지 않으면 의도하던 바대로 수행하지 않을 것이다. 소장내로 정제의 조기 이동, 및 이로 인한 pH증가는 세팔렉신 방출 속도를 저하시키므로 생유용성이 불량한 결과를 초래한다. 이들이 연속 주약 상에서 발생하면 이들 상태는 몇몇 유형의 감염을 치료함에 있어 치료학적 실패와 같은 큰 문제점을 가져온다.

다음 실시예들은 본 발명의 제형 및 이의 제조방법을 설명하는 것이다. 본 실시예들은 어떠한 면에 있어서도 본 발명의 목적에 제한을 가하는 것이 아니며 그렇게 추론되어서도 안된다.

[실시예 1]

호바트 믹서기(Hobart mixer)에 세팔렉신 모노하이드레이트 2149g을 충전시킨다. 생성된 혼합물을 이소프로필 알코올 : 물(9 : 1, v/v)의 혼합물 중에서 15% w/v 유드라지트 L-100-55 1000ml로 과립화시킨다. 총 과립화 시간은 5 내지 7분이다. 습윤 과립을 제4호 체에 통과시켜 과선 종이 트레이

(paper-lined tray)에 두고, 5시간 반 동안 35℃에서 건조시킨다. 실온에서 하룻밤 동안 계속 건조시킨다. 건조 과립을 제14호 체를 통하여 적합한 용기에 넣는다.

V-블렌더(blender)에 이 과립 575g 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-50 62.5g을 충전시켜 정제 500개를 제조한다. 이 혼합물을 약 30분 동안 혼합한다. 이 혼합물에 스테아르산 분말(7.5g) 및 마그네슘 스테아레이트(3.25g)를 제30호 메쉬 체를 통하여 가한다. 이 물질을 5분 동안 혼합하여 적합한 용기에 비운다. 수득된 혼합물을 통상적 압형을 이용하여 스톱스 에프-프레스(stokes F-press)타정기상에서 타정한다.

정제 단위 제형당 :

	중량(mg)	중량(퍼센트)
세팔렉신 모노하이드레이트	1074.5	82.91
유드라지트 L-100-55	75.0	5.79
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-50	125.0	9.65
스테아르산 분말	15.0	1.15
마그네슘 스테아레이트	6.5	0.50

상기 설명한 방법으로 이들 정제를 용해시켜 하기 결과를 얻는다 :

용해된 세팔렉신(누적 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법	가상 GI법
30	22	20
60	35	32
90	45	40
120	53	50
180	66	69
240	77	84
300	85	92
360	94	93
420	100	93

[실시예 2]

호바트 믹서기에 세팔렉신 모노하이드레이트 1612g, 유드라지트 L-100-55 300g 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-5를 적절한 체에 통과시켜 충전시킨다. 혼합물을 이소프로필 알코올 및 물(3 : 7, v/v) 혼합물 중에서 8% w/v 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-5 용액 750ml로 과립화시킨다. 총 과립화 시간은 5 내지 10분이다. 습윤 과립을 제4호 체를 통해 과선 종이 트레이상에 놓고 반시간 동안 45℃에서 건조시킨다. 실온에서 48시간 동안 계속 건조시킨다. 건조 과립을 제14호에 메쉬 체를 통과시켜 적절한 용기에 둔다.

V-혼합기를 이 과립 732g으로 충전시킨 후 제30호 메쉬 체를 통해 스테아르산 분말 11g 및 마그네슘 스테아레이트 7.77g을 가한다. 이 물질을 5분간 혼합하여 적절한 용기에 비운다. 수득된 혼합물을 통상적 압형을 사용하여 스톱스 F-프레스 타정기 상에서 압착시킨다.

수득된 정제를 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-50(1.581중량 퍼센트) 및 글리세린(0.552중량 퍼센트)으로 이루어진 용매를 기본으로 하는 필름 제피 혼합물로 통상적 제피 팬에서 필름 제피를 한다. 이후 정제를 과선 종이 트레이내에 두어 건조시켜 약 1000개의 정제를 수득한다.

정제 단위 제형당 :

	중량(mg)	중량(퍼센트)
세팔렉신 모노하이드레이트	537.23	71.54
유드라지트 L-100-55	100.00	13.32
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-50	95.00	12.65
스테아르산 분말	11.00	1.46
마그네슘 스테아레이트	7.77	1.03
부명 필름 제피(이론치)	15.88	

전술한 방법으로 이들 정제의 용해를 평가하여 하기 결과를 수득한다.

용해된 세팔렉신(누적 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법	가상 GI법
30	28	27
60	48	46
90	65	60
120	82	73
180	100	93
240	100	99

[실시예 3]

포니(pony) 믹서기에 세팔렉신 모노하이드레이트 3224g, 유드라지트 L-100-55 300g 및 하이드록시프로필 셀룰로즈 L.F 93g을 적절한 체를 통과시켜 충전한다. 이 혼합물을 완벽하게 혼합하고 6% w/v 수성 하이드록시프로필 셀룰로즈 L.F.용액 1200ml로 과립화시킨다. 정제수(水)를 충분한 양으로 가하여 만족스러운 과립을 수득한다. 총 과립화 시간은 약 5 내지 10분이다. 습윤 과립을 제4호 체에 통과시켜 과선 종이 트레이상에 두고 20 1/2시간 동안 35℃에서 건조시킨다. 건조된 과립을 제12호 메쉬 체를 통해 적합한 용기에 넣는다.

정제 1000개를 제조하기 위해, V-혼합기에 이 과립 1230g, 및 메토셀 E 4M CR등급 100g을 제30호 메쉬 체를 통하여 가한다. 이 혼합물을 약 20분간 혼합한 후, 스테아르산 분말 15g 및 마그네슘 스테아레이트 10.5g 30호 메쉬 체를 통과시켜 가한다. 이 물질을 5분 동안 혼합하여 적절한 용기에 비운다. 수득된 혼합물을 통상적인 압형을 이용하여 스톱스 F-프레스 타정기상에서 압착시킨다.

수득된 정제를 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-50(1.581중량 퍼센트) 및 글리세린(0.552중량 퍼센트)로 이루어진 용매 기본 필름 제피 혼합물로 필름 제피를 입한다. 정제를 과선 종이 트레이 상에 놓아 건조 시킨다.

정제 단위 제형당 :

	중량(mg)	중량(퍼센트)
세팔렉신 모노하이드레이트	1074.50	79.30
유드라지트 L-100-55	100.00	7.38
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 L.F	55.00	4.06
메토셀 E 4M CR 등급	100.00	7.38
스테아르산 분말	15.00	1.11
마그네슘 스테아레이트	10.50	0.77
투명 필름 제피(이론치)	50.54	

전술한 방법으로 이들 정제의 용해를 평가하여 하기 결과를 얻는다 :

용해된 세팔렉신(누적 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법	가상 GI법
30	12	12
60	31	30
90	47	37
120	60	41
180	80	58
240	93	72
300	99	82
360	103	89
420	105	93

[실시예 4]

호바트 믹서기에 세팔렉신 모노하이드레이트 1612g 및 하이드록시프로필 셀룰로즈 L.F 45g을 적절한 체를 통과하여 충전시킨다. 이 혼합물을 완전히 혼합하고 수성 분산 유드라지트 L30D 500ml(유드라지트 L-100-55 150g에 상당)로 과립화시킨다. 정제수를 충분히 가하여 만족스러운 정제를 수득한다. 총 과립화 시간은 5 내지 10분이다. 습윤 과립을 제4호 체를 통해 과선 종이 트레이상에 두고 35℃에서 20시간 동안 건조시킨다. 건조 과립을 제14호 메쉬 체를 통과시켜 적절한 용기에 둔다.

500개의 정제를 제조하기 위해, V-혼합기에 이 과립 602g을 충전시키고 메토셀 E 4M CR등급 50g을 제30호 메쉬 체를 통과시켜 가한다. 이 혼합물을 약 20분 동안 혼합한후, 스테아르산 분말 7.5g 및 마그네슘 스테아레이트 5.25g을 제30호 메쉬 체를 통과시켜 가한다. 이 물질을 5분간 혼합하여 적합한 용기에 비운다. 수득된 혼합물을 통상적 압형을 이용하여 스톡스 F-프레스 타정기 상에서 압착시킨다.

정제 단위 제형당 :

	중량(mg)	중량(퍼센트)
세팔렉신 모노하이드레이트	1074.50	80.79
유드라지트 L-30D(고체)	100.00	7.52
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 L.F	30.00	2.26
메토셀 E 4M CR등급	100.00	7.52
스테아르산 분말	15.00	1.13
마그네슘 스테아레이트	10.50	0.78

전술한 방법들에 의해 이들 정제의 용해를 평가하여 하기 결과를 수득한다 :

용해된 세팔렉신(누적 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법	가상 GI법
30	22	21
60	33	32
90	42	37
120	50	39
180	63	49
240	75	67
300	85	79
360	93	85
420	97	88

[실시에 5]

호바트 믹서에 세팔렉신 모노하이드레이트 2149g을 충전시킨다. 이 물질을 이소프로필 알코올 및 물 (9 : 1, v/v)중에서 10% w/v 유드라지트 L-100-55 1000ml로 과립화한다. 총 과립화 시간은 약 7분이다. 습윤 과립을 제4호 체를 통과시켜 과선-종이 트레이상에 두고 35℃에서 2시간 동안 건조시킨다. 실온에서 밤새 계속 건조시킨다. 건조된 과립을 제14호 메쉬 체를 통과시켜 적절한 용기에 둔다.

300개의 정제를 제조하기 위해, V-혼합기에 본 과립 337g 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-50 45g을 충전시킨다. 이 혼합물을 약 30분 동안 혼합한다. 스테아르산 분말(4.5g) 및 마그네슘 스테아레이트(1.95g)을 제30호 메쉬 체를 통해 이 혼합물에 가한다. 이 물질을 5분 동안 혼합하여 적합한 용기에 비운다. 수득된 혼합물을 통상적 압형을 사용하여 스톡스 F-프레스 타정기 상에서 압착시킨다.

정제 단위 제형당 :

	중량(mg)	중량(퍼센트)
세팔렉신 모노하이드레이트	1074.5	82.91
유드라지트 L-100-55	50.0	3.86
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-50	150.0	11.57
스테아르산 분말	15.0	1.16
마그네슘 스테아레이트	6.5	0.50

전술한 방법들에 의해 이들 정제의 용해를 평가하여 하기 결과를 수득한다 :

용해된 세팔렉신(누적 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법	가상 GI법
30	24	24
60	38	37
90	47	46
120	54	55
180	73	76
240	94	89
300	99	94

[실시에 6]

호바트 믹서에 적절한 체를 통해 세파글로르 모노하이드레이트 500g, 락토즈 65g 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-5 100g을 충전시킨다. 이 혼합물을 완전히 혼합하여 이소프로필 알코올 및 물(19 : 1, V/V) 혼합물 중에서 5% W/V 유드라지트 L-100-55 용액 350ml로 과립화시킨다. 총 과립화 시간은 5 내지 10분이다. 습윤 과립을 제4호 체를 통해 과선-종이 트레이상에 두고 50℃에서 약 1시간 동안 건조시킨다. 실온에서 48시간 계속 건조시킨다. 건조 과립을 제16호 메쉬 체를 통과시켜, 적절한 용기에 담는다.

500개의 정제를 제조하기 위해, V-혼합기에 제30호 메쉬 체를 통해 본 과립 268g, 스테아르산 분말 3.75g 및 마그네슘 스테아레이트 2.5g을 충전시킨다. 수득된 혼합물을 5분간 혼합하여 적합한 용기에 비운다. 생성된 혼합물을 통상적인 압형을 사용하여 스톡스 F-프레스 타정기 상에서 압착시킨다.

정제 단위 제형당 :

	중량(mg)	중량(퍼센트)
세파글로르 모노하이드레이트	392.30	71.6
락토즈	50.98	9.30
유드라지트 L-100-55	13.71	2.50
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-5	78.45	14.32
스테아르산 분말	7.50	1.37
마그네슘 스테아레이트	5.00	0.91

전술한 방법들에 의해 이들 정제의 용해를 평가하여 하기 결과를 수득한다 :

용해된 세팔렉신(누적 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법	가상 GI법
30	22	23
60	33	32
90	41	54
120	47	97
180	61	112
240	75	
300	85	
360	92	
420	97	

[실시에 7]

호바트 믹서에 적합한 체를 통해 세파글로르 모노하이드레이트 500g, 유드라지트 L-100-55 40g 락토즈 50g 및 플루란 PI-20 75g을 충전시킨다. 이 혼합물을 완전히 혼합하여 이소프로필 알코올 및 물(19 : 1, v/v) 혼합물 중에서 5% w/v 하이드록시프로필 셀룰로즈 L.F.용액 200ml로 과립화시킨다. 총 과립화 시간은 5 내지 10분이다. 습윤 과립을 제4호 체를 통과시켜 과선-종이 트레이상에 둔후 50℃에서 2시간 동안 건조시킨다. 실온에서 24시간 계속 건조시킨다. 건조 과립을 제14호 메쉬 체를 통과시켜 적절한 용기에 담는다.

V-혼합기에 제30호 메쉬 체를 통해 본 과립 266g, 스테아르산 분말 3.75g 및 마그네슘 스테아레이트

2.5g을 가한다. 이 물질을 5분 동안 혼합하여 적합한 용기에 비운다. 수득된 혼합물을 통상적 압형을 사용하여 스톱스 F-프레스 타정기 상에서 압착시켜 500개의 정제를 수득한다.

정제 단위 제형당 :

	중량(mg)	중량(퍼센트)
세파클로르 모노하이드레이트	392.30	73.43
락토즈	39.23	7.34
유드라지트 L-100-55	31.36	5.87
폴루란 PI-20	58.85	11.02
스테아르산 분말	7.50	1.40
마그네슘 스테아레이트	5.00	0.94

전술한 방법들에 의해 이들 정제의 용해를 평가하여 하기 결과를 수득한다 :

용해된 세파클로르(누적 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법
30	18
60	24
90	30
120	34
180	44
240	50
300	56
360	61
420	66

[실시예 8]

호바트 믹서에 적절한 체를 통해 세파클로르 모노하이드레이트 1177g, 만니톨 212g 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-5 176g을 충전시킨다. 이 혼합물을 완전히 혼합하여 이소프로필 알코올 및 물 (9 : 1, v/v)의 혼합물 중에서 5% w/v 유드라지트 L-100-55 720ml로 과립화시킨다. 총 과립화 시간은 5분이다. 습윤 과립을 제4호 체를 통과시켜 과선-종이 트레이상에 두고 40°C에서 약 3시간 동안 건조시킨다. 실온에서 밤새 계속 건조시킨다. 건조 과립을 제16호 메쉬 체를 통과시켜 적절한 용기에 담는다.

1500개의 정제를 제조하기 위해, V-혼합기에 본 과립 800g을 충전시킨다. 제30호 메쉬 체를 통해 스테아르산 분말(11.25g) 및 마그네슘 스테아레이트(7.5g)을 혼합기에 가한다. 수득된 혼합물을 5분 동안 혼합하여 적합한 용기에 비운다. 수득된 혼합물을 통상적 압형을 이용하여 스톱스 F-프레스 타정기 상에서 압착시킨다.

정제 단위 제형당 :

	mg/정제	중량(퍼센트)
세파클로르 모노하이드레이트	392.30	71.83
만니톨	70.70	12.95
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-5	58.50	10.71
유드라지트 L-100-55	12.00	2.20
스테아르산 분말	7.50	1.37
마그네슘 스테아레이트	5.00	0.94

전술한 방법들에 의해 이들 정제의 용해를 평가하여 하기 결과를 수득한다 :

용해된 세파클로르(누적 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법	가상 GI법
30	20	21
60	31	30
90	38	61
120	46	111
180	63	
240	79	
300	91	
360	98	
420	103	

[실시에 9]

호바트 믹서에 적절한 체를 통해 세파클로르 모노하이드레이트 1177g, 만니톨 212g 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-5 176g을 충전시킨다. 이 혼합물을 완전히 혼합한후 이소프로필 알코올 및 물 (9 : 1, v/v) 혼합물 중에서 5% w/v 유드라지트 L-100-55 720ml로 과립화시킨다. 총 과립화 시간은 약 5분이다. 습윤 과립을 제4호 체를 통과시켜 과선-종이 트레이에 두고 40℃에서 약 3시간 동안 건조시킨다. 실온에서 방새 계속 건조시킨다. 건조 과립을 제16호 메쉬 체를 통과시켜 적합한 용기에 둔다.

1100개의 정제를 제조하기 위해, V-혼합기에 본 과립 587g 및 만니톨 26.4g을 충전시킨다. 이 혼합물을 약 30분간 혼합하여 제30호 메쉬 체를 통해 스테아르산 분말(8.25g) 및 마그네슘 스테아레이트 (5.5g)을 혼합한다. 이 물질을 5분 동안 혼합하여 적합한 용기에 비운다. 수득된 혼합물을 통상적 압형을 이용하여 스톱스 F-프레스 타정기 상에서 압착시킨다. 수득된 정제를 통상적인 제피팬상에서 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-50(1.55중량 퍼센트), 글리세린(0.54중량 퍼센트) 및 오파스프레 이 블루(Opaspray Blue)(고체-0.75중량 퍼센트)로 이루어진 용매 기본 필름 제피 혼합물로 필름 제피를 수행한다. 이후 정제를 과선-종이 트레이 상에 두어 건조시킨다.

정제 단위 제형당 :

	중량(mg)	중량(퍼센트)
세파클로르 모노하이드레이트	392.30	68.82
만니톨	94.70	16.61
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-5	58.50	10.26
유드라지트 L-100-55	12.00	2.11
스테아르산 분말	7.50	1.32
마그네슘 스테아레이트	5.00	0.88
색상 필름 제피(어론치)	13.01	

전술한 방법들에 의해 이들 정제의 용해를 평가하여 하기 결과를 수득한다 :

용해된 세파클로르(누적 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법	가상 GI법
30	18	18
60	28	28
90	36	53
120	46	95
180	66	
240	83	
300	93	
360	97	

[실시에 10]

호바트 믹서에 적절한 체를 통해 세파클로르 모노하이드레이트 1569g, 만니톨 201g 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-5 264g을 충전시킨다. 이 혼합물을 완전히 혼합하여 이소프로필 알코올 및 물

(9 : 1, v/v) 혼합물 중에서 5% w/v 유드라지트 L-100-55 용액 960ml로 과립화시킨다. 총 과립화 시간은 약 6분이다. 습윤 과립을 제4호 체를 통과시켜 과선-종이 트레이상에 두고 28℃에서 약 6시간 동안 건조시킨다. 실온에서 밤새 계속 건조시킨다. 건조과립을 제16호 메쉬 체를 통과시켜 적절한 용기에 담는다.

1500개의 정제를 제조하기 위해, V-혼합기에 본 과립 781g, 스테아르산 분말 11.25g 및 마그네슘 스테아레이트 7.5g을 충전시킨다. 제30호 메쉬 체를 통해 율활제를 가한다. 이 물질을 5분 동안 혼합하여 적절한 용기에 비운다.

다음 수득된 혼합물을 통상적 압형을 이용하여 스톱스 F-프레스 타정기 상에서 압착시킨다. 수득된 정제를 통상적 제피 팬상내에서 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-50(1.55중량 퍼센트), 글리세린(0.54중량 퍼센트) 및 오파스 프레이 블루(Opaspray Blue)(고체-0.75중량 퍼센트)로 이루어진 용매 기본 필름 제피 혼합물로 필름 제피를 수행한다. 이후 정제를 과선-종이 트레이 상에 두어 건조시킨다.

정제 단위 제형당 :

	중량(mg)	중량(퍼센트)
세파클로르 모노하이드레이트	392.30	73.60
만니톨	50.20	9.42
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-5	66.00	12.38
유드라지트 L-100-55	12.00	2.25
스테아르산 분말	7.50	1.41
마그네슘 스테아레이트	5.00	0.94
색상 필름 제피(이론치)	12.87	

전술한 방법들에 의해 이들 정제의 용해를 평가하여 하기 결과를 수득한다 :

용해된 세파클로르(누적 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법	가상 GI법
30	17	17
60	26	26
90	33	45
120	38	82
180	49	
240	58	
300	67	
360	76	
420	83	

[실시에 11]

호바트 믹서에 적절한 체를 통해 세파클로르 모노하이드레이트 1046g, 만니톨 80g 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-5 70g을 충전시킨다. 이 혼합물을 완전히 혼합한후 이소프로필 알코올 및 물(이소프로필 알코올 90부 : 물 10부) 혼합물 중에서 3% w/v 유드라지트 L-100-55 및 2.6% w/v 하이드록시프로필 셀룰로즈 EF용액 500ml로 과립화시킨다. 총 과립화 시간은 3 내지 4분이다. 습윤 과립을 제4호 체를 통해 과선-종이 트레이상에 둔후 40℃에서 5시간 동안 건조시킨다. 실온에서 24시간 동안 계속 건조시킨다. 건조 과립을 제16호 메쉬 체를 통과시켜 두고 다시 과선-종이 트레이에 두어 40℃에서 2 1/2시간 건조시켜 잔여 용매를 제거한다.

900개의 정제를 제조하기 위해, V-혼합기에 본 과립 550.8g을 충전시킨다. 여기에, 제30호 메쉬 체를 통과하여 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-50 61.2g을 가한다. 이 혼합물에, 율활제 스테아르산 분말(6.3g) 및 마그네슘 스테아레이트(2.7g)을 제30호 메쉬 체를 통과시켜 가한다. 이 물질을 5분 동안 혼합하여 적절한 용기에 비운다. 수득된 혼합물을 통상적 압형을 이용하여 스톱스 F-프레스 타정기상에서 압착시킨다.

생성된 정제를 통상적인 제피 팬내에서 하이드록시 프로필 메틸셀룰로즈 E-50(1.581중량 퍼센트), 글리세린(0.552중량 퍼센트) 및 오파스프레이 블루(1.961중량 퍼센트)로 이루어진 용매 기본 필름 제피 혼합물로 필름 제피를 수행한다. 이후 정제를 과선-종이 트레이 상에 두고 공기 건조시킨다.

정제 단위 제형당 :

	중량(mg)	중량(퍼센트)
세파클로르 모노하이드레이트	523.00	75.80
만니톨	40.20	5.80
하이드록시프로필 베타셀룰로즈 E-5	35.00	5.07
유드라지트 L-100-55	7.50	1.09
하이드록시프로필 셀룰로즈 EF	6.50	0.94
하이드록시프로필 베타셀룰로즈 E-50	68.00	9.86
스테아르산 분말	7.00	1.01
마그네슘 스테아레이트	3.00	0.43
청색 필름 제피(어론치)	12.50	

전술한 방법들에 의해 이들 정제의 용해를 평가하여 하기 결과를 수득한다 :

용해된 세파클로르(누적 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법	가상 GI법
30	16	17
60	30	34
90	44	56
120	57	71
180	81	88
240	101	100

[실시에 12]

40개의 정제를 제조하기 위해, 하기 성분들을 제30호 메쉬 체에 통과시켜 막자 사발내에서 막자로 7-[D-(아미노페닐아세틸)아미노]-3-클로로-8-옥소-1-아자비사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 모노하이드레이트 8.44g, 유드라지트 L-100-55 0.84g, 및 하이드록시프로필 베타셀룰로즈 E-50 2.56g 을 함께 혼합한다. 이 혼합물에, 마그네슘 스테아레이트 0.104g 및 활석 0.216g을 가하고 완전하게 혼합한다. 다음 수득된 혼합물을 통상적 압형을 이용하여 스톱스 F-프레스 타정기 상에서 타정한다.

정제 단위 제형당 :

	중량(mg)	중량(퍼센트)
7-[D-(아미노페닐아세틸)아미노]-3-클로로-8-옥소-1-아자비사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 모노하이드레이트	211.00	69.41
유드라지트 L-100-55	21.00	6.91
하이드록시프로필 베타셀룰로즈 E-50	64.00	21.05
마그네슘 스테아레이트	2.60	0.86
활석	5.40	1.78

전술한 방법들에 의해 이들 정제의 용해를 평가하여 하기 결과를 수득한다 :

용해된 활성제(누적 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법	가상 GI법
30	23	24
60	43	44
90	65	59
120	80	68
150	92	79
180	100	87
240	105	99
300	104	105

[실시에 13]

40개의 정제를 제조하기 위해, 하기 성분들을 제30호 메쉬 체에 통과시켜 막자 사발내에서 막자로 7-[[아미노[3-[(메틸설포닐)아미노]페닐]아세틸]아미노]-3-클로로-8-옥소-1-아자비사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 8.0g, 유드라지트 L-100-55 0.8g, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-50 1.6g, 및 메토셀 E 4M CR 등급 0.96g을 함께 혼합한다. 이 혼합물에, 마그네슘 스테아레이트 0.120g 및 활석 0.200g을 가하고 완전하게 혼합한다. 다음 수득된 혼합물을 통상적 압형을 이용하여 스톱스 F-프레스 타정기 상에서 압착시킨다.

정제 단위 제형당 :

	중량(mg)	중량(퍼센트)
7-[[아미노[3-[(메틸설포닐)아미노]페닐]아세틸]아미노]-3-클로로-8-옥소-1-아자비사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산	200.00	68.49
유드라지트 L-100-55	20.00	6.85
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-50	40.00	13.70
메토셀 E 4M CR등급	24.00	8.22
마그네슘 스테아레이트	3.00	1.03
활석	5.00	1.71

전술한 방법들에 의해 이들 정제의 용해를 평가하여 하기 결과를 수득한다 :

용해된 활성제(누적 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법	가상 GI법
30	19	18
60	29	28
90	40	36
120	50	40
150	58	43
180	65	48
240	78	58
300	89	69
360	97	78
420	100	84

[실시에 14]

40개의 정제를 제조하기 위해, 하기 성분들을 제30호 메쉬 체에 통과시켜 막자 사발내에서 막자로 7-[D-[[아미노[3-[(메틸설포닐)아미노]페닐]아세틸]아미노]-3-클로로-8-옥소-1-아자비사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 8.0g, 유드라지트 L-100-55 0.8g, 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-50 1.6g, 및 메토셀 E 4M CR 등급 1.0g을 혼합한다. 이 혼합물에, 마그네슘 스테아레이트 0.20g 및 활석 0.200g을 가하고 완전하게 혼합한다. 이후 수득된 혼합물을 통상적 압형을 사용하여 스톱스 F-프레스 타정기 상에서 압착시킨다.

정제 단위 제형당 :

	중량(mg)	중량(퍼센트)
7-[D-[아미노[3-[(에틸셀포닐)-아미노]-페닐]아세틸]아미노]-3-클로로-8-옥소-1-아자비사이클로[4.2.0]-옥트-2-엔-2-카복실산	200.00	67.80
유드라지트 L-100-55	20.00	6.78
하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 E-50	40.00	13.56
메토셀 E 4M CR등급	25.00	8.47
마그네슘 스테아레이트	5.00	1.69
활석	5.00	1.69

상기 기술한 방법들에 의해 이들 정제의 용해를 평가하여 하기 결과를 수득한다 :
용해된 활성제(누적 퍼센트)

시간(분)	가스트릭 방법	가상 GI법
30	18	17
60	27	28
90	34	35
120	43	39
150	50	42
180	56	47
240	67	56
300	76	65
360	86	75
420	92	84

(57) 청구의 범위

청구항 1

약 0.1중량% 내지 약 90중량%의 세파클로르 또는 세팔렉신, 약 5중량% 내지 약 29중량%의 친수성 중합체, 및 pH가 약 5.0 내지 약 7.4범위일 때 용해되는, 약 0.5중량% 내지 약 25중량%의 아크릴성 중합체를 함유하나, 단 상기 친수성 중합체 및 상기 아크릴성 중합체의 총 중량이 제형의 30중량% 미만인 되도록 함유함을 특징으로 하는, 정제 단위 투여형의 사방성 매트릭스 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 세파클로르가 약 45중량% 내지 약 85중량% 범위의 농도로 존재하는 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 친수성 중합체가 약 5중량% 내지 약 20중량% 범위의 농도로 존재하는 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 아크릴성 중합체가 약 1.5중량% 내지 약 15중량% 범위의 농도로 존재하는 제형.

청구항 5

제1항에 있어서 75.80중량%의 세파클로르, 5.80중량%의 만니톨, 14.93중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 1.09중량%의 메타크릴산 공중합체, 0.94중량%의 하이드록시프로필 셀룰로즈, 1.01중량%의 스테아르산 분말 및 0.43중량%의 마그네슘 스테아레이트로 필수적으로 이루어진 제형.