

(57) 요약

약물의 고미 등을 경감시키는 조성물을 제공하고, 불쾌한 맛을 가진 염기성약물과 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈을 함유하는 조성물 또는 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈을 첨가함으로써 불쾌한 맛을 가진 염기성약물의 불쾌한 맛을 경감시키는 방법이다.

또, (1) 염기성 약물, (2) 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈, 및 (3) 프로필렌글리콜 및/또는 D-소르비톨로 이루어진 조성물로서 (1) 염기성약물, (2) 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈 및 (4) 항산화제로 이루어진 조성물이나 또한 (1) 염기성약물, (2) 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈, 및 (5) 황산기 또는 아황산기를 갖는 색소 또는 향료로 이루어진 조성물을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

삭제

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

(1) 염산도네페질 1중량부, (2) 평균분자량 25,000, 40,000 또는 1,200,000의 폴리비닐피롤리돈으로 이루어지는 균으로부터 선택되는 폴리비닐피롤리돈 5~200중량부 및 (3) 식용적색 102호, 식용적색 40호, 식용적색 3호, 식용적색 2호, 식용청색 1호, 식용청색 2호, 식용녹색 3호, 식용황색 4호 및 식용황색 5호로 이루어지는 균으로부터 선택되는, 황산기 또는 아황산기를 갖는 색소를 함유하는 시럽제.

청구항 11.

제 10항에 있어서, 스트로베리향미료 및 오렌지향미료로 이루어지는 군으로부터 선택되는 향료를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 시럽제.

청구항 12.

염산도네페질 시럽제에 있어서, (3) 식용적색 102호, 식용적색 40호, 식용적색 3호, 식용적색 2호, 식용청색 1호, 식용청색 2호, 식용녹색 3호, 식용황색 4호 및 식용황색 5호로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 황산기 또는 아황산기를 갖는 색소의 첨가에 의한 (1) 염산도네페질 1중량부의 불용성 침전물의 생성을, (2) 평균분자량 25,000, 40,000 또는 1,200,000의 폴리비닐피롤리돈으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리비닐피롤리돈 5~200중량부를 첨가하여 억제하는 방법.

청구항 13.

염산도네페질 시럽제에 있어서, 스트로베리향미료 및 오렌지향미료로 이루어는 군으로부터 선택되는 향료의 첨가에 의한 (1) 염산도네페질 1중량부의 불용성 침전물의 생성을, (2) 평균분자량 25,000, 40,000 또는 1,200,000의 폴리비닐피롤리돈으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리비닐피롤리돈 5~200중량부를 첨가하여 억제하는 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 불쾌한 맛을 가진 염기성 약물의 불쾌한 맛을 경감한 조성물 또는 그 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 염기성 약물을 함유하는 조성물이 갖는 결점을 개선한 조성물 또는 그 방법에 관한 것이다.

배경기술

고미, 마비 등의 불쾌한 맛을 갖는 약물을 경구적으로 복용하는 것은 환자들에게 부담을 주고, 컴플라이언스 저하를 초래하기 때문에 맛개선에 여러가지 노력이 행해지고 있다. 제형이 정제, 과립제 등의 고형제의 경우는 코팅을 실시하거나 기질중에 약물을 넣어 비교적 쉽게 고미등의 은폐를 도모할 수 있다. 경구액제의 경우는 자당 등의 단맛을 내는 물질에 의해 약물 맛을 은폐하는 것이 일반적으로 행해지고 있으나 이것은 이른바 미각을 현혹하고 있는 것으로 고미 등을 본질적으로 은폐하는 기술은 거의 알려지지 않았다. 한편, 폴리비닐피롤리돈은 정제 등을 제조할 때의 결합제로 알려져 있으나 특개평 3-287535호 공보, 특개평 4-18015호공보에는 물에 난용성인 약물에 폴리비닐피롤리돈을 첨가함으로써 깨끗하고 안정된 수용액이 얻어진다는 것이 개시되어 있다.

본 발명은 경구적으로 복용하는 약물의 불쾌한 맛의 경감을 목적으로 하며, 또한 침전, 분해물의 생성을 억제하는 것을 목적으로 하고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 불쾌한 맛을 가진 염기성 약물과 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈을 함유하는 조성물이다. 본 발명은 또 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈을 첨가함으로써 불쾌한 맛을 갖는 염기성 약물의 불쾌한 맛을 경감시키는 방법이다.

본 발명은 또 (1) 염기성 약물, (2) 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈 및 (3) 프로필렌글리콜 및/또는 D-소르비톨로 이루어진 조성물이다.

본 발명은 또 (1) 염기성약물, (2) 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈 및 (4) 황산화제로 이루어진 조성물이다.

본 발명은 또 (1) 염기성약물, (2) 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈 및 (5) 황산기 또는 아황산기를 갖는 색소 또는 향료로 이루어진 조성물이다.

본 발명에 따르면, 불쾌한 맛을 갖는 염기성약물의 불쾌한 맛을 경감시킬 수 있으며, 이것이 본 발명의 제1목적이다.

또, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈을 첨가하면 염기성약물의 유사물질이 시간이 지남에 따라 증대하나, 이 유사물질 증가를 억제하는 것이 본 발명의 제2목적이다.

또한, 황산기 또는 아황산기를 갖는 색소 또는 향료를 첨가함으로써 염기성약물의 불용성 침전물을 생성하는 수가 있으나 이 침전을 억제하는 것도 또 본 발명의 목적이다.

본 발명에 있어서의 불쾌한 맛을 갖는 염기성약물은 산성조건하에서 양성자가 양전하로 존재하는 약물중 불쾌한 맛을 갖는 것을 의미하며, 예를들면 염산티클로피딘, 염산아젤라스틴, 염산에틸레프린, 염산딜티아젠펜, 염산프로프라놀롤, 염산인델록사진, 염산아미노구아니딘, 염산도네페질 등을 들 수 있다. 그중에서도 염산 도네페질을 사용할 경우에 특히 현저한 효과가 있다. 염산도네페질은 화학명 (1-벤질-4-(5,6-디메톡시인단논-2-일)메틸피페리딘 염산염으로, 가벼운 정도에서 중간정도의 알츠하이머치료제이나 그 수용액은 심한 고미, 마비감을 가지고 있다.

본 발명에서는 폴리비닐피롤리돈 등에 의해 불쾌한 맛이 경감된다. 즉, 용액중에 있어서 양성자 결합에 의해 플러스로 하전된 불쾌한 맛을 갖는 염기성약물이 2개의 피롤리돈기에 의해 잡히고, 염기성 약물이 미뢰와 접촉하는 것이 입체적으로 차단되기 때문이라 생각된다.

본 발명에 있어서의 폴리비닐피롤리돈이란, 1-비닐-2-피롤리돈의 직쇄중합물로서, 평균분자량은 수천에서 수백만의 것까지 사용가능하나 바람직하게는 약 10000에서 2000000이다.

일본약국방에는 평균분자량 25000의 것은 폴리비닐피롤리돈 K25, 평균분자량 40000의 것은 폴리비닐피롤리돈 K30, 평균분자량 1200000의 것은 폴리비닐피롤리돈 K90으로 기재되어 있고, 상품명 콜리돈으로 쉽게 입수할 수 있다. 또 폴리비닐피롤리돈은 일본 및 미국, 영국의 약전에는 포비돈(povidone)으로 기재되어 있고, 유럽등의 약전에는 polyvidone(폴리비돈)으로 기재되어 있으나 모두 본 발명에 포함된다.

또, 본 발명에 있어서의 코폴리비돈이란, 사슬구조의 비닐피롤리돈과 아세트산비닐(6:4)의 공중합체로서, 가령 유럽 약전에는 copolyvidone으로 기재되어 있다. 본 발명에 있어서는 폴리비닐피롤리돈 또는 코폴리비돈을 단독으로 사용할 수도 있고 양자를 동시에 사용할 수도 있다.

본 발명에 있어서, 불쾌한 맛을 갖는 염기성약물과 폴리비닐피롤리돈 및 코폴리비돈의 비율은 분자량등에 따라 달라 일률적으로 말할 수 없으나 폴리비닐피롤리돈의 평균분자량이 40000의 경우, 일반적으로 염산도네페질 등의 염기성 약물 1중량부에 대하여 5~200중량부이고, 바람직하게는 20~200 또는 100~200중량부, 더욱 바람직하게는 140~200중량부이다. 또 불용물의 가용화를 목적으로 한 경우는 5~100중량부, 고미의 은폐를 목적으로 할 경우는 50~200중량부이다. 폴리비닐피롤리돈의 분자량이 더 클 경우는 필요량은 감소하고, 더 작을 경우는 필요량은 증대한다.

본 발명에 있어서의 제제조성물이란, 구체적으로는 수용성액제, 시럽제, 엘릭시르제, 젤리제, 드라이시럽제, 발포제, 레모네이드제, 에어로졸제, 점안제, 점비제, 좌약제, 파프제, 도찰제, 로션제, 세립제를 들 수 있으나 특히 시럽제, 젤리제가 바람직하다. 시럽제를 얻는 데는 백당, 글루코스, 만니톨, 크실리톨, 아스파르테임, 사카린, 소르비톨, 등의 감미제, 또한 필요에 따라 교미교취제를 첨가하여 얻을 수 있다. 젤리제를 얻는 데는 통상 본 발명에 관한 조성물에 검류를 가하고 또 백당, 글루코스, 만니톨, 크실리톨, 아스파르테임, 사카린, 소르비톨 등의 감미료, 필요에 따라 교미교취제를 첨가하여 얻을 수 있다. pH는 통상 3~7이다.

본 발명에 있어서의 조성물은, 가령 수용액의 경우, 필요량의 약물, 폴리비닐피롤리돈 또는 코폴리비돈을 저울로 달아 취하고 필요에 따라 감미제, 향료 등을 가하고 물에 용해하여 제조할 수 있다. 약물이 염산도네페질의 경우 1회당 복용량은 통상 1~20mg이다.

본 발명은 염기성약물을 함유한 조성물을 제공한다. 염기성약물은 상기 불쾌한 맛을 갖는 염기성 약물을 함유하고, 기타 염기성약물도 함유한다. 가령 염산아세부톨롤, 염산아프린딘, 염산알프레놀롤, 염산암브록솔, 염산이소프레날린, 염산이미프라민, 염산디페니돌, 염산딜티아젠펜, 염산티아민, 염산트라조돈, 염산브나조신, 염산브니트롤롤, 염산라니티딘, 염산미도드린이다.

본 발명은 또 (1) 염기성약물, (2) 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈 및 (3) 프로필렌글리콜 및/또는 D-소르비톨로 이루어진 조성물, 또는 (1) 염기성약물, (2) 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈 및 (4) 항산화제로 이루어진 조성물이다. 염기성약물과 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈을 혼합함으로써 보존시의 염기성 약물의 유사물질이 증가하는 일이 있으나 프로필렌글리콜 및/또는 D-소르비톨 또는 항산화제를 첨가함으로써 유사물질의 증가를 현저히 억제할 수 있다. 따라서 본 발명은 또 이들 물질을 첨가함으로써 유사물질 생성을 억제하는 방법이다. 본 발명에 있어서 항산화제란 아황산수소나트륨, 아황산나트륨, 피로아황산나트륨, 시스테인, 시트르산, 에데트산나트륨, 아스코르빈산 및 에리트로브산 등으로 1종 또는 2종 이상을 혼합사용하여도 된다.

본 발명은 또 (1) 염기성약물, (2) 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈, 및 (5) 황산기 또는 아황산기를 갖는 색소 또는 향료로 이루어진 조성물이다. 염기성약물은 황산기 또는 아황산기를 갖는 색소 또는 향료를 첨가함으로써 불용성 침전물을 생성할 수 있으나, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈을 첨가함으로써 불용성 침전물의 생성을 현저히 억제할 수 있다. 따라서 본 발명은 또 황산기 또는 아황산기를 갖는 색소 또는 향료의 첨가에 의한 염기성약물의 불용성 침전물 생성을 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈을 첨가하여 억제하는 방법이다. 황산기 또는 아황산기를 갖는 색소 또는 향료는, 식용적색 102호(Food Red No. 102, 2-히드록시아조나프탈렌-4',6,8-트리술폰산 삼나트륨), 식용적색 40호, 식용적색 3호(Food Red No. 3, 2',4',5',7'-테트라요오도플루오레세인 이나트륨), 식용적색 2호(Food Red No. 2, 2-히드록시아조나프탈렌-3,4', 6-트리술폰산 삼나트륨), 식용청색 1호(Food Blue No.1, 3-[N-에틸-N-[4-[-N-에틸-N-(3-술포나토벤질)아미노]페닐](2-술포나토페닐)메틸렌]-2,5-시클로헥사디엔리덴]암모니오메틸)벤젠술폰산 이나트륨), 식용청색 2호(Acid Blue 74, 2-(1,3-디히드로-3-옥소-5-술포-2H-인돌-2-일리덴)-2, 3-디히드로-3-옥소-1H-인돌-5-술폰산 이나트륨), 식용녹색 3호(Food Green 3, N-에틸-N-[4-[[에틸[(3-술포페닐)메틸]아미노]페닐](4-히드록시-2-술포페닐)메틸렌]-2,5-시클로헥사디엔-1-일리덴]-3-술포벤젠메탄아미늄히드록시드 이나트륨), 식용황색 4호(Food Yellow No. 4, 3-카르보네이토-5-히드록시-1-(4-술포네이토페닐)-1H-피라졸-4-아조-4'-(벤젠술폰산)삼나트륨) 및 식용황색 5호(Food Yellow No. 5, 2-히드록시-6-술포네이토나프탈렌-1-아조-(4'-벤젠술폰산)이나트륨)등을 의미하고, 이들의 1종 또는 2종 이상의 혼합물이라도 좋다.

본 발명에 관한 조성물은 약물이 갖는 불쾌한 맛을 경감시키는 현저한 효과를 가지며, 특히 경구적으로 복용하는 액제, 젤리제에 유용하다. 또 폴리비닐피롤리돈 및/또는 코폴리비돈을 첨가함으로써 염기성약물 유사물질의 보존중 증대를 현저히 억제할 수 있다. 또한, 착색제 또는 향료에 존재하는 황산기 또는 아황산기에 의한 염기성 약물의 불용성 침전물생성을 억제할 수 있다.

그 효과를 아래의 시험예에 의해 상세히 설명한다.

실시예

시험예 1

용액 5g당 염산도네페질 5mg 및 폴리비닐피롤리돈(평균분자량 약 40000)700mg을 용해시킨 시험액 1과 용액 5g당 염산도네페질 5mg을 용해시킨 대조액 1을 피검자 A 및 B가 입에 넣고 고미 및 입안에서의 마비감을 시험하였다. 결과를 표 1에 표시한다. 표 1에서 본 발명에 관한 조성물이 약물의 불쾌한 맛을 현저히 개선한다는 것이 명백하다.

[표 1]

피검자		A		B	
		고미	마비	고미	마비
대조액 1		+++	+++	+++	+++
시험액 1	복용직후	±	±	±	±
	복용후 30분	±	+	±	+

시험예 2

용액 5g당 염산도네페질 5mg 및 폴리비닐피롤리돈(평균분자량 40000)을 각각 700mg, 500mg, 100mg을 용해시킨 시험액(각각 시험액 2, 3 및 4), 용액 5g당 염산도네페질 5mg 및 소르비톨 3g을 용해시킨 대조액 2를 7인의 건강한 사람이 각각 5g씩 입에물고 5초후에 토해내고, 그후 입을 수돗물로 행구고 고미 및 마비감에 대하여 시험하였다. 평가시기는 복용시(시험액 또는 대조액이 입안에 있을 때), 토해낸직후(수돗물로 행구기 전) 및 토해낸지 5분후(수돗물로 행군후)로 하였다. 평가기준 및 결과를 표 2에 표시하였다. 표 2에서 고미 및 마비감 모두 폴리비닐피롤리돈 첨가량이 증대함과 동시에 평가점수가 올라가는, 즉 불쾌한 맛의 은폐효과가 증대하는 것이 분명하다. 또, 그 효과는 특히 마비감에 대해서는 소르비톨을 배합한 대조시료 보다 현저하고, 본 발명에 관한 효과가 단순히 단맛에 의한 미각상의 착각에 의한 것이 아니라는 것을 시사하고 있다.

[표 2]

평가기준				
평가점수	고미	마비		
5	아무느낌없음	아무느낌없음		
4	뭔가느낌	뭔가느낌		
3	조금쓰다	조금마비		
2	쓰다	마비됨		
1	매우쓰다	매우마비		

고미				
피검자	시험액 2	시험액 3	시험액 4	대조액 2
K.U.	5	4	2	4
H.A.	1	2	1	5
T.H.	3	2	2	5
M.K.	3	2	2	4
S.I.	3	2	2	3
K.K.	4	4	5	5
Y.I.	4	4	2	4
평균	3.3	2.9	2.3	4.3

마비 (복용시)				
피검자	시험액 2	시험액 3	시험액 4	대조액 2
K.U.	5	4	3	3
H.A.	5	5	4	5
T.H.	3	2	1	4
M.K.	5	3	3	3
S.I.	5	5	5	3
K.K.	5	5	5	5
Y.I.	5	4	3	4
평균	4.7	4.0	3.4	3.9

마비 (토해낸직후)				
피검자	시험액 2	시험액 3	시험액 4	대조액 2
K.U.	5	4	3	2
H.A.	5	5	3	5
T.H.	3	2	1	3
M.K.	5	5	4	2
S.I.	4	5	5	3
K.K.	5	5	5	5
Y.I.	4	3	3	4
평균	4.4	4.1	3.4	3.4

마비 (토해낸지 5분후)				
피검자	시험액 2	시험액 3	시험액 4	대조액 2
K.U.	4	3	2	2
H.A.	5	4	2	5
T.H.	4	2	1	2
M.K.	5	5	4	3
S.I.	3	4	4	3
K.K.	5	5	4	5
Y.I.	4	3	3	4
평균	4.3	3.7	2.9	3.4

시험예 3

염산도네페질을 0.1중량% 함유하는 수용액에 D-소르비톨을 20중량%가 되게 배합한 시료 또는 프로필렌글리콜을 6%중량이 되게 배합한 시료, 상기 각 시료에 폴리비닐피롤리돈을 5중량%가 되게 배합한 시료를 60℃에서 2주간 또는 1개월 보존하여 염산도네페질의 유사물질량을 측정된 결과를 표 3에 표시한다.

표 3에서 D-소르비톨 및/또는 프로필렌글리콜을 배합함으로써 유사물질 생성이 현저히 억제되는 것이 분명하다.

[표 3]
유사물질량과 안정화제의 관계

	보존기간 60℃	안정화제 없음 (%)	D-소르비톨 20%배합 (%)	프로필렌글리콜 6% 배합 (%)
E2020 0.1%	2W	0.00	0.00	0.00
	1M	0.03	0.00	0.00
E2020 0.1%+PVP5%	2W	0.36	0.10	0.00
	1M	0.61	0.27	0.19

시험예 4

표 4에 표시처방된 60℃ 2주간 또는 45℃ 1개월의 보존시험을 행한 바, 아황산수소나트륨을 첨가한 시료는 염산도네페질의 유사물질이 검출되지 않았다.

[표 4]

부형제	대조예 mg/5ml	시험예 mg/5ml
염산도네페질	5	5
아황산수소나트륨		1
70%D-소르비톨	1785	1785
포비돈K30	250	250
시트르산	10	10
시트르산나트륨	적량	적량
벤조산나트륨	5	5
식용적색 40호	0.05	0.05
스트로베리향미료	15	15
정제수	적량	적량
계	5ml	5ml
총유사물질량 (60℃/2W)	0.60%	0%
총유사물질량 (45℃/1M)	0.46%	0%

시험예 5

표 5에 표시한 처방에 있어서, 포비돈을 첨가하지 않을 경우는 실온 또는 냉소(4℃)의 보존조건에서 침전물이 생성되었다.

[표 5]

부형제	처방 1 mg/5ml	처방 2 mg/5ml
염산도네페질	5	5
70%D-소르비톨	1785	1785
포비돈K30	250	100
시트르산	10	10
시트르산나트륨	적량	적량
벤조산나트륨	5	5
식용적색 40호	0.05	0
선셋옐로	0	0.02
스트로베리향미료	15	0
오렌지향미료	0	15
정제수	적량	적량
계	5ml	5ml

실시예

이하에 실시예를 들어 본 발명을 더 상세히 설명하나 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1

염산도네페질 50mg 및 폴리비닐피롤리돈 7.00g을 물 42.95g에 용해시켜 본 발명에 관한 조성물을 얻었다.

실시예 2

염산도네페질 500mg, 폴리비닐피롤리돈(평균분자량 약 40000)70g, 소르비톨 100g, 사카린나트륨 1g, 시트르산나트륨 1g, 벤조산나트륨 1.5g을 정제수 400g에 용해시키고 시트르산을 가하여 pH를 5.0으로 조정후, 전량을 500ml로 조정하고 5g씩 바이알병에 나눠넣었다.

실시예 3

포비돈(상품명: 콜리돈 30)2.5g을 정제수에 서서히 가하여 용해시키고, 70% D-소르비톨액 17.9g, 시트르산 100mg, 벤조산 50mg을 첨가하여 용해시켰다. 이 용액에 염산도네페질 50mg을 첨가용해시키고 시트르산나트륨을 첨가하여 pH를 3.9로 조정하였다. 다시 식용적색 40호 0.5mg, 스트로베리향미료 150mg을 첨가하고 정제수를 첨가하여 전량을 50ml로 하였다. 이 용액을 5ml씩 바이알병에 나눠넣었다.

실시예 4

포비돈(상품명: 콜리돈 30)2.5g을 정제수에 서서히 가하여 용해시키고, 70% D-소르비톨액 17.9g, 시트르산 100mg, 벤조산 50mg을 첨가하여 용해시켰다. 이 용액에 염산도네페질 50mg을 첨가용해시키고 시트르산나트륨을 첨가하여 pH를 3.9로 조정하였다. 다시 선셋옐로 0.2mg, 오렌지향미료 150mg을 첨가하고 정제수를 첨가하여 전량을 50ml로 하였다. 이 용액을 5ml씩 바이알병에 나눠넣었다.

실시예 5

염산도네페질 50mg, 폴리비닐피롤리돈 2.5g 및 D-소르비톨 10g에 정제수를 가하여 용해시키고 전량을 50ml로 하였다.

실시예 6

염산도네페질 50mg, 폴리비닐피롤리돈 2.5g 및 프로필렌글리콜 3g에 정제수를 가하여 용해시키고 전량을 50ml로 하였다.

실시예 7

포비돈(상품명: 콜리돈 30)2.5g을 정제수에 서서히 가하여 용해시키고, 70% D-소르비톨액 17.9g, 시트르산 100mg, 벤조산 나트륨 50mg 및 아황산수소나트륨 10mg을 첨가하여 용해시켰다. 이 용액에 염산도네페질 5mg을 첨가용해시키고 시트르산 나트륨을 첨가하여 pH를 3.9로 조정하였다. 다시 식용적색 40호 0.5mg, 스트로베리향미료 150mg을 첨가하고, 정제수를 첨가하여 전량을 50ml로 하였다. 이 용액을 5ml씩 바이알병에 나눠넣었다.

실시예 8

포비돈(상품명: 콜리돈 30)2000g을 정제수 15L에 서서히 가하여 용해시키고 70% D-소르비톨액 13280g을 가하고 30분간 교반시켰다. 코폴리돈이 용해한 것을 확인하고 20% 시트르산용액 400g, 10% 벤조산나트륨 용액 400g을 첨가하여 용해시켰다. 이 용액에 염산도네페질 40g을 70% D-소르비톨액 1000g에 용해시킨 액을 첨가하여 교반시켰다. 또한, 메틸파라벤 40g을 프로필렌글리콜 2400g에 용해시킨 액을 첨가하고 교반시켰다. 10% 시트르산 나트륨 용액을 첨가하여 pH를 3.9로 조정하고, 다시 0.2% 식용적색 40호 용액 200g, 스트로베리향미료 120g을 첨가하고, 정제수를 가하여 전량을 40L와 교반하였다. 이 용액을 0.22 μ m의 필터로 여과하고, 5ml씩 알루미늄스틱포장에 나눠넣었다.