



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0054063
 (43) 공개일자 2014년05월08일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 47/02</i> (2006.01) <i>A61K 9/10</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 33/06</i> (2006.01)
 <i>A61K 33/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/165</i> (2006.01)
 <i>A61P 1/04</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7003827</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년07월13일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년02월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/AU2012/000845</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/010210
 국제공개일자 2013년01월24일</p> <p>(30) 우선권주장
 2011902834 2011년07월15일 오스트레일리아(AU)</p> | <p>(71) 출원인
 유파마 피티와이 엘티디
 오스트레일리아 2063 엔에스더블유 노스브리지 로드 커랄리 16</p> <p>(72) 발명자
 유틸 말빈
 오스트레일리아 2063 뉴 사우스 웨일즈 노스브리지 로드 커랄리 16</p> <p>(74) 대리인
 윤재석, 한지희, 권영규</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **제산제, 마취제, 및 이산화 규소와 이산화 티타늄을 포함하는 무기 매트릭스를 포함하는 구강용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 약제학적으로(pharmaceutically) 허용되는 담체(carrier), 하나 이상의 제산제(antacid), 적어도 이산화 규소(silicon dioxide)와 이산화 티탄(titanium dioxide)을 포함하는 무기 매트릭스(inorganic matrix), 및 마취제(anaesthetic)를 포함하는 구강용 조성물(oral composition)을 제공하며, 상기 조성물은 실질적으로 상기 담체에 균일하게 분산되고 맛이 좋다.

특허청구의 범위

청구항 1

약제학적으로(pharmaceutically) 허용되는 담체(carrier);

하나 이상의 제산제(antacid);

적어도 이산화 규소(silicon dioxide)와 이산화 티탄(titanium dioxide)을 포함하는 무기 매트릭스(inorganic matrix); 및

마취제(anaesthetic)를 포함하며,

상기 조성물은 실질적으로 상기 담체에 균일하게 분산되고 맛이 좋은(palatable) 구강용 조성물(oral composition).

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 조성물은 현탁액(suspension)인 구강용 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 조성물은 정제(tablet) 또는 약용 캔디(lozenge)인 구강용 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 제산제는 수산화물(hydroxides), 비스무트 염(bismuth salts), 수크랄페이트(sucralfate), 알긴산(alginates), 및 이들의 조합(mixtures thereof)을 포함하는 그룹에서 선택되는 구강용 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 제산제는 수산화 마그네슘(magnesium hydroxide), 수산화 알루미늄(aluminium hydroxide), 또는 이들의 조합(mixtures thereof)인 구강용 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제산제는 하나 이상의 산 안정 마취제(acid-stable anaesthetic)인 구강용 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 제산제는 옥세사카인(oxethacaine)인 구강용 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이산화 규소(silicon dioxide)는 약 3 마이크론(micron) 내지 약 8 마이크론의 입자 크기(particle size)를 가지는 구강용 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 이산화 규소(silicon dioxide)는 상기 조성물에 약 0.05 % 내지 약 5 %의 농도(concentration)로 포함되는 구강용 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이산화 티탄(titanium dioxide)은 상기 조성물에 약 0.01 % 내지 약 5 %의 농도로 포함되는 구강용 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 담체(carrier)는 물(water)을 포함하는 구강용 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 방부제(preservative)를 더 포함하는 구강용 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 방부제(preservative)는 하나 이상의 파라벤(paraben)인 구강용 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

마취제(anaesthetics) 이외의 하나 이상의 제약(pharmaceutical)을 더 포함하는 구강용 조성물.

청구항 15

하나 이상의 제산제(antacid), 적어도 이산화 규소(silicon dioxide)와 이산화 티탄(titanium dioxide)을 포함하는 무기 매트릭스(inorganic matrix) 및 마취제(anaesthetic)를 약제학적으로(pharmaceutically) 허용되는 담체(carrier)에 함께 섞는 단계를 포함하며,

상기 조성물은 실질적으로 상기 담체에 균일하게 분산되고 맛이 좋은(palatable) 구강용 조성물(oral composition)을 제조하는 방법.

청구항 16

제1항 또는 제2항의 상기 조성물을 배합하기 위한 키트(kit)에 있어서,

상기 키트는 하나 이상의 제산제(antacid), 적어도 이산화 규소(silicon dioxide)와 이산화 티탄(titanium dioxide)을 포함하는 무기 매트릭스(inorganic matrix), 및 마취제(anaesthetic)를 포함하는 제1 용기(first container) 및 약제학적으로(pharmaceutically) 허용되는 담체(carrier)를 포함하는 제2 용기(second container)를 포함하며,

상기 두 용기들의 내용물들(contents)의 조합(combination)은 상기 실질적으로 균일하게 분산되고 맛이 좋은 조성물로 생성되는 키트.

명세서

기술분야

본 발명의 개념에 따른 실시예는 위장(gastric) 및/또는 식도(oesophageal) 용 약제 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 액상 의약 제조 과정(liquid formulation)에 포함될 때, 잘 분산되고 맛이 좋은 제산제를 포함

[0001]

하는 구강용 조성물, 상기 조성물을 제조하는 방법, 및 상기 조성물을 배합하기 위한 키트에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 많은 위장과 식도 관련 질환과 장애는 산 소화(acid digestion), 위산 과다(hyperacidity), 소화 불량(dyspepsia), 위염(gastritis), 위-식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease;GERD), 식도 삼킴 장애(oesophageal swallowing disorders), 식도염(oesophagitis) 바렛 식도 증상(Barrett's oesophagus), 속쓰림(heartburn), 및 다른 많은 위염(gastritis)의 형태에 관련되는 가스(gas)와 부글거림(flatulence) 뿐만 아니라, 위장 및/또는 식도 궤양(ulcers)으로 인한 궤양화(ulceration) 및 이러한 장기(organs)의 암(cancers)의 치료에 사용되는 이온화 방사선(ionising radiation)에 의한 손상으로부터 야기되는 징후(symptoms)와 같은 심각한 불편을 야기하고 있다. 상기 통증과 불편의 대증 요법(symptomatic treatment)을 위해 위의 산 과다를 감소시키는 것은 대부분 제산제를 사용하여 수행된다. 이러한 약물(drugs)은 암의 치료에 사용되는 방사선(radiation) 및 세포 독성 약물(cytotoxic drugs)을 포함한 여러 요인에 의해 야기되는 점막 라이닝(mucosal lining)에 손상 또는 궤양화가 있을 경우에 사용될 수 있다.
- [0003] 통증과 불편의 증상의 주요 원인(primary cause)은 저산(low acidity) 또는 장내 수소 이온(hydrogen ions)의 높은 레벨(level)이다. 근래에는 수소 이온의 방출을 방해하는 약물이 치료에 사용되어 왔다. 이들은 경쟁적으로 히스타민 수용체(histamine receptor)를 억제하여 가스트린이 산 분비를 자극하는 것을 억제하는 시메티딘(cimetidine), 라니티딘(ranitidine), 파모티딘(famotidine) 과 니자티딘(nizatidine)과 같은 H2 수용체 억제제(H2 Receptors inhibitors)를 포함하고 있다. 최근에, 보다 빠른 반응과 효능 때문에 오메프라졸(omeprazole), 에소메프라졸(esomeprazole), 란소프라졸(lansoprazole), 판토프라졸(pantoprazole), 라베프라졸(rabeprazole)과 같은 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitors)를 치료에 사용하여 왔다.
- [0004] 그럼에도 불구하고, 특히 통증과 불편에 대한 단기 치료(short term therapy)를 위한 기본 치료(primary treatment)는 위산(gastric acid)을 중화하고 위의 pH가 4.0 이상으로 상승함에 따라 감소하는 펩신 활성을 감소시키는 제산제를 사용하는 것이다.
- [0005] 제산제 자체는 일반적으로 두 가지 즉, 흡수성(absorbable) 및 비 흡수성(non-absorbable)로 나눌 수 있다. 흡수성 제산제의 예는 탄산 수소 나트륨(sodium bicarbonate) 및 탄산 칼슘(calcium carbonate)이다. 이들은 신속하고 완전한 중화(neutralization)를 제공하나, 알칼리 혈증(alkalosis)을 야기할 수 있어 일반적으로 1 내지 2일 보다 길지 않은 짧은 기간에 사용된다.
- [0006] 비 흡수성 제산제는 수산화 마그네슘(magnesium hydroxide), 수산화 알루미늄(aluminium hydroxide) 및 비스무스 염(bismuth salts)과 같은 비 흡수성 중화 염(non-absorbable neutralizing salts)을 포함한다. 또한 이것에 속하는 그룹은 염증 영역(inflamed area) 위에 물리적 장벽을 형성함으로써 염증 영역에 위산이 도달하는 것을 막는 역할을 하는 코팅제로서 작용하는 수크랄페이트(sucralfate, 수크로오스 - 알루미늄 착체(sucrose-aluminium complex)) 및 알긴산 염(alginates)과 같은 약물이다.
- [0007] 일부 제산 제형(antacid formulations)은 시메타콘(simethacone) 같은 소포제(antifoaming agents) 뿐 아니라 위장 점막(stomach mucosa)으로 방출된 수소 이온의 양을 줄일 목적의 새로운 약물의 혼합물을 비롯한 약물의 혼합물을 함유할 수 있다. 이러한 혼합물은 일반적으로 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitors)나 H2 수용체 길항제(H2 Receptor antagonists)로 알려진 하나 이상의 약물을 포함한다.
- [0008] 특히, 암 치료에 사용되는 방사선 또는 세포 독성 약물에 의한 점막 손상(mucosal damage)으로 인한 복통으로 고통받는 환자를 위한 또 다른 유용한 혼합물은 옥세사카인(oxethacaine)과 같은 산 안정 마취제(acid stable anaesthetic)를 함유하는 제산제의 혼합물이다.
- [0009] 제산제 액체 제제(antacid liquid preparations)는 조미료(flavors)나 감미료(sweeteners)에 의해 마스크(mask) 또는 위장(disguise) 되지 않은 그들의 "갈갈한(gritty)" 질감과 "진흙(muddy)같은" 또는 "덤덤한(chalky)" 맛 때문에 먹을 때 불쾌하게 느껴질 수 있다. 게다가, 그들이 알칼리 불용성 염(insoluble alkaline salts)을 다량으로 함유하고 있어, 시판의 혼합물(commercial mixtures)은 종종 침전 문제(settling problem) 즉, 사용 전에 진탕(well shaken)해야 하는 문제를 가진다. 이것은 나이든 환자와 어린이에게는 매우 어렵고, 잠재적으로 제산제의 미복용(under-dosing)에 이르게 한다. 제산제 제제(antacid formulation)가 부정확하게 함께 투여되는 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitors), H2 수용체 길항제(H2 receptor antagonists) 또는 마취제(anaesthetic)와 같은 다른 약물의 복용을 포함하는 경우 이 문제는 복잡해 진다.

[0010] 씹어 먹는 캔디(chewable lozenges)과 씹어 먹는 정제(chewable tablets) 및 빠른 용해 정제(fast dissolving tablets)와 같은 새로운 조제품들(New preparations)이 성공적으로 이러한 문제를 가리려 했지만, 합리적인 관리(reasonable administration)를 제공하는 현탁액(suspensions)으로 제공하기에 유리한 액체 제형(liquid formulations) 또는 분말 제형(powder formulations)은 존재하지 않는다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 잘 분산되고 맛이 좋은 제산제를 포함하는 구강용 조성물, 상기 조성물을 제조하는 방법, 및 상기 조성물을 배합하기 위한 키트를 제공함에 있다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 하나의 형태(form)에서, 비록 그것이 유일하거나 실제로 가장 광범위한 형태는 아닐지라도, 본 발명은 약제학적으로(pharmaceutically) 허용되는 담체(carrier), 하나 이상의 제산제(antacid), 적어도 이산화 규소(silicon dioxide)과 이산화 티탄(titanium dioxide)을 포함하는 무기 매트릭스(inorganic matrix), 및 마취제(anaesthetic)를 포함하는 구강용 조성물(oral composition)을 제공하며, 상기 조성물은 실질적으로 상기 담체에 균일하게 분산되고 맛이 좋다(palatable).

[0013] 상기 조성물은 용액(solution) 또는 현탁액(suspension)일 수 있다.

[0014] 본 발명의 또 다른 형태에서, 상기 조성물을 생성할 수 있는 키트(kit)가 제공되고 상기 키트는 하나 이상의 제산제(antacid), 적어도 이산화 규소(silicon dioxide)와 이산화 티탄(titanium dioxide)을 포함하는 무기 매트릭스(inorganic matrix), 및 마취제(anaesthetic)를 포함하는 제1 용기(first container) 및 약제학적으로(pharmaceutically) 허용되는 담체(carrier)를 포함하는 제2 용기(second container)를 포함하며, 상기 두 용기들의 내용물들(contents)의 조합은 상기 실질적으로 균일하게 분산되고 맛이 좋은 조성물로 생성된다.

[0015] 본 발명의 또 다른 형태에서, 하나 이상의 제산제(antacid), 적어도 이산화 규소(silicon dioxide)와 이산화 티탄(titanium dioxide)을 포함하는 무기 매트릭스(inorganic matrix), 및 마취제(anaesthetic)를 포함하는 정제(tablet) 또는 약용 캔디(lozenge)가 제공되며, 상기 정제(tablet) 또는 약용 캔디(lozenge)는 복용시(when taken orally) 맛이 좋다.

[0016] 본 발명의 또 다른 형태에서, 본 발명은 약제학적으로(pharmaceutically) 허용되는 담체(carrier) 상에 하나 이상의 제산제(antacid), 적어도 이산화 규소(silicon dioxide)와 이산화 티탄(titanium dioxide)을 포함하는 무기 매트릭스(inorganic matrix), 및 마취제(anaesthetic)를 혼합하는 본 발명의 구강용 조성물(oral composition)을 제조하는 방법을 제공하며, 상기 조성물은 실질적으로 상기 담체에 균일하게 분산되고 맛이 좋다.

[0017] 상기 본 발명의 모든 형태에서, 상기 제산제(antacid)는 흡수성(absorbable) 및/또는 비 흡수성(absorbable)의 적절한(appropriate) 제산제(antacid) 또는 상기 제산제(antacid)의 조합이 될 수 있다. 바람직하게는 상기 제산제 또는 상기 제산제의 조합은 수산화물(hydroxides), 비스무트 염(bismuth salts), 수크랄페이트(sucralfate), 및 알긴산(alginates) 등의 비 흡수 중화 염 균(non-absorbable neutralising salts)에서 선택된다. 가장 바람직하게는, 상기 논의된 본 발명의 조성물 및 현탁액은 수산화 마그네슘(magnesium hydroxide) 및 수산화 알루미늄(aluminium hydroxide)을 포함한다. 바람직하게는, 수산화 마그네슘(magnesium hydroxide)은 약 0.5 % 내지 약 25 %의 농도로 포함되고, 수산화 알루미늄(aluminium hydroxide)은 약 0.5 % 내지 약 25 %의 농도로 포함된다.

[0018] 상기 본 발명의 모든 형태에서, 상기 마취제는 바람직하게는 산 안정 마취제(acid stable anaesthetic)이다. 상기 산 안정 마취제(acid stable anaesthetic)는 적절한(appropriate) 마취제 또는 상기 마취제의 조합이 될 수 있다. 바람직하게는, 상기 마취제는 옥세타카인(oxetacaine) 또는 옥세타자인(oxethazine)으로 알려진 옥세사카인(oxethacaine)이다.

[0019] 상기 이산화 규소(silicon dioxide)는 임의의 실용적인 농도(any practicable concentration)에서 본 발명의 조성물 또는 현탁액에 포함될 수 있다. 바람직하게는, 이산화 규소(silicon dioxide)는 약 0.05 % 내지 약 5 %의 농도로 그리고, 보다 바람직하게는 약 3 % 내지 약 5 %의 농도로 포함된다. 본 발명의 상기 조성물 또는 상기 현탁액에 사용하기 위한 상기 이산화 규소는 바람직하게는 약 3 마이크론(micron) 내지 약 8 마이크론의 입자 크

기(particle size)를 가지며, 보다 바람직하게는 약 5 마이크론의 입자 크기를 갖는다. 본 발명의 상기 조성물 및 상기 현탁액에서, 상기 이산화 규소는 현탁화제(suspending agent) 및 맛과 질감(taste and texture) 가리움제(masking agent) 모두이다. 본 발명에서 사용되는 상기 이산화 규소의 입자 크기는 상기 이산화 규소가 상기 두 가지 기능을 수행할 수 있도록 한다.

- [0020] 상기 이산화 티탄(titanium dioxide)은 임의의 적절한 농도(any appropriate concentration)로 포함될 수 있다. 바람직하게는, 이 제제(agent)는 약 0.01 % 내지 약 5 %의 범위로 포함되지만, 바람직하게는 약 0.1 % 내지 약 1.0 %의 범위로 포함된다.
- [0021] 본 발명의 상기 조성물에 있어서, 이산화 규소와 이산화 티탄의 결합은 본 발명의 무기 매트릭스(inorganic matrix)를 형성한다. 유기 현탁화제(organic suspending agents)는 상기 조성물에서 (마취제를 포함한) 유기 약물(organic drugs)을 가진 매트릭스와의 상호 작용을 방지하기 위해 본 발명에서 사용되지 않는다. 이로 인해 “아러그(arug/s)”의 흡수, 약물(drug/s) 활동의 방해(interference), 및 매트릭스와 약물(drug/s)의 상호 작용과 함께 발생할 수 있는 불안정성 문제(instability issues)를 방지할 수 있다. 또한, 본 발명의 상기 조성물이 파라벤(parabens) 등의 유기 보존료(organic preservative, 아래 참조)를 포함할 때, 매트릭스와 함께 바인딩(binding)하는 것은 방부제(preservative)를 불활성화할 수 있다. 이는 본 발명의 상기 무기 매트릭스와 함께 회피된다.
- [0022] 본 발명의 상기 무기 매트릭스는 본 발명의 현탁액에 유쾌한 맛과 질감을 부여한다. 매트릭스는 또한 상기 조성물이 현탁액이 될 때, 현탁액에 불용성 염(insoluble salts)을 유지하고, 임의의 기간 동안 사용하지 않은 후 염을 다시 쉽게 다시 현탁액이 될 수 있도록 할 수 있다. 특히, 상기 현탁액이 쉽게 다시 현탁화 됨에 따라, 환자가 섭취하는 복용량은 일정 기간에 걸쳐 균일하게 되고 주기적으로 상기 현탁액의 단일 용기로부터 분배될 수 있다.
- [0023] 상기 발명의 형태에 적합하게는, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 임의의 적절한 담체 또는 담체의 조합일 수 있다. 바람직하게는, 담체는 주로 물(water)이다. 그러나, 지질(lipids), 약제학으로 허용 가능한 오일(oils), 또는 이들의 혼합물과 같은 다른 약제학적으로 허용 가능한 액체(liquids)가 포함될 수 있다.
- [0024] 다른 제제(agent)는 또한 본 발명의 상기 조성물에 포함될 수 있고, 페퍼민트 향과 같은 향미제(flavouring agents)를 포함할 수 있다. 본 발명의 상기 무기 매트릭스와 함께, 상기 다른 제제는 환자를 위해 크림 민트 캔디(creamy mint sweet)를 섭취하거나 호흡 청정기(breath freshener)의 쾌적한 느낌을 제공한다. 이로써 환자의 협력(patient compliance)은 크게 향상된다.
- [0025] 환자의 목으로 삼킬 수 없을 경우에, 본 발명의 상기 현탁액은 비위관(nasogastric tubes)을 이용한 내장에서의 직접 투여(administration)를 용이하게 한다.
- [0026] 본 발명의 상기 조성물은 또한 한천(agar), 알긴산(alginate), 카르복시 메틸 셀룰로스(carboxymethylcellulose), 텍스트레이트(dextrates), 펙틴(pectin), 하이드록시프로필-메틸셀룰로오스(hydroxypropyl-methylcellulose) 등의 다른 약제학 상으로 적절한 안정화(stabilizing) 제제 및 바이오부착(bioadhesive) 제제를 포함할 수 있고, 또한 폴리비닐 알코올(polyvinyl alcohol), 캐스터 오일(castor oil) 또는 이들의 에스테르(esters)와 같은 윤활제(lubricants)와 계면 활성제(surfactants), 및 폴리소르베이트(polysorbates)를 포함할 수 있다.
- [0027] 본 발명의 상기 조성물은 단일 투여 방식(single dose), 다중 투여 방식(multidose)으로 제형화(formulated)될 수 있거나, 또는 상기 조성물의 용기(예컨대, 봉지(sachet))를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 키트(kit)와 전술한 첨가제(additive)를 선택적으로 포함할 수 있는 담체(carrier)를 함유하는 혼합 용기 형태로 제공될 수 있다. 단일 투여 방식(single dose)은 미리 혼합 봉지(mixed sachet), 즉석으로 혼합 가능한 키트(on-site mixable kit), 삼킬 수 있는 정제(swallowable tablet), 씹을 수 있는 정제(chewable tablet), 발포성 정제(effervescent tablet), 약용 캔디(lozenge), 또는 이미 혼합된 현탁액(ready-mixed suspension) 등을 포함한 임의의 실행 가능한 형태(any practicable form)로 제공될 수 있다.
- [0028] 본 발명의 상기 현탁액은 다중 투여 제형(multidose formulation)으로 제형화되는 경우, 약제학상 적절한 방부제 또는 방부제들의 혼합물은 벤질 알코올(benzyl alcohol), 하이드록시벤조에이트(hydroxybenzoates, 파라벤(parabens)), 에탄올(ethanol) 등의 현탁액에 첨가될 수 있다.
- [0029] 본 발명의 상기 현탁액 또는 상기 조성물은, 산 중화 염(acid neutralising salts) 또는 코팅제(coatings) 또는 마취제(anaesthetic drugs)에 부가하여, 다음 클래스(class)의 약물(drugs)을 선택적으로 상기 목적

(purposes)을 위해 포함할 수 있다. 상기 클래스의 약들은 다음과 같다:

- [0030] - 시메티콘(simethicone) 등의 계면 활성제(surfactants);
- [0031] - 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitors) 또는 H₂ 수용체 억제제(H₂ receptor inhibitors)와 같은 수소 이온(hydrogen ions)의 방출을 직접적으로 억제하는 약물(예 : 마그네슘 및 알루미늄의 수산화물(hydroxides) 등과 같은 위산 과다(hyperacidity)를 치료하는데 사용되는 염 이외의 약물), 상기 프로톤 펌프 억제제는 예컨대, 오메프라졸(omeprazole) 또는 판토프라졸(pantoprazole), 에소메프라졸(esomeprazole), 란소프라졸(lansoprazole) 및 라베프라졸(rabeprazole) 및 그들의 유도체(derivatives)이고, 상기 H₂ 수용체 억제제는 예컨대, 라니티딘(ranitidine), 시메티딘(cimetidine), 니 자티딘(nizatidine) 및 파모티딘(famotidine) 및 그 유도체(derivatives)임;
- [0032] - 헬리코박터 파이로리 감염(Helicobacter pylori infection) 치료에 사용되는 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor)를 포함하는 또는 포함하지 않는 약물들, 및 그들의 조합: 궤양(ulceration)의 원인이 되는 제제(agent); 예컨대, 비스무트 염(bismuth salts), 메트로니다졸(metronidazole), 테트라사이클린(tetracyclines), 클라리스로마이신(clarithromycin), 및 아목시실린(amoxicillin);
- [0033] - 탄툼액(benzylamine), 이부프로펜(ibuprofen), 파라세타몰(paracetamol), 항 염증성 약물, 비 스테로이드성 항 염증성 약물(non steroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs) 등의 항 염증성 약물(anti-inflammatory drugs) 및 그 유도체;
- [0034] - 불안 완화 진정제(anti-anxiolytic ana sedatives)와 같이 환자를 진정시킬 수 있거나, 미다졸람(midazolam)과 다른 벤조디아제핀계(benzodiazepines) 약물과 같이 환자의 일부 의식적인 진정 작용(conscious sedation)을 유도할 수 있는 약물;
- [0035] - 메토클로프라미드(metoclopramide), 온단세트론(ondansetron), 그라니세트론(granisetron), 드로페리돌(droperidol), 및 텍스메데토미딘(dexmedetomidine)와 같이 메스꺼움(nausea)을 줄일 수 있는 약물;
- [0036] - 펜타닐(fentanyl)과 그 유도체, 모르핀(morphine), 옥시코돈(oxycodone), 하이드로모르폰(hydromorphone), 날부핀(nalbuphine), 및 코데인(codeine)과 같은 비 NSAID 통증 완화 약물(non-NSAID pain relieving drugs);
- [0037] - 락툴로스(lactulose), 갈락토스(galactose), 및 락토즈(lactose)와 같은 수크로오스(sugars);
- [0038] - 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol, 마크로골(macrogols)), 및 글리세롤(glycerol);
- [0039] - 탄산 칼슘(calcium carbonate), 3규산 마그네슘(magnesium trisilicate) , 탄산 마그네슘(magnesium carbonate), 중탄산 나트륨(sodium bicarbonate), 탄산나트륨(sodium carbonate)과 같은 다른 항 산성 염(anti-acidic salts);
- [0040] - 수크랄페이트(sucralfate, 수크로오스-알루미늄 착체(sucrose-aluminium complex)) 및 알긴산(alginates) 등의 점막 코팅제(mucosal coating agents);
- [0041] - 싸일리움과 알긴산 염(psyllium and alginates), 구아 검(guar gum), 펙틴(pectin) 등의 탄소(carbon) 및 파라핀(paraffin) 및 천연 섬유소(natural fibres) 및 뮤실로이드(mucilloids);
- [0042] - 미소프로스톨(misoprostol) 등의 프로스타글란딘 유도체(prostaglandin derivatives);
- [0043] - 나트륨 피코술파트(sodium picosulphate)와 같이 라디오그래피(radiography) 및 대장내시경(colonoscopy)에 이용되는 제제(agents), 및 단일염 및 이염 나트륨(mono and dibasic sodium), 인산염(phosphate), 황산나트륨(sodium sulphate) 등과 같은 인산염(phosphate) 및 다른 염 혼합물(other salt mixtures);
- [0044] - 비스코딜(biscodyl);
- [0045] - 메살라진(mesalazine), 설파살라진(sulfasalazine) 및 발살라진(balsalazine) 등과 같이 궤양성 대장염(ulcerative colitis) 또는 크론 병 및 대장염(Crohn's disease and colitis)과 같은 장 질환(bowel diseases)을 치료하는데 사용되는 제제(agents);
- [0046] - 우르소데옥시콜릭 산(ursodeoxycholic acid) 및 아르기닌 염산염(arginine hydrochloride)과 같이 간 질환(liver disease)을 치료하는데 사용되는 제제(agent).

발명의 효과

[0047] 보다 균일한 현탁액성(suspendability)을 통해 자사의 개선된 관능적 품질(organoleptic qualities)과 더 나은 투약(better dosing)을 통해 환자의 협력(patient compliance)을 향상시키는 경구 현탁액(oral suspension)에 포함되는 이러한 약들 중 어느 하나 또는 이들의 조합의 포함은 제안된 치료에 큰 도움이 된다. 투약(dosing)과 환자의 협력(patient compliance)은 향상되어, 성공적인 치료나 증상의 개선이 크게 증대된다.

[0048] 위에 나열된 추가적인 약물(additional drugs) 중 하나 이상 및/또는 더 앞서 설명한 임의의 첨가제(optional additives)와 함께 또는 없이, 본 발명의 구강 조성물(oral compositions) 및/또는 현탁액(suspensions)은 환자에게 효과적이고 안전하고 편안한 제산제 및 마취제 병용 투여의 조성물 및 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 상세하고 한정되지 않는(non-limiting) 실시예가 제공된다.

[0050] 실시예 1 : 맛 마스킹(taste masking)을 가진 물 기반 제산제 현탁액(Water based antacid suspension)

[0051] 각 100 mL 당 :

[0052] - 1.95 g 의 수산화 마그네슘(magnesium hydroxide)

[0053] - 6.12 g 의 수산화 알루미늄(aluminium hydroxide)

[0054] - 4.0 g 의 이산화 규소(silicon dioxide)

[0055] - 0.5 g 이산화 티타늄(titanium dioxide)

[0056] - 0.1 g 의 메틸 파라벤(methyl paraben)

[0057] - 0.05 g 프로필 파라벤(propyl paraben)

[0058] - 전체의 70 % 의 소르비톨(sorbitol)

[0059] - 0.5 mL의 페퍼민트 오일(peppermint oil)

[0060] 조제 방법(Method of Preparation):

[0061] 제1부(Part 1) - 이산화 티타늄(Titanium Dioxide), 수산화 마그네슘(Magnesium Hydroxides) 및 수산화 알루미늄 (Aluminium Hydroxides)의 준비

[0062] 1. 수산화 마그네슘(magnesium hydroxide), 수산화 알루미늄(aluminium hydroxide) 및 이산화 티타늄(titanium dioxide) 각각의 무게를 잰다.

[0063] 2. (건조하게 유지하면서) 균일한 혼합(homogenous blend)과 탱크에 혼합을 위한 봉지(bagged)에 섞고 혼합하고 분쇄하거나(hammer mill) 갈아 부순다(grind).

[0064] 제2부 - 방부제(Preservatives, 파라벤(parabens))의 준비

[0065] 1. 두 가지 파라벤의 무게를 잰다.

[0066] 2. 용해될(dissolved) 때까지 저으면서 매우 따뜻한 제약용(pharmaceutical grade) 물에(필요한 만큼 적은 양으로) 추가한다.

[0067] 3. 완전히 용해될 때까지 충분히(약 30 분) 젓고, 냉각시킨다.

[0068] 4. 메인 준비물(main preparation)에 추가할 수 있도록 준비해 두도록 한다.

[0069] 제3부 - 재료의 혼합(Blending and Mixing of ingredients)

[0070] 1. 제1부로부터의 건조 수산화물(dry hydroxides) 및 이산화 티타늄(titanium dioxide) 분말에 70 % 소르비톨 용액(sorbitol solution) 약 60 mL를 교반하여(stirring) 추가한다.

[0071] 2. 천천히 이산화 규소(silicon dioxide)를 추가한다.

[0072] 3. 20 분 동안 혼합(mix)한다.

[0073] 4. 혼합 파라벤(premixed parabens)을 추가하고, 젓는다(stir).

- [0074] 5. 페퍼민트 오일(peppermint oil)을 추가하고, 냉각한다.
- [0075] 6. 70 % 소르비톨 용액(sorbitol solution)으로 100 mL의 양(volume)으로 불리고(bring up), 30 분 동안 젓는다(stir).
- [0076] 주(NOTE): 색(colour)은 필요한 경우 최종 혼합 단계(end of the final mixing step)에서 추가될 수 있다.
- [0077] **실시예 2: 맛 마스크링(taste masking) 및 마취제(anaesthetic)를 가진 물 기반 제산제 현탁액(Water based antacid suspension)**
- [0078] 각 100 mL 당:
- [0079] - 1.95 g 의 수산화 마그네슘(magnesium hydroxide)
- [0080] - 6.12 g 의 수산화 알루미늄(aluminium hydroxide)
- [0081] - 0.2 g 의 옥세사카인 기체(oxethacaine base)
- [0082] - 4.0 g 의 이산화 규소(silicon dioxide)
- [0083] - 0.5 g 이산화 티타늄(titanium dioxide)
- [0084] - 0.1 g 의 메틸 파라벤(methyl paraben)
- [0085] - 0.05 g 프로필 파라벤(propyl paraben)
- [0086] - 전체의(to volume) 70 % 소르비톨 용액(sorbitol solution)
- [0087] - 0.5 mL의 페퍼민트 오일(peppermint oil)
- [0088] 조제 방법(Method of Preparation):
- [0089] 제1부 - 이산화 티타늄(Titanium Dioxide), 수산화 마그네슘(Magnesium Hydroxides) 및 수산화 알루미늄(Aluminium Hydroxides)의 준비
- [0090] 1. 수산화 마그네슘(Magnesium Hydroxides), 수산화 알루미늄(Aluminium Hydroxides) 및 이산화 티타늄(Titanium Dioxide) 각각의 무게를 쟀다.
- [0091] 2. (건조하게 유지하면서) 균일한 혼합(homogenous blend)과 탱크에 혼합을 위한 봉지(bagged)에 섞고 혼합하고 분쇄하거나(hammer mill) 갈아 부순다(grind).
- [0092] 제2부 - 옥세사카인 기체(oxethacaine base)의 준비
- [0093] 1. 적은 양의 제약용(pharmaceutical grade) 물을 준비한다.
- [0094] 2. 0.1 몰(M) 염산(Hydrochloric acid)을 사용하여 약 3 pH (2.5 ~ 3.5 사이에 해당할(fall) 수 있음) 로 염산(hydrochloric acid)으로 pH를 조절한다.
- [0095] 3. 용액(solution)을 끓지 않을 만큼 따뜻하게 한다.
- [0096] 4. 옥세사카인 기체(oxethacaine base)를 꾸준히 교반하면서 서서히 옥세사카인 기체(oxethacaine base)를 추가한다.
- [0097] 5. 완전히 용해될 때까지 교반하고, 냉각시킨다.
- [0098] 6. 메인 탱크(main tank)에 추가할 수 있도록 준비해 두도록 한다(양 조절은 불필요함).
- [0099] 7. 메인 탱크에 추가하기 직전에, 5 이상의 pH로 올리기 위해 0.1 M NaOH를 소량 추가하고 미세한 석출물(fine precipitate)이 형성되도록 한다. 이것은 반드시 추가하기 전에 다시 교반되어야 한다.
- [0100] 제3부 - 방부제(Preservatives - Parabens)의 제조
- [0101] 1. 두 가지 파라벤 각각의 무게를 쟀다.
- [0102] 2. 용해될(dissolved) 때까지 저으면서 매우 따뜻한 제약용(pharmaceutical grade) 물에(필요한 만큼 적은 양

으로) 추가한다.

- [0103] 3. 완전히 용해될 때까지 충분히(약 30 분) 젓고, 냉각시킨다.
- [0104] 4. 메인 준비물(main preparation)에 추가할 수 있도록 준비해 두도록 한다.
- [0105] 제4부 - 재료의 혼합(Blending and Mixing of ingredients)
- [0106] 1. 제1부로부터의 건조 수산화물(dry hydroxides) 및 이산화 티탄(titanium dioxide) 분말에 70 % 소르비톨 용액(sorbitol solution) 약 60 mL를 교반하여(stirring) 추가한다.
- [0107] 2. 천천히 이산화 규소(silicon dioxide)를 추가한다.
- [0108] 3. 20 분 동안 혼합(mix)한다.
- [0109] 4. 혼합하기 위해 빠르게 교반하면서 천천히 옥세사카인(oxethacaine) 용액을 추가한다. 그것은 알칼리 혼합물(alkaline mixture)에 추가되면서 미세 침전물(fine precipitate)을 형성하고, 혼합(blending)이 철저하게 되는 것이 중요하다.
- [0110] 5. 혼합 파라벤(premixed parabens)을 추가하고, 젓는다(stir).
- [0111] 6. 페퍼민트 오일(peppermint oil)을 추가하고, 냉각한다.
- [0112] 7. 70 % 소르비톨 용액(sorbitol solution)으로 100 mL의 양(volume)으로 불리고(bring up), 30 분 동안 젓는다(stir).
- [0113] 주(NOTE): 색(colour)은 필요한 경우 최종 혼합 단계(end of the final mixing step)에서 추가될 수 있다.

[0114] **실시예 3: 맛 마스킹(taste masking) 및 H2 억제제(H2 Inhibitor - 라니티딘 염산염(Ranitidine Hydrochloride))를 가진 물 기반 제산제 현탁액(Water based antacid suspension)**

- [0115] 각 100 mL 당:
- [0116] - 1.95 g 의 수산화 마그네슘(magnesium hydroxide)
- [0117] - 6.12 g 의 수산화 알루미늄(aluminium hydroxide)
- [0118] - 3.0 g 의 라니티딘 염산염(ranitidine hydrochloride)
- [0119] - 4.0 g 의 이산화 규소(silicon dioxide)
- [0120] - 0.5 g 의 이산화 티탄(titanium dioxide)
- [0121] - 0.1 g 의 메틸 파라벤(methyl paraben)
- [0122] - 0.05 g 의 프로필 파라벤(propyl paraben)
- [0123] - 70.0 % 의 소르비톨 용액(sorbitol solution)
- [0124] - 0.5 mL 의 페퍼민트 오일(peppermint oil)
- [0125] 조제 방법(Method of Preparation):
- [0126] 제1부 - 이산화 티타늄(Titanium Dioxide), 수산화 마그네슘(Magnesium Hydroxides) 및 수산화 알루미늄(Aluminium Hydroxides)의 준비
- [0127] 1. 수산화 마그네슘(magnesium hydroxide), 수산화 알루미늄(aluminium hydroxide) 및 이산화 티타늄(titanium dioxide) 각각의 무게를 잰다.
- [0128] 2. (건조하게 유지하면서) 균일한 혼합(homogenous blend)과 탱크에 혼합을 위한 봉지(bagged)에 섞고 혼합하고 분쇄하거나(hammer mill) 갈아 부순다(grind).
- [0129] 제2부 - 라니티딘 염산염(Ranitidine Hydrochloride)의 준비
- [0130] 1. 적은 양의 제약용(pharmaceutical grade) 물을 준비한다.

- [0131] 2. 0.1 몰(M) 염산(Hydrochloric acid)을 사용하여 약 5 pH (4.5 ~ 6.5 사이에 해당할(fall) 수 있음) 로 염산(hydrochloric acid)으로 pH를 조절한다.
- [0132] 3. 용액(solution)을 끓지 않을 만큼 따뜻하게 한다.
- [0133] 4. 꾸준히 교반하면서 서서히 라니티딘 염산염(Ranitidine Hydrochloride)을 추가한다.
- [0134] 5. 완전히 용해될 때까지 교반하고, 냉각시킨다.
- [0135] 6. 메인 탱크(main tank)에 추가할 수 있도록 준비해 두도록 한다(양 조절은 불필요함).
- [0136] 제3부 - 방부제(Preservatives - Parabens)의 제조
- [0137] 1. 두 가지 파라벤 각각의 무게를 잰다.
- [0138] 2. 용해될(dissolved) 때까지 저으면서 매우 따뜻한 제약용(pharmaceutical grade) 물에(필요한 만큼 적은 양으로) 추가한다.
- [0139] 3. 완전히 용해될 때까지 충분히(약 30 분) 젓고, 냉각시킨다.
- [0140] 4. 메인 준비물(main preparation)에 추가할 수 있도록 준비해 두도록 한다.
- [0141] 제4부 - 혼합 및 재료 의 혼합
- [0142] 1. 제1부로부터의 건조 수산화물(dry hydroxides) 및 이산화 티탄(titanium dioxide) 분말에 70 % 소르비톨 용액(sorbitol solution) 약 60 mL를 교반하여(stirring) 추가한다.
- [0143] 2. 천천히 이산화 규소(silicon dioxide)를 추가한다.
- [0144] 3. 20 분 동안 혼합(mix)한다.
- [0145] 4. 혼합하기 위해 빠르게 교반하면서 천천히 라니티딘 염산염(Ranitidine Hydrochloride) 용액을 추가한다.
- [0146] 5. 혼합 파라벤(premixed parabens)을 추가하고, 젓는다(stir).
- [0147] 6. 페퍼민트 오일(peppermint oil)을 추가하고, 냉각한다.
- [0148] 7. 70 % 소르비톨 용액(sorbitol solution)으로 100 mL의 양(volume)으로 불리고(bring up), 30 분 동안 젓는다(stir).
- [0149] 주(NOTE): 색(colour)은 필요한 경우 최종 혼합 단계(end of the final mixing step)에서 추가될 수 있다.
- [0150] **실시예 4: 맛 마스킹(taste masking), 마취제(anaesthetic - 옥세사카인(oxethacaine)) 및 H2 수용체 억제제(H2 Receptor Inhibitor - 라니티딘 염산염(Ranitidine Hydrochloride))를 가진 물 기반 제산제 현탁액(Water based antacid suspension)**
- [0151] 각 100 mL 당:
- [0152] - 1.95 g 의 수산화 마그네슘(magnesium hydroxide)
- [0153] - 6.12 g 수산화 알루미늄(aluminium hydroxide)
- [0154] - 0.2 g 의 옥세사카인 기체(oxethacaine base)
- [0155] - 3.0 g 의 라니티딘 염산염(ranitidine hydrochloride)
- [0156] - 4.0 g 의 이산화 규소(silicon dioxide)
- [0157] - 0.5 g 이산화 티타늄(titanium dioxide)
- [0158] - 0.1 g 의 메틸 파라벤(methyl paraben)
- [0159] - 0.05 g 프로필 파라벤(propyl paraben)
- [0160] - 70.0 % 소르비톨 용액(sorbitol solution)

- [0161] - 0.5 mL의 페퍼민트 오일(peppermint oil)
- [0162] 조제 방법(Method of Preparation):
- [0163] 제1부 - 이산화 티타늄(Titanium Dioxide), 수산화 마그네슘(Magnesium Hydroxides) 및 수산화 알루미늄(Aluminium Hydroxides)의 준비
- [0164] 1. 수산화 마그네슘(magnesium hydroxide), 수산화 알루미늄(aluminium hydroxide) 및 이산화 티타늄(titanium dioxide) 각각의 무게를 잰다.
- [0165] 2. (건조하게 유지하면서) 균일한 혼합(homogenous blend)과 탱크에 혼합을 위한 봉지(bagged)에 섞고 혼합하고 분쇄하거나(hammer mill) 갈아 부순다(grind).
- [0166] 제2부 - 옥세사카인 기체(oxethacaine base)의 준비
- [0167] 1. 적은 양의 제약용(pharmaceutical grade) 물을 준비한다.
- [0168] 2. 0.1 몰(M) 염산(Hydrochloric acid)을 사용하여 약 3 pH (2.5 ~ 3.5 사이에 해당할(fall) 수 있음) 로 염산(hydrochloric acid)으로 pH를 조절한다.
- [0169] 3. 용액(solution)을 끓지 않을 만큼 따뜻하게 한다.
- [0170] 4. 옥세사카인 기체(oxethacaine base)를 꾸준히 교반하면서 서서히 옥세사카인 기체(oxethacaine base)를 추가한다.
- [0171] 5. 완전히 용해될 때까지 교반하고, 냉각시킨다.
- [0172] 6. 메인 탱크(main tank)에 추가할 수 있도록 준비해 두도록 한다(양 조절은 불필요함).
- [0173] 7. 메인 탱크에 추가하기 직전에, 5 이상의 pH로 올리기 위해 0.1 M NaOH를 소량 추가하고 미세한 석출물(fine precipitate)이 형성되도록 한다. 이것은 반드시 추가하기 전에 다시 교반되어야 한다.
- [0174] 제3부 - 라니티딘 염산염(Ranitidine Hydrochloride)의 준비
- [0175] 1. 적은 양의 제약용(pharmaceutical grade) 물을 준비한다.
- [0176] 2. 0.1 몰(M) 염산(Hydrochloric acid)을 사용하여 약 5 pH (4.5 ~ 6.5 사이에 해당할(fall) 수 있음) 로 염산(hydrochloric acid)으로 pH를 조절한다.
- [0177] 3. 용액(solution)을 끓지 않을 만큼 따뜻하게 한다.
- [0178] 4. 꾸준히 교반하면서 서서히 라니티딘 염산염(Ranitidine Hydrochloride)을 추가한다.
- [0179] 5. 완전히 용해될 때까지 교반하고, 냉각시킨다.
- [0180] 6. 메인 탱크(main tank)에 추가할 수 있도록 준비해 두도록 한다(양 조절은 불필요함).
- [0181] 제4부 - 방부제(Preservatives - Parabens)의 제조
- [0182] 1. 두 가지 파라벤 각각의 무게를 잰다.
- [0183] 2. 용해될(dissolved) 때까지 저으면서 매우 따뜻한 제약용(pharmaceutical grade) 물에(필요한 만큼 적은 양으로) 추가한다.
- [0184] 3. 완전히 용해될 때까지 충분히(약 30 분) 젓고, 냉각시킨다.
- [0185] 4. 메인 준비물(main preparation)에 추가할 수 있도록 준비해 두도록 한다.
- [0186] 제5부 - 재료의 혼합(Blending and Mixing of ingredients)
- [0187] 1. 제1부로부터의 건조 수산화물(dry hydroxides) 및 이산화 티탄(titanium dioxide) 분말에 70 % 소르비톨 용액(sorbitol solution) 약 60 mL를 교반하여(stirring) 추가한다.
- [0188] 2. 천천히 이산화 규소(silicon dioxide)를 추가한다.
- [0189] 3. 20 분 동안 혼합(mix)한다.

- [0190] 4. 교반하면서 라니티딘 염산염(Ranitidine Hydrochloride) 용액을 추가한다.
- [0191] 5. 혼합하기 위해 빠르게 교반하면서 천천히 옥세사카인(oxethacaine) 용액을 추가한다. 그것은 알칼리 혼합물(alkaline mixture)에 추가되면서 미세 침전물(fine precipitate)을 형성하고, 혼합(blending)이 철저하게 되는 것이 중요하다.
- [0192] 6. 혼합 파라벤(premixed parabens)을 추가하고, 젓는다(stir).
- [0193] 7. 페퍼민트 오일(peppermint oil)을 추가하고, 냉각한다.
- [0194] 8. 70 % 소르비톨 용액(sorbitol solution)으로 100 mL의 양(volume)으로 불리고(bring up), 30 분 동안 젓는다(stir).
- [0195] 주(NOTE): 색(colour)은 필요한 경우 최종 혼합 단계(end of the final mixing step)에서 추가될 수 있다.
- [0196] 본 명세서를 통틀어 본 발명이 해결하려는 과제는 바람직한 실시예로서 설명되었고, 다만 상기 실시예로만 한정되는 것은 아니다.
- [0197] 본 명세서에서 다른 언급이 없으면, "포함하다(comprises)", "포함하다(comprise)" 또는 "포함하는(comprising)"은 언급한 온전한 것 또는 온전한 것의 그룹 또는 단계의 포함을 언급하는 것이며 온전한 것 또는 온전한 것의 그룹의 어떤 것이라도 제외된 것은 아닌 것으로 이해되어야 할 것이다.