(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/00
A61K 9/20

(45) 공고일자 2000년02월01일
(11) 등록번호 10-0238550
(24) 등록일자 1999년10월14일

(21) 출원번호 10-1992-0004886
(22) 출원일자 1992년03월26일
(65) 공개번호 특1992-0017641
(43) 공개일자 1992년10월21일

(30) 우선권주장 07/676,165 1991년03월27일 미국(US)
(73) 특허권자 바이엘 코포레이션 스티븐 비. 페이지
미합중국 펜실바니아 15219-2502 피츠버그 그랜트 스트리트 500 원 멜론 센터
(72) 발명자 로렌스 제이. 데어
미합중국 인디애나 46514 앨카트 홈랜드 로오드 54652
맨리 에이. 파울로스
미합중국 인디애나 46530 그랜저 콜드 스프링스 코우트 15626
(74) 대리인 이병호

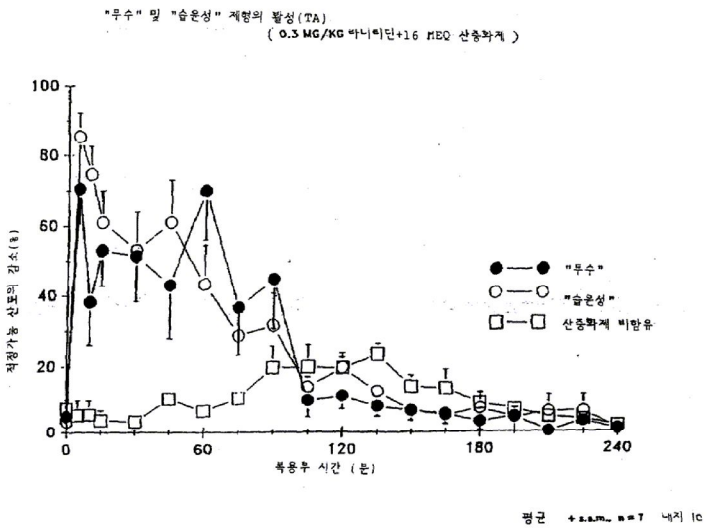
*심사관 : 이미정*

**(54) 작용개시의 향상 및 효력의 증가를 위한 연하정**

## *요약*

본 발명은 약 15분 이내에 붕해되어 치료학적 약제의 신속한 투여를 제공할 수 있는 연하정(swallow tablet)에 관한 것이다. 투여 시스템은 식용 유기산의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염 0.250 내지 1.0g으로 이루어진다. 바람직한 투여 시스템은 시트르산삼나트륨이다.

## *대표도*




## *명세서*

[발명의 명칭]

작용개시의 향상 및 효력의 증가를 위한 연하정

[도면의 간단한 설명]

제1도는 고체 제형 및 비등성 제형의 복용후 시간 경과에 따른 적정가능한 산도의 감소에 대한 활성을 비교하는 그래프이다.

제2도는 고체 제형 및 비등성 제형의 복용후 시간 경과에 따른 위산도(pH)의 변화를 나타내는 그래프이다.

제3도는 고체 제형 복용후 시간 경과에 따른 위산도의 변화를 나타내는 그래프이다.

제4도는 고체 제형 복용후 시간 경과에 따른 적정 가능한 산도의 감소를 나타내는 그래프이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 연하정(swallowable tablet)을 제공하기 위해 고체 제형으로 혼입될 수 있는 치료학적 약제용 투여 시스템에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 치료학적 약제와 배합된 식용 유기산의 염의 용도에 관한 것이다.

선행 기술분야에서 비등성 제형이 일부 약제에 있어 신속한 작용을 제공할 수 있음이 밝혀졌다. 이는, 이러한 제형의 섭취 이전에 물에 용해됨으로써 용제형태가 되어 용이하게 흡수될 수 있다는 사실에 기인한다.

하지만, 일부 소비자에 있어 비등성 투여 시스템은 불만족스러운 것이었으며, 제조자는 맛을 은폐시키기 어려운 문제점을 갖고 있었다.

본 발명에 이르러, 작용 개시가 향상된 비등성 시스템의 신속한 전달이 연하정과 같은 고체 경구 제형으로 제공될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

도면은 실시예 1과 관련된 것으로서, 시트르산삼나트륨 및 중탄산염으로 구성된 투여 시스템과 함께 라니티딘을 개에게 투여한다.

제1도는, 동일 농도(0.3㎎/㎏) 및 동일 산 중화력 (16밀리당량 ; mEq)을 갖는 고체 제형(“무수성”) 및 비등성 제형 (“습윤성”)의 활성을 비교하는, 복용후 시간(분)에 대한 적정 가능한 산도의 감소(%)를 나타내는 그래프이다. □는 대조 제형(예 : 제산제 비함유)을 나타낸다.

제2도는 동일 농도(0.3㎎/㎏) 및 동일 산 중화력(16 밀리당량)을 갖는 고체 제형(“무수성”) 및 비등성 제형(“습윤성”) 의 활성을 비교하는, 복용후 시간(분)에 대한 위산도(pH)를 나타내는 그래프이다. □는 대조제형(예 : 제산제 비함유)을 나타내고 △은 물의 투여를 나타낸다.

제3도는 고체 제형(“무수성”)을 개에게 복용시킨 후 시간(분)에 따른 위 산도(pH)의 변화를 나타낸 그래프이다.

제4도는 고체 제형(“무수성”)을 개에게 복용시킨 후 시간(분)에 따른 적정 가능한 산도의 감소(%)를 나타내는 그래프이다.

본 발명은 치료학적 약제의 증가된 효력 및 향상된 작용 개시가 이루어지는 투여 시스템을 제공한다. 치료학적 제제의 투여 시스템은 연하정과 같은 고체 경구 제형으로 제공될 수 있다. 투여 시스템은 유효량의 치료학적 약제 및 식용 유기산의 염을 포함하며, 여기서 식용 유기산의 염은 정제당 0.250g 내지 1.0g, 용량당 약 0.5g 이상의 양으로 존재한다. 식용 유기산은 시트르산, 말산, 푸마르산, 타르타르산 및 석신산 또는 이들의 혼합물로 이루어진 그룹중에서 선택된다. 염은 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염 또는 이들의 혼합물이다. 특정한 목적의 치료제는 진통제, $H_2$-차단제 및 교감신경흥분성 아민 약제로 이루어진 그룹중에서 선택된다. 투여 시스템은 바람직하게는 시트르산삼나트륨으로 이루어지고 추가로 탄산염 또는 중탄산염을 함유할 수 있다.

본 발명은 연하성 고체 경구 제형을 제공한다. 이러한 정제는 생체내에서 약 15분 이내에 붕해되어, 선행 분야의 고체 경구 제형을 능가하는, 비등성 투여 시스템에서 나타내는 향상된 개시 양태와 유사한 향상된 작용개시가 이루어지게 한다. 비록 상기한 효과가 이에 기인하지는 않으나, 본원중 기술된 투여 시스템은, 용해되어 액체로서 선행 기술분야의 비등성 시스템에서만 찾아볼 수 있는 바와 유사하게 위를 신속하게 소개(emptying)시키는 것으로 고찰된다. 이와 같은 신속한 위 소개는 선행 기술의 고체 제형에서 보다 신속하게 흡수부위에 활성 약제를 도달케하여 작용개시를 더 신속하게 하고 효력을 증가시킨다.

투여 시스템은 용량당 약 0.5g 이상의 양으로 존재하는 식용 유기산 염으로 이루어진다. 정제의 크기는, 정제가 염, 활성 약제 및 정제화에 필요한 모든 기타 물질이 포함된 총 약 1.5g 이하의 물질을 함유하도록 실질적으로 제한된다. 1회 정제 용량은 약 0.5g 내지 약 1.0g 산 염을 함유하게 된다. 만일 2개의 정제가 1회 용량으로 제공된다면, 단일 정제는 약 0.25g 내지 약 1.0g을 함유할 수 있다.

본 발명을 유용한 식용 유기산은 시트르산, 말산, 푸마르산, 타르타르산, 석신산 등 또는 이들의 혼합물이다. 가장 바람직하게는 시트르산이다. 유용한 염에는 이들 산의, 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 마그네슘과 같은 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 염은 시트르산삼나트륨이다.

조성물은 또한 붕해를 용이하게 하기 위해 탄산염 또는 중탄산염 또는 이와 같은 계열의 기타 붕해제를 함유할 수 있다. 추가로, 정제화 분야에  유용한 기타 부형제, 즉 윤활제, 결합제, 완충제, 산화방지제 및 착색제를 사용할 수 있다. 정제는 보호 피복물의 박층으로 피복하여 당해 분야의 숙련가에게 널리 공지된 가루가 없는(dustless) 용이하게 삼킬 수 있는 제형을 제공한다.

투여 시스템 및 부형제 이외에, 고체 제형은 유효량의 활성 약제 물질을 함유하게 된다. 이 양은 처방 제형에 보편적으로 사용되는 치료학적 유효량일 수 있거나, 본원에 제공된 투여 시스템의 효능에 의해 양이 감소될 수도 있다. 바람직한 치료제에는 진통제, $H_2$-차단제 및 교감신경흥분성 아민 약제 (통상적으로 충혈제거제를 의미함) 계열의 약제를 포함한다.

특히, 상기 제형은, 아스피린, 아세트아미노펜, 이부프로펜 및 케토프로펜으로 이루어진 그룹중에서 선택된 진통제 ; 라니티딘, 파모티딘, 시메티딘 및 니자티딘으로 이루어진 그룹중에서 선택된 $H_2$-차단제 ; 및 페닐프로판올 아민, 페닐에프린 및 슈도에프리딘으로 이루어진 그룹중에서 선택된 교감신경흥분성 아민 약제와 함께 사용시 유용하다. 이러한 투여 시스템은 향상된 작용 개시 및 증가된 효력(효과 상승성)을 제공할 수 있기 때문에 현재 통용되는 종래의 정제 형태에 의한 처방 용량 보다 적은 용량이 사용될

수 있다. 따라서, 이러한 연하성 경구 제형이 의사 처방전 없이 거래되는 약제에 있어 특히 유용하다.

조성물은 캡슐제, 정제 또는 카플렛제 또는 기타 고체 경구 제형으로서 제공될 수 있다.

통상적으로 경구 제형용 입제 제조의 바람직한 방법은 제한된 수용성을 갖는 산성 치료학적 약제의 나트륨염의 과립을 제조하는 것이다. 관심의 대상인 산성 치료학적 약제를 무수 시트르산삼나트륨과 혼합하여 무수 혼합물을 형성한다 ; 무수 혼합물에 거의 포화된 시트르산삼나트륨 수용액을 가하여 과습윤성 과립 혼합물을 형성시킨다. 거의 포화된 시트르산삼나트륨 수용액은 약 40중량% 시트르산삼나트륨 이다. 과습윤성 혼합물은 입제 제조분야의 숙련가에 의해 보편적으로 사용되는 것보다 습윤성이 큰 혼합물이다. 이를 " 보다 고 습윤성" 으로 칭하는데, 이는 시트르산염과 약제간에 화학적 반응을 유발시키기에 충분할 정도이다. 과습윤성 혼합물은 반죽성으로서 기술될 수 있거나 페이스트성 경도에 근접할 수 있다. 그런다음, 무수 시트르산삼나트륨이 수화되기에 충분한 시간동안 과습윤성 과립 혼합물을 혼합하여 과립화에 충분히 무수성인 혼합물을 형성한다. 그런 다음 수화된 혼합물을 당해 분야의 표준에서와 같이 과립화한다.

하기 실시예는 본 발명의 바람직한 양태를 기술하나, 본 발명의 적용성을 한정하지는 않으며, 이는 단지 청구범위에 의해서만 제한된다.

[실시예]

[실시예 1]

[라니티딘]

본 연구는 비등성 제산성 염기(Effervescent Antacid Base, EAB ; 하기) 및 라니티딘 배합물의 무수 제형의 활성을 시험하고, 본 발명이전에 시험된 습윤성 제형(섭취 이전 물에 용해된 제형)과의 효과를 비교하도록 고안된다. 이 시험을 위해 0.3mg/kg 라니티딘+16mEq EAB 의 배합물의 선택된다.

비이글 개(beagle dog)의 위루에서의 위의 분비를 모니터링한다. 시트르산삼나트륨 ($2H_2O$) 1.273mg, 열처리된 중탄산나트륨 575mg 및 0.3mg/kg(각각의 비이글개 체중당)의 $H_2$-차단제 라니티딘을 함유(총량)하는 두 캡슐제로 비이글 개를 복용시킨다. (비등성 제산성 염기 또는 시트르산삼나트륨 없이 투여된) 상기한 용량의 라니티딘은, 본 발명 이전에, 이러한 비이글 개를 위한 분비방지제로서는 불충분한 것으로 나타났다. 모두 8마리의 개를 함께 시험한다. "습윤성" 제형을 사용한 선행 시험에서, 비등성 제산성 염기와 함께 라니티딘을 용해시키고 위루를 통해 개에게 투여한다. 본 발명 시험에서, 시험 제형은 물에 용해시키지 않고 위루를 통해 용제로서 투여하지 않는다. 대신, 각각의 개에 대해 무수 성분 적당량을 혼합하고 2개의 캡슐로 분배한다. 개에게 캡슐을 경구 투여하고 28ml로 충진된 주사기를 통해 혀에 소량의 물을 가해 삼키게 한다. 주사기 용량의 약 반은 삼키게 하기 위해(washing-down) 사용하고, 잔여량은 루를 통해 투여된다. 따라서, 물을 포함한 모든 성분의 양이 선행시험에서 사용한 것과 동일하다.

결과는 두 개의 제형의 효과가 실질적으로 동일함을 나타낸다. 적정가능한 산도에 대한 두 제형의 효과에 대한 비교가 제1도에 제시되고, pH에 끼친 효과의 비교가 제2도에 제시된다. 이들 도면을 고찰해보면 무수 제형을 사용한 본 시험의 결과가 습윤성 제형을 사용한 선행 시험의 결과와 거의 정확히 동일함을 알 수 있다. 이들 시험의 범위내에서 두개 제형간에 어떠한 유의한 차이도 인지될 수 없다.

시험한 8마리 개중 2마리가 개방 캡슐 대신 폐쇄된 캡슐을 투여받고, 시험중 시험한 개중 3마리가 구토 증세를 일으키므로, 이들 변수의 영향이 고찰될 필요가 있다. 따라서, 모든 개에서의 평균치를 폐쇄된 캡슐을 투여받은 개에 대한 평균치와 비교하고(제3도), 구토를 일으키지 않은 개의 평균치와 비교한다(제4도).

이들 비교는, 캡슐 폐쇄성 또는 구토와 같은 변수와 무관하게 2개의 제형이 명확히 동등하다는 것을 입증한다.

이러한 결과는, 본 발명의 투여 시스템을 사용한 라니티딘이 고체 경구 제형에서 기대되어지는 것보다 상당히 효과적임을 나타내었다(제1 내지 4도). 상기 도면은, 다른 경우에 있어선 비유효 용량인 라니티딘이 본 실험에 사용되고 고체 경구 제형으로 투여되는 투여 시스템과 연합된 경구 제형으로 투여하는 경우 상승 효과가 나타남을 입증한다.

라니티딘을 (탄산염 또는 중탄산염을 포함하지 않는) 시트르산삼나트륨 투여 시스템으로 비이글 개에게 투여하는 경우에도 유사한 결과가 수득된다.

[실시예 2]

[아세트아미노펜 연하정 제형]

처방식 001

| mg/정제 | 성분 | 총량 |
|---|---|---|
| 361.11 | 아세트아미노펜 90%(Compap L) | 108.33g |
| 648.11 | 처방식 169(하기 참조) | 194.67g |
| 48.39 | 나트륨 전분 글리콜레이트 | 14.52g |
| 0.10 | 도쿠세이트 나트륨, 나트륨 벤조에이트(85:15) | 0.03g |
| 20.00 | 크로스포비돈(Polyplasdone XL) | 6.00g |

| | | |
|---|---|---|
| 1.50 | 마그네슘 스테아레이트 | 0.45g |
| 1080.00 | | 324.00g |

모든 성분을 #24 메쉬 스크린을 통과시켜 덩어리를 없앤다.

마그네슘 스테아레이트를 제외한 모든 성분을 가해 V-혼합기 내에서 7분간 혼합한다.

마그네슘 스테아레이트를 가하고 추가로 3분간 혼합한다.

0.344″ x0.750″ 캡슐형 기구를 사용하여 정제로 압착한다.

[처방식 169]

| % W/W | 성분 | 총량 |
|---|---|---|
| 7.0 | 전분 1500 | 140g |
| 93.0 | 시트르산삼나트륨 이수화물 | 1860g |
| 100.0 | | 2000g |

분말을 증강장치 바아(Intensifier Bar)가 부착된 8 쿼트 V-혼합기에 가한다.

3분간 증강장치 바아를 사용하여 무수혼합한다.

물 193g을 사용하여 습윤 과립화한다.

방출후 #24 메쉬 스크린을 통해 통과시킨다.

130F 온풍 오븐내에서 밤새 (약 16시간) 건조시킨다.

#24 메쉬 스크린을 통과한 크기를 건조시킨다.

[실시예 3]

[아스피린 연하정 제형]

| mg/정제 | 성분 | 총량 |
|---|---|---|
| 362.0 | 아스피린 및 전분 입제 90% | 72.4g |
| 700.0 | 처방식 169(실시예 2참조) | 140.0g |
| 50.0 | 나트륨 전분 글리콜레이트 | 10.0g |
| 20.0 | 크로스포비돈(Polyplasdone XL) | 4.0g |
| 60.0 | 처방식 038* | 12.0g |
| 18.0 | 처방식 171* | 3.6g |
| 1210.0 | | 242.0g |

130°F의 온풍 오븐내에서 나트륨 전분 글리콜레이트 및 크로스포비돈을 밤새(약 16시간) 건조시킨다.

모든 성분을 V-혼합기에 가하고 10분간 혼합한다.

0.344″ x0.750″ 캡슐형 기구를 사용하여 정제로 압착한다.

*처방식 038

| %W/W | 성분 | 총량 |
|---|---|---|
| 6.0 | 폴리에틸렌 글리콜 8000 | 30.0g |
| 94.0 | 시트르산삼나트륨, 무수 분말 | 470.0g |
| 100.0 | | 500.0g |

분말을 함께 혼합한 후 4″ 에어 밀(Air Mill, 초미 분쇄기)로 통과시킨다.

*처방식 171

| %W/W | 성분 | 총량 |
|---|---|---|
| 0.2 | 디옥틸 나트륨 설포석시네이트(DOSS) | 1.0g |
| 99.8 | 칼슘 소르베이트 | 500.0g |
| 100.0 | | 501.0g |

Complemix-50 2g 및 물 198g을 함께 혼합하여 Complemix-50(50% DOSS)으로부터 0.5% W/W DOSS 200g을 제조한다.

호바트(Hobart) 탁상 믹서의 포트에 칼슘 소르베이트를 가하고, 혼합시키면서 여기에 DOSS 용액 200g을 가한다.

계속 혼합시키며 추가량의 물 135g을 가한다.

습윤화된 분말을 방출시키고 이를 130°F의 온풍 오븐내에서 밤새 (약 16시간) 건조시킨다.

60 메쉬 스크린을 통해 무수 분말을 통과시킨다.

[실시예 4]

[이부프로펜 연하정 제형]

처방식 182

| mg/정제 | 성분 | 총량 |
|---|---|---|
| 792.0 | 처방식 144* | 158.4g |
| 60.0 | 나트륨 전분 글리콜레이트 | 12.0g |
| 45.0 | 처방식 038(실시예 3참조) | 9.0g |
| 14.0 | 처방식 171(실시예 3참조) | 2.8g |
| 911.0 | | 182.2g |

모든 성분을 병에 가하고, 밀봉한 후, 터뷸라(Turbular) 믹서로 10분 동안 내용물을 혼합한다.

0.344″ x0.700″ 캡슐형 기구를 사용하여 정제로 압착한다.

*처방식 144

#24 메쉬 스크린을 통해 일정량의 이부프로펜을 통과시켜 덩어리를 없앤다.

탁상 호바트 혼합기의 포트내에서 혼합함으로써, 이부프로펜 200.0g 및 시트르산삼나트륨 (무수 분말) 400.0g의 혼합물을 제조한다.

물 240g에 시트르산삼나트륨 이수화물 160g을 용해시켜 물중의 시트르산삼나트륨 이수화물 40% W/W 용액 400g의 양을 준비한다.

저속으로 가동하는 호바트 믹서를 사용하여, 이부프로펜 및 시트르산삼나트륨 혼합물의 상부에 한번에 40% 용액 338g을 붓는다.

20분간 계속 혼합한다.

방출시키고 #24 메쉬 스크린을 통해 통과시킨다.

130°F의 온풍 오븐 내에서 밤새(약 16시간) 건조시킨다.

#24 메쉬 스크린을 통해한 크기를 건조시킨다.

무수 입제 792mg은 수용성 형태의 이부프로펜 200mg 및 시트르산삼나트륨 이수화물 592mg을 제공한다.

[실시예 5]

[케토프로펜 연하정 제형]

| mg/정제 | 성분 | 총량 |
|---|---|---|
| 110.0 | 처방식 118* | 22.0g |
| 700.0 | 처방식 169(실시예 2참조) | 140.0g |
| 60.0 | 나트륨 전분 글리콜레이트 | 12.0g |
| 20.0 | 크로스포비돈(Polyplasdone XL) | 4.0g |
| 45.0 | 처방식 038(실시예 3참조) | 9.0g |
| 14.0 | 처방식 171(실시예 3참조) | 2.8g |
| 949.0 | | 189.8g |

모든 성분을 병에 가하여, 뚜껑을 닫고, 터뷸라 믹서를 사용하여 내용물을 10분간 혼합한다.

0.344″ x0.700″ 캡슐형 기구를 사용하여 정제로 압착한다.

*처방식 118

140ml 비이커내로 데카글리세롤 테트라올리에이트 (Caprol 10G 40) 2.0g을 가한다. 물 98.0g을 가하고 Caprol이 모두 분산될 때까지 리그닌(Lighnin) 믹서로 혼합한다.

대형 막자사발 및 막자에 케토프로펜 50.0g 및 시트르산 삼나트륨(무수 분말) 150.0g을 가하고 고루 혼합될때까지 분쇄한다.

분말 혼합물에 Caprol 분산액 85.2g을 한번에 가하고 완전히 분쇄하여, 일차적으로 수분내에 건조화되기 시작하는 점성 페이스트를 형성시킨다.

손으로 연성 매쓰를 반죽하여, 부서지기 시작하면 이를 #24 메쉬 스크린에 통과시킨다.

130°F의 온풍 오븐내에서 밤새(약 16시간) 건조한다.

#24 메쉬 스크린을 통해 통과시켜 크기를 건조시킨다.

무수 과립 110mg은 수용성 형태의 케토프로펜 25mg 및 시트르산삼나트륨 이수화물 약 85mg을 제공한다.

[실시예 6]

[라니티딘 연하정 제형]

*처방식 188

| mg/정제 | 성분 | 총량 |
|---|---|---|
| 140.0 | 처방식 181* | 28.0g |
| 635.0 | 처방식 169(실시예 2참조) | 127.0g |
| 135.0 | 전분 1500 | 27.0g |
| 5.0 | 마그네슘 스테아레이트 | 1.0g |
| 5.0 | 처방식 171(실시예 3참조) | 1.0g |
| 5.0 | 이산화규소(Syloid 24FP) | 1.0g |
| 925.0 | | 185.0g |

*처방식 181

| %W/W | 성분 | 총량 |
|---|---|---|
| 10.0 | 라니티딘 하이드로클로라이드 | 50.0g |
| 10.0 | 아세트산칼슘 분말 | 50.0g |
| (미량) | 혼합 토코페롤 | (미량) |
| 80.0 | 만니톨 분말 | 400.0g |
| 100.0 | | 500.0g |

물중 Covi-0x T-30P(무수 혼합된 토코페롤 농축물) 0.1% 용액을 제조한다.

#24 메쉬 스크린을 통해 분말을 통과시켜 덩어리를 없앤다.

호바트 탁상 믹서의 포트에 이를 가하고, 혼합하면서 Covi-0x 용액 30g을 가한다.

#24 메쉬 스크린을 통해 습윤성 과립을 통과시켜 130°F의 온풍 오븐내에서 밤새 (약 16시간) 건조시킨다.

#24 메쉬 스크린을 통과한 크기를 건조시킨다.

[실시예 7]

[슈도에페드린 연하정 제형]

| mg/정제 | 성분 | 총량 |
|---|---|---|
| 20.0 | 슈도에페드린 하이드로클로라이드 | 4.0g |
| 800.0 | 처방식 169(실시예 2참조) | 160.0g |
| 240.0 | 중탄산나트륨, 열처리 | 48.0g |
| 75.0 | 나트륨 전분 글리콜레이트 | 15.0g |
| 25.0 | 크로스포비돈(Polyplasdone XL) | 5.0g |
| 6.0 | 마그네슘 스테아레이트 | 1.2g |
| 6.0 | 처방식 171(실시예3 참조) | 1.2g |
| 6.0 | 이산화규소(Syloid FP) | 1.2g |
| 1178.0 | | 235.6g |

모든 성분을 #24 메쉬 스크린으로 통과시켜 덩어리를 없앤다.

모든 성분을 병에 가하고, 뚜껑을 닫고, 터뷸라 믹서를 사용하여 내용물을 10분 동안 혼합한다.

0.344″ x0.700″ 캡슐형 기구를 사용하여 정제로 압착한다.

본 발명의 취지 및 범위를 벗어나지 않으면서 본 명세서에 사용된 비율 및 성분에 있어 다양한 변형 및 변화가 이루어질 수 있으며, 본 발명은 단지 청구범위에 의해서만 제한된다는 것을 이해해야 한다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1

탄산염 또는 중탄산염의 존재 또는 부재하에 (a) 유효량의 치료학적 약제 및 (b) 정제당 0.250 내지 1.0g의 양으로 존재하는, 시트르산, 말산, 푸마르산, 타르타르산, 석신산 또는 이들의 혼합물의 완전 중화된 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 식용 유기산의 완전 중화된 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염을 포함하는 연하정.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 탄산염 또는 중탄산염 및 식용 유기산 염을 포함하는 연하정.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 치료학적 약제가 진통제, $H_2$-차단제 및 교감신경흥분성 아민 약제로 이루어진 그룹중에서 선택되는 연하정.

### 청구항 4

제2항에 있어서, 치료학적 약제가 라니티딘, 시메티딘, 니자티딘 또는 파모티딘으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 $H_2$-차단제인 연하정.

### 청구항 5

제2항에 있어서, 치료학적 약제가 아세틸살리실산, 아세트아미노펜, 이부프로펜 및 케토프로펜으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 진통제인 연하정.

### 청구항 6

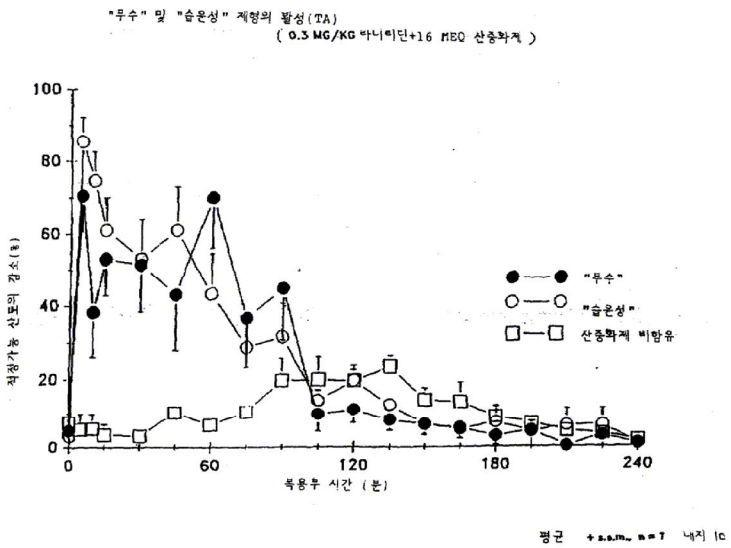
제2항에 있어서, 치료학적 약제가 페닐프로판올아민, 페닐에프린 및 슈도에프리딘으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 교감신경흥분성 아민 약제인 연하정.

### 청구항 7

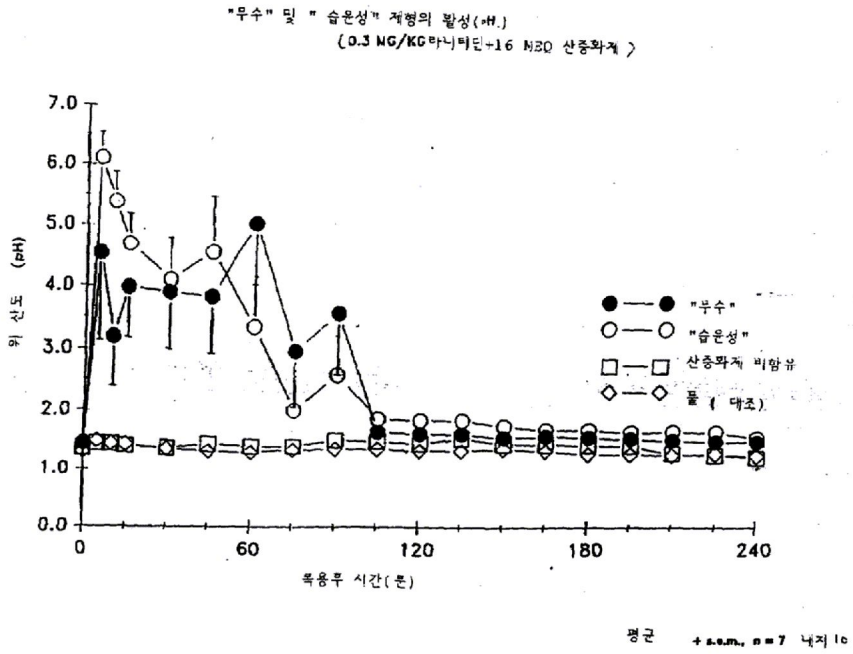
(a) 수용성이 제한된 산성 치료학적 약제를 무수 시트르산삼나트륨과 혼합하여 무수 혼합물을 형성시키고 ; (b) 거의 포화된 시트르산삼나트륨 수용액을 상기 무수 혼합물에 가하여 과습윤성 과립화 혼합물을 형성시키며 ; (c) 무수 시트르산삼나트륨이 수화되기에 충분한 시간동안 과습윤성 혼합물을 혼합하여 과립화시키기에 충분하도록 무수성인 혼합물을 형성시키고, (d) 수화된 혼합물을 과립화시키는 단계를 포함하여, 수용성이 커야하는 제형에 사용하기 위한 수용성이 제한된 산성 치료학적 약제의 나트륨 염의 입제를 제조하는 방법.

## 도면

### 도면1

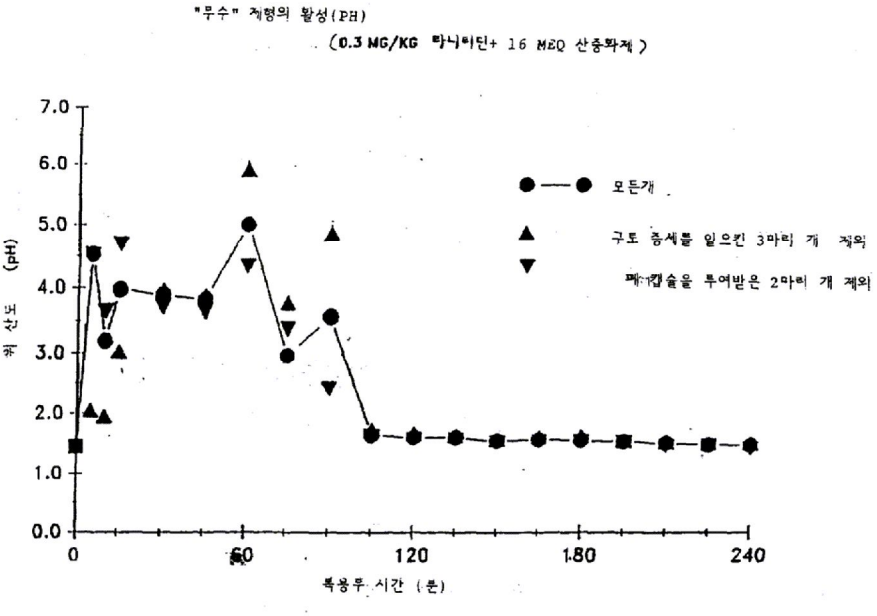


도면2



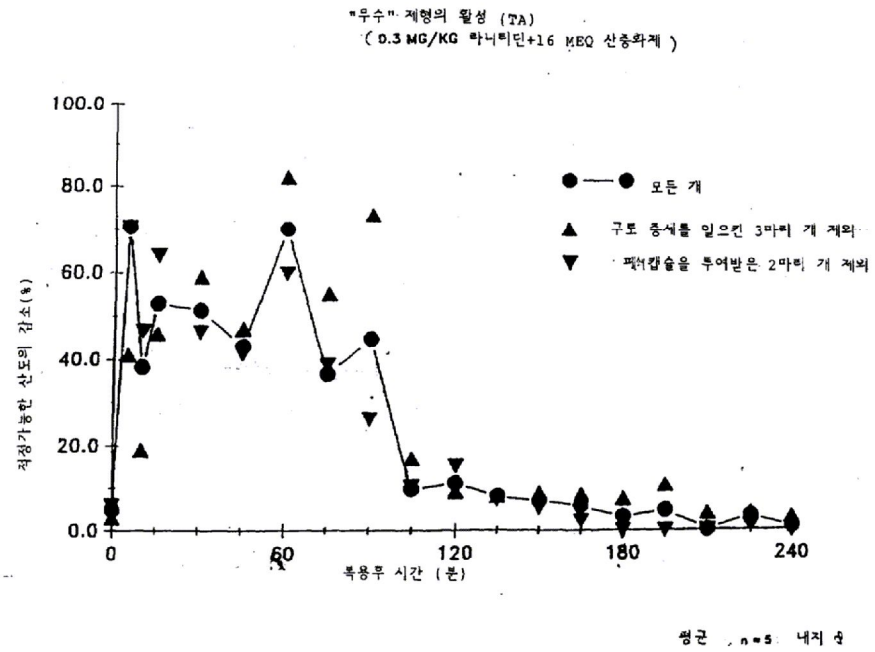

평균 + s.e.m. n = 7 내지 10

도면3




평균 n + s. 내지 6

도면4


"우수" 제형의 활성 (TA)
( 0.3 MG/KG 라니티딘+16 MEQ 산중화제 )
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
적정가능한 산도의 감소(%)
0
60
120
180
240
복용후 시간 (분)
모든 개
구토 증세를 일으킨 3마리 개 제외
펜터캡슐을 투여받은 2마리 개 제외

평균 , n=5 내지 8