



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2012년07월03일  
 (11) 등록번호 10-1139862  
 (24) 등록일자 2012년04월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 45/06* (2006.01) *A61K 31/426* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01) *A61K 31/415* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2005-7006582
- (22) 출원일자(국제) 2003년10월15일  
 심사청구일자 2008년10월15일
- (85) 번역문제출일자 2005년04월15일
- (65) 공개번호 10-2005-0083770
- (43) 공개일자 2005년08월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/SE2003/001598
- (87) 국제공개번호 WO 2004/035090  
 국제공개일자 2004년04월29일
- (30) 우선권주장  
 0203065-8 2002년10월16일 스웨덴(SE)
- (56) 선행기술조사문헌  
 KR1019980702829 A\*  
 The Annals of pharmacotherapy, Volume 36,  
 Issue 5, 2002년 5월, Cross LB. 외 1인, 요약\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
 오렉소 에이비  
 스웨덴, 에스-751 05 업살라, 박스 303
- (72) 발명자  
 피터슨 안덜슨  
 스웨덴, 에스-463 94 릴라 에젯, 티슬란다 사터리  
 니스트롬 크리스터  
 스웨덴, 에스-756 61 업살라, 홈바겐 22비  
 하칸슨 이보네  
 스웨덴, 에스-756 61 업살라, 홈바겐 22비
- (74) 대리인  
 특허법인씨엔에스

전체 청구항 수 : 총 62 항

심사관 : 임혜준

(54) 발명의 명칭 **위산 분비 억제 조성물**

**(57) 요약**

약학적으로 유효한 양의 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 및 H<sub>2</sub> 수용체 길항제를 포함하며, 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제의 지연된 그리고/또는 연장된 방출을 일으키는 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 경구용 약학 투여제가 개시된다. 상기 H<sub>2</sub> 수용체 길항제는 투여후 신속히 방출되도록 포함된다. 이러한 투여제는 과도한 위산 분비와 관련된 조건의 치료에 적절하며 신속한 개시의 그 효과의 오랜-지속 기간의 적절한 조합을 제공한다. 본 발명은 또한 이러한 투여제를 제조하는 방법 및 위산분비와 관련된 조건의 치료 방법과 관련된다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

약학적으로 유효한 양의 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염 및 H<sub>2</sub> 수용체 길항제 또는 그 염, 및 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염의 지연된 또는 연장된 방출을 일으키는 약학적으로 허용가능한 부형제(들)를 포함하며, 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제는 란조프라졸, 오메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 파리프라졸, 레미노프라졸, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 및 거울상이성질체의 염으로부터 선택되며, 상기 H<sub>2</sub> 수용체 길항제는 시메티딘, 라니티딘, 니자티딘 및 파모티딘, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체 및 이성질체의 염으로부터 선택되는 경구용 약학 투여제.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

제 1항에 있어서, 제산제 또는 알기네이트 100-1000mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 5**

제 4항에 있어서, 상기 제산제는 하나 또는 그 이상의 알루미늄 히드록시드, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 염기성 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 히드록시드, 마그네슘 산화물 및 소듐 히드로젠 카보네이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 6**

제 1항에 있어서, 단일 투여당 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염 1-100mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 7**

삭제

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

제 1항에 있어서, 상기 제산제는 하나 또는 그 이상의 알루미늄 히드록시드, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 염기성 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 히드록시드, 마그네슘 산화물 및 소듐 히드로젠 카보네이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 10**

제 1항에 있어서, H<sub>2</sub> 수용체 길항제 또는 그 염 1-800mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

제 1항에 있어서, 상기 부형제(들)는 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염을 포함하는 코어상에 적용된 멤브레인 형태로, 혹은 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염이 상기 부형제(들)내로 편입되는 매트릭스 시스템 형태로 방출 조절 활성을 나타내는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 15**

제 1항에 있어서, 상기 H2 수용체 길항제 또는 그 염은 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염 및 부형제를 포함하는 코어상에 적용된 외부층을 형성하며, 상기 코어는 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염의 지연 또는 연장된 방출을 할 수 있는 매트릭스 또는 멤브레인 시스템을 형성하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 16**

제 1항에 있어서, 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제는 란조프라졸, 오메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 파리프라졸, 레미노프라졸, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 및 거울상이성질체의 염으로부터 선택되며, 그리고 상기 H2 수용체 길항제 또는 그 염은 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염 및 부형제를 포함하는 코어상에 적용된 외부층을 형성하며, 상기 코어는 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염의 지연 또는 연장된 방출을 할 수 있는 매트릭스 또는 멤브레인 시스템을 형성하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 17**

제 16항에 있어서, 제산제 또는 알기네이트 100-1000mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 18**

제 17항에 있어서, 상기 제산제는 하나 또는 그 이상의 알루미늄 히드록시드, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 염기성 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 히드록시드, 마그네슘 산화물 및 소듐 히드로젠 카보네이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 19**

제 1항에 있어서, 상기 H2 수용체 길항제는 시메티딘, 라니티딘, 니자티딘 및 파모티딘, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체 및 이성질체의 염으로부터 선택되며, 그리고 상기 H2 수용체 길항제 또는 그 염은 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염 및 부형제를 포함하는 코어상에 적용된 외부층을 형성하며, 상기 코어는 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염의 지연 또는 연장된 방출을 할 수 있는 매트릭스 또는 멤브레인 시스템을 형성하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 20**

제 19항에 있어서, 제산제 또는 알기네이트 100-1000mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 21**

제 20항에 있어서, 상기 제산제는 하나 또는 그 이상의 알루미늄 히드록시드, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 염기성 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 히드록시드, 마그네슘 산화물 및 소듐 히드로젠 카보네이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 22**

제 1항에 있어서, 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제는 란조프라졸, 오메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 파리프라졸, 레미노프라졸, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 및 거울상이성질체의 염으로부터 선택되며, 상기 H2 수용체 길항제는 시메티딘, 라니티딘, 니자티딘 및 파모티딘, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체 및 이성질체의 염으로부터 선택되며, 그리고 상기 H2 수용체 길항제 또는 그 염은 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염 및 부형제를 포함하는 코어상에 적용된 외부층을 형성하며, 상기 코

어는 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염의 지연 또는 연장된 방출을 할 수 있는 매트릭스 또는 멤브레인 시스템을 형성하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 23**

제 22항에 있어서, 제산제 또는 알기네이트 100-1000mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 24**

제 23항에 있어서, 상기 제산제는 하나 또는 그 이상의 알루미늄 히드록시드, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 염기성 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 히드록시드, 마그네슘 산화물 및 소듐 히드로젠 카보네이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 25**

제 14항에 있어서, 상기 멤브레인 또는 매트릭스를 형성하는데 사용되는 부형제(들)는 칼슘 포스페이트, 에틸 셀룰로오즈, 메타크릴레이트 공중합체, 폴리아미드, 폴리에틸렌, 폴리비닐 알코올 및 폴리비닐 아세테이트로 구성되는 그룹으로부터 선택된 불활성물 또는 지질인 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

제 25항에 있어서, 지질 부형제(들)는 카나버 왁스, 세틸 알코올, 수소화 식물성 유지, 마이크로크리스탈린 왁스, 모노- 및 트리글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜 모노스테아레이트로 구성되는 그룹으로부터 선택된 비-중합 또는 중합 물질인 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 28**

제 27항에 있어서, 알기네이트, 카보폴, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 및 메틸셀룰로오스로 구성되는 그룹으로부터 선택된 추가적인 친수성 부형제(들)가 사용되는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 29**

제 14항에 있어서, 장 코팅층이 상기 멤브레인 또는 매트릭스 시스템상에 적용되며, 상기 멤브레인 또는 매트릭스 시스템으로부터 장 코팅층을 분리하는 층이 적용되는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 30**

제 14항에 있어서, 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염은 알칼리-반응 물질과 함께 혼합되는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 31**

제 1항에 있어서, 상기 약학적으로 유효한 양은 투여후 2시간내에 위의 pH를 4이상으로 증가시킬 수 있으며 4 시간동안 4이상으로 유지할 수 있는 양인 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 32**

제 31항에 있어서, 상기 약학적으로 유효한 양은 8시간동안 위의 pH를 4이상으로 유지할 수 있는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 33**

제 31항에 있어서, 상기 약학적으로 유효한 양은 2시간내에 위의 pH를 3이상으로 증가시킬 수 있으며 4시간동안 3이상으로 유지할 수 있는 양인 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 34**

제 33항에 있어서, 상기 약학적으로 유효한 양은 8시간동안 위의 pH를 3이상으로 유지할 수 있는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

제 1항에 있어서, 서로 함께 멤브레인 또는 매트릭스 시스템을 형성하는 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염 및 부형제는 펠렛, 과립 또는 비드로 구성되는 다수의 소 유니트로 이루어진 다중-유니트 시스템의 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 38**

제 37항에 있어서, 상기 다중-유니트 시스템내 소 유니트는 또한 H2 수용체 길항제 또는 그 염으로 이루어진 외부층을 포함하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 39**

제 37항에 있어서, 상기 소 유니트는 H2 수용체 길항제 또는 그 염내에 분산되며, 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합되는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 40**

제 1항에 있어서, 하나는 매트릭스 또는 멤브레인 시스템을 형성할 수 있는 부형제와 혼합된 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염을 포함하며, 다른 하나는 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 H2 수용체 길항제 또는 그 염을 포함하는 2등분을 포함하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 41**

제 1항에 있어서, 캡슐 형태인 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 42**

제 1항에 있어서, 분할된 분말 또는 펠렛 배합물인 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 43**

제 1항에 있어서, 정제 형태인 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 44**

제 43항에 있어서, 분할가능한 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 45**

제 43항에 있어서, 물에 분산가능한 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 46**

제 45항에 있어서, 붕괴제를 포함하는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 47**

약학적으로 유효한 양의 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염 및 H2 수용체 길항제 또는 그 염, 및 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염의 지연된 또는 연장된 방출을 일으키는 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하며, 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제는 란조프라졸, 오메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 파리프라졸, 레미노프라졸, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 및 거울상이성질체의 염으로부

터 선택되며, 상기 H2 수용체 길항제는 시메티딘, 라니티딘, 니자티딘 및 파모티딘, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체 및 이성질체의 염으로부터 선택되며,

상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염을 포함하는 제1층을 형성하는 단계;

그 위에 상기 부형제의 코팅을 형성하는 단계;

상기 제1층 및 상기 코팅을 감싸며 상기 H2 수용체 길항제 또는 그 염을 포함하는 제2층을 형성하는 단계; 및

후속적으로 상기 제1층, 상기 코팅 및 상기 제2층을 경구 약학 투여제로 배합하는 단계;

를 포함하는 경구용 약학 투여제의 제조방법.

**청구항 48**

제 47항에 있어서, 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제는 상기 부형제내에 감싸지며, 상기 부형제는 지질 또는 수-불용성 매트릭스를 형성하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 49**

제 47항 또는 48항에 있어서, 상기 제1층은 펠렛으로 형성되며, 이는 후속적으로 상기 부형제로 코팅되고 후속적으로 상기 H2 수용체 길항제 또는 그 염을 포함하는 캐리어와 혼합되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 50**

제 49항에 있어서, 상기 캐리어는 약학 붕괴제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 51**

제 47항 또는 제 48항에 있어서, 혼합된 산물은 정제로 배합되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 52**

제 47항 또는 제 48항에 있어서, 혼합된 산물은 위장액에서 붕괴가능한 캡슐로 배합되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 53**

제 47항 또는 제 48항에 있어서, 상기 경구용 약학 투여제는 장 코팅과 함께 제공되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 54**

삭제

**청구항 55**

삭제

**청구항 56**

삭제

**청구항 57**

위-식도 역류성 병의 맞춤 치료에 사용되는, 제 1항에 따른 경구용 약학 투여제.

**청구항 58**

위-식도 역류성 병의 치료에 사용되는, 제 1항에 따른 경구용 약학 투여제.

**청구항 59**

삭제

**청구항 60**

제 58항에 있어서, 상기 위-식도 역류성 병은 속쓰림을 갖는 것을 특징으로 하는 투여제.

**청구항 61**

제 1항에 있어서, 항생제와 함께 사용되는 것을 특징으로 하는 경구용 약학 투여제.

**청구항 62**

제 1항에 따른 경구용 약학 투여제를 위산 분비와 관련된 조건으로 고통받는 사람을 제외한 동물에 치료 유효량으로 투여하는 위산 분비와 관련된 조건을 치료하는 방법.

**청구항 63**

제 62항에 있어서, 일차 투여물의 투여후 2시간에 개시 기간의 95%에 대해 위의 pH를 4이상으로 유지하며 최종 투여물의 투여후 6시간까지 지연할 수 있는 투여법을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 64**

제 63항에 있어서, 상기 기간은 1주인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 65**

제 63항에 있어서, 상기 기간은 2주인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 66**

제 63항에 있어서, 상기 기간은 4주인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 67**

제 62항에 있어서, 일차 투여물의 투여후 2시간에 개시 기간의 95%에 대해 위의 pH를 3이상으로 유지하며 최종 투여물의 투여후 6시간까지 지연할 수 있는 투여법을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 68**

항생제와 함께 제 1항에 따른 경구용 약학 투여제를 헬리코박터 파일로리 감염으로 고통받는 사람을 제외한 동물에 치료 유효량으로 투여하는 헬리코박터 파일로리에 의한 감염을 치료하는 방법.

**청구항 69**

제 68항에 있어서, 일차 투여물의 투여후 2시간에 개시 기간의 95%에 대해 위의 pH를 4이상으로 유지하며 최종 투여물의 투여후 6시간까지 지연할 수 있는 투여법을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 70**

제 69항에 있어서, 상기 기간은 1주인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 71**

제 69항에 있어서, 상기 기간은 2주인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 72**

제 69항에 있어서, 상기 기간은 4주인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 73**

제 68항에 있어서, 일차 투여물의 투여후 2시간에 개시 기간의 95%에 대해 위의 pH를 3이상으로 유지하며 최종 투여물의 투여후 6시간까지 지연할 수 있는 투여법을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 74**

하나는 약학적으로 유효량의 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염 및 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염의 지연된 또는 연장된 방출을 일으키는 약학적으로 허용가능한 부형제(들)를 포함하며, 다른 하나는 약학적으로 유효량의 H2 수용체 길항제 또는 그 염을 포함하며, 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제는 란조프라졸, 오메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 파리프라졸, 레미노프라졸, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 및 거울상이성질체의 염으로부터 선택되며, 상기 H2 수용체 길항제는 시메티딘, 라니티딘, 니자티딘 및 파모티딘, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체 및 이성질체의 염으로부터 선택되며, 위-식도 역류성 병의 치료에 사용되며, 여기서 이러한 두가지 별도의 경구 투여제는 동시에 투여되는, 두가지 별도의 경구 투여제.

**청구항 75**

하나는 약학적으로 유효량의 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염 및 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염의 지연된 또는 연장된 방출을 일으키는 약학적으로 허용가능한 부형제(들)를 포함하며, 다른 하나는 약학적으로 유효량의 H2 수용체 길항제 또는 그 염을 포함하며, 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제는 란조프라졸, 오메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 파리프라졸, 레미노프라졸, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 및 거울상이성질체의 염으로부터 선택되며, 상기 H2 수용체 길항제는 시메티딘, 라니티딘, 니자티딘 및 파모티딘, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체 및 이성질체의 염으로부터 선택되며, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)에 의한 감염을 치료하는데 사용되며, 여기서 이러한 두가지 별도의 경구 투여제는 항생제와 함께 동시에 투여되는, 두가지 별도의 경구 투여제.

**청구항 76**

삭제

**청구항 77**

제 74항 또는 제 75항에 있어서, 위-식도 역류성 병의 치료에 사용되는 것을 특징으로 하는 두가지 별도의 경구 투여제.

**청구항 78**

삭제

**청구항 79**

삭제

**명세서**

**기술분야**

본 발명은 위산 분비 억제 조성물, 그 제조방법 및 이를 위산 분비와 관련된 조건을 치료하는데 사용되는 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

최근 수십년간, 위식도 역류 질환(GORD), 십이지장 및 위 궤양 및 비-궤양성 소화불량과 같은 소화불량성 질환 치료의 필요한 부분인 산 분비 억제는 많은 진전이 이루어져 왔다. 이러한 질환의 병리생리학은 동일하지 않지만, 위산 분비 억제는 유기적 손상의 치유, 불쾌한 증상의 개선 및 삶의 질 개선에 중요하다. 더욱이, 산-관련 손상은 암 진진 및 이러한 조건의 다른 늦은 합병증에 기초가 될 수 있다. 산 분비의 억제는 또한 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 감염의 박멸을 위한 치료 처방 목적에 기초가 된다.

궤양(산 궤양)은 일반적 질환이다. 속쓰림은 궤양의 한 증상이다. 이는 미국인의 44가 적어도 한달에 한번 속쓰림을 가지나 이들의 약 25%만이 이들의 궤양문제로 의사를 찾는 것으로 추정된다. 궤양과 관련된 증상은 예를들어 상부의 비정상적인 고통/불쾌감 및 속쓰림, 소화불량, "신(sour)" 메스꺼움, 및 위-식도 역류이다.

[0004] 궤양은 다-요인적인 질환이며 십이지장 궤양, 위궤양, 식도염, 바렛씨 식도 또는 위-십이지장 염증(예, 헬리코박터 파일로리 감염)과 같은 유기 병리학과 관련될 수 있다. 궤양은 또한 예를들어, 비-궤양성 소화불량 (NUD) 또는 작용성 소화불량과 같이 유기 병리학이 발견될 수 없는 조건을 포함한다.

[0005] 소화불량은 위내 pH를 상승시키는 약을 투여하여 조절될 수 있다. 소화불량의 치료에 효과적인 치료제는 히스타민 H2 수용체 길항제(이하 H2 수용체 길항제라 칭함)와 같은 위산 억제제, 산 민감성 프로톤 펌프 억제제, 제산제/알기네이트, 항콜린제 및 프로키네틱 제제를 포함한다. 이들은 이들의 활성 메카니즘, 안전성 프로필, 및 약물동력학에 의해 구분될 수 있다. 위 병원체 헬리코박터 파일로리는 소화불량, 위-십이지장 궤양 질병 및 위암과 관련된다. 헬리코박터 파일로리 감염의 치료는 일반적으로 산 분비 억제제 및 하나 또는 그 이상의 항생제의 조합을 투여하는 것을 포함한다.

[0006] 산 분비-억제 약물의 투여에 의한 산 생성 억제시 소화불량-관련 불쾌감 및 유기적 상해에 미치는 치료효과는 산 억제 정도 뿐만아니라 특정 약물의 활성화 시작 및 지속기간과 관련된다. 징후를 나타내는 산 역류 질환을 갖는 환자의 대부분은 일반적인 식도 점막을 갖거나 단지 온화한 정도의 식도염을 갖는다. 일어날 수 있는 증상을 완화하기위한 치료는 증상 완화 속도가 가장 중요한 환자를 다루는 가장 최상의 방법이 될 수 있다.

[0007] 제산제, 즉, 산-중화제, 및 알기네이트는 가벼운 속쓰림의 치료시 일차 치료법이다. 이들은 상당히 짧은 작용기를 가지나 저렴하고 안전한 것으로 여겨진다. 제산제는 위산의 중화를 통해 국소적으로 작용한다. 알기네이트는 식도내로의 위산 역류에 대한 일부 기계적 보호를 제공한다. 제산제 및 알기네이트의 주 잇점은 이들이 신속한 증상 완화를 제공하는 점이다. 제산제 및 알기네이트의 주 결점은 이들의 상당히 짧은 작용기간이며 투여는 종종 증상이 없는 환자에게 반복되어야 하며, 또한 제산제는 종종 증상 해결, 즉, 완전한 증상 완화를 제공하지 않는다. 또한, 이러한 제제는 산 유도 유기 장해, GORD 또는 헬리코박터 파일로리 감염의 치료에 전혀 유용하지 않다.

[0008] 위산 분비에 영향을 미치는 여러가지 부류의 화합물이 알려져 있다. 이들중, 치환된 벤즈이미다졸 오메프라졸, 란조프라졸, 라베프라졸 및 판토프라졸과 같은 산 민감성 프로톤 펌프 억제제 및 시메티딘, 라니티딘 및 파모티딘과 같은 히스타민 H2 수용체가 가장 두드러진 것이다. H2 수용체 및 산 민감성 프로톤 펌프 억제제는 전신성으로 위산 분비를 감소시키는 것으로 광범위하게 처방된다. 산 억제 치료의 고안은 수소이온의 분비에 대한 메카니즘의 상세한 이해를 요구한다. 즉 이러한 메카니즘이 약리학적 개입으로 효과적으로 표적될 수 있도록 벽세포 및 수소-포타슘 아데노신 트리포스페이트( $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase)의 메카니즘의 상세한 이해를 요구한다. 산 관련 질환의 효과적인 약리학적 치료를 달성하기위해 세계의 중요 인자가 확인되었다(Dig Dis Sci 1995 vol 40: 24S-49S. Optimizing acid suppression for treatment for treatment of acid-related disease):

[0009] 1) 활성화 시작 시간, 즉 산 분비의 억제가 가능한 한 신속히 일어나야 한다.

[0010] 2) 산 억제의 정도, 즉 위내 pH가 4이상으로 잘 유지되어야 한다.

[0011] 3)활성화 기간, 즉 산 분비의 억제가 1차 투여시 24시간동안 실질적으로 완전히 유지되어야 하며 치료코스도 중 완전히 유지되어야 한다.

[0012] 상기 억제 치료의 최적화 방법 결정시, 이러한 모든 팩터가 고려되어야 한다. 그러나, 현존하는 여러 견지의 벽세포 생리학 및 약리학/생화학은 이러한 목적 달성을 저해하는 것으로 알려져 있다.

[0013] 산 분비 메카니즘에 대한 중심은 위의 벽세포이다. 이러한 세포는 뉴로신, 파라신 및 엔도크린 경로의 조절하

에 수소이온을 위강내로 분비한다. 주요 파라신 팩터중 하나는 엔테로크로마핀-유사(ECL) 세포에 의해 방출되는 히스타민이다. ECL 세포로부터 방출된 히스타민은 세포 표면에 위치한 히스타민-2(H2) 수용체를 통해 산 분비한다. 이러한 수용체의 참여는 시클릭 아데노신-3,5-모노포스페이트(cAMP) 상승을 일으키고 cAMP가 조절 서브유닛과 결합하도록 한다. 여러가지의 단백질이 인산화될 것이며, 이들 모두 분비 활성화에 관련될 것이다. 이러한 세포내 경로의 분자적 정밀분석은 완전하지 않지만 cAMP의 활성화는  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase가 분비 소관내로 전이되고 KCL 트랜스포터를 활성화시키는 것, 즉 벽세포를 분비 상태로 놓이게 하는 것을 포함한다.

[0014] 산 분비를 감소시키는 일차 시도는 파라크라인 경로, 즉 산 분비의 히스타민 H2 수용체 활성화 유도 자극을 표적화하는 것이다. 따라서 산 억제제의 첫번째 부류는 시메티딘, 라니티딘, 파모티딘 및 니자티딘과 같은 화합물을 포함하는 H2 수용체 길항제(H2 블로커)이었다. 이들의 활성화 방식은 히스타민의 영향을 길항하는 것이다. 즉 분비 소관으로의 프로톤 펌프 모집을 억제하고 KCL 수송 활성을 감소시키는 것이다. 이는 벽세포를 비-분비 상태로 놓이게 하며 이에 따라 수소이온의 배출을 감소시킨다(Dig Dis Sci 1995, vol 40:3S-23S. Pharmacological aspects of acid secretion).

[0015] 그러나, 산 리바운드 및 내성의 현상은 산 관련 질병 치료시 이러한 약물의 사용에 있어서 주요 결점이다. 반복된 투여도중 산 저하 능력의 약 50%가 손실되며 이는 예를들어, GORD의 치료시 이러한 부류의 약물 사용을 엄격히 제한한다(Aliment Pharmacol Ther 1990, vol 4:29-46. Tolerance during 29days of conventional dosing with cimetidine, nizatidine, famotidine or ranitidine). 더욱이, 이러한 제제는 산 분비의 효과적이고 지속된 감소에 의존하는 치료인 헬리코박터 파일로리 감염의 치료에 전혀 유용하지 않다.

[0016] 산 관련 질환의 현 치료법은 보다 직접적인 표적, 활성화 벽세포의  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase("프로톤 펌프")에 초점이 맞추어져 있다. 이러한 세포는 최종 산 공급원- 산 분비 소관 및 산 펌프 자체를 구성한다. 따라서, 이러한 수준에서 산 분비를 억제하도록 고안된 약물은 보다 높은 효율 및 특이성을 나타낸다. 프로톤 펌프 억제자(PPIs)는 H2 수용체 길항제와는 반대로, 벽세포 자극의 다운스트림 단계에서 작용하기때문에, 이러한 화합물 사용시 내성은 일어나지 않는다. 더욱이, 이러한 약물은 자극된 벽세포의 산 스페이스 또는 소관내  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase인 모든 다른 경로 범위로 최종 표적을 가한다.

[0017] 각 PPIs는 이들의 일반 구조에 있어서 유사하며, 이는 치환된 피리디메틸설피닐 벤즈이미다졸로 구성된다. 이러한 화합물에 대한 PKa 값은 4.0-5.0으로 다양하다. 모든 PPIs는 동일한 약리학적 메카니즘을 공유하며 이는 본질적으로 동일하다: 이들의 pKa는 그 화합물이 벽세포내와 같은 산 스페이스로 축적되는 것을 제한한다. 벽세포의 소관내 PPI 축적은 산-의존적 활성화 단계에 후속하며 이에 따라 PPI는 설페닉 산 또는 설펜아미드로 전환된다. 이러한 반응성 중간물이 형성은  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase의 노출된 강 표면내에 시스테인 잔기 결합을 가능케 한다. 이 효소는 공유 이황화 결합의 생성을 통해 작용적으로 불활성화된다. 상기 효소의 새로운 합성이 그 억제를 역전시키는데 필요한 것과 같이 PPIs에 의한  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase의 억제는 따라서 그 효소의 상대적으로 안정한 억제성을 이끈다. 이러한 작용 메카니즘은 Dig Dis Sci 1995, vol 40:3S-23S. Pharmacological aspects of acid secretion.에 설명되어 있다.

[0018] PPIs의 기본적 특성중 하나는 이들이 활성 벽세포, 즉 분비 상태에 있는 세포에만 작용하는 것이다. 그 이유는 3가지이다. 첫째, 대부분의 벽세포에서, 산 스페이스(소관)는 약 1.0의 pH를 갖는다. 이 pH에서, PPIs의 pKa 값은 벽세포내에서 1000- 내지 10,000-배 축적되게 한다. 그러나, 예를들어, 3과 같은 보다 높은 pH에서, 이러한 축적은 2등급 정도로 감소, 즉 10- 내지 100-배로 감소한다. 따라서, PPIs의 약 염기 특성은 산이 벽세포에 의해 형성되는 경우에만 축적되게 한다. 이는 벽세포가 비-분비 상태로 놓인 경우의 조건에서 PPIs를 투여하였을때 중요하다. 두번째로, PPI의 설페닉 산 또는 설펜아미드로의 전환은 산-의존적 공정이다. 세번째로,  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase는 활성화되어야 한다. 즉, 상기 효소는 분비 소관의 막내로 삽입되어야 하며, 여기서 그 시스테인 잔기는 설펜아미드에 의해 도달될 수 있다(Pharmacotherapy 1997 vol 17:22-37. Proton Pump

inhibitors and acid related diseases; Drugs 1998 vol 56:307-335. Proton pump inhibitors: pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders; Ann NY Acad Sci 1997 vol 834:65-76 Structural aspects of the gastric  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase; Annu Rev Pharmacol Toxicol 1995 vol 35:277-305. The pharmacology of the gastric acid pump).

- [0019] 이러한 PPIs의 약리학/생화학적 특성은 이러한 부류의 화합물의 약력학에 매우 영향을 미칠 것이다. 한편, 이러한 약물은 억제제를 위한 활성 효소를 필요로 하며 일부 펌프는 활성적이지 않으나 그 약물은 혈액내에 존재한다. 다른 한편, 상기 PPIs는 60분의 상대적으로 짧은 플라즈마 반감기를 나타내며 새로운 펌프는 24시간당 25%의 속도로 합성된다.
- [0020] 이러한 사실은 현존하는 PPIs의 치료 난점으로 지적된다. 상기 화합물이 벽세포의 산 스페이스내에 축적되고 전환됨에 따라, 산을 분비하는 펌프만 억제될 것이다. 상기 세포는 불활성적 펌프의 저장고를 가지며 새로운 펌프를 합성하는 공정에 있기때문에, 다음 24시간내에 활성화되는 것으로 예정된 많은 펌프들은 일차 투여에 의해 억제되지 않을 것이다. 그러나, 다음날, PPI가 다시 제공되면, 새로운 펌프가 모집되고 억제될 수 있으며, 그리고 앞서 24시간에 억제된 펌프는 완전히 다시 보충되지 않는다. 따라서, PPIs에 대한 반응은 누적되는 것이며, 적어도 3일 연속 치료후 안정한 상태 및 치료적 산 억제에 도달한다.
- [0021] 따라서, 현재의 PPIs 작용 메카니즘 관련 컨셉은 이들의 효과를 조절하기위한 활성 펌프를 필요로 한다. 휴면 상태에서, 벽세포는 산을 생성하지 않으며 펌프는 불활성적이다. 이러한 펌프가 활성 상태에 있을때 그 약물의 후속적인 활성화가 펌프의 억제를 일으키도록 벽세포내 축적을 통해 PPIs에 의한 산 생성의 억제가 일어난다(Eur J of Gastroenterol Hepatol 2001 vol 13:S35-S41. Improving on PPI-based therapy of GORD).
- [0022] 요약하면, 현재 이용가능한 어떠한 부류의 항-분비 약물도 상기 언급한 산 조절 목적, 즉, 신속한 작용 시작, 산 분비의 강한 억제 및 치료 코스도중 지속된 작용기간을 이룰 수 없다. 이러한 목적은 치료 효과가 작용 시작, 작용도 및 작용기간, 즉, 얼마나 빨리, 얼마나 많이 그리고 위에서 얼마나 오랫동안 그 pH가 상승되는 것과 관련됨에 따라 치료의 임상 결과에 가장 중요하다.
- [0023] 제산제 및/또는 점막 보호제와 산 분비를 감소시키는 제제의 여러 조합이 소화불량 치료에 유용한 것으로 개시된 바 있다.
- [0024] WO 95/017080에는 파모티딘, 및 알기네이트 및 임의로 시메티콘(활성화 폴리실록산)과 같은 H<sub>2</sub> 수용체 길항제를 포함하는 예를들어 속쓰림 치료에 사용되는 조성물이 기재되어 있다.
- [0025] EP 338861 A에는 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 위산 분비를 억제하는 어떠한 다른 물질과 조합하여 사용되는 목적으로 제산제 및 부형제로 구성된 고형 약제가 기재되어 있다. 이러한 물질을 고정된 단위투여형태로 결합시키는 것은 제안된 바 없다.
- [0026] 미국 특허 5244670 A에는 제산제, 산 분비-억제제, 비스무트-함유 제제 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택된 물질, 및 목에 차가운 느낌을 제공하기위해 존재하는 3-(1-메톡시)-프로판-1,2-디올을 포함하는 섭취가능한 약학 조성물이 기재되어 있다.
- [0027] WO 97/25066에는 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 H<sub>2</sub> 수용체 길항제 및 하나 또는 그 이상의 제산제 또는 알기네이트의 조합을 포함하는 약학 배합물이 기재되어 있다.

- [0028] 산-민감성 프로톤 펌프 억제제나 H2 수용체 길항제 단독 혹은 제산제 및/또는 길항제와 조합하여 사용시, 어떤 것도 증상 완화 속도가 가장 중요하나 보다 긴 기간동안 증상이 없길 바라는 환자에게 완전히 만족스러운 신속성과 지속적인 완화를 제공하지 못한다. 따라서, 현재까지 보고된 구강 투여용 고형 약제중 어떤 것도 기본적인 요구사항들 즉, 산 분비 억제의 신속한 시작, 산 분비의 강한 감소 및 산분비의 지속된 억제를 만족하지 못한다.
- [0029] 더욱이, 프로톤 펌프 억제제의 사용은 화학 안정성과 관련하여 심각한 결점을 갖는다.
- [0030] 상기 물질은 상당히 산-불안정성을 가지며, 이는 특별한 배합을 필요로 하게 한다. 일반적으로, 상기 물질은 활성 물질에 걸쳐 위산-저항적 코팅(장 코팅)의 적용에 의해 생체내에서 보호된다. 이러한 코팅 자체는 산성 이므로(수소이온 방출), 또한 그 제품 보관시 시험관내에서 일종의 보호가 필요한 것으로 알려져 있다.
- [0031] 이러한 시험관내 보호는 미국특허 6 183 776 B1(Depui 등)에 기재되어 있는 바와 같이 준비되며, 여기서 알칼리-반응 물질이 프로톤 펌프 억제제와 함께 첨가되며 보조 보호 코팅제(서브-코트)가 위산-저항성 코팅 바로 아래에 적용된다.
- [0032] 또 다른 방법은 WO 00/78284(US 5,225,202)에 기재되어 있으며, 여기서 위산-저항성 코팅제는 보관도중에 산 반응이 나타나지 않도록 중화된다. 삼킨후 위내에 존재하는 수소이온은 코팅을 산성화하여 이에 따라 원위치에서 상기 코팅의 산-보호 특성을 재생성한다.
- [0033] 증상의 신속하고 장기 지속성 완화와 관련된 문제 뿐만 아니라 산 민감성 프로톤 펌프 억제제의 화학 불안정성 문제가 본 발명에 의해 해결될 수 있음을 발견하였다.
- [0034] 본 발명의 목적
- [0035] 본 발명의 목적은 위산 분비와 관련된 조건으로부터 고통받는 환자에게 신속하고 지속적인 완화를 제공하는 약제를 제공하는 것이다.
- [0036] 본 발명의 다른 목적은 신속하고 지속적인 완화를 제공하는 위산 분비와 관련된 조건으로부터 고통받는 환자를 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0037] 본 발명의 다른 목적은 하기 본 발명의 상세한 설명, 이들의 바람직한 구현 및 청구범위로부터 분명해질 것이다.

### **발명의 상세한 설명**

- [0038] 본 발명은 신속한 방출용으로 배합된 H2 수용체 길항제 및 지연된 방출용으로 배합된 PPI를 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 투여용 고형 약제 투여제에 관한 것이다. 본 발명의 투여 형태에서, 신속히 방출되는 H2 수용체 길항제는 신속히 흡수될 것이며 상기 메카니즘에 의해 산 분비를 억제한다. 연장된 그리고/또는 지연된 방출용으로 배합된 PPI는 일차 투여후 곧 최대 산 억제를 유지할 것이며 치료 코스도중 최대 산 억제를 유지할 것이다.

- [0039] 산-민감성 프로톤 펌프 억제제는 위에서 염산의 생성과 관련된 프로톤-수송 효소인 위의  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase를 공유적으로 억제하는 산-활성화 프로드럭이다. 위의  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase의 작용은 벽세포에 의한 염산 분비를 일으키는 일련의 이벤트에서 최종 단계를 나타낸다. 따라서 이러한 효소의 억제는 분비를 위한 자극의 특성에 관계없이 산 분비를 조절하는 가장 효과적이고 특이적인 수단이다. 이러한 작용 메카니즘으로 오메프라졸과 같은 프로톤 펌프 억제제는 기저 및 자극된 산 분비를 모두 억제하는 것으로 예측된다. 오메프라졸은 벽세포의 분비막의 산성 환경에 축적되며 여기서 이는 산성하에서 활성 설펜아미드 형태로 재배열되고 후속적으로 산 펌프의 설피드틸기와 반응하는 약 염기이다. 위 점막에서, 산-민감성 프로톤 펌프는 정단막내 및 벽세포의 분비 소관에 근접한 튜보베지클(tubovesicles)내에 위치한다. 따라서, 단일 투여후, 오메프라졸은 신속히 분비막의 산성 구획에 축적되며 여기서 이것의 활성적인 설펜아미드 형태가  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase에 비가역적으로 결합한다. 그러나 튜보베지클내에 위치한  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase는 활성화된 오메프라졸에 노출되지 않을 것이다. 합성된  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase의 주요부는 따라서 단일 오메프라졸 투여후 차단으로부터 빠져나갈 것이다. 이는 오메프라졸의 최대 산-억제 효과가 약 치료 5일후에만 이루어지는 이유를 설명한다.
- [0040] H2 수용체 길항제는 모든 H2 수용체에서, 주로 벽세포의 표면에서 히스타민의 작용을 경쟁적으로 억제한다. 치료적 투여시, 이러한 제제는 기본적인 산 분비 및 야간의 산 분비 모두를 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라 음식, 히스타민, 인슐린 및 펜타가스트린에 의해 자극된 분비를 감소시킬 수 있다. H2 수용체 길항제의 단일 투여는 섭취후 2시간내에 곧 최대 산 억제 효과를 일으킨다. 또한, 고 투여량의 H2 수용체 길항제로 얻어지는 산 억제 효과는 신속히 일어나지만 다음 2-7일도중 실질적으로 사라지는 경향을 가지며 오메프라졸의 산 억제 효과는 동일한 기간도중 점진적으로 일어난다.
- [0041] 본 발명은 지연 방출 배합물로 투여되는 산 민감성 프로톤 펌프 억제제의 일차 투여에 의해 산 분비의 거의 완전한 억제가 이루어짐을 예기치 않게 발견한 것에 기초한다. 또한, 플라즈마내에 PPI가 존재하는 기간도중 산을 분비하는 활성화된 프로톤 펌프는 억제되는 것으로 여겨짐에 따라, 산 분비의 지속된 억제가 달성되며 벽세포는 신속히 방출되는 H2 수용체 길항제의 수단에 의해 비-분비 상태로 놓여지는 것이 예기치 않게 발견되었다.
- [0042] 따라서, 본 발명에 따라 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염, 및 H2 수용체 길항제 또는 그 염을 약학적으로 유효한 양으로 포함하며, 그리고 상기 프로톤 펌프 억제제의 연장된 그리고/또는 지연된 방출을 일으키는 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 경구용 약학 투여제가 제공된다. 용어 "프로톤 펌프 억제제" 및 "H2 수용체 길항제"는 프로톤 펌프 억제제의 거울상 이성질체와 같은 이들의 이성질체 뿐만 아니라 이러한 이성질체의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0043] 본 발명은 특히 예를들어, 속쓰림과 같이 보다 짧은 기간동안 강한 산 감소가 요구되는 경우 및 작용의 신속한 시작이 가장 중요하고 최대 산 감소가 요구되는 위-식도 역류성 병의 맞춤 치료에 적합하다. 최대 산 억제 효과는 H2-블로커가 단독으로 주어진후 나타나는 "페이드-오프" 현상의 제거에 의해 7일 기간동안 유지될 수 있다. 이는 위궤양, 식도에서의 산-관련 상해 및 헬리코박터 파일로리 박멸의 치료 시간을 감소시키기위해 중요할 것이다.
- [0044] 프로톤 펌프 억제제와 관련된 앞서 언급한 문제를 해결하기위해, 본 발명은 3가지 부분을 포함한다:
- [0045] 1) 프로톤 펌프 억제제를 연장 효과(연장된 방출) 및/또는 지연 효과(지연된 방출)를 갖는 활성 물질을 방출하는 조성물내로 배합함으로써, 그 효과의 신속한 시작과 관련되어 요구되는 것과 완전히 상반되어 작용하는 조성물이 획득된다. 그러나, 이러한 산-불안정성 약학 물질에 대한 새로운 타입의 보호가 제공된다.

- [0046] 이러한 타입의 방출-조절 조성물은 당해 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있으며 다수의 다른 칭호를 갖는다.
- [0047] 본 명세서에서, 표현 "지연된 방출"은 "연장된 방출" 및 "지속된 방출"과 같은 것으로 사용된다. 사용된 표현에 상관없이 그 일반적 기능은 활성 물질의 방출이 저해되고 보다 긴 시간에 걸쳐 연장되는 것이다. 이는 일반적으로 방출을 조절하는 적절한 보조제의 코팅제 또는 멤브레인을 갖는 활성 물질의 코어를 제공함으로써, 또는 적절한 보조제의 매트릭스내에 활성물질을 편입시킴으로써 얻어진다.
- [0048] 표현 "지연된 방출"은 본 명세서에서 활성 물질을 즉시 방출하지 않는 조성물을 나타내는 것으로 사용된다. 방출의 시작은 따라서 소장 또는 대장으로 대치된다. 이러한 타입의 조성물은 일반적으로 그 조성물에 의해 마주치게 되는 pH를 변화시킴으로써 혹은 또는 그 조성물이 체액과 접촉시 그 시간의 함수로서 코팅을 변화시킴으로써 위장관내 수송도중 변화되는 코팅 또는 멤브레인을 갖는 활성물질의 코어를 제공함으로써 얻어진다. 본 타입의 조성물은 위산-저항성 조성물과 혼동되어서는 안되며(비-장 방출성), 단지 수소이온으로부터 조성물을 보호하거나 혹은 택일적으로 위에서 의약 화합물의 유해한 영향으로부터 환자를 보호하려는 것으로 의도된다.
- [0049] 표현 "조절된 방출" 및 "변성된 방출"은 본 발명의 이러한 부분을 설명하는데 또한 사용될 수 있으나, 이들은 본 발명 타입의 방출 메커니즘을 특정적으로 설명하는 것이 아닌 보다 총괄적인 지정을 나타낸다.
- [0050] 이러한 모든 타입의 칭호, 배합 원리 및 적절한 보조제는 당해 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다. 참고 문헌; 매뉴얼 "Pharmaceutics. The Science of Dosage From Design", 1st edition; Ed. M.E. Aulton, Churchill Livingstone, Edinburgh 1988.
- [0051] 본 발명에서 제공되는 염기성 조성물은 다른 보조제의 부가적인 첨가가 결합될 수 있는 것이 분명하다. 따라서, 예를들어, 상기 프로톤 펌프 억제제는 위를 통과하는 도중 막 또는 매트릭스 구조를 통해 통과할 수 있는 소량의 수소 이온을 중화하기위해 알칼리 반응 물질과 혼합될 수 있다. 이러한 조치는 엄격히 필요한 것은 아니나 보다 완전한 조성물을 형성할 수 있다. 같은 방식으로, 위산-저항성 코팅이 조성물의 막 또는 매트릭스 부분의 외부에 제공될 수 있다. 다른 구현으로, 이러한 두 배합물은 동시에 사용될 수 있다.
- [0052] 2) pH 증가의 너무 느린 시작의 문제는 방출을 추가적으로 방해 혹은 시간-지연함으로써 분명하게 해결되지 않는다. 그러나, 후속적으로 방출되는 산 민감성 프로톤 펌프 억제제의 작용 시작을 손상시키지않고 신속한 효과 개시를 갖는 H<sub>2</sub> 수용체 길항제를 투여하는 것이 가능한 것으로 밝혀졌다. 이는 PPIs의 중요한 특징이 이들의 작용을 매개하기위해 활성 펌프를 필요로 하는 것이기 때문에 예기치 않은 것이었다. H<sub>2</sub> 수용체 길항제의 작용도중, 벽세포는 휴면 상태로 놓여진다. 휴면 상태에서, 벽세포는 산을 생성하지 않으며 펌프는 불활성적이다. 그 약물의 후속적인 활성화가 펌프의 억제를 일으키도록 이러한 펌프가 활성 상태에 있는 경우에만 벽세포내 축적을 통해 PPIs에 의한 산 생성의 억제가 일어난다. 따라서, 본 발명은 동시 투여되는 PPI의 작용을 상쇄시키지 않고 히스타민 2 수용체 길항제로부터 산 분비의 신속한 억제를 이용하는 새로운 약학 조성물을 제공한다.
- [0053] 3) PPI 작용 방식 및 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase의 생화학의 현재 지식으로서는, PPI의 일차 투여로 산 분비의 최대 억제가 어떻게 이루어지는지 분명하지 않다(상기 참조).
- [0054] 그러나, PPI가 방출되는 도중 그 시간을 지연하는 것은 산 분비의 예기치않은 효과적인 일차 투여 억제를 일으키는 것으로 밝혀졌다. 혈액내 존재하는 PPI에 대한 시간을 지연시킴으로써, 새로이 합성된 펌프는 계속 불활성화될 것이다. 펌프의 초기 억제후 분비 스페이스내 pH가 상승하고 그 약물이 디프로네이트(depronate)되

고 소관으로부터 확산 철회되므로 이는 예기치 않은 것이었다. 또한, PPIs 작용시 제2의 분명히 필수적인 단계인 활성 설펜아미드로의 산-축매 전환은 일어나지 않는다.

- [0055] 본 명세서에서 기술된 화합물은 두가지 방법으로 얻어질 수 있다. 첫째, 프로톤 펌프 억제제의 지연/연장 방출을 갖는 별도의 투여는 동시에 H2 수용체 길항제의 별도 투여와 함께 투여될 수 있다. 택일적으로, 이러한 다른 방출 프로필을 갖는 두 물질은 동일한 제조물내로 혼합될 수 있다. 다수의 예가 이것이 어떻게 적절히 배열되는지 설명될 것이다.
- [0056] 따라서, 본 발명은 일차 투여후 즉시 지속된 산 억제를 제공한다. 이는 종래 기술에 의해 제안된 생성물에 의해서는 이루어질 수 없다.
- [0057] H2 블로커는 처음 6-8시간동안만 활성적이다.
- [0058] H2 블로커 + 제산제는 신속한 개시를 제공하나 6-8시간동안만 활성적이다.
- [0059] PPIs는 일차 투여후 전혀 작용하지 않는다.
- [0060] PPIs + 제산제는 제산제 효과에 의해 약 1시간동안 활성적이다.
- [0061] PPI 거울상이성질체는 일차 투여후 그것의 완전한 잠재능력에 도달하지 않는다.
- [0062] PPI 느린 방출 단독은 5-6시간후 일차 영향을 제공한다.
- [0063] 따라서, 본 발명은 종래 기술의 배합물에 비하여 중요한 향상을 제공한다. 이러한 향상된 효과는 본 발명의 독특한 제조를 통해 얻어지는 예기치 않은 임상적/생리적 효과, 즉, H2 블로커의 신속한 방출과 결합된 PPI의 지연/연장 효과에 기인하는 것으로 사료된다.
- [0064] 프로톤 펌프 억제제와 지연 방출을 위한 조성물의 결합을 개시하는 일부 특허 공개가 알려져 있다. 참고문헌; US 6,132,768, US 6,274,173 B1 및 DE 199 25 710 A1. 이들 참고문헌은 수소이온에 의해 야기된 분해 및 변색에 대한 프로톤 펌프 억제제의 안정성을 증가시키는 것과 관련된다. 그러나, 이들은 프로톤 펌프 억제제와 H2 수용체 길항제의 어떠한 조합 및 이에 따라 얻어지는 예기치않은 잇점에 대해서 아무것도 가르치고 있지 않다.
- [0065] 또한, 국제 특허 출원 PCT/SE02/00757로부터 위산 분비 억제 조성물이 공지되어 있다. 이 조성물은 산-민감성 프로톤 펌프 억제제와 H2 수용체 길항제의 혼합물을 포함하나, 본 발명의 부형제 시스템 및 그 예기치않은 잇점에 대해서는 전혀 언급되어 있지 않다.
- [0066] 본 발명에 따라, 투여후 위에서 산도를 감소시키기에 효과적인 양으로 H2 수용체 길항제 및 지연된 기간에 걸쳐 H2 수용체 길항제에 의해 영향받는 저 산도가 지속되기에 효과적인 양으로 산-민감성 프로톤 펌프 억제제를 포함하는 경구 투여제가 제공된다. 투여후 2시간내에 3이상으로 위의 pH를 증가시킬 수 있으며 적어도 4시간동안, 바람직하게 적어도 8시간동안 3이상으로 유지할 수 있는 양으로 약학적으로 유효한 양이 바람직하다. 상기 약학적으로 효과적인 양은 투여후 2시간내에 4이상으로 위의 pH를 증가시키고 그리고 적어도 8시간동안, 보다 바람직하게 적어도 16시간동안 4이상을 유지할 수 있는 양이 보다 바람직하다.
- [0067] 본 발명의 제1 바람직한 견지에 따라, 상기 H2 수용체 길항제는 약 2시간내에 위내 산도의 적어도 80%의 최대 감소율, 보다 바람직하게 적어도 95%의 최대 감소율을 제공할 수 있는 양으로 제공된다. "최대 감소율"은 치료학적으로 허용된 양으로, 즉, 이러한 약물이 당해 기술분야에서 투여되는 양으로 H2 수용체 길항제 단독 투

여에 의해 최대한 얻어질 수 있는 산도의 감소율이다. 본 명세서에 사용된 용어 "H2 수용체 길항제(들)"은 위에서 히스타민 타입 2와의 결합에 의해 위산의 분비를 실질적으로 억제 또는 차단하는 모든 제제를 포함한다. 치료적 투여시 이러한 H2 수용체 길항제는 기저 분비 및 야간 산 분비를 감소시킬 뿐만 아니라 음식, 히스타민, 인슐린 및 펜타가스트린에 의해 자극되는 산 분비를 감소시킬 수 있다. 본 발명에 따른 예시적인 H2 수용체 길항제는 시메티딘, 라니티딘, 니자티딘 및 파모티딘이며 이들은 일반적으로 이들의 약학적 허용가능한 염, 특히 염산염의 형태로 사용된다. 본 발명의 투여제는 H2 수용체 길항제 또는 그 염 1-800mg, 보다 바람직하게 5-400mg을 포함한다.

[0068] 본 발명의 제2 바람직한 견지에 따라 상기 산-민감성 프로톤 억제제는 히스타민 H2에 의해 영향받는 저 산도를 적어도 6시간에 걸쳐 유지될 수 있는 양으로 제공된다. 산-민감성 프로톤 펌프 억제제는 H2 수용체 길항제로부터 마켓 셰어(market share)를 신속히 취한다. 본 명세서에 사용된 용어 "산-민감성 프로톤 펌프 억제제(들)"는 실질적인 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase 억제 활성을 갖는 벤즈이미다졸 유도체, 특히 오메프라졸, 판토프라졸, 란조프라졸, 라베프라졸, 파리프라졸, 레미노프라졸 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염 및 거울상이성질체 및 거울상이성질체의 염을 포함하나, 또한 WO 97/25066의 p7-11에 개시된 다른 화합물 뿐만 아니라 EP 005 129 A1, EP 174 726 A1, EP 166 287 A1, GB 2 163 747, WO 90/06925, WO 91/19711, WO 91/19712, WO 94/27988, WO 95/01977에 개시된 것들을 포함한다.

[0069] 따라서 본 발명의 투여제는 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염을 단일 투여당 1-100mg, 보다 바람직하게 5-50mg 포함한다. 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염은 배합물 원리에 의해 H2 수용체 길항제로부터 분리되며, 여기서 프로톤 펌프 억제제만 지연 및/또는 연장된 방출 목적으로 막에 코팅되거나 매트릭스내에 편입된다.

[0070] 본 발명의 제3 바람직한 견지에 따라, 신속한 방출용으로 배합되는 H2 수용체 길항제 및 지연 및/또는 연장된 방출용으로 배합된 산-민감성 프로톤 펌프 억제제는 동일한 약학 조성물로 포함될 필요는 없으나 1시간의 시간 간격과 같이, 특히 30분의 시간 간격으로, 가장 바람직하게 10분의 시간 간격과 같이 좁은 시간 간격으로 별도로 투여될 수 있다. 따라서 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 및 H2 수용체 길항제의 개별적이나 결합된 투여를 통해 위산 분비와 관련된 조건을 치료하는 이에 상응하는 투여 요법이 개시된다.

[0071] 따라서 본 발명의 경구 투여제는 지연 및/또는 연장된 방출을 위해 배합되는 산-민감성 프로톤 펌프 억제제, 신속한 방출을 위해 배합되는 H2 수용체 길항제, 임의로, 위산-억제제 및/또는 알기네이트를 포함한다. 바람직하게, 본 발명의 투여제는 제산제 및/또는 알기네이트 100-1000mg을 포함한다. 본 발명의 제산제는 하나 또는 그 이상의 알루미늄 히드록시드, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 염기성 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 히드록시드, 마그네슘 산화물 및 소듐 히드로젠 카보네이트를 포함한다.

[0072] 산-민감성 프로톤 펌프 억제제는 일반적으로 산에 민감한 사실에 기인하여(산-민감성 프로톤 펌프 억제제) 이들은 이들이 흡수되는 소장내로 통과할 수 있도록 위에서 분해되는 것을 보호하는 형태로 투여될 필요가 있다. 본 새로운 발명에서, 이는 장 코팅층의 알려진 결점(즉, 프로톤 펌프 억제제의 분해 속도를 증가시키는 수소이온의 유리)없이 보호를 제공하는 지연 및/또는 연장된 방출을 위한 부형제의 사용에 의해 상당히 해결된다. 다른 한편, H2 수용체 길항제는 이러한 보호없이 투여될 수 있다. 본 발명의 다른 바람직한 견지에 따라, WO 97/25066에 개시된 것중 본 발명의 목적에 적합한 조성물이 적용될 수 있다.

[0073] WO 97/25066의 경구 투여제는 본 발명의 조성물에 사용되는 것과 유사하거나 동일한 양으로 산-민감 프로톤 펌프, 및 하나 또는 그 이상의 제산제 및/또는 알기네이트(들)를 포함한다. WO 97/25066의 조성물 적용은 필수적으로 우선, 프로톤 펌프 억제제를 함유하는 배합물부에 멤브레인 또는 매트릭스 시스템을 첨가하고, 그 다음 일부 또는 전체량의 제산제(들) 및/또는 알기네이트 대신 H2 수용체 길항제를 약학적으로 유효한 양으로 대체하는 것으로 구성된다.

- [0074] 본 발명에 따라, 정제로 압축되는 분말 혹은 과립 형태로, H2 수용체 길항제와 결합되며, 임의로 장 코팅층으로 코팅된 개별의 지연/연장된 방출 코팅 유니트로 산-민감성 프로톤 펌프 억제제를 포함하는 경구, 다중-유니트 정제 투여제가 제공된다. 산-민감성 프로톤 펌프 억제제의 개별 유니트를 덮는 장 코팅층(들)은 상기 유니트를 정제로 압축하는 경우 각 코팅된 유니트의 산 저항성에 현저히 영향을 주지않는 특성을 갖는다. 또한, 상기 다중 투여 유니트 정제 투여제는 장-기간 보관도중 활성 물질에 대한 우수한 안정성을 제공한다.
- [0075] 본 발명에 따라, 분할가능하며 취급이 용이한 다중-유니트 정제 투여제가 또한 제공된다. 이러한 다중-유니트 정제 투여제는 분말상 H2 수용체 길항제로 압축되며 임의로 장 코팅층으로 코팅된 산-민감성 프로톤 펌프 억제제의 지연/연장 방출 코팅 펠렛을 포함한다. 이러한 투여제는 또한 물에 놓이면 신속히 분해되는 발포성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 투여제는 삼키기 어려운 환자 및 소아과에 제공될 수 있다. 적절한 크기의 이러한 분산 유니트/펠렛 서스펜션은 경구 투여용으로 그리고 또한 비-위관(naso-gastric tube)을 통한 음식 섭취에 사용될 수 있다.
- [0076] 본 발명에 따라, 지연 및/또는 연장된 방출을 위한 부형제로 코팅된 정제 코어 및 상기 코어를 감싸는 개별적인 층을 형성하는 정제 부형제와 혼합된 산-민감성 프로톤 펌프 억제제를 포함하는 정제 제조물이 제공된다. 감싸는 층은 약학적 부형제와 혼합된 H2 수용체 길항제를 포함한다. 임의로 개별적인 층은 코어가 코팅제로 덮히기전에 정제 코어에 적용된다. 부가적인 선택으로 또한 다른 코팅의 상부에 장 코팅층이 적용된다. 택일적으로, 상기 제조된 정제는 각각 다른 활성 물질을 포함하는 각 층으로 구획된다. 상기 층중 하나, 바람직하게 가장 깊은 부분의 층(코어)은 약학적 부형제와 혼합된 코팅된 펠렛의 형태로 산-민감성 프로톤 펌프를 포함하며 다른 층(들)은 각각 약학 부형제(들)과 혼합된 히스타민 H2-길항제(들)를 포함한다. 임의로 상기 두 층은 두 층 사이에 태킹(tacking)을 저해하는 분리층에 의해 분리된다. 산-민감성 프로톤 펌프 억제제를 포함하는 코팅된 코어는 또한 유리하게 예를들어, WO 00/78284에 개시된 방법에 의해 장층으로 코팅될 수 있다.
- [0077] 본 발명에 따른 코팅된 펠렛 형태의 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제는 히스타민 H2-길항제(들)와 혼합될 수 있으며 그리고 임의로 약한 산성 수용액에 분산후 경구 투여용으로 의도된 향냥으로 투여되는 약학 부형제(들)와 혼합될 수 있다.
- [0078] 따라서 본 발명의 투여제는 지연 및/또는 연장된 방출을 위한 코팅층 및 임의로 또한 장 코팅층에 의해 보호되는 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염을 포함하는 것이 바람직하다. 바람직하게 본 발명의 투여제는 임의로 하나 또는 그 이상의 분리층(들)에 의해 분리된 두개의 동심성 층을 포함하며, 여기서 한 층은 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염을 포함하며, 다른 층은 상기 H2 수용체 길항제 또는 그 염을 포함한다.
- [0079] 내부층은 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염을 포함하며 그리고 외부층은 상기 H2 수용체 길항제 또는 그 염을 포함한다. 바람직한 견지에 따라 상기 외부층은 붕괴제를 포함한다. 본 발명의 경구 투여제는 정제, 캡슐, 분할된 분말/펠렛 배합물 등과 같은 다른 형태를 취할 수 있다.
- [0080] 또한, 상기 배합물의 프로톤 펌프-함유 부는 프로톤 펌프 억제제의 코어 물질에 코팅제를 적용함으로써 이들의 지연 및/또는 연장된 방출 효과를 발휘하는 것으로 설명되었다. 그러나, 다른 방법은 코팅층을 바꾸는 것, 즉 멤브레인 시스템을 매트릭스 시스템으로 바꾸는 것이 대신 이루어질 수 있다. 그 다음 부형제는 액체 혹은 수 불용성 매트릭스를 형성하도록 선택된다. 그 다음 매트릭스의 기능은 프로톤 펌프 억제제의 지연 방출을 발휘한다.
- [0081] 본 발명에 따라, 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염 및 H2 수용체 길항제 또는 그 염을 소화불량 관련

조건 치료시 약학적으로 효과적인 양으로 포함하는 경구 정제 투여제를 제조하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염을 포함하는 제1층, 지연 및/또는 연장된 방출을 위한 부형제의 코팅 및 임의로 상기 제1층을 감싸는 장 코팅, 및 상기 제1층 및 코팅을 감싸는 H<sub>2</sub> 수용체 길항제 또는 그 염을 포함하는 제2층을 형성하는 것을 포함한다. 또한 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염 및 H<sub>2</sub> 수용체 길항제 또는 그 염을 소화불량 관련 조건 치료시 약학적으로 효과적인 양으로 포함하는 경구 정제 투여제를 제조하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염을 포함하는 펠렛을 형성하는 단계, 상기 펠렛을 상기 언급한 코팅으로 덮는 단계, 및 상기 펠렛을 상기 H<sub>2</sub> 수용체 길항제 또는 그 염을 포함하는 캐리어와 혼합하는 단계를 포함하며, 상기 캐리어는 임의로 붕괴제를 포함한다. 상기 언급한 본 발명의 방법은 또한 최종 정제 형성 단계를 포함하며, 임의로 필름-커버링 단계가 후속된다.

[0082] 본 발명의 경구 투여제 제조의 다른 방법은 위장액에서 붕괴되어 그 내용물이 방출될 수 있는 캡슐을 코팅된 프로톤 펌프 억제제 펠렛과 분말성 혹은 과립형태의 H<sub>2</sub> 수용체 길항제를 포함하는 혼합물로 채우는 것을 포함한다.

[0083] 제조방법과 관련하여, 배합물의 프로톤 펌프-함유부는 프로톤 펌프 억제제의 코어 물질에 코팅제를 적용함으로써 이들의 지연 및/또는 연장된 방출을 발휘하는 것으로 설명되었다. 그러나, 다른 방법으로 코팅층을 바꾸는 것, 즉 멤브레인 시스템을 매트릭스 시스템으로 바꾸는 것이 대신 이루어질 수 있다. 그 다음 부형제는 액체 혹은 수 불용성 매트릭스를 형성하도록 선택된다. 그 다음 매트릭스의 기능은 프로톤 펌프 억제제의 지연 방출을 발휘한다.

[0084] 그러나 본 발명의 약학 투여제의 사용은 위산 분비와 관련된 조건으로부터 고통받는 환자에게 신속하고 지속적인 완화를 제공하는 것에 제한되지 않는다. (산-민감성 프로톤 펌프 억제제를 포함하는 조성물의 반복된 투여에 의해, 바람직하게 본 발명의 조성물의 반복된 투여에 의해) 원하는 만큼 오랫동안 억제가 유지되는 위산 분비 억제제의 신속한 개시는 위궤양 및 십이지장궤양 및 식도염의 치유시 극대 지속기간동안 위내 pH가 4이상 유지되는 것으로 인지되는 호전적인 효과를 갖는 것으로 예측될 수 있다(Huang J Q and Hunt R H, pH, healing rate and symptom relief in patients with GERD, Yale J Biol Med 1999, 72:181-94). 따라서 본 발명의 조성물은 또한 4시간 및 그 이상과 같이 연장된 기간동안 위의 pH를 4이상으로 유지하는데 바람직하다.

[0085] 본 발명의 투여제는 또한 헬리코박터 파일로리의 박멸을 위한 하나 또는 그 이상의 항생제(들)와 함께 사용될 수 있다.

[0086] 본 발명에 따라, 위산 분비와 관련된 질병을 치료하는 방법이 또한 개시되며, 상기 방법은 본 발명의 투여제의 투여 혹은 두개의 별도 경구 투여제의 동시 투여를 포함하며, 여기서 하나는 지연 및/또는 연장된 방출을 위해 배합되는 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염을 약학적으로 효과적인 양으로 포함하며, 다른 하나는 신속한 방출을 위해 배합되는 H<sub>2</sub> 수용체 길항제 또는 그 염을 약학적으로 효과적인 양으로 포함한다.

[0087] 또한, 본 발명에 따라 헬리코박터 파일로리에 의한 감염을 치료하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 헬리코박터 파일로리에 대해 효과적인 하나 또는 그 이상의 항생제(들)의 투여와 함께, 본 발명 투여제의 투여 또는 두개의 별도 경구 투여제의 동시 투여를 포함하며, 여기서 하나는 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 또는 그 염을 약학적으로 효과적인 양으로 포함하며, 다른 하나는 H<sub>2</sub> 수용체 길항제 또는 그 염을 약학적으로 효과적인 양으로 포함한다.

[0088] 본 발명에 따른 상기 치료 방법은 일차 투여물의 투여후 2시간에 개시 기간의 적어도 95%에 대해 위의 pH를 4 이상으로 유지하며 최종 투여물의 투여후 6시간까지 지연할 수 있는 투여법을 포함하며, 바람직하게 상기 기간은 1주이상, 바람직하게 2주이상, 보다 바람직하게 4주이상이다. 이러한 맥락에서 일차 투여물의 투여후 2

시간에 개시 기간의 적어도 95%에 대해 위의 pH를 3이상으로 유지하며 최종 투여물의 투여후 6시간까지, 특히 바람직하게 4주이상동안 지연할 수 있는 투여법이 또한 바람직하다.

[0089] 본 발명은 하기에 설명된 다수의 바람직한 구현을 참고로 보다 상세히 설명되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0090] 도면의 간단한 설명

[0091] 도 1-4는,

[0092] 도 1 약학 캐리어에 분산된 H2-수용체 길항제와 혼합된 지연 및/또는 연장된 방출 코팅 펠렛 형태의 산-민감성 프로톤 펌프 억제제를 포함하는 다중 유니트 정제 투여제;

[0093] 도 2 하나는 부형제와 혼합된 산-민감성 프로톤 펌프 억제제의 지연 및/또는 연장된 방출 코팅-커버드 펠렛을 포함하며, 다른 하나는 부형제와 혼합된 H2 수용체 길항제를 포함하는 2등분으로 구성된 정제 투여제;

[0094] 도 3 지연 및/또는 방출 코팅층으로 감싸인 코어내에 산-민감성 프로톤 펌프 억제제를 포함하며, 상기 코어를 감싸는 약학 캐리어내에 분산된 H2 수용체 길항제를 함유하는 층을 포함하는 다중 정제 투여제;

[0095] 도 4 H2 수용체 길항제 및 약학 부형제와 혼합된 형태이며 지연 및/또는 연장된 방출 코팅-커버드 펠렛내에 산-민감성 프로톤 펌프 억제제를 함유하는 캡슐 투여제;

[0096] 를 나타내는 개략적인 단면도이다.

[0097] 바람직한 구현의 설명

[0098] 다중-유니트 정제 투여제: 도 1에 나타낸 본 발명의 다중-유니트 정제 투여제는 임의로 필름층 3으로 덮혀진 정제 바디 및 정제 바디 1내에 무작위로 분산된 소 펠렛 2로 구성된다. 상기 펠렛 2는 라세미체 형태로 산-민감성 프로톤 펌프 억제제, 알칼리염 또는 그 거울상이성질체중 하나를 함유한다. 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 및 임의로 알칼리 물질을 함유하는 각 유니트 2(소 비드, 과립 또는 펠렛)는 지연 방출 및/또는 연장된 방출성을 갖는 층(들) 및 임의로 부가적인 장 코팅층으로 코팅된다. 그 다음 코팅된 유니트 2는 H2 수용체 길항제 및 통상의 정제 부형제와 혼합되어 함께 정제 바디 1을 형성한다. 상기 H2 수용체 길항제 및 정제 부형제는 과립으로 건조 혼합되거나 습윤 혼합될 수 있다. 코팅된 층 유니트, H2 수용체 길항제 및 부형제는 다중 유니트 정제 투여제로 압축된다. 상기 표현 "각 유니트"는 소 비드, 과립 또는 하기의 프로톤 펌프 억제제 펠렛을 칭하는 펠렛을 의미한다. 본 발명의 다른 구현으로, 또한 H2 수용체 길항제는 "각 유니트"상에 코팅된다. 그 다음 상기 H2 수용체 길항제는 위-장관에서 신속히 방출되도록 지연 및/또는 연장된 방출 및 장 방출을 위한 코팅층과 관련된 주변 위치에 위치되어야 한다. 상기 혼합물을 정제로 압축시, 코팅된 펠렛의 산 저항성에 현저한 영향을 주지않도록 주의해야 한다. 산-민감성 프로톤 펌프 억제제를 포함하는 코팅층 펠렛에 대한 코어 물질과 관련된 참고문헌은 WO 97/25066, p13, 두번째 단락 내지 마지막 단락, p15, 두번째 단락의 마지막줄이다. 상기 지연 및/또는 연장된 방출을 나타내는 코팅층(들)과 관련된 참고문헌은 US6274173이다. 기타 참고문헌으로는 "Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design.", 1st edition; Ed. M.E. Aulton, Churchill Livingstone, Edinburgh 1988, p289-305 이다. 장 코팅층과 관련된 참고문헌은 WO 97/25066, p15, 두번째 단락 내지 마지막 단락, p18, 두번째 단락의 마지막줄이다. 지연 및/또는 연장된 방출을 위한 층 및 임의로 장 코팅층(들)으로 덮혀진 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 펠렛은 하나 또는 그 이상의 오버-코팅층으로 덮힐 수 있다. 이러한 오버-코팅층(들)과 관련된 참고문헌은 WO 97/25066, p18, 마지막 단락, p19, 첫번째 단락의 마지막줄이다. 상기 H2 수용체 길항제는 필러, 바인더, 붕괴제, 및 다른 약학적으로 허용가능한 첨가제와 같은 불활성 부형제와 건조 혼합된다. 상기 혼합물은 과립 액체로 웨트-매스(wet mass)화 된다. 상기 웨트 매스는 건조시 3중량%미만의 로스로 건조된다. 그 다음 그 드라이 매스를 과립용으로 적절한 크기, 바람직하게 1mm이하로 밀링한다. 적절한 불활성 부형제는 예를들어, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 저 치환 히드록시프로필 셀룰로오즈, 마이크로크리스탈린 셀룰로오즈 및 가교된 폴리비닐피롤리돈이다. 상기 H2 수용체 길항제를 포함하는 건조 혼합물은 예를들어, 물이나 알코올 혹은 그 혼합물에 용해된 히드록시프로필 셀룰로오

즈 또는 폴리비닐-피롤리돈을 포함하는 적절한 과립 액체와 혼합될 수 있다. 택일적으로 상기 H2 수용체 길항제는 약학적으로 허용가능한 부형제(상기 참조)와 건조 혼합된다. 상술한 바와 같이, 본 발명의 다른 구현으로, 상기 H2 수용체 길항제는 부형제와 혼합되기 보다는 소 유니트 2상에 코팅되어 정제 바디 1을 형성한다. 상기 H2 수용체 길항제가 어떻게 편입되든지 관계없이 이는 신속한 방출성을 가져야 한다.

[0099] 다중-유니트 정제: 산-민감성 프로톤 펌프 억제제를 포함하는 코팅된 층을 갖는 펠렛은 H2 수용체 길항제 과립과 혼합되거나 또는 H2 수용체 길항제를 포함하는 건조 혼합물과 혼합된다. 상기 혼합물은 운할제(들)와 혼합되고 다중 유니트 정제 투여제로 압축된다. 정제화 공정에 적절한 운할제는 예를들어, 소디움 스테아릴 푸마레이트, 마그네슘 스테아레이트 및 톨크이다. 압축된 정제는 임의로 필름-형성제로 덮혀져 매끄러운 표면을 갖는다. 이러한 코팅층은 또한 안티-태킹제, 착색제 및 안료 혹은 다른 첨가제와 같은 첨가제를 포함할 수 있다.

[0100] 코팅된 펠렛의 분획은 바람직하게 총 정제 중량의 60중량%미만으로 구성된다. 따라서 바람직한 다중-유니트 정제 배합물은 H2 수용체 길항제/부형제(들) 혼합물과 함께 정제로 압축된, 임의로 알칼리 반응성 화합물(들)과 혼합된 산-민감성 프로톤 펌프 억제제를 포함하는, 지연 및/또는 연장된 방출 코팅된, 임의로 장 코팅층으로 코팅된 층을 갖는 펠렛으로 구성된다. 상기 임의의 장 코팅층(들)은 투여제 펠렛을 산성 매체에는 불용적으로, 하지만, 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제의 분해 및 흡수가 요구되는 소장의 근접부에 존재하는 위액과 같은 알칼리 매체에 가까운 중성에서는 붕괴/용해되도록 한다. 그 다음 지연된 방출 코팅층은 위장관 또는 특정 pH에서 특정 시간후에 산 민감성 프로톤 펌프 억제제를 방출하기 시작한다. 지연된 방출 코팅층은 여러 시간동안 약물 흡수를 일으키기위해 프로톤 펌프 억제제의 방출을 지연시킬 것이다. 지연 및/또는 연장된 방출성 코팅된 프로톤 펌프 억제제 펠렛은 또한 정제로 배합되기전에 오버코팅층으로 덮혀질 수 있으며, 이들은 또한 코어 물질 및 다른 층 사이에 하나 또는 그 이상의 분리층(들)을 함유할 수 있다.

[0101] 다중-유니트 정제 제조 공정: 이러한 투여제의 제조공정은 본 발명의 다른 견지를 나타낸다. 시드상에 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제의 건조 혼합(정렬된 혼합물), 스프레이 코팅 또는 레이어링에 의한, 혹은 압출/스페로니제이션(spheronization) 또는 과립화에 의한 펠렛 배합후, 그 펠렛은 우선 임의로 상기 분리층(들)으로 덮혀진 다음 상기 지연 및/또는 연장된 방출 층(들)로 덮혀지고 그 다음 임의로 장 코팅층으로 덮혀진다. 상기 코팅은 상술한 바와 같이 그리고 첨부된 실시예에서와 같이 수행된다. H2 수용체 길항제 혼합물의 제조가 또한 실시예로 설명된다. 임의로 상기 H2 수용체 길항제는 지연 및/또는 연장된 방출성 층(들) 및 장 코팅층을 포함하는 이미 존재하는 층상에 코팅될 수 있다.

[0102] 오버코트를 갖거나 갖지않는 코팅된 펠렛은 상기 제조된 H2 수용체 길항제 과립이나 건조 분말, 정제 부형제 및 다른 약학적으로 허용가능한 첨가제와 혼합되고 정제로 압축된다. 택일적으로, 상기 코팅된 프로톤 펌프 억제제 펠렛은 하기 실시예에 기술된 바와 같이 H2 수용체 길항제를 함유하는 제2층으로 덮혀질 수 있다. 또한, 도 2에 나타난 바와 같이, 코팅된 펠렛 4는 부형제 5와 친밀히 혼합되고 예비-압축된 후, 상기 H2 수용체 길항제 제조물 7이 첨가되고 전체 정제 매스는 최종적으로 정제로 압축되고, 임의로 필름-형성제(들)을 이용하여 매끄러운 표면을 형성한다. 도 3에 설명된 다른 예에서와 같이, 분말 형태의 산-민감성 프로톤 펌프 억제제는 정제 부형제와 혼합되고 정제 8로 압축될 수 있으며 이는 임의로 분리층으로 덮혀진 다음, 그후 지연 및/또는 연장된 방출성 코팅 9로 덮혀진다. 임의로, 장 코팅층이 적용된다. 이에 따라 형성된 정제 코어는 후속적으로 H2 수용체 길항제 제조물 10으로 압축-코팅된다. 최종적으로 상기 정제는 정제 코트 11로 덮혀져 매끄러운 표면을 형성할 수 있다.

[0103] 또한 산-민감성 프로톤 펌프 억제제를 코팅된 층을 갖는 펠렛 형태로 H2 수용체 길항제와 함께 그리고 임의로 부형제와 혼합하여 향낭으로 채우는 것이 가능하다.

[0104] 도 4는 도 1 구현의 비압축 코어 물질 14, 15로 채워진 단단한 젤라틴 캡슐 16을 나타낸다.

[0105] 주어진 실시예에서(도 1, 2, 3 및 4) 용어 코팅, 코팅층 또는 층이 사용되었다. 이러한 용어는 교환가능하며 또한 용어 멤브레인과 동일하다. 명명법에 상관없이 이들은 예를들어, 코어 물질상에 스프레이에 의해 적용된 부형제 물질의 다소 연속적인 상이 일치하는 점에서 공통점을 갖는다. 그 공정 특성으로 인해 이러한 멤브레인은 두께와 관계없이 상대적으로 얇다.

[0106] 지연 및/또는 연장된 방출을 위한 코팅층(또는 멤브레인)은 칼슘 포스페이트, 에틸 셀룰로오즈, 메타크릴레이트 공중합체, 폴리아미드, 폴리에틸렌, 폴리비닐 알코올 또는 폴리비닐 아세테이트와 같은 비-중합 혹은 중합 물질이다.

[0107] 또한, 상기 배합물의 프로톤 펌프-함유부(도 1의 2, 도2의 4, 도 3의 8 및 도 4의 15)는 프로톤 펌프 억제제의 코어 물질에 코팅제를 적용함으로써 이들의 지연 및/또는 연장된 방출효과를 발휘하는 것으로 설명되었다. 그러나, 다른 방법은 코팅층을 바꾸는 것, 즉 멤브레인 시스템을 매트릭스 시스템으로 바꾸는 것이 대신 이루어질 수 있다. 그 다음 부형제는 액체 혹은 수 불용성 매트릭스를 형성하도록 선택된다. 그 다음 매트릭스의 기능은 프로톤 펌프 억제제의 지연 방출을 발휘한다. 적절한 매트릭스 형성 부형제는 칼슘 포스페이트, 에틸 셀룰로오즈, 메타크릴레이트 공중합체, 폴리아미드, 폴리에틸렌 또는 폴리비닐 아세테이트, 카나버 왁스, 세틸 알코올, 수소화 식물성 유지, 마이크로크리스탈린 왁스, 모노- 및 트리글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 모노스테아레이트와 같은 비-중합 또는 중합 물질이며, 가장 바람직하게는 카나버 왁스, 세틸 알코올, 수소화 식물성 유지, 마이크로크리스탈린 왁스, 모노- 및 트리글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 모노스테아레이트이다. 최적 방출 속도를 얻기위해, 친수성 포어-형성 부형제가 임의로 첨가될 수 있다. 적절한 친수성 포어 형성 물질은 알기네이트, 카보폴, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 또는 메틸셀룰로오즈이다.

[0108] 일반적으로, 산 민감성 프로톤 펌프 억제제 및 제산제 또는 알기네이트를 포함하는 경구 투여제를 제조하는 WO 97/25066의 방법이 본 발명의 목적에 적절히 적용될 수 있다. 그 적용은 첫째, 프로톤 펌프 억제제를 포함하는 배합물의 일부에 멤브레인- 또는 매트릭스 시스템을 첨가하고, 둘째, 제산제 또는 알기네이트의 일부 또는 전체량을 약학적으로 효과적인 양의 H2 수용체 길항제로 대체하고, 상기 제산제 또는 알기네이트의 나머지(대체가 1:1중량부가 아닌 경우)는 제거되거나 마이크로크리스탈린 셀룰로오즈, 실리카, 락토즈, 만니톨 등과 같은 부형제로 대체함으로써 이루어진다.

[0109] 본 발명에 따른 투여제의 사용

[0110] 본 발명에 따른 투여제는 소화불량 및 위산 생성과 관련된 다른 위장 질환의 치료시 신속하고 지속적인 증상 완화를 제공하는데 특히 유용하다. 상기 투여제는 하루에 일회 또는 수회 투여된다. 상기 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 및 H2 수용체 길항제의 전형적인 일일 투여량은 환자의 각 요구조건, 투여방식, 및 치료되는 특정 조건과 같은 여러 인자에 따라 달라질 것이다. 일반적으로 각 투여제는 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 1-100mg 및 H2 수용체 길항제 1-800mg을 포함할 것이다. 바람직하게 각 투여제는 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 5-200mg 및 H2 수용체 길항제 5-200mg을 포함할 것이다. 상기 다중 유니트 정제 제조물은 또한 시트르산 첨가에 의해 약산성으로 이루어진 물에 분산되기에 적절하다.

**실시예**

[0111] **실시예 1. 다중-유니트 정제 투여제.** 상기 정제는 마그네슘 오메프라졸 및 시메티딘 하이드로클로라이드를 포함한다. 배치 사이즈 400 정제. 오메프라졸 Mg-염 펠렛 제조(코어 물질, 분리층, 장코팅층 및 오버-코팅층, 참조 WO 97/25066, p. 22-23)에 대하여는 WO 97/25066, 첫번째 두 단락을 참조바란다. 지연 방출층은 지연 방출 형성 부형제로서 에틸 셀룰로오즈 또는 폴리비닐 아세테이트를 이용하여 분리층과 장코팅층 사이에

US6274173, 실시예 1-4에 기술된 바에 따른 코팅 공정에 의해 적용된다.

[0112]	<u>정제</u>	
[0113]	오메프라졸 Mg-염을 포함하는 제조된 펠렛	31.3g
[0114]	마이크로크리스탈린 셀룰로오즈	300.0g
[0115]	시메티딘 하이드로클로라이드	40.0g
[0116]	감자 전분	50.0g
[0117]	물	200.0g
[0118]	가교 PVP	38.0g
[0119]	소듐 스테아릴 푸마레이트	4.6g

[0120] 소량의 감자 전분을 정제 온수에 용해하여 과립 액체를 형성한다. 시메티딘 하이드로클로라이드, 잔여분의 감자 전분 및 마이크로크리스탈린 셀룰로오즈를 건조 혼합한다. 상기 과립 액체를 건조 혼합물에 첨가하고 그 덩어리를 50°C 오븐에서 건조한다. 제조된 과립을 진동 밀 장치에서 시브 1mm를 통해 밀링한다. 오버-코팅층으로 코팅된 펠렛, 제조된 H2 수용체 길항제 과립, 가교된 폴리비닐피롤리돈 및 소듐 스테아릴 푸마레이트를 혼합하고 타원형 편치가 장착된 정제화 기계를 이용하여 정제로 압축하였다. 각 정제내 오메프라졸의 양은 약 10mg이며 시메티딘 하이드로클로라이드의 양은 약 100mg이다.

[0121] 약간의 변형으로 이러한 다중-유닛 정제는 제산제를 포함하는 것으로 제조될 수 있다(마이크로크리스탈린 셀룰로오즈 300mg 대신 마이크로크리스탈린 셀룰로오즈 100g; 칼슘 카보네이트 100mg; 마그네슘 산화물 100mg; 상기에서 주어진 양으로 물을 제외한 다른 모든 성분들).

[0122] **실시예 2. 3-층 정제 투여제.** 상기 정제는 산-민감성 프로톤 펌프 억제제 오메프라졸, 분리층 및 시메티딘 하이드로클로라이드를 포함하는 코어층을 포함한다. 배치 사이즈 100 정제.

[0123]	<u>일차 정제층</u>	
[0124]	시메티딘 하이드로클로라이드	200.0g
[0125]	마이크로크리스탈린 셀룰로오즈	250.0g
[0126]	가교 PVP	13.0g
[0127]	소듐 스테아릴 푸마레이트	3.8g

[0128]	<u>분리층</u>	
[0129]	마이크로크리스탈린 셀룰로오즈	80.0g

[0130]	<u>이차 정제층</u>	
[0131]	오메프라졸 마그네슘염(실시예 1에서와 동일)	78.3g
[0132]	마이크로크리스탈린 셀룰로오즈	174.0g
[0133]	가교 PVP	26.0g

- [0134] 소듐 스테아릴 푸마레이트 1.4g
- [0135] 을 포함하는 코팅된 펠렛
- [0136] 상기 일차 정제층의 성분은 건조 혼합되고 타원형 펀치가 장착된 정제화 기계에서 일차층으로 예비-압축된다. 마이크로크리스탈린 셀룰로오스는 상기 일차층의 상부에 채워져 다음 층에 대한 분리층을 형성한다. 상기 이차 정제층의 성분은 건조 혼합되고 상기 분리층의 상부에 채워진다. 이러한 3층은 3-층 정제로 압축되고 이는 정제 코팅층으로 코팅될 수 있다. 오메프라졸의 양은 정제당 약 10mg이며 시메티딘 하이드로클로라이드의 양은 정제당 약 200mg이다.
- [0137] **실시예 3. 캡슐 투여제.** No. 1 경성 젤라틴 캡슐(16)(도 4; 볼륨 0.48ml)을 오메프라졸(실시예 1에서 제조된) 20mg을 함유하는 지연 방출-코팅된 오메프라졸 펠렛(15) 및 상업적으로 이용가능한 파모티딘 20mg의 건조 혼합물 14로 채우고 닫았다.
- [0138] **실시예 4. 분할된 분말/펠렛 배합물.** 란소프라졸(실시예 1과 같이 제조된) 15mg을 함유하는 지연된 방출성 펠렛 및 상기 파모티딘 제조물을 시트르산으로 건조 혼합하였다. 란소프라졸 및 파모티딘 하이드로클로라이드 각각 10mg 및 분말성 시트르산 200mg을 함유하는 단일 투여부를 플라스틱 라미네이트로 건조 포장하였다.
- [0139] **실시예 5. 다중-유니트 캡슐 투여제.** 상기 캡슐은 마그네슘 오메프라졸 및 파모티딘 하이드로클로라이드를 포함한다. 지연된 방출성 코팅층에 대해서는 US6274173, 실시예 1-4를 참조바란다. 장 코팅층 및 오버-코팅층에 대해서는 WO 97/25066, p22-23을 참조바란다.
- [0140] 마그네슘 오메프라졸을 마이크로크리스탈린 셀룰로오스 스페어와 혼합하여 정렬된 혼합물을 형성한다. 정렬된 혼합물은 유체 베드 장치내에서 폴리비닐 아세테이트, 마이크로나이즈드 락토즈, 프로필렌 글리콜 및 암모니아 (25%)로 구성된 지연 방출층으로 코팅된다. 이러한 지연 방출 펠렛은 유체 베드 장치내에서 메타크릴산 공중합체, 모노- 및 디글리세라이드, 트리에틸 시트레이트 및 폴리소르베이트로 구성된 장 코팅층으로 코팅되었다. 그 다음 이러한 지연 방출/장 코팅되고 정렬된 유니트는 유체 베드 장치내에서 파모티딘 하이드로클로라이드, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 및 마그네슘 스테아레이트를 함유하는 수 서스펜션으로 오버-코팅된다. 오버-코팅층을 갖는 상기 지연 방출/장 코팅 정렬 혼합물은 경성 젤라틴 캡슐내에 채워졌다. 캡슐당 오메프라졸의 양은 약 10mg이며 파모티딘 하이드로클로라이드의 양은 약 20mg이다.
- [0141] **실시예 6. 다중-유니트 정제 투여제.** 상기 정제는 마그네슘 오메프라졸 및 시메티딘 하이드로클로라이드를 포함한다. 마그네슘 오메프라졸을 만니톨 과립과 혼합하여 정렬된 혼합물을 형성하고 이를 실시예 5에 기술된 바와 같은 지연 방출 코팅층 및 장 코팅층 모두로 코팅한다. 시메티딘 하이드로클로라이드를 실시예 1에 기술된 바와 같이 과립화한다. 마그네슘 오메프라졸을 포함하는 코팅 정렬된 혼합물, 시메티딘 과립 및 부형제를 건조 혼합하고 정제로 압축한다. 각 정제내 오메프라졸의 양은 약 10mg이며 시메티딘의 양은 약 100mg이다.
- [0142] **실시예 7. H2 수용체 길항제의 즉시 방출 및 프로톤 펌프 억제제의 콜론 지연 방출의 다중-유니트 정제 투여제.** 상기 정제는 마그네슘 오메프라졸 및 시메티딘 하이드로클로라이드를 포함한다.
- [0143] 코어 물질
- [0144] 오메프라졸 마그네슘염 120g
- [0145] 슈가 스페어 시드 150g

[0146] 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 18g

[0147] 폴리소르베이트 80 2.4g

[0148] 정제수 562g

[0149] 서스펜션 레이어링이 유체 베드 장치에서 수행되었다. 용해된 바인더 및 폴리소르베이트 80을 함유하는 수 서스펜션으로부터 슈가 스페어 시드상에 오메프라졸 마그네슘염을 분무하였다. 슈가 스페어 시드의 크기는 0.25 내지 0.35mm의 범위이었다.

[0150] **연장 방출층**

[0151] 코어 물질(상기에서 입수된) 200g

[0152] Eudragit®RTM 100g

[0153] 히드록시프로필 셀룰로오즈 10g

[0154] **지연 방출층**

[0155] 연장 방출층(상기에서 입수된)으로 커버된 펠렛 250g

[0156] Eudragit®FS 30 D 100g

[0157] 제조된 코어 물질은 유체 베드 장치에서 상업적으로 이용가능한 수-기초 서스펜션, Eudragit®RTM 및 Eudragit®FS 30 D를 각각 이용하여 연장 방출층 및 지연 방출층 모두로 커버되었다.

[0158] **장 코팅층**

[0159] 지연 방출 및 연장 방출 층 모두로 커버된 펠렛(상기에서 입수된) 250g

[0160] 메타크릴산 공중합체(30% 서스펜션) 333.7g

[0161] 트리에틸 시트레이트 30g

[0162] 모노- 및 디글리세라이드(NF) 5g

[0163] 폴리소르베이트 80 0.5g

[0164] 정제수 196g

[0165] 메타크릴산 공중합체, 모노- 및 디글리세라이드, 트리에틸 시트레이트 및 폴리소르베이트로 구성된 장 코팅층을 유체 베드 장치에서 연장/지연 방출 층으로 커버된 펠렛상에 분무되었다. 상기 장 코팅층을 갖는 펠렛은 체질에 의해 분류되었다.

[0166] **정제**

[0167] 오메프라졸 Mg-염을 포함하는 제조된 펠렛 63.7g

[0168] 시메티딘 하이드로클로라이드 65.0g

[0169] 칼슘 카보네이트 123.9g

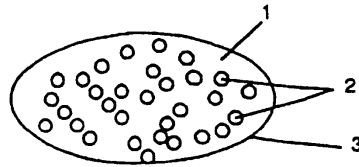
[0170] 마그네슘 히드록시드 123.9g

[0171] 감자 전분 52.2g

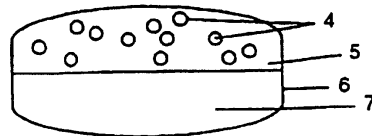
- [0172] 정제수 435g
- [0173] 마이크로크리스탈린 셀룰로오즈 175g
- [0174] 가교 폴리비돈 50.0g
- [0175] 소듐 스테아릴 푸마레이트 6.0g
  
- [0176] 소량의 감자 전분을 온 정제수에 용해하여 과립액을 형성하였다. 시메티딘 하이드로클로라이드, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 히드록시드 및 감자 전분을 건조-혼합하였다. 과립액을 상기 건조 혼합물에 첨가하고 그 덩어리를 습식 혼합하였다.
  
- [0177] 상기 습윤 덩어리를 40 DEG C 증기 오븐에서 건조하였다. 제조된 과립은 진동 밀 장치에서 체 1mm를 통해 밀링하였다.
  
- [0178] 다중 코팅 레이어드 펠렛, 제조된 과립, 가교 폴리비돈, 마이크로크리스탈린 셀룰로오즈 및 소듐 스테아릴 푸마레이트를 혼합하고 9 타입 20mm 타원형 펀치가 장착된 정제화 기계를 이용하여 정제로 압축되었다. 각 정제내 오메프라졸의 양은 약 20mg이었으며 시메티딘 하이드로클로라이드에 대해 동일한 양이 사용되었다.
  
- [0179] 정제 경도는 30N으로 측정되었다.
  
- [0180] 임의로 상기 얻어진 정제는 정제 코팅층으로 커버되었다.

**도면**

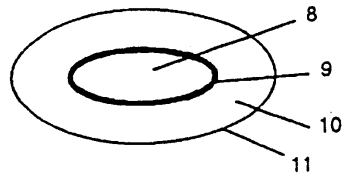
**도면1**



**도면2**



도면3



도면4

