



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I698258 B

(45) 公告日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 11 日

(21) 申請案號：108112937

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 12 日

(51) Int. Cl. :

*A61K9/08 (2006.01)**A61K33/06 (2006.01)**A61K33/08 (2006.01)**A61K31/695 (2006.01)**A61K31/155 (2006.01)**A61K31/13 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61P1/04 (2006.01)**A61P1/08 (2006.01)**A61P1/14 (2006.01)*

(30) 優先權：2018/04/13 南韓

10-2018-0043360

(71) 申請人：韓商保寧製藥股份有限公司 (南韓) BORYUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(KR)

南韓

(72) 發明人：金潤三 KIM, YUNSAM (KR)；田炳旭 JEON, BYEONGWOOK (KR)；申東澈 SHIN, DONGCHUL (KR)；黃用淵 HWANG, YONGYOUN (KR)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

金吉胃福適凝膠，gelfos M，衛署藥書字第 024246 號。

Med. J. Cairo Univ., Vol. 77, no. 4, June 2009, p. 43-51

Turk. J. Med. Sci., 15.06.2015, p. 903-909。

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 17 頁

(54) 名稱

醫藥組合物

(57) 摘要

本發明係關於一種醫藥組合物，其包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽。本發明醫藥組合物在防腐功效方面極佳，且因此可有效地用作該醫藥組合物。

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising aluminum phosphate gel, magnesium hydroxide, simethicone, DL-carnitine hydrochloride and chlorhexidine salt. The pharmaceutical composition of the present invention is excellent in a preservative efficacy, and thus may be efficiently utilized as the pharmaceutical composition.



I698258

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

醫藥組合物

### 【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

### 【中文】

本發明係關於一種醫藥組合物，其包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽。本發明醫藥組合物在防腐功效方面極佳，且因此可有效地用作該醫藥組合物。

### 【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising aluminum phosphate gel, magnesium hydroxide, simethicone, DL-carnitine hydrochloride and chlorhexidine salt. The pharmaceutical composition of the present invention is excellent in a preservative efficacy, and thus may be efficiently utilized as the pharmaceutical composition.

### 【指定代表圖】

無

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

醫藥組合物

## 【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種醫藥組合物，其包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽。

## 【先前技術】

【0002】 胃為一種器官，其精細地分解經歷食道之食物以便容易儲存及消化，且控制食物傳送至十二指腸中以與胰臟酶之分泌協調，藉此有助於食物之有效消化及吸收。在食物進入後，胃分泌強酸，亦即胃酸以便消化食物。彼時，胃黏膜保護層保護胃黏膜不受此類胃酸損傷。

【0003】 然而，胃黏膜保護層易受由來自各種因子之攻擊引起的損傷。作為代表性侵襲性因子，存在胃酸、酒精、吸菸、類固醇、諸如阿司匹林之非類固醇消炎藥(NSAID)、諸如幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)等之細菌、刺激性食物、營養缺乏、壓力等。當胃黏膜層由此類因素所致而受損時，存在伴有侵蝕、發紅、出血或水腫之炎症之出現。在嚴重情況下，若損傷發展以在胃黏膜中形成孔且甚至損傷黏膜之底部及肌肉層，則出現胃潰瘍。

【0004】 為了預防及治療如上之胃損傷，有可能使用中和、吸收或抑制胃酸或經施加至胃黏膜以形成保護層之藥物。在市場中出售將磷酸鋁凝膠、鋁鎂加、褐藻酸等用作主要組分之產品。然而，根據患者之口味之

多樣化，對在維持胃保護作用的同時，具有較溫和及較新鮮的攝入感覺之產品存在需求。

**【0005】 [先前技術參考文獻]**

**【0006】 [專利文獻]**

**【0007】 (專利文獻1)韓國專利註冊號第10-0903743號**

**【發明內容】**

**【0008】** 本發明之一目的係為了提供一種具有極佳防腐功效之醫藥組合物，其包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽。

**【0009】** 此外，本發明之目的係為了提供一種具有極佳防腐功效之用於預防或治療胃腸道失調的醫藥組合物，其包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽，以及一種用於製備其之方法。

**【0010】** 本發明之另一目的係為了提供一種用於預防或治療胃腸道失調之方法，其包括向個體投與包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽之醫藥組合物之步驟。

**【0011】** 此外，本發明之另一目的係為了提供一種包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽之組合物的用途，其用於預防或治療胃腸道失調。

**【0012】** 此外，本發明之另一目的係為了提供一種包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽之組合物的用途，其用於製備用於預防或治療胃腸道失調之藥物。

**【實施方式】**

【0013】 為達成以上目的，本發明人已繼續研究且因此鑑別出包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷及DL-肉鹼鹽酸鹽之醫藥組合物的抗菌程度可藉由包含洛赫西定鹽來提高，藉此完成本發明。

【0014】 本發明提供包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽之醫藥組合物。

【0015】 本發明醫藥組合物顯示改善胃腸道失調之極佳活性，且達成組合物之極佳防腐功效、患者之良好喜愛度及藥療之新鮮感覺。

【0016】 本發明醫藥組合物甚至在高pH下維持抗菌品質，使得極大抑制微生物之增殖。特定言之，即使在微生物滲入後，本發明之組合物亦可以較快速度殺滅此類微生物，使得組合物可穩定地保存長時間段不受微生物損害。舉例而言，本發明之組合物可顯示出長時間段抗金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、綠膿桿菌(*P. aeruginosa*)、大腸桿菌(*E. coli*)、白色念珠菌(*C. albicans*)、巴西麴黴(*A. brasiliensis*)、環狀芽孢桿菌(*Bacillus circulans*)及其類似物之極佳抗菌活性。

【0017】 此外，本發明醫藥組合物可維持其中存在之微生物之低含量，即使此類組合物在製備製程期間曝露於外部持續較長時間段。結果，可能不需要對旨在在製備製程期間防止微生物滲入之管理作出巨大投資，使得組合物有利於大量生產及工業用途且在經濟上有效益。

【0018】 此外，本發明醫藥組合物可長時間維持防腐功效，無論使用何種類型之外部容器以容納組合物，且亦不會造成經吸收至容器之外壁上的問題。

【0019】 在本發明中，該組合物可包含相對於組合物之總重量5 w/w%至30 w/w%之磷酸鋁凝膠；0.5 w/w%至10 w/w%之氫氧化鎂；

0.001 w/w%至1 w/w%之聚二甲矽氧烷；0.1 w/w%至1.5 w/w%之DL-肉鹼鹽酸鹽；及0.001 w/w%至0.05 w/w%之洛赫西定鹽。特定言之，本發明之組合物可包含相對於組合物之總重量10 w/w%至15 w/w%之磷酸鋁凝膠；1 w/w%至5 w/w%之氫氧化鎂；0.01 w/w%至0.5 w/w%之聚二甲矽氧烷；0.4 w/w%至1 w/w%之DL-肉鹼鹽酸鹽；及0.001 w/w%至0.03 w/w%之洛赫西定鹽。

**【0020】** 在本發明中，磷酸鋁凝膠之含量可為相對於組合物之總重量5 w/w%至30 w/w%、較佳10 w/w%至15 w/w%。本發明之磷酸鋁凝膠可為滿足美國藥典之需求的一者。本發明之磷酸鋁凝膠在經由該含量範圍內之胃酸之脫酸及中和顯示胃黏膜保護作用的同時，可產生新鮮的攝入感覺。此外，該磷酸鋁凝膠在預防可由氫氧化鎂引起之腹瀉方面起作用。

**【0021】** 在本發明中，氫氧化鎂之含量相對於組合物之總重量可為0.5 w/w%至10 w/w%、較佳1 w/w%至5 w/w%。該氫氧化鎂可充當制酸劑且在中和胃腸道內之胃酸方面起作用。此外，該磷酸鋁凝膠在預防可由磷酸鋁凝膠引起之便秘方面起作用。

**【0022】** 本發明醫藥組合物顯示中和胃腸道中之胃酸且藉助於磷酸鋁凝膠及氫氧化鎂維持胃中之高pH的緩衝作用，且不引起二級酸反彈。此外，本發明醫藥組合物以使得鋁鹽及鎂鹽以互補方式起作用之方式減少胃腸副作用的出現。

**【0023】** 除磷酸鋁凝膠及氫氧化鎂之外，本發明醫藥組合物可進一步包含制酸劑。該額外制酸劑可為例如鋁鹽、鎂鹽、鈣鹽及鈉鹽，尤其氫氧化鋁、矽酸鋁、碳酸鎂、氧化鎂、碳酸鈣及碳酸氫鈉，但不限於此。

**【0024】** 本發明醫藥組合物可進一步包含胃酸抑制劑。該胃酸抑制

劑可為例如H<sub>2</sub>受體拮抗劑及質子泵抑制劑，尤其組織胺拮抗劑(cimetidine)、雷尼替丁(ranitidine)、法莫替丁(famotidine)、尼紮替丁(nizatidine)、奧美拉唑(omeprazole)、埃索美拉唑(esomeprazole)、蘭索拉唑(lansoprazole)、泮托拉唑(pantoprazole)及拉貝拉唑(rabeprazole)，但不限於此。

【0025】 在本發明中，聚二甲矽氧烷之含量相對於組合物之總重量可為0.001 w/w%至1 w/w%、較佳0.01 w/w%至0.5 w/w%。該聚二甲矽氧烷藉由自胃移除氣體來消除腹脹及不適感。

【0026】 在本發明中，DL-肉鹼鹽酸鹽之含量相對於組合物之總重量可為0.1 w/w%至1.5 w/w%、較佳0.4 w/w%至1.0 w/w%。該DL-肉鹼鹽酸鹽可刺激胃液之分泌且促進胃腸道蠕動。

【0027】 在本發明中，洛赫西定鹽可選自乙酸洛赫西定、葡萄糖酸洛赫西定、鹽酸洛赫西定或其組合，且較佳地可為乙酸洛赫西定(二乙酸洛赫西定)，但不限於此。在本發明中，洛赫西定鹽之含量相對於組合物之總重量可為0.001 w/w%至0.05 w/w%、較佳0.001 w/w%至0.03 w/w%。該洛赫西定鹽可充當防腐劑。本發明醫藥組合物可藉由包含該洛赫西定鹽來顯示抗各種環境細菌之抗菌作用，使得本發明醫藥組合物在防腐功效方面極佳。本發明醫藥組合物甚至在洛赫西定鹽之低濃度下在防腐功效方面亦極佳。此外，本發明醫藥組合物可藉由包含該洛赫西定鹽來在高pH下，例如甚至在pH 7至9下之維持極佳的抗菌活性。此外，即使在微生物滲入後，本發明醫藥組合物可以較快速度殺滅此類微生物，使得組合物可穩定地保存長時間段不受微生物損害。此外，本發明醫藥組合物可維持其中存在之微生物之低含量，即使此類組合物在製備製程期間曝露於外部持

續較長時間段。結果，可能不需要對旨在在製備製程期間防止微生物滲入之管理作出巨大投資，使得組合物有利於大量生產及工業用途且在經濟上有效益。

**【0028】** 除洛赫西定鹽以外，本發明醫藥組合物可進一步包含防腐劑。該額外防腐劑可為例如胺基苯甲酸、水合羊毛蠟、無水亞硫酸鈉、去水乙酸鈉、二丁基羥基甲苯、二氯苯甲醇、苯甲酸、苯甲酸鈉、苯甲醇、丁基羥基苯甲醚、丁基羥基甲苯、山梨酸鉀、山梨酸、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸甲酯鈉、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸丙酯鈉、對羥基苯甲酸丁酯鈉及苯氧基乙醇，但不限於此。

**【0029】** 本發明醫藥組合物可進一步包含黏度控制劑。該黏度控制劑可為例如瓊脂、果膠、硫酸鈣、三仙膠、聚乙烯吡咯啉酮、乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、中國魚膠、褐藻酸、褐藻酸鹽、單硬脂酸鋁、膨潤土、卡波姆、卡波姆共聚物、角叉菜膠、糊精、明膠、瓜爾膠及二氧化矽，但不限於此，且可較佳選自瓊脂、果膠、硫酸鈣、三仙膠或其組合。在本發明之一較佳實施例中，本發明醫藥組合物包含瓊脂、果膠、硫酸鈣及三仙膠。該等瓊脂及果膠可藉由與磷酸鋁凝膠相互作用來增強覆蓋胃黏膜之作用。該三仙膠可有效控制醫藥組合物之黏度。在本發明中，三仙膠相對於組合物之總重量之含量可為0.1 w/w%至1 w/w%、較佳0.1 w/w%至0.7 w/w%。本發明醫藥組合物具有如此適當的黏度，使得口腔中之殘餘物的量在其攝入後減少，且如此容易地經由咽喉吞咽，使得可增強患者對藥療之順應性。

**【0030】** 本發明醫藥組合物可進一步包含甜味劑。該甜味劑可選自例如蔗糖素、白糖、酶改質之甜菊、木糖醇、糖精、糖精鹽、甜菊苷、山

梨糖醇、右旋糖、甘草素或其組合，但不限於此，且可較佳選自蔗糖素、白糖、酶改質之甜菊糖或其組合。該甜味劑之量可由熟習此項技術者適當地選擇。在本發明之一較佳實施例中，本發明醫藥組合物包含白糖及蔗糖素作為甜味劑。與其他甜味劑相比，白糖具有如此極其純淨的口味，使得其可促成本發明醫藥組合物具有新鮮的攝入感覺。在本發明中，白糖相對於醫藥組合物之總重量之含量可為5 w/w%至20 w/w%、較佳5 w/w%至15 w/w%。在本發明之一較佳例示性實施例中，蔗糖素具有覆蓋洛赫西定之不合意的苦味之如此極佳作用，使得可增強本發明醫藥組合物之攝入感覺。該蔗糖素相對於醫藥組合物之總重量之含量可為0.001 w/w%至0.1 w/w%、較佳0.005 w/w%至0.03 w/w%。

**【0031】** 本發明醫藥組合物可進一步包含調味劑。該調味劑可為例如合成香料油、天然油、植物萃取物及其類似物，尤其香蕉香料、蘋果香料、橙香料、香蕉混合物香料、葡萄柚香料、混合漿果香味、萊姆橙香料、薰衣草香料、檸檬香料、薄荷香料、胡椒薄荷香料及草莓香料，但不限於此。該調味劑之量可由熟習此項技術者適當地選擇。在本發明之一較佳實施例中，本發明醫藥組合物包含香蕉混合物香料作為調味劑。特定言之，該香蕉混合物香料可為香蕉香料與草莓香料之組合，且可為例如商業上分銷之香蕉混合物香料B-17026。

**【0032】** 特定言之，本發明醫藥組合物之劑型可為經口液體組合物、較佳懸浮液。該懸浮液可包含水、較佳純化水作為賦形劑。該懸浮液之黏度在20°C下可為200 cps至2200 cps、較佳700 cps至1900 cps且更佳900 cps至1800 cps。患者之偏好可視對醫藥組合物之黏度的控制而變化。本發明醫藥組合物顯示如此適當的黏度，使得口腔中之殘餘物的量在

其攝入後減少，且易於經由咽喉吞咽。因此，本發明醫藥組合物可增強患者對藥療之順應性且改善對藥療之堅持性。

**【0033】** 每本發明醫藥組合物之每單位劑型磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽之量可由熟習此項技術者確定。

**【0034】** 每本發明醫藥組合物之單位劑型磷酸鋁凝膠之量可較佳為每100 g醫藥組合物之單位劑型5 g至30 g、更佳10 g至15 g且最佳約12.5 g；氫氧化鎂之量可為每100 g醫藥組合物之單位劑型0.5 g至10 g、更佳1 g至5 g且最佳約2 g；聚二甲矽氧烷之量可為每100 g醫藥組合物之單位劑型0.001 g至1 g、更佳0.01 g至0.5 g且最佳約0.225 g；DL-肉鹼鹽酸鹽之量可為每100 g醫藥組合物之單位劑型0.1 g至1.5 g、更佳0.4 g至1.0 g且最佳約0.75 g；且洛赫西定鹽之量可為每100 g醫藥組合物之單位劑型0.001 g至0.05 g、較佳0.001 g至0.03 g且最佳約0.015 g。

**【0035】** 本發明醫藥組合物包含每單位劑型該範圍之磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽，藉此顯示極佳的脫酸作用、脫氣作用及胃腸促動力作用，且亦顯示顯著高的抗菌活性，且因此顯示顯著極佳的防腐功效。

**【0036】** 本發明醫藥組合物可進一步包含在不逐漸損害本發明之作用的範圍內之醫藥學上可接受之添加劑。該添加劑可為例如溶解助劑、穩定劑、懸浮劑、界面活性劑、抗氧化劑及pH調節劑，但不限於此。

**【0037】** 本發明醫藥組合物可用於預防及治療胃腸道失調。特定言之，本發明醫藥組合物可藉由吸收及中和腸道氣體、細菌、毒素、病毒或其類似物來預防及治療胃腸道失調。特定言之，本發明醫藥組合物亦可用

於藉由中和胃酸來預防及治療胃酸過多、胃灼熱、嘔出一點酸嘔吐物、胃不適或飲食過量。特定言之，本發明醫藥組合物亦可藉由自胃腸道移除氣體來緩解胃脹感或胃不適感。特定言之，本發明醫藥組合物亦刺激胃液之分泌且促進胃腸道蠕動，使得組合物可增強胃之消化能力且可用於預防及治療食慾不振及厭食症。特定言之，本發明醫藥組合物亦施用於胃黏膜上、沈積於其上且在潰瘍表面上形成保護層，使得組合物可用於預防及治療噁心、嘔吐或胃疼痛。

**【0038】** 因此，本發明醫藥組合物可意欲用於預防或治療選自例如以下之胃腸道失調：胃酸過多、胃灼熱、胃不適感、胃脹感、胃不適、噁心、嘔吐、胃疼痛、嘔出一點酸嘔吐物、食慾不振、厭食症、消化不良、飲食過量或其組合。

**【0039】** 本發明醫藥組合物可藉由包含該洛赫西定鹽來顯著減少環境細菌之含量。因此，本發明醫藥組合物在防腐功效方面極佳。

**【0040】** 本發明醫藥組合物具有良好口味及適當黏度。因此，本發明醫藥組合物可藉助於輕度及新鮮的攝入感覺增強患者之喜愛度且提高患者對藥療之順應性及堅持性。

**【0041】** 本發明提供一種用於製備用於預防或治療胃腸道失調之醫藥組合物之方法，該醫藥組合物包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽。

**【0042】** 用於製備根據本發明醫藥組合物之方法可包括：將氫氧化鎂及聚二甲矽氧烷與純化水混合之第一混合步驟；加熱獲自該第一混合步驟之所得混合溶液，藉此溶解該混合溶液之步驟；將磷酸鋁凝膠添加至該溶液中，藉此混合該溶液之第二混合步驟；冷卻該混合物之步驟；將該經

冷卻之混合物與洛赫西定鹽混合之第三混合步驟；及冷卻獲自該第三混合步驟之混合物之步驟；及將該經冷卻之混合物與DL-肉鹼鹽酸鹽混合之第四混合步驟。

**【0043】** 本發明提供一種預防或治療胃腸道失調之方法，其包括向有需要之個體投與包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽之醫藥組合物的步驟。

**【0044】** 該胃腸道失調意謂諸如胃酸過多、胃灼熱、胃不適感、胃脹感、胃不適、噁心、嘔吐、胃疼痛、嘔出一點酸嘔吐物、食慾不振、厭食症、消化不良、飲食過量等症狀。

**【0045】** 該預防意謂減少胃腸道失調或由胃腸道失調引起之症狀之病理性出現者。該治療意謂改善胃腸道失調之至少一個症狀或停止其進展者，且可涵蓋習知使用之治療的含義。

**【0046】** 該投藥可為經口投與。在向個體投與該醫藥組合物之情況下，此類組合物可以預防或治療胃腸道失調所必需的有效量投與。

**【0047】** 本發明提供一種包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽之組合物的用途，其用於預防或治療胃腸道失調。

**【0048】** 本發明提供一種包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽之組合物的用途，其用於製備用於預防或治療胃腸道失調之藥物。用於製備根據本發明之藥物的組合物可與可接受之載劑混合等，且進一步包含其他藥劑。

**【0049】** 若不彼此矛盾，則本發明之組合物、治療方法及用途中提及之物質同樣適用。

**【0050】****有利作用**

本發明醫藥組合物甚至在高pH下維持抗菌品質，使得極大抑制微生物之增殖。即使在微生物滲入後，組合物亦可以較快速度殺滅此類微生物，使得組合物可穩定地保存長時間段不受微生物損害。因此，本發明醫藥組合物在防腐功效方面顯著極佳。

**【0051】** 此外，本發明醫藥組合物可長時間維持防腐功效，無論使用何種類型之外部容器以容納組合物，且亦不會造成經吸收至容器之外壁上的問題。

**【0052】** 此外，本發明醫藥組合物可維持其中存在之微生物之低含量，即使此類組合物在製備製程期間曝露於外部持續較長時間段。結果，可能不需要對旨在在製備製程期間防止微生物滲入之管理作出巨大投資，使得組合物有利於大量生產及工業用途且在經濟上有效益。

**【0053】** 此外，本發明醫藥組合物具有不太苦的味道，亦具有如此適當的黏度，使得口腔中之殘餘物的量在其攝入後減少，且如此容易地經由咽喉吞咽，使得達成患者之高喜愛度且顯著增強對藥療之順應性及對藥療之堅持性。

**【0054】** 此外，本發明醫藥組合物顯示改善胃腸道失調之極佳活性。

**【0055】** 因此，本發明醫藥組合物可有效用作醫藥組合物，因為其在防腐功效方面極佳；其製備製程有利於大量生產且經濟上有效益；增強對藥物之順應性及對藥物之堅持性；且改善胃腸道失調之活性亦極佳。

**【0056】**

## 本發明之最佳模式

在下文中，將經由具體例示性實施例較詳細地描述本發明。然而，僅出於說明本發明之目的提供以下例示性實施例，且因此本發明不限於此。

### 【0057】

#### 實例1

將氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、瓊脂、果膠、三仙膠、硫酸鈣及白糖在25°C下以如下表1中所指示之此量混合於純化水中。將所得混合溶液加熱直至70°C，使得混合物溶解10分鐘至20分鐘。添加磷酸鋁凝膠且以如表1中所指示之此量將其混合至其中，且將混合物冷卻至50°C至60°C。添加乙酸洛赫西定且以如表1中所指示之此量混合於該經冷卻之混合物中。將乙酸洛赫西定(二乙酸洛赫西定)混合於其中，且冷卻至30°C或更低，其後以如下表1中所指示之此量向其中添加DL-肉鹼鹽酸鹽，且進一步添加適含量之蔗糖素(0.005 g至0.03 g)、混合且在室溫下冷卻。最後，以如表1中所指示之此量向其中添加香蕉混合物香料，其後將所得混合物混合、研磨且充裝以製備總計100 g之懸浮液。

[表1]

分類	組分名稱	含量(g)
主要組分	磷酸鋁凝膠	12.5
	氫氧化鎂	2
	聚二甲矽氧烷	0.225
	DL-肉鹼鹽酸鹽	0.75
防腐劑	乙酸洛赫西定	0.015
甜味劑	白糖	11
調味劑	香蕉混合物香料	0.6
黏度控制劑	瓊脂	0.4
黏度控制劑	果膠	0.5
黏度控制劑	硫酸鈣	0.05
黏度控制劑	三仙膠	0.1
醫藥組合物之總重量		100 g

## 【0058】

**實例2及實例3**

藉助於與實例1中所示相同之方法製備懸浮液，例外為所用乙酸洛赫西定之含量分別為0.02 g及0.03 g。

## 【0059】

**實例4及實例5**

藉助於與實例1中所示相同之方法製備懸浮液，例外為以如下表2中所指示之此量將三仙膠進一步添加至純化水中。

[表2]

	實例4	實例5
三仙膠(g)	0.3	0.5

## 【0060】

**實驗實例1.鑑別防腐功效**

藉助於Korean Pharmacopoeia之一般測試方法之「防腐功效測試方法」鑑別根據實例1至3之組合物的防腐功效。為了確認防腐功效為足夠的，當用細菌接種時，細菌之數目應在接種之後14天中自經接種細菌之彼數目降低至10%或更低，且亦在之後28天中，細菌之數目應維持或減小至等於或低於在以上之後14天中所量測的細菌之彼含量的含量。且在真菌之情況下，已確認，若真菌之數目等於或低於在用真菌接種之後14天中經接種真菌之彼數目，且亦若真菌之數目等於或低於在之後28中經接種真菌之彼數目，則表現防腐功效。換言之，根據下式量測減少率(%)，亦即，(經接種細菌之數目-活細菌之數目)/經接種細菌之數目 × 100。若減少率為90%或更高，則判定存在防腐劑之防腐功效。若在所有測試細菌中均存在防腐功效，則判定防腐功效為適合的。

【0061】 作為測試菌株，使用以下：標準細菌，亦即，*金黃色葡萄球菌*、*綠膿桿菌*及*大腸桿菌*；標準真菌，亦即，*白色念珠菌*及*巴西麴黴* (*Aspergillus brasiliensis*)；及環境細菌，亦即，*環狀芽孢桿菌*。在胰蛋白酶大豆瓊脂培養基中培養細菌，且在薩蒲洛氏右旋糖瓊脂(Sabouraud Dextrose Agar)培養基中培養真菌。

【0062】 作為對防腐功效之該測試之結果，根據本發明之實例1的組合物不僅滿足關於所有該等菌株的防腐功效之準則，且亦顯示減少率為99%或更高之顯著極佳的抗菌活性。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種醫藥組合物，其包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及洛赫西定鹽(chlorhexidine salt)，其中該洛赫西定鹽為乙酸洛赫西定。

### 【請求項2】

如請求項1之醫藥組合物，其進一步包含甜味劑。

### 【請求項3】

如請求項2之醫藥組合物，其中該甜味劑選自酶改質之甜菊、木糖醇、糖精、糖精鹽、甜菊苷、山梨糖醇、右旋糖、甘草素、白糖、蔗糖素或其組合。

### 【請求項4】

如請求項2之醫藥組合物，其中該甜味劑為白糖及蔗糖素。

### 【請求項5】

如請求項4之醫藥組合物，其中白糖相對於該醫藥組合物之總重量之含量為5 w/w%至20 w/w%，且蔗糖素相對於該醫藥組合物之總重量之含量為0.001 w/w%至0.1 w/w%。

### 【請求項6】

如請求項1之醫藥組合物，其中選自瓊脂、果膠、硫酸鈣、三仙膠或其組合之黏度控制劑進一步包含於其中。

### 【請求項7】

如請求項1之醫藥組合物，其進一步包含調味劑。

### 【請求項8】

如請求項1之醫藥組合物，其中劑型為懸浮液。

**【請求項9】**

如請求項8之醫藥組合物，其中該懸浮液之黏度在20°C下為700 cps至1500 cps。

**【請求項10】**

如請求項1之醫藥組合物，其中該組合物包含相對於該組合物之總重量10 w/w%至15 w/w%之磷酸鋁凝膠；1 w/w%至5 w/w%之氫氧化鎂；0.01 w/w%至0.5 w/w%之聚二甲矽氧烷；0.4 w/w%至1.0 w/w%之DL-肉鹼鹽酸鹽；及0.001 w/w%至0.03 w/w%之洛赫西定鹽。

**【請求項11】**

如請求項10之醫藥組合物，其中該洛赫西定鹽為乙酸洛赫西定。

**【請求項12】**

如請求項1之醫藥組合物，其中該組合物意欲用於預防或治療選自以下之胃腸道失調：胃酸過多、胃灼熱、胃不適感、胃脹感、胃不適、噁心、嘔吐、胃疼痛、嘔出一點酸嘔吐物、食慾不振、厭食症、消化不良、飲食過量或其組合。

**【請求項13】**

如請求項1之醫藥組合物，其中該組合物意欲用於經口組合物。

**【請求項14】**

一種醫藥組合物之用途，其用於製造用於預防或治療胃腸道失調之藥劑，其中該醫藥組合物包含磷酸鋁凝膠、氫氧化鎂、聚二甲矽氧烷、DL-肉鹼鹽酸鹽及乙酸洛赫西定。