



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년10월16일

(11) 등록번호 10-1561072

(24) 등록일자 2015년10월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/192 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0113117

(22) 출원일자 2014년08월28일

심사청구일자 2014년08월28일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020060114342 A

KR1020000023713 A

WO03026610 A2

Tylenol Women's Menstrual

Relief(<http://www.directionsforme.org/index.php/directions/product/ANALGESIC/00300450928405>

(2000.))*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

조정원

대전광역시 유성구 은구비남로 34, 816동 701호(노은동, 열매마을8단지)

전혜숙

대전광역시 유성구 봉명로 93, 609동 1206호(봉명동, 도안휴먼시아6단지 센트럴시티)

(74) 대리인

백경업

전체 청구항 수 : 총 11 항

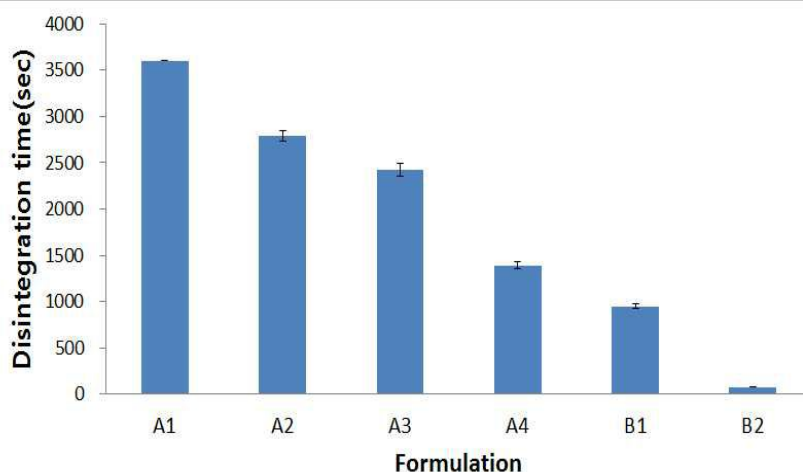
심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 비스테로이드성 소염 진통제, 이노제 및 하제를 함유하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물 및 제조방법에 관한 것으로서, 상기 조성물은 진통 효과가 우수한 비스테로이드성 소염 진통제, 월경기간 동안 일어나는 일시적인 수분저류(물살)로 인한 체중증가, 부종(몸이 붓는 증상)과 팽만감들을 해소시켜 줄 수 있는 이노제, 및, 장내 대변으로의 물 투과성을 증대시키고 지방성분과 용화시켜 변을 부드럽게 만들어 줄 수 있는 하제 조성물이 복합처방된 것으로서, 상기 조성물의 이용을 통해 월경통으로 고생하는 여성들의 통증 경감용 치료제의 복용 편의성 및 복약 순응도를 높일 수 있다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2009-0093815
부처명 교육부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 대학중점연구소사업
연구과제명 심혈관계 질환 치료제 개발 기반연구
기 여 율 1/1
주관기관 충남대학교
연구기간 2009.09.01 ~ 2018.08.31

명세서

청구범위

청구항 1

비스테로이드성 소염 진통제, 이뇨제 및 하제를 함유하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물로서,
 상기 비스테로이드성 소염 진통제 100 중량부 기준으로, 이뇨제 5~50 중량부 및 하제 3~20 중량부가 포함되며,
 상기 비스테로이드성 소염 진통제는 이부프로펜, 텍시부프로펜, 및 나프록센으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 약물이고,
 상기 이뇨제는 파마브롬, 카페인수화물, 및 카페인무수물로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 약물이고,
 상기 하제는 도큐세이트나트륨, 차전자씨(Psyllium seed), 및 산화마그네슘으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 약물인 것을 특징으로 하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 조성물에 약제학적 조성물은 비스테로이드성 소염 진통제 100 중량부 기준으로 약제학적 부형제 40~200 중량부가 첨가되는 것을 특징으로 하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 약제학적 부형제는 회석제, 붕해제 및 보조제를 포함하는 것을 특징으로 하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 회석제는 엠콤프레스, 락토오스, 미결정셀룰로오스, 분말셀룰로오스, 전젤라틴화전분, 수화된 락토오스, 컴프레스드 슈가 및 인산일수소칼슘으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 붕해제는 포르말린-카세인, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 키틴, 키토산, 중합된 한천 아크릴아마이드, 자일란, 스펙타, 키-조-클레이, 가교 카복시메틸 구아 및 변성 타피오카 전분, 알긴산 또는 알긴산염, 하이

드록시프로필 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체, 폴라크틸린 칼륨, 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스카멜로오스 칼슘, 전분, 호화 전분, 개질된 전분, 카복시메틸 전분, 젤란 검, 전분 글라이콜산 나트륨, 펙틴 및 크로스포비돈으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서,

상기 보조제는 윤활제 및 결합제로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 윤활제는 활석, 콜로이드성 실리카, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 마그네슘 스테아레이트로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 결합제는 전분, 폴리비닐피롤리돈, 포비돈 K-30, 비닐피롤리돈과 비닐 유도체의 공중합체, 미결정셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 및 예비 젤라틴화 전분으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물.

청구항 13

제6항에 있어서,

상기 약제학적 부형제에는 희석제인 미결정셀룰로오스, 붕해제인 크로스카멜로오스 나트륨 및 보조제인 마그네슘 스테아레이트가 포함되는 것을 특징으로 하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 약제학적 부형제에는 포비돈 K-30, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스 칼슘 및 저치환도하이드록시프로필셀룰로오스에서 선택되는 1종 이상이 추가되는 것을 특징으로 하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물.

청구항 15

비스테로이드성 소염 진통제, 이노제 및 하제를 함유하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물을 제조하는 방법으로서,

상기 비스테로이드성 소염 진통제 100 중량부 기준으로, 이노제 5~50 중량부 및 하제 3~20 중량부를 혼합하는 단계를 포함하며,

상기 비스테로이드성 소염 진통제는 이부프로펜, 텍시부프로펜, 및 나프록센으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 약물이고,

상기 이노제는 파마브롬, 카페인수화물, 및 카페인무수물로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 약물이고,

상기 하제는 도큐세이트나트륨, 차전자씨(Psyllium seed), 및 산화마그네슘으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 약물인 것을 특징으로 하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물을 제조하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 비스테로이드성 소염 진통제, 이노제 및 하제를 함유하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물 및 제조방법에 관한 것이다.

[0001]

배 경 기 술

[0002]

월경 기간 중에는 여성의 몸에서 자궁근육의 수축을 촉진하는 호르몬이 방출된다. 자궁이 지나치게 수축할 경우, 일시적으로 근육으로 공급되는 혈액과 산소의 흐름이 감소하고 이때 월경통을 느끼게 된다. 이러한 월경통은 치골 부위 위쪽에서 월경이 나타나기 수 시간 전 혹은 직전에 시작되어 2~3일간 지속될 수 있다. 일차성 월경통의 원인은 자궁 근육의 과도한 수축이므로 출산 시 산통과 유사하다. 꼬리뼈(요추천추) 부위의 통증이 동반되거나 앞쪽 허벅지까지 통증이 뻗어갈 수 있으며, 동시에 구토, 메스꺼움, 설사 등의 증상이 나타날 수 있고, 드물게 실신에 이르는 경우도 있다. 또한, 월경통에서 나타나는 통증은 복강 내 염증 등에 의한 통증과는 달리 쥐어짜는 것 같은(colicky) 양상이며, 흔히 골반부위의 마사지, 신체 활동 등에 의해 호전될 수 있으나, 증상의 정도에 따라서 약물의 투여가 필요하다. 월경통은 주로 자궁내막 내 프로스타글란딘(prostaglandin) 생성 증가로 인해 발생하는데, 프로스타글란딘은 배란 전 자궁내막(proliferative endometrium)보다 배란 후 자궁내막(secretory endometrium)에서 더 높은 농도로 발견되는 물질이다. 배란 직전 황체호르몬(progesterone)의 농도가 감소하면 사이클로옥시제네이스라는 효소가 활성화되면서 자궁 세포 내에서 프로스타글란딘이 생성되어 세포 밖으로 유리된다. 이 물질은 월경 시 자궁근육의 강한 수축을 일으켜 통증을 유발하게 되는데, 이 진통작용을 억제하기 위해 주로 비스테로이드성 소염 진통제(NSAIDs; nonsteroidal anti-inflammatory drugs)가 사용된다. 상기 비스테로이드성 소염 진통제는 소염, 진통 및 해열제로 작용하는 비-아편양 진통제이다. 이러한 부류의 약제는 [Goodman, L. and Gilman, A., supra, in Chapter 26 (1990)] 등을 통해 이미 잘 알려져 있다. 상기 비스테로이드성 소염 진통제 중, 이부프로펜(Ibuprofen, 이전 이름: 이소 부틸 프로판 페놀산, 2-(p-이소부틸페놀) 프로피온산)은 애드빌, 브루펜, 모트린, 뉴로펜 등 다양한 상품명으로 시판되는 약물로 투여경로 역시 경구, 좌제, 외용 및 정맥주사로 다양하다. 진통, 관절염 제거, 해열에, 특히 이들 증상이 염증을 동반하는 경우에 쓴다. 아스피린에 비해서는 약하면서도 반감기가 짧은 것은 아니지만, 용혈작용이 있다. 이부프로펜은 [(±)-2-(p-isobutylphenyl) propionic acid]의 라세믹체로 존재하며(이 라세믹체 중의 활성형태인 D-형태만이 포함된 것을 텍시부프로펜이라 함), 녹는점 74-77℃를 갖는 흰 가루물질이다. 물에는 약간 녹으며(<1mg/ml), 에탄올과 아세톤과 같은 유기용매에 쉽게 녹는다. 경구투여 시, 생체이용율은 87-100%이고, 직장투여시는 87%로 알려져 있다. 단백질 결합율은 98%이며, 주로 간에서 CYP2C9에 의해서 대사받는 것으로 알려져 있고, 반감기는 1.3-3시간이다.

[0003]

이뇨제(diuretic)는 요량을 증대시켜 체내의 불필요한 수분의 배출을 촉진하는 약제로서, 요량의 감소 또는 부종이 있을 경우에 사용한다. 신장의 기능(사구체 여과나 요세관의 재흡수 등)에 영향을 준다. 이뇨제 중 파마브롬은 2-아미노-2-메틸-1-프로판올(2-amino-2-methyl-1-propanol)과 8-브로모테오피릴리네이트(8-bromotheophyllinate)의 1:1(w:w) 혼합물로 존재하고 이뇨활성을 나타내는 물질은 8-브로모테오피릴리네이트이다. 이뇨제로서는 주로 단독으로 사용되기도 하며 또는 아세트아미노펜과 복합제로 제조되어 여성 전용 진통제로 사용되기도 한다. 이는 파마브롬 성분이 월경 전이나, 월경기간 동안 일어나는 일시적인 수분저류(물살)로 인한 체중증가, 부종(몸이 붓는 증상)과 팽만감들을 해소시켜 줄 수 있기 때문이다. 미국 내 시판되는 월경 전, 월경 중의 수분저류, 부종 등의 증상을 개선하기 위하여 사용되는 이뇨제를 포함한 OTC 약물을 미국 FDA에서 검토한 결과, 파마브롬 성분이 가장 안전하게 사용될 수 있는 약물로 고려되고 있다.

[0004]

하제(cathartics)는 내복에 의해 장내용물의 배설을 촉진하는 약제로서 변비에 이용되고, 설사약이라고도 한다. 임상적으로 장내용의 배설 및 여러가지 원인에 의한 변비에 대해서 사용되고 설사작용을 나타내는 약물을 말한다. 작용의 강도에 따라서 관습적으로 연하제, 완하제, 준하제(峻下劑)로 분류된다. 작용기전에 따라 윤활성하제, 침윤성하제, 팽창성하제, 염류하제, 자극성하제로 분류된다. 윤활성하제는 소화흡수되지 않고 점막의 윤활작용에 따른 유동파라핀, 올리브유가 있다. 침윤성하제는 계면활성 작용에 의해 굳어진 변을 연화시키는 DSS(솔벤), 폴록사르콜이 있다. 팽창성 하제에는 물을 흡수해 용적증대를 일으키는 한천, CMC 등이 있다. 염류하제는 흡수되기 어렵고 삼투압평형유지를 위해 물을 유지해서 장관 내용을 증대시킨다. 황산마그네슘, 황산나트륨, 탄산마그네슘 등이 있다. 피마자유도 이에 속한다. 자극성하제는 자극에 의한 장운동을 항진시켜 작용부위에 따라서 소장성 하제(감홍)와 대장성하제(페놀프탈레인, 침강이온, 세나, 알로에, 대황, 카스카라사 그라마등)가 있다. 이러한 하제 중, 변비치료제로 가장 많이 사용되는 비사코딜은 결장, 직장 점막에 선택적으로 작용하고 직접작용에 의해 연동운동을 항진함으로써 배변을 촉진하는 역할을 한다. 그러나, 간혹 직장자극감, 복부불쾌감, 복통, 항문부통과 같은 부작용을 나타내기도 한다. 또 다른 변비치료제 중의 하나인 도큐세이트 나트륨은 계면활성제(윤활효과)로서 대변 내로의 물 투과성을 증대시키고 지방성분과 용화시켜 변을 부드럽게 만들어 줄 수 있다. 도큐세이트 나트륨은 [Sodium 1,4-bis(2-ethylhexoxy)-1,4-dioxobutane-2-sulfonate]로서 변을 부드럽게 해주고 쉽게 움직이게 해주는 역할을 한다. 도큐세이트 나트륨의 분자량은 444.56 g/mol, 녹는점은 153-157℃인

흰색을 띠는 왁스성 고형물질이어서 이온성 성질을 가지고 있음에도 불구하고 비극성 탄화수소 사슬로 인해 페트로유 에테르 및 테트라히드로퓨란과 같은 용매에 매우 잘 녹는다. 이 물질은 경구 또는 직장으로 정제, 캡슐, 좌제 및 관장액의 형태로 투여된다.

[0005] 한편, 월경 중인 여성들의 태반이 변비를 겪고 있는 것으로 알려져 있어, 월경통과 변비를 완화하기 위한 하제 조성물의 필요성이 요구되고 있으며, 특히 만성변비 증상이 있는 상태에서 월경통을 호소하는 여성들에게도 장을 심하게 자극하지 않으면서 변비증상을 개선하고 월경통을 진정시킬 수 있으면서도 복용법을 간단하여 월경통을 앓는 환자가 쉽게 복용하고 치료효과를 나타낼 수 있는 정제의 개발이 필요한 실정이다.

[0006] 이에 본 발명자들은 비스테로이드성 소염 진통제, 이뇨제 및 하제를 함유하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물을 발명하였으며, 상기 조성물의 이용을 통해 월경통으로 고생하는 여성들의 통증 경감용 치료제의 복용 편의성 및 복용 순응도를 높일 수 있었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제1995-7002414호 (이부프로펜을 포함하는 비등성 약제 조성물, 1995.07.29. 공개)

(특허문헌 0002) 한국공개특허 제1995-0032062호 (지방산 유도체, 1995.12.20. 공개)

비특허문헌

[0008] (비특허문헌 0001) Goodman, L. and Gilman, A., supra, in Chapter 26 (1990).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 비스테로이드성 소염 진통제, 이뇨제 및 하제를 함유하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물 및 제조방법을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 비스테로이드성 소염 진통제, 이뇨제 및 하제를 함유하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0011] 상기 약제학적 조성물은 비스테로이드성 소염 진통제 100 중량부 기준으로, 이뇨제 5~50 중량부 및 하제 3~20 중량부가 포함될 수 있다.

[0012] 상기 비스테로이드성 소염 진통제로는, 이부프로펜, 텍시부프로펜, 아세트아미노펜, 루카메타신, 나부메톤, 나프록센, 니메수리드, 디클로페낙, 디플루니살, 로나졸락, 로낙시캅, 록소프로펜, 프로글루메타신, 메크로페남산, 메페남산, 멜록시캅, 모니플루메이트, 베노릴레이트, 살리실산 이미다졸, 살살레이트(살리실살리실산), 설린단, 세레콕시브, 시녹시캅, 아세메타신, 아세클로페낙, 아스피린, 알미노프로펜, 암페낙나트륨, 에몰파존, 에토돌락, 염산벤지다민, 염산프로파세타몰, 옥사프로진, 이브프로삼, 인도메타신, 잘토프로펜, 케토롤락, 케토프로펜, 클로닉신, 탈니플루메이트, 테녹시캅, 톨메틴나트륨, 톨페남산, 티아프로펜산(트로메타몰티아프로페닌산), 페노프로펜, 펜티아작, 펠루비프로펜, 프라노프로펜, 플루르비프로펜, 플루페남산, 피라지노부타존 및 피록시캅으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 약물이 포함될 수 있다.

[0013] 상기 이뇨제로는 파마브롬, 벤조산나트륨 카제인, 카페인수화물, 카페인무수물 및 염화암모늄으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 약물이 포함될 수 있다.

[0014] 상기 하제로는 도큐세이트 또는 이의 염, 도큐세이트나트륨, 차전자씨(Psyllium seed), 차전자피(Psyllium husk), 규산마그네슘, 메타규산 알루미늄산 마그네슘, 산화마그네슘, 탄산마그네슘, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 이의 유도체, 락툴로우스(lactulose), 락티톨(lactitol), 솔비톨(sorbitol), 글리세린(glycerine), 디하이드로

콜린산(dyhydrocholic acid), 피마자 기름(castor oil), 센나(senna), 카스카라, 페놀프탈레인(phenolphthalein), 비사코딜(bisacodyl), 테가세로드(tegaserod), 프루칼로프라이드(prucalopride) 및 렌자프라이드(renzapride)로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상일 수 있다.

[0015] 상기 조성물에는 비스테로이드성 소염 진통제 100 중량부 기준으로 약제학적 부형제 40~200 중량부가 첨가될 수 있다.

[0016] 상기 약제학적 부형제는 희석제, 붕해제 및 보조제를 포함할 수 있다.

[0017] 상기 희석제는 엠콤프레스(Emcompress), 락토오스, 미결정셀룰로오스(Avicel 102), 분말셀룰로오스, 전젤라틴화 전분(Elcema G250), 수화된 락토오스(Fast-Flo), 컴프레스트 슈가(Di-Pac) 및 인산일수소칼슘(Di-Tab)으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있다.

[0018] 상기 붕해제로는 포르말린-카세인, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC), 키틴, 키토산, 중합된 한천 아크릴아마이드, 자일란(xylan), 스멕타(smecta), 키-조-클레이(keyjo-clay), 가교 카복시메틸 구아 및 변성 타피오카 전분, 알긴산 또는 알긴산염, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체, 폴라크틸린 칼륨, 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스카멜로오스 칼슘, 전분, 호화 전분, 개질된 전분, 카복시메틸 전분, 젤란 검, 전분 글라이콜산 나트륨(Primojel 및 Explotab), 펙틴 및 크로스포비돈으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상을 사용할 수 있다.

[0019] 상기 보조제로는 윤활제 및 결합제로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있다.

[0020] 상기 윤활제로는 활석, 콜로이드성 실리카, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 마그네슘 스테아레이트로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있다.

[0021] 상기 결합제로는 전분, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 포비돈 K-30, 비닐피롤리돈과 기타 비닐 유도체의 공중합체(코포비돈), 미결정셀룰로오스(Avicel 102), 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 및 예비 젤라틴화 전분으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상을 사용할 수 있다.

[0022] 한편, 상기 약제학적 부형제에는 가장 바람직하게는 희석제인 미결정셀룰로오스, 붕해제인 크로스카멜로오스 나트륨 및 보조제인 마그네슘 스테아레이트가 포함될 수 있다.

[0023] 또한 상기 약제학적 부형제에는 포비돈 K-30(보조제), 크로스포비돈, 크로스카멜로오스 칼슘 및 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(붕해제)에서 선택되는 1종 이상이 추가될 수 있다.

[0024] 또한, 본 발명은 상기 비스테로이드성 소염 진통제, 이노제 및 하제를 혼합하여 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0025] 이하 본 발명을 자세하게 설명한다.

[0026] 본 발명의 여성전용 진통복합제는 월경통 증상 시 수반되는 증상 및 만성변비증상의 개선을 위한 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 각 성분이 신속하게 용출 및 흡수되어 효과적인 진통, 이노, 변비 치료 효능을 도모할 수 있도록 개선된 여성전용 진통복합제에 관한 것이다.

[0027] 상기 비스테로이드성 소염 진통제로는, 이부프로펜, 텍시부프로펜, 아세트아미노펜, 루카메타신, 나부메톤, 나프록센, 니메수리드, 디클로페낙, 디플루니살, 로나졸락, 로록시캅, 록소프로펜, 프로글루메타신, 메크로페남산, 메페남산, 멜록시캅, 모니플루메이트, 베노릴레이트, 살리실산 이미다졸, 살살레이트(살리실살리실산), 설린닥, 세레콕시브, 시녹시캅, 아세메타신, 아세클로페낙, 아스피린, 알미노프로펜, 암페낙나트륨, 에몰파존, 에토돌락, 염산벤지다민, 염산프로파세타몰, 옥사프로진, 이브프로삼, 인도메타신, 잘토프로펜, 케토롤락, 케토프로펜, 클로닉신, 탈니플루메이트, 테녹시캅, 톨메틴나트륨, 톨페남산, 티아프로펜산(트로메타몰티아프로페닌산), 페노프로펜, 펜티아작, 펠루비프로펜, 프라노프로펜, 플루르비프로펜, 플루페남산, 피라지노부타존 및 피록시캅으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있으며, 더 바람직하게는 이부프로펜, 텍시부프로펜, 아세트아미노펜 및 나프록센으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 약물 사용될 수 있다. 상기 텍시부프로펜은 이부프로펜의 활성형태인 D-형태의 이부프로펜에 해당된다.

[0028] 상기 이노제로는 바람직하게는 파마브롬, 벤조산나트륨 카제인, 카페인수화물, 카페인무수물 및 염화암모늄으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 약물이 포함될 수 있으며, 더 바람직하게는 파마브롬, 카페인수화물 및 카페인무수물이 사용될 수 있다.

- [0029] 상기 파마브롬은 2-아미노-2-메틸-1-프로판올(2-amino-2-methyl-1-propanol)과 8-브로모테오피릴리네이트(8-bromotheophyllinate)의 1:1(w:w) 혼합물로 존재하고 이노활성을 나타내는 물질은 8-브로모테오피릴리네이트이다.
- [0030] 상기 하제로는 바람직하게는 부피형성 하제인 차전자씨(Psyllium seed), 차전자피(Psyllium husk), 대변연화제인 도큐세이트 또는 이의 염, 도큐세이트나트륨, 마그네슘제제(ex. 규산마그네슘, 메타규산 알루미늄산 마그네슘, 산화마그네슘, 탄산마그네슘 등), 고삼투압성 하제인 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 이의 유도체, 비흡수성 다당류 하제로서 고삼투성 하제인 락툴로우스(lactulose), 락티톨(lactitol), 솔비톨(sorbitol), 글리세린(glycerine) 등, 자극성 하제인 디하이드로콜린산(dyhydrocholic acid), 피마자 기름(castor oil)과 같은 계면활성제, 센나(senna) 또는 카스카라(cascara)와 같은 안트라퀴논 제제, 페놀프탈레인(phenolphthalein) 또는 비사코딜(bisacodyl)과 같은 폴리페놀 제제, 세로토닌 4형 수용체 작용제(세로토닌(serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5-HT)은 장관에서 세로토닌 4형 수용체(5-HT₄ receptor)를 통해 장관의 연동운동을 증계하고 장관에서 분비를 자극함)로서 테가세로드(tegaserod), 프루칼로프라이드(prucalopride) 또는 렌자프라이드(renzapride) 등이 있으며, 상기 하제 중 더 바람직하게는 도큐세이트 나트륨, 차전자씨, 차전자피 및 산화마그네슘을 사용하는 것이 가장 좋다.
- [0031] 본 발명의 약제학적 조성물에는 비스테로이드성 소염 진통제 100 중량부 기준으로, 이노제 5~50 중량부 및 하제 3~20 중량부가 포함될 수 있다. 상기 혼합 범위를 벗어나 각 성분이 혼합될 경우, 진통, 이노 및 변비 완화 효과가 제한될 수도 있다. 또한, 상기 조성물에는 비스테로이드성 소염 진통제 100 중량부 기준으로 약제학적 부형제 40~200 중량부가 첨가될 수 있다.
- [0032] 본 발명의 조성물에 포함되는 약제학적 부형제는 희석제, 붕해제 및 보조제를 포함할 수 있다.
- [0033] 상기 희석제는 엠콤프레스(Emcompress), 락토오스, 미결정셀룰로오스(Avicel 102), 분말셀룰로오스, 전젤라틴화전분(Elcema G250), 수화된 락토오스(Fast-Flo), 컴프레스트 슈가(Di-Pac), 인산일수소칼슘(Di-Tab) 등에서 선택된 1종 이상이 사용될 수 있다. 바람직하게는 미결정셀룰로오스(Avicel 102)를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0034] 상기 붕해제로는 포르말린-카세인, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC), 키틴, 키토산, 중합된 한천 아크릴아마이드, 자일란(xylan), 스멕타(smecta), 키-조-클레이(keyjo-clay), 가교 카복시메틸 구아 및 변성 타피오카 전분, 알긴산 또는 알긴산염, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체, 폴라크틸린 칼륨, 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스카멜로오스 칼슘, 전분, 호화 전분, 개질된 전분, 카복시메틸 전분, 젤란 검, 전분 글라이콜산 나트륨(Primojel 및 Explotab), 펙틴 및 크로스포비돈으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상을 사용할 수 있다. 바람직하게는 크로스카멜로오스 나트륨을 사용할 수 있으며, 상기 조건에서, 크로스포비돈 또는 크로스카멜로오스 칼슘을 첨가하여 사용할 수도 있다.
- [0035] 상기 보조제로는 윤활제 및 결합제로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있다. 상기 윤활제로는 바람직하게는 활석, 콜로이드성 실리카, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 마그네슘 스테아레이트에서 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있다. 특히 마그네슘 스테아레이트를 사용하는 것이 더 좋다. 상기 결합제로는 바람직하게는 전분, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 포비돈 K-30, 비닐피롤리돈과 기타 비닐 유도체의 공중합체(코포비돈), 미결정셀룰로오스(Avicel 102), 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 및 예비젤라틴화 전분으로 이루어진 그룹에서 선택되는 1종 이상을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 포비돈 K-30을 사용할 수 있다.
- [0036] 상기 보조제로서 가장 바람직하게는 마그네슘 스테아레이트를 사용할 수 있다.
- [0037] 한편 상기 약제학적 부형제에는 예를 들어, 결정화 지연제, 담체, 충전제, 유동 조절제, 가용화제, 착색제, pH 조절제, 계면활성제, 활택제 및 유화제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 조성물이 추가될 수 있다. 착향제 또는 착색제 뿐만 아니라 코팅제(예: 셀룰로오스 유도체, 메타크릴산 수지, 폴리비닐 클로라이드, 나일론 등)와 같은 그 밖의 기타 부형제도 첨가될 수도 있다.
- [0038] 한편, 본 발명은 상기 비스테로이드성 소염 진통제, 이노제 및 하제를 혼합하여 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공할 수 있는데, 이는 통상의 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 통해 수행할 수 있다. 바람직하게는 직접분말타정법, 습식과립압축법, 건식과립압축법, 유동층조립법, 고체분산체제조법 중 한가지의 방법 또는 상기 방법들 중 2가지 방법을 조합하여 본 발명의 약제학적 조성물을 제조할 수 있다.
- [0039] 또한 본 발명의 여성전용 진통복합제는 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

발명의 효과

[0040]

본 발명은 비스테로이드성 소염 진통제, 이뇨제 및 하제를 함유하는 여성전용 진통복합제의 약제학적 조성물 및 제조방법에 관한 것으로서, 상기 조성물은 진통 효과가 우수한 비스테로이드성 소염 진통제, 월경기간 동안 일어나는 일시적인 수분저류(물살)로 인한 체중증가, 부종(몸이 붓는 증상)과 팽만감들을 해소시켜 줄 수 있는 이뇨제, 및, 장내 대변으로의 물 투과성을 증대시키고 지방성분과 용화시켜 변을 부드럽게 만들어 줄 수 있는 하제 조성물이 복합처방된 것으로서, 상기 조성물의 이용을 통해 월경통으로 고생하는 여성들의 통증 경감용 치료제의 복용 편의성 및 복약 순응도를 높일 수 있다.

[0041]

한편, 한국공개특허 제1995-0032062호에서 이부프로펜이 월경통의 억제에 사용될 수 있음이 개시되어 있고, 한국공개특허 제1995-7002414호에는 이부프로펜을 포함하는 약제 조성물에 소듐 도큐세이트가 포함될 수 있음이 개시되어 있지만, 상기 소듐 도큐세이트는 산화방지제로 사용되었을 뿐, 상기 소듐 도큐세이트가 포함된 이부프로펜이 여성들의 월경통과 변비를 억제한다는 것에 관해서는 전혀 개시되어 있지 않다. 한편, 이부프로펜과 제산제인 메타규산알루미늄산마그네슘, 파마브롬이 혼합된 여성전용 진통제인 펜잘 레이디, 이부프로펜과 파마브롬이 혼합된 여성전용 진통제인 이지엔6 이브, 아세트아미노펜과 파마브롬이 혼합된 여성전용 진통제인 우먼스 타이레놀 등 이미 진통제와 이뇨제가 포함된 약제들이 시판되고 있기는 하지만 현재까지는 이뇨제 및 진통제와 함께 하제가 혼합 사용된 약제에 관해서는 전혀 개시된 바가 없다.

도면의 간단한 설명

[0042]

도 1은 본 발명의 실시예 1 및 2에서 제조한 A1-A4 및 B1-B2 정제들의 봉해시간을 확인한 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043]

이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[0044]

<실시예 1. 직접분말타정법에 의한 여성전용 진통복합제 제조>

[0045]

실시예 1-1. 이부프로펜 함유 정제

[0046]

이부프로펜(BP) 또는 이부프로펜(USP), 파마브롬, 도큐세이트 나트륨, 포비돈 K-30, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스 나트륨, 미결정셀룰로오스(Avicel 102), 크로스카멜로오스 칼슘, 마그네슘 스테아레이트를 하기 표 1과 같이 칭량하고 체에 거른 후 5분간 잘 혼합하였다. 이들 혼합물을 단발타정기(TRB 16, Erweka, Germany)로 혼합하여 총 중량 400mg의 정제를 제조하였다.

표 1

[0047]

성분	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7
이부프로펜(BP) (mg)	200	200	200	-	200	200	200
이부프로펜(USP) (mg)	-	-	-	200	-	-	-
파마브롬 (mg)	50	50	50	50	20	90	25
도큐세이트 나트륨 (mg)	16.75	16.75	16.75	16.75	40	10	16.75
포비돈 K-30 (mg)	50	-	-	-	50	30	60
크로스포비돈 (mg)	-	50	-	-	-	-	-
크로스카멜로오스 나트륨 (mg)	52	52	52	52	52	40	62
미결정셀룰로오스(Avicel 102) (mg)	23.25	23.25	30.25	30.25	30	20	28.25
크로스카멜로오스 칼슘 (mg)	-	-	43	43	-	-	-
마그네슘 스테아레이트 (mg)	8	8	8	8	8	10	8
총 중량 (mg)	400	400	400	400	400	400	400

[0048]

실시예 1-2. 아세트아미노펜 함유 정제

[0049]

아세트아미노펜(USP), 파마브롬, 도큐세이트 나트륨, 포비돈 K-30, 크로스카멜로오스 나트륨, 미결정셀룰로오스(Avicel 102), 마그네슘 스테아레이트를 하기 표 2와 같이 칭량하고 체에 거른 후 5분간 잘 혼합하였다. 이들

혼합물을 단발타정기(TRB 16, Erweka, Germany)로 혼합하여 총 중량 800mg의 정제를 제조하였다.

표 2

성분	A8	A9	A10	A11	A12	A13
아세트아미노펜(USP) (mg)	500	500	500	500	500	500
파마브롬 (mg)	25	50	-	25	-	25
카페인수화물 (mg)	-	-	25	-	-	-
카페인무수물 (mg)	-	-	-	-	25	-
도큐세이트 나트륨 (mg)	20	15	20	-	20	-
차전자씨 (mg)	-	-	-	20	-	-
산화마그네슘 (mg)	-	-	-	-	-	20
포비돈 K-30 (mg)	100	90	100	100	100	100
크로스카멜로오스 나트륨 (mg)	105	95	105	105	105	105
미결정셀룰로오스(Avicel 102) (mg)	35	35	35	35	35	35
마그네슘 스테아레이트 (mg)	15	15	15	15	15	15
총 중량 (mg)	800	800	800	800	800	800

<실시예 2. 습식과립압축법에 의한 여성전용 진통복합제 처방>

도큐세이트 나트륨을 에탄올에 먼저 용해시킨 후, 저치환도히드록시셀룰로오스(LH-11) 분말과 혼합하여 과립을 제조하였다. 과립은 60℃ 오븐에서 30분간 건조하였고 20 메쉬 체에 거른 후, 하기 표 3과 같이 이부프로펜(USP), 파마브롬, 크로스카멜로오스 나트륨, 미결정셀룰로오스(Avicel 102), 크로스카멜로오스 칼슘, 저치환도히드록시셀룰로오스(LH-11), 마그네슘 스테아레이트와 혼합하였다. 이후 이들 혼합물을 단발타정기(TRB 16, Erweka, Germany)로 혼합하여 총 중량 400mg의 정제를 제조하였다.

표 3

성분	B1	B2
이부프로펜(USP) (mg)	200	200
파마브롬 (mg)	50	50
도큐세이트 나트륨 (mg)	16.75	16.75
크로스카멜로오스 나트륨 (mg)	52	-
미결정셀룰로오스 (Avicel 102) (mg)	20	34.25
크로스카멜로오스 칼슘 (mg)	30	60
저치환도히드록시프로필셀룰로오스 (LH-11) (mg)	25	32
마그네슘 스테아레이트 (mg)	6.25	7
총 중량 (mg)	400	400

<실시예 1. 여성전용 진통복합제의 물리적인 특징분석시험>

표 1 내지 표 3과 같이 제조된 여성전용 진통복합제의 두께, 경도, 무게 등을 측정하여 하기 표 4와 같은 결과를 얻었다. 직접타정법으로 제조된 A1-A4의 경도는 5.1-6.9kP였고, 습식과립법으로 제조된 여성전용 진통복합제의 경도는 7.3-8.4kP로 습식과립법으로 제조된 정제가 조금 더 강한 경도를 보였다. 정제의 두께는 A1-A4는 5.41-5.73mm, B1-B2는 5.18-5.19mm로 습식과립법으로 제조된 정제가 덜 두꺼운 것으로 확인된다. 한편, 하기 표 4에는 개시하지 않았지만, A5-A14의 정제는 A1-A4의 정제와 비슷한 경도를 나타냈다.

표 4

정제 조건 (Formulation)	Hardness (kP)	Thickness (mm)
A1	5.1±0.61	5.66±0.05
A2	5.5±0.59	5.73±0.03
A3	6.4±0.59	5.41±0.03
A4	6.9±0.29	5.51±0.03
B1	7.3±0.11	5.19±0.05
B2	8.4±0.11	5.18±0.03

[0057]

<실험예 2. 봉해시험>

[0058]

A1-A4 및 B1-B2 정제를 총 3회 각 6정씩 대한약전에 수록된 봉해시험법을 참고하여 봉해시험을 수행하였고 이 결과를 도 1에 나타내었다.

[0059]

도 1을 참고하면, 직접 타정으로 제조한 A1-A4 정제의 그룹은 봉해시간이 각각 3600초, 2730초, 2470초, 1360초인 것으로 확인되며, 습식과립법으로 제조한 B1-B2 정제의 그룹은 봉해시간이 각각 920초, 80초인 것을 알 수 있다. 즉, 습식과립법으로 제조하였을 때 직접타정으로 제조한 그룹보다 봉해시간이 훨씬 단축되는 것으로 나타난다.

[0060]

한편, 도 1에는 개시하지 않았지만, A5-A14의 정제는 A1-A4와 비슷한 봉해시간을 나타냈다.

[0061]

<실험예 3. 여성전용 진통복합제의 물성측정>

[0062]

여성전용 진통복합제 조성물의 흐름성을 측정하는 것은 정제를 제조회에 있어 매우 의미있는 실험이라 할 수 있다. 대량생산 시에는 실험실에서 소량생산 시 나타나지 않았던 많은 문제점이 나타나기 쉬우므로 분체의 밀도, 안식각 등을 바탕으로 한 흐름성에 대한 정보는 매우 중요하다. 따라서, 습식과립법으로 제조한 B2 정제를 이용하여 물성측정기를 이용하여 물성(표 5 참조) 및 흐름성(표 6 참조)을 측정하였다. 표 5의 부피밀도(Loose density)는 분체의 중량을 분체의 부피로 나누어서 계산하였고, 탭밀도(Tap density)는 분체가 포함된 메스실린더를 수 회 탭핑한 후 분체의 중량을 분체의 최소용적으로 나누어서 계산하였다. 카르인덱스(Carr's index)는 (탭밀도-부피밀도)/탭밀도×100으로서 압축성 정도를 나타내는 지표이고 하우스너 비(Hausner ratio)는 탭밀도를 부피밀도로 나누어 준 값이다.

[0063]

표 5

No.	Angle of repose (°, degree)	Collapse angel (°, degree)	Difference angle (°, degree)	Flat plate angle (°, degree)
1	43.2	35.1	8.1	53.8
2	44.1	38.3	5.8	52.2
3	43.5	36.4	7.1	53.7
Average	43.6	36.6	7.0	53.2
Stdev	0.46	1.61	1.15	0.91
%RSD	1.1	4.4	16.5	1.7

[0064]

표 6

No.	Dispersibility (%)	Loose density (g/ml)	Tap density (g/ml)	Carr's index (%)	Hausner Ratio (DT/DB)
1	10.2	0.400	0.444	9.910	1.110
2	19.1	0.403	0.435	7.356	1.079
3	14.8	0.408	0.455	10.330	1.115
Average	14.7	0.404	0.445	9.199	1.102
Stdev	4.45	0.00	0.01	1.61	0.00
% RSD	30.3	1.0	2.2	15.6	9.9

[0065]

상기 표 5를 참고하면, B2 정제의 물성이 전체적으로 우수함을 알 수 있다. 또한 표 6을 참고하면, 카르인덱스 값이 9.2 ± 1.6 으로서 이 정제가 아주 우수한 압축성을 나타냄을 알 수 있다. 하우스너 비는 1.1로서 상기 결과는 B2 정제가 흐름성이 우수함을 나타낸다. 한편, 상기 표 5 및 6에는 개시하지 않았지만, A5-A14의 정제 및 B1의 정제도 B2 정제와 비슷한 물성 및 흐름성을 보이는 것으로 확인되었다.

[0066]

<실험예 3. 여성전용 진통복합제의 효과 측정 ①>

[0067]

본 발명의 여성전용 진통복합제와 시판중인 여성전용 진통복합제의 효과를 비교 실험하였다. 이에 매달 부종과 변비를 수반하는 월경통으로 인해 진통제를 복용하는 15~40세의 여성을 각 그룹당 7명씩으로 하여, 월경통이 있을 때 A1, A7 및 A8의 정제를 각각 복용하게 하였고, 다음달에는 상기 시판중인 여성전용 진통복합제를 월경통이 있을 때 복용하도록 하였다. 이렇게 2개월간 투여된 진통제의 효과는 하기 표 7에 기재하게 하였다. 이 때 이부프로펜 200mg, 파마브롬 50mg, 도큐세이트 나트륨 16.75mg이 포함된 A1 정제가 투여된 군에는 다음달에 동

량의 이부프로펜과 파마브롬이 포함된 펜잘 레이디를 비교물질로 투여하게 하였다. 또한 이부프로펜 200mg, 파마브롬 25mg, 도큐세이트 나트륨 16.75mg이 포함된 A7 정제가 투여된 군에는 동량의 이부프로펜과 파마브롬이 포함된 이지엔6 이브를 비교물질로 투여하게 하였다. 마찬가지로 아세트아미노펜 500mg, 파마브롬 25mg, 도큐세이트 나트륨 20mg이 포함된 A8 정제가 투여된 군에는 동량의 아세트아미노펜과 파마브롬이 포함된 우먼스 타이레놀을 비교물질로 투여하도록 하였다. 각 증상에 대한 경감 또는 억제 효과는 하기 표 7에 5점 타점법(5점 : 아주우수함, 4점 : 우수함, 3점 : 보통, 2점 : 나쁨, 1점 : 아주나쁨)으로 나타내게 하였다.

표 7

약제 구성 성분	약제 구성성분이 포함된 정제 예시	월경통 경감 효과	부종 경감 효과	변비 억제 효과
이부프로펜 200mg, 파마브롬 50mg	A1	4.1	3.4	4.3
	펜잘 레이디	4.2	3.5	2.2
이부프로펜 200mg, 파마브롬 25mg	A7	4.1	3.2	4.2
	이지엔6 이브	4.1	3.3	2.0
아세트아미노펜 500mg, 파마브롬 25mg	A8	3.2	3.4	4.4
	우먼스 타이레놀	3.3	3.5	2.1

상기 표 7의 결과를 참고하면, 본 발명의 A1, A7 및 A8의 정제는 각각 펜잘 레이디, 이지엔6 이브, 우먼스 타이레놀과 마찬가지로 월경통 경감 효과 및 부종 경감 효과가 우수할 뿐만 아니라, 변비를 억제하는 효과에 있어서도 매우 현저함을 알 수 있다. 반면 펜잘 레이디, 이지엔6 이브, 우먼스 타이레놀을 복용시에는 변비약을 추가로 복용해야 할 필요성이 확인된다. 또한 예비 실험을 통해 이부프로펜 대신 나프록센(나프록센 200mg+파마브롬 25mg+도큐세이트나트륨 16.75mg)을 대신 이용하였을 때도 상기 표 7의 본 발명의 정제들과 유사한 실험결과가 있는 것으로 확인되었다.

<실험예 4. 여성전용 진통복합제의 효과 측정 ②>

실험예 3과 동일한 방법으로 실험을 하되, 부종과 변비를 수반하는 월경통으로 인해 진통제를 복용하는 15~40세의 여성 7명에게, 월경통이 있을 때 A10~A13의 정제와 우먼스 타이레놀을 복용하도록 하여 총 5개월간 그 효과를 비교하게 하였다(첫번째 달에는 A10 정제 복용, 두번째 달에는 A11 정제 복용 등). 즉, 아세트아미노펜만의 함량만을 동일하게 하고, 이노제와 하제의 종류를 다르게 한 약제들의 효과를 비교하게 하였다. 각 증상에 대한 경감 또는 억제 효과는 하기 표 8에 5점 타점법(5점 : 아주우수함, 4점 : 우수함, 3점 : 보통, 2점 : 나쁨, 1점 : 아주나쁨)으로 나타내게 하였다.

표 8

약제 구성 성분	약제 구성성분이 포함된 정제 예시	월경통 경감 효과	부종 경감 효과	변비 억제 효과
아세트아미노펜 500mg	A10	3.9	3.8	4.3
	A11	3.5	3.6	4.2
	A12	3.7	3.7	4.4
	A13	3.9	3.9	4.1
	우먼스 타이레놀	3.7	3.7	2.0

상기 표 8의 결과를 참고하면, 본 발명의 A10~A13 정제도 역시 우먼스 타이레놀과 마찬가지로 월경통 경감 효과 및 부종 경감 효과가 우수할 뿐만 아니라, 변비를 억제하는 효과에 있어서도 매우 현저함을 알 수 있다.

도면

도면1

