



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0090364
 (43) 공개일자 2017년08월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/02 (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 47/02 (2013.01)
A61K 31/445 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2017-0012509
 (22) 출원일자 2017년01월26일
 심사청구일자 2017년02월22일
 (30) 우선권주장
 1020160010395 2016년01월28일 대한민국(KR)

(71) 출원인
주식회사 씨티씨바이오
 서울특별시 송파구 중대로 296, 6층(오금동, 삼보빌딩)
 (72) 발명자
전홍렬
 경기도 수원시 영통구 효원로 363, 133동 1104호
 (매탄동, 매탄위브하늘채아파트)
이봉상
 경기도 수원시 영통구 중부대로271번길 27-9, 106동 401호 (원천동, 주공아파트)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
특허법인필앤은지

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **하제 조성물**

(57) 요약

본 발명은 폴리에틸렌글리콜 및 피코황산나트륨을 포함하는 하제 조성물에 관한 것으로서, pH조절제를 첨가하여 피코황산나트륨의 안정성을 개선하는 것을 특징으로 한다. 본 발명에 따른 하제 조성물은 약효 성분들의 안정성이 확보될 뿐만 아니라, 많은 양을 복용해야 하는 시판제제와 비교해 동등 이상의 장세정율을 보이면서도 복용량이 적다는 큰 장점을 가진다. 또한 본 발명에 따른 조성물은 맛이 양호하여 복용순응도가 높다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/08 (2013.01)

(72) 발명자

김현일

경기도 수원시 권선구 효원로230번길 38, 101동
902호 (권선동, 올림픽공원대우미래사랑)

이환승

경기도 남양주시 별내5로 119, 2113동 804호 (별내
동, 상록리슈빌아파트)

명세서

청구범위

청구항 1

폴리에틸렌글리콜 및 피코황산나트륨을 포함하는 하제 조성물에 있어서,
피코황산나트륨의 안정성 개선을 위해 pH조절제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 하제 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 pH조절제는 알칼리화제인 것을 특징으로 하는 하제 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 알칼리화제는 수산화나트륨, 인산나트륨, 탄산수소나트륨, 구연산나트륨, 구연산칼륨, 수산화칼륨, 인산칼륨, 탄산마그네슘, 탄산나트륨, 탄산암모늄 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 하제 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 알칼리화제는 탄산수소나트륨인 것을 특징으로 하는 하제 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 하제 조성물은 액상이며, 액상 조성물의 pH는 7 내지 12인 것을 특징으로 하는 하제 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 하제 조성물을 총 부피가 300 ml가 되도록 정제수에 용해시킬 경우 용액의 pH가 7 내지 12인 것을 특징으로 하는 하제 조성물.

청구항 7

용액 부피 300 ml를 기준으로, 수평균분자량이 3000~5000인 폴리에틸렌글리콜 100~200g, 솔비톨 40~70g, 피코황산나트륨 0.005~0.03g, 알칼리화제 0.1~0.4g, 및 감미제 적량을 포함하는 액상의 하제 조성물을 복용하되,

상기 하제 조성물 100 내지 200mL 및 물 300 내지 600mL를 복용하고, 30분 이내에 추가로 물 400 내지 600mL를 복용하며,

다시 상기 하제 조성물 100 내지 200mL 및 물 300 내지 600mL를 복용하고, 30분 이내에 추가로 물 400 내지 600mL를 복용하는 것을 특징으로 하는

장관 세척 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 알칼리화제는 탄산수소나트륨인 장관 세척 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 방법은 상기 하제 조성물 150mL 및 물 350mL를 30분 이내에 복용하고, 다시 30분 이내에 추가로 물 500mL를 복용한 다음, 최소 1시간은 쉬 후 다시 하제 조성물 150mL 및 물 350mL를 30분 이내에 복용하고, 다시 30분 이내에 추가로 물 500mL를 복용하는 것을 특징으로 하는 장관 세척 방법.

발명의 설명

기술분야

본 발명은 폴리에틸렌글리콜과 피코황산나트륨을 포함하는 하제 조성물에 관한 것으로서, 특히 안정성이 향상된

하제 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 하제 조성물은 X선 검사, 내시경술, 방사선 촬영, 수술 전 장관세척 등 다양한 목적으로 이용된다.
- [0003] 이러한 하제 조성물의 유효 성분으로 폴리에틸렌글리콜(PEG)이 이용되고 있으나, 폴리에틸렌글리콜을 이용한 조성물의 경우 짧은 시간에 매우 많은 양을 복용해야 한다는 불편함이 있다.
- [0004] 이러한 불편함을 해소하기 위하여 폴리에틸렌글리콜과 자극성 하제를 함께 투여하여 용제(물)의 복용량을 줄이고자 하는 시도가 있으며, 자극성 하제 중 하나로 피코황산나트륨이 시도되고 있다.
- [0005] 그러나 아직까지 폴리에틸렌글리콜과 피코황산나트륨을 포함하는 하제 조성물과 관련된 제제학적 문제점에 대해서는 밝혀진 바가 없다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0006] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허공보 제10-2015-0085698호 (2015. 7. 24. 공개)

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 따라서 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 폴리에틸렌글리콜과 피코황산나트륨을 포함하는 하제 조성물의 여러 문제점을 파악하여 이를 개선한 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0008] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 폴리에틸렌글리콜 및 피코황산나트륨을 포함하는 하제 조성물에 있어서, 피코황산나트륨의 안정성 개선을 위해 pH조절제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 하제 조성물을 제공한다.
- [0009] 본 발명자들은 폴리에틸렌글리콜과 피코황산나트륨을 함께 포함하는 조성물을 연구하던 중에 폴리에틸렌글리콜이 피코황산나트륨의 안정성에 매우 부정적인 역할을 한다는 것을 밝혀 내었으며, 이를 pH조절제를 첨가하여 해결할 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.
- [0010] 본 발명에 있어 "하제(purgative)"는 배변을 촉진시키는 물질 또는 조성물을 의미한다. 따라서, 하제는 설사 작용의 범주를 포함한다. 일 예로, 하제는 대장을 완전히("완전 변통, complete purgation") 또는 거의 완전히 비우는 강한 배변(stronger catharsis) 뿐만 아니라 설사("부분 변통, partial purgation")를 야기하는 가벼운 변통(mild catharsis)을 야기시키는 것도 포함한다.
- [0011] 바람직하게, 본 발명은 폴리에틸렌글리콜 및 피코황산나트륨을 포함하는 하제 조성물에 있어서, 피코황산나트륨의 안정성 개선을 위한 pH조절제로 알칼리화제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 하제 조성물을 제공한다.
- [0012] 본 발명에 따른 하제 조성물에 있어, 상기 알칼리화제로는 수산화나트륨, 인산나트륨, 탄산수소나트륨, 구연산나트륨, 구연산칼륨, 수산화칼륨, 인산칼륨, 탄산마그네슘, 탄산나트륨, 탄산암모늄 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있으며, 특히 하제 조성물의 목적인 장세정율, 맛의 개선에 따른 복약순응도, 조성물의 안정성 등을 추가적으로 고려할 때 탄산수소나트륨이 더욱 바람직하다.
- [0013] 바람직하게, 상기 하제 조성물에 포함되는 폴리에틸렌글리콜은 수 평균 분자량이 1,000 내지 10,000인 것이 사용될 수 있다. 분자량이 1,000 미만인 경우에는 장 점막에서 쉽게 흡수되어 하제로서의 역할이 불충분할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 폴리에틸렌글리콜의 수 평균 분자량이 2,000 내지 6,000인 것이 사용될 수 있고, 더욱 더 바람직하게는 수 평균 분자량이 3,000 또는 4,800인 것이 사용될 수 있다.
- [0014] 본 발명에 따른 하제 조성물은 분말, 과립제, 산제, 현탁액, 시럽, 또는 액제의 형태일 수 있다.
- [0015] 본 발명에 따른 하제 조성물이 액상일 경우, 액상 조성물의 pH는 7 내지 12인 것이 피코황산나트륨의 안정성 개

선 측면에서 바람직하다.

- [0016] 본 발명에 따른 하제 조성물이 액상이 아닌 제형일 때에는, 이러한 하제 조성물을 총 부피가 300 ml가 되도록 정제수에 용해시켜 만든 용액의 pH가 7 내지 12인 것이 피코황산나트륨의 안정성 개선 측면에서 바람직하다.
- [0017] 본 발명에 따른 하제 조성물은 본 발명의 목적을 저해하지 않는 범위 내에서 폴리에틸렌글리콜 이외의 다른 삼투성 하제, 피코황산나트륨 이외의 다른 비삼투성 하제, 용제 (물, 에탄올 등), 현탁화제, 점성화제, 감미제, 착향제, 착색제 등을 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0018] 상기 삼투성 하제는 장내 삼투압을 증가시키는 역할을 함으로써 그에 따라 장내 유체의 체류를 촉진시킨다. 상기 하제 조성물에 사용될 수 있는 삼투성 하제로는 마그네슘 시트레이트, 마그네슘 클로라이드, 마그네슘 하이드록사이드, 마그네슘 포스페이트, 마그네슘 셀페이트, 마그네슘 타르트레이트, 소듐 포스페이트, 소듐 타르트레이트, 소듐 셀페이트, 포타슘 타르트레이트, 마그네슘 옥사이드, 소듐 셀페이트, 글리세린, 솔비톨, 만니톨, 락티톨, 당, L-당, 락툴로스(lactulose) 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0019] 상기 비삼투성 하제는 대장 점막에서 신경 말단을 직접적으로 자극하는 자극성 완하제(stimulant laxatives) 뿐만 아니라, 위장관의 운동성을 자극하는 위장운동성 완하제(prokinetic laxatives)가 사용될 수 있다. 상기 하제 조성물에 사용될 수 있는 비삼투성 하제로는 미네랄 오일, 알로에, 비사코딜(bisacodyl), 카산트라놀(casanthranol), 수피(cascara), 캐스터 오일(castor oil), 덴트론(dantron), 데하이드로콜릭 산(dehydrocholic acid), 페놀프탈레인(phenolphthalein), 세노사이드(sennosides), 도쿠세이트(docusate), 베타나콜(bethanachol), 콜히친(colchicines), 미소프로스톨(misoprostol), 시사프라이드(cisapride), 노르시사프라이드(norcisapride), 파라핀(paraffin), 라인(rhein), 테가세로드(tegaserod) 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0020] 상기 하제 조성물에 포함되는 감미제는 통상적인 당류인 글루코오스, 수크로오스, 텍스트로오스, 프락토오스, 말토오스 뿐만 아니라, 적은 양으로도 감미 효과와 빠른 용해도를 나타내는 사카린, 사카린 나트륨, 자일리톨, 솔비톨, 만니톨, 말티톨, 락티톨, 이소말트, 스테비오사이드, 에리스리톨, 아스파탐, 아세실팜칼륨, 수크랄로오스 등이 사용될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0021] 본 발명에 따른 하제 조성물이 액상일 경우 그 조성물의 제조방법은 (S1) 용기에 폴리에틸렌글리콜을 넣고 정제수 적량을 가하여 약 50~80℃(바람직하게는 약 60℃)로 가온하여 녹이는 단계, (S2) 삼투성 하제, 비삼투성 하제, 감미제 등을 넣는 단계, 및 (S3) 정제수로 부피를 맞춘 후 약 70~90℃(바람직하게는 약 80℃)에서 완전히 녹이는 단계가 포함될 수 있다.
- [0022] 본 발명에 있어, 용어 "약"은 해당 값의 ±10%를 의미한다.
- [0023] 보다 바람직하게, 본 발명의 하제 조성물은 수평균분자량이 3000~5000인 폴리에틸렌글리콜 약 100~200g, 솔비톨 약 40~70g, 피코황산나트륨 약 0.005~0.03g, 탄산수소나트륨 약 0.1~0.4g, 및 감미제 적량을 포함하며, 이러한 조성물은 총 부피가 약 300 ml가 되도록 정제수에 녹여 복용될 수 있다.
- [0024] 또한 본 발명은 총 부피 300 ml 중에 수평균분자량이 3000~5000인 폴리에틸렌글리콜 약 100~200g, 솔비톨 약 40~70g, 피코황산나트륨 약 0.005~0.03g, 탄산수소나트륨 약 0.1~0.4g, 감미제 적량 및 잔량의 정제수를 포함하는 액상 하제 조성물을 제공한다.
- [0025] 본 발명에 따른 이러한 하제 조성물은 본 발명에 따른 주된 목적인 안정성이 확보될 뿐만 아니라, 많은 양을 복용해야 하는 시판제제와 비교해 동등 이상의 장세정율을 보이면서도 복용량이 적다는 큰 장점을 가진다. 또한 본 발명에 따른 조성물은 맛이 양호하여 복용순응도가 높다.
- [0026] 또한, 본 발명은 상기 하제 조성물을 사용하여 장관을 세척하는 방법을 제공한다. 보다 구체적으로, 상기 세척 방법은 상기 하제 조성물 100 내지 200mL 및 물 300 내지 600mL를 복용하고, 30분 이내에 추가로 물 400 내지 600mL를 복용하며, 동일한 방법으로 1회 추가 반복 복용(하제 조성물 100 내지 200mL 및 물 300 내지 600mL를 복용하고, 30분 이내에 추가로 물 400 내지 600mL를 복용)하는 것을 특징으로 한다.
- [0027] 바람직하게는, 상기 하제 조성물 125 내지 175mL 및 물 350 내지 550mL를 복용하고, 30분 이내에 추가로 물 450 내지 550 mL를 복용하며, 동일한 방법으로 1회 추가 반복 복용할 수 있다. 바람직하게는, 상기 하제 조성물 150mL 및 물 500mL를 복용하고, 20분 이내에 추가로 물 500mL를 복용하며, 동일한 방법으로 1회 추가 반복 복용할 수 있다.

[0028] 가장 바람직하게는, 상기 하제 조성물 150mL 및 물 350mL를 30분 이내에 복용하고, 다시 30분 이내에 추가로 물 500mL를 복용한 다음, 최소 1시간은 쉰 후 동일한 방법으로 1회 추가 반복 복용(하제 조성물 150mL 및 물 350mL를 30분 이내에 복용하고, 다시 30분 이내에 추가로 물 500mL를 복용)할 수 있다. 본 발명의 하제 조성물을 이용한 장관 세척 방법은 마시는 용액의 총 양을 약 2L 정도로 감소시키더라도 장관 세척 효과가 충분히 발휘된다.

[0029] 따라서, 본 발명은 용액 부피 300 ml를 기준으로, 수평균분자량이 3000~5000인 폴리에틸렌글리콜 100~200g, 솔비톨 40~70g, 피코황산나트륨 0.005~0.03g, 알칼리화제(바람직하게는 탄산수소나트륨) 0.1~0.4g, 및 감미제 적량을 포함하는 액상의 하제 조성물을 복용하되, 상기 하제 조성물 100 내지 200mL 및 물 300 내지 600mL를 복용하고, 30분 이내에 추가로 물 400 내지 600mL를 복용하며, 다시 상기 하제 조성물 100 내지 200mL 및 물 300 내지 600mL를 복용하고, 30분 이내에 추가로 물 400 내지 600mL를 복용하는 것을 특징으로 하는 장관 세척 방법을 제공한다. 더욱 바람직하게, 본 발명은 상기 하제 조성물 150mL 및 물 350mL를 30분 이내에 복용하고, 다시 30분 이내에 추가로 물 500mL를 복용한 다음, 최소 1시간은 쉰 후 다시 하제 조성물 150mL 및 물 350mL를 30분 이내에 복용하고, 다시 30분 이내에 추가로 물 500mL를 복용하는 것을 특징으로 하는 장관 세척 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0030] 본 발명에 따른 하제 조성물은 약효 성분들의 안정성이 확보될 뿐만 아니라, 많은 양을 복용해야 하는 시판제제와 비교해 동등 이상의 장세정율을 보이면서도 복용량이 적다는 큰 장점을 가진다. 또한 본 발명에 따른 조성물은 맛이 양호하여 복용순응도가 높다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시예들은 본 발명이 속한 분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

실례 1

[0034] 피코황산나트륨 0.01g, 폴리에틸렌글리콜 4000 150g, 및 솔비톨 54.6g 중 해당되는 성분에 정제수를 가하고 가온으로 녹여 총 부피를 300mL로 하였다. 이 액을 실온, 가속(40℃, 75%RH), 또는 가속(60℃, 75%RH) 조건에 보관하며 피코황산나트륨의 함량을 평가하였다. 피코황산나트륨의 함량은 British Pharmacopoeia 중 'sodium picosulfate' 시험방법에 따라 고속 액체 크로마토그래프법으로 측정하였다. 그 결과를 하기 표 1 내지 3에 나타내었다.

표 1

함량 (%)	Initial	실온 1주	실온 2주
피코황산나트륨	102.4	102.2	102.4
피코황산나트륨 + 폴리에틸렌글리콜 4000	101.7	101.6	101.1
피코황산나트륨 + 솔비톨	101.9	101.7	102.0

표 2

함량 (%)	Initial	가속 1주	가속 2주
피코황산나트륨	102.4	102.2	103.6
피코황산나트륨 + 폴리에틸렌글리콜 4000	101.7	101.3	95.5
피코황산나트륨 + 솔비톨	101.9	102.0	103.1

표 3

[0037]

함량 (%)	Initial	가혹 1주	가혹 2주
피코황산나트륨	102.4	102.4	102.5
피코황산나트륨 + 폴리에틸렌글리콜 4000	101.7	75.1	6.7
피코황산나트륨 + 솔비톨	101.9	102.2	103.0

[0038]

상기 표 1 내지 3의 결과에서 알 수 있는 바와 같이, 피코황산나트륨은 폴리에틸렌글리콜과 혼합 시에 그 안정성이 급격히 떨어짐을 확인할 수 있었다.

[0040]

실험예 2

[0041]

피코황산나트륨 0.01g, 폴리에틸렌글리콜 3350 150g, 솔비톨 54.6g, 및 중조 또는 구연산나트륨 해당량을 정제수와 함께 가온하여 녹여 300mL로 하였다. 이 액을 실온 또는 가혹(60℃, 75%RH) 조건에 3주 동안 보관하며 피코황산나트륨의 함량 변화를 측정하였다. 피코황산나트륨의 함량은 British Pharmacopoeia 중 'sodium picosulfate powder for oral solution' 시험방법에 따라 고속 액체 크로마토그래프법으로 측정하였다. 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

표 4

[0042]

함량 (%)	최종 pH	Initial	실온 3주	가혹 3주
pH조절제 無	pH 6.7	102.1	101.8	2.0
탄산수소나트륨 0.25g / 300mL	pH 9.2	100.5	101.7	99.2
탄산수소나트륨 0.5g / 300mL	pH 9.8	102.1	101.7	100.2
탄산수소나트륨 0.75g / 300mL	pH 10.4	102.5	102.6	104.9
탄산수소나트륨 1.5g / 300mL	pH 11	103.0	103.6	105.7
구연산나트륨 1.5g / 300mL	pH 8.7	103.5	103.7	106.9
구연산나트륨 3g / 300mL	pH 8.9	104.7	104.5	111.2
구연산나트륨 4.5g / 300mL	pH 9.1	107.6	110.4	117.5

[0043]

상기 표 4에 나타나는 바와 같이, 탄산수소나트륨 또는 구연산나트륨이 포함될 경우 폴리에틸렌글리콜과 함께 포함되어 불안정한 피코황산나트륨의 안정성을 획기적으로 개선할 수 있었다.

[0045]

실험예 3

[0046]

피코황산나트륨 0.01g, 폴리에틸렌글리콜 3350 150g, 솔비톨 54.6g 및 중조 해당량을 정제수와 함께 가온하여 녹여 300mL로 하였다. 이 액을 실온, 가속(40℃, 75%RH), 또는 가혹(60℃, 75%RH) 조건에 보관하며 피코황산나트륨의 함량을 측정하였다. 피코황산나트륨의 함량은 실험예 2와 동일하게 측정하였다. 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

표 5

[0047]

함량 (%)	Initial	실온 5주	가속 5주	가혹 5주
탄산수소나트륨 0.25g / 300mL	100.5	100.7	100.0	99.2
탄산수소나트륨 0.5g / 300mL	102.1	101.7	100.2	99.0

탄산수소나트륨 0.75g / 300mL	100.3	100.0	98.0	99.4
--------------------------	-------	-------	------	------

[0048] 상기 표 5에 나타나는 바와 같이, 본 발명에 따른 조성물 내에서 피코황산나트륨의 안정성은 유지됨을 확인하였다.