

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2016년 1월 7일 (07.01.2016)



(10) 국제공개번호  
WO 2016/003122 A1

- (51) 국제특허분류:  
A61K 31/216 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)  
A61K 31/46 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2015/006572
- (22) 국제출원일: 2015년 6월 26일 (26.06.2015)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:  
10-2014-0080899 2014년 6월 30일 (30.06.2014) KR
- (71) 출원인: 이화여자대학교 산학협력단 (EWha UNIVERSITY - INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION) [KR/KR]; 120-750 서울시 서대문구 이화여대길 52, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 광혜선 (GWAK, Hye Sun); 150-888 서울시 영등포구 국제금융로 7가길 21, 3동 203호, Seoul (KR). 김관창 (KIM, Kwan Chang); 137-797 서울시 서초구 잠원로 127, 114동 705호, Seoul (KR). 최지하 (CHOI, Ji Ha); 158-756 서울시 양천구 목동동로 430, 612동 802호, Seoul (KR). 정성애 (JUNG, Sung Ae); 137-909 서울시 서초구 신반포로 23길 80, 602호, Seoul (KR). 이레나 (LEE, Rena); 140-854 서울시 용산구 이촌로 54길 5, 202호, Seoul (KR). 하은희 (HA, Eun Hee); 158-762 서울시 양천구 목동동로 189, A동 906호, Seoul (KR). 김영주 (KIM, Young Ju); 158-751 서울시 양천구 목동서로 38, 120동 902호, Seoul (KR). 방은경 (PANG, Eun Kyoung); 410-708 경기도 고양시 일산동구 일산로 205, 211동 1302호, Gyeonggi-do (KR). 박선이 (PARK, Sunny); 138-793 서울시 송파구 올림픽로 33길 17, 5동 403호, Seoul (KR). 정유림 (JEONG, Eu Rim); 138-916 서울시 송파구 송파대로 567, 527동

1307호, Seoul (KR). 이정은 (LEE, Kyung Eun); 305-701 대전시 유성구 과학로 169-148 A동 1301호, Daejeon (KR). 박진영 (PARK, Jin Young); 135-859 서울시 강남구 남부순환로 363길 30, 102동 305호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 손민 (SON, Min); 135-855 서울시 강남구 양재천로 163 STX R&D 센터 6층 한얼국제특허사무소, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: COMPLEX COMPOSITION HAVING ENHANCED EFFICACY AND SAFETY FOR TREATING OR ALLEVIATING DYSMENORRHEA

(54) 발명의 명칭 : 안전성 및 효능이 증가된 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a complex composition having enhanced efficacy and safety for treating or alleviating dysmenorrhea. More particularly, the present invention relates to a complex composition for treating or alleviating dysmenorrhea, wherein the composition uses aceclofenac or a pharmaceutically acceptable salt thereof as a main ingredient, and is additionally combined with scopolamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof such that a dose of aceclofenac or a pharmaceutically acceptable salt thereof is reduced in order to exhibit, in a small dose, efficacy for pain which is equal to or better than the efficacy provided by a dose of a typical prescription drug with minimal side effects.

(57) 요약서: 본 발명은 안전성 및 효능이 증가된 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 주성분으로 하고, 스코폴라민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 배합함으로써 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용량을 줄여 부작용은 최소화하면서 적은 용량으로도 중대 전문의약품의 용량이 제공하는 효능에 비해 동등 이상의 진통 효능을 나타내는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물에 관한 것이다.



WO 2016/003122 A1

## 명세서

### 발명의 명칭: 안전성 및 효능이 증가된 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 안전성 및 효능이 증가된 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 주성분으로 하고, 스코폴라민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 배합함으로써 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용량을 줄여 부작용은 최소화하면서 적은 용량으로도 종래 전문의약품의 용량이 제공하는 효능에 비해 동등 이상의 진통 효능을 나타내는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 월경통의 기전에 대해서는 아직 밝혀지지 않은 부분이 많다. 하지만, 일차성 월경통의 통증의 대부분은 자궁 내막 세포(endometrial cell)에서 프로스타글란딘(prostaglandin)의 생성이 증가함에 따라 야기되는 증상으로 여겨지고 있다. 황체기(luteal phase)의 프로게스테론 수준(progesterone level) 저하로 탈락되는 자궁 내막 세포에서 사이클로옥시게나제(cyclooxygenase, COX)의 활성이 증가하고 이에 따라 프로스타글란딘(PG), 특히, PGF2- $\alpha$ , PGE2가 분비되게 되며 이들 프로스타글란딘의 작용으로 자궁의 긴장(tone)이 증가하고 고진폭수축(high amplitude contraction)을 보이게 된다. 이 수축에 의하여 혈류량이 줄어들고 허혈성 통증이 생기는 것으로 해석된다.
- [3] 아세클로페낙(aceclofenac)은 강력한 비스테로이드성 소염제제로서 CYP2C9에 의해 4'-하이드록시-아세클로페낙(4'-hydroxy-aceclofenac)으로 대사되며 가수분해를 거쳐 최종대사산물인 4'-하이드록시-디클로페낙(4'-hydroxy-diclofenac)으로 전환된다. 한편, 아세클로페낙 일부는 먼저 가수분해되어 디클로페낙으로 전환된 후 CYP2C9에 의해 최종산물로 전환되기도 한다. 디클로페낙은 COX-1과 COX-2에 대해 강한 억제작용을 나타내는 반면 아세클로페낙과 4'-하이드록시-아세클로페낙은 COX-2에 대해서만 억제작용을 나타내는 것으로 보고되었다. 아세클로페낙의 진통효과는 널리 보고되고 있으며 생리통 이외에 류마티스성 관절염이나 골관절염에도 탁월한 효과를 보이는 것으로 알려져 있다.
- [4] 아세클로페낙은 생리통 완화효과가 매우 큰 것으로 알려져 있으나 디클로페낙과는 달리 현재 일반의약품으로는 사용되지 않고 전문의약품으로만 판매되고 있어 생리통을 호소하는 많은 여성들이 쉽게 접할 수 없는 문제점을 지닌다. 이는 일일 100 mg을 두 번 복용하는 용량 및 용법의 안전성이 아직 충분히 확보되지 않은데 기인한다.

- [5] 따라서, 부작용을 최소화하고 효과는 일일 용량인 200 mg의 경우와 동등 이상이 되도록 하는 용량 및 용법의 변화를 통해 안전한 사용을 도모하는 것이 필요하다.
- [6] 종래 아세클로페낙을 주성분으로 하는 약학적 조성물에 관한 문헌으로는 원발성 생리통(primary dysmenorrhea)에 대한 아세클로페낙-드로타베린(aceclofenac-drotaverine) 복합제제에 관한 문헌이 있다(*Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2010, 152(1): pp. 86-90). 상기 문헌에서는 아세클로페낙 100 mg 및 드로타베린 80 mg 고정 용량의 복합제제 또는 대조군으로서 아세클로페낙 100 mg을 각각 1일 2회 최대 3일간 투여하였으며, 그 결과 아세클로페낙-드로타베린 복합제제가 원발성 생리통에 대해 우수한 치료효과(efficacy) 및 내성(tolerability)을 나타냄을 확인하였다. 상기한 바와 같이 상기 문헌에서 아세클로페낙은 100 mg을 1일 2회 용량으로 투여하여 결과적으로 200 mg의 일일 용량으로 투여되어 용량 및 용법의 안전성이 충분히 확보되지 않는다.
- [7] 이러한 배경하에, 본 발명자들은 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 주성분으로 하고, 스코폴라민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 배합함으로써 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용량을 줄여 부작용은 최소화하면서 진통 효능은 종래 전문의약품의 용량이 제공하는 효능에 비해 동등 이상의 진통 효능을 나타내는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물을 제공할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

- [8] 본 발명의 목적은 용량을 줄여 부작용은 최소화하면서, 종래 전문의약품의 용량이 제공하는 효능에 비해 동등 이상의 진통 효능을 나타내는 아세클로페낙을 활성성분으로 하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물을 제공하는 것이다.

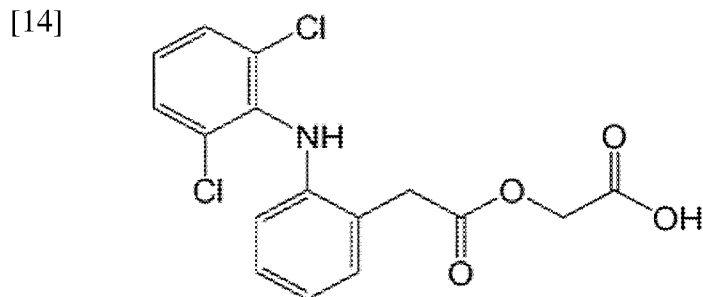
### 과제 해결 수단

- [9] 상기 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 스코폴라민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 활성성분으로 포함하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물을 제공한다.
- [10] 본 발명은 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 주성분으로 하고, 스코폴라민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 배합함으로써 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용량을 줄여 부작용은 최소화하면서 진통 효능은 종래 전문의약품의 용량이 제공하는 효능에 비해 동등 이상의 진통 효능을 나타내는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물에 관한 것이다.

[11] 특히, 본 발명의 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물은 일반의약품으로서 허가 및 판매가 가능한 수준으로 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용량을 줄일 수 있으며 이와 동시에 진통 효능은 종래 전문의약품의 용량이 제공하는 효능과 동일 또는 유사한 수준의 효능을 발휘하여 생리통 등 통증에 탁월한 효과를 나타낼 수 있다.

[12] 본 발명에서 사용되는 용어 "아세클로페낙(aceclofenac)"은 2-[2-[2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]페닐]아세틸]옥시아세트산의 명칭을 가지는 화합물로서, 구체적으로 하기 화학식 1로 표시되며, 류마티스성 관절염, 골관절증 또는 강직성 척추염의 만성적인 관절질환은 물론, 치통, 수술 후 또는 분만 후 통증 등에 대해서도 탁월한 효능을 나타내는 비스테로이드성 소염제제를 의미한다.

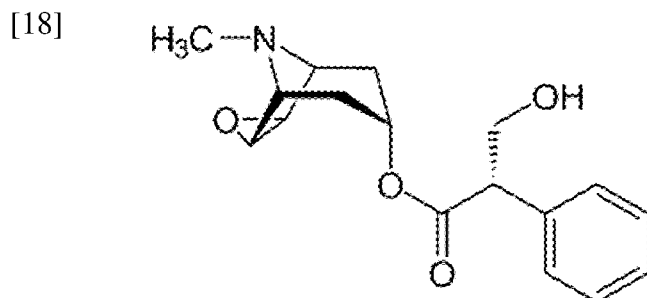
[13] [화학식 1]



[15] 아세클로페낙은 COX-2에 보다 선택적 억제작용을 갖기 때문에 이부프로펜(ibuprofen) 등과 같은 다른 NSAIDs 보다 위장 장애가 적어 더 효과적인 진통제로 사용될 수 있다.

[16] 본 발명에서 사용되는 용어 "스코폴라민(scopolamine)"은 (-)-(S)-3-하이드록시-2-페닐프로피온산 (1R,2R,4S,7S,9S)-9-메틸-3-옥사-9-아자트리사이클로[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]논-7-일 에스테르의 명칭을 가지는 화합물로서, 구체적으로 하기 화학식 2로 표시되며, 히요신(hyoscine)이라고도 불리는 항콜린작용을 갖는 트로판 알칼로이드(tropane alkaloid)계 성분을 의미한다.

[17] [화학식 2]



[19] 스코폴라민은 평활근 세포의 아세틸콜린(acetylcholine) 수용체에 상경적 길항작용을 가짐으로써 평활근의 부교감신경계의 아세틸콜린을 억제한다.

또한, 위장관계와 비노생식기계의 운동성을 감소시켜서 위장염, 장염, 방광염, 생리통 등에 효과를 나타낸다. 경구 투여 시 일부만 흡수되고 장에서도 흡수되어 국소 이완 및 진경 작용을 보인다.

- [20] 본 발명에서 사용된 용어, "약제학적으로 허용가능한 염"은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 제조된 염을 의미하며, 이러한 제조방법은 당업자에게 공지되어 있다. 구체적으로, 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 약리학적 또는 생리학적으로 허용되는 하기 무기산과 유기산 및 염기로부터 유도된 염을 포함하지만 이것으로 한정되지는 않는다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 포함할 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 예를 들어, 나트륨, 또는 칼륨, 알칼리 토금속, 예를 들어, 마그네슘을 포함할 수 있으며 이에 제한되지 않는다.
- [21] 본 발명에서 사용되는 용어 "치료"는 본 발명의 상기 조성물을 개체에 투여하여 월경통의 증세가 호전되도록 하거나 이롭게 되도록 하는 모든 행위를 의미한다.
- [22] 본 발명에서 사용되는 용어 "완화"는 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [23] 아세클로페낙의 안전성에 있어 가장 우려되는 부분은 아세클로페낙의 COX-2 저해효과가 COX-1 저해효과보다 커서 트롬복세인(thromboxane) A2의 저해보다는 프로스타사이클린(prostacycline) 저해작용이 더 커 심혈관계에 이상을 초래할 수 있다는 점이다. 그러나, 이러한 문제점은 아세클로페낙의 용량을 감소시킴으로써 해소될 수 있다.
- [24] 본 발명에서는 이러한 점을 감안하여 아세클로페낙을 주성분으로 하는 월경통 완화 또는 치료용 약학적 조성물에 있어서 아세클로페낙의 용량을 줄이기 위한 추가 배합 성분을 찾던 중, 스코폴라민을 사용할 경우 아세클로페낙의 용량을 줄여 부작용은 최소화하면서 진통 효능은 종래 전문의약품의 용량이 제공하는 효능에 비해 동등 이상의 진통 효능을 나타내는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물을 제공할 수 있음을 확인하였다.
- [25] 구체적으로, 본 발명의 일 실시예에서는 아세클로페낙의 용량을 종래 전문의약품의 일일 용량인 200 mg의 절반 수준인 100 mg으로 줄이고 추가 배합 성분으로 스코폴라민을 일반의약품으로 허가 및 판매가 가능한 수준인 일일 60 mg 이하의 수준으로 배합함으로써 종래 아세클로페낙 전문의약품의 일일 용량인 200 mg인 경우와 동등 이상인 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물을 제공할 수 있음을 확인하였다.
- [26] 따라서, 본 발명의 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물은 활성성분인 아세클로페낙과 스코폴라민 모두의 용량이 일반의약품으로 허가 및 판매가

- 가능한 수준이므로 일반의약품으로 허가 및 판매가 가능하여 생리통을 호소하는 많은 여성들이 쉽게 접할 수 있고 안전한 사용이 가능한 장점이 있다.
- [27] 본 발명에서, 상기 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여용량은 바람직하기로 일일 25 내지 100 mg, 더욱 바람직하기로 일일 50 내지 100 mg, 가장 바람직하기로 일일 100 mg일 수 있다.
- [28] 본 발명에서, 상기 스코폴라민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여용량은 바람직하기로 일일 15 내지 60 mg, 더욱 바람직하기로 일일 30 내지 60 mg, 가장 바람직하기로 일일 60 mg일 수 있다.
- [29] 본 발명은 바람직한 일 실시 양태로서, 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 일일 100 mg의 용량으로 포함하고, 스코폴라민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 일일 60 mg의 용량으로 포함하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물을 제공할 수 있다.
- [30] 본 발명에서, 상기 복합제 조성물은 1일 1회 또는 수회 분할 투여될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 복합제 조성물은 단일 제형 내에 일일 용량을 모두 포함하는 경우에는 1일 1회 투여가 가능하고 일일 용량의 수회 분할 용량을 포함하는 경우에는 1일 동안 수회 분할하여 투여될 수 있다.
- [31] 본 발명에서, 상기 복합제 조성물은 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함할 수 있다.
- [32] 본 발명에서, 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 상기 복합제 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 경/연질 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.
- [33] 본 발명에서, 상기 복합제 조성물은 일반의약품으로 판매가 용이한 경구 제형이 특히 바람직하며, 구체적으로 단일정제, 연질캡슐제 또는 서방정의 제형을 갖는 것일 수 있다.
- [34] 본 발명에서, 상기 복합제 조성물은 아세클로페낙 및 스코폴라민 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염들이 하나 이상의 단위 제형으로 별개로 또는 함께

투여될 수 있다.

- [35] 또한, 본 발명은 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 스코폴라민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 활성성분으로 포함하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물을 개체에 투여하여 월경통을 완화 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [36] 본 발명에서 사용되는 용어, "개체"는 쥐, 가축, 인간 등을 포함하는 포유 동물을 비롯한 모든 동물을 의미한다.
- [37] 본 발명의 상기 월경통의 완화 또는 치료 방법에서, 상기 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물에 관한 설명, 및 상기 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물의 투여량, 투여 경로, 투여 방식에 관한 설명, 월경통의 완화 및 치료의 의미 등은 본 발명의 상기 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물과 관련하여 상기에서 설명한 바와 동일하다.

### 발명의 효과

- [38] 본 발명의 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물은 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 주성분으로 하고, 스코폴라민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 배합함으로써 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용량을 일반의약품으로서 허가 및 판매가 가능한 수준으로 줄여 부작용은 최소화하면서 진통 효능은 종래 전문의약품의 용량이 제공하는 효능과 크게 다르지 않는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물을 제공할 수 있다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [39] 이하, 실시예를 통하여 본 발명의 구성 및 효과를 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[40]

#### [41] 실시예 1: 본 발명의 복합제의 생리통 완화 효과 조사

- [42] 생리통에 대한 진통완화효과를 연구하기 위하여 ICR(Imprinting Control Region) 마우스를 이용하여 생리통 유발 동물 모델을 만들어 아세클로페낙 단독 및 아세클로페낙 + 스코폴라민 복합제제를 각각 투여하였다. 혼합 용액(Caster oil: Benzyl benzoate = 1:2)에 에스트라디올(estradiol)을 희석시킨 다음(최종 estradiol 농도: 0.382 g/mL) 0.08 mL씩 6일간 피하주사하여 질도말표본(vaginal smear)으로 확인 후, 7일째에 진통제 경구투여 1시간 후에 옥시토신(oxytocin) 0.8 U (0.15 mL) 복강투여로 자궁수축을 유도하여 통증을 의미하는 라이딩(writhing) 반응의 횟수를 측정하였다.

- [43] 음성대조군(n = 12)으로 증류수를 투여하였으며, 양성대조군(n = 9)에는 아세클로페낙 200 mg에 해당하는 용량(mouse 30 g 기준 1.230 mg)을 투여하였고, 실험군(n = 9)에는 아세클로페낙 100 mg에 해당하는 용량(mouse 30 g 기준 0.615

mg) + 스코폴라민의 일반의약품 용량인 60 mg에 해당하는 용량(mouse 30 g 기준 0.369 mg)을 ICR 마우스에 투여한 직후부터 30분간 통증을 의미하는 라이딩(writhing) 횟수를 측정하였다.

[44] 약물의 용량은 FDA Center for Drug Evaluation and Research(CDER)에서 만든 지침서 [Guidance for Industry: estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers]에 나온 하기 수학적 1 및 표 1을 토대로 계산되었다.

[45] [수학적 1]

[46] 
$$HED(mg/kg) = AD(mg/kg) \times \frac{AnimalKm}{HumanKm}$$

[47] 상기 식에서, HED는 인간 등가 용량(Human Equivalent Dose)을 나타내고, AD는 동물 용량(Animal Dose)을 나타내며, Human Km은 37이고, Mouse Km은 3(하기 표 1 참조)이다.

[48] [표 1]

[49]

| Table 1: Conversion of Animal Doses to Human Equivalent Doses<br>Based on Body Surface Area |                                                                                                       |                                                                          |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Species                                                                                     | To Convert<br>Animal Dose in<br>mg/kg to Dose in<br>mg/m <sup>2</sup> . Multiply<br>by k <sub>m</sub> | To Convert Animal Dose in mg/kg<br>to HED <sup>a</sup> in mg/kg. Either: |                            |
|                                                                                             |                                                                                                       | Divide<br>Animal Dose By                                                 | Multiply<br>Animal Dose By |
| Human                                                                                       | 37                                                                                                    | ---                                                                      | ---                        |
| Child (20 kg) <sup>b</sup>                                                                  | 25                                                                                                    | ---                                                                      | ---                        |
| Mouse                                                                                       | 3                                                                                                     | 12.3                                                                     | 0.08                       |
| Hamster                                                                                     | 5                                                                                                     | 7.4                                                                      | 0.13                       |
| Rat                                                                                         | 6                                                                                                     | 6.2                                                                      | 0.16                       |
| Ferret                                                                                      | 7                                                                                                     | 5.3                                                                      | 0.19                       |
| Guinea pig                                                                                  | 8                                                                                                     | 4.6                                                                      | 0.22                       |
| Rabbit                                                                                      | 12                                                                                                    | 3.1                                                                      | 0.32                       |
| Dog                                                                                         | 20                                                                                                    | 1.8                                                                      | 0.54                       |
| Primates:                                                                                   |                                                                                                       |                                                                          |                            |
| Monkeys <sup>c</sup>                                                                        | 12                                                                                                    | 3.1                                                                      | 0.32                       |
| Marmoset                                                                                    | 6                                                                                                     | 6.2                                                                      | 0.16                       |
| Squirrel monkey                                                                             | 7                                                                                                     | 5.3                                                                      | 0.19                       |
| Baboon                                                                                      | 20                                                                                                    | 1.8                                                                      | 0.54                       |
| Micro-pig                                                                                   | 27                                                                                                    | 1.4                                                                      | 0.73                       |
| Mini-pig                                                                                    | 35                                                                                                    | 1.1                                                                      | 0.95                       |

<sup>a</sup> Assumes 60 kg human. For species not listed or for weights outside the standard ranges,

HED can be calculated from the following formula:

$$HED = \text{animal dose in mg/kg} \times (\text{animal weight in kg/human weight in kg})^{0.33}$$

[50]

[51] 측정 결과, 음성대조군의 경우 12마리 마우스 모두 통증반응을 나타내어 평균 라이딩(writhing)은  $41.41 \pm 27.58$  (3~98번)이었다. 양성대조군의 경우에는 9마리 중 5마리는 통증을 나타내지 않았고 4마리에서만 각각 1, 2, 10 및 13번의 라이딩(writhing)을 보인 반면, 실험군에서는 9마리 중 2마리에서만 각각 1 및 4번의 라이딩(writhing)을 보였고 7마리는 통증을 나타내지 않았다.

[52] 음성대조군, 양성대조군 및 실험군간의 라이딩(writhing) 수를 비교한 사후검정 통계법 결과로는 음성대조군과 나머지 두 군은 유의한 차이( $P < 0.001$ )를 나타내었고, 양성대조군과 실험군은 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $P > 0.05$ ). 세 군의 writhing 유무를 비교한 통계결과에서도 음성대조군과 나머지 두 군은 유의한 차이( $P < 0.001$ )을 나타내었고, 양성대조군과 실험군은 유의한 차이를 나타내지 않았다 ( $P > 0.05$ ). 결과적으로, 아세클로페낙과 스코폴라민 복합제를 투여한 실험군은 아세클로페낙 양성대조군과 진통효과가 유의적으로 다르지 않고 동등함을 볼 수 있었다.

## 청구범위

- [청구항 1] 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 스코폴라민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 활성성분으로 포함하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여용량은 일일 25 내지 100 mg인 것을 특징으로 하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여용량은 일일 100 mg인 것을 특징으로 하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 스코폴라민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여용량은 일일 15 내지 60 mg인 것을 특징으로 하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물.
- [청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 스코폴라민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여용량은 일일 60 mg인 것을 특징으로 하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 일일 100 mg의 용량으로 포함하고, 스코폴라민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 일일 60 mg의 용량으로 포함하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 복합제 조성물이 1일 1회 또는 수회 분할 투여되는 것을 특징으로 하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 복합제 조성물이 단일정제, 연질캡슐제 또는 서방정의 제형을 갖는 것을 특징으로 하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물.
- [청구항 10] 제1항에 있어서, 아세클로페낙 및 스코폴라민 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염들이 하나 이상의 단위 제형으로 별개로 또는 함께 투여되는 것을 특징으로 하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물.
- [청구항 11] 아세클로페낙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 스코폴라민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 활성성분으로 포함하는 월경통 완화 또는 치료용 복합제 조성물을 개체에 투여하여 월경통을 완화 또는 치료하는 방법.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2015/006572****A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****A61K 31/216(2006.01)i, A61K 31/46(2006.01)i, A61P 15/00(2006.01)i***

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/216; A61K 31/19; A61K 31/00; A61K 9/16; A61K 47/22; A61K 31/45; A61K 9/08; A61K 31/46; A61P 15/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above  
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as aboveElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: Aceclofenac, Scopolamine, dysmenorrhea.**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | JP 2000-344665 A (KOWA CO.,) 12 December 2000<br>See abstract, paragraphs [0003]; [0008]; [0014]. | 1-10                  |
| A         | KR 10-1992-0002149 A (MCNEIL PPC. INC.) 28 February 1992<br>See the entire document.              | 1-10                  |
| A         | KR 10-2007-0059154 A (VENUS REMEDIES LIMITED) 11 June 2007<br>See the entire document.            | 1-10                  |
| A         | KR 10-2014-0041468 A (KOWA COMPANY, LTD.) 04 April 2014<br>See the entire document.               | 1-10                  |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**20 OCTOBER 2015 (20.10.2015)**

Date of mailing of the international search report

**20 OCTOBER 2015 (20.10.2015)**

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,  
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2015/006572**

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **11**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 11 pertains to a method for alleviating or treating dysmenorrhea by administering a composition to an individual, and corresponds to a method for treatment of the human body, and thus pertains to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2015/006572**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member                                                                                                                                                                                                                                              | Publication<br>date                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| JP 2000-344665 A                          | 12/12/2000          | JP 4153124 B2                                                                                                                                                                                                                                                        | 17/09/2008                                                                                                                                                                                       |
| KR 10-1992-0002149 A                      | 28/02/1992          | EP 0465234 A1<br>JP 04-230329 A                                                                                                                                                                                                                                      | 08/01/1992<br>19/08/1992                                                                                                                                                                         |
| KR 10-2007-0059154 A                      | 11/06/2007          | AU 2005-305464 A1<br>CN 101060832 A<br>DE 602005022913 D1<br>EP 1814517 A1<br>EP 1814517 B1<br>ES 2350452 T3<br>JP 2008-520652 A<br>MX 2007006106 A<br>PI 0516790 A<br>PT 1814517 E<br>SI 1814517 T1<br>US 2009-0156670 A1<br>WO 2006-054315 A1<br>WO 2006-054315 B1 | 26/05/2006<br>24/10/2007<br>23/09/2010<br>08/08/2007<br>11/08/2010<br>24/01/2011<br>19/06/2008<br>23/10/2007<br>30/09/2008<br>03/11/2010<br>31/12/2010<br>18/06/2009<br>26/05/2006<br>17/08/2006 |
| KR 10-2014-0041468 A                      | 04/04/2014          | EP 2702989 A1<br>TW 201247195 A<br>WO 2012-147986 A1                                                                                                                                                                                                                 | 05/03/2014<br>01/12/2012<br>01/11/2012                                                                                                                                                           |

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**

A61K 31/216(2006.01)i, A61K 31/46(2006.01)i, A61P 15/00(2006.01)i

**B. 조사된 분야**

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/216; A61K 31/19; A61K 31/00; A61K 9/16; A61K 47/22; A61K 31/45; A61K 9/08; A61K 31/46; A61P 15/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) &amp; 키워드: Aceclofenac, Scopolamine, dysmenorrhea.

**C. 관련 문헌**

| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                     | 관련 청구항 |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------|--------|
| X     | JP 2000-344665 A (KOWA CO.,) 2000.12.12<br>요약, 식별번호 [0003]; [0008]; [0014] 참조. | 1-10   |
| A     | KR 10-1992-0002149 A (맥네일-피피씨, 인코포레이티드) 1992.02.28<br>문헌 전체 참조.                | 1-10   |
| A     | KR 10-2007-0059154 A (비너스 레머디스 리미티드) 2007.06.11<br>문헌 전체 참조.                   | 1-10   |
| A     | KR 10-2014-0041468 A (코와 가부시키가이샤) 2014.04.04<br>문헌 전체 참조.                      | 1-10   |

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&amp;” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2015년 10월 20일 (20.10.2015)

국제조사보고서 발송일

2015년 10월 20일 (20.10.2015)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청  
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,  
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관

고일영

전화번호 +82-42-481-8286



**제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)**

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 11  
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,  
청구항 11은 조성물을 개체에 투여하여 월경통을 완화 또는 치료하는 방법에 관한 발명으로,  
사람의 치료방법에 해당하는 것입니다. 따라서 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 39.1(iv)의 규정에 의하  
여 국제조사기관이 국제 조사항 의무가 없는 대상에 해당합니다.
2. ☐ 청구항:  
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니  
다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:  
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

**제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)**

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합  
니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를  
요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상  
으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발  
명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에  
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된  
기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌             | 공개일        |
|-----------------------|------------|--------------------|------------|
| JP 2000-344665 A      | 2000/12/12 | JP 4153124 B2      | 2008/09/17 |
| KR 10-1992-0002149 A  | 1992/02/28 | EP 0465234 A1      | 1992/01/08 |
|                       |            | JP 04-230329 A     | 1992/08/19 |
| KR 10-2007-0059154 A  | 2007/06/11 | AU 2005-305464 A1  | 2006/05/26 |
|                       |            | CN 101060832 A     | 2007/10/24 |
|                       |            | DE 602005022913 D1 | 2010/09/23 |
|                       |            | EP 1814517 A1      | 2007/08/08 |
|                       |            | EP 1814517 B1      | 2010/08/11 |
|                       |            | ES 2350452 T3      | 2011/01/24 |
|                       |            | JP 2008-520652 A   | 2008/06/19 |
|                       |            | MX 2007006106 A    | 2007/10/23 |
|                       |            | PI 0516790 A       | 2008/09/30 |
|                       |            | PT 1814517 E       | 2010/11/03 |
|                       |            | SI 1814517 T1      | 2010/12/31 |
|                       |            | US 2009-0156670 A1 | 2009/06/18 |
|                       |            | WO 2006-054315 A1  | 2006/05/26 |
|                       |            | WO 2006-054315 B1  | 2006/08/17 |
| KR 10-2014-0041468 A  | 2014/04/04 | EP 2702989 A1      | 2014/03/05 |
|                       |            | TW 201247195 A     | 2012/12/01 |
|                       |            | WO 2012-147986 A1  | 2012/11/01 |