

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014년 1월 9일 (09.01.2014)



(10) 국제공개번호
WO 2014/007579 A1

- (51) 국제특허분류: A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/006001
- (22) 국제출원일: 2013년 7월 5일 (05.07.2013)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2012-0073295 2012년 7월 5일 (05.07.2012) KR
- (71) 출원인: 에스케이케미칼(주) (SK CHEMICALS CO., LTD.) [KR/KR]; 463-400 경기도 성남시 분당구 삼평동 686번지 SK 케미칼 8, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 김혜민 (KIM, Hye-Min); 430-010 경기도 안양시 만안구 안양동 708-8 냉천현대아파트 101-412, Gyeonggi-do (KR). 황용연 (HWANG, Yong-Youn); 440-210 경기도 수원시 장안구 송죽동 513번지 희훈루체펠리스아파트 101-906, Gyeonggi-do (KR). 윤원구 (YOUN, Won-No); 151-015 서울시 관악구 신림동 청암두산위브아파트 1304호, Seoul (KR). 박여진 (PARK, Yeo-Jin); 131-200 서울시 중랑구 면목동 618-21, Seoul (KR). 오준교 (OH, Joon-Gyo); 440-709 경기도 수원시 장안구 조원동 한일타운 153-1704, Gyeonggi-do (KR).

임종섭 (IM, Jong-Seob); 440-824 경기도 수원시 장안구 율전동 113-38번지 501호, Gyeonggi-do (KR). 김훈택 (KIM, Hun-Taek); 137-951 서울시 서초구 잠원동 신반포한신아파트 338-1111, Seoul (KR).

(74) 대리인: 이희숙 (LEE, Hee Sook) 등; 135-915 서울특별시 강남구 테헤란로 33길 11 9층 (역삼동, JS빌딩) 시원국제특허법률사무소, 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, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, 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.

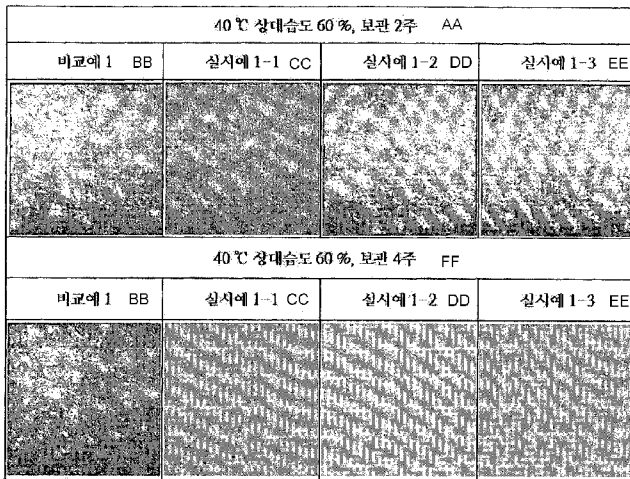
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: TRANSDERMALLY ABSORBABLE PREPARATION CONTAINING ROTIGOTINE

(54) 발명의 명칭: 로티고틴을 함유한 경피흡수제제

【도 1】



AA ... Stored for 2 weeks at 40°C and at a relative humidity of 60%
 BB ... Comparative example 1
 CC ... Example 1-1
 DD ... Example 1-2
 EE ... Example 1-3
 FF ... Stored for 4 weeks at 40°C and at a relative humidity of 60%

(57) Abstract: The present invention relates to a method for preventing the formation of rotigotine crystals. More particularly, the present invention relates to a method for preventing the precipitation of rotigotine crystals, comprising a step of mixing rotigotine and one or more crystallization prevention agents selected from the group consisting of fatty alcohols, fatty acids, fatty acid esters, fatty acid amides, and the derivatives thereof, and to a transdermally absorbable preparation that contains rotigotine and crystallization prevention agents. The method and system of the present invention enable the prevention of the precipitation of rotigotine to thus increase stability during long-term storage, and therefore can be effectively applied to the manufacture of rotigotine-containing patches or the like.

(57) 요약서: 본 발명은 로티고틴 결정을 방지하는 방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 로티고틴을 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아마이드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제와 혼합하는 단계를 포함하는 로티고틴 결정 석출 방지 방법, 로티고틴 및 결정방지제를 포함하는 경피흡수제제에 관한 것이다. 본 발명의 방법 및 시스템은 로티고틴의 석출을 방지하여, 장기 보관 안정성을 증가시키므로 로티고틴 함유 패치제 등의 제조에 효과적으로 적용할 수 있다.

WO 2014/007579 A1

MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 공개:
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, — 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

【명세서】

【발명의 명칭】

로티고틴을 함유한 경피흡수제제

【기술분야】

- <1> 본 출원은 2012년 7월 5일에 출원된 대한민국 특허출원 제10-2012-0073295호를 우선권으로 주장하고, 상기 명세서 전체는 본 출원의 참고문헌이다.
- <2> 본 발명은 로티고틴 결정을 방지하는 방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 로티고틴을 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제와 혼합하는 단계를 포함하는 로티고틴 결정 석출 방지 방법, 로티고틴 및 결정방지제를 포함하는 경피흡수제제에 관한 것이다.

<3>

【배경기술】

- <4> (-)-5,6,7,8-테트라하이드로-6-[프로필-[2-(2-티에닐)에틸]아미노]-1나프탈레놀인 로티고틴(rotigotine)은 도파민 효현제(non-ergoline dopamine agonist)로서 파킨슨병(Parkinson's disease(PD)) 및 흔들다리증후군(restless legs syndrome(RLS))의 치료를 위해 사용된다.
- <5> 이러한 로티고틴은 패치 제형으로 시판되고 있다. 패치 형태의 경피 조성물은 미국특허, 특허번호 US7413747B에 개시되어있다. 또한 시판되고 있는 패치는 silicone 점착제를 사용하였으며 이는 EP1033978B에 개제되어있다. 하지만 시판되는 패치는 상온 보관 조건에서 로티고틴의 결정이 석출되며 때문에 상업적 유통에 필요한 보관기간을 확보하기 어려운 단점이 있다. 이를 해결하기 위하여 WO 2011/076879특허에서는 폴리비닐피롤리돈(Poly vinyl pyrrolidone)등의 고분자를 첨가한 로티고틴의 경피투여 조성물을 개시하고 있다.
- <6> 시판 중인 로티고틴 경피투여 조성물 제품에는 폴리비닐피롤리돈을 포함하고 있으나 폴리비닐피롤리돈은 약물 저장층의 점도를 높이는 역할도 한다. 따라서 도포가 균일하게 되지 않을 수 있으며 균일하게 약물 저장층의 혼합에도 어려움이 있다. 따라서 상기 문제점을 대체하여 결정을 방지할 수 있는 방안이 꾸준히 연구되고 있다.

<7>

【발명의 상세한 설명】**【기술적 과제】**

<8> 이에 본 발명자들은 로티고틴 패치제의 보관안정성을 향상시키기 위한 방법에 관하여 연구하던 중, 로티고틴을 지방알콜, 지방산 등과 혼합하여 패치제를 제조하는 경우 로티고틴의 결정이 발생하지 않는 것을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

<9>

<10> 따라서 본 발명의 목적은 로티고틴 및 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제를 혼합하는 단계를 포함하는 로티고틴의 결정 방지 방법을 제공하는 것이다.

<11> 본 발명의 다른 목적은 로티고틴 및 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제를 유효성분으로 포함하는 경피흡수제제를 제공하는 것이다.

<12>

<13> 본 발명의 다른 목적은 로티고틴 및 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 물질을 혼합하는 단계를 포함하는 경피흡수제제 제조방법을 제공하는 것이다.

<14>

<15> 본 발명의 다른 목적은 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제, 로티고틴 및 점착제를 포함하는 약물함유 점착제층; 및 상기 약물함유 점착제층을 지지하는 기재를 포함하는 경피치료시스템을 제공하는 것이다.

<16>

【기술적 해결방법】

<17> 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 로티고틴 및 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제를 혼합하는 단계를 포함하는 로티고틴의 결정 방지 방법을 제공한다.

<18>

<19> 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 로티고틴 및 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제를 유효성분으로 포함하는 경피흡수제제를 제공한다.

<20>

<21> 또한 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 로티고틴 및 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 물질을 혼합하는 단계를 포함하는 경피흡수제 제조방법을 제공한다.

<22>

<23> 또한 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제, 로티고틴 및 점착제를 포함하는 약물함유 점착제층; 및 상기 약물함유 점착제층을 지지하는 기재를 포함하는 경피치료시스템을 제공한다.

<24>

<25> 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

<26>

<27> 본 발명은 로티고틴 및 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제를 혼합하는 단계를 포함하는 로티고틴의 결정 방지 방법을 제공한다.

<28>

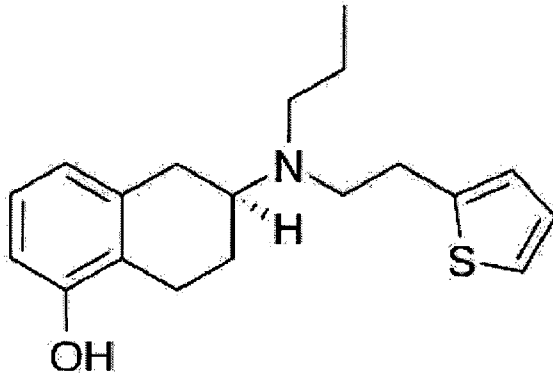
본 발명의 로티고틴의 결정 방지 방법은 로티고틴 및 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제를 혼합하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

<29>

<30> 로티고틴((-)-5,6,7,8-테트라하이드로-6-[프로필-[2-(2-티에닐)에틸]아미노]-1나프탈레놀)은 하기 화학식 1과 같은 구조를 가지며, 도파민 효현제(non-ergoline dopamine agonist)로서 파킨슨병(Parkinson's disease(PD)) 및 흔들다리 증후군(restless legs syndrome(RLS))의 치료를 위해 사용된다.

<31>

<32> <화학식 1>



<33>

<34>

본 발명의 결정방지제는 로티고틴의 결정화를 억제하는 물질로 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아마이드 또는 그의 유도체 그룹으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는 본 발명 결정방지제의 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아마이드는 탄소 개수가 한 개 이상인 것을 포함하며, 40개 이하인 것을 포함할 수 있다. 또한 이들 그룹에는 탄소 사이의 이중결합을 포함하지 않거나 한 개 이상을 포함할 수 있다. 더욱 바람직하게는 본 발명의 결정방지제는 올레인산(Oleic acid), 올레일 알콜(Oleyl alcohol), 카프릴산(Caprylic acid, Octanoic acid) 또는 헥산산(Hexanoic acid)으로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.

<35>

지방알콜(Fatty Alcohol)은 8 내지 22개의 탄소가 사슬모양으로 결합한 알콜을 말한다. 본 발명의 지방알콜은 예를 들어 capryl alcohol, 2-ethyl hexanol, Lauryl alcohol, Tridecyl alcohol, Myristyl alcohol, oleyl alcohol, linoleyl alcohol 일 수 있으며, 바람직하게는 올레일 알콜(Oleyl alcohol)일 수 있다.

<36>

지방산은 긴 지방족 사슬에 카르복실기가 붙은 것을 말하며, 포화지방산 및 불포화지방산을 모두 포함한다. 본 발명의 지방산은 예를 들어 Myristoleic acid, Palmitoleic acid, Sapienic acid, Oleic acid, Elaidic acid 일 수 있으며, 바람직하게는 올레인산(Oleic acid)일 수 있다.

<37>

<38>

지방산 에스테르는 지방산의 수소를 알킬그룹으로 치환한 것을 말하며, 본 발명의 지방산 에스테르는 예를 들어 isopropyl palmitate, isopropyl laurate, iso-octyl palmitate, iso-octyl stearate, lauryl stearate, butyl stearate, methyl n-caprylate, methyl n-caprate, methyl laurate, methyl stearate, methyl oleate 일 수 있다.

<39>

<40>

지방산 아마이드는 지방산의 수소를 아마이드그룹으로 치환한 것을 말하며, 본 발명의 지방산 아마이드는 예를 들어 oleamide, stearamide, erucamide, behenamide,

N-oleylpalmitamide, N-stearylerucamide일 수 있다.

<41>

<42> 상기 결정방지제는 로티고틴의 결정화를 효과적으로 차단하여, 장기보관안정성이 높은 로티고틴 함유 패치제를 제조할 수 있게 한다. 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 등이 로티고틴과 혼합될 경우 로티고틴의 결정화를 차단한다는 것은 본 발명에서 최초로 공개되는 것이다.

<43> 로티고틴과 혼합되는 결정방지제의 양은 특별히 제한되지 아니하나, 바람직하게는 로티고틴과 결정방지제의 중량비는 10 : 0.1 내지 40일 수 있고, 더 바람직하게는 10 : 0.1 내지 30 일 수 있으며, 가장 바람직하게는 10:0.3 내지 10:20일 수 있다. 0.1 중량부 미만으로 첨가되는 경우 로티고틴이 결정화 될 가능성이 높아지며, 40 중량부를 넘을 경우, 로티고틴의 피부투과율이 떨어져 치료효과가 적을 수 있다.

<44> . 본 발명의 방법은 로티고틴이 유효성분으로 함유된 다양한 제형에 적용이 가능하며, 바람직하게는 패치제, 액제, 연고제 등에 적용될 수 있다.

<45>

<46> 한편 본 발명은 로티고틴 및 결정방지제를 유효성분으로 포함하는 경피흡수제제를 제공한다.

<47> 본 발명의 경피흡수제제는 유효 약물 성분으로 로티고틴을 포함하며, 피부 첩부 방식으로 간편하게 약물을 인체 내로 투여할 수 있으며, 약효를 장시간 꾸준히 지속시킬 수 있다. 또한 결정방지제를 유효성분으로 포함하여, 로티고틴이 결정화 되지 않아, 장기간 안정적으로 보관이 가능하다.

<48> 본 발명 경피흡수제제의 유효성분인 로티고틴 및 결정방지제에 관하여는 전술한 바와 같다.

<49> 한편 본 발명의 경피흡수제제는 로티고틴 및 결정방지제 외에 점착제를 추가로 포함할 수 있다.

<50>

<51> 점착제는 본 발명 경피흡수제제를 피부에 지속적으로 접촉하게 하여 유효성분의 흡수가 원활히 이루어지도록 하는 것으로 아크릴계 점착제, 고무계 점착제, 에틸렌-비닐 아세테이트 점착제, 스티렌계 점착제 및 실리콘계 점착제 등을 포함할 수 있다. 더 바람직하게는 스티렌계 점착제일 수 있다. “스티렌계 점착제”는 스티렌계 블록 코폴리머를 기본물질로 하는 점착제이다. 상기 스티렌계 블록 코폴리머는 이에 한정하지는 않지만, 스티렌-이소프렌(styrene- isoprene), 스티렌-부타

디엔(styrene-butadiene), 스티렌-이소프렌-스티렌(styrene-isoprene-styrene), 스티렌-부타디엔-스티렌(styrene-butadiene-styrene), 스티렌-이소프렌-스티렌-이소프렌(styrene-isoprene-styrene-styrene) 및 스티렌-부타디엔-스티렌-부타디엔(styrene-butadiene-styrene-butadiene)으로 이루어진 그룹에서 선택되는 하나 이상의 블록 코폴리머일 수 있다.

<52>

<53> 본 발명의 점착제의 바람직한 함량은 로티고틴 10 중량부 당 40 내지 500 중량부의 비율로 포함되는 것이 바람직하다.

<54>

<55> 또한 본 발명의 경피흡수제제는 피부투과촉진제, 부형제, 자극완화제 또는 담체를 추가로 포함할 수 있다.

<56>

상기 피부투과촉진제는 약물의 피부투과를 촉진하기 위한 것으로, 예를 들어 hydrophilic organic solvent, aprotic solvent, fatty acid, fatty alcohol, fatty acid ester, pyrrolidone, essential oil, surfactant, phospholipids 등을 사용할 수 있다.

<57>

본 발명의 경피흡수제제에 포함되는 담체는 생체적합성 담체로서, 이에 한정하지는 않지만 비경구 투여용 담체일 수 있고, 비경구 투여용 담체는 물, 적합한 오일, 식염수, 수성 글루코스 및 글리콜 등을 포함할 수 있다. 그 밖의 약학적으로 허용되는 담체로는 다음의 문헌에 기재되어 있는 것을 참고로 할 수 있다 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995). 생체적합성 담체의 농도는 이에 한정하지는 않지만, 약 2 - 70 중량% 범위일 수 있다.

<58>

<59> 본 발명에 따른 경피흡수제제는 패치제, 액제, 연고제 등으로 제형화가 가능하며, 바람직하게는 패치제로 제형화 할 수 있다.

<60>

<61> 또한 본 발명은 로티고틴 및 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제를 혼합하는 단계를 포함하는 경피흡수제제 제조방법을 제공한다.

<62>

본 발명의 제조방법은 로티고틴 및 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제를 혼합하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다. 로티고틴 및 결정방지제에 관하여

는 전술한 바와 같다.

<63> 또한 본 발명의 제조방법은 로티고틴 및 상기 결정방지제 혼합물에 점착제를 혼합하는 단계를 포함하는 제조방법일 수 있다.

<64> 본 발명의 제조방법에 의하면, 로티고틴이 결정석출되지 아니하여, 장기 안정성이 크게 향상된 경피흡수제제를 제조할 수 있다.

<65> 한편 본 발명은 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제, 로티고틴 및 점착제를 포함하는 약물함유 점착제층; 및 상기 약물함유 점착제층을 지지하는 기재를 포함하는 경피치료시스템을 제공한다.

<66> 본 발명의 경피치료시스템은 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제, 로티고틴 및 점착제를 포함하는 약물함유 점착제층; 및 상기 약물함유 점착제층을 지지하는 기재를 포함하는 것을 특징으로 하며, 로티고틴의 피부흡수를 통하여 파킨슨병 치매, 흔들다리 증후군 등의 질환에 치료효과가 있다.

<67>

<68> 본 발명의 약물함유 점착제층은 유효약물인 로티고틴, 로티고틴의 결정석출을 방지하는 결정방지제 및 점착제를 포함하는 것을 특징으로 한다. 본 발명 로티고틴, 결정방지제 및 점착제에 관하여는 전술한 바와 같다.

<69> 본 발명 약물치료시스템에서 결정방지제의 함량은 특별히 제한되지 아니하나, 바람직하게는 약물함유 점착제층의 총 중량 대비 0.1 중량% 초과 내지 37 중량% 이하로 포함될 수 있다. 0.1 중량% 이하로 첨가되는 경우 로티고틴이 4주 내에 결정화 될 가능성이 높아지며, 37 중량%를 초과하는 경우 로티고틴의 피부투과율이 떨어진다.

<70>

<71> 본 발명의 약물함유 점착제층의 로티고틴, 결정방지제 및 점착제의 비율은 특별히 제한되지 아니하며, 바람직하게는 로티고틴, 결정방지제 및 점착제의 중량비는 10 : 0.1 내지 40 : 40 내지 500일 수 있다. 더 바람직하게는 결정방지제 비율은 0.3 내지 20일 수 있다.

<72> 점착제가 상기 비율보다 낮은 경우 점착력이 떨어져 약물함유 점착제층이 피부에 잘 부착하지 않고, 상기 비율보다 높은 경우에는 피부 부착이 너무 강하여 약물 전달 시스템을 피부에 부착한 후 탈착시킬 때 자극적이며 약물 방출이 지연될 수 있다.

<73>

<74> 본 발명의 경피치료시스템은 약물함유 점착제층을 지지하는 기재를 포함하는 것을 특징으로 한다. 이러한 기재로는 공지의 패치제 등에 사용되는 기재를 사용할 수 있으며, 상기 본 발명의 기재로는 얇고 유연성이 있으며 약물함유 점착제층과 반응성이 없으며, 피부와의 반응성이 없어 알러지 반응을 야기하지 않는 것이 바람직하다. 본 발명의 기재는 예를 들어 부직포, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 연질 폴리비닐클로라이드, 폴리우레탄, 폴리에스테르, 실리콘 코팅 필름을 사용할 수 있다. 바람직하게는 실리콘 코팅 필름 또는 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET)일 수 있다.

<75>

<76> 본 발명 경피치료시스템의 로티고틴의 함량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강 상태, 질환 정도 등에 따라 달라질 수 있으며, 예를 들어 피부에 1일 1회 또는 수회 적용하여 0.5 내지 100 mg의 활성물질을 투여하도록 포함될 수 있다.

<77>

<78> 본 발명의 일실시에에서는 로티고틴, 에탄올, 헥산, 폴리이소부틸렌 및 결정방지제를 혼합하여 약물함유 점착제층을 제조하고, 이를 실리콘 코팅필름에 도포 후 PET 필름으로 합지하여 경피치료시스템을 제조하고, 가속시험 조건에서 2주, 또는 4주간 보관하여 안정성을 시험하였다. 그 결과 결정방지제가 포함되지 아니한 대조군에서는 로티고틴의 결정이 석출된 것에 비하여, 본 발명의 경피치료시스템에서는 결정이 석출되지 아니하는 것을 확인하였다.

<79>

<80> 본 발명의 다른 일실시에에서는 경피치료시스템에 포함된 결정방지제의 함량을 다양하게 하여 결정방지제 함량 변화에 따른 로티고틴의 안정성을 측정하였다. 그 결과 결정방지제가 약물함유 점착제층 총 중량대비 0.1 중량% 초과 내지 37 중량% 이하로 포함되는 범위에서 로티고틴 결정이 석출되지 아니하는 것을 확인하였다. 상기 중량%로부터 로티고틴, 결정방지제의 중량비는 10:0.1 내지 10:40이 적당하다는 것을 알 수 있다. 더 바람직하게는 10:0.1 내지 10:30이다.

<81>

【유리한 효과】

<82>

이상 살펴본 바와 같이, 본 발명은 로티고틴 결정을 방지하는 방법, 로티고틴 및 결정방지제를 유효성분으로 포함하는 경피흡수제제, 이의 제조방법 및 결정

방지제, 로티고틴 및 점착제를 포함하는 약물함유 점착제층 및 기재를 포함하는 경피치료시스템을 제공한다. 본 발명의 방법 및 시스템은 로티고틴의 석출을 방지하여, 장기 보관 안정성을 증가시키므로 로티고틴 함유 패치제 등의 제조에 효과적으로 적용할 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

<83> 도 1은 본 발명의 결정방지제 종류별 결정 방지 효과를 실험한 결과 사진이다(비교예1: 결정방지제 미첨가 군, 실시예 1-1: Oleic acid 첨가군, 실시예 1-2: Caprylic acid 첨가군, 실시예 1-3: Hexanoic acid 첨가군).

<84>

<85> 도 2는 결정방지제의 비율에 따른 결정 방지 효과를 실험한 결과 사진이다(비교예1: 결정방지제 미첨가 군, 비교예2: 결정방지제 0.1 % 첨가 군, 실시예 2-1: Oleic acid 0.6 % 첨가군, 실시예 2-2: Oleic acid 5.9% 첨가군, 실시예 2-3: Oleic acid 8.6% 첨가군, 실시예 2-4: Oleic acid 15.9% 첨가군).

<86>

<87> 도 3은 결정방지제의 비율에 따른 human skin에서의 투과도를 실험한 결과이다. (비교예3: 결정방지제 37.0 % 첨가군, 실시예 2-1: Oleic acid 0.6 % 첨가군, 실시예 2-2: Oleic acid 5.9% 첨가군, 실시예 2-3: Oleic acid 8.6% 첨가군, 실시예 2-4: Oleic acid 15.9% 첨가군).

<88>

【발명의 실시를 위한 최선의 형태】

<89> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.

<90> 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<91>

<92> <실시예 1>

<93> 결정방지제를 함유한 패치의 제조 및 결정 평가

<94>

<95> 하기 표 1에 따라 3종의 결정방지제를 첨가한 로티고틴 경피제를 제조하였다.

<96>

【표 1】

구분	결정방지제 종류
비교예 1	첨가 안함
실시예 1-1	Oleic acid
실시예 1-2	Caprylic acid
실시예 1-3	Hexanoic acid

<97> 비교예 1은 로티고틴 300 mg과 ethanol 600 mg을 혼합하여 로티고틴을 완전히 녹인 후 hexane 1 g을 첨가하여 균일한 용액을 만들었다. 실시예 1-1 내지 1-3은 로티고틴 300 mg과 ethanol 300 mg 및 결정방지제 300 mg을 혼합하여 로티고틴을 완전히 녹인 후 hexane 1 g을 첨가하여 균질한 용액을 만들었다. 이들 용액에 Styrene계열 점착제를 4.2g씩 투여하여 600 rpm 이상에서 10 분 동안 혼합하여 경피흡수제제를 제조하였다. 제조된 경피흡수제제는 실온에 방치하여 기포가 빠지도록 하였다. 기포가 제거된 것을 확인한 후, 로티고틴이 단위면적(1 cm²)당 0.4 ~ 0.5 mg을 포함할 수 있도록 기포가 빠진 혼합물(경피흡수제제)을 silicone 코팅 필름에 도포 후 폴리에스테르(PET) film으로 합지하여 패치를 제조하였다. 이 제조한 경피투여시스템(패치)을 원형 10 cm²로 성형하여 페트리디쉬에 넣고 40 °C 상대습도 60 % 가속시험 조건에서 보관(2주, 4주)하며 결정 석출을 눈으로 관찰하고 디지털 카메라를 통해 촬영하였다.

<98>

<99> 실험결과, [도 1]에서 보는 바와 같이, 결정방지제를 첨가하지 않은 비교예 1에서는 40 °C 상대습도 60 % 가속시험 조건하에서 3일 보관 후 결정이 석출되었으나 지방산류인 실시예 1-1 내지 1-3에서는 2주, 4주 보관에도 결정이 관찰되지 않았다. 따라서 결정방지제를 첨가함으로써 로티고틴 경피제의 보관성을 향상시킬 수 있음을 확인할 수 있다.

<100>

<101> <실시예 2>

<102> 결정방지제 비율별 패치 제조 및 결정 평가

<103>

<104> 결정방지제의 비율에 따른 로티고틴의 결정 정도를 측정하였다.

<105> [표 2]에 기재된 성분함량에 따라 패치를 제조하였다. 구체적으로, 실시예 1과 동일한 방법으로 실리콘 코팅 필름에 로티고틴, 올레산 및 Styrene계열 점착제(Durotak 87-6911 (Henkel))가 도포된 약물 함유 매트릭스층(로티고틴 함량 0.4 ~ 0.5 mg/cm²)을 형성하고, 폴리에스터 재질의 지지필름과 합지하여 경피흡수제제가 도포된 패치를 제조하였다. 제조된 패치를 원형 10 cm²로 성형하여 페트리디쉬에 넣고 40 °C 상대습도 60 % 가속시험 조건에서 보관(2주)하며 결정 석출을 눈으로 관

찰하고 디지털 카메라를 통해 촬영하였다.

<106>

【표 2】

고형분(%)	비교예 1	비교예 2	비교예 3	실시예 2-1	실시예 2-2	실시예 2-3	실시예 2-4
로티고틴	9.4	17.5	1.2	17.4	8.9	8.6	7.9
올레산	0.0	0.1	37.0	0.6	5.9	8.6	15.9
점착제	90.6	82.4	61.7	82.0	85.2	82.8	76.2

<107>

실험 결과 [도 2]에서 보는 바와 같이, 올레산과 같은 결정방지제를 첨가하지 않은 경피흡수제제(비교예 1)는 보관 중에 결정이 석출되며 올레산의 비율이 전체 패치 고형분 대비 0.1% 함유된 비교예 2 역시 40 °C 상대습도 60% 조건 하에서는 보관 4주 만에 활성물질의 결정을 관찰할 수 있었다. 하지만 올레산의 비율이 0.6% 이상인 경피흡수제제(표 2의 실시예 2-1 내지 2-4)에서는 4주 또는 그 이상의 보관 기간에서도 활성물질의 결정을 관찰할 수 없었다. 따라서 결정방지제가 포함된 본 발명의 경피흡수제제는 상온유통에서도 결정이 되지 않아 보관 편의성이 크게 향상된 것을 확인하였다.

<108>

<109>

<실시예 3>

<110>

결정방지제 비율 별 패치의 In vitro permeation test

<111>

<112>

상기 실시예 2에서 제조한 경피흡수제제에 대한 시험관내 피부투과도를 프란츠 셀(Franz cell, vertical diffusion cell, hanson research)을 사용하여 평가하였다. 제조한 경피흡수제제를 각각 1cm²의 크기로 성형한 후 인간 피부(human cadaver skin)위에 고정시킨 후, 경피흡수제제에서 피부를 통과하여 확산된 프란츠 셀 내부의 검액을 시간마다 자동 채취하였다. 채취된 검액은 원심분리를 통해 전처리한 후 고성능액체크로마토그래피를 통해 분석하였다.

<113>

그 결과는 [도 3]에서 보는 바와 같이, 결정방지제 비율에 따른 로티고틴의 피부투과도를 확인할 수 있다. 올레산의 비율이 전체 처방의 37%인 경피흡수제제(비교예 3)에서는 상대적으로 낮은 로티고틴의 피부투과도를 보였고, 결정방지제의 비율이 낮을수록 상대적으로 신속한 로티고틴의 방출 패턴을 나타내는 편이다.

<114>

【산업상 이용가능성】

<115>

따라서, 본 발명은 로티고틴 결정을 방지하는 방법, 로티고틴 및 결정방지제를 유효성분으로 포함하는 경피흡수제제, 이의 제조방법 및 결정방지제, 로티고틴

및 점착제를 포함하는 약물함유 점착제층 및 기재를 포함하는 경피치료시스템을 제공한다. 본 발명의 방법 및 시스템은 로티고틴의 석출을 방지하여, 장기 보관 안정성을 증가시키므로 로티고틴 함유 패치제 등의 제조에 효과적으로 적용할 수 있어 산업상 이용가능성이 높다.

【청구의 범위】**【청구항 1】**

로티고틴 및 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제를 혼합하는 단계를 포함하는 로티고틴의 결정 방지 방법.

【청구항 2】

제2항에 있어서, 상기 로티고틴과 결정방지제는 10 : 0.1 내지 40의 중량비로 혼합되는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 3】

제2항에 있어서, 상기 로티고틴과 결정방지제는 10 : 0.1 내지 30의 중량비로 혼합되는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 4】

로티고틴 및 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제를 유효성분으로 포함하는 경피흡수제제.

【청구항 5】

로티고틴 및 지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 물질을 혼합하는 단계를 포함하는 경피흡수제제 제조방법.

【청구항 6】

지방알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 결정방지제, 로티고틴 및 점착제를 포함하는 약물 함유 점착제층; 및

상기 약물함유 점착제층을 지지하는 기재를 포함하는 경피치료시스템.

【청구항 7】

제6항에 있어서, 상기 점착제는 실리콘계 점착제, 고무계 점착제, 아크릴계

점착제 및 에틸렌-비닐 아세테이트 점착제로 이루어진 군에서 선택된 점착제인 것을 특징으로 하는 시스템.

【청구항 8】

제7항에 있어서, 상기 고무계 점착제는 스티렌계 점착제인 것을 특징으로 하는 시스템.

【청구항 9】


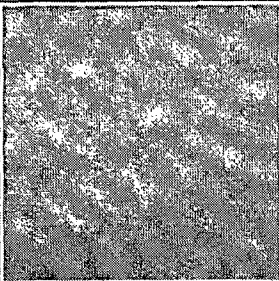
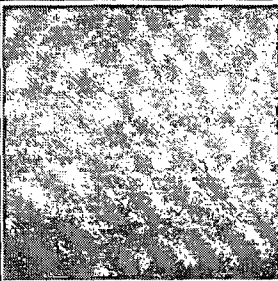
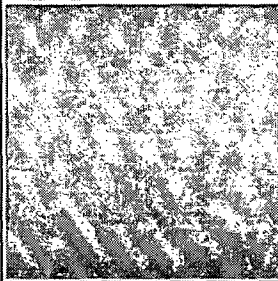

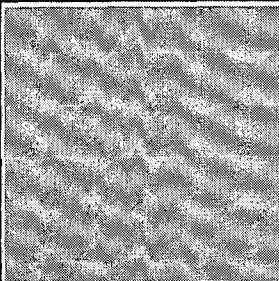
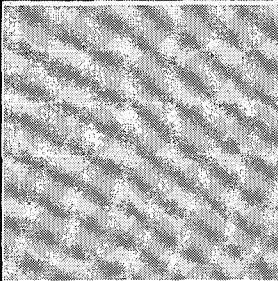
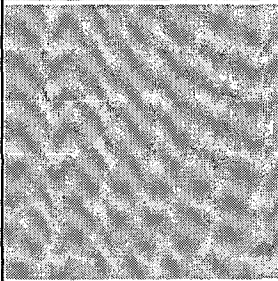
제6항에 있어서, 상기 결정방지제는 상기 약물함유 점착제층의 총 중량 대비 0.1 중량% 초과 내지 37 중량% 이하로 포함되는 것을 특징으로 하는 시스템.

【청구항 10】

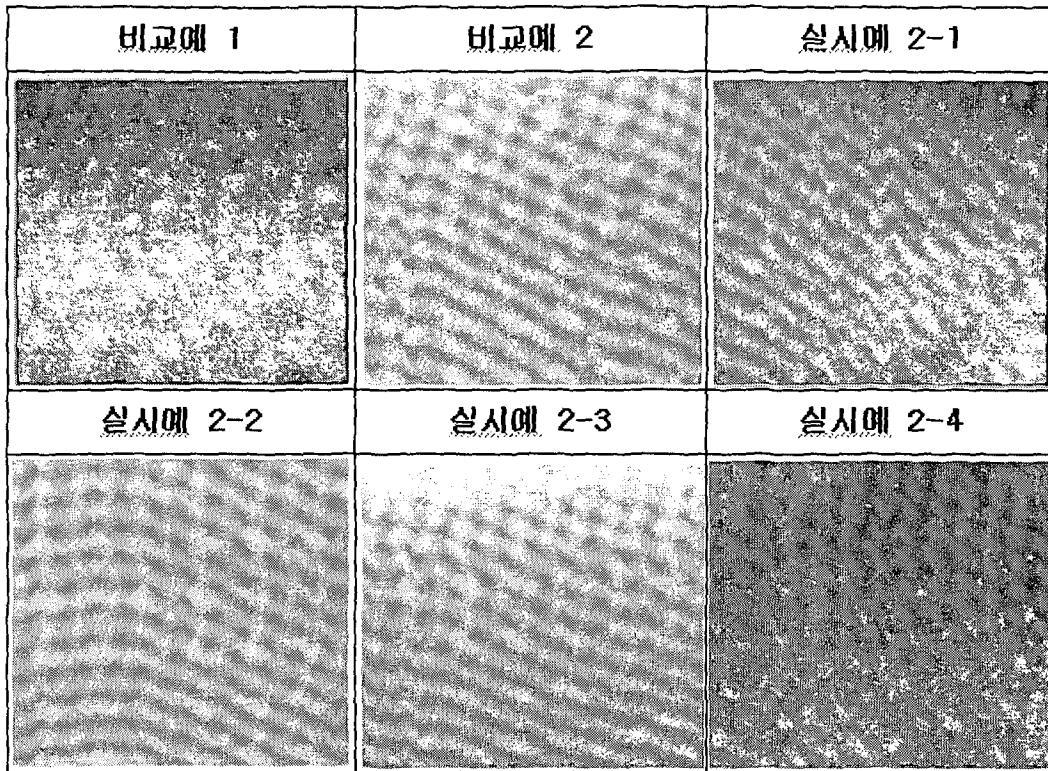
제6항에 있어서, 상기 약물함유 점착제층은 로티고틴, 결정방지제 및 점착제를 10 : 0.1 내지 40 : 40 내지 500의 중량비로 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

【도면】

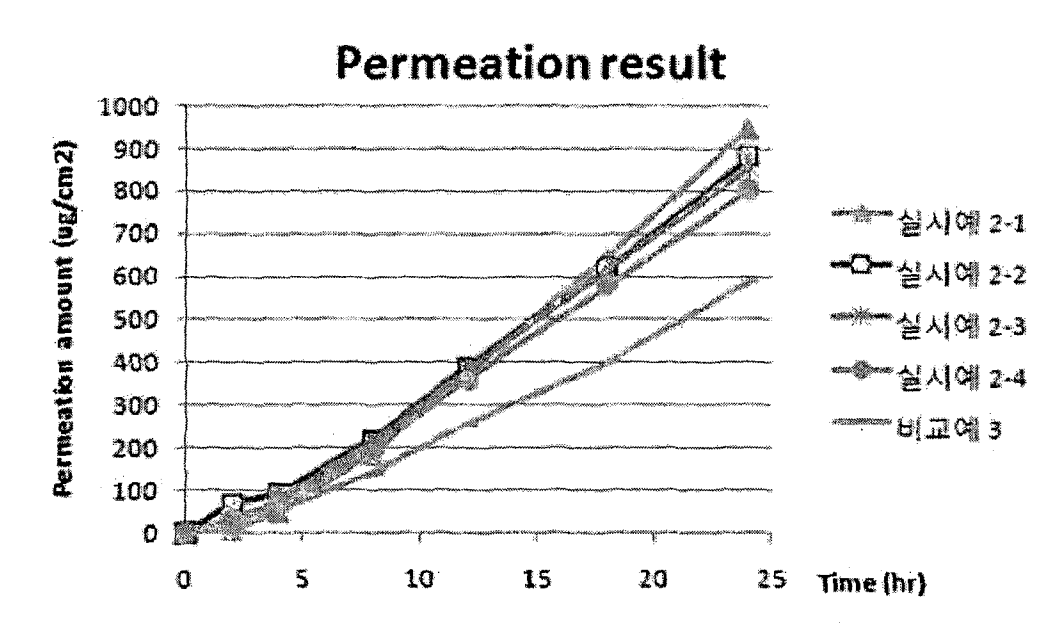
【도 1】

40 °C 상대습도 60 %, 보관 2주			
비교예 1	실시에 1-1	실시에 1-2	실시에 1-3
			
40 °C 상대습도 60 %, 보관 4주			
비교예 1	실시에 1-1	실시에 1-2	실시에 1-3
			

【도 2】



【도 3】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/006001

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/70(2006.01)i, A61K 31/381(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 9/70; A61K 9/00; A61K 9/50; A61K 31/381

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 above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: rotigotine, crystallizaion preventing agent, percutaneous absorption, fatty acid, fatty alcohol, fatty acid ester, fatty acid amid

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2004-0104697 A (SCHWARZ PHARMA AG) 10 December 2004 See abstract; example 1; claims 1-13.	4-10
A		1-3
A	WO 2012-068783 A1 (SHAN DONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 31 May 2012 See abstract; paragraph [0033]; claims 1-28.	1-10
A	KR 10-2005-0038007 A (SCHWARZ PHARMA AG) 25 April 2005 See abstract; claims 1-26.	1-10
A	US 2005-0079206 A1 (SCHACHT, D. W. et al.) 14 April 2005 See abstract; paragraph [0059]; claims 1-7.	1-10
A	KR 10-2003-0025941 A (SCHWARZ PHARMA AG et al.) 29 March 2003 See abstract; page 4; claims 1-13.	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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 OCTOBER 2013 (15.10.2013)

Date of mailing of the international search report

15 OCTOBER 2013 (15.10.2013)

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
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/006001

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date		
KR 10-2004-0104697 A	10/12/2004	AU 2003-233233 A1	17/11/2003		
		AU 2003-233233 B2	06/03/2008		
		CA 2483120 A1	13/11/2003		
		CA 2483120 C	16/07/2013		
		CN 1665497 A	07/09/2005		
		EP 1501499 A1	02/02/2005		
		EP 1501499 B1	05/03/2008		
		JP 2005-528413 A	22/09/2005		
		JP 2010-159302 A	22/07/2010		
		JP 5253707 B2	31/07/2013		
		US 2004-0048779 A1	11/03/2004		
		WO 03-092677 A1	13/11/2003		
		WO 2012-068783 A1	31/05/2012	AU 2011-334494 A1	11/07/2013
				CA 2816288 A1	31/05/2012
KR 10-2005-0038007 A	25/04/2005	AU 2003-269859 A1	23/02/2004		
		AU 2003-269859 B2	22/03/2007		
		CA 2494361 A1	12/02/2004		
		CA 2494361 C	02/11/2010		
		EP 1492517 A2	05/01/2005		
		EP 1492517 B1	03/05/2006		
		EP 1669063 A1	14/06/2006		
		JP 2006-508908 A	16/03/2006		
		JP 4514608 B2	28/07/2010		
		US 2004-0137045 A1	15/07/2004		
		US 2005-0260254 A1	24/11/2005		
		US 8211462 B2	03/07/2012		
		WO 2004-012721 A2	12/02/2004		
		WO 2004-012721 A3	08/04/2004		
US 2005-0079206 A1	14/04/2005	AU 2003-258539 A1	23/02/2004		
		AU 2003-258539 B2	21/08/2008		
		CA 2491366 A1	12/02/2004		
		CN 101953819 A	26/01/2011		
		EP 1386605 A1	04/02/2004		
		EP 1524975 A1	27/04/2005		
		EP 1524975 B1	05/04/2006		
		EP 1524975 B9	22/02/2012		
		JP 2005-535687 A	24/11/2005		
		JP 2011-219485 A	04/11/2011		
		JP 4837916 B2	14/12/2011		
		KR 10-1016838 B1	22/02/2011		
		US 2012-0215185 A1	23/08/2012		
		US 8246979 B2	21/08/2012		
WO 2004-012730 A1	12/02/2004				
KR 10-2003-0025941 A	29/03/2003	AU 2002-310805 B2	08/09/2005		
		AU 2002-310805 B8	12/01/2006		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/006001

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		AU 2002-314043 B2	19/04/2007
		CN 102172351 A	07/09/2011
		CN 102172351 B	17/07/2013
		EP 1256339 A1	13/11/2002
		EP 1256339 B1	15/10/2003
		EP 1256340 A1	13/11/2002
		EP 1256340 B1	13/08/2003
		EP 1392256 A1	03/03/2004
		EP 1392256 B1	21/04/2010
		EP 1471892 A2	03/11/2004
		EP 1471892 B1	30/09/2009
		JP 2004-528359 A	16/09/2004
		JP 2004-536054 A	02/12/2004
		JP 2010-106037 A	13/05/2010
		JP 5026656 B2	12/09/2012
		KR 10-0974974 B1	09/08/2010
		US 2003-0026830 A1	06/02/2003
		US 2003-0027793 A1	06/02/2003
		US 2006-0216336 A1	28/09/2006
		US 2006-0263419 A1	23/11/2006
		WO 02-089777 A1	14/11/2002
		WO 02-089778 A2	14/11/2002
		WO 02-089778 A3	19/08/2004

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/70(2006.01)i, A61K 31/381(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/70; A61K 9/00; A61K 9/50; A61K 31/381 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) & 키워드: 로티고틴, 결정방지제, 경피흡수, 지방산, 지방알콜, 지방산 에스테르, 지방산 아미드		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2004-0104697 A (쉬바르츠파르마에이지) 2004.12.10 요약; 구체실시에 1; 청구항 1-13 참조.	4-10
A		1-3
A	WO 2012-068783 A1 (SHAN DONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2012.05.31 요약; 단락 [0033]; 청구항 1-28.	1-10
A	KR 10-2005-0038007 A (쉬바르츠파르마에이지) 2005.04.25 요약; 청구항 1-26 참조.	1-10
A	US 2005-0079206 A1 (SCHACHT, D. W. 외 2명) 2005.04.14 요약; 단락 [0059]; 청구항 1-7 참조.	1-10
A	KR 10-2003-0025941 A (슈바르츠 파르마 악티엔게젤샤프트 외 1명) 2003.03.29 요약; 페이지 4; 청구항 1-13 참조.	1-10
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2013년 10월 15일 (15.10.2013)	국제조사보고서 발송일 2013년 10월 15일 (15.10.2013)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140	심사관 최승희 전화번호 +82-42-481-8740	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일		
KR 10-2004-0104697 A	2004/12/10	AU 2003-233233 A1	2003/11/17		
		AU 2003-233233 B2	2008/03/06		
		CA 2483120 A1	2003/11/13		
		CA 2483120 C	2013/07/16		
		CN 1665497 A	2005/09/07		
		EP 1501499 A1	2005/02/02		
		EP 1501499 B1	2008/03/05		
		JP 2005-528413 A	2005/09/22		
		JP 2010-159302 A	2010/07/22		
		JP 5253707 B2	2013/07/31		
		US 2004-0048779 A1	2004/03/11		
		WO 03-092677 A1	2003/11/13		
		WO 2012-068783 A1	2012/05/31	AU 2011-334494 A1	2013/07/11
				CA 2816288 A1	2012/05/31
KR 10-2005-0038007 A	2005/04/25	AU 2003-269859 A1	2004/02/23		
		AU 2003-269859 B2	2007/03/22		
		CA 2494361 A1	2004/02/12		
		CA 2494361 C	2010/11/02		
		EP 1492517 A2	2005/01/05		
		EP 1492517 B1	2006/05/03		
		EP 1669063 A1	2006/06/14		
		JP 2006-508908 A	2006/03/16		
		JP 4514608 B2	2010/07/28		
		US 2004-0137045 A1	2004/07/15		
		US 2005-0260254 A1	2005/11/24		
		US 8211462 B2	2012/07/03		
		WO 2004-012721 A2	2004/02/12		
		WO 2004-012721 A3	2004/04/08		
US 2005-0079206 A1	2005/04/14	AU 2003-258539 A1	2004/02/23		
		AU 2003-258539 B2	2008/08/21		
		CA 2491366 A1	2004/02/12		
		CN 101953819 A	2011/01/26		
		EP 1386605 A1	2004/02/04		
		EP 1524975 A1	2005/04/27		
		EP 1524975 B1	2006/04/05		
		EP 1524975 B9	2012/02/22		
		JP 2005-535687 A	2005/11/24		
		JP 2011-219485 A	2011/11/04		
		JP 4837916 B2	2011/12/14		
		KR 10-1016838 B1	2011/02/22		
		US 2012-0215185 A1	2012/08/23		
		US 8246979 B2	2012/08/21		
WO 2004-012730 A1	2004/02/12				
KR 10-2003-0025941 A	2003/03/29	AU 2002-310805 B2	2005/09/08		
		AU 2002-310805 B8	2006/01/12		

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		AU 2002-314043 B2	2007/04/19
		CN 102172351 A	2011/09/07
		CN 102172351 B	2013/07/17
		EP 1256339 A1	2002/11/13
		EP 1256339 B1	2003/10/15
		EP 1256340 A1	2002/11/13
		EP 1256340 B1	2003/08/13
		EP 1392256 A1	2004/03/03
		EP 1392256 B1	2010/04/21
		EP 1471892 A2	2004/11/03
		EP 1471892 B1	2009/09/30
		JP 2004-528359 A	2004/09/16
		JP 2004-536054 A	2004/12/02
		JP 2010-106037 A	2010/05/13
		JP 5026656 B2	2012/09/12
		KR 10-0974974 B1	2010/08/09
		US 2003-0026830 A1	2003/02/06
		US 2003-0027793 A1	2003/02/06
		US 2006-0216336 A1	2006/09/28
		US 2006-0263419 A1	2006/11/23
		WO 02-089777 A1	2002/11/14
		WO 02-089778 A2	2002/11/14
		WO 02-089778 A3	2004/08/19