

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2022년 7월 21일 (21.07.2022) WIPO | PCT



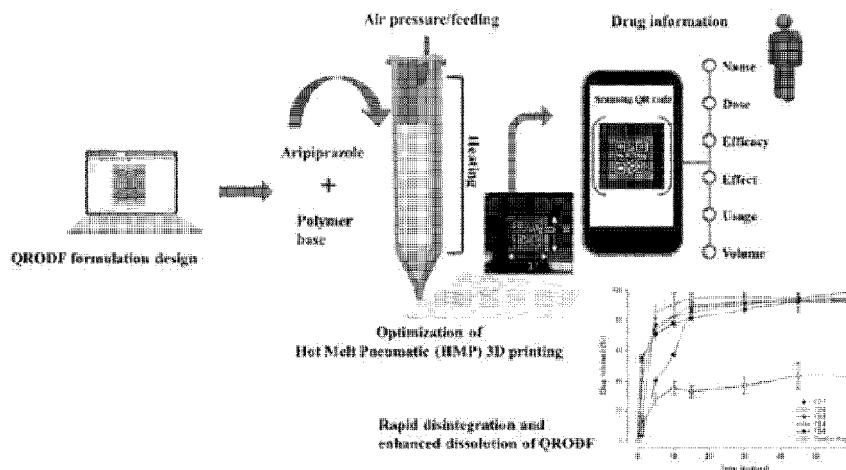
(10) 국제공개번호
WO 2022/154476 A1

- (51) 국제특허분류: *A61K 9/00* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) *G06K 19/06* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *G16H 20/10* (2018.01)
A61K 31/496 (2006.01) *B33Y 80/00* (2015.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2022/000559
- (22) 국제출원일: 2022년 1월 12일 (12.01.2022)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2021-0004700 2021년 1월 13일 (13.01.2021) KR
- (71) 출원인: 아주대학교산학협력단 (AJOU UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 16499 경기도 수원시 영통구 월드컵로 206(원천동), Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 이범진 (LEE, Beom-Jin); 05670 서울시 송파구 가락로 192, 21-1105, Seoul (KR). 오병철 (OH, Byung-Cheol); 31963 충청북도 서산시 안건로 595(갈산동), Chungcheongbuk-do (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 태백 (TAEBAEK INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 08506 서울시 금천구 가산디지털1로151 이노플렉스1차 601호, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: ORAL DISINTEGRATING FILM WITH QR CODE APPLIED THERETO AND METHOD FOR PREPARING SAME USING 3D PRINTING TECHNOLOGY

(54) 발명의 명칭: QR 코드가 적용된 구강붕해필름 및 3D 프린팅 기술을 이용한 이의 제조방법

[도 1]



(57) Abstract: The present invention relates to an oral disintegrating film with a QR code applied thereto and a method for preparing same using 3D printing technology. Specifically, provided are an orally disintegrating film and a method for preparing same, the orally disintegrating film comprising: an antipsychotic drug selected from aripiprazole, paliperidone, or paliperidone palmitate; polyethylene oxide as a film former; poloxamers as a solubilizing agent; and citric acid as an acidity regulator, wherein the orally disintegrating film is labeled with a QR code including patient information and drug information, or a website address (URL) containing the information. The oral disintegrating film with a QR code applied thereto, according to the present invention, can be prepared easily and simply by means of a 3D printer, and information about a patient and a drug can be easily learned by scanning the QR code applied to the oral disintegrating film through a smartphone, etc.

[다음 쪽 계속]



WO 2022/154476 A1

(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 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 QR 코드가 적용된 구강붕해필름 및 3D 프린팅 기술을 이용하여 이를 제조하는 방법에 관한 것으로, 상제하계는 아리피프라졸(aripiprazole), 팔리페리돈(paliperidone) 또는 팔리페리돈 팔미테이트(paliperidone palmitate)에서 선택되는 항정신제 약물, 필름 형성제로서 폴리에틸렌옥사이드, 가용화제로서 폴록사머, 및 산도조절제로서 시트릭산을 포함하며, 환자 정보, 약물 정보 또는 상기 정보가 포함된 인터넷상 파일 주소(URL)를 포함하는 QR 코드가 표지된 것을 특징으로 하는 QR 코드가 적용된 구강붕해필름 및 이의 제조방법을 제공한다. 본 발명에 따른 QR 코드가 적용된 구강붕해필름은 3D 프린터를 이용하여 쉽고 간단하게 제조할 수 있으며, 스마트폰 등을 통해 상기 구강붕해필름에 적용된 QR 코드를 스캔함으로써 환자 및 약물에 대한 정보를 쉽게 파악할 수 있다.

명세서

발명의 명칭: QR 코드가 적용된 구강붕해필름 및 3D 프린팅 기술을 이용한 이의 제조방법

기술분야

- [1] 본 발명은 QR 코드가 적용된 구강붕해필름 및 3D 프린팅 기술을 이용하여 이를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 삼차원(3dimension, 3D) 프린터는 설계 데이터에 따라 액체 또는 파우더 형태의 폴리머(수지), 금속 등의 재료를 가공·적층방식(layer-by-layer)으로 쌓아올려 입체물을 제조하는 장비이다. 이는 삼차원 그래픽 응용프로그램에 따라 생산하고자 하는 형상을 레이저와 파우더 재료를 활용하여 신속 조형하는 기술을 의미하는 RP(rapid prototyping)에서 유래되었다. 입체 형상의 재료를 기계가공 또는 레이저를 이용하여 자르거나 깎는 방식으로 입체물을 생산하는 절삭가공(subtractive manufacturing)과 반대되는 개념이다.
- [3] 일반적으로 인쇄를 통해 제품을 입체적으로 만드는 삼차원 프린터는 방식에 따라 액체 기반의 방식인 SLA(stereolithography)와 파우더 기반 방식인 SLS(selective laser sintering), 그리고 고체 기반 방식인 FDM(fused deposition modeling, 용융 침착 모델링 방식)이 있다.
- [4] 아리피프라졸(aripiprazole)은 7-{4-[4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일]부톡시}-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-원 (7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one)의 IUPAC명(IUPAC name)으로 명명되는 의약품 화합물이다. 아리피프라졸은 도파민 작용성 신경전달물질 길항제로서, 정신분열증(schizophrenia), 양극성 장애(bipolar disorder), 임상우울증(clinical depression) 등의 치료에 사용되는 비전형 항정신제 및 항우울제로서 사용될 수 있는 카보스트릴 유도체(carbostyryl derivatives)의 일종이다.
- [5] 아리피프라졸은 정제 형태의 제형으로서 널리 시판되고 있지만(Abilify™, Otsuka Pharmaceutical Co), 더 성공적인 정신분열증 치료를 위해 삼키는 형태의 정제나 경구 용액(oral solution) 같은 제형보다 더 손쉬운 형태의 복용 제형이 선호되고 있다.
- [6] 또한, 일반적인 의약품의 경우 환자에 대한 정보 및 약물에 대한 용법, 용량 및 여러 정보들은 포장지에 기재를 하여 환자에게 정보를 제공하고 있는데, 항정신성 약제나 마약류는 의사와 약사 측면에서는 관리와 처방이 중요하고, 환자측면에서는 복용을 하는 것이 중요하며, 환자의 복약 순응도를 관리하기 위해서 의사, 약사, 환자간의 정보 교류 또한 중요하기에, 이를 보다 효과적으로

관리할 수 있는 방법이 필요한 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [7] 본 발명의 목적은 항정신제 약물을 포함하며, 환자 및 약물에 대한 정보 관리가 효과적인 약물 제형 및 이의 제조 방법을 제공하는 데에 있다.

기술적 해결방법

- [8] 본 발명은 아리피프라졸(aripiprazole), 팔리페리돈(paliperidone) 또는 팔리페리돈 팔미테이트(paliperidone palmitate)에서 선택되는 항정신제 약물, 필름 형성제로서 폴리에틸렌옥사이드, 가용화제로서 폴록사머, 및 산도조절제로서 시트릭산을 포함하며, 환자 정보, 약물 정보 또는 상기 정보가 포함된 인터넷상 파일 주소(URL)를 포함하는 QR 코드가 표시된 것을 특징으로 하는 QR 코드가 적용된 구강붕해필름을 제공한다.
- [9] 본 발명은 아리피프라졸(aripiprazole), 팔리페리돈(paliperidone) 또는 팔리페리돈 팔미테이트(paliperidone palmitate)에서 선택되는 항정신제 약물, 필름 형성제로서 폴리에틸렌옥사이드, 가용화제로서 폴록사머, 및 산도조절제로서 시트릭산을 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계; 및 상기 제조된 혼합물을 3D 프린터 압출기에 로딩하고 용융·압출시켜 구강붕해필름을 형성하며, 이와 동시에 환자 정보, 약물 정보 또는 상기 정보가 포함된 인터넷상 파일 주소(URL)를 포함하는 QR 코드를 상기 구강붕해필름 상에 생성하는 단계;를 포함하는 QR 코드가 적용된 구강붕해필름 제조방법 및 이에 따라 제조된 QR 코드가 적용된 구강붕해필름을 제공한다.

발명의 효과

- [10] 본 발명에 따른 QR 코드가 적용된 구강붕해필름은 3D 프린터를 이용하여 쉽고 간단하게 제조할 수 있으며, 필름 형성제, 가용화제 및 산도조절제의 최적 함량 및 최적 제조 조건에 따라 제조됨으로써 상기 구강붕해필름은 구강붕해속도가 우수하고 용해도가 향상되어 빠른 용출로 약물 전달에 효과적이다.
- [11] 또한, 스마트폰 등을 통해 상기 구강붕해필름에 적용된 QR 코드를 스캔함으로써 환자 및 약물에 대한 정보를 쉽게 파악할 수 있고, 이에 따른 적절한 복용을 통해 복약 순응도와 신뢰도를 높여 효과적으로 질환을 치료할 수 있으며, 따로 관리가 필요한 의약품을 체계적으로 관리할 수 있다.

도면의 간단한 설명

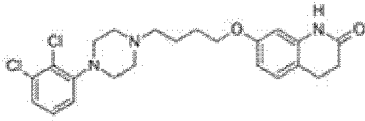
- [12] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 QR 코드가 적용된 구강붕해필름(QRODF)의 제조 방법과 이의 활용 형태를 개략적으로 나타낸 것이다.
- [13] 도 2는 본 발명의 일 실험예에 따른 필름 표면의 주사전자현미경 이미지이다.
- [14] 도 3은 본 발명의 일 실험예에 따른 필름의 인장강도를 측정한 결과 그래프이다.

- [15] 도 4는 본 발명의 일 실험예에 따라 수행된 시차 주사 열량 분석 결과이다.
- [16] 도 5는 본 발명의 일 실험예에 따라 수행된 X-선 회절 분석 결과이다.
- [17] 도 6은 본 발명의 일 실험예에 따른 구강붕해필름의 약물 방출 정도를 평가한 결과이다.
- [18] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 QRODF 이미지로, (A)는 QRODF, (B)는 QRODF의 접힘, (C)는 QR코드를 스캔한 스마트폰의 스크린샷을 나타낸 것이다.
- [19] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 QRODF 이미지로, (A)는 QRODF와 스마트폰 카메라를 이용한 QR 코드 인식을, (B)는 QR코드에 담긴 정보를 나타낸 스마트폰의 스크린샷을 나타낸 것이다.
- [20] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 QRODF 이미지로, (A)는 QRODF와 스마트폰 카메라를 이용한 QR 코드 인식을, (B)는 QR코드에 담긴 URL 정보를 나타낸 스마트폰의 스크린샷, (C)는 해당 링크 터치 후 접속되는 웹사이트의 스마트폰 스크린샷을 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [21] 이하, 본 발명을 상세하게 설명하기로 한다.
- [22]
- [23] 본 발명은 항정신제 약물, 필름 형성제, 가용화제, 및 산도조절제를 포함하며, 환자 정보, 약물 정보 또는 상기 정보가 포함된 인터넷상 파일 주소(URL)를 포함하는 QR 코드가 표시된 것을 특징으로 하는, QR 코드가 적용된 구강붕해필름을 제공한다.
- [24]
- [25] 상기 항정신제 약물은 정신병 치료에 쓰이는 항정신 약제의 일종으로, 아리피프라졸(aripiprazole), 팔리페리돈(paliperidone), 팔리페리돈 팔미테이트(paliperidone palmitate), 리스페리돈(risperidone), 브렉스피프라졸(brexipiprazole), 할로페리돌(haloperidol), 클로자핀(clozapine), 쿠에티아핀(quetiapine), 올란자핀(olanzapine) 등을 포함할 수 있고, 바람직하게는 아리피프라졸(aripiprazole), 팔리페리돈(paliperidone), 또는 팔리페리돈 팔미테이트(paliperidone palmitate)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [26] 이 외에도 다양한 펩타이드나 단백질 의약품 등을 포함할 수 있다.
- [27]
- [28] 하기 표 1은 본 발명의 일 실시예에 사용된 항정신제 약물인 아리피프라졸의 물리화학적 특성을 나타낸 것이다.

[29] [표 1]

Factor	Property
2D structure	
Molecular weight	448.4 g/mol
Chemical formula	C ₂₃ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₂
Half life	75-146 hours
Melting point	147 ~ 151°C
Dose strength	10 ~ 20 mg qd
Solubility in water	0.00777 mg/mL
logP	5.21
Bioavailability	87%

[30] 상기 필름 형성제는 수용성 중합체로, 구강 내 타액에 의해 제제의 붕해가 일어나며, 핫멜트 방식의 3D 프린팅으로 필름 형성이 가능한 제제가 선택될 수 있다.

[31] 바람직하게는, 폴리에틸렌옥사이드(polyethylene oxide, PEO)일 수 있으며, 보다 바람직하게는 100,000 Da 이상의 분자량을 가지고 녹는점이 65-68°C인 폴리에틸렌옥사이드 N10이 필름 형성제로 유용하게 사용될 수 있다.

[32] 이 외에도, 하이드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose, HPC), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)와 같은 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐알코올(poly vinyl alcohol, PVA), 폴리비닐 피롤리돈(poly vinyl pyrrolidone, PVP) 등이 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않고, 핫멜트 방식의 3D 프린팅으로 필름 형성이 가능한 고분자류가 모두 포함될 수 있다.

[33]

[34] 상기 가용화제는 잘 용해되지 않는 아리피프라졸과 같은 상기 약물의 용해도를 향상시키기 위해 사용되는 제제로 계면활성제가 선택될 수 있다.

[35] 바람직하게는, 폴록사머(poloxamer)와 같이 비이온성 계면 활성제, 예를 들어, 폴록사머 101, 폴록사머 105, 폴록사머 108, 폴록사머 122, 폴록사머 123, 폴록사머 124, 폴록사머 181, 폴록사머 182, 폴록사머 183, 폴록사머 184, 폴록사머 185, 폴록사머 188, 폴록사머 212, 폴록사머 215, 폴록사머 217, 폴록사머 231, 폴록사머 234, 폴록사머 235, 폴록사머 237, 폴록사머 238, 폴록사머 282, 폴록사머 284, 폴록사머 288, 폴록사머 331, 폴록사머 333,

폴록사머 334, 폴록사머 335, 폴록사머 338, 폴록사머 401, 폴록사머 402, 폴록사머 403, 폴록사머 407 등에서 선택될 수 있으며, 보다 바람직하게는 폴록사머 188일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[36] 상기 폴록사머는 상기 폴리에틸렌옥사이드 100 중량부에 대하여, 10 중량부 포함될 수 있다. 상기 폴록사머의 함량이 10 중량부를 초과하면 점도가 과다하게 낮아지게 되어 필름의 형성을 저해하고 제조된 필름의 물성을 저하시키게 된다. 또한, 폴록사머의 함량이 10 중량부 미만인 경우 본 발명에서 의도하고자 하는 구강붕해필름을 제조할 수 없는 문제점이 있다.

[37] 본 발명의 일 실험예에 따르면, 폴리에틸렌옥사이드 N10 100 중량부에 폴록사머 188이 10 중량부로 포함될 때, 필름의 표면이 균일하고 매끄럽게 형성되었으며, 높은 인장강도를 나타냄을 확인할 수 있다.

[38] 또한, 적절한 양의 폴록사머는 구강붕해필름에 유연성을 부여할 수 있다.

[39] 이 외에도 적합한 보조가용화제로서, 솔루플러스(soluplus), 폴리솔베이트(polysorbate), 비타민 E TPGS(d- α -tocopheryl polyethylene glycol succinate; BASF), 겔루시레 50/13(Gelucire 50/13; Gattefosse), Kolliphor HS 15(BASF), PEG6000(SAMCHUN), 콜리돈 30(Kollidon 30; BASF) 등을 사용할 수 있다.

[40]

[41] 하기 표 2는 본 발명의 일 실시예에 사용된 필름 형성제인 폴리에틸렌옥사이드 및 가용화제인 폴록사머 188의 물리화학적 특성을 나타낸 것이다.

[42] [표2]

Factor	Polyethylene oxide	Poloxamer 188
	(PEO)	(POX)
2D structure		
Molecular weight	$44.05n + 18.02 \text{ g/mol}$	162.23 g/mol
Chemical formula	$C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$	$C_{34}H_{68}O_{23}$
Melting point	$65 \sim 67 \text{ }^{\circ}\text{C}$	$52 \text{ }^{\circ}\text{C}$
Solubility in water	100 mg/mL	Soluble>100 g/L

[43] 상기 산도조절제(acidity regulator)는 상기 필름의 pH를 적절한 범위로 조절하여 약물을 용해도를 높일 수 있는 제제로, 시트릭산(citric acid), 아세트산(acetic

acid), 락트산(lactic acid), 타르타르산(tartaric acid), 프마르산(fumaric acid) 등의 유기산 제제가 선택될 수 있고, 바람직하게는 시트릭산일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[44] 상기 시트릭산은 상기 필름 전체 100 중량부에 대하여, 1 내지 2 중량부, 바람직하게는 1.1 내지 1.3 중량부, 보다 바람직하게는 1.2 중량부로 포함되어, pH 5 내지 7, 바람직하게는 pH 5.24 내지 6.41을 가지는 구강붕해필름을 만들 수 있다.

[45] 상기 산도조절제의 함량이 상기 범위를 초과하면 구강붕해필름의 산도가 구강 내를 손상시킬 수 있는 범위로 낮아질 수 있으며, 상기 범위 미만으로 함유할 경우 구강붕해필름이 염기에 가까워져 아리피프라졸의 용출률에 영향을 미칠 수 있기에, 상기 범위가 바람직하다.

[46]

[47] 본 발명에 따른 QR 코드가 적용된 구강붕해필름에 있어서, 상기 약물, 폴리에틸렌옥사이드, 폴록사머 및 시트릭산은 1 : 10 : 1 : (0.1~0.2)의 질량비로 포함될 수 있다.

[48] 본 발명의 일 실험예에 따르면, 아리피프라졸 20mg, 폴리에틸렌옥사이드 N10 200mg, 폴록사머 188 20mg, 시트릭산 3mg일 때, 필름의 유연성과 인장강도, 필름의 두께 등의 물리적 성질이 적합하고, 구강붕해속도, 약물 용해도 등도 우수한 것으로 확인되었다.

[49]

[50] 상기 구강붕해필름은 200 내지 230 μ m의 두께, 바람직하게는 210 내지 220 μ m의 두께를 가질 수 있다. 일반적으로 150 μ m에서 250 μ m 범위의 필름 제제가 환자에게 적합한 바, 본 발명에 따른 구강붕해필름도 환자에게 적합한 범위의 두께를 가질 수 있다.

[51] 상기 구강붕해필름은 4 내지 6 MPa의 우수한 인장강도를 가져 보관 중 파손의 위험을 감소시킬 수 있다.

[52] 또한, 상기 구강붕해필름은 구강에서 15 내지 25초 이내에 빠르게 붕해될 수 있고, 이에 따라 상기 필름 내 균일하게 함유된 약물이 빠르게 용출되어 효과적으로 전달될 수 있다.

[53]

[54] 본 발명에 따른 QR 코드가 적용된 구강붕해필름에 있어서, 상기 구강붕해필름은 QR 코드 리더 기능을 가진 기기로 상기 구강붕해필름 상에 표시된 QR 코드를 인식하여 상기 환자 정보 또는 약물 정보를 확인할 수 있다.

[55] 또는 QR 코드에 포함된, 상기 환자 정보 또는 약물 정보가 개시된 인터넷상 파일 주소(URL)를 인식하여 인터넷 페이지로 접속함으로써, 상기 환자 정보 또는 약물 정보를 확인할 수 있다.

[56] 상기 QR 코드 리더 기능을 가진 기기는 상기의 기능을 가진 스마트폰, 카메라, QR 코드 리더기, QR 코드 스캐너 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은

아니다.

[57] 상기 환자 정보 또는 약물 정보는 환자의 연령, 성별, 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 처방 약물 종류, 약물에 대한 민감도, 복용량, 복용시간, 복용기간, 및 복용방법으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[58]

[59] 본 발명은 항정신제 약물, 필름 형성제, 가용화제, 및 산도조절제를 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계; 및 상기 제조된 혼합물을 3D 프린터 압출기에 로딩하고 용융·압출시켜 구강붕해필름을 형성하며, 이와 동시에 환자 정보, 약물 정보 또는 상기 정보가 포함된 인터넷상 파일 주소(URL)를 포함하는 QR 코드를 상기 구강붕해필름 상에 생성하는 단계;를 포함하는 QR 코드가 적용된 구강붕해필름 제조방법을 제공한다.

[60] 상기 약물, 필름 형성제, 가용화제, 및 산도조절제는 3D 프린팅을 할 때에 원활하게 인쇄가 될 수 있는 제제로 선택될 수 있다.

[61]

[62] 상기 혼합물을 제조하는 단계는, 아리피프라졸(aripiprazole) 또는 팔리페리돈(paliperidone)에서 선택되는 항정신제 약물, 필름 형성제로서 폴리에틸렌옥사이드, 가용화제로서 폴록사머, 및 산도조절제로서 시트릭산을 혼합함으로써 수행될 수 있다.

[63] 상기 폴록사머는 상기 폴리에틸렌옥사이드 100 중량부에 대하여, 10 중량부로 혼합될 수 있고, 상기 시트릭산은 상기 혼합물 전체 100 중량부에 대하여, 1 내지 2 중량부, 바람직하게는 1.1 내지 1.3 중량부, 보다 바람직하게는 1.2 중량부로 혼합되어 상기 구강붕해필름이 pH 5 내지 7, 바람직하게는 pH 5.24 내지 6.41로 제조될 수 있다.

[64] 바람직하게는, 상기 약물, 폴리에틸렌옥사이드, 폴록사머 및 시트릭산은 1 : 10 : 1 : (0.1~0.2)의 질량비로 혼합될 수 있다.

[65] 이에 상응하는 특징들은 상술된 부분에서 대신할 수 있다.

[66]

[67] 상기 구강붕해필름을 형성하는 단계는, 상기 제조된 혼합물을 3D 프린터 압출기에 로딩하고 용융·압출 등 적절한 제조공정을 통해 수행될 수 있다.

[68] 상기 구강붕해필름은 290 내지 360kPa, 바람직하게는 300 내지 350kPa 공압; 및 110 내지 150°C, 바람직하게는 120 내지 140°C, 보다 바람직하게는 140°C의 압출온도;에서 핫멜트공압(hot melt pneumatic, HMP) 방식의 3D 프린터로 제조될 수 있다.

[69] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 필라멘트 형태의 열가소성 물질을 노즐안에서 녹여 프린팅을 하는 FDM 방식이 아닌, 필라멘트를 사용하지 않고 직접 파우더를 사용하여 압출하는 방식을 사용하였다.

[70] 상기 조건에서의 3D 프린팅 속도는 2 내지 5mm/s이며, 노즐의 크기는 0.2 내지 0.4mm일 수 있으며, Fusion 360 소프트웨어를 사용하여 디자인될 수 있다.

[71]

[72] 상기 구강붕해필름 형성과 동시에, 환자 정보, 약물 정보 또는 상기 정보가 포함된 인터넷상 파일 주소(URL)를 포함하는 QR 코드를 상기 구강붕해필름 상에 생성하는 단계가 수행될 수 있다.

[73]

상기 구강붕해필름 상에 생성된 QR 코드는 스마트폰 등의 QR 코드 리더 기능을 통해 환자 정보, 약물 정보 등을 쉽게 파악할 수 있고, 환자의 복약순응도와 신뢰도를 증가시킬 수 있으며, 의사, 약사, 환자 간에 있어서 상호 커뮤니케이션이 가능할 수 있다.

[74]

[75] 상기 구강붕해필름은 약학적으로 허용가능한 적절한 담체와 배합될 수 있고, 필요에 따라, 부형제, 희석제, 분산제, 유화제, 완충제, 안정제, 결합제, 붕해제, 용제 등을 더 포함하여 제조될 수 있다.

[76]

[77] 또한, 본 발명은 상기 제조방법에 따라 제조된 QR 코드가 적용된 구강붕해필름을 제공한다.

[78]

이에 상응하는 특징들은 상술된 부분에서 대신할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

[79]

이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[80]

[81] <실험재료 및 방법>

[82]

1. 물질

[83]

아리피프라졸(Aripiprazole, ARP)과 팔리페리돈(Paliperidone, PAL)은 동화약품(Suwon, Korea)에서 공급받았다. 팔리페리돈 팔미테이트(Paliperidone Palmitate, PP)는 명인제약(Suwon, Korea)에서 공급받았다.

폴리에틸렌옥사이드(Poly(ethylene oxide) 100,000, PEO 100,000 Da, POLYOX WSR N10, Singapore), 폴록사머 188(Poloxamer 188, POX, Pluronic® F-68, USA), 및 시트릭산(Citric acid)은 필름 제조에 사용되었다. 본 실험에 사용된 모든 다른 화학물질은 분석용 등급이었다.

[84]

[85]

2. 3D 프린터

[86]

QR 코드가 적용된 구강붕해필름(orodispersible film, ODF) (QRODF)의 3D 모델은 Autodesk의 Fusion 360 소프트웨어로 설계되었다. 압출기 속도와 충전량은 NewCreatorK (ROKIT INVIVO Corp. Korea)에 의해 제어되었다. 도면은 직접 공급 노즐 (ROKIT INVIVO Corp. Korea)을 가진 핫멜트공압(hot melt

pneumatic, HMP) 3D 프린터와 호환되도록 설계되었고 3D 모델로 변환되었다. 필름은 0.3×0.3×0.03cm이고, 압출 조건은 5mm/s의 노즐 속도, 0.4mm의 노즐 크기, 100%의 충전량, 및 0.1mm의 레이어 높이로 설정되었다.

[87]

[88] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 QR 코드가 적용된 구강붕해필름(QRODF)의 제조 방법 및 이의 활용 형태를 개략적으로 나타낸 것이다.

[89]

[90] <실험예 1> 3D 프린터를 이용한 제조의 최적화 조건 설정

[91] 3D 프린터의 제조 조건을 최적화하기 위하여, 아리피프라졸(ARP) 및 다른 성분을 첨가하지 않은 폴리에틸렌옥사이드(PEO) (200mg base)의 필름 형성 기능을 하기 표 3에 따른 기압과 압출 온도(extrusion temperature)에 따라 예비 실험을 진행하였다.

[92] 실험은 100°C에서 시작하여 30분마다 20°C씩 온도를 상승시켜 진행하였다. 공압(pneumatic)은 각 온도(100, 120, 140, 및 160°C)에 대해 250kPa에서 시작하여 50kPa 단계 증가(250, 300, 및 350 kPa)로 제어되었다. 압출기에 로딩된 각 혼합물의 최종 중량은 약 5g이었다.

[93] [표3]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
기압(kPa)	250	250	250	250	300	300	300	300	350	350	350	350
압출온도(°C)	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160

[94] HMP 3D 프린팅 기술의 경우, 습윤성(wettability), 유동성(flowability), 점성(viscosity), 및 페이스트(paste) 특성이 가장 중요한 조건이다. 본 실험예에 사용된 HMP 3D 프린터는 공압 디스펜서의 끝에 강철 팁을 사용하여 폴리머 베이스 잉크를 노즐의 끝 작은 오리피스(orifice)를 통해 보냈다.

[95] PEO는 이의 유리한 녹는점(65-67°C) 및 핫멜트 압출능력으로 인해 필름 형성제로 선택되었다. 게다가, PEO는 불수용성 약물의 용해 증진을 위한 가용화제로 고려되었다. 제제의 특성은 ODF 제조를 위해 상업적으로 이용 가능한 3D 프린터의 이용이 허용되는 것이어야 한다.

[96] 압출 여부를 확인하기 위하여 3D 프린터 온도는 20°C 간격으로 올렸고, 압력은 250kPa에서 350kPa로 올려 차단하였다. 온도가 낮으면 압출이 발생하지 않고, 온도가 너무 높으면 폴리머가 타버릴 수 있어, 최적 온도와 압력은 각각 140°C 및 350kPa로 확인되었다.

[97] PEO 단독으로 적용될 때 필름이 덜 유연했고, 이에 POX는 필름의 유연성을 조절하기 위한 가소제로 사용되었다.

[98]

[99] <실시예 1~10> 3D 프린터를 이용한 구강붕해필름의 제조

[100] 의약 활성성분인 아리피프라졸을 사용하여 하기 표 4와 같은 조성비율로 식별 가능한 QRODF로 형성된, 가로 30mm, 세로 30mm, 두께 3mm의 필름을 프린팅하였다. 각 물질을 블렌더에 넣고 조성물 및/또는 비율을 사용하여 혼합한 뒤, 특정 비율로 혼합된 분말을 HMP 3D 프린터(ROKIT INVIVO Corp. Korea)의 압출기에 로딩하여 필름을 제조하였다.

[101] 하기 표 4의 수치의 단위는 mg 이다. 하기 실시예에서 활성약물이 포함되지 않은 것은 제제의 처방 확립을 위한 과정이다. 아래 활성약물이 포함되지 아니하는 실시예 중 인장강도와 프린팅 정도를 평가한 뒤, 활성약물과 시트릭산을 포함하여 최적 제제의 타액 산성도를 조정하였다.

[102] [표4]

성분	실시 예 1 (ODF-1/F1)	실시 예 2 (ODF-2/F2)	실시 예 3 (ODF-3/F3)	실시 예 4 (ODF-4/F4)	실시 예 5 (ODF-5/F5)	실시 예 6 (QR-ODF-6 /F3-1)	실시 예 7 (QR-ODF-7 /F3-2)	실시 예 8 (QR-ODF-8 /F3-3)	실시 예 9 (QR-ODF-9 /F3-4)	실시 예 10 (QR-ODF-10 /F3-5)
아리피프라졸 (aripiprazole, APR)	-	-	-	-	-	20	20	20	20	20
폴리에틸렌 옥사이드 N10 (polyethylene oxide N10, PEO)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
폴록사머 188 (POX) (poloxamer 188)	-	10	20	30	40	20	20	20	20	20
시트릭산 (citric acid)	-	-	-	-	-	-	1	2	3	4

[103] 상기 실시예에 따라 제조된 필름에 대해서 하기와 같은 실험을 실시하였다. QR코드를 적용하는데 있어서 가장 핵심적인 요소인 필름의 인장강도와 표면 상태를 보고 결정하였다.

[104]

[105] <실험예 2> 필름의 형태학적 분석

[106] 상기 실시예에 따라 제조된 필름의 표면 형태는 5kV에서 전계방사형 주사전자현미경 (FE-SEM, JEOL, JSM-7900F, Tokyo, Japan)에 의해 측정되었다. 필름은 10분 동안 얇은 백금층으로 미리 코팅되었다.

[107] 도 2는 본 발명의 일 실험예에 따른 필름 표면의 주사전자현미경 이미지로, 이를 참조하면, PEO 만으로 제조된 실시예 1(F1)의 표면이 거친 것으로 관찰되었고, 실시예 2(F2), 실시예 4(F4) 및 실시예 5(F5) 제형에서는 폴록사머(POX)를 포함하더라도 필름이 불균일한 것으로 관찰되었다.

[108] 반면, PEO/POX의 비가 10:1인 실시예 3(F3)의 표면은 다른 제형에서 확인할 수 없는, 깨끗한 프린팅 라인을 가지는 매끄러운 표면을 나타내었다. 따라서, POX가 PEO 기반의 ODF의 유연성을 조절하는 데 중요한 역할을 함을 확인할 수 있다.

[109]

[110] <실험예 3> 필름의 인장강도 분석

[111] 500 N-로드 셀을 갖는 H5KT 텍스처 분석기 (Tinius Olsen Corp)를 사용하여 QRODF의 유연성을 확인하기 위해 인장강도를 측정하였다. 인장강도가 높은 필름은 보관 중 파손의 염려가 적다.

[112] 필름은 5×5mm 크기로 미리 절단하고, 각각의 측정에 대해, 스트립을 25°C에서 밸런싱하고 텍스처 분석기의 텐션 그립에 수직으로 놓았다. 크로스 헤드 속도는 0.04inch/min으로 제어되었다. 필름이 파손된 후 시험을 중단하고, 단점의 최대 하중을 기록하였다.

[113] 도 3 및 하기 표 5는 본 발명의 일 실험예에 따른 필름의 인장강도를 측정한 결과로, 이를 참조하면, 활성약물이 포함되지 않은 실시예 1(ODF-1) 내지 실시예 5(ODF-5) 중에서는 상기 실시예 1(ODF-1), 실시예 2(ODF-2) 및 실시예 3(ODF-3)에 따라 제조된 필름에서 가장 높은 인장강도를 나타냈다. 실시예 4(ODF-4) 및 실시예 5(ODF-5)에 따라 제조된 필름은 깨지기 쉬운 상태의 인장강도를 나타냈다.

[114] [표5]

제제예	인장강도 (MPa±SD)
ODF-1(실시예1)	4.38±0.79
ODF-2(실시예2)	4.75±1.21
ODF-3(실시예3)	5.00±0.80
ODF-4(실시예4)	1.91±1.22
ODF-5(실시예5)	3.05±0.44
QR-ODF6(실시예6)	5.26±0.12
QR-ODF7(실시예7)	5.38±0.48
QR-ODF8(실시예8)	5.35±0.87
QR-ODF9(실시예9)	5.12±0.10
QR-ODF10(실시예10)	5.23±0.24

[115] 상제하게는, 실시예 3의 인장강도는 $5\pm0.8\text{MPa}$ 였고, 실시예 4는 $1.91\pm1.22\text{MPa}$ 로 가장 낮은 인장강도를 나타냈다. 실시예 3을 기초로 시트릭산을 첨가한 필름(QR-ODF-6 내지 QR-ODF-10)은 실시예 3과 유사한 강도를 나타냈다.

[116] 또한, 첨가되는 POX의 양에 따라 강도가 변하는 것으로 나타났다. POX가 PEO의 10중량%를 초과하면 취약한 제제가 되었다.

[117]

[118] 상기 내용에 따라서 실시예 3이 QR코드가 적용된 구강붕해필름에 사용하기 적합한 제제로 판단되어, 하기 내용부터 실시예 3(ODF-3)의 처방을 기반으로 한 실험을 진행하였다.

[119]

[120] <실험예 4> 필름 두께 분석

[121] 필름의 두께는 정압 두께 측정 장치 PG-12J (TECLOCK Co., Ltd., Nagoya, Japan)로 측정되었다 (n=3).

[122] 일반적으로 $150\mu\text{m}$ 에서 $250\mu\text{m}$ 범위의 필름 제제가 환자에게 적합하다. 본 실험예를 통해 분석한 결과, 하기 표 6과 같이, 상기 실시예에 따라 프린트된 필름은 $158\mu\text{m}$ 내지 $366\mu\text{m}$ 의 범위의 두께를 가지며, 최종적으로는 $219\mu\text{m}$ 로, 환자에게 적합한 두께임을 확인할 수 있었다.

[123] [표6]

제제예	필름 두께(mm±SD)
실시예 6	0.216±0.014
실시예 7	0.206±0.011
실시예 8	0.201±0.015
실시예 9	0.219±0.014
실시예 10	0.213±0.019

[124] 한편, POX의 농도가 증가함에 따라 필름의 두께가 증가되는 것으로 나타났다. POX는 예비 프린팅(pre-printing) 혼합물의 녹는점에 영향을 미칠 수 있으므로, 가열된 혼합물의 유동성을 다른 농도의 POX로 조절할 수 있다. 폴리머 혼합물의 더 높은 유동성은 더 높은 인쇄 질량을 전달할 수 있고, 그 두께는 POX의 다양한 농도에 의해 영향을 받았다.

[125]

[126] <실험예 5> 필름의 pH 분석

[127] 구강의 자극을 피하고 필름으로부터 약물 용해를 향상시키기 위해 필름 표면의 pH를 조정하였다.

[128] 상기 실시예 6 내지 10을 취해 포스페이트 버퍼(pH 6.8) 5 mL에 용해시킨 후, pH 미터기 (A211, Thermo Scientific, USA)를 이용하여 pH를 측정하였다. 측정 전, pH 미터기는 일련의 기준 표준 (pH 4, 7, 및 10 standard solutions, Sigma)으로 보정되었다. 각 시료의 측정은 3회씩 수행되었다.

[129] 그 결과, 하기 표 7과 같이, 시트릭산의 첨가에 비례하여 필름의 pH가 감소하는 것으로 나타났다. 시트릭산이 첨가되지 않은 필름의 pH는 8.79 내지 8.14에서 측정되었고 시트릭산이 첨가된 필름의 pH는 5.24 내지 6.41을 나타냈다. 이는 pH 범위가 목표 pH 내에 있고 구강에 적합함을 의미한다.

[130] [표7]

제제예	pH 값±SD
실시예 6	8.97±0.13
실시예 7	6.41±0.08
실시예 8	5.88±0.09
실시예 9	5.75±0.15
실시예 10	5.24±0.14

[131]

[132] <실험예 6> 필름의 분해 시간 분석

[133] 분해(disintegration) 실험은 37±0.5°C에서 DIT-200 분해 장치 (Labfine Inc.,

Korea)로 수행되었다. 각 용기는 봉해 매질로서 900mL의 정제수를 함유하였다. 봉해 시간은 필름이 붕괴되어 메쉬를 통과할 때 측정되었다. 모든 측정은 각각의 제형에 대해 3회씩 수행되었다.

[134] 빠른 분해는 필름 제형에서 중요한 품질 속성으로, 약전(pharmacopoeia)에는 ODF 봉해 시간에 대한 기준이 없는 바, ODF 봉해 시간에 대한 표준 요건이 고려되었다. CDER 지침에 따르면, 경구 봉해 정제의 봉해 시간은 30초를 넘지 않아야 한다.

[135] 본 실험예에 따라 봉해 시간을 분석한 결과, 하기 표 8과 같이, 상기 실시예에 따라 제조된 필름에 대한 봉해 시간이 19.7초 내지 22.2초 범위로 나타났다. 필름 제형은 정제보다 다공성이 높기 때문에 봉해 시간이 더 단축될 수 있다. 따라서, 상기 실시예에 따라 제조된 필름은 구강 내에서 빠르게 봉해될 수 있다.

[136] [표8]

제제예	봉해 시간 (mean sec $\pm$ SD)
실시예 6	21.6 $\pm$ 2.9
실시예 7	22.2 $\pm$ 1.1
실시예 8	22.0 $\pm$ 1.6
실시예 9	19.7 $\pm$ 1.4
실시예 10	20.3 $\pm$ 0.9

[137]

[138] <실험예 7> 필름의 약물 함량 균일성 분석

[139] 아리피프라졸의 함량 균일성 평가는 3 $\times$ 10cm의 약물 로딩된 QRODF를 90% ACN에 용해시킨 후, 10분 동안 초음파 처리하여 필름으로부터 약물을 추출하였다.

[140] 이어서, 필터(0.45 μ m)를 이용하여 각 시료를 여과시킨 후, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC, Waters Corp., Massachusetts, USA)를 이용하여 약물 함량, 표준편차, 상대표준편차를 분석하였다. 보정 곡선은 0.0625 내지 1mg/mL ($R^2 > 0.999$)의 범위였다.

[141] 그 결과, 하기 표 9와 같이, 약물이 함유된 모든 제제의 약물 함량은 96.42% 내지 104.89%의 범위로 나타났다. 모든 경우에, 투여 단위의 균일성은 설정된 한계 ($L1 \pm 15\%$) 내에 있었다.

[142] [표9]

제제예	약물 함량 (mean%±SD)
실시예 6	96.42±1.28
실시예 7	99.69±2.91
실시예 8	102.29±3.20
실시예 9	101.04±0.68
실시예 10	104.89±0.25

[143]

[144] <실험예 8> 필름의 시차 주사 열량 (DSC) 분석

[145] 본 실험에 사용된 PEO 및 POX의 압출된 QRODF의 물리적 상태를 결정하기 위해 시차 주사 열량 분석(DSC)을 수행하였다. DSC를 통해 가공 방법이 제제, 물질 및 순수한 약물의 결정도에 미치는 영향을 확인할 수 있다. 시차 주사 열량계(Differential Scanning Calorimetry; DSC, 200, F3 Maia, NETZSCH, Germany)를 사용하여 ARP, PEO, POX, 시트릭산 및 QRODF의 열역학적 특성을 분석하였다. 모든 측정은 5°C 내지 250°C에서 10°C/min의 스캐닝 속도로 수행되었다.

[146] 도 4는 본 발명의 일 실험예에 따라 수행된 시차 주사 열량 분석 결과로, 이를 참조하면, PEO와 POX는 각각 67.7°C와 54.6°C에서 용융 피크를 나타냈다. POX를 PEO 기반 필름에 첨가함으로써 실시예 9(F3-4)의 흡열 피크가 67.7°C에서 65°C로 이동하여, POX가 프린트된 혼합물의 녹는점 조절에 미치는 영향을 나타내었다.

[147] 또한, ARP의 용점 피크는 F3-4의 스펙트럼에서 사라져서, ARP의 결정성이 QRODF에서 완전히 비정질 상태로 변화될 수 있음을 확인할 수 있다.

[148]

[149] <실험예 9> 분말형 X-선 회절 (PXRD) 분석

[150] QRODF, PEO, POX, 시트릭산 및 순수한 ARP를 포함한 각 시료의 PXRD 패턴을 40kV 전압 및 150mA 전류에서 Cu-K 방사선을 이용한 분말형 X-선 회절계 (D/max-2500V/PC, Rigaku, Japan)로 분석하였다. 시료는 1s/scan의 속도로 5°에서 60°로 0.02°씩 증가하며 스캔되었다.

[151] 도 5는 본 발명의 일 실험예에 따라 수행된 X-선 회절 분석 결과로, 이를 참조하면, 순수한 ARP의 PXRD 패턴은 20.28°, 22.00°, 및 24.78°에서 고 강도의 많은 특징적인 피크를 나타내어, ARP는 본질적으로 결정성이 높음을 나타냈다. 하지만, ARP의 특징적인 피크는 실시예 9(F3-4)의 패턴에서 사라져, ODF에서 약물 결정의 비정질 상태로의 전환을 나타내었다. 이 결과는 DSC 분석 결과를 뒷받침한다.

[152]

[153] <실험예 10> 필름의 의약 활성성분의 용해도 평가

[154] 아리피프라졸의 용출률을 확인하기 위해, pH 1.2 액 (37°C, 500 mL)에서 미국 약전(USP) II (패들법, 속도 50rpm)에 따라 용출시험기(D-TWELVE, DCM, Seoul, Korea)를 사용하여 1시간 동안 용출시험을 수행하였으며, 3회 반복 수행하였다. 시간대 별로 시료를 채취하고 전 처리한 후, 고성능 액체크로마토그래피로 용출률을 분석하였다.

[155] 도 6 및 하기 표 10은 본 발명의 일 실험예에 따른 구강붕해필름의 약물 방출 정도를 평가한 결과로, 이를 참조하면, 실시예 6(QR-ODF-6)의 약물 방출은 5분에 40.13%에 도달하고 60분 후에 92.91%에 도달하는 것으로 나타났다.

[156] 제제로부터 약물 방출의 최대 달성을 얻기 위해, 시트릭산을 사용하여 pH 값을 조절하고 아리피프라졸의 용해 속도를 제어하였다. 그 결과, 제제에 시트릭산의 혼입은 아리피프라졸의 용해 속도를 5분에서 71.14% 내지 85.40%로, 60분에서 94.22% 내지 99.19%로 상당히 증가시킬 수 있었다. 따라서, 시트릭산을 함유하는 구강붕해필름은 아리피프라졸의 동역학적으로 빠른 용출을 하게 함을 확인할 수 있다.

[157] [표10]

시간 (min)	Drug release (Mean% $\pm$ SD)					
	QR-ODF6 (실시예 6)	QR-ODF7 (실시예 7)	QR-ODF8 (실시예 8)	QR-ODF9 (실시예 9)	QR-ODF10 (실시예 10)	Aripiprazole Refernce drug
1	3.41 $\pm$ 0.55	16.14 $\pm$ 2.36	52.55 $\pm$ 3.58	43.23 $\pm$ 3.28	55.18 $\pm$ 2.60	10.94 $\pm$ 2.17
5	40.13 $\pm$ 2.38	85.40 $\pm$ 4.48	76.90 $\pm$ 1.66	73.87 $\pm$ 7.42	71.14 $\pm$ 2.24	27.76 $\pm$ 3.63
10	57.19 $\pm$ 0.64	90.60 $\pm$ 7.65	82.55 $\pm$ 3.32	83.06 $\pm$ 4.42	78.14 $\pm$ 2.18	35.11 $\pm$ 4.68
15	87.80 $\pm$ 7.40	95.12 $\pm$ 2.67	85.76 $\pm$ 5.78	89.64 $\pm$ 0.52	81.66 $\pm$ 1.90	32.87 $\pm$ 4.06
30	92.10 $\pm$ 5.38	95.48 $\pm$ 3.62	90.57 $\pm$ 5.82	92.53 $\pm$ 0.27	87.30 $\pm$ 0.17	36.85 $\pm$ 5.38
45	92.99 $\pm$ 4.91	95.03 $\pm$ 2.95	94.86 $\pm$ 2.33	92.82 $\pm$ 1.19	93.04 $\pm$ 7.06	43.33 $\pm$ 8.53
60	92.91 $\pm$ 4.67	99.19 $\pm$ 1.77	94.87 $\pm$ 1.12	93.20 $\pm$ 1.83	94.22 $\pm$ 3.79	43.06 $\pm$ 7.05

[158]

[159] <실험예 11> QR코드의 인식평가

[160] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 QRODF 이미지로, 이를 참조하면, 필름은 30×30mm이고 22.3×22.3mm의 QR 코드로 설계되었다. 상기 필름은 압출된 폴리머로부터 성공적으로 수득되었고, QR 코드는 상기 필름상에 설계되었다.

[161] QR 코드가 적용된 구강붕해필름에 있는 QR 코드를 스마트폰으로 인식하여 인식이 되는지를 확인하였다. 상기 필름의 QR 코드는 스마트폰의 QR 스캐닝

어플리케이션을 사용하여 읽었다. 본 실험예에서 QR Code reader (v. 2.1, NAKAYUBI Corp) 및 카메라 앱 (iPhone X, Apple Co.)이 사용되었다.

[162] 그 결과, QR 코드가 적용된 구강붕해필름에 있는 QR코드는 정상적으로 인식이 되어 스마트폰에 정보가 표기되는 것을 확인할 수 있었다. 이는 QR 코드가 구강붕해필름에 정확하게 적용이 되었다는 것을 의미한다.

[163]

[164] <실시예 11> 팔리페리돈을 포함하는 구강붕해필름 제조 및 분석

[165] 상기 실험예는 실시예 3을 기반으로 한 처방이다. 여기에 활성성분만을 달리하여, 아리피프라졸 대신 팔리페리돈(paliperidone) 또는 팔리페리돈 팔미테이트(paliperidone palmitate)를 사용하여 상기 실시예에 따른 방법으로 구강붕해필름을 제조하였다 (도 8, 및 9). 약물 성분에 따라 녹는점이 다르므로, 압출온도는 적절하게 조절되었다.

[166] 실시예 10의 처방에 따라 필름을 제조한 결과, 하기 표 11과 같은 약물방출양상을 나타내었다. (각각 3회 실시)

[167] [표11]

시간 (min)	Drug release (Mean% $\pm$ SD)	
	QR-ODF-PAL (팔리페리돈)	QR-ODF-PP (팔리페리돈 팔미테이트)
1	40.13 $\pm$ 9.83	0 $\pm$ 0
5	56.77 $\pm$ 8.94	20.33 $\pm$ 10.08
10	72.79 $\pm$ 11.19	38.99 $\pm$ 14.56
15	83.21 $\pm$ 9.26	58.93 $\pm$ 6.33
30	92.63 $\pm$ 17.66	65.31 $\pm$ 5.11
45	92.69 $\pm$ 12.89	73.81 $\pm$ 12.30
60	93.10 $\pm$ 11.97	82.81 $\pm$ 8.71

[168] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 즉, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다.

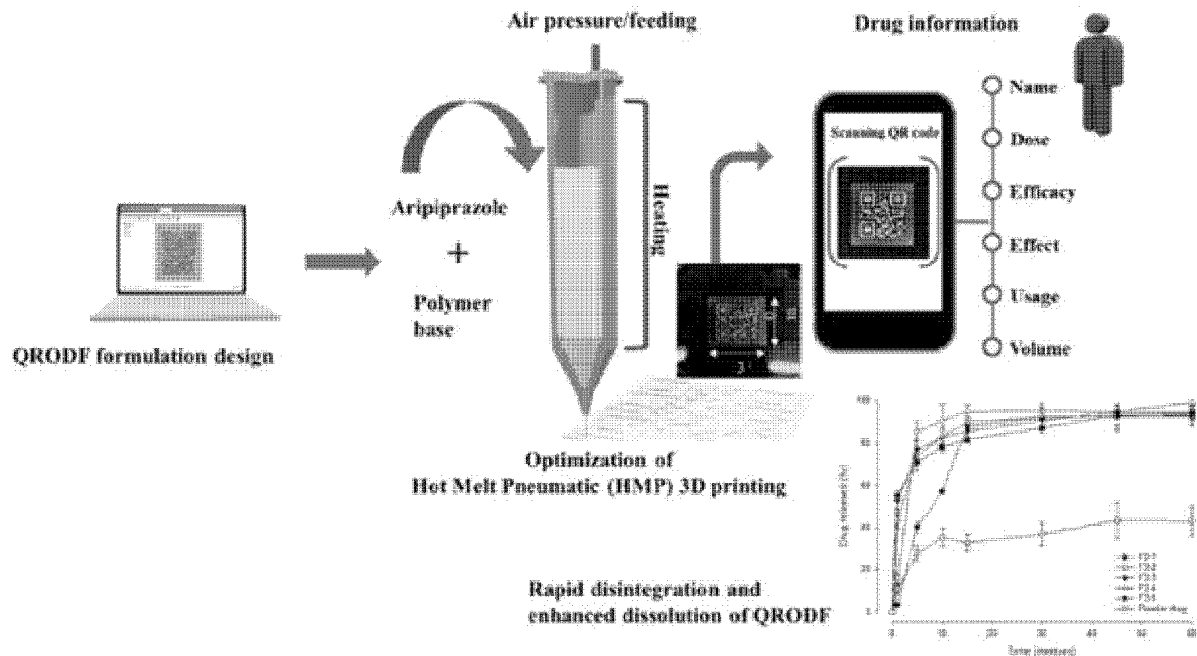
청구범위

- [청구항 1] 아리피프라졸(aripiprazole), 팔리페리돈(paliperidone) 또는 팔리페리돈 팔미테이트(paliperidone palmitate)에서 선택되는 항정신제 약물, 필름 형성체로서 폴리에틸렌옥사이드, 가용화제로서 폴록사머, 및 산도조절체로서 시트릭산을 포함하며, 환자 정보, 약물 정보 또는 상기 정보가 포함된 인터넷상 파일 주소(URL)를 포함하는 QR 코드가 표지된 것을 특징으로 하는, QR 코드가 적용된 구강붕해필름.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서, 상기 약물, 폴리에틸렌옥사이드, 폴록사머 및 시트릭산은, 1 : 10 : 1 : (0.1~0.2)의 질량비로 포함되는 것을 특징으로 하는, QR 코드가 적용된 구강붕해필름.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서, 상기 구강붕해필름은, 200 내지 230 μ m의 두께인 것을 특징으로 하는, QR 코드가 적용된 구강붕해필름.
- [청구항 4] 제 1 항에 있어서, 상기 구강붕해필름은, 4 내지 6 MPa의 인장강도를 가지는 것을 특징으로 하는, QR 코드가 적용된 구강붕해필름.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서, 상기 구강붕해필름은, 구강에서 15 내지 25초 이내에 붕해되는 것을 특징으로 하는, QR 코드가 적용된 구강붕해필름.
- [청구항 6] 제 1 항에 있어서, 상기 환자 정보 또는 약물 정보는, 환자의 연령, 성별, 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 처방 약물 종류, 약물에 대한 민감도, 복용량, 복용시간, 복용기간, 및 복용방법으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, QR 코드가 적용된 구강붕해필름.
- [청구항 7] 제 1 항에 있어서, 상기 구강붕해필름은, QR 코드 리더 기능을 가진 기기로 상기 QR 코드를 인식하여 상기 환자 정보 및/또는 약물 정보를 확인할 수 있는 것을 특징으로 하는, QR 코드가 적용된 구강붕해필름.
- [청구항 8] 아리피프라졸(aripiprazole), 팔리페리돈(paliperidone) 또는 팔리페리돈 팔미테이트(paliperidone palmitate)에서 선택되는 항정신제 약물, 필름

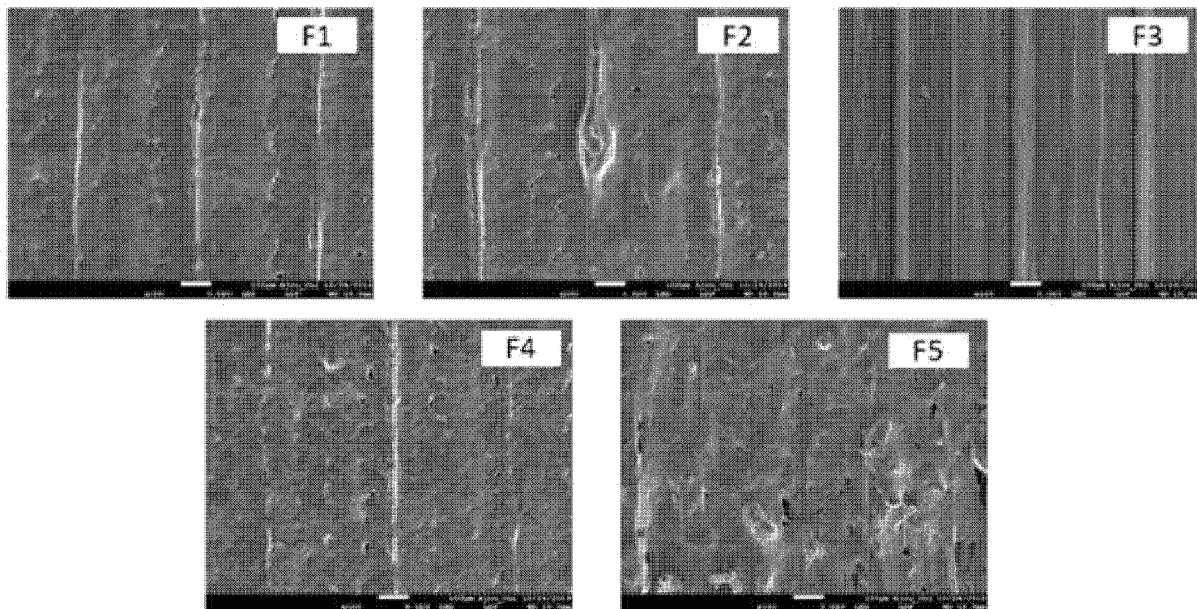
형성제로서 폴리에틸렌옥사이드, 가용화제로서 폴록사머, 및 산도조절제로서 시트릭산을 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계; 및 상기 제조된 혼합물을 3D 프린터 압출기에 로딩하고 용융·압출시켜 구강붕해필름을 형성하며, 이와 동시에 환자 정보, 약물 정보 또는 상기 정보가 포함된 인터넷상 파일 주소(URL)를 포함하는 QR 코드를 상기 구강붕해필름 상에 생성하는 단계;를 포함하는, QR 코드가 적용된 구강붕해필름 제조방법.

- [청구항 9] 제 8 항에 있어서,
상기 구강붕해필름은,
290 내지 360kPa 공압 및 110 내지 150°C의 압출온도에서 핫멜트공압(hot melt pneumatic, HMP) 방식의 3D 프린터로 제조되는 것을 특징으로 하는, QR 코드가 적용된 구강붕해필름 제조방법.
- [청구항 10] 제 8 항에 있어서,
상기 폴록사머는,
상기 폴리에틸렌옥사이드 100 중량부에 대하여, 10 중량부로 혼합되는 것을 특징으로 하는, QR 코드가 적용된 구강붕해필름 제조방법.
- [청구항 11] 제 8 항에 있어서,
상기 시트릭산은,
상기 혼합물 전체 100 중량부에 대하여, 1 내지 2 중량부로 혼합되어 상기 구강붕해필름이 pH 5 내지 7로 제조되는 것을 특징으로 하는, QR 코드가 적용된 구강붕해필름 제조방법.
- [청구항 12] 제 8 항에 있어서,
상기 약물, 폴리에틸렌옥사이드, 폴록사머 및 시트릭산은,
1 : 10 : 1 : (0.1~0.2)의 질량비로 혼합되는 것을 특징으로 하는, QR 코드가 적용된 구강붕해필름 제조방법.
- [청구항 13] 제 8 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따라 제조된 QR 코드가 적용된 구강붕해필름.

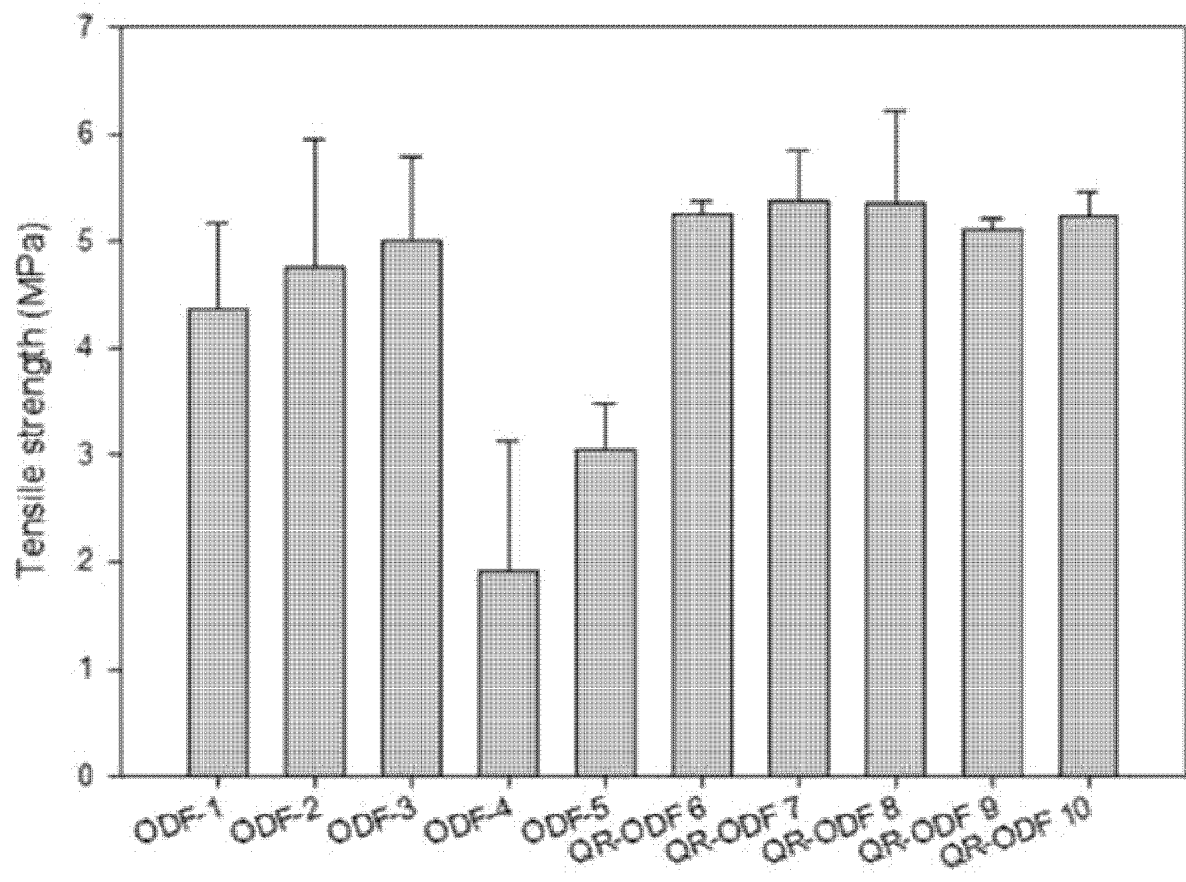
[도1]



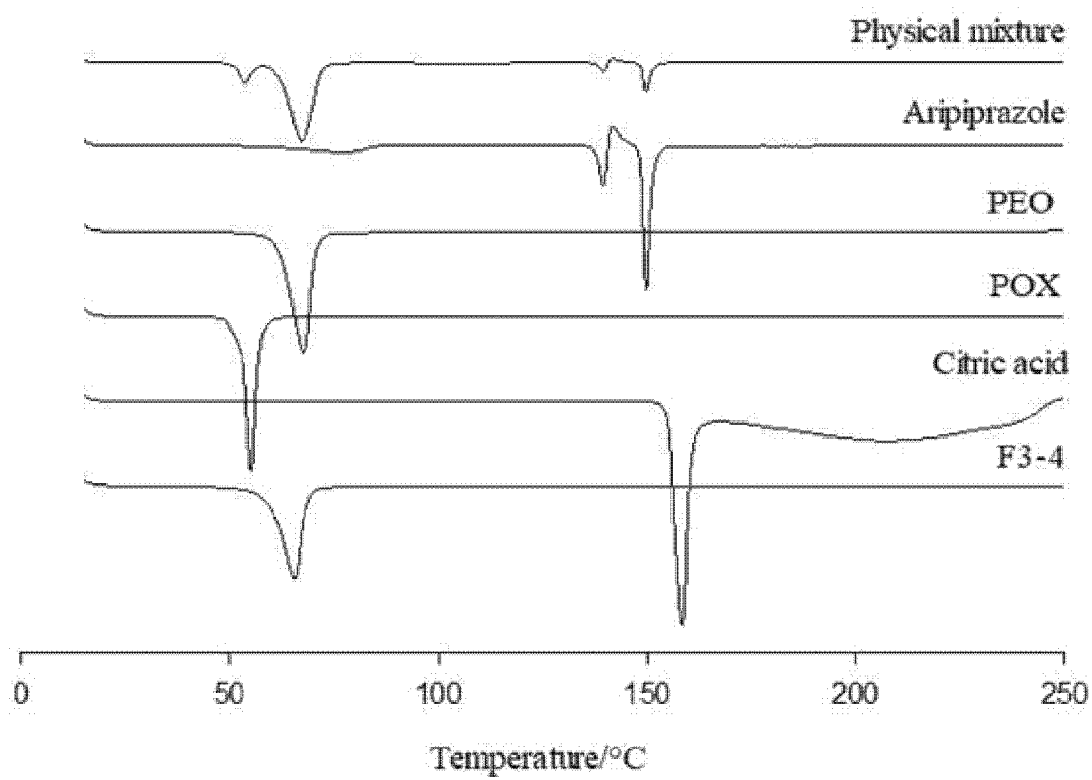
[도2]



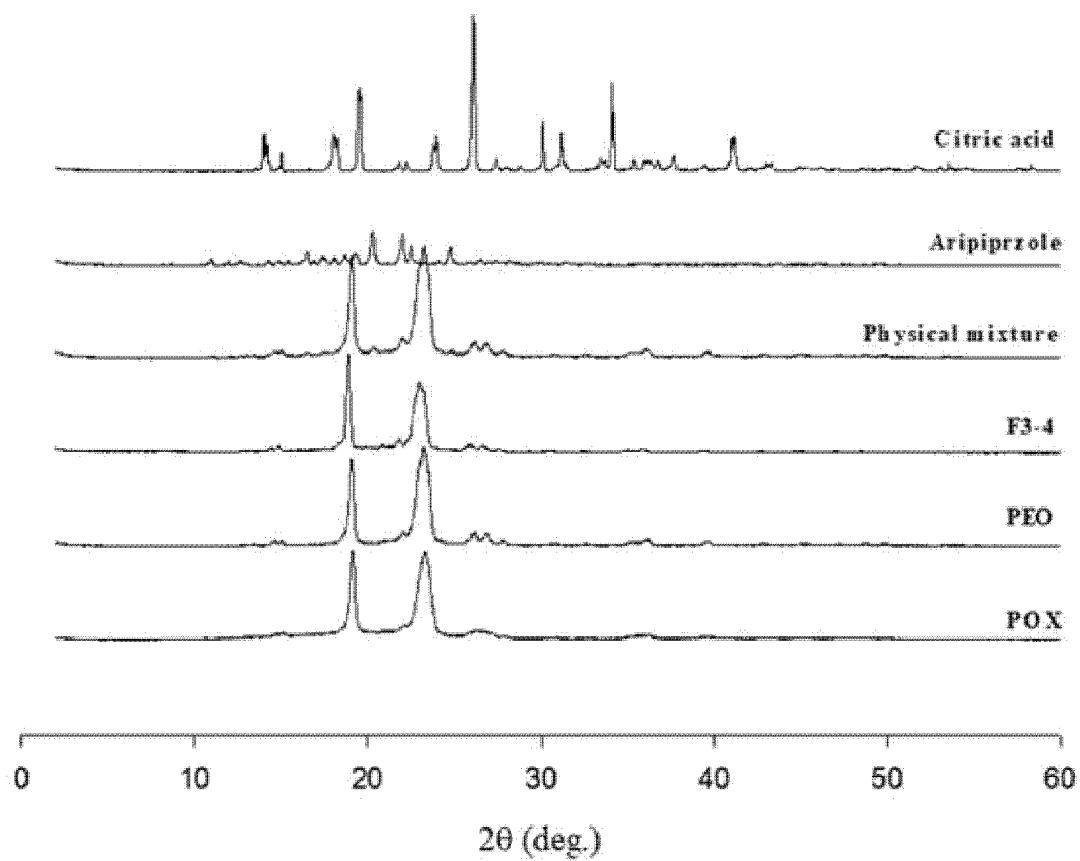
[도3]



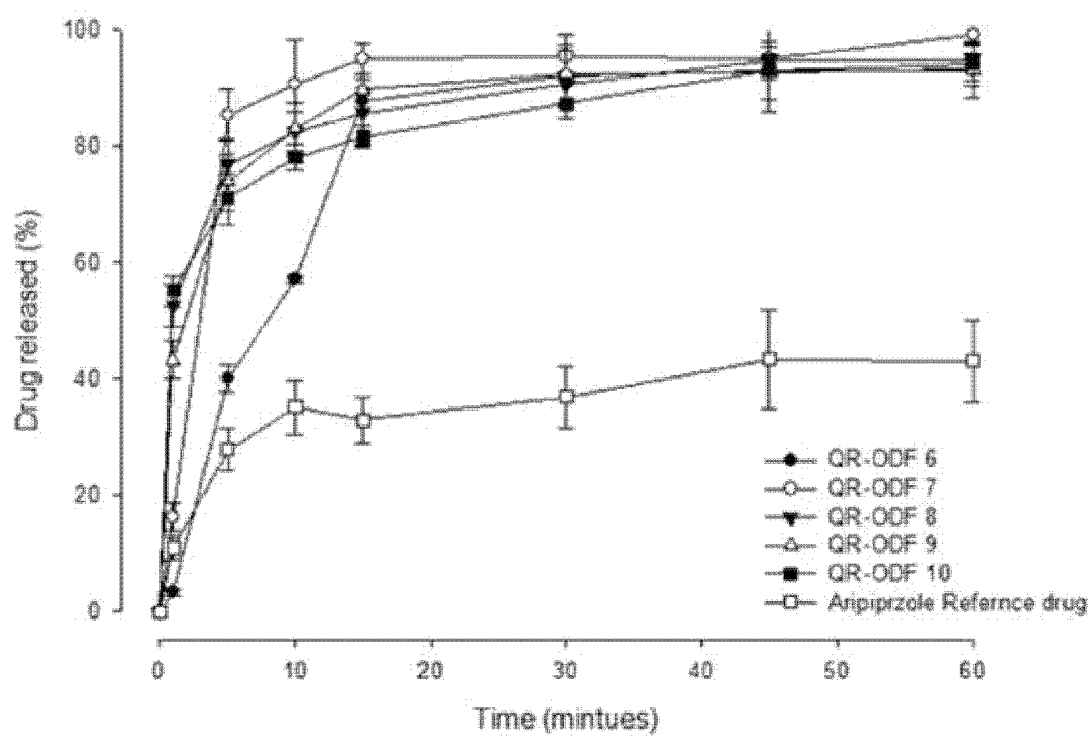
[도4]



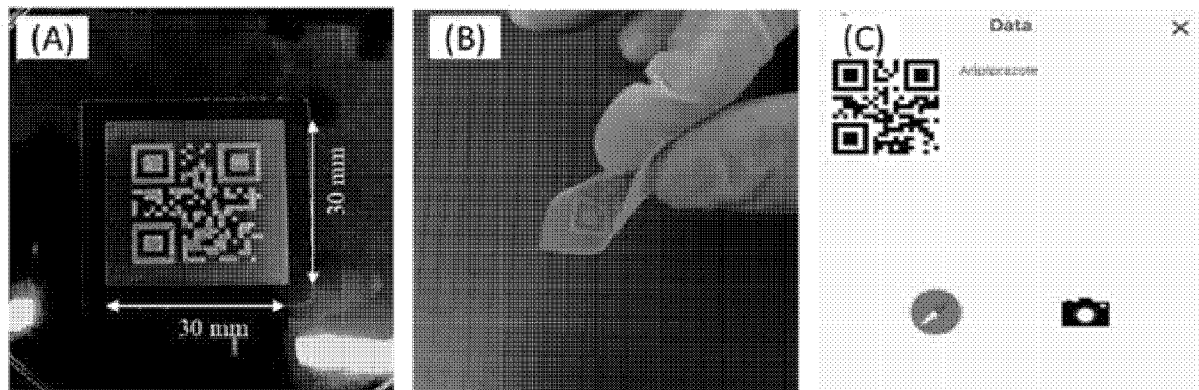
[도5]



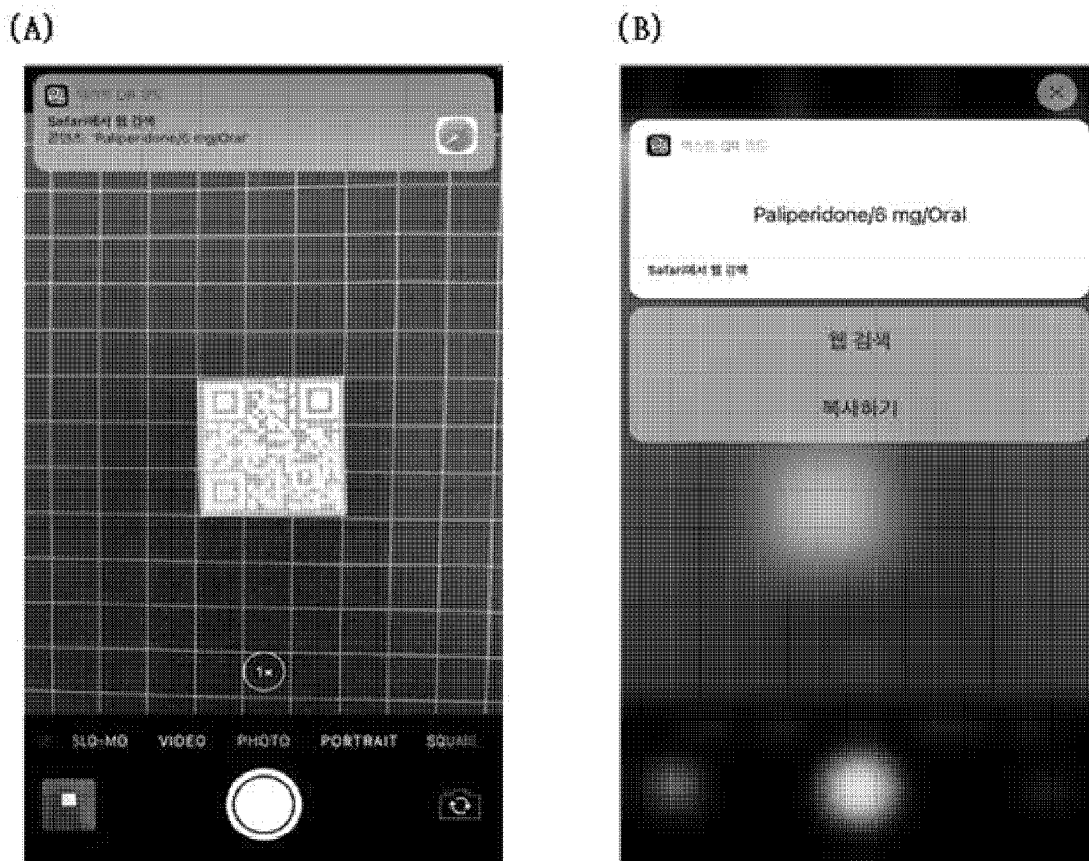
[도6]



[도7]

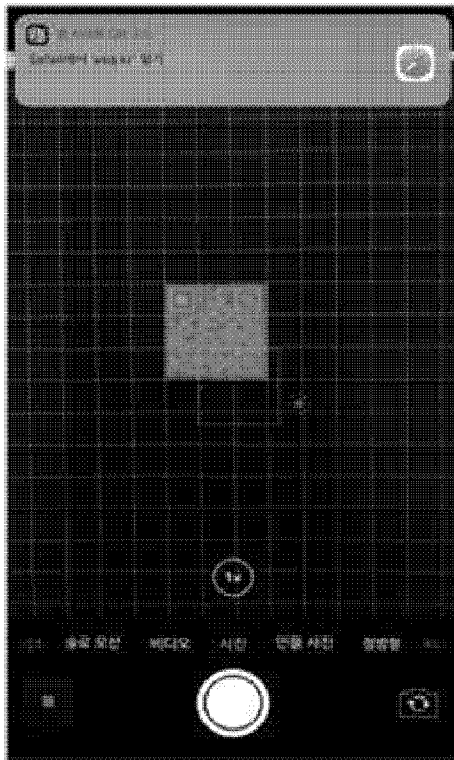


[도8]

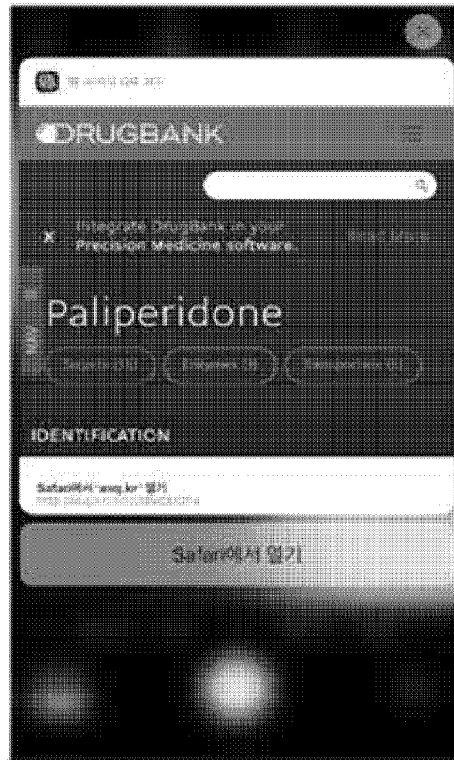


[도9]

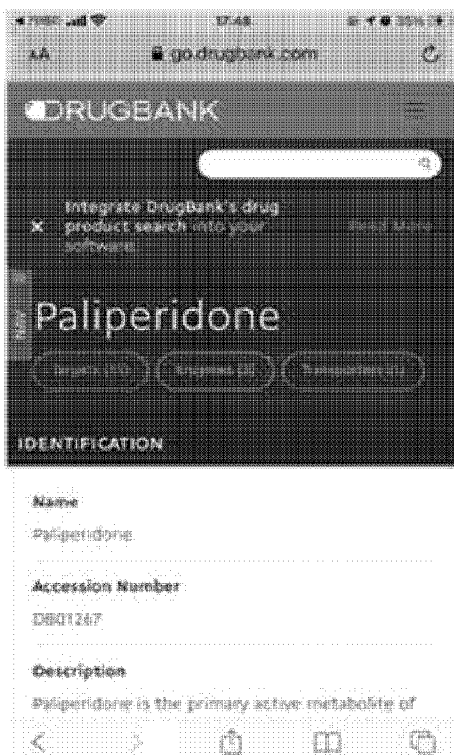
(A)



(B)



(C)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/000559

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 9/00(2006.01)i; A61K 47/34(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/12(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i; G06K 19/06(2006.01)i; G16H 20/10(2018.01)i; B33Y 80/00(2015.01)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 9/00(2006.01); A61K 31/05(2006.01); A61K 47/34(2006.01); A61K 9/70(2006.01); A61P 3/10(2006.01)		
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: 아리피프라졸(aripiprazole), 팔리페리돈(paliperidone), 항정신성 약물 (antipsychotic drug), 폴리에틸렌옥사이드(polyethylene oxide), 폴록사머(poloxamer), 시트릭산(citric acid), QR 코드(QR code), 약물 정보(drug information), 환자 정보(patient information), 3D 프린팅(3D printing)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LEE, B.-J. et al. Designing a Quick Response (QR)-Coded Orodispersible Film Using 3D Printing Technology. In: AAPS. 25 October 2020, poster no. 895458. <URL:https://virtual.aaps.org/aaps/2020/eposters/305316/beam-jin.lee.designing.a.quick.response.28qr29-coded.oro-dispersible.film.using.html?f=listing%3D1%2Abrowseby%3D7%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Aspeaker%3D668053%2Ace_id%3D1810%2Amarker%3D1107>. See Method and Result sections.	1-13
Y	SONG, D. et al. Preparation and Characterization of URL-Recognizing Orodispersible 3D Printing Film. In: 2020 International Conference of The Korean Society of Pharmaceutical Sciences and Technology. 19 November-20 November 2020, poster no. DDD-4, pp. 222 and 223. See page 222.	1-13
Y	CHO, H.-W. et al. Orodispersible polymer films with the poorly water-soluble drug, olanzapine: Hot-melt pneumatic extrusion for single-process 3D printing. Pharmaceutics. 2020, vol. 12, thesis no. 692, pp. 1-16. See abstract; pages 3 and 4; figure 1; and tables 3 and 4.	1-13
☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 13 April 2022		Date of mailing of the international search report 14 April 2022
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/000559**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RAUTAMO, M. et al. Benefits and prerequisites associated with the adoption of oral 3d-printed medicines for pediatric patients: A focus group study among healthcare professionals. <i>Pharmaceutics</i> . 05 March 2020, vol. 12, pp. 1-11. See entire document.	1-13
A	KR 10-1407922 B1 (SEOUL PHARMA. CO., LTD.) 17 June 2014 (2014-06-17) See entire document.	1-13
A	US 2020-0016092 A1 (CURE PHARMACEUTICAL) 16 January 2020 (2020-01-16) See entire document.	1-13
X	OH, B.-C. et al. Preparation and evaluation of identifiable quick response (QR)-coded orodispersible films using 3D printer with directly feeding nozzle. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> . 2020, no. 584, thesis no. 119405, pp. 1-7. See abstract; pages 2-7; figure 7; and tables 2, 4 and 5. * This document is a document declaring non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty by the applicant in an earlier national application.	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/000559

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-1407922	B1	17 June 2014	CN	105873572	A	17 August 2016
				EP	3069716	A1	21 September 2016
				US	2016-0279071	A1	29 September 2016
				WO	2015-072684	A1	21 May 2015
US	2020-0016092	A1	16 January 2020	AU	2019-302664	A1	04 February 2021
				CA	3106167	A1	16 January 2020
				CN	112996487	A	18 June 2021
				EP	3820444	A1	19 May 2021
				JP	2021-531332	A	18 November 2021
				KR	10-2021-0033489	A	26 March 2021
				SG	11202100241	A	25 February 2021
				WO	2020-014431	A1	16 January 2020

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/00(2006.01)i; A61K 47/34(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/12(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i; G06K 19/06(2006.01)i; G16H 20/10(2018.01)i; B33Y 80/00(2015.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/00(2006.01); A61K 31/05(2006.01); A61K 47/34(2006.01); A61K 9/70(2006.01); A61P 3/10(2006.01) 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: 아리피프라졸(aripiprazole), 팔리페리돈(paliperidone), 항정신성 약물(antipsychotic drug), 폴리에틸렌옥사이드(polyethylene oxide), 플록사머(poloxamer), 시트릭산(citric acid), QR 코드(QR code), 약물 정보(drug information), 환자 정보(patient information), 3D 프린팅(3D printing)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	LEE, B.-J. 등, 'Designing a Quick Response (QR)-Coded Orodispersible Film Using 3D Printing Technology', In: AAPS, 2020.10.25, 포스터 번호 895458, <URL:https://virtual.aaps.org/aaps/2020/eposters/305316/beom-jin.lee.designing.a.quick.response.28qr29-coded.rodispersible.film.using.html?f=listing%3D1%2Abrowseby%3D7%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Aspeaker%3D668053%2Ace_id%3D1810%2Amarker%3D1107> Method, Result 섹션	1-13
Y	SONG, D. 등, 'Preparation and Characterization of URL-Recognizing Orodispersible 3D Printing Film', In: 2020 한국약제학회 국제 학술대회, 2020.11.19-11.20, 포스터 번호 DDD-4, 222, 223 페이지 페이지 222	1-13
Y	CHO, H.-W. 등, 'Orodispersible polymer films with the poorly water-soluble drug, olanzapine: Hot-melt pneumatic extrusion for single-process 3D printing', Pharmaceutics, 2020, 12권, 논문 번호 692, 1-16 페이지 초록; 페이지 3, 4; 도면 1; 표 3, 4	1-13
A	RAUTAMO, M. 등, 'Benefits and prerequisites associated with the adoption of oral 3d-printed medicines for pediatric patients: A focus group study among healthcare professionals', Pharmaceutics, 2020.03.05, 12권, 1-11 페이지 전체 문헌	1-13
☒ 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 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 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 2022년04월13일(13.04.2022)		국제조사보고서 발송일 2022년04월14일(14.04.2022)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-1407922 B1 (주식회사 서울제약) 2014.06.17 전체 문헌	1-13
A	US 2020-0016092 A1 (CURE PHARMACEUTICAL) 2020.01.16 전체 문헌	1-13
X	OH, B.-C. 등, 'Preparation and evaluation of identifiable quick response (QR)-coded orodispersible films using 3D printer with directly feeding nozzle', International Journal of Pharmaceutics, 2020, 584권, 논문 번호 119405, 1-7 페이지 초록; 페이지 2-7; 도면 7; 표 2, 4, 5 ※ 위 문헌은 선국내출원에서 출원인에 의해 `신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임	1-13

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1407922 B1	2014/06/17	CN 105873572 A	2016/08/17
		EP 3069716 A1	2016/09/21
		US 2016-0279071 A1	2016/09/29
		WO 2015-072684 A1	2015/05/21
US 2020-0016092 A1	2020/01/16	AU 2019-302664 A1	2021/02/04
		CA 3106167 A1	2020/01/16
		CN 112996487 A	2021/06/18
		EP 3820444 A1	2021/05/19
		JP 2021-531332 A	2021/11/18
		KR 10-2021-0033489 A	2021/03/26
		SG 11202100241 A	2021/02/25
		WO 2020-014431 A1	2020/01/16