

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 4월 30일 (30.04.2020)



(10) 국제공개번호
WO 2020/085809 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2019/014036

(22) 국제출원일:

2019년 10월 24일 (24.10.2019)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2018-0127643 2018년 10월 24일 (24.10.2018) KR

(71) 출원인: 에스케이케미칼 주식회사 (SK CHEMICALS CO., LTD.) [KR/KR]; 13494 경기도 성남시 분당구 판교로 310, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 최원재 (CHOI, Wonjae); 13494 경기도 성남시 분당구 판교로 310, Gyeonggi-do (KR). 김남호 (KIM, Namho); 13494 경기도 성남시 분당구 판교로 310, Gyeonggi-do (KR). 안혜지 (AHN, Hyeji); 13494 경기도 성남시 분당구 판교로 310, Gyeonggi-do (KR). 유현승 (YOO, Hunseung); 13494 경기도 성남시 분당구 판교로 310, Gyeonggi-do (KR). 유종수 (YOO, Jong-su); 13494 경기도 성남시 분당구 판교로 310, Gyeonggi-do (KR). 박여진 (PARK, Yeo-Jin); 13494 경기도 성남시 분당구 판교로 310, Gyeonggi-do (KR). 김성혁 (KIM, Sung-Hyuk); 13494 경기도 성남시 분당구 판교로 310, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인 필앤온지 (PHIL & ONZI INT'L PATENT & LAW FIRM); 06643 서울시 서초구 서초중앙로 36, 3층, 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, 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, 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 국내 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).

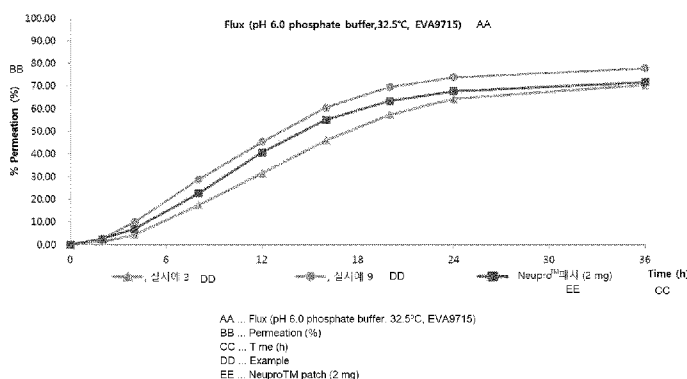
공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

— 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(54) Title: NON-CRYSTALLINE ROTIGOTINE-CONTAINING COMPOSITION AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭: 비결정 로티고틴 함유 조성물 및 이의 제조 방법



(57) Abstract: The present invention provides a composition comprising rotigotine with stability secured therefor, a patch comprising the composition, and a method for stabilization of rotigotine. Specifically, the present invention provides a rotigotine-containing patch which has no or beneficial effects on the skin permeation rate of rotigotine while being able to secure the above-mentioned stability as prepared into a patch formulation, and a preparation method therefor.

(57) 요약서: 본 발명은 안정성이 확보된 로티고틴 함유 조성물, 이러한 조성물을 포함하는 패치 및 로티고틴을 안정화하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 패치 제형으로 제조함에 있어, 로티고틴의 피부 투과 속도에 영향을 미치지 않거나 또는 바람직한 영향을 미치면서 동시에, 전술한 안정성을 확보할 수 있는 로티고틴 함유 패치 및 이의 제조 방법을 제공한다.



WO 2020/085809 A1

명세서

발명의 명칭: 비결정 로티고틴 함유 조성물 및 이의 제조 방법 기술분야

- [1] 본 발명은 비결정 로티고틴을 안정하게 포함하는 조성물, 이러한 조성물을 포함하는 패취, 및 이러한 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 로티고틴은 파킨슨병, 파킨슨 플러스 증후군, 우울증 및 하지불안 증후군의 치료에 유용할 뿐만 아니라, 도파민성 뉴런 손실의 치료 또는 예방에도 유용하다고 알려져 있다. 이러한 로티고틴 함유 의약품은 경피 치료 시스템(transdermal therapeutic system; TTS), 패치(patch), 데포 형태(depot form) 등으로 투여될 수 있다고 알려져 있다.
- [3] 구체적으로, WO 94/07468은 본질적으로 연속 상으로서 소수성 고분자 물질에 의해 형성되고, 거기에 포함된 친수성 상을 분산시키며, 약물 및 수화된 실리카를 주로 포함하는 2상(two-phase) 매트릭스에 활성 물질로서 로티고틴 염산염을 포함하는 TTS를 개시하고 있다. 상기 실리카는 친수성 염과 함께 TTS의 최대 가능 함량(maximum possible loading)을 높인다고 한다. 또한, WO 94/07468의 제형은 주로 추가적 소수성 용매, 침투 촉진 물질(permeation promoting substances), 분산제(dispersing agent) 및 특히, 친유성 고분자 상에 활성 성분의 수용액을 유화시키는데 필요한 유화제(emulsifier)를 함유한다. 그러나, 이러한 시스템은 만족할만한 약물 혈장 농도를 제공하지 못하였다.
- [4] 한편, WO 99/49852는 불활성인 백킹층(backing layer), 유효량의 로티고틴 또는 로티고틴 염산염을 포함하는 자가 접착성 매트릭스 층 및 사용하기 전 제거되는 보호 필름(protective film)을 포함한 TTS를 개시한다. 상기 매트릭스 시스템은 아크릴레이트(acrylate) 또는 실리콘(silicone)에 기초한 비수성 고분자 접착 시스템으로 이루어진다.
- [5] 한편, 이러한 로티고틴은 결정다형 형태 I, 형태 II 등의 여러 형태로 존재할 수 있으며, 조성물 내에서 결정다형이 변하기도 하고, 또 결정으로 석출하기도 하는 등 매우 불안정하다고 알려져 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 따라서 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 안정성이 확보된 로티고틴 함유 조성물, 이러한 조성물을 포함하는 패취 및 로티고틴을 안정화하는 방법을 제공하는 것이다.
- [7] 특히, 패취 제형으로 제조함에 있어 로티고틴의 피부 투과 속도에 영향을 미치지 않거나 또는 바람직한 영향을 미치면서 동시에, 전술한 안정성을 확보할 수 있는 로티고틴 함유 패취 및 이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [8] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 실리콘계 점착제의 외부상에, 로티고틴과 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 혼합물을 내부상으로 포함하는, 로티고틴 함유 고체 분산물을 제공한다.
- [9] 본 발명은 또한 외부상을 형성하는 실리콘계 점착제 용액에, 내부상을 형성하는 로티고틴 및 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 혼합 용액을 분산시킨 후, 이를 건조하는 (바람직하게는, 상대적으로 낮은 온도, 예를 들어, 90°C 내지 100°C에서 건조하는) 것을 포함하는, 실리콘계 점착제 내에서 로티고틴을 안정화하는 방법을 제공한다.
- [10] 국제특허출원 공개번호 WO 2011/076879의 경우 폴리비닐피롤리돈을 이용하여 로티고틴의 안정성이 개선된 조성물 및 패취 제형을 제공하고자 하였다. 그러나, 폴리비닐피롤리돈을 사용할 경우 안정성을 확보하기 위하여서는 건조 온도를 높여야 하는데, 이 경우 로티고틴이 분해하여 유연물질이 많이 생성될 우려가 있으며, 특히, 분산액에서의 혼합 균일성을 유지하기 어려워 층분리 현상이 발생할 우려가 있다.
- [11] 그에 반해, 본 발명의 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체를 안정성 개선을 위한, 특히, 결정방지를 위한 가용화제로 사용하는 경우에는 첫째, 건조시키기 전 최종 분산액의 혼합 균일성 확보가 용이하고, 최종 분산액 제조 후 분산액 내에서의 로티고틴 안정성이 우수하며 (혼합 안정성 및 유연물질 발생에 대한 안정성), 특히 층분리가 발생하지 않아 보다 오랜 시간 동안 패취 제조에 사용이 가능하다. 둘째, 건조 온도가 낮은 경우에서도 안정성이 뛰어난 조성물 및 패취를 제조할 수 있으며, 이를 통해 높은 온도에서 건조할 때 발생 가능한 유연물질의 생성을 억제하고, 패취 제조에 사용되는 필름의 연화 현상을 방지할 수 있다. 또한, 셋째로, 상기의 조건을 만족시켜 제조한 패취의 경우 매우 뛰어난 안정성을 나타낸다.
- [12] 이러한 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체로는 USP-NF, PhEur 또는 BP 공정서에 copovidone으로 수록된 규격에 적합한 공중합체를 사용할 수 있으며, 예를 들어, Kolidone® (BASF) VA64 Fine, Plasdone® S630 등이 사용될 수 있다.
- [13] 본 발명에 있어, 상기 로티고틴으로는 로티고틴 유리염기 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 사용될 수 있으며, 예를 들어, 염산, 황산, 인산, 질산 등의 산성염이 사용될 수 있다.
- [14] 바람직하게, 본 발명에 있어 분산물 내에 포함되는 로티고틴과 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 혼합 중량비는 9:6 내지 9:12 (로티고틴: 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체)이며, 더욱 바람직하게, 상기 혼합 중량비는 9:8 내지 9:12이다. 로티고틴 대 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 중량비가 약 9:8 이상일 경우에는 건조 온도에 상관없이 안정성이 유지되는 건조물을 제조할 수 있으며, 로티고틴

대 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 중량비가 약 9:6 내지 9:8 미만일 경우에는 안정성 확보 측면에서 건조 온도가 90 내지 100°C인 것이 바람직하다. 로티고틴의 염이 사용될 경우, 상기 중량비는 로티고틴 유리염기로 환산한 (즉, 감소한) 중량을 기준으로 공중합체와의 중량비를 계산한다.

- [15] 후술하는 바와 같이, 공중합체의 함량이 너무 높을 경우 로티고틴의 방출을 조절하기 어려울 수 있으며, 함량이 너무 낮을 경우에는 결정 석출 관련 안정성을 높이기 위하여 건조 온도를 올려야 하고, 올린 건조 온도 때문에 로티고틴 자체가 분해되어 유연물질이 생성될 우려가 있다. 본 발명의 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체는 낮은 건조 온도에서도 안정성이 유지된다는 장점이 있다.
- [16] 본 발명의 고체 건조 분산물에 있어, 외부상을 형성하는 실리콘계 점착제로는, 바람직하게, 아민 적합성(amine-compatible)실리콘 점착제가 사용될 수 있다. 예를 들어, 실리콘계 점착제로는 DOW CORNING 사의 BIO-PSA™ 7-4101, 7-4201, 7-4301, 7-4102, 7-4202, 7-4302, 7-4103, 7-4203, 7-4303, 7-4401, 7-4501, 7-4601, 7-4402, 7-4502, 7-4602, 7-4403, 7-4503, 7-4603, 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있으며, 보다 바람직하게, 상기 실리콘계 점착제는 BIO-PSA 7-4301, 7-4302, 7-4303, 7-4201, 7-4202, 7-4203, 7-4101, 7-4102, 7-4103 또는 이들의 혼합물이다.
- [17] 본 발명의 고체 건조 분산물은 선택적으로 항산화제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 항산화제로는 sodium metabisulfite, ascorbyl palmitate, DL-alpha-tocopherol, totocophero acetate, butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene, propyl gallate 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 바람직하게, 본 발명에 따른 항산화제로는 sodium metabisulfite, ascorbyl palmitate, DL-alpha-tocopherol, 또는 이들의 혼합물이 사용된다.
- [18] 본 발명에 따른 항산화제는 내부상에 포함되며, 예를 들어, 조제물(분산액)을 제조할 때부터 항산화제를 적절한 용매에 녹인 후 투입하는 방식으로 투입될 수 있다. 예를 들어, sodium metabisulfite는 10% 수용액, ascorbyl palmitate, 및 DL-alpha-tocopherol은 10% 에탄올 용액으로 제조하여 조제물에 투입하여 내부상에 혼합된다.
- [19] 앞서 언급한 바와 같이, 본 발명은 또한 외부상을 형성하는 실리콘계 점착제 용액에, 내부상을 형성하는 로티고틴 및 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 혼합 용액을 분산시킨 후, 이를 건조하는 것을 포함하는, 실리콘계 점착제 내에서 로티고틴을 안정화하는 방법을 제공한다.
- [20] 이러한 방법에 있어, 로티고틴과 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 중량비, 실리콘계 점착제 등은 앞서 언급한 바와 같다.
- [21] 본 발명에 따른 방법에 있어, 항산화제가 혼합되는 경우 내부상에 먼저 혼합되고 항산화제가 혼합된 내부상이 상기 외부상과 혼합되어 분산액을 형성하게 된다.

- [22] 본 발명의 상기 방법에 있어, 건조 온도는 90 내지 120°C이며, 바람직하게는 90 내지 100 °C이다. 로티고틴의 경우 100°C를 초과하는 온도로 처리될 경우 유연물질이 발생할 가능성이 있는데, 본 발명은 90 내지 100 °C의 낮은 온도로 건조하는 경우에도 안정성이 확보된 패취용 조성물을 제조할 수 있다. 특히, 약물의 불충분한 방출 등 여러 측면에서 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 함량을 줄일 필요가 있는데 본 발명에서는 로티고틴과 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 혼합 중량비가 9:6 내지 9:7의 낮은 사용량을 사용할 경우에도 90 내지 100°C의 낮은 온도로 건조하더라도 결정이 생성되지 않는 안정성이 우수한 패취용 조성물을 제조할 수 있다.
- [23] 로티고틴과 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 혼합 중량비가 9:6 내지 9:7일 경우, 건조 온도는 90 내지 100°C인 것이 바람직하다.
- [24] 본 발명의 상기 방법에 있어, 외부상을 형성하는 실리콘계 점착제 용액은 헵탄, 에틸 아세테이트, 톨루엔 또는 이들의 혼합물을 이용해 제조할 수 있으며, 내부상을 형성하는 로티고틴 및 공중합체 포함 혼합 용액은 에탄올, 에틸 아세테이트, 톨루엔 또는 이들의 혼합 용매를 이용하여 제조할 수 있다.
- [25] 본 발명은 또한 상기 고체 분산물을 포함하는 로티고틴 패취를 제공한다. 이러한 로티고틴 패취는 매트릭스의 성분과 대해 불활성인 백킹층; 로티고틴 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 자기-점착성 매트릭스층 (상기 고체 분산물에 해당함); 및 사용 전에 제거되는 보호층을 포함하는 경피 치료 시스템일 수 있다.
- [26] 상기 자기-점착성 매트릭스층은 항산화제를 추가로 포함할 수 있다.
- [27] 상기 백킹층 및 보호층(release liner)으로는 패취에 통상적으로 사용되는 물질들이 사용될 수 있으며, 예를 들어, 백킹층은 폴리올레핀, 특히 폴리에틸렌, 또는 폴리에스테르뿐만 아니라 폴리우레탄으로 구성될 수 있다. 또, 바람직하게, 폴리에틸렌 테레프탈레이트 필름과 같은 폴리에스테르 호일이 사용될 수 있다. 상기 백킹층은 알루미늄 박층을 포함할 수도 있다.
- [28] 보호층은 사용 직전에 제거되는 풀-오프층으로, 예를 들어, 폴리우레탄, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐리덴 클로라이드, 폴리프로필렌, 폴리카보네이트, 폴리스티렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트뿐만 아니라, 이에 상응하는 폴리머에 의해서 표면 코팅된 종이 사용될 수 있다. 바람직하게, 보호층으로는 단면(one-sided) 실리콘화된 폴리머 호일이 사용된다.

발명의 효과

- [29] 본 발명은 패취 조성물, 특히 실리콘계 점착제를 포함하는 조성물 내에서 로티고틴의 안정성이 확보되고, 적절한 경피 투과성을 가지는 로티고틴 함유 조성물 및 이러한 조성물을 포함하는 패취를 제공한다. 본 발명은 또한 실리콘계 점착제를 포함하는 조성물 내에서 로티고틴의 안정성을 확보하고, 적절한 경피

투과성을 나타낼 수 있는 경피 투여용 조성물의 제조 방법을 제공한다.

- [30] 특히, 로티고틴의 경우 100°C를 초과하는 온도로 처리될 경우 유연물질이 발생할 가능성이 있는데, 로티고틴과 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 혼합 중량비가 9:6 내지 9:7의 낮은 사용량을 사용할 경우에도 90 내지 100°C의 낮은 온도로 건조하는 경우에도 결정이 생성되지 않는 안정성이 우수한 패취용 조성물을 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [31] 도 1은 시판 중인 NeuproTM 패치 (2 mg), 실시예 3 및 실시예 9의 경피 투과 실험결과이다. 피부 대신 EVA 9715 막을 이용하여 경피 투과 실험을 수행한 결과이다.
- [32] 도 2는 시판 중인 NeuproTM 패치 (2 mg) 및 일부 실시예들의 경피 투과 실험결과이다. Hairless 마우스 피부를 이용하여 평가하였다.

발명의 실시를 위한 형태

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

[34]

[35] 비교예 1~12의 제조

- [36] 자기-점착성 폴리실록산 중합체로 이루어진 외부상 및 폴리비닐피롤리돈/약제 혼합물로 이루어진 내부상을 갖는 2-상 시스템을 제조하였다. 조제액은, 외부상의 자기-점착성 폴리실록산 점착제가 n-헵탄, 에틸 아세테이트, 또는 이의 혼합 용액으로 존재한다. Dow-Corning 사의 BIO-PSA 7-4301 (n-헵탄) 또는 BIO-PSA 7-4302 (에틸 아세테이트) 또는 이의 혼합액을 외부상으로 사용하였으며, 항산화제로 sodium metabisulfite (0.0006 중량%), ascorbyl palmitate (0.02 중량%), 또는 DL-alpha-tocopherol (0.05 중량%)을 적량 사용하였다. 내부상을 이루는 혼합물은 로티고틴 9중량%에 대해서 폴리비닐아세테이트 2중량 내지 12중량%로부터 선택된 양을 에탄올과 에틸 아세테이트의 2:5 혼합 용액 (14 중량%)에 적당한 온도에서 용해하여 제조하였다. 외부상과 내부상을 상온에서 혼합하여 균질한 분산액을 구성하였다. 제조한 2-상 시스템을 도포한 후 여러 온도 조건 (60°C, 80°C, 90°C, 100°C, 120°C)에서 건조하여 패취를 제조하였다.

[37]

[표1]

Sample No.	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6
로티고틴	9중량%	9중량%	9중량%	9중량%	9중량%	9중량%
폴리비닐피롤리돈 Kollidone® K-90 F	2중량%	4 중량%	6 중량%	8 중량%	10 중량%	12 중량%
에탄올/에틸아세테이트 (2:5 w/w)	14중량%	14 중량%	14중량%	14중량%	14중량%	14중량%
BIO-PSA 7-4301 (헵탄)	7-430189 중량%	7-430187 중량%	7-430185 중량%	7-430183 중량%	7-430181 중량%	7-430179 중량%
비고	헵탄 용매 사용, 각각의 비교예에 대하여 건조 온도를 달리하여 5조건 실시					

[38] [표2]

Sample No.	비교예 7	비교예 8	비교예 9	비교예 10	비교예 11	비교예 12
로티고틴	9중량%	9중량%	9중량%	9중량%	9중량%	9중량%
폴리비닐피롤리돈 Kollidone® K-90 F	2중량%	4 중량%	6 중량%	8 중량%	10 중량%	12 중량%
에탄올/에틸아세테이트 (2:5 w/w)	14중량%	14 중량%	14중량%	14중량%	14중량%	14중량%
BIO-PSA 7-4201 (에틸 아세테이트)	7-420189 중량%	7-420187 중량%	7-420185 중량%	7-420183 중량%	7-420181 중량%	7-420179 중량%
비고	에틸 아세테이트 용매 사용, 각각의 비교예에 대하여 건조 온도를 달리하여 5조건 실시					

[39]

[40] 실시예 1~12의 제조

[41] 자기-점착성 폴리실록산 중합체로 이루어진 외부상 및 코포비돈/약제 혼합물로 이루어진 내부상을 갖는 2-상 시스템을 제조하였다. 조제액은, 외부상의 자기-점착성 폴리실록산 점착제가 n-헵탄, 에틸 아세테이트, 또는 이의 혼합 용액으로 존재한다. Dow-Corning 사의 BIO-PSA 7-4301 (n-헵탄) 내지 BIO-PSA 7-4302 (에틸 아세테이트)를 외부상으로 사용하였으며, 항산화제로 sodium metabisulfite, ascorbyl palmitate, 또는 DL-alpha-tocopherol을 적량 (상기 비교예 1 내지 12와 동일한 양으로) 사용하였다. 내부상을 이루는 혼합물은 로티고틴 9중량%에 대해서 코포비돈 2중량 내지 12중량%로부터 선택된 양을 에탄올과 에틸 아세테이트의 2:5 혼합 용액 (14중량%)에 적당한 온도에서

용해하여 제조하였다. 외부상과 내부상을 상온에서 혼합하여 균질한 분산액을 구성하였다. 제조한 2-상 시스템을 도포한 후 여러 온도 조건 (60°C, 80°C, 90°C, 100°C, 120°C)에서 건조하여 패치를 제조하였다.

[42] [표3]

Sample No.	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6
로티고틴	9중량%	9중량%	9중량%	9중량%	9중량%	9중량%
코포비돈 Kollidone® VA64 Fine	2중량%	4 중량%	6 중량%	8 중량%	10 중량%	12 중량%
에탄올/에틸아세테이트 (2:5 w/w)	14중량%	14 중량%	14중량%	14중량%	14중량%	14중량%
BIO-PSA 7-4301 (헵탄)	7-430189 중량%	7-430187 중량%	7-430185 중량%	7-430183 중량%	7-430181 중량%	7-430179 중량%
비고	헵탄 용매 사용, 각각의 실시예에 대해서 건조 온도를 달리하여 5조건 실시					

[43] [표4]

Sample No.	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10	실시예 11	실시예 12
로티고틴	9중량%	9중량%	9중량%	9중량%	9중량%	9중량%
코포비돈 Kollidone® VA64 Fine	2중량%	4 중량%	6 중량%	8 중량%	10 중량%	12 중량%
에탄올/에틸아세테이트 (2:5 w/w)	14중량%	14 중량%	14중량%	14중량%	14중량%	14중량%
BIO-PSA 7-4201 (에틸 아세테이트)	7-420189 중량%	7-420187 중량%	7-420185 중량%	7-420183 중량%	7-420181 중량%	7-420179 중량%
비고	에틸 아세테이트 용매 사용, 각각의 실시예에 대해서 건조 온도를 달리하여 5조건 실시					

[44] 원액(조제액) 안정성 평가

[45] 비교예 1~12은 혼합 원액을 상온에서 24시간 동안 방치할 경우 자기-점착성 폴리실록산 중합체로 이루어진 외부 상(점착제층)과 폴리비닐피롤리돈/약제 착물로 이루어진 내부 상(약물층) 사이에서의 상분리가 일어났으나, 실시예 1~12은 상온에서 24시간 동안 방치해도 점착제 층과 약물층 사이에서의 상분리가 일어나지 않았다. Transdermal composition의 상분리는 약물의 함량과 안정성에 결정적인 영향을 줄 수 있는 중요한 요소로, 실시예 1~12은 상온에서

장시간 방치해도 점착제 층과 약물층의 상분리 현상이 없는 우수한 원액 안정성을 보여주었다. 또한, 제조한 원액을 각각 유연물질 분석법에 의해 확인한 결과 실시예 1~12은 초기 유연물질이 거의 검출되지 않아 비교예 1~12와 비교하여 더 우수한 원액 안정성을 보여주었다

[46]

[47] Patch 안정성 평가

[48] 비교예 1~12과 실시예 1~12에서 제조한 동등 조건의 patch 다수를 가속, 가혹, 장기 안정성 시험을 실시하였다. 실시예 1~12은 비교예 1~12과 비교할 때 더 우수한 patch 안정성 결과를 보여주었다.

[49]

[50] 유연물질 분석법

[51] Column : Gemini C18(50×4.6mm, 3μm)

[52] Elution

[53] [표5]

Time (minutes)	Mobile phase A (% v/v)	Mobile phase B (% v/v)	Remark
0-15	80 → 50	20 → 50	Gradient
15-22	50 → 20	50 → 80	Gradient
22-27	20	80	Isocratic
27-28	20 → 80	80 → 20	Return to initial conditions
28-31	Post-time: 3 min		Re-equilibrate

[54] Flow: 1.8ml/minOven temperature: 40°C

[55] DAD wavelength: 215nm

[56] Injection volume: 5 μl

[57] Solution A: pH 9.5 10mM ammonium bicarbonate solution

[58] Solution B: Acetonitrile

[59]

[60] Patch 결정 안정성

[61] 가속 및 가혹 조건에 2개월 내지 장기 2개월 보관 중의性状 변화 관찰 결과이다 (alu-pouch 보관).

[62] 장기 조건: 25°C, 60%RH

[63] 가속 조건: 40°C, 75%RH

[64] 가혹 조건: 60°C

[65] 가혹 조건 2개월 안정성 평가결과를 하기 표 6에 비교하여 나타내었다.

[66]

[표6]

	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6
건조 온도 60°C	Detected	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D
건조 온도 80°C	Detected	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D
건조 온도 90°C	Detected	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D
건조 온도 100°C	Detected	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D
건조 온도 120°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D
	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6
건조 온도 60°C	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D
건조 온도 80°C	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D
건조 온도 90°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D
건조 온도 100°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D
건조 온도 120°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D

[67] 상기 표 6 내지 하기 표 10에서, "Detected"는 패치 내부에 결정 석출이 관찰됨을 의미하며, 상기 "N/D (Not Detected)"는 패치 내부에서 결정이 석출되지 않아 안정하였음을 보여준다. 가속 조건 3개월 안정성 평가결과를 하기 표 7에 비교하여 나타내었다.

[68] [표7]

	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6
건조 온도 60°C	Detected	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D
건조 온도 80°C	Detected	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D
건조 온도 90°C	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D
건조 온도 100°C	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D
건조 온도 120°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D
	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6
건조 온도 60°C	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D
건조 온도 80°C	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D
건조 온도 90°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D
건조 온도 100°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D
건조 온도 120°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D

[69] 상기 조건 3개월 안정성 평가결과를 하기 표 8에 나타내었다.

[70] [표8]

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6
건조 온도 60°C	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D
건조 온도 80°C	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D
건조 온도 90도	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D
건조 온도 100°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D
건조 온도 120°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D

[71] 본 발명에 따른 실시예들의 가속 조건 6개월 안정성 결과, 가혹 조건 6개월 안정성 결과 및 장기 조건 안정성 결과를 각각 표 9 내지 11에 나타내었다.

[72] [표9]

가속 6개월	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6
건조 온도 60°C	Detected	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D
건조 온도 80°C	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D
건조 온도 90도	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D
건조 온도 100°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D
건조 온도 120°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D

[73]

[표10]

가혹 6개월	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6
건조 온도 60°C	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D
건조 온도 80°C	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D
건조 온도 90도	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D
건조 온도 100°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D
건조 온도 120°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D

[74] [표11]

장기 12개월	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6
건조 온도 60°C	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D
건조 온도 80°C	Detected	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D
건조 온도 90도	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D
건조 온도 100°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D
건조 온도 120°C	Detected	Detected	N/D	N/D	N/D	N/D

- [75] 상기 평가 결과들로부터, 안정화제로서 코포비돈을 사용한 실시예가 폴리비닐피롤리돈을 사용한 비교예와 비교하여 patch 내 결정 안정성 측면에서 훨씬 우수한 결과를 보여줌을 확인하였다. 특히 가혹과 가속에 대한 장기 보관시 비교예에서는 로티고틴과 폴리비닐피롤리돈의 비율이 9:6 (중량비)일 경우 건조 온도 100°C에서 실시한 샘플에서 결정이 발생하였고, 가속 조건에서는 건조 온도 90°C의 샘플에서도 결정이 발생한 데 비해, 코포비돈을 사용한 경우에는 결정 발생이 관찰되지 않았다. 또한, 장기 12개월 이상의 보관에서도 결정 발생이 관찰되지 않음으로써 기존 대비 우수한 결과를 확인하였다. 또한, 이러한

결과들로부터, 로티고틴 9 중량부 대비 코포비돈이 6 중량부 이상 포함되면서, 패치를 제조하기 위한 건조 온도가 90°C 이상 100°C 이하인 경우에 결정 안정성이 우수한 패치를 제조할 수 있음을 확인할 수 있었다.

[76]

[77] Patch 경피 투과율 평가

[78] 앞선 실시예들에서 제조한 patch 내지 시판 중인 Neupro® patch를 이용한 경피 투과율 실험을 실시하였다. 실험 조건은 아래와 같았다.

[79] Franz Diffusion Cell Experimental Parameters

[80] Apparatus: Hansen Automated Franz diffusion cell sampling system

[81] Cell volume: 7.0 mL

[82] Receptor solution: solution phosphate buffered saline (PBS, 1.0 M)

[83] Test formulations: 실시예 3 및 9 (비교예: Neupro® patch)

[84] Dose: 0.45 mg over a 1.0 cm² area as rotigotine base; occluded

[85] Duration: 72 시간

[86] Temperature: 32.5°C

[87] Sample volume: 0.9 mL

[88] Rinse volume: 1.6 mL

[89] Sample analysis: HPLC

[90] Membrane: 3M EVA 9715 membrane

[91] 그 결과를 표 12, 도 1 및 도 2에 나타내었다.

[92] [표12]

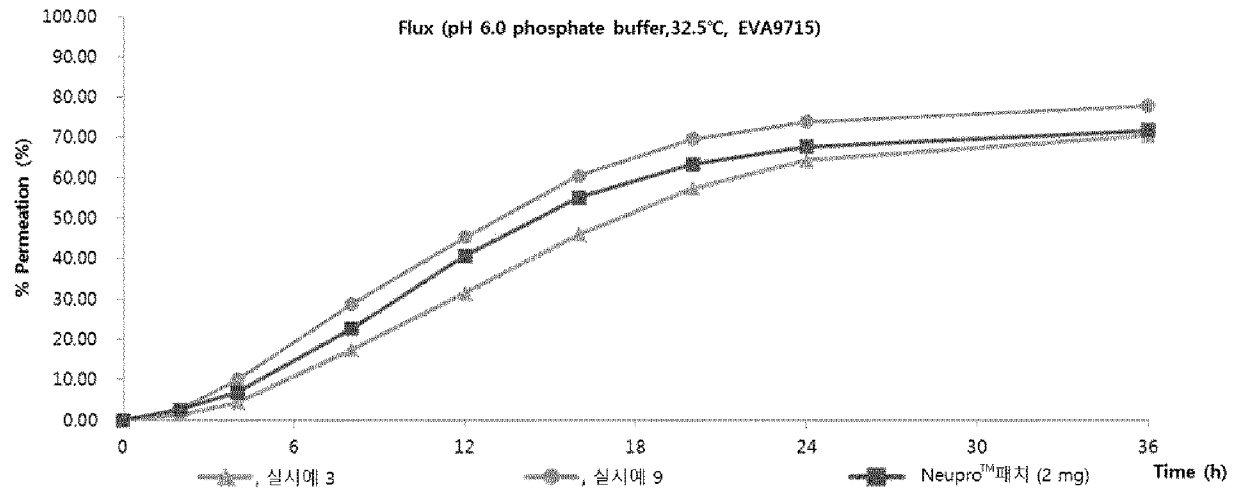
	Average Amount Penetration at 24 hours (μg/cm ²)	Average Amount Penetrating at 36 hours (μg/cm ²)
비교예 (Neupro® patch)	304.2	322.4
실시예 3(폴리실록산 점착제가 n-헵탄인 경우)	295.5	322.0
실시예 9(폴리실록산 점착제가 에틸 아세테이트인 경우)	330.0	348.1

[93] 상기 표 12의 결과 및 도 1 및 2의 결과들로부터, 본 발명의 실시예들은 원액 안정성 및 패치 안정성을 크게 개선하였을 뿐만 아니라, Neupro® Patch와 동등한 경피 투과성을 보임을 확인할 수 있다.

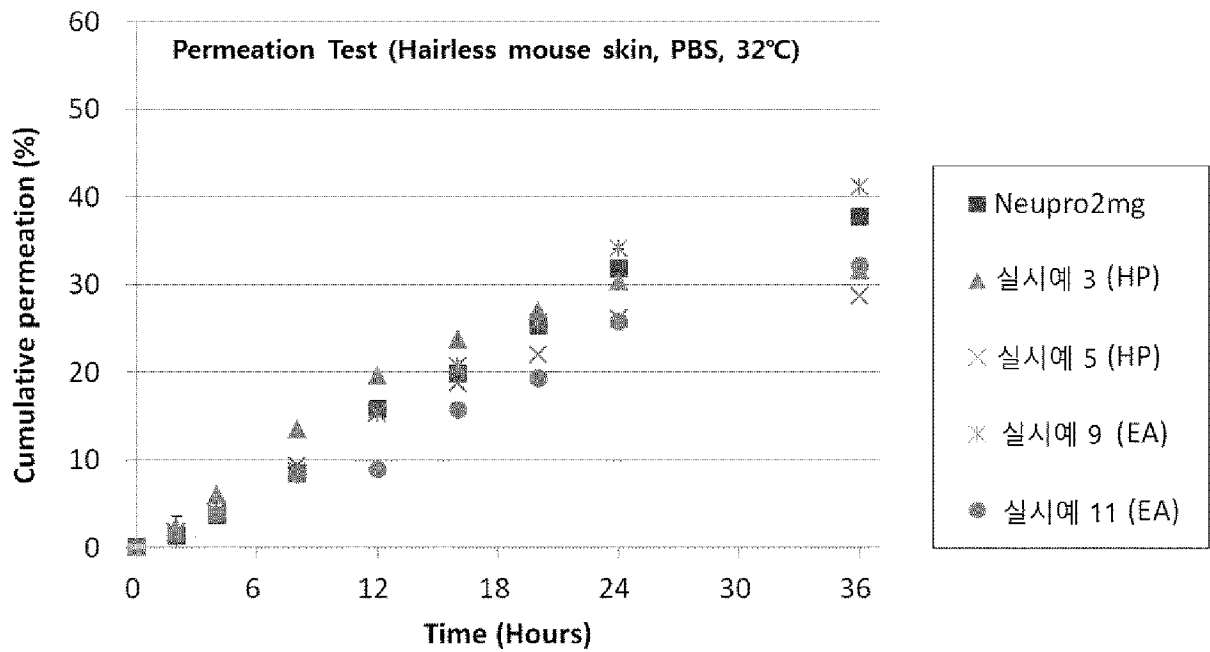
청구범위

- [청구항 1] 실리콘계 점착제의 외부상에, 로티고틴과 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 혼합물을 내부상으로 포함하는, 로티고틴 함유 고체 분산물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 로티고틴과 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 혼합 중량비는 9:6 내지 9:12 (로티고틴:공중합체)인, 고체 분산물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 실리콘계 점착제는 아민 적합성 실리콘 점착제인, 고체 분산물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 분산물은 항산화제를 추가로 포함하는, 고체 분산물.
- [청구항 5] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 고체 분산물을 포함하는, 로티고틴 패취.
- [청구항 6] 외부상을 형성하는 실리콘계 점착제 용액에, 내부상을 형성하는 로티고틴 및 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 혼합 용액을 분산시킨 후, 이를 건조하는 것을 포함하는, 실리콘계 점착제 내에서 로티고틴을 안정화하는 방법.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 건조는 90°C 내지 120°C에서 수행되는, 방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 건조는 90°C 내지 100°C에서 수행되는, 방법.
- [청구항 9] 제6항에 있어서, 상기 로티고틴과 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체의 혼합 중량비는 9:6 내지 9:12 (로티고틴:공중합체)인, 방법.
- [청구항 10] 제6항에 있어서, 상기 실리콘계 점착제는 아민-적합성 실리콘 점착제(amine-compatible silicone adhesive)인, 방법.
- [청구항 11] 제6항에 있어서, 상기 분산 시 항산화제가 추가로 포함된, 방법.
- [청구항 12] 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항의 방법으로 제조된 고체 분산물을 포함하는, 로티고틴 패취.

[도1]



[도2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/014036

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/16(2006.01)i, 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 9/16; A61K 31/381; A61K 47/30; A61K 9/70; A61P 25/04

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, vinylpyrrolidone-vinylacetate, copolymer, silicone adhesive, solid dispersion, patch

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-2015-0094588 A (UCB PHARMA GMBH. et al.) 19 August 2015 See abstract; paragraphs [0072], [0083]-[0087], [0124]-[0126], [0143]-[0144], [0225]-[0234]; example 1.	1-12
Y	WO 2012-084969 A1 (HEXAL AG.) 28 June 2012 See abstract; claims 1-15; pages 12-13, 20-21, 28-31; example 4.	1-12
Y	KR 10-2017-0023772 A (UCB PHARMA GMBH. et al.) 06 March 2017 See abstract; claim 1; paragraphs [0075]-[0076], [0088], [0090], [0108], [0131]-[0154]; example 1; tables 1-2.	1-12
A	KR 10-1041512 B1 (UCB PHARMA GMBH.) 16 June 2011 See the entire document.	1-12
A	KR 10-2009-0024277 A (SCHWARZ PHARMA AG.) 06 March 2009 See the entire document.	1-12



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

21 FEBRUARY 2020 (21.02.2020)

Date of mailing of the international search report

21 FEBRUARY 2020 (21.02.2020)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/014036

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2015-0094588 A	19/08/2015	AU 2013-350037 A1	11/06/2015
		AU 2013-350037 B2	03/03/2016
		CA 2887085 A1	30/05/2014
		CN 104736146 A	24/06/2015
		CN 104736146 B	01/03/2019
		CN 104736146 B9	12/04/2019
		CN 110200950 A	06/09/2019
		EP 2922533 A1	30/09/2015
		EP 2922533 B1	14/06/2017
		JP 2016-500086 A	07/01/2016
		JP 6301356 B2	28/03/2018
		US 2015-0290142 A1	15/10/2015
		WO 2014-079573 A1	30/05/2014
WO 2012-084969 A1	28/06/2012	None	
KR 10-2017-0023772 A	06/03/2017	AU 2010-334805 A1	03/05/2012
		AU 2010-334805 B2	22/01/2015
		CA 2767068 A1	30/06/2011
		CA 2767068 C	27/09/2016
		CN 102665699 A	12/09/2012
		CN 104189912 A	10/12/2014
		CN 105997952 A	12/10/2016
		EP 2515887 A1	31/10/2012
		EP 2515887 B1	06/06/2018
		EP 3257504 A1	20/12/2017
		JP 2013-515041 A	02/05/2013
		JP 5815556 B2	17/11/2015
		KR 10-1807721 B1	18/01/2018
		KR 10-2012-0107971 A	04/10/2012
		KR 10-2016-0055971 A	18/05/2016
		US 10130589 B2	20/11/2018
		US 10350174 B2	16/07/2019
		US 2012-0322845 A1	20/12/2012
		US 2018-0147154 A1	31/05/2018
		US 2018-0263921 A1	20/09/2018
		US 2019-0314294 A1	17/10/2019
		US 9925150 B2	27/03/2018
		WO 2011-076879 A1	30/06/2011
KR 10-1041512 B1	16/06/2011	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
		CN 100574755 C	30/12/2009
		CN 1671364 A	21/09/2005
		DE 10234673 A1	19/02/2004
		DE 10234673 B4	16/08/2007
		EP 1492517 A2	05/01/2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/014036

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2009-0024277 A	06/03/2009	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
		KR 10-2005-0038007 A	25/04/2005
		RU 2005105684 A	20/11/2005
		RU 2304434 C2	20/08/2007
		US 2004-0137045 A1	15/07/2004
		US 2005-0260254 A1	24/11/2005
		US 8211462 B2	03/07/2012
		US 9186335 B2	17/11/2015
		WO 2004-012721 A2	12/02/2004
		WO 2004-012721 A3	08/04/2004
		AU 2007-263308 A1	27/12/2007
		AU 2007-263308 B2	14/03/2013
		CA 2656361 A1	27/12/2007
		CN 101534809 A	16/09/2009
		CN 101534809 B	13/03/2013
		EP 2032128 A1	11/03/2009
		EP 2032128 B1	15/08/2012
		JP 2009-541237 A	26/11/2009
		US 2008-0008748 A1	10/01/2008
		US 2011-0104281 A1	05/05/2011
		WO 2007-147556 A1	27/12/2007

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/16(2006.01)i, A61K 9/70(2006.01)i, A61K 31/381(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/16; A61K 31/381; A61K 47/30; A61K 9/70; A61P 25/04

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(rotigotine), 비닐피롤리돈-비닐아세테이트(vinylpyrrolidone-vinyl acetate), 공중합체(copolymer), 실리콘계 점착제(silicone adhesive), 고체 분산물(solid dispersion), 패취(patch)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-2015-0094588 A (유씨비 파마 게엠베하 등) 2015.08.19 요약; 단락 [0072], [0083]-[0087], [0124]-[0126], [0143]-[0144], [0225]-[0234]; 실시예 1	1-12
Y	WO 2012-084969 A1 (HEXAL AG) 2012.06.28 요약; 청구항 1-15; 페이지 12-13, 20-21, 28-31; 실시예 4	1-12
Y	KR 10-2017-0023772 A (유씨비 파르마 게엠베하 등) 2017.03.06 요약; 청구항 1; 단락 [0075]-[0076], [0088], [0090], [0108], [0131]-[0154]; 실시예 1; 표 1-2	1-12
A	KR 10-1041512 B1 (유씨비 파르마 게엠베하) 2011.06.16 전문	1-12
A	KR 10-2009-0024277 A (슈바르츠 파르마 약티엔게젤샤프트) 2009.03.06 전문	1-12

☐ 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 이후 “X”에 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, 진지 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

2020년 02월 21일 (21.02.2020)

국제조사보고서 발송일

2020년 02월 21일 (21.02.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



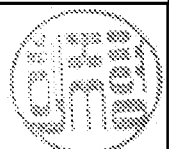
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

허주형

전화번호 +82-42-481-8150



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2015-0094588 A	2015/08/19	AU 2013-350037 A1 AU 2013-350037 B2 CA 2887085 A1 CN 104736146 A CN 104736146 B CN 104736146 B9 CN 110200950 A EP 2922533 A1 EP 2922533 B1 JP 2016-500086 A JP 6301356 B2 US 2015-0290142 A1 WO 2014-079573 A1	2015/06/11 2016/03/03 2014/05/30 2015/06/24 2019/03/01 2019/04/12 2019/09/06 2015/09/30 2017/06/14 2016/01/07 2018/03/28 2015/10/15 2014/05/30
WO 2012-084969 A1	2012/06/28	없음	
KR 10-2017-0023772 A	2017/03/06	AU 2010-334805 A1 AU 2010-334805 B2 CA 2767068 A1 CA 2767068 C CN 102665699 A CN 104189912 A CN 105997952 A EP 2515887 A1 EP 2515887 B1 EP 3257504 A1 JP 2013-515041 A JP 5815556 B2 KR 10-1807721 B1 KR 10-2012-0107971 A KR 10-2016-0055971 A US 10130589 B2 US 10350174 B2 US 2012-0322845 A1 US 2018-0147154 A1 US 2018-0263921 A1 US 2019-0314294 A1 US 9925150 B2 WO 2011-076879 A1	2012/05/03 2015/01/22 2011/06/30 2016/09/27 2012/09/12 2014/12/10 2016/10/12 2012/10/31 2018/06/06 2017/12/20 2013/05/02 2015/11/17 2018/01/18 2012/10/04 2016/05/18 2018/11/20 2019/07/16 2012/12/20 2018/05/31 2018/09/20 2019/10/17 2018/03/27 2011/06/30
KR 10-1041512 B1	2011/06/16	AU 2003-269859 A1 AU 2003-269859 B2 CA 2494361 A1 CA 2494361 C CN 100574755 C CN 1671364 A DE 10234673 A1 DE 10234673 B4 EP 1492517 A2	2004/02/23 2007/03/22 2004/02/12 2010/11/02 2009/12/30 2005/09/21 2004/02/19 2007/08/16 2005/01/05

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		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
		KR 10-2005-0038007 A	2005/04/25
		RU 2005105684 A	2005/11/20
		RU 2304434 C2	2007/08/20
		US 2004-0137045 A1	2004/07/15
		US 2005-0260254 A1	2005/11/24
		US 8211462 B2	2012/07/03
		US 9186335 B2	2015/11/17
		WO 2004-012721 A2	2004/02/12
		WO 2004-012721 A3	2004/04/08
KR 10-2009-0024277 A	2009/03/06	AU 2007-263308 A1	2007/12/27
		AU 2007-263308 B2	2013/03/14
		CA 2656361 A1	2007/12/27
		CN 101534809 A	2009/09/16
		CN 101534809 B	2013/03/13
		EP 2032128 A1	2009/03/11
		EP 2032128 B1	2012/08/15
		JP 2009-541237 A	2009/11/26
		US 2008-0008748 A1	2008/01/10
		US 2011-0104281 A1	2011/05/05
		WO 2007-147556 A1	2007/12/27