

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2018년 6월 21일 (21.06.2018) WIPO | PCT



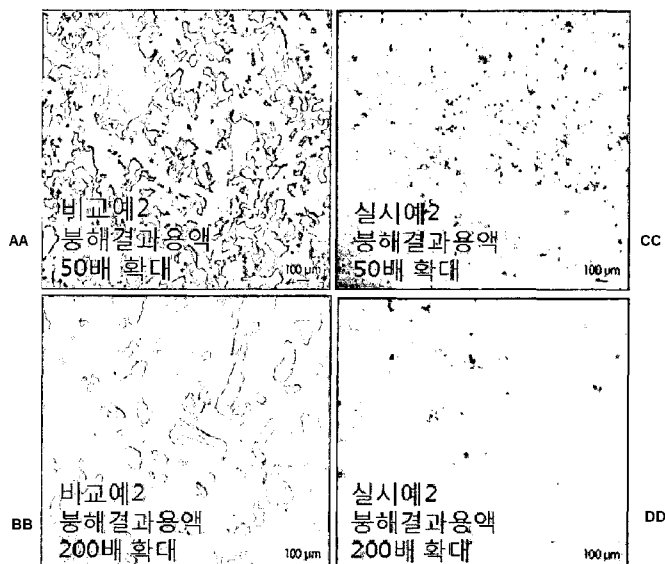
(10) 국제공개번호
WO 2018/111002 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2017/014731
- (22) 국제출원일: 2017년 12월 14일 (14.12.2017)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2016-0170434 2016년 12월 14일 (14.12.2016) KR
- (71) 출원인: 에스케이바이오팜 주식회사 (SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) [KR/KR]; 13494 경기도 성남시 분당구 판교역로 221, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 백명기 (BAEK, Myoung Ki); 13494 경기도 성남시 분당구 판교역로 221, Gyeonggi-do (KR). 최소영 (CHOI, So Young); 13494 경기도 성남시 분당구 판교역로 221, Gyeonggi-do (KR). 이지혜 (LEE, Ji Hye); 13494 경기도 성남시 분당구 판교역로 221, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 한성 (HANSUNG INTELLECTUAL PROPERTY); 06233 서울시 강남구 강남대로 84길 23, 4층, 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, KR, 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

(54) Title: ORALLY DISINTEGRATED TABLET COMPRISING CARBAMATE COMPOUND

(54) 발명의 명칭: 카바메이트 화합물을 포함하는 구강 붕해 정제

【도6】



AA ... Comparative example 2, 50 times magnification of solution after disintegration
BB ... Comparative example 2, 200 times magnification of solution after disintegration
CC ... Example 2, 50 times magnification of solution after disintegration
DD ... Example 2, 200 times magnification of solution after disintegration

(57) Abstract: The present invention relates to an orally disintegrated tablet and a method for producing same, the tablet containing a carbamate compound of chemical formula 1, an isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, a solvate or a hydrate thereof, as an active ingredient.

(57) 요약서: 본 발명은 활성성분으로 화학식 1의 카바메이트 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 함유하는 구강 붕해 정제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

[다음 쪽 계속]

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

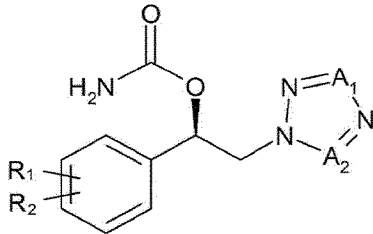
명세서

발명의 명칭: 카바메이트 화합물을 포함하는 구강 봉해 정제 기술분야

- [1] 본 발명은 활성성분으로 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 함유하는 구강 봉해 정제 및 이의 제조방법에 관한 것이다:

[2] [화학식 1]

[3]



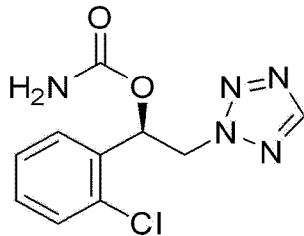
- [4] 상기 식에서, R₁, R₂, A₁ 및 A₂는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

배경기술

- [5] 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물 및 그 제조방법은 국제공개공보 WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 및 WO 2011/046380 A2에 상세히 기재되어 있으며, 상기 문헌은 본 명세서에 참고로서 인용된다. 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물의 구체적인 일 예로 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르가 포함된다:

[6] [화학식 2]

[7]



- [8] 상기 화학식 1 또는 2의 카바메이트 화합물은 뇌전증 치료에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

- [9] 상기 화학식 1 또는 2의 카바메이트 화합물을 함유한 일반 속방출 정제의 투여는 삼키는 행위에 대해 두려움을 가지고 있는 뇌전증 환자들에게 처방되었을 경우 그 섭취가 어려울 수 있다.

- [10] 연하곤란(dysphagia) 또는 숨막힘에 대한 두려움 때문에 삼키는 행위를 두려워하는 사람들은 저연령과 고연령 인구에 국한되어 있는 것이 아니라 전 연령에 걸쳐 분포하고 있으며, 전 세계 인구의 약 35%가 삼키는 것에 대한 두려움을 가지고 있는 것으로 보고되고 있고, 이에 더불어 별도의 물 섭취 없이 구강에서 신속하게 봉해되어 삼킬 필요가 없는 고체 제형의 개발은 고령자, 유아, 정신질환자 및 비협조적 환자 등과 같이 삼키기가 어려운 환자들뿐만

아니라 일반인에게도 큰 관심을 일으켜 왔다.

- [11] 삼키는 행위를 불편하고 힘들어 하는 사람들에게 경구 투여용 치료제를 처방하는 것은 약의 섭취를 미루거나 피하게 되기 때문에 치료에 부정적인 영향을 줄 수 있다. 더욱이 뇌전증 치료제의 경우 혈중 약물 농도를 치료 농도 이상으로 유지시켜 차후의 발작을 방지해야 하는데, 치료제의 투여가 제때에 이루어지지 않으면 차후의 발작 재발을 방지하지 못해 심각한 신경 손상 및 후유증을 동반하는 응급 상황이 초래될 수 있어 더욱 치명적이다.
- [12] 구강 봉해 정제는 구강 내에서 소량의 침만으로 수 초 내에 봉해되므로 정제를 삼킬 필요가 없어 삼키는 행위를 두려워하는 환자의 복약 순응도를 개선할 수 있다. 또한 구강 내 이물감 및 잔류감을 최소화 할수록 환자의 복약 순응도에 더욱 용이할 것이므로, 이물감 및 잔류감을 최소화하는 구강 봉해 정제의 제조기술에 대한 요구가 지속적으로 있었다. 그런데 빠른 봉해를 위해 정제의 경도를 너무 낮게 제조하면 정제가 쉽게 마손되어 이동 및 저장이 용이하지 않고, 이를 보완하기 위해 경도를 높게 제조하는 경우에는 구강내 봉해시간이 지연될 수 있기 때문에 적절한 경도를 가지는 구강 봉해 정제의 제조기술이 필요하다.
- [13] 구강 내에서 용해 또는 봉해되는 정제의 개발에 있어 다음과 같은 종래 기술들이 알려져 있다.
- [14] 알피쉐러사에서 개발하여 상업화에 성공한 구강 봉해 정제인 자이드스(Zydis)의 경우 구강 내에서 신속히 봉해되는 장점을 가지나, 이는 동결 건조 기술을 이용하여 제조되므로 유통 과정 중 물리적인 충격에 의한 제제의 안정성이 확보되기 어려운 단점을 가진다.
- [15] 대한민국 공개특허공보 제2001-0006835호에 봉해제로서 분무건조 만니톨과 공봉해제로서 크로스포비돈을 포함하여 직타법으로 구강 봉해 정제를 제조하는 방법이 개시되어 있으나, 이 방법은 상기 기술들에 비하여 상대적으로 구강 내 용해 속도가 떨어진다는 단점이 있다.
- [16] 대한민국 공개특허공보 제2010-0008419호에 암로디핀의 수분 불안정성 개선을 위해 부형제들의 습식 과립 후 암로디핀을 건식혼합하여 안정성을 개선하는 구강 봉해 정제의 제조방법이 개시되어 있으나, 수분에 의한 안정성 저하가 없는 활성성분의 경우 습식과립물과 활성성분 사이의 입도 크기 차이로 인한 함량 불균일을 초래할 수 있는 단점이 있다.
- [17] 따라서 상기 화학식 1 또는 2의 카바메이트 화합물에 대하여 정제를 삼키는 행위를 두려워하여 섭취를 미루거나 피하려는 뇌전증 환자들의 복약 순응도를 개선하기 위해, 바람직한 봉해 속도 및 경도를 나타내고 활성성분의 균일한 함량을 가지며 구강 내 이물감 및 잔류감을 최소화한 구강 봉해 정제의 개발이 필요한 실정이다.

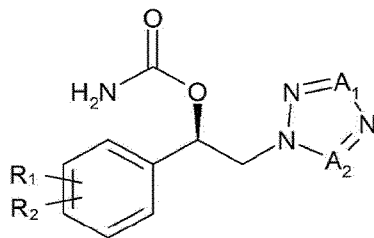
발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [18] 이에, 본 발명은 삼키는 행위를 두려워하는 환자의 복약 순응도를 개선하기 위해, 활성성분으로 상기 화학식 1 또는 2의 카바메이트 화합물을 함유하며 구강에서 빠른 봉해를 보임과 동시에 탁월한 정도와 마손도를 나타내어 보관 우수성을 가지며 구강 내 이물감과 잔류감을 최소화한 구강 봉해 정제 및 이의 제조방법을 제공하고자 하는 것이다.

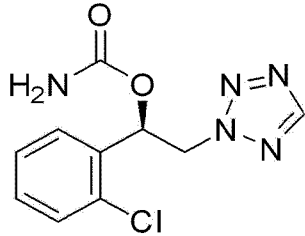
과제 해결 수단

- [19] 본 발명자들은 상기 화학식 1 또는 2의 카바메이트 화합물에 친수성 부형제와 봉해제를 첨가하여 습식 과립법으로 과립을 제조하고, 이어서 봉해제를 첨가하여 상기 과립과 혼합할 경우, 수득되는 구강 봉해 정제가 높은 정도와 낮은 마손도를 가짐과 동시에 빠른 봉해 속도를 보이고 더불어 이물감과 잔류감을 최소화할 수 있다는 사실을 발견하였다.
- [20] 이에, 본 발명은
- [21] (i) 하기 성분들을 포함하여 습식 과립법으로 제조되는 과립(granule):
- [22] (1) 활성성분으로 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물;
- [23] (2) 당알코올류의 제1 친수성 부형제; 및 스타치, 미결정성 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 제2 친수성 부형제로 구성되는 친수성 부형제; 및
- [24] (3) 봉해제; 및
- [25] (ii) 상기 (i)의 과립과 혼합되는 봉해제를 포함하는 구강 봉해 정제를 제공한다:
- [26] [화학식 1]
- [27]



- [28] 상기 식에서,
- [29] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 티오알콕시 및 C_1-C_8 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [30] A_1 및 A_2 에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.
- [31] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1에서 R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [32] 일 구체예에서, C_1-C_8 할로알킬은 퍼플루오로알킬이다.
- [33] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물은 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르이다:
- [34] [화학식 2]

[35]



[36] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 당알코올류의 제1 친수성 부형제는 만니톨, 솔비톨, 자일리톨, 락티톨, 말티톨 및 에리스리톨로 이루어진 군에서 선택된다.

[37] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 (i) 및 (ii)의 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카멜로오스 소듐, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 크로스포비돈으로 이루어진 군에서 선택된다.

[38] 따라서 본 발명은 일 구체예에서,

[39] (i) 하기 성분들을 포함하여 습식 과립법으로 제조되는 과립:

[40] (1) 활성성분으로 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물;

[41] (2) 만니톨, 솔비톨, 자일리톨, 락티톨, 말티톨 및 에리스리톨로 이루어진 군에서 선택되는 당알코올류의 제1 친수성 부형제; 및 스타치, 미결정성 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 제2 친수성 부형제로 구성되는 친수성 부형제; 및

[42] (3) 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카멜로오스 소듐, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 크로스포비돈으로 이루어진 군에서 선택되는 붕해제; 및

[43] (ii) 상기 (i)의 과립과 혼합되는, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카멜로오스 소듐, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 크로스포비돈으로 이루어진 군에서 선택되는 붕해제를 포함하는, 구강 붕해 정제를 제공한다.

[44] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 카바메이트 화합물의 함량은 구강 붕해 정제의 총 중량을 기준으로 2.5 내지 25 중량%이다.

[45] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 친수성 부형제의 함량은 구강 붕해 정제의 총 중량을 기준으로 65 내지 90 중량%이다.

[46] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 제1 친수성 부형제와 제2 친수성 부형제의 중량비는 2:1 내지 10:1, 바람직하게는 4:1 내지 8:1이다.

[47] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 (i)의 과립 내 붕해제의 함량은 구강 붕해 정제의 총 중량을 기준으로 1 내지 10중량%, 바람직하게는 2 내지 5 중량%이다.

[48] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 (ii)에서 혼합되는 붕해제는 크기가 40 내지 600 μm 인 입자를 60 내지 80% 함유하고, 그 함량이 구강 붕해 정제의 총 중량을 기준으로 4 내지 8 중량%이다.

[49] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 구강 붕해 정제는 불안, 우울,

경련(convulsion), 뇌전증, 편두통, 양극성 장애, 약물 남용, 흡연, 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 비만, 수면 장애, 신경병성 통증(neuropathic pain), 뇌졸중, 인지 장애, 신경변성(neurodegeneration) 또는 근경련의 치료에 사용된다.

[50] 또한 본 발명은,

[51] (a) 하기 (1) 내지 (3)의 성분들을 혼합하는 단계;

[52] (1) 활성성분으로 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물;

[53] (2) 당알코올류의 제1 친수성 부형제; 및 스타치, 미결정성 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 제2 친수성 부형제로 구성되는 친수성 부형제; 및

[54] (3) 붕해제;

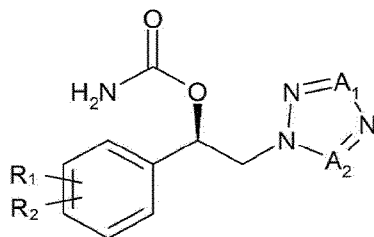
[55] (b) 상기 단계 (a)의 혼합물을 습식 과립법으로 과립을 제조하는 단계;

[56] (c) 상기 단계 (b)에서 수득한 과립을 붕해제와 혼합하는 단계; 및

[57] (d) 상기 단계 (c)에서 수득한 혼합물을 활택하고 타정하는 단계를 포함하는 구강 붕해 정제의 제조방법을 제공한다:

[58] [화학식 1]

[59]



[60] 상기 식에서,

[61] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_8 할로알킬, C_1 - C_8 티오알콕시 및 C_1 - C_8 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[62] A_1 및 A_2 에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

[63]

[64] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1에서 R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 C_1 - C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

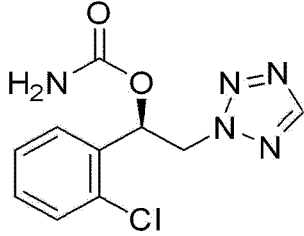
[65] 일 구체예에서, C_1 - C_8 할로알킬은 퍼플루오로알킬이다.

[66]

[67] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물은 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르이다:

[68] [화학식 2]

[69]



[70] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 당알코올류의 제1 친수성 부형제는 만니톨, 솔비톨, 자일리톨, 락티톨, 말티톨 및 에리스리톨로 이루어진 군에서 선택된다.

[71] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 단계 (a) 및 단계 (c)의 붕해제는 소디움 스타치 글리콜레이트, 크로스카멜로오스 소디움, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 크로스포비돈으로 이루어진 군에서 선택된다.

[72] 따라서 본 발명은 일 구체예에서,

[73] (a) 하기 (1) 내지 (3)의 성분들을 혼합하는 단계;

[74] (1) 활성성분으로 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물;

[75] (2) 만니톨, 솔비톨, 자일리톨, 락티톨, 말티톨 및 에리스리톨로 이루어진 군에서 선택되는 당알코올류의 제1 친수성 부형제; 및 스타치, 미결정성 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 제2 친수성 부형제로 구성되는 친수성 부형제; 및

[76] (3) 소디움 스타치 글리콜레이트, 크로스카멜로오스 소디움, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 크로스포비돈으로 이루어진 군에서 선택되는 붕해제;

[77] (b) 상기 단계 (a)의 혼합물을 습식 과립법으로 과립(granule)을 제조하는 단계;

[78] (c) 상기 단계 (b)에서 수득한 과립을 소디움 스타치 글리콜레이트, 크로스카멜로오스 소디움, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 크로스포비돈으로 이루어진 군에서 선택되는 붕해제와 혼합하는 단계; 및

[79] (d) 상기 단계 (c)에서 수득한 혼합물을 활택하고 타정하는 단계를 포함하는 구강 붕해 정제의 제조방법을 제공한다.

[80] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 카바메이트 화합물의 함량은 구강 붕해 정제의 총 중량을 기준으로 2.5 내지 25 중량%이다.

[81] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 친수성 부형제의 함량은 구강 붕해 정제의 총 중량을 기준으로 65 내지 90 중량%이다.

[82] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 제1 친수성 부형제와 제2 친수성 부형제의 중량비는 2:1 내지 10:1, 바람직하게는 4:1 내지 8:1이다.

[83] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 단계 (a)에서 붕해제의 함량은 구강 붕해 정제의 총 중량을 기준으로 1 내지 10 중량%, 바람직하게는 2 내지 5 중량%이다.

[84] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 단계 (c)에서 붕해제는 크기가 40 내지 600 μm 인 입자를 60 내지 80%으로 함유하고, 그 함량이 구강 붕해 정제의 총 중량을

기준으로 4 내지 8 중량%이다.

[85] 또한 본 발명은 상기의 제조방법으로 제조되는 구강 봉해 정제를 제공한다.

[86] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 구강 봉해 정제는 불안, 우울, 경련(convulsion), 뇌전증(간질), 편두통, 양극성 장애, 약물 남용, 흡연, 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 비만, 수면 장애, 신경병성 통증(neuropathic pain), 뇌졸중, 인지 장애, 신경변성(neurodegeneration) 또는 근경련의 치료에 사용된다.

발명의 효과

[87] 본 발명에 따른 구강 봉해 정제는 상기 화학식 1 또는 2의 카바메이트 화합물을 삼키는 행위를 불편해하고 힘들어 하는 환자들에게 투여 가능한 바, 환자의 복약 순응도를 증가시킬 수 있다. 특히 혈중 약물 농도를 치료 농도 이상으로 유지시켜 차후의 발작을 방지해야 하는 뇌전증 환자에게 약물을 제때 투여할 수 있어 차후의 발작 재발을 방지하여 심각한 신경 손상 및 후유증을 예방할 수 있다. 본 발명에 따른 제조방법에 의해 제조되는 구강 봉해 정제는 경도가 높고 마손도가 낮아 보관 우수성을 나타내고, 동시에 구강에서 빠른 봉해 속도를 나타내며 이물감과 잔류감이 거의 없는 우수한 효과를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[88] 도 1은 실시예 1과 비교예 1에서 제조한 정제의 실험예 1 중 용출 시험 결과를 나타낸 것이다.

[89] 도 2는 실시예 2와 비교예 2에서 제조한 정제의 실험예 3 중 흡습성 측정 시험 결과를 나타낸 것이다.

[90] 도 3은 실시예 2와 비교예 2에서 제조한 정제의 실험예 3 중 젖음 시간 측정 시험 결과를 나타낸 것이다.

[91] 도 4는 실시예 2와 비교예 2에서 제조한 정제의 실험예 3 중 구강 내 압력에 의한 정제의 변화 확인 시험 결과를 나타낸 것이다.

[92] 도 5는 실시예 1과 비교예 1에서 제조한 정제의 실험예 4의 인공타액에서의 봉해 모습을 촬영한 결과와 그 봉해 결과액을 나타낸 것이다.

[93] 도 6은 실시예 2와 비교예 2에서 제조한 정제의 실험예 4의 인공 타액에서의 봉해 결과액을 전자 현미경(OLYMPUS사)으로 촬영하여 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[94] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

[95] 본 발명의 일 구체예는

[96] (i) 하기 성분들을 포함하여 습식 과립법으로 제조되는 과립(granule):

[97] (1) 활성성분으로 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물;

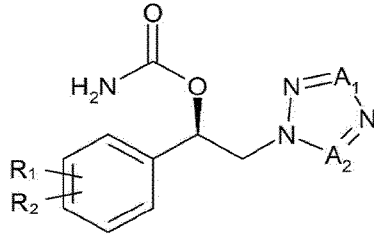
[98] (2) 당알코올류의 제1 친수성 부형제; 및 스타치, 미결정성 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 제2 친수성 부형제로 구성되는 친수성 부형제; 및

[99] (3) 붕해제; 및

[100] (ii) 상기 (i)의 과립과 혼합되는 붕해제를 포함하는 구강 붕해 정제에 관한 것이다:

[101] [화학식 1]

[102]



[103] 상기 식에서,

[104] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 티오알콕시 및 C_1-C_8 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[105] A_1 및 A_2 에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

[106] 본 발명의 또 다른 일 구체예는,

[107] (a) 하기 (1) 내지 (3)의 성분들을 혼합하는 단계;

[108] (1) 활성성분으로 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물;

[109] (2) 당알코올류의 제1 친수성 부형제; 및 스타치, 미결정성 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 제2 친수성 부형제로 구성되는 친수성 부형제; 및

[110] (3) 붕해제;

[111] (b) 상기 단계 (a)의 혼합물을 습식 과립법으로 과립(granule)을 제조하는 단계;

[112] (c) 상기 단계 (b)에서 수득한 과립을 붕해제와 혼합하는 단계; 및

[113] (d) 상기 단계 (c)에서 수득한 혼합물을 활택하고 타정하는 단계를 포함하는 구강 붕해 정제의 제조방법에 관한 것이다.

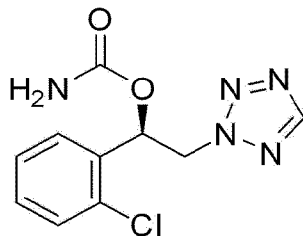
[114] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1에서 R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[115] 본 발명의 일 구체예에 따르면, C_1-C_8 할로알킬은 퍼플루오로알킬이다.

[116] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물은 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르이다:

[117] [화학식 2]

[118]



[119] 본 발명에서 용어 "화합물" 또는 "활성성분"은 화합물 자체뿐만 아니라 이의

이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 모두 포함하는 개념이다. 따라서 본 발명에서 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물은, 상기 화합물뿐만 아니라, 이의 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 모두 지칭하는 의미로 사용된다. 마찬가지로, 본 발명에서 상기 화학식 2의 카바메이트 화합물은, 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르 뿐만 아니라, 이의 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 모두 지칭하는 의미로 사용된다.

- [120] 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염에는, 예를 들어, 독립적으로, 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비타르트레이트, 칼슘아세테이트, 칼실레이트, 카르보네이트, 시트레이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루세테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜로일아르사닐레이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로겐카르보네이트, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락트유로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트 또는 헤미-석시네이트, 설페이트 또는 헤미-설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 옥살레이트(oxalate) 또는 헤미-타르트레이트, 테오클레이트, 트리에티오다이드, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 등이 포함된다.
- [121] 상기 화학식 1 또는 2의 카바메이트 화합물의 제조는 당업계에서 화합물 합성에 관한 통상의 지식을 가진 자라면, 공지의 화합물들 또는 이로부터 용이하게 제조할 수 있는 화합물들을 사용하여 제조할 수 있다. 특히, 상기 화학식 1 화합물의 제조 방법은 국제공개특허 WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 및 WO 2011/046380 A2에 상세히 기재되어 있으며, 상기 문헌은 본 명세서에 참고로서 인용된다. 화학식 1 화합물은 상기 문헌에 기재된 방법에 의해 화학적으로 합성될 수 있으나, 이는 하나의 예시적인 방법들을 제시하는 것에 지나지 않으며, 필요에 따라 단위 조작의 순서 등이 선택적으로 바뀔 수 있는 것으로서, 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.
- [122] 구체적으로, 구강 봉해 정제는 상기 화학식 1 또는 2의 카바메이트 화합물을 정제당 2.5 내지 25 중량%, 또는 5 내지 10 중량%로 함유할 수 있다. 또 다른 구체예에 따르면, 본 발명의 구강 봉해 정제는 상기 활성성분을 1 내지 30 mg, 또는 10 내지 20 mg 함유할 수 있다.
- [123] 본 발명의 일 구체예에서, 구강 봉해 정제는 습식 과립법으로 제조되는 과립과

상기 과립과 혼합되는 붕해제를 포함한다.

- [124] 구강 붕해 정제의 제조방법은 습식 과립법으로 과립을 제조하는 단계와 위 단계에서 수득한 과립을 붕해제와 혼합하는 단계를 포함한다. 구체적으로, 화학식 1의 카바메이트 화합물, 친수성 부형제, 붕해제를 물과 혼합하고, 혼합물을 과립화 처리한다. 이후 습식-과립물을 건조할 수 있다.
- [125] 상기 습식 과립 단계에서 첨가되는 친수성 부형제의 종류와 양은 매우 중요한데, 분자량이 크거나 점도가 높은 친수성 부형제의 경우 구강 내에서 타액에 의해 수화되면 고점도의 겔(gel)을 형성하기 때문에 정제의 구강 내 빠른 붕해를 달성하기 어렵게 되며, 더불어 구강 내에서 불쾌한 느낌이 들 수 있다.
- [126] 친수성 부형제는, 당알코올류의 제1 친수성 부형제; 및 스타치, 미결정성 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 제2 친수성 부형제를 포함한다. 상기 친수성 부형제의 함량은 구강 붕해 정제의 총 중량을 기준으로 65 내지 90 중량%, 구체적으로는 75 내지 85 중량%일 수 있다.
- [127] 본 발명의 일 구체예에서, 당알코올류의 제1 친수성 부형제는 만니톨, 솔비톨, 자일리톨, 락티톨, 말티톨 및 에리스리톨로 이루어진 군에서 하나 이상 선택될 수 있다. 구체적으로는 만니톨일 수 있다.
- [128] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 제2 친수성 부형제 중 스타치(즉, 전분)의 예로는, 옥수수 전분, 사전 겔화된 전분, 감자 전분, 밀가루 전분, 찹쌀 전분, 고구마 전분, 타피오카 전분, 쌀 전분, 밀랍 옥수수 전분 등이 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구체예에서, 제2 친수성 부형제는 사전 겔화된 전분(프리젤라티나이즈드 스타치)일 수 있다.
- [129] 본 발명의 일 구체예에서, 친수성 부형제는 당알코올과 스타치의 혼합이고, 더 구체적으로는 만니톨과 스타치의 혼합일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 제1 친수성 부형제와 제2 친수성 부형제 중에서 각각 선택되는 유사한 특성을 가지는 다른 친수성 부형제의 2 이상의 조합으로도 본 발명의 구강 붕해 정제를 제조할 수 있다.
- [130] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 제1 친수성 부형제와 제2 친수성 부형제의 중량비는 2:1 내지 10:1이고, 구체적으로는 4:1 내지 8:1이며, 보다 구체적으로는 5:1 내지 7:1일 수 있다. 제1 친수성 부형제와 제2 친수성 부형제의 비율을 적절히 조절함으로써 구강 내 빠른 붕해가 가능하고 우수한 경도와 마손도를 갖는 구강 붕해 정제의 제조가 가능하다.
- [131] 구강 내 빠른 붕해가 가능한 구강 붕해 정제를 제조하기 위해, 습식 과립 단계에서 첨가되는 "제1 붕해제"와 과립과의 혼합 단계에서 첨가되는 "제2 붕해제"의 적절한 조성과 그 양은 중요하다. 습식 과립 단계에서 첨가되는 "제1 붕해제"는 과립과의 혼합 단계에서 첨가되는 "제2 붕해제"와 동일 또는 상이할 수 있다.
- [132] 습식 과립 단계에서 또는 과립 내에 첨가되는 "제1 붕해제"로서 붕해제는

소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카멜로오스 소듐, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 크로스포비돈으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다. 구체적으로는, 소듐 스타치 글리콜레이트일 수 있다. 상기 봉해제의 함량은 구강 봉해 정제의 총 중량을 기준으로 1 내지 10중량%이고, 구체적으로는 2 내지 5 중량%이다.

[133] 일 구체예에 따르면, 상기 습식 과립 단계에서, 활성성분과 봉해제를 혼합한 후, 친수성 부형제를 혼합할 수 있다.

[134] 일 구체예에서, 습식-과립물과 제2 봉해제는 건식 혼합될 수 있다.

[135] 과립과의 혼합 단계에서 첨가되는 "제2 봉해제"로서 봉해제는 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카멜로오스 소듐, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 크로스포비돈으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다. 구체적으로는, 크로스포비돈 일 수 있다. 상기 봉해제의 함량은 구강 봉해 정제의 총 중량을 기준으로 4 내지 8 중량%인 것이 바람직하다. 본 발명의 일 구체예에서, 상기 과립과의 혼합 단계에서 첨가되는 봉해제는 입자의 크기가 40 내지 600 μm 인 입자를 60 내지 80% 포함하는 것일 수 있다. 그 중에서 크기가 40 내지 100 μm 미만인 입자를 80% 이상 함유할 수 있다. 위 조건의 봉해제를 선택할 경우 잔류감과 이물감을 최소화하고 높은 경도와 낮은 마손도를 가지는 구강 봉해 정제를 제조할 수 있다.

[136] 본 발명의 일구체예에서, 구강 봉해 정제는 정제 총 중량을 기준으로 약 2.5 내지 25 중량%, 약 3 내지 20 중량%, 또는 약 5 내지 10 중량%의 화학식 1의 카바메이트 화합물; 약 65 내지 90 중량%, 또는 약 75 내지 85 중량%의 친수성 부형제; 및 약 5 내지 18 중량%, 또는 약 6 내지 13 중량%의 봉해제를 포함한다.

[137] 상기 구강 봉해 정제는 윤활제, 활택제, 감미제 등을 포함할 수 있다.

[138] 본 발명의 일 구체예에서, 적절한 윤활제(lubricant)로는, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 탈크, 왁스, 붕산, 수소화 식물성유, 소듐 클로레이트, 마그네슘 라우릴 설페이트, 소듐 올레이트, 소듐 아세테이트, 소듐 벤조에이트, 폴리에틸렌 글리콜, 스테아르산, 지방산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 소듐 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트 또는 소듐 라우릴 설페이트이다. 윤활제의 함량은 구강 봉해 정제의 총 중량을 기준으로 0.1 내지 5 중량%일 수 있다.

[139] 본 발명의 일 구체예에서, 적절한 활택제(glidant)로는 실리카; 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 탈크 등을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[140] 본 발명의 일 구체예에서, 적절한 감미제(sweetener)로는 아스파탐, 포타슘 아세살팜, 소듐 사카리네이트, 네오헤스페리딘 디히드로칼콘, 수크랄로스, 사카린, 당(예컨대, 수크로스, 글루코스, 락토스, 프룩토스), 당 알코올(예컨대, 만니톨, 솔비톨, 자일리톨, 에리스리톨) 및 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 감미제는 아스파탐, 수크랄로스 및/또는

사카린이다. 감미제의 함량은 구강 봉해 정제의 총 중량을 기준으로 0.1 내지 5 중량%, 바람직하게는 0.2 내지 3 중량%일 수 있다.

[141] 기타 첨가제로서 향미제, 색소 보존제 등을 더 첨가할 수 있다.

[142] 구강 봉해 정제는 대한약전 제11개정 봉해시험법에 의할 때 구강 내에서 60초 이내, 또는 30초 이내에 봉해될 수 있으며, 구체적으로는 20초 내에 봉해될 수 있다.

[143] 또한 구강 봉해 정제는 대한약전 제11개정 용출시험법에 따라 제2법(패들법, 장치2), 용출 시험 제1액(900ml), 패들 회전 속도 분당 50 회 및 37 에서 용출시 활성성분의 80% 이상이 10분 이내, 또는 90% 이상이 15분 이내 용출될 수 있다.

[144] 또한 구강 봉해 정제는 통상적인 방식으로 경도 및 마손도를 측정할 수 있으며, 그러한 방식으로 측정 결과, 경도가 6 내지 12 kp이고, 마손도가 1.0 % 이하이므로, 보관 우수성이 높다. 구체적으로는, 경도가 9 내지 11 kp이고, 마손도가 0.6% 이하이기 때문에, 보관 우수성이 높다.

[145] 상기 구강 봉해 정제는 불안, 우울, 경련(convulsion), 뇌전증(간질), 편두통, 양극성 장애, 약물 남용, 흡연, 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 비만, 수면 장애, 신경병성 통증(neuropathic pain), 뇌졸중, 인지 장애, 신경변성(neurodegeneration) 또는 근경련의 치료에 사용할 수 있다.

[146] 상기 질환의 예방, 경감 또는 치료를 위한 화학식 1 또는 2의 카바메이트 화합물의 투여량은 통상적으로 질환의 중증도, 치료 대상의 체중 및 대사 상태에 따라 달라질 것이다. 개개의 환자에 대한 "치료학적 유효량(therapeutically effective amount)"은 치료 효과를 달성하는데 충분한 양을 의미한다. 구체적으로, 상기 화합물의 치료학적 유효량은 인간에게 투여 시 1일 1회 투여, 유리형 기준으로 50 내지 500 mg, 50 내지 400 mg, 50 내지 300 mg, 100 내지 400mg, 100 내지 300mg, 50 내지 200mg, 또는 100 내지 200mg이다. 바람직하게는 50 내지 300mg, 더 바람직하게는 50 내지 200 mg이다.

[147] 본 발명의 구강 봉해 정제의 용법 및 용량은 환자의 성별, 연령 및 기타 조건, 질환 상태 등에 따라 결정된다. 일 구체예에서, 본 발명의 구강 봉해 정제는 4 내지 12 시간 간격으로 하루에 2 내지 4회 투여가능하며, 경우에 따라 투여 용량 및 간격은 조절 될 수 있다.

[148] 본 발명에 따른 제조방법에 의해 제조되는 구강 봉해 정제는 경도가 높고 마손도가 낮아 보관 우수성을 나타내고, 동시에 구강에서 빠른 봉해 속도를 나타내며 이물감과 잔류감이 거의 없는 우수한 효과를 나타낸다. 이는 두 가지 종류의 친수성 부형제의 적절한 조합과 양, 그리고 봉해제의 적절한 조합에 의해 가능해졌다. 또한 비교적 간단하며 경제적인 방법인 습식 과립법을 이용하여 이물감과 잔류감을 최소화하였다.

[149]

[150] 이하에서 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 하기 실시예는 단지 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가

이들에 의해서 한정되는 것은 아니다.

[151]

[152] <실시예>

[153] 제조예: 카르밤산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르의 제조

[154] 카르밤산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르(화학식 2의 화합물, 이하에서 "시험 화합물"이라고도 한다)를 국제공개공보 WO 2010/150946호의 제조예 50에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[155]

[156] 실시예 1 및 2: 구강 봉해 정제의 제조

[157] 하기 표 1에 나타난 바와 같은 조성으로, 카르밤산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르와 소듐 스타치 글리콜레이트를 혼합하여 30 mesh 체로 사과하였다. 만니톨과 프리젤라티나이즈드 스타치를 혼합하여 앞서 사용한 30 mesh 체로 사과하며 체를 씻어주었다. 혼합물에 적정량의 정제수를 넣어 연합하였다. 연합 과립물을 60°C 오븐에서 1시간 동안 건조한 건조 결과물에 크로스포비돈을 첨가하여 건식 후혼합하였다. 후혼합 완료물에 스테아르산 마그네슘을 40 mesh 체로 사과하여 활택하였다. 단발 타정기(ERWEKA사)로 타정하여 1 정당 200 mg의 구강 봉해 정제를 제조하였다.

[158]

[159] [표 1] 실시예 1 및 2의 조성

[160]

성분명	실시예 1	실시예 2
	중량%	중량%
카르밤산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르	5.0	10.0
만니톨	69.75	67.25
프리젤라티나이즈드 스타치	12.5	10
소듐 스타치 글리콜레이트	4.5	4.5
정제수	1정당 1.2 mL	1정당 1.0mL
크로스포비돈	6.35	6.35
스테아르산 마그네슘	0.9	0.9
향미제	1.0	1.0
총합	100	100

[161]

[162] 비교예 1 및 2: 속방출 정제의 제조

[163] 하기 표 2에 나타난 바와 같은 조성으로, 카르밤산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르와 콜로이달 실리콘

디옥사이드를 혼합하여 30 mesh 체로 사과하였다. 미결정 셀룰로오스, 유당 일수화물 및 소듐 스타치 글리콜레이트를 혼합하여 앞서 사용한 30 mesh 체로 사과하며 체를 씻어준 후 후혼합하였다. 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 40 mesh 체로 사과하여 활택하였다. 단발 타정기(ERWEKA사)로 타정하여 1 정당 200 mg의 속방출 정제를 제조하였다.

[164]

[165] **[표 2] 비교예 1 및 2의 조성**

[166]

성분명	비교예 1	비교예 2
	중량%	중량%
카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르	5.0	10.0
미결정 셀룰로오스	53.07	48.07
유당 일수화물	35.25	35.25
소듐 스타치 글리콜레이트	4.5	4.5
콜로이달 실리콘 디옥사이드	1.0	1.0
스테아르산 마그네슘	1.18	1.18
총합	100	100

[167]

[168] **실험예 1: 용출 및 봉해 시험 평가**[169] **가. 용출 시험**

[170] 상기 실시예 1에서 제조된 구강 봉해 정제와 비교예 1에서 제조된 속방출 정제를 각각 대한약전 (11개정) 용출시험법에 기재된 장치와 시험기로 시험을 실시하여 평가하였다. 제2법(패들법, 장치2), 용출 시험 제1액 900ml, 패들 회전 속도 분당 50 회, 그리고 37°C 조작 조건에서 시험을 진행하였다. 결과적으로 실시예 1과 비교예 1은 동일한 용출 결과를 나타내었다. 결과 그래프를 도 1에 나타내었다.

[171] **나. 봉해 시험**

[172] 상기 실시예 1 및 2와 비교예 1 및 2에서 각각 제조된 구강 봉해 정제와 속방출 정제를 대한약전 (11 개정판) 봉해시험법에 기재된 장치와 시험기로 제1액에서 시험을 실시하였고 6개의 시험 결과를 평균하여 기재하였다. 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

[173]

[174] **[표 3] 봉해시험 결과**

[175]		붕해 속도
	비교예 1	31초
	비교예 2	35초
	실시예 1	15초
	실시예 2	14초

[176] 상기 표 3에 나타나 바와 같이, 실시예 1 및 2의 구강 붕해 정제가 비교예 1 및 2의 속방출 정제에 비하여 훨씬 빠른 붕해 속도를 나타내었다.

[177]

[178] 실험예 2: 정제의 이동 및 저장 용이성 평가

[179] - 경도 및 마손도 측정

[180] 정제의 경도는 LOGAN INSTRUMENT CORP. 사의 HDT-300을 이용하여 각 6개씩을 측정하여 평균값을 기재하였고, 마손도는 KUKJE ENG. CO. 사의 FRIABILATOR를 이용하여 10개의 정제를 한 세트로 진행한 3회의 시험 결과를 평균하여 기재하였다. 측정하였다. 시험의 결과는 하기 표 4에 나타내었다.

[181]

[182] [표 4] 경도 및 마손도 측정 결과

[183]		경도(kp)	마손도(%)
	비교예 1	14.1	0.41
	비교예 2	13.3	0.28
	실시예 1	10.4	0.54
	실시예 2	10.6	0.32

[184] 상기 표 4에 나타난 바와 같이, 실시예 1 및 2의 구강 붕해 정제는 구강에서 바로 붕해되는 특성에도 불구하고 비교예 1 및 2의 속방출 정제에 필적하는 경도 및 마손도를 나타내었다.

[185]

[186] 실험예 3: 구강 내 모사 조건에서 붕해 가능성 평가

[187] 가. 흡습성 측정 시험

[188] 구강 내 환경을 모사하기 위해 데시게이터 내부를 인산수소화 칼륨 과포화 용액으로 포화시켜 상대습도 95%의 조건을 조성하고, 실시예 2 및 비교예 2의 정제를 각각 별도의 포장재 없이 상대습도 95%의 데시게이터에 넣어두고 변화를 확인하였다. 그 결과, 비교예 2는 외부 습도에 의해 변화가 전혀 없었던 것과 대조적으로 실시예 2는 수분을 흡습하여 정제표면이 거칠어지고 부푼 것을

확인하였고, 따라서 타액이 존재하는 고습도의 구강 내 조건에서 실시예 2는 빠른 붕해를 보일 것이라 예측할 수 있다(도 2 참조).

[189]

[190] **나. 젖음 시간 측정 시험 및 압력에 의한 정제의 변화 확인 시험**

[191] 샬레에 티슈를 깔고 인공타액으로 적신 후 실시예 2 및 비교예 2의 정제를 각각 올려놓고 정제가 완전히 젖어 드는 시간을 측정하였다. 또한 완전히 젖어든 각 정제에 동일 압력을 가하여 그 상태를 확인하였다.

[192] 시험 결과, 실시예 2는 45초 만에 정제 전체가 젖어 들며 부풀었으며 비교예 2는 60초 이후에도 전체적으로 젖어 들지 않았다(도 3 참조). 또한 약수저를 이용하여 동일 압력을 가한 결과 비교예 2는 정제 모양을 유지하며 눌리는 모습을 보였고(도 4의 좌측 사진 참조), 실시예 2는 정제 모양이 완전히 흐트러지는 모습을 보였다(도 4의 우측 사진 참조).

[193] 따라서 정제를 구강으로 섭취 후, 구강 내 고습 조건에 노출되어 있다가 입 천장에 의해 압력을 받았을 때, 실시예 2의 정제의 경우 탁월한 붕해력을 보일 것을 예측할 수 있다.

[194]

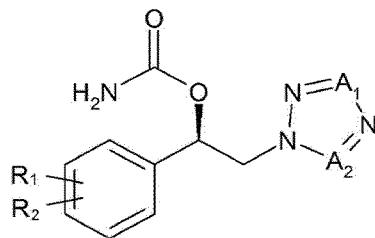
[195] **실험예 4: 이물감 및 잔류감 가능성 평가**

[196] **인공 타액에서 붕해 결과 용액의 현미경 측정**

[197] 실시예 2 및 비교예 2의 정제를 각각 인공 타액에 넣고 붕해 양상을 확인한 후, 붕해 후의 용액을 취하여 현미경(OLYMPUS사)으로 50배, 200배 확대하여 관찰함으로써 이물감 및 잔류감 가능성을 평가하였다. 그 결과, 비교예 2의 정제는 100 μm 이상의 입자 크기를 보인 반면, 실시예 2의 정제는 수 μm 의 입자 크기를 보여 이물감 및 잔류감이 거의 없을 것이라 판단 가능하였다 (도 5 및 도 6 참조).

청구범위

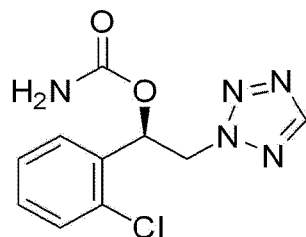
- [청구항 1] (i) 하기 성분들을 포함하여 습식 과립법으로 제조되는 과립(granule):
- (1) 활성성분으로 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물;
 - (2) 당알코올류의 제1 친수성 부형제; 및 스타치, 미결정성 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 제2 친수성 부형제로 구성되는 친수성 부형제; 및
 - (3) 붕해제; 및
- (ii) 상기 (i)의 과립과 혼합되는 붕해제를 포함하는 구강 붕해 정제:
- [화학식 1]



상기 식에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_8 할로알킬, C_1 - C_8 티오알콕시 및 C_1 - C_8 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, A_1 및 A_2 에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

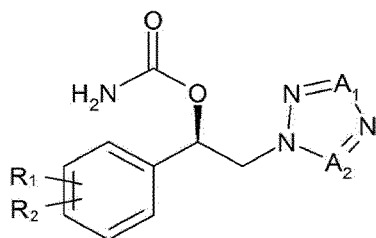
- [청구항 2] 제1항에 있어서, R_1 및 R_2 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1 - C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 구강 붕해 정제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는, 구강 붕해 정제:
- [화학식 2]



- [청구항 4] 제1항에 있어서, 당알코올류의 제1 친수성 부형제가 만니톨, 솔비톨, 자일리톨, 락티톨, 말티톨 및 에리스리톨로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 구강 붕해 정제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 (i) 및 (ii)의 붕해제가 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카멜로오스 소듐, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및

크로스포비돈으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 구강 봉해 정제.

- [청구항 6] 제1항에 있어서, 카바메이트 화합물의 함량이 구강 봉해 정제의 총 중량을 기준으로 2.5 내지 25 중량%인 것을 특징으로 하는, 구강 봉해 정제.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 친수성 부형제의 함량이 구강 봉해 정제의 총 중량을 기준으로 65 내지 90 중량%인 것을 특징으로 하는, 구강 봉해 정제.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 제1 친수성 부형제와 제2 친수성 부형제의 중량비가 2:1 내지 10:1인 것을 특징으로 하는, 구강 봉해 정제.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 (i)의 과립 내 봉해제의 함량이 구강 봉해 정제의 총 중량을 기준으로 1 내지 10중량%인 것을 특징으로 하는, 구강 봉해 정제.
- [청구항 10] 제1항에 있어서, 상기 (ii)에서 혼합되는 봉해제가 크기가 40 내지 600 μm 인 입자를 60 내지 80% 함유하고, 그 함량이 구강 봉해 정제의 총 중량을 기준으로 4 내지 8 중량%인 것을 특징으로 하는, 구강 봉해 정제.
- [청구항 11] 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 불안, 우울, 경련(convulsion), 뇌전증, 편두통, 양극성 장애, 약물 남용, 흡연, 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 비만, 수면 장애, 신경병성 통증(neuropathic pain), 뇌졸중, 인지 장애, 신경변성(neurodegeneration) 또는 근경련의 치료에 사용하기 위한 것임을 특징으로 하는, 구강 봉해 정제.
- [청구항 12] (a) 하기 (1) 내지 (3)의 성분들을 혼합하는 단계;
 (1) 활성성분으로 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물;
 (2) 당알코올류의 제1 친수성 부형제; 및 스타치, 미결정성 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 제2 친수성 부형제로 구성되는 친수성 부형제; 및
 (3) 봉해제;
 (b) 상기 단계 (a)의 혼합물을 습식 과립법으로 과립(granule)을 제조하는 단계;
 (c) 상기 단계 (b)에서 수득한 과립을 봉해제와 혼합하는 단계; 및
 (d) 상기 단계 (c)에서 수득한 혼합물을 활택하고 타정하는 단계를 포함하는 구강 봉해 정제의 제조방법:
 [화학식 1]



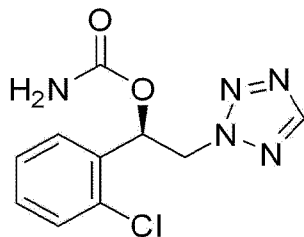
상기 식에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_8 할로알킬, C_1 - C_8 티오알콕시 및 C_1 - C_8 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, A_1 및 A_2 에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

[청구항 13] 제12항에 있어서, R_1 및 R_2 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1 - C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

[청구항 14] 제12항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는, 제조방법:

[화학식 2]



[청구항 15] 제12항에 있어서, 당알코올류의 제1 친수성 부형제가 만니톨, 솔비톨, 자일리톨, 락티톨, 말티톨 및 에리스리톨로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

[청구항 16] 제12항에 있어서, 단계 (a) 및 단계 (c)의 붕해제가 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카멜로오스 소듐, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 크로스포비돈으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

[청구항 17] 제12항에 있어서, 카바메이트 화합물의 함량이 구강 붕해 정제의 총 중량을 기준으로 2.5 내지 25 중량%인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

[청구항 18] 제12항에 있어서, 친수성 부형제의 함량이 구강 붕해 정제의 총 중량을 기준으로 65 내지 90 중량%인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

[청구항 19] 제12항에 있어서, 제1 친수성 부형제와 제2 친수성 부형제의 중량비가 2:1 내지 10:1인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

[청구항 20] 제12항에 있어서, 단계 (a)에서 붕해제의 함량이 구강 붕해 정제의 총 중량을 기준으로 1 내지 10 중량%인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

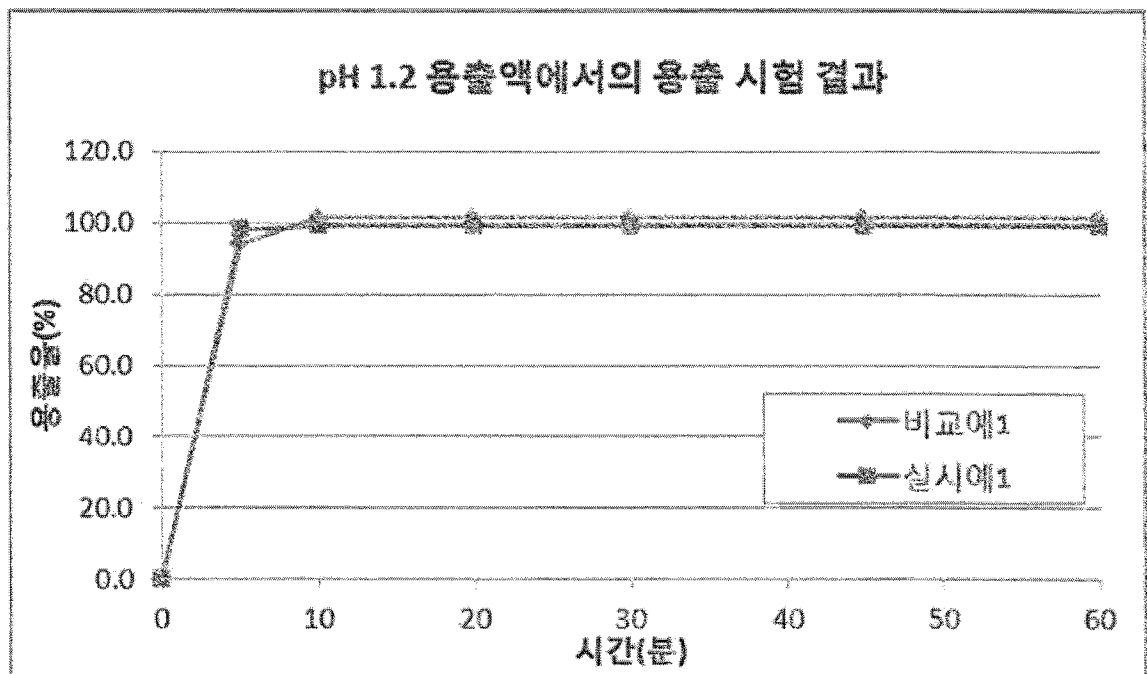
[청구항 21] 제12항에 있어서, 단계 (c)에서 붕해제가 크기가 40 내지 600 μ m인 입자를 60 내지 80%로 함유하고, 그 함량이 구강 붕해 정제의 총 중량을 기준으로 4 내지 8 중량%인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

[청구항 22] 제12항 내지 제21항 중 어느 한 항의 제조방법으로 제조되는 구강 붕해 정제.

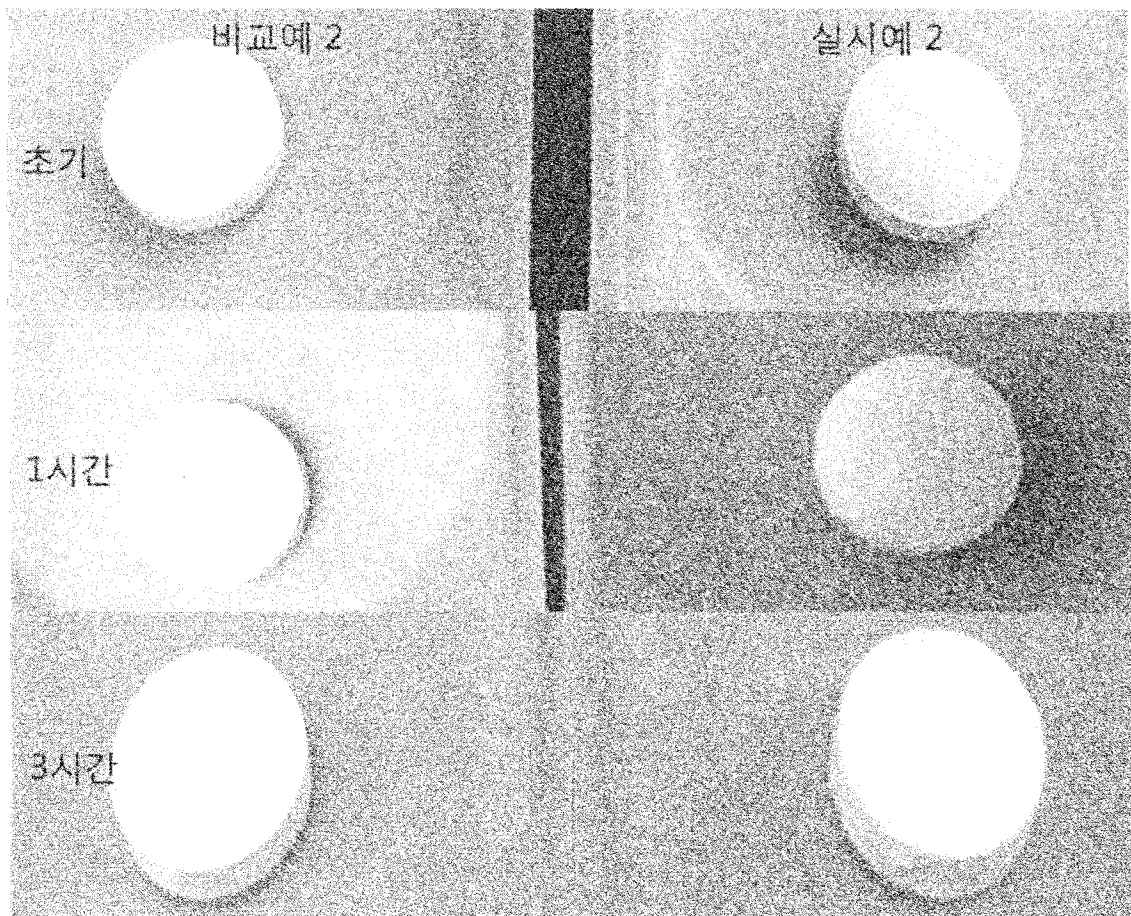
[청구항 23] 제22항에 있어서, 불안, 우울, 경련(convulsion), 뇌전증, 편두통, 양극성 장애, 약물 남용, 흡연, 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 비만, 수면

장애, 신경병성 통증(neuropathic pain), 뇌졸중, 인지 장애,
신경변성(neurodegeneration) 또는 근경련의 치료에 사용하기 위한 것임을
특징으로 하는, 구강 분해 정제.

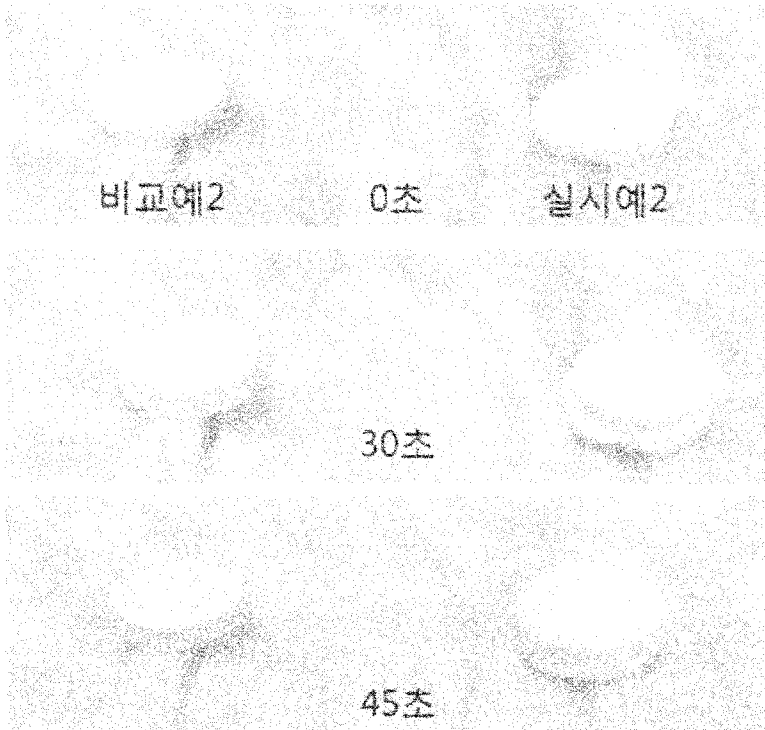
【도1】



【도2】



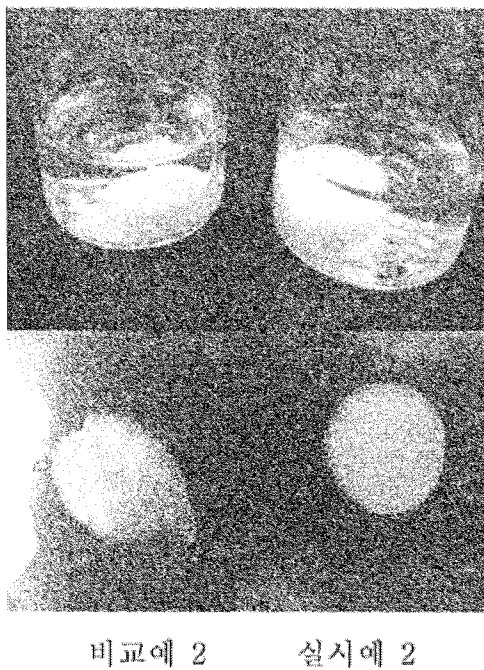
. 【도3】



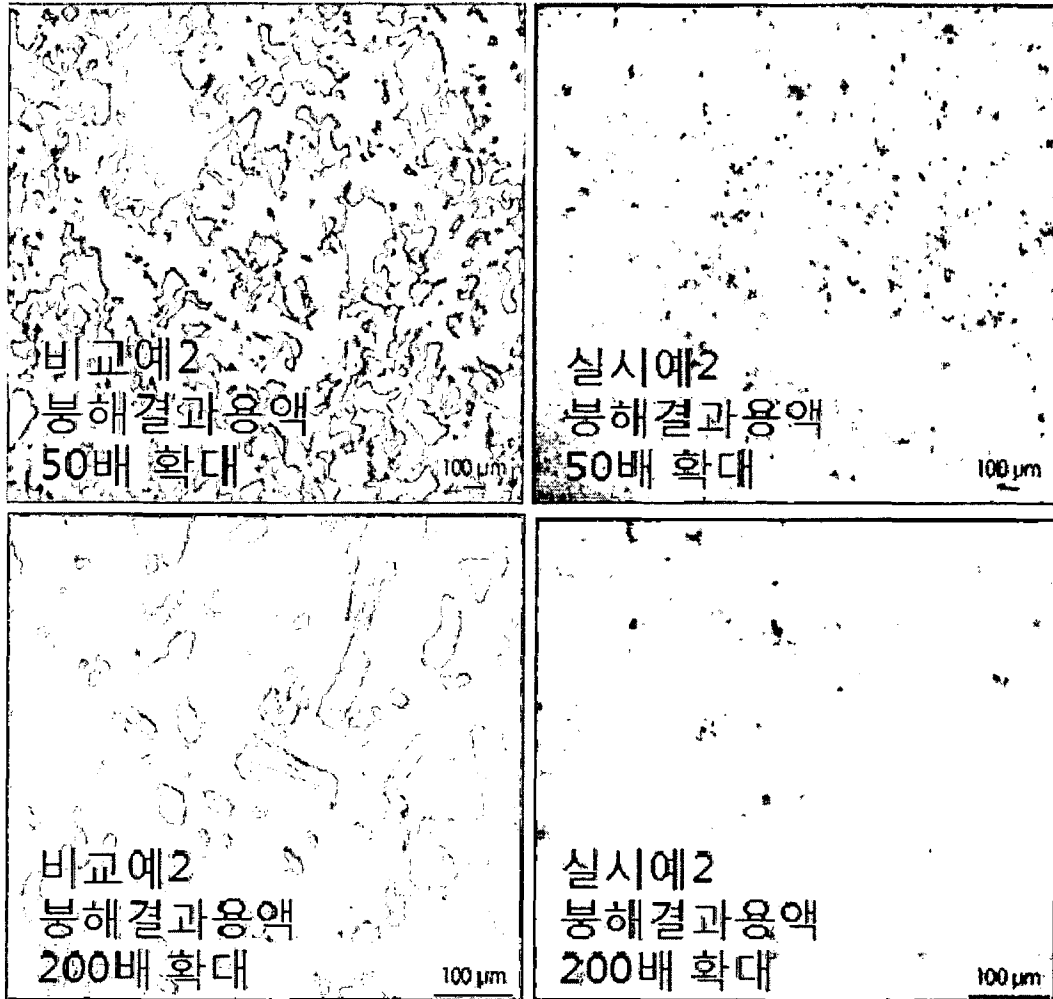
【도4】



【도5】



【도6】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/014731**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***A61K 9/00(2006.01)i, A61K 31/41(2006.01)i, A61K 31/16(2006.01)i, A61K 47/26(2006.01)i, A61K 47/30(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 9/00; A61K 9/22; A61K 31/4192; A61K 9/14; A61K 47/36; C07D 257/04; A61K 31/13; A61K 9/16; A61K 31/16;
A61K 47/26; A61K 47/30

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), STN (Registry, Caplus) & Keywords: wet granulation, orally disintegrating tablet, carbamate, epilepsy

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-2010-0031282 A (BORYUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 March 2010 See abstract; paragraphs [0015], [0021], [0034]; claims 1, 6, 17; and table 1.	1-23
Y	KR 10-2008-0005437 A (SK HOLDINGS CO., LTD.) 11 January 2008 See paragraph [177], claim 1; and table 1.	1-23
A	WO 2014-106962 A1 (SAM-A PHARM. CO., LTD.) 10 July 2014 See the entire document.	1-23
A	KR 10-2014-0001236 A (APTALIS PHARMATECH, INC.) 06 January 2014 See the entire document.	1-23
A	KR 10-1046789 B1 (DONG-A PHARM. CO., LTD.) 05 July 2011 See the entire document.	1-23



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 MARCH 2018 (21.03.2018)

Date of mailing of the international search report

21 MARCH 2018 (21.03.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Sconsa-ro, Daejeon 302-701,
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/KR2017/014731

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2010-0031282 A	22/03/2010	NONE	
KR 10-2008-0005437 A	11/01/2008	AR 053065 A1	18/04/2007
		AU 2006-237798 A1	26/10/2006
		AU 2006-237798 B2	12/07/2012
		BR P10607529 A2	15/09/2009
		CA 2606258 A1	26/10/2006
		CA 2606258 C	14/01/2014
		CN 101228138 A	23/07/2008
		CN 101228138 B	21/11/2012
		CN 101228138 C	23/07/2008
		DK 1879873 T3	09/12/2013
		EP 1879873 A1	23/01/2008
		EP 1879873 B1	09/10/2013
		ES 2441765 T3	06/02/2014
		JP 2008-538557 A	30/10/2008
		JP 5035238 B2	26/09/2012
		MX 2007013197 A	12/02/2008
		MY 148589 A	15/05/2013
		PT 1879873 E	03/01/2014
		RU 2007143073 A	27/05/2009
		RU 2418792 C2	20/05/2011
		TW 200722085 A	16/06/2007
		TW 1398249 B	11/06/2013
		US 2006-0258718 A1	16/11/2006
		US 7598279 B2	06/10/2009
		WO 2006-112685 A1	26/10/2006
		ZA 200709994 B	26/11/2008
WO 2014-106962 A1	10/07/2014	CN 104968335 A	07/10/2015
		EP 2942052 A1	11/11/2015
		RU 2015132902 A	09/02/2017
KR 10-2014-0001236 A	06/01/2014	AU 2011-336300 A1	02/05/2013
		AU 2011-336300 B2	21/05/2015
		CA 2819663 A1	07/06/2012
		CL 2013001586 A1	29/11/2013
		CN 103402497 A	20/11/2013
		CN 107028900 A	11/08/2017
		CO 6781487 A2	31/10/2013
		EP 2646003 A2	09/10/2013
		IL 226687 A	29/08/2013
		JP 2013-544849 A	19/12/2013
		JP 6014044 B2	25/10/2016
		MX 2013006158 A	21/03/2014
		NZ 611467 A	26/06/2015
		RU 2013127593 A	10/01/2015
		SG 190448 A1	31/07/2013
		US 2012-0282335 A1	08/11/2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/014731

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1046789 B1	05/07/2011	WO 2012-075455 A2	07/06/2012
		WO 2012-075455 A3	27/06/2013
		ZA 201304894 B	25/09/2014
		KR 10-2010-0008419 A	26/01/2010
		WO 2010-008224 A2	21/01/2010
		WO 2010-008224 A3	22/04/2010

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/00(2006.01)i, A61K 31/41(2006.01)i, A61K 31/16(2006.01)i, A61K 47/26(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i																				
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/00; A61K 9/22; A61K 31/4192; A61K 9/14; A61K 47/36; C07D 257/04; A61K 31/13; A61K 9/16; A61K 31/16; A61K 47/26; A61K 47/30 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 내부검색 시스템), STN (Registry, Caplus) & 키워드: 습식과립, 구강붕해정제, 카마메이트, 뇌전증																				
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>KR 10-2010-0031282 A (보령제약 주식회사) 2010.03.22 요약; 단락 [0015], [0021], [0034]; 청구항 1, 6, 17; 및 표 1 참조.</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>KR 10-2008-0005437 A (에스케이 주식회사) 2008.01.11 단락 [177], 청구항 1; 및 표 1 참조.</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014-106962 A1 (SAM-A PHARM. CO., LTD.) 2014.07.10 전문 참조.</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2014-0001236 A (애타리스 파마테크, 인코포레이티드) 2014.01.06 전문 참조.</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-1046789 B1 (동아제약주식회사) 2011.07.05 전문 참조.</td> <td>1-23</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	Y	KR 10-2010-0031282 A (보령제약 주식회사) 2010.03.22 요약; 단락 [0015], [0021], [0034]; 청구항 1, 6, 17; 및 표 1 참조.	1-23	Y	KR 10-2008-0005437 A (에스케이 주식회사) 2008.01.11 단락 [177], 청구항 1; 및 표 1 참조.	1-23	A	WO 2014-106962 A1 (SAM-A PHARM. CO., LTD.) 2014.07.10 전문 참조.	1-23	A	KR 10-2014-0001236 A (애타리스 파마테크, 인코포레이티드) 2014.01.06 전문 참조.	1-23	A	KR 10-1046789 B1 (동아제약주식회사) 2011.07.05 전문 참조.	1-23
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항																		
Y	KR 10-2010-0031282 A (보령제약 주식회사) 2010.03.22 요약; 단락 [0015], [0021], [0034]; 청구항 1, 6, 17; 및 표 1 참조.	1-23																		
Y	KR 10-2008-0005437 A (에스케이 주식회사) 2008.01.11 단락 [177], 청구항 1; 및 표 1 참조.	1-23																		
A	WO 2014-106962 A1 (SAM-A PHARM. CO., LTD.) 2014.07.10 전문 참조.	1-23																		
A	KR 10-2014-0001236 A (애타리스 파마테크, 인코포레이티드) 2014.01.06 전문 참조.	1-23																		
A	KR 10-1046789 B1 (동아제약주식회사) 2011.07.05 전문 참조.	1-23																		
☐ 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 “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 신구성 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 2018년 03월 21일 (21.03.2018)		국제조사보고서 발송일 2018년 03월 21일 (21.03.2018)																		
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 장기정 전화번호 +82-42-481-8364 																		

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2010-0031282 A	2010/03/22	없음	
KR 10-2008-0005437 A	2008/01/11	AR 053065 A1 AU 2006-237798 A1 AU 2006-237798 B2 BR PI0607529 A2 CA 2606258 A1 CA 2606258 C CN 101228138 A CN 101228138 B CN 101228138 C DK 1879873 T3 EP 1879873 A1 EP 1879873 B1 ES 2441765 T3 JP 2008-538557 A JP 5035238 B2 MX 2007013197 A MY 148589 A PT 1879873 E RU 2007143073 A RU 2418792 C2 TW 200722085 A TW I398249 B US 2006-0258718 A1 US 7598279 B2 WO 2006-112685 A1 ZA 200709994 B	2007/04/18 2006/10/26 2012/07/12 2009/09/15 2006/10/26 2014/01/14 2008/07/23 2012/11/21 2008/07/23 2013/12/09 2008/01/23 2013/10/09 2014/02/06 2008/10/30 2012/09/26 2008/02/12 2013/05/15 2014/01/03 2009/05/27 2011/05/20 2007/06/16 2013/06/11 2006/11/16 2009/10/06 2006/10/26 2008/11/26
WO 2014-106962 A1	2014/07/10	CN 104968335 A EP 2942052 A1 RU 2015132902 A	2015/10/07 2015/11/11 2017/02/09
KR 10-2014-0001236 A	2014/01/06	AU 2011-336300 A1 AU 2011-336300 B2 CA 2819663 A1 CL 2013001586 A1 CN 103402497 A CN 107028900 A CO 6781487 A2 EP 2646003 A2 IL 226687 A JP 2013-544849 A JP 6014044 B2 MX 2013006158 A NZ 611467 A RU 2013127593 A SG 190448 A1 US 2012-0282335 A1	2013/05/02 2015/05/21 2012/06/07 2013/11/29 2013/11/20 2017/08/11 2013/10/31 2013/10/09 2013/08/29 2013/12/19 2016/10/25 2014/03/21 2015/06/26 2015/01/10 2013/07/31 2012/11/08

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2017/014731

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1046789 B1	2011/07/05	WO 2012-075455 A2	2012/06/07
		WO 2012-075455 A3	2013/06/27
		ZA 201304894 B	2014/09/25
		KR 10-2010-0008419 A	2010/01/26
		WO 2010-008224 A2	2010/01/21
		WO 2010-008224 A3	2010/04/22