

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-530234

(P2014-530234A)

(43) 公表日 平成26年11月17日(2014.11.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 215/18 (2006.01)	C07D 215/18	4C031
A61P 11/06 (2006.01)	A61P 11/06	4C086
A61K 31/47 (2006.01)	A61K 31/47	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2014-535665 (P2014-535665)
 (86) (22) 出願日 平成24年10月16日 (2012.10.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年4月14日 (2014.4.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2012/008411
 (87) 国際公開番号 W02013/058511
 (87) 国際公開日 平成25年4月25日 (2013.4.25)
 (31) 優先権主張番号 10-2011-0106064
 (32) 優先日 平成23年10月17日 (2011.10.17)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(71) 出願人 513059102
 エルジー ライフ サイエンス リミテッド
 大韓民国, ソウル 110-062, チョ
 ノーグ, シンムンノ 2-ガ, 92
 (74) 代理人 100106596
 弁理士 河備 健二
 (72) 発明者 リー, イン サン
 大韓民国, テジョン 305-380, ユ
 ソン-グ, ムンジードン, 104-1, エ
 ルジー ライフ サイエンス リミテッド
 , リサーチ センターズ

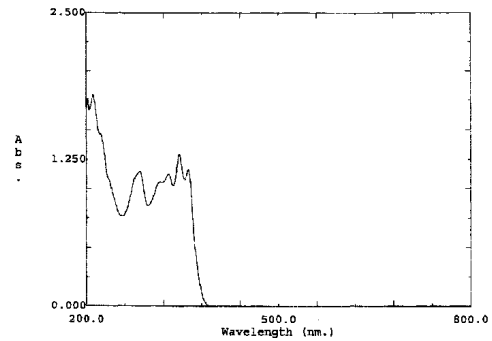
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高純度モンテルカストナトリウム塩の調製方法

(57) 【要約】

薬剤を調製するための方法であって、モンテルカストナトリウムを合成することを含む薬剤調製前プロセス、および合成されたモンテルカストナトリウムを製剤化することを含む薬剤調製後プロセスの少なくとも1つが、モンテルカストナトリウムの光分解が少ない波長範囲を有する光を照射する光源環境下で行われる方法が開示される。

【選択図】 図 1

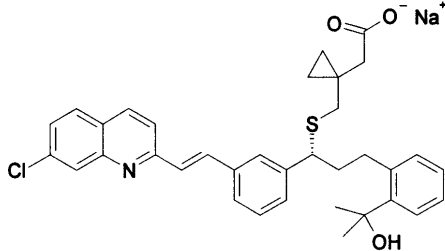


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬剤を調製するための方法であって、
 モンテルカストナトリウムを合成することを含む薬剤調製前プロセス、および
 前記合成されたモンテルカストナトリウムを製剤化することを含む薬剤調製後プロセス
 の少なくとも1つが、モンテルカストナトリウムの光分解が少ない波長範囲を有する光を
 照射する光源環境下で行われる方法。

【化 1】



(1)

10

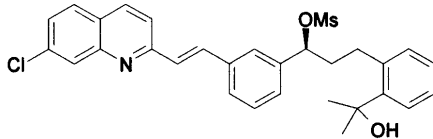
【請求項 2】

前記薬剤調製前プロセスにおいて、前記モンテルカストナトリウムは、

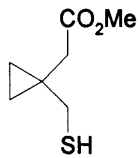
(i) ヘキサメチルジシランのアルカリ金属塩の存在下で、下記式 5 で表されるメタン
 スルホニル化合物を下記式 6 で表される化合物とカップリングし、これに更にアルカリ金
 属塩基を加え、続いて加熱および加水分解して下記式 7 で表される化合物を調製する工程
 ;

20

【化 2】

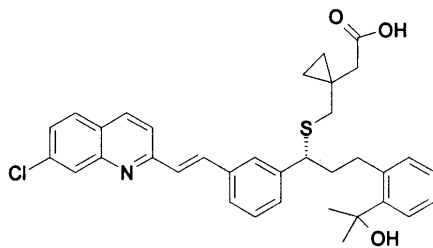


(5)



(6)

30

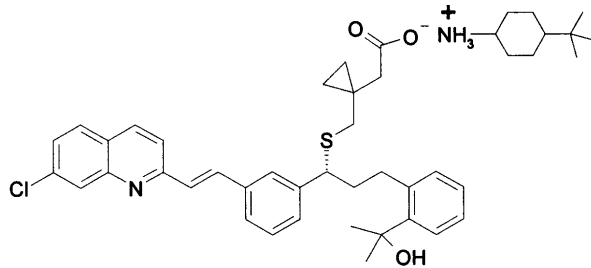


(7)

40

(ii) 式 7 の化合物を 4 - tert - ブチルシクロヘキシルアミンと反応させ、続い
 て精製して下記式 8 のアミン塩を調製する工程 ; および

【化 3】



(8)

10

(iii) 式 8 のアミン塩をナトリウム塩に変換する工程を含むプロセスにより合成されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記薬剤調製後プロセスにおいて、前記モンテルカストナトリウムは、錠剤、チュアブル錠、顆粒剤および口腔内崩壊フィルム剤 (OTF) からなる群から選択される 1 つまたは複数に製剤化されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記光源は、400 ~ 800 nm の波長を有することを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記光源は、ナトリウムランプ、ネオンランプおよび発光ダイオード (LED) からなる群から選択される 1 つまたは複数であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記光源は、LED であることを特徴とする請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 LED は、白色 LED であることを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記環境は、1 つの光源または 1 つまたは複数の光源の組み合わせにより形成されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法により調製される、喘息を処置するための薬剤。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、高純度モンテルカストナトリウムを調製するための方法に関する。更に詳しくは、本発明は、薬剤を調製するための方法であって、モンテルカストナトリウムを合成することを含む薬剤調製前プロセス、および合成されたモンテルカストナトリウムを製剤化することを含む薬剤調製後プロセスの少なくとも 1 つを、モンテルカストナトリウムの光分解が少ない波長範囲を有する光を照射する光源環境下で行う方法に関する。

【背景技術】

40

【0002】

モンテルカストナトリウムは、喘息、アレルギー性鼻炎の症状および同種のものの処置に広く処方される Singulair (商標) (MSD Korea Co., Ltd. から入手可能) の有効性を示す物質である。薬学的には、モンテルカストナトリウムはロイコトリエン受容体アンタゴニストとして知られる。アラキドン酸の代謝によりインビボで生成されるロイコトリエンには、LTB₄、LTC₄、LTD₄ および LTE₄ がある。これらのうち、LTC₄、LTD₄ および LTE₄ は、薬学的作用、例えば気道筋および平滑筋の収縮並びに気管支粘液の分泌促進のため臨床的に重要であるシステインルロイコトリエン (CysLT) である。

【0003】

50

物理化学的特性に関しては、モンテルカストナトリウムは吸収性の白色および無色の粉末であり、エタノール、メタノールおよび水によく溶け、アセトニトリルにはほとんど溶けない。

【0004】

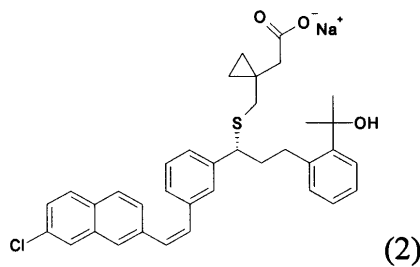
また、モンテルカストナトリウムを溶解させることにより調製した実験サンプルの吸光度を、UV-VIS分光光度計（株式会社島津製作所）を用いて200～800nmの波長範囲で分析し、その結果、スペクトルには図1に示すように211.0nm、283.5nm、327.5nm、344.5nmおよび359.0nmのシフトにより起こる5つの最大ピークが観察される。これは、モンテルカストナトリウムが、結合により連結された共役構造を有する芳香族炭化水素であり、くぼみは1つのキノリンおよび2つのフェニルを有する構造に対応することを意味する。

10

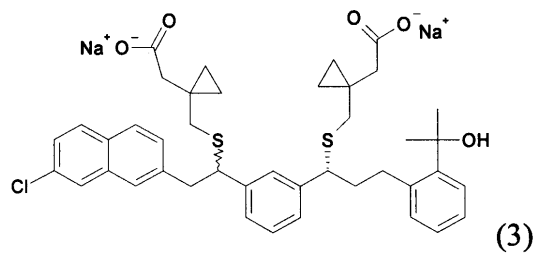
【0005】

化学構造的に共役不飽和炭素結合を有する化合物は、光に感受性があるため、溶液状態および固体状態で処理する際に光に当てないように慎重に処理すべきである。一般に、溶液および固体モンテルカストナトリウムを光に当てると、主な光分解副生成物として式2のシス-異性体並びに式3および4の他の光分解副生成物が生成されることが知られている。

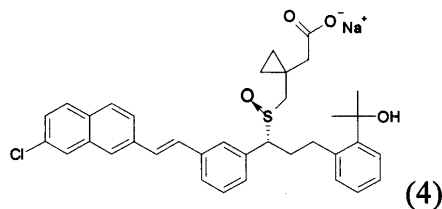
【化1】



20



30



40

【0006】

一方、固体モンテルカストナトリウムは約1週間太陽光に当たると、純度が約20%低下することが知られている。包装されていないモンテルカストナトリウムを含むチュアブル錠は、約3週間太陽光に当たると、主な光分解副生成物として約10%の上記式4のスルホキドを生成し、従って純度が低下する。

【0007】

固体モンテルカストナトリウムを光に当てて式2、3および4の不純物が一度生成されると、一般的な精製法により不純物を除去することは相当困難であり、従って高純度モンテルカストナトリウムの調製が難しくなる。

【0008】

よって、高純度モンテルカストナトリウムを調製するには、好ましくはモンテルカスト

50

ナトリウムは、光分解副生成物の生成を阻害できることから、光の非存在下で処理すべきである。

【0009】

しかしながら、労働安全衛生法の規制に従い、労働環境下の照度は、一般的な職場では150ルクス以上であることが推奨され、従って暗室での調製は、従事者の安全性の観点から許容されない。一方、暗室で自動装置を用いて調製することが可能であり得るが、これはコストなどの様々な態様でかなり非実用的である。

【0010】

以上より、労働安全衛生法により推奨されるものより高い照度レベルでの光分解による不純物の生成を最小限に抑える開発に対する需要が増えている。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

従って、本発明は、従来の方法の課題および他の課題を解決するためになされた。

【0012】

再三にわたる広範な研究および様々な実験の結果、本出願の発明者らは、モンテルカストナトリウムが特定の波長範囲の光をほとんど吸収しないことと、何ら別の物理的処置、例えば10ルクス以下の暗室での作業、またはフィルターで照明装置を覆うことを行うことなく、作業者が安全な環境下で作業することができるように職場の照度を労働安全衛生法により推奨されるより高く維持することにより、更に下記のように不純物、光分解副生成物の生成を阻害することにより、高純度モンテルカストナトリウムを工業的に調製する方法を確立できることと、を発見した。本発明は、この発見に基づき完成した。

20

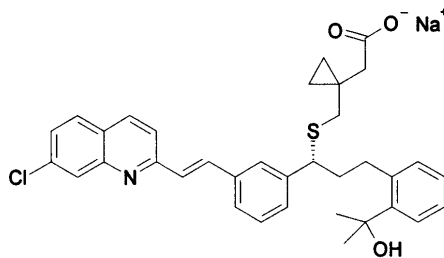
【課題を解決するための手段】

【0013】

従って、本発明の一態様によれば、薬剤を調製するための方法であって、モンテルカストナトリウムを合成することを含む薬剤調製前プロセス、および合成されたモンテルカストナトリウムを製剤化することを含む薬剤調製後プロセスの少なくとも1つを、モンテルカストナトリウムの光分解が少ない波長範囲を有する光を照射する光源環境下で行う方法を提供する。

30

【化2】



(1)

【0014】

よって、本発明のモンテルカストナトリウム調製法によれば、薬剤調製前プロセスおよび/または薬剤調製後プロセスをモンテルカストナトリウムの光分解が少ない波長範囲を有する光を照射する光源環境下で行うことにより、作業者が十分な照度の存在下で薬剤調製プロセスのため安定な環境下で作業し、高純度モンテルカストナトリウムを含む薬剤を得ることが可能である。

40

【0015】

これらのうち、作業者は、合成されたモンテルカストナトリウムの製剤化を含む薬剤調製後プロセスに積極的に関与し、躊躇なく光に当たってもよい。同時に、一層好ましくは、薬剤調製後プロセスは、上記に規定した環境下で行われる。

【0016】

薬剤調製前プロセスでは、モンテルカストナトリウムは、様々な方法により調製しても

50

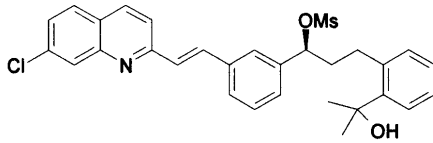
よい。

【0017】

好ましい実施形態では、モンテルカストナトリウムは、

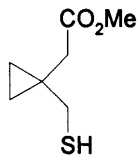
(i) ヘキサメチルジシランのアルカリ金属塩の存在下で下記式5で表されるメタンスルホニル化合物を下記式6で表される化合物とカップリングし、これに更にアルカリ金属塩基を加え、続いて加熱および加水分解して下記式7で表される化合物を調製すること；

【化3】

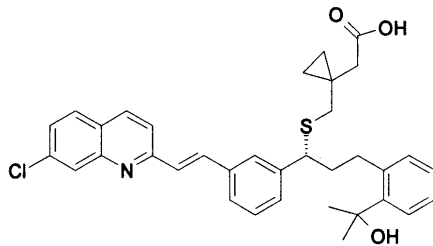


(5)

10



(6)

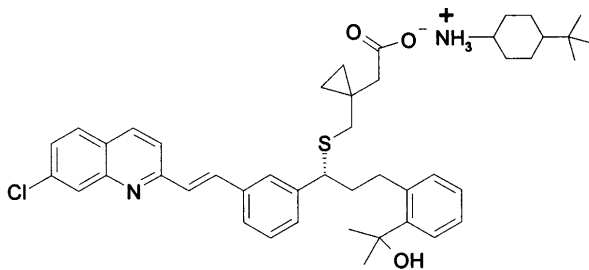


(7)

20

(ii) 式7の化合物を4-tert-ブチルシクロヘキシルアミンと反応させ、続いて精製して下記式8のアミン塩を調製すること；および

【化4】



(8)

30

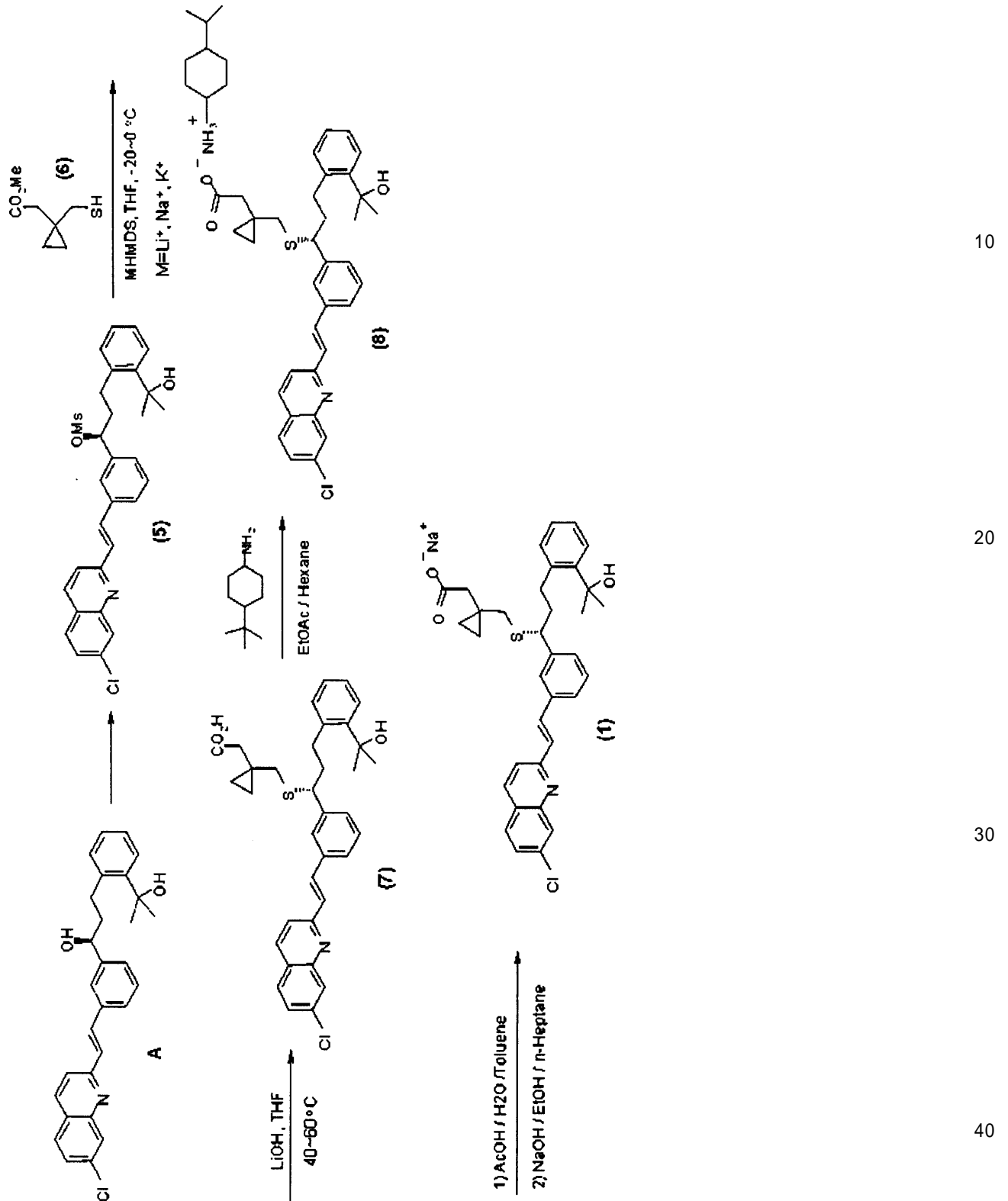
(iii) 式8のアミン塩をナトリウム塩に変換することを含むプロセスにより合成することができる。

【0018】

40

具体的には、下記反応スキームにより示したように、式1のモンテルカストナトリウムは、下記式Aの化合物をメタンスルホニルクロリド、ベンジルスルホネートおよびメシレートなどの化合物でスルホン化し、式5のメタンスルホニル化合物を調製し、このメタンスルホニル化合物および式6の化合物を用いてカップリング反応および加水分解を含む一連の反応を行うことにより調製することができる。

【化5】



【0019】

モンテルカストナトリウムを調製するための方法によれば、カップリング反応および加水分解反応は、ヘキサメチルジシランのアルカリ金属塩を用いて簡素化してもよく、精製プロセスの効率は、4-tert-ブチルシクロヘキシルアミンを用いて改善してもよい。

【0020】

10

20

30

40

50

本発明によれば、薬剤調製後プロセスは、例えば、医薬組成物の一般的な混合、溶解、造粒、錠剤調製、粉末化、乳化、カプセル化、トラッピング (t r a p p i n g) および凍結乾燥を用いたよく知られた方法に従って行ってもよい。

【 0 0 2 1 】

従って、薬学的に利用可能な製剤は、賦形剤または活性化合物の処理を容易にする助剤を含む 1 種または複数種の薬学的に許容されるキャリアを用いて一般的な方法により調製してもよい。

【 0 0 2 2 】

「医薬組成物」は、モンテルカストナトリウムと他の化学成分、例えば希釈液またはキャリアとの混合物を意味する。医薬組成物は、化合物を体内に投与しやすくする。化合物を投与するため種々の方法が存在し、そうした方法の例として、経口投与、注射投与、エアロゾル投与、非経口投与および局所投与があるが、これに限定されるものではない。

10

【 0 0 2 3 】

経口投与の場合、本化合物は、活性化合物を当該技術分野において公知の薬学的に許容されるキャリアと組み合わせることにより容易に製剤化することができる。そうしたキャリアを用いると、本発明の化合物を錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤および同種のものとして製剤化することができる。

【 0 0 2 4 】

特に、好ましくは、本化合物は、錠剤、チュアブル錠、顆粒剤および口腔内崩壊フィルム剤 (O T F) に製剤化してもよい。

20

【 0 0 2 5 】

経口使用のための医薬調製物は、モンテルカストナトリウムを 1 種または複数種の賦形剤と組み合わせ、得られた混合物を任意選択的に粉碎し、必要に応じて好適な助剤を加えた後、顆粒の混合物を加工し、錠剤または糖衣錠の素錠を得ることにより得ることができる。好適な賦形剤としては、特に充填剤、例えばラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトール；セルロース物質、例えばトウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ポテトスターチ、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび/またはポリビニルピロリドン (P V P) がある。必要に応じて、崩壊剤、例えば架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸若しくはその塩、例えばアルギン酸ナトリウム、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、およびキャリア、例えばバインダーを加えてもよい。

30

【 0 0 2 6 】

経口使用できる医薬調製物として、ゼラチンで作られた押し込み型 (p u s h - f i t) カプセル剤のほか、ゼラチンと可塑剤、例えばグリセロールまたはソルビトールとから作られた密封軟カプセル剤がある。押し込み型 (p u s h - f i t) カプセル剤は、ラクトースなどの充填剤および/またはデンプンなどのバインダーおよび/またはタルク若しくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤および任意に安定剤との混合物として活性成分を含んでもよい。軟カプセル剤の場合、活性化合物を好適な溶媒、例えば脂肪酸、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールに溶解または分散させてもよい。更に、安定剤を加えてもよい。経口投与のための製剤はすべて、そうした投与に好適な剤形中に存在すべきである。

40

【 0 0 2 7 】

O T F は、経口投与のためのフィルム組成物をベースとし、水溶性ポリマーを含む。

【 0 0 2 8 】

水溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、メチルメタクリレートコポリマー、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、フルラン、ゼラチン、ペクチン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、カラゲナン、加工デンプン、カゼイン、乳清タンパク質単離物、大豆タンパク質分離株、ゼイン、レバン、エルシ

50

ナン、グルテン、アカシアガム、カラゲナン、アラビアガム、ガウアガム、ローカストビーンガム、キサンタンガム、ジェランガムおよび寒天からなる群から選択される少なくとも1つの水溶性ポリマーであってもよい。

【0029】

水溶性ポリマーは、OTFの総重量に対して50～90重量%(w/w)の量で使用してもよい。

【0030】

一方で、本発明の発明者らは、合成されたモンテルカストナトリウムを溶媒、例えばメタノールに溶解させ、モンテルカストナトリウム溶液の200～800nmの波長範囲の吸光度スペクトルを測定した。その結果、モンテルカストナトリウムが青紫光領域に最大吸光度を有し、400～800nmの波長範囲の光をほとんど吸収しないことが確認された。

10

【0031】

従って、モンテルカストナトリウムの光分解が少ない波長範囲の光を照射する光源は、好ましくは400～800nmの波長を有する光源である。

【0032】

ある波長範囲を有する光源の例として、ナトリウムランプ、ネオンランプ、発光ダイオード(LED)および同種のものがあるが、これに限定されるものではない。

【0033】

下記に記載した実験から分かるように、メタノールに溶解させたモンテルカストナトリウム溶液に光源を同一条件下で照射し、光分解副生成物としての式2のシス-異性体および式4のスルホキシド不純物を高圧液体クロマトグラフィーで解析し、解析結果に基づき光源の種類に応じたモンテルカストナトリウム溶液の光学的安定性を評価し、結果として、白色LEDの場合にモンテルカストナトリウムの純度が高いことが確認された。

20

【0034】

従って、光源は、好ましくは発光ダイオード(LED)、一層好ましくは、青色LED、黄色LED、白色LEDまたは同種のもの、特に好ましくは白色LEDである。

【0035】

本発明では、環境には1つの光源を使用しても、或いは2つ以上の光源の組み合わせを使用してもよい。

30

【0036】

本発明は、本方法により調製された、喘息を処置するための薬剤を提供する。

【0037】

活性成分を使用して喘息を処置するための薬剤を調製する方法は、当該技術分野において公知であり、本発明の薬剤も公知の方法に従って調製され、従ってその詳細な説明は、本明細書に記載しない。

【発明の効果】

【0038】

前述から明らかなように、本発明は、薬剤を調製するための方法であって、十分な照度で薬剤調製プロセスを行うことにより作業者が安全な環境下で作業することを可能にし、かつ高純度のモンテルカストナトリウムを含む薬剤を得る方法を提供する。

40

【0039】

本発明の上記および他の目的、特徴並びに他の利点は、以下の詳細な説明を添付図面と照らし合わせて読むと、より明確に理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】モンテルカストナトリウムの吸光度スペクトルを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0041】

次に、本発明について、以下の実施例および比較例を参照しながらより詳細に記載する

50

。こうした例は、本発明を説明するためにのみ提供するものであり、本発明の範囲および精神を限定するものとして解釈してはならない。

【0042】

比較例 1

光源の種類および時間に応じて生成されるシス - 異性体不純物の量

50 mg のモンテルカストナトリウムを 18 ml のメタノールに溶解させ、以下の表 1 に示すように光源を変えながら経時的に生成されるシス - 異性体の量を、高圧液体クロマトグラフィーを使用して解析し、そのようにして得られた結果を以下の表 1 に示す。今回の解析の結果として、サンプルとして使用したモンテルカストナトリウムは、0.25% のシス - 異性体を含んでいた。

【0043】

【表 1】

時間	太陽光	タングステン室内ランプ	ナトリウムランプ
3時間	11.52% ¹⁾	0.64%	0.33%
6時間	14.84%	1.30%	0.54%

1) 高圧液体クロマトグラフィー面積比%

【0044】

表 1 から分かるように、ナトリウムランプは比較的低いシス - 異性体量を示し、ナトリウムランプ、タングステンランプおよび太陽光は、この順序でシス - 異性体量の増加を示した。

【実施例】

【0045】

実施例 1

LED の種類に応じて生成される光分解副生成物の量

100 mg のモンテルカストナトリウムを 10 ml のメタノールに溶解させ、このモンテルカストナトリウム溶液に蛍光ランプ、青色 LED、黄色 LED および白色 LED をサンプルと光源との距離を 40 cm、150 ~ 250 ルクスの照度で 5 日間照射し、シス - 異性体、スルホキシド不純物およびモンテルカストナトリウムの純度を高圧液体クロマトグラフィーを用いて解析した。本明細書で使用した LED は電力 10 W および電圧 12 V のスタンド型であり (LED はそれぞれ青色光、黄色光および白色光を発する)、LED の種類に応じて生成された光分解副生成物の量を下記表 2 に示す。

【0046】

【表 2】

種類	HPLC(面積比%)		
	シス-異性体	スルホキシド	純度
非照射サンプル	0.03	0.10	99.80
蛍光ランプ	3.35	0.45	95.80
青色LED	0.26	0.32	99.39
黄色LED	0.10	0.32	99.43
白色LED	0.07	0.17	99.65

【0047】

表 2 から分かるように、LED の場合のシス - 異性体レベルは、蛍光ランプのレベルよりかなり低く、LED の場合のスルホキシドレベルも蛍光ランプの場合のレベルより低かった。同時に、白色 LED は、光分解において不純物の生成を阻害するのに効果的であったことがカラー LED の比較から分かる。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 8 】

実施例 2

蛍光ランプおよび白色LEDの存在下で時間に応じて生成される光分解副生成物の量

使用したLEDは54Wの電力を有し、電圧220Vの光源であり、LEDとサンプルとの距離が50～70cmであり、照度が250～300ルクスであったこと以外は、実施例1と同じプロセスを行った。結果を以下の表3に示す。

【 0 0 4 9 】

【表3】

種類	照射時間	HPLC(面積比%)		
		シス-異性体	スルホキシド	純度
非照射サンプル		0.02	0.02	99.84
蛍光ランプ	3時間	0.14	0.16	99.50
	1日	0.71	0.12	98.76
	2日	1.43	0.13	98.08
	5日	3.35	0.30	95.80
白色LED	3時間	0.05	0.03	99.81
	1日	0.04	0.06	99.76
	2日	0.06	0.07	99.72
	5日	0.06	0.13	99.65

10

20

【 0 0 5 0 】

表3から分かるように、白色LEDを5日間照射したモンテルカストナトリウム溶液は、純度の大きな変化も、シス-異性体生成量の大きな変化も示さず、0.02%から0.13%へのスルホキシドの若干の増加を示した。一方、蛍光ランプを5日間照射したモンテルカストナトリウム溶液は、3.35%へのシス-異性体の大きな増加、更に0.30%へのスルホキシドの大きな増加も示した。これは、蛍光ランプが白色LEDと比較してモンテルカストナトリウム溶液の純度の著しい低下を引き起こしたことを意味する。

30

【 0 0 5 1 】

実施例 3

白色LEDの存在下でのモンテルカストナトリウムの調製

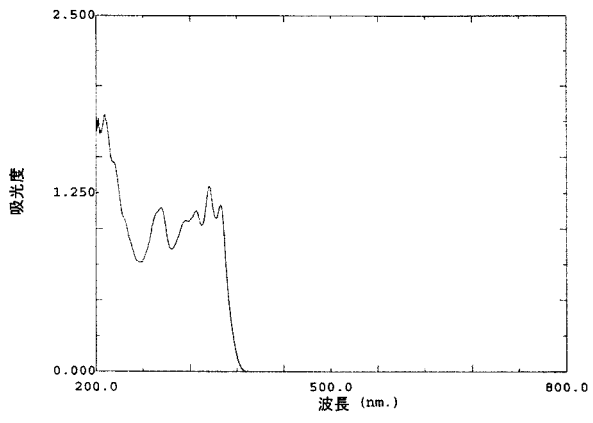
実験および製造場に白色LEDを150～250ルクスの照度で設置し、本特許出願人により出願された韓国公開特許第2010-0035597号明細書に開示された例に従ってモンテルカストナトリウムを調製した。その結果、すべての調製バッチ、シス-異性体不純物およびスルホキシド不純物の含有量が0.1%以下に制御された。参考のため、ヨーロッパ薬局方に記載されたシス-異性体スルホキシドおよび不純物の含有量基準は、それぞれ0.15%以下、および0.2%以下であった。

【 0 0 5 2 】

説明を目的として本発明の好ましい実施形態を開示してきたが、当業者であれば、添付の特許請求の範囲に開示される本発明の範囲および精神を逸脱することなく、様々な修正、付加および置換が可能であることを理解するであろう。

40

【 図 1 】




【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2012/008411

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 215/18(2006.01)i, A61K 31/47(2006.01)i, A61K 9/28(2006.01)i, A61P 11/06(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) C07D 215/18; C07F 1/04; A61K 31/47; C07D 215/16 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: montelukast sodium salts, stabilizing, photolysis, light source, synthetic method		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AI OMARI, M. M. et al. Effect of light and heat on the stability of montelukast in solution and in its solid state. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2007. Vol. 45, pp. 465-471	1,3-9
Y	See abstract, figure 1, pages 469-471 etc.	2
Y	KR 10-2010-0035597 A (LG LIFE SCIENCES LTD.) 05 April 2010 See abstract, claim 1 etc.	2
A	KR 10-0990046 B1 (DONG KOOK PHARM. CO., LTD) 20 October 2010 See the entire document.	1-9
A	US 2007-0208178 A1 (BRAND, M. et al.) 06 September 2007 See the entire document.	1-9
A	WO 2008-062478 A2 (SATYANARAYANA REDDY, M.) 20 October 2010 See the entire document.	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 27 MARCH 2013 (27.03.2013)		Date of mailing of the international search report 28 MARCH 2013 (28.03.2013)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2012/008411

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2010-0035597 A	05.04.2010	CN 102164897 A	24.08.2011
		US 2011-0166356 A1	07.07.2011
		WO 2010-036048 A2	01.04.2010
		WO 2010-036048 A3	01.04.2010
KR 10-0990046 B1	26.10.2010	WO 2012-015255 A2	02.02.2012
		WO 2012-015255 A3	02.02.2012
US 2007-0208178 A1	06.09.2007	IL181607D0	04.07.2007
		US 7528254 B2	05.05.2009
		WO 2007-096889 A2	30.08.2007
		WO 2007-096889 A3	16.04.2009
WO 2008-062478 A2	29.05.2008	WO 2007-096889 A3	30.08.2007
		US 2010-0056793 A1	04.03.2010
		US 8115004 B2	14.02.2012
		WO 2008-062478 A3	18.02.2010
		WO 2008-062478 A3	29.05.2008

국제조사보고서		국제출원번호 PCT/KR2012/008411
A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))		
<i>C07D 215/18(2006.01)i, A61K 31/47(2006.01)i, A61K 9/28(2006.01)i, A61P 11/06(2006.01)i</i>		
B. 조사된 분야		
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 215/18; C07F 1/04; A61K 31/47; C07D 215/16		
조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국특실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본특실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC		
국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 몬테루카스트 나트륨 염, 안정화, 광분해, 광원, 합성 방법		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	AI OMARI, M. M. 외 4명. Effect of light and heat on the stability of montelukast in solution and in its solid state. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2007. Vol. 45, pp. 465-471	1,3-9
Y	조목, Fig. 1, 페이지 469-471 등 참조.	2
Y	KR 10-2010-0035597 A (주식회사 엘지생명과학) 2010.04.05. 요약, 청구항 1 등 참조.	2
A	KR 10-0990046 B1 (동국제약 주식회사) 2010.10.20. 전문 참조.	1-9
A	US 2007-0208178 A1 (BRAND, M. 외 3명) 2007.09.06. 전문 참조.	1-9
A	WO 2008-062478 A2 (SATYANARAYANA REDDY, M.) 2010.10.20. 전문 참조.	1-9
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2013년 03월 27일 (27.03.2013)		국제조사보고서 발송일 2013년 03월 28일 (28.03.2013)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 82-42-472-7140		심사관 김유림 전화번호 82-42-481-8741



국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2012/008411

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2010-0035597 A	2010.04.05	CN 102164897 A	2011.08.24
		US 2011-0166356 A1	2011.07.07
		WO 2010-036048 A2	2010.04.01
		WO 2010-036048 A3	2010.04.01
KR 10-0990046 B1	2010.10.26	WO 2012-015255 A2	2012.02.02
		WO 2012-015255 A3	2012.02.02
US 2007-0208178 A1	2007.09.06	IL181607D0	2007.07.04
		US 7528254 B2	2009.05.05
		WO 2007-096889 A2	2007.08.30
		WO 2007-096889 A3	2009.04.16
		WO 2007-096889 A3	2007.08.30
WO 2008-062478 A2	2008.05.29	US 2010-0056793 A1	2010.03.04
		US 8115004 B2	2012.02.14
		WO 2008-062478 A3	2010.02.18
		WO 2008-062478 A3	2008.05.29

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72)発明者 リー, ソク ジュ

大韓民国, テジョン 305-380, ユソン-グ, ムンジ-ドン, 104-1, エルジー ライフサイエンス リミテッド, リサーチ センターズ

(72)発明者 シン, ヒョンイ

大韓民国, テジョン 305-380, ユソン-グ, ムンジ-ドン, 104-1, エルジー ライフサイエンス リミテッド, リサーチ センターズ

Fターム(参考) 4C031 CA02 CA06

4C086 AA01 AA04 BC28 GA13 GA16 MA01 MA04 MA34 MA35 MA41
MA52 NA03 ZA59