

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2013년 7월 4일 (04.07.2013)



(10) 국제공개번호
WO 2013/100564 A1

- (51) 국제특허분류: *A61K 9/70* (2006.01) *C07D 215/18* (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2012/011466
- (22) 국제출원일: 2012년 12월 26일 (26.12.2012)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2011-0142811 2011년 12월 26일 (26.12.2011) KR
- (71) 출원인: 에스케이케미칼 주식회사 (SK CHEMICALS CO., LTD.) [KR/KR]; 463-400 경기도 성남시 분당구 판교로 310, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 최원재 (Choi, Won-Jae); 138-878 서울시 송파구 강동대로 9길 17, 402호, Seoul (KR). 최나영 (Choi, Na-young); 435-743 경기도 군포시 산본로 386번길 61, 1123동 302호, Gyeonggi-do (KR). 이윤정 (Lee, Yoon-Jung); 446-951 경기도 용인시 기흥구 판곡로 53, 601동 203호, Gyeonggi-do (KR). 오준교 (Oh, Joon-gyo); 440-709 경기도 수원시 장안구 경수대로 976번길 22, 153동 1704호, Gyeonggi-do (KR). 이봉용 (Lee, Bong-yong); 137-935 서울시 서초구 남부순환로 2183, 201동 2103호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 필앤온지 (PHIL & ONZI INT'L PATENT & LAW FIRM); 137-872 서울시 서초구 반포대로 63, 8층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: FILM FOR ORAL ADMINISTRATION CONTAINING MONTELUKAST OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF

(54) 발명의 명칭 : 몬테루카스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한 구강투여용 필름

(57) Abstract: The present invention provides an oral dispersible film (ODF) containing montelukast or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably montelukast sodium. In addition, the present invention provides a method for preparing a montelukast oral dispersible film showing remarkable physical properties without deteriorating the stability of montelukast.

(57) 요약서: 본 발명은 몬테루카스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 바람직하게는 몬테루카스트 나트륨을 포함하는 구강 봉해 필름(ODF)을 제공한다. 본 발명은 또한 몬테루카스트의 안정성을 저해하지 않으면서, 물성이 탁월한 몬테루카스트 구강 봉해 필름을 제조하는 방법을 제공한다.



WO 2013/100564 A1

명세서

발명의 명칭: 몬테루카스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한 구강투여용 필름

기술분야

- [1] 본 발명은 구강투여용 필름 제형에 관한 것으로 몬테루카스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 바람직하게는 몬테루카스트 나트륨을 함유하는 것이다. 본 발명에 따른 구강투여용 필름 제형은 복용 시 구강 내에서 붕해되어, 물 없이도 쉽게 복용할 수 있다.

배경기술

- [2] 몬테루카스트는 류코트리엔 수용체 길항제(leukotriene receptor antagonist (LTRA))로서 천식, 알레르기성 비염 등에 사용되고 있다.
- [3] 현재의 경구 제형은 정제, 캡슐제, 과립제 등으로 출시되어 있다. 이들 제형은 모두 물과 함께 복용하지 않으면 투여하기 어려운 불편함이 있다.
- [4] 구강에 투여해 녹여서 복용하는 필름 제형은 쉽게 붕해되어 구강 내의 타액만으로도 복용할 수 있으므로 정제 등을 삼키기 어려워하는 어린이나 노인, 장기간 누워있는 환자 등에게 복용 편의성을 제공할 수 있다. 또한 얇은 필름의 특성상 지갑이나 수첩 등에 넣고 다니기에 편리한 소지 편의성을 제공한다.
- [5] 한편 몬테루카스트는 수분, 열 및 빛에 의해서 비교적 쉽게 변성되는 것으로 알려져 있다. 따라서 몬테루카스트를 필름 제형으로 만들기 위해서는 제조 후 보관 중에는 물론 제조 중에도 안정성을 확보하여야 한다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 따라서 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 몬테루카스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하며, 복용하기 용이하고, 안정성이 확보된 구강투여용 필름 및 이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [7] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 몬테루카스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 바람직하게는 몬테루카스트 나트륨을 포함하는 구강투여 필름을 제공한다. 본 발명의 구강투여용 필름은 구강 내에서 녹거나 미세하게 분산되어 복용하게 된다. 대체로 혀 위에 놓아 녹이게 되나 입천장, 설하, 입안안뜰(buccal) 등에 부착하여 투여할 수도 있다.
- [8] 본 발명에 따른 몬테루카스트의 약학적으로 허용 가능한 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 마그네슘, 디사이클로헥실아민(dicyclohexylamine), 아만타딘(amantadine), 사이클로프로필아민(cyclopropylamine) 또는 다른 유기 아미노로 이루어진 염류를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [9] 본 발명의 구강 투여 필름은 구강 붕해 필름(Oral Dispersible Film, ODF),

스트립(strip), 구강 용해 필름(orally dissolving film) 등이라고도 명명되며, 구강(oral cavity) 내에서 녹이거나 미세하게 분산시켜 복용하게 된다. 이러한 필름은 대체로 혀 위에 놓아 녹이게 되나, 입천장, 설하, 입안안뜰(buccal) 등에 부착하여 투여될 수도 있다. 본 발명에 따른 필름 제형은 물 없이 복용 가능하다는 장점이 있다.

- [10] 본 발명에 따른 구강투여 필름은 몬테루카스트 1~15mg을 포함하면서 1장당 무게가 20~200mg이며, 전체 무게 중 5~20 중량%가 가소제이고, 500um이하의 두께를 가지는 필름이다. 바람직하게 이러한 필름은 착향제, 착색제 및 감미제 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있으며, 이들의 함량은 필름 총 중량대비 각각 10 중량% 이내이다. 그 밖에 필요에 따라서 추가의 증점제, 안정제, pH 조절제, 붕해제, 항균제, 타액자극제, 산미제, 유화제 등이 추가될 수 있다. 언급한 첨가제들을 제외한 중량의 대부분은 필름 형성에 관련되는 물질이 차지한다.
- [11] 상기 필름 형성제로는 전분, 수용성 전분, 변성전분, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 폴루란, 젤라틴, 알긴산, 구아검, 잔탄검, 폴리에틸렌글리콜, 아카시아 검, 아라비아 검, 폴리아크릴산, 아밀로오즈, 펙틴, 텍스트린, 키틴, 키토산, 제라틴, 글리텐, 카제인, 카라기난, 로비스트 검 등에서 선택된 하나 이상이 사용될 수 있다.
- [12] 상기 가소제로는 글리세린, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 트리아세틴 등에서 선택된 하나 이상이 사용될 수 있다.
- [13] 상기 착향제로는 인공 향료, 천연 향료 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 레몬, 페퍼민트, 체리, 사과, 포도, 블루베리, 오렌지, 복숭아, 파인애플, 자몽, 인삼 등을 포함하는 다양한 향료 물질이 사용될 수 있다.
- [14] 상기 착색제로는 인공 색소, 천연 색소 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.
- [15] 상기 산미제로는 시트릭산, 말릭산, 젖산, 초산, 주석산, 푸말산 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.
- [16] 본 발명에 따른 구강투여 필름은 상기 언급된 성분들을 물, 알코올류 (예를 들어, 탄소수 1-4의 저급알코올), 아세톤 등의 단독 용매 또는 혼합 용매에 녹이거나 분산시켜 용액 또는 혼합액을 만든 후, 이 용액 또는 혼합액을 최대 1000um 이하로 도포하고, 이를 건조시킴으로써 제조한다. 본 발명에 따른 구강투여 필름의 제조에 사용될 수 있는 용매로는 상기 언급된 용매들 이외에 아세톤, 랩탄, 부탄올, 프로판올, 펜탄올, 에틸아세테이트 등이 있으나, 본 발명은 이러한 용매의 종류에 한정되는 것은 아니며, 예를 들어, 필요에 따라 ICH 가이드라인(guideline) 중 잔류용매에 대한 설명 중에서 클래스3에 속하는 용매가 사용될 수 있다.
- [17] 본 발명에서는 상기 성분들로 혼합된 제조원액을 1000um이하로 얇게 도포하여 여기에 열을 가해서 건조시킴으로써 필름형태로 만드는 제조공정을

포함한다. 또 제조된 필름은 원하는 크기와 중량을 가지도록 자르고, 절단된 필름을 빛과 수분이 차단되는 포장재, 바람직하게는 알루미늄 파우치 필름으로 포함함으로써 최종 제품으로 만들어진다.

- [18] 본 발명은 또한 (S1) 몬테루카스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 필름 형성제 및 가소자가 용해 또는 분산된 액상 조성물을 제조하는 단계, (S2) 상기 액상 조성물을 도포하는 단계 및 (S3) 상기 도포하여 형성된 필름을 LOD가 1-8 중량% (바람직하게는 2-7 중량%, 더 바람직하게는 3-6 중량%)가 될 때까지 건조하는 단계를 포함하는, 안정성이 향상된 몬테루카스트 함유 구강 투여 필름의 제조 방법을 제공한다.
- [19] 본 발명에서 LOD는 AND사의 moisture analyzer MX-50 모델을 사용하여 측정할 수 있다. Standard 모드의 LO ACCURACY로 세팅하여 필름 약 1 g을 105°C의 온도로 건조할 때 건조 전 필름 중량 대비 줄어드는 중량%를 의미한다.
- [20] 본 발명은 몬테루카스트 함유 필름 제형의 수분율을 조절함으로써 몬테루카스트의 안정성뿐만 아니라, 필름의 여러 물성 (1% 이하에서는 필름이 너무 쉽게 부서질 수 있으며, 8%를 넘어가는 경우에는 너무 끈적여(tacky) 필름을 다룰 때 어려움이 따름)을 바람직하게 조절할 수 있다는 점을 제공한다.
- [21] 더욱 바람직하게, 본 발명은 본 발명에 따른 제조 방법, 즉, 제조 원액인 액상 조성물의 제조 및 건조 과정과 건조된 필름을 원하는 크기(중량)으로 자르고 포장하는 공정을 LED등, 나트륨등 또는 퇴색방지형광등 (UV차단 형광등) 하에서, 바람직하게는 LED등 또는 나트륨등 하에서 수행하는 것을 특징으로 하는 몬테루카스트 함유 필름의 제조 방법을 제공한다.
- [22] UV차단 형광등은 일반 형광등에서 나오는 UV를 차단한 것이다. 따라서 일반 형광등을 사용하되 빛이 조사되는 방향으로 UV차단 필름을 붙이는 것은 원리상 동일한 방법이라고 할 수 있으므로 일반형광등을 사용하되 빛이 조사되는 방향으로 UV차단 필름을 붙인 상태에서 상기 제조공정을 행하는 것도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [23] 특히하게도, 이러한 조명을 사용할 경우 동일한 룩스(lux) 조건 하에서도 몬테루카스트의 안정성이 유지될 수 있다.
- [24] 더욱 바람직하게는, 본 발명의 몬테루카스트 필름 제조에 있어 조명도를 필름이 노출되는 부분은 가능하면 약 300 룩스 또는 그 이하로 유지되도록 하며, 필름이 빛에 노출되는 시간을 2시간 이내가 되도록 조절한다.
- [25] 바람직하게, 본 발명은 또한 주성분으로 몬테루카스트 나트륨을 사용하고, 필름 형성제로 전호화 전분(pregelatinized starch) 및/또는 하이드록시프로필셀룰로오스를 사용하며, 가소제로 글리세린을 사용하는 구강 투여 필름의 경우 다른 성분들을 사용하는 몬테루카스트 구강 필름 대비 안정성이 뛰어나고, 필름의 물성이 좋다는 놀라운 발견에 기초한다. 더욱 바람직하게, 본 발명에 따른 이러한 구강 필름은 감미제로 수크랄로스를 함유하며, 추가로 구연산을 포함할 수 있다.

[26] 본 발명에 따른 ODF를 제조하기 위한, 물을 포함한 원액 상태인 액상 조성물에서도 약물인 몬테루카스트의 안정성이 2주 이상 변화 없이 유지될 수 있으며, 본 발명에 의해서 만들어진 몬테루카스트 함유 구강필름은 알루미늄 파우치에 포장된 상태에서 40°C, 75%RH의 조건으로 6개월을 보관하여도 안정하다.

[27] 본 발명에 있어, "안정하다"는 것은 MOK-3-sulphoxide가 1.7 중량% 이하로 발생하며, 그 밖의 유연물질의 총 함량은 2.5 중량% 이하인 것을 의미한다.

[28] 이러한 처방을 가진 몬테루카스트 나트륨 필름 제제의 경우 생산공정 중에 약품의 안정성이 확보되고, 대량 생산성이 용이하였으며, 관능상 적절하였고 약품으로서 장기간의 안정성을 확보할 수 있었다.

발명의 효과

[29] 본 발명의 몬테루카스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 바람직하게는 몬테루카스트 나트륨을 포함하는 구강 봉해 필름(ODF) 제제 및 이러한 제제를 몬테루카스트의 안정성을 저해하지 않으면서 제조하는 방법을 제공한다.

발명의 실시를 위한 형태

[30] 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 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[31]

[32] <실시예 1>

[33] 하기 처방에 따라 몬테루카스트 나트륨을 포함하는 필름 제제를 제조하였다. 모든 물질을 용매(물)에 녹인 후에 균일하게 혼합하였다. 이를 80°C의 오븐에서 건조하되 LOD (건조감량, 120°C, 10분)가 1~3 중량%가 되도록 필름을 제조하였다. 제조된 필름은 필름 중량이 약 40.5mg이 되도록 적절한 크기로 잘랐다. 그 안에 몬테루카스트 나트륨이 약 5.2mg이었다. 제조된 필름의 두께는 50~150um 정도였다.

[34] 표 1

[Table 1]

성분명	투입량(g)
몬테루카스트 나트륨	5.2
전호화전분	8.8
하이드록시프로필 셀룰로오스	21
글리세린	4
수크랄로스	1
구연산	0.5
물	120

[35]

[36] <실시예 2>

[37] 실시예 1과 동일하게 만들되 LOD가 4~6 중량%가 되도록 필름을 제조하였다.

[38]

[39] <실험예 1>

[40] 실시예 1과 2에서 제조한 필름을 동일한 조건에서 보관한 후 몬테루카스트의 유연물질이 발생하는 정도를 비교하였다. 구체적으로, 실시예 1과 2에서 만들어진 샘플을 알루미늄 파우치에 포장하여 온도 섭씨 40도, 상대습도 75%를 유지하는 챔버에 넣어서 보관하였다. 6개월 보관 후 보관한 샘플의 유연물질이 발생한 정도를 비교한 결과를 하기 표 2에 나타내었다. 실시예 1의 샘플의 수분율은 약 2 중량% 정도였고 실시예 2의 샘플의 수분율은 약 5 중량%였다.

[41] 유연물질의 분석은 UPLC를 이용하였으며, 분석 조건은 하기와 같았다.

[42] - 컬럼: 2.1 mm x 100 mm, Waters ACQUITY UPLC® HSS C18 1.8 μ m

[43] - 주입량: 2 μ l

[44] - 검출기: 자외부 흡광광도계 (파장 258 nm)

[45] - 컬럼온도: 40 °C

[46] - 샘플온도: 5 °C

[47] - 이동상 A: 0.1 % Formic acid in Water, 이동상 B: 100 % Acetonitrile

[48] 시작~13분: 이동상A : 이동상B = 35 : 65

[49] 13분~13.1분: 이동상A : 이동상B = 0 : 100

[50] 13.1분~15분: 이동상A : 이동상B = 35 : 65

[51] - Diluent: 100 % Methanol

[52] 표 2

[Table 2]

	MOK-3-sulphoxide		미지유연물질		전체유연물질	
실시예	1	2	1	2	1	2
초기	0.19%	0.13%	0%	0.05%	0.24%	0.18%
6개월	0.64%	1.02%	0.15%	0.17%	1.01%	1.34%

- [53] 여기서 MOK-3-sulphoxide는 몬테루카스트(montelukast)의 유연물질인 2-(1-((1R)-1-(3-((E)-2-(7-chloro-2-quinolyl)-1-ethenyl]phenyl)-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propylsulfinylmethyl)cyclopropyl}acetic acid이다.
- [54]
- [55] <실시예 3>
- [56] 실시예 1과 동일하게 만들어 LOD가 1 중량% 이하가 되도록 필름을 제조하였다.
- [57]
- [58] <실시예 4>
- [59] 실시예 1과 동일하게 만들어 LOD가 8 중량%가 넘어가도록 필름을 제조하였다.
- [60]
- [61] <실험예 2>
- [62] 실시예 1, 2, 3 및 4에서 제조한 필름을 매우 약한 힘으로 당기면서 지름 약 10mm의 봉에 감겨지도록 하였다. 따라 구부리자 실시예 1, 2 및 4의 경우 문제 없이 구부러졌으나 실시예 3의 필름은 각도 90도를 구부리기도 전에 부서졌다.
- [63]
- [64] <실험예 3>
- [65] 만들어진 필름을 2장을 겹쳐보았다. 실시예 1, 2 및 3에서 만들어진 필름은 필름을 곧바로 뺄 수 있었으나 실시예 4의 필름은 서로 달라붙어서 쉽게 떨어지지 않았다.
- [66]
- [67] <실시예 5 및 6>
- [68] 실시예 1과 동일한 방법으로 용매에 원료를 녹인 원액을 제조하였다. 이때 조성은 하기 표 3 (실시예 5) 및 4 (실시예 6)와 같다.
- [69] 표 3

[Table 3]

성분명	투입량(g)
몬테루카스트 나트륨	5.2
전분	10
하이드록시프로필 셀룰로오스	21.43
글리세린	4.8
수크랄로스	0.77
레몬향	3
구연산	0.8
물	20
에탄올	50

[70] 표 4

[Table 4]

성분명	투입량(g)
몬테루카스트 나트륨	5.2
전호화전분	10
하이드록시프로필 셀룰로오스	21.7
글리세린	4.7
아세실팜 칼륨	1.4
레몬향	3
물	70

[71]

[72] <실험예 4>

[73] 실시예 5 및 6의 원액을 빛을 차단한 용기에 담아 온도 섭씨 40도가 유지되는 챔버에 1주간 보관한 후 원액의 유연물질의 분석하였다. 전체 유연물질의 총합은 큰 변화 없이 유지되었다. 따라서 공정중간에 원액상태로 보관하여도 제품의 안정성을 유지할 수 있음을 확인하였다. 측정 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

[74] 표 5

[Table 5]

	실시예5	실시예6
초기	0.5%	0.5%
1주후	0.4%	0.6%

[75]

[76] <실험예 5>

[77] 실시예 1에서 제조한 필름 샘플을 투명한 유리병에 넣고 두껍을 막아 샘플이 공기중의 수분을 흡수하지 않도록 한 후 일반적인 가정/산업 조명용 형광등, LED등, 나트륨등, 퇴색방지용 형광등 하에 2시간 동안 병을 뒤집어서 보관한 후 유연물질을 분석하였다. 각 등의 밝기를 조절하거나 등과의 거리 등을 조절하여 각 등에서 약 1000룩스와 약 200룩스 조건이 되도록 하여 각각의 경우에 대해서 실험하였다. 그 결과를 생성되는 총 유연물질의 정도를 하기 표 6 및 7에 나타내었다.

[78] 표 6

[Table 6]

밝기	약 1000룩스				
실시예	일반 형광등	LED등	나트륨등	퇴색방지형 광등	백열전구
1시간	1.8	0.4	0.4	0.5	0.7
2시간	3.1	0.5	0.5	0.8	1.3

[79] 표 7

[Table 7]

밝기	약 200룩스				
실시예	일반 형광등	LED등	나트륨등	퇴색방지형 광등	백열전구
1시간	0.6	0.3	0.3	0.3	0.3
2시간	0.9	0.3	0.3	0.4	0.6

[80] 상기 표 6 및 7에 나타나는 바와 같이, 일반 형광등 하에서는 200룩스까지 낮춰도 1시간 노출 시 약 0.63%의 유연물질이 발생하였다. 그러나 LED등이나 퇴색방지형광등 하에서는 1000룩스 수준의 광원 하에서도 1시간에 최대 0.51%의 유연물질이 발생하였다.

[81] 빛에 의해서 유연물질이 발생하는 의약품의 경우 최대한 유연물질 발생을 억제할 수 있도록 노출시간을 줄여야 하나 성형, 포장 등의 여러 가지 공정을

거치다 보면 어느 정도 시간의 노출은 불가피하다. 또 작업자가 작업 시 제품의 이상여부 등을 육안확인하기 위해서는 조도가 높은 것이 유리하다. LED등, 나트륨등, 또는 퇴색방지 형광등의 경우에는 1000룩스에서도 15분까지는 유연물질을 증가시키지 않고 30분까지도 크게 증가하지 않는다. 그러나 일반형광등은 15분만 노출시켜도 이미 유연물질이 증가하기 시작하여 30분을 노출시키면 50 중량% 이상 유연물질이 증가한다.

[82]

[83] <실시에 7>

[84] 하기 처방에 따라 몬테루카스트 나트륨을 포함하는 필름 제제를 제조하였다. 모든 물질을 용매(물)에 녹인 후에 균일하게 혼합하였다. 이를 80°C의 오븐에서 건조하되 LOD (건조감량, 120°C, 10분)가 4~5 중량%가 되도록 필름을 제조하였다. 제조된 필름은 약 103.88mg이 되도록 적절한 크기로 잘랐다. 그 안에 몬테루카스트 나트륨이 약 10.4mg 이었다. 제조된 필름의 두께는 50~150um정도였다.

[85] 표 8

[Table 8]

성분명	투입량(g)
몬테루카스트 나트륨	4.45
Hydroxyl propyl cellulose	30
글리세린	10
물	50

[86]

[87] <실험예 6>

[88] 상기 실시예 1에서 제조한 필름과 싱귤레어™ 10mg 정제(비교예1, 제조자: Merck Sharp & Dohme Limited, UK)을 동일한 조건에서 보관한 후 몬테루카스트의 유연물질이 발생하는 총량을 비교하였다. 구체적으로, 실시예 1에서 만들어진 구강 필름 샘플과 싱귤레어 정제를 알루미늄 파우치에 포장하여 온도 섭씨 50도, 상대습도 75%를 유지하는 챔버에 넣어서 보관하였다. 6개월 보관 후 보관한 샘플의 수분율을 비교한 결과를 하기 표에 나타내었다.

[89] 표 9

[Table 9]

	실시에 7	비교예 1
6개월	1.52%	1.59%

[90]

상기 표 9의 실험결과 및 앞선 다양한 실험결과들에 나타나는 바와 같이, 고분자로 전분, 변성전분, 하이드록시프로필셀룰로오스 또는 이들의 혼합물을

사용한 몬테루카스트 구강 필름 제제의 경우 다른 고분자들에 비하여 흡습성, 유연물질 생성 등의 측면에서 안정성이 상당히 뛰어났다.

청구범위

- [청구항 1] 몬테루카스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 필름 형성제인 고분자; 및 가소제를 포함하는 구강 봉해 필름(Oral Dispersible Film)에 있어서, 상기 필름의 건조감량이 1-8 중량%인 것을 특징으로 하는 몬테루카스트 구강 봉해 필름.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 고분자는 전분, 변성 전분 및 하이드록시프로필셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 몬테루카스트 구강 봉해 필름.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 가소제는 글리세린, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 및 트리아세틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 몬테루카스트 구강 봉해 필름.
- [청구항 4] (S1) 몬테루카스트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 필름 형성제인 고분자 및 가소제가 용해 또는 분산된 액상 조성물을 제조하는 단계,
(S2) 필름 성형을 위해 상기 액상 조성물을 도포하는 단계 및
(S3) 상기 도포하여 형성된 필름을 건조감량이 1-8 중량%가 될 때까지 건조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 몬테루카스트 구강 봉해 필름의 제조 방법.
- [청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 제조는 LED등, 나트륨등 또는 UV차단 형광등 하에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 몬테루카스트 구강 봉해 필름의 제조 방법.
- [청구항 6] 제4항에 있어서, 상기 고분자는 전분, 변성 전분 및 하이드록시프로필셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 몬테루카스트 구강 봉해 필름의 제조 방법.
- [청구항 7] 제4항에 있어서, 상기 가소제는 글리세린, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 및 트리아세틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 몬테루카스트 구강 봉해 필름의 제조 방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 가소제는 글리세린인 것을 특징으로 하는 몬테루카스트 구강 봉해 필름의 제조 방법.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2012/011466**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****A61K 9/70(2006.01)i, A61K 31/4704(2006.01)i, C07D 215/18(2006.01)i***

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/70; A31K 31/4704; A61K 31/70; A61P 3/10; A61K 9/20; B65D 85/00; A61K 9/44; A61K 31/47; C07D 215/18

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, film, loss on drying, plasticizer, orally disintegrating film, ODF.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	KR 10-1077468 B1 (CHABIO&DIOSTECH CO., LTD.) 07 November 2011 See paragraphs [0053], [0058]; example 3; table 2; claims 1, 14, 24, 25.	1-4,6-8 5
X A	US 2011-0290694 A1 (FUISZ, RICHARD C. et al.) 01 December 2011 See paragraphs [0089], [0105], [0146], [0155], [0171]; claims 1, 14, 17.	1-4,6-8 5
X A	KR 10-2010-0138768 A (CHABIO&DIOSTECH CO., LTD.) 31 December 2010 See paragraphs [0055], [0056]; claims 1, 5, 8, 10, 13, 15.	1-4,6-8 5
A	REPKA, MICHAEL A. et al., "Influence of Plasticizers and Drugs on the Physical-Mechanical Properties of Hydroxypropylcellulose Films Prepared by Hot Melt Extrusion", Drug Development & Industrial Pharmacy, 1999, Vol. 25, No. 5, 625-633. (May 1999) See abstract; page 626, right column, line 8-page 627, left column, line 4; page 631, right column, line 15-page 632, left column, line 6; page 632, left column, lines 16-19.	1-8
A	CN 1287792 C (LUNAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 December 2006 See claim 1.	1-8



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

04 APRIL 2013 (04.04.2013)

Date of mailing of the international search report

08 APRIL 2013 (08.04.2013)

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/KR2012/011466

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1077468 B1	07.11.2011	KR 10-2012-0100683 A UY 33935 A WO 2012-121461 A1	12.09.2012 29.06.2012 13.09.2012
US 2011-0290694 A1	01.12.2011	AU 2011-258044 A1 AU 2011-258129 A1 CA 2800964 A1 CA 2800968 A1 WO 2011-150302 A1 WO 2011-150306 A1	20.12.2012 20.12.2012 01.12.2011 01.12.2011 01.12.2011 01.12.2011
KR 10-2010-0138768 A	31.12.2010	AU 2010-263494 A1 CA 2752865 A1 CN 102333526 A CO 6470871 A2 CR 20110671 A EA 201270069 A1 EP 2431028 A2 JP 2012-528854 A KR 10-1074271 B1 MA 33439 B1 MX 2011008698 A SG 176545 A1 US 2012-0156229 A1 US 2013-0039932 A1 WO 2010-151020 A2 WO 2010-151020 A3	29.12.2010 29.12.2010 25.01.2012 29.06.2012 13.02.2012 30.08.2012 21.03.2012 15.11.2012 11.10.2011 03.07.2012 03.10.2011 30.01.2012 21.06.2012 14.02.2013 29.12.2010 19.05.2011
CN 1287792 C	06.12.2006	CN 1628666 A	22.06.2005

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**A61K 9/70(2006.01)i, A61K 31/4704(2006.01)i, C07D 215/18(2006.01)i****B. 조사된 분야**

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/70; A31K 31/4704; A61K 31/70; A61P 3/10; A61K 9/20; B65D 85/00; A61K 9/44; A61K 31/47; C07D 215/18

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: 몬테루카스트, 필름, 건조감량, 가소제, 구강붕해필름, ODF.

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X A	KR 10-1077468 B1 ((주)차바이오앤디오스텍) 2011.11.07 단락 [0053], [0058]; 실시예 3; 표 2; 청구항 1, 14, 24, 25 참조.	1-4,6-8 5
X A	US 2011-0290694 A1 (FUISZ, RICHARD C. 외 1명) 2011.12.01 단락 [0089], [0105], [0146], [0155], [0171]; 청구항 1, 14, 17 참조.	1-4,6-8 5
X A	KR 10-2010-0138768 A ((주)차바이오앤디오스텍) 2010.12.31 단락 [0055], [0056]; 청구항 1, 5, 8, 10, 13, 15 참조.	1-4,6-8 5
A	REPKA, MICHAEL A. et al., "Influence of Plasticizers and Drugs on the Physical-Mechanical Properties of Hydroxypropylcellulose Films Prepared by Hot Melt Extrusion", Drug Development & Industrial Pharmacy, 1999, Vol. 25, No. 5, 625-633. (1999.05) 요약; 제626페이지, 오른쪽 컬럼, 제8줄-제627페이지, 왼쪽 컬럼, 제4줄; 제631페이지, 오른쪽 컬럼, 제15줄-제632페이지, 왼쪽 컬럼, 제6줄; 제632페이지, 왼쪽 컬럼, 제16줄-제19줄 참조.	1-8
A	CN 1287792 C (LUNAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2006.12.06 청구항 1 참조.	1-8

☐ 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

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2013년 04월 04일 (04.04.2013)

국제조사보고서 발송일

2013년 04월 08일 (08.04.2013)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 82-42-472-7140

심사관

김동석

전화번호 82-42-481-8647



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1077468 B1	2011.11.07	KR 10-2012-0100683 A UY 33935 A WO 2012-121461 A1	2012.09.12 2012.06.29 2012.09.13
US 2011-0290694 A1	2011.12.01	AU 2011-258044 A1 AU 2011-258129 A1 CA 2800964 A1 CA 2800968 A1 WO 2011-150302 A1 WO 2011-150306 A1	2012.12.20 2012.12.20 2011.12.01 2011.12.01 2011.12.01 2011.12.01
KR 10-2010-0138768 A	2010.12.31	AU 2010-263494 A1 CA 2752865 A1 CN 102333526 A CO 6470871 A2 CR 20110671 A EA 201270069 A1 EP 2431028 A2 JP 2012-528854 A KR 10-1074271 B1 MA 33439 B1 MX 2011008698 A SG 176545 A1 US 2012-0156229 A1 US 2013-0039932 A1 WO 2010-151020 A2 WO 2010-151020 A3	2010.12.29 2010.12.29 2012.01.25 2012.06.29 2012.02.13 2012.08.30 2012.03.21 2012.11.15 2011.10.11 2012.07.03 2011.10.03 2012.01.30 2012.06.21 2013.02.14 2010.12.29 2011.05.19
CN 1287792 C	2006.12.06	CN 1628666 A	2005.06.22