

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015년 11월 12일 (12.11.2015)



(10) 국제공개번호
WO 2015/170939 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 47/32 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2015/004660

(22) 국제출원일: 2015년 5월 8일 (08.05.2015)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:

10-2014-0054970 2014년 5월 8일 (08.05.2014) KR
10-2015-0064918 2015년 5월 8일 (08.05.2015) KR

(71) 출원인: 주식회사 씨티씨바이오 (CTC BIO, INC.)
[KR/KR]; 138-858 서울시 송파구 중대로 40길 13, 1층,
Seoul (KR).

(72) 발명자: 전홍렬 (JEON, Hong Ryeol); 443-751 경기도 수원시 영통구 효원로 363, 133동 1104호, Gyeonggi-do (KR). 권도우 (KWON, Do-Woo); 331-760 충청남도 천안시 서북구 충무로 158-10, 104동 2001호, Chungcheongnam-do (KR). 이봉상 (LEE, Bong-Sang); 443-757 경기도 수원시 영통구 중부대로 271번길 27-9, 106동 401호, Gyeonggi-do (KR). 박수준 (PARK, Su-Jun); 448-504 경기도 용인시 수지구 동천로 63번길 10, 206동 105호, Gyeonggi-do (KR). 한지영 (HAN, Ji-yeong); 682-800 울산시 동구 남목 12길 37, 101동 303호, Ulsan (KR). 김명철 (KIL, Myeongcheol); 570-741 전라북도 익산시 서동로 21길 13, 11동 508호, Jeollabuk-

do (KR). 김민섭 (KIM, Min Seop); 130-782 서울시 동대문구 한천로 248, 105동 1603호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 필엔온지 (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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, 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 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

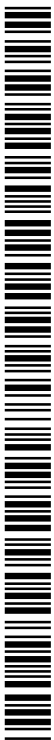
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR MASKED TASTE ORAL ADMINISTRATION, CONTAINING CLOMIPRAMINE

(54) 발명의 명칭: 클로미프라민 함유 맛 차폐된 구강 투여용 약학 제제

(57) Abstract: The present invention relates to: a pharmaceutical preparation for oral administration, containing, as active ingredients, clomipramine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a cation exchange resin and an anionic polymer as taste masking agents; and a preparation method therefor, wherein the pharmaceutical preparation can be orally administered even while containing a pharmaceutically effective amount of clomipramine since the specific taste of clomipramine, particularly, all of the bitter taste, spicy taste and sharp taste are effectively masked, and thus the convenience of drug administration and portability is improved.

(57) 요약서: 본 발명은 클로미프라민 특유의 맛, 특히 쓴맛, 매운맛 및 아린맛이 모두 효과적으로 차폐되어 약학적으로 유효한 양의 클로미프라민을 포함하면서도 구강으로 투여가능하여 복용 및 휴대상의 편의성을 향상시킨 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 맛 차폐 성분(Taste Masking Agent)으로 양이온교환수지와 음이온폴리머를 유효 성분으로 포함하는 구강 투여용 약학 제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.



WO 2015/170939 A1

명세서

발명의 명칭: 클로미프라민 함유 맛 차폐된 구강 투여용 약학 제제 기술분야

- [1] 본 발명은 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 약학 제제에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 클로미프라민 특유의 맛, 특히 쓴맛, 매운맛 및 아린 맛이 모두 효과적으로 차폐되어 약학적으로 유효한 양의 클로미프라민을 포함하면서도 구강으로 투여 가능하여 복용상의 편의성을 담보한 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 구강 투여용 약학 제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.
- [2] 본 출원은 2014년 5월 8일에 출원된 한국특허출원 제10-2014-0054970호 및 2015년 5월 8일에 출원된 한국특허출원 제10-2015-0064918호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.

배경기술

- [3] 클로미프라민(Clomipramine)은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)의 일종이다.
- [4] 클로미프라민은 대표적인 삼환계 항우울제(Tricyclic antidepressants, TCAs)이며, 조루증(premature ejaculation) 치료제로도 사용되고 있다(제품명: 안나프라닐(Anafranil)). 조루(premature ejaculation)의 진단 기준은 DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision)으로, 이 정의에 의하면, 조루는 지속적, 반복적으로 최소한의 성적 자극에 의해 삽입 직전, 삽입 시, 삽입 직후에 사정이 되는 경우를 말한다.
- [5] 클로미프라민은 혈액 투여가 가능하나, 조루증 치료제 및/또는 항우울제가 사용되는 상황, 질병의 특성상 휴대 및 복용의 편의성을 고려할 때 경구 제형이 바람직하다. 또한, 클로미프라민 염산염은 10 mg, 15mg, 25mg, 50 mg 또는 75 mg 함유 정제가 시판되고 있으며, 소량의 투여는 위약과 다를 바 없이 치료 효과가 거의 없는 것으로 보고되고 있고, 예컨대 효과적인 강박증 치료를 위해서 일일 250mg의 클로미프라민 염산염의 투여가 권장되고 있는바, 1회 복용량이 많다. 그러나, 클로미프라민 염산염은 특유의 쓴맛과 함께 매운맛과 아린맛 등이 있어 경구 투여시 불쾌감을 줄 뿐만 아니라 심한 경우에는 구강 내 국소 마비 증상까지 일으키는 등의 문제가 있어 구강 투여용, 특히 구강 투여시 그 맛이 직접적으로 느껴지는 구강내 분산성 제형, 예컨대 구강용해필름, 구강붕해정, 현탁액, 현탁정, 속효성붕해정, 구강붕해캡슐, 구강붕해과립, 구강붕해트로키제, 설하정, 산제 및/또는 츄어블정으로 제조하기는 용이하지 않다.
- [6] 보다 구체적으로, 클로미프라민 염산염을 활성성분으로 하는 구강 투여용 제형이 제한적인 이유는 아래와 같다.

- [7] 클로미프라민 염산염은 특유의 쓴맛과 함께 매운맛과 아린맛이 강할 뿐만 아니라 혀가 마비되는 증상이 나타나는 등 구강 투여용 제형으로 제조하기에는 많은 어려움이 따른다.
- [8] 이에, 첫째, 클로미프라민 염산염으로 인한 특유의 맛을 차폐(Taste Masking, TM)하고 흡수 패턴(예를 들어, Cmax, Tmax)의 예측을 가능토록 하기 위해서는 상당량의 맛 차폐 성분(Taste Masking Agent) 및 코팅량이 필요할 수밖에 없고, 결과적으로 제제 내 로딩(loading) 중량이 증가할 수밖에 없게 된다.
- [9] 둘째, 혹은, 한정된 크기의 제제 내에 고용량의 TM agent를 로딩(loading)하기 위해서는 클로미프라민 염산염 및 그 외의 첨가제(additive)들의 첨가량이 제한되는바, 이 경우 만족스러운 활성 효과, 물성 및 취급성을 가진 제제를 제조하기가 용이하지 않다.
- [10] 셋째, 클로미프라민 염산염을 필름 제형으로 제조하기 위해서는 필름의 형태를 유지하기 위한 일정량 이상의 고분자 사용이 필수적이다. 그러나 한정된 크기의 필름 내에 상당량의 맛 차폐 성분(Taste Masking Agent) 및 코팅량을 로딩하기 위해서는 고분자의 양은 매우 적어질 수밖에 없다. 고분자의 양이 충분하지 않을 경우 형성된 필름이 취급에 적절한 물성을 갖기 어렵다(예컨대, 유연성, 인장력).
- [11] 마지막으로, 가장 큰 문제점은 약학 제제의 맛 차폐를 위해 통상적으로 사용하는 TM agent(Taste Masking Agent)를 이용하면 클로미프라민 염산염으로 인한 특유의 쓴맛과 매운맛의 차폐가 가능할지라도 아린맛의 차폐는 불가능해, 모든 불쾌한 맛을 완벽히 차폐하기 어렵다는 점에 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [12] 따라서, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 소량으로 클로미프라민 염산염으로 인한 특유의 모든 불쾌한 맛을 효과적으로 차폐(Taste Masking)하여 구강 투여하는데 효과적인 구강 투여용 약학 제제 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [13] 상기 기술적 과제를 해결하기 위하여, 일 양태로 본 발명은 유효성분으로 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 맛 차폐 성분(Taste Masking Agent)으로 양이온교환수지와 음이온폴리머를 함께 포함하는 구강 투여용 약학 제제 및 이의 제조방법을 제공한다.
- [14] 보다 구체적으로, 일 양태로 본 발명은 유효성분으로 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 맛 차폐 성분(Taste Masking Agent)으로 양이온교환수지와 음이온폴리머를 함께 포함하는 구강 투여용 약학 제제를 제공한다.
- [15] 본 발명은 양이온교환수지와 음이온폴리머를 조합하면 시너지 효과를 일으켜 소량으로도 클로미프라민 (특히, 클로미프라민염산염) 특유의 맛을 차폐(Taste

Masking)하는데 매우 효과적임을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

- [16] 본 발명에 따른 약학 제제에는 유효성분으로 클로미프라민에 대체하여 또는 이와 함께 클로미프라민 유도체를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 약학 제제에는 클로미프라민과 동등한 약학 활성을 가지는 유도체를 포함할 수 있다.
- [17] 본 발명에 있어서, '클로미프라민'이라 함은 유리염기(free base) 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [18] 본 발명에 있어서, '약학적으로 허용가능한 염'이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 클로미프라민의 이로운 효능을 저하시키지 않는 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 말하며, 예컨대 유리산으로는 유기산과 무기산 또는 무독성 염류 등을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 석신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycolic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 염산염일 수 있다. 산부가염은 통상의 방법, 예컨대 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 동 물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다. 상기 무독성 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 베타-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 또는 만델레이트가 있다.
- [19] 상기 '양이온교환수지'는 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의

약학 활성에 부정적 영향을 미치지 않는 것이라면 제한되지 않고 사용될 수 있고, 폴리아크릴계열 및 폴리스티렌계열 모두가 사용될 수 있으며, 예컨대, 메타크릴산과 디비닐벤젠의 가교 중합체(메타크릴산의 카르복실산관능기와 칼륨이 약산성의 염을 형성)(e.g. C100HMR®, C108DR®, C115HMR®, C115KMR®, IRP64®, IRP88®, INDION204®, INDION214®, INDION234®, INDION234S®, INDION264®, INDION414®, INDION464® 또는 INDION294®(폴라크릴린 칼륨)), 스티렌술폰산과 디비닐벤젠의 가교 중합체(스티렌술폰산의 술폰산기와 나트륨이 강산성의 염을 형성) (e.g. IRP69®, INDION224®, INDION254®, INDION404®, INDION284®), 또는 스티렌과 디비닐벤젠의 가교 중합체 (e.g. AP143/1083®, INDION244®)등을 들 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

- [20] 상기 '음이온폴리머'는 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약학 활성에 부정적 영향을 미치지 않는 것이라면 제한되지 않고 사용될 수 있고, 천연 음이온폴리머 및 합성 음이온폴리머 모두를 포함하며, 예컨대, 알긴산, 카르복실산, 술폰산, 황산에스테르, 인산에스테르, 포스폰산 및 그의 염류의 관능기를 갖는 폴리머류로서 펙틴 및 유도체와 그의 염류, 셀룰로오스(e.g. 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose, CMC)) 및 유도체와 그의 염, 폴리아크릴산(e.g. 유드라짓(Eudragit)®) 및 유도체와 그의 염류, 갈락토만난검류(e.g. 카시아검, 로커스트콩검, 타라검, 구아검), 카라기난검, 잔탄검, 트라가칸드검, 한천, 킨스씨드검, 전분 및 유도체와 그의 염류, 카라야검, 아라비아 검, 알지네이트(e.g. 소듐 알지네이트(sodium alginate), 프로필렌글리콜 알지네이트(propyleneglycol alginate)) 및 유도체와 그의 염류, 콘드로이친 설페이트, 텍스트란 설페이트, 푸코이단, 젤란검, 헤파린, 하이알루론산, 자일란, 폴리 스티렌 설포네이트, 콜라겐, 폴리포스포산, 폴리포스페이트, 폴리(락타이드) 및 폴리(락타이드-코-글리콜산) 등이 포함될 수 있고, 이에 제한되지 않는다.
- [21] 양이온교환수지 및 음이온폴리머가 맛 차폐 성분으로 시너지 효과를 발휘하기 위해서는 바람직하게 양이온교환수지 대비 음이온폴리머의 중량비가 약 1 : 0.07 - 23, 약 1 : 0.07 - 22, 약 1 : 0.07 - 21, 약 1 : 0.07 - 20, 약 1 : 0.07 - 19, 약 1 : 0.08 - 23, 약 1 : 0.08 - 22, 약 1 : 0.09 - 21, 약 1 : 0.1 - 20, 또는 약 9 : 1 - 1 : 19일 수 있다. 중량비가 약 1 : 0.07 미만이거나 약 1 : 23 초과일 경우 맛 차폐 효과를 발휘하기 어렵다.
- [22] 양이온교환수지 및 음이온폴리머의 조합으로 소량으로도 효과적으로 클로미프라민의 모든 불쾌한 맛을 차폐할 수 있는바, 맛 차폐 성분으로 양이온교환수지 및 음이온폴리머의 총 중량비는 바람직하게 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 대비 약 1 : 0.5 이상 1 : 10 미만, 약 1 : 0.6 이상 1 : 10 미만, 약 1 : 0.7 이상 1 : 10 미만, 약 1 : 0.8 이상 1 : 10 미만, 약 1 : 0.9 이상 1 : 10 미만, 약 1 : 1 이상 1 : 10 미만, 약 1 : 2 이상 1 : 10 미만, 약 1 : 3 이상 1 : 10 미만, 약 1 : 4 이상 1 : 10 미만, 약 1 : 5 이상 1 : 10 미만, 약 1 : 6 이상 1 : 10 미만, 약 1 : 7

이상 1 : 10 미만, 약 1 : 8 이상 1 : 10 미만, 약 1 : 9 이상 1 : 10 미만일 수 있다. 중량비가 약 1 : 0.5 미만일 경우 맛 차폐 효과를 발휘하기 어렵고, 약 1 : 10 이상일 경우 전체중량이 증가하여 구강 내에서의 식감, 복용편리성이 현저히 감소하게 되고 크기의 증가로 필름 제형으로서의 장점, 특히 휴대성이 상쇄될 가능성이 높다.

- [23] 바람직하게, 본 발명에 따른 약학 제제는 1회 단위 투여 용량 기준으로, 단위 제형당 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 약 2 - 150 mg이 포함될 수 있다. 보다 구체적으로, 구체적인 의약 용도에 따라 약학 제제에 포함되는 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 1회 단위 투여량에는 차이가 있을 수 있으나, 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 1회 단위 투여 용량 약 2 - 250 mg 범위 내에서 맛 차폐 성분으로 양이온교환수지 및 음이온폴리머를 조합하여 첨가하면 특유의 맛이 효과적으로 차폐된다. 이에, 예컨대 단위 제형 내 1일 복용량에 해당하는 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 모두 포함하여도 거부감없이 복용가능하므로 1일 복용량을 다회 분할하여 복용할 필요없이 1일 복용량을 1회에 모두 복용할 수 있으며, 성교 직전 1회 복용이 가능하고, 매일 복용하는 연속적 치료법에서 일정 복용 간격으로 약물을 주기적으로 복용하는 주기적 치료법으로 치료방법의 변경이 가능하고 이에 따라 매일 연속적 치료법에서 문제시되는 부작용을 해소할 수 있는 효과 등이 있으나, 본 발명이 이러한 효과에 국한되지 않는다.
- [24] 본 발명에 따른 약학 제제는 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 투여하여 치료되는 모든 질병, 장애 및/또는 증상의 의약 용도라면 제한되지 않고 사용될 수 있으며, 예컨대, 조루증, 강박증, 우울장애, 공황장애, 신체변형장애, 탈력발작, 기면증, 이인증, 만성통증, 야뇨증 및/또는 발모벽과 이로 인해 나타나는 증상의 치료를 위해 사용될 수 있으나, 바람직하게 조루증 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [25] 본 발명에 있어서, '치료'는 약학 제제의 투여로 질병, 장애 및 이로 인해 나타나는 증상을 호전시키거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다. 또한, 상기 치료'는 광범위하게 '예방'의 의미를 포함하는바, '예방'은 약학 제제의 투여로 질병 및 이로 인해 나타나는 증상이 억제되거나 발병이 지연되는 모든 행위를 의미한다.
- [26] 본 발명에 따른 약학 제제는 경구 투여용으로 제제화될 수 있으며, 예컨대 정제(tablet), 필름제, 현탁제(suspension), 과립제(granule), 겔제(gel), 환제(pill), 톨크제(tincture), 전제(decoction), 침제 infusion), 주정제(spirit), 유동엑스제(fluidextract), 엘릭서제(elixir), 엑스제(extract), 시럽제(syrup), 산제(powder), 방향수제(aromatic water), 레모네이드제(lemonade) 등의 다양한 형태로 제제화될 수 있다. 또한, 상기 정제(tablet)는 예컨대, 구강붕해정(orally disintegrating tablet), 부착정(mucoadhesive tablet), 분산정(dispersible tablet),

설하정(sublingual tablet), 바칼정(buccal tablet), 저작정(chewable tablet), 조제정(dispensing tablet), 다층정(multilayered tablet), 유핵정(press-coated tablet), 비등정(발포정-effervescent tablet), 용해정(solution tablet)등의 다양한 형태로 제제화될 수 있다. 그리고, 통상의 기술자라면 상기 다양한 정제를 필요에 따라 다양하게 변형하여 사용할 수 있다. 보다 바람직하게, 액상형이나 구강 내에서 붕해되는 제형(즉, 구강 내 붕해성)과 같이, 경구 투여시 클로미프라민의 특유의 맛을 즉각적으로 느끼게 되는 제형, 예컨대 구강내 분산성 제형, 예컨대 구강용해필름, 구강붕해정, 현탁액, 현탁정, 속효성붕해정, 구강붕해과립, 구강붕해트로키제, 설하정, 산제 및/또는 츄어블정과 같은 제형일 수 있으며, 약학 제제가 투여되는 상황 내지 휴대성뿐만 아니라 테이스트 매스킹(Taste masking) 등 여러 목적 등을 고려할 때 본 발명에 따른 약학 제제의 제형은 구강용해필름 제형, 속효성 붕해정 제형 또는 구강붕해과립 제형이 바람직할 수 있다. 상기 구강용해필름(orally dissolving film)은 필름(film), 스트립(strip), 구강붕해필름(orally disintegrating film) 등의 용어와 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 혀 위, 구강점막, 설하 등 구강 내에 붙여 녹여 복용하는 제형을 말한다. 본 발명에 따른 구강붕해필름 제형의 구강 투여용 약학 제제는 물 없이 복용 가능하다는 장점이 있다.

- [27] 본 발명에 따른 구강 투여용 약학 제제가 구강용해필름으로 제형화되는 경우, 본 발명에서 필름 형성을 위해 고분자가 포함되어야 한다. 본 발명에 따른 구강 투여용 약학 제제는 많은 양의 이온성 성분이 포함되는바 고분자와의 호환성이 중요하다. 따라서, 바람직하게 풀루란(pullulan), 하이드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose, HPC), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone, PVP), 스타치(starch), 폴리에틸렌글리콜-폴리비닐알콜 공중합체, 코포비돈, 히드록시에칠셀룰로오스, 히드록시프로필 피스타치(p-starch), 폴리비닐카프로락탐-폴리비닐아세테이트-폴리에틸렌글리콜 공중합체, 폴록사머 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 상기 고분자는 건조된 필름의 총 중량 기준으로 10 - 50 중량% 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [28] 본 발명에 따른 구강 투여용 약학 제제 제조시에는 통상적으로 약학 제제에 첨가할 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체를 더 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 담체는 약제학 분야에서 통상적으로 사용되는 부형제, 붕해제, 결합제, 활택제, 유화제, 현탁화제, 안정화제 등의 첨가제를 포함하며, 필요할 경우 감미제, 향료 및/또는 착색제 등을 추가로 첨가할 수 있다.
- [29] 본 발명에 약학 조성물이 조루증 치료용으로 사용되는 경우, 본원발명의 목적을 저해하지 않는 이상 유효성분으로 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 외에 다른 약물을 추가하여 사용할 수 있으며, 예컨대 세로토닌 효능제, 세토로닌 길항제, 아드레날린 효능제, 아드레날린 길항제, 아드레날린

신경 차단제, 발기부전 치료제, PDE 5-억제제, 발기유발제 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. 상기 기술한 약물 외에도 통상의 기술자라면 필요에 따라 다양한 약물들을 추가로 선택하여 사용할 수 있다.

[30] 또 다른 양태로, 본 발명은 유효성분으로 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 맛 차폐 성분(Taste Masking Agent)으로 양이온교환수지와 음이온폴리머를 함께 포함하는 구강 투여용 약학 제제 제조방법을 제공한다.

[31] 바람직하게, 액상의 클로미프라민염산염 용해물에 양이온교환수지와 음이온폴리머를 첨가하고 교반하는 단계를 포함하여 구강 투여용 약학 제제 제조하면, 물 없이 복용이 가능하고 유효성분으로 클로미프라민염산염을 포함하는 구강 투여용 약학 제제의 제조방법을 제공할 수 있다.

발명의 효과

[32] 본 발명은 용매상에서 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 양이온교환수지와 음이온폴리머의 혼합물을 첨가하여 반응시키는 단계를 포함하면, 테이스트마스킹(Taste Masking) 효과가 뛰어난 구강투여용 약학 제제 제공이 가능하다.

발명의 실시를 위한 최선의 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 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[34]

[35] [실험예 1. 클로미프라민 염산염을 유효성분으로 포함하는 필름 제형의 제조]

[36] 표 2에 따른 성분을 이용하여 하기 방법에 따라 클로미프라민 염산염을 유효성분으로 포함하는 필름 제형을 제조하였고, 테이스트 매스킹(Taste Masking) 효과 및 필름 제형 형성능을 확인하였다.

[37] 액상의 클로미프라민 염산염 용해물에 양이온교환수지 및 음이온폴리머를 첨가하고 1시간 이상 교반하였다. 그 다음, 정제수에 가소제(plasticizer), 착향제(Flavor), 착색제(Coloring agent), 감미제(sweetening agent), 계면활성제(surfactant) 및/또는 부형제(diluent)를 첨가 후에 교반하여 용해 또는 분산시키고, 호모게나이저(Ultra turrax T-25, IKA)를 이용하여 균질화하였다. 여기에 고분자(플루란)를 첨가하고 다시 동일한 호모게나이저를 이용하여 균질화한 후, 진공 조건으로 필름 제조액 내의 가스를 제거하고, PET 필름 위에 적당한 두께를 가지도록 코팅하였다. 이후 60~80°C에서 건조하여 클로미프라민 염산염을 포함하는 필름 제제를 제조하였다.

- [38] 필름 제제의 테이스트마스킹(Taste Masking) 효과는 다음의 방법으로 확인하였다. 제조된 동일 중량의 제제를 가지고 TM sensory test를 실시하였다. 피험인은 동일 단위 해당량의 클로미프라민 염산염이 포함된 제형의 샘플을 입 안에 넣은 후 동일한 시간 동안 녹이고 뱉어내었으며, 동일한 양의 물로 간단하게 입 안을 헹구어 내었다. 이후 bitter taste 및 burning effect가 유지되는 시간에 대해 각각 기록하게 하였다. 각 제형 및 샘플별 test간의 간격은 3시간 이상으로 설정하였고 bitter taste 나 burning effect가 3시간 이상 유지 시 해당 피험인은 다음 차 시험에서 제외하였다. 또한, 구체적인 평가 기준은 다음과 같았다:

- [39] 표 1

[표1]

1 - poor	Retention time of Bitter, burning effects : NLT 60min.
2 - not good	Retention time of Bitter, burning effects : NLT 20min.
3 - not bad	Retention time of Bitter, burning effects : NMT 20min.
4 - excellent	Retention time of Bitter, burning effects : NMT 5min.

- [40] 또한, 필름 제제 형성능을 평가하는 기준은 다음과 같았다:
- [41] Not formed : 필름액의 점도가 강하여 교반 및 도포가 어려움.
- [42] Bad appearance : 필름액의 교반 및 도포가 가능한 정도의 점도이나 건조된 필름의 성상이 불균일하고 거칠음.
- [43] Not bad appearance : 필름액의 교반 및 도포는 양호하나 건조된 필름의 성상이 거칠음.
- [44] Excellent : 필름액의 교반 및 도포가 매우 양호하며 건조된 필름의 성상이 균일하고 평평함.
- [45] 본 방법에 따르면, 여과단계, 세척단계 및/또는 건조단계를 거치지 않고서도, 유리(free) API(active pharmaceutical ingredient)를 제거하는 동시에 API 유리화 방지가 효과적으로 가능한 우수한 효과가 있으며, 따라서 제조공정에 시간, 비용, 노력 등이 절감되는 효과가 있어 테이스트마스킹(Taste Masking) 효과가 있었다.

- [46] 표 2

[표 2]

	비교예		실시예										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Clomipramine HCl	-	4.30	4.30	4.30	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carrageenan	-	-	-	-	4.30	4.30	4.30	-	-	-	-	-	-
Propylene glycol alginate	-	-	-	-	-	-	-	4.30	4.30	4.30	-	-	-
Xanthan gum	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Methacrylic acid-ethyl acrylate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.30	4.30	4.30
IRP64	-	4.30	-	-	4.30	-	-	4.30	-	-	4.30	-	-
IRP69	-	-	4.30	-	-	4.30	-	-	4.30	-	-	4.30	-
IRP88	-	-	-	4.30	-	-	4.30	-	-	4.30	-	-	4.30
Pullulan	12.9												
Glycerin	2.3												
Diluent	2.9												
Sucralose	1.4												
Pigment	Q.S												
flavor	Q.S												
Water	to 100%												
Taste masking value	1	4	4	4	3	4	4	3	4	3	2	3	3
Forming	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3

[47]

[48] [실험예 1-1. 양이온교환수지, 음이온폴리머 및 클로미프라민 염산염의 혼합 비율에 따른 효과 비교]

[49]

표 3과 같이, 혼합하는, 양이온교환수지, 음이온폴리머 및 클로미프라민 염산염의 중량비를 달리하여 필름 제제를 제조하고, 테이스트마스킹(Taste Masking) 효과 및 필름 제형 형성능을 확인하였다.

[50]

필름 제제 제조방법 및 테이스트마스킹과 필름 제형 형성능 효과 확인 방법은

실험예 1에 기재한 바와 동일하게 실시하였다.

[51] 표 3

[표3]

	비교예	실시예 (Resin : anion-polymer) %										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	-	1:24	1:19	9:1	15.7:1	1:24	1:19	9:1	15.7:1	9:1	1:19	
API : (Resin:anion-polymer)	-	1:0.5				1:10						1:3
Clomipramine HCl		4.30										
IRP69	-	0.086	0.1075	1.935	2.021	1.720	2.150	38.700	40.420	11.61	0.645	
Carrageenan	-	2.064	2.0425	0.215	0.129	41.28	40.85	4.30	2.58	1.29	12.255	
Pullulan		12.9										
Glycerin		2.3										
Diluent		2.9										
Sucralose		1.4										
Pigment		Q.S										
flavor		Q.S										
Water		to 100%										
Taste masking value	1	1	3	3	1	3	4	4	3	4	3	
Forming	4	4	4	4	4	2	2	4	4	4	3	

[52] [실험예 2. 클로미프라민 염산염을 유효성분으로 포함하는 속효성붕해정제의 제조]

[53] 표 4에 따른 성분을 이용하여 하기 방법에 따라 클로미프라민 염산염을 유효성분으로 포함하는 정제 제형을 제조하였고, 테이스트 매스킹(Taste Masking) 효과 및 필름 제형 형성능을 확인하였다.

- [illegible]

- [57] [실험예 2-1. 양이온교환수지, 음이온폴리머 및 클로미프라민 염산염의 혼합 비율에 따른 효과 비교]
- [58] 표 5와 같이, 혼합하는, 양이온교환수지, 음이온폴리머 및 클로미프라민 염산염의 중량비를 달리하여 정제를 제조하고, 테이스트마스킹(Taste Masking) 효과를 확인하였다.
- [59] 정제 제조방법 및 테이스트마스킹 효과 확인 방법은 실험예 1에 기재한 바와 동일하게 실시하였다.
- [60] 표 5

[표 5]

	비교예	실시예 (Resin : anion-polymer) %										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		-	1:24	1:19	9:1	15.7:1	1:24	1:19	9:1	15.7:1	9:1	1:19
API : (Resin:anion-polymer)	-	1:0.5				1:10			1:3			
Clomipramine HCl		5.375										
TRP69	-	0.108	0.1344	2.419	2.526	2.150	2.688	48.375	50.525	14.513	0.806	
Carrageenan	-	2.580	2.5531	0.269	0.161	51.60	51.06	5.38	3.23	1.61	15.32	
Binder & Disintegration agent & Diluent		68.8										
Sucralose		1.4										
flavor (If needed)		Q.S										
Lubricant (If needed)		Q.S										
Water		to 100%										
Taste masking value	1	1	3	3	3	1	3	4	4	3	4	3
Forming	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[61] [실험예 3. 클로미프라민 염산염을 유효성분으로 포함하는 과립의 제조]

[62] 표 6에 따른 성분을 이용하여 하기 방법에 따라 클로미프라민 염산염을 유효성분으로 포함하는 과립 제형을 제조하였고, 테이스트 매스킹(Taste Masking) 효과 및 필름 제형 형성능을 확인하였다.

[63] 액상의 클로미프라민 염산염 용해물에 양이온교환수지 및 음이온폴리머를 첨가하고 1시간 이상 교반하였다.

[64] 그 다음, 상기 액을 여과한 후 건조하여 고형분을 수득하였다. 따로

결합제(binder), 분해제(disintegration agent), 부형제(diluent)가 첨가된 액을 제조하고, 수득된 고형분을 유동층과립기에 넣은 후 분무건조하여 과립을 제조하였다.

[65] 표 6

[표6]

	비교예		실시예										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Clomipramine HCl	-	5.375	5.375	5.375	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carrageenan	-	-	-	-	5.375	5.375	5.375	-	-	-	-	-	-
Propylene glycol alginate	-	-	-	-	-	-	-	5.375	5.375	5.375	-	-	-
Xanthan gum	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Methacrylic acid-ethyl acrylate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.375	5.375	5.375
IRP64	-	5.375	-	-	5.375	-	-	5.375	-	-	5.375	-	-
IRP69	-	-	5.375	-	-	5.375	-	-	5.375	-	-	5.375	-
IRP88	-	-	-	5.375	-	-	5.375	-	-	5.375	-	-	5.375
Binder & Disintegration agent & Diluent	68.8												
Sucralose	1.4												
flavor (if needed)	Q.S												
Lubricant (if needed)	Q.S												
Water	to 100%												
Taste masking value	1	4	4	3	3	4	3	3	4	3	2	3	3
Forming	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[66] [실험예 3-1. 양이온교환수지, 음이온폴리머 및 클로미프라민 염산염의 혼합 비율에 따른 효과 비교]

- [illegible]

청구범위

- [청구항 1] 유효성분으로 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 맛 차폐 성분(Taste Masking Agent)으로 양이온교환수지와 음이온폴리머를 함께 포함하는 구강 투여용 약학 제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 유효성분은 클로미프라민 염산염인 것을 특징으로 하는 구강 투여용 약학 제제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 양이온교환수지는 폴리아크릴계열 양이온교환수지, 폴리스티렌계열 양이온교환수지, 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 구강 투여용 약학 제제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 양이온교환수지는 메타크릴산과 디비닐벤젠의 가교 중합체, 스티렌술폰산과 디비닐벤젠의 가교 중합체 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 구강 투여용 약학 제제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 음이온폴리머는 음이온성 검류, 알지네이트, 폴리아크릴산 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 구강 투여용 약학 제제.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 양이온교환수지 대비 음이온폴리머의 중량비는 약 1:19 - 9:1인 것을 특징으로 하는 구강 투여용 약학 제제.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 대비 양이온교환수지 및 음이온폴리머의 총 중량비는 약 1:0.5 이상 1:10 미만인 것을 특징으로 하는 구강 투여용 약학 제제.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 구강 투여용 약학 제제는 조루증 치료용인 것을 특징으로 하는 구강 투여용 약학 제제.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 구강 투여용 약학 제제는 구강 내에서 용해 또는 분산되는 제형으로 제제화되는 것을 특징으로 하는 구강 투여용 약학 제제.
- [청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 제형은 구강용해필름, 속효성붕해정 또는 구강붕해과립인 것을 특징으로 하는 구강 투여용 약학 제제.
- [청구항 11] 유효성분으로 클로미프라민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 맛 차폐 성분(Taste Masking Agent)으로 양이온교환수지와 음이온폴리머를 함께 포함하는 구강 투여용 약학 제제 제조방법.
- [청구항 12] 액상의 클로미프라민염산염 용해물에 양이온교환수지와 음이온폴리머를 첨가하고 교반하는 단계를 포함하는, 유효성분으로 클로미프라민염산염을 포함하는 구강 투여용 약학 제제 제조방법.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2015/004660**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****A61K 47/32(2006.01)i, A61K 47/12(2006.01)i, A61K 9/70(2006.01)i, A61K 9/16(2006.01)i, A61K 9/22(2006.01)i, A61K 31/55(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 47/32; A61K 9/00; A61K 9/20; A61K 31/55; A61P 15/10; A61K 9/28; A61K 47/12; A61K 9/70; A61K 9/16; A61K 9/22

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: clomipramine, cation-exchange resin, anionic polymer, orally disintegrating agent, premature ejaculation

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2014-0029435 A (SOVIC BRKICIC, Ljiljana et al.) 10 March 2014 See paragraph [0034]; and claims 1, 2, 6, 20, 21, 26, 33.	1-7, 11
Y		8
A		9, 10, 12
Y	HAM, Won Sik et al., Recent Concepts of Premature Ejaculation, Korean Journal of Urology, 2008, vol. 49, no. 9, pages 765-774 See abstract; pages 768-770; and tables 2, 3.	8
A	KR 10-2002-0015062 A (ETHYPHARM) 27 February 2002 See the entire document.	1-12
A	EP 2583669 A1 (RUBICON RESEARCH PRIVATE LIMITED) 24 April 2013 See claims 1-15.	1-12
A	KR 10-1082802 B1 (KUHNIL PHARM. CO., LTD.) 11 November 2011 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

24 JULY 2015 (24.07.2015)

Date of mailing of the international search report

27 JULY 2015 (27.07.2015)

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/KR2015/004660

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2014-0029435 A	10/03/2014	CA 2832130 A1	11/10/2012
		CN 103517708 A	15/01/2014
		EP 2508174 A1	10/10/2012
		EP 2694038 A2	12/02/2014
		JP 2014-510128 A	24/04/2014
		US 2014-0154328 A1	05/06/2014
		WO 2012-136816 A2	11/10/2012
		WO 2012-136816 A3	31/01/2013
KR 10-2002-0015062 A	27/02/2002	AU 2000-59936 A1	30/01/2001
		AU 2000-59936 B2	08/05/2003
		CA 2375600 A1	18/01/2001
		CA 2375600 C	10/05/2011
		CN 1220485 C	28/09/2005
		CN 1373658 A	09/10/2002
		EP 1194125 A1	10/04/2002
		EP 1194125 B1	25/04/2007
		JP 2003-504324 A	04/02/2003
		JP 4749639 B2	17/08/2011
		US 2002-0098227 A1	25/07/2002
		US 6660382 B2	09/12/2003
		WO 01-03672 A1	18/01/2001
EP 2583669 A1	24/04/2013	EP 2211836 A2	04/08/2010
		US 2010-0215740 A1	26/08/2010
		WO 2009-084017 A2	09/07/2009
		WO 2009-084017 A3	27/08/2009
KR 10-1082802 B1	11/11/2011	WO 2013-027932 A1	28/02/2013

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 47/32(2006.01)i, A61K 47/12(2006.01)i, A61K 9/70(2006.01)i, A61K 9/16(2006.01)i, A61K 9/22(2006.01)i, A61K 31/55(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 47/32; A61K 9/00; A61K 9/20; A61K 31/55; A61P 15/10; A61K 9/28; A61K 47/12; A61K 9/70; A61K 9/16; A61K 9/22

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: 클로미프라민, 양이온교환수지, 음이온폴리머, 구강붕해제, 조루증

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2014-0029435 A (소빅 브르키치크, 텔라나 등) 2014.03.10. 단락 [0034]; 및 청구항 1, 2, 6, 20, 21, 26, 33 참조.	1-7, 11
Y		8
A		9, 10, 12
Y	함원식 등, 조루증의 최신 개념, 대한비뇨기과학회지, 2008년, 49권, 9호, 페이지 765-774 요약; 페이지 768-770; 및 표 2, 3 참조.	8
A	KR 10-2002-0015062 A (에씨팜) 2002.02.27. 전체 문헌 참조.	1-12
A	EP 2583669 A1 (RUBICON RESEARCH PRIVATE LIMITED) 2013.04.24. 청구항 1-15 참조.	1-12
A	KR 10-1082802 B1 (건일제약 주식회사) 2011.11.11. 전체 문헌 참조.	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

“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

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2015년 07월 24일 (24.07.2015)

국제조사보고서 발송일

2015년 07월 27일 (27.07.2015)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



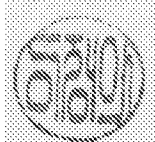
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관

이정아

전화번호 +82-42-481-8740



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2014-0029435 A	2014/03/10	CA 2832130 A1 CN 103517708 A EP 2508174 A1 EP 2694038 A2 JP 2014-510128 A US 2014-0154328 A1 WO 2012-136816 A2 WO 2012-136816 A3	2012/10/11 2014/01/15 2012/10/10 2014/02/12 2014/04/24 2014/06/05 2012/10/11 2013/01/31
KR 10-2002-0015062 A	2002/02/27	AU 2000-59936 A1 AU 2000-59936 B2 CA 2375600 A1 CA 2375600 C CN 1220485 C CN 1373658 A EP 1194125 A1 EP 1194125 B1 JP 2003-504324 A JP 4749639 B2 US 2002-0098227 A1 US 6660382 B2 WO 01-03672 A1	2001/01/30 2003/05/08 2001/01/18 2011/05/10 2005/09/28 2002/10/09 2002/04/10 2007/04/25 2003/02/04 2011/08/17 2002/07/25 2003/12/09 2001/01/18
EP 2583669 A1	2013/04/24	EP 2211836 A2 US 2010-0215740 A1 WO 2009-084017 A2 WO 2009-084017 A3	2010/08/04 2010/08/26 2009/07/09 2009/08/27
KR 10-1082802 B1	2011/11/11	WO 2013-027932 A1	2013/02/28