

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2014/182138 A1

(43) 국제공개일
2014년 11월 13일 (13.11.2014)

WIPO | PCT

- (51) 국제특허분류: *A61K 9/70* (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2014/004218
- (22) 국제출원일: 2014년 5월 12일 (12.05.2014)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2013-0053355 2013년 5월 10일 (10.05.2013) 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). **차봉근 (CHA, Bong-Geun)**; 445-823 경기도 화성시 향남읍 행정동로 101-1, 707동 902호, Gyeonggi-do (KR). **김준기 (KIM, Jun-Ki)**; 363-844 충청북도 청원군 남일면 효촌송암길 우신빌라 401호, Chungcheongbuk-do (KR). **한지영 (HAN, Ji-Yeong)**; 682-800 울산시 동구 남목 12길 37, 101동 303호, Ulsan (KR). **길명철 (KIL, Myeong-Cheol)**; 570-741 전라북도 익산시 서동로 21길 13, 11동 508호, Jeollabuk-do (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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, 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, 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))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))



WO 2014/182138 A1

(54) Title: FILM PREPARATION CONTAINING DONEPEZIL-FREE BASE AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 발명의 명칭 : 도네페질 유리염기 함유 필름 제제 및 이의 제조 방법

(57) Abstract: The present invention provides a method for producing a film which contains a tasteless donepezil-free base, has an appropriate size and thickness, has flexibility for providing stability when handled so as to not easily tear, and has a uniformly dispersed donepezil-free base. In addition, the present invention provides a film containing the donepezil-free base produced through the method.

(57) 요약서: 본 발명은 무미의 도네페질 유리염기를 포함하면서도 적절한 크기와 두께를 가질 뿐만 아니라, 취급상 안정한 유연성(flexibility)을 가지고 잘 깨지지 않으며, 도네페질 유리염기가 균일하게 분산된 필름을 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 이러한 방법을 통해 제조된 도네페질 유리염기 함유 필름을 제공한다.

명세서

발명의 명칭: 도네페질 유리염기 함유 필름 제제 및 이의 제조 방법 기술분야

- [1] 본 발명은 활성 성분으로 도네페질 유리염기를 함유하는 구강 투여 필름 제제 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.
- [2] 본 출원은 2013년 5월 10일에 출원된 한국특허출원 제10-2013-0053355호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.

배경기술

- [3] 도네페질(Donepezil)은 현재 시판되고 있는 여러 알츠하이머 치료제 중 대표적인 알츠하이머 치료제이며, 현재 도네페질 염산염의 형태를 함유한 정제 제형으로 시판되고 있다.
- [4] 알츠하이머 치료제의 복용이 필요한 환자의 경우 약물 복용을 거부하는 경우가 많고 이를 삼키거나 씹는데 어려움이 따른다. 따라서, 이러한 알츠하이머 치료제가 사용되는 상황, 휴대성 등을 고려할 때 스트립(strip)이라고 명명되기도 하는 필름 제형이 바람직하다.
- [5] 그러나 시판되고 있는 도네페질 염산염을 필름 제형으로 제조하기는 용이하지 않은바, 도네페질 염산염을 활성 성분으로 하는 필름 제형이 제한적인 이유는 아래와 같다.
- [6] 첫째, 도네페질 염산염은 특유의 자극적이고 아린 맛이 강하여 구강 투여 필름 제형으로 제조하기에 어려움이 따른다.
- [7] 둘째, 도네페질 염산염의 맛을 차폐하고 흡수 패턴(예를 들어, Cmax, Tmax)의 예측이 가능하기 위해서는 상당량의 흡수 패턴 조절제 및 코팅량이 필요하고, 결과적으로 필름 내 로딩/loading) 제제의 중량이 증가할 수밖에 없게 된다. 혹은, 한정된 크기의 필름 내에 고용량의 흡수 패턴 조절제를 로딩/loading)하기 위해서는 반대 급부로 도네페질 염산염 및 그 외의 첨가제(additive)들의 첨가량이 제한되는바, 이 경우 만족스러운 활성 효과, 물성 및 취급성을 가진 필름을 제조하기가 용이하지 않다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 따라서 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 도네페질을 포함하면서도 자극적인 맛을 가지지 않고, 복용에 적당한 두께와 크기를 가지며, 취급성 및 물성이 우수한 필름 및 이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [9] 상기 기술적 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 활성 성분으로 무미(無味)의 도네페질 유리염기를 포함하는 필름의 제조 방법 및 이러한 방법에 따라 제조된

필름을 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 도네페질 유리염기를 (실질적으로 용해시키지 않고) 분산시킨 고분자 용액을 건조하여 제조하는 것을 특징으로 하는 도네페질 유리염기 함유 필름의 제조 방법 및 이러한 방법에 따라 제조된 필름을 제공한다.

- [10] 본 발명은 먼저 시판되고 있는 도네페질 염산염을 사용하는 경우 구강 내에서 특유의 자극적이고 아린 맛을 나타내므로 구강 투여 필름 제형으로 부적합한 반면, 도네페질 유리염기는 구강 내에서도 무미를 나타내어 필름 제형에 적합하다는 발견에 기초한다.
- [11] 또한, 본 발명은 도네페질 염산염은 물에 용해되는바 본 발명과 같이 분산(현탁)시켜 제조하는 데에는 적당하지 않은 반면, 도네페질 유리염기는 물에 거의 녹지 않아 본 발명에서 목적하는 바를 달성할 수 있다는 발견에 기초한다.
- [12] 본 발명은 또한 도네페질 유리염기를 실질적으로 용해시키지 않고 현탁(분산)시킨 고분자 용액으로 필름을 제조하게 되면, 원하는 함량의 도네페질을 포함하면서도 복용에 적당한 두께와 크기를 가질 뿐만 아니라 원하는 물성을 가지는 필름을 얻을 수 있다는 발견에 기초한다.
- [13] 본 발명은 특히, 도네페질 유리염기의 강한 난수용성으로 인해 발생하는 필름 제조액의 층 분리, 활성 성분의 비균질화 등의 문제를 해결하기 위해, 비닐폴리머(vinyl polymer)계열의 화합물을 첨가하면 우수한 분산안정성을 확보할 수 있다는 발견에 기초한다.
- [14] 본 발명에 있어 상기 필름은 스트립(strip), 구강용해필름(orally dissolving film), 구강붕해필름(orally disintegrating film) 등으로 명명될 수 있으며, 혀 위, 구강점막, 설하 등 구강 내에 붙여 녹여 복용하는 제형을 말한다. 본 발명에 따른 필름 제형은 물 없이 복용 가능하다는 장점이 있다.
- [15] 본 발명에 있어, 상기 "실질적으로 용해시키지 않고 현탁시킨"은 총 도네페질 유리염기의 15 중량% 이하가 용해된 것을 의미하며, 바람직하게는 10 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 7 중량% 이하, 더욱더 바람직하게는 4 중량% 이하, 가장 바람직하게는 2 중량% 이하로 용해된 것을 의미한다.
- [16] 건조된 필름 총 중량 대비 도네페질 유리염기의 함량은 5 ~ 30 중량%일 수 있다. 예컨대, 상기의 도네페질 유리염기가 5 중량% 미만으로 포함되면 비경제적이며 공정상의 문제점이 발생할 가능성이 높고, 30 중량% 초과로 포함되면 필름의 강도를 약화시킬 수 있다.
- [17] 본 발명에 따른 필름 제형에 있어서 도네페질 유리염기는 실질적으로 용해되지 않아 필름 형성 고분자와 상호작용을 하지 않게 되고, 따라서 고함량의 도네페질 유리염기가 포함되더라도 형성된 필름이 바람직한 물성을 나타내는 것으로 추측되나, 본 발명은 이러한 이론에 한정되는 것은 아니다.
- [18] 다만, 도네페질은 난용성이므로, 이로 인해 수용액 상에서 분산이 원활하지 않고 분산 후에도 입자 간 재응집 현상을 보인다. 따라서 본 발명에 따른 필름 제형에 있어서 도네페질 유리염기를 실질적으로 용해시키지 않으면서 필름

내에 균일하게 분산시키기 위해서는 분산안정화제가 필요하다.

- [19] 본 발명에 있어 도네페질 유리염기를 분산시키기 위한 분산안정화제로 비닐폴리머 계열의 화합물을 사용할 수 있고, 비닐폴리머 계열의 화합물을 첨가하면 도네페질 유리염기를 용해시키지 않으면서 필름 내 분산안정도를 극대화시킬 수 있는 효과가 있으며, 필름액 제조 후 입자 재응집현상도 억제할 수 있다는 발견에 기초한다.
- [20] 본 발명에 있어서, 용어 '비닐폴리머 계열의 화합물'은 비닐기(-CH=CH₂)가 있는 단량체를 부가중합하여 형성된 폴리머를 총칭하며, 본 발명의 명세서에서 특별히 달리 언급하지 않는 이상 용어 '비닐폴리머'와 동일한 의미로 사용한다.
- [21] 본 발명에 있어서, 분산안정화제로 사용하는 비닐폴리머 계열의 화합물에는 예컨대, 폴리비닐알콜(PVA), 폴리에틸렌글리콜/폴리비닐알콜 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐피롤리돈/폴리비닐아세테이트의 물리적 혼합체, 비닐피롤리돈/비닐아세테이트 코폴리머, 또는 폴리카프로락탐-폴리비닐아세테이트-폴리에틸렌글리콜 그래프트 코폴리머 등이 있으며, 보다 바람직하게 본 발명에 따른 분산안정화제 비닐폴리머 계열 화합물로 폴리비닐알콜 또는 폴리비닐알콜계 코폴리머, 폴리비닐아세테이트 또는 폴리비닐아세테이트계 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈계 코폴리머, 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다.
- [22] 본 발명에 있어서, 분산안정화제는 건조된 전체 필름 중량 기준으로 0.1 ~ 50 중량%, 가장 바람직하게 5 ~ 20 중량% 포함될 수 있다. 예컨대, 상기의 분산안정화제가 0.1 중량% 미만으로 포함되면 제조된 필름에 도네페질 입자의 재응집 현상이 발생되며 도네페질의 균일한 분산이 어렵고, 50 중량% 초과로 포함되면 비경제적이고 특유의 맛과 향이 나타날 수 있으며 공정상의 문제점을 일으킬 수 있다.
- [23] 본 발명에 있어서, 비닐폴리머 계열 화합물은 도네페질의 분산안정화를 위해 포함되며, 분산안정화제로 비닐폴리머 계열 화합물을 사용함으로써 그 외의 첨가제, 특히 도네페질 유리염기를 고분자 용액 내에 단순 현탁시키는 것을 넘어서 고분자 사슬 사이에 도네페질 유리염기를 더 안정적으로 분산시키거나, 도네페질 입자간 응집을 감소시키기 위해 첨가하는 첨가제의 사용량을 줄일 수 있다. 예컨대, 분산안정화제, 가소제, 및 계면활성제의 총 사용량을 줄일 수 있다. 특히, 비이온성 계면활성제(예컨대, 폴리소르베이트 80 등) 및 음이온성 계면활성제(예컨대, 라우릴 황산 나트륨 등)의 사용량을 줄일 수 있는바, 이들 계면활성제의 사용으로 인해 도네페질 입자의 일부 용해로 특유의 자극적인 맛이 나타나는 문제를 해결할 수 있다.
- [24] 전체 필름에 포함 가능한 분산안정화제, 가소제, 및 계면활성제에는 비닐폴리머 계열 화합물 외에, 예컨대 도큐세이트소듐, 소듐라우릴설페이트, 폴리소르베이트, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 폴리옥시에틸렌 알킬

에테르(Polyoxyethylene alkyl ether), 폴리옥시에틸렌 캐스터오일(Polyoxyethylene caster oil), 폴리옥시에틸렌 스테아레이트(Polyoxyethylene stearates), 트리에틸 시트레이트(Triethyl citrate), 글리세린 또는 이들의 혼합물이 포함되나, 본 발명의 목적을 저해하지 않는 이상 당업계에 공지된 어떠한 화합물도 사용할 수 있으며, 상술한 예에 제한되지 않는다.

- [25] 건조된 전체 필름에 포함되는 분산안정화제, 가소제, 및 계면활성제의 총 중량 기준 상기 비닐폴리머 계열 화합물의 함량은 0.2 ~ 100 중량%, 가장 바람직하게 5 ~ 50 중량%일 수 있다.
- [26] 본 발명에 있어, 도네페질 유리염기가 필름 제조액에 용해되지 않도록 용매의 90 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 95 중량% 이상, 더욱더 바람직하게는 98 중량% 이상이 물인 것이 바람직하다. 필름 제조액의 도포 시 필름의 두께, 건조 속도, 필름 제조액의 점도 등 여러 측면을 고려할 때 필름 제조시 사용되는 용매의 양은 건조 후 남는 필름 구성 물질의 1 중량부 대비 0.7 내지 4 중량부인 것이 바람직하며, 1.3 내지 3.3 중량부인 것이 더욱 바람직하다.
- [27] 더욱 바람직하게, 본 발명은 고분자가 용해되어 있으며, 용매의 90 중량% 이상 물을 사용한 용액에, 도네페질 유리염기가 분산되어 있는 용액을 건조하여 제조하며, 건조된 필름 총 중량 대비 고분자의 함량은 20 ~ 80 중량%인 것을 특징으로 하는 도네페질 유리염기 함유 필름의 제조 방법을 제공한다.
- [28] 본 발명에서 필름 형성을 위해 사용되는 고분자로 풀루란(pullulan), 하이드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose, HPC), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone, PVP), 스타치(starch) 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 본 발명의 목적상, 특히 활성 성분인 도네페질 유리염기와 양립가능성(compatibility) 측면에서 풀루란(pullulan) 및/또는 하이드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose, HPC)가 가장 바람직하다.
- [29] 본 발명에 따른 필름 제조액에 추가적으로 감미제, 향료 또는 착색제 등을 포함할 수 있다.
- [30] 본 발명은 활성 성분으로 도네페닐 유리염기를 분산시킨 고분자 용액을 건조하여 제조하는 것을 특징으로 하는 도네페질 유리염기 함유 필름 제조방법으로 제조한 필름을 제공한다.
- [31] 본 발명에 따른 필름은 비닐폴리머 계열 분산안정화제를 첨가하여 도네페질 유리염기를 분산시킨 고분자 용액을 건조하는 단계를 포함해 제조한다. 더욱 바람직하게, 본 발명에 따른 필름 제조액에는 비닐 계열 폴리머 분산안정화제 및 고분자가 용해되어 있으며, 용매의 90 중량% 이상 물을 사용한 용액에, 도네페질 유리염기가 분산되어 있는 용액을 건조하여 제조한다. 더욱 바람직하게, 건조된 전체 필름 총 중량 기준으로 0.1 ~ 50 중량%의 분산안정화제를 이용해 5 ~ 30 중량%의 도네페질 유리염기가 분산되어 있는 용액을 건조하여 제조하며, 건조된 필름 총 중량 대비 고분자의 함량은 20 ~ 80 중량%이다. 또한, 비닐폴리머

계열 분산안정화제 포함 본 발명에 따른 필름에 포함되는 가소제, 계면활성제, 및/또는 분산안정화제의 총 함량은 5 ~ 51 중량%일 수 있다. 바람직하게, 본 발명에 따른 필름에는 본 발명에 따른 비닐폴리머 계열 분산안정화제 외에 추가로 가소제, 계면활성제 및/또는 분산안정화제가 포함될 수 있으며, 계면활성제, 가소제, 및 분산안정화제 총 중량 기준으로 비닐 계열 폴리머의 함량은 0.2 ~ 100 중량%이다.

발명의 효과

- [32] 본 발명은 무미의 도넛폐질 유리염기를 포함하여 자극적인 맛이 차폐되고, 적절한 크기와 두께를 가질 뿐만 아니라, 취급상 안정한 유연성(flexibility)을 가지고 잘 깨지지 않으며, 도넛폐질 유리염기가 균일하게 분산된 필름을 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 이러한 방법을 통해 제조된 도넛폐질 유리염기 함유 필름을 제공한다.

발명의 실시를 위한 형태

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

[34] [도넛폐질 유리염기 함유 필름의 제조]

- [35] 도넛폐질 유리염기 함유 필름 제제는 다음과 같이 제조하였다. 정제수에 가소제(plasticizer), 첨가제(additive), 감미제(sweetening agent), 계면활성제(surfactant) 및 분산안정화제(dispersing agent)를 첨가 후에 교반하여 용해 또는 분산시키고, 여기에 도넛폐질 유리염기를 첨가하였다. 그 후 호모게나이저(Ultra turrax T-25, IKA)를 이용하여 균질화하였다. 여기에 고분자를 첨가하고 다시 동일한 호모게나이저를 이용하여 균질화하였다. 여기에 향료(flavor)를 첨가한 후, 상기 도넛폐질 유리염기가 분산된 고분자액과 교반하여 혼합하였다. 이후, 진공 조건으로 필름 제조액 내의 가스를 제거하고, 실온으로 냉각시킨 후 PET 필름 위에 적당한 두께를 가지도록 코팅하였다. 이후 80°C에서 건조하여 도넛폐질 유리염기를 포함하는 필름 제제를 제조하였다.

[36] [실시예 1-16. 첨가하는 분산안정화제 종류별 분산안정도 비교]

- [37] 상기 기재된 “도넛폐질 유리염기 함유 필름 제제의 제조” 방법과 동일한 방법으로 필름을 제조하되, 필름에 포함되는 성분 및 이의 함량을 하기 표 1과 같이 달리하여 필름을 제조하고, 필름 내 도넛폐질 유리염기의 함량을 분석하여 분산안정도를 측정한 결과를 RSD%(상대표준편차)로 나타냈다.

- [38] 도넛폐질 유리염기의 함량에 대한 RSD%는 제조된 벌크(bulk) 필름을 일정한 크기 및 면적으로 자르고, 재단된 각 필름이 포함하는 도넛폐질 유리염기의 함량을 분석하여 도넛폐질 유리염기가 얼마나 균일하게 분포되었는지를

측정하여 확인하였다.

[39] 표 1

[Table 1]

	실시예															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
도네페질	2.54	2.19	2.36	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75
폴루란	12.53	14.39	13.47	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04
히드록시프로필셀룰로오스	3.34	3.6	3.11	4.52	4.52	4.52	4.52	4.52	4.52	4.52	4.52	4.52	4.52	4.52	4.52	4.52
폴리비닐알콜				2.45												
히드록시에틸셀룰로오스					2.45											
히드록시에틸메틸셀룰로오스						2.45										
폴리카프로락탐-폴리비닐아세테이트-폴리에틸렌글리콜 그라프트 코폴리머							2.45									
폴리에틸렌글리콜-폴리비닐알콜코폴리머								2.45								
폴리비닐피롤리돈(포버돈)									2.45							
폴리비닐아세테이트										2.45						
비닐피롤리돈-비닐아세테이트 코폴리머											2.45					
폴리비닐피롤리돈-												2.45				
폴리비닐아세테이트(물리적결합)													2.45			
폴리옥시에틸렌 카스터오일														2.45		
폴리옥시에틸렌 스테아레이트															2.45	
트리에틸 시트레이트																2.45
폴리옥시에틸렌알칼리에테르																2.45
클리세린	4.46	3.84	4.15	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82
산화티탄	0.56	0.48	0.52	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
수크랄로스	0.97	0.84	0.91	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05
향	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량
합량 RSD%	3.9	4.5	4.3	0.4	3.8	3.9	0.8	0.8	0.9	1.2	0.9	1.5	3.5	3.8	3.6	3.5
용매	to 100%															

[40] 그 결과, 상기 표 1에서 알 수 있는 바와 같이, 비닐폴리머계 화합물 분산안정화제(dispersing agent)로 포함한 경우에는 우수한 분산안정도를 보였는바, 가장 우수한 결과를 나타낸 폴리비닐알콜을 분산안정화제로 사용한 경우(실시예 4)는 RSD%가 0.4를 나타내었으며, 이외에 분산안정화제로서

비닐폴리머 계열을 사용한 경우 전체적으로 1.5% 이하의 RSD%를 나타내어 분산안정화제를 포함하지 않은 경우(즉, 실시예 1-3) 및 비닐폴리머계 화합물 외 다른 화합물을 분산안정화제로 포함한 경우(즉, 실시예 5-6, 13-16)에 비해 RSD%가 현저히 양호한 분산안정화도를 나타내었다.

- [41] 이로써, 비닐폴리머계 화합물을 분산안정화제(dispersing agent)로 사용하면 도네페질 유리염기가 필름에 안정적으로 분산되어 있어 우수한 안정성을 나타내는 것을 알 수 있다.

산업상 이용가능성

- [42] 본 발명은 무미의 도네페질 유리염기를 포함하여 자극적인 맛이 차폐되고, 적절한 크기와 두께를 가질 뿐만 아니라, 취급상 안정한 유연성(flexibility)을 가지고 잘 깨지지 않으며, 도네페질 유리염기가 균일하게 분산된 필름을 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 이러한 방법을 통해 제조된 도네페질 유리염기 함유 필름을 제공한다.

청구범위

- [청구항 1] 활성 성분으로 도네페질 유리염기를 분산시킨 고분자 용액을 건조하여 제조하는 것을 특징으로 하는 도네페질 유리염기 함유 필름.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 고분자 용액은 도네페질 유리염기가 용해되지 않도록 용매의 90 중량% 이상이 물인 것을 특징으로 하는 필름.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 도네페질 유리염기의 분산을 위해 비닐폴리머 계열 화합물을 분산안정화제로 첨가하는 것을 특징으로 하는 필름.
- [청구항 4] 제3항에 있어서, 상기 비닐폴리머 계열 화합물은 건조된 필름의 총 중량 기준으로 0.1 ~ 50 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는 필름.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 건조된 필름의 총 중량 기준으로 계면활성제, 가소제, 및 분산안정화제는 5 ~ 51 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는 필름.
- [청구항 6] 제3항에 있어서, 건조된 전체 필름에 포함되는 계면활성제, 가소제, 및 분산안정화제의 총 중량 기준으로 상기 비닐폴리머 계열 화합물은 0.2 ~ 100 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는 필름.
- [청구항 7] 활성 성분으로 도네페질 유리염기를 분산시킨 고분자 용액을 건조하여 제조하는 것을 특징으로 하는 도네페질 유리염기 함유 필름 제조방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 도네페질 유리염기의 분산을 위해 비닐폴리머 계열 화합물을 분산안정화제로 첨가하는 것을 특징으로 하는 제조방법.
- [청구항 9] 비닐폴리머 계열 화합물 분산안정화제 및 고분자가 용해되어 있으며, 용매의 90 중량% 이상 물을 사용한 용액에 도네페질 유리염기가 분산되어 있는 용액을 건조하여 제조하며, 계면활성제, 가소제, 및 분산안정화제 총 중량 기준으로 상기 비닐폴리머 계열 화합물의 함량은 0.2 ~ 100 중량%인 것을 특징으로 하는 도네페질 유리염기 함유 필름의 제조 방법.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/70(2006.01)i, A61K 31/445(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; A61K 9/14; A61K 31/4178; A61Q 17/00; A61K 31/445; A61K 8/73; A61K 31/44; A61P 25/28

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: Donepezil, free base, dispersing agent, film, vinyl polymer, dispersing

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007-125533 A2 (BIOTA LTD. et al.) 08 November 2007 See pages 8, 17, 18 and example 8.	1-9
A	US 2010-0173940 A1 (LEICHS, Christian et al.) 08 July 2010 See abstract, paragraphs [0078], [0081] and claim 1.	1-9
A	KR 10-2009-0033000 A (CTC BIO, INC.) 01 April 2009 See abstract, paragraphs <12>, <16>-<17> and claims 1, 3-4.	1-9
A	WO 2009-043588 A2 (LABTEC GESELLSCHAFT FUR TECHNOLOGISCHE FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG MBH et al.) 09 April 2009 See abstract, paragraphs [067]-[068] and claim 17.	1-9
A	US 2011-0237563 A1 (COSTANTINI, Dominique) 29 September 2011 See abstract and claims 1-15.	1-9
A	KR 10-1239150 B1 (SK CHEMICALS CO., LTD.) 06 March 2013 See abstract, paragraphs [0018], [0021] and claim 1.	1-9

 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

23 SEPTEMBER 2014 (23.09.2014)

Date of mailing of the international search report

23 SEPTEMBER 2014 (23.09.2014)

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.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2007-125533 A2	08/11/2007	IL 175338 D US 2009-0186107 A1	05/09/2006 23/07/2009
US 2010-0173940 A1	08/07/2010	AU 2007-304425 A1 AU 2007-304425 B2 CA 2664986 A1 CN 101626756 A DE 202007019476 U1 EP 2076251 A2 EP 2248519 A2 EP 2248519 A3 EP 2444072 A2 EP 2444072 A3 KR 10-2009-0080037 A MX 2009003372 A NZ 575900 A US 8580830 B2 WO 2008-040534 A2 WO 2008-040534 A3	10/04/2008 05/12/2013 10/04/2008 13/01/2010 25/01/2013 08/07/2009 10/11/2010 14/12/2011 25/04/2012 07/05/2014 23/07/2009 24/09/2009 27/04/2012 12/11/2013 10/04/2008 22/01/2009
KR 10-2009-0033000 A	01/04/2009	AU 2008-304033 A1 CA 2704132 A1 CN 101808622 A CN 103126998 A EP 2205218 A1 US 2011-0184024 A1 WO 2009-041765 A1	02/04/2009 02/04/2009 18/08/2010 05/06/2013 14/07/2010 28/07/2011 02/04/2009
WO 2009-043588 A2	09/04/2009	WO 2009-043588 A3	07/10/2010
US 2011-0237563 A1	29/09/2011	CA 2794042 A1 CN 103025321 A EP 2377526 A1 EP 2549988 A1 KR 10-2013-0012067 A WO 2011-117313 A1	29/09/2011 03/04/2013 19/10/2011 30/01/2013 31/01/2013 29/09/2011
KR 10-1239150 B1	06/03/2013	KR 10-2013-0098902 A	05/09/2013

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/70(2006.01)i, A61K 31/445(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/70; A61K 9/14; A61K 31/4178; A61Q 17/00; A61K 31/445; A61K 8/73; A61K 31/44; A61P 25/28

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: 도네페질, 유리염기, 분산안정화제, 필름, 비닐폴리머, 분산

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2007-125533 A2 (BIOTA LTD. 외) 2007.11.08 페이지 8, 17, 18 및 실시예 8 참조.	1-9
A	US 2010-0173940 A1 (LEICHS, CHRISTIAN 외) 2010.07.08 요약, 단락 [0078], [0081] 및 청구항 1 참조.	1-9
A	KR 10-2009-0033000 A (주식회사 씨티씨바이오) 2009.04.01 요약, 단락 <12>, <16>-<17> 및 청구항 1, 3-4 참조.	1-9
A	WO 2009-043588 A2 (LABTEC GESELLSCHAFT FUR TECHNOLOGISCHE FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG MBH 외) 2009.04.09 요약, 단락 [067]-[068] 및 청구항 17 참조.	1-9
A	US 2011-0237563 A1 (COSTANTINI, DOMINIQUE) 2011.09.29 요약 및 청구항 1-15 참조.	1-9
A	KR 10-1239150 B1 (에스케이케미칼주식회사) 2013.03.06 요약, 단락 [0018], [0021] 및 청구항 1 참조.	1-9

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


국제조사의 실제 완료일

2014년 09월 23일 (23.09.2014)

국제조사보고서 발송일

2014년 09월 23일 (23.09.2014)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

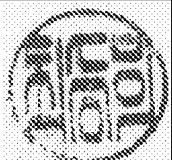
 대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관

최송희

전화번호 +82-42-481-8740



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2007-125533 A2	2007/11/08	IL 175338 D US 2009-0186107 A1	2006/09/05 2009/07/23
US 2010-0173940 A1	2010/07/08	AU 2007-304425 A1 AU 2007-304425 B2 CA 2664986 A1 CN 101626756 A DE 202007019476 U1 EP 2076251 A2 EP 2248519 A2 EP 2248519 A3 EP 2444072 A2 EP 2444072 A3 KR 10-2009-0080037 A MX 2009003372 A NZ 575900 A US 8580830 B2 WO 2008-040534 A2 WO 2008-040534 A3	2008/04/10 2013/12/05 2008/04/10 2010/01/13 2013/01/25 2009/07/08 2010/11/10 2011/12/14 2012/04/25 2014/05/07 2009/07/23 2009/09/24 2012/04/27 2013/11/12 2008/04/10 2009/01/22
KR 10-2009-0033000 A	2009/04/01	AU 2008-304033 A1 CA 2704132 A1 CN 101808622 A CN 103126998 A EP 2205218 A1 US 2011-0184024 A1 WO 2009-041765 A1	2009/04/02 2009/04/02 2010/08/18 2013/06/05 2010/07/14 2011/07/28 2009/04/02
WO 2009-043588 A2	2009/04/09	WO 2009-043588 A3	2010/10/07
US 2011-0237563 A1	2011/09/29	CA 2794042 A1 CN 103025321 A EP 2377526 A1 EP 2549988 A1 KR 10-2013-0012067 A WO 2011-117313 A1	2011/09/29 2013/04/03 2011/10/19 2013/01/30 2013/01/31 2011/09/29
KR 10-1239150 B1	2013/03/06	KR 10-2013-0098902 A	2013/09/05