

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 9월 10일 (10.09.2020) WIPO | PCT

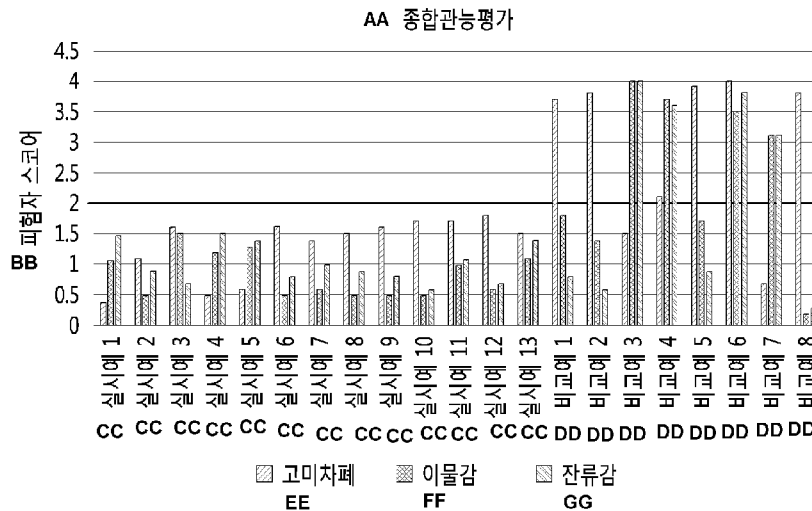


(10) 국제공개번호
WO 2020/180093 A2

- (51) 국제특허분류:
A61K 9/16 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2020/003030
- (22) 국제출원일: 2020년 3월 4일 (04.03.2020)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2019-0025018 2019년 3월 5일 (05.03.2019) KR
- (71) 출원인: 주식회사 코아팜바이오 (COREPHARM BIO CO., LTD.) [KR/KR]; 13112 경기도 성남시 수정구 복정로 103, 5층, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 김상욱 (KIM, Sang Wook); 16420 경기도 수원시 장안구 화산로 85, 123동 201호, Gyeonggi-do (KR). 임현태 (LIM, Hyun Tae); 16501 경기도 수원시 영통구 중부대로 271번길 27-9, 104동 509호, Gyeonggi-do (KR). 송호준 (SONG, Ho Jun); 13559 경기도 성남시 분당구 정자일로 140 201동 710호, Gyeonggi-do (KR). 김정태 (KIM, Jeong Tae); 13112 경기도 성남시 수정구 복정로 103, 5층, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 특허법인디케이퍼 (DKP INTERNATIONAL PATENT & LAW FIRM); 06651 서울시 서초구 서초중앙로 69, 1106~1108호, 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, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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: OSELTAMIVIR-CONTAINING PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 발명의 명칭: 오셀타미비르 함유 의약 조성물



AA ... Comprehensive sensory evaluation
BB ... Subject score
CC ... Example
DD ... Comparative example
EE ... Reduced bitter taste
FF ... Feeling of foreign matter
GG ... Aftertaste

(57) Abstract: Disclosed is a granule formulation comprising oseltamivir or pharmaceutically acceptable salts thereof.

(57) 요약서: 오셀타미비르 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 과립 제형을 개시한다.

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

공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

명세서

발명의 명칭: 오셀타미비르 함유 의약 조성물

기술분야

[1] 관련 출원과의 상호 인용

[2] 본 출원은 2019년 3월 5일자 한국 특허 출원 제10-2019-0025018호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원의 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서의 일부로서 포함된다.

[3] 기술분야

[4] 본 발명은 오셀타미비르 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[5] 오셀타미비르(oseltamivir)는 신종 플루 또는 신종 인플루엔자로 지칭되는 인플루엔자 A(H1N1)의 치료제인 타미플루(Tamiflu)[®]의 활성성분으로서, 오셀타미비르 인산염(oseltamivir phosphate) 형태로 사용되며, 현탁제 또는 캡슐제로 제제화 되어 있다.

[6] 오셀타미비르 현탁제는 복용시 정확한 양의 물을 혼합하여 현탁 시럽제로 조제하여야 하는 불편함이 있으며, 복용시 균질하게 현탁되지 않은 불용성 이물로 인하여 고미(苦味)가 심하여 환자들(특히, 어린이 환자)의 복용 순응도가 떨어지는 문제가 있다.

[7] 오셀타미비르를 캡슐제로 제제화하는 경우, 단위 캡슐 당 함유되어야 할 활성성분의 함량이 많고, 사용되는 활성성분 원료가 미분이기 때문에 흐름성이 좋지 않아 캡슐 충전 시 불량률이 발생할 수 있고, 이에 따라 생산성이 떨어지는 문제가 발생한다. 또한, 캡슐제는 잘 삼키지 못하는 연하곤란 환자들, 예를 들어, 고령 또는 어린이 환자는 복용하기가 쉽지 않다.

[8] 일반적으로, 캡슐은 제제 자체의 붕해시간 지연(약물방출 지연) 효과와 표면의 필름이 깨어지는데 소요되는 시간 등으로 인하여 약물의 맛과 향이 차폐되는 효과를 얻을 수 있다. 그러나, 캡슐을 잘 삼키지 못하는 연하곤란 환자들에게 복용이 쉽지 않다는 단점이 있다.

[9] 현탁시럽제로 제제화 하는 경우에는, 곧바로 약물이 방출되어 미각으로 전달되기 때문에 쓴맛으로 인하여 복용순응도가 떨어지는 문제가 있다.

[10] [선행기술문헌]

[11] [특허문헌]

[12] (특허문헌 1) 한국 등록특허공보 제447096호

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[13] 본 발명은 복용순응도가 개선된 오셀타미비르 또는 그의 약제학적으로

허용되는 염을 함유하는 약제학적 조성물을 제공하기 위한 것이다.

과제 해결 수단

- [14] 본 발명에서는 낮은 복약 순응도 문제를 해결하기 위해, 코어; 상기 코어를 둘러싸며, 오셀타미비르 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(예를 들어, 오셀타미비르 인산염)을 포함하는 약물층; 및 상기 약물층을 둘러싸며, 수용성 고분자 및 수난용성 고분자를 포함하는 코팅층을 포함하는 과립을 제공한다.
- [15] 본 발명에 따른 오셀타미비르 함유 과립 제형은 활성성분의 쓴맛을 교미 및/또는 차폐하고, 이물감 및 잔류감이 적으며, 물 없이도 복용 가능하다.

발명의 효과

- [16] 본 발명에서는 불쾌하고 쓴맛으로 인해 경구투여가 어려운 오셀타미비르 인산염을 교미/차폐하는 시스템을 이용하여, 쓴맛을 차폐하면서도, 이물감 및 잔류감을 최소화하고, 구강 내에서 신속하게 용해될 수 있어서 복약 편의성을 크게 향상시킨다.

도면의 간단한 설명

- [17] 도 1 및 도 2는 본 발명의 실시예에 따라 제조된 조성물과 비교예에서 제조된 조성물에 대한 고미차폐, 이물감, 잔류감 및 구강 내 용해시간 평가의 결과를 그래프로 도시한 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [18] 과립 제형
- [19] 본 발명은 코어; 상기 코어를 둘러싸며, 오셀타미비르 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(예를 들어, 오셀타미비르 인산염)을 포함하는 약물층; 및 상기 약물층을 둘러싸며, 수용성 고분자 및 수난용성 고분자를 포함하는 코팅층을 포함하는 과립에 관한 것이다.
- [20] 또한, 본 발명은 상기 과립을 함유하는 과립 제형에 관한 것이다.
- [21] 본 발명에서 상기 코어는 당 또는 당알콜을 포함할 수 있으며, 또는 당 또는 당알콜로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 상기 코어는 자일리톨, 소르비톨, 백당, 만니톨, 이소말트, 말티톨, 유당, 이노시톨, 에리스리톨, 과당, 트레할로스, 아라비톨, 갈락티톨, 락티톨 및 말토트리톨로 이루어진 군에서 1종 이상 선택될 수 있다.
- [22] 본 발명에서, 상기 코어의 평균 입자 크기(D50)는 150 ~ 250 μm 인 것이 바람직하다(Sympatec HELOS (HI 199) particle size analyzer & RODOS, R5:0.5/4.5 ... 875 μm).
- [23] 본 발명에서, 상기 약물층은 수용성 고분자인 결합제를 더 포함할 수 있다. 결합제로는 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 포비돈 및 코포비돈으로부터 1종 이상 선택될 수 있다.
- [24] 본 발명에서, 상기 약물층은 고감미제를 더 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 고감미제는 효소처리 스테비아, 스테비오사이드류, 아스파탐, 사카린염, 네오탐,

- 수크랄로오스, 아세설팜칼륨 및 토마틴으로부터 1종 이상 선택될 수 있다.
- [25] 본 발명에서, 상기 고감미제는 코어 및 이를 둘러싸는 약물층의 총 중량에 대하여 0.2 ~ 5 중량%로 함유될 수 있다.
- [26] 본 발명에서, 상기 코팅층에 포함되는 수난용성 고분자는 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 및 유드라짓(예를 들어, 유드라짓 L100 또는 유드라짓 S100)으로부터 1종 이상 선택될 수 있다. 또한, 상기 코팅층에 포함되는 수용성 고분자는 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 코포비돈으로부터 1종 이상 선택될 수 있다.
- [27] 상기 코팅층에 포함되는 수용성 고분자 및 수난용성 고분자의 총 중량은 본 발명에 따른 과립의 총 중량에 대하여 4~10 중량%인 것이 바람직하다.
- [28] 상기 코팅층에 포함되는 수용성 고분자 및 수난용성 고분자의 질량비는 0.33 : 1 내지 3 : 1, 바람직하게는 0.5 : 1 내지 2 : 1 인 것이 바람직하다.
- [29] 상기 코팅층에 포함되는 수난용성 고분자는, 과립의 총 중량에 대하여 1.5 내지 7 중량%로 포함되는 것이 바람직하다. 상기 범위를 벗어나서, 수난용성 고분자가 1.5 중량% 미만인 경우에는 고미 차폐 효과가 떨어지게 되며, 반대로 수난용성 고분자가 7 중량%를 초과하는 경우에는 경구 복용시 구강 내 이물감 또는 잔류감이 남게 된다.
- [30] 본 발명에서 상기 과립은 당 또는 당알콜과 혼합하거나 여기에 추가로 착향제를 추가하여 과립 제형으로 제제화할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 오셀타미비르 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 코어; 상기 코어를 둘러싸며, 오셀타미비르 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염(예를 들어, 오셀타미비르 인산염)을 포함하는 약물층; 및 상기 약물층을 둘러싸며, 수용성 고분자 및 수난용성 고분자를 포함하는 코팅층을 포함하는 과립과 당 또는 당알콜을 포함한다.
- [31] 본 발명에서 상기 과립과 함께 혼합될 수 있는 당 또는 당알콜은, 상기 코어로 사용될 수 있는 것과 같은 자일리톨, 소르비톨, 백당, 만니톨, 이소말트, 말티톨, 유당, 이노시톨, 에리스리톨, 과당, 트레할로스, 아라비톨, 갈락티톨, 락티톨 및 말토트리톨로 이루어진 군에서 1종 이상 선택될 수 있다.
- [32] 또한, 본 발명에서 상기 과립과 함께 혼합될 수 있는 착향제로는 체리향, 딸기, 바나나, 포도, 레몬, 오렌지, 초콜릿 또는 민트 등의 향이 있는 착향제를 사용할 수 있다.
- [33] 본 발명에 따른 과립 제형은 과립제 또는 산제 등을 의미한다.

[34] 과립 제형의 제조방법

- [35] 본 발명에 따른 과립은 오셀타미비르 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 고감미제, 및 수용성 고분자인 결합제를 용매(예를 들어, 물, 에탄올 또는 물과 에탄올의 혼합물)에 용해 또는 분산시켜 약물함유액을 제조하는 단계(a); 상기 단계(a)에서 제조된 약물함유액을 코어 상에 코팅하여 제1차 과립을 수득하는 단계(b); 수용성 고분자 및 수난용성 고분자를 용매(예를 들어, 물, 에탄올 또는

물과 에탄올의 혼합물)에 용해 또는 분산시켜 코팅액을 제조하는 단계(c); 및 상기 코팅액을 상기 제1차 과립 상에 코팅하여 제2차 과립을 수득하는 단계(d)를 포함하는 과정을 거쳐 제조할 수 있다.

[36] 본 발명에 따른 과립 제형은, 추가로 상기 제2차 과립을 당 또는 당알콜과 혼합하는 단계(e)를 거쳐 제조할 수 있다.

[37] 본 발명에서 제1차 과립은 약물을 포함하는 약물층이 코어를 둘러싸고 있는 과립을 의미한다. 또한, 본 발명에서 제2차 과립은 수용성 고분자 및 수난용성 고분자를 포함하는 코팅층이 상기 제1차 과립을 둘러싸고 있는 과립을 의미한다.

[38] 본 발명에 따른 과립 제형은 과립제 또는 산제 등을 의미한다.

[39] 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B 바이러스에 의한 감염증을 예방 또는 치료하는 방법

[40] 본 발명은 상기 과립 제형을 치료학적으로 유효한 양으로 인간을 포함하는 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B 바이러스에 의한 감염증을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[41] 용어 치료학적으로 유효한 양은, 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B 바이러스에 의한 감염증의 예방 또는 치료에 유효한 양으로, 예컨대 치료하고자 하는 대상에게 투여되는 과립 제형의 양으로서, 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B 바이러스에 의한 감염증의 발생 또는 재발을 예방하거나, 증상을 완화시키거나, 직접 또는 간접적인 병리학적 결과를 저해시키거나, 전이를 예방하거나, 진행 속도를 감소시키거나, 상태를 경감 또는 일시적 완화시키거나, 예후를 개선시키는 과립 제형의 양을 모두 포함할 수 있다. 즉, 상기 치료학적으로 유효한 양은 상기 과립 제형에 의해 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B 바이러스에 의한 감염증의 증세가 호전되거나 완치되는 모든 용량을 포괄하는 것으로 해석될 수 있다.

[42] 상기 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B 바이러스에 의한 감염증의 예방 또는 치료방법은, 과립 제형을 투여함으로써, 징후의 발현 전에 질병 그 자체를 다룰 뿐만 아니라, 이의 징후를 저해하거나 피하는 것을 또한 포함한다. 질환의 관리에 있어서, 특정 활성 성분의 예방적 또는 치료학적 용량은 질병 또는 상태의 본성과 심각도, 그리고 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 다양할 것이다. 용량 및 용량의 빈도는 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 다양할 것이다. 적합한 용량 용법은 이러한 인자를 당연히 고려하는 이 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 예방 또는 치료 방법은 과립 제형과 함께 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B 바이러스에 의한 감염증의 예방 또는 치료에 도움이 되는 추가적인 활성제제의 치료학적으로 유효한 양의 투여를 더 포함할 수 있으며, 추가적인 활성제제는 과립 제형과 함께 시너지 효과 또는 상가적 효과를 나타낼 수 있다.

[43] 상기 인간을 포함하는 포유류는, 인간, 원숭이, 소, 말, 개, 고양이, 토끼, 레트

등의 포유류를 포함한다.

[44] 과립 제형의 용도

[45] 본 발명은 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B 바이러스에 의한 감염증 제제의 제조에 사용하기 위한, 상기 과립 제형의 용도를 제공한다.

[46] 본 발명은 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B 바이러스에 의한 감염증의 치료를 위한 상기 과립 제형의 용도를 제공한다.

[47] 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B 바이러스에 의한 감염증 제제의 제조를 위한 본 발명의 과립 제형은 허용되는 담체 등을 혼합할 수 있으며, 다른 작용제들을 추가로 더 포함할 수 있다.

[48] 본 발명의 과립 제형, 이의 제조방법, 예방 또는 치료방법 및 용도에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.

[49] 이하에서는 본 발명을 실시예에 의거하여 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[50] 실시예

[51] 실시예 1 내지 5의 조성물 제조

[52] 하기 표 1의 구성에 따라서, 오셀타미비르 인산염을 활성 성분으로 하는 약제학적 조성물(과립 제형)을 제조하였다.

[53] 우선, 표 1 중 1차 과립부의 성분 및 함량에 따라 오셀타미비르 인산염(활성 성분), 하이드록시프로필 셀룰로오스(수용성 고분자인 결합제), 효소 처리 스테비아(고감미제) 및 약제학적으로 허용되는 첨가제(텔크, 활택제)를 용매인 50% 에탄올(w/w)에 용해 또는 분산시켜 약물함유액을 제조한다.

[54] 이후, 1차 과립부에 표시된 함량의 자일리톨을 유동층 코팅기에 유동시키면서, 상기 제조된 약물함유액을 유동층 코팅하여 상기 약물함유액이 자일리톨(코어) 상에 코팅되도록 한다. 이 때 유동층 코팅기는 하기 표 2의 파라미터로 가동한다. 이후, 상기 약물함유액이 코팅된 코어를 건조시켜 제1 과립부를 얻는다.

[55] 별도로, 2차 과립부의 성분 및 함량에 따라 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(수용성 고분자), 에틸 셀룰로오스(수난용성 고분자) 및 약제학적으로 허용되는 첨가제(시트르산(고미제), 텔크(활택제))를 용매인 에탄올(약 95%(w/w))에 용해 또는 분산시켜 코팅액을 제조한다.

[56] 이후, 2차 과립부에 표시된 함량의 1차 과립을 유동층 코팅기에 유동시키면서(단, 실시예 5에서는 1차 과립과 함께 당알콜인 자일리톨을 혼합하여 함께 유동시킨다), 상기 제조된 코팅액을 유동층 코팅하여 상기 코팅액이 상기 제1 과립부 상에 코팅되도록 하여 제2차 과립을 얻는다(이 때 유동층 코팅기는 하기 표 2의 파라미터로 가동한다).

[57] 이후, 상기 제2차 과립을 자일리톨(당알콜), 수크랄로오스(고감미제), 체리향 코톤(착향제) 및 약제학적으로 허용되는 첨가제(텔크)와 후혼합하여 과립 제형을 제조한다.

[58] [표 1]

[59]

실시예 1 내지 5의 조성						
제조공정	(1 포/mg)	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5
1차 과립	자일리톨	450.0	450.0	450.0	600.0	200.0
	오셀타미바르 인산염	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5
	히드록시프로필 셀룰로오스	26.0	26.0	26.0	26.0	26.0
	효소처리스테비아	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	셀크	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	50% 에탄올	450.0	450.0	450.0	450.0	450.0
	총량	579.0	579.0	579.0	729.0	329.0
2차 과립	1차 과립	579.0	579.0	579.0	729.0	329.0
	자일리톨					321.0
	에틸셀룰로오스	40.0	20.0	30.0	40.0	40.0
	히프로멜로오스	20.0	40.0	30.0	20.0	20.0
	시트르산	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	셀크	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	에탄올	350.0	350.0	350.0	350.0	350.0
후혼합	총량	642.0	642.0	642.0	792.0	713.0
	2차 과립	642.0	642.0	642.0	792.0	713.0
	자일리톨	1342.0	1342.0	1342.0	1192.0	1271.0
	수크랄로오스	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	체리향 코톤	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	셀크	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	총량	2000.0	2000.0	2000.0	2000.0	2000.0

[60] [표 2]

[61]

Bottom spray	유동층 코팅기 파라미터	설정
1차 과립 제조	주입 공기 온도 (Inlet air temperature)	42.0 °C
	제품 온도 (Product bed temperature)	37.0 °C
	분무 속도 (Feeding rate)	4.5 g/min
	주입 공기 속도 (Air velocity)	20 L/min
	분사 노즐 압력 (Spray nozzle pressure)	1.35 bar
	분사 노즐 직경 (Spray nozzle diameter)	0.8 mm
2차 과립 제조	주입 공기 온도 (Inlet air temperature)	38.0 °C
	제품 온도 (Product bed temperature)	35.0 °C
	분무 속도 (Feeding rate)	5.0 g/min
	주입 공기 속도 (Air velocity)	20 L/min
	분사 노즐 압력 (Spray nozzle pressure)	1.35 bar
	분사 노즐 직경 (Spray nozzle diameter)	0.8 mm

[62] 실시예 6 내지 9의 조성물 제조

[63] 하기 표 3의 조성에 따라, 상기 실시예 1 내지 5의 제조방법에 준하여 실시예 6 내지 9의 조성물을 제조하였다.

[64] 다만, 1차 과립에 포함되는 고감미제의 종류를 달리하여 제조하였다.

[65] [표 3]

[66]

제조공정	(1 포/mg)	실시예 6	실시예 7	실시예 8	실시예 9
1차 과립	자일리톨	543.0	543.0	543.0	543.0
	오셀타미비르 인산염	98.5	98.5	98.5	98.5
	히드록시프로필셀룰로오스	22.0	22.0	22.0	22.0
	효소처리스테비아		1.5		
	수크랄로오스			1.5	
	아스파탐				1.5
	탈크	2.0	2.0	2.0	2.0
	50% 에탄올	543.0	543.0	543.0	543.0
	총량	665.5	667.0	667.0	667.0
2차 과립	1차 과립	665.5	667.0	667.0	667.0
	에틸셀룰로오스	20.0	20.0	20.0	20.0
	히프로멜로오스	40.0	40.0	40.0	40.0
	시트르산	1.0	1.0	1.0	1.0
	탈크	2.0	2.0	2.0	2.0
	에탄올	350.0	350.0	350.0	350.0
	총량	728.5	730.0	730.0	730.0
후혼합	2차 과립	728.5	730.0	730.0	730.0
	자일리톨	455.5	454.0	454.0	454.0
	수크랄로오스	6.0	6.0	6.0	6.0
	체리향 코톤	6.0	6.0	6.0	6.0
	탈크	4.0	4.0	4.0	4.0
	총량	1200.0	1200.0	1200.0	1200.0

[67] 실시예 10 내지 13의 조성물의 제조

[68] 하기 표 4의 조성에 따라, 상기 실시예 1 내지 5의 제조방법에 준하여 실시예 10 내지 13의 조성물을 제조하였다.

[69] 2차 과립에 포함되는 수용성 고분자와 수난용성 고분자의 질량 비율은 0.5 : 1 내지 2 : 1의 범위의 값을 갖는다.

[70] [표 4]

[71]

제조공정	(1 포/mg)	실시예10	실시예11	실시예12	실시예13
1차 과립	자일리톨	450.0	450.0	450.0	450.0
	오셀타미비르 인산염	98.5	98.5	98.5	98.5
	히드록시프로필 셀룰로오스	26.0	26.0	26.0	26.0
	효소처리스테비아	2.5	2.5	2.5	2.5
	탈크	2.0	2.0	2.0	2.0
	50% 에탄올	450.0	450.0	450.0	450.0
	총량	579.0	579.0	579.0	579.0
2차 과립	1차 과립	579.0	579.0	579.0	579.0
	에틸셀룰로오스	10.0	20.0	13.0	26.0
	히프로멜로오스	20.0	10.0	26.0	13.0
	시트르산	1.0	1.0	1.0	1.0
	탈크	2.0	2.0	2.0	2.0
	에탄올	350.0	350.0	350.0	350.0
	총량	612.0	612.0	621.0	621.0
후혼합	2차 과립	612.0	612.0	621.0	621.0
	자일리톨	1372.0	1372.0	1363.0	1363.0
	수크랄로오스	6.0	6.0	6.0	6.0
	체리향 코톤	6.0	6.0	6.0	6.0
	탈크	4.0	4.0	4.0	4.0
	총량	2000.0	2000.0	2000.0	2000.0

[72] 비교예

[73] 비교예 1 내지 4

[74] 비교예 1 내지 4는 2차 과립의 코팅층에 수용성 고분자 또는 수난용성 고분자를 단독으로 포함하는 조성물이다.

[75] 하기 표 5의 조성에 따라, 상기 실시예 1 내지 5의 제조방법에 준하여 비교예 1 내지 4의 조성물을 제조하였다:

[76] [표 5]

[77]

제조공정	(1 포/mg)	비교예1	비교예2	비교예3	비교예4
		수용성 고분자만 사용	수용성 고분자만 사용	수용성 고분자만 사용	수용성 고분자만 사용
1차 과립	자일리톨	450.0	450.0	450.0	450.0
	오셀타미비르 인산염	98.5	98.5	98.5	98.5
	히드록시프로필 셀룰로오스	26.0	26.0	26.0	26.0
	효소저리스테비아	2.5	2.5	2.5	2.5
	탈크	2.0	2.0	2.0	2.0
	50% 에탄올	450.0	450.0	450.0	450.0
	총량	579.0	579.0	579.0	579.0
2차 과립	1차 과립	579.0	579.0	579.0	579.0
	에틸셀룰로오스			60.0	30.0
	히프로멜로오스	60.0	30.0		
	시트르산	1.0	1.0	1.0	1.0
	탈크	2.0	2.0	2.0	2.0
	에탄올	350.0	350.0	350.0	350.0
	총량	642.0	612.0	642.0	612.0
후혼합부	2차 과립	642.0	612.0	642.0	612.0
	자일리톨	1342.0	1372.0	1342.0	1372.0
	수크랄로오스	6.0	6.0	6.0	6.0
	체리향 코톤	6.0	6.0	6.0	6.0
	탈크	4.0	4.0	4.0	4.0
	총량	2000.0	2000.0	2000.0	2000.0

[78] 비교예 5

[79] 하기 표 6의 구성에 따라, 상기 실시예 1 내지 5의 제조방법에 준하여 비교예 5를 제조하였다(다만, 1차 과립 제조 시 약물함유액에 결합제(히드록시프로필 셀룰로오스)를 사용하지 아니하였다.

[80] [표 6]

[81]

제조공정	(1 포/mg)	비교예5
		결합제 사용하지 아니함
1차 과립	자일리톨	450.0
	오셀타미비르 인산염	98.5
	히드록시프로필 셀룰로오스	-
	효소저리스테비아	2.5
	탈크	2.0
	50% 에탄올	450.0
	총량	553.0
2차 과립	1차 과립	553.0
	에틸셀룰로오스	40.0
	히프로멜로오스	20.0
	시트르산	1.0
	탈크	2.0
	에탄올	350.0
	총량	616.0
후혼합	2차 과립	616.0
	자일리톨	1368.0
	수크랄로오스	6.0
	체리향 코톤	6.0
	탈크	4.0
	총량	2000.0

[82] 비교예 6

[83] 비교예 6은 하기 표 7의 각 성분을 칭량하여 단순 혼합하여 제조하였다.

[84] [표 7]

[85]

제조공정	(1 포/mg)	비교예6
		물리적 혼합물
1차 혼합	자일리톨	450.0
	오셀타미비르 인산염	98.5
	히드록시프로필 셀룰로오스	26.0
	효소처리스테비아	2.5
	탈크	2.0
	50% 에탄올	-
	총량	579
2차 혼합	1차 혼합물	579
	에틸셀룰로오스	40.0
	히프로멜로오스	20.0
	시트르산	1.0
	탈크	2.0
	에탄올	-
	총량	642
후혼합	2차 혼합물	642
	자일리톨	1342.0
	수크랄로오스	6.0
	체리향 코톤	6.0
	탈크	4.0
	총량	2000.0

[86] 비교예 7

[87] 비교예 7은 1차 과립 제조 시 통상적인 습식과립 방법으로 과립을 제조하였다.

[88] 하기 표 8의 조성으로 제조하되, 1차 과립 제조 시 에탄올 (95%(w/w))에 포비돈 K-30, 시트르산, 수크랄로오스, 탈크를 넣은 후 교반기(mechanical stirrer)로 완전하게 용해 또는 분산시켜 결합액을 제조하였다. 그리고, 오셀타미비르 인산염과 자일리톨을 고전단 과립기에 넣고 혼합한 후, 앞서 제조한 결합액을 넣어 연합한 후, 판 건조기(50°C)에 넣어 건조한 후, 30 mesh로 정립하여 1차 과립을 제조하였다.

[89] 상기 제조된 1차 과립을 자일리톨과 혼합하여 유동층 코팅기에 넣고 유동시키면서, 에틸셀룰로오스, 히프로멜로오스, 탈크를 에탄올에 용해 또는 분산시킨 코팅액을 분사하여 코팅하여, 2차 과립을 제조한다.

[90] 상기 2차 과립물에 수크랄로오스, 자일리톨, 체리향 코톤 및 탈크를 추가하여 후혼합하여 과립 제형을 제조하였다.

[91] [표 8]

[92]

제조공정		(1포/mg)	비교예7
1차 과립 (습식과립)	혼합물	오셀타미비르 인산염	98.5
		자일리톨	353.2
	결합액	시트르산	8
		수크랄로스	1
		포비돈 K-30	3.8
		텔크	3.8
		에탄올	18.67
	총량		468.3
건조 및 정립	30 mesh		
2차 과립 (유동층 코팅)	혼합물	1차 과립	468.3
		자일리톨	421.7
	결합액	에틸셀룰로오스	60.0
		히프로멜로오스	30.0
		텔크	10.0
		에탄올	890.0
	총량		990.0
후혼합	2차 과립		990.0
	자일리톨		994.0
	수크랄로스		6.0
	체리향 코톤		6.0
	텔크		4.0
	총량		2000.0

[93] 비교예 8

[94] 실시예 8은 오셀타미비르 인산염과 자일리톨로 이루어진 과립물을 당알콜 및 감미제 등과 후혼합하여 제조한 조성물이다.

[95] 하기 표 9의 조성으로 제조하되, 먼저 당알코올을 50% 에탄올(w/w)에 용해 또는 분산시킨 액을 조제하고, 여기에 오셀타미비르 인산염을 추가하여 교반하면서 용해 또는 분산시켜 연합물을 제조하였다. 이 연합물을 건조하고, 건조물을 30 mesh 체에 체과한 후, 이를 당알콜 및 감미제 등과 후혼합하여 조성물을 제조하였다:

[96] [표 9]

[97]

제조공정	(1포/mg)	비교예 8
저전단 과립	자일리톨	450.0
	오셀타미비르 인산염	98.5
	50% 에탄올	450.0
건조 및 정립(체과)	30 mesh	
후혼합	자일리톨	1435.5
	수크랄로스	6.0
	체리향 코톤	6.0
	텔크	4.0
	총량	2000.0

[98] 시험예 1. 고미(쓴맛)에 대한 관능 평가 시험

[99] 상기 실시예 1 내지 13, 비교예 1 내지 8에서 제조한 약제학적 조성물 각각에 대하여 건강한 성인 20 명을 대상으로 구강 내에서 녹이면서 고미(쓴맛)에 대한 관능평가를 실시하였다. 이 때, 모든 시험은 상호 간의 영향을 최소화하기 위하여 맹검을 유지하여 진행하였다.

[100] 하기 표 10은 평가 기준이고, 표 11 내지 13은 각 피험자가 스코어링을 한

결과표를 나타낸다.

[101] [표 10]

[102]

고미 (쓴맛) 정도	
0점	쓴맛이 전혀 없다.
1점	쓴맛이 조금 있는 듯 하나 거의 느껴지지 않는다.
2점	쓴맛이 조금 있다.
3점	쓴맛이 있고, 거부감이 있다.
4점	쓴맛이 매우 강하다.

[103] [표 11]

[104]

실시예	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5	실시예6	실시예7	실시예8	실시예9
피험자 스코어	0	1	2	0	0	1	1	1	2
	0	1	2	0	0	2	1	2	2
	0	1	1	0	1	2	1	1	1
	0	2	1	0	0	2	2	1	1
	1	2	2	1	2	1	1	2	1
	0	1	2	0	0	2	2	1	2
	0	0	2	1	1	2	2	2	2
	1	1	1	0	1	2	1	1	2
	0	1	2	1	0	2	1	1	2
	0	2	2	1	0	1	2	1	2
	1	0	1	0	1	2	3	1	1
	1	0	2	1	1	1	1	2	1
	0	1	2	0	1	1	1	2	2
	1	1	1	0	1	2	1	1	2
	0	1	1	0	0	2	1	2	1
	0	2	1	1	0	1	2	1	1
	0	1	2	1	0	1	2	2	2
	1	1	2	0	1	1	1	2	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	0	1	2	1	1	2	1	2	2
평균	0.4	1.1	1.6	0.5	0.6	1.6	1.4	1.5	1.6

[105] [표 12]

[106]

실시예	실시예10	실시예11	실시예12	실시예13
피험자 스코어	1	2	2	1
	2	2	2	2
	3	1	2	1
	2	1	3	1
	2	3	2	3
	1	2	2	1
	1	2	2	2
	3	1	1	2
	2	1	1	3
	1	2	3	1
	1	1	1	1
	3	2	1	2
	1	2	1	1
	1	1	3	2
	3	3	2	1
	2	1	2	1
	1	1	2	2
	1	2	1	1
	2	1	2	1
	1	2	1	1
평균	1.7	1.7	1.8	1.5

[107]

[표 13]

[108]

비교예	비교예1	비교예2	비교예3	비교예4	비교예5	비교예6	비교예7	비교예8
피험자 스코어	4	4	2	3	4	4	0	4
	3	4	1	1	4	4	0	4
	4	4	2	2	4	4	1	4
	4	4	1	1	4	4	0	4
	4	3	2	3	4	4	1	3
	4	3	1	1	4	4	1	4
	3	4	1	2	4	4	1	4
	4	4	1	3	4	4	0	4
	4	4	2	1	4	4	1	4
	3	3	1	3	3	4	1	3
	4	3	1	3	4	4	1	4
	4	4	1	3	4	4	0	4
	3	4	2	2	4	4	1	3
	4	4	2	1	4	4	0	4
	4	4	1	1	3	4	0	4
	4	4	1	3	4	4	1	4
	3	4	2	1	4	4	1	4
	4	4	2	3	4	4	1	3
	3	3	1	2	3	4	1	4
	4	4	2	2	4	4	1	4
평균	3.7	3.8	1.5	2.1	3.9	4.0	0.7	3.8

[109]

시험예 2. 구강내 이물감 시험

[110]

상기 실시예 1 내지 13, 비교예 1 내지 8에서 제조한 약제학적 조성물에 대하여 건강한 성인 20 명을 대상으로 구강 내에서 녹이면서 구강내 이물감에 대한 관능평가를 실시하였다. 이 때, 모든 시험은 상호 간의 영향을 최소화하기 위하여 맹검을 유지하여 진행하였다.

[111] 하기 표 14는 평가 기준이고, 표 15 내지 17은 각 피험자가 스코어링 한 결과를 표로 나타낸 것이다.

[112] [표 14]

[113]

이물감 정도	
0점	이물감이 전혀 없다.
1점	이물감이 조금 있는 듯 하나 거의 느껴지지 않는다.
2점	이물감이 조금 있다.
3점	이물감이 있고, 거부감이 있다.
4점	이물감이 매우 강하다.

[114] [표 15]

[115]

실시예	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5	실시예6	실시예7	실시예8	실시예9
피험자 스코어	1	0	1	0	1	0	0	1	0
	1	1	1	2	1	0	0	0	1
	1	1	2	1	1	1	0	0	1
	0	1	1	1	2	0	0	1	1
	2	1	1	0	2	0	1	0	0
	1	0	1	1	1	0	1	1	0
	0	1	2	2	2	1	0	0	1
	0	0	1	2	1	1	1	1	0
	1	0	1	1	2	1	1	1	1
	1	1	1	1	0	0	1	0	1
	2	0	2	0	1	1	1	1	0
	1	1	3	1	1	0	0	1	1
	1	0	1	1	1	0	1	0	1
	1	0	2	1	2	0	0	0	0
	2	0	1	1	1	1	1	1	0
	2	1	3	2	1	1	0	1	0
	0	0	1	1	0	1	0	0	1
	1	1	2	1	2	0	1	0	0
	2	1	1	2	1	0	1	1	1
	1	0	2	2	2	1	1	0	0
평균	1.1	0.5	1.5	1.2	1.3	0.5	0.6	0.5	0.5

[116] [표 16]

[117]

실시에	실시에10	실시에11	실시에12	실시에13
피험자 스코어	1	2	0	1
	0	1	0	2
	0	1	0	0
	1	1	0	1
	0	1	1	1
	1	1	1	1
	1	1	1	2
	1	0	0	0
	0	0	1	2
	1	1	1	1
	0	1	0	1
	0	2	1	1
	0	1	0	1
	1	1	0	2
	0	1	1	0
	1	1	1	1
	0	0	1	1
	1	1	0	1
	1	1	1	2
	0	2	1	1
평균	0.5	1.0	0.6	1.1

[118]

[표 17]

[119]

비교예	비교예1	비교예2	비교예3	비교예4	비교예5	비교예6	비교예7	비교예8
피험자 스코어	2	1	4	4	2	3	3	0
	2	1	4	4	1	4	3	0
	1	2	4	4	2	4	2	0
	3	1	4	3	2	3	3	0
	2	0	4	3	1	4	3	0
	3	1	4	3	1	3	3	1
	1	1	4	4	2	4	3	0
	2	1	4	4	2	3	4	0
	1	1	4	4	1	3	2	0
	2	2	4	3	2	3	3	0
	1	1	4	4	2	4	4	1
	2	2	4	3	2	4	4	0
	1	1	4	4	2	4	2	0
	2	1	4	4	2	3	3	0
	1	2	4	4	1	4	4	0
	2	3	4	4	2	3	2	0
	2	2	4	4	1	4	3	1
	2	1	4	4	2	3	3	0
	3	2	4	3	2	4	4	0
	1	2	4	4	1	3	3	0
평균	1.8	1.4	4	3.7	1.7	3.5	3.1	0.2

[120] 시험예 3. 구강내 잔류감 시험

[121] 상기 실시예 1 내지 13, 비교예 1 내지 8에서 제조한 약제학적 조성물에 대하여 건강한 성인 20 명을 대상으로 구강 내에서 녹이면서 구강내 잔류감에 대한 관능평가를 실시하였다. 이 때, 모든 시험은 상호 간의 영향을 최소화하기 위하여 맹검을 유지하여 진행하였다.

[122] 하기 표 18은 평가 기준이고, 표 19 내지 21은 피험자가 스코어링한 결과를 표로 나타낸 것이다.

[123] [표 18]

[124]

관류감 정도	
0점	관류감이 전혀 없다.
1점	관류감이 조금 있는 듯 하나 거의 느껴지지 않는다.
2점	관류감이 조금 있다.
3점	관류감이 있고, 거부감이 있다.
4점	관류감이 매우 강하다.

[125] [표 19]

[126]

실시예	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5	실시예6	실시예7	실시예8	실시예9
피험자 스코어	1	1	1	2	1	0	0	1	0
	2	0	1	1	2	0	1	0	1
	2	2	0	2	2	1	0	1	1
	1	1	0	2	1	0	2	1	1
	2	1	0	1	1	1	1	1	1
	1	2	1	1	1	1	1	0	1
	1	0	0	1	2	0	0	1	2
	2	1	1	2	1	1	1	1	1
	1	0	2	2	2	0	1	1	0
	1	1	1	1	1	2	0	0	0
	2	1	0	2	2	1	1	0	1
	1	1	1	2	1	1	1	2	1
	2	0	2	1	1	1	2	1	1
	2	1	1	1	1	0	1	1	2
	2	1	1	2	2	1	1	1	1
	1	2	1	1	2	2	2	0	1
	1	1	0	2	1	1	2	1	1
	2	0	0	1	1	0	1	2	0
	1	1	1	1	2	2	1	1	0
	1	1	0	1	1	1	1	1	0
평균	1.5	0.9	0.7	1.5	1.4	0.8	1.0	0.9	0.8

[127] [표 20]

[128]

실시예	실시예10	실시예11	실시예12	실시예13
피험자 스코어	1	2	0	2
	0	1	0	2
	1	1	1	1
	0	1	0	1
	0	2	1	1
	1	1	1	0
	1	0	0	1
	0	1	0	1
	0	1	1	1
	1	2	1	0
	0	1	1	2
	1	1	1	2
	0	1	1	1
	1	0	1	1
	1	1	0	2
	1	1	1	2
	0	1	1	1
	1	2	1	2
	0	1	1	2
	1	1	1	2
평균	0.6	1.1	0.7	1.4

[129]

[표 21]

[130]

비교예	비교예1	비교예2	비교예3	비교예4	비교예5	비교예6	비교예7	비교예8
피험자 스코어	1	0	4	4	2	4	3	0
	0	1	4	4	1	4	3	1
	0	0	4	3	1	4	3	0
	1	1	4	4	1	4	4	0
	0	0	4	3	1	4	3	0
	1	0	4	3	0	4	3	0
	1	0	4	3	1	4	3	0
	0	1	4	4	2	4	3	1
	1	1	4	4	1	4	3	0
	1	1	4	4	1	3	3	0
	1	1	4	4	1	4	3	0
	1	0	4	3	1	3	4	1
	0	0	4	4	0	4	2	0
	1	1	4	3	1	4	3	0
	2	0	4	4	0	4	3	1
	1	1	4	4	1	3	3	0
	1	1	4	4	1	4	3	1
	1	1	4	3	0	4	3	0
	1	0	4	4	1	3	3	0
	1	1	4	3	1	4	4	0
평균	0.8	0.6	4	3.6	0.9	3.8	3.1	0.3

[131] 시험예 4. 구강내 용해시간 실험

[132] 상기 실시예 1 내지 13, 비교예 1 내지 8 에서 제조한 약제학적 조성물에 대하여 건강한 성인 20 명을 대상으로 구강 내에서 녹이면서 구강내 용해시간에 대한 평가를 실시하였다. 구강 내 용해시간은 구강내 제제를 투여한 시간부터 완전히

용해되는 시간까지 초시계를 사용하여 측정하였다. 모든 시험에서 시험 대상자에게 멍검을 유지하였다.

[133] 하기 표 22 내지 24는 각 피험자가 측정한 결과를 나타낸 표이다(단위: 초).

[134] [표 22]

[135]

실시예	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5	실시예6	실시예7	실시예8	실시예9
피험자 측정 결과	10	8	10	9	7	5	9	16	8
	7	8	7	14	11	10	6	6	8
	10	12	8	8	8	4	11	10	6
	7	8	11	11	10	9	18	7	16
	8	9	7	9	8	11	8	9	7
	10	5	7	10	11	17	6	14	10
	8	11	9	10	14	6	6	5	6
	11	10	8	12	10	10	11	7	9
	7	11	12	9	11	8	9	7	11
	13	7	9	8	8	7	13	9	8
	10	7	7	11	10	10	8	7	8
	11	11	10	13	8	5	10	17	13
	8	9	10	8	8	6	5	6	11
	10	9	6	9	11	11	8	10	8
	11	11	9	9	10	7	13	10	9
	9	7	7	10	8	9	10	7	8
	8	7	7	7	12	11	12	7	8
	10	9	9	8	8	6	7	7	10
	14	11	8	11	10	14	5	11	6
	11	8	10	10	11	8	8	9	17
평균	9.7	8.9	8.6	9.8	9.7	8.7	9.2	9.1	9.4

[136] [표 23]

[137]

실시예	실시예10	실시예11	실시예12	실시예13
피험자 스코어	5	14	4	19
	7	6	10	7
	12	9	7	11
	7	4	8	8
	4	10	6	8
	6	10	14	9
	10	5	5	13
	8	8	8	8
	7	8	6	8
	4	8	10	10
	8	11	6	10
	4	9	6	7
	4	4	4	17
	5	10	11	6
	8	5	8	9
	10	5	5	7
	4	13	6	9
	11	6	6	8
	4	4	12	9
	5	7	7	9
평균	6.7	7.8	7.5	9.6

[138] [표 24]

[139]

비교예	비교예1	비교예2	비교예3	비교예4	비교예5	비교예6	비교예7	비교예8
피험자 스코어	10	4	21	15	10	30	17	8
	5	8	14	18	10	33	16	5
	4	6	21	11	6	31	18	8
	7	12	22	16	6	34	18	4
	7	6	17	17	10	35	11	7
	11	4	20	19	6	29	18	6
	7	10	20	15	5	33	18	9
	9	5	27	15	5	31	15	3
	14	5	24	14	6	35	16	5
	6	8	15	21	8	33	24	4
	5	6	20	13	8	28	18	4
	7	9	25	16	11	30	18	5
	11	7	24	12	7	30	15	3
	7	5	14	12	6	34	17	3
	7	7	11	17	10	28	16	3
	7	10	26	11	7	32	19	6
	8	4	27	18	7	23	24	5
	7	5	26	16	8	29	20	4
	7	4	18	14	5	29	15	8
	7	5	25	13	8	34	16	3
평균	7.7	6.5	20.9	15.2	7.5	31.1	17.5	5.2

[140] 상기 시험예들의 실험 결과를 종합적으로 평가하기 위하여 하기 표 25에 평가 기준을 설정하고, 실시예 1 내지 13과 비교예 1 내지 8을 평가 기준에 따라 종합적으로 정리하여 표 26 및 27로 나타내었다.

[141] [표 25]

[142]

	고미차폐	이물감	잔류감	용해속도
○	$0 < x < 2$	$0 < x < 2$	$0 < x < 2$	$0 < x < 10$
△	$2 \leq x < 3$	$2 \leq x < 3$	$2 \leq x < 3$	$10 \leq x < 20$
×	$3 \leq x \leq 4$	$3 \leq x \leq 4$	$3 \leq x \leq 4$	$20 \leq x$

[143] [표 26]

[144]

	고미차폐	이물감	잔류감	용해속도
실시예 1	○	○	○	○
실시예 2	○	○	○	○
실시예 3	○	○	○	○
실시예 4	○	○	○	○
실시예 5	○	○	○	○
실시예 6	○	○	○	○
실시예 7	○	○	○	○
실시예 8	○	○	○	○
실시예 9	○	○	○	○
실시예 10	○	○	○	○
실시예 11	○	○	○	○
실시예 12	○	○	○	○
실시예 13	○	○	○	○

[145] [표 27]

[146]

	고미차폐	이물감	잔류감	용해속도
비교예 1	X	○	○	○
비교예 2	X	○	○	○
비교예 3	○	X	X	X
비교예 4	△	X	X	△
비교예 5	X	○	○	○
비교예 6	X	X	X	X
비교예 7	○	X	X	△
비교예 8	X	○	○	○

[147] 상기 표 26 및 27의 결과를 도 1 및 2에 그래프로 도시하였다.

[148] 실험 결과, 본 발명에 따라 제조된 실시예의 조성물은 비교예의 조성물과 대비할 때, 고미차폐, 이물감, 잔류감 및 용해속도 측면에서 모두 만족할만한 결과를 나타낸다는 것을 확인할 수 있었다.

산업상 이용가능성

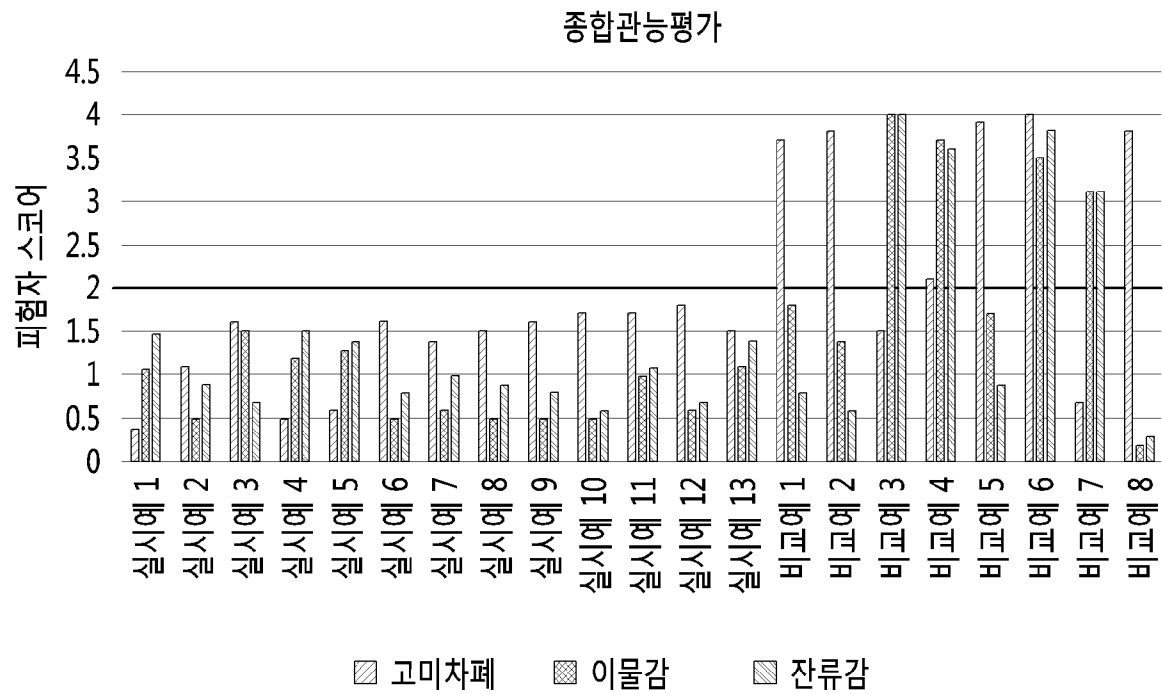
[149] 본 발명에 따른 오셀타미비르 과립 제형은 쓴맛을 차폐하면서도, 이물감 및 잔류감을 최소화하고, 구강 내에서 신속하게 용해될 수 있어서 복용 편의성을 크게 향상시킨다.

청구범위

- [청구항 1] 오셀타미비르 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 과립 제형으로서,
코어;
상기 코어를 둘러싸며, 오셀타미비르 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약물층; 및
상기 약물층을 둘러싸며, 수용성 고분자 및 수난용성 고분자를 포함하는 코팅층
을 포함하는 과립을 함유하는 과립 제형.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 코어는 당 또는 당알코올을 포함하는 것을 특징으로 하는 과립 제형.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 코어는 당 또는 당알코올로 이루어진 것을 특징으로 하는 과립 제형.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 코어는 자일리톨, 소르비톨, 백당, 만니톨, 이소말트, 말티톨, 유당, 이노시톨, 에리스리톨, 과당, 트레할로스, 아라비톨, 갈락티톨, 락티톨 및 말토트리톨로 이루어진 군에서 1종 이상 선택된 것을 포함하는 과립 제형.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 코어의 평균 입자 크기(D50)는 150 ~ 250 μm 인 과립 제형.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 약물층은 수용성 고분자인 결합제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 과립 제형.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 결합제는 하이드록스프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 포비돈 및 코포비돈으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 과립 제형.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 약물층은 고감미제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 과립 제형.
- [청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 고감미제는 효소처리 스테비아, 스테비오사이드류, 아스파탐, 사카린염, 네오탐, 수크랄로오스, 아세설팜칼륨 및 토마틴으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 과립 제형.
- [청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 고감미제는 코어 및 이를 둘러싸는 약물층의 총 중량에 대하여 0.2 ~ 5 중량%로 함유되어 있는 것을 특징으로 하는 과립 제형.
- [청구항 11] 제1항에 있어서, 상기 코팅층에 포함되는 수난용성 고분자는 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 및 유드라짓으로부터 1종 이상 선택된 것을 특징으로 하는 과립 제형.
- [청구항 12] 제1항에 있어서, 상기 코팅층에 포함되는 수용성 고분자는 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스,

- 폴리비닐피롤리돈 및 코포비돈으로부터 1종 이상 선택된 것을 특징으로 하는 과립 제형.
- [청구항 13] 제1항에 있어서, 상기 코팅층에 포함되는 수용성 고분자와 수난용성 고분자의 총 중량은 상기 과립의 총 중량에 대하여 4 ~ 10 중량%인 것을 특징으로 하는 과립 제형.
- [청구항 14] 제1항에 있어서, 상기 코팅층에 포함되는 수용성 고분자 및 수난용성 고분자의 질량비는 0.33 : 1 내지 3 : 1 인 것을 특징으로 하는 과립 제형.
- [청구항 15] 제1항에 있어서, 상기 코팅층에 포함되는 수난용성 고분자의 함량은 상기 과립의 총 중량에 대하여 1.5 내지 7 중량%인 것을 특징으로 하는 과립 제형.
- [청구항 16] 제1항에 있어서, 상기 과립이 당 또는 당알콜과 혼합되어 있는 것을 특징으로 하는 과립 제형.
- [청구항 17] 제1항에 있어서, 상기 과립 제형은 과립제 또는 산제인 것을 특징으로 하는 과립 제형.
- [청구항 18] 오셀타미비르 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 고감미제, 및 수용성 고분자인 결합제를 용매에 용해 또는 분산시켜 약물함유액을 제조하는 단계(a);
상기 단계(a)에서 제조된 약물함유액을 코어 상에 코팅하여 제1차 과립을 수득하는 단계(b);
수용성 고분자 및 수난용성 고분자를 용매에 용해 또는 분산시켜 코팅액을 제조하는 단계(c); 및
상기 코팅액을 상기 제1차 과립 상에 코팅하여 제2차 과립을 수득하는 단계(d)
를 포함하는, 오셀타미비르 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 과립 제형의 제조방법.
- [청구항 19] 제18항에 있어서, 상기 제2차 과립을 당 또는 당알콜과 혼합하는 단계(e)를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 과립 제형의 제조 방법.
- [청구항 20] 상기 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 과립 제형을 치료학적으로 유효한 양으로 인간을 포함하는 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B 바이러스에 의한 감염증을 예방 또는 치료하는 방법.
- [청구항 21] 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B 바이러스에 의한 감염증 제제의 제조에 사용하기 위한, 상기 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 과립 제형의 용도.
- [청구항 22] 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B 바이러스에 의한 감염증의 치료를 위한 상기 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 과립 제형의 용도.

[도1]



[도2]

