

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 10월 5일 (05.10.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/171222 A1

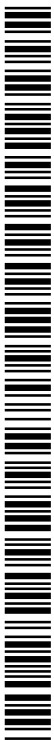
- (51) 국제특허분류:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) B01J 2/00 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2017/001349
- (22) 국제출원일: 2017년 2월 8일 (08.02.2017)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2016-0039649 2016년 3월 31일 (31.03.2016) KR
- (71) 출원인: 한미약품 주식회사 (HANMI PHARM. CO., LTD.) [KR/KR]; 18536 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 조정현 (CHO, Jung Hyun); 18396 경기도 화성시 동탄원천로 382-37, 119-1004, Gyeonggi-do (KR). 김형서 (KIM, Hyung Seo); 18587 경기도 화성시 향남읍 삼천병마로 281-15, 105-402, Gyeonggi-do (KR). 김진철 (KIM, Jin Cheul); 07216 서울시 영등포구 당산로 42길 16, 506-401, Seoul (KR). 김용일 (KIM, Young Il); 16325 경기도 수원시 장안구 정자로 42번길 52, 732-504, Gyeonggi-do (KR). 박재현 (PARK, Jae Hyun); 16707 경기도 수원시 영통구 영통로 460, 311-404, Gyeonggi-do (KR). 우중수 (WOO, Jong Soo); 16420 경기도 수원시 장안구 화산로 85, 120-2303, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 리앤목 특허법인 (Y.P.LEE, MOCK & PARTNERS); 06292 서울시 강남구 언주로 30길 13 대림아크로텔 12층, 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, 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, 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: SOLID PREPARATION FOR ORAL ADMINISTRATION CONTAINING TENOFOVIR DISOPROXIL AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) 발명의 명칭 : 테노포비어 디소프록실 함유 경구용 고형제제 및 그 제조방법

(57) Abstract: An aspect of the present invention provides a solid preparation for oral administration and a method for preparing the same, the solid preparation for oral administration containing: as an active ingredient, tenofovir disoproxil or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and as a binder, wet type granules comprising polyvinyl pyrrolidone.

(57) 요약서: 본 발명의 일 양상은 활성성분으로서 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 습식과립을 포함하는 경구용 고형제제, 및 그 제조방법을 제공한다.



WO 2017/171222 A1

명세서

발명의 명칭: 테노포비어 디소프록실 함유 경구용 고형제제 및 그 제조방법

기술분야

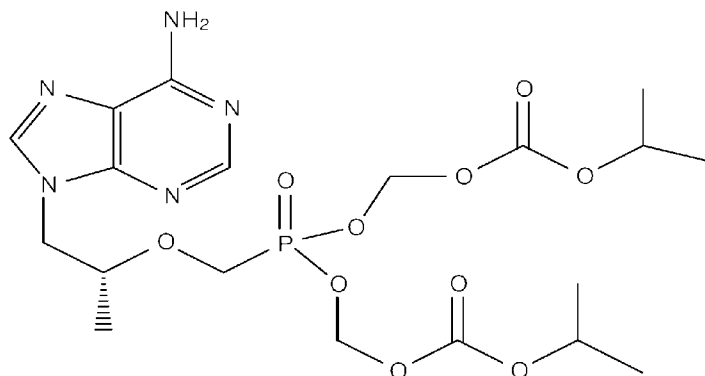
- [1] 본 발명은 테노포비어 디소프록실 함유 경구용 고형제제 및 그 제조방법에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 약효, 생산성, 및 품질관리 측면에서 우수한 테노포비어 디소프록실 함유 경구용 고형제제 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 테노포비어 (화합물명: $\{[(2R)-1-(6-아미노-9H-퓨린-9-닐)프로판-2-일]옥시\}$ 메틸)포스포닉 에씨드)는 뉴클레오타이드 유사체로서, 인간 면역결핍 바이러스인 HIV-1 바이러스 및 B형 간염 바이러스 증식에 매우 중요한 효소인 역전사효소(reverse transcriptase)를 차단하는 뉴클레오시드유사체 역전사 효소 저해제(nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)이다. 따라서, HIV, HBV 등 바이러스의 증식 과정을 억제하여 HIV-1 감염 및 만성 B형 간염의 치료에 효과적이다.
- [3] 하지만 테노포비어는 생체이용률이 낮은 단점을 가지고 있다. 이를 해결하기 위한 시도로서 테노포비어의 프로드럭인 테노포비어 디소프록실 (하기 [화합식 1]의 화합물)이 개발되었다.

- [4] [화합식 1]

[5]



- [6] 테노포비어 디소프록실은 생체이용율은 증가하였지만, 안정성이 좋지 않아 염을 첨가한 '테노포비어 디소프록실의 허용 가능한 염' 형태로 사용되며, 대표적으로 테노포비어 디소프록실 푸마르산염(WO 1999/005150)이 시판되고 있다(VIREAD®, Gilead Sciences, Inc). 이외에도 인산염(WO 2016/003194) 등이 개발되었다.
- [7] 테노포비어 디소프록실 또는 그의 염은 위장관으로 투여되면 빠르게 체내 세포막을 통해 흡수되며 흡수 후 혈장에서 테노포비어의 형태로 변하여 약효를 나타낸다. 약물동태학(Pharmacokinetics)의 측면에서 볼 때, 테노포비어 디소프록실 또는 그의 염의 최고혈중농도(T_{max})는 1 시간 이내로서 빠른 편이기

때문에 정제 형태로 투여된 후 초반에 빠르게 봉해 및 용출되어 체내로 흡수되어야 원하는 치료 효과를 얻을 수 있다. 또한, 테노포비어 디소프록실 또는 그의 염의 경구용 고형제제를 산업적으로 양산하기 위해서는 생산성 및 품질관리에 측면에서 우수한 약제학적 특성이 필요하다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 본 발명의 일 양상은 활성성분의 높은 초반용출을 나타내면서도 생산성이 높고 품질관리가 용이한 테노포비어 디소프록실 함유 경구용 고형제제를 제공하는 것이다.
- [9] 본 발명의 다른 일 양상은 활성성분의 높은 초반용출을 나타내면서도 생산성이 높고 품질관리가 용이한 테노포비어 디소프록실 함유 경구용 고형제제의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [10] 본 발명의 일 양상은
- [11] 활성성분으로서 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 습식과립을 포함하는 경구용 고형제제를 제공한다.
- [12] 본 발명의 다른 양상은
- [13] 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 습식과립을 제조하는 제립 단계;
- [14] 상기 제립된 습식과립 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 혼합물을 제조하는 후혼합 단계; 및
- [15] 선택적으로, 상기 혼합물을 제제화하는 단계를 포함하며,
- [16] 상기 제립 단계에서 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 부가하는 것인,
- [17] 상기 본 발명의 일 양상에 따른 경구용 고형제제의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [18] 본 발명의 일 양상에 따른 경구용 고형제제가 포함하는 습식과립은 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 포함함으로써 높은 밀도 및 낮은 안식각을 가질 수 있으므로, 고형제제로 제제화 시 질량편차가 작고 생산성이 우수한 고형제제를 제조할 수 있을 뿐만 아니라, 높은 초반 용출율을 가질 수 있다. 따라서, 본 발명의 일 양상에 따르면, 대량생산 시 생산성이 우수하고 품질관리가 용이하면서도 약효가 우수한 테노포비어 디소프록실 함유 경구용 고형제제를 제조할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [19] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.
- [20] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로

사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 또한, 본 명세서에 기재된 수치는 명시하지 않아도 “약”의 의미를 포함하는 것으로 간주한다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.

- [21] 테노포비어 디소프록실 또는 그의 염은 최고혈중농도(T_{max})가 1 시간 이내로서 빠른 편이기 때문에 고형제제로 투여된 후 초반에 빠르게 분해 및 용출되어 체내로 흡수되어야 원하는 치료 효과를 얻을 수 있다. 또한, 테노포비어 디소프록실 또는 그의 염의 경구용 고형제제를 산업적으로 양산하기 위해서는 고형제제의 생산성이 우수해야 하며, 이를 위해서는 고형제제의 제조에 사용되는 과립의 흐름성이 우수해야 한다. 그런데, 일반적으로 고형제제의 빠른 초반용출을 획득하기 위해서는 과립을 벌크하게(밀도가 낮게) 제조하는 것이 바람직한데, 밀도가 낮을 경우 타정 시 캡핑 등의 타정장애가 발생되고 타정된 정제의 질량편차가 커질 우려가 있다. 연구 결과, 테노포비어 디소프록실을 건식과립으로 제조할 경우에 비해 습식과립으로 제조 시 밀도가 높고 안식각이 작아 생산성이 우수하며, 습식과립으로 제조 시 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 사용할 경우 초반 용출이 대조제제와 동등 이상으로 나타나 우수한 약효를 가질 수 있는 것으로 나타났다. 따라서, 테노포비어 디소프록실을 습식과립으로 제조하면서도 초반용출이 증가된 테노포비어 디소프록실 고형 제제를 개발하게 되었으며, 결과적으로 대량 생산 시에도 생산성 및 우수한 약효가 확보된 고형제제의 제공이 가능하게 되었다.
- [22] 본 발명은 일 양상에 있어서,
- [23] 활성성분으로서 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 습식과립을 포함하는 경구용 고형제제를 제공한다.
- [24] 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 산부가염을 포함하며, 상기 산부가염은 무기산염 또는 유기산염을 포함한다.
- [25] 상기 무기산염은 염산염, 인산염, 황산염 또는 이황산염을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 유기산염은 지방족유기산염인 아세테이트, 디클로로아세테이트, 아디페이트, 알지네이트, 아스코베이트, 캄포레이트, 카프레이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 시클라메이트, 갈락타레이트, 글루셉테이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 옥소글루타레이트, 락토비오네이트, 티오시안네이트, 말론네이트, 우루소네이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 말로네이트, 숙신네이트, 수베레이트, 세바케이트, 말리에이트, 오로테이트, 미리스테이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 시트레이트, 락테이트, 베타히드록시부티레이트, 글리코레이트, 말레이트, 타르트레이트; 지방족설폰유기산염인

메탄설폰네이트, 프로판설폰네이트, 캄포 설폰네이트, 캄실레이트, 에디실레이트, 에시레이트, 이세티오네이트; 방향족 유기산염인 벤조에이트, 클로로 벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 페닐아 세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 만델레이트, 살리실네이트, 파라-아미노살리실네이트, 탄네이트, 시나메이트; 방향족설폰유기산염인 벤젠설폰네이트, 톨루엔설폰네이트, 크실렌설폰네이트, 나프탈렌-1-설폰네이트, 또는 나프탈렌-2-설폰네이트 등의 염을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

- [26] 일 구체예에서, 상기 테노포비어 디소프록실의 약학적으로 허용 가능한 염은 인산염, 오로트산염, 푸마르산염 또는 숙신산염일 수 있다.
- [27] 일 구체예에서, 상기 테노포비어 디소프록실의 약학적으로 허용 가능한 염은 인산염이다.
- [28] 시험 결과, 테노포비어 디소프록실의 습식과립이 건식과립에 비해 더 높은 밀도와 작은 안식각을 갖는 것으로 나타나 고형제제로 제조 시 높은 생산성 및 품질관리가 용이할 것으로 나타났지만, 습식과립으로 타정한 고형제제는 건식과립으로 타정한 고형제제에 비해 상대적으로 초반 용출율이 떨어지는 것으로 나타났다. 또한, 습식과립의 경우 건식과립에 비해 안식각이 작기는 하였으나, 생산성 확보에 필요한 안식각 범위인 35~40도에는 미치지 못했다(시험예 1 및 2 참조). 테노포비어 디소프록실 함유 습식과립을 결합제로서 다양한 결합제를 적용하여 제조할 경우, 생산성 확보에 필요한 안식각 범위인 35~40도에 도달하기는 하였으나, 타정하여 고형제제로 제조 시 히드록시프로필셀룰로오스(HPC) 또는 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨(CMC-Na)을 결합제로서 적용할 경우에는 대조제제만큼 우수한 초반 용출율을 나타내지 못하였다. 이에 반해, 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 적용할 경우 대조제제와 동등이상의 초반 용출율을 확보할 수 있는 것으로 나타났다(시험예 3 내지 6 참조). 반면, 일반적으로 활성성분의 용출을 증대를 위해 사용하는 것으로 공지된 붕해제를 습식과립의 제조에 부가하여도 대조제제의 초반 용출율에는 미치지 못하는 것으로 나타났다(시험예 7 및 8 참조). 따라서, 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 사용하여 제조한 습식과립은, 높은 생산성 및 품질관리의 용이성을 확보하면서도 효과적인 초반 용출율을 갖는 경구용 고형제제를 제조할 수 있는 것으로 확인되었다.
- [29] 본 명세서에서 "초반 용출율"이란 경구 투여 시 투여 후 약 1시간 이내의 용출율, 보다 구체적으로는 약 30 분 이내의 용출율을 의미한다. 일 구체예에서, 상기 초반 용출율은 고형제제를 약 0.1 N 염산용액 중에서 대한약전의 용출 제2법에 따라 약 50 rpm의 패들 회전속도로 용출시험하여 측정될 수 있다.
- [30] 상기 폴리비닐피롤리돈은 약제학 분야에서 결합제로서 사용되는 임의의 폴리비닐피롤리돈일 수 있다. 상기 폴리비닐피롤리돈은 분자량이 약 30,000 내지 100,000인 폴리비닐피롤리돈일 수 있다.

- [31] 일 구체예에서, 상기 폴리비닐피롤리돈은 분자량이 약 30,000 내지 50,000인 폴리비닐피롤리돈이다.
- [32] 상기 폴리비닐피롤리돈의 고형제제 중의 함량은 통상의 기술자가 적절히 선택할 수 있으며, 폴리비닐피롤리돈의 분자량에 따라 달라질 수 있다. 상기 폴리비닐피롤리돈은 고형제제 중에 예를 들어 약 1 내지 10 중량%의 양으로 함유될 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 1 내지 5 중량% 일 수 있다.
- [33] 일 구체예에서, 상기 폴리비닐피롤리돈은 분자량이 30,000 이상 50,000 미만이고, 고형제제 총량을 기준으로 약 1 내지 5 중량%의 양으로 포함될 수 있다.
- [34] 일 구체예에서, 상기 경구용 고형제제는 대량생산에 특히 바람직하다. 상기 "대량생산"이란 테노포비어 디소프록실의 제제화 시 건식과립법으로 제조할 경우가 습식과립법에 의해 제조할 경우보다 생산성이 떨어질 수 있는 정도의 양을 의미하며, 이는 약제학적 첨가제의 조건, 구체적인 과립 제조방법의 조건 등에 따라 달라질 수 있다. 일 구체예에서, 상기 대량생산은 배치당 과립기준 20 kg 이상을 의미한다. 대량생산 시, 습식과립에 의해 제조함으로써 건식과립법에 의해 과립 밀도의 증가 및 안식각 감소로 인해 질량편차가 낮아지고 흐름성이 개선되어 품질관리 및 생산성이 우수하면서도, 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 사용함으로써 우수한 초반용출을 확보할 수 있다.
- [35] 본 명세서에서 "고형제제"는 약물을 일정한 형상으로 성형 또는 피포하여 만든 제제를 의미한다. 상기 경구용 고형제제는 습식과립으로 제조되거나 습식과립을 포함할 수 있는 임의의 경구용 고형제제일 수 있으며, 예를 들어 펠렛, 캡슐제, 정제(단층정, 이층정, 내핵정 등 포함), 건조시럽제, 과립제 등으로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 보다 구체적으로는, 상기 경구용 고형 복합제제는 캡슐제, 단층정 또는 이층정의 형태일 수 있다. 상기 경구용 고형 복합제제가 캡슐제인 경우, 상기 캡슐제는 내부에 과립제 또는 정제 등을 포함하는 형태일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 경구용 고형제제는 정제이다.
- [36] 상기 경구용 고형제제는 상기 활성성분 및 결합제로서 폴리비닐피롤리돈 이외에 1 종 이상의 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 구체적으로는, 상기 약학적으로 허용 가능한 첨가제로서 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 및 이들이 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 물질을 추가로 포함할 수 있다.
- [37] 상기 희석제는 증량을 위해 사용되며, 만니톨, 락토오스, 전분, 미결정 셀룰로오스, 루디프레스, 인산이수소칼슘 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 희석제는 고형제제 총 중량의 약 1 내지 99중량%, 바람직하게는 약 20 내지 80중량%의 양으로 포함될 수 있다.
- [38] 상기 결합제는 상기 폴리비닐피롤리돈에 부가하여 선택적으로 추가적인

결합제가 사용될 수 있다. 예를 들어, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 결합제는 상기 폴리비닐피롤리돈과 함께, 고형제제 총 중량의 약 1 내지 10중량%, 바람직하게는 약 1 내지 5중량%의 양으로 포함될 수 있다.

- [39] 상기 붕해제는 예비젤라틴화전분, 크로스카멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 전분글리콜산 나트륨, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 붕해제는 고형제제의 총 중량을 기준으로 약 0.5 내지 50중량%, 바람직하게는 약 1 내지 30중량%의 양으로 사용될 수 있다.
- [40] 상기 활택제는 스테아르산, 스테아르산 금속염류 (예: 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘 등), 탈크, 콜로이드 실리카, 자당 지방산 에스테르, 수소화 식물성 오일, 왁스, 글리세릴 지방산 에스테르류, 글리세롤 디베헤네이트, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 활택제는 고형제제 총 중량의 0.3 내지 10중량%, 바람직하게는 0.5 내지 5중량%의 양으로 포함될 수 있다.
- [41] 상기 습식과립은 임의의 습식과립법에 의해 제조될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 습식과립은 유동층 조립기에 의해 제조된 것일 수 있다.
- [42] 일 구체예에서, 상기 고형제제는 활성성분으로서 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 포함하고 유동층 조립기에 의해 제조된 습식과립을 포함하는 경구용 고형제제이다.
- [43] 일 구체예에서, 상기 경구용 고형제제는 단위 제형 당 활성성분인 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유리 염기로서 약 0.1 ~ 500 mg 함유할 수 있으며, 고형제제의 총 중량을 기준으로 0.5 내지 60중량%, 구체적으로는 1 내지 55 중량%의 비율로서 함유할 수 있다.
- [44] 일 구체예에서, 상기 고형제제는 상기 고형제제를 약 0.1 N 염산용액 중에서 대한약전의 용출 제2법에 따라 약 50 rpm의 패들 회전속도로 용출 시험 시, 10분에 약 90% 이상, 30분에 약 95% 이상의 테노포비어 디소프록실의 용출률을 나타내는 고형제제이다.
- [45] 상기 경구용 고형제제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 적응증을 갖는 사람을 포함한 포유동물에게 투여할 수 있다. 따라서, 상기 경구용 고형제제는 HIV-1 또는 만성 B형 간염의 치료에 사용될 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [46] 본 발명은 다른 일 양상에 있어서,
- [47] 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 습식과립을 제조하는 제립 단계;
- [48] 상기 제립된 습식과립 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 혼합물을

제조하는 후혼합 단계; 및

- [49] 선택적으로, 상기 혼합물을 제제화하는 단계를 포함하며,
- [50] 상기 제립 단계에서 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 부가하는 것인, 본 발명의 일 양상에 따른 경구용 고형제제의 제조방법을 제공한다.
- [51] 본 양상에 따른 경구용 고형제제의 제조방법의 상세는 상기 본 발명의 일양상에 따른 경구용 고형제제에 대한 설명이 그대로 적용될 수 있다.
- [52] 상기 습식과립을 제조하는 제립 단계는 당해 기술분야에 공지되어 있는 임의의 습식과립 제조방법에 따라 제조될 수 있다.
- [53] 상기 습식과립법은 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 혼합물을 결합액으로 연합하여 제립하고, 건조하는 과정을 수행할 수 있다. 상기 결합제로서 폴리비닐피롤리돈은 상기 혼합물, 결합액, 또는 혼합물 및 결합액 모두에 부가하여 혼합할 수 있다.
- [54] 상기 제립 단계에서 사용되는 약학적으로 허용가능한 첨가제는 희석제, 결합제, 붕해제, 및 이들의 임의의 조합에서 선택될 수 있다.
- [55] 상기 결합액을 제조하기 위한 용매는 물, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 상기 결합액은 결합제 이외에, 상기 용매에 추가적으로 제약 분야에서 통상적으로 사용 가능한 첨가제, 예를 들어, 계면활성제, 완충제, 또는 이들의 조합을 첨가함으로써 제조될 수 있다. 일 구체예에 따르면, 상기 결합액은 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 수용액이다.
- [56] 상기 건조하는 과정은 활성성분의 안정성을 고려해 약 60를 초과하지 않는 온도, 바람직하게는 약 50를 초과하지 않는 온도에서 공기 건조, 유동층 건조, 오븐 건조 또는 마이크로웨이브 건조를 통해 수행될 수 있다.
- [57] 상기 습식과립을 약제학적 첨가제와 혼합하는 후혼합 단계에서, 상기 첨가제는 붕해제 및/또는 활택제일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 붕해제는 크로스포비돈이다. 일 구체예에서 상기 활택제는 자당 지방산 에스테르이다.
- [58] 상기 제제화하는 단계는 과립을 이용하여 고형제제로 제제화하는 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 수행할 수 있으며, 예를 들어 정제, 캡슐제, 펠렛, 또는 건조시럽제로 제제화하는 임의의 공지된 방법에 따라 수행할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 제제화하는 단계는 정제를 제조하는 단계이다.
- [59] 일 구체예에서, 상기 고형제제의 제조방법은 배치당 과립기준 약 20 kg 이상의 대량생산으로 과립을 제조하는 방법을 포함한다. 일 구체예에 따른 제조방법에 따르면, 대량생산을 하면서도 건식과립법에 비해 그리고 폴리비닐피롤리돈을 이용하지 않는 습식과립법에 비해, 제조된 과립이 낮은 안식각 및 높은 밀도를 가짐으로써 과립의 흐름성이 좋아 생산성이 우수하고 질량편차가 낮아 품질 관리가 용이하면서도, 활성성분의 초반 용출율이 높아 효과적인 테노포비어 디소프록실 함유 고형제제를 제조할 수 있다.

[60] 상기 제립 단계는 당해 기술분야에 공지된 임의의 습식과립 제조방법에 이루어질 수 있으며, 예를 들어 하이스피드믹서기 또는 유동층 조립기를 이용하여 제조할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 제립 단계는 유동층 조립기를 이용하여 제립할 수 있다. 유동층 조립기에 의해 제조할 경우 초반 용출율 측면에서 보다 유리할 수 있다.

[61]

[62] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[63]

[64] 제조예 1-1 내지 1-3 : 과립 제조방법에 따른 과립 및 정제의 제조

[65] [표1]

과립 제조방법에 따른 과립의 제조

	과립 제조 방법	과립화 설비	공정 Parameter 설정값	첨가제 종류 및 양(mg)
제조예 1-1	단순 혼합(건식)	-	-	테노포비어 디소프록실 인산염 100미결정
제조예 1-2	습식	하이스피드 믹서(SM-50, Sejong)Capacity : 0.5 - 2kg	Agitator 속도 : 150rpmAgitator 압력 : 1.6 AChopper 속도 : 3000rpm	셀룰로오스 40락토오스 28예비 젤라틴화된 전분 10(습식일 경우) 정제수 50
제조예 1-3		유동층 조립기(NQ-160, Dalton)Capacity : 200 - 700g	제품온도 : 30 °C스프레이 압력 : 0.8 bar분무속도 : 10 rpm건조온도 : 45 °C	

[66] 상기 표 1에 따라 과립 및 정제를 제조하였으며, 구체적인 제조 방법은 다음과 같이 하였다.

[67] <건식과립제조 후 정제화>

[68] 상기 표 1에 기재된 바와 같이, '첨가제 종류 및 양'에 기재된 성분 및 함량으로 테노포비어 디소프록실 인산염을 미결정셀룰로오스, 락토오스 및 예비젤라틴화된 전분과 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 20 메쉬체로 체과한 후 폴리에틸렌 백(polyethylene bag)에 넣어 15분간 혼합하였다. 그런 다음, 롤러 컴팩터 (TF-1-A60, FREUND VECTOR)를 이용하여 컴팩팅(조건: Roll rate 2rpm, feeding rate 20rpm, 유압 5Mpa) 후 20 mesh로 정립하여 과립물 제조하였다.

얻어진 과립을 크로스포비돈 10mg, 자당 지방산에스테르 2mg 과 혼합하였다. 그 후 일부를 타정기를 이용하여 정제로 제조하였다.

[69] <하이스피드 믹서로 습식과립제조 후 정제화>

[70] 상기 표 1에 기재된 '첨가제 종류 및 양'에 기재된 성분 및 함량으로 테노포비어 디소프록실 인산염을 미결정셀룰로오스, 락토오스 및 예비젤라틴화된 전분과 혼합하였다. 이를 정제수를 결합액으로 연합(연합조건 : Agitator 속도:150rpm, Agitator 압력:1.6 A, Chopper 속도:3000rpm)하여 건조한 후 약 20 메쉬체로 체과하여 테노포비어 디소프록실 인산염의 습식과립을 제조하였다. 이후 습식과립을 크로스포비돈 10mg, 자당 지방산에스테르 2mg 과 혼합하여 최종 과립을 제조한다. 그 후 일부를 타정기를 이용하여 정제로 제조하였다.

[71] <유동층조립기로 습식과립제조 후 정제화>

[72] 상기 표 1에 기재된 '첨가제 종류 및 양'에 기재된 성분 및 함량으로 테노포비어 디소프록실 인산염을 미결정셀룰로오스, 락토오스 및 예비젤라틴화된 전분과 혼합하였다. 이 혼합분을 유동층조립기에 투입하여 유동시킨 후 Inlet 온도 50도, 스프레이 압력 0.8 bar로 기계를 가동하며 10 rpm의 속도로 스프레이를 분무하여 결합액(정제수)을 주입하였다. 결합액이 주입되는 동안에는 초기 동일 조건으로 조립한 후 건조 시 Inlet 온도를 45도로 낮춘 후 건조를 진행하였으며 건조한 후 약 20메쉬체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 이후 습식과립을 크로스포비돈 10mg, 자당 지방산에스테르 2mg 과 혼합하여 최종 과립을 제조하였다. 그 후 일부를 타정기를 이용하여 정제로 제조하였다.

[73]

[74] 제조예 2 내지 4: 결합제 종류에 따른 습식과립 및 정제의 제조

[75] [표2]

결합제 종류에 따른 습식과립의 제조

제조예	결합제 종류	결합제 양(mg)	과립화 설비	공정 Parameter 설정값	첨가제 종류 및 양(mg)
2-1	HPC-L	2	유동층 조립기(NQ-160, Dalton)Capacity : 200 - 700g	제품온도 : 30 °C 스프레이 압력 : 0.8 bar 분무속도 : 10 rpm 건조온도 : 45 °C	테노포비어 디소프록실 인산염 100미결정 셀룰로오스 40락토오스 28 예비젤라틴화된 전분 10
2-2		6			
2-3		10			
3-1	HPC-M	2			
3-2		6			
3-3		10			
4-1	CMC-Na	2			
4-2		6			
4-3		10			

[76]

[77] 상기 표 2에 따라 정제를 제조하였으며, 구체적인 제조방법은 다음과 같이 하였다.

[78] 상기 표 2에 기재된 '첨가제 종류 및 양'에 기재된 성분 및 함량으로 테노포비어 디소프록실 인산염을 미결정셀룰로오스, 락토오스 및 예비젤라틴화된 전분과 함께 혼합하였다. 이 혼합분을 유동층조립기에 투입하여 유동시킨 후 Inlet 온도 50도, 스프레이 압력 0.8 bar로 기계를 가동하며 10rpm의 속도로 스프레이를 분무하여 결합액(결합액의 농도가 약 5%w/w가 되도록 각 해당 결합제에 정제수를 가하여 결합액을 제조)을 주입하였다. 결합액이 주입되는 동안에는 초기 동일 조건으로 조립한 후 건조 시 Inlet 온도를 45도로 낮춘 후 건조를 진행하였으며 건조한 후 약 20 메쉬체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 이후 습식과립을 크로스포비돈 10mg, 자당 지방산에스테르 2mg 과 혼합하여 최종 과립을 제조하였다. 그 후 일부를 타정기를 이용하여 정제로 제조하였다.

[79]

[80] 실시예 1 내지 4: 폴리비닐피롤리돈을 포함한 습식과립 및 정제의 제조

[81] [표3]

폴리비닐피롤리돈을 포함하는 습식과립 및 정제의 제조

	폴리비닐피롤리돈 MW	결합제 양(mg)	첨가제 종류 및 양(mg)
실시예 1-1	30,000	2	테노포비어 디소프록실 인산염 100미결정 셀룰로오스 40락토오스 28예비 젤라틴화된 전분 10
실시예 1-2		6	
실시예 1-3		10	
실시예 2-1	50,000	2	
실시예 2-2		6	
실시예 2-3		10	
실시예 3-1	400,000	2	
실시예 3-2		6	
실시예 3-3		10	
실시예 4-1	1,000,000	2	
실시예 4-2		6	
실시예 4-3		10	

[82] 상기 표 3에 따라 정제를 제조하였으며, 구체적인 제조 방법은 다음과 같이 하였다.

[83] 상기 표 3에 기재된 바와 같이, '첨가제 종류 및 양'에 기재된 성분 및 함량으로

테노포비어 디소프록실 인산염을 미결정셀룰로오스, 락토오스 및 예비젤라틴화된 전분과 혼합하였다. 이 혼합분을 유동층조립기에 투입하여 유동시킨 후 Inlet 온도 50도, 스프레이 압력 0.8 bar로 기계를 가동하며 10rpm의 속도로 스프레이를 분무하여 결합액 (결합액의 농도가 약 5%w/w가 되도록 각 해당 결합제에 정제수를 가하여 결합액을 제조)을 주입하였다. 과립화 설비 및 공정 파라미터 설정값은 상기 제조예 2 내지 4의 조건과 동일하게 하였다. 결합액이 주입되는 동안에는 초기 동일 조건으로 조립한 후 건조 시 Inlet 온도를 45도로 낮춘 후 건조를 진행하였으며 건조한 후 약 20 메쉬체로 체과하여 습식과립부를 제조하였다. 이후 습식과립을 크로스포비돈 10mg, 자당 지방산에스테르 2mg 과 혼합하여 최종과립을 제조하였다. 그 후 일부를 타정기를 이용하여 정제로 제조하였다.

[84]

[85] 실시예 5 : 후혼합에 투입되는 봉해제 양에 따른 습식과립 및 정제의 제조

[86] [표4]

후혼합에 투입되는 봉해제 양에 따른 과립 제조

	크로스포비돈 양(mg)	첨가제 종류 및 양(mg)
실시예 5-1	5	테노포비어 디소프록실 인산염 100미결정 셀룰로오스 40락토오스 28예비 젤라틴화된 전분 10폴리비닐피롤리돈 (MW : 400,000) 2
실시예 5-2	10	
실시예 5-3	15	
실시예 5-4	20	

[87] 상기 표 4에 따라 정제를 제조하였으며, 구체적인 제조 방법은 다음과 같이 하였다.

[88] 상기 표 4에 기재된 바와 같이, '첨가제 종류 및 양'에 기재된 성분 및 함량으로 테노포비어 디소프록실 인산염을 미결정셀룰로오스, 락토오스 및 예비젤라틴화된 전분과 혼합하였다. 이 혼합분을 유동층조립기에 투입하여 유동시킨 후 Inlet 온도 50도, 스프레이 압력 0.8 bar로 기계를 가동하며 10rpm의 속도로 스프레이를 분무하여 결합액(폴리비닐피롤리돈 2 mg을 농도가 약 5 w/w%가 되도록 정제수를 가하여 결합액을 제조)을 주입하였다. 과립화 설비 및 공정 파라미터 설정값은 상기 제조예 2 내지 4의 조건과 동일하게 하였다. 결합액이 주입되는 동안에는 초기 동일 조건으로 조립한 후 건조 시 Inlet 온도를 45도로 낮춘 후 건조를 진행하였으며 건조한 후 약 20 메쉬체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 이후 습식과립을 크로스포비돈 각 해당량, 자당 지방산에스테르 2mg 과 혼합하여 최종 과립을 제조하였다. 그 후 일부를 타정기를 이용하여 정제로 제조하였다.

[89]

[90] 시험예 1: 과립제법에 따른 과립의 밀도 및 안식각 측정

[91] 상기 제조예 1-1 내지 1-3의 3가지 과립의 물성 비교를 위하여 밀도 및 안식각을 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

[92] [표5]

	제조예	1-1	1-2	1-3
밀도(g/ml)	벌크밀도	0.35	0.52	0.42
	탭밀도	0.51	0.68	0.58
안식각(°)		47.2	40.5	43.4

[93]

[94] 상기 표 5의 결과에 따르면, 건식과립에 비해 습식과립이 안식각이 작아 유동성이 우수하고 밀도가 높은 것으로 나타났다. 따라서 건식과립에 비해 습식과립이 정제로 타정하기 위한 공정에서 피더에 충전 시 생산성이 우수하고 질량편차가 낮은 정제를 제조할 수 있는 것으로 나타났다. 그러나, 정제 생산 시 우수한 생산성 확보를 위한 안식각 범위 35~40도에는 미치지 못하는 것으로 나타났다.

[95]

[96] 시험예 2: 과립제조 방법에 따른 과립을 타정한 정제의 용출률 평가

[97] 상기 제조예 1-1 내지 1-3에서 제조된 정제의 용출양상을 평가하기 위하여 하기 방법에 따라 실험하였다. 미국 FDA 권장 용출조건과 동일한 용출시험조건과 동일하게 하였다.

[98] <용출 시험 조건>

[99] 1) 용출 방법 : 대한약전의 용출 제 2법(패들법)

[100] 2) 용출액 : 0.1N 염산 용액, 900ml

[101] 3) 용출기 온도 : 37.5°C

[102] 4) 패들 속도 : 50 rpm

[103] 5) 시험군수 : 6

[104] 6) 검체 채취 시간 : 10분 및 30분

[105] <검체 분석 조건>

[106] 검출기 : 자외선흡광광도계(측정파장 : 260nm)

[107] 셀 길이 : 1 cm

[108] 제조예 1-1 내지 1-3에서 제조된 정제의 용출시험 결과를 하기 표 6에 나타내었다.

[109] [표6]

제조예	10분 용출율 (%)		30분 용출율 (%)	
	평균	표준편차	평균	표준편차
대조제제	93.5	2.1	98.4	0.6
1-1	89.2	3.5	96.5	1.2
1-2	83.1	2.4	96.4	1.0
1-3	92.5	1.8	98.5	0.5

[110] 상기 용출시험 결과에 따르면, 건식과립으로 제조된 정제는 대조제제와 유사한 용출율을 얻을 수는 있었으나, 상기 표 5에 나타난 바와 같이 다소 낮은 과립 밀도로 인해 대량생산 시 정제의 질량편차를 유발할 수 있고 안식각이 높으므로 흐름성이 낮아 생산성이 낮을 우려가 있다.

[111] 습식과립의 경우, 건식과립에 비해 낮은 안식각을 갖기는 하지만, 정제 생산 시 우수한 생산성 확보를 위한 안식각 범위에는 미치지 못하였다. 또한, 습식과립으로 제조된 정제는, 하이스피드믹서에 의한 과립에 비해 유동층 조립기에 의한 과립으로 제조된 정제가 초반 용출율이 높았으며, 건식과립으로 제조된 정제에 비해 두 가지 경우 모두 현저히 증가하기는 하였으나, 대조제제의 10분 용출율에는 미치지 못하는 것으로 나타났다.

[112]

[113] 시험예 3: 결합제 종류 및 양에 따라 제조된 과립의 물성 측정

[114] 상기 제조예 2 내지 4의 과립의 물성 비교를 위하여 밀도 및 안식각을 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 7에 나타내었다.

[115] [표7]

	제조예	2-1	2-2	2-3	3-1	3-2	3-3	4-1	4-2	4-3
밀도(g/ml)	Bulk	0.45	0.51	0.55	0.58	0.58	0.61	0.48	0.52	0.54
	Tapped	0.62	0.65	0.69	0.69	0.72	0.73	0.66	0.68	0.70
안식각(°)		40.4	38.6	36.1	35.5	34.7	34.4	39.2	38.3	36.5

[116]

[117] 시험예 4: 결합제 종류 및 양에 따라 제조된 과립의 정제에 대한 용출률 평가

[118] 상기 제조예 2 내지 4에서 제조된 9 가지 정제의 용출양상을 평가하기 위하여 상기 시험예 2와 동일한 시험방법에 따라 용출시험을 수행하였다.

[119] 제조예 2 내지 4에서 제조된 정제의 용출시험 결과를 하기 표 8에 나타내었다.

[120] [표8]

제조예	10분 용출율 (%)		30분 용출율 (%)	
	평균	표준편차	평균	표준편차
대조제제	93.5	2.1	98.4	0.6
2-1	81.8	2.8	95.4	1.2
2-2	78.6	2.4	95.5	1.6
2-3	71.5	3.5	94.6	1.5
3-1	62.0	1.8	90.5	1.8
3-2	58.5	2.6	92.2	0.5
3-3	52.4	2.1	85.4	0.6
4-1	82.8	0.9	92.5	2.0
4-2	76.6	1.6	93.6	1.8
4-3	75.4	2.7	89.3	1.6

[121] 상기 표 7의 밀도 및 안식각 시험결과에 따르면, 제조예 2 내지 4에서 사용한 3 가지 결합제를 각각 사용하여 습식과립을 제조 시 과립이 높은 밀도를 나타내어 정제를 제조시 질량편차가 낮을 것으로 예상되며, 약 35~40도의 안식각을 나타내어 흐름성이 높아 생산성에 있어서 유리할 것으로 나타났다. 이는 결합제의 결합력이 우수하여 상대적으로 높은 밀도의 과립이 제조되면서 우수한 흐름성을 보이는 것으로 여겨진다.

[122] 그러나, 상기 표 8의 용출시험 결과에 따르면, 제조예 2 내지 4에서 사용된 결합제 모두의 경우가 정제의 활성성분 용출을 저하시키는 것으로 나타났으며, 9 가지 정제 모두 10분 용출율 및 30분 용출율에서 대조제제(10분 용출율: 약 90% 이상, 30분 용출율: 약 95 이상)에 현저히 미치지 못하는 결과를 보였다.

[123]

[124] 시험예 5: 폴리비닐피롤리돈을 포함한 습식과립의 물성 측정

[125] 실시예 1-4에서 제조된 12가지 과립의 물성 비교를 위하여 밀도 및 안식각을 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 9에 나타내었다.

[126] [표9]

	실시 예	1-1	1-2	1-3	2-1	2-2	2-3	3-1	3-2	3-3	4-1	4-2	4-3
밀도(g/l)	벌크 밀도	0.45	0.48	0.50	0.50	0.52	0.58	0.52	0.54	0.59	0.56	0.58	0.60
	탭밀 도	0.58	0.59	0.64	0.63	0.65	0.68	0.65	0.65	0.68	0.69	0.72	0.71
안식각(°)		40.4	38.7	37.8	38.0	39.2	36.5	36.6	34.4	34.8	35.5	35.8	34.9

[127]

[128] 시험예 6: 폴리비닐피롤리돈을 포함한 습식과립을 타정한 정제의 용출률 평가[129] 상기 실시예 1 내지 4에서 제조된 12가지 정제의 용출양상을 평가하기 위하여
상기 시험예 2와 동일한 시험방법에 따라 용출시험을 수행하였다.

[130] 실시예 1 내지 4에서 제조된 정제의 용출시험 결과를 하기 표 10에 나타내었다.

[131] [표10]

실시예	10분 용출율 (%)		30분 용출율 (%)	
	평균	표준편차	평균	표준편차
대조제제	93.5	2.1	98.4	0.6
1-1	92.6	3.2	99.1	1.2
1-2	94.2	3.0	98.5	1.0
1-3	90.2	2.6	98.2	0.8
2-1	92.5	1.8	98.4	0.4
2-2	90.4	2.6	97.5	0.6
2-3	87.8	2.7	95.2	1.2
3-1	81.7	2.1	92.5	1.6
3-2	78.4	1.6	90.4	0.5
3-3	72.6	1.9	88.8	1.5
4-1	50.5	3.1	80.5	2.6
4-2	46.5	3.5	81.4	3.5
4-3	43.4	3.8	79.8	2.4

[132] 상기 표 9의 밀도 및 안식각 시험결과에 따르면, 실시예 1-4에서 사용한 다양한
분자량의 폴리비닐피롤리돈을 각각 사용하여 습식과립을 제조 시 과립이 높은
밀도를 나타내어 정제를 제조시 질량편차가 낮을 것으로 예상되며, 약

35~40도의 안식각을 나타내어 흐름성이 높아 고형제 제조 시 생산성에 있어서 유리할 것으로 나타났다.

[133] 상기 표 10의 용출시험 결과에 따르면, 다른 결합제를 사용한 제조예 2 내지 4와는 달리 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 사용한 실시예 1 및 2의 경우는 대조제제와 동등 이상의 10분 용출율 및 30분 용출율을 갖는 것으로 나타났다.

[134] 특히, 분자량이 약 30,000 내지 50,000의 폴리비닐피롤리돈(실시예 1-2)은 대조제제와 동등 이상의 10분 용출율 및 30분 용출율을 갖는 것으로 나타난데 반해, 분자량이 약 400,000 이상의 폴리비닐피롤리돈은 대조제제의 10분 용출율 및 30분 용출율에 미치지 못하는 것으로 나타났다.

[135] 또한, 분자량이 약 30,000 내지 50,000의 폴리비닐피롤리돈을 사용한 경우(실시예 1-2), 대조제제와 동등 이상의 10분 용출율 및 30분 용출율을 나타낼 수 있는 폴리비닐피롤리돈의 양이 분자량에 따라 달라질 수 있는 것으로 나타났다. 분자량이 약 30,000인 폴리비닐피롤리돈을 사용한 실시예 1의 경우는 정제 전체 중량의 약 1~5 중량%를 사용한 경우 모두 대조제제와 동등 이상의 용출율(10분 용출율: 약 90% 이상, 30분 용출율: 약 95% 이상)을 나타내었으나, 분자량이 약 50,000인 폴리비닐피롤리돈을 사용한 실시예 2의 경우는 정제 전체 중량의 약 1~3 중량%를 사용한 경우 대조제제와 동등 이상의 용출율을 나타내었다.

[136]

[137] 시험예 7: 후혼합 시 투입되는 붕해제 양에 따른 습식과립의 물성 측정

[138] 상기 실시예 5에서 제조된 4 가지 과립의 물성 비교를 위하여 밀도 및 안식각을 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 11에 나타내었다.

[139] [표11]

	실시예	5-1	5-2	5-3	5-4
밀도(g/ml)	벌크밀도	0.51	0.52	0.50	0.45
	탭밀도	0.66	0.65	0.65	0.64
안식각(°)		34.5	36.6	38.0	39.0

[140]

[141] 시험예 8: 후혼합 시 투입되는 붕해제 양에 따른 습식과립을 타정한 정제의 용출률 평가

[142] 상기 실시예 5에서 제조된 4가지 정제의 용출양상을 평가하기 위하여 상기 시험예 2와 동일한 시험방법에 따라 용출시험을 수행하였다.

[143] 실시예 5에서 제조된 정제의 용출시험 결과를 하기 표 12에 나타내었다.

[144] [표12]

실시예	10분 용출율 (%)		30분 용출율 (%)	
	평균	표준편차	평균	표준편차
대조제제	93.5	2.1	98.4	0.6
5-1	82.7	2.5	90.3	1.2
5-2	81.7	2.1	92.5	1.6
5-3	84.3	3.2	87.4	1.9
5-4	83.5	2.7	89.6	2.6

[145] 실시예 3-1과 동일한 조성으로(MW가 400,000인 폴리비닐피롤리돈을 결합제로서 2mg 사용) 습식과립을 제조 후 후혼합에 투입되는 붕해제(크로스포비돈)의 양에 따른 시험 결과인 표 11 및 표 12의 결과에 따르면, 실시예 5는 후혼합에 투입되는 붕해제의 양이 증가할수록 과립의 밀도는 실시예 3-1에 비해 작아지는 것으로 나타났으며(미분의 증가), 이는 안식각을 크게 하여 생산성을 저하시키는 부작용을 초래할 수 있다.

[146] 용출율 측면에서는, 실시예 5가 실시예 3-1에 비해 10분 용출율의 다소 미미한 개선이 있었을 뿐이며, 실시예 5 모두는 대조제제의 용출율에 미치지 못하는 것으로 확인되었다. 따라서, 일반적으로 활성성분의 용출증가에 사용되는 붕해제를 증량시켜도 테노포비어 디소프록실의 용출율을 유의적으로 개선시키지는 못하는 것으로 나타났다. 따라서, 테노포비어 디소프록실 습식과립 함유 고형제제의 용출율 개선을 위해서는 붕해제보다 결합제의 선택이 더 중요한 것으로 나타났다.

[147]

[148] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로, 상기 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 활성성분으로서 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 습식과립을 포함하는 경구용 고형제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 폴리비닐피롤리돈은 분자량이 약 30,000 내지 50,000인 폴리비닐피롤리돈인 것인 고형제제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 폴리비닐피롤리돈은 고형제제 총량을 기준으로 약 1 내지 5 중량%의 양으로 포함되는 것인 고형제제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 폴리비닐피롤리돈은 분자량이 약 30,000 이상 50,000 미만이고, 고형제제 총량을 기준으로 약 1 내지 5 중량%의 양으로 포함되는 것인 고형제제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 습식 과립은 배치당 과립기준 약 20 kg 이상의 대량생산으로 제조되는 것인 고형제제.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 고형제제는 과립제, 건조시럽제, 펠렛, 캡슐제, 또는 정제인 것인 고형제제.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함하는 것인 고형제제.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 고형제제 총량을 기준으로 상기 희석제가 약 20 내지 80 중량%, 상기 결합제가 약 1 내지 5 중량%, 상기 붕해제가 약 1 내지 30 중량%, 또는 상기 활택제가 약 0.5 내지 5 중량%의 양으로 포함되는 것인 고형제제.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 습식과립은 유동층 조립기에 의해 제조된 것인 고형제제.
- [청구항 10] 제 1 항에 있어서, 상기 고형제제를 0.1 N 염산용액 중에서 대한약전의 용출 제2법에 따라 50 rpm의 패들 회전속도로 용출 시험 시, 10분에 약 90% 이상, 30분에 약 95% 이상의 테노포비어 디소프록실의 용출률을 나타내는 것인 고형제제.
- [청구항 11] 제1항에 있어서, HIV-1 또는 만성 B형 간염 치료용인 것인 고형제제.
- [청구항 12] 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 습식과립을 제조하는 제립 단계;
상기 제립된 습식과립 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 혼합물을 제조하는 후혼합 단계; 및
선택적으로, 상기 혼합물을 제제화하는 단계를 포함하며,
상기 제립 단계에서 결합제로서 폴리비닐피롤리돈을 부가하는 것인,
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 경구용 고형제제의 제조방법.

[청구항 13] 제12항에 있어서, 상기 제립 단계는 유동층 조립기를 이용하여 제립하는 것인 제조방법.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/001349**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***A61K 9/20(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 31/675(2006.01)i, B01J 2/00(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 9/20; C07D 473/34; A61K 31/52; A61K 31/7068; A61K 31/675; A61K 9/24; A61K 9/00; B01J 2/00

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: tenofovir disoproxil, polyvinylpyrrolidone, wet granulation, solid formulation, HIV-1, chronic hepatitis B

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015-085976 A1 (ZENTIVA, K. S.) 18 June 2015 See pages 1, 3 and example 1.	1,3,5-13
Y		2,4
Y	DANJO, K. et al., Influence of the Molecular Weight of Binding Agents on the Physical Properties of Granules and Tablets, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1994, vol. 42, no. 10, pages 2121-2125 See page 2125 and table 1.	2,4
A	KR 10-2016-0003532 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 11 January 2016 See the entire document.	1-13
A	WO 2009-106954 A1 (AUROBINDO PHARMA. LIMITED) 03 September 2009 See the entire document.	1-13
A	WO 2015-155673 A1 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 15 October 2015 See the entire document.	1-13



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

17 MAY 2017 (17.05.2017)

Date of mailing of the international search report

17 MAY 2017 (17.05.2017)

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. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/001349

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2015-085976 A1	18/06/2015	CZ 20130985 A3	17/06/2015
KR 10-2016-0003532 A	11/01/2016	KR 10-2016-0125337 A	31/10/2016
		WO 2016-003194 A1	07/01/2016
WO 2009-106954 A1	03/09/2009	NONE	
WO 2015-155673 A1	15/10/2015	AU 2015-245217 A1	13/10/2016
		CA 2942877 A1	15/10/2015
		EP 3129009 A1	15/02/2017
		TW 201622731 A	01/07/2016

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/20(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 31/675(2006.01)i, B01J 2/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/20; C07D 473/34; A61K 31/52; A61K 31/7068; A61K 31/675; A61K 9/24; A61K 9/00; B01J 2/00

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: 테노포비어 디소프록실, 폴리비닐피로리돈, 습식과립, 고형제제, HIV-1, 만성 B형 간염

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2015-085976 A1 (ZENTIVA, K.S.) 2015.06.18 페이지 1, 3 및 실시예 1 참조.	1,3,5-13
Y		2,4
Y	DANJO, K. 등, Influence of the molecular weight of binding agents on the physical properties of granules and tablets, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1994, 42권, 10호, 페이지 2121-2125 페이지 2125 및 표 1 참조.	2,4
A	KR 10-2016-0003532 A (한미약품 주식회사) 2016.01.11 전체 문헌 참조.	1-13
A	WO 2009-106954 A1 (AUROBINDO PHARMA LIMITED) 2009.09.03 전체 문헌 참조.	1-13
A	WO 2015-155673 A1 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD) 2015.10.15 전체 문헌 참조.	1-13

☐ 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

2017년 05월 17일 (17.05.2017)

국제조사보고서 발송일

2017년 05월 17일 (17.05.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

박정민

전화번호 +82-42-481-3516



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2015-085976 A1	2015/06/18	CZ 20130985 A3	2015/06/17
KR 10-2016-0003532 A	2016/01/11	KR 10-2016-0125337 A WO 2016-003194 A1	2016/10/31 2016/01/07
WO 2009-106954 A1	2009/09/03	없음	
WO 2015-155673 A1	2015/10/15	AU 2015-245217 A1 CA 2942877 A1 EP 3129009 A1 TW 201622731 A	2016/10/13 2015/10/15 2017/02/15 2016/07/01