(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0021510
(43) 공개일자 2015년03월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *A61K 31/513* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7033935
(22) 출원일자(국제) 2013년05월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년12월02일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2013/000193
(87) 국제공개번호 WO 2013/164559
국제공개일자 2013년11월07일
(30) 우선권주장
1380/MUM/2012 2012년05월03일 인도(IN)
2590/MUM/2012 2012년09월06일 인도(IN)

(71) 출원인
시플라 리미티드
인도 뭄바이 400 013 로워 파렐 간파트라오 카담 마르그 페닌슐라 비지니스 파크 시플라 하우스
(72) 발명자
푸란다레 쉬리니바스 마드후카르
인도 마하라쉬트라 뭄바이 400 031 와달라 오퍼짓 쟈네쉬와르 비드얄라야 오퍼짓 알.에이. 키드와이 로드 나페롤 타워즈 비/25
말호트라 지나
인도 마하라쉬트라 뭄바이 400 010 마즈가온 오퍼짓 마즈가온 포스트 오피스 앤더슨 하우스 4
(74) 대리인
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 **항레트로바이러스 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 하나 이상의 항레트로바이러스 약물을 포함한 약학적 고체 경구 스프링클 조성물, 이를 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명은 특히 HIV 감염, AIDS 관련 복합체, 또는 AIDS를 특히 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1

복수의 입자를 포함하는 약학적 고체 경구 스프링클 조성물로서, 상기 복수의 입자는 제1 항레트로바이러스 약물 및 제2 항레트로바이러스 약물 및 하나 이상의 중합체를 포함하고, 상기 제1 항레트로바이러스 약물은 리토나비르를 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 리토나비르는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허용가능한 수화물, 그의 약학적으로 허용가능한 에스테르, 그의 약학적으로 허용가능한 거울상이성질체, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체, 그의 약학적으로 허용가능한 전구약물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 복합체로 제공되는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 리토나비르는 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물로 제공되는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 4

청구항 1, 2 또는 3에 있어서, 상기 리토나비르는 그의 에탄올레이트 용매화물, 포름아미드 용매화물 또는 부분적으로 탈용매화된(partially desolvated) 포름아미드 용매화물로 제공되는 것인 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 5

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 항레트로바이러스 약물은 프로테아제 억제제; 뉴클레오시드 역전사효소 억제제; 뉴클레오티드 역전사효소 억제제; 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제; 인테그라제 억제제; 성숙 억제제(maturation inhibitor); 또는 그의 조합을 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 프로테아제 억제제는 사퀴나비르(saquinavir); 넬피나비르(nelfinavir); 암프레나비르(amprenavir); 로피나비르, 인디나비르; 넬피나비르; 아타자나비르; 라시나비르; 팔리나비르; 티르프라나비르; 포스암프레나비르; 다루나비르 또는 그의 조합을 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프클링 조성물.

청구항 7

청구항 5 또는 6에 있어서, 상기 뉴클레오시드 역전사효소 억제제는 지도부딘; 디다노신; 스타부딘; 라미부딘; 아바카비르; 아데포비르; 로부카비르; 엔테카비르; 아프리시타빈; 엠트리시타빈; 잘시타빈; 텍셀부시타빈; 알로부딘; 암독소비르; 엘부시타빈; 포스파지드; 라시비르; 스탐피딘; 또는 그의 조합을 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 8

청구항 5, 6 또는 7에 있어서, 상기 뉴클레오티드 역전사효소 억제제는 테노포비르 및/또는 아데포비르를 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 9

청구항 5, 6, 7 또는 8에 있어서, 상기 비-뉴클레오티드 역전사효소 억제제는 네비라핀; 릴피베린; 델라비리딘; 에파비렌즈; 에트라비린; 또는 그의 조합을 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 10

청구항 5 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인테그라제 억제제는 랄테그라비르 및/또는 엘비테그라비르를 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 11

청구항 6 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사퀴나비르; 넬피나비르; 암프레나비르; 로피나비르, 인디나비르; 넬피나비르; 아타자나비르; 라시나비르; 팔리나비르; 티르프라나비르; 포스암프레나비르; 다루나비르; 지도부딘; 디다노신; 스타부딘; 라미부딘; 아바카비르; 아데포비르; 로부카비르; 엔테카비르; 아프리시타빈; 엠트리시타빈; 잘시타빈; 텍셀부시타빈; 알로부딘; 암독소비르; 엘부시타빈; 포스파지드; 라시비르; 스탐피딘; 테노포비르; 아데포비르; 네비라핀; 릴피베린; 델라비리딘; 에파비렌즈; 에트라비린; 랄테그라비르 또는 엘비테그라비르는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 수화물, 약학적으로 허용가능한 에스테르, 약학적으로 허용가능한 거울상이성질체, 약학적으로 허용가능한 유도체, 약학적으로 허용가능한 다형체, 약학적으로 허용가능한 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 복합체로 제공되는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 12

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 항레트로바이러스 약물은 로피나비르를 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 13

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 리토나비르 및 로피나비르를 포함하는, 노인 환자용인 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 14

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 리토나비르 및 로피나비르를 포함하는, 소아 환자용인 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 15

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 리토나비르를 약 10 mg 내지 약 200 mg의 양으로 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 16

청구항 12 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, 로피나비르를 약 40 mg 내지 약 800 mg의 양으로 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 17

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 입자는 상기 제1 항레트로바이러스 약물, 상기 제2 항레트로바이러스 약물 및 상기 하나 이상의 중합체를 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 18

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항레트로바이러스 약물 및 상기 제2 항레트로바이러스 약물은 별개의 입자에 배치되는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 19

청구항 17에 있어서, 상기 하나 이상의 중합체는 상기 제1 항레트로바이러스 약물을 포함하는 입자에 배치되는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 20

청구항 17 또는 18에 있어서, 상기 하나 이상의 중합체는 상기 제2 항레트로바이러스 약물을 포함하는 입자에 배치되는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 21

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 중합체는 수불용성 중합체를 포함하는 것인 약학적

고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 상기 수불용성 중합체는 아크릴 공중합체; 폴리비닐아세테이트; 셀룰로스 유도체, 예를 들면 에틸셀룰로스 또는 셀룰로스 아세테이트; 또는 그의 조합을 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물,

청구항 23

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 중합체는 수용성 중합체를 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 수용성 중합체는 코포비돈; N-비닐 피롤리딘 또는 N-비닐 피롤리돈과 같은, N-비닐 락탐의 동종중합체; N-비닐 피롤리딘 또는 N-비닐 피롤리돈과 같은, N-비닐 락탐을 포함하는 공중합체; 폴리비닐피롤리돈 (PVP); PVP와 비닐 아세테이트의 공중합체; N-비닐 피롤리돈과 비닐 아세테이트 또는 비닐 프로피오네이트의 공중합체; 셀룰로스 에스테르; 셀룰로스 에테르; 폴리에틸렌 옥시드, 폴리프로필렌 옥시드, 또는 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 공중합체와 같은, 고분자량 폴리알킬렌 옥시드; 또는 그의 조합을 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 25

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 중합체는 수팽윤성 중합체를 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 수팽윤성 중합체는 폴리에틸렌 옥시드; 폴리 (히드록시 알킬 메타크릴레이트); 저 아세탈 잔기(low acetal residue)를 갖고 글리옥살, 포름알데히드 또는 글루타르알데히드로 가교된 폴리 (비닐) 알코올; 메틸 셀룰로스, 가교된 아가 및 카르복시메틸 셀룰로스의 혼합물; 산성 카르복시 중합체; 폴리아크릴아미드; 가교된 수팽윤성 인덴-말레산 무수물 중합체; 폴리아크릴산; 전분 융합 공중합체(starch graft copolymer); 디에스테르 가교 폴리글루칸 (diester cross-linked polyglucan)과 같은, 축합 글루코스 단위 (condensed glucose unit)를 포함하는 아크릴레이트 중합체 폴리사카라이드,; 이온 교환 수지; 소듐 전분 글리콜레이트; 크로스카르멜로스 소듐, 또는 그의 조합을 포함하는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 27

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 중량 기준으로 약 1:1 내지 약 1:6 중량 기준의 범위로 상기 리토나비르와 상기 제2 항레트로바이러스 약물 대 중합체의 비율을 갖는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 28

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 맛 차폐 특성(taste-masking property)을 갖는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 29

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 입자는 분말, 재구성(reconstitution)용 분말, 펠렛(pellet), 비드, 소형-정제(mini-tablet), 필름코팅정, 필름코팅정 MUPS, 경구 붕해 MUPS, 환제, 마이크로-펠렛, 소형 정제 단위(small tablet unit), MUPS, 붕해 정제, 분산성(dispersible tablet) 정제, 캡슐, 과립, 발포성 과립, 사쉐 또는 그의 조합을 포함하는 투여 형태로 제공되는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 30

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 가소제, 충전제 또는 희석제; 계면활성제; 용해도 증강제; 붕해제; 결합제; 활택제; 비이온성 용해제; 활주제; 또는 그의 조합을 포함하는 하나 이상의 부형제를 더 포함하는 것인

약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 31

리토나비르 및 로피나비르; 및 수용성 중합체; 수팽윤성 중합체; 수불용성 중합체; 또는 그의 조합을 포함하는 하나 이상의 중합체를 포함하는 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 32

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 입자에 필름 코트가 제공되거나; 필름 코트 및 상기 필름 코트의 외부의 실 코트(seal coat)가 제공되거나; 또는 실 코트 및 상기 실 코트의 외부의 필름 코트가 제공되는 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 33

청구항 1 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 입자는 코팅되지 않은 것인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 34

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 따른 약학적 고체 경구 스프링클 조성물을 포함하는 키트로서, 상기 키트는 투여를 위한 설명서를 포함하는 것인 키트.

청구항 35

제1 항레트로바이러스 약물 및 제2 항레트로바이러스 약물을 고온 용융 압출하여 압출물(extrudate)을 형성하는 단계, 그 후 상기 압출물을 복수의 입자으로 제형화하는 단계, 및 상기 복수의 입자를 조합하여 고체 경구 조성물을 제공하는 단계를 포함하는, 청구항 1 내지 33 중 어느 한 항에 따른 약학적 고체 경구 스프링클 조성물을 제조하는 방법.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 제1 항레트로바이러스 약물 및 제2 항레트로바이러스 약물은 상기 고온 용융 압출(hot melt extrusion) 단계 이전에, 하나 이상의 중합체와 혼합되는 것인 방법.

청구항 37

청구항 35 내지 36에 있어서, 상기 제1 항레트로바이러스 약물 및 제2 항레트로바이러스 약물 및 선택적으로 하나 이상의 부형제의 실질적으로 균일한 용융물을 제조하는 단계, 상기 용융물을 압출하는 단계, 및 상기 용융물이 응고될 때까지 상기 용융물을 냉각시키는 단계를 포함하고, 상기 용융물은 바람직하게 실질적으로 50℃ 내지 실질적으로 200℃의 온도에서 형성되고, 상기 냉각된 압출 용융물은 바람직하게 상기 복수의 입자로 가공되는 것인 방법.

청구항 38

청구항 35, 36 또는 37에 있어서, 상기 제1 항레트로바이러스 약물 및 제2 항레트로바이러스 약물, 하나 이상의 중합체, 및 선택적으로 하나 이상의 부형제를 가공하여 분말 블렌드를 형성하고, 이를 압출기의 가열된 배럴을 통해 이동시켜, 상기 분말 블렌드를 용융시키고, 용융된 용액 산물을 형성하고, 이를 냉각하여 압출물을 형성하는 것인 방법.

청구항 39

복수의 입자를 포함하는 스프링클 제형인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물을 제조하는 방법으로서, 상기 복수의 입자는 제1 항레트로바이러스 약물 및 제2 항레트로바이러스 약물을 포함하고, 상기 제1 항레트로바이러스 약물은 리토나비르를 포함하고, 상기 방법은

(a) 정제수 중에 하나 이상의 용해도 증강도 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 각각의 약물과 함께 용융 과립화(melt granulating)하여 과립 재료(granulated material)를 형성하는 단계;

(b) 상기 과립 재료를 체질하는(sieving) 단계;

(c) 체질된 과립 재료를 건조하여 건조 과립을 형성하는 단계;

(d) 상기 건조 과립을 하나 이상의 활택제 및 하나 이상의 제2 약학적으로 허용가능한 부형제로 활택시키는 단계; 및

(e) 선택적으로 상기 활택된 건조 과립을 추가 가공하여 상기 투여 제형을 제공하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 40

청구항 1 내지 33 중 어느 한 항에 따른 약학적 고체 경구 스프링클 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의해 HIV 감염 또는 AIDS를 치료하는 방법.

청구항 41

HIV 감염 또는 AIDS의 치료에 사용하기 위한, 청구항 1 내지 33 중 어느 한 항에 따른 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 42

HIV 감염 또는 AIDS의 치료를 위한 약제의 제조에서의 청구항 1 내지 33 중 어느 한 항에 따른 약학적 고체 경구 조성물의 용도.

청구항 43

실시예 중 하나와 관련하여, 본 명세서에 실질적으로 기재된 약학적 고체 경구 스프링클 조성물.

청구항 44

실시예 중 하나와 관련하여, 본 명세서에 실질적으로 기재된 약학적 고체 경구 스프링클 조성물을 제조하는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 하나 이상의 항레트로바이러스 약물, 예를 들면 리토나비르을 포함하는 약학적 고체 경구 스프링클 조성물, 그의 제조 방법, 및 상기 레트로바이러스, 특히 후천성 면역 결핍증 또는 HIV 감염에 의해 유발된 질환의 치료용 조성물의 용도에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 하나 이상의 항레트로바이러스 약물, 예를 들면 리토나비르를 포함하는 스프링클 제형에 관한 것이다.

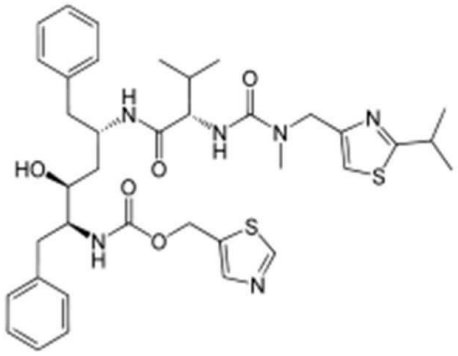
배 경 기 술

[0002] 후천성 면역 결핍증 (AIDS)은 신체의 면역계의 점진적인 고장, 및 중추신경계 및 말초 신경계의 점진적인 악화를 유발한다. 2 개의 별개의 레트로바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 1형 (HIV-1) 또는 2형 (HIV-2)은 병인으로 면역억제성 질환, 후천성 면역 결핍증 (AIDS)과 관련된다. HIV 혈청 반응 양성의 개체는 초기에 증상이 없으나 통상적으로 AIDS 관련 복합증 (ARC) 및 뒤이어 AIDS이 발병한다. 발병된 개체는 이들을 약화시키고 결국 치명적인 기회감염(fatal opportunistic infection)되게 만드는, 심각한 면역 억제를 보인다. 레트로바이러스 복제는 보통 폴리프로테인의 전사후 가공(post-translational processing)을 특징으로 한다. 이 가공은 바이러스성으로 코딩된 HIV 프로테아제 효소에 의해 달성된다. 이는 감염성 바이러스의 형성 및 기능을 후속적으로 보조할 성숙한(mature) 폴리펩티드를 생산한다. 이 분자 가공이 억압되면, HIV의 정상 생산이 종료된다. 따라서, HIV 프로테아제의 억제제는 항-HIV 바이러스제로서 기능할 수 있다.

[0003] HIV 프로테아제 억제제를 포함한 다양한 조성물 및 이를 제조하는 방법이 존재한다.

[0004] 리토나비르는 화학적으로

[0005] 1,3-티아졸-5-일메틸 N-[(2S,3S,5S)-3-히드록시-5-[(2S)-3-메틸-2-{[메틸({[2-(프로판-2-일)-1,3-티아졸-4-일]메틸})카르바모일]아미노}부탄아미도]-1,6-디페닐헥산-2-일]카르바메이트로 명명되고 하기 구조를 갖는다.



[0006]

[0007] 리토나비르는 인간 면역결핍 바이러스 1형 (HIV-1)에 대하여 활성을 갖는 프로테아제 억제제이다. 프로테아제 억제제는 프로테아제라고 불리는 HIV의 부분을 차단한다. HIV-1 프로테아제는 바이러스 폴리프로테인(polyprotein) 전구체를 감염성 HIV-1에서 발견되는 개별 기능적 단백질로의 단백질가수분해(proteolytic cleavage)를 위해 요구되는 효소이다. 리토나비르는 프로테아제 활성 부위에 결합하고 효소의 활성을 억제한다. 상기 억제는 바이러스 폴리 단백질의 절단을 막아 미성숙한 비-감염성 바이러스 입자(immature non-infectious viral particle)의 형성을 초래한다. 리토나비르의 바람직한 투여량은 10 내지 200 mg이다. 또한, 프로테아제 억제제는 통상적으로 하나 이상의 기타 항-HIV 약물과 조합으로 사용된다. 리토나비르는 로피나비르와 조합되어 광범위하게 주어진다. 리토나비르는 미국 및 유럽에서 상표 NORVIR ® 하에 상업적으로 입수가능한 정제 및 경구 용액이다.

[0008] 리토나비르 및 그의 염은 처음 미국 특허 제5541206호에 기재되었다. 상기 특허는 리토나비르의 구조 및 그의 제조 방법을 기재한다. 또한 이는 리토나비르를 포함한 약학적 조성물 및 조성물 제조 방법을 기재한다. 기재된 조성물은 통상적인 비독성 약학적으로 허용가능한, 담체, 아주반트, 및 비히클(vehicle)을 포함한 투여 단위 제형으로, 경구로, 비경구로, 설하로, 흡입 분무에 의해, 직장으로(rectally), 또는 국소로 투여된다. 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 그러나, 상기 특허는 리토나비르의 맛 차폐된 조성물을 개시하지 않는다.

[0009] 로피나비르 및 그의 염이 미국 특허 제5914332호에 처음 기재된다. 상기 특허는 로피나비르의 구조 및 그의 제조를 위한 방법을 기재한다. 또한 이는 로피나비르를 포함하는 약학적 조성물을 기재한다. 상기 특허는 또한 연질 탄성 겔라틴 캡슐 (soft elastic gelatin capsule, SEC) 또는 경질 겔라틴 캡슐로서 바람직한 투여 형태를 기재한다. 로피나비르와 리토나비르의 조합, 및 조합으로 HIV 또는 AIDS의 치료의 억제하기 위한 용도가 또한 상기 특허에 기재된다. 로피나비르와 함께 병용-투여하는 리토나비르는 로피나비르의 약물동태학(pharmacokinetics) (즉, 반감기(half-life) 증가, 최고 혈장 농도까지의 시간 증가, 혈액 수준(blood level) 증가)의 개선을 유발한다. 그러나, 노인 및 소아와 같은 특정 환자 집단의 경우, 제안된 투여 형태는 이들 환자 집단이 더 큰 크기의 정제 또는 캡슐을 삼키는데 어려움을 겪어, 열등한 환자 준수 (patient compliance)를 초래할 수 있는 우려가 될 수 있다.

[0010] WO9822106는 개선된 경구 생체이용률을 갖는 HIV 프로테아제의 억제제인 화합물의 액체 약학적 조성물을 기재한다. 이 특허출원은, 특히, (a) HIV 프로테아제 억제제, (b) 약학적으로 허용가능한 유기 용매 및, 선택적으로, (c) 계면활성제를 포함하는, 용액의 형태인 조성물을 기재한다. 또한 이는 상기 조성물이 선택적으로 경질 겔라틴 캡슐 또는 연질 탄선 캡슐 (SEC)에 캡슐화될 수 있다는 것을 기재하였다. 바람직한 HIV 프로테아제 억제제는 로피나비르/리토나비르 조합물이다. 상기 방법은 복합체 제조 방법을 포함한다. 그러나, 상기 특허는 리토나비르의 맛 차폐된 스프링클 조성물을 개시하지 않는다.

[0011] WO02096395는 연질 탄성 캡슐 및 상기 연질 탄성 캡슐에 포함된 HIV 프로테아제 억제 화합물에 관한 것이다. 이 특허출원은 약학적 작용제(pharmaceutical agent)를 포함하는 충전물질(fill); 알코올; 지방산; 및 겔라틴 및 가소제(plasticizing agent)를 포함하는 쉘(shell)을 갖는 연질 탄성 캡슐을 기재한다. 겔라틴과 양립할 수 있는 부형제/담체의 제한된 선택이 존재한다는 것은 해당 기술분야에서 잘 알려져 있다. 일반적으로, 캡슐은 가교 문제점을 갖고, 이들 문제점을 극복하기 위해, 시트르산, 글리신과 같은 충전제 및 안정화제가 혼입될 필요가 있다. 그러나, 상기 특허는 리토나비르의 맛 차폐된 조성물을 개시하지 않는다.

[0012] WO2008017867는 수불용성 중합체와 함께, 로피나비르 및 리토나비르와 같은 하나 이상의 항레트로바이러스 약물

을 포함하는 고체 경구 조성물에 관한 것이다. 그러나, 특정 제형은 노인 및 소아와 같은 특정 환자 집단을 위한 투여 형태에 대하여 조용(silent)하다.

[0013] WO95/07696는 리토나비르에 대한 캡슐화된(encapsulated) 고체 또는 반-고체 투여 형태를 개시한다. 그러나, 상기 특허는 리토나비르의 맛 차폐된 조성물을 개시하지 않는다.

[0014] 대부분의 치료제의 경우, 전신 효과를 초래하기 위해, 경구 경로가 투여의 기타 경로에 비하여, 여러 장점 및 높은 환자 준수 때문에, 여전히 투여의 바람직한 방식을 차지한다. 정제 및 경질 젤라틴 캡슐은 여전히 현재 이용가능한 약물 전달계의 주요 부분이 된다. 그러나, 노인들, 아이들, 및 정신적으로 지체되거나, 비협조적이거나(uncooperative), 메스껍거나(nauseated), 또는 감소된 액체-섭취/식이(diet)인 환자는 정제 및 경질 젤라틴 캡슐과 같은 투여 형태를 삼키는데 어려움을 갖는다. 또한, 여행하거나 물에 거의 접근이 없는 이들도 유사하게 영향을 받는다.

[0015] 또한, 약물 투여의 경로, 외관, 색상, 맛, 정제 크기 및 투여 요법(dosing regimen)은 환자 준수를 지배하는 가장 중요한 파라미터이다.

[0016] 환자 준수(patient compliance)는 HIV 치료의 중요한 양태이다. 환자 준수가 감소하는 경우, 상기 치료의 치료적 효율은 감소하고, 이는 차례로 상기 치료에 대한 내성(resistance)을 증가시킬 수 있다. 개선된 환자 준수를 초래하는 투여 형태는 따라서 상기 치료의 종합적 장기 치료적 효율을 개선시킨다. 환자 준수를 둘러싼 문제(issue)는 HIV와 같은 만성 감염을 포함하는 장기 치료에 대하여 특히 중요하다.

[0017] 구체적으로, 큰 크기 정제는 이의 물리적 특성으로 인해 식도 손상을 초래할 수 있기 때문에, 노인 및 소아 환자는 종종 더 큰 크기의 정제를 삼키는데 어려움을 겪고, 이들이 적절하게 삼켜지지 않는 경우, 이는 열악한 환자 준수를 초래할 수 있다.

[0018] 또한, 허용가능한 기호도(degree of palatability)를 갖는 쓴 약물의 경구 투여는 헬스케어 제공자, 특히 소아 환자를 위한 헬스케어 제공자에 대하여 주요한 쟁점이다. 소아 및 노인 환자의 경우, 불쾌한 맛은 감소된 치료적 효율을 초래하는 불응을 초래하기 때문에 회피되어야 한다.

[0019] 환자는 특히 삼키기 용이하고 쾌적한 맛을 갖거나 맛이 전혀 없는 경구 투여 형태를 특히 선호한다. 불쾌한 맛은 특정 약물과 함께 발견되는 가장 중요한 제형 문제 중 하나 이다. 이는 경구 투여 형태로 제형화되기 위해 요구되는 약물에 대한 분명한 문제점이다. 따라서 쓴 약물의 경구 투여는 환자 준수에 대한 주요 우려이다.

[0020] 또한, 더 환자-친화적이고(patient-friendly) 준수적인(compliant) 투여 형태를 위한 증가된 요구가 있었다. 새로운 약물 분자의 개발 비용은 매우 높기 때문에, 감소된 투여 빈도 및 비용-효과적인(cost-effective) 것과 함께, 증가된 안전 및 효능을 갖는 존재하는 약물에 대한 새로운 약물 투여 형태에 집중하는 노력이 현재 만들어지고 있다.

[0021] 교취제(correctives) 첨가에 의한 감각 차폐(sensory masking), 및 혼입물 화합물 및 전구약물의 제조(preparation)와 같은 화학적 변형에 의한 화학 차폐(chemical masking), 매트릭스(matrix) 사용에 의한 차폐, 및 첨가제의 사용에 의한 물리적 차폐와 같은 여러 맛 차폐 기법 기법이 이용가능하다. 분자의 맛, 및 분자의 제형 및 성능을 개선시키고, 또한 많은 기법이 개발되었다. 이들은 시클로덱스트린을 포함하는 혼입물 복합체 형성, 이온 교환 수지의 사용, 용해도 제한 방법(solubility limiting method), 리포좀 및 복합 에멀젼(multiple emulsion) 등을 포함한다. 그러나 이러한 모든 기법은 복합체 방법 또는 시스템의 사용을 포함하고, 또한, 비싸다.

[0022] 이런 이유로, 의학적 요구를 충족하고, 환자 준수의 문제점을 극복하기 위해, 전술한 요건을 만족하는 적합한 투여 형태를 만들 필요가 남아있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0023] **본 발명의 목적**

[0024] 본 발명의 목적은 통상적인 고체 투여 형태를 삼키는데 어려움을 갖는 아이들 및 기타 환자에 사용하기 위해, 스프링클 제형의 형태로 약학적 고체 경구 조성물을 제공하는 것이다.

[0025] 본 발명의 또 다른 목적은 물과 함께 복용할 필요 없이 투여될 수 있는, 스프링클 제형의 형태로 약학적 고체

경구 조성물을 제공하는 것이다.

[0026] 본 발명의 또 다른 목적은 아이들 및 기타 환자에서 사용하기 위한 최소량을 칭량한, 스프링클 제형의 형태로, 약학적 고체 경구 조성물을 제공하는 것이다.

[0027] 본 발명의 또 다른 목적은 맛 차폐 특성(taste masking property)을 갖고 아이들 및 기타 환자에게 사용하기 위해 보다 우수한 환자 준수를 제공하기 위한, 스프링클 제형의 형태로, 약학적 고체 경구 조성물을 제공하는 것이다.

[0028] 본 발명의 또 다른 목적은 분말, 재구성용 분말 (tablet for reconstitution), 펠렛, 비드, 소형-정제(mini-tablet), 필름코팅정, 필름코팅정 MUPS, 경구 붕해 MUPS (orally disintegrating MUPS), 환제, 마이크로-펠렛, 소형 정제 단위 (small tablet unit), MUPS (multiple unit pellet system), 붕해 정제 (disintegrating tablet), 분산성 정제, 과립, 발포성 과립 (effervescent granule) 및 마이크로스피어 (microsphere)의 형태로, 스프링클 제형인, 약학적 고체 경구 조성물을 제공하는 것이다.

[0029] 본 발명의 또 다른 목적은 제조하기 용이한, 스프링클 제형의 형태로 약학적 고체 경구 조성물을 제공하는 것이다.

[0030] 본 발명의 또 다른 목적은 스프링클 제형의 형태로, 약학적 고체 경구 조성물을 제조하기 위한 방법을 제공하는 것이다.

[0031] 본 발명의 또 다른 목적은 레트로바이러스에 의해 유발된 질환, 특히 후천성 면역 결핍증 또는 HIV 감염을 치료하는 방법을 제공하는 것이고, 상기 방법은 스프링클 제형의 형태로, 상기 약학적 고체 경구 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0032] 본 발명의 또 다른 목적은 후천성 면역 결핍증 또는 HIV 감염의 치료를 위한 약제의 제조 중, 약학적 고체 경구 조성물의 용도를 제공하는 것이고, 상기 약제는 스프링클 제형의 형태이다.

과제의 해결 수단

[0033] **본 발명의 요약**

[0034] 본 발명의 일 양태에 따르면, 하나 이상의 항레트로바이러스 약물을 포함하는, 스프링클 제형의 형태로 약학적 고체 경구 조성물이 제공된다.

[0035] 본 발명의 일 양태에 따르면, 리토나비르를 포함하는, 스프링클 제형의 형태로 약학적 고체 경구 조성물이 제공된다.

[0036] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 하나 이상의 항레트로바이러스 약물 및 하나 이상의 중합체를 포함하는, 스프링클 제형의 형태로 약학적 고체 경구 조성물이 제공된다.

[0037] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 리토나비르 및 하나 이상의 중합체를 포함하는, 스프링클 제형의 형태로 약학적 고체 경구 조성물이 제공된다.

[0038] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 하나 이상의 항레트로바이러스 약물 및 하나 이상의 약학적으로 혀용가능한 부형제를 포함하는, 스프링클 제형의 형태로 약학적 고체 경구 조성물의 제조 방법이 제공된다.

[0039] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 복수의 입자 또는 서브-유닛(sub-unit)을 포함하는 스프링클 제형인 약학적 고체 경구 조성물을 제조하는 방법이 제공되고, 상기 복수의 입자는 하나 이상의 항레트로바이러스 약물, 중합체, 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 하나 이상의 항레트로바이러스 약물을 고온 용융 압출(hot melt extruding)하여 압출물(extrudate)을 형성하는 단계, 그 후 상기 압출물을 복수의 입자 또는 서브-유닛으로 제형화하는(formulating) 단계, 및 상기 복수의 입자 또는 서브-유닛을 조합하여 고체 경구 조성물을 제공하는 단계를 포함한다.

[0040] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 복수의 입자 또는 서브-유닛을 포함하는 스프링클 제형인 약학적 고체 경구 조성물을 제조하는 방법이 제공되고, 상기 복수의 입자는 리토나비르, 중합체 및 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 리토나비르를 고온 용융 압출하여 압출물을 형성하는 단계, 그 후 상기 압출물을 상기 복수의 입자 또는 서브-유닛으로 제형화하는 단계, 및 상기 복수의 입자 또는 서브-유닛을 조합하여 고체 경구 조성물을 제공하는 단계를 포함한다.

[0041] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면 레트로바이러스에 의해 유발된 질환, 특히 후천성 면역 결핍증 또는 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 하나 이상의 항레트로바이러스 약물을 포함하는, 스프링클 제형의 형태로, 약학적 고체 경구 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0042] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 레트로바이러스에 의해 유발된 질환, 특히 후천성 면역 결핍증 또는 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 리토나비르를 포함하는, 스프링클 제형의 형태로, 약학적 고체 경구 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0043] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 후천성 면역 결핍증 또는 HIV 감염의 치료용 약제의 제조에서의 약학적 고체 경구 조성물의 용도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] **본 발명의 상세한 설명**

[0045] 본 발명의 본 발명자는 하나 이상의 항레트로바이러스 약물, 및 수팽윤성 중합체, 수불용성 중합체, 또는 그의 조합을 포함하는 중합체를 포함하는 약학적 고체 경구 조성물을 개발하였고, 상기 고체 경구 조성물은 스프링클 제형의 형태이고, 이는 노인 및 소아와 같은 특정 환자 집단에 통상적으로 투여될 수 있다.

[0046] 따라서, 상기 약학적 고체 경구 조성물는 하나의 항레트로바이러스 약물, 바람직하게 리토나비르 또는 2개의 항레트로바이러스 약물, 바람직하게 리토나비르 및 로피나비르를 포함할 수 있다.

[0047] 앞서 논의된 바와 같이, 본 발명은 하나 이상의 항레트로바이러스 약물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 고체 경구 조성물에 관한 것이고, 상기 약학적 고체 경구 조성물은 물 또는 기타 적합한 액체가 없이 투여될 수 있다.

[0048] 또한, 상기 약학적 고체 경구 조성물은 한정된 범위, 또는 최소량 내에서 적합한 부형제를 포함하여, 기본적인 최소 중량(bare minimum weight)을 상기 약학적 고체 경구 조성물에 제공하고, 이는 단순한 제조 방법의 사용에 의해 달성될 수 있고 또한 증진된 생체이용률과 함께 맛 차폐 특성을 보인다.

[0049] 엄격한 실험 후 하나 이상의 항레트로바이러스 약물의 쓴맛이 단순하고 비용-효과적인 방법에 의해 차폐되어 맛-차폐된 고체 경구 조성물을 수득할 수 있음을 놀랍게도 확인하였다.

[0050] 노인 및 소아와 같은 특정 환자 집단의 경우, 제안된 투여 형태는 이들 환자 집단이 더 큰 크기의 정제 또는 캡슐을 삼키는데 어려움을 겪어, 열등한 환자 준수 (patient compliance)를 초래할 수 있는 우려가 될 수 있다.

[0051] 본 발명은 또한 노인 및 소아에서 사용하기 위한, 하나 이상의 항레트로바이러스 약물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 고체 경구 스프링클 조성물에 관한 것이다.

[0052] 따라서, 본 발명은 노인 및 소아에서 사용하기 위한, 하나 이상의 항레트로바이러스 약물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 스프링클 제형의 형태인 약학적 고체 경구 스프링클 조성물을 제공한다.

[0053] 또한, 본 발명자는 수용성 중합체, 수팽윤성 중합체, 수불용성 중합체, 또는 그의 조합을 포함하는 중합체와 함께, 하나 이상의 항레트로바이러스 약물, 바람직하게 리토나비르의 고온 용융 압출(hot melt extrusion)을 포함하는 방법에 의하는 경우, 결과적으로 수득된 산물은 약물: 중합체의 중량비가 1:1 내지 1:6인 맛 차폐 특성을 획득하는 것을 확인하였다. 결과적으로 수득된 산물의 놀라운 맛-차폐 특성은 따라서 풍미제(flavouring agent)의 첨가, 이온-교환(ion-exchange)과의 복합화 (complexation), 마이크로캡슐화(microencapsulation), 전구약물 접근법 (prodrug approach), 혼입물 복합화 (inclusion complexation), 복합 에멀젼 기법, 쓴맛 억제제 (bitter inhibitor) 및 필름 및/또는 실(seal) 코팅 제공과 같은 맛 차폐에 사용되는 기타 추가 가공 기법에 대한 요구를 없앤다. 이들 기법은 추가 공정 단계를 포함하고, 통상적으로 조성물에 벌크(bulk)를 제공하기 때문에, 본 발명은 더 간단한 제조 방법 및/또는 최종 약학적 고체 경구 조성물의 감소된 벌크를 가능하게 할 수 있다.

[0054] 본 발명에 따르면, 상기 약학적 고체 경구 조성물은 "스프링클 제형 (sprinkle formulation)"의 형태로 존재할 수 있다. 본 명세서를 통하여 사용된 용어 "스프링클 제형"은 소모성 물품(consumable item)과 스프링클되고 혼합될 수 있는 복수의 입자를 포함하는 제형이다.

[0055] 상기 스프링클 제형은 복수의 입자 또는 서브-유닛을 포함할 수 있고, 이들은 분말; 재구성용 분말; 비드;

펠렛; 소형-정제; 필름코팅정; 필름코팅정 MUPS; 경구 붕해(orally disintegrating) MUPS; 환제(pill); 마이크로-펠렛; 소형 정제 단위; MUPS; 붕해 정제; 분산성 정제; 과립; 발포성 과립; 마이크로스피어; 또는 그의 조합을 포함하는 형태로 제공될 수 있다. 이러한 입자는 캡슐 또는 사쉐 (sachet)에 혼입될 수 있다. 바람직하게, 본 발명에 따른 약학적 고체 경구 조성물은 경질 젤라틴 캡슐, 사쉐 또는 패킷(packet)에 혼입될 수 있는 소형-정제 또는 과립의 형태로 입자를 포함하는 스프링클 제형이다.

[0056] 본 발명의 조성물의 맥락에서 용어 "입자 (particle)"는 상기 조성물의 가장 작은 단위로 정의될 것이다.

[0057] 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 하나 이상의 항레트로바이러스 약물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있고, 상기 제형을 규칙적 식사와 함께 스프링클하여 직접적으로 투여될 수 있는 분말; 재구성용 분말; 비드; 펠렛; 소형-정제; 필름코팅정; 필름코팅정 MUPS; 경구 붕해 MUPS; 환제; 마이크로-펠렛; 소형 정제 단위; MUPS; 붕해 정제; 분산성 정제; 과립; 발포성 과립; 마이크로스피어를 포함하는 형태로 제공될 수 있는 복수의 입자 또는 서브-유닛을 포함할 수 있다.

[0058] 대안적으로, 본 발명에 따른 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 주스 또는 물과 같은 액체 또는 반-고체 음료로 투여될 수 있다. 바람직하게, 본 발명에 따른 고체 경구 조성물은 캡슐, 사쉐 또는 패킷으로 혼입되어 투여되고, 그 후 경구 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0059] 따라서, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “스프링클 제형 (sprinkle formulation)”은 경구 투여에 적합한 제형을 포함하고, 상기 제형은 소모성 물품에 스프링클된다.

[0060] 본 발명에 따른 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 경질 젤라틴 캡슐, 사쉐 또는 패킷에 혼입된 하나 이상의 항레트로바이러스 약물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있고, 규칙적 식사에 대한 제형을 스프링클하여 투여될 수 있거나, 과일 주스, 물, 우유, 유아용 유동식(baby formulas), 연질 식품 (soft food), 사과 소스(apple sauce), 요거트 등과 같은 액체 또는 반-고체 음료로 투여될 수 있다.

[0061] 본 발명에 따른 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 리토나비르와 같은 하나 이상의 항레트로바이러스 약물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 경질 젤라틴 캡슐, 사쉐 또는 패킷으로 혼입된 소형-정제 또는 과립의 형태일 수 있고, 스프링클 조성물을 형성하여, 규칙적 식사에 대한 제형을 스프링클하여 투여될 수 있거나, 과일 주스, 물, 우유, 유아용 유동식(baby formulas), 연질 식품 (soft food), 사과 소스, 요거트 등과 같은 액체 또는 반-고체 음료로 투여될 수 있다.

[0062] 따라서, 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물이 캡슐의 형태인 경우, 상기 캡슐은 전체 삼켜질 수 있거나, 상기 캡슐이 개방되어 그 내용물이 규칙적 식사에 스프링클될 수 있거나 과일 주스, 물, 우유, 유아용 유동식(baby formulas), 연질 식품 (soft food), 사과 소스, 요거트 등과 같은 액체 또는 반-고체 음료로 투여될 수 있다.

[0063] 따라서, 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물이 패킷 또는 사쉐의 형태인 경우, 상기 패킷 또는 사쉐는 통상적으로 찢어 개방되어서(torn open), 내용물이 규칙적 식사에 스프링클되게 하거나, 과일 주스, 물, 우유, 유아용 유동식, 연질 식품, 사과 소스, 요거트 등과 같은 액체 또는 반-고체 음료로 투여된다.

[0064] 또한, 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 환자가 키트에 포함된 투여용 설명서(instruction)의 세트(set)에 항상 접근하기 때문에 장점이 있는 키트 조성물의 형태로도 제공될 수 있다. 투여용 설명서의 세트의 혼입물(inclusion)은 환자 준수를 개선하는 것으로 보인다.

[0065] 환자에게 본 발명의 올바른 용도를 전용하는(diverting) 투여용 설명서의 세트를 포함한, 키트에 의한 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물의 투여는 본 발명의 바람직한 추가 특징으로 이해될 것이다.

[0066] 본 명세서에 사용된, 용어 “항레트로바이러스 약물 (an antiretroviral drug)” 또는 “하나 이상의 항레트로바이러스 약물 (one or more antiretroviral drugs)”은 단일 항레트로바이러스 약물, 또는 2, 3, 4개 이상의 이러한 항레트로바이러스 약물을 나타내는데 사용된다.

[0067] 상기 항레트로바이러스 약물은 프로테아제 억제제를 포함할 수 있다. 상기 프로테아제 억제제는 로피나비르(lopinavir), 사퀴나비르(saquinavir); 리토나비르(ritonavir); 넬피나비르(nelfinavir); 암프레나비르(amprenavir); 인디나비르(indinavir); 넬피나비르; 아타자나비르(atazanavir); 라시나비르(lasinavir); 팔리나비르(palinavir); 티르프라나비르(tirpranavir); 포스암프레나비르(fosamprenavir); 다루나비르(darunavir); 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0068] 따라서, 상기 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 하나의 항레트로바이러스 약물, 바람직하게 리토나비르, 또는 2개의 항레트로바이러스 약물, 바람직하게 리토나비르 및 로피나비르을 포함할 수 있다.

[0069] 그러나, 다른 종류의 약물, 예를 들면 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 역전사효소 억제제 (NRTIs), 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NNRTIs), 인테그라제 억제제 및 성숙 억제제가 하나 이상의 항레트로바이러스 약물로서 사용될 수 있다.

[0070] 각각의 항레트로바이러스 약물이 동일한 입자 또는 상이한 입자에 배치될 수 있다. 따라서, 일 양태에서, 각각의 입자는 제1 항레트로바이러스 약물, 제2 항레트로바이러스 약물 및 하나 이상의 중합체를 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 상기 제1 항레트로바이러스 약물 및 상기 제2 항레트로바이러스 약물은 별개의 입자에 배치될 수 있다. 2개의 약물이 별개의 입자에서 확인되는 경우, 하나 이상의 중합체는 상기 제1 항레트로바이러스 약물, 상기 제2 항레트로바이러스 약물, 또는 둘다를 포함하는 입자에 배치될 수 있다.

[0071] 본 발명의 일 양태에서, 리토나비르를 포함하는 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 로피나비르와 조합되어 투여될 수 있다.

[0072] 본 발명의 조성물은 뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NRTI)를 포함할 수 있다. 상기 뉴클레오시드 역전사효소 억제제는 지도부딘 (zidovudine); 디다노신 (didanosine); 스타부딘 (stavudine); 라미부딘 (lamivudine); 아바카비르 (abacavir); 아데포비르 (adefovir); 로부카비르 (lobucavir); 엔테카비르 (entecavir); 아프리시타빈 (apricitabine); 엠트리시타빈 (emtricitabine); 잘시타빈 (zalcitabine); 덱셀부시타빈 (dexelvucitabine); 알로부딘 (alovudine); 암독소비르 (amdoxovir); 엘부시타빈 (elvucitabine); 포스파지드 (phosphazid); 라시비르 (racivir); 스탐피딘 (stampidine); 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0073] 또한 본 발명의 조성물은 뉴클레오티드 역전사효소 억제제 (NtRTI)를 포함할 수 있다. 상기 뉴클레오티드 역전사효소 억제제는 테노포비르 (tenofovir); 아데포비르; 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0074] 또한 본 발명의 조성물은 비-뉴클레오티드 역전사효소 억제제 (NNRTI)를 포함할 수 있다. 상기 비-뉴클레오티드 역전사효소 억제제는 네비라핀 (nevirapine); 릴피베린 (rilpiverine); 델라비리딘 (delaviridine); 에파비렌즈 (efavirenz); 에트라비린 (etravirine); 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0075] 또한 본 발명의 조성물은 인테그라제 억제제를 포함할 수 있다. 상기 인테그라제 억제제는 랄테그라비르 (raltegravir); 엘비테그라비르 (elvitegravir); 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0076] 특정 약물에 대한 용어가 본 명세서에 사용되는 경우, 예를 들면 용어 “리토나비르 (ritonavir)” 또는 “로피나비르 (lopinavir)”는, 이러한 용어가 “리토나비르” 자체, 또는 “로피나비르” 자체뿐만 아니라, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 수화물, 약학적으로 허용가능한 에스테르, 약학적으로 허용가능한 거울상이성질체, 약학적으로 허용가능한 유도체, 약학적으로 허용가능한 다형체, 약학적으로 허용가능한 전구약물, 및 약학적으로 허용가능한 복합체를 포함하도록 넓은 의미로 사용되는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 본 명세서를 통하여 사용된, 용어 “리토나비르”의 의미는, 또한 예를 들면, 리토나비르의 용매화물을 포함하고, 리토나비르 에탄올레이트 용매화물, 리토나비르 포름아미드 용매화물 및 부분적으로 탈용매화된(partially desolvated) 포름아미드 용매화물에 한정되지 않는다. 다른 특정 약물에 대한 용어가 유사하게 넓은 의미로 사용된다.

[0077] 상기 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 약 10 mg 내지 약 200 mg의 양으로 리토나비르를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 로피나비르는 약 40 mg 내지 약 800 mg의 양으로 존재할 수 있다. 리토나비르 및 로피나비르의 이들 양은 소아 (paediatric) 및 노인(geriatric) 환자 모두에게 적합하다.

[0078] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 중합체, 충전제 또는 희석제, 계면활성제, 용해도 증강제, 붕해제, 결합제, 활택제(lubricant), 비이온성 용해제(solubiliser), 활주제(glidant), 및 그의 조합을 포함한 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0079] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 수불용성 중합체를 포함할 수 있다. 상기 수불용성 중합체는 아크릴 공중합체, 예를 들면, 유드라짓 E100(Eudragit E100) (디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 및 메틸 메타크릴레이트에 기반한 공중합체), Eudragit EPO (디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 기본(basic) 부틸화 메타크릴레이트 공중합체, 부틸 메타크릴레이트, 및 메틸 메타크릴레이트에 기반한 음이온 공중합체), Eudragit L30D-55 (관능기로서 메타크릴산을 갖는 음이온 중합체의 수성 분산액), Eudragit FS30D (메틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 메타크릴산 기반한 음이온 공중합체의 수성 분산액), Eudragit RL30D

(4차 암모늄기를 갖는 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 저농도(low content)의 메타크릴산 에스테르의 공중합체), Eudragit RS30D (4차 암모늄기를 갖는, 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 저농도의 메타크릴산 에스테르의 공중합체), Eudragit NE30D (에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트에 기반한 중성 공중합체의 수성 분산액), 또는 Acryl-Ezea 폴리비닐아세테이트; 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 Aquacoat ECD (에틸셀룰로스 (EC) 중합체의 수성 분산액) 및 Aquacoat CPD (셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 수성 분산액)와 같은 셀룰로스 유도체; 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0080] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 수용성 중합체를 포함할 수 있다. 상기 수용성 중합체는 코포비돈; N-비닐 락탐의 동종중합체 또는 N-비닐 락탐을 포함하는 공중합체, 예를 들면, N-비닐 피롤리딘으로 구성된 동종중합체 또는 N-비닐 피롤리딘을 포함하는 공중합체, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), PVP와 비닐 아세테이트의 공중합체, N-비닐 피롤리돈과 비닐 아세테이트 또는 비닐 프로피오네이트의 공중합체; 셀룰로스 에스테르; 셀룰로스 에테르; 폴리에틸렌 옥시드, 폴리프로필렌 옥시드, 또는 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 공중합체와 같은 고분자량 폴리알킬렌 옥시드; 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0081] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 수팽윤성(water swellable) 중합체를 포함할 수 있다. 상기 수팽윤성 중합체는 폴리에틸렌 옥시드; 폴리 (히드록시 알킬 메타크릴레이트); 저 아세탈 잔기(low acetal residue)를 갖고 글리옥살, 포름알데히드 또는 글루타르알데히드으로 가교되고, 200 내지 30,000의 중합도를 갖는, 폴리 (비닐) 알콜; 메틸 셀룰로스, 가교된 아가와 카르복시메틸 셀룰로스의 혼합물; 산성 카르복시 중합체인 Carbopol® arbomer; Cyanamer® 폴리아크릴아미드; 가교된 수팽윤성 인덴-말레산 무수물 중합체; Goodrich® 폴리아크릴산; 전분 융합 공중합체; 디에스테르 가교된 폴리글루칸 등과 같은 축합 글루코스 단위로 구성된, Aqua Keeps® 아크릴레이트 중합체 폴리사카라이드; Amberlite® 이온 교환 수지; Explotab® 소듐 전분 글리콜레이트; Ac-Di-Sol® 크로스카르멜로스 소듐, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0082] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 또한 희석제(diluent) 또는 충전제(filler)를 포함할 수 있다. 본 발명의 저용량(low dose) 약학적 조성물에 사용하기 위한 희석제 또는 충전제는 하나 이상의: 수크로스, 칼슘 실리케이트; 전호화 전분(pregelatinized starch); 크로스카르멜로스 소듐; 소듐 전분 글리콜레이트 (sodium starch glycolate); 락토스; 락토스 모노히드레이트 (예를 들면, 분무-건조된 락토스, α-락토스, β-락토스); 상표 Tablettose 하에 이용가능한 락토스; 상표 Pharmatose 하에 이용가능한 다양한 수준의 락토스 또는 기타 상업적으로 입수가능한 형태의 락토스; 락티톨; 사카로스; 소르비톨; 만니톨; 덱스트레이트(dextrate); 덱스트린; 덱스트로스; 말토덱스트린; 크로스카르멜로스 소듐; 규화 미정질 셀룰로스 (silicified microcrystalline cellulose); 미정질 셀룰로스 (예를 들면, 상표 Avicel 하에 이용가능한 미정질 셀룰로스); 히드록시프로필셀룰로스; L-히드록시프로필셀룰로스 (저치환(low substituted)); 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC); 메틸셀룰로스 중합체 (예를 들면, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M); 규화 미정질 셀룰로스; 히드록시에틸셀룰로스; 소듐 카르복시메틸셀룰로스; 카르복시메틸렌; 카르복시메틸 히드록시에틸셀룰로스; 기타 셀룰로스 유도체, 전분 또는 변형 전분(modified starch) (감자 전분, 콘 전분, 옥수수 전분(maize starch) 및 쌀 전분을 포함); 또는 그의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0083] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 또한 결합제(binder)를 포함할 수 있다. 상기 결합제는 폴리비닐 피롤리돈 (또한 포비돈(povidone)으로 알려짐); 폴리에틸렌 글리콜; 아카시아; 알긴산; 아가(agar); 칼슘 카라기난; 에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 또는 소듐 카르복시메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스 유도체; 미정질 셀룰로스; 덱스트린; 겔라틴; 아라비아 검(gum arabic); 구아검; 트라가칸스(tragacanth); 소듐 알기네이트; 코포비돈; 전분; 점성을 갖는 기타 약학적으로 허용가능한 물질; 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0084] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 또한 붕해제(disintegrant)를 포함할 수 있다. 상기 붕해제는 크로스포비돈; 악-디-솔(ac-di-sol); 소듐 전분 글리콜레이트; 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC); 저밀도(low density) HPC; 카르복시메틸셀룰로스 (CMC); 소듐 CMC; 칼슘 CMC; 크로스카르멜로스 소듐; 카르복시메틸 전분; 히드록시프로필 전분; 변형 전분; 결정질 셀룰로스; 소듐 전분 글리콜레이트; 소듐 알기네이트와 같은 알긴산 또는 그의 염; 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0085] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 또한 용해도 증강제(solubility enhancer)를 포함할 수 있다. 상기 용해도 증강제는 스테아로일 macrogol glyceride; 소르비탄 모노라우레이트 (Span 20); 폴리옥실 피마자유; 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0086] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 또한 활택제(lubricant), 활주제(glidant) 및/또는 점착-방지제 (anti-adherent)를 포함할 수 있다. 활주제, 점착-방지제 및/또는 활택제는 스테아르산 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르 (예, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 또는 기타 금속성 스테아레이트); 활석; 왁스 (예, 미정질 왁스) 및 글리세리드; 경광유 (light mineral oil); PEG; 실리카산 또는 그의 유도체 또는 염 (예, 실리케이트, 실리콘 디옥시드, 콜로이드성 실리콘 디옥시드 및 그의 중합체, 크로스포비돈, 마그네슘 스테아레이트, 마그네슘 알루미노실리케이트 및/또는 마그네슘 알루미노 메타실리케이트); 수크로스 에스테르 또는 지방산; 수소화된 식물성 오일 (예, 수소화된 피마자유); 또는 그의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0087] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 또한 보존제(preservative)를 포함할 수 있다. 상기 보존제는 벤조산; 소르브산; 부틸파라벤; 에틸파라벤; 메틸파라벤; 프로필파라벤; 소듐 벤조에이트; 소듐 프로피오네이트; 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0088] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 또한 감미제(sweetener)를 포함할 수 있다. 상기 감미제는 사카린 소듐, 아스파탐, 아세술팜, 시클라메이트, 알리탐, 디히드로칼콘 감미제, 모넬린, 네오헤스페리딘, 네오탐, 스테비오사이드, 수크랄로스, 그의 약학적으로 허용가능한 염 등 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0089] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 알려진 고체 투여 형태를 통해 경구 투여될 수 있다.

[0090] 상기 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 스프링클 제형의 형태로 제공될 수 있다. 즉, 상기 약학적 고체 경구 조성물은 소모성 물품의 스프링클에 의한 투여에 적합한 형태일 수 있다. 상기 스프링클 제형은 복수의 입자 또는 서브-유닛을 포함할 수 있고, 분말; 재구성용 분말; 펠렛; 비드; 소형-정제; 환제; 마이크로-펠렛; 소형 정제 단위; MUPS; 필름코팅정, 필름코팅정 MUPS, 경구 붕해 MUPS 붕해 정제; 분산성 정제; 과립; 발포성 과립; 마이크로스피어; 또는 그의 조합의 형태로 제공될 수 있다. 더 바람직하게, 상기 약학적 고체 경구 조성물은 소형-정제 또는 과립의 형태일 수 있다.

[0091] 따라서, 환자가 소모성 제품 상에 스프링클된 약학적 고체 경구 스프링클 조성물을 섭취하는 경우, 환자가 상기 조성물을 씹거나(chew) 부수지(crush) 않는 것이 바람직한 대신에, 상기 조성물은 소모성 제품과 함께 전체로서 바람직하게 삼켜지어야 한다.

[0092] 본 개념의 일반성에 따르면, 큰 입자 크기가 환자에서의 츄잉 리플렉스(chewing reflex)를 촉발해서, 약학적 고체 경구 조성물의 복수의 입자 또는 서브-유닛의 크기는 환자의 츄잉 리플렉스를 방지하기에 충분히 바람직하게 작은 것으로 생각된다. 즉, 환자는, 복수의 입자 또는 서브-유닛의 직경이 작은 경우, 츄잉(chewing) 없이, 본 발명의 약학적 고체 경구 조성물이 스프링클된 소모성 물품을 소화하는 것이 용이하다고 발견할 것이라고 생각된다. 따라서, 일 양태에서, 상기 스프링클 제형의 입자의 중간 또는 평균 직경의 상한은 2.8 mm 미만, 바람직하게 2 mm 미만, 더 바람직하게 1.5 mm 미만, 및 가장 바람직하게 1 mm 미만일 수 있다. 상기 입자의 중간 또는 평균 직경의 더 낮은 한계는 0.2 mm 초과, 가장 바람직하게 0.5 mm일 수 있다. 중간 또는 평균 입자 직경의 바람직한 범위는 0.2 mm 내지 2.8 mm이다.

[0093] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물의 복수의 입자 또는 서브-유닛은 경질 젤라틴 캡슐, 사쉐 또는 패킷에 담길 수 있다. 상기 캡슐은 전체 또는 개방되어 삼켜질 수 있다. 상기 사쉐 또는 패킷은 찢어 개방(torn open)될 수 있고, 투여 이전에, 그의 내용물은 소모성 제품에 대하여 스프링클되었다. 바람직하게, 본 발명의 약학적 고체 경구 조성물은 경질 젤라틴 캡슐, 사쉐 또는 패킷에 충전된 소형-정제 또는 과립을 포함한다.

[0094] 바람직하게, 상기 복수의 입자 또는 서브-유닛은 투여의 용이성을 위해, 규칙적 식사에 스프링클하여 직접적으로 투여될 수 있고, 이는 그 후 환자에 의해 정상적으로 소비될 수 있다. 대안적으로, 상기 복수의 입자 또는 서브-유닛은 과일 주스, 물, 우유, 유아용 유동식, 연질 식품, 과일 주스, 또는 요거트와 같은 액체 또는 반-고체 음료로 스프링클되어 투여될 수 있고, 이는 그 후 환자에 의해 정상적으로 소비될 수 있다.

[0095] 또한 본 발명의 복수의 입자 또는 서브-유닛은 선택적으로 코팅될 수 있다. 바람직하게, 상기 복수의 입자 또는 서브-유닛은 필름 코팅된(film coated) 수 있다. 더 바람직하게, 상기 복수의 입자 또는 서브-유닛은 실 코팅(seal coated)되고 그 후 필름 코팅될 수 있다. 대안적으로 상기 입자는 필름 코팅될 수 있고, 그 후 실 코팅될 수 있다.

[0096] 이러한 코트(coat)는 하나 이상의 항레트로바이러스 약물이 스프링클된 소모성 물품으로 배출되거나 상기 물품과 상호작용하는 것을 방지하는 다수의 장점을 갖고, 이들 장점은 코팅된 입자가 본 발명의 조성물의 추가 장점

을 제공하도록 한다.

[0097] 필름 형성 중합체, 용매, 가소제, 점착-방지제, 유백제, 착색제, 색소, 소포제, 및 연마제와 같은 추가 부형제가 코팅에 사용될 수 있다.

[0098] 적합한 실 형성 재료(seal forming material)는 히드록시프로필메틸셀룰로스 (선택적으로 HPMC 6 CPS, 또는 HPMC 6 CPS 내지 HPMC 15CPS 등급); 히드록시프로필셀룰로스; 폴리비닐피롤리돈; 메틸셀룰로스; 카르복시메틸셀룰로스; 하이프로멜로스; 아카시아; 젤라틴; 또는 그의 조합을 포함하고 실 코트의 adherence and coherence를 증가시킬 수 있다. 바람직하게 상기 실 코트는 히드록시프로필메틸셀룰로스를 포함한다.

[0099] 실 코팅의 HPMC 성분은 존재한다면, 용매와 혼합될 수 있고, 상기 용매는 아세톤; 메틸렌 클로리드; 이소프로필 알콜; 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 상기 실 코팅은 또한 활석을 포함할 수 있다.

[0100] 적합한 필름-형성제(film-forming agent)는 셀룰로스 유도체, 예를 들면, 가용성 알킬- 또는 히드로알킬-셀룰로스 유도체, 예를 들면, 메틸셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시메틸에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 불용성 셀룰로스 유도체, 예를 들면 에틸셀룰로스 등, 덱스트린, 전분 및 전분 유도체, 탄수화물에 기반한 중합체 및 그의 유도체, 천연 검, 예를 들면, 아라비아 검, 잔탄, 알기네이트, 폴리아크릴산, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐피롤리돈, 폴리메타크릴레이트 및 그의 유도체, 키토산 및 그의 유도체, 셸락 및 그의 유도체, 왁스, 지방 물질 및 그의 혼합물 또는 그의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0101] 적합한 장용성 코팅 재료는 셀룰로스 중합체, 예를 들면 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 메타크릴산 중합체, 그의 공중합체, 그의 혼합물, 또는 그의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0102] 일부 부형제는 가소제, 유백제 (opacifier), 비점착제(anti-adhesive), 연마제 등과 같은 부형제를 포함한, 코팅 방법에 대한 아주반트로 사용된다.

[0103] 적합한 가소제는 스테아르산, 피마자유, 디아세틸화 모노글리세리드, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 트리아세친, 트리에틸 시트레이트, 또는 그의 혼합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0104] 적합한 유백제(opacifier)는 티타늄 디옥시드를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0105] 적합한 비점착제(anti-adhesive)는 활석을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0106] 적합한 연마제는 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜 또는 그의 혼합물, 활석, 계면활성제 (글리세롤 모노스테아레이트 및 폴록사머), 지방 알코올 (스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 라우릴 알코올 및 미리스틸 알코올) 및 왁스 (카르나우바 왁스, 칸델리라 왁스 및 백랍(white wax)), 또는 그의 혼합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0107] 본 발명의 약학적 고체 경구 조성물을 제조하는 방법에 사용되는 적합한 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 산성화된 에탄올(acidified ethanol), 아세톤, 디아세톤, 폴리올, 폴리에테르, 오일, 에스테르, 알킬 케톤, 메틸렌 클로리드, 이소프로필 알콜, 부틸 알콜, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 피마자유, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디메틸술폭시드, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로퓨란, 또는 그의 혼합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0108] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 상기 고체 경구 스프링클 조성물은 실 코팅 및 뒤이어 필름 코팅될 수 있다.

[0109] 본 발명은 용융 과립화(melt granulation), 용융 압출(melt extrusion), 분무 건조(spray drying), 용액 증발(solution evaporation), 직접적 블렌딩(direct blending), 직접 압축 (direct compression), 습식 과립법(wet granulation), 건식 과립법(dry granulation), 용융 동결건조(melt lyophilisation), 고온 용융 압출, 압출-구형화(extrusion-spheronization) 등, 또는 그의 조합을 포함한 다양한 기법 또는 방법을 통해 제조될 수 있다. 더 바람직하게, 본 발명의 약학적 고체 경구 조성물은 용융 압출에 의해 제조될 수 있다.

[0110] 본 발명의 일 양태에 따르면, 리토나비르와 같은 하나 이상의 항레트로바이러스 약물을 포함하는 약학적 고체 경구 스프링클 조성물을 제조하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (a) 하나 이상의 항레트로바이러스 약물; 수용성 중합체를 포함하는 중합체; 수팽윤성 중합체; 수불용성 중합체; 또는 그의 조합, 및 선택적으로 하나 이상의 부형제를 제조하는 단계; (b) 단계 (a)에서 수득된 용융물을 냉각시키는 단계; (c) 냉각된 용융물을 응고시켜 압출물을 수득하는 단계; 및 (d) 상기 압출물을 원하는 형상으로 가공하는 단계를 포함하는 용융 압출(melt

extruding)을 포함한다.

[0111] 선택적으로, 단계 (a)는 약 70℃ 내지 약 200℃ 범위의 온도, 통상적으로 약 90℃ 내지 약 150℃ 범위의 온도에서 수행된다.

[0112] 단계 (d)는 상기 압출물을 소형-정제 또는 과립으로 형성하는(shaping) 단계를 포함할 수 있다. 대안적으로, 단계 (d)는 상기 압출물을 조각으로 절단하고 상기 절단된 압출물을 적합한 투여 형태로 추가 가공하는 단계를 포함할 수 있다. 대안적으로, 단계 (d)는 상기 압출물을 제분하고 분쇄하여 과립을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0113] 대안적으로, 소형-정제의 형태로 약학적 고체 경구 스프링클 조성물을 제조하는 방법은 또한 (e) 상기 과립을 건조 및 활택시키고 상기 활택된 건조 과립을 압축하여 상기 소형-정제를 형성하는 단계를 포함한다. 대안적으로, 상기 방법은 또한 단계 (f) 상기 소형-정제 또는 과립을 실 코팅하거나, 상기 소형-정제 또는 과립을 필름 코팅하는 단계를 포함할 수 있다. 대안적으로, 상기 방법은 또한 단계 (f) 상기 소형-정제 또는 과립을 실 코팅하는 단계; 및 단계 (g) 상기 실 코팅된 소형-정제 또는 과립을 필름 코팅하는 단계를 포함할 수 있다.

[0114] 상기 실 코트(seal coat) 재료는 히드록시프로필메틸셀룰로스일 수 있다. 통상적으로, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로스는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 6CPS 내지 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 15CPS를 포함하는 히드록시프로필메틸셀룰로스이다.

[0115] 상기 논의된 바와 같이, 본 발명은 다양한 기법을 통해 제조될 수 있다.

[0116] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 하나 이상의 항레르토바이러스 약물, 예를 들면 리토나비르를 포함하는 약학적 고체 경구 스프링클 조성물을 제조하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (a) 물 또는 기타 적합한 용매 중에 하나 이상의 용해도 증강도 및 하나 이상의 제1 약학적으로 허용가능한 부형제를 하나 이상의 항레트로바이러스 약물과 함께 용융 과립화(melt granulating)하여 과립 재료(granulated material)를 형성하는 단계; (b) 상기 과립 재료를 체질하는(sieving) 단계; (c) 체질된 과립 재료(sieved granulated material)를 건조하여 건조 과립(dried granule)을 형성하는 단계; (d) 상기 건조 과립을 하나 이상의 활택제 (lubricant) 및 선택적으로 하나 이상의 기타 약학적으로 허용가능한 부형제로 활택시키는(lubricating) 단계; 및 (e) 선택적으로 상기 활택된 건조 과립을 추가 가공하는 단계를 포함한다.

[0117] 본 발명은 또한 약학적 고체 경구 스프링클 조성물을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 (1) 리토나비르와 같은 하나 이상의 항레트로바이러스 약물을 수용성 중합체, 수팽윤성 중합체, 수불용성 중합체, 또는 그의 조합을 포함하는 중합체로 코팅하여 하나 이상의 항레트로바이러스 약물을 포함하는 코팅된 과립을 형성하는 단계; (2) 단계 (1)에서 수득된 상기 코팅된 과립을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하는 단계; 및 (3)(i) 단계 (2)에서 형성된 혼합물을 투여의 용이성을 위해 환자에 의해 소모성 제품에 스프링클을 위해 적합할 수 있는 경질 젤라틴 캡슐, 사쉐 또는 패킷에 충전하는 단계, 또는 (ii) 단계 (2)에서 형성된 혼합물을 압축하여 선택적으로 캡슐, 사쉐 또는 패킷으로 충전될 수 있는 소형-정제를 형성하는 단계를 포함한다.

[0118] 따라서, 본 발명자는 수용성 중합체; 수팽윤성 중합체; 수불용성 중합체; 또는 그의 조합을 포함하는 중합체로 하나 이상의 항레트로바이러스 약물의 고온 용융 압출을 포함하는 방법에 의하는 경우, 결과적으로 수득된 산물은 약물:중합체의 비율이 1 :1 내지 1 : 6인 맛 차폐 특성을 획득한 것을 놀랍게도 확인하였다.

[0119] 용융 사출 방법을 수행하는 동안, 상기 약물과 상기 폴리머 사이에 인-시츄 반응(*in-situ* reaction)이 발생하였다는 것을 놀랍게도 확인하였다. 상기 인-시츄 반응은 상기 약물과 상기 폴리머 사이에 이온 상호작용을 초래하여 결국 맛 차폐된 산물을 초래한다.

[0120] 일반적인 표현으로, 고온 용융 압출의 방법은 해당 기술 분야에서의 통상의 기술자에게 알려진 통상적인 압출기(압출기)에서 수행된다. 상기 용융-압출 방법은 존재한다면, 하나 이상의 항레트로바이러스 약물, 상기 중합체 및 임의의 부형제의 균질의 용융물을 제조하는 단계, 및 상기 용융물이 응고될 때까지 상기 용융물을 냉각시키는 단계를 포함한다. "용융 (melting)" 은 일 성분이 다른 것에서 균일하게 임베딩(embedded)되는 것이 가능하게 되는 액체 또는 고무(rubbery) 상태로의 전이를 의미한다. 통상적으로, 일 성분이 용융될 것이고 다른 성분이 상기 용융된 성분에 용해될 것이고, 그래서 용액을 형성할 것이다. 용융은 보통 중합체의 연화점 위의 가열을 포함한다. 상기 용융물의 제조는 다양한 방식으로 발생할 수 있다. 성분의 혼합은 상기 용융물의 형성 이전, 동안 또는 이후에 발생할 수 있다. 예를 들면, 상기 성분이 처음 혼합되고 그 후 용융되거나, 동시에 혼합 및 용융될 수 있다. 보통, 상기 용융물을 균질화시켜 상기 활성 성분을 효율적으로 분산시킨다. 또한, 상기 중합체

를 처음 용융시키고, 그 후 상기 활성 성분에 혼합하고 균질화시킬 수 있다.

[0121] 상기 압출물의 형성은 추가 장점을 초래하고, 상기 중합체 중 하나 이상의 항레트로바이러스 약물의 균질의 용융은 상기 약물을 그의 무정형 형태로 전환한다. 따라서 무정형으로 전환된 약물은 결정질 형태에 비하여 개선된 생체이용률을 보일 수 있다. 이는 결정질 형태가 나쁜 생체이용률을 보이는 약물, 예를 들면 리토나비르에 대하여 특히 유리하다.

[0122] 보통, 용융 온도는 약 70℃ 내지 약 200℃, 바람직하게 약 80℃ 내지 약 180℃, 및 가장 바람직하게 약 90℃ 내지 약 150℃의 범위에 존재한다.

[0123] 적합한 압출기는 단일 스크류 압출기(single screw extruder), 인터메싱 스크류 압출기(intermeshing screw extruder) 또는 다른 멀티스크류 압출기(multiscrew extruder), 바람직하게 동시-회전(co-rotating) 또는 반전(counter-rotating)할 수 있는 트윈 스크류 압출기(twin screw extruder)를 포함하고, 선택적으로 혼련 디스크(kneading disk)가 구비된다. 작업 온도가 또한 압출기의 종류 또는 사용되는 압출기 내의 구성(configuration)의 종류에 의해 결정될 것이라는 것이 이해될 것이다.

[0124] 압출물은 비드, 과립(granulate), 튜브(tube), 스트랜드(strand) 또는 실린더(cylinder)의 형태로 존재할 수 있고, 이들은 원하는 형상으로 추가 가공될 수 있다.

[0125] 본 명세서에서 사용된 용어 '압출물 (extruder)'은 수용성 중합체; 수팽윤성 중합체; 수불용성 중합체; 또는 그의 조합을 포함하는 하나 이상의 중합체를 포함한 하나 이상의 폴리머 중, 하나 이상의 약물 및 선택적으로 약학적으로 허용가능한 부형제의, 고체 산물 용액, 고체 분산액 및 유리 용액(glass solution)을 지칭한다. 바람직하게, 하나 이상의 항레트로바이러스 약물, 예를 들면 리토나비르, 하나 이상의 중합체 및 선택적으로 약학적 부형제의 분말 블렌드는 압출기의 가열된 배럴을 통하여 단일 스크류 압출기의 회전 스크류에 의해 이동되고, 이로써 상기 분말 블렌드를 용융시키고, 용융된 용액 산물은 컨베이어에 수집되고, 이는 냉각이 가능하게 하여 압출물을 형성한다. 상기 압출물의 성형은 롤러의 표면에 공통으로 일치하는 만입부를 갖는, 2개의 반전 롤러(counter-rotating roller)를 갖는 캘린더(calendar)에 의해 알맞게 수행될 수 있다. 광범위한 범위의 정제 형태는 상이한 형태의 만입부(depression)를 갖는 롤러(roller)를 사용하여 달성될 수 있다. 대안적으로, 상기 압출물은 응고 후 조각으로 절단될 수 있고 적합한 투여 형태로 추가 가공될 수 있다. 더 바람직하게, 따라서 앞서 방법으로부터 수득된 상기 압출물은 그 후 해당 기술분야에서 통상의 기술자에게 알려진 수단에 의해 과립으로 밀링 및 분쇄될 수 있다.

[0126] 또한, 고온 용융 압출은 추가 건조 또는 불연속 공정 단계의 요구 없는, 신속하고 연속적 제조 공정이고; 이는 열 민감한 활성의 가공을 가능하게 하는 활성의 짧은 열 노출을 제공하고; 상기 공정 온도는 가소제의 추가에 의해 감소될 수 있고; 및 다른 공정에 비해 장비에 대하여 비교적 더 낮은 투자가 요구된다. 전체 공정은 무수일 수 있고, 공정 동안 발생하는 분말 블렌드의 강한 혼합 및 교반이 매우 균질의 압출물에 기여한다.

[0127] 일 양태에서, 상기 본 발명은 하나 이상의 항레트로바이러스 약물, 예를 들면, 리토나비르 단독, 또는 리토나비르와 로피나비르를 포함하는 조합, 및 수용성 중합체; 수팽윤성 중합체; 수불용성 중합체; 또는 그의 조합을 포함하는 중합체를 포함하는 약학적 고체 경구 스프링클 조성물을 제공하고, 이는 본 명세서에 기재된 방법에 의해 고온 용유되고, 상기 분말 블렌드는 하나 이상의 항레트로바이러스 약물, 하나 이상의 중합체, 및 선택적으로 벌킹제 및/또는 풍미제를 포함할 수 있는 부형제를 포함한다. 압출기의 가열된 배럴, 가장 바람직하게 단일 스크류 압출기(single screw extruder)을 통해 이동될 수 있는 분말 블렌드를 형성하기 위해 따라서 가공되고, 이로써 상기 분말 블렌드를 용융시키고 용융된 용액 산물은 컨베이어에 수집될 수 있고, 이로써 이는 냉각이 가능하게 되고 압출물을 형성한다. 대안적으로, 상기 압출물은 응고 후 조각으로 절단되고 적합한 투여 형태로 추가 가공될 수 있다. 더 바람직하게 따라서 상기 방법으로부터 최종적으로 수득된 압출물은 해당 기술분야에서 통상의 기술자에게 알려진 수단에 의해 과립으로 밀링 및 분쇄될 수 있다(ground).

[0128] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 항레트로바이러스 약물, 및 수용성 중합체 및 수불용성 중합체; 수용성 중합체 및 수팽윤성 중합체; 수불용성 중합체 및 수팽윤성 중합체; 또는 수팽윤성 중합체, 수용성 및 수불용성 중합체를 포함한 중합체의 조합을 포함하는 약학적 고체 경구 스프링클 조성물을 제공하고, 이는 본 명세서에 기재된 방법에 의해 용융 압출되고, 상기 분말 블렌드는 하나 이상의 항레트로바이러스 약물, 바람직하게 리토나비르 단독, 또는 리토나비르와 로피나비르의 조합, 및 하나 이상의 중합체를 포함하고, 선택적으로 하나 이상의 부형제를 더 포함한다.

[0129] 따라서 압출기의 가열된 배럴(heated barrel)을 통해 이동될 수 있는 분말 블렌드를 형성하기 위해 가공되고,

이로써 상기 분말 블렌드를 용융시키고 용융된 용액 산물은 컨베이어에 수집되고, 이로써 이는 냉각이 가능하게 되고 압출물을 형성한다. 대안적으로, 상기 압출물은 응고 후 조각으로 절단될 수 있고 적합한 투여 형태로 추가 가공될 수 있다. 더 바람직하게 따라서 상기 방법으로부터 최종적으로 수득된 압출물은 해당 기술분야에서 통상의 기술자에게 알려진 수단에 의해 과립으로 밀링 및 분쇄된다

[0130] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 가소제를 더 포함할 수 있다. 상기 가소제는 상기 중합체 및 상기 방법 요건에 의존하여, 상기 조성물에 혼입될 수 있다. 상기 가소제는 유리하게, 고온 용융 압출 방법에서 사용되는 경우, 상기 중합체의 유리 전이 온도를 줄일 수 있다. 상기 가소제는 또한 중합체 용융의 점도를 줄이는 것을 도와, 고온 용융 압출 동안 더 낮은 가공 온도(processing temperature) 및 압출기 토크(extruder torque)를 가능하게 한다. 상기 가소제는 소르비탄 모노라우레이트 (Span 20); 소르비탄 모노팔미테이트; 소르비탄 모노스테아레이트; 트리에틸 시트레이트 또는 시트레이트 프탈레이트와 같은, 소르비탄 모노이소스테아레이트; 시트레이트 에스테르 유형 가소제; 프로필렌 글리콜; 글리세린; 저분자량 폴리에틸렌 글리콜; 트리아세틴; 디부틸 세바케이트; 트리부틸 세바케이트; 디부틸타르트레이트; 디부틸 프탈레이트 등; 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 상기 가소제는 중합체의 중량 기준 0% 내지 10% 범위의 양으로 존재할 수 있다.

[0131] 일 양태에서, 본 발명은 소아(paediatric) 환자를 위해 제형화될 수 있다. 소아 환자 용인가능성(acceptability)의 관점으로부터, 벌킹제가 상기 약학적 고체 경구 조성물에 존재하는 경우, 모노사카라이드, 다이사카라이드, 폴리사카라이드 등, 또는 그의 조합과 같은 사카라이드; 아라비노스, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 프럭토스, 말토스, 만니톨, 에리스리톨, 소르비톨, 자일리톨, 락티톨 등, 또는 그의 조합과 같은 당 알코올(sugar alcohol); 또는 사카라이드와 당 알코올의 조합을 포함할 수 있다. 대안적으로, 벌킹제는 분말화된 셀룰로스; 미정질 셀룰로스; 정제된 당; 당 유도체; 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 가장 바람직하게 상기 벌킹제는 정제된 당을 포함한다.

[0132] 따라서, 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 또한 약학적으로 허용가능한 풍미제(flavourant)를 혼입할 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 풍미제는 시트르산; 타르타르산; 락트산; 천연 풍미제(natural flavourant) 등; 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0133] 추가적 양태에서, 본 발명에 따른 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 또한 나노-크기 형태의 하나 이상의 항레트로바이러스 약물을 포함할 수 있다. 바람직하게, 활성 약학적 성분은 약 2000 nm 미만, 바람직하게 1000 nm 미만, 더 바람직하게 800 nm 미만, 및 가장 바람직하게 500 nm 미만 평균 또는 중간 입자 크기를 갖는다. 상기 평균 또는 중간 입자 크기는 50 nm 초과, 더 바람직하게 100 nm 초과, 가장 바람직하게 200 nm 초과이다.

[0134] 소수성 또는 열등하게(poorly) 수용성 약물의 나노화(nanonization)는 일반적으로 화학적 침전 (상향식(bottom-up) 기법) 또는 붕해 (하향식 (top-down) 기법)를 통한 약물 나노 결정의 제조를 일반적으로 포함한다. 상이한 방법이 소수성 또는 열등하게 수용성 약물의 입자 크기를 줄이기 위해 활용될 수 있다. [Huabing Chen *et al.*, discusses the various methods to develop nano-formulations in “Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs,” Drug Discovery Today, Volume 00, Number 00, March 2010].

[0135] 나노-크기화(Nano-sizing)는 용해의 비율의 증가를 가져오는 입자의 표면적의 노출의 증가를 초래한다.

[0136] 본 발명의 나노입자는 제분(milling); 침전; 균질화(homogenization); 고압 균질화; 분무식-동결 건조; 초임계 유체(supercritical fluid) 기법의 사용; 이중 에멀젼/용매 증발(double emulsion/solvent evaporation) 기법; PRINT 기법의 사용; 열 축합(thermal condensation); 초음파처리(ultra-sonication); 또는 그의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0137] 따라서, 밀링의 방법은 약물 입자를 상기 약물이 열등하게 가용성인 액체 분산 매질(liquid dispersion medium)에 분산시키고, 뒤이어 분쇄(grinding) 매체의 존재에서 기계적 수단(mechanical mean)을 적용하여 약물의 입자 크기를 바람직한 효과적인 평균 입자 크기로 줄이는 것을 포함할 수 있다.

[0138] 따라서, 침전의 방법은 결정핵생성(nucleation) 및 약물 결정의 성장에 의한 결정질 또는 반-결정질 약물 나노입자의 형성을 포함할 수 있다. 전형적 과정에서, 약물 분자는 약물 시드(drug seed)의 결정핵생성을 위해 가능하게 하기 위해, 과포화 농도에서 아세톤, 테트라히드로퓨란 또는 N-메틸-2-피롤리돈과 같은 적절한 유기 용매에서 처음 용해된다. 약물 나노-결정은 그 후 유기 혼합물을 계면활성제와 같은 안정화제의 존재에서, 물과 같은 반용매(antisolvent)에 유기 혼합물을 첨가하여 형성된다. 용매, 안정화제 및 혼합 방법의 선택은 상기 약물 나노-결정의 크기 및 안정성을 제어하는 주요 인자이다.

[0139] 따라서, 균질화의 방법은 고압 (500-2000 bar의 범위에 포함될 수 있음)에서 균질화기의 좁은 틈(gap)을 통해

결정질 약물의 현탁액 및 안정화제의 통과를 포함할 수 있다. 상기 압력은 공동현상(cavitation), 충돌(collision) 및 전단(shearing)과 같은 강력한 파열 힘(disruptive force)을 생성하고, 이는 굵은 입자를 나노 입자로 붕해할 수 있다

[0140] 따라서, 고압 균질화의 방법은 수성 계면활성제 용액의 존재에서 상기 약물을 에어 제트 밀링(air jet milling)을 받아, (마이크로 범위로 약물 입자를 포함하는) 약물 예비-현탁액을 포함할 수 있다. 상기 예비-현탁액은 그 후 약 25 ㎛의 매우 작은 균질화기 틈을 통해 지나는 고압 균질화를 받아, 흐름 속도(streaming velocity)를 받을 수 있다. 고압 균질화는 공동현상의 원칙(즉, 액체 중 증기 기포의 형성, 성장 및 내부 붕괴(implosive collapse)에 기초한 것이다.

[0141] 따라서, 분무-동결 건조의 방법은 수성 약물 용액의 극저온 액체 (액체 질소) 또는 클로로플루오로카본 또는 플루오로카본과 같은 할로카본 냉매(halocarbon refrigerant)로 충전된 분무 챔버로의 무화를 포함한다. 액체 유적(liquid droplet)을 응고시킨 후 물이 승화에 의해 제거된다.

[0142] 따라서, 초임계 유체 기법은 이산화탄소와 같은 초임계유체에서 분산액(dispersion)으로부터의 약물의 제어된 결정화를 포함한다.

[0143] 따라서, 이중 에멀젼/용매 증발(double emulsion/solvent evaporation) 기법은 오일/물 (o/w) 에멀젼의 제조 및 뒤이어 증발을 통한 유상(oil phase)의 제거를 포함할 수 있다. 상기 에멀젼은 유화제를 포함하는 수용액 중 약물, 중합체 및 유기 용매를 포함하는 유기상을 유화시켜 제조될 수 있다. 상기 유기 용매는 중합체 상으로부터 수성 상으로 확산하고, 그 후 증발되어, 약물-로딩된 중합체 나노-입자를 형성한다.

[0144] 따라서, PRINT (print replication in non-wetting templates)의 방법은 고해상도 인쇄 리소그래피 (high-resolution imprint lithography)를 가능하게 하는, 저표면 에너지 플루오로 폴리머 몰드(low surface energy fluoro polymeric mould)의 활용을 포함하여, 다양한 유기 입자를 제조한다. PRINT는 20 nm 내지 100 nm 초과 범위의 입자 크기의 약물을 정확하게 조작할 수 있다.

[0145] 따라서, 열 축합은 약물 용액으로부터 미크론 크기의 에어로졸까지 고농도 압축 서브미크론을 생산하는 모세관 에어로졸 발생기 (CAG)의 사용을 포함한다.

[0146] 따라서, 초음파처리는 입자 합성 또는 침전 동안 초음파의 적용을 포함하고, 이는 약물의 더 작은 입자 및 증가된 크기 균일성을 초래한다.

[0147] 따라서, 분무 건조의 방법은 실온에서 공급 용액(feed solution)을 공급하고 이를 노즐 기체에 의해 무화되는(atomized) 것인 노즐을 통해 펌핑하는 것을 포함할 수 있다. 무화된 용액은 그 후 시스템으로부터 수분(water moisture)을 제거하는 특수 챔버에서 예열된 건조 가스에 의해 건조되고, 그래서 약물의 건조 입자를 형성한다.

[0148] 본 발명의 바람직한 양태에서, 나노-제분된(nano-milled) 하나 이상의 항레트로바이러스 약물은 하나 이상의 표면 안정화제(surface stabilizer), 하나 이상의 점증제(viscosity building agent) 및 하나 이상의 중합체을 포함한, 하나 이상의 항레트로바이러스 약물의 나노-제분(nano-milling)에 의해 수득될 수 있다.

[0149] 본 발명의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물은 상기 기재된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0150] 본 발명은 또한 레트로바이러스, 특히 후천성 면역 결핍증 또는 HIV 감염에 의해 유발된 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 약학적 고체 경구 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0151] 본 발명은 또한 환자의 후천성 면역 결핍증 또는 HIV 감염의 치료를 위한 약제의 제조에서의 약학적 고체 경구 스프링클 조성물의 용도를 제공한다.

[0152]

[0153] 하기 실시예는 본 발명의 예시의 목적만을 위한 것이고 본 발명의 범위를 제한하는 식으로 의도되지 않는다.

[0154] **실시예 1**

표 1

[0155]

일련번호 (Sr. No.)	성분	Qty mg/캡슐
	건조 믹스(Dry Mix)	
1.	로피나비르	40

2.	리토나비르	10
3.	콜로이드성 실리콘 디옥시드	2
4.	크로스포비돈	140.7
5.	소르비탄 모노라우레이트	14
	블렌딩 & 활택	
6.	콜로이드성 실리콘 디옥시드	2
7.	소듐 스테아릴 푸마레이트	2
	코팅	
8.	히드록시 프로필 메틸 셀룰로스	12.642
9.	폴리에틸렌 글리콜 6000	0.129
10.	활석	0.129
11.	아세톤	적량(q.s.)
12.	물	적량(q.s)
	합계	223.6

[0156] **방법:**

[0157] (1) 로피나비르, 리토나비르, 콜로이드성 실리콘 디옥시드의 건조 믹스(dry mix)를 제조하였다

[0158] (2) 소르비탄 모노라우레이트를 별도로 적합한 과립기에서 코보비돈에 첨가하여 중합체 프리믹스를 형성하였다.

[0159] (3) 단계 (1) 및 단계 (2)에서 수득된 건조 믹스를 적합한 적합한 과립기에서 혼합하고 뒤이어 용융 압출하였다(고온).

[0160] (4) 콜로이드성 실리콘 디옥시드를 건조 과립과 블렌딩하고(blend) 소듐 스테아릴 푸마레이트를 사용하여 활택시켰다.

[0161] (5) 활택된 과립을 소형-정제로 압축하였다.

[0162] (6) 압축된 소형-정제를 실 코팅 용액으로 코팅하였다.

[0163] (7) 단계 (6)에서 수득된 소형-정제를 경질 젤라틴 캡슐로 충전하였다.

[0164] **실시예 2**

표 2

[0165]

일련번호	**성분**	**Mg/사쉐**
I.	**고온 용융 압출을 위한 건조 믹스**	
1.	**리토나비르**	**10.00**
2.	유드라짓(Eudragit)	5 - 50
3.	콜로이드성 실리콘 디옥시드	적량(q.s)
II.	**블렌딩**	
4.	당 (Pulvarised)	5 - 50
5.	풍미제(Flavour)	적량(q.s)
6.	콜로이드성 실리콘 디옥시드	적량(q.s)
III.	**평균 중량(범위)**	**20-110**

[0166] **방법:**

[0167] 1. 리토나비르, 콜로이드성 실리콘 디옥시드 및 eudragit의 건조 믹스(dry mix)를 제조하였다.

[0168] 2. 단계 (1)에서 수득된 건조 믹스를 고온 용융 압출 기법을 사용해 압출하였다.

[0169] 3. 단계 (2)에서 수득된 용융물을 크기를 표시하고(size) 분리(sift)하여 과립을 형성하였다.

[0170] 4. 단계 (3)에서 수득된 과립을 콜로이드성 실리콘 디옥시드 및 당과 블렌딩하였다.

[0171] **실시예 3**

표 3

[0172]

일련번호	성분	Mg/사쉐
I.	**고온 용융 압출을 위한 건조 믹스**	
1.	**리토나비르**	10.00
2.	유드라짓 (Eudragit)	5 - 50
3.	당 (Pulvarised)	5 - 50
4.	콜로이드성 실리콘 디옥시드	적량(q.s)
II.	**블렌딩**	
5.	풍미제	적량(q.s)
6.	콜로이드성 실리콘 디옥시드	적량(q.s)
III.	**평균 중량 (범위)**	20-110

[0173] **방법:**

[0174] 1. 리토나비르, 콜로이드성 실리콘 디옥시드, 당 및 유드라짓의 건조 믹스를 제조하였다.

[0175] 2. 단계 (1)에서 수득된 건조 믹스를 고온 용융 압출 기법을 사용하여 압출하였다.

[0176] 3. 단계 (2)에서 수득된 압출물을 크기를 표시하고(sized) 분리(sift)하여 과립을 형성하였다.

[0177] 4. 단계 (3)에서 수득된 과립을 콜로이드성 실리콘 디옥시드를 첨가하여 블렌딩하였다.

[0178] **실시예 4**

표 4

[0179]

일련번호	성분	Mg/캡슐
I.	**고온 용융 압출을 위한 건조 믹스**	
1.	**리토나비르**	30.00
2.	기본 부틸화 메타크릴레이트 공중합체	15 - 45
3.	수크로스	45-135
4.	사카린 소듐	0.90-2.70
5.	콜로이드성 실리콘 디옥시드	0.60-1.80
6.	스테아르산	2.50-6.50
II.	**블렌딩**	
7.	콜로이드성 실리콘 디옥시드	1.0-3.0
III.	**총중량**	95-224

[0180] **방법:**

[0181] 1. 리토나비르, 콜로이드성 실리콘 디옥시드, 수크로스, 사카린 소듐, 기본 부틸화 메타크릴레이트 공중합체 및 스테아르산의 건조 믹스를 제조하였다.

[0182] 2. 단계 (1)에서 수득된 건조 믹스를 고온 용융 압출 기법을 사용하여 압출하였다.

[0183] 3. 단계 (2)에서 수득된 압출물을 크기를 표시하고(sized) 분리(sift)하여 과립을 형성하였다.

[0184] 4. 단계 (3)에서 수득된 과립을 콜로이드성 실리콘 디옥시드를 첨가하여 블렌딩하였다.

[0185] 5. 단계 (4)에서 블렌딩된 과립을 캡슐에 충전하였다.

[0186] 본 발명의 취지에서 벗어나지 않고, 다양한 치환 및 변형이 본 명세서에 개시된 발명에 만들어질 수 있다는 것이 해당 기술분야에서 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다. 따라서, 본 발명이 구체적으로 바람직한 구체예 및 선택적 특성에 의해 개시되었음에도 불구하고, 본 명세서에 개시된 개념의 변형 및 변화가 해당 기술분야에서의 통상의 기술자에게 의해 의존될 수 있다고 이해되고, 이러한 변형 및 변화는 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 여겨진다.

[0187] 본 명세서에서 사용된 어법 및 용어는 기재의 목적으로 이해되고 제한으로 고려되지 않아야 한다. “포함하는 (including)”, “포함하는 (comprising)”, 또는 “갖는 (having)” 및 본 명세서의 변형의 사용은 이하 열거된 물품 및 그의 등가물 및 추가 물품을 포함하는 것으로 의도된다.

[0188] 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용된, 단수 형태 “a”, “an” 및 “the”는 문맥에서 명백히 달리 표시되지 않는한 복수 표시를 포함하는 것을 유념해야 한다. 따라서, 예를 들면, “부형제 (an excipient)”에 대한 표시는 단일 부형제 및 둘 이상의 상이한 부형제 등을 포함한다.

[0189] 본 발명은 하기 청구항의 범위 내에서 변형될 수 있다는 것으로 이해될 것이다.