

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014년 7월 3일 (03.07.2014)



(10) 국제공개번호
WO 2014/104671 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/011973
- (22) 국제출원일: 2013년 12월 20일 (20.12.2013)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2012-0158569 2012년 12월 31일 (31.12.2012) KR
- (71) 출원인: 주식회사 삼양바이오팜 (SAMYANG BIO-PHARMACEUTICALS CORPORATION) [KR/KR];
110-725 서울시 종로구 종로 33길 31, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 임혜정 (LIM, Hye-Jung); 305-722 대전시 유성구 와룡로 136번길 15 하늘바람 휴먼시아아파트 108동 303호, Daejeon (KR). 박상엽 (PARK, Sang-Yeob); 305-761 대전시 유성구 엑스포로 448 엑스포아파트 106동 1204호, Daejeon (KR). 김정희 (KIM, Kyung-Hee); 302-739 대전시 서구 대덕대로 415 상아아파트 108동 306호, Daejeon (KR).
- (74) 대리인: 유미특허법인 (YOU ME PATENT AND LAW FIRM); 135-912 서울시 강남구 테헤란로 115 서림빌딩, Seoul (KR).

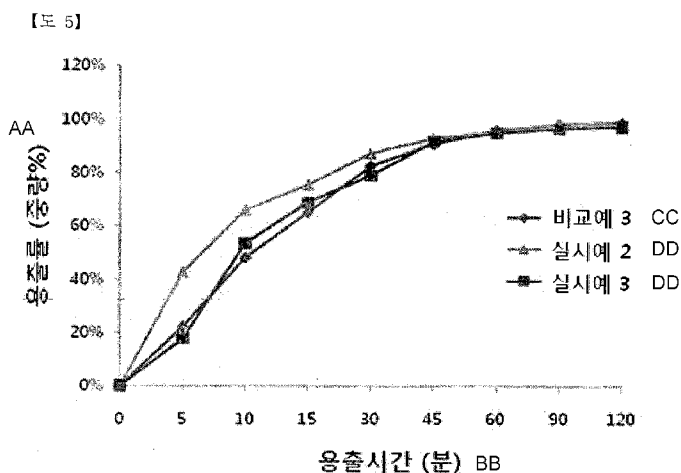
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH IMPROVED STABILITY, CONTAINING TEMOZOLOMIDE, AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭: 테모졸로미드를 포함하는 안정성이 개선된 약제학적 조성물 및 이의 제조방법



AA ... Dissolution rate (wt%)
BB ... Dissolution time (minute)
CC ... Comparative example
DD ... Example

(57) Abstract: The present invention relates to: a dry granule containing temozolomide, and tartaric acid as a pH stabilizer; a pharmaceutical composition with improved stability containing the same; and a preparation method therefor. A preparation according to the present invention is improved in pH and moisture stability while maintaining a conventional dissolution pattern, thereby securing the stability of temozolomide, which is a main drug, after the processing and packaging steps, and the preparation can be stored for a long time. In addition, productivity is improved by enhancing flowability, and the preparation can be useful for treating a brain tumor by being applied to an oral formulation and maintaining remarkable content uniformity and drug activities.

(57) 요약서: 본 발명은 테모졸로미드 및 pH 안정화제로서 타르타르산을 포함하는 건식 과립, 이를 포함하는 안정성이 개선된 약제학적 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 제제는 종래의 용출 패턴을 유지하면서도 pH와 수분에 대해 안정성이 개선되어 공정 및 포장 단계 후에 주약인 테모졸로미드의 안정성을 확보할 수 있을 뿐만 아니라 장기 보관이 가능하며, 흐름성 개선으로 생산성을 향상시키고, 경구 제제로 적용되어 우수한 함량 균일성 및 약물 활성을 유지하여 뇌종양의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

WO 2014/104671 A1

【명세서】**【발명의 명칭】**

테모졸로미드를 포함하는 안정성이 개선된 약제학적 조성물 및 이의
제조방법

5 【기술분야】

본 발명은 테모졸로미드를 포함하는 과립, 이를 포함하는 안정성이
개선된 약제학적 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

【발명의 배경이 되는 기술】

테모졸로미드(Temozolomide: TMZ)는 항암 약물의 일종으로서 뇌
10 종양을 치료하는 것으로 승인된 화학치료제이다(미국에서는 Temodar®,
유럽에서는 Temodal®의 상표명으로 쉐링 코포레이션(Schering Corp.)에
의해 시판됨). 테모졸로미드의 화학명은 3,4-디하이드로-3-메틸-4-
옥소이미다조[5,1-d]-as-테트라진-8-카복스아미드(참조: 미국 특허
제5,260,291호)이며 그 세포 독성의 특징은 테모졸로미드와 대사산물인
15 MTIC (3-메틸-(트리아젠-1-일)이미다졸-4-카복스아미드)의 DNA 알킬화에서
기인한 것으로 생각된다.

현재 테모졸로미드는, 미국에서 새로이 진단된 다형성교모세포종 및
불응성 역형성별세포종의 성인 환자의 치료용으로 사용되고 있으며,
유럽에서는 새로이 진단된 환자뿐만 아니라 표준 치료요법 후 재발 또는
20 진행을 나타내는 환자에 대한 다형성교모세포종 또는 역형성별세포종과
같은 악성 아교종 환자의 치료용으로 허가되어 있다.

한편, 테모졸로미드는 수-불용성의 특징을 갖고 있음에도 습윤한
조건이나 높은 pH, 상온 이상의 조건과 빛 등에 분해되는 성질을 가지고
있으며, 이로 인해 “흰색에서 옅은 분홍색 또는 옅은 주황색의 가루”의

성상이 “진한 분홍색 또는 주황색의 가루” 로 변하는 것으로 알려져 있다.

따라서, 이 약물을 안정적으로 제형화하기 위해서는 위의 조건에 대한 안정성을 개선시키는 것이 필수적으로 요구된다.

- 또한 테모졸로미드의 캡셀제 제형은 5, 20, 100, 250mg의 다양한
 5 용량으로 시판 중에 있으며 1 캡셀당 주성분의 함량이 높은 반면, 주약의
 성상이 벌키(bulky)하여 부피감이 있고 흐름성이 나쁜 문제점이 있어
 조성물의 충전성 및 함량 균일성의 확보가 어려운 단점이 있다.

【발명의 내용】

【해결하고자 하는 과제】

- 10 이에 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 안출된
 것으로서, 종래의 용출 패턴을 유지하면서도 유연물질의 발생이 억제되어
 현저히 개선된 수분 안정성 및 보관 안정성을 갖는 테모졸로미드 함유 과립,
 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 제조방법을 제공하는 것을
 목적으로 한다.

15 【과제의 해결 수단】

- 상기와 같은 목적을 달성하기 위하여, 본 발명자들이 연구한 결과
 테모졸로미드에 pH 안정화제를 혼합하여 과립 형태로 제조함으로써 pH 및
 수분에 대한 안정성, 캡셀 충전성 및 함량 균일성을 현저히 개선할 수
 있으며, 특히 상기 과립을 건식과립법으로 형성함으로써 상기 효과를 보다
 20 극대화할 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다. 나아가 상기
 건식 과립에 첨가되는 약학적으로 허용 가능한 첨가제의 조성 및 함량과
 첨가 시기의 최적 조건을 도출하여 우수한 물성 또한 확보된 제제의 제공이
 가능함을 확인할 수 있었다.

이에 본 발명의 바람직한 일 구현예는 활성성분으로서

테모졸로미드와 pH 안정화제로서 타르타르산을 포함하는 건식 과립을 제공한다.

또한 본 발명의 다른 바람직한 일 구현에는 상기 과립 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 안정성이 개선된 약제학적 조성물을 제공한다.

- 5 또한 본 발명의 또 다른 바람직한 일 구현에는 a) 테모졸로미드와 pH 안정화제로서 타르타르산을 혼합하는 단계; b) 상기 혼합물로 건식 과립을 형성하여 정립하는 단계; 및 c) 상기 정립된 과립을 약학적으로 허용되는 첨가제와 혼합하는 단계를 포함하는 안정성이 개선된 약제학적 조성물의 제조방법을 제공한다.

- 10 이하 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

본 발명의 바람직한 일 구현예에 따른 과립은 테모졸로미드와 pH 안정화제로서 타르타르산을 포함하는 건식 과립인 것을 특징으로 한다.

- pH 안정화제는 과립 및 상기 과립을 포함하는 약제학적 조성물의 pH 조절을 위해 포함되는 것으로서, 바람직하게는 pH 안정화제로서
15 타르타르산을 사용할 수 있으며, 이와 같은 pH 안정화제를 사용하여 약제학적 조성물의 pH를 5 이하, 예컨대 pH 2 내지 5로 조정할 수 있다.

또한 바람직하게는 상기 pH 안정화제는 테모졸로미드 100 중량부에 대해 1 내지 50 중량부, 보다 바람직하게는 3 내지 30 중량부로 포함되는 것일 수 있다.

- 20 상기 과립은 바람직하게는 고결방지제를 추가로 포함할 수 있다.

고결방지제란 흡습성 성분의 결착을 방지하기 위한 것으로서, 이에 제한되지 않지만 바람직하게는 D-만니톨, 콜로이드성 이산화규소, 규산칼슘, 규산마그네슘, 및 스테아르산칼슘으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있으며, 보다 바람직하게는 특유의 작은 입자와 넓은 표면적으로

인하여 분체의 유동성을 좋게 하고 압축 성형성을 좋게 할 수 있는 콜로이드성 이산화규소를 사용할 수 있다.

또한 바람직하게는 상기 고결방지제는 테모졸로미드 100 중량부에 대해 0.05 내지 0.1 중량부로 포함되는 것일 수 있다. 고결방지제를 상기
5 범위를 초과하여 지나치게 과량으로 사용할 경우 활택은 좋아질 수 있으나 약물의 용출이나 물성에 영향을 미칠 수 있으므로, 최소량을 사용하면서 고결방지의 목적을 달성하기 위해 바람직하게는 상기 범위로 고결방지제를 사용하는 것이 좋다.

이외에도 상기 과립은 약학적으로 허용되는 첨가제를 1종 이상
10 추가로 포함함으로써 과립의 제조, 흐름성 및 물성을 보다 향상시킬 수 있다.

당 분야에서 활성성분인 주약 이외의 첨가물은 모두 첨가제 또는 부형제라 통칭되며, 바람직하게는 상기 과립 내부에 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 및 희석제 중 어느 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다.

부형제는 주약인 테모졸로미드의 용량에 따라 일정한 부피와 바람직한 타정성, 및 함량의 균일성을 확보하기 위해 포함될 수 있다. 부형제의 예로는, 유당, 만니톨, 전분, 분말 백당, 인산칼슘, 미결정 셀룰로오스, 콜로이드성 이산화규소 등을 들 수 있으며, 이외에도 비용, 활성성분과의 적합성 등을 고려하여 당업자가 적절히 선택하여 사용할 수
20 있으며, 다른 종류의 첨가제들 또한 주용도 외에, 부형제의 역할을 하기도 한다.

다만, 상기 부형제 중 예컨대 유당과 같이 특히 친수성이 강한 부형제를 사용할 경우, 바람직하게는 테모졸로미드와 함께 과립화하지 않고, 과립 제조공정 이후에 첨가하여 제조된 과립과 함께 혼합하여 목적하는

제형의 약제학적 조성물로 제조함으로써 보다 바람직한 용출 특성을 확보할 수 있다.

결합제는 과립 상호간의 부착성을 향상시키며 압축된 다음 제형의 형태를 유지하는 작용을 한다. 예컨대 말토오스, 천연 검(gum)(아라비아 5 검), 셀룰로오스 유도체(메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 미결정셀룰로오스), 젤라틴, 포비돈 등을 사용할 수 있다.

붕해제는 최종 제조된 제제의 붕해 또는 붕괴를 촉진시키기 위해 첨가될 수 있으며, 구체적으로 수분과 접촉시 팽창하여 위장관 내에서 정제를 붕괴시키는 역할을 한다. 붕해제로는 예컨대, 전분 유도체(옥수수 10 전분, 감자 전분, 전분글리콘산나트륨, 크로스카멜로스), 셀룰로오스 유도체(카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈), 크로스포비돈, 양이온 교환수지 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 빠르게 물을 흡수하여 부풀어오르는 성질을 지닌 전분글리콘산 나트륨을 사용할 수 있다.

활택제는 과립 제조시에는 유동성 개선, 편치나 롤러 등의 기기에서의 15 부착 방지, 기기에서 과립을 인출할 때의 저항 감소 등의 역할을 하며, 과립 제조 후의 단계에서는 제조된 과립 혼합물의 캡셀 등의 제형 내 충전을 원활하게 하는 역할을 한다. 활택제로는 예컨대, 탈크, 수소화 피마자유, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 이산화규소, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

20 이 외에도 미결정 셀룰로오스, 유당, 포도당, 만니톨, 알기네이트, 알칼리토류금속염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜 및 디칼슘 포스페이트 등과 같은 희석제, 및 통상적으로 사용되는 방습제, 감미제 또는 착습제 등을 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 포함할 수 있으며, 첨가제의 바람직한 종류 및 함량은 당업계의 공지된 기술에 따라 당업자가 함께

사용되는 성분의 성질, 용량 및 제제 특성 등을 고려하여 적절히 선택하여 적용할 수 있다.

본 발명의 바람직한 일 구현예는 주약인 테모졸로미드를 상술한 바와 같이 pH 안정화제와 함께 과립화함으로써 이들을 단순 혼합하여 혼합물로
5 제공하는 것에 비해 함습 및 혼합 균일성을 보다 개선할 수 있다.

한편, 상술한 pH 조절을 위해 사용되는 성분인 타르타르산은 주약에 비해 낮은 비율로 첨가될 뿐 아니라, 벌키(bulky)한 성질을 띠는 테모졸로미드와는 달리 무색의 투명한 결정 형태로 혼합 및 충전의 과정에서 혼합물의 분리가 일어나지 않도록 하여 결과적으로 균일한
10 안정성을 확보하는 것이 어려운 과제이다.

이를 해결하기 위해 습식 과립법과 건식 과립법을 적용할 수 있는데, pH 안정화제로서 타르타르산을 사용할 경우, 습식 과립법의 경우 결정형의 타르타르산을 물 또는 유기 용매에 용해한 후 혼합물에 습윤하여 결합제로 사용하는 방법으로서 일반적인 제약공정에서 사용하는 제조 방식이나, 이
15 같은 방법을 사용할 경우 수분에 민감한 테모졸로미드의 안정성을 떨어뜨리거나 유기용매로 인한 물성의 변화가 생길 우려가 있다.

따라서 본 발명의 바람직한 일 구현예에 따른 과립은 바람직하게는 건식 과립법으로 조립된 건식 과립일 수 있다.

본 명세서에서 “건식 과립”은 실질적으로 물이나 에탄올과 같은
20 외부에서 적용되는 과립화 용매를 사용하지 않고 형성된 과립을 의미한다. 반면 “습식 과립”은 제조단계에서 결합제로서 용액을 사용하여 응집시킨 습윤된 덩어리를 대류 오븐 또는 유동층 건조기를 사용하여 적절한 온도와 시간으로 건조시킨 후 정립한 과립을 의미한다.

건식공정을 사용하여 건식 과립 형태로 제조할 경우, 상술한 바와

같이 수분과의 접촉을 방지하면서 제조할 수 있어 제조공정이 간단하고
 제조시간이 단축되어 경제적인 이점이 있을 뿐 아니라, 습식공정에 따른
 유연물질의 급속한 증가 문제를 해결할 수 있고, 습식제형에 비하여 여름철
 고온다습한 환경에서도 안정성을 유지할 수 있어 안정성 및 복약순응도를
 5 현저히 증대시킬 수 있다. 또한 기존의 제제와 동등한 물성을 확보하면서
 안정성 향상 효과에 미치는 영향을 최소화하기에는 습식 과립법보다 건식
 과립법이 보다 적합함을 확인할 수 있었다(하기 실험예 1 내지 4 참조).

건식 과립법이란 롤러 압착법(roller compacting) 또는
 강타법(slugging)을 사용하여 과립을 얻는 방법으로, 바람직하게는 롤러
 10 압착법을 사용할 수 있다. 롤러 압착이란 상세하게는 두 개의 롤러 사이로
 분말을 통과 시키면서 일정한 압력으로 압착하는 방법을 통해 과립물을
 제조하는 방법을 말한다. 이를 통해 롤러- 압착된 혼합물은 이후 적당한
 크기의 과립을 얻기 위해 필요에 따라 분쇄기(fitz-mill),
 오실레이터(oscillator) 등을 사용하여 정립 또는 체과하는 과정을 추가로
 15 거칠 수 있다.

상술한 본 발명의 바람직한 일 구현예에 따른 과립은 바람직하게는
 약학적으로 허용되는 첨가제를 더욱 포함하여 약제학적 조성물 형태로
 제공될 수 있다.

이에 본 발명의 다른 바람직한 일 구현예는 상술한 과립 및
 20 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 안정성이 개선된 약제학적
 조성물을 제공한다.

상기 약학적으로 허용되는 첨가제는 상술한 본 발명의 바람직한 일
 구현예에 따른 과립에 부가적으로 첨가되어 약제학적 조성물을 구성하는
 것으로서, 위에서 언급한 과립 내 포함되는 첨가제와 구별하기 위해 본

명세서에서 편의상 “후 혼합 첨가제”로 표현한다.

상기 후 혼합 첨가제는 예컨대 부형제, 안정화제, 활택제, 윤활제, 완충제, 감미제, 기제 계면활성제, 흡착제, 교미제, 결합제, 현탁화제, 경화제, 항산화제, 공택제, 착향제, 향미제, 안료, 코팅제, 습윤조정제, 충전제, 소포제, 청량화제, 저작제, 정전방지제, 착색제, 분산제, 봉해제, 방수제, 방부제, 보존제, 용해 보조제, 유동화제 등일 수 있으며, 각각의
5 바람직한 예는 상술한 과립 내 첨가제에서 언급한 것과 동일하게 적용될 수 있으나, 이에 제한되지 않고 당 분야에서 사용되는 통상의 첨가제를 당업자가 적절히 선택하여 사용할 수 있다.

10 보다 바람직하게는 상기 약학적으로 허용되는 첨가제(후 혼합 첨가제)는 친수성 활택제와 소수성 활택제의 혼합물을 포함할 수 있다.

상기 친수성 활택제는 스테아르산, 라우릴황산나트륨, 및 폴리에틸렌글리콜(예를 들어 폴리에틸렌글리콜 4000 이상)으로 이루어진
군에서 선택된 1종 이상일 수 있으며, 상기 소수성 활택제는 스테아르산
15 마그네슘, 탈크, 이산화규소 및 전분으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다.

상기 친수성 활택제 및 소수성 활택제의 혼합물은 바람직하게는 친수성 활택제 및 소수성 활택제가 2:1 내지는 1:5의 중량비로 혼합된 것일 수 있다. 바람직하게는 상기 범위 내로 혼합된 활택제 혼합물을
20 사용함으로써 보다 흐름성이 좋고 안정성이 현저히 뛰어나면서도 용출 패턴은 종래 제제(Temodal®)와 동등하게 유지되는 개선된 물성을 갖는 테모졸로미드 함유 제제를 제공할 수 있다.

바람직하게는 상기 친수성 활택제 및 소수성 활택제는 전체 약제학적 조성물 100 중량부에 대하여 0.05 내지 3 중량부로 포함될 수 있다.

상기 약제학적 조성물은 테모졸로미드를 치료학적 유효량으로 포함할 수 있으며, 상기 치료학적 유효량이란 질환의 치료 또는 예방에 적합한 함량을 의미하며 이는 질환의 종류, 질환의 중증도, 조성물에 함유된 유효 성분 및 다른 성분의 종류 및 함량, 제형의 종류 및 환자의 연령, 체중, 5 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자에 따라 조절될 수 있다. 예를 들어, 대상체가 성인인 경우 본 발명의 약제학적 조성물은 1일 1회 내지 수회에 걸쳐 투여 또는 복용시 총 75 mg/m^2 내지 200 mg/m^2 의 용량이 유효량으로 투여 또는 복용될 수 있다. 다만, 활성 성분의 함량을 10 지나치게 높게 포함하여 부작용을 초래하지 않을 정도이어야 함은 당업자에게 자명하다.

바람직하게는 테모졸로미드를 전체 약제학적 조성물의 3 내지 60 중량%로 포함하는 것일 수 있다.

상기 약제학적 조성물을 바람직하게는 경구용 제제 형태로 제공되는 15 것일 수 있으며, 상기 경구용 제제는 바람직하게는 캡셀제, 산제, 과립제, 또는 정제일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

또한 바람직하게는 상기 약제학적 조성물 및 이의 구체적인 제형 내 테모졸로미드는 90 중량% 이상, 또는 실질적으로 모든 양이 상술한 과립 내에 존재하는 것일 수 있다.

20 본 발명의 또 다른 바람직한 일 구현예는 상술한 과립 및 이를 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

바람직하게는 a) 테모졸로미드와 pH 안정화제로서 타르타르산을 혼합하는 단계; 및 b) 상기 혼합물로 건식 과립을 형성하여 정립하는 단계를 포함하여 본 발명의 바람직한 일 구현예에 따른 과립을 제조할 수

있으며, 나아가 c) 상기 정립된 과립을 약학적으로 허용되는 첨가제와 혼합하는 단계를 더욱 포함하여 본 발명의 다른 바람직한 일 구현예에 따른 약제학적 조성물을 제조할 수 있다.

5 이하 편의상 약제학적 조성물의 제조방법을 기준으로 설명하기로 한다.

본 발명의 바람직한 일 구현예에 따른 안정성이 개선된 약제학적 조성물의 제조방법은 바람직하게는 a) 테모졸로미드와 pH 안정화제로서 타르타르산을 혼합하는 단계; b) 상기 혼합물로 건식 과립을 형성하여 정립하는 단계; 및 c) 상기 정립된 과립을 약학적으로 허용되는 첨가제와
10 혼합하는 단계를 포함하여 이루어질 수 있다.

상기 a) 단계는 바람직하게는 고결방지제를 포함하는 약학적으로 허용되는 첨가제를 추가로 혼합하는 것일 수 있다.

이와 같이 활성성분인 테모졸로미드와 pH 안정화제 외에 고결방지제를 추가로 혼합함으로써, 분체의 유동성 및 압축 성형성을 보다
15 좋게 하여 과립화 과정 중 윤활을 제공하여 기기 내 활성성분이 점착되는 것을 방지하고 함량이 높은 테모졸로미드가 서로 고결되는 것을 방지할 수 있다.

이 외에도 상기 a) 단계는 당 분야에 널리 사용되는 약학적으로 허용되는 첨가제 즉, 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 및 희석제 중 어느
20 하나 이상과 기타 통상적으로 사용되는 방습제, 감미제, 또는 착습제 등을 추가로 첨가하여 혼합하는 것일 수 있다.

상기 a) 단계를 거쳐 제조된 혼합물은 이후, 상기 b) 단계를 통해 과립화할 수 있다.

b) 단계의 과립 형성은 상술한 바와 같은 균일한 안정성 확보를

위해, 바람직하게는 건식 과립법에 의할 수 있으며, 보다 바람직하게는 롤러 압착에 의한 건식과립법을 사용하여 이루어지는 것일 수 있다. 이를 통해 롤러- 압착된 혼합물은 이후 적당한 크기의 과립을 얻기 위해 필요에 따라 분쇄기(fitz-mill), 오실레이터(oscillator) 등을 사용하여 정립 또는

5 체과하는 과정을 추가로 거칠 수 있다.

b) 단계를 거쳐 정립된 과립은 이후 c) 단계를 통해 약학적으로 허용되는 첨가제와 추가로 혼합하여 안정성이 개선된 약제학적 조성물로 제조될 수 있다.

상기 c) 단계의 약학적으로 허용되는 첨가제는 상술한 바와 같이
10 편의상 후 혼합 첨가제라 할 수 있으며, 이는 바람직하게는 당류, 녹말, 다당류 셀룰로오스 유도체, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않고 당분야에 널리 사용되는 첨가제를 당업자가 적절히 선택하여 사용할 수 있다.

바람직하게는 상기 c) 단계의 약학적으로 허용 가능한 첨가제는
15 친수성 활택제 및 소수성 활택제가 2:1 내지는 1:5의 중량비로 혼합된 친수성 활택제 및 소수성 활택제의 혼합물일 수 있다.

이러한 친수성 활택제 및 소수성 활택제 혼합물을 과립과 함께 혼합함으로써, 과립화에 따라 용출 패턴이 달라질 수 있는 우려를 해결할 수 있어, 종래 제제와 동등한 물성 즉 용출 패턴을 확보하면서 흐름성이
20 좋고 안정성이 현저히 개선된 우수한 제제를 제조할 수 있다.

또한 a) 단계에 사용될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 첨가제 중 특히 친수성이 강한 부형제(예컨대, 유당 등)는 바람직하게는 a) 단계가 아닌 c) 단계에서 첨가하여 b) 단계에서 제조된 과립과 혼합하여 제형화함으로써 안정성 향상과 더불어 종래 시판 제품과 동등한 용출

패턴이 확보된 제제를 제조할 수 있다.

상기 pH 안정화제, 고결방지제, 약학적으로 허용되는 첨가제(과립 내 첨가제 및 후 혼합 첨가제) 및 건식과립법 등에 대해서는 앞서 본 발명의 바람직한 일 구현예에 따른 과립 및 이를 포함하는 약제학적 조성물에
5 관하여 설명한 것을 그대로 적용할 수 있다.

상기 c) 단계를 거쳐 제조된 안정성이 개선된 약제학적 조성물은 이후 캡셀 내 충전되거나 타정기를 이용하여 정제로 타정하는 등의 공정을 거쳐 다양한 제형으로 제공될 수 있다.

바람직하게는 경구용 제제 형태로 제공될 수 있으며, 상기 경구용
10 제제는 바람직하게는 캡셀제, 산제, 과립제, 또는 정제일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

이와 같이 제조된 테모졸로미드 함유 경구용 제제는 유효성분의 본래 활성을 유지하므로 신경아교종, 다형성아교모세포종, 뇌실막세포종 등의 뇌종양 치료제뿐만 아니라 이외의 증식성 질환들을 치료 및 예방하는데
15 사용될 수 있으며, pH 및 수분과 같은 외부 환경에 대한 안정성이 개선된 경구 제제로 유용하게 사용될 수 있다.

【발명의 효과】

본 발명에 따른 제제는 pH와 수분에 대해 안정성이 개선되어 공정 및 포장 단계 후에 주약인 테모졸로미드의 안정성을 확보할 수 있을 뿐만
20 아니라 장기 보관이 가능하며, 흐름성 개선으로 생산성을 향상시키고, 경구 제제로 적용되어 우수한 함량 균일성 및 약물 활성을 유지하여 뇌종양의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

도 1은 실험예 1에 따라 단순 혼합 제형(비교예 2: A)과

과립제형(비교예 1: B)의 제조 후 1개월 시점의 성상 변화를 비교하여 나타낸 것이다.

도 2는 실험예 1에 따라 건식 과립 제형(실시예 1), 습식 과립 제형(비교예 1) 및 대조약(비교예 3)의 제조 후 3개월 시점의 성상 변화를
5 비교하여 나타낸 것이다.

도 3은 실험예 2에 따른 용출 시험 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 실험예 3에 따른 안정성 시험 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 실험예 4에 따른 용출 시험 결과를 나타낸 것이다.

【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】

10 이하 본 발명의 이해를 돕기 위해 바람직한 실시예를 통해 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 다만, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1, 및 비교예 1 내지 3의 성분 및 함량]

15 하기 표 1과 같은 성분, 함량 및 제조방법으로 실시예 1, 및 비교예 1 내지 3의 캡슐 제제를 제조하였다.

【표 1】

(단위: 중량%)	실시예 1	비교예 1	비교예 2	비교예 3
테모졸로미드	55.5%	55.5%	55.5%	대조약 테모달 250mg 캡셀
유당	34.3%	34.3%	34.3%	
타르타르산	2.0%	2.0%	2.0%	
이산화규소	0.2%	0.2%	0.2%	

전분글리콘산나트륨	5.0%	5.0%	5.0%	
스테아르산	3.0%	3.0%	3.0%	
합계	100%	100%	100%	
제조방법	건식과립	습식과립	혼합	

<실시예 1: 건식 과립>

테모졸로미드 25g과 타르타르산 0.9g을 체과하여 혼합한 후, 이에 유당 15.4g, 이산화규소 0.07g, 전분글리콘산 나트륨 2.25g을 혼합하여

5 롤러컴팩터(제조사: CHAMUNDA Pharma Machinery PVT.LTD, MODEL명: CPMRC-100/25)로 건식과립화 하고 30mesh 체로 정립하였다. 이에 스테아르산 1.35g을 첨가하여 5분간 혼합하고 이 혼합물 450mg을 정밀히 취해 0호 캡슐에 충전하였다.

10 <비교예 1: 습식 과립>

타르타르산 0.9g을 체과하여 99%(v/v) 에탄올 4ml에 녹인 후, 이를 테모졸로미드 25g, 유당 15.4g, 이산화규소 0.07g 의 혼합물에 습윤시켜 습식 과립화하고 대유 오븐에서 30분간 건조 후 30mesh 체로 정립하였다. 이에 스테아르산 1.35g을 첨가하여 5분간 혼합하고 이 혼합물 450mg을

15 정밀히 취해 0호 캡슐에 충전하였다.

<비교예 2: 혼합>

테모졸로미드 25g과 타르타르산 0.9g을 혼합한 후, 유당 15.4g, 이산화규소 0.07g, 전분글리콘산 나트륨 2.25g을 혼합하여 30mesh 체로

20 정립하였다. 이에 스테아르산 1.35g을 첨가하여 5분간 혼합하고 이 혼합물

450mg을 정밀히 취해 0호 캡슐에 충전하였다.

<비교예 3>

비교예 3으로는 시판중인 테모달 250mg 캡셀(쉐링 코포레이션)을
5 사용하였다.

<실험예 1: 테모졸로미드 함유 제제의 안정성 시험>

실시에 1, 비교예 1 및 비교예 2에서 제조된 테모졸로미드 함유 캡셀
제제들을 비교예 3의 시판 제제와 함께 40℃, 75% RH 조건에서 시간경과에
10 따라 성장(수분안정성) 및 함량 변화, 그리고 유연물질 변화를 관찰하여 도
1, 2 및 하기 표 2에 나타냈다. 유연물질은 HPLC로 분석하였으며, 그
조건은 하기와 같다.

[HPLC 분석 조건]

칼 럼: 길이 150mm, 직경 4.6mm, 5 μ m C18 칼럼 또는 이와 유사한
15 칼럼

검출기: 자외부 흡광광도계(측정 파장 270nm)

유 속: 1.0mL/분

주입량: 10 μ l

칼럼 온도: 20~30℃

20 이동상: 0.5% 빙초산액 960ml과 메탄올 40ml를 혼합하고 이 액에
헥산술폰산나트륨 0.94g/l (0.005M)을 녹여 0.45 μ m 필터로 여과

우선 성장 변화를 살펴본 결과, 도 1에 나타낸 바와 같이,
과립화하지 않고 단순 혼합 과정에 의해 제조된 비교예 2의 제제의 경우(도
1의 A) 제조 후 1개월 시점에 관찰한 결과, 과립화를 거친 비교예 1의

제제(도 1의 B)에 비해 충전물이 변색되었을 뿐 아니라 군데군데 균일성에도 문제점을 보였으며, 캡셀의 변색도 관찰되어 단순 혼합 제형이 과립 제형에 비해 수분 안정성이 떨어짐을 확인할 수 있었다.

또한 제조 후 3개월 시점에 실시예 1과 비교예 1 및 비교예 3의 제제를 비교한 결과, 도 2에 나타난 바와 같이 과립화한 제제 즉, 건식 과립으로 제조된 실시예 1과 습식 과립으로 제조된 비교예 1의 경우 충전물과 캡셀의 성상에 큰 변화가 없었으며, 시판제제인 비교예 3의 테모달 캡셀과 비교해서도 우수한 수분 안정성을 보였다.

이러한 성상의 변화뿐 아니라, 하기 표 2에 나타난 바와 같이 함량 및 유연물질의 변화에 있어서도 대조약인 비교예 3의 제제가 1개월 경과 후 3.5중량%, 2개월 경과 후에는 무려 5.3중량%에 달하는 함량 변화를 나타낸 반면, 실시예 1의 제제는 2개월 경과 후에도 함량 변화가 대조약의 절반 정도인 2.9 중량% 정도에 불과한 것으로 나타났으며, 또한 유연물질 양을 측정한 결과 비교예 3의 제제는 1개월 후에 유연물질 발생량이 급격히 증가하여 0.13 중량%에 달하는 것으로 나타난 반면, 실시예 1의 제제는 2개월 경과 후에도 유연물질 양이 0.02%인 것으로 나타나 비교예 3의 대조약에 비해 약 1/8 정도에 불과함을 알 수 있었다.

이처럼 실시예의 과립화한 제형은 비교예 2의 단순 혼합 제형뿐 아니라 비교예 3의 대조약보다도 유연물질 발생 억제 효과가 뛰어나 보관 안정성이 현저히 개선됨을 확인하였다. 또한 실시예 1의 건식 과립제제가 비교예 1의 습식과립 제제보다도 성상, 함량과 유연물질의 변화가 적은 것으로 나타나 건식 과립의 물성이 보다 우수함을 확인할 수 있었다. 한편, 단순 혼합 제형인 비교예 2의 경우, 상술한 바와 같이 단시간 내 안정성이 저하됨을 확인하여 더 이상의 실험은 진행하지 않았다.

【표 2】

(단위: 중량%)	실시예 1	비교예 1	비교예 3
평균 함량	100.8	99.8	98.7
1개월 후 함량 변화 (40℃, 75% RH, 병포장)	99.6	98.62	95.2
2개월 후 함량 변화 (40℃, 75% RH, 병포장)	97.9	97.1	93.4
1개월 후 유연물질 양 (유연물질피크면적/테모졸로미드피크면적)	0.01	0.02	0.13
2개월 후 유연물질 양 (유연물질피크면적/테모졸로미드피크면적)	0.02	0.02	0.16

<실험예 2: 물성의 비교>

- 제제의 물성을 확인하기 위하여 상기 실시예 및 비교예의 제제를 US-
 5 FDA dissolution method에 명시된 테모졸로미드 제제의 시험법을 참고하여
 용출 시험을 실시하였으며 그 결과를 도 2에 나타내었다.

용출 시험(테모졸로미드 캡셀)

- 시험법: USP 제1법(회전검체통법)
- 용출액: 0.1N HCl 900ml
- 10 - Speed: 100rpm
- 용출 시간: 2시간

도 3에 나타난 바와 같이, 시간에 따른 용출 시험 결과 활성성분과
 첨가제의 혼합물을 과립화한 실시예 1 및 비교예 1의 경우 비교예 2의 단순

혼합물에 비해 용출이 더욱 빨라지는 것을 확인할 수 있었으며, 그 속도는 습식 과립화한 제제(비교예 1)가 가장 빠르고, 대조약인 비교예 3의 테모달 캡셀이 가장 느린 것으로 나타났다. 건식 과립화한 실시예 1의 제제는 비교예 1과 비교예 3의 중간 정도의 속도를 나타냈다. 한편, 과립화되지 않고 단순 혼합의 방법으로 제제화한 비교예 2의 제제는 비교예 3의 대조약과 유사한 방출 패턴을 나타냈다.

이는 제제를 과립화 할 경우, 분말에 비해 입자의 사이즈가 크고 균일해지고 조성물 간의 혼합도가 더욱 균일해져 용출 시간이 단축되는 것으로 판단될 수 있다. 또한 습식 과립의 제제가 가장 빠른 용출 패턴을 보이는 것은 이에 사용된 용매인 에탄올이 용출액에 대한 용해성을 더욱 높이는 효과를 보이는 것으로 평가된다. 따라서 습식 과립 보다 건식 과립 제제가 방출 지연 측면에 보다 유리함을 확인할 수 있었다.

[실시예 2 및 3의 성분 및 함량]

상술한 바와 같이 안정성이 개선된 실시예 1의 건식 과립 제제에 대해 보다 우수한 물성을 확보하기 위해 조성물의 성분, 함량 및 제조 방법을 달리하여 건식 과립을 제조하였다.

【표 3】

(단위: 중량%)	실시예 2	실시예 3	비교예 3
테모졸로미드	55.5%	55.5%	대조약 테모달 250mg 캡셀
유당	34.3%	34.3%	
타르타르산	2.0%	2.0%	
이산화규소	0.2%	0.2%	
전분글리콘산나트륨	5.0%	5.0%	
스테아르산	3.0%	1.7%	
스테아르산 마그네슘	-	1.3%	

합계	100%	100%	
제조방법	건식과립	건식과립	

<실시예 2>

유당을 건식과립화 및 정립 과정 이후에 첨가하여 5분간 혼합하고 다시 스테아르산 1.35g을 첨가하여 5분간 혼합한 것 외에는 상기 실시예 5 1과 동일한 방법으로 제조하여 이 혼합물 450mg을 정밀히 취해 0호 캡슐에 충전하였다.

<실시예 3>

유당을 건식과립화 및 정립 과정 이후에 첨가하여 5분간 혼합하고 다시 스테아르산 0.68g, 스테아르산 마그네슘 0.57g을 첨가하여 5분간 10 혼합한 것 외에는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하여 이 혼합물 449mg을 정밀히 취해 0호 캡슐에 충전하였다.

<실험예 3. 테모졸로미드 함유 제제의 안정성 시험>

15 실시예 2, 3에서 제조된 테모졸로미드 함유 캡셀 제제들을 비교예 3의 시판 제제와 함께 40℃, 75% RH 조건에서 3개월 간의 시간경과에 따라 성상 및 함량, 그리고 유연물질 변화를 관찰하였다.

그 결과, 도 4에 나타낸 바와 같이 건식 과립화한 실시예 2 및 3의 두 제제 모두 충전물의 성상에 큰 변화가 없었으며, 실험예 1과 마찬가지로 20 비교예 3의 시판제제인 테모달 캡셀과 비교해서도 우수한 수분 안정성을 보였다.

또한, 성상의 변화뿐 아니라 하기 표 4에 나타난 바와 같이 함량 및 유연물질의 변화에 있어서도 유의한 변화가 없음을 확인하였다.

한편, 실시예 2 및 3의 제제는 유연물질 양에 있어서 실시예 1보다도 현저히 감소한 것으로 나타나 유당을 건식과립화 공정 이후에 첨가함으로써 유연물질 발생량을 최소화할 수 있음을 확인하였다.

【표 4】

(단위: 중량%)	실시예 2	실시예 3
평균 함량	98.9	99.3
3개월 후 함량 변화 (40℃, 75% RH, 병포장)	98.2	99.1
3개월 후 유연물질 양 (유연물질피크면적/테모졸로미드피크면적)	0.007	0.006

5

<실험예 4: 물성의 비교>

제제의 물성을 확인하기 위하여 상기의 실시예 2 및 3에 따라 제조된 제제와 비교예 3의 시판제품에 대해 실험예 2와 동일한 방법으로 용출 시험을 실시하였으며 그 결과를 도 5에 나타내었다.

10 도 5에서 나타난 바와 같이, 시간에 따른 용출 시험 결과 친수성이 강한 부형제인 유당을 활성성분과 함께 과립화하지 않고, 건식과립화 및 정립 과정 이후 단계에서 활택제인 스테아르산과 함께 과립 외 혼합물로 혼합하여 제조한 실시예 2의 경우 용출의 속도가 더더지는 것을 확인하였다. 그러나 그 용출 지연 효과는 비교예 3의 대조약의 느린 용출 속도에는
15 미치지 못하는 것으로 나타났다. 그러나 소수성이 강한 활택제인 스테아르산 마그네슘을 기존의 스테아르산과 적정 비율로 혼합하여 혼합물에 첨가한 결과(실시예 3), 대조약의 용출 패턴과 거의 유사한 물성을 가지는 것을 확인할 수 있었다.

위의 실험 예에서 알 수 있는 바와 같이, pH와 수분에 불안정한
20 약물인 테모졸로미드 제제의 특성에 따라 가속조건에서 보관한 제제들은 변색 및 캡슐의 형태가 변형이 되는 현상을 보였으나 상대적으로 과립화한

제제의 경우 주약과 안정화제의 균일한 혼합으로 안정성이 저하되는 속도가 훨씬 낮았다. 또한 활택제의 종류와 비율 조정을 통해 대조약과 비교해 현저히 우수한 안정성을 확보하면서도 그와 유사한 물성을 갖는 제제를 개발할 수 있었다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

활성성분으로서 테모졸로미드와 pH 안정화제로서 타르타르산을 포함하는 건식 과립.

5 【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 pH 안정화제는 테모졸로미드 100 중량부에 대해 1 내지 50 중량부로 포함되는 것인 건식 과립.

【청구항 3】

제1항에 있어서, 고결방지제를 추가로 포함하는 건식 과립.

10 【청구항 4】

제3항에 있어서, 상기 고결방지제는 D-만니톨, 콜로이드성 이산화규소, 규산칼슘, 규산마그네슘, 및 스테아르산칼슘으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 건식 과립.

【청구항 5】

15제3항에 있어서, 상기 고결방지제는 테모졸로미드 100 중량부에 대해 0.05 내지 0.1 중량부로 포함되는 것인 과립.

【청구항 6】

제1항에 있어서, 약학적으로 허용되는 첨가제를 추가로 포함하는 건식 과립.

20 【청구항 7】

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 건식 과립 및 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 안정성이 개선된 약제학적 조성물.

【청구항 8】

제7항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 첨가제는 친수성 활택제

및 소수성 활택제의 혼합물을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

【청구항 9】

제8항에 있어서, 상기 친수성 활택제는 스테아르산, 라우릴 황산나트륨 및 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인
5 약제학적 조성물,

【청구항 10】

제8항에 있어서, 상기 소수성 활택제는 스테아르산 마그네슘, 탈크, 이산화규소 및 전분으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 약제학적 조성물.

10 【청구항 11】

제8항에 있어서, 상기 친수성 활택제 및 소수성 활택제의 혼합물은 친수성 활택제 및 소수성 활택제가 2:1 내지는 1:5의 중량비로 혼합된 것인 약제학적 조성물,

【청구항 12】

15 제7항에 있어서, 경구용 제제 형태로 제공되는 약제학적 조성물.

【청구항 13】

- a) 테모졸로미드와 pH 안정화제로서 타르타르산을 혼합하는 단계;
- b) 상기 혼합물로 건식 과립을 형성하여 정립하는 단계; 및
- c) 상기 정립된 건식 과립을 약학적으로 허용되는 첨가제와 혼합하는

20 단계

를 포함하는 안정성이 개선된 약제학적 조성물의 제조방법.

【청구항 14】

제13항에 있어서, 상기 a) 단계는 고결방지제를 포함하는 약학적으로 허용되는 첨가제를 추가로 혼합하는 것인 방법.

【청구항 15】

제13항에 있어서, 상기 b) 단계의 과립 형성은 롤러 압착에 의한 건식 과립법을 사용하여 이루어지는 것인 방법.

【청구항 16】

- 5 제13항에 있어서, 상기 c) 단계의 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 당류, 녹말, 다당류 셀룰로오스 유도체, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 방법.

【청구항 17】

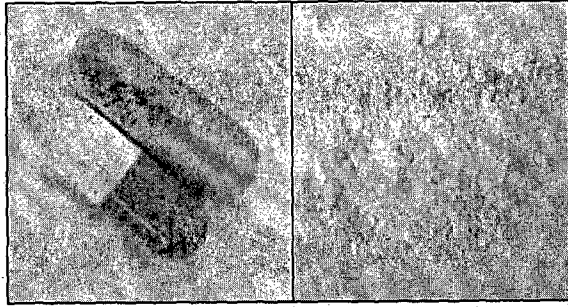
- 10 제13항에 있어서, 상기 c) 단계의 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 친수성 활택제 및 소수성 활택제가 2:1 내지는 1:5의 중량비로 혼합된 친수성 활택제 및 소수성 활택제의 혼합물을 포함하는 것인 방법.

【청구항 18】

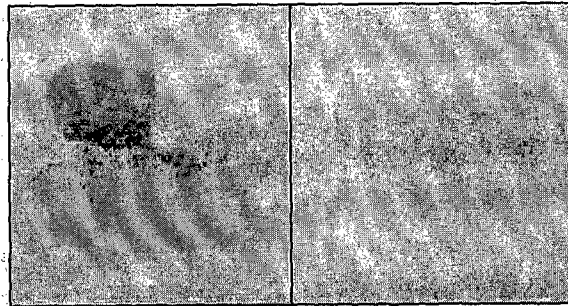
- 15 제14항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 첨가제 중 친수성 부형제를 a) 단계가 아닌 c) 단계에서 첨가하여 혼합하는 것을 특징으로 하는 방법.

【도 1】

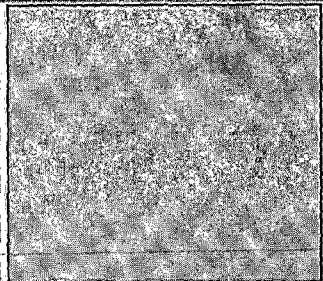
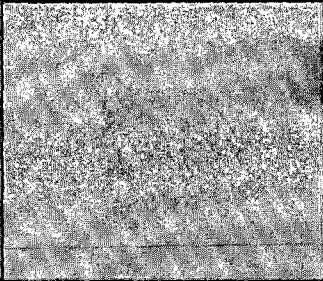
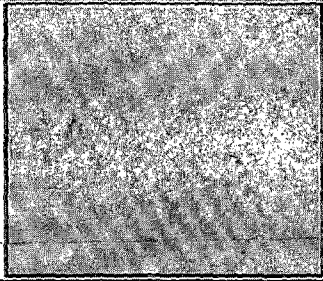
A



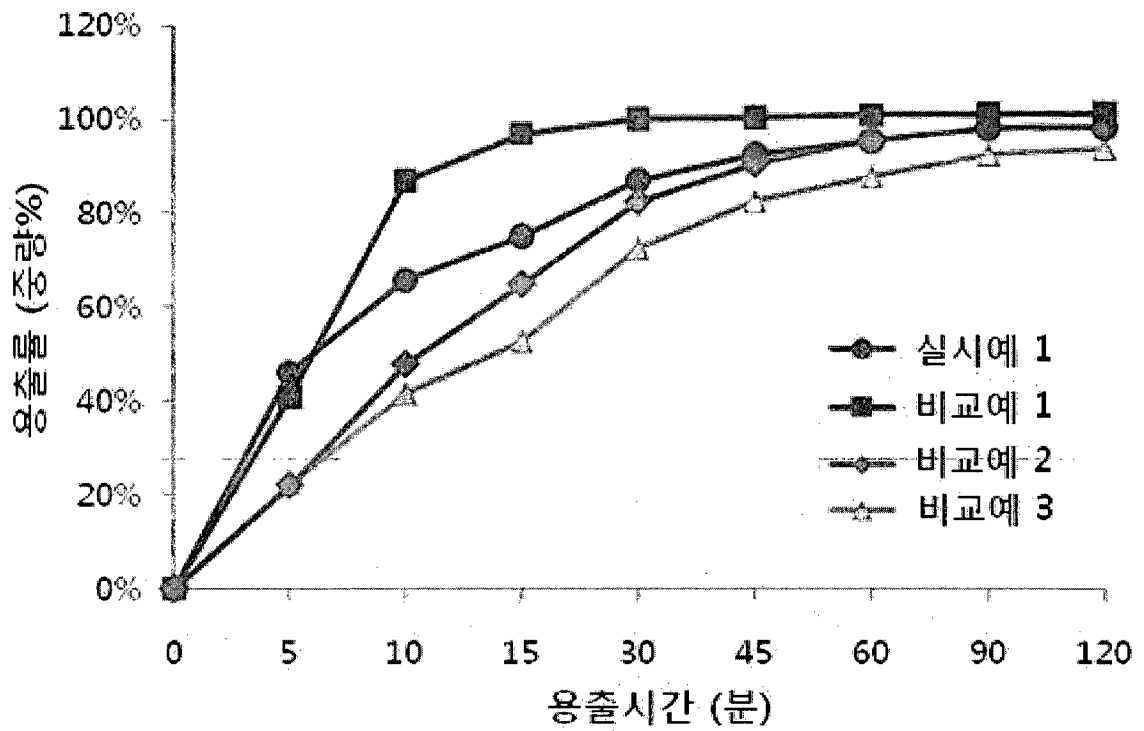
B



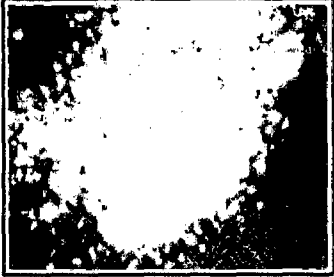
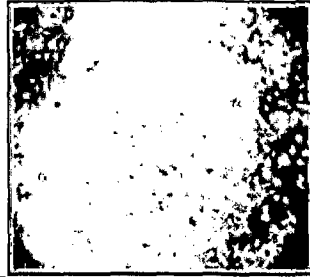
【도 2】

	실시예 1 (건식과립)	비교예 1 (습식과립)	비교예 3 Temodal®
	충진물 색상 변화 없음	충진물 색상 변화 없음	충진물 변색
성상 변화			

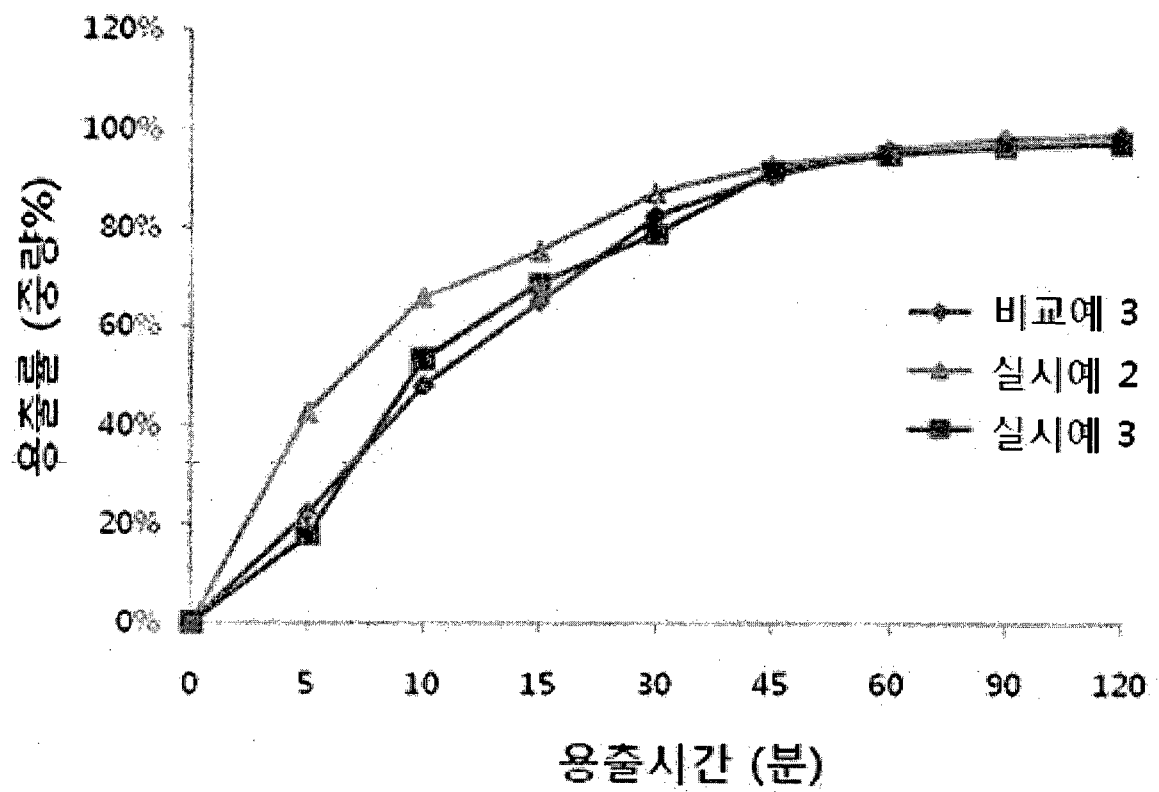
【도 3】



【도 4】

	비 교 예 3 충진물 변색	실 시 예 2 충진물 색상 변화 없 음	실 시 예 3 충진물 및 색상 변화 없음
성상 변화			

【도 5】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/011973**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****A61K 9/16(2006.01)i, A61K 31/4188(2006.01)i, A61K 47/30(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 9/16; A61K 31/33; A61K 31/4188; A61K 9/20; C07D 257/08; A61K 31/407; A61K 47/30

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: temozolomide, tartaric acid, dried granule, stability, additive

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007-0112053 A1 (PICKETT, Cecil B. et al.) 17 May 2007 See abstract and paragraphs [0013], [0087], [0091], [0094], [0095], [0097].	1-18
A	KR 10-2012-0121944 A (YUNGJIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07 November 2012 See abstract and paragraphs [0038], [0039], [0042]-[0044], [0049], [0051].	1-18
A	WO 2011-036676 A2 (NANGIA, Ashwini et al.) 31 March 2011 See abstract and claims 1-3, 19.	1-18
A	US 5939098 A (REIDENBERG, Pascale et al.) 17 August 1999 See abstract and column 3, lines 20-35.	1-18
A	US 2008-0044457 A1 (WANG, Yongfeng) 21 February 2008 See abstract and claims 1, 3-6, 10, 20.	1-18



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

10 APRIL 2014 (10.04.2014)

Date of mailing of the international search report

11 APRIL 2014 (11.04.2014)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/011973

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2007-0112053 A1	17/05/2007	AR 056517A1 CA 2622867 A1 EP 1940395 A2 JP 2009-508868 A PE 04352007 A1 TW 200803849 A WO 2007-033374 A2 WO 2007-033374 A3	10/10/2007 22/03/2007 09/07/2008 05/03/2009 13/06/2007 16/01/2008 22/03/2007 26/07/2007
KR 10-2012-0121944 A	07/11/2012	CN 102755295 A	31/10/2012
WO 2011-036676 A2	31/03/2011	WO 2011-036676 A3	14/07/2011
US 05939098 A	17/08/1999	NONE	
US 2008-0044457 A1	21/02/2008	AR 050947 A1 AU 2005-287799 A1 AU 2005-287799 B2 BR P10515555 A CA 2580910 A1 CA 2580910 C CN 1752088 A DK 1798234 T3 EP 1798234 A1 EP 1798234 A4 EP 1798234 B1 ES 2389376 T3 HK 1100440 A1 IL 182027 D JP 2008-513523 A JP 2013-028630 A KR 10-1065984 B1 KR 10-2007-0062569 A MX 2007003366 A NZ 554609 A PL 1798234 T3 RU 2007114948 A RU 2393160 C2 US 7579336 B2 WO 2006-032190 A1 ZA 200702801 A	06/12/2006 30/03/2006 26/03/2009 29/07/2008 30/03/2006 25/10/2011 29/03/2006 27/08/2012 20/06/2007 29/04/2009 13/06/2012 25/10/2012 19/10/2012 24/07/2007 01/05/2008 07/02/2013 19/09/2011 15/06/2007 05/03/2008 25/06/2010 30/11/2012 27/10/2008 27/06/2010 25/08/2009 30/03/2006 27/08/2008

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/16(2006.01)i, A61K 31/4188(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/16; A61K 31/33; A61K 31/4188; A61K 9/20; C07D 257/08; A61K 31/407; A61K 47/30

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: 테모졸로미드, 타르타르산, 건조 과립, 안정성, 첨가제

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	US 2007-0112053 A1 (PICKETT, C. B. 외) 2007.05.17 요약 및 단락 [0013], [0087], [0091], [0094], [0095], [0097] 참조.	1-18
A	KR 10-2012-0121944 A (영진약품공업주식회사) 2012.11.07 요약 및 단락 [0038], [0039], [0042]-[0044], [0049], [0051] 참조.	1-18
A	WO 2011-036676 A2 (NANGIA, A. 외) 2011.03.31 요약 및 청구항 1-3, 19 참조.	1-18
A	US 5939098 A (REIDENBERG, P. 외) 1999.08.17 요약 및 컬럼 3, 라인 20-35 참조.	1-18
A	US 2008-0044457 A1 (WANG, Y.) 2008.02.21 요약 및 청구항 1, 3-6, 10, 20 참조.	1-18



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

2014년 04월 10일 (10.04.2014)

국제조사보고서 발송일

2014년 04월 11일 (11.04.2014)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

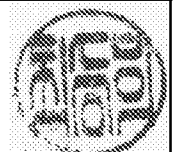
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관

최승희

전화번호 +82-42-481-8740



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2007-0112053 A1	2007/05/17	AR 056517A1 CA 2622867 A1 EP 1940395 A2 JP 2009-508868 A PE 04352007 A1 TW 200803849 A WO 2007-033374 A2 WO 2007-033374 A3	2007/10/10 2007/03/22 2008/07/09 2009/03/05 2007/06/13 2008/01/16 2007/03/22 2007/07/26
KR 10-2012-0121944 A	2012/11/07	CN 102755295 A	2012/10/31
WO 2011-036676 A2	2011/03/31	WO 2011-036676 A3	2011/07/14
US 05939098 A	1999/08/17	없음	
US 2008-0044457 A1	2008/02/21	AR 050947 A1 AU 2005-287799 A1 AU 2005-287799 B2 BR PI0515555 A CA 2580910 A1 CA 2580910 C CN 1752088 A DK 1798234 T3 EP 1798234 A1 EP 1798234 A4 EP 1798234 B1 ES 2389376 T3 HK 1100440 A1 IL 182027 D JP 2008-513523 A JP 2013-028630 A KR 10-1065984 B1 KR 10-2007-0062569 A MX 2007003366 A NZ 554609 A PL 1798234 T3 RU 2007114948 A RU 2393160 C2 US 7579336 B2 WO 2006-032190 A1 ZA 200702801 A	2006/12/06 2006/03/30 2009/03/26 2008/07/29 2006/03/30 2011/10/25 2006/03/29 2012/08/27 2007/06/20 2009/04/29 2012/06/13 2012/10/25 2012/10/19 2007/07/24 2008/05/01 2013/02/07 2011/09/19 2007/06/15 2008/03/05 2010/06/25 2012/11/30 2008/10/27 2010/06/27 2009/08/25 2006/03/30 2008/08/27