

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015년 12월 23일 (23.12.2015)



(10) 국제공개번호
WO 2015/194923 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/522 (2006.01) A61K 31/05 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2015/006329
- (22) 국제출원일: 2015년 6월 22일 (22.06.2015)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2014-0075457 2014년 6월 20일 (20.06.2014) KR
- (71) 출원인: 주식회사 씨티씨바이오 (CTC BIO, INC.)
[KR/KR]; 138-858 서울시 송파구 중대로 40길 13, 1층,
Seoul (KR).
- (72) 발명자: 전홍렬 (JEON, Hong Ryeol); 443-751 경기도
수원시 영통구 효원로 363, 133동 1104호, Gyeong-
gi-do (KR). 권도우 (KWON, Do-Woo); 331-760 충청남
도 천안시 서북구 충무로 158-10, 104동 2001호,
Chungcheongnam-do (KR). 이봉상 (LEE, Bong-Sang);
443-757 경기도 수원시 영통구 중부대로 271번길 27-
9, 106동 401호, Gyeonggi-do (KR). 박수준 (PARK, Su-
Jun); 448-504 경기도 용인시 수지구 동천로 63번길
10, 206동 105호, Gyeonggi-do (KR). 한지영 (HAN, Ji-
yeong); 682-800 울산시 동구 남목 12길 37, 101동 303
호, Ulsan (KR). 김명철 (KIL, Myeongcheol); 570-741 전
라북도 익산시 서동로 21길 13, 11동 508호, Jeollabuk-
do (KR). 김민섭 (KIM, Min Seop); 130-782 서울시 동
대문구 한천로 248, 105동 1603호, Seoul (KR).

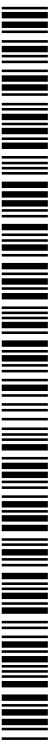
(74) 대리인: 특허법인 필엔온지 (PHIL & ONZI INT'L
PATENT & LAW FIRM); 137-872 서울시 서초구 반포
대로 63, 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의
국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, 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))



WO 2015/194923 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING ENTECAVIR AS ACTIVE INGREDIENT, AND PREPARA-
TION METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭 : 엔테카비르를 유효성분으로 포함하는 약학 제제 및 이의 제조방법

(57) Abstract: The present invention relates to: a pharmaceutical preparation containing entecavir as an active ingredient, wherein
an antioxidant is added thereto in order to improve the stability of entecavir against moisture; and a preparation method therefor. Ac-
cording to the present invention, entecavir can be stably maintained in a pharmaceutical preparation, which contains a predetermined
content or more of water, by adding an antioxidant, and thus entecavir can be provided as a pharmaceutical preparation in a dosage
form containing a predetermined content or more of water, such as a dosage form of an orally disintegrating film.

(57) 요약서: 본 발명은 엔테카비르를 유효성분으로 하는 약학 제제에 있어서 엔테카비르의 수분에 대한 안정성 향상을
위해 항산화제를 첨가한 약학 제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 항산화제를 첨가하여, 엔테카비
르를 일정 함량 이상의 수분을 함유하는 약학 제제 내에서 안정적으로 유지시킬 수 있고, 따라서 일정 함량 이상의 수분
을 함유하는 제형, 예컨대 구강붕해성필름 제형의 약학 제제로 제공할 수 있는 효과가 있다.

명세서

발명의 명칭: 엔테카비르를 유효성분으로 포함하는 약학 제제 및 이의 제조방법

기술분야

- [1] 본 발명은 엔테카비르(Entecavir)를 유효성분으로 포함하는 약학 제제 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 수분을 함유하는 약학 제제 내에서 엔테카비르가 가수분해되지 않고 안정적으로 유지될 수 있도록 하는 방법에 관한 것이다.
- [2] 본 출원은 2014년 6월 20일에 출원된 한국특허출원 제10-2014-0075457호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.

[3]

배경기술

- [4] 엔테카비르(Entecavir), [1-S-(1 α ,3 α ,4 β)]-2-아미노-1,9-디하이드로-9-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-2-메틸렌사이[0002]클로펜틸]-6H-푸린-6-온은 B형 간염 바이러스 감염에 대한 치료제로 사용되고 있는 항바이러스제로서, 사이클로펜탄의 1S-위치에 푸린, 2-위치에 엑소메틸렌, 3R-위치에 하이드록시메틸, 그리고 4S-위치에 하이드록시가 있는 입체구조를 갖는다. 엔테카비르 트리포스페이트 형태로 인산화되면 활성화되고, B형 간염 치료 효과를 발휘한다. 시판 중인 B형 간염 치료제는 단위 용량 당 엔테카비르무수물 0.5 mg 또는 1mg을 포함하고 있다.
- [5] 엔테카비르는 pH 7.9, 25 °C (실온)에서 2.4 mg/ml의 수용해도를 가지며, 수분 존재 하에서 가수분해되는 수분에 대한 낮은 안정성을 보인다. 엔테카비르의 가수분해는 약효의 감소로 이어지며, 따라서 엔테카비르의 수분에 대한 안정성 확보가 필수적이다.
- [6] 낮은 수분 안정성을 보이는 약물의 경우, 통상적으로 제제 밖에 존재하는 수분과의 접촉을 차단하기 위해 방수성 코팅을 하거나 밀폐하여 보존하는 등의 방법이 사용되며, 제제 중의 수분도 최소화하거나 다른 물질(예컨대, 글리세린, 프로필렌글리콜, 알코올 등)로 대체하는 방법 등을 사용하고 있다.
- [7] 그러나 엔테카비르를 함유하는 약학 제제로서, 제제 중에 일정 함량 이상의 수분을 함유해야만 하는 약학 제제의 경우, 제제 밖의 수분을 차단하는 것 외에, 제제 중 함유된 수분에 대해서도 안정성을 향상시킬 방법이 필요하다.

[8]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [9] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 일정 함량 이상의 수분을 함유하는 약학 제제 내에서 엔테카비르를 안정적으로 유지하기 위한 방법 및 이러한 방법으로

제조된 약학 제제를 제공하는 것이다.

- [10] 또한, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 엔테카비르를 유효성분으로 포함하는 약학 제제로서 경구 투여시 바로 분해(또는 붕해)되어 약물이 흡수될 수 있는 구강붕해성(용해성) 제형의 약학 제제를 제공하는 것이다.

[11]

과제 해결 수단

- [12] 상술한 과제를 해결하기 위하여, 일 양태로 본 발명은 엔테카비르(Entecavir)를 유효성분으로 포함하는 약학 제제에 있어서, 엔테카비르의 수분에 대한 안정성 개선을 위해 1종 이상의 항산화제를 포함하며, 약학 제제는 105°C, 4시간 동안 USP 731에 따라 측정된 LOD(%)가 1% 이상 10% 미만인 약학 제제에 관한 것이다.

- [13] 또한, 본 발명은 엔테카비르를 유효성분으로 포함하고, 105°C, 4시간 동안 USP 731에 따라 실시한 LOD(%)가 1% 이상 10% 미만인 약학 제제로서, 엔테카비르의 수분에 대한 안정성 개선을 위한 1종 이상의 항산화제 용도에 관한 것이다.

- [14] 본 발명자들은 항산화제를 첨가하면, 일정 함량 이상의 수분을 포함하는 약학 제제 내에서 수분에 의해 가수분해되어 안정적으로 유지시키기 어려운, 수분에 대한 안정성이 취약한 엔테카비르의 특성을 극복할 수 있음을 발견하고 본 발명에 이르렀다.

- [15] 예컨대, 구강용해성(붕해성) 제형의 약학 제제의 경우, 105°C, 4시간 동안 USP 731에 따라 실시한 LOD(%)가 1% 이상 포함되어야 하나, 수분에 취약한 엔테카비르를 구강용해성(붕해성) 제형 (e.g. 구강붕해성필름)으로 제형화하기 어렵다. 그러나 본 발명에 따라, 항산화제를 첨가하면 엔테카비르가 이러한 과량의 수분 함량의 제제 중에서도 안정적으로 유지될 수 있는 우수한 효과가 있다.

- [16] 본 발명에 따른 약학 제제는 엔테카비르를 유효성분으로 하는 약학 제제라면 모두 포함될 수 있고, 예컨대 B형 간염 치료 또는 예방 용도로 사용되는 약학 제제가 포함될 수 있다.

- [17] 본 발명에 있어서, '수분에 대한 안정성' 또는 '수-안정성'은 물에 대한 안정성을 의미하며, 특히 약학 제제 내에 포함되는 물에 대한 안정성을 의미한다. 약학 제제 내 엔테카비르의 물리적·화학적 특성이 변화하지 않고 유지될 수 있는 특성을 말하며, 특히 물과 반응하여 엔테카비르가 가수분해되지 않고 유지될 수 있는 특성을 포함한다.

- [18] 본 발명에 있어서, '엔테카비르(Entecavir)'는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 상기 '약학적으로 허용가능한 염'이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기루비인한 부작용이 엔테카비르의 이로운 효능을 저하시키지 않는 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 말하며,

예컨대 유리산으로는 유기산과 무기산 또는 무독성 염류 등을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 석신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있다. 산부가염은 통상의 방법, 예컨대 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 동 물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다. 상기 무독성 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 베타-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 또는 만델레이트가 있다.

[19] 본 발명에 따른 약학 제제에는 치료학적으로 유효한 양의 엔테카비르가 포함될 수 있다. 예컨대, 엔테카비르 1일 단위 복용량인 0.5mg 내지 1mg이 세분화되어 포함될 수 있다.

[20] 본 발명에 있어서, '항산화제'는 '산화방지제'와도 동일한 의미이며, 산화반응을 차단하는 물질로서, 예컨대 갈르산프로필, 건조아황산나트륨, 부틸히드록시톨루엔, 라우릴황산나트륨, 레티놀팔미테이트, 리보플라빈, 망초, 산화아연, 소르브산, 스테아르산마그네슘, 시트르산나트륨수화물, 시트르산무수물, 시트르산수화물, 아디핀산디이소프로필, 아스코르브산, 아스코르브산나트륨, 아스코르빌팔미테이트, 아황산수소나트륨, 에데트산나트륨수화물, 옥시벤존, 이산화규소, 중쇄트리글리세리드, 탄산수소나트륨, 토코페롤, 토코페롤아세테이트, 벤조페논,

부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 티오황산나트륨수화물, 피로아황산나트륨, 피로아황산칼륨, D-만니톨, D-소르비톨 및 L-시스테인염산염수화물로 이루어진 군에서 선택된 1 이상이 사용될 수 있으며, 바람직하게 부틸히드록시톨루엔, 부틸히드록시아니솔, 또는 이들의 2이상의 혼합물이 사용될 수 있다.

[21] 본 발명에 따른 약학 제제에 있어서, 엔테카비르 : 항산화제의 중량비는 1000 : 1 ~ 1 : 100, 바람직하게 100 : 1 ~ 1 : 30, 더욱 바람직하게 50 : 1 ~ 1 : 10, 40 : 1 ~ 1 : 10, 가장 바람직하게 30 : 1 ~ 1 : 10일 수 있다. 엔테카비르 : 항산화제의 중량비가 1000 : 1 미만이면 다량의 수분 함유 제제 중에서 엔테카비르의 수-안정성을 확보하기 어렵고, 엔테카비르 : 항산화제의 중량비가 1 : 100 초과하면 사용량에 한계가 있는 제형의 약학 제제의 제조가 어렵다. 또한, 과량의 항산화제 사용량으로 인해 구강에서 봉해되는데 소요되는 시간이 길어져서, 구강봉해제형으로 적합하지 않다. 항산화제 중 부틸히드록시톨루엔, 부틸히드록시아니솔 또는 이들의 혼합물을 사용하면 항산화제의 사용량을 엔테카비르 대비 1/30 이하로 줄여도 충분한 수-안정성 효과를 발휘할 수 있어 구강봉해제형의 약학 제제(e.g. 필름제형)에 효과적일 수 있다.

[22] 본 발명에 따른 약학 제제의 수분 함량은 105°C, 4시간 동안 USP 731에 따라 측정된 LOD(%)가 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 10% 미만일 수 있다. 약학 제제의 수분 함량은 105°C, 4시간 동안 USP 731에 따라 측정된 LOD(%)가 고형 제제의 경우 LOD(%)가 1% 이상 7% 이하일 수 있고, 필름형 제제일 경우 LOD(%)가 2% 이상 10% 이하일 수 있다. 상기 LOD(%) 측정 조건인 105°C, 4시간은 약학 제제 내 수분 함유량을 확인하기 위한 최적 조건으로, 본 발명의 내용이 상기 조건에 국한되지 않으며, 예컨대 105°C, 5시간 동안 측정할 수도 있다.

[23] 본 발명에 따른 약학 제제에는 통상적으로 약학 제제에 첨가할 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체를 더 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 담체는 약제학 분야에서 통상적으로 사용되는 부형제, 봉해제, 결합제, 활택제, 유화제, 현탁화제, 안정화제, pH조절제 등의 첨가제를 포함하며, 필요할 경우 감미제, 향료 및/또는 착색제 등을 추가로 첨가할 수 있다. 상기 부형제는 미결정 셀룰로오스, 전분, 실리콘 디옥사이드(SiO₂), 슈가 에스테르(sugar esters), 루디프레스(Ludipress) 유당, 수크로스, 말토오스, 프럭토오스, 솔비톨 등을 포함한다. 바람직하게는, 유당 및 실리콘 디옥사이드의 혼합물을 사용할 수 있다. 상기 부형제의 사용량은 약학 제제의 총 중량에 대하여 약 90 중량% 이하일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 봉해제는 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘(CMC-Ca), 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨(CMC-Na), 크로스포비돈, 알긴산 등을 포함한다. 상기 봉해제의 사용량은 약학 제제 총 중량에 대하여 3-16 중량%의 범위일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 활택제는 스테아린산, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 아연,

글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 탈크 등을 포함하고, 약학 제제 총 중량에 대하여 약 3 중량% 이하로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [24] 본 발명에 따른 약학 제제에는 본 발명의 목적을 저해하지 않는 이상 유효성분으로 엔테카비르 외에 다른 약물을 추가하여 사용할 수 있으며, 예컨대 추가 항-B형 간염 바이러스제가 포함될 수 있다.
- [25] 본 발명에 따른 약학 제제는 추가 항-B형 간염 바이러스제와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있고, 예컨대, 인터페론 알파-2b, 페그인터페론 알파-2a, 라미부딘, 텔비부딘, 라시비르, 엠트리시타빈, 클레부딘, 암독소비르, 발토르시타빈, 테노포비르 및 아데포비르로부터 임의로 선택될 수 있다. 상기 기술한 약물 외에도 통상의 기술자라면 필요에 따라 다양한 약물들을 추가로 선택하여 사용할 수 있다.
- [26] 본 발명에 따른 약학 제제는 경구 투여용으로 제제화될 수 있으며, 예컨대 정제(tablet), 필름제, 현탁제(suspension), 과립제(granule), 겔제(gel), 환제(pill), 톨크제(tincture), 전제(decoction), 침제(infusion), 주정제(spirit), 유동엑스제(fluidextract), 엘릭서제(elixir), 엑스제(extract), 시럽제(syrup), 산제(powder), 방향수제(aromatic water), 레모네이드제(lemonade) 등의 다양한 형태로 제제화될 수 있다. 또한, 상기 정제(tablet)는 예컨대, 구강붕해정(orally disintegrating tablet), 부착정(mucoadhesive tablet), 분산정(dispersible tablet), 설하정(sublingual tablet), 바칼정(buccal tablet), 저작정(chewable tablet), 조제정(dispensing tablet), 다층정(multilayered tablet), 유핵정(press-coated tablet), 비등정(발포정-effervescent tablet), 용해정(solution tablet) 등의 다양한 형태로 제제화될 수 있다. 그리고, 통상의 기술자라면 상기 다양한 정제를 필요에 따라 다양하게 변형하여 사용할 수 있다. 보다 바람직하게, 구강 내에서 붕해(용해)되는 제형(즉, 구강 내 붕해성, 구강 내 용해성), 예컨대 구강내 분산성(용해성) 제형, 예컨대 구강용해필름, 구강붕해정, 현탁액, 현탁정, 속효성붕해정, 구강붕해과립, 구강붕해트로키제, 설하정, 산제 및/또는 츠어블정과 같은 제형일 수 있으며, 여러 목적을 고려할 때 본 발명에 따른 약학 제제의 제형은 구강용해필름 제형이 바람직할 수 있다. 상기 구강용해필름(orally dissolving film)은 필름(film), 스트립(strip), 구강붕해필름(orally disintegrating film) 등의 용어와 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 혀 위, 구강점막, 설하 등 구강 내에 붙여 녹여 복용하는 제형을 말한다. 본 발명에 따른 구강붕해필름 제형의 약학 제제는 물 없이 복용 가능하다는 장점이 있다.
- [27] 다른 양태로, 본 발명은 엔테카비르(Entecavir)를 유효성분으로 포함하는 약학 제제 제조방법에 있어서, 1종 이상의 항산화제 및 엔테카비르를 첨가하는 단계; 및 약학 제제가 105°C, 4시간 동안 USP 731에 따라 실시한 LOD(%)가 1% 이상의 수분 함량을 가지도록 건조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 제제 제조방법을 제공한다.

[28] 본 발명의 제조방법에 따르면, 항산화제를 첨가하여 물 용매 내에서 엔테카비르를 안정화시킨 구강붕해필름 제조액을 건조하여 최종 수분함량이 105°C, 4시간 동안 USP 731에 따라 실시한 LOD(%)가 1% 이상인 구강붕해필름을 제공할 수 있다.

[29]

발명의 효과

[30] 본 발명에 따르면, 항산화제를 첨가하여, 엔테카비르를 일정 함량 이상의 수분을 함유하는 약학 제제 내에서 안정적으로 유지시킬 수 있고, 따라서 일정 함량 이상의 수분을 함유하는 제형, 예컨대 구강붕해성필름 제형의 약학 제제로 제공할 수 있는 우수한 효과가 있다.

[31]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

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

[33]

[34] [실시예 1. 엔테카비르를 유효성분으로 포함하는 구강붕해필름의 제조]

[35] 후술하는 방법으로 수분에 대한 안정성이 향상된 엔테카비르 함유 구강붕해필름을 제조하였다.

[36] 물을 용매로 하여 첨가제(하기 표 1 및 표 3에 기재된 성분 및 이들의 함량)를 첨가 후에 교반하여 용해 또는 분산시키고, 호모게나이저(Ultra turrax T-25, IKA)를 이용하여 균질화하였다. 여기에 엔테카비르를 넣어 녹이고 고분자(플루란, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 포비돈, 폴리비닐알콜-폴리에틸렌글리콜 공중합체, 또는 이들의 혼합물)를 첨가하여 다시 동일한 호모게나이저를 이용하여 균질화한 후, 별도로 적당한 용매(에탄올, 메탄올, 아세톤, 미네랄오일, 또는 이들의 혼합물)에 녹인 항산화제(하기 표 1 및 표 3에 기재된 항산화제 및 이들의 함량)를 첨가하고 균질화하였다. 이후, 진공 조건으로 필름 제조액 내의 가스를 제거하여 PET(polyethylene terephthalate) 필름 위에 코팅한 후, 60~80°C에서 건조하여 엔테카비르를 포함하는 필름 제제를 제조하였다.

[37]

[38] [실험예]

[39] 안정성 시험 분석 방법

[40] Assay(%) 및 Total Impurities(%) 확인을 위해, HPLC(액체크로마토그래피)를 실시하였으며, HPLC를 위한 검액은 다음의 방법으로 제조하였다.

- [41] - 검액(test solution) 제조
 [42] 엔테카비르 무수물 1mg 함유하는 필름을 수취하여 10ml 플라스크에 넣고, 이동상과 혼합하였다. 혼합액을 원심분리기에 넣고 20분 동안 원심분리하였다. 원심분리액을 0.2 μ m 필터(수용성 PTFE)에 필터링하였다. 그 결과 검액(0.1 mg/ml)을 수득하였다.
 [43] - 표준액(standard solution) 제조
 [44] 엔테카비르 무수물 20mg을 이동상과 함께 20 ml 플라스크에 넣었다. 혼합액을 초음파 처리하고 교반하였다. 그 결과 표준액(0.1 mg/ml)을 수득하였다.

[45]

[46] - HPLC 조건

[47] 검출기(Detector) : UV (254 nm)

[48] 컬럼(Column) : ODS, 250 x 4.6mm, 5 μ m

[49] 유속(Flow rate) : 1.0 ml/min

[50] 이동상(Mobile phase)

[51] A : ACN:DW - 3:97

[52] B : ACN

[53] <Gradient condition>

[54]

Time	A	B
0.0	100	0
8.0	100	0
50.0	77	23
75.0	17	83
75.1	100	0
90.0	100	0

[55]

[56] - Assay(%)

[57] $Assay(\%) = At/As \times Cs/Ct \times P$

[58] At : Area response of entecavir in test sample solution

[59] As : Area response of entecavir in standard sample solution

[60] Ct : entecavir concentration of test sample solution

[61] Cs : entecavir concentration of standard sample solution

[62] P : Purity of desmopressin acetate standard (%)

[63]

[64] - Total Impurities(%)

[65] Total Impurities = Individual Impurities의 총합

[66] Individual Impurity(%) = $A_i/At \times 100$ [67] A_i : Area response of impurity in test sample solution

[68] At : Area response of entecavir in test sample solution

[69]

- [70] LOD (loss on Drying)
- [71] USP 731에 기재된 방법에 따르면, LOD 시험은 105°C, 4시간에서 실시하였다.
- [72]
- [73] 붕해 시간(disintegration time)
- [74] 검교정된 초시계를 이용하여 USP 701에 따라 시험하였다.
- [75]
- [76] [실험예 1. 항산화제의 안정화 효과]
- [77] 구강용해필름은 하기 표 1에 기재된 성분 및 함량으로 상술한 실시예 1의 제조방법에 의해 제조되었다.
- [78] LOD(%)는 구강용해필름을 건조시키고, 건조 전후 구강용해필름의 중량의 차이 값을 토대로, 구강용해필름이 함유하는 수분의 함유량을 파악할 수 있다. 예컨대, 하기 표 1에서 실시예 1의 LOD(%)는 7.8%인바, 구강용해필름에 함유되었던 7.8%의 수분이 소실 된 것으로 본다. LOD(%) 10.0% 미만일 때 구강용해필름으로서 적절한 것으로 본다.
- [79] 붕해 시간(disintegration time)은 구강용해필름이 붕해(용해)되는데 소요되는 시간에 관한 것으로, 1분 미만일 때 구강용해필름으로서 적절한 것으로 본다.
- [80] 표 1

[표 1]

Ingredients	Examples (%)														
	Ref.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
API		1.210							0.605						
Butylated hydroxytoluene	-	0.001	-	0.012	-	0.024	-	0.040	-	0.040	-	18.150	-	6.050	-
Butylated hydroxyanisole	-	-	0.001	-	0.012	-	0.024	-	0.040	-	60.500	-	18.150	-	6.050
Polymer	84.890	84.889	84.889	84.878	84.878	84.866	84.866	84.850	84.850	24.995	24.995	67.345	67.345	79.445	79.445
Plasticizer		8.000													
Diluent		5.000													
Surfactant		0.100													
Sweetening agent		0.300													
Pigment		Q.5													
Flavor		Q.5													
Water		Q.5													
Total (as solid)		100.000%													
LOD (%)	7.5	7.8	7.1	8.0	7.3	7.2	7.9	7.3	7.3	7.6	7.7	7.4	7.8	7.2	7.0
Disintegration time (min.)	<0.5	<0.5	<0.5	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	>20.0	>20.0	<10.0	<10.0	<1.0	<1.0

[81]

[82] 비교예와 실시예 1 - 14 모두가 구강붕해(용해) 제형의 특성상 LOD(%)가 모두 7.0% 이상을 나타냈다. 즉, 향산화제의 첨가 유무 내지 향산화제의 첨가량은 LOD(%)에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다.

[83] 반면, 실시예 1 - 8 및 13 - 14는 붕해 시간이 1분 미만인 반면, 실시예 9 - 12는 붕해 시간이 1분을 초과하여 구강붕해필름이 용해되는데 장시간 소요됨을 확인할 수 있었다. 즉, 엔테카비르 대비 향산화제의 중량비에 따라 구강붕해필름 용해 시간에 차이가 있음을 알 수 있었다.

[84]

[85] 안정성 시험은 가혹 조건($40\pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $60\pm 5\%$) 하에서 실시하였고, 외부 수분과 제제 간의 접촉을 차단하기 위해 약학 제제는 다층 알루미늄 호일 용기 내에 넣고 밀봉한 상태로 시험을 진행하였다.

[86] Assay(%)는 약학 제제 내에서 유지되는 엔테카비르의 양에 관한 것이고, Change amount(%)는 시간 경과에 따른 Assay(%)의 변화 값으로, 해당 값을 통해 시간 경과에 따라 약학 제제 내 엔테카비르 양이 변하는지 알 수 있다. 본 실험에서는 0주차, 4주차 및 8주차에 Assay(%)를 측정하였고, 0주차 Assay(%)와 8주차 Assay(%)의 차이를 Change amount(%)로 기재하였다.

[87] Total Impurities(%)는 약학 제제 내에서 측정되는 엔테카비르 유래 유연물질의 양에 관한 것이고, Change amount(%)는 시간 경과에 따른 Total Impurities(%)의 변화 값으로, 해당 값을 통해 시간 경과에 따른 약학 제제 내에서의 엔테카비르 유연물질 발생량의 변화를 알 수 있다. 본 실험에서는 0주차, 4주차 및 8주차에 Total Impurities(%)를 측정하였고, 0주차 Total Impurities(%)와 8주차 Total Impurities(%)의 차이를 Change amount(%)로 기재하였다.

[88] 표 2

[표 2]

Contents	period (weeks)	Examples																
		Ref	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
Assay (%)	0	101	101	99.4	102	101	99.1	100	101	101	101	102	99.7	100	102	101	101	
	4	96.1	101	98.6	101	101	98.5	99.8	101	100	102	99.9	100	102	102	101	100	
	8	91.9	100	97.9	101	100	98.8	99.6	101	101	102	99.7	100	102	102	101	100	
Change amount (%)		-9.0	-0.7	-1.5	-0.3	-1.1	-0.3	-0.7	0.2	-0.3	0.1	0.0	-0.1	-0.3	-0.1	-0.3	-0.3	
Judgement		poor	bad	poor	very good	poor	very good	bad	very good	very good	very good	very good	very good	very good	very good	very good	very good	
Total impurity (%)	0	≤ 0.1																
	4	≤ 1.1	≤ 0.2	≤ 0.4	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	8	≤ 1.9	≤ 0.5	≤ 0.7	≤ 0.4	≤ 0.4	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
Change amount (%)		1.8	0.4	0.6	0.3	0.3	0.1	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Judgement		poor	bad	bad	good	good	very good	very good	very good	very good	very good	very good	very good	very good	very good	very good	very good	
Assay Judgement	Change amount																	
Very good	≤ ±0.3%																	
Good	-0.3% ~ -0.5%																	
Bad	-0.5% ~ -1.0%																	
Poor	≥ -1.0%																	
Impurity Judgement	Change amount																	
Very good	≤ 0.1%																	
Good	0.1% ~ 0.3%																	
Bad	0.3% ~ 1.0%																	
Poor	≥ 1.0%																	

[89]

[90]

항산화제를 사용한 경우, 가혹 조건 하에서 저장 기간 동안 Total Impurities(%)가 0.1% 미만을 유지하여, Change amount(%)에 거의 변화가 없음을 알 수 있었다. 즉, 저장 기간 동안 유연물질 발생량이 거의 없음을 알 수 있었다.

[91]

또한, 가혹 조건 하에서 저장 기간 동안 Assay(%)가 97.0 - 103.0%를 유지하였고, Change amount(%)에 거의 변화가 없음을 알 수 있었다. 즉, 저장

기간 동안 수분에 의해 가수분해 되지 않고 엔테카비르가 유지됨을 알 수 있었다.

[92]

[93] 표 1 및 표 2의 결과를 통해 알 수 있는 바와 같이, 항산화제를 사용하는 경우 제제 내 함유된 수분에도 불구하고 엔테카비르가 가수분해 되지 않고 유지됨을 알 수 있었다. 다만, 엔테카비르 대비 항산화제의 중량비가 증가하면, 분해 시간이 증가하여 구강붕해제형으로서 단점이 있음을 알 수 있었다.

[94]

[95] [실험예 2. 항산화제 종류별 안정화 효과]

[96] 구강용해필름은 하기 표 3에 기재된 성분 및 함량으로 상술한 실시예 1의 제조방법에 의해 제조되었다.

[97] LOD(%)는 구강용해필름을 건조시키고, 건조 전후 구강용해필름의 중량의 차이 값을 토대로, 구강용해필름이 함유하는 수분의 함유량을 파악할 수 있다. LOD(%) 10.0% 미만일 때 구강용해필름으로서 적절한 것으로 본다.

[98] 표 3

[표 3]

Ingredients	[API : Antioxidizing agent - 1 : 1]							[API : Antioxidizing agent - 1 : 80]							
	Ref	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
API				1.210					0.625						
Butylated hydroxytoluene	-	1.210	-	-	-	-	-	-	50.000	-	-	-	-	-	-
Butylated hydroxyanisole	-	-	1.210	-	-	-	-	-	-	50.000	-	-	-	-	-
Tocopherol	-	-	-	1.210	-	-	-	-	-	-	50.000	-	-	-	-
Citric acid anhydrous	-	-	-	-	1.210	-	-	-	-	-	-	50.000	-	-	-
Ascorbic acid	-	-	-	-	-	1.210	-	-	-	-	-	-	50.000	-	-
EDTA	-	-	-	-	-	-	1.210	-	-	-	-	-	-	50.000	-
D-mannitol	-	-	-	-	-	-	-	1.210	-	-	-	-	-	-	50.000
Polymer				83.680								35.475			
Plasticizer								8.000							
Diluent								5.000							
Surfactant								0.100							
Sweetning agent								0.300							
Pigment								Q.S							
Flavor								Q.S							
Water								Q.S							
Total (as solid)								100.000%							
LOD (%)	7.5	7.8	7.6	7.6	7.6	7.5	7.5	7.4	8.0	8.5	8.2	7.9	8.1	8.3	8.1

[99] 비교예 뿐만 아니라 실시예 1 - 14 모두가 LOD(%)는 10.0% 미만을 나타냈다. 다만, 구강붕해(용해) 제형의 특성상 LOD(%)가 모두 7.0% 이상을 나타냈다. 즉, 항산화제의 첨가 유무 내지 항산화제의 종류는 LOD(%)에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다. 또한, 하기 표 4의 안정성 시험 결과에 비취 보건대, LOD(%)는 엔테카비르 수분 안정성에 대해서도 영향을 미치지 않는 것으로

확인되었다.

[100]

[101] 안정성 시험은 가혹 조건($40\pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $60\pm 5\%$) 하에서 실시하였고, 외부 수분과 제제 간의 접촉을 차단하기 위해 약학 제제는 다층 알루미늄 호일 용기 내에 넣고 밀봉한 상태로 시험을 진행하였다.

[102] Assay(%)는 약학 제제 내에서 유지되는 엔테카비르의 양에 관한 것이고, Change amount(%)는 시간 경과에 따른 Assay(%)의 변화 값으로, 해당 값을 통해 시간 경과에 따라 약학 제제 내에서 유지되는 엔테카비르 양이 변하는지 알 수 있다. 본 실험에서는 0주차, 4주차 및 8주차에 Assay(%)를 측정하였고, 0주차 Assay(%)와 8주차 Assay(%)의 차이를 Change amount(%)로 기재하였다.

[103] Total Impurities(%)는 약학 제제 내에서 측정되는 엔테카비르 유래 유연물질의 양에 관한 것이고, Change amount(%)는 시간 경과에 따른 Total Impurities(%)의 변화 값으로, 해당 값을 통해 시간 경과에 따른 약학 제제 내에서의 엔테카비르 유연물질 발생량의 변화를 알 수 있다. 본 실험에서는 0주차, 4주차 및 8주차에 Total Impurities(%)를 측정하였고, 0주차 Total Impurities(%)와 8주차 Total Impurities(%)의 차이를 Change amount(%)로 기재하였다.

[104] 표 4

[표4]

Contents	period (weeks)	Examples															
		Ref	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Assay (%)	0	102	100	101	101	99.2	99.8	99.3	103	100	99.5	102	102	101	102	102	102
	4	97.3	99.9	101	99.1	96.1	95.6	96.1	98.1	101	99.5	102	101	100	101	101	97.5
	8	93.2	100	102	97.9	93	92.7	94.4	94.6	100	99.3	101	100	98.8	100	100	94.2
Change amount (%)		-8.3	0.2	0.2	-3.1	-6.2	-7.1	-4.9	-8.0	-0.1	-0.2	-0.5	-2.0	-2.3	-1.3	-7.4	
Judgement		poor	very good	very good	poor	poor	poor	poor	poor	very good	very good	good	poor	poor	poor	poor	
	0	≤0.1															
Total impurity (%)	4	≤1.0	≤0.1	≤0.1	≤0.5	≤0.8	≤0.9	≤0.6	≤1.0	≤0.1	≤0.1	≤0.2	≤0.3	≤0.3	≤0.2	≤0.7	
	8	≤1.7	≤0.1	≤0.1	≤0.9	≤1.1	≤1.5	≤0.9	≤1.6	≤0.1	≤0.1	≤0.2	≤0.4	≤0.4	≤0.4	≤1.2	
Change amount (%)		1.6	0	0	0.8	1.0	1.4	0.8	1.5	0	0	0.1	0.3	0.3	0.3	1.1	
Judgement		poor	very good	very good	bad	bad	poor	bad	poor	very good	very good	good	good	good	good	poor	
Assay Judgement	Change amount																
Very good	≤ ±0.2%																
Good	-0.2% ~ -0.5%																
Bad	-0.5% ~ -1.0%																
Poor	≥ -1.0%																
Impurity Judgement	Change amount																
Very good	≤ 0.1%																
Good	0.1% ~ 0.3%																
Bad	0.3% ~ 1.0%																
Poor	≥ 1.0%																

- [105] 엔테카비르 대비 항산화제 중량비가 1 : 80으로 항산화제를 과량 사용한 경우, 항산화제의 종류와 무관하게 모두 우수한 수-안정성을 보였으나, 엔테카비르 대비 항산화제 중량비가 1 : 1로 항산화제를 미량 사용한 경우, 부틸히드록시톨루엔, 부틸히드록시아니솔을 항산화제로 사용한 경우에만 우수한 수-안정성을 나타냈다.
- [106] 엔테카비르 대비 항산화제 중량비가 1 : 80으로 항산화제를 과량 사용한 경우, 항산화제의 종류와 무관하게 모두 우수한 수-안정성을 보였으나, 엔테카비르

대비 항산화제 중량비가 1:1로 항산화제를 미량 사용한 경우, 부틸히드록시톨루엔, 부틸히드록시아니솔을 항산화제로 사용한 경우에만 우수한 수-안정성을 나타냈다.

[107]

[108] [실시예 2. 엔테카비르를 유효성분으로 포함하는 구강붕해정의 제조]

[109] 적당한 용매에 엔테카비르 및 항산화제를 용해시킨 후, 부형제와 혼합하여 과립물을 제조하고 건조하였다. 일정한 크기의 입자로 정립하고 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 감미제 등을 첨가하여 혼합한 후 단발타정기로 타정하여 엔테카비르를 포함하는 구강붕해형 정제를 제조하였다. 상기 구강붕해형 정제의 건조 중량 기준 수분 함량은 105°C, 4시간 동안 USP 731에 따라 측정된 LOD(%)가 1% 이상 7% 미만이었다.

[110]

[111] [실시예 3. 엔테카비르를 유효성분으로 포함하는 과립/산제의 제조]

[112] 적당한 용매에 엔테카비르, 항산화제 및 결합제를 용해시킨 후, 유동층 조립기 상에서 부형제, 붕해제가 혼합되어 있는 혼합물에 분무하여 과립을 제조하였다. 제조된 과립물에 부형제, 감미제, 착향제를 첨가하고 혼합하여 엔테카비르를 포함하는 과립/산제를 제조하였다. 상기 과립/산제의 건조 중량 기준 수분 함량은 105°C, 4시간 동안 USP 731에 따라 측정된 LOD(%)가 1% 이상 7% 미만이었다.

[113]

산업상 이용가능성

[114] 본 발명에 따르면, 항산화제를 첨가하여, 엔테카비르를 일정 함량 이상의 수분을 함유하는 약학 제제 내에서 안정적으로 유지시킬 수 있고, 따라서 일정 함량 이상의 수분을 함유하는 제형, 예컨대 구강붕해성필름 제형의 약학 제제로 제공할 수 있는 우수한 효과가 있다.

청구범위

- [청구항 1] 엔테카비르(Entecavir)를 유효성분으로 포함하는 약학 제제에 있어서, 1종 이상의 항산화제를 포함하고, 약학 제제는 105°C, 4시간 동안 USP 731에 따라 측정된 LOD(%)가 1% 이상 10% 미만인 것을 특징으로 하는 약학 제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 항산화제는 갈르산프로필, 건조아황산나트륨, 부틸히드록시톨루엔, 라우릴황산나트륨, 레티놀팔미테이트, 리보플라빈, 망초, 산화아연, 소르브산, 스테아르산마그네슘, 시트르산나트륨수화물, 시트르산무수물, 시트르산수화물, 아디핀산디소프로필, 아스코르브산, 아스코르브산나트륨, 아스코르빌팔미테이트, 아황산수소나트륨, 에데트산나트륨수화물, 옥시벤존, 이산화규소, 중쇄트리글리세리드, 탄산수소나트륨, 토코페롤, 토코페롤아세테이트, 벤조페논, 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 티오황산나트륨수화물, 피로아황산나트륨, 피로아황산칼륨, D-만니톨, D-소르비톨 및 L-시스테인염산염수화물로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 약학 제제.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 항산화제는 부틸히드록시톨루엔, 부틸히드록시아니솔, 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 약학 제제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 엔테카비르와 상기 항산화제의 중량비는 1000 : 1 ~ 1 : 100인 것을 특징으로 하는 약학 제제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 엔테카비르와 상기 항산화제의 중량비는 30 : 1 ~ 1 : 10인 것을 특징으로 하는 약학 제제.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 약학 제제는 B형 간염 치료 또는 예방용 약학 제제인 것을 특징으로 하는 약학 제제.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 약학 제제는 구강붕해성필름 제형인 것을 특징으로 하는 약학 제제.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 구강붕해성필름 제형의 수분 함량은 105°C, 4시간 동안 USP 731에 따라 측정된 LOD(%)가 2% 이상 10% 미만인 특징으로 하는 약학 제제.
- [청구항 9] 엔테카비르(Entecavir)를 유효성분으로 포함하는 약학 제제 제조방법에 있어서, 1종 이상의 항산화제 및 엔테카비르를 첨가하는 단계; 및 약학 제제가 105°C, 4시간 동안 USP 731에 따라 측정된 LOD(%)가 1% 이상 10% 미만인 수분 함량을 가지도록 건조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 제제 제조방법.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2015/006329

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/522(2006.01)i, A61K 47/06(2006.01)i, A61K 31/215(2006.01)i, A61K 31/05(2006.01)i, A61P 31/00(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 31/522; A61J 3/10; A61K 9/14; A61K 9/20; A61K 9/16; A61K 47/38; A61K 9/70; A61K 47/06; A61K 31/215; A61K 31/05; A61P 31/00

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: entecavir, antioxidant, LOD, butyl hydroxytoluene, butyl hydroxannisole, hepatitis B, orally dissolving film

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101278938 A (HEILONGJIANG JIAZHOU INTERNATIONAL INVESTMENT CONSULTATION CO., LTD.) 08 October 2008 See page 6, lines 23-25, page 7, lines 8-9; page 9, lines 22-33; claims 1, 7-10; and table 1.	1-6,9
A		7-8
A	WO 2013-177672 A1 (PHARMASCIENCE INC.) 05 December 2013 See abstract; page 10; and claims 28-32.	1-9
A	WO 2013-114389 A1 (MYLAN LABORATORIES LIMITED.) 08 August 2013 See abstract; and pages 14-17.	1-9
A	WO 2013-072937 A2 (PARTHASARADHI REDDY, Bandi. et al.) 23 May 2013 See abstract; and claims 1-15.	1-9
A	KR 10-2013-0029758 A (KOWA COMPANY, LTD. et al.) 25 March 2013 See paragraphs [0015], [0191], [0202]-[0227]; claims 1-5; and figures 1-6.	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" 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 considered 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

25 SEPTEMBER 2015 (25.09.2015)

Date of mailing of the international search report

25 SEPTEMBER 2015 (25.09.2015)

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/KR2015/006329

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
CN 101278938 A	08/10/2008	NONE	
WO 2013-177672 A1	05/12/2013	CA 2779052 A1	30/11/2013
		CA 2874779 A1	05/12/2013
		CN 104363896 A	18/02/2015
		EP 2854773 A1	08/04/2015
		JP 2015-521191 A	27/07/2015
		KR 10-2015-0015500 A	10/02/2015
		US 2015-0110869 A1	23/04/2015
WO 2013-114389 A1	08/08/2013	NONE	
WO 2013-072937 A2	23/05/2013	CA 2881119 A1	23/05/2013
		EP 2780001 A2	24/09/2014
		US 2014-0315930 A1	23/10/2014
		WO 2013-072937 A3	04/09/2014
KR 10-2013-0029758 A	25/03/2013	AU 2012-221889 A1	27/09/2012
		CN 103096881 A	08/05/2013
		EP 2543366 A1	09/01/2013
		EP 2543366 A4	23/04/2014
		US 2012-0328675 A1	27/12/2012
		WO 2011-108643 A1	09/09/2011

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
A61K 31/522(2006.01)i, A61K 47/06(2006.01)i, A61K 31/215(2006.01)i, A61K 31/05(2006.01)i, A61P 31/00(2006.01)i

B. 조사된 분야
 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
 A61K 31/522; A61J 3/10; A61K 9/14; A61K 9/20; A61K 9/16; A61K 47/38; A61K 9/70; A61K 47/06; A61K 31/215; A61K 31/05; A61P 31/00

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: 엔테카비르, 항산화제, LOD, 부틸히드록시톨루엔, 부틸히드록시아니졸, B형간염, 구강봉해성 필름



C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	CN 101278938 A (HEILONGJIANG JIAZHOU INTERNATIONAL INVESTMENT CONSULTATION CO., LTD.) 2008.10.08 페이지 6, 라인 23-25, 페이지 7, 라인 8-9; 페이지 9, 라인 22-33; 청구항 1, 7-10; 및 표1 참조.	1-6,9
A		7-8
A	WO 2013-177672 A1 (PHARMASCIENCE INC.) 2013.12.05 요약; 페이지 10; 및 청구항 28-32 참조.	1-9
A	WO 2013-114389 A1 (MYLAN LABORATORIES LIMITED.) 2013.08.08 요약; 및 페이지 14-17 참조.	1-9
A	WO 2013-072937 A2 (PARTHASARADHI REDDY, BANDI, 등) 2013.05.23 요약; 및 청구항 1-15 참조.	1-9
A	KR 10-2013-0029758 A (코와 가부시카가이샤 등) 2013.03.25 단락 [0015], [0191], [0202]-[0227]; 청구항 1-5; 및 도면 1-6 참조.	1-9

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:
 “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
 “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2015년 09월 25일 (25.09.2015)	국제조사보고서 발송일 2015년 09월 25일 (25.09.2015)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140	심사관 이정아 전화번호 +82-42-481-8740 
---	---

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
CN 101278938 A	2008/10/08	없음	
WO 2013-177672 A1	2013/12/05	CA 2779052 A1 CA 2874779 A1 CN 104363896 A EP 2854773 A1 JP 2015-521191 A KR 10-2015-0015500 A US 2015-0110869 A1	2013/11/30 2013/12/05 2015/02/18 2015/04/08 2015/07/27 2015/02/10 2015/04/23
WO 2013-114389 A1	2013/08/08	없음	
WO 2013-072937 A2	2013/05/23	CA 2881119 A1 EP 2780001 A2 US 2014-0315930 A1 WO 2013-072937 A3	2013/05/23 2014/09/24 2014/10/23 2014/09/04
KR 10-2013-0029758 A	2013/03/25	AU 2012-221889 A1 CN 103096881 A EP 2543366 A1 EP 2543366 A4 US 2012-0328675 A1 WO 2011-108643 A1	2012/09/27 2013/05/08 2013/01/09 2014/04/23 2012/12/27 2011/09/09