

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구

국제사무국

(43) 국제공개일

2022년 1월 6일 (06.01.2022)



WIPO | PCT



(10) 국제공개번호

WO 2022/005199 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

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

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2021/008257

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(22) 국제출원일:

2021년 6월 30일 (30.06.2021)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2020-0081417 2020년 7월 2일 (02.07.2020) KR

(71) 출원인: 주식회사 삼양홀딩스 (SAMYANG HOLDINGS CORPORATION) [KR/KR]; 03129 서울시 종로구 종로33길 31, Seoul (KR).

(72) 발명자: 김남혁 (KIM, Nam Hyuck); 06990 서울시 동작구 동작대로29길 115, 305동 708호, Seoul (KR). 박상엽 (PARK, Sang Yeob); 16875 경기도 용인시 수지구 현암로125번길 11, 713동 1701호, Gyeonggi-do (KR). 이사원 (LEE, Sa Won); 13554 경기도 성남시 분당구 정자일로 248, 605동 1302호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인 한성 (HANSUNG INTELLECTUAL PROPERTY); 06233 서울시 강남구 강남대로 84길 23, 4층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 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

(54) Title: TABLET CONTAINING PAZOPANIB AS ACTIVE INGREDIENT, AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭: 파조파닙을 유효성분으로 포함하는 정제 및 이의 제조 방법

(57) Abstract: The present invention relates to a tablet containing, as an active ingredient, pazopanib which is a poorly soluble drug, and, more specifically, to: a pazopanib tablet capable of exhibiting dissolution and pharmacodynamic properties greater than or equal to those of a conventional tablet product and, simultaneously, exhibiting uniform internal absorption by having a small deviation in disintegration time; and a method for preparing same.

(57) 요약서: 본 발명은 난용성 약물인 파조파닙을 유효성분으로 포함하는 정제에 관한 것으로, 보다 구체적으로는, 기존의 정제 제품과 동등 수준 내지 그 이상의 용출 특성 및 약물동력학 특성을 나타내는 동시에 붕해 시간의 편차가 적어 균일한 체내 흡수를 나타낼 수 있는 파조파닙 정제 및 이를 제조하는 방법에 관한 것이다.



WO 2022/005199 A1

명세서

발명의 명칭: 파조파닙을 유효성분으로 포함하는 정제 및 이의 제조 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 난용성 약물인 파조파닙을 유효성분으로 포함하는 정제에 관한 것으로, 보다 구체적으로는, 기존의 정제 제품과 동등 수준 내지 그 이상의 용출 특성 및 약물동력학 특성을 나타내는 동시에 봉해 시간의 편차가 적어 균일한 체내 흡수를 나타낼 수 있는 파조파닙 정제 및 이를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 파조파닙은 종양 성장을 차단하고 혈관 신생을 억제하는 다중 표적 수용체 티로신 키나아제 억제제로서, 혈관내피성장인자 수용체(vascular endothelial growth factor receptors)(VEGFR)-1, -2 및 -3, c-kit 및 혈소판유래성장인자 수용체(platelet derived growth factor receptor)(PDGF-R)를 선택적으로 차단하며, 파조파닙 염산염의 형태로 상업화되어 있다. 분자량은 473.98 g/mol이며, 분자식은 $C_{21}H_{23}N_7O_2S \cdot HCl$, IUPAC 명칭은 5-[[4-[(2,3-dimethylindazol-6-yl)-methylamino]pyrimidin-2-yl]amino]-2-methylbenzenesulfonamide; hydrochloride이다. 물에서의 용해도는 3.3 mg/L로 예측되는바 용해도가 좋지 않으며, pH에 따라서 달라지게 되는데 pH가 높아질수록 용해도가 급격히 떨어지는 경향이 있다. 녹는점은 301~313°C 정도로 알려져 있다. 알려진 인체(human)에서의 생체이용율은 14~21%로 낮은 편인데, 저지방식(low fat meal)이나 고지방식(high fat meal)에 의해서 약 2배 정도 높아지게 되므로, 공복에 복용하여야 한다.
- [3] 파조파닙은 염산염의 형태로도 수용액에 대한 용해도가 높지 않으며, pH에 크게 의존하는 용해도 특성을 가지는데, 상업화 제품인 보트리엔트®정의 제조사(노바티스)에 의해서 제공되는 FDA의 자료에 따르면, pH 1에서는 '매우 녹기 어렵다(very slightly soluble)'이고, pH 4 이상에서는 '거의 녹지 않는다(practically insoluble)'인 것으로 알려져 있다. 따라서, 공복상태에서 pH가 2 이하인 위에서는 어느 정도 녹지만, pH가 4 이상으로 높아지는 십이지장, 소장 등에서는 용해도가 급격히 떨어지게 된다.
- [4] 이러한 특성으로 인하여 인체에서의 생체이용율은 14~21%에 불과하며, 또한 흡수에 대한 편차가 매우 크다. 특히, 정제의 경우 이러한 편차는 더욱 커질 가능성이 높기 때문에, 봉해 시간을 균일하고 좁은 범위 내로 조절이 가능한 제제를 개발하는 데에는 많은 어려움이 따른다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 본 발명은, 상기한 바와 같이 용해도가 좋지 않으며 pH에 따라서 급격하게 변하는 특성에 의해 야기되는 체내 흡수의 차이가 큰 파조파넵의 기존 제제의 문제점들을 해결하고자 한 것으로, 본 발명의 목적은 기존의 정제 제품과 동등 수준 내지 그 이상의 용출 특성 및 약물동력학 특성을 나타내는 동시에 붕해 시간의 편차가 적어 균일한 체내 흡수를 나타낼 수 있으며, 또한 붕해 시간 편차 및 체내 흡수 편차의 감소에 따라 품질 관리가 더욱 용이하게 이루어질 수 있는 파조파넵 정제 및 이를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [6] 상기한 기술적 과제를 해결하고자, 본 발명의 일 측면은, 파조파넵 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 희석제, 붕해제 및 결합제를 포함하며, 알코올을 사용하지 않고 제조된 과립; 및 약제학적으로 허용 가능한 하나 이상의 첨가제;를 포함하고, 나정 기준 경도가 160N 내지 200N인, 파조파넵 정제가 제공된다.
- [7] 본 발명의 다른 측면은, (1) 파조파넵 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 희석제, 붕해제, 결합제 및 용매를 혼합하는 단계; (2) 상기 (1)단계에서 얻어진 혼합물로부터 용매를 제거하고 과립화하는 단계; 및 (3) 상기 (2)단계에서 얻어진 과립에, 약제학적으로 허용 가능한 하나 이상의 첨가제를 혼합하고 타정하는 단계;를 포함하며, 상기 (1)단계에서 사용된 용매가 알코올을 포함하지 않고, 상기 (3)단계에서 제조된 정제의 나정 기준 경도가 160N 내지 200N인, 파조파넵 정제의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [8] 본 발명에 따라 제공되는 파조파넵의 경구용 정제는 기존 파조파넵 제제와 이화학적 동등성을 보이고, 비임상시험과 생물학적 동등성 시험에서도 동등성이 확보되어 동등한 약리학적 치료 효과를 보이면서, 붕해 시간의 편차가 적어 체내 흡수의 편차가 줄어들기 때문에 안정적인 약효 발현이 가능하고, 품질 관리가 더욱 용이하다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [9] 용어의 정의
- [10] 명시적인 다른 기재가 없는 한, 본 명세서 전체에서 사용되는 몇 가지 용어는 다음과 같이 정의될 수 있다.
- [11] 본 명세서 전체에서 특별한 언급이 없는 한 "포함" 또는 "함유"라 함은 어떤 구성 요소(또는 구성 성분)를 별다른 제한 없이 포함함을 지칭하며, 다른 구성 요소(또는 구성 성분)의 부가를 배제하는 것으로 해석되지 않는다.
- [12] 본 발명에 따른 파조파넵 정제는, 파조파넵 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 희석제, 붕해제 및 결합제를 포함하며, 알코올을 사용하지 않고 제조된 과립; 및 약제학적으로 허용 가능한 하나 이상의 첨가제;를 포함한다.
- [13] 본 발명에 있어서, 상기 "파조파넵"은 파조파넵의 프리 베이스(별도의 염이

없는 베이스 약물), 또는 그의 이성질체, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 또한 각각의 경우에 다양한 수화물, 또 각각의 경우에 다양한 결정형을 형성하는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 파조파닙은 파조파닙 무수물, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등 다양한 수화물 또는 다양한 용매화물, 또는 이들의 혼합물 형태일 수 있다. 또한, 상기 파조파닙의 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 염산염일 수 있다.

- [14] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 “파조파닙 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염”은 파조파닙 염산염일 수 있다.
- [15] 상기 파조파닙 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 미분화된 것일 수 있다. 용어 “미분화”는 매우 작은 크기, 예컨대, 평균 직경이 마이크로미터 또는 나노미터 단위의 크기로 분말화된 것을 의미한다. 미분화된 파조파닙 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 평균 입도(X50)는 예컨대 100 μm 미만일 수 있고, 바람직하게는 50 μm 미만일 수 있으며, 보다 바람직하게는 30 μm 미만일 수 있고, 보다 더 바람직하게는 15 μm 미만일 수 있고, 보다 더욱 더 바람직하게는 10 μm 미만일 수 있다. 또한, 미분화된 파조파닙 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 평균입도(X50)는 예컨대 0.1 μm 이상일 수 있고, 바람직하게는 0.2 μm 이상일 수 있으며, 보다 바람직하게는 0.5 μm 이상일 수 있으며, 보다 더 바람직하게는 1 μm 이상일 수 있으며, 보다 더욱더 바람직하게는 2 μm 이상일 수 있다. 전술한 평균입도를 벗어나는 범위의 파조파닙 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용하는 경우, 용출을 저하 또는 공정상의 장애가 있을 수 있다. 상기 평균 입도(X50)는 전체 입자 중 하위 50%의 입자가 가지는 평균 입자 크기를 의미하며, 이는, 예를 들어, 광회절 입도측정기를 이용하여 측정될 수 있다.
- [16] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파닙 정제에 포함되는 과립에 포함되는 희석제는, 당, 당 알코올, 셀룰로스, 전분, 무기염 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 비제한적인 예로는, 유당(무수물 또는 수화물, 예를 들어 일수화물), 셀룰로스 분말, 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스, 전분, 전호화전분, 호화전분, 칼슘 카보네이트, 사이클로덱스트린, 칼슘 실페이트, 칼슘 실리케이트, 마그네슘 카보네이트, 디칼슘 포스페이트, 트리칼슘 포스페이트, 마그네슘 트리실리케이트, 염화칼륨, 염화나트륨, 이염기 인산칼슘 이수화물, 삼염기 인산칼슘, 카올린, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 만니톨, 말티톨, 솔비톨, 자일리톨, 락토스, 덱스트로스, 말토스, 수크로스, 글루코스, 프룩토스, 말토덱스트린, 덱스트레이트, 덱스트린 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상이 사용될 수 있으며, 보다 구체적으로는 미세결정질 셀룰로스가 사용될 수 있다.
- [17] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파닙 정제에 포함되는 과립은, 파조파닙 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 1 중량부 기준으로, 상기 희석제를 0.05 이상, 0.1 이상, 0.15 이상 또는 0.2 이상의 중량부로 포함할 수 있으며, 또한 0.5 이하, 0.45 이하, 0.4 이하, 0.35 이하 또는 0.3 이하의 중량부로 포함할 수 있다. 과립

내의 희석제 함량이 상기 수준보다 지나치게 낮으면, 그러한 과립을 사용하여 정제를 제조할 때 타정 장애가 발생할 수 있으며, 반대로 과립 내의 희석제 함량이 상기 수준보다 지나치게 높으면, 정제의 1정당 중량이 커져서 복용하기에 부담스러운 크기로 제조될 수 있다.

- [18] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파닙 정제에 포함되는 과립에 포함되는 붕해제는, 팽윤성 붕해제, 습윤성 붕해제 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 비제한적인 예로는, 전분, 셀룰로스, 가교된 고분자, 검류, 다당류 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있으며, 보다 구체적으로는 크로스카멜로오스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 크로스포비돈, L-HPC, 전분, 나트륨 카르복시메틸 전분, 전분글리콘산 나트륨, 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 한천, 자일란, 젤란검, 크산탄 고무, 부분적으로 가수분해된 전분 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상이 사용될 수 있고, 보다 더 구체적으로는 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, L-HPC, 전분글리콘산 나트륨 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상이 사용될 수 있으며, 보다 더 구체적으로는 전분글리콘산 나트륨이 사용될 수 있다.

- [19] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파닙 정제에 포함되는 과립은, 파조파닙 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 1 중량부 기준으로, 상기 붕해제를 0.01 이상, 0.02 이상, 0.03 이상, 0.04 이상 또는 0.05 이상의 중량부로 포함할 수 있으며, 또한 0.2 이하, 0.18 이하, 0.16 이하, 0.14 이하 또는 0.12 이하의 중량부로 포함할 수 있다. 과립 내의 붕해제 함량이 상기 수준보다 지나치게 낮으면, 그러한 과립을 사용하여 제조된 정제의 붕해속도 지연으로 만족스러운 용출 속도를 달성하지 못할 수 있으며, 반대로 과립 내의 붕해제 함량이 상기 수준보다 지나치게 높으면, 정제의 제조시 타정 장애, 코팅 장애 등을 일으켜 생산성이 낮아질 수 있다.

- [20] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파닙 정제에 포함되는 과립에 포함되는 결합제는 포비돈, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 카보폴, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스 소듐, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 플루란, 카르복시비닐 폴리머 폴리에틸렌글리콜 또는 이들의 유도체, 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 보다 구체적으로는 포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있으며, 보다 더 구체적으로는 포비돈일 수 있다.

- [21] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파닙 정제에 포함되는 과립은, 파조파닙 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 1 중량부 기준으로, 상기 결합제를 0.01 이상, 0.02 이상, 0.03 이상, 0.04 이상 또는 0.05 이상의 중량부로 포함할 수 있으며, 또한 0.2 이하, 0.18 이하, 0.16 이하, 0.14 이하, 또는 0.12 이하의 중량부로 포함할 수 있다. 과립 내의 결합제 함량이 상기 수준보다 지나치게 낮으면, 그러한

과립을 사용하여 정제를 제조할 때 타정 공정에 적절한 과립 밀도를 달성하지 못할 수 있으며, 반대로 과립 내의 결합제 함량이 상기 수준보다 지나치게 높으면, 정제의 제조시 타정 장애를 일으켜 생산성이 낮아질 수 있고, 제조된 정제의 붕해 지연 내지 과도한 결합력에 의한 용출 속도 지연 등을 일으킬 수 있다.

- [22] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파넛 정제에 포함되는 과립은 습식 과립법으로 제조된 것으로, 용매로는 물이 이용될 수 있다. 이러한 용매는 파조파넛 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 1 중량부 기준으로, 0.2 내지 0.5 중량부, 바람직하게는 0.3 내지 0.4 중량부로 이용될 수 있다. 용매가 과량 사용되는 경우 용매를 증발시키는 동안 유연물질이 발생할 수 있고, 너무 적게 사용되는 경우 적절한 경도를 달성하기 어려울 수 있다.
- [23] 본 발명의 파조파넛 정제에 포함되는 과립은 알코올을 사용하지 않고 제조된 것이다. 상기 알코올은 탄소수 1 내지 10의 알코올일 수 있고, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [24] 파조파넛 정제에 포함되는 과립의 제조시, 예컨대 과립화 용매로서 알코올이 사용될 경우, 비록 과립화 단계나 이후의 정제 제조시 사용된 용매를 제거하는 단계가 수행된다 하더라도, 일부 용매가 잔류하거나 또는 사용된 용매가 제조 공정 중에 각 부형제의 결합에 영향을 미치는 등의 이유로, 최종 정제가 원하는 수준의 붕해 시간이나 용출율을 달성할 수 없게 되는 문제가 있다.
- [25] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파넛 정제에 포함되는 과립은 알코올 이외의 유기용매를 사용하지 않고 제조된 것일 수 있다.
- [26] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파넛 정제에 포함되는 과립은 수성 용매(예컨대, 물)를 사용하여 제조된 것일 수 있다.
- [27] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파넛 정제에 포함되는 과립의 겉보기 밀도(Bulk density, 단위: g/mL)는 0.34 이상, 0.35 이상, 0.36 이상, 0.37 이상, 0.38 이상, 0.39 이상 또는 0.4 이상일 수 있고, 또한 0.5 이하, 0.49 이하, 0.48 이하, 0.47 이하, 0.46 이하 또는 0.45 이하일 수 있다.
- [28] 또한, 일 구체예에서, 본 발명의 파조파넛 정제에 포함되는 과립의 탭 밀도(Tapped density, 단위: g/mL)는 0.45 이상, 0.46 이상, 0.47 이상, 0.48 이상, 0.49 이상, 0.50 이상 또는 0.51 이상일 수 있고, 또한 0.6 이하, 0.59 이하, 0.58 이하, 0.57 이하, 또는 0.56 이하일 수 있다.
- [29] 본 발명에 따른 파조파넛 정제는, 상기 설명한 과립과 함께, 약제학적으로 허용 가능한 하나 이상의 첨가제;를 더 포함한다.
- [30] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파넛 정제에 포함되는 상기 약제학적으로 허용 가능한 하나 이상의 첨가제는, 희석제, 붕해제, 활택제, 또는 이들의 조합일 수 있으며, 보다 구체적으로, 본 발명의 파조파넛 정제는 상기 약제학적으로 허용 가능한 하나 이상의 첨가제로서 희석제, 붕해제 및 활택제를 모두 포함할 수 있다.

- [31] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파넵 정제에 포함되는 상기 희석제(이하, “추가의 희석제”라고도 함)는, 앞서 설명한 파립 내에 포함되는 희석제와는 별도로 본 발명의 정제에 추가적으로 부여되는 것이다.
- [32] 일 구체예에서, 이러한 추가의 희석제는, 당, 당 알코올, 셀룰로스, 전분, 무기염 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 비제한적인 예로는, 유당(무수물 또는 수화물, 예를 들어 일수화물), 셀룰로스 분말, 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스, 전분, 전호화전분, 호화전분, 칼슘 카보네이트, 사이클로덱스트린, 칼슘 설페이트, 칼슘 실리케이트, 마그네슘 카보네이트, 디칼슘 포스페이트, 트리칼슘 포스페이트, 마그네슘 트리실리케이트, 염화칼륨, 염화나트륨, 이염기 인산칼슘 이수화물, 삼염기 인산칼슘, 카올린, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 만니톨, 말티톨, 솔비톨, 자일리톨, 락토스, 덱스트로스, 말토스, 수크로스, 글루코스, 프룩토스, 말토덱스트린, 덱스트레이트, 덱스트린 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상이 사용될 수 있으며, 보다 구체적으로는 미세결정질 셀룰로스가 사용될 수 있다.
- [33] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파넵 정제는, 그에 포함되는 파조파넵 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 1 중량부 기준으로, 상기 추가의 희석제를 0.005 이상, 0.006 이상, 0.007 이상, 0.008 이상, 0.009 이상 또는 0.01 이상의 중량부로 포함할 수 있으며, 또한 0.1 이하, 0.09 이하, 0.08 이하, 0.07 이하, 0.06 이하 또는 0.05 이하의 중량부로 포함할 수 있다.
- [34] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파넵 정제에 포함되는 상기 붕해제(이하, “추가의 붕해제”라고도 함)는, 앞서 설명한 파립 내에 포함되는 붕해제와는 별도로 본 발명의 정제에 추가적으로 부여되는 것이다.
- [35] 일 구체예에서, 이러한 추가의 붕해제는, 팽윤성 붕해제, 습윤성 붕해제 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 비제한적인 예로는, 전분, 셀룰로스, 가교된 고분자, 검류, 다당류 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있으며, 보다 구체적으로는 크로스카멜로오스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 크로스포비돈, L-HPC, 전분, 나트륨 카르복시메틸 전분, 전분글리콘산 나트륨, 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 한천, 자일란, 젤란검, 크산탄 고무, 부분적으로 가수분해된 전분 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상이 사용될 수 있고, 보다 더 구체적으로는 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, L-HPC, 전분글리콘산 나트륨 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상이 사용될 수 있으며, 보다 더 구체적으로는 전분글리콘산 나트륨이 사용될 수 있다.
- [36] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파넵 정제는, 그에 포함되는 파조파넵 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 1 중량부 기준으로, 상기 추가의 붕해제를 0.001 이상, 0.02 이상, 0.03 이상, 0.04 이상 또는 0.05 이상의 중량부로 포함할 수 있으며, 또한 0.3 이하, 0.25 이하, 0.2 이하 또는 0.15 이하의 중량부로 포함할 수

있다.

- [37] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파닙 정제에 포함되는 상기 활택제는, 가용성 활택제, 불용성 활택제 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 비제한적인 예로는, 스테아린산 마그네슘, 푸마르산, 스테아르산, 스테아린산 칼슘, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 자당 지방산 에스테르, 전분, 활석, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 옥사이드, 마그네슘 카보네이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 이산화규소, 칼슘 실리케이트, 마그네슘 실리케이트, 경화 식물유, 경질 유동파라핀, 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산나트륨, 라우릴황산마그네슘, 안식향산나트륨, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 글리세릴 트리아세테이트, 슈크로즈 모노라우레이트 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있으며, 보다 구체적으로는 스테아린산 마그네슘, 스테아르산, 콜로이드성 실리카 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상일 수 있고, 보다 더 구체적으로는 스테아린산 마그네슘일 수 있다.
- [38] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파닙 정제는, 그에 포함되는 파조파닙 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 1 중량부 기준으로, 상기 활택제를 0.005 이상, 0.006 이상, 0.007 이상, 0.008 이상 또는 0.009 이상의 중량부로 포함할 수 있으며, 또한 0.1 이하, 0.08 이하, 0.06 이하, 0.04 이하, 또는 0.02 이하의 중량부로 포함할 수 있다. 정제 내의 활택제 함량이 상기 수준보다 지나치게 낮으면, 정제 제조시 타정 장애 등을 유발하여 생산성이 낮아질 수 있고, 반대로 정제 내의 활택제 함량이 상기 수준보다 지나치게 높으면, 제조된 정제의 용출 지연 등을 일으킬 수 있고, 생산성에도 문제가 있을 수 있다.
- [39] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파닙 정제는 코팅층을 더 포함하는 코팅정일 수 있다.
- [40] 상기 코팅은 약물이 소실되는 것을 막는 목적으로 포함되고, 필요에 따라서는 1차 코팅 후 2차 코팅을 할 수도 있으며, 코팅의 두께는 약물의 용출을 지연시키지 않는 범위 내에서 적의 선택될 수 있다.
- [41] 일 구체예에서, 상기 코팅층에 사용되는 코팅기제는 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 및 그의 염, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 에틸히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로스(L-HPC), 폴리비닐알콜, 마크로골 폴리비닐알콜그래프트 공중합체, 아크릴산 및 그의 염의 중합체, 폴리메타크릴레이트, 폴리(부틸메타크릴레이트, 2-디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트) 공중합체, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 젤라틴, 구아 고무, 부분적으로 가수분해된 전분, 알기네이트, 잔탄 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택할 수 있다. 또한, 상기 코팅층에 사용되는 용매는 수성 용매일 수 있다.

- [42] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파닙 정제에 포함되는 상기 코팅층의 함량은, 코팅전 나정 100 중량부를 기준으로, 1 내지 10 중량부일 수 있고, 보다 구체적으로는 1 내지 8 중량부일 수 있으며, 보다 더 구체적으로는 1 내지 5 중량부일 수 있다. 정제 내의 코팅층 함량이 상기 수준보다 지나치게 적으면 전체 나정이 충분하게 코팅되지 않을 수 있고, 반대로 상기 수준보다 지나치게 많으면 정제의 용출 속도 지연이 발생할 수 있다.
- [43] 본 발명의 파조파닙 정제의 경도는 나정을 기준으로 160N 내지 200N이며, 보다 구체적으로는 165N 내지 195N, 보다 더 구체적으로는 170N 내지 190N일 수 있고, 정제의 두께는 나정 640mg 기준 6.0 mm 내지 6.5 mm, 보다 구체적으로는 6.2 mm 내지 6.4 mm일 수 있다.
- [44] 본 발명의 파조파닙 정제의 경도가 나정을 기준으로 160N 미만이면 정제의 제조시 타정 장애, 코팅 장애 등을 일으켜 생산성이 낮아질 수 있고, 반대로 200N을 초과하면 정제의 붕해속도 지연으로 만족스러운 용출 속도를 달성하지 못할 수 있다.
- [45] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파닙 정제가 코팅정일 경우, 이는, $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 pH 1.0 내지 1.4 용액에서 2분 30초 이상 내지 5분 이하, 바람직하게는 3분 이상 내지 4분 이하의 붕해 시간을 나타내는 것일 수 있다. 상기 붕해 시간은 대한약전 제10개정에서 규정한 붕해시험법에 따라 측정하는 것으로, $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 항온조에서 1 분간 29 ~ 32회 왕복, 진폭 53 ~ 57 mm 상하로 운동하는 시험기 및 전동기를 이용하여, 물 또는 염화나트륨 2.0 g에 염산 7.0mL 및 물을 넣은 용액에 녹여 1000 mL로 하고 pH 약 1.2 로 조정한 용액에서 6 정을 각각 시험하여 측정할 것일 수 있다.
- [46] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파닙 정제가 코팅정일 경우, 이는, $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 의 pH 1.0 내지 1.4 용액에서 5 분 내에 50 % 이하의 용출율을 나타내고, 30 분 내에 90 % 이상의 용출율을 나타낼 수 있다. 상기 코팅정은 보다 구체적으로 5 분 내에 40 % 이상 내지 45 % 이하의 용출율을 나타내는 것일 수 있고, 2.5 분 내에 5% 이상 내지 10 % 이하의 용출율을 나타내는 것일 수 있다. 또한, 상기 코팅정은 10 분 내에 70 % 이상, 바람직하게는 70% 내지 80%의 용출율을 달성할 수 있는 것일 수 있다. 상기 용출율은 대한약전 제 10개정에서 규정한 용출시험법의 패들법에 따라 측정하는 것으로서, $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 50 rpm으로 패들 작동하여, 물 또는 염화나트륨 2.0 g에 염산 7.0mL 및 물을 넣은 용액에 녹여 1000 mL로 하고 pH 약 1.2 로 조정한 900 ml 용액에서 6 정을 각각 시험하여 HPLC를 이용해 측정할 것일 수 있다.
- [47] 상기 붕해 속도 및 용출율은 비록 인 비트로에서 수득된 결과 값이나, 최종 측정 시점인 30 분 내에 용출율이 90 % 이상으로서 적정 용출율을 달성하더라도, 5 분내, 보다 바람직하게는 2.5 분 내에 붕해 속도 및 용출율에서의 미세한 차이가 실제 체내 PK 값 측정에 따른 AUC 및 C_{max} 값을 크게 변화시킬 수 있음을 확인하였다. 따라서, 상기 범위의 붕해 속도 및 용출율 나타내는 정제는 보다

균일한 효과를 나타낼 것으로 기대할 수 있고, 독성 유발 가능성이 낮은 장점을 갖는다. 또한 인 비트로 값에서 이를 결정할 수 있으므로, 불필요한 인 비보 실험을 피할 수 있고, 결과적으로 생산 단가를 낮출 수 있다.

- [48] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파넵 정제는 알코올을 포함하지 않는 것일 수 있다. 이는 파조파넵 정제의 제조시 알코올을 사용하지 않는 것을 의미한다. 상기 알코올은 탄소수 1 내지 10의 알코올일 수 있고, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 파조파넵 정제 제조시 알코올이 사용될 경우, 비록 사용된 용매를 제거하는 단계가 이후에 수행된다 하더라도, 일부 용매가 잔류하거나 또는 사용된 용매가 제조 공정 중에 각 부형제의 결합에 영향을 미치는 등의 이유로, 최종 정제가 원하는 수준의 봉해 시간이나 용출율을 달성할 수 없게 되는 문제가 있다. 보다 구체적으로, 본 발명의 파조파넵 정제는 유기 용매를 포함하지 않는 것일 수 있다.
- [49] 본 발명의 다른 측면에 따르면, (1) 파조파넵 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 희석제, 봉해제, 결합제 및 용매를 혼합하는 단계; (2) 상기 (1)단계에서 얻어진 혼합물로부터 용매를 제거하고 과립화하는 단계; 및 (3) 상기 (2)단계에서 얻어진 과립에, 약제학적으로 허용 가능한 하나 이상의 첨가제를 혼합하고 타정하는 단계;를 포함하며, 상기 (1)단계에서 사용된 용매가 알코올을 포함하지 않고, 상기 (3)단계에서 제조된 정제의 나정 기준 경도가 160N 내지 200N인, 파조파넵 정제의 제조방법이 제공된다.
- [50] 본 발명의 파조파넵 정제의 제조방법의 상기 (1) 단계는, 파조파넵 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 희석제, 봉해제 및 결합제를 1차 혼합한 후, 알코올을 포함하지 않는 용매(예컨대, 수성 용매, 보다 구체적으로는 물(정제수))를 추가하여 2차 혼합하는 단계를 포함할 수 있다.
- [51] 일 구체예에서, 상기 (1) 단계에서 사용되는 용매의 양은, 파조파넵 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 1 중량부 기준으로, 13 내지 30 중량부일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [52] 일 구체예에서, 상기 (2) 단계는 제조된 과립을 체과하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이 경우, 혼합물의 입도를 균일하게 하여 혼합물의 흐름성 및 압축성형성에 도움을 줄 수 있다.
- [53] 일 구체예에서, 상기 (3) 단계는 단발 타정기나 소형의 로타리 타정기를 사용하여 수행할 수 있고, 로타리 타정기를 사용하는 경우 중량 편차 발생을 차단하기 위해, 12 rpm 이하, 바람직하게는 10rpm, 보다 바람직하게는 8 rpm 이하이면서 5 rpm 이상으로 회전시키는 것이 바람직할 수 있다.
- [54] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파넵 정제의 제조방법은, (4) 상기 (3)단계에서 타정된 나정을 코팅기제로 코팅하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [55] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파넵 정제의 제조방법은 알코올, 보다 구체적으로 유기 용매를 사용하지 않는 것일 수 있다. 따라서, 코팅기제를 용해하는데 사용하는 용매 또한 수성 용매인 것이 바람직할 수 있다. 상기 수성

용매는 예를 들어, 물, 구체적으로 정제수일 수 있다. 코팅정을 제조하는 과정에서, 코팅의 효율성, 약물의 안정성, 외관, 색상, 보호, 유지, 결합, 성능 개선, 제조 공정 개선 등의 부가적인 목적을 위하여 다양한 생물학적 불활성 성분을 추가로 사용할 수 있다. 상기 코팅층에 추가로 포함될 수 있는 생물학적 불활성 성분은 가소제, 활택제, 착색제, 착향제, 계면활성제, 안정화제, 산화방지제, 발포제, 소포제, 파라핀, 왁스 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다.

[56] 일 구체예에서, 본 발명의 파조파넵 정제의 제조방법은 상기 (3)단계에서 타정하기 전의 과립의 겉보기 밀도, 탭밀도 또는 이들의 조합을 측정하는 단계; 및 선택적으로 상기 (3)단계에서 생산된 정제의 붕해 시간, 용출율 또는 이들의 조합을 측정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[57] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예들을 제시한다. 그러나 하기의 실시예들은 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명을 이들만으로 한정하는 것은 아니다.

[58] **[실시예]**

[59] 실시예 1

[60] 파조파넵 염산염 21.674g과 미결정 셀룰로오스 5.9g, 전분글리콜산나트륨 2.0g, 포비돈(k-30) 1.6g을 체과하여 혼합한 후, 이에 물 16.0g을 추가한 후 혼합하고, 50°C에서 건조하여 용매를 휘발시킨 후 체과하여 과립을 수득하였다.

[61] 체과한 과립에 미결정 셀룰로오스 0.5g과 전분글리콜산나트륨 2.12g을 넣고 혼합한 후, 스테아린산 마그네슘 0.21g을 넣고 추가로 혼합하였다 (활택 단계). 이 혼합물을 1정당 640.0mg 중량을 기준으로 장방형 편치로 타정하였다.

[62] 나정 총중량 대비 총 3.0%(w/w)에 해당하는 비율로 코팅을 실시하였다. 코팅기체는 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC)를 주성분으로 하는 칼라콘사의 오파드라이를 사용하였고, 코팅액으로는 물을 사용하였다.

[63] 비교예 1

[64] 실시예 1과 동일한 방법으로 과립을 제조하되 물 7.5g을 사용하고, 그 외 다른 공정과 부형제 비율은 동일하게 사용하여 나정과 코팅정을 수득하였다. 나정의 경도는 약 150N이었다.

[65] 비교예 2

[66] 실시예 1과 동일한 방법으로 과립을 제조하되 물 12.5g을 사용하고, 그 외 다른 공정과 부형제 비율은 동일하게 사용하여 나정과 코팅정을 수득하였다. 나정의 경도는 약 153N이었다.

[67] 비교예 3

[68] 비교예 1과 동일한 방법으로 과립을 제조하되 물 16.0g을 사용하고, 그 외 다른 공정과 부형제 비율은 동일하게 사용하여 나정과 코팅정을 수득하였다. 나정의 경도는 약 150N으로 맞추었다.

[69] 비교예 4

- [70] 파조파닙 염산염 21.674g과 미결정 셀룰로오스 5.9g, 전분글리콜산나트륨 2.0g, 포비돈(k-30) 1.6g을 체과하여 혼합한 후, 이에 에탄올 5.0g을 추가한 후 혼합하고, 50°C에서 건조하여 용매를 휘발시킨 후 체과하여 과립을 수득하였다.
- [71] 체과한 과립에 미결정 셀룰로오스 0.5g과 전분글리콜산나트륨 2.12g을 넣고 최종 혼합한 후, 스테아린산 마그네슘 0.21g을 추가하고 혼합하였다. 이 혼합물을 1정당 640.0mg 중량을 기준으로 장방형 펀치로 타정하였다. 나정의 경도는 약 155N이었다.
- [72] 나정 총중량 100%(w/w) 대비 총 3.0%(w/w)에 해당하는 비율로 코팅을 실시하였다. 코팅기제는 HPMC를 주성분으로 하는 칼라콘사의 오파드라이를 사용하였고, 코팅액으로는 물을 사용하였다.
- [73] [시험예 1: 과립의 물성 측정]
- [74] 부피, 밀도(Bulk density, Tapped density) 측정
- [75] 부피, 밀도는 미국 약전 616 BULK DENSITY AND TAPPED DENSITY OF POWDERS의 method I에 기재된 방법으로 진행하였다. 각 실시예 및 비교예의 활택을 끝낸 과립 10.0g을 칭량하여 50mL의 메스실린더에 눌러 다지지 않도록 기울여 넣고 부피를 측정하여 bulk density (g/mL)를 계산하였다.
- [76] Bulk density를 측정한 과립이 들어있는 메스실린더를 분당 200회의 속도로 tapping 하였다. 연속하여 측정한 2 회의 측정값의 차가 앞의 측정값에 대하여 2 % 미만일 때까지 50 회 탭을 반복하고 이때의 최종 부피를 측정하여 tapped density (g/mL)를 계산하였다.
- [77]
- [78] [표1]

시료명 (과립)	Bulk density	Tapped density
실시예 1	0.43 g/mL	0.54 g/mL
비교예 1 (과립)	0.34 g/mL	0.50 g/mL
비교예 2 (과립)	0.38 g/mL	0.50 g/mL
비교예 4 (과립)	0.36 g/mL	0.48 g/mL

- [79] [시험예 2: 정제의 물성 측정]
- [80] 정제의 경도 및 두께
- [81] 각 실시예 및 비교예의 나정에 대하여 정제의 경도 및 두께를 측정하였다. 각 배치의 개수는 n=6으로 하였다. 구체적으로, 경도는 경도는 전동경도계(DR, SCHLEUNIGER社, Tablet Tester 8M)를 사용하여 정제의 장축을 기준으로 측정하였다. 두께는 버니어캘리퍼스(Mitutoyo社, CD-20APX)를 이용하여 정제의 가장 두꺼운 중앙부를 측정하였다.
- [82] 측정 결과를 아래의 표 2에 나타내었다.

[83] [표2]

시료명 (나정)	경도	두께
실시예 1 (나정)	183 N	6.38 mm
비교예 1 (나정)	150 N	6.80 mm
비교예 2 (나정)	153 N	6.72 mm
비교예 3 (나정)	150 N	6.55 mm
비교예 4 (나정)	155 N	6.72 mm

[84] 붕해 시험

[85] 대한약전 제 10 개정의 붕해 시험법에 따라 각 실시예 및 비교예에서 얻어진 코팅정에 대해 $n=3$ 로 물에서 붕해 시험을 실시하였다. 구체적으로, $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 항온조에서 1 분간 29 ~ 32회 왕복, 진폭 53 ~ 57 mm 상하로 운동하는 시험기 및 전동기로, 염산으로 pH 약 1.2로 조정된 물 1000 mL에 하나의 코팅정을 넣고 붕해 속도를 측정하였다. 시험 결과액의 색은 투명하였고, 그 pH는 약 1.2였으며, 결과를 아래의 표 3에 나타내었다.

[86] [표3]

시료명 (코팅정)	붕해시간 (분)
실시예 1 (코팅정)	3분 50초
비교예 1 (코팅정)	1분 10초
비교예 2 (코팅정)	1분 40초
비교예 3 (코팅정)	2분 40초
비교예 4 (코팅정)	1분 20초

[87] [시험예 3: 용출 시험]

[88] 각 실시예 및 비교예와 대조약 (보트리엔트®정)에 대해 대한약전 제10개정 용출시험법의 패들법에 따른 하기의 조건에서 $n=3$ 으로 용출 시험을 실시하였으며, 그 결과를 아래의 표 4에 나타내었다.

[89] <용출 시험 방법>

[90] 용출액: 용출시험 제 1액 (pH1.2 완충 용액)

[91] 회전 속도: 50 rpm

[92] 온도: 37°C

[93] 용출 검액 채취시점: 2.5분, 5분, 10분, 15분, 30분

[94] 분석 방법: HPLC 분석법

[95] [표4]

시료명	용출율 (%)				
시간	2.5분	5분	10분	15분	30분
실시에 1 (코팅정)	8.8%	41.5%	74.8%	91.2%	93.4%
비교예 1 (코팅정)	53.2%	73.8%	89.2%	95.2%	100.1%
비교예 2 (코팅정)	21.0%	58.0%	81.4%	88.4%	95.7%
비교예 3 (코팅정)	18.2%	48.4%	78.1%	86.7%	95.7%
비교예 4 (코팅정)	55.8%	68.3%	77.1%	81.2%	82.8%
대조약	18.4%	51.2%	75.3%	84.5%	94.3%

[96] [시험예 4. 파조파닙의 비임상 PK 시험 1]

[97] 비교예 2에서 제조된 파조파닙 코팅정(파조파닙으로서 400mg 용량)에 대해서 대조약인 보트리엔트® (등록상표) 정(노바티스, 파조파닙으로서 400mg 용량)과 생체내의 약물동역학적 특성을 비교하기 위해서 비글견에서 비임상 약물동역학(PK) 시험을 실시하였다.

[98] 실험동물은 2개 그룹으로 나누어 각각 실시예 2의 정제와 대조약을 공복상태에서 물과 함께 복용한 후 48시간까지 정해진 시간 간격으로 채혈하였다. 채취된 혈액 샘플은 혈장을 분리한 후 냉동하여 보관하였고, LC/MS/MS 장비로 농도를 분석하여 시간에 따른 혈중농도를 얻었고, 해당 데이터로부터 AUC와 Cmax를 구하였으며, 그 결과를 정리하여 아래의 표 5에 나타내었다.

[99] [표5]

항목	AUC (ug h/mL)	Cmax (ug/mL)
대조약 (R)	37.83	7.45
비교예 2 (T)	87.50	14.36
T/R (%)	231%	193%

[100] [시험예 5. 파조파닙의 비임상 PK 시험 2]

[101] 실시예 1에서 제조된 파조파닙 코팅정(파조파닙으로서 400mg 용량)에 대해서 대조약인 보트리엔트® (등록상표) 정(노바티스, 파조파닙으로서 400mg 용량)과 생체내의 약물동역학적 특성을 비교하기 위해서 비글견에서 비임상 PK 시험을 실시하였다.

[102] 실험동물은 3개 그룹으로 나누어 각각 실시예 4의 정제와 대조약을 공복상태에서 물과 함께 복용한 후 48시간까지 정해진 시간 간격으로 채혈하였다. 채취된 혈액 샘플은 혈장을 분리한 후 냉동하여 보관하였고, LC/MS/MS 장비로 농도를 분석하여 시간에 따른 혈중농도를 얻었고, 해당 데이터로부터 AUC와 Cmax를 구하였으며, 그 결과를 정리하여 아래의 표 6에 나타내었다.

[103] [표6]

항목	AUC (ug h/mL)	Cmax (ug/mL)
대조약 (R)	32.18	14.12
실시예 1 (T)	29.68	15.21
T/R (%)	92%	108%

청구범위

- [청구항 1] 파조파넵 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 희석제, 붕해제 및 결합제를 포함하며, 알코올을 사용하지 않고 제조된 과립; 및 약제학적으로 허용 가능한 하나 이상의 첨가제;를 포함하고, 나정 기준 경도가 160N 내지 200N인, 파조파넵 정제.
- [청구항 2] 청구항 1에 있어서, 상기 파조파넵 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이 파조파넵 염산염인, 정제.
- [청구항 3] 청구항 1에 있어서, 상기 과립에 포함되는 희석제가 당, 당 알코올, 셀룰로스, 전분, 무기염 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 정제.
- [청구항 4] 청구항 1에 있어서, 상기 과립에 포함되는 붕해제가 팽윤성 붕해제, 습윤성 붕해제 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 정제.
- [청구항 5] 청구항 1에 있어서, 상기 과립에 포함되는 결합제가 포비돈, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 카보폴, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스 소듐, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 플루란, 카르복시비닐 폴리머 폴리에틸렌글리콜 또는 이들의 유도체, 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 정제.
- [청구항 6] 청구항 1에 있어서, 상기 과립의 겉보기 밀도가 0.34 g/mL 이상 내지 0.5 g/mL 이하인, 정제.
- [청구항 7] 청구항 1에 있어서, 상기 과립의 탭 밀도가 0.45 g/mL 이상 내지 0.6 g/mL 이하인, 정제.
- [청구항 8] 청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 코팅층을 더 포함하는 것인, 정제.
- [청구항 9] 청구항 8에 있어서, $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 pH 1.0 내지 1.4 용액에서 2분 30초 이상 내지 5분 이하의 붕해 시간을 나타내는, 정제.
- [청구항 10] 청구항 8에 있어서, $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 의 pH 1.0 내지 1.4 용액에서 5 분 내에 50 % 이하의 용출율을 나타내고, 30 분 내에 90 % 이상의 용출율을 나타내는, 정제.
- [청구항 11] (1) 파조파넵 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 희석제, 붕해제, 결합제 및 용매를 혼합하는 단계;
(2) 상기 (1)단계에서 얻어진 혼합물로부터 용매를 제거하고 과립화하는 단계; 및
(3) 상기 (2)단계에서 얻어진 과립에, 약제학적으로 허용 가능한 하나 이상의 첨가제를 혼합하고 타정하는 단계;를 포함하며,

상기 (1)단계에서 사용된 용매가 알코올을 포함하지 않고,
상기 (3)단계에서 제조된 정제의 나정 기준 경도가 160N 내지 200N인,
파조파넛 정제의 제조방법.

[청구항 12] 청구항 11에 있어서, (4) 상기 (3)단계에서 타정된 나정을 코팅기제로 코팅하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/008257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/20(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/20(2006.01); A61K 31/454(2006.01); A61K 31/506(2006.01); A61K 47/20(2006.01); A61K 9/28(2006.01);
A61K 9/30(2006.01); A61P 35/00(2006.01)

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: 파조파닙(pazopanib), 희석제(diluent), 붕해제(disintegrant), 결합제(binder), 과립(granule), 첨가제(additive agent), 정제(tablet), 경도(hardness), 용출(dissolution), 타정(compression)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015-145157 A1 (CIPLA LIMITED et al.) 01 October 2015 (2015-10-01) See abstract, claims 1, 6-8, 12 and 14, pages 17-18, and example 1(pages 20-21).	1-12
Y	KR 10-2019-0120093 A (SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS CORPORATION) 23 October 2019 (2019-10-23) See claims 1 and 7-8, paragraphs [0014], [0017], [0037], [0040], [0045]-[0046], [0079] and [0086]-[0104], table 2, and figures 1 and 5.	1-12
A	CN 105213331 A (JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 06 January 2016 (2016-01-06) See entire document.	1-12
A	CN 107961224 A (SHANDONG PHARMACY(HAINAN) CO., LTD. et al.) 27 April 2018 (2018-04-27) See entire document.	1-12



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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

07 October 2021

Date of mailing of the international search report

07 October 2021

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/008257**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 110664771 A (JIANGSU HAIYUEKANG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 10 January 2020 (2020-01-10) See entire document.	1-12
A	KR 10-2018-0042115 A (SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS CORPORATION) 25 April 2018 (2018-04-25) See entire document.	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/008257

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2015-145157	A1	01 October 2015	None			
KR	10-2019-0120093	A	23 October 2019	JP	2021-518423	A	02 August 2021
				KR	10-2286498	B1	05 August 2021
				WO	2019-199133	A1	17 October 2019
CN	105213331	A	06 January 2016	CN	105213331	B	07 April 2020
CN	107961224	A	27 April 2018	CN	107961224	B	04 May 2021
CN	110664771	A	10 January 2020	None			
KR	10-2018-0042115	A	25 April 2018	CN	109843269	A	04 June 2019
				EP	3527200	A1	21 August 2019
				JP	2019-534887	A	05 December 2019
				KR	10-2020-0013258	A	06 February 2020
				KR	10-2286501	B1	06 August 2021
				US	11077099	B2	03 August 2021
				US	2020-0038390	A1	06 February 2020
				WO	2018-070671	A1	19 April 2018

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/20(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/20(2006.01); A61K 31/454(2006.01); A61K 31/506(2006.01); A61K 47/20(2006.01); A61K 9/28(2006.01); A61K 9/30(2006.01); A61P 35/00(2006.01) 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: 파조파닙(pazopanib), 희석제(diluent), 분해제(disintegrant), 결합제(binder), 과립(granule), 첨가제(additive agent), 정제(tablet), 경도(hardness), 용출(dissolution), 타정(compression)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	WO 2015-145157 A1 (CIPLA LIMITED 등) 2015.10.01 요약, 청구항 1, 6-8, 12, 14, 페이지 17-18, 실시예 1(페이지 20-21)	1-12
Y	KR 10-2019-0120093 A (주식회사 삼양바이오팜) 2019.10.23 청구항 1, 7-8, 단락 [0014], [0017], [0037], [0040], [0045]-[0046], [0079], [0086]-[0104], 표 2, 도면 1, 5	1-12
A	CN 105213331 A (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL CO., LTD. 등) 2016.01.06 전체 문헌	1-12
A	CN 107961224 A (SHANDONG PHARMACY(HAINAN) CO., LTD. 등) 2018.04.27 전체 문헌	1-12
A	CN 110664771 A (JIANGSU HAIYUEKANG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 2020.01.10 전체 문헌	1-12
☒ 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 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 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 2021년10월07일(07.10.2021)		국제조사보고서 발송일 2021년10월07일(07.10.2021)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 정다원 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2018-0042115 A (주식회사 삼양바이오팜) 2018.04.25 전체 문헌	1-12

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2015-145157 A1	2015/10/01	없음	
KR 10-2019-0120093 A	2019/10/23	JP 2021-518423 A	2021/08/02
		KR 10-2286498 B1	2021/08/05
		WO 2019-199133 A1	2019/10/17
CN 105213331 A	2016/01/06	CN 105213331 B	2020/04/07
CN 107961224 A	2018/04/27	CN 107961224 B	2021/05/04
CN 110664771 A	2020/01/10	없음	
KR 10-2018-0042115 A	2018/04/25	CN 109843269 A	2019/06/04
		EP 3527200 A1	2019/08/21
		JP 2019-534887 A	2019/12/05
		KR 10-2020-0013258 A	2020/02/06
		KR 10-2286501 B1	2021/08/06
		US 11077099 B2	2021/08/03
		US 2020-0038390 A1	2020/02/06
		WO 2018-070671 A1	2018/04/19