

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 1월 5일 (05.01.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/003112 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 47/12 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2016/006295

(22) 국제출원일:

2016년 6월 14일 (14.06.2016)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2015-0093233 2015년 6월 30일 (30.06.2015) KR

(71) 출원인: 한미약품 주식회사 (HANMI PHARM. CO., LTD.) [KR/KR]; 18536 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 조정현 (CHO, Jung Hyun); 18396 경기도 화성시 동탄원천로 382-37, 119-1004, Gyeonggi-do (KR). 이 승준 (LEE, Seung Jun); 15862 경기도 군포시 산본로 299, 216-1902, Gyeonggi-do (KR). 김형서 (KIM, Hyung Seo); 52629 경상남도 진주시 금산면 금산로 45, Gyeongsangnam-do (KR). 김진철 (KIM, Jin Cheul); 07216 서울시 영등포구 당산로 42길 16, 506-401, Seoul (KR). 김용일 (KIM, Yong Il); 16325 경기도 수원시 장안구 정자로 42번길 52, 732-504, Gyeonggi-do (KR). 박재현 (PARK, Jae Hyun); 16707 경기도 수원시 영통구 영통로 460, 311-404, Gyeonggi-do (KR). 우종수 (WOO, Jong Soo); 16420 경기도 수원시 장안구 화산로 85, 120-2303, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 리앤목 특허법인 (Y.P.LEE, MOCK & PARTNERS); 06292 서울시 강남구 언주로 30길 13 대림아크로텔 12층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, 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))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(54) Title: SOLID PREPARATION FOR ORAL ADMINISTRATION CONTAINING TENOFOVIR DISOPROXIL AND METHOD FOR PREPARING SAME

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

(57) Abstract: One aspect of the present invention is to provide a solid preparation for oral administration including a wet granule comprising tenofovir disoproxil or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a method for preparing same, wherein the solid preparation for oral administration includes an acidifying agent inside or outside of the wet granule.

(57) 요약서: 본 발명의 일 양상은 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 습식과립을 포함하는 경구투여용 고형제제로서, 상기 습식과립 내부에 혹은 습식과립 외부에 산성화제를 포함하는 것인 경구투여용 고형제제, 및 그 제조방법을 제공한다.



WO 2017/003112 A1

[7] 일반적으로 염의 형태이면서 용해도가 높은 약물은 수분에 대해 불안정한 것으로 알려져 있는데, 테노포비어 디소프록실 또한 수분에 대해 불안정하다. 따라서, 테노포비어 디소프록실의 제제화 시 물을 사용하게 되면 제품의 안정성을 저하시키는 요인이 될 수 있다. 그러므로, 테노포비어 디소프록실은 제제화를 위해 과립화 할 경우 활성성분의 안정성을 위해 건식과립법으로 제조하는 것이 바람직한 것으로 알려져 있다.

- [8] 본 발명의 목적은 습식과립법으로 제조 시 활성성분의 안정성이 우수한 테노포비어 디소프록실 함유 경구용 고형제제를 제공하는 것이다.
- [9] 본 발명의 다른 목적은 습식과립법으로 제조 시 활성성분의 안정성이 우수한 테노포비어 디소프록실 함유 경구용 고형제제의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

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

발명의 효과

- [18] 본 발명의 일 양상에 따른 테노포비어 디소프록실 함유 경구투여용 고형제제는 산성화제를 함유함으로써 습식과립화에 의한 고형 제제화 시 활성성분의 안정성이 현저히 증가된 고형제제를 제공할 수 있다. 특히, 활성성분의 안정성을 우수하게 제조할 수 있는 것으로 종래 공지되어 있던 건식과립법은 대량생산할 경우 안정성이 습식과립법에 비해 오히려 떨어지는 문제가 있는 바, 본 발명에 따른 경구투여용 고형제제는 습식과립법으로 제조되고 산성화제에 의해 활성성분의 안정성이 개선되어, 대량생산 시 안정성이 우수한 테노포비어 디소프록실 함유 경구투여용 고형제제를 제공할 수 있다는 장점이 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [19] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.
- [20] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.
- [21] 테노포비어 디소프록실은 수분에 대해 불안정한 약물이어서 테노포비어 디소프록실의 제제화 시 물을 사용하게 되면 활성성분의 안정성이 저하될 우려가 있으므로, 과립화 시 건식과립법으로 제조하는 것이 바람직한 것으로

알려져 있었다. 연구 결과, 다량으로 테노포비어 디소프록실의 과립을 대량생산 시, 건식과립법에 의한 방법이 오히려 습식과립법에 의한 방법보다 유연물질의 생성을 증가시키는 문제점이 있는 것으로 나타났다. 이는 건식과립법으로 과립을 제조 시, 과립의 흐름성, 즉 생산성을 확보하기 위한 컴팩팅(compacting) 공정으로 인한 가압이 발생하는데, 이는 테노포비어 디소프록실의 물성에 영향을 미쳐 유연물질의 급격한 증가가 발생하는 것으로 보인다. 이에, 다량으로 생산하면서도 활성성분의 안정성이 높은 제제화 방법을 연구한 결과, 습식과립법으로 제조되면서도 활성성분의 안정성이 증가된 테노포비어 디소프록실 고형 제제를 개발하게 되었으며, 따라서 대량 생산 시에도 활성성분의 안정성이 확보된 고형제제의 제공을 가능하게 하였다.

[22] 본 발명은 일 양상에 있어서,

[23] 활성성분으로서 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 습식과립을 포함하는 경구투여용 고형제제로서, 상기 습식과립 내부 혹은 외부에 산성화제를 포함하는 것인 경구투여용 고형제제를 제공한다.

[24] 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 산부가염을 포함하며, 상기 산부가염은 무기산염 또는 유기산염을 포함한다.

[25] 상기 무기산염은 염산염, 인산염, 황산염 또는 이황산염을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 유기산염은 지방유기산염인 아세테이트, 디클로로아세테이트, 아디페이트, 알지네이트, 아스코베이트, 캄포레이트, 카프레이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 시클라메이트, 갈락타레이트, 글루셉테이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 옥소글루타레이트, 락토비오네이트, 티오시안네이트, 말론네이트, 우루소네이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 말로네이트, 숙신네이트, 수베레이트, 세바케이트, 말리에이트, 오로테이트, 미리스테이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 시트레이트, 락테이트, 베타히드록시부티레이트, 글리코레이트, 말레이트, 타트레이트; 지방족설폰유기산염인 메탄설폰네이트, 프로판설폰네이트, 캄포 설폰네이트, 캄실레이트, 에디실네이트, 에시레이트, 이세티오네이트; 방향족 유기산염인 벤조에이트, 클로로 벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 페닐아 세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 만델레이트, 살리실네이트, 파라-아미노살리실네이트, 탄네이트, 시나메이트; 방향족설폰유기산염인 벤젠설폰네이트, 톨루엔설폰네이트, 크실렌설폰네이트, 나프탈렌-1-설폰 네이트, 또는 나프탈렌-2-설폰네이트 등의 염을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[26] 일 구체예에서, 상기 테노포비어 디소프록실의 약학적으로 허용 가능한 염은 인산염, 오로트산염, 푸마르산염 또는 석신산염일 수 있다.

[27] 일 구체예에서, 상기 테노포비어 디소프록실의 약학적으로 허용 가능한 염은

인산염이다.

- [28] 본 명세서에서, "산성화제"는 물에 용해 시 용액의 pH를 낮추는 임의의 물질이다. 일 구체예에서, 상기 산성화제는 물에 용해 시 용액의 pH를 5 이하로 낮출 수 있는 무기산 및/또는 유기산이다.
- [29] 상기 무기산은 염산, 인산, 인산이수소칼륨, 인산이수소나트륨, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 유기산은 구연산, 젖산, 타르타르산, 푸마르산, 프탈산, 아세트산, 옥살산, 말론산, 아디프산, 피트산, 석신산, 글루타르산, 말레인산, 말산, 만델산, 아스코르브산, 벤조산, 메탄설폰산, 카프르산, 카프론산, 카프릴산, 라우르산, 아라키드산, 에르카산, 리놀산, 리놀렌산, 올레산, 팔미트산, 미리스트산, 에디실산, 스테아르산, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [30] 일 구체예에서, 상기 산성화제는 카르복실기(COOH) 또는 설폰기(SO₃H)를 포함하는 탄소수 2 내지 20의 유기산이다.
- [31] 일 구체예에서, 상기 유기산은 아세트산, 아디프산, 구연산, 아스코르빈산, 에리소르빈산, 젖산, 프로피온산, 타르타르산, 푸마르산, 포름산, 옥살산, 캄실산, 말산, 말레인산, 에디실산, 팔미트산, 스테아린산, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 산성화제이다.
- [32] 일 구체예에서, 상기 유기산은 구연산, 에리소르빈산, 푸마르산, 타르타르산 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 산성화제를 사용할 수 있으며, 일 구체예에서, 상기 유기산은 타르타르산이다.
- [33] 상기 경구투여용 고형제제 중의 산성화제의 양은 그 고형제제를 미국약전(USP) 용출시험(Dissolution test) 항목의 패들(paddle)법에 따라 정제수 900 ml를 이용하여 용출시험을 실시할 시, 30분 후 용출액의 pH가 약 1 내지 5를 나타낼 수 있는 양일 수 있으며, 산성화제의 종류에 따라 구체적인 양이 달라질 수 있다. 예를 들어, 산성화제는 활성성분 테노포비어 디소프록실 유리 염기 1 중량부에 대하여 약 0.045 내지 0.1 중량부의 양으로 포함될 수 있다.
- [34] 일 구체예에서, 타르타르산은 테노포비어 디소프록실 유리 염기 1 중량부에 대하여 약 0.045 내지 0.1 중량부의 양으로 포함될 수 있다.
- [35] 일 구체예에서, 상기 경구투여용 고형제제는 미국약전(USP) 용출시험(Dissolution test) 항목의 패들(paddle)법에 따라 정제수 900 ml를 이용하여 용출시험을 실시할 시, 30분 후 용출액의 pH가 1 내지 5를 나타내는 고형제제이다.
- [36] 일 구체예에 따른 경구투여용 고형제제는 습식과립 내부에 산성화제를 함유하거나 습식과립 외부에 산성화제를 함유하는 것으로 인해 테노포비어 디소프록실의 경시 안정성을 현저히 증가시킬 수 있다. 시험 결과, 산성화제를 포함하는 테노포비어 디소프록실 함유 경구투여용 고형제제는 산성화제를 포함하지 않거나 충분한 양의 산성화제를 포함하지 않을 경우에 비해, 시간의 경과에 따른 유연물질의 생성량의 증가폭이 현저히 낮은 것으로 나타났다(표 9

및 10 참조). 또한, 테노포비어 디소프록실 고형제제를 건식과립법으로 제조 시에는 대량생산 시 활성성분의 안정성이 습식과립법으로 제조 시보다 떨어지는 것으로 나타났다. (표 7 참조). 따라서, 일 구체예에 따른 고형제제는 대량생산 시 활성성분의 안정성이 개선될 수 있다.

- [37] 상기 "대량생산"이란 테노포비어 디소프록실의 제제화 시 건식과립법으로 제조할 경우가 습식과립법에 의해 제조할 경우보다 활성성분의 안정성이 오히려 떨어지는 정도의 양을 의미하며, 이는 약학적 첨가제의 조건, 롤러컴팩터의 크기 등을 포함한 건식과립법의 제조 조건 등에 따라 달라질 수 있다. 일 구체예에서, 상기 대량생산은 배치당 과립기준 20 kg 이상을 의미한다.
- [38] 일 구체예에서, 상기 고형제제는 함유하는 습식과립의 수분 함량이 약 1 중량% 이하이다. 습식과립의 수분함량이 약 1 중량%를 초과할 경우는 시간의 경과에 따라 활성성분의 유연물질의 생성이 현저히 증가하게 되므로, 약 1 중량% 이하인 경우가 바람직하다. 그러나, 수분함량의 조절에 실패하여 습식과립의 수분함량이 약 1 중량%를 초과할 경우라고 하여도 상기 고형제제는 산성화제의 함유로 인해 유연물질의 증가의 정도를 현저히 낮출 수 있어 안정한 고형제제를 제공할 수 있다(표 8 및 10 참조).
- [39] 일 구체예에서, 상기 고형제제는 함유하는 습식과립의 수분 함량이 약 2 중량% 이하이다. 실험 결과, 상기 고형제제는 함유하는 습식과립의 수분 함량이 약 2 중량%인 경우에도 산성화제의 함유로 인해 유연물질의 증가의 정도를 현저히 낮출 수 있어 안정한 고형제제를 제공할 수 있다 (표 10 참조).
- [40] 본 명세서에서 "고형제제"는 약물을 일정한 형상으로 성형 또는 피포하여 만든 제제를 의미한다. 상기 경구용 고형제제는 예를 들어 펠렛, 캡슐제, 정제(단층정, 이층정, 내핵정 등 포함), 건조시럽제, 과립제 등으로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 보다 구체적으로는, 상기 경구용 고형 복합제제는 캡슐제, 단층정 또는 이층정의 형태일 수 있다. 상기 경구용 고형 복합제제가 캡슐제인 경우, 상기 캡슐제는 내부에 과립제 또는 정제 등을 포함하는 형태일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 경구투여용 고형제제는 정제이다.
- [41] 일 구체예에서, 상기 경구투여용 고형제제는 테노포비어 디소프록실 인산염을 포함하는 습식과립을 포함하는 경구투여용 고형제제로서, 상기 습식과립 내부에 혹은 습식과립 외부에 산성화제로서 타르타르산을 테노포비어 디소프록실 유리 염기 1 중량부에 대해 약 0.045-0.1 중량부를 포함한다.
- [42] 일 구체예에서, 상기 경구투여용 고형제제는 테노포비어 디소프록실 인산염을 포함하는 습식과립을 포함하는 경구투여용 고형제제로서, 상기 습식과립 내부에 혹은 습식과립 외부에 산성화제로서 타르타르산을 테노포비어 디소프록실 유리 염기 1 중량부에 대해 약 0.045-0.1 중량부를 포함하며, 상기 습식과립의 수분의 함량이 과립 전체에 대해 약 2 중량% 이하이다.
- [43] 일 구체예에서, 상기 경구투여용 고형제제는 테노포비어 디소프록실 인산염을 포함하는 습식과립을 포함하는 경구투여용 고형제제로서, 상기 습식과립 내부

혹은 외부에 산성화제로서 타르타르산을 테노포비어 디소프록실 유리 염기 1 중량부에 대해 약 0.045-0.1 중량부를 포함하며, 상기 습식과립의 수분의 함량이 과립 전체에 대해 약 1 중량% 이하이다.

- [44] 상기 경구투여용 고형제제는 상기 활성성분 및 산성화제 이외에 1 종 이상의 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 구체적으로는, 상기 약학적으로 허용 가능한 첨가제로서 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 물질을 추가로 포함할 수 있다.
- [45] 상기 희석제는 중량을 위해 사용되며, 만니톨, 락토스, 전분, 미결정셀룰로오스, 루디프레스, 인산이수소칼슘 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 희석제는 고형제제 총 중량의 약 1 내지 99중량%, 바람직하게는 약 20 내지 80중량%의 양으로 포함될 수 있다.
- [46] 상기 결합제는 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 전젤라틴화전분, 폴리비닐알코올, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 결합제는 고형제제 총 중량의 약 0.5 내지 10중량%, 바람직하게는 약 1 내지 5 중량%의 양으로 포함될 수 있다.
- [47] 상기 붕해제는 크로스카멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 전분글리콜산 나트륨, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 붕해제는 고형제제의 총 중량을 기준으로 약 0.5 내지 50중량%, 바람직하게는 약 1 내지 30중량%의 양으로 사용될 수 있다.
- [48] 상기 활택제는 스테아르산, 스테아르산 금속염류 (예: 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘 등), 탈크, 콜로이드 실리카, 자당 지방산 에스테르, 수소화 식물성 오일, 왁스, 글리세릴 지방산 에스테르류, 글리세롤 디베헤네이트, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 활택제는 고형제제 총 중량의 약 0.3 내지 10중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 5중량%의 양으로 포함될 수 있다.
- [49] 일 구체예에서, 상기 경구용 고형제제는 단위 제형 당 활성성분인 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유리 염기로서 약 0.1 ~ 500 mg 함유할 수 있으며, 고형제제의 총 중량을 기준으로 약 0.5 내지 60중량%, 구체적으로는 약 1 내지 50 중량%의 비율로서 함유할 수 있다.
- [50] 상기 경구용 고형제제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 적응증을 갖는 사람을 포함한 포유동물에게 투여할 수 있다. 따라서, 상기 경구용 고형제제는 HIV-1 또는 만성 B형 간염의 치료에 사용될 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [51] 상기 본 발명에 따른 경구용 고형제제는 당해 기술분야에 공지된 임의의 경구용

고형제제, 구체적으로는 과립, 건조시럽제, 펠렛, 캡슐, 또는 정제의 제조방법에 따라 제조될 수 있다. 일 구체예에서는 습식과립 및 그것을 이용한 경구용 고형제제의 제조방법에 따라 제조될 수 있다.

- [52] 본 발명은 다른 일 양상에 있어서,
- [53] 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 습식과립을 제조하는 제립 단계;
- [54] 상기 제립된 습식과립 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 혼합물을 제조하는 후혼합 단계; 및
- [55] 선택적으로, 상기 혼합물을 제제화하는 단계를 포함하며,
- [56] 상기 제립 단계 또는 후혼합 단계에서 산성화제를 부가하는 것인, 본 발명의 일 양상에 따른 고형제제의 제조방법을 제공한다.
- [57] 본 양상에 따른 경구용 고형제제의 제조방법의 상세는 상기 본 발명의 일 양상에 따른 경구용 고형제제에 대한 설명이 그대로 적용될 수 있다.
- [58] 상기 과립 제조 단계는 당해 기술분야에 공지되어 있는 임의의 습식과립 제조방법에 따라 제조될 수 있다.
- [59] 상기 습식과립법은 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 혼합물을 결합액으로 연합하여 제립하고, 건조하는 과정을 수행할 수 있다. 상기 산성화제는 상기 혼합물, 결합액, 또는 혼합물 및 결합액 모두에 부가하여 혼합할 수 있다.
- [60] 상기 제립 단계에서 사용되는 약학적으로 허용가능한 첨가제는 희석제, 결합제, 붕해제, 및 이들의 임의의 조합에서 선택될 수 있다.
- [61] 상기 결합액을 제조하기 위한 용매는 물, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 상기 결합액은 상기 용매에 선택적으로 결합제 이외에, 상기 용매에 추가적으로 제약 분야에서 통상적으로 사용 가능한 첨가제, 예를 들어, 계면활성제, 완충제, 또는 이들의 조합을 첨가함으로써 제조될 수 있다. 일 구체예에 따르면, 상기 결합액은 물, 구체적으로는 정제수이다.
- [62] 상기 건조하는 과정은 활성성분의 안정성을 고려해 약 60°C를 초과하지 않는 온도, 구체적으로는 약 50°C를 초과하지 않는 온도, 더욱 구체적으로는 약 40°C를 초과하지 않는 온도, 더욱 더 구체적으로는 20°C 내지 40°C의 온도에서 공기 건조, 유동층 건조, 오븐 건조 또는 마이크로웨이브 건조를 통해 수행될 수 있다.
- [63] 일 구체예에서, 상기 건조하는 과정은 과립을 약 2 중량% 이하의 수분을 함유하도록 건조할 수 있다.
- [64] 일 구체예에서, 상기 건조하는 과정은 과립을 약 1 중량% 이하의 수분을 함유하도록 건조할 수 있다.
- [65] 상기 습식과립을 약제학적 첨가제와 혼합하는 후혼합 단계에서, 상기 첨가제는 붕해제 및/또는 활택제일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 붕해제는 크로스포비돈이다. 일 구체예에서 상기 활택제는 자당 지방산 에스테르이다. 이러한 후혼합 단계에서도 상기 산성화제를 부가하여 혼합할 수 있다.

- [66] 상기 제제화하는 단계는 과립을 이용하여 고형제제로 제제화하는 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 수행할 수 있으며, 예를 들어 정제, 캡슐제, 또는 건조시럽제로 제제화하는 임의의 공지된 방법에 따라 수행할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 제제화하는 단계는 정제를 제조하는 단계이다.
- [67] 일 구체예에서, 상기 고형제제의 제조방법은 배치당 과립기준 20 kg 이상의 대량생산으로 과립을 제조하는 방법이다. 상기 제조방법을 통해, 대량생산을 하면서도 건식과립법에 의한 대량생산에 비해 활성성분의 안정성이 우수한 경구 고형제제를 제조할 수 있다.
- [68]
- [69] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.
- [70]
- [71] 제조예 1 내지 4: 과립제법 및 생산량에 따른 과립 및 정제의 제조
- [72] 하기 표 1에 나타난 설비 및 규모, 공정 파라미터값으로 과립을 제조하였다. 최종적으로 얻어지는 정제의 단위제형 당 테노포비어 디소프록실 인산염 100 mg, 미결정셀룰로오스 40 mg, 락토오스 55 mg, 예비 젤라틴화전분 10 mg이 되도록 하였으며, 습식과립법에 의해 제조 시 정제수 100 mg을 사용하였다.
- [73] 건식과립법의 경우, 활성성분 및 첨가제를 20 mesh 체로 체과, 혼합한 후 상기 조건으로 설정 후 롤러컴팩터(roller compactor)를 사용하여 건식과립화한 후, 과립물을 오실레이터(Oscillator) 20 mesh로 정립하여 과립물을 제조하였다.
- [74] 습식과립법의 경우, 활성성분 및 첨가제를 20 mesh 체로 체과, 혼합한 후 유동층 조립기(fluid bed granulator)에 투입하고 상기 스프레이 조건으로 정제수를 분무, 투입하여 과립화 한 후, 과립물을 오실레이터(Oscillator) 20 mesh로 정립하여 과립물을 제조하였다.
- [75] [표 1]

[76]

제 조 예	과립 제법	설비 및 규모	공정 Parameter 설정값	과립수분 (%)
1	건식	Roller compactor (TF-1-A60, FREUND VECTOR) 생산효율 : ~ 1kg/hr	Roll rate : 2 rpm Feeding rate : 20 rpm 유압 : 5 Mpa	0.8 (이론 수분 유지)
2		Roller compactor (WP160x60, Turbo kogyo) 생산효율 : ~ 55kg/hr	Roll rate : 13 rpm Feeding rate : 35 rpm 유압 : 6 Mpa	
3	습식	Fluid bed granulator (NQ-160, Dalton) Capacity : 200 – 700g	제품온도 : 30 °C 스프레이 압력 : 0.8 bar 분무속도 : 10 rpm 건조온도 : 45 °C	0.8 (이론 수분과 동일하게 건조)
4		Fluid bed granulator (GRTEC 30, GR-ENG) Capacity : 10 – 16kg	제품온도 : 30 °C 스프레이 압력 : 1.0 bar 분무속도 : 15 rpm 건조온도 : 45 °C	

[77] 상기 제조된 과립을, 1 정당 크로스포비돈 약 10 mg 및 자당 지방산에스테르 약 2 mg이 되도록 크로스포비돈 및 자당 지방산에스테르를 과립과 혼합하고 타정하여 정제를 제조하였다.

[78]

[79] 제조예 5 내지 9 : 습식과립법에 의한 과립 및 정제의 제조

[80] 하기 표 2에 나타난 설비 및 규모로, 과립의 수분함량을 다양하게 한다는 점만을 제외하고는, 상기 제조예 3과 동일한 방법으로 습식과립 및 정제를 제조하였다.

[81] [표 2]

[82]

	과립제조 방법	설비 및 규모	과립수분 (%)
제조예 5	습식	Fluid bed granulator (NQ-160, Dalton) Capacity : 200 – 700g	0.5
제조예 3			0.8
제조예 6			1.0
제조예 7			1.5
제조예 8			2.0
제조예 9			2.5

[83] 실시예 1 내지 4 : 과립 외 산성화제 투입에 의한 과립 및 정제의 제조

[84] 상기 제조예 8에서, 습식과립의 제조 후 습식과립을 크로스포비돈 및 자당 지방산에스테르와 혼합 시 산성화제를 함께 부가하여 혼합한다는 것만을 제외하고는 동일한 방법으로, 하기 표 3에 나타난 바와 같이 습식과립 및 정제를

제조하였다.

[85] [표 3]

[86]

	과립 제법	설비 및 규모	과립 수분 (%)	산성화제 (mg)
제조예 8	습식	Fluid bed granulator (NQ-160, Dalton) Capacity : 200 – 700g	2.0	X
실시예 1				구연산 4.5
실시예 2				에리소르빈산 4.5
실시예 3				푸마르산 4.5
실시예 4				타르타르산 4.5

[87] 실시예 5 내지 8 : 과립 내 산성화제 투입에 의한 과립 및 정제의 제조

[88] 상기 제조예 8에서, 습식과립의 제조 시 정제수에 산성화제를 해당량만큼 용해한 후 분무하여 습식과립을 제조하는 것을 제외하고는 제조예 8과 동일한 방법으로 하기 표 4에 나타낸 바와 같이 습식과립 및 정제를 제조하였다.

[89] [표 4]

[90]

	과립 제법	설비 및 규모	과립수분 (%)	산성화제 사용 (mg)
제조예 8	습식	Fluid bed granulator (NQ-160, Dalton) Capacity : 200 – 700g	2.0	X
실시예 5				구연산 4.5
실시예 6				에리소르빈산 4.5
실시예 7				푸마르산 4.5
실시예 8				타르타르산 4.5

[91] 실시예 9 내지 12 : 다양한 양의 과립 외 산성화제의 투입에 의한 과립 및 정제의 제조

[92] 상기 제조예 8에서, 습식과립의 제조 후 습식과립을 크로스포비돈 및 자당 지방산에스테르와 혼합 시 하기 표 5에 표시된 함량의 타르타르산을 함께 부가하여 혼합한다는 것만을 제외하고는 동일한 방법으로, 하기 표 5에 나타낸 바와 같이 습식과립 및 정제를 제조하였다.

[93] [표 5]

[94]

	과립 제법	설비 및 규모	과립수분 (%)	타르타르산 (mg)
제조예 8	습식	Fluid bed granulator (NQ-160, Dalton) Capacity : 200 – 700g	2.0	X
실시예 9				2.0
실시예 4				4.5
실시예 10				7.0
실시예 11				9.5
실시예 12				11.0

[95] 시험예 1: pH 비교 평가

[96] 제조예 8 및 실시예 1 내지 12에서 얻어진 테노포비어 정제에 대해 미국약전(USP) 용출시험(Dissolution test) 항목의 패들(paddle)법에 따라 정제수 900 ml를 이용하여 용출시험을 실시하였다. 시험 시작 30 분 후에 용출시험액의 pH를 측정하여 하기 표 6에 나타내었다.

[97] [표 6]

[98]

	제조예	실시예											
	8	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
pH	5.6	3.8	3.6	3.9	4.0	3.6	3.8	3.8	3.6	5.2	3.6	3.5	3.3

[99] 상기 표 6에서 볼 수 있듯이, 산성화제를 사용한 실시예 1 내지 12는 실시예 9를 제외하고 시험 시작 30 분 후 용출시험액이 pH 5.0보다 낮은 pH를 나타냈고, 산성화제를 사용하지 않거나 소량의 산성화제를 사용한 제조예 8 및 실시예 9는 용출시험액의 pH가 pH 5.0보다 높은 것으로 나타났다.

[100]

[101] 시험예 2: 유연물질의 평가

[102] 상기 제조예 1~9 및 실시예 1~12에서 얻어진 테노포비어 정제에 대해, 보관 안정성을 평가하기 위하여 미지 유연물질의 양을 측정하였다. 상기 제제를 HDPE 병포장을 한 후, 보관 안정성을 예측하기 위한 경시 변화를 관찰하기 위하여 60°C 챔버에 보관하고 1주, 2주, 4주 후에 유연물질의 생성량을 측정하였다.

[103] 미지 유연물질의 양의 측정은 다음 시험 조건에서 수행하였다.

[104] <시험조건>

[105] 검출기 : 자외선흡광광도계 (측정과장 : 260nm)

[106] 칼럼 : ODS-2 C18 250mm 컬럼

[107] 유속 : 1.0ml/min

[108] 컬럼온도 : 35°C

[109] 분석시간 : 60분

[110]

[111] 측정 결과를 하기 표 7 내지 10에 나타내었다.

[112] 하기 표 7은 과립제법 및 설비 규모 차이에 따른 정제의 경시적 유연물질 측정 결과를 나타낸 것이다.

[113] [표 7]

[114]

	개시	노출 기간		
		60°C 1주 노출	60°C 2주 노출	60°C 4주 노출
제조예 1	0.00	0.01	0.03	0.07
제조예 2	0.00	0.12	0.25	0.38
제조예 3	0.00	0.03	0.08	0.16
제조예 4	0.00	0.04	0.07	0.15

[115] 상기 표 7에 따르면, 습식과립법에 의해 제조된 과립을 포함한 정제의 경우, 생산 규모와 관계 없이 유사한 유연물질 생성 양상을 나타내었으나, 건식과립법에 의해 제조된 과립을 포함한 정제의 경우, 생산 규모가 큰 경우에 유연물질의 증가폭이 더 큰 것으로 확인되었다. 이는 생산 규모의 증가에 따라 활성성분에 가해지는 압력의 증가로 인해 활성성분이 불안정해지기 때문인 것으로 여겨진다.

[116] 하기 표 8은 습식과립법에 의해 얻어진 과립의 수분 함량에 따른 정제의 경시적 유연물질 측정 결과를 나타낸 것이다.

[117] [표 8]

[118]

	개시	노출 기간		
		60°C 1주 노출	60°C 2주 노출	60°C 4주 노출
제조예 5	0.00	0.03	0.06	0.13
제조예 3	0.00	0.03	0.08	0.16
제조예 6	0.00	0.04	0.09	0.16
제조예 7	0.00	0.06	0.14	0.32
제조예 8	0.00	0.13	0.26	0.41
제조예 9	0.00	0.20	0.31	0.49

[119] 상기 표 8에 따르면, 습식과립법에 의해 제조된 과립을 포함한 정제는 과립수분이 약 1.0% 초과일 경우 유연물질이 크게 증가하는 것으로 확인되었다. 이는 수분이 활성성분의 분해를 촉진시키기 때문인 것으로 보인다. 따라서, 활성성분의 안정성이 높은 의약품의 생산을 위해서는 습식과립을 제조 시, 과립의 수분을 약 1.0 중량% 이하로 유지하는 것이 바람직하다.

[120] 하기 표 9는 습식과립의 제조 시 산성화제를 부가하거나 습식과립을 타정 시 다양한 산성화제를 부가하여 제조한 정제의 경시적 유연물질을 측정 결과를 나타낸 것이다.

[121] [표 9]

[122]

		노출 기간		
	개시	60℃ 1주 노출	60℃ 2주 노출	60℃ 4주 노출
제조예 8	0.00	0.13	0.26	0.41
실시예 1	0.00	0.17	0.29	0.31
실시예 2	0.00	0.11	0.12	0.19
실시예 3	0.00	0.06	0.14	0.16
실시예 4	0.00	0.05	0.09	0.15
실시예 5	0.00	0.12	0.21	0.28
실시예 6	0.00	0.10	0.15	0.24
실시예 7	0.00	0.11	0.17	0.18
실시예 8	0.00	0.04	0.10	0.17

[123] 상기 표 9에 따르면, 산성화제를 과립 내부에 함유시키거나 과립 외부에 함유시킬 경우에 상관 없이, 산성화제 미사용 정제인 제조예 8에 비해 정제의 유연물질의 증가폭이 현저히 감소하는 것으로 나타났다. 또한, 과립의 수분함량이 약 2%인데도 다양한 산성화제를 사용한 경우 모두가, 산성화제 미사용 정제인 제조예 8에 비해 정제의 유연물질이 현저히 감소하는 것으로 나타났다. 따라서, 습식과립 제조 시 수분을 조절(control) 하지 못하였을 경우에도 안정성이 높은 의약품을 제조할 수 있을 것으로 기대된다.

[124]

[125] 하기 표 10은 습식과립의 제조 시 산성화제로서 타르타르산을 다양한 양을 부가하여 제조한 정제의 경시적 유연물질을 측정 결과를 나타낸 것이다.

[126] [표 10]

[127]

		노출 기간		
	개시	60℃ 1주 노출	60℃ 2주 노출	60℃ 4주 노출
제조예 8	0.00	0.13	0.26	0.41
실시예 9	0.00	0.10	0.19	0.32
실시예 4	0.00	0.05	0.09	0.15
실시예 10	0.00	0.04	0.07	0.14
실시예 11	0.00	0.02	0.07	0.15
실시예 12	0.00	0.03	0.05	0.12

[128] 상기 표 10에 따르면, 산성화제로 타르타르산을 사용할 경우, 사용량에 따라 활성성분 유연물질 생성량에 차이에 있는 것으로 나타났다. 타르타르산을 활성성분 대비 약 0.045 중량부 이상 사용하는 것이 유연물질의 양이 현저히 감소하여 바람직한 것으로 나타났으나, 약 0.1 중량부를 초과하여 사용 시, 타르타르산의 물성으로 인한 최종 혼합분의 흐름성 저하로 타정성에 좋지 않은 영향을 줄 수 있다. 과립의 흐름성은 밀도로부터 계산 가능한 Hausner ratio로 판단할 수 있는데($\text{Hausner ratio} = \text{Tapped density} / \text{Bulk density}$) 타르타르산을 0.1 중량부 초과 사용한 과립은 약 1.35 - 1.45 값을 보이며 Flow character 'Poor'을 의미하며, 0.1 중량부 보다 낮은 사용량에서는 약 1.19 - 1.25 값을 보이며 Flow

character 'Fair'를 의미하는 좋은 흐름성을 나타낸다. 따라서, 타르타르산은 활성성분 대비 약 0.045 - 0.1 중량부가 적절할 것으로 여겨진다.

[129]

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

청구범위

- [청구항 1] 활성성분으로서 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 습식과립을 포함하는 경구투여용 고형제제로서, 상기 습식과립 내부 혹은 외부에 산성화제를 포함하는 것인 경구투여용 고형제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 산성화제가 카르복실산기(COOH) 또는 설폰산기(SO₃H)를 포함하는 탄소수 2 내지 20의 유기산인 것인 고형제제.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 유기산은 아세트산, 아디프산, 구연산, 아스코르빈산, 에리소르빈산, 젖산, 프로피온산, 타르타르산, 푸마르산, 포름산, 옥살산, 캄실산, 말산, 말레인산, 에디실산, 팔미틴산, 스테아린산, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 고형제제.
- [청구항 4] 제2항에 있어서, 상기 유기산은 구연산, 에리소르빈산, 푸마르산, 타르타르산, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 고형제제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 습식과립은 과립의 수분의 함량이 약 2 중량% 이하인 것인 고형제제.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 습식과립은 배치당 과립기준 약 20 kg 이상의 대량생산으로 제조되는 것인 고형제제.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 고형제제를 미국약전(USP) 용출시험(Dissolution test) 항목의 패들(paddle)법에 따라 정제수 900 ml를 이용하여 용출시험을 실시할 시, 30분 후 용출액의 pH가 약 1 내지 5를 나타내는 것인 고형제제.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 산성화제가 테노포비어 디소프록실 유리염기 1 중량부에 대하여 약 0.045 내지 0.1 중량부의 양으로 포함되는 것인 고형제제.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 고형제제는 과립제, 캡슐제, 또는 정제인 것인 고형제제.
- [청구항 10] 제1항에 있어서, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함하는 것인 고형제제.
- [청구항 11] 제10항에 있어서, 고형제제 총량을 기준으로 상기 희석제를 약 20 내지 80 중량%, 상기 결합제를 약 1 내지 5 중량%, 상기 붕해제를 약 1 내지 30 중량%, 또는 상기 활택제를 약 0.5 내지 5 중량%의 양으로 포함하는 것인 고형제제.
- [청구항 12] 제1항에 있어서, HIV-1 또는 만성 B형 간염 치료용인 것인 고형제제.
- [청구항 13] 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 습식과립을 제조하는 제법

단계;

상기 제립된 습식과립 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 혼합물을 제조하는 후혼합 단계; 및

선택적으로, 상기 혼합물을 제제화하는 단계를 포함하며,

상기 제립 단계 또는 후혼합 단계에서 산성화제를 부가하는 것인,

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 경구용 고형제제의 제조방법.

[청구항 14] 제13항에 있어서, 상기 제립 단계 후 과립을 약 2 중량% 이하의 수분을 함유하도록 건조하는 단계를 더 포함하는 것인 제조방법.

[청구항 15] 제13항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 제조방법.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/006295**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***A61K 47/12(2006.01)i, A61K 9/16(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 9/48(2006.01)i, A61K 31/675(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 47/12; A61K 31/513; A61K 9/00; A61K 9/20; A61K 31/7068; A61K 31/675; A61P 31/18; A61K 31/535; A61K 9/24; A61K 9/16; A61K 9/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: tenofovir disoproxil, acidifier, organic acid, wet granulation, oral administration, stability

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015-085976 A (ZENTIVA, K. S.) 18 June 2015 See abstract; example 2; and claim 8.	1-15
A	US 2011-0288045 A1 (RAMOS, R. et al.) 24 November 2011 See the entire document.	1-15
A	KR 10-2008-0027346 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB & GILEAD SCIENCES, LLC.) 26 March 2008 See the entire document.	1-15
A	WO 2014-041378 A2 (CIPLA LIMITED) 20 March 2014 See the entire document.	1-15
A	KR 10-2014-0037799 A (GILEAD SCIENCES, INC. et al.) 27 March 2014 See the entire document.	1-15

☐ 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

09 NOVEMBER 2016 (09.11.2016)

Date of mailing of the international search report

10 NOVEMBER 2016 (10.11.2016)

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/KR2016/006295

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2015-085976 A1	18/06/2015	CZ 20130985 A3	17/06/2015
US 2011-0288045 A1	24/11/2011	AU 2009-318202 A1	07/07/2011
		CA 2744211 A1	27/05/2010
		CN 102281869 A	14/12/2011
		EP 2365798 A2	21/09/2011
		JP 2012-509320 A	19/04/2012
		WO 2010-059038 A2	27/05/2010
		WO 2010-059038 A3	08/07/2010
KR 10-2008-0027346 A	26/03/2008	AU 2006-257794 A1	21/12/2006
		AU 2006-257794 B2	24/06/2010
		AU 2006-257795 A1	21/12/2006
		AU 2006-257795 B2	14/07/2011
		CA 2611520 A1	21/12/2006
		CA 2611520 C	29/11/2011
		CA 2611523 A1	21/12/2006
		CA 2611523 C	04/08/2015
		CN 101222914 A	16/07/2008
		CN 101222914 B	07/10/2015
		CN 101252920 A	27/08/2008
		CN 101252920 B	27/03/2013
		CN 104523713 A	22/04/2015
		EP 1890681 A2	27/02/2008
		EP 1890681 B1	07/01/2009
		EP 1919457 A2	14/05/2008
		EP 2386294 A2	16/11/2011
		EP 2386294 A3	25/01/2012
		EP 2386294 B1	04/03/2015
		EP 2952181 A1	09/12/2015
		JP 2008-543861 A	04/12/2008
		JP 2008-546705 A	25/12/2008
		JP 2012-062332 A	29/03/2012
		JP 2012-126748 A	05/07/2012
		JP 2015-007137 A	15/01/2015
		JP 2015-091883 A	14/05/2015
		JP 5409001 B2	05/02/2014
		JP 5557999 B2	23/07/2014
		KR 10-1151011 B1	01/06/2012
		WO 2006-135932 A2	21/12/2006
		WO 2006-135932 A3	24/05/2007
		WO 2006-135933 A2	21/12/2006
		WO 2006-135933 A3	24/05/2007
WO 2014-041378 A2	20/03/2014	AU 2013-316819 A1	02/04/2015
		CA 2885037 A1	20/03/2014
		EP 2968109 A2	20/01/2016
		JP 2015-528490 A	28/09/2015
		US 2015-0246065 A1	03/09/2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/006295

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2014-0037799 A	27/03/2014	WO 2014-041378 A3	30/05/2014
		CA 2818097 A1	24/05/2012
		CN 103491948 A	01/01/2014
		EP 2640362 A1	25/09/2013
		EP 2640362 B1	10/09/2014
		EP 2826466 A1	21/01/2015
		JP 2014-500261 A	09/01/2014
		US 2013-0243857 A1	19/09/2013
		WO 2012-068535 A1	24/05/2012

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 47/12(2006.01)i, A61K 9/16(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 9/48(2006.01)i, A61K 31/675(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 47/12; A61K 31/513; A61K 9/00; A61K 9/20; A61K 31/7068; A61K 31/675; A61P 31/18; A61K 31/535; A61K 9/24; A61K 9/16; A61K 9/48

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: 테노포비아 디소프록실, 산성화제, 유기산, 습식과립, 경구투여, 안정성

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2015-085976 A (ZENTIVA, K.S.) 2015.06.18 요약; 실시예 2; 및 청구항 8 참조.	1-15
A	US 2011-0288045 A1 (RAMOS, R. 등) 2011.11.24 문헌 전체 참조.	1-15
A	KR 10-2008-0027346 A (브리스톨-마이어스 스퀼브 & 길리드 사이언시스, 엘엘씨) 2008.03.26 문헌 전체 참조.	1-15
A	WO 2014-041378 A2 (CIPLA LIMITED) 2014.03.20 문헌 전체 참조.	1-15
A	KR 10-2014-0037799 A (길리어드 사이언시스, 인코포레이티드 등) 2014.03.27 문헌 전체 참조.	1-15

☐ 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

2016년 11월 09일 (09.11.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 11월 10일 (10.11.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

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

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이은규

전화번호 +82-42-481-3580



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2015-085976 A1	2015/06/18	CZ 20130985 A3	2015/06/17
US 2011-0288045 A1	2011/11/24	AU 2009-318202 A1	2011/07/07
		CA 2744211 A1	2010/05/27
		CN 102281869 A	2011/12/14
		EP 2365798 A2	2011/09/21
		JP 2012-509320 A	2012/04/19
		WO 2010-059038 A2	2010/05/27
		WO 2010-059038 A3	2010/07/08
KR 10-2008-0027346 A	2008/03/26	AU 2006-257794 A1	2006/12/21
		AU 2006-257794 B2	2010/06/24
		AU 2006-257795 A1	2006/12/21
		AU 2006-257795 B2	2011/07/14
		CA 2611520 A1	2006/12/21
		CA 2611520 C	2011/11/29
		CA 2611523 A1	2006/12/21
		CA 2611523 C	2015/08/04
		CN 101222914 A	2008/07/16
		CN 101222914 B	2015/10/07
		CN 101252920 A	2008/08/27
		CN 101252920 B	2013/03/27
		CN 104523713 A	2015/04/22
		EP 1890681 A2	2008/02/27
		EP 1890681 B1	2009/01/07
		EP 1919457 A2	2008/05/14
		EP 2386294 A2	2011/11/16
		EP 2386294 A3	2012/01/25
		EP 2386294 B1	2015/03/04
		EP 2952181 A1	2015/12/09
		JP 2008-543861 A	2008/12/04
		JP 2008-546705 A	2008/12/25
		JP 2012-062332 A	2012/03/29
		JP 2012-126748 A	2012/07/05
		JP 2015-007137 A	2015/01/15
		JP 2015-091883 A	2015/05/14
		JP 5409001 B2	2014/02/05
		JP 5557999 B2	2014/07/23
		KR 10-1151011 B1	2012/06/01
		WO 2006-135932 A2	2006/12/21
		WO 2006-135932 A3	2007/05/24
		WO 2006-135933 A2	2006/12/21
		WO 2006-135933 A3	2007/05/24
WO 2014-041378 A2	2014/03/20	AU 2013-316819 A1	2015/04/02
		CA 2885037 A1	2014/03/20
		EP 2968109 A2	2016/01/20
		JP 2015-528490 A	2015/09/28
		US 2015-0246065 A1	2015/09/03

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		WO 2014-041378 A3	2014/05/30
KR 10-2014-0037799 A	2014/03/27	CA 2818097 A1	2012/05/24
		CN 103491948 A	2014/01/01
		EP 2640362 A1	2013/09/25
		EP 2640362 B1	2014/09/10
		EP 2826466 A1	2015/01/21
		JP 2014-500261 A	2014/01/09
		US 2013-0243857 A1	2013/09/19
		WO 2012-068535 A1	2012/05/24