

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일

2019 년 10 월 17 일 (17.10.2019) **WIPO | PCT**

(10) 국제공개번호

WO 2019/199135 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

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

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2019/004475

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(22) 국제출원일:

2019 년 4 월 13 일 (13.04.2019)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2018-0043595 2018 년 4 월 13 일 (13.04.2018) KR

10-2019-0043377 2019 년 4 월 12 일 (12.04.2019) KR

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

(72) 발명자: 박상엽 (**PARK, Sang Yeob**); 13488 경기도 성남시 분당구 판교로 295, Gyeonggi-do (KR). 임혜정 (**LIM, Hye Jung**); 13488 경기도 성남시 분당구 판교로 295, Gyeonggi-do (KR). 이사원 (**LEE, Sa Won**); 13488 경기도 성남시 분당구 판교로 295, Gyeonggi-do (KR). 서민효 (**SEO, Min Hyo**); 13488 경기도 성남시 분당구 판교로 295, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 박종혁 (**PARK, Jong Hyeok**); 06651 서울시 서초구 서초중앙로 69 1108호, 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, 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, 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

(54) Title: METHOD FOR PREPARING ORALLY ADMINISTERED SOLID FORMULATION COMPRISING LENALIDOMIDE

(54) 발명의 명칭: 레날리도마이드를 포함하는 경구용 고형제제의 제조방법

(57) Abstract: The present invention relates to a method for preparing a lenalidomide tablet for oral administration comprising: a first step for mixing a pharmaceutically acceptable additive; a second step for mixing the mixture from the first step and lenalidomide; a third step for mixing the mixture from the second step and a lubricant; and a fourth step for directly tableting the mixture from the third step.

(57) 요약서: 본 발명은 레날리도마이드의 경구투여용 정제의 제조방법에 관한 것으로, 약제학적으로 허용되는 첨가제를 혼합하는 제 1 단계; 제 1 단계의 혼합물과 레날리도마이드를 혼합하는 제 2 단계; 제 2 단계의 혼합물과 활택제를 혼합하는 제 3 단계; 및 제 3 단계의 혼합물을 직접 타정하는 제 4 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.



WO 2019/199135 A1

명세서

발명의 명칭: 레날리도마이드를 포함하는 경구용 고형제제의 제조방법

기술분야

- [1] 본 발명은 레날리도마이드의 제제에 관한 것이다. 구체적으로 레날리도마이드의 경구투여용 고형제제에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 레날리도마이드(화학식:3-(4'-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온)는 대한민국 등록특허공보 제 534498호에 개시된 화합물로서, 다발성골수종의 치료제로 사용되고 있다. 레날리도마이드는 새로운 면역조절제 그룹에 속하는 IMiDs (Immunomodulatory imide drugs) 화합물로서, 구조는 탈리도마이드와 유사하지만 생물학적 활성도가 더 강력해 효과가 보다 우수하다. 게다가 탈리도마이드보다 부작용도 더 낮았다는 평가를 받는다.
- [3] 종래의 레날리도마이드는 캡슐제로 등장했다. 상용화된 제품으로는 Celgene사의 레블리미드 캡슐로서, 경질캡슐제이며, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg의 용량으로 허가 받았다.
- [4] 레블리미드 캡슐은 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg 용량의 제제의 경우 모두 0호 캡슐에 충전하는데, 이는 장축이 약 2.17 cm에 달할 정도로 길이가 상당히 길고, 부피가 크다. 때문에 고령의 환자들의 경우 복용하는데 불편하다는 단점이 있다.
- [5] 또한 캡슐은 물과 함께 복용할 때 삼키는 과정에서 목이나 식도에 캡슐이 달라붙어서 걸리는 문제도 있다.
- [6] 하지만 정제는 0호 등 정해진 크기의 캡슐을 사용할 필요가 없어서 부피를 더 줄일 수 있으며, 캡슐보다는 물과 함께 복용할 때 목이나 식도에 달라붙는 경향이 덜하다.
- [7] 다만, 캡슐제는 과립을 캡슐 내에 충전하여 제조하기 때문에, 정제는 캡슐제에 비하여 함량균일성이 떨어지는 문제가 있다.
- [8] 이에 본 발명자는 위 정제의 이점을 활용하고자, 약물의 함량 균일성이 우수하고 종래의 캡슐제와 용출 양상이 유사하여 생물학적으로 약효가 동등한 레날리도마이드의 정제를 개발하고자 하였다.
- [9] 그러나, 탈리도마이드의 유도체인 레날리도마이드는 그 부작용이 개선되었다고는 하나, 여전히 임산부에게 우려되는 최기형성과 같은 부작용이 생산자 또는 취급자에게 발생할 우려가 있다. 따라서, 레날리도마이드 정제를 위한 적합한 제조방법이 요구된다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [10] 본 발명의 목적은 경질 캡슐제로 시판되고 있는 레날리도마이드 제제의 제형을

변경하여 정제로 하되, 길이가 짧고 부피가 작아 복용이 용이한 정제 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다. 또한 정제에서의 용출 패턴이 캡슐에서의 용출과 동일하여 비교용출시험에서 이화학적 동등성을 보일 뿐 아니라, 약물의 함량 균일성이 허가 당국의 허가 기준치를 통과할 수 있을 정도로 적합한 정제 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다. 따라서, 시판 중인 캡슐 제제와 약리학적으로 효능과 효과에 있어서는 동등하면서 외관, 및 복용 용이성 등이 더욱 향상되고 개선된 정제 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [11] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 첨가제(여기에서 첨가제는 희석제 및 붕해제를 포함할 수 있고, 필요에 따라 결합제를 더 포함할 수 있다. 또한 여기에서 첨가제에는 활택제가 제외되어 있는 것이 바람직하다)를 혼합하는 제 1 단계; 제 1 단계의 혼합물과 레날리도마이드를 혼합하는 제 2 단계; 제 2 단계의 혼합물과 활택제를 혼합하는 제 3 단계; 및 제 3 단계의 혼합물을 직접타정하는 제 4 단계를 포함한다.
- [12] 본 발명에서, 제 1 단계에서 혼합하기 전에 첨가제를 미리 초과하는 단계를 추가로 포함하는 것이 바람직하다.
- [13] 또한, 본 발명에서, 제 2 단계에서 혼합하기 전에 제 1 단계의 혼합물과 레날리도마이드를 초과하는 단계를 추가로 포함하되, 초과할 때 레날리도마이드가 제 1 단계의 혼합물 내부에 섞일 수 있도록 하는 것이 바람직하다.
- [14] 본 발명에서 상기 제 2 단계는, 상기 제1단계의 첨가제의 혼합물을 일부분씩 분취하여 소분하는 단계; 상기 레날리도마이드를 일부분씩 분취하여 소분하는 단계; 상기 제1단계의 첨가제의 혼합물의 분취량 및 상기 레날리도마이드의 분취량을 체 위에 교대로 적층시키는 단계; 초과하는 단계; 및 초과된 혼합물을 혼합기에서 혼합하는 단계를 포함할 수 있다.
- [15] 예를 들어, 본 발명에서, 초과할 때 레날리도마이드가 제 1 단계의 혼합물 내부에 섞일 수 있도록, 제 1 단계의 혼합물과 레날리도마이드를 각각 $n+1$ 등분과 n 등분으로 나누고, 제 1 단계의 혼합물의 $1/(n+1)$ 에 해당하는 양을 초과망 위에 펼쳐 놓고, 그 위에 레날리도마이드의 $1/n$ 을 흩어서 뿌리고, 그 위에 제 1 단계의 혼합물의 $1/(n+1)$ 을 추가로 덜어서 뿌리는 과정을 n 회 반복한 후(여기에서 n 은 2 이상의 정수이다) 초과할 수 있다.
- [16] 또한, 본 발명에서, 제 3 단계에서 활택제를 혼합하기 전에 초과하는 단계를 추가로 포함하는 것이 바람직하다.
- [17] 본 발명에서, 제 1 단계의 첨가물이 희석제 및 붕해제를 포함할 수 있다.

발명의 효과

- [18] 레날리도마이드는 2.5 mg 과 같이 저용량의 의약품도 존재하여 약물의 함량 균일성에 상당히 민감한데, 본 발명의 제조방법에 따르면 정제로 구현했음에도

불구하고, 약물의 함량 균일성이 우수하다.

- [19] 특히 본 발명자의 실험에 따르면 종래의 캡슐제와 생물학적으로 동등성이 인정되는 정제를 개발하기 위해서는 레날리도마이드의 입자를 미분화할 필요가 있는데, 미분화된 레날리도마이드는 점흡착성이 생겨 경구투여용 고형제제의 제조과정에서 기기에 달라 붙어 손실이 발생할 가능성이 있다. 하지만 본 발명에 따르면 위 손실을 최소화할 수 있다는 이점이 있다.

- [20] 또한 본 발명의 제조방법으로 제조한 경구투여용 고형제제는 정제이기 때문에, 경질캡슐제가 갖는 단점인 부피가 크다는 점과, 물과 함께 복용시 목이나 식도에 달라붙는 경향이 있다는 점을 극복했다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [21] 본 명세서에서 레날리도마이드라 함은 활성성분이 레날리도마이드인 주성분 원료를 의미하고, 레날리도마이드 유리 염기 (별도의 염이 없는 베이스 약물), 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 이성질체, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 또한 각각의 경우에 다양한 수화물, 또 각각의 경우에 다양한 결정형을 형성하는 것일 수 있다. 예를 들어, 레날리도마이드 무수물, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등 다양한 수화물 또는 다양한 용매화물, 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

- [22] 본 발명은 종래 시판 중인 경질캡슐제를 대체할 수 있을 정도로 실질적으로 동일하거나 우수한 성질을 갖는 정제의 제조방법에 관한 것이다.

- [23] 시판 중인 레날리도마이드 경질캡슐제는 레날리도마이드 2.5 mg 의 저용량 제제를 포함한다. 그런데, 저용량 제제는 약물의 소량의 소실만으로도 목적하는 약효를 기대할 수 없다. 따라서, 제조과정에서의 약물의 함량 균일성이 매우 중요하다. 그러나 종래의 일반적인 정제의 제조방법은 타정 과정에서 발생하는 열이나, 타정기에서의 공정장애로 인해, 약물의 소실 가능성이 있다. 또한 약물을 과립으로 연립한 후 이를 혼합하여 타정하면 다수의 공정이 제조상에서 요구되어 작업자가 약물에 노출될 수 있는 단점도 있을 수 있다.

- [24] 반면, 경질캡슐제는 정해진 규격의 캡슐을 사용해야 하는데, 그 크기가 복약편의성을 저해할 정도로 큰 것들이 있다. 또한 경질캡슐제는 물과 함께 복용할 때 젤라틴의 캡슐 표면에 접착력이 생겨, 목이나 식도에 제제가 달라붙는 불편함이 동반된다.

- [25] 본 발명자는 위 불편함을 제거하기 위해 정제로의 개발에 착수했으며, 본 명세서에서 정제로 개발할 수 없었던 종래의 한계인 약물의 함량 균일성을 담보할 수 있고, 종래의 캡슐제와 생물학적으로 동등한 용출양상을 갖는 정제의 제조방법을 개시한다. 상기 제조 방법은 정제의 제조과정에서 약물이 유실되어 작업자가 이를 흡입하게 되는 불상사도 최소화할 수 있다.

- [26] 본 발명의 일 구현예에 있어서 레날리도마이드는 미분화된 형태로 사용할 수 있다. 미분화된 레날리도마이드의 입도는 D10, D50, D90 등을 이용하여 나타낼

수 있으며, 그 외에도 D[4,3] 등을 이용해서 평균적으로 나타낼 수 있다. D10은 부피 분포를 따질 때 하위 10%에 해당하는 입자의 직경을 말하며, D50과 D90은 각각 50%, 90%에 해당하는 입자의 직경을 의미한다. D[4,3]은 부피 평균 직경을 의미한다. 이는 예를 들어 광회절 입도측정기를 이용하여 측정할 수 있다.

[27] 본 발명자는 레날리도마이드의 입도를 조절할 경우 약물의 함량 균일성을 담보할 수 있고, 대조약인 레블리미드캡슐과 용출양상을 동등하게 달성할 수 있음을 발견하였다. 캡슐제는 경질캡슐제가 녹으면서 안의 내용물이 방출되어 약물이 용출됨에 반해, 정제는 나정이 붕해되면서 약물이 용출되어, 용출 기전이 다르다. 특히 경질캡슐제는 캡슐제만 녹으면 안의 내용물은 표면적이 큰 작은 입자의 가루로 이루어져 있기 때문에 용출속도가 어느 정도 담보되나, 정제는 나정이 일정한 크기를 가지고 있어 표면적이 작다. 나아가 레날리도마이드의 경우는 약물의 오남용으로 인한 폐해를 차단하기 위해 코팅이 필수적으로 수반될 수 있는데, 코팅정은 코팅이 녹는 과정을 추가로 수반한다. 때문에 정제를 개발할 때 캡슐제와 약물의 용출양상을 동등하게 맞추는 것은 매우 어렵다. 하지만 놀랍게도 입도 조절만으로 약물의 용출양상을 맞출 수 있음을 발견한 것이다.

[28] 종래에 알려진 바에 의하면, 약물의 입도가 작을수록 용출속도가 향상될 것이라 예상할 수 있을 것이나, 이는 난용성 약물에 해당하는 이론이고, 레날리도마이드는 산성용액(예를 들어, 위 환경)에서는 수용해도가 나쁘지 않기 때문에, 약물의 입자를 작게 하더라도 용출속도가 극명하게 향상될 것이라 기대할 수 없었다. 그러나 놀랍게도 산성용액에서, 레날리도마이드는 그 입도에 따라 용출양상이 전혀 상이하게 나타났다

[29] 레날리도마이드는 D50이 2 μm 초과인 것일 수 있다. 상기 입도 범위를 만족해야, 정제가 적절한 초기 용출량 및 붕해시간을 가짐으로써 종래의 캡슐제와의 생물학적 동등성을 가질 수 있고, 타정시에 공정 장애를 예방할 수 있다. 레날리도마이드는 바람직하게는 D50이 2.5 내지 50 μm , 보다 바람직하게는 3 내지 40 μm , 보다 더 바람직하게는 5 내지 30 μm , 보다 더욱 더 바람직하게는 7 내지 20, 가장 바람직하게는 10 내지 15 μm 일 수 있다. D10은 부피 분포를 따질 때 하위 10%에 해당하는 입자의 직경을 말하며, D50과 D90은 각각 50%, 90%에 해당하는 입자의 직경을 의미한다. D[4,3]은 부피 평균 직경을 의미한다. 이는 광회절 입도측정기 등을 이용해 측정할 수 있다.

[30] 레날리도마이드는 D[4,3]이 3 내지 70 μm 인 것일 수 있다. 보다 바람직하게는 D[4,3]이 5 내지 60 μm , 보다 더 바람직하게는 8 내지 45 μm , 보다 더욱 더 바람직하게는 10 내지 30, 가장 바람직하게는 15 내지 25 μm 인 것이다.

[31] 레날리도마이드는 D90이 8 내지 180 μm 인 것일 수 있다. 보다 바람직하게는 D90이 12 내지 140 μm , 보다 더 바람직하게는 15 내지 100 μm , 보다 더욱 더 바람직하게는 25 내지 75, 가장 바람직하게는 35 내지 55 μm 인 것이다.

[32] 레날리도마이드는 D10이 0.5 내지 10 μm 인 것일 수 있다. 보다 바람직하게는

- D10이 0.7 내지 8 μ m, 보다 더 바람직하게는 1 내지 6 μ m, 보다 더욱 더 바람직하게는 1.2 내지 4.5, 가장 바람직하게는 1.5 내지 3.5 μ m인 것이다.
- [33] 레날리도마이드는 상기 D10, D50, D90, 및 D[4.3] 입도 조건 중 하나 이상, 또는 모두 만족하는 것일 수 있다.
- [34] 종래 저함량의 약물의 정제는 희석제와 함께 과립으로 연립한 후, 이를 활택제 등 다른 첨가제와 혼합하여 타정함으로써 제조하는 것이 일반적이었다. 약물을 희석제의 표면에 물리적으로 부착해놓지 않으면 약물을 제조공정에서 균일하게 분산시키는 것이 어려웠기 때문이다.
- [35] 그러나 과립화를 하지 않고 직타로 하는 경우에는 칭량 후 바로 혼합하여 타정하므로 공정이 간단해지는 장점이 있다. 특히 레날리도마이드와 같이 약물 자체가 초기형성의 부작용을 가지는 것은 작업자의 약물에 대한 노출이 최소화되는 직타방식이 가장 바람직할 수 있다.
- [36] 이에 본 발명자는 레날리도마이드를 직접타정으로 제조할 수 있는 방법을 연구하였다.
- [37] 종래의 직접타정법은 약물과 활택제를 제외한 모든 첨가제를 함께 넣고 혼합한 후, 마지막으로 활택제를 넣고 최종 혼합하여 타정을 진행한다.
- [38] 그러나 마이크로화된 레날리도마이드는 제조시 접촉하게 되는 모든 용기나 포장재의 표면에 약물이 우선적으로 흡착 되는 경향이 있으므로, 약물의 손실이 크게 발생할 수 있다.
- [39] 본 발명자는 위 문제점을 인식하고 활택제를 제외한 첨가제들을 먼저 혼합하여 혼합용기의 표면을 첨가제들이 먼저 접촉하도록 하고, 약물을 그 다음 단계에서 넣어서 혼합하고, 마지막으로 활택제를 넣고 활택하는 방식으로 혼합하는 것이 바람직함을 확인했다.
- [40] 일 양상의 경구용 고형제 제조방법은 하기의 단계를 포함한다:
- [41] 1 단계: 활택제를 제외한 첨가제들(예를 들어, 희석제, 결합제 및 붕해제 중 1종 이상)의 혼합
- [42] 2 단계: 상기 첨가제의 혼합물에 약물을 넣어서 혼합
- [43] 3 단계: 약물과 첨가제의 혼합물과 활택제의 혼합.
- [44] 상기 경구용 고형제제는 정제일 수 있다.
- [45] 상기 제조방법은 상기의 단계를 순차적으로 진행하는 것일 수 있다.
- [46] 상기 첨가제는 희석제와 붕해제, 또는 필요에 따라 결합제를 포함할 수 있다.
- [47] 일 구현예에서, 각 단계에서 체과를 통해 혼합물의 입도를 균일하게 하는 공정을 추가할 수 있다. 이러한 공정은 함량 균일성 달성에 도움이 될 수 있다.
- [48] 본 발명에 따른 제조방법의 일 구현예에서, 상기 제 1 단계의 혼합물에 레날리도마이드를 넣는 경우에는 레날리도마이드를 단 한번에 전량 넣어 혼합시킬 수도 있으나, 보다 균질한 혼합을 위해서는 제1단계에서 제조된 첨가제의 혼합물의 일부와 레날리도마이드의 일부를 각각 취하여 교대로 체 위에 놓고 체과하여 혼합하는 것이 바람직하다.

- [49] 즉, 상기 제1단계의 첨가제의 혼합물을 일부분씩 분취하여 (n+1)개로 소분하고, 따로 레날리도마이드에 대해서도 일부분씩 분취하여 n개로 소분한 후, 먼저 제 1 단계의 첨가제의 혼합물의 분취량을 체 위에 펼쳐 놓고, 그 다음에는 그 체에 있는 첨가제 혼합물 위에 레날리도마이드의 분취량을 펼쳐 놓고, 그 다음에는 다시 그 체에 있는 레날리도마이드 위에 상기 제 1 단계의 혼합물의 분취량을 펼쳐 놓고, 그 다음에는 다시 그 체에 있는 첨가제 혼합물 위에 레날리도마이드의 분취량을 펼쳐 놓는 방식을 반복한 후, 첨가제 혼합물 및 레날리도마이드가 모두 체 위에 올려져 있으면, 이를 체과하여 혼합기에서 혼합하는 것이 바람직하다. 물론, 상기 과정에서 첨가제의 혼합물의 분취량 또는 레날리도마이드의 분취량을 체 위에 펼쳐 놓으면서 동시에 체과하는 것도 가능하다 (여기에서 n은 1 또는 2 이상의 정수일 수 있다).
- [50] 이러한 과정을 거쳐 체과 및 혼합하는 경우, 레날리도마이드 체과 시 레날리도마이드가 제 1 단계의 첨가제의 혼합물 내부에 섞일 수 있다. 따라서, 활성성분의 손실을 감소시키고 함량 균일성을 높일 수 있다.
- [51] 예를 들면, 상기 과정은 하기와 같이 수행될 수 있다: 2 단계에서 첨가제 혼합물의 약 1/4 덜어서 40mesh 체 위에 놓고, 약물의 약 1/3을 첨가제 혼합물 위에 흩어서 뿌린다. 그 위에 다시 첨가제 혼합물의 약 1/4을 추가로 덜어서 처음에 흩어 뿌린 약물이 덮이도록 한다. 다시 약물의 약 1/3을 첨가제 혼합물 위에 흩어서 뿌린다. 첨가제 혼합물의 약 1/4을 추가로 덜어서 흩어 뿌린 약물을 덮이도록 한다. 다시 마지막으로 약물의 남은 분량 전체를 첨가제 혼합물 위에 흩뿌린 후, 첨가제 혼합물의 남은 양으로 흩어 뿌린 약물을 덮어주고, 체과한다.
- [52] 체과된 혼합물을 더블콘 믹서에 넣고 적절히 정한 rpm으로 일정 시간동안 혼합한다. 일 구현예에서, 상기 제조방법은 제 3 단계에서 활택제를 혼합하기 전에 체과하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제3 단계에서 활택제를 체과하여 추가한 후 적절히 정한 rpm으로 일정 시간동안 혼합하되, 활택제의 과혼합으로 인한 타정 장애 및 정제의 물성 저하가 있지 않도록 혼합 시간을 조절한다.
- [53] 원료의 가격이 고가인 경우에는 수율을 높이는 것이 생산성 향상에 매우 중요하다. 따라서 공정 중 발생하는 손실을 줄이는 것이 생산성 향상에 유리하다. 따라서 기계에 잔존물을 감소시키고 공정 간소화를 위해, GMP 공간 내에 단발 타정기나 소형의 로타리 타정기를 사용하는 것이 보다 바람직할 수 있다. 이러한 장비가 GMP 공간 내에 없는 경우라면, 일반적인 20발 이상의 로타리 타정기의 경우에는 기계식 공급장치 (mechanical feeder)를 사용하지 않고, 개방형 공급장치 (open feeder)를 사용하는 것이 손실량 감소에 유리할 수 있다.
- [54] 그러나 타정 시 로타리 타정기의 개방형 공급장치를 사용하는 경우 디스크 회전 속도를 고속으로 한다면 중량 편차가 발생할 우려가 있다. 따라서 바람직하게는 12rpm 이하의 속도로 디스크를 회전시키는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 10rpm, 보다 더 바람직하게는 8rpm 이하로 회전시키는 것이 좋다.
- [55] 혼합 시 혼합기는 종래의 공지된 기기를 사용할 수 있으며, 위와 같이

단계적으로 혼합할 때 혼합 균일성이 보다 향상될 수 있음을 발견했다. 즉 약물과 희석제, 붕해제 등을 한꺼번에 넣는 것보다 단계적으로 배산혼합할 경우 보다 혼합 균일성이 우수하고 약물의 손실이 적었다.

- [56] 희석제는 당, 당 알코올, 셀룰로스, 전분, 무기염 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택할 수 있다. 비제한적인 예로서 유당(무수물 또는 수화물, 예를 들어 일수화물), 셀룰로스 분말, 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스, 전분, 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 이상을 고려해 볼 수 있다. 이 중 바람직하게는 유당이나 미세결정질 셀룰로스를 선택할 수 있다.
- [57] 위 희석제는 결합제의 역할을 함께 하는 경우도 있을 수 있다.
- [58] 희석제는 레날리도마이드 1 중량부를 기준으로 0.5 내지 200 중량부, 바람직하게는 1 내지 100 중량부, 보다 바람직하게는 2 내지 50 중량부, 보다 더 바람직하게는 3 내지 30 중량부, 보다 더욱 더 바람직하게는 4 내지 20 중량부를 사용할 수 있다. 위 함량범위가 정제로 제조하기에 적합하다.
- [59] 붕해제는 팽윤성 붕해제, 습윤성 붕해제 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택할 수 있다. 비제한적인 예로써 전분, 셀룰로스, 가교된 고분자, 검류, 다당류 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있으며, 예를 들어 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 이상일 수 있다. 바람직하게는 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, L-HPC, 전분글리콘산 나트륨일 수 있고, 보다 바람직하게는 크로스카멜로오스 나트륨일 수 있다.
- [60] 붕해제는 레날리도마이드 1 중량부를 기준으로 0.02 내지 10 중량부, 바람직하게는 0.05 내지 5 중량부, 보다 바람직하게는 0.1 내지 2.5 중량부, 보다 더 바람직하게는 0.15 내지 1.5 중량부, 보다 더욱 더 바람직하게는 0.2 내지 1 중량부를 사용할 수 있다. 위 함량범위보다 적으면 붕해속도 지연으로 만족스러운 용출 속도를 달성할 수 있고, 많으면 타정 장애, 코팅 장애 등을 일으켜 생산성에 적합하지 않을 수 있다.
- [61] 활택제는 가용성 활택제, 불용성 활택제 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택할 수 있다. 비제한적인 예로써 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 선택된 1 종 이상일 수 있다. 바람직하게는 스테아린산 마그네슘, 스테아르산, 콜로이드성 실리카일 수 있고, 보다 바람직하게는 스테아린산 마그네슘일 수 있다.

[62] 활택제는 레날리도마이드 1 중량부를 기준으로 0.005 이상 내지 5 미만 중량부, 0.005 내지 4.5 중량부, 0.005 내지 4 중량부, 0.005 내지 3.5 중량부, 바람직하게는 0.015 내지 2.0 중량부, 보다 바람직하게는 0.03 내지 0.75 중량부, 보다 더 바람직하게는 0.05 내지 0.5 중량부, 보다 더욱 더 바람직하게는 0.1 내지 0.35 중량부의 양으로 사용할 수 있다. 위 함량범위보다 적으면 타정 장애 등을 유발하여 생산성에 적합하지 않고, 많으면 용출지연이나 생산성에 문제가 있을 수 있다.

[63] 본 발명의 제조방법에 따라 제조된 나정은 종래의 레날리도마이드 경질캡슐제보다 크기를 작게 구현할 수 있다. 용량에 따라 크기는 제각각이겠지만 가장 고용량인 25 mg 제제의 경우도 나정의 최장축(원형의 경우 지름)은 약 2.17 cm 의 0호 캡슐보다 작게 하는 것이 바람직하다. 예컨대 2 cm 이하로 하거나, 보다 바람직하게는 1.8 cm 이하로 하거나, 더욱 더 바람직하게는 1.6 cm 이하로 한다.

[64] 본 발명의 제조방법에 따라 제조된 나정은 최대 평균 경도가 300 N 이고, 최소 평균 경도가 10 N 인 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 최대 평균 경도가 250 N 이고, 최소 평균 경도는 20 N 이다. 보다 더 바람직하게는 최대 평균 경도가 230 N 이고, 최소 평균 경도가 30 N 이다. 가장 바람직하게는 최대 평균 경도가 210 N 이고, 최소 평균 경도가 40 N 이다. 위 경도보다 높으면 붕해 지연으로 인해 약물의 방출 지연이 있을 수 있으며, 낮으면 정제가 약하여 코팅, 운반, 보관, 포장, 복용시 부서지는 경우가 있을 수 있다.

[65] 일 구현예에서, 상기 제 4단계 후 타정된 제 3단계의 혼합물을 코팅기제로 코팅하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[66] 코팅기제는 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 및 그의 염, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 에틸히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 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.

- [67] 코팅기제는 나정 100 중량부를 기준으로 1 내지 30 중량부, 바람직하게는 2 내지 25 중량부, 보다 바람직하게는 3 내지 20 중량부, 보다 더 바람직하게는 4 내지 15 중량부, 더욱 더 바람직하게는 5 내지 15 중량부, 가장 바람직하게는 6 내지 15 중량부를 사용할 수 있다. 위 범위보다 적으면 전체 나정이 충분하게 코팅되지 않을 수 있고, 반대로 많으면 용출 속도의 지연이 발생할 수 있다.

- [68] 코팅은 약물이 소실되는 것을 막는 목적으로 한다. 따라서 필요에 따라서는 1차 코팅 후 2차 코팅을 할 수도 있으며, 코팅의 두께도 적의 선택할 수 있다. 다만 전술한 바와 같이 코팅으로 인해 약물의 용출이 지연되어서는 안 되므로, 적절한 범위를 선택할 필요가 있다.

- [69] 코팅에 필요한 나머지 성분이나 방법은 통상의 기술자가 적의 채택할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [70] 이하 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 보호범위가 이에 의해 한정되는 것은 아님에 유의한다.

- [71] 실시예 1

- [72] <혼합물의 제조>

- [73] 무수유당 1000g, 미결정셀룰로스 795g, 크로스카멜로오스 나트륨 60g을 40mesh 체로 체과한 후 더블콘 믹서를 이용하여 20rpm으로 10분간 혼합하였다.

- [74] 레날리도마이드 125g을 나누어 3등분하였다. 레날리도마이드는 D10 3 μ m, D50 13 μ m, D90 44 μ m, D[4, 3] 19 μ m 에 해당하는 미분화된 원료를 사용하였다. 첨가제 혼합물을 약 4등분으로 나누고, 처음 1/4에 해당하는 양을 40mesh 체과 망 위에 펼쳐 놓고, 약물의 1/3을 첨가제 혼합물 위에 흩어서 뿌렸다. 그 위에 첨가제 혼합물의 약 1/4을 추가로 덜어서 처음에 흩어 뿌린 약물이 덮이도록 했다. 다시 약물의 약 1/3을 첨가제 혼합물 위에 흩어서 뿌렸다. 첨가제 혼합물의 약 1/4을 추가로 덜어서 흩어 뿌린 약물을 덮이도록 했다. 다시 마지막으로 약물의 남은 분량 전체를 첨가제 혼합물 위에 흩뿌린 후, 첨가제 혼합물의 남은 양으로 흩어 뿌린 약물을 덮어주고, 체과했다. 체과된 혼합물을 더블콘 믹서에 넣고 20rpm으로 25분간 혼합했다.

- [75] 약물과 첨가제 혼합물을 2등분하여, 첫 1/2에 해당하는 양을 40mesh 체과 망 위에 펼쳐 놓고 스테아린산마그네슘 20g을 흩어 뿌린 후 나머지 혼합물로 덮어주고 체과했다. 체과한 혼합물을 더블콘 믹서에 넣고 20rpm으로 7분간 혼합했다.

- [76] <정제의 타정>

- [77] 이 혼합물을 1정당 400mg 중량을 기준으로 장방형 펀치(punch)로 타정하되, 4rpm의 속도로 디스크를 회전시키면서 개방형 공급장치로 혼합물을 공급하면서 타정하였다.

[78] <나정의 코팅>

[79] 상기 제조된 나정에 대하여, 나정 총중량 100%(w/w) 대비 총 7.5%(w/w)에 해당하는 두 종류의 제피제로 이중 코팅을 실시하였다. HPMC를 주성분으로 하는 오파드라이 기제로 1차 코팅 (2.5%(w/w))한 후, PVA를 주성분으로 하는 오파드라이 기제로 2차 코팅 (5%(w/w))을 실시하였다.

[80] 비교예 1

[81] <혼합물의 제조>

[82] 무수유당 1000g, 미결정셀룰로스 795g, 크로스카멜로오스 나트륨 60g, 레날리도마이드 125g를 동시에 혼합하여 40mesh 체로 체과한 후 더블콘 믹서를 이용하여 20rpm으로 35분간 혼합했다. 추가로 스테아린산마그네슘 20g을 체과하여 넣고 20rpm으로 7분간 혼합했다.

[83] <정제의 타정>

[84] 이 혼합물을 1정당 400mg 중량을 기준으로 장방형 펀치(punch)로 타정하되, 4rpm의 속도로 디스크를 회전시키면서 개방형 공급장치로 혼합물을 공급하면서 타정하였다.

[85] <나정의 코팅>

[86] 상기 제조된 나정을 실시예 1의 나정의 코팅과 같이 코팅하였다.

[87] 비교예 2

[88] 입도 분석결과 D50 2 μ m, D90 5 μ m인 레날리도마이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방식으로 정제를 제조하되 제조 단위를 1/25 스케일로 줄이고 Lab 장비를 사용하였다. 혼합은 소형 V형 혼합기를 이용하고, 타정은 단발타정기(EK-0, Korsch, Germany)를 이용하였다.

[89] 비교예 3

[90] 실시예 1과 동일한 원료, 동일한 제조 방식으로 하되, 활택제인 스테아린산마그네슘을 레날리도마이드 대비 0.0048배 사용하였고, 제조 단위를 1/25 스케일로 줄이고 Lab 장비를 사용하였다. 혼합은 소형 V형 혼합기를 이용하고, 타정은 단발타정기(EK-0, Korsch, Germany)를 이용하였다.

[91] 이 경우에는 흐름성이 좋지 않아서 타정되는 정제의 무게가 지속적으로 변하였고, 십 수 개의 정제를 타정 한 후에 sticking 현상이 발생되어 타정에서 실패했다.

[92] 비교예 4

[93] 실시예 1과 동일한 원료, 동일한 제조 방식으로 하되, 활택제인 스테아린산마그네슘을 레날리도마이드 대비 5배 사용하였고, 제조 단위를 1/25 스케일로 줄이고 Lab 장비를 사용하였다. 혼합은 소형 V형 혼합기를 이용하고, 타정은 단발타정기(EK-0, Korsch, Germany)를 이용하였다.

[94] 이 경우에는 흐름성은 문제가 없었기에 균일한 무게의 정제를 얻을 수 있었다.

[95] 시험예 1: 함량 시험

[96] 실시예 1, 비교예 1 및 비교예 2에 대해 하기의 조건에서 n=3로 함량 시험을

실시하여 그 평균 결과를 아래의 표 1에 나타내었다.

[97] [표1]

	함량 (%)
실시에 1 (코팅정)	100.3 %
비교예 1 (코팅정)	94.9 %
비교예 2 (나정)	93.3%

[98] HPLC 분석 조건검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장 210 nm)

[99] 칼럼: 길이 250 mm, 직경 4.6 mm, 5 μ m C18 칼럼 또는 이와 동등한 칼럼

[100] 유량: 1.0 mL/분

[101] 주입량: 10 μ L 이동상: 아래의 표 2 에 기재

[102] [표2]

시간 (분)	용매 A (부피%)	용매 B (부피%)
0.0	80	20
11.5	80	20
12.0	20	80
17.0	20	80
17.5	80	20
25.0	80	20

[103] 용매 A: 1000ml의 물에 1.36g의 인산이수소칼륨을 녹인 후 인산 (orthophosphate)을 사용하여 용액의 pH를 3.5 ± 0.05 로 맞춰 여과한 용액 용매 B: 메탄올과 아세트니트릴을 90:10 (v/v)의 비율로 혼합하여 여과한 용액

[104] 표 1 과 같이 본 발명에 따라 레날리도마이드를 순차적으로 혼합한 실시예 1에서는 활성성분의 함량이 정상인 것으로 나타났다. 그러나, 레날리도마이드를 첨가제와 동시에 혼합한 비교예 1과 입도가 지나치게 작은 레날리도마이드를 사용한 비교예 2에서는 활성성분의 함량이 매우 저하되는 현상이 나타났다. 비교예 2는 스케일을 1/25 배로 감소시켰음에도 불구하고, 함량이 현저히 저하되어 산업 스케일로 매우 부적합할 것으로 예상된다.

[105] 시험예 2: 붕해 시험

[106] 대한약전 제 10 개정의 붕해 시험법에 따라 대조군(레블리미드® 25mg 캡셀), 실시예 1, 및 비교예 4에 대해 n=3로 pH 1.2 용액에서 붕해 시험을 실시하였으며 그 결과를 아래에 나타내었다. 붕해시간은 210 초 내지 350초 인 것이 바람직하다.

[107] [표3]

	코팅정
실시예 1	3분 21초
대조약	4분 38초
비교예 4	15분 30초

[108] 그 결과, 실시예 1은 대조약과 유사한 수준의 바람직한 봉해 속도를 보였으나, 비교예 4는 봉해 시간이 15.5분으로 상당히 지연되었다.

청구범위

- [청구항 1] 약제학적으로 허용되는 첨가제를 혼합하는 제 1 단계;
제 1 단계의 혼합물과 레날리도마이드를 혼합하는 제 2 단계;
제 2 단계의 혼합물과 활택제를 혼합하는 제 3 단계; 및
제 3 단계의 혼합물을 직접 타정하는 제 4 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 경구투여용 정제의 제조방법.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서, 상기 제 1 단계의 첨가제는 희석제 및 붕해제를 포함하는 것을 특징으로 하는 경구투여용 정제의 제조방법.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서, 상기 제 1 단계의 첨가제는 결합제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 경구투여용 정제의 제조방법.
- [청구항 4] 제 1 항에 있어서, 제 1 단계에서 첨가제를 혼합하기 전에 미리 첨가제를 체과하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 경구투여용 정제의 제조방법.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서, 상기 제 2 단계는,
상기 제 1 단계의 첨가제의 혼합물을 일부분씩 분취하여 소분하는 단계;
상기 레날리도마이드를 일부분씩 분취하여 소분하는 단계;
상기 제 1 단계의 첨가제의 혼합물의 분취량 및 상기 레날리도마이드의 분취량을 체 위에 교대로 적층시키는 단계;
체과하는 단계; 및
체과된 혼합물을 혼합기에서 혼합하는 단계
를 포함하는 것을 특징으로 하는 경구투여용 정제의 제조방법.
- [청구항 6] 제 1 항에 있어서, 상기 제 2 단계는,
상기 제 1 단계의 혼합물과 레날리도마이드를 각각 $n+1$ 등분과 n 등분으로 소분하는 단계(a);
상기 제 1 단계의 혼합물의 $1/(n+1)$ 에 해당하는 분취량을 체 위에 펼쳐 놓는 단계(b);
상기 제 1 단계의 혼합물이 펼쳐 놓여 있는 체 위에 레날리도마이드의 $1/n$ 에 해당하는 분취량을 펼쳐 놓고, 다시 그 위에 상기 제 1 단계의 혼합물의 $1/(n+1)$ 에 해당하는 분취량을 펼쳐 놓는 단계(c);
상기 단계(c)를 n 회 반복하는 단계(여기에서 n 은 2 이상의 정수이다)(d);
및
상기 체 위에 놓여져 있는 상기 제 1 단계의 첨가제의 혼합물 및
레날리도마이드를 체과하는 단계(e)
를 포함하는 것을 특징으로 하는 경구투여용 정제의 제조방법.
- [청구항 7] 제 1 항에 있어서, 제 3 단계에서 활택제를 혼합하기 전에 미리 활택제를 체과하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 경구투여용 정제의 제조방법.

- [청구항 8] 제 1 항에 있어서,
상기 제 4단계 후 타정된 제 3단계의 혼합물을 코팅기제로 코팅하는
단계를 더 포함하는 것인 경구투여용 정제의 제조방법.
- [청구항 9] 제 1 항에 있어서, 상기 레날리도마이드의 입도는 D50 이 2 μm 초과인
것인 경구투여용 정제의 제조방법.
- [청구항 10] 제 1 항에 있어서, 상기 활택제는 레날리도마이드 1 중량부를 기준으로
0.005 이상 내지 5 미만 중량부의 함량으로 혼합되는 것인 경구투여용
정제의 제조방법.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/004475

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/20(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 31/454(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; A61K 31/454; A61K 38/21; A61K 39/395; A61K 9/14; A61K 9/28; A61K 9/48; A61P 35/00; A61K 9/00

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: lenalidomide, pharmaceutical excipient, lubricant, direct compression, oral tablet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012-0046315 A1 (RIMKUS, Katrin et al.) 23 February 2012 See paragraphs [0009], [0021], [0123], [0132], [0136], [0145]-[0146], [0150], [0250]; example I-11; and claim 1.	1-10
A	CN 105534981 A (SICHUAN MEDCO HUAKANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 May 2016 See the entire document.	1-10
A	KR 10-2016-0146770 A (TEVA PHARMACEUTICALS AUSTRALIA PTY. LTD.) 21 December 2016 See the entire document.	1-10
A	KR 10-2015-0091165 A (SANOFI et al.) 07 August 2015 See the entire document.	1-10
A	WO 2017-032870 A1 (GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY) 02 March 2017 See the entire document.	1-10



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

19 JULY 2019 (19.07.2019)

Date of mailing of the international search report

19 JULY 2019 (19.07.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea
Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/004475

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2012-0046315 A1	23/02/2012	DE 102008057284 A1 DE 102008057285 A1 DE 102008057335 A1 EP 2355802 A1 WO 2010-054833 A1	20/05/2010 20/05/2010 20/05/2010 17/08/2011 20/05/2010
CN 105534981 A	04/05/2016	CN 105534981 B	10/08/2018
KR 10-2016-0146770 A	21/12/2016	EP 3137505 A2 EP 3137505 A4 EP 3137505 B1 JP 2017-515815 A US 10232041 B2 US 2015-0313965 A1 US 2017-0202962 A1 US 2019-0151447 A1 US 9636334 B2 WO 2015-181641 A2 WO 2015-181641 A3	08/03/2017 29/11/2017 24/04/2019 15/06/2017 19/03/2019 05/11/2015 20/07/2017 23/05/2019 02/05/2017 03/12/2015 21/01/2016
KR 10-2015-0091165 A	07/08/2015	EP 2928495 A1 EP 2928495 A4 EP 2928495 B1 JP 2016-506388 A JP 2019-070020 A JP 6499971 B2 US 2014-0161819 A1 WO 2014-089416 A1	14/10/2015 11/05/2016 27/03/2019 03/03/2016 09/05/2019 10/04/2019 12/06/2014 12/06/2014
WO 2017-032870 A1	02/03/2017	CA 2995878 A1 CN 107920999 A EP 3135275 A1 US 2018-0243283 A1	02/03/2017 17/04/2018 01/03/2017 30/08/2018

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/20(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 31/454(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/20; A61K 31/454; A61K 38/21; A61K 39/395; A61K 9/14; A61K 9/28; A61K 9/48; A61P 35/00; A61K 9/00

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: 레날리도마이드(lenalidomide), 약제학적 첨가제(pharmaceutical excipient), 활택제(lubricant), 직접 타정(direct compression), 경구용 정제(oral tablet)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	US 2012-0046315 A1 (RIMKUS, KATRIN 등) 2012.02.23 단락 [0009], [0021], [0123], [0132], [0136], [0145]-[0146], [0150], [0250]; 실시에 I-11; 및 청구항 1 참조.	1-10
A	CN 105534981 A (SICHUAN MEDCO HUAKANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2016.05.04 전체 문헌 참조.	1-10
A	KR 10-2016-0146770 A (테바 파마슈티컬즈 오스트레일리아 퍼티와이 엘티디) 2016.12.21 전체 문헌 참조.	1-10
A	KR 10-2015-0091165 A (사노피 등) 2015.08.07 전체 문헌 참조.	1-10
A	WO 2017-032870 A1 (GRINDERS, A JOINT STOCK COMPANY) 2017.03.02 전체 문헌 참조.	1-10

☐ 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

2019년 07월 19일 (19.07.2019)

국제조사보고서 발송일

2019년 07월 19일 (19.07.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



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

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

황찬윤

전화번호 +82-42-481-3347



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2012-0046315 A1	2012/02/23	DE 102008057284 A1 DE 102008057285 A1 DE 102008057335 A1 EP 2355802 A1 WO 2010-054833 A1	2010/05/20 2010/05/20 2010/05/20 2011/08/17 2010/05/20
CN 105534981 A	2016/05/04	CN 105534981 B	2018/08/10
KR 10-2016-0146770 A	2016/12/21	EP 3137505 A2 EP 3137505 A4 EP 3137505 B1 JP 2017-515815 A US 10232041 B2 US 2015-0313965 A1 US 2017-0202962 A1 US 2019-0151447 A1 US 9636334 B2 WO 2015-181641 A2 WO 2015-181641 A3	2017/03/08 2017/11/29 2019/04/24 2017/06/15 2019/03/19 2015/11/05 2017/07/20 2019/05/23 2017/05/02 2015/12/03 2016/01/21
KR 10-2015-0091165 A	2015/08/07	EP 2928495 A1 EP 2928495 A4 EP 2928495 B1 JP 2016-506388 A JP 2019-070020 A JP 6499971 B2 US 2014-0161819 A1 WO 2014-089416 A1	2015/10/14 2016/05/11 2019/03/27 2016/03/03 2019/05/09 2019/04/10 2014/06/12 2014/06/12
WO 2017-032870 A1	2017/03/02	CA 2995878 A1 CN 107920999 A EP 3135275 A1 US 2018-0243283 A1	2017/03/02 2018/04/17 2017/03/01 2018/08/30