(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0118510
(43) 공개일자 2022년08월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7024909
(22) 출원일자(국제) 2020년12월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년07월18일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/087055
(87) 국제공개번호 WO 2021/123192
국제공개일자 2021년06월24일
(30) 우선권주장
19383144.3 2019년12월19일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
바이오호름, 에스.엘.
스페인, 프레가만스-바르셀로나, 파라우-소리타이 51-57, 이-08184, 리에라 데 칼데스 아빈구다 카미 레이알, 포리곤 인드.
(72) 발명자
스트러시, 오라지오 루카
스페인, 사바델- 바르셀로나 40, 1, 2, 이-08206, 카렐 데 주베날
헤르난데스 발레스텔 조세 빈센트
스페인, 사바델- 바르셀로나 5, 3, 3 이-08203, 푸이그 이 카다팔취
(74) 대리인
특허법인주원

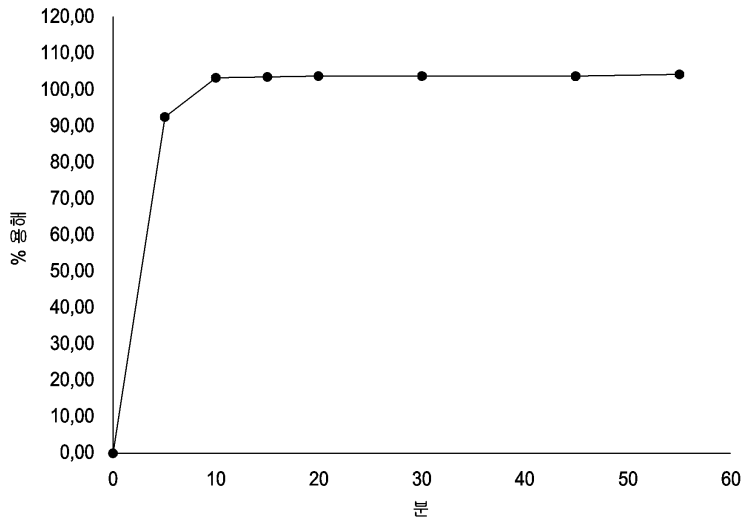
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **에독사반 정제**

(57) 요 약

본 발명은 에독사반을 유효성분으로 포함하는 고형 약학적 제형, 즉 에독사반, 제 1희석제 및 제 2희석제를 조성물 중에 포함하여 용해 특성이 우수한 정제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 9/2009 (2013.01)
A61K 9/2013 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 9/2059 (2013.01)
A61P 7/02 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

에독사반 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 제1 희석제로서 락토오스, 및 제2 희석제로서 전분을 포함하는 정제.

청구항 2

제1항에 있어서, 락토오스 대 전분의 중량비는 2.5:1 이상인 정제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 정제는 a) 당 알코올 및 b) 가용성 비닐피롤리돈 중합체 중 적어도 하나를 포함하지 않는 것인 정제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

락토오스 대 전분의 중량비는 2.5:1 내지 20:1, 바람직하게는 2.5:1 내지 10:1, 더욱 바람직하게는 2.7:1 내지 10:1, 더욱 바람직하게는 2.9:1 내지 10:1, 더욱 더 바람직하게는 3.1:1 내지 10:1, 더욱 더 바람직하게는 3.3:1 내지 10:1, 더욱 더 바람직하게는 3.3:1 내지 8:1, 더욱 더 바람직하게는 3.3:1 내지 6.5:1 인 정제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 락토오스가 알파-락토오스, 베타-락토오스, 락토오스 일수화물, 무수 락토오스, 및/또는 이들의 혼합물, 바람직하게는 락토오스 일수화물을 포함하는 군으로부터 선택되는 정제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전분은 옥수수 전분, 감자 전분, 쌀 전분, 전호화 전분, 반소화 전분, 및/또는 이들의 혼합물, 바람직하게는 전호화 전분을 포함하는 군으로부터 선택되는 정제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 결합제, 붕해제, 윤활제, 및 임의로 착색제, 감미제 또는 방향제를 포함하는 군으로부터 선택되는 추가의 약학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는 정제.

청구항 8

제7항에 있어서, 락토오스 및 전분 이외에 제3 희석제를 포함하고, 여기서 제3 희석제는 인산칼슘, 인산수소칼슘 또는 인산이칼슘 수화물 및/또는 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택되고, 단, 상기 정제는 포비돈과 코포비돈을 동시에 함유하지 않는 것을 특징으로 하는 정제.

청구항 9

제7항 또는 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결합제는 미세결정질 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸하이드록시에틸 셀룰로오스, 및/또는 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 하이드록시프로필 셀룰로오스인 정제.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 붕해제는 나트륨 전분 글리콜레이트, 칼슘 규산염, 나트륨 크로스카르멜로스 및/또는 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 나트륨 전분 글리콜레이

트인 정제.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 윤활제는 벤조산나트륨, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아릴푸마르산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 및/또는 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 마그네슘 스테아레이트인 정제.

청구항 12

제11항에 있어서, 락토오스 일수화물, 전호화 전분, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 스테아르산 마그네슘을 포함하는 정제.

청구항 13

다음을 포함하는 제1항 내지 제11항에 따른 정제:

a) 정제의 1 내지 30 중량%의 에독사반 또는 약학적으로 허용가능한 염;

b) 정제의 50 내지 75중량%의 락토오스;

c) 정제의 6.0 내지 25 중량%의 전분;

d) 정제의 0.5 내지 7 중량%의 결합제;

e) 정제의 0.1 내지 8 중량%의 붕해제;및

f) 정제의 0.05 내지 2 중량%의 윤활제.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에서 정의된 결합제 및 붕해제를 포함하는, 다음을 포함하는 정제의 제조 방법:

i. 에독사반 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 락토오스, 전분, 결합제의 제1 부분, 및 붕해제의 제1 부분을 포함하는 혼합물을 제조하는 단계;및

ii. 단계 i)의 혼합물을 정제로 전환시키는 단계.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 단계 ii)는 습식 과립화 또는 건식 과립화를 사용하여 단계 i)로부터 생성된 혼합물을 과립화하는 것을 포함하는 제조 방법.

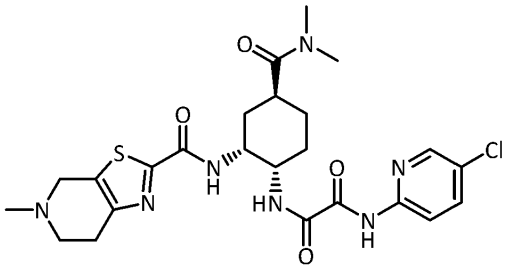
발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 에독사반을 유효성분으로 포함하는 고형 약학적 제형, 특히 경구 투여용 정제 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 에독사반은 화학 화합물 *N'*-(5-클로로피리딘-2-일)-*N*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(디메틸카르바모일)-2-[(5-메틸-6,7-디하이드로-4*H*-[1,3]티아졸로 [5,4-c]피리딘-2-카르보닐)아미노]시클로헥실]옥사미드의 일반 명칭이고, 하기의 화학 구조를 가진다.

[0003] 

[0004] 그것은 항응고제, 즉 직접 인자 Xa 억제제이며, 리바록사반(rivaroxaban), 아픽사반(apixaban) 및 베트릭사반(betrixaban)과 같은 다른 약물("xabans")을 포함하는 항응고제 종류로, 투여 경로의 제한(헤파린은 주사 가능) 및/또는 좁은 치료 범위(와파린의 경우)로 인한 헤파린 및 와파린과 같은 고전적인 항응고제의 대안으로 개발되었다.

[0005] 이 화합물은 특허 문서 EP 1 405 852 A1에 개시되어 있으며, 1일 1회 요법으로 경구 투여될 수 있는 인자 Xa의 급속 작용, 선택성 및 가역성 억제제로서 Daiichi Sankyo에 의해 개발되었다. 이는 상응하는 토실레이트 염(에독사반 토실레이트)의 형태로 Lixiana®라는 이름으로 유럽에서 상업적으로 입수가능하고 시판되고 있다.

[0006] 에독사반은 염기성 화합물이므로 강산성 수용액에 가용화될 수 있지만, 수성 매질의 pH가 덜 산성, 중성 또는 염기성 값으로 이동하면 에독사반의 용해 프로파일이 상당히 감소한다.

[0007] 에독사반 및 상응하는 약학 조성물의 용해 특성을 개선하는 것과 관련된 여러 문헌이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 특허 문헌 EP 2 140 867 A1은 에독사반과 당 알코올(만니톨) 및/또는 수팽윤 첨가제, 및 기타 부형제를 포함하는 경구 고체 투여 형태, 즉 코팅되거나 코팅되지 않은 정제를 개시하고 있다.

[0008] 그러나 당 알코올의 사용은 만니톨과 같은 이러한 화합물에 대한 불내성을 보이는 환자에게 문제가 될 수 있다. 또한, 문헌 EP 2 140 867 A1은 당 알코올이 다른 부형제로 대체된 조성물, 예를 들어 당류(락토스) 및 전분(옥수수 전분)의 조합으로 pH 4에서 생성된 조성물의 용해 프로파일(강함 산성 매질)은 만족스럽지 않다는 것을 개시하고 있다.

[0009] 특허 문헌 EP 2 548 556 A1은 에독사반-함유 물질의 과립화 동안 수분 함량을 10% 이하로 유지하는 것이 pH 스케일의 중성 영역에서 개선된 용해 프로파일을 유도한다고 개시하고 있다. 그러나, 이러한 개선은 그 조성에 당 알코올을 함유하는 제제에서만 얻어진다. 위에서 언급한 바와 같이, 많은 환자들이 만니톨과 같은 당 알코올에 대해 불내성을 보인다. 그러나, 이들 부형제는 또한 위장관 운동성을 증가시켜 약물 흡수를 감소시키고, 이는 치료 성분의 더 낮은 효능의 위험을 수반하는 것으로 추가로 알려져 있다.

[0010] 특허 문헌 EP 3 177 290 A1에는 수용성 비닐피롤리돈 중합체(코포비돈, 포비돈) 및 당 알코올이 없는 셀룰로오스 에테르와 조합된 에독사반을 포함하는 정제 조성물이 개시되어 있다. 그러나, 상기 조성물의 용해 프로파일을 상세히 설명하는 실험 데이터가 제공되지 않으므로, 임의의 pH 값에서 에독사반의 용해에 있어서 개시된 조성물의 영향에 대한 정보가 없다. 또한, 수용성 비닐피롤리돈 중합체의 사용은 정제의 안정성에 영향을 미친다. 높은 과산화물 함량으로 인해 비닐피롤리돈 중합체는 활성 성분과 부형제를 산화적으로 분해하여 정제 안정성을 낮추고 결국 치료 효능을 낮추는 경향이 있다.

[0011] 알 수 있는 바와 같이, 그의 조성에 당 알코올이 없는 적절한 용해 프로파일을 갖는 새로운 경구 투여 형태, 정제에 대한 요구가 여전히 존재한다. 따라서, 본 발명의 목적은 에독사반 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 그의 조성에 당 알코올을 함유하지 않고, 우수한 용해 특성을 갖는 정제 제형을 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0012] 본 발명의 발명자들은 놀랍게도 에독사반 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 제1 희석제 및 제2 희석제를 포함하는 정제 제제는, 여기서 상기 제2 희석제는 상기 제1 희석제와 상이하며, 당업계에 공지된 다른 정제 제형과 비교했을때, 적절한 용해 프로파일을 가진다는 것을 발견하였다.

[0013] 본 발명의 제2 측면은 제1 측면에 따른 정제 제제의 제조 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 실시예 1의 용해 프로파일을 나타내는 그래프이다.

도 2는 실시예 2의 용해 프로파일을 나타내는 그래프이다.

도 3은 실시예 3의 용해 프로파일을 나타내는 그래프이다.

도 4는 실시예 4의 용해 프로파일을 나타내는 그래프이다.

도 5는 실시예 5의 용해 프로파일을 나타내는 그래프이다.

도 6은 실시예 6의 용해 프로파일을 나타내는 그래프이다.

도 7은 비교 실시예 1의 용해 프로파일을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명자들은 놀랍게도 에독사반 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 제1 희석제로서 락토오스, 제2 희석제로서 전분을, 2.5:1 이상의 중량비로 포함하는 정제가 우수한 용해 프로파일을 나타낸다는 것을 발견하였다. 이는 에독사반 및 2개의 희석제를 포함하는 선행 기술의 다른 조성물이 허용할 수 없는 용해 속도를 갖고, 활성 성분의 85%를 용해하는 데 30분 이상을 필요로 하는 반면, 일반적으로 원하는 용해 속도는 15분 미만에서 90%이기 때문에 예기치 않게 발생한다.

[0016] 따라서, 제1 측면에서, 본 발명은 에독사반 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 제1 희석제 및 제2 희석제를 포함하고, 여기서 상기 제2 희석제는 상기 제1 희석제와 상이한 정제 조성물에 관한 것이다.

[0017] 한 실시양태에서, 본 발명은 에독사반 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 제1 희석제로서 락토오스, 및 제2 희석제로서 전분을 포함하는 정제 조성물에 관한 것이다.

[0018] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 정제에서 제2 희석제로서의 전분에 대한 제1 희석제로서의 락토스의 중량비는 2.5:1(락토스:전분) 이상, 바람직하게는 2.7:1 이상이며, 보다 바람직하게는 2.9:1 이상, 보다 바람직하게는 3:1 이상, 더욱 더 바람직하게는 3.2:1 이상, 훨씬 더 바람직하게는 3.3:1 이상, 훨씬 더 바람직하게는 3.3:1 이상 3.5:1, 훨씬 더 바람직하게는 3.7:1 이상, 더욱 더 바람직하게는 4:1 (락토스:전분) 이상이다.

[0019] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 정제에서 제1 희석제로서의 락토스 대 제2 희석제로서의 전분의 중량비는 2.5:1 내지 20:1(락토스:전분), 바람직하게는 2.5 :1 내지 10:1, 보다 바람직하게는 2.7:1 내지 10:1, 보다 바람직하게는 2.9:1 내지 10:1, 더욱 더 바람직하게는 3:1 내지 10:1, 더욱 더 바람직하게는 3.2:1 내지 10 :1, 훨씬 더 바람직하게는 3.3:1 내지 10:1, 더욱 더 바람직하게는 3.3:1 내지 8:1, 더욱 더 바람직하게는 3.5:1 내지 8:1, 더욱 더 바람직하게는 3.7:1 내지 8:1 , 및 훨씬 더 바람직하게는 4:1 내지 8:1이다.

[0020] 특정 실시양태에서, 본 발명의 정제는 에독사반 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 제1 희석제로서 유당, 및 제2 희석제로서 전분을 포함하고, 여기서 전분은 전호화 전분이고, 여기서 락토오스의 전호화 전분에 대한 중량비는 약 4:1이다. 바람직하게는, 락토오스는 락토오스 일수화물이다.

[0021] 한 실시양태에서, 제1 측면에 따른 정제는 당 알코올을 포함하지 않는다. 당 알코올은 불내성을 유발하는 것으로 알려져 있으며 낮은 치료 효능을 가져온다.

[0022] 또 다른 실시양태에서, 제1 측면에 따른 정제는 그들의 높은 과산화물 함량이 시간이 지남에 따라 약학 조성물을 분해하기 때문에 포비돈 및 코포비돈과 같은 가용성 비닐피롤리돈 중합체를 포함하지 않는다.

[0023] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 정제는 단독 희석제로서 락토오스 및 전분을 포함한다.

[0024] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 정제는 당 알코올을 포함하지 않고 가용성 비닐피롤리돈 중합체를 포함하지 않는다.

[0025] 한 실시양태에서, 제1 측면에 따른 정제는 락토스 및 전분을 포함하지만 당 알코올은 포함하지 않는다.

[0026] 또 다른 실시양태에서, 제1 측면에 따른 정제는 락토스 및 전분을 포함하지만, 포비돈 및 코포비돈과 같은 가용성 비닐피롤리돈 중합체를 포함하지 않는다.

[0027] 한 실시양태에서 제1 측면에 따른 정제는 제1 희석제로서의 락토오스 및 제2 희석제로서의 전분을 락토스:전분의 중량비 2.5:1 이상, 바람직하게는 2.7:1, 보다 바람직하게는 2.9:1 이상, 더욱 바람직하게는 3:1 이상, 더욱 더 바람직하게는 3.2:1 이상, 더욱 더 바람직하게는 3.3:1 이상, 더욱 더 바람직하게는 3.3:1 이상 3.5:1 이상, 훨씬 더 바람직하게는 3.7:1 이상, 더욱 더 바람직하게는 4:1 이상 포함하며; 다음 단서 중 하나 이상과 함께:

i) 정제는 당 알코올을 포함하지 않는다; ii) 정제는 포비돈 및 코포비돈과 같은 수용성 비닐피롤리돈 중합체를 포함하지 않ㄴ는다; iii) 정제는 두 가지 단독 희석제로 락토오스와 전분을 함유한다; 그리고 iv) 정제는 하나의 결합제만을 함유한다.

[0028] 추가로, 제1 측면에 따른 정제는 하나 이상의 결합제를 포함한다. 바람직하게는, 하나의 결합제, 예를 들어 히드록시프로필 셀룰로오스만이 사용되며 둘 이상이 사용되지 않는다. 이는 더 적은 성분을 필요로 하는 약학 조성물을 초래하고, 이는 더 낮은 비용으로 제조될 수 있는 덜 복잡한 조성물을 초래한다.

[0029] 본 발명의 맥락에서, "*적절한 용해 프로파일*"은 활성 성분의 적어도 약 90%가 15분 미만, 바람직하게는 10분 미만, 더 바람직하게는 5분 미만 내에 시험 매질에 용해되는 용해 프로파일을 갖는 정제를 지칭한다. 바람직하게는, 정제는 활성 성분의 적어도 90% 가 시험 매질에 15분 미만, 바람직하게는 10분 미만, 더욱 바람직하게는 5분 미만으로 용해되는 용해 프로파일을 갖는다.

[0030] 본 발명에 따른 용해 프로파일을 얻기 위해 사용된 방법은 다음과 같다: 패들 용해 시험이 수행되고, 여기서 정제는 50 rpm의 회전 속도로 37 ± 0.5℃ 에서 pH 4.0의 아세테이트 완충액 900 mL에 첨가된다. 샘플은 5분마다 채취된다.

[0031] 본 발명의 맥락에서, "에독사반"은 유리 염기 *N*′-(5-클로로피리딘-2-일)-*N*-[(1S,2R,4S)-4-(디메틸카르바모일)-2-[(5-메틸-6,7-디하이드로-4*H*-[1,3]티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카르보닐)아미노]시클로헥실]옥사미드 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 모두 포함하는데 사용된다. 바람직한 실시양태에서, 에독사반은 그의 토실레이트 염의 형태로, 더욱 바람직하게는 상기 토실레이트 염의 일수화물 형태로 사용된다.

[0032] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 정제는 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 및 임의로 착색제, 감미제 또는 방향제를 포함하는 군으로부터 선택된 추가의 약학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함한다.

[0033] 본 발명에 따른 정제에 적합한 락토스의 비제한적 예는 알파-락토스, 베타-락토스, 락토스 일수화물, 무수 락토스, 및/또는 이들의 혼합물이다. 바람직하게는, 락토오스는 락토오스 일수화물이다. 적합한 락토오스는 정제에 50 내지 75 중량%, 바람직하게는 50 내지 70 중량%, 더욱 바람직하게는 55 내지 70 중량%의 양으로 포함될 수 있다.

[0034] 본 발명에 따른 정제에 적합한 전분의 비제한적 예는 옥수수 전분, 감자 전분, 쌀 전분, 전호화 전분, 반소화 전분, 및/또는 이들의 혼합물이다. 바람직하게는, 전분은 전호화 전분이다. 적합한 전분은 정제에 6.0 내지 25 중량%, 바람직하게는 6.0 내지 21 중량%, 더욱 바람직하게는 6.0 내지 17 중량%의 양으로 포함될 수 있다.

[0035] 본 발명의 정제에 제1 및 제2 희석제 이외에 존재하는 경우 다른 적합한 희석제의 비제한적 예는 인산칼슘, 인산수소칼슘, 인산이칼슘 수화물 및/또는 이들의 혼합물이며, 단 상기 추가 희석제는 포비돈 및 코포비돈이 조성물에 존재하지 않는 경우에만 사용된다. 적합한 다른 희석제는 0 내지 25 중량%의 양으로 정제에 포함될 수 있다.

[0036] 본 발명의 정제에 적합한 결합제의 비제한적 예는 미세결정질 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로스, 알긴산나트륨, 키토산, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸히드록시에틸 셀룰로오스 및/또는 이들의 혼합물이다. 바람직하게는 결합제는 히드록시프로필 셀룰로오스이다. 적합한 결합제(s)는 0.5 내지 7 중량%, 바람직하게는 1.5 내지 5 중량%, 더욱 바람직하게는 2.5 내지 5 중량%의 양으로 정제에 포함될 수 있다.

[0037] 본 발명의 정제에 적합한 붕해제의 비제한적 예는 나트륨 전분 글리콜레이트, 칼슘 규산염, 나트륨 크로스카르멜로스, 및/또는 이들의 혼합물이다. 바람직하게는, 붕해제는 나트륨 전분 글리콜레이트이다. 전분글리콜산나트륨은 희석제로 간주되지 않으므로 위에서 정의한 전분이 아닙니다. 적합한 붕해제(들)는 0.1 내지 8 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 7 중량%, 더욱 바람직하게는 1 내지 5 중량%의 양으로 정제에 포함될 수 있다.

[0038] 본 발명의 정제에 적합한 윤활제의 비제한적 예는 나트륨 벤조에이트, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 및/또는 이들의 혼합물이다. 바람직하게는, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다. 적합한 윤활제(들)는 0.05 내지 2 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 2 중량%, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 1.5 중량%의 양으로 정제에 포함될 수 있다.

[0039] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 정제는 하기를 포함한다:

[0040] a. 정제의 1 내지 30 중량% 의 에독사반 또는 약학적으로 허용가능한 염;및

[0041] b. 정제의 50 내지 80% 중량%의 제1 희석제와 제2 희석제의 조합으로, 제1 희석제 대 제2 희석제의 중량비는 2.5:1 이상, 바람직하게는 2.7:1 이상, 보다 바람직하게는 2.9:1 이상, 보다 바람직하게는 3:1 이상, 더욱 더 바람직하게는 3.2:1 이상, 더욱 더 바람직하게는 3.3:1 이상, 더욱 더 바람직하게는 3.5:1 이상, 더욱 더 바람직하게는 3.7:1 이상, 더욱 더 바람직하게는 4:1 이상이다.

[0042] 다음 추가 단서 중 하나 이상과 함께: i) 정제는 당 알코올을 포함하지 않고; ii) 정제는 포비돈 및 코포비돈과 같은 수용성 비닐피롤리돈 중합체를 포함하지 않고; iii) 정제는 두 가지 단독 희석제로 락토오스와 전분을 함유하며; 그리고 iv) 정제는 하나의 결합제만을 함유한다.

[0043] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 정제는 다음을 포함한다:

[0044] a. 정제의 1 내지 30 중량%의 에독사반 또는 약학적으로 허용가능한 염;

[0045] b. 정제의 50 내지 75중량%의 락토오스;및

[0046] c. 정제의 6.0~25중량%의 전분.

[0047] 특정 실시양태에서 본 발명에 따른 정제는 다음을 포함한다:

[0048] a. 에독사반의 정제 또는 약학적으로 허용가능한 염의 1 내지 30 중량%;

[0049] b. 정제의 50 내지 75중량% 의 락토오스;

[0050] c. 정제의 6.0 내지 25중량%의 전분;

[0051] d. 정제의 0.5 내지 7 중량%의 결합제;

[0052] e. 정제의 0.1 내지 8중량%의 붕해제;

[0053] f. 정제의 0.05 내지 2중량%의 윤활제.

[0054] 특정 실시양태에서, 락토오스는 락토오스 일수화물이고, 전분은 전호화 전분이고, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로오스이고, 붕해제는 나트륨 전분 글리콜레이트이고, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0055] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 정제는 코팅을 추가로 포함한다. 코팅의 비제한적인 예는 예를 들어 폴리(비닐 알코올)(PVA), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC) 또는 폴리에틸렌글리콜-폴리(비닐 알코올)(PEG-PVA) 그래프트 공중합체를 함유하는 코팅제를 포함한다. 예를 들어, Colorcon의 Opadry®와 같은 건조 농축물에 중합체, 가소제 및 안료를 함유하는 즉시 방출형 코팅이 사용될 수 있다.

[0056] 본 발명의 조성물로부터 수득된 경구 투여 형태는 정제가 유통될 국가 또는 지역의 규제 요건에 따라 임의의 포장으로 제공될 수 있다.

[0057] 예를 들어, 경구 투여 형태는 블리스터 물질 또는 병으로 제공될 수 있다. 블리스터 재료는 Alu/Alu(알루미늄/알루미늄), PVC/Alu(폴리염화비닐/알루미늄), PVC/PCTFE/Alu(폴리염화비닐/폴리클로로트리플루오로에틸렌/알루미늄), 폴리아미드/Alu/PVC-Alu(폴리아미드/알루미늄/폴리염화비닐-알루미늄) 또는 PVC/PVDC/Alu(폴리염화비닐/폴리염화비닐리덴/알루미늄)과 같은 모든 알려진 재료를 포함하지만 이에 국한되지 않으며, 병은 제한 없이 유리 또는 플라스틱 재료, 예를들어 HDPE(고밀도 폴리에틸렌), LDPE(저밀도 폴리에틸렌) 또는 PET(폴리에틸렌 테레프탈레이트)로부터 만들어질 수 있다.

[0058] 본 발명은 또한 혈전증 또는 색전증의 예방 및/또는 치료에서 약제로서 사용하기 위한 본 발명에 따른 정제에 관한 것이다.

[0059] 본 발명은 또한 혈전증 또는 색전증의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에서 본 발명에 따른 정제의 용도에 관한 것이다.

[0060] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 정제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 혈전증 또는 색전증의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다.

[0061] 두 번째 측면에서 본 발명은 다음을 포함하는 첫 번째 측면에 따른 정제의 제조 방법에 관한 것이다:

[0062] ⅰ. 에독사반 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 제1 희석제, 및 제2 희석제, 결합제의 제1 부분(존재하는

경우), 및 붕해제의 제1 부분(존재하는 경우)을 포함하는 혼합물을 제조하는 단계; 및

[0063] ii. 단계 i)의 혼합물을 정제로 전환시키는 단계.

[0064] 바람직하게는, 제1 측면에 따른 정제의 제조 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0065] i. 에독사반 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 제1 희석제, 제2 희석제, 결합제의 제1 부분(존재하는 경우), 및 붕해제의 제1 부분(존재하는 경우)을 포함하는 혼합물을 제조하는 단계; 여기서 제1 희석제는 락토오스이고, 제2 희석제는 전분이고; 그리고

[0066] ii. 단계 i)의 혼합물을 정제로 전환시키는 단계.

[0067] 바람직하게는, 제1 측면에 따른 정제의 제조 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0068] i. 에독사반 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 제1 희석제, 제2 희석제, 결합제의 제1 부분(존재하는 경우), 및 붕해제의 제1 부분(존재하는 경우)을 포함하는 혼합물을 제조하는 단계; 여기서 제1 희석제는 락토스이고, 제2 희석제는 전분이고;및

[0069] ii. 단계 i)의 혼합물을 정제로 전환하는 단계; 여기서 단계 ii)는 습식 과립화 또는 건식 과립화를 사용하여 단계 i)로부터 생성된 혼합물을 과립화하는 것을 포함한다.

[0070] 바람직하게는, 정제가 결합제를 포함하는 제1 측면에 따른 정제의 제조 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0071] i. 에독사반 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 제1 희석제, 제2 희석제, 결합제의 제1 부분, 및 붕해제의 제1 부분(존재하는 경우)을 포함하는 혼합물을 제조하는 단계; 여기서 제1 희석제는 락토오스이고, 제2 희석제는 전분이고; 및

[0072] ii. 결합제의 나머지 양(제2 부분)을 포함하는 수용액으로 단계 i)에서 생성된 혼합물을 습식 과립화하는 단계.

[0073] 보다 바람직하게는, 결합제 및 붕해제를 포함하는 정제의 제조 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0074] 에독사반 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 락토오스(제1 희석제로서), 전분(제2 희석제로서), 결합제의 제1 부분 및 붕해제의 제1 부분을 포함하는 혼합물을 제조하는 단계;

[0075] ii. 단계 i)에서 생성된 혼합물을 습식 과립화하는 단계; 결합제의 나머지 양(제2 부분)을 포함하는 수용액으로;

[0076] iii. 단계 ii)로부터 생성된 과립을 건조시키는 단계;

[0077] iv. 단계 iii)에서 생성된 과립을 밀링하는 단계;

[0078] v. 단계 iv)로부터 생성된 생성물을 붕해제의 나머지 양(제2 부분)과 혼합하는 단계.

[0079] 보다 바람직하게는, 상기 언급된 방법은 다음을 추가로 포함한다:

[0080] i. 에독사반 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 락토스(제1 희석제로서), 전분(제2 희석제로서), 결합제의 제1 부분 및 붕해제의 제1 부분을 포함하는 혼합물을 제조하는 단계;

[0081] ii. 단계 i)에서 생성된 혼합물을 습식 과립화하는 단계; 결합제의 나머지 양(제2 부분)을 포함하는 수용액으로;

[0082] iii. 단계 ii)로부터 생성된 과립을 건조시키는 단계;

[0083] iv. 단계 iii)에서 생성된 과립을 밀링하는 단계;

[0084] v. 단계 iv)에서 생성된 생성물을 붕해제의 나머지 양(제2 부분)과 혼합하는 단계;

[0085] vi. 단계 v)의 혼합물에 윤활제를 첨가하는 단계;

[0086] vii. 단계 vi)로부터 생성된 혼합물을 압축하는 단계; 그리고 선택적으로,

[0087] viii. 단계 vii)에서 얻은 정제를 코팅하는 단계.

[0088] 바람직한 실시양태에서, 락토오스는 락토오스 일수화물이고, 전분은 전호화 전분이고, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로오스이고, 붕해제는 나트륨 전분 글리콜레이트이고, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0089] 바람직한 실시양태에서, 제1 희석제, 바람직하게는 락토오스를 2개의 개별 부분으로 첨가한다. 특히, 단계 i)의 혼합물의 제조는 두 단계로 수행되며; 제1 단계에서 에독사반, 제1 희석제의 제1 부분, 결합제의 제1 부분, 및 붕해제의 제1 부분을 혼합하여 제1 혼합물을 수득하고, 제2 단계에서 나머지(제2 부분) 제1 희석제를 제1 혼합물에 첨가하고 추가로 혼합하여 제2 혼합물을 수득한다.

[0090] 제1 희석제의 제1 부분은 혼합물의 첫 번째 재료로 믹서에 첨가되고 제1 희석제의 제2 부분은 혼합물의 마지막 재료로 첨가된다. 이것은 "샌드위치 방법"으로 알려져 있으며 생성된 혼합물이 혼합 단계 후에 혼합물의 우수한 균질성을 나타낸다는 이점이 있다.

[0091] **실시예**

[0092] 용해 시험 조건:

[0093] - 패들 용해 시험

[0094] - 회전 속도: 50 rpm.

[0095] - 용해 매질: 아세테이트 완충액 pH 4.0

[0096] - 용해 부피: 900 mL.

[0097] - 샘플 부피: 10 mL

[0098] - 웰당 정제: 1 정제

[0099] - 온도: 37 ± 0.5℃.

[0100] - 추출 시간: 샘플을 5, 10, 15, 20, 30 및 45 분에 채취하였다(부피 보충 포함). 45 분에 샘플을 채취한 후 완전한 용해를 위해 회전 속도를 150rpm으로 증가시키고, 55분에 마지막 샘플을 채취하였다.

[0101] 크로마토그래피 조건:

[0102] - 컬럼: ACQUITY™ UPLC™ CSH C18, 50 x 2.1mm, 1.7㎛

[0103] - 이동 상: 메탄올/중탄산암모늄 완충액 10mM pH 8.2, 등용매(Isocratic)(50/50)

[0104] - 유량: 0.6 mL/분.

[0105] - 컬럼 온도: 45℃

[0106] - 샘플 온도: 15℃

[0107] - 검출 파장: 290nm

[0108] - 주입량: 2㎕(루프 2㎕ - 전체 루프)

표 1

재료	실시예 1		실시예 2		실시예 3	
	정제 당 중량(mg)	중량%	정제 당 중량(mg)	중량%	정제 당 중량(mg)	중량%
에독사반 토실레이트 일수화물	40.41	19.34	40.41	19.34	40.41	19.34
락토오스 일수화물	120.99	57.89	107.86	51.61	137.27	65.68
전호화 전분	30.00	14.35	43.14	20.64	13.73	6.57
하이드록시프로필셀룰로오스	7.54	3.61	7.53	3.60	7.53	3.60
Na 전분 글리콜레이트	8.36	4.00	8.36	4.00	8.36	4.00
마그네슘 스테아레이트	1.70	0.81	1.70	0.81	1.70	0.81
전체	209.00	100	209.00	100	209.00	100

재료	실시예 4		실시예 5		실시예 6	
	정제 당 중량(mg)	중량%	정제 당 중량(mg)	중량%	정제 당 중량(mg)	중량%
에독사반 토실레이트 일수화물	40.41	19.34	40.41	19.34	40.41	19.34
락토오스 일수화물	117,45	56,20	123,55	59,11	125,84	69,21
전호화 전분	33,56	16,05	27,45	13,14	25,17	12,04
하이드록시프로필셀룰로오스	7.54	3.60	7.53	3.60	7.53	3.60
Na 전분 글리콜레이트	8.36	4.00	8.36	4.00	8.36	4.00
마그네슘 스테아레이트	1.70	0.81	1.70	0.81	1.70	0.81
전체	209.00	100	209.00	100	209.00	100

[0109]

[0110] 상기 언급된 조성을 갖는 정제는 실시예 1의 양으로 명시된 하기에 기재된 공정에 따라 제조하였다. 40.41 mg의 에독사반 토실레이트 일수화물을 60.495 mg의 락토오스 일수화물(제1 희석제의 제1 부분), 30.00 mg의 전호화 전분, 2.56 mg의 하이드록시프로필 셀룰로스(결합제의 제1 부분), 2.09mg의 나트륨 전분 글리콜레이트(붕해제의 제1 부분) 및 60.495mg의 락토오스 일수화물(제1 희석제의 제2 부분)과 25분 동안 18 rpm으로 작동되는 이중 원뿔 혼합기에서 혼합한다. 그런 다음 혼합물을 7.54mg의 물에 4.98mg의 하이드록시프로필 셀룰로오스(결합제의 제2 부분)를 포함하는 수용액을 사용하여 30℃의 유동층에서 습식 과립화한다. 그런 다음 과립을 유동층에서 건조하고 0.9mm 체를 사용하여 1750rpm에서 원추형 밀에서 밀링한다. 생성된 분말을 15분 동안 18rpm 에서 작동되는 이중 콘 블렌더에서 6.27 mg의 나트륨 전분 글리콜레이트(붕해제의 두 번째 부분)과 혼합한다. 그 다음, 1.70 mg의 마그네슘 스테아레이트를 18 rpm에서 5분 동안 추가로 작동하는 블렌더에 첨가하고 생성된 혼합물을 90 N 및 50 정제/분의 속도로 작동하는 회전식 타정기에서 타정하였다. 그리고나서, 정제를 완전히 천공된 드럼에서 Opadry® 03F220132 옐로우로 코팅하였다. 실시예 2, 3은 표 1과 같은 양으로 사용하고 실시예 2, 3 모두 코팅을 하지 않은 것을 제외하고는 동일한 방법으로 제조하였다. 마찬가지로, 실시예 4 내지 6은 표 1에 기재된 각 양을 사용하여 동일한 방법으로 제조하였으며, 실시예 4 내지 6의 정제는 코팅하지 않았다.

[0111] 도 1, 2, 3, 4, 5 및 6에서 볼 수 있는 바와 같이, 2.5:1 초과의 락토오스:전분 비율을 갖는 실시예 1, 2, 3, 4, 5 및 6의 생성된 용해 프로파일은 양호 내지 우수한 용해 특성을 갖는다.

[0112] 비교 실시예 1은 특허 문헌 EP 2 140 867 A1의 실험 C에 따라 하기와 같이 수행되었다: 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 마그네슘 스테아레이트를 제외하고 표 2에 나타낸 성분을 막자사발로 혼합하고, 수성 하이드록시프로필 셀룰로오스 용액을 사용하여 혼합물을 과립화하였다. 따라서 제조된 과립을 마그네슘 스테아레이트와 혼합하여 과립을 직경 8.0mm의 원형 다이와 7.8kN의 압축력으로 펀칭하여 정제로 압축하여 목적하는 정제를 제조하였다.

표 2

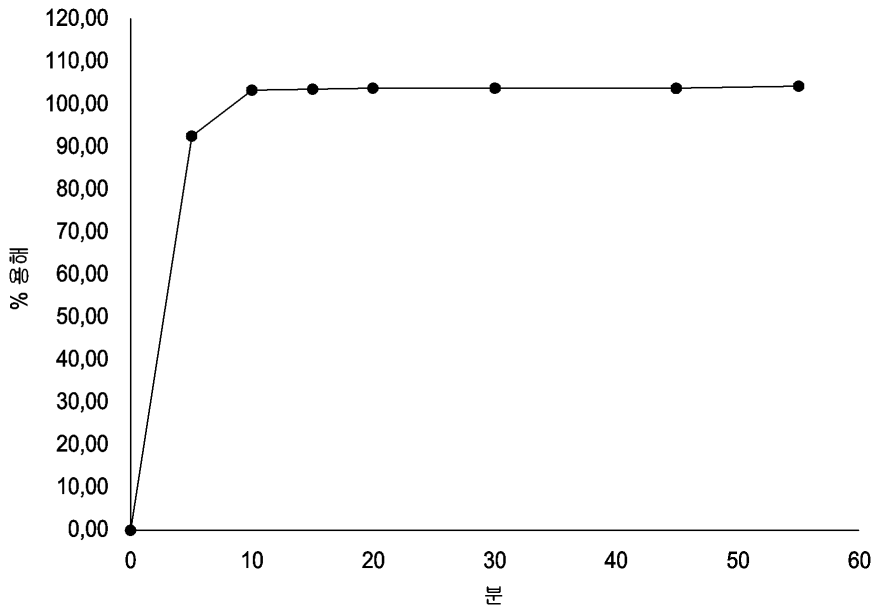
화합물 1 (에독사반)	40.41
락토오스	99.79
전호화 전분	42.8
나트륨 전분 글리코실레이트	10.0
하이드록시프로필셀룰로오스	6.0
Mg 스테아레이트	1.0
중량 정제	200.0 mg

[0113]

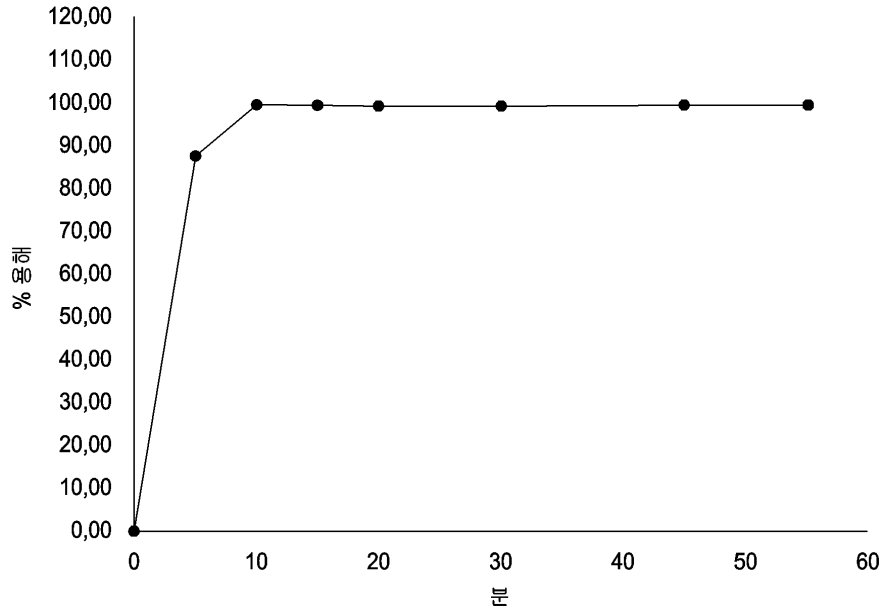
[0114] 도 7에서 알 수 있는 바와 같이, 이 조성물은 더 느린 용해 프로파일을 갖는 양호한 용해 특성을 갖지 않는다.

도면

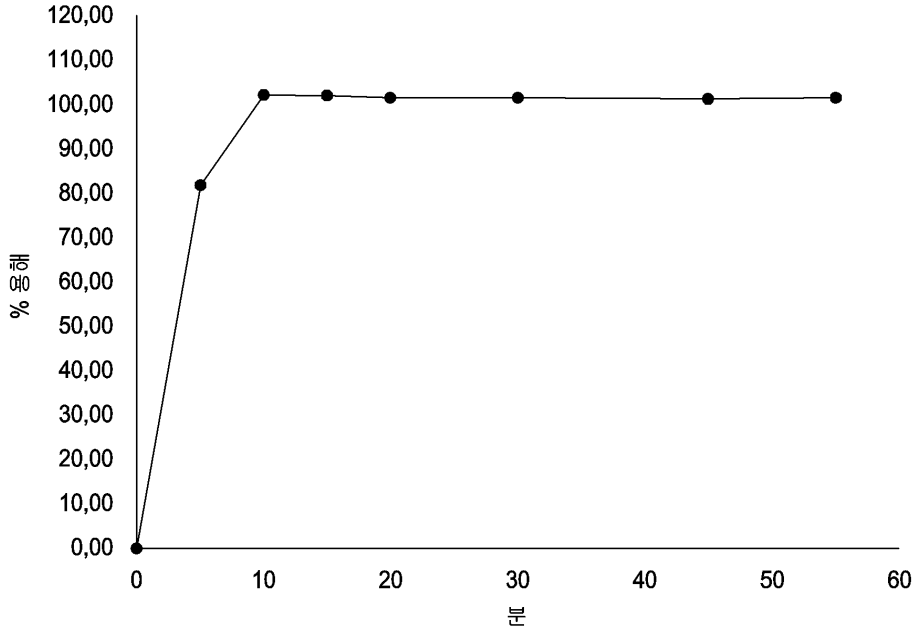
도면1



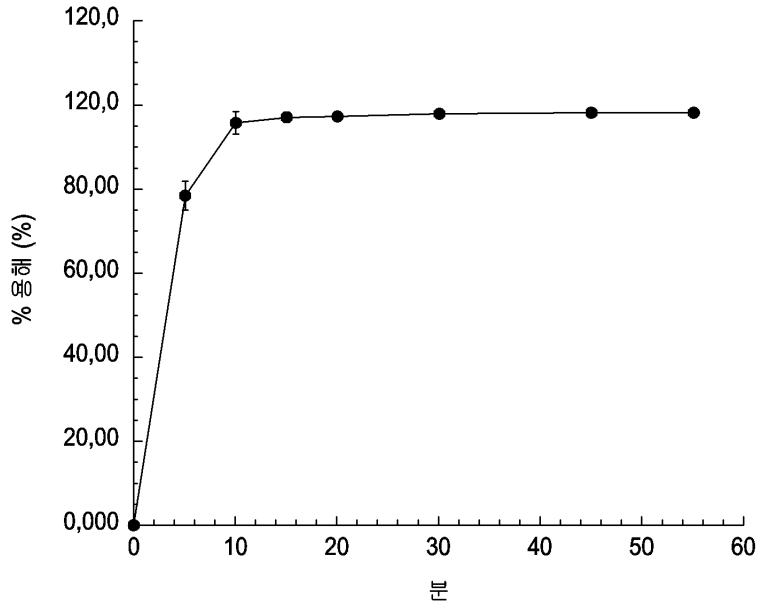
도면2


120,00
110,00
100,00
90,00
80,00
70,00
60,00
50,00
40,00
30,00
20,00
10,00
0,00
% 용해
0
10
20
30
40
50
60
분

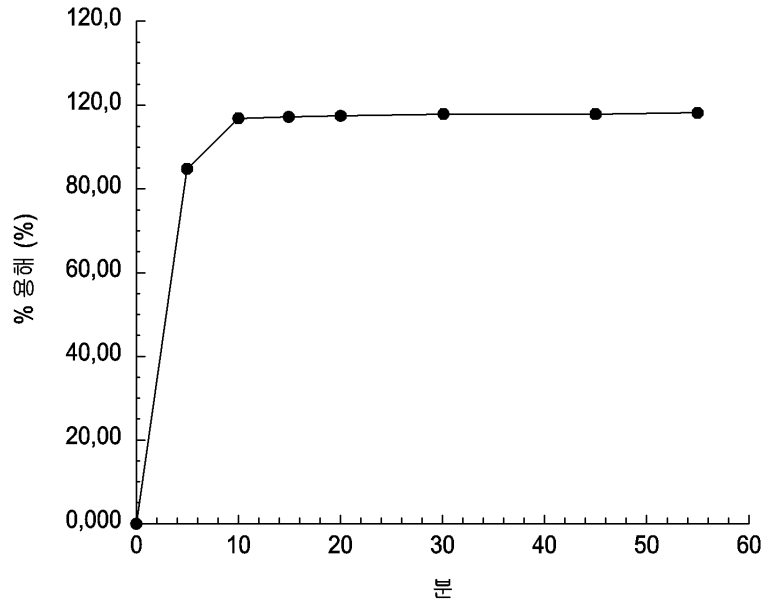
도면3


120,00
110,00
100,00
90,00
80,00
70,00
60,00
50,00
40,00
30,00
20,00
10,00
0,00
% 용해
0
10
20
30
40
50
60
분

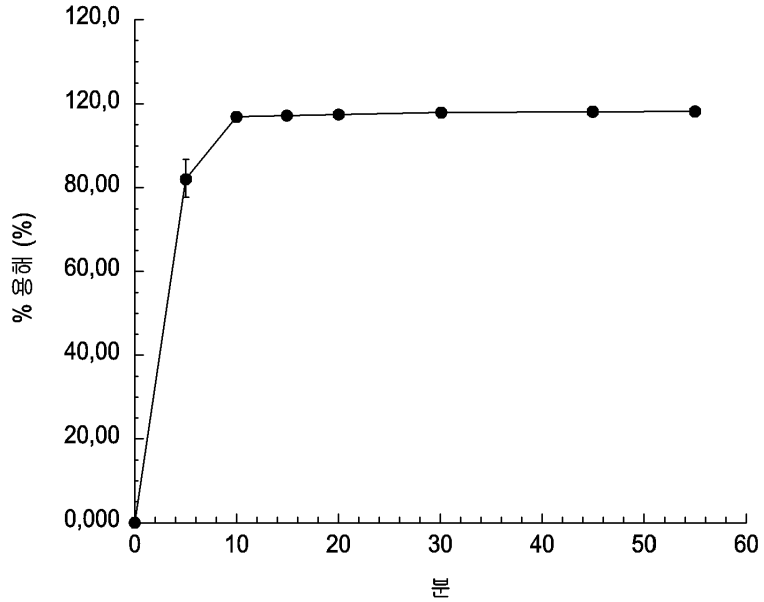
도면4


120,0
120,0
80,00
60,00
40,00
20,00
0,000
% 용해 (%)
0
10
20
30
40
50
60
분

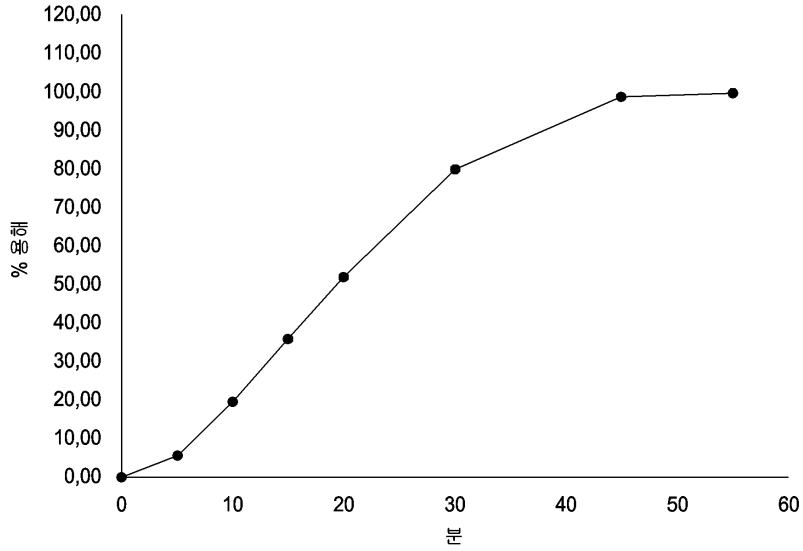
도면5


120,0
120,0
80,00
60,00
40,00
20,00
0,000
% 용해 (%)
0
10
20
30
40
50
60
분

도면6


120,0
120,0
80,00
60,00
40,00
20,00
0,000
% 용해 (%)
0
10
20
30
40
50
60
분

도면7


120,00
110,00
100,00
90,00
80,00
70,00
60,00
50,00
40,00
30,00
20,00
10,00
0,00
% 용해
0
10
20
30
40
50
60
분