



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0130411
(43) 공개일자 2019년11월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/28 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/284 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0055075
(22) 출원일자 2018년05월14일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
신일제약주식회사
충청북도 충주시 양성면 복상골길 28
(72) 발명자
권석영
서울특별시 서초구 효령로34길 79, 3동 505호(방배동, 삼익아파트)
박윤상
경기도 용인시 수지구 성북로76번길 31, 102동 304호(성북동, 푸른마을푸르지오)
(74) 대리인
김성호

전체 청구항 수 : 총 14 항

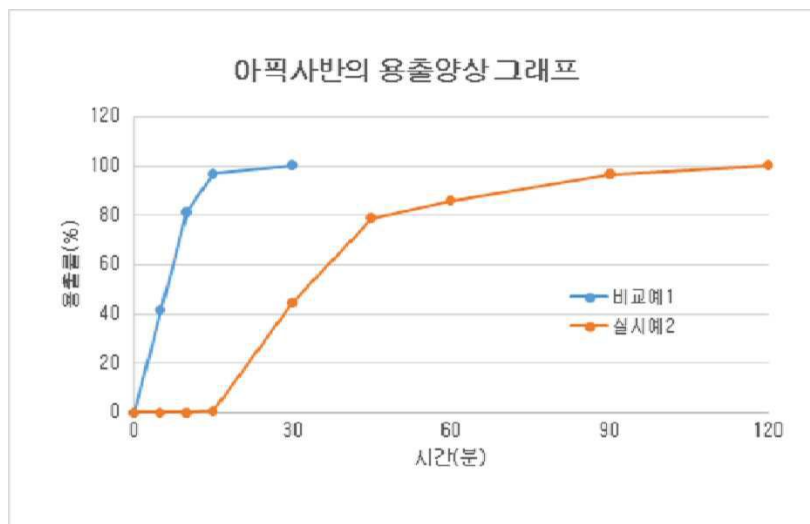
(54) 발명의 명칭 아픽사반 약제학적 제제 및 그의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 아픽사반 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 코어; 및 상기 코어에 대한 코팅층을 포함하는 약물방출지연 제제로서,

USP 장치 2를 사용하여 75 rpm의 회전속도로 37℃의 용해 매질 900 mL에서 측정 시, 아픽사반의 용출률이 10 중량% 미만으로 검출되는 분단위 최후 시점까지를 방출지연시간으로 정의할 때, 방출지연시간이 5분 내지 360분이며, 방출지연시간 후부터 60분 이내에 아픽사반이 60 중량% 이상 용출되는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제 및 그의 제조방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 9/2866 (2013.01)

A61P 9/00 (2018.01)

(72) 발명자

구대환

경기도 성남시 중원구 둔촌대로401번길 3, 301호
(상대원동)

이영빈

경상남도 김해시 경원로 84, 206동 906호(내동, 임
호마을현대2차아파트)

명세서

청구범위

청구항 1

아픽사반 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 코어; 및 상기 코어에 대한 코팅층을 포함하는 약물방출지연 제제로서,

USP 장치 2를 사용하여 75 rpm의 회전속도로 37℃의 용해 매질 900 mL에서 측정 시, 아픽사반의 용출률이 10 중량% 미만으로 검출되는 분단위 최후 시점까지를 방출지연시간으로 정의할 때, 방출지연시간이 5분 내지 360분이며, 방출지연시간 후부터 60분 이내에 아픽사반이 60 중량% 이상 용출되는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제.

청구항 2

제1항에 있어서,

USP 장치 2를 사용하여 75 rpm의 회전속도로 37℃의 용해 매질 900 mL에서 측정 시, 아픽사반의 용출률이 1 중량% 미만으로 검출되는 분단위 최후 시점까지를 방출지연시간으로 정의할 때, 방출지연시간이 5분 내지 360분이며, 방출지연시간 후부터 60분 이내에 아픽사반이 70 중량% 이상 용출되는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제.

청구항 3

제1항에 있어서,

USP 장치 2를 사용하여 75 rpm의 회전속도로 37℃의 용해 매질 900 mL에서 측정 시, 아픽사반의 용출률이 3 중량% 미만으로 검출되는 분단위 최후 시점까지를 방출지연시간으로 정의할 때, 방출지연시간이 30분 내지 150분이며, 방출지연시간 후부터 60분 이내에 아픽사반이 70 중량% 이상 용출되는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제.

청구항 4

제1항에 있어서,

USP 장치 2를 사용하여 75 rpm의 회전속도로 37℃의 용해 매질 900 mL에서 측정 시, 아픽사반의 용출률이 1 중량% 미만으로 검출되는 분단위 최후 시점까지를 방출지연시간으로 정의할 때, 방출지연시간이 30분 내지 150분이며, 방출지연시간 후부터 30분 이내에 아픽사반이 70 중량% 이상 용출되는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 용해 매질이 0.05 중량% SLS 용액을 갖는 pH6.8의 0.05M 인산나트륨인 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 약제학적 제제는 약제학적으로 허용가능한 담체로서 봉해제를 코어 총 중량에 대하여 2~20 중량%로 포함하는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 약제학적 제제는 약제학적으로 허용가능한 담체로서 붕해제를 코어 총 중량에 대하여 5~10 중량%로 포함하는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 약제학적 제제는 약제학적으로 허용가능한 담체로서 미세결정질 셀룰로오스, 무수락토스, 및 규소화미세결정질셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 부형제를 코어 총 중량에 대하여 10~80 중량%로 포함하는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 약제학적 제제는 약제학적으로 허용가능한 담체로서 미세결정질 셀룰로오스, 무수락토스, 및 규소화미세결정질셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 부형제를 코어 총 중량에 대하여 40~50 중량%로 포함하는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 코팅층을 형성하는 코팅기제는 폴리비닐알콜, 에틸셀룰로오스, 및 메타아크릴산메틸아크릴산에틸공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 코팅층을 형성하는 코팅기제는 에틸셀룰로오스와, 히프로멜로오스 및 폴리비닐알콜 중에서 선택되는 1종 이상을 1.5~50 : 1의 중량비로 혼합한 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 코팅층에 포함되는 코팅기제는 코어 100 중량부를 기준으로 1~30 중량부로 포함되는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 아픽사반 약제학적 제제는 혈전색전성 장애의 치료 또는 예방을 위하여 사용되는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제.

청구항 14

(a) 아픽사반 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 단계;

(b) 상기 (a)단계의 혼합물을 직접분말압축법으로 압축하여 나정을 제조하거나, 건식으로 과립화하고 압축하여 나정을 제조하는 단계; 및

(c) 상기 (b)단계에서 제조된 나정을 코팅하는 단계;를 포함하는 청구항 1항 내지 청구항 13항 중의 어느 한 항의 약제학적 제제의 제조방법.

발명의 설명

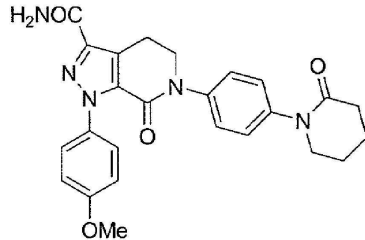
기술 분야

[0001] 본 발명은 아픽사반 억제학적 제제 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 아픽사반은 다음 화학식 1로 표시되는 공지의 화합물이다:

[0003] [화학식 1]



[0004]

[0005] 아픽사반의 화학명은 4,5,6,7-테트라히드로-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드 (CAS 명칭) 또는 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드이다.

[0006] 아픽사반은 미국 특허 번호 6,967,208호에 개시된 Xa 인자 억제제로서 해당 특허에 적어도 하나 이상의 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체를 함유하는 억제학적 제제 형태로 투여할 수 있음이 개시되어 있다.

[0007] 아픽사반은 약물 자체의 수용해도는 높으나 투여 제형에 따라 일정한 생체이용률을 도출하기가 어려우며, 수분에 노출되는 경우 가수분해가 일어나는 물질이다 (Sci Pharm. 2014(82)777-785).

[0008] 또한, 아픽사반 자체는 비흡성 물질이나 경구 투여용으로 제형화하기 위해 투여되는 첨가제들로 인해 고온다습한 조건에서 보관시, 정제의 수분이 증가하게 되고 이에 따라 아픽사반이 가수분해되게 된다. 따라서, 수분에 의한 아픽사반의 함유량 감소 및 분해생성물로 인한 치료효과의 감소 및 부작용의 증가가 일어날 수 있다.

[0009] 따라서, 안정적인 경구투여용 제제를 제공하기 위해 다양한 시도가 있었으며, 방출패턴을 조절하기 위한 여러 선행기술들이 개시되어 있다.

[0010] 한국특허공개 10-2012-29428호는 아픽사반의 이중층 삼투압 제어방출형태의 투여제형을 개시하고 있다. 상기 출원은 해당 투여 제형이 약물 복약횟수를 최소화할 수 있으며, 식사여부와 관계없는 제어방출 투여형태를 제공할 수 있다고 개시하고 있다.

[0011] 또한, 한국특허공개 10-2014-46395호는 인자 Xa 억제제에 중쇄지방산 또는 탄소수 4 내지 20개의 쇠길이를 갖는 증진제를 포함하는 경구투여용 제약조성물을 개시하고 있다. 상기 출원은 유-중-수 마이크로에멀전 조성물로서 제형 및 예측가능한 생체이용률을 제공한다고 기재하고 있다.

[0012] 또한, 한국특허공개 10-2016-98508호는 아픽사반을 포함하는 인자 Xa 억제제를 초미분화시키고, 그 표면에 가용화제를 흡착시키는 제제를 개시하고 있다.

[0013] 또한, 한국특허공개 10-2009-52346호는 아픽사반을 포함하는 Xa 억제제를 포함하는 복수의 소형정제를 포함하는 제약 조성물로서 변형방출이 가능한 제약 조성물을 개시하고 있다

[0014] 또한, 한국특허 10-1796300호는 최대 크기의 제한을 갖는 결정질 아픽사반 입자를 포함하는 제약 제제를 개시하고 있다. 상기 출원은 용해도와 생체이용률에 제한을 주지않는 제약 조성물을 제공하기 위해 일정 크기 이하의 입자도를 갖는 아픽사반 입자를 이용하는 방법에 관하여 기재하고 있다.

[0015] 그러나, 상기와 같은 선행기술들은 방출지연 없이 제제를 투여하자마자 바로 약물이 방출되도록 설계되어 있으므로, 음식물 및 병용약물 등에 의한 위 pH의 단기 변동에 의해 비정상적인 약물방출 패턴을 나타낼 가능성이 있어서 바람직하지 않다.

[0016] 그러므로 상기와 같은 문제가 개선된 아픽사반 제제의 개발이 요구된다.

선행기술문헌

[0017] 대한민국 특허공개 10-2012-29428호

- [0018] 대한민국 특허공개 10-2014-46395호
- [0019] 대한민국 특허공개 10-2016-98508호
- [0020] 대한민국 특허공개 10-2009-52346호
- [0021] 대한민국 등록특허 제10-1796300호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0022] 본 발명은, 종래기술의 상기와 같은 문제를 해결하기 위하여 안출된 것으로서,
- [0023] 약물의 경구투여시 위 내부에 pH의 단기 변동이 발생하더라도, 초기 지연방출 후, 속방출 특성에 의해 아픽사반을 안정적으로 용출하며, 우수한 생체이용률을 제공할 수 있는 아픽사반 약제학적 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0024] 구체적으로, 본 발명은 초기 지연방출 후, 속방출 특성에 의해 식사 시 또는 식사 후 바로 복용하는 경우에도 음식물의 소화과정에 의한 영향을 거의 받지 않는 형태로 제형화될 수 있어서 복용이 매우 편리하고 치료효과도 더 우수하며; 다른 약물과 함께 복용하는 경우에도 다른 약물에 의한 영향을 거의 받지 않는 형태로 제형화될 수 있어서 복용이 매우 편리하고 치료효과도 더 우수한 아픽사반 약제학적 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0025] 또한, 본 발명은 제제에 대한 수분침투를 효과적으로 방지함으로써, 아픽사반의 가수분해 및 유연물질 생성을 억제하여 제제의 보관 안정성을 향상시킨 아픽사반 약제학적 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0026] 또한, 본 발명은 제제에 상기와 같은 특성을 효율적으로 부여할 수 있는 아픽사반 약제학적 제제의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0027] 본 발명은
- [0028] 아픽사반 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 코어; 및 상기 코어에 대한 코팅층을 포함하는 약물방출지연 제제로서,
- [0029] USP 장치 2를 사용하여 75 rpm의 회전속도로 37℃의 용해 매질 900 mL에서 측정 시, 아픽사반의 용출률이 10 중량% 미만으로 검출되는 분단위 최후 시점까지를 방출지연시간으로 정의할 때, 방출지연시간이 5분 내지 360분이며, 방출지연시간 후부터 60분 이내에 아픽사반이 60 중량% 이상 용출되는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제를 제공한다.
- [0031] 또한, 본 발명은
- [0032] (a) 아픽사반 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 단계;
- [0033] (b) 상기 (a)단계의 혼합물을 직접분말압축법으로 압축하여 나정을 제조하거나, 건식으로 과립화하고 압축하여 나정을 제조하는 단계; 및
- [0034] (c) 상기 (b)단계에서 제조된 나정을 코팅하는 단계;를 포함하는 상기 본 발명의 약제학적 제제의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0035] 본 발명의 아픽사반 약제학적 제제는 코팅층에 의한 초기 지연방출 후, 속방출 기능을 가지므로 약물 투여시 위 내부에 pH의 단기 변동이 발생하더라도, 아픽사반을 안정적으로 용출하며, 우수한 생체이용률을 제공하는 효과를 제공한다.
- [0036] 본 발명의 약제학적 제제는, 구체적으로 식사 시 또는 식사 후 바로 복용하는 경우에도 음식물의 소화과정에 의

한 영향을 거의 받지 않는 형태로 제형화될 수 있어서 우수한 복용 편리성을 제공할 뿐만 아니라, 더 우수한 치료효과도 제공하며; 다른 약물과 함께 복용하는 경우에도 다른 약물에 의한 영향을 거의 받지 않는 형태로 제형화될 수 있어서 복용 편리성을 제공할 뿐만 아니라, 더 우수한 치료효과도 제공한다.

[0037] 또한, 본 발명의 아픽사반 약제학적 제제는 코팅층에 의해 수분침투가 방지됨으로써, 아픽사반의 가수분해 및 유연물질 생성이 방지되어 우수한 보관 안정성을 제공한다.

[0038] 또한, 본 발명의 아픽사반 약제학적 제제의 제조방법은 상기와 같은 효과를 갖는 아픽사반 약제학적 제제를 효율적으로 제조하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0039] 도 1은 실시예 2 및 비교예 1의 아픽사반 약제학적 제제의 아픽사반 용출 양상을 나타낸 그래프이다.

도 2는 실시예 1~5의 아픽사반 약제학적 제제의 아픽사반 용출 양상을 나타낸 그래프이다.

도 3은 시판중인 엘리퀴스정 5밀리그램 및 실시예 2의 약제학적 제제의 비글건에서의 혈중 아픽사반 농도양상 그래프이다.

도 4는 코팅기재인 유드라지E의 함유율에 따른 아픽사반 약물방출지연시간 및 지연 후 60 중량% 방출시간 간의 관계를 나타낸 그래프이다.

도 5는 코팅기재인 EC:PVA의 함유율에 따른 아픽사반 약물방출지연시간 및 지연 후 60 중량% 방출시간 간의 관계를 나타낸 그래프이다.

도 6은 코팅기재인 EC:HPMC의 함유율에 따른 아픽사반 약물방출지연시간 및 지연 후 60 중량% 방출시간 간의 관계를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 본 발명은 아픽사반 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 코어; 및 상기 코어에 대한 코팅층을 포함하는 약물방출지연 제제로서,

[0041] USP 장치 2를 사용하여 75 rpm의 회전속도로 37℃의 용해 매질 900 mL에서 측정 시, 아픽사반의 용출률이 10 중량% 미만으로 검출되는 분단위 최후 시점까지를 방출지연시간으로 정의할 때, 방출지연시간이 5분 내지 360분이며, 방출지연시간 후부터 60분 이내에 아픽사반이 60 중량% 이상 용출되는 것을 특징으로 하는 아픽사반 약제학적 제제에 관한 것이다.

[0042] 종래의 기술들처럼 일정 시간의 방출지연 없이 제제 투여 후 처음부터 약물이 방출되도록 아픽사반 약제학적 제제를 설계하는 경우, 음식물 및 병용약물 등에 의한 위 pH의 단기 변동에 의한 약물 방출패턴의 변화가 발생할 수 있으며, 더 나아가서, 음식물 및 병용약물에 의해 아픽사반이 분해될 수 있으며, 경쟁적 흡수에 의한 흡수율 저하 및 지질성분에 의한 흡수율 증가가 발생할 수 있다.

[0043] 예를 들어, 위의 pH는 공복시 1~2사이이나 식사에 의해 3.5~5.0까지 상승하게 되며 이러한 pH의 단기 상승은 pH-분배가설(pH-partition theory)에 따라 약물의 흡수에 큰 영향을 미치게 된다(Kor. J. Clin. Pharm 16(2) 2006 147-154).

[0044] 상기와 같은 음식물 및 병용약물에 의한 아픽사반의 비정상적인 약물 방출, 분해, 흡수율 변동은 치료효과에 바람직하지 않으므로, 본 발명자들은 상기와 같은 문제를 해결하기 위하여 본 발명을 안출하게 되었다.

[0045] 그러므로, 본 발명의 약제학적 제제는 초기 지연방출 후 속방출 특성, 즉, 아픽사반의 용출률이 10 중량% 미만으로 검출되는 분단위 최후 시점까지를 방출지연시간으로 정의할 때, 방출지연시간이 5분 내지 360분이며, 방출지연시간 후부터 60분 이내에 아픽사반이 60 중량% 이상 용출되도록 제어하는 것을 중요한 기술적 특징으로 한다.

[0046] 약물방출지연시간이 너무 길게 되는 경우, 아픽사반이 위 및 소장을 지나 수분이 상대적으로 적은 대장에서 방출되게 되어, 적은 수분으로 인해 약물이 충분히 용해되지 않아 흡수가 원활하지 않을 수 있다.

[0047] 따라서, 약물의 복용시부터 소장까지의 통과시간(약 6시간, Pharm Tech 51-68(2003.7.) 참고)을 고려할 때, 약물방출지연시간은 5분 내지 360분이 적절하다.

- [0048] 널리 사용되는 장용코팅제형이나 서방형제형의 경우 위 pH의 단기변동에 의해 장용코팅층이 붕괴되어 원하지 않는 약물방출이 발생할 수 있으며, pH 변화로 인해 약물의 용해가 달라져 서방형제형의 약물방출속도가 변화될 가능성이 있어 본 발명에 의한 효과를 갖지 못하게 된다.
- [0049] 본 발명의 약제학적 제제에서 상기 약물방출지연시간은 5분 내지 360분이며, 아픽사반이 방출지연시간 후부터 60분 이내에 70 중량% 이상 용출되는 형태일 수 있다.
- [0050] 또한, 상기 약물방출지연시간은 10분 내지 150분이며, 방출지연시간 후부터 60분 이내에 77 중량% 이상 용출되는 형태일 수 있다.
- [0051] 본 발명의 상기 약제학적 제제는 USP 장치 2를 사용하여 75 rpm의 회전속도로 37℃의 용해 매질 900 mL에서 측정 시, 아픽사반의 용출률이 1 중량% 미만으로 검출되는 분단위 최후 시점까지를 방출지연시간으로 정의할 때, 방출지연시간이 5분 내지 360분이며, 방출지연시간 후부터 60분 이내에 아픽사반이 60 중량% 이상 용출되는 특징을 가질 수 있다.
- [0053] 또한, 본 발명의 상기 약제학적 제제는 USP 장치 2를 사용하여 75 rpm의 회전속도로 37℃의 용해 매질 900 mL에서 측정 시, 아픽사반의 용출률이 3 중량% 미만으로 검출되는 분단위 최후 시점까지를 방출지연시간으로 정의할 때, 방출지연시간이 30분 내지 150분이며, 방출지연시간 후부터 60분 이내에 아픽사반이 70 중량% 이상 용출되는 특징을 가질 수 있다.
- [0054] 상기에서 방출지연시간 후부터 30분 이내에 아픽사반이 70 중량% 이상 용출되는 경우 더욱 바람직할 수 있다.
- [0056] 또한, 본 발명의 상기 약제학적 제제는 USP 장치 2를 사용하여 75 rpm의 회전속도로 37℃의 용해 매질 900 mL에서 측정 시, 아픽사반의 용출률이 1 중량% 미만으로 검출되는 분단위 최후 시점까지를 방출지연시간으로 정의할 때, 방출지연시간이 30분 내지 150분이며, 방출지연시간 후부터 60분 이내에 아픽사반이 70 중량% 이상 용출되는 특징을 가질 수 있다.
- [0057] 상기에서 방출지연시간 후부터 30분 이내에 아픽사반이 70 중량% 이상 용출되는 경우 더욱 바람직할 수 있다.
- [0059] 상기에서 기술된 방출지연시간이 30분 내지 150분인 형태의 약제학적 제제는 식사 시 또는 식사 후 바로 복용하는 경우에도 음식물의 소화과정에 의한 영향을 거의 받지 않는 형태로 복용될 수 있으므로 복용이 매우 편리하며, 그에 따라 치료효과도 더 향상될 수 있으므로 매우 바람직한 형태라 할 수 있다.
- [0060] 또한, 다른 약물과 함께 병용하는 경우에도 다른 약물에 의한 영향을 거의 받지 않을 수 있어 매우 편리하며, 그에 따라 치료효과도 더 향상될 수 있으므로 매우 바람직한 형태라 할 수 있다.
- [0062] 종래의 기술들처럼 일정 시간의 방출지연 없이 제제 투여 후 처음부터 약물이 방출되도록 아픽사반 약제학적 제제를 설계하는 경우, 음식물 및 병용약물 등에 의한 위 pH의 단기 변동에 의한 약물 방출패턴의 변화가 발생할 수 있으며, 더 나아가서, 음식물 및 병용약물에 의해 아픽사반이 분해될 수 있으며, 경쟁적 흡수에 의한 흡수율 저하 및 지질성분에 의한 흡수율 증가가 발생할 수 있다.
- [0063] 상기와 같은 본 발명의 기술적 특징에 의하면, 아픽사반의 안정적인 생체내 용해 및 생체이용률을 얻을 수 있다. 따라서 본 발명은 상기와 같은 종래기술의 한계를 극복하는 기술이라 할 수 있다.
- [0065] 본 발명의 약제학적 제제는
- [0066] (1) 아픽사반의 약물방출지연시간이 5분 초과~10분 이하인 경우 다음 식을 만족하며,
- [0067] $\text{약물방출지연시간 후 60 중량\% 방출시간(분)} = \text{약물방출지연시간(분)} \times (1.5 \sim 2.5 \text{의 유리수});$

- [0068] (2) 아픽사반의 약물방출지연시간이 10분 초과~15분 이하인 경우 다음 식을 만족하며,
- [0069] $\text{약물방출지연시간 후 60 중량\% 방출시간(분)} = \text{약물방출지연시간(분)} \times (1.5 \sim 3 \text{의 유리수}),$
- [0070] 상기 식에서 아픽사반의 약물방출지연 후 60 중량% 방출시간은 방출지연시간 후부터 35분 이내이며;
- [0071] (3) 아픽사반의 약물방출지연시간이 15분 초과~45분 이하인 경우 다음 식을 만족하며,
- [0072] $\text{약물방출지연시간 후 60 중량\% 방출시간(분)} = \text{약물방출지연시간(분)} \times (0.8 \sim 2.5 \text{의 유리수}),$
- [0073] 상기 식에서 아픽사반의 약물방출지연 후 60 중량% 방출시간은 방출지연시간 후부터 40분 이내이며;
- [0074] (4) 아픽사반의 약물방출지연시간이 45분 초과~360분인 경우 다음 식을 만족하며,
- [0075] $\text{약물방출지연시간 후 60 중량\% 방출시간(분)} = \text{약물방출지연시간(분)} \times (1/3 \sim 1/6 \text{의 유리수}),$
- [0076] 상기 식에서 아픽사반의 약물방출지연 후 60 중량% 방출시간은 방출지연시간 후부터 60분 이내인 것을 특징으로 한다.
- [0077] 상기와 같은 본 발명의 특징은 지연방출 후, 속방출이라는 본 발명의 특징을 나타내며, 지연방출시간이 짧은 경우에는 더욱 더 빠른 속방출이 가능한 제제를 제공할 수 있음을 나타낸다.
- [0079] 본 발명의 약제학적 제제에 있어서, 상기 코어는 코어 총 중량에 대하여 1~10 중량%의 아픽사반 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상 및 90~99 중량%의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다.
- [0080] 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 부형제, 결합제, 붕해제, 계면활성제, 활택제 등을 포함할 수 있다.
- [0081] 상기 부형제로는 전분, 락토스, 무수락토스, 미세결정질 셀룰로오스, 규소화 미세결정질 셀룰로오스, 무수규산, 인산칼슘, 무수인산칼슘, 인산수소칼슘, 무수인산수소칼슘, 칼슘실리케이트, 텍스트린, 텍스트로스, 텍스트레이트, 만니톨, 말토오스, 소르비톨, 수크로스 등을 들 수 있으며, 이들은 1종 단독으로 또는 2종 이상의 조합으로 사용될 수 있다.
- [0082] 상기 결합제로는 포비돈, 코포비돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 젤라틴, 구아 검, 크산 검 등을 들 수 있으며, 이들은 1종 단독으로 또는 2종 이상의 조합으로 사용될 수 있다.
- [0083] 상기 붕해제로는 크로스포비돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 글리콜산나트륨 전분, 예비젤라틴화된 전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 곡물 전분 등을 들 수 있으며, 이들은 1종 단독으로 또는 2종 이상의 조합으로 사용될 수 있다.
- [0084] 상기 계면활성제는 소수성 약물의 습윤에 도움을 주도록 일반적으로 사용되며, 예를 들어 나트륨 라우릴 술페이트, 나트륨 스테아레이트, 폴리소르베이트 80, 폴록사머가 등을 들 수 있으며, 이들은 1종 단독으로 또는 2종 이상의 조합으로 사용될 수 있다.
- [0085] 상기 활택제로는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 탈크, 이산화규소, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 폴록사머 등을 들 수 있으며, 이들은 1종 단독으로 또는 2종 이상의 조합으로 사용될 수 있다.
- [0087] 본 발명의 약제학적 제제는 약제학적으로 허용가능한 담체로서 붕해제를 코어 총 중량에 대하여 1~40 중량%, 바람직하게는 2~20%, 더욱 바람직하게는 5~10 중량%로 포함할 수 있다. 상기 붕해제가 상술한 범위로 포함되는 경우, 방출지연 후, 속방출 시 아픽사반의 속방출이 효과적으로 수행될 수 있어서 바람직하다.
- [0088] 본 발명의 약제학적 제제는 약제학적으로 허용가능한 담체로서 미세결정질 셀룰로오스, 무수락토스, 및 규소화 미세결정질셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 부형제를 코어 총 중량에 대하여 10~80 중량%, 바람직하게는 30~60 중량%, 더욱 바람직하게는 40~50 중량%로 포함할 수 있다. 부형제가 상술한 범위로 포함되는 경우, 방출지연 후, 아픽사반의 속방출이 효과적으로 수행될 수 있어서 바람직하다.

- [0090] 본 발명의 약제학적 제제는 아픽사반 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 코어; 및 상기 코어에 대한 코팅층을 포함하는 지연방출 제제로서, 상기 코팅층에 의해 코어 내의 수분 증가를 효과적으로 억제하면서도, 시판제제(엘리퀴스정[®])와 유사한 약동학적 파라미터를 확보할 수 있는 시험관내 약물방출 속도도 제공한다.
- [0091] 상기 코팅층을 형성하는 코팅기제로는 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 폴리비닐알콜, 포비돈, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 메타아크릴산메틸아크릴산에틸공중합체, 메타아크릴산에틸메타아크릴산클로로트리메틸암모늄에틸공중합체 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 것이 사용될 수 있다.
- [0092] 본 발명의 약제학적 제제에 있어서, 코팅층에 포함되는 코팅기제는 코어 100 중량부를 기준으로 1~30 중량부로 포함될 수 있으며, 바람직하게는 2~15 중량부로 포함될 수 있으며, 더욱 바람직하게는 2~10 중량부로 포함될 수 있다.
- [0093] 상기에서 코팅층의 중량비가 너무 적을 경우, 수분의 투과가 용이하게 되어 수분 증가량이 높아지는 문제가 발생하게 되며, 코팅층의 중량비가 너무 클 경우는 수분 투과방지에는 효과적이나, 약물방출 지연시간 및 약물방출속도를 느리게 하여, 생체이용률에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있다.
- [0094] 특히, 상기에서 코팅기제가 30 중량%를 초과하는 경우에는 약물방출이 너무 지연되거나 약물방출속도가 낮아지게 되어, 사람의 소장까지의 통과시간인 약 6시간 이후에 약물이 방출되게 되어 약물의 흡수측면에서 바람직하지 않을 수 있다.
- [0096] 상기 코팅기제들 중에서도 에틸셀룰로오스 및 메타아크릴산메틸아크릴산에틸공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 것이 제제의 소화 환경을 고려할 때 바람직하게 사용될 수 있다.
- [0097] 특히, 상기 에틸셀룰로오스는 방출지연성능을 조절하기 위하여 히프로멜로오스 및 폴리비닐알콜 중에서 선택되는 1종 이상과 혼합하여 사용할 수 있다. 이 경우 에틸셀룰로오스와, 히프로멜로오스 및 폴리비닐알콜 중에서 선택되는 1종 이상은 1.5~50 : 1의 중량비로 혼합하여 사용하는 경우, 제제의 소화 환경에 따르는 요구조건을 용이하게 충족할 수 있어서 바람직하다.
- [0099] 상기 코팅기제들은 약물방출지연시간이 5분 내지 360분이며, 방출지연시간 후로부터 60분 이내에 아픽사반이 60 중량% 이상 용출되도록 제제를 제조하는 것을 용이하게 한다. 상기 코팅기제들은 특히, 코팅기제를 코어 중량 대비 2~5중량%, 또는 2~3 중량%의 소량으로 사용하는 경우에도 상기와 같은 방출지연 및 방출지연시간 후 속방출을 용이하게 달성할 수 있으므로 바람직하게 사용될 수 있다.
- [0101] 본 발명의 약제학적 제제는
- [0102] (1') 코팅기제의 함유율이 2~3 중량부인 경우 다음 식을 만족하며,
- [0103] $\text{약물방출지연시간 후 60 중량\% 방출시간(분)} = \text{코팅기제의 함유율 수치} \times (8\sim11\text{의 유리수});$
- [0104] (2') 코팅기제의 함유율이 3 중량부 초과~10 중량부인 경우 다음 식을 만족하며,
- [0105] $\text{약물방출지연시간 후 60 중량\% 방출시간(분)} = \text{코팅기제의 함유율 수치} \times (3.5\sim7\text{의 유리수}),$
- [0106] 상기 식에서 아픽사반의 약물방출지연 후 60 중량% 방출시간은 방출지연시간 후부터 60분 이내이며;
- [0107] (3') 코팅기제의 함유율이 10 중량부 초과~15 중량부인 경우 다음 식을 만족하며,
- [0108] $\text{약물방출지연시간 후 60 중량\% 방출시간(분)} = \text{코팅기제의 함유율 수치} \times (3\sim6\text{의 유리수}),$
- [0109] 상기 식에서 아픽사반의 약물방출지연 후 60 중량% 방출시간은 방출지연시간 후부터 60분 이내이다.
- [0110] 상기와 같은 조건은 본 발명의 약제학적 제제가 코팅기제의 사용량의 증감에도 불구하고, 약물방출지연시간 후 60 중량% 방출시간을 60분 이내로 적절하게 제어하는 것이 가능함을 나타낸다.

- [0112] 본 발명의 약제학적 제제에 있어서, 상기 코팅층을 형성하기 위한 코팅 조성물은 상기 코팅기제와 함께 통상적인 부형제, 예를 들어 가소제(폴리에틸렌글리콜, 트리아세틴, 유당 등), 색소(산화티탄, 산화철, 티탄 등) 등을 더 포함할 수 있다.
- [0113] 상기 코팅층을 형성하기 위한 코팅 조성물은 조성물 총 중량에 대하여, 40~100 중량%의 코팅기제 및 0~60 중량%의 부형제를 포함할 수 있다. 여기에서 0 중량%는 부형제를 포함하지 않는 경우를 나타낸다.
- [0114] 또한, 추가적으로, 미관 및 정제의 식별을 용이하게 하기 위한 2차 코팅을 할 수도 있다.
- [0116] 본 발명의 약제학적 제제에서 아픽사반의 용출률은 시험관 내에서 용해 시험을 할 때 다음과 같은 용해 기준에 따라 수행된 결과일 수 있다.
- [0117] 즉, 상기 용해 시험은 USP 장치 2 (패들) 방법을 사용하여 75 rpm의 회전 속도로, 37℃의 용해 매질 900 mL에서 수행될 수 있다. 시험 개시로부터 일정 시간 후 샘플을 제거하고 HPLC로 280 nm에서 아픽사반에 대하여 분석한다. 용해 매질로 0.05 중량% SDS 용액을 갖는 0.05 M 인산나트륨 pH 6.8이 사용될 수 있다.
- [0118] 상기 용해 시험은 대한민국 등록특허 제10-1796300호에 개시된 방법을 참고하여 수행될 수 있다.
- [0119] 본 발명의 아픽사반 약제학적 제제는 혈전색전성 장애의 치료 또는 예방을 위하여 사용될 수 있다. 상기 혈전성 장애로는 심부 정맥 혈전증, 급성 관상동맥 증후군, 졸중 및 폐 색전증 등을 들 수 있다.
- [0120] 본 발명의 약제학적 제제에 포함되는 아픽사반의 양은 통상적으로 2.5 내지 5 mg일 수 있으며, 통상적으로 1일 2회 경구 투여될 수 있으나, 환자의 상태등에 따라 상기 범위 밖의 양 및 다른 투여 빈도수로 치료에 사용될 수도 있다.
- [0122] 또한, 본 발명은
- [0123] (a) 아픽사반 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 단계;
- [0124] (b) 상기 (a)단계의 혼합물을 직접분말압축법으로 압축하여 나정을 제조하거나, 건식으로 과립화하고 압축하여 나정을 제조하는 단계; 및
- [0125] (c) 상기 (b)단계에서 제조된 나정을 코팅하는 단계;를 포함하는 상기 본 발명의 약제학적 제제의 제조방법에 관한 것이다.
- [0126] 본 발명의 약제학적 제제는 제조과정 중 수분 노출에 의한 아픽사반의 가수분해를 억제하기 위해서 필름코팅공정을 제외하고는 수분을 사용하지 않고 제조되는 특징을 갖는다.
- [0127] 즉, 경구용 고형제제를 제조하기 위해서는 통상적으로 습식과립법, 건식과립법 및 직접분말압축법이 사용된다. 이들 중 습식과립법은 용매를 이용하여 연합한 후, 고온으로 건조후 과립화하는 제조방법으로서 제조과정 중 용매가 필수적으로 투입되게 된다. 이때 용매로서 정제수를 사용하게 되는 경우 아픽사반이 가수분해될 수 있으며, 고온 건조시 열에 의해 아픽사반의 분해가 촉진될 수도 있다.
- [0128] 따라서 본 발명의 약제학적 제제는 이러한 수분과 열에 의한 아픽사반의 분해를 억제하기 위해 용매를 사용하지 않으며, 건조공정을 수행하지 않는 건식과립법 또는 직접분말압축법을 사용하여 제조되는 특징을 갖는다.
- [0130] 이하에서, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나, 하기의 실시예는 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 하기의 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다. 하기의 실시예는 본 발명의 범위 내에서 당업자에 의해 적절히 수정, 변경될 수 있다.
- [0132] 실시예 1~10 및 비교예1~2: 아픽사반 약제학적 제제의 제조

[0133] 하기의 방법에 의해 실시예 1-10 및 비교예 1-2의 약제학적 제제를 제조하였다:

[0134] (1) 하기 표 1 및 표 2에 나타난 과립원료(과립내)를 과립화 이전에 배합하는 단계;

[0135] (2) 건식과립을 제조하기 위해 (1)배합물을 압축하는 단계;

[0136] (3) (2)압축물을 정립하는 단계;

[0137] (4) (3)정립물과 마그네슘스테아레이트(과립외)를 배합하는 단계;

[0138] (5) (4)배합물을 정제로 압축하여 나정을 얻는 단계; 및

[0139] (6) (5)정제를 하기 표 1 및 표 2에 나타난 코팅 조성물로 필름코팅하는 단계를 통하여 건식과립법에 의한 과립화, 나정제조 및 코팅공정을 순차적으로 수행하여, 실시예 1-10 및 비교예 1-2의 코팅 정제를 제조하였다.

표 1

[0140]

구분			비교예(mg)		실시예(mg)				
			1	2	1	2	3	4	5
과립내	아픽사반		5	5	5	5	5	5	5
	무수락토스		88.5	88.5	88.5	88.5	88.5	88.5	88.5
	미세결정질셀룰로스		82	82	82	82	82	82	82
	크로스카르멜로스나트륨		20	20	20	20	20	20	20
	나트륨 라우릴 술페이트		2	2	2	2	2	2	2
	마그네슘스테아레이트		1	1	1	1	1	1	1
과립외		마그네슘스테아레이트	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
나정 중량			200	200	200	200	200	200	200
필름코트	코팅기제	히프로멜로오스	4	20					
		폴리비닐알콜							
		에틸셀룰로오스							
		유드라짓E			4	6	10	20	30
	가소제	폴리에틸렌글리콜4000			0.8	1.2	2	4	6
		트라이세틴	0.8	4					
	색소	탈크			1.2	1.8	3	6	9
		산화티탄	4	20					
	계		8.8	44	6	9	15	30	45
	나정 대비 코팅기제의 양(중량%)		2 wt%	10 wt%	2 wt%	3 wt%	5 wt%	10 wt%	15 wt%

표 2

[0141]

구분			실시예(mg)				
			6	7	8	9	10
과립내	아픽사반		5	5	5	5	5
	무수락토스		98.5	98.5	98.5	98.5	98.5
	미세결정질셀룰로스		82	82	82	82	82
	크로스카르멜로스나트륨		10	10	10	10	10
	나트륨 라우릴 술페이트		2	2	2	2	2
	마그네슘스테아레이트		1	1	1	1	1
과립외		마그네슘스테아레이트	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
나정 중량			200	200	200	200	200
필름코트	코팅기제	히프로멜로오스	0.4	1	2		
		폴리비닐알콜				0.4	2
		에틸셀룰로오스	3.6	9	18	3.6	18
		유드라짓E					
	가소제	폴리에틸렌글리콜4000					
		트라이세틴	0.08	0.1	0.2		
	색소	탈크					
		산화티탄	0.4	1	2		
	계		4.48	11.1	22.2	4	20

나정 대비 코팅기제의 양(중량%)	2 wt%	5 wt%	10 wt%	2 wt%	10 wt%
--------------------	----------	----------	-----------	----------	-----------

[0143] 실시예 11~15 및 비교예 3~4: 아픽사반 약제학적 제제의 제조

[0144] 하기의 방법에 의해 실시예 11-15의 약제학적 제제를 제조하였다:

[0145] (1) 하기 표 3에 나타난 원료를 배합하는 단계;

[0146] (2) (1)배합물을 정제로 압축하여 나정을 얻는 단계; 및

[0147] (3) (2)나정을 하기 표 3에 나타난 코팅 조성물로 필름코팅하는 단계;를 통하여 직접분말압축법에 의한 나정 제조 및 코팅공정을 순차적으로 수행하여, 실시예 11-15의 코팅 정제를 제조하였다.

[0149] 하기의 방법에 의해 비교예 3-4의 약제학적 제제를 제조하였다:

[0150] (1) 하기 표 3에 나타난 과립원료를 과립화 이전에 배합하는 단계;

[0151] (2) 습식과립을 제조하기 위해 (1)배합물에 용매를 첨가하여 연합하는 단계

[0152] (비교예3은 용매로서 물 사용, 비교예4는 용매로서 에탄올 사용);

[0153] (3) 60℃의 열풍으로 (2)연합물을 2시간 동안 건조하는 단계;

[0154] (4) (3)연합물을 마그네슘스테아레이트와 배합하는 단계;

[0155] (5) (4)배합물을 정제로 압축하여 나정을 얻는 단계;

[0156] (6) (5)정제를 하기 표 2에 나타난 코팅 조성물로 필름코팅하는 단계를 통하여 습식과립법에 의한 과립화, 나정 제조 및 코팅공정을 순차적으로 수행하여, 비교예 3-4의 코팅 정제를 제조하였다.

표 3

[0157]

구분			비교예(mg)		실시예(mg)				
			3	4	11	12	13	14	15
과립의 경우 과립내		아픽사반	5	5	5	5	5	5	5
		무수락토스	88.5	88.5	88.5	88.5	88.5	98.5	98.5
		미세결정질셀룰로스	82	82	82	82	82	82	82
		크로스카르멜로스나트륨	20	20	20	20	20	10	10
		나트륨 라우릴 술페이트	2	2	2	2	2	2	2
		마그네슘스테아레이트	1	1	1	1	1	1	1
과립의 경우 과립외		마그네슘스테아레이트	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
나정 중량			200	200	200	200	200	200	200
필름코트	코팅기제	히프로멜로오스	-	-	-	-	-	0.4	-
		폴리비닐알콜	-	-	-	-	-	-	0.4
		에틸셀룰로오스	-	-	-	-	-	3.6	3.6
		유드라짓E	6	6	4	6	10	-	-
	가소제	폴리에틸렌글리콜4000	1.2	1.2	0.8	1.2	2	-	-
		트라이세틴	-	-	-	-	-	0.08	-
	색소	탈크	1.8	1.8	1.2	1.8	3	-	-
		산화티탄	-	-	-	-	-	0.4	-
	계		9	9	6	9	15	4.48	4
나정 대비 코팅기제의 양(중량%)			3 wt%	3 wt%	2 wt%	3 wt%	5 wt%	2 wt%	2 wt%

[0159] 시험예 1: 생체의 용출시험

[0160] 치료효과가 충분한 생체 이용률을 갖기 위한 약물의 방출속도 확인을 위해 용출시험은 등록특허 10-1796300에 기재된 방법과 동일하게, USP장치2(패들) 방법을 사용하여 75 rpm의 회전속도로, 37℃의 용매 매질 900 mL에서 수행하였다. 시험개시로부터 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 420, 480분 후 샘플을 채취한 후 HPLC로 280 nm에서 아픽사반에 대하여 분석하였다. 용출시험액으로 0.05 중량% SLS 용액을 갖는 pH6.8의 0.05M 인산나트륨을 사용하였다. 시험결과는 하기 표 4 및 5에 나타내었다.

표 4

시간(분)	엘리퀴스정 ^㉑	비교예1	비교예2	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5
5	36.7	41.4	33.7	0	0	0	0	0
10	71.8	81.6	66.8	7.2	0	0	0	0
15	89.1	96.9	93.5	33.5	0.7	0	0	0
30	97.8	100.2	101.0	79.0	44.5	0	0	0
45	99.3			94.5	78.9	0	0	0
60	99.5			96.8	85.8	0	0	0
90	100.6			97.4	96.5	0	0	0
120					100.2	0	0	0
150						2.3	0	0
180						24.6	0	0
210						80.0	0	0
240						97.9	0	0
270						98.5	7.1	0
300						100.8	53.0	0
330							72.8	0
360							82.4	0
420							98.9	21.8
480								82.4
나정대비 코팅기제 함유율	-	2 wt%	10 wt%	2 wt%	3 wt%	5 wt%	10 wt%	15 wt%
약물 방출 지연시간	없음	없음	없음	10분 초과	15분 초과	150분 초과	270분 초과	-
약물 방출 지연시간 후 60 중량% 방출 시간	-	-	-	20분 이내	30분 이내	60분 이내	60분 이내	-

[0162] 주) 단위: 중량%

표 5

시간(분)	실시예6	실시예7	실시예8	실시예9	실시예10
5	9.4	0	0	0	0
10	50.6	7.8	0	9.9	0
15	76.7	61.1	42.2	58.1	0
30	88.8	83.6	66.3	85.6	0
45	91.0		81.0	95.9	0
60	92.1		85.4	96.1	26.6
90			89.5	98.6	72.4
120					89.9
180					90.2
210					93.5
나정대비 코팅기제 함유율	2 wt%	5 wt%	10 wt%	2 wt%	10 wt%
약물 방출지연시간	5분 초과	10분 초과	10분 초과	10분 초과	45분 초과

약물 방출지연 후 60 중량% 방출시 간	10분 이내	20분 이내	35분 이내	20분 이내	45분 이내
------------------------------	--------	--------	--------	--------	--------

[0164] 상기 표 4 및 5로부터 확인되는 바와 같이, 비교예 1 및 2의 경우 코팅기체의 함유율이 증가하여도 초기 약물의 방출지연이 발생하지 않았으나, 실시예의 경우 코팅기체의 함유율이 증가함에 따라 초기 약물의 방출지연시간(아픽사반의 용출률이 10 중량% 미만으로 검출되는 분단위 최후 시점까지의 시간)이 증가하였으며, 약물 방출지연시간 후부터 60분 이내에 60 중량% 이상의 빠른 방출을 나타냈다.

[0166] 시험예 2: 흡습성 평가

[0167] 상기의 실시예 및 비교예에 따라 제조된 검체를 안정성 시험 챔버에 투여하여 고온다습한 조건(40℃, 상대습도 75 중량%)에서 정제 중량의 변화량을 관찰하여 흡습성을 측정하였다.

표 6

초기 중량 대비 비 교시점의 중량 증가 율(중량%)	비교예	실시예							
	1	2	3	4	6	7	8	9	12
1시간	1.27	1.12	0.92	0.57	1.13	1.08	0.83	0.48	1.11
3시간	2.68	2.45	2.06	1.36	2.55	2.19	2.04	1.38	2.47
6시간	3.43	3.15	2.78	1.91	3.24	3.00	2.62	1.89	3.13
비교예1 대비 6시간 후의 수분 증 가율(중량%)	-	0.92	0.81	0.56	0.94	0.87	0.76	0.55	0.91
나정 대비 코팅기체 의 양	3 wt%	3 wt%	5 wt%	10 wt%	2 wt%	3 wt%	5 wt%	10 wt%	3 wt%

[0169] 상기 표 6에 나타난 바와 같이, 흡습성 측정결과 실시예들의 약제학적 제제는 비교예 1과 비교하여 고온다습한 조건(40℃, 상대습도 75 중량%)에서 6시간 보관 후 수분증가율이 최소 6 중량%(실시예 6) 내지 최대 45 중량%(실시예 9) 낮은 것으로 확인되었다.

[0171] 시험예 3: 유연물질 생성 테스트

[0172] 상기의 실시예 및 비교예에 따라 제조된 검체를 안정성 시험 챔버에 투여하여 고온다습한 조건(40℃, 상대습도 75 중량%)에서 정제의 유연물질의 함유량 및 변화량을 관찰하고, 그 결과를 하기 표 7에 나타내었다.

표 7

	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	실시예 2	실시예 4	실시예 8
초기 유연물질(중량%)	0.03	0.02	0.04	0.05	0.02	0.03	0.02
12 주 경과 후 유연물질(중량%)	0.28	0.25	0.47	0.53	0.19	0.14	0.15

[0174] 상기 표 7에 나타난 바와 같이, 본 발명 실시예의 제제들은 비교예의 제제들과 비교하여 유연물질의 발생량이 현저하게 낮은 것으로 확인되었다.

[0175] 또한, 비교예들 중에서도 습식과립법으로 제조된 비교예 3 및 4의 제제의 경우 유연물질의 발생량이 비교예 1 및 2의 제제에 비해 상대적으로 많은 것을 확인되었다.

[0177] **시험예 4: 생체내 실험**

[0178] 아픽사반의 생체내 혈중농도를 위한 약동학적 파라미터 산출을 위해 아픽사반의 시판제제인 엘리퀴스정[®] 5밀리그램과 실시예 2의 제제를 비글견 8마리를 2군으로 나누어 교차투여 한 후, 혈 중 아픽사반의 농도를 측정하여 약동학적 파라미터인 AUC, Cmax를 산출하고, 그 결과를 하기 표 8에 나타내었다.

표 8

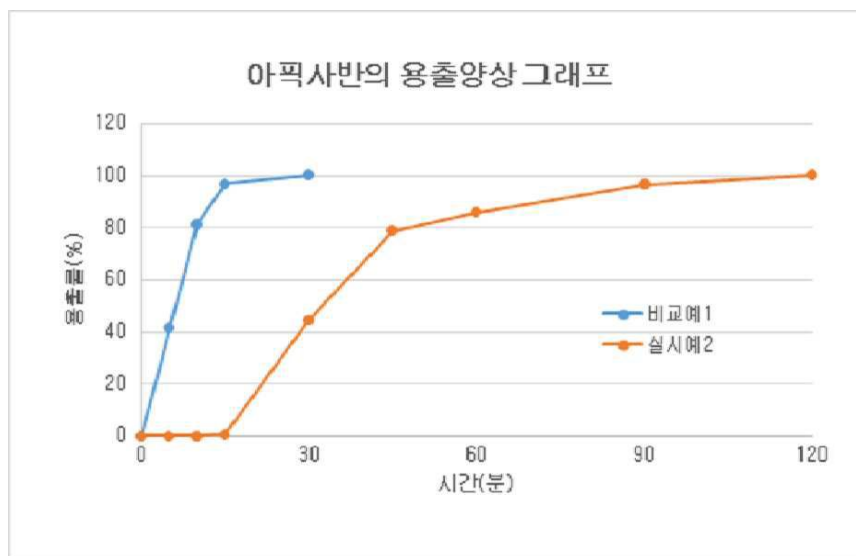
[0179]

	엘리퀴스정5밀리그램		실시예2	
	평균	편차	평균	편차
AUC (nghr/mL)	9023	2869.153	11833	3459.012
Cmax (ng/ml)	974.4	398.4456	1184	368.8621

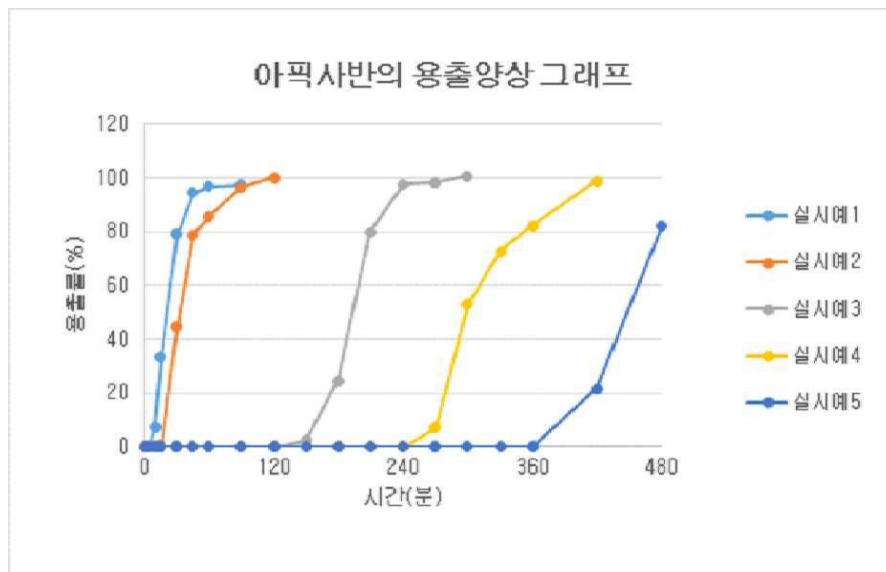
[0180] 상기 표 8에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 2의 제제는 시판 중인 엘리퀴스정과 유사한 약동학적파라미터를 나타내는 것으로 확인되었다.

도면

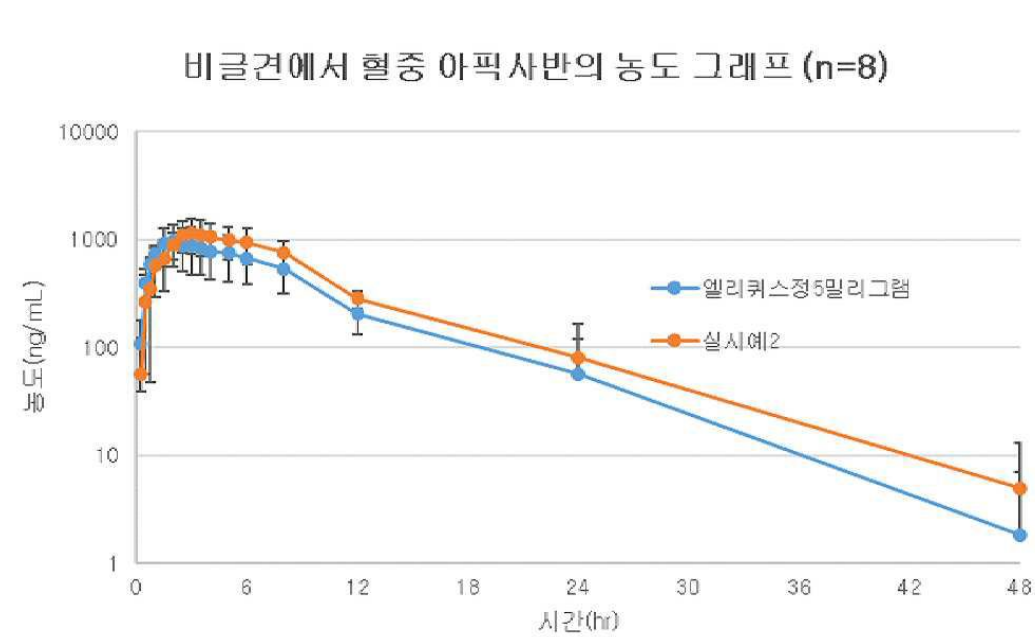
도면1



도면2

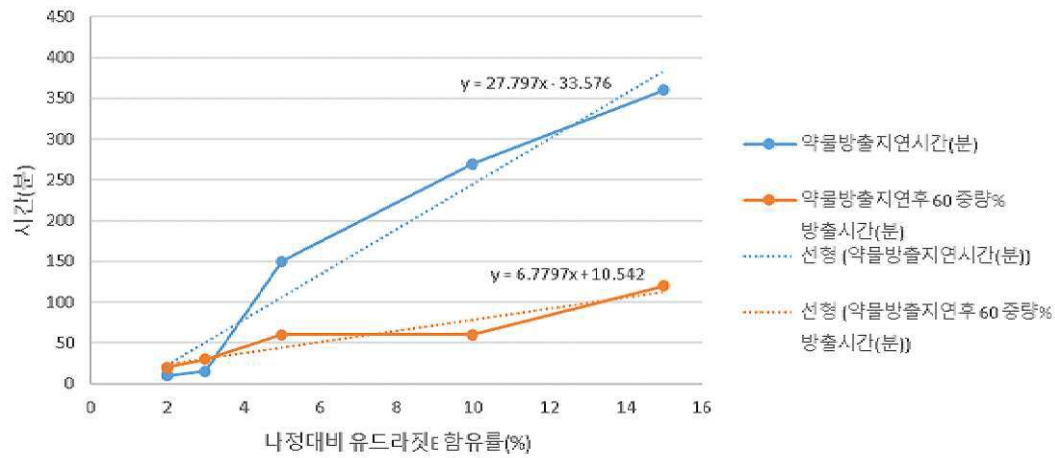


도면3



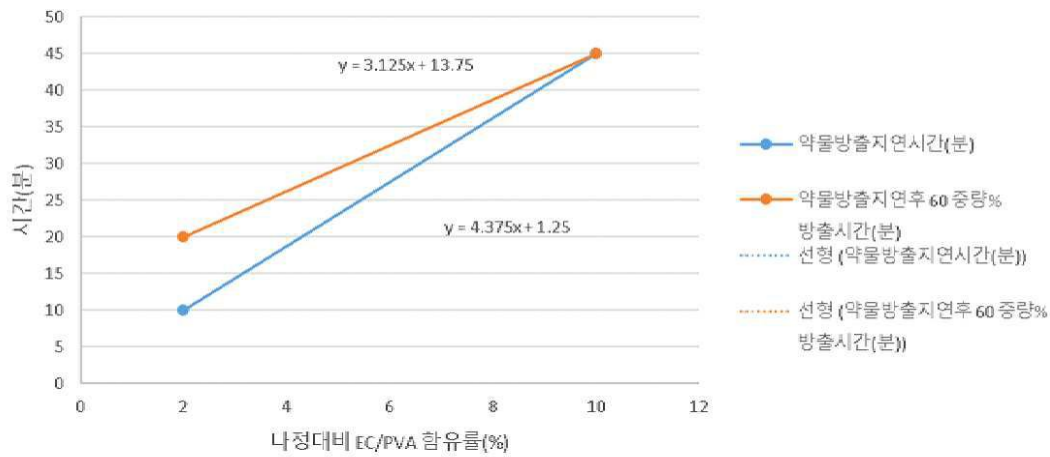
도면4

유드라짓E 함유물에 따른 약물방출지연시간 및
지연후60중량%방출시간 그래프



도면5

EC:PVA 함유물에 따른 약물방출지연시간 및 지연후60중량%방출시간
그래프



도면6

EC:HPMC 함유률에 따른 약물방출지연시간 및
지연후60중량%방출시간 그래프

