



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201944996 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：108108195

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 12 日

(51)Int. Cl. : A61K31/437 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/13 南韓

10-2018-0029191

(71)申請人：韓商鍾根堂股份有限公司 (南韓) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.
(KR)

南韓

(72)發明人：李承娟 LEE, SEUNG YOUN (KR) ; 金賢洙 KIM, MIN SOO (KR) ; 朴信政 PARK, SHIN JUNG (KR) ; 林宗來 LIM, JONG LAE (KR)

(74)代理人：李世章；彭國洋

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：1 共 15 頁

(54)名稱

用於溶解包含阿哌沙班的藥學配方及其製備方法

(57)摘要

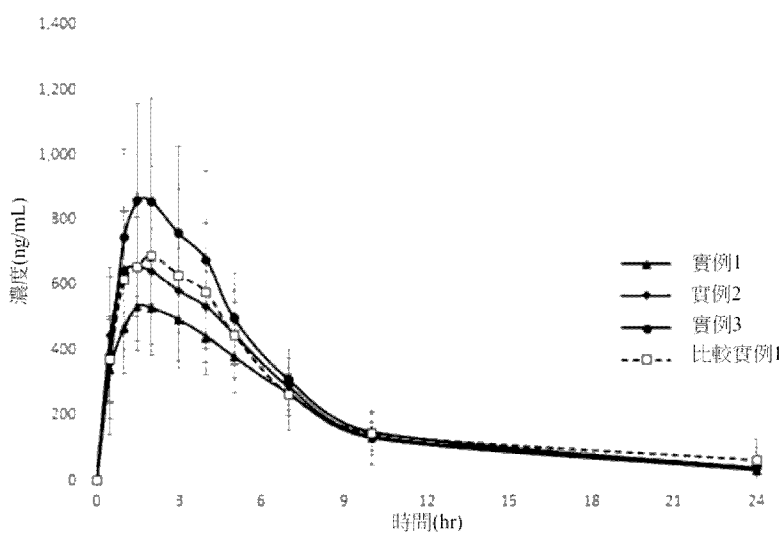
本發明係關於藥學配方，其具有改良的水不溶性阿哌沙班溶解速率及生物利用度。具體而言，本發明係關於根據一製備方法製備之藥學配方，該製備方法包含以下步驟：混合阿哌沙班及一水溶性聚合物以製備一混合物；及濕式捏合及真空乾燥該混合物。

本發明之配方不僅具有改良的水不溶性阿哌沙班溶解速率及生物利用度，且亦藉由使該配方中阿哌沙班之濃度降低 25% 或更大、且較佳 50% 或更大來發揮節約成本及減少副作用之一優異效應。另外，在本發明之製備方法中，濕式捏合及乾燥之製程係同時實施以改良因一有機溶劑引起之安全性問題。

The present invention relates to a pharmaceutical formulation with improved dissolution rate and bioavailability of water insoluble apixaban. Specifically, the present invention relates to a pharmaceutical formulation prepared according to a preparation method comprising the steps of: mixing apixaban and a water-soluble polymer to prepare a mixture; and wet kneading and vacuum drying of the mixture. The formulation of the present invention not only has improved dissolution rate and bioavailability of water insoluble apixaban, but also exerts a superior effect of cost saving and reduced side effects by decreasing the concentration of apixaban in the formulation by 25% or more, and preferably by 50% or more. In addition, in the preparation method of the present invention, the processes of wet kneading and drying are simultaneously carried out to improve the safety problem due to an organic solvent.

指定代表圖：

第1圖



【發明說明書】

【中文發明名稱】用於溶解包含阿哌沙班的藥學配方及其製備方法

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL FORMULATION FOR
SOLUBILIZATION COMPRISING APIXABAN AND ITS PREPARATION
METHOD

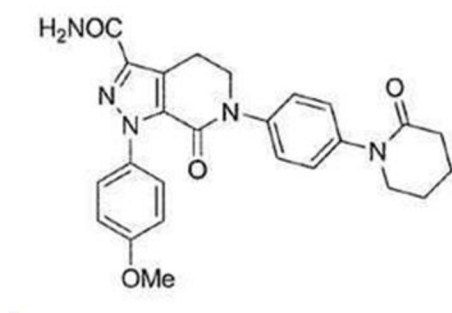
【技術領域】

【0001】 本發明係關於具有改良的水不溶性藥物阿哌沙班之溶解速率及生物利用度之藥學配方。具體而言，本發明係關於根據製備方法製備之藥學配方，該製備方法包含以下步驟：混合阿哌沙班及水溶性聚合物；及濕式捏合及真空乾燥。

【先前技術】

【0002】 阿哌沙班之化學名稱係4,5,6,7-四氫-1-(4-甲氧基苯基)-7-側氧基-6-[4-(2-側氧基-1-六氫吡啶基)苯基]-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-甲醯胺(CAS名稱)或1-(4-甲氧基苯基)-7-側氧基-6-[4-(2-側氧基-1-六氫吡啶基)苯基]-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-甲醯胺(IUPAC名稱)，具有下式I之結構。

[式 I]



【0003】 阿哌沙班揭示於美國專利公開案第2012/0087978號及第2013/0045245號中且用於降低心房震顫患者及在髖關節或膝關節手術後需要使用抗血栓劑之患者之中風及全身性栓塞之風險。

【0004】 阿哌沙班係由Bristol-Myers Squibb Co.研發之用於預防各種血栓栓塞及突發性心房震顫之抗凝劑及抗血栓形成因子Xa抑制劑，且目前可以商標名Eliquis[®]購得。

【0005】 美國專利第6,967,208號揭示阿哌沙班可以藥學組合物形式投與，該藥學組合物包含阿哌沙班及藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。其亦揭示用於口服投與之藥學配方可呈溶液、懸浮液、錠劑、丸劑、膠囊、粉劑或諸如此類之形式。

【0006】 然而，諸如達比加群、利伐沙班或阿哌沙班等因子Xa抑制劑不溶於水且無法很好地溶於有機溶劑。因此，在設計配方時會發現各種問題。

【0007】 美國專利公開案第2013/0045245號揭示藉由使用D₉₀等於或小於89 μm之結晶阿哌沙班來改良溶解速率之組合物，及藉由控造粒徑分佈來改良作為水不溶性藥物之阿哌沙班之溶解速率的方法。然而，藉由減小粒徑改良溶解速率之方法之問題在於，活體內藥物分佈端視粒徑變化而變化。

【0008】 另外，有機溶劑如二氯甲烷通常用於溶解水不溶性藥物阿哌沙班。然而，當使用流化床造粒機或噴霧乾

燥設備時，高揮發性有機溶劑如二氯甲烷具有爆炸及火災之高風險。

【0009】 因此，本發明人試圖研發一種製備方法，以提供具有改良之溶解速率及穩定性之藥物配方，而不管阿哌沙班之粒徑如何，並且即使在使用有機溶劑進行溶解之情況下亦能確保安全性。

【發明內容】

技術問題

【0010】 本發明人已經研發出用於溶解水不溶性藥物阿哌沙班之製備方法，以研發出具有改良之溶解速率及生物利用度之配方，而不管阿哌沙班之粒徑如何。同時，發明人試圖藉由允許包含低劑量阿哌沙班之配方表現出等同或更佳之溶解速率及生物利用度來減少阿哌沙班之任何副作用。

【0011】 本發明人亦試圖提供安全製備方法，以解決因用於溶解水不溶性藥物之有機溶劑引起之安全性問題。

問題之解決方案

【0012】 本發明係關於製備方法，其包含以下步驟：(i) 混合阿哌沙班及水溶性聚合物以製備混合物；及(ii) 濕式捏合及真空乾燥混合物。

【0013】 本發明係關於根據該製備方法製備之藥學配方。

【0014】 在該製備方法中，濕式捏合及真空乾燥係同時實施以解決因揮發性有機溶劑如二氯甲烷引起之問題。亦

即，同時濕式捏合及真空乾燥製程可藉由立即去除有機溶劑來降低爆炸及火災之風險，且尤其進一步降低火災之風險，此乃因真空乾燥不會升高溫度。

【0015】經由本發明之製備方法，與包含5 mg 阿哌沙班之商業產品相比，阿哌沙班之濃度可以降低25%或更多，且較佳50%或更多。亦即，配方之溶解速率及生物利用度用更少之阿哌沙班量來改良，而達成等同之功效。

【0016】本發明係關於製備方法，其包含以下步驟：(i)混合阿哌沙班及水溶性聚合物以製備混合物，其中添加結合溶劑；及(ii)濕式捏合及真空乾燥混合物，及根據該製備方法製備之藥學配方。

【0017】本發明之結合溶劑可為乙醇、二甲亞砜、氯仿、丙酮、二氯甲烷、純水或其混合物，且較佳乙醇及二氯甲烷、二甲亞砜或二氯甲烷之混合溶劑，且最佳乙醇及二氯甲烷之混合溶劑。

【0018】另外，乙醇及二氯甲烷之混合溶劑可包含重量比較佳為1:1至1:7且更佳為1:3至1:5之乙醇及二氯甲烷。

【0019】水溶性聚合物可為選自由以下組成之群之一或多者：甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丁基甲基纖維素、羥乙基乙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基羥乙基纖維素、聚乙炔基吡咯啉酮、N-乙炔基吡咯啉酮、乙酸乙炔酯共聚物、丙酸乙

烯酯共聚物、聚乙烯基己內鹽胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物及氧化乙烯-氧化丙烯嵌段共聚物。

【0020】 較佳地，水溶性聚合物可為選自由以下組成之群之一或多者：甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丁基甲基纖維素及羥乙基乙基纖維素。

【0021】 本發明係關於製備方法，其包含以下步驟：

- (i) 混合阿哌沙班及水溶性聚合物以製備混合物，其中添加結合溶劑；
- (ii) 濕式捏合及真空乾燥混合物，其中濕式捏合及真空乾燥係同時實施；
- (iii) 造粒及篩分；及
- (iv) 添加賦形劑、最終摻和及製錠

及根據製備方法製備之藥學配方。

【0022】 本發明係關於包含阿哌沙班及其他藥學賦形劑之口服藥學配方。在本發明中，藥學上可接受之賦形劑可包含填充劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑及諸如此類。

發明效應

【0023】 與包含 5 mg 阿哌沙班之商業產品相比，本發明之配方不僅具有改良之難溶阿哌沙班之溶解速率及生物利用度，且亦具有藉由將配方中之阿哌沙班濃度降低 25% 或更多、且較佳 50% 或更多而具有節約成本及減少副作用之優異效應。

【0024】 另外，在本發明之製備方法中，濕式捏合及真空乾燥製程係同時實施，以改良因有機溶劑引起之安全性問題。

【圖式簡單說明】

【0025】 第1圖顯示了相對於實例1至3及比較實例1之錠劑(5 mg Eliquis 錠劑)之動物血液中阿哌沙班濃度隨時間之圖。

【實施方式】

【0026】 在下文中，將藉由以下實例來詳述本發明。然而，該等實例僅僅係為了更好地理解本發明而提供，用於說明之目的，而不應解釋為限制所主張之範圍。

[製備實例]

包含阿哌沙班之溶解步驟之錠劑之製備

【0027】 基於如下方法製備本發明之包含阿哌沙班之錠劑。

1. 製備結合溶液

【0028】 將阿哌沙班、二氯甲烷及無水乙醇添加至容器以使其完全溶解。向其中添加羥丙基甲基纖維素(Hydroxypropyl methylcellulose; HPMC)及月桂基硫酸鈉(sodium lauryl sulfate; SLS)並攪拌以製備結合溶液。

2. 濕式捏合及真空乾燥

【0029】 將結合溶液置於容器中，添加微晶纖維素，然後在水浴反應器中加熱及攪拌以進行捏合及乾燥。

3. 造粒及篩分

【0030】 將來自製程2之混合物造粒並乾燥以獲得顆粒，然後用共研磨對顆粒進行篩分。

4. 摻和

【0031】 將來自製程3之顆粒與無水乳糖、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉及共聚維酮摻和。

5. 最終摻和及製錠

【0032】 將來自製程4之混合物與硬脂富馬酸鈉摻和以製備最終混合物，然後用製錠機壓製。

6. 包衣

【0033】 將Opadry添加至純水中並攪拌以製備包衣溶液。用上述包衣溶液進行包衣製程，以獲得包衣錠劑。

[實例 1 至 3]

【0034】 根據上述製備方法製備實例1至3之錠劑，其包含如下表1所示量之成分。

[表 1]

	成分名稱	實例 1	實例 2	實例 3
		mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑
結合溶液	阿哌沙班	1.60	2.50	3.75
	月桂基硫酸鈉	4.95	4.95	4.95
	羥丙基甲基纖維素	3.75	3.75	3.75
	無水乙醇	16.53	16.53	16.53
	二氯甲烷	69.33	69.33	69.33
捏合	微晶纖維素	37.90	37.00	35.75
子總重量		48.20	48.20	48.20
混合	無水乳糖	51.40	51.40	51.40
	微晶纖維素	56.80	56.80	56.80
	羧甲基纖維素鈉	6.00	6.00	6.00
	共聚維酮	15.00	15.00	15.00
	硬脂基富馬酸鈉	2.60	2.60	2.60
子總重量		180.00	180.00	180.00

包衣	Opadry	10.00	10.00	10.00
	純水	66.67	66.67	66.67
錠劑之總重量		190.00	190.00	190.00

[測試實例 1]

動物中之 P K 測試

【 0 0 3 5 】 對於實例 1 至 3 及比較實例 1 之錠劑 (5 m g Eliquis 錠劑) ，如下實施 P K 測試。

- 測試設計：4 × 4 交叉
- 測試物種：雄性比格犬
- 血液取樣時間：0、0.5、1、1.5、2、3、4、5、7、10 及 24 小時 (11 點)

【 0 0 3 6 】 測試結果顯示於下表 2 及 3 及第 1 圖中。

[表 2]

	AUC (h*ng/mL)	C _{max} (ng/mL)
比較實例 1	5247	715
實例 1	4332	559
實例 2	5022	691
實例 3	5814	902

[表 3]

濃度(ng/mL)	0.5h	1h	1.5h	2h	3h	4h	5h	7h	10h	24h
比較實例 1	372	616	656	692	631	576	448	262	143	60
實例 1	341	468	535	529	494	443	381	266	131	31
實例 2	444	646	655	644	582	533	451	287	137	39
實例 3	383	747	860	858	759	679	498	308	150	38

【 0 0 3 7 】 實例 2 顯示與比較實例 1 相似之 A U C 及 C_{max} 值，而實例 3 顯示比比比較實例 1 更高之 A U C 及 C_{max} 值。

【 0 0 3 8 】 因此，發現與包含 5 m g 阿哌沙班之比較實例 1 相比，包含 2.5 及 3.75 m g 阿哌沙班之實例 2 及 3 之錠劑展現相似或更高之溶解速率及生物利用度。

[測試實例 2]

阿 哌 沙 班 之 溶 解 溶 劑

【 0 0 3 9 】 實 施 實 驗 以 選 擇 用 於 溶 解 作 為 難 溶 藥 物 之 阿 哌 沙 班 之 溶 解 溶 劑 ， 其 結 果 顯 示 於 下 表 4 中 。

[表 4]

	溶解 5 mg 阿哌沙班 所需之溶劑體積 (mL)	每批(100,000 錠劑) 所需之溶劑體積(L)	結果
乙醇	1000.00	100	不溶
50%乙醇	2000.00	200	不溶
二甲亞砷	277.78	27.8	可溶
氯仿	0.50	0.05	略溶
丙酮	500.00	50	幾乎不溶
	2000.00	200	幾乎不溶
	4000.00	400	微溶
	8000.00	800	可溶
二氯甲烷	125.00	12.5	幾乎不溶
	175.00	17.5	幾乎不溶
	250.00	25	可溶
二氯甲烷 + 乙醇	85.86(69.33+16.53)	8.59	可溶
純水	1000 (添加 73g SLS)	100	可溶
	73637.70	7363.8	幾乎不溶

【 0 0 4 0 】 如 上 表 4 所 示 ， 證 實 當 使 用 二 甲 亞 砷 、 丙 酮 、 二 氯 甲 烷 、 純 水 (添 加 7 3 g S L S) 及 二 氯 甲 烷 及 乙 醇 之 混 合 溶 劑 時 ， 阿 哌 沙 班 溶 解 。

【 0 0 4 1 】 在 丙 酮 及 純 水 (添 加 7 3 g S L S) 之 情 況 下 ， 證 實 其 不 適 合 作 為 溶 解 溶 劑 ， 此 乃 因 需 要 1 0 0 0 m L 以 上 之 溶 劑 。 尤 其 在 純 水 (添 加 7 3 g S L S) 之 情 況 下 ， 導 致 超 過 S L S 之 最 大 日 劑 量 (3 0 m g / 天) 。

【 0 0 4 2 】 亦 證 實 ， 在 二 氯 甲 烷 及 乙 醇 之 混 合 溶 劑 之 情 況 下 ， 其 比 每 次 使 用 二 甲 亞 砷 或 二 氯 甲 烷 之 情 況 展 現 更 好 之 溶 解 。

【 0 0 4 3 】 因 此，證 實 二 氯 甲 烷 及 乙 醇 之 混 合 溶 劑 最 適 合
溶 解 阿 哌 沙 班 。

【符號說明】

【 0 0 4 4 】

無

【生物材料寄存】

【 0 0 4 5 】 國 內 寄 存 資 訊 (請 依 寄 存 機 構、日 期、號 碼 順 序 註 記)

無

【 0 0 4 6 】 國 外 寄 存 資 訊 (請 依 寄 存 國 家、機 構、日 期、號 碼 順 序 註
記)

無



201944996

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於溶解包含阿哌沙班的藥學配方及其製備方法

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL FORMULATION FOR

SOLUBILIZATION COMPRISING APIXABAN AND ITS PREPARATION

METHOD

【中文】

本發明係關於藥學配方，其具有改良的水不溶性阿哌沙班溶解速率及生物利用度。具體而言，本發明係關於根據一製備方法製備之藥學配方，該製備方法包含以下步驟：混合阿哌沙班及一水溶性聚合物以製備一混合物；及濕式捏合及真空乾燥該混合物。

本發明之配方不僅具有改良的水不溶性阿哌沙班溶解速率及生物利用度，且亦藉由使該配方中阿哌沙班之濃度降低25%或更大、且較佳50%或更大來發揮節約成本及減少副作用之一優異效應。另外，在本發明之製備方法中，濕式捏合及乾燥之製程係同時實施以改良因一有機溶劑引起之安全性問題。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical formulation with improved dissolution rate and bioavailability of water insoluble apixaban. Specifically, the present invention relates to a pharmaceutical formulation prepared according to a preparation method comprising the steps of: mixing apixaban and a water-soluble polymer to prepare a mixture; and wet kneading and vacuum drying of the mixture.

The formulation of the present invention not only has improved dissolution rate and bioavailability of water insoluble apixaban, but also exerts a superior effect of cost saving and reduced side effects by decreasing the concentration of apixaban in the formulation by 25% or more, and preferably by 50% or more. In addition, in the preparation method of the present invention, the processes of wet kneading and drying are simultaneously carried out to improve the safety problem due to an organic solvent.

【指定代表圖】第(1)圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種包含阿哌沙班之藥學配方，其中該配方係根據一製備方法製備，該製備方法包含以下步驟：

混合阿哌沙班及一水溶性聚合物以製備一混合物；
及

濕式捏合及真空乾燥該混合物。

【第2項】 如請求項 1 所述之藥學配方，其特徵在於包含 3.75 mg 或更少之阿哌沙班。

【第3項】 如請求項 2 所述之藥學配方，其特徵在於包含 2.50 mg 或更少之阿哌沙班。

【第4項】 如請求項 1 所述之藥學配方，其特徵在於該濕式捏合及該真空乾燥係同時實施。

【第5項】 如請求項 1 所述之藥學配方，其特徵在於在混合阿哌沙班及該水溶性聚合物之該步驟中添加一結合溶劑。

【第6項】 如請求項 5 所述之藥學配方，其特徵在於該結合溶劑係二氯甲烷及乙醇、二甲亞砜或二氯甲烷之一混合溶劑。

【第7項】 如請求項 6 所述之藥學配方，其特徵在於該結合溶劑係二氯甲烷及乙醇之一混合溶劑。

【第8項】 如請求項 7 所述之藥學配方，其特徵在於在二氯甲烷及乙醇之該混合溶劑中乙醇對二氯甲烷之重

量比係 1:1 至 1:7。

【第 9 項】 如請求項 8 所述之藥學配方，其特徵在於在二氯甲烷及乙醇之該混合溶劑中乙醇對二氯甲烷之重量比係 1:3 至 1:5。

【第 10 項】 如請求項 1 所述之藥學配方，其特徵在於該水溶性聚合物係選自由以下組成之群中之一或多者：甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丁基甲基纖維素、羥乙基乙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基羥乙基纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮、N-乙基吡咯啉酮、乙酸乙烯酯共聚物、丙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、及氧化乙烯-氧化丙烯嵌段共聚物。

【第 11 項】 如請求項 10 所述之藥學配方，其特徵在於該水溶性聚合物係選自由以下組成之群中之一或多者：甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丁基甲基纖維素及羥乙基乙基纖維素。

【發明圖式】

第1圖

