

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 9월 15일 (15.09.2016)



(10) 국제공개번호
WO 2016/144071 A2

- (51) 국제특허분류:
A61K 9/20 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/002254
- (22) 국제출원일: 2016년 3월 7일 (07.03.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0031412 2015년 3월 6일 (06.03.2015) KR
- (71) 출원인: 에스케이케미칼 주식회사 (SK CHEMICALS CO., LTD.) [KR/KR]; 13494 경기도 성남시 분당구 판교로 310, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 신동철 (SHIN, DongChul); 16951 경기도 용인시 기흥구 흥덕중안로 105 번길 24, 1001 동 105 호, Gyeonggi-do (KR). 신호철 (SHIN, Ho Chul); 13581 경기도 성남시 분당구 분당로 190, 101 동 801 호, Gyeonggi-do (KR). 장우제 (JANG, Woo-Je); 28425 충청북도 청주시 흥덕구 대농로 55, 208 동 2304 호, Chungcheongbuk-do (KR). 김관영 (KIM, Gwan-Young); 17095 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 2077 번길 20, 201 동 604 호, Gyeonggi-do (KR). 유종수 (YOO, Jong-

Su); 16695 경기도 수원시 영통구 봉영로 1482 번길 7-16, 104 호, Gyeonggi-do (KR). 유현승 (YOO, Hun-seung); 13523 경기도 성남시 분당구 판교로 430, 307 동 302 호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인 필엔온지 (PHIL & ONZI INT'L PATENT & LAW FIRM); 06670 서울시 서초구 반포대로 63, 8 층, Seoul (KR).

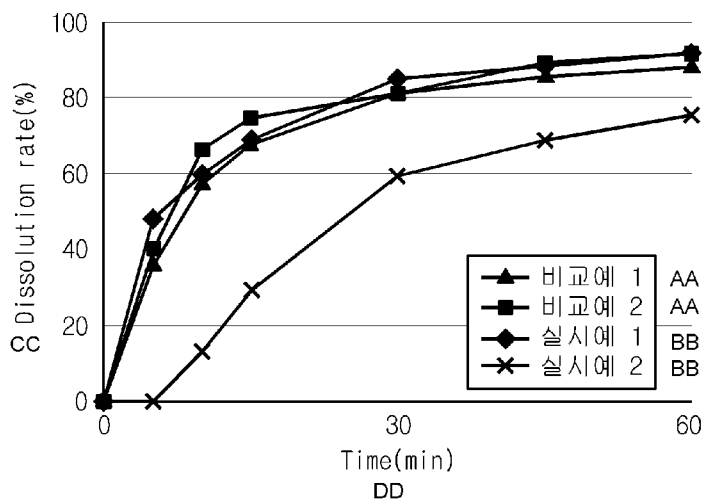
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, 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,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING RIVAROXABAN

(54) 발명의 명칭: 리바록사반을 포함하는 약학제제



AA ... Comparative example
BB ... Example
CC ... Dissolution rate (%)
DD ... Time (min)

(57) Abstract: The present invention relates to a fast release pharmaceutical formulation comprising non-aqueous hydrophilic bound granules containing rivaroxaban, the granules being coated, and a method for preparing the same. The present invention is capable of providing a fast release pharmaceutical formulation which guarantees high bioavailability of rivaroxaban and is excellent as a coated pharmaceutical formulation, and a method for preparing the same.

(57) 요약서: 본 발명은 리바록사반 함유 비수성 친수화 결합 과립을 포함하고 상기 과립은 코팅된, 속방출성 약학제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 리바록사반의 높은 생체이용율을 확보하는 동시에, 코팅된 약학제제로서의 우수성을 보유한 속방출성 약학제제 및 이의 제조방법을 제공할 수 있다.



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:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

명세서

발명의 명칭: 리바룩사반을 포함하는 약학제제

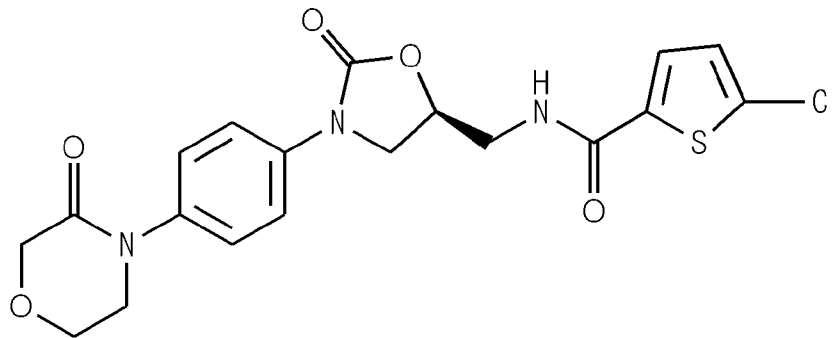
기술분야

- [1] 본 출원은 2015년 3월 6에 출원된 한국특허출원 제10-2015-0031412호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.
- [2] 본 발명은 유효성분인 리바룩사반의 신속 방출이 가능한 속방출성 약학제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

- [3] 하기 화학식의 5-클로로-N-({(5S)-2-옥소-3-[4-(3-옥소-4-모르폴리닐)-페닐]-1,3-옥사졸리딘-5-일}-메틸)-2-티오펜카르복스아미드 (이하, 리바룩사반, 활성 성분)은 경구적으로 투여되는 약물이다. 이하에서 논의되는 본원발명의 활성 성분에는 하기 화학식의 화합물, 이의 모든 변형제, 이들의 용매화물, 수화물, 결정형 등을 포함한다.

[4]



- [5] 리바룩사반은 용량에 따라서 다양한 혈전색전성 질병 및 이들의 이차적 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있는 응고인자 Xa의 저분자량 억제제이다(WO 2001/147919 참조하며, 이의 개시 내용은 본원에 참고로 포함됨.) 리바룩사반은 자렐토®(Xarelto®)라는 이름으로 시장에 출시되어 있고, 지금까지 알려진 3가지의 결정형(polymorph form) 중 결정형 I형(polymorph form I)으로 시판되고 있다.
- [6] 리바룩사반의 제형 개발을 위해서는 리바룩사반의 물리·화학적 성질 및 생물학적 성질이 고려되어야 한다. 특히, 리바룩사반의 낮은 수용해도(약 7mg/L: 25°C) 및 비교적 높은 융점(230 °C)을 고려하여 제형 개발을 해야하는바, 낮은 수용해도는 경구 투여 제제에서 낮은 생체이용율을 초래하는 원인이 되기 때문이다.
- [7] 이에, 지금까지 리바룩사반의 낮은 생체이용율을 극복하기 위해 여러 가지 기술이 시도되었다.
- [8] WO 2005/060940에는 친수화 결합제를 리바룩사반과 혼합해 습식 과립화하여 친수성 형태의 약학적 조성물을 제조하는 방법을 개시하고 있다. 친수화 형태의

약학적 조성물을 포함한 정제는 그렇지 않은 정제보다 생체이용율이 증가한다고 기재하고 있다. 그러나 친수화 형태의 약학적 조성물을 만들기 위해, 해당 특허에서 채용하고 있는 습식과립은 특별한 장치가 필요하며, 더욱이 과립을 제조하기 위한 용매 제거를 위해서는 많은 에너지 사용이 요구된다.

- [9] WO 2007/039122에서는 무정형 또는 열역학적 준안정의 결정형 형태인 리바록사반을 포함한 약학적 조성물을 개시하고 있다. 이러한 약학적 조성물은 용출과 용해도가 증가한다. 그러나 무정형 또는 열역학적 준안정의 결정형의 리바록사반을 얻기 위해서는 리바록사반을 용해시키거나 녹여야 하므로, 이로 인하여 문제점이 야기 된다. 예를 들어, 난용성 약물인 리바록사반을 용해하기 위해 많은 양의 정제수 또는 약학적으로 허용 가능한 유기용매를 사용해야 한다. 또한, 리바록사반을 녹이기 위해서는 리바록사반의 높은 용점 이상으로 온도로 높여야 하기 때문에 리바록사반이 분해되는 결과를 얻게 된다.
- [10] WO 2011/042156에서는 용융과립의 제조방법을 개시하고 있다. 그러나 80 ~ 190°C의 고온에서 제조해야 하며 특별한 기기 장치가 필요한 제조방법으로 높은 온도로 인해 리바록사반의 분해를 야기한다.
- [11] WO 2010/146179에서는 용융과립을 개시하고 있다. 용융과립을 포함하는 제제는 나정 형태인바, 나정은 코팅정에 비해 공기나 습기로 인한 파괴적 노출의 염려가 있고, 약물과 부주의한 접촉 염려가 있다. 그러나 해당 특허에 제시된 조성물은 나정 형태의 조성물만을 제공할 뿐 코팅 조성 및 그 제조방법에 대해서는 전혀 고려하고 있지 않다.
- [12] 그러나 코팅정은 습기나 공기 그리고 빛을 차단할 수 있어, 물리·화학적으로 더욱 안정하게 보관할 수 있다. 또한, 코팅을 함으로써 제품 간의 구별이 용이하여 오용을 방지할 수 있다. 리바록사반은 4가지 용량이 있으며, 적응증에도 차이가 있어 용량이 다른 제품의 구별을 용이하게 할 필요가 있다. 따라서, 안정성 향상, 복용 편의성 향상, 포장비용 감소, 기능성 개선 등의 장점을 고려하면, 리바록사반을 함유하는 약학제제를 코팅하여 제공할 필요가 있다. 그러나 리바록사반의 낮은 생체이용율을 코팅에 의해 더욱 저하시켜 약물의 초기 방출을 급격히 제어할 염려가 있고, 코팅 공정 동안 성분들이 변형(예, 결정형 변형 등)될 가능성이 있어, 리바록사반 함유 코팅된 속방성 약학제제를 개발하는데 어려움이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [13] 따라서 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 상술한 기술들의 단점을 피하고 최적의 안정성과 생체이용율을 확보할 수 있는 리바록사반 함유 약학제제 및 이의 제조방법을 제공하는데 있다.
- [14] 보다 구체적으로, 본 발명은 리바록사반의 높은 생체이용율을 확보하는 동시에, 코팅된 약학제제로서의 우수성을 보유한 속방출성 약학제제 및 이의

제조방법을 제공하는데 있다.

과제 해결 수단

- [15] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 리바록사반 함유 비수성 친수화 결합 과립을 포함하고 상기 과립은 코팅된, 속방출성 약학제제 및 이의 제조방법을 제공한다.
- [16] 본 발명자들은 최적의 안정성과 생체이용율을 확보할 수 있는 리바록사반 함유 약학제제를 개발하기 위해 연구한 결과, 리바록사반 함유 비수성 친수화 결합 과립을 제조하고, 이를 코팅한 제제를 개발해냈다. 해당 제제를 통해 리바록사반이 초기에 빠르게 방출되어 우수한 생체이용율 확보가 가능하면서 동시에 코팅된 약학제제로서의 유용성을 발휘하며, 특히 코팅 온도 조절을 통해 상술한 효과의 극대화가 가능함을 확인하고 본 발명을 완성하였다.
- [17] 본 발명에 있어서, "리바록사반"이라 함은 유리염기(free base) 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 또한, 유효성분으로 리바록사반에 대체하여 또는 이와 함께 리바록사반 유도체를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 약학제제에는 리바록사반과 동등한 약학 활성을 가지는 유도체를 포함할 수 있다. 본 발명에 있어서, "약제학적으로 허용가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 리바록사반의 이로운 효능을 저하시키지 않는 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 말하며, 적합한 산 추가 염들은 염산염, 브롬산염, 요오드산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 산 인산, 이소니코틴산염, 아세트산염, 젯산염, 살리실산염, 구연산염, 타르타르산염, 펜토텐산염, 중주석산염, 아스코르브산염, 숙신산, 말레산염, 겐티스네이트, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루카로네이트, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염 및 파모네이트 염들을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적합한 염기 염들은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 및 디에탄올아민 염들을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [18] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 리바록사반은 결정질 형태로 사용될 수 있으며, 더욱 바람직하게 결정형 I형의 리바록사반을 사용할 수 있다. 본 발명의 특히 바람직한 실시양태에서, 결정형 I형의 리바록사반은 미분된 형태로 사용될 수 있다. 이 경우에서의 결정형 I형의 리바록사반은 평균 입도 D50이 50 μm 미만, 특히 1 μm 내지 10 μm 이고, D90 (90% 비율)이 100 μm 미만, 특히 20 μm 미만인 것이 바람직하다.
- [19] 본 발명에 있어서, 리바록사반은 천연 공급원으로부터 분리하거나, 천연 공급원으로부터 수득하여 화학적 개질에 의해 제조하거나, 통상의 기술자가 공지의 합성방법에 의해 용이하게 화학적으로 합성하여 제조할 수 있으며, 또는 상업적으로 제조되어 유통되는 상품을 구입하여 사용할 수도 있다.
- [20] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 리바록사반은 약학제제의 총 중량 대비 0.5

- 80 중량%, 보다 바람직하게 2 - 50 중량% 포함할 수 있고, 가장 바람직하게 2 - 25 중량%로 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. (단, 리바록사반 20mg 용량까지 포함한 범위임.)

- [21] 본 발명에 있어서, 용어 "비수성 친수화 결합 과립"이란 저융점 친수성 결합제를 함유하는 형태로, 저융점 친수성 결합제가 도포, 코팅 또는 접촉 등의 방법으로 약물과 물리적으로 결합한 것을 의미한다.
- [22] 상기 "비수성 친수화 결합 과립"에서 과립 대신에 펠렛, 분말 등이 포함될 수 있으며, 과립으로만 제한되지 않는다. 비수성 친수화 결합 과립에 있어서, 리바록사반과 저융점 친수성 결합제가 물리적으로 결합하기 위해서 당업계 공지된 다양한 방법을 이용할 수 있으나, 바람직하게 리바록사반을 저융점 친수성 결합제와 혼합, 과립화, 펠렛화 등의 방법을 이용할 수 있고, 이에 제한되지 않는다.
- [23] 비수성 친수화 결합 과립에 있어서, 상기 "비수성"이란 비수성 친수화 결합 과립에는 물(바람직하게, 물 포함 용매)은 실질적으로 포함되지 않음을 의미하고, 더욱 바람직하게 비수성 친수화 결합 과립의 제조 중 물을 실질적으로 사용하지 않는 것을 의미하며, 더더욱 바람직하게 물 포함 용매를 실질적으로 사용하지 않는 것을 의미한다. 또한, 본 용어에서, "실질적으로 포함하지 않는 것"이라 함은 비수성 친수화 결합 과립에서 과립의 총 중량 대비 물(바람직하게, 물 포함 용매)은 1 중량% 이하, 0.5 중량% 이하, 0.3 중량% 이하, 0.1 중량% 이하, 0.01 중량% 이하, 0.001 중량% 이하, 가장 바람직하게 0 중량%로 포함하는 것을 의미한다. 본 용어에서, "실질적으로 사용하지 않는 것"이라 함은 비수성 친수화 결합 과립 제조용 조성물의 총 중량 대비 물(바람직하게, 물 포함 용매)을 5중량% 이하, 4중량% 이하, 3 중량% 이하, 2 중량% 이하, 1 중량% 이하, 0.1 중량% 이하, 0.01 중량% 이하, 가장 바람직하게 0 중량%로 포함하는 것을 의미한다.
- [24] 상기 비수성 친수화 결합 과립을 제조하는데 있어, 비수성 친수화 결합 과립은 물(바람직하게, 물 포함 용매)은 실질적으로 포함하지 않도록 당업계 공지된 다양한 형태가 채용될 수 있고, 이를 위해 당업계 공지된 다양한 방법이 사용될 수 있다. 바람직하게, 비수성 친수화 결합 과립의 제조 중 물(바람직하게, 물 포함 용매)을 실질적으로 사용하지 않도록 당업계 공지된 다양한 방법이 사용될 수 있다. 가장 바람직하게, 비수성 친수화 결합 과립은 용융과립일 수 있다.
- [25] 상기 "용융과립"이란 물(바람직하게, 물 포함 용매) 없이 저융점 친수성 결합제의 용융물과 약물의 혼합물이 냉각되면서 형성된 것을 의미한다. 상기 저융점 친수성 결합제의 용융물은 약물과 저융점 친수성 결합제의 혼합 후 저융점 친수성 결합제의 용융에 의해 형성될 수 있으며, 약물과의 혼합 전에 저융점 친수성 결합제가 용융되어 형성된 것일 수도 있는바, 용융물 형성과 약물과의 혼합 공정 시기의 선후는 문제되지 않는다. 상기 저융점 친수성 결합제의 용융물을 형성하기 위해, 상기 저융점 친수성 결합제의 용융온도

이상으로 가열할 수 있으며, 다만 약물의 용융온도 이하로 가열한다. 약물의 용융온도 이상으로 가열하는 경우 약물의 변형이 문제될 수 있다.

- [26] 상기 저융점 친수성 결합제에서, 상기 "저융점"이란 물의 끓는점인 100°C를 기준으로 용융온도가 이보다 낮은 것을 말하며, 용융온도가 100°C 이하, 90°C 이하, 80°C 이하, 80°C 이하, 70°C 이하, 60°C 이하일 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니나, 40°C 이상일 수 있다. 용융온도가 물이 끓는점인 100°C를 초과하면 저융점 친수성 결합제에 함유되어 있는 수분 혹은 과립에 포함되는 있는 다른 첨가제(예를 들어, 일반적으로 부형제로서 많이 사용되는 유당수화물)의 수화물의 이탈로 인해 예기치 않은 물성의 변화를 초래하게 되며, 수화되는 증기에 대한 작업자의 추가적인 주의 혹은 안전관리가 필요하게 되는바, 이에 대한 설비나 제조시설에 대한 추가적인 노력이 요구된다.
- [27] 저융점 친수성 결합제에는 예를 들어, 폴리에틸렌글라이콜(평균 분자량 15,000 이하, 보다 바람직하게, 평균 분자량 1,500 내지 10,000), 폴록사머, 마크로콜 글리세라이드(예를 들어, 젤루시어®), 지방산글리콜(예를 들어, 글리세롤 베헤네이트, 글리세롤 모노스테아레이트) 및 이의 혼합물 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [28] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 저융점 친수성 결합제는 약학제제의 총 중량 대비 0.5 - 80 중량%, 보다 바람직하게 2 - 50 중량% 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. (단, 리바록사반 20mg 용량까지 포함한 범위임.)
- [29]
- [30] 본 발명에 따른 속방출성 약학제제는 비수성 친수화 결합 과립 및 상기 비수성 친수화 결합 과립을 코팅하는 코팅제를 포함한다.
- [31] 코팅을 통해, 복용 편의성 향상, 안정성 개선, 포장비용 감소, 기능성 개선 등의 장점을 가질 수 있으나, 코팅 공정의 특성상 의도치 않은 코팅 전 제제의 화학적·물리적 변화를 감수해야 한다는 단점이 있다. 이러한 코팅 공정의 문제로 인해, 본 발명의 경우에도 비수성 친수화 결합 과립의 코팅시 저융점 친수성 결합제의 분산성 변화, 저융점 친수성 결합제의 변성 등의 문제가 예상되었고, 결과적으로 리바록사반 생체이용을 개선이 불가능할 것이 염려되었다.
- [32] 그러나 본 발명에 따른 속방출성 약학제제는 코팅 전과 후에 동일 조건에서 약학제제의 용출율에 실질적으로 차이가 없는 우수한 효과가 있다.
- [33] 상기 용어, "코팅 전과 후에 동일 조건에서 약학제제의 용출율에 차이가 실질적으로 없는"이란 코팅 외에는 성분, 공정 등 모든 면에서 동일한 것을 대상으로 USP 2법(패들, 900ml, 37°C, 50rpm, 아세트이트완충액 pH4.0)에 따라 용출시험을 진행하여 동일 시간에 측정된 용출율이 코팅 전과 코팅 후에 차이가 거의 없는 것을 의미한다. 상기 용어, "차이가 실질적으로 없는 것"은 동일 조건 하에서 코팅 전과 후의 용출율을 하기 식에 따라 계산하였을 때, $\pm 15\%$ 이하, 바람직하게 $\pm 10\%$ 이하, 더욱 바람직하게 $\pm 8\%$ 이하의 값을 나타내는 것을 의미할 수 있다.

- [34] 계산식: '코팅 후 용출율' - '코팅 전 용출율'
- [35] 상기 식에 따라 계산하였을 때, '-' 값은 코팅 후 용출율이 저하된 것을 의미하고, '+' 값은 코팅 후 용출율이 상승된 것을 의미한다.
- [36] 아울러, 상기 식에 따라 계산하였을 때, '-' 값을 나타내는 경우에는, -10% 이하, -8% 이하, 바람직하게 -6% 이하인 것이 바람직하다.
- [37] 본 발명에 있어서, 코팅은 저융점 친수성 결합제의 용융온도 이하에서 실시한다. 상기 용어, "용융온도 이하"라 함은 용융온도를 기준으로 이와 같거나 이보다 낮은 온도로서, 바람직하게 용융온도를 기준으로 적어도 3°C 이상, 5°C 이상, 6°C 이상, 7°C 이상, 8°C 이상, 9°C 이상, 10°C 이상, 11°C 이상, 12°C 이상, 13°C 이상, 14°C 이상, 15°C 이상, 16°C 이상 낮은 온도에서 코팅할 수 있다.
- [38] 예를 들어, 저융점 친수성 결합제로서 폴록사머를 사용하는 경우, 폴록사머의 용융온도인 약 52 ~ 57°C를 기준으로, 이와 같거나 이보다 낮은 온도에서 코팅을 실시할 수 있으며, 바람직하게 상기 용융온도를 기준으로 적어도 3°C 이상 낮은 온도, 즉 49 ~ 57°C에서 코팅할 수 있다.
- [39] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 저융점 친수성 결합제로서 폴록사머를 사용하고 폴록사머의 용융온도인 약 52 ~ 57°C 이하에서 코팅한 실시예에서 초기 빠른 용출율을 보이고 코팅 전과 비교하여 용출율 면에서 차이가 없음을 확인할 수 있었다.
- [40] 본 발명에 있어서, 코팅제는 저융점 친수성 결합제의 용융온도 이하에서 코팅을 실시하는데 적합한 물질이어야 하며, 보다 구체적으로, 100°C 이하, 90°C 이하, 80°C 이하, 80°C 이하, 70°C 이하, 60°C 이하, 20°C 이상의 온도에서 코팅하는데 적합한 코팅제이어야 한다.
- [41] 아울러, 본 발명에 따른 약학제제의 속방출 효과를 방해하지 않는 코팅제로 제한된다. 예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리비닐알콜, 셀락, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 트리아세테이트, 트리에틸 시트레이트 또는 착색제/염료(예를 들어 이산화티탄, 산화철, 인디고틴 또는 적합한 착색 레이크(colour lake))를 첨가할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [42] 본 발명에 있어서, 코팅제는 바람직하게 약학제제의 총 중량 대비 1 - 10 중량%, 더욱 바람직하게 3 - 8 중량%를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. (단, 리바록사반 20mg 용량까지 포함한 범위임.)
- [43] 본 발명에 있어서, 약학제제를 코팅하기 위해서 예를 들어 팬 코팅기, 유동층 과립기 등의 기기를 이용할 수 있으며, 바람직하게는 팬 코팅기를 이용할 수 있다.
- [44]
- [45] 본 발명에 따른 약학제제에는, 상술한 성분 외에도, 계면활성제, 희석제, 붕해제, 흡착제, 윤활제 등 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.
- [46] 상기 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 문헌[Handbook of Pharmaceutical

Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington 6 edition 및 이전 판들]을 참조하며, 이들은 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다.

- [47] 본 발명에서 사용 가능한 계면활성제는 지방 알콜 술페이트의 나트륨염, 예를 들어 나트륨 라우릴 술페이트, 술포숙시네이트, 예를 들어 나트륨 디옥틸 술포숙시네이트, 다가 알콜의 부분적 지방산 에스테르, 예를 들어 글리세롤 모노스테아레이트, 소르비탄의 부분적 지방산 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노라우레이트, 폴리히드록시에틸렌소르비탄의 부분적 지방산 에스테르, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 모노라우레이트, 모노스테아레이트 또는 모노올레레이트, 폴리히드록시에틸렌 지방 알콜 에테르, 폴리히드록시에틸렌 지방산 에스테르, 에틸렌 옥시드-프로필렌 옥시드 블록 공중합체 (플루로닉(Pluronic)®) 또는 에톡실화 트리글리세리드 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 계면활성제로서 나트륨 라우릴 술페이트를 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명에 있어서, 계면활성제는 바람직하게 약학제제의 총 중량 대비 0.05 - 50 중량%, 더욱 바람직하게 0.1 - 20 중량%를 포함할 수 있으며, 가장 바람직하게 0.1 - 0.5 중량%를 포함할 수 있으며, 이에 제한되지 않는다. (단, 리바록사반 20mg 용량까지 포함한 범위임.) 본 발명에 따른 비수성 친수화 결합 과립에 리바록사반, 저융점 친수성 결합제 외에 상술한 계면활성제가 포함될 수 있으며, 더욱 바람직하게 상기 3가지 성분으로 이루어질 수도 있다.
- [48] 본 발명에서 사용 가능한 희석제로는 락토스(수화물 뿐만 아니라 무수물), 미결정셀룰로스(예를 들어, 아비셀 (Avicel)®), 만니톨, 솔비톨, 인산염 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 사용할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명에 있어서, 희석제는 바람직하게 약학제제의 총 중량 대비 5 - 90 중량%, 더욱 바람직하게 20 - 70 중량%를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. (단, 리바록사반 20mg 용량까지 포함한 범위임.)
- [49] 본 발명에서 사용가능한 붕해제로는 크로스카멜로스 나트륨, 카복시메틸셀룰로스 칼슘(Carboxymethylcellulose Calcium, CMC-Ca, 카복시메틸셀룰로스 나트륨(Carboxymethylcellulose Sodium, CMC-Na), 전분글리콘산 나트륨, 옥수수 전분, 밀 전분 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [50] 본 발명에서 사용가능한 흡착제로는, 실리카, 콜로이드상 실리카(예를 들어, 경질무수규산(에어로실(Aerosil 200))), 콜로이드상 이산화규소, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트, 칼슘실리케이트, 탈크 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 사용할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는, 콜로이드상 실리카 무수물(경질 무수규산), 콜로이드상 이산화규소 및 이의 혼합물을 사용할 수 있다. 본 발명에 있어서, 흡착제는 바람직하게 약학제제의 총 중량 대비 0.5 - 12 중량%, 더욱 바람직하게 0.5 - 6 중량%를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. (단, 리바록사반 20mg

용량까지 포함한 범위임.)

- [51] 본 발명에서 사용가능한 윤활제로는, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산, 스테아린산 칼슘, 스테아릴 푸마레이트 나트륨(Sodium Stearyl Fumarate, SSF), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 4000-8000, 탈크 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 사용할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는 스테아린산 마그네슘을 사용할 수 있다. 본 발명에 있어서, 윤활제는 바람직하게 약학제제의 총 중량 대비 0.5 - 3 중량%, 더욱 바람직하게 0.5 - 2 중량%를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. (단, 리바록사반 20mg 용량까지 포함한 범위임.)

[52]

- [53] 본 발명에 따른 약학제제는 경구투여 제형으로 제형화될 수 있으며, 예를 들어, 정제, 경질캡슐, 과립, 펠렛, 산제 등일 수 있으며, 바람직하게는 정제와 경질캡슐제일 수 있다. 가장 바람직하게, 경구 투여용 코팅정일 수 있다. 바람직하게, 정제로 제형화하기 위해서 과립화, 혼합, 충전 및 압축과 같은 종래의 혼합 방법을 이용할 수 있으며, 예를 들어 과립화 공정 또는/및 직접 타정 공정을 이용할 수 있다. 정제로 제형화되는 경우 리바록사반 함유 저융점 친수성 과립을 포함하는 코어 및 코팅제를 포함하는 쉼의 구조로 형성될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[54]

- [55] 본 발명에 따른 약학제제는 다음의 방법으로 제조될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [56] 리바록사반을 저융점 친수성 결합제와 혼합하고 과립화하여 리바록사반 함유 비수성 친수화 결합 과립을 제조하는 단계; 및

- [57] 상기 저융점 친수성 결합제의 용융온도 이하에서 상기 비수성 친수화 결합 과립을 코팅하는 단계를 포함.

발명의 효과

- [58] 본 발명은 리바록사반 함유 비수성 친수화 결합 과립을 포함하고 상기 과립은 코팅된, 속방출성 약학제제 및 이의 제조방법을 제공한다. 본 발명에 따르면, 리바록사반의 높은 생체이용율을 확보하는 동시에, 코팅된 약학제제로서의 우수성을 보유한 속방출성 약학제제 및 이의 제조방법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [59] 본 명세서에 첨부되는 다음의 도면들은 본 발명의 바람직한 실시예를 예시하는 것이며, 전술한 발명의 내용과 함께 본 발명의 기술사상을 더욱 이해시키는 역할을 하는 것이므로, 본 발명은 그러한 도면에 기재된 사항에만 한정되어 해석되어서는 아니 된다.

- [60] 도 1은 본 발명에 따른 일 비교예 1(자렐토 2.5mg 정제), 비교예2, 실시예1 및 실시예2 를 이용하여 평가한, pH 4.0 아세트이트완충액 에서의 용출 (37°C, 900

ml, 50 rpm) 비교 평가 결과이다.

- [61] 도 2는 본 발명에 따른 일 비교예3, 실시예3 및 실시예4 를 이용하여 평가한, pH 4.0 아세트이트완충액 에서의 용출 (37°C, 900 ml, 50 rpm) 비교 평가 결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [62] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[63]

- [64] 비교예 1: 자렐토® 2.5 mg

[65]

- [66] [표1]

성분	단위투여당 조성량(mg)		
	F1	F2	F3
리바록사반	2.5	2.5	2.5
폴록사머	6.3	2	2
나트륨 라우릴 황산염	0.2	0.1	0.1
미결정 셀룰로스	68	65.5	65.5
크로스포비돈	7	5	5
경질무수규산	1	5	5
스테아린산마그네슘	1	1	1
오파드라이		3.6	
오파드라이II	3.6		3.6
Total	89.6	84.7	84.7

[67]

- [68] 비교예 2: F1의 나정

- [69] 상기 표 1에 기재된 양에 따라, 마이크로화된 리바록사반, 폴록사머, 나트륨 라우릴 황산염, 미결정셀룰로오스(10mg)를 혼합한 후 60 ~ 80°C의 하이스피드믹서에서 10~30분간 과립을 제조하였다. 상온으로 식힌 후 나머지 부형제(오파드라이 II 제외)와 혼합한 후 타정하여 나정을 생산하였다.

[70]

- [71] 비교예 3: F2 또는 F3의 나정

- [72] 상기 표 1에 기재된 양에 따라, 마이크로화된 리바록사반, 폴록사머, 나트륨 라우릴 황산염, 미결정셀룰로오스(10mg)를 혼합한 후 60 ~ 80°C의

하이스피드믹서에서 10~30분간 과립을 제조하였다. 상온으로 식힌 후 나머지 부형제(오파드라이 또는 오파드라이 II 제외)와 혼합한 후 타정하여 나정을 생산하였다.

[73]

[74] 실시예 1: 비교예 2를 40 ~ 45°C에서 코팅한 코팅정

[75] 오파드라이 II(칼라콘)를 정제수에 2시간 동안 용해/분산시켜 제조한 코팅액으로 비교예 2에 따른 나정을 정제온도가 40 ~ 45°C인 조건 하에서 코팅하여 정제를 제조하였다.

[76]

[77] 실시예 2: 비교예 2를 60 ~ 65°C에서 코팅한 코팅정

[78] 오파드라이 II(칼라콘)를 정제수에 2시간 동안 용해/분산시켜 제조한 코팅액으로 비교예 2에 따른 나정을 정제온도가 60 ~ 65°C인 조건 하에서 코팅하여 정제를 제조하였다.

[79]

[80] 실시예 3: 비교예 3을 30 ~ 35°C에서 코팅한 코팅정

[81] 오파드라이(칼라콘)를 분산액(성분: 80% 에탄올)에 2시간 동안 용해/분산시켜 제조한 코팅액으로 비교예 3의 나정을 정제온도가 30 ~ 35°C인 조건 하에서 코팅하여 정제를 제조하였다.

[82]

[83] 실시예 4: 비교예 3을 60 ~ 65°C에서 코팅한 코팅정

[84] 오파드라이II(칼라콘)를 정제수에 2시간 동안 용해/분산시켜 제조한 코팅액으로 비교예 3의 나정을 정제온도가 60 ~ 65°C인 조건 하에서 코팅하여 정제를 제조하였다.

[85]

[86] 실험예 1: 비교예 1, 비교예 2, 실시예 1 및 실시예 2의 용출 평가

[87] 용출시험은 USP의 2법에 따라(패들, 900ml, 37°C, 50rpm, 아세트이트완충액 pH4.0) 용출을 진행하고, 각각의 용출 프로파일을 비교하여 표 2에 요약하였고, 전체적인 용출 프로파일을 도 1에 나타내었다

[88] [표2]

	비교예1	비교예2	실시예1	실시예2
5분	35.7	39.9	48.3	0.0
15분	68.2	74.7	69.3	29.0
30분	81.4	81.0	85.0	59.1
60분	86.6	91.4	91.5	75.2

[89] 실험예 2: 비교예 3, 실시예 3, 실시예 4의 용출 평가

[90] 용출시험은 USP의 2법에 따라(패들, 900ml, 37°C, 50rpm, 아세트이트완충액

pH4.0) 용출을 진행하고, 각각의 용출 프로파일을 비교하여 표 3에 요약하였고, 전체적인 용출 프로파일을 도 2에 나타내었다

[91] [표3]

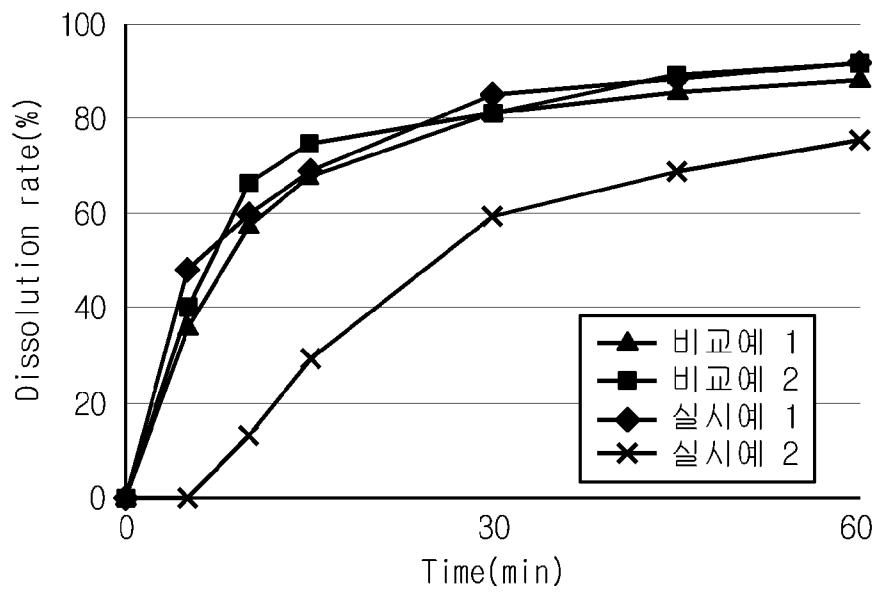
	비교예1	비교예3	실시예3	실시예4
5분	35.7	42.5	40.2	21.4
15분	68.2	64.2	68.5	45.3
30분	81.4	79.3	83.0	58.8
60분	86.6	91.6	95.6	68.9

[92] 표 2 및 표 3의 결과에 나타나는 바와 같이, 저융점 친수성 결합제가 첨가된 리바록사반의 약학적 제제에서 코팅온도에 따라 용출속도의 차이가 있음을 확인할 수 있었다. 정제온도가 60 ~ 65°C인 조건 하에서 코팅한 정제는 용출속도가 저하되어 초기 15분의 용출율이 약 20%이상 차이가 나는 것을 확인할 수 있었다.

청구범위

- [청구항 1] 리바록사반 함유 비수성 친수화 결합 과립을 포함하고 상기 과립은 코팅된, 속방출성 약학제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 비수성 친수화 결합 과립은 저융점 친수성 결합제가 리바록사반과 물리적으로 결합된 형태인 것을 특징으로 하는, 속방출성 약학제제.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 저융점 친수성 결합제는 폴리에틸렌글라이콜, 폴록사머, 마크로콜 글리세라이드, 지방산글리콜 및 이들의 2이상의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 속방출성 약학제제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 코팅은 저융점 친수성 결합제의 용융온도 기준으로 용융온도 이하에서 수행하는 것을 특징으로 하는, 속방출성 약학제제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 코팅을 위한 코팅제는 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리비닐알콜, 셀락, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 트리아세테이트, 트리에틸 시트레이트 또는 이들의 2이상의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 속방출성 약학제제.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 코팅 전과 코팅 후의 용출율에는 실질적으로 차이가 없는 것을 특징으로 하는, 속방출성 약학제제.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 속방출성 약학제제는 경구 투여용 코팅정인 것을 특징으로 하는, 속방출성 약학제제.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 리바록사반은 결정형 I형인 것을 특징으로 하는, 속방출성 약학제제.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 비수성 친수화 결합 과립은 용융과립인 것을 특징으로 하는, 속방출성 약학제제.
- [청구항 10] 리바록사반을 저융점 친수성 결합제와 혼합하고 과립화하여 리바록사반 함유 비수성 친수화 결합 과립을 제조하는 단계; 및
상기 저융점 친수성 결합제의 용융온도 이하에서 상기 비수성 친수화 결합 과립을 코팅하는 단계를 포함하는 속방출성 약학제제의 제조방법.

[도1]



[도2]

