

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> A61K 31/505 A61K 9/48	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2000년12월01일 10-0267525 2000년07월05일
(21) 출원번호 (22) 출원일자 (30) 우선권주장	10-1993-0005065 1993년03월30일 92-109053 1992년04월03일	(65) 공개번호 (43) 공개일자 일본(JP)
(73) 특허권자	니폰 가야꾸 가부시킴가이샤 다께다 가즈히코 일본국 도쿄도 지요다쿠 후지미 1쵸메 11반 2고	
(72) 발명자	아오끼 미노루 일본국 도오교오도 기다구 시모 3-29-16 나까다 미노루 일본국 사이다마켄 기다모도시 아즈마 5-90,1-207 오오다끼 히로시 일본국 사이다마켄 요노시 가미오찌아이 1090 후꾸이 노부하루 일본국 도오교오도 스키나미구 고오엔지기다 3-41-4 데라다 다까시 일본국 사이다마켄 고오노스시 히바리노 1-16-10	
(74) 대리인	김기중, 권동용, 최재철	

심사관 : 윤경애

(54) 시타라빈 옥포스페이트 경질 캡슐제

요약

본 발명은 경구투여에 적합한 항백혈병 의약으로 유용한 시타라빈 옥포스페이트의 경질 캡슐제에 관한 것이다.

(1) 시타라빈 옥포스페이트, (2) 붕해제로서 기능을 하는 고분자 화합물 및 (3) 알칼리를 함유하는 시타라빈 옥포스페이트 경질 캡슐제를 제공함으로써 붕해성과 안정성이 우수한 약제학적 제제를 제공할 수 있다.

시타라빈 옥포스페이트 경질 캡슐제는 임상용으로 사용할 수 있다.

명세서

[발명의 명칭]

시타라빈 옥포스페이트 경질 캡슐제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 경구용 항백혈병 의약으로 유용한 시타라빈 옥포스페이트(cytarabine ocfosfate)[(4-아미노-1-β-D-아라비노푸라노실-2(1H)-피리미딘-5'-)-(소듐 옥타데실 포스페이트)]의 경질 캡슐제에 관한 것이다.

시타라빈 옥포스페이트(이하 "COP"라 함)는 미합중국 특허 제4,812,560호와 제5,049,663호등에서 공지되어 있는 화합물이고, 아라비노푸라노실시토신-5'-포스페이트(Ara-CMP)의 캡슐제에 관해서는 미합중국 특허 제4,542,02호에 기재되어 있다. 약제학적 제제에 있어서는 감자 전분과 락토오스를 첨가하여 캡슐제로 제조한다.

종래 방법으로 COP에 전분과 락토오스를 가하여 캡슐제등의 경구용 제제를 제조하고자 할 경우에 있어서 전분과 락토오스를 COP에 상당히 다량으로 가하여야 하고, 치료에 필요한 투여량의 COP를 복용해야 할 경우에 있어서는 분산성이 불량하므로 인하여 제제의 크기가 너무 커지게 되어 결국 COP 제제를 경구 복용하기가 곤란해진다.

더욱이 캡슐제의 붕해(disintegration)를 만족스럽게 되게 하기 위하여 락토오스를 다량 첨가하여야 하기 때문에 COP의 안정성이 불량해지고, 더욱이 그 분해 생성물이 생기게 되어 COP 등의 함유량이 감소된다는 문제가 발생한다.

더욱이 COP는 pH4 이하의 산성 용액중에서는 용해하기가 극히 어려운 성질을 가지고 있다. 따라서 COP를 압축하여 정제로 하거나 단순히 캡슐로 한 것만으로는 산성 용액에서의 붕해가 극히 지연된다는 결점이 있다.

위(胃) 속에서의 생리화학적 pH를 고려하면 산성 용액중에서도 쉽사리 분해될 수 있는 약제학적 제제를 제공할 필요가 있다.

본 발명의 목적은 산성 용액중에서도 분해성에 나쁜 영향을 미치지 않고 COP의 안정성이 우수한 경질 캡슐제를 제공함에 있다.

본 발명자들은 COP에 여러가지 첨가제를 첨가하여 COP의 양호한 분해성과 안정성을 모두 달성할 수 있는 지에 대하여 철저한 연구를 수행한 결과, 분해제로 작용하는 고분자 화합물, 특히 저치환도의 히드록시프로필 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 전분, 알파화 전분 및 가교 결합한 폴리비닐피롤리돈중에서 선택된 고분자 화합물을 COP에 첨가하면 양호한 안정성과 우수한 분해성을 가진 COP 경질 캡슐제를 제조할 수 있음을 발견하였고, 또한 알칼리를 첨가하면 안정성이 더욱 향상됨을 발견하였다. 본 발명은 이와 같은 사실에 근거하여 완성된 것이다.

즉, 본 발명은 (1) 시타라빈 옥포스페이트와, (2) 분해제로 작용하는 고분자 화합물 및 (3) 알칼리를 함유하는 시타라빈 옥포스페이트 경질 캡슐제에 관한 것이다.

이하, 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다.

본 발명에서 분해제로 작용하는 고분자 화합물로서는 분해제로 작용하고 약제학적으로 허용되는 것이면 어떠한 고분자 화합물이라도 사용할 수 있다. 이러한 고분자 화합물로서는 화학적으로 개질된 전분, 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐피롤리돈등이 있다. 특수한 예에 속하는 것으로는 저치환도의 히드록시프로필 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 전분, 알파화 전분, 가교 결합한 폴리비닐피롤리돈, 가교 결합한 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 전분 등이 있다. 이들 고분자 화합물중에서 바람직한 것들은 저치환도의 히드록시프로필 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 전분, 알파화 전분 및 가교 결합한 폴리비닐피롤리돈이다. 더욱이 보다 바람직한 것들은 저치환도의 히드록시프로필 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 전분 및 알파화 전분이다.

본 발명에서 사용되는 고분자 화합물로 예시된 저치환도의 히드록시프로필 셀룰로오스는 히드록시프로필이 저치환도로 치환되어 있는 셀룰로오스인데 일본국의 약국방(藥局方:Pharmacopeia)(1986)에 기재된 히드록시 그룹의 프로필화율이 7~16%인 것이어도 좋다.

소듐 카르복시메틸 전분은 일본국의 약국방 외 의약품 성분규격(1986)에 기재된 수용성 전분형 고분자 화합물로서 카르복시메틸 치환도가 약 0.3~0.5인것이 바람직하다.

알파화 전분은  $\alpha$ 형으로 전환된 것으로서 일본국 약국방 외 의약품 성분규격(1986)에 기재된 전분이다.

가교 결합한 폴리비닐피롤리돈은 비닐피롤리돈의 가교 결합된 비수용성 고분자 화합물인데 예컨대 Kollidon CL(BASF사)이라는 명칭으로 시판되고 있다.

가교 결합한 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스는 부분 자기 가교 결합한 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스인데 그 예로서는 크로스카르멜로오스 소듐(croscarmellose sodium)이 있다.

히드록시프로필 전분은 전분의 히드록시프로필 에테르인데, 그 특이한 예로서는 일본국의 약국방 외 의약품 성분규격(1986)에 기재된 것이 있다.

분해제로서 기능을 하는 이들 고분자 화합물을 COP에 첨가할때는 일반적으로 COP 1중량부에 대하여 약 0.5~4중량부, 바람직하게는 1~3.5 중량부, 보다 바람직하게는 1.3~3.0중량부를 첨가한다. 분해제를 단독으로 사용하여도 좋고 두가지 이상을 조합하여 사용하여도 좋다.

본 발명에서 사용되는 알칼리에 관해서는 특히 제한은 없으나 의약품 첨가제로 사용할 수 있는 것이면 어떠한 알칼리이여도 좋다.

알칼리의 특수한 예로서는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산 수소 나트륨, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨 등이 있는데, 이들 알칼리를 단독으로 사용하여도 좋고 두가지 이상을 조합하여 사용하여도 좋다. 사용하기에 바람직한 것들은 탄산나트륨 또는 탄산 칼륨이다. 알칼리를 COP에 첨가할때는 일반적으로 COP 1 중량부에 대하여 약 0.002~0.3중량부, 바람직하게는 0.005~0.2중량부, 보다 바람직하게는 0.007~0.07중량부를 첨가한다.

각 성분들을 아래와 같은 비율로 하여 본 발명의 경질 캡슐속에 충전한다.

COP: 약 5~50 w/w%, 바람직하게는 10~47w/w%, 보다 바람직하게는 20~40w/w%,

분해제로서의 고분자 화합물: 10~80w/w%, 바람직하게는 15~75w/w%, 보다 바람직하게는 30~70w/w%,

알칼리: 0.1~8.0w/w%, 바람직하게는 0.2~4.0w/w%

나머지: 기타 첨가제로 약 0~84w/w, 바람직하게는 1~74w/w%.

본 발명의 경질 캡슐제를 제조하기 위해서는 기타 적당한 첨가제, 예를 들자면 부형제, 결합제 및 윤활제를 경질 캡슐제속에 충전하여도 좋다. 부형제의 예로서는 옥수수 전분, 감자 전분, 밀가루 등의 전분류와 락토오스, 만니톨, 글루코오스 등의 당류가 있다. COP에 대한 부형제의 첨가량은 COP 1중량부에 대하여 약 0.5~7중량부, 바람직하게는 1~5중량부이다.

결합제의 예로서는 히드록시프로필 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스 등의 수용성 셀룰로오스 에스테르 유도체와 폴리비닐피롤리돈, 알긴산 나트륨, 전분 호료, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체(Eudragit), 아라비아 고무 등이 있다.

결합제의 COP에 대한 첨가량은 COP 1 중량부에 대하여 약 0.005~0.2중량부, 바람직하게는 0.01~0.1중량부이다.

윤활제로서는 스테아르산, 스테아르산염(예:마그네슘 스테아레이트등), 탈크, 로이신, 카르나우바

오가스, 카카오 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 세탄올, 파라핀 등을 사용한다. 율활제의 COP에 대한 첨가량은 COP 1중량부에 대하여 약 0.005~0.10중량부, 바람직하게는 0.009~0.05중량부이다.

본 발명의 경질 캡슐제 제조에 사용되는 COP는 미합중국 특허 제4,812,560호와 제5,049,663호에 기재된 비흡습성의 안정한 결정이다. 각각의 성분을 캡슐에 충전하기 위해서는 각각의 성분을 습식 조립법(造粒法) 또는 건식 조립법으로 과립상으로 한 다음 캡슐속에 충전함으로써 본 발명의 경질 캡슐제를 얻는다.

습식 조립법은 COP와 각종 첨가제를 균일히 혼합하고 적당한 용매중에서 혼련한 다음 조립, 건조한 후 필요에 따라서 이 과립을 일반적으로 8 메쉬이하, 바람직하게는 20 메쉬 이하의 적당한 입자 크기로 분쇄하는 방법이다.

용매로서는 에센대 메탄올, 에탄올, 아세톤, 에틸 아세테이트, 디클로로에탄, 시클로헥산등을 사용하는데, 잔존 용매의 관점에서 취급시의 안전성을 고려하면 에탄올이 바람직하고, 보다 바람직한 것은 함수(含水) 에탄올이다.

건식 조립법은 COP와 각종 첨가제를 균일히 혼합하고, 혼합물을 압축, 성형하여 플레이트(flake) 형상 또는 펠릿(pellet) 형상으로 한 다음 압축 성형된 과립을 일반적으로 8 메쉬이하, 바람직하게는 20 메쉬 이하의 적당한 입자크기로 분쇄하는 방법이다.

이하, 본 발명을 실시예에 따라 구체적으로 설명한다.

#### [실시예 1]

COP 25부, 저치환도의 히드록시프로필 셀룰로오스(일본국의 **信越化學** 제의 L-HPC) 35부, 만니톨 55부, 감자 전분 68부, 히드록시프로필 셀룰로오스 2부 및 탄산나트륨 4부를 혼합한 다음, 이 혼합물을 60% 함수 에탄올과 혼련하여 조립(造粒)한다.

과립을 50℃에서 건조한 후 20 메쉬이하로 분쇄하고, 여기에 마그네슘 스테아레이트 1부를 가한 다음, 이 혼합물 190mg을 No. 3 경질 캡슐에 충전하여 본 발명의 경질 캡슐제를 얻는다.

#### [실시예 2]

COP 50 부, 저치환도의 히드록시프로필 셀룰로오스(일본국의 **信越化學** 제의 L-HPC) 80부, 만니톨 55부, 메틸셀룰로오스 2부 및 탄산 나트륨 2 부를 혼합하고, 이 혼합물을 70% 함수 에탄올과 혼련하여 조립한다. 과립을 60℃에서 건조한후 16메쉬이하로 분쇄하여 여기에 마그네슘 스테아레이트 1부를 혼합한 다음, 이 혼합물 190mg을 No. 3 경질 캡슐에 충전하여 본 발명의 경질 캡슐제를 얻는다.

#### [실시예 3]

COP 50부, 알파화 전분(일본국의 旭化成 사제의 PCS) 150부, 폴리비닐 피롤리돈 4부 및 탄산나트륨 2부를 혼합하고, 이 혼합물을 건식 조립기(Turbo Industry:Roller Compacter)에서 콤팩트 모듈딩하여 플레이크 형상의 과립을 얻은 다음, 이 과립을 20 메쉬 이하로 분쇄한다.

이 과립에 스테이리산 1부를 가하여 혼합한 다음, 이 혼합물 207mg을 No.3 경질 캡슐에 충전하여 본 발명의 경질 캡슐제를 얻는다.

#### [실시예 4]

COP 100부, 가교 결합한 폴리비닐피롤리돈(BASF사:Kollidon CL) 220부 및 탄산나트륨 3부를 혼합한 후, 이 혼합물을 건식 조립기(Turbo Industry:Roller Compacter)에서 콤팩트 모듈딩하여 플레이크 형상의 과립을 얻은 다음, 이 과립을 20 메쉬이하로 분쇄한다. 이 과립에 탈크 2부를 가하여 혼합한 다음, 이 혼합물 325mg 을 No.1 경질 캡슐에 충전하여 본 발명의 경질 캡슐제를 얻는다.

#### [실시예 5]

COP 100부, 저치환도의 히드록시프로필 셀룰로오스(일본국의 **信越化學** 제의 L-HPC) 165부, 탄산 나트륨 1부 및 히드록시프로필 셀룰로오스 3부를 혼합한 후, 이 혼합물을 70% 함수 에탄올과 혼련한 다음 조립한다. 과립을 60℃에서 건조한 후 16메쉬이하로 분쇄하여 여기에 마그네슘 스테아레이트 1부를 혼합한 다음, 이 혼합물 270mg을 No.2 경질 캡슐에 충전하여 본 발명의 경질 캡슐제를 얻는다.

#### [실시예 6]

COP 25부, 소듐 카르복시메틸 전분 35부, 만니톨 55부, 감자 전분 68부, 히드록시프로필 셀룰로오스 2부 및 탄산 나트륨 4부를 혼합한 후, 이 혼합물을 60% 함수 에탄올과 혼련한 다음 조립한다. 과립을 50℃에서 건조한 후 20메쉬 이하로 분쇄하여 여기에 마그네슘 스테아레이트 1부를 혼합한 다음, 이 혼합물 190mg을 No. 3 경질 캡슐에 충전하여 본 발명의 경질제를 얻는다.

다음에는 본 발명에 의한 경질 캡슐제의 붕해성과 안정성을 조사하였다.

#### [실험 1:붕해시험]

본 발명 경질 캡슐제 6개를 1군으로 하고, 붕해 시험장치를 사용하여 일본국의 약국방(1986)에 기재된 붕해 시험법에 따라 각 군에 대하여 붕해시간을 측정하였다.

제1액( 묽은 염산 24.0ml와 물을 염화나트륨 2.0g에 가하여 염화나트륨을 용해시키고 물을 가하여 전체 체적이 1000ml 되게 하여 제조한 액; pH는 약 1.2)을 시험용액으로 사용하여 용액 온도 37℃에서 측정을 하였다.

그 결과는 표 1에 나와 있다.

[표 1]

시 료	붕해 소요 시간 (평균)
실시에 1 의 경질 캡슐제	3 분 50 초 ~ 6 분 40 초 (5분 13초)
실시에 2 의 경질 캡슐제	4 분 20 초 ~ 6 분 40 초 (5 분 22 초)
실시에 3 의 경질 캡슐제	3 분 18 초 ~ 3 분 45 초 (3 분 25 초)
실시에 4 의 경질 캡슐제	3 분 35 초 ~ 4 분 20 초 (3 분 53 초)
실시에 5 의 경질 캡슐제	5 분 00 초 ~ 8 분 00 초 (6 분 15 초)
실시에 6 의 경질 캡슐제	3 분 05 초 ~ 3 분 57 초 (3 분 29 초)

본 발명의 경질 캡슐제 모두가 우수한 붕해성을 나타내고 있는데, 이로 부터 붕해시간은 10분이내임을 알 수 있다.

이 결과로 부터 위속에서의 생리학적인 pH에 있어서도, 예를 들자면 산성 영역에서도 양호한 붕해성을 가진 약제학적 제제를 제조할 수 있음을 알 수 있다.

#### [실험 2:안정성 시험]

본 발명에 의한 경질 캡슐제의 안정성에 대하여 가혹한 조건하에 장기간 보관하여 아래의 시험을 하였다.

##### 1. 가혹 조건

본 발명의 경질 캡슐제와 대조용의 캡슐제를 상대습도 73% 및 온도 65℃에서의 가혹 조건하에 30일동안 보관한 다음 시타라빈 옥스페이트의 함유량을 측정하였다.

즉, 함유량은 액체 크로마토그래피법에 의하여 시타라빈 옥스포세이트와 그 분해 생성물의 면적 백분율로부터 구하였다. 그 결과는 표 2에 나와 있다.

[표 2]

시 료	함유량 (%)
실시에 1 의 경질 캡슐제 1	100.0
실시에 2 의 경질 캡슐제 2	100.0
실시에 3 의 경질 캡슐제 3	100.0
실시에 5 의 경질 캡슐제 5	100.0
실시에 6 의 경질 캡슐제 6	100.0
대조용의 경질 캡슐제 *	87.5

#### \* 대조용의 경질 캡슐제의 조성 :

COP 10부, 경정질 셀룰로오스 50부, 마그네슘 스테아레이트 3부, 락토오스 100부 및 감자 전분 100부를 혼합한 혼합물 263mg을 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조함.

본 발명에 의한 경질 캡슐제중의 COP 함유량은 100%인 반면, 대조용 경질 캡슐제중의 COP 함유량은 87.5%로 크게 감소하였다.

##### 2. 장기간 보관

본 발명의 경질 캡슐제를 실온에서 42개월 동안 보관한 후 COP 함유량을 측정하였다. 본 발명의 경질 캡슐제에서는 함유량 감소가 전혀 없었다.

앞서나온 결과로 부터 명백히 알 수 있는 바와 같이 본 발명의 경질 캡슐제는 붕해제로 기능을 하는 고분자 화합물과 알칼리를 함유함으로 붕해성과 안정성이 우수한 약제학적 제제를 제공할 수 있다. 더욱이 본 발명에 의하여 제제당 COP 투여량을 크게 할 수 있으며 고투여량의 COP 제제를 임상에 적용할 수 있다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1

시타라빈 옥포스페이트 1중량부와, (2) 히드록실기의 프로필화율이 7%~16%인 히드록시프로필 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 전분, 알파화 전분 및 가교 결합 폴리비닐피롤리돈으로 된 군으로 부터 선택되는 붕해제로서 기능을 하고 고분자 화합물 0.5~4중량부, 및 (3) 알칼리 0.002~0.3중량부를 함유하는 시타라빈 옥포스페이트 경질 캡슐제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 붕해제로서 기능을 하는 고분자 화합물은 히드록실기의 프로필화율이 7%~16%인 히드록시프로필 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 전분 및 알파화 전분으로 된 군으로 부터 선택되는 것인 시타라빈 옥포스페이트 경질 캡슐제.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 붕해제로서 기능을 하는 고분자 화합물을 조성물 중량기준으로 10~80w/w%의 양으로 함유함을 특징으로 하는 시타라빈 옥포스페이트 경질 캡슐제.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 각 성분의 비율이 (1) 시타라빈 옥포스페이트 5~50w/w%, (2) 붕해제로서 기능을 하는 고분자 화합물 10~80w/w% 및 (3) 알칼리 0.1~8.0w/w%의 범위인 시타라빈 옥포스페이트 경질 캡슐제.

#### 청구항 5

조성물 중량에 대한 비율로서 (1) 시타라빈 옥포스페이트 5~50w/w%, (2) 히드록시기의 프로필화율이 7%~16%인 히드록시프로필 셀룰로오스 10~80w/w%, 및 (3) 탄산 나트륨 0.1~8.0w/w를 함유하는 시타라빈 옥포스페이트 경질 캡슐제.