



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 116 069** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **A 61 K 9/48//A 61 K 31/505,**  
**31/335**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 93004785/14, 02.04.1993  
(30) Приоритет: 03.04.1992 JP 04-109053  
(46) Дата публикации: 27.07.1998  
(56) Ссылки: US 5049663A (Takashi Terada и др.),  
17.09.91, С 07 Н 19/10. US 4542021A (  
Kenjiro Kodama и др.), 17.09.85, А 61 К  
31/71. RU 2018305С (Лилли Индастри з  
Лимитед), 10.09.86, А 61 К 9/48.  
(62) Первичная заявка, из которой выделена  
настоящая: 04-109053 03.04.92

(71) Заявитель:  
Ниппон Каяку Кабусики Кайся (JP)  
(72) Изобретатель: Минору Аоки (JP),  
Хироси Охтаки (JP), Минору Накада  
(JP), Нобухару Фукуи (JP), Такаси Терада (JP)  
(73) Патентообладатель:  
Ниппон Каяку Кабусики Кайся (JP)

(54) ТВЕРДЫЕ КАПСУЛЫ ОКФОСФАТА ЦИТАРАБИНА

(57) Реферат:  
Твердые капсулы окфосфата цитарабина  
предназначены для перорального  
применения антилейкемических агентов. Они  
содержат активное вещество, разрыхлитель и  
щелочной агент. В качестве разрыхлителя  
они содержат низкозамещенную  
гидроксипропилцеллюлозу, натрий  
карбоксиметилкрахмал, частично  
клейстеризованный крахмал,  
поперечносшитый поливинилпирролидон в

количестве 0,5 - 4 мас. ч. на 1 мас.ч.  
активного вещества. Щелочной агент они  
содержат в количестве 0,002 - 0,3 мас. ч. на  
1 мас. ч. активного вещества. Активное  
вещество может содержаться в капсулах в  
количестве 5 - 50 мас.% от массы других  
компонентов. Капсулы обеспечивают высокую  
стабильность окфосфата цитарабина и  
хорошую распадаемость в кислых растворах.  
2 с. и 5 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2 1 1 6 0 6 9 C 1

RU 2 1 1 6 0 6 9 C 1



(19) **RU**<sup>(11)</sup> **2 116 069**<sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **A 61 K 9/48//A 61 K 31/505,**  
**31/335**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 93004785/14, 02.04.1993

(30) Priority: 03.04.1992 JP 04-109053

(46) Date of publication: 27.07.1998

(62) Earlier application: 04-109053 03.04.92

(71) Applicant:

Nippon Kajaku Kabusiki Kajsja (JP)

(72) Inventor:

Minoru Aoki (JP),  
Khiroshi Okhtaki (JP), Minoru Nakada  
(JP), Nobukharu Fukui (JP), Takasi Terada (JP)

(73) Proprietor:

Nippon Kajaku Kabusiki Kajsja (JP)

(54) **CYTARABINE OCPHOSPHATE SOLID CAPSULE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, oncology, pharmacy.  
SUBSTANCE: capsules have an active substance, loosening agent and alkaline agent. Capsules have low-substituted hydroxypropylcellulose, carboxymethylstarch sodium, partially sized starch, cross-linked polyvinylpyrrolidone as a loosening agent at amount 0.5-4 wt.-% per 1 wt.-% an active component. Alkaline agent is taken at amount

0.002-0.3 mas. p. per 1 mas. p. an active component. An active component can be as a part of capsule taken at amount 5-50 wt.-% of other component mass. Capsules ensure the high stability of cytarabine ocp phosphate and its good degradability in acid solutions. The proposed capsules can be used for oral administration as antileukimec agents. EFFECT: improved quality and effectiveness of capsules. 7 cl, 2 tbl

RU 2 1 1 6 0 6 9 C 1

RU 2 1 1 6 0 6 9 C 1

Изобретение касается получения и применения твердых капсул оксфосфата цитарабина

(4-амино-1-бета-D-арабинофуранозил-2 (1H)-пиримидинон-5<sup>1</sup>-(октадецилфосфата натрия), которые могут перорально применяться в качестве антилейкемических агентов.

Оксфосфат цитарабина (далее ОФЦ) известен из патентов США N 4812560 и 5049663 и других. Капсулы арабинофуранозилцитозин-5<sup>1</sup>-фосфата (Ара-ЦФ) описаны в патенте США N 4542021. Для приготовления фармацевтических препаратов в виде капсул к активному началу прибавляют картофельный крахмал и лактозу.

При попытках приготовления препаратов ОФЦ, пригодных к пероральному применению, таких как капсулы и подобные, осуществляемых традиционным путем добавления крахмала и лактозы, последние должны быть добавлены в значительных количествах. Кроме того, при обеспечении необходимой разовой дозы ОФЦ увеличение размеров лекарственной формы приводит к снижению диспергируемости лекарства и приготовить препарат для перорального применения можно с трудом. Для удовлетворительной распадаемости капсул крахмал и лактоза должны быть добавлены в таких больших количествах, что стабильность ОФЦ ухудшается и образуются продукты его разложения. В этом случае приходится сталкиваться с необходимостью снижения содержания ОФЦ и с другими подобными проблемами. Кроме того, ОФЦ совершенно недостаточно растворим в кислых растворах со значением pH ниже 4. Таблетирование ОФЦ прессованием или простое его инкапсулирование приводят к неблагоприятным результатам, выражающимся в резком замедлении распадаемости лекарственных форм в кислой среде. Принимая в расчет физиологически нормальное значение pH в желудке, желательно приготовить фармацевтические препараты ОФЦ, способные легко распадаться даже в кислых условиях.

Задача изобретения состоит в том, чтобы получить твердые капсулы, обеспечивающие высокую стабильность ОФЦ и не снижающие способности распадаться даже в кислых растворах.

Были проведены обширные исследования, чтобы выяснить, могут ли хорошая распадаемость препаратов и стабильность ОФЦ быть достигнуты в результате использования различных добавок к ОФЦ. В итоге найдено, что, когда высокомолекулярные вещества, которые действуют как разрыхлители, в особенности высокомолекулярные вещества, выбранные из группы таких соединений, как низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, натрий карбоксиметилкрахмал, частично клейстеризованный крахмал и поперечносшитый поливинилпирролидон, добавляют в ОФЦ, могут быть получены твердые капсулы, имеющие прекрасную распадаемость и обеспечивающие хорошую стабильность ОФЦ. Также было найдено, что добавление щелочного агента еще более повышает стабильность ОФЦ.

Таким образом, изобретение касается твердых капсул оксфосфата цитарабина,

включающих оксфосфат цитарабина; высокомолекулярное вещество, которое действует как разрыхлитель; щелочной агент.

В дальнейшем изобретение описывается более детально. Как высокомолекулярные вещества, действующие в границах изобретения как разрыхлители, целый ряд высокомолекулярных веществ может быть использован, лишь бы они действовали как разрыхлители и были фармацевтически приемлемы. Такими высокомолекулярными веществами являются химически модифицированный крахмал, производные целлюлозы, производные поливинилпирролидона и т.п. Их характерными представителями могут служить низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, натрий карбоксиметилкрахмал, частично клейстеризованный крахмал, поперечносшитый поливинилпирролидон, поперечносшитая натрий карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал и т.п. Среди этих высокомолекулярных веществ преимущества имеют низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, натрий карбоксиметилкрахмал, частично клейстеризованный крахмал и поперечносшитый поливинилпирролидон. Наиболее предпочтительны низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, натрий карбоксиметилкрахмал и частично клейстеризованный крахмал.

Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, представляемая как высокомолекулярное вещество, используемое в границах изобретения, является целлюлозой, замещенной гидроксипропильными радикалами в низкой степени, и может быть одной из описанных в японской Фармакопее (1986), которые имеют степень пропилирования гидроксильных групп в пределах 7 - 16%. Натрий карбоксиметилкрахмал - водорастворимый крахмал, который может быть одним из описанных в Стандартах для ингредиентов лекарств, не включенных в Фармакопею Японии (1986), и имеет предпочтительную степень карбоксиметильного замещения приблизительно 0,3 - 0,5.

Частично клейстеризованный крахмал - крахмал, который превращен в альфа-форму и описан в Стандартах для ингредиентов лекарств, не включенных в Фармакопею Японии (1986).

Поперечносшитый поливинилпирролидон относится к поперечносшитым водонерастворимым высокомолекулярным производным винилпирролидона и коммерчески доступен под названием Коллидон CL.

Поперечносшитая натрий карбоксиметилцеллюлоза относится к натрий карбоксиметилцеллюлозам, у которых часть сшивающих с естественным образованосшитыми и представлены, например, натрий кроскармелозой.

Гидроксипропилкрахмал относится к гидроксипропильным эфирам крахмала и является одним из типичных представителей, описанных в Стандартах для ингредиентов лекарств, не включенных в Фармакопею Японии (1986).

Эти высокомолекулярные вещества,

которые функционируют как разрыхлители, добавляют к ОФЦ в основном в количестве, приблизительно равном 0,5 - 4 мас. ч. , предпочтительно 1 - 3,5 мас.ч., наиболее предпочтительно 1,3 - 3,0 мас. ч. на 1 мас.ч. ОФЦ. Может быть использован один разрыхлитель или комбинация двух и более разрыхлителей.

Круг щелочных агентов, используемых в границах изобретения, не имеет особых ограничений и любые щелочные агенты, пригодные для медийного использования, могут быть взяты. К типичным представителям этих щелочных агентов относятся карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия и подобные. Эти щелочные агенты могут быть использованы по отдельности или в комбинации из двух и более веществ. В основном предпочитают использовать карбонат натрия или карбонат калия. Щелочные агенты добавляют к ОФЦ в основном в количестве, приблизительно равном 0,002 - 0,3 мас.ч., предпочтительно 0,005 - 0,2 мас.ч., наиболее предпочтительно 0,007 - 0,07 мас.ч. на 1 мас.ч. ОФЦ.

Необходимые компоненты помещают в твердые капсулы по изобретению в следующих пропорциях:

- приблизительно 5 - 50 мас.%, предпочтительно 10 - 47 мас.%, более предпочтительно 20 - 40 мас.% ОФЦ;

- 10 - 80 мас.%, предпочтительно 15 - 75 мас.%, наиболее предпочтительно 30 - 70 мас.% высокомолекулярного вещества, действующего как разрыхлитель;

- 0,1 - 8,0 мас.%, предпочтительно 0,2 - 4,0 мас.% щелочного агента.

Остальное составляют другие добавки, и они включаются в количествах, приблизительно равных 0 - 84 мас.%, предпочтительно 1 - 74 мас.%.

При получении твердых капсул по изобретению другие желаемые добавки, например связующие, склеивающие и скользящие, могут быть также помещены в капсулу. Примерами связующих служат крахмал, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, пшеничная мука и т.п., сахара, такие как лактоза, маннит, глюкоза и т.п. Связующие могут быть добавлены к ОФЦ в количестве, приблизительно равном 0,5 - 7 мас.ч., предпочтительно 1 - 5 мас.ч. на 1 мас. ч. ОФЦ.

Примерами склеивающих добавок служат водорастворимые эфиры производных целлюлозы, такие, как гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза и т.п.; поливинилпирролидон, альгинат натрия, крахмальный клей, сополимеры, аминоалкилметакрилата (эудрагит), гуммиарабик и т.п. Склеивающие могут быть добавлены в ОФЦ в количестве, приблизительно равном 0,005 - 0,2 мас.ч., предпочтительно 0,01 - 0,1 мас.ч. на 1 мас.ч. ОФЦ.

В качестве смазывающих используют стеариновую кислоту и стеариты, такие как стеарат магния и т.п.; тальк, лейцин, воск, масло, какао, полиэтиленгликоль, метанол, парафин и т. п. Скользящие могут быть добавлены и ОФЦ в количестве, приблизительно равном 0,005 - 0,10 мас.ч., предпочтительно 0,009 - 0,05 мас.ч. на 1 мас.ч. ОФЦ.

ОФЦ, используемый для приготовления препарата в твердых капсулах по изобретению, представляет собой негигроскопичные и стабильные кристаллы, описанные в патентах США N 4812560 и 5049663. Для помещения соответствующих компонентов в капсулы компоненты чаще всего гранулируют методом мокрой или сухой грануляции.

Мокрая грануляция является методом, включающим равномерное смешивание ОФЦ с добавками, превращение порошка в пастообразное состояние с помощью подходящего растворителя, гранулирование, высушивание и размол гранул. Если необходимо, то размол осуществляют до желаемого размера частиц, в основном до размера частиц менее 8 меш, предпочтительно до размера частиц менее 20 меш. Как растворитель могут быть использованы например, этанол, метанол, ацетон, этилацетат, дихлорэтан, циклогексан и т.п. Этанол является желательным растворителем, а водный этанол - наиболее желательным, принимая во внимание наличие остаточных количеств растворителя и безопасность обращения с растворителями.

Сухая грануляция является методом, который включает равномерное смешивание ОФЦ с добавками, прессование порошка до получения частиц в чешуеобразной или шарообразной форме и размалывание гранул до желаемого размера частиц, в основном до размера частиц менее 8 меш, предпочтительно до размера частиц менее 20 меш.

Пример 1. Смешивают 25 ч. ОФЦ, 35 ч. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-НРС-Шин-Этсу Кагаку), 55 ч. маннита, 68 ч. картофельного крахмала, 2 ч. гидроксипропилцеллюлозы и 4 ч. карбоната натрия. Смесь превращают в пасту с помощью 60%-ного этанола и гранулируют. Гранулы высушивают при температуре 50°C. После высушивания гранулы размалывают до размера частиц менее 20 меш и добавляют 1 ч. стеарата магния. Затем по 190 мг смеси помещают в капсулы N 3 и получают твердые капсулы по изобретению.

Пример 2. Смешивают 50 ч. ОФЦ, 80 ч. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-НРС), 55 ч. маннита, 2 ч. метилцеллюлозы и 2 ч. карбоната натрия. Смесь превращают в пасту с 70%-ным этанолом и гранулируют. Гранулы высушивают при температуре 60°. После высушивания гранулы размалывают до размера частиц менее 16 меш и добавляют 1 ч. стеарата магния. Затем по 190 мг смеси помещают в твердые капсулы N 3 и получают капсулы по изобретению.

Пример 3. Смешивают 50 ч. ОФЦ, 150 ч. частично клейстеризованного крахмала (РС, Асахи Кемикал), 4 ч. поливинилпирролидона и 2 ч. карбоната натрия. Смесь прессуют до получения чешуеобразных частиц, используя аппарат для сухого гранулирования (Turbo Industry: Roller Compacter), а затем размалывают до размера частиц менее 20 меш. Добавляют 1 ч. стеариновой кислоты, по 207 мг смеси помещают в твердые капсулы N 3 и получают твердые капсулы по изобретению.

Пример 4. Смешивают 100 ч. ОФЦ, 220 ч. поперечносшитого поливинилпирролидона (Коллидон CL) и 3 ч. карбоната натрия. Смесь

прессуют до получения чешуеобразных частиц, используя аппарат для сухой грануляции (Turbo Industry: Roller Compacter), с последующим размалыванием до размера частиц менее 20 меш. Добавляют 2 ч. талька и по 325 мг смеси помещают в твердые капсулы N 1, получая твердые капсулы по изобретению.

Пример 5. Смешивают 100 ч. ОФЦ, 165 ч. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-НРС, Шин-Этсу Кагаку), 1 ч. карбоната натрия и 3 ч. гидроксипропилцеллюлозы. Смесь превращают в пасту с помощью 70%-ного этанола и гранулируют. Гранулы высушивают при температуре 60°C. После высушивания гранулы размалывают до размера частиц менее 16 меш и добавляют 1 ч. стеарата магния. Затем по 270 мг смеси помещают в твердые капсулы N 2, получая капсулы по изобретению.

Пример 6. Смешивают 25 ч. ОФЦ, 35 ч. натрий карбоксиметилкрахмала, 55 ч. маннита, 68 ч. картофельного крахмала, 2 ч. гидроксипропилцеллюлозы и 4 ч. карбоната натрия. Смесь превращают в пасту с помощью 60%-ного этанола и гранулируют. Гранулы высушивают при температуре 50°C. После высушивания гранулы размалывают до размера частиц менее 20 меш и добавляют 1 ч. стеарата магния. Затем по 190 мг смеси помещают в твердые капсулы N 3, получая твердые капсулы по изобретению.

Дополнительно были изучены распадаемость и стабильность твердых капсул, полученных по изобретению.

Эксперимент 1. Изучение распадаемости капсул.

Был определен временной интервал, в течение которого распадаются 6 предложенных твердых капсул из каждой исследуемой группы. Для оценки распадаемости использовали модифицированный метод определения распадаемости, описанный в Фармакопее Японии (1986), используя соответствующее устройство. Жидкость, приготовленная добавлением 24,0 мл разбавленной соляной кислоты и воды и 2,0 г хлорида натрия до его растворения с последующим добавлением воды до объема 1000 мл, имеющая рН около 1,2, была использована как эталонный раствор, и измерение было выполнено при температуре раствора 37°C. Результаты показаны в табл. 1.

Все твердые капсулы по изобретению показали прекрасную распадаемость, указывающую, что время, требующееся для распадаемости капсул, составляет примерно 10 мин. Результаты показывают, что могут быть получены качественные фармацевтические препараты, имеющие хорошую распадаемость при величине физиологического значения рН в желудке, т.е. даже в кислых условиях.

Эксперимент 2. Изучение стабильности

Для оценки стабильности твердых капсул по изобретению были выполнены следующие исследования, осуществляемые в жестких условиях и в условиях длительного хранения.

1. Жесткие условия

Твердые капсулы по изобретению и капсулы, приготовленные известным образом (контроль), хранились в течение 30 дней при температуре 65°C и относительной влажности 73%. После этого определялось содержание

оксфосфата цитарабина и продуктов его разложения методом жидкостной хроматографии. Результаты показаны в табл. 2.

Примечание к табл. 2. состав твердых капсул, служащих контролем: смешивали 10 ч. ОФЦ, 50 ч. кристаллической целлюлозы, 3 ч. стеарата магния, 100 ч. лактозы и 100 ч. картофельного крахмала и в каждую капсулу помещали по 263 мг смеси.

Содержание ОФЦ в твердых капсулах по изобретению остается на уровне 100%. С другой стороны, в твердых капсулах, приготовленных известным образом, содержание ОФЦ заметно снижается - до 87,5%.

2. Длительное хранение

После хранения твердых капсул по изобретению при комнатной температуре в течение 42 мес. определялось содержание ОФЦ. Не было отмечено снижения содержания ОФЦ ни в одной капсуле.

Как можно заметить из полученных результатов, твердые капсулы согласно изобретению позволяют получить фармацевтические препараты, имеющие прекрасную распадаемость и стабильность за счет включения высокомолекулярных веществ, действующих как разрыхлители, и щелочных агентов. Кроме того, в соответствии с изобретением в фармацевтическом препарате может быть обеспечено высокое содержание ОФЦ. Повышенное содержание ОФЦ в лекарственных препаратах важно при их клиническом применении.

#### Формула изобретения:

1. Твердая капсула оксфосфата цитарабина, содержащая оксфосфат цитарабина, высокомолекулярное вещество, функционирующее как разрыхлитель, и щелочной агент.

2. Капсула по п.1, содержащая в качестве высокомолекулярного вещества, функционирующего как разрыхлитель, вещество, выбираемое из группы соединений: низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, натрий карбоксиметилкрахмал, частично клейстеризованный крахмал и поперечносшитый поливинилпирролидон.

3. Капсула по п.1, содержащая высокомолекулярное вещество, функционирующее как разрыхлитель, в количестве 0,5 - 4,0 мас.ч. на 1 мас.ч. оксфосфата цитарабина.

4. Капсула по п.1, содержащая щелочной агент в количестве 0,002 - 0,3 мас.ч. на 1 мас.ч. оксфосфата цитарабина.

5. Капсула по п.1, содержащая высокомолекулярное вещество, функционирующее как разрыхлитель, в количестве 10 - 80 мас.% от общей массы содержащихся в капсуле компонентов.

6. Капсула по п.1 или 2, содержащая оксфосфат цитарабина, высокомолекулярное вещество, функционирующее как разрыхлитель, и щелочной агент при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Оксфосфат цитарабина - 5 - 50

Высокомолекулярное вещество, функционирующее как разрыхлитель - 10 - 80

Щелочной агент - 1,0 - 8,0

7. Капсула, содержащая оксфосфат цитарабина, низкозамещенную

гидроксипропилцеллюлозу и карбонат натрия  
при следующем соотношении компонентов,  
мас. %:  
Окофосфат цитарабина - 5 - 50

Низкозамещенная  
гидроксипропилцеллюлоза - 10 - 80  
Карбонат натрия - 0,1 - 8,0у

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-6-

RU 2116069 C1

RU 2116069 C1

Таблица 1

Исследуемый образец	Время, необходимое для распадаения (среднее)
Твердые капсулы по примеру 1	от 3 мин 50 с до 6 мин 40 с (5 мин 13 с)
Твердые капсулы по примеру 2	от 4 мин 20 с до 6 мин 40 с (5 мин 22 с)
Твердые капсулы по примеру 3	от 3 мин 18 с до 3 мин 45 с (5 мин 22 с)
Твердые капсулы по примеру 4	от 2 мин 35 с до 4 мин 20 с (3 мин 43 с)
Твердые капсулы по примеру 5	от 5 мин 00 с до 8 мин 00 с (6 мин 15 с)
Твердые капсулы по примеру 6	от 3 мин 05 с до 3 мин 57 с (3 мин 29 с)

Таблица 2

Исследуемый образец	Содержание (%)
Твердые капсулы по примеру 1	100,0
Твердые капсулы по примеру 2	100,0
Твердые капсулы по примеру 3	100,0
Твердые капсулы по примеру 5	100,0
Твердые капсулы по примеру 6	100,0
Твердые капсулы (контроль)	87,5

RU 2116069 C1

RU 2116069 C1