(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월02일
(11) 등록번호 10-2185475
(24) 등록일자 2020년11월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/48 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/4858 (2013.01)
A61K 31/4745 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0073344
(22) 출원일자 2019년06월20일
심사청구일자 2019년06월20일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020160107329 A*
Keisuke Yoshino, et al. Biochimica et Biophysica Acta, 2012, no.1818, pp.2901-2907
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
대화제약 주식회사
강원도 횡성군 횡성읍 한우로 495
(72) 발명자
장준희
서울특별시 양천구 목동동로 339, 2908호
이인현
광주광역시 북구 서강로54번길 50, 205동 501호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
오국진

전체 청구항 수 : 총 14 항 심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 **이리노테칸 자유 염기를 포함하는 경구투여용 약학 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 이리노테칸 자유 염기를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 이리노테칸의 효과적인 경구투여를 가능하게 하여, 종래 주사투여에 비해 이리노테칸의 복용편의성을 높일 수 있으며, 높은 생체내 흡수율을 제공할 수 있다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/4866 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자
손민희
경기도 성남시 분당구 동판교로 226, 408동 303호

박혜진
경기도 광주시 고불로 87, 108동 1201호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	HO16C0002
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	첨단의료복합단지 기반기술구축
연구과제명	가용화 기술을 이용한 경구용 도세탁셀 제형 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	대화제약 주식회사
연구기간	2017.04.30 ~ 2019.06.30

명 세 서

청구범위

청구항 1

이리노테칸 자유 염기 0.1 내지 10 중량%;

폴리옥실글리세라이드 5 내지 80 중량%;

폴리에틸렌글리콜 5 내지 80 중량%;

아실 글리세롤 5 내지 80 중량%; 및

솔비탄 지방산 에스테르 5 내지 25 중량%

로 구성된 경구투여용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

이리노테칸 자유 염기 0.1 내지 10 중량%;

폴리옥실글리세라이드 30 내지 70 중량%;

폴리에틸렌글리콜 15 내지 40 중량%;

아실 글리세롤 5 내지 20 중량%; 및

솔비탄 지방산 에스테르 5 내지 20 중량%

로 구성된 경구투여용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 폴리옥실글리세라이드가 카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드, 라우로일 폴리옥실글리세라이드, 리놀레오일 폴리옥실글리세라이드, 올레오일 폴리옥실글리세라이드 및 스테아로일 폴리옥실글리세라이드로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 폴리옥실글리세라이드가 카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 폴리에틸렌글리콜이 폴리에틸렌글리콜 300, 폴리에틸렌글리콜 400, 폴리에틸렌글리콜 600 및 폴리에틸렌글리콜 900으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 아실 글리세롤이 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 올레이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 및 이들을 포함하는 복합체로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 아실 글리세롤이 30 내지 65 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 15 내지 50 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 2 내지 20 중량%의 트리올레일 글리세롤 함량을 갖는 올레일 글리세롤 복합체인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 솔비탄 지방산 에스테르가 솔비탄 모노스테아레이트, 솔비탄 디이소스테아레이트, 솔비탄 세스퀴스테아레이트, 솔비탄 세스퀴이소스테아레이트, 솔비탄 트리스테아레이트, 솔비탄 트리이소스테아레이트, 솔비탄 모노올리에이트, 솔비탄 디올리에이트, 솔비탄 세스퀴올리에이트, 솔비탄 트리올리에이트, 솔비탄 모노라우레이트 및 솔비탄 모노팔미테이트로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 솔비탄 지방산 에스테르가 솔비탄 모노올리에이트인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,

이리노테칸 자유 염기 0.1 내지 10 중량%;

카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드 5 내지 80 중량%;

폴리에틸렌글리콜 5 내지 80 중량%;

올레일 글리세롤 복합체 5 내지 80 중량%; 및

솔비탄 모노올리에이트 5 내지 25 중량%

로 구성된 경구투여용 약학 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,

이리노테칸 자유 염기 0.1 내지 10 중량%;

카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드 30 내지 70 중량%;

폴리에틸렌글리콜 15 내지 40 중량%;

올레일 글리세롤 복합체 5 내지 20 중량%; 및

솔비탄 모노올리에이트 5 내지 20 중량%

로 구성된 경구투여용 약학 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

이리노테칸 자유 염기 1.45 중량%;

카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드 58.08 중량%;

폴리에틸렌글리콜 300 21.69 중량%;

올레일 글리세롤 복합체 9.68 중량%; 및

솔비탄 모노올리에이트 9.10 중량%

로 구성된 경구투여용 약학 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서,

이리노테칸 자유 염기 1.43 중량%;

카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드 34.36 중량%;

폴리에틸렌글리콜 400 38.48 중량%;

올레일 글리세롤 복합체 16.18 중량%; 및

솔비탄 모노올리에이트 9.55 중량%

로 구성된 경구투여용 약학 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 경구투여용 약학 조성물을 캡슐에 충진하여 얻어진 캡슐제 형태의 경구투여용 약학 조성물.

발명의 설명

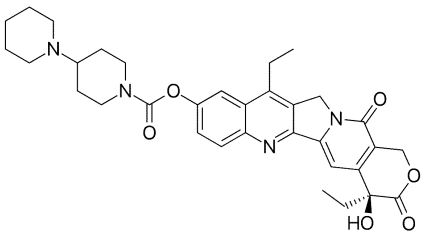
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 이리노테칸 자유 염기를 포함하는 경구투여용 약학 조성물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 이리노테칸 자유 염기를 활성성분으로 포함하고, 폴리옥실글리세라이드, 폴리에틸렌글리콜, 아실 글리세롤 및 솔비탄 지방산 에스테르를 특정 함량으로 함유하는 경구투여용 약학 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 이리노테칸(irinotecan)은 캄토테신(camptothecin)으로부터 합성될 수 있으며, 주로 전이성 결장암 또는 직장암에 적용되는 항암화학요법제이다. 이리노테칸의 화학명은 (S)-4,11-디에틸-3,4,12,14-테트라하이드로-4-히드록시-3,14-디옥소1H-피라노[3',4':6,7]-인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일-[1,4'비피페리딘]-1'-카르복실레이트이며, 하기 화학식 1의 구조를 가진다.

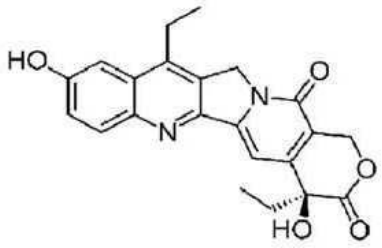
[0003] <화학식 1>



[0004]

[0005] 이리노테칸은 토포아이소머레이즈 I 억제제로 DNA의 복사, 유전자 재조합 및 전사에서 역할을 하는 토포아이소머레이즈의 작용을 억제하며, 전이성 직장암 또는 결장암의 암치료 등에 사용된다. 이리노테칸은 폭넓은 각양각색의 실험용 종양 모델에 대해 우수한 항종양 활성을 나타내었으며, 구체적으로는 폐암, 췌장암, 비호지킨 림프종, 자궁 경부암, 두경부암, 뇌종양, 난소암 등에 대해 연구되고 있다(WO 2001/30351). 이리노테칸은 전구물질(prodrug)로서 간에서의 카르복실에스테라제에 의해 활성 대사물질인 SN-38로 대사된다. SN-38은 이리노테칸의 100 배 내지 1000 배 이상의 효능을 가진다. 이리노테칸 및 이의 활성 대사물 SN-38은 토포아이소머레이즈 I-DNA 복합체에 결합하여 DNA가 풀리는 것을 방지한다. SN-38의 화학명은 7-에틸-10-히드록시-캄프토테신(7-Ethyl-10-hydroxy-camptothecin)이며 하기 화학식 2의 구조를 가진다.

[0006] <화학식 2>



[0007]

[0008] 이리노테칸은 현재 30 내지 90분에 걸쳐 매주 또는 삼주에 한 번 정맥내 주입을 위한 수용액으로서만 투여된다. 현재 이리노테칸의 염산염 삼수화물(CPT-11)로 정맥 투여용 수용액은 상표명 CAMPTOSAR®로 시판되고 있다. 이러한 시판되는 이리노테칸 제제의 투여경로는 정맥내 주사제 투약으로, 장기간에 걸쳐 병원에 내원해야 하는 단점이 있다. 정제 제형과 같은 고형 경구 투여형은 오늘날 정맥내 화학요법 투약을 받기 위하여 장기간에 걸쳐 진료소 또는 병원에 반복적으로 방문해야 하는 환자에게 상당한 편의성을 제공할 수 있다. 경구 제형의 개발은 환자가 병원의 주입기에 얽매이는 것을 방지하여 다중 치료 사이클을 거쳐야 할 필요가 있는 환자의 삶의 질을 현저하게 개선한다. 또한, 약리적 및 경제적 관점에서 환자가 자택에서 투약할 수 있을 경우 건강 관리 비용의 현저한 감소를 제공할 수 있다. 따라서, 환자가 자택에서 스스로 투약할 수 있는 경구제제를 개발함으로써 복용편의성을 높이고 정맥 투여로 인한 비용 지출을 감소시키는 방안을 개발하고자 하였으나, 현재 성공적인 경구제제는 없는 상황이다.

[0009] 이리노테칸의 효능은 용량 의존적이며 스케줄 의존적인 것으로 나타났으며, 이리노테칸은 저용량의 장기간 투여가 고용량의 단기간 투여보다 효과가 높고, 독성이 낮은 것으로 알려져 있다. 이리노테칸의 효과적인 장기적인 복용 방법은 경구 투여이며, 경구투여시 총 이리노테칸에 대한 총 SN-38의 대사 비율은 정맥 내 투여시 보다 높다. 그러나, 이리노테칸의 경구투여시 9%의 낮은 생체이용률이 보고되어 있으며, 난용성 약물로서 경구용 제제화가 어려운 단점이 있다(EP 2328557).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명자들은 종래의 이리노테칸 제제의 문제점을 해결할 수 있는 경구용 제제를 개발하였다. 특히, 본 발명자들은 이리노테칸 자유 염기를 활성성분으로 포함하고, 폴리옥실글리세라이드, 폴리에틸렌글리콜, 아실 글리세롤 및 솔비탄 지방산 에스테르를 특정 함량으로 함유하는 경구투여용 약학 조성물이 우수한 생체흡수율을 나타낸다는 것을 발견하였다.

[0011] 따라서, 본 발명은 난용성인 이리노테칸 자유 염기의 문제점을 해결할 수 있고, 또한 복용편의성 및 생체흡수율을 개선한 경구투여용 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 일 태양에 따라, 이리노테칸 자유 염기 0.1 내지 10 중량%; 폴리옥실글리세라이드 5 내지 80 중량%; 폴리에틸렌글리콜 5 내지 80 중량%; 아실 글리세롤 5 내지 80 중량%; 및 솔비탄 지방산 에스테르 5 내지 25 중량%로 구성된 경구투여용 약학 조성물이 제공된다.

[0013] 상기 폴리옥실글리세라이드는 카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드, 라우로일 폴리옥실글리세라이드, 리놀레오일 폴리옥실글리세라이드, 올레오일 폴리옥실글리세라이드 및 스테아로일 폴리옥실글리세라이드로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택될 수 있으며, 바람직하게는 카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드일 수 있다.

[0014] 상기 폴리에틸렌글리콜은 폴리에틸렌글리콜 300, 폴리에틸렌글리콜 400, 폴리에틸렌글리콜 600 및 폴리에틸렌글리콜 900으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0015] 상기 아실 글리세롤은 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 올레이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 및 이들을 포함하는 복합체로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택될 수 있으며, 바람직하게는 30 내지 65 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 15 내지 50 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 2 내지 20 중량%

의 트리올레일 글리세롤 함량을 갖는 올레일 글리세롤 복합체일 수 있다.

[0016] 상기 솔비탄 지방산 에스테르는 솔비탄 모노스테아레이트, 솔비탄 디이소스테아레이트, 솔비탄 세스퀴스테아레이트, 솔비탄 세스퀴이소스테아레이트, 솔비탄 트리스테아레이트, 솔비탄 트리이소스테아레이트, 솔비탄 모노올리에이트, 솔비탄 디올리에이트, 솔비탄 세스퀴올리에이트, 솔비탄 트리올리에이트, 솔비탄 모노라우레이트 및 솔비탄 모노팔미테이트로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택될 수 있으며, 바람직하게는 솔비탄 모노올리에이트일 수 있다.

[0017] 일 구현예에서, 상기 경구투여용 약학 조성물을 캡슐에 충진하여 얻어진 캡슐제 형태의 경구투여용 약학 조성물이 제공된다.

발명의 효과

[0018] 본 발명에 따라 이리노테칸 자유 염기를 활성성분으로 포함하고, 폴리옥실글리세라이드, 폴리에틸렌글리콜, 아실 글리세롤 및 솔비탄 지방산 에스테르를 특정 함량으로 함유하는 경구투여용 약학 조성물은 난용성인 이리노테칸 자유 염기의 문제점을 해결할 수 있을 뿐만 아니라 생체이용율을 효과적으로 개선할 수 있다. 특히, 본 발명에 따른 경구투여용 약학 조성물은 기존에 주사제로만 이용가능한 이리노테칸을 경구제로 이용 가능하게 함으로써, 환자의 복용편의성을 높이고 주사제 투여로 인한 비용을 절감하는 장점을 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 실시예 1에서 제조한 이리노테칸 자유 염기를 포함하는 경구 투여용 약학 조성물의 성상을 나타낸다.

도 2는 실시예 3에서 제조한 제제의 성상을 나타낸다.

도 3은 비교예 1에서 제조한 제제의 성상을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 본 명세서에서, "이리노테칸 자유 염기(irinotecan free base)라 함은 비염 형태(non-salt form)의 화합물, 즉 자유 염기 형태(free base)의 화합물을 말한다.

[0021] 본 발명은 이리노테칸 자유 염기 0.1 내지 10 중량%; 폴리옥실글리세라이드 5 내지 80 중량%; 폴리에틸렌글리콜 5 내지 80 중량%; 아실 글리세롤 5 내지 80 중량%; 및 솔비탄 지방산 에스테르 5 내지 25 중량%로 구성된 경구투여용 약학 조성물을 제공한다.

[0022] 본 발명의 약학 조성물에서 활성 성분으로 사용되는 이리노테칸 자유 염기는 상기 치료학적으로 유효한 양(therapeutically effective amount)으로 사용될 수 있으며, 약학 조성물 단위 제제 1 ml 당 1 ~ 30 mg의 범위, 전형적으로는 약 15 mg으로 함유될 수 있다.

[0023] 본 발명의 약학 조성물은 이리노테칸 자유 염기를 활성성분으로 포함하고, 폴리옥실글리세라이드, 폴리에틸렌글리콜, 아실 글리세롤 및 솔비탄 지방산 에스테르를 특정 함량으로 함유한다. 본 발명의 일 구현예에서, 이리노테칸 자유 염기 0.1 내지 10 중량%; 폴리옥실글리세라이드 30 내지 70 중량%; 폴리에틸렌글리콜 15 내지 40 중량%; 아실 글리세롤 5 내지 20 중량%; 및 솔비탄 지방산 에스테르 5 내지 20 중량%로 구성된 경구투여용 약학 조성물이 제공된다.

[0024] 본 발명의 약학 조성물에 있어서, 상기 폴리옥실글리세라이드는 용해보조제로서 사용되며, 카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드(caprylocaproyl polyoxylglyceride), 라우로일 폴리옥실글리세라이드(lauroyl polyoxylglyceride), 리놀레오일 폴리옥실글리세라이드(linoleoyl polyoxylglyceride), 올레오일 폴리옥실글리세라이드(oleoyl polyoxylglyceride) 및 스테아로일 폴리옥실글리세라이드(stearoyl polyoxylglyceride)로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택될 수 있으며, 바람직하게는 카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드[예를 들어, 라브라솔™(Labrasol™)]일 수 있다.

[0025] 상기 폴리에틸렌글리콜은 안정화제로서 사용되며, 폴리에틸렌글리콜 300, 폴리에틸렌글리콜 400, 폴리에틸렌글리콜 600 및 폴리에틸렌글리콜 900으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0026] 상기 아실 글리세롤은 유화제로서 사용되며, 달리 표기하지 않는 한, 모노아실 글리세롤, 디아실 글리세롤, 트리아실 글리세롤, 또는 이들을 포함하는 복합체를 포함한다. 예를 들어, 상기 아실 글리세롤은 글리세릴 베헤네이트(glyceryl behenate), 글리세릴 올레이트(glyceryl oleate), 글리세릴 스테아레이트(glyceryl stearate),

글리세릴 팔미토스테아레이트(glyceryl palmitostearate), 및 이들을 포함하는 복합체로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택될 수 있다. 바람직하게는, 상기 아실 글리세롤은 30 내지 65 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 15 내지 50 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 2 내지 20 중량%의 트리올레일 글리세롤 함량을 갖는 올레일 글리세롤 복합체(oleoyl glycerol complex)일 수 있다. 일 구현예에서, 상기 올레일 글리세롤 복합체는 32 내지 52 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 30 내지 50 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 5 내지 20 중량%의 트리올레일 글리세롤 함량을 갖는 올레일 글리세롤 복합체[예를 들어, 페세올™(Peceol™)(Gattefosse)]일 수 있다. 다른 구현예어서, 상기 올레일 글리세롤 복합체는 55 내지 65 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 15 내지 35 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 2 내지 10 중량%의 트리올레일 글리세롤 함량을 갖는 올레일 글리세롤 복합체[예를 들어, 카프멀™(CAPMUL™, Abitec)]일 수 있다.

[0027] 상기 솔비탄 지방산 에스테르는 비이온성 계면활성제로서, 솔비탄 모노스테아레이트(sorbitan monostearate), 솔비탄 디이소스테아레이트(sorbitan diisostearate), 솔비탄 세스퀴스테아레이트(sorbitan sesquistearate), 솔비탄 세스퀴이소스테아레이트(sorbitan sesquiisostearate), 솔비탄 트리스테아레이트(sorbitan tristearate), 솔비탄 트리이소스테아레이트(sorbitan triisostearate), 솔비탄 모노올리에이트(sorbitan monooleate), 솔비탄 디올리에이트(sorbitan dioleate), 솔비탄 세스퀴올리에이트(sorbitan sesquioleate), 솔비탄 트리올리에이트(sorbitan trioleate), 솔비탄 모노라우레이트(sorbitan monolaurate) 및 솔비탄 모노팔미테이트(sorbitan monopalmitate)로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택될 수 있으며, 바람직하게는 솔비탄 모노올리에이트[예를 들어, 스판™ 80(Span™ 80)]일 수 있다.

[0028] 본 발명의 일 구현예에서, 이리노테칸 자유 염기 0.1 내지 10 중량%; 카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드 5 내지 80 중량%; 폴리에틸렌글리콜 5 내지 80 중량%; 올레일 글리세롤 복합체 5 내지 80 중량%; 및 솔비탄 모노올리에이트 5 내지 25 중량%로 구성된 경구투여용 약학 조성물이 제공된다.

[0029] 본 발명의 다른 구현예에서, 이리노테칸 자유 염기 0.1 내지 10 중량%; 카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드 30 내지 70 중량%; 폴리에틸렌글리콜 15 내지 40 중량%; 올레일 글리세롤 복합체 5 내지 20 중량%; 및 솔비탄 모노올리에이트 5 내지 20 중량%로 구성된 경구투여용 약학 조성물이 제공된다.

[0030] 본 발명의 특히 바람직한 일 구현예에서, 이리노테칸 자유 염기 1.45 중량%; 카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드 58.08 중량%; 폴리에틸렌글리콜 300 21.69 중량%; 올레일 글리세롤 복합체 9.68 중량%; 및 솔비탄 모노올리에이트 9.10 중량%로 구성된 경구투여용 약학 조성물이 제공된다.

[0031] 본 발명의 특히 바람직한 다른 구현예에서, 이리노테칸 자유 염기 1.43 중량%; 카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드 34.36 중량%; 폴리에틸렌글리콜 400 38.48 중량%; 올레일 글리세롤 복합체 16.18 중량%; 및 솔비탄 모노올리에이트 9.55 중량%로 구성된 경구투여용 약학 조성물이 제공된다.

[0032] 상기한 본 발명의 약학 조성물은 맑은 유성 용액 형태, 즉 지질 용액(lipid solution) 형태로 얻어지며(예를 들어, 도 1 참조), 이는 환자에게 직접 적용될 수 있다. 따라서 본 발명의 약학 조성물은 지질 용액 형태의 경구투여용 약학 조성물로 제제화될 수 있다.

[0033] 또한, 상기한 본 발명의 약학 조성물은 맑은 유성 용액 형태, 즉 지질 용액(lipid solution) 형태로 얻어지므로, 침전물의 형성 없이 캡슐제 형태로 제제화할 수 있다. 따라서, 본 발명은 상기한 지질 용액 형태의 경구투여용 약학 조성물을 캡슐에 충진하여 얻어진 캡슐제 형태의 경구투여용 약학 조성물을 포함한다. 상기 캡슐은 제제학 분야에서 통상적으로 사용되는 캡슐, 바람직하게는 젤라틴 캡슐, 플루란 캡슐, HPMC 캡슐 등과 같은 연질 및 경질 캡슐을 사용할 수 있다.

[0034] 본 발명에 따른 경구투여용 약학 조성물은 폐암, 위암, 췌장암, 비호지킨 림프종, 자궁경부암, 두경부암, 뇌종양, 난소암, 결장암, 직장암 등을 포함한 암을 치료하는데 사용할 수 있다.

[0035] 이하, 본 발명을 실시예 및 시험예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시하는 것이며, 본 발명이 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0036] 실시예 1. 이리노테칸 자유 염기를 포함하는 경구 투여용 약학 조성물의 제조

[0037] 하기 표 1의 성분 및 함량에 따라 이리노테칸 자유 염기를 함유하는 경구 투여용 약학 조성물을 제조하였다. 표 1의 함량은 중량%를 나타낸다. 이리노테칸 자유 염기를 메틸렌 클로라이드에 완전히 용해 시킨 다음, 폴리옥실

글리세라이드(라브라솔™(Labrasol™)), 폴리에틸렌글라이콜 300, 올레일 글리세롤 복합체(페세올™(Peceol™))을 첨가하였다. 얻어진 용액을 40℃에서 감압 농축하여 메틸렌 클로라이드를 제거한 다음, 솔비탄 지방산 에스테르(스판™ 80(Span™ 80))을 첨가한 후, 40℃에서 교반하여 맑은 유성 용액을 제조하였다. 얻어진 용액의 성상은 도 1과 같다.

표 1

[0038]

구분	성분	함량 (중량%)
주성분	이리노테칸 자유 염기 (Irinotecan free base)	1.45
용해보조제	폴리옥실글리세라이드(Labrasol™)	58.08
안정화제	폴리에틸렌글리콜 300	21.69
부형제	솔비탄 지방산 에스테르(Span™ 80)	9.68
유화제	올레일 글리세롤 복합체(Peceol™)	9.10
합계		100.00

[0040] 실시예 2. 이리노테칸 자유 염기를 포함하는 경구 투여용 약학 조성물의 제조

[0041] 하기 표 2의 성분 및 함량에 따라 이리노테칸 자유 염기를 함유하는 경구 투여용 약학 조성물을 제조하였다. 표 2의 함량은 중량%를 나타낸다. 이리노테칸 자유 염기를 메틸렌 클로라이드에 완전히 용해 시킨 다음, 폴리옥실글리세라이드(라브라솔™(Labrasol™)), 폴리에틸렌글라이콜 400, 올레일 글리세롤 복합체(페세올™(Peceol™))을 첨가하였다. 얻어진 용액을 40℃에서 감압 농축하여 메틸렌 클로라이드를 제거한 다음, 솔비탄 지방산 에스테르(스판™ 80(Span™ 80))을 첨가한 후, 40℃에서 교반하여 맑은 유성 용액을 제조하였다.

표 2

[0042]

구분	성분	함량 (중량%)
주성분	이리노테칸 자유 염기 (Irinotecan free base)	1.43
용해보조제	폴리옥실글리세라이드(Labrasol™)	34.36
안정화제	폴리에틸렌글리콜 400	38.48
부형제	솔비탄 지방산 에스테르(Span™ 80)	9.55
유화제	올레일 글리세롤 복합체(Peceol™)	16.18
합계		100.00

[0044] 실시예 3. 이리노테칸 자유 염기를 포함하는 경구 투여용 약학 조성물의 제조

[0045] 하기 표 3의 성분 및 함량에 따라 이리노테칸 자유 염기를 함유하는 경구 투여용 약학 조성물을 제조하였다. 이리노테칸 자유 염기를 메틸렌 클로라이드에 완전히 용해 시킨 다음, (라브라솔™(Labrasol™)), 폴리에틸렌글라이콜 300, 올레일 글리세롤 복합체(페세올™(Peceol™))을 첨가하였다. 얻어진 용액을 40℃에서 감압 농축하여 메틸렌 클로라이드를 제거한 다음, 솔비탄 지방산 에스테르(스판™ 80(Span™ 80))을 첨가한 후, 40℃에서 교반하여 맑은 유성 용액을 제조하였다. 제조된 맑은 유성 용액을 HPMC 캡슐에 충진하여 캡슐제 형태의 약학 조성물을 제조하였다. 얻어진 제제의 성상은 도 2와 같다.

표 3

[0046]

구분	성분	캡슐당	함량 (중량%)
주성분	이리노테칸 자유 염기 (Irinotecan free base)	7.5 mg	1.45
용해보조제	폴리옥실글리세라이드(Labrasol™)	0.3 mL	58.08
안정화제	폴리에틸렌글리콜 300	0.1 mL	21.69
부형제	솔비탄 지방산 에스테르(Span™ 80)	0.05 mL	9.68
유화제	올레일 글리세롤 복합체(Peceol™)	0.05 mL	9.10
합계			100.00

[0048] 시험예 1. 이리노테칸 함량 측정

[0049] 실시예 1 및 2에서 제조된 제제의 이리노테칸의 함량을 측정하였다. 이리노테칸 표준물을 일정량 취하여 아세토나이트릴, 메탄올, 및 아세트산의 혼합액(100:100:1, v/v/v)으로 표준액을 조제하고, 검액은 제형을 일정량 취하여 아세토나이트릴, 메탄올, 및 아세트산의 혼합액(100:100:1, v/v/v)으로 조제하였다. 조제된 검액 및 표준액은 아래와 같은 조건으로 HPLC를 이용하여 분석하였으며, 함량 계산식을 이용해 계산하였다.

[0050] <HPLC 분석조건>

[0051] HPLC: Shimadzu LC-20AD

[0052] 검출기: Ultraviolet detector

[0053] 검출 파장: 255 nm

[0054] 컬럼: 4.6 mm×250 mm, 5um, C18

[0055] 컬럼 온도: 40 ℃

[0056] 주입량: 15 ul

[0057] <이리노테칸 함량 계산식>

[0058] 이리노테칸의 함량(%) = AT/AS*CS/CT*P

[0059] AT : 검액의 이리노테칸 피크 면적

[0060] AS : 표준액의 이리노테칸 피크 면적

[0061] CS : 표준액의 이리노테칸 농도 (mg/ml)

[0062] CT : 검액의 이리노테칸 농도 (mg/ml)

[0063] P : 표준품의 순도

[0064] 그 결과, 실시예 1에서 제조한 제제의 이리노테칸의 함량은 100.4%로 확인되었으며, 실시예 2에서 제조한 제제는 100.2%로 확인되었다.

[0066] 시험예 2. 생체흡수율 평가

[0067] ICR 마우스(6주령, 암컷)에 실시예 1 및 2에서 제조한 제제를 225 mg/kg의 용량으로 위 존데(gastric sonde)를 사용하여 경구투여하였다. 투여 후, 0분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간에 마우스에서 안와 채혈로 혈액을 채취하여, 6000 x g, 4℃에 20분간 원심 분리하여 상층액을 취하여 혈장 시료를 얻었다. 얻어진 혈장시료 100 μL에 아세토니트릴과 1mM 인산의 혼합액(9:1, v/v) 300 μL을 넣고, 볼텍스 믹서를 교반한 후, 시료를 14,000 x g, 4℃에서 20분간 원심 분리 후, 상등액 200 μL를 취하여, 0.1 M 인산칼륨(pH 4.2) 600 μL를 넣고, HPLC-FLD 검출기를 이용하여 혈중 이리노테칸 및 SN-38의 농도를 분석하였다

[0068] 하기의 조건으로 HPLC를 이용하여 실시예 1 및 2에서 제조한 제제의 ICR 마우스에서의 생체 내 흡수 양상을 확인하였다.

[0069] <HPLC 분석조건>

[0070] HPLC: Agilent 1260

[0071] 검출기: Fluorescence detector

[0072] 검출 파장: 228(excitation)-543(emission) nm for 20 min(SN-38)

[0073] 컬럼: 4.6 mm×250 mm, 5um, C18

[0074] 컬럼 온도: 30 ℃

[0075] 주입량: 30 ul

[0076] 하기 표 4에 이리노테칸 및 활성대사산물인 SN-38에 대한 약동학 파라미터를 나타내었다.

표 4

[0077]

	분석 물질	C_{max}(ng/ml)	T_{max}(h)	AUC_{0-8h}(ng · h/ml)	AUC_{0-inf}(ng · h/ml)
실시예 1	이리노테칸	2175.18	1	8237.02	10930.32
	SN-38	319.05	0.5	1367.98	3224.13
실시예 2	이리노테칸	2371.07	1	9053.62	12121.42
	SN-38	361.95	0.5	1563.20	3718.80

[0078] 상기 표 4에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따라 얻어진 약학 조성물은 Tmax가 1시간으로 신속하게 흡수되고, 높은 생체이용률을 나타내는 것을 알 수 있다.

[0080] 비교예.

[0081] 하기 표 5의 성분 및 함량에 따라 이리노테칸 자유 염기를 함유하는 제제를 제조하였다. 표 5의 함량은 중량%를 나타낸다. 이리노테칸 자유 염기를 메틸렌 클로라이드에 완전히 용해 시킨 다음, 폴리옥실글리세라이드(라브라솔™(Labrasol™)), 폴리에틸렌글라이콜 300, 폴리에틸렌글라이콜 00, 올레일 글리세롤 복합체(페세올™(Peceol™)), 및 솔비탄 지방산 에스테르(스판™ 80(Span™ 80)) 중 한 종류를 선택하여 첨가한 후, 40℃에서 감압 농축하여 메틸렌 클로라이드를 제거하여 비교예 1 내지 5의 제제를 제조하였다. 비교예 1 내지 5의 제제는 모두 침전이 생긴 불투명한 용액 상태를 나타내었다. 도 3은 비교예 1의 제제의 성상을 나타낸다.

표 5

[0082]

구분	성분	비교예 (중량%)				
		1	2	3	4	5
주성분	이리노테칸 자유 염기 (Irinotecan free base)	1.48	1.48	1.48	1.48	1.48
용해보조제	폴리옥실글리세라이드(Labrasol™)	98.52	-	-	-	-
안정화제	폴리에틸렌글리콜 300	-	98.52	-	-	-
	폴리에틸렌글리콜 400	-	-	98.52	-	-
부형제	솔비탄 지방산 에스테르(Span™ 80)	-	-	-	98.52	-
유화제	올레일 글리세롤 복합체(Peceol™)	-	-	-	-	98.52
합계		100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

도면

도면1

도면2

도면3