



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/14 (2016.08); A61K 31/00 (2016.08)

(21)(22) Заявка: 2013114481, 31.08.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.08.2011

Дата регистрации:
07.03.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
02.09.2010 JP 2010-196533

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2014 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 07.03.2018 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.04.2013

(86) Заявка РСТ:
JP 2011/069709 (31.08.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/029827 (08.03.2012)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

МОТОЯМА Дзун (JP)

(73) Патентообладатель(и):

НИППОН КАЯКУ КАБУСИКИ КАЙСЯ
(JP)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2006057219 A1, 16.03.2006. JP 11-
114027 A, 27.04.1999. JP 2003-012505 A,
15.01.2003.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПОЗИТА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА и БЛОК-СОПОЛИМЕРА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ЕГО

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтической промышленности, а именно к способу получения композита лекарственного средства, такого как плохо растворимый в воде противораковый агент, вещество антибиотик, противоревматический агент или антибактериальный агент, и блок-сополимера, гидрофильный сегмент которого является полиэтиленгликолем или его производным, а гидрофобный сегмент является производным полиаспарагиновой или полиглутаминовой

кислоты, который включает: смешивание указанных лекарственного средства и блок-сополимера в одном или нескольких неводных растворителях; нагрев смеси до температуры 25°C или выше; и сушку распылением полученной жидкой смеси в окружающей среде газового потока при температуре 20°C или ниже, которая является равной или более низкой, чем температура плавления указанного блок-сополимера, при этом полученный композит образует полимерные мицеллы в воде для

инъекции, размер частиц которых составляет 30-150 нм. Изобретение обеспечивает предоставление порошкового композита с хорошей однородностью и хорошим сродством к воде, а

также с воспроизводимым формированием полимерных мицелл при разбавлении водой для инъекции. 7 з.п. ф-лы, 7 пр., 1 табл.

R U 2 6 4 6 8 3 5 C 2

R U 2 6 4 6 8 3 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 9/14 (2016.08); A61K 31/00 (2016.08)(21)(22) Application: **2013114481, 31.08.2011**(24) Effective date for property rights:
31.08.2011Registration date:
07.03.2018

Priority:

(30) Convention priority:
02.09.2010 JP 2010-196533(43) Application published: **10.10.2014** Bull. № 28(45) Date of publication: **07.03.2018** Bull. № 7(85) Commencement of national phase: **02.04.2013**(86) PCT application:
JP 2011/069709 (31.08.2011)(87) PCT publication:
WO 2012/029827 (08.03.2012)Mail address:
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

MOTOYAMA Dzun (JP)

(73) Proprietor(s):

NIPPON KAYAKU KABUSIKI KAJSYA (JP)**(54) METHOD FOR OBTAINING DRUG COMPOSITE AND BLOCK COPOLYMER AND PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING IT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to the field of the pharmaceutical industry, namely a method for producing drug composition such as a poorly water-soluble anticancer agent, antibiotic substance, an antirheumatic agent or an antibacterial agent, and a block copolymer, hydrophilic segment of which is polyethyleneglycol or its derived, and hydrophobic segment is derivative of polyaspartic or polyglutamic acid, which comprises: mixing said medicament and a block copolymer in one or more non-aqueous solvents; mixture heating to temperature of 25°C or higher; and drying by spraying

the obtained liquid mixture in the environment of the gas stream at a temperature of 20°C or lower, which is equal to or lower than the melting point of said block copolymer, the resulting composite forms polymeric micelles in water for injection, the particle size of which is 30-150 nm.

EFFECT: invention provides a powder composite with good homogeneity and good affinity for water, and also with the reproducible formation of polymeric micelles when diluted with water for injection.

8 cl, 7 ex, 1 tbl

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу получения композита из плохо растворимого в воде лекарственного средства и блок-сополимера, содержащего гидрофильный сегмент и гидрофобный сегмент, связанные вместе, с помощью сушки распылением неводной жидкости, содержащей плохо растворимое в воде лекарственное средство и блок-сополимер в состоянии раствора и/или дисперсии. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтического препарата, содержащего этот композит.

Уровень техники

Имеются известные композиции, которые образуют полимерные мицеллы в качестве носителя лекарственного средства, посредством инкапсулирования плохо растворимого в воде лекарственного средства в блок-сополимер, который содержит гидрофильный сегмент и гидрофобный сегмент, связанные вместе, и способы получения композиции. В частности, блок-сополимеры, которые состоят из производного полиэтиленгликоля в качестве гидрофильного сегмента и полиаминокислоты или ее производного в качестве гидрофобного сегмента, имеют структуру, позволяющую легко и относительно просто образовывать самособирающиеся мицеллы в воде. По этой причине, такие блок-сополимеры используют в качестве носителей для систем доставки лекарственных средств (патентная литература 1).

Для получения такой композиции имеется также известный в данной области способ, включающий сначала растворение такого блок-сополимера и плохо растворимого в воде лекарственного средства в органическом растворителе, затем отгонку растворителя и диспергирование остатка в воде (см. патентную литературу 2 и патентную литературу 3).

Способ получения порошкообразного водорастворимого лекарственного средства с помощью сушки распылением описан в патентной литературе 4. Также способ получения порошка расплавленного полимера посредством охлаждения распылением описан в патентной литературе 5.

Список цитирования

Патентная литература

Патентная литература 1: JP2777530B2

Патентная литература 2: JP3615721B2

Патентная литература 3: JP2003-342168A

Патентная литература 4: JP11-114027A

Патентная литература 5: JP 7-041154B

Сущность изобретения

Техническая проблема

В случае получения полимерной мицеллы в водном растворе, которая содержит плохо растворимое в воде лекарственное средство, инкапсулированное с помощью блок-сополимера, как правило, плохо растворимое в воде лекарственное средство сначала растворяют в хорошо летучем растворителе, раствор диспергируют в воде с помощью блок-сополимера, а затем органический растворитель удаляют с помощью обычных способов, таких как способы диализа или способы сушки в жидкости, поскольку является сложным однородное диспергирование плохо растворимого в воде лекарственного средства в воде. Однако в этих способах также является сложным полное удаление оставшихся органических растворителей. Оставшиеся органические растворители будут приводить к серьезным проблемам, когда они остаются в фармацевтических композициях. Имеется необходимость в уменьшении их остаточных

количеств в фармацевтических композициях настолько, насколько это возможно.

Кроме того, также описываются способы растворения плохо растворимого в воде лекарственного средства и блок-сополимера в летучем растворителе, хорошем для
обоих, затем удаления растворителя, с получением при этом высушенного композита
плохо растворимого в воде лекарственного средства и блок-сополимера, и
диспергирования указанного выше высушенного композита в воде с получением
полимерной мицеллы. Однако, в зависимости от природы композита, который должен
быть получен, диспергирование этого композита в воде может стать слишком сложным
без больших механических усилий, или два этих компонента могут иметь различную
растворимость в растворителе, вызывая изменение концентрации в ходе процесса сушки.
Следовательно, получение однородного качественного композита является сложным.

В области переработки пищевых продуктов широко известен способ получения
сухого твердого материала с помощью обычного способа сушки распылением. Как
правило, сушку осуществляют в атмосфере или в окружающей среде при температуре,
близкой к температуре кипения растворителя, который должен использоваться. Однако
фармацевтические вещества, которые, как правило, являются нестабильными при
нагреве, вызывают увеличение количества примесей, когда вещества экспонируются
для такой высокотемпературной окружающей среды даже на короткое время. По этой
причине сложно применять способ сушки распылением к таким чувствительным к
теплу фармацевтическим веществам. Известны несколько способов сушки распылением
в ограниченной окружающей среде при относительно низкой температуре; однако в
случае, когда композиция содержит полимерный компонент, имеющий относительно
низкую температуру плавления, является сложным получение высушенных твердых
материалов из-за термопластичности полимерного компонента.

Относительно определенных видов полимерных соединений, опубликованы
некоторые способы получения малых частиц посредством охлаждения распылением
(то есть, нагретый и расплавленный материал такого полимерного соединения
распыляют и сушат). Однако для получения расплавленного материала с определенной
вязкостью, применимой для распыления, требуется относительно высокотемпературный
нагрев, и сложно применять такой нагрев для получения композиции, содержащей
фармацевтические вещества. Кроме того, очень вязкое соединение непригодно для
распыления. В зависимости от собственных свойств полимерного соединения,
полимерное соединение может не отверждаться в достаточной степени, даже если его
распыляют в охлажденную окружающую среду для быстрого охлаждения, и может
также быть липким, подобно сладкой вате, так что полимерное соединение может стать
непригодным для применения.

Решение проблемы

Авторы настоящего изобретения осуществили тщательные исследования для решения
проблем, описанных выше. В результате авторы обнаружили новый способ сушки
распылением, включающий растворение плохо растворимого в воде лекарственного
средства и блок-сополимера в летучем неводном растворителе; необязательный нагрев
жидкой смеси до допустимой степени и распыление жидкости в относительно
низкотемпературной окружающей среде для удаления по существу неводного
растворителя, при этом отверждение блок-сополимера также ускоряется под действием
тепла от испарения растворителя. Настоящий способ может осуществлять сушку
распылением в такой низкотемпературной окружающей среде, в которой растворитель
не удаляется легко в достаточной степени при обычных условиях сушки распылением.
В дополнение к этому, авторы настоящего изобретения успешно получили

порошкообразный композит, имеющий высокую однородность и высокое сродство к воде, который содержит плохо растворимое в воде лекарственное средство и блок-сополимер, связанные между собой.

То есть настоящее изобретение относится к следующим аспектам (1)-(15).

5 (1) Способ получения композита лекарственного средства и блок-сополимера, способ включает: смешивание плохо растворимого в воде лекарственного средства и блок-сополимера, содержащего гидрофильный сегмент и гидрофобный сегмент, связанные вместе, в одном или нескольких неводных растворителях; необязательный нагрев полученной жидкой смеси и сушку распылением жидкой смеси.

10 (2) Способ в соответствии с пунктом (1), где жидкую смесь, содержащую плохо растворимое в воде лекарственное средство и блок-сополимер, нагревают, и жидкую смесь сушат распылением в окружающей среде газового потока, поддерживаемой при температуре, равной или более низкой, чем температура плавления блок-сополимера.

15 (3) Способ в соответствии с пунктом (1) или (2), где жидкую смесь, содержащую плохо растворимое в воде лекарственное средство и блок-сополимер, нагревают до температуры 25°C или выше.

(4) Способ в соответствии с пунктом (1) или (2), где жидкую смесь, содержащую плохо растворимое в воде лекарственное средство и блок-сополимер, нагревают до температуры 35°C или выше.

20 (5) Способ в соответствии с пунктом (2), где окружающая среда газового потока, используемая для сушки распылением, находится при температуре 40°C или ниже.

(6) Способ в соответствии с пунктом (2), где окружающая среда газового потока, используемая для сушки распылением, находится при температуре 20°C или ниже.

25 (7) Способ в соответствии с любым из пунктов (1)-(6), где пропорция компонентов, иных, чем неводный растворитель в жидкой смеси, содержащей плохо растворимое в воде лекарственное средство и блок-сополимер, составляет 10% масс. или более по отношению к общей массе жидкой смеси.

30 (8) Способ в соответствии с любым из пунктов (1)-(7), где плохо растворимое в воде лекарственное средство представляет собой плохо растворимый в воде противораковый агент, вещество антибиотик, противоревматический агент или антибактериальный агент.

(9) Способ в соответствии с любым из пунктов (1)-(8), где плохо растворимое в воде лекарственное средство представляет собой плохо растворимый в воде противораковый агент.

35 (10) Способ в соответствии с любым из пунктов (1)-(9), где гидрофильный сегмент блок-сополимера представляет собой полиэтиленгликоль или производное полиэтиленгликоля, а гидрофобный сегмент представляет собой производное полиаспарагиновой кислоты или полиглутаминовой кислоты.

40 (11) Способ в соответствии с любым из пунктов (1)-(10), где неводный растворитель представляет собой органический растворитель, имеющий температуру кипения 85°C или ниже.

45 (12) Способ в соответствии с пунктом (11), где органический растворитель представляет собой один или несколько растворителей, выбранных из группы, состоящей из этанола, метанола, этилацетата, изопропанола, гексана, хлороформа, дихлорметана, ацетона, ацетонитрила и тетрагидрофурана.

(13) Способ в соответствии с любым из пунктов (1)-(12), где жидкая смесь, содержащая плохо растворимое в воде лекарственное средство и блок-сополимер, дополнительно содержит одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из сахаров,

сахарных спиртов, неорганических солей и поверхностно-активных веществ.

(14) Способ в соответствии с пунктом (13), где поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль, полисорбат, поли(оксиэтилен) гидрированное касторовое масло или их смеси.

- 5 (15) Фармацевтический препарат, содержащий композит лекарственного средства и блок-сополимера, полученного с помощью способа в соответствии с любым из пунктов (1)-(14).

Преимущественные воздействия настоящего изобретения

- В соответствии с настоящим вариантом осуществления, композит плохо растворимого
10 в воде лекарственного средства и блок-сополимера, содержащего гидрофильный сегмент и гидрофобный сегмент, которые связаны вместе, может получаться непрерывно при достаточной однородности и высоком сродстве к воде. Кроме того, поскольку композит может быть получен в форме сухого порошка, количества остаточных растворителей легко контролируются. Также, используя настоящий способ, можно получать композит
15 в форме сухого порошка асептически. Если можно получать и заполнять композит асептически, как он получен, композит можно использовать для получения асептического препарата для инъекций, который растворяют с помощью соответствующего раствора на месте. Кроме того, композит можно также использовать в течение процессов изготовления в качестве промежуточного материала,
20 приготавливаемого впоследствии как раствор для инъекций или лиофилизированный препарат для инъекций.

Описание вариантов осуществления

- Настоящий способ включает действия смешивания плохо растворимого в воде лекарственного средства с блок-сополимером, содержащим гидрофильный сегмент и
25 гидрофобный сегмент, которые связаны вместе, в одном или нескольких неводных растворителях; нагрева смеси и сушки распылением получаемой жидкой смеси.

Термин "сушка", как подразумевается, включает также удаление неводных растворителей посредством выпаривания.

- Процесс сушки распылением в настоящем способе получения осуществляют
30 посредством распыления жидкой смеси, которая содержит неводный растворитель, растворенный и/или диспергированный блок-сополимер и плохо растворимое в воде лекарственное средство, в потоке высушенного газа. Жидкую смесь можно предпочтительно нагревать с образованием раствора. Жидкую смесь можно предпочтительно распылять в окружающей среде продувочного газа при температуре
35 равной или более низкой, чем температура плавления блок-сополимера.

Температура, при которой нагревают смесь, может изменяться в зависимости от таких свойств как температура плавления блок-сополимера, содержащегося в ней, или в зависимости от температуры кипения используемого неводного растворителя.

- Например, температура может предпочтительно составлять от 25°C до 95°C, а более
40 предпочтительно, от 35°C до 80°C. Однако можно также использовать температурные условия, которые не принадлежат к этому диапазону.

- Температура окружающей среды потока продувочного газа, в которой распыляют жидкую смесь, может изменяться в зависимости от температуры плавления блок-сополимера, содержащегося в нем. Температура может предпочтительно составлять
45 от 0°C до 40°C, а более предпочтительно, от 0°C до 20°C. Однако распыление может также осуществляться при температуре, которая не находится в этом диапазоне.

Количество компонентов, иных, чем неводный растворитель, который содержится в жидкой смеси, не ограничивается как-либо, но это количество может предпочтительно

составлять от 1% масс. до 80% масс., а более предпочтительно, от 10% масс. до 70% масс.

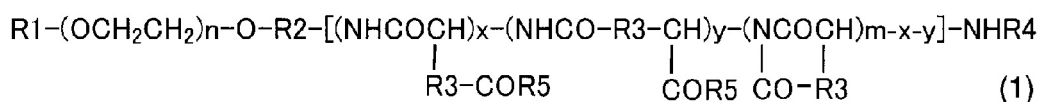
Нет каких-либо конкретных ограничений на способ распыления жидкости постольку, поскольку он представляет собой способ экспонирования смеси в виде микроскопических капель для окружающей среды потока продувочного газа. Однако примеры способа могут включать, но, не ограничиваясь этим, способ с использованием бинарного распылительного сопла для текучих сред, способ с использованием роторного атомайзера и способ накапывания.

Плохо растворимое в воде лекарственное средство, которое используют в настоящем способе, может представлять собой фармацевтические вещества, имеющие растворимость в 1 мл воды 1 мг или меньше при комнатной температуре (15°C-25°C). Лекарственное средство может включать, но, не ограничиваясь этим, фармацевтические вещества, такие как противораковые агенты, вещества антибиотики, противоревматические агенты и антибактериальные агенты. Примеры лекарственного средства могут включать, но, не ограничиваясь этим, паклитаксель, доцетаксель, цисплатин, доксорубин, даунорубин, камптотecin, топотекан, рокситромицин, метотрексат, этопозид, винкристин сульфат, амфотерицин В, вещества антибиотики на основе полиенов, нистатин и простагландины.

Неводный растворитель, используемый в настоящем способе, может предпочтительно представлять неводный растворитель, который является жидким при комнатной температуре, и неводный растворитель, имеющий температуру кипения 95°C или ниже, является особенно предпочтительным, в то время как неводный растворитель, имеющий температуру кипения 85°C или ниже, является более предпочтительным. Примеры растворителя могут включать, но, не ограничиваясь этим, органические растворители, такие как этанол, метанол, этилацетат, изопропанол, гексан, хлороформ, дихлорметан, ацетон, ацетонитрил и тетрагидрофуран. Из них можно использовать один вид, или же два или более видов могут использоваться в сочетании.

Блок-сополимер, используемый в настоящем способе, содержит гидрофильный сегмент и гидрофобный сегмент, которые связаны вместе, и предпочтительно может представлять собой блок-сополимер типа АВ. Такой блок-сополимер может представлять собой полимерный материал, который образует полимерные мицеллы, которые способны поддерживать плохо растворимое в воде лекарственное средство в водном растворителе в состоянии, в котором его можно применять в виде препарата для инъекций. Примеры гидрофильного сегмента могут включать, но, не ограничиваясь этим, полиэтиленгликоль и его производные. Примеры гидрофобного сегмента могут включать, но, не ограничиваясь этим, полиаспарагиновую кислоту и ее производные и полиглутаминовую кислоту и ее производные.

Пример блок-сополимера может представлять собой соединение, представленное формулой:



где R1 представляет собой метильную или этильную группу; R2 представляет собой этиленовую или триметиленовую группу; R3 представляет собой метиленовую группу; R4 представляет собой формильную, ацетильную или пропионильную группу; R5 представляет собой один или два заместителя, выбранных из группы, состоящей из групп бензилокси, фенилэтоксифенилпропокси, фенилбутоксифенилпентилокси и -N(R6)-CO-NHR7, где R6 и R7, которые могут быть идентичными или отличными друг от

друга, представляют собой, каждая, этильную, изопропильную, циклогексильную или диметиламинопропильную группу; n представляет собой от 20 до 500; m представляет собой от 10 до 100; x представляет собой от 0 до 100; y представляет собой от 0 до 100, при условии, что сумма x и y равна 1 или больше, но она не больше чем m; и количество бензилокси, фенилэтокси, фенилпропокси, фенилбутокси, или фенилпентилокси групп среди заместителей для R5 составляет в среднем от (0,15 м) до (0,70 м).

Такой блок-сополимер может быть получен, например, с помощью обычных способов получения, описанных в обычных публикациях, таких как патентная литература 1, выше, JP 6-206815 A и WO 2006/033296 A, или способов, применяющих эти способы получения, но способ получения, как предполагается, не является ограниченным этими обычными способами получения.

Температура плавления блок-сополимера, получаемого таким образом, может составлять примерно от 30°C до 70°C.

Жидкая смесь, которую используют в настоящем способе, может также содержать один или несколько компонентов, выбранных из сахаров, сахарных спиртов, неорганических солей и поверхностно-активных веществ, в дополнение к блок-сополимеру и плохо растворимому в воде лекарственному средству, описанному выше. Примеры сахаров могут включать, но, не ограничиваясь этим, глюкозу, сахарозу, лактозу, сахарозу (например, белый мягкий сахар), трегалозу, мальтозу и фруктозу.

Примеры сахарных спиртов могут включать, но, не ограничиваясь этим, маннит, ксилит и сорбит. Примеры неорганических солей могут включать, но, не ограничиваясь этим, соли хлористоводородной кислоты, соли угольной кислоты и соли фосфорной кислоты. Примеры поверхностно-активных веществ могут включать, но, не ограничиваясь этим, полиэтиленгликоль, полисорбат и поли(оксиэтилен) гидрированное касторовое масло.

Композит лекарственного средства и блок-сополимера, полученный с помощью настоящего способа, может предпочтительно быть таким, что плохо растворимое в воде лекарственное средство может растворяться в блок-сополимере, или композит может образовывать самособирающиеся мицеллы в воде. В случае, когда композит образует мицеллы, размер частиц может предпочтительно составлять примерно от 30 нм до 150 нм, как измерено с использованием метода динамического рассеяния света.

Фармацевтический препарат, содержащий композит лекарственного средства и блок-сополимера, который получают с помощью настоящего способа, также включается в рамки настоящего изобретения. Кроме того, композит лекарственного средства и блок-сополимера можно также использовать в качестве промежуточного продукта для фармацевтического продукта в течение процессов его получения, и композит может дополнительно подвергаться воздействию таких процессов как растворение, стерилизация и лиофилизация. Кроме того, асептический сухой порошок, который должен быть получен посредством сушки распылением композита лекарственного средства и блок-сополимера как асептический раствор и/или диспергирующая жидкость в асептической окружающей среде, может использоваться непосредственно как препарат для инъекций.

Примеры

Далее настоящее изобретение будет описываться более подробно в виде Примеров. Настоящее изобретение, как предполагается, не должно ограничиваться этими Примерами.

Наблюдение с помощью SEM (сканирующей электронной микроскопии) осуществляют с использованием сканирующего электронного микроскопа (JSM-6060 производится JEOL, Ltd.).

Пример 1

30 частей масс. паклитакселя, который представляет собой плохо растворимое в воде лекарственное средство, и 100 частей масс блок-сополимера (температура плавления: 50°C-57°C), содержащего полиэтиленгликоль - производное полиаспарагиновой кислоты, которые связаны вместе, который получают с помощью способа, описанного в WO 2006/033296 A, растворяют в этаноле (температура кипения: 78,3°C), так чтобы содержание составляло 20% масс. Температуру жидкости доводят до 45°C. Эту жидкость сушат распылением в окружающей среде газового потока при входной температуре 15°C, с использованием экспериментальной установки для сушки распылением (B-290 производится Nihon Buchi К.К.). Высушенный продукт, полученный таким образом, имеет размер частиц примерно 10 мкм, как измерено посредством наблюдения с помощью SEM.

Пример 2

30 частей масс. паклитакселя, который представляет собой плохо растворимое в воде лекарственное средство, и 100 частей масс блок-сополимера, который использует полиэтиленгликоль - производное полиаспарагиновой кислоты, описанные в Примере 1, растворяют в этаноле так, чтобы содержание твердых продуктов составляло 30% масс. Температуру жидкости доводят до 45°C. Эту жидкость сушат распылением в окружающей среде газового потока при входной температуре 15°C с использованием экспериментальной установки для сушки распылением (B-290 производится Nihon Buchi К.К.). Высушенный продукт, полученный таким образом, имеет размер частиц примерно 10 мкм, как измерено посредством наблюдения с помощью SEM.

Пример 3

30 частей масс. паклитакселя, который представляет собой плохо растворимое в воде лекарственное средство, и 100 частей масс. блок-сополимера, который использует полиэтиленгликоль - производное полиаспарагиновой кислоты, описанные в Примере 1, растворяют в этаноле, так чтобы содержание твердых продуктов составляло 20% масс. Температуру жидкости доводят до 40°C. Эту жидкость сушат распылением в окружающей среде газового потока при входной температуре 10°C, с использованием экспериментальной установки для сушки распылением (B-290 производится Nihon Buchi К.К.). Высушенный продукт, полученный таким образом, имеет размер частиц примерно 10 мкм, как измерено посредством наблюдения с помощью SEM.

Пример 4

Кроме того, 200 частей масс. PEG (полиэтиленгликоль 4000) добавляют к 30 частям масс. паклитакселя, который представляет собой плохо растворимое в воде лекарственное средство, и 100 частей масс. блок-сополимера, который использует полиэтиленгликоль - производное полиаспарагиновой кислоты, описанные в Примере 1, и смесь растворяют в этаноле, так чтобы содержание составляло 30% масс. Температуру жидкости доводят до 45°C. Эту жидкость сушат распылением в окружающей среде газового потока при входной температуре 20°C, с использованием экспериментальной установки для сушки распылением (B-290 производится Nihon Buchi К.К.). Высушенный продукт, полученный таким образом, имеет размер частиц примерно 10 мкм, как измерено посредством наблюдения с помощью SEM.

Пример 5

30 частей масс. доцетакселя, который представляет собой плохо растворимое в воде лекарственное средство, и 100 частей масс. блок-сополимера, который использует полиэтиленгликоль - производное полиаспарагиновой кислоты, описанные в Примере 1, растворяют в этаноле так, чтобы содержание твердых продуктов составляло 20%

масс. Температуру жидкости доводят до 40°C. Эту жидкость сушат распылением в окружающей среде газового потока при входной температуре 15°C, с использованием экспериментальной установки для сушки распылением (В-290 производится Nihon Buchi К.К.). Высушенный продукт, полученный таким образом, имеет размер частиц примерно 10 мкм, как измерено посредством наблюдения с помощью SEM.

Сравнительный пример 1

30 частей масс. паклитакселя, который представляет собой плохо растворимое в воде лекарственное средство, и 100 частей масс. блок-сополимера, который использует полиэтиленгликоль - производное полиаспарагиновой кислоты, описанные в Примере 1, превращают в порошок и смешивают в ступке.

Сравнительный пример 2

30 частей масс. паклитакселя, который представляет собой плохо растворимое в воде лекарственное средство, растворяют в этаноле, и раствор смешивают со 100 частями масс. блок-сополимера, который использует полиэтиленгликоль - производное полиаспарагиновой кислоты, описанные в Примере 1, при температуре жидкости 15°C. Эту жидкость подвергают вакуумной сушке, при этом температуру жидкости поддерживают при 15°C, и таким образом получают белый – бледно-желтый порошок.

Пример исследования

Измерение размера частицы полимерной мицеллы

Осуществляют наблюдение рабочих характеристик дисперсии композитов, полученных в Примерах 1-5, и композиций, полученных в Сравнительных примерах 1 и 2. Композиты и сравнительные композиции, соответственно, диспергируют в воде для инъекций и перемешивают с помощью миксера Ultra-Turrax. Средний размер частиц растворов полимерных мицелл, полученных таким образом, измеряют с помощью анализатора размеров частиц (ELS-Z2 производится Otsuka Electronics Co., Ltd.), используя метод динамического рассеяния света. Результаты представлены в Таблице 1.

[Таблица 1]					
	Содержание твердых продуктов	Температура распыления жидкости	Входная температура	Наличие добавления PEG	Средний размер частиц
Пример 1	20%	45°C	15°C	нет	73,7 нм
Пример 2	30%	45°C	15°C	нет	64,1 нм
Пример 3	20%	40°C	10°C	нет	71,5 нм
Пример 4	30%	45°C	20°C	да	81,5 нм
Пример 5	20%	40°C	15°C	нет	71,7 нм
Сравнительный пример 1	-	-	-	-	Не диспергируется
Сравнительный пример 2	-	-	-	-	167,6 нм

Композиты лекарственного средства и блок-сополимера из Примеров 1-5 имеют удовлетворительные характеристики диспергирования, и, как очевидно из этих результатов, средние размеры частиц в виде мицелл также находятся в пригодном для использования диапазоне. С другой стороны, сравнительная композиция из Сравнительного примера 1 является такой, что лекарственное средство не диспергируется, и композицию сложно использовать как фармацевтический препарат. Относительно сравнительной композиции из Сравнительного примера 2, лекарственное средство диспергируется, но диспергируемость или внешний вид дисперсии не является пригодным для препарата для инъекций. Кроме того, средний размер частиц также является большим.

(57) Формула изобретения

1. Способ получения композита лекарственного средства и блок-сополимера, способ
включает: смешивание плохо растворимого в воде лекарственного средства и блок-
сополимера, содержащего гидрофильный сегмент и гидрофобный сегмент, связанные
5 вместе, в одном или нескольких неводных растворителях; нагрев смеси до температуры
25°C или выше; и сушку распылением полученной жидкой смеси в окружающей среде
газового потока, поддерживаемой при температуре, равной или более низкой, чем
температура плавления блок-сополимера, где плохо растворимое в воде лекарственное
10 средство представляет собой плохо растворимый в воде противораковый агент, вещество
антибиотик, противоревматический агент или антибактериальный агент; гидрофильный
сегмент блок-сополимера представляет собой полиэтиленгликоль или производное
полиэтиленгликоля, а гидрофобный сегмент представляет собой производное
полиаспарагиновой кислоты или производное полиглутаминовой кислоты, указанный
15 композит может образовывать полимерную мицеллу в воде для инъекции, где
окружающая среда газового потока, используемая для сушки распылением, находится
при температуре 20°C или ниже, где композит, полученный данным способом, образует
мицеллы, размер частиц которых составляет примерно от 30 нм до 150 нм, как измерено
с использованием метода динамического рассеяния света.

2. Способ по п. 1, где жидкую смесь, содержащую плохо растворимое в воде
20 лекарственное средство и блок-сополимер, нагревают до температуры 35°C или выше.

3. Способ по п. 1, где пропорция компонентов, иных, чем неводный растворитель в
жидкой смеси, содержащей плохо растворимое в воде лекарственное средство и блок-
сополимер, составляет 10% масс. или больше по отношению к общей массе жидкой
25 смеси.

4. Способ по п. 1, где плохо растворимое в воде лекарственное средство представляет
собой плохо растворимый в воде противораковый агент.

5. Способ по п. 1, где неводный растворитель представляет собой органический
растворитель, имеющий температуру кипения 85°C или ниже.

6. Способ по п. 5, где органический растворитель представляет собой один или
30 несколько растворителей, выбранных из группы, состоящей из этанола, метанола,
этилацетата, изопропанола, гексана, хлороформа, дихлорметана, ацетона, ацетонитрила
и тетрагидрофурана.

7. Способ по п. 1, где жидкая смесь, содержащая плохо растворимое в воде
35 лекарственное средство и блок-сополимер, дополнительно содержит одно или несколько
соединений, выбранных из группы, состоящей из сахаров, сахарных спиртов,
неорганических солей и поверхностно-активных веществ.

8. Способ по п. 7, где поверхностно-активное вещество представляет собой
40 полиэтиленгликоль, полисорбат, поли(оксиэтилен)гидрированное касторовое масло
или их смесь.