

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： 有 無主張優先權

2000年2月9日特願 2000-32156

有關微生物已寄存於： 寄存日期： 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

技術領域

本發明係關於一種裝有難溶於水之藥物的聚合微膠粒之製法，以及關於一種配藥用之聚合微膠粒組成物。

背景說明

已知可使用具有一個親水性鏈段和一個疏水性鏈段的嵌段共聚物做為藥物載體，以及如何將一種固定藥裝填至上述嵌段共聚物所形成之聚合微膠粒中(請參考日本專利申請書公告第 107565/1994 號，或是美國 5,449,513 號專利)。此外，也已經知道有一種含均相聚合微膠粒(其中裝有難溶於水之藥物)的組成物，以及其製備的方法(請參考日本專利申請書公告第 335267/1999 號)。

在日本專利申請書公告 107565/1994 號中係敘述一種將藥物裝填至微膠粒的方法，其係先在水性介質中形成一種嵌段共聚物的微膠粒，將藥物添加至此種微膠粒溶液中，並且，可在加熱或超音波處理的狀況下，視需要予以混合和攪拌。此外，在日本專利申請書公告第 335267/1999 號中則是敘述一種內部裝有藥物之微膠粒的製法，其係將嵌段共聚物和藥物溶解於一種與水不互溶的極性溶劑(例如，二甲基甲醯胺、二甲亞砷和乙腈)中，然後再將溶液中的水透析出來。

依照前面所述之傳統技術，我們可發現以聚合微膠粒來做為藥物載體的諸多優點。然而，可裝填至聚合微膠粒中的藥含量卻無法提高太多，特別是難溶於水的藥物；並且，所得之聚合微膠粒在水或者是緩衝水溶液中不一定能

五、發明說明(2)

夠穩定存在。

本發明之揭露

因此，本發明的目的之一是提供一種方法，它可使得難溶於水(或是油溶性)的藥物很容易且安定地裝填至聚合微膠粒中，並且還提供了一種裝有安定藥物的聚合微膠粒，其可明顯地提高藥物在水或者是緩衝或等滲壓水溶液中的濃度。

本發明者發現可藉由簡單的幾個步驟有效的將藥物(特別是難溶於水的藥物)裝填於聚合微膠粒中，包括將藥(特別是難溶於水的藥)及一種能在水性介質中形成聚合微膠粒的固定嵌段共聚物，溶解於與水不互溶的有機溶劑中，然後以所獲得的溶液和水來製備一種水包油(O/W)型的乳濁液，接著再將有機溶劑予以揮發。此外，吾人也發現：藉由適當選擇用來形成聚合微膠粒之嵌段共聚物，可使得難溶於水的藥物能夠在水性介質中均勻維持非常高的濃度。本發明係以上述的發現為基礎。

因此，依照本發明，提供的第一個實施例為：

一種裝有難溶於水之藥物的聚合微膠粒的製法，其包括以下步驟：

(A)將難溶於水的藥物和具有一個親水性鏈段和一個疏水性鏈段的嵌段共聚物，溶解於一種與水不互溶之有機溶劑中，以製備一種有機溶液，

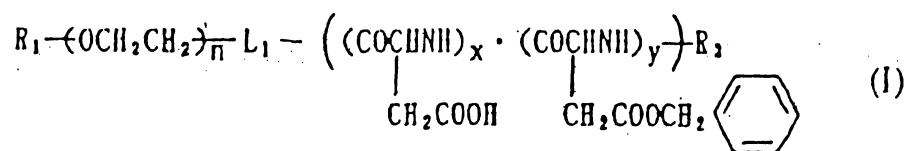
(B)將所得之有機溶液與一種水性介質混合，以形成一種水包油(O/W)型的乳濁液，

五、發明說明(3)

(C)將上述有機溶劑自所得之乳濁液中蒸發出來，並予以去除，而形成一種裝有上述藥物的聚合微膠粒溶液，以及
 (D)如有需要，將所得之聚合微膠粒溶液施以超音波處理及超過濾處理。

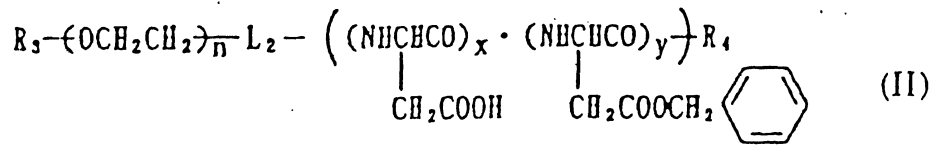
在前面所述的生產方法中，可使用許多種不同的嵌段共聚物，以下將會再做更詳細的說明。在這些共聚物中，如日本專利公告第 335267/1999 號中所述，具有化學式(I)或(II)所代表之嵌段共聚物，也相當適合使用。在上述公報所述的方法中，在裝填難溶於水的藥物時，天冬胺酸酯(在化學式(I)或(II)中，x 比 y 介於 7:3 到 1:3 之間)不一定能有效的被使用。然而，依照本發明之製法，已可證實即使是此類嵌段共聚物，也可以使藥物有效的裝填於聚合微膠粒中，並且，所得之裝有藥物的聚合微膠粒可以穩定的存在於水性介質中。

因此，本發明的另一個實施例係提供一種由聚合微膠粒所構成的組成物，該種聚合微膠粒係來自於一種裝有藥物之嵌段共聚物，其中該種藥物係難溶於水的藥物；此種嵌段共聚物可以下述化學式(I)或(II)來代表：



或

五、發明說明(4)



[其中 R_1 和 R_3 分別代表氫原子或是低級烷基； R_2 係代表氫原子、 C_1 到 C_9 之飽和或不飽和脂肪羰基或是芳羰基； R_4 代表一個羥基、 C_1 到 C_{30} 之飽和或不飽和脂肪氧基或是芳基低級碳烷氧基； L_1 代表選自 $-NH-$ 、 $-O-$ 和 $-OCO-Z-NH-$ (其中 Z 代表 C_1 到 C_4 的伸烷基) 所構成組群之連結基團； L_2 代表選自 $-OCO-Z-CO$ 和 $-NHCO-Z-CO-$ (其中 Z 代表 C_1 到 C_4 的伸烷基) 所構成組群之連結基團； n 代表 10 到 2500 之間的整數，尤以 100 到 1000 之間為佳； x 和 y 可以相同或相異，並且代表總和為 10 到 300 之間的整數，尤以 20 到 100 之間為佳； x 對 y 的比值介於 3:1 到 0:100 之間，又以 7:3 到 1:3 之間為佳；每一個 x 和 y 是任意出現的)；並且，藉由將上述微膠粒溶解或分散於水中所製得的微膠粒溶液，可使得溶液中的藥物濃度穩定維持在至少 3 毫克/毫升以上。

依照本發明的這個實施例，難溶於水的藥物可以液態製劑的形式來使用，且製劑中含有相當高濃度的有效成份，而此類難溶於水的藥物到目前為止都是以點滴製劑的形式存在，因為要製成具高藥物濃度的水性製劑有很大的困難；同時，本發明也可使該種難溶於水的藥物以注射製劑的形式來使用，而可以在短時間內提供所需的有效份量。

實施本發明的最佳模式

本發明中所謂"難溶於水的藥物"係指在周圍環境為室

五、發明說明(5)

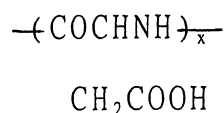
溫及一大氣壓的狀態下，於等量水中幾乎不溶解的藥物，或者是在等量的水和氯仿所形成的溶劑系統中，會優先分佈於氯仿相中的藥物。可適用的藥物包括(並非加以設限)制癌劑，例如亞德里亞黴素(adriamycin)、帕立塔司爾(paclitaxel)、大司塔司爾(docetaxel)、胺基甲葉酸(methotrexate)、聞克斯丁(vincristine)、托普塔肯(topotecan)及其衍生物；大環內酯基的抗生素，如紅黴素(ilotycin)、紅霉素(erythromycin)和克來斯羅黴素(clarislomycin)；抗真菌劑，如兩性黴素B、艾託拉寇納索(itraconazol)、製真菌素(nystatin)和密可納唑(miconazol)；類固醇類消炎劑，如地塞米松(dexamethasone)和奧瑞翁(triamcinorone)；非類固醇類消炎劑，如吲哚麥塔素(indometacin)和二氯酚納克(dichlophenac)；荷爾蒙，如雌二醇、睪丸激素、黃體激素、己烯雌酚和其衍生物、前列腺素、前列腺環素，和其它用於中央神經系統、心血管系統及消化系統的藥物。本發明方法以施用於在室溫下於水中之溶解度為5微克/毫升(或以下)之藥物為佳。在以上所提及的藥物中，以帕立塔司爾、大司塔司爾、喜樹鹼(camptothecin)、托普塔肯和其衍生物為較佳的藥品選擇。

本發明中所稱"具有一個親水性鏈段和一個疏水性鏈段之嵌段共聚物"係指一種可在水性介質中呈現出核心(主要由疏水性鏈段所構成)-外殼(主要由親水性鏈段所構成)型式之聚合微膠粒的共聚物，並且能符合本發明的目的。"符合

五、發明說明(6)

本發明之目的"係指裝有藥物之聚合微膠粒至少可藉由以下所述方法來形成，並且所謂"裝有藥物"係指藥物主要被密封於聚合微膠粒的核心部分。構成此種嵌段共聚物之"親水性鏈段"並不應受到限制，並且包括源自聚(氧化乙烯)、聚羥基丁二酸、多醣、聚丙烯酸、聚乙烯醇和聚乙烯基吡咯烷酮的鏈段。另一方面，"疏水性鏈段"亦不應受到限制，其包括源自聚(β -天冬胺酸苄酯)、聚(γ -麩胺酸苄酯)、聚(β -天冬胺酸烷酯)、聚丙交酯、聚(ϵ -己內酯)、聚(δ -戊內酯)、聚(γ -丁內酯)、聚 α -胺基酸和其中兩種或更多種之化合物的鏈段。

含有此種鏈段的嵌段共聚物已知可被直接使用，或者是改質後再使用。說的更明確一點，能夠直接使用或是經過小幅改質後使用之鏈段可參考前面所述之日本專利申請書公告第 107565/1994 號和日本專利申請書公告第 335267/1999 號，以及日本專利申請書公告第 506961/1995 號(= WO 93/16687)、WO 96/33233、WO 96/32434 和 WO 97/06202。特別是在日本專利申請書公告第 335267/1999 號所述之嵌段共聚物中，以如化學式(I)或(II)所述之嵌段共聚物為最佳。依照日本專利申請書公告第 335267/1999 號中所述，當上述化學式(I)或(II)中的羰基單元



為一種具有一個 C_1 到 C_{30} 之飽和或不飽和脂肪醇的酯類

五、發明說明(7)

時，特別是具有一個中級或高級烷基醇的酯類，它適合於將難溶於水之藥物裝填於聚合微膠粒中。然而，依照本發明卻意外的發現：在製備帕立塔司爾、大司塔司爾、喜樹鹼和托普塔肯的微膠粒時，爲了安定水性介質中內部裝有藥物之聚合微膠粒，以選用具有上述化學式(I)或(II)，且天冬胺酸酯單元被部分水解的嵌段共聚物爲較佳。

如化學式(I)和(II)所示之特定代表性基團包括以下所列的幾種基團。R₁和R₃所代表的"短鏈烷基"可以是具有1到6個碳原子的直鏈或支鏈烷基，包括甲基、乙基、異丙基、正丁基和異戊基。R₂所代表的"C₁到C₂₉之飽和或不飽和脂肪羰基或是芳羰基"可以是乙醯基、丙醯基、異丙醯基、癸醯基、十二醯基月桂醯基)、十四醯基(肉豆蔻醯基)、十六醯基(棕櫚醯基)、十八醯基、9,12-十八碳二烯醯基(亞麻油醯基)、十二碳醯基(icosanoyl)(花生烯醯)-(arachidonoyl)和苄氧基。R₄所代表的"C₁到C₃₀之飽和或不飽和脂肪氧基或是芳基低碳烷氧基"可以是甲氧基、乙氧基、辛氧基、二十二烷氧基和苄氧基。

一般而言，L₁和L₂爲連結基團，其可自由改變，端視化學式(I)和(II)所代表之嵌段共聚物的製法而定。當 α -胺基酸鏈係藉著消去二氧化碳的聚合方法(所謂的NCA方法)，經由以下所示的胺基而延伸時，可製得L₁爲-NH-、-O-和-OCO-Z-NH-的聚合物，其中，在藉由陰離子活化聚合反應形成一個聚乙烯鏈段之後，在 ω -終端的羥基被轉換成胺基，或是-OCO-ZNH₂基團(Z爲C₁到C₄的亞烴基)，然後

五、發明說明(8)

再使用一種 β -天冬胺酸苄酯的 N-羧酸酐。同樣的， L_1 為 0-之聚合物包括以陰離子活化聚合反應形成一個聚乙烯鏈段，以及藉由 NCA 方法在其 ω -終端延伸一個聚胺基酸鏈段，或者是將聚氧化乙烯與聚 β -天冬胺酸苄酯(單獨以 NCA 方法製得)進行縮合。

化學式(II)所代表的嵌段聚合物通常包括那些藉由下述方法所製成者：分開製造聚氧化乙烯及聚 β -天冬胺酸苄酯，然後將聚氧化乙烯的 ω -終端轉化成一個羧基，或者是，如有需要，可經由 C_1 到 C_6 的亞烯二羧酸將羧基與聚胺基酸的 N-終端胺基加以鏈結。

含有所需含量之自由天冬胺酸單元的嵌段共聚物可以藉著使聚 β -天冬胺酸苄酯鏈段進行部分水解反應而得。

在日本專利申請書公告第 335267/1999 號中對於上述嵌段共聚物的特定生產方法有所敘述，如有需要，可將其列為參考資料。

以下將藉由幾個實例來對本發明做更詳細的說明，其中係使用如化學式(I)所示之嵌段共聚物，並且也可以藉由小幅改質的方式，使用其它種嵌段共聚物。

本發明中所謂"與水不互溶之有機溶劑"係指與二甲基甲醯胺、二甲亞砷和乙腈等(可自由與水互溶)完全相反的溶劑，該類溶劑在日本專利申請書公告第 335267/1999 號中係用來形成聚合微膠粒。此種有機溶劑的例子可包括氯仿、二氯甲烷、甲苯、二甲苯、正己烷或其混合物，但不侷限於上述實例。

五、發明說明(9)

在本發明的步驟(A)中，係將藥物和嵌段共聚物溶解於與水不互溶的有機溶劑中，以製成一種溶液。此溶液可藉由下述方式製得：分別將藥物和嵌段共聚物溶解於溶劑中，然後再將其予以摻合或混合，並且同時在單一容器中使藥物和嵌段共聚物溶解。如果必須製備含有濃縮溶質的溶液，則將溶質溶解(或均勻分散)於大量的溶劑中，然後再將固定量的溶劑慢慢蒸餾出來。使用於嵌段共聚物的較佳藥物混合比率可以視所使用藥物種類之不同而改變，因此，藥物的裝填比率並沒有特別指定。一般而言，藥物相對於嵌段共聚物的重量比例約為 1:20 到 2:5 之間，又以 1:10 到 1:3 之間為佳。

在步驟(B)中，將之前所製得的有機溶液與水性介質混合，以製得一種水包油(O/W)型的乳濁液。水性介質的實例可包括水(包括純水或離子交換水)或是一種含有氯化鈉的等滲壓性或緩衝水溶液，或者是一種緩衝劑。然而，水性介質還可含有少量可與水互溶之有機溶劑，及其它種不會對 O/W 型乳濁液造成負面效果的無機鹽類(例如硫酸鈉等)。通常，有機溶劑和水性介質混合的體積比率為 1:100，又以 1:20 為佳。可使用之混合裝置為傳統用來製備各種乳濁液的裝置，如機械式攪拌器、搖瓶器和

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

裝入藥物之聚合微膠粒之製法及聚合微膠粒組成物

本發明係提供一種聚合微膠粒之製法及含有此種聚合微膠粒之組成物，此種聚合微膠粒相當穩定，且具有相當高的藥含量。本發明所揭露聚合微膠粒之製法，包括以下步驟：將藥及特定的共聚物溶解於一種與水不互溶之有機溶劑中，以製成一種溶液；將所得之溶液與水混合，以形成一種 O/W 型之乳濁液；接著使有機溶劑自溶液中慢慢揮發出來；以及一種裝有難溶於水之藥物的聚合微膠粒(其可由上述方法所製得)之組成物。

英文發明摘要(發明之名稱:)

PRODUCTION PROCESS FOR POLYMERIC MICELLE
CHARGED THEREIN WITH DRUG AND POLYMERIC
MICELLE COMPOSITION

Provided are a production process for a polymeric micelle which is stable and has a high drug content and a composition containing such polymeric micelle. Disclosed are a production process for a polymeric micelle, comprising the steps of dissolving a drug and a specific copolymer in a water non-miscible organic solvent to prepare a solution, mixing the resulting solution with water to form an O/W type emulsion and then slowly volatilizing the organic solvent from the solution, and a polymeric micelle composition charged therein with a water-scarcely soluble drug, which can be obtained by the above production process.

申請日期	90-02-08
案 號	90102740
類 別	

92年10月6日修正
補充 A4 C4

(以上各欄由本局填註)

0116561

發 明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明 新型名稱	中 文	裝入藥物之聚合微膠粒之製法及聚合微膠粒組成物 (92年10月6日修正)
	英 文	PRODUCTION PROCESS FOR POLYMERIC MICELLE CHARGED THEREIN WITH DRUG AND POLYMERIC MICELLE COMPOSITION
二、發明人 創作	姓 名	1. 橫山昌幸 2. 本澤榮一(本澤栄一) 3. 小川泰亮
	國 籍	1. 日本 2. 日本 3. 日本
	住、居所	1. 千葉縣千葉市美浜區高洲 3-15-8-1106 2. 千葉縣袖ヶ浦市藏波台 1-18 縣營住宅 9-403 3. 千葉縣柏市柏の葉 5-4-6 (ナノキャリア株式會社)
三、申請人	姓 名 (名稱)	那野伽利阿股份有限公司 (ナノキャリア株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	千葉縣柏市柏の葉 5-4-6
	代 表 人 姓 名	中富一郎

裝

訂

線

六、申請專利範圍

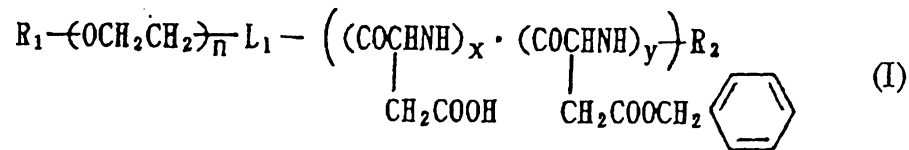
第 90102740 號「裝入藥物之聚合微膠粒之製法及聚合微膠粒組成物」專利案

(93 年 10 月 27 日修正)

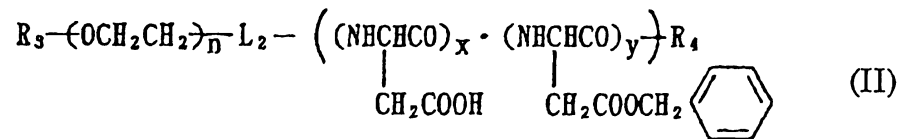
六申請專利範圍：

1. 一種裝入難溶於水之藥物的聚合微膠粒之製法，包括以下步驟：

(A) 將難溶於水的藥物和具有一個親水性鏈段和一個疏水性鏈段而具有下式 (I) 或 (II) 之嵌段共聚物，溶解於一種與水不互溶之有機溶劑中，以製備一種有機溶液，其中化學式 (I) 或 (II) 為：



或



[其中 R_1 和 R_3 分別代表一個氫原子或是 C_1 至 C_6 烷基； R_2 係代表一個氫原子、 C_1 到 C_{29} 之飽和或不飽和脂肪羰基或是芳羰基，係選自乙醯基、丙醯基、異丙醯基、癸醯基、十二醯基(月桂醯基)、十四醯基(肉豆蔻醯基)、十六醯基(棕櫚醯基)、十八醯基、9,12-十八碳二烯醯基(亞麻油醯基)、二十醯基(花生醯基)和苄醯基； R_4 代表

六、申請專利範圍

一個羥基、 C_1 到 C_{30} 之飽和或不飽和脂肪氧基或是芳基低碳烷氧基，係選自甲氧基、乙氧基、辛氧基、二十二烷氧基和苄氧基； L_1 代表選自 $-NH-$ 、 $-O-$ 和 $-OCO-Z-NH-$ (其中 Z 代表 C_1 到 C_4 的伸烷基) 所構成之組群的連結基團； L_2 代表選自 $-OCO-Z-CO$ 和 $-NHCO-Z-CO-$ (其中 Z 代表 C_1 到 C_4 的伸烷基) 所構成之組群的連結基團； n 代表 10 到 2500 之間的整數； x 和 y 可以相同或相異，並且代表總和為 10 到 300 之間的整數； x 對 y 之比例介於 7:3 到 1:3 之間；且每一個 x 和 y 是任意出現的]，

(B) 將所得之有機溶液與一種水性介質混合，以形成一種水包油 (O/W) 型的乳濁液，

(C) 將上述有機溶劑自所得之乳濁液中蒸發出來，並予以去除，而形成一種裝有上述藥物的聚合微膠粒溶液，以及

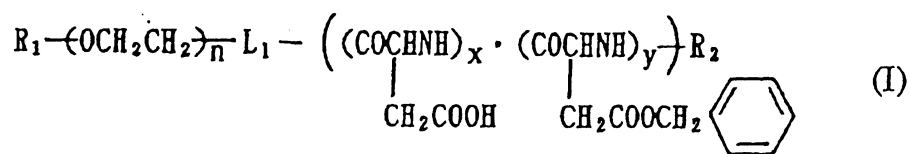
(D) 可將所得之聚合微膠粒溶液施以超音波處理及超過濾處理。

2. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中所使用藥物及嵌段共聚物的重量比率為 1:10 到 3:10。
3. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中與水不互溶之有機溶劑為至少一種選自氯仿、二氯甲烷、甲苯、二甲苯、正己烷所構成之組群。
4. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中難溶於水之藥物係選自亞德里亞黴素 (adriamycin)、帕立塔司爾

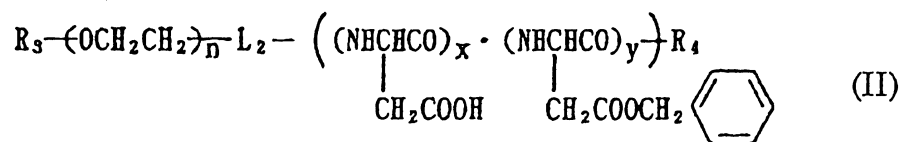
六、申請專利範圍

(paclitaxel)、大司塔司爾(docetaxel)、胺基甲葉酸(methotrexate)、聞克斯丁(vincristine)及其類似物。

5. 一種由源自裝有藥物和嵌段共聚物的聚合微膠粒所構成之組成物，其中藥物為選自亞德里亞黴素(adriamycin)、帕立塔司爾(paclitaxel)、大司塔司爾(docetaxel)、胺基甲葉酸(methotrexate)、聞克斯丁(vincristine)及其類似物之難溶於水之藥物；此種嵌段共聚物係以下列化學式(I)或(II)來代表：



或



[其中 R_1 和 R_3 分別代表氫原子或是 C_1 至 C_6 烷基； R_2 係代表氫原子、 C_1 到 C_{29} 之飽和或不飽和脂肪羰基或是芳羰基，係選自乙醯基、丙醯基、異丙醯基、癸醯基、十二醯基(月桂醯基)、十四醯基(肉豆蔻醯基)、十六醯基(棕櫚醯基)、十八醯基、9,12-十八碳二烯醯基(亞麻油醯基)、二十醯基(花生醯基)和苜醯基； R_4 代表一個羥基、

六、申請專利範圍

C_1 到 C_{30} 之飽和或不飽和脂肪氧基或是芳基低碳烷氧基，係選自甲氧基、乙氧基、辛氧基、二十二烷氧基和苄氧基； L_1 代表選自 $-NH-$ 、 $-O-$ 和 $-OCO-Z-NH-$ (其中 Z 代表 C_1 到 C_4 的伸烷基) 所構成之組群的連結基團； L_2 代表選自 $-OCO-Z-CO$ 和 $-NHCO-Z-CO-$ (其中 Z 代表 C_1 到 C_4 的伸烷基) 所構成之組群的連結基團； n 代表 10 到 2500 之間的整數； x 和 y 可以相同或相異，並且代表總和為 10 到 300 之間的整數； x 對 y 之比例介於 7:3 到 1:3 之間；且每一個 x 和 y 是任意出現的]；藉由將上述微膠粒溶解或分散在水中所製得的微膠粒溶液可以穩定的維持在每毫升溶液中含有至少 3 毫克的藥物濃度。

6. 如申請專利範圍第 5 項之組成物，其中藥物為帕立塔司爾 (paclitaxel) 和其類似物。