

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03811880.7

[51] Int. Cl.

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 12 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 100352426C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/557 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.5.21 [21] 申请号 03811880.7

[30] 优先权

[32] 2002. 5. 24 [33] JP [31] 150890/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/006334 2003.5.21

[87] 国际公布 WO2003/099260 日 2003.12.4

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.24

[73] 专利权人 那野伽利阿株式会社

地址 日本千叶县柏市

[72] 发明人 长崎尚子 土屋千映子 佐川胜彦

[56] 参考文献

CN - 1345229A 2002.4.17

JP - 11335276A 1999.12.7

CN - 1197396A 1998.10.28

WO - 0112718A 2001.2.22

JP - 11100331A 1999.4.13

CN - 1307866A 2001.8.15

审查员 张恺佳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 郭煜 王景朝

权利要求书 4 页 说明书 9 页 附图 1 页

[54] 发明名称

含有注射用药物的聚合物微囊制剂制造方法

[57] 摘要

本发明提供一种含有包封药物聚合物微囊的制剂制造方法,该方法包括以下工序:在将亲-疏水性嵌段共聚物与水难溶性药物溶解在挥发性有机溶剂中,然后除去该溶剂后,与水混合,在 30°C 或 30°C 以下的温度下进行搅拌,使包封药物的聚合物微囊溶解在水中。

1. 一种制剂制造方法，该制剂含有控制了粒径的包封药物聚合物微囊，其特征为，将含有亲水性片段与疏水性片段的嵌段共聚物以及水难溶性药物分散溶解在挥发性有机溶剂中形成溶液后，除去该有机溶剂，将由此得到的残留物与水混合，接下来用该残留物均匀分散在水中所需的足够的时间即 5 小时以上、在 30℃或 30℃以下的温度下搅拌，其中该嵌段共聚物含有由聚（乙二醇）构成的亲水性片段与选自下述物质的疏水性片段，并且能够在水性介质中形成聚合物微囊，所述物质为聚（ β -天冬氨酸烷基酯）、聚（ β -天冬氨酸烷基酯-共-天冬氨酸）、聚（ β -天冬氨酸芳烷基酯）、聚（ β -天冬氨酸芳烷基酯-共-天冬氨酸）、聚（ γ -谷氨酸烷基酯）、聚（ γ -谷氨酸烷基酯-共-谷氨酸）、聚（ γ -谷氨酸芳烷基酯）、聚（ β -烷基天冬酰胺）、聚（ β -烷基天冬酰胺-共-天冬氨酸）、聚（ β -芳烷基天冬酰胺）、聚（ β -芳烷基天冬酰胺-共-天冬氨酸）、聚（ γ -烷基谷氨酰胺）、聚（ γ -烷基谷氨酰胺-共-谷氨酸）、聚（ γ -芳烷基谷氨酰胺）、聚（ γ -芳烷基谷氨酰胺-共-谷氨酸）、聚（丙交酯）、聚（丙交酯-共-乙交酯）、聚（ ϵ -己内酯）、聚（ δ -戊内酯）以及聚（ γ -丁内酯）。

2. 如权利要求 1 所述的制造方法，其特征为，在 25℃或 25℃以下进行搅拌。

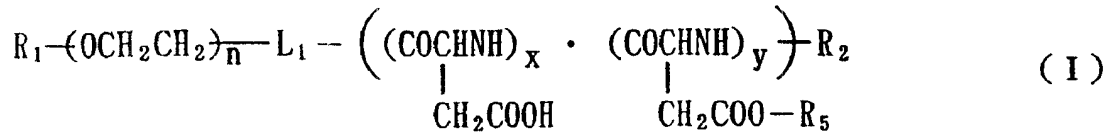
3. 如权利要求 1 所述的制造方法，其特征为，在 10℃或 10℃以下进行搅拌。

4. 如权利要求 1 所述的制造方法，其特征为，该制造方法还包括以下工序：在用该残留物均匀分散在水中所需的足够的时间即 5 小时以上进行搅拌之后，在该水性混合物中添加选自麦芽糖、海藻糖、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、果糖、乳糖、甘露醇以及糊精的糖类及选自分子量为 1000~35000 的聚乙二醇的聚乙二醇的辅助剂并进行搅拌，然后进行除菌过滤。

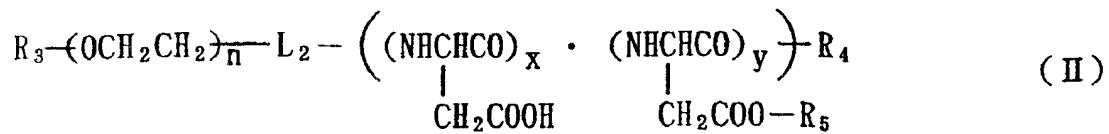
5. 如权利要求 4 所述的制造方法，其特征为，该搅拌在 10℃或 10℃以下进行。

6. 如权利要求 5 所述的制造方法，其特征为，该制造方法在除菌过滤后，还包括将滤液冻干的工序。

7. 如权利要求 1 所述的制造方法, 其特征为, 嵌段共聚物用下述式 (I) 或 (II) 表示,



或



其中, 所述各式中,

R_1 及 R_3 分别独立地表示氢原子或由可以被保护的官能团取代或未取代的低级烷基,

R_2 表示氢原子、饱和或不饱和的 $C_1 \sim C_{29}$ 脂肪族羰基或芳基羰基,

R_4 表示羟基、饱和或不饱和的 $C_1 \sim C_{30}$ 脂肪族氧基或芳基-低级烷氧基,

R_5 表示苄基、烷基苄基或烯丙基,

L_1 及 L_2 分别独立地表示连接基团,

n 为 10~2500 的整数,

x 及 y 可以相同, 也可以不同, 其总和为 10~300 的整数, x/y 在 8:2~0:1 的范围内, 并且 x 及 y 分别随机存在。

8. 如权利要求 1 所述的制造方法, 其特征为, L_1 为选自 -NH-、-O-、-CO-、-CH₂-、-O-Z-S-Z-、-O-Z-NH- 及 -OCO-Z-NH- 的基团, 此处, Z 独立地表示 $C_1 \sim C_4$ 亚烷基; L_2 为选自 -OCO-Z-CO- 及 -NHCO-Z-CO-、-O-Z-NH- 的基团, 此处, Z 表示 $C_1 \sim C_4$ 亚烷基。

9. 如权利要求 1 所述的制造方法, 其特征为, 水难溶性药物为选自紫杉醇、喜树碱、顺铂、柔红霉素、甲氨蝶呤、丝裂霉素 C、多烯紫杉醇、长春新碱、两性霉素 B、制霉菌素、前列腺素类及大环内酯类抗生素的药物。

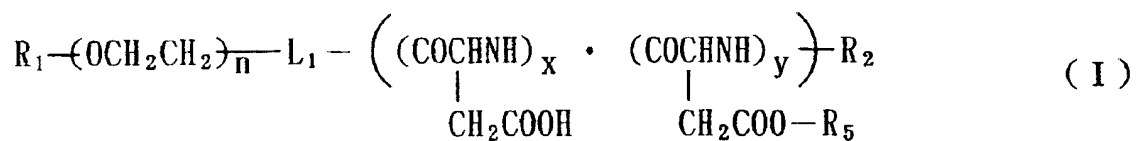
10. 如权利要求 4 所述的制造方法, 其特征为, 水难溶性药物为

选自紫杉醇、喜树碱、顺铂、柔红霉素、甲氨蝶呤、丝裂霉素 C、多烯紫杉醇、长春新碱、两性霉素 B、制霉菌素、前列腺素类及大环内酯类抗生素的药物。

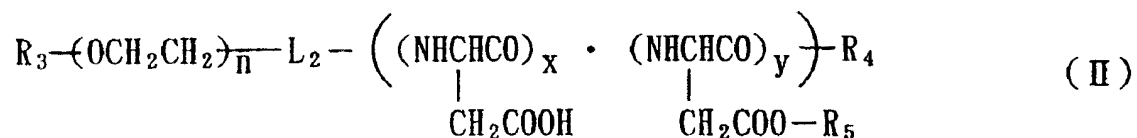
11. 如权利要求 1 所述的制造方法,其特征为,有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙酮、乙腈、乙酸甲酯、乙酸乙酯、四氢呋喃、环己烷、乙醚以及所述溶剂中的 2 种或 2 种以上的混合液。

12. 如权利要求 4 所述的制造方法,其特征为,有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙酮、乙腈、乙酸甲酯、乙酸乙酯、四氢呋喃、环己烷、乙醚以及所述溶剂中的 2 种或 2 种以上的混合液。

13. 一种冻干制剂,含有包封药物的聚合物微囊、以及选自糖类及聚乙二醇的辅助剂,该冻干制剂利用进一步包括如下工序的制备方法得到:将 a) 下述式 (I) 或 (II) 表示的嵌段共聚物,



或



其中,所述各式中,

R_1 及 R_3 分别独立地表示氢原子或由可以被保护的官能团取代或未取代的低级烷基,

R_2 表示氢原子、饱和或不饱和的 $C_1 \sim C_{29}$ 脂肪族羰基或芳基羰基,

R_4 表示羟基、饱和或不饱和的 $C_1 \sim C_{30}$ 脂肪族氧基或芳基-低级烷氧基,

R_5 表示苄基、烷基苄基或烯丙基,

L_1 及 L_2 分别独立地表示连接基团,

n 为 10~2500 的整数,

x 及 y 可以相同,也可以不同,其总和为 10~300 的整数, x/y

在 8: 2 ~ 0: 1 的范围内, 并且 x 及 y 分别随机存在;

以及 b) 选自紫杉醇、喜树碱、顺铂、柔红霉素、甲氨蝶呤、丝裂霉素 C、多烯紫杉醇、长春新碱、两性霉素 B、制霉菌素、前列腺素类及大环内酯类抗生素的水难溶性药物分散溶解在挥发性有机溶剂中, 形成溶液后, 除去该有机溶剂, 将由此得到的残留物与水混合, 接下来用该残留物均匀分散在水中所需的足够的时间即 5 小时以上、在 30℃ 或 30℃ 以下的温度下搅拌之后, 在该水性混合物中加入选自选自麦芽糖、海藻糖、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、果糖、乳糖、甘露醇以及糊精的糖类及选自分子量为 1000 ~ 35000 的聚乙二醇的聚乙二醇的辅助剂, 进行搅拌, 接下来进行除菌过滤, 将滤液冻干。

14. 如权利要求 13 所述的制剂, 其特征为, 水难溶性药物选自紫杉醇、喜树碱、伊立替康以及多烯紫杉醇。

15. 如权利要求 13 所述的制剂, 其特征为, 在将冻干制剂再溶解于水性溶液中时, 包封药物的聚合物微囊可以基本上全部通过孔径为 0.22 μm 的滤器。

含有注射用药物的聚合物微囊制剂制造方法

技术领域

本发明涉及一种含有包封水难溶性药物的聚合物微囊的制剂的制造方法，以及可以采用该制造方法获得的冻干制剂。

背景技术

作为使用含有亲水性片段 (segment) 及疏水性片段的嵌段共聚物包封水难溶性药物的高分子微囊制造方法的典型的代表例，已知有例如专利第 2777530 号公报中公开的下述 a)、c) 方法，以及特开 2001-226294 号公报中公开的下述 d) 方法。

a) 采用搅拌的药物包封法

根据需要，将水难溶性药物溶解在水混溶性有机溶剂中，与嵌段共聚物的分散水溶液一同搅拌混合。另外，也可以通过在搅拌混合时加热，促进药物包封入高分子微囊内。

b) 溶剂挥发法

混合水难溶性药物的非水混溶性有机溶剂溶液与嵌段共聚物分散水溶液，边搅拌边使有机溶剂挥发。

c) 透析法

在水混溶性有机溶剂中溶解水难溶性药物及嵌段共聚物后，使用透析膜，以缓冲液及/或水对得到的溶液进行透析。

d) 其他方法

在非水混溶性有机溶剂中溶解水难溶性药物及嵌段共聚物，将得到的溶液与水混合，搅拌形成水包油 (O/W) 型乳剂，然后，使有机溶剂挥发。

而且，还提出了所谓固体分散法或溶剂蒸发法的方法，即，将该药物与嵌段共聚物溶解在有机溶剂中，将二者混合均匀后，蒸馏除去溶剂，然后，在 60℃ 或 40℃ 下，将固体的均匀混合物溶解在水中，制成包封药物的聚合物微囊溶液 (例如，参见 Park et. al., *Biomaterials and Drug Delivery toward New Millennium*, 2000, 321-332; Lavasanifar et. al., *Journal of Controlled Release* 77(2001)155-160)。采用上述方法，能够得到经除菌过滤中通常使用

的孔径为 $0.22\ \mu\text{m}$ 的滤器过滤的、含有包封药物的聚合物微囊的液体。例如，后者的文献公开了一种方法，即，能够以 73% 的收率得到包封药物（两性霉素 B）的聚合物微囊，用滤器（ $0.22\ \mu\text{m}$ ）过滤微囊溶液，将冻干得到的冻干物再次溶解（reconstitute）于水中，再次进行过滤（ $0.22\ \mu\text{m}$ ）。该方法提示可以将上述再溶解或重构液作为注射剂使用。需要说明的是在上述现有方法中，通常使用二氯甲烷作为有机溶剂。但是，考虑到由此制备的医药制剂直接作用于人体，优选避免使用可能对生物体产生毒性的二氯甲烷等有机溶剂。

发明内容

根据上述 Lavasanifar et. al. 的方法，将药物包封入聚合物微囊内的操作能够实现相当高的包封率。

但是，一般而言，在将非常昂贵的药物包封入聚合物微囊内时，仍然必需提供一种具有所希望的聚合物微囊尺寸、而且药物包封率高的包封药物聚合物微囊。而现有方法通常使用对生物体产生毒性的二氯甲烷。因此，本发明的目的为提供一种控制了粒径的包封药物聚合物微囊的改善制造方法及含有该聚合物微囊的制剂制造方法，并且此制造方法可采用对生物体可能无毒性的或无毒性的溶剂。

为了实现上述目的，本发明人等就包封药物聚合物微囊的制造方法进行了多项研究。其结果为发现在上述固体分散法或溶剂蒸发法中，将药物与特定嵌段共聚物的均匀固体混合物均匀分散在水中时的温度以 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 为界，在此以下，能够确实且有效地提高具有所希望粒径、特别是能够直接作为注射剂使用的粒径的包封药物聚合物微囊的收率。即，可以确认在上述方法中，操作温度在约 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右存在一个能够提高效率临界点。因此，根据本发明，能够提供一种含有控制了粒径的包封药物聚合物微囊的制剂制造方法，其特征为，将含有亲水性片段与疏水性片段的嵌段共聚物以及水难溶性药物分散溶解在挥发性有机溶剂中形成溶液后，除去该有机溶剂，将由此得到的残留物与水混合，然后，用该残留物均匀分散在水中所需的时间、在 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下的温度下进行搅拌。

根据该制造方法，能够以超过 73% 的药物包封率获得能够通过制备注射用制剂时的除菌过滤中通常使用的孔径为 $0.22\ \mu\text{m}$ 的滤器的包封药物聚合物微囊。因此，根据本发明，采用本发明的方法制得、并

经 $0.22\ \mu\text{m}$ 滤器过滤的包封药物聚合物微囊的水性溶液可以直接作为例如注射剂使用。另外，如果存在没有被该注射剂利用的药物，则由于未通过 $0.22\ \mu\text{m}$ 滤器的物质等仅为微量，因此几乎不必进行回收，可以视为不存在。

本发明的一个方案也可为在使该含有包封药物聚合物微囊的液体通过 $0.22\ \mu\text{m}$ 的滤器之前，根据需要，在该水性溶液中添加缓冲剂、及其他辅助剂。如果使用糖类或具有特定分子量的聚乙二醇（药典上，也称 Macrogol）作为辅助剂，则将通过 $0.22\ \mu\text{m}$ 滤器的滤液冻干，能够得到相应的冻干制剂，即使将该制剂在水性溶液再溶解或重构，也能够获得进一步的抑制多个聚合物微囊彼此凝集的效果。根据药剂的种类不同，通常存在无法避免上述凝集的情况，因此选择添加上述辅助剂的构成是极其重要的。

根据本发明，可以采用上述制造方法获得所述物质，如上所述，在水性溶液中进行重构时，也可以提供一种在聚合物微囊间几乎不发生凝集的冻干制剂。

下面，详细说明本发明。

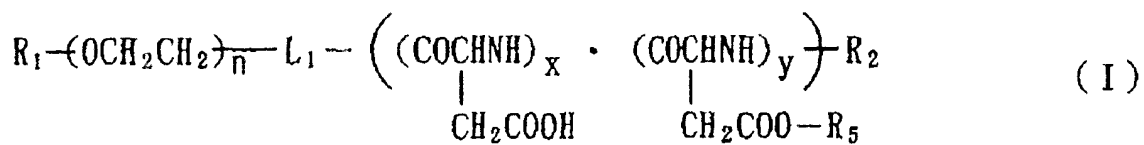
可在本发明中使用的含有亲水性片段和疏水性片段的嵌段共聚物在水性溶液或介质中，与水难溶性药物共存下，可以形成具有疏水性核（cere）区域与亲水性壳（shell）区域的聚合物微囊，只要是符合本发明目的的物质，可以包含任一种嵌段共聚物。虽然没有特别限定，作为该嵌段共聚物的亲水性片段，可以举出聚（乙二醇）（或者，也称为聚（氧化乙烯））、聚（苹果酸）、多（糖）、聚（丙烯酸）、聚（乙烯醇）等。另外，作为疏水性片段，可以举出聚（ β -天冬氨酸烷基酯）、聚（ β -天冬氨酸烷基酯-共-天冬氨酸）、聚（ β -天冬氨酸芳烷基酯）、聚（ β -天冬氨酸芳烷基酯-共-天冬氨酸）、聚（ β -烷基天冬酰胺）、聚（ β -烷基天冬酰胺-共-天冬氨酸）、聚（ β -芳烷基天冬酰胺）、聚（ β -芳烷基天冬酰胺-共-天冬氨酸）、聚（ γ -谷氨酸烷基酯）、聚（ γ -谷氨酸烷基酯-共-谷氨酸）、聚（ γ -谷氨酸芳烷基酯）、聚（ γ -谷氨酸芳烷基酯-共-谷氨酸）、聚（ γ -烷基谷氨酰胺）、聚（ γ -烷基谷氨酰胺-共-谷氨酸）、聚（ γ -芳烷基谷氨酰胺）、聚（ γ -芳烷基谷氨酰胺-共-谷氨酸）、聚（丙交酯）、聚（丙交酯-共-乙交酯）、聚（ ϵ -己内酯）、聚（ δ -戊内

酯)以及聚(γ -丁内酯),需要说明的是上述片段中烷基及芳烷基各自代表以下意义。烷基为 C_1-C_{22} 的直链或支链烷基,可以举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正己基等低级烷基,以及碳原子数多的中级烷基,或十四烷基、十六烷基、十八烷基、二十烷基等。根据需要,上述基团也可以被1个或1个以上的卤素(例如氟、氯、溴)取代,另外,中~高级烷基也可以被1个羟基取代。芳烷基为苯基- C_1-C_4 烷基,例如可以举出苄基,根据需要,苯环上也可以被1~3个卤素或低级烷基取代。

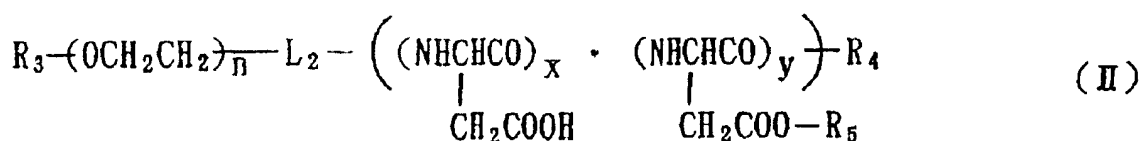
该聚合物片段可以通过本身公知的与例如聚(β -天冬氨酸苄酯)或聚(γ -谷氨酸苄酯)的苄基相当的醇或胺发生酯或酰胺交换而得到。疏水性聚合物片段以共聚物表示时,是将相应的烷基或芳烷基酯或酰胺进行部分酯化或部分水解而得到的。部分酯化的程度通常为20~80%。另外,天冬氨酸、谷氨酸、丙交酯均为具有光学活性的物质,或为它们的混合物。

上述亲水性片段与疏水性片段只要是能够在水难溶性药物共存下的水性溶液(或水性介质)中形成聚合物微囊的片段即可,对各片段的长度没有限定,一般而言,上述亲水性片段的重复单元长度为30~1000;另一方面,疏水性片段的重复单元长度为10~100。需要说明的是本说明书公开的水性溶液或水性介质是指水本身、或缓冲剂溶液或介质。

特别是作为容易制造的、适用于本发明的嵌段共聚物,可以举出下述式(I)及(II)表示的物质。



或



上述各式中，

R_1 及 R_3 分别独立地表示氢原子或由可以被保护的官能团取代或未取代的低级烷基，

R_2 表示氢原子、饱和或不饱和的 $C_1 \sim C_{29}$ 脂肪族羰基或芳基羰基，

R_4 表示羟基、饱和或不饱和的 $C_1 \sim C_{30}$ 脂肪族氧基或芳基-低级烷氧基，

R_5 表示苄基或烷基苄基、烯丙基，

L_1 及 L_2 分别独立地表示连接基团，

n 为 10 ~ 2500 的整数，

x 及 y 可以相同，也可以不同，其总和为 10 ~ 300 的整数， x/y 在 7: 3 ~ 1: 3 的范围内，并且 x 及 y 分别随机存在。作为可以被保护的官能团，可以举出羟基、缩醛、缩酮、乙醛、糖残基等。 R_1 及 R_3 表示由可以被保护的官能团取代的低级烷基时的亲水性片段，可以按照例如 W096/33233、W096/32434、W097/06202 中公开的方法进行制造。

由于连接基团多数可以根据嵌段共聚物的制造方法不同而发生变化，因此没有特别限定，作为具体例， L_1 为从 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-Z-S-Z-$ 及 $-OCO-Z-NH-$ 、 $-O-Z-NH$ (此处， Z 独立地表示 $C_1 \sim C_4$ 亚烷基) 中选出的基团； L_2 为从 $-OCO-Z-CO-$ 及 $-NHCO-Z-CO-$ 、 $-O-Z-NH$ (此处， Z 表示 $C_1 \sim C_4$ 亚烷基) 中选出的基团。

本发明中可以使用的水难溶性药物是指在常温 (25℃) 下，其溶解度为每 1ml 水溶解 0.5mg 或 0.5mg 以下的有机化合物或有机化合物的复合体；考虑到本发明的目的，也包括具有任何药理作用的化合物。作为该药物的代表例，可以举出紫杉醇或其衍生物 (例如，多烯紫杉醇)、喜树碱或其衍生物 (例如，伊立替康)、顺铂、柔红霉素、阿霉素、甲氨蝶呤、丝裂霉素 C、长春新碱、两性霉素 B、制霉菌素、前列腺素类及大环内酯类抗生素。

本发明方法中，将上述嵌段共聚物与药物分散溶解在挥发性有机溶剂中。分散溶解不仅是指使作为溶质的嵌段共聚物与药物处于完全溶解的状态，而且包括使其可溶化，例如使聚合物微囊处于分散的状态。另外，需要注意的是本说明书中所称溶液也包括上述分散状态。

作为出于上述目的而使用的溶剂，只要是在不使用可能对生物体产生毒性的溶剂的前提下能够实现该目的的溶剂即可，可以使用任一种溶剂，例如，可以举出甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈、乙酸甲酯、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙醚、环己烷等以及上述溶剂的混合溶剂等在常温下具有挥发性（即有气化倾向）的溶剂。上述分散溶解只要根据药物的特性进行加热即可，可以加热至溶剂的沸点，在常温下，以超过溶剂凝固点的温度将溶质搅拌均匀，实施分散溶解。

由此形成溶液后，根据需要在减压下，蒸发除去溶剂。在本发明中，并非必须完全除去溶剂，只要能使除去溶剂后的残留物处于糊状或固体状即可。但是，在将随后得到的含有包封药物聚合物微囊的水性溶液直接作为注射剂使用时，优选将溶剂基本上完全除去。

然后，将糊状或固体状的残留物与水混合（可在残留物中加水，或在水中加入残留物），在 30℃ 或 30℃ 以下、优选在 25℃ 或 25℃ 以下、更优选在 10℃ 或 10℃、或 5℃ 或 5℃ 以下的温度下进行搅拌。根据需要，也可以使用超声波。为了使由嵌段共聚物和药物构成的残留物几乎完全均匀地分散，需要用足够的时间进行搅拌。根据聚合物种类及药物种类的不同，均匀分散的时间也并不相同，因此没有特别限定，搅拌时间通常优选为 5 小时或 5 小时以上、24 小时或 24 小时以内。残留物与水的质量比可以为 1: 10 ~ 1: 300。

由此，在水溶液中形成并存在包封药物的聚合物微囊。根据本发明方法，用动态光散射光度计（大冢电子（株），DLS-7000DH 型）测定包封药物的聚合物微囊时，如果设定可溶化时的温度约为 30℃，则平均粒径约为 140nm，能够通过孔径为 0.22 μm（220nm）滤器的粒子超过约 73%。需要说明的是如果将可溶化时的温度设定为约 25℃，则通过 0.22 μm 滤器的聚合物微囊比例通常约超过 80%；如果设定为约 10℃，则通过 0.22 μm 滤器的聚合物微囊比例通常约超过 90%。

通常，使用 0.22 μm 的滤器用于配制注射剂（静脉注射用、动脉注射用、肌肉注射用、腹腔注射用等）是公知的方法。即使使用 0.22 μm 的滤器对上述包封药物的聚合物微囊水溶液进行除菌过滤，如上所述，也能够以极高的收率得到经过除菌处理的包封药物聚合物微囊水溶液。即，根据本发明能够有效地提供注射剂。作为本发明的一个优选方案，该注射剂可以通过如下方法制造，该方法包含将能够提高

包封药物聚合物微囊稳定性的辅助剂、各种糖类以及各种聚乙烯醇(商品名, Macrogol)加入至除菌过滤前的包封药物聚合物微囊水溶液(或水性溶液)中的工序。作为可以使用的糖类, 虽不局限于以下物质, 但可以举出麦芽糖、海藻糖、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、果糖、乳糖、甘露醇以及糊精等; 作为可以使用的聚乙二醇, 其分子量约为 1000~约 35000, 例如, 可以举出 Macrogol 1000、1540、4000、6000、20000 以及 35000 等。上述辅助剂在将上述残留物与水混合时, 可以含在水中, 或者也可以在将由残留物得到的包封药物聚合物微囊分散溶解在水中后进行添加, 然后, 对整体进行除菌过滤。由此, 根据本发明能够简单且安全地将能够使包封药物的聚合物微囊在注射剂中稳定化的辅助剂添加在注射剂中。

不仅能够简单且安全地制造该注射剂, 而且, 在将其冻干时, 即使使用水或水性溶液, 将干燥制剂再溶解或重构于含有包封药物的聚合物微囊的溶液中时, 也可以提供微囊粒子间几乎不发生凝集的注射液。据本发明人所知, 该冻干制剂至今尚未在文献中记载, 为新型制剂。因此, 根据本发明, 也可以提供该冻干制剂。

为了使冻干制剂发挥上述作用效果, 在冻干前的溶液中糖类的添加量为使其最终浓度为 0.1~15 重量%, 聚乙二醇的添加量为使其最终浓度为 0.5~10 重量%。通常, 嵌段共聚物与糖类或聚乙烯醇的比例以其各自的重量计为 1: 1~1: 10 或 1: 0.5~1: 10。

附图说明

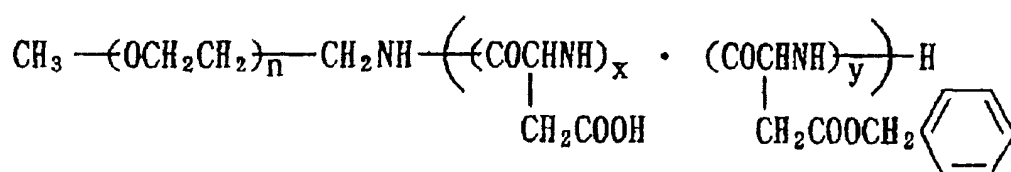
图 1 为表示实施例 1~5 以及比较例 1、2 中得到的 220nm 或 220nm 以下粒子所占比例变化的曲线图。

具体实施方式

下面, 以使用紫杉醇作为水难溶性药物为例, 更具体地说明本发明, 也可以理解其他药剂能够得到同样的效果。

实施例 1~5 以及比较例 1、2

使用的嵌段共聚物: 聚乙二醇(分子量 12000) 50% 水解聚天冬氨酸苄基酯 ($n=50$) (以下, 称为 PEG-PBLA12-50P.H. 50%)



n: 使聚(乙烯醇)的分子量为大约 12000 的单元数

x + y: 约为 50

x / (x + y) = 0.5

在螺口管瓶中分别称量紫杉醇各 20mg 及 PEG-PBLA12-50P.H. 50% 各 100mg, 加入丙酮 2.0ml, 搅拌溶解。然后, 通过吹入氮气, 除去几乎全部丙酮, 再在减压下干燥, 由此完全除去丙酮。在其中分别加入 10ml 水, 在 4℃ (实施例 1)、10℃ (实施例 2)、20℃ (实施例 3)、25℃ (实施例 4)、30℃ (实施例 5)、40℃ (比较例 1) 以及 60℃ (比较例 2) 下剧烈搅拌一天一夜后, 进行超声波处理 (130W, 1 秒钟脉冲 10 分钟), 取出部分样品, 用动态光散射光度计 (大冢电子 (株), DLS-7000DH 型) 进行粒径测定。再添加溶解 Macrogol 4000 使其浓度为 20mg/ml、以及麦芽糖使其浓度为 40mg/ml, 用干冰丙酮冷冻剂进行冷冻, 调制冻干制剂。

超声波处理后的平均粒径如下表 1 所示。

表 1

例	搅拌温度 (℃)	平均粒径 (nm)	220nm 或 220nm 以下粒子的比例 (%) *
实施例 1	4℃	92.5	94.7 (n=1)
实施例 2	10℃	119.8	91.4 (n=2)
实施例 3	20℃	139.4	84.8 (n=2)
实施例 4	25℃	146.0	80.5 (n=2)
实施例 5	30℃	138.5	73.5 (n=2)
比较例 1	40℃	165.0	58.9 (n=1)
比较例 2	60℃	360.4	10.6 (n=1)

*DLS 结果 利用 G (1s) 计算, n: 试行次数

另外,对于表 1 中的结果,以横轴表示搅拌温度,以纵轴表示平均粒径在 220nm 或 220nm 以下的药物包封聚合物微囊的比例,所作的曲线结果在图 1 中示出。其各自的回归线为 ($y = 98.888 - 0.78135x$, $R = 0.98474$, $y = 140.49 - 2.1421x$, $R = 0.99397$)。

工业实用性

通过本发明,能够有效地制造含有包封了水难溶性药物、具有规定粒径的聚合物微囊的医药制剂,因此可以用于制药业。

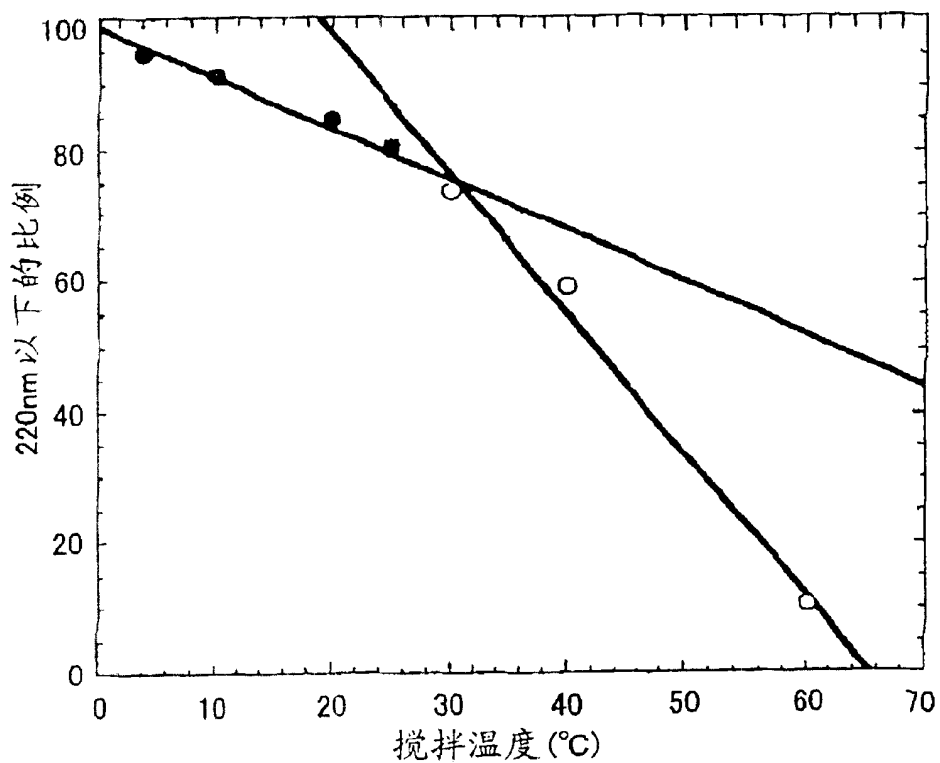


图 1