

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **021663**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2015.08.31**

(21) Номер заявки  
**201291303**

(22) Дата подачи заявки  
**2011.06.23**

(51) Int. Cl. *A61K 38/08* (2006.01)  
*A61K 47/34* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 9/52* (2006.01)  
*C08G 63/08* (2006.01)

---

### (54) КОМПОЗИЦИЯ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

---

(31) **2010-144792**

(32) **2010.06.25**

(33) **JP**

(43) **2013.04.30**

(86) **PCT/JP2011/064992**

(87) **WO 2011/162413 2011.12.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ  
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**

(72) Изобретатель:  
**Футо Томомити, Таира Хикару,  
Мидзуками Сейтаро, Мурата Наююки  
(JP)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) DATABASE WPI Week 200309  
Thomson Scientific, London, GB; AN 2003-103386  
XP000002659403, & WO 02/085399 A1 (TAKEDA  
CHEM IND LTD.) 31 October 2002 (2002-10-31)  
abstract

WO-A1-2008050897

WO-A1-2007072997

EP-A1-1310517

(57) Настоящее изобретение относится к композиции с замедленным высвобождением, содержащей производное метастина и полимер молочной кислоты, имеющий среднемассовую молекулярную массу приблизительно от 5000 до 40000, или его соль. Композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению медленно и стабильно высвобождает соединение (I) или его соль в течение продолжительного периода времени и демонстрирует медицинские эффекты соединения (I) или его соли в течение продолжительного периода времени. Помимо этого, композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, которая улучшает соблюдение пациентом режима и схемы лечения благодаря уменьшению частоты введений, представляет собой превосходную композицию в качестве клинического лекарственного средства.

**B1****021663****021663****B1**

Настоящее изобретение относится к новой композиции с замедленным высвобождением и подобным ей композициям, которые могут эффективно лечить рак и подобные ему заболевания.

В качестве стабильного производного метастина, обладающего отличной метастинподобной активностью, известно, например, соединение, описанное в WO 2007/72997. Помимо этого, в качестве композиции с замедленным высвобождением, содержащей метастин или его производное, известна, например, композиция, описанная в WO 02/85399.

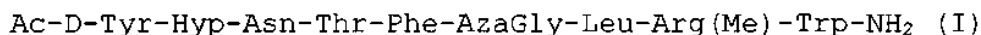
### Сущность изобретения

Для уменьшения побочного эффекта, не требующего более высокой дозы для получения медицинских эффектов, для улучшения соблюдения пациентом режима и схемы лечения и преодоления боли благодаря уменьшению частоты введений и получения медицинских эффектов в течение длительного периода времени, желательно разработать композицию с замедленным высвобождением, способную медленно высвобождать производное метастина в течение длительного периода времени и имеющую отличные свойства в качестве клинического лекарственного средства. Особенно желательно разработать композицию, которая дает стабильное и замедленное высвобождение соединения (I) или его соли в течение длительного периода времени.

Заявители осуществили интенсивные исследования с целью разрешения упомянутых выше проблем и в результате установили, что композиция с замедленным высвобождением, которая содержит производное метастина или его соль и полимер молочной кислоты, имеющий среднемассовую молекулярную массу приблизительно от 5000 до 40000, или его соль, обладает отличными свойствами, которые требуются от клинического лекарственного средства с точки зрения медицинского эффекта, безопасности, стабильности, величины дозы, дозированной формы и применения, и, в конечном итоге, разработали настоящее изобретение.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к следующей композиции с замедленным высвобождением и способу ее получения.

[1] Композиция с замедленным высвобождением, содержащая соединение, представленное формулой



(в описании иногда называется просто соединением (I)), или его соль и полимер молочной кислоты, имеющий среднемассовую молекулярную массу приблизительно от 5000 до 40000, или его соль;

[2] композиция с замедленным высвобождением по п.[1] выше, где среднемассовая молекулярная масса полимера молочной кислоты или его соли составляет приблизительно от 13000 до 17000;

[3] композиция с замедленным высвобождением по п.[1] или [2], которая представляет собой композицию с замедленным высвобождением в течение периода времени от 3 до 6 месяцев;

[4] композиция с замедленным высвобождением по любому из пп.[1]-[3] выше, которая представляет собой терапевтический или профилактический агент для лечения рака;

[5] композиция с замедленным высвобождением по любому из пп.[1]-[4] выше, которая представляет собой агент для парентерального введения; и

[6] способ лечения или профилактики рака, включающий введение эффективного количества композиции с замедленным высвобождением по любому из пп.[1]-[5] выше млекопитающему;

[7] способ получения композиции с замедленным высвобождением по любому из пп.[1]-[5] выше, включающий подвергание

(1) В/М/В эмульсии, полученной эмульгированием В/М эмульсии, состоящей из внутренней водной фазы, содержащей соединение (I) или его соль, и масляной фазы, содержащей полимер молочной кислоты или его соль, или

(2) М/В эмульсии, полученной эмульгированием масляной фазы, содержащей соединение (I) или его соль и полимер молочной кислоты или его соль, способу сушки в воде;

[8] способ по п.[7], включающий подвергание М/В эмульсии, полученной эмульгированием масляной фазы, содержащей соединение (I) или его соль и полимер молочной кислоты или его соль, способу сушки в воде.

Помимо этого, настоящее изобретение относится также к композиции с замедленным высвобождением и терапевтическому способу, согласно следующим аспектам.

[9] Композиция с замедленным высвобождением, содержащая соединение (I) или его соль и полимер молочной кислоты, имеющий среднемассовую молекулярную массу приблизительно от 5000 до 40000, или его соль, которая применяется таким образом, что соединение (I) или его соль вводится пациенту в дозе приблизительно от 0,01 до 4 мг/кг массы тела один раз в 3 недели или более (предпочтительно один раз в месяц);

[10] композиция с замедленным высвобождением, содержащая соединение (I) или его соль и полимер молочной кислоты, имеющий среднемассовую молекулярную массу приблизительно от 5000 до 40000, или его соль, которая применяется таким образом, что соединение (I) или его соль вводится пациенту в дозе приблизительно от 0,03 до 12 мг/кг массы тела один раз в 2 месяца или более (предпочтительно один раз в 3 месяца);

[11] композиция с замедленным высвобождением, содержащая соединение (I) или его соль и поли-

мер молочной кислоты, имеющий среднемассовую молекулярную массу приблизительно от 5000 до 40000, или его соль, которая применяется таким образом, что соединение (I) или его соль вводится пациенту в дозе приблизительно от 0,06 до 24 мг/кг массы тела один раз в 4 месяца или более (предпочтительно один раз в 6 месяцев);

[12] композиция с замедленным высвобождением по любому из пп.[9]-[11] выше, полученная способом с использованием (1) В/М/В эмульсии или (2) М/В эмульсии;

[13] композиция с замедленным высвобождением по любому из пп.[1]-[5] и [9]-[12] выше, для применения для лечения или профилактики рака (например, рака легкого, рака желудка, рака печени, рака поджелудочной железы, рака толстого кишечника, рака прямой кишки, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака яичника, рака шейки матки, рака молочной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, опухоли головного мозга), заболевания поджелудочной железы (например, острого или хронического панкреатита, рака поджелудочной железы), хориомы, пузырного заноса, деструктирующего пузырного заноса, самопроизвольного аборта, гипогенезии плода, нарушения обмена сахара, липидоза и патологических родов;

[14] композиция с замедленным высвобождением по п.[13] выше, которая представляет собой микрокапсульную композицию; и

[15] способ лечения или профилактики рака (например, рака легкого, рака желудка, рака печени, рака поджелудочной железы, рака толстого кишечника, рака прямой кишки, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака яичника, рака шейки матки, рака молочной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, опухоли головного мозга), заболевания поджелудочной железы (например, острого или хронического панкреатита), хориомы, пузырного заноса, деструктирующего пузырного заноса, самопроизвольного аборта, гипогенезии плода, нарушения обмена сахара, липидоза и патологических родов, включающий введение млекопитающему эффективного количества композиции с замедленным высвобождением по п.[13] или [14] выше.

#### **Благоприятные эффекты изобретения**

Композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению медленно и стабильно высвобождает соединение (I) или его соль в течение продолжительного периода времени (например, в течение 3 недель или более), а также демонстрирует медицинские эффекты соединения (I) или его соли в течение продолжительного периода времени. Помимо этого, композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению улучшает соблюдение пациентом режима и схемы лечения благодаря уменьшению частоты введений и представляет собой превосходную композицию в качестве клинического лекарственного средства.

#### **Способ осуществления настоящего изобретения**

Настоящее изобретение далее будет описано более конкретно.

Настоящее изобретение относится к композиции с замедленным высвобождением, содержащей производное метастина (в описании иногда называемое просто соединением (I)), представленное следующей формулой:

**Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg (Me) -Trp-NH<sub>2</sub> (I)**  
(SEQ ID NO:1),

или его соль.

Соединение (I) для использования в настоящем изобретении может быть представлено в форме соли. В качестве соли, образованной с соединением (I), фармакологически приемлемая соль является особенно предпочтительной. Примеры указанной соли включают соли с неорганическими кислотами (например, хлористо-водородной кислотой, фосфорной кислотой, бромисто-водородной кислотой, серной кислотой); соли с органическими кислотами (например, уксусной кислотой, муравьиной кислотой, пропионовой кислотой, фумаровой кислотой, малеиновой кислотой, янтарной кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, яблочной кислотой, щавелевой кислотой, бензойной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой); соли с неорганическими основаниями (например, соли щелочных металлов, такие как натриевая соль и калиевая соль; соли щелочно-земельных металлов, такие как кальциевая соль и магниевая соль; алюминиевая соль, соль аммония) и соли с органическими основаниями (например, триметиламином, триэтиламино, пиридином, пикколином, этаноламином, диэтаноломином, триэтаноломином, дициклогексиламином, N,N-дибензилэтилендиамином).

Предпочтительные примеры солей, образованных с соединением (I), которые можно использовать в настоящем изобретении, включают соли с уксусной кислотой.

Соединение (I) или его соль для применения в настоящем изобретении можно получать с использованием известного способа пептидного синтеза и, более конкретно, можно получать с использованием способа, описанного в WO 2007/72997.

Композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению содержит полимер молочной кислоты, имеющий среднемассовую молекулярную массу приблизительно от 5000 до 40000 (в описании иногда называемый просто полимером молочной кислоты), или его соль, помимо соединения (I) или его соли.

В настоящем изобретении полимер молочной кислоты относится к полимеру, состоящему только из

молочной кислоты.

Среднемассовая молекулярная масса полимера молочной кислоты или его соли для использования в настоящем изобретении составляет приблизительно от 5000 до 40000, предпочтительно приблизительно от 5000 до 30000, более предпочтительно приблизительно от 6000 до 20000 и еще более предпочтительно приблизительно от 13000 до 17000.

Полидисперсность полимера молочной кислоты или его соли (среднемассовая молекулярная масса/среднечисленная молекулярная масса) предпочтительно составляет приблизительно от 1,2 до 4,0 и также предпочтительно приблизительно от 1,5 до 3,5.

Среднемассовая молекулярная масса и полидисперсность, используемые в описании, относятся к величинам, полученным с использованием гелевой хроматографии (GPC). Среднемассовая молекулярная масса и содержание каждого полимера представляют собой полистирол-эквивалентную среднемассовую молекулярную массу, которая получена с помощью GPC, с использованием, например, монодисперсного полистирола в качестве стандартного вещества, и, соответственно, из нее рассчитывали содержание каждого полимера. Среднемассовую молекулярную массу и содержание каждого полимера можно измерить, например, с использованием высокоскоростного аппарата GPC (HLC-8120 GPC производства Tosoh Corporation). В качестве колонки можно использовать Super H4000  $\times$  2 и Super H2000 (каждая производства Tosoh Corporation). В качестве мобильной фазы можно использовать тетрагидрофуран, а скорость потока можно установить 0,6 мл/мин. В качестве метода обнаружения можно использовать дифференциальный коэффициент преломления.

Необходимо отметить, что в качестве полимера молочной кислоты или его соли можно использовать имеющийся в продаже продукт.

В настоящем изобретении полимер молочной кислоты может присутствовать в форме соли. Примеры соли включают соли с неорганическими основаниями (например, соли щелочных металлов, таких как натрий и калий; соли щелочно-земельных металлов, таких как кальций и магний) и с органическими основаниями (например, с органическим амином, таким как триэтиламин, с основной аминокислотой, такой как аргинин) или соли с переходными металлами (например, с цинком, железом, медью) и комплексные соли.

Композицию с замедленным высвобождением по настоящему изобретению получают, например, смешиванием соединения (I) или его соли и полимера молочной кислоты или его соли и, если необходимо, формованием полученной таким способом смеси. Количество соединения (I) или его соли, которое следует использовать, составляет, например, приблизительно от 0,01 до 50% (мас./мас.) по отношению к полимеру молочной кислоты или его соли и предпочтительно приблизительно от 0,1 до 30% (мас./мас.).

Далее способ получения композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению будет описан более конкретно.

(1) Способ получения палочковидных формованных изделий и т.п.

(1-a) Полимер молочной кислоты или его соль растворяют в органическом растворителе (предпочтительно дихлорметане и т.п.) и добавляют водный раствор соединения (I) или его соли, а затем эмульгируют. Полученную эмульсию сушат в вакууме с получением порошка, содержащего соединение (I) или его соль и полимер молочной кислоты или его соль, равномерно в нем диспергированного. Порошок нагревают и охлаждают с получением формованного продукта в форме диска, в форме пленки и форме палочки и т.п. Температура нагревания составляет, например, приблизительно от 50 до 100°C, а температура охлаждения составляет, например, приблизительно от 0 до 40°C. Используемое количество соединения (I) или его соли варьируется в зависимости от типа соединения (I) или его соли, желаемого фармакологического эффекта и продолжительности эффекта и т.п.; однако оно составляет, например, приблизительно от 0,01 до 50% (мас./мас.) по отношению к полимеру молочной кислоты или его соли, предпочтительно приблизительно от 0,1 до 30% (мас./мас.) и особенно предпочтительно приблизительно от 1 до 20% (мас./мас.).

(1-b) Полимер молочной кислоты или его соль растворяют в органическом растворителе (предпочтительно дихлорметане и т.п.), и соединение (I) или его соль однородно диспергируют. Полученную дисперсию сушат в вакууме с получением порошка полимера молочной кислоты или его соли, в котором соединение (I) или его соль равномерно диспергировано. Порошок нагревают и охлаждают с получением формованного продукта в форме диска, в форме пленки и форме палочки и т.п. Температура нагревания, температура охлаждения и использованное количество соединения (I) или его соли те же, что описаны выше в разделе (1-a).

(2) Способ получения микрокапсул (также называемых микросферами).

(2-a) Способ сушки в воде.

Микрокапсулы получают, подвергая (i) В (внутренняя водная фаза)/М (масляная фаза)/В (внешняя водная фаза) эмульсию, которую получают эмульгированием В (внутренняя водная фаза)/М (масляная фаза) эмульсии, состоящей из внутренней водной фазы, содержащей соединение (I) или его соль, и масляной фазы, содержащей полимер молочной кислоты или его соль, или (ii) М (масляная фаза)/В (внешняя водная фаза) эмульсию, которую получают эмульгированием масляной фазы, содержащей соединение (I) или его соль и полимер молочной кислоты или его соль, способу сушки в воде.

Указанную выше эмульсию (i), т.е. В/М эмульсию, состоящую из внутренней водной фазы, содержащей соединение (I) или его соль, и масляной фазы, содержащей полимер молочной кислоты или его соль, изготавливают следующим образом.

Сначала соединение (I) или его соль растворяют, диспергируют или суспендируют в воде с получением внутренней водной фазы. Концентрация соединения (I) или его соли в воде составляет, например, от 0,001 до 90% (мас./мас.) и предпочтительно от 0,01 до 80% (мас./мас.).

Используемое количество соединения (I) или его соли варьируется в зависимости от типа соединения (I) или его соли, желаемого фармакологического эффекта и продолжительности эффекта и т.п.; оно составляет, например, приблизительно от 0,01 до 50% (мас./мас.) по отношению к полимеру молочной кислоты или его соли, предпочтительно приблизительно от 0,1 до 30% (мас./мас.) и также предпочтительно приблизительно от 1 до 20% (мас./мас.).

Если это необходимо, для усиления захвата соединения (I) или его соли в микрокапсулы к внутренней водной фазе можно добавлять удерживающее лекарственные средства вещество, такое как желатин, агар, альгинат натрия, поливиниловый спирт или основная аминокислота (например, аргинин, гистидин, лизин). Добавляемое количество удерживающего лекарственные средства вещества обычно составляет количество приблизительно в 0,01-10 раз больше по массе относительно массы соединения (I) или его соли.

Внутренняя водная фаза может быть лиофилизирована до состояния порошка с последующим растворением путем добавления воды таким образом, чтобы получить необходимую концентрацию, а затем использовать.

Отдельно полимер молочной кислоты или его соль растворяют в органическом растворителе для получения масляной фазы.

Примеры органического растворителя включают галогенированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ, хлорэтан, трихлорэтан, четыреххлористый углерод), сложные эфиры жирных кислот (например, этилацетат, бутилацетат) и ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилол). Из них предпочтительным является дихлорметан.

Концентрация полимера молочной кислоты или его соли в органическом растворителе варьируется в зависимости от типа и среднечисловой молекулярной массы полимера молочной кислоты или его соли и типа органического растворителя; обычно указанная величина, выраженная формулой

$$\left[ \frac{\text{масса полимера молочной кислоты или его соли}}{\text{масса органического растворителя} + \text{масса полимера молочной кислоты или его соли}} \right] \times 100\%,$$

составляет приблизительно от 0,01 до 90% (мас./мас.) и предпочтительно приблизительно от 0,01 до 70% (мас./мас.). Масляная фаза, по желанию, не содержит нерастворимого материала.

К полученному таким способом раствору полимера молочной кислоты или его соли в органическом растворителе (к масляной фазе) добавляют водный раствор, дисперсию или суспензию (внутреннюю водную фазу) соединения (I) или его соли, диспергируют или эмульгируют гомомиксером и т.п. с получением В/М эмульсии.

В случае, если В/М эмульсию изготавливают при комнатной температуре (приблизительно от 19 до 25°C), полученная В/М эмульсия изменяется со временем до состояния (например, гелеобразного состояния), которое является неблагоприятным для вторичного эмульгирования (описано ниже). В указанном случае иногда трудно изготавливать микрокапсулы с высоким выходом (термин "выход", используемый в настоящем документе, относится к соотношению массы соединения (I) или его соли, содержащейся в микрокапсулах, и массы соединения (I) или его соли, использованной в В/М эмульсии).

Для предотвращения указанного изменения предпочтительно, чтобы В/М эмульсия изготавливалась при температуре 31°C или выше (предпочтительно от 31 до 33°C).

С другой стороны, описанную выше эмульсию (ii), т.е. масляную фазу, которая содержит соединение (I) или его соль и полимер молочной кислоты или его соль, изготавливают следующим образом.

Сначала изготавливают раствор полимера молочной кислоты или его соли в органическом растворителе. В качестве органического растворителя используют тот же органический растворитель, который использовался для изготовления описанной выше В/М эмульсии.

Концентрация полимера молочной кислоты или его соли в органическом растворителе варьируется в зависимости от типа и среднечисловой молекулярной массы полимера молочной кислоты или его соли и типа органического растворителя; обычно величина, выраженная формулой

$$\left[ \frac{\text{масса полимера молочной кислоты}}{\text{масса органического растворителя} + \text{масса полимера молочной кислоты}} \right] \times 100\%,$$

составляет приблизительно от 0,01 до 70% (мас./мас.) и предпочтительно приблизительно от 1 до 60% (мас./мас.).

Затем соединение (I) или его соль растворяют или суспендируют в растворе полимера молочной кислоты или его соли в органическом растворителе для получения масляной фазы. Масляную фазу также можно изготавливать растворением или суспендированием раствора, который получают растворением соединения (I) или его соли в спирте, в растворе полимера молочной кислоты или его соли в органиче-

ском растворителе. Примеры спирта для растворения соединения (I) или его соли включают метанол.

Используемое количество соединения (I) или его соли можно выбирать таким образом, чтобы соотношение соединения (I) или его соли и полимера молочной кислоты или его соли было равно соотношению, которое используется при изготовлении упомянутой выше (i) В/М эмульсии.

Впоследствии упомянутую выше (i) В/М эмульсию или (ii) масляную фазу добавляют во внешнюю водную фазу, диспергируют или эмульгируют (вторичное эмульгирование) гомомиксером и т.п. с получением эмульсии (далее в настоящем документе эмульсию, полученную из В/М эмульсии, иногда называют В/М/В эмульсией, в то время как эмульсию, полученную из (ii) масляной фазы, иногда называют М/В эмульсией).

Используемое количество внешней водной фазы обычно составляет количество приблизительно в 1-10000 раз больше по объему относительно В/М эмульсии или масляной фазы, предпочтительно приблизительно в 10-5000 раз больше по объему и особенно предпочтительно приблизительно в 50-1000 раз больше по объему.

К внешней водной фазе обычно добавляют эмульгатор. В качестве эмульгатора можно использовать любой эмульгатор, если он способен формировать стабильную В/М/В эмульсию или М/В эмульсию. Примеры включают аниогенное поверхностно-активное вещество, неиогенное поверхностно-активное вещество, полиоксипропиленовое производное касторового масла, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, карбоксиметилцеллюлозу, лецитин, желатин и гиалуроновую кислоту. Из них предпочтительным является поливиниловый спирт. Концентрация эмульгатора во внешней водной фазе обычно составляет приблизительно от 0,001 до 20% (мас./мас.), предпочтительно приблизительно от 0,01 до 10% (мас./мас.) и особенно предпочтительно приблизительно от 0,05 до 5% (мас./мас.).

Полученную описанным способом В/М/В эмульсию или М/В эмульсию (далее в настоящем документе каждую из них могут называть просто эмульсией) подвергают способу сушки в воде для удаления органического растворителя, содержащегося в эмульсии. Таким способом можно изготавливать микрокапсулы.

Помимо способа, использующего упомянутую выше В/М/В эмульсию или М/В эмульсию, существует способ изготовления, в котором Т (твердая фаза)/М (масляная фаза) эмульсию, которая состоит из твердой фазы, содержащей соединение (I) или его соль, и полимера молочной кислоты или его соли, подвергают способу сушки в воде.

Сначала полимер молочной кислоты или его соль растворяют в органическом растворителе. В полученном растворе в органическом растворителе диспергируют соединение (I) или его соль. В это время используемые количества соединения (I) или его соли и полимера молочной кислоты или его соли можно выбирать таким образом, чтобы соотношение соединения (I) или его соли и полимера молочной кислоты или его соли было таким же, как при изготовлении описанной выше (i) В/М эмульсии. Далее для однородного диспергирования соединения (I) или его соли в органическом растворителе используют, например, обработку ультразвуком, мешалку или гомогенизатор турбинной формы.

Затем полученную таким способом Т/М эмульсию добавляют во внешнюю водную фазу и диспергируют или эмульгируют с использованием, например, обработки ультразвуком, мешалки или гомогенизатора турбинной формы, для получения эмульсии (далее в настоящем документе иногда называемой Т (твердая фаза)/М (масляная фаза)/В (водная фаза) эмульсией). Затем растворитель масляной фазы выпаривают для получения микрокапсул. В это время объем водной фазы обычно выбирают в количестве приблизительно в 1-10000 раз больше по объему относительно масляной фазы, более предпочтительно приблизительно в 10-5000 раз больше и особенно предпочтительно приблизительно в 50-1000 раз больше.

К внешней водной фазе, как упоминалось выше, можно добавлять эмульгатор. Используемое количество внешней водной фазы и тип и концентрацию добавляемого к внешней водной фазе эмульгатора те же, что использовались при изготовлении описанной выше В/М/В эмульсии.

Полученную указанным способом Т/М/В эмульсию подвергают способу сушки в воде для удаления органического растворителя. Таким способом можно изготавливать микрокапсулы.

Микрокапсулы, полученные с использованием В/М/В эмульсии, М/В эмульсии, Т/М/В эмульсии, отделяют центрифугированием, просеиванием или фильтрованием, а затем, если это необходимо, промывают дистиллированной водой для удаления эмульгатора и т.п., прикрепившегося к поверхности микрокапсул. Затем микрокапсулы диспергируют в дистиллированной воде и т.п., лиофилизируют и, если это необходимо, нагревают для дальнейшего удаления воды и органического растворителя из микрокапсул. Нагревание можно осуществлять при пониженном давлении. В качестве условий для этапа нагревания осуществляют термическую сушку при температуре, которая не ниже температуры стеклования используемого полимера молочной кислоты или его соли, и при которой микрокапсулы не прилипают друг к другу. Предпочтительно термическую сушку осуществляют в пределах температур между температурой стеклования полимера молочной кислоты или его соли и температурой выше ее приблизительно на 30°C. Используемая в настоящем документе температура стеклования относится к средней точке температур, полученных измерением с использованием дифференциального сканирующего калориметра при скорости повышения температуры от 10 до 20°C в минуту.

(2-b) Способ разделения фаз.

В случае, когда микрокапсулы получают указанным способом, агент коацервации постепенно добавляют при перемешивании в В/М эмульсию, описанную выше (2-а) для способа сушки в воде. Таким способом микрокапсулы осаждают и отверждают. Количество агента коацервации выбирают из количества приблизительно в 0,01-1000 раз больше по объему относительно масляной фазы, предпочтительно приблизительно в 0,05-500 раз больше и особенно предпочтительно приблизительно в 0,1-200 раз больше.

Агент коацервации особым образом не ограничивают, если он является полимерным соединением, соединением на основе минерального масла или соединением на основе растительного масла и т.п., который смешивается с органическим растворителем и не растворяет биоразлагаемый полимер по настоящему изобретению. Конкретные примеры, которые можно использовать, включают силиконовое масло, кунжутное масло, соевое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, кокосовое масло, льняное масло, минеральное масло, н-гексан и н-гептан. Их можно использовать в форме смеси двух или более типов.

После отделения полученных указанным способом микрокапсул их повторно промывают гептаном и т.п. для удаления агента коацервации за исключением физиологически активного вещества и композиции, образованной биоразлагаемым полимером по настоящему изобретению, и сушат при пониженном давлении. Альтернативно, промывание осуществляют так же, как описано выше (2-а) для способа сушки в воде с последующей лиофилизацией и сушкой нагреванием.

(2-с) Способ распылительной сушки.

В случае, когда микрокапсулы изготавливают указанным способом, В/М эмульсию, описанную выше (2-а) для способа сушки в воде, распыляют с использованием форсунки в дегидратационной камере распылительной сушилки для испарения органического растворителя внутри микрокапель жидкости за чрезвычайно короткий период времени. Примеры форсунки включают двухжидкостный тип форсунки, тип форсунки под давлением и тип вращающегося диска. Затем, если это необходимо, осуществляют промывание так же, как описано выше (2-а) для способа сушки в воде, а затем можно осуществлять лиофилизацию и сушку нагреванием.

В качестве лекарственной формы, отличной от упомянутых выше микрокапсул, можно упомянуть микрочастицы, которые получают сушкой В/М эмульсии, описанной выше (2-а) для способа сушки в воде, например, с использованием ротационного испарителя, до твердого состояния, выпаривая органический растворитель и воду путем контроля за степенью вакуума, а затем распылением с использованием реактивной мельницы и т.д.

Помимо этого распыленные микрочастицы промывают так же, как описано выше (2-а) для способа сушки в воде, а затем их можно лиофилизировать и сушить нагреванием.

Для диспергирования микрокапсул, полученных в разделах (2-а), (2-б) или (2-с) выше, в дистиллированной воде можно добавлять агент, предотвращающий агрегацию, чтобы предотвратить агрегацию частиц. Примеры агента, предотвращающего агрегацию, включают водорастворимые полисахариды, такие как маннит, лактоза, глюкоза, крахмал (например, кукурузный крахмал) и гиалуроновая кислота или ее соль с щелочным металлом; белки, такие как глицин, фибрин и коллаген; и неорганические соли, такие как хлорид натрия и гидрофосфат натрия. Из них предпочтительным является маннит. Используемое количество агента, предотвращающего агрегацию, составляет приблизительно от 2 до 100 мас.ч. относительно микрокапсул (100 мас.ч.) и также предпочтительно приблизительно от 10 до 25 мас.ч.

Помимо этого, микрокапсулы можно нагревать, а затем охлаждать, как описано выше в случае (1-а), для получения формованного продукта в форме диска, в форме пленки и в форме палочки и т.п.

Содержание соединения (I) или его соли в микрокапсуле особым образом не ограничивается; однако, что касается композиции с замедленным высвобождением в течение 3 месяцев, его содержание составляет, например, приблизительно от 4 мас.% или более до 10 мас.% или менее и предпочтительно приблизительно от 6 мас.% или более до 10 мас.% или менее. Помимо этого, содержание композиции с замедленным высвобождением в течение 6 месяцев составляет, например, приблизительно от 4 мас.% или более до 18 мас.% или менее, предпочтительно приблизительно от 6 мас.% или более до 16 мас.% или менее и более предпочтительно приблизительно от 7 мас.% или более до 10 мас.% или менее.

Из различных способов изготовления, упомянутых выше, способ изготовления, который включает подвергание М/В эмульсии, полученной эмульгированием масляной фазы, содержащей соединение (I) или его соль и полимер молочной кислоты или его соль, способу сушки в воде, является предпочтительным с точки зрения периода замедленного высвобождения композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению.

В различных способах получения, как упоминалось выше, при растворении полимера молочной кислоты или его соли в органическом растворителе в органический растворитель можно добавлять оксид цинка.

Используемое количество оксида цинка составляет, например, приблизительно от 0,01 до 100 мас.ч. относительно полимера молочной кислоты (100 мас.ч.), предпочтительно приблизительно от 0,1 до 20 мас.ч.

Кроме того, размер частиц оксида цинка обычно составляет приблизительно от 0,001 до 10 мкм и предпочтительно приблизительно от 0,005 до 1 мкм.

Также композиция с замедленным высвобождением, полученная с использованием оксида цинка,

обладает превосходными свойствами, такими как "высокая скорость захвата лекарственного средства", "способность постоянного высвобождения лекарственного средства в течение продолжительного периода времени" и т.п.

При получении композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению соединение (I) или его соль можно растворять в водном растворе летучей соли, например ацетата аммония, лиофилизировать, а затем использовать.

Ллиофилизированный продукт соединения (I) или его соли, полученный обработкой ацетатом аммония указанным способом, имеет малые размеры частиц и превосходные эксплуатационные свойства и, таким образом, имеет преимущества для получения композиции с замедленным высвобождением.

Композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, полученная указанным способом, по желанию может содержать фармацевтически приемлемые добавки (например, стабилизатор, консервант, успокаивающий агент). Примеры дозированной формы композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению включают парентеральные агенты (например, инъекции, имплантаты, суппозитории) и агенты для перорального введения (например, твердую композицию, такую как капсула, таблетка, гранула и порошок; жидкую композицию, такую как сироп, эмульсия и суспензия). Примеры стабилизатора включают человеческий сывороточный альбумин и полиэтиленгликоль. Примеры консерванта включают бензиловый спирт и фенол. Примеры успокаивающего агента включают хлорид бензалкония и гидрохлорид прокаина. В композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению содержание соединения (I) или его соли обычно выбирают в пределах приблизительно от 0,01 до 33% (мас./мас.) относительно всей композиции с замедленным высвобождением.

Композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению является превосходной в том, что лекарственная концентрация соединения (I) или его соли в крови является стабильной в течение периода замедленного высвобождения.

Композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой парентеральный агент и более предпочтительно препарат для инъекций. Например, в случае, когда композиция с замедленным высвобождением имеет форму микрокапсул, микрокапсулы используют в комбинации с диспергирующим агентом (например, поверхностно-активным агентом, таким как Tween 80 и HCO-60, и полисахаридом, таким как карбоксиметилцеллюлоза, альгинат натрия и гиалуроновая кислота), консервантом (например, метилпарабеном и пропилпарабеном) и изотоническим агентом (например, хлоридом натрия, маннитом, сорбитом и глюкозой) и т.п., для изготовления водной суспензии. Указанным способом можно изготовить препарат для инъекций с замедленным высвобождением. Помимо этого, препарат для инъекций с замедленным высвобождением можно также изготовить диспергированием микрокапсул в растительном масле, таком как кунжутное масло и кукурузное масло, или в растительном масле, в которое добавлен фосфолипид, такой как лецитин, или в триглицериде со средней длиной цепей (например, Miglyol 812), для получения масляной суспензии.

В случае, когда композиция с замедленным высвобождением имеет форму микрокапсул, размер частиц микрокапсул, которые используются в суспензии для инъекций, может быть удовлетворительным, если он соответствует полидисперсности и пределам, позволяющим проходить через иглу шприца. В качестве средних размеров частиц можно упомянуть, например, пределы приблизительно от 0,1 до 300 мкм. Средние размеры частиц предпочтительно находятся в пределах приблизительно от 1 до 150 мкм и особенно предпочтительно приблизительно от 2 до 100 мкм.

Упомянутые выше микрокапсулы подвергают асептической обработке способом, включающим осуществление всех производственных процессов в асептических условиях, способом стерилизации гамма-лучами и способом добавления асептического агента. Способ особым образом не ограничивается.

Поскольку композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению имеет низкую токсичность, ее можно стабильно вводить перорально или парентерально млекопитающим (например, человеку, обезьяне, гамадрилу, шимпанзе, свинье, корове, овце, лошади, собаке, кошке, мыши, крысе).

Композицию с замедленным высвобождением по настоящему изобретению можно использовать для лечения или профилактики всех заболеваний, в которых участвует физиологическая активность метастаза. В частности, композицию с замедленным высвобождением по настоящему изобретению можно эффективно использовать для лечения или профилактики рака (например, рака легкого, рака желудка, рака печени, рака поджелудочной железы, рака толстого кишечника, рака прямой кишки, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака яичника, рака шейки матки, рака молочной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, опухоли головного мозга), заболевания поджелудочной железы (например, острого или хронического панкреатита), хориомы, пузырного заноса, деструктирующего пузырного заноса, самопроизвольного аборта, гипогенезии плода, нарушения обмена сахара, липидоза и патологических родов.

Композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению является особенно подходящей в качестве терапевтического агента или профилактического агента при раке (предпочтительно при раке предстательной железы).

Дозу композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению можно должным образом подобрать в зависимости от типа и содержания активного ингредиента, т.е. соединения (I) или



его соли, лекарственной формы, продолжительности высвобождения, субъекта, которому осуществляют введение, пути введения, цели введения, заболевания-мишени и симптома-мишени и т.п.; однако доза может быть удовлетворительной до тех пор, пока активный ингредиент может сохраняться в живом организме в фармацевтически эффективной концентрации в течение желательного периода времени. Например, при лечении взрослого пациента, больного раком, когда вводят композицию с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, например, в виде инъекционного препарата с замедленным высвобождением в течение приблизительно 1 месяца, соединение (I) или его соль используют в количестве, например, в пределах приблизительно от 0,01 до 4 мг/кг массы тела и предпочтительно приблизительно от 0,03 до 0,6 мг/кг массы тела на одно введение. Помимо этого, когда вводят композицию с замедленным высвобождением по настоящему изобретению в виде инъекционного препарата с замедленным высвобождением в течение приблизительно 3 месяцев, соединение (I) или его соль используют в количестве, например, в пределах приблизительно от 0,03 до 12 мг/кг массы тела и предпочтительно приблизительно от 0,09 до 1,8 мг/кг массы тела на одно введение. Помимо этого, когда вводят композицию с замедленным высвобождением по настоящему изобретению в виде инъекционного препарата с замедленным высвобождением в течение приблизительно 6 месяцев, соединение (I) или его соль используют в количестве, например, в пределах приблизительно от 0,06 до 24 мг/кг массы тела и предпочтительно приблизительно от 0,18 до 3,6 мг/кг массы тела на одно введение. Частота введений составляет, например, один раз в месяц, один раз в 3 месяца, один раз в 6 месяцев и может быть должным образом подобрана в зависимости от содержания соединения (I) или его соли, лекарственной формы, продолжительности высвобождения, заболевания-мишени и субъекта, которому осуществляют введение, и т.п. В качестве композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению предпочтительно используют композицию с замедленным высвобождением в течение периода времени от 1 до 8 месяцев (т.е. композицию, медленно высвобождающую соединение (I) или его соль в течение периода времени от 1 до 8 месяцев), более предпочтительно композицию с замедленным высвобождением в течение периода времени от 1 до 6 месяцев, еще более предпочтительно композицию с замедленным высвобождением в течение периода времени от 3 до 6 месяцев и еще более предпочтительно композицию с замедленным высвобождением в течение периода времени 6 месяцев.

Помимо этого, композицию с замедленным высвобождением по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с другими лекарственными средствами (далее в настоящем документе называется просто комбинированным лекарственным средством) при различных заболеваниях, в отношении которых соединение (I) или его соль фармацевтически эффективно работает, в частности, с лекарственными агентами, такими как химиотерапевтический агент, гормональный терапевтический агент и иммунотерапевтический агент для лечения рака. В указанных случаях периоды введения композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению и комбинированного лекарственного средства не ограничиваются. Их можно вводить субъекту, которому осуществляется введение, одновременно или с интервалом времени. Величину дозы комбинированного лекарственного средства можно должным образом подобрать на основе величины клинической дозы. Помимо этого, соотношение смеси композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению и комбинированного лекарственного средства можно должным образом подобрать в зависимости от субъекта, которому осуществляется введение, пути введения, заболевания-мишени, симптома-мишени и комбинации и т.п.

Примеры химиотерапевтического агента включают алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, ифосфамид, нимустин, ранимустин, карбоквон), антиметаболиты (например, метотрексат, 5-фторурацил, тегафур, кармофур, UFT, доксифлуридин, цитарабин, эноцитабин, меркаптопурин, рибозид меркаптопурина, тиогуанин), противораковые антибиотические вещества (например, митомицин, адриамицин, даунорубин, эпирубицин, пирарубин, идарубин, блеомицин, пепломицин, актиномицин) и противораковые агенты растительного происхождения (например, винкристин, винбластин, виндезин, этопозид, камптотecin, иринотекан), цисплатин, карбоплатин, неапластин, паклитаксел, доцетаксел и эстрамустин.

Примеры гормонального терапевтического агента включают гормоны коры надпочечников (например, преднизолон, преднизон, дексаметазон, кортизона ацетат), эстрогены (например, эстрадиол, этинилэстрадиол, фосфестрол, хлортианизен), антиэстроген (например, эпителиостанол, мепителиостан, тамоксифен, кломифен), прогестероны (например, гидроксипрогестерона капроат, дидрогетерон, медроксипрогестерон, норетистерон, норетиндрон) и производные LHRH (например, лейпрорелина ацетат).

Примеры иммунотерапевтического агента включают микробные или бактериальные компоненты (например, мурамилдипептидное производное, пицибанил), полисахариды, обладающие иммунологической усиливающей активностью (например, лентинан, сизофиран, крестин), цитокины, полученные методами генной инженерии (например, интерферон, интерлейкин 2 (IL-2), интерлейкин 12 (IL-12), фактор некроза опухолей (TNF)) и колониестимулирующие факторы (например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин).

Помимо этого, лекарственные средства с подтвержденным эффектом улучшения кахексии у экспериментальных животных или в клинической практике, более конкретно ингибиторы циклооксигеназы (например, индометацин) [Cancer Research, т. 49, стр. 5935-5939, 1989], производные прогестерона (на-

пример, мегестерола ацетат) [Journal of Clinical Oncology, т. 12, стр. 213-225, 1994], глюкокортикостероиды (например, дексаметазон), лекарственные средства на основе метоклопрамида, лекарственные средства на основе тетрагидроканнабинола (литературные источники те же, что упоминались выше), агенты, улучшающие метаболизм жиров (например, эйкозапентановая кислота) [British Journal of Cancer, т. 68, стр. 314-318, 1993], гормон роста, IGF-1 или антитела против фактора индукции кахексии, т.е. TNF- $\alpha$ , LIF, IL-6, онкостатин М, можно использовать в комбинации с композицией с замедленным высвобождением по настоящему изобретению.

Отличающиеся от перечисленных распространенные лекарственные средства для использования для лечения или профилактики заболеваний плаценты и поджелудочной железы можно использовать в качестве комбинированных лекарственных средств. Примеры указанных лекарственных средств включают противовоспалительные агенты, жаропонижающие/анальгетические агенты, антибактериальные агенты, противовирусные агенты и гормональные агенты, которые широко используются в клинической практике.

В описании, когда основания и аминокислоты приводятся в виде аббревиатур, они обозначаются в соответствии с биохимической номенклатурой на основе комиссии IUPAC IUB или в соответствии с общепринятыми аббревиатурами. Примерами являются следующие сокращения. Если предположительно имеет место оптический изомер аминокислоты, если не указано иное, показывается L-форма аминокислоты.

Ac: ацетил  
 AzaGly: азаглицин  
 Hyp: транс-4-гидроксипролин  
 Leu: лейцин  
 Thr: треонин  
 Arg(Me): N $\omega$ -метиларгинин  
 Phe: фенилаланин  
 Tyr: тирозин  
 Trp: триптофан  
 Asn: аспарагин

#### Примеры

Настоящее изобретение далее будет объяснено более конкретно с использованием примеров и тестовых примеров; однако, настоящее изобретение ими не ограничивается.

В рекомендациях, описываемых как примеры, за исключением активного компонента в качестве компонентов (т.е. добавок), использовались вещества, описанные, например, в фармакопее Японии, 15-е переработанное и исправленное издание, в стандартах Японии для фармацевтических ингредиентов, или адаптивные вещества, перечисленные в стандарте для фармацевтических добавок, 2003 г.

#### Пример 1.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса Mw: 6500, среднечисленная молекулярная масса Mn: 2800, соотношение Mw/Mn: 2,3; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7,0417 г) растворяли в дихлорметане (13,186 г). Указанный раствор (15,56 г) взвешивали и смешивали с раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (0,7406 г) в метаноле (2,819 г) с получением масляной фазы. Затем масляную фазу выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 л), который предварительно доводили до температуры приблизительно 18°C, и эмульгировали с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) для изготовления М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободного вещества и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,855 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 8,1%.

#### Пример 2.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса MW: 8000, среднечисленная молекулярная масса Mn: 3400, соотношение Mw/Mn: 2,4; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7,0530 г) растворяли в дихлорметане (13,269 г). Указанный раствор (15,82 г) взвешивали, смешивали с раствором, изготовленным растворением ацетата соединения (I) (0,7398 г) в метаноле (2,832 г), с получением масляной фазы. Затем масляную фазу выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор поливинилового спирта (1 л) (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили приблизительно до 18°C, и эмульгировали с использованием гомомиксера

турбинной формы (производства Tokushukika) с получением М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,866 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 8,4%.

#### Пример 3.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса MW: 10000, среднечисленная молекулярная масса Mn: 4000, соотношение Mw/Mn: 2,5; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7,0405 г) растворяли в дихлорметане (13,184 г). Указанный раствор (15,54 г) взвешивали, смешивали с раствором, изготовленным растворением ацетата соединения (I) (0,7397 г) в метаноле (2,82 г), с получением масляной фазы. Затем масляную фазу выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор поливинилового спирта (1 л) (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили приблизительно до 18°C, и эмульгировали с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,840 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 8,6%.

#### Пример 4.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса MW: 11800, среднечисленная молекулярная масса Mn: 4900, соотношение Mw/Mn: 2,4; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,3028 г) растворяли в дихлорметане (24,15 г). Указанный раствор (15,60 г) взвешивали и смешивали с раствором, изготовленным растворением ацетата соединения (I) (0,7417 г) в метаноле (2,83 г), с получением масляной фазы. Затем масляную фазу выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор поливинилового спирта (1 л) (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили приблизительно до 18°C, и эмульгировали с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,852 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 8,6%.

#### Пример 5.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса Mw: 8000, среднечисленная молекулярная масса Mn: 3400, соотношение Mw/Mn: 2,4; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,3374 г) растворяли в дихлорметане (24,47 г). Указанный раствор (15,54 г) взвешивали и смешивали с водным раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (0,7450 г) в дистиллированной воде (0,60 г), и эмульгировали с использованием малого гомогенизатора (KINEMATICA) с формированием В/М эмульсии (количество оборотов: приблизительно 10000 об./мин, 30 с). Затем В/М эмульсию нагревали до 32°C и выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор (1 л) поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили до 18°C, и подвергали вторичному эмульгированию с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением В/М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). В/М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы по-

вторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,872 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 7,2%.

#### Пример 6.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса Mw: 10000, среднечисленная молекулярная масса Mn: 4000, соотношение Mw/Mn: 2,5; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,3334 г) растворяли в дихлорметане (24,30 г). Указанный раствор (15,90 г) взвешивали и смешивали с водным раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (0,7554 г) в дистиллированной воде (0,60 г), и эмульгировали с использованием малого гомогенизатора (KINEMATICA) с формированием В/М эмульсии (количество оборотов: приблизительно 10000 об./мин, 30 с). Затем В/М эмульсию нагревали до 32°C и выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор (1 л) поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили до 18°C, и подвергали вторичному эмульгированию с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением В/М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). В/М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMACCR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,864 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 7,2%.

#### Пример 7.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса Mw: 11800, среднечисленная молекулярная масса Mn: 4900, соотношение Mw/Mn: 2,4; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,2307 г) растворяли в дихлорметане (24,74 г). Указанный раствор (15,57 г) взвешивали и смешивали с водным раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (0,7589 г) в дистиллированной воде (0,60 г), и эмульгировали с использованием малого гомогенизатора (KINEMATICA) с формированием В/М эмульсии (количество оборотов: приблизительно 10000 об./мин, 30 с). Затем В/М эмульсию нагревали до 32°C и выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор (1 л) поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили до 18°C, и подвергали вторичному эмульгированию с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением В/М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). В/М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,845 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 6,8%.

#### Пример 8.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса Mw: 6500, среднечисленная молекулярная масса Mn: 2800, соотношение Mw/Mn: 2,3; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,2666 г) растворяли в дихлорметане (10,975 г). Указанный раствор (13,20 г) взвешивали и смешивали с водным раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (1,4825 г) в метаноле (5,61 г), с получением масляной фазы. Затем масляную фазу выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор (1 л) поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили до 18°C, и эмульгировали с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,851 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 16,4%.

#### Пример 9.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса Mw: 8000, среднечисленная молекулярная масса Mn: 3400, соотношение Mw/Mn: 2,4; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,2621 г) растворяли в дихлорметане (10,948 г). Указанный раствор (13,22 г) взвешивали и смешивали с

водным раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (1,4795 г) в метаноле (5,60 г), с получением масляной фазы. Затем масляную фазу выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор (1 л) поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили до 18°C, и эмульгировали с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,854 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 16,4%.

#### Пример 10.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса Mw: 10000, среднечисленная молекулярная масса Mn: 4000, соотношение Mw/Mn: 2,5; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,2617 г) растворяли в дихлорметане (10,971 г). Указанный раствор (13,18 г) взвешивали и смешивали с водным раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (1,4775 г) в метаноле (5,63 г), с получением масляной фазы. Затем масляную фазу выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор (1 л) поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили до 18°C, и эмульгировали с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,848 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 15,5%.

#### Пример 11.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса Mw: 11800, среднечисленная молекулярная масса Mn: 4900, соотношение Mw/Mn: 2,4; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,3028 г) растворяли в дихлорметане (24,15 г). Указанный раствор (13,46 г) взвешивали и смешивали с водным раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (1,4821 г) в метаноле (5,75 г), с получением масляной фазы. Затем масляную фазу выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор (1 л) поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили до 18°C, и эмульгировали с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,857 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 13,3%.

#### Пример 12.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса Mw: 8 000, среднечисленная молекулярная масса Mn: 3400, соотношение Mw/Mn: 2,4; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,3374 г) растворяли в дихлорметане (24,47 г). Указанный раствор (13,42 г) взвешивали и смешивали с водным раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (1,4892 г) в дистиллированной воде (1,20 г), и эмульгировали с использованием малого гомогенизатора (KINEMATICA) с формированием В/М эмульсии (количество оборотов: приблизительно 10000 об./мин, 30 с). Затем В/М эмульсию нагревали до 32°C и выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор (1 л) поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили до 18°C, и подвергали вторичному эмульгированию с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением В/М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). В/М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной

воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,878 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 13,1%.

#### Пример 13.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса  $M_w$ : 10000, среднечисленная молекулярная масса  $M_n$ : 4000, соотношение  $M_w/M_n$ : 2,5; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,3334 г) растворяли в дихлорметане (24,30 г). Указанный раствор (13,38 г) взвешивали и смешивали с водным раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (1,4866 г) в дистиллированной воде (1,21 г), и эмульгировали с использованием малого гомогенизатора (KINEMATICA) с формированием В/М эмульсии (количество оборотов: приблизительно 10000 об./мин, 30 с). Затем В/М эмульсию нагревали до 32°C и выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор (1 л) поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили до 18°C, и подвергали вторичному эмульгированию с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением В/М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). В/М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,885 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 12,6%.

#### Пример 14.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса  $M_w$ : 11800, среднечисленная молекулярная масса  $M_n$ : 4900, соотношение  $M_w/M_n$ : 2,4; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,2307 г) растворяли в дихлорметане (24,74 г). Указанный раствор (13,43 г) взвешивали и смешивали с водным раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (1,4900 г) в дистиллированной воде (1,21 г), и эмульгировали с использованием малого гомогенизатора (KINEMATICA) с формированием В/М эмульсии (количество оборотов: приблизительно 10000 об./мин, 30 с). Затем В/М эмульсию нагревали до 32°C и выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор (1 л) поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили до 18°C, и подвергали вторичному эмульгированию с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением В/М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). В/М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,885 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 13,0%.

#### Пример 15.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса  $M_w$ : 14300, среднечисленная молекулярная масса  $M_n$ : 5400, соотношение  $M_w/M_n$ : 2,7; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,24 г) растворяли в дихлорметане (10,92 г). Указанный раствор (13,28 г) взвешивали и смешивали с водным раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (1,3619 г) в метаноле (5,73 г), с получением масляной фазы. Затем масляную фазу выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор (1 л) поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили до 18°C, и эмульгировали с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,740 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 15,1%.

## Пример 16.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса Mw: 16000, среднечисленная молекулярная масса Mn: 6000, соотношение Mw/Mn: 2,7; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,26 г) растворяли в дихлорметане (10,98 г). Указанный раствор (13,27 г) взвешивали и смешивали с водным раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (1,3627 г) в метаноле (5,61 г), с получением масляной фазы. Затем масляную фазу выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор (1 л) поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили до 18°C, и эмульгировали с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,740 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 15,7%.

## Пример 17.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса Mw: 14300, среднечисленная молекулярная масса Mn: 5400, соотношение Mw/Mn: 2,7; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7,02 г) растворяли в дихлорметане (13,18 г). Указанный раствор (15,64 г) взвешивали и смешивали с водным раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (0,6799 г) в метаноле (5,57 г), с получением масляной фазы. Затем масляную фазу выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор (1 л) поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили до 18°C, и эмульгировали с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,740 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 8,4%.

## Пример 18.

Полимер молочной кислоты (среднемассовая молекулярная масса Mw: 16000, среднечисленная молекулярная масса Mn: 6000, соотношение Mw/Mn: 2,7; производства Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7,01 г) растворяли в дихлорметане (13,11 г). Указанный раствор (15,50 г) взвешивали и смешивали с водным раствором, приготовленным растворением ацетата соединения (I) (0,6870 г) в метаноле (5,61 г), с получением масляной фазы. Затем масляную фазу выливали в 0,1% (мас./мас.) водный раствор (1 л) поливинилового спирта (EG-40, производства Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), температуру которого предварительно доводили до 18°C, и эмульгировали с использованием гомомиксера турбинной формы (производства Tokushukika) с получением М/В эмульсии (эволюция турбины: приблизительно 7000 об./мин). М/В эмульсию перемешивали в течение приблизительно 3 ч (этап сушки в воде) и просеивали с использованием 75 мкм стандартного сита, а затем микросферы собирали центрифугированием (количество оборотов: приблизительно 2500 об./мин, 5 мин) с использованием центрифуги (HIMAC CR 5DL, производства Hitachi, Ltd.). Полученный продукт повторно диспергировали в дистиллированной воде и еще раз центрифугировали для отмывания свободных веществ и т.п. Собранные микросферы повторно диспергировали в малом количестве дистиллированной воды и добавляли маннит (0,768 г). Смесь лиофилизировали с использованием лиофилизатора (DF-01H, ULVAC) с получением микрокапсул в форме порошка. Содержание соединения (I) в полученном порошке из микрокапсул составляло 9,2%.

## Сравнительный пример 1.

В случае, когда смесь раствора, изготовленного растворением полимера молочной кислоты в дихлорметане и водного раствора, изготовленного растворением ацетата соединения (II) (Ac-D-Тур-D-Трп-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>) (SEQ ID NO:2) в дистиллированной воде, подвергают суспендированию с использованием минимиксера, смесь растворов желатинизируется. Таким образом, В/М эмульсию получить невозможно.

## Тест-пример 1.

Порошок из микрокапсул (9,6 мг в форме свободного соединения (I)) примера 15 диспергировали в дисперсионной среде (0,9 мл) (в растворе, в котором были растворены карбоксиметилцеллюлоза (5,50 мг), полисорбат 80 (0,90 мг) и маннит (45,0 мг)), и вводили подкожно в область спины крысам с использованием инъекционной иглы калибра 22G. В заранее определенное время после введения отбирали об-

разцы крови из хвостовой вены и определяли концентрацию соединения (I) в плазме. В результате было продемонстрировано замедленное высвобождение соединения (I) в течение периода времени приблизительно 22 недели.

#### Тест-пример 2.

Порошок из микрокапсул (9,6 мг в форме свободного соединения (I)) примера 16 диспергировали в дисперсионной среде (0,9 мл) (в растворе, в котором были растворены карбоксиметилцеллюлоза (5,50 мг), полисорбат 80 (0,90 мг) и маннит (45,0 мг)), и вводили подкожно в область спины крысам с использованием инъекционной иглы калибра 22G. В заранее определенное время после введения отбирали образцы крови из хвостовой вены и определяли концентрацию соединения (I) в плазме. В результате было продемонстрировано замедленное высвобождение соединения (I) в течение периода времени приблизительно 24 недели.

#### Тест-пример 3.

Порошок из микрокапсул (9,6 мг в форме свободного соединения (I)) примера 17 диспергировали в дисперсионной среде (0,9 мл) (в растворе, в котором были растворены карбоксиметилцеллюлоза (5,50 мг), полисорбат 80 (0,90 мг) и маннит (45,0 мг)) и вводили подкожно в область спины крысам с использованием инъекционной иглы калибра 22G. В заранее определенное время после введения отбирали образцы крови из хвостовой вены и определяли концентрацию соединения (I) в плазме. В результате было продемонстрировано замедленное высвобождение соединения (I) в течение периода времени приблизительно 22 недели.

#### Тест-пример 4.

Порошок из микрокапсул (4,8 мг в форме свободного соединения (I)) примера 5 диспергировали в дисперсионной среде (0,9 мл) (в растворе, в котором были растворены карбоксиметилцеллюлоза (5,50 мг), полисорбат 80 (0,90 мг) и маннит (45,0 мг)), и вводили подкожно в область спины крысам с использованием инъекционной иглы калибра 22G. В заранее определенное время после введения отбирали образцы крови из хвостовой вены и определяли концентрацию соединения (I) в плазме. В результате было продемонстрировано замедленное высвобождение соединения (I) в течение периода времени приблизительно 15 недель.

#### Тест-пример 5.

Порошок из микрокапсул (4,8 мг в форме свободного соединения (I)) примера 6 диспергировали в дисперсионной среде (0,9 мл) (в растворе, в котором были растворены карбоксиметилцеллюлоза (5,50 мг), полисорбат 80 (0,90 мг) и маннит (45,0 мг)) и вводили подкожно в область спины крысам с использованием инъекционной иглы калибра 22G. В заранее определенное время после введения отбирали образцы крови из хвостовой вены и определяли концентрацию соединения (I) в плазме. В результате было продемонстрировано замедленное высвобождение соединения (I) в течение периода времени приблизительно 15 недель.

#### Тест-пример 6.

Порошок из микрокапсул (4,8 мг в форме свободного соединения (I)) примера 7 диспергировали в дисперсионной среде (0,9 мл) (в растворе, в котором были растворены карбоксиметилцеллюлоза (5,50 мг), полисорбат 80 (0,90 мг) и маннит (45,0 мг)) и вводили подкожно в область спины крысам с использованием инъекционной иглы калибра 22G. В заранее определенное время после введения отбирали образцы крови из хвостовой вены и определяли концентрацию соединения (I) в плазме. В результате было продемонстрировано замедленное высвобождение соединения (I) в течение периода времени приблизительно 18 недель.

### Промышленная применимость

Композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению медленно и стабильно высвобождает производное метастина в течение продолжительного периода времени, а также демонстрирует медицинские эффекты производного метастина в течение продолжительного периода времени. Помимо этого, композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению может уменьшать частоту введения, улучшая, таким образом, соблюдение пациентом режима и схемы лечения и может использоваться в качестве клинического лекарственного средства.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция с замедленным высвобождением, содержащая соединение, представленное формулой



или его соль и полимер молочной кислоты, имеющий среднемассовую молекулярную массу от 5000 до 40000, или его соль, где полимер молочной кислоты представляет собой полимер, состоящий только из молочной кислоты.

2. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, где среднемассовая молекулярная масса полимера молочной кислоты или его соли составляет от 13000 до 17000.

3. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, которая представляет собой композицию с



замедленным высвобождением в течение периода времени от 3 до 6 месяцев.

4. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, которая представляет собой терапевтический или профилактический агент для лечения рака.

5. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, которая представляет собой агент для парентерального введения.

6. Способ лечения или профилактики рака, включающий введение эффективного количества композиции с замедленным высвобождением по п.1 млекопитающему.

7. Способ получения композиции с замедленным высвобождением по п.1, где

(1) В/М/В эмульсию, полученную эмульгированием В/М эмульсии, состоящей из внутренней водной фазы, содержащей соединение формулы



или его соль, и из масляной фазы, содержащей полимер молочной кислоты или его соль, или

(2) М/В эмульсию, полученную эмульгированием масляной фазы, состоящей из соединения формулы



или его соли и полимера молочной кислоты или его соли, подвергают способу сушки в воде.

8. Способ по п.7, где М/В эмульсию, полученную эмульгированием масляной фазы, содержащей соединение формулы



или его соль и полимер молочной кислоты или его соль, подвергают способу сушки в воде.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---