



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I492760 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：100131553

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 01 日

(51)Int. Cl. : A61K47/48 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/02 日本 2010-196533

(71)申請人：日本化藥公司(日本) NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)  
日本

(72)發明人：本山順 MOTOYAMA, JUN (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 1655763A

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 16 頁

(54)名稱

藥物-嵌段共聚物複合體及含有其之醫藥之製造方法

(57)摘要

本發明之課題在於謀求一種不殘留有機溶劑，藉由添加水而迅速溶解，均勻地使水難溶性藥物內包於嵌段共聚物中所獲得之醫藥製劑之製造方法。本發明提供一種藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其特徵在於：將水難溶性藥物、及使親水性鏈段與疏水性鏈段鍵結而成之嵌段共聚物混合於 1 種或 2 種以上之非水性溶劑中，視需要進行加熱並對所得之混合液進行噴霧乾燥。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100171553

※申請日：100.9.1

※IPC 分類：A61K 47/48 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

藥物-嵌段共聚物複合體及含有其之醫藥之製造方法

## 二、中文發明摘要：

本發明之課題在於謀求一種不殘留有機溶劑，藉由添加水而迅速溶解，均勻地使水難溶性藥物內包於嵌段共聚物中所獲得之醫藥製劑之製造方法。本發明提供一種藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其特徵在於：將水難溶性藥物、及使親水性鏈段與疏水性鏈段鍵結而成之嵌段共聚物混合於1種或2種以上之非水性溶劑中，視需要進行加熱並對所得之混合液進行噴霧乾燥。

## 三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種藉由將水難溶性藥物、及使親水性鏈段與疏水性鏈段鍵結而成之嵌段共聚物溶解及/或分散於非水性溶劑中，並對該溶液及/或該分散液進行噴霧乾燥而獲得的水難溶性藥物及嵌段共聚物之複合體之製造方法。又，本發明亦關於一種含有該複合體之醫藥製劑之製造方法。

### 【先前技術】

已知，使用包含親水性鏈段及疏水性鏈段之嵌段共聚物作為藥物載體而形成填充有非水溶性藥物之聚合物膠束之組合物及其製造方法。尤其是，具有聚乙二醇衍生物作為親水性鏈段並使用聚胺基酸或其衍生物作為疏水性鏈段之嵌段共聚物由於於水中相對容易地形成自聚合膠束，故可用作藥物投遞系統(drug delivery system)之載體(專利文獻1)。

又，於專利文獻2、專利文獻3等中揭示有，將上述嵌段共聚物及水難溶性藥物溶解於有機溶劑中，餾去溶劑後使其分散於水中之方法。

於專利文獻4中揭示有，藉由噴霧乾燥而使水溶性醫藥品粉末化之方法。進而，於專利文獻5中揭示有，藉由噴霧冷卻而使熔融性高分子粉末化之方法。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]專利第2777530號公報

[專利文獻2]專利第3615721號公報

[專利文獻3]日本專利特開2003-342168號公報

[專利文獻4]日本專利特開平11-114027號公報

[專利文獻5]日本專利特公平7-41154號公報

### 【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

於製備使水難溶性藥物內包於嵌段共聚物中所獲得之高分子膠束溶液時，由於難以使水難溶性藥物均勻地分散於水中，故通常採用，溶解於揮發性良溶劑中之後，混合於水中，並利用透析法、液中乾燥法等去除有機溶劑之方法。但是於該等方法中，難以將殘留之有機溶劑完全去除，作為醫藥品組合物，就管理其殘留量之必要性方面而言成為較大之問題。

又，提出有，藉由於將水難溶性藥物及嵌段共聚物溶解於揮發性良溶劑中之後將溶劑乾燥去除而獲得水難溶性藥物與嵌段共聚物之複合體，並作為乾燥物進行水中分散之方法。但是，根據所得之複合體之性狀，為進行水中分散而需要較大之機械力，或者因兩種成分對於溶劑之溶解度不同而於乾燥步驟中各成分產生濃度梯度，故而難以獲得均勻之複合體。

藉由作為噴霧乾燥法之1種之噴霧乾燥法(Spray Dryer)而獲得乾燥固形物之方法係於食品製造等中廣泛應用之方法，通常在使用之溶劑之沸點附近之環境下進行乾燥。因

此，不耐熱之醫藥品成分即便短時間暴露於高溫環境下，亦會導致雜質量之增大而難以應用。已知有於溫度相對較低之環境下進行噴霧、乾燥之限定性方法，但是於含有熔點較低之高分子成分之情形時，難以藉由高分子成分之熱塑性而獲得乾燥固形物。

揭示有，某種高分子化合物以藉由對其熱熔融物進行噴霧冷卻之噴霧冷卻(spray cooling)之方式獲得微小固形物之方法。但是，為了獲得具有適於噴霧之黏度之熔融物而必需進行高溫加熱，因此難以將其應用於含有醫藥品成分之製劑中。又，亦存在如下情況：熔融物之黏度較高者不適於噴霧，即便根據高分子化合物之固有之物性而迅速暴露於低溫環境下，亦不會充分固化而成為拉絲為棉花糖狀之狀態，從而無法使用。

#### [解決問題之技術手段]

本發明者為解決上述問題而進行了銳意研究，結果，藉由將水難溶性藥物及嵌段共聚物溶解於揮發性之非水性溶劑中，視需要加熱至容許範圍內之後，於低溫環境下進行噴霧，而充分地乾燥去除混合物中之非水性溶劑，進而，藉由利用溶劑之汽化熱促進嵌段共聚物之低溫固化而發現在通常之噴霧乾燥條件下溶劑難以乾燥的低溫環境下之噴霧乾燥方法，除此之外，使水難溶性藥物與嵌段共聚物複合化而成功獲得均勻地分散之水分散性較高之粉末。

即，本發明係關於如下(1)至(15)。

(1)一種藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其特徵在

於：將水難溶性藥物、及使親水性鏈段與疏水性鏈段鍵結而成之嵌段共聚物混合於1種或2種以上之非水性溶劑中，視需要進行加熱並對所獲得之混合液進行噴霧乾燥。

(2)如上述(1)之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中對含有上述水難溶性藥物及上述嵌段共聚物之上述混合液進行加熱，在維持於該嵌段共聚物之熔點以下之氣流環境中進行噴霧乾燥。

(3)如上述(1)或(2)之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中將含有上述水難溶性藥物及上述嵌段共聚物之上述混合液加熱至25°C以上。

(4)如上述(1)或(2)之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中將含有上述水難溶性藥物及上述嵌段共聚物之上述混合液加熱至35°C以上。

(5)如上述(2)之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中噴霧乾燥時之上述氣流環境為40°C以下。

(6)如上述(2)之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中噴霧乾燥時之上述氣流環境為20°C以下。

(7)如上述(1)至(6)中任一項之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中含有上述水難溶性藥物及上述嵌段共聚物之上述混合液中的除上述非水性溶劑以外之成分之比例相對於上述混合液之總質量為10質量%以上。

(8)如上述(1)至(7)中任一項之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中上述水難溶性藥物為水難溶性之抗癌劑、抗生素、抗風濕症劑或抗菌劑。

(9)如上述(1)至(8)中任一項之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中上述水難溶性藥物為水難溶性之抗癌劑。

(10)如上述(1)至(9)中任一項之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中上述嵌段共聚物之上述親水性鏈段為聚乙二醇或其衍生物，並且上述疏水性鏈段為聚天門冬胺酸衍生物或聚麩胺酸衍生物。

(11)如上述(1)至(10)中任一項之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中上述非水性溶劑為具有85°C以下之沸點之有機溶劑。

(12)如上述(11)之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中上述有機溶劑為選自由乙醇、甲醇、乙酸乙酯、異丙醇、己烷、氯仿、二氯甲烷、丙酮、乙腈、四氫呋喃所組成之群中之1種或2種以上之溶劑。

(13)如上述(1)至(12)中任一項之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中含有上述水難溶性藥物及上述嵌段共聚物之上述混合液進而含有選自由糖類、糖醇類、無機鹽類、界面活性劑所組成之群中之1種或2種以上之化合物。

(14)如上述(13)之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中上述界面活性劑為聚乙二醇、聚山梨醇酯或聚氧乙烯氫化蓖麻油、或該等之混合物。

(15)一種醫藥製劑，其含有藉由如上述(1)至(14)中任一項之製造方法所獲得之藥物-嵌段共聚物複合體。

[發明之效果]

根據本發明，可作為水分散性較高且均勻之藥物-嵌段

共聚物複合體而連續地獲得水難溶性藥物、及親水性鏈段與疏水性鏈段鍵結而成之嵌段共聚物之混合物，又，由於暫時將溶劑乾燥去除而獲得複合體，故殘留溶劑量之管理變得容易。使用本發明之製造方法，亦可於無菌條件下將該複合體製成粉末固形物成分，若直接填充，則可製成於用時加以溶解而使用之無菌注射製劑。又，該複合體亦可用作中間步驟之原材料，可於再溶解後製成注射用液劑，亦可製成冷凍乾燥製劑。

### 【實施方式】

本發明之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法之特徵在於：將水難溶性藥物、及親水性鏈段與疏水性鏈段鍵結而成之嵌段共聚物混合於1種或2種以上之非水性溶劑中，視需要進行加熱並對所得之混合液進行噴霧乾燥。

於本發明中，所謂乾燥，係指亦包括將非水性溶劑蒸散去除之步驟。

本發明之製造方法所使用之於氣流中之噴霧乾燥係藉由將上述嵌段共聚物及水難溶性藥物溶解及/或分散於非水性溶劑中而成之混合液而進行。該混合液較佳為加熱而製成溶液，較佳為於該嵌段共聚物之熔點以下之氣流中進行噴霧。

加熱該混合物之溫度亦根據含有之嵌段共聚物之熔點等物性或使用之非水性溶劑之沸點而決定，但較佳為25°C以上且95°C以下，進而較佳為35°C以上且80°C以下，亦可為該範圍以外之溫度條件。

對該混合液進行噴霧之氣流之溫度亦根據含有之嵌段共聚物之熔點而決定，但較佳為 $0^{\circ}\text{C}$ 以上且 $40^{\circ}\text{C}$ 以下，進而較佳為 $0^{\circ}\text{C}$ 以上且 $20^{\circ}\text{C}$ 以下，亦可於該範圍以外之溫度條件下進行噴霧。

該混合液中所含之非水性溶劑除外之成分之含量並無特別限定，但較佳為1質量%以上且80質量%以下，進而較佳為10質量%以上且70質量%以下。

噴霧乾燥只要為將該混合物作為微小之液滴暴露於氣流中之方法，則無特別限定，例如可列舉二流體噴霧噴嘴方式、旋轉霧化方式、滴加方式等。

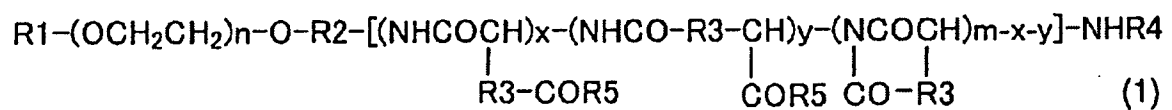
本發明之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法所使用之水難溶性藥物係於常溫( $15\sim 25^{\circ}\text{C}$ )下對於1 mL水之溶解度為1 mg以下之醫藥，可列舉抗癌劑、抗生素、抗風濕症劑、抗菌劑等醫藥品群，作為代表，例如有太平洋紫杉醇、歐洲紫杉醇、順鉑、阿黴素、柔紅黴素、喜樹鹼、拓朴替康、羅紅黴素、甲胺喋呤、依託泊苷、硫酸長春新鹼、雙性黴素B、多烯系抗生素、製黴素、前列腺素類等，但並無特別限定。

本發明之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法所使用之非水性溶劑較佳為於常溫下為液體之非水溶劑，尤佳為具有 $95^{\circ}\text{C}$ 以下之沸點者，更佳為具有 $85^{\circ}\text{C}$ 以下之沸點者，例如可列舉乙醇、甲醇、乙酸乙酯、異丙醇、己烷、氯仿、二氯甲烷、丙酮、乙腈、四氫呋喃等有機溶劑，可使用其中之1種，亦可組合2種以上使用。

本發明之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法所使用之嵌段共聚物係使親水性鏈段與疏水性鏈段鍵結而成，較佳為AB型嵌段共聚物。此種嵌段共聚物可為形成高分子膠束(micelle)的高分子物質，該高分子膠束可於水性溶劑中將水難溶性藥物保持於可作為注射劑使用之狀態。作為親水性鏈段，例如可列舉聚乙二醇或其衍生物，作為疏水性鏈段，例如可列舉聚天門冬胺酸或其衍生物、聚麩胺酸或其衍生物，但並不限定於該等。

作為該嵌段共聚物之一例，可列舉

[化1]



[式中，R1表示甲基或乙基，R2表示伸乙基或伸丙基，R3表示亞甲基，R4表示甲醯基、乙醯基或丙醯基，R5表示選自由苄氧基、苯基乙氧基、苯基丙氧基、苯基丁氧基、苯基戊氧基及-N(R6)-CO-NHR7所組成之取代基群中之1種或2種取代基，此處R6、R7可相同亦可不同，表示乙基、異丙基、環己基或二甲胺基丙基，n表示20~500，m表示10~100，x表示0~100，y表示0~100，其中，x與y之和設為1以上且不大於m者，R5中苄氧基、苯基乙氧基、苯基丙氧基、苯基丁氧基或苯基戊氧基之數量平均為0.15 m以上且0.70 m以下]

所表示之化合物。此種嵌段共聚物例如係藉由上述專利文獻1、日本專利特開平6-206815號公報或國際專利公開

2006/033296號說明書等所記載之製造方法、或應用該等之方法而製造，但並不限定於該等方法。

如此所得之嵌段共聚物之熔點約為 $30^{\circ}\text{C}\sim 70^{\circ}\text{C}$ 。

於本發明之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法所使用之該混合液中，除上述嵌段共聚物及水難溶性藥物以外，亦可含有例如選自糖類、糖醇類、無機鹽類、界面活性劑等中之1種成分以上。作為糖類，例如可列舉葡萄糖、蔗糖、乳糖、白糖、海藻糖、麥芽糖、果糖等；作為糖醇類，例如可列舉甘露醇、木糖醇、山梨糖醇等；於無機鹽類中存在鹽酸鹽、碳酸鹽、磷酸鹽等；作為界面活性劑，例如可列舉聚乙二醇、聚山梨醇酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油等。

藉由本發明之製造方法所獲得之藥物-嵌段共聚物複合體較佳為水難溶性藥物溶解於嵌段共聚物中，亦可於水中形成自身聚集膠束。於形成膠束之情形時，使用動態光散射法測定其粒徑，較佳為約 $30\text{ nm}\sim 150\text{ nm}$ 。

含有藉由本發明之製造方法所獲得之藥物-嵌段共聚物複合體之醫藥製劑亦包含於本發明中。又，該藥物-嵌段共聚物複合體亦可用作醫藥製備步驟之中間產物，亦可再次經由溶解、殺菌、冷凍乾燥等步驟，進而亦可將藉由在無菌環境下形成無菌之溶液及/或分散液並進行噴霧乾燥所獲得之無菌之乾燥粉末製成直接注射用製劑。

#### [實施例]

以下，藉由實施例更詳細地說明本發明。本發明並不限

定於該等實施例。

SEM(Scanning Electron Microscope, 掃描式電子顯微鏡)觀察係使用日本電子股份有限公司製造之掃描式電子顯微鏡JSM-6060而進行。

#### 實施例1

將作為水難溶性藥物之太平洋紫杉醇30重量份、及藉由國際專利公開2006/033296號說明書中記載之方法所獲得之聚乙二醇-聚天門冬胺酸衍生物鍵結而成之嵌段共聚物(熔點: 50~57°C)100重量份, 以含量成為20質量%之方式溶解於乙醇(沸點: 78.3°C)中, 將液溫調整至45°C。藉由噴霧乾燥實驗機(Nihon-Buchi: B-290)於入口溫度為15°C之氣流環境下對該液進行噴霧乾燥。對所得之乾燥物進行SEM觀察, 粒徑為10 μm左右。

#### 實施例2

將作為水難溶性藥物之太平洋紫杉醇30重量份、及使用實施例1記載之聚乙二醇-聚天門冬胺酸衍生物之嵌段共聚物100重量份, 以固形物成分含量成為30質量%之方式溶解於乙醇中, 將液溫調整為45°C。藉由噴霧乾燥實驗機(Nihon-Buchi: B-290), 在入口溫度15°C之氣流環境下, 對該液進行噴霧乾燥。所得之乾燥物以SEM觀察粒徑為10 μm左右。

#### 實施例3

將作為水難溶性藥物之太平洋紫杉醇30重量份、及使用實施例1所記載之聚乙二醇-聚天門冬胺酸衍生物之嵌段共

聚物100重量份，以含量成為20質量%之方式溶解於乙醇中，將液溫調整至40°C。藉由噴霧乾燥實驗機(Nihon-Buchi：B-290)於入口溫度為10°C之氣流環境下對該液進行噴霧乾燥。對所得之乾燥物進行SEM觀察，粒徑為10 μm左右。

#### 實施例4

於作為水難溶性藥物之太平洋紫杉醇30重量份、及使用實施例1所記載之聚乙二醇-聚天門冬胺酸衍生物之嵌段共聚物100重量份中進而添加PEG(聚乙二醇4000)200重量份，以含量成為30質量%之方式溶解於乙醇中，將液溫調整至45°C。藉由噴霧乾燥實驗機(Nihon-Buchi：B-290)於入口溫度為20°C之氣流環境下對該液進行噴霧乾燥。對所得之乾燥物進行SEM觀察，粒徑為10 μm左右。

#### 實施例5

將作為水難溶性藥物之歐洲紫杉醇30重量份、及使用實施例1所記載之聚乙二醇-聚天門冬胺酸衍生物之嵌段共聚物100重量份，以含量成為20質量%之方式溶解於乙醇中，將液溫調整至40°C。藉由噴霧乾燥實驗機(Nihon-Buchi：B-290)於入口溫度15°C之氣流環境下對該液進行噴霧乾燥。對所得之乾燥物進行SEM觀察，粒徑為10 μm左右。

#### 比較例1

將作為水難溶性藥物之太平洋紫杉醇30重量份、及使用實施例1所記載之聚乙二醇-聚天門冬胺酸衍生物之嵌段共

聚物100重量份於研鉢上粉碎混合。

#### 比較例2

將作為水難溶性藥物之太平洋紫杉醇30重量份溶解於乙醇中，於液溫15°C下與使用實施例1所記載之聚乙二醇-聚天門冬胺酸衍生物之嵌段共聚物100重量份混合。將該液維持於15°C之狀態下進行真空乾燥，獲得白色~微黃色之粉末。

#### 試驗例 高分子膠束粒徑測定

對將實施例1~5中所獲得之複合體、比較例1~2中所獲得之組合物分散於注射用水中並利用Ultra Tarax混合器攪拌時之分散性能進行觀察，藉由使用動態光散射法之粒徑測定裝置(大塚電子工業：ELS-Z2)測定所得之高分子膠束溶液之平均粒子徑。將結果示於表1中。

[表1]

	固形物成分含量	噴霧液溫度	入口溫度	是否添加PEG	平均粒徑
實施例1	20%	45°C	15°C	×	73.7 nm
實施例2	30%	45°C	15°C	×	64.1 nm
實施例3	20%	40°C	10°C	×	71.5 nm
實施例4	30%	45°C	20°C	○	81.5 nm
實施例5	20%	40°C	15°C	×	71.7 nm
比較例1	-	-	-	-	未分散
比較例2	-	-	-	-	167.6 nm

實施例1~5之藥物-嵌段共聚物複合體係分散性能良好，該結果表明膠束之平均粒徑亦於較佳之範圍內。另一方面，比較例1之組合物係藥劑未分散而難以用作醫藥製劑。比較例2之組合物係雖然藥劑分散，但其分散性不可謂適合注射劑者，且平均粒徑亦較大。

## 七、申請專利範圍：

1. 一種藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其特徵在於：將水難溶性藥物、及使聚乙二醇或其衍生物即親水性鏈段與聚天門冬胺酸衍生物或聚麩胺酸衍生物即疏水性鏈段鍵結而成之嵌段共聚物混合於1種或2種以上之非水性溶劑中，加熱至25°C以上並在維持於該嵌段共聚物之熔點以下之氣流環境中對所得之混合液進行噴霧乾燥。
2. 如請求項1之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中將含有上述水難溶性藥物及上述嵌段共聚物之上述混合液加熱至35°C以上。
3. 如請求項1之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中進行噴霧乾燥時之上述氣流環境為40°C以下。
4. 如請求項1之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中進行噴霧乾燥時之上述氣流環境為20°C以下。
5. 如請求項1至4中任一項之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中含有上述水難溶性藥物及上述嵌段共聚物之上述混合液中的除上述非水性溶劑以外之成分之比例相對於上述混合液之總質量為10質量%以上。
6. 如請求項1至4中任一項之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中上述水難溶性藥物為水難溶性之抗癌劑、抗生素、抗風濕症劑或抗菌劑。
7. 如請求項1至4中任一項之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中上述水難溶性藥物為水難溶性之抗癌劑。
8. 如請求項1至4中任一項之藥物-嵌段共聚物複合體之製造

方法，其中上述非水性溶劑為具有85°C以下之沸點之有機溶劑。

9. 如請求項8之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中上述有機溶劑為選自由乙醇、甲醇、乙酸乙酯、異丙醇、己烷、氯仿、二氯甲烷、丙酮、乙腈、四氫呋喃所組成之群中之1種或2種以上之溶劑。
10. 如請求項1至4中任一項之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中含有上述水難溶性藥物及上述嵌段共聚物之上述混合液進而含有選自由糖類、糖醇類、無機鹽類、界面活性劑所組成之群中之1種或2種以上之化合物。
11. 如請求項10之藥物-嵌段共聚物複合體之製造方法，其中上述界面活性劑為聚乙二醇、聚山梨醇酯或聚氧乙烯氫化蓖麻油、或該等之混合物。
12. 一種醫藥製劑，其含有藉由如請求項1至11中任一項之製造方法所獲得之藥物-嵌段共聚物複合體。