

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-10479

(P2004-10479A)

(43) 公開日 平成16年1月15日(2004.1.15)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A61K 9/14	A61K 9/14	4C076
A61K 31/704	A61K 31/704	4C086
A61K 47/04	A61K 47/04	
A61K 47/12	A61K 47/12	
A61K 47/26	A61K 47/26	

審査請求 未請求 請求項の数 17 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-161263 (P2002-161263)	(71) 出願人	396020800 科学技術振興事業団 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(22) 出願日	平成14年6月3日(2002.6.3)	(71) 出願人	000004086 日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号
		(71) 出願人	591265312 桜井 靖久 東京都杉並区永福3-17-6
		(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
		(74) 代理人	100105131 弁理士 井上 満
		(74) 代理人	100113332 弁理士 一入 章夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ブロック共重合体とアンスラサイクリン系抗癌剤を含む新規固型製剤及びその製造法

(57) 【要約】

【課題】親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分からなるブロック共重合体とアンスラサイクリン系抗癌剤を含有する臨床応用可能な注射用固型製剤が望まれている。

【解決手段】親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分からなるブロック共重合体、アンスラサイクリン系抗癌剤、糖類、及び塩基を含有する臨床応用可能な注射用固型製剤を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体、アンスラサイクリン系抗癌剤、糖類、及び塩基を含有する注射用固型製剤。

## 【請求項 2】

アンスラサイクリン系抗癌剤がドキシソルピシン又はその塩であり、糖類が二糖類である、請求項 1 に記載の注射用固型製剤。

## 【請求項 3】

二糖類がスクロース、トレハロース、マルトース、又はラクトースよりなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上である、請求項 1 又は 2 に記載の注射用固型製剤。

10

## 【請求項 4】

塩基が炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、又は水酸化ナトリウムよりなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の注射用固型製剤。

## 【請求項 5】

ブロック共重合体における親水性高分子構造部分がポリエチレンオキサイド誘導体であり、疎水性ポリアミノ酸構造部分が側鎖にアンスラサイクリン系抗癌剤が結合したポリアスパラギン酸である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の注射用固型製剤。

## 【請求項 6】

疎水性ポリアミノ酸構造部分における側鎖に結合したアンスラサイクリン系抗癌剤がドキシソルピシンである、請求項 5 に記載の注射用固型製剤。

20

## 【請求項 7】

各成分の含有量が、親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体 100 重量部に対し、アンスラサイクリン系抗癌剤 5 ~ 100 重量部、糖類 10 ~ 500 重量部、及び塩基 0.1 ~ 10 重量部である、請求項 1 に記載の注射用固型製剤。

## 【請求項 8】

各成分が次の割合とからなる請求項 1 に記載の注射用固型製剤。

親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分と

からなるブロック共重合体

10 ~ 85 重量%

30

アンスラサイクリン系抗癌剤

1 ~ 50 重量%

糖類

5 ~ 80 重量%

塩基

0.05 ~ 5 重量%

## 【請求項 9】

アンスラサイクリン系抗癌剤がドキシソルピシン又はその塩であり、糖類がスクロース、トレハロース、マルトース、又はラクトースであり、塩基が炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、又は水酸化ナトリウムである、請求項 8 に記載の注射用固型製剤。

## 【請求項 10】

注射用固型製剤が凍結乾燥製剤である請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の製剤。

40

## 【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の注射用固型製剤を輸液類に溶解することにより得られる、疎水性内核にアンスラサイクリン系抗癌剤を含む親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体ミセル製剤。

## 【請求項 12】

親水性高分子構造部分とアンスラサイクリン系抗癌剤が結合した疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体、アンスラサイクリン系抗癌剤、糖類、及び塩基を含む、pH 4 ~ 9 のブロック共重合体ミセル溶液。

## 【請求項 13】

親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体、アン

50

スラサイクリン系抗癌剤、糖類、及び塩基を水に溶解した後、乾燥し固体とすることを特徴とする、注射用固型製剤の製造方法。

【請求項 14】

親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分からなるブロック共重合体を水に溶解する際に、塩基を添加し加熱することを特徴とする、請求項 13 に記載の注射用固型製剤の製造方法。

【請求項 15】

加熱温度が 50 ~ 80 である、請求項 14 に記載の注射用固型製剤の製造方法。

【請求項 16】

親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体、アン  
スラサイクリン系抗癌剤、糖類、及び塩基を水に溶解した後、メンブレンフィルター濾過  
を行うことを特徴とする、請求項 13 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の注射用固型製剤の製  
造方法。 10

【請求項 17】

メンブレンフィルターがセルロース系又は合成高分子系であり、その孔径が 0.05 ~ 0.5  $\mu\text{m}$  である、請求項 16 に記載の注射用固型製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分からなるブロック共重合  
体と、悪性腫瘍の治療薬として有用なアンスラサイクリン系抗癌剤を含有する注射用固型  
製剤、及びその製造法に関するものである。 20

【0002】

【従来技術】

ポリエチレンオキシドを主鎖とする親水性高分子構造部分と、側鎖に脂溶性置換基を有す  
るポリアミノ酸構造部分からなるブロック共重合体が形成する高分子ミセルに、アンスラ  
サイクリン系抗癌剤を含有させた製剤についてはいくつか知られている。

【0003】

例えば、特開平 7 - 69900 号公報には、ポリエチレンオキシド類とドキシソルピシン残  
基の結合したポリアスパラギン酸からなるブロック共重合体とドキシソルピシンの、ミセル  
製剤水溶液について記載がある。 30

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら該公報には、臨床適用可能な固型注射剤として具体的な記載はない。また、  
上記水溶液の製造方法の問題点として、工業化が難しい超音波照射や透析の工程や、ブロ  
ック共重合体とドキシソルピシンを溶解する際のジメチルホルムアミドやブロック共重合体  
を沈析する際のイソプロピルエーテル等の有機溶媒の使用があった。有機溶媒を使用した  
場合は、溶媒の完全な除去や、使用した溶媒に対する耐腐食性、及び爆発防止性を備えた  
装置が必要となり、また、溶媒蒸気に対する作業員の安全性にも考慮が必要であるため、  
注射剤の製造設備としては非常に特殊なものとなる。従って、有機溶媒は、注射剤製造工  
場においてはあまり使用されない。 40

【0005】

従って、悪性腫瘍の治療薬として有用な、親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構  
造部分からなるブロック共重合体とアンスラサイクリン系抗癌剤を含有する臨床適用可能  
な注射用製剤であって、長期間安定性を示し、添加剤の安全性が高く、透析工程が不要で  
有機溶媒を使用しない通常の製造装置にて製造できる注射用固型製剤が望まれている。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、新規注射用固型製剤及びその  
製造法を見出し、本発明を完成した。

## 【 0 0 0 7 】

すなわち、本発明は、

( 1 ) 親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体、アンスラサイクリン系抗癌剤、糖類、及び塩基を含有する注射用固型製剤；

( 2 ) アンスラサイクリン系抗癌剤がドキシソルピシン又はその塩であり、糖類が二糖類である、上記( 1 )に記載の注射用固型製剤；

( 3 ) 二糖類がスクロース、トレハロース、マルトース、又はラクトースよりなる群から選ばれる1種又は2種以上である、請求項1又は2に記載の注射用固型製剤；

( 4 ) 塩基が炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、又は水酸化ナトリウムよりなる群から選ばれる1種又は2種以上である、請求項1～3のいずれか1項に記載の注射用固型製剤；

( 5 ) ブロック共重合体における親水性高分子構造部分がポリエチレンオキサイド誘導体であり、疎水性ポリアミノ酸構造部分が側鎖にアンスラサイクリン系抗癌剤が結合したポリアスパラギン酸である、上記( 1 )～( 4 )のいずれかに記載の注射用固型製剤；

( 6 ) 疎水性ポリアミノ酸構造部分における側鎖に結合したアンスラサイクリン系抗癌剤がドキシソルピシンである、上記( 5 )に記載の注射用固型製剤；

( 7 ) 各成分の含有量が、親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分からなるブロック共重合体100重量部に対し、アンスラサイクリン系抗癌剤10～100重量部、糖類10～500重量部、及び塩基0.1～10重量部である、上記( 1 )に記載の注射用固型製剤；

( 8 ) 各成分が次の割合からなる上記( 1 )に記載の注射用固型製剤：

親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体	10～85重量%
アンスラサイクリン系抗癌剤	1～50重量%
糖類	5～80重量%
塩基	0.05～5重量%；

( 9 ) アンスラサイクリン系抗癌剤がドキシソルピシン又はその塩であり、糖類がスクロース、トレハロース、マルトース、又はラクトースであり、塩基が炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、又は水酸化ナトリウムである、上記( 8 )に記載の注射用固型製剤；

( 10 ) 注射用固型製剤が凍結乾燥製剤である上記( 1 )～( 9 )のいずれかに記載の製剤；

( 11 ) 上記( 1 )～( 10 )のいずれかに記載の注射用固型製剤を輸液類に溶解することにより得られる、疎水性内核にアンスラサイクリン系抗癌剤を含む親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分からなるブロック共重合体ミセル製剤；

( 12 ) 親水性高分子構造部分とアンスラサイクリン系抗癌剤が結合した疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体、アンスラサイクリン系抗癌剤、糖類、及び塩基を含む、pH4～9のブロック共重合体ミセル溶液；

( 13 ) 親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体、アンスラサイクリン系抗癌剤、糖類、及び塩基を水に溶解した後、乾燥し固体とすることを特徴とする、注射用固型製剤の製造方法；

( 14 ) 親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分からなるブロック共重合体を水に溶解する際に、塩基を添加し加熱することを特徴とする、上記( 13 )に記載の注射用固型製剤の製造方法；

( 15 ) 加熱温度が50～80である、上記( 14 )に記載の注射用固型製剤の製造方法；

( 16 ) 親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体、アンスラサイクリン系抗癌剤、糖類、及び塩基を水に溶解した後、メンブレンフィルター濾過を行うことを特徴とする、上記( 13 )～( 15 )に記載の注射用固型製剤の製造方法；

10

20

30

40

50

- (17) メンブレンフィルターがセルロース系又は合成高分子系であり、その孔径が0.05 ~ 0.5  $\mu\text{m}$ である、上記(16)に記載の注射用固型製剤の製造方法；
- (18) アンスラサイクリン系抗癌剤がドキシソルピシン又はその塩であり、糖類が二糖類である、上記(12)に記載のミセル溶液；
- (19) 二糖類がスクロース、トレハロース、マルトース、又はラクトースよりなる群から選ばれる1種又は2種以上である、上記(18)に記載のミセル溶液；
- (20) 塩基が炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、又は水酸化ナトリウムよりなる群から選ばれる1種又は2種以上である、上記(12)に記載のミセル溶液；
- (21) アンスラサイクリン系抗癌剤がドキシソルピシン又はその塩であり、糖類がスクロース、トレハロース、マルトース、又はラクトースであり、塩基が炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、又は水酸化ナトリウムである、上記(12)に記載のミセル溶液；
- (22) ブロック共重合体が、親水性高分子構造部分とアンスラサイクリン系抗癌剤が結合した疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなる、上記(12)に記載のミセル溶液；
- (23) ブロック共重合体における親水性高分子構造部分がポリエチレンオキサイド誘導体であり、疎水性ポリアミノ酸構造部分が側鎖にアンスラサイクリン系抗癌剤が結合したポリアスパラギン酸である、上記(22)に記載のミセル溶液；
- (24) 疎水性ポリアミノ酸構造部分における側鎖に結合したアンスラサイクリン系抗癌剤がドキシソルピシンである、上記(22)または(23)に記載のミセル溶液；
- (25) 上記(18) ~ (24)のいずれかに記載のミセル溶液を乾燥させた注射用固型製剤；
- に関する。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明の注射用固型製剤は、親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体、アンスラサイクリン系抗癌剤、糖類、及び塩基を含有することを特徴とする。

【0009】

本発明の注射用固型製剤に使用されるアンスラサイクリン系抗癌剤としては、抗癌作用を有するアンスラサイクリン系化合物であれば特に限定されないが、具体的には、癌治療の臨床に用いられているアンスラサイクリン系抗生物質及びその誘導体等が挙げられ、例えば、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ピラルピシン、アクラルピシン、エピルピシン、イダルピシン等である。特に好ましくはドキシソルピシンが挙げられる。

【0010】

本発明に使用されるアンスラサイクリン系抗癌剤が、酸又は塩基と塩を形成し得るアンスラサイクリン系抗癌剤である場合は、そのような塩の使用も本発明の範囲に含まれる。塩としては酸付加塩が好ましく、酸付加塩を形成させる酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、及び臭化水素酸等が挙げられる。

【0011】

本発明における親水性高分子構造部分を構成する高分子としては、通常知られている親水性を示すものは全て含まれるが、具体的には例えば、ポリエチレンオキシド、ポリサッカライド、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等又はそれらの誘導体等が挙げられ、特にポリエチレンオキシド誘導体が好ましい。

【0012】

本発明における疎水性ポリアミノ酸構造部分とは、疎水性を示す - アミノ酸又は - アミノ酸等若しくはそれらの誘導体等であれば特に限定されないが、側鎖にアンスラサイクリン系抗癌剤が結合したポリアミノ酸が好ましく、特に、ドキシソルピシンの結合したポリアスパラギン酸が好ましい。

【0013】

10

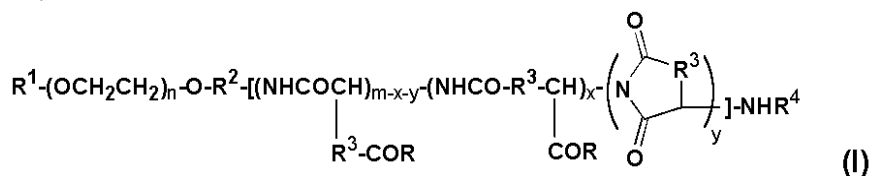
20

30

40

50

## 【化 1】



## 【0014】

本発明に使用される親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分からなるブロック共重合体は、例えば下記の方法により製造される。この方法で製造されるブロック共重合体は、例えば上記一般式 (I) で表されるものと推定される。なお、式中 R は水酸基又はアンスラサイクリン系抗癌剤残基であり、R<sup>1</sup> は水素原子又は低級アルキル基、好ましくは低級アルキル基であり、R<sup>2</sup> は低級アルキレン基であり、R<sup>3</sup> はメチレン基又はエチレン基であり、R<sup>4</sup> は水素原子又は低級アシル基、好ましくは低級アシル基である。n は 5 ~ 1000 の整数を示し、m は 2 ~ 300 の整数を示し、x + y は 0 ~ 300 の整数を示し、好ましくは、n が 80 ~ 300 であり、m が 20 ~ 50 であり、x + y が 0 ~ 50 であり、但し、x + y は m より大きくなることはない。x 及び y は上記条件を満たす整数であれば、0 を含む如何なる値も取り得る。

10

## 【0015】

R としてのアンスラサイクリン系抗癌剤残基におけるアンスラサイクリン系抗癌剤としては、上記の本発明の注射用固型製剤に使用されるアンスラサイクリン系抗癌剤として挙げられたアンスラサイクリン系抗癌剤と同様であり、具体的に挙げられるアンスラサイクリン系抗癌剤も上記と同様であり、好ましいアンスラサイクリン系抗癌剤も上記と同じくドキシソルピシンである。ブロック共重合体 1 分子中の疎水性ポリアミノ酸構造部分におけるアンスラサイクリン系抗癌剤残基の重量割合は 20% ~ 70% であり、好ましくは 25% ~ 60% である。

20

## 【0016】

R<sup>1</sup> における低級アルキル基としては、炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分岐アルキル基が挙げられ、具体的には、メチル基、エチル基、n - プロピル基、i - プロピル基、n - ブチル基、t - ブチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基である。

30

## 【0017】

R<sup>2</sup> における低級アルキレン基としては、炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分岐アルキレン基が挙げられ、具体的には、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、2 - メチルトリメチレン基、テトラメチレン基等が挙げられ、好ましくはトリメチレン基である。

## 【0018】

R<sup>3</sup> はメチレン基又はエチレン基であって、好ましくはメチレン基である。

## 【0019】

R<sup>4</sup> における低級アシル基としては、炭素数 1 ~ 4 のアシル基が挙げられ、具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられ、好ましくはアセチル基である。

40

## 【0020】

一般式 (I) のアンスラサイクリン系抗癌剤残基とポリアミノ酸側鎖との結合様式は特に限定されないが、好ましくはアンスラサイクリン系抗癌剤のアミノ基又は水酸基と、ポリアミノ酸のカルボン酸側鎖によるアミド結合又はエステル結合が挙げられ、特に好ましくはアンスラサイクリン系抗癌剤のアミノ糖部分の 1 級アミノ基とポリアミノ酸のカルボン酸側鎖によるアミド結合が挙げられる。

## 【0021】

本発明における親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分からなるブロック共重合体として特に好ましくは、R<sup>1</sup> がメチル基、R<sup>2</sup> がトリメチレン基、R<sup>3</sup> がメチレン基、R<sup>4</sup> がアセチル基、n が 80 ~ 300、m が 20 ~ 50、x + y が m より大きくない 0 ~ 50 であるブロック共重合体が挙げられる。

50

## 【0022】

本発明に使用される親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分からなるブロック共重合体は、例えば特開平7-69900号公報等に記載の方法に準じて製造されるものでもよい。即ち、片末端メトキシ片末端アミノプロポキシポリエチレングリコールとベンジル-L-アスパルテート-N-カルボン酸無水物を反応させ、得られるブロック共重合体の末端アミノ基をアシル化、側鎖ベンジルエステルをアルカリ加水分解し、生じる側鎖の遊離カルボン酸とアンスラサイクリン系抗癌剤を縮合剤と反応助剤を用いて縮合して得られる。

## 【0023】

本発明の注射用固型製剤に使用される糖類としては、安定化剤、溶解補助剤、又は賦形剤として使用可能な糖類であれば特に限定されないが、好ましい糖類としては二糖類が挙げられ、具体的には、スクロース、マルトース、ラクトース、トレハロース等が挙げられ、スクロース、トレハロースがより好ましい。また、これらの二糖類を2種類以上組み合わせ用いてもよい。更に、糖アルコール類を1種類以上組み合わせ用いてもよい。糖アルコール類としては、具体的には、イノシトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール等が挙げられる。

10

## 【0024】

本発明の注射用固型製剤に使用される塩基としては、ブロック共重合体を水に溶解するときの溶解補助剤となり得るものであれば特に限定されず、そのような塩基としては、プロトン受容能があり水に溶解したときにアルカリ性を示すものが挙げられる。具体的には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、弱酸のアルカリ金属塩（例えば炭酸、リン酸、酢酸、乳酸、クエン酸等のナトリウム塩やカリウム塩等）、アンモニア、トリエタノールアミン等のアミン類が好ましく、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、及び水酸化ナトリウムがより好ましい。

20

## 【0025】

本発明の注射用固型製剤中の、親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分からなるブロック共重合体の配合割合は、製剤全量に対して10%~85%、好ましくは30%~60%である。

## 【0026】

本発明の注射用固型製剤中のアンスラサイクリン系抗癌剤の量は、ブロック共重合体100重量部に対し5~100重量部、好ましくは10~50重量部、製剤中における配合割合は、製剤全量に対して1%~50%、好ましくは5%~20%である。

30

## 【0027】

本発明の注射用固型製剤中における糖類の量は、ブロック共重合体100重量部に対し10~500重量部、好ましくは20~200重量部、製剤中における配合割合は、製剤全量に対して5%~80%、好ましくは25%~65%である。

本発明の製剤中における塩基の量は、ブロック共重合体100重量部に対し0.1~10重量部、好ましくは1~4重量部、製剤中における配合割合は、製剤全量に対しては0.05%~5%、好ましくは0.5%~2%である。

次に、本発明の注射用固型製剤の製造方法について説明する。

40

## 【0028】

まず親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体と塩基を水に加え、必要に応じて加熱することにより溶解する。ブロック共重合体の濃度は0.01%~50%、好ましくは0.1%~25%である。塩基の量は、pHが6~13、好ましくはpHが7~10になる量であり、ブロック共重合体100重量部に対して0.1~10重量部、好ましくは1~4重量部である。塩基はあらかじめ水に溶解しておいてもよく、ブロック共重合体と同時に又は後から添加してもよい。加熱は50~80、好ましくは60~70となるように実施する。溶解後は40以下に速やかに冷却する。加熱時間は、ブロック共重合体の分解を最小限に抑えるため、可能な限り短いことが好ましく、特に1時間以内が好ましい。

50

## 【0029】

このブロック共重合体溶液にアンスラサイクリン系抗癌剤及び糖類を添加し溶解する。溶解は5～50、好ましくは15～40で行う。アンスラサイクリン系抗癌剤の量は、ブロック共重合体100重量部に対して5～100重量部、好ましくは10～50重量部である。糖類の量は、10～500重量部、好ましくは20～200重量部である。アンスラサイクリン系抗癌剤及び/又は糖類を別に水に溶解し、溶液同士を混合してもよい。必要に応じpHを調整して、ブロック共重合体-アンスラサイクリン系抗癌剤複合体の水溶液とする。これらの混合・攪拌操作には、プロペラ攪拌機、ホモミキサー、ディスペンサー等が使用できる。また、ホモジナイザー、高圧ホモジナイザー等、ミセル・乳化・懸濁のための専用機を使用してもよい。

10

## 【0030】

水溶液のpHは、必要に応じ4～9、好ましくは5～8に調整する。pH調整剤としては、塩酸、硝酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、トリエタノールアミン等のアミン類、並びに、クエン酸、酢酸、酒石酸、炭酸、乳酸、硫酸、リン酸及びそのナトリウム塩やカリウム塩等のアルカリ金属塩、アンモニウム塩が好ましく、塩酸、水酸化ナトリウムがより好ましい。このようにして得られる水溶液も本発明に含まれる。

## 【0031】

注射剤に用いるため、ブロック共重合体-アンスラサイクリン系抗癌剤複合体の水溶液は無菌操作にて調製するか、調製後に無菌濾過することが好ましい。又、ブロック共重合体-アンスラサイクリン系抗癌剤複合体のミセルの粒径の大きさを揃えるために、無菌濾過の前に1回以上濾過してもよい。濾過操作は加圧して行ってもよい。この操作は、無菌濾過用のフィルターを装着したフィルターと同時に装着して1回の濾過操作で行ってもよい。ミセルの粒径の大きさを揃えるための濾過には、通常のセルロース系及び合成高分子系等のメンブレンフィルターが使用でき、最小の孔径としては0.05～0.5μmが好ましい。

20

## 【0032】

濾過した水溶液は通常の方法により乾燥し固型粉末とする。乾燥法としては、例えば、凍結乾燥法、噴霧乾燥法等が挙げられるが、凍結乾燥法が好ましい。通常医薬製剤製造に用いられる凍結乾燥機が使用可能であり、バイアル瓶又はアンプル管に充填し、凍結乾燥し、密封し注射用固型製剤を得る。

30

## 【0033】

又、本発明には上記製造方法によって製造された注射用固型製剤も含まれる。本発明の注射用固型製剤が凍結乾燥製剤であるものも本発明に含まれる。

## 【0034】

更に、本発明には、上記注射用固型製剤を輸液類に溶解することにより得られる、疎水性内核にアンスラサイクリン系抗癌剤を含む親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体ミセルの水溶液製剤も含まれる。

## 【0035】

本発明における輸液類としては、注射用水、生理食塩液、ブドウ糖液等の通常使用される輸液等が挙げられる。そのpHは4～9、好ましくは5～8である。また、本発明の水溶液製剤は、溶解した液を所望のpH及び浸透圧にするために用いる製剤学的に許容されるpH調整剤及び等張化剤を含んでもよい。

40

## 【0036】

上記pH調整剤としては、塩酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、トリエタノールアミン等のアミン類、並びに、クエン酸、酢酸、酒石酸、炭酸、乳酸、硫酸、リン酸及びそのナトリウム塩やカリウム塩等のアルカリ金属塩及びアンモニウム塩が挙げられ、緩衝作用のある酸及びその塩を含む組み合わせが好ましく、クエン酸、リン酸及びその塩を含む組み合わせがより好ましい。前記pH調整剤により、溶液のpHを4～9、好ましくは5～8とする。

## 【0037】

50



上記等張化剤としては、塩化ナトリウム、グリセリン、ブドウ糖、果糖、マンニトール、キシリトール等の単糖類、及びマルトース等の二糖類が挙げられ、塩化ナトリウム、グリセリン、及びマンニトールが好ましい。等張化剤は、溶解液の生理食塩液に対する浸透圧比が0～3、好ましくは0.5～2程度になるような濃度で使用する。その濃度としては、塩化ナトリウム0.5%～1.8%、グリセリン1.3%～5%、マンニトール2.5%～10%が好ましい。

#### 【0038】

又、親水性高分子構造部分とアンスラサイクリン系抗癌剤が結合した疎水性ポリアミノ酸構造部分とからなるブロック共重合体、アンスラサイクリン系抗癌剤、糖類、及び塩基を、水又は塩を含む水溶液に溶解したpH4～9のブロック共重合体ミセル水溶液も本発明に含まれる。該水溶液中では、ブロック共重合体は親水性高分子構造部分を外側に、アンスラサイクリン系抗癌剤が結合した疎水性ポリアミノ酸構造部分を内側にするミセルを形成し、その疎水性内核にアンスラサイクリン系抗癌剤を主に内包している。ブロック共重合体、アンスラサイクリン系抗癌剤、糖類、及び塩基については、上記注射用固型製剤に用い得るものと同様なものが挙げられ、その量又は量比も上記した範囲が挙げられる。

10

#### 【0039】

##### 【実施例】

以下に本発明の効果を実施例及び試験例をあげて具体的に説明するが、本発明はこれらのみ限定されるものではない。

#### 【0040】

##### 実施例1

後記の参考例に従い得られるブロック共重合体1000mg、及び炭酸水素ナトリウム18.5mgを注射用水20mLに加え、60～70で攪拌溶解した後、室温まで冷却した。別に、塩酸ドキシルピシン200mg、及びスクロース1000mgを注射用水40mLに攪拌溶解した。両液を合わせ、水酸化ナトリウムと塩酸にてpH6とした後、注射用水にて全量を100mLとした。孔径0.45μmのメンブレンフィルターで濾過した後、孔径0.2μmのメンブレンフィルターで濾過滅菌した。バイアル瓶に5mLずつ充填し、凍結乾燥後封栓して注射用固型製剤を得た。この製剤に注射用水5mLを加えて再溶解し、ブロック共重合体-ドキシルピシン複合体の水溶液を得た。動的光散乱法によるこの複合体の平均ミセル径は27nmであった。

20

30

#### 【0041】

##### 実施例2

ブロック共重合体(実施例1に同じ)1000mg、及び水酸化ナトリウム8.8mgを注射用水20mLに加え、60～70で攪拌溶解した後、室温まで冷却した。別に、塩酸ドキシルピシン200mg、及びトレハロース800mgを注射用水40mLに攪拌溶解した。両液を合わせ、水酸化ナトリウムと塩酸にてpH6とした後、注射用水にて全量を100mLとした。孔径0.45μmのメンブレンフィルターで濾過した後、孔径0.2μmのメンブレンフィルターで濾過滅菌した。バイアル瓶に5mLずつ充填し、凍結乾燥後封栓して注射用固型製剤を得た。この製剤に注射用水5mLを加えて再溶解し、ブロック共重合体-ドキシルピシン複合体の水溶液を得た。動的光散乱法によるこの複合体の

40

#### 【0042】

##### 実施例3

ブロック共重合体(実施例1に同じ)1000mg、及び炭酸水素ナトリウム18.5mgを注射用水20mLに加え、60～70で攪拌溶解した後、室温まで冷却した。別に、塩酸ドキシルピシン200mg、及びマルトース1000mgを注射用水40mLに攪拌溶解した。両液を合わせ、水酸化ナトリウムと塩酸にてpH6とした後、注射用水にて全量を100mLとした。孔径0.45μmのメンブレンフィルターで濾過した後、孔径0.2μmのメンブレンフィルターで濾過滅菌した。バイアル瓶に5mLずつ充填し、凍結乾燥後封栓して注射用固型製剤を得た。この製剤に注射用水5mLを加えて再溶解し、

50

ブロック共重合体 - ドキソルピシン複合体の水溶液を得た。動的光散乱法によるこの複合体の平均ミセル径は29 nmであった。

【0043】

実施例4

ブロック共重合体（実施例1に同じ）1000 mg、及び水酸化ナトリウム9.6 mgを注射用水20 mLに加え、60～70 で攪拌溶解した後、室温まで冷却した。別に、塩酸ドキソルピシン200 mg、及びラクトース800 mgを注射用水40 mLに攪拌溶解した。両液を合わせ、水酸化ナトリウムと塩酸にてpH6とした後、注射用水にて全量を100 mLとした。孔径0.45 μmのメンブレンフィルターで濾過した後、孔径0.2 μmのメンブレンフィルターで濾過滅菌した。バイアル瓶に5 mLずつ充填し、凍結乾燥後封栓して注射用固型製剤を得た。この製剤に注射用水5 mLを加えて再溶解し、ブロック共重合体 - ドキソルピシン複合体の水溶液を得た。動的光散乱法によるこの複合体の平均ミセル径は25 nmであった。

10

【0044】

実施例5

式(1)のブロック共重合体（実施例1に同じ）1000 mg、及び炭酸水素ナトリウム20 mgを注射用水20 mLに加え、60～70 で攪拌溶解した後、室温まで冷却した。別に、塩酸ドキソルピシン200 mg、及びスクロース600 mgを注射用水40 mLに攪拌溶解した。両液を合わせ、水酸化ナトリウムと塩酸にてpH5.5とした後、注射用水にて全量を100 mLとした。孔径0.45 μmのメンブレンフィルターで濾過した後、孔径0.1 μmのメンブレンフィルターで濾過滅菌した。バイアル瓶に5 mLずつ充填し、凍結乾燥後封栓して注射用固型製剤を得た。この製剤に注射用水5 mLを加えて再溶解し、ブロック共重合体 - ドキソルピシン複合体の水溶液を得た。動的光散乱法によるこの複合体の平均ミセル径は36 nmであった。

20

【0045】

実施例6

式(1)のブロック共重合体（実施例1に同じ）1000 mg、及び炭酸水素ナトリウム20 mgを注射用水20 mLに加え、60～70 で攪拌溶解した後、室温まで冷却した。別に、塩酸ドキソルピシン200 mg、及びスクロース1500 mgを注射用水40 mLに攪拌溶解した。両液を合わせ、水酸化ナトリウムと塩酸にてpH5.5とした後、注射用水にて全量を100 mLとした。孔径0.45 μmのメンブレンフィルターで濾過した後、孔径0.1 μmのメンブレンフィルターで濾過滅菌した。バイアル瓶に5 mLずつ充填し、凍結乾燥後封栓して注射用固型製剤を得た。この製剤に注射用水5 mLを加えて再溶解し、ブロック共重合体 - ドキソルピシン複合体の水溶液を得た。動的光散乱法によるこの複合体の平均ミセル径は35 nmであった。

30

【0046】

比較例1

ブロック共重合体（実施例1に同じ）1000 mg、及び炭酸水素ナトリウム20 mgを注射用水20 mLに加え、60～70 で攪拌溶解した後、室温まで冷却した。別に、塩酸ドキソルピシン200 mgを注射用水40 mLに攪拌溶解した。両液を合わせ、水酸化ナトリウムと塩酸にてpH6とした後、注射用水にて全量を100 mLとした。孔径0.45 μmのメンブレンフィルターで濾過した後、孔径0.2 μmのメンブレンフィルターで濾過滅菌した。バイアル瓶に5 mLずつ充填し、凍結乾燥後封栓して注射用固型製剤を得た。この製剤に注射用水5 mLを加えて再溶解し、ブロック共重合体 - ドキソルピシン複合体の水溶液を得た。動的光散乱法によるこの複合体の平均ミセル径は165 nmであった。

40

【0047】

試験例1（再溶解性）

実施例1～4の本発明の注射用固型製剤と比較例1の注射用固型製剤を40 で1週間保存し、注射用水5 mLを加え再溶解した時の再溶解時間を比較した。試験は杉原らの方法

50

(杉原正泰著「医薬品包装の使用性とその評価」、p 138、講談社、1996)に準じて行った。また再溶解後の平均ミセル径を動的光散乱法により測定した。結果を表1に示した。本発明の実施例1～4の注射用固型製剤は熱による溶解性の変化及び平均ミセル径の変化がなく安定であった。糖類を含まない比較例1の製剤は熱により再溶解しないものとなった。

【0048】

試験方法

- 1 実施例及び比較例のバイアル製剤に20の注射用水5mLを添加する。
- 2 40cmの振幅、2往復/秒の速度にて手で15秒間振盪し、5秒間静置して溶解状態を観察する。
- 3 15秒間振盪、5秒間静置を繰り返し、振盪時間の合計を再溶解時間とする。

10

【0049】

【表1】

表1

製剤	糖類	製造時の再溶解試験時間 (ミセル径)	保存後の再溶解試験時間 (ミセル径)
実施例1	スクロース	15秒 (27nm)	15秒 (29nm)
実施例2	トレハロース	15秒 (28nm)	15秒 (33nm)
実施例3	マルトース	15秒 (29nm)	30秒 (34nm)
実施例4	ラクトース	15秒 (25nm)	30秒 (40nm)
比較例1	無添加	30秒 (165nm)	不溶 (測定不能)

20

不溶：60秒以内に溶解しなかった

【0050】

試験例2 (安定性)

実施例1の本発明の注射用固型製剤を25で6箇月保存し、保存後の外観、残存率、再溶解時間、及び平均ミセル径により安定性を検討した。結果を表2に示した。本発明の注射用固型製剤は長期保存においても安定であり、臨床適応可能であると判断された。

30

【0051】

【表2】

表2

製剤	外観	残存率	再溶解時間	平均ミセル径
実施例1	変化なし	97.8%	15秒	27nm

【0052】

参考例

片末端メトキシ-片末端3-アミノプロポキシルポリエチレングリコール 23.32gをジメチルスルホキシド(DMSO)466mLに溶解し、35に加温する。-ベンジル-L-アスパルテート-N-カルボン酸無水物(BLA-NCA)42.87gを加え、22時間反応を行う。反応混合物をジイソプロピルエーテル(IPE)3.73リットルとエタノール(EtOH)0.93リットルの混合溶媒中に滴下し、析出した沈澱を、ろ過し、IPEとEtOHの混合溶液(4:1)およびIPEで洗浄したのち、真空乾燥し片末端メトキシポリエチレングリコール-ポリ(-ベンジル-L-アスパルテート)共重合体54.29g(アスパラギン酸ユニット(単位)数29.0)を得る。

40

【0053】

50

得られた片末端メトキシポリエチレングリコール - ポリ( - ベンジル L - アスパルテート)共重合体 52.85 g をジメチルホルムアミド 529 mL に溶解し、35 に加温する。無水酢酸 2.50 mL を加え、3時間反応を行う。反応混合物をジイソプロピルエーテル(IPE) 4.76リットルとエタノール(EtOH) 0.53リットルの混合溶媒中に滴下し、析出した沈澱を、ろ過し、IPEとEtOHの混合溶液(9:1)およびIPEで洗浄したのち、真空乾燥し片末端メトキシポリエチレングリコール - ポリ( - ベンジル L - アスパルテート)共重合体 N - アセチル化物 51.67 g を得る。

#### 【0054】

得られた片末端メトキシポリエチレングリコール - ポリ( - ベンジル L - アスパルテート)共重合体 N - アセチル化物 50.19 g をアセトニトリル753 mLおよび0.2規定水酸化ナトリウム溶液 2.16リットルで5時間反応させる。反応混合物を2規定塩酸で中和後、減圧下濃縮してアセトニトリルを除去したのち、酢酸エチル 1.2リットルで3回抽出を行う。水層を濃縮したのち、HP-20 SSカラム及びDowex 50W8カラムにて精製し、さらに減圧下濃縮したのち凍結乾燥する。得られた凍結乾燥品をジメチルホルムアミド(DMF)320 mL に溶解し、ヘキサン 2.56リットルと酢酸エチル 0.64リットルの混合溶媒中に滴下する。析出した沈澱を、ろ過し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶液(4:1)およびヘキサンの混合溶液(4:1)およびヘキサンで洗浄したのち、真空乾燥し片末端メトキシポリエチレングリコール - ポリアスパラギン酸共重合体 N - アセチル化物 33.20 g を得る。

#### 【0055】

得られた片末端メトキシポリエチレングリコール - ポリアスパラギン酸共重合体 N - アセチル化物 28.85 g をジメチルホルムアミド577 mL に溶解し、35 に加温する。ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)19.75 g、N - ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)11.01 g を加え、1時間反応させる。生成したジシクロヘキシルウレアを綿栓ろ過する。得られたろ液を酢酸エチル2.3リットルで希釈したのち、ヘキサン3.5リットルを添加する。析出した沈澱をろ過し、ヘキサン:酢酸エチル(3:1)溶液で洗浄後、真空乾燥することで、片末端メトキシポリエチレングリコール - ポリアスパラギン酸共重合体 N - アセチル化物 - HOSu 活性エステル体 33.82 g を得る。

#### 【0056】

得られた片末端メトキシポリエチレングリコール - ポリアスパラギン酸共重合体 N - アセチル化物 - HOSu 活性エステル体 33.73 g をジメチルホルムアミド1.35リットルに溶解し、35 に加温する。塩酸ドキシソルピシン 26.13 g を粉末のまま添加し、反応液に懸濁させた後、トリエチルアミン 8.16 mL を添加し、1時間反応を行なう。反応混合物を酢酸エチル4.0リットル、ヘキサン16.0リットルの混合溶媒中に滴下し、析出した沈澱をろ過し、ヘキサン:酢酸エチル(3:1)溶液で洗浄後、真空乾燥する。次に得られた沈澱をアセトニトリル590 mL に懸濁させた後、水1780 mL を加え、35 で加温攪拌する。沈澱が溶解したことを確認してから1時間攪拌を続けた後、反応溶液を減圧下濃縮しアセトニトリルを除去し、凍結乾燥する。得られた凍結乾燥品を更に精製し、片末端メトキシポリエチレングリコール - ポリアスパラギン酸共重合体 N - アセチル化物 - ドキシソルピシン縮合体 45.39 g を得る。このブロック共重合体のドキシソルピシンの結合している割合は、およそ47%であった。

#### 【0057】

##### 【発明の効果】

本発明により、臨床上有用な抗癌剤であるドキシソルピシンを含有するミセル医薬製剤の注射用固型製剤であって、長期間安定で且つ再溶解性が良好であり、添加剤の安全性が高く、臨床適用可能な、親水性高分子構造部分と疎水性ポリアミノ酸構造部分からなるブロック共重合体の注射用固型製剤と、有機溶媒や超音波照射や透析のための特殊な装置を必要としない、通常の製造工程の組み合わせで製造できる工業化可能なその製造方法が初めて提供された。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 8 】

上記注射用固型製剤は、ブロック共重合体とアンスラサイクリン系抗癌剤によるブロック共重合体 - アンスラサイクリン系抗癌剤複合体を固型組成物としたものであり、使用時に輸液類で溶解することによりブロック共重合体 - アンスラサイクリン系抗癌剤複合体のミセルの水溶液とするものである。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	

(74)代理人 100103920  
弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100117053  
弁理士 相馬 貴昌

(72)発明者 本山 順  
東京都北区志茂3 - 3 3 - 5

Fターム(参考) 4C076 AA30 BB11 CC27 DD25Z DD26Z DD30Z DD43Z DD67 EE23 EE26  
FF15 FF16 FF61  
4C086 AA01 EA10 MA03 MA05 MA07 MA43 MA66 NA04 NA11 ZB26