



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 114 612** <sup>(13)</sup> **C1**

(51) МПК<sup>6</sup> **A 61 K 9/14**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 93055885/14, 15.12.1993

(30) Приоритет: 16.12.1992 US 991639

(46) Дата публикации: 10.07.1998

(56) Ссылки: US 5145684 A (STERLING DRUG INC.)  
08.09.92, A 61 K 9/14. SU, 1704783 A1 (Институт химии поверхности АН УССР),  
15.01.92, A 61 K 9/14.

(71) Заявитель:

Наносистемс Л.Л.С. (US)

(72) Изобретатель: Кеннет Роберт Холлистер (US),

Дэвид Л.Лэдд (US), Грегори Л.Макинтайр

(US), Джордж К.На (US), Натараджан

Раджагопалан (IN), Барбара О-Чинг Юан (US)

(73) Патентообладатель:

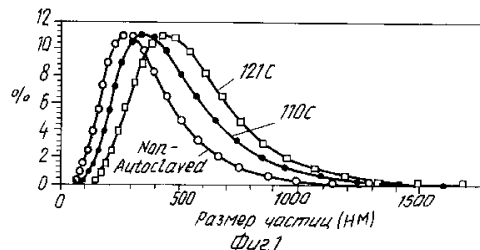
Наносистемс Л.Л.С. (US)

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ИЛИ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и касается терапевтической или диагностической композиции, включающей наночастицы, содержащие в качестве модификатора поверхности очищенное полимерное поверхностно-активное вещество, адсорбированное на поверхности указанных наночастиц, и связанный с ним модификатор температуры помутнения в количестве, достаточном для увеличения температуры помутнения модификатора поверхности. Предпочтительными очищенными полимерными поверхностно-активными веществами являются очищенные поверхностно-активные

вещества на основе этилендиамина, замещенного полиалкиленоксидом, а предпочтительным модификатором температуры помутнения является полиэтиленгликоль. Изобретение обеспечивает возможность стерилизации в автоклаве. 7 з.п. ф-лы, 6 ил., 1 табл.



RU 2 114 612 C1

RU 2 114 612 C1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 114 612** <sup>(13)</sup> **C1**  
 (51) Int. Cl.<sup>6</sup> **A 61 K 9/14**

RUSSIAN AGENCY  
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 93055885/14, 15.12.1993

(30) Priority: 16.12.1992 US 991639

(46) Date of publication: 10.07.1998

(71) Applicant:  
**Nanosystems L.L.S. (US)**

(72) Inventor: **Kennet Robert Kholister (US),  
 Deivid L.Lehdd (US), Gregori L.Makintajr  
 (US), Dzhordzh K.Na (US), Nataradzhn  
 Radzhagopalan (IN), Barbara O-Ching Juan (US)**

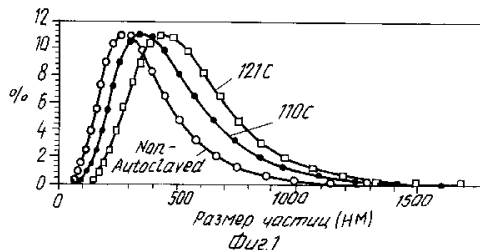
(73) Proprietor:  
**Nanosystems L.L.S. (US)**

(54) **THERAPEUTIC AND DIAGNOSIS COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: composition has nanoparticles containing the purified polymeric surface-active substance (modifying agent) absorbed on surface of the indicated nanoparticles and the bound with its turbidity temperature modifying agent taken at amount that is sufficient for increase of the surface modifying agent temperature. Preferable purified polymeric surface-active substances are: purified surface-active substance based on ethylenediamine substituted with polyalkylene oxide. Preferable turbidity

temperature modifying agent is polyethylene glycol. Invention provides possibility of autoclave sterilization. EFFECT: improved quality of composition. 8 cl, 5 ex, 6 dwg, 1 tbl



RU 2 1 1 4 6 1 2 C 1

RU 2 1 1 4 6 1 2 C 1

Изобретение относится к терапевтическим и диагностическим композициям с модифицированной температурой помутнения и к способу их получения.

Наночастицы, описанные в патенте США N 5145684, представляют собой частицы плохо растворимых терапевтических и диагностических средств, на которых абсорбируется модификатор поверхности, не имеющий сшивок внутри молекул, и которые имеют средний размер частиц менее 400 нм.

Вследствие их маленького размера стерилизация терапевтических и диагностических средств в виде наночастиц, стабилизированных модификаторами поверхности (поверхностно-активными веществами), затруднена. Фильтрация с использованием фильтра с размерами пор 0,22 мкм эффективно отделяет большинство бактерий и вирусов, однако в большинстве случаев наночастицы из-за своих размеров не могут быть стерилизованы фильтрованием. Обычная стерилизация в автоклаве (нагревание паром) при 121°C приводит к значительному агрегированию и/или увеличению размера частиц, что делает получаемые частицы непригодными для использования.

Агрегирование наночастиц при нагревании тесно связано с осаждением и/или разделением фаз модификатора поверхности (поверхностно-активного вещества) при температурах, выше температуры помутнения поверхностно-активного вещества (ПАВ), при которой связанные молекулы ПАВ стремятся отделиться от наночастицы и осаждаются и/или образуют вторую фазу, оставляя наночастицы незащищенными. Незащищенные наночастицы могут теперь объединяться в кластеры. При охлаждении ПАВ вновь переходит в раствор, который снова покрывает агрегированные частицы и препятствует их диссоциации на более мелкие частицы.

Изобретение направлено на создание новых составов, которые позволяют проводить стерилизацию в автоклаве так, что процесс увеличения размера частиц подавляется либо не наблюдается вовсе. Эти составы предусматривают модифицирование с использованием ПАВ, абсорбированного на наночастицах, так что наночастицы не образуют агломератов в процессе стерилизации в автоклаве. Изобретение направлено также на разработку способа получения таких составов.

В соответствии с изобретением предлагается композиция, включающая наночастицы, содержащие полимерное поверхностно-активное вещество в качестве модификатора поверхности, абсорбированное на поверхности наночастиц, и связанного с ним модификатора температуры помутнения, при этом модификатор температуры помутнения присутствует в количестве, достаточном для увеличения температуры помутнения модификатора поверхности. В предпочтительном варианте осуществления изобретения температура помутнения поверхности с целью предотвращения образования агломератов превышает температуру стерилизации наночастиц, например, в процессе стерилизации в автоклаве.

Другим аспектом изобретения является

способ получения наночастиц, содержащих полимерное ПАВ в качестве поверхностного модификатора, абсорбированное на поверхности наночастиц, и связанного с ним модификатора температуры помутнения, который состоит из взаимодействия указанных наночастиц с модификатором температуры помутнения в течение времени и в условиях, необходимых и достаточных для повышения температуры помутнения модификатора поверхности.

На фиг. 1-3 приведены кривые распределения по размеру частиц этил 3,5-диацетамидо-2,4,6-триидбензоата (EEDA), содержащих модификатор поверхности T-908 и модификатор температуры помутнения PEG-400, до стерилизации и после стерилизации в автоклаве при использовании T-908 с чистотой соответственно 88, 92 и 99%.

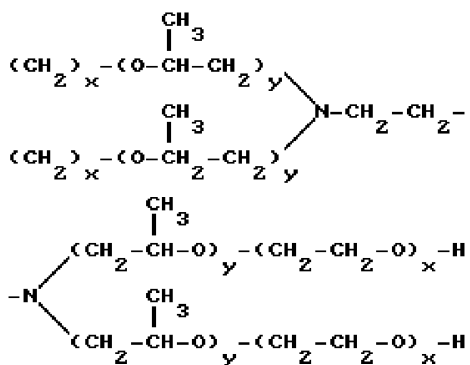
На фиг. 4 представлены кривые распределения по размеру частиц EEDA, содержащих модификатор поверхности T-908, имеющий чистоту 88, 92 и 99% и модификатор температуры помутнения PEG-400 после стерилизации в автоклаве при 121°C в течение 20 мин.

На фиг. 5 изображены кривые распределения по размеру частиц EEDA, содержащих модификатор поверхности T-908, имеющий чистоту 88, 92 и 99%, и модификатор температуры помутнения PEG-400 после стерилизации в автоклаве при 110°C в течение 90 мин.

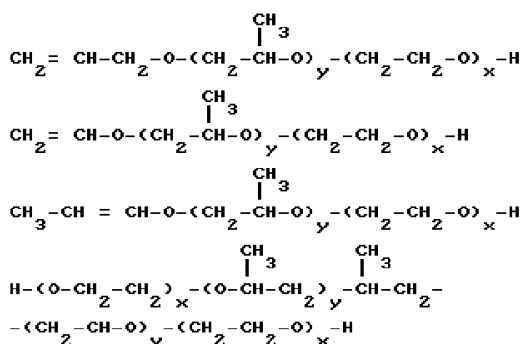
На фиг. 6 приведены кривые распределения по размеру частиц EEDA, содержащих поверхностный модификатор T-908, имеющий чистоту 88, 92 и 99%, и модификатор температуры помутнения PEG-400 до стерилизации в автоклаве.

Наночастицы, пригодные для использования по предлагаемому изобретению, содержат поверхности. Модификаторы поверхности согласно изобретению физически присоединяются к поверхности диагностического или терапевтического средства, имеющего форму наночастицы, но не взаимодействуют химически с диагностическими или терапевтическими средствами или же между собой. Индивидуальные абсорбированные молекулы поверхностного модификатора в основном не имеют межмолекулярных сшивок. Модификатором поверхности, пригодным для использования согласно предлагаемому изобретению, является очищенное полимерное ПАВ.

Полимерным поверхностно-активным веществом (ПАВ) является ПАВ, состоящее из двух или более мономерных звеньев. Примерами полимерных ПАВ являются Tetronic-908 (T-908) и Tetronic-1508 (T-1508), которые являются представителями семейства этилендиаминовых ПАВ, замещенных полиалкиленоксидом, которые имеют следующую идеальную структуру:



Они отличаются друг от друга тем, что Т-908 имеют номинальную среднюю мол. м. около 25000, в то время как Т-1508 имеет номинальную среднюю мол. м. около 30000, в том виде, в каком они поставляются на рынок, указанные соединения содержат разнообразные примеси, в том числе полимерные примеси, структуру которых можно обозначить как



Анализ с применением эксклюзионной хроматографии высокого давления показывает, что общее содержание полимерных примесей в промышленных образцах Т-908 и Т-1508 изменяется от 10 до 30 мас.% и более. В то время как неполимерные примеси удаляются достаточно просто, попытки удалить указанные полимерные примеси обычной промывкой растворителями и методами перекристаллизации позволяют в лучшем случае уменьшить первоначальный уровень примесей наполовину.

Другим примером полимерного ПАВ, который подвергали очистке, является тилоксапол.

Очищенное полимерное ПАВ - это полимерное ПАВ, которое в соответствии с методом по предлагаемому изобретению в значительной степени свободно от полимерных примесей. Этот метод включает широкое применение диафильтрации в воде, как это более подробно обсуждается далее, экстракции неводными растворителями и обработки гидрофобными смолами, ионообменными смолами и т.п.

Выражение "в значительной степени свободно от полимерных примесей" в том смысле, в каком оно используется в данном описании, означает, что такие примеси присутствуют в очищенном полимерном ПАВ, пригодном для использования по предлагаемому изобретению, в количестве менее приблизительно 15%. Такие примеси предпочтительно присутствуют в количестве менее приблизительно 10%, а еще более предпочтительно в количестве менее приблизительно 1%.

Другими словами, количество полимерных примесей в исходных полимерных ПАВ может быть снижено приблизительно на 50%. Такое снижение уровня полимерных примесей предпочтительно составляет приблизительно 90%, а еще более предпочтительно приблизительно 95%. Полимерные ПАВ доступны и/или могут быть получены по известным методикам.

Наночастицы, которые находят практическое применение по предлагаемому изобретению, могут быть получены в соответствии с методами, описанными в патенте США N 5145684. Если остановиться на этом коротко, то наночастицы получают диспергированием плохо растворимого терапевтического или диагностического средства в жидкой дисперсионной среде и мокрым помолом указанного средства в присутствии мелющих тел с целью уменьшения размера частиц контрастного средства до эффективного среднего размера менее 400 нм. Частицы могут измельчаться в присутствии модификатора поверхности, например в процессе мокрого помола.

Общая методика приготовления частиц, пригодных для использования по предлагаемому изобретению, состоит в следующем. Выбранное терапевтическое или диагностическое средство покупают или получают по известной методике в виде обычных грубых порошков, как это указывалось ранее. Желательно, но не обязательно, чтобы размер частиц грубых порошков выбранного терапевтического диагностического средства составил менее 100 мкм (по данным ситового анализа). В том случае, если размер грубых порошков указанного терапевтического или диагностического средства составляет более 100 мкм, желательно уменьшить размер частиц указанного средства до величины менее 100 мкм, используя обычные методы помола, такие как струйный помол или помол в мельнице-ступке.

Грубый порошок выбранного терапевтического или диагностического средства затем вносят в жидкую среду, в которой он практически не растворяется и получают исходную смесь (премикс). Концентрация терапевтического или диагностического средства в жидкой среде может изменяться в интервале 0,1-60 мас.% и преимущественно составляет 5-30 мас.%. Желательно, но не обязательно, чтобы в состав премикса входил модификатор поверхности. Концентрация модификатора поверхности может изменяться в интервале 0,1 - 90% и предпочтительно составляет 1-75%, более предпочтительно 10-60%, а еще более предпочтительно 10-30 мас.% по отношению к общему весу лекарственного средства и модификатора поверхности. Кажущаяся вязкость предварительной суспензии преимущественно составляет менее 1000 сП.

Премикс можно использовать непосредственно в процессе мокрого помола с целью уменьшения среднего размера частиц в дисперсии до величины менее 400 нм. Желательно непосредственно использовать премикс в том случае, если для измельчения применяется гранулятор. Терапевтическое или диагностическое средство, а если необходимо и модификатор

поверхности, можно также диспергировать в жидкой среде с помощью перемешивания, например, на валковой мельнице или миксере типа Cowles до образования однородной дисперсии, в которой невооруженным глазом не наблюдаются большие агломераты. Желательно включать такой этап дисперсионной обработки премикса в том случае, если применяют мелющие тела, которые можно использовать повторно.

Мокрый помол можно провести в помольном оборудовании любого типа, в том числе, например, в грануляторе, коллоидной мельнице, вибромельнице и мельнице, использующей мелющие тела, такой как песчаная мельница и шаровая мельница. Помол с использованием мелющих тел более предпочтителен, поскольку он позволяет добиться желаемого результата, т.е. требуемого уменьшения размера частиц, за более короткий промежуток времени помола. Для проведения помола с использованием мелющих тел кажущаяся вязкость премикса должна преимущественно составлять приблизительно от 100 до приблизительно 1000 сП. Для измельчения в грануляторе кажущаяся вязкость премикса преимущественно составляет приблизительно от 1 до приблизительно 100 сП. Указанные интервалы позволяют достичь оптимального баланса между эффективным измельчением частиц и истиранием мелющих тел.

Мелющие тела на стадии измельчения частиц могут быть выбраны из твердых материалов, имеющих преимущественно сферическую или порошкообразную форму со средним размером менее приблизительно 3 мм, более предпочтительно менее приблизительно 1 мм. Использование таких мелющих тел позволяет получить частицы в течение короткого времени помола и не приводит к большому износу помольного оборудования. Выбор материала для мелющих тел, по-видимому, не является принципиальным. Тем не менее, плотность предпочтительных материалов для мелющих тел должна составлять более приблизительно 3 г/см<sup>3</sup>. Мелющие тела из оксида циркония, такого как 95% ZrO, стабилизированный магнием, силиката циркония позволяют получать частицы, уровень загрязнения в которых считается вполне приемлемым для получения терапевтических или диагностических составов. Тем не менее можно, видимо, использовать и мелющие тела из других материалов, таких как нержавеющая сталь, оксид титана, оксид алюминия и 95% ZrO, стабилизированный иттрием.

Время проведения процесса истирания может изменяться в широких пределах и зависит в первую очередь от конкретного типа используемого помольного оборудования. Для грануляторов время процесса может составлять до пяти суток и более. С другой стороны, при использовании мельницы с большим сдвиговым усилием мелющих тел можно добиться требуемого результата менее чем за день (длительность процесса составляет от одной минуты до нескольких часов).

Измельчение частиц проводится при температуре, при которой не происходит существенной деградации терапевтического или диагностического средства. Процесс, как

правило, желательно проводить при температуре не более 30-40°C. В случае необходимости производственное оборудование можно охлаждать с помощью холодильных установок. Процесс удобно проводить при комнатной температуре, а давление при проведении операции выбирают таким, чтобы оно было безопасным и эффективным для процесса помола. Например, помол при обычном атмосферном давлении является типичным при использовании грануляторов, коллоидных мельниц и вибромельниц. Типичными при проведении помола с мелющими телами являются давления до 140 кПа (около 20 фунтов на кв. дюйм). Модификатор поверхности, если он отсутствует в премиксе, должен быть добавлен в дисперсию после проведения операции истирания в количестве, которое указано для премикса. После этого смесь перемешивают, например, энергично встряхивая. При желании можно подвергнуть дисперсию обработке ультразвуком, например можно обработать дисперсию источником ультразвуковой энергии с частотой 20-80 кГц в течение 1-120 с.

Относительные количества терапевтического или диагностического средства и модификатора поверхности могут изменяться в широких пределах, при этом оптимальное количество поверхностного модификатора может зависеть, например, от конкретного терапевтического или диагностического средства и самого выбранного модификатора поверхности, от критической концентрации мицеллообразования модификатора поверхности, если он способен образовать мицеллы, гидрофильно-липофильного баланса стабилизатора, температуры плавления стабилизатора, его растворимости в воде, поверхностного натяжения водных растворов стабилизатора и т.д. Модификатор поверхности преимущественно присутствует в количестве приблизительно 0,1-10 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности терапевтического или диагностического средства. Модификатор поверхности может присутствовать в количестве 0,1-90 мас.%, предпочтительно 1-75 мас.%, еще более предпочтительно 10-60 мас.%, а наиболее предпочтительно 10-30 мас.% по отношению к общему весу сухих частиц.

Терапевтические и диагностические средства, пригодные для использования в составах по предлагаемому изобретению, включают те из них, которые описаны в патенте США N 5145684 и в описании европейской заявки EP-A-0498482.

Предпочтительным диагностическим средством является рентгеноконтрастный агент этил 3,5-диацетамидо-2,4,6-тринодбензоат (EEDA), этиловый эфир диаатризойной кислоты.

Размер частиц означает в данном случае средний размер частиц, измеряемый обычными методами определения размеров частиц, которые хорошо знакомы специалистам, такими как фракционирование в седиментационном поле течения, фотонно-корреляционная спектроскопия или центробежная сепарация. Выражение "эффективный средний размер частиц менее приблизительно 400 нм" означает, что по

крайней мере 90% частиц по данным измерения указанными выше методами имеют размер частиц менее приблизительно 400 нм. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения средний размер частиц составляет приблизительно менее 300 нм, а еще более предпочтительно приблизительно менее 250 нм. В некоторых способах осуществления настоящего изобретения достигается эффективный средний размер частиц менее приблизительно 200 нм. Что касается эффективного среднего размера частиц, то желательно, чтобы по крайней мере 95%, а еще более предпочтительно по крайней мере 99% частиц имели размер меньше, чем эффективный средний, т.е. 400 нм. В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения практически все частицы должны иметь размер менее 400 нм. В некоторых вариантах осуществления изобретения практически все частицы должны иметь размер менее 250 нм.

Способ получения состава на основе наночастиц по предлагаемому изобретению включает операции введения терапевтического или диагностического средства, жидкой среды, мелющих тел, а если необходимо, и модификатора поверхности в сосуд для проведения измельчения; мокрого помола, с целью уменьшения размеров частиц терапевтического или диагностического средства до размера менее 400 нм; извлечения частиц, а если необходимо, и части жидкой среды из сосуда, в котором проводился помол, и отделения от мелющих тел, например, с помощью фильтрации под разряжением, фильтрованием или испарением. Если модификатор поверхности не добавлялся в процессе мокрого помола, он может смешиваться с полученными частицами позднее. Фармацевтически приемлемым носителем может служить жидкая среда, чаще всего вода. Осуществление способа предпочтительно проводят в асептических условиях. Далее состав на основе наночастиц предпочтительно подвергают процессу стерилизации.

Как уже указывалось, стерильное фильтрование часто не обеспечивает адекватной стерилизации наночастиц. По указанной причине требуется применение других методов стерилизации. Например, можно использовать стерилизацию паром или жидкостью при температурах около 121°C в течение приблизительно 15 мин. На высотах, близких к уровню моря, эти условия достигаются при использовании пара с избыточным давлением около 100 кПа (приблизительно 15 фунтов на кв. дюйм).

Можно проводить стерилизацию сухим способом, хотя температуры, используемые при сухой стерилизации, составляют обычно 160°C, а время процесса от 1 до 2 ч.

Температура помутнения - это температура, при которой модификатор поверхности (ПАВ) осаждается из раствора, как это указано ранее. Под выражением "модификатор температуры помутнения" понимается вещество, которое способно влиять на температуру помутнения модификатора поверхности. В частности, модификатор температуры помутнения, который может быть использован по

изобретению, повышает температуру помутнения модификатора поверхности, абсорбированного на наночастицах. Таким образом, модификатор поверхности не диссоциирует с поверхности наночастиц при температурах, используемых при стерилизации в автоклаве. Вследствие этого модифицированные указанным образом наночастицы не образуют агломератов в процессе стерилизации и сохраняют, таким образом, и после стерилизации свой эффективный средний размер частиц менее чем 400 нм.

Примеры модификаторов температуры помутнения включают неионогенные соединения, такие как полиэтиленгликоли, например PEG 400, которые поставляются фирмой J.T. Baker chemical Co., пропиленгликоль, циклодекстрин и этанол; анионогенные ПАВ, такие как додецилсульфат натрия и диоктилсульфосукцинат натрия; катионогенные ПАВ, такие как цетримид, жирные кислоты, такие как каприловая кислота и каприоновая кислота; и наполненные фосфолипиды, такие как димиристоилфосфатидилглицерин, кардиолипин и димиристоилфосфатидилсерин.

Предпочтительным модификатором температуры помутнения является полиэтиленгликоль.

Модификатор температуры помутнения присутствует в составах по предлагаемому изобретению в количестве, достаточном для повышения температуры помутнения очищенного полимерного ПАВ. Предпочтительное количество модификатора температуры помутнения составляет от 0,01 до 20% (вес/об.). Наиболее предпочтительное количество модификатора температуры помутнения составляет от 0,05 до 10% (вес/об.).

В данном изобретении далее описывается способ получения наночастиц, содержащих очищенное полимерное ПАВ, абсорбированное на поверхности, и связанный с ним модификатор температуры помутнения.

Указанный способ включает приготовление наночастиц терапевтического и диагностического средства, как это приводится в описании, и контактирование указанных наночастиц с модификатором температуры помутнения. Контактное взаимодействие может быть осуществлено путем смешения суспензии наночастиц с раствором модификатора температуры помутнения с последующей стерилизацией при температуре и в течение времени, достаточных для обеспечения стерилизации суспензии наночастиц.

Изобретение далее поясняется следующими примерами, которые ни в коем случае не ограничивают изобретение.

Пример 1. Очистка T-908. 2%-ный раствор T-908, имеющего чистоту 88% по данным эксклюзионной жидкостной хроматографии высокого давления (SEC-HPLC), показатель преломления которого определяют в виде его водного раствора, готовят для проведения следующих экспериментов по диафильтрации:

1). Приблизительно 50 мл 2%-ного раствора T-908 помещают при

перемешивании в кювету Amicon емкостью 50 мл, снабженную мембраной JM-5, и подвергают диафильтрации, собирают следующим фракции:

Фракция - Количество, мл

LLD-998-128-1-A - 43

1-B - 44

1-C - 17

1-D - 41 - 145

Удержанный объем обозначают как LLD-988-128-1 (приблизительно 50 мл), чистота которого по данным SEC-HPLC составляет 88%.

2). Приблизительно 50 мл 2%-ного раствора T-908 помещают при перемешивании в кювету Amicon емкостью 50 мл, снабженную мембраной JM-10, и подвергают диафильтрации по отношению к воде. В процессе диафильтрации собирают следующие фракции:

Фракция - Количество, мл

LLD-988-128-2-A - 32

2-B - 44

2-C - 35

2-D - 44 - 155

Удержанный объем обозначают как LLD-988-128-2 (приблизительно 50 мл) с чистотой 93% по данным SEC-HPLC.

Продолжают диафильтрацию этого удержанного объема по отношению к воде: вначале его подвергают ультрафильтрации, при этом объем уменьшается до 20 мл, а затем подвергают диафильтрации, пока общий объем ультрафильтрации не составит приблизительно 150 мл, который собирают в виде фракции LLD-988-128-2F; остаток обозначают как LLD-988-128-2R (приблизительно 20 мл), чистота которого по данным SEC-HPLC составляет 97%.

Остаток 2%-ного раствора T-908 (330 мл) помещают в перемешиваемую кювету Amicon емкостью 400 мл, снабженную мембраной JM-10. Далее ультрафильтруют до объема приблизительно 130 мл и подвергают диафильтрации по отношению к воде до тех пор, пока не будет общий объем ультрафильтрата и диафильтрата 1500 мл, который обозначают как LLD-988-129F, а остаток обозначают как LLD-988-129R (его чистота по данным SEC-HPLC составляет 98%).

Диафильтрацию указанного остатка по отношению к воде продолжают до тех пор пока, не получают приблизительно 1250 мл диафильтрата; удержанный объем обозначают как LLD-988-129R1 (приблизительно 105 мл) с чистотой 98% по данным SEC-HPLC.

Фракцию LLD-988-129R1 упаривают в перемешиваемой кювете, снабженной мембраной JM-3, а затем высушивают в вакууме, получая 0,488 г белого вещества, которое обозначают как LLD-988-129X.

Методы SEC-HPLC было установлено, что в составе примесей в LLD-988-129X 74% составляют низкомолекулярные примеси и 26% высокомолекулярные примеси. Анализ спектра ЯМР этого вещества показывает, что она содержит три олефиновых производных:

1) виниловый эфир:  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{полимер}$ ;

2) пропениловый эфир:  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{полимер}$ ; и

3) аллиловый эфир:  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-\text{O}-\text{полимер}$ .

Пример 2. 5%-ный раствор T-908 (партия

WPMM-562B с чистотой 87% по данным SEC-HPLC) получают, растворяя 50,0 г T-908 в 950 мл воды. 320 мл полученного 5%-ного раствора помещают в перемешиваемую кювету Amicon емкостью 400 мл, снабженную мембраной JM-10, и подвергают диафильтрации по отношению к воде. Диафильтрацию прекращают, собрав 5760 мл (18 объемов) диафильтрата. Оставшееся количество (305 мл) отфильтровывают (0,2 мкм, нейлон), получая фракцию LLD-988-150 с чистотой 97% по данным SEC-HPLC, 100 мл этого раствора подвергают сублимационной сушке и получают 4,55 г твердого вещества белого цвета, которое обозначают как LLD-988-150A.

Остаток 5%-ного раствора T-908 (350 мл) помещают в перемешиваемую кювету Amicon емкостью 400 мл, снабженную мембраной JM-10, и подвергают диафильтрации по отношению к воде до тех пор, пока не получают 8175 мл диафильтрата. Диафильтрат подвергают ультрафильтрации, получая приблизительно 250 мл раствора, который отфильтровывают подвергают сублимационной сушке, получая 15,27 г твердого вещества белого цвета, которое обозначают как LLD-988-151, имеющего чистоту 95% по данным SEC-HPLC.

Пример 3. Образец промышленного ПАВ T-908 (партия WPMM-526B фирмы BASF) подвергают интенсивной диафильтрации под давлением с использованием диафильтрационной мембраны Osmonics 52X-OPS-S2 со спиральной намоткой.

Уровень полимерных примесей, что определяют методом эксклюзивной жидкостной хроматографии высокого давления, уменьшается от первоначального значения 12,7% до 2,4% после 10 операций диафильтрации и становится меньше предела обнаружения после 40 операций диафильтрации.

Пример 4. Очищенные ПАВ используют для получения дисперсий наночастиц рентгеноконтрастного агента и модификатора температуры помутнения в соответствии с методами, приведенными в настоящем описании, и обеспечивают стабильность по отношению к агрегированию в заданных условиях стерилизации в автоклаве (121 °C в течение 20 мин), что невозможно достичь без такой очистки. Полученные данные представлены в таблице и на фиг. 1-6.

Пример 5. Очистка T-1508. T-1508 (чистота полученного продукта составляет 67,9% по измерению показателя преломления в методе SEC-HPLC) подвергают операции диафильтрации, используя полисульфоновую мембрану (Osmonics 192T-HNO2, отсекаемые величины мол.м. 15000 - 25000, поставляется фирмой Osmonics, Inc.) до тех пор, пока не будет достигнута чистота 92%. Очищенный T-1508 стабилизирует в процессе тепловой стерилизации наночастицы гораздо меньшего размера, чем неочищенный T-1508.

#### Формула изобретения:

1. Терапевтическая или диагностическая композиция, включающая наночастицы терапевтического или диагностического агента, содержащего 0,1 - 90 мас. % (в расчете на массу агента) полимерного поверхностно-активного вещества, модификатора поверхности, по существу свободного от межмолекулярных поперечных

связей, и поверхностно-активное вещество, при этом указанный модификатор поверхности адсорбирован на поверхности наночастиц, отличающаяся тем, что полимерное поверхностно-активное вещество является очищенным таким образом, что оно содержит менее 15 мас.% примесей и композиция дополнительно содержит 0,01 - 20 мас. % модификатора температуры помутнения, ассоциированного с указанным полимерным поверхностно-активным веществом и указанным терапевтическим или диагностическим агентом.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанные наночастицы содержат диагностическое или терапевтическое средство.

3. Композиция по п.2, отличающаяся тем, что указанным диагностическим средством является сложный этиловый эфир диатризойной кислоты.

5

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанным очищенным полимерным поверхностно-активным веществом является очищенное поверхностно-активное вещество на основе этилендиамина, замещенного полиалкиленоксидом.

5. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанным модификатором температуры помутнения является полиэтиленгликоль.

10

6. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанный модификатор температуры помутнения повышает температуру помутнения указанного модификатора поверхности выше температуры стерилизации указанных наночастиц.

15

7. Композиция по любому из пп.1 - 6, отличающаяся тем, что она является стерилизованной.

8. Композиция по любому из пп.1 - 7, отличающаяся тем, что она стерилизована горячим паром в автоклаве.

20

25

30

35

40

45

50

55

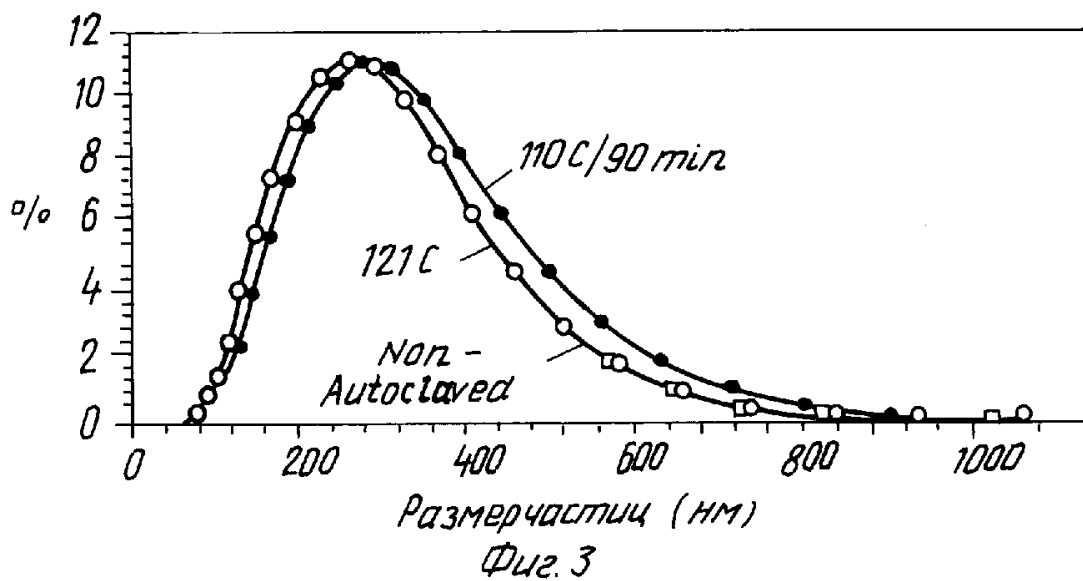
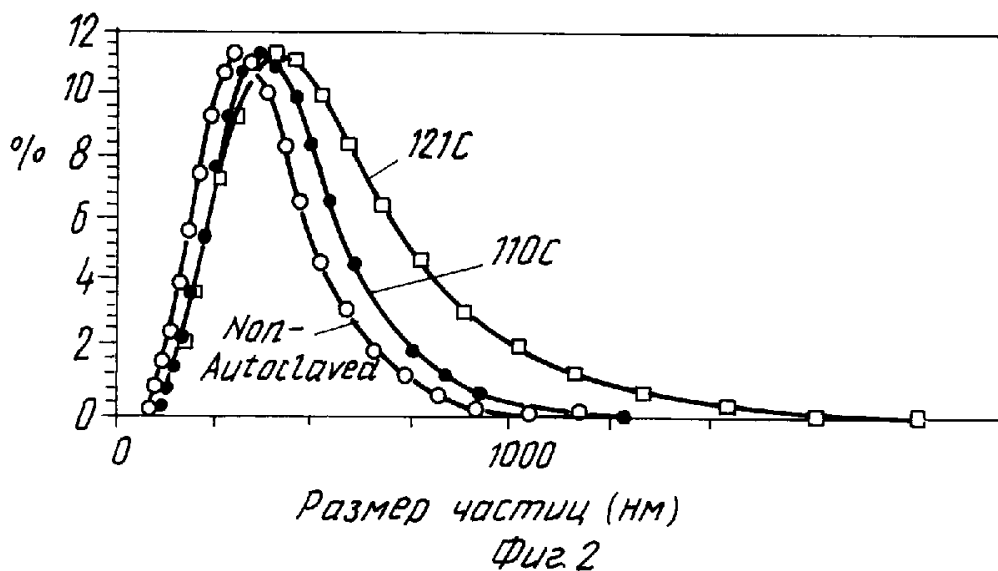
60

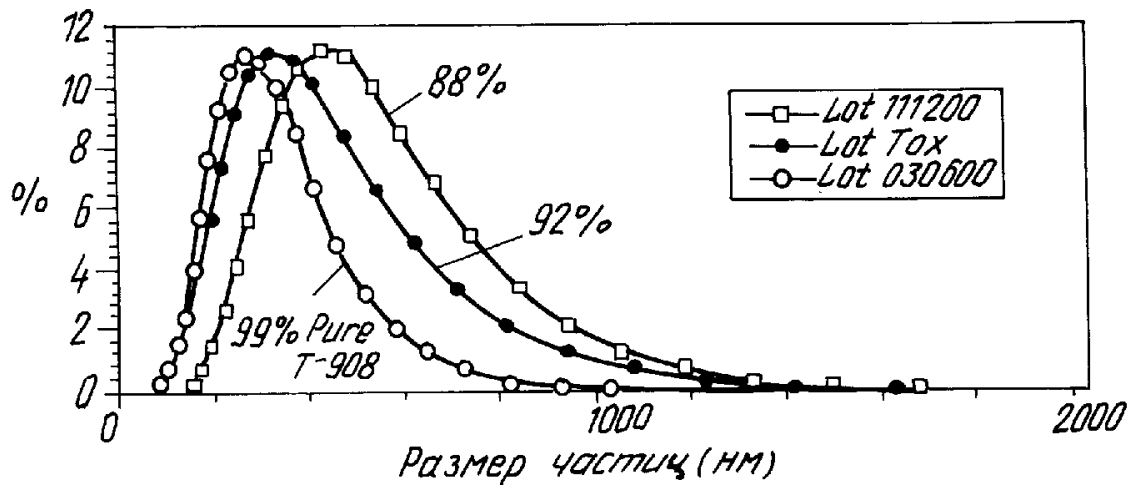


Образец партия N	Чистота Т-908	Средний размер частиц (нм)		
		Первоначальный	А(*)	Б(**)
111200	88%	265	435	349
GLPTox	92%	242	326	291
030600	99%	264	267	288

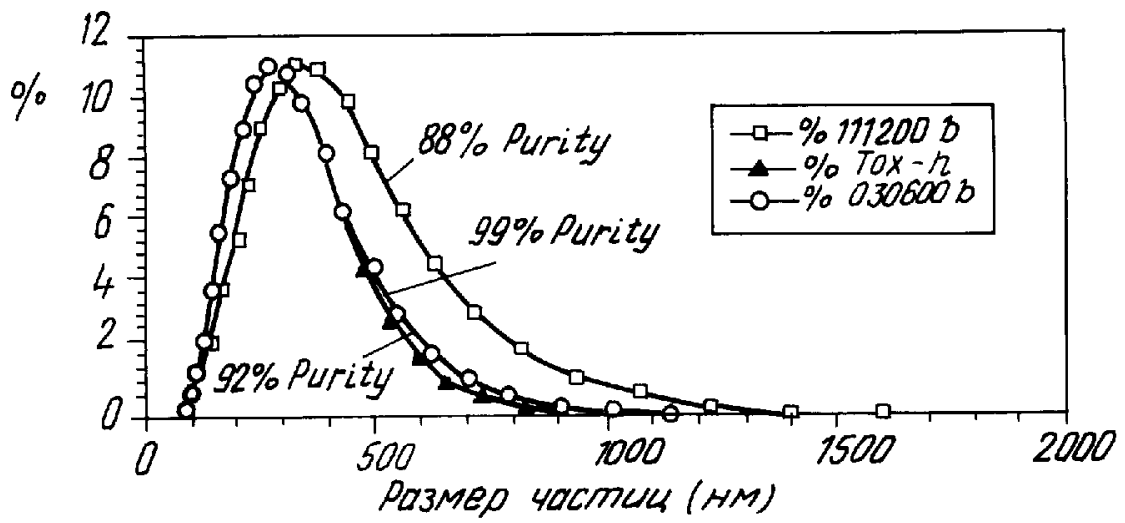
(\*) Стерилизация в автоклаве при 121°C в течение 20 минут.

(\*\*) Стерилизация в автоклаве при 110°C в течение 90 минут.

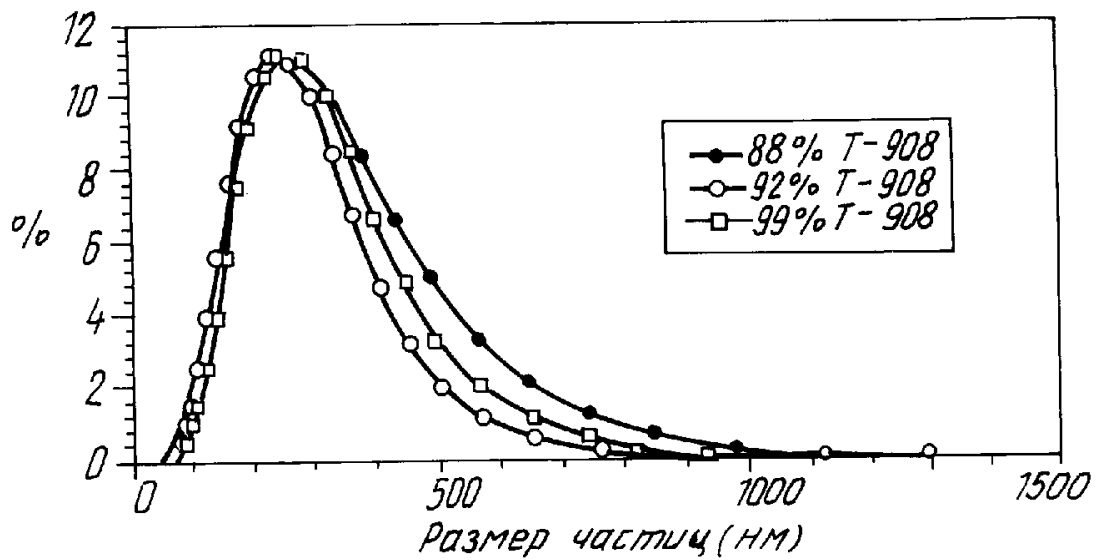




Фиг.4



Фиг.5



Фиг.6

RU 2114612 C1

RU 2114612 C1