

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480033406.4

B01D 9/02 (2006.01)

B01J 19/10 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

[43] 公开日 2006年12月13日

[11] 公开号 CN 1878602A

[22] 申请日 2004.11.25

[21] 申请号 200480033406.4

[30] 优先权

[32] 2003.11.28 [33] JP [31] 399617/2003

[86] 国际申请 PCT/JP2004/017448 2004.11.25

[87] 国际公布 WO2005/051511 日 2005.6.9

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.12

[71] 申请人 三菱化学株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 关宏也 浅谷治生

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

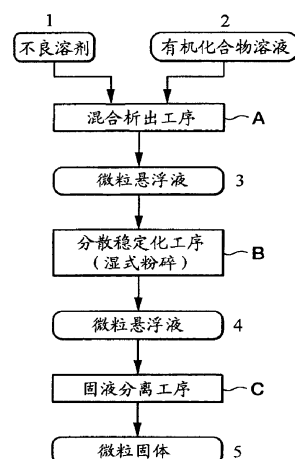
权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 5 页

[54] 发明名称

有机化合物微粒的制造方法

[57] 摘要

本发明提供一种利用连续方式的不良溶剂析出法的有机化合物微粒的制造方法，该方法可以使有机化合物溶液迅速并且均匀地分散在大量的不良溶剂中，从而更加容易地制造体积平均粒径为 $1\mu\text{m}$ 或 $1\mu\text{m}$ 以下的有机化合物微粒。该有机化合物微粒的制造方法是通过连续地混合难以溶解有机化合物的不良溶剂、和使有机化合物溶解在与不良溶剂具有混合性并且易于溶解有机化合物的良溶剂中的有机化合物溶液，从而生成有机化合物粒子的方法，在超声波照射下，混合不良溶剂和有机化合物溶液。



1. 一种有机化合物微粒的制造方法，该方法是通过连续地混合难以溶解有机化合物的不良溶剂、和使有机化合物溶解在与不良溶剂具有混合性并且易于溶解有机化合物的良溶剂中的有机化合物溶液，从而生成有机化合物粒子的微粒制造方法，其特征在于，在超声波照射下，混合上述不良溶剂和上述有机化合物溶液。

2. 按照权利要求1所述的有机化合物微粒的制造方法，其中，使用沿着主流路的中心线配置了导入流路的同轴混合器进行不良溶剂和有机化合物溶液的混合。

3. 按照权利要求1或2所述的有机化合物微粒的制造方法，其中，使不良溶剂在主流路流通，使有机化合物溶液在导入流路流通。

4. 按照权利要求1~3中任一项所述的有机化合物微粒的制造方法，其中，有机化合物是对20℃的水的溶解度为5mg/mL或5mg/mL以下的有机化合物，不良溶剂为水。

5. 按照权利要求1~4中任一项所述的有机化合物微粒的制造方法，其中，良溶剂是有机化合物的溶解度为10mg/mL或10mg/mL以上的有机溶剂。

6. 按照权利要求1~5中任一项所述的有机化合物微粒的制造方法，其中，在不良溶剂或有机化合物溶液中含有分散稳定剂。

7. 按照权利要求1~6中任一项所述的有机化合物微粒的制造方法，其中，在混合不良溶剂和有机化合物溶液时，将体积流量比（不良溶剂：有机化合物溶液）设定为10:1~100:1。

8. 按照权利要求1~7中任一项所述的有机化合物微粒的制造方法，其中，将通过不良溶剂和有机化合物溶液的混合而生成的微粒悬浮液进行湿式粉碎。

9. 按照权利要求1~8中任一项所述的有机化合物微粒的制造方法，该方法包括：连续地混合不良溶剂和有机化合物溶液而生成微粒悬浮液的混合析出工序(A)、使微粒悬浮液中的微粒分散并稳定化的分散稳定化工序(B)、和将稳定化的微粒悬浮液分离成微粒固体和溶剂的固液分离工序(C)，其中，在上述混合析出工序(A)中，在超声波照射下，混合上述不良溶剂和上述有机化合物溶液。

10. 一种有机化合物微粒的制造方法，该方法是通过连续地混合难以溶解有机化合物的不良溶剂、和使有机化合物溶解在与不良溶剂具有混合性并且易于溶解有机化合物的良溶剂中的有机化合物溶液，从而生成有机化合物粒子的微粒制造方法，其特征在于，作为不良溶剂和有机化合物溶液的混合装置，使用沿着主流路的中心线配置了导入流路的同轴混合器，使不良溶剂在主流路流通，使有机化合物溶液在上述导入流路流通，同时在不良溶剂和有机化合物溶液的接触区域照射超声波。

有机化合物微粒的制造方法

技术领域

本发明涉及一种有机化合物微粒的制造方法，详细地说，涉及一种利用连续方式的不良溶剂析出法来获得难溶于水的粒径为 $1\mu\text{m}$ 或 $1\mu\text{m}$ 以下的有机化合物的亚微细粒的有机化合物微粒的制造方法。

背景技术

难溶于水的有机化合物，即，溶解度不足约 10mg/mL 的有机化合物的粒子，被应用于医药品、油墨、染料、润滑剂、杀虫剂、农药、肥料、化妆品等广泛的制品中。多数场合，制品的品质可以通过控制粒径来提高。

例如，在医药品中，特别是由于难溶于水的药物的溶解析出的速度慢，在体内即使经过其吸收部位，有时仍不能充分地溶解析出，从而被指出其生物体的利用效率降低。因此，对于上述药物，提出了通过微粒化到亚微细粒程度的粒径来增大比表面积，并使溶解速度提高，从而提高其生物体利用效率这样的技术（参照专利文献1）。而且，作为微粒化难溶于水的药物的方法，公开了通过机械粉碎的方法（参照专利文献2和3）。

专利文献1：特公昭60-24768号公报

专利文献2：专利第2642486号公报

专利文献3：特开平4-295420号公报

另外，作为将难溶于水的药物微粒化的方法，还可以利用所谓的不良溶剂析出法，所述不良溶剂析出法是将药物暂时溶解在有机溶剂等中后，通过混合与该有机溶剂互相溶解并且难以溶解药物的溶剂、即不良溶剂，使混合溶液中的药物浓度达到其溶解度或其溶解度以上，其结果，使药物粒子析出。作为这样的技术，公开了通过使药物溶解在与水互相溶解的有机溶剂中，一边搅拌药物溶液一边以特定的温度和特定的速度注入作为不良溶剂的水，以分批方式制造亚微细粒级粒径的药物微粒的方法（参照专利文献4）。另外，还公开了将有机化合物溶解在特定的水混合性的第1溶剂中，然后将其与第2溶液混合，作成预悬浮物（プレサスペンション），通过对该预悬浮物施加

能量，分批地制造平均粒径为 400nm~2 μ m 的有机物微粒的方法（参照专利文献 5）。

专利文献 4：特开昭 62-27032 号公报

专利文献 5：美国专利 US6607784B2 号公报

另外，作为由不良溶剂析出法制造微粒的方法，还提出了将不良溶剂和药物溶液连续地注入混合到用泵等循环的微粒悬浮液中，并将微粒悬浮液的一部分作为产品悬浮液连续地抽出的连续方式（参照专利文献 6）。而且，在上述各种不良溶剂析出法中，虽然在上述各文献中也指出了，但为了得到粒径分布窄、平均粒径小的粒子，重要的是增大药物溶液和不良溶剂的混合速度。

专利文献 6：美国专利 US2003/0049323A1 号公报

为了促进 2 种或 2 种以上流体的混合，从很早以前就知道边使流体流通边混合，同时照射超声波的方法。图 5 是示出使用超声波作为 2 种流体的混合方法的现有的混合装置的纵向剖面图，图中，符号（51）表示使一种流体流通的主流路，符号（52）表示使另一种流体流通的导入流路，符号（53）表示混合室，符号（54）表示照射超声波的超声波辐射器（ホーン）或超声波振动器。

例如，图 5（a）所示的混合装置使用于混合水和油而有效地生成乳胶的方法中（参照非专利文献 1）。另外，图 5（b）所示的混合装置是使混合的 2 种流体接触，通过化学反应生成难溶于混合流体的粒子而得到粒子析出物的反应结晶析出法，使用于通过对流通的混合流体照射超声波，促进 2 种液体的混合，从而连续地生成微小粒子的连续方式的微粒生成方法（参照专利文献 7）。因此，这样的微粒生成方法，是在通过原料化合物的化学反应得到目的生成物时，得到目的生成物不凝聚的微粒的方法，与不良溶剂析出法不同。

非专利文献 1：超声波工学（岛川正宪著，工业调查会编，1975）第 505 项

专利文献 7：美国专利 US6465015B1 号公报

在上述乳胶生成方法和微粒生成方法中，如图 5 的各分图所示，为了使 2 种流体接触，从对主流路设置成枝状的导入流路导入 1 种流体，在主流路中，使 2 种流体接触，并对混合的流体照射超声波。而且，在这些生成方法

中，通常设置2种流体的流量大致相等。

发明内容

发明要解决的课题

可是，通过上述的机械粉碎进行的药物的微粒化方法存在收率降低、产生噪音、产生粉尘等缺点，另外，还存在由于冲击粉碎用钢球等粉碎介质引起的药物污染这样的问题。另外，上述间歇方式的不良溶剂析出法，由于药物的粒径受不良溶剂的注入速度、溶液的搅拌速度等所左右，因此，难以进行工艺过程放大，实现工业的生产规模是困难的。

另一方面，在上述的连续方式的不良溶剂析出法中，虽然是通过流体的湍流能量(雷诺准数为4000或4000以上)促进不良溶剂和药物溶液的混合，但实际上为了得到粒径为亚微细粒程度的微粒，有时不能得到充分快的混合速度。另外，在后述的不良溶剂析出法中，为了得到亚微细粒粒子，通常设定不良溶剂和药物溶液的体积比为10:1~100:1，尽管照射超声波，但为了迅速地使少量的药物溶液分散在大量的不良溶剂中并且均匀化，如上述的乳胶生成法中使用的流体的接触方式是不充分的。

本发明是鉴于上述实际情况而作成的，其目的在于提供一种利用连续方式的不良溶剂析出法的有机化合物微粒的制造方法，该方法可以使有机化合物溶液迅速并且均匀地分散在大量的不良溶剂中，从而更加容易地制造粒径为 $1\mu\text{m}$ 或 $1\mu\text{m}$ 以下的有机化合物微粒。

解决课题的方法

本发明人等为了解决上述课题进行深入研究的结果发现，在混合不良溶剂和有机化合物溶液时，通过在超声波照射下进行该混合，可以使有机化合物溶液迅速并且均匀地分散在不良溶剂中，由此，可以更加容易地制造有机化合物微粒，从而实现了本发明。

即，本发明的主旨在于一种有机化合物微粒的制造方法，该方法是通过连续地混合难以溶解有机化合物的不良溶剂、和使有机化合物溶解在与不良溶剂具有混合性并且易于溶解有机化合物的良溶剂中的有机化合物溶液，从而生成有机化合物粒子的制造微粒的方法，其特征在于，在超声波照射下，混合上述不良溶剂和上述有机化合物溶液。

另外，本发明的主旨还在于一种有机化合物微粒的制造方法，该方法是

通过连续地混合难以溶解有机化合物的不良溶剂、和使有机化合物溶解在与不良溶剂具有混合性并且易于溶解有机化合物的良溶剂中的有机化合物溶液，从而生成有机化合物粒子的制造微粒的方法，其特征在于，作为不良溶剂和有机化合物溶液的混合装置，使用沿着主流路的中心线配置了导入流路的同轴混合器，使不良溶剂在主流路流通，使有机化合物溶液在上述导入流路流通，同时在不良溶剂和有机化合物溶液的接触区域照射超声波。

发明的效果

按照本发明的有机化合物微粒的制造方法，由于在混合不良溶剂和有机化合物溶液时，是在超声波照射下进行该混合，因此，可以使有机化合物溶液迅速并且均匀地分散在不良溶剂中，从而可以连续并且容易地制造体积平均粒径为 $1\mu\text{m}$ 或 $1\mu\text{m}$ 以下，特别是 $0.7\sim 0.1\mu\text{m}$ 左右的有机化合物微粒。

附图说明

图 1 是示出作为本发明的一个实施方式的微粒制造方法的整体结构的工序图。

图 2 是示出本发明的微粒制造方法中使用的同轴混合器的主要部分的结构例的纵向剖面图。

图 3 是示出与同轴混合器中的主流路和导入流路的中心线垂直的剖面形状的横向剖面图。

图 4 是示出同轴混合器的主要部分的另一个结构例的纵向剖面图。

图 5 是示出使用超声波作为 2 种流体的混合装置的现有的混合装置的纵向剖面图。

符号说明

1: 主流路

2: 导入流路

3: 混合室

4a: 超声波振动器（超声波辐射器）

4b: 超声波振动器

S: 混合区域

A: 混合析出工序

B: 分散稳定化工序

C: 固液分离工序

具体实施方式

基于附图说明本发明的有机化合物微粒的制造方法（以下，称为“微粒制造方法”）的实施方式。另外，以下记载的技术特征的说明是本发明的实施方式的一例（代表例），本发明不限于这些内容。

本发明的微粒制造方法是利用所谓连续方式的不良溶剂析出法的制造方法，所述连续方式的不良溶剂析出法是通过连续地混合难以溶解有机化合物的不良溶剂、和使有机化合物溶解在与不良溶剂具有混合性并且易于溶解有机化合物的良溶剂中的有机化合物溶液，从而生成有机化合物粒子的方法。而且，在本发明中，为了迅速且均一地混合不良溶剂和有机化合物微粒，在超声波照射下进行该混合。

作为在超声波照射下混合不良溶剂和有机化合物溶液的方法，只要是不良溶剂和有机化合物溶液接触并且在包含混合开始阶段在内的混合阶段照射超声波，则没有特别限定，但从可以均一地进行有效的混合，得到更加微细的粒子方面看，优选使用沿着主流路的中心线在主流路内配置了导入流路的同轴混合器进行不良溶剂和有机化合物溶液的混合。另外，不良溶剂和有机化合物的供给只要可以通过控制流量来进行充分的混合儿制造微粒，也可以从各主流路和导入流路的任何一个流路进行供给，但从可以均一地进行有效的混合，得到更加微细的粒子方面看，优选使不良溶剂在主流路流通，使有机化合物溶液在导入流路流通。

另外，为了获得亚微细粒级的微粒，在混合不良溶剂和有机化合物溶液时，优选将它们的体积流量比（前者:后者）设定为 10:1~100:1。另外，为了通过混合不良溶剂和有机化合物溶液来获得粒径更小，并且分散稳定性优异的微粒悬浮液，优选在不良溶剂和有机化合物溶液中含有分散稳定剂。另外，视需要，还可以通过高压均化器或超声波均化器将通过混合不良溶剂和有机化合物溶液而生成的微粒悬浮液进行湿式粉碎。

另外，在本发明的微粒制造方法中，微粒是以分散在上述不良溶剂和良溶剂的混合物中的状态取得的。以固体获得有机化合物微粒时，本发明的微粒制造方法通常包含：连续地混合不良溶剂和有机化合物溶液而生成微粒悬浮液的混合析出工序（A）、使微粒悬浮液中的微粒分散并稳定化的分散稳定

化工序(B)、和将稳定化的微粒悬浮液分离成微粒固体和溶剂的固液分离工序(C),在上述混合析出工序(A)中,在超声波照射下,混合上述不良溶剂和上述有机化合物溶液。

以下,参照附图更加具体地说明本发明的优选的一个实施方式。本发明的微粒制造方法如图1所示,在为了获得固体微粒时,通常包含:连续地混合不良溶剂和有机化合物溶液而生成微粒悬浮液的混合析出工序(A)、使微粒悬浮液中的微粒分散并稳定化的分散稳定化工序(B)、和将稳定化的微粒悬浮液分离成微粒固体和溶剂的固液分离工序(C)。另外,对于本发明中使用的仪器的结构,与上述各工序的内容一起进行说明。

在上述混合析出工序(A)中,虽然省略了图示,但通常由有机化合物溶液罐供给溶解有机化合物而形成的有机化合物溶液,由不良溶剂罐供给不良溶剂。此时,这些有机化合物溶液和不良溶剂使用送液泵并通过热交换器调节为规定的温度来供给。另外,对混合析出工序(A)供给有机化合物溶液和不良溶剂时,也可以通过有机化合物溶液和不良溶剂设置温度控制装置代替上述热交换器来进行有机化合物溶液和不良溶剂的温度控制。

在本发明中,作为有机化合物,主要以对水难溶性的物质为对象。即,此时,对有机化合物的不良溶剂是水,良溶剂是所说的有机溶剂。但是,本发明并不是不能使用水溶性的有机化合物,而是有机化合物和溶剂的组合的问题。另外,作为溶剂,也包含超临界流体。

在本发明中,所说的难溶于水的有机化合物,是指对水、特别是20℃的水的溶解度通常为10mg/mL或10mg/mL以下的物质。在本发明中,难溶于作为对象的水的有机化合物对20℃的水的溶解度优选5mg/mL或5mg/mL以下,更加优选1mg/mL或1mg/mL以下。上述的溶解度越小的物质,特别是在使用水作为不良溶剂时,更加有利于制成微细的粒子,故优选。特别是,在医药品的场合,以通常的制剂化方法进行固体制剂化时,意味着吸收不充分的药物。作为这样的药物的例子,可以举出,硝苯地平、尼卡地平等冠状血管扩张药、可的松、*ペテメタゾン*等甾类糖甙类抗炎症药、*リゾ美辛*、*茶普生*等非甾类糖甙类抗炎症药、*苯妥英*、*苯乙酰脲*等精神神经用药、*泛癸利酮*等强心剂、*灰黄霉素*等化疗药、*美喹他嗪*等抗组胺药等。

作为不良溶剂,是1种或2种或2种以上的混合溶剂,可以是有机化合物难溶的溶剂,即,有机化合物的溶解度通常为10mg/mL或10mg/mL以下

的溶剂即可，优选使用水。但是，在后段的固液分离工序（C）中使用超临界 CO₂ 流体时，与超临界 CO₂ 流体混合的溶剂或混合溶剂优选使用庚烷、己烷。

作为良溶剂，可以从溶解难水溶性有机化合物并且与不良溶剂混合的单独溶剂或混合溶剂中选择，但优选在后段的工序中可以容易地除去的有机溶剂。作为这样的溶剂，可以举出，例如，甲醇、乙醇、异丙醇、1-丁醇、N-甲基吡咯烷酮、丙酮、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙二胺、乙腈、甲乙酮、二甲硫醚、二氯甲烷等。但是，在后段的固液分离工序（C）中使用超临界 CO₂ 流体时，使用与超临界 CO₂ 流体混合的溶剂。

另外，在本发明中，作为与不良溶剂具有混合性并且易于溶解有机化合物的良溶剂，优选与不良溶剂相互溶解的溶剂，即，在与不良溶剂混合时，在其混合温度和混合比例下，不分离成液-液 2 相的溶剂。有机化合物对良溶剂的溶解度只要是 10mg/mL 或 10mg/mL 以上即可，优选 20mg/mL 或 20mg/mL 以上。上限虽然没有特别限定，但为 200mg/mL 左右。有机化合物溶液中的有机化合物的浓度可以是在室温下不超过饱和溶解度的浓度，优选为饱和溶解度的 50%~100%。

在混合析出工序（A）中，通过混合不良溶剂和有机化合物溶液而生成微粒悬浮液。在该混合析出工序（A）中，为了得到粒径更小、分散稳定性优异的微粒悬浮液，可以对有机化合物或不良溶剂、或者有机化合物和不良溶剂两者添加 1 种或 2 种或 2 种以上的分散稳定剂。

分散稳定剂的选择虽然也依赖于有机化合物和溶剂的种类，但通常从非离子类、阴离子类、阳离子类表面活性剂、聚合物、磷脂等中选择。作为特别优选的稳定剂，是聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯（商品名：トウイーン）、蔗糖脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯（商品名：スパン）、聚氧化乙烯脂肪酸醚、气溶胶（AOT）、十二烷基硫酸钠、脱氧胆酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚氧化乙烯聚氧化丙烯二醇（ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール）（商品名：プルロニック）、聚乙二醇、聚氧化乙烯蓖麻油、羟丙基纤维素、葡聚糖、明胶、酪蛋白、卵磷脂等。在生成的微粒悬浮液中，稳定剂的浓度优选设定为相对于有机化合物的重量比率为 0.01~10 的范围。

在混合析出工序（A）中，混合不良溶剂和有机化合物溶液时，它们的

体积流量比根据有机化合物和使用的溶剂实验决定，但为了得到亚微细粒级的微小粒子，不良溶剂相对于有机化合物溶液的比率通常为 1:1~100:1，优选 5:1~100:1，更加优选 10:1~100:1。

混合析出工序（A）中的不良溶剂和有机化合物溶液的体积流量比，如上所述，由于通常不良溶剂压倒性地大于有机化合物溶液，因此，如果通过上述热交换器或罐的温度控制装置控制不良溶剂的温度，得到的微粒悬浮液的温度与不良溶剂大致相等。因此，不良溶剂的温度可以为适合于微小粒子的析出的温度。另一方面，有机化合物溶液的温度也可以设定为与不良溶剂相同的温度，或者不担心粒子在导入到混合析出工序（A）之前的管路中析出的温度。另外，所说的适合于微小粒子的析出的温度根据对象的有机化合物而有所不同，但通常为 0~90℃，优选 0~50℃。

在本发明的优选的一个实施方式中，在混合析出工序（A）中连续地混合不良溶剂和有机化合物溶液时，作为不良溶剂和有机化合物溶液的混合装置，如图 2 所示，使用沿着主流路（1）的中心线配置导入流路（2）的同轴混合器。而且，使不良溶剂在同轴混合器的主流路（1）中流通，使有机化合物溶液在导入流路（2）中流通。并且，在超声波照射下混合不良溶剂和有机化合物溶液。

即，在本发明中，不是在混合开始后照射超声波，至少有必要在不良溶剂和有机化合物溶液接触而开始混合的阶段照射超声波，通常，在从通过不良溶剂和有机化合物溶液接触而混合的开始阶段到由于该接触的混合实质上结束的阶段的所有阶段进行照射。换言之，对不良溶剂和有机化合物溶液的接触区域照射超声波。由此，在本发明中，可以迅速且均匀地将不良溶剂和有机化合物溶液混合，从而可以有效地生成微粒悬浮液，进而生成有机化合物粒子。

如图 2 所示，上述同轴混合器是混合 2 种流体的流体混合器，例如，具备沿着主流路（1）的中心线在该主流路的内部插入了导入流路（2）的前端部的二重管结构。所说的主流路（1）和导入流路（2）的剖面，是指与各流路的流动方向垂直的剖面，这些剖面形状（图 2（a）和（b）中的 A-A 剖面的形状），例如，如图 3（a）所示，设计成圆形，或者如图 3（b）所示，设计成方形。另外，如图 3（c）所示，还可以设计成由导入流路（2）将主流路（1）分割的结构。

另外，在同轴混合器中的主流路（1）和导入流路（2）的协调结构可以是沿着主流路（1）的中心线配置导入流路（2），并使导入流路（2）的溢料口位于主流路（1）的中心的结构，同轴混合器可以具有如图4所示的结构。图4所示的同轴混合器具有从设置在底端部的左右供给流路（1c）导入流体的主流路（1）、和在该主流路的上述底端部沿着主流路的中心线连接的导入流路（2）。

在上述的同轴混合器中，优选在主流路（1）供给不良溶剂，在导入流路（2）供给有机化合物溶液。而且，主流路（1）内的流体的状态可以是层流也可以是湍流，同样地，导入流路（2）内的流体的状态可以是层流也可以是湍流。另外，图2和图4中的点划线和图3中的点表示主流路（1）和导入流路（2）前端部的中心。

在本发明中，如上所述，为了在超声波照射下混合不良溶剂和有机化合物，换言之，为了在不良溶剂和有机化合物溶液的接触区域照射超声波，在上述同轴混合器中安装超声波振动器（4a）或（4b）。上述的所谓接触，是指不良溶剂和有机化合物溶液接触的点全体，实质上是指不良溶剂和有机化合物溶液的混合区域（S）。因此，在同轴混合器中，超声波振动器（4a）或（4b）设置在能够使超声波照射到上述混合区域（S）的部位。

具体地，例如，图2（a）所示的同轴混合器，上述的主流路（1）的前端连接在比该主流路截面面积大的混合室（3）上，并且导入流路（2）的前端的溢料口设置成与主流路（1）的前端大致相同的高度水平，照射超声波的上述超声波振动器（4a）插入到实质上不良溶剂和有机化合物溶液接触的混合室（3）中。另外，图2（b）所示的同轴混合器，相当于导入流路（2）前端的溢料口的更前方（下游侧）的主流路（1）的前端部分为不良溶剂和有机化合物溶液的混合室3，照射超声波的上述超声波振动器（4b）配置在构成上述混合室（3）的主流路（1）的前端部分的外周部。

在混合析出工序（A）中，照射超声波时，超声波的频率为10kHz~2MHz，优选10kHz~100kHz，更加优选15kHz~30kHz。混合2种液体时的超声波的照射时间和强度由实验决定，但通常超声波照射时间越长，超声波强度越强，越可以得到小粒径的微粒。

超声波照射时间可以由2种液体的总流量和照射超声波的区域（混合区域（S））的体积作为混合流体的混合区域（S）内的滞留时间（混合区域的

体积÷体积流量)算出。该超声波照射时间优选 0.01 秒或 0.01 秒以上,更加优选 0.1 秒或 0.1 秒以上。上限没有特别的限定,通常为 5 秒或 5 秒以下,根据流体 3 秒或 3 秒以下左右是充分的。另外,超声波强度优选每单位流路截面面积为 $5\text{W}/\text{cm}^2$ 或 $5\text{W}/\text{cm}^2$ 以上,更加优选 $10\text{W}/\text{cm}^2$ 或 $10\text{W}/\text{cm}^2$ 以上。上限没有特别的限定,但通常为 $1000\text{W}/\text{cm}^2$ 。但是,过高时,由于混合流体的温度变高等,故上限优选 $500\text{W}/\text{cm}^2$ 。

另外,在混合析出工序(A)中,为了提高由超声波引起的混合促进效果,使背压作用于不良溶剂和有机化合物溶液的混合区域(S),即,混合室(3),也可以提高混合区域(S)中流体的压力,从而增大气蚀效果。另外,担心由于照射超声波而使上述混合区域(S)的温度上升时,优选在混合室(3)中设置温度控制装置。作为这样的温度控制装置,优选夹套式的水冷却的冷却装置,此时,冷却水的温度如上所述,设定为适合于粒子的析出的温度。如上所述,通过对不良溶剂和有机化合物溶液的混合室(3),即作为不良溶剂和有机化合物溶液的接触区域的混合区域(S)照射超声波,可以更加有效地促进不良溶剂和有机化合物溶液的混合。

上述的混合析出工序(A)中得到的微粒悬浮液,即,析出的微粒分散在溶剂中的悬浮液,视需要立即供给分散稳定化工序(B),并进一步使之分散稳定化。在分散稳定化工序(B)中,使用不用粉碎介质(冲击粉碎用钢球等)的湿式粉碎法,通过粉碎·分散微粒悬浮液中的微粒,可以更加减小粒径。作为不使用粉碎介质的湿式粉碎法,可以举出,使用超声波均化器、高压均化器(例如,作为美国 MFI 公司制造的商品名为“マイクロフルイダイザ”、(株)スギノマシン制造的商品名为“アルティマイザー”、(株)吉田机械兴业制造的商品名为“ナノマイザー”被已知的各种均化器)、活塞帽式均化器(例如,APV Gaulin 公司制造的均化器)等,用流体的动能以及由于气蚀产生的冲击能破坏·粉碎凝聚粒子的方法。

作为上述超声波均化器,可以使用振动频率为 $10\text{kHz}\sim 2\text{MHz}$,优选 $10\sim 100\text{kHz}$,更加优选 $15\sim 30\text{kHz}$ 的超声波均化器。另外,在高压均化器中,优选将送液压力设定为 $50\sim 300\text{MPa}$ 。而且,在这些湿式粉碎法中,为了防止微粒悬浮液的温度上升,优选实施冷却。另外,在分散稳定化工序(B)中,优选以连续方式(流通方式)进行粉碎,1 台湿式粉碎方式不充分时,还可以直线排列接续必要台数的湿式粉碎装置使用。

对于如上所述得到的微粒悬浮液，可以在实施固体成分浓度的调整、添加剂的追加、灭菌处理等适当的处理后，不经过固液分离工序（C），以悬浮液的状态作为制品（例如，注射制剂）供给。在调整固体成分浓度时，可以利用蒸馏、膜分离等本技术领域已知的方法，部分地除去不良溶剂和良溶剂。特别是通过蒸馏等操作调整固体成分浓度时，由于悬浮液中的粒子有时凝聚，可以再次实施分散稳定化。另外，以制造口服给药制剂为目的时，可以在调整了固体成分浓度的微粒悬浮液中加入亲水性基体材料（例如糖类），并通过在本技术领域已知的流动床涂覆（コーティング）直接进行造粒。另外，还可以供给到上述的固液分离工序（C）进行固液分离，并以微粉末固体来供给。

在固液分离工序（C）中，作为将微粒悬浮液分离成微粒固体和溶剂的方法，可以举出过滤（加压过滤、减压过滤、离心过滤等）、喷雾干燥、冷冻干燥等在本技术领域已知的方法。而且，在固液分离工序（C）中进一步分离的良溶剂和不良溶剂可以分别再利用，作为最初配制有机化合物溶液时的良溶剂、以及用于与有机化合物溶液混合的不良溶液再利用。

另外，在使用与超临界 CO₂ 流体混合的溶剂作为不良溶剂以及良溶剂的场合，在固液分离工序（C）中，可以一边使微粒悬浮液接触超临界 CO₂ 流体，从而在超临界 CO₂ 流体中提取出不良溶剂和良溶剂，一边从超临界 CO₂ 流体中过滤有机化合物微粒。通过使用超临界 CO₂ 流体，由于可以降低流体粘度，因此可以更加容易地过滤有机化合物微粒。另外，这样提取的良溶剂和不良溶剂可以与上述场合同样地，分离、回收后再利用，用于提取的 CO₂ 也可以再利用。

另外，分散稳定化工序（B）和固液分离工序（C）的实施顺序是任意的。即，还可以在通过固液分离工序（C），使用过滤等方法从混合析出工序（A）得到的微粒悬浮液中除去良溶剂和不良溶剂，得到固体微粒后，将使固体微粒再次分散到不良溶剂中而得到的微粒悬浮液供给分散稳定化工序（B）。此时，使固体微粒再分散的不良溶剂未必是与混合析出工序（A）中使用的不良溶剂相同的溶剂，另外，微粒的浓度可以任意调整。此外，还可以在再分散时添加新的分散稳定剂。

按照本发明的微粒制造方法的优选的方式，由于使用上述那样特定结构的同轴混合器作为混合不良溶剂和有机化合物溶液的装置，并且对不良溶剂

和有机化合物溶液的接触区域照射超声波,可以使有机化合物溶液迅速并且均匀地分散到大量的不良溶剂中。其结果,可以容易地连续制造体积平均粒径为 $1\mu\text{m}$ 或 $1\mu\text{m}$ 以下、特别是 $0.7\sim 0.1\mu\text{m}$ 左右的有机化合物微粒。

实施例

实施例 1~5

在混合析出工序(A)中,使用图2(a)所示结构的同轴混合器,连续地混合不良溶剂和有机化合物溶液,生成微粒悬浮液。同轴混合器是由不锈钢制的圆筒管(内径7mm)构成主流路(1),由不锈钢制的圆筒管(外径1.6mm,内径0.8mm)构成主流路(1)内部的导入流路(2),并且将超声波均化器(日本精机制作所制造的“US-150T”(商品名):频率20kHz,输出功率150W)的超声波振动器(4a)(直径20mm的超声波辐射器)以位于导入流路(2)的溢料口正上方5mm的方式插入到大径的混合室(3)中的结构,使供给到主流路(1)的不良溶剂和供给到导入流路(2)的有机化合物溶液在超声波照射下在混合室(3)中接触·混合,从而生成微粒。

作为有机化合物溶液,使用将对水的溶解度为约 $20\mu\text{g/mL}$ 的难水溶性的萘普生溶解在作为良溶剂的乙醇(纯度99.5%)中的药物溶液。另外,在配制这样的药物溶液时,首先将作为稳定剂的聚氧化乙烯·山梨糖醇酐·单油酸酯(モノオリエート)(商品名:Tween80)以及山梨糖醇酐·单硬脂酸酯(商品名:SPAN60)溶解在乙醇中。使用脱盐水作为不良溶剂。在同轴混合器中使用固定容量的泵送液上述不良溶剂和药物溶液。另外,此时,对于不良溶剂,在供给到同轴混合器中之前通过热交换器控制为规定的温度。另外,在同轴混合器的混合室中,使用夹套式的冷却装置控制不良溶剂和药物溶液的混合溶液的温度为与不良溶剂的温度同样的温度。

在上述混合析出工序(A)中混合不良溶剂和药物溶液时,使用超声波均化器(日本精机制作所制造的“US-150T”(商品名):频率20kHz,输出功率150W)对同轴混合器的混合室(3)的混合液照射约0.7秒钟的超声波。然后,在混合室(3)中得到约200mL的微粒悬浮液后,使用与上述相同的超声波均化器作为用于分散均匀化的分散稳定化工序(B),对微粒悬浮液实施30分钟的湿式粉碎处理。此时,微粒悬浮液的温度为与粒子析出时相同的温度。另外,在使用超声波均化器的前后,使用激光衍射式粒度分布仪(岛

津制作所制造的“SALD2000J”（商品名）测定微粒悬浮液的中值径（体积基准）。将其结果作为实施例 1~5 示于表 1 中。

实施例 1 和 4 是将混合析出工序（A）中的不良溶剂和药物溶液的流量比设定为 39:1 的例子，实施例 2、3 和 5 是将不良溶剂和药物溶液的流量比设定为 20:1 的例子。通过在混合析出工序（A）中减少不良溶剂的流量，得到的粒子的粒径变大。从这样的结果可知，为了得到更加微小粒径的粒子，与药物溶液的流量相比，有必要在一定程度上将不良溶剂的量增大设置。另外，在实施例 2 中，将作为不良溶剂和药物溶液的混合区域（S）的混合室（3）的温度设定为 5℃，与此相反，在实施例 3 中，将混合室（3）的温度设定为 20℃。从这样的结果，可以说在进行控制粒径上，同轴混合器中的混合区域（S）的温度的设定是有效的手段。

[表 1]

| | 实施例 1 | 实施例 2 | 实施例 3 | 实施例 4 | 实施例 5 |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 萘普生 (wt%) | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 3.75 | 3.75 |
| Tween80 (wt%) | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 1.5 |
| SPAN60 (wt%) | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 2.25 | 2.25 |
| 混合区域的析出温度 (℃) | 5 | 5 | 20 | 5 | 5 |
| 溶液流量 (mL/min) | 2 | 3.9 | 3.9 | 2 | 3.9 |
| 不良溶剂流量 (mL/min) | 78 | 78 | 78 | 78 | 78 |
| 粒径 1 (μm) | 0.76 | 0.95 | 1.04 | 0.78 | 0.96 |
| 粒径 2 (μm) | 0.53 | 0.60 | 0.77 | 0.56 | 0.57 |

注：粒径 1：使用超声波均化器之前的粒径
粒径 2：使用超声波均化器之后的粒径

比较例 1

除了使用图 5(a) 所示的混合装置，并且将不良溶剂供给到主流路（51）中，将药物溶液（有机化合物溶液）供给到导入流路（52）中这点以外，在与实施例 4 同样的条件下连续地生成微粒悬浮液。其结果，得到的微粒的平均粒径在由超声波均化器粉碎前为 1.3μm，在粉碎后为 0.65μm，比实施例 4 得到的微粒的平均粒径大。

比较例 2

使用与实施例同样的二重管结构的同轴混合器，并使用与实施例 4 同样的不良溶剂和药物溶液（有机化合物溶液），生成微粒悬浮液。其中，同轴混合器是由不锈钢制的圆筒管（内径 2.16mm）构成主流路，由不锈钢制的

圆筒管(外径 1.6mm, 内径 0.8mm)构成导入流路, 而且, 以流量 670mL/min 向主流路供给 5℃的脱盐水(雷诺准数=约 7000), 以 33.5mL/min 向导入流路供给药物溶液, 在这一点上与实施例不同。另外, 在混合室中, 不进行超声波照射也与实施例不同。对于得到的约 200mL 的微粒悬浮液, 与实施例 4 同样地, 由超声波均化器进行 30 分钟的湿式粉碎, 悬浮液的粒径, 在由超声波均化器粉碎前为 5.5 μm , 在粉碎后为 4.4 μm 。由这些结果可知, 在不使用超声波而只通过湍流进行混合时, 即使在生成微粒后进行湿式粉碎, 也难以生成不足 1 μm 的微小粒子。

实施例 6

将作为难溶于水的有机化合物的吲哚美辛(对水的溶解度为 1mg/mL 或 1mg/mL 以下)溶解在作为良溶剂的乙醇(纯度 99.5%)中, 作成药物浓度为 10mg/mL 的药物溶液。使用脱盐水作为不良溶剂, 并使作为分散稳定剂的十二烷基硫酸钠溶解在脱盐水中(0.625mg/mL)。使用与实施例 1~5 同样的二重管结构的同轴混合器, 以 76mL/min 向主流路(1)供给不良溶剂, 以 2mL/min 向导入流路(2)供给药物溶液, 并通过对 2 种液体的接触区域照射超声波(20kHz, 150W), 在室温(约 25℃)下生成微粒悬浮液。立即用动态光散射式粒度分布计(Malvern 公司制造的“HPP5001”(商品名)测定生成的微粒悬浮液, 体积平均粒径为 0.81 μm 。另外, 用超声波均化器粉碎 80mL 微粒悬浮液 30 分钟, 微粒悬浮液的体积平均粒径为 0.46 μm 。

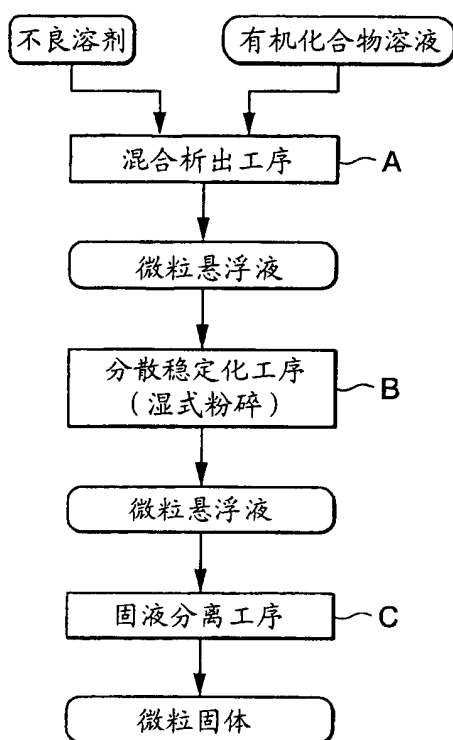


图 1

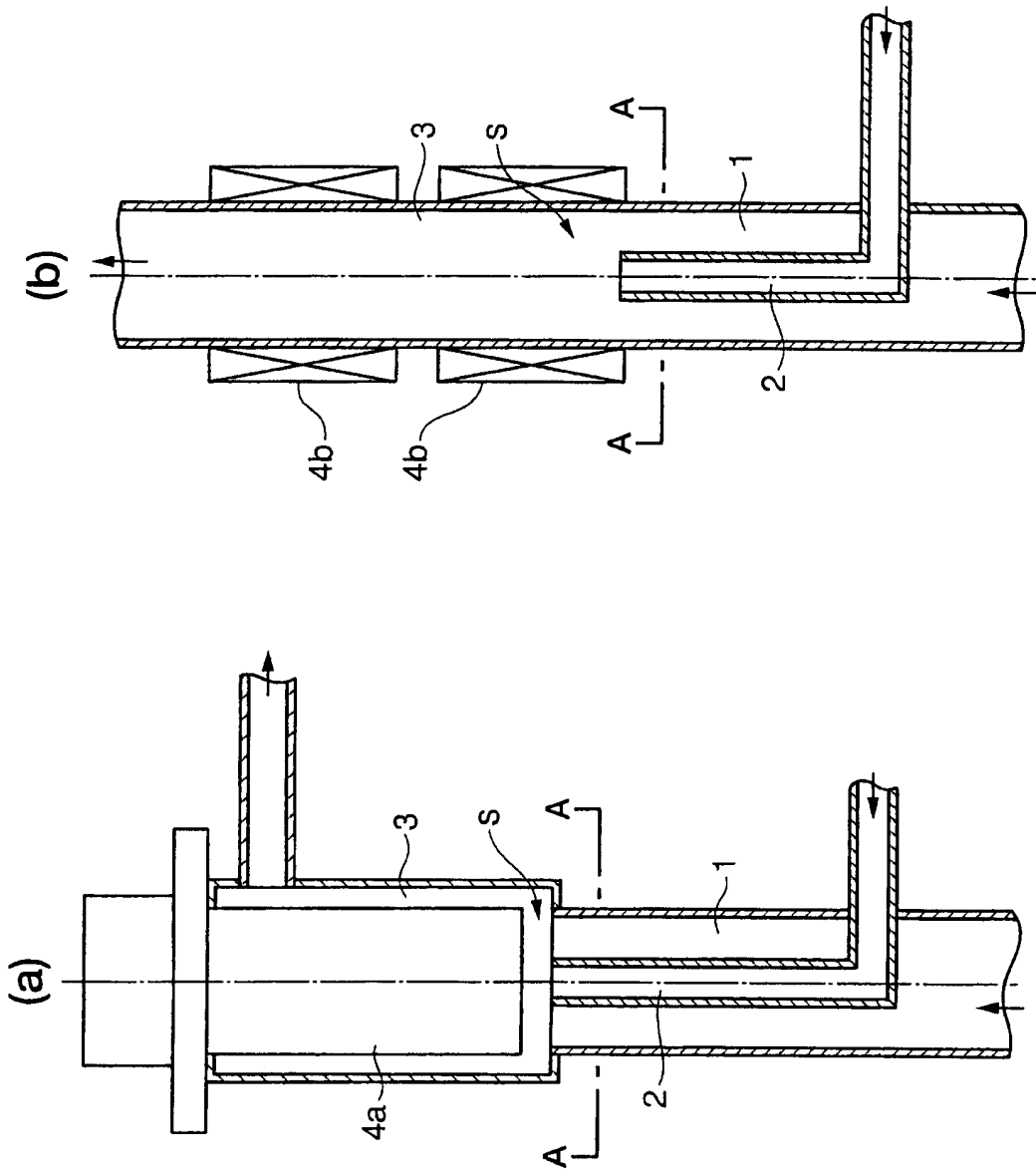


图 2

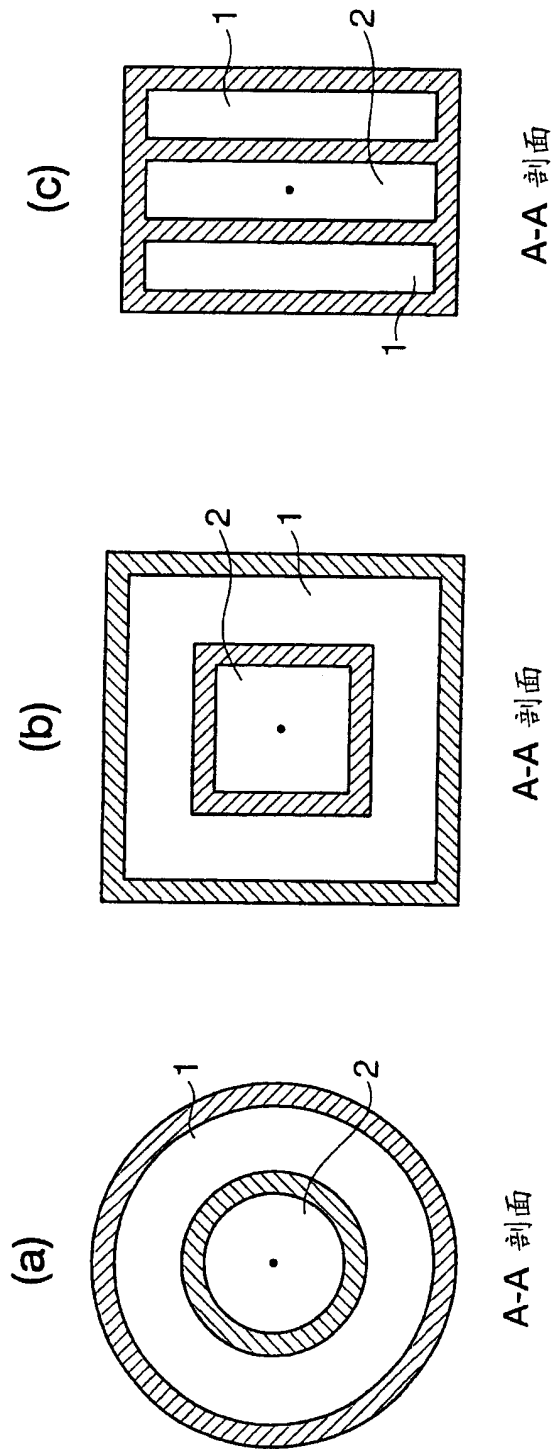


图 3

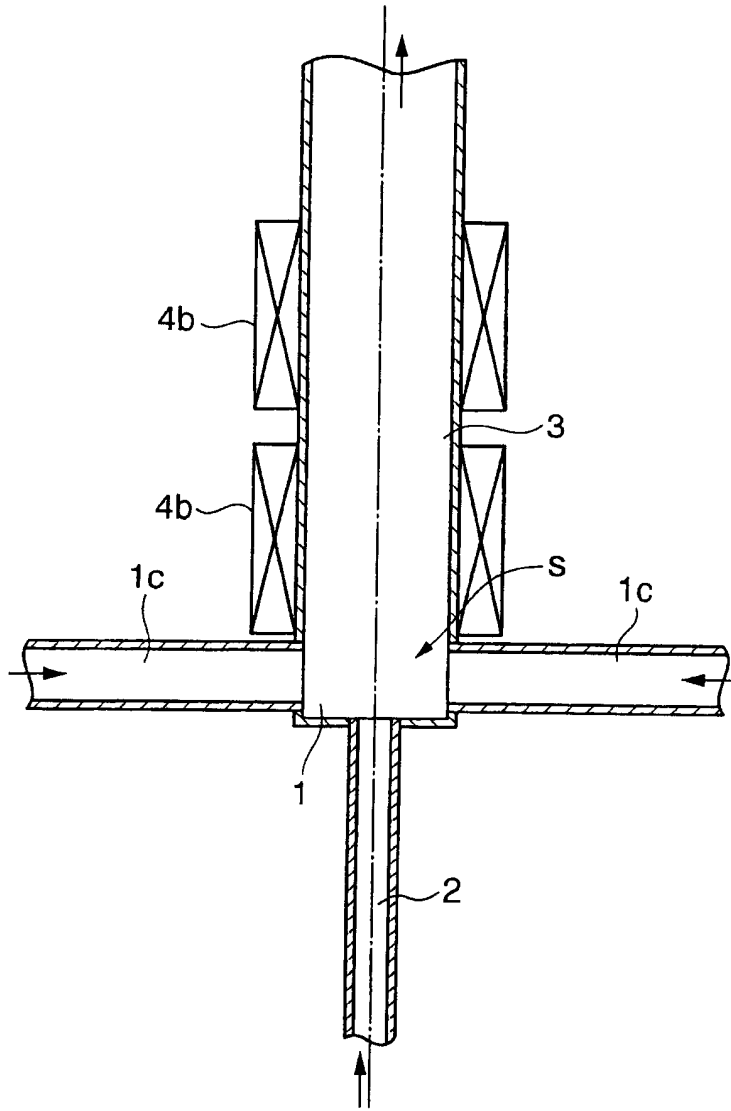


图 4

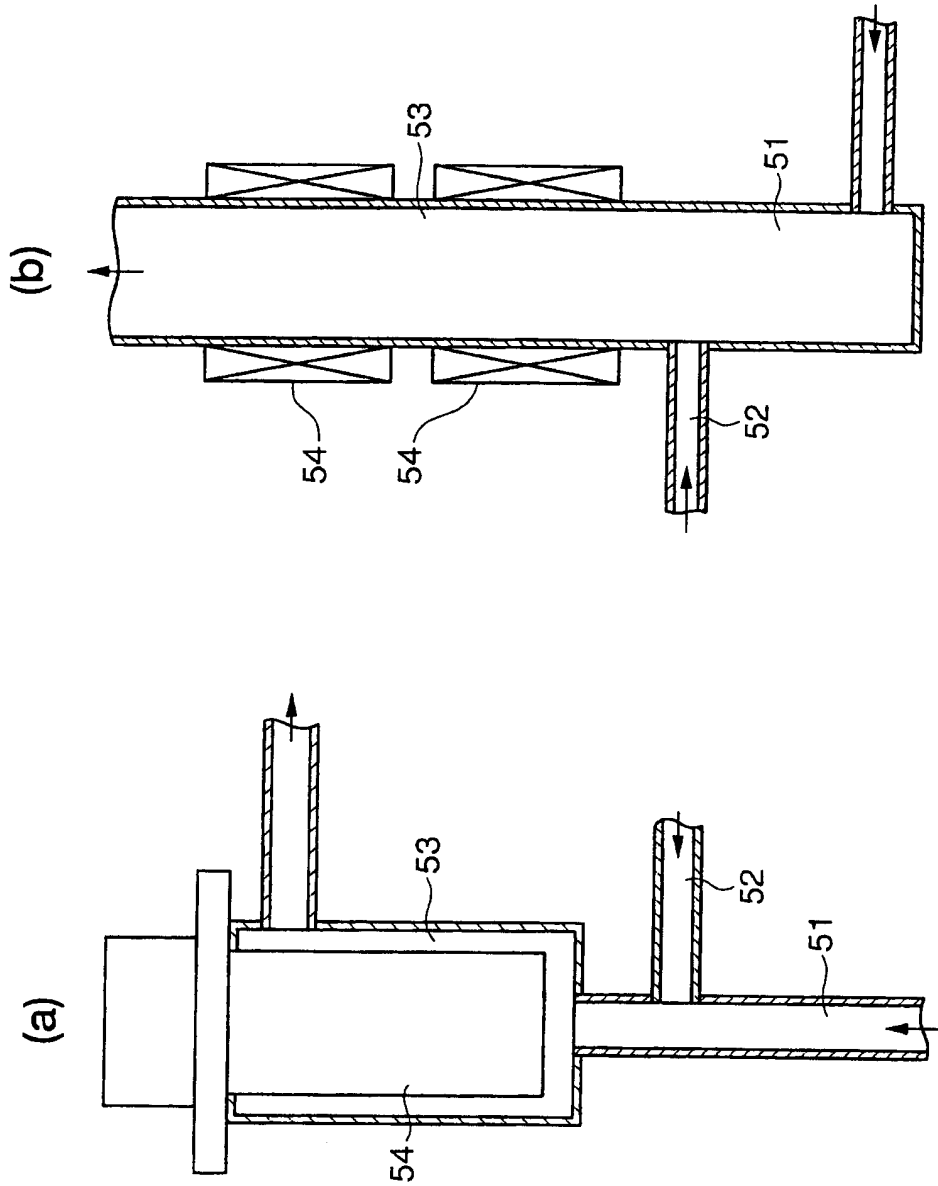


图 5