

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 9 月 15 日(15.09.2011)



(10) 国際公開番号
WO 2011/111794 A1

- (51) 国際特許分類:
B01J 13/00 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) *B01J 19/12* (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/055698
- (22) 国際出願日: 2011 年 3 月 10 日(10.03.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2010-054618 2010 年 3 月 11 日(11.03.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 浜松ホトニクス株式会社(HAMAMATSU PHOTONICS K.K.) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市東区市野町 1 1 2 6 番地の 1 Shizuoka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): ▲高▼木 登紀雄(TAKAGI Tokio) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市東区市野町 1 1 2 6 番地の 1 浜松ホ

トニクス株式会社内 Shizuoka (JP). 平松 光夫 (HIRAMATSU Mitsuo) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市東区市野町 1 1 2 6 番地の 1 浜松ホトニクス株式会社内 Shizuoka (JP). 建部 厳 (TAKEBE Gen) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市東区市野町 1 1 2 6 番地の 1 浜松ホトニクス株式会社内 Shizuoka (JP). 秋草 直大(AKIKUSA Naota) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市東区市野町 1 1 2 6 番地の 1 浜松ホトニクス株式会社内 Shizuoka (JP). 藤田 和上(FUJITA Kazuue) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市東区市野町 1 1 2 6 番地の 1 浜松ホトニクス株式会社内 Shizuoka (JP). 道垣内 龍男(DOUGAKIUCHI Tatsuo) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市東区市野町 1 1 2 6 番地の 1 浜松ホトニクス株式会社内 Shizuoka (JP).

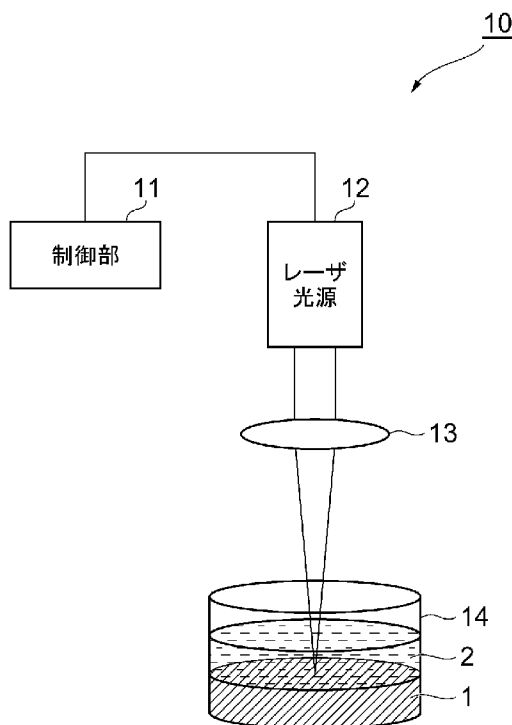
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiaki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目 1 番 1 号丸の内 MY PLAZA (明治安田生命ビル) 9 階 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: FINE-PARTICLE DISPERSION LIQUID MANUFACTURING METHOD AND FINE-PARTICLE DISPERSION LIQUID MANUFACTURING APPARATUS

(54) 発明の名称: 微粒子分散液製造方法および微粒子分散液製造装置

[図1]



11 Control Unit
12 Laser Light Source

(57) Abstract: An ultra-fine particle dispersion liquid manufacturing apparatus 10 is equipped with a control unit 11, a light source 12, an irradiating optical system, and a container 14. A solvent 2 is injected into the container 14 along with solid matter 1 contained therein, enabling the solvent 2 to come into contact with the solid matter 1. The light source 12 repeatedly outputs pulsed light. The method manufactures an ultra-fine particle dispersion liquid dispersed with ultra-fine particles in a solution by repeatedly irradiating a pulsed light from the light source 12 into the solvent 2. That generates pressure waves in the solvent 2 by expanding and contracting the solvent 2 at irradiated locations and causes pressure waves to act on the solid matter 1 thereby atomizing the solid matter 1. Disclosed are an ultra-fine particle dispersion liquid manufacturing method and manufacturing apparatus that easily suppresses generation of impurities and enables highly efficient generation of ultra-fine particles.

(57) 要約:

[続葉有]



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,

MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

微粒子分散液製造装置 10 は、制御部 11、光源 12、照射光学系 13 および容器 14 を備える。容器 14 は、内部に固形物 1 が容れられるとともに溶媒 2 が注入されて、固形物 1 に溶媒 2 が接触した状態とすることができる。光源 12 は、パルス光を繰り返し出力する。光源 12 から溶媒 2 に対してパルス光を繰り返し照射することにより、当該照射箇所において溶媒 2 の膨張および収縮を繰り返させて圧力波を溶媒 2 中に発生させ、この圧力波を固形物 1 に作用させることにより固形物 1 を微粒子化して、当該微粒子が溶媒中に分散された微粒子分散液を製造する。これにより、不純物生成の抑制および微粒子生成の高効率化の双方を図ることが容易な微粒子分散液製造方法および製造装置が実現される。

明 細 書

発明の名称：微粒子分散液製造方法および微粒子分散液製造装置 技術分野

[0001] 本発明は、微粒子分散液を製造する方法および装置に関するものである。

背景技術

[0002] 近年の新規医薬品の開発において、候補化合物を合成する際にコンビナトリアルケミストリーの手法が採用されている。このコンビナトリアルケミストリーとは、組み合わせを利用して多種・多様な化合物を短期間で一度に合成する技術である。本手法で得られる化合物は、多くの場合、溶解性の問題を有している。すなわち、化合物自身に優れた生理活性を見出すことができて、その化合物が水に溶けにくい性質がある場合、その化合物の開発を断念する例が多い。また、天然物からの抽出によって得られる化合物も、溶解性を改善するため様々な有機合成が行われ構造最適化が行われる。すでに市販されている医薬品にも溶解性の低いものがある。これらは、患者個体内および個体間で薬物の吸収量に変動幅があり、血中濃度の管理など、使用する側の医師および使用される側の患者の双方にとって負担が大きい。

[0003] これらの問題点を解消し得るものとして微粒子製剤が注目を集めている。微粒子製剤は、難溶性の薬物粒子をマイクロメートル以下のサイズにしたものを水中に安定に分散させたものである。微粒子製剤を用いることで、生体内での薬物の吸収速度および量を高めることが可能である。また、患者個体内および個体間における吸収量のバラツキの低減や、投与量に対する有効利用率の上昇が期待できる。このような微粒子製剤を製造する方法の発明が特許文献 1、2 に開示されている。

[0004] 特許文献 1 に開示された発明は、被処理液の溶媒中に溶解せずに浮遊する固形物を微粒子化して該固形物の微粒子を製造するために、固形物の吸光帯よりも長い波長で溶媒の吸光帯にあつて溶媒が吸収する所定波長の光を被処理液に照射することにより固形物を微粒子化するとともに、光の被処理液へ

の照射光強度を、固形物において2光子吸収が生じる照射光強度より小さくするものである。

- [0005] 特許文献2に開示された発明は、固形物が内壁に固定された容器の内部に水を注入し、容器の内壁に固定された固形物に対して光を照射することにより固形物を微粒子化するものである。光の照射に際しては、容器の内壁のうち固形物が固定された領域の外側から光を照射して、その照射した光を容器、固形物および水の順に進行させることで、水に高濃度の微粒子が含まれている状態であっても、微粒子生成の効率を低下させることなく一定の効率で微粒子を生成することができるとしている。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：特許第4398182号公報
特許文献2：国際公開第2007/116632号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] 固形物に光を照射する場合、その照射光の波長または強度によっては、照射光を吸収した固形物において電子励起状態を経由する光化学反応が引き起こされて、意図しない不純物が生成される場合がある。製造されるべき微粒子が医薬品である場合には、意図しない不純物の生成は回避されることが重要である。
- [0008] このことから、特許文献1、2に開示された発明では、照射光の波長および強度は、不純物が生成されないように設定される必要がある。それ故、特許文献1、2に開示された発明では、微粒子生成の高効率化に限界があり、不純物生成の抑制および微粒子生成の高効率化の両立が容易でない。
- [0009] 本発明は、上記問題点を解消する為になされたものであり、不純物生成の抑制および微粒子生成の高効率化の双方を図ることが容易な微粒子分散液製造方法および微粒子分散液製造装置を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0010] 本発明による微粒子分散液製造方法は、（１）固形物が容れられた容器内に溶媒を注入して、容器内において固形物に溶媒が接触した状態とする注入工程と、（２）この注入工程の後に、容器内の固形物および溶媒のうち選択的に溶媒に対してパルス光を繰り返し照射して、当該照射箇所において溶媒の膨張および収縮を繰り返させて圧力波を溶媒中に発生させ、この圧力波を固形物に作用させることにより固形物を微粒子化して、当該微粒子が溶媒中に分散された微粒子分散液を製造する照射工程と、を備えることを特徴とする。
- [0011] 上記した微粒子分散液製造方法は、（３）難溶性薬物および分散安定化剤を揮発性の有機溶媒に溶解させる溶解工程と、（４）この溶解工程において得られた溶解液に含まれる有機溶媒を蒸発除去し、当該有機溶媒除去により得られる固形物を容器の内壁に固定する固定工程と、を更に備えるのが好適であり、この固定工程の後に注入工程および照射工程を行うのが好適である。
- [0012] なお、上記した製造方法では、溶解工程、固定工程、注入工程および照射工程の全体を通じて１つの容器が用いられてもよい。また、上記固形物を得るまでの工程で用いられる容器と、その固形物の固定以降の工程で用いられる容器とは、互いに別個のものであってもよい。
- [0013] 本発明による微粒子分散液製造装置は、（１）内部に固形物が容れられるとともに溶媒が注入されて、固形物に溶媒が接触した状態とする容器と、（２）容器内の固形物および溶媒のうち選択的に溶媒に対してパルス光を繰り返し照射する光源と、を備えることを特徴とする。さらに、本発明の微粒子分散液製造装置は、光源から溶媒に対してパルス光を繰り返し照射することにより、当該照射箇所において溶媒の膨張および収縮を繰り返させて圧力波を溶媒中に発生させ、この圧力波を固形物に作用させることにより固形物を微粒子化して、当該微粒子が溶媒中に分散された微粒子分散液を製造することを特徴とする。

[0014] 上記した微粒子分散液製造装置では、容器は、内部において難溶性薬物および分散安定化剤が揮発性の有機溶媒に溶解され、当該溶解液に含まれる有機溶媒が蒸発除去されることにより得られる固形物が内壁に固定され、内部に溶媒が注入されるのが好適である。この場合、この後に、容器への溶媒注入および溶媒へのパルス光照射が行われる。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、不純物生成の抑制および微粒子生成の高効率化の双方を図ることが容易となる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1] 図1は、本実施形態の微粒子分散液製造装置10の構成図である。

[図2] 図2は、本実施形態の微粒子分散液製造方法を説明するフローチャートである。

[図3] 図3は、実施例1で得られた微粒子分散液のHPLCチャートである。

[図4] 図4は、実施例1で得られた微粒子分散液に含まれる微粒子の粒子径分布を示す図である。

[図5] 図5は、実施例1で得られた微粒子分散液に含まれる微粒子の電子顕微鏡写真である。

[図6] 図6は、実施例1においてウェルに注入する溶媒としての水の量を各値とした場合の微粒子化の成否を纏めた図表である。

[図7] 図7は、実施例2におけるパルスレーザー光の出力条件を纏めた図表である。

[図8] 図8は、実施例2で得られた微粒子分散液に含まれる微粒子の電子顕微鏡写真及び粒子径分布を示す図である。

[図9] 図9は、実施例2で得られた微粒子分散液に含まれる微粒子の電子顕微鏡写真及び粒子径分布を示す図である。

[図10] 図10は、実施例2で得られた微粒子分散液に含まれる微粒子の電子顕微鏡写真及び粒子径分布を示す図である。

[図11] 図11は、実施例2で得られた微粒子分散液に含まれる微粒子の電子

顕微鏡写真及び粒子径分布を示す図である。

[図12] 図12は、実施例2の条件（A）においてウェルに注入する溶媒としての水の量を各値とした場合の微粒子化の成否を纏めた図表である。

[図13] 図13は、実施例3で使用した圧力波評価装置の構成図である。

[図14] 図14は、実施例3で得られたデジタルオシロスコープの波形を示すグラフである。

[図15] 図15は、実施例3で得られたデジタルオシロスコープの波形を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0017] 以下、添付図面を参照して、本発明を実施するための形態を詳細に説明する。なお、図面の説明において同一の要素には同一の符号を付し、重複する説明を省略する。

[0018] 図1は、本実施形態の微粒子分散液製造装置10の構成図である。本実施形態の微粒子分散液製造装置10は、制御部11、光源12、照射光学系13および容器14を備え、容器14内の固形物1を微粒子化して、当該微粒子が溶媒2に分散された微粒子分散液を製造するものである。

[0019] 容器14は、内部に固形物1が容れられるとともに溶媒2が注入されて、固形物1に溶媒2が接触した状態とすることができる。例えば複数個のウェルが共通のプレートに形成されたマルチウェルプレートが用いられるのが好適であり、この場合、個々のウェルが容器14として用いられる。容器14の材料は、任意であり、例えばポリプロピレンであってもよい。

[0020] 光源12は、パルス光を繰り返し出力する。光源12はパルスレーザ光源であるのが好適である。この光源12から出力されるパルスレーザ光の波長は、容器14に注入される溶媒2の吸収係数が大きい波長域に含まれることが好ましい。また、光源12は、固体レーザ光源であってもよいし、半導体レーザ光源であってもよく、また、後者の場合には量子カスケードレーザ光源であってもよい。マルチウェルプレートが用いられる場合のように複数の容器14が用いられる場合には、複数の半導体レーザ光源が並列配置された

半導体レーザアレイが用いられるのが好ましい。

[0021] 照射光学系 13 は、光源 12 から出力されたパルスレーザ光を導いて、容器 14 内の固形物 1 および溶媒 2 のうち選択的に溶媒 2 に対してパルスレーザ光を繰り返し照射する。照射光学系 13 は、パルスレーザ光を溶媒 2 中に集光照射する集光光学系であるのが好ましい。また、照射光学系 13 は、パルスレーザ光の照射位置を走査する走査手段を有しているのが好ましい。

[0022] 図示のように、上部に開口を有する容器 14 の内部において固形物 1 の上に接して溶媒 2 が存在する場合、その溶媒 2 の吸収係数が大きい波長のパルスレーザ光を出力する光源 12 を用い、そのパルスレーザ光を照射光学系 13 により上方から溶媒 2 に照射してもよい。この場合、パルスレーザ光のエネルギーの殆どが溶媒 2 で吸収され、固形物 1 に到達するパルスレーザ光のエネルギーが僅かとなって、固形物 1 の光分解や熱分解が抑制される。

[0023] 制御部 11 は、光源 12 の動作を制御する。具体的には、制御部 11 は、光源 12 からのパルスレーザ光の繰り返し出力の開始および停止の制御を行い、また、光源 12 から出力されるパルスレーザ光のパワー、パルス幅および繰り返し周波数の制御を行う。光源 12 の出力波長が可変である場合には、制御部 11 は光源 12 の出力波長を制御することも好ましい。

[0024] 微粒子分散液製造装置 10 は、恒温槽、温度計および温調手段を含む温度調整部を更に備えていてもよい。この場合、温度計および温調手段によるフィードバック制御により、恒温槽内に収納された容器 14 および容器 14 内に容れられた被処理液を温度一定に維持することができる。恒温槽は、光源 12 から出力されるパルスレーザ光が通過する部分が透明窓となっている。

[0025] 次に、本実施形態の微粒子分散液製造装置 10 の動作の一例について説明するとともに、本実施形態の微粒子分散液製造方法について説明する。図 2 は、本実施形態の微粒子分散液製造方法を説明するフローチャートである。以下に説明する本実施形態の微粒子分散液製造方法では、容器 14 としてマルチウェルプレートを用いるものとして、溶解工程 S1、分注工程 S2、固定工程 S3、注入工程 S4 および照射工程 S5 を順に行うことで、難溶性薬

物および分散安定化剤を含む微粒子が水に分散された液を製造するものとする。

[0026] 溶解工程 S 1 では、容器 1 4 内において難溶性薬物および分散安定化剤が揮発性の有機溶媒に溶解される。ここで、難溶性薬物は、水にほとんど溶けない薬物であり、その溶解度については特に限定されないが、温度 25℃において溶解度が 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のものが望ましい。難溶性薬物は、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、フェニトイン、ジギトキシン、ジアゼパム、ニトロフラントイン、ベノキサプロフェン、グリセオフルビン、スルファチアゾール、ピロキシカム、カルバマゼピン、フェナセチン、トルブタミド、テオフィリン、グリセオフルビン、クロラムフェニコール、パクリタキセル、カンプトテシン、シスプラチン、ダウノルビシン、メトトレキサート、マイトマイシン C、ドセタキセル、ビンクリスチン、アンホテリシン B、ナイスタチン、酪酸クロベタゾン等の副腎皮質ホルモン類などの市販薬、および、その他の開発中の新薬候補化合物が挙げられる。

[0027] 分散安定化剤は高分子ポリマーまたは界面活性剤であるのが好適である。高分子ポリマーは、水溶性が高く、種々の有機溶媒に溶解しやすい物質であるのが望ましい。高分子ポリマーは、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルセルロースナトリウム、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース誘導体、寒天、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、メタアクリル酸コポリマー、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。界面活性剤は、低毒性のものであるのが望ましく、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、コール酸、デオキシコール酸、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが挙げられる。

- [0028] 有機溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、アセトン、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、ジエチルエーテル等が挙げられ、より好ましくは、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類である。
- [0029] 溶解工程 S 1 に続く分注工程 S 2 では、溶解工程 S 1 において得られた溶解液は、容器 1 4 としてのマルチウェルプレートの各ウェルに均等に分注される。分注工程 S 2 に続く固定工程 S 3 では、分注工程 S 2 において各容器 1 4 に分注された溶解液に含まれる有機溶媒が蒸発除去され、当該有機溶媒除去によりペレット状の固形物 1 が得られ、この固形物 1 が容器 1 4 の底部に固定される。
- [0030] 固定工程 S 3 に続く注入工程 S 4 では、容器 1 4 の内部に溶媒 2 としての水が注入される。この注入により、容器 1 4 の底部に固定されている固形物 1 は溶媒 2 に浸漬される（図 1 参照）。そして、注入工程 S 4 に続く照射工程 S 5 では、光源 1 2 から出力されて照射光学系 1 3 を経たパルスレーザ光は、上方から容器 1 4 内の溶媒 2 に照射されて、エネルギーの殆どが溶媒 2 で吸収される。
- [0031] この照射工程 S 5 において、溶媒 2 に対してパルスレーザ光が照射されることにより、照射箇所の溶媒において吸収された光エネルギーが熱エネルギーに変換され、照射箇所において急激な溶媒の熱膨張・蒸発が生じるが、その後に直ちに周囲の溶媒によって照射箇所の溶媒が冷却され、照射箇所において溶媒の収縮・凝縮が生じる。すなわち、溶媒 2 に対してパルスレーザ光が繰り返し照射されることにより、当該照射箇所において溶媒 2 の膨張および収縮が繰り返し生じて、圧力波が溶媒 2 中に発生する。この圧力波は、溶媒 2 中を伝播して固形物 1 の表面に達し、固形物 1 に作用して固形物 1 を微粒子化する。このようにして、当該微粒子が溶媒 2 中に分散されてなる微粒子分散液が製造される。この微粒子は、難溶性薬物および分散安定化剤を含むものである。
- [0032] このようにして製造された微粒子分散液から、難溶性薬物および分散安定

化剤を含む微粒子が製造される。また、微粒子分散液を凍結乾燥して凍結乾燥微粒子が製造される。さらに、微粒子分散液、微粒子または凍結乾燥微粒子を含有する経口投与用製剤が製造され、また、微粒子分散液、微粒子または凍結乾燥微粒子を水に再懸濁して得られる分散液を含有する注射投与用製剤が製造される。

[0033] このように、本実施形態の微粒子分散液製造装置 10 または本実施形態の微粒子分散液製造方法では、固形物 1 および溶媒 2 のうち選択的に溶媒 2 に対してパルスレーザ光が繰り返し照射されて、当該照射箇所における溶媒 2 の膨張および収縮の繰り返しの因る圧力波が溶媒 2 中に発生し、この圧力波が固形物 1 に作用することにより固形物 1 が微粒子化される。すなわち、固形物 1 に対して直接的に光エネルギーまたは熱エネルギーが作用するのではない。

[0034] このことから、パルスレーザ光の波長や強度の選択の自由度が高く、固形物 1 からの不純物生成の抑制および微粒子生成の高効率化の双方を図ることが容易となる。特に、本実施形態の微粒子分散液製造装置 10 または本実施形態の微粒子分散液製造方法は、製造されるべき微粒子が医薬品である場合に好適に用いられ得る。

[0035] また、本実施形態の微粒子分散液製造装置 10 は、光源 12 として半導体レーザ光源を用いることができるので、小型化および省電力化が可能であり、また、パルスレーザ光の出力強度や繰り返し周波数等の制御が容易であることから様々な条件で微粒子化を行うことができる。さらに、本実施形態の微粒子分散液製造装置 10 は、容器 14 としてマルチウェルプレートを用いるとともに、光源 12 として半導体レーザアレイを用いることもできるので、微粒子化の処理効率の向上も容易である。

[0036] （実施例 1）

次に、本実施形態の微粒子分散液製造装置または微粒子分散液製造方法のより具体的な実施例について説明する。

[0037] まず、実施例 1 について説明する。実施例 1 では、難溶性薬物である免疫

抑制薬Cyclosporin A（以下「CsA」という。）の微粒子分散液を調製した。難溶性薬物としてのCsA原末（1 g）と、分散安定化剤としてのポリビニルピロリドン（5 g）およびラウリル硫酸ナトリウム（200 mg）とを試験管にとり、揮発性有機溶媒であるエタノール（100 mL）により溶解した。24穴マルチウェルプレート（各ウェル部分に溶解液（3 mL）を分注した後、温度60℃に加熱したオーブンでエタノールを乾固し、薬物と分散安定化剤との混合物である固形物を各ウェルの底部に得た。この固形物が入ったウェルに溶媒としての水（0.2 mL）を注入した。ウェルの底面積が1.88 cm²であったので、水は深さ約1 mmの層を形成した。

[0038] ウェル内の水層に対して、量子カスケードレーザ光源から出力されたパルスレーザ光をウェル上方から繰り返し照射した。このパルスレーザ光の波長は8.6 μmであり、平均出力は120 mWであり、ピーク出力は10 Wであり、パルス幅は120 nsであり、繰り返し周波数は100 kHzであった。

[0039] また、照射光学系として焦点距離50 mmの近赤外域用レンズを用いて、水層表面付近でパルスレーザ光を集光した。集光部位のスポット形状は、長径2 mmで短径1 mmの楕円状であった。レーザフルエンスは76 μJ/cm²であった。照射開始後10秒で集光部位が白濁化した。白濁化した水層部分のみをマイクロピペットにより取り出すことにより、CsAの微粒子分散液を得た。本実施例において、上記の操作は全て室温（20℃）で行った。

[0040] 高速液体クロマトグラフィ（High performance liquid chromatography、以下「HPLC」という。）を用いて波長210 nmの吸光度を測定することにより、得られた分散液に含まれるCsA量および純度を定量した。分離担体としてODS-C18（東ソー株式会社製）を用い、移動相としてアセトニトリル-イソプロパノール-水（55：15：30）を使用して、流速1 mL/min、温度60℃にて測定を行った。得られた分散液は、メタノール-水（1：1）により10倍に希釈し、微粒子を完全に溶解させた後で測定に供した。標品としてはCsA原末を1 mg/mLとなるようにメタノ

ールー水（１：１）に溶解したものを使用した。

[0041] 図３は、実施例１で得られた微粒子分散液のＨＰＬＣチャートである。ＣｓＡは約７．５ｍｉｎの位置に溶出した。また、標品を測定して得られたピーク面積を元に算出される微粒子分散液中のＣｓＡ量は９．６ｍｇ／ｍＬであった。水に対する溶解度（２３μｇ／ｍＬ）に比べて十分に高濃度の微粒子分散液を調製することができた。また、ＨＰＬＣチャート上には、レーザ光照射による共雑物ピークの増加は認められなかった。

[0042] 図４は、実施例１で得られた微粒子分散液に含まれる微粒子の粒子径分布を示す図である。粒子径測定にはＵＰＡ－ＵＴ１５１（日機装株式会社製）を用いた。この図から判るように、粒子径範囲４０ｎｍ～４００ｎｍに微粒子の存在が認められ、平均粒子径は１０９ｎｍであった。粒子径が揃った均一な微粒子分散液であると考えられる。

[0043] 図５は、実施例１で得られた微粒子分散液に含まれる微粒子の電子顕微鏡写真である。撮影には走査電子顕微鏡Ｓ４２００（株式会社日立製作所製）を用いた。ポア径２００ｎｍのポリカーボネートフィルタ上に分散液を載せ、一晩風乾させた後に撮影を行った。この写真において、黒色の穴はポリカーボネートフィルタのポアを示し、白色の物体は微粒子を示す。この写真から判るように、微粒子の形状は球形であり、粒子径１００ｎｍ程度の微粒子が多く認められた。これは、図４の粒子径分布のデータとも一致しており、均一な微粒子群であると考えられる。

[0044] 図６は、実施例１においてウェルに注入する溶媒としての水の量を各値とした場合の微粒子化の成否を纏めた図表である。固形物が入ったウェルに注入する溶媒としての水の量を０ｍＬから１ｍＬまで変化させ、各々場合についてパルスレーザ光照射を行った。その他の製造条件は上記と同様である。水を全く注入しなかった場合には、固形物の集光部近傍が瞬時に白色化した。が、照射終了後に水を注入しても白濁化は起こらなかった。水の注入量が０．１ｍＬから０．６ｍＬまでの場合は、レーザ光照射開始後１分以内に白濁化が発生した。一方、水の注入量が０．７ｍＬ以上の場合には、レーザ光を

1分以上照射しても、白濁化は起こらなかった。

[0045] なお、実施例1において溶媒2として用いられた水の吸収係数は、レーザ光波長8.6 μm において453 cm^{-1} 程度である。計算によれば、波長8.6 μm のレーザ光を厚さ0.1 mmの水層に入射させると、入射光に対して透過光は 10^{-2} に減衰する。また、波長8.6 μm のレーザ光を厚さ1 mmの水層に入射させると、入射光に対して透過光は 10^{-20} に減衰する。したがって、上記の実施例1のように、固形物の上に厚さ1 mmの水が存在していて、それらの上方から波長8.6 μm のレーザ光を照射すると、そのレーザ光のエネルギーの殆どは水により吸収され、固形物に到達するレーザ光のエネルギーが僅かとなって、固形物の光分解や熱分解が抑制される。

[0046] (実施例2)

次に、実施例2について説明する。実施例2では、波長5.8 μm のパルスレーザ光を出力する量子カスケードレーザ光源を用いた。図7は、実施例2におけるパルスレーザ光の出力条件を纏めた図表である。図7に示す(A)、(B)、(C)及び(D)の4種の出力条件により、10分間照射を行った。その他の製造条件、粒子径分布測定条件および顕微鏡観察条件は実施例1と同様である。

[0047] 図8～図11は、それぞれ、実施例2で得られた微粒子分散液に含まれる微粒子の電子顕微鏡写真及び粒子径分布を示す図である。これらの図8～図11に示す条件(A)～(D)での結果において、平均粒子径はそれぞれ70 nm、154 nm、140 nm、202 nmである。これらの写真から判るように、微粒子の形状はすべて球形であった。また、粒子径分布の結果から、レーザの平均出力が大きいほど、生成する微粒子の平均粒子径は増大すると考えられた。

[0048] 図12は、実施例2の条件(A)（すなわち、波長5.8 μm 、パルス幅100 ns、繰り返し周波数100 kHz、平均出力31 mWのパルスレーザ光を照射する条件）においてウェルに注入する溶媒としての水の量を各値とした場合の微粒子化の成否を纏めた図表である。固形物が入ったウェルに

注入する溶媒としての水の量を0 mLから1 mLまで変化させ、各々場合についてパルスレーザ光照射を行った。その他の製造条件は上記と同様である。水を全く注入しなかった場合には、固形物の集光部近傍が瞬時に白色化した。照射終了後に水を注入しても白濁化は起こらなかった。水の注入量が0.1 mLから0.5 mLまでの場合は、レーザ光照射開始後1分以内に白濁化が発生した。一方、水の注入量が0.6 mL以上の場合には、レーザ光を1分以上照射しても、白濁化は起こらなかった。

[0049] (実施例3)

次に、実施例3について説明する。実施例3では、水中での圧力波の発生および伝播を実際に確認するため、図13に示す圧力波評価装置を使用した。市販の圧電マイクロフォン51の周りに、密着するようにゴムチューブ53を巻き、マイクロフォン51を鉛直方向に固定した。ゴムチューブ53内に水52を満たし、水層表面付近でパルスレーザ光を集光した。圧電マイクロフォン51内の圧電変換により得られる起電力は、アンプ55（デュアルチャネルプログラマブルフィルタ3625、株式会社エヌエフ回路設計ブロック製）により25倍に増幅後、オシロスコープ56（デジタルオシロスコープTDS784A、日本テクトロニクス株式会社製）に入力することで評価した。

[0050] 図14は、ゴムチューブ内に満たす水層の厚さを1 mm、2 mmまたは5 mmとして、波長5.8 μ m、パルス幅100 ns、繰り返し周波数100 kHz、平均出力31 mWのパルスレーザ光を照射した際に、得られたデジタルオシロスコープの波形を示すグラフである。このグラフは、レーザ出力を100 ns、100 kHzで固定した場合の水層の厚さと起電力の関係を示している。これらの波形から判るように、水層の厚さを増やすにつれて起電力が減少し、5 mmになるとほとんど起電力が発生しなくなった。また、水層の厚さを1 mmにした際に、レーザ光路に遮光物を挿入したところ、起電力は発生しなかった。

[0051] 一方、図15は、ゴムチューブ内の水層の厚さを1 mmとして、波長5.

8 μm のパルスレーザ光を種々の出力条件で照射した際に、得られたデジタルオシロスコープの波形を示すグラフである。このグラフは、水層の厚さを 1 mm で固定した場合のレーザ出力と起電力の関係を示している。これらの波形から判るように、レーザの平均出力を増やすにつれて、起電力が増加していた。

[0052] なお、実施例 2 および実施例 3 において溶媒 2 として用いられた水の吸収係数は、レーザ光波長 5.8 μm において 7.15 cm^{-1} 程度である。計算によれば、波長 5.8 μm のレーザ光を厚さ 0.1 mm の水層に入射させると、入射光に対して透過光は 10^{-3} に減衰する。また、波長 5.8 μm のレーザ光を厚さ 1 mm の水層に入射させると、入射光に対して透過光は 10^{-30} に減衰する。したがって、上記の実施例 2 および実施例 3 のように、厚さ 1 mm の水が存在していて、その上方から波長 5.8 μm のレーザ光を照射すると、レーザ光のエネルギーの殆どは水により吸収され、固形物に到達するレーザ光のエネルギーが僅かとなる。水によって吸収されたエネルギーは、圧力波の発生のために消費される。圧力波は減衰を伴って伝播する。水層を厚くすると固形物を微粒子化できる程度のエネルギーが到達しなくなるため、微粒子化が発生しない。

[0053] 本発明による微粒子分散液製造方法および微粒子分散液製造装置は、上記した実施形態及び実施例に限られるものではなく、様々な変形が可能である。

産業上の利用可能性

[0054] 本発明は、不純物生成の抑制および微粒子生成の高効率化の双方を図ることが容易な微粒子分散液製造方法および製造装置として利用可能である。

符号の説明

[0055] 1…固形物、2…溶媒、10…微粒子分散液製造装置、11…制御部、12…光源、13…照射光学系、14…容器。

請求の範囲

- [請求項1] 固形物が容れられた容器内に溶媒を注入して、前記容器内において前記固形物に前記溶媒が接触した状態とする注入工程と、
- この注入工程の後に、前記容器内の前記固形物および前記溶媒のうち選択的に前記溶媒に対してパルス光を繰り返し照射して、当該照射箇所において前記溶媒の膨張および収縮を繰り返させて圧力波を前記溶媒中に発生させ、この圧力波を前記固形物に作用させることにより前記固形物を微粒子化して、当該微粒子が前記溶媒中に分散された微粒子分散液を製造する照射工程と、
- を備えることを特徴とする微粒子分散液製造方法。
- [請求項2] 難溶性薬物および分散安定化剤を揮発性の有機溶媒に溶解させる溶解工程と、
- この溶解工程において得られた溶解液に含まれる前記有機溶媒を蒸発除去し、当該有機溶媒除去により得られる固形物を容器の内壁に固定する固定工程と、
- を更に備え、
- 前記固定工程の後に前記注入工程および前記照射工程を行う、
- ことを特徴とする請求項1に記載の微粒子分散液製造方法。
- [請求項3] 内部に固形物が容れられるとともに溶媒が注入されて、前記固形物に前記溶媒が接触した状態とする容器と、
- 前記容器内の前記固形物および前記溶媒のうち選択的に前記溶媒に対してパルス光を繰り返し照射する光源と、
- を備え、
- 前記光源から前記溶媒に対してパルス光を繰り返し照射することにより、当該照射箇所において前記溶媒の膨張および収縮を繰り返させて圧力波を前記溶媒中に発生させ、この圧力波を前記固形物に作用させることにより前記固形物を微粒子化して、当該微粒子が前記溶媒中に分散された微粒子分散液を製造する、

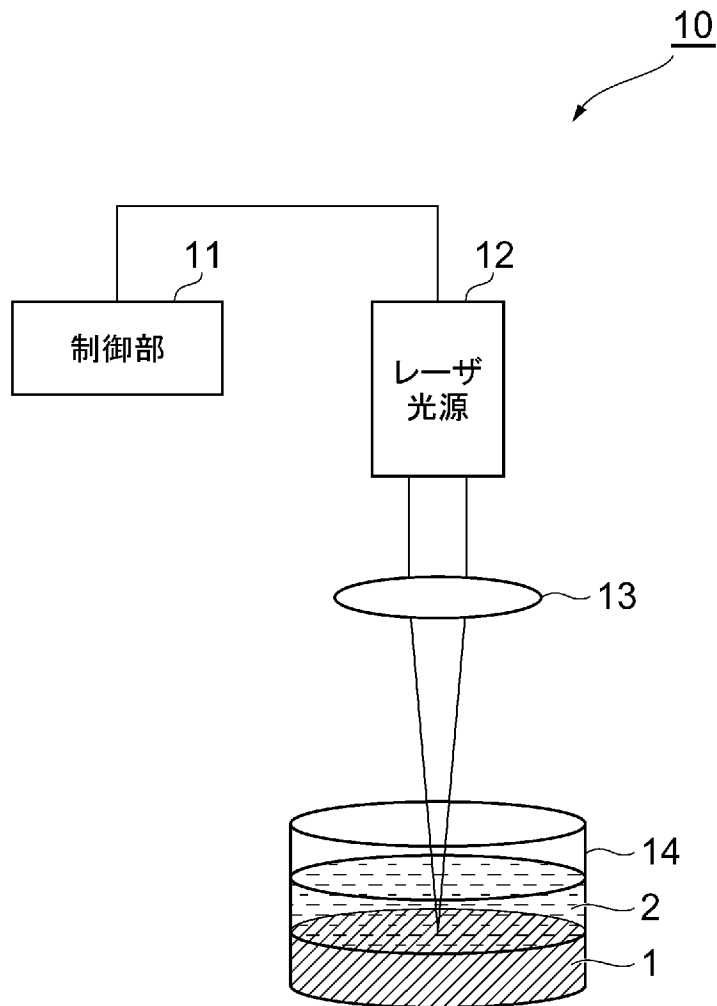
ことを特徴とする微粒子分散液製造装置。

[請求項4]

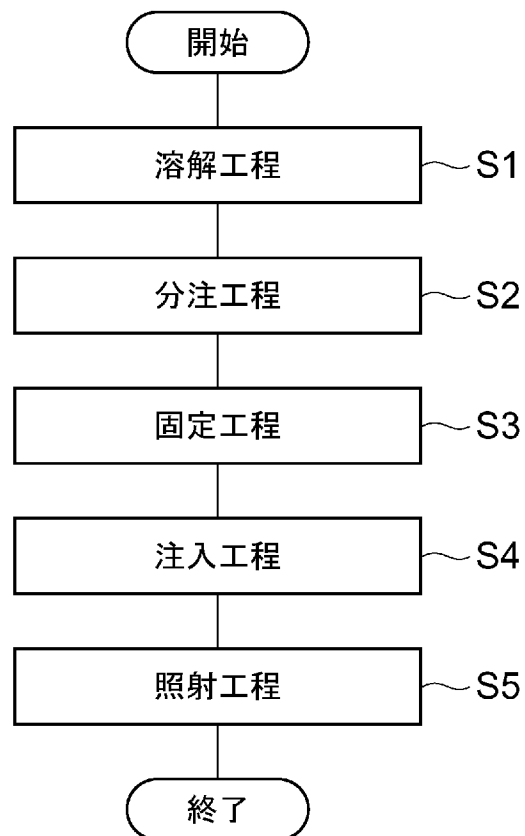
前記容器は、内部において難溶性薬物および分散安定化剤が揮発性の有機溶媒に溶解され、当該溶解液に含まれる前記有機溶媒が蒸発除去されることにより得られる固形物が内壁に固定され、内部に前記溶媒が注入される、

ことを特徴とする請求項3に記載の微粒子分散液製造装置。

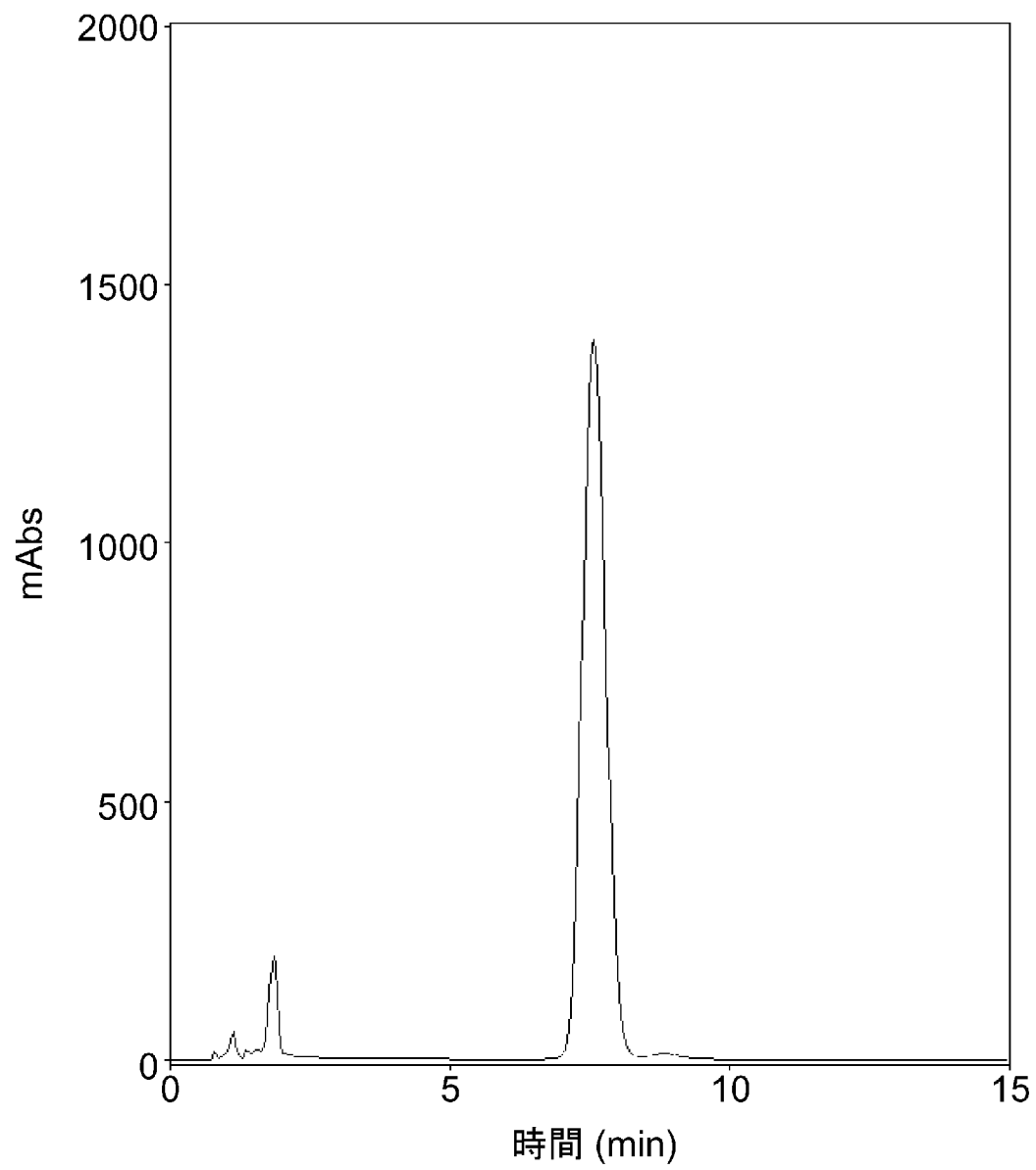
[図1]



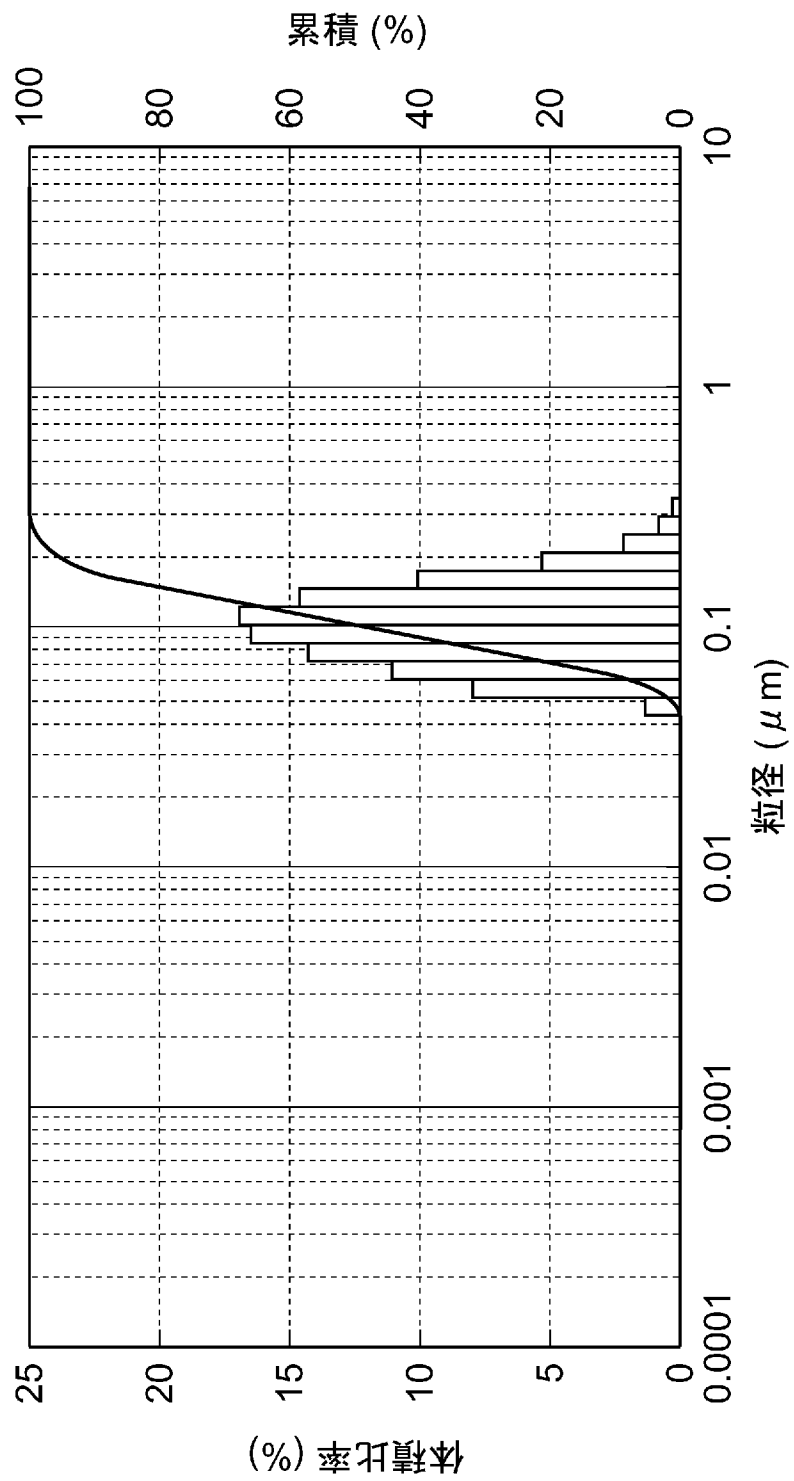
[図2]



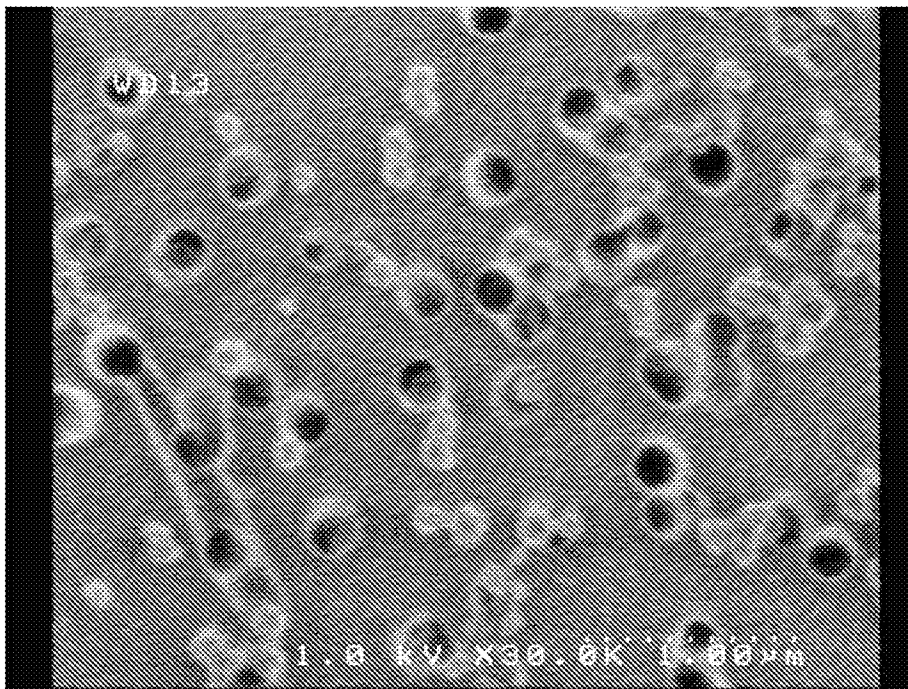
[図3]



[図4]



[図5]



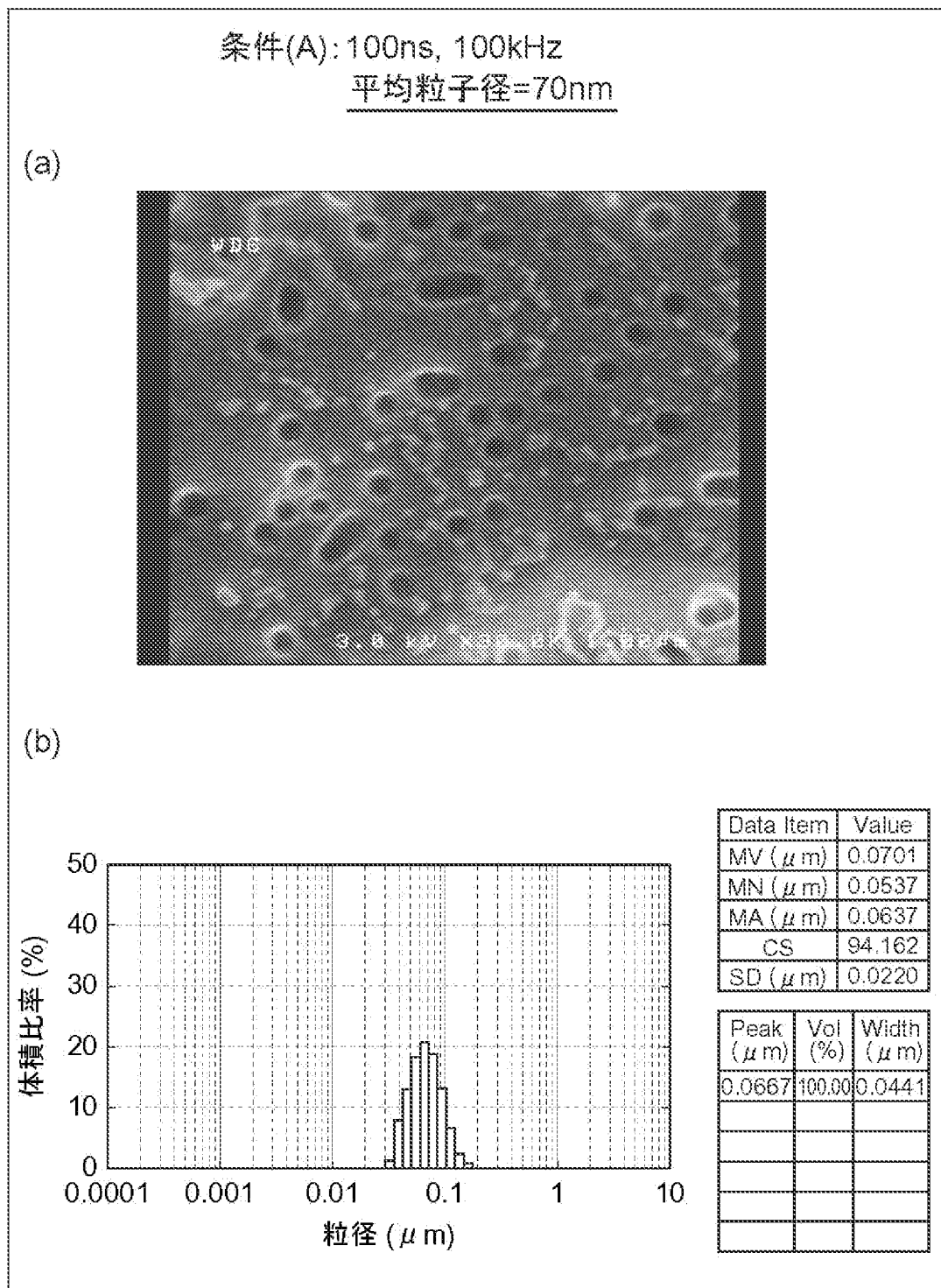
[図6]

水の注入量(mL)	1分間レーザー光照射後の微粒子化の成否
0	×
0.1	○
0.2	○
0.3	○
0.4	○
0.5	○
0.6	○
0.7	×
0.8	×
0.9	×
1.0	×

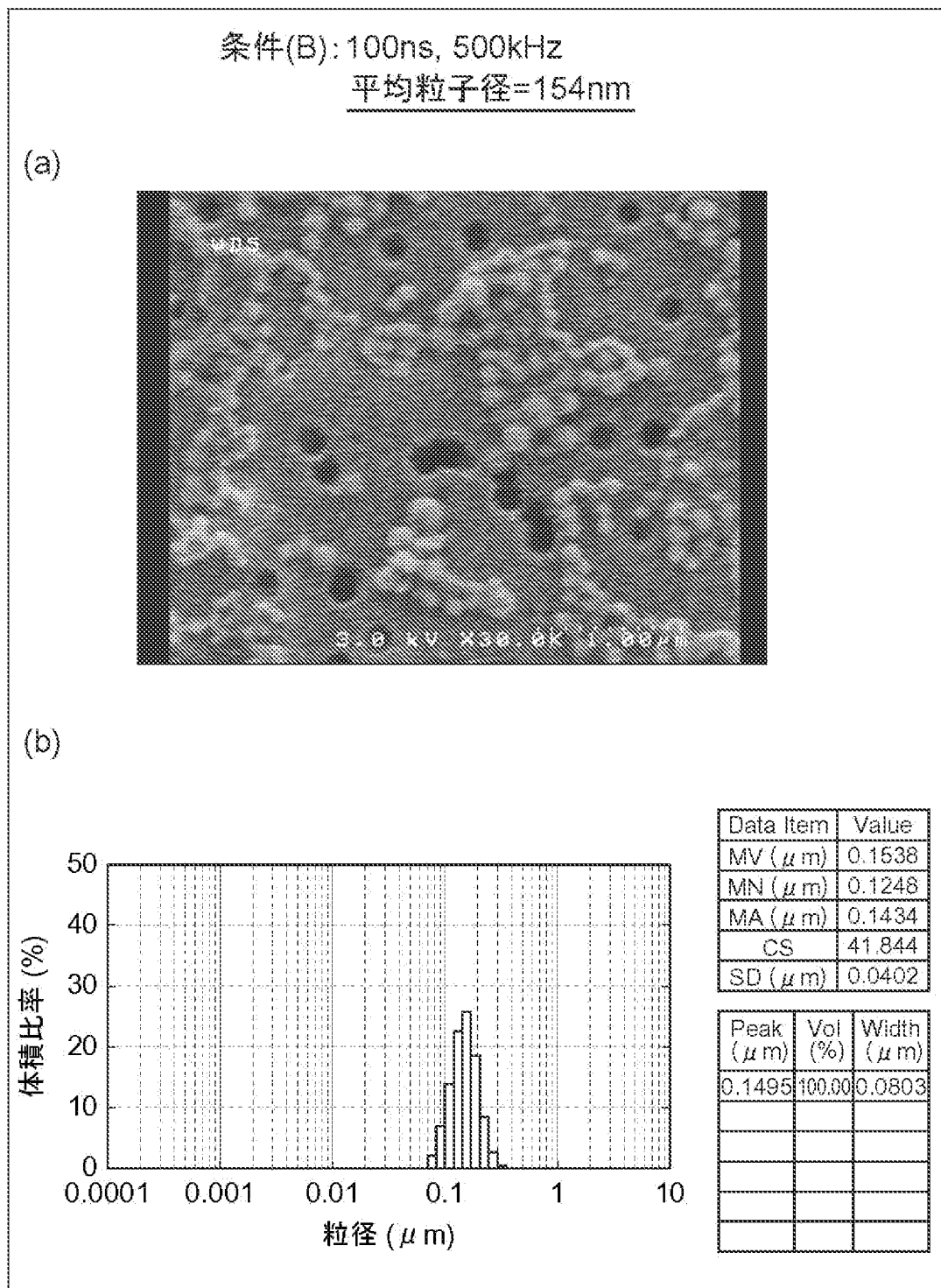
[図7]

条件	パルス幅, 繰り返し周波数	Duty	平均出力	ピーク出力	照射時間
(A)	100ns, 100kHz	1%	31mW	3.1W	10分
(B)	100ns, 500kHz	5%	155mW	3.1W	10分
(C)	500ns, 100kHz	5%	155mW	3.1W	10分
(D)	500ns, 500kHz	25%	775mW	3.1W	10分

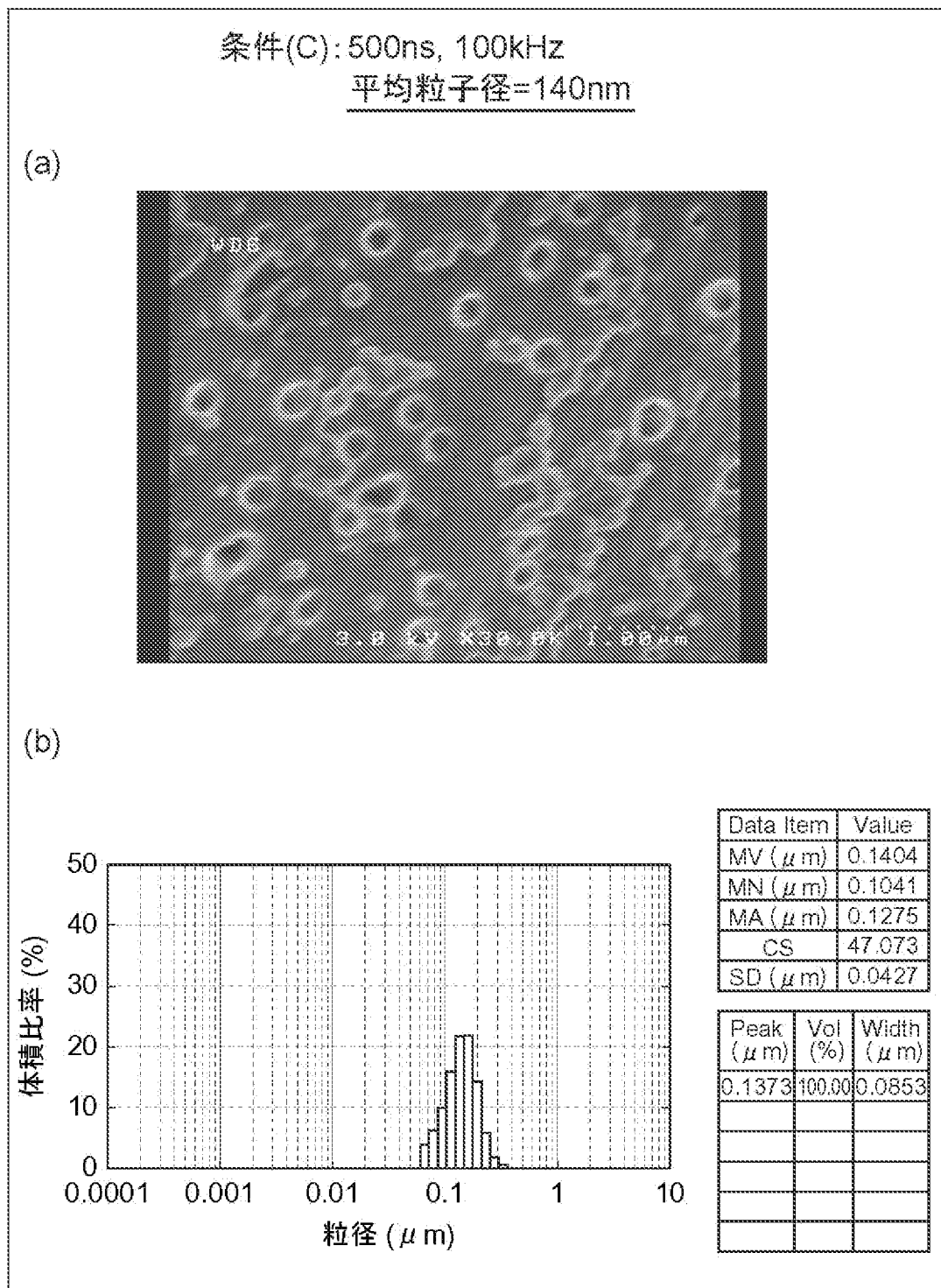
[図8]



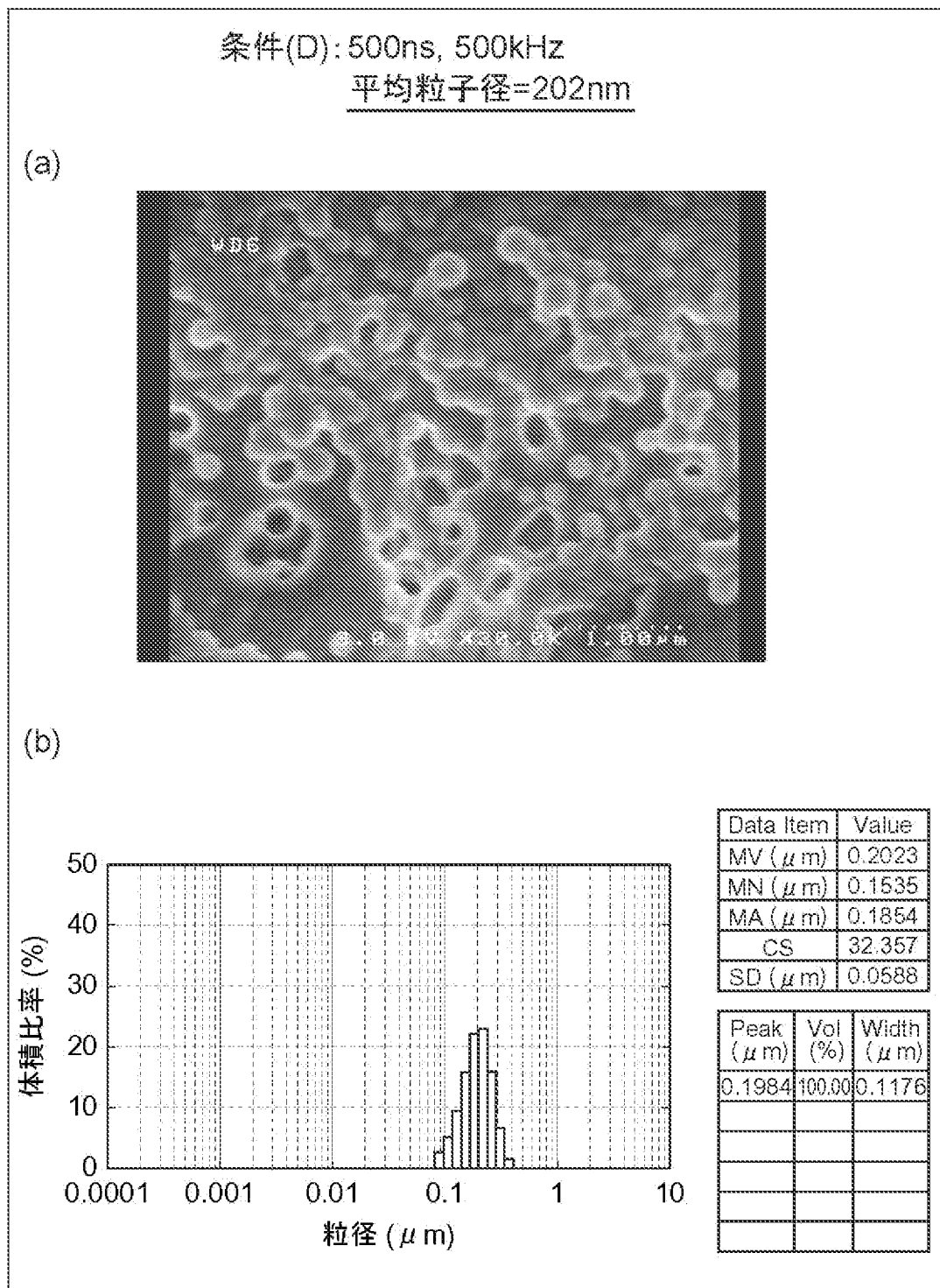
[図9]



[図10]



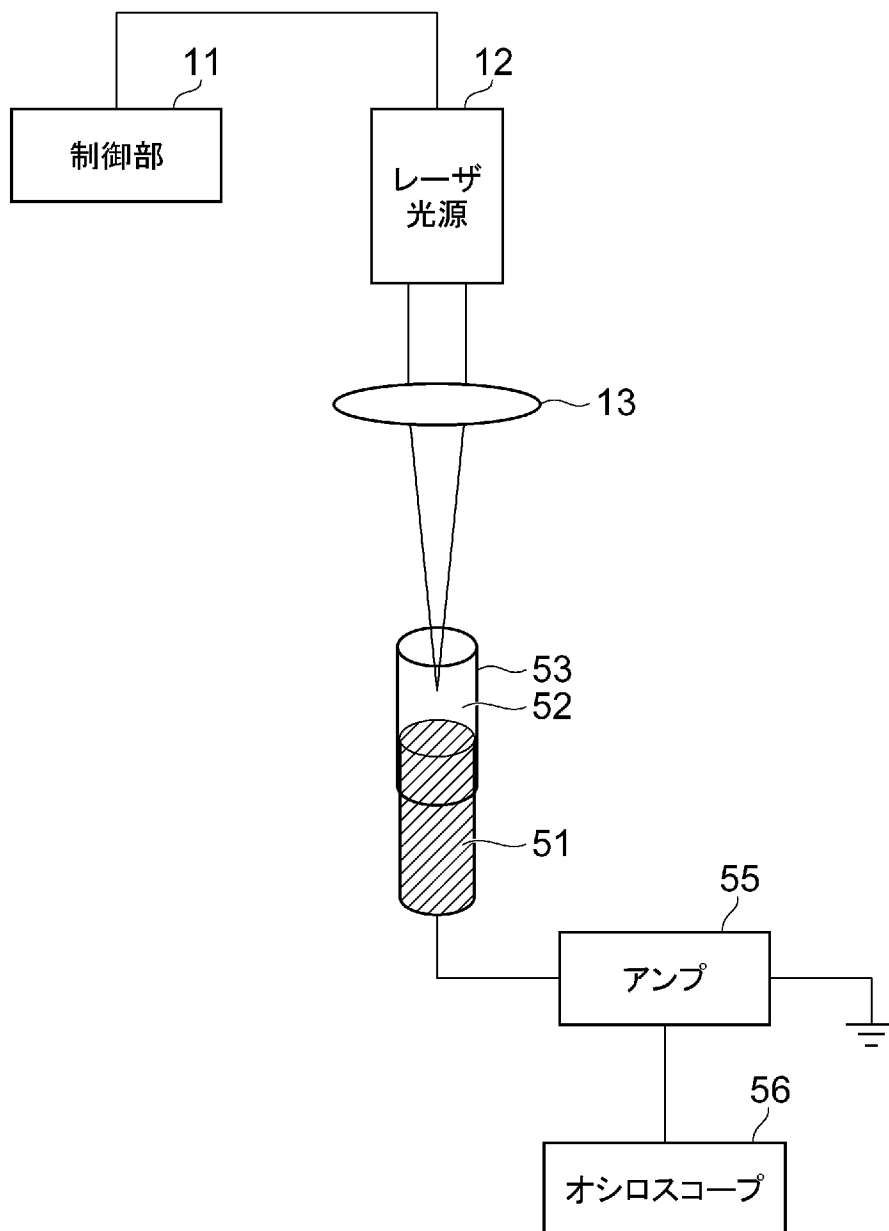
[図11]



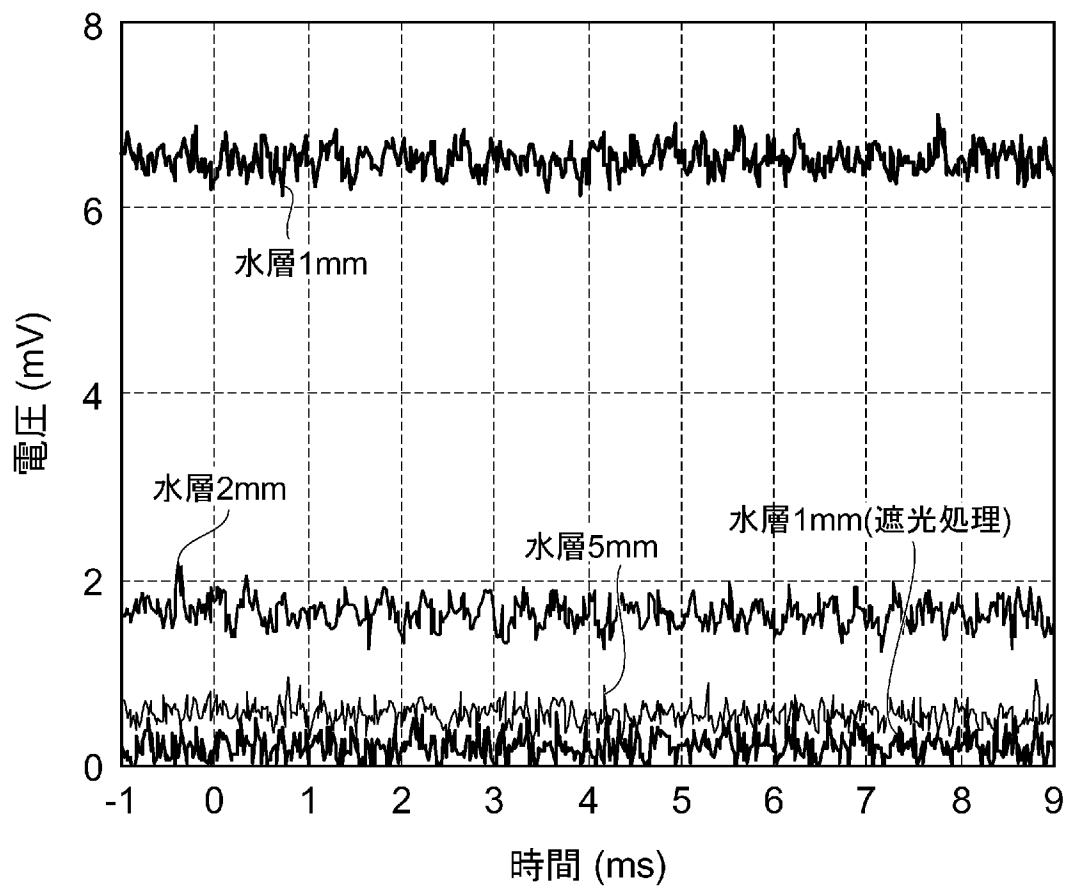
[図12]

水の添加量 (mL)	1分間レーザ照射後の微粒子化の成否
0	×
0.1	○
0.2	○
0.3	○
0.4	○
0.5	○
0.6	×
0.7	×
0.8	×
0.9	×
1.0	×

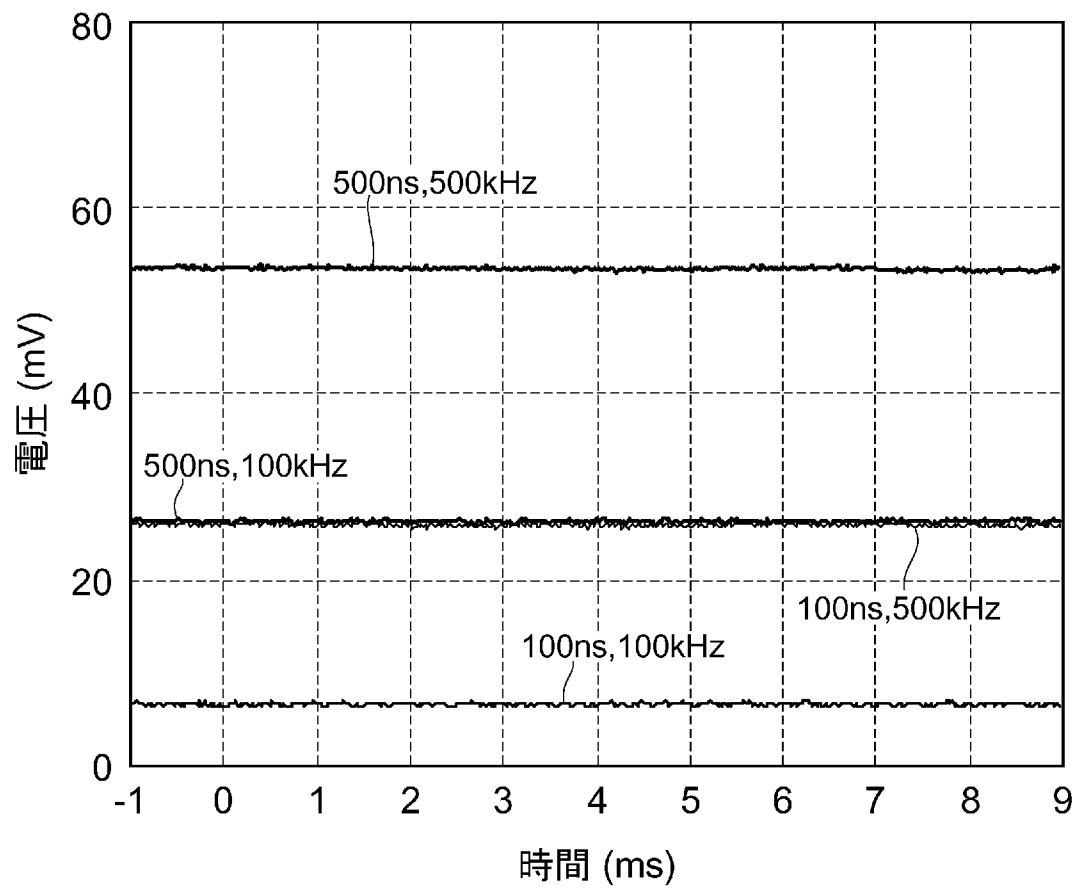
[図13]



[図14]



[図15]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/055698

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01J13/00(2006.01)i, A61K9/10(2006.01)i, A61K47/20(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, B01J19/12(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

B01J13/00, A61K9/00-9/72, A61K47/00-47/48, B01J19/12, B01J19/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2009-79007 A (Hamamatsu Photonics Kabushiki Kaisha), 16 April 2009 (16.04.2009), paragraphs [0001], [0023] to [0037], [0048], [0049]; fig. 1, 3 & US 2009/0081301 A1	1-4
X	JP 2005-8524 A (Hamamatsu Photonics Kabushiki Kaisha), 13 January 2005 (13.01.2005), paragraphs [0001], [0053], [0081] to [0084]; fig. 1 & US 2006/0257489 A1 & EP 1602404 A1	1, 3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 June, 2011 (03.06.11)

Date of mailing of the international search report
14 June, 2011 (14.06.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/055698

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-84249 A (Hamamatsu Photonics Kabushiki Kaisha), 23 April 2009 (23.04.2009), entire text; all drawings & US 2009/0087460 A1	1-4
A	JP 2001-113159 A (Dainippon Ink And Chemicals, Inc.), 24 April 2001 (24.04.2001), entire text; all drawings (Family: none)	1-4
A	WO 2007/132852 A1 (Ebara Corp.), 22 November 2007 (22.11.2007), entire text; all drawings & JP 4204634 B2 & US 2007/0264350 A1 & EP 2018875 A1	1-4

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. B01J13/00(2006.01)i, A61K9/10(2006.01)i, A61K47/20(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, B01J19/12(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. B01J13/00, A61K9/00-9/72, A61K47/00-47/48, B01J19/12, B01J19/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2009-79007 A（浜松ホトニクス株式会社）2009.04.16, 段落【0001】、【0023】～【0037】、【0048】、【0049】、【図1】、【図3】 & US 2009/0081301 A1	1-4
X	JP 2005-8524 A（浜松ホトニクス株式会社）2005.01.13, 段落【0001】、【0053】、【0081】～【0084】、【図1】 & US 2006/0257489 A1 & EP 1602404 A1	1, 3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 3 . 0 6 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

1 4 . 0 6 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

谷水 浩一

4 Q

4 5 0 6

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 6 8

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2009-84249 A (浜松ホトニクス株式会社) 2009.04.23, 全文、全図 & US 2009/0087460 A1	1-4
A	JP 2001-113159 A (大日本インキ化学工業株式会社) 2001.04.24, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-4
A	WO 2007/132852 A1 (株式会社荏原製作所) 2007.11.22, 全文、全図 & JP 4204634 B2 & US 2007/0264350 A1 & EP 2018875 A1	1-4