



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104144703 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 12

(21) 申请号 201380011834. 6 *A23L 1/03* (2006. 01)
(22) 申请日 2013. 02. 21 *A61K 8/02* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 8/19* (2006. 01)
2012-047399 2012. 03. 02 JP *A61K 8/24* (2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61K 8/46* (2006. 01)
2014. 08. 29 *A61K 9/16* (2006. 01)
(86) PCT国际申请的申请数据 *A61K 47/12* (2006. 01)
PCT/JP2013/001000 2013. 02. 21 *A61K 47/18* (2006. 01)
(87) PCT国际申请的公布数据 *A61K 47/20* (2006. 01)
W02013/128858 JA 2013. 09. 06
(71) 申请人 三仪股份有限公司
地址 日本东京
(72) 发明人 佐久间周治 菊川馨一郎
宫坂亮介
(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219
代理人 金龙河 穆德骏
(51) Int. Cl.
A61K 47/02 (2006. 01)
A01N 25/26 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书26页

(54) 发明名称

难溶性物质的水溶性改善方法

(57) 摘要

本发明的课题在于提供能够在实质上对所有难溶性物质提高溶解性的难溶性物质的溶解性改善方法。一种方法,通过施加机械能而将磷酸钙、碳酸钙等钙化合物微粒以及选自 pH 调节剂和表面活性剂中的至少一种包覆到难溶性物质的粒子表面。

1. 一种水溶性改善物质的制造方法,其特征在于,通过施加机械能而将钙化合物微粒以及选自 pH 调节剂和表面活性剂中的至少一种包覆到难溶性物质的粒子表面,制造水溶性改善物质。

2. 如权利要求 1 所述的水溶性改善物质的制造方法,其特征在于,钙化合物为磷酸钙或碳酸钙。

3. 如权利要求 2 所述的水溶性改善物质的制造方法,其特征在于,磷酸钙为羟基磷灰石或磷酸三钙。

4. 如权利要求 1~3 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法,其特征在于,用钙化合物微粒包覆难溶性物质的粒子表面的至少 5% 以上。

5. 如权利要求 1~4 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法,其特征在于,该方法至少使用 pH 调节剂,以使水溶性改善物质水溶液的 pH 达到 6 以上的方式配合 pH 调节剂。

6. 如权利要求 1~4 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法,其特征在于,该方法至少使用表面活性剂,表面活性剂的配合量为难溶性物质的 1~300 质量%。

7. 如权利要求 1~6 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法,其特征在于,施加机械能的方法为利用机械融合的方法。

8. 如权利要求 1~6 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法,其特征在于,施加机械能的方法为利用杂化的方法。

9. 如权利要求 1~8 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法,其特征在于,钙化合物微粒的平均粒径为 100 μm 以下。

10. 如权利要求 9 所述的水溶性改善物质的制造方法,其特征在于,钙化合物微粒的平均粒径为 50~200nm。

11. 如权利要求 1~5 和 7~10 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法,其特征在于,pH 调节剂为选自磷酸氢二钠、L-精氨酸、碳酸氢钠、柠檬酸、磷酸二氢钠中的至少一种。

12. 如权利要求 1~4 和 6~10 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法,其特征在于,表面活性剂为十二烷基硫酸钠。

13. 如权利要求 1~12 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法,其特征在于,难溶性物质是作为药品、动物用药品、准药品、化妆品和农药中任意一种的有效成分的物质或食品添加剂。

14. 一种水溶性改善物质,其特征在于,通过权利要求 1~13 中任一项所述的方法得到。

15. 一种药品、动物用药品、准药品、化妆品、农药或食品,其特征在于,配合有权利要求 14 所述的水溶性改善物质。

16. 如权利要求 15 所述的药品、动物用药品、准药品、化妆品、农药或食品,其特征在于,其为水性液体组合物。

难溶性物质的水溶性改善方法

技术领域

[0001] 本发明涉及改善药品、动物用药品、准药品、化妆品、食品、农药等中使用的难溶性物质的水溶性的方法。

背景技术

[0002] 在药品、动物用药品、准药品、化妆品、食品、农药等领域中,有用物质多对水显示出难溶性,这限制了有用物质的利用,因此正在寻求改善难溶性有用物质的溶解性的方法。

[0003] 在这样的状况下,作为改善难溶性物质的溶解性的方法,本发明人提出了如下方法:通过施加机械能,使磷酸钙、碳酸钙等钙化合物微粒嵌入难溶性物质的粒子而包覆难溶性物质的粒子表面,由此改善溶解性(参考专利文献1)。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:W02011/039952号公报

发明内容

[0007] 发明要解决的问题

[0008] 通过对难溶性物质的粒子表面包覆磷酸钙、碳酸钙等钙化合物微粒而改善其溶解性的上述方法是对于提高难溶性物质的溶解性而言非常有效的方法,但根据难溶性物质的种类,有时未必能够得到期待的溶解性。

[0009] 本发明的课题的目的在于提供能够在实质上对所有难溶性物质提高溶解性的难溶性物质的溶解性改善方法。

[0010] 用于解决问题的方法

[0011] 本发明人对上述本发明人提出的方法进一步进行了各种添加剂的探索、难溶性物质的粒子的改性等的研究,结果发现,通过将pH调节剂和/或表面活性剂与包覆难溶性物质的粒子表面的磷酸钙、碳酸钙等钙化合物的微粒、特别是羟基磷灰石一起利用机械能包覆到难溶性物质的粒子表面,难溶性物质的分散性提高,其溶解性改善。

[0012] 推测在使用钙化合物微粒的方法中,在由钙化合物微粒包覆的难溶性物质与水接触的瞬间,难溶性物质的结晶的一部分与钙化合物微粒一起发生剥离而使难溶性物质的表面积增加,并且小的钙化合物微粒与难溶性物质一起达到类似于溶解的状态,由此使难溶性物质的溶出量得到改善;认为通过利用施加机械能的方法将pH调节剂和/或表面活性剂与钙化合物微粒一起包覆到难溶性物质的粒子表面上,钙化合物微粒在难溶性物质表面的压接力增加,能够使钙化合物微粒从难溶性物质剥离时的剥离、分散作用以最大限度发挥。

[0013] 即,本发明涉及:

[0014] (1) 一种水溶性改善物质的制造方法,其特征在于,通过施加机械能而将钙化合物微粒以及选自pH调节剂和表面活性剂中的至少一种包覆到难溶性物质的粒子表面,制造水溶性改善物质;

[0015] (2) 如上述 (1) 所述的水溶性改善物质的制造方法, 其特征在于, 钙化合物为磷酸钙或碳酸钙;

[0016] (3) 如上述 (2) 所述的水溶性改善物质的制造方法, 其特征在于, 磷酸钙为羟基磷灰石或磷酸三钙;

[0017] (4) 如上述 (1) ~ (3) 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法, 其特征在于, 用钙化合物微粒包覆难溶性物质的粒子表面的至少 5% 以上;

[0018] (5) 如上述 (1) ~ (4) 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法, 其特征在于, 该方法至少使用 pH 调节剂, 以使水溶性改善物质水溶液的 pH 达到 6 以上的方式配合 pH 调节剂;

[0019] (6) 如上述 (1) ~ (4) 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法, 其特征在于, 该方法至少使用表面活性剂, 表面活性剂的配合量为难溶性物质的 1 ~ 300 质量%;

[0020] (7) 如上述 (1) ~ (6) 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法, 其特征在于, 施加机械能的方法为利用机械融合的方法;

[0021] (8) 如上述 (1) ~ (6) 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法, 其特征在于, 施加机械能的方法为利用杂化的方法;

[0022] (9) 如上述 (1) ~ (8) 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法, 其特征在于, 钙化合物微粒的平均粒径为 100 μm 以下;

[0023] (10) 如上述 (9) 所述的水溶性改善物质的制造方法, 其特征在于, 钙化合物微粒的平均粒径为 50 ~ 200nm;

[0024] (11) 如上述 (1) ~ (5) 和 (7) ~ (10) 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法, 其特征在于, pH 调节剂为选自磷酸氢二钠、L- 精氨酸、碳酸氢钠、柠檬酸、磷酸二氢钠中的至少一种;

[0025] (12) 如上述 (1) ~ (4) 和 (6) ~ (10) 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法, 其特征在于, 表面活性剂为十二烷基硫酸钠;

[0026] (13) 如上述 (1) ~ (12) 中任一项所述的水溶性改善物质的制造方法, 其特征在于, 难溶性物质是作为药品、动物用药品、准药品、化妆品和农药中任意一种的有效成分的物质或食品添加剂。

[0027] 另外, 本发明涉及:

[0028] (14) 一种水溶性改善物质, 其特征在于, 通过上述 (1) ~ (13) 中任一项所述的方法得到;

[0029] (15) 一种药品、动物用药品、准药品、化妆品、农药或食品, 其特征在于, 配合有上述 (14) 所述的水溶性改善物质;

[0030] (16) 如上述 (15) 所述的药品、动物用药品、准药品、化妆品、农药或食品, 其特征在于, 其为水性液体组合物。

[0031] 发明效果

[0032] 根据本发明, 能够提高药品、动物用药品、准药品、化妆品、食品、农药等中使用的所有难溶性物质的溶解性。另外, 本发明在生产率、成本方面具有优势, 在操作者的安全性方面优良, 工业利用价值高。

具体实施方式

[0033] 作为本发明的水溶性改善物质的制造方法,只要是通过施加机械能而将钙化合物微粒以及选自 pH 调节剂和表面活性剂中的至少一种包覆到难溶性物质的粒子表面上的方法,则没有特别限制,在本发明中,溶解不仅是指完全溶解在水中的状态,也包括利用胶束等的增溶状态等均匀地分散在水性溶剂中、肉眼可见透明的溶液的状态,是指在各物质的溶解量的测定中通常使用的试验方法中进行测定的状态。

[0034] 在本发明中,通过施加机械能的方法将 pH 调节剂和 / 或表面活性剂与钙化合物微粒一起包覆到难溶性物质的粒子表面上,因此认为,钙化合物微粒在难溶性物质表面的压接力增加,能够使钙化合物微粒从难溶性物质剥离时的剥离、分散作用以最大限度发挥。

[0035] 另外,在显示酸性的难溶性物质的情况下,由于钙化合物微粒在酸性下溶解,因此,对于在难溶性物质溶解时产生的 pH 的降低,需要钙化合物微粒不完全溶解而发挥分散力,另外,难溶性物质这样的弱电解质的溶解度随溶液的 pH 而变化,弱酸性化合物在 pH 越高时离子型的比率越大,溶解度增大。因此认为,对于显示酸性的难溶性物质,通过利用 pH 调节剂提高 pH,能够发挥出基于钙化合物微粒的溶出改善力与难溶性物质本来的溶解性的改善力的协同效应。另外,在显示碱性的难溶性物质的情况下,包覆的钙化合物微粒的 pH 为碱性,因此认为抑制了难溶性物质的溶解。此时,与溶液整体的 pH 相比,与难溶性物质接触的非常局部的 pH 是重要的,通过利用 pH 调节剂使与难溶性物质接触的溶液的 pH 降低,能够进一步增大改善水溶性的效果。另外认为,表面活性剂能够改善难溶性物质在水中的分散性,促进增溶。

[0036] 在使用 pH 调节剂的本发明的方法中,对于显示酸性的难溶性物质(钙包覆难溶性物质),可以使用显示更碱性的 pH 调节剂,对于显示碱性的难溶性物质(钙包覆难溶性物质),可以使用显示更酸性的 pH 调节剂,但优选以使水溶性改善物质水溶液的 pH 达到 6 以上的方式配合 pH 调节剂。即,对于 pH 低的酸性难溶性物质,优选以使 pH 至少达到 6 以上的方式添加 pH 调节剂,另一方面,对于显示碱性的难溶性物质,也优选以使 pH 达到 6 以上的方式添加 pH 调节剂而不使 pH 极端降低。通过将 pH 保持为 6 以上而能够进一步提高溶解性的机制尚不明确,但认为是因为,使 pH 小于 6 时,钙化合物的溶解发展,对钙化合物从水难溶性物质剥离时的剥离、分散作用造成不良影响。

[0037] 另外,如上所述,与溶液整体的 pH 相比,与难溶性物质接触的非常局部的 pH 是重要的,因此,在溶解酸性物质时,即使不使 pH 极端增高也能够得到所期望的效果,以水溶性改善物质水溶液的 pH 达到 8 以下的方式配合 pH 调节剂即可。因此,优选以使水溶性改善物质水溶液的 pH 达到 6 ~ 8 的方式配合 pH 调节剂。在此,水溶液的 pH 是指,在蒸馏水 50mL 中添加用 360 分钟溶解的 2 倍量的对象物质,经过 60 分钟后测定的 pH,更具体而言是指按照实施例的[难溶性物质的溶解性试验]测定而得到的 pH。

[0038] 使用 pH 调节剂的本发明的方法对于任何 pH 的难溶性物质都是有效的,但对于使用钙包覆时的水溶液的 pH 小于 6 或超过 8 的难溶性物质的情况更有效,对于使用 pH 小于 5 或超过 9 的难溶性物质的情况特别有效。

[0039] 另外,在使用表面活性剂的本发明的方法中,优选表面活性剂的配合量为难溶性物质的 1 ~ 300 质量%、更优选为 10 ~ 200 质量%。表面活性剂的添加量越多,则其溶出改善效果越高,但考虑到毒性等而设定为常识性的量。

[0040] 另外,在本发明中,优选组合使用 pH 调节剂和表面活性剂,关于基于 pH 调节剂的溶出量的改善效果和基于表面活性剂的溶出量的改善效果,由于其作用不同,因此,能够利用各自的作用来提高溶解性改善效果。

[0041] 作为本发明的包覆方法,具体而言,可以例示:通过施加机械能而将钙化合物微粒包覆到难溶性物质的粒子表面上后,通过施加机械能来包覆 pH 调节剂和 / 或表面活性剂的方法(方法 A);通过施加机械能而将 pH 调节剂和 / 或表面活性剂包覆到难溶性物质的粒子表面上后,通过施加机械能来包覆钙化合物微粒的方法(方法 B);通过施加机械能而将钙化合物微粒与 pH 调节剂和 / 或表面活性剂的混合物包覆到难溶性物质的粒子表面上的方法(方法 C)。在本发明中,通过施加机械能来进行包覆,因此,钙化合物微粒以及 pH 调节剂和表面活性剂的一部分或全部嵌入难溶性物质的粒子,由此包覆难溶性物质的粒子表面。需要说明的是,上述方法 A 和方法 B 中,第二层的物质有时嵌入第一层而不会到达难溶性物质的粒子。在本发明中,从能够得到更高的溶解性的观点出发,特别优选通过施加机械能而将钙化合物微粒与 pH 调节剂和 / 或表面活性剂的混合物包覆到难溶性物质的粒子表面上的方法(方法 C)。

[0042] 作为钙化合物,优选为并非在水中立刻溶解的难溶性的钙化合物,例如可以例示:磷酸钙、碳酸钙、硫酸钙、氢氧化钙等,其中,优选磷酸钙和碳酸钙。这些钙化合物可以单独使用 1 种,也可以混合使用 2 种以上。

[0043] 作为磷酸钙,可以例示 Ca/P 比 = 0.8 ~ 2.0 的磷酸钙,优选 Ca/P 比 = 1.0 ~ 2.0 的磷酸钙。具体而言,可以例示:羟基磷灰石、磷酸三钙、磷酸四钙、磷酸八钙、磷酸氢钙、焦磷酸钙、偏磷酸钙,其中,优选羟基磷灰石、磷酸三钙。磷酸钙可以是天然得到的磷酸钙或者通过湿式法或干式法等已知的方法合成的磷酸钙中的任意一种。

[0044] 羟基磷灰石为作为骨骼的主要成分的磷酸钙的 1 种,通常以 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 的化学计量组成表示,但即使在 Ca/P 摩尔比未达到 1.67 的非化学计量时,也具有显示出羟基磷灰石的性质、能够得到磷灰石结构的特征。在本发明中,可以使用化学计量组成和非化学计量组成的羟基磷灰石中的任意一种,优选使用 Ca/P 摩尔比为 1.4 ~ 1.8 的羟基磷灰石。

[0045] 一般而言,羟基磷灰石的合成方法有干式合成、湿式合成等各种合成方法,例如,在利用湿式合成的情况下,可以通过在水溶液中使钙盐与磷酸盐反应来得到。羟基磷灰石的 Ca/P 摩尔比的控制可以通过控制作为原料的盐的调合比、合成条件来进行。例如在湿式合成法中,在合成时用氨水等将水溶液调节为碱性时,Ca/P 摩尔比增高,用稀酸将水溶液调节为中性或弱酸性时,能够使 Ca/P 摩尔比降低。

[0046] 作为磷酸三钙,可以为 α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 、 β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 中的任意一种,但 α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 为生物活性更大的材料,因此优选。作为磷酸三钙的制造法,通常以 3:2 的摩尔比将钙源和磷酸源混合,通过在 1200°C 以上进行加热,可以得到 α 型磷酸三钙,通过在 1000°C 以下进行加热,可以得到 β 型磷酸三钙。具体而言,作为磷酸三钙,例如可以使用在日本食品添加剂标准中记载的干燥后含有 98.0 ~ 103.0% 的磷酸三钙 [$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] 的物质,该日本食品添加剂标准中记载的磷酸三钙被用作速溶咖啡、乳粉制品、调味料、粉末制剂等的抗结剂或各种食品的钙源。

[0047] 碳酸钙可以为珊瑚等天然来源的物质,也可以为由氧化钙、氯化钙、过氧化钙、乙酸钙等得到的合成来源的物质。可以使用:日本药典解说书中记载的沉淀碳酸钙、例如干燥

后含有 98.5% 以上的碳酸钙 $[\text{CaCO}_3]$ 的物质；日本食品添加剂标准中记载的碳酸钙、例如干燥后含有 98.0 ~ 102.0% 的碳酸钙 $[\text{CaCO}_3]$ 。这些碳酸钙被用作胃十二指肠溃疡或胃炎中的抗酸作用的改善剂、或各种食品的钙强化剂等。

[0048] 作为 pH 调节剂, 只要为粉末状 (微粒), 则没有特别限制, 可以使用例如作为稳定化剂、稳定剂、增塑剂、润滑化剂、润滑剂、增容剂、可溶剂、缓冲剂、甜味剂、基剂、矫味剂、粘合剂、悬浮化剂、悬浮剂、抗氧化剂、光泽化剂、涂布剂、持续化剂、润湿剂、润湿调节剂、填充剂、消泡剂、增强剂、防静电剂、增香剂、香剂、着色剂、糖衣剂、等渗剂、软化剂、乳化剂、发泡剂、皮肤保护剂、赋形剂、分散剂、崩解剂、崩解辅助剂、芳香剂、防湿剂、防腐剂、保存剂、无痛化剂、溶解剂、溶解辅助剂、流动剂使用的物质, 优选日本药品添加剂标准中记载的物质。

[0049] 作为显示酸性的 pH 调节剂, 具体而言, 可以例示: 抗坏血酸、L- 天冬氨酸、阿斯巴甜、海藻酸、异氰脲酸、乙二胺四乙酸钠、氯化锌、氯化铵、氯化镁、盐酸半胱氨酸、盐酸三乙醇胺、盐酸组氨酸、盐酸美普卡因、高岭土、酪蛋白、果糖、克菌丹、卡络磺钠水合物、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙、黄原胶、木糖醇、柠檬酸、柠檬酸二氢钠、柠檬酸二钠、甘草次酸、甘草次酸二钾、甘草次酸二钠、甘草次酸钙水合物、L- 谷氨酰胺、L- 谷氨酸、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、氢氯酸铝、含有轻质无水硅酸的羟丙基纤维素、结晶纤维素、结晶磷酸二氢钠、龙胆酸乙醇胺、N- 椰油酰基 - 精氨酸乙基酯 DL- 吡咯烷酮羧酸、琥珀酸、琥珀酸一钠、共聚维酮、胆碱磷酸盐、硫酸软骨素钠、二氯异氰脲酸钾、L- 半胱氨酸、酒石酸、D- 酒石酸、酒石酸氢钾、蔗糖素、硫代苹果酸钠、四丁酚醛、葡聚糖、玉米淀粉、烟酰胺、乳酸、乳酸铝、羟丙基淀粉、羟丙基纤维素、L- 苯基丙氨酸、富马酸一钠、盐酸普鲁卡因、粉末纤维素、果胶、硼酸、聚丙烯酸部分中和物、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚乙二醇 600、聚乙二醇 1000、聚乙二醇 1500、聚乙二醇 1540、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 20000、麦芽糖水合物、丙二酸、无水柠檬酸、无水磷酸二氢钠、甲磺酸、DL- 甲硫氨酸、甲基纤维素、N- 月桂酰 L- 谷氨酸钠、L- 赖氨酸盐酸盐、核黄素磷酸酯钠、硫酸锌水合物、硫酸铝、硫酸铝钾水合物、硫酸羟基喹啉、DL- 苹果酸、磷酸二氢钾、磷酸二氢钙、磷酸二氢钠一水合物等。

[0050] 作为显示碱性的 pH 调节剂, 具体而言, 可以例示: L- 精氨酸、乙二胺四乙酸四钠、角叉菜胶、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钠、干燥亚硫酸钠、干燥碳酸钠、黄原胶、5'- 鸟苷酸二钠、柠檬酸钙、柠檬酸钠水合物、甘草次酸三钠、硅酸镁铝、硅藻土、结晶纤维素 - 羧甲基纤维素钠、琥珀酸二钠六水合物、胶体性含水硅酸铝、乙酸钠水合物、溴化钙、DL- 酒石酸钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化钠、氢氧化镁、碳酸氢钠、碳酸镁、硫代硫酸钠水合物、脱氧胆酸钠、叶绿素铜钠、氨基丁三醇、对羟基苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸甲酯钠、马铃薯淀粉、泛酸钙、L- 组氨酸、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、焦磷酸四钠、肝素钠、膨润土、硼砂、聚丙烯酸钠、无水柠檬酸钠、无水焦磷酸钠、无水磷酸一氢钠、无水磷酸三钠、葡甲胺、月桂酸二乙醇胺、5'- 核糖核苷酸二钠、磷酸一氢钠七水合物、磷酸三钠、磷酸氢钠水合物 (磷酸氢二钠)、磷酸二钾等。

[0051] 另外, 也可以使用在药物的溶解时显示出向 pH 的中性区域缓冲的作用的中性区域的 pH 调节剂, 具体而言, 可以例示: L- 天冬氨酸钠、碳酸亚乙酯、乙二胺四乙酸钙二钠、异抗坏血酸钠、干燥硫酸镁、黄原胶、葡糖酸钙水合物、L- 谷氨酸 L- 精氨酸、L- 谷氨酸钾、L- 谷氨酸钠、L- 谷氨酸 L- 赖氨酸、二羟基氨基乙酸铝、D- 山梨醇、硫代硫酸钠水合物、叶绿素铜、糖酸钙、白糖、中性蜂胶等。

[0052] 作为表面活性剂,只要为粉末状(微粒),则没有特别限制,优选日本药品添加剂标准中记载的物质。可以例示例如:N-椰油酰基-L-精氨酸酯酯DL-吡咯烷酮羧酸盐、N-椰油酰基-N-甲基氨基乙基磺酸钠、胆固醇、自乳化型单硬脂酸甘油酯、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸聚乙二醇酯40、鲸蜡醇、西土马哥(cetomacrogol)1000、十二烷基苯磺酸钠、聚氧乙烯鲸蜡基醚、聚氧乙烯(105)聚氧丙烯(5)二醇、聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、单硬脂酸甘油酯、单硬脂酸失水山梨醇酯、N-椰子油脂脂肪酸酰基L-精氨酸乙酯-DL-吡咯烷酮羧酸盐、十二烷基硫酸钠(SDS)、月桂基硫酸钠、月桂酸二乙醇胺、月桂酰肌氨酸钠等。

[0053] 作为本发明中使用的钙化合物微粒、pH调节剂和/或表面活性剂的微粒的大小,优选小于难溶性物质的粒径,另外,粒径越小则比表面积越大,越能够提高难溶性物质的包覆率,因此越小越优选。具体而言,例如优选平均粒径为100 μm 以下的粒子,更优选50 μm 以下的粒子,进一步优选10 μm 以下的粒子,特别优选1 μm 以下的粒子。粒径的下限没有特别限制,但从制造方面而言,一般为约0.05 μm 。与作为核的难溶性粒子的大小相比时,从能够稳定地保持嵌入难溶性粒子中的状态的观点出发,钙化合物微粒、pH调节剂和/或表面活性剂的微粒的大小与难溶性物质的关系更优选为难溶性粒子的1/5以下,进一步优选为1/10以下。

[0054] 作为对钙化合物进行微粉碎的方法,不特别限定于干式方法、湿式方法等,例如,可以使用通常的干式粉碎机或湿式粉碎机。例如,可以使用珠磨机、砂磨机、高速冲击磨、高压湿式微粒化装置等。具体而言,作为珠磨机、砂磨机,可以例示:アイメックス株式会社制ビスコムル、浅田铁工株式会社制グレンミル、株式会社シンマルエンタープライゼス制戴诺磨(ダイノーミル)、三井矿山株式会社制アニラーミル、株式会社井上制作所制砂磨机、コトブキ技研工业株式会社制的砂磨机,作为高速冲击磨,可以例示:みづほ工业株式会社制超高压均质器,作为高压湿式微粒化装置,可以例示:吉田机械兴业株式会社制ナノマイザー、株式会社スギノマシン制微粒化装置、Microfluidics制微粒化装置。

[0055] 本发明中,作为将这些钙化合物微粒、pH调节剂和/或表面活性剂包覆到难溶性物质上的方法,可应用施加机械能的方法,具体而言,通过施加机械能,利用物理压缩、剪切力、冲击力,使钙化合物微粒等嵌入难溶性粒子中进行包覆的方法。例如,可以例示机械融合法、杂化法,更具体而言,可以例示:机械融合系统(ホソカワミクロン株式会社制)、杂化系统(株式会社奈良机械制作所制)、シート・コンポーザ(株式会社德寿工作所制)、クリプトロン(川崎重工业株式会社制)、メカノミル(冈田精工株式会社制)、CF磨机(宇部兴产株式会社制)、COMPOSI(日本コークス工业株式会社制)、スイングプロセッサ(株式会社ダルトン制)、SFP(株式会社パウレック制)、サイクロミックス(ホソカワミクロン株式会社制)、ナノメック・リアクター[シモロイヤー](ジエイテック株式会社)、MAIC(Aveka, Inc.)、旋转流化床式包衣机(RFBC)(国际公开第2007/010396号)等。

[0056] 另外,关于钙化合物微粒在难溶性物质上的包覆量,优选包覆5%以上,更优选包覆60%以上,进一步优选包覆90%以上,特别优选包覆100%。另外,可以包覆2层以上,但包覆1层就能够得到充分的效果。

[0057] 另外,优选以最外层由富于吸水性的物质包覆的方式包覆难溶性粒子,例如在pH调节剂、表面活性剂不是那么富于吸水性的物质时,可以采用上述方法B、方法C,在采用方法C时,优选进一步包覆钙化合物微粒作为最外层。

[0058] 作为本发明中使用的难溶性物质,只要是具有仅稍微溶于水的性质的物质,则没有特别限定,对水的溶解度(25℃)例如为10000ppm以下的物质、5000ppm以下的物质、3000ppm以下的物质、1000ppm以下的物质。该难溶性物质例如是作为药品、动物用药品、准药品、化妆品、农药的有效成分的物质、食品添加剂,一般而言,不包括被称为树脂、橡胶的合成或天然高分子物质。作为难溶性物质的大小,没有特别限制,优选平均粒径为0.5~2000 μm,更优选为1~200 μm,进一步优选为5~50 μm。

[0059] 作为本发明中使用的难溶性的药物,是日本药典中规定的“略溶”“难溶”“极难溶”“几乎不溶”的药物,可以是内服用口服剂、注射剂、局部给药用剂等任意的剂型,例如,可以例示:抗肿瘤剂、抗生素、解热镇痛消炎剂、抗高血脂剂、抗菌剂、镇静催眠剂、精神镇定剂、抗癫痫剂、抗抑郁剂、消化系统疾病治疗剂、过敏性疾病治疗剂、抗高血压剂、动脉硬化治疗剂、血液循环促进剂、糖尿病治疗剂、激素剂、脂溶性维生素剂、抗雄激素剂、强心药、抗心律失常药、利尿药、局部麻醉剂、驱虫药、抗心律失常药、抗凝剂、抗组胺剂、抗毒蕈碱剂、抗分枝杆菌剂、免疫抑制剂、抗甲状腺药、抗病毒剂、焦虑缓和性镇静药、收敛药、β-肾上腺素受体阻断药、心肌损伤作用剂、造影剂、皮质类固醇、止咳剂、诊断剂、诊断用显像剂、利尿剂、多巴胺作用剂、止血药、脂质调节剂、肌肉松弛药、副交感神经作用药、甲状腺降钙素以及双磷酸盐、前列腺素、放射性医药、性激素、刺激剂、食欲抑制剂、交感神经作用药、甲状腺剂、血管扩张剂、咕吨等。

[0060] 具体而言,例如,作为抗肿瘤剂,可以例示:HER2抑制剂(W001/77107等中记载的杂环化合物等)、美法仑、泰素、氮烯唑胺、盐酸多柔比星、盐酸博莱霉素、卡莫氟、甲氨蝶呤、依诺他滨、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、米托蒽醌、美司钠、地美司钠、氨鲁米特、它莫西芬、丙烯醛、顺铂、卡铂、环磷酰胺、罗氮芥、卡莫司汀、环磷酰胺、白消安、对氨基水杨酸、巯嘌呤、喃氟啶、咪唑硫嘌呤、硫酸长春花碱、丝裂霉素C、环孢菌素、L-天冬酰胺酶、乌苯美司等。

[0061] 作为抗生素,可以例示:阿米卡星、地贝卡星、庆大霉素、杆菌肽素、青霉素、先锋霉素、四环素、链霉素、制霉菌素、红霉素、硫酸新霉素、氯霉素、头孢美唑、托萘酯等。

[0062] 作为解热镇痛消炎剂,可以例示:阿司匹林、阿司匹林铵、氨基比林、非那西汀、甲灭酸、氟灭酸、氟灭酸铵、托芬那酸、阿西美辛、吲哚美辛、阿氯芬酸、双氯芬酸、布洛芬、皮考布洛芬、羟基保泰松、保泰松、酮基保泰松、氯非宗、盐酸噻拉米特、酮洛芬、双氯芬酸钠、苏灵大、甲氧萘丙酸、芬布芬、氟比洛芬、非诺洛芬、丁苯羟酸、美吡哌唑、柠檬酸哌立索唑、格拉非宁、布可隆、喷他佐辛、甲嗪酸、丙替嗪酸、普拉洛芬、非诺洛芬钙、吡罗昔康、非普拉宗、芬替酸、苄达酸、二甲基异丙基甘菊环、甘草次酸、丁苯羟酸、水杨酸、对乙酰氨基酚、水杨酸甲酯、水杨酸二醇、布可隆、苄达明、噻拉米特、替诺立定、乙柳酰胺、替诺昔康、氯替诺昔康、环氯萘酸、甲氧萘丙酸、甘草甜素、甘草次酸、甘菊蓝、樟脑、百里酚、1-薄荷醇、双水杨酸酯、阿氯芬酸、双氯芬酸、舒洛芬、氯索洛芬、氯索洛芬、噻洛芬酸、奥沙普秦、联苯醋酸等。

[0063] 作为抗高血脂剂,可以例示:克利贝特、安妥明、非诺贝特、苯扎贝特、消胆胺、大豆固醇、烟酸生育酚酯、烟酸环己醇酯、烟酸戊四醇酯、普罗布考、辛伐他汀、考来替兰、弹性蛋白酶等。

[0064] 作为抗菌剂,可以例示:氧氟沙星、盐酸环丙沙星、甲苯磺酸托氟沙星、诺氟沙星、盐酸洛美沙星、帕珠沙星、罗他霉素、头孢泊肟酯、罗红霉素、醋酸麦迪霉素、头孢曲唑、交沙霉素丙酯、磷霉素或其盐等。

[0065] 作为镇静催眠剂,可以例示:巴比妥、异戊巴比妥、异戊巴比妥钠、苯巴比妥、苯巴比妥钠、司可巴比妥钠、戊巴比妥钙、环己烯巴比妥、三氯福司、溴异戊酰脲、苯乙呱啶酮、安眠酮、哌拉平、硝基安定、艾司唑仑、盐酸氟胺安定、氟硝西洋、艾司唑仑等。

[0066] 作为镇定剂,可以列举:安定、氯羟去甲安定、咪唑安定等。

[0067] 作为抗癫痫剂,可以例示:苯妥英、苯巴比妥、卡巴咪嗪、普里米酮、醋酰尿素苯、乙基醋酰尿素苯、乙苯妥英、苯琥胺、硝基安定、氯硝西洋等。

[0068] 作为抗抑郁剂,可以例示:丙咪嗪、诺昔替林、苯乙肼等。

[0069] 作为消化系统疾病治疗剂,可以例示:尿囊素铝、马来酸伊索拉定、甲氧氯普胺、甲腈咪胺、法莫替丁、奥美拉唑、兰索拉唑、恩前列素、吉法酯、替普瑞酮、舒必利、曲匹布通、奥昔卡因、硫酸铝等。

[0070] 作为过敏性疾病治疗剂,可以例示:富马酸氯苯苄咯、盐酸赛庚啶、盐酸非索非那定、依巴斯汀、美喹他嗪、苯海拉明、甲地嗪、克立咪唑、甲氧非那明等。

[0071] 作为抗高血压剂,可以例示:阿拉普利、盐酸尼卡地平、盐酸地拉普利、卡托普利、西尼地平、非洛地平、盐酸巴尼地平、盐酸依福地平、苯磺酸氨氯地平、盐酸贝尼地平、尼索地平、盐酸马尼地平、尼群地平、尼伐地平、群多普利、缬沙坦、坎地沙坦酯、乌拉地尔、卡维地洛、盐酸哌唑嗪、盐酸布那唑嗪、甲磺酸多沙唑嗪、利血平、甲基多巴、醋酸胍那苄、脱甲氧利血平、麦普他美(メプタメ)、麦普他美特(メプタメート)等。

[0072] 作为动脉硬化治疗剂,可以例示:安妥明、氯苯氧基甲基丙酸丙酯、弹性蛋白酶、大豆固醇、烟酸环己醇酯等。

[0073] 作为血液循环促进剂,可以例示:醋酸生育酚酯、烟酸苄酯、苄唑啉、戊脉安、咖啡因、环扁桃酯、乙酰胆碱、烟酸生育酚酯等。

[0074] 作为糖尿病治疗剂,可以例示:甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特、曲格列酮、依帕司他、丁双胍、二甲双胍等。

[0075] 作为激素剂,可以例示:地塞米松、醋酸地塞米松、倍他米松、戊酸倍他米松、二丙酸倍他米松、二丙酸氯地米松、氢化泼尼松、戊酸氢化泼尼松、醋酸氢化泼尼松、甲基氢化泼尼松、醋酸甲基氢化泼尼松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋酸丙酸氢化可的松、安西奈德、氟羟氢化泼尼松、曲安奈德、肤轻松、己烷雌酚、甲巯基咪唑、雌三醇、丙酸雌三醇、醋酸氯倍他松、丙酸氯倍他索、氟轻松醋酸酯、丙酸睾酮、庚酸睾酮、氟甲睾酮、丙酸屈他雄酮、苯甲酸孕二醇、丙酸孕二醇、戊酸孕二醇、炔雌醇、炔雌醇甲醚、苯甲酸醋酸雌三醇、氟米龙、氟氢缩松、戊酸二氟可龙、哈西缩松、黄体酮、己酸羟黄体酮、孕二醇、醋酸甲羟孕酮、地美炔酮、炔诺酮、烯丙雌醇、己酸孕诺酮、奥生多龙等。

[0076] 作为抗雄激素剂,可以例示:奥生多龙、烯丙雌醇、醋酸氯地孕酮、己酸孕诺酮、奥沙特隆醋酸酯、氟他胺、比卡鲁胺等。

[0077] 作为强心药,可以例示:地高辛、二氧杂苈、泛癸利酮等。

[0078] 作为抗心律失常药,可以例示:吡啶洛尔、纳多洛尔、波吡洛尔丙二酸、盐酸阿罗洛尔、阿替洛尔、利多卡因、盐酸普罗帕酮、盐酸胺碘酮、丙吡胺、盐酸卡替洛尔等。

[0079] 作为利尿药,可以例示:泊利噻嗪、螺内酯、氯噻酮、氨苯蝶啶、二氢氯噻嗪、呋喃苯胺酸等。

[0080] 作为局部麻醉剂,可以例示:盐酸辛可卡因、氨基苯甲酸乙酯、盐酸普鲁卡因、利多

卡因、盐酸丁卡因、盐酸利多卡因、T 卡因、苯佐卡因、苄醇、盐酸普莫卡因、盐酸夸他卡因、盐酸布他尼卡因（塩酸ブタニカイン）、盐酸哌罗卡因、氯丁醇等。

[0081] 作为用于化妆品或准药品的物质，可以例示：肉桂酸甲酯、肉桂酸乙酯、醋酸 d1- α -生育酚、 α -生育酚（维生素 E）、三氯二苯脲、丁香油酚、异丁香油酚、甲基苯基缩水甘油酸乙酯、乙酸香叶酯、胡椒醛、月桂酸己酯、紫罗酮、乙酸肉桂酯、油酸癸酯、乙酸萘品酯、三嗪、苯胺、二苯甲酮、三唑、肉桂酰胺、磺化苯并咪唑、胡萝卜素、吡罗克酮乙醇胺、米诺地尔、植物固醇、烟酸生育酚酯、炔雌醇、多孔菌甾酮、蜕皮类固醇类、各种香料等。

[0082] 作为用于食品的物质，可以例示：L- 抗坏血酸硬脂酸酯、苯甲酸、紫罗酮、异丁香油酚、钙化醇（维生素 D2）、丁香油酚、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸异丙酯、 β -胡萝卜素、香茅醇甲酸酯、胆钙化醇（维生素 D3）、乙酸肉桂酯、醋酸乙氧苯酯、肉桂酸乙酯、二丁基羟基甲苯、己酸烯丙酯、没食子酸丙酯、甲基 β -甲基酮、叶酸、四丁酸核糖黄素酯、卵磷脂、d1- α -生育酚等。

[0083] 作为农药，是具有杀虫作用、杀菌作用、除草作用、植物的生长调节作用等的难溶性农药活性成分，例如，水中的溶解度（25℃）例如为 1000ppm 以下的物质。

[0084] 具体而言，例如，作为难溶性杀虫物质，可以例示：阿维菌素、氟丙菊酯、双甲脒、印楝素、甲基吡啶磷、谷硫磷、三唑锡、醚菊酯、乙拌磷、甲基毒死蜱、杀虫磺、联苯菊酯、溴螨酯、稻虱净、稻虱净、虫螨腈、杀螨酯、定虫隆、四螨嗪、蝇毒磷、二嗪农、乙氰菊酯、氟氯氰菊酯、 β -氟氯氰菊酯、氯氰菊酯、 α -氯氰菊酯、 θ -氯氰菊酯、溴氰菊酯、杀螨隆、三氯杀螨醇、除虫脲、丁硫克百威、硫丹、氰戊菊酯、乙螨唑、啶螨醚、杀螨锡、苯氧威、啶螨酯、氟虫腈、吡虫隆、氟环脲、氟虫脲、氟虫双酰胺、倍硫磷、氯虫酰肼、六伏隆、噻螨酮、氟蚁腓、氰氟虫腓、虱螨脲、灭虫威、甲氧氯、密灭汀、敌草胺、五氯苯酚、啶螨灵、鱼藤酮、氟虫胺、虫酰肼、吡螨胺、丁基嘧啶磷、伏虫隆、杀虫畏、四氯杀螨砒、硫双威、丙硫克百威、四溴菊酯、啶虫酰胺、杀虫隆、三甲威、呋线威、恶虫威等。

[0085] 作为难溶性杀菌物质，可以例示：嘧菌酯、稻瘟灵、苯霜灵、苯菌灵、联苯三唑醇、糠菌唑、敌菌丹、克菌丹、环丙酰菌胺、多菌灵、灭螨猛、百菌清、乙菌利、嘧菌环胺、抑菌灵、双氯芬、啶菌清、氯硝胺、双氯氰菌胺、乙霉威、烯酰吗啉、烯唑醇、二噻农、噻酰菌胺、氟环唑、噁唑酮菌、氯苯嘧啶醇、分菌氰唑、甲呋酰胺、拌种咯、三苯锡、氟啶胺、咯菌腈、啶啉草、氟啶唑、磺菌胺、氟酰胺、灭菌丹、六氯苯、己唑醇、亚胺唑、种菌唑、异菌脲、醚菌酯、代森锰锌、代森锰、嘧菌胺、担菌宁、叶菌唑、代森联、双（二甲基二硫代氨基甲酸）镍、氟苯嘧啶醇、啶啉铜、噁唑酸、戊菌隆、四氯苯酞、腐霉利、甲基代森锌、五氯硝基苯、硫、戊唑醇、叶枯酞、四氧硝基苯、噻氟菌胺、甲基硫菌灵、双硫胺甲酰、甲基立枯磷、对甲抑菌灵、三唑酮、三唑醇、咪唑啉、啶啉灵、灭菌唑、乙烯菌核利、代森锌、福美锌等。

[0086] 作为难溶性除草物质，可以例示：草芬定、噻吩草胺、治草醚、甲磺草胺、吡草醚、胺草酯、丙炔氟草胺、苯草醚、莠去津、茚草酮、苄嘧磺隆、吡草酮、溴丁酰草胺、杀草全、甲氧除草醚、氯溴隆、氯嘧磺隆、草枯醚、绿麦隆、二甲基敌草索、稗草胺、杀草隆、双苯胺灵、敌草腈、吡氟草胺、噁唑隆、四硝甲苯胺、敌草隆、胺苯磺隆、三嗪氟草胺、噁唑禾草灵、麦草氟甲酯、啶嘧磺隆、啶嘧磺草胺、氟噻甲草酯、氟胺草唑、氟胺草唑、呋草酮、噁唑草酮、异丙隆、异噁草胺、异噁草醚、乳氟禾草灵、环草定、利谷隆、苯噻草胺、噻唑隆、吡喃隆、萘丙胺、草不

隆、达草灭、黄草消、噁草灵、乙氧氟草醚、甜菜宁、氨氟乐灵、扑草净、扑灭津、戊炔草胺、苜草唑、吡嘧磺隆、稗草畏、二氯喹啉酸、喹禾灵、玉嘧磺隆、环草隆、西玛津、特丁津、去草净、噻草啶、肱草酮、以及草达津等。

[0087] 作为难溶性植物生长调节物质,可以例示:6-苄基氨基嘌呤、环丙酰胺酸、氟节胺、氯吡脞、抗倒胺、2-(1-萘基)乙酰胺、多效唑、N-苯基邻甲酰胺苯甲酸、噻苯隆、烯效唑等。

[0088] 通过本发明的制造方法得到的水溶性改善物质,可以在药品、动物用药品、准药品、化妆品、农药、食品等中配合使用。药品、动物用药品、准药品、化妆品、农药、食品的形式没有特别的限制,可以是片剂状、颗粒状、粉末状等固体组合物,也可以是包含水的水性液体组合物。通过本发明带来的溶解性的改善,能够充分地得到原本由于难溶性而导致无法充分地发挥的物质的效果。

[0089] 实施例

[0090] 1. [包覆剂的制备]

[0091] A. [羟基磷灰石的微粒的制备]

[0092] 在搅拌下的氢氧化钙混悬液中滴加 30 重量%浓度的磷酸水溶液,直至 Ca/P 比达到 1.67。将这样生成的凝胶状物质在室温下放置 1 天进行熟化。然后,将该凝胶状物质用玻璃过滤器进行过滤,将残留的物质进一步在 100℃的空气中干燥,用混合机进行粉碎,得到羟基磷灰石。

[0093] 将该羟基磷灰石悬浮于水中得到 20%的悬浮液。利用戴诺磨 (ECM-PILOT Willy A. Baechofen AG Maschinenfabrik Basel 公司制),使用 0.3mm 的氧化铝珠将其粉碎。每 30 分钟测定粒度分布,在基本上观察不到粒径变化的时刻结束粉碎,由此得到羟基磷灰石微粒。

[0094] B. [pH 调节剂、表面活性剂的制备]

[0095] 将 pH 调节剂、表面活性剂用研钵破碎并通过 150 μ m 网眼的筛后用于实验。

[0096] 2. [水溶性改善物质的制备]

[0097] A. [利用机械融合系统的羟基磷灰石微粒对难溶性物质的包覆]

[0098] 使用机械融合系统 AMS-MINI-GMP (ホソカワミクロン株式会社制),对难溶性物质进行羟基磷灰石微粒的包覆。

[0099] 改变难溶性物质与羟基磷灰石微粒的比例,以总计 90g/ 次的方式投入机械融合系统装置中,进行包覆处理。包覆处理中,用醇对套管进行冷却,尽可能使装置的套管部的温度达到 20℃以下,另外,以旋转负荷不超过 2.0A 的方式在转速 1250 ~ 4000rpm 下进行 15 ~ 60 分钟的包覆处理。对于以转速 4000rpm 进行包覆处理的情况,进行 15 分钟的包覆处理,对于由于旋转负荷超过 2.0A 而使转速为 4000rpm 以下的情况,根据转速增加包覆处理时间,在转速为最少的 1250rpm 时,进行最长 60 分钟的包覆处理。

[0100] 将所得物回收,接着加入难溶性物质的 1/100 ~ 3 倍量的粉碎后的 pH 调节剂和 / 或表面活性剂,再次投入机械融合装置中,由此得到最终制剂。由此,得到在难溶性物质上包覆有羟基磷灰石微粒的制剂的最外层上包覆有 pH 调节剂和 / 或表面活性剂的制剂。

[0101] B. [利用杂化系统的羟基磷灰石微粒对难溶性物质的包覆]

[0102] 使用杂化系统 NHS-1 型 (株式会社奈良机械制作所),对难溶性物质进行钙化合物

微粒的包覆。

[0103] 改变难溶性物质与羟基磷灰石微粒的比例,以总计 100g/ 次的方式,将预先进行了混合的难溶性物质与羟基磷灰石微粒投入杂化系统中,以 3000rpm 进行 5 分钟的包覆处理。

[0104] 将所得物回收,接着加入难溶性物质的 1/100 ~ 3 倍量的粉碎后的 pH 调节剂和 / 或表面活性剂,再次投入杂化系统中,由此得到最终制剂。由此,得到在难溶性物质上包覆有羟基磷灰石微粒的制剂的最外层上包覆有 pH 调节剂和 / 或表面活性剂的制剂。

[0105] 3. [难溶性物质的溶解性试验]

[0106] 将用钙化合物微粒包覆的难溶性物质(水溶性改善物质)和试验液 50mL 装入玻璃制的 50mL 螺帽离心管中,从试验开始用长度 15mm 的搅拌子进行搅拌。搅拌器的转速为 120rpm,在 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的恒温槽内进行全部试验。试验液为蒸馏水以及日本药典崩解试验法第二液 (pH6.8) 这二种。对于日本药典崩解试验法第二液,将关东化学株式会社的 10 倍浓度液用蒸馏水稀释后来使用。对于用于溶解性试验的水溶性改善物质的量,使其为通过上述方法对各水溶性改善物质进行多次预试验、360 分钟时溶解的水溶性改善物质质量的约 2 倍量。

[0107] 作为比较试验,代替由羟基磷灰石微粒以及 pH 调节剂和 / 或表面活性剂包覆的水溶性改善物质,使用与水溶性改善物质相同量的难溶性物质等,进行同样的试验。

[0108] 在试验开始后、1 分钟、3 分钟、10 分钟、30 分钟、60 分钟、180 分钟、360 分钟后,向艾本德 (Eppendorf) 离心管中取样 1mL。将其以 12000rpm 进行离心分离 5 分钟,由此,除去未溶解的水溶性改善物质以及羟基磷灰石微粒、比较试验中除去未溶解的难溶性物质等,将该上清液的一部分立刻冷冻。对冷冻的样品进行冷冻干燥,作为用于测定溶解于试验液中的水溶性改善物质的量的样品。溶解的难溶性物质的测定主要通过双波长分光光度计进行测定。

[0109] 3-1. [360 分钟溶解试验后的难溶性物质的溶解量]

[0110] 1. 甲苯磺丁脲

[0111] 表 1

[0112]

	包覆方法	包覆剂			包覆率	溶解性试验液	
		成分	粒径	添加剂		溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
实施例 1-1	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	磷酸氢二钠 1/10	100%	蒸馏水	7101.4
						崩解试验法第二液	5250.4
实施例 1-2	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	磷酸氢二钠 1/5	100%	蒸馏水	8502.0
						崩解试验法第二液	6098.6
实施例 1-3	机械融合系统	羟基磷灰石	50nm	磷酸氢二钠 1/5	100%	蒸馏水	8792.7
						崩解试验法第二液	7883.4
实施例 1-4	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	L-精氨酸 1/5	100%	蒸馏水	8391.2
						崩解试验法第二液	5766.8
实施例 1-5	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	SDS1/5	100%	蒸馏水	8678.0
						崩解试验法第二液	6319.3
实施例 1-6	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	磷酸氢二钠 1/10 SDS1/10	100%	蒸馏水	7498.7
						崩解试验法第二液	5685.3
比较例 1-1	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	不使用	100%	蒸馏水	2584.0
						崩解试验法第二液	4913.4
比较例 1-2	机械融合系统	不使用		磷酸氢二钠 1/5	100%	蒸馏水	133.3
						崩解试验法第二液	532.1
比较例 1-3	机械融合系统	不使用		L-精氨酸 1/5	100%	蒸馏水	768.4
						崩解试验法第二液	1792.4
比较例 1-4	机械融合系统	不使用		SDS1/5	100%	蒸馏水	302.5
						崩解试验法第二液	1862.3
比较例 1-5	甲苯磺丁脲					蒸馏水	68.6
						崩解试验法第二液	2429.1

[0113] 2. 苯扎贝特

[0114] 表 2

[0115]

	包覆方法	包覆剂			包覆率	溶解性试验液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剂			
实施例 2-1	杂化系统	羟基磷灰石	100nm	磷酸氢二钠 1/100	100%	蒸馏水	7426.9
						崩解试验法第二液	7012.8
实施例 2-2	杂化系统	羟基磷灰石	100nm	磷酸氢二钠 1/10	100%	蒸馏水	13498.4
						崩解试验法第二液	11743.6
实施例 2-3	杂化系统	羟基磷灰石	10 μm	磷酸氢二钠 1/5	100%	蒸馏水	9193.2
						崩解试验法第二液	9046.5
实施例 2-4	杂化系统	羟基磷灰石	100nm	磷酸氢二钠 1/5	100%	蒸馏水	14741.2
						崩解试验法第二液	12127.5
实施例 2-5	杂化系统	羟基磷灰石	100nm	磷酸氢二钠 1/5	50%	蒸馏水	13702.5
						崩解试验法第二液	11171.8
实施例 2-6	杂化系统	羟基磷灰石	100nm	磷酸氢二钠 1/5	10%	蒸馏水	11856.2
						崩解试验法第二液	10572.2
实施例 2-7	杂化系统	羟基磷灰石	50nm	磷酸氢二钠 1/5	100%	蒸馏水	12101.2
						崩解试验法第二液	11116.2
实施例 2-8	杂化系统	羟基磷灰石	100nm	磷酸氢二钠 3/1	100%	蒸馏水	8363.0
						崩解试验法第二液	3876.7
实施例 2-9	杂化系统	羟基磷灰石	100nm	L-精氨酸 1/5	10%	蒸馏水	16703.3
						崩解试验法第二液	12298.4
实施例 2-10	杂化系统	羟基磷灰石	100nm	碳酸氢钠 1/5	100%	蒸馏水	19659.9
						崩解试验法第二液	15898.4
实施例 2-11	杂化系统	羟基磷灰石	100nm	SDS1/5	100%	蒸馏水	18239.1
						崩解试验法第二液	15137.5
比较例 2-1	杂化系统	羟基磷灰石	100nm	不使用	100%	蒸馏水	3440.3
						崩解试验法第二液	6538.0
比较例 2-2	混合	羟基磷灰石	100nm	不使用	100%	蒸馏水	101.2
						崩解试验法第二液	2254.3
比较例 2-3	杂化系统	不使用		磷酸氢二钠 1/5	100%	蒸馏水	181.3
						崩解试验法第二液	1180.0
比较例 2-4	杂化系统	不使用		碳酸氢钠 1/5	100%	蒸馏水	944.1
						崩解试验法第二液	4154.3
比较例 2-5	杂化系统	不使用		SDS1/5	100%	蒸馏水	1012.0
						崩解试验法第二液	9984.8
比较例 2-6	苯扎贝特					蒸馏水	13.2
						崩解试验法第二液	3096.6

[0116] 3. 法莫替丁

[0117] 表 3

[0118]

	包覆方法	包覆剂			包覆率	溶解性试验液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剂			
实施例 3-1	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	柠檬酸 1/5	100%	蒸馏水	11365.1
						崩解试验法第二液	10710.8
实施例 3-2	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	SDS1/5	100%	蒸馏水	2380.6
						崩解试验法第二液	4929.7
比较例 3-1	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	不使用	100%	蒸馏水	1671.5
						崩解试验法第二液	2698.4
比较例 3-2	机械融合系统	不使用		柠檬酸 1/5	100%	蒸馏水	956.5
						崩解试验法第二液	1488.1
比较例 3-3	机械融合系统	不使用		SDS1/5	100%	蒸馏水	1580.0
						崩解试验法第二液	1509.2
比较例 3-4	法莫替丁					蒸馏水	1497.4
						崩解试验法第二液	2410.4

[0119] 4. 甲氧苄氨嘧啶

[0120] 表 4

[0121]

	包覆方法	包覆剂			包覆率	溶解性试验液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剂			
实施例 4-1	杂化系统	羟基磷灰石	100nm	柠檬酸 1/5	100%	蒸馏水	10144.4
						崩解试验法第二液	13265.3
比较例 4-1	杂化系统	羟基磷灰石	100nm	不使用	100%	蒸馏水	1212.6
						崩解试验法第二液	2532.6
比较例 4-2	杂化系统	不使用		柠檬酸 1/5	100%	蒸馏水	806.9
						崩解试验法第二液	1985.0
比较例 4-3	甲氧苄氨嘧啶					蒸馏水	656.3
						崩解试验法第二液	1321.9

[0122] 5. 普罗布考

[0123] 表 5

[0124]

	包覆方法	包覆剂			包覆率	溶解性试验液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剂			
实施例 5-1	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	磷酸氢二钠 1/5	100%	蒸馏水	561.5
						崩解试验法第二液	332.4
比较例 5-1	机械融合系统和 混合 *	羟基磷灰石	100nm	磷酸氢二钠 1/5	100%	蒸馏水	289.1
						崩解试验法第二液	180.6
比较例 5-2	普罗布考					蒸馏水	9.7
						崩解试验法第二液	28.0

[0125] * 利用机械融合系统在普罗布考上包覆羟基磷灰石后混合磷酸氢二钠。

[0126] 6. 舒必利

[0127] 表 6

[0128]

	包覆方法	包覆剂			包覆率	溶解性试验液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剂			
实施例 6-1	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	柠檬酸 1/100	100%	蒸馏水	12814.7
						崩解试验法第二液	18099.7
实施例 6-2	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	柠檬酸 1/5	100%	蒸馏水	35293.4
						崩解试验法第二液	38081.1
实施例 6-3	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	柠檬酸 3/1	100%	蒸馏水	18186.7
						崩解试验法第二液	23748.5
实施例 6-4	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	SD S1/100	100%	蒸馏水	6695.6
						崩解试验法第二液	9735.7
实施例 6-5	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	SD S1/5	100%	蒸馏水	6923.0
						崩解试验法第二液	13619.7
实施例 6-6	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	SD S3/1	100%	蒸馏水	22631.4
						崩解试验法第二液	27321.3
比较例 6-1	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	不使用	100%	蒸馏水	1144.8
						崩解试验法第二液	6459.8
比较例 6-2	机械融合系统	不使用		柠檬酸 1/5	100%	蒸馏水	1733.0
						崩解试验法第二液	5700.0
比较例 6-3	机械融合系统	不使用		SD S1/5	100%	蒸馏水	2425.0
						崩解试验法第二液	3746.2
比较例 6-4	舒必利					蒸馏水	715.8
						崩解试验法第二液	6866.1

[0129] 7. 利多卡因

[0130] 表 7

[0131]

	包覆方法	包覆剂			包覆率	溶解性试验液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剂			
实施例 7-1	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	柠檬酸 1/5	100%	蒸馏水	29934.4
						崩解试验法第二液	35102.5
比较例 7-1	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	不使用	100%	蒸馏水	4328.8
						崩解试验法第二液	8760.0
比较例 7-2	机械融合系统	不使用		柠檬酸 1/5	100%	蒸馏水	3582.6
						崩解试验法第二液	6360.1
比较例 7-3	利多卡因					蒸馏水	3248.6
						崩解试验法第二液	5469.0

[0132] 8. 阿拉普利

[0133] 表 8

[0134]

	包覆方法	包覆剂			包覆率	溶解性试验液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剂			
实施例 8-1	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	磷酸氢二钠 1/5	100%	蒸馏水	26119.0
						崩解试验法第二液	27527.2
实施例 8-2	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	磷酸氢二钠 1/4	100%	蒸馏水	31636.7
						崩解试验法第二液	32384.9
比较例 8-1	阿拉普利					蒸馏水	996.5
						崩解试验法第二液	2548.2

[0135] 9. 红霉素

[0136] 表 9

[0137]

	包覆方法	包覆剂			包覆率	溶解性试验液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剂			
实施例 9-1	机械融合系统	羟基磷灰石	100nm	柠檬酸 1/5	100%	蒸馏水	25648.9
						崩解试验法第二液	21844.7
比较例 9-1	红霉素					蒸馏水	846.1
						崩解试验法第二液	6044.7

[0138] 10. 氟哌啶醇

[0139] 表 10

[0140]

	包覆方法	包覆剂			包覆率	溶解性试验液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剂			
实施例 10-1	杂合系统	羟基磷灰石	100nm	柠檬酸 1/5	100%	蒸馏水	562.7
						崩解试验法第二液	148.6
比较例 10-1	氟哌啶醇					蒸馏水	13.1
						崩解试验法第二液	48.9

[0141] 3-2. [溶解时间和溶解量]

[0142] 1. 甲苯磺丁脲

[0143] 利用水的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

[0144] 表 11

[0145]

例号	包覆成分	溶出时间(分钟)						
		1	3	10	30	60	180	360
实施例 1-1	添加磷酸氢二钠1/10的100nmHAP	6704.6	6852.3	6925.9	7441.6	7339.2	6735.4	7101.4
实施例 1-2	添加磷酸氢二钠1/5的100nmHAP	7087.3	7936.0	8375.1	8201.9	8391.2	8344.4	8502.0
实施例 1-3	添加磷酸氢二钠1/5的50nmHAP	7057.9	7507.7	8036.5	8160.2	8320.0	8514.3	8792.7
实施例 1-4	添加L-精氨酸1/5的100nmHAP	8646.2	8646.7	7654.3	8085.7	8281.3	8206.4	8391.2
实施例 1-5	添加SDS1/5的100nmHAP	4349.4	6817.6	7650.9	7769.1	8061.2	8096.9	8678.0
实施例 1-6	添加磷酸氢二钠1/10 添加SDS1/10的100nmHAP	5711.7	7004.1	7327.2	7795.4	7188.8	7314.1	7498.7
比较例 1-1	100nmHAP	2114.6	2421.2	2592.4	2591.9	2559.5	2574.2	2584.0
比较例 1-2	磷酸氢二钠1/5	105.7	122.1	120.6	131.8	135.8	131.9	133.3
比较例 1-3	L-精氨酸1/5	27.47	139.6	1352.9	1451.8	963.8	838.6	768.4
比较例 1-4	SDS1/5	591.6	265.6	384.1	248.7	402.5	271.1	302.5
比较例 1-5	—	48.8	49.3	51.3	56.6	50.5	52.9	68.6

[0146] 利用崩解试验法第二液的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0147] 表 12

[0148]

例号	包覆成分	溶出时间(分钟)						
		1	3	10	30	60	180	360
实施例 1-1	添加磷酸氢二钠1/10的100nmHAP	3565.5	4545.7	5122.9	5020.9	5111.2	5291.2	5250.4
实施例 1-2	添加磷酸氢二钠1/5的100nmHAP	4286.1	5122.4	6100.4	6192.9	6005.6	6125.2	6098.6
实施例 1-3	添加磷酸氢二钠1/5的50nmHAP	7990.5	6127.2	7111.8	7786.1	8171.6	7721.9	7883.4
实施例 1-4	添加L-精氨酸1/5的100nmHAP	3475.7	5015.5	6141.8	6110.3	5602.3	5749.3	5766.8
实施例 1-5	添加SDS1/5的100nmHAP	2530.3	4384.8	5171.2	5493.5	5496.8	5563.4	6319.3
实施例 1-6	添加磷酸氢二钠1/5 添加SDS1/5的100nmHAP	2975.1	4814.9	5513.8	5579.8	5461.1	5639.1	5685.3
比较例 1-1	100nmHAP	3603.0	3915.4	4265.2	4428.8	4554.5	4907.2	4913.4
比较例 1-2	磷酸氢二钠1/5	525.4	475.1	495.7	522.9	447.3	480.8	532.1
比较例 1-3	L-精氨酸1/5	4.1	53.7	960.2	1084.2	1289.6	2249.2	1792.4
比较例 1-4	SDS1/5	1426.8	1493.2	1584.9	2048.7	1803.4	1732.1	1862.3 1000.1
比较例 1-5	—	637.3	1597.2	2041.9	2141.1	2449.4	2432.9	2429.1

[0149] 2. 苯扎贝特

[0150] 利用水的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0151] 表 13

[0152]

例号	包覆成分	溶出时间(分钟)						
		1	3	10	30	60	180	360
实施例 2-1	添加磷酸氢二钠1/100的100nmHAP	4737.3	5876.1	6713.0	7541.3	7586.6	7418.3	7426.9
实施例 2-2	添加磷酸氢二钠1/10的100nmHAP	13217.0	15062.8	15145.3	15844.6	15564.2	15120.3	13498.4
实施例 2-3	添加磷酸氢二钠1/5 的10 μ mHAP	4636.4	8858.2	9102.6	9060.9	8963.1	9137.1	9193.2
实施例 2-4	添加磷酸氢二钠1/5 的100nmHAP	17967.4	15876.7	16846.8	16067.0	16028.1	15617.9	14741.2
实施例 2-5	添加磷酸氢二钠1/5 的100nmHAP 50%	6256.9	10918.7	13350.3	13610.5	13443.7	12776.5	13702.5
实施例 2-6	添加磷酸氢二钠1/5 的100nmHAP 10%	8323.2	10646.9	13714.0	12353.8	12176.9	12438.6	11856.2
实施例 2-7	添加磷酸氢二钠1/5 的50nmHAP	11379.8	12048.4	12414.6	12314.5	12269.4	12228.2	12101.2
实施例 2-8	添加磷酸氢二钠 3/1 的100nmHAP	12228.2	6070.3	6648.1	6950.0	7682.6	7745.1	8363.0
实施例 2-9	添加L-精氨酸1/5的100nmHAP	16840.7	14993.9	18099.3	18051.1	18020.0	17792.8	16703.3
实施例 2-10	添加碳酸氢钠1/5的100nmHAP	9297.8	10413.7	12546.4	14638.3	18502.6	19699.7	19659.9
实施例 2-11	添加SDS1/5的100nmHAP	9504.9	13499.3	17515.4	16393.7	16303.5	18451.5	18239.1
比较例 2-1	100nmHAP	2758.5	2941.9	3161.9	3336.4	3289.5	3392.2	3440.3
比较例 2-2	100nmHAP (混合)	55.5	78.0	81.3	86.0	86.1	97.1	101.2
比较例 2-3	磷酸氢二钠1/5	137.9	146.5	166.3	169.4	171.9	178.7	181.3
比较例 2-4	碳酸氢钠1/5	53.0	119.7	491.6	587.0	734.1	868.4	944.1
比较例 2-5	SDS1/5	975.4	993.9	1027.4	900.6	957.8	1096.5	1012.0
比较例 2-6	—	10.4	11.6	10.9	11.9	12.3	12.9	13.2

[0153] 利用崩解试验法第二液的溶出试验溶出量 (μ g/ml)

[0154] 表 14

[0155]

例号	包覆成分	溶出时间(分钟)						
		1	3	10	30	60	180	360
实施例 2-1	添加磷酸氢二钠 1/100 的 100nmHAP	4211.0	5587.1	7230.7	6592.2	7278.1	6956.5	7012.8
实施例 2-2	添加磷酸氢二钠 1/10 的 100nmHAP	12093.5	13293.2	13272.6	13367.0	13197.8	12777.9	11743.6
实施例 2-3	添加磷酸氢二钠 1/5 的 10 μ mHAP	6016.8	8271.5	8833.7	8695.7	8957.4	8830.8	9046.5
实施例 2-4	添加磷酸氢二钠 1/5 的 100nmHAP	13713.6	14009.3	14225.5	14026.1	13727.0	12809.1	12127.5
实施例 2-5	添加磷酸氢二钠 1/5 的 100nmHAP 50%	6606.4	9820.1	10783.5	10760.5	11134.4	11360.2	11171.8
实施例 2-6	添加磷酸氢二钠 1/5 的 100nmHAP 10%	8198.1	10217.0	11683.7	10868.4	10727.5	10904.3	10572.2
实施例 2-7	添加磷酸氢二钠 1/5 的 50nmHAP	10298.0	10901.0	11256.1	11263.8	10808.5	11082.6	11116.2
实施例 2-8	添加磷酸氢二钠 3/1 的 100nmHAP	8708.1	5416.7	4150.6	3734.3	3510.0	3328.8	3876.7
实施例 2-9	添加 L-精氨酸 1/5 的 100nmHAP	9550.0	11264.5	13296.1	12841.7	13123.6	12817.2	12298.4
实施例 2-10	添加碳酸氢钠 1/5 的 100nmHAP	8616.7	10460.1	12709.6	12239.0	12363.7	15308.2	15898.4
实施例 2-11	添加 SDS 1/5 的 100nmHAP	9409.0	11134.8	14379.2	15139.0	14282.8	15520.0	15137.5
比较例 2-1	100nmHAP	4840.4	5420.0	5773.4	5840.2	5976.7	6107.3	6538.0
比较例 2-2	100nmHAP (混合)	1754.3	1864.8	2229.6	2267.6	2224.5	2282.7	2254.3
比较例 2-3	磷酸氢二钠 1/5	850.7	920.8	1108.1	1152.0	1174.0	1170.1	1180.0
比较例 2-4	碳酸氢钠 1/5	706.8	1036.8	2704.9	3285.6	3458.7	3753.2	4154.3
比较例 2-5	SDS 1/5	5724.4	8390.5	8781.7	9118.3	9124.5	8958.0	9984.8
比较例 2-6	—	805.1	2552.5	2866.5	2942.6	2965.5	3031.4	3096.6

[0156] 3. 法莫替丁

[0157] 利用水的溶出试验溶出量 (μ g/ml)

[0158] 表 15

[0159]

例号	包覆成分	溶出时间(分钟)						
		1	3	10	30	60	180	360
实施例 3-1	柠檬酸 1/5 100nmHAP	7688.1	10183.6	11246.5	11673.1	11584.5	11519.7	11365.1
实施例 3-2	SDS 1/5 100nmHAP	905.7	1412.1	2018.2	2294.1	2470.4	2555.6	2380.6
比较例 3-1	100nmHAP	1080.2	1269.9	1616.6	1834.6	1819.8	1778.1	1671.5
比较例 3-2	柠檬酸 1/5	402.2	363.0	415.4	915.3	850.3	983.5	956.5
比较例 3-3	SDS 1/5	777.7	1011.1	1646.6	1606.8	1712.6	1761.2	1580.0
比较例 3-4	—	1162.9	1502.6	1416.8	1566.8	1565.8	1509.8	1497.4

[0160] 利用崩解试验法第二液的溶出试验溶出量 (μ g/ml)

[0161] 表 16

[0162]

例号	包覆成分	溶出时间(分钟)						
		1	3	10	30	60	180	360
实施例 3-1	柠檬酸1/5 100nmHAP	6106.9	8806.8	9955.0	10655.3	10742.8	10784.9	10710.8
实施例 3-2	SDS1/5 100nmHAP	1084.6	3248.8	4208.1	4902.0	4960.1	5020.2	4929.7
比较例 3-1	100nmHAP	1943.5	2409.8	2648.0	2658.9	2690.2	2657.9	2698.4
比较例 3-2	柠檬酸1/5	1696.9	2761.1	1745.7	1787.6	1568.8	1592.7	1468.1
比较例 3-3	SDS1/5	1161.5	1500.7	1775.2	1895.9	1818.2	1845.2	1809.2
比较例 3-4	—	1980.2	2286.6	2541.7	2600.9	2667.9	2509.7	2410.4

[0163] 4. 甲氧苄氨嘧啶

[0164] 利用水的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0165] 表 17

[0166]

例号	包覆成分	溶出时间(分钟)						
		1	3	10	30	60	180	360
实施例 4-1	柠檬酸1/5 100nmHAP	10546.6	11358.0	10853.1	10612.1	11559.5	10403.0	10144.4
比较例 4-1	100nmHAP	1085.3	1186.4	1208.2	1196.1	1209.9	1225.9	1212.6
比较例 4-2	柠檬酸1/5	867.5	1036.6	756.3	812.1	907.9	750.2	806.9
比较例 4-3	—	354.6	531.0	685.0	677.9	671.8	672.0	656.3

[0167] 利用崩解试验法第二液的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0168] 表 18

[0169]

例号	包覆成分	溶出时间(分钟)						
		1	3	10	30	60	180	360
实施例 4-1	柠檬酸1/5 100nmHAP	10960.3	12969.8	13896.0	14411.1	13778.2	13081.5	13265.3
比较例 4-1	100nmHAP	2389.3	2532.8	2756.7	2698.8	2606.8	2532.8	2532.6
比较例 4-2	柠檬酸1/5	1880.1	2192.6	2596.1	2264.9	2361.8	2600.2	1985.0
比较例 4-3	—	807.8	1160.4	1291.7	1344.0	1324.8	1296.5	1321.9

[0170] 5. 普罗布考

[0171] 利用水的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0172] 表 19

[0173]

例号	包覆成分	溶出时间(分钟)						
		1	3	10	30	60	180	360
实施例 5-1	磷酸氢二钠1/5 100nmHAP	88.9	115.1	339.7	550.8	462.5	649.3	561.5
比较例 5-1	磷酸氢二钠1/5 100nmHAP	223.1	211.3	244.8	254.8	257.8	277.7	289.1
比较例 5-2	—	0.7	2.7	3.7	6.1	7.6	8.3	9.7

[0174] 利用崩解试验法第二液的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0175] 表 20

[0176]

例号	包覆成分	溶出时间(分钟)						
		1	3	10	30	60	180	360
实施例 5-1	磷酸氢二钠1/5 100nmHAP	35.9	55.8	180.1	163.7	379.4	616.5	332.4
比较例 5-1	磷酸氢二钠1/5 100nmHAP	111.1	132.8	142.1	157.1	158.5	173.8	180.6
比较例 5-2	—	4.7	14.9	19.9	21.2	21.8	26.8	28.0

[0177] 6. 舒必利

[0178] 利用水的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0179] 表 21

[0180]

例号	包覆成分	溶出时间(分钟)				
		3	10	30	120	360
实施例 6-1	柠檬酸1/100 100nmHAP	12877.9	12597.2	12425.1	12607.0	12814.7
实施例 6-2	柠檬酸1/5 100nmHAP	29950.1	34620.2	34483.9	35514.1	35293.4
实施例 6-3	柠檬酸3/1 100nmHAP	11590.8	10562.6	11248.7	11693.6	18186.7
实施例 6-4	SDS1/100 100nmHAP	6970.6	6946.6	6985.9	6336.5	6695.6
实施例 6-5	SDS1/5 100nmHAP	6494.7	6917.6	7185.6	6998.4	6923.0
实施例 6-6	SDS3/1 100nmHAP	22841.0	22791.6	22667.0	22421.8	22631.4
比较例 6-1	100nmHAP	1146.0	1204.8	1084.8	1173.1	1144.8
比较例 6-2	柠檬酸1/5	2028.2	1750.4	2069.3	2060.1	1733.0
比较例 6-3	SDS1/5	2402.6	2416.2	2390.2	2421.4	2425.0
比较例 6-4	—	555.2	772.8	803.2	724.9	715.8

[0181] 利用崩解试验法第二液的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0182] 表 22

[0183]

例号	包覆成分	溶出时间 (分钟)				
		3	10	30	120	360
实施例 6-1	柠檬酸1/100 100nmHAP	18433.8	18076.0	19386.8	18655.3	18099.7
实施例 6-2	柠檬酸1/5 100nmHAP	32715.2	35731.4	36896.7	38452.6	38081.1
实施例 6-3	柠檬酸3/1 100nmHAP	19070.5	14546.7	11739.1	19157.5	23748.5
实施例 6-4	SDS1/100 100nmHAP	9999.1	9821.7	9667.8	10128.6	9735.7
实施例 6-5	SDS1/5 100nmHAP	9781.1	11062.0	13110.6	13485.1	13619.7
实施例 6-6	SDS3/1 100nmHAP	23446.0	24541.4	25241.3	30004.4	27321.3
比较例 6-1	100nmHAP	5538.8	5098.0	5944.4	6170.0	6459.8
比较例 6-2	柠檬酸1/5	5804.0	5445.8	5640.1	5523.4	5700.0
比较例 6-3	SDS1/5	3203.0	3992.3	3928.0	3997.8	3746.2
比较例 6-4	—	5873.2	6995.7	6751.4	7206.2	6866.1

[0184] 7. 利多卡因

[0185] 利用水的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0186] 表 23

[0187]

例号	包覆成分	溶出时间 (分钟)				
		3	10	30	180	360
实施例 7-1	柠檬酸1/5 100nmHAP	25916.0	28885.7	26856.3	27951.2	29934.4
比较例 7-1	100nmHAP	2545.8	2849.5	3764.3	4090.5	4528.8
比较例 7-2	柠檬酸1/5	2253.5	2419.1	2850.8	3225.2	3582.6
比较例 7-3	—	1681.4	2204.3	2246.2	2919.3	3248.6

[0188] 利用崩解试验法第二液的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0189] 表 24

[0190]

例号	包覆成分	溶出时间 (分钟)				
		3	10	30	180	360
实施例 7-1	柠檬酸1/5 100nmHAP	25130.2	25237.1	26434.5	27018.1	35102.5
比较例 7-1	100nmHAP	8860.1	9028.3	8977.9	8765.0	8760.0
比较例 7-2	柠檬酸1/5	2400.8	4230.3	5190.9	5566.3	6360.1
比较例 7-3	—	1873.3	2931.4	4039.8	5485.0	5469.0

[0191] 8. 阿拉普利

[0192] 利用水的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0193] 表 25

[0194]

例号	包覆成分	溶出时间 (分钟)				
		3	10	30	120	360
实施例 8-1	磷酸氢二钠1/5 100nmHAP	28634.4	23227.2	23692.2	24879.0	26119.0
实施例 8-2	磷酸氢二钠1/4 100nmHAP	34213.2	27170.9	28093.5	29257.2	31636.7
比较例 8-1	—	526.2	805.6	931.2	994.9	996.5

[0195] 利用崩解试验法第二液的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0196] 表 26

[0197]

例号	包覆成分	溶出时间 (分钟)				
		3	10	30	120	360
实施例 8-1	磷酸氢二钠1/5 100nmHAP	26630.5	27702.2	30248.5	30328.3	27527.2
实施例 8-2	磷酸氢二钠1/4 100nmHAP	30525.2	30598.9	34879.5	34327.3	32384.9
比较例 8-1	—	2311.1	2514.7	2525.0	2588.4	2548.2

[0198] 9. 红霉素

[0199] 利用水的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0200] 表 27

[0201]

例号	包覆成分	溶出时间 (分钟)				
		3	10	30	120	360
实施例 9-1	柠檬酸1/5 100nmHAP	20911.5	22571.1	22154.7	23818.3	25648.9
比较例 9-1	—	635.0	861.6	944.7	927.7	846.1

[0202] 利用崩解试验法第二液的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0203] 表 28

[0204]

例号	包覆成分	溶出时间 (分钟)				
		3	10	30	120	360
实施例 9-1	柠檬酸1/5 100nmHAP	15564.0	16605.5	17082.5	18728.2	21844.7
比较例 9-1	—	2556.3	4984.2	5103.6	5904.1	6044.7

[0205] 10. 氟哌啶醇

[0206] 利用水的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0207] 表 29

[0208]

例号	包覆成分	溶出时间(分钟)				
		3	10	30	120	360
实施例 10-1	柠檬酸1/5 100nmHAP	1000.9	814.7	560.4	592.4	562.7
比较例 10-1	—	8.2	10.0	11.3	12.8	13.1

[0209] 利用崩解试验法第二液的溶出试验溶出量 ($\mu\text{g/ml}$)

[0210] 表 30

[0211]

例号	包覆成分	溶出时间(分钟)				
		3	10	30	120	360
实施例 10-1	柠檬酸1/5 100nmHAP	214.1	303.5	352.6	583.5	148.6
比较例 10-1	—	23.9	35.6	45.2	50.1	48.9

[0212] 另外,以下示出上述使用蒸馏水的实施例中的经过 60 分钟时的水溶液的 pH。

[0213] 难溶性物质、和由包覆剂包覆的难溶性物质的 pH

[0214] 表 31

[0215]

	难溶性物质	溶解60分钟 后的pH	HAP的粒径 (μm)	HAP包覆率 (%)	pH调节剂相对于难 溶性物质的配合量	表面活性剂相 对于难溶性物 质的配合量
实施例 1-1	甲苯磺丁脲	6.7	100nm	100	磷酸氢二钠 1/10	—
实施例 1-2	甲苯磺丁脲	6.8	100nm	100	磷酸氢二钠 1/5	—
实施例 1-3	甲苯磺丁脲	6.7	50nm	100	磷酸氢二钠 1/5	—
实施例 1-4	甲苯磺丁脲	6.9	100nm	100	L-精氨酸 1/5	—
实施例 1-5	甲苯磺丁脲	—	100nm	100	—	SDS 1/5
实施例 1-6	甲苯磺丁脲	—	100nm	100	磷酸氢二钠 1/10	SDS 1/10
比较例 1-1	甲苯磺丁脲	6.6	100nm	100	—	—
比较例 1-2	甲苯磺丁脲	6.4	—	—	磷酸氢二钠 1/5	—
比较例 1-3	甲苯磺丁脲	6.2	—	—	L-精氨酸 1/5	—
比较例 1-4	甲苯磺丁脲	—	—	—	—	SDS 1/5
比较例 1-5	甲苯磺丁脲	4.3	—	—	—	—

[0216] 表 32

[0217]

	难溶性物质	溶解60分钟后的pH	HAP的粒径 (μm)	HAP包覆率 (%)	pH调节剂相对于难溶性物质的配合量	表面活性剂相对于难溶性物质的配合量
实施例 2-1	苯扎贝特	6.3	100nm	100	磷酸氢二钠 1/100	—
实施例 2-2	苯扎贝特	6.4	100nm	100	磷酸氢二钠 1/10	—
实施例 2-3	苯扎贝特	6.2	10 μm	100	磷酸氢二钠 1/5	—
实施例 2-4	苯扎贝特	6.4	100nm	100	磷酸氢二钠 1/5	—
实施例 2-5	苯扎贝特	6.4	100nm	50	磷酸氢二钠 1/5	—
实施例 2-6	苯扎贝特	6.2	100nm	10	磷酸氢二钠 1/5	—
实施例 2-7	苯扎贝特	6.4	50nm	100	磷酸氢二钠 1/5	—
实施例 2-8	苯扎贝特	7.8	100nm	100	磷酸氢二钠 3/1	—
实施例 2-9	苯扎贝特	6.7	100nm	10	L-精氨酸 1/5	—
实施例 2-10	苯扎贝特	7.1	100nm	100	碳酸氢钠 1/5	—
实施例 2-11	苯扎贝特	—	100nm	100	—	SDS 1/5
比较例 2-1	苯扎贝特	6.0	100nm	100	—	—
比较例 2-2	苯扎贝特	5.8	100nm 混合	100	—	—
比较例 2-3	苯扎贝特	6.2	—	—	磷酸氢二钠 1/5	—
比较例 2-4	苯扎贝特	6.5	—	—	碳酸氢钠 1/5	—
比较例 2-5	苯扎贝特	—	—	—	—	SDS 1/5
比较例 2-6	苯扎贝特	4.3	—	—	—	—

[0218] 表 33

[0219]

	难溶性物质	溶解60分钟后的pH	HAP的粒径 (μm)	HAP包覆率 (%)	pH调节剂相对于难溶性物质的配合量	表面活性剂相对于难溶性物质的配合量
实施例 3-1	法莫替丁	6.3	100nm	100	柠檬酸 1/5	—
实施例 3-2	法莫替丁	—	100nm	100	—	SDS 1/5
比较例 3-1	法莫替丁	9.3	100nm	100	—	—
比较例 3-2	法莫替丁	5.5	—	—	柠檬酸 1/5	—
比较例 3-3	法莫替丁	—	—	—	—	SDS 1/5
比较例 3-4	法莫替丁	8.4	—	—	—	—

[0220] 表 34

[0221]

	难溶性物质	溶解60分钟后的pH	HAP的粒径 (μm)	HAP包覆率 (%)	pH调节剂相对于难溶性物质的配合量	表面活性剂相对于难溶性物质的配合量
实施例 4-1	甲氧苄氨嘧啶	6.3	100nm	100	柠檬酸 1/5	—
比较例 4-1	甲氧苄氨嘧啶	9.1	100nm	100	—	—
比较例 4-2	甲氧苄氨嘧啶	5.9	—	—	柠檬酸 1/5	—
比较例 4-3	甲氧苄氨嘧啶	8.4	—	—	—	—

[0222] 表 35

[0223]

	难溶性物质	溶解60分钟后的pH	HAP的粒径 (μm)	HAP包覆率 (%)	pH调节剂相对于难溶性物质的配合量	表面活性剂相对于难溶性物质的配合量
实施例 5-1	普罗布考	9.1	100nm	100	磷酸氢二钠 1/5	—
比较例 5-1	普罗布考	9.2	100nm	100	磷酸氢二钠 1/5	—
比较例 5-2	普罗布考	5.4	—	—	—	—

[0224] 表 36

[0225]

	难溶性物质	溶解60分钟后的pH	HAP的粒径 (μm)	HAP包覆率 (%)	pH调节剂相对于难溶性物质的配合量	表面活性剂相对于难溶性物质的配合量
实施例 6-1	舒必利	8.9	100nm	100	柠檬酸 1/100	—
实施例 6-2	舒必利	7.1	100nm	100	柠檬酸 1/5	—
实施例 6-3	舒必利	6.2	100nm	100	柠檬酸 3/1	—
实施例 6-4	舒必利	—	100nm	100	—	SDS 1/100
实施例 6-5	舒必利	—	100nm	100	—	SDS 1/5
实施例 6-6	舒必利	—	100nm	100	—	SDS 3/1
比较例 6-1	舒必利	9.5	100nm	100	—	—
比较例 6-2	舒必利	6.6	—	—	柠檬酸 1/5	—
比较例 6-3	舒必利	—	—	—	—	SDS 1/5
比较例 6-4	舒必利	9.3	—	—	—	—

[0226] 表 37

[0227]

	难溶性物质	溶解60分钟后的pH	HAP的粒径 (μm)	HAP包覆率 (%)	pH调节剂相对于难溶性物质的配合量	表面活性剂相对于难溶性物质的配合量
实施例 7-1	利多卡因	7.4	100nm	100	柠檬酸 1/5	—
比较例 7-1	利多卡因	9.8	100nm	100	—	—
比较例 7-2	利多卡因	6.8	—	—	柠檬酸 1/5	—
比较例 7-3	利多卡因	9.7	—	—	—	—

[0228] 表 38

[0229]

	难溶性物质	溶解60分钟后的pH	HAP的粒径(μm)	HAP包覆率(%)	pH调节剂相对于难溶性物质的配合量	表面活性剂相对于难溶性物质的配合量
实施例8-1	阿拉普利	5.9	100nm	100	磷酸氢二钠 1/5	—
实施例8-2	阿拉普利	6.2	100nm	100	磷酸氢二钠 1/4	—
比较例8-1	阿拉普利	2.9	—	—	—	—

[0230] 表 39

[0231]

	难溶性物质	溶解60分钟后的pH	HAP的粒径(μm)	HAP包覆率(%)	pH调节剂相对于难溶性物质的配合量	表面活性剂相对于难溶性物质的配合量
实施例9-1	红霉素	6.2	100nm	100	柠檬酸 1/5	—
比较例9-1	红霉素	9.6	—	—	—	—

[0232] 表 40

[0233]

	难溶性物质	溶解60分钟后的pH	HAP的粒径(μm)	HAP包覆率(%)	pH调节剂相对于难溶性物质的配合量	表面活性剂相对于难溶性物质的配合量
实施例10-1	氟哌啶醇	5.6	100nm	100	柠檬酸 1/5	—
比较例10-1	氟哌啶醇	8.1	—	—	—	—

[0234] 产业上的可利用性

[0235] 通过本发明制造的水溶性改善物质能够用于药品、动物用药品、准药品、化妆品、食品、农药等。