

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7681346号
(P7681346)

(45)発行日 令和7年5月22日(2025.5.22)

(24)登録日 令和7年5月14日(2025.5.14)

(51)国際特許分類

B 0 1 J

13/02 (2006.01)

A 6 1 K

9/16 (2006.01)

B 0 1 D

3/00 (2006.01)

B 0 1 J

2/10 (2006.01)

F I

B 0 1 J

13/02

A 6 1 K

9/16

B 0 1 D

3/00

B 0 1 J

2/10

A

A

請求項の数 4 (全14頁)

(21)出願番号

特願2023-535702(P2023-535702)

(86)(22)出願日

令和3年12月3日(2021.12.3)

(65)公表番号

特表2023-553987(P2023-553987 A)

(43)公表日

令和5年12月26日(2023.12.26)

(86)国際出願番号

PCT/KR2021/018252

(87)国際公開番号

WO2022/139242

(87)国際公開日

令和4年6月30日(2022.6.30)

審査請求日

令和5年9月5日(2023.9.5)

(31)優先権主張番号

10-2020-0182709

(32)優先日

令和2年12月24日(2020.12.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

韓国(KR)

早期審査対象出願

前置審査

(73)特許権者

519140246
インベンテージ ラボ インコーポレイテッド
IN VENT A G E L A B I N C .
大韓民国 1 3 4 0 3 ギョンギード ソンナムーシ ジュンウォンーグ ドウンチ ヨンーデロ 3 8 8ボンーギル 2 4、1 0 1号、6 0 1号、6 1 2号

(74)代理人

100091683
弁理士 ▲吉▼川 俊雄

(72)発明者

キム, ジュ ヒ
大韓民国 1 3 6 2 2, ギョンギード, ソンナムーシ, ブンダンーグ, グミーロ 1 7 4ボンーギル, 2 6, 2 0 3ホ

(72)発明者

チョン, チャン ヒ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 溶媒除去装置およびこれを用いた微小球体の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

連続相の第1原料と分散相の第2原料を含むエマルジョンが収容されるタンク胴体と；
前記タンク胴体の内部に気泡を供給し、前記エマルジョンに流動を形成する流体供給部と；
前記タンク胴体の内部の気体を前記タンク胴体の外部に排出させる排気部と；を含み、
前記流体供給部は、第1流体供給部および第2流体供給部を含み、
前記第1流体供給部および前記第2流体供給部は、前記タンク胴体の内部に互いに離隔して配置され、前記第1流体供給部および前記第2流体供給部を介して供給される前記気泡により、前記エマルジョンに回転流動が形成され、
前記タンク胴体の内部に液体を供給する液体供給部をさらに含み、
前記液体は、前記連続相の主成分を含み、
前記タンク胴体の内部の前記エマルジョンの前記連続相の一部を前記タンク胴体の外部に排出させる液体排出部をさらに含み、
前記液体排出部を通じて前記エマルジョンの分散相から抽出された有機溶媒が含まれた連続相の一部を除去し、除去された連続相を代替できる前記連続相の主成分を含む液体が前記液体供給部を通じて供給されることによって、分散相に存在する有機溶媒が連続相に抽出され蒸発することを加速させ、
前記タンク胴体は、第1方向と前記第1方向に垂直な第2方向とが成す平面上に形成された底部を含み、前記第1方向および前記第2方向に垂直な第3方向に延設する側壁部を

有し、

前記第1流体供給部および前記第2流体供給部は、前記第1方向に互いに離隔し、前記第2方向に互いに離隔し、前記第3方向に互いに離隔し、前記第1流体供給部は前記第2方向に流体を供給し、前記第2流体供給部は前記第2方向の反対方向に前記気泡を供給することを特徴とする溶媒除去装置。

【請求項2】

前記排気部は、前記タンク胴体の内部の前記気体を吸入し、前記タンク胴体の内部を減圧することを特徴とする請求項1に記載の溶媒除去装置。

【請求項3】

前記第1原料は、純水（Purified Water）および界面活性剤を含み、前記第2原料は、有機溶媒、生分解性ポリマーおよび薬物を含むことを特徴とする請求項1に記載の溶媒除去装置。

【請求項4】

前記タンク胴体の内部の前記エマルジョンを加熱する加熱部をさらに含むことを特徴とする請求項1に記載の溶媒除去装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、溶媒除去装置および前記溶媒除去装置を用いた微小球体の製造方法に関し、より詳細には、微小球体の製造に用いられるエマルジョンの溶媒を抽出除去するための溶媒除去装置および前記溶媒除去装置を用いた微小球体の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

現在活発に研究開発および活用されている薬物伝達システムの1つは、いわゆるポリマー薬物伝達システム（Polymeric Drug-Delivery System, 「PDDS」という）と称されるものであり、これは、生分解性、生体適合性および非毒性ポリマー、例えば、ポリ乳酸（PLA）／ポリグリコール酸（PGA）ポリマーを用いて一定量の治療剤を長期間にわたって、循環投与量で、親水性または疎水性治療剤の両方に対して調節可能に放出することを可能にする。

【0003】

このような生分解性ポリマーは、様々な公知技術により微小球体（microsphere）の形態で製造することができる。これらの生分解性ポリマー微小球体の製造時に、最も頻に使用される方法として、生分解性ポリマーまたは生分解性ポリマーと封入しようとする物質（薬剤またはその他活性薬剤）を公知の方法を用いて溶媒に溶解させ、界面活性剤を含有する水溶液に分散させたりまたはエマルジョン化させる。次に、溶媒を微小球体から除去した後、乾燥して、微小球体生成物を得る。公知技術による微小球体の製造工程で生分解性ポリマーおよび活性薬剤を溶解させるのにジクロロメタンまたはクロロホルムなどのような毒性溶媒が主に使用されるので、最終製品である微小球体生成物にこれらの溶媒が残留しないように、溶媒の除去に十分な時間と手間をかけなければならず、これによって、微小球体生成物を収得するまでの時間が増加し、大量生産の阻害要素として作用している。これによって、高品質の微小球体を安価に大量生産するための努力が行われてきた。

【0004】

特に、溶媒の除去のための様々な溶媒除去装置と関連した技術が開発されているが、モーターを用いて回転するシャフトに結合するインペラー（impeller）または攪拌機（stirrer）を用いて、物理的な回転運動を用いたエマルジョンの攪拌により溶媒を抽出、除去する装置が大部分であった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

10

20

30

40

50

【文献】韓国公開特許第10-2019-0084276号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

これより、本発明の技術的課題は、このような点に着目したものであり、本発明の目的は、微小球体の製造に用いられるエマルジョンの分散相から効率的に溶媒を抽出除去しながらも、簡単な構成を有する溶媒除去装置を提供することにある。

【0007】

本発明の他の目的は、前記溶媒除去装置を用いた微小球体の製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記本発明の目的を実現するための一実施形態による溶媒除去装置は、連続相の第1原料と分散相の第2原料を含むエマルジョンが収容されるタンク胴体と；前記タンク胴体の内部に流体を供給し、前記エマルジョンに流動を形成する流体供給部と；前記タンク胴体の内部の気体を前記タンク胴体の外部に排出させる排気部と；を含む。

【0009】

本発明の一実施形態において、前記流体供給部は、前記タンク胴体の内部に収容された前記エマルジョンに気泡を供給することができる。

【0010】

本発明の一実施形態において、前記流体供給部は、第1流体供給部および第2流体供給部を含んでもよい。前記第1流体供給部および前記第2流体供給部は、前記タンク胴体の内部に互いに離隔して配置され、前記第1流体供給部および前記第2流体供給部を介して供給される前記流体により、前記エマルジョンに回転流動が形成されてもよい。

【0011】

本発明の一実施形態において、前記第1流体供給部および前記第2流体供給部は、互いに異なる方向に流体を供給してもよい。前記タンク胴体は、第1方向と前記第1方向に垂直な第2方向とが成す平面上に形成された底部を含み、前記第1方向および前記第2方向に垂直な第3方向に延設する側壁部を有していてもよい。前記第1流体供給部および前記第2流体供給部は、前記第1方向に互いに離隔し、前記第2方向に互いに離隔し、前記第3方向に互いに離隔してもよい。

【0012】

本発明の一実施形態において、前記排気部は、前記タンク胴体の内部の前記気体を吸入し、前記タンク胴体の内部を減圧することができる。

【0013】

本発明の一実施形態において、前記タンク胴体の内部に液体を供給する液体供給部をさらに含み、前記液体は、前記連続相の主成分を含んでもよい。

【0014】

本発明の一実施形態において、前記タンク胴体の内部の前記エマルジョンの前記連続相の一部を前記タンク胴体の外部に排出させる液体排出部をさらに含んでもよい。

【0015】

本発明の一実施形態において、前記液体排出部は、前記タンク胴体の内部に延設する管部と、前記管部の終端に連結された拡管部と、を含んでもよい。前記拡管部は、前記タンク胴体の底部から第1高さ位置に位置し、前記エマルジョンの水位面に接し、前記タンク胴体の内部の前記エマルジョンの適正体積を維持させることができる。

【0016】

本発明の一実施形態において、前記拡管部には、フィルターが形成され、前記エマルジョンの前記連続相のみが前記フィルターを通過し、前記エマルジョンの前記分散相や前記分散相から固化した微小球体が通過しなくてもよい。

【0017】

10

20

30

40

50

本発明の一実施形態において、前記第1原料は、純水（Purified Water）および界面活性剤を含み、前記第2原料は、有機溶媒、生分解性ポリマーおよび薬物を含んでもよい。

本発明の一実施形態において、前記溶媒除去装置は、前記タンク胴体の内部の前記エマルジョンを加熱する加熱部をさらに含んでもよい。

【0018】

上記本発明の目的を実現するための一実施形態による微小球体の製造方法は、溶媒除去装置を用いる。前記溶媒除去装置は、タンク胴体と、前記タンク胴体の内部に流体を供給する流体供給部と、前記タンク胴体の内部の気体を前記タンク胴体の外部に排出させる排気部と、を含む溶媒除去装置を含む。前記微小球体の製造方法は、第1原料を準備し、生分解性ポリマー、薬物および溶媒を含む第2原料を準備する段階と；前記第1原料および前記第2原料を用いて、連続相の前記第1原料と分散相の前記第2原料を含むエマルジョンを形成する段階と；前記溶媒除去装置を用いて、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する段階と；を含む。

10

【0019】

本発明の一実施形態において、前記流体供給部は、前記タンク胴体の内部に収容された前記エマルジョンに気泡を供給し、前記エマルジョンに回転流動を形成することができる。

【0020】

本発明の一実施形態において、前記溶媒除去装置は、前記タンク胴体の内部に液体を供給する液体供給部と、前記タンク胴体の内部の前記エマルジョンの前記連続相の一部を前記タンク胴体の外部に排出させる液体排出部と、をさらに含み、前記微小球体を形成する段階で、前記タンク胴体の内部に前記液体を供給し、前記液体は、前記連続相の主成分を含み、前記タンク胴体の内部の前記エマルジョンの前記連続相の一部を前記タンク胴体の外部に排出し、前記エマルジョンの水位面をあらかじめ設定された適正水位面に維持させることができる。

20

【0021】

本発明の一実施形態において、前記第1原料は、純水（Purified Water）および界面活性剤を含み、前記第2原料の前記溶媒は、有機溶媒であってもよい。

【発明の効果】

【0022】

本発明の実施形態によれば、溶媒除去装置は、タンク胴体の内部に流体を供給し、エマルジョンに流動を形成する流体供給部と、前記タンク胴体の内部の気体を前記タンクの外部に排出させる排気部と、を含み、モーターを用いて回転するシャフトに結合するインペラー（impeller）または攪拌機（stirrer）の構造がなくとも、溶媒の抽出、蒸発を容易に行うことができる。これによって、前記溶媒除去装置は、従来の構造と比較して、簡単な構成を有し、前記タンク胴体内部の洗浄、滅菌のためのシーリング（sealing）などにおいて、有利な作用効果を有することができる。

30

【0023】

また、前記溶媒除去装置は、前記タンク胴体の内部に液体を供給する液体供給部と、前記タンク胴体の内部の前記エマルジョンの前記連続相の一部を前記タンク胴体の外部に排出させる液体排出部と、をさらに含むので、効率的であり、かつ持続的な溶媒の抽出、蒸発が行われ得る。このことから、溶媒除去段階後の後続する別途のろ過洗浄段階を省略したり、最小化させて、効率的な微小球体の製造方法を提供することができる。

40

【0024】

ただし、本発明の効果は、前記効果に限定されるものではなく、本発明の思想および領域を逸脱しない範囲で多様に拡張することができる。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】本発明の一実施形態による溶媒除去装置の概略図である。

【図2】本発明の実施形態による溶媒除去装置の平断面図である。

50

【図3】本発明の一実施形態による溶媒除去装置を用いた微小球体の製造方法を示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0026】

以下、図面を参照して本発明の好ましい実施形態をより詳細に説明する。

【0027】

本発明は、様々な変更を加えることができ、様々な形態を有することができる場所、特定の実施形態を図面に例示し、本文に詳細に説明する。しかしながら、これは、本発明を特定の開示形態に対して限定しようとするものではなく、本発明の思想および技術範囲に含まれるすべての変更、均等物や代替物を含むものと理解すべきである。

【0028】

図1は、本発明の一実施形態による溶媒除去装置の概略図である。

【0029】

図1を参照すると、前記溶媒除去装置は、タンク胴体100、液体供給部200、液体排出部300、流体供給部400、排気部500および加熱部600を含んでもよい。

【0030】

前記タンク胴体100は、連続相の第1原料と分散相の第2原料を含むエマルジョンを收容することができる。前記タンク胴体100は、内部に前記エマルジョンEMを收容するための空間を形成する壁体110を含んでもよい。前記タンク胴体100は、第1方向D1と前記第1方向D1に垂直な第2方向D2とが成す平面上に形成された底部を含み、前記第1方向D1および前記第2方向D2に垂直な第3方向D3に延設する側壁部を含んでもよい。

【0031】

前記第1原料は、純水(Purified Water)および界面活性剤(surfactant)を含んでもよい。例えば、前記第1原料は、純水にポリビニルアルコール(Polyvinyl Alcohol, 「PVA」)が界面活性剤として溶解した水相溶液であってもよい。

【0032】

前記界面活性剤の種類は、特に制限されず、生分解性ポリマー溶液が連続相の水溶液相内で安定した液滴の分散相の形成を助けることができるものであれば、いずれでも使用することができる。前記界面活性剤は、好ましくは、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油誘導体およびこれらの混合物からなる群から選択することができる。

【0033】

前記第2原料は、油相(oil-phase)溶液であり、有機溶媒、これに溶解した生分解性ポリマー(biodegradable polymer)および薬物を含んでもよい。前記有機溶媒は、前記生分解性ポリマーを溶解させるのに使用される溶媒であり、水と混和しない性質を有していてもよい。このような生分解性ポリマーを溶解させる有機溶媒の種類は、特に制限されないが、好ましくは、ジクロロメタン、クロロホルム、エチルアセテート、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン、酢酸、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、ベンジルアルコールまたはこれらの混合溶媒からなる群から1種以上を選択することができる。

【0034】

前記生分解性ポリマーの種類は、特に制限されないが、好ましくは、ポリエステルを使用することができる、特にポリラクチド、ポリグリコライド、ポリ(ラクチド-コ-グリコライド)、ポリ(ラクチド-コ-グリコライド)グルコース、ポリカプロラクトンおよびこれらの混合物からなる群から選択することができる。

【0035】

前記薬物の種類は、特に制限されず、例えば、認知症治療剤；パーキンソン病治療剤；抗癌剤；抗不安剤、抗うつ剤、神経安定剤および精神神経用剤などのような抗精神病薬物；高脂血症治療剤、高血圧治療剤、低血圧治療剤、抗血栓剤、血管弛緩剤および不整脈治療剤などのような心血管系治療剤；てんかん治療剤；抗潰瘍剤などのような消化器系治療剤；リウマチ治療剤；鎮痙剤；結核治療剤；筋弛緩剤；骨粗しょう症治療剤；勃起不全治療剤；止血剤；性ホルモン剤などのようなホルモン剤；糖尿病治療剤；抗生剤；抗真菌剤；抗ウイルス剤；解熱鎮痛消炎剤；自律神経調節剤；コルチコステロイド；利尿剤；抗利尿剤；鎮痛剤；麻酔剤；抗ヒスタミン剤；抗原虫剤；抗貧血剤；抗喘息剤；けいれん防止剤；解毒剤；抗片頭痛剤；抗嘔吐剤；抗パーキンソン剤；抗てんかん剤；抗血小板剤；鎮咳去痰剤；気管支拡張剤；強心剤；免疫調節剤；タンパク質薬物；遺伝子薬物；およびこれらの混合物から選択することができる。

10

【0036】

前記前述した薬物の種類のうち特に制限されないが、好ましくは、ドネペジル、メマンチン、リバスチグミン、エンテカビル、ラミブジン、ロチゴチン、ロピニロール、プピバカイン、ロピバカイン、メロキシカム、ブプレノルフィン、フェンタニル、ニモジピン、グラニセトロン、トリアムシノロン、シタラビン、カルムスチン、タムスロシン、ボルマコキシブ、テストステロン、エストラジオール、リスペリドン、パリペリドン、オランザピン、アリピプラゾール、ゴセレリン、リユープロレリン、トリプトレリン、ブセレリン、ナファレリン、デスロレリン、オクトレオチド、パシレオチド、ランレオチド、バプレオチド、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、セマグルチドおよびこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択することができる。

20

【0037】

前記エマルジョンEMは、前記第1原料と前記第2原料を用いて周知の様々な方法によって形成することができる。例えば、前記第1原料と前記第2原料を混合して攪拌する方式、マイクロ流路の流動を介して微小球体の液滴を形成する微細流体方式などが用いられ得る。

【0038】

また、本発明の実施形態では、前記エマルジョンEMの分散相が油相溶液を含み、連続相が水相溶液を含む場合が説明されたが、これに限定されない。エマルジョンの分散相が水相溶液を含み、連続相が油相溶液を含むことも可能であり、この場合、微小球体に含まれる薬物は、親水性治療剤を含んでもよい。

30

【0039】

前記液体供給部200は、前記タンク胴体100の内部に液体を供給することができる。前記液体供給部200は、前記タンク胴体100の前記壁体110を貫通する液体供給管210を介して、前記タンク胴体100の内部に前記液体を供給することができる。前記液体は、前記エマルジョンEMの連続相と同一または同様の物質を含んでもよい。例えば、前記エマルジョンEMの連続相である前記第1原料が純水および界面活性剤を含む場合、前記液体は、純水を含んでもよい。

【0040】

前記液体供給管210は、前記タンク胴体100の上部から前記エマルジョンEMが収容された空間側に延設してもよい。前記液体供給管210が前記タンク胴体100の前記壁体110を貫通する部分が前記タンク胴体100の上部に形成されるので、前記壁体110が貫通した部分に前記エマルジョンEMが漏れ出るおそれが少ない。

40

【0041】

前記液体排出部300は、前記タンク胴体100内部の前記エマルジョンEMの前記連続相の一部を前記タンク胴体100の外部に排出させることができる。このことから、前記エマルジョンEMの分散相から抽出された有機溶媒が含まれた連続相の一部を除去し、この除去した連続相を代替できる新しい水溶液（前記液体供給部200により供給される）を供給することによって、分散相に存在する有機溶媒を連続相に十分に抽出および蒸発させることができる。

50

【0042】

前記溶媒除去装置は、排出液体保管部310、および液体排出管320をさらに含んでもよい。前記液体排出管320は、管部322、拡管部324、および前記拡管部324に形成されたフィルター340を含んでもよい。前記排出液体保管部310は、前記液体排出部300に連結され、排出された連続相の一部を貯蔵することができる。前記管部322の一端は、前記液体排出部300に連結され、他端は、前記拡管部324に連結されてもよい。前記管部322は、前記タンク胴体100の上部から前記エマルジョンEMが収容された空間側に延設し、前記拡管部324が前記タンク胴体100の前記底部から第1高さh1の位置に形成されてもよい。

【0043】

前記エマルジョンEMは、前記拡管部324の終端に形成された前記フィルター340を介して前記タンク胴体100の外部に排出されるので、前記第1高さh1を適切に調節することによって、前記エマルジョンEMの程度を適正位置に維持することが可能である。すなわち、前記拡管部324は、前記タンク胴体100の底部から前記第1高さh1に位置し、前記エマルジョンEMの水位面に接し、前記タンク胴体100内部の前記エマルジョンEMの適正体積を維持させることができる。

【0044】

前記拡管部324には、前記フィルター340が形成され、前記エマルジョンの前記連続相のみが前記フィルターを通過し、前記エマルジョンの前記分散相や前記分散相から固形化した微小球体が通過しないようにすることができる。例えば、前記フィルター340は、前記エマルジョンEMの分散相の平均サイズの2/3以下のポア（pore）を有していてもよく、例えば、前記フィルター340のポアサイズは、約10μm（マイクロメートル）レベルであってもよい。前記フィルター340は、マイクロフィルター、マイクロメンブレンなど周知の様々なフィルターが用いられ得る。

【0045】

なお、前記エマルジョンEMの攪拌によって、前記エマルジョンEMの水位面には、バブルが多数発生することがある。特に、前記エマルジョンEMが構成成分として界面活性剤を含む場合、バブルの発生程度が高くなることがある。前記エマルジョンEMの水位面に発生したバブルは、前記エマルジョンEMの現在の水位面を確認することが困難にし、特に前記エマルジョンEMの水位面を確認するために、光学センサーなどのセンサー装置を用いる場合、当該測定のパズが低下するしかない。しかしながら、本実施形態によれば、前記拡管部324が前記タンク胴体100の底部から前記第1高さh1に位置するように設置することだけでも、別途のセンサー装置なしで容易に前記エマルジョンEMの適切な水位面を維持させることができる。

【0046】

前記流体供給部400は、前記タンク胴体100の内部に収容された前記エマルジョンEMに流体を供給することができる。前記流体の供給によって、前記エマルジョンEMに流動を形成し、前記エマルジョンEMの分散相から連続相に溶媒の抽出および蒸発を加速化することができる。前記流体は、気体であり、気泡（バブル）の形態で前記エマルジョンEMに供給されてもよい。

【0047】

前記流体供給部400は、前記供給流体貯蔵部410に貯蔵された流体を前記タンク胴体100の内部に形成された流体供給手段を介して前記エマルジョンEMに供給することができる。前記供給流体貯蔵部410には、気体が貯蔵されてもよく、窒素または空気が貯蔵されてもよい。

【0048】

前記流体供給手段は、第1流体供給部Ain1および第2流体供給部Ain2を含み、前記第1流体供給部Ain1および前記第2流体供給部Ain2は、それぞれ、第1流体供給管420aおよび第2流体供給管420bを介して前記流体供給部400に連結されてもよい。

10

20

30

40

50

【0049】

前記第1流体供給部A i n 1および前記第2流体供給部A i n 2は、前記タンク胴体の内部に互いに離隔して配置され、前記第1流体供給部A i n 1および前記第2流体供給部A i n 2を介して供給される前記流体により、前記エマルジョンE Mに回転流動が形成されることがある（図2の（a）および（b）を参照されたい）。

【0050】

前記流体供給部400を介して前記エマルジョンE Mに供給される流体、すなわち気泡は、前記エマルジョンE Mを攪拌する役割をする。このことから、前記エマルジョンE M内の分散相が沈んだり互いに付着しないようにし、溶媒の抽出、蒸発を加速化させることができる。さらに、前記エマルジョンE M内に前記気体バブルが接触し、分散相からの溶媒の抽出を最大化させることができる。例えば、一般的な攪拌機を用いて攪拌するエマルジョンにさらに窒素パージングする効果と同様の効果を本実施形態によって具現することができる。

10

【0051】

実際に、物理的な攪拌機を用いて溶媒を抽出、蒸発する場合に比べて、気泡を用いた場合がさらに有効であることを実験を通して確認した。

【0052】

分散相に有機溶媒を含むエマルジョンの場合、沸点未満の温度で一定時間の間維持または攪拌すると、分散相である液滴形態の生分解性ポリマー溶液から連続相に有機溶媒を抽出することができる。連続相に抽出した有機溶媒の一部は、表面から蒸発することができる。液滴形態の生分解性ポリマー溶液から有機溶媒が抽出および蒸発することにより、前記液滴形態の分散相が固形化し、微小球体を形成することができる。この際、前記エマルジョンに流動を起こしたり加熱して、抽出および蒸発を加速化することができる。例えば、前記エマルジョンに流体の流動を形成して、前記第2原料の前記溶媒を抽出し、抽出した前記溶媒を蒸発させて除去することができる。

20

【0053】

前記排気部500は、前記タンク胴体100の内部の気体を吸入して、前記タンク胴体100の内部を減圧する役割をすることができる。このことから、有機溶媒の沸点が低くなり、連続相に抽出した有機溶媒を低い温度でも気化させることができる。また、前記排気部500を介して前記エマルジョンE Mの分散相から抽出、蒸発した有機溶媒気体を前記タンク胴体100の外部に排出することができる。このことから、前記タンク胴体100内の前記有機溶媒の分圧が低くなり、持続的な溶媒の抽出、蒸発が行われ得る。

30

【0054】

前記排気部500は、前記タンク胴体100の上部に貫通挿入される排気管510を介して、前記タンク胴体100内部の気体を吸入することができる。

【0055】

前記加熱部600は、前記タンク胴体100の内部の前記エマルジョンE Mを加熱することができる。前記加熱部600は、前記タンク胴体100の内部を加熱できる周知の様々な構成を有していてもよい。前記加熱部600が前記エマルジョンE Mを有機溶媒の沸点（boiling point）以上、例えば、40℃で加熱し、前記溶媒を気化させて除去することができる。

40

【0056】

図示してはいないが、前記溶媒除去装置は、前記溶媒除去装置内の各構成を制御する制御部をさらに含み、流体の供給、液体の供給および排出、排気などの程度を必要な程度に制御することができる。

【0057】

本実施形態によれば、前記溶媒除去装置は、前記タンク胴体の内部に流体を供給し、前記エマルジョンに流動を形成する流体供給部と、前記タンク胴体の内部の気体を前記タンクの外部に排出させる排気部と、を含み、モーターを用いて回転するシャフトに結合するインペラー（impeller）または攪拌機（stirrer）の構造なくとも、溶媒の

50

抽出、蒸発を容易に行うことができる。これによって、前記溶媒除去装置は、従来の構造と比較して、簡単な構成を有し、前記タンク胴体内部の洗浄、滅菌のためのシーリング（sealing）などにおいて、有利な作用効果を有することができる。

【0058】

また、前記溶媒除去装置は、前記タンク胴体の内部に液体を供給する液体供給部と、前記タンク胴体の内部の前記エマルジョンの前記連続相の一部を前記タンク胴体の外部に排出させる液体排出部と、をさらに含むので、効率的であり、かつ持続的な溶媒の抽出、蒸発が行われ得る。このことから、溶媒除去段階後の後続する別途のろ過洗浄段階を省略したり、最小化させて、効率的な微小球体の製造方法を提供することができる。

【0059】

なお、微小球体を含む連続相から前記微小球体を回収し洗浄する方法は、特に制限されず、ろ過または遠心分離などの方法を用いて回収した後、水を用いた洗浄などがさらに行われ得る。

【0060】

ろ過および洗浄段階後、取得した微小球体を通常の乾燥方法を用いて乾燥させて、最終的に乾燥した微小球体粉末を得ることができる。前記微小球体を乾燥する方法は、制限されず、凍結乾燥、真空乾燥または減圧乾燥方式を用いて行われてもよい。

【0061】

前記微小球体の乾燥過程を経て最終的に目的とする単分散性生分解性ポリマーベースの微小球体粉末が製造され、その後、取得した微小球体粉末を懸濁液に懸濁させて、適切な容器、例えば使い捨て注射器などに充填し、最終製品を得ることができる。

【0062】

図2は、本発明の実施形態による溶媒除去装置の平断面図である。

【0063】

図1および図2を参照すると、前記溶媒除去装置は、タンク胴体100、液体供給部200、液体排出部300、流体供給部400、排気部500および加熱部600を含んでもよい。

【0064】

前記タンク胴体100は、連続相の第1原料と分散相の第2原料を含むエマルジョンを収容することができる。前記タンク胴体100は、内部に前記エマルジョンEMを収容するための空間を形成する壁体110を含んでもよい。前記タンク胴体100は、第1方向D1と前記第1方向D1に垂直な第2方向D2とが成す平面上に形成された底部を含み、前記第1方向D1および前記第2方向D2に垂直な第3方向D3に延設する側壁部を含んでもよい。

【0065】

前記流体供給部400は、前記供給流体貯蔵部410に貯蔵された流体を前記タンク胴体100の内部に形成された流体供給手段を介して前記エマルジョンEMに供給することができる。前記流体供給手段は、第1流体供給部Ain1および第2流体供給部Ain2を含んでもよい。

【0066】

図2の(a)は、前記タンク胴体100の平断面図が四角形の形状を有する場合の例を示し、図2の(b)は、前記タンク胴体100の平断面図が円形を有する場合の例を示し、前記タンク胴体100の形状は、様々な形状を有していてもよい。

【0067】

前記第1流体供給部Ain1および前記第2流体供給部Ain2は、互いに異なる方向に流体を供給するように形成されてもよい。すなわち、前記第1流体供給部Ain1は、前記第2方向D2に流体を供給し、前記第2流体供給部Ain2は、前記第2方向D2の反対方向に流体を供給することができる。

【0068】

前記第1流体供給部Ain1および前記第2流体供給部Ain2は、前記第1方向D1に

10

20

30

40

50

互いに離隔し、前記第2方向D2に互いに離隔し、前記第3方向D3に互いに離隔してもよい。このことから、前記タンク胴体100内で、前記エマルジョンEMが3次元的な回転流動を形成するようにすることができ、少ない数の流体供給部（気泡が供給される気体供給管）にて最適な効果を得ることができる。なお、本実施形態では、前記流体供給手段が2つの流体供給部を含んでいるが、これに限定されない。前記流体供給部の気泡が供給される気体供給管は、ただ1つ設置されてもよく、様々な位置に3つ以上の複数個が形成されてもよい。

【0069】

図3は、本発明の一実施形態による溶媒除去装置を用いた微小球体の製造方法を示すフローチャートである。

【0070】

図3を参照すると、前記微小球体の製造方法は、溶媒除去装置を用いて行われる。前記溶媒除去装置は、タンク胴体と、前記タンク胴体の内部に流体を供給する流体供給部と、前記タンク胴体の内部の気体を前記タンクの外部に排出させる排気部と、を含む。

【0071】

前記微小球体の製造方法は、第1原料を準備し、生分解性ポリマー、薬物および溶媒を含む第2原料を準備する段階（S100）と、前記第1原料および前記第2原料を用いて、連続相の前記第1原料と分散相の前記第2原料を含むエマルジョンを形成する段階（S200）と、前記溶媒除去装置を用いて、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する段階（S300）と、を含む。

【0072】

前記第1原料を準備し、生分解性ポリマー、薬物および溶媒を含む第2原料を準備する段階（S100）では、第1原料および第2原料を準備することができる。前記第1原料は、純水（Purified Water）および界面活性剤（surfactant）を含んでもよい。前記第2原料は、油相（oil-phase）溶液であり、有機溶媒、これに溶解した生分解性ポリマー（biodegradable polymer）および薬物を含んでもよい。

【0073】

前記第1原料および前記第2原料を用いて、連続相の前記第1原料と分散相の前記第2原料を含むエマルジョンを形成する段階（S200）では、前記第1原料と前記第2原料を用いて周知の様々な方法によってエマルジョンを形成することができる。例えば、前記第1原料と前記第2原料を混合して攪拌する方式、マイクロ流路の流動を介して微小球体の液滴を形成する微細流体方式などが用いられ得る。前記エマルジョンは、連続相の前記第1原料と分散相の前記第2原料を含む。

【0074】

前記溶媒除去装置を用いて、前記エマルジョンの前記分散相から前記溶媒を抽出、除去し、微小球体を形成する段階（S300）では、前記タンク胴体の内部に収容された前記エマルジョンに流体を供給し、前記エマルジョンに流動を形成することができる。前記流体は、気体であり、気泡（バブル）の形態で前記エマルジョンに供給されてもよい。このことから、前記エマルジョンの前記分散相から前記連続相に前記溶媒の抽出および抽出した前記溶媒の蒸発を加速化することができる。前記気体は、窒素または空気であってもよい。

【0075】

なお、前記溶媒除去装置は、前記タンク胴体の内部に液体を供給する液体供給部と、前記タンク胴体の内部の前記エマルジョンの前記連続相の一部を前記タンク胴体の外部に排出させる液体排出部と、をさらに含んでもよい。前記エマルジョンの分散相から抽出した有機溶媒が含まれた連続相の一部を除去し、この除去した連続相を代替できる新しい水溶液（前記液体供給部により供給される）を供給することによって、分散相に存在する溶媒を連続相に十分に抽出および蒸発させることができる。

【0076】

また、前記溶媒除去装置は、前記タンク胴体の内部の前記エマルジョンを加熱する加熱部

10

20

30

40

50

をさらに含んでもよい。前記エマルジョンを前記溶媒の沸点（boiling point）以上で加熱し、前記溶媒を気化させて除去することができる。

【0077】

このことから、液滴形態の前記分散相が固形化し、微小球体を形成することができる。

【0078】

前記微小球体の製造方法は、形成された前記微小球体を洗浄および乾燥、または、乾燥し、乾燥した微小球体粉末を取得する段階（S400）をさらに含んでもよい。固形化した前記微小球体は、ろ過または遠心分離などの方法を用いて回収した後、水を用いた洗浄が行われ得る。ろ過および洗浄が行われた後、取得した微小球体を通常の乾燥方法を用いて乾燥させて、最終的に乾燥した微小球体粉末を得ることができる。前記微小球体を乾燥する方法は、制限されず、凍結乾燥、真空乾燥または減圧乾燥方式を用いて行われてもよい。

10

【0079】

なお、前記洗浄段階は、前記微小球体の乾燥過程を経て、最終的に目的とする単分散性生分解性ポリマーベースの微小球体粉末が製造され、その後、取得した微小球体粉末を懸濁液に懸濁させて、適切な容器、例えば使い捨て注射器などに充填し、最終製品を得ることができる。

【0080】

本発明の実施形態によれば、前記溶媒除去装置は、前記タンク胴体の内部に流体を供給し、前記エマルジョンに流動を形成する流体供給部と、前記タンク胴体の内部の気体を前記タンクの外部に排出させる排気部と、を含み、モーターを用いて回転するシャフトに結合するインペラー（impeller）または攪拌機（stirrer）の構造がなくとも、溶媒の抽出、蒸発を容易に行うことができる。これによって、前記溶媒除去装置は、従来の構造と比較して、簡単な構成を有し、前記タンク胴体内部の洗浄、滅菌のためのシーリング（sealing）などにおいて、有利な作用効果を有することができる。

20

【0081】

また、前記溶媒除去装置は、前記タンク胴体の内部に液体を供給する液体供給部と、前記タンク胴体の内部の前記エマルジョンの前記連続相の一部を前記タンク胴体の外部に排出させる液体排出部と、をさらに含むので、効率的であり、かつ持続的な溶媒の抽出、蒸発が行われ得る。このことから、溶媒除去段階後の後続する別途のろ過洗浄段階を省略したり、最小化させて、効率的な微小球体の製造方法を提供することができる。

30

【0082】

なお、本発明の実施形態では、エマルジョンの分散相が油相溶液を含み、連続相が水相溶液を含む場合を説明したが、これに限定されない。エマルジョンの分散相が水相溶液を含み、連続相が油相溶液を含むことも可能であり、この場合、微小球体に含まれる薬物は、親水性治療剤を含んでもよい。

【0083】

以上、実施形態を参照して説明したが、当該技術分野における熟練した当業者は、下記の特許請求の範囲に記載された本発明の思想および領域を逸脱しない範囲内で本発明を多様に修正および変更させることができることを理解することができる。

【符号の説明】

40

【0084】

100：タンク胴体

110：壁体

200：液体供給部

210：液体供給管

300：液体排出部

310：排出液体保管部

320：液体排出管

340：フィルター

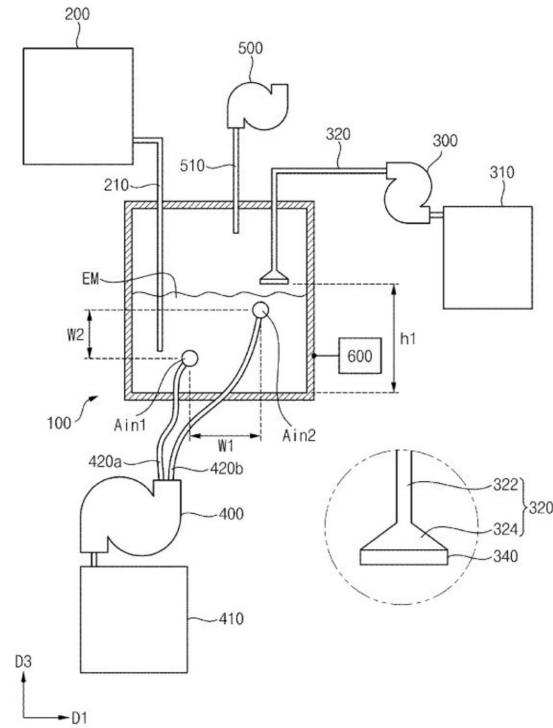
400：流体供給部

50

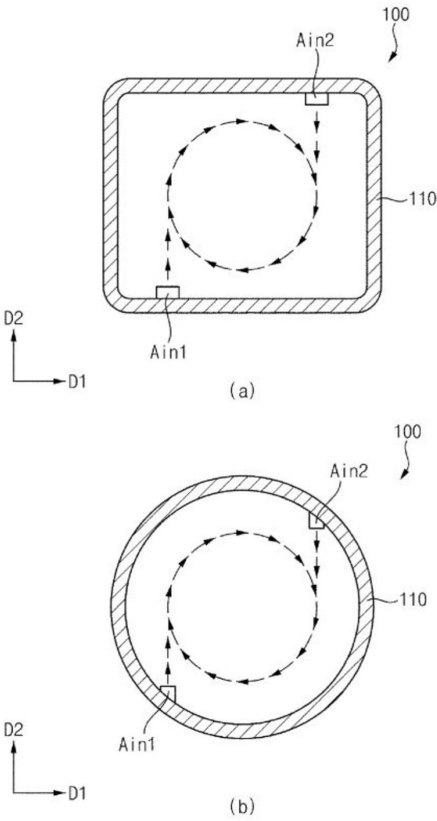
- 4 1 0 : 供給流体貯蔵部
- 4 2 0 a : 第 1 流体供給管
- 4 2 0 b : 第 2 流体供給管
- A i n 1 : 第 1 流体供給部
- A i n 2 : 第 2 流体供給部
- 5 0 0 : 排気部
- 5 1 0 : 排気管
- 6 0 0 : 加熱部

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

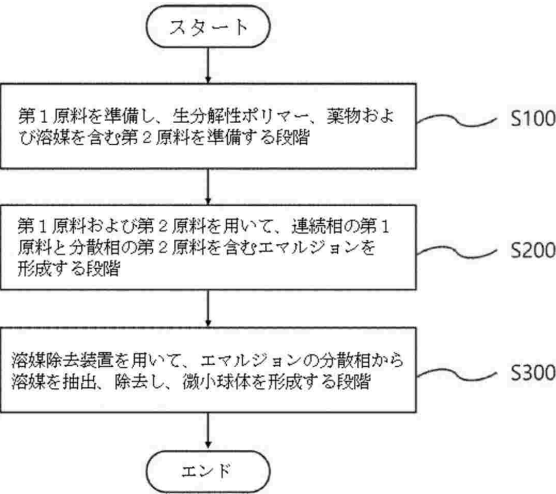
20

30

40

50

【図 3】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

大韓民国 13165, ギョンギード, ソンナムーシ, ジュンウォンーグ, ファンソンー口, 77
, 109-1002

審査官 新留 素子

(56)参考文献

特表2013-531549 (JP, A)
米国特許出願公開第2010/0187186 (US, A1)
特表2017-523128 (JP, A)
特表2008-523972 (JP, A)
韓国登録特許第10-2010573 (KR, B1)
国際公開第2004/024056 (WO, A1)
韓国公開特許第10-2005-0109384 (KR, A)
特表平11-505250 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

B01J 13/02-13/22
B01D 3/00
A61K 9/16
B01J 2/10