(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2011-526836
(P2011-526836A)
(43)公表日　平成23年10月20日(2011.10.20)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
B01J 19/00	***(2006.01)***	B01J	19/00	N	4C076
B01J 3/00	***(2006.01)***	B01J	3/00	A	4C084
A61K 38/00	***(2006.01)***	A61K	37/02		4C086
A61K 31/4709	***(2006.01)***	A61K	31/4709		4G075
A61K 31/497	***(2006.01)***	A61K	31/497		

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 36 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2011-520003 (P2011-520003)
(86)(22)出願日　平成22年3月3日 (2010.3.3)
(85)翻訳文提出日　平成23年1月5日 (2011.1.5)
(86)国際出願番号　PCT/KR2010/001318
(87)国際公開番号　WO2010/150964
(87)国際公開日　平成22年12月29日 (2010.12.29)
(31)優先権主張番号　10-2009-0055743
(32)優先日　平成21年6月23日 (2009.6.23)
(33)優先権主張国　韓国 (KR)

(71)出願人　511003110
ザ　インダストリイ　アンド　コーパレイション　イン　チョンナム　ナショナル　ユニヴァシティ
THE INDUSTRY & COOPERATION IN CHUNGNAM NATIONAL UNIVERSITY
大韓民国　３０５－７６４　テジョン、ユソン－グ、ダエハングノ　７９
７９ Daehangno, Yuseong-gu, Daejeon 305-764, Republic of Korea
(74)代理人　100130111
弁理士　新保　斉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】均一な粒度分布を有する超微細粒子の新規な製造方法及び装置

(57)【要約】
本発明は、液状溶剤に溶解され、熱により分解されない固形物を０．０２～３ミクロンのサイズを有する微細粒子に加工する新規な技術に関するものである。本発明は、食品、香粧品、バイオポリマー、高分子組成物、医薬品製造などの産業分野に適用できる。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
平均粒子サイズ０．０２～３ミクロンの均一粒度分布を有する超微細粒子製造方法であって、
溶質を液状溶剤に溶解させて得られた液状溶液または分散液と３０～９０℃の温度と６０～３００ｂａｒに圧縮された流体を連続して接触させ、混合ユニットに注入して均質に混合させることによって、単一状またはコロイド状からなる形態の混合物を製造するステップと、
その混合物をノズルを通じて加熱された圧縮気体と共に乾燥気体が流れている常圧の蒸発管に噴霧乾燥して超微細粒子を形成させるステップと、
その超微細粒子を回収するステップと、
を含むことを特徴とし、
製造された粉体の１０体積％以下が０．０２ミクロン以下のサイズを有し、同時に９０体積％以上が３ミクロン以下のサイズを有する均一な粒度分布を有する平均粒子サイズ０．０２～３ミクロンの超微細粒子製造方法。
【請求項２】
液状溶剤は、精製水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、オクタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、Ｎ－ヘキサン、エチルアセテート、ジクロロメタン、クロロホルム、アセト酸、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキサイド、ジメチルアミド、またはジメチルホルムアミドからなる群から選択される少なくとも１種以上である
請求項１に記載の超微細粒子製造方法。
【請求項３】
圧縮された流体は、３０～９０℃及び６０～３００ｂａｒの温度及び圧力範囲を有するクロロフルオロカーボン類、ハイドロクロロフルオロカーボン類、ハイドロフルオロカーボン類、フルオロカーボン類、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル、二酸化炭素またはアンモニアからなる群から選択される少なくとも１種以上である
請求項１に記載の超微細粒子製造方法。
【請求項４】
混合ユニットは、液状溶剤と圧縮された流体が極大化された接触面積を通じて効率的に混合されるために、金属、セラミック、強化ガラス、及び銅から製造された充填剤で詰められた圧力容器または攪拌装置が付いている圧力容器である
請求項１に記載の超微細粒子製造方法。
【請求項５】
単一状またはコロイド状形態の混合物は、６０－３００ｂａｒ、２０－１００℃の圧力及び温度条件を有する
請求項１に記載の超微細粒子製造方法。
【請求項６】
ノズルは、噴射流出部で圧縮された流体と液状溶液からなる単一状またはコロイド状形態の混合物と加熱された圧縮気体とを接触させて噴射を可能にする形態の装置であって、多重流体同軸ノズルを含んだ２流体以上の多重流体ノズルである
請求項１に記載の超微細粒子製造方法。
【請求項７】
加熱された圧縮気体は、空気、窒素、アルゴンのうちから選択される少なくとも１種以上である気体であって、６０－１０００ｋＰａの圧力と３０～１２０℃の温度を有する
請求項１に記載の超微細粒子製造方法。
【請求項８】
乾燥気体は、空気、窒素、アルゴンのうちから選択される１種以上の気体であって、２０－３００℃の温度を有し、０．１～１０．０m^3／ｍｉｎの流量で連続して流れる

請求項１に記載の超微細粒子製造方法。
【請求項９】
超微細粒子の回収は、金属または高分子材質のフィルタ及び網などや気流の流れを用いて集塵するサイクロンを使用する
請求項１に記載の超微細粒子製造方法。
【請求項１０】
溶質は、生理活性物質には、たんぱく質、ペプチド、ニュークレオタイド、機能性食品、薬学的物質、または薬学的製剤から選択される少なくとも１種以上である
請求項１に記載の超微細粒子製造方法。
【請求項１１】
生理活性物質は、サイクロスポリン、シロスタゾール、メゲステロールアセテート、ライソザイム、デュタステライド、イトラコナゾール、またはフェロジピンのうちから選択される１種以上である
請求項１０に記載の超微細粒子製造方法。
【請求項１２】
請求項１１の製造方法により製造された粉体の１０体積％以下が０．０２ミクロン以下のサイズを有し、同時に９０体積％以上が３ミクロン以下のサイズを有する均一な粒度分布を有する平均粒子サイズ０．０２～３ミクロンの超微細粒子である
ことを特徴とする生理活性物質。
【請求項１３】
溶質に使われる生理活性物質は、薬学的許容可能な添加剤を含有している
請求項１０に記載の超微細粒子製造方法。
【請求項１４】
薬学的許容可能な添加剤は、ハイドロプロキシメチルセルロース、ハイドロキシプロピルセルロース、ポリバイニルピロリドン、ポリエチレングライコル、ソジウムラウリルスルフェート、ダイオクチルスルホスクシネート、ゼラチン、カセイン、レシチン（ホスファタイド）、テキストラン、ガムアカシア、コレステロール、トラガカント、ステアル酸、ベンズアルコニウムクロライド、カルシウムステアレート、グリセロールモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエスター、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンキャスタオイル誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（Tweens）、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンステアレート、コロイド性シリコンダイオキサイド、ホスフェート、カーボキシメチルセルロース、カルシウム、カーボキシメチルセルロースソジウム、メチルセルロース、ハイドロキシエチルセルロース、ハイプロメロスフタレート、非結晶セルロース、マグネシウムアルミニウムシリケート、トライエタノールアミン、ポリバイニルアルコール、エチレンオキサイド及びホルムアルデヒドを有する４－（１、１、３、３－テトラメチルブチル）－フェノール重合体、ポロキサマ、エチレンオキサイド及びプロピレンオキサイドのブロック共合体である）、ポロキサミン、エチレンダイアミンにプロピレンオキサイドエチレンオキサイドの順次的な添加により誘導された４作用性ブロック共重合体、テトロニック１５０８、アルキルアリルポーリエーテルスルホネートであるトリトンＸ－２００、スクロースステアレート、及びスクロースダイステアレートの混合物であるクロテタス（Crodestas）Ｆ－１１０、オリン（Olin）－ＩＯＧ、または界面活性剤１０－Ｇ、クロデスタスＳＬ－４０、及び$C_{18}H_{37}CH_2$（ＣＯＮ（CH_3）－CH_2（ＣＨＯＨ）$_4$（CH_2OH）$_2$であるＳＡ９ＯＨＣＯ、デカノイル－Ｎ－メチルグルカマイド、ｎ－デシルβ－Ｄ－グルコピラノサイド、ｎ－デシルβ－Ｄ－マルトピラノサイド、ｎ－ドデシルβ－Ｄ－グルコピラノサイド、ｎ－ドデシルβ－Ｄ－マルトサイド、ヘプタノイル－Ｎ－メチルグルカマイド、ｎ－ヘプチルβ－Ｄ－グルコピラノサイド、ｎ－ヘプチルβ－Ｄ－チオグルコサイド、ｎ－ヘキシルβ－Ｄ－チオグルコサイド、ノナノイル－Ｎ－メチルグルカマイド、ｎ－ノイルβ－Ｄ－グルコピラノサイド、オクタノイルＮ－メチルグルカマイド、ｎ－オクチルβ－Ｄ－グルコピラノサイド、オクチルβ－Ｄ－グル

コピラノサイド、ＰＥＧ－燐脂質、ＰＥＧ－コレステロール、ＰＥＧ－コレステロール誘導体、ＰＥＧ－ビタミンA、ＰＥＧ－ビタミンＥ、ＰＥＧ誘導されたビタミンＥであるビタミンＥＴＰＧＳ、リソザイム、バイニルピロリドン、またはバイニルアセテートの共重合体から選択される少なくとも１種以上である
請求項１３に記載の超微細粒子製造方法。
【請求項１５】
溶質の液状溶液または分散液製造及び移送装置と、
超臨界圧縮流体を収容する圧縮流体貯蔵容器及び移送装置と、
その溶質の液状溶液または分散液と超臨界圧縮流体を連続して接触させるようにして単一状またはコロイド状の混合物流体がなされる混合反応容器と、
加熱された圧縮乾燥空気を輸送するための圧縮乾燥気体供給装置と、
その混合反応容器の単一状またはコロイド状混合物流体と加熱された圧縮乾燥気体を各々同軸ノズルの内側と外側を通じて常圧状態の蒸発管に噴霧乾燥させて超微細粒子を製造する反応容器と、
形成された超微細粒子を回収する回収装置と、を含み、
請求項１ないし１４のいずれかに記載の製造方法を遂行するためのものである
ことを特徴とする装置。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、液状溶剤に溶解される固形物を製造された粉体の１０％以下が０．０２ミクロン以下のサイズを有し、かつ９０％以上が３ミクロン以下のサイズを有する均一な粒度分布を有する平均粒子サイズ０．０２～３ミクロンの微細粒子を製造する新たな方法及び装置に関する。
【背景技術】
【０００２】
現在、医薬品として使われるか、研究中の多くの薬物は水性溶媒に難溶性であるので、生体内に投与する時、体内に吸収される過程で消化液での溶解度と溶出速度が低いし、これによって低い生体利用率を見せる問題点を有している。これを解決するための方法に、粒子のサイズを減少させて粒子の表面積を極大化することによって、薬物の溶出速度を増大させて溶出が率速段階である薬物に対し、生体利用率を増加させる技術が用いられている。微細粒子を作るための方法は、ボトムアップ（Bottom－Up）方式である沈殿を用いた方法とトップダウン（Top－Down）方式である粉砕を用いた方法とがある。
【０００３】
沈殿を用いた方法の１つが特許文献１に開示されている。この特許文献１は、難溶性活性剤を水混和性の有機溶媒に溶かした溶液を不水溶性であるコロイドが有機溶媒の中に存在したり水溶性コロイドが水中に存在する条件下で比較的多量の水と混合して形成させようとする活性剤のヒドロゾルを安定化させ、固体活性剤粒子のヒドロゾルを製造した後、必要によって水に再懸濁可能な形態に乾燥させることを特徴とする方法を開示する。
【０００４】
沈殿を用いた他の方法の１つが特許文献２、３に開示されている。この特許文献２～３は、薬物の懸濁液を他の溶媒の添加や工程条件（温度、圧力）の変化を通じて溶液状態に作った後、これをたんぱく質性保護コロイド水性分子分散液またはコロイド性分散液に溶解または分散させ、保護コロイドを活性化合物と共に分散液から凝集させた後、溶媒を除去する方法を開示する。
【０００５】
上記の特許文献は結晶成長を防止するための安定化剤が必須的であり、水と溶媒とを除去することに付加的な工程と時間を必要とするので非効率的である。沈殿を用いた上記特

許の以外の方法に超臨界流体工程がある。

【０００６】

以前１５年間に圧縮された流体または超臨界流体を用いて粉体を製造する多様な技術と装備が提案されてきたのであり、このような技術の多くは工程に二酸化炭素を用いている。現在まで紹介された多様な技術及び特許は、超臨界溶液急速膨脹法、超臨界流体反溶媒法、及びガス飽和粒子法の３種類に分けられる。

【０００７】

超臨界溶液急速膨脹法（Rapid Expansion of Supercritical Solutions：ＲＥＳＳ）は、固形物を超臨界溶媒に溶解させて超臨界溶液を製造し、これを常圧に膨脹させることによって、溶解された固形物の沈殿を誘導する技術である。このような超臨界溶液急速膨脹法の原理に基づいた多様な変形技術が特許文献４～７に提案されて来た。

【０００８】

超臨界流体金属膨脹法の最も大きい短所は、大多数の固形物が超臨界溶媒に低い溶解度を有するということである。併せて、生成される粉体の粒度とモルフォロジーを調節することも非常に難しいという短所がある。

【０００９】

超臨界反溶媒により誘導される固形物溶液からの沈殿（他の名称には、ＡＳＥＳ、ＳＥＤＳ、ＧＡＳ、ＳＡＳなどがある）原理に基づく技術を超臨界流体反溶媒法（supercritical antisolvent precipitation）は非特許文献１に詳細に説明されている。この技術を用いた粒子製造のために固形物の溶液を製造することに使われた液体溶媒は、超臨界反溶媒に完全に溶解されなければならず、同時に固形物は超臨界反溶媒に全く溶解されてはならない。

【００１０】

不幸にも超臨界流体反溶媒法を用いた多くの固形物の粒子製造は多い問題点を有している。しかしながら、超臨界流体反溶媒法を用いた粒子製造が成功的に適用された場合には相当な程度に粉体の粒度（１以下～数百ミクロン）及びモルフォロジーを調節することができる。併せて、超臨界流体反溶媒法の場合、多様な応用例と変形技術が提案された。例えば、HannaとYork（特許文献８）は超臨界流体反溶媒法工程に超臨界反溶媒と固形物溶液の混合及び噴射を同時に遂行するための同軸インジェクタ（coaxial injector）を使用した粒子製造技術を提案したことがある（このような方式により工程を遂行することによって、インジェクタ末端流出部での２つの流体の流速による機械的な噴射力を用いた粒子形成が可能になる）。併せて、工程の応用を別にするか、他の流体を使用するか（例えば、特許文献９では有機溶剤－超臨界反溶媒を使用した工程、超臨界溶剤－超臨界反溶媒を使用した工程、液体溶剤－有機溶剤－超臨界反溶媒の３つ流体を使用した工程などが提案される）、粒子製造装備を変形させることによって、超臨界流体反溶媒法を用いた粒子製造方法を最適化した多様な技術が提案されている。

【００１１】

ガス飽和粒子方法（particles generation from gas saturated solutions：ＰＧＳＳ）は、WeidnerとKnez（特許文献１０）により提案されたし、加熱された容器の中で超臨界二酸化炭素を溶融された高分子に溶解させた後、形成された混合物を低い圧力を有する容器に噴射することによって粒子を製造する工程である。超臨界二酸化炭素は多様な高分子に溶解され、超臨界二酸化炭素が溶解され、高分子は溶液化される（高分子のガラス転移温度降下効果による）。超臨界二酸化炭素を高分子に溶解させることによって形成された高分子溶液を低い圧力を有する容器に急速に膨脹させることによって高分子液滴が形成され、このように形成された高分子液滴が二酸化炭素の膨脹により冷却（ジュール－トムソン効果）されることによって粉体が形成される。ガス飽和粒子方法（ＰＧＳＳ）を用いた粒子製造研究中に報告された最も小さな平均粒子サイズは７．８ミクロンである。

【００１２】

コーティングの効率を上げるための染料の微細液滴を形成させることを目的とする本発明の目的とは異なる目的を有する工程に、ＰＧＳＳの粒子製造原理に基づいた多様な噴射

コーティング工程が特許文献１１～１７に提案されている。このような工程で超臨界流体は噴射しようとする溶液の粘度を下げるための目的に使われた。また、この特許は揮発性有機物の除去及び減少効果をその特徴としており、幾つかは噴射による粉体の製造技術を提案している。

【００１３】

特許文献１８～２１は、ＰＧＳＳを改良した形態の粒子製造工程について記述している。その中でも、Sieversが提案したCarbon dioxide Assisted Nebeulization with a Bubble Dryer（ＣＡＮ－ＢＤ）がＰＧＳＳの多様な改良工程のうち、最も代表的である。このような工程はＴまたはＹ形態の非常に小さな内部体積（１μｌ以下）を有するユニオンを用いて粒子を製造しようとする固形物を溶解させた水溶液または有機溶液を二酸化炭素の流れと接触させることを特徴とする。このようにすることによって形成された液体と超臨界流体との混和されない混合物（懸濁液、油剤、ミセル分散液等と表現される）は内径が薄くて（１２５ミクロン）長い毛細管ノズルを介して非常に小さい液滴で噴射され、これを乾燥することによって粒子を製造する。この技術を用いた多様な粒子製造に関する研究が多くの研究者らにより報告されている。

【００１４】

Sieversらが提案したＣＡＮ－ＢＤは、液状溶液と二酸化炭素との接触時間が非常に短くて、二酸化炭素が十分に液状溶液に溶解できない可能性があり、したがって、製造された粒子のモルフォロジー及び粒度の調節が困難であるという短所がある。このような短所を補完するために、Reverchonは特許文献２２で、粒子製造工程に固形物を溶解させた水溶液または有機溶液を超臨界二酸化炭素と完全に混合するための飽和器（saturator）を導入したSupercritical Assisted Atomization（ＳＡＡ）工程を提案した。

【００１５】

ＳＡＡはＴまたはＹ形態の非常に小さな内部体積を有するユニオンに代わり飽和器という装置を導入して液状溶液と超臨界二酸化炭素とを完全に混和させることを特徴とし、飽和器を経て形成された液状溶液と超臨界二酸化炭素との混合液を毛細管ノズルを介して高温で加熱した窒素（１５０℃）の流れに噴霧することによって微細液滴を形成し、これを乾燥することによって微細粒子（０．０２～１０ミクロン）を製造する。

【００１６】

しかしながら、ＳＡＡ工程は微細液滴の乾燥のために高温で加熱した窒素を使用するので、製造装備が非常に複雑で、１ｇ位の実験室単位の小規模実験で製造された微細粒子の回収率が約５０％程度と低いという短所がある。併せて、超臨界二酸化炭素のみを噴霧推進剤として使用するため、製造された粉体が広い粒度分布を有することができる。

【００１７】

本発明者は、前述した超臨界流体工程を用いて多様な難溶性薬物に適用して粒度が均一であり、溶解度、溶出、及び生体利用率が増加した微細粒子の製造に成功したし、これに対する技術を特許文献２３～２８に開示した。

【００１８】

超臨界流体技術の大きい長所にもかかわらず、バリデーションが確立された工程の生産スケールへの適用に問題点を有しているので、まだ製品に応用していない。

【００１９】

トップダウン（Top-Down）方式により湿式粉砕を用いた微細粒子製造技術が特許文献２９に開示されている。この特許は調薬した薬剤物質を殆ど溶解されない液体媒体に付加し、表面変形剤を添加してプリミックスを作った後、これを機械的手段であるボールミル、アトリッタミル、振動式ミル、サンドミル、及びビードミルを用いて分散物内での平均粒子サイズを４００ｎｍ未満に減少させる。この分散物は懸濁液として存在するので、固体状の微細粒子を得るために乾燥過程を経る。上記特許はミーリング工程時間が長いし、粉砕用媒質から発生する汚染の危険がある。液体分散媒体、主に使われる水の除去に非効率的な追加的な工程を経ることになり、水による化学的損傷を受ける医薬品には使用が困難である。また、原料物質の粒度がある程度調節された粒子を使用する短所も有している。

【００２０】
トップダウン（Top-Down）方式により高圧均質器を用いた微細粒子製造技術の１つが特許文献３０に開示されている。この特許は、水、水性媒質、または有機溶媒で殆ど溶解されないとか、少し溶解された活性物質を界面活性剤及び安定剤を添加してピストン－ギャップ均質化器を使用して高圧均質処理することによって、ナノサスペンションを製造する技術である。以外に、水でない蒸気圧がより低い非水性液体（液状ポリエチレングリコール、無水グリセリン）を分散媒体にして活性成分及び安定化剤を分散させて、より低い温度でピストン－ギャップ均質化器、ジェット－ストリーム均質化器、超音波均質化器などを用いて均質化させる特許文献３１に開示された技術と活性成分を水－環化性有機溶媒に溶解させた後、非溶媒である水と混合して沈殿させて予備懸濁液を生成した後、これを高せん断混合または熱エネルギーを加えて微細粒子を製造する特許文献３２に開示された技術がある。上記高圧均質器を用いた特許は高エネルギーを要求する工程であって、工程前にマイクロ単位の粒度が調節された原料物質を使用しなければならず、多い工程回数と工程中の熱エネルギーの発生による薬物損傷の危険があり、強いせん断応力による機械の摩耗から発生する金属の汚染が問題になることがある。また、分散媒体に水を使用する場合が多いため、活性成分の加水分解に対する危険も存在する。

【００２１】
上記技術の以外のボトムアップ（Bottom－Up）方式の１つである噴霧乾燥工程（特許文献３３、３４）は、薬物の溶液を熱風の中に噴霧させて、微細な水滴状態で噴流に同伴させながら乾燥させる方法であって、使われた溶媒を短時間に揮発させることができる程度の比較的低い温度で使用可能であり、たとえ高温条件であるとしても、極めて短い時間の間露出されるので、薬物の安定性に大きい影響を与えないという長所を有する。また、単一工程として追加的な粒度均一化や乾燥工程を必要とせず、工程の自動化とモニタリングが可能な連続工程であって、ＧＭＰ規格のスケールアップが容易である。しかしながら、ナノ粒子でないマイクロサイズの粒子が得られる場合が大部分であり、収得率にも問題点を有している。これは、粒度が均一なナノ粒子を製造できる超臨界流体工程に比べて噴霧乾燥技術の限界ということができる。

【００２２】
上記の多様な微細粒子製造技術の短所を補完するために、本発明では既存の超臨界流体工程の長所と噴霧乾燥工程の長所とを融合した新たな微細粒子製造技術を提案しようとする。この新たな粒子製造工程は、液状溶液と圧縮された流体との混合物を加熱された圧縮気体と共に噴射することで、粒子形成時、物質移動を促進させることによって、既存の粒子製造工程より微細な粒子（２０～３０００ｎｍ）の形成を可能にし、溶媒を除去する過程が単一工程で遂行されて非常に効果的であり、併せて既存の工程より狭く、かつ均一な粒度分布を有する粉体製造が可能な工程である。しかも、本発明は湿式粉砕法では不可能な水に溶ける薬物やたんぱく質薬物のナノ粒子製造にも適用できる長所がある。

【００２３】
また、本発明は既存の工程とは異なり、沸点が１２０℃未満の揮発性有機溶剤のみに限定されず、大部分の有機溶剤と水まで使用することができ、原料物質の粒度を考慮しなくてもよいので、原料物質の粒度を調節する追加的な工程を必要とする既存の湿式粉砕法に比べて非常に優れる工程である。

【先行技術文献】
【特許文献】
【００２４】
【特許文献１】ＧＢ２，２６９，５３６
【特許文献２】Ｄ１９，６３７，５１７
【特許文献３】ＵＳ７，１０５，１７６
【特許文献４】ＤＥ２９４３２６７
【特許文献５】ＵＳ４，５８２，８３１
【特許文献６】ＵＳ４，７３４，４５１

【特許文献７】ＵＳ４，９７０，０９３
【特許文献８】ＵＳ５，８５１，４５３
【特許文献９】ＵＳ６，０６３，１３８
【特許文献１０】ＥＰ７４４９９２、ＷＯ９５２１６８８
【特許文献１１】ＵＳ５，０５７，３４２
【特許文献１２】ＵＳ５，０６６，５２２
【特許文献１３】ＵＳ５，００９，３６７
【特許文献１４】ＵＳ５，１０６，６５０
【特許文献１５】ＵＳ５，２１１，３４２
【特許文献１６】ＵＳ５，３７４，３０５
【特許文献１７】ＵＳ５，４６６，４９０
【特許文献１８】ＥＰ６７７３３２
【特許文献１９】ＵＳ５，６３９，４４１
【特許文献２０】ＵＳ６，０９５，１３４
【特許文献２１】ＵＳ６，８３０，７１４
【特許文献２２】ＷＯ０３００４１４２
【特許文献２３】ＫＲ０５２９７５７
【特許文献２４】ＫＲ０５９２５１１
【特許文献２５】ＫＲ０６６７３６６
【特許文献２６】ＫＲ０６６７３６７
【特許文献２７】ＫＲ０６７３８１０
【特許文献２８】ＫＲ０７４２５７１
【特許文献２９】ＵＳ５，１４５，６８４
【特許文献３０】ＵＳ５，８５８，４１０
【特許文献３１】ＰＣＴ／ＥＰ００／０６５３５
【特許文献３２】ＵＳ６，８８４，４３６
【特許文献３３】ＵＳ５，６２４，５３０
【特許文献３４】ＵＳ２００４／０１７５３２８Ａ１
【非特許文献】
【００２５】
【非特許文献１】Supercritical antisolvent precipitation ofmicro and nano particles、Recerchon、1999、J. Supercrit. Fluids、15、1-21
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００２６】
ここに、本発明者らは、均一な粒度分布を有する超微細粒子を提供できる方法に対して研究した結果、粒子を製造しようとする固形物を含有した液状溶液と圧縮流体との混合物を加熱された圧縮気体と共に噴射することで、非常に均一な粒度分布を有する超微細粒子が製造できることを見つけて本発明を完成するに至った。
したがって、本発明の目的は、均一な粒度分布を有する超微細粒子の新規な製造方法及び装置を提供することにある。
【課題を解決するための手段】
【００２７】
上記の目的を達成するために、本発明は、圧縮された流体を用いて数十ナノから数マイクロの粒子サイズを有する微細粒子を製造する新規で、かつ効率的な方法を提供する。
【００２８】
本発明で提案する工程は、液状溶液と圧縮流体との混合物を加熱された圧縮気体と共に噴射するため、超臨界流体を用いる既存の他の粒子製造法では得られない非常に狭く、かつ均一な粒度分布を有し、その平均サイズが０．０２～３ミクロンの微細粒子を製造することができる。

【００２９】
本発明で提供する粒子製造方法で使用する溶媒と固形物の種類を異にすることによって、次のような工程を取り替えることが可能である。
１）水及び有機溶剤を使用する既存の多様な固形微細粒子製造技術
２）水及び有機溶剤を使用する２つまたはその以上の物質の組合せにより構成されるカプセルまたはマトリックス形態の固形微細粒子組成物製造技術
【００３０】
本発明で提案する超臨界流体を用いた新規な超微細粒子製造方法は、次の３つ段階から構成される。
１）液状溶剤に固形物の溶質を溶解させて液状溶液を製造し、製造された液状溶液を圧縮流体の流れに注入して接触させるステップ、
２）２つの流体を混合ユニットに注入して完全に混和させるステップ、
３）形成された混合流体をノズルを介して加熱された圧縮気体と共に乾燥気体の流れの中に噴射して微細液滴を形成させ、これを乾燥して微細粒子を形成させるステップを含む。
【００３１】
また、本発明は、溶質の液状溶液または分散液製造及び移送装置、超臨界圧縮流体を収容する圧縮流体貯蔵容器及び移送装置、上記溶質の液状溶液または分散液と上記超臨界圧縮流体とを連続して接触させるようにして、単一状またはコロイド状の混合物流体がなされる混合反応容器、加熱された圧縮乾燥空気を輸送するための圧縮乾燥気体供給装置、上記混合反応容器の単一状またはコロイド状混合物流体と上記加熱された圧縮乾燥気体を各々同軸ノズルの内側及び外側を通じて常圧状態の蒸発管に噴霧乾燥させて超微細粒子を製造する反応容器、及び上記形成された超微細粒子を回収する回収装置、を含む上記本発明に従う均一な粒度分布を有する超微細粒子の製造方法を遂行するための装置を提供する。
【００３２】
本発明で圧縮された流体とは、３０～９０℃及び６０～３００ｂａｒの温度及び圧力範囲、好ましくは４０～８０℃及び７５～１２０ｂａｒの温度及び圧力範囲を有するクロロフルオロカーボン類（chlorofluorocarbons）、ハイドロクロロフルオロカーボン類（hydrochlorofluorocarbons）、ハイドロフルオロカーボン類（hydrofluorocarbons）、及びフルオロカーボン類（fluorocarbons）を含むフッ化炭化水素類［例えば、Ｒ－１０（tetrachloromethane）、Ｒ－１１（trichlorofluoromethane）、Ｒ－１２（dichlorofluoromethane）、Ｒ－１３（chlorotrifluoromethane）、Ｒ－１４、Ｒ－２０、Ｒ－２１、Ｒ－２２（chlorodifluoromethane）、Ｒ－２３、Ｒ－３０（dichloromethane）、Ｒ－４０、Ｒ－４１、Ｒ－１１１、Ｒ－１１２、Ｒ－１１３、Ｒ－１１４、Ｒ－１１５、Ｒ－１１６（hexafluoroethane）、Ｒ－１２２、Ｒ－１２３、Ｒ－１２４、Ｒ－１２５、Ｒ－１３０、Ｒ－１３１、Ｒ－１３２、Ｒ－１３３、Ｒ－１３４、Ｒ－１４０、Ｒ－１４１、Ｒ－１４２、Ｒ－１４３、Ｒ－１５０、Ｒ－１５１、Ｒ－１５２、Ｒ－１６０（chloroethane）、Ｒ－１６１、Ｒ－２１１、Ｒ－２１２、Ｒ－２１３、Ｒ－２１４、Ｒ－２２２、Ｒ－２２４（trichlorotetrafluoropropane）、Ｒ－２３５（chloropentfluoropropane）等］、ジメチルエーテル（dimethylether）、ジエチルエーテル（diethylether）、ジイソプロピルエーテル（diisopropylether）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル（di-tert-butylether）、二酸化炭素、またはアンモニアからなる群から選択される１種以上の混合物となることができ、好ましくは、フッ化炭化水素類、エーテル類、二酸化炭素からなる群から選択される１種以上の混合物となることができ、より好ましくは二酸化炭素が使用できる。
【００３３】
本発明で液状溶剤とは、精製水、アルコール類（メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、オクタノール）、ケトン類（アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン）、Ｎ－ヘキサン、エチルアセテート、ジクロロメタン、クロロホルム、アセト酸、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキサイド、ジメチルアミド、ジメチルホルムアミドからなる群から選択される１種以上の混合物となること

ができる。

【００３４】

本発明でノズルとは、噴射流出部で圧縮された流体と液状溶液からなる単一状またはコロイド状形態の混合物と加熱された圧縮気体とを接触させて噴射を可能にする形態の装置であって、多重流体同軸ノズルを含んだ２流体以上の多重流体ノズルを使用する。

【００３５】

上記同軸ノズルとは、断面が円筒形であり、内径が互いに異なる管を同一な中心軸に配列した形態のノズルであって、その末端部は各々の流路を通じて流出される流体の混合接触及び噴射を効率的に遂行するために円錐形態を有するノズルをいう。

【００３６】

本発明で溶質に使われる固形物の溶質として生理活性を有する物質には、ペニシリン系抗生剤、結核治療剤、らい病治療剤、抗嫌気性菌＆抗原蟲剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗マラリア剤、駆虫剤、セファロスポリン系抗生剤、その他のβラクタム系抗生剤、アミノグリコサイド系抗生剤、マクロライド系抗生剤、キノロン系抗生剤、テトラサイクリン系抗生剤、スルファ剤、外用抗菌剤、口内炎、口腔殺菌消毒剤、膣感染治療剤、抗腫瘍剤、抗ガン剤、造血剤、抗凝固剤、抗血栓、血小板凝集抑制剤、血栓溶解剤、止血剤、血液凝固剤、循環改善剤、痔疾薬＆静脈瘤治療剤、心不全治療剤、その他の高血圧治療剤、高脂血症治療剤、片頭痛治療剤、低血圧関連薬物、その他の心血管系薬物、抗不整脈剤、α遮断剤、β遮断剤、利尿剤、血管拡張剤、カルシウムチャンネル拮抗剤、ＡＣＥ阻害剤、非選択性α、β遮断剤、ワクチン（vaccines）、免疫グロブリン剤、その他の生物学的製剤、制酸剤＆吸着剤、その他の胃腸関連薬物、食欲抑制剤、潰瘍治療剤、Ｈ２遮断剤、プロトンポンプ阻害剤、その他の潰瘍治療剤、消化剤、胃腸運動調節及び鎮痙剤、整腸剤、便泌薬、緩下剤、鎮吐剤、胆汁酸分泌促進剤＆肝保護剤、女性ホルモン剤、骨代謝関連薬物、経口避妊剤、アンドロゲン、蛋白同化ステロイド、副腎皮質ホルモン、インスリン製剤、経口用血糖降下剤、生殖腺刺激ホルモン、甲状腺ホルモン及び関連製剤、抗甲状腺薬物、抗ヒスタミン＆抗アレルギー薬、免疫抑制剤、免疫増強剤、全身麻酔剤、抗躁症薬物、中枢神経興奮剤、抗パーキンソン剤、精神復活薬、めまい治療剤、関節炎治療＆抗リウマチ剤、筋弛緩剤、消炎酵素剤、痛風治療剤、その他の神経筋系薬物、局所麻酔剤、神経筋系異常関連薬物、麻薬性鎮痛剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤、ＣＯＸ－２選択性ＮＳＡＩＤｓ、抗痙攣剤、睡眠鎮静剤及び神経安定剤と抗精神病薬物、メジャートランキライザー、抗うつ剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤、気管支喘息、鎮咳去痰剤、鼻炎、リューコトリエン調節剤、散瞳藥、縮瞳藥、緑内障治療剤、白内障治療剤、人工涙液、潤滑、角膜保護剤、その他の眼科用薬、泌尿生殖系平滑筋弛緩剤、子宮収縮剤、膣状態関連薬物、前立腺炎、前立腺肥大症関連薬物、勃起不全治療剤、その他の薬学的物質または薬学的製剤などを含む生理活性を有する化合物から選択される１種以上の混合物となることができるが、これに限定されるのではない。

【００３７】

上記生理活性物質の代表的な例は一般的な薬学的用途に従うのであり、下記の通りである。

【００３８】

ペニシリン系抗生剤：アモキシシリン、ピペラシリンナトリウム、トシル酸スルタミシリン

【００３９】

１世代セファロスポリン系：セファドロキシル、セファドロキシル１水和物、セファトリジン、セファゾドンナトリウム、セファゾリンナトリウム、セフテゾールナトリウム、セファレキシン、セファドリン

【００４０】

２世代セファロスポリン系：セファクロー、セファマンドールナフェート、セフメタゾールナトリウム、セフミノックスナトリウム、セフォラニド、セフォテタンジナトリウム、セフォチアム、塩酸セフォチアム、セフォキシチンナトリウム、セフプロジル、セフロ

キシムアクセチル、セフロキシムナトリウム
【００４１】
３世代セファロスポリン系：セフジニル、セフジニル１水和物、セフジニルヘミハイドレート、セフジトレンピボキシル、セフィキシム、セフメノキシム、セフォペラゾンナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフピラミドナトリウム、セフポドキシムプロキセチル、セフタジジム、セフテラムピボキシル、セフチゾキシムナトリウム、セフトリアクソンナトリウム
【００４２】
４世代セファロスポリン系：塩酸セフェピム、セフピロムスルフェート
【００４３】
その他ノβラクタム系抗生剤：アズトレオナム、カルモナムナトリウム、エタペネムナトリウム、メロペネム
【００４４】
アミノグリコサイド系抗生剤：硫酸アミカシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸イセパシン、硫酸ミクロノマイシン、硫酸ネチルマイシン、硫酸リボスタマイシン、硫酸カナマイシン、トブラマイシン、硫酸トブラマイシン、塩酸バンコマイシン
【００４５】
マクロライド系抗生剤：アジトロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、エリスロマイシンプロピオネート、ミデカマイシンアセテート、ロキシスロマイシン、スピラマイシン、テレスロマイシン
【００４６】
キノロン系抗生剤：塩酸シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、メタンスルホン酸ジェミフロキサシン、レボフロキサシン、塩酸ロメフロキシン、塩酸モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、メタンスルホン酸ペフロキサシン、ピペミド酸、ピペミド酸３水和物、トシル酸トスフロキサシン
【００４７】
テトラサイクリン系抗生剤：グアヤコールスルホン酸ドキシサイクリン、Ｄドキシサイクリンハイクレート、ドキシサイクリン１水和物、メタサイクリン、塩酸ミノサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン
【００４８】
その他ノ抗生剤：クロロアンフェニコール、塩酸クリンダマイシン、リネゾリド、リファキシミン、フシジン酸ナトリウム、テイコプラニン、チアムフェニコール、タイゼサイクリン
【００４９】
外用抗菌剤：バシトラシン、クロルヘキシジングルコネート、フシジン酸、ムピロシン、ムピロシンカルシウム、硫酸ネオマイシン、ニトロフラゾン、スルファジアジン銀
【００５０】
膣感染治療剤：窒酸イソコナゾール、窒酸セルタコナゾール、シクロピロックスオラミン、クロトリマゾール
【００５１】
結核及びらい病治療剤：シクロセリン、硫酸エンビオマイシン、塩酸エタムブトール、イソニアジト、プロチオンアミド、ピラジンアミド、リファムピシン、タップソン
【００５２】
抗嫌気性菌、抗原蟲剤、抗真菌剤、駆虫剤、抗マラリア剤：燐酸クロロキン、メトロニダゾール、オニダゾール、チニダゾール、アンホテリシンＢ、Ｂ塩酸ブテナフィン、フルコナゾール、グリセオフルビン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミカファンギンナトリウム、ニスタチン、塩酸テルビナフィン、アルベンダゾール、フルベンダゾール、メベンダゾール、プラジクァンテル、硫酸ハイドロキシクロロキン、燐酸プリマキン
【００５３】
抗ウイルス剤：アシクロビルー、ジダノシン、エファビレンズ、エムトリシタビン、エ

ンプバタイド、エンテカビル、ファムシクロビル、硫酸インジナビル、イノシプレックス、インターフェロンβ－１ａ、インターフェロンβ－１ｂ、ラミブジン、ロピナビル、ネビラピン、燐酸オセルタミビル、ペグインターフェロンα－２ａ、ペグインターフェロンα－２ｂ、ラルテグラビルカリウム、リバビリン、リトナビル、テルビブジン、テノフォビルジソプロキシルフマレート、塩酸バラシクロビル、塩酸バルガンシクロビル、ザルシタビン、ザナミビル、ジドブジン

【００５４】

造血剤：オフレルベキン、エリスロポイエチンα、ダベポエチンα

【００５５】

抗凝固剤、抗血栓、血小板凝集抑制剤、血栓溶解剤：フォダパリヌックスナトイウム、ナドロパリン、メシル酸ナファモスタット、塩酸サルフォグリレート、塩酸チロフィバン１水和物、アブシキシマブ、アガトロバン、アスピリン、シロスタゾール、クロピドグレル、ベシル酸クロピドグレル、硫酸水素クロピドグレル、カムシル酸クロピドグレル、クロピドグレルナパジシレート１水和物、クロピドグレルレシネート、ジピリダモール、塩酸チクロピジン、トラピジル、トリフルサル、ストレプトキナーゼ、ユロキナーゼ、リマプロスト、テネクテプラーゼ

【００５６】

止血剤、血液凝固剤：メタンスルホン酸アドレノクロムモアミノグアニジン、アミノカプロン酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、パラアミノメチル安息香酸、トラネキサミン酸ビタミンＫ１

【００５７】

循環改善剤：塩酸ブフロメジル、燐酸ピリドクサルブフロメジル、シトコリン、メシル酸エルゴノイド、ガンマオリザノル、イブジルラスト、カリジオゲナーゼ、クエン酸ニカメデート、ペントキシフィリン、ビンポセチン、塩酸ビキジル

【００５８】

痔疾薬＆静脈瘤治療剤：ジオスミン、カルシウムドベシレート

【００５９】

抗腫瘍剤、抗ガン剤（Antineoplastics）：塩酸アクラルビシン、アルデスリューキン、アレムシズマブ、アルトレタミン、アミフォスチン、アムサクリン、塩酸アナグレリド、アナストロゾール、アザシチジン、ＢＣＧコナートストレイン、ＢＣＧストレインタイス、ベロテカン、ベバシズマブ、ビカルタミド、塩酸ブレオマイシン、ボルテゾミブ、酢酸ブセレリン、ブスルファン、カペシタビン、カボプラチン、カルモフル、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シノキサシン、シスプラチン、クラドリビン、シクロホスファマイド、酢酸シフロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダサチニブ、塩酸ダウノルビシン、デシタビン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、塩酸ドキソルビシン、エノシタビン、塩酸エピルビシン、塩酸エロチニブ、エストラムスチン燐酸ナトリウム、エトポシド、エクスメスタン、塩酸フロクスウリジン、燐酸フルダラビン、フルオウラシル、フルタミド、フォルメスタン、ゲフィチニブ、塩酸ジェムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、ヘプタプラチン、ヒドロキシウレア、イブリツモマブチウキセタン、塩酸イダルビシン、イフォスファミド、メシル酸イメチニッブ、インターフェロンα、インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンγ、塩酸イリノデカン、ラパチニブジトシレート、エルアスパラギナーゼ、レンチナン、レトロゾール、リュープロレリンアセト酸塩、塩酸レバミゾール、ロムスチン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレクセート、ミトマイシンＣ、ミトテイン、塩酸ミトキサントロン、塩酸ニムスチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキシド２ナトリウム７水和物、ペンタミジンセチオレート、塩酸ピラルビシン、ポリサカライドＫ、塩酸プロカバジン、ラルチドレキシド、リツキシマブ、シゾピラン、ヨード化ナトリウム、ソラフェニムトシレート、スニチニブ、マルサンスニチニブ、クエン酸タモキシフェン、テガフル、テモゾロミド、タリドミド、チオグアニン、塩酸トポテカン、クエン酸トレミフェン、トラストズマブ、トリメトレキセート、酢

酸トリプトレイン、トリプトレインパモエート、ウベニメックス、ビンブラスチン硫酸塩、ビノレルビン、ヤドリギ

【００６０】

心不全治療剤：デノパミン、ジゴキシン、ユビデカレノン

【００６１】

その他の高血圧治療剤：ヘミフマル酸アリスキレン、ボセンタンハイドレート、クロニジン、塩酸クロニジン、メチルドパ、塩酸テモカプリル

【００６２】

高脂血症治療剤：アトルバスタチンカルシウム、セリバスタチンナトリウム、シプロフィブレート、エトピブレート、エゼチミブ、フェノフィブレート、フルバスタチンナトリウム、ロバスタチン、ニコチン酸、ピタバスタチンカルシウム、プラバスタチンナトリウム、プロブコール、ロスバスタチンカルシウム、シンバスタチン

【００６３】

片頭痛治療剤：リンゴ酸アルモトリプタン、酒石酸エルゴタミン、塩酸フルナリジン、リザトリプタンベンゾエート、スマトリプタン、コハク酸スマトリプタン

【００６４】

低血圧関連薬物：塩酸ドパミン、塩酸ミドドリン

【００６５】

その他の心血管系薬物：酒石酸イフェンプロジル、Ｌ－カルニチン、クエン酸ニカメデート、ニコランジル、オメガ３、ラウバシン、塩酸トリメタジジン

【００６６】

抗不整脈剤：塩酸アミオダロン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシレチン、塩酸プロカインアミド、塩酸ソタロール

【００６７】

α遮断剤：塩酸ブナゾシン、ドキサゾシンメシレート、塩酸フェノキシベンザミン、塩酸プラゾシン、塩酸テラゾシン、塩酸チモキサミン、塩酸トラゾリン

【００６８】

β遮断剤：塩酸アセブトロール、塩酸アロチノロール、アテノロール、塩酸ベバントロール、ヘミフマル酸ビソブトロール、塩酸カルテオロール、クロロタリドン、塩酸クロラノロール、コハク酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ネビボロール、硫酸ペンブトロール、ピンドロール、塩酸プロプラノロール、エスアテノロール、塩酸ソタロール、塩酸テルタトロール

【００６９】

利尿剤：アセタゾラマイド、塩酸アミロライド、アゾセミド、塩酸ブメタニド、クロルタリドン、ジ－マンニトール、フロセミド、ヒドロクロロチアジト、インダパミド、メトラゾン、ピレタニド、スピノロラクトン、トラセミド、トリアＸレン、トリパミド

【００７０】

血管拡張剤：アルプロスタジル、アルプロシタジルアルファサイクロデキストリン、ジアゾキサイド、塩酸ジラゼプ、ニコチン酸エトピリン、塩酸ヒドララジン、イロプロスト、２硝酸イソソルビド、窒酸イソソルビド、塩酸イソクスプリン、カリクレイン、ミノキシジル、モルシドミン、水酸ナフロニル、ニトログリセリン、ニトロフルシドナトリウム、塩酸ベラパミル

【００７１】

カルシウムチャンネル拮抗剤：アムロジピンアジペート、アムロジピンベシレート、アムロジピンカムシレート、アムロジピンマレート、アムロジピンメシレート１水和物、アムロジピンニコチネート、オロト酸アムロジピン、塩酸ベプリジル、シルニジピン、塩酸ジルチアゼム、塩酸エポニジピン、フェロジピン、塩酸ガロパミル、イスラジピン、ラシジピン、塩酸レルカニジピン、塩酸マニジピン、塩酸ニカルジピン、ニコランジル、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、エス－アムロジピンアジピン酸塩、ベシル酸エスアムロジピン、ゲンチス酸エスアムロジピン、エスアム

ロジピンニコチネート、塩酸ベラパミル

【００７２】

ＡＣＥ阻害剤：アラセプリル、塩酸ベナゼプリル、ケプトプリル、シラザプリル、塩酸デラプリル、マレイン酸エナラプリル、ポシノプリルナトリウム、塩酸イミダプリル、リジノプリル、塩酸モエキシプリル、ペリンドプリル第３ブチルアミン、キナプリル、ラミプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム

【００７３】

非選択性α、β遮断剤：塩酸アモスラロール、カルベジロール、カルベジロール、塩酸ラベタロール

【００７４】

ワクチン：弱毒人ロタ生ウイルス、弱毒水痘生ウイルス、精製不活化インフルエンザウイルス抗原、吸着破傷風トキソイド、弱毒化日本脳炎ウイルス、弱毒はしか生ウイルス、弱毒風疹生ウイルス、弱毒風疹生ウイルス、弱毒水痘生ウイルス、弱毒ポリオウイルス、凍結乾燥狂犬病ワクチン、凍結乾燥グルタメートＢＣＧ、カルメルゲラン菌、ヘモフィルスインフルエンザー、インフルエンザーウイルスのヘマグルチニン、Ａ型肝炎ウイルス抗原、Ｂ型肝炎ワクチン、抗Ｂ型肝炎人免疫グロブリン、不活性ハンタンウイルス、不活性日本脳炎ウイルス、不活性黄疸出血性レプトスピラ菌株、不活性ポリオウイルス、はしか生ウイルスワクチン、腸チフス生菌、カルメレラン菌、ＢＣＧワクチン、精製弱毒インフルエンザーウイルス抗原、精製Ｂ型肝炎表面抗原、精製不活化Ａ型肝炎抗原、精製不活化インフルエンザーウイルス抗原、肺炎球菌から抽出された精製狭膜ポリサカライド、精製腸チフス菌ＶＩ狭膜ポリサカライド、破傷風アンチトキシン

【００７５】

免疫グロブリン剤：抗Ｂ型肝炎人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、抗Ｄ（ＲＨＯ）免疫グロブリン、免疫グロブリン－Ｇ、インサイトメガロウイルス、水痘人免疫グロブリン、免疫グロブリン、免疫グロブリン－Ｇ、免疫グロブリン－Ｍ、乾燥まむしウマ抗毒素、狂犬病人免疫グロブリン

【００７６】

その他の生物学的製剤：インターフェロンアルファコン－１

【００７７】

その他の胃腸関係薬物：バルサラザイドジソジウム、メシル酸カモスタット、ジメチコン、マグネシウムハイドレート、オルリスタット、シメチコン、マレイン酸水素テガセロド

【００７８】

食欲抑制剤：酒石酸フェジメトラジン、塩酸フェンタミン、塩酸シブトラミン

【００７９】

潰瘍治療剤：メサラジン、レバプラザン、エカベトナトリウム、ミソプロストール、塩酸オキシフェンサイクリミン、塩酸ピレンゼピン、プログルミド、レバミピド、ソファルコン、スクラルフェート、テプレノン、クエン酸ビスマスカリウム

【００８０】

Ｈ２遮断剤：シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、クエン酸ビスマスラニチジン、塩酸ラニチジン、塩酸ロキサチジンアセテート

【００８１】

プロトンポンプ阻害剤：Ｓオメプラゾールマグネシウム、Ｓオメプラゾールストロンチウム４水和物、ランソプラゾール、オメプラゾール、オメプラゾールナトリウム、パントプラゾールナトリウム、パントプラゾールナトリウムセスキヒドレート、ラベプラゾールナトリウム

【００８２】

消化剤：アリベンドール、マグネシウムジメクロデート、パンクレアーゼ、パンクレアチン、パンクレリパーゼ

【００８３】
胃腸運動調節及び鎮痙剤：アクラトニウムナパジシレート、クエン酸アルベリン、ブトロピウムブロマイド、カロベリン、塩酸カロベリン、酒石酸シサプライド、塩酸ジサイクロミン、塩酸ジフェメリン、ドムペリドン、マレイン酸ドムペリドン、フェノベリン、塩酸イトプリド、レボスルピリド、塩酸メベバリン、塩酸メトクロプラミド、クエン酸モサプライド、ブロム化オクチロニウム、ブロム化ブチルスコポラミン、塩酸チロプラミド、マレイン酸トリメブチン、塩化トロスピウム
【００８４】
整腸剤、止瀉剤：バチルスリケニフォルミス菌、バチルスポリフォーメンチカス、バチルスサブチリス、ラクトバチルスアシドフィルス、サッカロマイセスセレビシアハンセンＣＢＳ、ジオクタヘドロラルスメクタイト、塩酸ロペラマイド、ロペラミドオキサイド１水和物、ニプロキサジト
【００８５】
便泌薬、緩下剤：ビサコジル、酸化マグネシウム、ピコ硫酸ナトリウム
【００８６】
鎮吐剤：アプリフィタント、塩酸アザセトロン、ドラセトロンメシレート、オンダンセトロン、塩酸パロノセトロン、プロクロルペラジン、塩酸ラモセトロン、塩酸トリメトベンザミド
【００８７】
胆汁酸分泌促進剤＆肝保護剤：塩酸アルギニン、シアノコバラミン、Ｌ－システィン、Ｌ－グルタチオン、Ｌ－アスパラギン酸－Ｌ－オルニチン、シリマリン、タウリン、酢酸トコフェロール、ＵＤＣＡ
【００８８】
女性ホルモン剤：クエン酸クロミフェン、ドロスピレノン、エストラジオール、エストラジオール半水和物、吉草酸エストラジオール、エストロゲン、エチニルエストラジオール、エトノジェストレル、酢酸メドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン、ノルゲスチメート、プロゲステロン
【００８９】
骨代謝関連薬物：アレンドロン酸ナトリウム、ジソシウムエチドロネート、イバンドロン酸ナトリウム、イバンドロン酸ナトリウム、オソパン物質、パミドロン酸ジナトリウム、塩酸ラロキシフレン、リセドロネートナトリウム、ゾレドロン酸
【００９０】
アンドロゲン、蛋白同化ステロイド：ダナゾール、メチルテストステロン、オキ酸ドロロン、オキシメトロン、テストステロン
【００９１】
副腎皮質ホルモン：デフラザコルト、デキサメタソン、テキサメタソン燐酸ナトリウム、パルミチン酸デキキメタソン、ヒドロコルチソン、コハク酸ヒドロコルチソンナトリウム、メチルプレドニソロン、酢酸メチルプレドニソロン、コハク酸メチルプレドニソロンナトリウム、モメタゾンフロエート、モメタゾンフロエート１水和物、重酒石酸ノルエピネフリン、プレドニソロン、酢酸プレドニソロン、コハク酸プレドニソロンナトリウム、プレドニソロンステアロイルグリコレート、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、燐酸ベタメタゾンナトリウム
【００９２】
その他のホルモン剤：酢酸デスモプレシン、エキセナタイド、酢酸ランレオタイド、ラロニダーゼ、オクトレオチド、オクトレオタイドアセテート、チオクト酸、酢酸トリプトレリン、レボノルゲストレル
【００９３】
インスリン製剤：ヒューマンインスリン、インスリンアスパート、純粋精製ソインスリン、インスリンジターマ、インスリングラジン、インスリングルリシン、インスリンライスプロ、豚インスリン

【００９４】
経口用血糖降下剤：アカボス、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、塩酸メトフォルミン、グリブライド、ナテグリニド、塩酸ピオグリタゾーン、レパグリニド、マレイン酸ロシグリタゾーン、燐酸シタグリプチン１水和物、ビルダグリプチン
【００９５】
生殖腺刺激ホルモン：酢酸ブセレリン、フォリトロピン、酢酸リュープロリド
【００９６】
甲状腺ホルモン及び関連製剤：レボチロキシンナトリウム、リオチロニンナトリウム
【００９７】
抗甲状腺薬物：塩酸シナカルセト、メチマゾール、プロピルチオウラシル
【００９８】
抗ヒスタミン＆抗アレルギー薬：塩酸アゼラスチン、ベシル酸ベポタスチン、塩酸セチリジン、デスロラタジン、ジメンヒドリネート、エバスチン、エメダスチンジフマレート、塩酸エピナスチン、フェキソフェナジン、塩酸フェキソフェナジン、フィルグラスチム、塩酸ヒドロキシジン、フマル酸ケトチフェン、塩酸レボセチリジン、ロラタジン、メキタジン、オロパタジン、オクサトマイド、ペグフィルグラスチム、ピプリンヒドリネート、テルフェナジン、未分化フルチカソンフロエート、塩酸レボカバスチン、塩酸フェニルエフリン、塩酸シュドエフェドリン、塩酸キシロメタゾリン
【００９９】
免疫抑制剤：サイクロスポリン、エベロリムス、インフリキシマブ、ミゾリビン、ミュロモナッブ－ＣＤ３、マイコフェノリン酸、マイコフェノレートモフェチル、塩酸マイコフェノレートモフェチル、パリビズマブ、シロリムス、タクロリムス、タクロリムス水和物
【０１００】
免疫増強剤：ピドチモド、チモモジュリン
【０１０１】
全身麻酔剤：エンフルラン、エトミテート、イソフルラン、塩酸ケタミン、プロポポール、セボフルラン
【０１０２】
中枢神経興奮剤：塩酸アトモキセチン、Dexmethylphenidate、塩酸メチルフェニデート、モダフィニル
【０１０３】
抗パーキンソン剤：塩酸アマンタジン、メシル酸ブロモクリプチン、エンタカポン、レボドパ、２塩酸プラミペキソール、塩酸ロピニロール、塩酸セレギリン、テトラベナジン、塩酸トリヘキシフェニジル
【０１０４】
精神復活薬：塩酸アセチルカルニチン、コリンアルポセレート、塩酸ドネペジル、ブロム化水素酸ガランタミン、オキシラセタム、ピラセタム、リバスチグミン、酒石酸リバスチグミン
【０１０５】
関節炎治療＆抗リウマチ剤：アダリムマブ、オラノフィン、硫酸コンドロイチンナトリウム、ジアセレイン、エモルファゾン、エタナセプト、硫酸グルコサミン、レフルノミド、ペルビプロフェン、Ｓ－アデノシル－Ｌ－メチオニン－スルフェート－ｐ－トルエンスルホネート、ヒアルロン酸ナトリウム
【０１０６】
筋弛緩剤：アフロクアロン、カルバミン酸クロルフェネシン、シサトラキュリウムベシレート、クロストリジウムボツリニウムＡ型毒素、塩酸シクロベンザプリン、ダントロレンナトリウム、ガラメントリエチオダイド、メトカルバモル、クエン酸オルフェナドリン、塩酸オルフェナドリン、ブロム化パンクロニウム、メシル酸プリジノール、ブロム化ロクロニウム、塩化サクシニルコリン、Ｔチオコルチコシド、塩酸チナニジン、塩酸トルペ

リソン、ブロム化ベクロニウム
【０１０７】
消炎酵素剤：キモパパイン、塩化リソジム、プロナーゼ、セミアルカリプロテアーゼ、セリチオペプチダーゼ
【０１０８】
痛風治療剤：アロプリノル、コルキシン、プロベネシド、ラスブリカーゼ
【０１０９】
その他の神経筋系薬物：塩酸メマンチン、塩酸ナロキソン、タクリン
【０１１０】
所麻酔剤：塩酸ブピバカイン、リドカイン、塩酸リドカイン、塩酸プロパラカイン、ロピバカイン、塩酸ロピバカイン
【０１１１】
神経筋系以上関連薬物：アカムプロセート、ブロム化ピリドスチグミン、リルゾール
【０１１２】
麻薬性鎮痛剤：塩酸ブプレノルフィン、燐酸コデイン、ペンタニル、クエン酸ペンタニル、重酒石酸ヒドロコドン、塩酸ハイドロモルフォン、塩酸モルフィン 、硫酸モルフィン、塩酸ナルブフィン、塩酸オキシコドン、オキシコドンテレフタレート、塩酸ペチジン、塩酸プロポキシフェン、塩酸レミフェタニル
【０１１３】
非ステロイド性消炎鎮痛剤：セレコキシブ、アセトアミノフェン、クロニックシンリジネート、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラクトロメタミン、ナフロキセンナトリウム、塩酸ナラトリプタン、塩酸トラマドル、ゾルミトリプタン
【０１１４】
抗痙攣剤：カルバマゼピン、クロナゼパム、ジアゼパム、ガバペンチン、ラモトリジン、レビチラセタム、ロラゼパム、バルプロン酸マグネシウム、オクスカルバゼピン、フェニトイン、フェニトインナトリウム、プレガバリン、プリミドン、バルプロ酸ナトリウム、トピラメート、バプロ酸、ビガバトリン、ゾニサマイド
【０１１５】
睡眠鎮静剤及び神経安定剤と抗精神病薬物、メジャートランキライザー：アルフラゾラム、アミスルフリド、アリピプラゾール、ブロムペリドール、ハロペリドール、ハロペリドールデカノエート、マレイ酸レボメプロマジン、ロクサピン、メソリダジンベシレート、塩酸モリンドン、ネモナプリド、オラザピン、パリペリドン、ペルフェナジン、ピモジト、フマル酸クエチアピン、リスペリドン、スルピリド、塩酸チオリダジン、チオチキセン、塩酸チアプリド、塩酸トリフルオロペラジン、塩酸ジプラシドン１水和物、酒石酸ゾルピデム、ゾテピン
【０１１６】
抗うつ剤：モクロベミド、トロキサトン、塩酸アミトリフチリン、塩酸クロミフラミン、塩酸ドチエピン、塩酸ドクセピン、塩酸イミプラミン、塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリン、塩酸ノルトリプチリン、キヌプラミン、ブロム化シタロプラム、塩酸ドロキセチン、水酸エスシタロプラム、塩酸フルオキセチン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸パロキセチン、塩酸サルトラリン、塩酸ブプロピオン、ミルタザピン、塩酸ネファゾドン、チアネプチンナトリウム、塩酸トラゾドン、塩酸ベンラファクシン
【０１１７】
呼吸促進剤：塩酸ドキサプラム１水和物、豚廃抽出物
【０１１８】
気管支拡張剤：アミノピリン、塩酸バムブテロール、プロピオン酸フルチカソン、ブロム化イプラトロピウム、塩酸イソプロテレノル、未分化ブロム化チオトロピウム１水和物、塩酸プロカテロール、サルブタモル（Albuterol）、硫酸サルブタモル、サルメテロール、硫酸テルブタリン、ツロブテロール、塩酸ツロブテロール、ジプロピオン酸ベクロメ

タソン、ブデソニド、シクレソニド、フマル酸フォルモテロール、フマル酸フォルモテロール２水和物、クロモクリク酸ナトリウム

【０１１９】

鎮咳去痰剤＆せき風邪薬：アセブロフィリン、アセチルシスティン、塩酸アムブロキソール、ベンゾナテート、塩酸ブロムヘキシン、ブロム化水素酸デキストロメトルファン、沃素ピリン、エルドステイン、レトステイン、レボドロプロピジン、メスナ、ジアセチルシステイン酸メチル、ネドクロミルナトリウム、カルボキシメチルシステイン、ソブレロール、テノチオラナトリウム、テオピリン

【０１２０】

その他の気管支関連薬物：オマリズマブ

【０１２１】

リューコトリエン調節剤：モンテルカストナトリウム、プランルカスト水和物、ザフィルルカスト

【０１２２】

泌尿生殖系平滑筋弛緩剤：フェソテロジンフマレート、塩酸フラボキセート、塩化オキシブチニン、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピベリン、ソリフェナシンスクシン酸、Ｌ－酒石酸トルテロジン

【０１２３】

子宮収縮剤：ジノプロストン、オキシトシン

【０１２４】

前立腺炎、前立腺肥大症関連薬物：塩酸アルフゾシン、アリルエストレノール、酢酸クロルマジノン、ドタステリド、ピナステリド、塩酸タムスロシン

【０１２５】

勃起不全治療剤：アルプロスタジル、塩酸ミロデナフィル、クエン酸シルデナフィル、タダラフィル、ユデナフィル、塩酸バデナフィル

【０１２６】

その他の泌尿器系薬物：塩化ベタネコール、ニトロフラントイン、ペントサンポリ硫酸ナトリウム、塩酸リトドリン

【０１２７】

本発明において、溶質に使われる固形物の溶質として生理活性を有する物質の物理化学的な特性を調節するために薬学的に許容可能な添加剤としてハイドロプロキシメチルセルロース（現在ハイプロメロースとして公知される）、ハイドロキシプロピルセルロース、ポリバイニルピロリドン、ポリエチレングライコール、ソジウムラウリルスルフェート、ダイオクチルスルホスクシネート、ゼラチン、カセイン、レシチン（ホスファタイド）、テキストラン、ガムアカシア、コレステロール、トラガカント、ステアル酸、ベンズアルコニウムクロライド、カルシウムステアレート、グリセロールモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエスター、ポリオキシエチレンアルキルエーテル（例えば、マクロゴルエーテル、例えばセトマクロゴル１０００）、ポリオキシエチレンキャスタオイル誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エスター（例えば、商業的に入手可能なツイン（Tweens、登録商標）、例えばツイン２０（登録商標）及びツイン８０（登録商標）（ＩＣＩスペシャリティーケミカルズ（Speciality Chemicals））；ポリエチレングリコール（例えば、カーボワックス（Carbowaxs）３５５０（登録商標）及び９３４（登録商標）（ユニオンカーバイド（Union Carbide））、ポリオキシエチレンステアレート、コロイド性シリコンダイオキサイド、ホスフェート、カーボキシメチルセルロース、カルシウム、カーボキシメチルセルロースソジウム、メチルセルロース、ハイドロキシエチルセルロース、ハイプロメロースフタレート、非結晶セルロース、マグネシウムアルミニウムシリケート、トライエタノールアミン、ポリバイニルアルコール（ＰＶＡ）、エチレンオキサイド及びホルムアルデヒドを有する４－（１、１、３、３－テトラメチルブチル）－フェノール重合体（また、チルオキサポル、スペリオン、及びトリトンとして公知されたポロキサマ（例えば、プルロニックス（Pluron

ics）Ｆ６８（登録商標）及びＦ１０８（登録商標）、エチレンオキサイド及びプロピレンオキサイドのブロック共合体である）；ポロキサミン（例えば、テトロニック（Tetronic）９０８（登録商標）、ポロキサミン９０８（登録商標）として公知されており）、エチレンダイアミンにプロピレンオキサイドエチレンオキサイドの順次的な添加により誘導された４作用性ブロック共重合体（ＢＡＳＦワイアンドットコーポレーション（Wyandotte Corporation、ニュージャージー州パーシッパニー所在）；テトロニック１５０８（登録商標、Ｔ－１５０８、（ＢＡＳＦワンドットコーポレーション）、アルキルアリルポリエーテルスルホネートであるトリトンＸ－２００（登録商標、ロムアンドハース（Rohm and Haas））；スクロースステアレート及びスクロースダイステアレートの混合物であるクロテスタス（Crodestas）Ｆ－１１０（登録商標、クロダインコーポレーテッド（Croda Inc.））；オリン（Olin）－ＩＯＧ（登録商標）または界面活性剤１０－Ｇ（登録商標）（オリンケミカルズ（Olin Chemicals、コネチカット州スタンフォード所在）として公知されたｐ－アイソノニルフェンオキシポリ－（グリシドール）；クロデスタスＳＬ－４０（登録商標、クロダインコポーレーション）；及び$C_{18}H_{37}CH_2$（ＣＯＮ（CH_3）－CH_2（ＣＨＯＨ）$_4$（CH_2OH）$_2$であるＳＡ９ＯＨＣＯ（イストマンコダックコポーレーション（Eastman Kodak Co.））；デカノイル－Ｎ－メチルグルカマイド；ｎ－デシルβ－Ｄ－グルコピラノサイド；ｎ－デシルβ－Ｄ－マルトピラノサイド；ｎ－ドデシルβ－Ｄ－グルコピラノサイド；ｎ－ドデシルβ－Ｄ－マルトサイド；ヘプタノイル－Ｎ－メチルグルカマイド；ｎ－ヘプチルβ－Ｄ－グルコピラノサイド；ｎ－ヘプチルβ－Ｄ－チオグルコサイド；ｎ－ヘキシルβ－Ｄ－チオグルコサイド；ノナノイル－Ｎ－メチルグルカマイド；ｎ－ノイルβ－Ｄ－グルコピラノサイド；オクタノイルＮ－メチルグルカマイド；ｎ－オクチルβ－Ｄ－グルコピラノサイド；オクチルβ－Ｄ－チオグルコピラノサイド；ＰＥＧ－燐脂質、ＰＥＧ－コレステロール、ＰＥＧ－コレステロール誘導体、ＰＥＧ－ビタミンＡ、ＰＥＧ－ビタミンＥ、ＰＥＧ誘導されたビタミンＥであるビタミンＥ ＴＰＧＳ（登録商標、イストマンコダックコポーレーション）、リソザイム、バイニルピロリドン、及びバイニルアセテートの任意の共重合体など、ＵＳＦＤＡによりＧＲＡＳ（generally recognized as safe）等級に分類されている多様な重合体、低分子量オリゴマー、天然生成物と非イオン性、陰イオン性、陽イオン性、両方イオン性界面活性剤から選択される１種以上の混合物が付加的に使用できる。

【０１２８】

併せて、付加的に使用できる物質は大部分公知された薬学的添加剤として米国薬学会（American Pharmaceutical Association）及び英国薬学会（The Pharmaceutical Society of Great Britain）により公開された、本願で参照として特別に引用する文献[Handbook of Pharmaceutical Excipients]に開示されている。

【０１２９】

本発明は、既存の工程とは異なり、粒子の形成段階で加熱された圧縮気体を圧縮された流体と液状溶液との混合物と共に噴射することで、粒子の形成段階で加熱された圧縮空気による促進された物質移動現象が起きるようになって、より微細で、かつ均一な分布を有する粉体を製造できることを特徴とし、上記加熱された圧縮気体とは、空気、窒素、アルゴンのうちから選択される１種の物質であって、３０～１２０℃及び５０～１０００ｋＰａの温度及び圧力を有することができる。

【０１３０】

本発明は、均一な粒度分布を有する超微細粒子を製造するために加熱された圧縮気体を圧縮された流体と液状溶液からなる単一状またはコロイド状形態の混合物と共に噴射することを特徴とし、このような操作を遂行するために噴射流出部で加熱された圧縮気体と圧縮された流体と液状溶液とからなる単一状またはコロイド状形態の混合物の接触及び噴射を可能にする形態のノズルである２流体以上の多重流体ノズル（多重流体同軸ノズルを含み）が使用できる。

【０１３１】

本発明で乾燥気体とは、２０～３００℃で加熱された空気、窒素、アルゴンのうちから

選択される１種の物質であって、好ましくは１００～１５０℃で加熱された空気が利用できる。また、乾燥気体の流量は０．１～１０．０m^3／ｍｉｎとなることができ、好ましくは０．２～５．０m^3／ｍｉｎ位である。

【０１３２】

本発明において、混合ユニットとは、液状溶剤と圧縮された流体が極大化された接触面積を有するようにすることによって、２物質の混合を効率的に遂行するために、金属、セラミック、強化ガラス、及び銅で製造された充填剤で詰められた圧力容器または攪拌装置が付いている圧力容器をいう。

【０１３３】

本発明において、圧縮された流体と液状溶液との注入速度比（圧縮された流体の注入速度／液状溶液の注入速度）は、０．１～５０となることができ、好ましくは１～３となることができ、より好ましくは１．５～２．５となることができる。

【０１３４】

本発明において、製造された超微細粒子の回収は金属または高分子材質のフィルタ及び網や気流の流れを用いて集塵するサイクロンなどを含んで通常的に集塵に使用する装備のうちのいずれでも遂行できる。

【発明の効果】

【０１３５】

前述したように、圧縮された流体を用いる本発明の方法に従って０．２～３ミクロンの平均粒子サイズを有し、粒子の９０％以上が３ミクロン以下の粒度分布を有する多様な化合物の微細粒子及び微細粒子組成物を製造できることを確認した。

【０１３６】

また、本発明で提供する粒子製造方法は、粒子形成段階で加熱された圧縮気体を使用することによって、非常に均一な粒度分布を有する超微細粒子の生産が可能である。

【図面の簡単な説明】

【０１３７】

【図１】本発明の一実施例に従う均一な粒度分布を有する超微細粒子製造方法及び装置の模式図

【図２】実施形態３で製造した粒子の電子走査顕微鏡分析結果

【図３】実施形態４で製造した粒子の電子走査顕微鏡分析結果

【図４】実施形態９で製造した粒子の電子走査顕微鏡分析結果

【図５】実施形態１２で製造した粒子の電子走査顕微鏡分析結果

【図６】実施形態１４で製造した粒子の電子走査顕微鏡分析結果

【図７】実施形態２０で製造した粒子の電子走査顕微鏡分析結果

【図８】実施形態２６で製造した粒子の電子走査顕微鏡分析結果

【図９】実施形態３２で製造した粒子の電子走査顕微鏡分析結果

【発明を実施するための形態】

【０１３８】

以下、本発明を下記の実施形態によりより具体的に説明する。

しかしながら、これら実施形態は本発明に対する理解を助けるためのものであり、どんな意味でも本発明の範囲がこれらにより制限されるのではない。

【０１３９】

実施形態１～９：

サイクロスポリン超微細粒子の製造

本発明で考案された粒子製造工程によりサイクロスポリン超微細粒子を製造した。まず、サイクロスポリンをエタノールに３０ｍｇ／ml濃度にして溶かした。

【０１４０】

予め圧縮加熱された二酸化炭素または二酸化炭素とエーテルの混合物、または二酸化炭素とフッ化炭化水素（Ｒ－２２、chlorodifluoromethame）の混合物と上記の製造溶液を一定の流速で注入して混合した後、同軸ノズルの内側孔を通じて噴射した。同時に同軸ノ

ズルの外側孔を通じて予め圧縮加熱された空気を一定の圧力と温度で噴射した。この時の温度及び圧力は、各々３０－９０℃と６０－３００ｂａｒ位が適当である。好ましくは、４０－８０℃と７５－１２０ｂａｒである。実施形態１－９は４５℃、８２ｂａｒで実施した。圧縮された流体と薬物溶液の注入量は各々１－５０ｇ／ｍｉｎと１－３０ｇ／ｍｉｎが適当である。さらに、圧縮された流体と薬物溶液との比は１－３が適当である。また、同軸ノズルの内側孔のサイズは１－５００μｍが適当であり、好ましくは１００μｍがよい。乾燥空気の流量及び温度は０．２－０．４m^3／ｍｉｎと１２０－１５０℃で実施した。下記＜表１＞に実施形態１－９の工程条件と製造された粒子の粒度を表した。粒度は動的光散乱法とレーザー回折粒度分析法を用いて測定した。本発明に従って製造された粒子を確認するために、実施形態３、実施形態４、実施形態９で製造された粒子を電子走査顕微鏡を用いて観察して図２ないし図４に表した。

【０１４１】

【表１】

実施形態	圧縮された流体注入速度	薬物溶液注入速度	加熱圧縮気体圧力及び温度	平均粒度(動的光散乱法)	レーザー回折粒度分析法（体積基準）			
					D10%	D50%	D90%	SPAN
1	CO_2-40 g/min	18g/min	100KPa,40℃	550.2nm	0.51μm	0.88μm	2.11μm	1.8
2	CO_2-40 g/min	18g/min	100KPa,80℃	535.4nm	0.41μm	0.76μm	1.91μm	2.0
3	CO_2-40 g/min	18g/min	200KPa,40℃	510.2nm	0.39μm	0.77μm	1.71μm	1.7
4	CO_2-40 g/min	18g/min	200KPa,80℃	490.5nm	0.32μm	0.73μm	1.75μm	2.0
5	CO_2-40 g/min	12g/min	100KPa,40℃	399.2nm	0.35μm	0.66μm	1.46μm	1.7
6	CO_2-40 g/min	15g/min	200KPa,40℃	470.2nm	0.31μm	0.71μm	1.55μm	1.7
7	CO_2-35 g/min R-22-5g/min	18g/min	300KPa,120℃	486.7nm	0.33μm	0.71μm	1.64μm	1.8
8	CO_2-30 g/min Dimethylether -10g/min	18g/min	500KPa,120℃	453.8nm	0.37μm	0.75μm	1.69μm	1.8
9	CO_2-40 g/min	18g/min	無し	958.6nm	0.65μm	1.12μm	3.83μm	2.8

【０１４２】

上記＜表１＞に表すように、実施形態１－８により製造されたサイクロスポリン粒子の平均粒度は３９９．２－５５０．２ｎｍである。また、実施形態１－８で製造された粒子は９０％以上が３μｍより小さいことと表れた。また、上記＜表１＞に表すように、同軸ノズルの外側孔に注入される乾燥空気の圧力及び温度が増加するにつれて製造された粒子の平均粒度が減少したし、粒度分布も均一になることと表れた。したがって、このような乾燥空気の導入は粒子を生成するに当たって、物質移動をより促進することによってナノ単位の均一な超微細粒子を生成することができる。さらに、このような乾燥空気を使用しない実施形態９の場合を比較すればより明白になる。また、図面に示すように、乾燥空気を使用しない実施形態９はマイクロ単位の粒子が多かったし、乾燥空気を使用した実施形態３と実施形態４はナノ単位の微細粒子が製造されたことを確認することができる。

【０１４３】

実施形態１０～１７：

シロスタゾール超微細粒子の製造

本発明で考案された粒子製造工程によりシロスタゾール超微細粒子を製造した。まず、

シロスタゾールを酢酸またはメチレンクロライドに５０ｍｇ／ｍｌ濃度にして溶かした。予め圧縮加熱された二酸化炭素または二酸化炭素とエーテルとの混合物、または二酸化炭素とフッ化炭化水素（Ｒ－２２、chlorofluoromethane）との混合物と上記の製造溶液を一定の流速で注入して混合した後、同軸ノズルの内側孔を通じて噴射した。この時の温度及び圧力は各々３０－９０℃と６０－３００ｂａｒ位が適当である。

【０１４４】

好ましくは４０－８０℃と７５－１２０ｂａｒである。実施形態１０－１４は溶剤に酢酸を使用し、７０℃、９５ｂａｒで実施した。実施形態１５－１７はメチレンクロライドを使用し、４０℃、８２ｂａｒで実施した。圧縮された流体と薬物溶液の注入量は各々１－５０ｇ／ｍｉｎと１－３０ｇ／ｍｉｎが適当である。さらに、圧縮された流体と薬物溶液との比は１－３が適当である。また、同軸ノズルの内側孔のサイズは１－５００μｍが適当であり、好ましくは１００μｍがよい。乾燥空気の流量及び温度は０．２－０．４ｍ^3／ｍｉｎと１２０－１６０℃で実施した。下記の表に実施形態１０－１７の工程条件と製造された粒子の粒度を表した。粒度は、動的光散乱法とレーザー回折粒度分析法を用いて測定した。本発明により製造された粒子を確認するために、実施形態１２及び１４で製造された粒子を電子走査顕微鏡を用いて観察して図５及び図６に表した。

【０１４５】

【表２】

実施形態	圧縮された流体注入速度	薬物溶液注入速度	加熱圧縮気体圧力及び温度	平均粒度（動的光散乱法）	レーザー回折粒度分析法（体積基準）			
					D10%	D50%	D90%	SPAN
10	CO_2-40 g/min	15g/min	100KPa, 40℃	515.6nm	0.50μm	0.89μm	2.02μm	1.7
11	CO_2-40 g/min	15g/min	100KPa, 80℃	505.2nm	0.49μm	0.81μm	1.95μm	1.8
12	CO_2-40 g/min	15g/min	200KPa, 80℃	450.5nm	0.42μm	0.79μm	2.05μm	2.1
13	CO_2-35 g/min R-22-5g/min	15g/min	400KPa, 120℃	432.8nm	0.39μm	0.74μm	1.87μm	2.0
14	CO_2-40 g/min	15g/min	無し	962.5nm	0.66μm	1.21μm	3.94μm	2.7
15	CO_2-40 g/min	18g/min	200KPa, 40℃	435.6nm	0.39μm	0.85μm	1.92μm	1.8
16	CO_2-35 g/min R-22-5g/min	18g/min	500KPa, 80℃	423.1nm	0.40μm	0.81μm	1.79μm	1.7
17	CO_2-40 g/min	18g/min	無し	812.2nm	0.61μm	1.25μm	3.75μm	2.5

【０１４６】

上記＜表２＞に表すように、実施形態１０－１７により製造されたシロスタゾール粒子の平均粒度は５１５．６－９６２．５ｎｍである。また、実施形態１０－１３及び１５－１６で製造された粒子は９０％以上が３μｍより小さいことと表れた。また、上記＜表２＞に表すように、同軸ノズルの外側孔に注入される乾燥空気の圧力及び温度が増加するにつれて製造された粒子の平均粒度が減少し、粒度分布も均一になることと表れた。したがって、このような乾燥空気の導入は粒子を生成することに当たって、物質移動をより促進することで、ナノ単位の均一な超微細粒子を生成することができる。さらに、このような乾

燥空気を使用しない実施形態１４と１７の場合を比較すると、より明白になる。

【０１４７】

実施形態１８～２２：

デュタステライド超微細粒子の製造

本発明で考案された粒子製造工程によりデュタステライド超微細粒子を製造した。まず、シロスタゾールを酢酸またはメチレンクロライドに５０ｍｇ／ｍｌ濃度にして溶かした。予め圧縮加熱された二酸化炭素または二酸化炭素とエーテルとの混合物または二酸化炭素とフッ化炭化水素（Ｒ－２２）との混合物と上記の製造溶液を一定の流速で注入して混合した後、同軸ノズルの内側孔を通じて噴射した。同時に同軸ノズルの外側孔を通じて予め圧縮加熱された空気を一定の圧力と温度で噴射した。この時の温度及び圧力は各々３０－９０℃と６０－３００ｂａｒ位が適当である。好ましくは、４０－８０℃と７５－１２０ｂａｒである。実施形態１７－２１は、４５℃、８２ｂａｒで実施した。圧縮された流体と薬物溶液の注入量は各々１－５０ｇ／ｍｉｎと１－３０ｇ／ｍｉｎが適当である。さらに、圧縮された流体と薬物溶液との比は１－３が適当である。また、同軸ノズルの内側孔のサイズは１－５００μｍが適当であり、好ましくは１００μｍがよい。乾燥空気の流量及び温度は０．２－０．４m^3／ｍｉｎと１２０－１５０℃で実施した。

【０１４８】

下記＜表３＞に実施形態１７－２１の工程条件と製造された粒子の粒度を表した。粒度は動的光散乱法とレーザー回折粒度分析法を用いて測定した。本発明により製造された粒子を確認するために、実施形態２０で製造された粒子を電子走査顕微鏡を用いて観察して図７に表した。

【０１４９】

【表３】

実施形態	圧縮された流体注入速度	薬物溶液注入速度	加熱圧縮気体圧力及び温度	平均粒度（動的光散乱法）	レーザー回折粒度分析法（体積基準）			
					D10%	D50%	D90%	SPAN
18	CO_2-40 g/min	12g/min	200KPa,40℃	402.2nm	0.35μm	0.61μm	1.23μm	1.4
19	CO_2-40 g/min	15g/min	200KPa,40℃	465.5nm	0.39μm	0.69μm	1.42μm	1.5
20	CO_2-40 g/min	18g/min	200KPa,40℃	550.2nm	0.45μm	0.79μm	1.91μm	1.8
21	CO_2-35 g/min Dimethyleth er-5g/min	18g/min	350KPa,80℃	541.3nm	0.47μm	0.77μm	1.83μm	1.8
22	CO_2-30 g/min Dimethyleth er-10g/min	18g/min	500KPa,120℃	524.3nm	0.41μm	0.73μm	1.77μm	1.9

【０１５０】

上記＜表３＞に表すように、実施形態１８－２２により製造されたデュタステライド粒子の平均粒度は４０２．２－５５０．２ｎｍである。また、実施形態１８－２２で製造された粒子は９０％以上が３μｍより小さいことと表れた。

【０１５１】

実施形態２３～２５：

メゲステロールアセテート超微細粒子の製造

本発明で考案された粒子製造工程によりメゲステロールアセテート超微細粒子を製造した。まず、メゲステロルをアセテートアセトンに溶かした。予め圧縮加熱された二酸化炭素と上記の製造溶液を一定の流速で注入して混合した後、同軸ノズルの内側孔を通じて噴

射した。同時に同軸ノズルの外側孔を通じて予め圧縮加熱された空気を一定の圧力と温度で噴射した。この時の温度及び圧力は、各々３０－９０℃と６０－３００ｂａｒ位が適当である。好ましくは、４０－８０℃と７０－１２０ｂａｒである。二酸化炭素と薬物溶液の注入量は各々１－５０ｇ／ｍｉｎと１－３０ｇ／ｍｉｎが適当である。さらに、二酸化炭素と薬物溶液との比は１－３が適当である。実施形態２３－２５は、４５℃、８２ｂａｒで二酸化炭素と薬物溶液を４０ｇ／ｍｉｎと１５ｇ／ｍｉｎで実施した。また、同軸ノズルの内側孔のサイズは１－５００μｍが適当であり、好ましくは１００μｍがよい。乾燥空気の流量及び温度は０．２－０．４m^3／ｍｉｎと１２０－１５０℃で実施した。下記＜表４＞に実施形態２３－２５の工程条件と製造された粒子の粒度を表した。粒度は動的光散乱法とレーザー回折粒度分析法を用いて測定した。

【０１５２】

【表４】

実施形態	圧縮された流体注入速度	薬物溶液注入速度	溶液濃度	加熱圧縮気体圧力及び温度	平均粒度（動的光散乱法）	レーザー回折粒度分析法（体積基準）			
						D10%	D50%	D90%	SPAN
23	CO_2-40 g/min	15g/min	5mg/ml	200KPa,40℃	395.5nm	0.33μm	0.62μm	1.18μm	1.4
24	CO_2-40 g/min	15g/min	10mg/ml	200KPa,40℃	462.4nm	0.43μm	0.69μm	1.46μm	1.5
25	CO_2-40 g/min	15g/min	20mg/ml	200KPa,40℃	593.2nm	0.56μm	0.81μm	2.01μm	1.8

【０１５３】

上記＜表４＞に表すように、実施形態２３により製造されたメゲステロールアセテート粒子の平均粒度は３９５．５ｎｍである。また、実施形態２３－２５で製造された粒子は９０％以上が３μｍより小さいことと表れた。

【０１５４】

実施形態２６～２８：

ライソザイム超微細粒子の製造

本発明で考案された粒子製造工程によりライソザイム超微細粒子を製造した。まず、ライソザイムを水に溶かした。予め圧縮加熱された二酸化炭素と上記の製造溶液を一定の流速で注入して混合した後、同軸ノズルの内側孔を通じて噴射した。同時に同軸ノズルの外側孔を通じて予め圧縮加熱された空気を一定の圧力及び温度で噴射した。この時の温度及び圧力は各々３０－９０℃と６０－３００ｂａｒ位が適当である。好ましくは、４０－８０℃と７５－１２０ｂａｒである。二酸化炭素と薬物溶液の注入量は各々１－５０ｇ／ｍｉｎと１－３０ｇ／ｍｉｎが適当である。さらに、二酸化炭素と薬物溶液との比は１－３が適当である。実施形態２６－２８は７０℃、９６ｂａｒで二酸化炭素と薬物溶液を４０ｇ／ｍｉｎと１５ｇ／ｍｉｎで実施した。また、同軸ノズルの内側孔のサイズは１－５００μｍが適当であり、好ましくは１００μｍがよい。乾燥空気の流量及び温度は０．２－０．４m^3／ｍｉｎと１４０－１６０℃で実施した。

【０１５５】

下記＜表５＞に実施形態２６－２８の工程条件と製造された粒子の粒度を表した。粒度は乾式レーザー回折粒度分析法を用いて測定した。本発明により製造された粒子を確認するために、実施形態２６で製造された粒子を電子走査顕微鏡を用いて観察して図８に表した。

【０１５６】

【表５】

実施形態	圧縮された流体注入速度	薬物溶液注入速度	溶液濃度	加熱圧縮気体圧力及び温度	平均粒度（動的光散乱法）	レーザー回折粒度分析法（体積基準）			
						D10%	D50%	D90%	SPAN
26	CO_2-40 g/min	15g/min	5mg/ml	200KPa,40℃	672.4nm	0.45μm	0.89μm	1.65μm	1.3
27	CO_2-40 g/min	15g/min	10mg/ml	200KPa,40℃	713.5nm	0.49μm	0.94μm	1.89μm	1.5
28	CO_2-40 g/min	15g/min	20mg/ml	200KPa,40℃	767.7nm	0.52μm	0.99μm	2.12μm	1.6

【０１５７】

上記＜表５＞と図８に表すように、実施形態２６－２８により製造されたライソザイム粒子の平均粒度は６７２．４－７６７．７ｎｍの球形の均一な粒子であることを確認することができる。

【０１５８】

実施形態２９～３２：

デュタステライド組成物超微細粒子の製造

本発明で考案された粒子製造工程によりデュタステライド固体分散体超微細粒子を製造した。まず、デュタステライド、ポリビニルピロリドンＫ３０と界面活性剤をエタノールに溶かした。予め圧縮加熱した二酸化炭素と上記の製造溶液を一定の流速で注入して混合した後，同軸ノズルの内側孔を通じて噴射した。同時に同軸ノズルの外側孔を通じて予め圧縮加熱された空気を一定の圧力及び温度で噴射した。この時の温度及び圧力は各々３０－９０℃と６０－３００ｂａｒ位が適当である。好ましくは、４０－８０℃と７５－１２０ｂａｒである。二酸化炭素と薬物溶液の注入量は各々１－５０ｇ／ｍｉｎと１－３０ｇ／ｍｉｎが適当である。さらに、二酸化炭素と薬物溶液との比は１－３が適当である。実施形態２９－３２は４５℃、８２ｂａｒで二酸化炭素と薬物溶液を４０ｇ／ｍｉｎと１５ｇ／ｍｉｎで実施した。また、同軸ノズルの内側孔のサイズは１－５００μｍが適当であり、好ましくは１００μｍがよい。乾燥空気の流量及び温度は０．２－０．４m^3／ｍｉｎと１２０－１５０℃で実施した。下記＜表６＞に実施形態２９－３２の工程条件と製造された粒子の粒度を表した。粒度は動的光散乱法とレーザー回折粒度分析法を用いて測定した。本発明により製造された粒子を確認するために、実施形態３２で製造された粒子を電子走査顕微鏡を用いて観察して図９に表した。

【０１５９】

【表６】

実施形態	圧縮された流体注入速度	薬物溶液注入速度	加熱圧縮気体圧力及び温度	組成	平均粒度（動的光散乱法）	レーザー回折粒度分析法（体積基準）			
						D10%	D50%	D90%	SPAN
29	CO_2-40 g/min	15g/min	200KPa, 80℃	薬物:PVP 30=1:19	560.7nm	0.45μm	0.82μm	2.13μm	2.0
30	CO_2-40 g/min	15g/min	400KPa, 80℃	薬物:PVP K30:ソジウムラウリルスルフェート1:15:4	505.3nm	0.42μm	0.88μm	1.92μm	1.7
31	CO_2-40 g/min	15g/min	400KPa, 40℃	薬物:PVP K30:ビタミンE TPGS=1:15:4	850.7nm	0.51μm	1.43μm	2.61μm	1.5
32	CO_2-40 g/min	15g/min	200KPa, 40℃	薬物:PVP K30:スクロースエステル 15=1:15:4	601.5nm	0.49μm	1.02μm	2.15μm	1.6

【０１６０】
上記＜表６＞と図９に表すように、実施形態２９－３２で製造したデュタステライド固体分散体は粒子の９０％以上が３μｍ以下の球形の均一な粒子であることを確認することができる。また、視差走査熱量分析と粉末ｘ－線回折分析でデュタステライドは固体分散体で無定形に存在することが確認された。
【０１６１】
実施形態３３～３５：
イトラコナゾール組成物超微細粒子の製造
本発明で考案された粒子製造工程によりイトラコナゾール固体分散体超微細粒子を製造した。まず、イトラコナゾール、ポリビニルピロリドンＫ３０と界面活性剤をエタノールとメチレンクロライド混合溶液に溶かした。予め圧縮加熱された二酸化炭素と上記の製造溶液を一定の流速で注入して混合した後、同軸ノズルの内側孔を通じて噴射した。同時に同軸ノズルの外側孔を通じて予め圧縮加熱された空気を一定の圧力と温度で噴射した。この時の温度及び圧力は、各々３０－９０℃と６０－３００ｂａｒ位が適当である。好ましくは、４０－８０℃と７５－１２０ｂａｒである。二酸化炭素と薬物溶液の注入量は各々１－５０ｇ／ｍｉｎと１－３０ｇ／ｍｉｎが適当である。さらに、二酸化炭素と薬物溶液との比は１－３が適当である。実施形態３３－３５は４５℃、８２ｂａｒで二酸化炭素と薬物溶液を４０ｇ／ｍｉｎと１５ｇ／ｍｉｎで実施した。また、同軸ノズルの内側孔のサイズは１－５００μｍが適当であり、好ましくは１００μｍがよい。乾燥空気の流量及び温度は０．２－０．４m^3／ｍｉｎと１２０－１５０℃で実施した。下記＜表７＞に実施形態３３－３５の工程条件と製造された粒子の粒度を表した。粒度は動的光散乱法とレーザー回折粒度分析法を用いて測定した。
【０１６２】

【表７】

実施形態	圧縮された流体注入速度	薬物溶液注入速度	加熱圧縮気体圧力及び温度	組成	平均粒度（動的光散乱法）	レーザー回折粒度分析法（体積基準）			
						D10%	D50%	D90%	SPAN
33	CO_2-40 g/min	15g/min	300KPa, 40℃	薬物:PVP VA64=1:5	603.5nm	0.56μm	0.89μm	1.82μm	1.4
34	CO_2-40 g/min	15g/min	100KPa, 40℃	薬物:PVP VA64:ゲルシル 44/14=1:4:1	806.2nm	0.53μm	1.33μm	2.21μm	1.3
35	CO_2-40 g/min	15g/min	50KPa, 40℃	薬物:PVP VA64:ビタミンE TPGS=1:4:1	875.2nm	0.51μm	1.52μm	2.89μm	1.6

【０１６３】

上記＜表７＞と図９に表すように、実施形態３３－３５で製造したイトラコナゾール固体分散体は粒子の９０％以上が３μｍ以下の均一な粒子であることを確認することができる。また、視差走査熱量分析と粉末ｘ－線回折分析でイトラコナゾールは固体分散体で無定形に存在することが確認された。

【０１６４】

実施形態３６～４０：

フェロジピン組成物超微細粒子の製造

本発明で考案された粒子製造工程によりフェロジピン固体分散体超微細粒子を製造した。まず、フェロジピン、ハイドロキシルプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ２９１０）と界面活性剤をエタノールとメチレンクロライド混合溶液に溶かした。予め圧縮加熱された二酸化炭素または二酸化炭素とエーテルとの混合物または二酸化炭素とフッ化炭化水素（Ｒ－２２）との混合物と上記の製造溶液を一定の流速で注入して混合した後、同軸ノズルの内側孔を通じて噴射した。同時に同軸ノズルの外側孔を通じて予め圧縮加熱された空気を一定の圧力及び温度で噴射した。この時の温度及び圧力は各々３０－９０℃と６０－３００ｂａｒ位が適当である。好ましくは、４０－８０℃と７５－１２０ｂａｒである。圧縮された流体と薬物溶液の注入量は各々１－５０ｇ／ｍｉｎと１－３０ｇ／ｍｉｎが適当である。さらに、圧縮された流体と薬物溶液との比が１－３が適当である。実施形態３６－４０は４５℃、８２ｂａｒで二酸化炭素と薬物溶液を４０ｇ／ｍｉｎと１５ｇ／ｍｉｎで実施した。また、同軸ノズルの内側孔のサイズは１－５００μｍが適当であり、好ましくは１００μｍがよい。乾燥空気の流量と温度は０．２－０．４m^3／ｍｉｎと１２０－１５０℃で実施した。下記＜表８＞に実施形態３６－４０の工程条件と製造された粒子の粒度を表した。粒度は動的光散乱法とレーザー回折粒度分析法を用いて測定した。

【０１６５】

【表８】

実施形態	圧縮された流体注入速度	薬物溶液注入速度	加熱圧縮気体圧力及び温度	組成	平均粒度（動的光散乱法）	レーザー回折粒度分析法（体積基準）			
						D10%	D50%	D90%	SPAN
36	CO_2-40 g/min	15g/min	300KPa, 40℃	薬物:HPMC =1:5	672.5nm	0.51μm	0.91μm	1.96μm	1.6
37	CO_2-40 g/min	15g/min	100KPa, 40℃	薬物:HPMC ポロキサマー =1:4:1	820.7nm	0.59μm	1.46μm	2.85μm	1.5
38	CO_2-40 g/min	15g/min	50KPa,40℃	薬物:HPMC :Myrj 52=1:4:1	1015.2nm	0.68μm	1.55μm	4.1μm	2.2
39	CO_2-35 g/min R-22-5 g/min	15g/min	300KPa, 80℃	薬物:HPMC =1:5	667.4nm	0.49μm	0.90μm	1.93μm	1.7
40	CO_2-30 g/min R-22-10 g/min	15g/min	300KPa, 120℃	薬物:HPMC =1:5	659.5nm	0.48μm	0.87μm	1.91μm	1.6

【０１６６】

上記＜表８＞に表すように、実施形態３６－４０で製造したフェロジピン固体分散体は粒子の９０％以上が３μｍ以下の均一な粒子であることを確認することができる。また、視差走査熱量分析と粉末ｘ－線回折分析でフェロジピンは固体分散体で無定形に存在することが確認された。

【０１６７】

試験例１：製造された超微細粒子の平均粒度及び粒度分布（Ｄ１０％、Ｄ５０％、Ｄ９０％、ＳＰＡＮ）の測定

上記実施形態１－３９で製造した本発明により製造された多様な固形物の超微細粒子の平均粒度は動的光散乱法により測定されたし、粒度分布を評価するために乾式レーザー回折粒度分析法により粒子の体積に基づいてＤ１０％、Ｄ５０％、Ｄ９０％を測定したし、測定された値を用いて次のような式によりＳＰＡＮ値を算出した。

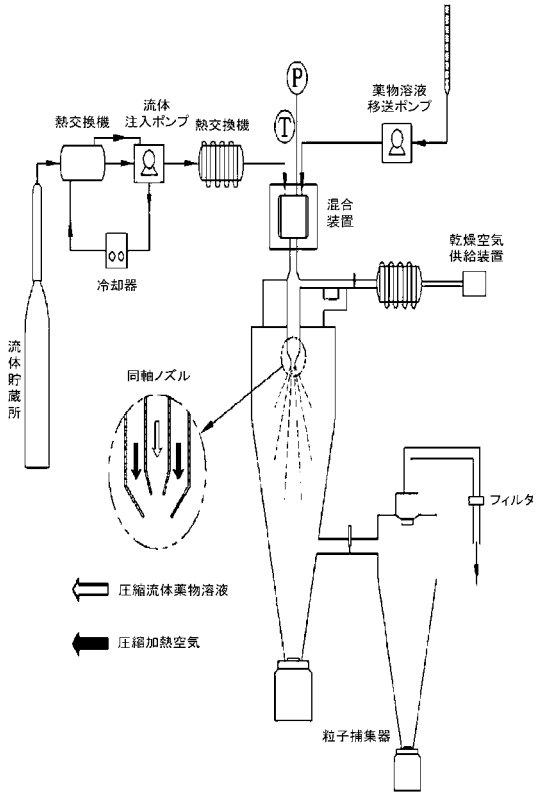
【０１６８】

上記のように算出されたＳＰＡＮ値は粉体の粒度分布の程度を表す数値であって、小さい値であるほどその分体がより均一で、狭い粒度分布を有しているということを意味する。

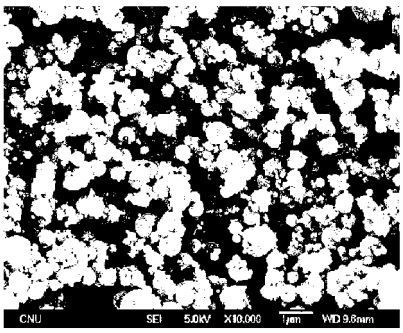
【０１６９】

製造された超微細粒子の平均粒度測定のために各検体を鉱油に分散させて完全な分散液を製造した後、これを動的光散乱法を用いた粒度測定器（ＥＬＳ－８０００、Otsuka Electronics、Japan）を用いて平均粒度を測定した。製造された超微細粒子の粒度分布評価のために乾式レーザー回折粒度分析法を用いた粒度測定器（HELOS／RODOS、Sympatec Gmbh、Germany）を用いて１．０ｂａｒの気流を用いて５３ｍｂａｒの真空に検体を均一に分散させてＤ１０％、Ｄ５０％、Ｄ９０％を測定した。

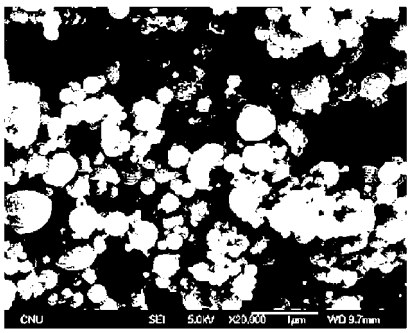
【図１】



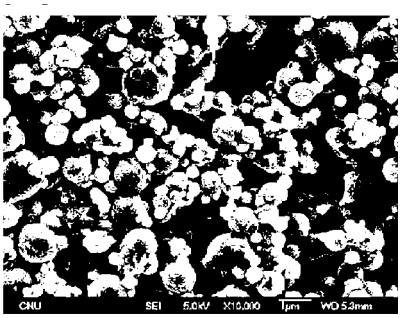
【図２】



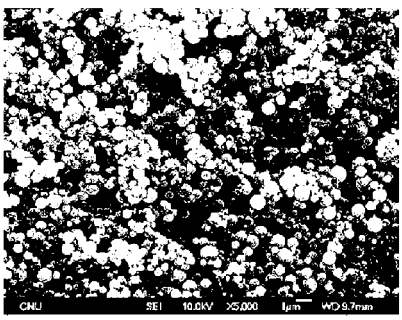
【図３】



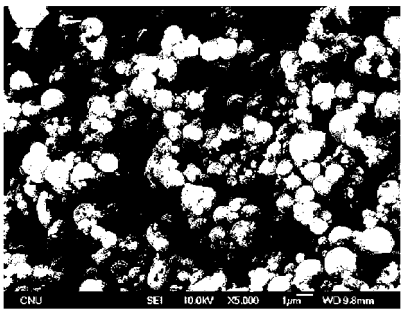
【図４】



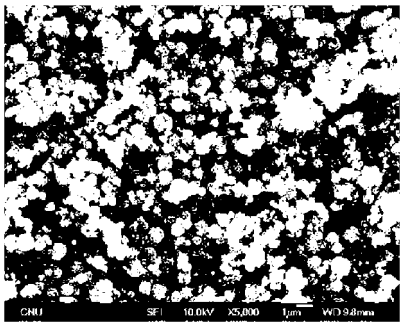
【図５】



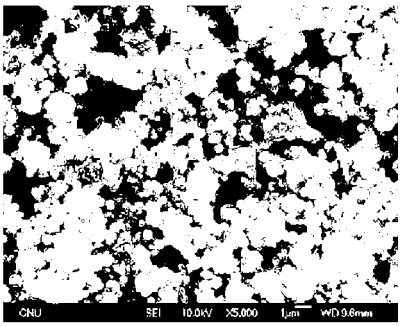
【図６】



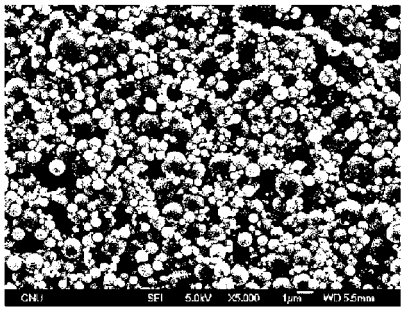
【図７】



【図８】



【図９】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2010/001318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01J 2/06(2006.01)i, B01J 3/04(2006.01)i, B01J 8/10(2006.01)i, B01J 19/26(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)

B01J 2/06; A61K 9/14; B01D 11/00; A61K 38/00; B29B 9/00; C07C 7/14; A23J 1/00; B01D 9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

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

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: supercritical, particle, distribution, spray, drying, fluid, dispersion

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 7279181 B2 (PRATIBHASH CHATTOPADHYAY et al.) 09 October 2007 See the claims, columns 5-7	1-15
Y	US 6056791 A1 (WEIDNER; ECKHARD et al.) 02 May 2000 See the claims column 4	1-15
A	US 5770559 A1 (MANNING; MARK C. et al.) 23 June 1998 See the entire document	1-15
A	US 2004-0026319 A1 (PRATIBHASH CHATTOPADHYAY et al.) 12 February 2004 See the entire document	1-15

☐ 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	Date of mailing of the international search report
15 SEPTEMBER 2010 (15.09.2010)	**27 SEPTEMBER 2010 (27.09.2010)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2010/001318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 7279181 B2	09.10.2007	US 2006-0153921 A1	13.07.2006
		WO 2004-110603 A2	23.12.2004
		WO 2004-110603 A3	23.12.2004
US 6056791 A1	02.05.2000	NONE	
US 5770559 A1	23.06.1998	US 2002-0032166 A1	14.03.2002
		US 5981474 A1	09.11.1999
		WO 94-08599 A1	28.04.1994
		WO 98-10649 A1	19.03.1998
US 2004-0026319 A1	12.02.2004	AT 369198 T	15.08.2007
		AU 2003-281210 A1	23.01.2004
		AU 2003-304413 A1	07.03.2005
		CA 2483563 C	26.08.2008
		CA 2483563-A1	15.01.2004
		CN 1318116 C0	30.05.2007
		CN 1665576 A	07.09.2005
		CN 1665576 C0	30.05.2007
		DE 60315489 D1	20.09.2007
		DE 60315489 T2	24.04.2008
		EP 1549410 A1	06.07.2005
		EP 1549410 A4	16.11.2005
		EP 1549410 B1	03.01.2007
		EP 1551523 A1	13.07.2005
		EP 1551523 A4	16.11.2005
		EP 1551523 B1	08.08.2007
		EP 1590071 A2	02.11.2005
		ES 2289308 T3	01.02.2008
		JP 04-421475 B2	11.12.2009
		JP 2005-531408 A	20.10.2005
		JP 2005-531408 T	20.10.2005
		US 2004-0071781 A1	15.04.2004
		US 2004-0156911 A1	12.08.2004
		US 2006-0008531 A1	12.01.2006
		US 6966990 B2	22.11.2005
		US 6998051 B2	14.02.2006
		US 7083748 B2	01.08.2006
		WO 2004-004862 A1	15.01.2004
		WO 2004-071634 A2	26.08.2004
		WO 2004-071634 A3	26.08.2004
		WO 2005-016485 A1	24.02.2005

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2010/001318

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

B01J 2/06(2006.01)i, B01J 3/04(2006.01)i, B01J 8/10(2006.01)i, B01J 19/26(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
B01J 2/06; A61K 9/14; B01D 11/00; A61K 38/00; B29B 9/00; C07C 7/14; A23J 1/00; B01D 9/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 초임계,입자, 분포, 분무, 건조, 유체, 분산

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	US 7279181 B2 (PRATIBHASH CHATTOPADHYAY 외 2명) 2007.10.09 청구범위, 컬럼5-7 참조	1-15
Y	US 6056791 A1 (WEIDNER; ECKHARD 외 2명) 2000.05.02 청구범위 컬럼 4 참조	1-15
A	US 5770559 A1 (MANNING; MARK C. 외 3명) 1998.06.23 문헌전체 참조	1-15
A	US 2004-0026319 A1 (PRATIBHASH CHATTOPADHYAY 외 3명) 2004.02.12 문헌전체 참조	1-15

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2010년 09월 15일 (15.09.2010)	**2010년 09월 27일 (27.09.2010)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 선사로 139,
정부대전청사
팩스 번호 82-42-472-7140

심사관
박함용

전화번호 82-42-481-8409

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2009년 7월)

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2010/001318

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 7279181 B2	2007.10.09	US 2006-0153921 A1	2006.07.13
		WO 2004-110603 A2	2004.12.23
		WO 2004-110603 A3	2004.12.23
US 6056791 A1	2000.05.02	없음	
US 5770559 A1	1998.06.23	US 2002-0032166 A1	2002.03.14
		US 5981474 A1	1999.11.09
		WO 94-08599 A1	1994.04.28
		WO 98-10649 A1	1998.03.19
US 2004-0026319 A1	2004.02.12	AT 369198 T	2007.08.15
		AU 2003-281210 A1	2004.01.23
		AU 2003-304413 A1	2005.03.07
		CA 2483563 C	2008.08.26
		CA 2483563-A1	2004.01.15
		CN 1318116 C0	2007.05.30
		CN 1665576 A	2005.09.07
		CN 1665576 C0	2007.05.30
		DE 60315489 D1	2007.09.20
		DE 60315489 T2	2008.04.24
		EP 1549410 A1	2005.07.06
		EP 1549410 A4	2005.11.16
		EP 1549410 B1	2007.01.03
		EP 1551523 A1	2005.07.13
		EP 1551523 A4	2005.11.16
		EP 1551523 B1	2007.08.08
		EP 1590071 A2	2005.11.02
		ES 2289308 T3	2008.02.01
		JP 04-421475 B2	2009.12.11
		JP 2005-531408 A	2005.10.20
		JP 2005-531408 T	2005.10.20
		US 2004-0071781 A1	2004.04.15
		US 2004-0156911 A1	2004.08.12
		US 2006-0008531 A1	2006.01.12
		US 6966990 B2	2005.11.22
		US 6998051 B2	2006.02.14
		US 7083748 B2	2006.08.01
		WO 2004-004862 A1	2004.01.15
		WO 2004-071634 A2	2004.08.26
		WO 2004-071634 A3	2004.08.26
		WO 2005-016485 A1	2005.02.24

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/451*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/451	
Ａ６１Ｋ	*38/43*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	37/48	
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ	*7/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/02	
Ａ６１Ｐ	*29/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/02	
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ	*9/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/12	
Ａ６１Ｋ	*31/7088*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7088	
Ａ６１Ｋ	*9/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14	
Ａ６１Ｋ	*47/38*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	
Ａ６１Ｋ	*47/32*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32	
Ａ６１Ｋ	*47/34*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/34	
Ａ６１Ｋ	*47/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/20	
Ａ６１Ｋ	*47/24*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/24	
Ａ６１Ｋ	*47/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18	
Ａ６１Ｋ	*47/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36	
Ａ６１Ｋ	*47/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14	
Ａ６１Ｋ	*47/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02	
Ａ６１Ｋ	*48/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(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,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,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

(72)発明者 ホワン、サン ジョー
大韓民国 １３８－７６４ ソウル ソンパーグ ミュンジョンードン １ サムスン ラエミアン エーピーティー. １２８－２１０１
(72)発明者 キム、ミン ソー
大韓民国 ６６０－９８３ キョムサンナムード チンジューシ イヒョンードン １０６－１２
(72)発明者 キム、ジョン ソー
大韓民国 ３０２－７２２ テジョン セオーグ カルマ２－ドン ドンサン エーピーティー. １－６０５
(72)発明者 チャ、クワン ホ
大韓民国 ３０５－３０８ テジョン ユソンーグ チャングダードン ３０４ ３１５－１１
(72)発明者 チョ、ウォン キュン
大韓民国 ５６１－７１３ チョルラブクード ５６１－７１３ チョンヂューシ ドクチンーグ インフードン ウェヴェ エリュリム エーピーティー. １１０－２２０２
(72)発明者 パク、ジュン スン
大韓民国 ３０５－８０４ テジョン ユソンーグ シンソンードン １４５－１８ ソンギルヴィラ ４０２
(72)発明者 セオ、スク ジュン
大韓民国 ７０２－８９４ テグ ブクーグ セオビョンードン １７４６－８

Ｆターム(参考) 4C076 DD41 DD50 DD57 DD63 DD64 DD66 DD69 DD70 EE06 EE07
EE16 EE23 EE30 EE31 EE32 EE42

4C084 AA01 AA02 AA13 AA17 BA16 BA23 MA43 NA10 ZB08
4C086 BC21 BC28 BC50 GA02 GA07 MA01 MA05 MA43 NA10 ZA42
ZA54 ZB35
4G075 AA27 BB02 BB05 BD13 CA65 DA02 DA18 EA01 EA05 EB09
EC03 FB02 FB04 FB06