(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年9月17日(17.09.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/183718 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 9/52 (2006.01) *A61K 47/34* (2017.01)
A61J 3/06 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2019/010618

(22) 国際出願日： 2019年3月14日(14.03.2019)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(71) 出願人: エム・テクニック株式会社 (**M. TECHNIQUE CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒5941144 大阪府和泉市テクノステージ二丁目２番１６号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 榎村 眞一 (**ENOMURA Masakazu**); 〒5941144 大阪府和泉市テクノステージ二丁目２番１６号 エム・テクニック株式会社内 Osaka (JP). 荒木 加永子 (**ARAKI Kaeko**); 〒5941144 大阪府和泉市テクノステージ二丁目２番１６号 エム・テクニック株式会社内 Osaka (JP).

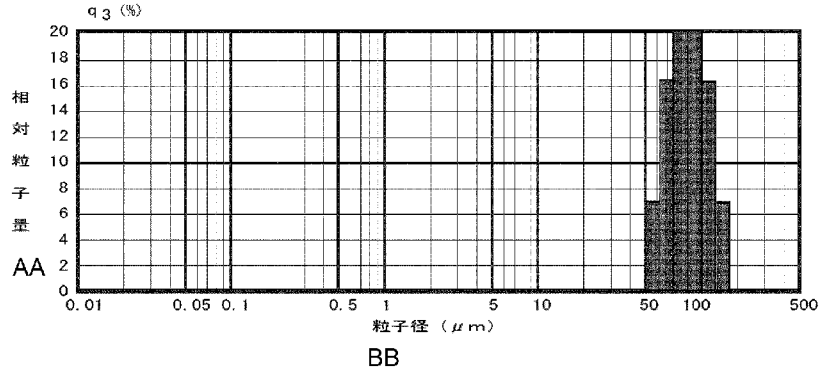
(74) 代理人: 坂本 智弘 (**SAKAMOTO Tomohiro**); 〒1600004 東京都新宿区四谷２丁目１３番地 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,

WO 2020/183718 A1

(54) **Title:** PLGA MICROPARTICLES, SUSTAINED RELEASE FORMULATION THEREOF AND METHOD FOR MANUFACTURING SAME

(54) 発明の名称： ＰＬＧＡ微粒子、その徐放性製剤及びその製造方法



AA Relative particle amount
BB Particle diameter (μm)

(57) **Abstract:** The present invention provides: roughly spherical poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) microparticles which have a volume-based average particle diameter of 1-150 μm inclusive, the relative span factor (R.S.F.) of which satisfies requirement (1): $0.1<(R.S.F.)\leq 1.7$ [wherein: R.S.F. means (D90-D10)/D50; D90 represents a particle diameter corresponding to 90 vol% accumulated from the smaller particle side in the cumulative particle size distribution; D50 represents a particle diameter corresponding to 50 vol% accumulated from the smaller particle side in the cumulative particle size distribution; and D10 represents a particle diameter corresponding to 10 vol% accumulated from the smaller particle side in the cumulative particle size distribution] and which contain a physiologically active substance; and a method for efficiently manufacturing the same. According to the present invention, provided are roughly spherical PLGA microparticles which include few coarse or fine particles, show a sharp particle diameter distribution centering on a desired particle diameter, and have a volume-based average particle diameter of 1-150 μm inclusive, without performing

[続葉有]

NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

a classification step.

(57) 要約:本発明は、平均体積基準粒子径が１μm以上１５０μm以下であり、Ｒｅｌａｔｉｖｅ Ｓｐａｎ Ｆａｃｔｏｒ(Ｒ．Ｓ．Ｆ)が式(１):０．１＜(Ｒ．Ｓ．Ｆ)≦１．７〔式中、Ｒ．Ｓ．Ｆは(Ｄ９０－Ｄ１０)／Ｄ５０を意味する。Ｄ９０は累積粒度分布の小粒子側からの累積９０体積％に相当する粒子径を表し、Ｄ５０は累積粒度分布の小粒子側からの累積５０体積％に相当する粒子径を表し、Ｄ１０は累積粒度分布の小粒子側からの累積１０体積％に相当する粒子径を表す。〕を満たし、生理活性物質を含む、略球状の乳酸・グリコール酸共重合体(ＰＬＧＡ微粒子)、及びその効率の良い製造方法を提供する。本発明によって、分級工程を経なくても粗大粒子又は微細粒子が少なく目的の粒子径を中心に粒子径分布がシャープであり、平均体積基準粒子径が１μm以上１５０μm以下である略球状のＰＬＧＡ微粒子が提供される。

明　細　書

発明の名称 ： ＰＬＧＡ微粒子、その徐放性製剤及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、乳酸・グリコール酸共重合体（ＰＬＧＡ）微粒子、その徐放性製剤及びその製造方法に関し、特に生理活性物質を含む略球状のＰＬＧＡ微粒子、その徐放性製剤及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 生理活性物質を含有する医薬品等の徐放性製剤等として、最近、マイクロスフェア又はナノスフェアが注目されている。マイクロスフェアとは、通常、粒子径が１μｍから１５０μｍ程度の製剤をいい、それよりも小さい、１μｍ未満の製剤をナノスフェアと呼ばれる。これらは、例えば、生理活性物質を合成高分子又は天然高分子に内包させて、局所で生理活性物質を持続的に放出することができ、又は組織への生理活性物質のターゲッティング等を行うことができる。

[0003] 生理活性物質を一定の速度で徐々に放出する徐放性マイクロスフェア製剤には、例えば、生分解性高分子、生理活性物質、添加剤、溶媒等が適切に調整された製剤が必要であり、徐放性マイクロスフェア製剤が生体内で一定期間、有効に薬理学的効果を示すためには、生理活性物質の初期放出量とその後の放出期間中の放出速度が適切に調整され、生理活性物質が生体内で一定期間、継続して放出されることが必要である。

[0004] その生理活性物質の放出速度を決定する重要な因子の一つに生分解性高分子の種類がある。特に最も広く用いられる乳酸・グリコール酸共重合体（Ｐｏｌｙｌａｃｔｉｄｅ－ｃｏ－ｇｌｙｃｏｌｉｄｅ，ＰＬＧＡ）は、その物理化学的特性、例えば構成成分である乳酸とグリコール酸の割合、分子量、水親和性等で生体分解速度が異なるため、これらによって所望の放出期間となるように調整することができる（特許文献１）。

[0005] ＰＬＧＡのマイクロスフェアは、例えば、液中乾燥法、噴霧乾燥法、噴霧

凍結乾燥法、超臨界流体工程を用いた乾燥法、二重乳化法等を用いて製造することができる。これらの中で最も一般的な製造方法は、生理活性物質が親油性である場合、ＰＬＧＡ及び生理活性物質を有機溶媒に溶解又は分散させ、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）を溶解した水溶液に混合させてエマルション化し、エマルションから脱溶媒を行う液中乾燥法である。

[0006] 特許文献１には、ＰＬＧＡ等の生分解性高分子とペプチド薬物を含む徐放性マイクロスフェアを、噴霧乾燥法、噴霧凍結乾燥法又は超臨界流体工程を用いた乾燥法で製造する方法が開示されている。しかし、徐放性マイクロスフェアの粒子径が、どの程度ばらついているか、均一なものが得られるかについては、一切、記載されていない。

[0007] 特許文献２には、ハロゲン化物炭化水素、及び薬物の溶解度が０．３％（Ｗ／Ｖ）以上である非水混和性有機溶媒からなる混合溶媒を用いて、ＰＬＧＡ微粒子を液中乾燥法により製造する方法が開示されている。製造例１及び２で得られた微粒子の粒子径（メディアン径）が１４及び１６μｍであったことが記載されているが、粒子径が、どの程度ばらついているか、均一なものが得られるかについては、一切、記載されていない。

[0008] 特許文献３～５には、生物活性物質を含むＰＬＧＡナノ粒子が開示されている。これらのナノ粒子は、主として特定組織へのターゲッティングのためのものであり、そこで毛細血管の微小な穴を通り抜けることができる数十～数百ｎｍ程度のナノ粒子である。しかし、特許文献３～５には、これらのナノ粒子よりも遥かに大きい１μｍ以上の略球状のマイクロスフェアについては、一切、記載されていない。また、特許文献３～５の技術を用いても、当業者は粒子径分布がシャープであり、粒子径が１μｍ以上の略球状のマイクロスフェアを製造することはできなかった。

[0009] 特許文献６には、皮下注射することで黄体形成ホルモン放出ホルモン誘導体である酢酸リュープロレリンを約１ヶ月から数ヶ月にわたって放出する製剤が開示されている。同製剤には粒子径の粒度分布が１μｍから４００μｍと非常に広いとの問題があるため、特許文献７では、この問題を解決する方

法として、二重乳化法により担体用高分子内に生理活性物質が封入されたマイクロスフェアを製造する方法が提案されている。しかし、実施例１～５で得られた酢酸リュープロリド含有マイクロスフェアは、後述の通り、粒子径のばらつきが大きく、粒子径分布はシャープではなく、不満足なものであった。

[0010] 特許文献８には、接近・離反可能に互いに対向して配設され、少なくとも一方が他方に対して回転する処理用面間にできる薄膜流体中において、析出させることよる樹脂微粒子水分散体の製造方法が開示されている。しかし、実施例で得られた微粒子の粒子径は、２８～７４ｎｍであり、特許文献８の樹脂微粒子水分散体は、塗料、インキ、接着剤等の分野に用いるものである。特許文献８には、これらのナノ粒子よりも遥かに大きい１μｍ以上の生理活性物質を含む略球状のＰＬＧＡ微粒子については、一切、記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：特開２００５－３５９９４号公報

特許文献2：特開２００５－１５４７６号公報

特許文献3：特許４８５６７５２号公報

特許文献4：特開２００６－１３１５７７号公報

特許文献5：特開２０１８－５２９２２号公報

特許文献6：特許２６５３２５５号公報

特許文献7：特開２０１４－２２４１１４号公報

特許文献8：特開２００９－１３２８７１号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] ナノスフェアではなく、平均体積基準粒子径が１μｍ以上１５０μｍ以下であるＰＬＧＡマイクロスフェアは、その形状及びその粒子径が調整されて

いなければ、放出期間を設計通りに実現することはできない。例えば、粒子径が調整されておらず、幅広い粒子径が含まれていれば、投与後初期に微小な粒子から多量の生理活性物質が放出され、初期バーストの問題が発生する。適切な粒子径より粗大な粒子は凝集を誘発するため、除去することが必要となる。マイクロスフェア内で分散が不均一であれば、初期バーストの問題がある。また、徐放性マイクロスフェアは注射製剤が最も適しているので無菌担保の観点からも工程は出来るだけ短縮化が求められる。

[0013] 上記の問題に鑑み、本発明は、分級工程を経なくても粗大粒子又は微細粒子が少なく目的の粒子径を中心に粒子径分布がシャープであり、平均体積基準粒子径が１μｍ以上１５０μｍ以下である略球状のＰＬＧＡ微粒子、及びその略球状のＰＬＧＡ微粒子を効率よく製造することができる製造方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0014] 本発明者らは、鋭意研究した結果、特定の製造装置を用いることで初めて製造される粒子径の均一な略球状のＰＬＧＡ微粒子、及びその略球状のＰＬＧＡ微粒子を効率よく製造できる製造方法を見出した。すなわち、本発明は以下の通りである。

[0015] ［１］本発明の第１の態様は、平均体積基準粒子径が１μｍ以上１５０μｍ以下であり、Ｒｅｌａｔｉｖｅ　Ｓｐａｎ　Ｆａｃｔｏｒ（Ｒ．Ｓ．Ｆ）が式（１）：

０．１＜（Ｒ．Ｓ．Ｆ）≦１．７　　式（１）

〔式中、Ｒ．Ｓ．Ｆは（Ｄ９０－Ｄ１０）／Ｄ５０を意味する。

Ｄ９０は累積粒度分布の小粒子側からの累積９０体積％に相当する粒子径（μｍ）を表し、Ｄ５０は累積粒度分布の小粒子側からの累積５０体積％に相当する粒子径（μｍ）を表し、Ｄ１０は累積粒度分布の小粒子側からの累積１０体積％に相当する粒子径（μｍ）を表す。〕

を満たし、生理活性物質を含む、略球状の乳酸・グリコール酸共重合体（ＰＬＧＡ）微粒子である。

［２］本発明の第２の態様は、前記生理活性物質が親油性生理活性物質である、［１］に記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子である。

［３］本発明の第３の態様は、［１］又は［２］に記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子を含有する徐放性製剤である。

[0016] ［４］本発明の第４の態様は、接近離反可能な対向して配設された、少なくとも一方が他方に対して相対的に回転する複数の処理用面の間で微粒子化処理がなされる処理装置を用いて、［１］又は［２］に記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子を製造する、略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法である。

［５］本発明の第５の態様は、前記処理装置を用いて微粒子化処理を行う際、処理液出口側が大気圧より陽圧である、［４］に記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法である。

［６］本発明の第６の態様は、前記処理装置の接近離反可能な対向して配設された、少なくとも一方が他方に対して相対的に回転する処理用面の停止時の面圧が２０ｇ／ｃｍ^2～２５０ｇ／ｃｍ^{2}である、［４］又は［５］に記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法である。

[0017] ［７］本発明の第７の態様は、ＰＬＧＡの良溶媒に前記ＰＬＧＡ及び前記親油性生理活性物質を溶解又は分散させて得られるＰＬＧＡ溶液と、前記ＰＬＧＡの貧溶媒を含む溶液とを、前記処理装置に連続投入して前記ＰＬＧＡ微粒子を形成する粒子形成工程を含む、［４］～［６］のいずれかに記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法である。

［８］本発明の第８の態様は、前記ＰＬＧＡ溶液と前記貧溶媒を含む溶液とをそれぞれ無菌ろ過した後、無菌環境下で略球状のＰＬＧＡ微粒子を製造する、［７］に記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法である。

［９］本発明の第９の態様は、前記生理活性物質が親油性生理活性物質である、［４］～［８］のいずれかに記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法である。

発明の効果

[0018] 本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子は、粒子径分布がシャープであり、平均

体積基準粒子径が１μｍ以上１５０μｍ以下である、生理活性物質を含む略球状のＰＬＧＡ微粒子である。本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子によって、生理活性物質の初期放出量とその後の放出期間中の放出速度が適切に調整され、生体内で一定期間、生理活性物質を継続して放出し、有効に薬理学的効果を示すことができる。

[0019] 本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法は、接近、離反可能な対向して配設された、少なくとも一方が他方に対して相対的に回転する複数の処理用面の間で微粒子化処理がなされる処理装置を用いて、略球状のＰＬＧＡ微粒子を製造する。本方法によって、分級工程を経なくても、粗大粒子又は微細粒子が少なく、目的の粒子径を中心に粒子径分布がシャープである、略球状のＰＬＧＡ微粒子を効率よく製造することができる。

[0020] 本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法の一態様において、前記処理装置を用いて微粒子化処理する際、処理液出口側が大気圧より陽圧である。対向して設置された処理用面間が、圧力分布を持ち、通常、処理用面から排出される方向に圧力が下がり、処理液出口で圧力は大気下に近づく。本方法によって、処理用面出口に生じている残圧が打ち消されるため、処理液が安定的に吐出させることができる。処理用面間に残圧が残っていれば、処理液排出部での圧力変動により、処理液がフラッシュし、微粒子の発生を生じる場合があるが、本方法ではこのような事態が防止される。

[0021] 本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法の一態様において、前記処理装置の接近離反可能な対抗して配設された、少なくとも一方が他方に対して相対的に回転する処理用面の停止時の面圧が調整される。好ましくは、面圧は２０ｇ／ｃｍ^2～２５０ｇ／ｃｍ^{2}である。本方法によって、粒子径を制御することができる。面圧が低すぎると、薄膜が安定せず、粒子径分布が広くなる。面圧が高すぎると目的としている粒子径の調整が難しくなる。

[0022] 本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法の一態様において、ＰＬＧＡの良溶媒に前記ＰＬＧＡ及び前記親油性生理活性物質を溶解又は分散させて得られるＰＬＧＡ溶液と、前記ＰＬＧＡの貧溶媒を含む溶液とを、前記処理

装置に連続投入して前記ＰＬＧＡ微粒子を形成する粒子形成工程が含まれ、前記良溶媒と前記貧溶媒とをそれぞれ無菌ろ過した後、無菌環境下で略球状のＰＬＧＡ微粒子を製造することができる。

図面の簡単な説明

[0023] [図1]本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法に用いられる微粒子化処理装置の例の略半断面図である。

[図2]（Ａ）は図１の流体処理装置の第１処理用面の略平面図であり、（Ｂ）は同第１処理用面の要部拡大図である。

[図3]（Ａ）は図１の流体処理装置の第２導入部の断面図であり、（Ｂ）は同第２導入部を説明するための第１処理用面の要部拡大図である。

[図4]実施例４の粒度分布測定の結果である。

[図5]実施例４のＳＥＭ観察結果である。

[図6]実施例５の粒度分布測定結果である。

[図7]実施例５のＳＥＭ観察結果である。

[図8]比較例５のＳＥＭ観察結果である。

発明を実施するための形態

[0024] １．略球状のＰＬＧＡ微粒子

＜ＰＬＧＡ＞

ＰＬＧＡは、乳酸に由来する構成単位と、グリコール酸に由来する構成単位とを有する乳酸・グリコール酸共重合体である。ＰＬＧＡは、ポリラクチド（Ｐｏｌｙｌａｃｔｉｄｅ，ＰＬＡ）、ポリグリコリド（Ｐｏｌｙｇｌｙｃｏｌｉｄｅ、ＰＧＡ）等の他の生体分解性高分子を含んでいてもよい。本明細書に記載したＰＬＧＡは一例として記載したものであり、記載されたものに制限されるものではない。

[0025] ＰＬＧＡにおける、乳酸に由来する構成単位（Ｌ）と、グリコール酸に由来する構成単位（Ｇ）とのモル比率（Ｌ：Ｇ）としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、１：９９～９９：１が好ましく、２５：７５～９９：１がより好ましく、３０：７０～９０：１０が更に好

ましく、５０：５０～８５：１５が特に好ましい。

[0026] 本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子に用いられるＰＬＧＡは、例えば、乳酸とグリコール酸とを、イオン交換樹脂を触媒として弱い減圧下に加熱し、縮合重合させることにより製造することができる。その際、乳酸に代えて、ラクチドを用いてもよい。ＰＬＧＡは、市販品であってもよい。市販品としては、例えば、富士フイルム和光純薬工業（株）、多木化学（株）、Ｅｖｏｎｉｃ Ｒｏｈｍ ＧｍｂＨ社、Ｍｅｒｃｋ社、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社等から購入することができる。

[0027] 本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子におけるＰＬＧＡの含有量は、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、１質量％以上が好ましく、３０質量％以上９５質量％以下が更により好ましく、５０質量％以上９０質量％以下が特に好ましい。

[0028] ＜ＰＬＧＡ微粒子＞

本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子には、ＰＬＧＡ及び親油性生理活性物質が含まれる。更に必要に応じて、分散剤、その他の成分を含有する。略球状のＰＬＧＡ微粒子中、そのマトリックス中に、生理活性物質、分散剤、その他の成分等が分散されている。

[0029] ［生理活性物質］

本発明の略球状のＰＬＧＡ粒子に含まれる生理活性物質としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、医薬化合物、機能性食品化合物、機能性化粧品化合物等が挙げられる。医薬化合物を含む略球状のＰＬＧＡ微粒子は、例えば、徐放性医薬製剤として好適に用いることができる。生理活性物質には、親油性生理活性物質及び親水性生理活性物質のいずれもが含まれる。好ましい生理活性物質として親油性生理活性物質が挙げられる。親油性生理活性物質は、例えば水／オクタノール分配係数のｌｏｇＰ値が３以上である物質を意味し、親油性生理活性物質に含まれない生理活性物質は、親水性生理活性物質に分類される。水／オクタノール分配係数は、ＪＩＳＺ７２６０－１０７（２０００）フラスコ振とう法に準拠して

測定することができる。生理活性物質は、徐放性製剤が望まれるものであれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。生理活性物質には、塩、水和物等のいずれの形態も包含される。

[0030] ［分散剤］

生理活性物質を分散させるために、分散剤を用いることができる。分散剤としては、低分子量の分散剤であってもよく、高分子量の分散剤ポリマーであってもよい。低分子量の分散剤とは、重量平均分子量が１５，０００未満の化合物を意味し、高分子量の分散剤ポリマーとは、１つ以上のモノマーの間に繰り返しの共有結合を含み、重量平均分子量が１５，０００以上の化合物を意味する。

[0031] 低分子量の分散剤としては、医薬化合物、機能性食品化合物、機能性化粧品化合物等に許容されるものであれば特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。具体的には、脂質類、糖類、シクロデキストリン類、アミノ酸類、有機酸類、その他の成分等が挙げられる。これらは、１種単独で使用してもよいし、２種以上を併用してもよい。

[0032] 脂質類としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、中鎖又は長鎖のモノグリセリド、ジグリセリド又はトリグリセリド、リン脂質、植物油（例えば、大豆油、アボカド油、スクアレン油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、ナタネ油、サフラワー油、ヒマワリ油等）、魚油、調味油、水不溶性ビタミン、脂肪酸、及びこれらの混合物を含み、これらの誘導体などが挙げられる。これらは、１種単独で使用してもよいし、２種以上を併用してもよい。

[0033] 糖類としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、グルコース、マンノース、イドース、ガラクトース、フコース、リボース、キシロース、ラクトース、スクロース、マルトース、トレハロース、ツラノース、ラフィノース、マルトトリオース、アカルボース、水溶性セルロース、合成セルロース、糖アルコール、グリセリン、ソルビトール、ラクチトール、マルチトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール

、若しくはポリオール、又はこれらの誘導体などが挙げられる。これらは、１種単独で使用してもよいし、２種以上を併用してもよい。

[0034] その他の成分としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、従来、医薬に使用できるものが好ましい。

[0035] ＜略球状のＰＬＧＡ微粒子の特性＞

［平均体積基準粒子径］

本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子の平均体積基準粒子径は、１μｍ以上１５０μｍ以下であり、１０μｍ以上１００μｍ以下が好ましく、２０μｍ以上７５μｍ以下がより好ましい。平均体積基準粒子径は、レーザー回折式粒度分布測定装置を用いて測定することができる。本発明においては、平均体積基準粒子径が、１５０μｍを超えると、ＰＬＧＡ微粒子内の生理活性物質の分散不均一性によって初期バーストの問題が発生し、凝集や沈降し易くなり、後工程の処理も難しくなる。１μｍより小さくなると著しく初期バーストの問題が発生する。

[0036] ［Ｒｅｌａｔｉｖｅ Ｓｐａｎ Ｆａｃｔｏｒ（Ｒ．Ｓ．Ｆ）］

本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子のＲ．Ｓ．Ｆは、式（１）を満たす。

０．１＜（Ｒ．Ｓ．Ｆ）≦１．７ 式（１）

〔式中、Ｒ．Ｓ．Ｆは（Ｄ９０－Ｄ１０）／Ｄ５０を意味する。

Ｄ９０は累積粒度分布の小粒子側からの累積９０体積％に相当する粒子径（μｍ）を表し、Ｄ５０は累積粒度分布の小粒子側からの累積５０体積％に相当する粒子径（μｍ）を表し、Ｄ１０は累積粒度分布の小粒子側からの累積１０体積％に相当する粒子径（μｍ）を表す。〕

[0037] 特許文献７の実施例１～５で得られた酢酸リュープロリド含有マイクロスフェアの粒径測定結果が同公報の表３に記載されている。その粒子分布度（Ｄ１０、Ｄ５０及びＤ９０）と平均粒径は、以下の表１の通りである。これらの数値からＲ．Ｓ．Ｆを求めたところ、表１に記載の通り、Ｒ．Ｓ．Ｆは２．１７～９．１０であり、本発明における式（１）の範囲を大きく超えている。このように、特許文献７のマイクロスフェアは、粒子径のばらつきが

大きく、粒子径分布はシャープではなく、不満足なものであった。

[0038] [表1]

	粒子分布度［μｍ］			平均粒径	R．S．F
	Ｄ１０	Ｄ５０	Ｄ９０	［μｍ］	
実施例１	1.6	3.8	16.5	7.46	3.92
実施例２	1.4	5.1	47.8	15	9.10
実施例３	3.7	24.7	79.7	34.9	3.08
実施例４	8.1	31.3	76	42.9	2.17
実施例５	4.8	20.8	61.3	28.2	2.72

[0039] Ｒ．Ｓ．Ｆは、レーザー回折式粒度分布測定装置（ＳＡＬＤ－７０００，島津製作所製、又はマイクロトラックＭＴ－３３００，マイクロトラック・ベル製）を用いて測定することができる。Ｒ．Ｓ．Ｆが、１．７よりも大きいと、シャープな粒度分布と言えない。かかるＲ．Ｓ．Ｆの略球状のＰＬＧＡ微粒子は、分級工程が必要となるために、収率が低下する。

[0040] 本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子は、その変動係数（Ｃｏｅｆｆｉｃｉｅｎｔ ｏｆ Ｖａｒｉａｔｉｏｎ（ＣＶ値））が６０％以下であることが好ましく、より好ましくは５０％以下であり、更に好ましくは４０％以下であり、更により好ましくは３０％以下であり、特に好ましくは２０％以下であり、特により好ましくは１０％以下である。ここで、ＣＶ値は粒度分布測定において「体積粒子径の標準偏差」／「平均体積粒子径」で算出される。

[0041] 本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子によって、生理活性物質の初期放出量とその後の放出期間中の放出速度が適切に調整され、生体内で一定期間、生理活性物質を継続して放出し、有効に薬理学的効果を示すことができる。

[0042] ２．徐放性製剤

本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子を用いて、略球状のＰＬＧＡ微粒子を含有する徐放性製剤を調製することができる。本発明の徐放性製剤によって、生理活性物質の初期放出量とその後の放出期間中の放出速度が適切に調整され、生体内で一定期間、生理活性物質を継続して放出し、有効に薬理学的効果を示すことができる。

[0043] 本発明の徐放性製剤は、そのまま筋肉内、皮下、血管、臓器、関節腔、腫瘍などの病巣等に容易に注射剤及び埋め込み剤として、又は経皮剤として投与することができる。その他種々の製剤形態として投与することもできる。例えば、本発明の徐放性製剤を注射剤とするには、分散剤（Ｔｗｅｅｎ８０、ＨＣＯ－６０、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等）、保存剤（メチルパラベン、プロピルパラベン等）、等張化剤（塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）などと共に水性懸濁剤とするか、大豆油、ゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤として、徐放性注射剤とする。

[0044] ３．略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法

＜微粒子化処理装置＞

本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法で用いられる微粒子化処理装置（以下、流体処理装置又は単に処理装置とも言う）について、図１～図３を参照して、以下に説明する。

[0045] 微粒子化処理装置は、接近、離反可能な対向して配設された、少なくとも一方が他方に対して相対的に回転する複数の処理用面の間で微粒子化処理がなされる処理装置である。微粒子化処理装置は特許文献８に記載の処理装置と同様のものが好適に用いられる。具体的には、相対的に回転する少なくとも２つの処理用面にて規定された処理空間内において被処理流動体を処理するものである。被処理流動体のうちの第１の被処理流動体である第１流体を処理空間に導入し、第１流体を導入した流路とは独立し、処理空間に通じる開口部を備えた別の流路から被処理流動体のうちの第２の被処理流動体である第２流体を処理空間に導入して処理空間で前記第１流体と第２流体とを混合して、連続的に流体の処理を行う装置である。言い換えれば、回転の軸方向に対向するディスク状の処理用面によって規定された処理空間内において前記の各流体を合流させて薄膜流体とするものであり、当該薄膜流体中において前記の被処理流動体の処理を行い、処理空間から処理された流体を排出する装置である。なおこの装置は、複数の被処理流動体を処理することに最

も適するが、単一の被処理流動体を処理空間において流体の処理を行うために用いることもできる。

[0046] 図１において図の上下は装置の上下に対応しているが、本発明において上下前後左右は相対的な位置関係を示すに止まり、絶対的な位置を特定するものではない。図２（Ａ）、図３（Ｂ）においてＲは回転方向を示している。図３（Ｂ）においてＣは遠心力方向（半径方向）を示している。なお、本願において、円柱とは、数学上の円柱と解釈すべきではなく、円柱のほか中空の円筒（以下、円筒という）、頂部を有する円筒も含むものとする。

[0047] 本発明に用いる微粒子化処理装置は、特許文献８に記載の装置と共通する微粒子化処理装置としての構造と作用などについて説明することが、この発明の理解を深めるために重要であるため、処理空間に関する部分の説明を先に行う。

[0048] ［処理用面］

この微粒子化処理装置は、対向する第１及び第２の２つの処理用部１０、２０を備え、少なくとも一方の処理用部が他方の処理用部に対して回転する。両処理用部１０、２０の対向する面が、それぞれ処理用面となる。第１処理用部１０は第１処理用面１を備え、第２処理用部２０は第２処理用面２を備える。

[0049] 両処理用面１、２は、処理空間３を規定するものであり、この処理空間３内において、被処理流動体を混合させるなどの流体の処理を行うものである。処理空間３は、後述するように、環状の空間である。

[0050] 両処理用面１、２間の間隔は、適宜変更して実施することができるが、この実施形態においては、通常は、１ｍｍ以下、例えば０．１μｍから１５０μｍ程度の微小間隔に調整される。これによって、この両処理用面１、２間を通過する被処理流動体は、両処理用面１、２によって強制された強制薄膜流体となる。

[0051] この微粒子化処理装置を用いて第１流体と第２流体とを含む複数の被処理流動体を処理する場合、この微粒子化処理装置は、第１流体の流路に接続さ

れ、両処理用面１、２間によって規定される処理空間３の上流端（この例では環状の内側）から導入される。これと共に、この処理空間３は、第１流体とは別の、第２流体の流路の一部を形成する。そして、両処理用面１、２間の処理空間３内において、第１流体と第２流体との両被処理流動体を混合し、乳化させるなどの流体の処理を行う。

[0052] 具体的に説明すると、微粒子化処理装置は、前記の第２処理用部２０を保持する第２ホルダ２２と、接面圧付与機構と、回転駆動機構Ｍと、第１導入部ｄ１と、第２導入部ｄ２と、流体圧付与機構Ｐ１、Ｐ２とを備えるものである。

[0053] この実施の形態において、第２処理用部２０は、第１処理用部１０の上方に配置されており、第２処理用部２０の下面が第２処理用面２であり、第１処理用部１０の上面が第１処理用面１である。

[0054] 図１へ示す通り、この実施の形態において、第１処理用部１０は、中央に開口を備えていない円盤体である。また、第２処理用部２０は、環状体であり、より詳しくはリング状のディスクである。この実施の形態においては、第１処理用面１が盤状であって第２処理用面２は環状であることから、両処理用面１、２間によって規定される処理空間３は環状の空間、即ち環状流路を構成する。第２処理用部２０は、第１流体と第２流体を含む被処理流動体を導入できることを条件に、中央に開口を備えていない円盤状であってもかまわない。

[0055] 第１、第２処理用部１０、２０は、単一の部材または複数の部材を組み合わせて構成することができ、その材質は、金属の他、シリコンカーバイド（ＳｉＣ）などのセラミックスや焼結金属、耐磨耗鋼、サファイア、その他金属に硬化処理を施したものや、硬質材をライニングやコーティング、メッキなどを施工したものを採用することができる。この実施の形態において、第１、第２の処理用面１、２の少なくとも一部が鏡面研磨されている。

[0056] ［処理用部の回転］

第１処理用部１０と第２処理用部２０のうち、少なくとも一方の処理用部

は、電動機などの回転駆動機構Ｍにて、他方の処理用部に対して相対的に回転する。回転駆動機構Ｍの駆動軸は回転軸３１に接続されており、この例では、回転軸３１に取り付けられた第１処理用部１０が第２処理用部２０に対して回転する。本実施形態においては、回転軸３１は、第１処理用部１０の中心にネジなどの固定具３２によって固定され、その後端が回転駆動機構Ｍの駆動軸と接続され、回転駆動機構Ｍの駆動力を第１処理用部１０に伝えて第１処理用部１０を回転させるものであり、環状の第２ホルダ２２の環状の中央には、回転軸３１を軸支するための支持部３３を備える。もちろん、第２ホルダ２２に支持された第２処理用部２０を回転させるようにしてもよく、双方を回転させるようにしてもかまわない。

[0057] ［処理用面の接近離反］

この実施の形態では、第１処理用部１０と第２処理用部２０とは、少なくとも何れか一方が、少なくとも何れか他方に、回転軸３１の軸方向に対して接近及び離反可能となっており、両処理用面１、２は接近及び離反することができる。

[0058] この実施の形態では、第１処理用部１０が軸方向には固定されており、周方向に回転するよう構成されている。この第１処理用部１０に対して第２処理用部２０が軸方向に接近及び離反するもので、第２ホルダ２２に設けられた収容部２３に、Ｏ－リング２４などのシール機構を用いて第２処理用部２０が出没可能に収容されている。この収容部２３は、第２処理用部２０の、主として第２処理用面２側とは軸方向において反対側の部位を収容する凹部であり、平面視において、円を呈する、即ち環状に形成された、溝である。

[0059] なお、第２処理用部２０は、軸方向に平行移動のみが可能なように第２ホルダ２２の収容部２３に配置してもよいが、クリアランスを大きくした状態で収容することもでき、３次元的に変位可能に保持するフローティング機構によって、第２処理用部２０を保持するようにしてもよい。

[0060] ［流体圧付与機構］

被処理流動体（この例では第１流体と第２流体）は、流体圧付与機構Ｐ１

、Ｐ２によって微粒子化処理装置に供給される。流体圧付与機構Ｐ１、Ｐ２には、種々のポンプを用いることができるものであり、所定の圧力で被処理流動体を微粒子化処理装置に供給できる。また圧送時の脈動の発生を抑制するために、流体圧付与機構Ｐ１、Ｐ２として、加圧容器を備えた圧力付与装置を採用することもできる。被処理流動体が収納された加圧容器に加圧用ガスを導入し、その圧力によって被処理流動体を押し出すことにより、被処理流動体を圧送することができる。

[0061] ［被処理流動体の動き］

前記の被処理流動体は、流体圧付与機構Ｐ１、Ｐ２により圧力が付与される。この加圧状態で、第１流体と第２流体とを含む被処理流動体が、第１導入部ｄ１と、第２導入部ｄ２から両処理用面１、２間に導入される。

[0062] この実施の形態において、第１導入部ｄ１は、環状の第２ホルダ２２に設けられた流路であり、その一端が、筒状の導入空間５１に接続されている。導入空間５１は、支持部３３の下面、第２ホルダ２２の内周側の下面、第２処理用部２０の内周面及び第１処理用面１によって規定される円筒状の空間である。

[0063] 第２導入部ｄ２は、第２処理用部２０の内部に設けられた通路であり、その一端が、第２処理用面２にて開口するものであり、この開口が処理空間３への直接の導入開口（第２導入口ｄ２０）となる。

[0064] 第１流体は、第１導入部ｄ１から、導入空間５１を経て両処理用部１０、２０の間の内径側の隙間である処理空間３の上流端から処理空間３に導入されるものであり、この隙間が第１導入口ｄ１０となる。第１導入口ｄ１０から処理空間３へ導入された第１流体は、第１処理用面１と第２処理用面２で薄膜流体となり、両処理用部１０、２０の外側に通り抜ける。これらの処理用面１、２間において、第２導入部ｄ２の第２導入口ｄ２０から所定の圧力に加圧された第２流体が供給され、薄膜流体となっている第１流体と合流し、処理として、主として分子拡散による混合が行われながら、あるいは行われた後、反応処理がなされる。これらの処理として、主として分子拡散によ

る混合のみが行われてもよい。この反応処理は、晶出、晶析、析出などを伴うものであってもよく、伴わないものであってもかまわない。

[0065] 第１流体と第２流体とによる薄膜流体は、微粒子化処理がなされた後、両処理用面１、２から、両処理用部１０、２０の外側に排出される。両処理用面１、２から両処理用部１０、２０の外側に排出された流体は、第１処理用部１０の外側に配置されたアウターケーシング６１で受容され、微粒子化処理がなされた流体は、系外（装置外）に排出する。両処理用面１、２から両処理用部１０、２０の外側に排出された流体は、両処理用面１、２による強制から解放され、より広い流路空間８１へと排出される。

[0066] なお、第１処理用部１０は回転しているため、処理空間３内の被処理流動体は、内側から外側へ直線的に移動するのではなく、環状の半径方向への移動ベクトルと周方向への移動ベクトルとの合成ベクトルが被処理流動体に作用して、内側から外側へ略渦巻き状に移動する。

[0067] 流体の運動において、慣性力と粘性力の比を表す無次元数をレイノルズ数と呼び、以下の式（２）で表される。

レイノルズ数Ｒｅ＝慣性力／粘性力＝ρＶＬ／μ＝ＶＬ／ν　　式（２）

〔式中、ν＝μ／ρは動粘度を表し、Ｖは代表速度を表し、Ｌは代表長さを表し、ρは密度を表し、μは粘度を表す。〕

流体の流れは、臨界レイノルズ数を境界とし、臨界レイノルズ数以下では層流、臨界レイノルズ数以上では乱流となる。

[0068] 微粒子化処理装置の両処理用面１、２間は、通常は、１ｍｍ以下、例えば０．１μｍから１５０μｍ程度の微小間隔に調整されるため、両処理用面１、２間に保有される流体の量は極めて少ない。そのため、代表長さＬが非常に小さくなり、両処理用面１、２間を通過する薄膜流体の遠心力は小さく、薄膜流体中は粘性力の影響が大きくなる。従って、レイノルズ数は小さくなり、薄膜流体は層流となる。

[0069] 遠心力は、回転運動における慣性力の一種であり、中心から外側に向かう

力である。遠心力Ｆは、以下の式（３）で表される。

遠心力Ｆ＝ｍａ＝ｍｖ^{2}／Ｒ　　式（３）

〔式中、ａは加速度を表し、ｍは質量を表し、ｖは速度を表し、Ｒは半径を表す。〕

[0070] 上述の通り、両処理用面１、２間に保有される流体の量は少ないため、流体の質量に対する速度の割合が非常に大きくなり、その質量は無視できるようになる。従って、両処理用面１、２間にできる薄膜流体中においては重力の影響を無視できる。

[0071] ［力のバランス］

次に、第１処理用面１と第２処理用面２とを接近させる方向に作用させる力を処理用部に付与するための接面圧付与機構について説明する。この実施の形態では、接面圧付与機構は、第２ホルダ２２に設けられ、第２処理用部２０を第１処理用部１０に向けて付勢する。前記の接面圧付与機構は、第１処理用部１０の第１処理用面１と第２処理用部２０の第２処理用面２とに対して、互いに接近する方向に加えられる力（以下、接面圧力という）を発生させるための機構である。この接面圧力と、流体圧付与機構Ｐ１、Ｐ２による流体圧力などの両処理用面１、２間を離反させる力との均衡によって、１ｍｍ以下のｎｍ単位ないしμｍ単位の微小な膜厚を有する薄膜流体を発生させる。言い換えれば、前記力の均衡によって、両処理用面１、２間の間隔が所定の微小間隔に保たれる。

[0072] 図１に示す実施の形態において、接面圧付与機構は、前記の収容部２３と第２処理用部２０との間に配位される。具体的には、第２処理用部２０を第１処理用部１０に近づく方向に付勢するスプリング２５と、空気や油などの付勢用流体を導入する付勢用流体導入部（図示せず）とで構成され、スプリング２５と前記付勢用流体の流体圧力とによって、前記の接面圧力を付与する。このスプリング２５と前記付勢用流体の流体圧力とは、いずれか一方が付与されるものであればよく、磁力や重力などの他の力であってもよい。

[0073] この接面圧付与機構の付勢に抗して、流体圧付与機構Ｐ１、Ｐ２により加

圧された被処理流動体の圧力や粘性などによって生じる離反力によって、第２処理用部２０は、第１処理用部１０から遠ざかり、両処理用面１、２間に微小な間隔を開ける。このように、この接面圧力と離反力との力のバランスによって、第１処理用面１と第２処理用面２とは、μｍ単位の精度で設定され、両処理用面１、２間の微小間隔の設定がなされる。上記の離反力としては、被処理流動体の流体圧や粘性によって生じるもののほか、処理用部の回転による遠心力と、付勢用流体導入部に負圧を掛けた場合の当該負圧、スプリング２５を引っ張りスプリングとした場合のバネの力などを挙げることができる。この接面圧付与機構は、第２処理用部２０ではなく、第１処理用部１０に設けてもよく、双方に設けてもよい。

[0074] ［凹部とマイクロポンプ効果］

図２に示すように、第１処理用部１０の第１処理用面１には、第１処理用部１０の中心側から外側に向けて、即ち径方向について伸びる溝状の凹部１３を形成して実施してもよい。この凹部１３の平面形状は、図２（Ｂ）へ示すように、第１処理用面１上をカーブして或いは渦巻き状に伸びるものや、図示はしないが、真っ直ぐ外方向に伸びるもの、Ｌ字状などに屈曲あるいは湾曲するもの、連続したもの、断続するもの、枝分かれするものであってもよい。また、この凹部１３は、第２処理用面２に形成するものとしても実施可能であり、第１及び第２の処理用面１、２の双方に形成するものとしても実施可能である。このような凹部１３を形成することによりマイクロポンプ効果を得ることができ、被処理流動体を第１及び第２の処理用面１、２間に吸引することができる効果がある。

[0075] 第１処理用面１に凹部１３を設ける場合、この凹部１３の基端は、導入空間５１に達することが望ましい。この凹部１３の先端は、第１処理用部１０の外周面側に向けて伸びるもので、その深さ（横断面積）は、基端から先端に向かうにつれて、漸次減少するものとしてもよい。この凹部１３の先端と第１処理用部１０の外周面１１との間には、凹部１３のない平坦面１６が設けられている。

[0076] ［回転速度と流体の処理］

前記の第２導入部ｄ２の第２導入口ｄ２０を第２処理用面２に設ける場合は、対向する第１処理用面１の平坦面１６と対向する位置に設けることが好ましい。

[0077] この第２導入口ｄ２０は、第１処理用面１の凹部１３からよりも下流側（この例では外側）に設けることが望ましい。特に、第１流体がマイクロポンプ効果によって処理空間３に導入される際の流れ方向が処理用面１、２間で形成されるスパイラル状で層流の流れ方向に変換される点よりも外径側の平坦面１６に対向する位置に設置することが望ましい。具体的には、図２（Ｂ）において、第１処理用面１に設けられた凹部１３の最も外側の位置から、径方向への距離ｎを、約０．５ｍｍ以上とするのが好ましい。特に、流体中から微粒子を析出させる場合には、層流条件下にて複数の被処理流動体の分子拡散による混合と、微粒子化、析出が行われることが望ましい。

[0078] このように層流条件下で被処理流動体を処理するため、第１処理用部１０の外周における周速度は、０．３～３５ｍ／秒であることが適当である。

[0079] ［第２導入部］

第２導入口ｄ２０の形状は、図１に示すように、リング状のディスクである第２処理用面２の中央の開口を取り巻く同心円状の円環形状などの連続した開口であってもよく、図２（Ｂ）や図３（Ｂ）に示すように、円形などの独立した開口であってもよい。また、第２導入口ｄ２０を円環形状とした場合、その円環形状の開口部は全周にわたって連続していてもよいし、一部分が不連続であってもよい。

[0080] 円環形状の第２導入口ｄ２０を第２処理用面２の中央の開口を取り巻く同心円状に設けると、第２流体を処理空間３に導入する際に円周方向において同一条件で実施することができるため、目的生成物を量産したい場合には、開口部の形状を同心円状の円環形状とすることが好ましい。

[0081] この第２導入部ｄ２は方向性を持たせることができる。例えば、図３（Ａ）に示すように、前記の第２処理用面２の第２導入口ｄ２０からの導入方向

が、第２処理用面２に対して所定の仰角（θ１）で傾斜している。この仰角（θ１）は、０度を超えて９０度未満に設定されており、さらに反応速度が速い反応の場合には１度以上４５度以下で設置されるのが好ましい。

[0082] また、図３（Ｂ）に示すように、第２導入口ｄ２０が独立した開口穴の場合、第２処理用面２に沿う平面において、方向性を有するものとすることもできる。この第２流体の導入方向は、処理用面の半径方向の成分にあっては中心から遠ざかる外方向であって、且つ、相対的に回転する処理用面の間における流体の回転方向に対しての成分にあっては順方向である。言い換えると、第２導入口ｄ２０を通る半径方向であって外方向の線分を基準線ｇとして、この基準線ｇから回転方向Ｒへの所定の角度（θ２）を有するものである。この角度（θ２）についても、０度を超えて９０度未満に設定されることが好ましい。

[0083] ［被処理流動体の種類と流路の数］

前記の被処理流動体の種類とその流路の数は、図１の例では、２つとしたが、１つであってもよく、３つ以上であってもよい。図１の例では、第２導入部ｄ２から処理空間３に第２流体を導入したが、この導入部は、第１処理用部１０に設けてもよく、双方に設けてもよい。また、一種類の被処理流動体に対して、複数の導入部を用意してもよい。また、各導入口は、その形状や大きさや数は特に制限はなく適宜変更して実施し得る。また、前記第１及び第２の処理用面間１、２の直前或いはさらに上流側に導入口を設けてもよい。また、各流体における第１、第２という表現は、複数存在する流体の第ｎ番目であるという、識別のための意味合いを持つに過ぎないものであり、第３以上の流体も存在する。なお、各流路は、密閉されたものであり、液密（被処理流動体が液体の場合）・気密（被処理流動体が気体の場合）とされている。

[0084] 微粒子化処理装置を用いて微粒子化処理する際には、処理用面からの処理液出口（流出口４）側が大気圧より陽圧である。対向して設置された処理用面間は、圧力分布を持ち、通常、処理用面から排出される方向に圧力が下が

り、処理液出口で圧力は大気下に近づく。処理液出口を陽圧にすることで、処理用面出口に生じている残圧が打ち消されることにより、処理液を安定的に吐出させることができる。もし、処理用面間に残圧が残っていると、処理液排出部での圧力変動により、処理液がフラッシュし微粒子の発生を生じる場合がある。

[0085] ＜略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造工程＞

本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法は、粒子形成工程を少なくとも含み、更に必要に応じて、ろ過滅菌工程、良溶媒除去工程、その他の工程等を含んでもよい。

[0086] ［粒子形成工程］

粒子形成工程は、前記の接近離反可能な対向して配設された、少なくとも一方が他方に対して相対的に回転する複数の処理用面の間で微粒子化処理がなされる処理装置を用いることが好ましい。粒子形成工程は、例えば、前記の微粒子化処理装置を用いて、ＰＬＧＡの良溶媒にＰＬＧＡ及び生理活性物質を溶解又は分散させて得られるＰＬＧＡ溶液と、ＰＬＧＡの貧溶媒を含む溶液とを連続投入して、乳化粒子を作製し、作製された粒子から良溶媒を除去することによって、本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子を析出させることで実施される。ここで、「分散」とは、生理活性物質を固体のままＰＬＧＡの良溶媒に分散させること、生理活性物質をＰＬＧＡの良溶媒に乳化させること、親水性生理活性物質の水性溶液とＰＬＧＡの良溶媒を含むｗ／ｏエマルションを形成させること等を含む。

[0087] ＰＬＧＡ溶液としては、ＰＬＧＡの良溶媒にＰＬＧＡ及び生理活性物質が溶解又は分散している溶液であれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。良溶媒としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素、脂肪族エステル、アルコール、ケトン、エーテル、アセトニトリルなどが挙げられる。ハロゲン化脂肪族炭化水素としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロエタン、２，２，２－トリクロロエタンなどが挙げられ

る。脂肪族エステルとしては、例えば、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルなどが挙げられる。アルコールとしては、例えば、ベンジルアルコール、フェニルアルコール、ｎ－ブタノール等の水への溶解度が低いアルコールが挙げられる。ケトンとしては、例えば、炭素数３～６のケトン（例えば、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン等）などが挙げられる。エーテルとしては、例えば、炭素数２～６のエーテル（例えば、ジメチルエーテル、メチルエチルエーテル、ジエチルエーテル等）などが挙げられる。水への溶解度が低い溶媒を選択するほうが、生理活性物質の含有量の観点や初期バーストを防止する目的では好ましい。好ましい良溶媒として、ハロゲン化脂肪族炭化水素、ケトン、及びこれらの混合溶媒が挙げられ、より好ましくはジクロロメタン、アセトン及びこれらの混合溶媒が挙げられる。また、これらは、１種類単独で使用してもよいし、２種以上を併用してもよい。溶媒種や混合量を変化させることにより粒子径を制御することができる。

[0088] 良溶媒とは、ＰＬＧＡの溶解度が大きい溶媒を意味し、貧溶媒とは、ＰＬＧＡの溶解度が小さい又は溶解しない溶媒を意味する。良溶媒及び貧溶媒は、例えば、２５℃における溶媒１００ｇに溶解し得るＰＬＧＡの質量で規定することができる。本発明において、良溶媒は、ＰＬＧＡを０．１ｇ以上溶解する溶媒であることが好ましく、より好ましくは０．２ｇ以上が挙げられ、更に好ましくは０．５ｇ以上が挙げられる。貧溶媒は、ＰＬＧＡを０．０５ｇ以下しか溶解しない溶媒であることが好ましく、より好ましくは０．０２ｇ以下が挙げられ、更に好ましくは０．０１ｇ以下が挙げられる。貧溶媒としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、水が好ましい。

[0089] ＰＬＧＡのＰＬＧＡ溶液中の含有量は、良溶媒に応じて、また目的とするＰＬＧＡ微粒子の粒子径に応じて変えることができるが、例えば、１～３０質量％が挙げられ、好ましくは３～２０質量％が挙げられ、より好ましくは５～１５質量％が挙げられる。生理活性物質のＰＬＧＡ溶液中の含有量は、

目的、薬理効果等に応じて、適宜変化させることができる。

[0090] 作製したＰＬＧＡ微粒子の安定性を更に確保するため、貧溶媒に安定剤を加えてもよい。安定剤としては、特に制限は無く、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、レシチン、ポリソルベート８０等が挙げられ、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）が好ましい。また、添加する安定剤の濃度は好ましくは０．０１～２０質量％が挙げられ、５質量％以下であることがより好ましい。好ましい貧溶媒としては、例えば、ＰＶＡ水溶液などが挙げられる。

[0091] ＰＬＧＡ溶液及び貧溶媒を含む溶液は、棒状、板状、プロペラ状等の種々の形状の撹拌子を槽内で回転させるものや、撹拌子に対して相対的に回転するスクリーンを備えたものなど、流体にせん断力を加えるなどして、均質な混合を実現する回転式分散機などの調製装置を用いて調製されることが望ましい。回転式分散機の好ましい例としては、特許第５１４７０９１号に開示されている撹拌機を適用することができる。

[0092] 回転式分散機はバッチ式で行うものであっても、連続式で行うものであってもよい。連続式で行う場合には、撹拌槽に対する流体の供給と排出とを連続的に行うものであってもよく、撹拌槽を用いずに連続式のミキサーを用いて行うものであってもよく、公知の撹拌機や撹拌手段を用い、適宜撹拌エネルギーを制御することができる。なお、撹拌エネルギーに関しては、本出願人による特開平０４－１１４７２５号公報に詳述されている。本発明における撹拌の方法は特に限定されないが、各種せん断式、摩擦式、高圧ジェット式、超音波式などの撹拌機や溶解機、乳化機、分散機、ホジナイザーなどを用いて実施することができる。一例としては、ウルトラタラックス（ＩＫＡ製）、ポリトロン（キネマティカ製）、ＴＫホモミキサー（プライミクス製）、エバラマイルダー（荏原製作所製）、ＴＫホモミックラインフロー（プライミクス製）、コロイドミル（神鋼パンテック製）、スラッシャー（日本

コークス工業製）、トリゴナル湿式微粉砕機（三井三池化工機製）、キャビトロン（ユーロテック製）、ファインフローミル（太平洋機工製）などの連続式乳化機、クレアミックス（エム・テクニック製）、クレアミックスディゾルバー（エム・テクニック製）などのバッチ式又は連続両用乳化機が挙げられる。また、撹拌処理は、高速回転する撹拌翼を備えたものであって、撹拌翼の外側にスクリーンを備え、スクリーンの開口から流体がジェット流となって吐出する撹拌機、特に上記のクレアミックス（エム・テクニック製）やクレアミックスディゾルバー（エム・テクニック製）を用いることが望ましい。

[0093] 前記の微粒子化処理装置において、回転する処理用面の停止時の接面圧を調整することにより、ＰＬＧＡ微粒子の粒子径及び粒子径分布の制御が可能である。本発明者による実験の結果、接面圧は、好ましくは２０ｇ／ｃｍ^2～２５０ｇ／ｃｍ^{2}である。接面圧が２０ｇ／ｃｍ^{2}より低い場合には薄膜が安定せず、粒子径分布が広くなる。接面圧が２５０ｇ／ｃｍ^{2}より高いと目的としている粒子径の調整が難しくなることが判明した。より好ましくは５０ｇ／ｃｍ^2～２００ｇ／ｃｍ^{2}が挙げられ、さらに好ましくは８０ｇ／ｃｍ^2～１５０ｇ／ｃｍ^{2}が挙げられる。

[0094] ＰＬＧＡ溶液と貧溶媒を含む溶液とが接することで形成されるＰＬＧＡ微粒子のそれぞれが合着することを防ぐことが好ましい。その合着を防ぐ方法としては、溶液吐出液回収タンクに予め貧溶媒を含む溶液を入れておき、緩やかに撹拌しておくことが好ましい。撹拌を行うことによりＰＬＧＡ微粒子の合着がより抑制できる。撹拌については、回転式分散機が好ましく、クレアミックスディゾルバー（エム・テクニック製）が望ましい。全体を緩やかに流動させることができるものであれば特に限定するものではない。撹拌が強いとＰＬＧＡ乳化粒子が壊れてしまい分布幅が広くなる可能性がある。

[0095] 生理活性物質が親油性生理活性物質である場合、上記の説明に従って、粒子形成工程を好適に実施することができ、略球状のＰＬＧＡ微粒子を製造することができる。生理活性物質が親水性生理活性物質である場合、親水性生

理活性物質を例えば分散剤を用いて、ＰＬＧＡの良溶媒に分散させることで、同様に粒子形成工程を実施して、略球状のＰＬＧＡ微粒子を製造することができる。

[0096] また、生理活性物質が親水性生理活性物質である場合、親水性生理活性物質を、必要に応じて安定剤と共に水等の水性溶媒に溶解させて、ＰＬＧＡの良溶媒にＰＬＧＡを溶解させた溶液と共に混合することで調製されるｗ／ｏエマルションを、ＰＬＧＡ溶液として用い、前記の微粒子化処理装置を用いて、前記の粒子形成工程を実施することもできる。ｗ／ｏエマルションの調製には、断続振とう法、プロペラ型撹拌機、タービン型撹拌機を用いるミキサーによる方法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音波照射法を用いることができる。前記の微粒子化処理装置を用いて、このｗ／ｏエマルションであるＰＬＧＡ溶液と、ＰＬＧＡの貧溶媒を含む溶液とを連続投入して、ｗ／ｏ／ｗエマルションとして乳化粒子を作製し、作製された粒子から良溶媒を除去することによって、マイクロカプセルとして本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子を析出させることで実施される。このマイクロカプセルとしてのＰＬＧＡ微粒子をそのまま用いることもできるが、さらに賦形剤（マンニトール、ソルビトール、ラクトース、ブドウ糖等）を加えて、再分散した後、凍結乾燥又は噴霧乾燥して固形化することもできる。この固形化したＰＬＧＡ微粒子は、使用時に、注射用蒸留水又は適当な分散媒を加えることで、より安定した徐放性注射剤が得ることができる。

[0097] ［ろ過滅菌工程］

必要に応じて、粒子形成工程の前に、調製されたＰＬＧＡ溶液及び貧溶媒を含む溶液の無菌ろ過を行うことも好ましい。貧溶媒を含む溶液は親水性フィルターを用いて、ＰＬＧＡ及び生理活性物質を含むＰＬＧＡ溶液は疎水性フィルターを用いてろ過滅菌することができる。ろ過に用いるフィルターの孔径は０．１μｍ～０．４５μｍが好ましく、０．２μｍがより好ましい。

[0098] 前記のろ過滅菌フィルターとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、貧溶媒を含む溶液の滅菌ろ過のためには、

ポリフッ化ビニリデン（ＰＶＤＦ）やポリエーテルサルフォン等の親水性フィルターが挙げられる。ＰＬＧＡ溶液のろ過滅菌のためには、ポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）などの疎水性フィルターが挙げられる。ここに記載している材質に限定されるものではなく、薬物の吸着や溶媒種により選定を行う必要がある。

[0099] ［良溶媒除去工程］

良溶媒除去工程において、ＰＬＧＡ及び生理活性物質を含む前記乳化粒子から良溶媒を除去する。良溶媒除去工程は、前記乳化粒子を含有する液から前記良溶媒を除去することができれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、撹拌しながら前記液を加熱すること、前記液の液面に窒素などのガスをフローすること、及び前記液を減圧させることの少なくともいずれかにより、前記良溶媒を蒸発させて前記液から除去する方法などが挙げられる。

[0100] ［その他の工程］

その他の工程としては、例えば、溶媒組成調製、分級工程、粒子洗浄工程などが挙げられる。通常、分級工程において粗粉カットや微粉カットが行われるが、本発明において製造した粒子は、実質的に分級工程を行う必要はなくなる。但し、念のため分級工程を含んでおいても構わない。

[0101] 本発明の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法によって、平均体積基準粒子径が１μｍ以上１５０μｍ以下であり、かつ０．１＜（Ｒ．Ｓ．Ｆ）≦１．７である略球状のＰＬＧＡ微粒子を製造することができる。

実施例

[0102] 以下、本発明の実施例について説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

[0103] （実施例１）

＜ＰＬＧＡ溶液、ＰＶＡ水溶液の作製＞

ジクロロメタン（関東化学製）とアセトン（関東化学製）とを、７：３、１：１及び３：７の混合比（Ｗ／Ｗ）で、３種類の混合溶媒を調製した。乳

酸・グリコール酸共重合体（ＰＬＧＡ７５２０，富士フイルム和光純薬製）が７質量％になるように、前記の３種類の混合溶媒を加え、高速回転式分散機クレアミックスディゾルバー（エム・テクニック製）を用いて溶解させ、３種類のＰＬＧＡ溶液を得た。ポリビニルアルコール３，５００、部分けん化型（ＰＶＡ，富士フイルム和光純薬製）が１．０質量％となるようにイオン交換水を加え、高速回転式分散機クレアミックス（エム・テクニック製）を用いて溶解させ、ＰＶＡ水溶液を得た。ＰＬＧＡ乳化粒子を回収するタンクに予めＰＶＡ水溶液を入れ、液面が動く程度に撹拌を行った。

[0104] ＜ＰＬＧＡ微粒子の作製＞

上記のＰＬＧＡ溶液とＰＶＡ水溶液とを特開２０１１－１８９３４８号公報に記載の流体処理装置を用いて混合した。ここで特開２０１１－１８９３４８号公報に記載の流体処理装置とは、同公報の図２５に記載の装置であって、第２導入口ｄ２０がリング状ディスクである処理用面２の中央の開口を取り巻く同心円状の円環形状であるものである。具体的には、調製後のＰＶＡ水溶液を第１導入部ｄ１から処理用面１、２間に、約０．０４～０．０５ＭＰａＧ、５０ｍＬ／分、３０℃で導入し、処理用部１０を１８００ｒｐｍ（周速度７．０７ｍ／秒）で回転させながら、調製後のＰＬＧＡ溶液を第２導入部ｄ２から処理用面１、２間に、約０．５～０．８ＭＰａＧ、１６ｍＬ／分、３０℃で導入して、ＰＶＡ水溶液とＰＬＧＡ溶液とを強制薄膜中で混合し、処理用面１、２間において良溶媒を含むＰＬＧＡ乳化粒子を作製した。このときの処理用面間の圧力は、２７ｇ／ｃｍ^{2}とした。処理用面１、２間おいてＰＬＧＡ乳化粒子を含む流体（以下、ＰＬＧＡ乳化粒子分散液）を微粒子化処理装置の処理用面１、２間から吐出させた。吐出させたＰＬＧＡ乳化粒子分散液を捕集するためのアウターケーシング６１を介してＰＬＧＡ乳化粒子分散液を、回収タンクに回収した。

[0105] 前記吐出液をクレアミックスディゾルバー（エム・テクニック製）を用いて２００ｒｐｍ（周速度４．７ｍ／秒）で撹拌しながら、窒素フローで４時間脱溶媒を行った。その後、エバポレーターで更に良溶媒を減圧除去し、Ｐ

ＬＧＡ微粒子を含む懸濁液（ＰＬＧＡ粒子懸濁液）を得た。

[0106] ＜粒度分布評価＞

実施例及び比較例で得られた各ＰＬＧＡ微粒子懸濁液を用いた各ＰＬＧＡ微粒子の平均体積基準粒子径とＲ．Ｓ．Ｆの測定は、レーザー回折式粒度分布測定装置（ＳＡＬＤ－７０００，島津製作所製）を用いて行った。実施例１で得られたＰＬＧＡ微粒子の粒度分布測定結果を表２に示す。

[0107] [表2]

	体積平均粒子径	粒子径［μｍ］			Ｒ．Ｓ．Ｆ	ＣＶ値	ジクロロメタン：アセトン混合比
	［μｍ］	Ｄ１０	Ｄ５０	Ｄ９０			
実施例１－１	8.923	3.92	10.276	18.856	1.45	32.4%	7：3
実施例１－２	4.216	1.96	4.928	9.812	1.59	46.5%	1：1
実施例１－３	2.465	0.96	2.862	5.741	1.67	28.9%	3：7

[0108] （実施例２）

＜ＰＬＧＡ溶液、ＰＶＡ水溶液の作製＞

乳酸・グリコール酸共重合体（Ｒｅｓｏｍｅｒ　ＲＧ５０４，エボニック製）が２０質量％になるようにジクロロメタン（関東化学製）を加え、高速回転式分散機クレアミックスディゾルバー（エム・テクニック製）を用いて溶解させ、ＰＬＧＡ溶液を得た。その後、０．２μｍのエアベントフィルター（φ６２，メルク製）でろ過を行った。ポリビニルアルコール（ＰＶＡ，ＥＧ－４０Ｐ、日本合成化学工業製）が１．５質量％となるようにイオン交換水を加え、高速回転式分散機クレアミックス（エム・テクニック製）を用いて溶解させ、ＰＶＡ水溶液を得た。その後、親水性ＰＶＤＦメンブレンフィルター（φ４７，メルク製）でろ過を行った。ＰＬＧＡ乳化粒子を回収するタンクに予めＰＶＡ水溶液を入れ、液面が動く程度に撹拌を行った。

[0109] ＜ＰＬＧＡ微粒子作製＞

上記のＰＬＧＡ溶液とＰＶＡ水溶液とを特開２０１１－１８９３４８号公報に記載の流体処理装置を用いて混合した。ここで特開２０１１－１８９３４８号公報に記載の流体処理装置とは、同公報の図２５に記載の装置であっ

て、第２導入口ｄ２０がリング状ディスクである処理用面２の中央の開口を取り巻く同心円状の円環形状であるものである。具体的には、調製後のＰＶＡ水溶液を第１導入部ｄ１から処理用面１、２間に、約０．０４～０．０５ＭＰａＧ、５０ｍＬ／分、３０℃で導入し、処理用部１０を１８００ｒｐｍ（周速度７．０７ｍ／秒）で回転させながら、調製後のＰＬＧＡ溶液を第２導入部ｄ２から処理用面１、２間に、約０．５～０．８ＭＰａＧ、１６ｍＬ／分、３０℃で導入して、ＰＶＡ水溶液とＰＬＧＡ溶液とを強制薄膜中で混合し、処理用面１、２間においてジクロロメタンを含むＰＬＧＡ乳化粒子を作製した。このときの処理用面間の圧力は、２７ｇ／ｃｍ^{2}とした。処理用面１、２間おいてＰＬＧＡ乳化粒子を含む流体（以下、ＰＬＧＡ乳化粒子分散液）を微粒子化処理装置の処理用面１、２間から吐出させた。吐出させたＰＬＧＡ乳化粒子分散液を捕集するためのアウターケーシング６１を介してＰＬＧＡ乳化粒子分散液を、回収タンクに回収した。

[0110] 前記吐出液をクレアミックスディゾルバー（エム・テクニック製）を用いて２００ｒｐｍ（周速度４．７ｍ／秒）で撹拌しながら、窒素ガスをフローして１２時間かけてジクロロメタンを除去し、ＰＬＧＡ微粒子を含む懸濁液（ＰＬＧＡ粒子懸濁液）を得た。得られたＰＬＧＡ微粒子の平均体積基準粒子径は１８．４１５μｍであり、Ｒ．Ｓ．Ｆは１．４９であった。

[0111] （実施例３）

回収タンクに０．０１ＭＰａＧ圧力をかけ、陽圧保持にて吐出液を採取した以外は、実施例２と同条件にてＰＬＧＡ微粒子懸濁液を作製した。得られたＰＬＧＡ微粒子の平均体積基準粒子径は５０．６５５μｍであり、Ｒ．Ｓ．Ｆは０．９９であった。

[0112] （実施例４）

実施例２から、ＰＶＡ水溶液の送液温度を２４℃、ＰＬＧＡ溶液の送液温度を２５℃、送液流量８ｍＬ／分、処理用部１０の回転数を１，５００ｒｐｍ（周速度３．９３ｍ／秒）、に変更した。それ以外の条件は実施例１と同条件でＰＬＧＡ粒子懸濁液を作製した。得られたＰＬＧＡ粒子の平均体積基

準粒子径は８８．４３５μｍであり、Ｒ．Ｓ．Ｆは０．８９であった。

[0113]（実施例５）

処理用面間の圧力を８７．８ｇ／ｃｍ^{2}に変更した以外は実施例４と同条件でＰＬＧＡ粒子懸濁液を作製した。得られたＰＬＧＡ粒子の平均体積基準粒子径は２４．７９３μｍであり、Ｒ．Ｓ．Ｆは１．２２であった。

[0114]（実施例６）

ＰＶＡ水溶液とＰＬＧＡ溶液の混合時の処理用部１０の回転数を５，０００ｒｐｍ（周速度１９．６４ｍ／秒）とした以外は実施例１と同条件でＰＬＧＡ粒子懸濁液を作製した。得られたＰＬＧＡ粒子の平均体積基準粒子径は３．２３２μｍであり、Ｒ．Ｓ．Ｆは１．１６であった。

[0115]（実施例７）

生理活性物質としてプロゲステロンを加えてＰＬＧＡ溶液を調製した。それ以外は実施例３と同条件で実施を行った。得られたＰＬＧＡ粒子の平均体積基準粒子径は４８．９２５μｍであり、Ｒ．Ｓ．Ｆは０．８６である。生理活性物質の有無に関わらず、粒子径とＲ．Ｓ．Ｆに大きな変化は見られなかった。

[0116]（比較例１）

ＰＶＡ水溶液、ＰＬＧＡ溶液の調製は実施例２と同条件で調製した溶液を使用した。ＰＶＡ水溶液３００ｍＬをクレアミックスディゾルバー（エム・テクニック製）で回転数２，０００ｒｐｍ（周速度３．１４ｍ／秒）、２５℃で撹拌しながら、ＰＬＧＡ溶液を８ｍＬ／分で６分間、滴下し、そのまま５分撹拌した。その後、液面が動く程度の回転数に変更し、窒素ガスをフローして１２時間かけてジクロロメタンを除去し、ＰＬＧＡ微粒子が入った懸濁液（ＰＬＧＡ粒子懸濁液）を得た。得られたＰＬＧＡ粒子の平均体積基準粒子径は３１．８６μｍであり、Ｒ．Ｓ．Ｆは１．９０であった。

[0117]（比較例２）

ＰＶＡ水溶液、ＰＬＧＡ溶液の調製は実施例２と同条件で調製した溶液を使用した。ＰＶＡ水溶液３００ｍＬをクレアミックス（エム・テクニック製

）で回転数２，０００ｒｐｍ（周速度３．１４ｍ／秒）、２５℃で撹拌しながら、ＰＬＧＡ溶液を８ｍＬ／分で６分間、滴下し、そのまま５分撹拌した。その後、液面が動く程度の回転数に変更し、窒素ガスをフローして１２時間かけてジクロロメタンを除去し、ＰＬＧＡ微粒子が入った懸濁液（ＰＬＧＡ粒子懸濁液）を得た。得られたＰＬＧＡ粒子の平均体積基準粒子径は５．３５３μｍであり、Ｒ．Ｓ．Ｆは１．８１であった。

[0118]（比較例３）

ＰＶＡ水溶液、ＰＬＧＡ溶液の調製は実施例２と同条件で調製した溶液を使用した。ＰＶＡ水溶液５０ｍＬを超音波分散機ＧＳＤ５０（ギンセン製）で処理を行いながら、ＰＬＧＡ溶液を８ｍＬ／分で１分間、滴下し、そのまま５分間処理を行った。その後、液面が動く程度にスターラーで撹拌しながら、窒素ガスをフローして１２時間かけてジクロロメタンを除去し、ＰＬＧＡ微粒子が入った懸濁液（ＰＬＧＡ粒子懸濁液）を得た。得られたＰＬＧＡ粒子の平均体積基準粒子径は６．５８４μｍであり、Ｒ．Ｓ．Ｆは２．５３であった。

[0119]（比較例４）

ＰＶＡ水溶液、ＰＬＧＡ溶液の調製は実施例２と同条件で調製した溶液を使用した。ＰＶＡ水溶液３００ｍＬをポリトロンホモジナイザーＰＴ１２００Ｅ（ＫＩＮＥＭＡＴＩＣＡ社製）で、２５℃で撹拌しながら、ＰＬＧＡ溶液を８ｍＬ／分で６分間、滴下し、そのまま５分間撹拌した。その後、液面が動く程度の回転数に変更し、窒素ガスをフローして１２時間かけてジクロロメタンを除去し、ＰＬＧＡ微粒子が入った懸濁液（ＰＬＧＡ粒子懸濁液）を得た。得られたＰＬＧＡ粒子の平均体積基準粒子径は８．９６２μｍであり、Ｒ．Ｓ．Ｆは３．８５であった。

[0120]（比較例５）

比較例３から撹拌機をホモミキサーＨＭ－３１０（アズワン製）に変更した。その他の条件については、比較例３と同条件で実施した。得られたＰＬＧＡ粒子の平均体積基準粒子径は９．１２６μｍであり、Ｒ．Ｓ．Ｆは４．

３８であった。

[0121] 実施例２～７と比較例１～５のＰＬＧＡ微粒子の粒子径、Ｒ．Ｓ．Ｆ及びＣＶ値を、表３に示す。

[0122] [表3]

	体積平均粒子径	粒子径［μｍ］			Ｒ．Ｓ．Ｆ	ＣＶ値
	［μｍ］	Ｄ１０	Ｄ５０	Ｄ９０		
実施例２	18.415	16.257	20.164	46.208	1.490	28.2%
実施例３	50.655	29.768	50.321	79.447	0.990	12.4%
実施例４	88.435	56.417	91.751	138.006	0.890	9.2%
実施例５	24.793	11.736	28.304	46.388	1.220	12.7%
実施例６	3.232	0.971	3.784	5.347	1.160	50.6%
実施例７	48.925	29.890	49.563	72.556	0.860	37.4%
比較例１	31.860	2.289	29.780	58.980	1.900	66.4%
比較例２	5.353	1.438	7.983	15.923	1.810	64.0%
比較例３	6.584	0.120	10.860	27.600	2.530	72.6%
比較例４	8.962	0.965	11.623	45.680	3.850	78.4%
比較例５	9.126	0.896	11.232	50.134	4.380	80.2%

産業上の利用可能性

[0123] 本発明によって、分級工程を経なくても粗大粒子又は微細粒子が少なく目的の粒子径を中心に粒子径分布がシャープであり、平均体積基準粒子径が１μｍ以上１５０μｍ以下である略球状のＰＬＧＡ微粒子、及びその略球状のＰＬＧＡ微粒子を効率よく製造することができる製造方法を提供することができる。

符号の説明

[0124] １ 第１処理用面

２ 第２処理用面

Ｃ 遠心力方向

Ｒ 回転方向

ｇ 基準線

１０ 第１処理用部

１３　凹部

１６　平坦面

２０　第２処理用部

ｄ１　第１導入部

ｄ２　第２導入部

ｄ１０　第１導入口

ｄ２０　第２導入口

請求の範囲

[請求項1] 平均体積基準粒子径が１μｍ以上１５０μｍ以下であり、Ｒｅｌａｔｉｖｅ Ｓｐａｎ Ｆａｃｔｏｒ（Ｒ．Ｓ．Ｆ）が式（１）：

０．１＜（Ｒ．Ｓ．Ｆ）≦１．７ 式（１）

〔式中、Ｒ．Ｓ．Ｆは（Ｄ９０－Ｄ１０）／Ｄ５０を意味する。

Ｄ９０は累積粒度分布の小粒子側からの累積９０体積％に相当する粒子径（μｍ）を表し、Ｄ５０は累積粒度分布の小粒子側からの累積５０体積％に相当する粒子径（μｍ）を表し、Ｄ１０は累積粒度分布の小粒子側からの累積１０体積％に相当する粒子径（μｍ）を表す。〕

を満たし、生理活性物質を含む、略球状の乳酸・グリコール酸共重合体（ＰＬＧＡ）微粒子。

[請求項2] 前記生理活性物質が親油性生理活性物質である、請求項１に記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子。

[請求項3] 請求項１又は２に記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子を含有する徐放性製剤。

[請求項4] 接近離反可能な対向して配設された、少なくとも一方が他方に対して相対的に回転する複数の処理用面の間で微粒子化処理がなされる処理装置を用いて、請求項１又は２に記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子を製造する、略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法。

[請求項5] 前記処理装置を用いて微粒子化処理を行う際、処理液出口側が大気圧より陽圧である、請求項４に記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法。

[請求項6] 前記処理装置の接近離反可能な対向して配設された、少なくとも一方が他方に対して相対的に回転する処理用面の停止時の面圧が２０ｇ／ｃｍ^2～２５０ｇ／ｃｍ^{2}である、請求項４又は５に記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法。

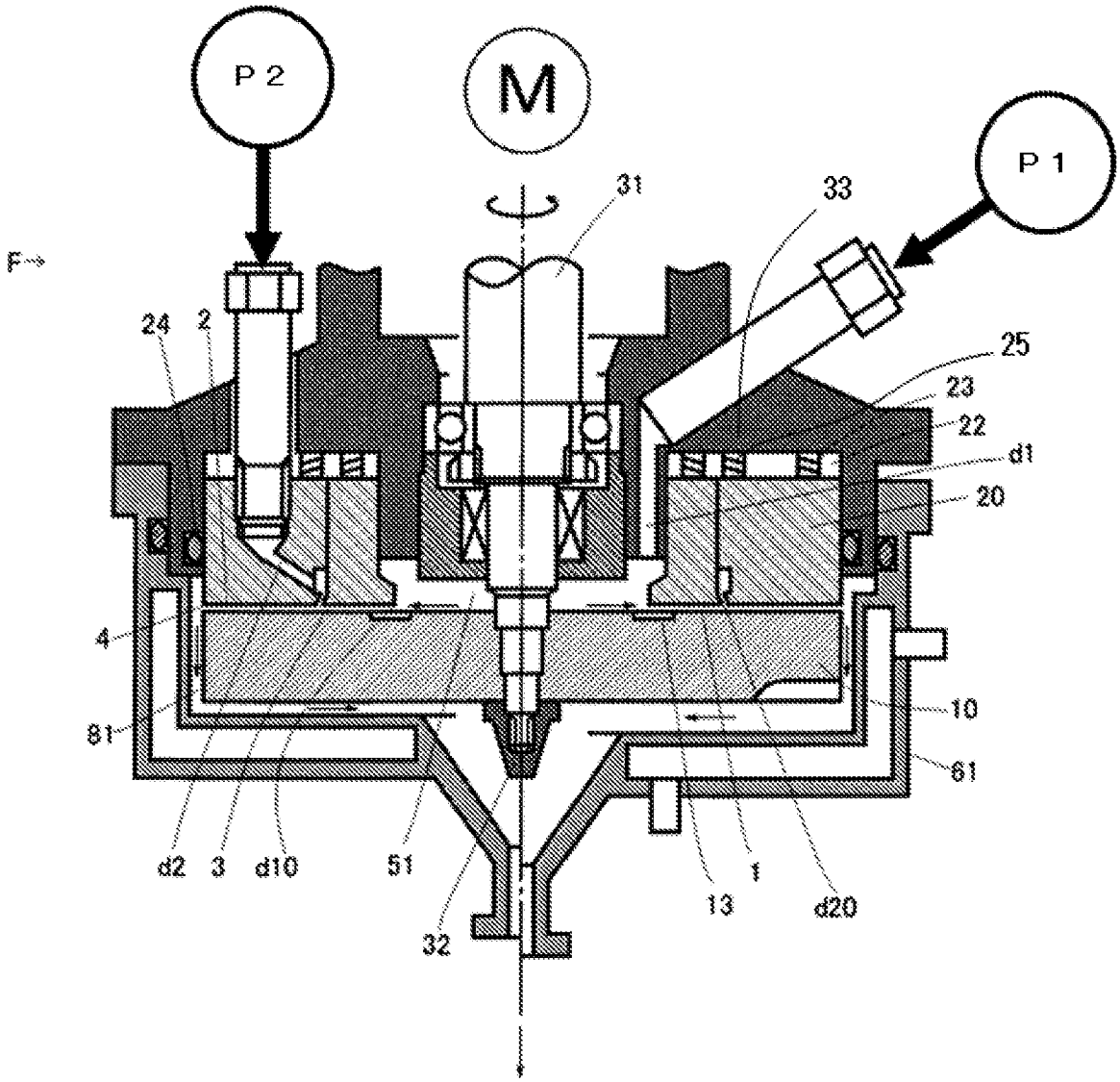
[請求項7] ＰＬＧＡの良溶媒に前記ＰＬＧＡ及び前記生理活性物質を溶解又は

分散させて得られるＰＬＧＡ溶液と、前記ＰＬＧＡの貧溶媒を含む溶液とを、前記処理装置に連続投入して前記略球状のＰＬＧＡ微粒子を形成する粒子形成工程を含む、請求項４～６のいずれかに記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法。

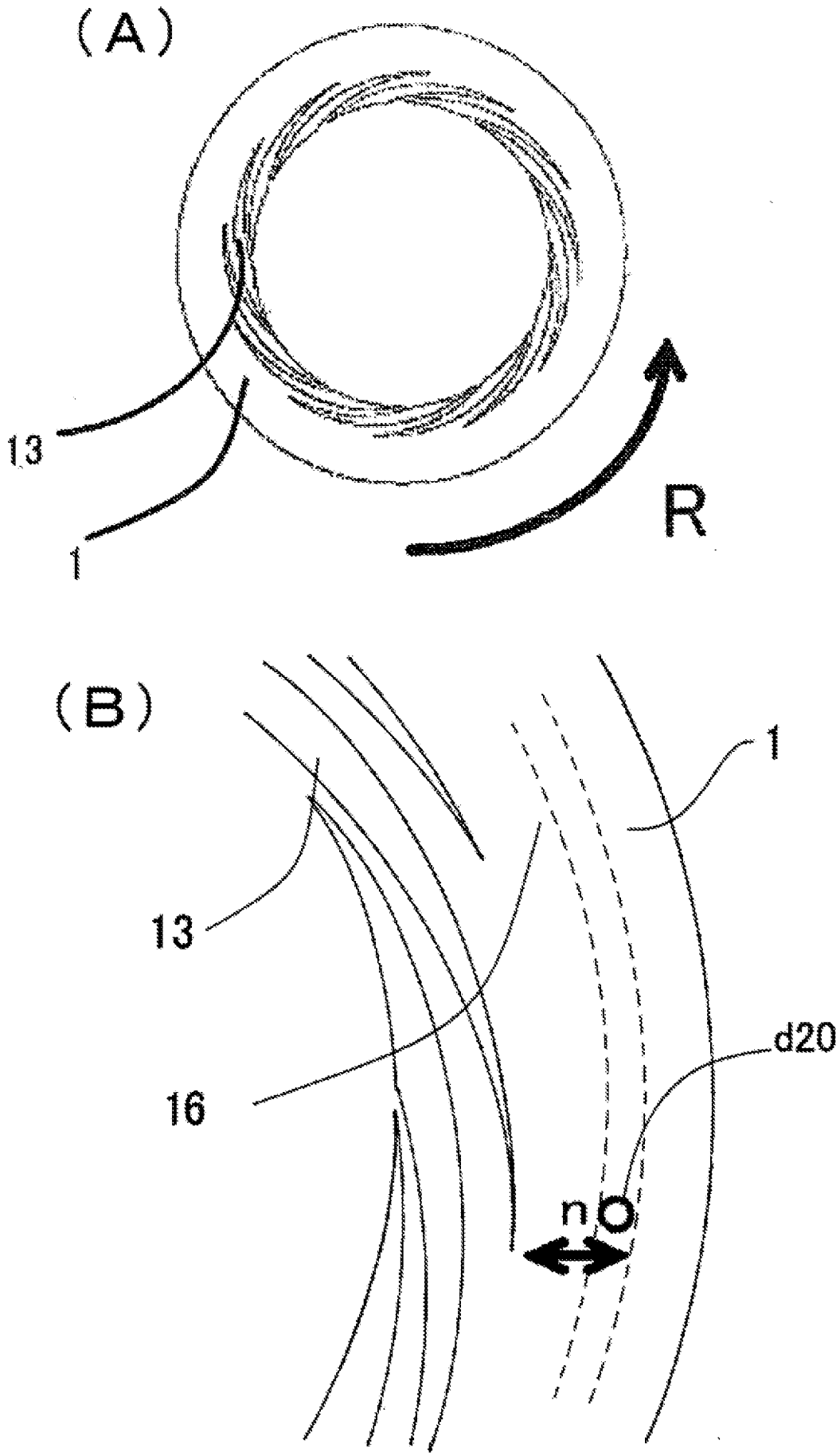
[請求項8] 前記ＰＬＧＡ溶液と前記貧溶媒を含む溶液とをそれぞれ無菌ろ過した後、無菌環境下で略球状のＰＬＧＡ微粒子を製造する、請求項７に記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法。

[請求項9] 前記生理活性物質が親油性生理活性物質である、請求項４～８のいずれかに記載の略球状のＰＬＧＡ微粒子の製造方法。

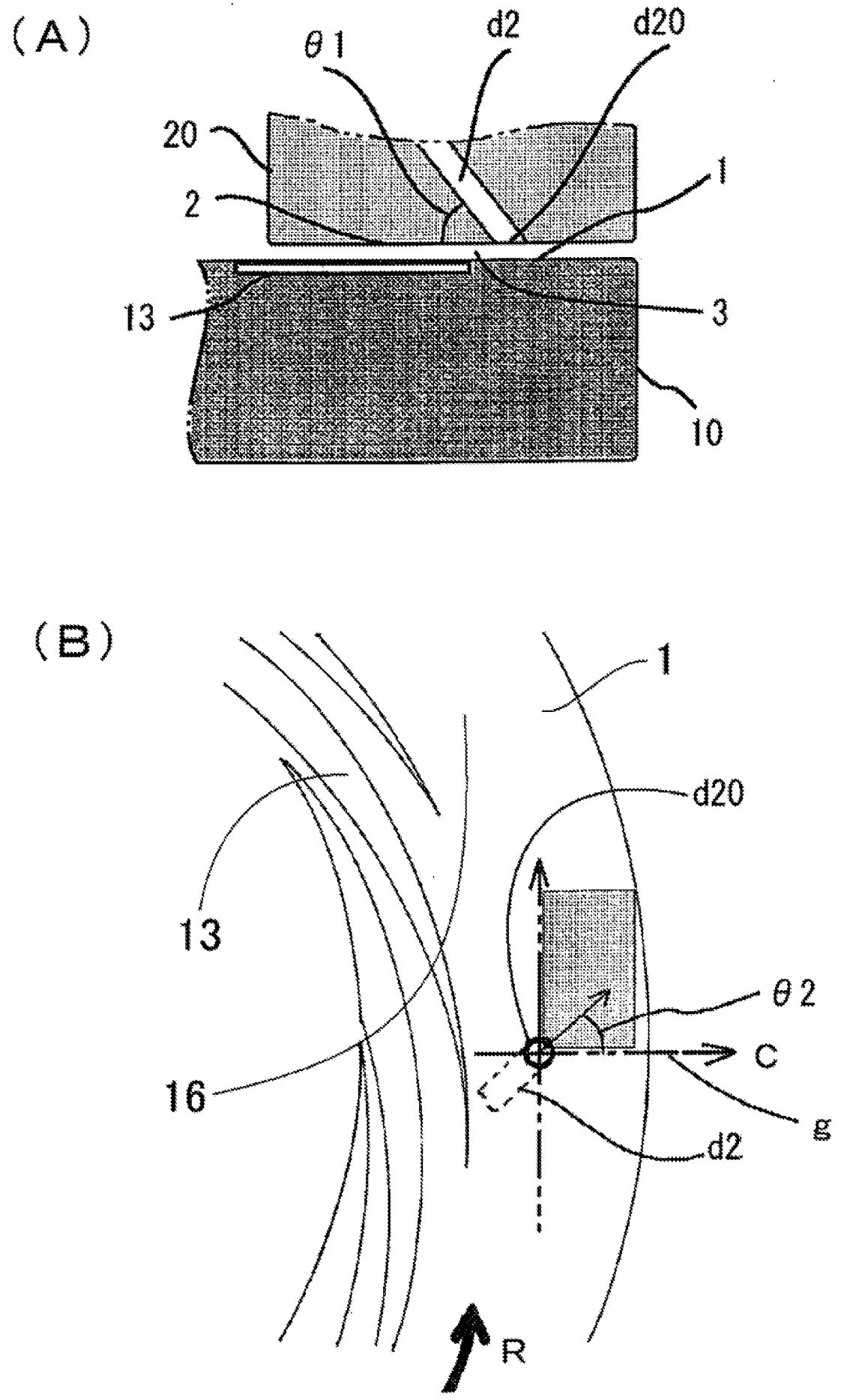
[図1]



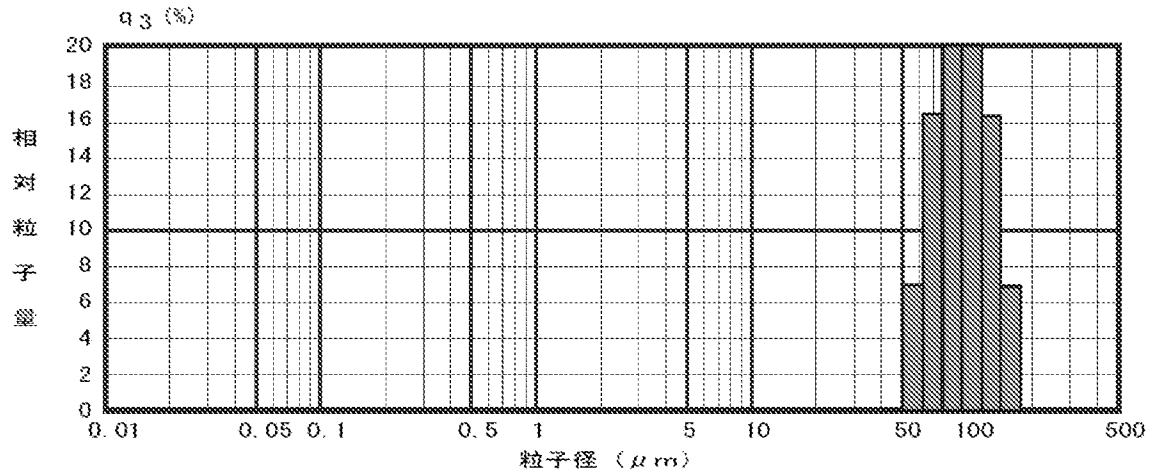
[図2]



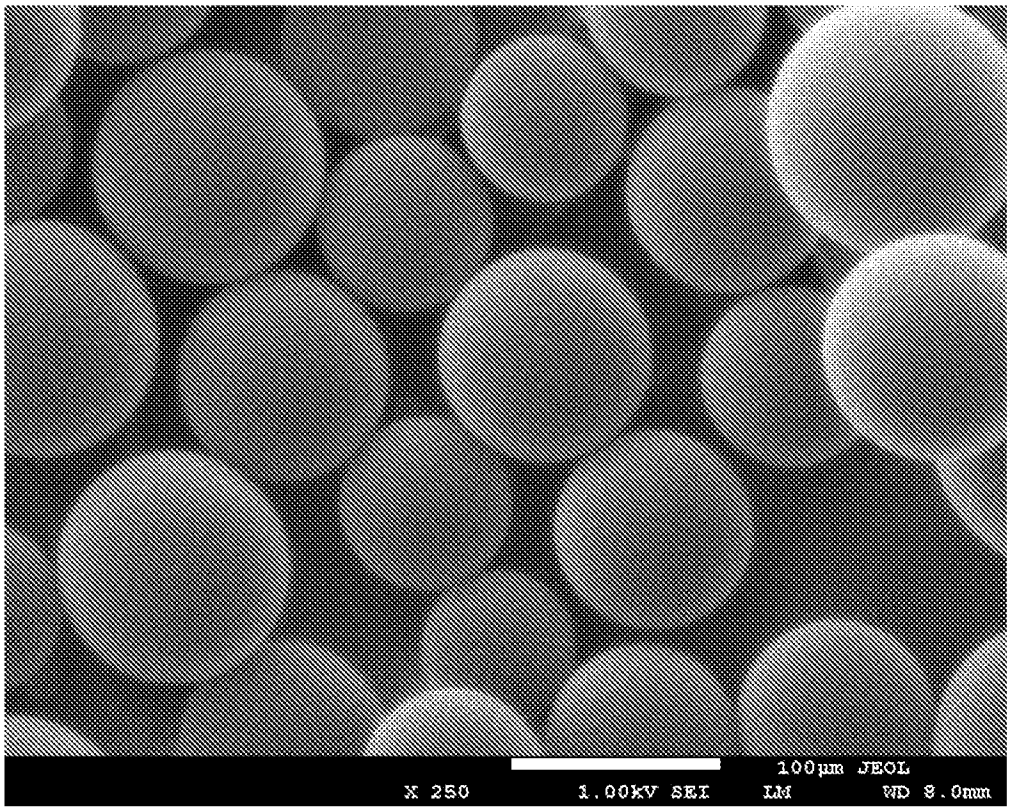
[図3]



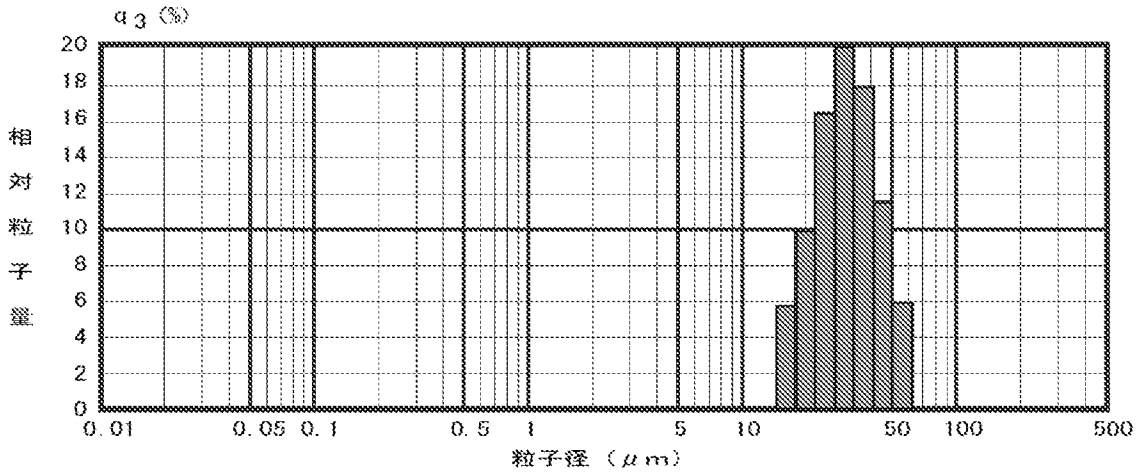
[図4]


q3 (%)
相対粒子量
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0.01
0.05
0.1
0.5
1
5
10
50
100
500
粒子径 (μm)

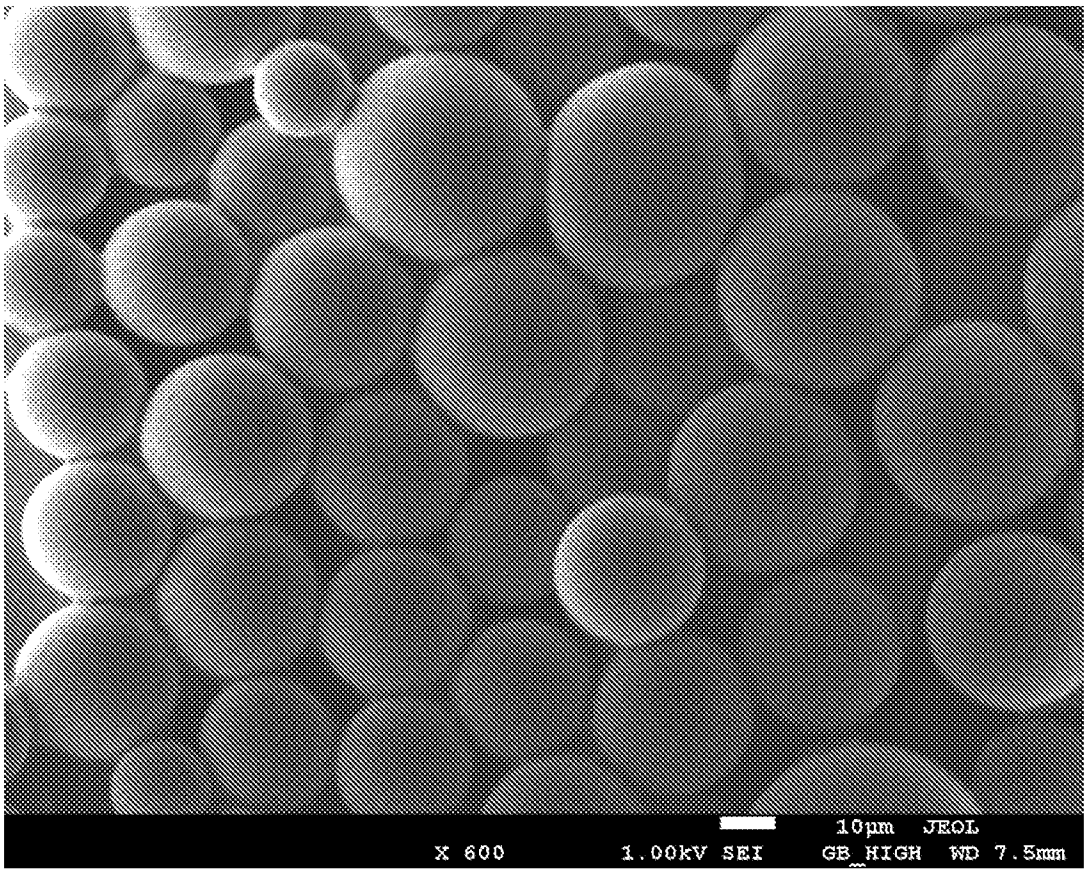
[図5]


100μm JEOL
X 250
1.00kV SEI
LM
WD 8.0mm

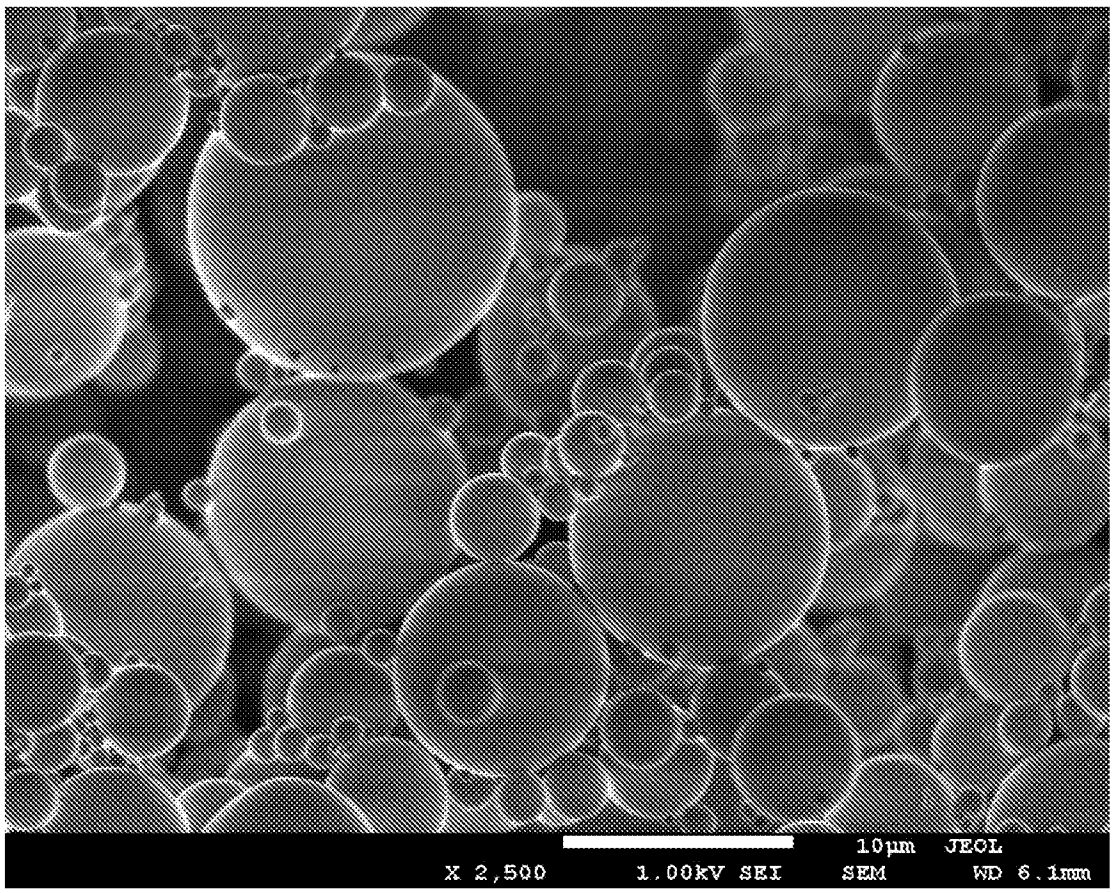
[図6]


q3 (%)
相対粒子量
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0.01
0.05
0.1
0.5
1
5
10
50
100
500
粒子径 (μm)

[図7]


10μm JEOL
X 600 1.00kV SEI GB HIGH WD 7.5mm

[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/010618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int. Cl. A61K9/52(2006.01)i, A61J3/06(2006.01)i, A61K47/34(2017.01)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)
Int. Cl. A61K9/52, A61J3/06, A61K47/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2019
Registered utility model specifications of Japan 1996-2019
Published registered utility model applications of Japan 1994-2019

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2016/039359 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 17 March 2016, example 9, table 8 & US 2017/0260228 A1, example 9, table 8 & EP 3192875 A1 & CN 106661080 A & KR 10-2017-0055482 A	1-3 4-9
X Y	JP 2001-512461 A (OAKWOOD LABORATORIES L.L.C.) 21 August 2001, example 7 & US 5945126 A, example 7 & WO 98/035654 A1 & EP 994695 A1 & CA 2278744 A	1-3 4-9
X Y	WO 2017/147285 A1 (BIODELIVERY SCIENCES INTERNATIONAL, INC.) 31 August 2017, claims 1-56, table 2, fig. 9 & US 2017/0239240 A1 & EP 3419596 A1 & CA 3015488 A & AU 2017223606 A & CN 109069416 A & JP 2019-510008 A	1-3 4-9

☒ 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
22.05.2019	04.06.2019
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/010618

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 2016-506923 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT S.A.S.) 07 March 2016, example 1, fig. 2 & US 2015/0352055 A1, example 1, fig. 2 & WO 2014/115103 A1 & EP 2759595 A1 & EP 2948551 A1 & AU 2014208419 A & CA 2898958 A & CN 105229151 A & KR 10-2016-0018451 A	1, 3 4-8 2, 9
X Y A	JP 2017-511371 A (SHANDONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 20 April 2017, examples 1-8, table 2 & US 2017/0035856 A1, examples 1-8, table 2 & US 2018/0117123 A1 & WO 2015/158270 A1 & EP 3132790 A1 & CN 103932992 A & CN 103932993 A	1, 3 4-8 2, 9
Y	JP 2004-49957 A (M TECHNIQUE CO., LTD.) 19 February 2004, claims 1-13, paragraph [0013] & US 2004/0032792 A1, claims 1-13, paragraph [0059] & US 2006/0266847 A1 & EP 1382380 A1 & CN 1483515 A & CN 101612533 A	4-9

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１９／０１０６１８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K9/52(2006.01)i, A61J3/06(2006.01)i, A61K47/34(2017.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K9/52, A61J3/06, A61K47/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１９年

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

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X Y	WO 2016/039359 A1（第一三共株式会社）2016.03.17, 実施例9, 表8 & US 2017/0260228 A1, Example 9, Table 8 & EP 3192875 A1 & CN 106661080 A & KR 10-2017-0055482 A	1-3 4-9
X Y	JP 2001-512461 A（オークウッド　ラボラトリーズ　エル．エル．シィ．）2001.08.21, 実施例7 & US 5945126 A, Example 7 & WO 98/035654 A1 & EP 994695 A1 & CA 2278744 A	1-3 4-9

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
２２．０５．２０１９	０４．０６．２０１９

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　２９３８
小堀　麻子
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X Y	WO 2017/147285 A1 (BIODELIVERY SCIENCES INTERNATIONAL, INC.) 2017.08.31, Claims 1-56, Table 2, Fig.9 & US 2017/0239240 A1 & EP 3419596 A1 & CA 3015488 A & AU 2017223606 A & CN 109069416 A & JP 2019-510008 A	1-3 4-9
X Y A	JP 2016-506923 A（ピエール・ファーブル・メディカマン・エス・ア・エス）2016.03.07, 実施例1、図2 & US 2015/0352055 A1, Example 1, Fig.2 & WO 2014/115103 A1 & EP 2759595 A1 & EP 2948551 A1 & AU 2014208419 A & CA 2898958 A & CN 105229151 A & KR 10-2016-0018451 A	1,3 4-8 2,9
X Y A	JP 2017-511371 A（シャンドン　ルイ　ファーマシューティカル　カンパニー　リミテッド）2017.04.20, 実施例1-8, 表2 & US 2017/0035856 A1, Examples 1-8, Table 2 & US 2018/0117123 A1 & WO 2015/158270 A1 & EP 3132790 A1 & CN 103932992 A & CN 103932993 A	1,3 4-8 2,9
Y	JP 2004-49957 A（エム・テクニック株式会社）2004.02.19, 請求項1-13, [0013] & US 2004/0032792 A1, Claims 1-13, [0059] & US 2006/0266847 A1 & EP 1382380 A1 & CN 1483515 A & CN 101612533 A	4-9