

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

B01D 11/02

B01D 9/00



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01806012.9

[45] 授权公告日 2005 年 3 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1192810C

[22] 申请日 2001.1.30 [21] 申请号 01806012.9

[30] 优先权

[32] 2000. 3. 3 [33] US [31] 60/186,888

[86] 国际申请 PCT/US2001/003019 2001.1.30

[87] 国际公布 WO2001/066215 英 2001.9.13

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.3

[71] 专利权人 贝林格尔·英格海姆药物公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 赛德·赛姆 斯蒂芬·霍霍塔

戴维·J·博克尼亚克

审查员 马彩霞

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

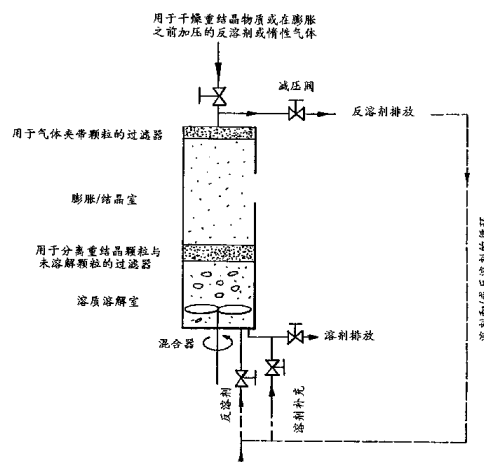
代理人 巫肖南 黄益芬

权利要求书 4 页 说明书 15 页 附图 8 页

[54] 发明名称 通过反复的溶剂膨胀 - 收缩处理物料

[57] 摘要

在溶剂损失较少的情况下反复地使溶剂由溶剂状态转变成反溶剂状态的方法。用所述方法可用最少量的溶剂处理大量溶质物质。



ISSN 1008-4274

1. 一种处理溶质的方法，包括以下步骤：
  - 5 (a) 使所述溶质或所述溶质的一部分溶于对所述溶质的增溶作用有亲合性的液体溶剂，从而形成溶剂/溶质液相；
  - (b) 使气态流体溶于所述溶剂/溶质液相形成溶剂/溶质/气态流体液相；
  - (c) 使所述溶剂/溶质/气态流体液相膨胀通过包括可留住未溶解的溶质颗粒的过滤器的保留介质；
  - 10 (d) 使所述气态流体溶解达到这样的浓度以致所述溶剂/溶质/气态流体液相膨胀至其失去对所述溶质的增溶作用的亲合性而使所述溶质沉淀；
  - (e) 使沉淀的溶质留在包括过滤器的保留介质上，所述保留介质与步骤(c)中所用保留介质相同或不同；
  - (f) 降低所述液相的压力，直至所述气态流体大量排出，以致于所得液相相对所述溶质的增溶作用具有亲合性；和
  - 15 (g) 可选地将更多溶质加入步骤(f)中产生的液相中。
2. 权利要求1的方法，其中所述气态流体是二氧化碳。
3. 权利要求1的方法，其中所述溶质包括药用物质、杂质或合成药用物质中的中间产物。
4. 权利要求1的方法，还包括重复步骤(a)至(f)一或多次、或重复步骤20 (a)至(g)一或多次。
5. 权利要求1的方法，还包括重复步骤(a)至(f)至少三次、或重复步骤(a)至(g)至少三次。
6. 一种从溶于所述溶液的溶液物质中重结晶的方法，所述溶液装在有顶部和底部及连接所述顶部和所述底部的纵向部分的外壳中，所述方法包括25 以下步骤：
  - (a) 在所述溶液中灌注基本上不与所述溶解物和所述溶液的其它组分反应的气态流体，使所述溶液的体积膨胀至沿所述外壳纵向部分的一高度，此时发生所述溶解物的结晶作用，所述高度低于所述外壳的顶部而且高于所述外壳的底部；
  - 30 (b) 降低步骤(a)的灌注气态流体的溶液的压力，直至气态流体从所述灌注气态流体的溶液中排出；而沿所述外壳的纵向部分，所述灌注气态流体的

- 溶液的体积收缩至一高度，该高度低于步骤(a)中发生溶解物结晶的高度；
- (c) 如果所述外壳的底部或所述外壳内的悬浮液中存在任何过量的物质，可使所述过量物质或其一部分溶于所述收缩溶液；
- (d) 可选地将更多的物质加入所述收缩溶液中；和
- 5 (e) 重复步骤(a)至(c)、或步骤(a)至(d)直至所述物质的大部分重结晶。
7. 权利要求6的方法，其中所述气态流体是二氧化碳。
8. 权利要求6的方法，其中所述物质包括药用物质、杂质或合成药用物质中的中间产物。
9. 一种从组合物中萃取物质的方法，包括以下步骤：
- 10 (a) 使所述物质的至少一部分与对所述物质的增溶作用有亲合性的液体溶剂接触从而形成溶剂/物质液相；
- (b) 使气态流体溶于所述溶剂/物质液相形成溶剂/物质/气态流体液相，其中所述气态流体溶解达到这样的浓度以致所述溶剂/物质/气态流体液相失去对所述物质的增溶作用的亲合性而使所述物质沉淀；
- 15 (c) 降低所述溶剂/物质/气态流体液相中的压力，直至液相中所述气态流体大量排出，以致于所得液相对所述物质的增溶作用具有亲合性；和
- (d) 重复步骤(a)至(c)直至所述组合物基本上不含所述物质。
10. 权利要求9的方法，其中所述气态流体是二氧化碳。
11. 权利要求9的方法，其中所述物质包括药用物质、杂质或合成药用
- 20 物质中的中间产物。
12. 在基质上涂布物质的方法，包括以下步骤：
- (a) 使所述物质的至少一部分溶于对所述物质的增溶作用有亲合性的液体溶剂，从而形成溶剂/物质液相；
- (b) 使气态流体溶于所述溶剂/物质液相形成溶剂/物质/气态流体液相；
- 25 (c) 使所述基质与所述溶剂/物质/气态流体液相接触；
- (d) 继续使所述气态流体溶解于所述溶剂/物质/气态流体液相，以致于所述溶剂/物质/气态流体液相失去对所述物质的增溶作用的亲合性，并且所述物质沉淀在所述基质上；
- (e) 使所述溶剂/物质/气态流体液相中的压力降至所述气态流体大量排
- 30 出以致所得液相有对所述物质的增溶作用的亲合性的点；和
- (f) 重复步骤(a)至(e)直至所述基质部分或全部涂有所述物质。

13. 权利要求 12 的方法，其中所述气态流体是二氧化碳。
14. 权利要求 12 的方法，其中所述物质包括药用物质、杂质或合成药用物质中的中间产物。
15. 一种使物质浸入基体中的方法，包括以下步骤：
- 5 (a) 使所述物质溶于对所述物质的增溶作用有亲合性但对所述基体的增溶作用没有亲合性的液体溶剂，从而形成溶剂/物质液相；
- (b) 使气态流体溶于所述溶剂/物质液相形成溶剂/物质/气态流体液相；
- (c) 使所述基体与所述溶剂/物质/气态流体液相接触；
- (d) 继续使所述气态流体溶于所述溶剂/物质/气态流体液相至达到这样
- 10 的浓度以致所述溶剂/物质/气态流体液相失去对所述物质的增溶作用的亲合性而使所述物质从所述溶剂/物质/气态流体液相中浸入所述基体中；
- (e) 降低所述溶剂/物质/气态流体液相中的压力，直至所述气态流体大量排出，以致于所得液相对所述物质的增溶作用具有亲合性；和
- (f) 重复步骤(a)至(e)直至所述基体被所述物质适当地浸透。
- 15 16. 权利要求 15 的方法，其中所述气态流体是二氧化碳。
17. 权利要求 15 的方法，其中所述物质包括药用物质、杂质或合成药用物质中的中间产物。
18. 一种从制品中除去污染物的方法，包括以下步骤：
- (a) 使气态流体溶于液体溶剂形成膨胀的溶剂/气态流体液相；
- 20 (b) 使所述溶剂/气态流体液相与所述污染物接触；
- (c) 使所述污染物溶于所述溶剂/气态流体液相形成溶剂/气态流体/污染物液相；
- (d) 降低所述压力，直至所述气态流体大量从所述溶剂/气态流体/污染物液相中排出，以致于所述液相收缩至远离所述制品的液位，从而使制品与
- 25 气相接触；和
- (e) 重复步骤(a)至(d)直至从所述制品中充分地除去所述污染物。
19. 权利要求 18 的方法，其中所述气态流体是二氧化碳。
20. 权利要求 18 的方法，其中所述制品选自表面、容器或空隙。
21. 权利要求 20 的方法，其中所述表面、容器或空隙包括衣物、粉末、
- 30 瓶、罐、桶、多孔材料、电子元件或机械部件。
22. 一种进行化学反应生产反应产物的方法，包括以下步骤：

- (a) 使一或多种反应物溶于液体溶剂形成溶剂/反应物液相;
- (b) 使气态流体溶于所述溶剂/反应物液相形成溶剂/反应物/气态流体液相, 其中所述气态流体对于所述反应产物的亲合性低;
- (c) 继续使所述气态流体溶于所述溶剂/反应物/气态流体液相至达到这
- 5 样的浓度以致所述溶剂/反应物/气态流体液相失去其对所述反应产物的增溶亲合性但未失去其对所述反应物的增溶亲合性而使所述反应产物沉淀;
- (d) 使所述沉淀的反应产物留在保留介质上; 和
- (e) 降低所述溶剂/反应物/气态流体液相中的压力, 直至所述液相中的
- 10 气态流体大量排出, 以致于所得液相对所述反应物和所述反应产物的增溶作用都具有亲合性。
23. 权利要求 22 的方法, 其中所述气态流体是二氧化碳。
24. 权利要求 22 的方法, 其中所述反应物或反应产物包括药用物质、杂质或合成药用物质中的中间产物。
25. 权利要求 22 的方法, 还包括重复步骤(a)至(e)一或多次。
- 15 26. 权利要求 22 的方法, 还包括重复步骤(a)至(e)至少三次。

## 通过反复的溶剂膨胀-收缩处理物料

## 5 发明背景

## 1. 发明领域

本发明一般涉及在可用少量溶剂处理大量可溶物的同时通过减少进行处理步骤所需溶剂量便于化学处理的方法。本发明进一步涉及一种在进行萃取、结晶、沉积、涂布、浸渍、和化学反应中循环溶剂的方法。更具体地，本发明涉及一种调节有机溶剂中气态流体的浓度以控制溶质在所述有机溶剂中的溶解度的方法。一优选实施方案中，反复调节所述气态流体的浓度使所述溶剂的体积交替地膨胀和收缩而使所述流体的活性从溶剂的转变成反溶剂(anti-solvent)的。

## 2. 相关技术背景

15 本领域已知许多方法需要用溶剂处理物料。许多用途用溶剂溶解物料包括但不限于萃取、结晶或沉淀、和反应。化学过程特别是制药业每年使用大量溶剂。由于此溶剂大多在处理步骤中被污染，同样地每年必须排放大量溶剂。由于许多溶剂可能有毒，这些物料的处置已成为化学和制药工业的大问题。

20 溶剂一般为液体性质。但气体也已用作溶剂，特别是气体处于超临界状态时。用气体作溶剂提供易处置的优点，如果使用正确的气体，毒性比许多有机溶剂低。

25 气体保持在同时高于其临界温度和临界压力的温度和压力下时气体存在于超临界状态。许多超临界状态的气体有特别好的萃取能力，因为它们显示出非常近似液体的密度，粘度和扩散性介于气体和液体之间。McHugh and Kurkonis, Supercritical Fluid Extraction(Buttersworth-Heinemann 1994)中广泛地论述了已使用超临界气体的许多应用。

30 用超临界状态的气体使物料结晶的主要方法称为超临界溶液迅速膨胀(RESS)技术。在 RESS 中将待重结晶的固体物料装入萃取容器中，使所述物料可溶于其中的适当超临界流体通过所述物料。由气体加溶解固体组成的高压气流离开所述溶解物料，通过减压/流量控制阀或喷嘴减压成低压气

态介质。由于突然减压而失去溶解能力,颗粒沉淀,被收集在收集器中。RESS 后面的关键想法是溶质溶于其中的压缩溶剂快速膨胀将导致生成小的微粒子或超微粒子(参见 Tom and Debenedetti, 22 J. Aerosol Science 555-584, 1991)。

5 超临界流体的迅速膨胀典型地产生很大的过饱和率(Mohamed et al., 35 AICHE Journal 325-328, 1989)。据报道在高压下使固体物质溶于亚临界或超临界流体,然后在减少所述固体-溶液体系与其环境之间的传热的同时缓慢地逐渐降低压力,可使各种固体物质的晶体以良好的形态质量生长(参见例如 US4 512 846)。RESS 再结晶技术已用于使许多化合物包括药物制剂重结  
10 晶(参见例如 US4 978 752 关于 cephem hydrochloride 的晶体)。此技术还已用于在基质上沉积涂层和膜(参见例如 US4 582 731),其中公开了通过在升压下使固体物质溶于超临界流体溶液然后通过孔使所述溶液迅速膨胀至较低压力的区域使固体膜沉积和形成细粉的方法(也参见 US4 970 093 和 5 734 305)。

15 RESS 技术局限于许多化合物不溶于无毒的气体。为克服此问题,已提出称为气体反溶剂(GAS)技术的再结晶技术。在 GAS 中,先使待重结晶的固体溶质溶于适当的有机溶剂。然后使在所述有机溶剂中溶解度高而对所述溶质几乎没有亲合性的适当气体通入所述有机溶剂直至足量的气体被所述溶液吸收发生结晶。因而所述气体起反溶剂的作用。所述气体吸收至溶  
20 剂中导致液体膨胀而所述溶质沉淀。传统的间歇或连续 GAS 再结晶的一种替换方法中,为增强对粒度的控制,可通过超临界反溶剂重结晶(SAS)进行重结晶,该方法由连续地将含有待重结晶溶质的溶液喷入充满超临界流体的室或连续的超临界流体流中组成(参见例如 Yeo 等, Biotechnology and Bioengineering, 1993, Vol. 41, p.341)。其它可选方案利用高摩擦力(参见  
25 WO95/01221)或高频声波(参见例如 US5 833 891)使溶液分裂成液滴以改善晶体产率。

RESS 和 GAS 技术也都已用于实现粉碎(参见例如 Larson and King, 2 Biotechnol. Progress 73-82(1986)和 US 5 833 891(公开日:1998年11月))。这些粉碎技术优于传统研磨的优点在于粉碎是非破坏性的。此外,许多化  
30 合物在传统研磨过程中极不稳定。利用超临界喷雾已获得小于  $1\mu\text{m}$  的平均粒度,而且粒度分布窄(参见例如 Donsi 等, 65 Acta. Helv. 170-173(1991))。

- 许多气态流体可溶于有机溶剂(“气态流体”意指(1)在常压和较温和的温度( $\leq 200^{\circ}\text{C}$ )下为气态的流体或流体混合物,或(2)已用作超临界流体的流体)。此流体至少部分地溶于所选溶剂,可以其液态、气态或超临界状态用于降低固体物质在溶剂中的溶解度。二氧化碳( $\text{CO}_2$ )易溶于大多数有机溶剂。早在五十年代, Francis A.W.(J. Phys. Chem, 58, 1099-1114, 1954)就报道了液态  $\text{CO}_2$  在多种有机溶剂中的溶解度。Gallager 等(Am. Chem. Symp. Series No.406, 1989)和 Krukoniis 等(US5 360 478)都报道利用气态  $\text{CO}_2$  在有机溶剂中的溶解能力使不溶于  $\text{CO}_2$  的硝基胍从有机溶液中结晶。Rouanet 等(US5 864 923)报道了类似的使气凝胶物质从有机溶液中结晶的间歇法。
- 10 目前采用的利用气态流体与有机溶剂的间歇和连续的再结晶、萃取、粉碎等方法存在许多缺点。其一,目前的间歇和连续法没有使所述有机溶剂有效地就地循环。重结晶后,贫溶质的溶剂不就地循环以使更多的溶质再溶解和进一步重结晶。特别是处理低溶解度药物时这些方法可能效率极低。例如,对于在特定有机溶剂中的溶解度为  $10\text{mg/ml}$  的药物而言,处理
- 15  $100\text{g}$  药物最少需要  $10$  升溶剂。因而消耗大量有机溶剂,使这些方法对环境不利、成本高而且在工业上无吸引力。

### 发明概述

- 本发明通过在溶剂损失最小的情况下控制处理容器内的压力基于有机溶剂和气态流体的混合物从溶剂至反溶剂的转化循环溶剂的方法用最少量的溶剂处理较大量的溶质物料。从溶剂至反溶剂的转化伴随着混合物的反复膨胀和收缩产生,溶质的溶解度在膨胀过程中降低而在收缩过程中升高。使溶剂与包含溶质物料的区域接触,优选超过其在所接触溶剂中的溶解度。已发现通过仔细地反复地控制压力使所述液相在溶剂状态(其中所述溶质的溶解占优势)和反溶剂状态(其中所述溶质或反应产物的结晶或其它沉积占优势)之间交替,对于许多种药物和化学品而言可在溶剂需要量最少的情况下使可溶组分的萃取、溶质的结晶、和溶质或反应产物的沉积最大化。还发现可在任何膨胀-收缩循环内溶剂损失最小的情况下反复地使所述溶剂膨胀和收缩。还发现:由于溶剂膨胀伴随着处理容器内液体位置的变化,可分离结晶区与溶质溶解区。此外,还发现溶剂或溶液可膨胀通过过滤介质留下未溶解的物质和收缩通过所述过滤介质留下重结晶或沉淀的物质。
- 20
- 25
- 30



本发明还提供一种用相对较少的有机溶剂完成许多通常需要大量有机溶剂的化学过程的方法(从而提供对环境有利的处理方法)。本发明能显著减少充满处理容器和进行处理步骤所需溶剂量,可用少量的有机溶剂处理大量物料。

- 5 溶剂膨胀-收缩法可在制药、化学和其它工业所关心的许多应用中采用,包括萃取、结晶和分级结晶、溶剂提纯、化学反应、浸渍、改善药用物质的总体物性、克服与剂型发展相伴的问题、促进药物加工、和清洁。

在重结晶的情况下,本发明可用于用较少量的溶剂处理大量物料,生产多种药用物质的微粒和超微粒。所述重结晶法中,典型地将待处理的固体物料放在高压容器内接近溶剂处或溶剂内。在收缩状态,所述溶剂/气态流体混合物中的溶剂分数较高,所述混合物溶解一些溶质。气态流体供入或泵入所述溶质的溶液或优选悬浮液导致其在所述混合物中的浓度升高而使所述液相膨胀。使所述膨胀液通过过滤介质留下未溶解的物质。进一步泵入气态流体导致容器压力升高,气态流体在所述液体中的溶解度升高。气态流体的溶解度升高导致溶质的溶解度降低,使所述溶液过饱和。存在足够的过饱和时发生溶质结晶。过饱和度越高,重结晶的溶质量越大。

由于结晶与所述溶剂混合物在容器中的位置变化一起发生,所述结晶的溶质物质可留在过滤器、篮、或与所述溶剂在其收缩状态的位置分开的区域。结晶后,使所述液体以上的气相流出容器和使容器中压力下降实现液体的收缩。这导致液体中的气态流体蒸发,而使所述液体收缩。这将使气态流体浓度低而且溶质浓度低的新鲜的纯化溶剂与所述溶质物质接触。将再次发生溶质溶解作用使容器中存在的更多溶质溶解,例如容器底部悬浮液中的过量溶质或每次收缩之后加入容器的溶液中的溶质。所述操作根据需要复合许多次使所有可用的溶质或其大部分溶解,使重结晶的溶质沉积在过滤器上。一般地,所述过程重复至至少大部分溶质重结晶。本文中“大部分”一般意指所述溶解的溶质的至少约 50%、优选至少约 80%、更优选至少约 99%。需要时可加入一些溶剂以补充压力降低过程中的溶剂损失。此重结晶法特别适用于处理溶解度低的药物,否则将需要用大量的溶剂处理较少量的药物。可用溶剂膨胀速率和膨胀程度控制结晶物质的一些性质如粒度。由于所述过程结束时处于其收缩状态的溶剂几乎不含溶质,所述废溶剂可再用于处理相同的溶质以节省溶剂和溶剂处置费用。

本发明优于涉及有机溶剂或超临界流体的传统处理方法的主要优点是：(1)可用少量的溶剂处理较大量的物料(相同溶剂可反复地(可多于 20 次)就地用于处理溶质物质)；(2)所述方法的简单和灵活性为制药和化学工业关注的新应用开辟了途径；(3)整个过程中固体或有机溶液的处理减少；(4)所述方法为所述溶剂的再利用和所述流出的气态流体和溶剂的循环提供了可能性；和(5)所述方法典型地采用比相应的超临界流体法中低(在 35℃下通常 ≤90bar)的压力(因而与相应的方法相比投资和运行费用降低)。

#### 附图简述

- 10 图 1 为用于实施本发明之一方面的设备的示意图。  
图 2 为用于实施本发明之一方面的设备的示意图。  
图 3 为用于实施本发明之一方面的设备的示意图。  
图 4 示出在 35℃使用 CO<sub>2</sub> 的情况下压力对 5ml 乙醇的膨胀和收缩的影响。
- 15 图 5 示出在 35℃使用 CO<sub>2</sub> 的情况下压力对 5ml DMSO 膨胀和收缩的影响。
- 图 6 示出在 35℃使用 CO<sub>2</sub> 的情况下在收缩阶段 5ml 乙醇和 5ml DMSO 的相对膨胀。
- 图 7 示出在 35℃使用 CO<sub>2</sub> 的情况下在收缩阶段 10ml 乙醇和 10ml DMSO 的相对膨胀。
- 20 图 8 示出在 35℃使用 CO<sub>2</sub> 的情况下反复膨胀和收缩的 15ml DMSO 的体积、膨胀度和压力。
- 图 9 示出在 35℃使用 CO<sub>2</sub> 的情况下反复膨胀和收缩的 15ml 乙醇的体积、膨胀度和压力。
- 25 图 10 为通过重复乙醇药液的膨胀和收缩涂有对乙酰氨基酚 (acetaminophen) 的不锈钢球的照片。

#### 发明详述

30 气态流体在有机溶剂中的溶解度一般随压力升高而增加。气态流体在有机溶剂中的溶解一般伴随着液体混合物体积增加。用这些原理，发现可反复地使溶剂/气态流体的液相从显示出溶剂活性的混合物转化成显示出反

溶剂活性的混合物，反之亦然。通过向容器中泵入流体升高压力有使溶剂膨胀的作用。相反，通过从容器中排除气相(大多数由气态流体组成)降低压力有使溶剂收缩的作用。

5 优选地，在溶剂膨胀至极高水平的压力条件下操作时，进行本发明膨胀的溶剂/气态流体的压力调制以确保所述液相不完全充满所述容器的容积，在整个处理过程中保持所述液体混合物与气相接触。用  $\text{CO}_2$  作为所述气态流体时，注意到甚至在  $\text{CO}_2$  完全溶于所述有机溶剂的压力下，也可通过在小范围内调制压力控制所述体积以在任何要求的时间周期内发生溶质结晶。

10 为发生本发明的有效操作，待萃取、结晶、沉积等的溶质物质在所述气态流体中的溶解度必须比在所述溶剂中的溶解度低，优选在所述方法所采用的溶剂中有相当大的溶解度。优选通过从容器中排除所述液相之上的气相实现压力降低，从而由于所述溶剂在所述气相中的溶解度较低，几乎不损失溶剂。一般地，使所述压力降至这样的水平以致大量气态流体从所述液相中排出，例如排出所述气态流体的至少约 50%、优选至少约 80%、  
15 更优选至少约 99%。除去所述气相(几乎不含有溶剂)导致容器压力和所述液相中气态流体的浓度降低，所述液相收缩。在与所述气态流体混合之前可使所述液相反复地收缩至接近其原体积的水平。

20 可用于本发明的优选气态流体包括氧化亚氮、三氟甲烷、乙烷、乙烯、丙烷、六氟化硫、丙烯、丁烷、异丁烷、戊烷、及其混合物。但如本领域普通技术人员所知，可使用在所用有机溶剂中溶解度较高的任何其它气态流体。特别优选的气态流体是  $\text{CO}_2$ ，因为其毒性和反应性低。

25 可用于本发明的溶剂包括有机和无机溶剂。优选使用有机溶剂。可用于本发明的有机溶剂包括但不限于乙醇、甲醇、丙酮、丙醇、异丙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、二甲亚砜(DMSO)、己烷及其混合物。如果所述气态流体可溶于水/溶剂混合物，所述溶剂/气体混合物中还可存在水。例如，用  $\text{CO}_2$  作气态流体时，乙醇中可存在水，因为  $\text{CO}_2$  在 60%乙醇/水混合物中的溶解度可高达 50%。

30 本发明的一种应用是在涉及化学反应的过程中。在此情况下，本文所公开的方法中所用任何反应混合物的组成当然取决于所涉及的具体溶质、溶剂、反应物(或产物/中间体)。

如本领域技术人员所知，本文所公开的方法将在不同的最佳温度和压力下进行，取决于所涉及的化学物质和进行所述方法的性质。对于 CO<sub>2</sub> 而言，在大多数有机溶剂中，优选 0-50℃ 的温度范围和 20-100bar 的压力范围。

5 已发现许多有机溶剂可反复地膨胀至其在常压下的原始体积的几倍(高达 30 倍)并在与气态流体混合之前收缩至其原始体积。膨胀速率和膨胀度分别由气态流体的加压速率和膨胀状态的压力调制控制。结晶的溶质可留在过滤器上、篮或其它一些捕集装置中。通常不需用旋风分离器捕集形成的颗粒，因为所述颗粒在液体混合物中结晶。需要时可用反溶剂使任何离析的结晶物质干燥。

10 优选使溶剂/气态流体液相收缩回到溶质的溶解度明显高于在所述膨胀液中的溶解度的水平。所述收缩液将含有明显低于所述膨胀液的反溶剂。所述溶剂的收缩可通过从结晶容器中排除液相之上的气相实现。也可通过使用在所述处理容器内的移动活塞在膨胀阶段将气相压入液相而在收缩阶段降低压力和所述液相中气态流体的含量在实际不损失气态流体或溶剂的情况下实现溶剂的膨胀和收缩。

15 典型地，所述流出气体将含有较少量的溶剂而且基本不含溶质，特别是在低压力和温度下操作时(例如，在 35℃ 和约 70bar 的压力下来自 CO<sub>2</sub>/乙醇气氛的流出气中乙醇浓度将低于 3% -- 预计低挥发性溶剂如 DMSO 的浓度更低)。一优选实施方案中，膨胀进行至基本上所有溶解物都重结晶而收缩进行至膨胀之前结晶容器中原溶质/溶剂的液位点。所述膨胀-收缩步骤优选重复至大多数或所有溶剂耗尽而被回收在所用保留系统之上。优选进行重复多于三次、更优选多于五次、还更优选多于十次的所述膨胀-收缩步骤。流出的有机溶剂可以高效率回收在冷阱中，然后循环回到所述过程，可与流出气分开地或一起循环。

25 膨胀度随压力升高而增加，在给定压力下随温度下降而增加。已发现对于 CO<sub>2</sub> 而言在高达 60bar 的压力和等于或高于 35℃ 的温度下，膨胀较适度(一般低于 300%)，在任何给定压力下体积相对恒定，不需压力调制。高于此压力例如在 60 和 90bar 之间，很小的压力升高可导致液体体积急剧增加，表明大量气态流体溶解在所述液体中。

30 对于 35℃ 的 CO<sub>2</sub> 而言大多数有机溶剂处于非膨胀状态的优选操作范围在约 0 至约 60bar 之间，而在膨胀状态的操作范围为约 50 至约 90bar、更优

选约 70 至约 90bar 以实现基本上完全结晶。当然，可控制地使溶液膨胀的压力范围可能随溶剂的温度和性质而改变。在此范围内的某点，膨胀速率高而液体能达到容器的容量。如果所述液位达到容器顶部，容器内的压力降低将迫使溶剂从容器中排出。发现通过排除和泵送少量的 CO<sub>2</sub> 在窄范围内简单微调或改变压力通常足以保持所述液位近似地恒定在低于容器顶部的任何位置。这提供了可在任何要求的时间周期发生结晶的方法。由于在此压力范围内 CO<sub>2</sub> 在许多溶剂中的溶解度急剧变化，在±1bar 内微调通常足以保持体积恒定。也可在更宽的压力范围内操作；例如如果较大的液位波动可接受，也可在 60 至 100bar 之间膨胀压力。可在宽范围内控制气态流体的浓度和膨胀度。可获得高达所述有机溶剂膨胀之前原体积 35 倍的膨胀度，导致膨胀的液体含有约 3%溶剂和 97%气态流体。可在与 CO<sub>2</sub> 混合之前收缩回到接近所述原始溶剂体积，此时所述溶剂可几乎不含气态流体。从而使溶剂连续地从几乎不含 CO<sub>2</sub> 转变成几乎不含有机溶剂，即从溶剂转变成反溶剂。

所公开的方法还可用于生产有控制尺寸和形态的结晶物质。可用迅速提高过饱和的能力生产较小的药物微粒和超微粒，可改善低溶解度药物的生物利用率的粒子可用作适于吸入的药粉。所公开的方法还可有助于处理难粉碎的药物如蛋白质。

可采用分步重结晶法，其中用几个串联的膨胀容器或有通过过滤介质隔开的几个区域的膨胀容器根据尺寸或其它晶体性质使结晶物质分级。在此情况下，在膨胀过程中，第一晶体可能开始出现于膨胀容器中液位较低时(在此区域内，因药物浓度较高，成核以及生长速率可能较高)。溶液进一步膨胀时，溶液中气态流体的浓度升高，而溶质浓度降低。这可能导致成核和生长速率改变，可能对晶体大小、形态、杂质分布和其它性质有影响。溶液膨胀时结晶条件的动态变化可用于按所关心的特定性质使晶体分级。

除结晶之外，所公开的方法还提供一种有效的萃取方法，可用最少量的溶剂从组合物中萃取物质。所述方法特别适用于萃取大多数极性或高分子量物质，包括来自动植物源的天然产品。所述萃取方法中，优选将待萃取物料放在邻近有机溶剂处或之内。萃取后，使所述溶剂膨胀至所述物质沉淀或结晶。结晶的物质捕集在过滤材料上、篮中或通过某些其它捕集手段捕集。所述捕集器优选位于远离待萃取物质的地方。然后使所述溶剂混

合物收缩降至所述基质材料的位置为萃取提供新鲜的溶剂。重复所述操作直至所述组合物耗尽其可萃取物质的大部分，例如直至所述组合物基本上不含所述物质。本文中，“基本上不含”意指所述组合物含有少于约 50% 的所述物质，优选少于约 10%，最优选少于约 1%。此萃取方法可利于用于例如提纯药用物质。如果杂质或药物可溶于所述有机溶剂和  $\text{CO}_2$ ，则可使之保持溶解而所述药物或杂质分别以其更纯的形式重结晶。

本发明所公开的方法在萃取中优于涉及使用有机溶剂或有机溶剂和气态流体的混合物的传统萃取方法的优点包括：(1)所述有机溶剂和气体的消耗减少及操作温度和压力较低使所述方法的环境友好性提高而操作和投资费用降低；(2)可容易地通过控制收缩溶剂中气体的量调节溶解能力和选择性；(3)所述方法中采用的典型压力比传统的有改性剂的超临界流体萃取中低；(4)所述溶剂可再用于萃取；(5)典型地几乎不或不损失萃取物(所述流出物基本上不含溶质，因为操作可在较低温度和压力下发生 -- 在超临界流体萃取中可能存在溶质损失因为所述溶质溶于超临界  $\text{CO}_2$ /改性剂，需要在膨胀至低压后捕集萃取物)。

所公开的方法还可用于涂布基质如片、粉、金属材料、塑料、食品或其它材料。该实施方案中，使基质与含有涂布材料的膨胀溶液接触。不溶于所选气态流体的涂布材料与基质表面接触时沉淀或结晶。重复所述膨胀-收缩步骤直至要求量的涂料沉积在所述基质上。可选地，用在膨胀和收缩步骤中使用的气体使所述涂料干燥。干燥期间可用所述气体使片和粉保持流化防止所述片和颗粒聚集。

本文所公开方法的其它用途包括多孔基质的浸渍和清洁。在浸渍中，物料积累在基体的孔中，重复所述膨胀-收缩过程直至所述基体被所述物质适当地浸渍。当然所指充分浸透与所述浸渍的用途和目的、基体和要浸渍物质的类型有关。本领域技术人员可容易地确定何为适当。但一般地适当浸渍为至少约 50%。浸渍提供了在多孔载体中掺入低溶解度药物的小颗粒的方法。另一方面，清洁涉及从外表面、内表面或空隙中除去少量污染物。

本发明提供一种从所要产品中除去被污染物质的方法。所述被污染物质可存在于药物粉末、胶囊、玻璃瓶、衣服、电子元件、或者甚至有害废物桶中。可用叶轮或其它混合装置搅拌所述被污染物质。为进行此清洁，优选使要除去的污染物溶于膨胀的溶剂中。所述方法意味着用膨胀的溶剂

萃取所述污染物(它们是低浓度的)。然后在收缩阶段使污染物随溶剂一起除去。收缩起到从被污染物质中除去液相的作用,使被污染物质与基本上干燥的气相接触。需要至少一个膨胀-收缩循环,但可重复所述膨胀-收缩循环直至从被污染物质中充分地除去污染物。当然何为充分脱除取决于所述物质及其用途及污染的类型。本领域技术人员根据上下文很容易确定何为充分。但一般来说充分脱除意指除去所述污染的至少约 90%、优选至少约 95%、更优选至少约 99%。所述溶剂可再利用,因为污染物浓度一般很低。通过加载至膨胀容器中使其开口端面向迎面而来的膨胀溶剂可清洁容器如瓶、罐和桶。通过在一些位置刺穿容器使溶剂可自由地穿入和离开容器可清洁密封或封闭的容器。该方法对于清洁物料的难以达到的区域如孔和空隙特别有吸引力。

在衣物的情况下,该方法提供了用少量溶剂清洗大量衣物的优点。然后所述溶剂可循环处理其它批衣物(同时减少与人接触)。为减少溶剂和反溶剂的损失,清洗后,微收缩至所述衣物的低水平以下可能足以。优选将衣物放在与装溶剂的容器分离的容器或装置中。在进行膨胀容器的最终干燥和减压之前通常根据需要反复清洗。溶剂反复地膨胀和收缩可更新溶液与污垢或污物之间的界面导致传质速率更高。也可用表面活性剂提高萃取速率。

本发明还可用于化学反应体系。特别适用于反应物溶于所述溶剂/气态流体混合物而反应物之间反应的产物不溶于其中的反应。优选但不强迫使用不与所述反应物和反应产物反应的气态流体。该方法也可用于减少副产物的生成。该方法中用溶剂溶解所述反应物。在均相反应体系中,使所述溶液膨胀以使产物沉淀在过滤器、篮或分离容器之上。在催化反应的情况下,使反应混合物与催化剂床接触,引发反应,使产物混合物膨胀以使产物沉淀在保留装置上。然后使溶剂混合物收缩以溶解反应物和/或与催化剂床接触,重复所述操作直至完成。本发明还可用于改善催化反应如烷基化作用的速率。在此情况下,使所述反应在膨胀的溶剂/气态流体混合物中进行。然后用压力调制使所述流体混合物膨胀和收缩。收缩导致反应产物或不想要的副产物或催化剂孔中的催化剂结焦或结垢物离开所述催化剂。膨胀导致反应物渗入催化剂孔中的活性催化部位,从而提高反应速率。

如图 1 中所示,可用单一容器进行萃取和结晶等过程。在此情况下,

溶质溶解室中存在溶液或优选为溶质基质和有机溶液的悬浮液。优选用叶轮或其它形式的混合使之混合以提高溶质溶解速率。用气态流体优选  $\text{CO}_2$  使所述溶液膨胀。所述溶液膨胀通过过滤介质进入容器的膨胀/结晶区，即膨胀/结晶室。在某一液位之上，所述容器的溶解区以及结晶区内开始发生大量结晶作用。重结晶的溶质物质留在过滤器上。然后打开减压阀实现收缩直至所述溶剂通过过滤器回到溶质溶解室。在膨胀-收缩步骤结束时，可从容器中排出剩余溶剂，气态流体可用于干燥重结晶物质。

应优化容器的溶质溶解区内容剂膨胀的开始以及膨胀速率、溶剂膨胀的程度和结晶区的尺寸确保结晶不可抵挡地在结晶区内发生。如果溶质在收缩流体内容解至接近其溶解度限制，则优选使液体收缩至这样的水平以致发生溶质溶解作用的室基本上充满液体。这将防止在所述过程的膨胀阶段所述溶解室内在很大程度上发生结晶。如果溶质溶解在收缩溶剂中低于其饱和，则在发生结晶之前可大量膨胀。由于溶剂和气态流体的混合物粘度低，可达到溶剂膨胀通过过滤介质的高速度。这将导致结晶主要在处理容器的结晶区内发生。也可在开始膨胀步骤之前通过容器顶部快速供入气态流体和/或惰性气体达到要求的压力。这将导致所述膨胀在较高压力下开始，溶液迅速膨胀至容器的结晶区。或者，可能的情况下，优选使收缩步骤结束时的压力接近于一压力，此时将发生液体陡增而压力升幅较小。这样可迅速膨胀至结晶区，导致大部分溶质物质在结晶区内结晶。

收缩速率应足够慢以避免气相中的液滴夹带，这可能导致溶剂操作和可能的重结晶物质的再溶解。所述过滤介质优选允许液体快速从结晶区流至溶解区。为避免液体物质因表面张力在过滤器顶部积累，当液位达到过滤介质时应使收缩步骤减慢。射向过滤器表面的气态流体还可用于使残留的溶剂蒸发或迫使液体通过过滤器。溶解容器中的过量溶质可以直接与溶剂接触的固体颗粒物质或在多孔或微孔袋中的固体材料形式存在。或者在每个膨胀-收缩阶段之后可向溶解区供入足以使收缩溶剂接近饱和的溶质物质。

可设想许多不同的构型。例如，如图 2 中所示，溶质溶解区可在单独的容器中。膨胀时，用隔离阀使结晶容器与溶质溶解容器隔离。然后通过打开减压阀使溶质溶解容器的压力减小。使溶液在溶质溶解容器中膨胀开始下一循环。或者，可打开隔离阀使结晶容器中的溶剂/气态流体混合



物可流回溶质溶解容器，再从溶质溶解容器膨胀至结晶容器。此交替过程的优点在于重结晶的溶质物质始终与它不溶于其中的气态流体含量较高的溶液接触。收缩步骤结束时可用反溶剂干燥重结晶的颗粒，特别是在过滤器表面的颗粒，由于表面张力，液体可能在此积累，有可能使重结晶的颗粒再溶解。可用反溶剂或惰性气体通过迫使收缩液通过收集颗粒的过滤器和未溶解颗粒的过滤器辅助过滤液体。

可采用其它可选实施方案，包括用泵使膨胀液循环至溶解容器同时将重结晶的颗粒捕集在过滤室内的过滤器上(图 3)。在此情况下，溶质物质保留在多孔容器中或周期性地每一膨胀-收缩循环之后加载至溶解-膨胀-结晶容器。首先，向溶解-膨胀-结晶容器供入反溶剂实现膨胀。通过用泵使膨胀的液体在整个系统中循环使重结晶的颗粒通向过滤室。继续循环直至大多数重结晶颗粒收集在过滤室中。然后通过关闭过滤室上游和下游的阀使过滤室隔离，使溶解和结晶容器中的液体收缩，使更多的溶质可溶于所述收缩液体。然后重复此过程直至所有溶质物质都已重结晶。

容器可以水平、倾斜或其它位置设置。优选将结晶物质收集在与收缩状态的溶剂分离的区域中。还优选向溶剂中供入反溶剂或与之接触。如果固体材料不直接与溶剂接触，可使溶剂膨胀直至与同一容器中或分开的容器中的固体材料接触，以致可发生溶质溶解。

#### 实施例 1：在溶剂膨胀-收缩步骤中控制溶剂液位的能力

在观测室(view cell)中可见通过 CO<sub>2</sub> 的进入或离开升高或降低压力本发明可控制溶剂的体积。在任何温度下，发现可用很小的压力变化使溶剂的液位保持在容器顶部以下任何位置或在要求的范围内。甚至在膨胀随着压力的升高急剧增加的条件操作时也可实现。此外，观察到在导致溶剂较大损耗之前可使溶剂膨胀和收缩很多次。看到任何单次膨胀-收缩循环内溶剂损失较小，使用挥发性较低的溶剂如 DMSO 或在低温下操作将减少溶剂损失。此外，可使通过气相损失的溶剂循环利用，从而可进行大量的膨胀-收缩循环。

#### 实施例 2：溶剂膨胀-收缩技术

溶剂膨胀和收缩试验用 80ml 高压观测室中进行，配有沿其长度的蓝宝石窗。用入口阀使所述观测室与 CO<sub>2</sub> 进料区隔离和/或允许 CO<sub>2</sub> 进入观测室。用出口阀使气相留下观测室内或使之可离开观察室。

在用粘带粘帖在观测室外侧的带子上记录与在观测室内的任何位置相关联的体积。先将乙醇或 DMSO 倒入容器中。然后将容器放在烘箱中。热平衡后，使一些  $\text{CO}_2$  通过容器底部流过所述溶剂。出口阀保持在关闭位置。然后记录液体的体积。液位看来已稳定之后，使更多的  $\text{CO}_2$  进入观测室以  
5 确定在新压力下的新液位。几分钟内液位似乎稳定。当液位达到接近观测窗高位时使收缩开始，通过使增量的气相离开观测室实现。每一增量的压力降之后记录液体体积。液体体积的稳定似乎在几分钟内发生。

图 4 和 5 说明在  $35^\circ\text{C}$  下 5ml 乙醇和 DMSO(分别)的体积随压力的变化 -- 表明在压力升高过程中溶剂膨胀(下面的曲线)，在压力降低过程中溶剂收缩  
10 (上面的曲线)。相对膨胀定义为膨胀体积与初始体积之差除以初始体积再乘 100。

在膨胀阶段使液体稳定所需时间较长，特别是用 DMSO 时。DMSO 相对地比多数有机溶剂的粘度更高(2.0cp)，因而  $\text{CO}_2$  在该溶剂中的传质速率较低。通过提供更长的时间以发生平衡或连续地使  $\text{CO}_2$  在恒压下流过所述  
15 溶剂直至观察到溶剂体积不变可获得平衡膨胀液位。后者导致一些溶剂损失至气相中。可利用液体的混合改善  $\text{CO}_2$  在液相中的传质速率。在不混合的情况下，可通过从膨胀状态开始逐渐降低压力更迅速地达到平衡膨胀液位。

由于液体从过饱和状态开始随着压力降低向饱和状态进展，所以注意到在收缩阶段体积较高。因而在任何压力下的体积应不下降至平衡水平以下。观察到没有  $\text{CO}_2$  气泡离开液-气界面时达到稳定体积。因而可认为收缩  
20 曲线接近平衡曲线。图 6 和 7 示出使用 5ml 和 10ml 溶剂(分别)的情况下乙醇和 DMSO 的收缩曲线。象预计的一样，这些曲线相似( $\text{CO}_2$  在每种有机溶剂中表现出相似的溶解度)。

图 8 示出 10 次 DMSO 膨胀-收缩循环中体积、体积膨胀和压力的变化。在压力升高步骤期间体积和膨胀增加。在压力降低步骤期间体积和收缩降低。图 8 表明在  $35^\circ\text{C}$  下用  $\text{CO}_2$  可使 DMSO 反复地膨胀至较高体积和收缩回  
25 接近其原体积(15ml)。所述 10 次膨胀-收缩循环中收缩后 DMSO 的体积近似恒定。因此 DMSO 可在几乎没有溶剂损失的情况下反复地从溶剂变成反溶剂，证明本发明在溶剂循环和减少溶剂消耗方面的实用性。一步骤或循环  
30 的持续时间可接近恒定或可变。溶剂中存在溶质一般对膨胀-收缩图几乎

没有影响，预计不会显著提高溶剂损失。

图 9 表明在 35℃ 下用 CO<sub>2</sub> 可使乙醇反复地膨胀至较高体积和收缩回接近其原体积(15ml)。但在几次膨胀-收缩循环之后可注意到一些乙醇损失，如收缩液的体积减少所指示(下面的菱形符号)。的确，乙醇比 DMSO 更易挥发，因而排除气相所致乙醇损失更明显。10 次膨胀-收缩循环之后，原乙醇量的约 2/3 仍留在观测室中，表明甚至挥发性溶剂也可有效地循环。可通过降低温度、降低液体膨胀的液位或提高液体收缩的液位减少溶剂损失。注意到在乙醇的情况下，在膨胀的液相中观察到较小体积(≤4ml)的第二种较轻的液相。

### 10 实施例 3：通过溶剂膨胀-收缩进行萃取

测试膨胀溶剂清洁或萃取液体和固体物质的能力。将多孔滤纸中的固体药物或吸收在滤纸中的液体润滑剂通过开口端装入玻璃瓶(0.21 英寸 ID., 7.5 英寸长)中。然后将多孔塞插入瓶中确保所述纸留在原位。然后将 5 或 10ml 乙醇倒入高压观测室中。然后将所述管倒置插入所述观测室中。保持所述纸高于乙醇的液位。然后将所述观测室放入烘箱中。热平衡后，使 CO<sub>2</sub> 进入所述观测室。使乙醇/CO<sub>2</sub> 混合物膨胀升至所述润滑剂或药物的位置，然后通过压力降低收缩至低于所述纸的高度。此步骤重复几次。所述润滑剂和开发应试药物(X)的萃取结果示于下表 1 中。

20

表 1

| 被萃取的物质 | 初始溶剂量<br>(ml) | 温度<br>(°C) | 膨胀/收缩次数 | 初始量<br>(g) | 剩余量<br>(g) |
|--------|---------------|------------|---------|------------|------------|
| LPM 油  | 5             | 35         | 20      | 0.1191     | 0.1059     |
| X      | 10            | 35         | 10      | 0.209      | 0.147      |
| X      | 10            | 50         | 6       | 0.2047     | 0.176      |

表 1 的结果证明所述溶剂膨胀-收缩法可用于萃取物质而留下远离所述萃取物的剩余未萃取物。还表明相对挥发性的溶剂乙醇可膨胀和收缩很多次。在 35℃ 下药物(X)的试验中，试验结束时剩余约 8ml 溶剂。在涉及 LPM 油和仅 5ml 乙醇的试验中，最后一膨胀步骤结束时，所述溶剂似乎已几乎完全溶解在所述气相/超临界相中。

25

#### 实施例 4：通过溶剂膨胀-收缩进行萃取、结晶和涂布

将对乙酰氨基酚(2g)和乙醇(5ml)装入一个 10ml 的不锈钢容器中。用玻璃棉和金属丝网作过滤介质和使药物留在容器中。然后将 2mm 的不锈钢小球倒入观测室的下半部分。使所述容器的一端与观测室的入口阀相连。然后使 CO<sub>2</sub> 流经所述容器进入观测室。反复地用 CO<sub>2</sub> 使所述溶剂膨胀，然后收缩。

膨胀时，所述乙醇溶液变成对乙酰氨基酚过饱和，导致其结晶在所述球上。从溶剂中除去 CO<sub>2</sub> 导致收缩 -- 收缩的溶剂能溶解更多的对乙酰氨基苯酚。进一步膨胀导致溶剂中 CO<sub>2</sub> 浓度增加，使对乙酰氨基酚结晶。反复地膨胀-收缩有使越来越多的对乙酰氨基酚沉积在不锈钢球上的作用。图 10 示出涂有对乙酰氨基酚的不锈钢球的照片。

#### 图 5：通过溶剂膨胀-收缩进行重结晶

将 10ml 乙醇倒入观测室中。将 220mg 对乙酰氨基酚装入玻璃管中。用聚丙烯棉使所述药物保留在管内并用作过滤介质防止所述膨胀的溶剂中夹带任何药物颗粒。然后将所述管用 2mm 不锈钢球盖顶，放入观测室中和所述溶剂中。反复地膨胀和收缩后，只有 8mg 药物留在玻璃管内。几乎所有药物都收集在管中、不锈钢球上或观测室的上半部分中。为避免从液-气界面喷射液体(这趋于使重结晶的物质再溶解)，气相的排除速率限于约 2 标准立升/分钟 CO<sub>2</sub>。在膨胀之前用至少半小时使乙醇溶解所述药物。

虽然已结合优选实施方案和实施例描述了本发明，但在不背离由所附权利要求限定的本发明精神或范围的情况下可对本发明做各种改变和/或修改对于本领域技术人员来说是显而易见的。

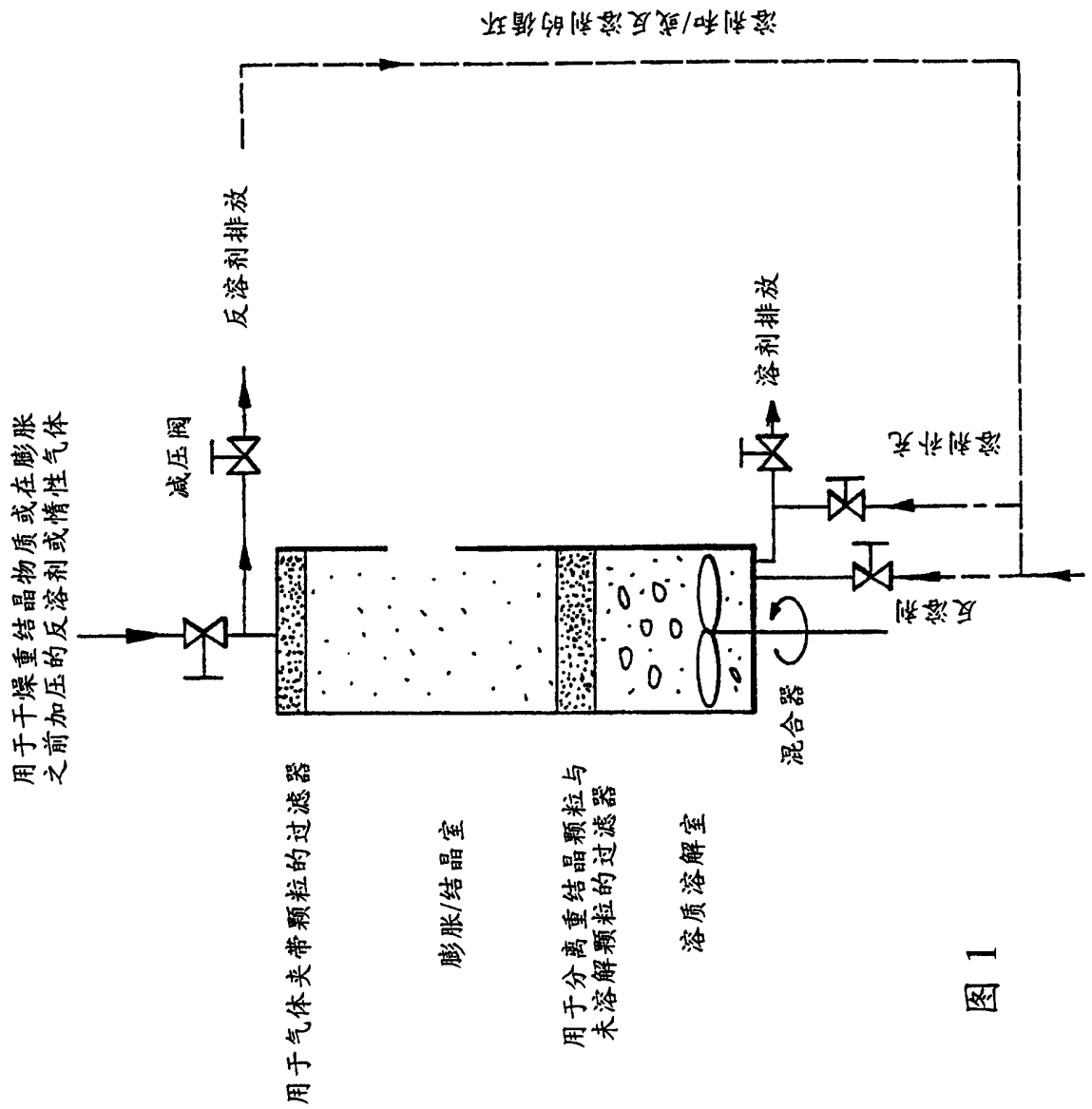


图1

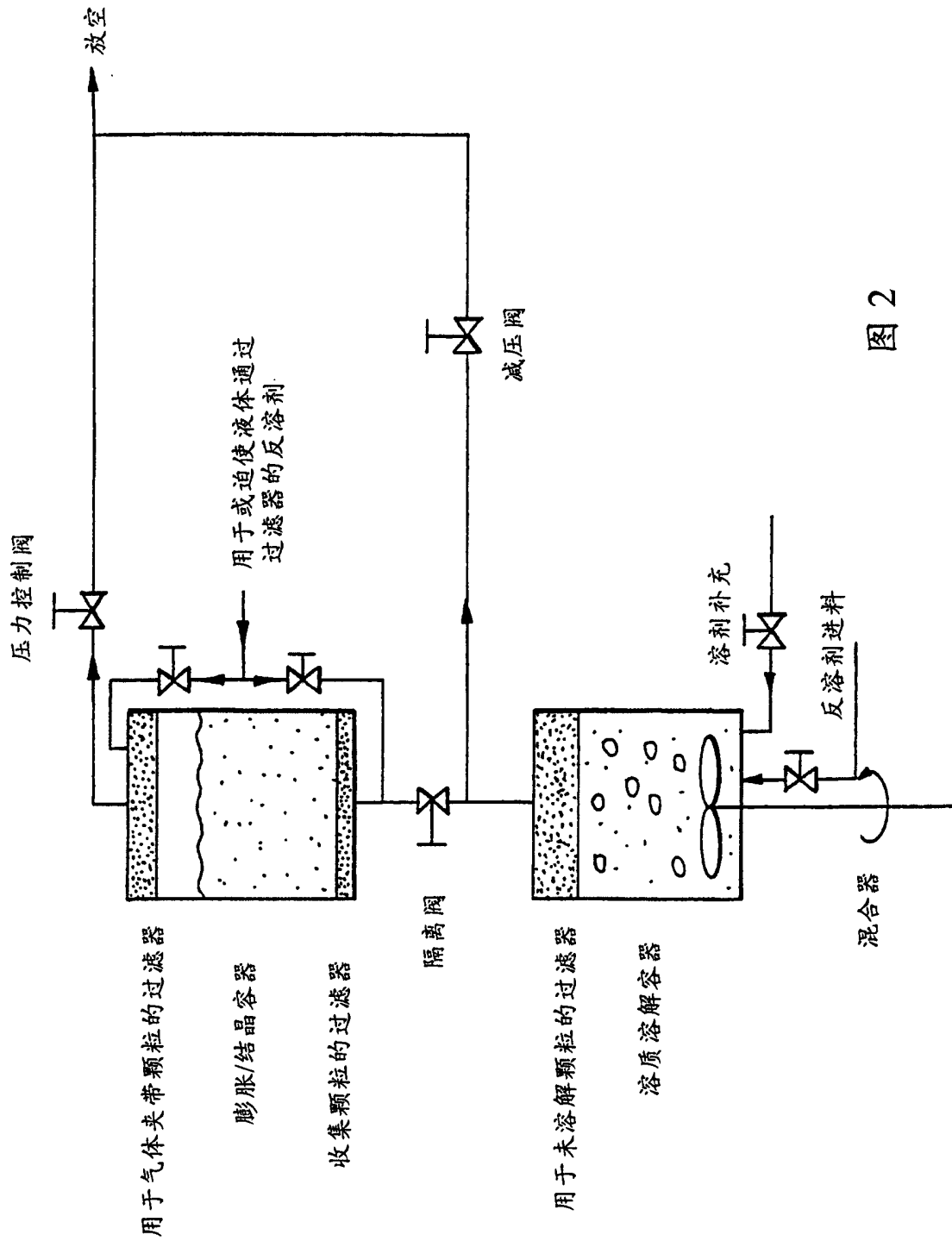


图 2

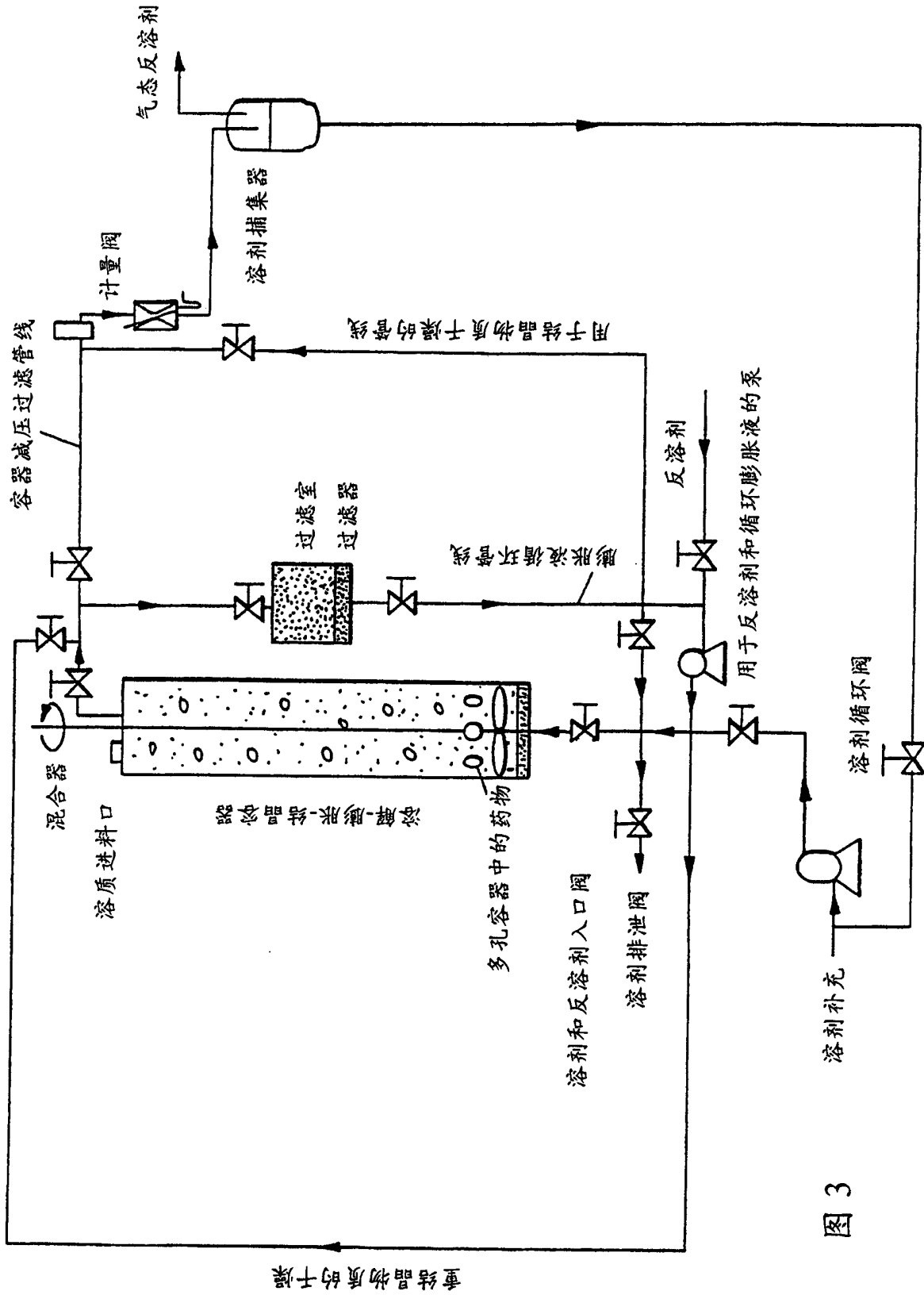


图 3

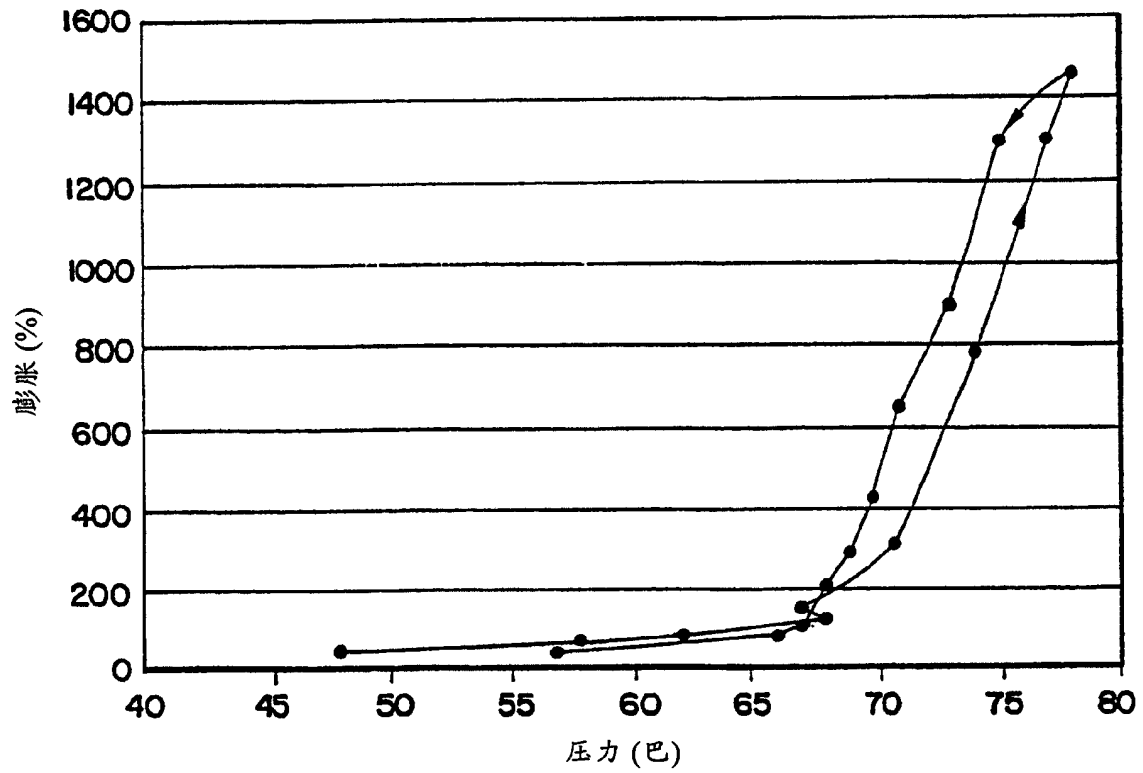


图 4

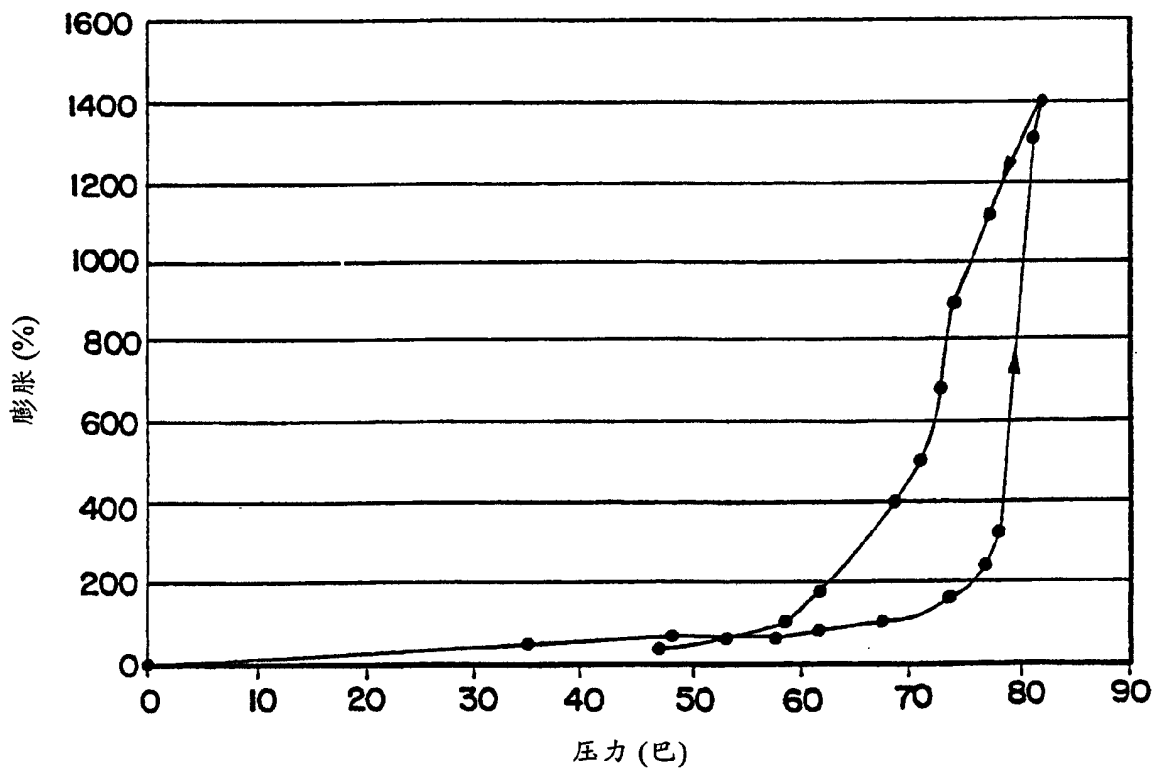


图 5



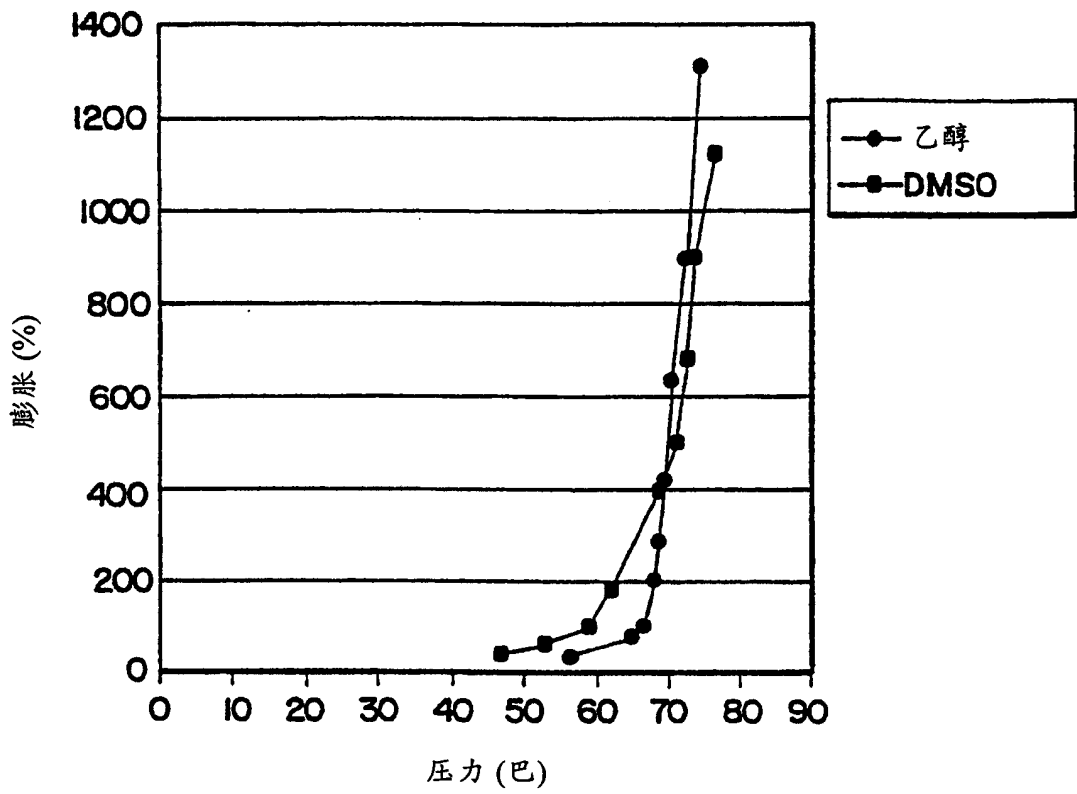


图 6

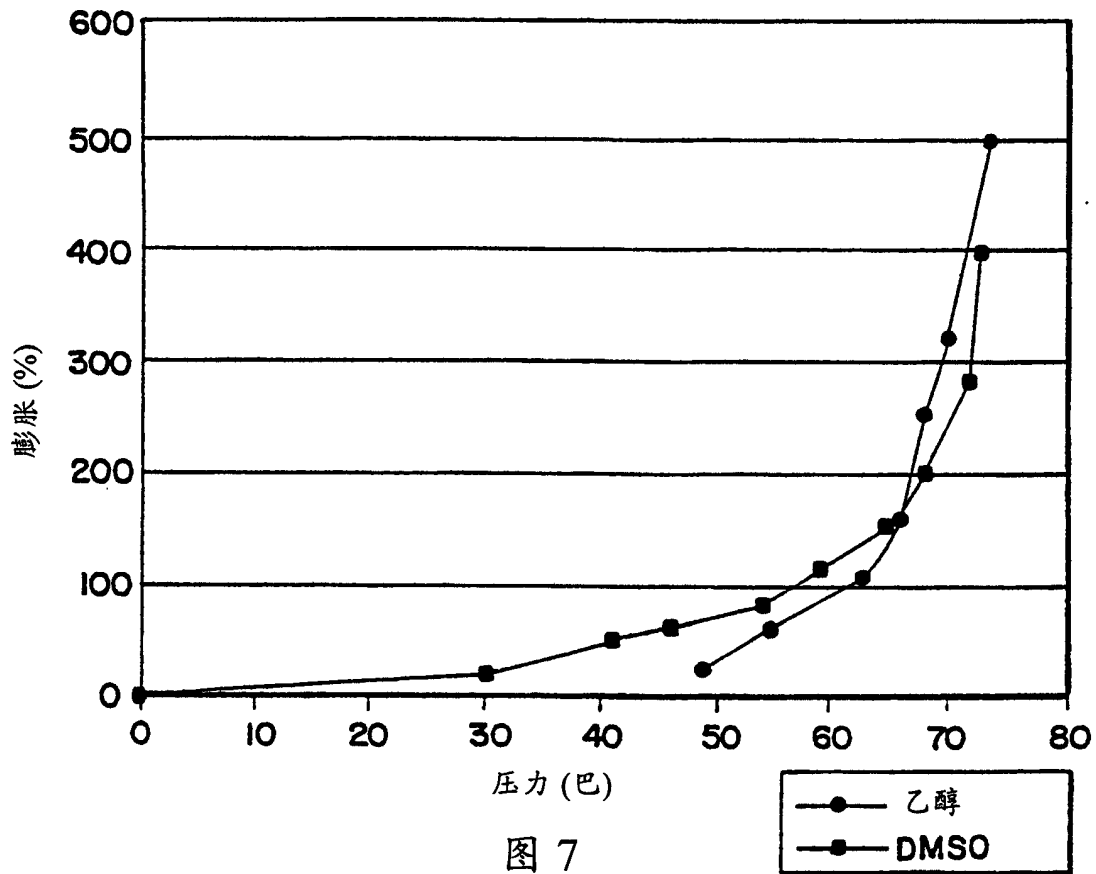


图 7

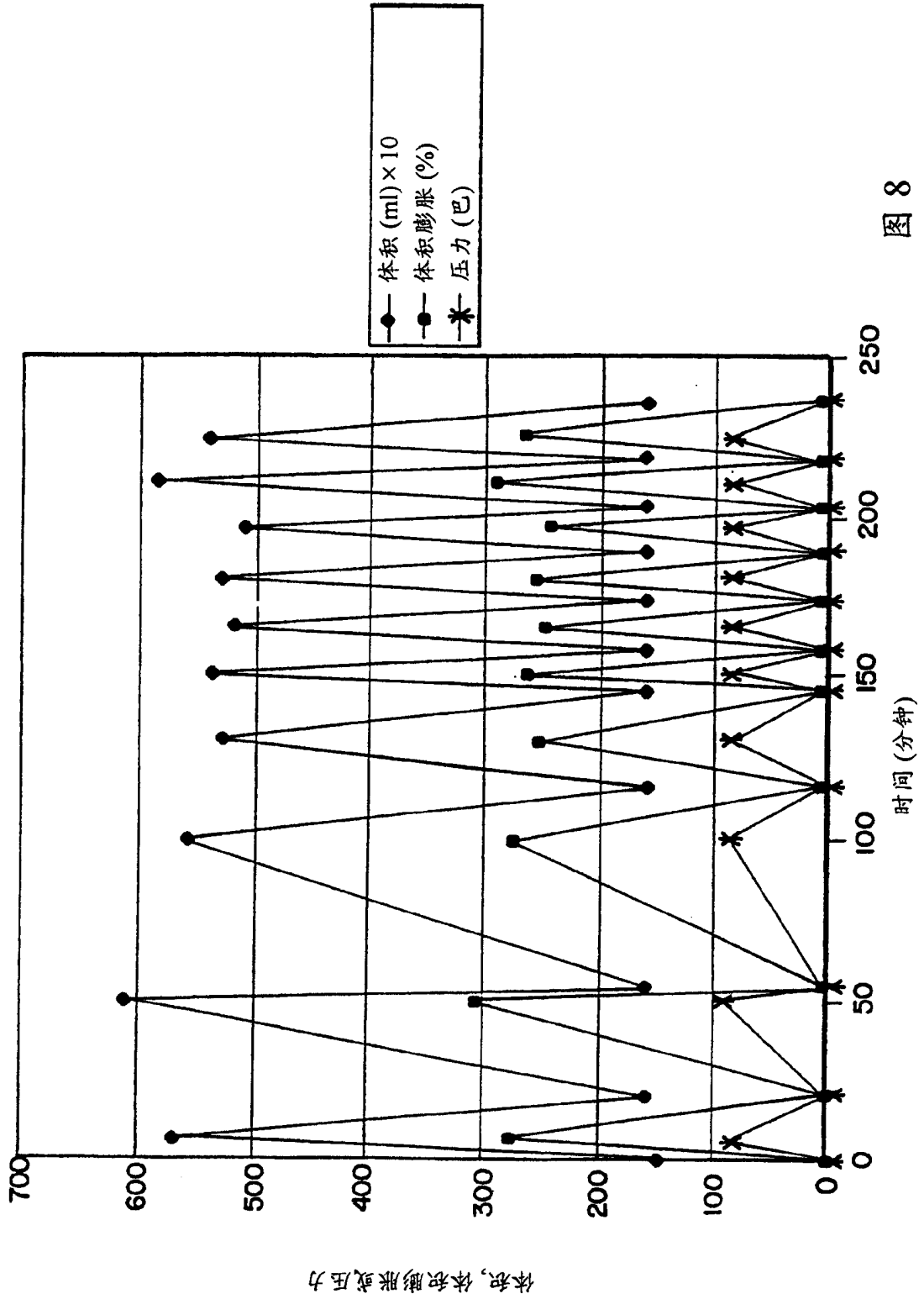


图 8

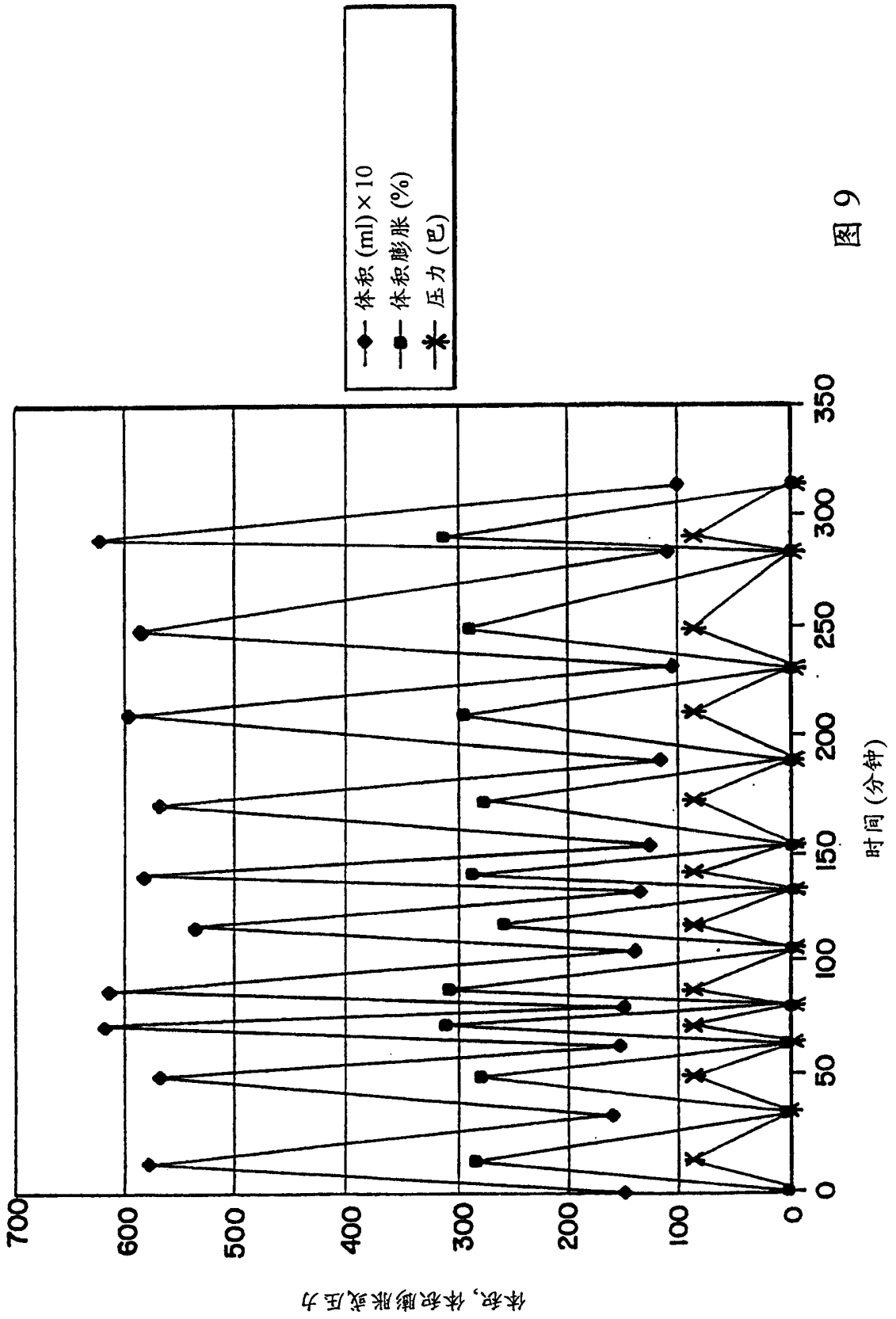


图9

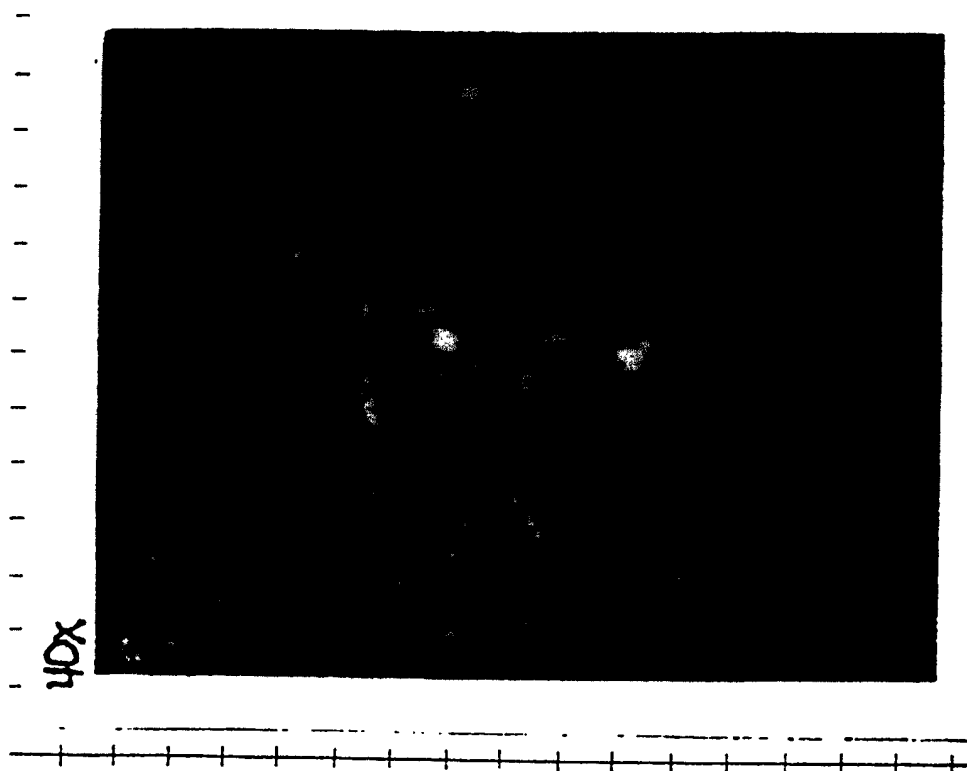


图 10