(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4369227号
(P4369227)
(45)発行日　平成21年11月18日(2009.11.18)　(24)登録日　平成21年9月4日(2009.9.4)

(51)Int.Cl.			F I		
B01J	2/06	(2006.01)	B01J	2/06	
A61J	3/06	(2006.01)	A61J	3/06	E
A61K	9/50	(2006.01)	A61K	9/50	
B01J	3/00	(2006.01)	B01J	3/00	A

請求項の数 22　(全 25 頁)

(21)出願番号	特願2003-513681 (P2003-513681)
(86)(22)出願日	平成14年7月17日 (2002.7.17)
(65)公表番号	特表2004-534648 (P2004-534648A)
(43)公表日	平成16年11月18日 (2004.11.18)
(86)国際出願番号	PCT/GB2002/003296
(87)国際公開番号	WO2003/008082
(87)国際公開日	平成15年1月30日 (2003.1.30)
審査請求日	平成17年7月1日 (2005.7.1)
(31)優先権主張番号	0117696.5
(32)優先日	平成13年7月20日 (2001.7.20)
(33)優先権主張国	英国 (GB)
(31)優先権主張番号	0208742.7
(32)優先日	平成14年4月17日 (2002.4.17)
(33)優先権主張国	英国 (GB)

(73)特許権者　502008306
ネクター　セラピューティクス　ユーケー　リミティド
イギリス国, ブラッドフォード　ビーディー７　１エイチアール, キャンパス　ロード, リスターヒルズ　サイエンス　パーク, ユニット　６９
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100111903
弁理士　永坂　友康

最終頁に続く

(54)【発明の名称】粒子を形成する方法及び装置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

標的物質を粒子の形で調製する方法であって、(a)流体ビヒクル中の標的物質の溶液又は懸濁液（“標的溶液／懸濁液”）及び(b)該物質に対する圧縮流体貧溶媒、をそれぞれ別々の第一及び第二の流体導入手段を通して粒子形成容器に導入するステップ、及び該貧溶媒流体に該標的溶液／懸濁液からビヒクルを抽出させて、該標的物質の粒子を形成させるステップを含み、該貧溶媒流体は粒子形成容器に入るときにマッハ数が0.8より大きく、該貧溶媒と該標的溶液／懸濁液は粒子形成容器に異なる場所から入って、該貧溶媒の流れの方向での該第二の流体導入手段の下流で出会うことを特徴とする方法。

【請求項２】

該貧溶媒が超臨界流体、臨界圧力の1.01から9倍までの圧力及び臨界温度の0.5から0.99倍までの温度を有する高圧液体、又は、臨界圧力の0.5から0.99倍までの圧力及び臨界温度の1.01から4倍までの温度を有する高密度蒸気であることを特徴とする請求項１に記載の方法。

【請求項３】

該貧溶媒流体は、粒子形成容器の上流で、該容器に入ったときのジュールトムソン（Joule-Thomson）冷却を補償するために十分な温度に加熱される、請求項１又は２記載の方法。

【請求項４】

該貧溶媒流体は、該粒子形成容器に入るときに0.8 から1.5までのマッハ数M（その実際

の速度の音速に対する比）を有することを特徴とする請求項１乃至３のいずれか1項に記載の方法。

【請求項５】

該貧溶媒流体が該粒子形成容器に入るときの圧力低下が170から250 barまでであることを特徴とする請求項１乃至４のいずれか1項に記載の方法。

【請求項６】

該貧溶媒の0.8より大きいマッハ数が、該貧溶媒を該粒子形成容器へ先細ノズルを通して単一の流れとして、その他の機械的、電気的、及び／又は磁気的な入力の助けなしに、導入することによって達成されることを特徴とする請求項１乃至５のいずれか1項に記載の方法。

【請求項７】

該貧溶媒流体が該粒子形成容器に入るときにマッハディスクが該貧溶媒中に発生し、それからの衝撃波が貧溶媒の流れの方向に伝播することを特徴とする請求項１乃至６のいずれか1項に記載の方法。

【請求項８】

該貧溶媒流体が超臨界二酸化炭素であり、そして、該粒子形成容器の上流の二酸化炭素の温度が少なくとも80℃であることを特徴とする請求項１乃至７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項９】

該貧溶媒流体がビヒクルを抽出すると同時に該貧溶媒流体の機械的（運動）エネルギーが該標的溶液／懸濁液を分散させる作用をすることができるような仕方で流体が導入されることを特徴とする請求項１乃至８のいずれか1項に記載の方法。

【請求項１０】

該貧溶媒流体と該標的溶液／懸濁液が、該粒子形成容器への貧溶媒の進入点のすぐ下流で互いに接触することを特徴とする請求項１乃至９のいずれか1項に記載の方法。

【請求項１１】

該標的溶液／懸濁液が直接に該貧溶媒の流れに導入され、該標的溶液／懸濁液が該粒子形成容器に入る点で該貧溶媒と出会うことを特徴とする請求項１乃至１０のいずれか1項に記載の方法。

【請求項１２】

該第一の流体導入手段の出口が該第二の流体導入手段の出口の垂直下方に位置し、該貧溶媒流体が垂直下向き方向に該粒子形成容器中に流入することを特徴とする請求項１乃至１１のいずれか1項に記載の方法。

【請求項１３】

該標的溶液／懸濁液と該貧溶媒流体が出会う点で、それらの流れの軸の間の角度が70乃至110°であることを特徴とする請求項１乃至１２のいずれか1項に記載の方法。

【請求項１４】

標的物質を粒子の形で調製するのに用いる装置であって：　（ｉ）粒子形成容器；

（ii）該容器に、流体ビヒクル中の該標的物質の溶液又は懸濁液（“標的溶液／懸濁液”）を導入するための第一の流体導入手段；及び

（iii ）該粒子形成容器に圧縮貧溶媒流体を導入するための、第一のものとは別の、第二の流体導入手段；

を含み、該第一及び第二の流体導入手段は、使用時に、第一の手段を通して導入される標的溶液／懸濁液と第二の手段を通して導入される貧溶媒が異なる場所で該粒子形成容器に入り、貧溶媒の流れの方向での第二の流体導入手段のすぐ下流で出会い、該第一の流体導入手段の出口は、使用時に、該第二の流体導入手段を出ていく貧溶媒流体の流れの内部に直接的に入るように位置していることを特徴とする装置。

【請求項１５】

該第二の流体導入手段は、該粒子形成容器への貧溶媒流体の進入点に狭い部分を設けていることを特徴とする請求項１４に記載の装置。

【請求項１６】
該第一の流体導入手段の出口は、使用時の貧溶媒流体の流れの方向で該第二の流体導入手段の出口の下流にあり、該2つの出口の間の間隔が該第二の流体導入手段の出口の直径の10乃至40倍であることを特徴とする請求項１４又は１５のいずれか１項に記載の装置。
【請求項１７】
該第一の流体導入手段の出口は、該第二の流体導入手段の出口より小さな断面積を有することを特徴とする請求項１４乃至１６のいずれか１項に記載の装置。
【請求項１８】
該第一の流体導入手段の出口の中心は、該第二の流体導入手段の中心長手軸と同一線上にあることを特徴とする請求項１４乃至１７のいずれか１項に記載の装置。
【請求項１９】
該第一及び第二の流体導入手段は、該標的溶液／懸濁液と該貧溶媒が出会う点でそれらの流れの軸の間の角度が70°乃至110°となるように配置されていることを特徴とする請求項１４乃至１８のいずれか１項に記載の装置。
【請求項２０】
該第一及び第二の流体導入手段は、該標的溶液／懸濁液と該貧溶媒が出会う点でそれぞれの流れの軸がほぼ直交することを特徴とする請求項１９に記載の装置。
【請求項２１】
圧縮流体の源及び／又は標的溶液又は懸濁液の源をさらに含む、請求項１４乃至２０のいずれか１項に記載の装置。
【請求項２２】
該粒子形成容器が粒子収集手段を含むことを特徴とする請求項１４乃至２１のいずれか１項に記載の装置。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の属する技術分野
本発明は、標的物質の粒子を形成する方法及び装置に関する。
【背景技術】
【０００２】
発明の背景
溶液又は懸濁液から注目の物質（“標的物質”）の粒子を沈殿させるために、圧縮流体、普通は超臨界又は近臨界流体、を貧溶媒として用いることが知られている。基本技術は“GAS”（気体貧溶媒化）沈殿法と呼ばれている[Gallagher et al, “超臨界流体の科学と技術”, ACS Symp. Ser., 406, p.334 (1989)]。そのいろいろなバージョンは、例えば、EP 0 322 687 及びWO-90/03782で開示されている。
【０００３】
SEDS ™ (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluid)と呼ばれる特定のバージョンでは、標的物質を適当な流体ビヒクルに溶解又は分散し、得られた“標的溶液／懸濁液”を、ビヒクルが可溶な貧溶媒流体（通常、超臨界）と共に粒子形成容器に同時導入する。この同時導入は特別な仕方で行われる、すなわち：
－標的溶液／懸濁液と貧溶媒の両者は実質的に同じ点で出会って容器に入る；そして
－その点で、貧溶媒の機械的エネルギーが標的溶液／懸濁液を分散させる（すなわち、それを個々の流体要素に分解する）働きをすると同時に、貧溶媒がビヒクルを抽出して粒子の形成を生ずる。
【０００４】
このように、SEDS™においては、圧縮流体は貧溶媒としてだけでなく、機械的分散剤としても働く。流体接触、分散、及び粒子形成の同時性によって、粒子状生成物の物理化学的な性質が高度にコントロールされる。
【０００５】

SEDS™のいろいろなバージョンは、WO-95/01221，WO-96/00610，WO-98/36825，WO-99/44733，WO-99/59710，WO-01/03821，WO-01/15664，及びWO-02/38127に記載されている。その他のSEDS™プロセスは、WO-99/52507，WO-99/52550，WO-00/30612，WO-00/30613，及びWO-00/67892に記載されている。

【０００６】

GAS技術の別のバージョンは、WO-97/31691に記載されており、そこでは特別な形の二流体ノズルを用いて“標的溶液／懸濁液”と動力気体（energising gas）が超臨界の貧溶媒を含む粒子形成容器に導入される。動力気体は貧溶媒と同じものであっても良い。ノズル内で、絞りが動力気体／貧溶媒の流れに音波を発生し、後方へ（すなわち、動力気体の流れと反対方向に）標的溶液／懸濁液通路の出口に収束させ、その結果ノズル内の流体が粒子形成容器に入る前に混合される。動力気体が貧溶媒（普通、超臨界二酸化炭素）と同じである場合、その流量が十分に大きくノズル出口で音速が得られると言われている。しかし、著者たちは、彼らの実験例でそのような高速を実現したようには見えない。

【０００７】

標的溶液／懸濁液が圧縮流体貧溶媒と接触する点での標的溶液／懸濁液の噴霧化に影響を及ぼすように、その他の変更が基本GASプロセスに加えられた。例えば、US-5,770,559に記載されたGAS沈殿プロセスでは、超音波処理されたスプレー・ノズルを用いて標的溶液が超臨界又は近臨界貧溶媒流体を入れた圧力容器に導入される－Randolph et al in Biotechnol．Prog．，1993，9，429-435も参照されたい。

【０００８】

従来の方法の１つ以上の利点を、さらに広い応用の可能性（例えば、より広範囲の標的物質、ビヒクル、及び／又は貧溶媒）及び／又は製品の特性に関するさらに高度の制御能力と組み合わせた別の粒子形成技術を提供することが一般に望ましいであろう。特に製薬物質に関しては、小さな（ミクロンよりも小さな）粒子を狭いサイズ分布で生成できることが一般に望ましい。

【０００９】

発明の記述

本発明の第一の様態によれば、粒子の形状で標的物質を調製する方法が提供される。この方法は、粒子形成容器に、それぞれ別々の第一及び第二の流体導入手段を通して、(a)流体ビヒクル中の標的物質の溶液又は懸濁液（“標的溶液／懸濁液”）及び(b)その物質に対する圧縮流体貧溶媒、を導入するステップ、及び該貧溶媒流体に標的溶液／懸濁液からビヒクルを抽出させ標的物質の粒子を形成させるステップを含み、貧溶媒流体は粒子形成容器に入る時に音速、近音速、又は超音速になり、貧溶媒と標的溶液／懸濁液は異なる場所で粒子形成容器に入って該第二の流体導入手段の（貧溶媒の流れの方向で）下流において出合うことを特徴とする。

【００１０】

“音速”及び“超音速”とは、それぞれ、貧溶媒流体が容器に入る時の速度がその点での流体中の音の速度と同じ又はそれより大きいということを意味する。“近音速”とは、容器に入る時の貧溶媒の速度がその点での流体中の音の速度よりもわずかに低い、がしかしそれに近いということを意味する－例えば、その“マッハ数”M（音速に対する実際の速度の比）が0.8よりも大きい、好ましくは0.9又は0.95よりも大きい。一般的に言って、本発明の方法では、貧溶媒流体が粒子形成容器に入るときのマッハ数Mは0.8～1.5、好ましくは0.9～1.3である。

【００１１】

貧溶媒の近音速、音速、又は超音速の速度は適当な動作条件を選ぶことによって、特に流体が粒子形成容器に入るときの温度と圧力、容器内の温度と圧力（これは通常の仕方で、例えば、オーブンと背圧レギュレーターを用いて、制御できる）及び貧溶媒が容器に導入される導入部の幾何形状（特にサイズ）、を適当に選ぶことによって達成できる。

【００１２】

本明細書での容器に入る流体への言及は、容器に流体を導入するために用いられる導入

手段（例えば、ノズル）を出てゆく流体を指す。したがって、この目的には、導入手段は、その一部（特にその出口）は物理的に容器の内部にあるかもしれないが、流体の流れの方向で容器の上流であると考えるべきである。

【００１３】

貧溶媒流体が粒子形成容器に入るときには圧力低下がなければならない。これは普通、貧溶媒に比較的高い“背圧”を（貧溶媒の高い流量を用い、それをノズルなどの狭い部分を通すことにより）付与し、容器を有意に低い圧力に維持することによって達成される。

【００１４】

しかし、この圧力低下は、貧溶媒に望ましくないJoule-Thomson冷却を引き起こす可能性がある。したがって、粒子形成容器の上流にある貧溶媒の温度は十分に高くして、粒子形成容器に入って膨張した後でも流体が（普通、その臨界温度よりも高い）適当な温度にとどまるようにする必要がある。したがって、本発明の方法は、粒子形成容器の上流で、容器に入ったときのJoule-Thomson冷却を補償するような温度にまで貧溶媒を予熱するステップを含むことが好ましい。

【００１５】

したがって、本発明の第一の態様は、粒子の形状で標的物質を調製する以下に示す方法と見なすことができ、この方法は、粒子形成容器に、(a)流体ビヒクルでの標的物質の溶液又は懸濁液（“標的溶液／懸濁液”）及び(b)該物質に対する圧縮流体貧溶媒、を導入するステップ、及び標的物質の粒子を形成するように該貧溶媒流体に標的溶液／懸濁液からビヒクルを抽出させるステップを含み、（ｉ）粒子形成容器における圧力がP_1であり、それが好ましくは、貧溶媒の臨界圧力P_cよりも大きく、（ii）貧溶媒は狭められた導入部を通して背圧P_2を生ずるように導入され、P_2はP_1よりも大きく、（iii ）粒子形成容器における温度はT_1であり、それが好ましくは、貧溶媒の臨界温度T_cよりも高く、（iv）貧溶媒は容器に温度T_2で導入され、T_2はT_1よりも高く、（ｖ）T_1とT_2は、容器に貧溶媒が入るときのJoule-Thomson冷却が貧溶媒の温度を粒子形成の点でそれに要求される温度よりも低く低下させないようになっており（好ましくは容器内で貧溶媒の温度がT_cよりも低くならないようになっており）、かつ（vi）P_1，P_2，T_1及びT_2は、貧溶媒流体が粒子形成容器に入るときに音速、近音速、又は超音速になるようなものであることを特徴とする。

【００１６】

やはり、貧溶媒と標的溶液／懸濁液は粒子形成容器に別々に導入されて、容器への貧溶媒導入点よりも下流（好ましくは、すぐ下流）で互いに接触しなければならない。

【００１７】

貧溶媒が粒子形成容器に入る時の膨張は等エンタルピー的である。したがって、容器の上流側における貧溶媒の適当な温度はこの流体のエンタルピー図、例えば、図１に二酸化炭素について示されているようなエンタルピー図、から導出される（CO_2では、臨界温度T_cは31℃(304 K)であり、臨界圧力P_cは74 barである。）。図１は、粒子形成容器に入ったときに300から80 barへCO_2の圧力が低下する場合、CO_2が容器に入ったときの適当な温度308K (35℃)以上を達成するためには上流での温度が少なくとも360K (87℃)でなければならないということを示している。

すなわち、二酸化炭素貧溶媒は、好ましくは上流温度80℃(353K)以上で、さらに好ましくは80℃～170℃(443K)で導入される。

【００１８】

近音速、音速、又は超音速を保証するために必要な圧力と温度は貧溶媒流体の種類または性質による。例えば、二酸化炭素貧溶媒の場合、音速又は超音速を達成するためには、動作条件が次の式を満たさなければならない：

【００１９】

【数１】

$$\frac{p_o}{p_i} \leq \left[\frac{2}{k+1}\right]^{\frac{k}{k-1}}$$

【００２０】
ここで、P_1は粒子形成容器への進入点の上流でのCO_2圧力、P_0は容器への進入直後のCO_2圧力、そしてkは、CO_2の定圧比熱（C_p）と定積比熱（C_v）の比である。

したがって、例えば、CO_2は360K(87℃)という温度で、300barという入口圧力P_1で導入され、容器は310K(37℃)で80bar（すなわち、出口圧力P_0が80bar）である。310Kと80barでは、CO_2のkは8.78[1]である。360Kと300barでは、kは2.29[1]である。CO_2がノズルを出るとき、4.48というkの幾何平均をとって、これらの値を上の式に代入すると$P_0 / P_1 = 0.267$及び$〔2/(k+1)〕^{k/(k+1)} = 0.274$となり、$P_1$と$P_0$の間に適当な圧力差があれば、容器への$CO_2$の流量に関わりなく$CO_2$の流れは超音速になることが確証される。適当な$CO_2$の流量は、例えば、170～200 g/minである。CO_2が粒子形成容器に入るときの適当な圧力低下は170～250barである。

[1] International thermodynamic table of the fluid state - 3. Carbon dioxide, Angus et al, Pergamon Press, 1976

【００２１】
貧溶媒の速度を計算する別の方法は（やはり二酸化炭素について、上と同じ動作条件を用い、ただし容器温度は40℃として、CO_2を出口直径0.2mmのノズルを通して導入する）、次のようなものである：
（ｉ）310Kと80bar[1]でのCO_2の密度は0.33088 g/cm^3である、
（ii）したがって、200g/minでのCO_2の体積流量（Q）は200/0.33088 = 604.45cm^3/minである、
（iii）ノズルの表面積（A）= 3.14 × 10^{-4} cm^2、
（iv）したがって、CO_2の速度 = Q ÷ (A×60×100) = 320.7 m/s.
（ｖ）310Kと80bar[1]でのCO_2中の音速は、196.8 m/s.
（vi）したがって、この条件の下でCO_2の速度は超音速であることが確かめられる。

【００２２】
理論によって拘束されることは望まないが、本発明の方法で、いわゆる“マッハディスク”が第二の流体導入手段の下流の貧溶媒の流れに発生すると考えられる。この領域で、流体速度は突然亜音速（sub-sonic）に変化し、存在する流体に衝撃波を発生する（実際には、連続な低体積の超音速ブーム）。この衝撃波が、標的溶液／懸濁液と貧溶媒の混合と分散を助けると考えられる。この波が例えば、WO-97/31691に記載されているような超音波（ultrasonic）になることはなさそうである。さらに、波は、例えば、WO-97/31691に記載されている動力気体の源の方へ音波を反射するノズルにおけるように流れと反対方向へ伝播するのではなく、貧溶媒の流れの方向に伝播するであろう。

【００２３】
第一及び第二の導入手段は、好ましくはマッハディスクが、粒子形成容器への標的溶液／懸濁液の進入点よりも上流に（貧溶媒の流れの方向で）発生するように配置される。それは第二の導入手段の長手軸と一致して、すなわち、貧溶媒の流れの方向に一致して発生するはずである。

【００２４】
貧溶媒の近音速、音速、又は超音速の速度は、本発明の方法において理想的には、単に適当な貧溶媒の流量、背圧、及び／又は動作温度を用いることによって達成され、機械的、電気的、及び／又は磁気的な入力、例えば、インペラー、衝突板、特に貧溶媒導入手段の内部のもの、電気的トランスジューサーなど、からの入力の助けなしに達成されること

が理想的である。先細ノズルを通して、理想的には単一の流体の流れとして貧溶媒を導入することも、適当な流体速度を達成するのに役立つ。その場合、標的溶液／懸濁液と貧溶媒流体の接触に対して所望のレベルの制御を及ぼすために、WO-97/31691の方法で要求されるように流体の流れをさらに“強める”ことは必要でない。

【００２５】

近音速、音速、又は超音速の貧溶媒の速度を用いることによって、GAS-方式の粒子形成プロセスでより小さな粒径とより狭いサイズ分布を達成することが可能になる。特に、それはミクロ－又はナノ－粒子の形成さえも可能にし、例えば、体積平均での直径が5μm未満、好ましくは2 μm未満、さらに好ましくは1 μm未満、の粒子形成も可能にする。このような粒子状の生成物は、狭いサイズ分布を有することが好ましい、例えば、標準偏差が2.5以下、さらに好ましくは2.0以下、最も好ましくは1.9又は1.8 以下、という狭いサイズ分布を有する。

【００２６】

近音速、音速、又は超音速の貧溶媒の速度を用いることは、また、効率的なビヒクル抽出につながり、残留溶剤のレベルが低い、塊にならない、一般に作業しやすい粒子が得られる可能性がある。

【００２７】

貧溶媒流体は圧縮された状態でなければならないが、これは、その蒸気圧よりも高く、好ましくは大気圧よりも高く、さらに好ましくは70乃至200bar、又は80乃至150barであると言うことを意味する。さらに好ましくは、“圧縮された”とは、当該流体又は流体混合物の臨界圧力P_cよりも高いことを意味する。実際には、貧溶媒流体の圧力は$(1.01\text{-}9.0)P_c$、好ましくは$(1.01\text{-}7.0)P_c$の範囲になりそうである。

【００２８】

すなわち、貧溶媒は好ましくは超臨界又は近臨界流体であるが、あるいはまた、例えば、液体CO_2などの圧縮液体であってもよい。

【００２９】

本明細書で用いる場合、“超臨界流体”という用語は、同時にその臨界圧力（P_c）及び臨界温度（T_c）にある、又は超える、流体を意味する。実際には、流体の圧力は$(1.01\text{-}9.0)P_c$、好ましくは$(1.01\text{-}7.0)P_c$の範囲にあり、その温度は（Kelvinで測って）$(1.01\text{-}4.0)T_c$ の範囲にあることが多い。しかし、ある種の流体（例えば、ヘリウムとネオン）は特に低い臨界圧力と臨界温度を有し、それらの臨界値を大きく超える（例えば、200倍にまで達する）動作条件で用いる必要があることがある。

【００３０】

ここで“近臨界流体”とは、(a)そのT_c より高いがP_cよりわずかに低い、(b)そのP_cより高いがT_cよりわずかに低い、又は(c)その T_c とP_cの両方よりわずかに低い流体を指すように用いられる。したがって、“近臨界流体”という用語は、その臨界圧力以上にあるが臨界温度よりも（わずかであるが）低い流体である高圧液体と、その臨界温度以上にあるが臨界圧力よりも（わずかであるが）低い流体である高密度の蒸気の両方を包含する。

【００３１】

例えば、高圧液体はそのP_cの約1.01倍から9倍までの圧力と、そのT_cの約0.5倍から0.99倍までの温度を有するであろう。これに対して高密度の蒸気は、そのP_cの約0.5倍から0.99倍までの圧力とそのT_cの約1.01倍から4倍までの温度を有するであろう。

【００３２】

“超臨界流体”及び“近臨界流体”という用語は、それぞれ、流体タイプの混合物を、その混合物がそれぞれ超臨界状態又は近臨界状態にある限りにおいて包含する。

【００３３】

本発明の方法では、動作温度（すなわち、粒子形成容器における温度）が流体接触の点で形成される貧溶媒と標的溶液／懸濁液の混合物の臨界温度T_cに近いことが好ましい。例えば、その温度はT_cの0.9から1.1倍まで、好ましくはT_cの0.95から1.05倍まで、さらに好ましくはT_cの0.97から1.03倍まで、又は0.98から1.02倍まで、又は多分1から1.05倍まで

、又は1から1.03倍まで、又は1から1.02倍までである。これは、T_cにおいて流体中の音速は理論的にゼロであり、したがって、T_cに近づくにつれて近音速、音速、又は超音速の速度が、貧溶媒の低い流量を用いても容易に達成できるようになるからである。

【００３４】

貧溶媒は、粒子形成容器への進入点で、好ましくは容器内部で粒子形成プロセスの全体にわたって圧縮された（好ましくは超臨界又は近臨界、さらに好ましくは超臨界）流体であるべきである。したがって、二酸化炭素貧溶媒の場合、粒子形成容器における温度は理想的には31℃より高く、例えば31～100℃、好ましくは31～70℃であり、圧力は74barよりも大きく、例えば、75～350barである。

【００３５】

二酸化炭素はきわめて適当な貧溶媒であるが、その他の貧溶媒として窒素、酸化窒素、六フッ化イオウ、キセノン、エチレン、塩化三フッ化メタン、エタン、三フッ化メタン及びヘリウムやネオンなどの希ガスもあげられる。

【００３６】

貧溶媒は、接触点で流体ビヒクルと混合可能、又は実質的に混合可能であって、貧溶媒が標的溶液／懸濁液からビヒクルを抽出することができなければならない。“混合可能”（混和可能）とは、２つの流体が全ての比率で混合可能であることを意味し、“実質的に混合可能”とは、用いられた動作条件の下で流体が十分に良く混合し、同じ又は同様の効果を達成することができる、すなわち、流体が互いに溶解し標的物質が沈殿するという状況を包含する。しかし、貧溶媒は粒子形成の点で標的物質を溶解したり抽出したりしてはならない。換言すると、貧溶媒は、標的物質が全ての実用上の目的で（特に、選ばれた動作条件の下で、存在する流体修飾物質を考慮に入れて）それに不溶又は実質的に不溶であるように選ばれなければならない。好ましくは、標的物質は貧溶媒に対して10^{-3} mole%未満、さらに好ましくは10^{-5} mole%未満という溶解度である。

【００３７】

貧溶媒流体は、場合により1つ以上の修飾物質（改質剤）、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール又はアセトンを含むことができる。修飾物質（又は共溶媒）とは、超臨界又は近臨界流体などの流体に加えたときに、その臨界点における、又はそのまわりでの流体の固有の性質、特に他の物質を溶解する能力、を変化させる化学物質と記述される。用いられる場合、好ましくは修飾物質はその貧溶媒の40 mole%以下、さらに好ましくは20mole%以下、最も好ましくは1～10mole%までを占める。

【００３８】

ビヒクルとは、標的物質を溶液又は懸濁液として担持できる流体である。それは、1つ以上の成分流体から構成されることがある、例えば、それは2つ以上の溶媒の混合物であってもよい。それは選ばれた貧溶媒中でそれらの接触点で可溶（又は実質的に可溶）でなければならない。それは標的物質以外に他の物質を溶液又は懸濁液で含むことができる。

【００３９】

標的溶液／懸濁液は、特に、貧溶媒との接触のとき又はその直前にその場で（in situ）混合される2つ以上の流体を含むものであってもよい。このようなシステムは、例えば、WO-96/00610及びWO01/03821に記載されている。2つ以上の流体は2つ以上の標的物質を輸送し、それらが粒子形成の点で何らかの仕方で組み合わされる（例えば、マトリックスとして共沈殿される、又は１つが他方のまわりにコーティングとして沈着される、又は物質の間のその場で（in situ）の反応の生成物として沈殿される）。標的物質は、また、標的溶液／懸濁液と同様に貧溶媒中で輸送されることもできる。

【００４０】

標的物質は粒状の形で生成する必要があるどんな物質であってもよい。例としては、医薬品キャリアなどの製薬賦形剤；色素；化粧品；食品；コーティング；農薬；セラミックス、爆薬、又は写真産業で使用するものなどがあげられる。有機物も無機物もあり、モノマーもポリマーもある。それは好ましくは、流体ビヒクルに可溶又は実質的に可溶であり、好ましくはそれに対する溶解度が標的溶液が調製される条件の下で（すなわち、粒子形

成の点の上流で）10^{-4}mole%以上である。

【００４１】

本発明の好ましい実施の形態では、標的物質は医薬品又は製薬賦形剤として、又はそれらの中で使用するためのものである。

【００４２】

標的物質は、単一成分又は多成分形態である（例えば、2つの物質の密な混合物、又は一方の物質が別の物質のマトリックスに含まれる、又は一方の物質が別の物質の基材にコーティングされている、又はその他の類似の混合物）。本発明の方法を用いて標的物質から形成される粒状の生成物も、そのような多成分形態であってもよい。一例としては、同時投与を意図した2つの医薬品、又は医薬品を高分子のキャリア・マトリックスと組み合わせた形、などがある。このような製品は単一成分の出発物質だけを含む溶液／懸濁液（複数）から、それらの溶液／懸濁液に貧溶媒を正しい仕方で接触させることによって（上述のように）作ることができる。粒状の生成物は、それぞれが適当なビヒクルによって運ばれる2つ以上の反応物質の間のその場での（in situ）反応（すなわち、貧溶媒との接触の直前、又は直後の反応）によって形成される物質を含むことができる。

【００４３】

本発明の方法では、貧溶媒と標的溶液／懸濁液は別々に粒子形成容器（好ましくは、それは形成された粒子が集められる容器である）に導入され、容器への進入点の後（好ましくは直後）で互いに接触する。このようにして、粒子形成が流体の温度、圧力、及び流量などの条件に関して高度の制御が可能な点で起こるようにすることができる。

【００４４】

理想的には、流体は、貧溶媒流体にビヒクルを抽出させると同時にその機械的（運動）エネルギーが標的溶液／懸濁液を分散させる作用をすることができるように導入される；これはまた、粒状の生成物の物理化学的な特性、特に粒子のサイズとサイズ分布及びその固体性質に対する高度の制御を可能にする。この文脈において“分散させる”とは、一般に、ある流体から別の流体への運動エネルギーの移動を指し、通常、運動エネルギーが移った流体の液滴の形成、又はその他の類似の流体エレメントの形成を含む。したがって、流体を導入するために用いられる流体導入手段は、貧溶媒の機械的エネルギー（普通、剪断作用）が、流体が合する点で流体の密な混合を助け、流体を分散させることを可能にするものでなければならない。

【００４５】

このように、2つの流体を別々に導入することは、例えば、貧溶媒の進入点で用いられる動作条件の下でビヒクルが貧溶媒にきわめて効率的に抽出されることによって装置が詰まってしまうことを防ぐのに役立つ。

【００４６】

したがって、本発明は標的溶液／懸濁液と貧溶媒が、粒子形成容器へのそれぞれの（好ましくは別々の）流体導入部の外側で互いに接触するSEDS^{TM}プロセスの一変形と見ることができる。基本のSEDS^{TM}プロセスにおけると同様に流体の接触のメカニズムに対する高度の制御が保持されており、この制御は、例えば、少なくとも部分的には、貧溶媒を近音速、音速、又は超音速で導入することによって達成される。この制御を達成する、又は改善する別の仕方としては、粒子形成容器の内部に、特に標的溶液／懸濁液と貧溶媒のそれぞれの導入部のすぐ下流での流体接触領域に、制御された振蕩手段を設けるというやり方がある。例えば、標的溶液／懸濁液を、貧溶媒と接触する点又はその直前で超音波振動面に分散させることができる。あるいはまた、振蕩を、例えば、タービン、プロペラ、パドル、インペラーなどによる攪拌によって与えることができる。

【００４７】

そうは言うものの、必要ならば、本発明は粒子形成容器内のそのような付加的振蕩手段がなくても実施できる。

【００４８】

標的溶液／懸濁液は、溶液／懸濁液の制御された噴霧化を実行する又は実行を助ける手

段を含む適当な流体導入手段によって容器に導入することができる。

【００４９】

好ましくは、 2つの流体は貧溶媒の進入点のすぐ下流において出合う。この文脈で“すぐ”とは、（粒子形成容器への貧溶媒の進入と標的溶液／懸濁液との接触との間の）時間間隔が十分に小さいこと、好ましくは貧溶媒から溶液／懸濁液への機械的エネルギーの移動がそれでも分散を達成できること、を意味する。好ましくは、さらに粒子形成容器への貧溶媒の進入と標的溶液／懸濁液との接触との間に短い時間間隔があって、貧溶媒の進入点で粒子形成によって装置が詰まる危険は排除され、又は実質的に排除され、又は少なくとも減少する。流体接触のタイミングは、流体、標的物質及び所望の最終生成物の性質、ならびに粒子形成容器及び流体を導入するのに用いられる装置のサイズと形状、及び流体の流量に依存する。接触は、貧溶媒が粒子形成容器に入ってから0.5乃至10秒以内に、さらに好ましくは1乃至7秒以内に、最も好ましくは1.2乃至6秒以内に、例えば、1.4乃至5.5秒以内に起こることができる。

【００５０】

標的溶液／懸濁液は、好ましくは直接に貧溶媒の流れに導入される。標的溶液／懸濁液は、好ましくは標的溶液／懸濁液が容器に入った点で貧溶媒と出会う。

【００５１】

好ましくは、第一の流体導入手段の出口は、第二の流体導入手段の出口の垂直下方に位置し、貧溶媒流体は粒子形成容器に垂直下向きに流入する。

【００５２】

標的溶液／懸濁液と貧溶媒が出会う点で、それらの流れの軸の間の角度は0°（すなわち、2つの流体は平行な方向に流れている）から180°（すなわち、反対向きの流れ）までがあり得る。しかし、それらの流れは、ほぼ直角方向に流れている点で出会うことが好ましい、すなわち、それらの流れの軸の間の角度は70乃至110°、さらに好ましくは80乃至100°、例えば、90°である。

【００５３】

本発明の第一の態様で要求される流体接触の形態を実現するために用いることができる適当な流体導入手段が、以下で第二の態様と関連して記述される。

【００５４】

このような流体導入システムを用いることによって、SEDS™やその他のGASに基づく粒子形成方法を標的溶液／懸濁液のビヒクルが比較的高沸点の流体（例えば、沸点が約150℃より、あるいは180℃より高い流体）、例えば、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルフォキシド（DMSO）、ジメチルアセトアミド（DMA）、ジエチルアセトアミド（DEA）、又はN-メチルピロリジノン（NMP）、の場合でも、又は標的物質が温度感受性である場合でも、実行することが可能になる。貧溶媒と標的溶液／懸濁液は粒子形成容器に別々に入るので、入って来る貧溶媒で比較的高い温度を用いる場合でも、後者を所望の低い温度に維持することができる。さらに、近音速、音速、又は超音速の貧溶媒を用いることによって、比較的低い動作温度（すなわち、容器温度）でも標的溶液／懸濁液を十分に分散させることができる－これもやはり、温度感受性標的物質やビヒクルの処理を助ける。

【００５５】

本発明を実行するとき、粒子形成容器の温度と圧力は、粒子形成が標的溶液／懸濁液が貧溶媒流体に出会う点で起こる、又は実質的にその点で起こることを可能にするように制御されるのが理想的である。一般に、容器内の条件は貧溶媒とそれがビヒクルを抽出したときに生ずる溶液が、どちらも容器内にあるときは圧縮された（好ましくは超臨界又は近臨界、さらに好ましくは超臨界）形態にとどまるようなものでなければならない。超臨界、近臨界、又は圧縮された溶液で、これは、その構成流体の少なくとも1つが（普通は、一般に混合物の主な構成成分である貧溶媒が）粒子形成の時点で圧縮された状態になければならないということを意味する。その時点で、ビヒクルと貧溶媒の単一相混合物がなければならない、そうでないと粒状の生成物が2つ以上の流体相に分配されて、そのうちのあるものでは粒状の生成物が再溶解することができるかもしれない。このような理由によ

り、貧溶媒流体はビヒクルと混合可能、又は実質的に混合可能でなければならない。

【００５６】

“超臨界溶液”、“近臨界溶液”、及び“圧縮された溶液”という用語は、それぞれ、超臨界、近臨界、又は圧縮された流体と、それが抽出し溶解している流体ビヒクルを合わせたものを意味する。この溶液自体が、それぞれ、超臨界、近臨界、又は圧縮された状態にあり、少なくとも粒子形成容器内では単一の相として存在すべきである。

【００５７】

適当な動作条件の選択は、関与する流体の種類又は性質（特に、そのPcとTcの値、及びそれらの溶解及び混合特性）によって、また、粒状の最終生成物に望まれる特性、例えば、収率、粒子サイズ及びサイズ分布、純度、形態、又は結晶、多形、又は異性体形態、によって影響される。変数としては、貧溶媒流体と標的溶液／懸濁液の流量、ビヒクル中の標的物質の濃度、粒子形成容器内部の温度と圧力、容器の上流での貧溶媒の温度、及び容器への流体の導入部の幾何形状、特に貧溶媒導入部のサイズ、などがある。本発明の方法は、好ましくは、これらの変数の1つ以上を制御して形成される粒子の物理化学的な特性に影響を及ぼすことを含む。

【００５８】

標的溶液／懸濁液の流量に対する貧溶媒流体の流量、及びその圧力と温度は、貧溶媒が十分にビヒクルを取り込む（accommodate）ことを可能にし、ビヒクルを抽出して、それによって粒子形成を引き起こすのに十分でなければならない。一般に、貧溶媒の流量は標的溶液／懸濁液の流量よりも大きくなる－普通、標的溶液／懸濁液の流量の貧溶媒の流量（どちらも2つの流体が互いに接触する点又はその直前に測定）に対する比は0.001以上、好ましくは0.01乃至0.2、さらに好ましくは約0.03乃至0.1である。

【００５９】

一般に、貧溶媒の流量はまた、形成された粒子をビヒクルが再溶解する及び／又は固まりにする危険を小さくするために、2つの流体が接触するときにビヒクルに対して貧溶媒が確実に過剰になるように選ばれる。ビヒクルが抽出される点で、それは、形成される圧縮流体の1乃至80mole%、好ましくは50mole%以下又は30mole%以下、さらに好ましくは1乃至20mole%、最も好ましくは1乃至5mole%を占める。

【００６０】

貧溶媒も標的溶液／懸濁液も、理想的には、なめらかな、連続な、好ましくは脈動しない又は実質的に脈動しない流れとして粒子形成容器に導入される。従来の装置を用いてそのような流体の流れを実現することができる。

【００６１】

好ましくは、本発明の方法はさらに、粒子の形成の後に粒子を集めるステップを、さらに好ましくは粒子形成容器自体の中で集めるステップを含む。

【００６２】

本発明の第二の態様によると、標的物質を粒状の形で調製するのに使用する、特に本発明の第一の態様に係わる方法で使用する装置が提供され、この装置は：

（ｉ）粒子形成容器；

（ii）流体ビヒクル中における標的物質の溶液又は懸濁液（“標的溶液／懸濁液”）を該容器に導入するための第一の流体導入手段；

（iii ）第一の導入手段と別に、圧縮流体貧溶媒を該粒子形成容器に導入するための第二の流体導入手段；

を含み、該第一及び第二の流体導入手段は、使用時に、該第一の導入手段を通して導入される標的溶液／懸濁液と該第二の導入手段を通して導入される貧溶媒が該粒子形成容器に異なる場所で入り、該第二の流体導入手段のすぐ下流で（貧溶媒の流れの方向で）出会うように配置されていることを特徴とする。

【００６３】

該第一の流体導入手段は、流体導入チューブを、例えば、ステンレススチールのチューブを含み、それは普通、内径が0.1乃至0.2mm、さらに好ましくは0.1乃至0.15mmであり、

テーパーがついた出口部分を有することがある。

【００６４】

好ましくは、該第二の流体導入手段は粒子形成容器への流体進入点に絞りを備える：例えば、該第二の流体導入手段はノズルを備えることができる。やはり、これもステンレススチールから適当に作ることができる。好ましくは、それは少なくとも1つの、内径が、例えば、1乃至2mmの、さらに好ましくは1.3乃至1.9mm、例えば1.6mmの通路を有する。やはり、これもテーパーがついた出口部分（すなわち、“先細”タイプのノズル）を有することができ、テーパーの角度（ノズルの長手軸に対する）は普通、10°から60°までの範囲、好ましくは10°から50°までの範囲、さらに好ましくは20°から40°までの範囲、最も好ましくは約30°である。

【００６５】

ノズルの出口端（先端）の開口は、直径が、好ましくは0.005乃至5mm、さらに好ましくは0.05乃至2mm、最も好ましくは0.1乃至0.5mmの範囲にあり、例えば、約0.1，0.2，0.3、又は0.35mmである。

【００６６】

流体導入部の寸法は、当然ながら、このプロセスが実行される規模による；例えば、商業規模の製造の場合、上記のノズルの寸法はもっと大きく10倍にまで達するであろう。

【００６７】

上記のタイプのノズルは1つよりも多くの通路を含むことができる；例えば、特に、別の流体をシステムに導入しようとする場合、WO-95/01221，WO-96/00610及びWO-98/36825に記載されているような2つ以上の同軸通路を有することができる。1つ以上の通路は、2つ以上の流体を同時に導入するために用いることができ、それに伴ってそれらの通路への導入部も変更することができる。

【００６８】

第一の流体導入手段の出口（粒子形成容器への）は、用いる貧溶媒の流れの方向で、第二の流体導入手段の出口すぐ下流にあることが好ましい。2つの出口の適当な間隔は、第二の流体導入手段の出口の直径の0乃至50倍、好ましくは10乃至40倍、例えば約20倍、という短い距離である。適当な距離は、0乃至10mm又は0.1乃至10mm、好ましくは2乃至8mm、例えば約4mmであろう。やはり、これも導入手段が用いられるプロセスの規模による。

【００６９】

第一の流体導入手段の出口は、好ましくは、第二の流体導入手段の出口よりも小さな断面積を有し、さらに好ましくはその80%よりも小さな、最も好ましくはその70%または65%よりも小さな、断面積を有する。好ましくは、使用時にこの出口は第二の流体導入手段から出てゆく貧溶媒流体の流れの内部にあるように位置している。最も好ましいのは、第一の流体導入手段の出口の中心が、第二の流体導入手段の出口に対応していること、すなわち、2つの出口の中心が両方とも第二の流体導入手段の中心の長手軸上に位置しているという配置である。

【００７０】

第一及び第二の流体導入手段は、好ましくは標的溶液／懸濁液と貧溶媒が出会う点で、それらの流れの軸の間の角度が70°乃至110°、さらに好ましくは80°乃至100°、最も好ましくは約90°であるように配置される。

【００７１】

第一及び第二の流体導入手段は、好適に、単一の流体導入アセンブリの部分として設けることができ、このアセンブリを粒子形成容器及び標的溶液／懸濁液の源と貧溶媒の源に流体的に連通させることができる。

【００７２】

したがって、第三の態様によると、本発明は、本発明の第二の態様に係る装置の一部として、及び／又は第一の態様に係る方法において、使用される流体導入アセンブリを提供する。

【００７３】

本発明の第二の態様に係る装置では、粒子形成容器は好ましくはフィルターなどの粒子収集手段を含み、それによって標的物質の粒子が生成された容器内で標的溶液／懸濁液と貧溶媒流体の接触点の下流で集められる。

【００７４】

装置はさらに、圧縮された（好ましくは、超臨界又は近臨界）流体の源、及び／又は標的溶液又は懸濁液の源を含むことができる。前者はそれ自身、流体の温度及び／又は圧力を変えてそれを圧縮された（好ましくは、超臨界又は近臨界）状態にするための手段を含むことができる。装置は、粒子形成容器における圧力を制御する手段を、例えば、容器の下流の背圧レギュレーターを、及び／又は容器内の温度を制御するための手段（オーブンなど）を好適に含む。容器は、好適には圧力容器であり、本発明の方法に関連して上で述べたように、粒子形成プロセスの間圧縮された（好ましくは、超臨界又は近臨界の）状態を維持するために必要な圧力に耐えることができるものであるべきである。

【００７５】

本発明の実施の形態は、WO-95/01221，WO-96/00610，WO-98/36825，WO-99/44733，WO-99/59710，WO-01/03821，WO-01/15664，及びWO-0238127に開示されている発明の変形バージョンであるから、それらの文書に記載されている技術的な特徴、例えば、適当な試薬及び動作条件の選択に関することは本発明にもあてはまる。したがって、以前のこの8つの文書は本出願とあわせて読まれるものとする。

本明細書において、“実質的に”という用語は、動作条件に適用された場合、その正確な条件（例えば、正確な同時性）とあわせて、（実際的な目的で、それらの条件が測定でき実現できる精度を考慮に入れて）その正確な条件に近い条件、及び／又は、同じ又は非常に類似した効果を、その状況で、達成するのに十分なほどその正確な条件に類似した条件を包含するものとする。

【００７６】

溶解可能性及び混合可能性（混和可能性）についての言及は、別に断らない限り、用いられる動作条件の下での、すなわち、選ばれた温度と圧力の条件の下で、かつ流体に存在する何らかの修飾物質を考慮に入れた場合の当該流体特性への言及である。

【００７７】

次に、本発明を以下の非限定的な実施例に関して、添付の図面を参照して説明する。

【００７８】

詳細な説明

図２は、本発明による方法を実行するのに適した装置を示す。1は粒子形成容器であって、その内部の温度と圧力は加熱ジャケット2と背圧レギュレーター3によってコントロールできる。容器1は、フィルター、フィルター・バスケット、又はフィルター・バッグなどの粒子収集デバイス（図示せず）を含む。流体導入アセンブリ4は、圧縮された（普通、超臨界又は近臨界）流体の貧溶媒を源5から、そして1つ以上の標的溶液／懸濁液を6と7などの源から導入することを可能にする。8と表示されたものはポンプであり、9はクーラーである。再循環システム11によって溶媒を回収できる。

【００７９】

流体導入アセンブリ4は、例えば、図３から５までに示されているような形になる。図３は、図２の装置の粒子形成容器1と共に使用されるこのアセンブリを概略図で示している。ノズル21は貧溶媒を導入するためのものである。それは単一の円形断面の通路を有し、円形の出口22を有する。あるいはまた、多成分ノズルを用いて、その1つ以上の通路によって貧溶媒を導入し、残りの通路は閉じるか別の試薬を導入するのに用いることもできる。（例えば、WO-95/01221又はWO-96/00610に記載されているタイプの多通路ノズルを用いることもできる。これらのノズルは2つ以上の同心的（同軸）通路を有し、その出口は普通、短い距離の間隔をおいて、ノズルを出てゆく前にそれぞれの通路を通って導入される流体の間で小さな度合いで内部混合が可能になっている。例えば、貧溶媒はこのようなノズルの内側通路によって導入され、その内側通路を出てゆくときに小さな“混合”ゾーンを横切った後にメインのノズル出口を通って粒子形成容器に出てゆく、）

【００８０】
導入チューブ23は、標的溶液／懸濁液を導入するためのものであり、その出口24での溶液／懸濁液の流れの方向が（図５参照）、ノズル21を出てゆく貧溶媒の流れの方向に対して直角になるような形と位置を有する。やはり、このチューブも断面は円形である。
【００８１】
図４は、チューブ23を支持し固定するピース25によってカラー26に取り付ける仕方を示しており、カラー26自身はノズル21の下方部分のまわりに取り付けられる。この配置は、ノズル21とチューブ23の出口の間の距離“ｄ”の調整を可能にするようになっている。チューブ23の出口は、ノズル21の中心長手軸上に位置していることが分かる。
ノズル21とチューブ23は、どちらもステンレス・スチールから作られることが好ましい。
【００８２】
図３から５までのアセンブリは、WO=95/01221に記載されているタイプの多成分SEDS^{TM}ノズルに比べて（ノズル及びチューブの出口で）詰まることが少ない、特に動作条件が、貧溶媒による標的溶液／懸濁液からの溶剤ビヒクルの非常に速い効率的な除去を可能にするようなものである場合、詰まりにくい。
【００８３】
実施例
図３から５までに示された流体導入アセンブリを組み込んだ図２に示された装置を用いて本発明による粒子形成方法を実行した。ノズル21は、内径が1.6mmで出口直径が0.2mmの流体導入チューブを含んでいた。導入チューブ23の端の内孔は0.125mmであった。ノズルとチューブ出口の間の垂直間隔“ｄ”は0から8mmまでの間で変えられた。“０”は溶液チューブ23がノズル21の下端に接触している状況を表していた。
【００８４】
貧溶媒としては、超臨界二酸化炭素が用いられた。それはポンプで200g/minという流量（ヒーターを通る前の液体CO_2の流量）で供給された。ノズル21に入るときのその温度は356K(83℃)であった。
【００８５】
粒子形成容器1（容量2リットル）における圧力は80bar及び309-313K（36-40℃)に保たれた。CO_2背圧は250から300barであった。これらの条件でノズル出口22でCO_2の音速又は超音速速度が生じた。
【００８６】
実施例A
いろいろな標的化合物が適当な溶剤に溶解されてチューブ23を通して装置に導入された。貧溶媒と溶液導入チューブの出口間の距離“ｄ”は4mmで一定に保たれた。粒子形成は、CO_2貧溶媒の作用によって起こり、生成物は容器1で集められた。生成物は走査電子顕微鏡（SEM）で評価され、ほとんどの場合にその粒径はAerosizer^{TM}及び／又はSympatec^{TM}システムによって分析された。
これらの実験の結果を下の表１に示す。
【００８７】

【表１】

表１

実験no.	標的溶液	標的溶液濃度 (% w/v)	標的溶液流量 (ml/min)	生成物サイズ (Aerosizer™) (μm)	生成物サイズ (Sympatec™) (μm)
A1	メタノール中の化合物Ｉ	3	4	2.84	-
A2	メタノール中の化合物II	1.75	4	-	5.75
A3	DMF中の化合物III	3	0.5	1.39	7.99
A4	DMF中の化合物IV	0.85	4	-	-
A5	DMSO中の化合物Ｖ	3	1	-	4.6
A6	THF中の化合物VI	5	1	0.97	2.5

【００８８】

実験A1，A2，A5，及びA6の生成物のSEM写真が、それぞれ、図６から９までに示されている。

【００８９】

実施例B

この実験では貧溶媒ノズル21と溶液導入チューブ23の出口間の距離“ｄ”が0から8mmまで変えられた。実際には、“０”という間隔は導入チューブの壁の厚さを表していた－言い換えると、ノズルの壁に切り込まずに可能な限りゼロに近いということである。標的溶液はメタノール中の3% w/v化合物Ｉであった；粒子形成容器1へのその流量は4ml/minであった。

結果を下の表２に示す：

【００９０】

【表２】

表２

実験no.	距離“d” (mm)	生成物サイズ (Aerosizer ™) (μm)
B1	0	3.21
B2	4	2.84
B3	8	3.63

【００９１】

実施例B1，B2,及びB3の生成物の粒径分布（Aerosizer™による）が、それぞれ、図１０から１２までに示されている。

【００９２】

実施例C

この実験は、溶液の大きな流量が生成物の粒径に及ぼす影響を調べた。やはり、いろいろな標的化合物がテストされ、動作条件は実施例Aと同様であった。

結果を下の表３に示す：

【００９３】

【表３】

表３

実験 no.	標的溶液	標的溶液濃度 (% w/v)	標的溶液流量 (ml/min)	生成物サイズ (Aerosizer™) (μm)	生成物サイズ (Sympatec™) (μm)
C1	アセトン中の化合物II	0.75	2	-	7.8
C2	アセトン中の化合物II	0.75	4	-	4.75
C3	DMF中の化合物IV	0.85	1	-	-
C4	DMF中の化合物IV	0.85	4	-	-
C5	DMF中の化合物IV	0.85	8	-	-
C6	DMF中の化合物III	3	0.5	1.39	7.99
C7	DMF中の化合物III	3	1.0	1.86	7.18
C8	DMF中の化合物III	3	4	18.18	10.5
C9	DMF(ac*)中の化合物V	1.6	1	-	9.1
C10	DMF(ac*)中の化合物V	1.6	4	-	42.3
C11	THF中の化合物VI	5	1	0.97	2.5
C12	THF中の化合物VI	5	4	1.18	3.0

*DMF (ac)= 4% v/v酢酸で酸性化されたDMF

【００９４】

実施例D

この実験は、流体導入アセンブリの2つのタイプを比較した。実施例D1では、WO-95/01221に記載されているタイプの二流体同軸ノズルを用いて超臨界CO_2とTHF（テトラヒドロフラン）中の溶液での化合物VIを同時に導入した。CO_2が導入される内側ノズル通路の内径は1.6mmであった；標的溶液が導入される外側通路の内径は2.5mmであった。ノズル出口の直径は0.2mmであった。

【００９５】

実施例D2では、図３から５までに示されているタイプのアセンブリデ、ノズル出口間隔“ｄ”が4mmのものを用いて同じ試薬が導入された。CO_2は実施例D1で用いたノズルの内側通路を通して導入された；外側ノズル通路は使用されなかった。

その他の全ての動作条件は、2つの実験で同じであった。粒子形成容器内部で、温度は309K (36℃)、圧力は80barであった。標的溶液濃度は5% w/vであり、流量は1ml/minであった。CO_2の流量は200g/minであり、導入温度は356K (83℃)であった。

結果は下の表４に示される：

【００９６】

【表４】

表４

実験no.	生成物サイズ (SEM) (μm)	生成物サイズ (Aerosizer ™) (μm)
D1	1-6 μm	2.54
D2	750 nm - 4 μm	1.5

【００９７】

実施例D1とD2の生成物のSEMsは図１３と１４にそれぞれ示されている。Aerosizer ™によるそれらの粒径分布は図１５と１６にそれぞれ示されており、D2はD1に比べて粒径がはっきりと小さく、良い分布を示している。

また、図３から５までの流体導入アセンブリ（実施例D2）は塊になることが少ない生成物を与えるということが見出された。

【００９８】

実施例E

さらに2つの標的化合物、メシル酸ジヒドロエルゴタミン（化合物VII ）と臭化イプラトロピウム（化合物VIII）、が容器温度309 K (36℃)と圧力80 bar、CO_2流量200 g/min及びノズル間隔“ｄ”として4mmという値を用いて調製された。容器の上流のCO_2の温度は356 K (83℃)であった。粒径はAerosizer™を用いて評価された。結果は下の表５に示されている：

【００９９】

【表５】

表５

実験no.	標的溶液	標的溶液濃度 (% w/v)	標的溶液流量 (ml/min)	CO_2 流量 (ml/min)	生成物サイズ (Aerosizer™) (μm)
E1	メタノール中の化合物VII	4.0	1.0	200	6.78
E2	メタノール：水(9:1 v/v)中の化合物VII	2.0	1.0	210	0.87
E3	メタノール：水(95:5 v/v)中の化合物中の化合物VIII	1.0	2.0	210	3.79
E4	メタノール：水(95:5 v/v)中の化合物中の化合物VIII	1.0	4.0	210	5.62

【０１００】

実験E2とE3の生成物のSEM写真がそれぞれ図１７と１８に示されている。

【０１０１】

実施例F

本発明の方法を用いて吸入治療に適した2つの薬剤が製造された。全ての場合に、生成物は細かい、自由に流動する粉末であり、流体における優れた分散性、特にこのような活性物質をいわゆる“定量噴霧吸入器”においてエアロゾル化するのに用いられるプロペラント流体においてすぐれた分散性を有する。これらの薬剤はそのようなプロペラント（propellant）におけるフロキュレーション（凝集）性能が、同程度の粒径を有する同じ薬剤のミクロン化された（micronised）バージョンの性能に比べて改善されていた。

この実験では、下の表６に示されているようにCO_2貧溶媒は異なる流量で供給された。図２の装置のノズル21に進入するときの温度は363K (90℃)であった。粒子形成容器1（容量2000ml）における圧力は80bar及び309K (36℃)に保たれた。ノズルと溶液チューブの出口間の垂直間隔“ｄ”は4mmであった。

試薬、溶剤、その他の関連動作条件は表６に、生成物の粒径及び粒径分布とあわせて要約されている。

【０１０２】

【表６】

表６

実験 no.	標的物質	ビヒクル	標的溶液濃度 (% w/v)	標的溶液流量 (ml/分)	CO_2 流量 (ml/分)	生成物MM ADD(4,3) (μm)	粒径の拡がり
F1	キシナホ酸サルメテロール	メタノール	3	4	158	1.7(A)	1.8(A)
F2	リスペリドン-(9-ヒドロキシ)-パルミテート	THF	5	4	200	3.0(S)	1.52(S)
F3	リスペリドン-(9-ヒドロキシ)-パルミテート	THF	5	1	200	2.5(S)	1.52(S)

【０１０３】

表６にあげられている粒径は、(A)と記された場合は、Aerosizer^{TM}飛行時間装置を用いて得られた mass median空気動力学的粒径であり、(S)と記された場合は、Sympatec GmbH, Germany, から出ているHelos^{TM}システムを用いて得られたgeometric projection equivalent mass median 粒径である。

【０１０４】

粒径の拡がりは、(D90-D10)/D50と定義され、本発明にしたがって作られた生成物の粒径分布がどれほど狭いかを示す。

【０１０５】

プロペラントFA134a及びHFA227eaにおける実施例Fの生成物のフロキュレーション（凝集）挙動は、同時出願中のUK特許出願no.0208742.7に報告されている。

【図面の簡単な説明】

【０１０６】

【図１】図１は、温度と圧力によるCO_2のエンタルピー変化のプロットであり、等エンタルピー膨張のさいのCO_2温度の変化を示している；

【図２】図２は、本発明による方法を実行する場合に使用するに適した装置を示す概略図である；

【図３－５】図３から５までは、図２の装置で使用できる流体導入アセンブリの部分の、それぞれ、概略縦断面図と下方平面図である；

【図６－９】図６から９までは、それぞれ、実施例A1，A2，A5及びA6（以下）の生成物のSEM（走査電子顕微鏡）写真である；
【図１０－１２】図１０から１２までは、それぞれ、実施例B1からB3までの生成物に関する粒径分布を示す；
【図１３－１４】図１３と１４は、それぞれ、実施例D1とD2の生成物のSEM写真である；
【図１５－１６】図１５と１６は、それぞれ、実施例D1とD2の生成物に関する粒径分布を示す；及び
【図１７－１８】図１７と１８は、それぞれ、実施例E2とE3の生成物のSEM写真である。

【図１】

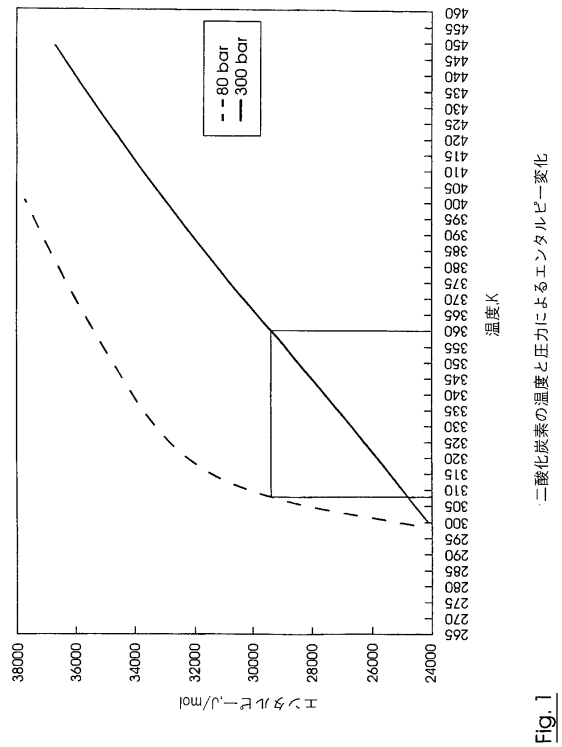


Fig. 1

【図２】

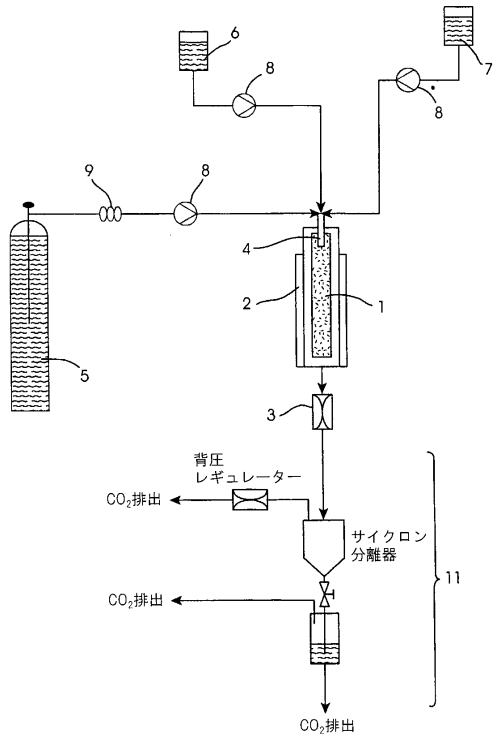


Fig. 2

【図３】

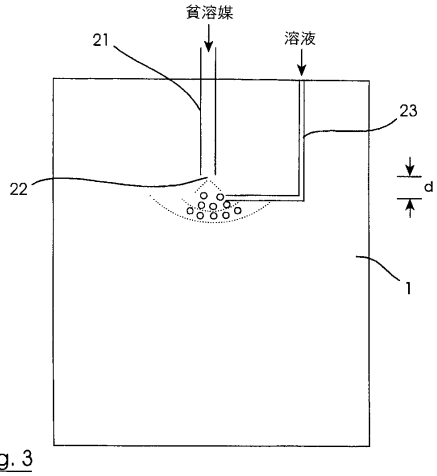


Fig. 3

【図４】

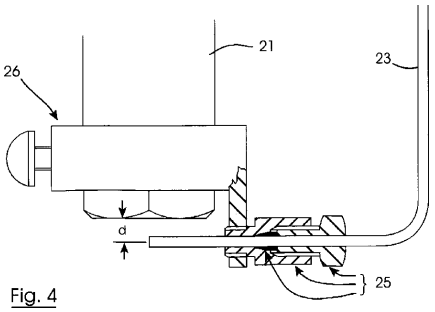


Fig. 4

【図５】

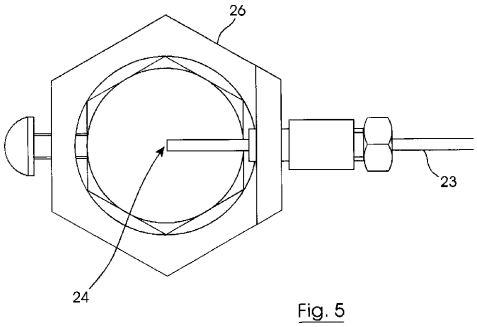


Fig. 5

【図６】



Fig. 6

【図７】



Fig. 7

【図８】

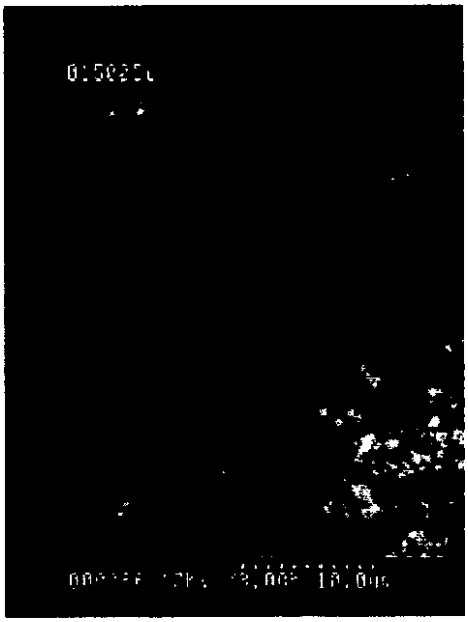


Fig. 8

【図９】

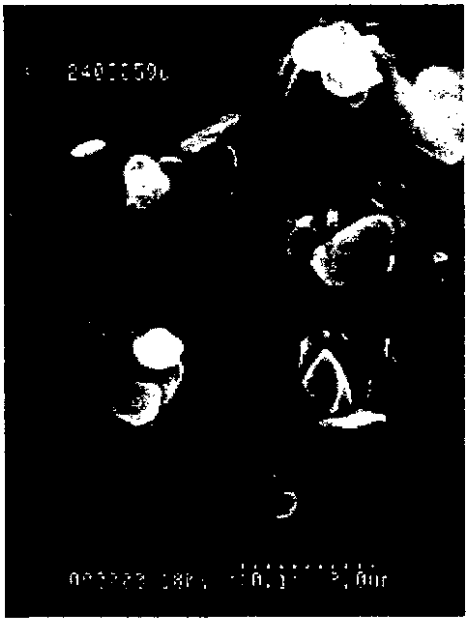


Fig. 9

【図１０－１】

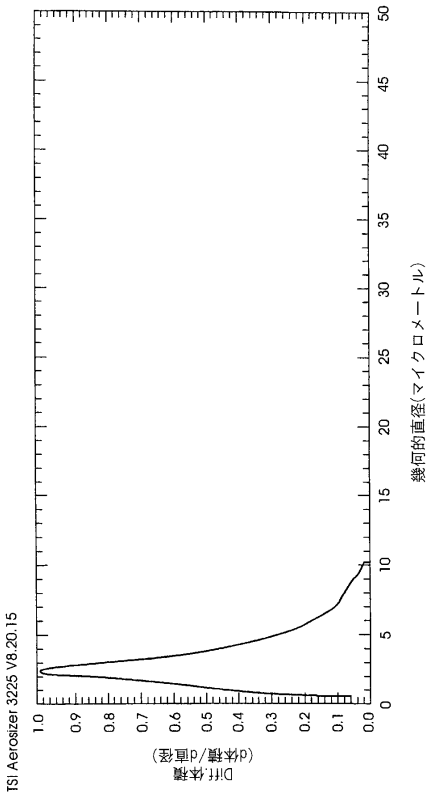


Fig. 10

【図１０－２】

統計量		パラメータ		以下の%	サイズ	以下の%	サイズ
平均サイズ	: 2.709	材料	:仮定	5%	0.9139	55%	2.929
標準偏差	: 1.826	密度	: 1.30	10%	1.224	60%	3.156
D (4,3)	: 3.211	ランレングス(sec)	: 280.5	15%	1.486	65%	3.419
D (3,2)	: 2.236	測定範囲	:標準	20%	1.705	70%	3.728
モード(直線尺度)	: 2.31	チャンネル合計	: 327906	25%	1.894	75%	4.101
比表面積	: 2.06 m^2/g	サイズ下限	: 0.10	30%	2.066	80%	4.560
		サイズ上限	: 200.00	35%	2.228	85%	5.135
3.3ミクロンと3.4ミクロンとの間で走査21と22を合わせる				40%	2.388	90%	5.926
				45%	2.553	95%	7.233
				50%	2.731		
		正規化	:高				

上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%	上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%
				100	0.0000	86.0	100.00
				86.0	0.0000	74.0	100.00
				74.0	0.0000	63.0	100.00
				63.0	0.0000	54.0	100.00
				54.0	0.0000	46.0	100.00
				46.0	0.0000	40.0	100.00
				40.0	0.0000	34.0	100.00
				34.0	0.0000	29.0	100.00
				29.0	0.0000	25.0	100.00
				25.0	0.0000	22.0	100.00
				22.0	0.0000	18.0	100.00
180	0.0000	160	100.00	18.0	0.0000	16.0	100.00
160	0.0000	140	100.00	16.0	0.0000	14.0	100.00
140	0.0000	120	100.00	14.0	0.0000	12.0	100.00
120	0.0000	100	100.00	12.0	0.0899	10.0	99.910

上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%	上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%
10.0	1.6301	8.60	98.280	1.00	2.0851	0.86	4.2188
8.60	2.8033	7.40	95.477	0.86	1.6019	0.74	2.6169
7.40	3.6885	6.30	91.788	0.74	1.2153	0.63	1.4015
6.30	4.8937	5.40	86.894	0.63	0.7254	0.54	0.6761
5.40	6.5133	4.60	80.381	0.54	0.4008	0.46	0.2753
4.60	6.6332	4.00	73.748	0.46	0.1639	0.40	0.1114
4.00	9.0833	3.40	64.665	0.40	0.0780	0.34	0.0334
3.40	10.348	2.90	54.317	0.34	0.0251	0.29	0.0083
2.90	10.898	2.50	43.419	0.29	0.0065	0.25	0.0018
2.50	9.2925	2.20	34.127	0.25	0.0014	0.22	0.0004
2.20	11.690	1.80	22.437	0.22	0.0004	0.18	0.0000
1.80	4.9377	1.60	17.499	0.18	0.0000	0.16	0.0000
1.60	4.2475	1.40	13.252	0.16	0.0000	0.14	0.0000
1.40	3.6690	1.20	9.5828	0.14	0.0000	0.12	0.0000
1.20	3.2789	1.00	6.3039	0.12	0.0000	0.10	0.0000

Fig. 10 (contd.)

【図１１－１】

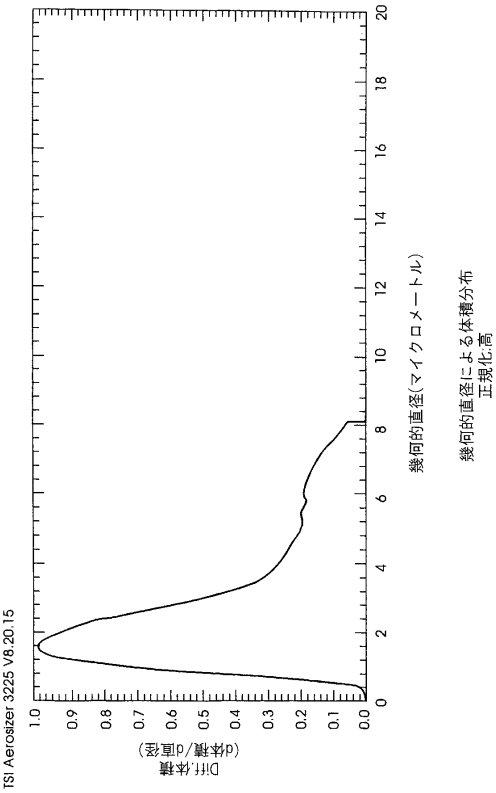


Fig. 11

【図１１－２】

パラメータ		分散装置コントロール		以下の%	サイズ	以下の%	サイズ
物質	:サルメチロール	分散装置タイプ: AeroDisperser		5%	0.8572	55%	2.461
密度	: 1.25	剪断力	: 0.5, 0.1 psi	10%	1.057	60%	2.672
ランレングス(sec)	: 180.2	供給速度	: 5000, 1000	15%	1.221	65%	2.936
測定範囲	: 標準			20%	1.371	70%	3.289
レーザー電流(mA)	: 48.6	凝集防止	: 通常	25%	1.515	75%	3.755
		ピン振動	: オン	30%	1.658	80%	4.338
チャンネル合計	: 94710			35%	1.804	85%	5.020
サイズ下限	: 0.10			40%	1.954	90%	5.786
サイズ上限	: 199.60	3.1ミクロンと3.2ミクロンとの間で走査37と38を合わせる		45%	2.112	95%	6.607
				50%	2.278		
平均サイズ	: 2.351	D (4,3)	: 2.839	モード(直線尺度): 1.53			
標準偏差	: 1.863	D (3,2)	: 1.942	比表面積	: 2.47 m^2/g		

上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%	上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%
				100	0.0000	86.0	100.0
				86.0	0.0000	74.0	100.0
				74.0	0.0000	63.0	100.0
				63.0	0.0000	54.0	100.0
				54.0	0.0000	46.0	100.0
				46.0	0.0000	40.0	100.0
				40.0	0.0000	34.0	100.0
				34.0	0.0000	29.0	100.0
				29.0	0.0000	25.0	100.0
				25.0	0.0000	22.0	100.0
				22.0	0.0000	18.0	100.0
180	0.0000	160	100.00	18.0	0.0000	16.0	100.0
160	0.0000	140	100.00	16.0	0.0000	14.0	100.0
140	0.0000	120	100.00	14.0	0.0000	12.0	100.0
120	0.0000	100	100.00	12.0	0.0000	10.0	100.0

上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%	上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%
10.0	0.0000	8.60	100.00	1.00	3.3796	0.86	5.0609
8.60	1.4906	7.40	98.509	0.86	2.2618	0.74	2.7992
7.40	5.2598	6.30	93.250	0.74	1.4505	0.63	1.3487
6.30	5.7050	5.40	87.545	0.63	0.7338	0.54	0.6149
5.40	5.5227	4.60	82.022	0.54	0.3699	0.46	0.2450
4.60	4.8171	4.00	77.205	0.46	0.1450	0.40	0.1000
4.00	5.9042	3.40	71.300	0.40	0.0689	0.34	0.0311
3.40	6.9139	2.90	64.387	0.34	0.0228	0.29	0.0083
2.90	8.3969	2.50	55.990	0.29	0.0062	0.25	0.0021
2.50	8.3031	2.20	47.687	0.25	0.0015	0.22	0.0005
2.20	12.823	1.80	34.863	0.22	0.0005	0.18	0.0000
1.80	6.8871	1.60	27.976	0.18	0.0000	0.16	0.0000
1.60	6.9826	1.40	20.994	0.16	0.0000	0.14	0.0000
1.40	6.6636	1.20	14.330	0.14	0.0000	0.12	0.0000
1.20	5.8895	1.00	8.4406	0.12	0.0000	0.10	0.0000

Fig. 11 (contd.)

【図１２－１】

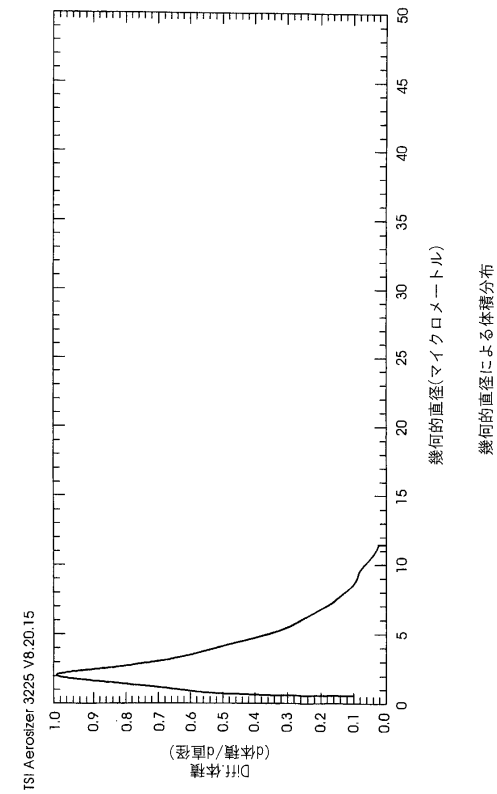


Fig. 12

【図１２－２】

統計量		パラメータ		以下の%	サイズ	以下の%	サイズ
平均サイズ	: 2.939	物質	: 仮定	5%	0.8774	55%	3.296
標準偏差	: 1.968	密度	: 1.30	10%	1.180	60%	3.621
D (4, 3)	: 3.631	ランレングス(sec)	: 291.8	15%	1.448	65%	3.976
D (3, 2)	: 2.309	測定範囲	: 標準	20%	1.683	70%	4.378
モード(直線尺度)	: 2.07	チャンネル合計	: 396435	25%	1.894	75%	4.853
比表面積	: 2.00 m^2/g	サイズ下限	: 0.10	30%	2.095	80%	5.434
		サイズ上限	: 200.00	35%	2.297	85%	6.164
2.9ミクロンと3.0ミクロンとの間で走査23と24とを合わせる				40%	2.511	90%	7.117
				45%	2.742	95%	8.507
		正規化	: 高	50%	3.000		

上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%	上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%
				100	0.0000	86.0	100.00
				86.0	0.0000	74.0	100.00
				74.0	0.0000	63.0	100.00
				63.0	0.0000	54.0	100.00
				54.0	0.0000	46.0	100.00
				46.0	0.0000	40.0	100.00
				40.0	0.0000	34.0	100.00
				34.0	0.0000	29.0	100.00
				29.0	0.0000	25.0	100.00
				25.0	0.0000	22.0	100.00
				22.0	0.0000	18.0	100.00
180	0.0000	160	100.00	18.0	0.0000	16.0	100.00
160	0.0000	140	100.00	16.0	0.0000	14.0	100.00
140	0.0000	120	100.00	14.0	0.0000	12.0	100.00
120	0.0000	100	100.00	12.0	1.6637	10.0	98.336

上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%	上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%
10.0	3.0897	8.60	95.247	1.00	2.2311	0.86	4.7306
8.60	4.0266	7.40	91.220	0.86	1.7386	0.74	2.9921
7.40	5.4088	6.30	85.811	0.74	1.3373	0.63	1.6548
6.30	6.0737	5.40	79.737	0.63	0.8239	0.54	0.8309
5.40	7.2891	4.60	72.448	0.54	0.4784	0.46	0.3525
4.60	7.1310	4.00	65.317	0.46	0.2055	0.40	0.1470
4.00	8.6704	3.40	56.647	0.40	0.1016	0.34	0.0454
3.40	8.4938	2.90	48.153	0.34	0.0335	0.29	0.0119
2.90	8.4054	2.50	39.748	0.29	0.0092	0.25	0.0027
2.50	7.1267	2.20	32.621	0.25	0.0021	0.22	0.0006
2.20	9.9017	1.80	22.719	0.22	0.0005	0.18	0.0000
1.80	4.5590	1.60	18.160	0.18	0.0000	0.16	0.0000
1.60	4.1154	1.40	14.045	0.16	0.0000	0.14	0.0000
1.40	3.6886	1.20	10.356	0.14	0.0000	0.12	0.0000
1.20	3.3945	1.00	6.9617	0.12	0.0000	0.10	0.0000

Fig. 12 (contd.)

【図１３】

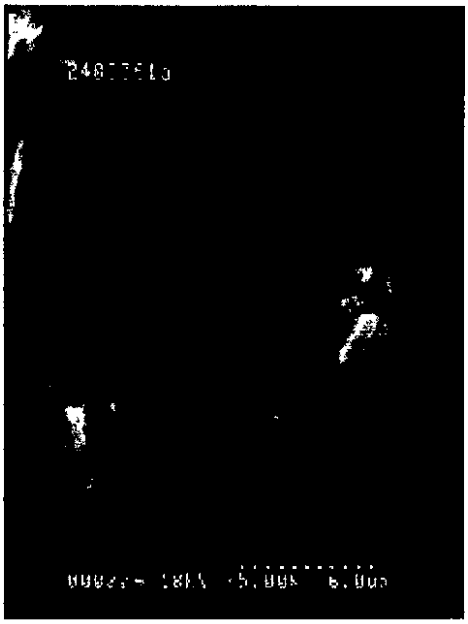


Fig. 13

【図１４】



Fig. 14

【図１５－１】

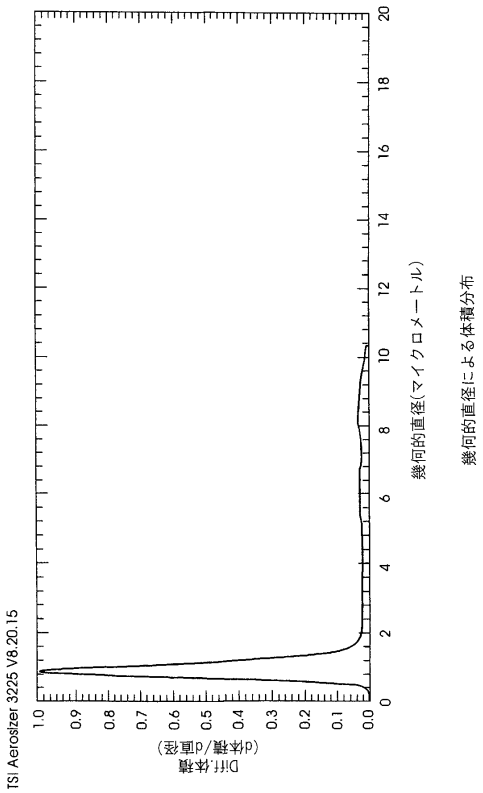


Fig. 15

【図１５－２】

統計量		パラメータ		以下の%	サイズ	以下の%	サイズ
平均サイズ	: 1.614	物質	: 仮定	5%	0.6527	55%	1.132
標準偏差	: 2.430	密度	: 1.30	10%	0.7273	60%	1.214
D (4, 3)	: 2.540	ラン・レングス(sec)	: 296.3	15%	0.7801	65%	1.360
D (3, 2)	: 1.208	測定範囲	: 標準	20%	0.8242	70%	1.874
モード(直線尺度)	: 0.91	チャンネル合計	: 435306	25%	0.8641	75%	3.509
比表面積	: 3.82 m^2/g	サイズ下限	: 0.10	30%	0.9024	80%	5.091
		サイズ上限	: 200.00	35%	0.9406	85%	6.316
1.3ミクロンと1.3ミクロンとの間で走査55と56とを合わせる				40%	0.9803	90%	7.626
				45%	1.023	95%	8.698
		正規化	: 高	50%	1.072		

上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%	上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%
				100	0.0000	86.0	100.00
				86.0	0.0000	74.0	100.00
				74.0	0.0000	63.0	100.00
				63.0	0.0000	54.0	100.00
				54.0	0.0000	46.0	100.00
				46.0	0.0000	40.0	100.00
				40.0	0.0000	34.0	100.00
				34.0	0.0000	29.0	100.00
				29.0	0.0000	25.0	100.00
				25.0	0.0000	22.0	100.00
				22.0	0.0000	18.0	100.00
180	0.0000	160	100.00	18.0	0.0000	16.0	100.00
160	0.0000	140	100.00	16.0	0.0000	14.0	100.00
140	0.0000	120	100.00	14.0	0.0000	12.0	100.00
120	0.0000	100	100.00	12.0	0.5869	10.0	99.413

上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%	上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%
10.0	4.8511	8.60	94.562	1.00	17.890	0.86	24.465
8.60	5.4658	7.40	89.096	0.86	13.373	0.74	11.092
7.40	4.1636	6.30	84.933	0.74	7.1644	0.63	3.9281
6.30	3.7357	5.40	81.197	0.63	2.6277	0.54	1.3004
5.40	2.8737	4.60	78.323	0.54	0.9271	0.46	0.3733
4.60	1.8486	4.00	76.475	0.46	0.2646	0.40	0.1087
4.00	1.7900	3.40	74.685	0.40	0.0895	0.34	0.0192
3.40	1.4904	2.90	73.194	0.34	0.0166	0.29	0.0025
2.90	1.1886	2.50	72.006	0.29	0.0022	0.25	0.0004
2.50	0.8609	2.20	71.145	0.25	0.0003	0.22	0.0001
2.20	1.4865	1.80	69.658	0.22	0.0001	0.18	0.0000
1.80	1.2945	1.60	68.364	0.18	0.0000	0.16	0.0000
1.60	2.5388	1.40	65.825	0.16	0.0000	0.14	0.0000
1.40	6.5491	1.20	59.276	0.14	0.0000	0.12	0.0000
1.20	16.920	1.00	42.356	0.12	0.0000	0.10	0.0000

Fig. 15 (contd.)

【図１６－１】

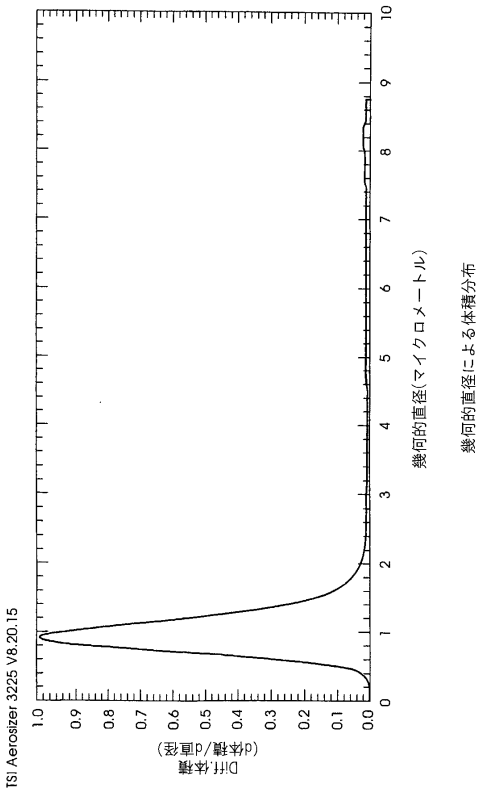


Fig. 16

【図１６－２】

統計量		パラメータ		以下の%	サイズ	以下の%	サイズ
平均サイズ	: 1.142	物質	: 仮定	5%	0.6054	55%	1.040
標準偏差	: 1.823	密度	: 1.30	10%	0.6840	60%	1.081
d (4, 3)	: 1.481	ランレングス	: 291.4	15%	0.7390	65%	1.128
D (3, 2)	: 1.003	測定範囲	: 標準	20%	0.7841	70%	1.182
モード(直線尺度)	: 0.92	チャンネル合計	: 352616	25%	0.8239	75%	1.249
比表面積	: 4.60 m^2/g	サイズ下限	: 0.10	30%	0.8608	80%	1.341
		サイズ上限	: 200.00	35%	0.8961	85%	1.500
1.6ミクロンと1.6ミクロンとの間で走査53と54とを合わせる				40%	0.9309	90%	2.170
				45%	0.9659	95%	6.033
				50%	1.002		
		正規化	: 高				

上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%	上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%
				100	0.0000	86.0	100.00
				86.0	0.0000	74.0	100.00
				74.0	0.0000	63.0	100.00
				63.0	0.0000	54.0	100.00
				54.0	0.0000	46.0	100.00
				46.0	0.0000	40.0	100.00
				40.0	0.0000	34.0	100.00
				34.0	0.0000	29.0	100.00
				29.0	0.0000	25.0	100.00
				25.0	0.0000	22.0	100.00
				22.0	0.0000	18.0	100.00
180	0.0000	160	100.00	18.0	0.0000	16.0	100.00
160	0.0000	140	100.00	16.0	0.0000	14.0	100.00
140	0.0000	120	100.00	14.0	0.0000	12.0	100.00
120	0.0000	100	100.00	12.0	0.0000	10.0	100.00

上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%	上方サイズ	中間%	下方サイズ	以下の%
10.0	0.2188	8.60	99.781	1.00	19.844	0.86	29.888
8.60	2.6516	7.40	97.130	0.86	14.784	0.74	15.104
7.40	1.7212	6.30	95.408	0.74	8.7965	0.63	6.3079
6.30	1.3966	5.40	94.012	0.63	3.8225	0.54	2.4854
5.40	1.1490	4.60	92.863	0.54	1.6281	0.46	0.8573
4.60	0.6032	4.00	92.260	0.46	0.5529	0.40	0.3044
4.00	0.5967	3.40	91.663	0.40	0.2273	0.34	0.0772
3.40	0.5426	2.90	91.120	0.34	0.0613	0.29	0.0158
2.90	0.5080	2.50	90.612	0.29	0.0131	0.25	0.0027
2.50	0.5423	2.20	90.070	0.25	0.0022	0.22	0.0005
2.20	1.5044	1.80	88.566	0.22	0.0005	0.18	0.0000
1.80	1.8714	1.60	86.694	0.18	0.0000	0.16	0.0000
1.60	4.4032	1.40	82.291	0.16	0.0000	0.14	0.0000
1.40	10.802	1.20	71.489	0.14	0.0000	0.12	0.0000
1.20	21.757	1.00	49.732	0.12	0.0000	0.10	0.0000

Fig. 16 (contd.)

【図１７】



Fig. 17

【図１８】

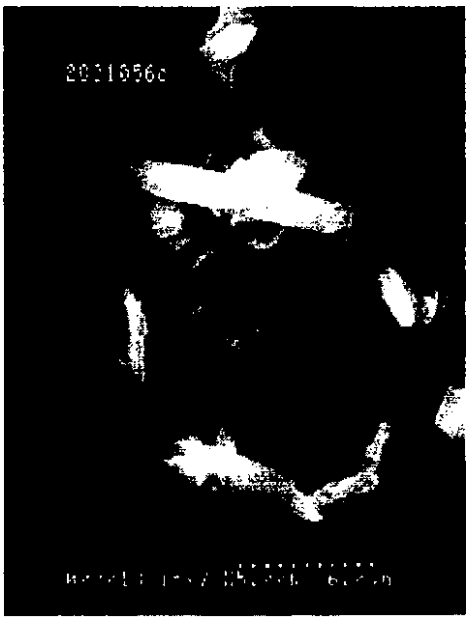


Fig. 18

フロントページの続き

(74)代理人 100082898
弁理士 西山 雅也
(72)発明者 コルディコブスキー，アンドレアス
イギリス国，ノアー スキップトン ビーディー２３ ４エイチジェイ，ヘリフィールド，ミッドランド テラス １１
(72)発明者 パラコダティー，スリニバス
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９４４０４，フォスター シティー，バウンティー ドライブ ７４８，アパートメント ＃４８０２
(72)発明者 ギルバート，ダーレン ジョン
イギリス国，ブラッドフォード ビーディー１０ ８ダブリュエックス，サックリー，ベイル ドライブ ２

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 特表２００２－５０４０１１（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０５８７４０２９（ＵＳ，Ａ）
特開昭６２－２０１６２９（ＪＰ，Ａ）
国際公開第００／０５６４３９（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61J3/00-3/10,
A61K9/00,
B01J2/00-2/30,3/00-3/08