

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-537965
(P2024-537965A)

(43)公表日 令和6年10月18日(2024.10.18)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
B 0 1 J 19/26 (2006.01)	B 0 1 J 19/26	4 G 0 7 5
B 8 2 Y 40/00 (2011.01)	B 8 2 Y 40/00	4 G 0 7 6
C 0 1 F 11/46 (2006.01)	C 0 1 F 11/46	A

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全25頁)

(21)出願番号	特願2024-510533(P2024-510533)	(71)出願人	524064896 レオン-ナノドラッグス ゲーエムベ ー LEON-NANODRUGS GMBH ドイツ連邦共和国 8 2 1 5 2 プラネッ ク, アム クロップファーシュビッツ 1 9
(86)(22)出願日	令和4年8月22日(2022.8.22)	(74)代理人	100133503 弁理士 関口 一哉
(85)翻訳文提出日	令和6年4月17日(2024.4.17)	(72)発明者	スティーネカー, フランク ドイツ連邦共和国 8 2 1 5 2 プラネッ ク, アム クロップファーシュビッツ 1 9, レオン-ナノドラッグス ゲーエ ムベ-ハー気付
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/073361	F ターム (参考)	4G075 AA13 AA27 BB05 BB10 最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2023/025736		
(87)国際公開日	令和5年3月2日(2023.3.2)		
(31)優先権主張番号	21192535.9		
(32)優先日	令和3年8月23日(2021.8.23)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
(31)優先権主張番号	22163533.7		
(32)優先日	令和4年3月22日(2022.3.22)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ジェット衝突反応器

(57)【要約】

小型の回転楕円形反応チャンバを有するジェット衝突反応器が提供される。反応チャンバは、互いに向き合うように反応チャンバの対向する位置に配置された第1及び第2の流体入口を示し、第1及び第2の流体入口の各々はノズルを含む。ノズル間の距離は、第1の中心軸に沿った反応チャンバの直径と同じ又はそれよりも小さい。好ましくは、ノズルは、第1及び第2の流体入口を提供するように反応チャンバの壁に可逆的に挿入可能な流体入口コネクタに含まれる。本発明は、本発明による反応器を使用して、ジェット衝突に基づく、2つの流体を混合する方法を更に提供する。

【選択図】 図1

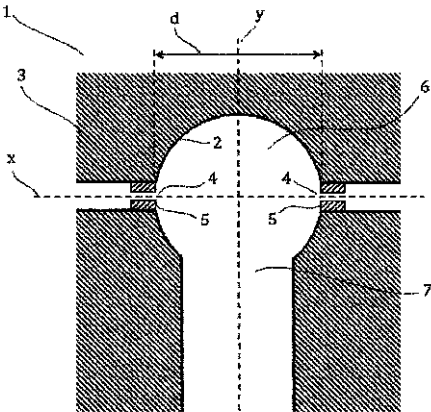


Fig. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

反応チャンバ壁（３）の内面（２）によって画定された反応チャンバ（６）を含む、ジェット衝突反応器（１）であって、前記反応チャンバ（６）は、実質的に回転楕円形の全体形状を有し、前記チャンバ（６）は、

（ａ）第１及び第２の流体入口（４）であって、前記第１及び前記第２の流体入口（４）は、互いに向き合うように前記反応チャンバ（６）の第１の中心軸（ x ）上の対向する位置に配置され、前記第１及び前記第２の流体入口（４）の各々は、ノズル（５、１３、２３）を含む、第１及び第２の流体入口（４）と、

（ｂ）第３の位置に配置された流体出口（７）であって、前記第３の位置は、前記チャンバ（６）の第２の中心軸（ y ）上に位置し、前記第２の中心軸（ y ）は、前記第１の中心軸（ x ）に垂直である、第３の位置に配置された流体出口（７）と、

を含み、

前記第１の流体入口（４）の前記ノズル（５、１３、２３）と前記第２の流体入口（４）の前記ノズル（５、１３、２３）との間の距離（ d ）は、前記第１の中心軸（ x ）に沿って前記反応チャンバ（６）の直径と同じか又はそれよりも小さい、ジェット衝突反応器（１）。

【請求項 2】

前記第１の流体入口（４）の前記ノズル（５、１３、２３）及び前記第２の流体入口（４）の前記ノズル（５、１３、２３）が、下流端（１２、２２）を有し、各ノズル（５、１３、２３）の前記下流端（１２、２２）が、前記チャンバ壁（３）の前記内面（２）と実質的に整列し、及び／又は前記ノズル（５、１３、２３）が、第１及び第２の流体流を前記第１の中心軸（ x ）に沿って前記チャンバ（６）の中心に向かって導き、前記第１の流体流及び前記第２の流体流が約 180° の角度で激突することを可能にするように配置される、請求項 1 に記載のジェット衝突反応器。

【請求項 3】

（ｉ）前記反応チャンバ（６）が、前記第１の中心軸（ x ）に沿って高さ、基底、及び半径を有する球形キャップの全体形状を有し、前記高さが前記半径よりも大きく、前記高さが好ましくは前記半径の $110\% \sim 170\%$ であり、前記基底が前記流体出口（７）によって画定され、並びに／あるいは

（ｉｉ）前記第１及び／又は第２の流体入口（４）又は前記流体出口（７）の一部である前記内面（２）の部分を任意選択的に除いて、前記反応チャンバ壁（３）の前記内面（２）の本質的に全てが実質的に球形であり、並びに／あるいは

（ｉｉｉ）前記反応チャンバ（６）には他の入口又は出口開口部がない、

請求項 1 又は 2 に記載のジェット衝突反応器。

【請求項 4】

前記反応チャンバ（６）が 0.25 mL 以下の容積を有し、前記第１の流体入口（４）の前記ノズル（５、１３、２３）と前記第２の流体入口（４）の前記ノズル（５、１３、２３）との間の前記距離（ d ）が 5 mm 以下である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載のジェット衝突反応器。

【請求項 5】

前記第１及び前記第２の流体入口（４）の各々が、上流端（１１、２１）と、前記第１又は第２の流体入口（４）の前記ノズル（５、１３、２３）を保持する下流端（１２、２２）と、前記上流端から前記下流端に流体を導くための流体導管（１４、２４）と、を有する流体入口コネクタ（１０、２０）によって提供され、各流体入口コネクタ（１０、２０）の前記下流端が、前記第１及び前記第２の流体入口（４）を提供するように、前記チャンバ壁（３）に可逆的に挿入可能であり、前記第１及び／又は前記第２の流体入口（４）を提供する前記流体入口コネクタ（１０、２０）が、単一のフェール継手又は二重のフェール継手によって前記チャンバ壁（３）に任意選択的に固定される、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載のジェット衝突反応器。

【請求項 6】

前記流体入口コネクタ（10、20）が、

- ー前記流体入口コネクタ（10、20）の前記上流端（11、21）と、前記流体導管（14、24）の上流部分と、を含む上流セグメント、及び
 - ー前記ノズル（5、13、23）を有する前記流体入口コネクタの前記下流端（12、22）と、前記流体導管（14、24）の下流部分と、を含む下流セグメント、
- を有し、前記流体導管（14、24）の前記上流部分の直径が、前記流体導管（14、24）の前記下流部分の直径よりも大きい、請求項 5 に記載のジェット衝突反応器。

【請求項 7】

前記第 1 及び／又は前記第 2 の流体入口（4）の前記ノズル（5、13、23）が、サファイア、ルビー、ダイヤモンド、セラミック、又は鋼で任意選択的に作製された平面オリフィスノズル（5、13、23）である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載のジェット衝突反応器。

10

【請求項 8】

前記第 1 の流体入口（4）の前記ノズル（5、13、23）が第 1 のオリフィス直径を有し、前記第 2 の流体入口（4）の前記ノズル（5、13、23）が第 2 のオリフィス直径を有し、前記第 1 のオリフィス直径及び／又は前記第 2 のオリフィス直径が $20\text{ }\mu\text{m}$ ～ $500\text{ }\mu\text{m}$ の範囲内であり、第 1 のオリフィス直径が前記第 2 のオリフィス直径よりも任意選択的に大きく、前記第 1 のオリフィス直径の、前記第 2 のオリフィス直径に対する比が、任意選択的に 1.2～5 である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載のジェット衝突反応器。

20

【請求項 9】

前記第 1 の中心軸（x）に沿った前記反応チャンバ（6）の直径の、前記第 1 のオリフィス直径に対する比が、6～60 の範囲にある、請求項 1～8 のいずれか一項に記載のジェット衝突反応器。

【請求項 10】

前記第 1 の中心軸（x）に沿った前記反応チャンバ（6）の直径の、前記流体出口（7）の直径に対する比が、約 1.2～3 の範囲にある、請求項 1～9 のいずれか一項に記載のジェット衝突反応器。

【請求項 11】

前記反応チャンバ壁（3）の前記内面（2）が、 0.8 Ra 以下の表面粗さを示し、 Ra が、ISO 4287：1997 に従って決定される、請求項 1～10 のいずれか一項に記載のジェット衝突反応器。

30

【請求項 12】

前記反応チャンバ壁（3）が、金属、ガラス、ガラスーセラミック、セラミック、及び熱可塑性ポリマーから選択される材料で作製される、請求項 1～11 のいずれか一項に記載のジェット衝突反応器。

【請求項 13】

前記熱可塑性ポリマーが、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、ポリアミド、ポリカルボナート（PC）、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）、ポリエチレン（PE）、ポリプロピレン（PP）、ポリスチロール（PS）、アクリロニトリルブタジエンスチレン（ABS）、ポリオキシメチレン（POM）、ポリフェニルスルホン（PPSF 又は PPSU）、及びポリエーテルイミド（PEI）から、特にポリテトラフルオロエチレン（PTFE）及びポリエーテルエーテルケトン（PEEK）から選択される、請求項 12 に記載のジェット衝突反応器。

40

【請求項 14】

前記第 1 の流体入口（4）の前記ノズル（5、13、23）及び前記第 2 の流体入口（4）の前記ノズル（5、13、23）が、金属、ガラス、ガラスーセラミック、及びセラミックから選択される材料から作製される、請求項 1～13 のいずれか一項に記載のジェット衝突反応器。

50

【請求項 15】

請求項 1～14 のいずれか一項に記載のジェット衝突反応器を作製する方法であって、前記反応チャンバ壁（3）が、熱可塑性ポリマーから作製され、前記第 1 の流体入口（4）の前記ノズル（5、13、23）及び前記第 2 の流体入口（4）の前記ノズル（5、13、23）が、金属、ガラス、ガラスセラミック、及びセラミックから選択される材料から作製され、前記方法が、

（i）前記反応チャンバ壁（3）を成形するための型を提供する工程と、

（ii）前記第 1 の流体入口（4）の前記ノズル（5、13、23）及び前記第 2 の流体入口（4）の前記ノズル（5、13、23）を提供する工程と、

（iii）前記第 1 の流体入口（4）の前記ノズル（5、13、23）及び前記第 2 の流体入口（4）の前記ノズル（5、13、23）を前記型内に挿入する工程と、

（iv）前記熱可塑性ポリマーを溶融する工程と、

（v）前記溶融熱可塑性ポリマーを前記型内に注入する工程と、

を含む、請求項 1～14 のいずれか一項に記載のジェット衝突反応器を作製する方法。

【請求項 16】

2つの流体を混合する方法であって、前記方法が、

（i）請求項 1～14 のいずれか一項に記載のジェット衝突反応器（1）を提供する工程と、

（ii）前記第 1 の流体入口（4）を通して前記反応チャンバ（6）に第 1 の流体流を導く工程と、

（iii）約 180°の角度で前記第 1 の流体流と激突するように、前記第 2 の流体入口（4）を通して前記反応チャンバ（6）内に第 2 の流体流を導く工程と、

を含む、2つの流体を混合する方法。

【請求項 17】

前記第 1 及び前記第 2 の流体流の各々が、前記流体入口ノズル（5、13、23）を通過して 0.1～120 バールの範囲の圧力で、及び任意選択的に 1～40 バールの範囲の圧力で押し出され、任意選択的に、前記第 1 及び前記第 2 の流体流の各々が、約 1～1000 mL／分の範囲の流量で前記反応チャンバ（6）内に導かれる、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

－前記第 1 のノズル（5、13、23）のオリフィスが、前記第 2 のノズル（5、13、23）のオリフィスよりも大きく、及び／又は

－前記第 1 の流体の流量が前記第 2 の流体の流量よりも大きく、

前記第 1 の流体の圧力及び前記第 2 の流体の圧力が、前記第 1 の流体流及び前記第 2 の流体流が前記反応チャンバに入るときに実質的に同じ運動エネルギーを有するように適合され、前記運動エネルギーが、式

$$E_k = \frac{1}{2} * m * v^2$$

に従って任意選択的に計算される、請求項 16 又は 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記第 1 の流体が水性液体であり、前記第 2 の流体が有機液体である、請求項 16～18 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

ジェット衝突反応器は、流体を混合するための、又は激突によって微粒子流体を生成するための流体反応器である。それらは、例えば、難水溶性活性成分を組み込んだナノ粒子流体の製造に使用することができる。これらの反応器の機能は、反応器の空洞に注入され、乱流混合ゾーンで激突し、それによってナノ粒子を生成する 2つの流体流（そのうちの

少なくとも1つは典型的には活性成分を含有する)の使用に基づく。ジェット衝突反応器に関連して使用される主な原理の1つは、適切な溶媒に溶解した活性成分を含む第1の流体を、規定の条件下で非溶媒又は逆溶剤と接触させて、活性成分を含有するナノ粒子を沈殿させる溶媒／非溶媒沈殿である。溶媒の1つが脂質を含有する場合、脂質ナノ粒子は、例えば、続いて、例えばpHシフトによって生物学的に活性な化合物をロードすることができるジェット衝突反応器を用いて製造することができる。

【0002】

ジェット衝突反応器は、2つの流体が典型的には周囲圧力よりも高い圧力で反応チャンバに注入されることを可能にするノズルを有する2つの流体入口を有する反応チャンバを含む。第1及び第2の流体入口を介して、2つの流れが反応チャンバ内で合流し、激突又は混合ゾーンを形成するように注入される。得られたナノ粒子懸濁液を得るための出口も設けられる。

【0003】

ジェット衝突反応器の一例は、欧州特許第1165224号明細書に開示されているようなマイクロジェット反応器である。そのようなマイクロジェット反応器は、互いに対向して配置された少なくとも2つのノズル又はピンホールを有し、それぞれが反応器ハウジングによって囲まれた反応チャンバ内の共通の激突点に向かって液体を導くための関連するポンプ及び供給ラインを有する。反応チャンバは、互いに交差し、おそらくはこの空洞の壁に接触することなく、2つの流体が激突する小さな空洞内で生じる2つのボアを含む。ボアの1つが2つの流体入口を収容する一方で、第2のボアは、ガス、蒸発液、冷却液、又は冷却ガスを導入して反応チャンバ内のガス雰囲気を維持するか又は冷却することができる反応器ハウジング内の更なる開口部を収容する。第2のボア他端には、反応器から得られた生成物及び過剰ガスを除去するための更なる開口部が設けられている。このようなマイクロジェット反応器内で溶媒／非溶媒沈殿を行うと、沈殿した粒子の分散液が得られる。この反応器は、第3の流体として、気体又は冷却液の外部供給源を必要とする。しかしながら、本発明者らは、この設定が、ガスによって引き起こされる発泡、又はガス入口における生成物の望ましくない蓄積等の問題及び欠点にも関連することを見出した。

【0004】

国際公開第2018/234217号は、反応チャンバを囲むハウジングと、同一直線上に配向された第1の流体ノズル及び第2の流体ノズルと、を有する別のジェット衝突反応器を開示している。第2のノズルは、ノズルのジェット方向において第1の流体ノズルと正反対に配置される。ノズルは反応チャンバに到達し、互いにディスクの形態の激突ゾーンを形成する。この反応器タイプは、第1の流体ノズルの側面に配置された少なくとも1つのすすぎ流体入口と、第2の流体ノズルの側面に配置された少なくとも1つの生成物出口と、を有し、微粒子流体の連続的な調製に使用することができる。更に、すすぎ流体誘導構造は、第1の流体ノズルのジェット方向に向けられたすすぎ流体流を生成し、激突ディスクのわずかな変形を引き起こす激突ディスクの方向にすすぎ流体を導く、第1の流体ノズルの側面の平行なチャンネルとして設計される。これにより、激突ディスクの形成されたナノ粒子流体中に存在する粒子が激突ゾーンから搬送される。したがって、国際公開第2018/234217号に開示されているように反応器内で実施される場合の製造プロセスは、すすぎ流体誘導構造及びすすぎ流体の存在に依存する。

【0005】

得られたナノ粒子流体の品質及び再現性は、とりわけ、製造方法のプロトコル並びに反応器の精度に依存する。本方法のプロトコルは、例えば、ノズルを通して注入される流体流の体積流量、これらの流量の比、流れに溶解した材料の濃度、又は温度設定等の異なるパラメータを規定することができる。これらのパラメータはまた、反応器自体によって影響され得る。ノズルサイズは、例えば、その直径が、流れのそれぞれの圧力に応じて、ノズルを通過する流体の特定の量のみを可能にするため、流れの流量に影響を及ぼす。

【0006】

ナノ粒子の製造のためのパラメータの適切な適合及び適切な反応器の選択は、製品及び

10

20

30

40

50

プロセス開発又はプロセスのアップスケーリングにおいて常に課題である。

【0007】

粒径分布並びに結果の再現性は、反応器、特にノズルの正確な設定、及び流体流の正確な制御に依存することも知られている。製品の粒径、粒径分布又は他の品質パラメータに関して更なる改善を達成するためには、プロセスパラメータのより良好な制御を可能にする改善されたジェット衝突反応器が必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】欧州特許第1165224号明細書

10

【特許文献2】国際公開第2018/234217号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、望ましい粒径分布、形態をもたらす、望ましくない副反応のリスクを低減するシステム及び方法が必要とされている。なお更に、再現性に関して信頼性があり、確立された製造プロセスの製品又はプロセス開発又はアップスケーリングが行われるときに柔軟である、費用効果が高く複雑ではない製造プロセスを達成するために、連続的に使用することができ、大量の微粒子流体の製造のために使用することができ、その設定が簡単なシステム及び方法が依然として必要とされている。別の目的は、洗浄が容易であり、プロセス開発において汎用性のあるジェット衝突反応器を提供することである。更なる目的は、従来技術で提案されたジェット衝突反応器及び関連する方法の1つ又は複数の欠点を克服することである。これらの必要性及び目的は、本明細書に開示される発明によって対処される。

20

【課題を解決するための手段】

【0010】

一態様では、本発明は、以下の主請求項に記載のジェット衝突反応器を提供する。特に、ジェット衝突反応器は、反応チャンバ壁の内面によって画定された反応チャンバを含み、反応チャンバは、以下でより詳細に説明するように、実質的に回転楕円形の全体形状を有する。反応チャンバは、(a)第1及び第2の流体入口であって、第1及び第2の流体入口は、互いに向き合うように反応チャンバの第1の中心軸上の対向する位置に配置され、第1及び第2の流体入口の各々は、ノズルを含む、第1及び第2の流体入口と、(b)第3の位置に配置された流体出口であって、当該第3の位置は、当該チャンバの第2の中心軸上に位置し、第2の中心軸は、第1の中心軸に垂直である、第3の位置に配置された流体出口と、を含む。更に、第1の流体入口のノズルと第2の流体入口のノズルとの間の距離は、第1の中心軸に沿って反応チャンバの直径と同じか又はそれよりも小さい。

30

【0011】

好ましい実施形態では、各ノズルは、チャンバ壁の内面と実質的に整列する下流端を有する。更に、反応チャンバは、好ましくは更なる入口又は出口開口部を含まない。更なる好ましい形態によれば、第1及び第2の流体入口の各々は、上流端と、第1又は第2の流体入口のノズルを保持する下流端と、上流端から下流端に流体を導くための流体導管と、を有する流体入口コネクタによって提供され、各流体入口コネクタの下流端は、第1及び第2の流体入口を提供するようにチャンバ壁に可逆的に挿入可能である。

40

【0012】

更なる態様において、本発明は、2つの流体を混合するための方法を提供し、方法は、(i)本発明によるジェット衝突反応器を提供する工程と、(ii)第1の流体入口を通して反応チャンバに第1の流体流を導く工程と、(iii)約180°の角度で第1の流体流と激突するように、第2の流体入口を通して反応チャンバ内に第2の流体流を導く工程と、を含む。

【0013】

50

好ましい実施形態の1つでは、第1のノズルのオリフィスは第2のノズルのオリフィスよりも大きく、及び／又は第1の流体の流量は第2の流体の流量よりも大きく、第1の流体の圧力及び第2の流体の圧力は、第1の流体流及び第2の流体流が反応チャンバに入るときに実質的に同じ運動エネルギーを有するように適合され得る。

【0014】

更なる態様では、本発明は、射出成形によってジェット衝突反応器を製造する方法に関する。一実施形態では、ジェット衝突反応器、又は少なくとも反応器壁は、射出成形によって熱可塑性ポリマーから作製されてもよく、金属、ガラス、又はセラミック等の硬質の非熱可塑性材料からなる予め作製された入口ノズルが、射出成形プロセス中に型に挿入されるか、又は機械的又はレーザ穿孔が、反応器の両側にノズルを製造するために使用される。

10

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】縮尺通りではないが、本発明の一実施形態によるジェット衝突反応器(1)を示す図である。チャンバ壁(3)の内面(2)によって画定される反応チャンバ(6)は、2つの流体入口(4)及び流体出口(7)を除いて、実質的に球形である。流体入口(4)は、反応チャンバ(6)の第1の中心軸(x)上の対向する位置に配置され、互いに向き合っている。流体入口(4)の各々は、この実施形態では平らなオリフィスノズルであるノズル(5)を含む。流体出口(7)は、第1の中心軸(x)に垂直な第2の中心軸(y)上に配置される。2つのノズル(4)間の距離(d)は、球状反応チャンバ(6)の直径と実質的に同じである。

20

【図2】本発明の一実施形態による流体入口コネクタ(10)を示す図である。コネクタ(10)は、上流端(11)と、下流端(12)の下流位置でノズル(13)を保持する下流端(12)と、上流端(11)から下流端(12)に流体を導くための流体導管(14)と、を有する。流体入口コネクタ(10)は、本発明によるジェット衝突反応器(図示せず)のための流体入口を提供し、上記反応器の壁に可逆的に挿入可能であるように設計される。この図は縮尺通りではない。

【図3】同じく一定の縮尺で描かれていない、本発明の別の実施形態による流体入口コネクタ(20)を示す図である。また、このコネクタ(20)は、流体入口を提供する等のために、本発明によるジェット衝突反応器(図示せず)の壁に可逆的に挿入可能であるように設計されている。これは、上流端(21)と、下流端(22)の下流位置でノズル(23)を保持する下流端(22)と、上流端(21)から下流端(22)に流体を導くための流体導管(24)と、を有する。

30

【図4】1 mL/分、5 mL/分、15 mL/分、40 mL/分及び280 mL/分の試験した総流量で、実施例3に記載のように得られたポリ(A)をカプセル化する脂質ナノ粒子について特性決定された粒径(Z平均直径、nm)及び多分散性(PDI)のグラフ描写である。「300/300-5-2」は、5 mmの直径を有する反応器チャンバと、2 mmの出口と、それぞれが300 nmのオリフィス直径を有するノズルを有する一対の交換可能な流体コネクタと、が設けられたジェット衝突反応器を用いて生成された粒子の特性決定に対応する。「200/100-2-1」は、2 mmの直径を有する反応器チャンバと、1 mmの出口と、第1の流体及び第2の流体のそれぞれについて200 µm及び100 µmのオリフィス直径を有するノズルを有する一対の交換可能な流体コネクタと、が設けられたジェット衝突反応器を用いて生成された粒子の特性決定に対応する。「T字型」は、T字型部品(対照)を使用して生成された粒子の特性決定に対応する。

40

【図5】実施例3及び図4に記載の異なる反応器構成を用いて調製した脂質ナノ粒子について決定したポリ(A)のカプセル化効率(EE%)のグラフ図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

一態様では、本発明は、以下でより詳細に説明するように、ジェット衝突反応器、特に、実質的に回転楕円形の全体形状を有する反応チャンバ壁の内面によって画定された反応

50

チャンバを含むジェット衝突反応器を提供する。反応チャンバは、(a) 第1及び第2の流体入口であって、第1及び第2の流体入口は、互いに向き合うように反応チャンバの第1の中心軸の対向する位置に配置され、第1及び第2の流体入口の各々は、ノズルを含む、第1及び第2の流体入口と、(b) 第3の位置に配置された流体出口であって、当該第3の位置は当該チャンバの第2の中心軸上に位置し、第2の中心軸は、第1の中心軸に垂直である、第3の位置に配置された流体出口と、を含むことを更に特徴とする。更に、第1の流体入口のノズルと第2の流体入口のノズルとの間の距離は、第1の中心軸に沿って反応チャンバの直径と同じか又はそれよりも小さい。

【0017】

本発明者らは、本発明の反応器によって、特に反応チャンバの実質的に回転楕円形の全体形状及び特に流体入口ノズル間の比較的短い距離に反映されるその小さいサイズに基づいて、従来のジェット反応器を超える実質的な改善が達成されることを見出した。理論に束縛されることを望むものではないが、回転楕円形の全体形状は、内角、縁又は角、及び関連するデッドボリューム領域を有する当技術分野で知られている不規則な形状の反応チャンバの有害な影響の一部を排除すると考えられる。流体入口ノズル間の小さいサイズ及び最小化された距離は、チャンバ内の流体の乱流混合を強め、ノズルによってチャンバ内に注入される2つの流体の前面激突を達成する等、同じ軸上のノズルの適切な整列を容易にすると考えられる。

【0018】

本明細書で使用される場合、実質的に回転楕円形の全体形状は、チャンバ壁の内面によって画定される反応チャンバの少なくとも大部分が球の形状を有するか、又は球に類似していることを意味する。例えば、回転楕円体の断面の一部が楕円となる形状であってもよい。1つの好ましい実施形態では、入口開口部又は出口開口部を保持又は画定する部分を除く、反応チャンバの全ての部品若しくは部分又はチャンバ壁の内面の部品若しくは部分は、実質的に回転楕円形、又は球形でさえある。

【0019】

ノズル又は入口開口部の直径と比較して典型的に比較的大きい直径である出口開口部が、反応チャンバのそれ以外の球形からの逸脱として理解される場合、反応チャンバの形状は、球形ドームとも呼ばれる球形キャップとして説明することもできる。好ましい実施形態では、そのような球形キャップは、第1の中心軸（すなわち、2つの流体入口が配置される）に沿って高さ、基底、及び半径を有し、高さは当該半径よりも大きく、基底は流体出口によって画定される。言い換えれば、反応チャンバによって形成される球形ドームは、対応する半球よりも体積が大きく、これはまた、出口開口の直径が反応チャンバの最大直径よりも小さいことを意味する。特定の実施形態では、ドームの高さは、半径の約110%～約170%の範囲内である。例えば、高さは、半径の約120%～約160%、例えば半径の約120%、約130%、約140%、約150%、又は約160%であってもよい。

【0020】

反応器の別の好ましい特徴は、ノズルの配置に関する。上述のように、第1及び第2の流体入口の各々はノズルを含み、反応器の組み立てられた状態では、第1の流体入口のノズルと第2の流体入口のノズルとの間の距離は、第1の中心軸に沿った反応チャンバの直径と同じ又はそれよりも小さい。これは、格納されたノズルを有する当技術分野で知られているいくつかのジェット反応器とは対照的である。本発明の好ましい実施形態では、ノズル（より正確にはそれらの下流端）は、反応チャンバ内に引き込まれず、突出しないが、反応チャンバ壁の内面と実質的に位置合わせされる。

【0021】

反応チャンバには、上で説明した選好に従って配置された場合にノズル間の小さな距離にも対応するかなり小さな内部容積が設けられることが更に好ましい。本明細書で使用する場合、第1のノズルと第2のノズルとの間の距離は、下流端（すなわち、反応チャンバの中心を向くノズルの端部）間の距離として理解されるべきである。好ましい反応チャン

10

20

30

40

50

バ容積は約 0.5 mL 未満であり、ノズル間の好ましい距離は約 7 mm 未満である。特に好ましい実施形態では、反応チャンバは約 0.25 mL 以下の容積を有し、第 1 の流体入口のノズルと第 2 の流体入口のノズルとの間の距離は 5 mm 以下である。更に好ましい実施形態では、反応チャンバの容積は約 0.2 mL 以下、例えば約 0.15 mL であり、2 つのノズル間の距離は約 4 mm 以下である。1 mm、2 mm、又は 3 mm 等、更により小さい寸法も有用であり得る。第 1 のノズルと第 2 のノズルとの間の距離が第 1 の中心軸に沿った反応チャンバの直径と同じである実施形態では、本明細書の上記の実施形態で説明したようなノズル間の距離は、チャンバの直径にも対応する。明確にするために、反応チャンバの容積に関してこれらの選好を提供する目的で、それぞれの値は、反応チャンバが出口開口部に関係なく実質的に球形を有するという仮定の下で計算されていることに留意されたい。言い換えれば、出口開口部は、それが由来する球よりも体積が小さい球形キャップの基部を形成すると解釈されていない。出口開口部が、反応チャンバの容積を表す球形セグメントの基部を形成するように平面であると理解されるべきである場合、上で提供された mL 単位の値は、出口開口部の寸法を考慮してそれに応じて適合されるべきである。

10

【0022】

更に特に好ましい実施形態では、反応チャンバには他の入口又は出口開口部がない。言い換えれば、第 1 及び第 2 の流体入口並びに流体出口は、チャンバ壁に設けられた反応チャンバの唯一の開口部を表す。これはまた、反応チャンバに導入されるガスのための入口又は脱ガス目的のための出口等の 1 つ又は複数の追加の入口を示すいくつかの既知のジェット衝突反応器とは対照的である。しかしながら、本発明者らが見出したように、そのような追加の入口又は出口はまた、衝突プロセスに悪影響を及ぼし、制御されない沈殿又はそのような追加の開口部における汚染の蓄積をもたらす可能性があり、本発明による反応器は、第 1 の流体と第 2 の流体との相互作用及び混合に対するより良好な制御、改善された洗浄性及びバッチ間一貫性の向上という利点をもたらす。

20

【0023】

本明細書で使用される場合、閉鎖機構によって不活性化される 1 つ又は複数の追加の入口又は出口開口部を有する反応チャンバを有する反応器はまた、その反応チャンバが、第 1 及び第 2 の流体のための 2 つの本質的に必要な入口開口部並びに反応チャンバ内の第 1 及び第 2 の流体の混合（及び／又は反応）から生じる流体のための出口開口部以外に更なる入口又は出口開口部を有さない反応器と理解されるべきである。

30

【0024】

ジェット衝突反応器の基本概念によれば、本発明の反応器は、好ましくは、第 1 の流体及び第 2 の流体を反応チャンバ内に誘導するように構成及び／又は配置され、2 つの流体が互いに、衝突するか、又は前面激突するようにすべきである。これは、2 つの流体入口に含まれるノズルの正確な位置決め及び配向に特に関連する。したがって、好ましい実施形態では、ジェット衝突反応器は、第 1 及び第 2 の流体入口のノズルが、第 1 及び第 2 の流体流を第 1 の中心軸に沿ってチャンバの中心に向かって導き、第 1 の流体流と第 2 の流体流とが約 180° の角度で激突することを可能にするように配置されることを特徴とする。本明細書で使用される場合、約 180° の角度での激突は、前面激突とも呼ばれる。これに関連して、「約」という表現は、非常に短い時間内、例えば通常は数ミリ秒以内に完全な混合が行われるように、第 1 の液体流と第 2 の液体流との激突が混合ゾーン内に急速で高度に乱流の流体流をもたらすことを確実にするための実際の角度が十分に 180° に近いことを意味する。

40

【0025】

当業者によって理解されるように、本明細書及び以下に記載される衝突反応器を使用する方法に関する様々な実施形態で更に例示及び説明されるように、本発明の反応器は、2 つの流体を互いに混合し、すなわち、第 1 の流体の流れと第 2 の流体の流れとの前面激突による第 1 及び第 2 の流体の混合のために構成及び／又は配置され、第 2 の流体は第 1 の流体とは異なるか、又は同じではない。

50

【0026】

したがって、本明細書のその実施形態のいずれか1つ又は組合せに記載されるように、ジェット衝突反応器の反応チャンバは、第1の流体の流れが導かれる第1の流体入口と、第2の流体の流れが導かれる第2の流体入口と、を含み得、第2の流体は第1の流体とは異なるか、又は同じではなく、当該第1及び第2の流体入口は、互いに向き合うように、反応チャンバの第1の中心軸の対向する位置に配置され、第1の流体入口及び第2の流体入口の各々はノズルを含み、ノズルは、第1の中心軸に沿ってチャンバの中心に向かって第1の流体の流れ（すなわち、第1の流体流）及び第2の流体の流れ（すなわち、第2の流体流）を導き、第1の流体流及び第2の流体流が約180°の角度で激突することを可能にするように配置される。別の特に有利な実施形態では、本発明のジェット衝突反応器は、交換可能なノズルを装備する。これは、同じ反応器を使用してプロセスパラメータの迅速なスクリーニングを可能にするので、製品及びプロセス開発の試みを加速する。これは、特定のプロセスパラメータの試験、特に異なるノズル直径の試験がそれぞれの一連の実験内でいくつかの反応器の使用を必要とするように、典型的には取り外し不可能又は交換不可能なノズル、すなわち、それらが非破壊的に反応器から切断され得ないように接着、溶接、圧着又は熱嵌合されたノズルを有する従来技術の反応器とは異なる。本明細書で 사용되는場合、ノズル直径は、ノズル開口部の内径として理解されるべきであり、ノズルが平面なオリフィスノズルである場合には、ピンホールサイズ又は直径とも呼ばれ得る。言い換えれば、この実施形態は、反応器の実質的に増加した汎用性をもたらす。

10

【0027】

一実施形態では、第1及び第2の流体入口の各々は、上流端と、第1又は第2の流体入口のノズルを保持する下流端と、上流端から下流端に流体を導くための流体導管と、を有する流体入口コネクタによって提供され、各流体入口コネクタの下流端は、第1及び第2の流体入口を提供するようにチャンバ壁に可逆的に挿入可能である。この実施形態によれば、ノズルを保持する可逆的に挿入可能な入口コネクタが設けられるという点で、ノズルは交換可能である。ノズルは、交換可能なコネクタにしっかりと固定されてもよい。本明細書で 사용되는場合、入口コネクタ（又は流体入口コネクタ）は、上流端と、下流端と、上流端と下流端との間に流体接続を提供するように構成された内部流体導管と、を有する任意の部品であってもよい。

20

【0028】

交換可能な流体入口コネクタ（及びそれによって交換可能なノズル）を有するそのような反応器構成の更なる利点は、反応器がより良好な洗浄性及び低減されたサイクル時間を示すことである。

30

【0029】

一実施形態では、流体入口コネクタは、解放可能な圧縮継手によってチャンバ壁に固定される。例えば、第1及び／又は第2の流体入口を提供する流体入口コネクタは、単一のフェルール継手又は二重のフェルール継手によってチャンバ壁に取り付けられる。高圧下での漏れを防止することができる他のタイトな継手も、それらが解放可能である限り有用である。

【0030】

好ましい一実施形態では、反応器は、（i）流体入口コネクタの上流端と、流体導管の上流部分と、を含む上流セグメント、及び（ii）ノズルを有する流体入口コネクタの下流端と、流体導管の下流部分と、を含む下流セグメントを有する流体入口コネクタを含み、流体導管の上流部分の直径は、流体導管の下流部分の直径よりも大きい。これに関連して、直径は内径として理解されるべきである。

40

【0031】

下流部分は、上流部分の直径よりも実質的に小さい直径を有するキャピラリとして成形されてもよく、又はキャピラリによって提供されてもよい。例えば、一実施形態では、下流部分の直径は、上流部分の直径の半分以下である。別の実施形態では、下流部分の直径は、上流部分の直径の約40%以下である。任意選択的に、上流部分は、下流部分よりも

50

実質的に長くてもよい。例えば、上流部分の長さの下流部分の長さとの比は、5 : 1 以上、又は 8 : 1 以上であってもよい。

【0032】

1つの特定の実施形態では、流体入口コネクタの下流端は外部円錐形であり、チャンバ壁は、流体入口コネクタの下流端を受け入れるように同様に円錐形で寸法決めされた対応する空隙を示す。この構成を使用することにより、流体入口コネクタを反応器に挿入することが容易になり、同時に、上述したように第1の中心軸上のそれぞれのノズルの適切な位置合わせが容易になる。好ましくは、反応器は、それらのノズルが異なる直径を有し得ることを除いて、基本的に同じ全体構成を有する2つの流体入口コネクタが装備される。

【0033】

本明細書に記載の流体入口コネクタは、本発明の一態様を表す。

【0034】

ノズルは、適切な圧力を使用して、第1及び第2の流体を流体流の形態で反応チャンバに注入することを可能にする任意のタイプ又は形状であってもよい。有用な圧力範囲は、一般に当業者に知られている。

【0035】

好ましい実施形態の1つでは、第1及び／又は第2の流体入口のノズルは、平面オリフィスノズルである。この実施形態では、両方のノズルが平面オリフィスノズルであることが更に好ましい。本明細書で使用する場合、平面オリフィスノズルは、本質的に単純な（すなわち、実質的に円筒形）貫通孔の形状を有する単純なオリフィスの特徴とするノズルであり、その小さな寸法を考慮してピンホールとも呼ばれ得る。あるいは、ノズルは、選択された形状がそれぞれの作動圧力で反応チャンバ内の第2の流体流と前面激突することができる流体流の生成をもたらす限り、成形オリフィスノズルとして設けられてもよい。

【0036】

平面オリフィスノズルが使用される場合、そのようなノズルは、サファイア、ルビー、ダイヤモンド、セラミック、ガラスセラミック、ガラス（ホウケイ酸ガラス等）又は鋼等の金属、例えばステンレス鋼等の特に硬質な材料で作製された部品として提供されてもよい。鋼の場合、タングステン、モリブデン、クロム、バナジウム、及びコバルト等の炭化物形成元素を含む合金鋼である高速度鋼（high-speed steel: HSS）等の高硬度及び低摩耗性を有する鋼品質が使用されることが好ましく、合金元素の総量は、典型的には約10～25重量%の範囲であり、又は硬質合金とも呼ばれるタングステン鋼であり、タングステン及びコバルトが主な合金元素である。

【0037】

サファイア、ルビー又はダイヤモンドノズルが使用される場合、これらは予め製作され、流体入口コネクタの下流部分の下流端に挿入され、例えば圧着によって固定されてもよい。事前製作方法に依存するノズルの公差を考慮に入れるべきである。鋼のノズルが使用される場合、流体入口コネクタ全体又は少なくともその下流部分をそれぞれの鋼の品質から準備し、次いで必要なオリフィスを導入することが有用である。このようにして、ノズルと第1の中心軸との位置合わせを更に改善することができる。

【0038】

ノズルの直径、すなわちノズルのオリフィスの直径は、典型的には約1mm未満の範囲である。薬学の分野におけるプロセス開発は、非常に高価な材料の使用を伴うことが多く、特に、新規化学物質、新しい生物学的薬物、高度な治療のための高度に特殊化されたコロイド状担体系等のナノ粒子形態の開発においては、プロセス開発に使用される液体の体積を最小限に抑える必要がある。これは、とりわけ、直径0.5mm以下のオリフィスを有するノズル等の更により小さいノズルで最もよく達成される。

【0039】

したがって、上述のようなジェット衝突反応器が、第1の流体入口のノズルが第1のオリフィス直径を有し、第2の流体入口のノズルが第2のオリフィス直径を有し、第1のオリフィス直径及び／又は第2のオリフィス直径が20µm～500µmの範囲にあること

10

20

30

40

50

を特徴とすることは、本発明の好ましい実施形態のうちの1つである。好ましくは、第1のオリフィス直径及び第2のオリフィス直径の両方は、 $20\text{ }\mu\text{m}$ ～ $500\text{ }\mu\text{m}$ の範囲、又は約 $50\text{ }\mu\text{m}$ ～ $500\text{ }\mu\text{m}$ の範囲である。オリフィス直径の少なくとも1つがそれぞれ約 $500\text{ }\mu\text{m}$ 、約 $400\text{ }\mu\text{m}$ 、約 $300\text{ }\mu\text{m}$ 、約 $200\text{ }\mu\text{m}$ 、約 $100\text{ }\mu\text{m}$ 、約 $50\text{ }\mu\text{m}$ 、又は約 $20\text{ }\mu\text{m}$ である反応器構成も好ましい。更により小さい直径、例えば $20\text{ }\mu\text{m}$ 未満が考慮され得る。

【0040】

特定の一実施形態では、第1及び第2のノズル（すなわち、ノズルオリフィス）の直径は同じであり、例えば約 $300\text{ }\mu\text{m}$ 、約 $200\text{ }\mu\text{m}$ 、約 $100\text{ }\mu\text{m}$ である。そのような構成は、確かに全てではないが一部の製品用途にはうまく機能すると思われる。本発明者らは、ジェット衝突技術に基づく多くのプロセスについて、サイズが異なる2つのノズルを有する本発明による反応器を用いて最良の結果が達成されることを見出した。言い換えれば、この更に好ましい実施形態によれば、第1のオリフィス直径は第2のオリフィス直径よりも大きい。そのような非対称ノズル構成は、様々な方法で有利であり得る。例えば、処理目的に必要なが最終製品では望ましくない溶媒の導入を最小限に抑えるために使用され得る。これはまた、異なる流量を有するが、ノズルを介してそれらが激突する反応チャンバに注入されるのと同様の運動エネルギーを有する2つの液体流の生成に使用され得る。1つの同じ反応器、特に容易に交換することができる交換可能なノズル又は流体入口コネクタを有する反応器を使用して異なるノズル直径で動作する可能性は、本発明による反応器の汎用性を実質的に高める。

【0041】

一実施形態では、第1のノズル（すなわち、そのオリフィス）の直径は、第2のノズルの直径よりも少なくとも20%大きい。更なる実施形態では、第1のオリフィス直径と第2のオリフィス直径との比は、約1.2～約5である。例えば、以下のノズル対を使用することができ、第1の値は第1のオリフィスのおおよその直径を表し、第2の値は第2のオリフィスのおおよその直径を表す： $100\text{ }\mu\text{m}$ 及び $50\text{ }\mu\text{m}$ ； $200\text{ }\mu\text{m}$ 及び $100\text{ }\mu\text{m}$ ； $200\text{ }\mu\text{m}$ 及び $50\text{ }\mu\text{m}$ ； $300\text{ }\mu\text{m}$ 及び $200\text{ }\mu\text{m}$ ； $300\text{ }\mu\text{m}$ 及び $100\text{ }\mu\text{m}$ ； $300\text{ }\mu\text{m}$ 及び $50\text{ }\mu\text{m}$ ； $400\text{ }\mu\text{m}$ 及び $300\text{ }\mu\text{m}$ ； $400\text{ }\mu\text{m}$ 及び $200\text{ }\mu\text{m}$ ； $400\text{ }\mu\text{m}$ 及び $100\text{ }\mu\text{m}$ ； $400\text{ }\mu\text{m}$ 及び $50\text{ }\mu\text{m}$ ； $500\text{ }\mu\text{m}$ 及び $400\text{ }\mu\text{m}$ ； $500\text{ }\mu\text{m}$ 及び $300\text{ }\mu\text{m}$ ； $500\text{ }\mu\text{m}$ 及び $200\text{ }\mu\text{m}$ ； $500\text{ }\mu\text{m}$ 及び $100\text{ }\mu\text{m}$ ； $500\text{ }\mu\text{m}$ 及び $50\text{ }\mu\text{m}$ 。ここでも、これらの対は非限定的な例であり、特定の製品又はプロセスに応じて、他のオリフィス直径の組合せも有用であり得る。

【0042】

更に、本発明者らは、特に小型ノズルが使用される場合、反応器の構成において特定の寸法関係を観察することが有用であることを見出した。既に述べたように、一般的に言えば、反応チャンバは小さいことが好ましい。いくつかのプロセスでは、ノズルオリフィスの直径の100倍以下の反応チャンバ直径、又は異なるサイズのノズルが使用される場合、より大きなノズルのオリフィス直径の約100倍以下のチャンバ直径を反応器に設けることが有用であることも見出された。例えば、より大きなノズルが $100\text{ }\mu\text{m}$ のオリフィス直径を有する場合、この特定の実施形態によれば、反応チャンバの直径は約10mm以下であることが好ましい。ノズル又はより大きなノズルが $200\sim 300\text{ }\mu\text{m}$ のオリフィス直径を有する一実施形態では、第1の中心軸に沿った反応チャンバの直径は好ましくは2～5mmの範囲である。

【0043】

関連する実施形態では、第1の中心軸に沿った反応チャンバの直径の、第1のオリフィス直径に対する比は、6～60の範囲にある。例えば、この特定の実施形態によれば、第1のオリフィスの直径が約 $200\text{ }\mu\text{m}$ である場合、第1の中心軸に沿った反応チャンバの直径は約1.2mm～約12mmの範囲にある。しかしながら、より大きなノズルを装備する反応器は、他の寸法の考慮を必要とする場合がある。

【0044】

更なる関連する実施形態によれば、第1の中心軸に沿った反応チャンバの直径の、流体出口の直径に対する比は、約1.2～約3の範囲にある。例えば、この特定の実施形態によれば、約3mmの直径を有する反応チャンバは、約1mm～約2.5mmの出口直径を有する。好ましい一実施形態では、流体出口直径は約1～2mmである。

【0045】

出口直径を選択する場合、ノズルオリフィス直径も考慮すべきである。例えば、100μm未満等の小さなノズルサイズ（すなわちオリフィス）は、反応チャンバ内の圧力が乱流及び2つの流体の急速な混合をサポートするのに十分に高いことを確実にするために、1mm未満等の小さな流体出口直径と組み合わせられるべきである。例えば、50μmのオリフィスを有する2つのノズルを使用する場合、0.5mmの流体出口直径を使用することができる。本発明の開示及び上で提供された指針に基づいて、寸法因子の更なる変形もまた、特定の製品又はプロセス要件に対応するために有用であり得ることは当業者にとって明らかであろう。

【0046】

反応器の材料、特にチャンバ壁の材料に関して、様々なタイプの十分に硬質で耐摩耗性の材料を使用することができる。好ましい実施形態のいくつかでは、反応チャンバ壁（3）は、金属、ガラス、ガラスセラミック、セラミック、及び熱可塑性ポリマーから選択される材料で作製される。

【0047】

特に有用な金属の例は、ステンレス鋼である。したがって、好ましい実施形態の1つにおいて、本発明の反応器は、ステンレス鋼製の反応チャンバ壁を含む。反応器の製造に使用される製品の種類に応じて、炭化物及びコーティングされた合金も使用することができる。更に、チャンバ壁の内面が滑らかな仕上げを呈することも好ましい。滑らかな仕上げは、表面粗さを表す低いRa値を特徴とし得る。Ra値は、表面プロファイルに沿って表面を測定したときの全ての値の量からの算術平均粗さ値を表す。好ましい実施形態の1つによれば、反応チャンバ壁の内面は、0.8Ra以下の表面粗さを示し、Raは、ISO 4287:1997に従って決定される。

【0048】

代替的であるが好ましい実施形態では、ジェット衝突反応器は、熱可塑性ポリマー、又は熱可塑性ポリマーを含む材料、例えば熱可塑性ポリマーの混合物、又は熱可塑性ポリマーと着色剤、酸化防止剤、帯電防止剤、ガラス繊維等の添加剤との混合物で作製された反応チャンバ壁を含む。熱可塑性ポリマー又は熱可塑性ポリマーをベースとする材料で作製された反応チャンバ壁の利点は、反応器が潜在的に射出成形によって製造され得ることであり、これは非常に費用効果の高い製造方法である。潜在的に適切な熱可塑性ポリマーの例には、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、ポリアミド、ポリカルボナート（PC）、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）、ポリエチレン（PE）、ポリプロピレン（PP）、ポリスチロール（PS）、アクリロニトリルブタジエンスチレン（ABS）、ポリオキシメチレン（POM）、ポリフェニルスルホン（PPSF又はPPSU）、及びポリエーテルイミド（PEI）が含まれるが、これらに限定されない。実施形態の1つにおいて、熱可塑性ポリマーは、PTFE及びPEEKから選択される。

【0049】

一実施形態では、ジェット衝突反応器は、（i）熱可塑性ポリマーで作製された、又は熱可塑性ポリマーを含む反応チャンバ壁と、（ii）流体入口ノズル（すなわち、第1及び第2の流体入口のノズル）と、を含む。任意選択的に、当該流体入口ノズルは、金属、ガラス、ガラスセラミック、及びセラミックから選択される材料で作製されてもよい。そのような実施形態の利点は、それが高度の硬度及び強度を有するノズルを組み合わせ、同時に反応器の本体、すなわち反応チャンバ壁を射出成形によって費用効果的に製造することを可能にすることである。これらの実施形態では、流体入口ノズルは、反応チャンバ壁に対して交換可能又は交換不能のいずれかで配置されてもよい。交換可能に設計されている場合、これは、ジェット衝突反応器が汎用性があり、様々な製品及びプロセスに高度

10

20

30

40

50

な柔軟性で利用できるという利点をもたらす。一方、交換不可能であるように設計されている場合、これは、反応器の本体、すなわち少なくとも反応チャンバ壁が製造される射出成形プロセスのために、又はその間にノズルが予め製造され、次いでそれぞれの型に挿入され得るという点で、非常に費用効果の高い製造の利点をもたらす得る。代替的な実施形態では、ジェット衝突反応器は、(i) 熱可塑性ポリマーで作製された、又は熱可塑性ポリマーを含む反応チャンバ壁と、(ii) ジェット衝突反応器の機械的又はレーザ穿孔によって、例えば反応器又は反応器チャンバ壁の少なくとも片側又は両側に得られる、又は製造される流体ノズル（すなわち、第1及び第2の流体入口のノズル）と、を含む。

【0050】

本発明の更なる態様は、上述のジェット衝突反応器の製造に関する。上述のように、反応器は、熱可塑性ポリマー、又は熱可塑性ポリマーを含むか、又は熱可塑性ポリマーに基づく材料で作製される場合、反応器、又は反応チャンバ壁を含む少なくともその本体は、射出成形によって作製され得る。したがって、いくつかの好ましい実施形態では、ジェット衝突反応器は、反応チャンバ壁を射出成形する工程を含む方法によって作製される。

【0051】

一実施形態では、(a) 熱可塑性ポリマーで作製された反応チャンバ壁と、(b) 金属、ガラス、ガラスセラミック、及びセラミックから選択される材料で作製された第1及び第2の流体入口のノズルと、を有するジェット衝突反応器を製造する方法は、(i) 反応チャンバ壁を成形するための型を提供する工程と、(ii) 第1の流体入口のノズル及び第2の流体入口のノズル(4)を設ける工程と、(iii) 当該ノズルを型に挿入する工程と、(iv) 熱可塑性ポリマーを溶融する工程と、(v) 溶融熱可塑性ポリマーを型内に注入する工程と、を含む。

【0052】

本発明の文脈において使用され得る潜在的に適切な熱可塑性ポリマーの例は、既に上に開示されている。溶融熱可塑性ポリマーを型に注入することができる温度等の方法に関する更なる詳細は、選択された材料、すなわち熱可塑性ポリマーの性質に依存し、当業者に一般的に知られている。

【0053】

更なる態様では、本発明は、上で詳細に説明した反応器の使用に基づく方法を提供する。特に、本発明は、2つの流体を混合する方法を開示し、方法は、(i) 上記のようなジェット衝突反応器を提供する工程と、(ii) 第1の流体流を第1の流体入口を通して反応チャンバに導く工程と、(iii) 約180°の角度で第1の流体流と激突するように、第2の流体入口を通して反応チャンバ内に第2の流体流を導く工程と、を含む。

【0054】

本明細書で使用される場合、流体は、せん断応力にさらされたときに連続的に流動又は変形する液体又は気体の材料である。好ましくは、本発明に従って混合される2つの流体は、液体材料、例えば液体溶液、懸濁液又はエマルジョン、最も好ましくは液体溶液である。本明細書で使用される場合、反応器内の2つの流体の混合は、任意選択的に、単なる混合を超える他の物理的又は化学的变化、例えば沈殿、乳化、錯化、自己集合、又は化学反応さえも更に含み得、しかし、これらの任意選択的プロセスは全て、本発明によるジェット衝突反応器の使用によって達成される2つの液体の混合によって引き起こされる。

【0055】

ジェット衝突条件下で反応器を動作させることは、典型的には、上述のように適切なノズルサイズを選択することと、流体がノズルを通して反応チャンバのその中心に向かって注入され、そこで流体が理想的に前方に激突する圧力又は流量で2つの流体流を提供することと、を含む。

【0056】

反応器が、第1及び第2の流体入口を提供するように、チャンバ壁に可逆的に挿入可能な交換可能な流体入口コネクタを有するように構成されている場合、ジェット衝突反応器を提供する方法工程は、(i) 第1のノズルを有する第1の流体入口コネクタ及び第2の

10

20

30

40

50

ノズルを有する第2の流体入口コネクタを選択するサブ工程と、(ii)第1及び第2の流体入口を有するジェット衝突反応器を提供するように、第1の流体入口コネクタ及び第2の流体入口コネクタをチャンバ壁に挿入するサブ工程と、を含む。上で説明したように、オリフィス直径は、第1のノズルと第2のノズルとの間で異なり得る。

【0057】

本方法の好ましい実施形態の1つでは、第1の流体流は溶解した活性成分を含み、第2の流体流は活性成分の非溶媒又は非溶剤であり、その結果、反応チャンバ内の2つの流れの激突及び混合は、活性成分を含むナノ粒子の沈殿をもたらす。好ましい実施形態のうちの1つでは、第1及び第2の流体流は、約0.1～約120バールの範囲の圧力でそれぞれの流体入口ノズルを通して押し出される。これに関連して、また文脈が特に指示しない限り、圧力は、ゲージ圧、すなわち過圧、又は測定されるそれぞれの流体と流体接続している圧力計から通常得られる周囲（大気）圧力に対する圧力差として表される。更に好ましい実施形態では、第1及び第2の流体流は、約1～約40バールの範囲の圧力でそれぞれの流体入口ノズルを通して押し出される。

【0058】

更に好ましい実施形態では、第1及び第2の流体流の各々は、約1～1000mL／分の範囲の流量で反応チャンバに導かれる。これに関連して、特に指示しない限り、流量は個々の流れごとに提供される。流量の他の好ましい範囲は、それぞれ約5～約500mL／分及び約10～約300mL／分である。

【0059】

圧力に関する選好と同様に、好ましい流量も一般的に適用可能であり、したがって互いに組み合わせることができると理解されるべきである。換言すれば、第1及び第2の流体が、約0.1～約120バールの範囲の圧力、特に約1～約40バールの圧力で、約10～300mL／分の範囲の流量で、それぞれのノズルを通して反応チャンバに導かれる方法の実施形態に対する選択肢又は更なる選好も存在する。

【0060】

上述したように、ジェット衝突反応器の好ましい実施形態の1つによれば、2つのノズルは、ピンホールサイズが異なってもよく、すなわち、第1のノズルのオリフィスは、第2のノズルのオリフィスよりも大きくてもよい。関連する実施形態では、本発明の方法は、2つの異なるノズルを装備したこのような反応器を用いて実施される。代替的又は追加的に、第1の流体の流量は、第2の流体の流量よりも大きくてもよい。更に好ましい実施形態では、方法は、(i)第1のノズルのオリフィスが第2のノズルのオリフィスよりも大きく、並びに／あるいは(ii)第1の流体の流量は、第2の流体の流量よりも大きく、第1の流体の圧力及び第2の流体の圧力は、第1の流体流及び第2の流体流が反応チャンバに入るときに実質的に同じ運動エネルギーを有するように適合されることを特徴とする。

【0061】

これに関連して、運動エネルギーは、任意選択的に、以下の式に従って計算することができ、

$$E_k = \frac{1}{2} * m * v^2$$

式中、mは体積単位当たりの流れの質量であり、vは流れの速度である。

【0062】

同様の又は更には実質的に同じ運動エネルギーを有する2つの液体流を用いて動作する利点は、回転楕円体（すなわち、対称）反応チャンバ内の激突点がチャンバの中心にあるか又はその近くにあることである。したがって、衝突プロセスをより良好に制御し、プロセスに様々な未知の又は望ましくない影響さえ有し得る制御されていない激突点の影響を排除することが可能である。

【0063】

いくつかの更に好ましい実施形態では、方法は、水性液体である第 1 の液体の使用、及び有機液体である第 2 の液体の使用を含む。本明細書で使用される場合、水性液体は、その主な溶媒又は液体成分が水である液体として理解されるべきである。例えば、水性液体は、溶解した固体又は懸濁した固体を含み得るが、それにもかかわらず、主要な（又は質量が最も多い）液体成分が水である場合、水性液体である。換言すれば、少量のエタノールを含む緩衝水溶液は明らかに水性液体である。対照的に、有機液体は、その主な溶媒又は液体成分が有機溶媒又は 2 つ以上の有機溶媒の組合せである液体である。

【0064】

やはり、この好ましい実施形態は、上述の他の選好と組み合わせることができる。例えば、水性液体である第 1 の流体、有機液体である第 2 の流体、第 2 のノズルよりも大きいオリフィスを有する第 1 のノズルを使用し、第 1 の流体流及び第 2 の流体流が前方に、すなわち約 180° の角度で激突するように、第 1 の流体及び第 2 の流体をそれぞれ第 1 のノズル及び第 2 のノズルを通して、約 10～300 mL／分の範囲の流量及び 0.1～120 バールの範囲、特に 1～40 バールの範囲の圧力で反応チャンバに導いて、本発明の方法を実施することも好ましい実施形態である。好ましくは、流体流の運動エネルギーは、反応チャンバの中心又はその付近で流れの激突又は衝突を引き起こすのに十分に類似している。

【0065】

いくつかの更なる実施形態、選択肢及び選好を含む本発明は、本発明の範囲を限定するものとして理解されるべきではない以下の実施例によって更に説明される。

【実施例】

【0066】

（実施例 1）

硫酸バリウムナノ粒子の調製

ステンレス鋼製の本発明によるジェット衝突反応器を使用して硫酸バリウムナノ粒子を調製した。反応器には、約 180° の角度で互いに向き合うように同じ軸上に整列されたルビーノズルを含む 2 つの交換可能な流体入口コネクタが装備された。反応チャンバの容積は約 0.15 mL であり、ノズル間距離（すなわち、それらの下流端の間）は約 3 mm であった。

【0067】

反応器は、反応器を作動させるのに必要な容器、管、ポンプ、バルブ、圧力計、温度計及び流量計を提供する装置に接続された。第 1 のノズルを介して反応器に供給された第 1 の流体は、塩化バリウムの水溶液であった。第 2 の流体は硫酸ナトリウムであった。既知のように、バリウムイオン及び硫酸イオンは、硫酸バリウムとして容易に沈殿する。

【0068】

3 セットのプロセスパラメータを約 23℃ の温度で試験した（A、B 及び C）。パラメータを以下の表 1 に示す。

【0069】

【表 1】

セット	流体 1			流体 2		
	F [mL／分]	d [μm]	p [バール]	F [mL／分]	d [μm]	p [バール]
A	70	200	13.0	56	200	8.0
B	70	200	14.9	62	200	10.9
C	70	200	14.4	66	200	12.4

F：流量（体積流量）

d：ノズルオリフィスの直径

p：圧力（ゲージ圧）

【0070】

結果として、硫酸バリウムナノ粒子が3セットのプロセスパラメータ全てで得られることが分かった。

(実施例2)

【0071】

硫酸バリウムナノ粒子の特性決定

実施例1で調製した硫酸バリウムナノ粒子を、それらの粒径及び粒径分布の多分散性に関して特性決定した。粒径は、動的光散乱(DSL)を用いて流体力学的粒径のz平均として得た。各測定は、バッチA、B及びCを製造した直後に室温で行い、室温で48時間貯蔵した後に繰り返した。結果を表2に示す。

【0072】

【表2】

	t=0		t=48h	
セット	z±SD [nm]	PDI±SD	z±SD [nm]	PDI±SD
A	77.5±1.8	0.174±0.004	77.5±1.8	0.174±0.004
B	93.6±1.7	0.156±0.009	87.9±2.3	0.115±0.004
C	142.4±1.7	0.196±0.009	122.7±4.5	0.110±0.007

z：z平均

SD：標準偏差

PDI：多分散指数

【0073】

結果は、本発明に従って得られた硫酸バリウムナノ粒子が高品質で十分に安定であったことを示している。

(実施例3)

【0074】

ポリ(A)脂質ナノ粒子の調製

ステンレス鋼製の本発明によるジェット衝突反応器を使用して、ポリ(A)ロード脂質ナノ粒子を調製した。各反応器には、ステンレス鋼(316L)ノズルを含む2つの交換可能な流体入口コネクタが装備され、これらのノズルは、約180°の角度で互いに向き合うように同一軸上に整列され、第1のノズルと第2のノズルとの間の距離は、第1の中心軸に沿った反応チャンバの直径と同じであった。

【0075】

2mm及び5mmの第1の中心軸に沿った直径を有する反応チャンバを含むジェット衝突反応器を試験した。1mmの出口直径を有する直径2mmの反応器チャンバには、一対の交換可能な流体入口コネクタが設けられ、第1の流体入口コネクタは200µmのノズルオリフィス直径を有し、第2の流体入口コネクタは100µmのノズルオリフィス直径を有する(非対称反応器設定)。2mmの出口直径を有する直径5mmの反応器チャンバには、入口コネクタの両方のノズルに対して300µmのノズルオリフィス直径を有する一対の交換可能な流体入口コネクタが設けられた(対称的な反応器設定)。対照として、T字型部品(PEEK、0.020インチ、500/500µm)を使用した。

【0076】

ポリ(A)ロード脂質ナノ粒子の調製を、第1の流体、すなわち水溶液の流量と、第2の流体、すなわち有機溶液の流量との比に関して3：1の一定の流量比で、異なる総流量(TFR、第1の流体流及び第2の流体流の流量の合計)にわたって試験した。第1及び第2の流体の組成並びに試験した総流量を表3に記載する。

【0077】

反応器は、反応器を操作するのに必要な容器、管、ポンプ、バルブ、圧力計、温度計及

び流量計を提供する装置に接続された。2つの装置設定を使用した：約1～10mLの体積及び約0.1～60mL／分の総流量のおおよそのバッチを取り扱い可能な実験室規模の装置、並びに約50～1000mLのより大きなバッチ容量、及び最大500mL／分の総流量を取り扱うことができるパイロットスケール装置。実験室規模の装置を使用して反応器を操作して、1mL／分、5mL／分、15mL／分、及び40mL／分の総流量を試験し、40mL／分及び280mL／分の総流量でパイロットスケール装置を使用して反応器を操作した。

【0078】

【表3】

第1の流体	50mMのクエン酸緩衝液（pH6）中のポリ（A）（ポリアデニル酸、凍結乾燥、700～3500kDa、平均4831ヌクレオチド）の溶液 ポリ（A）濃度：0.095mg／mL				
第2の流体	（6Z, 9Z, 28Z, 31Z）－ヘプタトリアコンター6, 9, 28, 31－テトラエン－19－イル－4－（ジメチルアミノ）ブタノアートの溶液； コレステロール； 1, 2－ジアステロイル－sn－グリセロール－3－ホスホコリン（DSPC）；及び （R）2－3－ビス（テトラデシクロキシ）プロピル1－（メトキシポリ（エチレングリコール）2000）プロピルカルバマート（DMG－PEG2000）を、 エタノール中それぞれ50：38.5：10：1.5mol％の比。 総脂質濃度：エタノール中10mg／mL				
総流量 （TFR）	1mL／分	5mL／分	15mL／分	40mL／分	280mL／分*

*直径5mmの反応器チャンバについてのみ試験した。

【0079】

生成物試験試料を、試料回収直後に50mMのクエン酸緩衝液（pH6）を用いて10％エタノールに希釈した。希釈した試料を、3mLカセットを使用して中程度に磁気攪拌しながらPBS緩衝液（pH7.4）に対して透析に供した。緩衝液を2時間間隔で2回交換し、次いで一晩放置した後、動的光散乱（DLS、Stunner）による特性決定を行って、脂質ナノ粒子サイズ及び多分散性指数（PDI）を評価した。Quant-iT（商標）RiboGreen（商標）RNA Assay Kitを製造者のプロトコルに従って使用して、カプセル化効率（EE％）を分析した。

【0080】

粒子サイズは、試験した総流量で、2つのジェット衝突反応器構成にわたって、及びT部品生成粒子と一致することが見出された。異なる装置で生成されたが同じ反応器構成の粒子間に明確な差は見られなかった。得られた粒子のPDIもまた、5mL／分等のより低い総流量であっても、特に直径2mmのチャンバを有するジェット衝突反応器については低かった（図4参照）。

【0081】

ポリ（A）の高いカプセル化効率（EE％）が、試験された総流量にわたって、特に15mL／分を超える総流量で、ジェット衝突反応器から調製された粒子について観察された（図5参照）。

【0082】

要約すると、これらの結果は、本開示によるジェット衝突反応器が、所望の粒径及びPDIでペイロードをカプセル化し、試験された構成及び流量にわたって非常に高いカプセル化効率を有する脂質ナノ粒子を生成することを示している。

【図面】
【図 1】

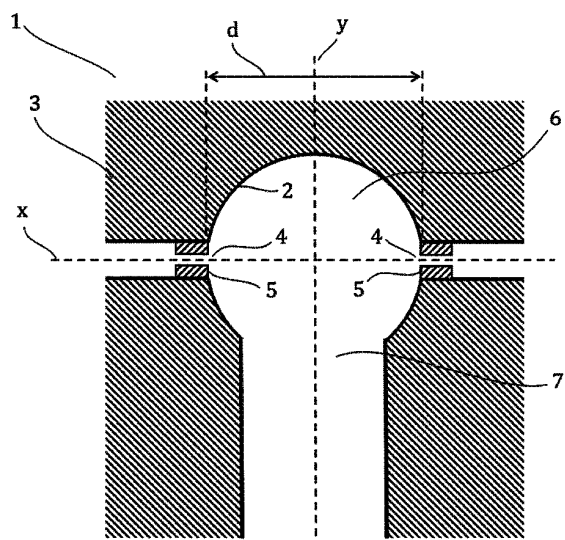


Fig. 1

【図 2】

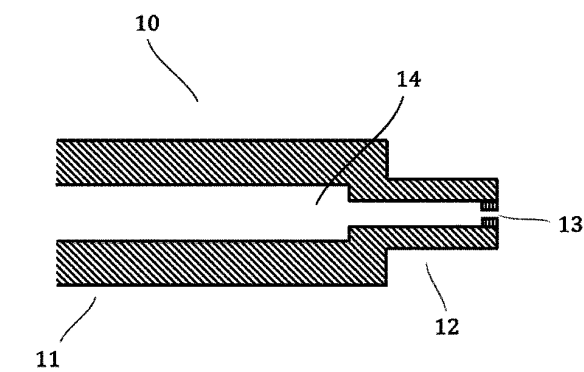


Fig. 2

【図 3】

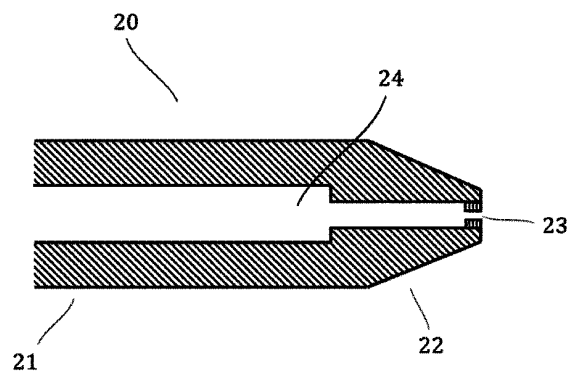


Fig. 3

【図 4】

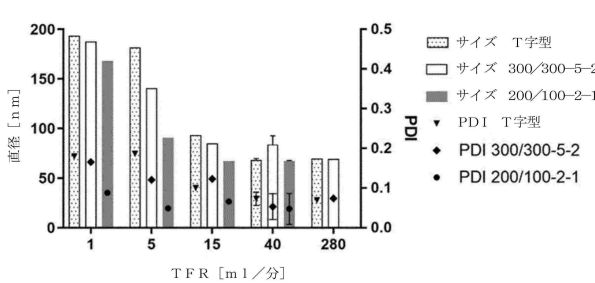


図 4

10

20

30

40

50

【 図 5 】

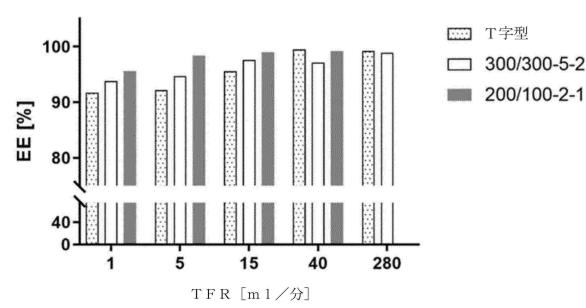


図 5

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/EP2022/073361
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☐ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
10	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: see additional sheet 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.: 2-11, 14, 16-19 (completely); 1 (partially) -----	
30	
40	
Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/073361

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	B01J4/00	B01J8/00
	B01J19/00	B01J19/26
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
B01J B01F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 108 325 493 A (UNIV CHINA MINING) 27 July 2018 (2018-07-27)	1, 2, 4, 8-10, 16-18
Y	figures 1,2 -----	3, 11, 19
X	US 2013/221141 A1 (ZHANG XIAODING [CN] ET AL) 29 August 2013 (2013-08-29)	1, 2, 4-10, 14, 16-18
Y	paragraphs [0031], [0038]; figures 6,7 -----	3, 11, 19
Y	WO 2021/035831 A1 (UNIV YANGZHOU [CN]) 4 March 2021 (2021-03-04) the smaller the roughness of the inner surface of each inlet pipe, and the smaller the pressure drop of the fluid in the pipe; figure 1; example 4 -----	3, 11, 19
☐ 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		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 September 2022		30/11/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Pasanisi, Andrea

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/073361

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 108325493	A	27-07-2018	NONE
US 2013221141	A1	29-08-2013	AU 2011307742 A1 02-05-2013
			CA 2812706 A1 05-04-2012
			CN 102430380 A 02-05-2012
			EP 2623196 A1 07-08-2013
			JP 5740474 B2 24-06-2015
			JP 2013545589 A 26-12-2013
			US 2013221141 A1 29-08-2013
			WO 2012041229 A1 05-04-2012
WO 2021035831	A1	04-03-2021	CN 110605036 A 24-12-2019
			US 2022118414 A1 21-04-2022
			WO 2021035831 A1 04-03-2021

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/EP2022/073361

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2-11, 14, 16-19(completely); 1(partially)

The technical features of the Group I are:

The jet impingement reactor of claim 1, wherein the nozzle (5, 13, 23) of the first fluid inlet (4) and the nozzle (5, 13, 23) of the second fluid inlet (4) have a downstream end (12, 22), and wherein the downstream end (12, 22) of each nozzle (5, 13, 23) substantially aligns with the interior surface (2) of the chamber wall (3). (Claim 2, first alternative).

2. claims: 12, 13(completely); 1(partially)

The technical features of the Group II are:

The jet impingement reactor of any one of the preceding claims, wherein the reaction chamber wall (3) is made of thermoplastic polymers (Claim 12, last alternative).

3. claims: 15(completely); 1(partially)

The technical features of the Group II are:

A method for making the jet impingement reactor of any one of the preceding claims, wherein the reaction chamber wall (3) is made of a thermoplastic polymer and the nozzle (5, 13, 23) of the first fluid inlet (4) and the nozzle (5, 13, 23) of the second fluid inlet (4) are made of a material selected from metal, glass, glass-ceramic, and ceramic, wherein the method comprises the steps of: (i) providing a mould for shaping the reaction chamber wall (3); (ii) providing the nozzle (5, 13, 23) of the first fluid inlet (4) and the nozzle (5, 13, 23) of the second fluid inlet (4); (iii) inserting the nozzle (5, 13, 23) of the first fluid inlet (4) and the nozzle (5, 13, 23) of the second fluid inlet (4) into the mould; (iv) melting the thermoplastic polymer; and (v) injecting the molten thermoplastic polymer into the mould. (Claim 15).

10

20

30

40

50

フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,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),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB
,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,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,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,
QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,W
S,ZA,ZM,ZW

F ターム (参考) BD09 DA02 DA18 EB01 EC01 FB01 FB02 FB04 FB06 FB12
FC17
4G076 AA14 AB04 AB08 BA13 BC08 BH01 CA02