

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5220263号
(P5220263)

(45) 発行日 平成25年6月26日 (2013.6.26)

(24) 登録日 平成25年3月15日 (2013.3.15)

(51) Int. Cl.		F I	
BO1J	2/04	(2006.01)	BO1J 2/04
A61J	3/06	(2006.01)	A61J 3/06 B
BO1J	2/00	(2006.01)	BO1J 2/00 B
BO1J	2/06	(2006.01)	BO1J 2/06
BO1J	19/10	(2006.01)	BO1J 19/10

請求項の数 35 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-536598 (P2004-536598)	(73) 特許権者	501369248
(86) (22) 出願日	平成15年9月15日 (2003.9.15)		ピコリター インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2005-538835 (P2005-538835A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(43) 公表日	平成17年12月22日 (2005.12.22)		89, サニーベイル, ボレガス アベニ
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/029283		ュー 1190
(87) 国際公開番号	W02004/024343	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成16年3月25日 (2004.3.25)		弁理士 山本 秀策
審査請求日	平成18年9月5日 (2006.9.5)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	10/244, 128		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成14年9月13日 (2002.9.13)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 集束音響エネルギーを使用して形成される液滴からの固体粒子の沈殿

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

実質的に同一寸法の固体粒子を発生する方法であって、

(a) 溶液が溶媒中に溶解された目的の化合物を含む、貯蔵器から該溶液の液滴を噴出させるために、該溶液内の焦点において該貯蔵器内の該溶液に対し集束音響放射線を適用する工程；

(b) 該溶液からの該化合物の沈殿を許容する条件に該液滴を曝す工程であって、これによって、固体粒子を形成し、該条件が、該液滴をアンチソルベントに曝す工程、または該化合物の急速な核形成と結晶化を強制するために該液滴を急速に冷却する工程を含む工程；

(c) 実質的に同一寸法の固体粒子を形成するように、工程(a)および(b)を反復する工程、を包含し、該焦点が該溶液の表面の近傍にある、方法。

【請求項2】

工程(a)が前記貯蔵器から液滴を噴出するように、複数の位置において、該貯蔵器内の前記溶液に集束音響放射線を適用することを包含する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

複数液滴が前記位置から実質的に同時に噴出される請求項2に記載の方法。

【請求項4】

複数の液滴が異なる時点で噴出される請求項2に記載の方法。

【請求項5】

10

20

前記工程 (b) がアンチソルベントに前記液滴を曝す工程を包含する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記アンチソルベントが超臨界流体である請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記工程 (b) が前記液滴をアンチソルベントに曝す工程、そして次いで前記液滴を加熱する工程を包含する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記工程 (b) が前記液滴をアンチソルベントに曝す工程、そして次いで前記液滴を冷却する工程を包含する請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 9】

前記工程 (b) が前記液滴を減圧下におく工程を包含する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記工程 (b) が前記化合物を結晶化させる工程を包含する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記工程 (b) が前記液滴中で前記化合物を他の化合物と化学的に反応させる工程を包含する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記工程 (b) が前記化合物を重合させる工程を包含する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記発生粒子が実質的に溶媒を含まない請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 14】

前記発生粒子が流体を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記貯蔵器が 100 ナノリットル以下の前記溶液を収容する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記貯蔵器が 10 ナノリットル以下の前記溶液を収容する請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記適用された集束音響放射線が特徴的波長を有し、液滴が前記貯蔵器から噴出される前に前記溶液を通して該特徴的波長の 50 倍以下の距離を伝播し、ここで、該特徴的波長が、複数の周波数をもつ音響放射線の平均波長である請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 18】

前記音響放射線の伝播距離は該音響放射線の前記特徴的波長の 10 倍以下である請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記溶媒が水性である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

前記溶媒が非水性である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

前記集束音響放射線が 2 よりも小さい F 数をもつ集束手段を用いて適用される請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 22】

目的の化合物で被覆した固体粒子を発生するための方法であって、

(a) 溶液とは異なる組成を持つ固体および溶媒中に溶解された該目的の化合物を含む該溶液を含む貯蔵器を提供する工程；

(b) 該溶液に、該固体および該溶液を含む液滴を該貯蔵器から噴出するために、該溶液内の焦点において集束音響放射線を適用する工程；

(c) 該液滴を該溶液から該目的の化合物の該固体上に沈殿させる条件に曝す工程であって、これによって、該目的の該化合物で被覆された固体粒子を形成し、該条件が、該液滴をアンチソルベントに曝す工程、または該化合物の急速な核形成と結晶化を強制するた

50

めに該液滴を急速に冷却する工程を含む工程；を包含し、該焦点が該溶液の表面の近傍にある、方法。

【請求項 2 3】

前記形成固体粒子の寸法は $0.1 \text{ nm} \sim 10 \text{ }\mu\text{m}$ の範囲にある請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

複数の異なる目的の化合物を含む固体粒子を発生させる方法であって、

(a) 非混和流体を含む貯蔵器を提供する工程であって、ここで該貯蔵器内の各流体が一つの異なる目的の化合物を含み、そして少なくとも一つの流体が目的の化合物が溶媒に溶解された溶液からなる、工程；

(b) 該非混合流体のうちの少なくとも 2 つを含む液滴を該貯蔵器から噴出するために、該流体内の焦点において該貯蔵器に収容される少なくとも一つの流体に、集束音響放射線を適用する工程；

(c) 該液滴を、溶液から該溶解化合物を沈殿させる条件に曝す工程であって、これによって該固体粒子を発生し、該条件が、該液滴をアンチソルベントに曝す工程、または該化合物の急速な核形成と結晶化を強制するために該液滴を急速に冷却する工程を含む工程；を包含し、該焦点が該溶液の表面の近傍にある、方法。

【請求項 2 5】

前記流体の各々は、溶媒中の溶媒として、異なる目的の化合物の溶液を含む請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記発生固体粒子は被覆芯を有する請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 7】

工程 (a) の後、工程 (b) 前に前記貯蔵器内の前記流体の組成、容積および / または深さを音響的に評価する工程をさらに包含する請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 8】

それぞれが目的の化合物を含む少なくとも一つの固体粒子を発生する方法であって、

(a) 溶媒中に溶解した目的の化合物を含む溶液を収容する貯蔵器から該溶液の液滴を噴出するために、該溶液内の焦点において該貯蔵器内の該溶液に集束音響放射線を適用する工程；

(b) 複数の位置において該溶液から該化合物を沈殿させる条件に該液滴を曝す工程であって、これによって少なくとも一つの固体粒子を発生し、該条件が、該液滴をアンチソルベントに曝す工程、または該化合物の急速な核形成と結晶化を強制するために該液滴を急速に冷却する工程を含む工程；を包含し、該焦点が該溶液の表面の近傍にある、方法。

【請求項 2 9】

単一の固体粒子が前記液滴から形成される請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記単一固体粒子は複数の別個の領域を含み、各領域は溶液からの前記化合物の沈殿によって形成される請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記複数の別個の領域は実質的に寸法同一である請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

複数の固体粒子が前記液滴から発生される請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記複数の固体粒子は実質的に寸法が同一である請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記少なくとも一つの粒子の寸法が $0.1 \text{ nm} \sim 1 \text{ }\mu\text{m}$ の範囲にある請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

複数の目的の化合物の固体粒子を発生するためのシステムであって、

10

20

30

40

50

溶媒中の溶質としての目的の第一化合物溶液および目的の第二化合物を含み、目的の該第二化合物が該溶液に非混和の流体中か、および/または該溶液内の固体内に含まれている、貯蔵器；

音響放射線を発生するための音響放射線発生器、および該貯蔵器から液滴を噴出させるように該貯蔵器内の該溶液内の焦点において音響放射線を集束するための集束手段とを含む音響噴射器；

該噴出器を該貯蔵器と音響結合関係で配置する手段；ならびに

溶液から目的の第一化合物を沈殿させる条件に前記液滴を曝すための手段を備え、該条件が、該液滴をアンチソルベントに曝す工程、または該化合物の急速な核形成と結晶化を強制するために該液滴を急速に冷却する工程を含む、該焦点が該溶液の表面の近傍にある、システム。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(技術分野)

この発明は、一般的には、少なくとも一つの目的の化合物を含む粒子の制御された発生に関する。特に、本発明は同目的の化合物を含む溶液から制御された寸法、組成および/または構造をもつ固体粒子を発生するための集束音響エネルギーの使用に関する。本発明は一またはそれ以上の薬剤を含む粒子を発生するために用いられ得る。

20

【背景技術】

【0002】

(背景)

固体粒子、特に制御された寸法、組成を有する小粒子は多数の産業において有用性をもつ。他の利点のうち、制御された寸法および組成の粒子は、取り扱いおよび使用においてより大きな一貫性と予測性を提供する。例えば、実質的に同一の寸法の小粒子は好ましい流動特性を有し、粒子間挙動において殆ど変化を示さない。かかる粒子が化学プロセスに関連して使用されるときは、粒子寸法の均一性が、粒子の一貫した挙動および機能を可能にし、これは、治療薬の粒子寸法が薬剤の溶解速度、生体利用性および全体的な安定性に影響を与え得る、製薬産業のために特に有利な特性である。

30

【0003】

肺薬剤送達は、薬剤分散体内の活性剤が血液循環中への吸収のため肺胞へ到達出来る様、患者による薬剤分散体またはエアロゾルの吸入に頼っている。Smithらに与えられた米国特許5,740,794に記載のように、肺送達は、他の投与経路による送達がある時には困難となる蛋白質およびポリペプチドの送達に好適である。特に、蛋白質薬剤およびポリペプチド薬剤は、乾燥粉末として容易に調剤され得るが、これは多くの、別の状態では不安定な蛋白質およびポリペプチドが単独でかまたは適当な粒子担体と組み合わせて、凍結乾燥された粉末または吹き付け乾燥粉末として安定に保存され得るからである。

【0004】

薬剤の放出速度はその薬剤を含む粒子の表面積および寸法に直接に関係するから、粒子寸法の正確な制御は薬剤の放出速度の制御において特に重要である。さらに、多くの蛋白質薬剤およびポリペプチド薬剤の投薬量は、過剰投与にならぬ様効率的に意図する薬剤量を送達するために正確に制御されなければならない。蛋白質およびポリペプチド類は、典型的に、従来薬剤に比較して、より高価であるので、肺の目標領域に薬剤を最少の損失に抑えて乾燥粉末を効率的に送達する能力は経済的な見地から望ましい。

40

【0005】

粉末治療薬の肺送達は、一般的には約1ミクロン～約7ミクロン程度の直径を持つ特殊寸法の粒子を必要とする。過大な粒子は咽喉内で沈積する傾向があるが、過小であると呼吸され得る。どちらの場合においても、治療薬は誤った送達になされ、肺の目的領域に到達しない。この様にして、粒子状薬製品の開発において非常に重要な検討材料は、治療薬

50

を含む適当な寸法の均一粒子の製造能力にある。

【0006】

所望の薬物動態的効果を得るための肺胞膜を通しての急速な吸収を最適にする粒径は100ナノメートル以下程度であることに留意すべきである。1ミクロンより小さい寸法の粒子は浮遊する傾向があり、しばしば肺胞膜に到達せず、患者が呼気する際、体外に搬出され得る。それゆえ、約10ナノメートル～100ナノメートルの薬剤粒子であって、約5ミクロンのより大きな担体粒子に付着されたものが、安く製造されることが望ましい。このような合体粒子が、迅速且効率的な肺送達に特に適するであろう。

【0007】

小さくて、均一な粒子を得るための多様なアプローチが採用されている。伝統的な粉碎技術、例えば、破碎、すり潰しおよびひき砕き、は相対的に大きい粒子をより小さな粒子に砕くための機械力に依存している。すり潰しおよび/または引き砕き媒体が使用される時は、汚染の可能性がある。機械的粉碎技術の他の欠点としては、例えば、かかる技術によって製造される粒子寸法が広範囲に変化することのみならず、蛋白質および他の治療用生体分子へ与える損傷可能性が挙げられる。粒子の寸法における大きな変化は持続的放出製剤の製造能力をも限定し、治療薬の浪費という結果になる。より狭い粒子寸法分布を提供するために粉碎粒子を分級することが可能であるけれども、希望の寸法でない大量の粒子が除かれる。さらに、分級プロセスは他の潜在的な汚染源となる。

【0008】

代わりに、制御された寸法の薬剤粒子は、伝統的な沈殿/結晶化方法を用いて生成され得る。これらの方法において、治療薬は最初に適当な溶媒中に分散される。一つのアプローチでは、溶質の溶解度が減少する様その溶液の温度を変え得る。他のアプローチでは、溶質の溶解度が減少する様第二の溶媒“アンチソルベント”が加えられる。両アプローチにおいて、溶質が、変性溶液の中で溶解度を減少するので、溶液から沈殿しまたは結晶化する。しかし、これらの方法は、しばしば毒性溶媒を必要とし、湿った粒子(さらに加工たとえば乾燥を要する)として得られ、相当な寸法変化を持つ粒子も製造され得る。

【0009】

ある場合には、超臨界溶液の急速膨張(“RESS”法として知られる)などの、超臨界流体技術が使用される。超臨界流体技術の使用は、均一な相対的に小さい直径の粒子の製造を可能にするが、かかる方法には欠点が無い訳ではない。超臨界流体の取り扱い方法に関連する一つの問題は溶液を送達するためにノズルおよび管に依存することである。ノズルは時間と共に摩損し、従って機器の幾何学的寸法を変化させ、さらに形成される液滴の寸法に影響を与えることが知られている。また、ノズルは、例えば、ノズル孔中で急激に膨張する際の粒子凝集のとき、使用中に閉塞し得る。さらに、ノズルおよび関連部品は洗浄が必要になり、適当な保守が無いと、溶液を汚染し得る。さらに、ノズルに依存する方法によって製造される結果としての液滴寸法が、超臨界および伝統的な溶液に対して相対的に変化し、これが、異なった寸法の液滴間で、表面張力の大きな変化につながる。超臨界法に必要な液滴寸法において、液滴間の表面張力の差は結晶動態および成長において広範囲の変化を起こし得、異なった寸法粒子の形成につながる。Subramaniamらに与えられた米国特許第5,874,029はノズルを用いる小さな寸法の液滴の製造方法を説明するが、これらの方法は、依然、均一寸法の液滴を効果的に且つ一貫して製造することは出来ない。

【0010】

薬剤を含有する液滴の形成への非ノズルアプローチが説明されている。例えば、Noolandiらの出願の米国特許出願公開第2002/0077369 A1は直接吸気のための空気通路近傍の単一バルク流体から液滴を発生させるための集束音響を説明する。この集束音響エネルギーは二方法で使用される:その一つは、Lovelyらに与えられた米国特許第4,308,547に記載された音波波長程度の直径の液滴を形成すること、および他は、Hadimioğlu出願の米国特許出願公開第2002/0073989 A1に記載されるように短バーストを用いる毛管波発生を利用することである。

10

20

30

40

50

これらの非ノズルアプローチによって固体粒子が形成されることは記載されていない。

【0011】

この様に、粒子形成が高度に再現、制御および予測可能である改良された粒子形成技術に対する必要性が、当該分野において存在する。理想的な方法は、粒子形成流体と、加工機器の表面またはそれらに吸着された汚染物との接触を最小にまたは皆無にする。本発明は、溶質として目的の化合物を含む溶液から、粒子形成液滴を噴出する集束音響エネルギーを用い、且つ溶液からの化合物沈殿を許容する条件に液滴を曝すことによって、当該技術の必要性を満たす。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0012】

(発明の要旨)

従って本発明の主目的は、集束音響噴出技術を、溶液を含む液滴を製造するために使用し、さらに同溶液から目的の化合物の沈殿を許容する効果的な条件にその液滴を曝す方法および装置を提供することによって当該技術の上記必要性を満たすことである。

【0013】

本発明の追加の目的、有利性および新規な特徴は、一部は、以下に続く記載に記載され、さらに一部は、以下の記載を精査する際当業者に明瞭になるか、または本発明の実施のための通常の実験を通じて習得され得る。

【課題を解決するための手段】

20

【0014】

第一の実施態様において、本発明は実質的に同一寸法の固体粒子を発生する方法に関する。本方法は、先ず溶媒中に溶解された目的の化合物の溶液を収容する貯蔵器の提供を伴う。集束音響放射線が、それぞれが上記溶液を含む複数の液滴をその貯蔵器から噴出させるために効果的な方法で、この溶液に繰り返し適用される。それら液滴は、さらに溶液からの同目的の化合物の沈殿を許容する条件に曝され、かくして実質的に均一寸法の固体粒子が生成される。ある場合には、集束音響放射線が複数の液滴を噴出する様複数の位置において同貯蔵器中の溶液に適用される。結果として、複数の粒子は継続的または同時に形成され得る。

【0015】

30

他の実施態様において、本発明は目的の化合物で被覆された固体粒子を発生するための方法に関する。この方法はまた、貯蔵器が上記の溶液の組成と異なる組成の不連続な局所的容積部分をさらに含む点を除いて、上述のような貯蔵器の提供を伴う。集束音響放射線が適用され、液滴が同貯蔵器から噴出され、その液滴は上記不連続な局所的容積部分および同溶液を含む。局所的容積への溶液からの目的の化合物の沈殿を許容する条件に同液滴を曝すことによって、目的の同化合物で被覆された固体粒子が形成される。

【0016】

さらに他の実施態様において、本発明は複数の異なった目的の化合物を含む固体粒子を発生させる方法に関する。非混和流体を収容する貯蔵器が提供され、各流体が異なった一つの目的の化合物を含み且つ少なくとも一つの目的の化合物が溶媒に溶解される。ある場合には、各流体が、溶媒中に溶質として目的の異なった化合物を含む溶液を含む。他の場合において、少なくとも一つの流体中に含まれている目的の化合物は溶媒中の溶質ではない。それから、集束音響放射線をその複数の非混合流体を含む液滴を貯蔵器から噴出するために効果的な方法で少なくとも上記流体の一つに適用する。同液滴はさらに溶液からその少なくとも一つの溶解化合物の沈殿を許容する条件に曝され、よって固体粒子を発生する。

40

【0017】

非混合流体が用いられるとき、その複数流体は典型的には層状に同貯蔵器内に含まれている。流体の適切な選択、集束音響放射線の使用そして、理想的な沈殿条件の下に、コア領域をエンキャップシュレートする外部領域を含む複数の固体粒子が得られる。コア領域

50

または外部領域が、目的の化合物の沈殿の結果として形成され得る。典型的には同外部領域は全粒子容積の約50%以下を占める。

【0018】

又他の実施態様において、本発明は各々目的の化合物を含む少なくとも一つの固体粒子を発生する方法に関する。本方法は溶媒中に溶解した目的の化合物の溶液を収容する貯蔵器の提供と同貯蔵室から液滴を噴出するために効果的な方法での集束音響エネルギーの適用を伴う。その液滴は複数の位置において溶液から同化合物の沈殿を許容する条件に曝される。その結果一つまたはそれ以上の固体粒子が発生される。

【0019】

上記実施態様の何れについても、目的の化合物は多数の手段の何れによっても噴出液滴から沈殿され得る。例えば、同液滴はアンチソルベントに曝され、それから加熱および/または冷却され得る。代わりに、同液滴は同目的の化合物の急速な核形成と結晶化を強制するためにアンチソルベントに曝すこと無く急速に冷却され得る。ある場合には、同化合物は、例えば、適当な波長の放射線に曝すことによって重合させ得、そして/または同液滴中の他の化合物と反応させ得る。急速な減圧はまた、沈殿を引き起こすために適用され得る。発生した粒子は実質的に無溶媒であっても、流体を含んでもよい。結果として、発生粒子の組成および構造は制御され得る。

【0020】

本発明は特に、一またはそれ以上の、診断薬、薬理学的活性剤又は賦形剤等の、薬剤を含む固体粒子の形成に適している。特に、本発明は肺送達のための粒子の発生に良い適応性を持つ。斯様に、本発明に使用するに適した追加の例示薬剤としては、抗炎症コルチコステロイド、気管支拡張薬およびそれらの混合物などの呼吸薬を含む。肺送達用として、同粒子寸法は約0.1ナノメートル～約10ミクロンの範囲であり得る。

【0021】

更なる実施態様において、本発明は複数の目的の化合物の固体粒子を発生するためのシステムを提供する。溶媒中の溶質としての第一の目的の化合物溶液と第二の目的の化合物を収納する貯蔵器が提供される。さらに提供されるものは、音響放射線を発生するための音響放射線発生器および、液滴が噴出するように同貯蔵器内の溶液内の焦点において音響放射線を集束するための集束手段を含む音響噴射器である。同噴出器は同貯蔵器との音響結合関係に配置される。典型的には、集束手段は2または1以下のF数を持つ。さらに、上記目的の第二化合物は同溶液内に非混和な流体中か、および/または溶液内の不連続な局所的容積部分内に存在する。選択肢として、同液滴を、溶液からの目的第一化合物の沈殿を許容する条件に曝すための手段が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

(発明の詳細な説明)

本発明を詳細に説明する前に、別様に示されなければ、本発明は特定の薬剤、流体および音響噴出器等に限定されず、変更され得ることを理解すべきである。また、ここで使用される用語は特定の実施態様を説明する目的のためのものであり、そこには限定の意図はない。

【0023】

本明細書および添付の特許請求の範囲内で使用されるが、単数形の“a”、“an”および“the”はそれらを含む文脈が明確に、別様に指示しなければ、複数の指示物を含むことに留意しなければならない。この様にして、例えば、用語“a solvent”は単一溶媒または同溶剤と一またはそれ以上の補助溶剤との混合物、“a pharmaceutical agent”は単一薬剤およびそれと他の薬剤との混合物、そして、“a reservoir”は一またはそれ以上の貯蔵器を意味することを意図する。

【0024】

本発明の記載および権利を主張するに際し、下記用語は次に記載する定義に従って使用される。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 5 】

ここで用いられる用語の“音響結合”および“音響的に結合した”は実質的に音響エネルギーの損失なしに対象物間に音響放射の伝達を許すように第一存在物が他の第二存在物に対し、直接または間接的に接触している状態を云う。二つの存在物が間接的に音響的結合をするときは、音響結合媒体が、音響放射線を伝達する仲介を提供することを必要とする。この様にして、噴出器が流体と、例えば流体中に同噴出器を浸漬することによって、または音響結合媒体を同噴出器と同流体との間に介在させることによって、音響的に結合され得、そして、同噴出器によって発生された音響放射線を同音響結合媒体を通じ同流体中に伝達する。

【 0 0 2 6 】

用語の“音響放射線”と“音響エネルギー”とはここでは交換可能に使用され、音波の形態のエネルギー射出および伝播を云う。他の波形の様に、音響放射線は集束手段を用いて、以下述べるように、集束され得る。音響放射線は単一周波数と関連波長を有するけれども、音響放射線は複数の周波数を含む或形式、例えばリニヤークチャープを取り得る。この様に、用語の“特徴的波長”は複数の周波数をもつ音響放射線の平均波長を記述するのに用いられる。

【 0 0 2 7 】

用語の“生体分子”および“生物学的分子”は、ここでは、あらゆる有機分子（自然的に生じようと、組み替えて生産されようと、化学的に全体としてまたは部分的に合成されようと、あるいは生体の一部であらうと、生体の一部であったのであらうと、生体の一部であり得ようと）に言及するときに交換的に使用される。これらの用語は次に挙げるものを含む：例えば、ヌクレオチド、アミノ酸、単糖類、ならびにオリゴヌクレオチドおよびポリヌクレオチド等のオリゴマーおよびポリマー種、オリゴペプチド、ポリペプチドおよび蛋白質等のペプチド分子、ならびにジサッカライド、オリゴサッカライド、ポリサッカライド、ムコポリサッカライドまたはペプチドグリカン（ペプチド-ポリサッカライド）等のサッカライド類である。

【 0 0 2 8 】

“第二流体をエンカプシュレートする第一流体”におけるような用語“エンカプシュレート”は、第二流体が第一流体中に包囲された状態を云う。同様に、“固体粒子をエンカプシュレートする目的の化合物”は固体粒子が目的の化合物によって、被覆されるか、および/または目的の化合物によって、包囲される状態を云う。用語“エンカプシュレート”は典型的には、三次元の文脈の中で使用される。例えば、空間に自由に浮遊する液滴即ち、固体表面に接触してない液滴、は他の流体をエンカプシュレートする一流体で形成され得る。

【 0 0 2 9 】

ここで使用される、用語“流体”は、非固体の物質、すなわち少なくとも部分的にガス状および/または液状の物質を云う。流体としては、最低に、部分的にまたは完全に溶解状態、分散状態、または懸濁状態にある固体を含み得る。流体の例としては、これに限定される訳ではないが、例えば、水性液（水自身および塩水を含む）、ならびに非水性液（有機溶媒、脂質液および超臨界流体等）が挙げられる。ここで用いられる場合に、用語“流体”は、用語“インク”とは、インクの中に着色剤を必ず含み且つガスではないかもしれない点で、同義ではない。“超臨界流体”はその臨界圧 P_c および臨界温度 T_c における、またはそれら以上の高い圧または温度における流体を云う。臨界流体のモル体積および溶解度はその流体の温度および/または圧力を変えることによって相当に変化し得る。実際の臨界温度および臨界圧より僅かに低く維持される流体は、同様な特性を示すことが出来、従って、“超臨界流体”はこの様な流体を含むことが意図される。

【 0 0 3 0 】

用語の“溶媒”とは、溶質として目的の化合物を少なくとも部分的に溶解し得る流体を云う。

【 0 0 3 1 】

10

20

30

40

50

用語の“アンチソルベント”とは、溶質を溶解している溶媒と混合されたとき、その溶質の同溶媒中の溶解度を減少する流体を云う。この様にアンチソルベントが溶媒中に溶質を溶解する溶液と混合されたときは、同溶質の溶解度は、それが同溶液から沈殿する点まで減少され得る。此処での好ましいアンチソルベントは超臨界流体状態にあるが、気体類（特に圧縮気体類）はアンチソルベントとして作用し得る。アンチソルベントは、事実上溶質の沈殿が起きるように、溶媒と十分に混和しなければならない。混和性は同溶媒/アンチソルベント系内の一またはそれ以上の数のパラメーターを変化することによって制御され得、例えば、この溶媒/アンチソルベント系は、その両流体が、特に混和しない（例えば貯蔵目的のため）様十分低温に維持され、そして後に両流体が混和する様、その温度を上げ得、よって粒子形成が起こり得る。

10

【0032】

用語の“非混和”は伝統的な意味では、二つの非混和流体を混合すると複数の流体相を含む混合物となる点で、完全な混和をしない二つの流体を言及するために用いられる。ここで、提供される二つの“非混和”流体は完全にまたはほぼ完全に非混和であるのが好ましく、それらは二相を含む混合物を形成し、ここで各層は単一流体の少なくとも約95%、好ましくは少なくとも99%を含む。さらに、本用語は接触する二つの流体が長期間に渡って相が分離したままであるが、最終的には混合する状況を含むことを意図する。即ち、かかる流体は、動態的非混和である。この様な場合には、好ましくは、両流体が少なくとも10分、より好ましくは少なくとも一時間、そして最適には24時間以上分離相として維持される。

20

【0033】

用語の“固体”はその通常の意味で使用され、明確な形状および容積を有する物質の状態を言う。例えば、用語の“固体粒子”、ここでは、少なくとも部分的に性質上固体である粒子を言及するために用いられ、この場合少なくとも固体部分は明確な形状および容積を有する。典型的には、この用語は容積で少なくとも50%が固体である物質を云う。好ましくは、固体粒子は、容積で少なくとも90%が固体である。同粒子が少なくとも部分的に固体である限り、中空粒子は用語“固体”から除外されない。同様に、固体粒子は、部分的にゲルまたは著しく粘調な液体で形成され得る。

【0034】

用語の“固体粒子”、“粒子”、“粉末”および“微粒子”はここでは交換可能に使用され、小寸法の固体物質を云う。一般的に、本発明の方法を用いて調製された粒子の平均寸法は直径で約0.1ナノメートル~約5ミクロン、より典型的には直径で約5ナノメートル~約2.5ミクロンである。“液滴”は、それが固体の存在を必要としない点で、粒子から区別され得る。

30

【0035】

用語の“薬剤”、“活性剤”および“治療薬”はここでは交換可能に使用され、生体（人間または動物）に投与されたときに、治療効果、予防効果および/または診断効果を含む希望の薬理学的効果を誘導する化学物質または化合物を云う。

【0036】

同様に、ここで提供される活性剤の“薬理学的に受容可能な”塩、エステル、または他の誘導体は生物学的にまたは別様に望ましくないものではない塩、エステルまたは他の誘導体である。

40

【0037】

“薬理学的に受容可能な担体”は治療薬投与に適し、生物学的にまたは別様に望ましくないことの無い物質または物質群を意味し、即ち組み合わせが、その中に含まれている薬剤処方他の成分の何れに対しても、いかなる生物学的に希望されない効果も起こさないかまたは心身に有害に作用しない様、活性剤と共に、個人に投与され得る物質を意味する。典型的にはこの用語は、治療薬送達において使用されるとき“賦形剤”と同義に使用される。

【0038】

50

用語の“沈殿物”および“沈殿”はここでは通常の意味で使用され、溶質として化合物を含む溶液から相変化を経て、同化合物を分離することを云う。この分離は典型的には、溶液に加えられた試薬の作用によって、または加熱、冷却または機械的な攪拌等のある力の結果として起こる。例えば、沈殿は、溶媒中に溶解している化合物を含む溶液からの結晶性化合物の核形成および成長を含み得る。

【0039】

用語の“集束手段”および“音響集束手段”はここでは、光学レンズのように作用する音響エネルギー源から分離した装置か、または強め合う干渉または弱め合う干渉によって音響エネルギーを焦点に収斂する効果を有する音響エネルギー装置の空間的配置によって、音波を焦点に収斂する手段を云う。集束手段は曲面を有する固体部材のように単純でもあり得るし、又音響放射線を指向するために回折を用いるフレネルレンズの中の部材のように複雑な構造を含み得る。適当な集束手段は、当該技術において知られ、且つ、例えば、Nakayasuらに与えられた米国特許第5,798,779およびAmemiya et al. (1997) Proceedings of the 1997 IS&T NIP13 International Conference on Digital Printing Technologies, pp. 698-702に記載の整相列法をも含み得る。

10

【0040】

ここで使用される用語の“貯蔵器”は流体を保持しまたは収容するための容器またはチャンバーを云う。この様に、貯蔵器中の流体は必ず自由表面、即ちそれから液滴の噴出を許す表面を持つ。

20

【0041】

“選択的に”または“選択として”は後から記載される状況が、起こり得る場合および起こり得ない場合を意味し、この記載は、その状況が起こる場合および起こらない場合を含む。

【0042】

例えば、フレーズ“実質的に同一寸法の粒子”中の用語の“実質的”は、20%以下、好ましくは10%以下、より好ましくは5%以下そして、最も好ましくは高々1%異なる粒子を云う。同用語“実質的に”の他の用法は同様な定義を含む。

【0043】

従って、本発明は、制御された寸法、組成および/または構造を有する少なくとも一つの目的の化合物を含む粒子を発生する方法を提供する。溶媒に溶解する目的の化合物の溶液を収容する貯蔵器が提供される。集束音響放射線は同溶液を含む液滴を噴出するための効果的な方法で同溶液に適用される。同液滴は、それから同目的の化合物の溶液からの沈殿を許容する条件に曝され、よって少なくとも一つの粒子を発生する。

30

【0044】

本発明は生成される粒子の寸法、組成および構造の改良された制御を提供し、よって、実質的に同一の寸法の粒子群を発生する。例えば、本法は相対的にタイトな寸法分布を有する、例えば単に数%ポイントの標準偏差を有する約5ミクロン寸法の粒子を生成するために使用されて良い。Elrod et al. (1989), “Nozzleless Droplet Formation with Focused Acoustic Beams,” J. Appl. Phys. 65(9): 3441-3447を参照されたい。さらに、または代替として液滴は、一つ又それ以上の数の固体粒子を発生させるために、複数の位置において溶液から同化合物の沈殿を許容する条件に曝される。何れの場合においても、本発明は目的の化合物をもって被覆された固体粒子を発生するために用い得、同固体粒子は同溶液がさらに同溶液の組成と異なった組成をもつ不連続な局所的容積部分をさらに含むことを除いて上述のような貯蔵器を提供することによって得られる。局所容積部分を含む液滴を噴出し、同液滴を同局所的容積部分上に溶液から目的の化合物を沈殿させる条件に曝すことによって、固体粒子は目的の同化合物で被覆した状態で、形成される。同様に、複数の非混和流体を収容する貯蔵器が提供され得、そして各流体は目的

40

50

の異なる化合物を含み、少なくとも一つの目的の化合物が溶媒中に溶解されている。結果として、噴出液滴は複数の非混和液体を含む。溶液からの溶解された一つの化合物または複数の化合物の沈殿を許容することによって、異なる複数の目的の化合物を含む固体粒子が発生される。

【0045】

本発明の方法は継続的にまたは同時に複数の粒子を発生するのに用いられ得る。例えば、貯蔵器はそれから一度に一個の液滴が噴出され提供され得、単一液滴が各噴出液滴から形成され得る。代替として、集束音響放射線は複数の液滴が噴出する様に複数の位置において、溶液に適用され、その複数の液滴は溶液からの同化合物の沈殿を許容する複数の条件に曝される。その複数の液滴は、同時にまたは継続的に同位置から噴射され得る。

10

【0046】

一般的に、同液滴は噴出されるその溶液が目的の同化合物で実質的に飽和されることが好ましく、斯様に目的の同化合物の急速沈殿が許容される。加えて、目的の化合物が噴出液滴から沈殿され得る多くの方法がある。例えば、同液滴がアンチソルベントに曝され得る。同溶液は一般的に飽和またはほぼ飽和しており、その結果、溶液滴がアンチソルベントに接触して混合すると、過飽和になる。その結果、同目的の化合物の核形成および成長が行われ、沈殿物として固体粒子が形成される。ガス状および、超臨界流体はアンチソルベントとして特に好ましい。多数の薬剤のために、相対的に温和な温度での処理を許すアンチソルベントの使用が好ましい。蛋白質およびポリペプチドを処理するために、特にアンチソルベントは好ましくは約0 ~ 約50 の範囲の臨界温度を示すべきである。好ましいアンチソルベントの例として二酸化酸素および窒素が挙げられる。

20

【0047】

温度変化が典型的に化合物を溶解する溶媒の能力を変化するので、加熱および/または冷却によって目的の化合物もまた液滴から沈殿され得る。一般に、最適の結果のために、温度が急速に変えられる。例えば、実施例1は目的の化合物の急速な核形成と結晶化を誘引するために、液滴を急速に冷却するプロセスを記載する。圧力の急低下はまた液滴内の目的の化合物を沈殿するために役立つ。目的の重合可能な化合物、即ち、ポリマー前駆体を用いて、同化合物が例えば、適当な波長の放射線に曝することによって液滴内で重合され得る（実施例2を参照）。発生した粒子は実質的に溶媒フリーであり得、または流体を含み得る。結果として、発生粒子の組成および構造が制御され得る。

30

【0048】

目的の化合物は、いかなる分子でもあり得るが、明らかに、粒子を含む使用に特に適する化合物が、目的の主要化合物である。従って、本発明の方法は産業用および他の用途のための粉末を提供するために用いられ得、その用途に含まれるものを例示すると、薬剤、化粧品、食料品、ポリマー技術（プラスチック、繊維、生体ポリマー等を含む）、化学試薬、触媒、エネルギー保存物質、燃料電池、推進剤、セラミクス、マイクロエレクトロニクス、写真フィルムおよび現像剤製品、着色剤（顔料および染料等を含む）蛍光体、粉末冶金製品、セラミクス、製紙技術等が挙げられる。目的の化合物の以下の例およびその用途は例示の目的のために含まれるが、これに限定する意図はない。

40

【0049】

触媒：一般に、必ずしも金属ベースではないが、単一金属、二またはそれ以上の金属の混合物または合金、または有機金属錯化合物（たとえば、二つまたはそれ以上の混合物または有機金属錯化合物（例えば、メタロンセンおよびチーグラナッタ触媒））が挙げられる。

【0050】

セラミクス：一般的には必ずしも酸化物、カーバイド、窒化物、硼化物およびシリケートではないが、例えば、窒化ケイ素、シリコンオキシナイトライド、シリコンカーバイド、タングステンカーバイド、タングステンオキシカーバイド、モリブデンカーバイド、酸化アルミニウム、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、酸化チタン、アルミニウムシリケート（たとえば、シリマナイトおよびムライト）、マグネシウムシリケート（苦土かんら

50

ん石)、ジルコニウムシリケート(ジルコン)、酸化マグネシウム アルミニウム(スピネル)等。

【0051】

金属：産業的にまたは多様に有益な金属粒子として、いかなる金属、金属合金または金属複合体でもよく、たとえば、銀、金、銅、リチウム、アルミニウム、白金、パラジウムなどが挙げられる。

【0052】

半導体物質としては、限定はされないが、金属シリコン、酸化シリコン、他の金属酸化物、ゲルマニウムおよびシリコン-ゲルマニウムが挙げられる。半導体としては、さらに元素周期律表第13族から選択された第一元素および、第15族から選択された第二元素を含むもの(GaN, GaP, GaAs, GaSb, InN, InP, InAs, InSb等)；および元素周期律表第2および12族から選択された第一元素および、第16族から選択された第二元素を含むもの(例えば、ZnS, ZnSe, ZnTe, CdS, CdSe, CdTe, HgS, HgSe, HgTe, MgS, MgSe, MgTe, CaS, CaSe, CaTe, SrS, SrSe, SrTe, BaS, BaSe, BaTe等)が挙げられる。

10

【0053】

導電性有機物および半導体有機物は典型的には複合ポリマーであり、例えばシスおよびトランスのポリアセチレン、ポリジアセチレン、ポリパラフェニレン、ポリピロール、ポリチオフェン、ポリピチオフェン、ポリイソチアナフタレン、ポリチエニルピニレン、ポリフェニレンスルフィド、ポリアニリン、ポリフェニレンピニレン、およびポリフェニレンピニレン誘導物、例えばポリ(2-メトキシ-5-(2-エチルヘキシロキシ)-1,4-フェニレンピニレン("MEH-PPV"))(Wudlらに与えられた米国特許第5,189,136を参照のこと)、ポリ(2,5-ビスケロスタノキシ-1,4-フェニレンピニレン)("BCHA-PPV")(例えば国際特許公開第WO98/27136に記載されているような)およびポリ(2-N,N-ジメチルアミノフェニレンピニレン)(Steninger-Smith等に与えられた米国特許5,604,292に記載されているような)が挙げられる。

20

【0054】

キャパシター物質：キャパシターに役立つ粒子としては、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリスチレン、ガラス、シリカ、マイカ、銀マイカ、酸化アルミニウム、酸化タンゲステンおよびバリウムチタネートが挙げられる。

30

【0055】

着色剤としては、染料および顔料が挙げられる。染料としては、分散染料のみならず、アゾまたは"直接染料"および反応基を有する染料、例えば酸性基(例えばカルボキシレート、フォスフォネート、またはスルフォネート成分)、塩基性基(例えば非置換アミンまたは1個もしくは2個のアルキルで置換されたアミン)、典型的には低級アルキル基で置換されたアミン)、または両基を有する染料が挙げられる。染料は蛍光性でも良く、例えば、フルオレセイン、ローダミン、ピレンおよびポルフィリン類が挙げられる。無機顔料としては、例えば、紺青、二酸化チタン、ベンガラ、クロム酸ストロンチウム、水和酸化アルミニウム、酸化亜鉛、硫化亜鉛、リトポン、酸化アンチモン、酸化ジルコニウム、カオリン、(含水アルミノ珪酸塩)およびカーボンブラックが挙げられる。有機顔料としては、限定しないが、アゾレーキ顔料、不溶性アゾ顔料、縮合アゾ顔料、およびキレートアゾ顔料、等のアゾ顔料；フタロシアニン顔料、ペリレン顔料、ペリノン顔料、アントラキノン顔料、キナクリドン顔料、ジオキサジン顔料、チオ-インジゴ顔料、イソインドリノン顔料およびキノフタロン顔料等の多環式顔料；ニトロ顔料；ニトロソ顔料およびアニリンブラックが挙げられる。

40

【0056】

エネルギー保存物質：高電圧系において、陰極に使用される適切な粒子の例として、限定しないが、リチウム、リチウム/アルミニウム合金、カーボン、グラファイト、窒化物

50

、酸化スズが挙げられる。陽極に適した粒子としては、酸化マンガン（スピネル）、酸化リチウムコバルト、酸化リチウムニッケル、酸化バナジウム、酸化鉄、混合金属酸化物、硫化鉄、硫化銅、CFx、沃素、硫黄、混合金属硫化物、金属および金属燐酸塩混合物が挙げられる。

【0057】

バッテリー用途：アルカリバッテリー用途における陰極に使用される粒子としては、限定されないが、亜鉛および、例えば鉛、水銀、インジウム、錫等との多様な亜鉛合金が挙げられる。適当なアルカリ陽極としては、例えば、電子伝導のためにグラファイトおよびカーボンと組み合わせた二酸化マンガンおよび酸化銀が挙げられる。金属水素化物バッテリー電極材料としては、典型的には、ランタンおよび他の微量元素とのニッケル合金が挙げられる。

10

【0058】

燃料電池：直接メタノール燃料電池においては、白金 - レニウム合金粒子または錫、イリジウム、オスミウム、またはレニウムが第二金属である白金系合金から作られた粒子が、陰極としての使用に適する。陽極は白金粒子から調製され得る。

【0059】

写真用途：写真用途に用いられ得る粒子の例として、限定しないが、塩化銀、臭化銀、臭化沃化銀などの銀ハロゲン化物、およびそれらの染料感受性変性物が挙げられる。

【0060】

蛍光体：蛍光体は、通常、入射放射線を吸収し、続いて可視範囲の放射線を発光する無機発光性物質を含む。蛍光体は好ましくは相対的に長時間、励起下で発光性（例えば蛍光性）を維持することが出来、優れたイメージ再現性を提供する。種々の蛍光体としては、例えば、 $Y_2O_3:Eu$ 、 $ZnS:Ag$ 、 $Zn_2SiO_4:Mn$ 、 $ZnO:Zn$ および他のドーパされた希土類金属酸化物が挙げられる。

20

【0061】

粉末冶金製品：適当な粉末冶金粒子の例として、タングステン銅、銀タングステン、銀グラファイト、銀ニッケル、タングステンモリブデン、高密度タングステン系重金属およびタングステンカーバイドが挙げられる。他の鉄および非鉄粒子としては、種々の青銅、銅および真鍮と共に、鉄と鋼、鉄、銅鋼、鉄ニッケル鋼、低合金鋼、焼結硬化鋼および銅溶浸鋼が挙げられる。

30

【0062】

樹脂：合成樹脂粒子の例としては、限定しないが、ポリエステル樹脂粒子、ポリアミド樹脂粒子、ポリ塩化ビニル樹脂粒子、ポリウレタン樹脂粒子、尿素樹脂粒子、ポリスチレン樹脂粒子、スチレン - アクリル共重合体、（スチレンと（メタ）アクリル酸誘導体との共重合体）ポリメチルメタクリレート粒子、メラミン樹脂粒子、エポキシ樹脂粒子およびシリコン樹脂粒子が挙げられる。多様な他のポリマー粒子はまた、例えば、プラスチック技術、繊維製造等にも有用である。

【0063】

薬剤：微粒子状薬剤はいかなる公知のまたは、化学的に変性または合成されるもののみならず自然に発生するものも含めて、今後発見される薬理学的活性剤を用いて作ることが出来る。同薬剤は下記の薬剤を、限定的でなく、含む薬理学的活性剤の一般に認められたクラスから、典型的には選定されよう：その薬剤としては、鎮痛剤、麻酔薬、抗関節炎薬、喘息治療薬を含む呼吸薬；抗腫瘍剤を含む抗癌剤；抗コリン剤；鎮痙剤；抗鬱剤；抗糖尿剤；下痢止め薬；駆虫剤；抗ヒスタミン剤；抗高脂血症薬；抗高血圧症薬；抗生物質および抗ウイルス剤などの抗感染薬；抗炎症薬；抗偏頭痛調剤；制吐剤；抗腫瘍剤；抗パーキンソン剤；止痒剤；抗精神病薬；下熱剤；抗痙攣剤；抗結核症剤；抗潰瘍剤；抗ウイルス剤；抗不安剤；制食欲剤；注意力欠乏症（ADD）および注意欠乏亢進症（ADHD）薬；カルシウムチャンネル遮断薬を含む心臓血管調剤；CNS剤；ベーター遮断薬および抗不整脈剤；中枢神経系刺激剤；鬱血除去薬を含む咳風邪調剤；利尿薬；遺伝物質；薬草治療薬；ホルモン分解物；睡眠薬；低血糖症薬；免疫抑制症薬；ロイコトリエン抑制薬；

40

50

縮瞳抑制剤；筋肉弛緩剤；麻酔拮抗薬；ニコチン；ビタミン並びに必須アミノ酸および脂肪酸などの栄養剤；抗緑内障薬等の眼薬；副交感神経遮断剤；精神刺激剤；鎮静剤；ステロイド；交感神経刺激剤；精神安定剤；一般冠状、周辺および大脳を含む血管拡張薬が挙げられる。

【0064】

薬剤は生体分子であり得、これらは例えば、DNA、RNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド；ペプチジル剤、即ちペプチド、ポリペプチド、蛋白質（蛍光蛋白質を含む）、リボソーム、およびビオチンなどの酵素補因子からなる群から選択された分子成分が挙げられる。生体分子（他の薬剤も含まれる）は、診断目的のために、放射性標識を付けたりまたは別様にラベルすることが出来る。ある場合には、目的の化合物が診断薬であり得る。

10

【0065】

適当な薬理学的活性ペプチドは一般には、必ずしも必要ではないが、分子量は少なくとも300Daであり、好ましくは少なくとも800Daであろう。意図した放出期間の延長放出処方において実質的に安定であり得、且つ従って、本発明の組成物において使用可能なかかるペプチドの例としては、オキシトシン、バソプレシン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、表皮成長因子（EGF）、プロラクチン、黄体化ホルモン、卵胞刺激ホルモン、ルリベリンまたは黄体化ホルモン放出ホルモン（LHRH）、インスリン、ソマトスタチン、グルカゴン、インタフェロン、ガストリン、テトラガストリン、ペンタガストリン、ウロガストロン、セクレチン、カルシトニン、エンケファリン、エンドルフィン、キョトルフィン、タフトシン、サイモポイエチン、サイモシン、サイモスチムリン、胸線体液因子、しょう液胸線因子、腫瘍壊死因子、コロニー刺激因子、モチリン、ボンベシン、ジノルフィン、ニューロテンシン、セルレイン、ブラジキシン、ウロキナーゼ、カリクレイン、サブスタンスP類似物および拮抗物、アンギオテンシンII、神経成長因子、血液凝固因子VIIおよびIX、リゾチーム塩化物、レニン、ブラジキシン、チロシジン、グラミシジン、成長ホルモン、メラノサイト刺激ホルモン、甲状腺ホルモン放出ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、上皮小体甲状腺ホルモン、パンクレオチミン、コレシストキニン、ヒト胎盤ラクトゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、蛋白質合成刺激ペプチド、胃の抑制ペプチド、血管作用腸ペプチド、血小板由来増殖因子、成長ホルモン放出因子、骨形態形成蛋白質並びにその合成類似体、改変体および薬理学的活性フラグメントが挙げられる。ペプチジル薬剤としてはさらに、LHRHの合成類似体、例えば、ブゼレリン、デスロレリン、フェルチレリン、ゴセレリン、ヒストレリン、ロイプロリド（ロイプロレリン）、ルトレリン、ナファレリン、トリプトレリンおよびそれらの薬理学的活性塩類が挙げられる。

20

30

【0066】

本発明は粒子および粉末を製造するために用いられるから、主な薬剤候補は粉末摂取形態の投与に適したものの、例えば乾燥粉末吸入器における吸入治療用いられるものであろう。呼吸系を通しての薬剤粒子の送達は、特に、例えば胃腸障害を起こしおよび/または吸収および代謝可変速度によって経口投与時に問題のある活性薬剤について、製薬分野では呼吸系経由の薬剤粒子の送達へ関心が増えつつある。

40

【0067】

乾燥粉末吸入治療を使用する投与候補として知られる薬剤としては、次のものが挙げられる：上述のようなペプチジル薬剤；鎮痛剤たとえば、コデイン、ジヒドロモルフィン、エルゴタミン、フェンタニールおよびモルフィン；狭心症調剤、例えば、ジルチアゼム；抗アレルギー剤、例えば、クロモリナトリウム等のクロモグリケート、ケトチフェンまたはネドクロミル；抗ヒスタミン剤、例えば、メタピリレン；呼吸薬、即ち、喘息、気管支炎、気腫および嚢胞線維病などの呼吸病の処置に使用される薬剤が含まれる。呼吸薬としては、抗炎症コルチコステロイド、例えば、フルニソリド、フルニソリド半水和物、ブデソニド、ベクロメタゾン、ベクロメタゾンモノプロピオネート、ベクロメタゾンジプロピオネート、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、フルチカゾンおよび

50

の脂肪族アルカン類；シクロヘキサン等の環状アルカン類；ベンゼン、クメン、ピリジン、疑似クメン、シメン、スチレン、トルエン、キシレン、テトラヒドロナフタレンおよびメシチレンなどの芳香族炭化水素類を含む炭化水素類；四塩化炭素等のハロゲン化合物およびクロロフォルム、プロモフォルム、メチルクロロフォルム、クロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、クロロエタン、1,1-ジクロロベンゼン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロエタン、エピクロロヒドリン、トリクロロエチレンおよびテトラクロロエチレン等の塩化、フッ化および臭化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジイソブチルエーテル、ジグリム、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ジメトキシメタン、フランおよびテトラヒドロフラン等のエーテル類；蟻酸メチル、蟻酸エチルおよびフルフラール等のアルデヒド類；アセトン、ジイソブチルケトン、シクロヘキサノン、メチルエチルケトン、*N*-メチル-2-ピロリドンおよびイソホロン等のケトン類；ジメチルホルムアミドおよびジメチルアセトアミド等のアミド類；エタノール、イソプロピール、*n*-プロパノール、*t*-ブチルアルコール、シクロヘキサノール、1-ヘキサノール、1-オクタノールおよびトリフルオロエタノール等のアルコール類；1,3-プロパンジオール、グリセロール、エチレングリコール、プロピレングリコールおよび低分子量（典型的には400より小さい）ポリエチレングリコール等の多価アルコール類；ピリジン、ピペリジン、2-メチルピリジンおよびモルホリン等の環状アミン類；トリメチルアミン、ジメチルアミン、メチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、*n*-ブチルアミン、*t*-ブチルアミン、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン及ジエタノールアミンおよびエタノールアミン等の単、二および三置換アミン類；エチレンジアミンおよびジエチレントリアミン等のアミン置換炭化水素類を含むアミン類；酢酸、トリフルオロ酢酸および蟻酸等のカルボン酸類；酢酸エチル、酢酸イソペンチルおよび酢酸プロピル等のエステル；カプロラクタム等のラクタム類；アセトニトリル、プロパンニトリルおよびアジポニトリル等のニトリル類；ニトロベンゼン、ニトロエタン、およびニトロメタン等の有機ニトレート類；および二硫化炭素等の硫化物類が挙げられる。

【0074】

溶媒は脂質物質でもあり得、限定しないが、リン酸化ジアシルグリセリド等のリン脂質および特にジアシルホスファチジルコリン、ジアシルホスファチジルエタノールアミン、ジアシルホスファチジルセリン、ジアシルホスファチジルイノシトール、ジアシルホスファチジルグリセロール、ジアシルホスファチジン酸およびそれらの混合物からなる群から選択されたリン脂質（ここで各アシル基は約10～約22個の炭素原子を含み、飽和または不飽和である）；イソ吉草酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキノン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸およびアラキドン酸等の脂肪酸類；前述の脂肪酸類のエステルを含む低級脂肪酸エステル類（ここで、脂肪酸のカルボン酸基がエステル成分-(CO)-ORで置換されており、但しRは一または二のヒドロキシル基で選択肢として置換されたC₁-C₃アルキル成分である）；前述の脂肪酸に対応する脂肪アルコール類（ここで、脂肪酸のカルボン酸基が-CH₂OH基で置換される）；セルブロシドおよびガングリオシド等の糖脂質類；肝油およびにしん油などの動物性油、ババサーヤシ油、ひまし油、とうもろこし油、綿実油、亜麻仁油、からし油、オリーブ油、パーム油、パーム核油、落花生油、けし油、菜種油、べにばな油、ごま油、大豆油、ひまわり油、桐油および小麦麦芽油等の植物性油類を含むオイル類；ワックス類、すなわち、蜜蝋およびシェラック等の動物性ワックス類、モンタン蠟、ミクロクリスタリンワックスおよびパラフィンなどの石油ワックス類を含む高級脂肪酸エステルおよびカルナウバワックス等の植物性ワックス類が挙げられる。

【0075】

本発明による固体粒子調製に際し、集束音響エネルギーはE l l s o n等の米国特許出願公開第2002/0037579 A1中の記載の方法に従って、次のように、適用され得る。図1は前述の方法に従って用いられ得る集束音響噴出装置が説明される。この装

10

20

30

40

50

置は、単純化された断面図で示される。ここで、全ての図面のように、その中では同様な部品には同様な数字によって参照されるが、図1は必ずしも一定の比例拡張または縮小をしておらず、ある寸法は明確表示のために誇張され得る。装置11は単一または複数の貯蔵器を含み得る。単純化のために装置は溶媒中に溶解した目的の化合物の溶液14を含む単一貯蔵器13を持つものとして説明される。溶液は17で示される流体表面を有する。示されるように、貯蔵器13は好ましい軸対称形で提供され、円形の貯蔵器ベース25から上方垂直に延在し且つ開口部29で終了する垂直壁21を持っている。しかし、他の貯蔵器形状を用いることが出来る。複数の貯蔵器を用いるときは、それらは音響的に区別が不能である様実質的に同一の構造であるが、同一構造の必要はない。さらに、複数の貯蔵器は分離した除去可能な部品であり得るが、希望する時は、板或いは他の基板内に固定され得る。例えば、複数の貯蔵器は、ウエル板内の個々のウエルを含むことが出来、一定の配列は、必ずしも必要ではないが、最適である。

【0076】

装置は音響噴出器33を含み、それは音響放射線を発生するための音響放射線発生器35、および流体表面17近傍の溶液内の焦点(ここから液滴が噴出される)に音響エネルギーを集束させるための集束手段37を含む。図1に示されるように、集束手段37は、音響放射を集束するために凹表面39を持つ単一固体部品を含み、以下論ずるように、音響集束手段は他様な構造をとり得る。音響噴出器33はこの様に、貯蔵器13と従って溶液14に音響的に結合するとき、流体表面17から流体の液滴を噴出する様音響放射線を発生し、且つ集束する様適応する。音響放射線発生器35および集束手段37は単一制御器で制御される単一ユニットとして機能することが出来るが、或いは、同装置の希望される性能によって独立に制御され得る。典型的には、単一噴出器設計は、より寸法的に均一な液滴および粒子を生成する傾向があるので、多数の液滴を生成するための多数噴出器設計よりも時には好まれる。さらに、一般的に単一噴出器設計を用いて発生した粒子を収集するのは容易である。かくして、単一噴出器設計は実験室で、または小規模での用途により適している。多数噴出器設計は、しかしながら、液滴および粒子生成速度を向上するために用いられ得る点で有利である。この様に、多数噴出器設計はより生産的且多量生産に向き、特に製薬産業向きである。

【0077】

多様な集束手段の何れも、本発明に関連して用いられ得る。例えば、一つまたはそれ以上の曲面が流体表面近傍の焦点に音響放射線を指向するために用いられ得る。一つのかかる技術はLoveleyらに与えられた米国特許第4,308,547に記載される。曲面を持つ集束手段はPanametrics, Inc. (Waltham, MA)で製作されるような商業的に入手可能な変換機の構成の中に組み入れられた。加えて、フレネルレンズが当該技術の中で目的の面から所定の距離に音響エネルギーを指向するものとして知られている(例えばQuate等に与えられた米国特許第5,041,849を参照してください。)。フレネルレンズは、同レンズに関して半径方向に変化する回折角度において所定の回折次数へ音響エネルギーの相当部分を回折する半径方向位相プロファイルを有し得る。回折角度は所望の目標面において回折次数内で音響エネルギーを集束するために選択されるべきである。

【0078】

貯蔵器、従って、その中の流体に噴出器33を音響的に結合するさらに沢山の方法がある。一つのかかるアプローチは、たとえばLoveleyらに与えられた米国特許第4,308,547内に記載されているように直接接触があり、その中では、分割電極を有する半球体結晶から構成される集束手段が噴出液中に沈められる。上記特許はさらに集束手段が同液の表面かまたは表面下に位置し得ることが記載される。しかし、流体に集束手段を音響的に結合するための、この方法は一般的に多くの理由で、望ましくない。例えば、変換機および/または流体結合系は典型的には音響系の中で最もコストの高い部品である。これらの部品を沈めることは典型的にはこの中に含まれている敏感なエレクトロニクスを貯蔵器内の流体に曝し得ることになり、それによって、それらの性能を潜在的に低下

10

20

30

40

50

させる。加えて、噴出器が異なった流体を噴出するために使用されるときは、集束手段の反復の洗浄が、相互汚染を避けるために、要求されよう。この場合には、流体は、噴出器を洗浄のために取り去るときに、この噴出器に付着し、高価でありまたは希少であり得る物質を浪費する。

【0079】

好ましいアプローチは、溶液に噴出器（例えば、集束器）のどの部分をも接触させないで、貯蔵器とその中に含まれる溶液に噴出器を音響的に結合することである。これは、沈められた噴出器に関連する上述の不利な点を克服する。さらに、もし万が一噴出器が故障したら、交換用の噴出器を、貯蔵器内の流体を混乱させずに用いることが出来る。かかる場合には、噴出さるべき溶液の表面に噴出器からの音響放射線が届けられることを許容する様、貯蔵器の物質および厚さは、それを通して音響放射線が透過し且つその中に含まれる溶液に伝えられるような物質および厚さであるべきである。典型的には、これは受け入れ難い拡散無しに音響放射線が透過を許容する様十分に薄い貯蔵器またはウエルベースを提供することを含む。加えて、噴出器位置決め手段は、噴出器をそれから液滴を噴出する貯蔵器に対し制御され且つ反復可能の音響結合状態で、通常、噴出器と各貯蔵器の外表面との間の直接的または間接的な接触を含みながら、貯蔵器中に沈めること無く、位置決めするために設けられる。各貯蔵器に対し噴出器を音響的に結合するために直接接触が採用されるときは、効率的な音響エネルギー伝送を確実にするために完全な形状一致が好ましい。即ち、噴出器と貯蔵器は、互いに密着接触対応する両表面を持つべきである。この様に、もし音響結合が噴出器と貯蔵器との間で、集束手段を通じて達成されるならば、貯蔵器が集束手段の表面プロファイルに対応する外表面を持つのが望まれる。形状一致接触無しには、音響エネルギー伝送の効率および正確さは減少し得る。さらに、多くの集束手段は、曲面を有するので、この直接接触アプローチは特別に形成された逆表面を持つ貯蔵器の使用を必要とし得る。

【0080】

最適には、音響結合は、間接接触を通して、噴出器と貯蔵器との間で達成される。図1には、音響結合媒体41が噴出器33と貯蔵器13のベース25の間に置かれ、噴出器33と貯蔵器13とは互いに所定の距離で配置される。音響結合媒体は音響結合流体であり、好ましくは、音響集束手段37と貯蔵器13の両者に形状一致接触状態にある音響的に均質な物質であり得る。好ましくは、流体媒体は、その流体媒体と異なる音響的性質を持つ物質を実質的に含まない。音響噴出器33は、音響結合媒体41を通しての噴出器と貯蔵器との間の音響結合を達成するために貯蔵器13の下に示される噴出器位置決め手段43によって位置決めされ得る。一旦、噴出器と貯蔵器とが適当な整列状態になるならば、音響放射線発生器35が活性化されて音響放射線を生成し、この音響放射線が、第一貯蔵器の流体表面17近傍の焦点47へ集束手段37によって指向される。その結果、液滴49が流体表面17直上に位置する沈殿領域50へ流体表面17から噴射される。

【0081】

流体噴出を正確に確保するために、噴出器によって液滴が噴出されるべき流体表面の正確な位置および方向を決定することがしばしば重要である。もしそうでないと、噴出液滴は不適当な寸法となり又不適当な軌道で移動する。この様に、液滴噴出の最適制御のためには、噴出器33と貯蔵器中の流体表面17間の相対的な位置は各噴出時前に制御されるべきである。液滴噴出時のかかる正確な制御は音響発生器を活性化し、流体表面に伝送される検出音波を生成し、この音波が、反射音波として流体表面によって反射されることによって達成され得る。反射音響放射線のパラメーターは後に解析され、音響放射線発生器と流体表面との空間的關係を評価する。この解析は、音響放射線発生器と流体表面間の距離の決定および/または音響放射線発生器と流体表面との方位關係の決定を含み、流体が、流体と貯蔵器表面間の接触に関連する表面力の故に、非平面（例えば、凸面または凹面）の時に、特に有利に同決定を提供する。

【0082】

より詳細には、音響放射線発生器は貯蔵器の流体表面から液滴を噴出するために不十分

10

20

30

40

50

な低エネルギー音響放射線を生成する様、活性化され得る。これは典型的には、通常液滴噴射に必要とされる長さのパルス（マイクロ秒程度）に対して極端に短いパルス（数十ナノ秒程度）を用いて達成される。音響放射線が流体表面によって反射されて音響放射線発生器に戻るに要する時間を決定し、その時間を流体中の音波速度と対応づけることによって、距離そして流体の高さが計算され得る。勿論、貯蔵器ベースと流体間の界面によって反射される音響放射線を確実に度外視するように注意がなされなければならない。かかる方法が伝統的なまたは変更されたソナー技術を用いる、音響顕微鏡の技術において通常の熟練度を有する当業者によって認識されよう。

【 0 0 8 3 】

一旦この解析が実施されれば、流体表面近傍に焦点を持つ噴出音波が流体の少なくとも一個の液滴を噴出するために発生され、ここで、噴出音波の最適強度および指向性は上記解析を用いて、選択肢として、追加のデータと組み合わせられて、決定される。その最適強度および指向性は、一貫した寸法と速度の液滴を生成するために、一般的に選択される。例えば、噴出音波の所望の強度と指向性は既に評価した空間関係のみならず、貯蔵器に関連した幾何学的データ、噴出さるべき流体に関連した流体性質データおよび/または噴出シーケンスに関連したヒストリカルな液滴噴出データを用いて決定され得る。さらに、同データは流体表面に関して、音響放射線発生器を再配置するために噴出器の位置修正の必要性を示すことが出来き、この様にして、所望の流体近傍に噴射音波の焦点を確保する。例えば、解析により、噴射音波が流体表面近傍に集束する事が出来ない様に音響放射線発生器が位置されていることが示されるならば、音響放射線発生器が噴出音波の適当な集束を許容するように垂直、水平、および/または回転運動によって再配置される。

【 0 0 8 4 】

一旦噴出されると、液滴 4 9 は目的の化合物が溶液から析出することを許容する沈殿領域 5 0 の条件に曝される。かかる沈殿条件を創製する多数の手段が本発明に使用され得る。既に論じたように液滴をアンチソルベントに曝す結果目的の化合物が沈殿するだろう。

【 0 0 8 5 】

好ましい実施態様では、超臨界流体が目的の化合物と溶媒の溶液と混合する際に同目的の化合物の沈殿を引き起こすのに有効なアンチソルベントまたは沈殿流体として使用される。同目的の化合物がアンチソルベントに不溶であるのは好ましいが、溶媒中よりもアンチソルベント中で溶解しにくい化合物であれば、本発明の目的に十分である。この様にして、好ましい実施態様において、アンチソルベントが実質的に同化合物の相当量を溶解し得ないけれども、アンチソルベントが同目的の化合物のある量を溶解することは可能である。また、アンチソルベントが目的の化合物と溶媒の溶液に浸透することが出来、よって目的の化合物の所望の沈殿を引き起こすよう、アンチソルベント流体が、少なくとも部分的に有機溶媒に混和可能である。アンチソルベントが近臨界または超臨界処理のためのいかなる適当な流体を含むことが出来る。これらの流体としては、二酸化炭素、水、アンモニア、窒素、亜酸化窒素、メタン、エタン、エチレン、プロパン、ブタン、n ペンタン、ベンゼン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、イソブタノール、含ハロゲン炭素化合物（モノフルオロメタン、トリフルオロメタン、クロロトリフルオロメタン、モノフルオロエタン、ヘキサフルオロエタン 1, 1 - ジフルオロエチレン、および 1, 2 - ジフルオロエチレンが挙げられる）トルエン、ピリジン、シクロヘキサン、m クレゾール、デカリン、シクロヘキサノール、o キシレン、テトラリン、アニリン、アセチレン、クロロトリフルオロシラン、キセノン、6 フッ化硫黄、プロパンおよびその他が挙げられる。補助溶剤または他の変成剤が臨界点におけるまたは近傍の固有の性質を変化するために超臨界流体に加えられ得る。適当な補助溶剤および変成剤は当該技術上知られており、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびアセトンが挙げられる。

【 0 0 8 6 】

多くの薬剤のために、相対的に温和な温度での処理を許容するアンチソルベントの使用が望ましい。これは、非常な低温または非常な高温に曝されるとき、生物学的活性を失うペプチジル薬剤を処理するためには特に重要である。そして、蛋白質およびポリペプチド

10

20

30

40

50

の処理のために、逆溶剤が好ましくは、約 0 から約 50 の範囲の臨界温度を持つべきである。アンチソルベントのかかる分類に含まれるものとしては、二酸化炭素、窒素、亜酸化窒素、エタン、エチレン、クロロトリフルオロメタン、モノフルオロメタン、アセチレン、1,1-ジフルオロエチレン、ヘキサフルオロエタン、クロロトリフルオロシランおよびキセノンが挙げられる。特に好ましいアンチソルベントは、二酸化炭素である。なぜなら、二酸化炭素は、容易に入手可能、非毒性（これは、“GRAS”または“一般的に安全とみなされる状態”）非引火性および相対的に低コストあり、さらに低化学的反応性、31.3 の臨界温度、72.9 atm (1072 psi) の臨界圧力をもち、これらは相対的な温和な条件下での処理を許すからである。他の好ましい超臨界流体は窒素である。

10

【0087】

さらに、目的の化合物は液滴が温度および/または圧力変化に曝される時、液滴から沈殿させることが出来る。斯様に本装置は噴出液滴を加熱または冷却、または同液滴が噴出される環境の圧力を制御することに役立つ他の化合物を含み得る。かかる温度/または圧力制御手段の設計および構成は当業者にとって公知である。上述の技術を反復することによって、実質的に同一の寸法および組成の複数の粒子が形成され得る。

【0088】

一旦固体粒子が形成されると、固体粒子収集手段が使用され得る。多数の粒子収集技術のいずれも本発明に関連して使用できる。図1に描かれているように、例えば、収集器51は収集器入り口52が貯蔵器13直上に位置する。一旦粒子が形成されると、音響噴出からの運動量の結果として収集入り口51へ移行することが出来る。代替として、粒子の保持に適応した表面を有する基板が収集器として使用され得る。ある場合には、粒子は液体の貯蔵器内に収集される。この場合には、その表面は流体表面17と対面関係において貯蔵器13上に置かれ得る。ある場合には、気流は粒子を浮遊させて運ぶことが出来、それによって、同粒子を収集器に指向させる。さらに、同粒子は静電的に充電され、または静電気加速力を受け得る。音響噴射に関連して静電気充電の使用はElisonらによって出願され、Picoliter Inc, (Sunnyvale, CA) に譲渡された米国特許第6,603,118中に詳細に記載されている。典型的には、収集された粒子が凝集せずに、各個々の同粒子が他の粒子と同様に挙動する離散物として留まるのが好ましい。

20

30

【0089】

本装置は性能向上のために他の部品を含むことが出来る。例えば、本装置は、貯蔵器の上に位置する粒子収集手段（即ち含まれた囲い内上表面）の温度を低下するための冷却手段をさらに含むことが出来る。貯蔵器の中の流体を一定温度に維持するための加熱手段を、アンチソルベントを超臨界状態に維持するための加圧手段と組み合わせて、また含むことが出来る。かかる温度維持手段および加圧手段の設計および構成は当業者にとって公知である。多くの生体分子用途のために、同生体分子を収容する流体が一定温度において、それから約1 または2 を超えて異なることの無い様に、保持されることが一般的に望まれる。加えて、特に温度に敏感な生体分子のために、流体は、流体の融点を好ましくは約10 以下に、より好ましくは約5 以下に、その温度を保持する。この様に、例えば生体分子を含む流体が水性のときは、噴出中流体を約度4 に保持するのが最適であり得る。

40

【0090】

図2は、同一の貯蔵器から複数の固体粒子を同時に形成することに関連して有用な集束音響エネルギー装置を単純断面図において概略説明したものである。一般に、図1に描いた装置に類似しており、上述の選択肢の特徴を採用することも出来る。図2に描かれている様に、装置11は、溶媒中に溶解された目的の化合物の溶液14を収容する単一貯蔵器をも有する。さらに、音響放射線を発生するための音響放射線発生器35および同音響放射線を集束するための集束手段37を備える音響噴出器33が提供される。しかしながら、集束手段は同流体表面17近傍の、液滴が噴出さるべき溶液内の複数焦点に音響放射線

50

を集束する様に構成されている。図2に示されるように、集束手段37は、音響放射線を集束させるための複数の実質的に同一の凹面39を有する単一固体部品を含むことが出来るが、この集束手段は上述したように多様に構成することが出来る。複数の集束要素を備える集束手段は当該技術で良く知られている。

【0091】

音響結合媒体41は噴出器33と貯蔵器13のベース25との間に置かれ、音響放射線発生器35は活性化されて音響放射線を生成し、この音響放射線は、同貯蔵器の流体表面近傍の複数焦点47へ集束手段37によって指向させられる。同焦点47は実施的に平坦な流体表面部分近傍にある。結果として、複数の液滴49は流体表面17直上の沈殿領域50へ流体表面17から噴出される。一旦噴出されると、液滴49は目的の化合物の溶液からの沈殿を許容する同沈殿領域5内の条件に曝される。形成された粒子は、それから、
10 収集される。

【0092】

他の実施態様において、本発明は目的の化合物で被覆された固体粒子を発生させる方法に関する。この方法は、また、貯蔵器が溶液の組成と異なる不連続な局所的容積部分を付加的に含む点を除いて、上述のような貯蔵器の提供を含む。集束された音響放射線が適用されるとき、貯蔵器から液滴が噴出され、同液滴は不連続な局所的容積部分および溶液を含む。その液滴を、その局所的容積部分上へ同目的の化合物の沈殿を許容する条件に曝すことによって、固体粒子が、目的の化合物によって被覆されて形成される。

【0093】

典型的には、必ずしも必要ではないが、その不連続な局所的容積部分は溶液からの噴出前、および/または噴出後において固体である。しかし、一般的なルールとして、そのコアおよび/または被覆は、容易な取り扱いのために十分な機械的完全性をその形成粒子に与えるために、噴出後十分な凝集性を示すべきである。例えば、不連続な局所的容積部分がゲル粒子であるときは、目的の化合物はそのゲル粒子上に結晶化および硬化することが出来る。かかる場合、形成された固体粒子はゲルコア領域を包む硬い結晶性殻を含み得る。同様に、粘稠液体を含むコア領域が同様に形成され得る。この様に、形成粒子は、内部コアおよび/または外層が或る処理技術、例えば、ゲル化、乾燥その他、に曝されたかどうかによって、多数の形態を取り得る。

【0094】

自然のまたは合成のモノマー単位および/または重合体を使用して重合技術に供することが出来る。Radolph等に与えられた米国特許第6,403,672は、たとえば、固体粒子を形成する重合条件下で放射線に対し少なくともポリマー前駆体を曝すことによってポリマー粒子を形成する方法を記載する。本方法は、また、超臨界アンチソルベント流体に関連する溶媒を使用する。この特許において、ポリマー前駆体は、ポリマーまたはコポリマーを形成して重合可能な、鎖状重合に使用され得る不飽和成分または他の機能性を含み、または他様に重合され得る他の成分を含むあらゆる物質を含み得る分子、またはその部分として定義される。前駆体の例として、光照射で重合され得るまたはラジカルおよびイオン重合を可能とするモノマーおよびオリゴマーを挙げることが出来る。当業者は重合技術が化学依存であること、最適な粒子を生成するために必要とされる重合プロセスを最適化するために実験が必要となり得ることを認識するであろう。
40

【0095】

薬剤用途で固体粒子が調製されるときは、目的の化合物は上述の薬剤の何れでもあり得る。加えて、または、代替的に、不連続な局所的容積部分が薬剤を含み得る。目的の化合物は、典型的には、粒子外部上に厚さが約1ミクロン以下、好ましくは100ナノメートルの被覆として形成される。最適には、同被覆は約10ナノメートル~約100ナノメートル以下の範囲の厚さを持つ。同様に、不連続な局所的容積部分は形成された最終の固体粒子の所望の寸法に従って選択される寸法を持ち得る。この様に、被覆と局所的容積部分との容積比は変わり得る。被覆は、典型的には全粒子容積の約50%を超えない。或る場合には、被覆は全粒子容積の10%以下である。その局所容積部分が、液滴の大部分を占
50

めるときは、被覆は全粒子容積の約5%を超えて占めることが出来ない。この様に、流体と噴出流体との容積比に依存して、被覆は厚さとして、粒子寸法の約10%を超え得ない。沈殿条件に依存して、目的の化合物は粒子寸法の10%を超えない小粒子を形成する。

【0096】

局所的容積部分が噴出液滴内に含まれるかどうかに関わらず、液滴は複数位置において溶液からの化合物の沈殿を許容する特別条件に曝され得る。或る場合には、形成された単一固体粒子は同液滴から形成される。この場合は形成単一固体粒子は複数の異なる領域からなり得、その各領域が溶液からの沈殿によって形成される。沈殿の均一な核形成および成長を仮定すると、これらの異なる領域は一般に実質的に同一寸法である。代替として、複数の固体粒子が液滴から発生する。かかる場合、同複数固体粒子は好ましくは実質的に同一寸法である。典型的には、発生した粒子または複数粒子は約0.1ナノメートル~約1ミクロンの範囲にある。ある種の用途のためには、発生した粒子または複数粒子は10ナノメートル~約100ナノメートルの範囲にある。

【0097】

図3は、多数回沈殿の結果として形成される、目的の化合物で被覆された固体粒子を調製するための集束音響エネルギー装置を使用する、本発明の実施態様を単純断面図において概略説明したものである。図3Aに描かれているように、装置11はまた、溶媒中に溶解した目的の化合物の溶液を含む単一貯蔵器13を持つ。加えて、溶液14はまた、不連続な局所的容積部分15を含む。図示のように、これらの局所容積部分は固体であり、一般に球形であるが、不可欠でない。さらに、音響放射線を発生するための音響放射線発生器35および音響放射線を集束するための集束手段37を備える音響噴出器33が提供される。音響結合媒体41は噴出器33と貯蔵器13のベース25との間に置かれ、音響放射線発生器35は活性化されて放射線を生成し、この放射線は、貯蔵器の流体表面17近傍の焦点47へ集束手段37によって指向される。

【0098】

噴出液滴が球形容積部分15を確実に含むためには、音響放射線発生器35は活性化されて音波を生成し、この音波は、流体表面近傍の焦点47に指向するための集束手段によって、流体を噴射するために不十分な射出エネルギー量で集束され得る。この最初の集束された音響エネルギーの射出は音響エネルギーの反射を利用して噴射表面に十分に近い球の存在の音波検出を許す。音響エネルギーは同球と溶液担体流体の間の音響インピーダンスの差のために反射される。音波検出による同球の位置決め方法は音響顕微鏡および関連の当該技術における当業者等によって容易に認識される。その球が検出され位置が求められた後、他の要素、例えば、他の球への接近、は噴出の決定以前に考慮され得る。また、どの球も噴出表面に十分に近くないときは、音響エネルギーは、球が集束音響エネルギーによって、位置が求められ、表面により近く駆動されるまで、流体表面から距離をより大きくして集束される。一旦、同表面に十分に球の位置が近いと確認され、噴出のための他のいかなる基準をも満たすと決定されると、図3に描かれている音響放射線発生器は活性化され、同球15を含む流体容積を噴出するために十分なエネルギー量で、流体表面17近傍の焦点47へ集束手段によって、集束される音波を生成する。

【0099】

一旦噴出されると、液滴49'は流体表面17から流体表面17直上に位置する沈殿領域50へ飛行し去る。図3Bに描かれているように、液滴49'は目的の化合物を含む溶液14内にエンキャップシュレートされた固体球15を含む。液滴は溶液14の溶媒蒸発の結果として、液滴49'内の複数部位において溶液からの目的の化合物の沈殿を許容する沈殿領域50内の条件に曝され得る。多数回沈殿が溶液内で自然発生的に起こり得るが、固体表面の存在は典型的に溶解化合物の核形成を促進する。或る場合には、かかる固体表面は同表面上の付加的核形成部位を有して形成されまたは同付加的核形成部位に変化され得る。例えば、同表面が機械的な粗面化を経ることが出来る。これに加えて、特別の被覆が同表面に適用され得る。結晶化を促進する様処理可能な他の表面処理法は当該技術において公知である。この様に、描かれているように、目的の化合物を含む結晶16は球1

10

20

30

40

50

5の表面上に形成される。一旦、実質的に、図3Cに示されるように、溶媒の全てが溶液から除去されると、固体粒子18が目的の化合物の結晶層16で被覆された球面コア15を含んで形成される。

【0100】

非混和流体技術は本発明の技術と共に有利に採用され得る。たとえば、本発明は非混和流体を使用して、異なった目的の異なった複数の化合物を含む固体粒子を発生するための方法において実施され得る。複数の非混和流体を含む貯蔵器が提供され、ここで、同貯蔵器内の各流体は、目的の異なった化合物を有する。少なくとも、同複数流体の少なくとも一つは、溶媒内に溶解された目的の化合物の溶液を含む。集束音響放射線は同貯蔵器から効果的に液滴を噴出するように同貯蔵器内に含まれた少なくとも一つの流体に適用される。この噴出された液滴は非混和流体を含む。液滴は、それから、溶液から同溶解化合物の沈殿を許容する条件に曝され、よって固体粒子を発生する。E l l s o nらに与えられた米国特許第6,548,308に記載の技術のような非混和流体技術は本発明と共に使用され得る。

10

【0101】

どの一つの貯蔵器または液滴にも、二又それ以上の非混和流体を含むことが出来るが、しばしば、二種のみの非混和流体が存在する。これら非混和流体は異なった粘度を持ち得、且つ一つまたはそれ以上の同流体はかなり高い粘度、例えば少なくとも約10 c p s、可能性として、少なくとも約100 c p sを持ち得る。一実施例において、例えば、同流体の一つが、およそ10 c p s ~ およそ10,000 c p sの範囲であり得、同流体の他のものは約0.3 c p sよりも小さい粘度をもち得る。

20

【0102】

さらに、非混和流体の多様な組合せが貯蔵器の内部に収容され得る。たとえば、各流体は溶媒中に溶質としての目的の異なった化合物の溶液を含み得る。代替として、流体中に存在する目的の化合物は溶媒中の溶質であり得ない、即ち、貯蔵器内の一またはそれ以上の流体は溶剤無しであり得る。

【0103】

さらに、貯蔵器内の非混和流体は典型的には下層流体および上層流体からなっている。同下層または上層流体の何れかまたは両者は、溶媒中に溶質として目的の化合物の溶液を含み得る。付加的に、上で論じた流体のどれも、それらが非混和性で或る限り使用可能である。この様に、同流体の一方は水性であり得るが、他方は非水性である。脂質物質が特に、一般的に水性流体に対し非混和である。

30

【0104】

集束音響放射線と関連する多様なパラメーターを調整することによって、結果する液滴の特性が変えられ得る。各液滴の中に含まれる非混和流体の割合を制御するために、各貯蔵器内に含収容される非混和流体の割合も制御されるのが好ましい。例えば、第二の流体中に第一の流体をエンキャップシュレートするために下層は第一流体を含み、上層は第二層を含むべきであり、かくして、流体をエンキャップシュレートする。第2流体中に第一流体の相対的に大量をエンキャップシュレートすることが望まれるとき、その下層の厚さはその上層の厚さよりも大きくすべきである。その上層の厚さは好ましくは下層厚さの約10%よりも小さく、より好ましくは同下層の厚さの約5%よりも小さく、そして典型的には同下層厚さの約0.1%~約5%の範囲にある。しかし、非常に薄いエンキャップシュレート被覆が望まれるならば、上層はある場合には、分子二重層または単分子層を含み得る。各液滴内の非混和流体の液滴生成および割合に効果を持ち得る他の要素として、例えば、音響収集手段の焦点の位置、適用される音響エネルギーの強度、流体間の境界面エネルギーおよびその他が挙げられる。

40

【0105】

流体貯蔵器の内容をモニターし制御するための多くの技術が、当該技術において公知である。同一または異なった音響ユニットが貯蔵器内の流体を監視し且つ同貯蔵器から流体を噴出するために用いられ得る。

50

【0106】

任意の音響監視手段の性能は用いられる音響放射線の波長および監視目標の寸法に係る。任意の特別の流体層の厚さを監視するためには、同流体層の厚さより相当に小さい波長の音響放射線を採用することが望まれる。典型的には、その波長は同流体層厚さの約10%を超えない。好ましくは、その波長は同流体層厚さの約5%を超えない。層が極端に薄い場合は、非音響監視手段、例えば、電磁放射線を採用する測定および/または計測器を代わりに使用し得る。

【0107】

図4は非混和流体を用いる粒子調製に関して有益な集束音響エネルギー装置を、単純断面図を用いて概略説明する。図4Aに描かれているように、装置11は下流体層および上流体層を収容する貯蔵器13を持つ。二層システムが図示され記載されているが、本発明のいかなる貯蔵器も三またはそれ以上の非混和流体を収容し得る。同上流体層は17で示される流体表面を持ち、同上流体層および下流体層環の境界面は19で示される。描かれているように、下流体層は溶質として目的の第一化合物を含む溶液14を含む。上流体層は同下層流体層中の溶液14と非混和である重合可能な流体12を含む。非混和流体層は均一な厚さを示しうるが、同下層のみ均一厚さを持つように描かれている。同上層は均一厚さを示さず、流体表面17は曲面である。最低の局所的厚さを持つ上層の領域に対応する開口領域は上流体層の中央に位置する。この開口領域は高度の寸法的安定度を持っている。

【0108】

操作する際に、音響噴出器33は、貯蔵器13の下に示される音響結合媒体41を通して噴出器と貯蔵器との間の音響的結合を得るために、噴出器位置決め手段43によって位置決め出来る。一旦、噴出器、貯蔵器および基体が適当な配列状態になるならば、音響放射線発生器35が活性化され、上層と下層間の境界面近傍の焦点47に集束手段37によって指向される音響放射線を生成する。音響エネルギーが十分な量で送達され上層からの流体12で被覆された下層からの溶液の液滴49''を形成する。液滴は上層の上記開口領域を通しての溶液14の噴出から形成されるので、液滴49''上の流体12の外部被覆は薄い。ある場合にはこの被覆は、単分子層を示し得る。

【0109】

一旦噴出すると、噴出液滴49''が流体表面から飛来し流体表面直上に位置する沈殿領域50へ到達する。図4Bに描かれているように、液滴49''の外層流体12が重合されそして、目的の化合物は、同液滴49''内の複数の部位において溶液から沈殿することになる。この様に、目的の化合物の複数結晶が溶液14内に形成される。図4Cに描いたように、一旦、実質的に、溶剤の全てが溶液から除かれたならば、中空の粒子18'が目的の化合物の結晶16層で被覆された内部表面を持つ重合球形外層12を含んで形成される。

【0110】

この中で、記載された他の複数の実施例におけるように、この実施態様において、典型的には200~400MHzの範囲の周波数のRFエネルギーを使用する。しかしながら、実際の使用周波数は、治療薬溶液中の音速、音響集束手段のF数、流体層に関する集束スポットの位置、および集束スポットで受けるパワーなどの様々な実験パラメーターに依存する。同様に、貯蔵器の寸法、流体層の圧さ等の幾何学的関係事項は噴出の最適周波数に対し効果を持ち得る。

【0111】

かくして、本発明は、目的の複数化合物の固体粒子を発生するシステムをも提供する。貯蔵器は溶媒中に溶質としての第一化合物に溶液と第二の目的の化合物を収容して提供される。本システムはまた、音響放射線を発生する音響放射線発生器と液滴を噴出するように貯蔵器内の溶液内の焦点へ音響放射線を集束する集束手段を含む音響噴出器をも含む。噴出器は貯蔵器との音響結合関係において配置される。さらに目的の第二化合物は溶液と非混和な流体内および/または同溶液内の不連続な局所的容積部分内に含まれる。選択肢

として、液滴を目的第一化合物の溶液からの沈殿を許容する条件下に置く方法がある。

【0112】

本発明と共に使用されるいかなる貯蔵器の構造にも使用される物質はその中に含まれる流体と両立しなければならない。斯様に、貯蔵器またはウエル中に特別な有機溶媒を入れようとするならば、その溶媒中で溶解したりまたは膨潤したりするポリマーは、同貯蔵器またはウエル板の形成に使用するのに相応しくない。水系の流体のためには、沢山の物質が貯蔵器の構成のために適切であり、限定はしないが、セラミクス（酸化珪素および酸化アルミニウム等の）；金属（ステンレス鋼および白金等の）；およびポリマー（ポリエステルおよびポリテトラフルオロエチレン）が含まれる。

【0113】

工業および/または大規模生産状況のために、典型的には容積は大きい、浅い貯蔵器が、複数の位置から液滴を噴出するために一またはそれ以上の噴出器と共に、使用される。かかる場合には貯蔵器内に含まれる流体は、典型的には、流体の深さを大幅に越える寸法の自由表面を示す。図2はこの様な貯蔵器構成の例を提供する。この場合において、集束音響放射線は特徴的な波長を有する。貯蔵器のベースとその中に収容される流体の自由表面間の距離は典型的には採用される音響放射線のその特徴的波長の50倍以下である。好ましくは、その距離は音響放射線の特徴的波長の10倍以下である。加えて、かかる貯蔵器構成のために、集束手段は典型的には、2より小さいF数、好ましくは約1以下のF数を持つ。例を挙げて説明すると、約200MHz以上の音響放射線が使用されるときは、一般的には1により近いF数を持つ集束手段が浅い深さの貯蔵器に対して使われ得ることに注意すべきである。300MHz範囲の周波数と音速1500m/sを持つ流体のために、音響放射線は約5ミクロンの波長を持つべきである。それ故に、100ミクロンの深さを持つ貯蔵器は、それから多くの流体をF数レンズを用いて液滴を形成するに十分である。

【0114】

本発明の装置は同一の貯蔵器から毎分少なくとも約1,000,000液滴の速度で、噴出器が各噴出毎に移動しなければならないときは、少なくとも毎分約100,000液滴の速度で、液滴の形成を可能にする。単一噴出器が流体表面からの流体噴出のために使用されるならば、その流体表面が集束音響放射線の適用の前に実質的に乱されないのが好ましい。現在の位置決め技術は、噴出器位置決め手段が乱れていない表面に関連する部位から他の部位への、迅速且つ制御された形での移動を許容する。

【0115】

小さな実験室向けの用途のために、実験室的使用に相応しいウエル板が商業的に入手可能であり、例えば毎ウエル板当たり96,384,1536または3456ウエルを含み得る。本発明の装置に使用される適当なウエル板の製造者としては、Corning, Inc (Corning, New York)およびGreiner America, Inc. (Lake Mary, Florida)が挙げられる。しかしながら、かかる商業的に入手可能なウエル板の入手可能性は、少なくとも約10,000ウエルまたは100,000ウエル以上のように多くを含む特別注文のウエル板の製造および使用を除外しない。さらに、多数貯蔵器システムのために、各貯蔵器の中心が他の貯蔵器の中心から、約1センチを超えない位置に、好ましくは約1ミリを超えない位置に、最適には約0.5ミリを超えない様配置されるのが好ましい。

【0116】

本発明技術によって可能な精度に起因して、本装置は約100ナノリットルを超えない、好ましくは約10ナノリットルを超えない流体を収容するに適應した貯蔵器から液滴を噴出する実験室の設定で使用することが出来る。ある場合には、噴出器は流体の約1~約100ナノリットルを収容するに適應した貯蔵器から液滴を噴出する様適應することが出来る。これは、噴出されるべき流体が、1ピコリットル以下の容積を持つ液滴（例えば、約0.25ピコリットル~約1ピコリットルの範囲の容積を持つ液滴）の噴出が望まれ得る希なまたは高価な生体分子を含む時には、特に有効である。貯蔵器中の流体の実質的全

10

20

30

40

50

容積の使用を確保するために、高F数を持つ音響集束手段が使用され得る。ある場合には、集束手段は少なくとも約2のF数を持つことが出来る。少なくとも約3以上のF数を持つ集束手段はより高い高さ直径アスペクト比を持つ貯蔵器に好ましい。当業者は、S t e r n s等に与えられた米国特許第6,416,164に論じられる技術を本発明の使用のために適応し得るであろう。実験室使用のための有効な音響噴出技術の他の局面はE l l s o n等が出願した米国特許出願公開第2002/0037579に記載される。

【0117】

本発明の変形は当業者にとって明らかになる。例えば、沈殿を促進し、または抑制するためにある種の添加物を使用しうることが良く知られている。結果としてこのような添加物は、結晶沈殿物の核形成および成長並びに結晶沈殿のマクロステップ形成、凝集および組成に影響し得る。例えば、特別調整の添加物は結晶物質の選択面に関して非常に特殊な様式で作用するために使用し得る。これらの添加物は、溶質分子に近いある種の化学基または成分を含む様設計され、かくして、結晶表面の成長部位に容易に吸収される。さらに、晶癖または形態はある種の添加物の選択的使用によって制御され得る。同様に、不純物の制御はこれらの効果の一部または全てをまた、達成せしめ得る。

【0118】

下記の実施例は、本発明を如何に実施するかについての完全な開示および説明を当業者に提供する様、記載され、発明者が発明と見なす範囲を限定する意図でなされていない。

【実施例】

【0119】

(実施例1)

この実施例は非混和流体の液滴から粒子を発生する集束音響噴出技術の使用を示す。貯蔵器は非混和流体の二層を含んで提供される。上層は、スフィンゴミエリン、ホスファチジルエタノールアミンまたはホスファチジルコリン等の自然リン脂質を含む被覆流体を含んでおり、下層は、溶解限度に近い治療薬の水性溶液を含む。所望の粒子寸法に匹敵する波長を持つ集束音響エネルギーが同上層と下層との間の界面近傍の焦点に指向される。結果として、被覆流体で被覆された同水性溶液の液滴が噴出される。液滴は、それから、急速に5に冷却され、この液滴内で、同治療薬の多位置における急速な核形成と後続の結晶化が進められる。選択肢として、溶媒の少なくとも或る部分は、結晶化を完了するために粒子内部から除去される。かかる溶媒除去はまた同結晶粒子が最初の温度に戻ったときに結晶の再溶解が起こらない様に役立つ。

【0120】

(実施例2)

集束音響噴射技術は、上層がモノマーまたはモノマーとポリマーとの混合物(例えば、メタクリル酸メチルまたはメタクリル酸とポリメタクリル酸メチルとの混合物)を含む合成被覆および光重合開始剤を含む点を除いて、実施例1に記載される方法で使用される。一旦液滴が急速に5に冷却され液滴内の多位置における急速核形成が進められると、液滴は適当な波長の光に曝される。結果として、治療薬はポリメタクリル酸メチル殻内で結晶化される。結果として、より堅固な全体粒子構造が形成される。同粒子は、それから、いかなる内部の溶媒をも除去するために乾燥ガス雰囲気内に保存される。

【0121】

(実施例3)

この実施例は巨大脂質二重層小胞の表面上の二次元的蛋白質結晶化挙動に有益な粒子を形成するに際しての集束音響噴出技術の使用を明らかにする。このような小胞は、M e n g e r e t a l . (1 9 9 8) , " C h e m i s t r y a n d P h y s i c s o f G i a n t V e s t i c l e s a s B i o m e m b r a n e M o d e l s , " C u r r . O p i n . C h e m . B i o l . , 2 : 7 2 6 - 7 3 2、K o r l a c h e t a l . (1 9 9 9) , " C h a r a c t e r i z a t i o n o f L i p i d B i l a y e r P h a s e s b y C o n f o c a l M i c r o s c o p y a n d F l u o r e s c e n c e C o r r e l a t i o n S p e c t r o s c o p y

10

20

30

40

50

, "PNAS USA 96:8461-8466およびDietrich et al. (2001), "Lipid Rafts Reconstituted in Model Membranes," Biophysical J. 60:1417-1428.に記載される。集束音響噴出技術は、上層が脂質を含み、下層が疎水性且つ親水性のストレプトアビジン等の化合物の水溶液を含む点を除いて、実施例1に記載の方法で使用される。集束音響エネルギーは、同上層および下層間の界面近傍の焦点に指向される。結果として、液滴がおよそ20ミクロンの寸法と、脂質により被覆された水性溶液を含んで、噴出される。その結果、液滴は、約20ミクロンの寸法で、同脂質で被覆された水性溶液を含んで噴出される。一旦、噴出されると液滴は直径約20ミクロンの巨大脂質二層小胞を形成する。

10

【0122】

一旦同小胞が形成されると、同化合物は、同水溶液と同脂質被覆との間の界面の複数の核形成部位で核が形成されるような沈殿条件に曝される。結果の化合物の結晶は成長し、小胞外表面上に局所領域を形成する。化合物結晶の堅固さは同小胞の形状を歪め、同小胞は小面を有する球面か回転楕円面形状のいずれかを示す。

【図面の簡単な説明】**【0123】**

【図1】図1は目的の化合物を含む粒子の調製に関連する単一の噴出器を使用する本発明の集束音響エネルギー装置の概略断面図である。

【図2】図2は単一貯蔵器からの目的の化合物を含む複数の粒子の同時発生に関連して有益な集束音響エネルギーの概略断面図である。

20

【図3】図3A~3C(総括的には、図3という)は多数回沈殿の結果として形成された目的の化合物で被覆した固体粒子を調製するために有用な集束音響エネルギー装置の概略断面図である。

【図4】図4A~4C(総括的には、図4という)は、非混和流体を使用する粒子調製に関連して有益な集束音響エネルギー装置の概略断面図を提供する。

【 図 1 】

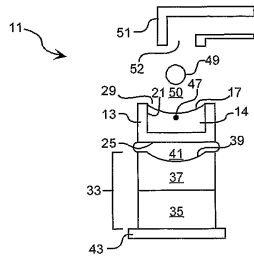


FIG. 1

【 図 2 】

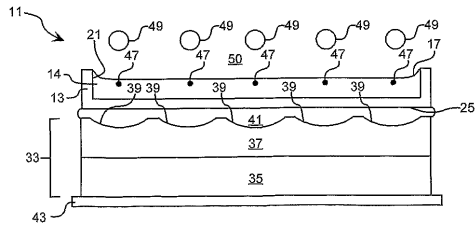


FIG. 2

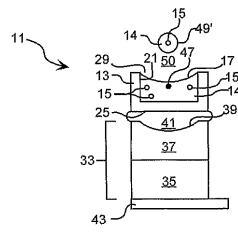


FIG. 3A

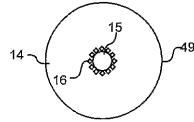


FIG. 3B

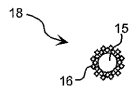


FIG. 3C

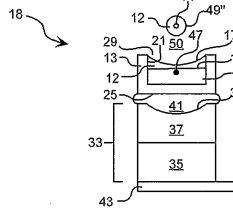


FIG. 4A

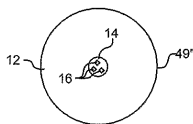


FIG. 4B

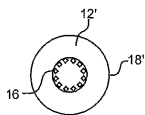


FIG. 4C

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
B 0 5 B 17/04 (2006.01) B 0 5 B 17/04
 A 6 1 K 9/72 (2006.01) A 6 1 K 9/72

(72)発明者 リー, デービッド スン-ファ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 0, マウンテン ビュー, ボランダ アベニュー
 1 0 2 0, ユニット エー

(72)発明者 エルソン, リチャード エヌ.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 6, パロ アルト, エル キャプテン プレイス
 5 1 3

(72)発明者 ウィリアムス, セオドア ジェイ.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 0, マウンテン ビュー, ボニータ アベニュー
 1 3 4 8

審査官 山本 吾一

(56)参考文献 特開2000-313618(JP,A)
 国際公開第02/026394(WO,A1)
 国際公開第97/031691(WO,A1)
 特開平05-212263(JP,A)
 特表平08-504664(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 B 0 1 J 2 / 0 0
 B 0 5 B
 B 0 1 J 1 9 / 0 0