

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4808842号
(P4808842)

(45) 発行日 平成23年11月2日(2011.11.2)

(24) 登録日 平成23年8月26日(2011.8.26)

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 49/00	(2006.01)	A 6 1 K 49/00	C
B 0 1 F 7/26	(2006.01)	B 0 1 F 7/26	
A 6 1 K 9/127	(2006.01)	A 6 1 K 9/127	
B 0 1 J 13/04	(2006.01)	B 0 1 J 13/02	A

請求項の数 9 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2000-509514 (P2000-509514)	(73) 特許権者	396019387
(86) (22) 出願日	平成10年8月18日 (1998.8.18)		ジーイー・ヘルスケア・アクスイエ・セル
(65) 公表番号	特表2001-514959 (P2001-514959A)		スカブ
(43) 公表日	平成13年9月18日 (2001.9.18)		ノルウェー国 0401・オスロ ニイダ
(86) 国際出願番号	PCT/GB1998/002470		レン ピーオーボックス・4220 ニイ
(87) 国際公開番号	W01999/008782		コベイエン 2
(87) 国際公開日	平成11年2月25日 (1999.2.25)	(74) 代理人	100137545
審査請求日	平成17年8月15日 (2005.8.15)		弁理士 荒川 聡志
(31) 優先権主張番号	9717476.7	(74) 代理人	100095555
(32) 優先日	平成9年8月18日 (1997.8.18)		弁理士 池内 寛幸
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100076576
			弁理士 佐藤 公博
		(74) 代理人	100107641
			弁理士 鎌田 耕一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 小胞の調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

気体を含む小胞からなる超音波造影剤の調製方法であって、該気体または気体前駆体と、液体と、脂質からなる小胞膜形成材料との混合物を、少なくとも 20 m / s の速度で互いに相対的に移動する表面によって生じる剪断力を受けるゾーンに通過させる小胞の調製方法。

【請求項 2】

前記表面が少なくとも 30 m / s の速度で互いに相対的に移動する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記表面が 60 m / s までの速度で互いに相対的に移動する請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記混合物が、複数の異なるゾーンを連続して通過し、前記ゾーンにおいて前記混合物が互いに相対的に移動する表面からの剪断力を受ける請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記混合物を、少なくとも 1 つの固定子に対して相対移動する少なくとも 1 つの回転子によって生じる剪断力を受ける複数の異なるゾーンを連続して通過させる請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記混合物を、対応する固定子に対してそれぞれが相対移動する少なくとも2つの回転子によって生じる剪断力を受ける複数の異なるゾーンを連続して通過させる請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

前記混合物を少なくとも18個の前記ゾーンを連続して通過させる請求項4から6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8】

前記混合物を90個までの前記ゾーンを連続して通過させる請求項4から7のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項 9】

前記移動する表面が100から500 μm 離間している請求項1から8のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、気体を含有する小胞（例えば、超音波造影剤またはその前駆体）の調製方法に関する。

【0002】

超音波診断撮像において、膜内に捕捉された気体または気体の混合物を含有する小胞（例えば、マイクロバルーン、リボソーム、またはミセル）を含む造影剤の使用が広く提案されている。このような目的のために、膜は、例えば、脂質などの両親媒性材料の単層または多層であり得る。

20

【0003】

このような気体を含有する小胞は、適切な気体または気体の混合物の存在下で膜形成材料を含む液体を振盪または超音波処理することによって容易に製造され得る。（気体または気体の混合物には、体温（例えば、37）で気体となる材料が含まれる）。

【0004】

しかし、このような技術で製造される小胞のサイズはバッチごとに異なり、広い範囲に分布する。さらに収率（即ち、適切なサイズの気体含有小胞となる膜形成材料の割合）もまたバッチごとに異なり得る。

30

【0005】

製造される小胞は、一般に1から7 μm の所望の小胞サイズ付近で狭いサイズ分布（例えば、 $3 \pm 1 \mu\text{m}$ ）を有するのが望ましい。

【0006】

発明者は、回転子 - 固定子ミキサ（即ち、開始混合物が2つの表面（一方が回転子と呼ばれる部材の上であり、他方が固定子と呼ばれる部材の上にある）の相対的な回転によって剪断力が生じるゾーンを通過するミキサ）を用いて小胞を製造すると、収率が向上し、過大なサイズの小胞が必要以上に製造されないことを見出した。

【0007】

回転子 - 固定子ミキサは通常、不混和性液体の混合物からエマルジョンを形成するために用いられる。添付の図1は、標準的な実験室規模の回転子 - 固定子の概略図である。回転子の外径が15 mmであるこのような回転子 - 固定子は、23000 rpmの回転速度で用いられ、WO 97 / 29783 (Nycomed) の実施例2 (b) に記載されているような気体を含有する小胞を形成した。

40

【0008】

しかし、発明者は、適切なサイズの気体含有小胞の収率は、回転子表面および固定子表面の相対的な速度が少なくとも20 m / sであると向上することを見出した。

【0009】

従って、本発明の1つの局面によると、気体を含有する小胞の調製方法において、気体または気体前駆体と、液体と、小胞膜形成材料の混合物を、少なくとも20 m / s、好まし

50

くは少なくとも25 m/s、特別に好ましくは少なくとも30 m/s、およびさらに特別に好ましくは少なくとも35 m/s（例えば、100 m/sまで、さらに特に60 m/sまで、および特別には50 m/sまで）の速度で互いに相対的に移動する表面によって生じる剪断力を受けるゾーンを通過させる小胞の調製方法が提供される。

【0010】

発明者はまた、小胞形成混合物が複数の剪断力ゾーン（例えば、回転子：固定子ステージ）、例えば、少なくとも2個の剪断力ゾーン、好ましくは少なくとも3個の剪断力ゾーン、およびより好ましくは少なくとも4個の剪断力ゾーン、特別に好ましくは少なくとも12個の剪断力ゾーン（例えば、90個まで、さらに特に44個までの剪断力ゾーン（例えば、20個までまたは12個までの剪断力ゾーン））を連続して通過すると、小胞のサイズ分布が改善されることを見出した。このようにすると、剪断力ゾーンでの残留時間の範囲はより狭い分布となり、過大な小胞の発生は減少する。確かに、混合物が通過する剪断力ゾーンを連続して複数個設けることによって、混合物は開口した剪断力ゾーンを通過して再循環する必要がなくなるので、混合物全体の混合条件（例えば、残留時間および温度プロフィール）が実質的に同じになるように適度な混合が確実に行われる。このように均一かつ設定可能な混合パラメータによって、生成物の特性はバッチごとにより異ならなくなる。これは、実験室の作業台からパイロットプラントまたは大量生産にグレードアップされる混合プロセスにおいて非常に重要である。

10

【0011】

本発明の他の局面によると、気体を含有する小胞の調製方法であって、気体または気体前駆体と、液体と、小胞膜形成材料の混合物を、互いに相対的に移動する表面によって生じる剪断力を受ける複数の異なるゾーンを連続して通過させる小胞の調製方法が提供される。この第2の方法では、混合物は、少なくとも1つの剪断力ゾーンを首尾よく通過し、このゾーンでは、表面の相対的な速度は少なくとも10 m/s、好ましくは少なくとも15 m/s、特別には少なくとも30 m/s、さらに特別には50 m/sまで、および特別に好ましくは本発明の第1の方法に従う。直径が110 mmの外部ゾーンを用いる場合、46 m/sの相対的な表面速度で作動するのが有利であることが見出されている。

20

【0012】

本発明の方法では、互いに相対的に移動して剪断力を形成する表面は、2 mm未満、好ましくは1 mm未満、特別に好ましくは500 μm未満（例えば、100から300 μm）互いに離間しているのが望ましい。最適な分離間隔は、剪断力ゾーンを通過する混合物の粘度に依存し、最小の分離間隔は、製造上の制約によって決定され得る。しかし、一般に、水性混合物については、分離間隔は、200から300 μmの範囲であるのが望ましい。表面は移動している間に変形することがあるので、このような分離間隔とは、表面が移動していないときに測定できる値のことを指す。

30

【0013】

便宜上、剪断力ゾーンは、一般に、移動表面と固定表面との間、好ましくは（回転子 - 固定子ミキサでは）回転表面と固定表面との間で形成される。

【0014】

混合物が複数の剪断力ゾーンを通過する場合、例えば、これは、複数の回転子 - 固定子装置を設けることによって成し遂げられるが、このように連続して配置される装置は前の装置で形成された混合物を受け取る。このような装置は、個別の回転駆動部を有してもよく、または共通の駆動部を共有してもよい（即ち、共通の駆動シャフトを中心に同軸方向に配置されてもよい）。しかし、それぞれが複数の半径方向に分離された剪断力ゾーンを提供する1つ以上の回転子 - 固定子の組み合わせを用いるとより効率的である。

40

【0015】

本発明の他の局面によると、気体を含有する小胞の調製方法において、気体または気体前駆体と、液体と、小胞膜形成材料の混合物を、少なくとも1つの固定子に対して移動する少なくとも1つの回転子の作用、好ましくはそれぞれが2つ以上（例えば、2から20（例えば2から10）、しかしこれより多い方（例えば13）が都合よい）の半径方向に分

50

離されたゾーンを提供する2つ以上（例えば、2から20（例えば2から10））の同軸回転子の作用による剪断力を受ける複数の異なるゾーンを連続して通過させる小胞の調製方法が提供される。

【0016】

本発明の第3の方法における回転子表面および固定子表面の相対的な速度は、回転子表面および固定子表面が少なくとも1つのゾーンにおいて少なくとも10m/s、好ましくは少なくとも15m/s、より好ましくは少なくとも30m/sで（例えば、50m/sまで、特別に好ましくは本発明の第1の方法に従って）移動するように設定されるのが好ましい。

【0017】

本発明の第3の方法に用いるのに適した回転子-固定子ミキサ装置は新規であり、本発明の他の局面を構成する。

【0018】

本発明のこの局面によると、気体および液体入口ポートならびに混合物出口ポートを有する混合チャンバを備え、前記チャンバには回転子およびその駆動手段が配置された回転子-固定子ミキサ装置であって、前記回転子と対向する関係になるように固定子を有し、前記固定子および回転子は、半径方向に延在する流体通過手段を付与された軸方向に延在するかみ合った隆起片および溝部を有し、それにより、流体が前記回転子と前記固定子との間で前記入口ポートから半径方向に通過するように複数の剪断力ゾーンを規定する回転子-固定子ミキサ装置が提供される。

【0019】

本発明のミキサ装置では、入口ポートは好ましくは回転子の回転軸上または回転軸付近で剪断力ゾーンの半径方向内側に配置されるのが好ましい。入口ポートは、回転子用の駆動シャフト上に設けられた混合手段（例えば、軸方向に延在するフランジまたは「プロペラ」）に隣接し、気体および液体が剪断力ゾーンに入る前に混合されるのが望ましい。

【0020】

適切な混合を確実に行うためには、第2の回転子（所望に応じてさらなる（例えば、5個までの）回転子）が設けられ、同じ駆動手段、好ましくは、回転駆動シャフトで駆動されるのが好ましい。第2の回転子が設けられる場合、ミキサは、第1のチャンバの出口ポートと連通する入口ポートを有し、それ自体の出口ポートを有する第2の混合チャンバを有するのが望ましい。第2のチャンバの入口ポートもまた、第2の回転子とその固定子との間の剪断力ゾーンの半径方向内側にあるのが望ましい。

【0021】

複数の固定子が混合チャンバ内にあってもよく、または1つの固定子が混合チャンバの壁で提供されていてもよい。

【0022】

回転子：固定子の組み合わせによって、1通りの組み合わせにつき複数（例えば、2から25個、好ましくは7から20個、特に9から15個）の半径方向に分離された剪断力ゾーンが提供される。このように、2通りの回転子：固定子の組み合わせを有する装置によって、全部で18から30個の剪断力ゾーンが提供され得るのが望ましい。

【0023】

回転子：固定子の組み合わせにおいて、かみ合わされた隆起片および溝部は、回転子および固定子の基部上にある円筒形の延在部をかみ合わせることによって提供され、その円筒形の延在部内で半径方向に間隔をおいて軸方向に延在するスロット（例えば、切り込み部）によって提供される流体通過手段を有することが好ましい。

【0024】

回転子および固定子は、任意の適切な材料または材料の組み合わせで形成され得るが、金属またはセラミック、特に鋼鉄などの金属であるのが望ましい。さらに、回転子および固定子表面は、所望に応じてコーティングまたは処理され、最適な収率または特性を有する最終生成物を得ることができる。回転子および固定子構成要素の寸法は、回転子の材料、

10

20

30

40

50

目的の小胞サイズの上限、回転速度、回転子の直径、および混合物の粘度に依存する。しかし、一般に、ステンレス鋼の構成要素の場合、回転速度は5000から10000rpmであり、水性混合物が用いられ、回転子の直径は25cmまで（例えば、7.5から15cm）であるが、これは、円筒形延在部の半径方向の幅が2から3mm、スロットの軸方向の深さが5から6mm、円周方向の幅が0.3から2mmで少なくとも1.5mm分離され、いずれの回転子：固定子の組み合わせにおいても、各円筒形延在部に対して合計で10から50個のスロットがあり、好適には各延在部上に同じ数のスロットが存在している場合に用いられ得る。しかし、本発明によるミキサ装置は、これらのパラメータに限定されず、他の寸法、材料および動作速度で製造されてもよい。

【0025】

本発明の装置は、気体と、気体前駆体と、液体と、膜形成材料の混合物に著しい加熱効果を与え、小胞のサイズおよび安定性は温度に影響され得るため、温度制御手段（例えば、混合チャンバを取り囲む冷却ジャケットなどのサーモスタット制御の加熱もしくは冷却手段）、または固定子もしくは回転子内にあるかまたはこれらとの間で熱が伝導する冷却素子、または（もしくは追加的に）回転子駆動シャフトもしくは回転子駆動シャフトを取り囲む機械シール（mechanical seal）内またはこれらとの間で熱が伝導する冷却素子を備えた装置を提供することが特に望ましい。このような冷却素子は、例えば、冷却される構成要素を取り囲むもしくはこれに埋め込まれる冷却コイル、またはこのような構成要素内に配置されるかもしくは（例えば、駆動シャフト内、対応する回転子から離れた固定子側、固定子の周囲等の）このような構成要素との間で熱が伝導する冷却流体導管の形態をとり得る。混合物の温度は、各混合チャンバの出口または回転子の縁部でモニタされ、このような温度制御手段を制御するために用いられ得る。一般に温度は、このように ± 2 、好ましくは ± 0.5 以上の精度に制御され得る。決定された温度は、好ましくは、45未満、特に第1のまたは単一の回転子の後は40未満に、特に多重回転子装置における最終回転子の後で30未満に維持され得る。固定子に冷却手段が設けられ回転子駆動シャフトおよび/またはシールが冷却される場合、混合物の温度を各回転子の後に35に維持することが可能である。

【0026】

装置を薬剤製造に用いる場合、無菌作業が可能でなければならず、また、混合チャンバを除去せずに滅菌が可能であることが要望される。従って、混合チャンバ（または第1の混合チャンバ、もしくはより好ましくは多重回転子装置用の最終混合チャンバ）に入る駆動シャフトに複動シール（double mechanical seal）が、例えば固定セラミック表面と回転セラミック表面との間に設けられた機械シールを用いて提供されるのが特に望ましい。さらに、各混合チャンバには、排出ポートが設けられ、チャンバから流体が排出できるようにするのが望ましい。このような排出ポートは、チャンバ出口ポートによって提供されることもあるが、一般には、出口ポートとは別に設けられる。

【0027】

第1の混合チャンバへの気体入口ポートは、滅菌媒体が通過するのに十分な大きさであるのが好ましいが、一般には、液体入口ポートより小さい。入口ポートには多方向弁が設けられ、気体用入口ポートおよびその他の場合には滅菌媒体用入口ポートとして作用させるのが好ましい。このように「気体」入口ポートは、気体および気体混合物（気体または液体状態、即ち、液体前駆体の形態）用の気体入口ならびに液体入口としての二重の機能を果たし、弁が動作することによって2つ機能に対して異なる径を有し得る。このように、例えば、液体入口ポートは直径が3から8mmであるのに対して、気体入口ポートは、気体入口として作用する場合には、直径が0.2から2mm（例えば、0.5mm）であり、液体入口として作用する場合には、直径が3から8mmであり得る。

【0028】

好ましい実施態様では、気体および液体入口は、駆動シャフトの端部および混合チャンバの壁の凹部で規定される壁を有する第1の混合チャンバ内の予備混合チャンバに開口し、駆動シャフトの端部の周囲の環状開口部は、混合チャンバの主要部に開口している。ミキ

10

20

30

40

50

サ手段（例えば、フランジ、偏心ピン、プロペラ等）は駆動シャフトの端部に取り付けられているため、この予備混合チャンパ内で気体および液体の予備混合が行われる。

【0029】

気体入口に導入される気体は、混合温度（例えば、10から45）で気体となる材料なら任意のものでよいが、好ましくは、空気、酸素、窒素、ヘリウム、二酸化炭素、六フッ化硫黄、低分子量炭化水素もしくは低分子量フッ化炭化水素、またはこれらの2種以上の混合物などの生理学的に許容できる気体または気体混合物である。所望に応じて、気体または気体混合物は、装置内での温度履歴または生体に投与後の温度履歴への導入時に液体である材料であってもよい。（最初は気体ではないが、（例えば、45までの温度で）混合および/または投与されると気体を生成するように作用するこのような材料を本明細書中では気体前駆体と呼ぶ。）気体または気体混合物が回転子-固定子に導入されるときに液体（気体前駆体）形態である場合、この「液体ガス」は、膜形成材料が液体入口ポートを通して導入される液体と混合しないのが好ましい。しかし、一般に、WO97/29783に記載されている気体および気体混合物、特に、パーフルオロブタンまたはパーフルオロペンタンなどのパーフルオロカーボン類が特に好ましい。回転子-固定子ミキサに導入される材料は、必要に応じて、1種より多くの気体成分または気体形成成分（例えば、混合中、周囲温度では液体であるが、生理学的温度では気体を形成する成分、および混合中、周囲温度で気体の形態である成分）を含み得る。このように、生体に投与されると、小胞サイズが、例えば、WO98/17324（この内容を本明細書では参考のために援用する）に記載されているように増加する小胞組成物が形成され得る。液体状の気体形成成分は、WO94/16379に記載され、WO98/17324に挙げられている、例えば、パーフルオロペンタンなどの沸点の低い乳化性の液体であるのが都合がよい。

【0030】

液体入口に導入される膜形成材料は、好ましくは、両親媒性の材料、例えば、イオン性もしくは非イオン性界面活性剤、またはより好ましくは脂質（例えば、燐脂質）である。気体含有小胞の特定の使用法の1つとして、注射可能な造影剤が挙げられるので、膜形成材料は生理学的に許容可能であるのが好ましい。特にWO97/29783に開示されている、燐脂質（特に、荷電燐脂質およびその混合物）が好ましい。

【0031】

膜形成材料が導入される液体は、気体含有小胞を形成し得る液体であれば任意のものでよい。好ましくは、液体は、例えばWO97/29783に記載されているような滅菌した水性液体である。

【0032】

本発明により用いられる混合装置への気体、液体および膜形成材料の絶対的および相対的な流量は、混合装置の動作パラメータとして用いられる特定の材料および装置に依存する。しかし、一般に、装置は、平均粒子サイズが体積で1から10 μ m、特別には2から7 μ m、特に2.5から5 μ mの範囲である平均粒径を有する小胞を形成するように作動される。

【0033】

本発明による装置はまた、エマルジョンを製造するために用いられ得る。この場合、個別の気体入口ポートは必要ない。このような装置は、本発明の他の局面を構成する。しかし、本発明のエマルジョン形成装置は、好ましくは、駆動シャフト上の複動シール、温度制御手段、および複数の固定子のうちの少なくとも1つを有する。

【0034】

本明細書で言及される文献の開示を参考のために本明細書に援用する。

【0035】

以下、本発明を添付の図面を参照しながらさらに説明する。

【0036】

図1を参照する。図1は、側部に開口部2を備えた開口シリンダの形態を有する固定子1を示す。回転子3は、固定子1内に配置され、軸方向に延在する溝4を備えた円筒形の開

10

20

30

40

50

口先端部を有する。使用時には、流体は回転子 3 内から溝 4 を通って開口部 2 から排出される。

【 0 0 3 7 】

図 2 を参照する。本発明の装置において、気体および液体は、入口 5 および 6 を通ってそれぞれ予備混合チャンバ 7 に導入される。予備混合チャンバ 7 の壁は、ハウジング 8 の凹部、第 1 の固定子部材 9、および回転子駆動シャフト 1 1 の先端 1 0 によって規定されている。

【 0 0 3 8 】

回転子駆動シャフト 1 1 の先端 1 0 は、予備混合チャンバ 7 内で気体および液体を混合するように作用するフランジ 1 2 (側部に取り付けられているのが図示される) を担持する。

10

【 0 0 3 9 】

ハウジング 8 は、円筒形チャンバを提供し、カップ形状部 8 および端部キャップ 1 3 を有し、回転子駆動シャフト 1 1 はカップ形状部 8 の基部を通して侵入し、複動シール 1 4 でシールされている。駆動シャフト 1 1 は、外部に配置されたモータ 1 5 で回転され、第 1 の固定子 1 8 および第 2 の固定子 1 9 とかみ合い係合している第 1 の回転子 1 6 および第 2 の回転子 1 7 を回転させる。回転子および固定子には金めっきが施され、外径は約 1 1 0 mm である。

【 0 0 4 0 】

予備混合チャンバ 7 は、第 1 の混合チャンバ 2 0 と連通し、第 1 の混合チャンバは、ハウジング 8 の表面、第 1 の固定子 1 8、および第 2 の固定子 1 9 で規定され、第 2 の混合チャンバ 2 2 への入口に対応する出口 2 1 を有する。第 2 の混合チャンバ 2 2 は、第 2 の固定子 1 9 およびハウジング 8 の表面で規定されている。

20

【 0 0 4 1 】

第 1 の混合チャンバ 2 0 では、予備混合チャンバ 7 からの材料は、第 1 の回転子および第 1 の固定子における軸方向スロット 2 6、2 7 で規定される流体通路を通して第 1 の固定子 1 8 および第 1 の回転子 1 6 の円筒形延在部 2 4、2 5 の間の剪断力ゾーン 2 3 a、b、c 等を通して半径方向に外側へ通過する。各回転子 - 固定子アセンブリは、約 1 2 から 1 4 個のこのような剪断力ゾーンを規定する。混合チャンバの周囲では、混合されている材料は、半径方向に内側へ通過し、第 1 の混合チャンバから出口 2 1 を通って第 2 の混合

30

【 0 0 4 2 】

回転子および固定子の円筒形延在部は、図 2 の下部には示されていない。第 2 の回転子および第 2 の固定子の円筒形の延在部内のスロットも同様に図示されていない。

【 0 0 4 3 】

第 2 の混合チャンバ 2 2 では、混合物は、出口 2 8 を通って排出される前に、第 2 の回転子と第 2 の固定子との間で半径方向に外側へ通過する。

【 0 0 4 4 】

第 1 および第 2 の混合チャンバ 2 0 および 2 2 には、下部境界線に沿って、排出ポート 2 9 および 3 0 が設けられている。これらの排出ポートは、例えば、従来の薬剤製造装置のように、蒸気トラップおよび排出部に接続され得る。さらにその周囲では、第 1 および第 2 の混合チャンバには、環状の温度制御手段 (例えば、モニタ 3 3、3 4 および制御手段 3 5、3 6 で温度制御される水冷ジャケット 3 1 および 3 2 が設けられている。

40

【 0 0 4 5 】

ミキサ装置の典型的な使用例では、駆動シャフト 1 1 は、8 0 0 0 r p m または外部剪断力ゾーン 2 3 が少なくとも 3 2 m / s (例えば、4 6 m / s) の相対的な回転子 : 固定子速度を有するような速度で回転される。気体 (例えば、パーフルオロブタン) は、入口 5 を通って 5 0 から 2 0 0 m L / m i n の流量で導入される。水素化卵フォスファチジルセリン (hydrogenated egg phosphatidylserine) (5 m g / m L) ならびに 5 . 4 % w / w のプロピレングリコールおよびグリセロール (3 : 1 0 w / w) を含む水性液体は、5 0

50

から200 mL/minの速度、好ましくは、気体に対する体積比が0.5 : 1 ~ 2 : 1で入口6を通して導入される。気体および液体は、20 ± 5 で導入され、第1の水冷ジャケット31は、モニタ33において混合物の温度を38 に維持するように制御され、第2の水冷ジャケット32は、モニタ34において混合物の温度を28 に維持するように制御され、出口28から排出される混合物における中間小胞の体積サイズは、約3 ± 1.5 μmである。

【0046】

図3は、回転子 - 固定子混合装置の回転子 - 固定子アレイを示す。固定子および回転子の円筒形延在部（フランジ）24、25および軸方向スロット26、27は、軸方向に延在し、周方向に均一な間隔をおいて配置された、軸方向かつ半径方向に延在する複数の対応する開口部38によって分離される複数の軸方向に延在する「歯」37からなることが理解され得る。使用時には、混合されている材料は、これらの開口部を通して、隣接する円筒形の延在部および軸方向のスロットの周囲側部によって規定される連続した剪断力印加ゾーンまで通過する。

10

【0047】

図4は、個別のフランジ24、25を示す

【図面の簡単な説明】

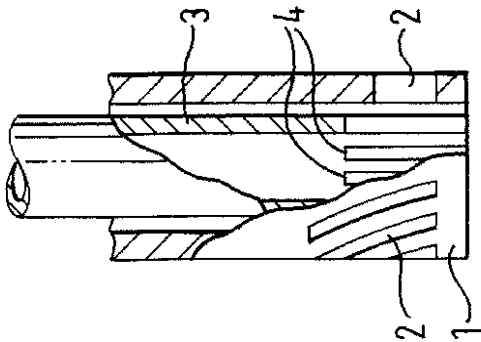
【図1】 従来の回転子 - 固定子ミキサの概略部分破断図である。

【図2】 本発明による回転子 - 固定子ミキサ装置の概略軸断面図である。

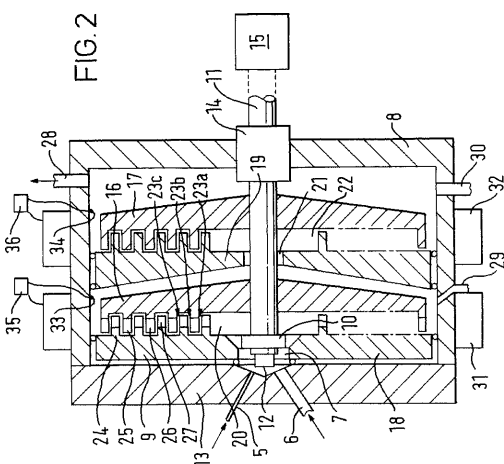
【図3】 本発明によるミキサ装置の回転子 - 固定子アセンブリの図である。

20

【図1】



【図2】



【図3】

FIG. 1

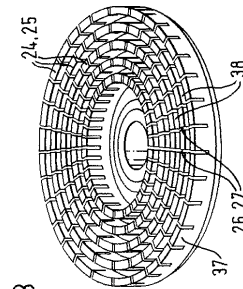
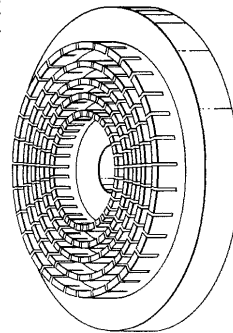
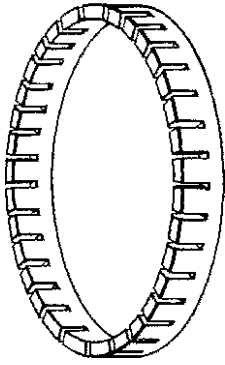


FIG. 3



【図4】

FIG. 4



フロントページの続き

(74)代理人 100110397

弁理士 梶丘 圭司

(72)発明者 オムトヴィット、トーレ

ノルウェー、エヌ - 0 4 0 1 オスロー、ナイコヴェイエン 1 - 2、ナイコムド イメージング
エーエス内

(72)発明者 フグセター、ビョルン

ノルウェー、エヌ - 0 4 0 1 オスロー、ナイコヴェイエン 1 - 2、ナイコムド イメージング
エーエス内

(72)発明者 ピート、トニー

ノルウェー、エヌ - 0 4 0 1 オスロー、ナイコヴェイエン 1 - 2、ナイコムド イメージング
エーエス内

審査官 山本 吾一

(56)参考文献 国際公開第1996/026746(WO, A1)

特開平08-141378(JP, A)

特開昭53-018481(JP, A)

特表平08-509002(JP, A)

国際公開第97/000638(WO, A1)

特開平05-049912(JP, A)

特開昭59-166231(JP, A)

特開平02-017930(JP, A)

特表平04-504527(JP, A)

実開昭62-174627(JP, U)

特表平05-502675(JP, A)

特開平07-096167(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 49/00

A61K 9/127

B01F 7/00

B01J 13/00