

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5079965号
(P5079965)

(45) 発行日 平成24年11月21日(2012.11.21)

(24) 登録日 平成24年9月7日(2012.9.7)

(51) Int.Cl.		F I	
C08J	3/12	(2006.01)	C08J 3/12 I O 1
B01J	2/04	(2006.01)	B01J 2/04
B29C	67/20	(2006.01)	B29C 67/20 Z

請求項の数 28 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2002-518341 (P2002-518341)	(73) 特許権者	501475952
(86) (22) 出願日	平成13年8月3日(2001.8.3)		プロメティック、バイオサイエンス、
(65) 公表番号	特表2004-506081 (P2004-506081A)		インコーポレーテッド
(43) 公表日	平成16年2月26日(2004.2.26)		PROMETIC BIOSCIENCE
(86) 国際出願番号	PCT/CA2001/001126		S I N C.
(87) 国際公開番号	W02002/012374		カナダ国、ケベック エイチ4ビー 2ア
(87) 国際公開日	平成14年2月14日(2002.2.14)		ール2、モントリオール、アベニュー ロイ
審査請求日	平成20年7月29日(2008.7.29)		ヤルマウント、6100
(31) 優先権主張番号	2,314,921	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成12年8月3日(2000.8.3)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	カナダ(CA)	(74) 代理人	100092624
			弁理士 鶴田 準一
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多孔質ポリマー粒子を製造する装置及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多孔質ポリマー粒子を製造するための噴霧機であって、

(a) 縁部を有する噴霧ホイールであって、該噴霧ホイールが軸線の周りを回転可能である噴霧ホイール；

(b) ポリマーを流体状態で前記ホイールに付着させるための分配器；

(c) 前記噴霧ホイールの下方に配置された捕集トレイであって、前記噴霧ホイールが回転するのに伴って前記縁部からポリマーが駆出された結果として形成されたポリマー粒子を捕集するようになっている捕集トレイ；

(d) 前記噴霧ホイールと、前記分配器と、前記捕集トレイとを包囲する包囲容器であって、前記噴霧機の内部環境と、前記噴霧機の外部環境との間の仕切りを画定している包囲容器；

(e) 前記包囲容器に設けられた開口部であって、前記噴霧機の内部環境と、前記噴霧機の外部環境との間のガス交換を可能にし、かつ可変のサイズを有している開口部、を含む、噴霧機。

【請求項 2】

前記包囲容器が、前記噴霧ホイールと、前記分配器と、前記捕集トレイとを取り囲む周壁と、該周壁を覆う屋根部分とを含んでいる、請求項 1 に記載の噴霧機。

【請求項 3】

前記周壁が円形である、請求項 2 に記載の噴霧機。

10

20

【請求項 4】

前記開口部が前記周壁に沿って周方向に延在している、請求項 3 に記載の噴霧機。

【請求項 5】

前記周壁が上側部分と下側部分とを含んでおり、前記開口部が、前記上側部分と前記下側部分との間に画定されている、請求項 3 に記載の噴霧機。

【請求項 6】

前記噴霧機が、前記開口部のサイズを変えるために、前記上側部分と前記下側部分とを互いに相対的に変位させるためのアクチュエータをさらに含んでいる、請求項 5 に記載の噴霧機。

【請求項 7】

前記アクチュエータが、前記開口部のサイズを変えるために、前記軸線に沿って前記上側部分を変位させるように操作可能である、請求項 6 に記載の噴霧機。

【請求項 8】

前記内部環境中の温度及び湿度を調整するための手段を含んでいる、請求項 1 に記載の噴霧機。

【請求項 9】

前記温度及び湿度を調整するための手段が下記のユニット、すなわち：前記開口部のサイズを制御するためのユニット、前記分配器及びホイールの温度レベルを制御するためのユニット、前記捕集トレイ内の水の温度レベル及び流速を制御するためのユニット、のうちの少なくとも 1 つのユニットと、前記噴霧ホイールの周縁部と前記ホイールの上方と包囲容器内とにそれぞれ少なくとも 1 つの蒸気流を提供する少なくとも 1 つの弁と、前記内部環境中の空気からミストを除去し、水滴が前記噴霧ホイール上に落下するのを防ぐための少なくとも 1 つの蒸気トラップとを含む、請求項 8 に記載の噴霧機。

【請求項 10】

前記噴霧機が、前記内部環境中の温度レベルを示すことができるモニターをさらに含む、請求項 9 に記載の噴霧機。

【請求項 11】

前記噴霧機が、前記内部環境中の湿度レベルを示すことができるモニターをさらに含む、請求項 9 に記載の噴霧機。

【請求項 12】

前記噴霧機が、前記噴霧ホイールの周縁部から前記捕集トレイへの粒子の軌道を制御するための軌道制御手段をさらに含む、請求項 1 に記載の噴霧機。

【請求項 13】

前記軌道制御手段が、前記開口部のサイズを制御し、前記噴霧ホイールの周縁部、前記噴霧ホイールの上方、及び直接的に前記包囲容器内に蒸気弁を配置し、前記噴霧ホイールの周縁部での空気流パターンを制御するためのユニットを含む、請求項 12 に記載の噴霧機。

【請求項 14】

前記噴霧機が、ポリマーを製造するための反応器と、前記ポリマーを前記分配器に供給するための少なくとも 1 つの温度制御された導管とをさらに含む、請求項 1 に記載の噴霧機。

【請求項 15】

前記少なくとも 1 つの導管が二重ジャケット管から構成されており、該二重ジャケット管がポリマーを前記分配器に供給するための内側通路と、前記内側通路を取り囲む外被とを画定しており、該外被を通して、ポリマーの温度レベルを制御するように温度液体が流されるようになっている、請求項 14 に記載の噴霧機。

【請求項 16】

前記分配器が、前記噴霧ホイールと同一方向に回転する、請求項 1 に記載の噴霧機。

【請求項 17】

前記分配器が複数の孔を含む、請求項 1 に記載の噴霧機。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

前記複数の孔が 1 つの円内に配置されている、請求項 17 に記載の噴霧機。

【請求項 19】

前記分配器が 24 個の孔を有している、請求項 17 に記載の噴霧機。

【請求項 20】

前記噴霧ホイールが平らな表面を有している、請求項 1 に記載の噴霧機。

【請求項 21】

前記噴霧機が、前記噴霧ホイールを受容するための軸をさらに含み、該軸が、前記噴霧ホイールの回転中に振動を低減するために円錐形であり、テーパ形状になっている、請求項 1 に記載の噴霧機。

10

【請求項 22】

前記噴霧機が、前記噴霧ホイールを受容するための軸をさらに含み、該軸が、該軸に前記噴霧ホイールを固定するためのねじ山付き区分を有している、請求項 1 に記載の噴霧機。

【請求項 23】

前記噴霧ホイールが周縁を有しており、前記噴霧ホイールが前記周縁に、半径方向に突出する歯列を有している、請求項 1 に記載の噴霧機。

【請求項 24】

前記噴霧機が、前記内部環境中の空気流を調整するために、前記包囲容器内に配置された少なくとも 1 つのバッフルをさらに含む、請求項 1 に記載の噴霧機。

20

【請求項 25】

前記少なくとも 1 つのバッフルが複数のバッフルである、請求項 24 に記載の噴霧機。

【請求項 26】

前記複数のバッフルが 4 つのバッフルを含む、請求項 25 に記載の噴霧機。

【請求項 27】

ポリマー粒子を製造する方法であって、該方法が：

a) 請求項 1 に記載の噴霧機を提供し、

b) 前記開口部を通してガス交換を可能にすることによって、前記内部環境中の温度、湿度又は空気流のうちの少なくとも 1 つの状態を調整する、
ことを含む、ポリマー粒子を製造する方法。

30

【請求項 28】

前記方法が、ガス交換速度を変えるために、前記開口部のサイズを変えることをさらに含む、請求項 27 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野：

本発明は、クロマトグラフィ技術に使用するための多孔質ポリマー粒子を形成する装置及び方法に関する。

【0002】

背景：

40

或る特定の多孔質支持体粒子が、サイズ又は形状に基づいて選択的な遅延を引き起こすことができることはよく知られている。このような粒子は、クロマトグラフ分離技術、例えばゲルろ過に用いられ、これにより、生物学的高分子、例えばタンパク質、DNA、RNA、多糖類などを分離する。篩分け粒子は、微孔質構造の存在を特徴とし、この微孔質構造は、移動する溶質高分子に対して選択的な作用を及ぼし、小さな粒子の通過よりも、大きな粒子の通過をより多く制限する。従って、篩分けの有用性は、これらの粒子が種々異なるサイズ及び形状を有する分子を区別できることにある。

【0003】

アフィニティ・クロマトグラフィは、タンパク質及び他の生物学的化合物の分離のために用いられるクロマトグラフ法である。この技術は、親和性リガンドを支持体粒子に結合さ

50

せ、その結果生じた吸着剤をクロマトグラフィカラム内にパッキングすることにより実施される。標的タンパク質は、固定化されたりガンドに対して選択的に結合することにより、溶液から捕捉される。結合されたタンパク質は、不所望な汚染物を除去するように洗浄し、次いで高度に精製された形で溶離することができる。

【0004】

クロマトグラフィ技術を用いた良好な分離は、粒度、粒度分布、及び粒子の多孔度に依存する。精製中及びカラム再生中に観察される液体流速を支援するために、ビーズは一旦カラム内にパッキングされたら、高強度を有さなければならない。ポリマー濃度及び他の製造パラメータの効果がアガロース粒子の多孔度及び強度に対して与える影響は、S. Hjerten及びK.O. Eriksson「Analytical Biochemistry」, 137, 313~317 (1984)に提示されている。この文献の内容を参考のため本明細書中に引用する。付加的な基礎情報は、「アガロースの構造及び特性に関する研究(Studies on Structure and Properties of Agarose)」(A.S. Medin, pH.D. Thesis, Uppsala, 1995)に提示されている。この文献の内容を参考のため本明細書中に引用する。アガロース粒子の多孔度の改善を助成する化学的添加剤についての記載は、M. Letherby及びD.A. Young, J. Chem. Soc., Faraday Trans., 1, 77, 1953-1966 (1981)、及び、M. Tako及びS. Nakamura, Carbohydrate Research, 180, 277-284(1988)に見出される。これら両文献の内容を参考のため本明細書中に引用する。

10

【0005】

液体を分割してドロップレット又は粒子にするために遠心分離作用を用いた多数の粒子形成法及び粒子形成装置が開発されている。テキスト「スプレー乾燥ハンドブック(Spray Drying Handbook)」(K. Masters, 第5版, Longman Scientific & Technical, Longman Group UK Limited)で、回転噴霧機が一般に論議されている。噴霧に関する他の該当参考文献は「噴霧及びスプレー(Atomization and Sprays)」(A. Lefebvre, Hemisphere Publications, 1989、及び、「液体噴霧(Liquid Atomization), L. Bayvel及びZ. Orzechowski, Taylor and Francis, 1993である。両文献の内容を参考のため本明細書中に引用する。本発明で用いた基本理論は「スプレー凝固」として知られており、乾燥の代わりに凝固が目的となる点を除いてスプレー乾燥原理に基づいている。伝統的なエマルジョンに基づくアガロースビーズ製造法に関しては、例えば「アガロースの構造及び特性に関する研究(Studies on Structure and Properties of Agarose)」(A.S. Medin, pH.D. Thesis, Uppsala, 1995)、及び、「分子及び粒子のクロマトグラフィのためのアガロース球体の製法」{Bioc

20

30

【0006】

公知の装置及び方法により製造された粒度分布はさらに、クロマトグラフィに必要となるようなサイズの粒子を選択するために、選別ステップ又は選別手順を必要とする。このような付加的な選別ステップはさらなるコストをもたらし、もしも粒度分布を決定するファクタと動作変数とが厳密に制御されるならば回避することも可能である。付加的な選別ステップがなければ、従来の回転噴霧又はエマルジョン技術によって製造された製品は、粒度分布が極めて狭くなければならない用途では使用できない。例えば、血液精製用途に粒子を使用する場合、小さな粒子は避けなければならない。それというのも、小さな粒子は、キャリア流体によって捕らえられてしまうおそれがあり、その結果、精製された材料を汚染することになるからである。もちろん狭い粒度分布は、クロマトグラフ用途を含む多くの用途において、粒子の性能を改善する。

40

【0007】

噴霧ホイールから製造されるドロップレットサイズ、ひいては粒度に影響を与える動作変数は、回転速度、ホイール直径、ホイールのデザイン、供給速度、供給材料及び空気の粘度、供給材料及び空気の密度、及び、供給材料の表面張力を含む。

【0008】

孔サイズの減小を回避するためには、粒子が通過する雰囲気は重要である。具体的には、湿度及び温度の制御が、重合段階及びゲル化段階での粒子の乾燥を回避する。粒子の乾燥は孔のサイズを減小させる。粒子が狭い粒度分布を有すると共に、粒子の多孔度及びフロ

50

ーが双方とも高いように、遠心分離作用を用いて粒子を製造するための機械及び方法が存在することが望ましい。

【 0 0 0 9 】

従来技術の装置及び方法を長期にわたって考察した結果、粒度分布が比較的広くなる原因となる多数のファクタが認識された。このようなファクタは、粒子溶液の半径方向の加速及びホイール表面への付着を妨げるおそれのある、ホイール表面上での妨害；供給材料の粘度及び粒子の構造を変化させるおそれのある、噴霧ホイール上の適切な温度制御の欠如；及び、ゲル化前の粒子間の衝突による粒子結合と、ホイールから捕集液へ落下する粒子の経路が変化することによる粒子の望ましくない乾燥とを招くおそれのある、噴霧ホイール周縁での制御されない空気流パターン、を含む。

10

【 0 0 1 0 】

発明の概要：

出願人は、噴霧ホイールのすぐ近くの領域で、湿度及び温度を特定のパラメータ内で制御すると、多孔度及び剛性が共に良好な状態で、以前に可能であったものよりも狭い粒度分布を有する粒子がもたらされることを認識した。

【 0 0 1 1 】

具体的には、噴霧ホイールのすぐ近くの領域で空気の流速、温度及び湿度を十分な精度で制御することにより、狭い粒度分布の粒子を製造できることが発見された。温度及び湿度の制御手段と、開口部を含む包囲容器、つまり部分的に噴霧機を包囲する包囲容器とを組み合わせることによって、温度及び湿度が制御される。

20

【 0 0 1 2 】

本発明の装置及び方法により製造された粒子は、極めて良好なビーズ形状と、従来の製造装置及び製造方法で可能であったものよりも狭い粒度分布とを含む改善された特性を有する。装置及び方法は、クロマトグラフィに使用するためのアガロースビーズの製造に特に適している。

【 0 0 1 3 】

第1の広範囲な態様によれば、本発明は、多孔質ポリマー粒子を製造するための噴霧機であって、

(a) 縁部を有する噴霧ホイールであって、噴霧ホイールが軸線の周りを回転可能である噴霧ホイール；

30

(b) ポリマーを流体状態でホイールに付着させるための分配器；

(c) 噴霧ホイールの下方に配置された捕集トレイであって、噴霧ホイールが回転するのに伴って縁部からポリマーが駆出された結果として形成されたポリマー粒子を捕集する捕集トレイ；

(d) 噴霧ホイールと、分配器と、捕集トレイとを包囲する包囲容器であって、噴霧機の内部環境と、噴霧機の外部環境との間の仕切りを画定している包囲容器；

(e) 包囲容器に設けられた開口部であって、噴霧機の内部環境と、噴霧機の外部環境との間のガス交換を可能にする開口部、を含む噴霧機を提供する。

【 0 0 1 4 】

40

1 実施態様では、上述の開口部が可変のサイズを有している。

1 実施態様では、上述の包囲容器が、噴霧ホイールと、分配器と、捕集トレイとを取り囲む周壁と、この周壁を覆う屋根部分とを含んでいる。

1 実施態様では、上述の周壁がほぼ円形である。

1 実施態様では、上述の開口部が周壁に沿って周方向に延在している。

1 実施態様では、上述の周壁が上側部分と下側部分とを含んでおり、開口部が、上側部分と下側部分との間に画定されている。

1 実施態様では、上述の噴霧機が、開口部のサイズを変えるために、上側部分と下側部分とを互いに相対的に変位させるためのアクチュエータをさらに含んでいる。

1 実施態様では、上述のアクチュエータが、開口部のサイズを変えるために、軸線に沿っ

50

て上側部分を変位させるように操作可能である。

1 実施態様では、上述の噴霧機が、内部環境中の温度レベルを調整するための温度制御ユニットを含んでいる。

1 実施態様では、上述の噴霧機が、内部環境中の湿度レベルを調整するための湿度制御ユニットを含んでいる。

1 実施態様では、上述の温度制御ユニットが下記のユニット、すなわち：開口部のサイズを制御するためのユニット、分配器及びホイールの温度レベルを制御するためのユニット、捕集トレイ内の水の温度レベル及び流速を制御するためのユニット、のうちの少なくとも1つのユニットと、噴霧ホイールの周縁部とホイールの上方と包囲容器内とにそれぞれ少なくとも1つの蒸気流を提供する少なくとも1つの弁と、内部環境中の空気からミストを除去し、水滴が噴霧ホイール上に落下するのを防ぐための少なくとも1つの蒸気トラップとを含んでいる。

10

【0015】

1 実施態様では、上述の湿度制御ユニットが下記のユニット、すなわち：開口部のサイズを制御するためのユニット、分配器及びホイールの温度レベルを制御するためのユニット、捕集トレイ内の水の温度レベル及び流速を制御するためのユニット、のうちの少なくとも1つのユニットと、噴霧ホイールの周縁部とホイールの上方と包囲容器内とにそれぞれ少なくとも1つの蒸気流を提供する少なくとも1つの弁と、内部環境中の空気からミストを除去し、水滴が噴霧ホイール上に落下するのを防ぐための少なくとも1つの蒸気トラップとを含んでいる。

20

1 実施態様では、上述の噴霧機がさらに、内部環境中の温度レベルを示すことができるモニターを含んでいる。

1 実施態様では、上述の噴霧機がさらに、内部環境中の湿度レベルを示すことができるモニターを含んでいる。

1 実施態様では、上述の噴霧機がさらに、噴霧ホイールの周縁部から捕集トレイへの粒子の軌道を制御するための軌道制御手段を含んでいる。

1 実施態様では、上述の軌道制御手段が、開口部のサイズを制御し、噴霧ホイールの周縁部、噴霧ホイールの上方、及び直接的に包囲容器内に蒸気弁を配置し、噴霧ホイールの周縁部での空気流パターンを制御するためのユニットを含んでいる。

【0016】

30

1 実施態様では、上述の噴霧機がさらに、ポリマーを製造するための反応器と、ポリマーを分配器に供給するための少なくとも1つの温度制御された導管とを含んでいる。

1 実施態様では、上述の少なくとも1つの導管が二重ジャケット管から構成されており、二重ジャケット管がポリマーを分配器に供給するための内側通路と、内側通路を取り囲む外被とを画定しており、外被を通して、ポリマーの温度レベルを制御するように温度液体が流されるようになっている。

1 実施態様では、上述の分配器が、噴霧ホイールと同一方向に回転する。

1 実施態様では、上述の分配器が複数の孔を含んでいる。

1 実施態様では、上述の複数の孔が1つの円内に配置されている。

1 実施態様では、上述の分配器が24個の孔を有している。

40

1 実施態様では、上述の噴霧ホイールが平らな表面を有している。

1 実施態様では、上述の噴霧機がさらに、噴霧ホイールを受容するための軸を含み、軸が、噴霧ホイールの回転中に振動を低減するために円錐形であり、テーパ形状になっている。

1 実施態様では、上述の噴霧機がさらに、噴霧ホイールを受容するための軸を含み、軸が、軸に前記噴霧ホイールを固定するためのねじ山付き区分を有している。

1 実施態様では、上述の噴霧機がさらに、捕集トレイからの粒子を受容して選別するための選別ピンを含んでいる。

1 実施態様では、上述の噴霧ホイールが周縁を有しており、周縁は半径方向に突出する齒列を有している。

50

【 0 0 1 7 】

1実施態様では、上述の噴霧機がさらに、内部環境中の空気流を調整するために、包囲容器内に配置された少なくとも1つのバッフルを含んでいる。

1実施態様では、上述の少なくとも1つのバッフルが複数のバッフルである。

1実施態様では、上述の複数のバッフルが4つのバッフルである。

第2の広範囲な特徴によれば、本発明は、ポリマー粒子を製造する方法であって、この方法が：

a) 内部環境と外部環境との間の仕切りを画定し、かつ内部環境と外部環境との間のガス交換を可能にするための開口部を有する包囲容器によって包囲された噴霧ホイールと、分配器と、捕集トレイとを提供し、

b) 開口部を通してガス交換を可能にすることによって、内部環境中の温度、湿度又は空気流のうちの少なくとも1つの状態を調整する、
ことを含む、ポリマー粒子を製造する方法を提供する。

1実施態様では、上述の方法がさらに、ガス交換速度を変えるために、前記開口部のサイズを変えることを含む。

【 0 0 1 8 】

別の実施態様では、上述の包囲容器はドームを含む。噴霧機を部分的に包囲するドームは、一度に開放系と、噴霧機を取り囲むゾーンとを形成する。開放系は、このゾーン内部からゾーン外部へ空気流を得るのに必要である。この空気流は、ホイールの高速回転の結果としてホイールの直ぐ近くに熱を蓄積するのを防止することにより、温度及び湿度の制御に關与する。噴霧機を取り囲むゾーンを形成することは、所望の温度及び湿度のプロフィールを維持できる領域を画定するのに必要である。温度及び湿度の制御手段の動作により所望の温度及び湿度のプロフィールが維持されるようなゾーンを画定する構造が存在しなければ、噴霧機を取り囲む温度及び湿度を決定するファクタを正確に制御することは不可能であることが判った。有利には、このドームは調整可能であり、従って開口部サイズの調整を可能にし、これによりゲル及び粒子の直ぐ近くの温度及び湿度に影響を与えるファクタの変動を補償する。

装置を取り囲む空気及び装置内の空気の温度、湿度及び乱流は、ビーズの特性、すなわち：多孔度、フロー、平均粒度、粒度分布、ビーズ形状及び非特異的結合、に影響を及ぼす。

【 0 0 1 9 】

さらに別の実施態様では、本発明は、狭い粒度分布を有する多孔質ポリマー粒子を製造するための噴霧機であって、この噴霧機が：

a) 軸線の周りを回転する噴霧ホイールと；

b) ホイール上にゲル状ポリマーの様な薄層を提供するための分配器と；

c) ホイールをロータに結合するためのシャフトと；

d) 粒子を捕集するためにホイールの下方に配置された捕集トレイと；

e) 開放系を維持するように噴霧ホイールと捕集トレイとを部分的に包囲し、ホイールと捕集トレイとを取り囲むゾーンを画定するドームと；

f) ゾーン内の温度及び湿度の勾配を形成して維持するための、温度及び湿度を制御するための手段と

を含み、

回転ホイール上に付着されたゲル状ポリマーが、遠心力作用下でホイールの周縁部に移動し、ホイールの縁部で膜が破断されて自由浮遊粒子となる

噴霧機を提供する。

本発明のこれらの特徴及びその他の特徴は、添付の図面との関連において特定の実施例について以下に行う説明を考察すれば、当業者に明らかとなる。

【 0 0 2 0 】

発明の詳細な説明

本発明の液体噴霧装置の1つの実施例を図1に示す。ポリマーを含む溶液が反応器(1)

10

20

30

40

50

内で製造される。ビード(2)内の溶液から固形粒子が形成される。加熱された管(12)が、反応器(1)をビード(2)に接続している。本発明の装置及び方法を、アガロースビーズの製造との関連において説明する。しかし、この装置は、他のいかなるポリマーの粒子を製造するのにも使用することができる。

【0021】

ポリマーは先ずゆっくりと、1実施例では室温で、シーリングされたステンレス鋼製の反応器(1)内で強力に攪拌しながら溶剤中に注ぎ込まれ、混合物をもたらす。好適な溶剤としては、水、塩水溶液及び有機溶剤が挙げられるが限定されない。この混合物は90を上回る温度に加熱され、これによりアガロースの完全な溶解を可能にして、溶液を形成する。溶液は、溶解温度とゲル化温度との間の中間温度まで直ちに冷却される。この場合、ビーズ多孔度を改善するために、この溶液に特定の添加剤を添加することができる。この添加剤又は化学物質は、改善された多孔度を得る補助となる任意の化学物質、例えば塩(例えば硫酸アンモニウム)又は界面活性剤であってよく、1実施例では硫酸アンモニウムである。次いで、溶液は、ゲル化温度に十分に近い加工温度まで、例えば最大約0.5 /分以下、1実施例では0.1 /分以下の速度でゆっくりと冷却される。

【0022】

ゲルがその加工温度に達すると、ゲルは、ゲル加工温度に維持された加熱された管(12)を介して、ポンプヘッドヒータ(図示せず)によってやはりゲル加工温度に維持されたギヤポンプ(11)を使用して、反応器(1)からノズル(42)にポンプ供給される。ゲルはノズル(42)によって分配器(40)に供給され、分配器(40)によって噴霧ホイール(39)上に均一に分配される。遠心力と、分配器(40)の使用との双方によって、一様な薄層が形成され、この層は歯列(43)によって分断されてフィラメントになる。これらのフィラメントは、噴霧ホイール(39)の縁部を流れる空気によって破断されて、均一なサイズの球体になる。ビーズはドーム(13)内を周囲空気を通して移動する。このドームでは、ビーズが捕集トレイ(14)内に落下する前に、相対湿度及び相対温度が(噴霧ホイール(39)縁部における高い温度及び湿度から、捕集トレイ(14)レベルでのより低い温度及び湿度へ)正確に制御される。ドーム(13)内の、噴霧ホイール(39)と捕集トレイ(45)の表面との間の温度プロファイル及び湿度プロファイルは正確に制御され、これにより、形成されたビーズが捕集トレイ表面に達する前に固相になることを保証する。液体、例えば水が、捕集トレイ(14)から篩(20)へ、さらに、捕集トレイに戻るよう再循環ポンプ(23)を介して閉ループで所定の流速で連続的に再循環させられている。捕集トレイ(45)の表面には、液体から成る連続的な薄層が常に被覆されるように、流速が調整される。捕集トレイ(14)の温度を制御するように、再循環ポンプ(23)の取込みリザーバ(22)には、熱交換器(21)が組み付けられている。ビーズは、篩機(20)の出口でパッケージング用のシーリングされたバケツ(24)内に捕集することができる。

【0023】

このように、ビード(2)はドーム(13)と捕集トレイ(14)とを含む。ドーム(13)は、捕集トレイ(14)に取り付けられてはならず、製造室との空気交換のためにビード(2)を開いたままにしている。ドームのスカート(15)は、ドーム(13)と捕集トレイ(14)との間のギャップを制御する。このギャップは、プロセス内に新鮮空気を取り込む役割を担う。従って、ドーム(13)は、装置を取り囲むゾーンを画定し、開放系内で噴霧ホイールを部分的に包囲する。或る特定の実施例の場合、製造室内の周囲空気の温度は20~23 に、湿度は25~75%にそれぞれ正確に制御されるべきであり、これにより、ドーム(13)内の適正な温度プロファイル及び湿度プロファイルが得られる。これらの推奨調整値からの偏差は、他の加工パラメータ、例えばドーム(13)と捕集トレイ(14)との間のギャップを変化させることにより補償することもできる。

【0024】

中心から縁部へ勾配を有する捕集トレイ(14)は、連続的に再循環している液体中で、噴霧ホイールから離れたビーズを捕集する。保守整備、清浄化及び噴霧ホイール(39)

10

20

30

40

50

の組み付けに際してドームを昇降可能にするために、例えば空気シリンダを備えた少なくとも1つのロッドから成るシステム、例えば3つの空気シリンダ(19)を備えた3つのロッド(18)から成るシステムが使用されてよい。剛性構造(44)がドームを安定化し、ドーム(13)の振動又は運動を引き起こすおそれのあるあらゆる不安定性を回避する。

【0025】

ビータには2つのカラム、すなわちドーム(13)に取り付けられた上側カラム(4)と、捕集トレイ(14)に取り付けられた下側カラム(3)とが含まれる。これら2つのカラムは図2～図7に明示されている。下側カラム(3)は噴霧ホイールを保持し、ドーム(39)内の温度プロフィール及び湿度プロフィールの制御を助成する。これに対して上側カラム(4)は、噴霧ホイールの上方の環境を制御し、ドーム(13)内の温度及び湿度の制御を助成する。最大限の利点を得るために、これら2つのカラムはいつでもセンタリングされているべきである。ロッド(18)及びドーム(13)の剛性構造(44)の双方は、2つのカラム(3)及び(4)のセンタリングを保証する。主蒸気供給部(5)は2つの蒸気導管(6)及び(7)に分割されている。これらの蒸気導管は、ドーム(13)内の温度及び湿度の双方を制御するのに必要とされる。

【0026】

取込みリザーバ(22)から、スプリッタ(16)を介して捕集トレイ(14)に、捕集用の液体(図示の例では水)が分配される。このスプリッタは、捕集トレイ(14)の中心に配置することができる。液体は、均一に分配された様な薄膜を捕集トレイ表面(45)上に形成し、管(17)で終わる。これらの管は、篩(20)に接続されている。最大限の利点を得るために、捕集トレイ表面(45)を、液体から成る薄層によって連続的に被覆し、これにより、捕集トレイ(14)上に落下するときにビーズが乾燥するのを防止するべきである。捕集トレイ(14)内の液体流速及び液体の温度は、ドーム(13)内の湿度及び温度の制御に影響を与える。

【0027】

ドームの中心部分が図2に示されている。或る特定の実施例の場合、半径方向にまたは放射状に突出した歯列(43)を縁部に有することができる平らな噴霧ホイール(39)が、分配器(40)によってカバーされている。この分配器は、噴霧ホイール(39)とセンタリングされ、或る特定の実施例では、噴霧ホイールと同一速度で回転する。テーパされたシャフト(29)にプレート(58)がねじ固定され、このプレートは噴霧ホイール・分配器のアセンブリを所定の位置に保持する。分配器(40)は、ノズル(42)から来るゲルの受容体である。ゲルは、分配器のリップ(67)上に落下する。このリップ(67)には、多数の孔(66)が形成されている。これらの孔はゲルが分配器(40)の底部に均一に分配されるのを可能にする。これらの孔は、分配器のリップ(67)の表面のほぼ全体を占め、また、分配器(40)の十分な強度が維持されるように互いに所定の間隔を置いて配置されるべきである。分配器(40)の内側シリンダ(60)は外側シリンダ(59)よりも長く、噴霧ホイール(39)と分配器(40)との間の一定かつ再現可能なギャップを提供する。このような構成は、スペーサの使用を回避する。スペーサを使用すると、噴霧ホイール・分配器のアセンブリのアンバランスを招き、粒度分布を増大させてしまう。高速回転ポディーを取り付けるときに、回転質量がバランシングされることが有利である。回転可能なシャフトにホイールを確実に配置するのに適した取り付け処置は、噴霧ホイールとシャフトとの整列を容易かつ再現可能にしてバランス状態を維持するために、テーパされたシャフト(29)を使用することである。噴霧ホイール(39)の内側は、テーパされたシャフト(29)のテーパ区分(61)と同じ勾配を有するように機械加工される。1実施例では、噴霧ホイール(39)は、テーパ区分(61)の底部には接触せず、テーパ区分(61)自体によって支持される。このことは、整列状態を再現するのが難しくなるおそれのあるいかなるねじ固定部分をも回避するように構成されているものである。最大限の利点を得るために、テーパされたシャフトと噴霧ホイールと分配器とのアセンブリは、振動を排除するために、利用される回転速度範囲内の全ての速度

10

20

30

40

50

でバランスされるようになっているべきである。

【 0 0 2 8 】

噴霧ホイール (3 9) は、下側蒸気ディフューザ (3 1) に被さるように位置している。この下側蒸気ディフューザ (3 1) は、ドーム (1 3) 内及び噴霧ホイール (3 9) に近接した領域内の温度及び湿度の調整を助成する。下側蒸気ディフューザ (3 1) は下側蒸気導管 (7) に接続されている。この下側蒸気導管においては、蒸気トラップ (4 8) が下側蒸気導管 (7) 内に位置するあらゆる蒸気凝縮物を除去する。蒸気トラップ (4 8) に出る限り近接して配置されたニードル弁 (6 5) が、下側蒸気ディフューザ (3 1) への蒸気流速を正確に制御する。蒸気は、下側蒸気ディフューザ (3 1) の側面に配置されたスロット (5 0) を介して、ドーム (1 3) 内に分配される。下側プレート (4 6) と上側プレート (3 8) とは、下側蒸気ディフューザ (3 1) の一部であり、例えばねじ (4 9) を使用して、下側蒸気ディフューザ (3 1) に固定することができる。下側蒸気ディフューザ (3 1) 内で発生することがあるあらゆる凝縮物を排出するのを排水管 (4 7) が可能にし、この排水管 (4 7) は、蒸気の泡立ちを引き起こしてドーム (1 3) 内の湿度及び温度の条件を変化させるおそれのある水の蓄積を回避する。複数の孔、例えば極めて小さな孔を有する環状プレート (3 0) が、下側蒸気ディフューザ (3 1) の側面を覆っている。この環状プレート (3 0) の小さな孔は、環状プレート (3 0) の制限されたセクタに及んでいる。例えば、このセクタは環状プレート (3 0) の底部で始まる最初の 6 0 度によって画定されていてよく、これにより、ドーム (1 3) 内に蒸気が案内され、噴霧ホイール (3 9) の下方又は噴霧ホイール (3 9) の歯列 (4 3) に近接した縁部には案内されない。下側カラム (3) はまた、モータ (図示せず) を保持しており、このモータは、噴霧ホイール (3 9) の R P M (1 分間当たりの回転数) を制御する。

【 0 0 2 9 】

上側蒸気ディフューザ (2 6) は、フランジ (2 8) 、スペーサ (2 5) 及び接続部 (2 7) を使用して、上側カラム (4) に結合されている。スペーサ (2 5) 及び接続部 (2 7) は上側カラム (4) 内のいかなる煙突作用をも回避する。この煙突作用は、噴霧ホイールの高回転速度から生じるおそれがあり、ひいてはドーム (1 3) 内、及び、噴霧ホイール (3 9) に近接する領域及び噴霧ホイール (3 9) の上方の温度条件及び湿度条件に影響を及ぼすおそれがある。上側蒸気導管 (6) 内の蒸気はデミスタ (6 9) を通過する。このデミスタでは、蒸気凝縮から生じるほとんどの水滴が除去される。蒸気トラップ (6 8) が、上側蒸気導管 (6) からの凝縮物の除去を完成する。この場合、上側の蒸気導管 (6) は 3 つの蒸気導管 (8) 、 (9) 及び (1 0) に分割されている。これらの 3 つの蒸気導管において、それぞれニードル弁 (6 2) 、 (6 3) 及び (6 4) が上側蒸気ディフューザ (2 6) の領域内の蒸気流量を正確に制御する。第 1 の蒸気導管 (1 0) は、分配器 (4 0) のすぐ上に配置された孔群 (5 5) に分割され、分配器 (4 0) の上方の空気を完全に飽和状態に保ち、これにより、噴霧ホイール (3 9) の回転によって引き起こされるポンピングによって発生させられる急速な空気流量の作用のもとで、噴霧された液体が乾燥するのを防止する。第 2 の蒸気導管 (9) は第 2 の孔群 (5 4) に分割されている。この孔群 (5 4) は、分配器 (4 0) の外側には位置するがしかしなおも噴霧ホイール (3 9) の上方に配置された円を形成する。この第 2 の蒸気導管 (9) も噴霧ホイール (3 9) 上で液体が乾燥するのを回避するのに必要であるが、しかしまた、噴霧ホイール (3 9) の上方の所要温度プロファイルを維持するのに必要である。リング (5 7) が、ドーム (1 3) と噴霧ホイール (3 9) の上方領域との間の交換を制限し、噴霧ホイール (3 9) の上方の温度及び湿度条件を制御するのを助成する。第 3 の蒸気導管 (8) は孔群 (5 3) に蒸気を供給する。この孔群 (5 3) は、噴霧ホイール (3 9) の上方にはあるが、しかしリング (5 7) の外側に配置されており、噴霧ホイール (3 9) の縁部に近接して、蒸気をドーム (1 3) 内に案内する。

【 0 0 3 0 】

デミスタ (6 9) 、蒸気トラップ (4 8) 及び (6 8) 、下側蒸気ディフューザ (3 1) 及び上側蒸気ディフューザ (2 6) の存在と相俟って、下記の加工パラメータに対する適

宜の調整値を組み合わせることにより、ドーム（１３）内、噴霧ホイールの上方領域内及び噴霧ホイール縁部における温度プロフィール及び湿度プロフィールが制御される。上記加工パラメータとはすなわち：ドーム（１３）と捕集トレイ（１４）との間隔、蒸気圧、捕集トレイ内の液体の温度及び流速、装置（製造室）を取り囲む空気の湿度及び温度、ニードル弁（６２）、（６３）、（６４）、（６５）の調整値、及び、噴霧ホイール（３９）と上側蒸気ディフューザ（５１）のリング（５７）との間隔、噴霧ホイール（３９）の回転速度、噴霧ホイール（３９）と捕集トレイ（４５）の表面との間隔、である。これらのパラメータは、温度及び湿度のプロフィールを制御し、製造される製品及び所望の特性に従って調整される。

【００３１】

10

本発明の種々の実施態様を本明細書中に開示するが、当業者の一般的な知識に基づいて、本発明の範囲内で多くの適用及び変更を行うことができる。このような変更には、本発明の特徴を公知の同等のものと置き換えることにより、実質的に同じように実質的に同じ結果を達成することが含まれる。数値範囲は、その範囲を定義付けする数値を含有する。特許請求の範囲において、「含む」という語は、非限定的用語として用いられ、実質的には「含むが、これに限定されるものではない」という言い回しと同等の用語として使用される。下記の例は本発明の種々の特徴を例示するものであり、本明細書中に開示した本発明の広範囲な特徴を限定するものではない。

【００３２】

例

20

アガロースビーズ製造について記載した下記の例によって示すように、本発明の装置及び方法により製造される粒子は、極めて狭い粒度分布を有している。ポリマー製造ステップ及びポリマー製造温度、及びほとんどの加工パラメータは、アガロース製造に対して特異的であり、粒子形成に用いられるポリマーに応じて異なることがある。

【００３３】

例１： ４％、１００μmのアガロースビーズの製造

３００gのアガロースを４．２５Lの精製水中に、強力に混合しながらゆっくりと注いだ。この溶液を９７～９９℃まで、３０分間加熱し、７０℃まで冷却した。反応器のジャケット内に加熱／冷却流体を使用し、これにより温度を正確に制御した。７０℃に維持された７５０mLの０．７５M硫酸アンモニウム溶液を、極めてゆっくりと強力に攪拌しながら前述のアガロース溶液に添加し、これにより、塊形成を招くおそれのある局所的な塩析を防止した。この最終的な溶液を、０．１／分以下の速度で５６～５７℃まで冷却した。

30

その間に、ビーズを安定化させるために始動させた。噴霧ホイールとカラムとのセンタリングをチェックし、噴霧ホイールと上側カラムとの間隔を１５mmに調整した。ドーム開口（ドームと捕集トレイとの間隔）を７cmに調整した。噴霧ホイール速度を４９００～５１００RPMに調整した。ニードル弁を全て７で調整し、蒸気圧をボイラー出口において５psigに設定した。これらの蒸気の調整値は、噴霧ホイールの縁部に近接したドームの温度を３６～３９℃に制御することを可能にし、製造される製品及びドームのサイズにとって適切なものであった。１６～１９℃に維持されたほぼ６０L／分の精製水を捕集トレイ内に再循環させ、これにより、水から成る薄膜で連続的に捕集トレイ表面を被覆した。この水の流速もまた、ドーム内の温度及び湿度の制御にとって適切である。結果として生じた、安定化されたビーズの温度は下記の通りである：

40

噴霧ホイール温度：５６～６０

捕集トレイ温度：１６～１９

噴霧ホイール縁部に近接したドームの温度：３７～３９

噴霧ホイールの上方領域の温度：７１～７３

ビーズが安定化され、ゲルが妥当な温度になったときに、ギヤポンプを作動させ、１．６L／時間のゲルを噴霧ホイールに送出した。下記の特性が記録された。

【００３４】

50

【表 1】

特性／ロット	仕様	ロット 000612381	ロット 001016434	ロット 001017435
多孔度				
サイログロブリン	0.35～0.53	0.44	0.48	0.48
アポフェリチン	0.50～0.76	0.60	0.63	0.64
β-アミラーゼ	0.54～0.80	0.64	0.67	0.68
アルコール 脱水素酵素	0.58～0.86	0.69	0.72	0.72
アルブミン (ウシ血清)	0.61～0.91	0.72	0.74	0.76
炭酸脱水酵素	0.68～1.00	0.85	0.85	0.87
圧力対流量	>20cm/時間	35	22	22
粒度分析				
平均粒度(μm)	N/A	106	103	101
篩分け前の 76-140ミクロンの %	N/A	98%	97.4%	90%
篩分け後の 76-140ミクロンの %	95%超	99.7%	99%	99%
非特異的結合	8μg未満のcyt. / mlゲル	3.1	2.5	2.2
顕微鏡法	3%未満の破損、 融合、損傷された ビーズ	0.89%	0.7%	0.9%

【0035】

加工再現性が実証されており、明確に立証される。篩分け前の粒度分布は極めて狭く、この狭さは、現在、市場で入手可能ないかなる同等の製品をもはるかに上回る。この分布は、篩分けによって有意に改善することができ、しかもこの場合全体的な収量を有意に減少させることはない。例えば、上述のように製造された5Lのバッチは、6.5～6.8Lのビーズを再現可能にもたらした。

【0036】

例2： さらにバッフルを含む装置を使用した、4%、100μmのアガロースビーズの製造

複数の3インチ又は6インチのバッフルをドーム内に挿入し、これによりドーム内のより均質な温度プロファイルを得た。ドームの内側に4つのバッフルを均一に鉛直方向に分配し、これによりドーム内における室条件の影響を抑制した。バッフルが所定の位置にある状態では、周囲条件に対するドームの感受性が低くなり、ドーム条件はより容易に再現される。加えて、バッフルを使用すると、より広い範囲の粒度を同じ装置内で製造することができる。より小さな粒子を製造するのに必要なディスクRPMの増大は、ドーム内の空気パターンと流体力学的特性とに影響を及ぼす。バッフルが存在することにより、温度プロファイルの、ディスクRPMに対する依存度は低くなる。また、(200ミクロンを上

回る)大きな粒子を製造すると、製造される粒子の慣性により、ドームの壁に粒子の突起が生じた。バッフルが存在していると、これらのバッフルは空気パターンに影響を与え、形成される粒子は下側カラムにより近接して落下し、設備の構成を変えずに大きな粒子を製造することが可能になる。

バッフルの存在が粒子特性に影響を及ぼさないことを実証するために、4%、100ミクロンのアガロースビーズを上述の例における条件を用いて製造した。ロット001103443は、6インチのバッフルを使用して製造した。これに対してロット001113447は、3インチのバッフルを使用して製造した。ロット000612381は、比較のために表に再現するものである。

【0037】

10

【表2】

特性／ロット	仕様	ロット 000612381	ロット 001113447	ロット 001103443
多孔度				
サイログロブリン	0.35~0.53	0.44	0.45	0.43
アポフェリチン	0.50~0.76	0.60	N/A	N/A
β -アミラーゼ	0.54~0.80	0.64	N/A	N/A
アルコール 脱水素酵素	0.58~0.86	0.69	N/A	N/A
アルブミン (ウシ血清)	0.61~0.91	0.72	N/A	N/A
炭酸脱水酵素	0.68~1.00	0.85	N/A	N/A
圧力対流量	>20cm/時間	35	28	24
粒度分析				
平均粒度(μ m)	N/A	106	101	100
篩分け前の 76-140ミクロンの %	N/A	98%	97.0%	97.2%
篩分け後の 76-140ミクロンの %	95%超	99.7%	98.9%	98.6%
非特異的結合	8 μ g未満のcyt. / mlゲル	3.1	N/A	N/A
顕微鏡法	3%未満の破損、 融合、損傷された ビーズ	0.89%	1.9%	1.5%

20

30

40

【0038】

例3: 5%、200 μ mのアガロースビーズの製造

4%、100ミクロンのアガロースビーズの製造に関して記載したものと同様の手順を、200ミクロンのアガロースビーズを2Lの規模で製造するのに適用した。これらの製造の差異を以下に説明する。

110gのアガロースを1.7Lの精製水中に、強力に混合しながらゆっくりと注いだ。この溶液を97~99まで、30分間加熱し、70まで冷却した。70に維持され

50

た 300 mL の 0.75 M 硫酸アンモニウム溶液を、極めてゆっくりと強力に攪拌しながら前述のアガロース溶液に添加した。この最終的な溶液を、0.1 / 分以下の速度で 55 ~ 57 °C まで冷却した。

その間に、ピーダを安定化させるために始動させた。噴霧ホイールと上側カラムとの間隔を 15 mm に調整した。ドーム開口を 4 cm に調整した。噴霧ホイール速度を約 2000 RPM に調整した。ニードル弁を全て 3 で調整し、蒸気圧をボイラー出口において 5 psig に設定した。これらの蒸気の調整値は、噴霧ホイールの縁部に近接したドームの温度を 47 ~ 50 °C に制御することを可能にし、製造される製品及びドームのサイズにとって適切なものであった。14 ~ 16 °C に維持されたほぼ 60 L / 分の精製水を捕集トレイ内に再循環させた。結果として生じた、安定化されたピーダの温度は下記の通りである：

噴霧ホイール温度：ドーム開口に起因して入手不能

捕集トレイ温度：14 ~ 16 °C

噴霧ホイール縁部に近接したドームの温度：47 ~ 50 °C

噴霧ホイールの上方領域の温度：78 ~ 80 °C

ピーダが安定化され、ゲルが妥当な温度になったときに、ギヤポンプを作動させ、約 2.8 L / 時間のゲルを噴霧ホイールに送出した。下記の特性が記録された：

【0039】

【表3】

特性／ロット	仕様	ロット 001116450	ロット 001123453
多孔度			
サイログロブリン	N/A	0.02	0.03
アポフェリチン	N/A	0.46	0.11
β-アミラーゼ	N/A	0.63	0.64
アルコール 脱水素酵素	N/A	0.70	0.73
アルブミン (ウシ血清)	N/A	0.71	0.74
炭酸脱水酵素	N/A	0.85	0.86
圧力対流量	N/A	114	106
粒度分析			
平均粒度 (μm)	N/A	200	199
篩分け前の 150-300ミクロンの%	N/A	N/A	N/A
篩分け後の 150-300ミクロンの%	N/A	96%	96%
非特異的結合	N/A	N/A	N/A
顕微鏡法	N/A	2.5	3.9

【0040】

例4： 4%、125 μmのアガロースビーズの製造

4%、100ミクロンのアガロースビーズの製造に関して記載したものと同様の手順を、

4 %、125 ミクロンのアガロースビーズを3 Lの規模で製造するのに適用した。これらの製造の差異を以下に説明する。

180 gのアガロースを2.55 Lの精製水中に、強力に混合しながらゆっくりと注いだ。この溶液を97 ~ 99 °Cまで、30分間加熱し、70 °Cまで冷却した。70 °Cに維持された450 mLの0.75 M硫酸アンモニウム溶液を、極めてゆっくりと強力に攪拌しながら前述のアガロース溶液に添加した。この最終的な溶液を、0.1 L / 分以下の速度で55 ~ 57 °Cまで冷却した。

その間に、ビードを安定化させるために始動させた。噴霧ホイールと上側カラムとの間隔を15 mmに調整した。ドーム開口を7 cmに調整した。噴霧ホイール速度を約3700 ~ 3800 RPMに調整した。ニードル弁を全て4 ~ 5で調整し、蒸気圧をボイラー出口において5 psigに設定した。これらの蒸気の調整値は、噴霧ホイールの縁部に近接したドームの温度を35 ~ 37 °Cに制御することを可能にし、製造される製品及びドームのサイズにとって適切なものであった。14 ~ 16 °Cに維持されたほぼ60 L / 分の精製水を捕集トレイ内に再循環させた。結果として生じた、安定化されたビードの温度は下記の通りである：

噴霧ホイール温度：56 ~ 58 °C

捕集トレイ温度：14 ~ 16 °C

噴霧ホイール縁部に近接したドームの温度：35 ~ 37 °C

噴霧ホイールの上方領域の温度：71 ~ 75 °C

ビードが安定化され、ゲルが妥当な温度になったときに、ギヤポンプを作動させ、約1.9 L / 時間のゲルを噴霧ホイールに送出した。下記の特性が記録された：

【0041】

【表4】

10

20

特性／ロット	仕様	ロット 010118464	ロット 010124465	ロット 010125466
多孔度				
サイログロブリン	0.35～0.53	0.45	0.47	0.48
アポフェリチン	0.50～0.76	N/A	N/A	N/A
β -アミラーゼ	0.54～0.80	N/A	N/A	N/A
アルコール 脱水素酵素	0.58～0.86	N/A	N/A	N/A
アルブミン (ウシ血清)	0.61～0.91	N/A	N/A	N/A
炭酸脱水酵素	0.68～1.00	N/A	N/A	N/A
圧力対流量	>30cm/時間	44	53	45
粒度分析				
平均粒度(μ m)	N/A	124	120	123
篩分け前の 95-165ミクロンの %	N/A	N/A	N/A	N/A
篩分け後の 95-165ミクロンの %	95%超	99.5%	98.5%	99.5%
非特異的結合	8 μ g未満のcyt. / mlゲル	N/A	N/A	N/A
顕微鏡法	3%未満の破損、 融合、損傷された ビーズ	1.3	1.3	0.6

【0042】

例5： 4%、60 μ mのアガロースビーズの製造

4%、100ミクロンのアガロースビーズの製造に関して記載したものと同様の手順を、4%、60ミクロンのアガロースビーズを2Lの規模で製造するのに適用した。これらの製造の差異を以下に説明する。

120gのアガロースを1.7Lの精製水中に、強力に混合しながらゆっくりと注いだ。この溶液を97～99℃まで、30分間加熱し、70℃まで冷却した。70℃に維持された300mLの0.75M硫酸アンモニウム溶液を、極めてゆっくりと強力に攪拌しながら前述のアガロース溶液に添加した。この最終的な溶液を、0.1L/分以下の速度で56～58℃まで冷却した。

その間に、ビーズを安定化させるために始動させた。噴霧ホイールと上側カラムとの間隔を15mmに調整した。ドーム開口を7cmに調整した。噴霧ホイール速度を約7200RPMに調整した。ニードル弁を全て7で調整し、蒸気圧をボイラー出口において5psigに設定した。これらの蒸気の調整値は、噴霧ホイールの縁部に近接したドームの温度を33～35℃に制御することを可能にし、製造される製品及びドームのサイズにとって適切なものであった。16～19℃に維持されたほぼ60L/分の精製水を捕集トレイ内に再循環させた。結果として生じた、安定化されたビーズの温度は下記の通りである：

噴霧ホイール温度：56～58℃

捕集トレイ温度：16～19

噴霧ホイール縁部に近接したドームの温度：33～35

噴霧ホイールの上方領域の温度：68～70

ビードが安定化され、ゲルが妥当な温度になったときに、ギヤポンプを作動させ、約0.6 L / 時間のゲルを噴霧ホイールに送出した。下記の特性が記録された：

【0043】

【表5】

特性／ロット	仕様	ロット 001018436	ロット 001019437	ロット 001108446
多孔度				
サイログロブリン	>0.20	0.56	0.47	0.45
アポフェリチン	N/A	N/A	N/A	N/A
β-アミラーゼ	N/A	N/A	N/A	N/A
アルコール 脱水素酵素	N/A	N/A	N/A	N/A
アルブミン (ウシ血清)	N/A	N/A	N/A	N/A
炭酸脱水酵素	N/A	N/A	N/A	N/A
圧力対流量	>5cm/時間	10	7	7
粒度分析				
平均粒度(μm)	N/A	59	61	59
篩分け前の 30-95ミクロンの %	N/A	92.3%	90.5%	86.7%
篩分け後の 30-95ミクロンの %	N/A	91.3%	90.5%	90.5%
非特異的結合	N/A	N/A	N/A	N/A
顕微鏡法	3%未満の破損、 融合、損傷された ビーズ	0%	1.3%	0.8%

【0044】

ここでもまた上述の例に記載したように6インチのバッフルを使用して、ロット001108446を製造し、これを標準的な材料と比較することにより、バッフルの存在が粒子特性に影響を与えないことを実証した。

【0045】

例6：6%、100μmのアガロースビーズの製造

4%、100ミクロンのアガロースビーズの製造に関して記載したものと同様の手順を、6%、100ミクロンのアガロースビーズを5Lの規模で製造するのに適用した。これらの製造の差異を以下に説明する。

380gのアガロースを4.25Lの精製水中に、強力に混合しながらゆっくりと注いだ。この溶液を97～99℃まで、30分間加熱し、70℃まで冷却した。70℃に維持さ

れた750 mLの0.75 M硫酸アンモニウム溶液を、極めてゆっくりと強力に攪拌しながら前述のアガロース溶液に添加した。この最終的な溶液を、0.1 /分以下の速度で59～61℃まで冷却した。

その間に、ビーダを安定化させるために始動させた。噴霧ホイールと上側カラムとの間隔を15 mmに調整した。ドーム開口を7 cmに調整した。噴霧ホイール速度を約4900～5100 RPMに調整した。ニードル弁を全て7～9で調整し、蒸気圧をボイラー出口において5 psigに設定した。これらの蒸気の調整は、噴霧ホイールの縁部に近接したドームの温度を37～39℃に制御することを可能にし、製造される製品及びドームのサイズにとって適切なものであった。16～20℃に維持されたほぼ60 L/分の精製水を捕集トレイ内に再循環させた。結果として生じた、安定化されたビーダの温度は下記の通りである：

噴霧ホイール温度：59～63

捕集トレイ温度：16～20

噴霧ホイール縁部に近接したドームの温度：37～39

噴霧ホイールの上方領域の温度：71～74

ビーダが安定化され、ゲルが妥当な温度になったときに、ギヤポンプを作動させ、約1.7 L/時間のゲルを噴霧ホイールに送出した。下記の特性が記録された：

【0046】

【表6】

特性／ロット	仕様	ロット B28902	ロット B32904	ロット 001026439
多孔度				
サイログロブリン	0.25～0.44	0.28	0.31	0.27
アポフェリチン	0.39～0.59	0.44	0.47	N/A
β -アミラーゼ	0.48～0.72	0.50	0.52	N/A
アルコール 脱水素酵素	0.49～0.73	0.56	0.57	N/A
アルブミン (ウシ血清)	0.52～0.78	0.59	0.62	N/A
炭酸脱水酵素	0.66～0.98	0.73	0.77	N/A
圧力対流量	>45cm/時間	60	64	52
粒度分析				
平均粒度(μ m)	N/A	101	101	102
篩分け前の 76-140ミクロンの %	N/A	80.3%	80.1%	68%
篩分け後の 76-140ミクロンの %	>95%	99%	99%	99.4%
非特異的結合	8 μ g未満のcyt. / mlゲル	1.7	2.9	N/A
顕微鏡法	3%未満の破損、 融合、損傷された ビーズ	0%	0.3%	1.6

【0047】

バッチ001026439は、より高いポンプ流速を用いて製造した。理論に従えば、ポンプ流速は、製品の質に影響を及ぼすことなしに、有意に増大させることができる。このことはロット001026439で確認されている。このロットの場合、ポンプ流速は限界まで増大させられ、特性に影響を及ぼすことなしに、噴霧ホイール上に約3.5L/時間を供給した。ポンプ流速を増大させても、篩分け前の粒度分布が僅かに広くなり、製品収量が低減しただけである。従って噴霧ディスクに送出されるゲル流量は、上述の例に限定されるものではなく、流量を高めても低くしても、同じ製品を得ることができる。

1実施例においては、噴霧機は、さらに少なくとも1つのバッフル、別の実施例においては複数のバッフル、さらに別の実施例においては4つのバッフルを含んでよい。この(これらの)バッフルは、包囲容器内に配置されており、内部環境における空気パターンに影響を与え/調整することができる。

本発明の方法及び装置によって製造された粒子は、全てのクロマトグラフ法及び電気泳動法において、アフィニティ・クロマトグラフィ、ゲルろ過、イオン交換クロマトグラフィを含む工業規模の精製を目的として、種々異なるタイプのリガンドをグラフトするための支持体として使用することができ、また、種々のタイプのクロマトグラフ用途においてガラス又はプラスチックから成る剛性球体をコーティングするのに用いることができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は、本発明の実施例による、多孔質粒子を製造するための装置を示す図である。

【図 2】 図 2 は、下側及び下側の蒸気ディフューザ、及び、シャフト・ホイール・分配器アセンブリを示す、図 1 の装置の中央カラムを示す図である。

【図 3】 図 3 は、図 2 のシャフト・ホイール・分配器アセンブリを示す図である。

【図 4】 図 4 は、蒸気をホイールの縁部に分配する図 2 の下側蒸気ディフューザを示す底面図である。

【図 5】 図 2 の下側蒸気ディフューザを示す側面図である。

【図 6】 図 2 の上側蒸気ディフューザを示す上面図、及び、図 2 の上側蒸気ディフューザを示す部分側面図である。

10

【図 7】 図 2 の上側蒸気ディフューザを示す底面図、及び、図 2 の上側蒸気ディフューザを示す部分側面図である。

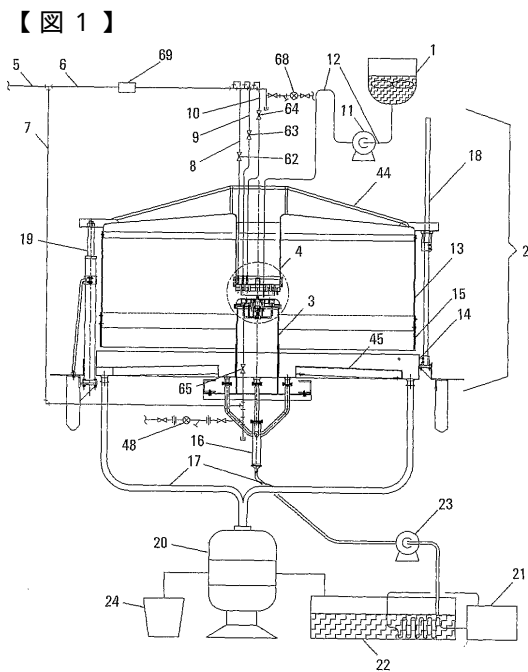


FIG. 1

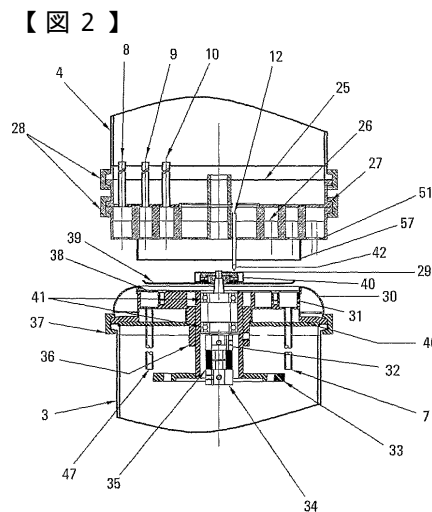


FIG. 2

【図 3】

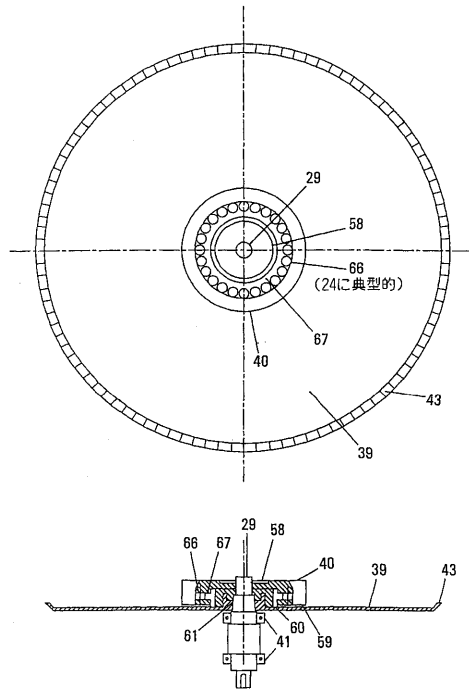


FIG. 3

【図 4】

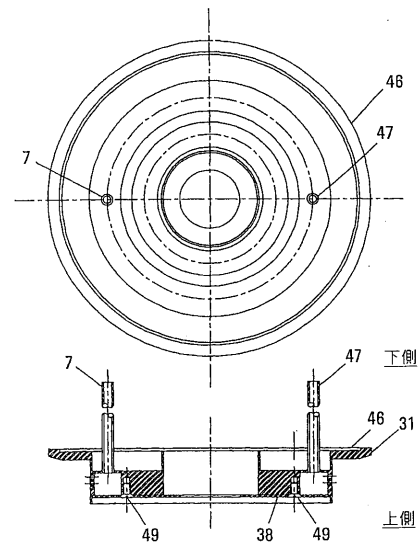


FIG. 4

【図 5】

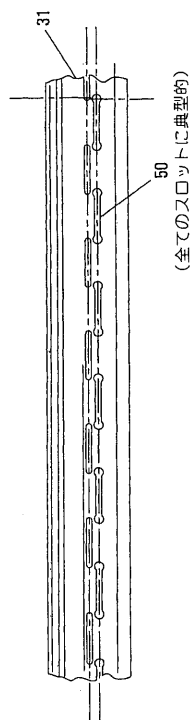


FIG. 5

【図 6】

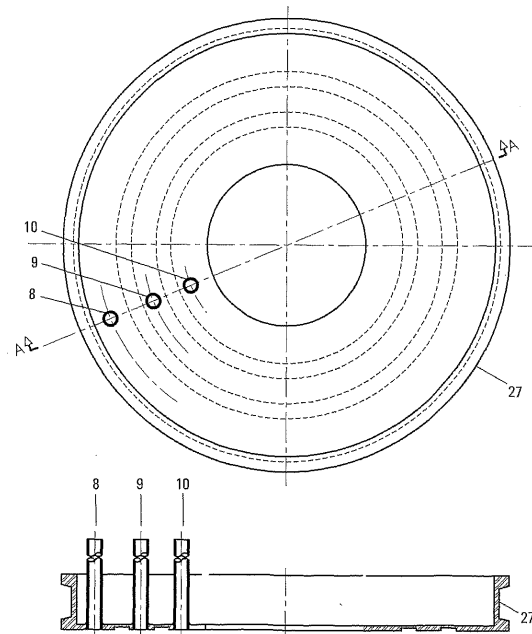


FIG. 6

【図 7】

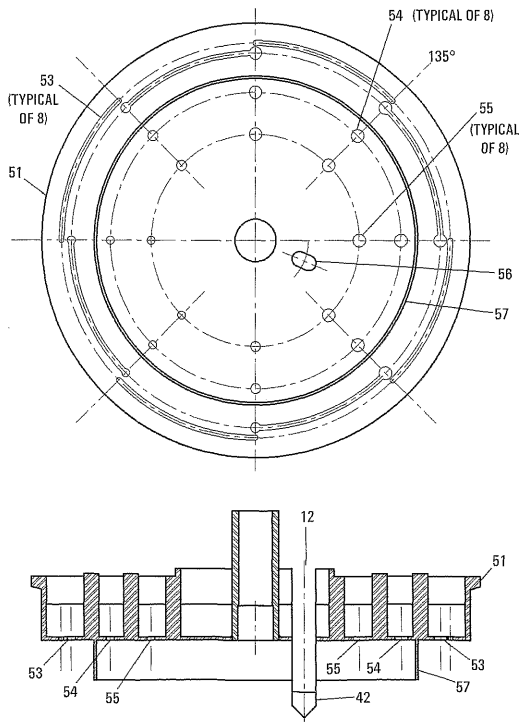


FIG. 7

フロントページの続き

- (74)代理人 100082898
弁理士 西山 雅也
- (74)代理人 100081330
弁理士 樋口 外治
- (72)発明者 パーティントン, バリー
イギリス国, アイル オブ スカイ 1 ブイ 4 9 9 エービー, ブロードフォード, オールド コ
リー インダストリアル ストリート, パーティントン エンジニアリング カンパニー
- (72)発明者 エティエ, ジョゼ
カナダ国, ケベック エイチ 7 エム 3 エル 8, ラバル, ドゥ リブルヌ 1 8 8 0

審査官 阪野 誠司

- (56)参考文献 特開平 0 9 - 1 3 1 5 5 0 (J P , A)
特公昭 4 4 - 0 0 5 5 4 0 (J P , B 1)
国際公開第 9 7 / 0 4 9 4 8 4 (W O , A 1)
特開平 0 7 - 2 5 1 0 0 1 (J P , A)
特開昭 6 2 - 2 7 7 3 1 5 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C08J 3/00- 3/28
C08J 9/00- 9/42
B01J 2/00- 2/30
B29B 9/00- 11/14
B05B 1/00- 9/08
B05D 1/00- 7/26
A61J 1/00- 19/06
B29C 67/20- 67/24
B29C 44/00- 44/60