

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第4993154号
(P4993154)

(45) 発行日 平成24年8月8日 (2012. 8. 8)

(24) 登録日 平成24年5月18日 (2012. 5. 18)

(51) Int. Cl.	F I
B 0 5 B 3/10 (2006. 01)	B O 5 B 3/10 A
B 0 1 J 2/02 (2006. 01)	B O 1 J 2/02 A
A 6 1 J 3/06 (2006. 01)	A 6 1 J 3/06 B

請求項の数 13 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2001-547936 (P2001-547936)	(73) 特許権者	597064713
(86) (22) 出願日	平成12年11月29日 (2000. 11. 29)		ジーイー・ヘルスケア・バイオサイエンス
(65) 公表番号	特表2003-518431 (P2003-518431A)		・アクチボラダ
(43) 公表日	平成15年6月10日 (2003. 6. 10)		スウェーデン国エスエー 7 5 1 8 4
(86) 国際出願番号	PCT/SE2000/002357		ウプサラ ビヨルクガタン 3 0
(87) 国際公開番号	W02001/039890	(74) 代理人	100137545
(87) 国際公開日	平成13年6月7日 (2001. 6. 7)		弁理士 荒川 聡志
審査請求日	平成19年11月27日 (2007. 11. 27)	(72) 発明者	ラルフ・イエーラン・アンデション
(31) 優先権主張番号	9904345-7		スウェーデン、エス 2 5 4 3 3 ヘルシ
(32) 優先日	平成11年12月1日 (1999. 12. 1)		ングボリ、ドロットニングガータン 1 5 6
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(72) 発明者	インゲマール・ヨンソン
			スウェーデン、エス 2 5 0 0 3 ヘルシ
			ングボリ、ボックス 3 0 6 0

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 回転ディスク上に均一厚さの液体又は溶融体の密着層を形成する方法及び装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

回転するディスク（1 3、1 1 3）の全表面にわたって遠心力の作用により均一な厚さの液体／溶融体の密着層を連続的に形成し、前記液体／溶融体が分配手段（1 2、1 1 2）から前記ディスクの回転軸全体の回りに供給され、前記ディスクから個々の小滴となって離れる方法であって、

前記ディスク（1 3、1 1 3）上に前記液体／溶融体を分配する前記手段（1 2、1 1 2）が前記ディスクと同一の回転速度と回転方向を有し、

前記液体／溶融体が、遠心力の作用による影響下で前記ディスク（1 3、1 1 3）を横切って当該ディスク（1 3、1 1 3）に接触して円周状に拡散と速度変化を受けることを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記分配する手段（1 2、1 1 2）内で前記液体／溶融体の機械的攪拌が発生することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記ディスク（1 3、1 1 3）で、前記分配手段（1 2、1 1 2）内に流れの調整が発生することを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ディスク（1 3、1 1 3）を横切る前記液体／溶融体の拡散と速度変化が、前記ディスク（1 3、1 1 3）と前記分配手段（1 2、1 1 2）との間の抑制用ノッチ付き乖離

部／ラビリンス（２１）を前記液体／溶融体が強制的に通過させられることにより発生することを特徴とする、請求項１に記載の方法。

【請求項５】

前記抑制用ノッチ付き乖離部／ラビリンス（２１）を通過する通路が調整可能であることを特徴とする、請求項４に記載の方法。

【請求項６】

請求項１から５のいずれかに基いて回転するディスク（１３、１１３）の全表面にわたって遠心力の作用により均一な厚さの液体／溶融体の層を連続的に形成する装置であって、

前記ディスク（１３、１１３）の設けられた回転体（１０、１１０）が更に前記ディスク（１３、１１３）に隣接して配置された手段（１２、１１２）を有し、

前記手段（１２、１１２）が、前記回転体の軸回りの全周に空洞（１４、１１４Ａ、１１４Ｂ）を有し、

前記ディスクと前記手段との間に空隙（１９）が設けられ、

前記空隙が、半径方向に前記空洞の外側で前記ディスク外周の内側に、抑制用ノッチ付き乖離部／ラビリンス（２１）を備えていることを特徴とする装置。

【請求項７】

前記空隙（１９）がジグザグ形状で、前記分配手段（１２、１１２）の下側と前記ディスク（１３、１１３）の上側とにそれぞれ形成された環状の突出と溝とから構成されていることを特徴とする、請求項６に記載の装置。

【請求項８】

前記ジグザグ形状の空隙（１９）の隙間を調節するため、前記分配手段（１２、１１２）と前記ディスク（１３、１１３）との間に交換可能なワッシャ（２０）が配置されることを特徴とする、請求項７に記載の装置。

【請求項９】

前記ジグザグ形状の空隙（１９）の端末部が、角度 α で傾斜していることを特徴とする、請求項７に記載の装置。

【請求項１０】

前記角度 α が０から６０°の間であることを特徴とする、請求項９に記載の装置。

【請求項１１】

前記空洞（１４）内に、その内壁に向って相互に均等間隔を設けた複数のスポーク（１６）が配置されていることを特徴とする、請求項６に記載の装置。

【請求項１２】

第１の分配手段（１１２Ａ）の上に第２の分配手段（１１２Ｂ）が配置され、前記第１の分配手段の下方の突出部分が前記第２の分配手段のディスク（１１３）を構成することを特徴とする、請求項６から１１のいずれか一に記載の装置。

【請求項１３】

請求項１から５のいずれか一に記載の方法で得られる粒子及び小滴であって、直径の中間値が９８から１１４ μm の間、平均直径が９８．０４から１１２．７ μm の間で標準偏差が８．６６から１３．５０の間である粒子及び小滴。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

（技術分野）

本発明は、遠心力の作用により、回転するディスクの全表面にわたって均一な厚さの液体／溶融体の密着層を連続的に形成する方法に関し、前記液体／溶融体は個々の小滴として前記ディスクから離れる。本発明はまた、前記方法を実施するための装置に関する。

【０００２】

（背景技術）

液状物質は、幾つかの方法により細かく分裂した小滴（粒子）に機械的に分解可能である。近年、前記小滴の形成に際し、径のばらつきを最小に押え、かつ生産能力を増強する目

10

20

30

40

50

的で遠心力技術が使用されている。当初、これら形式の小滴生成用装置には、実際の小滴を生成するため回転式遠心機に穿孔壁を使用していた。この方法の更なる発展により、粒子の生成は遠心力技術により回転するディスクから実施されることになった。この例として球形粒子の形成があり、ここでは遠心力の作用により液体物質の小滴が前記ディスクから放出され、これに続く凝固過程で粒子として凝固する。

【0003】

国際出願第W0-8807414号には小滴生成方法と装置が示されており、液体がディスク上に分配される。分配手段は、ディスク上に液体を均一に円周状に分配するよう構成されている。この分配手段は、前記ディスクとは独立して回転する計量容器を有し、そこから1つもしくは幾つかの計量開口部を通過してディスク上に液体が投与される。その後、この液体は先端に向けて半径方向外側に広がり、粒子に分配される。

10

【0004】

しかしながら、この方法により形成される粒子の径はかなりの幅でばらつき、このため可能性のある最小限の径のばらつきで粒子を製造することが極めて好まれていた。欧州特許公開第EP-A-0 368 851号では、装置に回転する内側分配手段を設けることによってこの問題の解決を試みており、前記内側分配手段から前記液体／溶融体はディスクに供給され、遠心力の作用によって前記ディスクの外周から小滴が形成される。異なる形式の噴霧が使用されるときにおいても同様に、均一の大きさの小滴が形成されることが重要である。

【0005】

1つの問題は、信頼性のある方法で液体／溶融体をディスクに供給することである。例えば、供給ポンプによって正確な流体の流れを提供するのは困難である。

20

【0006】

遠心力技術の他の問題は、小滴が液体物質から早まって飛散、もしくは放出されることである。ディスクから液体が制御されずに放出されると、形成される小滴／粒子が完全な球形にならない結果を生ずる。

【0007】

さらに他の問題は、高速回転するディスクの表面における小滴生成の場において、均一な厚さの層を得なければならないことである。

【0008】

このように、小滴生成物質の単一時間当たりの量を制御するため、同時に可能な限り最小の径のばらつきを得るため、製造工程を通してこの液体物質が均一にそして連続的に供給されることが非常に重要である。このような均一量は、回転ディスク手段により、例えば懸濁もしくは分散された粒子を含む溶融体もしくは液体などの液状物質から凝固またはゲル化する球形の粒子を製造するときには特に要求される。液体又は溶融体の均一な制御された供給は、可能な限り最小の径のばらつきを得るために必要とされる。

30

【0009】

ここにおいて、「溶融体」の用語は、液状又は半液状の形態で、オプションとして懸濁した又は分散した粒子を含み、温度変化、乾燥又は化学反応などによって凝固することが可能な全ての形態の物質を意味する。「液体」の用語は、上述の装置で小滴の形成が可能な液状又は半液状の全ての物質を意味する。このように、「液体」の用語は、具体的には上記で規定した溶融体をも含むものと解釈される。

40

【0010】

液体又は溶融体の供給は、主に2つの原理にしたがって行われる。欧州特許公開第EP-A-0 109 224号では、この供給は、高速回転する外周端末部に溝を有するディスク上に、固定ノズルを用いて液体を直接噴霧することにより行われる。上述した欧州特許公開第EP-A-0 368 851号では、異なる回転速度で回転するディスク上に均一に液体を分配する回転分配手段によって供給が行われる。この方法によれば、外側のディスクが高速で回転し、内側の分配手段は低速で回転する。

【0011】

このいずれの原理も、投与する瞬間、例えば回転するディスク上に存在する1つ又はそれ

50

以上の液体／溶融体が、同一の液体／溶融体であってもディスクに供給される瞬間のものとは異なる粘度又は他の混合成分を有しているときに限界を有する。これらの差異は、せん断力の違いや、回転するディスク上で液体／溶融体が受ける温度変化によって異なる。このため、ディスク上に供給される前記液体／溶融体の一部は、制御されずにディスクの表面を横切って搬送され、ディスク上の新たな条件に合わせて流動性が調整される液体／溶融体と比較してあまりにも大きな小滴又は粒子となるため、ディスクから放り出されてしまう。同様な現象は、あまりにも多量にディスクに供給される液体／溶融体や、ある液体／溶融体に対して表面があまりにも不十分な接着特性を有するディスクに当該液体／溶融体が供給されたときにも起こる。

【0012】

10

(発明が解決しようとする課題)

本発明の目的は、上述の問題を回避する制御された小滴を形成するための方法及び装置を提供することにある。

【0013】

(その解決手段)

上記の目的を達成するため、本発明では請求項1と4にそれぞれ示すような特徴を得ている。

本発明をより詳細に説明するため、本発明の実施の形態につき、添付図面を参照して説明する。

【0014】

20

(発明の実施の形態)

図1は、幾何学上の軸11につながる小滴生成用装置10、すなわち回転体を示す。この小滴生成用装置10は分配手段12とディスク13とから構成されており、まずディスク13がねじ付き軸11に直角に締め付けられ、つぎに分配手段12も同様にして軸方向にディスク13に締め付けられる。

【0015】

分配手段12の上部には、軸の回り全周に空洞14が設けられ、この空洞は上方に環状の開口部を有する。前記空洞の内部壁には円錐表面15が設けられており、これは他のデザインとすることができる。複数のスポーク16が前記内部壁に相互に均等間隔を設けてほぼ垂直に配置される。これらはディスクに向かって下方及び外方へ延びる空洞の外部壁17と半径方向に結合している。ディスク13に向けて下方に向いた円形端部の形状のノッチ18が、前記空洞の外側に沿って前記スポークの下に円周状に形成される。

30

【0016】

分配手段12とディスク13には、協働してラビリンス(迷路)の形態を呈するノッチ付き乖離部21が円周状に設けられる。これは例えば、分配手段12の下方に突出する部分の下面とディスク13の上面とに、この両者が締め付けられたときに両者間に空隙19が形成されるよう対向したリング状の突出部と溝とを設けるデザインとすることができる。この空隙の大きさはワッシャによって定められ、このワッシャは交換可能であり、ディスク13のねじ部で分配手段12の下側に配置される。

【0017】

40

ノッチ付き乖離部のリング形状の反対方向に沈んだ端末部23は、小滴を生成するため、直角ではなく前記ディスクの外周から外側へ、またこの装置の軸の内側へ角度 α の傾斜を有する。ノッチ18の目的は、前記ディスク上に残留するフィルムを形成し、物質の円周状供給を完全に均一にすることにある。

【0018】

本発明にかかる方法を実施する時には、小滴生成用の装置10の分配手段12には、空洞14に粒子(小滴)の形成に使用される液体／溶融体が供給される。この液体／溶融体は内容物が均一で、小滴生成のために装置が回転中に例えば1つもしくはそれ以上の静止ノズル(図示せず)によって連続的に供給される。回転速度はディスク13の大きさや供給される材料の性質によって異なり、好ましくは10,000rpm以下である。

50

【0019】

液体／溶融体と接触することが予想される全ての表面には、この液体／溶融体との効果的な濡れが得られるような特性が適用される。このように、例えば疎水性の液体／溶融体に対しては小滴生成用装置の表面も疎水性である。

【0020】

回転の間に得られる遠心力によって前記液体／溶融体が空洞14の円錐ノッチ15から外部壁17に向けて運ばれる。前記空洞の内部壁上の円錐ノッチは液体／溶融体の速度増加と攪拌とを促進するが、これは特に液体／溶融体異なる流動特性を持つ異なる成分から構成されるときには重要となる。外部壁17が外方／下方に向いた角度を有するため、前記液体／溶融体は遠心力の作用で前記壁に沿ってディスク13に向かい、スポーク16を通過する。このスポーク16は、回転中に前記流れが最適な状態となるように調整することができる。これに続いて円周状に配置されたノッチ18は、スポーク16からディスク13の上面に向う動きの間に、液体／溶融体の流れを均一に保ち、回転軸全体の回りに拡散させる。

10

【0021】

これにより、前記液体／溶融体はディスク13の上面でノッチ18の下で全周回りに到達し、空隙19の直線部22で乖離部ノッチ21の内側に至る。遠心力の作用により、この液体／溶融体はディスクの外周に向かって外側に広がり、この移動の間に均一厚さの空隙をもつ「抑制用」ノッチ付きの乖離部21を強制的に通過し、これによって材料分配における円周状の調整が得られる。このディスクの円周状ノッチ付き乖離部を通過した後、一様な厚さの層からなる前記液体／溶融体はディスクの表面上にディスクの外周にわたって広がり、これらから実際の小滴が形成される。

20

【0022】

本発明によれば、液体／溶融体は、同一の円周状ノッチ付き乖離部を通過することによって連続した均一な厚さの層に形成される。前記ノッチ付き乖離部の機能は、半径方向と円周方向との双方への広がりによって速度変化を与えることにより、ディスクに供給される液体／溶融体の変動する分配のカウンタ・バランスを提供することにある。これによって、一様で連続的に減少するフィルム厚さを有する液体／溶融体が円周状に得られ、このため更なる制御及び／又は上述のような制約を加えることなく、ディスクの外周に向けた半径方向への拡大の間においてこの液体／溶融体をディスク上に強制的に留めることができる。

30

【0023】

本発明によれば、ディスク上への供給に絡むせん断力、粘度変化や他の投与特性のより少ない影響により、このように液体／溶融体の一様な厚さの層が得られる。前記層は回転するディスク上で常時ディスクに接触し、ディスクの外周に向けて連続して厚さが減少しつつ半径方向に広がり、そこで円周状に小滴が形成される。

【0024】

本発明にかかる小滴生成用装置は、好ましくは幾つかの「階層」から構成される。このような第2の実施の形態の構成を図2に示す。本発明の第2の実施の形態においても、小滴生成用装置110は軸111に繋がっている。この小滴生成用装置110は、分配手段112A及び112Bと、ディスク113とを含む。ディスク113がまずねじ付きの軸111に直角に締め付けられ、次に分配手段112Aがディスク113に軸方向に締め付けられ、そして分配手段112Bが分配手段112Aに締め付けられる。

40

【0025】

図1に示す小滴生成用装置10と比較すると、分配手段12がこの分配手段112Aに対応する。しかしながらこの分配手段の下側の突出部分は、その上側がディスク13の上側と同様な形状で延びている。更なる分配手段112Bが前記分配手段112Aの上部にねじ込まれる。小滴生成用の装置110のその他の要素は図1のそれぞれに対応しており、すなわち本発明の本実施の形態は、空洞、スポーク、ノッチ、空隙、ワッシャ、端末部を含んでいる。本発明にかかる小滴生成用装置に対して、同様な方法により更に追加した「階層」を配置することもできる。

50

【0026】

分配手段を備え、これによってディスク13へ液体／溶融体を供給する本発明にかかる小滴生成用装置10によれば、液体／溶融体の調整を円周状に達成することができる。同時に液体／溶融体は、ディスクを横切る連続し制御された拡散と速度変化が規正される。

【0027】

この速度は、液体／溶融体が使用される特定の適用に応じて変化させ得る。ディスクを横切る拡散の速度は、回転速度を変化させることによって勿論変化させることができ、小滴径が変化したときには通常これが行われる。

【0028】

液体／溶融体の流れ、すなわちディスクを横切る拡散の速度は、ワッシャ20の厚さを変化させることによって調整することができる。これによって、ノッチ付き乖離部21における分配手段12とディスク13との間の距離が変化し（これに対応して空隙19の大きさも変化し）液体／溶融体の流れの絞り調整が得られる。ノッチ付きずれの0.01-10mm、好ましくは0.1-2mmは、ほとんどの適用に対して適切である。

10

【0029】

さらに、端末部23のデザインは、ディスクを横切って拡散する速度を制御することによって円周状に連続した均一な液体／溶融体の分配を達成するために極めて重要であることがわかった。これに関して、端末部の角度 α は、0から60°の間、好ましくは1から5°の間で選択すべきである。

【0030】

20

このように、分配手段12とディスク13との間の間隔と角度 α とを調整することによって、本発明にかかる小滴生成装置は異なる液体／溶融体に対して、どの場合においてもディスクの周辺に向かって均一に減少する厚さのフィルムを形成することができ、最小の径のばらつきを持つ小滴が形成させるよう適用することができる。

【0031】

この液体／溶融体のフィルムは、制御された条件下で特定の場所に向けて搬送され、これから個々の分散された小滴（粒子）が形成される。前記ディスクを横切るフィルムの速度は現状の遠心分離技術に比較して減少し、これは対応する角速度に作用する。完全に制御され規正された拡散と速度の変化により、本発明によれば、液体／溶融体は常にディスクと接触し、ディスク上に保持される。

30

【0032】

本発明にかかる小滴生成用装置により製造され得る小滴の大きさは、1-3000 μm ほどの大きな範囲に変化させることができる。しかしながら、通常大きさは10-500 μm 以内にとどまる。多くの異なる液体／溶融体を用いた実験結果によれば、供給能力のばらつきによる影響を受けることがより少なく、より均一な径が得られることが分かった。

【0033】

比較例を以下に掲載する。ここでは、国際公開第WO88/07414号に基いて形成された粒子が、本発明に基いて形成された粒子と比較されている。これに関連して、予定された径が100 μm であるアガロース粒子で各種実験が行われた。これらの実験による統計的特性が以下の表1に示されている。

40

【0034】

【表1】

特性	WO 8807414			本発明		
粒子径 (μm)	最小	25.08	54.36	41.60	80.31	78.55
	最大	256.16	206.18	138.80	144.08	132.28
中間値 (μm)		169.52	130.84	114.00	100.73	98.00
平均 (μm)		168.11	131.17	112.70	102.06	98.04
標準偏差 (μm)		27.85	28.43	13.50	10.90	8.66

10

【0035】

表1から分かるように、最小から最大の粒子径に至るまで、本発明により製造されたものよりも現状技術（国際公開第WO 88/07414号）により形成された粒子径の分散の方がはるかに大きい。この使用された方法の違いは、本発明にかかる粒子のより小さい標準偏差にもよく現れている。

【0036】

同様な結果は、寒天やセルロースで作られた100 μm 径の粒子からも得られた。このように、従来技術（欧州特許第WO 8807414号）により製造された粒子と本発明により製造された粒子間で、統計的に大きな差異を示すデータが得られている。

20

【図面の簡単な説明】

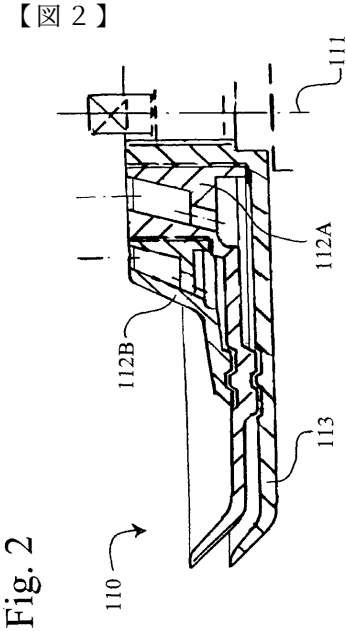
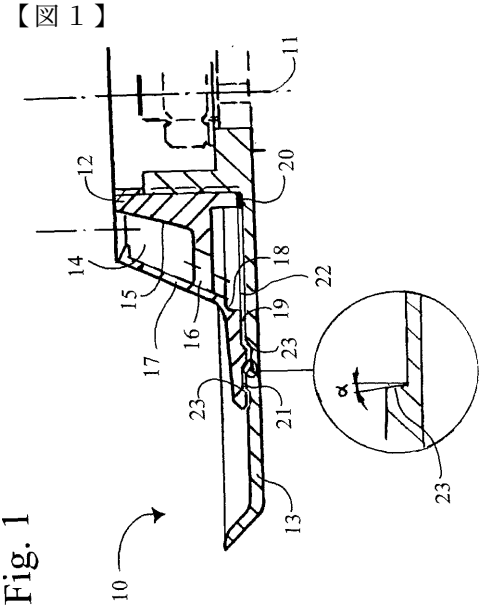
【図1】 1つの分配手段を有する本発明にかかる第1の実施の形態の小滴生成用装置の部分断面図で、端末部の拡大図を含む。

【図2】 2つの分配手段を有する本発明にかかる第2の実施の形態の小滴生成用装置の部分断面図である。

【符号の説明】

10．小滴生成用装置、 11．軸、 12．分配手段、 13．ディスク、 14．空洞、 15．円錐表面、 16．スポーク、 17．外部壁、 18．ノッチ、 19．空隙、 21．ノッチ付き乖離部、 22．直線部、 23．端末部、 110．小滴生成用装置、 111．軸、 112A、112B．分配手段、 113．ディスク

30



フロントページの続き

審査官 土井 伸次

- (56)参考文献 特開昭60-179129 (JP, A)
特公昭35-001219 (JP, B1)
実開昭54-045455 (JP, U)
特開平08-073501 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B05B 3/10

B01J 2/02

A61J 3/06