

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4874525号
(P4874525)

(45) 発行日 平成24年2月15日(2012.2.15)

(24) 登録日 平成23年12月2日(2011.12.2)

(51) Int.Cl. F I
C08J 3/12 (2006.01) C O 8 J 3/12 1 O 1
 C O 8 J 3/12 C E P

請求項の数 7 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2003-587868 (P2003-587868)	(73) 特許権者	597064713
(86) (22) 出願日	平成15年4月17日(2003.4.17)		ジーイー・ヘルスケア・バイオサイエンス
(65) 公表番号	特表2005-523963 (P2005-523963A)		・アクチボラダ
(43) 公表日	平成17年8月11日(2005.8.11)		スウェーデン国エスエー751 84
(86) 国際出願番号	PCT/SE2003/000629		ウプサラ ビヨルクガタン 30
(87) 国際公開番号	W02003/091315	(74) 代理人	100137545
(87) 国際公開日	平成15年11月6日(2003.11.6)		弁理士 荒川 聡志
審査請求日	平成18年4月14日(2006.4.14)	(74) 代理人	100105588
(31) 優先権主張番号	0201289-6		弁理士 小倉 博
(32) 優先日	平成14年4月25日(2002.4.25)	(74) 代理人	100106541
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		弁理士 伊藤 信和
		(74) 代理人	100129779
			弁理士 黒川 俊久

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多糖ビーズの製造

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アガロース水溶液のエアロゾルを形成し、該エアロゾルの液滴を空気中で冷却してそのゲル化を開始させ、該液滴をゲル化したビーズとして液体中又は表面で回収することを含む1種以上の多糖ビーズの製造方法であって、当該方法が、上記アガロース水溶液に親水性蒸気圧降下剤を添加することを含んでおり、蒸気圧降下剤の添加量が50%以下であり、蒸気圧降下剤がMw200D未満の分子を含んでいて、70 での蒸気圧が310mbar未満であるものとして規定され、グリコール類からなる群から選択されることを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記蒸気圧降下剤がMw150D未満の分子を含む、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記蒸気圧降下剤が、25 の濃度10重量%の水溶液中での表面張力が50mN/mを上回るものとして規定される、請求項1又は請求項2記載の方法。

【請求項 4】

前記蒸気圧降下剤がプロピレングリコールである、請求項1乃至請求項3のいずれか1項記載の方法。

【請求項 5】

前記エアロゾルが回転ディスク法で生成される、請求項1乃至請求項4のいずれか1項記載の方法。

【請求項 6】

前記アガロース液滴が蒸気で飽和した雰囲気中で冷却される、請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

前記アガロース溶液が化学的架橋剤を含む、請求項 1 乃至請求項 6 のいずれか 1 項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は微粒子の製造に関するものであり、さらに具体的には多孔性多糖ビーズの製造に関する。本発明は多孔性多糖ビーズ自体にも関する。 10

【背景技術】

【0002】

多孔性微粒子は、微生物増殖用の支持体及び分離技術の担体のような多数の目的に用途が見出されている。ゲル化微粒子は、クロマトグラフィー分離において特に有利な特性（例えば物質輸送に関し）を示すことが判明しており、そのため現在最も広く用いられている担体材料の一つである。

【0003】

従来、多糖ビーズは逆懸濁法で製造されてきた。簡単に述べると、かかる方法では、熱ゲル化性の多糖を含む加熱水溶液を用いる。この溶液をトルエンのような加熱有機溶媒に混合する。水溶液と溶媒はエマルジョンを形成し、これを冷却してエマルジョンの水相を微粒子の形態にゲル化させる。しかし、常用される溶媒はその危険性のため取扱いに難点がある。これらは概して神経毒であることが多く、可燃性が高いからである。加えて、粒子を例えばクロマトグラフィーに使用する前に溶媒を除去するための十分な洗浄が必要とされる。さらに、逆懸濁法は比較的幅広い粒度分布の粒子集団を生じるのが普通である。多くの実用の際には、粒度が近似又はほとんど同一の粒子が必要とされるので、逆懸濁工程後に例えば篩分けのような追加工程が必要とされる。そのため、この技術は時間とコストのかかる方法である。 20

【0004】

上述の短所を解消するため、最近、ビーズの形成とゲル化を溶媒中ではなく空気中で行う方法で多糖ビーズが製造されている。例えば、米国特許第 6 2 4 8 2 6 8 号（FMC 社）には、水性媒体中の熱ゲル化性高分子の組成物を大気中に噴霧し、噴霧組成物を空気中でゲル化させることによって、ゲルクロマトグラフィーに適した高分子微粒子を製造する方法が記載されている。再水和可能なマイクロゲルが所望される場合には、非ゲル化性親水コロイドが添加される。かかる親水コロイドとして、例えば様々な多糖類及び若干の合成ポリマーなどの多数の高分子が例示されている。 30

【0005】

しかし、こうして製造されたビーズの短所は、液滴からの水分の蒸発によって、ビーズの大部分よりも細孔径の小さい表皮層をビーズ表面に生じることである。表皮層はビーズの物質輸送特性に限界を生じ、これを補うためビーズ形成溶液中でのアガロース濃度を下げる必要があることが多い。しかし、こうしてアガロース濃度を下げると、今度はビーズの機械的特性が不十分となる。 40

【0006】

高分子微粒子の分野における表皮層の形成については、米国特許第 6 2 4 8 2 6 8 号（XC 社）で論じられている。しかし、議論された表皮層は粒子表面の表皮層ではなく、米国特許第 6 2 4 8 2 6 8 号では、微粒子の回収に用いられる水性媒体表面での粒子の潰れと表皮層の形成を如何に回避するかについて示唆されている。具体的には、形成された粒子を空気中ではなく水中で冷却させることによって粒子の脱水を回避することがどれくらい有益であるかについて開示されている。これに関して、冷却水の表面での全噴霧粒子の回収を避けるため、界面活性剤を添加することが示唆されている。 50

【0007】

国際公開第02/12374号(Prometic Biosciences社)には、回転式噴霧ホイールを備える装置が開示されており、この回転式噴霧ホイールに分配器を介して高分子の均一な薄層が塗布される。高分子は遠心力によってホイールの周縁部に移動し、自由浮遊粒子が放出される。装置はさらに、生成した多孔性高分子粒子を回収するための捕集トレイ及び装置の内部環境と外部環境との仕切を画成する囲いを備えている。内部では、粒度分布の狭いビーズが生ずるように温度と湿度が厳密に制御される。しかし、この技術によっても、生成するビーズは、上述の望ましくない表皮層を呈することが判明した。そのため、ビーズ周囲の湿度を制御することは、回転ディスク技術で製造される多糖ビーズからの速すぎる蒸発の問題を解決するための十分な解決策とはいえない。

10

【特許文献1】米国特許第5662840号明細書

【特許文献2】米国特許第6248268号明細書

【特許文献3】国際公開第02/12374号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

そこで、当技術分野では、好適な物質輸送及び機械的特性を有する多糖ビーズを妥当なコストで製造するための新規な方法に対するニーズが依然存在する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

20

本発明の一つの目的は、追加の篩分け工程が不要となる十分に狭い粒度分布を示すビーズの集団が直接得られる多糖ビーズの製造方法を提供することである。従って、本発明の方法は連続的で経済的な方法である。本発明で製造される多糖ビーズは、例えばゲル拡散クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー(HIC)、逆相クロマトグラフィー(RPC)などの分離法に直接用いることができるし、適当に誘導体化した後でアフィニティクロマトグラフィーやイオン交換クロマトグラフィー(IEC)などの分離法にも有用である。

【0010】

本発明のもう一つの目的は、不都合な水分の蒸発に起因するビーズ表面での表皮層の形成の問題が解消される多糖ビーズの製造方法を提供することである。

30

【0011】

本発明の別の目的は、上述の製造方法にして、向上した物質輸送特性と良好な機械的強度ゆえにクロマトグラフィーの担体として好適に使用されるビーズを与える方法を提供することである。

【0012】

本発明の別の目的は、狭い粒度分布、周囲の表皮層の除去もしくは少なくとも低減、優れた機械的強度と物質輸送特性という上述の特性の1以上を有する多糖ビーズを提供することである。本発明のある具体的な目的は、かかる1以上のビーズをイオン交換基で誘導体化したものを提供することであり、このビーズは、固定電荷で誘発される浸透圧による亀裂を生じることなく従来のクロマトグラフィー分離に使用することができる。

40

【0013】

上述の1以上の目的は、特許請求の範囲に記載した通りの本発明によって達成される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

定義

本明細書中で、「ビーズ」という用語は実質的に球形の微粒子について用いられ、その直径が約500 μ m以下の領域にある粒子をいう。

【0015】

「エアロゾル」という用語は、個々の液滴が空気その他の気体で囲まれた多数の液滴をいう。

50

【 0 0 1 6 】

「界面活性剤」とは、本明細書中では、低濃度でも水の表面張力を大幅に低下させる、1つの疎水性部分と1つの親水性部分とを含む化合物として定義される。

【 0 0 1 7 】

発明の詳細な説明

そこで、本発明の第一の態様は、多糖水溶液のエアロゾルを形成し、該エアロゾルの液滴を空气中で冷却してそのゲル化を開始させ、該液滴をゲル化したビーズとして液体中又は表面で回収することを含む1種以上の多糖ビーズの製造方法であって、上記多糖水溶液に親水性蒸気圧降下剤を添加することを特徴とする方法である。

【 0 0 1 8 】

多糖の溶液は水溶液であり、多糖を水、塩水溶液などに添加することによって簡便に得ることができる。ただし、ビーズの最終的な細孔構造を損なうおそれがあるので、過剰量の塩は避けるべきである。混合は好ましくは溶解が促進されるような昇温下、例えば溶液の沸点を数度下回る温度で実施される。一般に、水又は水溶液の温度は、集塊の形成を避けるため低く（例えば約40 未満に）保つべきである。多糖溶液の加熱は、水浴、マイクロウェーブオープンなどの慣用手段で行うことができる。

【 0 0 1 9 】

蒸気圧降下剤に関して、その要件は多糖溶液の蒸気圧を下げることであり得ることである。当業者には明らかな通り、蒸気圧降下は束一的性質であり、添加剤のモル分率、大きさなどの因子によって左右される。例えば、高分子は全般に不十分な蒸気圧降下剤であることが知られており、そのため本発明では除外される。これに対して、上述の米国特許第5662840号で添加されている親水性コロイドはすべて高分子であり、当業者には自明であろうが、大きすぎて多糖水溶液中で蒸気圧を効果的に低下させることができない。さらに、本発明の蒸気圧降下剤は、ゲル化すべき液滴の表面からの蒸発を実質的に解消もしくは少なくとも実質的に低減するのに十分な高い沸点も示す。上述の通り、多糖溶液は水溶液であり、そのため蒸気圧降下剤は水溶液に溶解する十分な親水性のものであるべきである。当業者には自明であろうが、蒸気圧降下剤は、アガロースのゲル化特性になんの悪影響ももたないものを選択すべきである。

【 0 0 2 0 】

従って、本発明の一実施形態では、蒸気圧降下剤は、Mwが約200D未満、好ましくは約190D未満、さらに好ましくは約150D未満、最も好ましくは約80D未満の分子からなり、70 での蒸気圧が水の蒸気圧よりも低いこと、例えば約310mbar未満、好ましくは約250未満、最も好ましくは約200mbar未満であるものとして規定される。別の規定の仕方をすると、一実施形態では、本発明の方法では、25 の濃度10重量%の水溶液中で50mN/m以上の表面張力を生じる蒸気圧降下剤を使用する。

【 0 0 2 1 】

表面張力を上記の値以上に保つ理由は、望ましくない幅広いビーズ粒度分布を与えるおそれのある小さなサテライト液滴の形成を回避するためである。そこで、追加の添加物が表面張力をそれ以上低下させないことも重要である。表面張力が幾分増大すれば有益である。ただし、この点に関して、本発明で用いる多糖溶液のような複雑な溶液の表面張力の測定は、溶液が粘稠であること及び昇温下で空気表面に蒸発膜を形成する強い傾向があるため、複雑なものとなりかねない。

【 0 0 2 2 】

或いは、蒸気圧降下剤の種類は、沸点が以上約130 以上（例えば約135 ）、好ましくは以上約150 以上（例えば153 ）、最も好ましくは約190 以上（例えば約197 ）、であることとして規定される。

【 0 0 2 3 】

そこで、適量の蒸気圧降下剤を多糖溶液に添加することによって、表面細孔の大きさ、ひいては物質輸送などに関して予想外の品質のビーズが得られることを示したのは本発明が最初である。従前、このようなビーズを高湿度の雰囲気中でゲル化した多糖エアロゾル

10

20

30

40

50

から製造すべく検討がなされてきたが、こうして得られたビーズは上述の不都合な表皮層を呈し、ビーズ表面の細孔が部分的又は完全に塞がれてしまう。従って、蒸気圧降下性溶媒の添加によってかかる表皮層の形成が実際に低減し、さらには完全に除去することができるという知見が得られたのは全く予想外であった。

【0024】

一実施形態では、蒸気圧降下剤は有機物である。例えば、特定の実施形態では、蒸気圧降下剤は、エチレングリコール、プロピレングリコール（すなわち、プロパン - 1, 2 - ジオール）、プロパン - 1, 3 - ジオール、ブタン - 1, 2 - ジオール、ブタン - 1, 3 - ジオール、ブタン - 1, 4 - ジオール、ブタン - 2, 3 - ジオール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール及びトリエチレングリコールのようなグリコール類；グリセロール、グリセリルエーテル又はグリセリルエステルのようなグリセロール類；ソルビトール、マンニトール、グルコース、スクロース、トリメチロールプロパン又はペンタエリトリトールのようなポリオール類；カルバミド（尿素）、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド又はピロリドンのようなアミド類；エーテル類；カルボン酸；エステル類；アルコール類；有機スルフィド類；ジメチルスルホキシドのような有機スルホキシド類；ジメチルスルホンのようなスルホン類；アルコール誘導体；ブチルカルビトール又はセロソルブのようなグリコールエーテル類；エーテル誘導体；アミノアルコール類；及びケトン類からなる群から選択される。特定の実施形態では、蒸気圧降下剤は、エチレングリコールやプロピレングリコールのようなグリコール類及びグリセロールからなる群から選択される。好適な実施形態では、蒸気圧降下剤はエチレングリコールである。

【0025】

原則として、蒸気圧降下剤の添加量は約50%以下であるべきであり、好ましくは約35%未満（例えば約30%未満）である。範囲として表現すると、蒸気圧降下剤の添加量は、0~50%（例えば0~35%）、特に0~30%である。

【0026】

本発明の好適な実施形態では、エアロゾルは、スピンもしくは回転ディスク法で形成される。かかる回転噴霧装置の根本原理は、例えばK. Masters著, Spray Drying Handbook, 第5版, Longman Scientific & Technical, Longman Group UK Limited、並びにA. Lefebvre著, Atomization and Sprays, Hemisphere Publications, 1989、並びにL. Bayvel及びZ. Orzechowski著, Liquid Atomization, Taylor and Francis, 1993に概説されている。具体例は国際公開第88/07414号（Prometic Biosciences社）にも記載されている。ただし、別の実施形態では、エアロゾルはスプレー法（米国特許第6248268号参照）のような他の慣用手段によって形成される。ビーズの製造装置は、当技術分野で周知の通り、好適には適当なソフトウェアで制御される。

【0027】

一実施形態では、液滴を次いで傾斜面（好ましくは水の薄層でコートされたもの）のような表面で回収する。好ましい実施形態では、液滴は、水に界面活性剤を添加したもののような表面張力の低下した液体からなる液浴中に回収される。回収されたビーズは懸濁液又はスラリーとして貯蔵することができる。

【0028】

本発明の方法の特に好適な実施形態では、多糖液滴は実質的に蒸気で飽和した雰囲気中で冷却される。周囲雰囲気が制御できるように、上述の装置には、回転ディスクの上に配置された枠又は囲いが設けられる。

【0029】

エアロゾルを形成すべき溶液中における多糖の含量は、液滴が空気中を移動して表面又は液体に達するまでの際にそれらの構造的完全性が保持できるレベルに保つべきである。

10

20

30

40

50

エアロゾル液滴に存在する多糖は、温度がそのゲル化温度未満に達するとすぐにゲル化し始める。ゲル化の際に、多糖の物理的な架橋が起こり、多孔性ビーズを生じる。本発明に製造されるビーズの固体含量は、約0.5～15%、好ましくは約2～12%、最も好ましくは約4～6%である。当業者には自明であろうが、溶液の粘性によって有用な範囲の上限が定まるので、多糖含量が高い場合には、多糖の分子量を下げるか及び/又は噴霧条件を強めることによって、少なくともある程度埋め合わせることができる。同様に、当業者には自明であろうが、上記の範囲の低い方の数値は、適当な添加物で埋め合わせることができる。

【0030】

用途によっては、製造したビーズの機械的安定性をさらに増加させるのが望ましい。例えば、クロマトグラフィーに使用する場合、ビーズの剛性が高いほど高いカラム圧に耐える。従って、本発明方法の一実施形態では、多糖溶液は架橋剤を添加剤として含む。架橋剤は、ゲル化の際に自発的に起こる物理的な架橋に加えて化学的な架橋をもたらす。多数の慣用・周知の架橋剤が利用可能であり、適当な架橋剤は、使用する多糖、最終生成物の用途などに応じて当業者が容易に選択し得る。具体例を挙げれば、エピクロロヒドリン、ジビニルスルホン、ジ-又はポリ-グリシジルエーテル、アルキルジハロゲナイド、反応性基（例えばアリルアガロース）で多置換された多糖などである。

【0031】

特定の実施形態では、ゲル化の前に多糖溶液に1以上の追加成分が添加される。かかる成分は、例えば、最終ビーズを用いてイオン交換又はアフィニティクロマトグラフィーを行うのに有用な成分、1種以上の高分子、顆粒、高密度粒子、磁性粒子、繊維、浸出可能な鑄型粒子などである。

【0032】

本発明の方法の一実施形態では、多糖は、アガロース、アルギネート、カラゲナン、ファーセララン、ジェラン、コンニャク、ペクチン、カードラン、デンプン及びガラクトマンナンからなる群から選択される。かかる多糖は冷却時又は二価金属イオンの添加時に物理的に架橋した網目構造を自発的に形成することが知られている。好ましい実施形態では、多糖は高粘性アガロース又は低粘性アガロースのようなアガロースである。アガロースを多糖として用いる場合、液滴形成後にエピクロロヒドリンを用いて従来法で架橋することもできる。アリルアガロースの場合、架橋は、同じく周知の方法で、エピクロロヒドリンと塩の添加及びアリル基の臭素化を含む一連の工程で実施できる。

【0033】

本発明の第二の態様は、多糖溶液から形成したエアロゾルを空気中で冷却して生成される多糖ビーズの集団であって、表面層での局所的脱水が全く或いはほぼ完全でない集団である。以下の実施例の項に示す通り、これは同じプロセスパラメーターを用いてはいるが蒸気圧降下剤を全く使用せずに調製した対応ビーズの K_{av} 値に比して K_{av} 値が増大していることから明らかである。（多糖ビーズの空隙率の値及び/又は孔径は、特定の化合物が材料のどのくらい多くの部分を利用できるかに関する排除限界として表されることが多い(K_{av})。Hagel著, "Protein Purification, Principle, High Resolution, and Applications", J-C Janson and L Ryden(編), VCH Publishers Inc. New York, 1989, 第99頁参照。)

【0034】

本発明に係る多糖ビーズは、従来のエマルジョン法で製造された多糖ビーズと同等の物質輸送特性及び機械的強度を有するビーズとして特徴づけることもできるが、乳化処理に用いられるトルエンのような溶媒の痕跡を全く含んでいない。

【0035】

一実施形態では、本発明に係る多糖ビーズの集団は、上述の製造方法で製造されたものである。

【0036】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、本発明に係る多糖ビーズ又は多糖ビーズの集団は、さらにアフィニティ基又はイオン交換基で誘導体化されている。アガロースビーズの誘導体化は、当業者が常法に従って容易になし得る。

【0037】

図面の詳細な説明

図1は、本発明方法での使用に適した装置の模式図である。具体的には、図1には、ゲル供給弁12及びゲルガン及び弁15を介して回転ディスク5上にゲルを供給するためのゲルポンプ1が示してある。装置には、上部蒸気弁6及び下部蒸気弁7を介してドーム9に供給される蒸気を発生する蒸気発生装置2が設けられる。装置は、上下に調節可能な上部3と、ディスク5の回転用モーター8を備えた下部4、ディスク5から振り落とされた粒子を回収するための捕集部10と、粒子濃縮用の篩14に粒子を送る捕集部10での液量を制御するためのレギュレータ11とを備える。装置は、装置洗浄用の洗浄液槽13も備える。

10

【実施例】

【0038】

以下、本発明を実施例によって例示するが、特許請求の範囲によって規定される本発明の技術的範囲を限定するものではない。本明細書中で引用した文献の開示内容は援用によって本明細書の内容の一部をなす。

【0039】

例1

20

本発明に従って調製したアガロースビーズ(5%)

アガロース溶液：82.5gのアガロース、525gのプロピレングリコール及び2.75gの KHPO_4 を100の水1000gに溶解した。溶液の温度を数度下げてから、再度沸騰させた。溶液をオートクレーブに移し、1気圧の常圧で2×15分間放置し、しかる後、調製時の蒸散を補うために水を加えた。次いで温度を58度に下げたが、これが製造温度であった。

【0040】

ビーズの製造：上述の通り調製したゲルを95で120分間加熱し、温度を70に下げた。図1に記載した装置を前回の運転の利用可能な残存物から調整し、水分/湿度から保護するためプラスチックフィルムを中心に乗せ、プラスチックフィルムの裾部を清浄さ及び長さ、つまりスパルタム幅について調節した。系を水及び空気ですべての弁が作動することを確認した。次いでゲル送達系と蒸気送達系を組み立てた。ディスクを組み立てて中心を合わせた。系を低速ドライ運転で試験し、ぐらつきをチェックした。ゲルポンプ(MELTEX、PUR103-1型、第C18160987号、220Vac、4200W)を平衡化し、ホース及びゲル送達系にサーモスタットを設けた。

30

【0041】

下側中心最大流速部にプラスチックカバーをして、ポンプで系に水を流した。捕集用水系の水抜きを開始して污水溜めに向け、篩を洗浄してから、篩の適切なセットを組み立てた。下側中心上のプラスチックカバーを取り除いた。

【0042】

40

ディスクの回転を55Hz(RoterDisque)で開始し、界面活性剤ポンプを始動し、制御コンピューターを始動した。凝縮蒸気トラップをフラッシュし、個々の蒸気ニードル弁のセッティングをチェックし、ゲルポンプを水で始動し、捕集部の出口を篩に流しながら系の温度を10分間平衡化させた。

【0043】

次いでゲルポンプの水をほぼ空にしたが、乾燥しないように注意を払った。次いで、上述の通り調製した溶解アガロースゲルを添加し、ディスクの回転を83Hzに上げた。凝縮蒸気トラップは30分毎にフラッシュした。

【0044】

例2(比較例)

50

蒸気圧低下剤なしで調製したアガロースビーズ(5%)

アガロース溶液の調製については、プロピレングリコールを添加しなかった点を除いて実施例1の手順に従った。ビーズは実施例1に記載の通り製造した。

【0045】

例3本発明に従って調製したアガロースビーズ(6%)アガロース溶液の調製:

99gのアガロースと濃度30%となるプロピレングリコールを100の水1500gに溶解した。溶液の温度を数度下げてから、再度沸騰させた。溶液をオートクレーブに移し、1気圧の常圧で2×15分間放置した。しかる後、調製時の蒸散を補うために水を加えた。次いで温度を58度に下げたが、これが製造温度であった。氷酢酸3mlを75で添加し、溶液を攪拌しながら45分間放置して加水分解させた、水50mlに溶解した26gの KHPO_4 (0.2モル)を70で添加して加水分解を止めた。この70が製造温度であった。

10

【0046】

ビーズは実施例1に記載の通り製造した。

【0047】

例4(比較例)蒸気圧低下剤なしで調製したアガロースビーズ(6%)

アガロース溶液の調製については、プロピレングリコールを添加しなかった点を除いて実施例3の手順に従った。ビーズは実施例1に記載の通り製造した。

20

【0048】

【表 1】
結果

製造パラメーター:	例 1	例 2	例 3	例 4
実験:	グリコール	比較	グリコール	比較
原材料 (リットル):	1.5	1.5	1.5	3
ゲル濃度 (%):	5	5	6	6
ゲルポンプ (l/h):	1.5	1.5	1.5	1.5
ボウル温度 (°C):	58	57	73	67
ホース温度 (°C):	60	58	72	65
ノズル温度 (°C):	60	58	72	65
ノズルからのゲル温度 (°C):	60	58	70	65
ガン温度 (°C):	62	60	68	79
弁温度 (°C):	63	61	71	70
	o m i	o m i	o m i	o m i
蒸気 上方:	0.3 0.3 0.3	0.3 0.3 0.3	0.3 0.2 0.2	0.2 0.2 0.2
蒸気 下方:	0.2 - 0.2	0.2 - 0.2	1.0 - 0.2	0.2 - 0.2
蒸気圧 (bar):	0.75	0.75	0.75	0.75
液滴発生器 (r/m):	5300	5000	5000	6000
プロセスデータ, 結果:				
上部, 蒸気カラー (°C):	110	107	94	90
ディスク上方中間部 (°C):	75	67	56	68
ノズル前の屈曲部 (°C):	60	58	68	63
ドーム (°C):	38	40	36	42
枠 (°C):	21	22	20	24
TS (%):	4	4.6	4.5	4.9
空隙率 (Ve/V0):			1.57	
Kav, Thy:	0.17	0	0.33	0

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 9 】

【図 1】本発明に係るビーズの製造に適した装置の一例を示す。

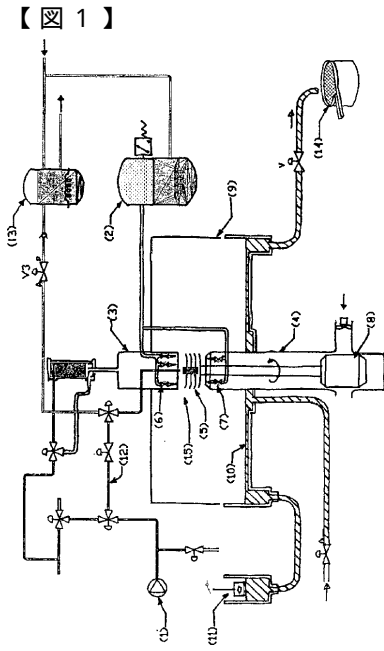


Fig. 1

フロントページの続き

- (72)発明者 アンダーソン,ラルフ・ゴラン
スウェーデン、エス - 2 5 4 ・ 3 3 ・ ヘルシングボリ、ドロットニングガータン・1 5 6 番
- (72)発明者 ヘルグ,ハンス
スウェーデン、エス - 7 5 1 ・ 8 4 ・ ウプサラ、ビヨルクガタン・3 0、アメルシャム・バイオサイエンス・アクチボラグ(番地なし)
- (72)発明者 イェンソン,インゲマル
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 番
- (72)発明者 ラルソン,アンダース
スウェーデン、エス - 7 5 1 ・ 8 4 ・ ウプサラ、ビヨルクガタン・3 0、アメルシャム・バイオサイエンス・アクチボラグ(番地なし)

審査官 佐々木 秀次

- (56)参考文献 特開平09 - 2 2 0 4 6 0 (J P , A)
特開平05 - 2 2 2 2 0 8 (J P , A)
特開昭53 - 1 4 4 9 6 2 (J P , A)
特表2004 - 5 0 6 0 8 1 (J P , A)
米国特許第05662840 (U S , A)
国際公開第02 / 0 1 2 3 7 4 (W O , A 1)
米国特許第06248268 (U S , B 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C08J3/00-3/28