

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6043278号  
(P6043278)

(45) 発行日 平成28年12月14日 (2016. 12. 14)

(24) 登録日 平成28年11月18日 (2016. 11. 18)

(51) Int. Cl.		F I
<b>B 0 1 J</b>	<b>13/04</b>	<b>(2006. 01)</b>
<b>B 0 5 B</b>	<b>7/06</b>	<b>(2006. 01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/127</b>	<b>(2006. 01)</b>
		B O 1 J 13/04
		B O 5 B 7/06
		A 6 1 K 9/127

請求項の数 53 (全 102 頁)

(21) 出願番号	特願2013-504013 (P2013-504013)	(73) 特許権者	500104532
(86) (22) 出願日	平成23年4月8日 (2011. 4. 8)		パシラ ファーマシューティカルズ イン コーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2013-531549 (P2013-531549A)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル ニア州, サンディエゴ, サイエンス セン ター ドライブ 1 0 4 5 0
(43) 公表日	平成25年8月8日 (2013. 8. 8)	(74) 代理人	100078282
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/031858		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開番号	W02011/127456	(74) 代理人	100113413
(87) 国際公開日	平成23年10月13日 (2011. 10. 13)		弁理士 森下 夏樹
審査請求日	平成26年3月31日 (2014. 3. 31)	(72) 発明者	シュット, アーネスト ジョージ
(31) 優先権主張番号	61/322, 814		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9, サンディエゴ, ラグウィード ストリート 1 2 1 3 9
(32) 優先日	平成22年4月9日 (2010. 4. 9)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多小胞リボソームを作製するための方法、大直径合成膜小胞を調製するための方法、および蒸発装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

蒸発装置であって、

少なくとも1つの噴霧ノズル装置であって、

それぞれが少なくとも1つの入口オリフィスおよび少なくとも1つの出口オリフィスを有する第1の流体管、第2の流体管および第3の流体管と、

少なくとも1つの入口オリフィスを備える頂部を有し、少なくとも1つの出口オリフィスを備える底部を有し、前記第1の流体管の前記少なくとも1つの出口オリフィスに接続する流体接触チャンパーと、

円筒状チップと

を備え、

前記第3の流体管が、前記流体接触チャンパーの一部を輪状に取り囲み、

前記流体接触チャンパーが、前記第2の流体管の少なくとも1つの出口オリフィスから前記円筒状チップへと円錐状にテーパが付けられ、そして

前記流体接触チャンパーの前記出口オリフィスが、前記第3の流体管の前記出口オリフィスを通して出る、噴霧ノズル装置；

頂部、底部、および環状壁を有する溶媒除去容器であって、前記噴霧ノズルが、前記溶媒除去容器の前記頂部に取り付けられ、前記溶媒除去容器の前記頂部を通じて延在している、溶媒除去容器；

前記環状壁に対して接線方向の担体気体入口オリフィス；

前記頂部に中心で接続された溶媒除去気体出口オリフィス；および  
前記容器の前記底部に接続された生成物出口オリフィス；  
を備え、

前記環状壁が中心軸を有し、前記溶媒除去気体出口オリフィスが、前記中心軸に沿って存在する前記溶媒除去容器中に延在するチューブをさらに備え、

前記チューブが狭小化する円錐部に嵌合される、  
蒸発装置。

【請求項 2】

前記流体接触チャンバーが、前記第 2 の流体管の前記少なくとも 1 つの出口オリフィスに接続する、請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 3】

前記流体接触チャンバーの前記少なくとも 1 つの出口オリフィス、および前記第 3 の流体管の前記少なくとも 1 つの出口オリフィスが同一平面上にある、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記流体接触チャンバーの前記少なくとも 1 つの出口オリフィスが、前記第 3 の流体管の前記少なくとも 1 つの出口オリフィス内に引っ込んでいる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

前記流体接触チャンバーの前記少なくとも 1 つの出口オリフィスが、前記第 3 の流体管の前記少なくとも 1 つの出口オリフィスを越えて延在する、請求項 1 に記載の装置。

20

【請求項 6】

前記第 1 の流体管および前記第 2 の流体管が、前記第 1 の流体管の長さの第 1 の部分に対して同軸である、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記第 2 の流体管が、前記第 1 の流体管の第 2 の部分を輪状に取り囲む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

前記流体接触チャンバーの直径が、前記第 1 の流体管の直径より大きい、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

前記流体接触チャンバーの直径が、前記流体接触チャンバーの前記頂部から前記流体接触チャンバーの前記底部まで円錐状に小さくなる、請求項 1 に記載の装置。

30

【請求項 10】

前記流体接触チャンバーの直径が、前記流体接触チャンバーの前記頂部の下の箇所から前記流体接触チャンバーの前記底部まで円錐状に小さくなることをさらに含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 11】

少なくとも 2 つの担体気体入口オリフィスをさらに備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 12】

前記溶媒除去容器の少なくとも一部がジャケットで覆われている、請求項 1 に記載の装置。

40

【請求項 13】

前記溶媒除去容器の前記頂部が蓋を備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 14】

前記溶媒除去容器の前記頂部に取り付けられ、前記溶媒除去容器の前記頂部を通じて延在する濯ぎノズルをさらに備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 15】

前記チューブがさらに輪状環に嵌合される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 16】

前記チューブが、前記溶媒除去容器への進路の約 1 / 3 から約 4 / 5 まで延在する、請

50

求項 1 に記載の装置。

【請求項 17】

前記チューブが、前記溶媒除去容器への進路の約 2 / 3 まで延在する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 18】

前記狭小化する円錐部の底部端の直径が、前記溶媒除去容器の内部の直径の約 1 / 1000 ~ 約 1 / 5 である、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 19】

前記溶媒除去気体出口オリフィスの直径が、前記溶媒除去容器の内部の直径の 1 / 10 未満である、請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 20】

前記溶媒除去容器の前記内径と、前記溶媒除去気体出口オリフィスの前記狭小化する円錐部の前記直径との比が、約 5 : 1 ~ 100 : 1 の間である、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 21】

前記溶媒除去容器の前記内径と、前記溶媒除去気体出口オリフィスの前記狭小化する円錐部の前記直径との比が、約 20 : 1 ~ 60 : 1 の間である、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 22】

請求項 1 に記載の蒸発装置を使用して大直径合成膜小胞を調製するためのプロセスであって、

第 1 の成分コアおよび水相シェルを含む大直径合成膜小胞プレ液滴を前記噴霧ノズルから前記溶媒除去容器に導入するステップと、

20

前記担体気体入口オリフィスを通じて前記環状壁の接線方向に担体気体を注ぐステップと、

前記溶媒除去気体出口オリフィスを通じて溶媒除去気体を除去することによって、前記大直径合成膜小胞懸濁液を提供するステップとを含むプロセス。

【請求項 23】

前記第 1 の成分コアが、第 1 の水相および第 1 の有機相を含む、請求項 22 に記載のプロセス。

【請求項 24】

30

前記第 1 の有機相が第 1 の連続有機溶媒を含む、請求項 23 に記載のプロセス。

【請求項 25】

前記第 1 の連続有機溶媒がクロロホルムまたは塩化メチレンである、請求項 24 に記載のプロセス。

【請求項 26】

前記第 1 の有機相が、少なくとも 1 つの両親媒性脂質および少なくとも 1 つの中性脂質をさらに含む、請求項 23 に記載のプロセス。

【請求項 27】

前記第 1 の成分コアが、第 1 の有機相中の懸濁液としての第 1 の水相液滴である、請求項 22 に記載のプロセス。

40

【請求項 28】

前記第 1 の水相液滴が、約 10 nm ~ 約 10 μm、約 100 nm ~ 約 5 μm、または約 500 nm ~ 約 2 μm の平均直径を有する、請求項 27 に記載のプロセス。

【請求項 29】

前記第 1 の水相液滴が、約 1 μm の平均直径を有する、請求項 27 に記載のプロセス。

【請求項 30】

前記担体気体が窒素を含む、請求項 22 に記載のプロセス。

【請求項 31】

前記溶媒除去気体が窒素および有機溶媒を含む、請求項 24 に記載のプロセス。

【請求項 32】

50

前記担体気体および前記溶媒除去気体が、前記溶媒除去容器内で、渦の中を移動する、請求項 2 2 に記載のプロセス。

【請求項 3 3】

前記大直径合成膜小胞が、複数の非同心の房を含む構造を有し、少なくとも 1 つの両親媒性脂質および少なくとも 1 つの中性脂質を含む多小胞リポソームである、請求項 2 2 に記載のプロセス。

【請求項 3 4】

前記少なくとも 1 つの両親媒性脂質が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、ダイズレシチン (soybean lecithin) (ダイズレシチン (soyalecithin))、卵レシチン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、カルジオリピン、アシルトリメチルアンモニウムプロパン、ジアシルジメチルアンモニウムプロパン、ステアリルアミン、およびエチルホスファチジルコリンからなる群から選択される、請求項 3 3 に記載のプロセス。

【請求項 3 5】

前記少なくとも 1 つの両親媒性脂質が、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジラウロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジアラキドイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジベヘノイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジパルミトレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジエイコセノイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジエルコイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセリン、および 1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセリンからなる群から選択される、請求項 3 3 に記載のプロセス。

【請求項 3 6】

前記少なくとも 1 つの中性脂質が、グリセロールエステル、グリコールエステル、トコフェロールエステル、ステロールエステル、炭化水素、およびスクアレンからなる群から選択される、請求項 3 3 に記載のプロセス。

【請求項 3 7】

前記少なくとも 1 つの中性脂質が、トリオレイン、トリパルミトレイン、トリミリストレイン、トリリノレイン、トリブチリン、トリカプリリン、トリカプロイン、およびトリカプリンからなる群から選択される、請求項 3 3 に記載のプロセス。

【請求項 3 8】

前記多小胞リポソームが治療剤をさらに含む、請求項 3 3 に記載のプロセス。

【請求項 3 9】

前記治療剤がプピバカインである、請求項 3 8 に記載のプロセス。

【請求項 4 0】

請求項 1 に記載の蒸発装置を使用して多小胞リポソームを作製するためのプロセスであって、

前記第 1 の流体管に有機溶媒を含む第 1 の液体を注ぐステップと、

前記第 2 の流体管に第 2 の液体を注ぐステップと、

前記第 3 の流体管に加圧ガスを注ぐことによって、噴霧液滴を提供するステップであって、前記第 3 の流体管の出口オリフィスを出る前記加圧ガスは、前記円筒状チップの出口オリフィスを出る前記液体と衝突するステップと、

前記噴霧液滴から前記有機溶媒を除去するステップであって、4000 ppm 未満の前記有機溶媒が前記噴霧液滴中に残っているステップとを含み、

前記除去するステップが、

10

20

30

40

50

噴霧液滴を前記蒸発装置に導入するステップと、  
前記担体気体入口オリフィスを通じて前記溶媒除去容器内に、前記環状壁の接線方向に加圧された担体気体を導入するステップと、  
溶媒除去気体を除去するステップと  
を含むプロセス。

【請求項 4 1】

前記第 1 の液体が、  
不連続水相と、  
前記有機溶媒を含む連続有機相と  
から構成されるエマルジョンである、請求項 4 0 に記載のプロセス。 10

【請求項 4 2】

前記有機溶媒が塩化メチレンである、請求項 4 1 に記載のプロセス。

【請求項 4 3】

前記不連続水相が治療剤をさらに含む、請求項 4 1 に記載のプロセス。

【請求項 4 4】

前記連続有機相が治療剤をさらに含む、請求項 4 1 に記載のプロセス。

【請求項 4 5】

前記治療剤がプピバカインまたはその塩である、請求項 4 3 または 4 4 に記載のプロセス。

【請求項 4 6】

前記第 2 の流体管に注がれる前記第 2 の液体が水溶液である、請求項 4 0 に記載のプロセス。 20

【請求項 4 7】

前記水溶液が、デキストロースおよびリジンをさらに含む、請求項 4 6 に記載のプロセス。

【請求項 4 8】

前記気体が滅菌気体である、請求項 4 0 に記載のプロセス。

【請求項 4 9】

前記気体が窒素である、請求項 4 8 に記載のプロセス。

【請求項 5 0】

前記溶媒除去気体は、前記噴霧液滴中の前記有機溶媒の 9 0 % 超を除去し、多小胞リボソームの形成をもたらす、請求項 4 0 に記載のプロセス。 30

【請求項 5 1】

前記担体気体が加熱および加湿されている、請求項 5 0 に記載のプロセス。

【請求項 5 2】

濯ぎノズルを使用して前記溶媒除去容器内に壁濯ぎ溶液をスプレーするステップであって、前記壁濯ぎ溶液は、前記蒸発装置の内部での粒子の蓄積を防止するステップをさらに含む、請求項 5 0 に記載のプロセス。

【請求項 5 3】

溶媒除去後の前記噴霧液滴が、約 4 0 0 p p m ~ 約 3 5 0 0 p p m の範囲内で有機溶媒を含有する、請求項 4 0 に記載のプロセス。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、2 0 1 0 年 4 月 9 日に提出された米国仮特許出願第 6 1 / 3 2 2 , 8 1 4 号の利益を主張し、この出願の開示は本明細書においてその全体が参照として援用される。

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は一般に、薬剤科学の分野に関する。より具体的には、本発明は、多小胞リボソーム(MVL)などの大直径合成膜小胞を含有する医薬製剤、そのような製剤を調製するための方法、および治療処置を必要とする被験体の治療処置のための特定の製剤の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

以下のことは、本実施形態を理解するのに有用となり得る情報を含む。本明細書に提供される情報のいずれも、ほどなく記載もしくは主張される実施形態に対する先行技術もしくはこれらに関連すること、または具体的もしくは暗黙的に参照される任意の刊行物もしくは文献が先行技術であることを認めるものではない。

10

【0004】

多小胞リボソームなどの大直径合成膜小胞を製造する大規模方法は、滅菌条件下で、大量の溶媒、時間的制約のあるステップ、および最終生成物の濃度調整を必要とすることが多い。さらに、商業規模で多小胞リボソームなどの大直径合成膜小胞を製造する現在の方法には、製造空間、費用、および時間においてかなりの義務が要求される。したがって、費用効果的で適時な様式で治療剤を含有する安定な多小胞リボソーム製剤を開発することは、進行中の課題のままである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

20

【0005】

発明の要旨

いくつかの実施形態は、それぞれが少なくとも1つの入口オリフィスおよび少なくとも1つの出口オリフィスを有する第1の流体管および第2の流体管と、少なくとも1つの入口オリフィスを備える頂部を有し、少なくとも1つの出口オリフィスを備える底部を有し、第1の流体管の少なくとも1つの出口オリフィスに接続する流体接触チャンバー(fluid contacting chamber)と、第3の流体管が流体接触チャンバーの一部を輪状に取り囲む第3の液体チャンネルとを備える噴霧ノズル装置を提供する。いくつかの実施形態では、流体接触チャンバーは、第2の流体管の少なくとも1つの出口オリフィスに接続する。いくつかの実施形態では、流体接触チャンバーの少なくとも1つの出口オリフィス、および第3の流体管の少なくとも1つの出口オリフィスは、同一平面上にある。いくつかの実施形態では、流体接触チャンバーの少なくとも1つの出口オリフィスは、第3の流体管の少なくとも1つの出口オリフィス内に引っ込んでいる。いくつかの実施形態では、流体接触チャンバーの少なくとも1つの出口オリフィスは、第3の流体管の少なくとも1つの出口オリフィスを越えて延在する。いくつかの実施形態では、第1の流体管および第2の流体管は、第1の流体管の長さの第1の部分に対して同軸である。いくつかの実施形態では、第2の流体管は、第1の流体管の第2の部分を取り囲む。いくつかの実施形態では、流体接触チャンバーの直径は、第1の流体管の直径より大きい。いくつかの実施形態では、流体接触チャンバーの直径は、流体接触チャンバーの頂部から流体接触チャンバーの出口オリフィス(orifice)まで円錐状に小さくなる。いくつかの実施形態では、流体接触チャンバーの直径は、流体接触チャンバーの頂部の下の箇所から流体接触チャンバーの出口オリフィスまで円錐状に小さくなる。

30

40

【0006】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示される噴霧ノズルを使用して液滴を調製するためのプロセスであって、第1の流体管に第1の液体を注ぐステップと、第2の流体管に第2の液体を注ぐステップと、第3の流体管に気体を注ぐステップとを含み、第3の流体管の出口オリフィスを出る気体は、流体接触チャンバーの少なくとも1つの出口オリフィスを出る液体と衝突し、噴霧液滴をもたらす、この液滴は、約100nm~約300μMの平均直径を有するプロセスを提供する。いくつかの実施形態では、第1の液体は、第1の水相と、第1の有機溶媒を含む第1の有機相とから構成されるエマルジョンである。いく

50

つかの実施形態では、第1の有機溶媒は、クロロホルムまたは塩化メチレンである。いくつかの実施形態では、第1の有機相は、少なくとも1つの両親媒性脂質および少なくとも1つの中性脂質をさらに含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの両親媒性脂質は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、ダイズレシチン (soybean lecithin) (ダイズレシチン (soyalecithin))、卵レシチン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、カルジオリピン、アシルトリメチルアンモニウムプロパン、ジアシルジメチルアンモニウムプロパン、ステアリルアミン、およびエチルホスファチジルコリンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの両親媒性脂質は、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジアラキドイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジベヘノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジエイコセノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセリン、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセリンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの中性脂質は、グリセロールエステル、グリコールエステル、トコフェロールエステル、ステロールエステル、炭化水素、およびスクアレンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの中性脂質は、トリオレイン、トリパルミトレイン、トリミリストレイン、トリリノレイン、トリブチリン、トリカプリリン、トリカプロイン、およびトリカプリンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第1の水相は、治療剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、治療剤はピバカインである。いくつかの実施形態では、第2の流体管に注がれる第2の液体は、第2の水相である。いくつかの実施形態では、液滴は、第1の成分コアおよび第2の水相シェルを含む。いくつかの実施形態では、気体は窒素である。いくつかの実施形態では、液滴は、約20 μM ~ 約60 μMの平均直径を有する。いくつかの実施形態では、液滴は、約35 μM ~ 約45 μMの平均直径を有する。

#### 【0007】

いくつかの実施形態は、i) 第1の水相、およびii) 第1の有機溶媒を含む第1の有機相を含むエマルジョンコアと、水相シェルとを含む噴霧液滴であって、前記噴霧液滴は、本明細書に開示および記載される噴霧ノズルを使用して、第1の成分、水相、および気体を合わせるステップを含むプロセスによって作製され、前記プロセスは、第1の流体管に第1の成分を注ぐステップと、第2の流体管に水相を注ぐステップと、第3の流体管に気体を注ぐステップとを含み、第3の流体管の出口オリフィスを出る気体は、流体接触チャンバーの少なくとも1つの出口オリフィスを出る液体と衝突し、噴霧液滴をもたらす、液滴は、約100 nm ~ 約300 μMの平均直径を有する液滴を提供する。

#### 【0008】

いくつかの実施形態は、それぞれが少なくとも1つの入口オリフィスおよび少なくとも1つの出口オリフィスを有する第1の流体管、第2の流体管、および第3の流体管と、少なくとも1つの入口オリフィスを備える頂部を有し、少なくとも1つの出口オリフィスを備える底部を有し、第1の流体管の少なくとも1つの出口オリフィスに接続する第1の流体接触チャンバーであって、第2の流体管が第1の流体接触チャンバーの一部を輪状に取り囲むチャンバーと、少なくとも1つの入口オリフィスを備える頂部を有し、少なくとも1つの出口オリフィスを備える底部を有し、第1の流体接触チャンバーの少なくとも1つの出口オリフィスに接続する第2の流体接触チャンバーであって、第3の流体管が第2の流体接触チャンバーの一部を輪状に取り囲むチャンバーと、第2の流体接触チャンバーの

10

20

30

40

50

一部を輪状に取り囲む第4の流体管とを備える噴霧ノズル装置を提供する。いくつかの実施形態では、第1の流体接触チャンバーは、第2の流体管の少なくとも1つの出口オリフィスに接続する。いくつかの実施形態では、第2の流体接触チャンバーの少なくとも1つの出口オリフィス、および第4の流体管の少なくとも1つの出口オリフィスは同一平面上にある。いくつかの実施形態では、第2の流体接触チャンバーの少なくとも1つの出口オリフィスは、第4の流体管の少なくとも1つの出口オリフィス内に引っ込んでいる。いくつかの実施形態では、第2の流体接触チャンバーの少なくとも1つの出口オリフィスは、第4の流体管の少なくとも1つの出口オリフィスを越えて延在する。いくつかの実施形態では、第1の流体管および第2の流体管は、第1の流体管の長さの第1の部分に対して同軸である。いくつかの実施形態では、第2の流体管は、第1の流体管の第2の部分を取り囲む。いくつかの実施形態では、第1の流体接触チャンバーの直径は、流体接触チャンバーの頂部から流体接触チャンバーの出口オリフィスまで円錐状に小さくなる。いくつかの実施形態では、第2の流体管および第3の流体管は、第2の流体管の長さの第1の部分に対して同軸である。いくつかの実施形態では、第3の流体管は、第2の流体管の第2の部分を取り囲む。いくつかの実施形態では、第1の流体接触チャンバーの直径は、流体接触チャンバーの頂部から流体接触チャンバーの出口オリフィスまで円錐状に小さくなる。

#### 【0009】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示および記載される噴霧ノズル装置を使用して液滴を調製するためのプロセスであって、第1の流体管に第1の液体を注ぐステップと、第2の流体管に第2の液体を注ぐステップと、第3の流体管に第3の液体を注ぐステップと、第4の流体管に気体を注ぐステップとを含み、第4の流体管の出口オリフィスを出る気体は、第2の流体接触チャンバーの少なくとも1つの出口オリフィスを出る液体と衝突し、噴霧液滴をもたらす。液滴は、約100nm~約300μmの平均直径を有するプロセスを提供する。いくつかの実施形態では、第1の液体は、i)第1の水相と、ii)第1の有機溶媒を含む第1の有機相とから構成されるエマルジョンであり、第2の液体は、第2の水相であり、第3の液体は、第2の有機相である。いくつかの実施形態では、第1の有機溶媒はクロロホルムまたは塩化メチレンである。いくつかの実施形態では、第1の有機相は、少なくとも1つの両親媒性脂質および少なくとも1つの中性脂質をさらに含む。

#### 【0010】

いくつかの実施形態は、請求項1に記載の少なくとも1つの噴霧ノズル装置と、有機溶媒を蒸発させるための手段とを含む蒸発装置を提供する。

#### 【0011】

いくつかの実施形態は、頂部、底部、および環状壁を有する溶媒除去容器と、環状壁に接続された少なくとも1つの噴霧ノズルと、環状壁に接続された担体気体入口オリフィスと、頂部に一元に接続された溶媒除去気体(solvent removal gas)出口オリフィスと、容器の底部に接続された生成物出口オリフィスとを備える蒸発装置を提供する。いくつかの実施形態では、溶媒除去容器の少なくとも一部はジャケットで覆われている。いくつかの実施形態では、噴霧ノズルは、溶媒除去容器の頂部に取り付けられ、溶媒除去容器の頂部を通じて延在している。いくつかの実施形態では、溶媒除去容器の頂部は蓋を備える。いくつかの実施形態では、この装置は、溶媒除去容器の頂部に取り付けられ、溶媒除去容器の頂部を通じて延在する濯ぎノズルをさらに備える。いくつかの実施形態では、環状壁は、中心軸を有し、溶媒除去気体出口オリフィスは、中心軸に沿って存在する溶媒除去容器中に延在するチューブをさらに備える。いくつかの実施形態では、噴霧ノズルは、壁の中心軸から測定して少なくとも5度の角度に置かれており、噴霧ノズルに最も近い壁に平行な面内にある。いくつかの実施形態では、担体気体入口オリフィスは、噴霧ノズルと組み合わされている。いくつかの実施形態では、溶媒除去気体出口オリフィスは、溶媒除去容器中へと延在するチューブをさらに備え、このチューブは、狭小化する円錐部および輪状環(annular ring)に嵌合される。いくつかの実施形態では、チューブは、溶媒除去容器への進路の約1/3から約4/5まで延在する。いく

10

20

30

40

50

つかの実施形態では、チューブは、溶媒除去容器への進路の約 2 / 3 まで延在する。いくつかの実施形態では、溶媒除去気体出口オリフィスの直径の狭小化する円錐部の底部端は、溶媒除去容器の内部の直径の約 1 / 1000 ~ 約 1 / 5 である。いくつかの実施形態では、溶媒除去気体出口オリフィスの直径は、溶媒除去容器の内部の直径の 1 / 10 未満である。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの噴霧ノズルは、本明細書に開示および記載される噴霧ノズル装置である。いくつかの実施形態では、溶媒除去容器の内径と、溶媒除去気体出口オリフィスの狭小化する円錐部の底部端の直径との比は、約 5 : 1 ~ 100 : 1 の間である。いくつかの実施形態では、溶媒除去容器の内径と、溶媒除去気体出口オリフィスの狭小化する円錐部の底部端の直径との比は約 20 : 1 ~ 60 : 1 の間である。

10

#### 【0012】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示および記載される蒸発装置を使用して大直径合成膜小胞を調製するためのプロセスであって、第 1 の成分コアおよび水相シェルを含む大直径合成膜小胞プレ液滴 (pre-droplet) を溶媒除去容器に導入するステップと、担体気体入口オリフィスを通じて環状壁の接線方向に担体気体を注ぐステップと、溶媒除去気体出口オリフィスを通じて溶媒除去気体を除去することによって、大直径合成膜小胞を提供するステップとを含むプロセスを提供する。いくつかの実施形態では、第 1 の成分コアは、第 1 の水相および第 1 の有機相を含む。いくつかの実施形態では、第 1 の有機相は、第 1 の連続有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、第 1 の有機溶媒は、クロロホルムまたは塩化メチレンである。いくつかの実施形態では、第 1 の有機相は、少なくとも 1 つの両親媒性脂質および少なくとも 1 つの中性脂質をさらに含む。いくつかの実施形態では、第 1 の成分コアは、第 1 の有機相中の懸濁液としての第 1 の水性液滴である。いくつかの実施形態では、第 1 の水相液滴は、約 10 nm ~ 約 10 μm、約 100 nm ~ 約 5 μm、または約 500 nm ~ 約 2 μm の平均直径を有する。いくつかの実施形態では、第 1 の水相液滴は、約 1 μm の平均直径を有する。いくつかの実施形態では、担体気体は、窒素を含む。いくつかの実施形態では、担体気体は、窒素および水蒸気を含む。いくつかの実施形態では、溶媒除去気体は、窒素および有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、担体気体および溶媒除去気体は、溶媒除去容器内で、渦の中を移動する。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞は、複数の非同心の房を含む構造を有し、少なくとも 1 つの両親媒性脂質および少なくとも 1 つの中性脂質を含む多小胞リポソームである。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの両親媒性脂質は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、ダイズレシチン (soybean lecithin) (ダイズレシチン (soyalecithin))、卵レシチン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、カルジオリピン、アシルトリメチルアンモニウムプロパン、ジアシルジメチルアンモニウムプロパン、ステアリルアミン、およびエチルホスファチジルコリンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの両親媒性脂質は、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジラウロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジミリス

トイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジアラキドイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジベヘノイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジパルミトレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジエイコセノイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジエルコイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセリン、および 1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセリンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの中性脂質は、グリセロールエステル、グリコールエステル、トコフェロールエステル、ステロールエステル、炭化水素、およびスクアレンからなる群から選択される。いくつか

20

30

40

50

の実施形態では、少なくとも1つの中性脂質は、トリオレイン、トリパルミトレイン、トリミリストレイン、トリリノレイン、トリブチリン、トリカプリリン、トリカプロイン、およびトリカプリンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、多小胞リボソームは、治療剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、治療剤はプピバカインである。いくつかの実施形態では、多小胞リボソームは、組成が内部構造の組成と異なる外側表面層を含む。

【0013】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示および記載される少なくとも1つの噴霧ノズル装置と、液滴から有機溶媒を除去するための手段とを備える蒸発装置を提供する。

【0014】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示および記載される蒸発装置を使用して大直径合成膜小胞を調製するためのプロセスであって、第1の成分コアおよび水相シェルを含む大直径合成膜小胞プレ液滴を溶媒除去容器に導入するステップと、担体気体入口オリフィスを通じて環状壁の接線方向に担体気体を注ぐステップと、溶媒除去気体出口オリフィスを通じて溶媒除去気体を除去することによって、温度処理前の大直径合成膜小胞を提供するステップと、温度処理前の大直径合成膜小胞を排出口ラインに導入するステップと、温度処理前の大直径合成膜小胞を、排出口ライン内で、約30 ~ 約100 の範囲の温度を有する熱溶液と接触させることによって、温度処理後の大直径合成膜小胞を提供するステップと、温度処理後の大直径合成膜小胞を、連続流粒子濃縮システム (continuous-flow particle-concentration system) または連続相交換システム (continuous phase exchange system) に移すステップと、温度処理後の大直径合成膜小胞を第2の温度に冷却することによって、大直径合成膜小胞を提供するステップと、大直径合成膜小胞を単離するステップとを含むプロセスを提供する。いくつかの実施形態では、第1の成分コアは、第1の水相および第1の有機相を含む。いくつかの実施形態では、第1の有機相は、第1の連続有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、第1の有機溶媒は、クロロホルムまたは塩化メチレンである。いくつかの実施形態では、第1の有機相は、少なくとも1つの両親媒性脂質および少なくとも1つの中性脂質をさらに含む。いくつかの実施形態では、第1の成分コアは、第1の有機相中の第1の水相液滴の懸濁液である。いくつかの実施形態では、第1の水相液滴は、約10 nm ~ 約10 μm、約100 nm ~ 約5 μm、または約500 nm ~ 約2 μmの平均直径を有する。いくつかの実施形態では、第1の水相液滴は、約1 μmの平均直径を有する。いくつかの実施形態では、担体気体は窒素を含む。いくつかの実施形態では、溶媒除去気体は、窒素および有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、担体気体および溶媒除去気体は、溶媒除去容器内で、渦の中を移動する。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞は、複数の非同心の房を含む構造を有し、少なくとも1つの両親媒性脂質および少なくとも1つの中性脂質を含む多小胞リボソームである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの両親媒性脂質は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、ダイズレシチン (soybean lecithin) (ダイズレシチン (soya lecithin))、卵レシチン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、カルジオリピン、アシルトリメチルアンモニウムプロパン、ジアシルジメチルアンモニウムプロパン、ステアリルアミン、およびエチルホスファチジルコリンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの両親媒性脂質は、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジラウロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジアラキドイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジベヘノイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジパルミトレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコ

10

20

30

40

50

リン、1,2-ジエイコセノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセリン、および1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセリンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの中性脂質は、グリセロールエステル、グリコールエステル、トコフェロールエステル、ステロールエステル、炭化水素、およびスクアレンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの中性脂質は、トリオレイン、トリパルミトレイン、トリミリストレイン、トリリノレイン、トリブチリン、トリカプリリン、トリカプロイン、およびトリカプリンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームは、治療剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、治療剤はプピバカインである。

10

## 【0015】

いくつかの実施形態は、複数の非同心の房を含む構造を有し、少なくとも1つの両親媒性脂質および少なくとも1つの中性脂質を含む多小胞リポソームを含む組成物であって、前記多小胞リポソームは、本明細書に開示および記載される蒸発装置を使用して、多小胞リポソームプレ液滴から有機溶媒を除去するステップを含むプロセスによって作製され、前記プロセスは、多小胞リポソームプレ液滴を溶媒除去容器に導入するステップであって、大直径合成膜小胞プレ液滴は、第1の成分コアおよび水相シェルを含むステップと、担体気体入口オリフィスを通じて環状壁の接線方向に担体気体を注ぐステップと、溶媒除去気体出口オリフィスを通じて溶媒除去気体を除去することによって、大直径合成膜小胞を提供するステップとを含む組成物を提供する。

20

## 【0016】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示および記載されるプロセスによって作製される大直径合成膜小胞を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞は、複数の非同心の房を含む構造を有し、少なくとも1つの両親媒性脂質および少なくとも1つの中性脂質を含む多小胞リポソームである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの両親媒性脂質は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、ダイズレシチン(soybean lecithin)(ダイズレシチン(soya lecithin))、卵レシチン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、カルジオリピン、アシルトリメチルアンモニウムプロパン、ジアシルジメチルアンモニウムプロパン、ステアリルアミン、およびエチルホスファチジルコリンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの両親媒性脂質は、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジアラキドイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジベヘノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジエイコセノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセリン、および1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセリンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの中性脂質は、グリセロールエステル、グリコールエステル、トコフェロールエステル、ステロールエステル、炭化水素、およびスクアレンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの中性脂質は、トリオレイン、トリパルミトレイン、トリミリストレイン、トリリノレイン、トリブチリン、トリカプリリン、トリカプロイン、およびトリカプリンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームは、治療剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、治療剤はプピバカインである。

30

40

## 【0017】

50

いくつかの実施形態は、回転子および固定子から構成されるミキサーと、1つまたは複数の再循環ラインから構成される再循環ループと、熱交換器と、1つまたは複数の排出口ラインと、1つまたは複数の連続相注入口ラインと、不連続相注入口ラインとを備える連続流乳化システムであって、熱交換器およびミキサーは、1つまたは複数の再循環ラインによって再循環ループ内で一緒に接続されており、さらに、1つまたは複数の排出口ラインおよび1つまたは複数の連続相注入口ラインは、再循環ループに接続されており、さらに、不連続相注入口ラインの終端部は、回転子から回転子直径の約1/3、および回転子の回転軸の回転子直径の約1/3以内に位置し、回転子と流体連結状態にあるシステムを提供する。いくつかの実施形態では、連続相入口ラインは、ミキサーの上流および熱交換器の下流の再循環ループに接続されており、排出口ラインは、ミキサーの下流および熱交換器の上流の再循環ループに接続されている。いくつかの実施形態では、連続流乳化システムは、エマルジョンをさらに含み、このエマルジョンは、平均少なくとも5倍以上で、再循環ラインを通じてミキサーに戻って再循環する。いくつかの実施形態では、連続流乳化システムは、平均で直径が10ミクロン未満である、ミキサー内で生成されるエマルジョン液滴をさらに含む。

#### 【0018】

いくつかの実施形態は、それぞれのユニットが、保持液容器 (retentate vessel)、保持液容器に接続された粒子懸濁液注入口ライン、保持液容器と粒子濃縮デバイスを接続する第1の排出口ライン、保持液容器と粒子濃縮デバイス間で、第1の排出口ラインに沿って位置したポンプ、および別の濃縮器ユニットまたは最終生成物収集容器に至る第2の排出口ラインを備える1つまたは複数の濃縮器ユニットと、溶媒を除去または交換するための手段とを備える連続処理システムを提供する。いくつかの実施形態では、溶媒を除去または交換するための手段は、それぞれ独立に、接線流濾過ユニット、ハイドロサイクロンユニット、および遠心分離機からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、連続処理システムは、保持液容器に接続された新懸濁化媒質注入口ラインをさらに備える。いくつかの実施形態では、溶媒を除去または交換するための手段は、それぞれ接線流濾過ユニットである。いくつかの実施形態では、溶媒を除去または交換するための手段は、それぞれ遠心分離機である。いくつかの実施形態では、このシステムは、少なくとも1つの接線流濾過ユニットおよび少なくとも1つの遠心分離機を備える。いくつかの実施形態では、連続処理システムは、連続流粒子濃縮システムまたは連続相交換システムである。

#### 【0019】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示および記載される噴霧ノズル装置を使用して多小胞リボソームを作製するためのプロセスであって、第1の流体管に有機溶媒を含む第1の液体を注ぐステップと、第2の流体管に第2の液体を注ぐステップと、第3の流体管に加圧ガスを注ぐことによって、噴霧液滴を提供するステップであって、第3の流体管の出口オリフィスを出る加圧ガスは、流体接触チャンバーの出口オリフィスを出る液体と衝突するステップと、噴霧液滴から有機溶媒を除去するステップであって、4000ppm未満の有機溶媒が噴霧液滴中に残っているステップとを含むプロセスを提供する。いくつかの実施形態では、第1の液体は、不連続水相と、有機溶媒を含む連続有機相とから構成されるエマルジョンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は塩化メチレンである。いくつかの実施形態では、連続有機相は、治療剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、治療剤は、プピバカインまたはその塩である。いくつかの実施形態では、第2の流体管に注がれる第2の液体は水溶液である。いくつかの実施形態では、水溶液は、デキストロスおよびリジンをさらに含む。いくつかの実施形態では、気体は、滅菌気体である。いくつかの実施形態では、気体は窒素である。いくつかの実施形態では、このプロセスは、噴霧液滴を本明細書に開示および記載される蒸発装置に導入するステップと、担体気体入口オリフィスを通じて溶媒除去容器内に、環状壁の接線方向に加圧された担体気体を導入するステップと、溶媒除去気体を除去するステップであって、溶媒除去気体は、噴霧液滴中の有機溶媒の90%超を除去し、多小胞リボソームの形成をもたらすステップとをさらに

10

20

30

40

50

含む。いくつかの実施形態では、担体気体は、加熱および加湿されている。いくつかの実施形態では、このプロセスは、濯ぎノズルを使用して溶媒除去容器内に壁濯ぎ溶液をスプレーするステップであって、壁濯ぎ溶液は、蒸発装置内での粒子の蓄積を防止するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、噴霧液滴は、約 4 0 0 p p m ~ 約 3 5 0 0 p p m の範囲内で有機溶媒を含有する。

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示および記載される乳化システムを使用してエマルジョンを作製するためのプロセスであって、不連続相注入口ラインを通じて、乳化システム内に有機不連続相を供給するステップと、1つまたは複数の連続相注入口ラインを通じて、乳化システム内に水性連続相を供給するステップとを含むプロセスを提供する。

10

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示および記載される乳化システムを使用してエマルジョンを作製するためのプロセスであって、不連続相注入口ラインを通じて、乳化システム内に水性不連続相を供給するステップと、1つまたは複数の連続相注入口ラインを通じて、乳化システム内に供給される有機連続相を供給するステップとを含むプロセスを提供する。いくつかの実施形態では、有機連続相は、有機溶媒および中性脂質から構成される。いくつかの実施形態では、有機溶媒は塩化メチレンである。いくつかの実施形態では、水性不連続相は、酸および治療剤から構成される。いくつかの実施形態では、酸はリン酸である。いくつかの実施形態では、治療剤はピバカインである。いくつかの実施形態では、エマルジョンの一部は、1つまたは複数の排出口ラインを通じて、本明細書に開示および記載される噴霧ノズルの内側流体管に供給される。いくつかの実施形態では、エマルジョンの一部は、1つまたは複数の排出口ラインを通じて、本明細書に開示および記載される蒸発装置に供給される。

20

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示および記載される蒸発装置を使用して大直径合成膜小胞を調製するためのプロセスを提供する。

【 0 0 2 3 】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示および記載されるプロセスによって作製される大直径合成膜小胞を提供する。

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示される噴霧ノズルを利用するプロセスを使用することによって作製される複数の M V L 粒子を生成する。

30

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示される乳化システムおよび噴霧ノズルを利用するプロセスを使用することによって作製される複数の M V L 粒子を生成する。

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示される蒸発装置および噴霧ノズルを利用するプロセスを使用することによって作製される複数の M V L 粒子を生成する。

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示される乳化システム、蒸発装置、および噴霧ノズルを利用するプロセスを使用することによって作製される複数の M V L 粒子を生成する。

40

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示される蒸発装置、噴霧ノズル、および粒子濃縮システムを利用するプロセスを使用することによって作製される複数の M V L 粒子を生成する。

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示される乳化システム、蒸発装置、噴霧ノズル、および粒子濃縮システムを利用するプロセスを使用することによって作製される複数の M V L 粒子を生成する。

50

## 【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態は、上記プロダクトパイププロセス実施形態のいずれかによって作製される複数のMVL粒子を生成し、MVLは、プロピバカインまたは薬学的に許容されるその塩を含有する。

## 【 0 0 3 1 】

本発明の実施形態の、これらおよびその他の目的および特徴は、同様の参照番号が同一のまたは機能的に類似する要素を示している以下の図面と併せて、以下の記述および添付される特許請求の範囲から、より十分に明らかにされることになる。

例えば、本発明は、以下の項目を提供する。

(項目1)

それぞれが少なくとも1つの入口オリフィスおよび少なくとも1つの出口オリフィスを有する第1の流体管および第2の流体管と、

少なくとも1つの入口オリフィスを備える頂部を有し、少なくとも1つの出口オリフィスを備える底部を有し、前記第1の流体管の前記少なくとも1つの出口オリフィスに接続する流体接触チャンパーと、

前記流体接触チャンパーの一部を輪状に取り囲む第3の流体管とを備える噴霧ノズル装置。

(項目2)

前記流体接触チャンパーが、前記第2の流体管の前記少なくとも1つの出口オリフィスに接続する、項目1に記載の噴霧ノズル。

(項目3)

前記流体接触チャンパーの前記少なくとも1つの出口オリフィス、および前記第3の流体管の前記少なくとも1つの出口オリフィスが同一平面上にある、項目1に記載の噴霧ノズル。

(項目4)

前記流体接触チャンパーの前記少なくとも1つの出口オリフィスが、前記第3の流体管の前記少なくとも1つの出口オリフィス内に引っ込んでいる、項目1に記載の噴霧ノズル。

(項目5)

前記流体接触チャンパーの前記少なくとも1つの出口オリフィスが、前記第3の流体管の前記少なくとも1つの出口オリフィスを越えて延在する、項目1に記載の噴霧ノズル。

(項目6)

前記第1の流体管および前記第2の流体管が、前記第1の流体管の長さの第1の部分に対して同軸である、項目1に記載の噴霧ノズル。

(項目7)

前記第2の流体管が、前記第1の流体管の第2の部分の輪状に取り囲む、項目1に記載の噴霧ノズル。

(項目8)

前記流体接触チャンパーの直径が、前記第1の流体管の直径より大きい、項目1に記載の噴霧ノズル。

(項目9)

前記流体接触チャンパーの直径が、前記流体接触チャンパーの前記頂部から前記流体接触チャンパーの前記底部まで円錐状に小さくなる、項目1に記載の噴霧ノズル。

(項目10)

前記流体接触チャンパーの直径が、前記流体接触チャンパーの前記頂部の下の箇所から前記流体接触チャンパーの前記底部まで円錐状に小さくなることをさらに含む、項目1に記載の噴霧ノズル。

(項目11)

項目1に記載の噴霧ノズル装置を使用して液滴を調製するためのプロセスであって、前記第1の流体管に第1の成分を注ぐステップと

10

20

30

40

50

前記第2の流体管に第2の液体を注ぐステップと、  
前記第3の流体管に気体を注ぐステップと  
を含み、

前記第3の流体管の出口オリフィスを出る前記気体は、前記流体接触チャンバーの前記  
少なくとも1つの出口オリフィスを出る前記液体と衝突し、噴霧液滴をもたらし、前記液  
滴は、約100nm～約100μMの平均直径を有するプロセス。

(項目12)

前記第1の液体が、  
第1の水相と、  
第1の有機溶媒を含む第1の有機相と  
から構成されるエマルジョンである、項目11に記載のプロセス。

10

(項目13)

前記第1の有機溶媒がクロロホルムまたは塩化メチレンである、項目12に記載のプロ  
セス。

(項目14)

前記第1の有機相が、少なくとも1つの両親媒性脂質および少なくとも1つの中性脂質  
をさらに含む、項目12に記載のプロセス。

(項目15)

前記少なくとも1つの両親媒性脂質が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン  
、ホスファチジリエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン  
、ダイズレシチン( soybean lecithin ) (ダイズレシチン( soya  
lecithin ) )、卵レシチン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジリエ  
タノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジ  
イノシトール、ホスファチジン酸、カルジオリピン、アシルトリメチルアンモニウムプロ  
パン、ジアシルジメチルアンモニウムプロパン、ステアリルアミン、およびエチルホス  
ファチジルコリンからなる群から選択される、項目14に記載のプロセス。

20

(項目16)

前記少なくとも1つの両親媒性脂質が、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-  
ホスホコリン、1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジ  
ミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グ  
リセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリ  
ン、1,2-ジアラキドイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジベヘノイ  
ル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトレオイル-sn-グリセロ  
-3-ホスホコリン、1,2-ジエイコセノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、  
1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-  
sn-グリセロ-3-ホスホグリセリン、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-  
ホスホグリセリンからなる群から選択される、項目14に記載のプロセス。

30

(項目17)

前記少なくとも1つの中性脂質が、グリセロールエステル、グリコールエステル、トコ  
フェロールエステル、ステロールエステル、炭化水素、およびスクアレンからなる群から  
選択される、項目14に記載のプロセス。

40

(項目18)

前記少なくとも1つの中性脂質が、トリオレイン、トリパルミトレイン、トリミリス  
トレイン、トリリノレイン、トリブチリン、トリカプリリン、トリカプロイン、およびトリ  
カプリンからなる群から選択される、項目14に記載のプロセス。

(項目19)

前記第1の水相が治療剤をさらに含む、項目12に記載のプロセス。

(項目20)

前記治療剤がプピバカインである、項目19に記載のプロセス。

(項目21)

50

前記第 2 の流体管に注がれる前記第 2 の液体が第 2 の水相である、項目 1 1 に記載のプロセス。

(項目 2 2)

前記第 2 の水相が、デキストロースおよびリジン、またはこれらの混合物の群からの少なくとも 1 つをさらに含む、項目 2 1 に記載のプロセス。

(項目 2 3)

前記液滴が、第 1 の成分コアおよび第 2 の水相シェルを含む、項目 1 1 に記載のプロセス。

(項目 2 4)

前記気体が窒素である、項目 1 1 に記載のプロセス。

(項目 2 5)

前記液滴が、約 1 0  $\mu$  M ~ 約 8 0  $\mu$  M の平均直径を有する、項目 1 1 に記載のプロセス

。

(項目 2 6)

前記液滴が、約 2 0  $\mu$  M ~ 約 6 0  $\mu$  M の平均直径を有する、項目 1 1 に記載のプロセス

。

(項目 2 7)

前記液滴が、約 3 5  $\mu$  M ~ 約 4 5  $\mu$  M の平均直径を有する、項目 1 1 に記載のプロセス

。

(項目 2 8)

i ) 第 1 の水相、および i i ) 第 1 の有機溶媒を含む第 1 の有機相を含むエマルジョンコアと、

水相シェルと

を含む噴霧液滴であって、

前記噴霧液滴は、項目 1 に記載の噴霧ノズル装置を使用して、第 1 の成分、水相、および気体を合わせるステップを含むプロセスによって作製され、前記プロセスは、

第 1 の流体管に第 1 の成分を注ぐステップと、

第 2 の流体管に水相を注ぐステップと、

第 3 の流体管に気体を注ぐステップと

を含み、

前記第 3 の流体管の出口オリフィスを出る前記気体は、前記流体接触チャンバーの前記少なくとも 1 つの出口オリフィスを出る前記液体と衝突し、噴霧液滴をもたらす、前記液滴は、約 1 0 0 nm ~ 約 1 0 0  $\mu$  M の平均直径を有する液滴。

(項目 2 9)

それぞれが少なくとも 1 つの入口オリフィスおよび少なくとも 1 つの出口オリフィスを有する第 1 の流体管、第 2 の流体管、および第 3 の流体管と、

少なくとも 1 つの入口オリフィスを備える頂部を有し、少なくとも 1 つの出口オリフィスを備える底部を有し、前記第 1 の流体管の前記少なくとも 1 つの出口オリフィスに接続する第 1 の流体接触チャンバーであって、前記第 2 の流体管が前記第 1 の流体接触チャンバーの一部を輪状に取り囲む、第 1 の流体接触チャンバーと、

少なくとも 1 つの入口オリフィスを備える頂部を有し、少なくとも 1 つの出口オリフィスを備える底部を有し、前記第 1 の流体接触チャンバーの前記少なくとも 1 つの出口オリフィスに接続する第 2 の流体接触チャンバーであって、前記第 3 の流体管が前記第 2 の流体接触チャンバーの一部を輪状に取り囲む、第 2 の流体接触チャンバーと、

前記第 2 の流体接触チャンバーの一部を輪状に取り囲む第 4 の流体管とを備える噴霧ノズル装置。

(項目 3 0)

前記第 1 の流体接触チャンバーが、前記第 2 の流体管の前記少なくとも 1 つの出口オリフィスに接続する、項目 2 9 に記載の噴霧ノズル。

(項目 3 1)

10

20

30

40

50

前記第 2 の流体接触チャンバーの前記少なくとも 1 つの出口オリフィス、および前記第 4 の流体管の前記少なくとも 1 つの出口オリフィスが同一平面上にある、項目 29 に記載の噴霧ノズル。

(項目 32)

前記第 2 の流体接触チャンバーの前記少なくとも 1 つの出口オリフィスが、前記第 4 の流体管の前記少なくとも 1 つの出口オリフィス内に引っ込んでいる、項目 29 に記載の噴霧ノズル。

(項目 33)

前記第 2 の流体接触チャンバーの前記少なくとも 1 つの出口オリフィスが、前記第 4 の流体管の前記少なくとも 1 つの出口オリフィスを越えて延在する、項目 29 に記載の噴霧ノズル。

10

(項目 34)

前記第 1 の流体管および前記第 2 の流体管が、前記第 1 の流体管の長さの第 1 の部分に対して同軸である、項目 29 に記載の噴霧ノズル。

(項目 35)

前記第 2 の流体管が、前記第 1 の流体管の第 2 の部分を輪状に取り囲む、項目 29 に記載の噴霧ノズル。

(項目 36)

前記流体接触チャンバーの直径が、前記第 1 の流体管の直径より大きい、項目 29 に記載の噴霧ノズル。

20

(項目 37)

前記第 1 の流体接触チャンバーの直径が、前記第 1 の流体接触チャンバーの前記頂部から前記第 1 の流体接触チャンバーの前記底部まで円錐状に小さくなる、項目 29 に記載の噴霧ノズル。

(項目 38)

前記第 2 の流体管および前記第 3 の流体管が、前記第 2 の流体管の長さの第 1 の部分に対して同軸である、項目 29 に記載の噴霧ノズル。

(項目 39)

前記第 3 の流体管が、前記第 2 の流体管の第 2 の部分を輪状に取り囲む、項目 29 に記載の噴霧ノズル。

30

(項目 40)

前記第 2 の流体接触チャンバーの直径が、前記第 2 の流体接触チャンバーの前記出口オリフィスの直径より大きい、項目 29 に記載の噴霧ノズル。

(項目 41)

前記第 2 の流体接触チャンバーの直径が、前記第 2 の流体接触チャンバーの前記頂部から前記第 2 の流体接触チャンバーの前記底部まで円錐状に小さくなる、項目 29 に記載の噴霧ノズル。

(項目 42)

項目 29 に記載の噴霧ノズル装置を使用して液滴を調製するためのプロセスであって、前記第 1 の流体管に第 1 の液体を注ぐステップと、前記第 2 の流体管に第 2 の液体を注ぐステップと、前記第 3 の流体管に第 3 の液体を注ぐステップと、前記第 4 の流体管に気体を注ぐステップと

40

を含み、

前記第 4 の流体管の出口オリフィスを出る前記気体は、前記第 2 の流体接触チャンバーの前記少なくとも 1 つの出口オリフィスを出る前記液体と衝突し、噴霧液滴をもたらし、前記液滴は、約 100 nm ~ 約 100 μM の平均直径を有するプロセス。

(項目 43)

前記第 1 の液体が、  
i) 第 1 の水相と、

50

i i ) 第 1 の有機溶媒を含む第 1 の有機相と  
から構成されるエマルジョンであり、  
前記第 2 の液体が第 2 の有機相であり、  
前記第 3 の液体が第 2 の水相である  
項目 4 2 に記載のプロセス。

( 項目 4 4 )

前記第 1 の液体が、  
i ) 第 1 の水相と、  
i i ) 第 1 の有機溶媒を含む第 1 の有機相と  
から構成されるエマルジョンであり、  
前記第 2 の液体が第 2 の水相であり、  
前記第 3 の液体が第 2 の有機相である  
項目 4 2 に記載のプロセス。

10

( 項目 4 5 )

前記第 1 の有機溶媒がクロロホルムまたは塩化メチレンである、項目 4 3 に記載のプロ  
セス。

( 項目 4 6 )

前記第 1 の有機相が、少なくとも 1 つの両親媒性脂質および少なくとも 1 つの中性脂質  
をさらに含む、項目 4 3 に記載のプロセス。

( 項目 4 7 )

項目 1 に記載の少なくとも 1 つの噴霧ノズル装置と、有機溶媒を蒸発させるための手段  
とを含む蒸発装置。

20

( 項目 4 8 )

頂部、底部、および環状壁を有する溶媒除去容器と、  
少なくとも 1 つの噴霧ノズルと、  
担体気体入口オリフィスと、  
前記頂部に一元に接続された溶媒除去気体出口オリフィスと、  
前記容器の前記底部に接続された生成物出口オリフィスと  
を備える蒸発装置。

( 項目 4 9 )

少なくとも 2 つの担体気体入口オリフィスをさらに備える、項目 4 8 に記載の装置。

30

( 項目 5 0 )

前記溶媒除去容器の少なくとも一部がジャケットで覆われている、項目 4 8 に記載の装  
置。

( 項目 5 1 )

前記噴霧ノズルが、前記溶媒除去容器の前記頂部に取り付けられ、前記溶媒除去容器の  
前記頂部を通じて延在している、項目 4 8 に記載の装置。

( 項目 5 2 )

前記溶媒除去容器の前記頂部が蓋を備える、項目 4 8 に記載の装置。

( 項目 5 3 )

前記溶媒除去容器の前記頂部に取り付けられ、前記溶媒除去容器の前記頂部を通じて延  
在する濯ぎノズルをさらに備える、項目 4 8 に記載の装置。

40

( 項目 5 4 )

前記環状壁が中心軸を有し、前記溶媒除去気体出口オリフィスが、前記中心軸に沿って  
存在する前記溶媒除去容器中に延在するチューブをさらに備える、項目 4 8 に記載の装置

。

( 項目 5 5 )

前記噴霧ノズルが、前記壁の前記中心軸から測定して少なくとも 5 度の角度に置かれて  
おり、前記噴霧ノズルに最も近い前記壁に平行な面内にある、項目 5 4 に記載の装置。

( 項目 5 6 )

50

前記担体気体入口オリフィスが、前記噴霧ノズルと組み合わされている、項目 5 5 に記載の装置。

(項目 5 7)

前記溶媒除去気体出口オリフィスが、前記溶媒除去容器中へと延在するチューブをさらに備え、前記チューブが狭小化する円錐部に嵌合される、項目 4 8 に記載の装置。

(項目 5 8)

前記溶媒除去気体出口オリフィスが、前記溶媒除去容器中へと延在するチューブをさらに備え、前記チューブが狭小化する円錐部および輪状環に嵌合される、項目 4 8 に記載の装置。

(項目 5 9)

前記チューブが、前記溶媒除去容器への進路の約 1 / 3 から約 4 / 5 まで延在する、項目 5 7 に記載の装置。

(項目 6 0)

前記チューブが、前記溶媒除去容器への進路の約 2 / 3 まで延在する、項目 5 7 に記載の装置。

(項目 6 1)

前記狭小化する円錐部の底部端の直径が、前記溶媒除去容器の内部の直径の約 1 / 1 0 0 0 ~ 約 1 / 5 である、項目 5 7 に記載の装置。

(項目 6 2)

前記溶媒除去気体出口オリフィスの直径が、前記溶媒除去容器の内部の直径の 1 / 1 0 未満である、項目 4 8 に記載の装置。

(項目 6 3)

前記少なくとも 1 つの噴霧ノズルが、項目 1 に記載の噴霧ノズル装置である、項目 4 8 に記載の装置。

(項目 6 4)

前記少なくとも 1 つの噴霧ノズルが、項目 2 9 に記載の噴霧ノズル装置である、項目 4 8 に記載の装置。

(項目 6 5)

前記溶媒除去容器の前記内径と、前記溶媒除去気体出口オリフィスの前記狭小化する円錐部の前記直径との比が、約 5 : 1 ~ 1 0 0 : 1 の間である、項目 4 8 に記載の装置。

(項目 6 6)

前記溶媒除去容器の前記内径と、前記溶媒除去気体出口オリフィスの前記狭小化する円錐部の前記直径との比が、約 2 0 : 1 ~ 6 0 : 1 の間である、項目 4 8 に記載の装置。

(項目 6 7)

項目 4 8 に記載の蒸発装置を使用して大直径合成膜小胞を調製するためのプロセスであって、

第 1 の成分コアおよび水相シェルを含む大直径合成膜小胞プレ液滴を前記溶媒除去容器に導入するステップと、

前記担体気体入口オリフィスを通じて前記環状壁の接線方向に担体気体を注ぐステップと、

前記溶媒除去気体出口オリフィスを通じて溶媒除去気体を除去することによって、前記大直径合成膜小胞懸濁液を提供するステップとを含むプロセス。

(項目 6 8)

前記第 1 の成分コアが、第 1 の水相および第 1 の有機相を含む、項目 6 7 に記載のプロセス。

(項目 6 9)

前記第 1 の有機相が第 1 の連続有機溶媒を含む、項目 6 8 に記載のプロセス。

(項目 7 0)

前記第 1 の有機溶媒がクロロホルムまたは塩化メチレンである、項目 6 9 に記載のプロ

10

20

30

40

50

セス。

(項目 7 1)

前記第 1 の有機相が、少なくとも 1 つの両親媒性脂質および少なくとも 1 つの中性脂質をさらに含む、項目 6 8 に記載のプロセス。

(項目 7 2)

前記第 1 の成分コアが、第 1 の有機相中の懸濁液としての第 1 の水相液滴である、項目 6 7 に記載のプロセス。

(項目 7 3)

前記第 1 の水相液滴が、約 1 0 n m ~ 約 1 0 μ m、約 1 0 0 n m ~ 約 5 μ m、または約 5 0 0 n m ~ 約 2 μ m の平均直径を有する、項目 6 7 に記載のプロセス。

10

(項目 7 4)

前記第 1 の水相液滴が、約 1 μ m の平均直径を有する、項目 6 9 に記載のプロセス。

(項目 7 5)

前記担体気体が窒素を含む、項目 6 7 に記載のプロセス。

(項目 7 6)

前記溶媒除去気体が窒素および有機溶媒を含む、項目 6 9 に記載のプロセス。

(項目 7 7)

前記担体気体および前記溶媒除去気体が、前記溶媒除去容器内で、渦の中を移動する、項目 6 7 に記載のプロセス。

(項目 7 8)

前記大直径合成膜小胞が、複数の非同心の房を含む構造を有し、少なくとも 1 つの両親媒性脂質および少なくとも 1 つの中性脂質を含む多小胞リポソームである、項目 6 7 に記載のプロセス。

20

(項目 7 9)

前記少なくとも 1 つの両親媒性脂質が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、ダイズレシチン (soybean lecithin) (ダイズレシチン (soyalecithin))、卵レシチン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、カルジオリピン、アシルトリメチルアンモニウムプロパン、ジアシルジメチルアンモニウムプロパン、ステアリルアミン、およびエチルホスファチジルコリンからなる群から選択される、項目 7 8 に記載のプロセス。

30

(項目 8 0)

前記少なくとも 1 つの両親媒性脂質が、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジラウロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジアラキドイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジベヘノイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジパルミトレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジエイコセノイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジエルコイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセリン、および 1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセリンからなる群から選択される、項目 7 8 に記載のプロセス。

40

(項目 8 1)

前記少なくとも 1 つの中性脂質が、グリセロールエステル、グリコールエステル、トコフェロールエステル、ステロールエステル、炭化水素、およびスクアレンからなる群から選択される、項目 7 8 に記載のプロセス。

(項目 8 2)

前記少なくとも 1 つの中性脂質が、トリオレイン、トリパルミトレイン、トリミリストレイン、トリリノレイン、トリブチリン、トリカプリリン、トリカプロイン、およびトリ

50

カプリンからなる群から選択される、項目 7 8 に記載のプロセス。

(項目 8 3)

前記多小胞リポソームが治療剤をさらに含む、項目 7 8 に記載のプロセス。

(項目 8 4)

前記治療剤がプピバカインである、項目 8 3 に記載のプロセス。

(項目 8 5)

項目 1 に記載の少なくとも 1 つの噴霧ノズル装置と、液滴から有機溶媒を除去するための手段とを含む蒸発装置。

(項目 8 6)

項目 4 8 に記載の蒸発装置を使用して大直径合成膜小胞を調製するためのプロセスであって、

第 1 の成分コアおよび水相シェルを含む大直径合成膜小胞プレ液滴を前記溶媒除去容器に導入するステップと、

前記担体気体入口オリフィスを通じて前記環状壁の接線方向に担体気体を注ぐステップと、

前記溶媒除去気体出口オリフィスを通じて溶媒除去気体を除去することによって、温度処理前の大直径合成膜小胞を提供するステップと、

前記温度処理前の大直径合成膜小胞を排出口ラインに導入するステップと、

前記温度処理前の大直径合成膜小胞を、前記排出口ライン内で、約 30 ~ 約 100 の範囲の温度を有する熱溶液と接触させることによって、温度処理後の大直径合成膜小胞を提供するステップと、

前記温度処理後の大直径合成膜小胞を、連続流粒子濃縮システムまたは連続相交換システムに移すステップと、

前記温度処理後の大直径合成膜小胞を第 2 の温度に冷却することによって、前記大直径合成膜小胞を提供するステップと、

前記大直径合成膜小胞懸濁液を単離するステップとを含むプロセス。

(項目 8 7)

前記第 1 の成分コアが、第 1 の水相および第 1 の有機相を含む、項目 8 6 に記載のプロセス。

(項目 8 8)

前記第 1 の有機相が第 1 の連続有機溶媒を含む、項目 8 7 に記載のプロセス。

(項目 8 9)

前記第 1 の有機溶媒がクロロホルムまたは塩化メチレンである、項目 8 8 に記載のプロセス。

(項目 9 0)

前記第 1 の有機相が、少なくとも 1 つの両親媒性脂質および少なくとも 1 つの中性脂質をさらに含む、項目 8 8 に記載のプロセス。

(項目 9 1)

前記第 1 の成分コアが、第 1 の有機相中の第 1 の水相液滴の懸濁液である、項目 8 6 に記載のプロセス。

(項目 9 2)

前記第 1 の水相液滴が、約 10 nm ~ 約 10 μm、約 100 nm ~ 約 5 μm、または約 500 nm ~ 約 2 μm の平均直径を有する、項目 8 6 に記載のプロセス。

(項目 9 3)

前記第 1 の水相液滴が、約 1 μm の平均直径を有する、項目 9 2 に記載のプロセス。

(項目 9 4)

前記担体気体が窒素を含む、項目 8 6 に記載のプロセス。

(項目 9 5)

前記溶媒除去気体が窒素および有機溶媒を含む、項目 8 8 に記載のプロセス。

10

20

30

40

50

(項目96)前記担体気体が窒素および水蒸気を含む、項目86に記載のプロセス。(項目97)前記担体気体および前記溶媒除去気体が、前記溶媒除去容器内で、渦の中を移動する、項目86に記載のプロセス。(項目98)前記大直径合成膜小胞が、複数の非同心の房を含む構造を有し、少なくとも1つの両親媒性脂質および少なくとも1つの中性脂質を含む多小胞リポソームである、項目86に記載のプロセス。(項目99)前記少なくとも1つの両親媒性脂質が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、ダイズレシチン (soybean lecithin) (ダイズレシチン (soyalecithin))、卵レシチン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、カルジオリピン、アシルトリメチルアンモニウムプロパン、ジアシルジメチルアンモニウムプロパン、ステアリルアミン、およびエチルホスファチジルコリンからなる群から選択される、項目98に記載のプロセス。(項目100)前記少なくとも1つの両親媒性脂質が、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジアラキドイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジベヘノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジエイコセノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセリン、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセリンからなる群から選択される、項目98に記載のプロセス。(項目101)前記少なくとも1つの中性脂質が、グリセロールエステル、グリコールエステル、トコフェロールエステル、ステロールエステル、炭化水素、およびスクアレンからなる群から選択される、項目98に記載のプロセス。(項目102)前記少なくとも1つの中性脂質が、トリオレイン、トリパルミトレイン、トリミリストレイン、トリリノレイン、トリブチリン、トリカプリリン、トリカプロイン、およびトリカプリンからなる群から選択される、項目98に記載のプロセス。(項目103)前記多小胞リポソームが治療剤をさらに含む、項目98に記載のプロセス。(項目104)前記治療剤がピバカインである、項目103に記載のプロセス。(項目105)複数の非同心の房を含む構造を有し、少なくとも1つの両親媒性脂質および少なくとも1つの中性脂質を含む多小胞リポソームを含む組成物であって、前記多小胞リポソームは、項目48に記載の蒸発装置を使用して、多小胞リポソームプレ液滴から有機溶媒を除去するステップを含むプロセスによって作製され、前記プロセスは、多小胞リポソームプレ液滴を前記溶媒除去容器に導入するステップであって、大直径合成膜小胞プレ液滴は、第1の成分コアおよび水相シェルを含むステップと、前記担体気体入口オリフィスを通じて前記環状壁の接線方向に担体気体を注ぐステップ

10

20

30

40

50

と、

前記溶媒除去気体出口オリフィスを通じて溶媒除去気体を除去することによって、前記大直径合成膜小胞を提供するステップと  
を含む組成物。

(項目106)

項目67または項目86に記載のプロセスによって作製される大直径合成膜小胞を含む組成物。

(項目107)

前記大直径合成膜小胞が、複数の非同心の房を含む構造を有し、少なくとも1つの両親媒性脂質および少なくとも1つの中性脂質を含む多小胞リボソームである、項目106に記載の組成物。

10

(項目108)

前記少なくとも1つの両親媒性脂質が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、ダイズレシチン (soybean lecithin) (ダイズレシチン (soyalecithin))、卵レシチン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、カルジオリピン、アシルトリメチルアンモニウムプロパン、ジアシルジメチルアンモニウムプロパン、ステアリルアミン、およびエチルホスファチジルコリンからなる群から選択される、項目107に記載のプロセス。

20

(項目109)

前記少なくとも1つの両親媒性脂質が、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジアラキドイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジベヘノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジエイコセノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセリン、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-

30

(項目110)

前記少なくとも1つの中性脂質が、グリセロールエステル、グリコールエステル、トコフェロールエステル、ステロールエステル、炭化水素、およびスクアレンからなる群から選択される、項目107に記載のプロセス。

(項目111)

前記少なくとも1つの中性脂質が、トリオレイン、トリパルミトレイン、トリミリストレイン、トリリノレイン、トリブチリン、トリカプリリン、トリカプロイン、およびトリカプリンからなる群から選択される、項目107に記載のプロセス。

(項目112)

前記多小胞リボソームが治療剤をさらに含む、項目107に記載のプロセス。

40

(項目113)

前記治療剤がプピバカインである、項目112に記載のプロセス。

(項目114)

回転子および固定子から構成されるミキサーと、

1つまたは複数の再循環ラインから構成される再循環ループと、  
熱交換器と、

1つまたは複数の排出口ラインと、

1つまたは複数の連続相注入口ラインと、

不連続相注入口ラインと

50

を備える連続流乳化システムであって、

前記熱交換器および前記ミキサーは、1つまたは複数の再循環ラインによって前記再循環ループ内で一緒に接続されており、

さらに、前記1つまたは複数の排出口ラインおよび1つまたは複数の連続相注入口ラインは、前記再循環ループに接続されており、

さらに、前記不連続相注入口ラインの終端部は、前記回転子から回転子直径の約1/3、および前記回転子の回転軸の回転子直径の約1/3以内に位置し、前記回転子と流体連結状態にあるシステム。

(項目115)

連続相入口ラインが、前記ミキサーの上流および前記熱交換器の下流の前記再循環ループに接続されており、排出口ラインが、前記ミキサーの下流および前記熱交換器の上流の前記再循環ループに接続されている、項目114に記載の乳化システム。

(項目116)

エマルジョンをさらに含み、前記エマルジョンは、平均少なくとも5倍以上で、前記再循環ラインを通じて前記ミキサーに戻って再循環する、項目114に記載の乳化システム。

(項目117)

平均で直径が10ミクロン未満である、前記ミキサー内で生成されるエマルジョン液滴をさらに含む、項目114に記載の乳化システム。

(項目118)

それぞれのユニットが、  
保持液容器、

前記保持液容器に接続された粒子懸濁液注入口ライン、

前記保持液容器と粒子濃縮デバイスを接続する第1の排出口ライン、

前記保持液容器と前記粒子濃縮デバイスの間で、前記第1の排出口ラインに沿って位置したポンプ、および

別の濃縮器ユニットまたは最終生成物収集容器に至る第2の排出口ラインを備える1つまたは複数の濃縮器ユニットと、

溶媒を除去または交換するための手段と  
を備える連続処理システム。

(項目119)

溶媒を除去または交換するための前記手段が、それぞれ独立に、接線流濾過ユニット、ハイドロサイクロンユニット、および遠心分離機からなる群から選択される、項目118に記載のシステム。

(項目120)

前記保持液容器に接続された新懸濁化媒質注入口ラインをさらに備える、項目118に記載のシステム。

(項目121)

溶媒を除去または交換するための前記手段が、それぞれ接線流濾過ユニットである、項目118に記載のシステム。

(項目122)

溶媒を除去または交換するための前記手段が、それぞれ遠心分離機である、項目118に記載のシステム。

(項目123)

少なくとも1つの接線流濾過ユニット、および少なくとも1つの遠心分離機を備える、項目118に記載のシステム。

(項目124)

連続流粒子濃縮システムまたは連続相交換システムである、項目118に記載のシステム。

(項目125)

10

20

30

40

50

項目 1 に記載の噴霧ノズル装置を使用して多小胞リポソームを作製するためのプロセスであって、

前記第 1 の流体管に有機溶媒を含む第 1 の液体を注ぐステップと、

前記第 2 の流体管に第 2 の液体を注ぐステップと、

前記第 3 の流体管に加圧ガスを注ぐことによって、噴霧液滴を提供するステップであって、前記第 3 の流体管の出口オリフィスを出る前記加圧ガスは、前記流体接触チャンバーの出口オリフィスを出る前記液体と衝突するステップと、

前記噴霧液滴から前記有機溶媒を除去するステップであって、4000ppm未満の前記有機溶媒が前記噴霧液滴中に残っているステップとを含むプロセス。

10

(項目 1 2 6)

前記第 1 の液体が、

不連続水相と、

前記有機溶媒を含む連続有機相と

から構成されるエマルジョンである、項目 1 2 5 に記載のプロセス。

(項目 1 2 7)

前記有機溶媒が塩化メチレンである、項目 1 2 6 に記載のプロセス。

(項目 1 2 8)

前記不連続水相が治療剤をさらに含む、項目 1 2 6 に記載のプロセス。

(項目 1 2 9)

前記連続有機相が治療剤をさらに含む、項目 1 2 6 に記載のプロセス。

20

(項目 1 3 0)

前記治療剤がプロピバカインまたはその塩である、項目 1 2 7 または 1 2 8 に記載のプロセス。

(項目 1 3 1)

前記第 2 の流体管に注がれる前記第 2 の液体が水溶液である、項目 1 2 5 に記載のプロセス。

(項目 1 3 2)

前記水溶液が、デキストロースおよびリジンをさらに含む、項目 1 3 1 に記載のプロセス。

30

(項目 1 3 3)

前記気体が滅菌気体である、項目 1 2 5 に記載のプロセス。

(項目 1 3 4)

前記気体が窒素である、項目 1 3 3 に記載のプロセス。

(項目 1 3 5)

噴霧液滴を項目 4 6 に記載の蒸発装置に導入するステップと、

前記担体気体入口オリフィスを通じて前記溶媒除去容器内に、前記環状壁の接線方向に加圧された担体気体を導入するステップと、

溶媒除去気体を除去するステップであって、前記溶媒除去気体は、前記噴霧液滴中の前記有機溶媒の 90% 超を除去し、多小胞リポソームの形成をもたらすステップとをさらに含む、項目 1 2 5 に記載のプロセス。

40

(項目 1 3 6)

前記担体気体が加熱および加湿されている、項目 1 3 5 に記載のプロセス。

(項目 1 3 7)

濯ぎノズルを使用して前記溶媒除去容器内に壁濯ぎ溶液をスプレーするステップであって、前記壁濯ぎ溶液は、前記蒸発装置の前記頂部での粒子の蓄積を防止するステップをさらに含む、項目 1 3 5 に記載のプロセス。

(項目 1 3 8)

前記噴霧液滴が、約 400ppm ~ 約 3500ppm の範囲内で有機溶媒を含有する、項目 1 2 5 に記載のプロセス。

50

(項目139)

項目114に記載の乳化システムを使用してエマルジョンを作製するためのプロセスであって、前記不連続相注入口ラインを通じて、前記乳化システム内に有機不連続相を供給するステップと、1つまたは複数の連続相注入口ラインを通じて、前記乳化システム内に水性連続相を供給するステップとを含むプロセス。

(項目140)

項目114に記載の乳化システムを使用してエマルジョンを作製するためのプロセスであって、前記不連続相注入口ラインを通じて、前記乳化システム内に水性不連続相を供給するステップと、前記1つまたは複数の連続相注入口ラインを通じて、前記乳化システム内に供給される有機連続相を供給するステップとを含むプロセス。

10

(項目141)

前記有機連続相が、有機溶媒および中性脂質から構成される、項目140に記載のプロセス。

(項目142)

前記有機溶媒が塩化メチレンである、項目141に記載のプロセス。

(項目143)

前記水性不連続相が、酸および治療剤から構成される、項目140に記載のプロセス。

(項目144)

前記酸がリン酸である、項目143に記載のプロセス。

(項目145)

前記治療剤がブピバカインである、項目143に記載のプロセス。

20

(項目146)

前記エマルジョンの一部が、1つまたは複数の排出口ラインを通じて、項目1に記載の噴霧ノズルの内側の流体管に供給される、項目140に記載のプロセス。

(項目147)

前記エマルジョンの一部が、1つまたは複数の排出口ラインを通じて、項目48に記載の蒸発装置に供給される、項目140に記載のプロセス。

(項目148)

本明細書に開示および記載される蒸発装置を使用して大直径合成膜小胞を調製するためのプロセス。

30

(項目149)

本明細書に開示および記載されるプロセスによって作製される大直径合成膜小胞。

(項目150)

組成が内部構造の組成と異なる外側表面層を含む多小胞リポソームを含む組成物。

**【図面の簡単な説明】****【0032】**

【図1A】図1Aは、合成膜小胞を製造するための本発明のシステムの1つに使用される、重要な構成要素の概略図である。

【図1B】図1Bは、合成膜小胞を製造するための別のシステムで使用される、重要な構成要素の概略図である。

40

【図1C】図1Cは、図1Aまたは図1Bの製造システムなどの製造システムで使用される温度制御タンクおよび保持コイル管材を含む、連続熱処理システムの一実施形態の概略図である。

【図2】図2は、図1Aまたは図1Bの製造システムで使用される乳化システムの、一実施形態の概略図である。

【図3A】図3Aは、図1Aまたは図1Bの製造システムなどの製造システムで使用される、3チャンネル噴霧ノズルの一実施形態の概略図である。

【図3B】図3Bは、図3Aの線Bに沿って得られた図3Aの噴霧ノズルの断面図である。

【図3C】図3Cは、図3Aの位置Cに示される図3Aの噴霧ノズルの円筒状チップの拡

50

大図である。

【図 3 D】図 3 D は、図 3 A の位置 D に示される図 3 A の噴霧ノズルにより生成された噴霧液滴の拡大図である。

【図 3 E】図 3 E は、図 1 A または図 1 B の製造システムなどの製造システムで使用される、4 チャネル噴霧ノズルの一実施形態の概略図である。

【図 3 F】図 3 F は、図 3 E の線 F に沿って得られた図 3 E の噴霧ノズルの断面図である。

【図 3 G】図 3 G は、図 3 E の位置 G に示される図 3 E の噴霧ノズルの円筒状チップの拡大図である。

【図 3 H】図 3 H は、図 3 E の位置 H に示される、図 3 E の噴霧ノズルにより生成された噴霧液滴の拡大図である。

【図 3 I】図 3 I は、図 1 A または図 1 B の製造システムなどの製造システムで使用される、4 チャネル噴霧ノズルの別の実施形態の概略図である。

【図 3 J】図 3 J は、図 3 I の線 J に沿って得られた図 3 I の噴霧ノズルの断面図である。

【図 3 K】図 3 K は、図 3 I の位置 K に示される図 3 I の噴霧ノズルの円筒状チップの拡大図である。

【図 3 L】図 3 L は、図 3 I の位置 L に示される、図 3 I の噴霧ノズルにより生成された噴霧液滴の拡大図である。

【図 4 A】図 4 A は、図 1 A または図 1 B の製造システムなどの製造システムで使用される、噴霧ノズルの一実施形態の概略図である。

【図 4 B】図 4 B は、図 4 A の線 B に沿って得られた図 4 A の噴霧ノズルの断面図である。

【図 4 C】図 4 C は、図 4 A の位置 C に示される図 4 A の噴霧ノズルの円筒状チップの拡大図である。

【図 4 D】図 4 D は、図 4 A の位置 D に示される、図 4 A の噴霧ノズルにより生成された噴霧液滴の拡大図である。

【図 5】図 5 は、図 1 A または図 1 B の製造システムなどの製造システムで使用される、噴霧ノズルの一実施形態の詳細な図である。

【図 6】図 6 は、図 5 の噴霧ノズルの個々の構成要素の分解組立図である。

【図 7】図 7 は、図 1 A または図 1 B の製造システムなどの製造システムにおける、噴霧粒子から溶媒を蒸発させるのに使用される溶媒除去容器の一実施形態の概略図である。

【図 8】図 8 は、図 1 A または図 1 B の製造システムなどの製造システムで使用される、粒子濃縮システムの一実施形態の概略図である。

【図 9 A】図 9 A および 9 B は、液滴、液滴のより詳細な図、および大直径合成膜小胞粒子の断面図を提供する。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞粒子は、M V L 粒子とすることができる。大直径合成膜小胞粒子は、エマルジョン液滴から有機溶媒を除去することによって形成することができる。

【図 9 B】図 9 A および 9 B は、液滴、液滴のより詳細な図、および大直径合成膜小胞粒子の断面図を提供する。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞粒子は、M V L 粒子とすることができる。大直径合成膜小胞粒子は、エマルジョン液滴から有機溶媒を除去することによって形成することができる。

【図 10】図 10 は、図 1 A または図 1 B の製造システムなどの製造システムで使用される、複数の濾過ユニットおよび少なくとも 1 つの遠心分離ユニットを含む、粒子濃縮システムの一実施形態の概略図である。

【図 11】図 11 は、図 1 A または図 1 B の製造システムなどの製造システムで使用される、複数の遠心分離ユニットを含む粒子濃縮システムの一実施形態の概略図である。

【図 12】図 12 は、多小胞リボソーム製剤の *in vitro* 放出研究のグラフである。

【図 13】図 13 は、多小胞リボソーム製剤の *in vivo* PK 研究のグラフである

10

20

30

40

50

。【図14】図14は、熱処理を伴う、および熱処理を伴わない、本発明の製造システムで作製された多小胞製剤の、加速安定性プロファイル研究のグラフである。低い浸透圧重量モル濃度は、熱処理なしのサンプルよりも安定であり、熱処理されたサンプルは最も安定である。

【図15】図15は、熱処理を伴って、および熱処理を伴わずに作製された、多小胞製剤の *in vivo* 放出プロファイル研究のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0033】

多小胞リポソームなど、大直径合成膜小胞を製造する大規模な方法は、例えばWO99/25319に記載されるように、大量の溶媒、時間依存のステップ、および滅菌条件下での最終生成物の濃度調節をしばしば必要とする。さらに、商業的規模で多小胞リポソームなどの大直径合成膜小胞を製造する現行の方法は、製造する場所、費用、および時間に著しく関与する必要がある。したがって、費用効果があり時機を得た手法で治療薬を含有する安定な多小胞リポソーム製剤を開発することは、依然として課題であり続けている。

【0034】

大直径合成膜小胞の大規模な製造では、本発明の実施形態は、前述の大規模製造条件下よりも、大直径合成膜小胞を等量生成するのに少しの注射用蒸留水(WFI)、場所、時間、およびエネルギーしか必要としない。その結果、廃棄物処理が減少し、全体的な費用が削減される。例えば、本発明の実施形態は、前述のシステムが平屋のスペース(例えば、5×5メートルの空間)に収容できるシステムを提供し、前述のシステムは、スペースの面積が少なくとも10倍増加した多層空間を必要とする可能性がある。さらに本発明の実施形態は、大直径合成膜小胞をより迅速に生成するための連続処理に特に十分適合されたシステムを提供し、定置洗浄(CIP)および定置滅菌(SIP)プロトコルのより効率的な実現を可能にする。CIPおよびSIPプロトコルを実現するための、大幅に削減された有用性要件が可能になる。

【0035】

図1Aおよび1Bに示されるデバイスは、多小胞リポソーム(MVL)を作製するのに特に十分適している。Kimら(Biochim, Biophys. Acta, 728巻:339~348頁、1983年)により最初に報告された多小胞リポソーム(MVL)は、単層(Huang, Biochemistry, 8巻:334~352頁、1969年; Kimら, Biochim. Biophys. Acta, 646巻:1~10頁、1981年)および多層(Banghamら, J Mol. Bio., 13巻:238~252頁、1965年)リポソームなどのその他の脂質ベースの薬物送達系とは一意的に異なる。例えば、本明細書に記述されるプロセスによって作製された多小胞リポソームは、典型的には、約10から100 $\mu$ mに及ぶ、より典型的には約20から55 $\mu$ mに及ぶ直径を有することができる。対照的に、多層リポソームは、通常0.2から5 $\mu$ mの直径を有し、単層リポソームは通常0.02から0.5 $\mu$ mの直径を有する。

【0036】

さらに、多小胞リポソーム(MVL)は、粒子当たり多数の水性の房を含有し、多数の水性の房は、非同心的である。対照的に、単層リポソーム(単層小胞としても公知である。)および多層リポソーム(多層小胞としても公知である。)は、粒子当たり単一の房を含有する。さらに、中性脂質は、多小胞リポソーム(MVL)を形成するのに必要である。対照的に、単層リポソーム(単層小胞としても公知である。)および多層リポソーム(多層小胞としても公知である。)は、形成するのに中性脂質の包含を必要としない。

【0037】

多小胞リポソーム(MVL)は、単層リポソームおよび多層リポソームとは完全に区別される。多小胞リポソームの構造的および機能的特徴は、単層リポソームおよび多層リポソームの現在の知識から直接予測できない。Jean R. PhilippotおよびFrancis Schuberにより編集された書物(Liposomes as T

10

20

30

40

50

ools in Basic Research and Industry, CRC press, Boca Raton, Fla., 1995年、19頁)に記載されるように、多小胞リポソーム(MVL)は外側2分子膜シェルによって結合されるが、製造に用いられる特別な方法の結果として生じ得る、非常に特色ある内部形態を有する。位相的に多小胞リポソーム(MVL)は、「フォーム様」マトリックスに似た、各リポソーム粒子内に多数の非同心の房を含有するリポソームと定義され;それに対して多層小胞は、「タマネギの皮」に似た、各リポソーム粒子内に多数の同心の房を含有する。

【0038】

多小胞リポソーム(MVL)の全体に網状構造として分布された内膜の存在は、多層小胞と比較して高い体積:脂質の比を依然維持しながら、高い機械的強度を小胞に与えるのに役立つことができる。多小胞リポソーム(MVL)の多小胞の性質は、単層リポソームとは異なって、多小胞リポソーム(MVL)の外膜の単一の裂け目により内部の水性含有物の全体放出をもたらさないことも示す。このように、構造的にも機能的にも多小胞リポソーム(MVL)は普通ではなく、新規であり、全てのその他のタイプのリポソームと区別される。その結果、多小胞リポソーム(MVL)の機能的性質は、単層リポソームおよび多層リポソームなどの従来のリポソームに関連した従来技術に基づいて予測できない。

10

【0039】

いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞は多小胞リポソームである。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン(bupivacaine)、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む。

20

【0040】

いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、デキストロース、L-リジン、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、デキストロース、L-リジン、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、デキストロース、L-リジン、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、デキストロース、L-リジン、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む。

30

【0041】

いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、デキストロース、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、デキストロース、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、デキストロース、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、デキストロース、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む。

40

【0042】

いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、L-リジン、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、L-リジン、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、L-リジン、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む

50

。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、L-リジン、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む。

【0043】

いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、モルヒネ、シタラビン、または薬学的に許容されるそれらの塩を治療薬として含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、硫酸モルヒネ、またはシタラビンHClを含む。

【0044】

別の実施形態では、上述の実施形態のいずれか1つを単独で、または上述の実施形態のいずれか1つまたは複数と組み合わせて使用することができる。例えば、任意の上述の噴霧ノズル、蒸発装置、連続流乳化システム、連続流ダイアフィルトレーションシステム、1つまたは複数の遠心分離機をさらに含む連続流ダイアフィルトレーション、連続流遠心分離システム、または連続処理システムを、単独でまたは組み合わせて使用することができる。したがって蒸発装置は、3流体噴霧ノズルと併せて使用することができる。この蒸発システム/噴霧ノズルは、図1A、1B、および1Cに示されるように、連続流乳化システムと共に使用することができる。3流体噴霧ノズル/蒸発装置の組合せは、図8、10、および11に示されるように、連続流システムと併せて使用することができる。これらの組合せのいずれかは、多小胞リポソームを作製するのに使用することができる。特に、組合せのいずれかは、治療薬としてブピバカインまたはその塩を含有する多小胞リポソームを作製するのに使用することができる。

【0045】

好ましい実施形態の詳細な説明

本開示の特徴は、添付の図面と合わせて、以下の説明および添付の特許請求の範囲からより完全に明らかとなる。これらの図面は、本開示によるある特定の実施形態のみを表し、したがって、その範囲を限定するものとみなされるべきではないことが理解されよう。本開示は、添付の図面を使用して、さらなる具体性を伴って詳細に説明される。記載される実施形態のいくつかによる装置、システム、または方法は、いくつかの態様を有することができ、これらのどの1つも、必ずしもこの装置、システム、または方法の望ましい特質にもっぱら関与するとは限らない。この考察を考慮した後、特に「好ましい実施形態の詳細な説明」という表題のセクションを読んだ後、例示される特徴が、本開示のある特定の原理を説明するのにどのように役割を果たすかが理解されるであろう。

【0046】

以下の詳細な説明では、ある特定の例示的な実施形態のみが、単に例として示され、記載されている。当業者が認識するように、記載される実施形態は、全て本開示の精神または範囲から逸脱することなく、様々な異なる様式で変更することができる。したがって、図面および説明は、本質的に例示的であり、限定的でないものとみなされるべきである。さらに、1つのエレメントが、別のエレメントの「上」にあると言及される場合、これは、直接別のエレメント上にあっても、別のエレメント上に、これらの間に介在した1つまたは複数の介在エレメントを伴って間接的にあってもよい。また、1つのエレメントが、別のエレメントに「接続」されていると言及される場合、これは、別のエレメントに直接接続されていても、別のエレメントに、これらの間に介在した1つまたは複数の介在エレメントを伴って間接的に接続されていてもよい。以下、同様の参照数字は、同様のエレメントを指す。本開示は、様々な様式で変更することができ、様々な実施形態を有することができるので、本開示を、図面を参照して詳細に説明する。しかし、本開示は、特定の実施形態に限定されず、本開示の精神および範囲内に含まれる、全ての変更、ならびに等価な配置および置換を含むことが理解されるべきである。以下の説明において、既に公知の構造および操作の詳細な説明が本開示の要旨を混乱させ得る場合、その詳細な説明は、除外されるものとする。

【0047】

「第1の」、「第2の」などの用語は、様々なコンポーネントを説明するのに使用する

10

20

30

40

50

ことができる一方で、そのようなコンポーネントは、上記用語に限定されてはならない。上記用語は、1つのコンポーネントを別のコンポーネントと区別するためだけに使用される。以下の説明で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためであり、本開示を限定することは意図されていない。単一の表現は、単一の発現が脈絡において明確に異ならなければ、複数の意味を含む。用語「含む (comprising)」、「有する」、「含む (including)」、および「含有する」は、特徴、数、ステップ、操作、エレメント、部分および/または組合せを示すためのものであるが、1つまたは複数の特徴、数、ステップ、操作、エレメント、部分および/もしくは組合せ、またはさらなる可能性を除外するためのものではないことが理解されるべきである。

【0048】

10

いくつかの実施形態は、多小胞リボソームを作製するための連続プロセスを提供する。多小胞リボソームを作製する以前のプロセスは、バッチ処理を必要とした。このバッチ処理は、水相を通じて気体をスパーキング(バブリング)し、または連続水相を含有するフラスコの上に気体を吹きかけることにより、連続水相中の第1のエマルジョン液滴の懸濁液を不連続気相と接触させることによって、第2の水相に取り囲まれた第1のエマルジョンの液滴から溶媒を除去することを必要とした。このバッチ処理では、溶媒を除去するのに数十分かかる。

【0049】

液滴の形態で水性シェルに取り囲まれた第1のエマルジョンを形成し、これを連続気相と接触させることにより、有機溶媒を除去するのに必要とされる時間が数秒、おそらく数分の1秒に低減されることが意外にも発見された。(バッチ処理について上述した数十分よりはるかに短い)。

20

【0050】

これは、噴霧液滴の気体接触表面積が極めて大きいこと、および水に対して気体中での溶媒の拡散がはるかに速いこと、および溶媒が気体に到達するのに水相を通して拡散しなければならない距離が非常に短いこと(この場合スパーキング気泡同士間の距離の代わりに僅か数マイクロン)による。

【0051】

この極めて速い溶媒除去により、連続処理が可能になる。溶媒は、噴霧液滴が溶媒除去容器の底部に到達するのにかかる時間未満で除去される(せいぜい数秒)。

30

【0052】

定義

本明細書において、以下のように略語を定義する。

【0053】

aq. 水性

CIP 定置洗浄処理

セ氏温度での温度

d10  $\mu\text{m}$ で、粒子の10質量%(体積%)(粒子の)がより小さい相当径を有し、他の90質量%(体積%)がより大きい相当径を有する場合の直径

d50  $\mu\text{m}$ で、粒子の50質量%(体積%)(粒子の)がより小さい相当径を有し、他の50質量%(体積%)がより大きい相当径を有する場合の直径

40

d90  $\mu\text{m}$ で、粒子の90質量%(体積%)(粒子の)がより小さい相当径を有し、他の100質量%(体積%)がより大きい相当径を有する場合の直径

DCM 塩化メチレン

g グラム

h 時間

mL ミリリットル

mg ミリグラム

mosm/kg 1キログラム当たりのオスモル濃度

pH pHメーターまたはpHインジケータを使用した液体の酸性度またはアルカリ度

50

の測定値

P P V 充填粒子体積 ( p a c k e d p a r t i c l e v o l u m e )

P S D 粒径分布

R T、r t 室温

S I P 定置滅菌 ( s t e r i l e - i n - p l a c e ) 処理

T e r t、t 3級の

μ L マイクロリットル

μ g マイクログラム

W F I 注射用水。

【 0 0 5 4 】

10

いくつかの実施形態は、大直径合成膜小胞組成物を調製するためのプロセスであって、第1の水相と、有機溶媒、少なくとも1つの両親媒性脂質、および少なくとも1つの中性脂質を含む有機相とを混合することによって、第1の成分を調製するステップと、前記第1の成分と第2の水相を混合することによって、1つの水相を含む液滴（複数可）を調製するステップと、液滴（複数可）から有機溶媒を除去することによって大直径合成膜小胞を調製するステップであって、除去することは液滴（複数可）を気体と接触させることを含むステップと、大直径合成膜小胞粒子を収集するステップであって、大直径合成膜小胞は、連続水相中に懸濁されているステップとを含むプロセスに関する。

【 0 0 5 5 】

20

いくつかの実施形態は、多小胞リポソーム組成物を調製するためのプロセスであって、第1の水相と、有機溶媒、少なくとも1つの両親媒性脂質、および少なくとも1つの中性脂質を含む有機相とを混合することによって、治療剤を含む第1の成分を調製するステップと、前記第1の成分と第2の水相を混合することによって液滴（複数可）を調製するステップであって、前記エマルジョン液滴（複数可）は、1つの水相を含むステップと、エマルジョン液滴から有機溶媒を除去することによって多小胞リポソーム粒子を調製するステップであって、除去することは、エマルジョン液滴を気体と接触させることを含むステップと、多小胞リポソーム粒子を収集することによって、連続水相中に懸濁された多小胞リポソーム組成物を調製するステップとを含むプロセスに関する。

【 0 0 5 6 】

30

いくつかの実施形態は、多小胞リポソーム組成物を調製するためのプロセスであって、第1の水相と、有機溶媒、少なくとも1つの両親媒性脂質、および少なくとも1つの中性脂質を含む有機相とを混合することによって、治療剤を含む第1の成分を調製するステップと、前記第1の成分と第2の水相とを混合することによって、第1の成分液滴のエマルジョン、第2の成分液滴を調製するステップであって、前記第2の成分液滴は水相を含み、本明細書に記載されるデバイスを使用して調製されるステップと、第2の成分液滴から有機溶媒を除去することによって多小胞リポソーム粒子を調製するステップであって、除去することは、第2の成分液滴を気体と接触させることを含むステップと、多小胞リポソーム粒子を収集することによって、連続水相中に懸濁された多小胞リポソーム組成物を調製するステップとを含むプロセスに関する。

【 0 0 5 7 】

40

本明細書において、用語「両親媒性脂質」は、リン脂質などの、親水性領域および疎水性領域を含む物質を指す。両親媒性脂質は、双性イオンリン脂質、双性イオン脂質、正味の負電荷を有する脂質、および正味の正電荷を有する脂質とすることができる。例えば、両親媒性 ( a m p h i p a t h e t i c ) 脂質として、それだけには限定されないが、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、ダイズレシチン ( s o y b e a n l e c i t h i n ) (ダイズレシチン ( s o y a l e c i t h i n ) )、卵レシチン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、カルジオオリピン、アシルトリメチルアンモニウムプロパン、ジアシルジメチルアンモニウムプロパ

50

ン、ステアリルアミン、エチルホスファチジルコリンなどが挙げられる。本明細書に記載される方法で使用されるリン脂質は、単一クラスのもの、またはクラスの混合物のものとすることができる。いくつかの実施形態は、ダイズレシチン (soybean lecithin) (ダイズレシチン (soya lecithin))、および卵レシチンなどのリン脂質の粗製配合物を含む。ダイズレシチンは、大部分は、天然に存在するリン脂質、即ち、ホスファチジルコリン (PC)、ホスファチジルエタノールアミン (PE)、およびホスファチジルイノシトール (PI) の組合せである。ホスファチジルコリンおよびホスファチジルグリセロールの例として、それだけには限定されないが、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジラウロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジアラキドイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジベヘノイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジパルミトレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジエイコセノイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジエルコイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセロール、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセロール、およびこれらの混合物が挙げられる。

10

## 【0058】

本明細書において、用語「中性脂質」は、帯電した、または親水性の頭基を欠いている油、ワックス、または脂肪酸エステルを指す。中性脂質には、それだけには限定されないが、グリセロールエステル、グリコールエステル、トコフェロールエステル、ステロールエステル、炭化水素、およびスクアレンが含まれる。

20

## 【0059】

本明細書において、用語「グリセロールエステル」、「トリグリセリド」、および「トリアシルグリセロール」は、グリセロールおよび脂肪酸から形成されるトリエステルを指す。グリセロールエステルには、それだけには限定されないが、トリオレイン、トリパルミトレイン、トリミリストレイン、トリリノレイン、トリブチリン、トリカプリリン、トリカプロイン、およびトリカブリンが含まれる。

30

## 【0060】

本明細書において、用語「有機溶媒」は、エーテル、エステル、ハロゲン化エーテル、芳香族炭化水素もしくは脂肪族炭化水素、芳香族ハロ炭化水素もしくは脂肪族ハロ炭化水素、またはフレオンを指す。有機溶媒として、それだけには限定されないが、ジエチルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、セボフルラン、デスフルラン、イソフルラン、エンフルラン、ハロタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、ヘキサン、ヘキサン類、シクロヘキサン、ペンタン、シクロペンタン、石油エーテル、トルエン、およびこれらの任意の組合せが挙げられる。

## 【0061】

本明細書において、用語「水相」は、主要な成分として水を有する任意の溶液または混合物を指す。水相は、pH緩衝剤、塩、浸透圧剤、単糖、アミノ酸、電解質、保存剤、他の水溶性賦形剤などの構成物質を含むことができる。水相構成物質として、それだけには限定されないが、塩化ナトリウム、塩酸、リン酸、リジン、デキストロース、グルコースなどを挙げることができる。

40

## 【0062】

本明細書において、用語「流体」は、流れる能力を有する物質を指す。流体は、気体、液体、液体全体にわたって懸濁された物質 (複数可) を含む液体、エマルジョン、蒸気、または気体 / 蒸気混合物である場合がある。

## 【0063】

本明細書において、用語「治療剤」および「薬物」は、治療特性を有することができる化学化合物、化学化合物の混合物、または生体分子、例えば生物学的巨大分子もしくはペ

50

プチドなどを指す。治療剤は、精製し、実質的に精製し、または部分的に精製することができる。いくつかの実施形態では、治療剤は、抗アンギナ薬 (anti-angina)、抗不整脈薬、抗喘息剤、抗生物質、抗糖尿病薬、抗真菌薬、抗ヒスタミン剤、抗高血圧薬、駆虫薬、抗新生物薬、抗腫瘍薬、抗ウイルス剤、強心配糖体、ホルモン、免疫調節剤、モノクローナル抗体、神経伝達物質、核酸、タンパク質、放射性造影剤、放射性核種、鎮静薬、鎮痛薬、ステロイド、精神安定薬、ワクチン、昇圧剤、麻酔薬、ペプチドを含む群から選択することができる。特定の治療剤の任意の薬学的に許容される塩も、本実施形態において有用であると想定される。いくつかの実施形態では、治療剤は、水相または溶媒相中に、これらの相中の治療剤の溶解度に応じて導入することができる。典型的な実施形態では、治療剤は、アミカシンなどの半合成アミノグリコシド抗生物質；抗糖尿病薬；インスリンなどのペプチド；パクリタキセルなどの抗腫瘍薬；シタラピン、5-フルオロウラシル、およびフロクスウリジンを含めた抗新生物薬；モルヒネおよびヒドロモルヒネを含めたアルカロイドオピエート鎮痛薬；プピバカインを含めた局所麻酔薬；デキサメタゾンを含めた合成抗炎症性 (anti-inflammatory) 副腎皮質ステロイド；メトトレキサートを含めた代謝拮抗剤；プレオマイシンを含めた糖ペプチド抗生物質；ピンクリスチンおよびピンブラスチンを含めたピンカロイコブラスチンおよび分裂運動停止性腫瘍縮退性剤 (stathmokinetic oncolytic agent)；ホルモン、血漿タンパク質、サイトカイン、成長因子、様々な生物に由来するDNAおよびRNA、ならびにアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む群から選択することができる。いくつかの実施形態では、治療剤は、アミド麻酔薬とすることができる。アミド麻酔薬には、それだけには限定されないが、プピバカイン、メピバカイン、ロピバカイン、リドカイン、ピロカイン、プリロカイン、これらの立体異性体、およびこれらの組合せ、およびこれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

10

20

#### 【0064】

本明細書において、用語「薬学的に許容される塩」は、これが投与される生物に著しい刺激を引き起こさず、化合物の生物活性および特性を阻止しない化合物の塩を指す。いくつかの実施形態では、塩は、化合物の酸付加塩である。医薬用塩は、化合物を無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸 (例えば、塩酸または臭化水素酸)、硫酸、硝酸、リン酸などと反応させることによって得ることができる。医薬用塩はまた、化合物を有機酸、例えば、脂肪族または芳香族のカルボン酸またはスルホン酸など、例えば、酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、またはナフタレンスルホン酸などと反応させることによって得ることができる。医薬用塩は、化合物を塩基と反応させて塩、例えば、アンモニウム塩、ナトリウム塩またはカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩またはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミンなど有機塩基の塩、およびアルギニン、リジンなどのアミノ酸を含む塩などを形成することによって得ることもできる。いくつかの実施形態では、治療剤は、中性形態で低水溶解度を有する場合がある。いくつかの実施形態では、治療剤の薬学的に許容される塩は、中性形態での治療剤と比較して、より高い水溶解度を有する場合がある。

30

40

#### 【0065】

多くの様々な治療剤を、カプセル化によって合成膜小胞内に組み込むことができる。治療剤クラスの限定されないリストとして、それだけには限定されないが、抗アンギナ薬、抗不整脈薬、抗喘息剤、抗生物質、抗糖尿病薬、抗真菌薬、抗ヒスタミン剤、抗高血圧薬、駆虫薬、抗新生物薬、抗肥満剤、抗ウイルス剤、耳鼻科用薬 (otological)、強心配糖体、ホルモン、免疫調節剤、モノクローナル抗体、神経伝達物質、鎮静薬、ワクチン、昇圧剤、麻酔薬、アミド麻酔薬、コルチコステロイド、三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ステロイド受容体モジュレーター、抗精神病薬、抗原虫薬、オピオイド、抗増殖剤、サリチルアニリド、抗寄生虫薬 (anti-h

50

elmintic drug)、ピンカアルカロイド、抗炎症剤、抗うつ剤、プロスタグランジン、ホスホジエステラーゼⅠⅤ阻害剤；レチノイド、ステロイド、 $\alpha$ -アドレナリン作用薬受容体リガンド、有糸分裂阻害剤、微小管阻害剤、微小管安定化剤、セロトニンノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、非ステロイド性イムノフィリン依存性免疫抑制剤、非ステロイド性イムノフィリン依存性免疫抑制剤エンハンサー；抗マラリア剤、鎮痛薬、免疫抑制剤、去痰薬、スルファ薬、心血管薬、中枢神経系(CNS)抑制剤、H<sub>2</sub>-遮断薬、抗血小板薬、抗痙攣薬、 $\alpha$ -遮断薬、 $\beta$ -遮断薬、コリンエステラーゼ阻害剤、カルシウムチャンネル遮断薬、H<sub>1</sub>-受容体アンタゴニスト、およびタンパク質性物質などが挙げられる。本明細書に列挙される治療剤は、その治療剤が効果的であると当業者に公知である疾患を治療するための薬物の調製に使用することができる。治療剤、およびその治療剤が効果的である疾患は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれているThe Physician's Desk Referenceを参照することによって特定することができる。

10

## 【0066】

合成膜小胞中に組み込むことができるタンパク質性物質の例として、それだけには限定されないが、DNA、RNA、様々なタイプのタンパク質、ヒトにおいて効果的な組換えDNA技術によって生成されるタンパク質ホルモン、造血成長因子、モノカイン、リンホカイン、腫瘍壊死因子、インヒビン、腫瘍増殖因子 および、ミューラー管抑制物質(Mullerian inhibitory substance)、神経成長因子、線維芽細胞成長因子、血小板由来成長因子、LHおよび他の放出ホルモンを含めた下垂体(pituitary)ホルモンおよび下垂体(hypophyseal)ホルモンが挙げられる。

20

## 【0067】

抗不整脈薬の例として、それだけには限定されないが、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、リドカイン、トカイニド、メキシレチン、フレカイニド、プロパフェノン、モリシジン、プロプラノロール、エスマロール、チモロール、メトプロロール、アテノロール、アミオダロン、ソタロール、イブチリド、ドフェチリド、ベラパミル、ジルチアゼム、およびジゴキシンが挙げられる。

## 【0068】

抗喘息剤の例には、それだけには限定されないが、サルブタモール、レバルブテロール、テルブタリン、ビトルテロール、エピネフリン、臭化イプラトロピウム、サルメテロール、フォルモテロール、バンブテロール、およびアルブテロールが含まれる。

30

## 【0069】

抗生物質の例として、それだけには限定されないが、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、パロモマイシン、ゲルダナマイシン、ヘルビマイシン、ロラカルベフ、エルタペネム、ドリペネム、イミペネム、メロペネム、セファドロキシム、セファゾリン、セファロチン、セファレキシン、セファクロール、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフトアジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、セフトピブロール、テイコプラニン、バンコマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、スペクチノマイシン、アズトレオナム、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリン、ピペラシリン、チカルシリン、バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンb、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、グレパフロキサシン、スパルフロキサシン、マフェニド、プロントシル、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルイミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾ

40

50

ール、トリメトプリム、トリメトプリム - スルファメトキサゾール、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、アルスフェナミン、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、リンコマイシン、エタンブトール、ホスホマイシン、フシジン酸、フラゾリドン、イソニアジド、リネゾリド、メトロニダゾール、ムピロシン、ニトロフラントイン、プラテンシマイシン、ピラジナミド、キヌプリスチン、リファンピン、チアンフェニコール、およびチニダゾールが挙げられる。

【0070】

抗糖尿病薬の例として、それだけには限定されないが、トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、クロルプロバミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド、レバグリニド、ナテグリニド、メトホルミン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ミグリトール、アカルボース、エキセナチド、リラグルチド、タスポグラチド (taspeglatide)、ビルダグリプチン、シタグリプチン、GLP-1、およびGLP-1の類似体が挙げられる。

10

【0071】

抗真菌薬の例として、それだけには限定されないが、ナタマイシン、リモシジン、フィリピン、ナイスタチン、アンホテリシンB、カンジシン、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ビホナゾール、プトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ボサコナゾール、ポリコナゾール、テルコナゾール、アバファンギン (abafungin)、テルピナフィン、アモロルフィン、ナフチフィン、ブテナフィン、アニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギン、シクロピロクス、トルナフタート、ウンデシレン酸、5-フルオロシトシン、およびグリセオフルピンが挙げられる。

20

【0072】

抗ヒスタミン剤の例として、それだけには限定されないが、アセプロメタジン、アリメマジン、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、ベナドリル、ベポタスチン、ビスレピン (bisulepine)、プロムフェニラミン、クロルシクリジン、クロロピラミン、クロロテン、クロルフェナミン、シンナリジン、クレマスチン、クレミゾール、クロベンゼパム、クロベンズトロピン、クロシニジン、シクリジン、シプロヘプタジン、ダセマジン、デキスプロムフェニラミン、デキスクロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、ドリキソラル (drixoral)、エバスチン、エンブラミン、エメダスチン、エピナスチン、エチメマジン、フェキソフェナジン、ホモクロルシクリジン、ヒドロキシジン、イプロヘプチン、イソプロメタジン、ケトチフェン、レボカバスチン、メブヒドロリン、メピラミン、メタフリレン、メタピリレン、メトジラジン、モキサスチン、p-メチルジフェンヒドラミン、ペミロラスト、フェニラミン、フェニルトロキサミン、レスポラル (resporal)、ロンデク (rondec)、セムプレクス (semprex) - d、セタスチン、ソミネックス、タラスチン、テルフェナジン、テルジアミン、チアジナミウム、およびトリプロリジンが挙げられる。

30

【0073】

抗高血圧薬の例として、それだけには限定されないが、ブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、トルセミド (torsemide)、エピチジド、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、ベンドロフルメチアジド、インダパミド、クロルタリドン、メトラゾン、アミロリド、トリアムテレン、スピロラクトン、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、チモロール、ドキサゾシン、フェントラミン、インドラミン、フェノキシベンザミン、プラゾシン、テラゾシン、トラゾリン、ブシンドロール、カルベジロール、ラベタロール、クロニジン、メチルドパ、グアンファシン、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニトレンジピン、ジルチアゼム、ベラパミル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナ

40

50

プリル、ラミプリル、トランドラプリル、ベナゼプリル、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、エプレノン、スピロラクトン、ニトロプルシドナトリウム、クロニジン、グアナベンズ、メチルドパ、モキソニジン、グアネチジン、およびレセルピンが挙げられる。

【0074】

駆虫薬の例には、それだけには限定されないが、メベンダゾール、パモ酸ピランテル、チアベンダゾール、ジエチカルバジン (diethylcarbazine)、ニクロサミド、プラジカンテル、リファンピン、アンホテリシン B、およびメラルソプロールが含まれる。

【0075】

抗新生物薬の例として、それだけには限定されないが、アクラルピシン、アルトレタミン、アミノプテリン、アムルピシン、アザシチジン、アザチオプリン、ベロテカン、ブスルファン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルモフル、カルムスチン、クロランブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルピシン、デシタビン、ドキシソルピシン、エピルピシン、エトポシド、フロクスウリジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、フルオロウラシル、ゲムシタビン、イダルピシン、イホスファミド、イリノテカン、メクロレタミン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキセート、ミトキサントロン、ネダプラチン、オキサリプラチン、ペメトレキセド、ペントスタチン、ピラルピシン、ピクサントロン、プロカルバジン、プリメタミン、ラルチトレキセド、ルビテカン、サトラプラチン、ストレプトゾシン、チオグアニン、トリプラチンテトラニトレート、テニポシド、トポテカン、テガフル、トリメトプリム、ウラムスチン、バルルピシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピンフルニン、ピノレルピン、およびゾルピシンが挙げられる。

【0076】

抗ウイルス剤の例として、それだけには限定されないが、アバカビル、アシクロビル (aciclovir)、アシクロビル (acyclovir)、アデフォビル、アマンタジン、アンブレナビル、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ボセプレビル、シドフォビル、コンピビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、エドクスジン、エファビレンズ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホサンプレナビル、フォスカーネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イムノビル (immunovir)、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネクサビル (nexavir)、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、サキナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ピクリビロク、ビダラビン、ピラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、およびジドブジンが挙げられる。

【0077】

耳鼻科用薬の例には、それだけには限定されないが、ベタメタゾン、クロラムフェニコール、クロルヘキシジン、クリオキノール、デキサメタゾン、ゲンタマイシン、ヒドロコルチゾン、リドカイン、ミコナゾール、ネオマイシン、ニトロフラール、ポリミキシン b、プレドニゾロン、リファマイシン、およびテトラサイクリンが含まれる。

【0078】

強心配糖体の例には、それだけには限定されないが、ジギトキシン、ジゴキシン、およびデスラノシドが含まれる。

【0079】

ホルモンの例として、それだけには限定されないが、アディポネクチン、副腎皮質刺激ホルモン、アルドステロン、アンドロステンジオン、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン、抗利尿ホルモン、抗ミューラー管ホルモン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、脳

10

20

30

40

50

性ナトリウム利尿ペプチド、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、カルシトニン、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、コレシストキニン、コルチコトロピン-放出ホルモン、コルチゾール、デヒドロエピアンドロステロン、ジヒドロテストステロン、ドーパミン、エンドセリン、エンケファリン、エピネフリン、エリスロポエチン、エストラジオール、エストリオール、エストロン、卵胞刺激ホルモン、ガストリン、グレリン、グルカゴン、ゴナドトロピン-放出ホルモン、成長ホルモン、成長ホルモン-放出ホルモン、ヒスタミン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎盤性ラクトゲン、インヒピン、インスリン、インスリン様成長因子、レプチン、ロイコトリエン、リポトロピン、黄体形成ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、メラトニン、神経ペプチドy、ノルエピネフリン、オレキシン、オキシトシン、膵臓ポリペプチド、副甲状腺ホルモン、プロゲステロン、プロラクチン、プロラクチン放出ホルモン、プロスタサイクリン、プロスタグランジン、リラキシン、レニン、セクレチン、セロトニン、ソマトスタチン、テストステロン、トロンボポエチン、トロンボキサン、甲状腺刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、チロキシン、およびトリヨードチロニンが挙げられる。

10

#### 【0080】

免疫調節剤の例として、それだけには限定されないが、アバタセプト、アベチムス、アダリムマブ、アフェリモマブ、アフリベルセプト、アフツズマブ、アレファセプト、アナキンラ、アセリズマブ、アトリズマブ、アトロリムマブ、アザチオプリン、バシリキシマブ、ベラタセプト、ベリムマブ、ベルチリムマブ、セデリズマブ、クレノリキシマブ、セルトリズマブペゴル、シクロスポリン、ダクリズマブ、デフォロリムス、ドルリモマブ(20  
dorlimomab)アリトキス、ドルリキシズマブ、エファリズマブ、エルリズマブ、エルシリモマブ、エタネルセプト、エベロリムス、ファラリモマブ、フォントリズマブ、ガリキシマブ、ガンテネルマブ、ガビリモマブ、ゴリムマブ、ゴミリキシマブ、グスペリムス、インフリキシマブ、イノリモマブ、イビリムマブ、ケリキシマブ、レブリリズマブ、レフルノミド、レナリドミド、レルデリムマブ、ルミリキシマブ、マスリモマブ、メポリズマブ、メテリムマブ、メトトレキセート、モロリムマブ、ムロモナブ-cd3、ミコフェノール酸、ナタリズマブ、ネレリモマブ、オクレリズマブ、オデュリモマブ、オマリズマブ、オテリキシズマブ、パスコリズマブ、ペキセリズマブ、ピメクロリムス、レスリズマブ、リロナセプト、ロベリズマブ、ルブリズマブ、シブリズマブ、シロリムス、タクロリムス、タリズマブ、テリモマブ(30  
telimomab)アリトキス、テムシロリムス、テネリキシマブ、テブリズマブ、テリフルノミド、サリドマイド、トシリズマブ、トラリズマブ、トレメリムマブ、ウステキヌマブ、バパリキシマブ、ベパリモマブ、ビシリズマブ、ザノリムマブ、ジラリムマブ、ゾリモマブアリトキス、ゾタロリムス、およびテトラクロロデカオキシドが挙げられる。

20

30

#### 【0081】

モノクローナル抗体の例として、それだけには限定されないが、アバゴボマブ(abagovomab)、アバタセプト、アブキシマブ、アダリムマブ、アデカツムマブ、アフリベルセプト、アフツズマブ、アラシズマブ(alacizumab)ペゴル、アレムツズマブ、アルツモマブ、アフェリモマブ、アナツモマブマフェナトキス(anatumomab mafenatox)、アンルキンズマブ(anrukinzumab)、アポリズマブ、アルシツモマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、アトロリムマブ、バピノイズマブ(bapineuzumab)、バシリキシマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ(40  
bectumomab)、ベラタセプト、ベリムマブ、ベルチリムマブ、ベシレソマブ、ベバシズマブ、ビシロマブ、ブラロバルピタール、ピバツズマブメルタンシン、ブリナツモマブ、ブリアキヌマブ、カナキヌマブ、カンツズマブメルタンシン、カプロマブペンデチド、カツマキソマブ、セデリズマブ、セルトリズマブペゴル、セツキシマブ、シタツズマブボガトキス(citatumab bogatox)、シクスツムマブ、クレノリキシマブ、ゴリムマブ、ウステキヌマブ、コナツムマブ、ダセツズマブ、ダクリキシマブ、ダクリズマブ、デノスマブ、デツモマブ(detumomab)、ドルリモマブアリトキス、ドルリキシズマブ、エクロメキシマブ(ecromeximab)、エクリズ(50

40

50

マブ、エドバコマブ、エドレコロマブ、エファリズマブ、エフングマブ ( e f u n g u m a b )、エルシリモマブ、エンリモマブペゴル、エピツモマブシツキセタン ( e p i t u m o m a b c i t u x e t a n )、エブラツズマブ、エルリズマブ、エルツマキシマブ ( e r t u m a x o m a b )、エタネルセプト、エタラシズマブ、エクスピビルマブ ( e x b i v i r u m a b )、ファノレソマブ、ファラリモマブ、フェルビズマブ、フェザキヌマブ、フィギツムマブ、フォントリズマブ、フォラビルマブ ( f o r a v i r u m a b )、ガリキシマブ、ガントネルマブ、ガビリモマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゴリムマブ、ゴミリキシマブ、イバリズマブ、イブリツモマブチウキセタン、イゴボマブ ( i g o v o m a b )、イムシロマブ、インフリキシマブ、インテツムマブ、イノリモマブ、イノツズマブオゾガマイシン、イバリズマブ、イピリムマブ、イラツムマブ、ケリキシマブ、ラベツズマブ、レマレソマブ ( l e m a l e s o m a b )、レブリリズマブ、レルデリムマブ、レキサツムマブ、リビビルマブ ( l i b i v i r u m a b )、リンツズマブ、ルカツムマブ、ルミリキシマブ、マパツムマブ、マスリモマブ、マツズマブ、メポリズマブ、メテリムマブ、ミラツズマブ、ミンレツモマブ ( m i n r e t u m o m a b )、ミツモマブ、モロリムマブ、モタビズマブ、ムロモナブ、スタムルマブ、ナコロマブ ( n a c o l o m a b )、タフェナトキス、ナプツモマブエスタフェナトキス、ナタリズマブ、ネバクマブ、ネシツムマブ、ネレリモマブ、ニモツズマブ、ノフェツモマブメルペンタン、オクレリズマブ、オデュリモマブ、オフアツムマブ、オマリズマブ、オポルツズマブモナトキス ( o p o r t u z u m a b m o n a t o x )、オレゴボマブ、オテリキシズマブ、パギバキシマブ、パリビズマブ、パニツムマブ、パノバクマブ ( p a n o b a c u m a b )、パスコリズマブ、ペムツモマブ、ベルツズマブ、ペキセリズマブ、ピンツモマブ ( p i n t u m o m a b )、プリリキシマブ、プリツムマブ ( p r i t u m u m a b )、ラフィビルマブ ( r a f i v i r u m a b )、ラムシルマブ、ラニビズマブ、ラキシバクマブ、レガビルマブ、レスリズマブ、リロナセプト、リロツムマブ、リツキシマブ、ロパツムマブ、ロベリズマブ、ロズロリムマブ、ルプリズマブ、サツモマブ、セビルマブ、シブロットズマブ、シルツキシマブ、シブリズマブ、ソラネズマブ、ソネブシズマブ ( s o n e p c i z u m a b )、ソんツズマブ、スタムルマブ、スレソマブ、タカツズマブ ( t a c a t u z u m a b )、テトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、タネズマブ、タプリツモマブ ( t a p l i t u m o m a b )、パプトキス、テフィバズマブ、テリモマブアリトキス、テナツモマブ ( t e n a t u m o m a b )、テネリキシマブ、テブリズマブ、チシリムマブ、チガツズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレメリムマブ、ツコツズマブ ( t u c o t u z u m a b )、セルモロイキン、ツビルマブ ( t u v i r u m a b )、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、バパリキシマブ、ベドリズマブ、ベルツズマブ、ベパリモマブ、ビシリズマブ、ボロシキシマブ、ボツムマブ、ザルツムマブ、ザノリムマブ、ジラリムマブ、およびゾリモマブアリトキスが挙げられる。

【 0 0 8 2 】

神経伝達物質の例には、それだけには限定されないが、アセチルコリン、アデノシン、アデノシン - 5' - トリホスフェート、アスパルテート、ノルエピネフリン、ドーパミン、グリシン、セロトニン、メラトニン、ヒスタミン、グルタメート、アミノ酪酸、およびグアノシン - 5' - トリホスフェートが含まれる。

【 0 0 8 3 】

鎮静薬の例として、それだけには限定されないが、アルプラゾラム、アモバルビタール、カリソプロドール、クロルジアゼポキシド、クロメチアゾール、クロナゼパム、ジアゼパム、ジフェンヒドラミン、エスタゾラム、エスゾピクロン、エトクロルピノール、フルニトラゼパム、 $\alpha$ -ヒドロキシブチレート、グルテチミド、ケタミン、ロラゼパム、メタカロン、メチプリロン、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、ペントバルビタール、フェノバルビトール、トリアゾラム、ラメルテオン、セコバルビタール、テマゼパム、サリドマイド、ザレプロン、ゾルピデム、およびゾピクロンが挙げられる。

【 0 0 8 4 】

ワクチンの例には、それだけには限定されないが、麻疹ワクチン、流行性耳下腺炎ワク

10

20

30

40

50

チン、風疹ワクチン、水痘ワクチン、不活化ポリオワクチン、不活化インフルエンザワクチン、インフルエンザウイルスサブタイプH1N1ワクチン、ジフテリアトキソイドワクチン、破傷風トキソイドワクチン、*haemophilus influenzae* B型ワクチン、B型肝炎ワクチン、A型肝炎ワクチン、および肺炎球菌(*pneumococcal*)共役ワクチンが含まれる。

【0085】

昇圧剤の例として、それだけには限定されないが、エピネフリン、フェニレフリン、ドブタミン、イソプロテレノール、ノルエピネフリン、アセプロメタジン、アリメマジン、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、ベナドリル、ベポタスチン、ピスレピン、ブロムフェニラミン、クロルシクリジン、クロロピラミン、クロロテン、クロルフェナミン、シンナリジン、クレマスチン、クレミゾール、クロベンゼパム、クロベンズトロピン、クロシニジン、シクリジン、シプロヘプタジン、ダセマジン、デキスブロムフェニラミン、デキスクロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、ドリキソラルール、エバスチン、エンブラミン、エメダスチン、エピナスチン、エチメマジン、フェキソフェナジン、ホモクロルシクリジン、ヒドロキシジン、イプロヘプチン、イソプロメタジン、ケトチフェン、レボカバスチン、メブヒドロリン、メピラミン、メタフリレン、メタピリレン、メトジラジン、モキサスチン、p-メチルジフェンヒドラミン、ペミロラスト、フェニラミン、フェニルトロキサミン、レスポラルール、ロンデク、セムプレクス-d、セタスチン、ソミネックス、タラスチン、テルフェナジン、テニルジアミン、チアジナミウム、およびトリプロリジンが挙げられる。

【0086】

麻酔薬の例として、それだけには限定されないが、プロポフォール、エトミデート、メトヘキシタール、およびチオペンタールナトリウム、ミダゾラム、ジアゼパム、およびケタミン、ベンゾカイン、クロロプロカイン、コカイン、シクロメチカイン、ジメトカイン、プロボキシカイン、プロカイン、プロパラカイン、テトラカイン、アルチカイン、ピバカイン、カルチカイン、ジブカイン、エチドカイン、レボピバカイン、リドカイン、メピバカイン、ピペロカイン、プリロカイン、ロピバカイン、トリメカイン、サキシトキシシン、およびテトロドトキシシンが挙げられる。

【0087】

アミド麻酔薬の例には、それだけには限定されないが、アルチカイン、ピバカイン、カルチカイン、ジブカイン、エチドカイン、レボピバカイン、リドカイン、メピバカイン、ピペロカイン、プリロカイン、ロピバカイン、およびトリメカインが含まれる。

【0088】

コルチコステロイドの例には、それだけには限定されないが、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバル酸チキソコルトール、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ハルシノニド、ベタメタゾン、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン-17-ブチレート、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、ニプロピオン酸アクロメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ニプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルベート、クロベタゾン-17-ブチレート、クロベタソール-17-プロピオネート、カプロン酸フルオコルトロン、ピバル酸フルオコルトロン、および酢酸フルプレドニデンが挙げられる。

【0089】

三環系抗うつ剤の例には、それだけには限定されないが、アミトリプチリン、ブトリプチリン、クロミプラミン、ドスレピン、ドキシセピン、イミプラミン、ロフェプラミン、トリミプラミン、デシプラミン、ノルトリプチリン、およびプロトリプチリンが含まれる。

【0090】

四環系抗うつ剤の例には、それだけには限定されないが、アモキサピン、マプロチリン、ミアンセリン、ミルタザピン、およびセチプチリンが含まれる。

## 【 0 0 9 1 】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤の例には、それだけには限定されないが、シタロプラム、ダボキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、ピラゾドン、およびジメリジンが含まれる。

## 【 0 0 9 2 】

抗精神病薬の例として、それだけには限定されないが、ハロペリドール、ドロペリドール、クロルプロマジン、フルフェナジン、ベルフェナジン、プロクロルペラジン、チオリダジン、トリフルオペラジン、メソリダジン、ペリシアジン、プロマジン、トリフルプロマジン、レボメプロマジン、プロメタジン、ピモジド、クロルプロチキセン、フルベンチキソール、チオチキセン、ズクロペンチキソール、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、ジプラシドン、アミスルプリド、アセナピン、パリペリドン、アリピプラゾール、およびピフェブルノックスが挙げられる。

10

## 【 0 0 9 3 】

抗原虫薬の例には、それだけには限定されないが、エフロールニチン、フラゾリドン、メラルソプロール、メトロニダゾール、オルニダゾール、硫酸パロモマイシン、ペンタミジン、ピリメタミン、およびチニダゾールが含まれる。

## 【 0 0 9 4 】

オピオイドの例として、それだけには限定されないが、エンドルフィン、エンケファリン、ダイノルフィン、エンドモルフィン、コデイン、モルヒネ、テバイン、オリパビン、ジアセチルモルヒネ、ジヒドロコデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ニコモルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、フェentanil、アルファメチルフェentanil、アルフェentanil、スフェentanil、レミフェentanil、カルフェentanil、オーメフェentanil、ペチジン、ケトペミドン、ア ril プロジン、プロジン、プロボキシフェン、デキストロプロボキシフェン、デキストロモルアミド、ベジトラミド、ピリトラミド、メタドン、ジピパノン、酢酸レボメタジル、ロペラミド、ジフェノキシレート、デゾシン、ペンタゾシン、フェナゾシン、ブプレノルフィン、ジヒドロエトルフィン、エトルフィン、ブトルファノール、ナルブフィン、レボルファノール、レボメトルファン、レフェタミン、メプタジノール、チリジン、トラマドール、タペンタドール、ナルメフェン、ナロキソン、およびナルトレキソンが挙げられる。

20

## 【 0 0 9 5 】

抗増殖剤の例として、それだけには限定されないが、アクラルピシン、アルトレタミン、アミノプテリン、アムルピシン、アザシチジン、アザチオプリン、ベロテカン、ブスルファン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルモフル、カルムスチン、クロランブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルピシン、デシタビン、ドセタキセル、ドキシソルピシン、エピルピシン、エトボシド、フロクスウリジン、フルダラビン、5 - フルオロウラシル、フルオロウラシル、ゲムシタビン、イダルピシン、イホスファミド、イリノテカン、メクロレタミン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキセート、ミトキサントロン、ネダプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、ペントスタチン、ピラルピシン、ピクサントロン、プロカルバジン、ピリメタミン、ラルチトレキセド、ルピテカン、サトラプラチン、シロリムス、ストレプトゾシン、チオグアニン、トリプラチンテトラニトレート、テニボシド、トポテカン、テガフル、トリメトプリム、ウラムスチン、バルルピシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピンフルニン、ビノレルビン、およびゾルピシンが挙げられる。

30

40

## 【 0 0 9 6 】

サリチルアニリドの例には、それだけには限定されないが、ニクロサミド、オキシクロザニド、およびラフォキサニドが含まれる。

## 【 0 0 9 7 】

抗寄生虫薬の例には、それだけには限定されないが、アバメクチン、アルベンダゾール、ジエチルカルバマジン、メベンダゾール、ニクロサミド、イベルメクチン、スラミン、

50

チアベンダゾール、パモ酸ピランテル、レバミソール、プラジカンテル、トリクラベンダゾール、フルベンダゾール、フェンベンダゾール、エモデプシド、およびモネパンテルが含まれる。

【0098】

ピンカルカロイドの例には、それだけには限定されないが、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、およびピノレルピンが含まれる。

【0099】

抗炎症剤の例として、それだけには限定されないが、フェニルブタゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、クロフェゾン、ケブゾン、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、ジクロフェナク、アルクロフェナク、ブマジゾン、エトドラク、ロナゾラク、フェンチアザク、アセメタシン、ジフェンピラミド、オキサメタシン、プログルメタシン、ケトロラック、アセクロフェナク、ブフェキサマク、ピロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、ベノキサプロフェン、スプロフェン、ビルプロフェン、フルルビプロフェン、インドプロフェン、チアプロフェン酸、オキサプロジン、イブプロキサム、デキシブプロフェン、フルノキサプロフェン、アルミノプロフェン、デキスケトプロフェン、メフェナム酸、トルフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、ナブメトン、ニフルム酸、アザプロパゾン、グルコサミン、ベンジダミン、グルコサミノグリカンポリサルフェート、プロクアゾン、オルゴテイン、ニメスリド、フェブラゾン、ジアセレイン、モルニフルマート、テニダップ、オキサセプロール、およびコンドロイチン硫酸が含まれる。

【0100】

抗がん剤を用いて治療することができるがんの例として、それだけには限定されないが、頭頸部がん、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、肝がん、膀胱がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、肺がん（非小細胞）、卵巣がん、膵がん、前立腺がん；絨毛癌（肺がん）；有毛細胞白血病、慢性リンパ性白血病（*lymphotic leukemia*）、急性リンパ球性白血病（乳房&膀胱）、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（骨原性肉腫、成人軟部組織肉腫）、髄膜白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、赤白血病、およびT細胞リンパ腫が挙げられる。

【0101】

抗炎症剤（*inflammatory agent*）を用いて治療することができる炎症疾患ならびに自己免疫疾患（*autoimmune disease*）の例として、それだけには限定されないが、B細胞障害、T細胞障害、関節リウマチ（RA）、全身性エリテマトーデス（SLE）、シェーグレン症候群、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、多発性硬化症（MS）、重症筋無力症（MG）、グレーブス病、乾癬、橋本病、免疫性血小板減少性紫斑病、強皮症、ならびに炎症性腸疾患（*inflammatory bowel disease*）（例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎）が挙げられる。

【0102】

いくつかの実施形態では、治療剤は、医薬組成物中の生理活性物質の量が、生物における望まれない状態の診断、予防、または治療を可能にするのに十分であるという制限を伴って、単独で、または組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、任意の所望の経路、例えば、筋肉内、関節内、硬膜外、腹腔内、皮下、リンパ管内、口腔、粘膜下、経皮、直腸、膣、鼻腔内、眼内によって、ならびに気管支上皮、胃腸上皮、泌尿生殖器上皮を含めた様々な種類の上皮、および体の様々な粘膜の下への移植によって、生物に投与することができる。一般に、投与量は、年齢、状態、性別、および患者における望まれない状態の程度とともに変化し、当業者によって決定することができる。いくつかの実施形態では、ヒトが使用するのに適切な投与量範囲は、表面積1平方メートル当たり0.1~6,000mgの治療剤の範囲を含む。代替の投与量範囲は、表面積の代わりに重量に基づく場合がある。一実施形態では、ブピバカインのヒト投与量は

10

20

30

40

50

、50～1,000mg、100～600mg、100～350mgとすることができる。例えば、プピバカインのヒト投与量は、約300mgとすることができる。

#### 【0103】

##### 調製方法

いくつかの実施形態は、大直径合成膜小胞（複数可）組成物を調製するためのプロセスであって、第1の水相と、有機溶媒、少なくとも1つの両親媒性脂質、および少なくとも1つの中性脂質を含む有機相とを混合することによって第1の成分を形成するステップと、本明細書に開示および記載される噴霧ノズルを使用して、第2の水相中で前記第1の成分をカプセル化することによって、1つの水相を含む第2の成分を提供するステップと、第2の成分から有機溶媒を除去することによって、大直径合成膜小胞粒子の組成物を形成するステップであって、除去することは、第2の成分を気体と接触させ、任意選択により加熱し、任意選択により、粒子濃縮により組成物を濾過することによって達成することができるステップとを含むプロセスに関する。このようなステップは、他のステップと組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、脂質相は、コレステロールを含むことができる。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、揮発性の水不混和性または難混和性の溶媒とすることができる。いくつかの実施形態では、第1の成分は、第1のエマルジョンとすることができる。いくつかの実施形態では、第2の成分は、第2のエマルジョンとすることができる。いくつかの実施形態では、第2の成分は、液滴とすることができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞（複数可）は、多小胞リボソームとすることができる。

10

20

#### 【0104】

いくつかの実施形態は、大直径合成膜小胞（複数可）組成物を調製するためのプロセスであって、第1の水相と、有機溶媒、少なくとも1つの両親媒性脂質、および少なくとも1つの中性脂質を含む有機相とを混合することによって第1の成分を形成するステップと、第2の水相中で前記第1の成分をカプセル化することによって、1つの水相を含む第2の成分を提供するステップと、第2の成分から有機溶媒を除去することによって、大直径合成膜小胞粒子の組成物を形成するステップであって、除去することは、本明細書に開示および記載される溶媒除去チャンバーを使用し、任意選択により粒子濃縮によって組成物を濾過することによって達成することができるステップとを含むプロセスに関する。このようなステップは、他のステップと組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、脂質相は、コレステロールを含むことができる。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、揮発性の水不混和性または難混和性の溶媒とすることができる。いくつかの実施形態では、第1の成分は、第1のエマルジョンとすることができる。いくつかの実施形態では、第2の成分は、第2のエマルジョンとすることができる。いくつかの実施形態では、第2の成分は、液滴とすることができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞（複数可）は、多小胞リボソームとすることができる。

30

#### 【0105】

いくつかの実施形態は、大直径合成膜小胞（複数可）組成物を調製するためのプロセスであって、第1の水相と、有機溶媒、少なくとも1つの両親媒性脂質、および少なくとも1つの中性脂質を含む有機相とを混合することによって第1の成分を形成するステップと、本明細書に開示および記載される噴霧ノズルを使用して、第2の水相中で前記第1の成分をカプセル化することによって、1つの水相を含む第2の成分を提供するステップと、第2の成分から有機溶媒を除去することによって、大直径合成膜小胞粒子の組成物を形成するステップであって、除去することは、本明細書に開示および記載される溶媒除去チャンバーを使用し、任意選択により粒子濃縮によって組成物を濾過することによって達成することができるステップとを含むプロセスに関する。このようなステップは、他のステップと組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、脂質相は、コレステロールを含むことができる。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、揮発性の水不混和性または難混和性の溶媒とすることができる。いくつかの実施形態では、第1の成分は、第1のエマルジョンとすることができる。いくつかの実施形態では、第2の成分は、第2のエマルジ

40

50

ョンとすることができる。いくつかの実施形態では、第2の成分は、液滴とすることができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞（複数可）は、多小胞リポソームとすることができる。

#### 【0106】

いくつかの実施形態は、多小胞リポソーム組成物を調製するためのプロセスであって、第1の水相と、揮発性の水不混和性または難混和性の溶媒、少なくとも1つの両親媒性脂質、および少なくとも1つの中性脂質を含む有機相とを混合することによって第1の成分を形成するステップと、第2の水相中で前記第1の成分をカプセル化することによって、1つの水相を含む第2の成分を提供するステップと、第2の成分から揮発性の水不混和性または難混和性の溶媒を除去することによって、MVL粒子の組成物を形成するステップであって、除去することは、第2の成分を気体と接触させ、任意選択により粒子濃縮によって多小胞リポソーム組成物を濾過することによって達成することができるステップとを含むプロセスに関する。このようなステップは、他のステップと組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、脂質相は、コレステロールを含むことができる。

10

#### 第1の成分

第1の成分を含む実施形態では、第1の成分は、有機相および第1の水相などの2つの相を混合することによって形成することができる。いくつかの実施形態では、治療剤を有機相に添加することができる。いくつかの実施形態では、治療剤を第1の水相に添加することができる。いくつかの実施形態では、治療剤を有機相および第1の水相の両方に添加することができる。いくつかの実施形態では、有機相は、少なくとも1つの両親媒性脂質、少なくとも1つの中性脂質、および有機溶媒を含む場合がある。いくつかの実施形態では、治療剤は、薬学的に許容される塩の形態である場合がある。

20

#### 【0107】

いくつかの実施形態では、2つの相の混合は、超音波を使用して達成することができる。いくつかの実施形態では、2つの相の混合は、高圧乳化を使用して達成することができる。そのような乳化は、本明細書に開示および記載される噴霧ノズルを利用する。いくつかの実施形態では、2つの相の混合は、高剪断力型デバイス、回転子/固定子およびホモジナイザー、剪断力型ミキサー、静的ミキサー、インペラ、多孔パイプの使用を含めた機械的プロセス、任意選択により熱交換器と組み合わせた、開示された機械的プロセスのいずれか、または油中水型エマルジョンを生成することが公知である他のプロセスを使用して達成することができる。いくつかの実施形態では、2つの相の混合は、超音波および高圧乳化の組合せを使用して達成することができる。いくつかの実施形態では、2つの相の混合は、高剪断力型デバイス、回転子/固定子ミキサーおよびホモジナイザー、剪断力型ミキサー、静的ミキサー、インペラ、多孔パイプ、高エネルギー振動、アスピレーターなどの高速液体ストリームへの注入などからなる群から選択されるデバイスによって実施される機械的プロセスの組合せを使用して達成することができる。

30

#### 【0108】

いくつかの実施形態では、第1の成分は、約0.1 μm ~ 約100 μmの範囲の平均直径を有する粒子を含むことができる。例えば、粒子は、少なくとも約0.1 μm、1 μm、5 μm、10 μm、15 μm、20 μm、50 μm、もしくは100 μmの平均直径、または前述の値の任意の2つによって定義される範囲内の直径を有することができる。いくつかの実施形態では、粒子は、約0.2 μm ~ 約100 μm、約0.2 μm ~ 約50 μm、約0.5 μm ~ 約30 μm、約0.5 μm ~ 約10 μm、約10 μm ~ 約50 μm、約15 μm ~ 約45 μm、または約20 μm ~ 約40 μmの範囲の平均直径を有することができる。典型的な実施形態では、粒子は、約0.5 μm ~ 約3 μmの範囲の平均直径を有することができる。

40

#### 【0109】

いくつかの実施形態では、第1の成分は、約-5 ~ 約99、約0 ~ 約60、約2 ~ 約40、約4 ~ 約20、約5 ~ 約50、約10 ~ 約40、または約15 ~ 約35、または約10 ~ 約20の範囲の温度で形成することができる。

50

## 【0110】

いくつかの実施形態では、有機溶媒は、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、セボフルラン、デスフルラン、イソフルラン、およびエンフルランからなる群から選択することができる。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、ハロタン、クロロホルム、およびジクロロメタンからなる群から選択することができる。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、酢酸エチル、ヘキサン、ヘキサン類、シクロヘキサン、ペンタン、シクロペンタン、石油エーテル、およびトルエンからなる群から選択することができる。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、15 超の沸点を有するフロン、クロロフルオロカーボン(CFC)、およびヒドロクロロフルオロカーボン(HCFC)からなる群から選択することができる。典型的な実施形態では、有機溶媒は、クロロホルム、およびジクロロメタンからなる群から選択することができる。例えば、有機溶媒は、ジクロロメタンとすることができる。

10

## 【0111】

いくつかの実施形態では、第1の水相は、治療剤、デキストロース、リジン、デキストロース/リジン、塩化ナトリウム、塩酸、リン酸、浸透圧調整剤、例えば、糖、デキストロース、スクロース、トレハロース、フルクトース、ソルビタン、グリセロール、またはマンニトール(manitol)など、治療剤溶解度エンハンサー、およびpH変更剤、例えば、水酸化ナトリウム、アルギニン、ヒスチジン、ホウ酸ナトリウム、酸、塩基、(ヒドロキシメチル)アミノメタン、またはGood緩衝液などからなる群から選択される1つまたは複数の成分を含む水溶液からなる群から選択することができる。いくつかの実施形態では、治療剤以外の、水相中の任意の1つの成分の濃度は、約1 $\mu$ M~約1M、約1mM~約500mM、約10mM~約400mM、約100mM~約300mMの範囲内とすることができる。典型的な実施形態では、任意の1つの治療剤成分は、第1の水相中で使用される場合、約1mM~約1Mの範囲内とすることができる。例えば、治療剤成分は、約200mMである場合がある。典型的な実施形態では、第1の水相中の任意の1つの成分の濃度は、約100mM~約300mMの範囲内とすることができる。例えば、濃度は200mMである場合がある。いくつかの実施形態では、第1の水相は、成分としてリン酸を含む場合がある。いくつかの実施形態では、リン酸の濃度は、約1 $\mu$ M~約1M、約10 $\mu$ M~約750mM、約1mM~約500mM、または約10mM~約250mMの範囲内とすることができる。典型的な実施形態では、リン酸の濃度は、約100mM~約300mMの範囲内である場合がある。例えば、リン酸の濃度は、200mMである場合がある。

20

30

## 【0112】

いくつかの実施形態では、有機相は、両親媒性脂質を含むことができる。いくつかの実施形態では、両親媒性脂質は、ダイズレシチン、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジアラキドイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジベヘノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジエイコセノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセリン、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセリン、およびこれらの混合物からなる群から選択することができる。典型的な実施形態では、両親媒性脂質は、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DEPC)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロール(DPPG)、およびこれらの混合物からなる群から選択することができる。例えば、両親媒性脂質は、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DEPC)と1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロール(DPPG)の混合物である場合がある。いくつかの実施形態では、1,2-ジエルコイル-sn

40

50

-グリセロ-3-ホスホコリン(DEPC)と1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロール(DPPG)の比は、約100:1~約1:10、約50:1~約1:1、約25:1~約2:1、約15:1~約10:1、約10:1~約30:1、または約15:1~約20:1の範囲内とすることができる。例えば、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DEPC)と1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロール(DPPG)の比は、約16.8:1である場合がある。

#### 【0113】

いくつかの実施形態では、有機相は、中性脂質を含むことができる。いくつかの実施形態では、中性脂質は、トリオレイン、トリパルミトレイン、トリミリストレイントリノレイン、トリブチリン、トリカプリリン、トリカプロイン、およびトリカプリン、ならびにこれらの混合物からなる群から選択することができる。典型的な実施形態では、中性脂質は、トリカプリリン、トリカプロイン、およびトリカプリン、ならびにこれらの混合物から選択することができる。例えば、中性脂質は、トリカプリリンである場合がある。いくつかの実施形態では、両親媒性脂質と中性脂質の比は、約50:1~約1:5、約25:1~約1:2、約15:1~約1:1、約10:1~約2:1、または約6:1~約3:1の範囲内とすることができる。例えば、両親媒性脂質と中性脂質の比は、約4.4:1である場合がある。

10

#### 【0114】

いくつかの実施形態では、有機相は、コレステロールを含むことができる。いくつかの実施形態では、両親媒性脂質とコレステロールの比は、約50:1~約1:10、約25:1~約1:5、約10:1~約1:2、約5:1~約1:1、または約3:1~約1.5:1の範囲内とすることができる。例えば、両親媒性脂質とコレステロールの比は、約1.8:1である場合がある。いくつかの実施形態では、コレステロールと中性脂質の比は、約50:1~約1:10、約25:1~約1:5、約10:1~約1:2、約5:1~約1:1、または約3:1~約2:1の範囲内とすることができる。例えば、コレステロールと中性脂質の比は、約2.4:1である場合がある。典型的な実施形態では、任意の1つの治療剤成分は、有機相中で使用される場合、約1mM~約1Mの範囲内とすることができる。例えば、治療剤成分は、約200mMである場合がある。

20

#### 【0115】

いくつかの実施形態では、水相または有機相は、治療剤を含むことができる。典型的な実施形態では、治療剤は、アミカシンなどの半合成アミノグリコシド抗生物質；抗糖尿病薬；インスリンなどのペプチド；パクリタキセルなどの抗腫瘍薬；シタラピン、5-フルオロウラシル、およびフロクスウリジンを含めた抗新生物薬；モルヒネおよびヒドロモルヒネを含めたアルカロイドオピエート鎮痛薬；プピバカインを含めた局所麻酔薬；デキサメタゾンを含めた合成抗炎症性副腎皮質ステロイド；メトトレキセートを含めた代謝拮抗剤；プレオマイシンを含めた糖ペプチド抗生物質；ピンクリスチンおよびピンプラスチンを含めたピンカロイコプラスチンおよび分裂運動停止性腫瘍縮退性剤；ホルモン、血漿タンパク質、サイトカイン、成長因子、様々な生物に由来するDNAおよびRNA、ならびにアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む群から選択することができる。いくつかの実施形態では、治療剤は、アミド麻酔薬とすることができる。いくつかの実施形態では、治療剤は、プピバカイン、メピバカイン、ロピバカイン、リドカイン、ピロカイン、プリロカイン、これらの立体異性体、およびこれらの組合せからなる群から選択することができる。典型的な実施形態では、治療剤は、プピバカイン、またはその治療上許容可能な塩とすることができる。例えば、プピバカインは、遊離塩基である場合がある。いくつかの実施形態では、水相は、第1の水相中でプピバカイン、または治療上もしくは薬学的に許容されるその塩を維持するのに十分な量で酸を含むことができる。

30

40

#### 【0116】

いくつかの実施形態では、第1の成分は、2つの相を混合することによって形成することができる。いくつかの実施形態では、第1の成分は、エマルジョンとすることができる

50

。いくつかの実施形態では、第1の成分は、液滴の形態である場合がある。いくつかの実施形態では、第1の成分液滴は、有機相および第1の水相などの2つの相を混合することによって形成することができ、この場合、混合速度により、第1の成分液滴のサイズを制御することができる。いくつかの実施形態では、第1の成分液滴のサイズは、少なくとも約0.1 μm、1 μm、5 μm、10 μm、15 μm、20 μm、50 μm、もしくは1000 μmの平均直径、または前述の値の任意の2つによって定義される範囲内の直径を有することができる。いくつかの実施形態では、第1の成分液滴の平均サイズは、好ましくは、0.5 μm ~ 2 μmの間とすることができる。例えば、第1の成分液滴のサイズは、約1 μmである場合がある。いくつかの実施形態では、第1の成分液滴は、エマルジョン液滴である場合がある。

10

#### 第2の成分液滴

いくつかの実施形態では、第1の成分は、次いで第2の水相と組み合わせることによって、第2の成分液滴を提供することができる。第2の成分液滴は、3流体ノズルを使用して第1の成分を第2の水相と組み合わせることによって形成されて、第1の成分/第2の水相混合物を形成することができる。いくつかの実施形態では、ノズルに注がれる第1の流体は、第1の成分から構成される第1の液体であり、ノズルに注がれる第2の流体は、第2の水相から構成される第2の液体であり、第3の流体は、気体（もしくは気体/蒸気混合物）、例えば、窒素ガス（もしくは窒素ガス/水蒸気混合物）、またはCO<sub>2</sub>がスクラビングされた空気、またはCO<sub>2</sub>を含まない、もしくは実質的に含まない空気などとみなすことができる。いくつかの実施形態では、第1の成分/第2の水相混合物を第3の流体と接触させると、気体が、第1のエマルジョン(emulsion)/第2の水相混合物を剪断して液滴にするように作用するので、第2の成分液滴が作り出される。いくつかの実施形態では、第1の成分と第2の水相の体積：体積比は、約1：1000 ~ 約1000：1の範囲内、約1：500 ~ 約500：1の範囲内、約1：50 ~ 約50：1の範囲内、約1：10 ~ 約5：1の範囲内、または約1：5 ~ 約5：1の範囲内とすることができる。典型的な実施形態では、第1の成分と第2の水相の体積：体積比は、約1：3 ~ 約3：1の範囲内である場合がある。あるいは、第1の成分と第2の水相の体積：体積比は、約2：1 ~ 1：2の範囲内である場合がある。例えば、第1の成分と第2の水相の体積：体積比は、約1：1である場合がある。いくつかの実施形態では、第1の成分は、エマルジョンとすることができる。

20

30

#### 【0117】

いくつかの実施形態では、第2の水相は、治療剤、または薬学的に許容されるその塩、デキストロース、リジン、デキストロース/リジン、塩化ナトリウム、塩酸、リン酸、浸透圧調整剤、例えば、糖、デキストロース、スクロース、トレハロース、フルクトース、ソルビタン、グリセロール、またはマンニトールなど、治療剤溶解度エンハンサー、pH 改変剤、例えば、水酸化ナトリウム、アルギニン、ヒスチジン、ホウ酸ナトリウム、酸、塩基、(ヒドロキシメチル)アミノメタン、またはGood緩衝液など、およびこれらの混合物の水溶液からなる群から選択することができる。いくつかの実施形態では、第2の水相中の任意の1つの成分の濃度は、約1 μM ~ 約1 M、約10 μM ~ 約750 mM、約100 μM ~ 約500 mM、1 mM ~ 約250 mM、約10 mM ~ 約150 mM、約50 mM ~ 約125 mM、約100 mM ~ 約200 mM、約100 mM ~ 約500 mM、または約200 mM ~ 約400 mMの範囲内とすることができる。典型的な実施形態では、第2の水相中の任意の1つの成分の濃度は、約50 mM ~ 約270 mMの範囲内である場合がある。

40

#### 【0118】

いくつかの実施形態では、第2の水相は、デキストロース/リジン水溶液とすることができる。いくつかの実施形態では、デキストロースの濃度は、約1 mM ~ 約500 mM、約10 mM ~ 約300 mM、約25 mM ~ 約200 mM、または約50 mM ~ 約150 mMの範囲内とすることができる。典型的な実施形態では、デキストロースの濃度は、約60 mM ~ 約90 mMの範囲内とすることができる。例えば、デキストロースの濃度は、約

50

80 mMである場合がある。いくつかの実施形態では、リジンの濃度は、約1 mM～約750 mM、約10 mM～約500 mM、約50 mM～約400 mM、または約100 mM～約200 mMの範囲内とすることができる。典型的な実施形態では、リジンの濃度は、約150 mM～約250 mMの範囲内とすることができる。例えば、リジンの濃度は、約200 mMである場合がある。

#### 【0119】

いくつかの実施形態では、第1の成分を、第2の成分を提供するために第2の水相と組み合わせる前に、1つまたは複数の第2の両親媒性脂質を含む第2の有機相と混合することができる。いくつかの実施形態では、第2の成分は、液滴の形態とすることができる。例えば、第2の有機相は、第1の成分中と同じまたは異なる両親媒性脂質を含むことができる。第2の成分液滴は、第2の有機相のためのさらなる注入口を有する3流体ノズルを使用して、第1の成分を第2の水相と組み合わせることによって形成することができる。第2の有機相は、代わりに、第2の有機相の添加箇所と3流体ノズルとの間の導管内に任意選択の静的ミキサーを伴って、第1の成分を3流体ノズルに供給する導管へとポンプで送ることができる。いくつかの活性剤は、脂質と相互作用する場合がある（例えば、ペプチドまたはタンパク質、特に帯電した脂質様PG、例えば、DPPGでは、既にこのことが見られている）。この理由、および他の理由、例えば、生体適合性、貯蔵安定性、振動安定性、または放出速度改変のために、内側の房壁の組成と異なるリン脂質組成の外側相を有することが望ましい場合がある（例えば、MVLに電荷安定性を与えるが、第1の水性の活性剤との高剪断混合の間に存在しない外側上のみにはPG）。いくつかの実施形態では、リン脂質の外側層が、ノズル内部で第1の成分が第2の水相と接触するとき、粒子に塗布され、引き続いて噴霧され、これは、第1のエマルジョンが作製された後、溶媒中に溶解したままリン脂質から出てくる。溶媒中に溶解した所望の外側組成を有するリン脂質は、これらの脂質が、第1の成分の溶媒相中に存在し、溶解しているように、3流体ノズルの直前、かつ任意選択の静的ミキサーまたは他のミキサーの直前に、第1の流体管中に注入することができる。これらのリン脂質は、第1の成分液滴を含有する活性剤（active）と穏やかな剪断状態下で数秒間のみ接触し、したがって、外側層脂質と認め得るほどに相互作用しない。これらの添加された脂質の一部を形成中のMVLの房同士間に組み込むことができ、これにより4流体ノズルが回避される。

#### 【0120】

いくつかの実施形態では、第2の有機相中の1つまたは複数の第2の両親媒性脂質は、ダイズレシチン、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジアラキドイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジベヘノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジエイコセノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセリン、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセリン、およびこれらの混合物からなる群から選択することができる。典型的な実施形態では、両親媒性脂質は、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DEPC）、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロール（DPPG）、およびこれらの混合物からなる群から選択することができる。

#### 溶媒除去

いくつかの実施形態では、塩化メチレンなどの有機溶媒は、溶媒除去チャンバー内で、気体（またはある程度の水相蒸気を含む気体）、例えば、窒素ガス、またはCO<sub>2</sub>がスクラビングされた空気、またはCO<sub>2</sub>を含まない、もしくは実質的に含まない空気などと液滴をさらに接触させることによって、液滴からほぼ、または完全に除去することができる。以下に説明するように、いくつかの実施形態では、気体は、50%～100%の相対湿

10

20

30

40

50

度を有する場合がある。例えば、湿度は100%である場合がある。いくつかの実施形態では、液滴は、有機溶媒のほとんど全てが除去され、それによって大直径合成膜小胞粒子が作り出されるまで、溶媒除去チャンバー内で気体中に懸濁されたままである場合がある。いくつかの実施形態では、溶媒除去は、本明細書に論じられる溶媒除去チャンバー内で行うことができる。次いで大直径合成膜小胞粒子を、複数の他の大直径合成膜小胞粒子とともに収集することができ、連続水相中に懸濁された大直径合成膜小胞を形成する。いくつかの実施形態では、連続水相中に懸濁された大直径合成膜小胞は、さらなる処理を受ける場合がある。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞は、多小胞リポソームとすることができる。

#### 【0121】

##### 粒子濃度

任意選択により、連続水溶液中に懸濁された大直径合成膜小胞を処理することによって、粒子濃度システムを介して連続水溶液を改変/交換することができる。本文書において、用語の濃縮ユニット、濃縮装置、濃縮システム、粒子濃縮システム、粒子濃縮デバイス、ならびに粒子濃縮器は、1ステップで、または付加的に実施される、粒子懸濁液の粒子懸濁化媒質の一部を除去し、したがって粒子濃度を濃縮し、ならびに懸濁化媒質の新しい懸濁化媒質との交換を包含するユニットならびにプロセスを意味する。懸濁化媒質の交換は、懸濁液を濃縮し、新しい懸濁化媒質を添加することによって達成することができるので、これらの2つのプロセスは密接に関係づけられる。これらの用語は、別個に、または同時に行われる粒子懸濁液の濃縮および懸濁化媒質の交換に関する。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞は、多小胞リポソームとすることができる。

#### 【0122】

一実施形態では、連続水溶液は、ダイアフィルトレーションまたはクロスフロー濾過によって改変/交換することができる。ダイアフィルトレーションは、等張液による水溶液の交換、大直径合成膜小胞粒子の濃縮、カプセル化されていない薬物の除去、および残留有機溶媒の除去を含めたいくつかの目的を実現することができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞は、多小胞リポソームとすることができる。

#### 【0123】

ダイアフィルトレーションなどを通じた粒子濃縮は、大直径合成膜小胞粒子の物理的特性によって、複雑な混合物から大直径合成膜小胞粒子を濾過、精製、および分離するために使用される方法となり得る。例えば、使用される最も一般的な物理的特性はサイズである。この濾過は、デッドエンド濾過とは対照的に、クロスフロー濾過を伴うことができる。クロスフロー濾過では、懸濁液は、圧力下で、フィルターと接触させて循環させることができ、その結果、透過液(フィルターを通過する材料)は、システムを出、保持液(フィルターを通過しない材料)は残され、透過液と異なるポートを通じてフィルター筐体を出て、フィルターを通過して再循環することができる。その時懸濁液は、フィルターを通過しない材料中で濃縮される。第1の溶液が第2の溶液と交換されるプロセスでは、第2の溶液が、透過液が徐々に第2の溶液からなるようになるまで、フィルターの保持液側に導入される。この時までには、第1の溶液は、懸濁液から排出されている。懸濁化媒質交換のさらなる成り行きは、塩化メチレンなどのあらゆる残留有機溶媒をさらに除去することであり、この残留有機溶媒は、小さいが感知できる水溶性を有し、したがって、透過液ストリーム中で除去される。同様に、大直径合成膜小胞形成の間に放出される治療剤も、透過液中で除去され得る。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞は、多小胞リポソームとすることができる。

#### 【0124】

いくつかの実施形態では、無菌方法を、記載される方法、および本明細書に記載される装置のいずれにも含めることができる。

#### 【0125】

剤形として最終的な、満たされたコンテナの滅菌は、ロット内の微小生物汚染のリスクが最小であることを保証するために、薬剤製造において好適なプロセスであることが多い

10

20

30

40

50

が、本プロセスで製造される大直径合成膜小胞は、高圧蒸気殺菌法および照射などのいくつかの最終滅菌技法にかけられるとき、容認できない損傷の影響を受けやすくなり得る。有効な、損傷を与えない最終滅菌が存在しない中で、本発明のいくつかの実施形態は、生成物が慎重に設計された一連の無菌ステップに従って調製される無菌法を利用する。これらは、滅菌状態の場合、または中間プロセスにより、バルク生成物もしくはその成分が生存可能な微生物を含まないようにした後、成分中に生存可能な微生物が導入されるのを防止するように設計されている。無菌的に処理されたと定義される生成物は、無菌手段によって滅菌された成分からなり得る。例えば、濾過できる液体であるバルク生成物は、濾過によって滅菌することができる。最終的な空のコンテナコンポーネントは、熱によって、即ち、ガラスバイアルについて乾熱、およびゴムシールコンポーネントについて高圧蒸気殺菌法によって滅菌することができる。適切に設計され、有効で、維持された充填施設および処理施設についての要求事項は、生存可能な微生物を含まず、空気供給ユニットの効果的な維持を可能にするように設計された空気環境、適切に装備され、室内着を着た人員の訓練に向けられている。管理された作業区域についての利用可能な公開された基準には、連邦規格第209B号、Clean Room and Work Station Requirements for a Controlled Environment、1973年4月24日；NASA Standard for Clean Room and Work Stations for Microbiologically Controlled Environment、発行NH5340.2、1967年8月；およびContamination Control of Aerospace Facilities、米国空軍、T.O.00-25-203、1972年12月1日、変更1、1974年10月1日が含まれる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞は、多小胞リポソームとすることができる。

#### 【0126】

無菌処理において、最も重要な実験室管理の1つは、環境モニタリングプログラムの確立である。試料は、混合室および成分調製区域を含めて、成分および生成物が環境に曝される区域から収集することができる。無菌処理区域の微生物学的な質がモニターされることによって、充填作業および閉鎖作業の間に無菌状態が維持されているかどうか判定される。室内空気、床、壁、および装置表面の定期的な試料採取および検査が実施される。このプログラムは、装置および生成物の接触表面の洗浄および消毒の有効性を確立し、潜在的な混入物が許容可能なレベルに抑えられていることを保証する。消毒薬は、通常の微生物叢に対するその効力が維持されていることを保証するために点検される。試料採取の位置および頻度を含む試料採取スケジュールが維持される。沈降プレート(settling plate)(ペトリ皿)などの受動的な空気サンプラーも同様に使用される。

#### 【0127】

無菌アセンブリー操作(aseptic assembly operation)は、「滅菌培地充填」として公知の滅菌生成物充填操作をシミュレートするのに、微生物増殖栄養培地を使用することによってバリデートすることができる。栄養培地を操作し、オペレーター、装置、表面、および環境条件に曝することによって、生成物自体が受ける同じ曝露を密接にシミュレートすることができる。次いで、培地を満たした密閉された薬物製品コンテナをインキュベートすることによって微生物増殖を検出することができ、結果が評価されることによって、薬物製品の任意の所与のユニットが、実際の充填操作および閉鎖操作の間に汚染された状態になり得る確率が求められる。培地充填は、包括的な環境モニタリングとともに、滅菌した溶液、懸濁液、および粉末の無菌処理をバリデートすることにおいて特に有益となり得る。粉末の処理をバリデートすることの一部としての液体培地の充填は、他では通常の粉末操作に付带的でない装置および/または処理ステップの使用を必要とする場合がある。

#### 【0128】

いくつかの実施形態では、定置洗浄(CIP)手順および定置滅菌(SIP)手順を、当技術分野で一般に公知の方法によって利用することができる。いくつかの実施形態は、

蒸気トラップにおける温度のモニタリングを含む。この手順によれば、滅菌を行うために蒸気が容器および充填ラインに入れられ、殺菌が確実にまで、出口箇所での温度がモニターされる。この時点で、シールを閉じることができ、システムをさらに使用するために滅菌することができる。引き続いて、滅菌されていないルーム環境内で、装置を無菌的に使用することができる。本明細書に記載されるシステムは、定置蒸気滅菌 ( s t e a m i n g - i n - p l a c e ) によって滅菌を促進するためのさらなるコンポーネント ( 例えば、バルブ、蒸気ライン、凝縮物ドレイン ) を備えることもできる。

#### 【 0 1 2 9 】

生成物ロットの滅菌性試験を、最終生成物の品質管理試験として、ロットが製造された直後に実施することができる。試験は、米国薬局方 ( U . S . P . ) および F D A 規定に見出される様々な手順に従って行うことができる。

10

#### 【 0 1 3 0 】

製造システムに入る全ての流体の滅菌濾過は、本願のある特定の実施形態において想定されるように、無菌プロセスにとって必須である。フィルター膜の孔サイズの格付けは、平均孔サイズの決定およびサイズの分布の提示によるものではなく、膜が指定されたひとつながりによって表されるサイズの微生物を保持する能力を反映する公称定格によるものである。滅菌フィルター膜には、30 p s i 以上の圧力下で、膜表面1平方cm当たり、*Pseudomonas diminua* ( A T T C 1 9 1 4 6 ) の株の $10^7$ 個の生物の培養物を100%保持することができるものが含まれる。そのようなフィルター膜は、製造者に依じて $0.22\mu\text{m}$ または $0.2\mu\text{m}$ と名目上格付けされ得る。より大きい微生物 ( *Serratia Marcescens* ( A T T C 1 4 7 5 6 ) を含む ) のみを保持することができる細菌フィルター膜は、 $0.45\mu\text{m}$ の公称定格で標識される。本プロセスにおいて使用されるフィルター膜は、 $0.2\mu\text{m}$ タイプのものであり、溶液貯蔵タンクおよび気体貯蔵タンクから容器へ送る全てのライン、ならびに本明細書に開示される方法において使用される移送ラインにおいて使用することができる。

20

#### 【 0 1 3 1 】

いくつかの実施形態では、プロセスの装置は使用前に滅菌され、装置が滅菌された生成物容器を含む、全ての装置の入力部および出力部に滅菌フィルターを使用することによって、環境から隔離される。この実施形態では、滅菌した生成物を、滅菌されていない環境下で、無菌様式で生成することができる。

30

#### 【 0 1 3 2 】

( 本発明のデバイスおよびその使用方法に関する説明 )

次に本実施形態を、添付図面を参照しながら特徴および動作に関してより詳細に記述する。

#### 【 0 1 3 3 】

( 図 1 A )

本出願の実施形態は、医薬品製剤を製造するための連続流システムである。そのような連続流システムの例を図1Aに示す。図1Aは、医薬品製剤を製造するためのシステムに使用される、重要な構成要素およびサブシステムの概略図である。構成要素およびサブシステムのそれぞれは、より大きい製造システムの一部に含めることができかつこのシステムの一部として動作することができ、または代替例として、本明細書に記述される各サブシステムの目的を達成するために連続的に自立的に運転されてもよい。さらに各サブシステムは、バッチ入力を使用しかつバッチ出力を生成する連続流により運転されてもよい。

40

#### 【 0 1 3 4 】

一実施形態では、製造システム100は、第1の流体を保持することができるタンク5を含み、第1の流体は、容積式ポンプ2によって、親水性滅菌フィルター15を通して高剪断ミキサー25にポンプ送出される。いくつかの実施形態では、第1の流体は、水溶液とすることができる。いくつかの実施形態では、第1の流体は第1の液体とすることができる。いくつかの実施形態では、第1の液体は水溶液とすることができる。同様にタンク10は、容積式ポンプ12を介し、疎水性滅菌フィルター20を通して高剪断ミキサー2

50

5に第2の流体を供給することができる。いくつかの実施形態では、第2の流体は第2の液体とすることができる。いくつかの実施形態では、第2の液体は有機溶媒とすることができる。高剪断ミキサー25、熱交換器30、ならびに関連付けられた注入口ライン96および排出口ライン97は、第1のサブシステムの一実施形態を構成する。いくつかの実施形態では、第1のサブシステムは、第1の乳化サブシステムとすることができる。いくつかの実施形態では、高剪断ミキサー25は、有機連続相に懸濁した水性粒子の第1の分散体(「不連続相」)を生成することができる。いくつかの実施形態では、第1の分散体を第1の構成成分とすることができる。いくつかの実施形態では、第1の構成成分の大部分を、その後高剪断ミキサー25から熱交換器30に供給することができ、冷却された第1の構成成分は、元の高剪断ミキサー25に流すことができる。しかし一実施形態では、高剪断ミキサー25から離れたエマルジョンの一部分を、例えば追加の有機溶媒および水溶液を第1の乳化サブシステムに添加することにより、強制的にノズル75に向けることができる。

10

**【0135】**

いくつかの実施形態では、高剪断ミキサー25から離れたエマルジョンを、蒸発装置または蒸発サブシステムに移送することができる。一実施形態では、蒸発装置または蒸発サブシステムは、溶媒除去容器50、噴霧ノズル75、ガス注入口115、およびガス排出口80から構成される。いくつかの実施形態では、ノズル75は、第1の構成成分の噴霧液滴を溶媒除去容器50にスプレーするよう作用する。いくつかの実施形態では、ノズル75は、第1の構成成分とタンク60からの流体とを組み合わせ、第1の構成成分/液体混合物を噴霧液滴として溶媒除去容器50にスプレーすることができる。いくつかの実施形態では、タンク60からの流体が液体である。いくつかの実施形態では、タンク60からの液体が緩衝溶液である。いくつかの実施形態では、緩衝溶液を、容積式ポンプ22によりタンク60から親水性滅菌フィルター65を通してノズル75に供給することができる。ガス供給からのガスは、ノズル75に進入する前に、圧力調整機11および滅菌ガス濾過システム35を通過することができる。いくつかの実施形態では、ガスは、ノズル75から出て溶媒除去容器50に入るときに、第1の構成成分/液体混合物を噴霧するよう作用する。

20

**【0136】**

いくつかの実施形態では、キャリアガスを、ガス供給から溶媒除去容器50に供給し、ガス注入口115を通して溶媒除去容器に進入させることができる。キャリアガスは例えば、窒素ガス(または、窒素ガス/水蒸気の混合物)、またはCO<sub>2</sub>がスクラビングされた空気とすることができる。キャリアガスの圧力は、圧力調整機31を使用して調整することができる。いくつかの実施形態では、キャリアガスは、最初に加熱機/加湿機90を通過し、次いでガス濾過システム45を経た後に、ガス注入口115を通して溶媒除去容器50に進入する。いくつかの実施形態では、キャリアガスは溶媒除去容器50内を循環し、激しいガスの渦を生成することにより、ノズル75から溶媒除去容器50にスプレーされるときに、噴霧液滴からの溶媒蒸発を容易にすることができる。ガスの渦は、噴霧液滴が、ガス排出口80を通してキャリアガスと共に溶媒除去チャンバーから出て行くのを実質的に防止することができる。溶媒の蒸発により、噴霧液滴は、水相内でより大直径合成膜小胞の液滴になる。いくつかの実施形態では、噴霧液滴を、第1の構成成分/液体混合物とすることができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞を、水相内に存在させることができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞を、多小胞リボソームとすることができる。いくつかの実施形態では、その後キャリアガスおよび蒸発した溶媒は、ガス排出口80を通して溶媒除去容器50から除去することができ、その後引き続き、プレフィルターおよび滅菌バリアフィルターから構成される濾過システム55を通過することができる。その後、廃棄物95として除去される。いくつかの実施形態では、プレフィルター(図示せず。)は、高効率サイクロン分離機とすることができる。

30

40

**【0137】**

一実施形態では、蒸発サブシステムは、噴霧液滴から溶媒を蒸発させるように並行して

50

使用される、それぞれが1つまたは複数の噴霧ノズルを備える、複数の溶媒除去容器から構成される。いくつかの実施形態では、蒸発サブシステムは、噴霧液滴から溶媒を蒸発させるように並行して使用される、それぞれが噴霧ノズル75などの1つまたは複数の噴霧ノズルを備えた、溶媒除去容器50などの複数の溶媒除去容器から構成することができる。いくつかの実施形態では、溶媒除去容器は、75などの追加の多数の噴霧ノズル(図示せず。)を有することができる。

#### 【0138】

いくつかの実施形態では、加熱機/加湿機90を通過したガス的一部分は、溶媒除去容器50の蓋に位置付けられたガス注入口110に向けて方向を定めることができる。いくつかの実施形態では、ガス注入口110により、ガスが溶媒除去容器50に進入して容器の上部で循環することができるようになり、粒子が蓋に蓄積するのを防止するよう作用する。

10

#### 【0139】

いくつかの実施形態では、2流体濯ぎノズル105を、溶媒除去容器50の蓋内部に通して配置することができる。いくつかの実施形態では、濯ぎノズル105は、溶媒除去容器50の壁面にスプレーすることができる。緩衝溶液タンク66からポンプ64および滅菌フィルター62を通して緩衝溶液を受容する濯ぎノズル105は、噴霧タンク壁面濯ぎ溶液粒子を溶媒除去容器50内にスプレーすることができる。緩衝溶液は、圧力調整機21および滅菌ガス濾過システム85を通してノズル105内に移動するガスによって、噴霧することができる。噴霧壁面濯ぎ溶液粒子を溶媒除去容器50内にスプレーするステップは、容器50の内面から容器50の底面の排出ポート130の外へと粒子を濯ぎ出したりはフラッシングすることによって、大直径合成膜小胞液滴(図7、構成成分7380)が溶媒除去容器50の壁面に固着しないように作用することができる。

20

#### 【0140】

噴霧液滴からの溶媒の除去により、液滴として、緩衝溶液シェルで被覆された大直径合成膜小胞を有することができるようになる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞を、多小胞リポソームとすることができる。次いでこれらの液滴を、溶媒除去容器50の底面に収集して、緩衝溶液中に懸濁させた大直径合成膜小胞の懸濁液を形成することができる。この大直径合成膜小胞懸濁液を、引き続き、ポンプ125により溶媒除去容器排出口ライン120を通して任意選択のサブシステム70へとポンプ送出することができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞懸濁液を、任意選択のサブシステム70に進入させる前に、ポンプ125により連続熱処理システム150にポンプ送出することができる。いくつかの実施形態では、緩衝溶液を、例えば生理食塩液に交換することができる。いくつかの実施形態では、サブシステム70は、バッチまたは連続モードで運転される単一のまたは一連の濃縮ユニットとすることができる。典型的な実施形態では、濃縮ユニットを連続モードで運転することができる。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞を濃縮し、得られる懸濁液をプロセスにより収集することができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞は、多小胞リポソームとすることができる。

30

#### 【0141】

いくつかの実施形態では、製造システム100の1つまたは複数の構成要素を、システムから省略することができる。

40

#### 【0142】

(図1B)

いくつかの実施形態では、製造システム100はさらに、図1Bに示されるように質量流制御機13、質量流制御機23、質量流制御機33、ロトメーター流れ指示機57、加熱機93、水蒸気発生機40、および定量ポンプ6を含む。構成要素およびサブシステムのそれぞれは、より大きい製造システムの一部に含めることができかつこのシステムの一部として動作することができ、または代替例として、本明細書に記述される各サブシステムの目的を達成するために連続的に自立的に運転されてもよい。さらに、各サブシステムは、バッチ入力を使用しかつバッチ出力を生成する連続流により運転されてもよい。

50

## 【 0 1 4 3 】

いくつかの実施形態では、質量流制御機 1 3、2 3、および 3 3 は、それらに関連付けられた装置へのガス流供給を測定し、指示し、制御する。いくつかの実施形態では、ロトメーター流れ指示機 5 7 は、蓋保護ノズル ( 図 1 A 1 1 0 7 4 3 0 へのガス流を測定し指示する。いくつかの実施形態では、水蒸気発生機 4 0 により、キャリアガスの正確な加湿が可能になる。いくつかの実施形態では、定量ポンプ 6 により、水蒸気発生機 4 0 によって発生させた水蒸気の正確な制御が可能になる。

## 【 0 1 4 4 】

( 図 1 C )

本出願の一実施形態は、連続熱処理システムを含む。図 1 C は、連続熱処理システム 1 5 0 の一例の概略図を示す。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞懸濁液を、溶媒除去容器 ( 図 1 A、構成要素 5 0 ) から、供給ライン 1 2 0 ( 図 1 A、構成要素 1 2 0 にも見られる。 ) 内に流動させて、連続熱処理システム 1 5 0 にポンプ送出し、その後、サブシステム ( 図 1 A、構成要素 7 0 ) に進入させることができる。

10

## 【 0 1 4 5 】

いくつかの実施形態では、連続熱処理システムは、図 1 C に示されるように、被温度制御タンク 1 5 1、任意選択で温度制御ジャケット ( 図示せず。 )、加圧タンク 1 6 0、保持コイル管材 1 5 6、および窒素源 1 5 7 を含む。構成要素およびサブシステムのそれぞれは、より大きい製造システムの一部に含めることができかつこのシステムの一部として動作することができ、または代替例として、本明細書に記述される各サブシステムの目的を達成するために連続的に自立的に運転されてもよい。さらに、各サブシステムは、バッチ入力を使用しかつバッチ出力を生成する連続流により運転されてもよい。

20

## 【 0 1 4 6 】

いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞懸濁液の一部分を、ポンプ ( 図 1 A、構成要素 1 2 5 ) によって、供給ライン 1 2 0 を通して混合容器 1 8 0、例えばインライン静止ミキサーにポンプ送することができる。いくつかの実施形態では、ライン 1 2 0 内を流れる大直径合成膜小胞懸濁液は、ライン 1 5 5 内を流れて混合容器 1 8 0 に入る前に、タンク 1 5 1 からの溶液と接触することができる。一実施形態では、ライン 1 2 0 を通して混合容器 1 8 0 に供給される懸濁液が 1 6 5 m l / 分で流れ、ライン 1 5 5 を通る溶液は 2 4 7 . 5 m l / 分で流れる。いくつかの実施形態では、溶液は、ポンプ 1 5 3 によりライン 1 5 2 を通して供給することができ、溶液は最初に、混合容器 1 8 0 に添加される大直径合成膜小胞懸濁液 1 L 当たり 1 . 5 L の速度で親水性滅菌フィルター 1 5 4 を通過する。いくつかの実施形態では、タンク 1 5 1 は温度制御される。いくつかの実施形態では、タンク 1 5 1 からの溶液がデキストロース溶液である。いくつかの実施形態では、デキストロース溶液を、被温度制御タンク 1 5 1 内で約 9 8 ° に加熱する。いくつかの実施形態では、懸濁液 / デキストロース混合物が、保持コイル管材 1 5 6 内を流れる。いくつかの実施形態では、保持コイル管材 1 5 6 が、指定された処理時間にわたり懸濁液 / デキストロース混合物を保持する。いくつかの実施形態では、処理時間は 1 0 秒から 3 0 秒の間である。いくつかの実施形態では、懸濁液 / デキストロース混合物は、6 0 ° 以上の温度まで 3 0 秒間連続して加熱される。いくつかの実施形態では、保持コイル管材 1 5 6 は、2 0 6 m l の体積を有する。

30

40

## 【 0 1 4 7 】

いくつかの実施形態では、懸濁液 / デキストロース混合物は、保持コイル管材 1 5 6 を離れて保持液容器 1 6 8 に進入することができる。いくつかの実施形態では、溶液は、タンク 1 6 0 からライン 1 6 4 を通して保持液容器 1 6 8 に供給することができ、この溶液はまず、保持液容器 1 6 8 に添加される懸濁液 / デキストロース混合物 1 L 当たり 1 . 4 L の速度で手動弁 1 6 2 および滅菌親水性フィルター 1 6 3 を通過する。いくつかの実施形態では、溶液は、5 7 8 m l / 分の速度でライン 1 6 4 内を流れる。いくつかの実施形態では、タンク 1 6 0 は、温度制御される。いくつかの実施形態では、被温度制御タンクが加圧される。いくつかの実施形態では、タンク 1 6 0 は、窒素源 1 5 7 によりライン 1

50

58および手動弁159を通して加圧される。いくつかの実施形態では、溶液が生理食塩液である。いくつかの実施形態では、生理食塩液が冷生理食塩液である。いくつかの実施形態では、保持液容器168が温度制御されまたは冷却される。

【0148】

いくつかの実施形態では、保持液容器168内の懸濁液/デキストロース混合物の一部を、ポンプ171によって、直交流(接線流)濾過モジュール167内にポンプ送出することができる。いくつかの実施形態では、透過液を、透過液ライン173(滅菌親水性フィルター172および手動弁174を通過する)を通して引き抜くことができ、保持液容器168に添加される懸濁液/デキストロース混合物の各体積に関しては、ある体積を除去し廃棄することができる。いくつかの実施形態では、濾過モジュール167からの保持液を、保持液ライン166を介して元の保持液容器168内に循環させることができる。いくつかの実施形態では、保持液容器168に添加される懸濁液/デキストロース混合物の各体積に関し、ある体積の液体を、保持液容器168から供給ライン169および定量ポンプ170を通して除去し、サブシステム(図1Aに見られる構成要素70;図8、図10、および図11のシステム)によってさらに処理することができる。いくつかの実施形態では、懸濁液は、490ml/分の速度でポンプ170内を流れることができる。

10

【0149】

フィルター154、163、および172は、滅菌親水性フィルターである。フィルター161および176は、容器内で使用されガスライン165および175によりそれぞれ供給される滅菌疎水性ガスベントフィルターである。

20

【0150】

(図2)

本出願の一実施形態は、乳化システム、システムを使用するプロセス、およびこのプロセスにより作製された大直径合成膜小胞生成物を含む。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞は、多小胞リポソームとすることができる。図2は、連続流乳化システム210の一例の概略図を示す。乳化システム210は、高剪断ミキサー2130および熱交換器2170を含む。いくつかの実施形態では、高剪断ミキサー2130を、第1の構成成分の調製に使用することができる。一実施形態で使用される高剪断ミキサー2130は、Charles Ross & Son Company (Hauppauge, NY)製のRoss HSM-703XS-20 Sanitary Inline High Shear Mixerである。いくつかの実施形態では、高剪断ミキサー2130のヘッドを、水性注入口ライン2120に接続することができる。いくつかの実施形態では、高剪断ミキサー2130のヘッドは、水性注入口ライン2120を通して水溶液を供給することができる。いくつかの実施形態では、高剪断ミキサー2130のヘッドは、再循環ライン2125に接続することができる。いくつかの実施形態では、高剪断ミキサー2130は、再循環ライン2125を通して再循環エマルジョンを供給することができる。再循環エマルジョンは、連続有機溶液中に分散された、既に剪断された水滴を含有する。いくつかの実施形態では、水溶液は、タンク(図1A、構成要素10)に貯蔵し、様々な体積流量で、高剪断ミキサー2130に進入する前に水性注入口ライン2120に装着された液体滅菌フィルター(図1A、構成要素20)を通過することができる。高剪断ミキサーは、1ml/分から4,000ml/分の間、10ml/分から1,000ml/分の間、10ml/分から100ml/分の間、好ましくは15ml/分から50ml/分の間の体積流量を送達するのに利用可能である。いくつかの実施形態では、水性注入口ライン2120は、再循環ライン2125の一部分の内部を同軸方向に走るように構成することができる。上記体積流量の範囲は、1つまたは任意選択で多数の噴霧ノズルの使用が企図される場合に適切である。

30

40

【0151】

いくつかの実施形態では、水溶液を、高剪断ミキサー2130のヘッドの内側の固定子の中心を通して、やはり高剪断ミキサーヘッド2130の内側のスピニング回転子(図示せず。)の中心へと射出することができる。水相が、高剪断ミキサーヘッド2130内の

50

回転子と固定子との間を通るにつれ、水相は、回転子の歯および固定子の歯により水滴へと剪断される。剪断された水滴は、それ自体が再循環ライン 2 1 2 5 を通して元の高剪断ミキサー内に供給される、再循環エマルジョンの流動流の一部になる。合わせた水溶液および再循環エマルジョンは、回転子の中心から外側に移動するときに、高剪断ミキサーヘッド 2 1 3 0 内のブレード剪断ギャップ（図示せず。）を通過することができる。一実施形態では、平均して、水滴が乳化システム 2 1 0 を通って約 1 0 0 回再循環し、そのプロセスにより、水滴はブレード剪断ギャップ（図示せず。）によって大体 1 , 3 0 0 回剪断される。

#### 【 0 1 5 2 】

出口ライン 2 1 5 0 を通って高剪断ミキサーヘッド 2 1 3 0 から出ると、水滴が有機連続相に分散されたエマルジョンが得られ、1 L / 分から 5 0 0 L / 分の間、5 L / 分から 1 0 0 L / 分の間、好ましくは 1 0 L / 分から 5 0 L / 分の間、1 0 m L / 分から 2 , 0 0 0 m L / 分の間、2 0 m L / 分から 2 0 0 m L / 分の間、好ましくは 4 0 m L / 分から 1 0 0 m L / 分の間、高剪断ミキサー 2 1 3 0 から出て行くエマルジョンの大部分、即ちほぼ 5 0 % から 9 9 . 9 % の間、7 0 % から 9 9 . 9 % の間、好ましくは 8 0 % から 9 9 . 9 % の間のエマルジョンは、熱交換器 2 1 7 0 を通過して、高剪断ミキサー 2 1 3 0 の機械式剪断プロセスによって加熱されたエマルジョンは冷却される。さらに、より少ない量の再循環エマルジョン、即ちほぼ 1 m L / 分から 8 , 0 0 0 m L / 分の間、1 0 m L / 分から 2 , 0 0 0 m L / 分の間、2 0 m L / 分から 2 0 0 m L / 分の間、好ましくは 4 0 m L / 分から 1 0 0 m L / 分の間、高剪断ミキサー 2 1 3 0 からノズル供給ライン 2 1 8 0 を通って、第 1 の構成成分 / 緩衝噴霧液滴を作製するのに使用されるノズルに移動する。上記体積流量の範囲は、1 つまたは任意選択で多数の噴霧ノズルの使用が企図される場合に適切である。いくつかの実施形態では、熱交換器 2 1 7 0 は、循環溶液によって取り囲まれた一連のコイルで構成することができる。いくつかの実施形態では、循環溶液は、約 - 5 から約 3 0 に及ぶ温度にすることができる。いくつかの実施形態では、循環溶液は、グリコール / 水の溶液とすることができる。いくつかの実施形態では、グリコール / 水の溶液は、約 0 から約 1 0 に及ぶ温度にすることができる。いくつかの実施形態では、熱交換器 2 1 7 0 は、循環する 5 のグリコール / 水の溶液により取り囲まれた、一連のコイルで構成される。いくつかの実施形態では、循環するグリコール / 水の溶液は、注入口ライン 2 1 1 0 および排出口ライン 2 1 0 5 を通って熱交換器 2 1 7 0 に供給することができる。いくつかの実施形態では、エマルジョンは、グリコール / 水の溶液によって冷却されている熱交換器コイル内を移動し、熱交換器排出口 2 1 7 5 を通って熱交換器から出て行く。いくつかの実施形態では、熱交換器排出口 2 1 7 5 は、冷却されたエマルジョンを元の再循環ライン 2 1 2 5 内に運び、添加される水相および添加される有機溶液とさらに混合することができる。いくつかの実施形態では、高剪断ミキサー 2 1 3 0 は、高体積流量を熱交換器に通しかつ再循環ループ内を廻らせて元の高剪断ミキサーヘッド 2 1 3 0 に戻す、大容量遠心分離ポンプとして作用することができる。

#### 【 0 1 5 3 】

再循環ライン 2 1 2 5 には、有機溶液注入口ライン 2 1 6 0 が取着されており、このラインは、ノズル供給ライン 2 1 8 0 への第 1 の構成成分に供給される有機溶液の体積量に応じて、乳化システム 2 1 0 に有機溶液を補充するのに使用することができる。いくつかの実施形態では、有機溶液は、タンク（図示せず。）に貯蔵し、1 m L / 分から 4 , 0 0 0 m L / 分の間、1 0 m L / 分から 1 , 0 0 0 m L / 分の間、1 0 m L / 分から 1 0 0 m L / 分の間、好ましくは 2 0 m L / 分から 5 0 m L / 分の間、体積流量で流すことができる。上記体積流量の範囲は、1 つまたは任意選択で多数の噴霧ノズルの使用が企図される場合に適切である。いくつかの実施形態では、有機溶液は、再循環ライン 2 1 2 5 および高剪断ミキサー 2 1 3 0 に進入する前に、有機注入口ライン 2 1 6 0 に取着された液体滅菌フィルター（図 1 A および図 1 B、構成要素 1 5 に示される。）内を流れる。一実施形態では、注入口ライン 2 1 6 0 を通して添加された有機溶液の体積流量は、水性注入口ライン 2 1 2 0 を通して高剪断ミキサー 2 1 3 0 に添加された水溶液の体積流量に等しくすることができる。即ち、一実施形態では、添加された液体の体積流量は、1 : 1 の比であ

10

20

30

40

50



の噴霧ノズルに関するものである。いくつかの実施形態では、第1の流体3115は、流体接触チャンバー3125内を移動する円筒状のコアを形成し、そこでは第2の流体3120と物理的に連絡しておりかつこの第2の流体3120により輪状に取り囲まれている。いくつかの実施形態では、第1の流体および第2の流体は、非混和性である。いくつかの実施形態では、第1の流体および第2の流体は、やや混和性である。いくつかの実施形態では、第2の流体3120と第1の流体3115との間での非混和性と、第2の流体3120および第1の流体3115の速度とによって、第2の流体3120は、第1の流体3115のコアの周りにシースの形成を引き起こす。典型的な実施形態では、第1の流体3115がエマルジョンであり、第2の流体3120が緩衝溶液である。

【0159】

10

いくつかの実施形態では、流体接触チャンバー3125の直径は、円筒状チップ3145と一緒になるときに、円錐状に狭めることができる。第1の流体3115が、狭い流体接触チャンバー3125内を移動して円筒状チップ3145に入るにつれ、この第1の流体3115のコアの直径はそれに応じて減少する。同様に、第2の流体3120は、第1の流体3115のコアの周りに、より薄い同心状の輪状シースが生成されるように絞ることができる。流体接触チャンバー3125の直径が減少しかつ円筒状チップ3145に流体を通す結果、第1の流体3115および第2の流体3120の速度が増大する。典型的な実施形態では、第1の流体3115がエマルジョンであり、第2の流体3120が緩衝溶液である。

【0160】

20

図3Cは、円筒状チップ3145内の、第1の流体および第2の流体の拡大断面図を示す。いくつかの実施形態では、ノズルチップでの第1の流体と第2の流体の直径の比は、内側流体コンジット3165内の第1の流体と外側流体コンジット3123内の第2の流体との直径の比と同じにすることができる。いくつかの実施形態では、ノズルチップでの第1の流体と第2の流体との直径の比は、内側流体コンジット3165内の第1の流体と外側流体コンジット3123内の第2の流体との直径の比よりも大きくすることができる。いくつかの実施形態では、ノズルチップでの第1の流体と第2の流体との直径の比は、内側流体コンジット3165内の第1の流体と外側流体コンジット3123内の第2の流体との直径の比よりも小さくすることができる。

【0161】

30

図3Dは、液滴3155での第1の流体および第2の流体の拡大断面図を示す。いくつかの実施形態では、液滴3155での第1の流体と第2の流体の直径の比は、内側流体コンジット3165内の第1の流体と外側流体コンジット3123内の第2の流体との直径の比と同じにすることができる。いくつかの実施形態では、液滴3155での第1の流体と第2の流体の直径の比は、内側流体コンジット3165内の第1の流体と外側流体コンジット3123内の第2の流体との直径の比よりも大きくすることができる。いくつかの実施形態では、液滴3155での第1の流体と第2の流体の直径の比は、内側流体コンジット3165内の第1の流体と外側流体コンジット3123内の第2の流体との直径の比よりも小さくすることができる。

【0162】

40

ノズル310は、ガス3140を供給するガス入力チャネル3130を含む。いくつかの実施形態では、ガスの体積流量は、30L/分から1,000L/分の間、30L/分から500L/分の間、20L/分から200L/分の間、好ましくは25L/分から100L/分の間、かつ輪状ガスチャンバー3135に対して5psigから1,000psigの間、10psigから250psigの間、20psigから150psigの間、好ましくは40psigから120psigの間の圧力にすることができる。上記噴霧ノズルの流量は、単一の噴霧ノズルに関するものである。ノズル310に到達する前に、ガス3140は、疎水性ガス滅菌機(図1Aおよび図1b、構成要素35に見られるように)を含むガス濾過システム(図示せず。)を通過することができる。流体接触チャンバー3125の壁面は、流体接触チャンバー3125内の流体と輪状ガスチャンバー3

50

135内のガス3140との間に物理的接触がないように、輪状ガスチャンバー3135と流体接触チャンバー3125との間にバリアを提供する。いくつかの実施形態では、円筒状チップ3145の排出口および輪状ガスオリフィス3150の排出口は、ガス3140が噴霧ノズル310から出て行く前に第2の流体3120がガス3140に接触しないように、互いに同一平面になるようにすることができる。その他の実施形態では、円筒状チップ3145は、輪状ガスオリフィス3150よりも下方に延びる。さらにその他の実施形態では、円筒状チップ3145は、第2の流体がノズル310から完全に出て行く前にガス3140が第2の流体3120と物理的に連絡するように、輪状ガスオリフィス3150内に僅かに押し込まれる。

【0163】

いくつかの実施形態では、ガス3140が輪状ガスオリフィス3150を通過しかつ噴霧ノズル310から出て行くにつれ、第2の流体3120と物理的に連絡するようになり、第2の流体3120および第1の流体3115の流れを剪断して、第1の流体3115コアおよび第2の流体3120シェルで作製された多数の噴霧液滴3155になるように作用する。3流体ノズルのこの構成は、第1の流体3115および第2の流体3120の速度が内側コンジットの出口3163でほぼ等しくなるように、内側流体コンジット3165と流体接触チャンバー3125内の第2の流体通路の断面積が選択された場合、最も良く実現させることができる。

【0164】

いくつかの実施形態では、噴霧ノズル310は、非常に高い収率の大直径合成膜小胞（即ち、多量の治療薬を包封する小胞）を生成するように構成することができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞は、単層小胞または多層小胞、または治療薬を含む液体を収容するポリマー球とすることができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞を多小胞リポソームとすることができる。いくつかの実施形態では、第1の流体3115は、治療薬を含有する水（または類似の親水性液体）相とすることができ、第2の流体3120は、リン脂質またはその他の収容材料、例えばポリマーまたはPLGA（ポリ（乳-c-o-グリコール酸）、生体適合性および*in-vivo*分解性ポリマー）またはワックスを含む有機相とすることができる。いくつかの実施形態では、ガス3140は水相および有機相と一緒にあって、有機相の液滴内に水相の液滴を設け、この液滴は例えば、単層小胞または多層小胞を形成するのに使用できるものである。いくつかの実施形態では、内側水相液滴のサイズは、少なくとも約0.5 μm、1 μm、5 μm、10 μm、15 μm、20 μm、もしくは50 μmの平均直径を、または前述の値の2つのいずれかにより画定された範囲内の直径を有することができる。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、通常のスプレー乾燥システムを使用することにより除去することができる。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、図7に示されるもののような溶媒除去チャンバーを使用することによって、除去することができる。

【0165】

いくつかの実施形態では、ノズル310は、図3E~3Lに示される4流体噴霧ノズルを提供するために、内側コンジット3165を輪状に取り囲む追加の外側流体コンジット（図示せず。）を含むことができる。いくつかの実施形態では、内側コンジット3165を輪状に取り囲むコンジットは、懸濁媒体として適切な水相を含むことができる。いくつかの実施形態では、水性薬物コアを、例えば単層小胞または多層小胞を形成するのに使用することができる、別の水相により取り囲まれた揮発性溶媒中のリン脂質により取り囲むことができる、エマルジョンが生成されるように、ノズルを動作することができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞は、当初は疎水性外面を有することになる。

【0166】

いくつかの実施形態では、ノズル310は、2流体ノズル（図示せず。）を提供するためにコンジット3123を省略することができる。いくつかの実施形態では、2種の流体が液体およびガスである。いくつかの実施形態では、2流体ノズル（図示せず。）は、第1の構成成分を、図7に示されるものなどの本発明の溶媒除去チャンバーにスプレーする

10

20

30

40

50

のに使用することができる。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、MVLを生成するために第1の構成成分と不活性ガスとを接触させることにより除去することができる。いくつかの実施形態では、過剰なリン脂質を第1の構成成分で使用することができ、その結果、当初は親水性表面を有しておりかつ親水性表面を有するMVLが得られるように部分的に脱落させることができるリン脂質のコーティングを有するMVLが、生成される。

【0167】

(図3Eから図3Lまで)

高い組込みパーセンテージ(高価な活性剤に特に重要である。)を有するリポソームは、図3Eから図3Lまでに示される4流体噴霧ノズル320で作製することができる。いくつかの実施形態では、第1の流体3115は、水性活性剤を含む流体とすることができ、一方、第2の流体3170は、脂質溶液を含む揮発性溶媒とすることができ、この第2の流体3170は、第3の流体3120を懸濁緩衝液とすることができる場合に膜を形成する。懸濁緩衝外層がないと、脂質は、その疎水性領域が外の疎水性ガスに向かう状態になる。この4流体ノズルは、凝集を防止するように外膜を組み立てる。そのような実施形態では、活性剤流体を脂質層形成溶媒3170で取り囲むことができるので、活性剤の組込みは多量である。3170中の脂質の濃度が低いと、少なくとも1つの2重層を提供することができる。いくつかの実施形態では、第2の流体中の脂質濃度がより高いと、厚い多数の2重層を含むリポソームを提供することができる。いくつかの実施形態では、構造的に強力安定したリポソームを、高い遷移温度で密充填飽和リン脂質を使用して作製することができるが、それはリポソームが、蒸発する溶媒溶液から堆積されるからでありかつ従来のリポソームプロセスに従って水溶液中で形成する必要がないからである。

【0168】

第1のコア流体3115が、活性剤と相互に作用する可能性のあるいかなる脂質(例えば、DPPGのような荷電脂質)にも欠けている第1の構成成分であり、3170が揮発性溶媒(第1の構成成分で使用されるものと同じでも異なってもよい。)であり、3120が懸濁緩衝液である場合;MVLは外側に異なる脂質を有する。これらの外側脂質(3170から)は、安定性のために多量に荷電することができまたは機械的強度のために長鎖飽和させることができる。脂質は、MVLの安定性を増大させるためおよびより長くよりゆっくりとした活性剤放出をもたらすために、1層または2層の2重層としてMVL上に置くことができ、または3170中の脂質濃度が高い場合には厚くて機械的に強力な多くの多数の2重層(以前はなされなかった。)として置くことができる。ポリマー(例えば、PLGA)を3120(w/w脂質)にも添加した場合、ポリマー骨格はMVLを取り囲んで形成することができ、MVLを物理的および化学的にさらに安定化させる。ポリマー層が十分強力である場合、MVLを凍結乾燥させることができかつ非常に長い時間にわたり室温で安定にすることができる。

【0169】

図3Eは、第1の内側流体コンジット(中心針)3165、第2の内側コンジット3175、外側コンジット3123、ガス入力チャンネル3130、輪状ガスチャンパー(第4の流体コンジット)3135、第1の流体接触チャンパー3125、第2の流体接触チャンパー3137、および輪状ガスオリフィス3150を含む、4流体噴霧ノズル320の概略部分断面図である。第1の流体接触チャンパー3137は、第1の内側流体コンジット3165の底面から第2の内側流体コンジット3175の出口オリフィス(orifice)3147まで円錐状にテーパが付けられている。第2の流体接触チャンパー3137は、第2の内側流体コンジット3175の出口オリフィス3147から円筒状チップ3145まで、円錐状にテーパが付けられている。いくつかの実施形態では、第2の内側流体コンジット3175の出口オリフィス3147は、第1の内側流体コンジット3165の出口オリフィスと円筒状チップ3145との間にすることができる。

【0170】

いくつかの実施形態では、第2の流体接触チャンパーは、図3Iに示されるノズルよりも短い持続時間で、第1および第2の流体を第3の流体3120に接触させることが可能

である。いくつかの実施形態では、図 3 E に示される 4 流体噴霧ノズル 3 2 0 は、流れの不安定性がより低いので、図 3 I から図 3 L までに示される 1 流体接触チャンバーノズルよりも高い流量を取り扱うことができる。いくつかの実施形態では、第 1 および第 2 の流体接触チャンバーは、水圧式押し出しコーンである。

【 0 1 7 1 】

第 2 の流体接触チャンバー 3 1 3 7 は、輪状ガスオリフィス 3 1 5 0 が形成されるように狭められた、輪状ガスチャンバー 3 1 3 5 によって輪状に取り囲まれる。円筒状チップ 3 1 4 5 の出口オリフィス部分は、輪状ガスオリフィス 3 1 5 0 によって輪状にかつ同心状に取り囲まれる。

【 0 1 7 2 】

いくつかの実施形態では、第 1 の流体 3 1 1 5 は、2 mL / 分から 1, 0 0 0 mL / 分の間、1 0 mL / 分から 5 0 0 mL / 分の間、1 0 mL / 分から 1 0 0 mL / 分の間、好ましくは 5 0 mL / 分から 1 0 0 mL / 分の間、の体積流量で、第 1 の内側流体コンジット 3 1 6 5 内を移動することができる。いくつかの実施形態では、第 1 の流体は、第 1 の内側流体コンジット 3 1 6 5 の出口オリフィス 3 1 6 3 から出て第 1 の流体接触チャンバー 3 1 2 5 に進入し、その結果、第 1 の流体 3 1 1 5 は第 2 の流体 3 1 7 0 と物理的に連絡するようになる。いくつかの実施形態では、第 2 の流体 3 1 7 0 は、2 mL / 分から 1, 0 0 0 mL / 分の間、1 0 mL / 分から 5 0 0 mL / 分の間、1 0 mL / 分から 1 0 0 mL / 分の間、好ましくは 5 0 mL / 分から 1 0 0 mL / 分の間、の体積流量で、第 2 の内側流体コンジット 3 1 7 5 内を移動することができる。典型的な実施形態では、第 1 の流体 3 1 1 5 は、活性剤と相互に作用するいかなる脂質も含まない（例えば、D P P G などの荷電脂質を含まない）エマルジョンである。別の実施形態では、第 2 の流体 3 1 7 0 は、脂質溶液を含む揮発性溶媒（第 1 の構成成分で使用されたものと同じでも異なってもよい。）である。

【 0 1 7 3 】

いくつかの実施形態では、第 1 の流体 3 1 1 5 は、第 2 の流体 3 1 7 0 により取り囲まれた第 1 の流体接触チャンバー 3 1 2 5 内を移動する。いくつかの実施形態では、第 1 の流体 3 1 1 5 および第 2 の流体 3 1 7 0 は、第 1 の流体接触チャンバー 3 1 2 5 内から第 2 の流体接触チャンバー 3 1 3 7 に続く。いくつかの実施形態では、第 2 の流体 3 1 7 0 は、第 1 の流体 3 1 1 5 のコアの周りにシースを形成する。

【 0 1 7 4 】

いくつかの実施形態では、第 1 および第 2 の流体は、2 mL / 分から 1, 0 0 0 mL / 分の間、1 0 mL / 分から 5 0 0 mL / 分の間、1 0 mL / 分から 1 0 0 mL / 分の間、好ましくは 5 0 mL / 分から 1 0 0 mL / 分の間、の体積流量で、第 2 の内側コンジット 3 1 7 5 内を移動することができる。いくつかの実施形態では、第 1 および第 2 の流体は、第 2 の内側コンジット 3 1 7 5 の出口オリフィス 3 1 4 7 から出て第 2 の流体接触チャンバー 3 1 3 7 に入り、その結果、第 1 および第 2 の流体は第 3 の流体 3 1 2 0 と物理的に連絡するようになる。典型的な実施形態では、第 3 の流体 3 1 2 0 が緩衝溶液である。いくつかの実施形態では、第 3 の流体 3 1 2 0 は、2 mL / 分から 1, 0 0 0 mL / 分の間、1 0 mL / 分から 5 0 0 mL / 分の間、1 0 mL / 分から 1 0 0 mL / 分の間、好ましくは 5 0 mL / 分から 1 0 0 mL / 分の間、の体積流量で、第 1 の内側流体コンジット 3 1 6 5 および第 2 の内側コンジット 3 1 7 5 を輪状に取り囲む（下向きの斜視図 F からわかるように、かつ図 3 F に示されるように）外側流体コンジット 3 1 2 3 内を移動する。いくつかの実施形態では、第 1、第 2、および第 3 の流体は、第 2 の流体接触チャンバー 3 1 3 7 の出口オリフィス 3 1 4 5 から出て行く。いくつかの実施形態では、第 3 の流体 3 1 2 0 は、第 1 および第 2 の流体の周りにシースを形成する。

【 0 1 7 5 】

いくつかの実施形態では、第 1 の流体接触チャンバー 3 1 2 5 の直径を、第 1 の内側流体コンジット 3 1 6 5 の出口オリフィス 3 1 6 3 に近づくにつれ円錐状に狭めることができる。第 1 の流体 3 1 1 5 は、狭められた第 1 の流体接触チャンバー 3 1 2 5 内を第 2 の

10

20

30

40

50

流体コンジット 3 1 7 5 の出口オリフィス 3 1 4 7 に向かって移動するので、第 1 の流体 3 1 1 5 のコアの直径はそれに応じて減少する。同様に、第 2 の流体 3 1 7 0 は、第 1 の流体 3 1 1 5 のコアの周りに、より薄い同心状の輪状シースが生成されるように、絞られる。第 1 の流体接触チャンバー 3 1 2 5 の直径を減少させ、かつ流体を第 2 の流体コンジット 3 1 7 5 の出口オリフィス 3 1 4 7 内に通した結果、第 1 の流体 3 1 1 5 および第 2 の流体 3 1 7 0 の速度は増大する。

【 0 1 7 6 】

いくつかの実施形態では、第 2 の流体接触チャンバー 3 1 2 5 の直径は、円筒状チップ 3 1 4 5 と一緒になるときに円錐状に狭めることができる。第 1 の流体 3 1 1 5 のコアおよび第 2 の流体 3 1 2 0 が、狭い第 2 の流体接触チャンバー 3 1 2 5 内を移動して円筒状チップ 3 1 4 5 に入るにつれ、第 1 の流体 3 1 1 5 のコア、第 2 の流体 3 1 2 0、第 3 の流体 3 1 7 0 の直径はそれに応じてさらに減少させることができる。同様に、第 3 の流体 3 1 7 0 は、第 1 の流体 3 1 1 5 のコアの周りのより薄い同心状の輪状シースと第 2 の流体 3 1 2 0 のシースとが生成されるように絞られる。いくつかの実施形態では、多小胞リボソームは、内側の脂質とは異なる外側の脂質で被覆された脂質である。いくつかの実施形態では、図 3 E および図 3 I に示される 4 流体ノズルは、ポリマー P L G A の追加の層でまたは内膜のリン脂質とは異なる高度に荷電したリン脂質で被覆された、多小胞リボソームを製造するのに使用することができる。ポリマーまたはリン脂質またはこれらの組合せによる余分な層で被覆されたこれら多小胞リボソームは、本明細書に開示されるさらなる実施形態を構成する。

【 0 1 7 7 】

4 流体噴霧ノズル 3 2 0 は、ガス 3 1 4 0 を供給するガス入力チャンネル 3 1 3 0 を含む。いくつかの実施形態では、ガスの体積流量は、3 0 L / 分から 1 , 0 0 0 L / 分の間、3 0 L / 分から 5 0 0 L / 分の間、2 0 L / 分から 2 0 0 L / 分の間、好ましくは 2 5 L / 分から 1 0 0 L / 分の間に、かつ輪状ガスチャンバー 3 1 3 5 に対して 5 p s i g から 1 , 0 0 0 p s i g の間、1 0 p s i g から 2 5 0 p s i g の間、2 0 p s i g から 1 5 0 p s i g の間、好ましくは 5 0 p s i g から 1 2 0 p s i g の間の圧力にすることができる。上記噴霧ノズルの流量は、単一の噴霧ノズルに関するものである。ノズル 3 2 0 に到達する前に、ガス 3 1 4 0 は、疎水性ガス滅菌機 ( 図 1 A および図 1 B、構成要素 3 5 に見られるように ) を含むガス濾過システム ( 図示せず。 ) を通過することができる。いくつかの実施形態では、円筒状チップ 3 1 4 5 の排出口および最初の第 2 の接触チャンバー 3 1 3 7 の出口オリフィス 3 1 4 7 の排出口は、同じ直径を有する。いくつかの実施形態では、円筒状チップ 3 1 4 5 の排出口の直径は、第 2 の流体接触チャンバー 3 1 3 7 の出口オリフィス 3 1 4 7 の排出口の直径よりも大きい。いくつかの実施形態では、円筒状チップ 3 1 4 5 の排出口の直径は、第 2 の流体接触チャンバー 3 1 3 7 の出口オリフィス 3 1 4 7 の直径よりも小さい。

【 0 1 7 8 】

図 3 G は、円筒状チップ 3 1 4 5 内の第 1 の流体、第 2 の流体、および第 3 の流体の拡大断面図を示す。

【 0 1 7 9 】

図 3 H は、液滴 3 2 5 5 内の第 1 の流体、第 2 の流体、および第 3 の流体の拡大断面図を示す。

【 0 1 8 0 】

( 図 3 I )

図 3 I は、第 1 の内側流体コンジット 3 1 6 5、第 2 の内側コンジット 3 1 7 5、外側コンジット 3 1 2 3、流体接触チャンバー 3 1 2 5、ガス入力チャンネル 3 1 3 0、輪状ガスチャンバー ( 第 4 の流体コンジット ) 3 1 3 5、および輪状ガスオリフィス 3 1 5 0 を含む、4 流体噴霧ノズル 3 2 0 の概略部分断面図である。いくつかの実施形態では、流体接触チャンバー 3 1 2 5 は、外側流体コンジット 3 1 2 3 の出口オリフィス 3 1 7 3 から円筒状チップ 3 1 4 5 まで、円錐状にテーパが付けられている。

## 【 0 1 8 1 】

流体接触チャンバー 3 1 2 5 は、輪状ガスオリフィス 3 1 5 0 が形成されるように狭くなった輪状ガスチャンバー 3 1 3 5 によって、輪状に取り囲まれている。円筒状チップ 3 1 4 5 の底部は、輪状ガスオリフィス 3 1 5 0 によって輪状にかつ同心状に取り囲まれている。

## 【 0 1 8 2 】

いくつかの実施形態では、第 1 の流体 3 1 1 5 は、2 mL / 分から 1, 0 0 0 mL / 分の間、1 0 mL / 分から 5 0 0 mL / 分の間、1 0 mL / 分から 1 0 0 mL / 分の間、好ましくは 5 0 mL / 分から 1 0 0 mL / 分の間、典型的な実施形態では、第 1 の内側流体コンジット 3 1 6 5 内を移動することができる。典型的な実施形態では、第 1 の流体 3 1 1 5 がエマルジョンである。いくつかの実施形態では、第 1 の流体は、第 1 の内側流体コンジット 3 1 6 5 の底面 3 1 6 3 から出て流体接触チャンバー 3 1 2 5 に進入し、その結果、第 1 の流体 3 1 1 5 は、第 2 の流体 3 1 7 0 と物理的に連絡するようになる。いくつかの実施形態では、第 2 の流体 3 1 7 0 は、第 2 の内側コンジット 3 1 7 5 の底面 3 1 7 3 から出て流体接触チャンバー 3 1 2 5 に進入し、その結果、第 2 の流体 3 1 7 0 は第 1 の流体 3 1 1 5 および第 3 の流体 3 1 7 0 に物理的に連絡するようになる。典型的な実施形態では、第 1 の内側流体コンジット 3 1 6 5 内の第 1 の流体 3 1 1 5 は、外側コンジット 3 1 2 3 内の第 3 の流体 3 1 2 0 によって輪状に取り囲まれた第 2 の内側コンジット 3 1 7 5 内の第 2 の流体 3 1 7 0 によって、輪状に取り囲まれている（下向きの斜視図 J からわかるように、かつ図 3 J に示されるように）。

## 【 0 1 8 3 】

いくつかの実施形態では、第 1 の流体 3 1 1 5 は、第 3 の流体 3 1 2 0 により取り囲まれた第 2 の流体 3 1 7 0 によって取り囲まれている、第 1 の流体接触チャンバー 3 1 2 5 内を移動する。いくつかの実施形態では、第 2 の流体 3 1 7 0 が、第 1 の流体 3 1 1 5 の周りにシースを形成し、第 3 の流体 3 1 2 0 が、第 1 および第 2 の流体の周りにシースを形成する。

## 【 0 1 8 4 】

いくつかの実施形態では、流体接触チャンバー 3 1 2 5 の直径は、円筒状チップ 3 1 4 5 と一緒になるにつれて円錐状に狭めることができる。いくつかの実施形態では、第 1 の流体 3 1 1 5 が、狭い第 1 の流体接触チャンバー 3 1 2 5 内を円筒状チップ 3 1 4 5 に向かって移動するにつれ、第 1 の流体 3 1 1 5 のコアの直径はそれに応じて減少する。いくつかの実施形態では、第 2 の流体 3 1 7 0 は、第 1 の流体 3 1 1 5 のコアの周りに、より薄い同心状の輪状シースが生成されるように絞ることができる。いくつかの実施形態では、第 3 の流体 3 1 2 0 は、第 1 の流体 3 1 1 5 のコアおよび同心状で輪状の第 2 の流体 3 1 7 0 の周りに、より薄い同心状の輪状シースが生成されるように絞ることができる。第 1 の流体接触チャンバー 3 1 2 5 の直径が減少しかつ円筒状チップ 3 1 4 5 に流体を通す結果、第 1 の流体 3 1 1 5、第 2 の流体 3 1 7 0、および第 3 の流体 3 1 2 0 の速度を増大させることができる。

## 【 0 1 8 5 】

4 流体噴霧ノズル 3 2 0 は、ガス 3 1 4 0 を供給するガス入力チャネル 3 1 3 0 を含む。いくつかの実施形態では、ガスの体積流量は、3 0 L / 分から 1, 0 0 0 L / 分の間、3 0 L / 分から 5 0 0 L / 分の間、2 0 L / 分から 2 0 0 L / 分の間、好ましくは 2 5 L / 分から 1 0 0 L / 分の間、かつ輪状ガスチャンバー 3 1 3 5 に対して 5 p s i g から 1, 0 0 0 p s i g の間、1 0 p s i g から 2 5 0 p s i g の間、2 0 p s i g から 1 5 0 p s i g の間、好ましくは 4 0 p s i g から 1 2 0 p s i g の間の圧力にすることができる。上記噴霧ノズルの流量は、単一の噴霧ノズルに関するものである。ノズル 3 2 0 に到達する前に、ガス 3 1 4 0 は、疎水性ガス滅菌機（図 1 A および図 1 B、構成要素 3 5 に見られるように）を含むガス濾過システム（図示せず。）を通過することができる。

## 【 0 1 8 6 】

図 3 K は、円筒状チップ 3 1 4 5 内の第 1 の流体、第 2 の流体、および第 3 の流体の拡

10

20

30

40

50

大断面図を示す。

【0187】

図3Lは、液滴3255内の第1の流体、第2の流体、および第3の流体の拡大断面図を示す。

【0188】

(図4A)

図4Aは、第1の流体4115を、円筒状チップ4145に到達する前に流体接触チャンパー4125内で大きな液滴に分解することができる、噴霧ノズル410を示す。

【0189】

いくつかの実施形態では、第1の流体4115は、内側流体コンジット4165から出て内側流体コンジット4165の出口オリフィス4163を通り、流体接触チャンパー4125に進入し、その結果、第1の流体4115は第2の流体4120と物理的に連絡するようになる。第2の流体4120は、内側流体コンジット4165を輪状に取り囲む外側流体コンジット4123内を移動して(下向きの斜視図Bからわかるように、かつ図4Bに示されるように)、流体接触チャンパー4125に到達する。第1の流体4115は、流体接触チャンパー4125内を移動する複数の第1の流体液滴4157を形成し、そこで第2の流体4120と物理的に連絡しかつこの流体に取り囲まれる。いくつかの実施形態では第1および第2の流体は非混和性である。典型的な実施形態では、第1の流体4115がエマルジョンであり、第2の流体4120が緩衝溶液である。

【0190】

いくつかの実施形態では、流体接触チャンパー4125の直径は、円筒状チップ4145と一緒にするにつれ円錐状に狭められる。第1の流体4115が、狭い流体接触チャンパー4125内を移動して円筒状チップ4145に入るにつれ、第1の流体液滴4157は押し潰され、それに応じてその直径は、移動軸に沿って減少する。同様に、第2の流体4120は、第1の流体液滴4157の周りに、より薄いシェルが生成されるように絞られる。流体接触チャンパー4125の直径が減少しかつ溶液を円筒状チップ4145に通す結果、第1の流体液滴4157および第2の流体4120の速度は増大する。典型的な実施形態では、第1の流体4115がエマルジョンであり、第2の流体4120が緩衝溶液である。

【0191】

図4Cは、円筒状チップ4145内の、第1の流体液滴4157および第2の流体4120の拡大断面図を示す。

【0192】

図4Dは、液滴4155内の、第1の流体および第2の流体の拡大断面図を示す。いくつかの実施形態では、液滴4155における第1の流体と第2の流体の直径の比は、内側流体コンジット4165内の第1の流体の直径と外側流体コンジット4123内の第2の流体の直径との比と同じにすることができる。いくつかの実施形態では、液滴4155における第1の流体と第2の流体の直径の比は、内側流体コンジット4165内の第1の流体の直径と外側流体コンジット4123内の第2の流体の直径との比よりも大きくすることができる。いくつかの実施形態では、液滴4155における第1の流体と第2の流体の直径の比は、内側流体コンジット4165内の第1の流体の直径と外側流体コンジット4123内の第2の流体の直径との比よりも小さくすることができる。

【0193】

ノズル410は、輪状ガスチャンパー(第3の流体コンジット)4135にガス4140を供給するガス入力チャネル4130を含む。ノズル410に到達する前に、ガス4140は、疎水性ガス滅菌機(図1Aおよび図1B、構成要素35)を含むガス濾過システム(図示せず。)を通過することができる。流体接触チャンパー4125の壁面は、流体接触チャンパー4125内の流体と輪状ガスチャンパー4135内のガス4140との間に物理的接触がないように、輪状ガスチャンパー4135と流体接触チャンパー4125との間にバリアを提供する。いくつかの実施形態では、円筒状チップ4145の排出口お

10

20

30

40

50

よび輪状ガスオリフィス4150の排出口は、ガス4140が噴霧ノズル410から出て行く前に第2の流体4120がガス4140に接触しないように、互いに同一平面になるようにすることができる。その他の実施形態では、円筒状チップ4145は、輪状ガスオリフィス4150の端部よりも下に延びてもよい。さらにその他の実施形態では、円筒状チップ4145は、第2の流体がノズル410から完全に出て行く前にガス4140が第2の流体4120と物理的に連絡するように、輪状ガスオリフィス4150内に僅かに押し込まれている。典型的な実施形態では、第1の流体4115がエマルジョンであり、第2の流体4120が緩衝溶液である。

【0194】

いくつかの実施形態では、ガス4140が輪状ガスオリフィス4150を通過して噴霧ノズル410から出るときに、ガスは第2の流体4120と物理的に連絡するようになり、第2の流体4120と第1の流体4115の液滴との流れを、第1の流体4115のコアおよび第2の流体4120のシェルで作製された噴霧液滴4155へと剪断するように作用する。この実施形態では、第1の流体のコアの流れは、内側流体コンジット4165の出口オリフィス4163での第1の流体4115と第2の流体4120の速度の不一致により、分解される。典型的な実施形態では、第1の流体4115がエマルジョンであり、第2の流体4120が緩衝溶液である。

【0195】

(図5)

図5は、噴霧ノズル505の一実施形態の、より詳細な図である。図5に示されるノズルは、図5で修正されるようにかつ本明細書に記述されるように、Spraying Systems Co. (Wheaton, IL)により製造された部品番号1/8JJN-SS+SUJ1A-SSから導き出される。図5の噴霧ノズル下方セクション510は、3種の流体をノズル505に導入するための3流体入力チャネルを提供する。第1の流体入力チャネルは、噴霧ノズル下方セクション510内を実質的に下向きに延びかつ流体接触チャンバー5125内に延びる、中心長手方向チャネル5114である。いくつかの実施形態では、第2の流体入力チャネルが緩衝入力チャネル5128であり、第3の流体入力チャネルがガス入力チャネル5130である。

【0196】

中心長手方向チャネル5114は、円形の断面であってもよいチャネルである。中心長手方向チャネル5114は、ライン結合機5113のアーチャー5111として開始してもよい。ライン結合機5113は、第1の流体5115をノズル下方セクション510に導入するために供給ラインをノズル505に装着するための手段である。ポリマー封止座金5112は、ライン結合機5113に接触した状態で保持され、かつライン結合機5113の結合機ナット5116と内側流体コンジット5165のヘッド(図示せず。)との間に介在する。

【0197】

内側流体コンジット5165は、中心長手方向チャネル5114の継続部を提供することができ、狭くなった中心ボア5164が取外し可能なハウジング部材5170内を通過して水平チャネルケーシング5175内を延び、液体流体キャップ5180に入って、液体流体キャップ5180の流体接触チャンバー5125で終了する。いくつかの実施形態では、ハウジング部材5170にねじを切ることができる。ハウジング部材5170はその最上部に、確実な取付けおよび流体封止を得るためにハウジングキャップ5172およびハウジングガスケット部材5171を嵌合することができる。ハウジング部材5170は、水平チャネルケーシング5175の最上部へと下向きに延び、そこで、例えば内部スクリュウねじ切りを使用して水平チャネルケーシング5175との確実な接続が形成されるように締め付けることができる。

【0198】

中心長手方向チャネル5114に加え、水平チャネルケーシング5175は、ガス入力チャネル5130および緩衝入力チャネル5128で構成することができる。ガス入力チ

10

20

30

40

50

チャンネル5130は、ガス供給ライン（図示せず。）を取着することができる外部アパーチャー5131を有することができる。ガス入力チャンネル5130は、輪状ガスチャンパー（第3の流体コンジット）5135に至る内部アパーチャー5132を有することができる。輪状ガスチャンパー5135は、液体流体キャップ5180を輪状に取り囲むように据えられている。液体流体キャップ5180は、液体流体キャップ5180および流体接触チャンパー5125内の流体含有物がノズル内の輪状ガスチャンパー5135の流体含有物に物理的に連絡できないように、水平チャンネルケーシング5175に対して取外し可能および確実に嵌合することができる。緩衝入力チャンネル5128は、流体供給ライン（図示せず。）を取着することができる外部アパーチャー5127を有することができる。緩衝入力チャンネル5128は、液体流体キャップ5180の上部開口に至る内部アパーチャー5126を有することができる。

10

#### 【0199】

いくつかの実施形態では、液体流体キャップ5180は、最上部を円筒状に成形することができ、出口オリフィス部分には円錐状にテーパを付けることができる。いくつかの実施形態では、液体流体キャップ5180は、最上部および底部の両方を円筒状にテーパを付けることができる。いくつかの実施形態では、流体接触チャンパー5125および外側流体コンジット5123が液体流体キャップ5180の内壁を形成する。流体接触チャンパー5125は、輪状外側流体コンジット5123の出口オリフィスから円筒状チップ5145まで、円錐状にテーパが付けられている。円筒状チップ5145の出口オリフィス部分は、輪状ガスオリフィス5150によって輪状にかつ同心状に取り囲むことができる。輪状ガスオリフィス5150は、円筒状チップ5145を、ガスキャップ5160の円筒状開口の中心に配置することによって、生成することができる。液体流体キャップ5180は、液体流体キャップ5180の外側に取着されたガス絞り機5182を有することができる。このガス絞り機5182には、液体流体キャップ5180を輪状に取り囲むいくつかの円形の穴がある。ガス絞り機5182の存在によって、ガス絞り機5182とガスキャップ5160との間に下方輪状ガスチャンパー5136が生成される。ガス絞り機5182は、ガスが輪状ガスチャンパー5135内を輪状ガスオリフィス5150まで移動するとき生成される、乱流を最小限に抑えることができる。ノズル下方セクション510は、ガスキャップ5160および液体流体キャップ5180を水平チャンネルケーシング5175に確実に嵌合した状態で保つように働くオリフィスハウジング5185に嵌合することができる。いくつかの実施形態では、オリフィスハウジング5185にねじを切ることができる。

20

30

#### 【0200】

いくつかの実施形態では、第1の流体5115は、ライン結合機5113に取着された供給ライン（図示せず。）から、ノズル下方セクション510の長手方向チャンネル5114に進入することができる。第1の流体は、流体接触チャンパー5125に達するまで長手方向チャンネル5114内を移動し、その結果、流体接触チャンパー5125内の第2の流体5120に物理的に接触するようになる。典型的な実施形態では、第1の流体5115がエマルジョンであり、第2の流体5120が緩衝溶液である。

#### 【0201】

いくつかの実施形態では、第2の流体5120は、入力アパーチャー5127を通してノズル下方セクション510に進入し、入力チャンネル5128内を移動する。いくつかの実施形態では、第2の流体5120はその後、内部アパーチャー5126内を通過して液体流体キャップ5180の最上部に至り、輪状外側流体コンジット5123内を移動し、内側流体コンジット5165の下方セクションの周りを移動しかつ取り囲み、流体接触チャンパー5125に到達する。いくつかの実施形態では、内側流体コンジット5165の出口オリフィス5163または中心長手方向チャンネル5114から出て流体接触チャンパー5125に進入すると、第1の流体5115は、流体接触チャンパー5125内を移動する円筒状コアを形成することができる。いくつかの実施形態では、第1の流体5115の円筒状コアは、第2の流体5120により輪状に取り囲むことができる。いくつかの実

40

50

施形態では、第2の流体5120と第1の流体5115とが非混和性であることにより、また第2の流体5120および第1の流体5115の移動が高速であることにより、第2の流体5120は第1の流体5115のコアの周りにシースの形成を引き起こす。第1の流体5115および第2の流体5120は、流体接触チャンバー5125内を、外側コンジット5123の円筒状チップ5145へと移動することができる。典型的な実施形態では、第1の流体5115がエマルジョンであり、第2の流体5120が緩衝溶液である。

#### 【0202】

流体接触チャンバー5125の断面直径は、円筒状チップ5145と一緒にするように円錐状に狭められるにつれ、減少する。第1の流体5115が、狭くなった流体接触チャンバー5125内を円筒状チップ5145へと移動するにつれ、第1の流体5115のコアの直径は減少する。同様に、第2の流体5120は、より薄い同心状の輪状シースが第1の構成成分5115のコアの周りに生成されるように、絞ることができる。いくつかの実施形態では、溶液が狭い円筒状チップを通過するときに、第1の流体5115および第2の流体5120の速度を増大させることができる。いくつかの実施形態では、内側流体コンジット5165およびハウジング部材5170に在るねじ山によって、内側流体コンジット5165の排出口チップを、液体流体キャップ5180内の流体接触チャンバー5125の円錐部分内で垂直に調節することが可能になる。いくつかの実施形態では、ハウジング部材5170は、第1の流体5115が内側流体コンジット5165から出て行くポイントで第2の流体5120および第1の流体5115の速度をほぼ等しくすることができるように、調節することができる。これにより、図3Aに示されるような最適な動作が可能になる。いくつかの実施形態では、ハウジング部材5170は、第1の流体5115が内側流体コンジット5165から出て行くポイントで第2の流体5120および第1の流体5115の速度を等しくすることができないように、調節することができる。これにより、図4Aに示されるような最適な動作が可能になる。典型的な実施形態では、第1の流体5115がエマルジョンであり、第2の流体5120が緩衝溶液である。

#### 【0203】

いくつかの実施形態では、ガス5140を、疎水性ガス滅菌機（図示せず。）を含むガス濾過システム（図示せず。）内に最初に通すことができる。いくつかの実施形態では、ガス5140は、外部ガス入力アパーチャー5131を通してガス入力チャンネル5130に進入し、次いで内部ガスチャンバーアパーチャー5132を通過して、輪状ガスチャンバー5135に到達することができる。いくつかの実施形態では、液体流体キャップ5180は、ガス5140がノズル下方セクション510内の第1の流体5115または第2の流体5120と物理的に連絡できないように、水平チャンネルケーシング5175に取外し可能および確実に嵌合することができる。ガス5140は、ガス絞り機5182の穴を通過して移動して、下方輪状ガスチャンバー5136に到達する。

#### 【0204】

ガス5140が輪状ガスオリフィス5150を通過し、噴霧ノズル下方セクション510から出て行くとき、このガスは、第2の流体5120と物理的に連絡するようになり、第2の流体5120および第1の流体5115の流れを、第1の流体5115のコアおよび第2の流体5120のシェルで作製された噴霧液滴5155へと剪断するように作用する。典型的な実施形態では、第1の流体5115がエマルジョンであり、第2の流体5120が緩衝溶液である。典型的な実施形態では、第1の流体5115のコアがエマルジョンであり、第2の流体5120のシェルが緩衝溶液である。

#### 【0205】

いくつかの実施形態は、それぞれが少なくとも1つの入口オリフィスおよび1つの出口オリフィスを有する3つのチャンネルを含み、これらのチャンネルは内側流体コンジットおよび外側流体コンジットから構成されるものである、噴霧ノズル装置を提供し、内側流体コンジットに関する出口オリフィスは、外側流体コンジットよりも小さい直径のものでありかつこの外側流体コンジットの中心に位置付けられ、外側流体コンジットの出口オリフィス、ガスチャンネルに向かって方向が定められており、ガスチャンネルの出口オリフィスから

10

20

30

40

50

出て行く加圧ガスは、外側流体コンジットの出口オリフィスから出て行く液体に衝突する。追加の実施形態は、そのようなデバイスを使用するためのプロセスと、それによって作製されたM V L生成物とを含む。いくつかの実施形態では、ガスチャネルの出口オリフィスは、外側流体コンジットの出口オリフィスを輪状に取り囲むことができる。いくつかの実施形態では、ガスチャネルの出口オリフィスおよび外側流体コンジットの出口オリフィスを同一平面上にすることができる。いくつかの実施形態では、外側流体コンジットの出口オリフィスを、ガスチャネルの出口オリフィス内に押し込むことができる。いくつかの実施形態では、外側流体コンジットの出口オリフィスを、ガスチャネルの出口オリフィスを越えて延ばすことができる。いくつかの実施形態では、3つ全てのチャネルの出口オリフィスを同軸状にすることができる。いくつかの実施形態では、内側流体コンジットの出口オリフィスは、外側流体コンジットの出口オリフィスから離れて3つ以上の外側流体コンジットの出口オリフィスの直径にすることができる。

10

## 【0206】

いくつかの実施形態では、図3～6の噴霧ノズルにより生成された多小胞リボソーム生成物は、直接収集し精製することができる。あるいは、多小胞リボソーム生成物は、処理する前に、図7の蒸発塔または蒸発装置（または図1A～1Cの一部として）により処理することができる。

## 【0207】

(図6)

図6は、図5のデバイスの個々の構成要素の、分解組立概略図605である。

20

## 【0208】

いくつかの実施形態では、構成要素5113はライン結合機であり；構成要素5165は内側流体コンジットであり；構成要素5172はハウジングキャップであり；構成要素5170はハウジング部材であり；構成要素5171はハウジングガスカート部材であり；構成要素5180は液体流体キャップであり；構成要素5145は円筒状チップであり；構成要素5160はガスキャップであり；構成要素5182はガス絞り機であり；構成要素5185はオリフィスハウジングである。

## 【0209】

いくつかの実施形態では、位置5130をガス入力チャネルとすることができ；位置5132を内部ガスチャンパーアパーチャーとすることができ；位置5128を流体チャネルとすることができ；位置5126を内部流体キャップアパーチャーとすることができ；位置5150を輪状ガスオリフィスとすることができる。

30

## 【0210】

(図7)

本出願の実施形態は、蒸発装置または蒸発サブシステムを含む、製剤を製造するためのシステム、このシステムを使用するプロセス、およびこのプロセスによって作製された大直径合成膜小胞生成物である。蒸発装置の例は、図7に示され本明細書に記述される、溶媒除去容器である。図7は、溶媒除去容器710の概略図を示す。いくつかの実施形態では、噴霧液滴7155を、この噴霧液滴7155から溶媒を除去するために溶媒除去容器710内にスプレーすることができる。いくつかの実施形態では、溶媒除去容器710は、溶媒除去容器710の蓋7220に取着されかつ蓋7220内を延びる、上述の3流体噴霧ノズル7510を含むことができる。いくつかの実施形態では、噴霧ノズル7510の円筒状チップおよび輪状ガスオリフィスは、蓋7220の内縁と実質的に同一平面になるように構成することができる。いくつかの実施形態では、噴霧ノズル7510の円筒状チップおよび輪状ガスオリフィスは、蓋7220の内縁を越えて延びるように構成することができる。

40

## 【0211】

あるいは、いくつかの実施形態では、溶媒除去容器710は、溶媒除去容器710の壁面7350に取着され、この壁面7350内を延びる、上述の3流体噴霧ノズル7510を含むことができる。いくつかの実施形態では、噴霧ノズル7510の円筒状チップおよ

50

び輪状ガスオリフィスは、壁面 7350 の内縁と実質的に同一平面になるように構成することができる。いくつかの実施形態では、噴霧ノズル 7510 の円筒状チップおよび輪状ガスオリフィスは、壁面 7350 の内縁を越えて延びるように構成することができる。

#### 【0212】

いくつかの実施形態では、容器 710 は、蓋 7220 の中心を通過することができるかつ溶媒除去チャンバー 7230 内に延びることができる、ガス排出口チューブ 7340 も含む。いくつかの実施形態では、ガス排出口チューブ 7340 は、蓋から下に約 15 から 19 インチ延びることができ、直径は約 1 インチにすることができる。いくつかの実施形態では、ガス排出口チューブ 7340 は、蓋から下に約 20 cm から約 60 cm 延びることができ、直径を約 1 cm から約 4 cm にすることができる。いくつかの実施形態では、円錐継手 7300 をガス排出口チューブ 7340 の端部に取着することができる。いくつかの実施形態では、円錐継手 7300 を使用して、ガス排出口チューブ 7340 の直径をガス排出口 7310 で狭めることができる。いくつかの実施形態では、ガス排出口 7310 の直径を約 0.5 インチにすることができる。いくつかの実施形態では、ガス排出口 7310 の直径を約 0.5 cm から約 3 cm にすることができる。いくつかの実施形態では、渦安定機のディスクまたはリング 7360 を、円錐継手 7300 に取着することができる。

10

#### 【0213】

いくつかの実施形態では、ガス注入口パイプ 7290 は、溶媒除去容器 710 の壁面 7350 に接続することができ、ガス注入口 7280 を生成することができる。いくつかの実施形態では、溶媒除去容器 710 は、生成物出口オリフィス 7260 を含むことができる底面 7250 を有する。いくつかの実施形態では、出口オリフィス 7260 は、ドーム状の底面 7250 の中心に置くことができる。いくつかの実施形態では、生成物排出口パイプ 7270 を、出口オリフィス 7260 に取着することができる。いくつかの実施形態では、溶媒除去容器 710 は、温度制御ジャケット（図示せず。）を含む。いくつかの実施形態では、温度制御流体を、溶媒除去容器 710 の温度制御ジャケット（図示せず。）内で循環させることができ、この温度制御ジャケットは、溶媒除去チャンバー 7230 の温度調節のために、溶媒除去容器 710 の壁面 7350 および底面 7250 を取り囲むことができるものである。いくつかの実施形態では、溶媒除去容器 710 の底面 7250 は、ドーム、コーン、または角度の付いた平らな底面などの形状にすることができる。

20

30

#### 【0214】

いくつかの実施形態では、キャリアガス 7370 をまず加熱し、加湿し、次いで疎水性ガス滅菌機（図示せず。）を含むガス濾過システム（図示せず。）内に通すことができる。いくつかの実施形態では、キャリアガス 7370 は、ガス注入口パイプ 7290 を通して溶媒除去容器 710 に供給することができる。いくつかの実施形態では、キャリアガス 7370 は、ガス注入口 7280 を通過し、ガス回転噴流 7285 に進入することができる。いくつかの実施形態では、ガス回転噴流 7285 は、流動するキャリアガス 7370 を溶媒除去チャンバー 7230 内に向けて、キャリアガス 7370 が、水平にかつ溶媒除去容器の壁面 5350 に対して接線方向にガス回転噴流 7285 から出て行くように（かつ溶媒除去チャンバー 7230 に進入するように）する。いくつかの実施形態では、ガス回転噴流 7285 を通して溶媒除去チャンバー 7230 に進入する実質的に全てのキャリアガス 7370 は、ガス排出口 7310 およびガス排出口パイプ 7340 を通して溶媒除去チャンバー 7230 から出て行くことができる。

40

#### 【0215】

いくつかの実施形態では、溶媒除去チャンバー 7230 に供給されたキャリアガス 7370 は、壁面 7350 に対して接線方向に射出することができ、キャリアガス 7370 は最初に壁面 7350 付近の溶媒除去容器 710 の周りを時計回りに（上方から見て）ゆっくりと移動して、低速ガス回転 7240 の形成を引き起こす。いくつかの実施形態では、溶媒除去チャンバー 7230 を約 1 psig に加圧して、溶媒除去チャンバー 7230 とガス排出口パイプ 7340 との間に圧力差を生成することができる。いくつかの実施形態

50

では、溶媒除去チャンバー7230内を移動するキャリアガス7370を、循環する際に内向きに、ガス排出口7310に向かって引っ張ることができる。いくつかの実施形態では、キャリアガス7370の角運動量の変化によって、キャリアガス7370は、ガス排出口7310により近づいて動くにつれ加速される。いくつかの実施形態では、ガス排出口7310付近のキャリアガス7370の加速は、渦安定機7360およびガス排出口7310の下で強力なガスの渦7245を生成するのに十分強力なものにすることができる。いくつかの実施形態では、キャリアガス7370は、ガスの渦7245によるスピン運動の後に処分するために、溶媒除去チャンバー7230からガス排出口7310を通してガス排出口パイプ7340内に押し出すことができる。

**【0216】**

いくつかの実施形態では、3流体噴霧ノズル7510には、上述のように第1の流体7115、第2の流体7120、および第3の流体7140を供給することができる。典型的な実施形態では、第1の流体を第1の構成成分とすることができ、第2の流体を緩衝溶液とすることができ、第3の流体をガスとすることができる。いくつかの実施形態では、第1の流体のコアおよび第2の流体のシェルから構成される、得られる噴霧液滴7155は、溶媒除去チャンバー7230にスプレーすることができる。いくつかの実施形態では、噴霧液滴7155は、この噴霧液滴7155が溶媒除去チャンバー7230内を下に移動することができるとき、低速ガス回転7240で循環しているキャリアガス7370に接触するようになる。いくつかの実施形態では、噴霧液滴7155は、低速ガス回転7240により拾い上げかつ組み込むことができ、溶媒除去チャンバー7230内を循環し始め、ドーム状の底面7250に向かって沈降し始める。

**【0217】**

いくつかの実施形態では、溶媒は、噴霧液滴7155が低速ガス回転7240内でキャリアガス7370と共に循環するにつれ、噴霧液滴7155のコアから実質的に蒸発させることができる。いくつかの実施形態では、蒸発した溶媒は、処分するために、溶媒除去チャンバー7230から循環キャリアガス7370と共にガス排出口7310を通してガス排出口パイプ7340へと除去することができる。いくつかの実施形態では、ガス排出口パイプ7340には、溶媒除去容器710の外側に滅菌バリア濾過システム(図示せず)を備えることができる。一実施形態における濾過システムは、フィルター(例えば、コースフィルターまたは従来のサイクロン分離機)およびHEPAフィルターまたはその他の滅菌ガスフィルターで構成することができる。

**【0218】**

いくつかの実施形態では、低速ガス回転7240内を移動する噴霧液滴7155の一部は、強力なガスの渦7245に到達する可能性があり、この液滴は強力なガスの渦7245内での強力な遠心力によって再び外向きに跳ね飛ばされる可能性があり、したがってガス排出口7310を通して除去されない。例えば、ガスの渦7245によって外向きに跳ね飛ばされた噴霧液滴7155の一部は、低速ガス回転7240内を再び移動する可能性があり、噴霧液滴の一部は、ドーム状の底面7250に向かって落下し始める。一実施形態では、ガス排出口7310を通してキャリアガス7370と共に逃げる噴霧液滴7155はごく僅かしかない。いくつかの実施形態では、噴霧液滴7155からの実質的に全ての溶媒の除去によって、流体シェルで被覆されたままの大直径合成膜小胞液滴7380を得ることができる。いくつかの実施形態では、液滴7380は、溶媒除去容器710のドーム状の底面7250に、主にガスの渦から出て永久的に落下する。いくつかの実施形態では、複数の大直径合成膜小胞液滴7380は、大直径合成膜小胞粒子を溶液に懸濁した懸濁液7390を、ドーム状の底面7250で形成する。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リポソームである。

**【0219】**

溶媒除去容器710は、溶媒除去容器710の蓋7220に、2流体濯ぎノズル7400を任意選択で備えることができる。いくつかの実施形態では、2流体濯ぎノズル7400は、噴霧ノズル7510から時計回りに90度の角度で、蓋7220に位置決めするこ

10

20

30

40

50

とができる。いくつかの実施形態では、2流体濯ぎノズル7400は、噴霧ノズル7510から時計回りに180度の角度で、蓋7220に位置決めすることができる。濯ぎノズル7400には、あらゆる不規則な噴霧エマルジョン液滴を壁面7350から濯ぎかつ大直径合成膜小胞懸濁液7390を生成物出口オリフィス7260へと濯ぐことを目的に、噴霧された壁面濯ぎ溶液液滴7415を溶媒除去容器710にスプレーするために、壁面濯ぎ溶液7410および濾過済みガス7420を供給することができる。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リポソームである。

#### 【0220】

いくつかの実施形態では、溶媒除去容器710は、蓋7220に蓋保護ガス注入口7430を任意選択で備えることができる。いくつかの実施形態では、溶媒除去容器710は、噴霧ノズル7510の反対側の蓋7220に、蓋保護ガス注入口7430を任意選択で備えることができる。いくつかの実施形態では、加湿され、滅菌され、濾過されたガス7440は、溶媒除去チャンパー7230の最上部付近で、蓋保護ガス注入口7430を通して溶媒除去容器の壁面7350に対して接線方向に、溶媒除去チャンパー7230に流すことができる。いくつかの実施形態では、ガス7440は、蓋保護噴流として溶媒除去チャンパー7230の最上部付近を環状に移動することができ、本質的に、ガスの渦7245および低速ガス回転7240の上方でガス緩衝材として作用して、液滴が蓋7220に蓄積されるのを防止する。いくつかの実施形態では、蓋保護ガス注入口内を流れるガスは、例えば窒素ガス（または窒素ガス/水蒸気の混合物）、またはCO<sub>2</sub>がスクラビングされた空気とすることができる。いくつかの実施形態では、キャリアガスを窒素ガス（または窒素ガス/水蒸気の混合物）、またはCO<sub>2</sub>がスクラビングされた空気とすることができる。

#### 【0221】

いくつかの実施形態では、渦安定機7360は、円錐継手7300から外向きに放射状に伸びる金属のディスクまたはリングとすることができる。円錐継手7300の端部でガス排出口7310と同一平面になるよう嵌合することができる。いくつかの実施形態では、渦安定機7360の直径は、ガス排出口7310の直径の2倍から6倍である。いくつかの実施形態では、渦安定機7360は、噴霧ノズル7510から生じたスプレーによって引き起こされた乱流から、強力なガスの渦7245の先端を保護することによって、らせん状の安定性および強力なガスの渦7245の完全性が確実になるように作用する。いくつかの実施形態では、ガスの渦7245の安定性は、壁面7350から蓋の半径の1/4の距離と、ガス排出口パイプ7340から蓋の半径の1/4の距離との間に噴霧ノズル7510を配置することによって、維持することができる。いくつかの実施形態では、噴霧ノズル7510は、ガス排出口パイプ7340から蓋7220の半径の7/11の距離に位置決めすることができる。噴霧ノズル7510の戦略的配置によって、溶媒除去チャンパー7230内に噴霧液滴7155をスプレーするという強力なガスの渦7245に対する衝撃が最小限に抑えられ、壁面7350に衝突する噴霧液滴7155の数も最小限に抑えられる。いくつかの実施形態では、濯ぎノズル7400の配置は、かなりの量の濯ぎ溶液液滴7415が溶媒除去容器7240内の低速ガス回転7240に進入し、容器の壁面7350および底面7250に堆積する限り、重要ではない。いくつかの実施形態では、濯ぎノズル7400は、加圧された濯ぎ溶液によって供給された1つの流体（液体）設計のものにすることもできる。いくつかの実施形態では、ノズルは、非接触ガス回転を抑制するために、3流体ノズルから180度にするすることができる。

#### 【0222】

いくつかの実施形態では、溶媒除去容器710のドーム状の底面7250で収集された懸濁液7390は、ドーム状の底面7250から生成物出口オリフィス7260を通して生成物排出口パイプ7270へと排出され、任意選択でポンプ（図示せず。）によりポンプ送出されて、任意選択でさらに処理することができる。いくつかの実施形態では、懸濁液7390は、一連のダイアフィルターにより緩衝液交換機によってさらに処理することができる。

10

20

30

40

50

## 【0223】

いくつかの実施形態では、図7の溶媒除去容器を、図1AおよびBの構成要素（構成要素50）とすることができる。いくつかの実施形態では、噴霧ノズル7510は、図2のライン2180から流体を受け取ることができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞懸濁液7390は、生成物出口オリフィス7260を通過して図7の溶媒除去容器から出て行くことができ、図1Cのシステムに（ライン120を通過して）、図8のシステムに（ライン8120を通過して）、図10のシステムに（ライン0120を通過して）、かつ/または図11のシステムに（ライン1120を通過して）進入することができる。あるいは、大直径合成膜小胞懸濁液7390は、生成物出口オリフィス7260から直接収集することができる。

10

## 【0224】

いくつかの実施形態では、チャンバー内でチャンバーの軸の周りにガスを回転させるようにガス注入口をチャンバー内に据えることができ、タンクの直径に関連付けて同じ軸上に据えられかつ小さな直径が形成されるように適合された小さな直径のガス出口オリフィスを据えることができる装置が構成され、強力で素早い回転のガスの渦によって、噴霧液滴がガス出口を通過して出て行くのを実質的に防止することが可能になる。

## 【0225】

いくつかの実施形態では、噴霧液滴を壁面に押し遣るのではなく循環ガス流中に保持するように、ガス注入口、タンクの直径、およびガス出口の直径および位置をまとめて適合させた装置が構成される。いくつかの実施形態では、噴霧液滴は、液体出口への沈降速度が噴霧ノズルによる発生速度に等しくなるまで、循環ガス流中に蓄積される可能性がある。

20

## 【0226】

いくつかの実施形態は、蓋、底面、および円形壁面から構成される密封溶媒除去容器、円形壁面の中心軸に位置付けられていない少なくとも1つの噴霧ノズル、円形壁面の接線方向にあるキャリアガス入口オリフィス、円形壁面の中心軸上に位置付けられかつ円形壁面の直径の1/5未満の直径を有して中心軸に沿って方向が定められたキャリアガス出口オリフィス、および容器の底面にある生成物出口オリフィスを含む、蒸発装置を提供する。追加の実施形態は、そのようなデバイスを使用するためのプロセスと、それによって作製されたMVL生成物とを含む。いくつかの実施形態では、容器の少なくとも一部をジャケットで覆うことができる。いくつかの実施形態では、噴霧ノズルを溶媒除去容器の蓋に取り付けて、この蓋の内部に延ばすことができる。いくつかの実施形態では、装置は、溶媒除去容器の蓋に取り付けられかつこの蓋の内部に延びる、濯ぎノズルをさらに含む。いくつかの実施形態では、噴霧ノズルは、容器内のガスを回転させるのに使用することができる。いくつかの実施形態では、噴霧ノズルは、壁面の中心軸から外れて測定された少なくとも5度の角度を付けて、かつそこに最も近い壁面に平行な平面内に存在させることができる。いくつかの実施形態では、ガス入口オリフィスは、噴霧ノズルと組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、キャリアガス出口オリフィスは、溶媒除去容器内に向かう距離の約2/3だけ延びるチューブを含むことができる。いくつかの実施形態では、チューブには、狭いコーンおよび任意選択の輪状環を嵌合することができる。いくつかの実施形態では、ガス出口オリフィスの直径を、タンクの内側の直径の1/10未満の直径にすることができる。いくつかの実施形態では、噴霧ノズルは、本明細書に開示されるノズルにすることができる。いくつかの実施形態では、溶媒除去容器の内径とキャリアガス出口オリフィスの直径との比は、約5:1から100:1の間にするすることができる。いくつかの実施形態では、溶媒除去容器の内径とキャリアガス出口オリフィスの直径との比を、約20:1から60:1の間にするすることができる。いくつかの実施形態では、溶媒除去容器は、噴霧液滴を溶媒除去容器内にスプレーするのに使用される、2、3、または4つの噴霧ノズルから構成される。

30

40

## 【0227】

(図8)

50

いくつかの実施形態では、スプレー蒸発プロセスから得られる大直径合成膜小胞懸濁液には、大直径合成膜小胞を濃縮し緩衝溶液を除去するために、連続流粒子濃縮システム内で濾過および/または濃縮プロセスを任意選択で行ってもよい。一実施形態は、連続流粒子濃縮ユニット、ならびにそのように生成された大直径合成膜小胞粒子を濃縮および/または濾過するプロセスである。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リボソームである。粒子濃縮システムのその他の実施形態は、1つもしくは複数の液体サイクロンまたは1つもしくは複数の遠心分離機の使用を含む。液体サイクロンの例は、Chem Industrial Systems, Inc., Cedarburg, WIから入手可能なMinicycloneまたはMinicyclone Arrayである。分離板型遠心分離機の例は、GEA Westfalia Separator, Oelde、ドイツにより製造されたモデル番号Pathfinder SC1-06-177である。

10

**【0228】**

この文書において、濃縮ユニット、濃縮装置、濃縮システム、粒子濃縮システム、粒子濃縮デバイス、および粒子濃縮機という用語は、粒子懸濁液の粒子懸濁媒体の一部または全てを除去し、したがって粒子を濃縮する、ユニットおよびプロセスを包含することを意味する。さらに、これらの用語の定義は、1ステップでまたは漸進的に行われる懸濁媒体と新しい懸濁媒体との交換を包含する。これら2つのプロセスは、懸濁媒体の交換を懸濁液の濃縮と新しい懸濁媒体の添加によって実現することができるので、密接に関係している。これらの用語は、個別にまたは同時に行われる粒子懸濁液の濃縮および懸濁媒体の交換に関する。

20

**【0229】**

本出願の実施形態は、連続流ダイアフィルトレーションシステムを含む、製剤を製造するためのシステム、このシステムを使用するプロセス、このプロセスにより作製された大直径合成膜小胞である。連続流ダイアフィルトレーションシステムの例を、図8に示し、本明細書に記述する。図8は、連続流ダイアフィルトレーションシステム810の一例の概略図である。いくつかの実施形態において、本明細書に記述されるステップで廃棄された透過液は、大直径合成膜小胞懸濁液が溶媒除去容器から出て行くときに大直径合成膜小胞を懸濁させることができる、緩衝溶液を含有する。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リボソームである。

30

**【0230】**

いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞懸濁液を、図7に示されかつ上述の例の容器などの溶媒除去容器から、粒子懸濁液注入口ライン8120(図1A、構成要素120、および図7、構成要素7270にも見られる。)を通してダイアフィルトレーションシステム810にポンプ送出し、第1の濃縮液容器8100に到達させることができる。いくつかの実施形態では、第1の濃縮液容器8100に供給される大直径合成膜小胞懸濁液の各1Lごとに、2Lの溶液を、ライン8130に通して第1の濃縮液容器8100に供給することができ、この溶液は、手動弁8212および滅菌親水性フィルター8170を最初に通過するものである。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リボソームであり、溶液が生理食塩液である。

40

**【0231】**

いくつかの実施形態では、第1の濃縮液容器8100内の大直径合成膜小胞懸濁液の一部を、ポンプ8110によって、交差流(接線方向流)濾過モジュール8150に通してポンプ送することができる。例えば、このモジュールを中空系型モジュールとすることができる。一実施形態では、使用される中空系フィルターは、Amersham Biosciences, Westborough, MAにより製造されたモデル番号CFP-2-E-8A(0.2ミクロン)である。いくつかの実施形態では、交差流(接線方向流)濾過モジュール8150、8152、および8154の細孔径は、懸濁媒体を透過液としてフィルター膜に通過させながら大直径合成膜小胞を保持するように、選択することができる。ダイアフィルトレーションシステムで使用されるポンプは、蠕動または回転口

50

ープ容積式ポンプなどの様々なタイプのものに行うことができる。いくつかの実施形態では、交差流再循環ポンプ 8110、8112、および 8114 は、それらに付随する交差流フィルターモジュールの透過液流量の少なくとも 2 倍、好ましくは透過液流量の 3 倍、5 倍、または 10 倍で動作する。いくつかの実施形態では、透過液は、透過液ライン 8160 (滅菌親水性フィルター 8190 および手動弁 8202 を通過する。) を通して引き出すことができ、第 1 の濃縮液容器 8100 に添加される大直径合成膜小胞懸濁液の各 1 L ごとに、2.25 L の透過液を除去し廃棄することができる。いくつかの実施形態では、濾過モジュール 8150 からの濃縮液を、濃縮液ライン 8140 を介して元の第 1 の濃縮液容器 8100 に循環させることができる。いくつかの実施形態では、第 1 の濃縮液容器 8100 に添加される大直径合成膜小胞懸濁液の各 1 L ごとに、0.75 L の濃縮された大直径合成膜小胞懸濁液の流れを、供給ライン 8122 および定量ポンプ 8123 を通して第 1 の濃縮液容器 8100 から除去し、これをさらに第 2 の濃縮液容器 8200 で濾過することができる。いくつかの実施形態では、第 1 の濃縮液容器 8100 から出て行く大直径合成膜小胞懸濁液を、1.33 倍濃縮することができる (大直径合成膜小胞の濃度は 33% 上昇する。)。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リポソームである。

#### 【0232】

いくつかの実施形態では、第 1 の濃縮液容器 8100 に関して既に述べたように、第 2 の濃縮液容器 8200 で同様の濾過を行うことができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞懸濁液は、第 1 の濃縮液容器 8100 に添加される 1 L 当たり 0.75 L の速度で第 2 の濃縮液容器 8200 に進入することができる。いくつかの実施形態では、溶液は、ライン 8132 を通して第 2 の濃縮液容器 8200 に供給することができ、この溶液は、第 2 の濃縮液容器 8200 に添加される濃縮された大直径合成膜小胞懸濁液 0.75 L 当たり 2 L の速度で、手動弁 8204 および滅菌親水性フィルター 8172 を最初に通過するものである。いくつかの実施形態では、第 2 の濃縮液容器 8200 内の大直径合成膜小胞懸濁液の一部を、ポンプ 8112 によって、交差流 (接線方向流) 濾過モジュール 8152 に通してポンプ送出することができる。いくつかの実施形態では、透過液は、透過液ライン 8162 (滅菌親水性フィルター 8192 および手動弁 8206 を通過する。) から引き出すことができ、第 2 の濃縮液容器 8200 に添加された大直径合成膜小胞懸濁液の各 0.75 L ごとに、2.25 L の透過液を除去し廃棄することができる。いくつかの実施形態では、濾過モジュール 8152 からの濃縮液は、濃縮液ライン 8142 を介して元の第 2 の濃縮液容器 8200 に循環させることができる。いくつかの実施形態では、第 2 の濃縮液容器 8200 に添加される大直径合成膜小胞懸濁液の各 0.75 L ごとに、0.50 L の濃縮された大直径合成膜小胞懸濁液の流れを、供給ライン 8124 および定量ポンプ 8125 を通して第 2 の濃縮液容器 8200 から除去し、これをさらに、最終濃縮液容器 8300 で濾過することができる。いくつかの実施形態では、第 2 の濃縮液容器 8200 から出て行く大直径合成膜小胞懸濁液は、ここで 200% に濃縮することができ、それに対して大直径合成膜小胞懸濁液中の緩衝溶液の濃度は、注入口ライン 8120 内の大直径合成膜小胞懸濁液に対して大体 9.1% にすることができる。

#### 【0233】

いくつかの実施形態では、第 1 の濃縮液容器 8100 および第 2 の濃縮液容器 8200 に関して既に述べたように、最終濃縮液容器 8300 で同様の濾過を行うことができる。いくつかの実施形態では、供給ライン 8124 内を移動する、濃縮された大直径合成膜小胞懸濁液は、最終生成物容器 8300 に進入することができ、この最終生成物容器 8300 では、注入口ライン 8120 を通して進入する全ての大直径合成膜小胞が含有されるようにさらに濾過され濃縮される。いくつかの実施形態では、溶液は、ライン 8132 を通して最終濃縮液容器 8300 に供給することができ、この溶液は、最終濃縮液容器 8300 に添加される濃縮された大直径合成膜小胞懸濁液 0.50 L 当たり 1.75 L の速度で、手動弁 8208 および滅菌親水性フィルター 8174 を通過するものである。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞懸濁液を、ポンプ 8114 により交差流濾過モジュール

10

20

30

40

50

ル 8 1 5 4 にポンプ送出することができ、透過液は、最終生成物容器 8 3 0 0 に供給される大直径合成膜小胞懸濁液 0 . 5 L 当たり 2 . 2 5 L の速度で、透過液ライン 8 1 6 4 (滅菌親水性フィルター 8 1 9 4 および手動弁 8 2 1 0 を通過する。)を通して引き出し、これを廃棄することができる。いくつかの実施形態では、最終生成物容器 8 3 0 0 において、大直径合成膜小胞懸濁液は、ある緩衝液濃度を含有することができる。いくつかの実施形態では、緩衝液濃度を 2 % 程度に低くすることができる。

#### 【 0 2 3 4 】

フィルター 8 1 7 0、8 1 9 0、8 1 7 2、8 1 9 2、8 1 7 4、および 8 1 9 4 は、滅菌親水性フィルターである。フィルター 8 1 8 0、8 1 8 2、および 8 1 8 4 は、濃縮液容器で使用されかつガスライン 8 1 3 1、8 1 3 3、および 8 1 3 5 によってそれぞれ提供される、滅菌疎水性ガスバントフィルターである。いくつかの実施形態では、図 1 A から図 8 までに示されるシステムは、滅菌(無菌)状態で動作することができる。例えば、適切な水蒸気ライン、凝縮物排出ライン、および弁の付加によって、このシステムを滅菌状態にすることが可能になる。いくつかの実施形態では、全ての入力および出力は、滅菌バリアフィルターを備える。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リボソームである。

10

#### 【 0 2 3 5 】

いくつかの実施形態では、一組のカスケード粒子懸濁液濃縮機を、直列に一まとめにして連続的に粒子懸濁液の懸濁媒体を除去および/または置換するよう適合させることができる、連続流粒子濃縮システムを構成することができる。いくつかの実施形態では、カスケード粒子懸濁液濃縮機は、交差流フィルター(図 8、構成要素 8 1 5 0、8 1 5 2、8 1 5 4)にすることができ、懸濁媒体は、ダイアフィルトレーションによって置換することができる。いくつかの実施形態では、カスケード粒子懸濁液濃縮機は、液体サイクロンまたは分離板型遠心分離機ユニットにすることができる。

20

#### 【 0 2 3 6 】

(図 9)

図 9 A は、噴霧液滴 9 0 2 および大直径合成膜小胞粒子 9 1 2 の断面図を示す。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞粒子 9 1 2 を、噴霧液滴 9 0 2 から有機溶媒を除去することによって形成することができる。典型的な実施形態では、噴霧液滴 9 0 2 は、第 1 の構成成分のコアと緩衝溶液シェル 9 0 4 とを含むことができる。いくつかの実施形態では、第 1 の構成成分のコアは、連続相 9 0 8 と、この連続相 9 0 8 に懸濁した液滴 9 0 6 の懸濁液とを含むことができる。いくつかの実施形態では、液滴 9 0 6 は、水相液滴とすることができ、有機溶媒とすることができる連続相 9 0 8 により取り囲むことができる。いくつかの実施形態では、水相液滴は、その直径を約 1 0 n m から約 1 0 μ にすることができる。いくつかの実施形態では、水相液滴は、その直径を約 5 0 0 n m から約 5 μ にすることができる。典型的な実施形態では、水相液滴は、その直径を約 1 0 0 n m から約 2 μ にすることができる。例えば、水相液滴の平均直径は、約 1 μ の直径とすることができる。いくつかの実施形態では、有機溶媒を溶媒除去チャンバーで除去して、デキストロース/リジン 9 1 4 のシェル内にある大直径合成膜小胞 9 1 2 の液滴を提供することができる。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞液滴 9 1 2 が多小胞リボソーム液滴である。多小胞リボソーム(MVL)は、その他の脂質ベースの薬物送達系とは一意的に異なる。位相的に、MVL は、各液滴 9 1 2 内にある、リボソームを含有する多重の非同心の房 9 1 6 と定義され、「フォーム様」マトリックスに似ている。MVL の房 9 1 6 は、図 9 A に示されるように、第 1 の構成成分の粒子(例えば、1 μ)と同じ体積を有することができる。MVL 全体にわたり網状構造として分布された内膜が存在することにより、体積:脂質の高い比を維持したままの状態、高い機械的強度を小胞に与えるよう働くことができる。このように、構造的にも機能的にも、MVL は普通ではなく、新規であり、その他全てのタイプのリボソームと区別される。

30

40

#### 【 0 2 3 7 】

一実施形態では、本発明のプロセスにより作製された大直径合成膜小胞液滴 9 3 0 は、

50

図9Bに示されるように、例えば、等体積のデキストロース/リジン924および第1の構成成分を含有する噴霧液滴922とすることができ、この噴霧液滴の直径は約39.7 μmである。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞液滴930を多小胞リポソーム液滴とすることができる。したがってこの実施形態では、第1の構成成分のコアが約31.5 μmであり、デキストロース/リジンのシェル924を約4.1 μmの厚さにすることができる。有機溶媒をこの噴霧液滴922から除去したとき、得られるMVL 930はその直径が25 μmである(デキストロース/リジンのシェル924は、明確にするために省略する。)。いくつかの実施形態では、MVL 930の房936は、第1の構成成分の連続相に懸濁した液滴の懸濁液と同じ体積を有することができる。

#### 【0238】

図10は、連続流遠心分離機を含む連続流ダイアフィルトレーションシステム1010の一例の、概略図である。大直径合成膜小胞懸濁液を、溶媒除去容器から連続流ダイアフィルトレーションシステム1010にポンプ送出することができる。

#### 【0239】

いくつかの実施形態では、連続流ダイアフィルトレーションシステム1010は、図7に示されるように、かつ図1Aおよび図1Bの構成要素70のように、溶媒除去容器を含むことができる。大直径合成膜小胞懸濁液は、粒子懸濁液注入口ライン10120(図7、構成要素7270にも見られる。)を通してダイアフィルトレーションシステム1010に移動し、第1の濃縮液容器10100に到達することができる。いくつかの実施形態では、第1の濃縮液容器10100に供給される大直径合成膜小胞懸濁液の各1Lごとに、2Lの溶液を、ライン10130を通して第1の濃縮液容器10100に供給することができ、この溶液は最初に手動弁10600および滅菌親水性フィルター10170を通過する。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リポソームであり、溶液が生理食塩液である。

#### 【0240】

いくつかの実施形態では、第1の濃縮液容器10100内の大直径合成膜小胞懸濁液の一部を、ポンプ10110により交差流(接線方向流)濾過モジュール10150内にポンプ送出することができる。例えばこのモジュールは、中空系型モジュールとすることができる。一実施形態では、使用される中空系フィルターは、Amer sham Bio sciences、Westborough、MAにより製造されたモデル番号CFP-2-E-10A(0.2ミクロン)である。いくつかの実施形態では、交差流(接線方向流)濾過モジュール10150、10152、および10154の細孔径は、懸濁媒体を透過液としてフィルター膜に通過させながら大直径合成膜小胞を保持するように、選択することができる。ダイアフィルトレーションシステムで使用されるポンプは、蠕動または回転ローブ容積式ポンプなどの様々なタイプのものにするすることができる。いくつかの実施形態では、交差流再循環ポンプ10110、10112、および10114は、それらに付随する交差流フィルターモジュールの透過液流量の少なくとも2倍、好ましくは透過液流量の3倍、5倍、または10倍で動作する。いくつかの実施形態では、透過液は、透過液ライン10160(滅菌親水性フィルター10190および手動弁10602を通過する。)を通して引き出すことができ、第1の濃縮液容器10100に添加される大直径合成膜小胞懸濁液の各1Lごとに、2.25Lの透過液を除去し廃棄することができる。いくつかの実施形態では、濾過モジュール10150からの濃縮液を、濃縮液ライン10140を介して元の第1の濃縮液容器10100に循環させることができる。いくつかの実施形態では、第1の濃縮液容器10100に添加される大直径合成膜小胞懸濁液の各1Lごとに、0.75Lの濃縮された大直径合成膜小胞懸濁液の流れを、供給ライン10122および定量ポンプ10123を通して第1の濃縮液容器10100から除去し、これをさらに第2の濃縮液容器10200で濾過することができる。いくつかの実施形態では、第1の濃縮液容器10100から出て行く大直径合成膜小胞懸濁液を、1.33倍濃縮することができる(大直径合成膜小胞の濃度は33%上昇する。)。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リポソームである。

10

20

30

40

50

## 【0241】

いくつかの実施形態では、第1の濃縮液容器10100に関して既に述べたように、第2の濃縮液容器10200で同様の濾過を行うことができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞懸濁液は、第1の濃縮液容器10100に添加される1L当たり0.75Lの速度で第2の濃縮液容器10200に進入することができる。いくつかの実施形態では、溶液は、ライン10132を通して第2の濃縮液容器10200に供給することができ、この溶液は、第2の濃縮液容器10200に添加される濃縮された大直径合成膜小胞懸濁液0.75L当たり2Lの速度で、手動弁10204および滅菌親水性フィルター10172を最初に通過するものである。いくつかの実施形態では、第2の濃縮液容器10200内の大直径合成膜小胞懸濁液の一部を、ポンプ10112によって、交差流（接線方向流）濾過モジュール10152に通してポンプ送出することができる。いくつかの実施形態では、透過液は、透過液ライン10162（滅菌親水性フィルター10192および手動弁10606を通過する。）から引き出すことができ、第2の濃縮液容器10200に添加される大直径合成膜小胞懸濁液の各0.75Lごとに、2.25Lの透過液を除去し廃棄することができる。いくつかの実施形態では、濾過モジュール10152からの濃縮液は、濃縮液ライン10142を介して元の第2の濃縮液容器10200に循環させることができる。いくつかの実施形態では、第2の濃縮液容器10200に添加される大直径合成膜小胞懸濁液の各0.75Lごとに、0.50Lの濃縮された大直径合成膜小胞懸濁液の流れを、供給ライン10124および定量ポンプ10125を通して第2の濃縮液容器10200から除去し、これをさらに第3の濃縮液容器10300で濾過することができる。いくつかの実施形態では、第2の濃縮液容器10200から出て行く大直径合成膜小胞懸濁液は、ここで200%に濃縮することができ、それに対して大直径合成膜小胞懸濁液中の緩衝溶液の濃度は、注入口ライン10120内の大直径合成膜小胞懸濁液に対して大体9.1%にすることができる。

10

20

## 【0242】

いくつかの実施形態では、第1の濃縮液容器10100および第2の濃縮液容器10200に関して既に述べたように、第3の濃縮液容器10300で同様の濾過を行うことができる。いくつかの実施形態では、供給ライン10124内を移動する、濃縮された大直径合成膜小胞懸濁液は、第3の生成物容器10300に進入することができ、この第3の生成物容器10300では、注入口ライン10120を通して進入する全ての大直径合成膜小胞が含有されるようにさらに濾過され濃縮される。いくつかの実施形態では、溶液は、ライン10132を通して第3の濃縮液容器10300に供給することができ、この溶液は、第3の濃縮液容器10300に添加される濃縮された大直径合成膜小胞懸濁液0.50L当たり1.75Lの速度で、手動弁102010および滅菌親水性フィルター10174を最初に通過するものである。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞懸濁液を、ポンプ10114により交差流濾過モジュール10154にポンプ送出することができる。透過液は、第3の生成物容器10300に供給される大直径合成膜小胞懸濁液0.5L当たり2.25Lの速度で、透過液ライン10164（滅菌親水性フィルター10194および手動弁10610を通過する。）を通して引き出し、これを廃棄することができる。いくつかの実施形態では、第3の生成物容器10300において、大直径合成膜小胞懸濁液は、ある緩衝液濃度を含有することができる。いくつかの実施形態では、緩衝液濃度を2%程度に低くすることができる。

30

40

## 【0243】

いくつかの実施形態では、供給ライン10126内を移動する大直径合成膜小胞懸濁液をポンプ10127により計量することができ、連続流遠心分離モジュール10400に進入させることができ、そこで上澄み（supernatant）を、ポンプ10116に通し透過液ライン10166（滅菌親水性フィルター10196を通過する。）を通して廃棄されるようにポンプ送出することができる。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リポソームである。

## 【0244】

50

いくつかの実施形態では、供給ライン 10128 内を移動する大直径合成膜小胞懸濁液は、ポンプ 10129 により計量することができ、最終濃縮液容器 10500 に進入することができる。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リボソームである。

【0245】

フィルター 10170、10190、10172、10192、10174、10194、および 10196 は、滅菌親水性フィルターである。フィルター 10180、10182、10184、および 10186 は、濃縮液容器で使用されかつガスライン 10131、10133、10135、および 10137 によってそれぞれ提供される、滅菌疎水性ガスバンプフィルターである。

【0246】

図 11 は、複数の連続流遠心分離機を含む連続流遠心分離システム 1110 の一例の、概略図である。大直径合成膜小胞懸濁液を、溶媒除去容器から連続流遠心分離システム 1110 にポンプ送出することができる。

【0247】

いくつかの実施形態では、連続流遠心分離システム 1110 は、図 7 に示されるように溶媒除去容器を含むことができる。大直径合成膜小胞懸濁液は、粒子懸濁液注入口ライン 11120 (図 7、構成要素 7270 にも見られ、図 1a および図 1B の構成要素 70 によって表される。) を通って遠心分離システム 1110 に移動し、第 1 の濃縮液容器 11100 に到達することができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞懸濁液を第 1 の濃縮液容器 11100 に供給することができ、溶液を、ライン 11130 を通して第 1 の濃縮液容器 11100 内に供給することができ、この溶液は最初に手動弁 11600 および滅菌親水性フィルター 11170 を通過する。第 1 の濃縮液容器 11100 内の大直径合成膜小胞懸濁液は、ポンプ 11220 によって第 1 の遠心分離モジュール 11150 にポンプ送出することができる。いくつかの実施形態では、透過液は、透過液ライン 11160 (ポンプ 11110 によりポンプ送出されて滅菌親水性フィルター 11190 を通過する。) を通して第 1 の遠心分離機 11150 から引き出すことができ、廃棄することができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞懸濁液は、ポンプ 11123 により計量されて供給ライン 11122 を通って第 1 の遠心分離モジュール 11150 から出て行き、これをさらに第 2 の濃縮液容器 11200 で処理することができる。いくつかの実施形態では、供給ライン 11122 内を流れる大直径合成膜小胞懸濁液を、少なくとも 33% 濃縮することができる。典型的な実施形態では大直径合成膜小胞が多小胞リボソームであり、溶液が生理食塩液である。

【0248】

いくつかの実施形態では、濃縮された大直径合成膜小胞懸濁液は、さらに処理するために第 2 の濃縮液容器 11200 に進入することができる。溶液は、ライン 11132 を通して供給することができ、この溶液は、最初に手動弁 11604 および滅菌親水性フィルター 11172 を通過する。第 2 の濃縮液容器 11200 からの大直径合成膜小胞懸濁液は、ポンプ 11240 によって第 2 の遠心分離モジュール 11152 にポンプ送出することができる。いくつかの実施形態では、透過液は、透過液ライン 11162 (ポンプ 11120 によりポンプ送出されて滅菌親水性フィルター 11192 を通過する。) を通して第 2 の遠心分離機 11152 から引き出すことができ、廃棄することができる。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞懸濁液は、ポンプ 11125 により計量されて供給ライン 11124 を通って第 2 の遠心分離モジュール 11152 から出て行き、これをさらに第 3 の濃縮液容器 11300 で処理することができる。いくつかの実施形態では、供給ライン 11125 内を流れる大直径合成膜小胞懸濁液を、少なくとも 33% 濃縮することができる。典型的な実施形態では大直径合成膜小胞が多小胞リボソームであり、溶液が生理食塩液である。

【0249】

いくつかの実施形態では、供給ライン 11124 内を移動する大直径合成膜小胞懸濁液を、ポンプ 11125 により計量することができ、第 3 の濃縮液容器 11300 に進入さ

10

20

30

40

50

せることができ、この懸濁液をさらに処理することができる。いくつかの実施形態では、溶液を、ライン 1 1 1 3 4 に通して第 3 の濃縮液容器 1 1 3 0 0 に供給することができ、この溶液は、最初に手動弁 1 1 6 0 8 および滅菌親水性フィルター 1 1 1 7 4 を通過する。いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞懸濁液を、ポンプ 1 1 2 6 0 によって、第 3 の遠心分離モジュール 1 1 1 5 4 にポンプ送出することができる。いくつかの実施形態では、透過液を、透過液ライン 1 1 1 6 4 (ポンプ 1 1 1 3 0 によりポンプ送出されて、滅菌親水性フィルター 1 1 1 9 4 を通過する。)を通して遠心分離機から引き出し、廃棄することができる。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リポソームである。

#### 【 0 2 5 0 】

いくつかの実施形態では、供給ライン 1 1 1 6 6 内を移動する濃縮された大直径合成膜小胞懸濁液は、ポンプ 1 1 1 2 7 により計量することができ、最終濃縮液容器 1 1 4 0 0 に進入することができる。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リポソームである。

#### 【 0 2 5 1 】

フィルター 1 1 1 7 0、1 1 1 9 0、1 1 1 7 2、1 1 1 9 2、1 1 1 7 4、および 1 1 1 9 4 は、滅菌親水性フィルターである。フィルター 1 1 1 8 0、1 1 1 8 2、1 1 1 8 4、および 1 1 1 8 6 は、濃縮液容器で使用されかつガスライン 1 1 1 3 1、1 1 1 3 3、1 1 1 3 5、および 1 1 1 3 7 によりそれぞれ供給される、滅菌疎水性ガスメントフィルターである。典型的な実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リポソームである。

#### 【 0 2 5 2 】

図 1 A から図 1 1 までに示されるシステムは、滅菌 (無菌) 状態で動作することができる。適切な水蒸気ライン、凝縮物排出ライン、および弁を付加することにより、システムを滅菌することができる。全ての入力および出力は、滅菌バリアフィルターを備える。

#### 【 0 2 5 3 】

いくつかの実施形態では、大直径合成膜小胞が多小胞リポソームである。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む。

#### 【 0 2 5 4 】

いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、デキストロース、L-リジン、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、デキストロース、L-リジン、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、デキストロース、L-リジン、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、デキストロース、L-リジン、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む。

#### 【 0 2 5 5 】

いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、デキストロース、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、デキストロース、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、デキストロース、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、デキストロース、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロー

10

20

30

40

50

ルを含む。

【0256】

いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、L-リジン、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、L-リジン、DEPC、DPPG、およびトリカプリリンを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、L-リジン、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、L-リジン、DEPC、DPPG、トリカプリリン、およびコレステロールを含む。

【0257】

いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカイン、モルヒネ、シタラピン、または薬学的に許容されるそれらの塩を治療薬として含む。いくつかの実施形態では、多小胞リポソームはさらに、ブピバカインホスフェート、硫酸モルヒネ、またはシタラピンHClを含む。

【0258】

別の実施形態では、上述の実施形態のいずれか1つを単独で、または上述の実施形態のいずれか1つまたは複数と組み合わせて使用することができる。例えば、任意の上述の噴霧ノズル、蒸発装置、連続流乳化システム、連続流ダイアフィルトレーションシステム、1つまたは複数の遠心分離機をさらに含む連続流ダイアフィルトレーション、連続流遠心分離システム、または連続処理システムを、単独でまたは組み合わせて使用することができる。したがって蒸発装置は、3流体噴霧ノズルと併せて使用することができる。この蒸発システム/噴霧ノズルは、図1A、1B、および1Cに示されるように、連続流乳化システムと共に使用することができる。3流体噴霧ノズル/蒸発装置の組合せは、図8、10、および11に示されるように、連続流システムと併せて使用することができる。これらの組合せのいずれかは、多小胞リポソームを作製するのに使用することができる。特に、組合せのいずれかは、治療薬としてブピバカインまたはその塩を含有する多小胞リポソームを作製するのに使用することができる。

【0259】

以下の実施例は、実施形態をさらに示すものとし、これらはいかなる方法によっても限定しようとするものではない。

【実施例】

【0260】

(実施例1)

以下の内容は、図に示されるデバイスのプロセスパラメーターおよびステップを利用する実施例である。多小胞リポソームを形成するプロセスの一部として噴霧ノズル(図1Aおよび図1B、構成要素75;図3A、構成要素310;図7、構成要素7510)に適用された3種の流体は、リットル当たり下記の組成を有する。

【0261】

第1の流体(図3A~3L、構成成分3115;図5、構成成分5115;図7、構成成分7115)は、第1の構成成分で構成された第1の液体であり、この第1の構成成分は、2種の構成成分:等体積で乳化される有機相および第1の水相を有する。有機相は、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(17.78g)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロール(1.056g)、コレステロール(10.34g)、トリカプリリン(4.32g)、水(0.70g)、および塩化メチレン(有機相を全体で1Lの体積にするのに十分な量)で構成した。第1の水相は、0.2モル(200mM)のリン酸およびブピバカイン(40g)および水(第1の水相を全体で1Lの体積にするのに十分な量)で構成した。

【0262】

第2の流体(図3A~3L、構成成分3120;図5、構成成分5120;図7、構成成分7120)は、L-リジン(一水和物)(16.8g)、デキストロース(13.2

10

20

30

40

50

5 g)、および水(第2の流体を全体で1 Lの体積にするのに十分な量)で構成された第2の水相で構成される第2の液体であった。

【0263】

第3の流体(図3A~3L、構成成分3140;図5、構成成分5140;図7、構成成分7140)は、水蒸気を含む窒素ガス(42 および25 psigで相対湿度100%)であった。

【0264】

(溶媒蒸発チャンバーの作製)

窒素を、2つの溶媒除去容器ガス注入口ライン(図1A、構成要素115および110;図7、構成要素7280および7430)に通して溶媒除去容器(図1Aおよび図1B、構成要素50;図7、構成要素710)に供給し、主キャリアガス注入口ライン(図1Aおよび図1Bの構成要素115;図7の構成要素7280)または主回転噴流は、容器壁面に対して接線方向を向きかつ容器底面から約40%上方にあり、上方から見ると時計回りの回転を引き起こし;蓋保護ガス注入口(図1Aおよび図1Bの構成要素110;図7の構成要素7430)または蓋保護噴流は、蓋(図7の構成要素7220)および容器壁面(図7の構成要素7350)の隅にあり、壁面に対して接線方向を向き、同じ回転方向(図7の構成要素7240)に移動した。これら注入口ラインに進入する窒素を、42

および25 psig(平方インチゲージ当たりのポンド数)で100%の相対湿度まで加湿した。主回転噴流は、加湿された窒素を42 で335 L/分供給し、一方、蓋保護噴流の流量は、加湿された窒素が42 で25 L/分であった(蓋保護噴流は、蓋に堆積物が蓄積されないようにする。)。窒素を、水(加湿水)で被覆された加熱済みチューブインシェル(tube-in-shell)熱交換器(構成要素90、図1Aおよび図1B)に通し、その後、過剰な液体水の除去チャンバー(構成要素45、図1Aおよび図1B)に通して液体を出すことにより、溶媒除去容器に進入する前に窒素を加湿した。窒素は、懸濁緩衝液の浸透圧重量モル濃度を上昇させる、懸濁緩衝液のスプレーからの水の蒸発を減少させるため、加湿した。

【0265】

この実施例では、溶媒除去容器が約138リットルの容積を有し、内径は56 cmであり、壁面は高さ52 cmであり、底面のドームは深さ10 cmであった。したがって溶媒除去容器の内側の高さは、蓋からドーム状の底部の底面まで62 cmであった。ガス排出口チューブ(構成要素80、図1Aおよび図1B;構成要素7340、図7)(円錐継手 図7、構成要素300、および渦安定機 図7、構成要素7360を含む。)は、蓋から下の溶媒除去容器内に42.5 cm延びる。ガス排出口チューブの直径は2.3 cm(内径)であり、円錐継手は、ガス排出口オリフィス(図7、構成要素7310)に関して1.5 cmの内径になるよう20度のテーパが付けた。円錐継手の端部に装着された渦安定機は、2.5 cmの直径を有していた。主回転(キャリア)ガス注入口は、壁面に対して接線方向を向いており、蓋から下に37 cmであり、1.9 cmの内径を有していた。

【0266】

3流体噴霧ノズル(図1Aおよび図1B、構成要素75;図3A、構成要素310;図7、構成要素7510)、濯ぎノズル(図1Aおよび図1B、構成要素105;図7、構成要素7400)、および蓋保護ガス注入口(図1A、構成要素110;図7、構成要素7340)は全て、溶媒除去容器(図1Aおよび図1B、構成要素50;図7、構成要素710)の蓋の中を延び、それぞれ容器の壁面(図7、構成要素7350)から10.2 cmを中心とした。蓋保護ガス注入口(図7、構成要素7430)は、0.95 cmの内径を有し、容器の蓋(図7、構成要素7220)の中を延び、ガスの時計回り(上方から下向きに見て)の回転が得られる方向で蓋の内側と平行に対面していた。3流体噴霧ノズル(図1Aおよび図1B、構成要素75;図3A、構成要素310;図7、構成要素7510)からゼロ度で始まって、主キャリアガス注入口ラインは時計回りに52度に位置付けられ、濯ぎノズルは時計回りに90度、蓋保護ガス注入口は時計回りに135度に位置

10

20

30

40

50

付けられ、その排出口は時計回りに約180度であった。

【0267】

溶媒除去容器の側面(図7、構成要素7350)および底面(図7、構成要素7250)は、循環浴に接続することによって24.1になるようジャケットで覆った。ジャケット内の温度は、定常状態のガス出口温度にほぼ一致するよう調節した。そのような一致によって、壁面の多小胞リポソームの蒸発および乾燥、または容器内に形成される多小胞リポソームを浸透圧衝撃により破壊する可能性のある水の凝縮が、防止された。

【0268】

(第1の構成成分の調製)

高剪断ミキサー(図1Aおよび図1B、構成要素25、図2、構成要素2130)(ギヤリング#3の、14,400rpm動作の3"直径X-5シリーズ回転子/固定子(11,300フィート/分、チップ速度)を備えたRoss型HSM-703XS-20 Sanitary Inline High Shear Mixer)に接続された再循環ループ(図2、構成要素2125)に対し、塩化メチレンでプライム処理を行って、全ての空気が高剪断ミキサーから確実に除去されるようにした。熱交換器(図1Aおよび図1B、構成要素30;図2、構成要素2170)のジャケットに、5の冷却剤(水+50%エチレングリコール)(図1A、構成要素96および97;図2、構成要素2110および2105)を供給した。水を充填したミキサー密封潤滑剤タンク(図1Aおよび図1B、構成要素10)も、5の冷却剤(水+50%エチレングリコール)で冷却した。ミキサーを30Hz(約7,200rpm)で始動させることにより、21,000mL/分および内容積280mLと推定された、ミキサーループを廻る流れが生じた。したがってループ内の流体は、平均して0.8秒ごとに、ミキサーブレードおよび熱交換器を通り抜けた。

【0269】

高剪断ミキサーに塩化メチレンでプライム処理を行った後、有機相および第1の水相の蠕動ポンプ(それぞれ、図1Aおよび図1Bの構成要素12および2)を同時に始動させた。有機相を33mL/分でポンプ送出し、第1の水相も33mL/分でポンプ送出した。有機相および第1の水相は高剪断ミキサーに進入し、第1の構成成分の形成を開始した。高剪断ミキサーの再循環ループを廻って第1の成分が循環するにつれ、その流れのごく一部が、66mL/分(2つの流量の合計)で第1の構成成分の出口ライン(図2、構成要素2180;図5、構成要素5114)内を通過して3流体噴霧ノズル(図1Aおよび図1B、構成要素75;図3A~3L、構成要素310;図5、構成要素505;図7、構成要素7510)へと押し遣られた。その結果、この流れによって、プライム処理用塩化メチレンがすぐにミキサーループからフラッシングされた(フラッシングのループ体積当たり4.2分)。

【0270】

有機相および第1の水相の蠕動ポンプの始動と同時に、第2の水相(3流体噴霧ノズルに接続された)および壁面濯ぎ液(濯ぎノズル(図1Aおよび図1B、構成要素105;図7、構成要素7400)に接続)の蠕動ポンプ(それぞれ図1Aおよび図1Bの構成要素22および64)を始動させ、そのそれぞれの構成成分を66mL/分でそれぞれポンプ送出した。壁面濯ぎ溶液は、水1リットル当たりデキストロース33.5gであった。60psigの窒素(室温、加湿せず。)をこれら2つのノズル(図1Aおよび図1B、構成要素75および105;図7、構成要素7510および7400)に供給した。第2の水相は、66mL/分で3流体ノズル内を流れた。3流体噴霧ノズルは、1気圧で51L/分の窒素流量を有しており、壁面濯ぎノズル(GEA Process Engineering, Columbia, MD製)は1気圧で66L/分の流量を有していた。

【0271】

3流体噴霧ノズルから出た後、形成された噴霧エマルジョン液滴は、溶媒除去容器(図1Aおよび図1B、構成要素50;図7、構成要素710)の溶媒除去チャンバー(図7、構成要素7230)内でキャリアガス(窒素)と接触するようになった。キャリアガス

10

20

30

40

50

は、出口オリフィス（図7、構成要素7310）で形成された小さく素早い回転の強力なガスの渦（図7、構成成分7245）として、チャンバー内で回転した（図7、構成成分7240）。これにより液滴は、塩化メチレンの蒸発および除去を達成するために、長時間ガスに接触することが可能になった。塩化メチレンの除去後、形成された多小胞リポソーム懸濁液滴（図7、構成成分7380）を、蒸発容器の底面（図1Aおよび図1B、構成要素50；図7、構成要素7250）で、多小胞リポソームの懸濁液（図7、構成成分7390）として収集した。多小胞リポソームを溶媒除去容器に収集し、次いで排出ポート（図1Aおよび図1B、構成要素130；図7、構成要素7270）から、底面から排出される懸濁液（約165mL/分）よりも僅かに速く（約200mL/分）ポンプ送出するよう設定された蠕動容積式ポンプ（図1Aおよび図1B、構成要素125）を通して排出し、したがって多小胞リポソーム懸濁液の出口の流れは、チャンバーガスの小さなセグメントにより周期的に中断された。このポンプ速度は、室内への溶媒蒸気の相当な浸出を全て防止し、多小胞リポソーム懸濁液が高速ガス流または起泡に曝されないようにする。

10

#### 【0272】

システムの平衡時、ガス排出口（図1Aおよび図1B、構成要素80；図7、構成要素7310）を通して溶媒除去容器から出て行く窒素は、約21.5の温度であった。溶媒除去容器のジャケットは約24.1に冷却した。熱交換器を離れる第1の構成成分（その一部は3流体噴霧ノズルに移動する。）の温度は15.3であった。熱交換器内を移動した後、および再循環ラインを通して元の高剪断ミキサーに移動する間、第1の構成成分の温度は約14.3であった。

20

#### 【0273】

平衡時、システムは次いで連続して運転され、供給溶液および窒素が供給される限り、多小胞リポソームを作製した。多小胞リポソーム懸濁液の500mLサンプルを、溶媒除去容器の懸濁液排出口（図7、構成要素7260）から採取し、小規模バッチ式ダイアフィльтраーションシステム（図1Aおよび図1B、構成要素70）で4体積分の通常生理食塩液を用いてダイアフィльтраーションを行った（中空糸フィルター、Amersham Biosciences、Westborough、MA製のモデル番号CFP-2-E-8Aを使用）。任意選択で、多小胞リポソームおよび過剰な液体の沈降物をデカンテーションすることにより、最終多小胞リポソームが、選択された水溶液中に選択されたMVL濃度で得ることができた。完全連続動作は、溶媒除去容器排出口ポンプを図8の装置に接続することによって得ることができる。

30

#### 【0274】

（実施例2）

（第1の構成成分の調製）

高剪断ミキサー（図1Aおよび図1B、構成要素25；図2、構成要素2130）（ギャップリング#3の、14,400rpm動作の3"直径X-5シリーズ回転子/固定子（11,300フィート/分、チップ速度）を備えたRoss型HSM-703XS-20 Sanitary Inline High Shear Mixer）に接続された再循環ループに対し、塩化メチレンでプライム処理を行って、全ての空気が高剪断ミキサーから確実に除去されるようにした。熱交換器（図1Aおよび図1B、構成要素30；図2、構成要素2170）のジャケットに、5の冷却剤（水+50%エチレングリコール）を供給した。水を充填したミキサー密封潤滑剤タンクも、5の冷却剤（水+50%エチレングリコール）で冷却した。高剪断ミキサーを、25Hz（6,000rpm）、約30Hz（7,200rpm）、または35Hz（8,400rpm）の設定で始動させた。

40

#### 【0275】

高剪断ミキサーに塩化メチレンでプライム処理を行った後、有機相および第1の水相の蠕動ポンプ（それぞれ、図1Aおよび図1B、構成要素12および2）を同時に始動させた。有機相を33mL/分でポンプ送出し、第1の水相も33mL/分でポンプ送出した

50

。有機相および第1の水相の進入によって、第1の構成成分の形成が開始される。高剪断ミキサーの再循環ループを廻って第1の構成成分が循環するにつれ（図2、構成要素2125）、その流れのごく一部が、66 mL / 分（2つの流量の合計）で第1の構成成分の出口ライン（図2、構成要素2180）内を通過して3流体噴霧ノズル（図1Aおよび図1B、構成要素75；図3A；図4A；図7 7510）へと押し遣られ、第1の構成成分の出口ライン（図2、構成要素2180）内に押し遣られるエマルジョンの温度は、16.5から21.1であった。有機相および第1の水相の流れによって、ミキサーループからプライム処理用の塩化メチレンが素早くフラッシングされた（フラッシングのループ体積当たり4.2分）。

【0276】

【表1】

表1: 有機相構成成分(合計体積2L当たり)

コレステロール (Nippon)	20.8 g
DEPG (Nippon)	36.0 g
DPPG (Lipoid)	1.89 g
トリカプリリン (NOF)	8.81 g
注射用蒸留水	0.49 mL
塩化メチレン (EMD)	2,569 g

有機相の構成成分を表1に示す。

【0277】

【表2】

表2: 第1の水相構成成分(合計体積2L当たり)

ブピバカイン (BASF)	80 g
0.20M <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2 L, Mallinckrodt)	200 mM

第1の水相の構成成分を表2に示す。

【0278】

【表3】

表3: レーザー光散乱分析による希釈エマルジョンサンプルの粒度測定。

バッチ	PSD (μm) (体積ベース)			
	d <sub>10</sub>	d <sub>50</sub>	d <sub>90</sub>	スパン
Ross 30Hz	0.5	0.9	1.4	1.0
Ross 35Hz	0.5	0.8	1.3	1.0
Ross 25Hz	0.6	1.1	1.7	1.0
バッチ Lot D	0.855	1.151	1.506	0.566
バッチ Lot E	0.720	1.110	1.530	0.730

エマルジョンサンプルを希釈し、光散乱デバイス (Horiba Instruments La-910) を使用して分析し、その結果を表1に示す。

【0279】

第2の水相（3流体噴霧ノズルに接続された）および壁面濯ぎ液（濯ぎノズル（図1Aおよび図1B、構成要素105；図7、構成要素7400）に接続）の蠕動ポンプ（それぞれ図1Aおよび図1Bの構成要素22および64）を、有機相および第1の水相の蠕動ポンプが始動したときに始動させた。水1リットル当たりデキストロース33.5gを有する壁面濯ぎ溶液を、66 mL / 分の流量で蒸発チャンバーに導入した。60 psigの窒素（室温、加湿せず。）を噴霧ノズルに供給した。第2の水相を、66 mL / 分の流量

10

20

30

40

50

で3流体ノズルに導入した。3流体噴霧ノズルは、1気圧で51L/分の窒素流量を有しており、壁面濯ぎノズル(GEA Process Engineering, Columbia, MD製)は1気圧で66L/分の流量を有していた。エマルジョン、第2の水相、および窒素ガスを、3流体ノズルを使用して合わせることにより、塩化メチレンの大部分が噴霧液滴から除去されるまで蒸発チャンバー内を移動する噴霧液滴(図3、構成成分3155; 図7、構成成分7155)が得られた。塩化メチレンの除去によって、蒸発チャンバー(図7、構成要素7250)の底面に懸濁液(図7、構成成分7390)を形成する多小胞リポソーム(図7、構成成分7380)が生成された。

【0280】

【表4】

表4: 第2の水相構成成分(合計体積5L当たり)

L-リジン水和物	84 g
50% デキストロース溶液 (B Braun)	132.5 mL
脱イオン水(最終体積になるまで)	5 L

第2の水相の構成成分を表4に示す。

【0281】

システムが平衡になった後(10分)、多小胞リポソーム懸濁液の500mLサンプルを収集した。次いでRoss RPMを変更し、10分間平衡にした後、次の500mLサンプルを収集した。これを最後のRPMまで繰り返した。各500mLバッチを、小規模バッチ式ダイアフィルトレーションシステム(図1、構成要素70)で4体積分の通常生理食塩液を用いて、バッチモードでダイアフィルトレーションを行った(中空糸フィルター、Amersham Biosciences, Westborough, MA製のモデル番号CFP-6-D-9Aを使用)。再循環ポンプを5,700ml/分に設定し、一方、生理食塩液添加ポンプは410ml/分に設定した。透過液弁は、このシステムの最小使用体積が約550mLであるので、ダイアフィルトレーションシステム内の液体体積が1,000で一定に保持されるように調節し、したがって410ml/分でもあった。本実施例では、処理された多小胞リポソーム懸濁液を5で沈降させ、次いで上澄みのデカンテーションを行って、最終多小胞リポソーム懸濁液中1mL当たり約15mgのプピバカインを実現した。

【0282】

【表5】

表5: 壁面濯ぎ溶液(合計体積5L当たり)

50% デキストロース溶液 (B Braun)	335 mL
脱イオン水(最終体積になるまで)	5 L

図12に見られるように、MVL粒子からのプピバカインの制御された放出について、50mMリン酸緩衝生理食塩液(pH7)に溶解した0.5%ヒツジ血清アルブミン中37で、in vitroで試験をし、特許WO99/25319に開示されたプロセスにより作製されたバッチロットAおよびBにおける場合に類似した、プピバカインの放出を示した。

【0283】

図13に見られるように、連続プロセスサンプルのラットにおけるPKプロファイルは、特許WO99/25319に開示されたバッチプロセスにより作製されたバッチロットCにおける場合に類似した、プピバカインの持続放出プロファイルを示す。

【0284】

10

20

30

40

【表 6 A】

表 6A:

バッチ	最終的な材料の性質								
	合計 Bupi <sup>i</sup> (mg/mL)	% PPV <sup>ii</sup>	遊離 Bupi <sup>i</sup> (mg/mL)	% 遊離	PSD <sup>iii</sup> (μm)			pH	
					d10	d50	d90	内部	外部
30 Hz バッチ	14.9	41	0.79	3.2	18.0	44.7	102.8	5.7	7.0
35 Hz バッチ	13.5	38	0.81	3.7	14.2	36.3	83.2	6.0	7.3
25 Hz バッチ	12.8	38	0.83	4.0	14.8	32.4	69.4	5.9	7.4

10

【 0 2 8 5 】

【表 6 B】

表 6B:

バッチ	最終的な材料の性質 (続き)			
	合計 Lipids			
	Chol <sup>iv</sup>	DEPC <sup>v</sup>	DPPG <sup>vi</sup>	TC <sup>vii</sup>
30 Hz バッチ	3.24	5.98	0.23	1.50
35 Hz バッチ	3.70	6.72	0.31	1.61
25 Hz バッチ	3.30	6.15	0.22	1.51

20

i) ブピバカイン; ii) 充填粒子体積; iii) 質量による粒度分布; iv) コ

30

レステロール;

v) 1, 2 - ジエルコイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン;

vi) 1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセロール; vii) トリカプリリン。

【 0 2 8 6 】

(実施例 3)

(MVL 懸濁液の熱処理)

図 1 B のシステムを、図 1 A、構成要素 90 に関して記述された電気加熱機およびチューブインシェル熱交換器の組合せにより供給された、加湿回転ガス (N<sub>2</sub>) を用いて使用した。システムを 10 分間平衡にし、溶媒除去容器 50 の排出ポート (図 1 B、構成要素 130) から出て行く MVL 懸濁液の 1, 000 ml サンプルを収集した。MVL サンプルを、それぞれ 500 ml の 2 つのサンプルに分けた。第 1 の 500 ml MVL サンプルを、下記の通り熱処理した。熱処理は、100 のデキストロース溶液 750 ml を第 1 のサンプルに素早く添加して混合物温度を約 63 まで上昇させることによって行った。30 秒後、+5 の生理食塩液 1, 750 ml を素早く添加して、混合物の温度を室温付近 (35 以下) まで低下させた。サンプル体積はこのとき 3, 000 ml であった。第 2 の 500 ml の多小胞リボソームサンプルは、熱処理しなかった。第 2 のサンプルを、第 1 のサンプルと同体積のデキストロース溶液 (750 ml) および生理食塩液 (1, 750 ml) で希釈したが、溶液は室温であった。

40

【 0 2 8 7 】

50

各サンプルに、4体積分の生理食塩液を用いてバッチ方式でダイアフィルトレーションを行った。これら3, 000mlサンプルをそれぞれ1リットルに濃縮し、次いで小規模バッチダイアフィルトレーションシステム(図1B、構成要素70)で通常生理食塩液を4体積分用いて、バッチモードでダイアフィルトレーションを行った(中空糸フィルター、Amersham Biosciences、Westborough、MA製のモデル番号CFP-6-D-9Aを使用)。再循環ポンプ(図8、構成要素8110、8112、および8114)を5,700ml/分に設定し、一方、生理食塩液添加ポンプ(図8、構成要素8170、8172、および8174)は410ml/分に設定した。透過液弁(図8、構成要素8202、8206、および8210)は、システム内の液体体積が1,000mlで一定に保持されるように410ml/分に調節した。このシステムの最小使用体積は約550mlであり、これら少量のサンプルを目標のプピバカイン濃度15mg/mlに濃縮するには大き過ぎたので、サンプルを+5で沈降させ、上澄みのデカンテーションを行って、最終MVL懸濁液中1ml当たり約15mgのプピバカインを実現した。

10

【0288】

サンプルの分析結果は下記の通りであった：

【0289】

【表7】

表7:

	d <sub>10</sub>	d <sub>50</sub>	d <sub>90</sub>	ppv	プピバカイン/ml
熱処理なし	14.9	52.8	107.7	56%	16.84
熱処理あり	18.2	51.3	95.9	55%	18

20

【0290】

【表8】

表8:

サンプル	コレステロール	DEPC	DPPG	トリカプリリン
	合計 mg/ml			
熱処理なし	4.97	8.50	0.39	2.11
熱処理あり	7.07	12.35	0.58	3.00

30

上記表7および8からわかるように、熱処理は、MVLの粒度分布を有意にもたさず、粒子のプピバカイン(活性剤)含量および脂質組成に対してごく僅かな効果しか発揮しなかった。

【0291】

熱処理は、図14からわかるように、これらMVL懸濁液の加速安定性(30安定性)に対して驚くべき効果を発揮した。30での加速安定性は、熱処理によって大きく改善された。より低い勾配は、少ないプピバカイン放出およびより長い安定性を意味する。両方のサンプルは、+5で保存したときに使用可能な生成物であったが、熱処理されたサンプルは、さらにより長い保存寿命を有することが予測された。

40

【0292】

図15からわかるように、ラットにおけるPKプロファイル(実質的に特許番号WO02/096368の通り測定された。)も、熱処理による改善を示す。両方のサンプルは、許容可能なPKプロファイルを有する。熱処理されたサンプルは、48および72時間で、より高い血清値でより長く続く持続放出をもたらす。熱処理されていないサンプルは、72時間で本質的にゼロであった。熱処理は、MVLの加速安定性を著しく改善し、それらのin-vivo放出プロファイルも改善した。

【0293】

(実施例4)

(低下した第1の水性浸透圧重量モル濃度の作用)

50

先の実施例における第1の水溶液の浸透圧重量モル濃度は、 $300\text{ mOsm/kg}$ よりも著しく高かった。MVL生成プロセス中に形成リン脂質膜を横断するプピバカインまたはリン酸または水の移送に、明らかにわかる損失がなかった場合、結果的に得られるMVLの内部の房には、その浸透圧重量モル濃度が最終生理食塩液( $300\text{ mOsm/kg}$ )保存懸濁媒体と同じかこの値付近にある水溶液が充填されることになる。一方、第1の水溶液および結果的に得られるMVLの浸透圧重量モル濃度が生理食塩液の場合よりも低い場合、MVLは、生理食塩液が内部の房から外に水を引き出すときに僅かに収縮することになる。これは、MVL膜を構成するリン脂質を圧縮することになり、より安定になって、プピバカインの透過を少なくする。

【0294】

脂質 - 溶媒(LC)およびプピバカイン - 酸(第1の水溶液)は共に、通常の濃度の $1/2$ で構成された(調合に関しては下記参照)。これは、浸透圧重量モル濃度が $189\text{ mOsm/kg}$ である第1の水溶液をもたらし、 $300\text{ mOsm/kg}$ の通常生理食塩液中にダイアフィルトレーションを行った場合にMVLの収縮を引き起こしてその膜を圧縮することが予測された。

【0295】

【表 9】

表 9:

図 2 #s	図 1B #s	(しかし滅菌フィルターはない)			
2160	12	LC、溶媒-脂質ポンプ	33	ml/分	
2120	2	第1の水性、酸プピバカインポンプ	33	ml/分	
	22	デキストロース-リジンポンプ、3流体ノズル	66	ml/分	
	64	デキストロースのみのポンプ、壁面濯ぎノズル	66	ml/分	
	120	スプレーチャンバーから出る出力速度	165	ml/分	
		水で加湿したN2の温度			
115&110		回転噴流の供給	44.6	C	
	90	電気加熱機から出て行く N2 の温度 90	46	C	10
	40	水蒸気発生機内への加湿水の流量	9	ml/分	
	33	両方の回転噴流への流れ(N2の後に水蒸気)	400	L/分	
	57	最上部回転噴流への流れ	15	L/分	
		チャンバージャケット供給温度	25	C	
		チャンバー出口温度	21.9	C	
		3 流体ノズルに供給される熱交換器エマルジョン注入			
2150&2180		口	18.8	C	
	2175	熱交換器エマルジョン排出口	17.2	C	
	2110	熱交換器冷却剤供給	4	C	
	11	3流体ノズルN2圧力	60	psig	
	21	壁面濯ぎノズル圧力	60	psig	20
	13	3流体ノズルのN2の流れ	54	L/分	
	23	壁面濯ぎノズルのN2の流れ	53	L/分	
	25	常にギャップリング#3を有するRossミキサー			
		運転	30	VFD で Hz	
		このブレード回転速度をもたらず	7,200	RPM	
2160	10	溶媒溶液(LC)、4リットル	4	リットル	
		コレステロール Nippon)	20.8	g	
		DEPC (Nippon)	36.0	g	
		DPPG (Lipoid)	1.89	g	30
		トリカプリリン (NOF)	8.81	g	
		WFI	1.4	ml	
		MeCl (EMD)	5,138	g	
2120	5	第1の水溶液、酸、およびプピバカイン、2リットル	2	リットル	
		(Rossにより乳化、回転子中心に供給)			
		プピバカイン塩基 (BASF)を溶解	40	g	
		2リットルの0.112M H3PO4 (Mallinckrodt)中	112	mM	
		浸透圧重量モル濃度	189	mOsm	
	60	デキストロース/リジン溶液			
		(3流体ノズルのシースに供給)	5	リットル	40
		L-リジン-水和物	84	g	
		50% デキストロース溶液 (B Braun)	105	g	
		最終体積になるまでのDI水	5	L	
		浸透圧重量モル濃度	145	mOsm	
	66	デキストロース壁面濯ぎ溶液	5	リットル	
		50% デキストロース溶液 (B Braun)	329	g	
		最終体積になるまでのDI水	5	L	
		浸透圧重量モル濃度	148	mOsm	

脂質の1/2および先の実施例のプピバカインの1/2のみを1分当たりで処理したが 50

、デキストロースリジン（第2の水溶液）およびデキストロースのみ（壁面濯ぎ）の溶液を通常速度でポンプ送出したので、スプレーチャンパー（図1、構成要素50）から出て行くピピバカインMVLの濃度は、先の実施例で見られる値の1/2になる。したがって、より大量の1,000mlサンプルを、先の実施例の場合のように濃縮およびダイアフィльтраーションのために採取した。このサンプルは、熱処理しなかった。

【0296】

【表10】

表10: 最終的なデカンテーション済み生成物MVLの分析は下記の通りである:

ピピバカイン

mg/ml	% 遊離	PPV%	d10	d50	D90
15.21	1.1%	71%	9.3	22.5	55.5

10

この低浸透圧重量モル濃度のサンプルに関する加速安定性（30）のプロットを、図14に見ることができる。低浸透圧重量モル濃度サンプルは、熱処理されていないサンプルよりもさらに著しく安定であったが、熱処理されたサンプルよりは不安定であった。

【0297】

図15に見られるように、低浸透圧重量モル濃度サンプルのラットのin-vivo放出プロファイルは、最も低い初期ピークおよび最も長い持続時間を有し；72および96時間で最高血液濃度を示すので、最も望ましいものとしてすることができる。このプロセスにおいて、最終MVL懸濁液よりも低い浸透圧重量モル濃度を有する第1の水溶液から始めることは、MVL保存安定性を増大させ、初期in-vivo放出ピークを低下させ、かつピピバカイン送達の持続時間を長くすることが、いずれも予期せず見出された。

20

【0298】

表10からわかるように、この実施例は、先の実施例よりも小さな粒度d50を生成した。図14からわかるように、熱処理されていない低浸透圧重量モル濃度サンプルは、先の実施例の熱処理されていないサンプルよりもさらに良好な加速安定性を有する。

【0299】

（実施例5）

（溶媒交換/濃縮）

図8、10、および11は、溶媒ライン（図1Aおよび図1B、構成要素120に見られる。）によって溶媒除去容器（図1Aおよび図1B、構成要素50に見られる。）からMVL懸濁液が供給される、例示的な連続緩衝液交換およびMVL濃縮システム（図1Aおよび図1B、構成要素70に見られる。）を示す。

30

【0300】

これらのシステムは、溶媒除去容器（図1Aおよび図1B、構成要素50に見られる。）で生成されたMVL懸濁液の連続流を得て、懸濁緩衝液を別の懸濁媒体（例えば、通常生理食塩液）と交換し、同時に任意選択でMVL懸濁液を濃縮する。ほとんどの場合、僅かに過剰に濃縮されたMVL懸濁液を、濃縮液容器（図8、構成要素8300；図10、構成要素10500；および図11、構成要素11400）内に生成することが望まれる。ロットを分析し、滅菌状態で希釈して正確な濃度にした後に、無菌状態でバイアルに充填する。MVLの最終濃度は、直列に接続された2つ以上のステージでの処理によって得られる。さらに、処理は、当初の懸濁緩衝液の除去を任意のパーセントでもたす。

40

【0301】

これらのシステムは、タンクなどの媒体供給源と粒子濃縮デバイスとを含む。粒子濃縮デバイスは、中空系接線方向流フィルター（例えば、Amersham Biosciences、Westborough、MA製のモデル番号CFP-6-D-9A）または連続もしくは半連続遠心分離機（Pneumatic Scale Angelus Corp.、Clearwater、FL製Centritech Lab IIIまたはCARR ViaFuge Pilot）またはMVLを懸濁媒体から分離する任意のその他のデバイスである。

50

## 【0302】

下記の制約は、連続緩衝液交換およびMVL濃縮システムの全ての定常状態ステージの類似する構成要素に適用される：

連続的な手法では、構成要素8120、8100、8122、8123、8110、8190、8202、8160、8150、8140、8180、8131、8130、8212、および8170からなる図8の第1のステージは、初期の懸濁緩衝液を通常生理食塩液と交換することになる。

## 【0303】

図8を参照すると、一定体積がタンク内にある定常状態で入力体積が流れ；8120内のMVL懸濁液および8130内の生理食塩液は、流出体積と等しくなければならず；透過液8160およびMVL懸濁液は定量ポンプ8123によって次のステージに移送される。これは、タンク内の体積を一定に保つために、上記4つの流量のいずれか、例えば生理食塩液微調節弁8212を制御/微調節することによって行われる。

10

## 【0304】

MVLの質量または数は保存され、したがってMVLの数の入力速度が保存される定常状態では、パイプ8120からの濃度×流量は、8122からのMVL流出量に、この場合やはり個数濃度×流量に等しくなければならない。これは、8122での体積流出速度が8120での入力体積流量よりも低い場合、タンク8100およびパイプ8122でのMVLの濃度は、流入するMVLが流出するMVLに一致するまで上昇することを意味する。これは、MVL濃縮係数を与え、出力MVL濃度を入力MVL濃度で割った値は、MVL入力パイプ8120における体積流量を出力パイプ8122における体積流量で割った値に等しい。

20

## 【0305】

当初の緩衝液を、各ステージで生理食塩液により希釈する。この希釈係数は、タンク8100内への緩衝液の流量を、パイプ8120内の緩衝液の体積流量とパイプ8212内の生理食塩液の体積流量との合計で割った値である。MVLはかなりの体積を吸収し、したがってタンク8100への緩衝液の流量は、パイプ8120内の体積流量×(1-懸濁液、即ちMVLの体積パーセンテージ)である(PPV%、充填粒子体積パーセンテージ)。

## 【0306】

これらの制約に従えば、タンク8100および8200を含有する図8の最初の2ステージは定常状態に達することになる。タンクが小さいほど、平衡時間はより速くなり、システム内の全滞留量が少なくなる。実施例2および3で記述されたシステムの場合、0.25リットルから10リットル、好ましくは0.75リットルのタンク体積が適切である。

30

## 【0307】

図8の第3のステージは、最終濃縮液容器8300を含有し、生成物の1ロット、例えば40リットルを保持するのに十分大きい。図示されるように、最終濃縮液容器8300の体積は一定のままであるが、流出するMVLがないので、MVLの所望の最終濃度に達するまで、濃度は連続的に上昇している。パイプ8124、8208、および8164での適切な流量を選択することによって、このステージは代替として一定のMVL濃度および濯ぎ体積で運転される。

40

## 【0308】

これらのシステムを開始する場合、システムは、各タンクを生理食塩液で適切な体積まで満たしてから開始され、またはタンクを空にして、MVL懸濁液の入力および生理食塩液の入力によって満たしてから開始され、しかし出力ポンプ、例えば8123のみ始動させ、そのステージのタンクをその所望の体積まで充填する場合には中空系再循環ポンプ、例えば8110を始動させる。同様に、ロットの終わりに、MVL入力ラインを生理食塩液に切り換えて全てのMVLを生成物タンクに移動させ、または生理食塩液およびMVLの入力、および中空系再循環ポンプを停止させて、ロットが再び全て生成物容器に入るま

50

で、各タンクから次のタンクへと空にしていく。

【0309】

中空糸カートリッジと、実施例1の25Hzプロセス、30Hzプロセス、または35Hzプロセスの濾過速度およびMVL出力速度を使用する、図8のシステムに関する流量および追加のパラメーターを、以下に示す：

【0310】

【表11】

表11 (流量は、図8の構成要素を通して移動する流体に関する。)最初の2ステージ(緩衝液交換のみ)での100%の濃縮係数

ステージ	流入する MVL 懸濁液		流入する生理食塩液		流出する MVL 懸濁液		透過液	
		(mL/分)		(mL/分)		(mL/分)		(mL/分)
1	8120	165	8130	410	8122	165	8160	410
2	8122	165	8132	410	8124	165	8162	410
3	8124	165	8134	245		0	8164	410
ステージ	正味のタンク体積の変化		流出する部分濃度	PPV %	リジン希釈係数	残されるリジン%	交換%	
	システム 810 入力、8120 >>>		100%	20.0%		100%		
1	8100	0	100%	20.0%	0.2435	24.4%	75.6%	
2	8200	0	100%	20.0%	0.2435	5.9%	94.1%	
3	8300	0	濯ぎ	濯ぎ	0.3501	2.1%	97.9%	

表11の流量は、緩衝液の交換のみもたらす。MVL PPVは20%のままであるが、当初の緩衝液濃度は99.7%低下し、生成物におけるその濃度は当初の2.1%である。比較のため、実施例で使用された4体積分のバッチダイアフィльтраーション交換は、緩衝液濃度を1.8%まで低下させ、または98.2%が交換された。

【0311】

【表12】

表12(流量は、図8の構成要素を通して移動する流体に関する。)最初の2ステージおよび緩衝液交換での200%の合計濃縮係数

ステージ	流入する MVL 懸濁液		流入する生理食塩液		流出する MVL 懸濁液		透過液	
		(mL/分)		(mL/分)		(mL/分)		(mL/分)
1	8120	165	8130	369	8122	124	8160	410
2	8122	124	8132	396	8124	110	8162	410
3	8124	110	8134	300		0	8164	410
ステージ	正味のタンク体積の変化		ステージ濃縮係数	PPV %	リジン希釈係数	残されるリジン%	交換%	
	システム 810 入力、8120 >>>		100%	20.0%		100%		
1	8100	0	133%	26.6%	0.2635	26.3%	73.7%	
2	8200	0	150%	40.0%	0.1870	4.9%	95.1%	
3	8300	0	濯ぎ	濯ぎ	0.1798	0.9%	99.1%	

表12の流量は、当初の濃度の0.9%までの低下した、99.1%が交換された緩衝液をもたらす。

【0312】

## 【表 1 3】

表13 (流量は、図11の構成要素を通して移動する流体に関する。)3ステージおよび緩衝液交換での300%の濃縮係数  
生成物は、114.3mL/分で濯ぐ体積によりタンク 11400 に収集される。

ステージ	流入する MVL 懸濁液		生理食塩液		流出する MVL 懸濁液		流出する上澄み	
		(mL/分)		(mL/分)		(mL/分)	(ml/分)	
1	11120	165	11130	949	11122	114.3	11160	1,000
2	11122	114	11132	1000	11124	114.3	11162	1,000
3	11124	114	11134	1000	11166	114.3	11164	1,000
ステージ	正味のタンク体積の変化		ステージ濃縮係数	PPV %	リジン希釈係数	残されるリジン%	交換%	
	システム 1110 入力、11120 >>>		100%	20.0%		100%		
1	11100	0	144%	28.9%	0.1221	12.2%	87.8%	
2	11200	0	144%	41.7%	0.0752	0.9%	99.1%	
3	1130	0	144%	60.1%	0.0625	0.1%	99.9%	

10

表 1 3 の流量は、表 1 1 および 1 2 で使用されたものと同じ入力条件で、300%の濃縮係数をもたらす。

## 【0313】

20

システムは、中空系カートリッジと遠心分離機との任意の組合せで組み立てることができる。システムは、2または3またはそれ以上のステージを有することができる。より多くのステージでは、緩衝液は少ない生理食塩液と交換されるが、無菌に保つべきより多くの設備がある。

## 【0314】

上記半連続遠心分離機、Centritech Lab IIIまたはCARR Via Fuge Pilotを、無菌状態で動作させる。半連続遠心分離機は、非常に高い粒子濃縮係数、例えば100から1にすることが可能であり、80%のPPV%までMVL濃縮物を放出することもできる。Centritech Lab IIIは、10秒から2分ごとの断続的な濃縮物放出を伴う一定の供給を有するので、半連続的である。Via Fuge Pilotは、高速放出サイクルにより2から10分ごとに中断される、一定の供給を有する。

30

## 【0315】

図10は、連続緩衝液交換およびMVL濃縮システムであって、中空系フィルターがより低い粒子濃度で動作し、より高い透過液速度を有する条件で動作するシステムを示す。遠心分離機(図10、構成要素10400に見られる。)、例えばCARR Via Fuge Pilotを使用して、最終生成物容器(図10、構成要素10500に見られる。 )への最終濃縮を行う。このシステムにおいて、タンク(図10、構成要素10100、10200、および10300に見られる。 )を含む3ステージ全ては、一定の体積およびMVL濃度の両方で運転され、一方、最終タンク(図10、構成要素10500に見られる。 )は、濃縮された緩衝液交換MVL懸濁液を収集する。

40

## 【0316】

図11は、遠心分離機のみ含む、連続緩衝液交換およびMVL濃縮のためのシステムを示す。Via Fuge Pilotに典型的なプロセス速度、および中空系システムと同じ供給条件を使用することにより、表13のパラメーターを使用したときにMVL懸濁液を3倍濃縮しながら緩衝液の99.9%を交換するシステムが提供される。生理食塩液の入力は、入力されたMVL流が流れるときのみ流れるべきである。

## 【0317】

これらの遠心分離機に接続された任意のタンクは、遠心分離機の入力および出力の断続的な性質に適応するよう十分大きくなければならない。

50

【0318】

本発明について、その特定の実施形態を参照しながら述べてきたが、当業者なら、様々な変更を行ってもよく、均等物を本発明の真の精神および範囲から逸脱することなく置換してもよいことを理解すべきである。さらに、特定の状況、材料、組成物、プロセス、プロセスステップ、またはステップを、本発明の目的、精神、および範囲に適合させるため、多くの修正を行ってもよい。そのような全ての修正例は、本明細書に添付される特許請求の範囲内にあるものとする。

【図1A】

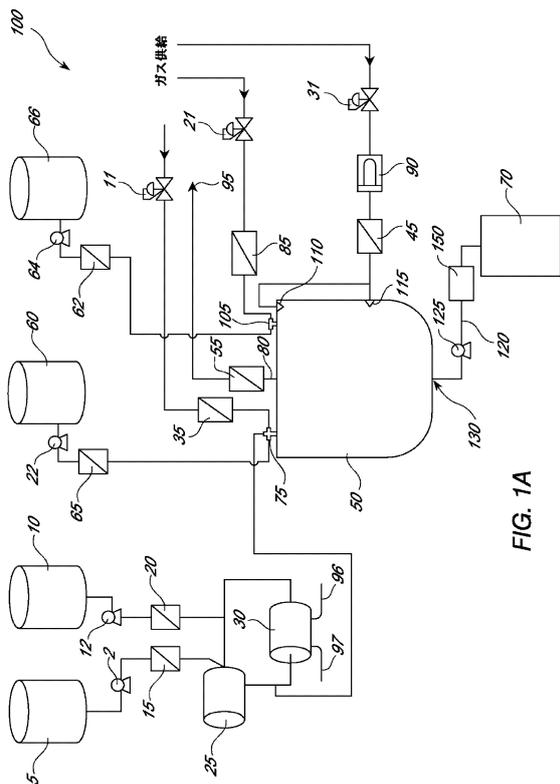


FIG. 1A

【図1B】

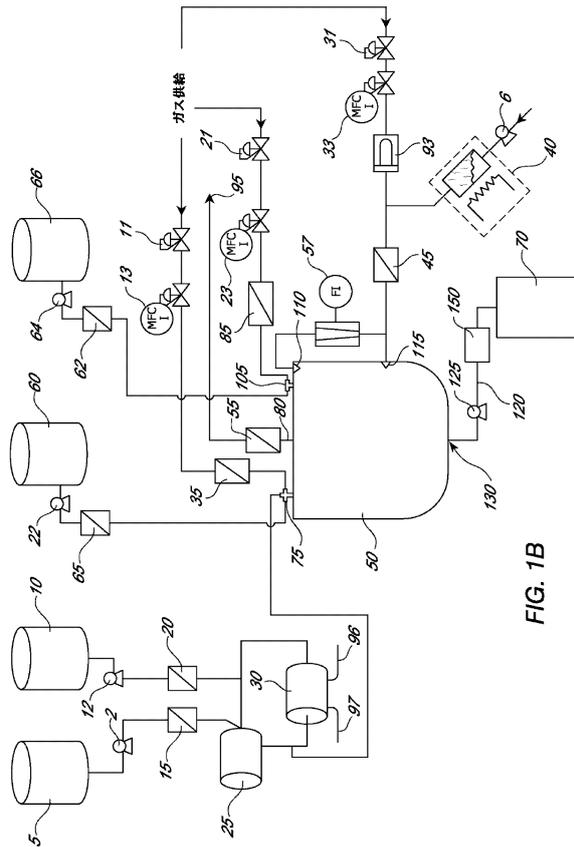


FIG. 1B

【 図 1 C 】

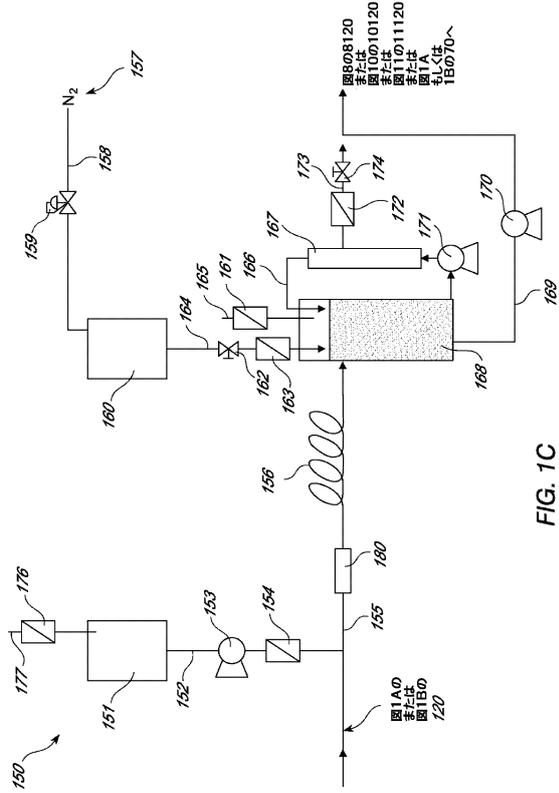


FIG. 1C

【 図 2 】

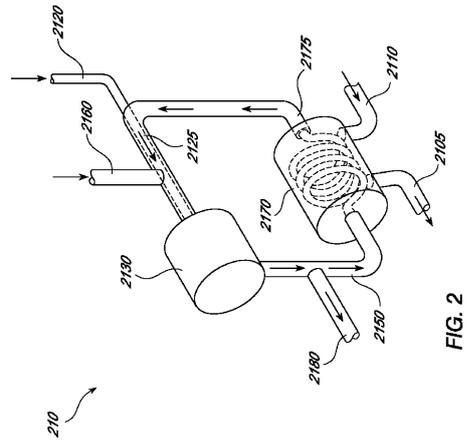


FIG. 2

【 図 3 A 】

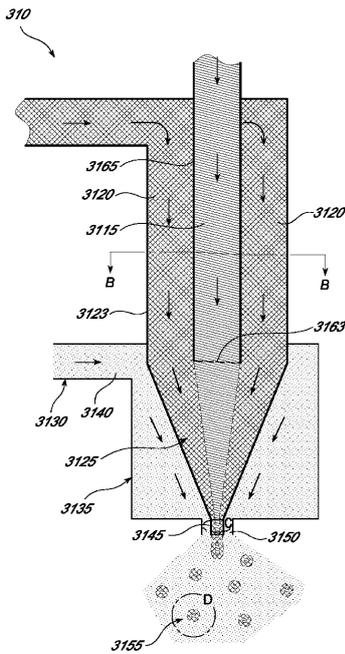


FIG. 3A

【 図 3 B 】

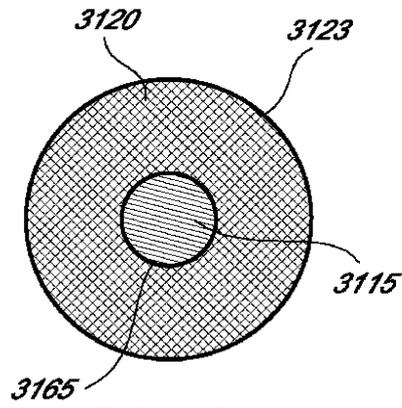


FIG. 3B

【 図 3 C 】

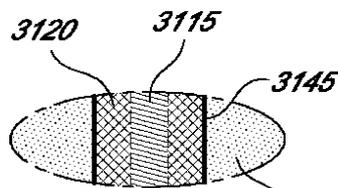
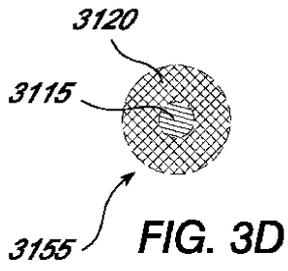
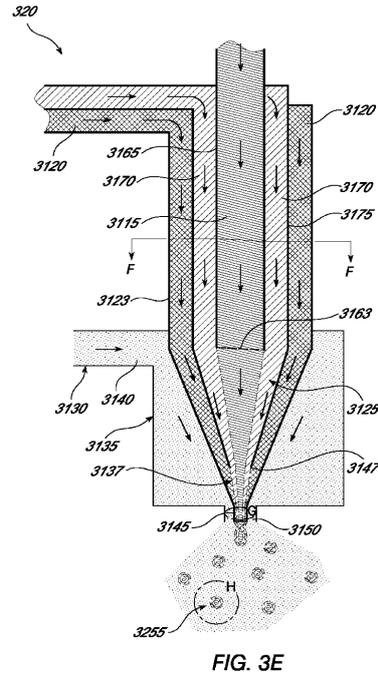


FIG. 3C

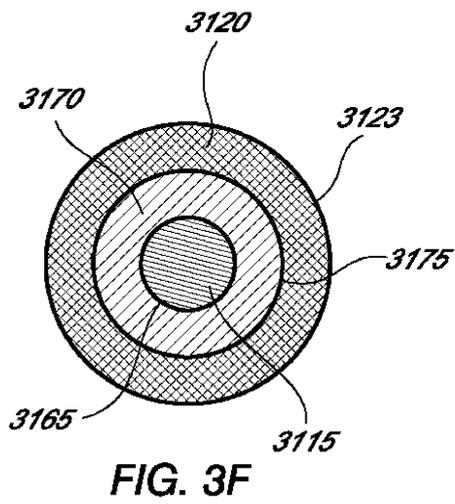
【 3 D 】



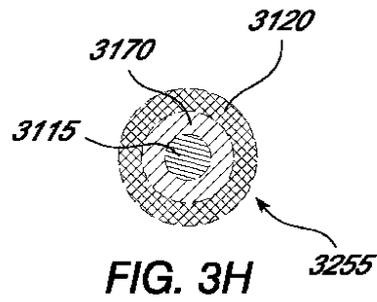
【 3 E 】



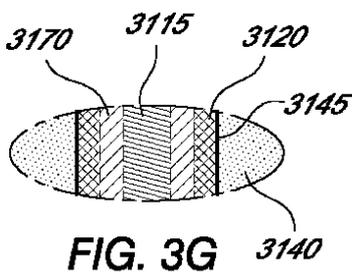
【 3 F 】



【 3 H 】



【 3 G 】



【 3 I 】

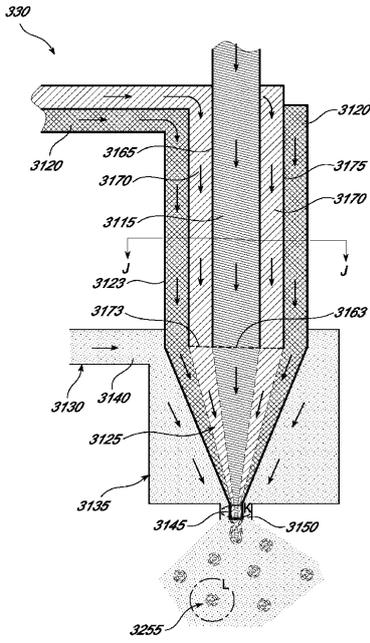


FIG. 3I

【 3 J 】

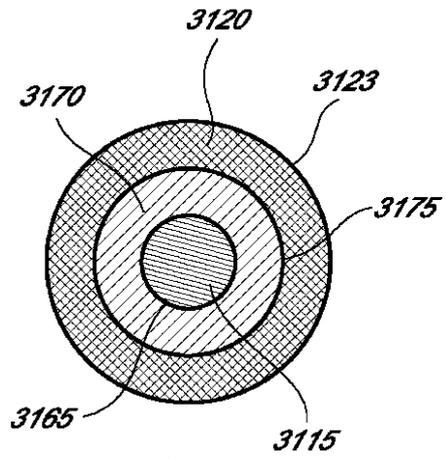


FIG. 3J

【 3 K 】

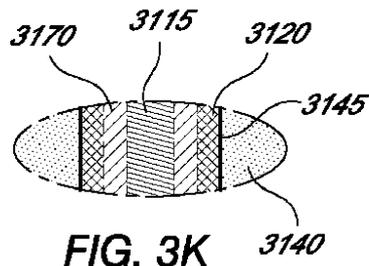


FIG. 3K

【 3 L 】

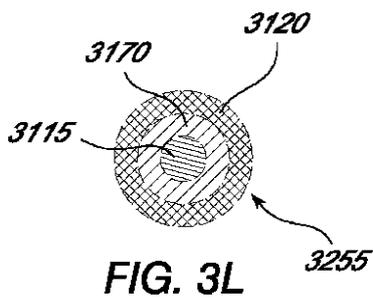


FIG. 3L

【 4 A 】

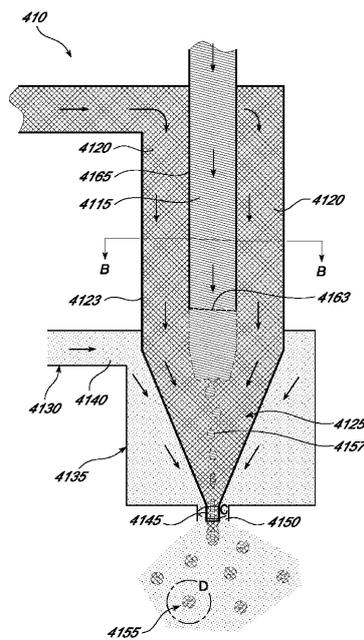


FIG. 4A

【 図 4 B 】

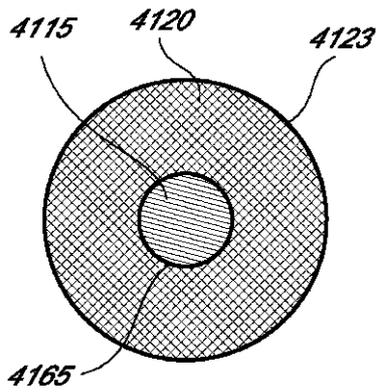


FIG. 4B

【 図 4 D 】

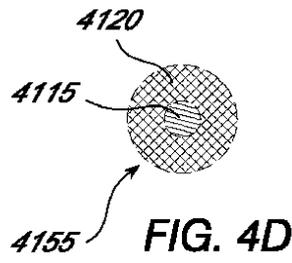


FIG. 4D

【 図 4 C 】

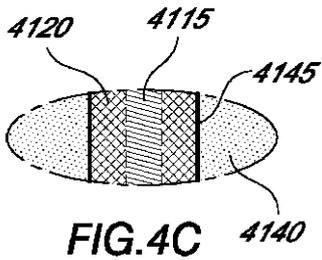


FIG. 4C

【 図 5 】

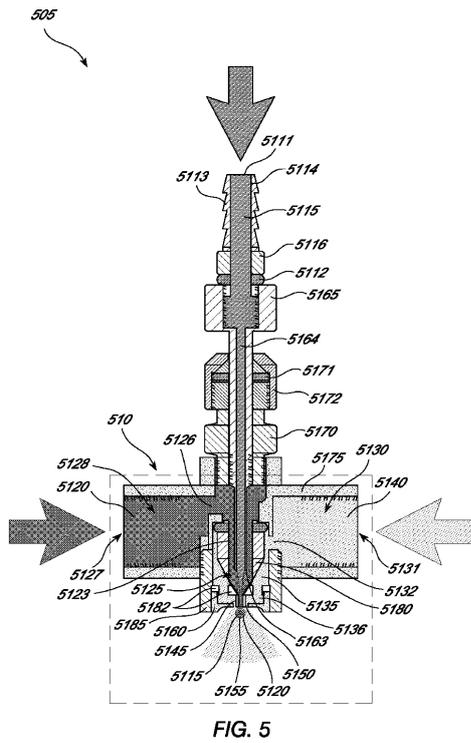


FIG. 5

【 図 6 】

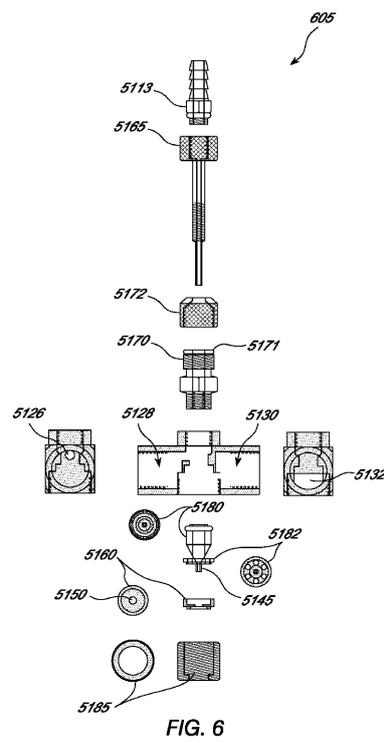


FIG. 6

【 図 7 】

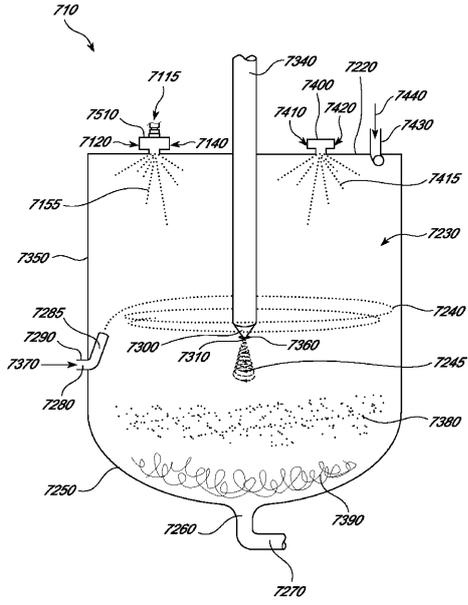


FIG. 7

【 図 8 】

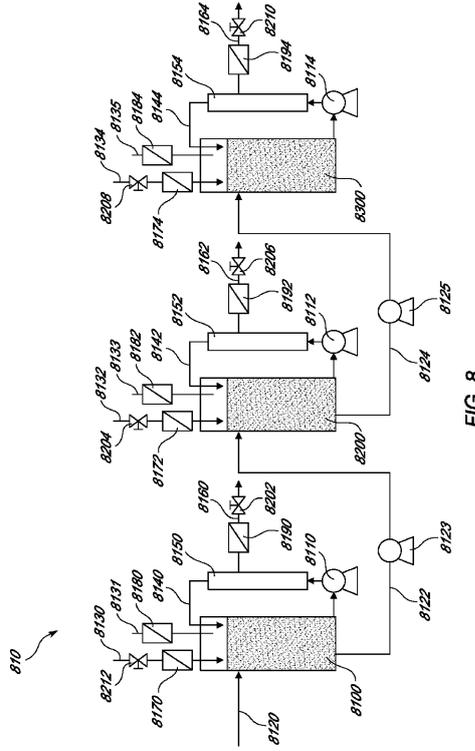


FIG. 8

【 図 9 A 】

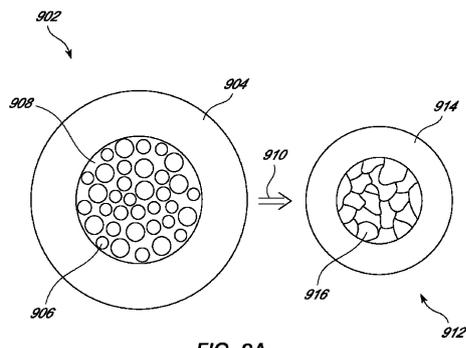


FIG. 9A

【 図 10 】

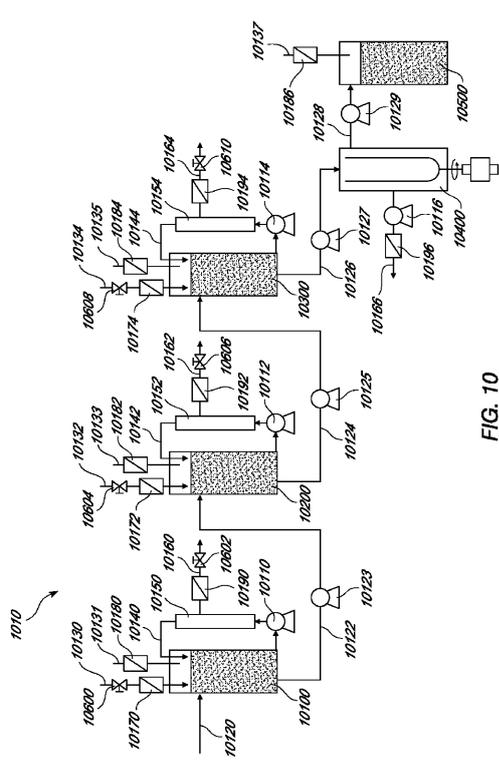


FIG. 10

【 図 9 B 】

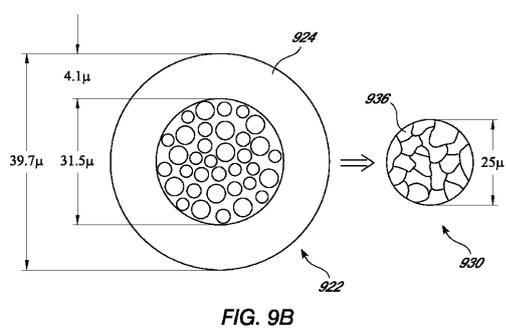


FIG. 9B

【図 1 1】

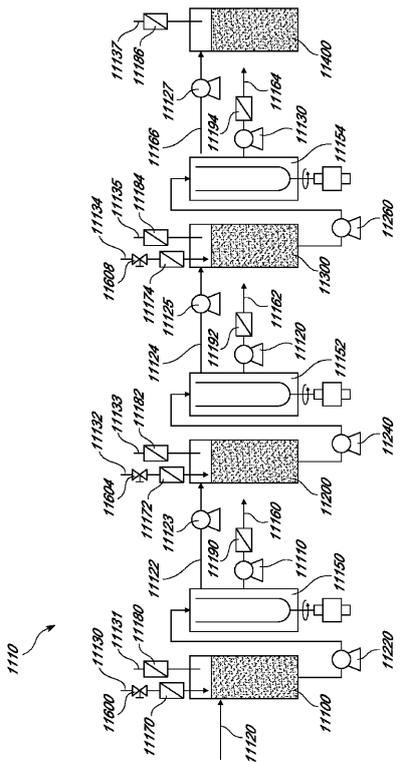


FIG. 11

【図 1 2】

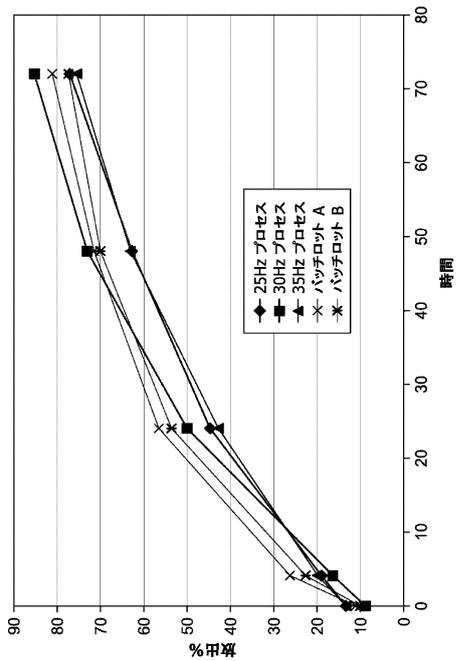


FIG. 12

【図 1 3】

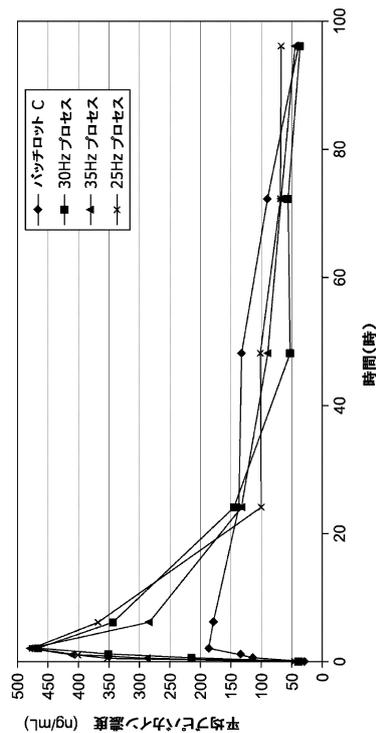


FIG. 13

【図 1 4】

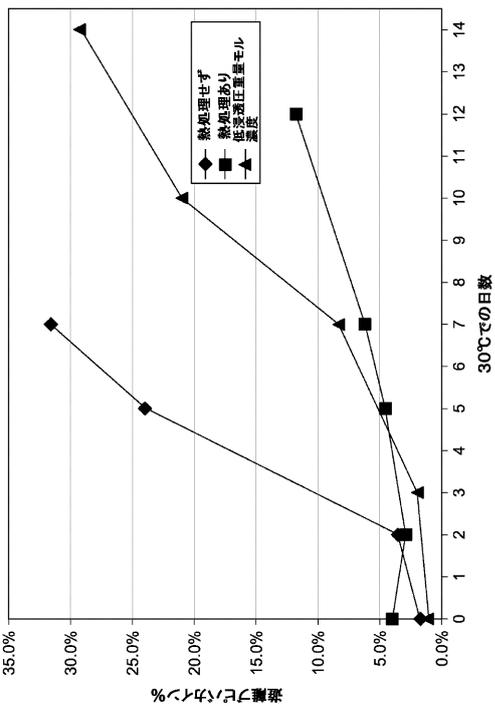


FIG. 14

【 図 15 】

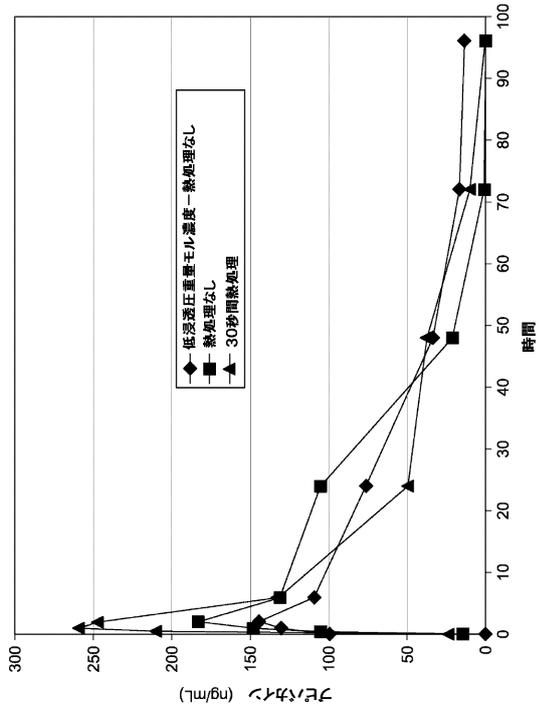


FIG. 15

## フロントページの続き

- (72)発明者 マクガイル, ロナルド ウォーレン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92563, マリエータ, ネーブルズ ドライブ 397  
85
- (72)発明者 ウォルターズ, ピーター アンドリュー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92103, サンディエゴ, パーク ブールバード 34  
21 ナンバー306
- (72)発明者 ロス, キャスリーン ディー.エー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92117, サンディエゴ, ケノーシャ アベニュー 3  
913

審査官 平井 裕彰

- (56)参考文献 特開昭62-201635(JP,A)  
特開昭58-022062(JP,A)  
特表2001-522870(JP,A)  
特開昭51-008176(JP,A)  
米国特許第03949094(US,A)  
特開平06-100353(JP,A)  
国際公開第2007/117023(WO,A1)  
国際公開第03/051505(WO,A1)  
特表2003-504183(JP,A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B05B 7/00~7/32  
A61K 9/00~9/72  
47/00~47/48  
B01J13/02~13/22