

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年4月13日(2006.4.13)

【公表番号】特表2005-519944(P2005-519944A)

【公表日】平成17年7月7日(2005.7.7)

【年通号数】公開・登録公報2005-026

【出願番号】特願2003-574167(P2003-574167)

【国際特許分類】

A 6 1 K	47/30	(2006.01)
A 6 1 K	9/19	(2006.01)
A 6 1 K	9/50	(2006.01)
A 6 1 K	31/727	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/27	(2006.01)
A 6 1 K	38/28	(2006.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)
A 6 1 K	38/22	(2006.01)
A 6 1 K	38/23	(2006.01)
A 6 1 K	38/04	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	47/30	
A 6 1 K	9/19	
A 6 1 K	9/50	
A 6 1 K	31/727	
A 6 1 K	39/00	G
A 6 1 K	47/24	
A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	37/36	
A 6 1 K	37/26	
A 6 1 K	37/66	
A 6 1 K	37/24	
A 6 1 K	37/30	
A 6 1 K	37/43	

【誤訳訂正書】

【提出日】平成18年2月23日(2006.2.23)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0002

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0002】

生分解性ポリマーおよび水溶性ポリマーの混合物を含む微粒子（医薬的有効成分、好ましくはペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質を含有する）が、U.S.-A-5 869 103により既知である。粒子製造中に、安定剤、例えば、モノステアリン酸ソルビタンまたはモノステアリン酸グリセリルの様な界面活性剤が、有効成分乳濁液または懸濁液の有機相に添加されると、有効成分、特に界面活性タンパク質の好ましくない初期高放出が抑制され得ることが、記載されている。有効成分が生理的媒体と接触して放出されるとき、該界面活性剤は特に迅速に洗い流されるので、微粒子組成が変化する。それゆえ、この界面活性物質は非常に短期間ポリマーマトリックス中にとどまり、そして放出期間中に医薬物質がポリマーマトリックスに吸着する可能性を妨げない。それゆえ、長期間に渡る有効成分の放出は達成されない。

## 【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0006

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0006】

驚くべきことに、レシチンおよびリン脂質の群からの少なくとも1つの水不溶性界面活性物質を微粒子製造用ポリマーと共に用いると、微粒子の表面領域での医薬的有効成分の高濃縮が回避され得ることが分かった。連続的放出は、周囲の生物学的媒体への医薬的有効成分の完全急漏出を見ることなく、少なくとも長期間に渡り続き得る。

## 【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0008

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0008】

微粒子は、イレギュラーな形を有してよく、そして好ましくは本質的に球形である。個々の微粒子の粒子径は、0.1から200μm、好ましくは1から100μm、最も好ましくは1から50μmであり得る。5から80μm、好ましくは30から70μmの範囲の平均粒子径を有する微粒子が好ましい。該粒子の大きさは、例えば、方法パラメーターの調整、および溶媒、ポリマー、および利用されるポリマーの分子量の選択により、コントロールされ得る。

## 【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0011

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0011】

生分解性ポリマーは既知であり、一部市販されている。それらは、例えば、ジカルボン酸、アルキレンジオール、ポリアルキレングリコール、および/または脂肪族ヒドロキシカルボン酸のホモ-またはコポリエステル；ジカルボン酸、アルキレンジアミン、および/または脂肪族アミノカルボン酸のホモ-またはコポリアミド；対応するポリエステル-ポリアミドコポリマー、ポリアンヒドリド、ポリオルトエステル、ポリホスファゼン、およびポリカーボネートであり得る。適当なジカルボン酸は、例えば、テレフタル酸、そして特に式HOOC-(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)-COOH(式中、nは、0、または1から6の数(シュウ酸、マロン酸、コハク酸、またはアジピン酸)である)の飽和脂肪族酸であり得る。アルキレンジオールは、例えば、HO-(C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>)-OH(式中、xは、1から6の数(エタン-、プロパン-、ブタン-、ペンタン-、またはヘキサンジオール)である)に対応する。ヒドロキシカルボン酸は、式HO-(C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>)-COOH(式中、x

は 1 から 6 の数（ヒドロキシ酢酸、ヒドロキシプロピオン酸、ヒドロキシブタン酸、ヒドロキシ pentan 酸、ヒドロキシヘキサン酸）である）に対応し得る。アミノカルボン酸は、式  $H_2N - (C_xH_{2x}) - COOH$ （式中、 $x$  は、1 から 6 の数（アミノ酢酸、アミノプロピオン酸、アミノブタン酸、アミノ pentan 酸、アミノヘキサン酸）である）に対応し得る。問題のポリアルキレングリコールは、例えば、約 2 から 100、好ましくは 2 から 50 のモノマー単位を有するエチレングリコールまたはプロピレングリコールのオリゴマーであり得る。ポリカーボネットは、式  $-CO - (C_xH_{2x}) - O -$ （式中、 $x$  は、1 から 6 の数である）の繰り返し構造エレメントを含有し得る。ポリマーの分子量は、例えば、500 から 1,000,000 ダルトン、好ましくは 1000 から 500,000 ダルトン、最も好ましくは 2000 から 100,000 ダルトンであり得る。

#### 【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0012

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0012】

生分解性ポリマーは直鎖、分枝、および必要に応じて架橋であり得る。本発明により、スターポリマーも用いられ得る。ここでポリマー鎖は、糖類の様な中心モノマーの官能基（例えば、ヒドロキシル基、アミノ基、および / またはカルボキシル基）と結合している。該ポリマーは既知であり、一部市販されている。

#### 【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0013

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0013】

好ましい生分解性ポリマーは、ポリカーボネット、および特に脂肪族ヒドロキシカルボン酸またはアミノカルボン酸のポリエステルおよびポリアミドからなる群から選択される。 - ヒドロキシカルボン酸、例えば、グリコール酸および乳酸のホモ - および共縮合重合体が特に好ましい。共縮合重合体に対するモノマーの比は、例えば、10 : 1 から 1 : 10、好ましくは 1 : 4 から 4 : 1 であり得る。特に好ましい縮合重合体は、ポリ - L - またはポリ - D , L - 乳酸である。好ましい共縮合重合体は、約 1 : 1 のモノマー比および 5000 から 100,000 ダルトンの分子量を有するポリ - D , L - ラクチド / グリコリドである。生分解性ポリマーの混合物も用いられ得る。生分解性ポリマーは、本質的に水に不溶性である。

#### 【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0014

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0014】

水溶性ポリマーは同じく既知であり、市販されている。それらは、例えば、好ましくはエチレンおよび / またはプロピレングリコールのホモ - またはコポリオキサ - アルキレンオキシド、ポリアクリルアミドおよびヒドロキシアルキル化ポリアクリルアミド、ポリマレイン酸およびその部分エステルまたはアミド、ポリアクリル酸およびその部分エステルまたはアミド、ポリビニルアルコールおよびその部分エステルまたはエーテル、ポリビニルイミダゾール、ポリビニルピロリドン、および天然ポリマー、例えば、でんぶんまたはキトサンであり得る。ポリビニルピロリドンが好ましい。水溶性ポリマーは、1000 から 500,000 ダルトン、好ましくは 1000 から 100,000 ダルトン、最も好ましくは 1000 から 20,000 ダルトンの分子量を有し得る。水溶性ポリマーの混合物

も用いられ得る。水溶性ポリマーは、有機溶媒にも可溶性である。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0015

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0015】

ポリマーの組成物に対して、生分解性ポリマーの量は、例えば、99から1重量%、好ましくは90から50重量%であり、そして水溶性ポリマーの量は、1から99重量%、好ましくは10から50重量%であり得る。

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0016

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0016】

微粒子は、レシチンおよびリン脂質の群からの少なくとも1つの水不溶性界面活性剤を含有し、この添加により、有効成分が、全放出期間中、ポリマーマトリックスへの吸着から確実に保護される。この作用により、本発明は、有効成分の延長放出を伴う微粒子を提供する。レシチンおよびリン脂質は既知であり、市販されている。該界面活性剤は、卵または大豆の様な天然産物から抽出され得る。ここでのレシチンは天然のものであり、部分水素化、および水素化レシチンまたはスフィンゴリピドである。天然のレシチンは、異なるリン脂質の混合物である。リン脂質の例は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセリン、ホスファチジン酸、およびホスファチジルセリン、ならびにそれらの部分的または完全水素化誘導体である。一定の脂肪酸を有するリン脂質の例は、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yl-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-パルミトイyl-2-オレオイル-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-rac-グリセリン、1,2-ジパルミトイyl-sn-グリセロ-3-ホスホ-rac-グリセリン、および1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-rac-グリセリンである。好ましくは、レシチンおよびホスファチジルコリンが用いられる。

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0017

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0017】

レシチンおよび/またはリン脂質の量は、全微粒子組成物に対して、0.01から90重量%、好ましくは0.1から70重量%、最も好ましくは0.1から20重量%であり得る。レシチンおよびリン脂質は本質的に、微粒子容量の至るところに均等に分散される。レシチンまたはリン脂質は、ポリマー溶液の溶媒中に部分的にのみ溶解性であるかまたは不溶性である限り、ポリマー溶液における該物質の分散液の形成は、本発明による効果を達成するのに十分であろう。

【誤訳訂正 11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0019

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0019】**

微粒子中の有効成分の量は、微粒子の重量に対して、0.1から90重量%、好ましくは1から70重量%、最も好ましくは1から20重量%であり得る。

**【誤訳訂正12】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0021

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0021】**

粒子は、例えば、少なくとも1つの界面活性物質を含有するポリマー溶液中に、固体有効成分を分散させ、または液体有効成分または有効成分を生理的に受け入れ可能な溶媒中に溶かした溶液を乳化させること、および続いて該溶媒を取り除くことにより製造され得る。蒸発は、粒子を形成するために高速攪拌で行われてもよい。スプレー乾燥法を行うことは好都合である。

**【誤訳訂正13】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0022

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0022】**

微粒子は、溶媒（該溶媒にポリマーは不溶性である）の添加によりポリマーを高速攪拌で沈殿させ、これにより、医薬的有効成分または有効成分の溶液を形成微粒子のポリマー中に包含させることでも製造され得る。

**【誤訳訂正14】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0024

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0024】**

本発明のさらなる態様において、微粒子は、水溶液および有機媒体の複数相システムにおけるポリマーフ分離による被覆を用いることで形成してよく、これも同様に既知である。例えば、有機ポリマー溶液において、有効成分の水溶液、分散液、または乳濁液を乳化すること、次いでこの乳濁液を水に乳化すること、そして該溶媒を取り除くことで微粒子を形成することが可能である。または、有機溶媒中の有効成分の溶液、分散液、または乳濁液を水中で乳化し、続いて該乳濁液を有機ポリマー溶液中で乳化させ、そしてその後該ポリマーを、ポリマー溶液と混和しない溶媒を添加することで沈殿させる。

**【誤訳訂正15】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0028

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0028】**

医薬的有効成分の溶解性、およびその所望の用量に依存して、段階a)の水溶液は、該水溶液に対して、0.01から80重量%、好ましくは0.1から60重量%、最も好ましくは0.1から30重量%の医薬的有効成分を含有し得る。該溶液は、安定化剤および/または水溶性増粘剤を含有してもよい。ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質が用いられる場合、pHバッファー、例えば、リン酸緩衝液を添加することは好都合である。ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質の場合、保護剤、例えば、グリシンまたは糖を添加することも利点がある。該成分を、必要に応じて加熱しながら攪拌することで、混合し、溶解させてよい。次段階での使用前に不溶性成分を濾去できる。

**【誤訳訂正 1 6】****【訂正対象書類名】**明細書**【訂正対象項目名】**0 0 2 9**【訂正方法】**変更**【訂正の内容】****【0 0 2 9】**

ポリマーおよび界面活性物質は、必要に応じて加熱しながら攪拌することにより都合良く溶解される。次段階での使用前に不溶性成分を濾去する。溶液中の生分解性ポリマーの量は、例えば、1から60重量%、好ましくは0から50重量%であってよく、水溶性ポリマーの量は、0から50重量%、および界面活性物質の量は、1から80重量%、好ましくは2から40重量%であり、これらにより、重量%は合計100重量%となるようになる。水と混合不可能な適当な溶媒は、例えば、炭化水素、ハロゲン化炭化水素、およびケトンである。好ましい溶媒は、ハロゲン化炭化水素、例えば、クロロホルム、三塩化または四塩化エタン、および特に二塩化メチレンである。

**【誤訳訂正 1 7】****【訂正対象書類名】**明細書**【訂正対象項目名】**0 0 3 0**【訂正方法】**変更**【訂正の内容】****【0 0 3 0】**

ポリマー溶液中の有効成分溶液(a)と界面活性物質(b)の乳濁液を形成するために、該溶液は高速攪拌で混合される。溶液b)に対する溶液a)の容量比は、例えば、1:1から1:50、好ましくは1:2から1:10であり得る。我々は、この乳濁液形成段階が、ギアポンプを用いることによる特に好都合な方法で行われることを見出した。

**【誤訳訂正 1 8】****【訂正対象書類名】**明細書**【訂正対象項目名】**0 0 3 1**【訂正方法】**変更**【訂正の内容】****【0 0 3 1】**

ギアポンプ技術はよく知られている。ロータリーギアポンプは、かみ合ったギアを利用し得る。ギアポンプは、移送装置として1組のギアを利用する正移送ポンプである。流体ポンプは、例えば、らせん状ギア(角度のある歯)、拍車状ギア(直線状の歯)、またはやまば歯車を有し得る。

**【誤訳訂正 1 9】****【訂正対象書類名】**明細書**【訂正対象項目名】**0 0 3 2**【訂正方法】**変更**【訂正の内容】****【0 0 3 2】**

典型的なギアポンプは、駆動ギア、およびポンプチャンバーに収納された被駆動ギアを含む、少なくとも2個、時として少なくとも3個のギアを含む。その静かな操作、圧力効力、機械的動作の連携、ギアのかみ合い側面間の表面の定常的封入、および歯の間の流体の最小取り込みのため、ギアポンプは本発明者に好まれている。該ギアポンプは、高負荷運転容量を有し、スムーズに作動し得る。

**【誤訳訂正 2 0】****【訂正対象書類名】**明細書**【訂正対象項目名】**0 0 3 3**【訂正方法】**変更**【訂正の内容】**

**【0033】**

ギアポンプはキャビティー(cavity)技術を利用し得る。かかるギアポンプは、典型的には、吸入口、液体流路、および排出口を有するハウジングからなる。ハウジングの中にギアキャビティーがあり、その中でギアはかみ合い、そして回転する。液体は、ギアのかみ合い部の近くでかつギア歯のかみ合いが離れる側で、ギアキャビティーに入る。液体がギアキャビティーに入ると、それはギア歯とギアキャビティー壁面との間に引き込まれ、ギア歯がかみ合うポイントに至るまで、ギアキャビティー周辺に沿って移動する。この動きが、液体吸入口と液体排出口間の圧力差を形成し、液体の流れを生じる。

**【誤訳訂正21】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0034

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0034】**

該ギアは歯で互いにかみ合い、乳濁液を形成するための強い局所剪断力を生じる。該ギアポンプは、タンパク質およびペプチドの様な纖細な有効成分の安定性に有害な気体／液体境界面を生じることなく、密閉されたチャンバー内において剪断力を生じるために好ましいポンプである。

**【誤訳訂正22】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0035

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0035】**

好ましくは、磁気駆動を有するポンプが微粒子の無菌製造のために用いられる。ポンプヘッドは駆動ポンプと結合されており、滅菌のために容易に取り外され得る。磁気駆動ポンプは、モーターにより回されるかまたは回転される外側輪状磁石を有し得る。内側輪状磁石は外側輪状磁石内に位置してよく、ポンプ軸に運ばれ得る。該内側輪状磁石は、薄い金属製またはプラスチック製カップにより外側輪状磁石と分離され得る。該ポンプの内側輪状磁石は、ポンプによるシステムによって移送される液体中で作動する、磁石および環状流路アセンブリーを含み得る。

**【誤訳訂正23】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0036

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0036】**

ギアポンプは、米国特許番号第4,127,365号に示される種類の吸引シューをしてよく、該吸引シューの端が各ギアの溝に合い、溝に対向して位置している。該シューは、ギアロック(シューで覆われている)における液体吸入口管から、ギア歯のかみ合い点に至る通路を形成し得る。該シューは、ギアのかみ合い点を覆い、かつ少なくともそのいずれかの側の2歯間分の幅に合ってよく、また吸入口管を覆い、従ってポンプキャビティー内の小ポンプチャンバーを確立するために、主要ポンプキャビティーから該領域を独立させている。ポンプが作動しているときの、主要ポンプキャビティー内よりシューの下側でより低くなる圧力差が存在するため、シューがポンプロックに対して維持される。シューは、液体の流れを受け入れる際に、解放圧から吸入口管を隔離する。

**【誤訳訂正24】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0038

【訂正方法】変更

**【訂正の内容】****【0038】**

該ポンプは、例えば、Ismatec AG, GermanyまたはAllschwil, Basel Switzerlandから得られるMicropump Ismatec brandであり得る。典型的なモデルはIP 65である。

**【誤訳訂正25】****【訂正対象書類名】明細書****【訂正対象項目名】0039****【訂正方法】変更****【訂正の内容】****【0039】**

典型的な流速は、例えば、約1ml / 分から約12000ml / 分、例えば、300ml / 分であり得る。

典型的な駆動速度は、例えば、約60rpmから約6000rpm、例えば、3000rpmであり得る。

典型的な圧力差は、例えば、約0.1から約5.2bar(75psi)であり得る。

**【誤訳訂正26】****【訂正対象書類名】明細書****【訂正対象項目名】0040****【訂正方法】変更****【訂正の内容】****【0040】**

本発明は、乳濁液を形成するためにギアポンプの予想外の使用を提供する。該ギアポンプを用いることで、乳濁液は無菌環境下で形成され得る。

**【誤訳訂正27】****【訂正対象書類名】明細書****【訂正対象項目名】0041****【訂正方法】変更****【訂正の内容】****【0041】**

乳濁液(d)は、続いて、水中油中水型乳濁液を形成するために、高速攪拌で水溶液(c)と混合される。該水溶液は、安定剤、例えば、ポリビニルアルコールまたはゼラチン、およびバッファーを含有してもよい。安定剤の量は、安定剤水溶液に対して、0.01から20重量%、好ましくは0.01から10重量%であり得る。有利には、該乳化段階はスタティックミキサーを用いて行われる。

**【誤訳訂正28】****【訂正対象書類名】明細書****【訂正対象項目名】0042****【訂正方法】変更****【訂正の内容】****【0042】**

スタティックミキサー、例えば、スタティック層流混合装置(static laminar mixing device)を用いることで、均質化はミキサーを通した流れにより達成され得る。一般的に、該装置は、いわゆるスタティックミキサー要素で構成されている。該要素は、液体の流れを乱し、そしてそれらを混合するためのものであり得る。剪断力は、ミキサー要素の数および種類により、およびスタティックミキサーを通る液体の流れにより決定され得る。

**【誤訳訂正29】****【訂正対象書類名】明細書****【訂正対象項目名】0043****【訂正方法】変更**

**【訂正の内容】****【0043】**

該層流ミキサーは、高粘性液体への低粘性の溶解性添加剤の混合用装置で用いられ得る。混合中、低粘性（透明）液体が、高粘性（粘着性）液体の主流に、例えば、ミキサーの吸入口の前または直接吸入口に配置され得る管を経由して、送られ得る。

**【誤訳訂正30】****【訂正対象書類名】明細書****【訂正対象項目名】0044****【訂正方法】変更****【訂正の内容】****【0044】**

我々は、スタティックミキサーを用いることで、制御され、予測可能でかつ狭い粒子経分散を有する乳濁液および微粒子を得ることができることを見出した。

液体の流れに必要なエネルギーは、ポンプなどで生成され得る。

典型的なミキサーは、Sulzer AG, Winterthur, Switzerlandから入手可能なSulzerミキサーSMXS DN6である。

**【誤訳訂正31】****【訂正対象書類名】明細書****【訂正対象項目名】0045****【訂正方法】変更****【訂正の内容】****【0045】**

有機溶媒を含有している第1の液体（例えば、内部相）の典型的な流速は、例えば、約1m1 / 分から約12000m1 / 分、例えば、20m1 / 分であり得る。

水を含有している第2の液体（例えば、連続相）の典型的な流速は、例えば、約1m1 / 分から約12000m1 / 分、例えば、400m1 / 分であり得る。

典型的な圧力低下は、例えば、約0.1から約5.2bar(75psi)であり得る。

**【誤訳訂正32】****【訂正対象書類名】明細書****【訂正対象項目名】0047****【訂正方法】変更****【訂正の内容】****【0047】**

微粒子は、必要に応じて洗浄されて精製（有機溶媒、およびポリビニルアルコールまたはゼラチンの様な界面活性剤を除去すること）され、続いて沈殿または必要に応じて濾過により分離され、そして乾燥させて、水およびすべての残留溶媒を除去し得る。既知の凍結乾燥方法は、これに特に適した方法である。

**【誤訳訂正33】****【訂正対象書類名】明細書****【訂正対象項目名】0048****【訂正方法】変更****【訂正の内容】****【0048】**

段階f )は、クロス - フロー濾過で置き換えてよい。クロス - フロー濾過は、膜、例えば、ポリマー膜（ポリエーテルスルホンP a l l膜O m e g a型）、例えば、セラミック膜、例えば、中空糸、または例えば、らせん巻き(spiral wound)システムに接する方向での微粒子懸濁液の循環を行う。該膜の孔の大きさは、精密濾過用に0.1から1μm、好ましくは0.8μmであり得る。限外濾過用には、100から1,000,000ダルトンの範囲の分子量カットオフ値を有する膜が用いられる。有機溶媒、および例えば、

ポリビニルアルコール、または例えば、ゼラチンの様な界面活性剤が除去されるまで、懸濁液は再循環される。微粒子は沈殿により、または濾過により集められ得る。

【誤訳訂正 3 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 9】

我々は、そこから制御され、予測可能でかつ狭い粒子経分散を有する微粒子を得ることができることを見出した。

膜に接する方向での典型的な流速は、例えば、約 1 m l / 分から約 1 0 0 , 0 0 0 m l / 分、例えば、1 5 , 0 0 0 m l / 分である。

典型的な圧力低下は、例えば、約 0 . 0 1 から 5 b a r であり得る。

【誤訳訂正 3 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 5 0】

乾燥後、微粒子は、取り扱いが容易で、その後の加工に適し得る、流動性粉剤の形で得られる。該微粒子は本質的に凝集塊を含まない。

該微粒子は、增量剤（例えば、マンニトールまたはスクロース）含有水溶液に再懸濁され得る。該懸濁液は凍結乾燥され、有利な貯蔵特性を有する凍結乾燥微粒子を得ることができる。

【誤訳訂正 3 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 5 3】

水中油中水型方法を用いて、有効成分含有水溶液をポリマー溶液中で乳化する。乾燥後、該1次乳濁液の液滴中に含有される水が除去され、続いて先の液滴が乾燥ポリマーマトリックス中に空洞を形成する。該空洞は、全体に無作意に分散される。全体に分散された空洞の大きさは、粒子の大きさ、方法のパラメーター、選択されたポリマー、組成物の量、および界面活性物質の種類および量に依存する。空洞の直径は、微粒子の大きさに依存して、例えば、0 . 0 1 から 1 0 0 μ m あり得る。空洞は、少なくとも 1 つの医薬的有効成分の水溶液、溶液で部分的または全体的に満たされている。特に水溶性ポリマーが製造中に一緒に用いられている場合、または有効成分の溶液、乳濁液、および分散液が表面領域で完全には被覆されていない場合、微粒子は表面領域に孔を有し得る。

【誤訳訂正 3 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 5 4】

本発明による微粒子は、生理的媒体中での医薬的有効成分の遅延放出作用で注目に値する。たとえ、界面活性ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質が用いられる場合でも、初期過剰放出（初期破裂とも言う）、および続いての有効成分の放出である完全崩壊は観察されない。特に用いられるポリマーおよびその量に依存して、有効成分の、例えば血漿中の遅延放出は、粒子中の医薬的有効成分が使い果たされるまで、数日から最大 1 2

ヶ月まで維持され得る。第1および第2段階において、有効成分の放出は本質的に一定であり得て、これにより、第1段階においてより大量、例えば、有効成分の全量の10から70%がより短時間で送達される。組成物の種類、および粒子中の有効成分の量で、単回または多回投与での長期作用を満足する最適用量が設定され得る。例えば、スターポリマーのポリ-D,L-ラクチドノグリコリドを用いることで、有効成分の放出は数日から最大8週間続き得る。スターポリマーのポリ-D,L-ラクチドノグリコリドをインターフェロン-2bと共に用いることで、本発明は少なくとも21日間に渡る好ましい放出特性を提供する。有効成分の10%から60%は2から5日目に放出され、そして残りの有効成分は少なくとも21日間持続する。

【誤訳訂正38】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0062

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0062】

f) 塩化メチレンを攪拌しながら蒸発させる。

g) 微粒子を濾取し、真空乾燥し、そしてこの一次乾燥した微粒子を凍結乾燥する。平均直径60~70μmの微粒子からなる流動性粉剤を得る。

【誤訳訂正39】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0075

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0075】

f) 塩化メチレンを攪拌しながら蒸発させる。

g) 微粒子を、沈殿/上清の吸引/新しい水の添加の別サイクルを用いることで、洗浄し(フィルター上での濾過および洗浄が代わりとなる)、洗浄微粒子を、濾過後の粉末または懸濁液として凍結乾燥し得る。平均直径60~70μmの微粒子からなる流動性粉剤を得る。洗浄および凍結乾燥のため、該微粒子を緩衝溶液中に懸濁し、懸濁液としてバイアルに充填し、凍結乾燥する。該緩衝溶液が水溶液c)のために用いる溶液であり、ポリビニルアルコールまたは他の界面活性物質なしで用いられる:

リン酸緩衝液(1/15M、pH7.4、7.24g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、および30.28g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)を、4Lの水で20で製造する。続いて、該溶液の浸透圧を、マンニトールで約600mosmのタンパク質水溶液a)の浸透圧に調整する。