

【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】令和 3 年 2 月 4 日 (2021.2.4)

【公表番号】特表 2020-508964 (P2020-508964A)

【公表日】令和 2 年 3 月 26 日 (2020.3.26)

【年通号数】公開・登録公報 2020-012

【出願番号】特願 2019-532921 (P2019-532921)

【国際特許分類】

A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/19	(2006.01)
A 6 1 K	38/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 K	31/121	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	23/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
B 8 2 Y	40/00	(2011.01)
B 8 2 Y	5/00	(2011.01)

【 F I 】

A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	9/19	
A 6 1 K	38/02	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	31/713	
A 6 1 K	31/121	
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	39/39	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	23/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/04	
B 8 2 Y	40/00	
B 8 2 Y	5/00	

【手続補正書】

【提出日】令和2年12月15日(2020.12.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

層状粒子の製造方法であって、

(a) 以下を備える、第1液体流を形成する工程：

(i) 1つ以上のコア粒子を第1液体担体に導入すること、

(ii) 前記1つ以上のコア粒子を前記第1液体担体中で混合して、第1混合物を形成すること、

(iii) 任意に、前記第1混合物を均質化すること、及び

(iv) 前記第1混合物に1つ以上の反応物を導入すること、

(b) 以下を備える、第2液体流を形成する工程：

(i) 1つ以上の反応物を第2液体担体に導入すること、

(ii) 前記1つ以上の反応物を第2液体担体中で混合して、第2混合物を形成すること、及び

(iii) 任意に、前記第2混合物を均質化すること、

(c) 前記第1液体流をマルチポート混合装置の第1ポートに連続的に送り込む工程であって、前記第1液体流は、前記混合装置の流速の割合で、前記混合装置に送り込まれる、工程、

(d) 前記第2液体流を前記マルチポート混合装置の第2ポートに連続的に送り込む工程、並びに

(e) 前記混合装置内で前記第1液体流と前記第2液体流を有効期間混合して、前記1つ以上のコア粒子上に層を形成する工程を備え、

前記混合装置は液体流混合物のキログラム当たり平均エネルギー比率約 $10^3 \sim 10^{10} \text{ W/kg}$ を作る能力がある、方法。

【請求項2】

工程(a)(iv)が前記第1混合物に1つ以上の界面活性剤を導入することをさらに備える、又は

工程(b)(i)が前記第2液体担体に1つ以上の界面活性剤を導入することをさらに備える、又は

前記第1液体流と前記第2液体流が混和性である、又は

前記第1液体流と前記第2液体流とが不混和性である、

請求項1に記載の方法。

【請求項3】

工程(a)が前記1つ以上のコア粒子を洗浄することをさらに備える、又は

前記1つ以上のコア粒子を溶液中で懸濁することを本方法がさらに備える、又は

前記1つ以上のコア粒子を解凝集することを本方法がさらに備える、

請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記有効期間が約1マイクロ秒～約1時間である、又は

前記有効期間が約1マイクロ秒～約20秒である、又は

前記有効期間が約1マイクロ秒～約1分である、

請求項1に記載の方法。

【請求項5】

工程（e）が前記１つ以上の層状粒子を洗浄することをさらに備える、又は
工程（a）（i v）及び工程（b）（i i i）～工程（e）を繰り返して前記層の厚さを増加させることを本方法がさらに備える、又は
工程（a）～（e）を繰り返して第２の層を形成することを本方法がさらに備える、又は

前記１つ以上の層状粒子を溶液中で懸濁することを本方法がさらに備える、又は
前記１つ以上の層状粒子を解凝集することを本方法がさらに備える、
前記混合物を濾過して、約２００nm～約２５ミクロンのサイズを有する粒子を除去することを本方法がさらに備える、
前記混合物を滅菌することを本方法がさらに備える、又は
前記１つ以上の層状粒子を凍結乾燥することを本方法がさらに備える、
前記１つ以上の層状粒子を乾燥することを本方法がさらに備える、又は
前記１つ以上の層状粒子を熱処理することを本方法がさらに備える、
請求項１に記載の方法。

【請求項６】

前記第１液体流中の前記１つ以上の反応物が酸である、又は
前記第１液体流中の前記１つ以上の反応物が塩基である、又は
前記第２液体流中の前記１つ以上の反応物が塩基である、又は
前記第２液体流中の前記１つ以上の反応物が酸である、又は
前記第１液体流中の前記１つ以上の反応物が酸であり、前記第２液体流中の前記１つ以上の反応物が塩基であり、前記酸と前記塩基とが反応して塩を形成する、又は
前記第１液体流中の前記１つ以上の反応物が塩基であり、前記第２液体流中の前記１つ以上の反応物が酸であり、前記酸と前記塩基とが反応して塩を形成する、
請求項１に記載の方法。

【請求項７】

前記第１液体流と前記第２液体流とで同一の液体が使用される、又は
前記第１液体流と前記第２液体流とで異なる液体が使用される、
請求項１に記載の方法。

【請求項８】

前記層状粒子が結晶性固体粒子を含む、又は
前記層状粒子が非晶質固体粒子を含む、又は
前記層状粒子が固体、液体、又は半固体の粒子を含む、又は
前記層状粒子が小分子、核酸、タンパク質、ペプチド、及びモノクローナル抗体、並び
荷それらの組み合わせから選択される粒子を含む、
請求項１に記載の方法。

【請求項９】

前記層状粒子中に１つ以上の活性成分が封入されている、又は
前記層状粒子内のマトリックスに１つ以上の活性成分が埋め込まれている、又は
前記マトリックスがポリマー、金属酸化物、有機塩、無機塩、脂質、油、及びワックス
から選択される、
請求項１に記載の方法。

【請求項１０】

前記第１液体流と前記第２液体流とが工程（e）において混合されるときに、前記第１
液体流中の前記１つ以上の反応物が前記第２液体流中の前記１つ以上の反応物と反応する、又は
前記第１液体流中の前記１つ以上の反応物及び前記第２液体流中の１つ以上の反応物が、
前記第１液体流中の前記塩と前記第２液体流中の前記塩とが混合工程（e）の間に接触
するときに析出する溶解塩を含む、
請求項１に記載の方法。

【請求項１１】

前記第 1 液体流中の前記塩が塩化カルシウム又は他のカルシウム塩を含み、前記第 2 液体流中の前記塩がリン酸ナトリウム又は他のリン酸塩を含む、又は

前記第 1 液体流中の前記塩がリン酸ナトリウムを含み、前記第 2 液体流中の前記塩が塩化カルシウムを含む、又は

前記第 1 液体流中の前記塩が塩化カルシウムを含み、前記第 2 液体流中の前記塩が炭酸ナトリウムを含む、

請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記第 1 液体流、前記第 2 液体流、又は前記第 1 液体流と前記第 2 液体流の両方がさらに核酸を含む、又は

前記第 1 液体流、前記第 2 液体流、又は前記第 1 液体流と前記第 2 液体流の両方が 1 つ以上の活性医薬成分をさらに含む、

請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記第 1 液体流中の前記液体担体が水性であり、前記第 2 液体流中の前記液体担体が、前記溶媒に溶解した 1 つ以上のポリマー又は 1 つ以上の脂質を有する 1 つ以上の水混和性有機溶媒を含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 14】

前記 1 つ以上の溶媒が水混和性アルコール又は水混和性ケトンを含む、又は

前記 1 つ以上の溶媒がエタノール、メタノール、アセトン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、及びポリ (エチレングリコール) から選択される、又は

前記 1 つ以上のポリマーがポリ (乳酸) (PLA)、ポリ (ラクチド - コ - グリコリド) (PLGA)、ポリ (- カプロラクトン) (PCL)、デンプン、多糖類、生体適合性ポリマー、ポリ (アクリレート)、及びポリ (スチレン)、並びにそれらの誘導体から選択される、又は

前記 1 つ以上の脂質がコレステロール、リン脂質、カチオン性脂質、中性脂質、及びステロール、並びにそれらの誘導体から選択される、又は

前記 1 つ以上の液体が、ポリ (エチレングリコール) (PEG 化) を含む脂質、蛍光脂質、及び架橋脂質から選択される、又は

前記第 1 液体流、前記第 2 液体流、又は前記第 1 液体流と前記第 2 液体流の両方が 1 つ以上の活性医薬成分をさらに含む、

請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

コア粒子の製造方法であって、

(a) 以下を備える、第 1 液体流を形成する工程：

(i) 1 つ以上の反応物を第 1 液体担体に導入して第 1 液体流を形成すること、及び

(ii) 任意に、前記第 1 液体流を均質化すること、

(b) 以下を備える、第 2 液体流を形成する工程：

(i) 1 つ以上の反応物を第 2 液体担体に導入して第 2 液体流を形成すること、及び

(ii) 任意に、前記第 2 液体流を均質化すること、

(c) 前記第 1 液体流をマルチポート混合装置の第 1 ポートに送り込む工程、

(d) 前記第 2 液体流を前記マルチポート混合装置の第 2 ポートに送り込む工程、

(e) 前記第 1 液体流と前記第 2 液体流とを混合して、1 つ以上のコア粒子を形成する工程であって、前記混合装置は液体流混合物のキログラム当たり平均エネルギー比率約 $10^3 \sim 10^{10} \text{ W/kg}$ を作る能力がある、工程、並びに

(f) 以下を備える、前記コア粒子を利用して層状粒子を製造する工程：

(i) 以下を備える、第 1 液体流を形成する工程：

(1) 前記 1 つ以上のコア粒子を第 1 液体担体に導入すること、

(2) 前記 1 つ以上のコア粒子を前記第 1 液体担体中で混合して、第 1 混合物を形

成すること、

(3) 任意に、前記第 1 混合物を均質化すること、及び

(4) 前記第 1 混合物に 1 つ以上の反応物を導入すること、

(i i) 以下を備える、第 2 液体流を形成する工程：

(1) 1 つ以上の反応物を第 2 液体担体に導入すること、

(2) 前記 1 つ以上の反応物を前記第 2 液体担体中で混合して、第 2 混合物を形成すること、及び

(3) 任意に、前記第 2 混合物を均質化すること、

(i i i) 前記第 1 液体流をマルチポート混合装置の第 1 ポートに連続的に送り込む工程であって、前記第 1 液体流は、前記混合装置の流速の割合で、前記混合装置に送り込まれる、工程、

(i v) 前記第 2 液体流を前記マルチポート混合装置の第 2 ポートに連続的に送り込む工程、並びに

(v) 前記混合装置内で前記第 1 液体流と前記第 2 液体流を有効期間混合して、前記 1 つ以上のコア粒子上に層を形成する工程であって、前記混合装置は液体流混合物のキログラム当たり平均エネルギー比率約 $10^3 \sim 10^{10} \text{ W/kg}$ を作る能力がある、工程

を備える方法。

【請求項 16】

前記第 1 混合物が懸濁液、溶液、及び乳濁液から選択される、又は

前記第 2 混合物が懸濁液、溶液、及び乳濁液から選択される、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記混合装置の流速の割合が約 $0.0001 \sim 0.9$ である、又は

前記割合が約 $0.001 \sim 0.9$ である、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 1 つ以上のコア粒子が工程 (e) の液体流混合物中に約 $0.01\% \sim 50\%$ (前記 1 つ以上のコア粒子の重量 / (工程 (e) の液体流混合物プラス前記 1 つ以上のコア粒子の重量)) の量で存在する、又は

前記 1 つ以上のコア粒子が工程 (e) の液体流混合物中に約 $2\% \sim 50\%$ (前記 1 つ以上のコア粒子の重量 / (工程 (e) の液体流混合物プラス前記 1 つ以上のコア粒子の重量)) の量で存在する、又は

前記 1 つ以上のコア粒子が工程 (e) の液体流混合物中に約 $5\% \sim 50\%$ (前記 1 つ以上のコア粒子の重量 / (工程 (e) の液体流混合物プラス前記 1 つ以上のコア粒子の重量)) の量で存在する、又は

前記 1 つ以上のコア粒子が工程 (e) の液体流混合物中に約 $2\% \sim 40\%$ (前記 1 つ以上のコア粒子の重量 / (工程 (e) の液体流混合物プラス前記 1 つ以上のコア粒子の重量)) の量で存在する、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

工程 1 (a) (i i i) 及び工程 1 (b) (i i i) の均質化が約 $500 \text{ psi} \sim 45,000 \text{ psi}$ の圧力で行われる、又は

工程 1 (a) (i i i) 及び工程 1 (b) (i i i) の均質化が約 $3,000 \text{ psi} \sim 30,000 \text{ psi}$ の圧力で行われる、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

前記混合装置が処理モジュールを有するホモジナイザー又はローターステーターミキサーをさらに備え、並びに

前記混合装置の前記処理モジュールにおける滞留時間が約 1 マイクロ秒 \sim 約 1 ミリ秒で

ある、又は

前記混合装置の前記処理モジュールにおける滞留時間が約 2 マイクロ秒～約 1 0 0 マイクロ秒である、又は

前記混合装置の前記処理モジュールにおける滞留時間が約 1 0 マイクロ秒～約 9 0 マイクロ秒である、又は

前記混合装置の前記処理モジュールにおける滞留時間が約 1 0 マイクロ秒～約 2 5 マイクロ秒である、

請求項 1 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 7】

実施形態の上述の態様は、添付の図面と併せて以下の実施形態の説明を参照することによってより明らかになり、よりよく理解されるであろう。

本発明の一態様を以下に示す。

[発明 1]

層状粒子の製造方法であって、

(a) 以下を備える、第 1 液体流を形成する工程：

(i) 1 つ以上のコア粒子を第 1 液体担体に導入すること、

(i i) 前記 1 つ以上のコア粒子を前記第 1 液体担体中で混合して、第 1 混合物を形成すること、

(i i i) 任意に、前記第 1 混合物を均質化すること、及び

(i v) 前記第 1 混合物に 1 つ以上の反応物を導入すること、

(b) 以下を備える、第 2 液体流を形成する工程：

(i) 1 つ以上の反応物を第 2 液体担体に導入すること、

(i i) 前記 1 つ以上の反応物を第 2 液体担体中で混合して、第 2 混合物を形成すること、及び

(i i i) 任意に、前記第 2 混合物を均質化すること、

(c) 前記第 1 液体流をマルチポート混合装置の第 1 ポートに連続的に送り込む工程であって、前記第 1 液体流は、前記混合装置の流速の割合で、前記混合装置に送り込まれる、工程、

(d) 前記第 2 液体流を前記マルチポート混合装置の第 2 ポートに連続的に送り込む工程、並びに

(e) 前記混合装置内で前記第 1 液体流と前記第 2 液体流を有効期間混合して、前記 1 つ以上のコア粒子上に層を形成する工程

を備え、

前記混合装置は液体流混合物のキログラム当たり平均エネルギー比率約 $10^3 \sim 10^{10} \text{ W / kg}$ を作る能力がある、

方法。

[発明 2]

工程 (a) (i v) が前記第 1 混合物に 1 つ以上の界面活性剤を導入することをさらに備える、発明 1 に記載の方法。

[発明 3]

工程 (b) (i) が前記第 2 液体担体に 1 つ以上の界面活性剤を導入することをさらに備える、発明 1 に記載の方法。

[発明 4]

工程 (a) が前記 1 つ以上のコア粒子を洗浄することをさらに備える、発明 1 に記載の

方法。

[発 明 5]

前記有効期間が約 1 マイクロ秒～約 1 時間である、発明 1 に記載の方法。

[発 明 6]

前記 1 つ以上のコア粒子を溶液中で懸濁することをさらに備える、発明 4 に記載の方法。

[発 明 7]

前記 1 つ以上のコア粒子を解凝集することをさらに備える、発明 6 に記載の方法。

[発 明 8]

前記有効期間が約 1 マイクロ秒～約 20 秒である、発明 5 に記載の方法。

[発 明 9]

前記有効期間が約 1 マイクロ秒～約 1 分である、発明 1 に記載の方法。

[発 明 10]

工程 (e) が前記 1 つ以上の層状粒子を洗浄することをさらに備える、発明 1 に記載の方法。

[発 明 11]

工程 (a) (i v) 及び工程 (b) (i i i) ～工程 (e) を繰り返して前記層の厚さを増加させることをさらに備える、発明 1 に記載の方法。

[発 明 12]

工程 (a) ～ (e) を繰り返して第 2 の層を形成することをさらに備える、発明 1 に記載の方法。

[発 明 13]

前記 1 つ以上の層状粒子を溶液中で懸濁することをさらに備える、発明 12 に記載の方法。

[発 明 14]

前記 1 つ以上の層状粒子を解凝集することをさらに備える、発明 13 に記載の方法。

[発 明 15]

前記混合物を濾過して、約 200 nm ～約 25 ミクロンのサイズを有する粒子を除去することをさらに備える、発明 14 に記載の方法。

[発 明 16]

前記混合物を滅菌することをさらに備える、発明 14 に記載の方法。

[発 明 17]

前記 1 つ以上の層状粒子を凍結乾燥することをさらに備える、発明 1 に記載の方法。

[発 明 18]

前記 1 つ以上の層状粒子を乾燥することをさらに備える、発明 1 に記載の方法。

[発 明 19]

前記 1 つ以上の層状粒子を熱処理することをさらに備える、発明 1 に記載の方法。

[発 明 20]

前記第 1 液体流中の前記 1 つ以上の反応物が酸である、発明 1 に記載の方法。

[発 明 21]

前記第 1 液体流中の前記 1 つ以上の反応物が塩基である、発明 1 に記載の方法。

[発 明 22]

前記第 2 液体流中の前記 1 つ以上の反応物が塩基である、発明 20 に記載の方法。

[発 明 23]

前記第 2 液体流中の前記 1 つ以上の反応物が酸である、発明 21 に記載の方法。

[発 明 24]

前記酸と前記塩基とが反応して塩を形成する、発明 22 に記載の方法。

[発 明 25]

前記酸と前記塩基とが反応して塩を形成する、発明 23 に記載の方法。

[発 明 26]

前記第 1 液体流及び前記第 2 液体流中の前記反応物が塩である、発明 1 に記載の方法。

[発明 2 7]

前記塩が反応して他の塩を形成する、発明 2 6 に記載の方法。

[発明 2 8]

前記第 1 液体流と前記第 2 液体流とで同一の液体が使用される、発明 1 に記載の方法。

[発明 2 9]

前記第 1 液体流と前記第 2 液体流とで異なる液体が使用される、発明 1 に記載の方法。

[発明 3 0]

前記層状粒子が結晶性固体粒子を含む、発明 1 に記載の方法。

[発明 3 1]

前記層状粒子が非晶質固体粒子を含む、発明 1 に記載の方法。

[発明 3 2]

前記層状粒子が固体、液体、又は半固体の粒子を含む、発明 1 に記載の方法。

[発明 3 3]

前記層状粒子が小分子、核酸、タンパク質、ペプチド、及びモノクローナル抗体、並び
荷それらの組み合わせから選択される粒子を含む、発明 1 に記載の方法。

[発明 3 4]

前記層状粒子中に 1 つ以上の活性成分が封入されている、発明 1 に記載の方法。

[発明 3 5]

前記層状粒子内のマトリックスに 1 つ以上の活性成分が埋め込まれている、発明 1 に記
載の方法。

[発明 3 6]

前記マトリックスがポリマー、金属酸化物、有機塩、無機塩、脂質、油、及びワックス
から選択される、発明 3 5 に記載の方法。

[発明 3 7]

前記第 1 液体流と前記第 2 液体流とが工程 (e) において混合されるときに、前記第 1
液体流中の前記 1 つ以上の反応物が前記第 2 液体流中の前記 1 つ以上の反応物と反応する
、発明 1 に記載の方法。

[発明 3 8]

前記第 1 液体流中の前記 1 つ以上の反応物及び前記第 2 液体流中の 1 つ以上の反応物が
、前記第 1 液体流中の前記塩と前記第 2 液体流中の前記塩とが混合工程 (e) の間に接触
するときに析出する溶解塩を含む、発明 3 7 に記載の方法。

[発明 3 9]

前記第 1 液体流中の前記塩が塩化カルシウム又は他のカルシウム塩を含み、前記第 2 液
体流中の前記塩がリン酸ナトリウム又は他のリン酸塩を含む、発明 3 8 に記載の方法。

[発明 4 0]

前記第 1 液体流中の前記塩がリン酸ナトリウムを含み、前記第 2 液体流中の前記塩が塩
化カルシウムを含む、発明 3 8 に記載の方法。

[発明 4 1]

前記第 1 液体流中の前記塩が塩化カルシウムを含み、前記第 2 液体流中の前記塩が炭酸
ナトリウムを含む、発明 3 8 に記載の方法。

[発明 4 2]

前記第 1 液体流中の前記塩がリン酸ナトリウムを含み、前記第 2 液体流中の前記塩が塩
化カルシウムを含む、発明 3 8 に記載の方法。

[発明 4 3]

前記第 1 液体流、前記第 2 液体流、又は前記第 1 液体流と前記第 2 液体流の両方がさら
に核酸を含む、発明 3 9 に記載の方法。

[発明 4 4]

前記第 1 液体流、前記第 2 液体流、又は前記第 1 液体流と前記第 2 液体流の両方がさら

に核酸を含む、発明 4 0 に記載の方法。

[発明 4 5]

前記第 1 液体流、前記第 2 液体流、又は前記第 1 液体流と前記第 2 液体流の両方がさらに核酸を含む、発明 4 1 に記載の方法。

[発明 4 6]

前記第 1 液体流、前記第 2 液体流、又は前記第 1 液体流と前記第 2 液体流の両方がさらに核酸を含む、発明 4 2 に記載の方法。

[発明 4 7]

前記第 1 液体流、前記第 2 液体流、又は前記第 1 液体流と前記第 2 液体流の両方が 1 つ以上の活性医薬成分をさらに含む、発明 3 9 に記載の方法。

[発明 4 8]

前記第 1 液体流、前記第 2 液体流、又は前記第 1 液体流と前記第 2 液体流の両方が 1 つ以上の活性医薬成分をさらに含む、発明 4 0 に記載の方法。

[発明 4 9]

前記第 1 液体流、前記第 2 液体流、又は前記第 1 液体流と前記第 2 液体流の両方が 1 つ以上の活性医薬成分をさらに含む、発明 4 1 に記載の方法。

[発明 5 0]

前記第 1 液体流、前記第 2 液体流、又は前記第 1 液体流と前記第 2 液体流の両方が 1 つ以上の活性医薬成分をさらに含む、発明 4 2 に記載の方法。

[発明 5 1]

前記第 1 液体流と前記第 2 液体流とが混和性である、発明 1 に記載の方法。

[発明 5 2]

前記第 1 液体流と前記第 2 液体流とが不混和性である、発明 1 に記載の方法。

[発明 5 3]

前記第 1 液体流中の前記液体担体が溶媒であり、前記第 2 液体流中の前記液体担体が逆溶剤である、発明 5 1 に記載の方法。

[発明 5 4]

前記第 1 液体流中の前記液体担体が逆溶剤であり、前記第 2 液体流中の前記液体担体が溶媒である、発明 5 1 に記載の方法。

[発明 5 5]

前記第 1 液体流中の前記液体担体が溶媒であり、前記第 2 液体流中の前記液体担体が逆溶剤である、発明 5 2 に記載の方法。

[発明 5 6]

前記第 1 液体流中の前記液体担体が逆溶剤であり、前記第 2 液体流中の前記液体担体が溶媒である、発明 5 2 に記載の方法。

[発明 5 7]

前記第 1 液体流中の前記液体担体が水性であり、前記第 2 液体流中の前記液体担体が、前記溶媒に溶解した 1 つ以上のポリマー又は 1 つ以上の脂質を有する 1 つ以上の水混和性有機溶媒を含む、発明 5 1 に記載の方法。

[発明 5 8]

前記 1 つ以上の溶媒が水混和性アルコール又は水混和性ケトンを含む、発明 7 に記載の方法。

[発明 5 9]

前記 1 つ以上の溶媒がエタノール、メタノール、アセトン、ジメチルスルホキシド (D M S O)、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、及びポリ (エチレングリコール) から選択される、発明 5 7 に記載の方法。

[発明 6 0]

前記 1 つ以上のポリマーがポリ (乳酸) (P L A)、ポリ (ラクチド - コ - グリコリド) (P L G A)、ポリ (- カプロラクトン) (P C L)、デンプン、多糖類、生体適合性ポリマー、ポリ (アクリレート)、及びポリ (スチレン)、並びにそれらの誘導体から

選択される、発明 5 7 に記載の方法。

[発明 6 1]

前記 1 つ以上の脂質がコレステロール、リン脂質、カチオン性脂質、中性脂質、及びステロール、並びにそれらの誘導体から選択される、発明 5 7 に記載の方法。

[発明 6 2]

前記 1 つ以上の液体が、ポリ（エチレングリコール）（PEG 化）を含む脂質、蛍光脂質、及び架橋脂質から選択される、発明 5 7 に記載の方法。

[発明 6 3]

前記第 1 液体流、前記第 2 液体流、又は前記第 1 液体流と前記第 2 液体流の両方が 1 つ以上の活性医薬成分をさらに含む、発明 5 7 に記載の方法。

[発明 6 4]

前記層が、析出、結晶化、重合、架橋、酸 - 塩基反応、置換反応、酸化反応、還元反応、吸着、及び化学吸着のうちの 1 つから生じる、発明 1 に記載の方法。

[発明 6 5]

コア粒子の製造方法であって、

（ a ）以下を備える、第 1 液体流を形成する工程：

（ i ） 1 つ以上の反応物を第 1 液体担体に導入して第 1 液体流を形成すること、及び

（ i i ）任意に、前記第 1 液体流を均質化すること、

（ b ）以下を備える、第 2 液体流を形成する工程：

（ i ） 1 つ以上の反応物を第 2 液体担体に導入して第 2 液体流を形成すること、及び

（ i i ）任意に、前記第 2 液体流を均質化すること、

（ c ）前記第 1 液体流をマルチポート混合装置の第 1 ポートに送り込む工程、

（ d ）前記第 2 液体流を前記マルチポート混合装置の第 2 ポートに送り込む工程、並びに

（ e ）前記第 1 液体流と前記第 2 液体流とを混合して、1 つ以上のコア粒子を形成する工程

を備え、

前記混合装置は液体流混合物のキログラム当たり平均エネルギー比率約 $10^3 \sim 10^{10}$ W / kg を作る能力がある、

方法。

[発明 6 6]

（ a ）以下を備える、第 1 液体流を形成する工程：

（ i ）前記 1 つ以上のコア粒子を第 1 液体担体に導入すること、

（ i i ）前記 1 つ以上のコア粒子を前記第 1 液体担体中で混合して、第 1 混合物を形成すること、

（ i i i ）任意に、前記第 1 混合物を均質化すること、及び

（ i v ）前記第 1 混合物に 1 つ以上の反応物を導入すること、

（ b ）以下を備える、第 2 液体流を形成する工程：

（ i ） 1 つ以上の反応物を第 2 液体担体に導入すること、

（ i i ）前記 1 つ以上の反応物を前記第 2 液体担体中で混合して、第 2 混合物を形成すること、及び

（ i i i ）任意に、前記第 2 混合物を均質化すること、

（ c ）前記第 1 液体流をマルチポート混合装置の第 1 ポートに連続的に送り込む工程であって、前記第 1 液体流は、前記混合装置の流速の割合で、前記混合装置に送られる、工程、

（ d ）前記第 2 液体流を前記マルチポート混合装置の第 2 ポートに連続的に送り込む工程、並びに

（ e ）前記混合装置内で前記第 1 液体流と前記第 2 液体流を有効期間混合して、前記 1 つ以上のコア粒子上に層を形成する工程

を備える、前記コア粒子を利用して層状粒子を製造する工程

をさらに備える発明 6 5 に記載の方法であって、

前記混合装置は液体流混合物のキログラム当たり平均エネルギー比率約 $10^3 \sim 10^{10} \text{ W/kg}$ を作る能力がある、

方法。

[発明 6 7]

前記 1 つ以上の層状粒子を洗浄することをさらに備える、発明 6 6 に記載の方法。

[発明 6 8]

工程 (a) ~ (e) を繰り返して第 2 の層を形成することをさらに備える、発明 6 6 に記載の方法。

[発明 6 9]

発明 1 に記載の方法によって製造される層状粒子。

[発明 7 0]

発明 6 5 に記載の方法によって製造されるコア粒子。

[発明 7 1]

前記第 1 混合物が懸濁液、溶液、及び乳濁液から選択される、発明 1 に記載の方法。

[発明 7 2]

前記第 2 混合物が懸濁液、溶液、及び乳濁液から選択される、発明 1 に記載の方法。

[発明 7 3]

前記混合装置の流速の割合が約 $0.0001 \sim 0.9$ である、発明 1 に記載の方法。

[発明 7 4]

前記割合が約 $0.001 \sim 0.9$ である、発明 7 3 に記載の方法。

[発明 7 5]

前記第 1 混合物が懸濁液、溶液、及び乳濁液から選択される、発明 6 6 に記載の方法。

[発明 7 6]

前記第 2 混合物が懸濁液、溶液、及び乳濁液から選択される、発明 6 6 に記載の方法。

[発明 7 7]

前記混合装置がホモジナイザー又はローターステーターミキサーである、発明 1 に記載の方法。

[発明 7 8]

前記 1 つ以上のコア粒子が工程 (e) の液体流混合物中に約 $0.01\% \sim 50\%$ (前記 1 つ以上のコア粒子の重量 / (工程 (e) の液体流混合物プラス前記 1 つ以上のコア粒子の重量)) の量で存在する、発明 1 に記載の方法。

[発明 7 9]

前記 1 つ以上のコア粒子が工程 (e) の液体流混合物中に約 $2\% \sim 50\%$ (前記 1 つ以上のコア粒子の重量 / (工程 (e) の液体流混合物プラス前記 1 つ以上のコア粒子の重量)) の量で存在する、発明 1 に記載の方法。

[発明 8 0]

前記 1 つ以上のコア粒子が工程 (e) の液体流混合物中に約 $5\% \sim 50\%$ (前記 1 つ以上のコア粒子の重量 / (工程 (e) の液体流混合物プラス前記 1 つ以上のコア粒子の重量)) の量で存在する、発明 1 に記載の方法。

[発明 8 1]

前記 1 つ以上のコア粒子が工程 (e) の液体流混合物中に約 $2\% \sim 40\%$ (前記 1 つ以上のコア粒子の重量 / (工程 (e) の液体流混合物プラス前記 1 つ以上のコア粒子の重量)) の量で存在する、発明 1 に記載の方法。

[発明 8 2]

工程 1 (a) (i i i) 及び工程 1 (b) (i i i) の均質化が約 $500 \text{ psi} \sim 45,000 \text{ psi}$ の圧力で行われる、発明 1 に記載の方法。

[発明 8 3]

工程 1 (a) (i i i) 及び工程 1 (b) (i i i) の均質化が約 $3,000 \text{ psi} \sim 30,000 \text{ psi}$ の圧力で行われる、発明 1 に記載の方法。

[発明 8 4]

前記混合装置がさらに処理モジュールを備える、発明 1 に記載の方法。

[発明 8 5]

前記処理モジュールの滞留時間が約 1 マイクロ秒～約 1 ミリ秒である、発明 8 4 に記載の方法。

[発明 8 6]

前記処理モジュールの滞留時間が約 2 マイクロ秒～約 1 0 0 マイクロ秒である、発明 8 4 に記載の方法。

[発明 8 7]

前記処理モジュールの滞留時間が約 1 0 マイクロ秒～約 9 0 マイクロ秒である、発明 8 4 に記載の方法。

[発明 8 8]

前記処理モジュールの滞留時間が約 1 0 マイクロ秒～約 2 5 マイクロ秒である、発明 8 4 に記載の方法。

[発明 8 9]

前記混合装置がホモジナイザー又はローターステーターミキサーである、発明 6 5 に記載の方法。

[発明 9 0]

前記層状粒子約 1 ～約 3 0 0 ナノメートルの平均粒径サイズを有する、発明 1 に記載の方法。

[発明 9 1]

前記層状粒子約 1 ～約 3 0 0 ナノメートルの平均粒径サイズを有する、発明 6 6 に記載の方法。

[発明 9 2]

前記 1 つ以上の活性成分が活性医薬成分である、発明 3 4 に記載の方法。

—