(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4221515号
(P4221515)

(45)発行日　平成21年2月12日(2009.2.12)　(24)登録日　平成20年11月28日(2008.11.28)

(51)Int.Cl.　　F I
A61J 3/00 (2006.01)　　A61J 3/00 314
B01F 13/00 (2006.01)　　B01F 13/00 Z

請求項の数 20　(全 15 頁)

(21)出願番号　特願平7-530486
(86)(22)出願日　平成7年5月23日(1995.5.23)
(65)公表番号　特表平10-500597
(43)公表日　平成10年1月20日(1998.1.20)
(86)国際出願番号　PCT/US1995/006480
(87)国際公開番号　WO1995/031955
(87)国際公開日　平成7年11月30日(1995.11.30)
審査請求日　平成14年4月1日(2002.4.1)
審判番号　不服2005-12700(P2005-12700/J1)
審判請求日　平成17年7月5日(2005.7.5)
(31)優先権主張番号　08/248,075
(32)優先日　平成6年5月23日(1994.5.23)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　508250626
セファロン　リミテッド
イギリス国，エーエル7　3ビーティー，ハートフォードシャー，ウェルウィン　ガーデン　シティ，ハイド　ウェイ，アルバニー　プレース　1
(73)特許権者　500216204
ビー．ブラウン　メディカル，インコーポレイティド
アメリカ合衆国，ペンシルベニア　18018－0027，ベツレヘム，トゥエルフス　アベニュ　824
(74)代理人　100089314
弁理士　大多和　明敏

最終頁に続く

(54)【発明の名称】製剤調製機

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

（ａ）次の構成を含有するバルブ部品：

（ｉ）第１の開口、第２の開口およびこの第１と第２の開口を結合する穴を有する第１の通路；

（ii）第３の開口、第４の開口およびこの第３と第４の開口を結合する穴を有する第２の通路；

（iii）第５の開口、第６の開口およびこの第５と第６の開口を結合する穴を有する第３の通路；および

（iv）第１のバルブディスク、第２のバルブディスクおよび第２、第４および第６の開口を含有する中央の空所を有するメインボディ

（ｂ）次の構成を含有する第１の搬送スパイク：

（ｉ）第１の開口に結合している二重管腔チャネルを有する傾斜先端；および

（ii）チャネル中の第７の開口、第８の開口および第７と第８の開口を結合する導管（conduit）を有する第４の通路、

（ｃ）次の構成を含有する第２の搬送スパイク：

（ｉ）傾斜先端の反対側の第９の開口に結合している二重管腔チャネルを有する傾斜先端；（ii）第９の開口中に結合部から空気または液体が漏れることがないように摩擦密接もしくは溶媒を用いての接着によって結合した第１の疎水性空気フイルター；および

（iii）チャネル中の第１０の開口、第１１の開口および第１０と第１１の開口を結合す

る穴、を有する第５の通路
（ｄ）第８と第１１の開口を結合するチューブ、
（ｅ）開口部、およびこの開口部と第３の開口を結合する第６の通路を有するシリンジポート、
（ｆ）次の構成を含有する第３の搬送スパイク：
（ｉ）第５の開口に結合している二重管腔チャネルを有する傾斜先端；および
（ii）該チャネル中の内部開口、外部開口、該内部および外部の開口を結合する穴（bore）、および該外部開口中に結合部から空気または液体が漏れることがないように摩擦密接もしくは溶媒を用いての接着によって結合した第２の疎水性空気フイルター、を有する第７の通路
および
（ｇ）消毒および握り可能なハウジング、
を含有する製剤調製機であって、
シリンジが容器中に挿入され、このシリンジのプランジャーが下側に吸引されると、第１と第２のバルブディスクがバルブ部品中央空洞に位置して第１と第３の開口部が開かれ、そして第５の開口部が閉められ，次いでシリンジプランジャーが上へ向けて挿入されると第１と第２のバルブディスクがバルブ部品中央空洞に位置して第３と第５の開口部が開かれ、そして第１の開口部が閉められる構成となっている製剤調製機。
【請求項２】
ハウジングが第２の疎水性空気フイルターを有する請求項１記載の装置。
【請求項３】
搬送スパイクの各々がカラー（環）を有し、このカラーは傾斜先端とハウジングの外表面の間のスパイク上に設けられるものである請求項１記載の装置。
【請求項４】
シリンジ容器がロックフィッティングを含有している請求項１記載の装置。
【請求項５】
第４の搬送スパイクを有している請求項１記載の装置。
【請求項６】
次の構成を含有する製剤調製機であって、
（ｉ）請求項１記載の装置、
（ii）第１の液体含有第１バイアル瓶、
（iii）第２の液体含有第２バイアル瓶および
（iv）第３のバイアル瓶、
第１および第２の液体を上記装置で組合せ、この組合せた液体を該装置で第３のバイアル瓶に注入し、該液体の組合せおよび第３のバイアル瓶の内容物を含有する製剤を形成するものである製剤調製キット。
【請求項７】
第３のバイアル瓶が化学物質を含有する請求項６記載のキット。
【請求項８】
化学物質が生物学的活性剤、歯科剤、染料、エポキシまたは化学試薬である請求項７記載のキット。
【請求項９】
化学物質が治療薬、診断薬、歯科薬、化粧料、栄養剤および予防剤からなる群から選ばれる生物学的活性剤であるものである請求項８記載のキット。
【請求項１０】
生物学的活性剤が、抗関節炎剤、抗不整脈剤、抗菌剤、抗コリン作動剤、抗血液凝固薬、抗利尿剤、解毒剤、抗てんかん薬、抗かび剤、抗炎症剤、代謝拮抗剤、抗偏頭痛剤、抗腫瘍剤、抗寄生虫薬、解熱剤、抗発作剤、抗血清、鎮痙薬、鎮痛剤、麻酔剤、β遮断薬、生体応答調整物質、骨代謝調整剤、心臓血管剤、利尿剤、酵素剤、受精能増強剤、生長促進剤、止血薬、ホルモン剤、ホルモン抑制剤、過カルシウム緩和剤、低カルシウム緩和剤、

低血糖緩和剤、高血糖緩和剤、免疫抑制剤、免疫増強剤、筋肉弛緩剤、神経伝達物質、副交感神経様作用薬、交感神経作用薬、血漿増量剤（expanding,extending）、向精神薬、血栓溶解剤および血管拡張薬である請求項９記載のキット。

【請求項１１】

治療剤がアントラサイクリン抗生物質、ビンカアルカロイド、プリンもしくはピリミジン誘導体またはアルキル化剤からなる群から選ばれる抗腫瘍剤である請求項１０記載のキット。

【請求項１２】

第１の液体が第１のｐＨを有する水性緩衝液を含有するリポソームを含有する請求項６記載のキット。

【請求項１３】

リポソームがユニラメラリポソームである請求項１２記載のキット。

【請求項１４】

水性緩衝液がクエン酸バッファーである請求項１２記載のキット。

【請求項１５】

第２の液体は、第１のｐＨに応じて酸性もしくは塩基性である第２のｐＨを有する水性緩衝液であり、第３のバイアル瓶はイオン化し得る生物学的活性剤を含有するものである請求項６記載のキット。

【請求項１６】

第１の液体が約５０ｎｍより大なる直径のユニラメラリポソームを含有しｐＨが約３．５から約４．５のクエン酸バッファーを含有し、第２の液体は炭酸バッファーを含有し、第３のバイアル瓶はイオン化し得る生物学的活性剤を含有し、該剤、リポソームおよび炭酸バッファーは組み合わされ、リポソームを炭酸バッファー中に懸濁し、剤をリポソーム中に包み込むようにされたものである、請求項６記載のキット。

【請求項１７】

生物学的活性剤がドキソルビシン、ダウノルビシンおよびエピルビシンからなる群から選ばれたアントラサイクリン抗生物質抗腫瘍剤である、請求項１６記載のキット。

【請求項１８】

アントラサイクリン抗生物質抗腫瘍剤がドキソルビシンである、請求項１７記載のキット。

【請求項１９】

第１の液体を含有する第１のバイアル瓶を第１の搬送スパイクに取り付け、第２の液体を含有する第２のバイアル瓶を第２の搬送スパイクに取り付け、そして第３のバイアル瓶を第３の搬送スパイクに取り付け、

シリンジをシリンジポートに挿入しシリンジのプランジャーを下方へ吸引して第１および第２の液体を組み合わせ、

シリンジのプランジャーを上方へ挿入して組み合わせられた液体が第３のバイアル瓶に流れ込むようにして、上記液体の組合せおよび第３のバイアル瓶の内容物を含有する製剤を調製することを含有する、

請求項１記載の装置を用いて製剤を調製する方法。

【請求項２０】

第１のバイアル瓶が約５０ｎｍより大なる直径のユニラメラリポソームを含有し、ｐＨが約３．５から約４．５のクエン酸バッファーを含有し、第２のバイアル瓶は炭酸バッファーを含有し、そして第３のバイアル瓶はドキソルビシンを含有するものであり、ドキソルビシン、リポソームおよび炭酸バッファーを組み合わせ、リポソームを炭酸バッファー中に懸濁し、次いでドキソルビシンをリポソーム中に捕捉することを包含する、請求項１９記載の方法。

【発明の詳細な説明】

この発明は液体含有製剤の調製機に関し、この製剤はリポソームおよび生物学的に活性な剤を包含するが、それに限定されるものではない。この機械を用いることにより、液体を

無菌状態で、再生時に規定された量で混合することができる。
液体を組合わせること、特に製薬学的または生物学的活性剤のような化学組成物を含有するものを組合わせる場合、歯科や化学の分野等の医学分野における処理が引き続いて行なわれることが多く、各々の最終使用により適した形での液体を提供することが通常行なわれている。このような組合せはそれらが調製された状態で使用に供されるのが普通であるが、時間の経過につれて不安定になってくることがあり、その液体成分と組成物とが分離することがままある。液体の組合せは無菌的な貯蔵から取り出したときに微生物で汚染されるおそれもある。したがって、組成物－液体製剤の使用の機会をひろげるために、該組成物と液体とを組合わせる時期を、その製剤が使用される時間にできるだけ近い時間に行なうように時間を遅らせることが必要とされていた。医薬分野に携わる人々、それらに限定されることはないが、例えば医者、看護婦、技術者、薬剤師および歯医者のような人々および化学者のような製剤を最終的に使用する人々がうまく操作できる操作性のよい機械を提供できれば、その製剤が使用される時間に間に合うように調剤を行なう時間を調整することができるようになる。
本発明の製剤キットにおける装置と共に用意された液体を含有するバイアル瓶および組成物含有容器はこの装置の注入および搬送スパイクに容易にとり付けることができる；この装置は次いで容易な操作によって製剤を調製することができる。使用後装置のスパイクからバイアル瓶を外すことなく、この装置を処分することによってオペレーターに更に接触するリスクは最小限に抑えることができる。
殊に医薬および研究室の分野で有用な製剤を本発明の装置で調製することができる。この装置の特に有用な分野として、生物学的に活性な剤を含有する製薬学的製剤、例えばリポソーム製剤の調製が挙げられる。
リポソームは一又はそれ以上の閉鎖された脂質二分子膜からなる自己集合構造体であり、それぞれの二分子膜が内部水性容積を取り囲んでいる。脂質二分子膜は二つの相対するモノレイヤーの両親媒性脂質分子を有し、その親水性頭部は周囲の水性溶液に配向しており、その疎水性脂肪酸鎖域は二分子膜内部に配列されている〔例えばS.M.Gruner,「リポソーム、フロム バイオフィジクス トゥ セラポイティクス（Liposomes,From Biophysics to Therapeutics）」（M.Ostro編、Marcel Dekker,ニューヨーク（1987）1-38頁）の“Materials Properties of Liposomal Bilayers,”；リポソーム（M.Ostro編Marcel Dekker,ニューヨーク（1987）27-51頁）中のD.DeamerおよびP.Uster“リポソーム プレパレーション：メソッズ アンド メカニズムス”を参照されたい〕。リポソームに装入された生物学的活性剤は、該薬剤の効率を高めたり、また付随する毒性を最小限にすることにより、あるいはその両方によって増大した治療指数を持つことができ、更にリポソームは動物の網状内皮系により吸収され易くなりそのため動物の細胞内感染部へと搬送される〔例えば「リポソーム、フロム バイオフィジクス トゥ セラポイティクス（Liposomes,From Biophysics to Therapeutics）」（M.Ostro編、Marcel Dekker,ニューヨーク（1987）39-72頁）のP.Cullis等“リポソームス アズ ファーマヌーティカルズ”を参照されたい〕。
イオン化し得る生理活性剤は、リポソームの最外部脂質二分子膜を横切る電気化学電位勾配、例えばｐＨ勾配を創設し、次いで剤をリポソームの外部の水性溶液に加えることによってリポソームに装填することができる（例えばM.Bally等、米国特許第５，０７７，０５６号（1991年12月31日発行）、M.Bally等、国際公表ＷＯ８６／０１１０２号参照）。このイオン化し得る剤、例えばドキソルビシンのような抗腫瘍剤が次いで該勾配によりリポソーム中に装填される。この発明の装置は生物学的に活性な剤とリポソームの関連において有用である。というのは剤の装填をリポソームの使用の直前まで延ばすことができ、リポソームからの剤の漏出を最小限にとどめることができるからである。

発明の要旨

この発明は（ｉ）バルブ部品、（ii）第一の搬送スパイク、（iii）第二の搬送スパイク、（iv）第三の搬送スパイク、（ｖ）シリンジポート、（vi）チューブおよび（vii）消毒および握り可能な（gripable）ハウジング、を有する製剤機を提供するものである。
バルブ部品は（ｉ）第１の開口、第２の開口およびこの第１と第２の開口を結合する穴を

有する第１の通路；（ii）第３の開口、第４の開口およびこの第３と第４の開口を結合する穴を有する第２の通路；（iii）第５の開口、第６の開口およびこの第５と第６の開口を結合する穴を有する第３の通路；および（iv）第１のバルブディスク、第２のバルブディスクおよび第２、第４および第６の開口を含有する中央の空所を有する主ボディを有している。第１の搬送スパイクは（ｉ）第１の開口に結合している二重管腔（double-lumened）チャネルを有する傾斜先端（beveled point）；および（ii）チャネル中の第７の開口、第８の開口および第７と第８の開口を結合する導管（conduit）を有する第４の通路を有している。第２の搬送スパイクは（ｉ）傾斜先端の反対側に位置する第９の開口に結合している二重管腔チャネルを有する傾斜先端；（ii）第９の開口中に封印された第１の疎水性空気フイルター；および（iii）チャネル中の第１０の開口、第１１の開口および第１０と第１１の開口を結合する穴を有する。チューブは第８と第１１の開口を結合する。シリンジ部は開口部を有し、この開口部はシリンジロッキングフィッティング、この開口部と第３の開口を結合する第６の通路を有することが好ましい。第３の搬送スパイクは第５の開口に結合している二重管腔チャネルを有する傾斜先端；および（ii）穴中の内部開口、外部開口、該内部および外部開口を結合するチャネル、および外部開口中に封印された第２の疎水性空気フィルターを有する。この搬送スパイクの各々はカラー（環）を有することができ、このカラーは傾斜先端とハウジングの外表面の間のスパイク上に設けられる；この装置は第４の搬送スパイクも有することができる。

シリンジが容器中に挿入され、このシリンジのプランジャー（ピストン棒）が下側に吸引されると、第１と第２のバルブディスクがバルブ部品中央空洞に位置して第１と第３の開口部が開かれ、そして第５の開口部が閉められ，次いでシリンジプランジャーが上へ向けて挿入されると第１と第２のバルブディスクがバルブ部品中央空洞に位置して第３と第５の開口部が開かれ、そして第１の開口部が閉められる。

本発明ではまた次のような製剤調製キットをも提供する；上記装置、第１の液体含有第１バイアル瓶、第２の液体含有第２バイアル瓶および第３のバイアル瓶を有するものであり、第１および第２の液体を上記装置で組合せ、この組合せた液体を該装置で第３のバイアル瓶に注入し、該液体の組合せおよび第３のバイアル瓶の中味を含有する製剤を形成する。第１の液体は、第１のｐＨを有する水性緩衝液を含有するリポソームを有することが好ましい；より好ましいのは、該リポソームがユニラメラリポソームで水性緩衝液がクエン酸バッファーであるものである。第２の液体は、第１のｐＨに応じて酸性もしくは塩基性である第２のｐＨを有する水性緩衝液であることが好ましく、第３のバイアル瓶はイオン化し得る生物学的活性剤であることが好ましい。

第３のバイアル瓶は化学物質、例えば生物学的活性剤、歯科剤、染料、エポキシまたは化学試薬を含有することが好ましいが、これらに限定されることはない。更に好ましいのは、化学物質が治療薬、診断薬、歯科薬、化粧料、栄養剤および予防剤からなる群から選ばれる生物学的活性剤であるものである。生物学的活性剤が、抗関節炎剤、抗不整脈剤、抗菌剤、抗コリン作動剤、抗血液凝固薬、抗利尿剤、解毒剤、抗てんかん薬、抗かび剤、抗炎症剤、代謝拮抗剤、抗偏頭痛剤、抗腫瘍剤、抗寄生虫薬、解熱剤、抗発作剤、抗血清、鎮痙薬、鎮痛剤、麻酔剤、β遮断薬、生体応答調整物質、骨代謝調整剤、心臓血管剤、利尿剤、酵素剤、受精能増強剤、生長促進剤、止血薬、ホルモン剤、ホルモン抑制剤、過カルシウム緩和剤、低カルシウム緩和剤、低血糖緩和剤、高血糖緩和剤、免疫抑制剤、免疫増強剤、筋肉弛緩剤、神経伝達物質、副交感神経様作用薬、交感神経作用薬、血漿増量剤（expanding,extending）、向精神薬、血栓溶解剤および血管拡張薬からなる群から選択されたものであることが好ましい。治療剤はアントラサイクリン抗生物質、ビンカアルカロイド、プリンもしくはピリミジン誘導体またはアルキル化剤であることが好ましい。

最も好ましいものとしては、第１の液体が約５０ｎｍより大なる直径のユニラメラリポソームを含有しｐＨが約３．５から約４．５のクエン酸バッファーを含有し；第２の液体は炭酸バッファーを含有し；第３のバイアル瓶はイオン化し得る生物学的活性剤、好ましくはドキソルビシン、ダウノルビシンおよびエピルビシンからなる群から選ばれたアントラサイクリン抗生物質抗腫瘍剤、更に好ましくはドキソルビシンを有するものである。該剤

、リポソームおよび炭酸バッファーは組み合わされ、リポソームを炭酸バッファー中に懸濁し、剤をリポソーム中に包み込むようにする。
更に本発明は、本発明装置を用いる製剤調製方法を提供するものであり、この方法は（ｉ）第１の液体を含有する第１のバイアル瓶を第１の搬送スパイクに取り付け、第２の液体を含有する第２のバイアル瓶を第２の搬送スパイクに取り付け、そして第３のバイアル瓶を第３の搬送スパイクに取り付け；（ii）シリンジをシリンジ容器中に挿入しシリンジのプランジャーを下方へ吸引して第１および第２の液体を組み合わせ；次いでシリンジのプランジャーを上方へ挿入して組み合わせられた液体が第３のバイアル瓶に流れ込むようにして、上記液体の組合せおよび第３のバイアル瓶の内容物を含有する製剤を調製するものである。好ましいのは第１のバイアル瓶が約５０ｎｍより大なる直径のユニラメラリポソームを含有し、ｐＨが約３．５から約４．５のクエン酸バッファーを含有し；第２のバイアル瓶は炭酸バッファーを含有し、そして第３のバイアル瓶はドキソルビシンを含有するものである。ドキソルビシン、リポソームおよび炭酸バッファーを組み合わせ、リポソームを炭酸バッファー中に懸濁し、次いでドキソルビシンをリポソーム中に捕捉する。
【図面の簡単な説明】
図１Ａは本発明装置の平面図；図１Ｂは側面図；図１Ｃは正面図；図１Ｄは断面図である。
図２は図１および米国特許第４，７２９，４０１号に示されているバルブ部品の斜視図である。
図３は図１および米国特許第４，７２９，４０１号に示されているバルブ部品の平面図である。
図４は図３の３－３線に沿って得られた側部断面図である。
図５は図３の４－４線に沿って得られた断面図である。
発明の詳細な説明
本発明は図１に示される製剤調製機を提供するものであり、この装置はバルブ部品（Ａ）；第１の搬送スパイク（Ｂ）；第２の搬送スパイク（Ｃ）；第３の搬送スパイク（Ｄ）；シリンジ部（Ｅ）；チューブ（Ｆ）および消毒、gripableハウジング（Ｇ）を含有している。シリンジをシリンジ部に挿入し、シリンジプランジャーを下へ吸引すると、液体が第１および第２の搬送スパイク（Ｂ，Ｃ）から部品（Ａ）を通じてシリンジ中に流れ込むが、液体は第３の搬送スパイク（Ｄ）中には流れ込まない。シリンジプランジャーが上部へ吸引されると、液体がシリンジから部品（Ａ）を通じて第３の搬送スパイク（Ｄ）に流れ込むが、液体は他のスパイク（Ｂ，Ｃ）には流れ込まない。
バルブ部品（Ａ）は（ｉ）第１の開口、第２の開口およびこの第１と第２の開口を結合する穴を有する第１の通路；（ii）第３の開口、第４の開口およびこの第３と第４の開口を結合する穴を有する第２の通路；（iii）第５の開口、第６の開口およびこの第５と第６の開口を結合する穴を有する第３の通路；および（iv）第１のバルブディスク、第２のバルブディスクおよび第２、第４および第６の開口を含有する中央の空所を有するメインボディを有している。
“結合”または“結合する”なる語は、本装置の構成要素を当業者にとって周知である方法で組み立て、液体が装置から漏れないように装置を通るようにするものである。
バルブ部品（Ａ）はどのようなバルブ部品でもよく、３つの通路および２つのバルブディスクを有し、結合シリンジが吸引されているような負圧の下では液体を第１と第２の通路の間にのみ流すが第１もしくは第２の通路と第３の通路との間には流さないものであり；結合シリンジが注ぎ込まれているような正圧の下では、液体を第２と第３の通路の間にのみ流し、第２もしくは第３の通路と第１の通路との間には流さない構成なっている。
このバルブ部品としては米国特許第４，７２９，４０１号に記載されたものが好ましく（必要とあらば参照されたい）、本発明の第２～５図に該特許からのものも図示されている。このバルブ部品は第１および第２の同軸止めバルブ（バルブディスク）を含有している。このバルブの主体（図３における番号１２）はそれから突出している２つの延長部１４および１６を有している。これらの延長部は各々通路１５および１７を提供する（図４）

。これら通路１５および１７の内部末端は主体内の中央空洞部１３まで共に到達している。トップキャップ２０は該中央空洞部の開口域を閉めるために設けられており、このキャップは中間部品４２を通じて主体に結合されており、中間部品４２はバルブシート４１、クロスーリング４４の低い方の端部に取り付けられたバルブディスク三角支持および加圧ポイント４３を有する中央バルブディスク支持構造である。このトップキャップ２０には、その間に三角形加圧ポイント２４を有するクロスーリブ２３が設けられている。産出通路２１はキャップ突出部２２を通じて設けられている。この吸引バルブ部品の部分には、弾力性のある柔軟な適当なバルブディスク４０および５０が主体１２中に中央支持構造４２と共に設けられている。

次いで区域５５に沿って音波接合もしくは封印がなされこれら３つの基本的構造をその部品としての関係において永久に結合するものである。他の液体移動装置と適当に結合するために、突出部１６にｌｕｅｒ耳１８を設けることができる。また産出突出部２２を結合のためにその外部に向かって適当に先細にすることもできる。同様に液体挿入装置は該部品の挿入突出部１４に結合させることができる。この突出部には継手（coupling）３０を設けることができ、この継手には内部ねじ３４および外部リブ３２が付けられている。ベースのフランジ３３がこの継手に設けられ、端部３５はその内部端を囲んでいる。この継手はショルダー１８により突出部１４に保持することができ、ショルダー１８は該継手の凹状オフセット３６とかみ合っている。バルブディスク５０を位置的に確かに保持するためにメインボディ１２にはディペンディング・ボトム（depending bottom）５２が設けられており、５２はその上に垂直に設けられた圧力ポイント５４を有している。低位置のバルブディスクは相対する位置の加圧ポイント４３および５４によって操作可能な位置に保持され、一方上部バルブディスク４０はリブ４４の上部中間表面および相対する位置の加圧ポイント２４により適当な位置に保持されている。

第１の搬送スパイク（Ｂ）は（ｉ）第１の開口に結合している二重管腔チャネルを有する傾斜先端；および（ii）チャネル中の第７の開口、第８の開口および第７と第８の開口を結合する導管（conduit）を有する第４の通路を有している。第２の搬送スパイク（Ｃ）は（ｉ）傾斜先端の反対側の第９の開口に結合している二重管腔チャネルを有する傾斜先端；（ii）第９の開口中に封印された第１の疎水性空気フイルター（Ｈ）；および（iii）チャネル中の第１０の開口、第１１の開口および第１０と第１１の開口を結合する穴を有する。この疎水性エアフィルター（Ｈ）は空気を上記穴と外部環境との間の通路を通過せしめるものであり；このような空気の通過は該穴の内外の圧力を均等にし、液体を最小のインピーダンスで穴を通過させる。このフィルター（Ｈ）は空気を通過させるがマイクローブのような風媒の（airborne）粒子の通過は妨げる。フィルターとして好ましいのは０．４５ミクロンの細菌デプスフィルター（Ｐａｌｌ、Ｇｏｒｅ、ＧｅｌｍａｎおよびＭｉｌｌｉｐｏｒｅから購入する可能性）であり、このものは疎水性であり、その組成はフィルターによる液体の吸収を抑制する。したがって、容器から除かれた液体はフィルター上に吸収されることなく搬送スパイクを通ることになる。このフィルター（Ｈ）は開口中に封印され、このシールを通って穴への空気漏れを防ぎ；したがってこの装置に入ってくる空気はこのフィルターを通過しなければならず、シーリングは摩擦密接（friction fit）により行なうのが好ましい。チューブ（Ｆ）は第８と第１１の開口を結合する。シリンジポート（Ｅ）は開口部を有し、この開口部はシリンジロッキングフィッティング、この開口部と第３の開口を結合する第６の通路を有することが好ましい。「ポート」は入口、門または液体を吸引したり挿入したりするために用いられる装置がそれに対して結合されるような他の構造をいう。シリンジは現在しられているもの、また今後更に開発されるものでも本発明の装置に関して液体を吸引、結合および挿入するものであればどのようなものでもよく、無菌機、luerおよびコントロールシリンジを有していてもよい。ルアシリンジが本発明装置を用いて製剤を調製するために使用されるシリンジとして現在の所好ましいものである。ルアシリンジは皮下および静脈内投与のために主として用いられるシリンジであり、先端部（tip）およびこの先端部に針を固定するために一般的に適しているロッキングアクセプターを有している。したがってシリンジ部の“ロッキングフィッティン

グ”は本装置中でシリンジを固定するためのものであるが、ルアシリンジ先端を包含するように本装置へシリンジを固定するようにデザインされているのが好ましい。
第３の（挿入）搬送スパイク（Ｄ）は（ｉ）第５の開口に結合している二重管腔チャネルを有する傾斜先端；および（ii）チャネル中の第７の開口、外部の開口該内部および外部の開口を結合するチャンネルおよび外部の開口中に封印された第２の疎水性空気（通気孔）フイルター（Ｉ）を有する。この第２のフイルターは通気孔フイルターで０．２ミクロンの細菌デプスフィルター（Ｐａｌｌ、Ｇｏｒｅ、ＧｅｌｍａｎおよびＭｉｌｌｉｐｏｒｅから購入する可能性）であることが好ましい。このフィルターはフィルターのハウジングを開口部との間を結合する溶媒によって開口部中で封印されていることが好ましい。
このように本発明装置はバルブ部品（Ａ）、３ヶの搬送スパイク（Ｂ、Ｃ、Ｄ）および７つの通路および１１の開口部を有するポート（Ｅ）を含有する。これらの通路はこの装置の構成において次のように割り当てられている。

通路	構成要素	開口部	構成要素
1	A	1	A
2	A	2	A
3	A	3	A
4	B	4	A
5	C	5	A
6	E	6	A
7	D	7	B
—	—	8	B
—	—	9	C
—	—	１０	C
—	—	１１	C

本発明の装置は生物工学的なもので、即ち、ハウジング（Ｇ）はオペレーターの手で振ることができ、表面にさわらずに、操作したり、ひっくり返したり、振ったりすることができるようになっている。第１および第２の搬送スパイク（Ｂ、Ｃ）はハウジング（Ｇ）の上表面から突出し、該装置の底にあるシリンジポートがオペレーターの手元に来、第３の搬送スパイク（Ｄ）は横表面からの物を指すように置くのが好ましい。チューブ（Ｆ）およびバルブ部品（Ａ）はハウジング（Ｇ）内に含有され；第１および第２のフィルター（Ｈ、Ｉ）もまたハウジング（Ｇ）の中に含有されるのが好ましい。ハウジング（Ｇ）は透明な表面をもつことができ、この透明な表面をオペレーターに向けて使用される。このような透明な表面では装置を通過する液体をオペレーターが観察することができ、この観察を容易にするために混合液体は着色剤を入れることもできる。
この装置の構成要素およびハウジングは、本装置が使用される例えば薬学的製剤の調製に一般的に許容される材質で製造される適当な材質が本装置が使用される分野の当業者や本発明の教示により選択することができる；またこれらの材質は例えば消毒条件に対する耐性のような多くの条件により選択できる。例えば構成成分として現在好ましいものとしてはＡＢＳ、ポリプロピレンおよびポリカーボネートのような熱硬化性樹脂が挙げられる。
バルブ部品（Ａ）、搬送スパイク（Ｂ、Ｃ、Ｄ）、チューブ（Ｆ）およびシリンジポート（Ｅ）を装置内で結合し、液体が特定の方向に流れるようにする。ポート（Ｅ）に付けられているシリンジのプランジャーが下方へ吸引されると、液体は第１の搬送スパイク（Ｂ）に付けられているバイアル瓶から排出され、バルブ部品（Ａ）を通ってシリンジ中に流

れ込む。第１および第２のバルブディスク（例えば図５における４０および５０）は、プランジャーが下に吸引されたとき第１のディスクがバルブ部品（Ａ）からの液体の流れをブロックせず、一方第２のバルブディスクが第３の搬送スパイク（Ｄ）への液体の流れをブロックするように設けられる。第１の搬送スパイク（Ｂ）に付けられているバイアル瓶から液体から排出されると、液体は第２の搬送スパイク（Ｃ）に付けられた容器からチューブ（Ｆ）を通って第１の搬送スパイク（Ｂ）に付けられた容器に流れ、そこから排出された液体にとって代わる；液体は二重管腔のチャネルによってバイアル瓶の中への流入とそこからの排出を同時に行うことができ、例えば中央の管腔から液体がバイアル瓶に入り、外側の管腔を通ってそのバイアル瓶から外へ流出することができる。チャネルはトロス（ｔｏｒｏｓ）形であることもできる。

第１の搬送スパイク（Ｂ）に付けられているバイアル瓶の液体が空になると、第２のスパイク（Ｃ）に付けられたバイアル瓶中に残っている液体はチューブ（Ｅ）、バルブ部品（Ａ）を通じてシリンジ中へと流出する。両方のバイアル瓶がこの工程で空になり、これにより第１の搬送スパイク（Ｂ）、バルブ部品（Ａ）およびシリンジに付けられたバイアル瓶中の液体が組み合わされる。バイアル瓶は当業者が許容し得るものであれば何でもよい；本発明の装置に用いられる特定の容器が適しているかどうかは本発明の教示にしたがい、過度の実験を行うことなく当業者によって容易に決めることができる。バイアル瓶はその内容物が先端部による刺し通しによって放出される前に本装置上に設置され、このバイアル瓶を除去することなくこの装置内で混合が生ずるので、オペレーターがバイアル瓶や容器の内容物に触れる危険性は少なくなる。これはこのような内容物がオペレーターにとって毒性がある場合に有用である。この空っぽの液体容器を装置から除くことなくこの装置を廃棄することによってこの危険性は更に減少される。

シリンジプランジャーが上側に注入されると、液体はシリンジからバルブ部品（Ａ）を通って第３の搬送スパイク（Ｄ）バイアル瓶中に入り、液体および化学組成物を有する製剤を形成する。第１のバルブディスクを上部への正圧により位置決めして液体が第１の通路に再流入することを防ぎ、バルブ部品（Ａ）と第１の搬送スパイク（Ｂ）とを結合させる。第２のバルブディスクを、液体がシリンジからバルブ部品（Ａ）および第３の搬送スパイク（Ｄ）を通って流入することを妨げないように位置決めする。オペレーターはこの混合状況を観察し、振とうすることによって混合を強化することができる。この装置は液体が過度の乱れを起こすことなくその構造内を流れるようにデザインされている。この過度の乱れというのは液体の通過を妨げたり液体と化学物質の組合せを妨げたりするものを意味する。例えば、ポートに付けられている１０ｃｃのシリンジのプランジャーをしっかりと下へ吸引することににより、１～２分間で５ｍｌのバイアル瓶２本の内容物を全部組み合わせ、容器内に流入することができる。

この装置の傾斜先端は液体容器のカバーを刺し通すようにデザインされており；その開口部は液体が該先端部を通して流れるように意図されている。この開口部のサイズは一般に液体流が邪魔されないような大きさとなっている。即ち、この開口部を通る液体の通過により生じる乱れによって流れがさほど妨げられず、だからといって傾斜先端の構造を弱めてしまう程大きなものではない。液体容器のカバーを刺し通すことができ、それに付けられたバイアル瓶からその中を通って液体が通過できるものであり、このような目的の分野において一般に許容されるような構造であればいずれも本発明装置に用いることができる。チャネル、穴、通路および他の部品の直径は、液体の通過を妨げるような乱れを起こすことなく、携帯用装置での注入に適用し得るに十分な大きさをもつものである。

この装置は例えば１もしくはそれ以上の追加の搬送スパイクを更に有することができる。これらの追加のスパイクは第１および第２の搬送スパイク（Ｂ，Ｃ）と直列につなぐことができる。このスパイクにつなげられた追加の系列は傾斜先端、二重管腔チャネル、および追加のチューブの第１の端部がくっつけられる先端部と反対側のチャネルの端部における開口部を有することができる。この追加のチューブのもう一方の端部は第２の搬送スパイク（Ｃ）の第１１番目の開口部に結合されていることが好ましい。追加のスパイクは追加のチュービングの第１の端部が結合し得る他の開口部に付けられているチャネル中の開

口を有する通路をもつことが又好ましく；このチュービングの第２の端部は第８の開口に結合されることが好ましい。更なる追加の搬送スパイクを、第１と第２のスパイク（Ｂ，Ｃ）の間に直列で結合することができる。

本発明ではまた次のような製剤キットをも提供する；上記装置、第１の液体含有第１バイアル瓶、第２の液体含有第２バイアル瓶および第３のバイアル瓶を有するものであり、第１および第２の液体を上記装置で組み合せ、この組み合わせた液体を該装置で第３のバイアル瓶に注入し、該液体の組合せおよび第３のバイアル瓶の内容物を含有する製剤を形成する。

第３のバイアル瓶は化学物質を粉状、スラリー状、液体または他の適当な形態で含有するのが好ましい。本発明の装置で製剤化することのできる化学物質は固体または液状で存在する化合物又は組成物であることができ、乾燥固体、ペーストまたはスラリー状固体、懸濁固体もしくは溶解された固体を含有する溶液がその例として挙げられるが、それらに限定されることはない。本発明装置において製剤を得るために使用することのできる組成物は例えば生物学的活性剤、歯科剤、染料、エポキシまたは化学試薬を含有することが好ましいが、これらに限定されることはない。更に好ましいのは、化学物質が動物またはインビトロでの動物の細胞において何らかの生物学的活性を有する組成物であるものである。生物学的活性剤としては化粧料、栄養剤および予防剤が挙げられるが、これらに限定されることはない。

現在のところ、好ましい生物学的活性剤は治療薬であり、即ち、病気または体調不調の原因や兆候を改善、緩和、軽減または抑制するような剤である。これらの治療薬としては抗関節炎剤、抗不整脈剤、抗菌剤、抗コリン作動剤、抗血液凝固薬、抗利尿剤、解毒剤、抗てんかん薬、抗かび剤、抗炎症剤、代謝拮抗剤、抗偏頭痛剤、抗腫瘍剤、抗寄生虫薬、解熱剤、抗発作剤、抗血清、鎮痙薬、鎮痛剤、麻酔剤、β遮断薬、生体応答調整物質、骨代謝調整剤、心臓血管剤、利尿剤、酵素剤、受精能増強剤、生長促進剤、止血薬、ホルモン剤、ホルモン抑制剤、過カルシウム緩和剤、低カルシウム緩和剤、低血糖緩和剤、高血糖緩和剤、免疫抑制剤、免疫増強剤、筋肉弛緩剤、神経伝達物質、副交感神経様作用薬、交感神経作用薬、血漿増量剤、向精神薬、血栓溶解剤および血管拡張薬が挙げられるが、これらに限定されることはない。より好ましい治療剤はアントラサイクリン抗生物質、ビンカアルカロイド、プリンもしくはピリミジン誘導体またはアルキル化剤からなる群から選ばれる抗腫瘍剤である。現在のところ最も好ましいのはアントラサイクリン抗生物質ドキソルビシンである。

一方、生物学的活性剤は診断薬であることができ、このものは病気、その原因又は兆候の特定に役立つ剤である。有用な診断剤としては標識抗体、染料、放射性同位体、または動脈造影剤、静脈造影剤、ＣＴスキャン増強剤、Ｘ－線増強剤もしくはＮＭＲ増強剤等が挙げられるが、これらに限定されることはない。生物学的活性剤としては栄養剤も包含され、動物組織を構築する原料やエネルギーを供給できる剤または生体の機能もしくは工程の維持に役立つ剤をいう。有用な栄養剤としては補助食品、ビタミンまたは電解質が挙げられるがこれらに限定されることはない。

生物学的活性剤は予防薬をも包含するものであり、病気の予防の手助けになる剤、例えば動物における病気の作因に対する免疫応答を潜在的に高めるようなものである。予防薬としては抗原、抗体およびワクチンのようなものが挙げられるが、これらに限定されることはない。化学物質としては医薬の分野で有用な剤、例えば歯科接着剤、例えばEtchaut、麻酔剤または抗生物質も包含する。イオン化し得る生物学的活性剤は、本発明装置を使用するリポソーム製剤調製のための化学物質であることが好ましい。イオン化し得る生物学的活性剤が使用されるとき、第２の液体は第２のｐＨ、即ちイオン化し得る生物学的活性剤がカチオン性であるときは第１のｐＨに対して塩基性である水性緩衝液であることが好ましい。そして剤がアニオン性であるとき第１のｐＨに対して酸性である緩衝液であることが好ましい。この緩衝液とリポソーム懸濁液との組合せはリポソームの脂質二分子膜を横切ったｐＨ勾配を確立することができる。イオン化し得る生物学的活性剤はこのような勾配によりリポソーム中に装填することができる（Bally等、米国特許第５，０７７，０

５６号を参照されたい）。
第１の液体は、第１のｐＨを有する水性緩衝液を含有するリポソームを有することが好ましいがそれに限定されることはない；より好ましいのは、該リポソームがユニラメラリポソームで水性緩衝液がクエン酸バッファーであるものである。第２の液体は、第１のｐＨに応じて酸性もしくは塩基性である第２のｐＨを有する水性緩衝液であることが好ましく、第３のバイアル瓶はイオン化し得る生物学的活性剤であることが好ましい。
リポソームは、両親媒性脂質分子の一つ（ユニラメラリポソーム）又はそれ以上の（オリゴラメラまたはマルチラメラリポソーム）二分子膜からなる自己集合構造体である。本発明の装置で使用されるリポソームはユニラメラ、オリゴラメラ、マルチラメラリポソームのいずれでもよいが、ユニラメラリポソームであることが現在の所は好ましい。それぞれの脂質二分子膜が内部水性容積を取り囲んでおり、各々両親媒性脂質分子を有している２つの相反する単分子膜（monolayer）を有している。脂質二分子膜を構成する両親媒性脂質分子は、一つ又は二つの非極性（疎水性）アシル鎖に共有結合で結合されている極性（親水性）ヘッドグループ領域を含んでいる。疎水性アシル鎖と脂質分子を取り囲んでいる水溶液との間のエネルギー的に好ましくない接触によって、極性ヘッドグループが水溶液に向かって配向し、一方、アシル鎖が二分子膜の内部に向かって配向するように、脂質分子が再配列されると一般に信じられている。その最終結果として、アシル鎖が水性媒体と接触するのを有効に遮蔽する。
リポソームは種々の方法で調製することができる（Cullis等，「リポソーム、フロム バイオフィジクス トゥ セラポイティクス（Liposomes,From Biophysics to Therapeutics）」（M.Ostro編、Marcel Dekker,ニューヨーク（1987）39-72頁））。Banghamの方法（J.Mol.Bio.,１３巻、２３８～２５２頁（１９６５年））により，“通常の”マルチラメラ（multilamellar）リポソーム（ＭＬＶ）が作られる。Lenk等（米国特許第４，５２２，８０３号、同第５，０３０，４５３号及び同第５，１６９，６３７号）、Fountain等（米国特許第４，５８８，５７８号）及びCulliS等（米国特許第４，９７５，２８２号）は、水性区画のそれぞれに取り込まれた溶質の分布が実質的に等しい、即ち、ラメラ間の溶質分布が実質的に等しいマルチラメラリポソームの製造方法を開示している。ユニラメラ（unilamellar）リポソームは、音波処理（Paphadjopoulos等、バイオヒミカ・バイオフィジカ・アクタ（Biochim.Biophysica・Acta）135:624（1968年）参照）又は押出（Cullis等、米国特許第５，００８，０５０号及びLoughrey等、米国特許第５，０５９，４２１号）により、ＭＬＶから製造できる。Janoff等（米国特許第４，７２１，６１２号）およびBolcsak等（米国特許第５，１００，６６２号）に安定性が増強されたリポソームを調製するためのステロールの使用が記載されている。
本発明の好ましい実施態様の１つとしての製剤調製機はドキソルビシン含有容器；ユニラメラリポソームの水性懸濁液を含有するバイアル瓶（このリポソームはｐＨ約４．０の水性クエン酸緩衝液を含有）；および４．０より大なるｐＨ、好ましくは約７．０～７．５の第２の水性緩衝液を含有する。ドキソルビシン、リポソームおよび第２の水性緩衝液を組み合わせてドキソルビシンがリポソーム中に捕捉され、リポソームが緩衝液中に懸濁されたものを得る。
更に本発明は本発明装置を用いて液体および化学組成物を含有する製剤を調製する方法を提供するものであり、この方法は液体を含有する容器を第１の搬送スパイク（Ａ）に取り付け、液体を含有する容器を第２の搬送スパイク（Ｂ）に取り付け、次いで組成物を含有する容器を注入スパイク（Ｉ）に取り付ける。シリンジはポート（Ｇ）に注入し、次いで該シリンジのプランジャーを下方へ吸引して液体がバイアル瓶からバルブ部品の第１のバルブ本体を通ってシリンジに流れ込むようにする。シリンジプランジャーが下へ引かれているときは液体または空気はバルブ部品の第２のバルブ本体を通過することができず、そして第１のバルブ本体を通じて還流することができない。シリンジのプランジャーが上へ上げられて液体が容器中に流れ込んでくる。次いで該シリンジのプランジャーを上方へ押し上げ液体が容器に流れ込むようにする。シリンジプランジャーが上へ押し上げられているときは液体または空気はバルブ部品の第１のバルブ本体を通過することができず、そし

て第２のバルブ本体を通じて還流することができない。本発明の現在の所好ましい実施態様の１つとしての方法は、（１）リポソーム水性懸濁液、好ましくはｐＨ約４．０のユニラメラリポソーム水性懸濁液である第１の液体；（２）水性緩衝液、好ましくはｐＨ約４．０より大のｐＨ、例えばｐＨ７．０からｐＨ７．５のｐＨを有する水性緩衝液である第２の液体；および（３）イオン化し得る生物学的活性剤、好ましくはドキソルビシンを含有する容器を使用する。該リポソーム、水性緩衝液およびイオン化し得る生物学的活性剤を組み合わせて、この生物学的活性剤がリポソームと会合させる、即ち生物学的活性剤がリポソームの水性区画中に取り込まれるかあるいは脂質二分子膜に会合させ、リポソームを水性液中に懸濁させる。本発明の装置は調製される目的とする組成物－液体製剤の最終的ユーザーにより操作されて、液体を規定通り、再生産可能な量、割合で必要とあらば使用直前に化学組成物と組み合わせられる。製剤は、装置のオペレーターと液体とが接触しないですむような無菌的方法で製造される。

次に示す実施例は本発明を更に説明するためのものであり、これは単に本発明の例示であると理解されるべきである。

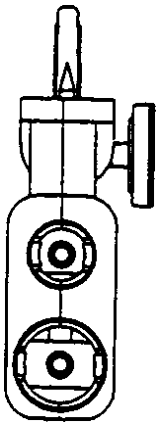
実施例

実施例１

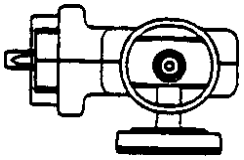
リポソーム性ドキソルビシンの調製

本発明の装置を含有する調製キット、消毒された、卵ホスファチジルコリン／コレステロール（ＥＰＣ／Ｃｈｏｌ）リポソームを含有するバイアル瓶（バイアル＃１）、水性緩衝液を含有するバイアル瓶（バイアル＃２）およびドキソルビシン塩酸塩／生理的食塩水溶液を含有するバイアル瓶（バイアル＃３）を使用した。廃棄可能なシリンジを使用した。第１および第２の搬送スパイク（（Ｂ）および（Ｃ））から保護キャップを取り除き、バイアル瓶をそれへ取り付け、傾斜先端でバイアル瓶のカバーを刺し通した。シリンジポート（Ｅ）から保護キャップを取り除きＬｕｅｒ－Ｌｏｃｋシリンジをそこへ付けた。次いでシリンジプランジャーを下方へ引き、バイアル瓶１および２の内容物をシリンジ中に注ぎ完全に空にする。この装置を静かに振ってシリンジ中の液体を混合させた。次いで第３の搬送スパイク（Ｄ）から保護キャップを取り除き、そこへドキソルビシン－含有バイアル瓶を取り付け、容器カバーを刺し通した。次いでシリンジのプランジャーを上方へ注入し、シリンジの内容物をバイアル瓶３に入れて空にした；これによってドキソルビシンをリポソーム中に装填することができた。次いで容器を除き、残っているバイアル瓶１および２と共に装置を廃棄した。

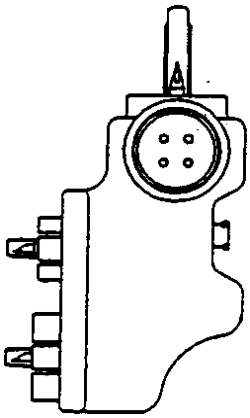
【図１Ａ】



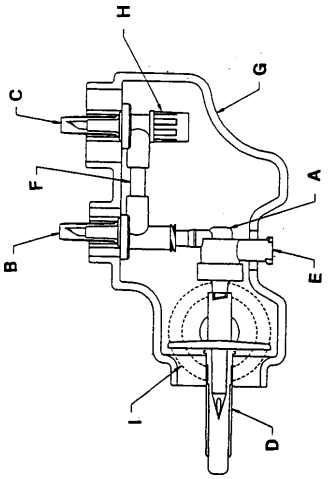
【図１Ｂ】



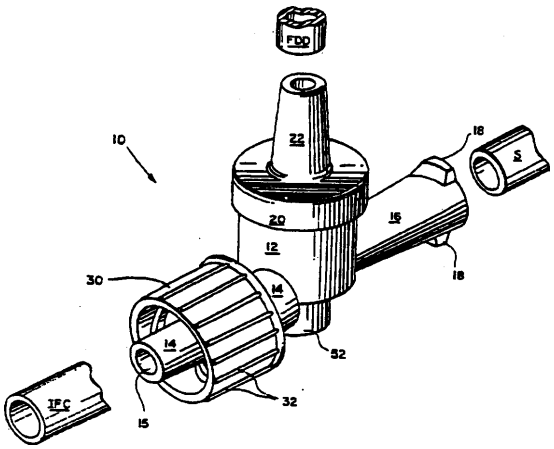
【図１Ｃ】



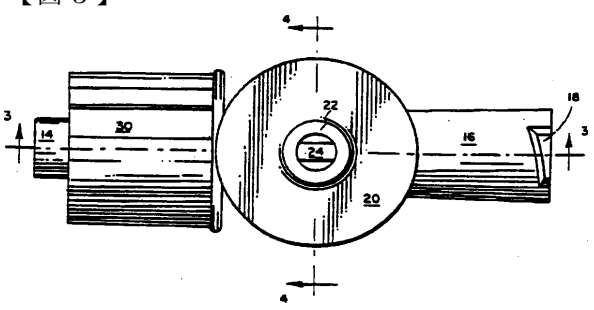
【図１Ｄ】



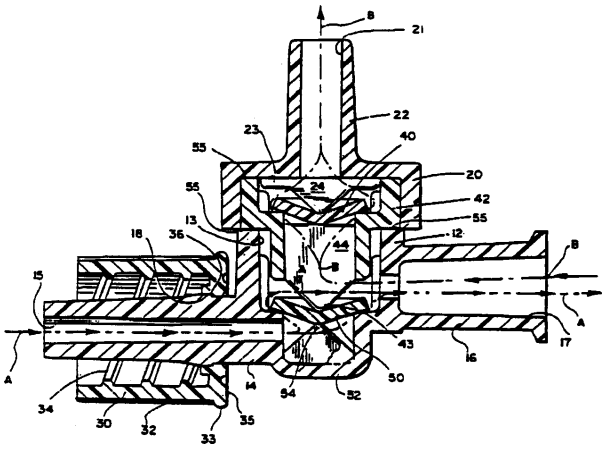
【図２】



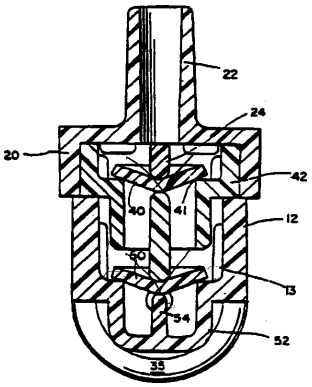
【図３】



【図４】


8
21
22
23
40
55
20
24
42
55
13
12
18
36
44
B
15
B
A
A
43
17
16
50
14
54
52
34
30
32
35
33

【図５】


22
24
20
42
40
41
12
50
13
54
52
35

フロントページの続き

(74)代理人 100086999
弁理士 大多和 暁子
(72)発明者 ポルトノフ，ジョエル
アメリカ合衆国 ペンシルヴァニア州 １９０５３ ラングホーム グリーン リッジ サークル ８２９
(72)発明者 コエ，ロイデン，エム
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８５０５ ボーデンタウン ハノヴァー コート １７
(72)発明者 グリム，ジョン
アメリカ合衆国 ペンシルヴァニア州 １９０７８ スクネックスヴィル ハイリッジ サークル ４９４３
(72)発明者 ライネス，ケネス
アメリカ合衆国 ペンシルヴァニア州 １８０１７ ベスレヘム イーストヒル ドライブ １７６０
(72)発明者 バーソロミュウ，ジョエル
アメリカ合衆国 ペンシルヴァニア州 １８０３８ ダニエルスヴィル ノース ロード １０９５

合議体
審判長 亀丸 広司
審判官 蓮井 雅之
審判官 豊永 茂弘

(56)参考文献 実開平３－５６６３３（ＪＰ，Ｕ）
米国特許第４７２９４０１（ＵＳ，Ａ）
特開平３－１８６２７１（ＪＰ，Ａ）
実開昭５７－５２４０（ＪＰ，Ｕ）
特開昭６３－１１６７３７（ＪＰ，Ａ）
特開平７－５１３８５（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61J3/00
B01F13/00