

# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102892408 A

(43) 申请公布日 2013. 01. 23

(21) 申请号 201180020559. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 03. 30

A61K 9/06 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 47/14 (2006. 01)

1050323-3 2010. 04. 01 SE

A61K 31/445 (2006. 01)

61/325, 427 2010. 04. 19 US

A61K 31/167 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 10. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/054928 2011. 03. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02011/121034 EN 2011. 10. 06

(71) 申请人 帕玛内斯特公司

地址 瑞典索尔纳

(72) 发明人 M·松德贝里 A·布罗丁

A·卡尔松

(74) 专利代理机构 北京邦信阳专利商标代理有

限公司 11012

代理人 陈悦军

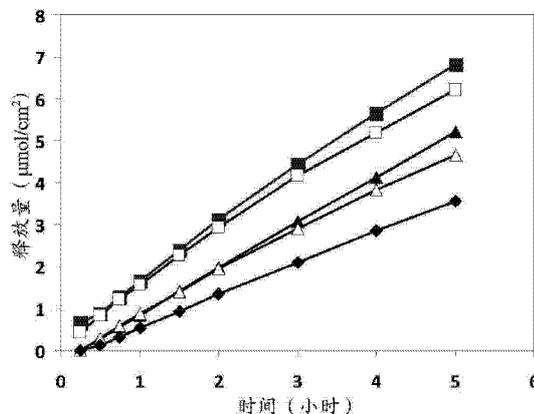
权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 1 页

## (54) 发明名称

适于局部麻醉剂的无水药物组合物

## (57) 摘要

本发明涉及包括一种或多种以碱性形式存在的局部麻醉剂且适用于外用给药的无水药物组合物。所述组合物进一步包括脂质载体,所述脂质载体含有选择的长链甘油三酯(LCT)和至少 10wt% 的中链甘油单酯(MCM),使得所述组合物在体温下,在给药部位处为至少半固体形态。本发明进一步涉及所述组合物的制造方法和灭菌方法。



1. 一种无水麻醉剂药物组合物,包括:一种或多种麻醉有效量的局部麻醉剂;以及脂质载体,所述脂质载体包括长链甘油三酯(LCT)和至少 10wt% 的中链甘油单酯(MCM),其中,所述组合物包括的固体脂肪含量(SFC)在室温下为 40%-60%,在体温下为 10%-40%,以及在超过 50°C 的温度下基本上为 0%。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,在室温下,所述药物组合物能够从 15 规格的插管中射出。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,其特征在于,所述脂质载体包括 10wt%-50wt% 的 MCM。

4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述 MCM 主要包括 C<sub>8</sub> 脂肪酸和 C<sub>10</sub> 脂肪酸,优选为大约 80% 的 C<sub>8</sub> 脂肪酸和大约 20% 的 C<sub>10</sub> 脂肪酸。

5. 根据权利要求 1 到 4 中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述脂质载体包括大约 50wt% 的 LCT 和大约 50wt% 的 MCM。

6. 根据权利要求 1 到 5 中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物进一步包括一种或多种增溶剂。

7. 根据权利要求 1 到 6 中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述一种或多种局部麻醉剂的含量为 0.1wt%-20wt%,最优选含量为 2wt%-10wt%。

8. 根据权利要求 1 到 7 中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述一种或多种局部麻醉剂为酰胺类局部麻醉剂,ATC 代码是 N01BB。

9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物,其特征在于,所述酰胺类局部麻醉剂选自由利多卡因、丙胺卡因、甲哌卡因、罗哌卡因、丁哌卡因和左布比卡因组成的组。

10. 根据权利要求 1 到 7 中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述一种或多种局部麻醉剂为酯类局部麻醉剂,ATC 代码是 N01BA。

11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物,其特征在于,所述酯类局部麻醉剂选自由苯佐卡因、丁卡因和氯普鲁卡因组成的组。

12. 根据权利要求 1 到 7 中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述一种或多种局部麻醉剂为长效局部麻醉剂。

13. 根据权利要求 12 所述的药物组合物,其特征在于,所述长效局部麻醉剂选自由罗哌卡因、丁哌卡因和左布比卡因组成的组。

14. 根据权利要求 1 到 7 中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述一种或多种局部麻醉剂为短效局部麻醉剂。

15. 根据权利要求 14 所述的药物组合物,其特征在于,所述短效局部麻醉剂选自由利多卡因、丙胺卡因和甲哌卡因组成的组。

16. 根据权利要求 6 所述的药物组合物,其特征在于,所述无水脂质载体包括一种或多种含量为 0wt%-30wt%、优选含量为 0wt%-25wt%、最优选含量为 0wt%-10wt% 的增溶剂。

17. 根据权利要求 6 所述的药物组合物,其特征在于,所述增溶剂选自由例如为乙醇、丙醇、异丙醇、丙二醇和苯醇的合适的低级醇;环亚甲基甘油醚、三缩四乙二醇、聚山梨醇酯 80、癸醇、2-乙基己醇、乙酸乙酯、醋酸丁酯、乙基己酸、乳酸、羊油酸、薄荷油和二甲基亚砷所组成的组。

18. 根据权利要求 17 所述的药物组合物,其特征在于,所述增溶剂为苯醇或乙醇。

19. 一种制备无水药物组合物的方法,包括:

(i) 制备包括长链甘油三酯(LCT)和至少 10wt% 的中链甘油单酯(MCM)的脂质载体,其中所述组合物具有固体脂肪含量(SFC)在室温下为 40%-60%,在体温下为 10%-40%,以及在超过 50°C 的温度下基本上为 0%;

(ii) 将步骤(i)中制备的脂质载体加热到使其 SFC 基本上为 0% 并呈现液体状的温度;以及

(iii) 将所述加热过的脂质载体与不含任何增溶剂的包括一种或多种麻醉有效量的局部麻醉剂的制剂混合。

20. 根据权利要求 19 所述的方法,其特征在于,所述方法包括将步骤(iii)获得的混合物在使其 SFC 基本上为 0% 的条件下通过孔径大小足以对所述混合物进行灭菌的过滤器的步骤。

21. 一种对根据权利要求 1 到 18 中任一项所述的组合物进行灭菌的方法,包括:

(i) 将所述组合物加热到使其 SFC 基本上为 0% 的温度;以及

(ii) 将所述加热过的组合物通过孔径大小足以对所述混合物进行灭菌的过滤器。

22. 一种对包括至少部分脂溶性的药物制剂的无水药物组合物进行灭菌的方法,包括如下步骤:

(i) 制备包括所述药物制剂以及包括长链甘油三酯(LCT)和至少 10wt% 的中链甘油单酯(MCM)的脂质载体的组合物,其中,所述组合物具有固体脂肪含量(SFC)在室温下为 40%-60%,在体温下为 10%-40%,以及在低于 60°C 下,优选为在大约 50°C -55°C 的温度下基本上为 0%;

(ii) 将所述组合物加热到使其 SFC 基本上为 0% 的温度;以及

(iii) 将所述加热过的组合物通过孔径大小足以对所述混合物进行灭菌的过滤器。

## 适于局部麻醉剂的无水药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及包括局部麻醉剂和脂质载体且用于外用给药的无水药物组合物。所述药物组合物能够被用于减少与许多临床症状和临床手术有关的疼痛。

### 背景技术

[0002] 局部麻醉剂通常被用于抑制伤害性疼痛,并且通常通过局部注射给药。用于局部注射的药物组合物通常包括浓度为 1%-2% 的局部麻醉剂。

[0003] 在制备用于外用给药的药物组合物时,优选使局部麻醉剂以较高的浓度(例如以 5% 的浓度或更高)存在。

[0004] 酰胺类局部麻醉剂, ATC 代码为 N01BB, 是  $pK_a$  约为 8 的弱碱。因此,在中性 pH 下的水性溶液中,这些局部麻醉剂主要以其酸性形式存在。然而,所述酸性形式带有电荷,因此较不适合穿过生物膜。因此在用于外用给药的药物组合物中,局部麻醉剂优选以其碱性形式存在,所述碱性形式可很容易地穿过生物膜。

[0005] 然而,这会导致所述碱性形式的局部麻醉剂在水性溶液中出现溶解度和稳定性变差的问题。例如,在 EP 0833612 中提到了这一问题,其公开了一种包括由利多卡因碱和丙胺卡因碱形成的低共熔混合物的药物组合物。所述混合物在室温下呈油状,因此可被配制成乳剂。然而,该低共熔混合物仅可通过很少的几种具有合适熔点的局部麻醉剂(例如利多卡因碱和丙胺卡因碱)获得。

[0006] EP 1629852 描述了一个系统,其中局部麻醉剂存在于处在酸性 pH 下的溶液中,仅在使用前不久与具有高 pH 的缓冲溶液混合,获得 pH 在 5.5 和 7 之间的局部麻醉剂溶液。在该 pH 范围内,仅有一小部分的局部麻醉剂以碱性形式(容易穿透膜的形式)存在。EP 0636020 描述了一种脂质载体系统,该系统含有两亲性极性脂质(例如磷脂或半乳糖脂)和非极性脂质(例如甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯)的混合物,所述混合物可以自发地形成脂质粒子,所述脂质粒子被称为生物体。该系统被用于配制利多卡因。EP 0889771 描述了包括甘油三酯油和醇类增溶剂的利多卡因的无水组合物。为了能够提供用于在皮肤上外用的流体油质组合物,推荐使用基于中长脂肪酸的甘油三酯(Miglyol 812)的载体油。W003/07785 公开了包括以碱性形式存在的局部麻醉剂的组合物,该组合物具有所提及的改善的效力,并且副作用得以降低。这些组合物包括油脂性基质载体,并且除了包括溶解增强剂之外,还可能包括胶凝剂、渗透增强剂以及其他添加剂。

[0007] 虽然,将所讨论的组合物用作以碱性形式存在的局部麻醉剂且有效地外用在体表的给药系统可能是有用的,但上述文献并没有提及如何获得这样一种制剂,既具有合适的黏附性,能安全地发挥恰当的麻醉作用,同时还可以通过传统的侵入性工具方便地给药,以适于将所述制剂对人体内部部位进行给药。本发明的目的是提供这样一种比较稳定的无水药物组合物,该组合物包括一种或多种局部麻醉剂,所述局部麻醉剂的浓度足够高,以不仅在外用给药后能够提供镇痛的作用,在体内部位(例如体腔)处给药后也能够提供镇痛的作用。

## 发明内容

[0008] 本发明涉及一种无水麻醉剂药物组合物,所述组合物包括一种或多种以麻醉有效量存在的局部麻醉剂,以及含长链甘油三酯(LCT)和甘油单酯的脂质载体。所述甘油单酯优选包括中链脂肪酸,更优选的是,所述甘油单酯包括以 C<sub>8</sub> 脂肪酸和 C<sub>10</sub> 脂肪酸为主的脂肪酸混合物。所述甘油单酯和所采用的长链甘油三酯之间的相对量使得所述组合物具有:能够在室温下通过不同的涂药器(包括标准插管)射出;能够在给药部位、特别是在体内的体温下的给药部位处具有足够的黏附性,以使所述组合物按照受控的方式发挥其预设的恰当的麻醉作用;以及所述组合物能够在约 50°C -55°C 的足够低的温度下通过无菌过滤进行消毒的综合能力。换言之,所述组合物在体温下具有半固体形态,并且在 50-55°C 下具有液体形态。所述组合物可进一步包括增溶剂、稳定剂、防腐剂和其他的常规添加剂。在下面的部分中,将进一步描述和举例说明本发明的组合物及其优点。

[0009] 在描述本发明之前,应当理解的是,本说明书中使用的术语仅出于描述具体的实施方案的目的,并非意味着限制性的,因为本发明的范围仅由所附的权利要求及其等效方案所限制。

[0010] 应当指出的是,除非在上下文中清楚地另行声明,否则在本说明书和所附的权利要求中使用的单数形式“一(a)”、“一(an)”及“所述”包括了复数形式的指代物。

[0011] 同样地,术语“大约”被用于表示给定值的 ±2% 的偏差,在适当的时候,优选为数值的 ±5%、最优选为 ±10% 的偏差。

[0012] 在第一总体方面中,本发明涉及一种无水麻醉剂药物组合物,所述组合物包括一种或多种以麻醉有效量存在的局部麻醉剂,以及含长链甘油三酯(LCT)和至少 10wt% (重量比)的中链甘油单酯(MCM)的脂质载体。精心选择所述脂质载体,以使得所述组合物的固体脂肪含量(SFC)在室温下为 40%-60%,在体温下为 10%-40%,以及在超过 50°C 的温度下基本上为 0%。

[0013] “无水组合物”指的是基本上不含水的组合物。所述组合物可包括从所述脂质载体流出的少量水,以水合物形式加入的增溶剂或任何麻醉剂,或者被添加至所述组合物中的其他组分。在制备所述组合物时,不另外加入水。因此,按照本发明的无水组合物典型地包括小于 1wt% 的水,并且更典型地,包括小于 0.1wt% 的水。所述脂质载体可进一步包括来自制备过程中的残余的有机溶剂,例如乙醇。

[0014] 在本申请的上下文中,所述“长链甘油三酯”或“LCT”指的是天然的、半合成的或合成的甘油三酯脂肪。所述天然的脂肪,例如源自多种可采用常规方法进行加工的原料,如棕榈油、豆油、橄榄油、椰子油等等。特别地,本发明所使用的 LCT 保留了该天然油类的脂肪酸模式,并且所述 LCT 可以同时包括长链脂肪酸和中链脂肪酸以及大量的甘油二酯和甘油单酯。本发明的组合物所使用的或对本发明的组合物有用的典型品牌(也可用在化妆品制备中)例如为 Lipex Shea、Lipex Sheasoft、LipexCocoasoft 或 Akosoft 36。也有些长链甘油三酯并不适合使用,例如 AdepsSolidus,因为其在 37°C 下的 SFC 太低。所述脂质载体中的 LCT 含量提供了合适的固体脂肪含量水平,从而为在体温下的给药部位处提供足够的黏附性。通常认为,这种性质取决于所述脂肪酸的链长和饱和度等的这类参数。在本发明给出成功示例的情况下,本领域技术人员将能够生产出许多种药物级的可替代的 LCT,所述

LCT 适于使得本发明在其较宽的范围中得以实现。

[0015] 同样,在本发明的上下文中,“中链甘油单酯”或“MCM”被用作所述组合物的柔性修饰剂,例如,调节所述组合物从用于对体内部位处给药的合适的插管和类似装置中射出的能力。MCM 可包括一定量的甘油二酯和甘油三酯,但其甘油单酯的含量超过 40%-50%。对本发明有用的 MCM 主要包括基本上为直链的且链长为 8-10 个碳原子的饱和脂肪酸并优选由其组成。合适的 MCM 包括大约 50%- 大约 90% 的 C<sub>8</sub> 脂肪酸和大约 10%- 大约 50% 的 C<sub>10</sub> 脂肪酸。在一个实施例中,MCM 包括大约 80% C<sub>8</sub> 脂肪酸和 20% C<sub>10</sub> 脂肪酸。MCM 的合适的品牌为 Akoline MCM 或 CapmulMCM。

[0016] 在一定的温度下通过脉冲 NMR 测定的固体百分率 - 固体脂肪含量 (SFC) 为固相中氢核的响应与样品中所有氢核的响应的比值。美国油脂化学家协会 (AOCS) 描述了标准方法。

[0017] 较为优选的是,所述脂质载体使得所述药物组合物能够通过内径细至 15 规格 (Gauge) 的插管射出,或者能够在室温下通过具有类似的细尖 / 细针 (例如内径为几毫米) 的其他涂药器射出。

[0018] 在一个优选的实施方案中,所述脂质载体包括 10%-50% 的 MCM。在一个特定的实施方案中,所述脂质载体包括大约 50% 的 LCT 和大约 50% 的 MCM。这种实施方案的实施例会在下面的具体实施方式中描述。在所提及的实施方案中,优选 MCM 主要包括 C<sub>8</sub> 脂肪酸和 C<sub>10</sub> 脂肪酸,优选为大约 80% 的 C<sub>8</sub> 脂肪酸和大约 20% 的 C<sub>10</sub> 脂肪酸。

[0019] 按照本发明的药物组合物可进一步包括一种或多种大约 0wt%- 大约 30wt% 的增溶剂,例如含量为大约 0wt%-25wt%,最优选含量为大约 0wt%- 大约 10wt%。

[0020] 所述增溶剂可选自例如为乙醇、丙醇、异丙醇、丙二醇或苯醇的合适的低级醇、环亚甲基甘油醚、三缩四乙二醇、聚山梨醇酯 80、癸醇、2- 乙基己醇、乙酸乙酯、醋酸丁酯、乙基己酸、乳酸、羊油酸、薄荷油或二甲基亚砷。所述增溶剂最优选为苯醇。

[0021] 所述一种或多种局部麻醉剂优选含量为大约 0.1wt%- 大约 20wt%,更优选含量为大约 0.5wt%- 大约 10wt%,最优选含量为大约 2wt%- 大约 10wt%。

[0022] 所述用于按照本发明的药物组合物中的局部麻醉剂可以是任何局部麻醉剂。优选地,所述局部麻醉剂为酰胺类局部麻醉剂 (ATC 代码 N01BB) 或者是酯类局部麻醉剂 (ATC 代码 N01BA)。最优选地,所述酰胺类局部麻醉剂选自由利多卡因、丙胺卡因、甲哌卡因、罗哌卡因、丁哌卡因和左布比卡因组成的组。最优选地,所述酯类局部麻醉剂选自苯佐卡因、丁卡因和氯普鲁卡因。根据一个实施方案,按照本发明的药物组合物包括一种或多种长效局部麻醉剂,例如罗哌卡因、丁哌卡因或左布比卡因。根据另一个实施方案,按照本发明的药物组合物包括一种或多种短效局部麻醉剂,例如利多卡因、丙胺卡因或甲哌卡因。优选地,在包括基本上等量 (wt%) 且含上述要求 SFC 的 LCT 和 MCM 的脂质载体中,按照本发明的无水组合物包括 2wt%-10wt% 的利多卡因或罗哌卡因。

[0023] 在一个具体的实施方案中,所述组合物包括大约 1-15wt%、优选为大约 5wt% 的罗哌卡因,并且所述脂质载体包括大约 50wt% 的 LCT (例如 Lipex Cocoasoft) 和大约 50wt% 的 MCM (例如 Akoline MCM),并且所述组合物在体温下为半固体,其中所述 LCT 在体温下包括大约 25-35wt% 的 SFC,同时所述组合物在环境温度下可被射出。

[0024] 在另一个具体实施方案中,所述组合物包括大约 1-15wt%、优选为大约 5wt% 的利

多卡因,并且所述脂质载体包括大约 50wt%- 大约 75wt% 的 LCT (例如 Lipex Shea) 和大约 20wt%-50wt% 的 MCM (例如 AkolineMCM),其中所述 LCT 在体温下包括大约 5-15% 的 SFC,同时所述组合物在环境温度下可被射出。

[0025] 在另一个实施方案中,所述组合物包括大约 1-15wt%,优选为大约 5wt% 的利多卡因,并且所述脂质载体包括大约 75wt%- 大约 95wt% 的 LCT (例如 Akosoft 36 或 Lipex Cocoasoft 或它们的混合物)和大约 5wt%-25wt% 的 MCM (例如 Akoline MCM),其中所述 LCT 在体温下包括大约 5%-15% 的 SFC,同时所述组合物在环境温度下可被射出。

[0026] 在另一方面,本发明涉及制备包括一种或多种局部麻醉剂的无水药物组合物的方法,其中所述一种或多种局部麻醉剂为上面所限定的形式,具体而言,例如,不使用任何增溶剂的利多卡因或罗哌卡因。所述方法通常包括:制备如前述部分中限定的含有长链甘油三酯(LCT)和至少 10wt% 的中链甘油单酯(MCM)的脂质载体,其中,按重量计,所述组合物具有在室温下为 40%-60%、在体温下为 10%-40% 以及在超过 50°C 的温度下基本上为 0% 的固体脂肪含量(SFC);将所制备的脂质载体加热到使其 SFC 基本上为 0% 且呈现液体状的温度;然后将所述加热过的脂质载体与不含任何增溶剂的由一种或多种局部麻醉剂形成的制剂混合,从而获得麻醉有效的组合物。所述方法可进一步包括:在获得的混合物的 SFC 基本为 0% 的条件下,使获得的混合物通过孔径大小足以对所述混合物进行灭菌的过滤器这一步骤。有利的是,精心选择的在临界温度下具有指定 SFC 的脂质载体使得生产过程变得简单,并且所述生产过程中无需使用仅仅是为了溶解所述脂质载体中的固体局部麻醉剂而设的增溶剂。所述生产方法进一步包括有利的灭菌过程,所述灭菌过程可以在低于 60°C、优选为 50°C -55°C 的低温下进行。因此,所述灭菌步骤可以依靠传统的无菌过滤技术采用孔径大小在 0.1-0.5  $\mu\text{m}$  的疏水过滤器进行。为了促进脂质载体和局部麻醉剂的混合步骤,可以向组合物中加入如前面所描述的混合助剂。所述混合助剂优选为乙醇或另一种能够在低温下挥发的生物相容性试剂,例如异丙醇、己烷或类似的溶剂。

[0027] 在另一方面,本发明延伸到对包括至少部分脂溶性药物试剂的无水药物组合物进行灭菌的方法。所述方法依赖的是所述脂质载体具有前述的特征和优点;还依赖于提供了一种组合物,所述组合物包括所述药物试剂和含长链甘油三酯(LCT)和至少 10wt% 的中链甘油单酯(MCM)的脂质载体,其中,所述组合物的固体脂肪含量(SFC)在室温下为 40%-60%,在体温下为 10%-40%,并且在低于 60°C、优选为在大约 50°C -55°C 的温度下基本上为 0%;将所述组合物加热到使其 SFC 基本为 0wt% 的温度;然后将所述加热过的组物流过孔径大小足以对所述混合物进行灭菌的疏水性过滤器,例如过滤器的孔径大小为 0.1-0.5  $\mu\text{m}$ 。所述脂质载体可以是前述部分中所列举的且被认为适于本发明的外用给药的任何一种脂质载体。

[0028] 显然,本发明的组合物使得灭菌过程符合愿望地得以简化,通过所述灭菌过程,有效地使所述组合物能够作为除传统的在体表进行外用之外的产品进行使用。为此,通过采用本发明的组合物,还能够使这种易热降解的系统得以更为广泛地应用,否则在对所述系统进行蒸汽灭菌时(对于水性系统而言,通常需要在 121°C 下维持 10-15 分钟来进行高压灭菌;并且,对于非水性系统而言,例如基于油类的系统,在更为严苛的条件下进行高压灭菌),所述系统会分解成不可预见的且有可能是危险性的产物。

[0029] 因此,按照本发明的药物组合物可被配制用于在任何黏膜组织或任何体内部

位上进行外用给药,例如但不局限于口、鼻、阴道内、宫颈管内、宫颈旁、子宫内以及直肠内给药。这些组合物可被配制为用在健康、患病和 / 或受伤的皮肤上进行皮肤给药。皮肤给药可直接从容器中,用手或利用或结合使用皮贴(patch)、绷带和伤口敷料来完成。

[0030] 按照本发明的组合物可以通过注射器、优选为针 / 尖端细至 18 规格的注射器进行给药。所述注射器可进一步设有涂药器。所述涂药器可以是管的形式。

[0031] 根据本发明的药物组合物能够被用于减少与各种临床症状和临床手术有关的疼痛。因此,一方面,本发明提供了用于减少与临床症状和临床手术有关的疼痛的方法,包括对按照本发明的药物组合物进行给药。临床症状的例子为但不局限于伤口愈合(尤其是烧伤)、皮肤溃疡、痔核、肛裂、带状疱疹、单纯疱疹(尤其是唇疱疹和生殖器疱疹)感染。临床手术的例子为但不局限于产科手术(例如在分娩期间)、妇科手术(例如流产和使用子宫内置装置)、子宫镜检查、体外受精、自发性及合法性流产、以及常规阴道检查、牙科手术、外科手术(如植皮)。

[0032] 按照本发明的组合物出人意料地满足了很多采用传统的局部给药载体难以达到的要求。更具体而言,所述组合物出人意料地很好地适于给药,并且在体内部位(例如子宫颈和子宫)处发挥效用,而对于上述这些体内部位而言,市场上没有可以买到的基于受控的缓慢释放麻醉活性剂的满足长效作用的麻醉组合物。本发明的组合物在制造和储存过程中表现出出色的稳定性。它们能够很容易地在低温下灭菌,从而维持了其组分的完整性。此外,所述组合物表现出良好的顺应性,因为它们能够通过标准插管进行给药。另外,重要的是,本发明的组合物在体温下表现出合适的黏附性,从而可以在所希望的身体部位处恰当地发挥其麻醉作用。

## 附图说明

[0033] 图 1 为例示了来自药物组合物的利多卡因在体外释放情况的图形。所有的组合物均包括 5% 的利多卡因。所述无水脂质载体包括:- ■ - 表示 :25%MCM 和 75%Lipex Shea ;- □ - 表示 :26%MCM 和 74%Lipex Shea ;- ▲ - 表示 :50%MCM 和 50%MCT ;- △ - 表示 :49%MCM 和 51%Lipex Shea ;- ◆ - 表示 :100%MCM。

## 具体实施方式

[0034] 实施例 1. 制造和评估基于脂质的含局部麻醉剂的制剂的方法

[0035] 下面的方法用于制备用于体外试验的含罗哌卡因和利多卡因的脂质制剂,批次大小为 20-200g。

[0036] 在 250ml (1000ml) 圆底烧瓶中称量所需量的局部麻醉剂。对于每克局部麻醉剂而言,加入大约 20-25ml 量的无水乙醇。对该混合物用超声波水浴进行处理直至获得澄清液体,根据所使用脂质中的固体脂肪含量将所述超声波水浴设定在 50-65°C。这一般会在几分钟内完成。随后加入脂质成分(参见下面),对获得的混合物用超声波水浴进行处理,直至获得澄清的均质液体。

[0037] 在旋转蒸发仪上,在大约 25mbar 的压力和大约 40-60°C 的温度下使所述醇蒸发直至所述烧瓶的重量基本不变。在实际操作中,残余的乙醇含量总是低于 1%。蒸发时间一般为 30 分钟。如果需要的话,可采用热风枪对所述烧瓶另外进行加热,以防止蒸发期间出现

凝固现象。随后将油性液体制剂转移到透明的小玻璃瓶中,并在室温下不避光储存,直至进行评价。

[0038] 所述评估包括在室温下观察所述制剂随着时间推移的物理稳定性。物理稳定的制剂在储存时不会出现任何外观上的物理变化,因此在静置时,所述制剂保持澄清(如果使用的脂质在室温下为液态)。可能的物理不稳定现象为出现浑浊、析出凝聚物和随后的沉积和 / 或两个或更多个液相的相分离和 / 或颜色变化。

[0039] 在实施例 1 中使用了如下的脂质:

[0040] Akoline 中链甘油单酯(MCM)

[0041] Akosoft 36 长链甘油三酯(LCT)

[0042] Lipex Shea 长链甘油三酯(LCT)

[0043] Lipex Sheasoft 长链甘油三酯(LCT)

[0044] Lipex Cocoasoft 长链甘油三酯(LCT)

[0045] Akomed R 中链甘油三酯(MCT)

[0046] (上述脂质均来自瑞典卡尔斯的奥胡斯卡尔斯瑞典公司)(AarhusKarlshamns Sweden AB)

[0047] Capmul 中链甘油单酯(MCM)

[0048] (来自 Abitec 公司)

[0049] Adeps Solidus 硬(氢化)长链甘油三酯(LCT)

[0050] (来自瑞典 Apoteket 公司)。

[0051] Akoline MCM 的熔点大约为 25°C。

[0052] Akosoft 36 通常含有的固体脂肪含量在 20°C 下为 40%,在 30°C 下为 7%,在 40°C 下为 1%。

[0053] Lipex Shea 通常含有的固体脂肪含量在 20°C 下为 33-37%。

[0054] Lipex Sheasoft 通常含有的固体脂肪含量在 20°C 下为 30-35%。

[0055] Lipex Cocoasoft 通常含有的固体脂肪含量在 20°C 下为 62-66%。

[0056] Akomed R 通常含有的固体脂肪含量在 20°C 下为 0%。

[0057] Adeps Solidus 通常含有的固体脂肪含量在 20°C 下为 100%。

[0058] 也可参见表 1。

[0059] 表 1. 不同脂质中通常所含的 SFC 百分比

[0060]

	10°C下的 SFC	20°C下的 SFC	25°C下的 SFC	30°C下的 SFC	35°C下的 SFC	40°C下的 SFC	方法*
Lipex Shea	48-51	33-37		7-10	0-2	0-1	P-IUPAC
Lipex Sheasoft	41-48	30-35	27-31	22-27	15-19	10-13	NMR 26-40
Lipex Cocoasoft	70-74	62-66	56-60	44-48	33-37	23-27	NMR 20-40
Akosoft 36	73-74	40-42		7-9	3-4	0-2	P-IUPAC

[0061] \*)P-IUPAC=IUPAC 2.150 (a), NMR 26-40&NMR 20-40=IUPAC2.150 (b) ;NMR 26-40表示 :26°C下 40 小时, NMR 20-40 表示 :20°C下 40 小时。

[0062] 含有罗哌卡因的稳定制剂的例子在表 2 中示出。

[0063] 表 2. 稳定的基于脂质的含罗哌卡因的制剂的汇编

[0064]

罗哌卡因(mg/g)	脂质载体 (wt%)	制备时的观察	室温下放置 1 个月后的外观	室温下放置 15 个月后的外观
15	100 wt% Akomed R MCT	溶液→油	无变化	无变化
16	95 wt% Akomed R MCT, 5wt% 苜醇	溶液→油	无变化	无变化
29.5	100 wt% Akoline MCM	溶液→油	无变化	无变化(除颜色变化外)
31	51 wt% Akoline MCM, 49 wt% Akomed R MCT	溶液→油	无变化	无变化(除颜色变化外)
30	90 wt% Akomed R MCT, 10wt% 苜醇	溶液→油	无变化	无变化(除颜色变化外)
40	100 wt% Akoline MCM	溶液→油	无变化	无变化(除颜色变化外)
40	50 wt% Akoline MCM, 50 wt% Akomed R MCT	溶液→油	无变化	无变化(除颜色变化外)
51	100 wt% Akoline MCM	溶液→油	无变化	无变化(除颜色变化外)
60	100 wt% Akoline MCM	溶液→油	无变化	无变化(除颜色变化外)
75	89 wt% Akoline MCM, 10wt% 苜醇	溶液→油	无变化	无变化(除颜色变化外)

[0065]

罗哌卡因(mg/g)	脂质载体 (wt%)	制备时的观察	室温下放置 1 个月后的外观	室温下放置 15 个月后的外观
74	51 wt% Akoline MCM, 49 wt% Lipex Shea LCT	溶液→软膏	无变化	无变化(除颜色变化外)
75	52.5 wt% Akoline MCM, 47.5 wt% Lipex Sheasoft LCT	溶液→软膏	无变化	无变化(除颜色变化外)
50	90 wt% Lipex Cocoasoft LCT, 10 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	无变化	NA*
50	50 wt% Lipex Cocoasoft LCT, 50 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	无变化	NA*

[0066] \*) 没有进行观察

[0067] 含有利多卡因的稳定制剂的例子在表 3 中示出。

[0068] 表 3. 稳定的基于脂质的含有利多卡因的制剂的汇编

[0069]

利多卡因(mg/g)	脂质载体 (wt%)	制备时的观察	室温下放置 2 个星期后的外观	室温下放置 12 个月后的外观
51	100 wt% Akoline MCM	溶液→油	无变化	无变化
51	50 wt% Akoline MCM, 50 wt% Akomed R MCT	溶液→油	无变化	无变化

[0070]

利多卡因(mg/g)	脂质载体 (wt%)	制备时的观察	室温下放置 2 个 星期后的外观	室温下放置 12 个 月后的外观
100	50 wt% Akoline MCM, 50 wt% Akomed R MCT	溶液→油	无变化	无变化
50	51 wt% Lipex Shea LCT, 49 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	无变化	无变化
50	75 wt% Lipex Shea LCT, 25 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	无变化	无变化

[0071] 实施例 2. 来自药物组合物的局部麻醉剂在体外的释放

[0072] 对按照实施例 1 制备的含 5% 利多卡因的药物组合物释放利多卡因的情况进行了两次测量。

[0073] 结果在图 1 中示出。可以观察到从不同的药物制剂中稳定地释放出利多卡因。

[0074] 实施例 3. 在 37°C 下评估外观

[0075] 按照实施例 1 制备含 5% 利多卡因或 5% 罗哌卡因的药物组合物。稳定组合物的例子在表 4 中示出。在制备完成后,将所述制剂在 37°C 恒温水浴中进行平衡。

[0076] 表 4. 稳定的基于脂质的含有利多卡因和罗哌卡因的制剂在 37°C 下的外观和在室温下(大约 25°C)的射出能力

[0077]

利多卡因(mg/g)	脂质载体 (wt%)	制备时的观察	37°C 下的外观	室温下的 射出能力
50	51 wt% Lipex Shea LCT, 49 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	半固体	能够通过注射器 的尖端射出

[0078]

50 (对比)	50 wt% Adeps Solidus LCT, 25 wt% Akomed R MCT, 25 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	澄清液体	难以通过注射器 的尖端射出
50 (对比)	50 wt% Adeps Solidus LCT, 50 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	澄清液体	难以通过注射器 的尖端射出
50	75 wt% Lipex Shea LCT, 25 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	半固体	能够通过注射器 的尖端射出
50 (对比)	50 wt% Akoline MCM, 25 wt% Lipex Shea LCT, 25 wt% Adeps Solidus LCT	溶液→软膏	澄清液体	ND
50	74 wt% Lipex Shea LCT, 26 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	半固体	能够通过注射器 的尖端射出
50	75 wt% Akosoft 36 LCT, 25 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	半固体	能够通过注射器 的尖端射出
50	80 wt% Akosoft 36 LCT, 20 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	半固体	能够通过注射器 的尖端射出
50	90 wt% Akosoft 36 LCT, 10 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	半固体	能够通过注射器 /18G 的插管的尖 端射出
51	95 wt% Akosoft 36 LCT, 5 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	半固体	能够通过注射器 /18G 的插管的尖 端射出

[0079]

50	90 wt% Lipex Cocoasoft LCT, 10 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	半固体	能够通过注射器 的尖端射出
50 (对比)	45 wt% Lipex Cocoasoft LCT, 45 wt% Adeps Solidus LCT, 10 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	澄清液体	难以通过注射器 的尖端射出
50	51 wt% Lipex Cocoasoft LCT, 49 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	半固体	能够通过注射器 的尖端射出
51	46 wt% Lipex Cocoasoft LCT, 44 wt% Akosoft 36 LCT, 10 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	半固体	能够通过注射器 的尖端射出
50	46 wt% Lipex Shea LCT, 44 wt% Lipex Cocoasoft LCT, 10 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	半固体	能够通过注射器 的尖端射出
罗哌卡因(mg/g)	脂质载体(wt%)	制备时的观察	37°C下的外观	室温下的 射出能力
50	90 wt% Lipex Cocoasoft LCT, 10 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	半固体	难以通过注射器 的尖端射出

[0080]

50	50 wt% Lipex Cocoasoft LCT, 50 wt% Akoline MCM	溶液→软膏	半固体	能够通过注射器 的尖端射出
----	---	-------	-----	------------------

[0081] 实施例 4. 制备两种不使用乙醇的组合物

[0082] 在烧杯中称量 MCM 和 Lipex Cocoasoft 脂质成分(用于组合物, 参见表 5), 并在 60°C 下使其融化。称量利多卡因并将其溶解在所述被融化的脂质混合物(50-60°C)中。

[0083] 表 5.

[0084]

利多卡因	脂质载体
1.0 g	9.5 g Akoline MCM 9.5 g Lipex Cocoasoft LCT
1.5 g	14.25 g Capmul MCM 14.25 g Lipex Cocoasoft LCT

[0085] 实施例 5. 对高温下通过过滤进行灭菌的可能性的评估

[0086] 在大约 50°C -55°C 下(或者使 SFC 为零的任意高温下), 使表 2-5 中所公开的任意基于脂质的制剂、尤其是那些在室温下以及在体温下仍然处于半固态的制剂完全融解, 并维持在这一温度下, 然后使上述制剂通过孔径大小为 0.22 或 0.45 μm 的过滤器进行过滤, 以将所述组合物进行灭菌。一种合适的过滤器的例子为来自 Millipore 公司的疏水性 Millex FG 过滤器。

[0087] 虽然在本说明书中已经很详细地公开了具体的实施方案, 但这仅是示例性的举例, 并非是对所附的权利要求范围的限制。具体地, 本申请的发明人认为, 对于本发明可以进行各种取代、调整和修改, 均没有偏离按照权利要求所限定的本发明的宗旨和范围。

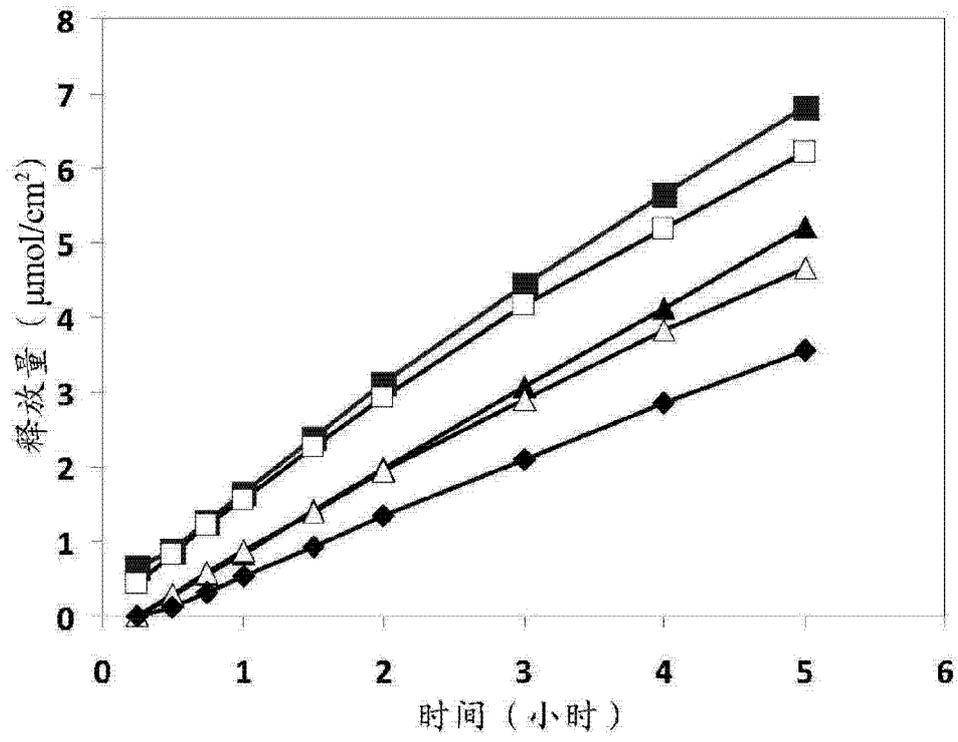


图 1