

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6417327号
(P6417327)

(45) 発行日 平成30年11月7日 (2018. 11. 7)

(24) 登録日 平成30年10月12日 (2018. 10. 12)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/485	(2006. 01)	A 6 1 K 31/485
A 6 1 K 47/14	(2006. 01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/24	(2006. 01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/22	(2006. 01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 P 25/04	(2006. 01)	A 6 1 P 25/04

請求項の数 19 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-523571 (P2015-523571)
 (86) (22) 出願日 平成25年7月26日 (2013. 7. 26)
 (65) 公表番号 特表2015-522649 (P2015-522649A)
 (43) 公表日 平成27年8月6日 (2015. 8. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/065855
 (87) 国際公開番号 W02014/016428
 (87) 国際公開日 平成26年1月30日 (2014. 1. 30)
 審査請求日 平成28年7月22日 (2016. 7. 22)
 (31) 優先権主張番号 13/558, 463
 (32) 優先日 平成24年7月26日 (2012. 7. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/806, 185
 (32) 優先日 平成25年3月28日 (2013. 3. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505345749
 カムルス エービー
 スウェーデン、エスイー 2 2 3 7 0 ル
 ンド、セルヴェガタン 4 1、ガンマ 1
 、イデオン
 (74) 代理人 110000040
 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ
 (72) 発明者 チベルグ、フレドリック
 スウェーデン、エスイー 2 2 3 7 0
 ルンド、セルヴェガタン 4 1、ガンマ
 1、イデオン、カムルス エービー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オピオイド製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a - i) 少なくとも 1 つの中性ジアシル脂質と；a - i i) 少なくとも 1 つのリン脂質と；

b) 2 0 ~ 5 0 重量 % の、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P) を含む少なくとも 1 つの酸素含有有機溶媒と、

c) ブプレノルフィン遊離塩基として計算される少なくとも 2 1 重量 % のブプレノルフィンまたはその塩と

を含む

デポ - 前駆体制剤。

10

【請求項 2】

対象の身体に投与したときにデポ - 組成物を形成する、請求項 1 に記載のデポ - 前駆体制剤。

【請求項 3】

ブプレノルフィン遊離塩基として計算して、3 0 重量 % 超のレベルでブプレノルフィンを含む、請求項 1 または 2 に記載のデポ - 前駆体制剤。

【請求項 4】

ブプレノルフィン遊離塩基として計算して、3 1 ~ 4 5 重量 % のレベルでブプレノルフィンを含む請求項 1 ~ 3 に記載のデポ - 前駆体制剤。

【請求項 5】

20

成分 i) が、C 1 6 ~ C 1 8 アシル基を有する成分を少なくとも 5 0 重量 % 含み、このような基が不飽和を 0 個、1 個又は 2 個有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のデポ - 前駆体製剤。

【請求項 6】

成分 i i) が、C 1 6 ~ C 1 8 アシル基を有する成分を少なくとも 5 0 重量 % 含み、このような基が不飽和を 0 個、1 個又は 2 個有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のデポ - 前駆体製剤。

【請求項 7】

成分 a - i) はグリセロールジオレエート (G D O) であり、成分 a - i i) は、ホスファチジルコリン (P C) である請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のデポ - 前駆体製剤。

10

【請求項 8】

2 0 ~ 4 0 重量 % の成分 b) を含む請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のデポ - 前駆体製剤。

【請求項 9】

成分 c) が、ブプレノルフィンを遊離塩基として含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のデポ - 前駆体製剤。

【請求項 1 0】

月 1 回投与のための、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のデポ - 前駆体製剤。

【請求項 1 1】

ブプレノルフィン遊離塩基として計算して、ブプレノルフィンの用量が、1 0 ~ 2 0 0 m g の範囲にある、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載のデポ - 前駆体製剤。

20

【請求項 1 2】

ブプレノルフィン遊離塩基として計算して、ブプレノルフィンの用量が、4 0 ~ 1 4 0 m g の範囲にある、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載のデポ - 前駆体製剤。

【請求項 1 3】

ブプレノルフィン遊離塩基として計算して、2 5 重量 % 以上のブプレノルフィンを含有する、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のデポ - 前駆体製剤。

【請求項 1 4】

直ちに投与可能な形態である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載のデポ - 前駆体製剤。

30

【請求項 1 5】

2 0 で 1 ~ 1 0 0 0 m P a s の粘度を有する請求項 1 ~ 1 4 のいずれかに記載のデポ - 前駆体製剤。

【請求項 1 6】

ヒト又はヒト以外の動物の身体にブプレノルフィンを持続的に送達するための請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載のデポ - 前駆体製剤。

【請求項 1 7】

ヒト又はヒト以外の動物対象の治療又は予防のための請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載のデポ - 前駆体製剤。

40

【請求項 1 8】

疼痛の治療、オピオイド維持療法、解毒及び / もしくは維持によるオピオイド依存症の治療、またはオピオイド離脱及び / もしくはコカイン離脱の症状の治療もしくは予防のための、請求項 1 7 に記載のデポ - 前駆体製剤。

【請求項 1 9】

対象を毎日の舌下用ブプレノルフィンから持続性ブプレノルフィン製剤に移行させるための請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載のデポ - 前駆体製剤であって、

前記対象の以前のブプレノルフィン 1 日量の 0 . 5 ~ 3 倍を含む前記デポ - 前駆体製剤は、前記対象に月 1 回投与されるように用いられる、デポ - 前駆体製剤。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、徐放性オピオイド組成物の *in situ* 生成のための製剤前駆体（前駆製剤）に関する。本発明は詳細には、少なくとも1つのオピオイド生物活性剤、特にブプレノルフィンを含有する、持続放出組成物及びこれに対応する前駆体制剤に関する。

【背景技術】

【0002】

薬剤、栄養素、ビタミンなどの多くの生物活性剤には、「機能発現枠」がある。すなわち、これらの薬剤が何らかの生物学的効果をもたらすことが確認できる、広範な濃度が存在する。身体の適切な部位での濃度（例えば、局所的な濃度、又は血清濃度により示される濃度）が一定のレベルを下回ると、その薬剤による有益な効果がなくなる。同様に、一般的には濃度レベルの上限が存在し、そのレベルよりも濃度を高くしても更なる利点は得られない。場合によっては、特定のレベルを超えて濃度を高めると、望ましくない効果又は危険な影響さえも引き起こす。

【0003】

いくつかの生物活性剤は、生物学的半減期が長く、且つ／又は機能発現枠が広いので、間隔をおいて投与されて、機能的な生物学的濃度がかなりの期間（例えば、6時間から数日間）にわたって維持される可能性がある。また、別の場合では、クリアランス速度が速く、且つ／又は機能発現枠が狭いため、生物学的濃度をこの枠の範囲内に維持するためには、少量ずつの定期的（又は、継続的）な投与が必要である。これは、非経口経路での投与（例えば、非経口投与）が望ましい又は必要とされる場合には特に困難となり得る。更に、インプラント（例えば、関節置換物又は口腔インプラント）の取付ける際などいくつかの状況では、所望の作用の領域に常に反復投与の作用が及ぶとは限らない。同様に、患者のコンプライアンスにより、どの程度の間隔及び／又は頻度で投与可能であるかが制限される場合がある。このような場合には、長期間にわたって、またいくつかの場合には、活性が必要とされる期間全体にわたって、単回投与により治療レベルでの活性作用物質がもたらされる必要がある。

【0004】

オピオイド活性剤の場合、状況は複雑なものとなり得る。疼痛軽減のために投与されるオピオイドには依存症のリスクがあるため、必要とされる程度までしか投与されないが、効果的な疼痛管理には少なくともバックグラウンドレベルの安定投与が必要とされる場合が多い。更に、オピオイドを供給する際の管理上の負担は、不正使用への転用の危険があるため比較的大きいものとなる。したがって、数日間の疼痛軽減が不可避免的に必要となる状況（例えば、術後疼痛軽減、癌性疼痛の軽減及び／又は慢性背部痛などの慢性疼痛の軽減）で用いる長時間作用型オピオイド投与がもたらされる設備があれば、患者の経験が改善され、医療従事者への負担が軽減されることが考えられる。

【0005】

何らかの形態のオピオイド依存症のある者にオピオイドを投与する状況となると、更に一層複雑なものになる。オピオイド依存症の者には離脱症状を回避又は軽減するためオピオイドを処方することが多いが、このような対象は医療従事者による毎日の投与が困難なライフスタイルを有する場合がある。したがって、患者のコンプライアンスがこのようなレジメンに問題となり得る。一部の薬剤は自己投与用に患者に供給することができるが、不正使用に転用されるリスクが大きいため、通常オピオイドがこのような方法で供給されることはない。日用品では機能的な血漿中濃度をもたらすのに必要な用量が比較的高く、これにより転用のリスクがはるかに高くなる。

【0006】

生物活性剤の放出を持続させるさまざまな方法が使用され、提案されてきた。このような方法には、糖衣錠などの徐放性経口投与組成物、経皮パッチなど徐々に吸収されるようにデザインされた製剤、皮膚の下に挿入する「スティック」などの徐放性インプラントが含まれる。

10

20

30

40

50

【0007】

生物活性剤を徐々に放出するように提案されてきた1つの方法が、いわゆる「デポー」注射である。この方法では、生物活性剤は、何時間又は何日間にもわたって活性剤の徐放をもたらす担体と共に製剤化する。これらの担体は、身体内で徐々に分散し、活性剤を放出する分解マトリックスに基づくことが多い。

【0008】

簡単な注射によって投与できる、特に既製品の形態の徐放性製品には、特にオピオイド依存症の治療及び管理において考えられる多数の利点がある。このような製品であれば、投与の頻度が低い（例えば、月1回）ため、医療従事者の管理下で投与し転用のリスクを最小限に抑えることが可能でありながら、医療従事者の時間への負担が最小限で済む。既製品ではこのほか、長時間の調整を必要としない。

10

【0009】

最も一般的な確立されたデポー注射法は、ポリマーデポーシステムに依存する。これは、典型的には、ポリ（乳酸）（PLA）及び／又はポリ（乳酸-グリコール酸コポリマー）（PLGA）などの生分解性ポリマーであり、有機溶媒中の溶液、開始剤が混合されたプレポリマー、封入ポリマー粒子又はポリーマイクロスフェアの形態であってよい。ポリマー又はポリマー粒子は、活性剤を取り込み、ゆっくり拡散させることによって、且つ／又はマトリックスを吸収させるときに、徐々に分解されて活性剤を放出する。このようなシステムの例としては、米国特許第4938763号（特許文献1）、同第5480656号（特許文献2）及び同第6113943号（特許文献3）に記載されているものが挙げられ、結果として、最長で数か月にわたり活性剤を送達させ得る。

20

【0010】

より確立されたポリマーベースのデポーシステムに代わる手段の1つが、米国特許第5807573号（特許文献4）に提案されている。これは、逆ミセル「 L_2 」相又は立方液晶相の投与システムをもたらす、ジアシルグリセロール、ホスホリピッド（phospholipid）及び任意に水、グリセロール、エチレングリコール又はプロピレングリコールの脂質ベースのシステムを提案するものである。このデポーシステムは、生理学的に耐容性の高いジアシルグリセロール及びリン脂質から形成され、ポリマーシステムの乳酸又はグリコール酸分解産物が生じないため、このシステムが注射部位に炎症を起こす傾向が比較的弱い。しかし、液晶相は粘性が高く、 L_2 相も粘性が高すぎて容易に適用できない場合がある。ほかに、米国特許第5807573号（特許文献4）の著者は、製剤の放出プロファイルの *in vivo* 評価を全く記載していないため、「バースト」プロファイルがもたらされるか否かが不明確である。

30

【0011】

生物活性剤の送達における非ラメラ相構造（液晶相など）の使用は現在、比較的よく確立されている。このような構造は、両親媒性化合物が、集合して極性領域及び無極性領域を形成する極性基及び無極性基の両方を有するため、両親媒性化合物が溶媒に曝露されるときに形成される。これらの領域は極性化合物及び無極性化合物の両方を効率的に可溶化することができる。更に、極性溶媒及び／又は無極性溶媒中で形成される極性化合物の構造の多くは、他の両親媒性化合物が吸着し安定化することが可能な極めて広い領域の極性同士の境界を有する。ほかに、両親媒性化合物を製剤化して、活性剤を少なくともある程度、酵素を含めた攻撃的な生物学的環境から保護し、これにより活性剤の安定性及び放出を有利に制御することができる。

40

【0012】

両親媒性物質／水、両親媒性物質／油及び両親媒性物質／油／水の相図における非ラメラ領域の形成は周知の現象である。このような相としては、分子レベルで流動体であるが、著しい長距離秩序を示す立方格子P相、立方格子D相、立方格子G相及び六方相などの液晶相ならびに非ラメラであるが液晶相の長距離秩序を有さない二分子層シートの多重に相互連結されたバイコンティニュアスネットワークを含む L_3 相が挙げられる。これらの相は、その両親媒性シートの曲率に応じて、順相（無極性領域への平均曲率）又は逆相（

50

極性領域への平均曲率)として記載され得る。

【0013】

非ラメラ液晶相及び L_3 相は熱力学的に安定なシステムである。すなわち、それらは、単に層やラメラ相などに分離及び/又は再形成される準安定な状態ではなく、脂質/溶媒混合物の安定な熱力学的形態である。

【0014】

既知の脂質デポ製剤の効果は高いが、これらの性能が理想を下回る特定の側面がある。デポ製剤を改善できる場合が多い1つの点が注射量である。時折にしか投与しないため、投与しなければならない活性剤の絶対量が比較的多くなるが、同時に徐放性媒体(例えば、ポリマー又は脂質デポ製剤)を注射量以内に収まるよう含ませなければならない。注射量が少ないほど投与が迅速で苦痛も少なくなり、患者のコンプライアンスが改善する。しかし、通常、デポ剤前駆体混合物に組み込むことができる活性剤のレベルによって用量が制限される。したがって、徐放性を維持しながらブプレノルフィンなどのオピオイド活性剤をより高レベルで含ませることが可能な前駆体制剤が得られれば相当な利点になると考えられる。

10

【0015】

前述の通り、デポ剤又は徐放性製剤として特に有用なクラスの活性剤がオピオイドである。本明細書で使用される「オピオイド」という用語は、アゴニスト及び/又はアンタゴニスト特性を示す天然の、半合成の及び完全に合成の化合物のクラスを包含する。オピオイドは医学的価値が極めて高く、非常に効果的な鎮痛剤である。オピオイドは通常、重篤な負傷及び/又は医学的処置後の疼痛軽減に使用され、このような使用には、活性剤を一定レベルで、又は徐々に濃度を低下させて持続的に投与し、何日間又は何週間にもわたる治癒及び回復プロファイルに対応することが有用であり得る。

20

【0016】

ところが、特に即効性のオピオイドが使用され、且つ/又は薬物が乱用された場合、オピオイドに対する耐性及び生理学的依存が発生し、行動嗜癖に至ることがあるのが現状である。更に、オピオイドを突然投与することにより引き起こされ得る陶酔作用のため、オピオイドの乱用がよくみられる。依存症が発症した場合にオピオイド、特に、乱用がよくみられるジアセチルモルヒネ(ヘロイン)又はフェンタニルなどの即効性のオピオイドから離脱するには不快感が伴い得る。したがって、嗜癖者の回復を補助する1つの方法は、嗜癖者を即効性のオピオイドから、離脱症状を引き起こさず頻度を減らして服用することができる緩徐な作用の薬物に移行させることである。次いで、患者に緩徐な作用のオピオイドを維持レベルで投与するか、投与レジメンを穏やかに減らすことにより患者を徐々にオピオイドから離脱させ得る。

30

【0017】

この緩徐な作用の「オピオイド置換」薬として使用される典型的な候補にはメサドン及びブプレノルフィンがあり、研究から、これらの薬物により回復中の嗜癖者に再発が起こる機会が減少し得ることが示されている。これらのオピオイドが乱用物質よりも優れている利点は、これらが離脱症状を回避するためにそれほど頻繁な投与を必要としない点にある。例えば、メサドンは毎日投与する必要があるのに対して、ブプレノルフィンの半減期が37時間であるということは、一回の投与で1~2日間、又は一部の患者ではこれより長く効果が得られることを意味する。ほかに、ブプレノルフィンの週1回のパッチを用いることができるが、現時点では、これらは嗜癖の抑制よりもむしろ疼痛管理に用いられるものであり、バイオアベイラビリティが低い。したがって、過剰な薬物が用いられ、無駄なパッチが誤った使用及び指示の原因となる。

40

【0018】

嗜癖の治療においてこれらの緩徐な作用のオピオイドを投与するための2つ主な方法が、約2週間にわたって用量を漸減して投与する「解毒」及び長期間、通常は数か月間にわたって一定レベルの用量を投与する「維持」である。いずれの場合も、またいずれの既知のオピオイド製剤を用いても、一般に頻繁な投与が必要とされ、それにより継続的な患者

50

のコンプライアンスが必要とされる。低頻度の投与が可能な徐放性製剤を提供し、頻繁な投与を必要とせずに緩徐な解毒又はより長期間の維持を可能にする一定レベルの又は漸減する薬物プロファイルを提供することに相当な利点があるのは明らかである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0019】

【特許文献1】米国特許第4938763号明細書

【特許文献2】米国特許第5480656号明細書

【特許文献3】米国特許第6113943号明細書

【特許文献4】米国特許第5807573号明細書

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

これまでのブプレノルフィン（例えば、米国特許第8236755号）の脂質デポー製剤には高い効果がみられるが、ブプレノルフィン濃度が最大で約9重量%しか得られない。国際出願第2001/154724号などのポリマーシステムが最大20%のブプレノルフィンで製剤化されているが、依然としてドラッグ負荷レベルが増大した前駆体製剤の余地がある。

【課題を解決するための手段】

【0021】

20

本発明者らは、成分の適切な選択によって、製剤の徐放効果を維持しながら、これまでに示されているよりも高い濃度の活性剤を用いて特定のオピオイド活性剤、詳細にはブプレノルフィンを含む前駆製剤を製剤化することが可能であることを確立した。これらの前駆体製剤（前駆製剤）の特定のものは製造が容易であり、滅菌ろ過ができ、低粘性であり（容易に且つ少ない痛みで投与が可能にする）、活性剤の高いバイオアベイラビリティが可能になり（したがって、使用するオピオイドの総量を少なくすることが可能になる）、且つ/又は活性剤の濃度及び/又は注射量の制御による効果的な用量制御がもたらされる。

【0022】

したがって、第一の態様では、本発明は、

30

a) 徐放性マトリックスと、

b) 少なくとも酸素を含有する有機溶媒と、

c) ブプレノルフィン遊離塩基として計算される少なくとも12重量%の、ブプレノルフィン及びその塩から選択される少なくとも1つの活性剤と

を含む、デポー前駆体製剤。

【0023】

このようなデポー前駆体は通常、対象の身体に投与したときに*in situ*でデポー組成物を形成する。脂質徐放性マトリックスを含む製剤の場合、通常、これが水性流体に取り込まれて構造化された（例えば、液晶）相を形成する。ポリマーベースの徐放性マトリックス成分の場合、一般に溶媒の消失によってデポーが形成される。

40

【0024】

したがって、適切な徐放性マトリックスとしては、脂質制御放出製剤（本明細書に記載される）及びポリマー放出マトリックスシステム（本明細書に記載される）が挙げられる。

【0025】

本発明の高負荷デポー前駆体製剤（及びその他の対応する態様）は通常、15重量%超（例えば、15～50重量%）、好ましくは少なくとも21重量%、更に好ましくは少なくとも25重量%の活性剤を含む。具体的には30重量%超が好ましい。活性剤は一般に、本明細書に示されるブプレノルフィン又はその塩である。

【0026】

50

第二の態様では、本発明はほかに、本明細書に記載されるいずれかのデポー前駆体制剤から形成された、又は形成可能なデポー組成物を提供する。このようなデポー組成物は、

- a) 徐放性マトリックスと、
- b) 任意に少なくとも1つの酸素含有有機溶媒と、
- c) 少なくとも12%のブプレノルフィン及びその塩から選択される少なくとも1つの活性剤と、
- d) 任意に少なくとも1つの水性流体と

を含む。

【0027】

このようなデポー組成物は通常、本発明の前駆体制剤（本明細書に記載される任意の実施形態又は好ましい実施形態の任意の前駆体制剤など）が *in vitro* で水性流体に曝露されたときに形成される。このような水性流体への曝露では一般に、溶媒の消失及び/又は前駆体制剤への水の添加が生じ、また、溶液から固体（沈殿）又は溶液若しくは L_2 相などの低粘性相から液晶相などの高粘性相への相変化が生じ得る。

【0028】

このほか、本発明の更なる態様では、ヒト又はヒト以外の動物の身体にブプレノルフィンを持続的に送達する方法が提供され、前記方法は、

- a) 徐放性マトリックスと、
- b) 少なくとも酸素を含有する有機溶媒と、
- c) 少なくとも12%のブプレノルフィン及びその塩から選択される少なくとも1つの活性剤と

を含むデポー前駆体制剤の投与を含む。

【0029】

好ましくは、このような方法で投与する前駆体制剤（前駆剤）は、本明細書に記載される本発明の前駆剤である。

【0030】

本発明の上記の方法に適した投与方法は、治療又は対処する病態に適した方法となる。このため、非経口（皮下又は筋肉内）投与により、非経口デポーが形成される。生体接着性非経口（例えば、局所）デポー組成物は、皮膚、粘膜及び/若しくは爪の表面、眼、鼻、口腔、若しくは内部表面又は鼻腔、直腸腔、膣、若しくは口腔前庭などの腔、歯周ポケット又は自然の若しくはインプラントした構造を取り出した後若しくはインプラント（例えば、関節、ステント、美容インプラント、歯、歯充填材又は他のインプラント）を挿入する前に形成される腔に投与することによって形成され得る。

【0031】

オピオイドの重要な医学的特性は痛覚消失ならびにオピオイド依存症の解毒及び/又は維持における使用であるため、製剤は通常、全身吸収のためのものであるが、オピオイドによって局所的な疼痛軽減をもたらすことが可能であり、更に製剤は咳抑制（特にコデイン及びヒドロコドン）、下痢抑制、息切れによる不安（特にオキシモルフォン）及び抗うつ（特にブプレノルフィン）に有用である。これらにはしかるべき投与方法、例えば、局所疼痛には生体接着性疼痛緩和ゲル、下痢抑制には非吸収性経口組成物を使用し得る。

【0032】

更なる態様では、本発明はこのほか、デポー組成物を形成する方法を提供し、この方法は、

- a) 徐放性マトリックスと、
- b) 少なくとも酸素を含有する有機溶媒と、
- c) 少なくとも12重量%のブプレノルフィン及びその塩から選択される少なくとも1つの活性剤と

を含む前駆体制剤を

10

20

30

40

50

i n v i v oで水性流体に曝露することを含む。

【0033】

適切な水性流体は、具体的には本明細書に示される体液である。好ましくは、投与する前駆剤は本明細書に記載される本発明の前駆剤であり、更に好ましくは本発明による剤である。「i n v i v o」での流体への曝露は、組成物の性質に応じて、明らかに身体内又は体腔の内部におけるものであっても、また皮膚表面などの体表におけるものであってもよい。

【0034】

別の更なる態様では、本発明は、対象（好ましくは哺乳類）にオピオイド生物活性剤を投与するのに適した前駆体制剤の形成プロセスをするためのプロセスを提供し、前記プロセスは、

- a) 徐放性マトリックスと、
 - b) 少なくとも1つの酸素含有有機溶媒
- との混合物を形成することと、

低粘性混合物を形成する前に混合物又は成分a若しくはbのうちの少なくとも一方に、少なくとも12重量%の少なくとも1つのブプレノルフィン溶解又は分散させることとを含む。好ましくは、このように形成される前駆剤は本明細書に記載される本発明の剤である。このプロセスは更に、滅菌ろ過などによる滅菌を含み得る。

【0035】

別の更なる態様では、本発明は、本明細書に記載される前駆体制剤の投与を含む、ヒト又はヒト以外の動物対象を治療又は予防する方法を更に提供する。このような方法は、本明細書に記載される疼痛の治療或いは解毒及び/又は維持による薬物依存症（通常はオピオイド依存症）の治療のためのものであり得る。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】過剰の水に注入したPC/GDO/EtOH(45/45/10重量%)を含むデポー剤からのメチレンブルー(MB)の累積放出量を示す図である。

【図2】N-メチルピロリドン(NMP)及びエタノール(EtOH)添加時の前駆剤の粘性の非線形的減少を示す図である。

【図3】長期間の25/60%RH及び高い40/75%RH条件での実施例16に記載される剤A1(CAM2038とも呼ばれる)におけるブプレノルフィンの安定性を示す図である。

【図4】剤A18及びA3(実施例11)をそれぞれ用量140mg/kg及び50mg/kgで皮下注射した後のラット(N=6)の血漿中プロファイルを示す図である。

【図5】様々な量のBUPを含有するPBSのBJ剤のX線ディフラクトグラムを示す図である。試料は剤とPBSの重量比1/9で調製したものである。BUP濃度を増大させても、依然としてFd3m液晶構造に変化はみられない。

【図6】BUPを35重量%含有するBJ剤の温度の関数としてのX線ディフラクトグラムを示す図である。試料は剤とPBSの重量比1/9で調製したものである。温度を25から42に上昇させても、依然としてFd3m液晶構造に変化はみられない。

【図7】本発明の脂質(黒塗りの点の印)及びPLGA(白塗りの点の印)デポー前駆体制剤を様々な濃度で投与した後のBUPの血漿中濃度を示す図である。

【図8】実施例17の直ちに投与可能なポリマー性組成物(黒塗りの印)のブプレノルフィン放出と、PCT/GB2011/051057の従来の組成物(白塗りの印)のブプレノルフィン放出との比較を示す図である。

【図9】実施例17の直ちに投与可能な脂質組成物(黒塗りの印)のブプレノルフィン放出と、PCT/GB2011/051057の従来の組成物(白塗りの印)のブプレノルフィン放出との比較を示す図である。

【図10】デポー投与に移行する前の対象の以前の毎日維持量に対してプロットした、デポー投与後にレスキューブプレノルフィンが要求された時点の血漿中濃度を示す図である

10

20

30

40

50

。

【発明を実施するための形態】

【0037】

本明細書で使用される「低粘性混合物」という用語は、対象に容易に投与でき、特に標準の注射器及び針構成物によって容易に投与できる混合物を示すために使用される。これは、例えば、手で圧力を加えることにより、1 ml の使い捨て注射器から23ゲージ(22 AWG / 0.635 mm 径)の針を通じて分注できる能力によって示される。更に好ましい実施形態では、低粘性混合物は、0.22 μ m の注射器フィルターなどの標準の滅菌ろ過膜を通ることができる混合物であるべきである。他の好ましい実施形態では、適切な粘性の同様な機能的定義は、圧縮ポンプ又は従来のスプレー装置を使用した加圧型スプレーデバイスによりスプレーできる前駆剤の粘性として定義できる。適切な粘性の典型的な範囲は、例えば、20 で0.1 ~ 5000 mPa s、好ましくは1 ~ 1000 mPa s (例えば、20 で10 ~ 1000 mPa s 又は50 ~ 1000 mPa s) である。

10

【0038】

本明細書に示される通り、具体的には脂質製剤(本明細書に記載されるもの)では、低粘性溶媒を少量加えることによって粘性に非常に著しい変化をもたらす得ることが観察されている。例えば、のちの実施例11に示される通り、溶媒をわずか5%加えることにより脂質混合物の粘性を数桁低減することができる。溶媒を10%加えれば、これより更に大きい効果がもたらされる。この非線形相乗効果を実現するためには、粘性を低減する際に、しかるべき低粘性及び適切な極性の溶媒を使用することが重要である。このような溶媒としては、本明細書で後述される溶媒が挙げられる。

20

【0039】

低粘性混合物の特に好ましい例には、(ポリマーデポー前駆体製剤及び脂質前駆体製剤の両方の)分子溶液、(ポリマーマトリックスの)マイクロビーズの懸濁液及び/又は(脂質前駆体製剤の) L_2 及び/又は L_3 相などの等方性相である。上記の通り、 L_3 は、いくつかの相構造を有するが、液晶相の長距離秩序を有さない、相互に連結されたシートの非ラメラ相である。一般に粘性の高い液晶相とは異なり、 L_3 相の粘性はより低い。このほか、 L_3 相及び分子溶液の混合物、及び/又は1つ若しくは複数の成分のバルク分子溶液に懸濁された L_3 相の粒子が適切なものは明らかである。 L_2 相はいわゆる「逆ミセル」相又はマイクロエマルジョンである。最も好ましい低粘性混合物は、分子溶液、 L_3 相及びその混合物である。 L_2 相は、本明細書に記載される膨張 L_2 相の場合を除いて、あまり好ましくない。

30

【0040】

本発明は、本明細書に示される通り、成分a、b及び少なくとも12%の少なくとも1つのオピオイド生物活性剤を含む前駆剤を提供する。1つの特に好ましい実施形態では、徐放性マトリックス成分a)は脂質制御放出製剤を含む。このような製剤は、好ましくは、

i) 少なくとも1つの中性ジアシル及び/又はトリアシル脂質ならびに/或いはトコフェロールと、

ii) 少なくとも1つのリン脂質とを含む。

40

【0041】

この好ましい実施形態は、

i) 少なくとも1つの中性ジアシル脂質及び/又はトコフェロールと、

ii) 少なくとも1つのリン脂質

である。

【0042】

本発明の脂質前駆体製剤の非常に有利な点の1つは、成分i)及びii)を様々な割合で製剤化し得ることである。具体的には、この前駆剤中において相分離及び/又は許容できない高粘性のおそれなく、中性ジアシル脂質及び/又はトコフェロールに対するリン

50

脂質の割合がこれまで達成可能であったよりもはるかに大きい本発明の前駆製剤を調製及び使用することが可能である。したがって、成分の重量比 $i) : ii)$ は 5 : 95 から 95 : 5 までのいずれであってもよい。好ましい比率は一般に、90 : 10 ~ 20 : 80、更に好ましくは 85 : 15 ~ 30 : 70 である。極めて適切な範囲は、40 : 60 ~ 80 : 20、特に 50 : 50 前後、例えば 45 : 55 ~ 60 : 40 の比率の $i) : ii)$ である。本発明の好ましい一実施形態では、成分 $ii)$ の割合が成分 $i)$ よりも大きい。すなわち、重量比 $i) : ii)$ が 50 : 50 未満、例えば 48 : 52 ~ 2 : 98、好ましくは 40 : 60 ~ 10 : 90、更に好ましくは 35 : 65 ~ 20 : 80 である。これに代わる極めて有用な実施形態では、成分 $i)$ の量が成分 $ii)$ に比して等しいかそれ以上であり得る。このような実施形態では、成分 $i)$ と成分 $ii)$ が、例えば 50 : 50 ~ 80 : 20 の重量比であってよい。このほか、50 : 50 ~ 70 : 30 の比率が適切であり得る。

10

【0043】

上述のことに対応して、前駆体制剤中の成分 $i)$ の量は、例えば、製剤全体の 10 重量% ~ 90 重量% (例えば、18 ~ 90 重量%)、好ましくは製剤全体の 10 重量% ~ 70 重量%、例えば 12 重量% ~ 40 重量% 又は 12 重量% ~ 30 重量% などであり得る。一実施形態では、重量による成分 $i)$ の絶対量は成分 $ii)$ の量以上である。

【0044】

同様に、前駆体制剤中の成分 $ii)$ の量は、例えば、製剤全体の 8 重量% ~ 90 重量% (例えば、18 ~ 90 重量%)、好ましくは製剤全体の 8 重量% ~ 70 重量%、例えば 10 重量% ~ 40 重量% 又は 10 重量% ~ 30 重量% などであり得る。

20

【0045】

製剤中の成分 $a)$ の総量は通常、製剤全体の重量を基準として 20 ~ 70 重量%、例えば 30 ~ 60 重量% などとなる。

【0046】

本発明の別の実施形態では、成分 $a)$ は少なくとも 1 つのポリマー放出マトリックスを含み得る。このようなマトリックスは通常、生分解性ポリマーである。このようなポリマーは当該技術分野で周知であり、ホモポリマー、ホモポリマーの混合物、コポリマー、コポリマーの混合物及び / 又はホモポリマーとコポリマーの混合物であり得る。ポリエステル及び / 又はポリアミドが特に適しており、その中でも生分解性ポリエステルが好ましい。適切なポリエステルの例としては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸 - コ - グリ

30

コール酸 (ポリ乳酸 / グリコール酸コポリマー) 及びこれらの混合物が挙げられる。ポリ乳酸 - コ - グリコール酸 (PLGA) が特に適している。

【0047】

ポリマーは溶液の形態であってよく、また懸濁液中のマイクロスフェア (マイクロビーズ) として用いてもよい。PLGA マイクロスフェアが 1 つの好ましい実施形態である。

【0048】

本発明の前駆製剤における成分 $b)$ の量は、少なくとも成分 $a)$ 、 $b)$ 及びブプレノルフィン活性剤の低粘性混合物 (例えば、分子溶液など、上記参照) を提供するのに十分なものであり、標準的方法によって成分の任意の特定の組み合わせが容易に決定される。脂質製剤の挙動を偏光顕微鏡法と組み合わせた目視、核磁気共鳴、X 線又は中性子回折及びクライオ透過型電子顕微鏡法 (cryo-TEM) などの手法によって解析して、溶液、 L_2 若しくは L_3 相又は液晶相を調べてもよい。粘性は標準的手段によって直接測定してもよい。上記のように、適切な実用的粘性は、有効に注射でき、特に滅菌ろ過できるものである。これは本明細書に示される通りに容易に評価される

40

本発明の重要な特徴は、これまでに観察されているレベルよりも高いレベルのブプレノルフィン活性剤 (例えば、ブプレノルフィン又はその塩) を容易に組み込むことである。本発明者らは、成分 $b)$ に少なくとも 1 つのアミド溶媒を含ませることによって、低粘性混合物がブプレノルフィン活性剤を含有する能力が大幅に増強されるのを観察した。したがって、成分 $b)$ は少なくとも 1 つのアミドを含むのが好ましい。比較として、例えば、エタノールを成分 $b)$ として調製した脂質製剤には通常、最大 9 % のブプレノルフィン

50

活性剤を溶解させることができる。NMPなどのアミド溶媒を用いた場合、有用な放出プロファイルを維持しながら、これが35%以上まで増加し得る。成分b)に含まれ得る特に好ましいアミド化合物としては、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)ジメチルホルムアミド(DMF)及びジメチルアセトアミド(DMA)が挙げられる。NMPが最も好ましい。

【0049】

前駆体制剤中に組み込まれる溶媒成分bの重量は、使用する徐放性製剤a)のタイプによって大きく左右される。例えば、溶液中のポリマー性徐放性製剤であれば、十分な低粘性及び完全な可溶化を確保するのに溶媒が40~70重量%で存在することが必要となる。これに対して、脂質ベースの徐放製剤に通常使用される溶媒レベルは一般に、前駆体制剤の総重量の0.5~50%前後になる。本発明の高負荷組成物では、この割合は、好ましくは(特に注射用デポーには)20~40重量%、更に好ましくは20~38重量%又は25~35重量%である。極めて適切な範囲は、完全な組成物の30重量%前後、例えば15~45重量%、特に10~30重量%又は10~40重量%である。したがって、全体として、前駆体制剤の総重量の1~50%の溶媒レベルが適切であり、各実施形態に適した範囲は、当該技術分野の経験者には明らかであろう。一実施形態では、投与期間が毎月1用量であり、溶媒含有量が30%±10%である、前駆体制剤ならびにこれに対応するデポー及び方法が提供される。

【0050】

本明細書に示される成分「i)」は、極性「頭部」基及び非極性「尾部」基を含む中性脂質成分である。一般に、脂質の頭部及び尾部はエステル部分によって結合されるが、この結合はエーテル、アミド、炭素-炭素結合又はその他の結合によるものであってもよい。好ましい極性頭部基は非イオン性のものであり、グリセロールなどのポリオール、ジグリセロール及び糖部分(イノシトール及びグルコシル系部分)ならびに酢酸エステル又はコハク酸などのポリオールのエステルがこれに含まれる。好ましい極性基はグリセロール及びジグリセロール、特にグリセロールである。

【0051】

成分i)のジアシルグリセロールは、本明細書に示される通り、グリセロールと2つのアシル鎖とを含む。したがって、トリアシルグリセロールが好ましいトリアシル脂質であり、これらは、本明細書に示される通り、グリセロール「頭部」基と独立して選択される3つのアシル鎖とを含む。したがって、本明細書に示される好ましい態様が適用される。

【0052】

1つの好ましい態様では、成分i)は、2つの非極性「尾部」基を有するジアシル脂質である。モノ-アシル(「リゾ」)脂質は通常、*in vivo*での耐性があまり高くないため、これは一般にモノ-アシル(「リゾ」)脂質の使用に好適である。2つの非極性基は、同じ又は異なる数の炭素原子を有してよく、それぞれ独立に飽和又は不飽和であってよい。非極性基の例としては、 $C_6 \sim C_{32}$ アルキル及びアルケニル基であり、これらは通常、長鎖カルボン酸のエステルとして存在する。これらは、炭素鎖における炭素原子の数及び不飽和の数を参照して記載されることが多い。したがって、 $CX:Z$ は、X個の炭素原子及びZ個の不飽和を有する炭化水素鎖を示す。例として、具体的には、カプロイル($C_6:0$)、カプリロイル($C_8:0$)、カプリル($C_{10}:0$)、ラウロイル($C_{12}:0$)、ミリストイル($C_{14}:0$)、パルミトイル($C_{16}:0$)、フィタノリ(*phytanol*)($C_{16}:0$)、パルミトレオイル($C_{16}:1$)、ステアロイル($C_{18}:0$)、オレオイル($C_{18}:1$)、エライドイル($C_{18}:1$)、リノレオイル($C_{18}:2$)、リノレノイル($C_{18}:3$)、アラキドノイル($C_{20}:4$)、ベヘノイル($C_{22}:0$)及びリグノセロイル($C_{24}:9$)基が挙げられる。したがって、典型的な非極性鎖は、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、フィタン酸、パルミトレン酸、ステアリン酸、オレイン酸、エライジン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸若しくはベヘン酸を含めた天然エステル脂質の脂肪酸又は対応するアルコールに基づくものである。好ましい非極性鎖は、パルミチン酸、ステ

アリン酸、オレイン酸及びリノール酸、特にオレイン酸である。好ましい一実施形態では、成分 i) は、C 16 ~ C 18 アルキル基、具体的には不飽和が 0 個、1 個又は 2 個である基を有する成分を含む。具体的には、成分 i) は、このようなアルキル基を有する成分を少なくとも 50 % 含む得る。

【0053】

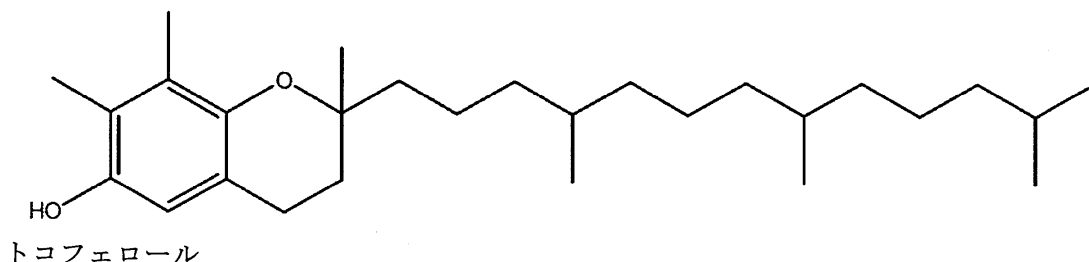
ジアシル脂質は、成分「i）」の全体又は一部として使用される場合、合成のものであってもよく、また精製及び／又は化学的に改変された天然供給源（植物油など）から誘導されたものであってもよい。任意の数のジアシル脂質の混合物を成分 i) として使用してもよい。最も好ましくは、この成分は、少なくとも一部のジアシルグリセロール（DAG）、特にグリセロールジオレート（GDO）を含む。1つの好ましい実施形態では、成分 i) は DAG からなる。これらは、単一の DAG であっても DAG の混合物であってもよい。極めて好ましい例は、GDO を少なくとも 50 %、好ましくは少なくとも 80 %、場合によっては実質的に 100 % 含む DAG である。

【0054】

成分 i) の全体又は一部として使用するための化合物の別の又は更なる非常に好ましいクラスは、トコフェロールである。本明細書で使用される「トコフェロール」という用語は、ビタミン E としてよく知られる非イオン性脂質トコフェロール並びに／又はそれらの任意の適切な塩及び／若しくは類似体を示すために使用される。適切な類似体は、相挙動、毒性のないこと、及び水性流体に曝露した際の相変化を与えるものであり、これらによって本発明の組成物が特徴付けられる。このような類似体は一般に、水中で純粋な化合物としての液晶相構造を形成しない。トコフェロールの最も好ましいものは、下記の構造を有するトコフェロールそのものである。特にこれを天然供給源から精製する場合、トコフェロール以外の「汚染物質」がわずかな割合で存在することがあるが、これは有利な相挙動又は毒性のないことを変更するのに十分ではないことは明らかである。通常、トコフェロールは 10 重量%以下、好ましくは 5 重量%以下、最も好ましくは 2 重量%以下の非トコフェロール - 類似体化合物を含む。

【0055】

【化 1】



【0056】

本発明の一実施形態では、成分 i) はトコフェロール、具体的には上に示したトコフェロールから実質的になる。

成分 i) の構成要素の好ましい組み合わせは、少なくとも 1 つの DAG（例えば、少なくとも 1 つの C 16 ~ C 18 DAG、例えば GDO など）と少なくとも 1 つのトコフェロールとの混合物である。このような混合物は、重量で 2 : 98 ~ 98 : 2 のトコフェロール : GDO、例えば、10 : 90 ~ 90 : 10 のトコフェロール : GDO、特に 20 : 80 ~ 80 : 20 のこれらの化合物を含む。このほか、トコフェロールと他の DAG との類似の混合物が適切である。

【0057】

本発明の脂質の実施形態中の成分「ii）」は、少なくとも 1 つのリン脂質である。成分 i) と同様に、この成分は、極性頭部基及び少なくとも 1 つの非極性尾部基を含む。成分 i) 及び ii) の違いは主として極性基にある。したがって、成分 i) について上で検

討した脂肪酸又は対応するアルコールから非極性部分を適切に誘導し得る。具体的には、不飽和が0個、1個又は2個のC16～C18アシル基が、成分*i i*)の化合物の非極性基を形成する部分として非常に適している。それは通常、リン脂質は2つの非極性基を含むが、この成分の1つ又は複数の構成物質は1つの非極性部分を有し得る場合である。2つ以上の非極性基が存在する場合、これらは同じものであっても異なるものであってもよい。

【0058】

好ましいリン脂質極性「頭部」基は、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)、ホスファチジルセリン(PS)及びホスファチジイノシトール(PI)を含む。PC及びPEは、個々でも混合物としても好ましい脂質である。一実施形態では、成分*b*)はPC、PE又はこれらの混合物を少なくとも70%含み得る。最も好ましいものはホスファチジルコリン(PC)である。したがって、好ましい実施形態では、成分*i i*)は、PCを少なくとも50%、好ましくはPCを少なくとも70%、最も好ましくはPCを少なくとも80%含む。成分*i i*)は、PCから実質的になるものであってもよい。

【0059】

いずれのジアシル脂質部分よりも更に適しているリン脂質部分は、天然源に由来するものであり得る。リン脂質の適切な供給源としては、卵、心臓(例えば、ウシ)、脳、肝臓(例えば、ウシ)及び大豆を含めた植物供給源が挙げられる。このような供給源から、脂質の任意の混合物を含み得る、成分*i i*)の1つ又は複数の構成物質を得ることができる。

【0060】

本発明の前駆製剤は、活性剤の制御放出のために対象に投与されるため、成分*i*)及び*i i*)ならびに別の任意の制御放出マトリックスは生体適合性であることが好ましい。この点では、例えば、モノ-アシル(リソ)化合物よりむしろ、ジアシル脂質及びリン脂質を使用するのが好ましい。これに対する注目に値する例外は、上記の通りトコフェロールである。これは、アルキル鎖を1つのみ有するが、従来の意味での「リゾ」脂質ではない。十分に耐容性のある必須ビタミンとしてのトコフェロールの性質により、トコフェロールが生体適合性の点で非常に適しているのは明らかである。

【0061】

更に、成分*i*)及び*i i*)の脂質及びリン脂質は、天然のものである(天然源に由来するものであっても、合成起源であっても)ことが最も好ましい。天然の脂質は、対象の体の炎症及び反応を引き起こしても比較的軽度となる傾向がある。これは、対象にとってより快適であるだけでなく、特に非経口デポーでは、投与部位に動員される免疫系の活動がより少ないため、得られるデポー組成物の滞留時間が増加し得る。しかし、ある特定の場合には、成分*i*)及び/又は*i i*)に非天然の脂質の一部を含めるのが望ましい。例えば、これは、頭部基及び尾部基がエステルではなくエーテル結合によって結合される、「エーテル脂質」であってもよい。このような非天然脂質は、例えば、より大きな若しくは小さな可溶性、又は活性剤放出部位に存在する分解機序に対するより大きな若しくは小さな脆弱性を有することによって、得られるデポー組成物の分解速度を変えるために使用してもよい。あらゆる割合が本発明の範囲内にあるが、一般に、成分*i*)及び成分*i i*)がそれぞれ少なくとも50%であれば天然脂質である。これは、好ましくは少なくとも75%であり、最大で実質的に100%であってもよい。

【0062】

成分*i*)及び*i i*)の特に好ましい2つの組み合わせは、特にGDO/トコフェロールが10～30重量%、PCが5～25重量%及び溶媒(特にNMPを含むもの)が20～40%の範囲内にあるGDOとPC及びトコフェロールとPCである。GDOが15～25%、PCが10～25%、溶媒(例えば、NMと、任意にエタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、ジメチルスルホキシドなどのうちの少なくとも1つ)が20～35%、好ましくは25～32%、少なくとも1つのオピオイド

活性剤が 12 ~ 45 % (例えば、31 ~ 40 %)、好ましくは 15 ~ 40 % の組成物が特に効果的である。多くの場合、PC / GDO の比率は約 0.25 ~ 1.5、好ましくは 0.6 ~ 1.2 が好ましい (本明細書に示される他の実施形態を含む)。

【0063】

両親媒性成分 i) 及び ii) に加えて、本発明の脂質ベースの前駆剤は、比較的低い濃度で更なる両親媒性成分も含んでよい。本発明の一実施形態では、前駆剤は、荷電両親媒性物質、特に脂肪酸などのアニオン性両親媒性物質を (成分 i) 及び成分 ii) の重量で) 最大 10 % 含む。この目的のための好ましい脂肪酸としては、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、フィタン酸、パルミトレン酸、ステアリン酸、オレイン酸、エライジン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、ベヘン酸若しくはリグノセリン酸又は対応するアルコールが挙げられる。好ましい脂肪酸はパルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸及びリノール酸、特にオレイン酸である。

10

【0064】

ジアシル脂質を含む本発明の剤はほかに、任意選択のトリアシルグリセロール、例えば本明細書に記載されるトリアシルグリセロールなどを最大 10 % 含有し得る。

【0065】

本発明の前駆剤の成分「b」は、酸素含有有機溶媒である。前駆剤は、投与後 (例えば、in vivo で)、水性流体と接触したときにデポー組成物を生成するものであるため、この溶媒は、対象が耐容性を示し、水性流体と混合することができ、且つ / 又は前駆剤から水性流体中に拡散若しくは溶出することできるのが望ましい。したがって、少なくとも中程度の水溶性を示す溶媒が好ましい。

20

【0066】

成分 b) として使用するのに適切な典型的な溶媒としては、アルコール、ケトン、エステル (ラクトンを含む)、エーテル、アミド (ラクタムを含む) 及びスルホキシドから選択される少なくとも 1 つの溶媒が挙げられる。適切なアルコールの例としては、エタノール、イソプロパノール、ベンジルアルコール及びグリセロールホルマルが挙げられる。モノオールはジオール及びポリオールよりも好ましい。ジオール又はポリオールを使用する場合、これは、少なくとも同量のモノオール又はその他の好適な溶媒と組み合わせるのが好ましい。ケトンの例としては、アセトン及び炭酸プロピレンが挙げられる。適切なエーテルとしては、ジエチルエーテル、グリコフロール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルイソバйд (dimethyl isobutyl ether) 及びポリエチレングリコールが挙げられる。適切なエステルとしては、酢酸エチル、安息香酸ベンジル及び酢酸イソプロピルが挙げられ、硫化ジメチルが適切な硫化物溶媒である。適切なアミド及びスルホキシドとしては、ジメチルアセトアミド (DMA)、n - メチルピロリドン (NMP)、2 - ピロリドン及びジメチルスルホキシド (DMSO) が挙げられる。あまり好適でない溶媒としては、ジメチルイソソルビド、テトラヒドロフルフリルアルコール、ジグリム及び乳酸エチルが挙げられる。少なくとも 1 つのアミド溶媒が存在することによって、前駆体剤の高負荷性が可能になるか増強される。NMP はブプレノルフィンと組み合わせて使用するのに極めて好ましい溶媒である。したがって、一実施形態では、成分 b) は NMP を含み、NMP を少なくとも 50 % 又は少なくとも 70 % 含む得る。成分 b) は、NMP から実質的になる (例えば、95 % 超含む) か、NMP からなるものであり得る。NMP とエタノールは更に好ましい組み合わせであり、成分 b) は、NMP とエタノールの混合物を含むもの又はこれよりなるものであり得る。

30

40

【0067】

前駆剤は生きた対象に投与されるので、溶媒成分 b) は十分に生体適合性である必要がある。この生体適合性の程度は適用方法及び注射する体積に左右される。更に、成分 b) は溶媒の任意の混合物であり得るので、大量では許容されない特定の量の溶媒が存在し得るのは明らかである。しかし、概して、成分 b) を形成する溶媒又は混合物が投与時に対象に許容されない反応を誘発することがあってはならない。このような溶媒は一般に、

50

炭化水素又は好ましくは酸素を含む炭化水素であり、これらは共に任意に窒素含有基などの他の置換基を有する。ハロゲン置換炭化水素は生体適合性が比較的低い傾向があるため、ほとんど又はすべての成分b)がハロゲン置換炭化水素を含有しないのが好ましい。ジクロロメタン又はクロロホルムなどのハロゲン化溶媒の一部が必要な場合、一般にはこの割合を最小限に抑える。デポー組成物を非経口用以外に形成する場合、デポーを非経口用にする場合よりも広い範囲の溶媒を使用し得ることは明らかである。

【0068】

本明細書で使用される成分b)は、単一の溶媒であっても適切な溶媒の混合物であってもよいが、一般に粘性の低いものである。本発明の重要な態様の1つが、低粘性の前駆製剤を提供し、適切な溶媒の主要な1つの役割がこの粘性を低減することであるため、このことは重要である。このような低減は、溶媒のより低い粘性の効果と、溶媒とポリマー又は脂質組成物などの徐放性製剤との間の分子間相互作用の効果との組み合わせによるものである。本発明者らが観察したことの1つは、本明細書に記載される低粘性の酸素含有溶媒が、非常に有利且つ予想外なことに組成物の脂質部分と分子間相互作用することにより、溶媒を少量加えると粘性が非線形に低減されることである。

【0069】

「低粘性」溶媒成分b)(単一の溶媒又は混合物)の粘性は通常、20 mPa sにおいて18 mPa s以下であるべきである。これは20 mPa sにおいて、好ましくは15 mPa s以下、更に好ましくは10 mPa s以下、最も好ましくは7 mPa s以下である

溶媒成分b)は一般に、デポー組成物をin vivoで形成する際に少なくとも部分的に失われるか、周囲の大気及び/又は組織からの水の吸収によって希釈される。したがって、成分b)は、少なくともある程度は水混和性及び/又は水分散性であり、少なくとも水の吸収を妨げる程度に水を反発しないことが好ましい。また、この点において、比較的少ない数の炭素原子(例えば、10個以下の炭素、好ましくは8個以下の炭素)を有する酸素含有溶媒が好ましい。存在する酸素が多くなれば、炭素原子の数が多くなっても溶媒の水溶性が維持される傾向がある。したがって、炭素とヘテロ原子(例えば、窒素、酸素、好ましくは酸素)の比率は、多くの場合、約1:1~6:1、好ましくは2:1~4:1である。これらの好ましい範囲のうちの1つから外れた比率を有する溶媒を使用する場合は、この溶媒は、好ましい溶媒(エタノールなど)と組み合わせて、好ましくは75%以下、好ましくは50%以下となる。これを用いて、例えば、液晶デポー形成速度を制御するために前駆製剤からの溶媒の蒸発速度を低下させ得る。

【0070】

本発明の前駆製剤は通常、水をわずかしき含有しない。脂質組成物から水をすべて除去するのは基本的に不可能であるため、これは、容易に除去できない最小量の水だけが存在することを示すものと解釈されるべきである。このような量は一般に、前駆製剤の1重量%未満、好ましくは0.5重量%未満である。1つの好ましい態様では、本発明の前駆製剤はグリセロールも、エチレングリコールも、プロピレングリコールも含有せず、記載されるようなわずかな水しか含まない。

【0071】

しかし、比較的高い割合の水が許容され得る本発明の特定の実施形態が存在する。これは、追加の水混和性成分b)(単一の溶媒又は混合物)と組み合わせた溶媒成分の一部として水が存在する場合である。この実施形態では、ほかに成分b)が少なくとも3重量%、好ましくは少なくとも5%、更に好ましくは少なくとも7重量%存在し、成分b)が水混和性であり、得られる前駆製剤が非粘性を維持し、これにより液晶相を形成しない場合に限り、水が最大15重量%存在してもよい。一般に、前駆製剤中に含まれる水の重量を超える量の成分b)が存在する。本発明のこの態様で水と共に使用するのに最も適した溶媒としては、エタノール、イソプロピルアルコール及びNMPが挙げられる。

【0072】

本発明の重要な側面は、高負荷量のBUPを用いて、特定の用量のブプレノルフィン(BUP)に必要な注射量を低減し得るという点にある。したがって、一実施形態では、本

10

20

30

40

50

発明の組成物はブプレノルフィンを少なくとも140 mg/mL（例えば、140～500 mg/mL）、好ましくは少なくとも200 mg/mL、更に好ましくは少なくとも300 mg/mL含有する。少なくとも340 mg/mLの負荷レベルが可能であり、注射量の低減に有利である。

【0073】

本発明の前駆製剤は1つ又は複数のブプレノルフィン生物活性剤（本明細書では「生物活性剤」、「オピオイド活性剤」又は単に「活性剤」と同等なものとして記載される）を含有する。活性剤は、1つ又は複数のオピオイド受容体に対する作用（例えば、アゴニズム及び/又は拮抗作用）を有する任意のブプレノルフィン化合物の適切な生物耐性形態であり得る。ブプレノルフィン遊離塩基が最も好ましいブプレノルフィン活性剤であり、本明細書に重量百分率が明記される場合、特に明記されない限り、それらは等量のブプレノルフィン遊離塩基に関するものである。混合物を含めた適切な塩を用いることができ、このような塩は任意の生体適合性の塩であり得る。適切な塩としては、酢酸塩、クエン酸塩、パモ酸塩、ハロゲン化物塩（例えば、塩化物塩又は臭化物塩）又は当該技術分野で公知である多くの生体適合性のいずれかが挙げられる。

【0074】

ブプレノルフィンは、アゴニスト特性とアンタゴニスト特性を併せ持つ（部分アゴニストとしても知られる）オピオイドであり、多くの国でオピオイド依存症の治療に用いられてきた。ブプレノルフィンは、米国ではオピオイド依存症の治療として食品医薬品局（FDA）により承認されており、また臨床研究により、ブプレノルフィンにはオピオイド陽性尿を軽減し、患者をオピオイド依存症の維持療法及びオピオイド乱用者の解毒の外来患者として保つ効果的があることが示されている。

【0075】

ブプレノルフィンには、以下のような、他のオピオイド治療を上回る効力を有する可能性を示す固有の薬理学的プロファイルがある：

1．乱用傾向を軽減し優れた安全性プロファイルに寄与し得る、そのアゴニスト活性の上限。

【0076】

2．オピオイド自己投与の抑制に寄与している可能性のある生理学的で主観的な効果の減弱。

【0077】

3．持続期間を延ばす緩徐な受容体解離。

【0078】

ブプレノルフィン治療では中止時の離脱症候群が比較的低強度であるため、特に解毒治療に有望視されることは重要である。

【0079】

ブプレノルフィンは現時点で、舌下投与形態のものが入手可能であるが、病院で投薬するか「持ち帰って」投薬する形で、1～2日毎に投与することが必要である。しかし、オピオイドが乱用される可能性があることから、いずれのオピオイドの「持ち帰り」にも物流面及び法律面で問題が発生する可能性がある。このことは、既存の舌下製剤のバイオアベイラビリティが低いことにより一層問題となり、「持ち帰る」用量が極めて重要なものとなることを意味している。

【0080】

本発明のデポー製剤には、オピオイド依存症の治療に使用するのにいくつかの利点があり、このような利点としては、速やかに効果が発現し、ブプレノルフィンのレベルが長時間にわたって比較的安定していることにより、数週間にわたって離脱症状が抑制され、外から投与したオピオイドの効果が遮断されることが挙げられる。このほか、デポー剤ブプレノルフィンの緩徐な崩壊及び排出により、離脱症候群を最小限に抑えながら徐々にオピオイド解毒をもたらすことができる。したがって、ブプレノルフィンデポー剤は、効果的なオピオイド維持治療又は解毒治療を実施するのに有望な方法となり得る。更に、デポー

製剤であれば比較的low頻度の投与レジメンしか必要せず、これにより来院の頻度及び必要な病院の支援も少なく済むことから、患者のコンプライアンスの負担が最小限に抑えられると考えられる。最後に、デボープブレノルフィンであれば、持ち帰り投薬の必要性がなくなる、又は低減されることにより、薬剤の乱用及び転用のリスクが低減されると思われる。

【0081】

本発明の一実施形態では、定常状態で1回の投与又は連続する2回の投与の間について時間0から最後の測定の時点まで、時間に対するヒト血漿中濃度の曲線下面積として測定し、無限大まで外挿したブプレノルフィンのバイオアベイラビリティは、投与したブプレノルフィン1mg当たり3時間 \cdot ng/mL以上、好ましくは5時間 \cdot ng/mL以上、好ましくは投与したブプレノルフィン1mg当たり7時間ng/mL以上、更に好ましくは10時間ng/mL以上である。これは、現在用いられている舌下製剤により投与される1mg当たり3時間ng/mLに匹敵するものである。

【0082】

現在用いられている舌下製剤としては、Subutex（登録商標）及びSuboxone（登録商標）が挙げられる。共にFDAによりオピオイド嗜癮に治療に承認されている舌下錠剤である。Subutexは活性剤としてブプレノルフィン塩酸塩を含有する。この製剤は最初の製品として開発されたものである。2番目の薬剤、Suboxoneは、乱用を防ぐために更にナロキソンを含有する。Subutexは通常、治療の最初の数日間投与されるが、Suboxoneは治療の維持相で使用される。この2つの製品は共に、バイオアベイラビリティが比較的lowいため、比較的高用量のブプレノルフィン含有する。したがって、これらの製品は、特に自己投与用に処方されることが多いため、転用されるリスクがある。これらのFDA承認製品はSubutex（苦い舌下製剤で、活性な添加剤を含まず、2mg及び8mgの用量である）及びSuboxone（レモンライム風味の舌下製剤で、ブプレノルフィン4部に対してナロキソンを1部含み、用量2mg及び8mgの六角形の錠剤である）。既存のSuboxone製品はほかに、臨床的に互換性のある「舌下フィルム」製剤として入手可能である。このフィルム製品は依然として1日1回投与の製品であるが、舌下錠剤よりもCmaxがいくぶん高く、血漿中プロファイル及びバイオアベイラビリティは錠剤のものと極めて類似している。したがって、フィルム製品は、舌下錠剤製品と同じ8mg及び2mgの用量で使用可能である。

【0083】

本発明の前駆体製剤及びすべての対応する態様は、唯一の活性剤としてブプレノルフィンを用いて製剤化され得る。しかし、一実施形態では、本発明の様々な製剤を配合剤（例えば、他のオピオイドアゴニスト及び/又はアンタゴニストを配合したもの）として調製し得る。例えば、ナロキソンをブプレノルフィンと共に（例えば、重量比でブプレノルフィン：ナロキソンを1：1～10：1として）製剤化し得る。他のオピオイドも同様に、本発明のブプレノルフィン活性剤と共に製剤化し得る。これは特に、痛覚消失などによる疼痛管理を目的とする前駆体製剤に当てはまる。

【0084】

本発明の更なる重要な側面は、投与される量及び薬物の効果がみられる期間に比してCmax（ピーク血漿中濃度）が比較的lowな点にある。例えば、図4a及び4bからわかる通り、ブプレノルフィン16mgをSubutexとして投与するとCmax濃度6ng/mLが得られるが、24時間以内に0.5ng/mL前後まで消失する。これと比較して、本発明の製剤として投与した15mg用量では、Cmaxが3.5前後のピークに達し、投与後第7日でも0.9ng/mLで維持される。

【0085】

したがって、更なる好ましい態様では、本発明の組成物により、投与されるブプレノルフィン1mg当たり0.3ng/mL以下を単回投与した後、ヒト血漿中のCmax（最大濃度）が得られる。これは、好ましくは投与されるブプレノルフィン1mg当たり0.22ng/mL以下、更に好ましくは投与される1mg当たり0.17ng/mL以下で

ある。これと比較して、Subutexでは、ピーク濃度が、投与されるブプレノルフィン1mg当たり少なくとも0.4ng/mL前後であることがわかる。

【0086】

本発明の組成物の別の更なる利点は、ブプレノルフィンの投与量に対する対象での実測AUC用量の線形性である。これは図6からわかり、医師が、直線関係にある投与量の制御により実測用量を直接制御することが可能になる。更に、Cmaxが投与量に対して直線的に変化することが観察され、これにより同じく、医療専門家が対象での実測濃度を制御することが可能になる(図5)。AUCの注射量に対するこの直線関係又は実質的な直線関係は「用量比例性」とも呼ばれる。

【0087】

本発明の組成物により、例えば図4aに例示される通り、ブプレノルフィン放出の持続時間が長くなる。したがって、Cmax後に対象に認められる血漿中濃度半減期は1日超、好ましくは2日超、最も好ましくは3日超であり得る。

【0088】

本発明のブプレノルフィンデポー前駆体制剤はCmaxが比較的低く、半減期が長いいため、投与サイクル中(定常状態に達した後)の血漿中濃度の変動は、毎日投与の製品を投与した対象に認められるものより顕著なものではない(且つ明らかに急激なものではない)。例えば、定常状態でのCmax(投与サイクル中の最高血漿中濃度)とCmin(定常状態における投与サイクル全体を通じた最低血漿中濃度(Ctroughとも呼ばれる))との間の変動は20倍以下であり得る。したがって、定常状態のCmax濃度はCmin血漿中濃度の20倍以下、好ましくは15倍以下、更に好ましくは10倍以下であり得る。最も好ましくは、Cmax/Cmin比が6以下である。

【0089】

したがって、本発明の製品の投与の定常状態におけるCminとCmaxとの間の変動は、0.4ng/mL~10ng/mLの範囲内にあり、好ましくは0.5ng/mL~8ng/mLの範囲内にある。このような範囲はオピオイド依存症の治療又はオピオイド維持療法に非常に適している。

【0090】

本発明の前駆剤に製剤化したブプレノルフィンのバイオアベイラビリティは極めて高いため、現在舌下ブプレノルフィンの毎日投与を受けている対象を、例えば、本発明による製剤の月1回又は週1回の投与に移行するには一般に、用量を大幅に増大させる必要がない。例えば、対象を毎日の舌下ブプレノルフィンから週1回の本発明の製剤に移行させ、以前対象に投与していた1日量の0.5~3倍を週1回投与することができる。週1回の用量は、それまでの毎日維持量の0.5~2倍になるのが好ましい。

【0091】

本発明の製剤と共に製剤化するべき生物活性剤の量は、投与時に形成されるデポー組成物によって持続放出がもたらされる間の機能的な投与量及び期間によって決まる。通常、特定の薬剤のために策定される用量は、通常の一用量に製剤が放出をもたらす日数を掛けた値の半分未満である。好ましくは、この値は、その対象に投与される1日量の合計の3分の1未満、更に好ましくは4分の1未満である。したがって、例えば、ブプレノルフィンの毎日舌下用量8mgを投与している対象であれば通常、本発明に従って製剤化したものとして7日毎に22.5mg前後を投与し得る。

【0092】

本発明者らは、対象にブプレノルフィンの「レスキュー」投与が必要となる血漿中ブプレノルフィン濃度が、対象がデポー組成物への移行以前に受けていた維持量と直接相関することを観察した。このことは図10にグラフで示されている。この図から、前回の平均維持量の異なる用量群が7mg/日から17mg/日に変化するのに伴って、ピオイド維持療法の「最小有効」血漿中レベルが0.2ng/mL前後から約1ng/mL前後に変化したことがわかる。したがって、最大7mg/日の1日量の者であれば、本発明に従って製剤化したブプレノルフィンはこれより低い約20~30mg/月が適切であり、最大

10

20

30

40

50

17 mg / 日の1日量から移行した者であれば50 ~ 100 mg / 月が適切であると考えられる。

【0093】

対象が異なればオピオイドに対する耐性も異なるため、その対象に許容されるピーク濃度及びプラトー濃度が得られる適切な用量を医療専門家が選択できることが重要である。

【0094】

週1回投与に適した用量は通常、1週間当たりブプレノルフィン3 ~ 40 mg (ブプレノルフィン遊離塩基として計算)、好ましくは5 ~ 30 mg の範囲内にある。

【0095】

隔週投与に適した用量は通常、2週間当たり(すなわち、1投与当たり)ブプレノルフィン6 ~ 60 mg (遊離塩基として計算)、好ましくは10 ~ 50 mg の範囲内にある。

【0096】

月1回投与に適した用量は通常、1か月当たり(すなわち、1投与当たり)ブプレノルフィン10 ~ 200 mg (遊離塩基として計算)、好ましくは10 ~ 180 mg の範囲内にある。オピオイド置換(維持)量には、1か月当たり40 ~ 140 mg が好ましいと考えられる。疼痛緩和量には、1か月当たり10 ~ 50 mg が適切であると考えられる。

【0097】

オピオイド依存症及び維持療法には、血漿中濃度が少なくとも0.2 ng / mL (例えば、少なくとも0.4 ng / mL、少なくとも0.8 ng / mL又は少なくとも1.0 ng / mL)となる用量が好ましい。

【0098】

この量は体重、性別及び特にオピオイド耐性などの因子ならびに現在の治療レジメンを考慮に入れて状況に合わせる必要があるのは明らかである。いずれの場合にも正確な適量は、当業者によって容易に決定される。

【0099】

本発明の更なる利点では、定期投与を数サイクル実施すれば、本明細書に記載される製剤によりブプレノルフィンの非常に安定な平衡レベルが得られる。この安定なレベルにより、優れた維持投与及び離脱症状の回避がもたらされる。更に、例えば、ブプレノルフィンデポー注射を週1回受けることにより対象が安定すれば、次にその対象を2週間に1回(隔週)の製剤に移行させ、やがて月1回の製剤の過程に移行させ得る。

【0100】

更に、ブプレノルフィンの血中濃度は3 ~ 4日の半減期で低下するため、血漿中濃度が急激に低下することはなく、このことは、対象がオピオイド維持の中止を選択する場合、離脱症状を回避又は軽減するのに役立ち得る。したがって、治療レジメンには、毎日から週1回、隔週、月1回の製剤への移行が含まれ得る。次いで、より低用量に移行させることができ、やがて安定なプラトーから極めて緩徐に低下させることにより、離脱症状を最小限に抑えながらオピオイド治療の離脱が可能となり得る。

【0101】

本発明の様々な製剤の1つの重要な利点は、同製剤は驚くほど高負荷量のブプレノルフィンを含ませることが可能である点にある。これにより、注射量の低減、注射時の注射部位における疼痛軽減及び患者の良好なコンプライアンスが可能になる。したがって、本発明の前駆体制剤中の総ブプレノルフィン含有量は通常、総製剤重量の12% ~ 55%となる。この含有量は、任意の特定の適用に対して適切な範囲内で選択することができ、したがって、例えば15 ~ 25%又は30 ~ 50%の範囲になり得る。1つの特に好ましい実施形態では、溶媒成分の少なくとも一部(例えば、成分b)の少なくとも50%)としてNMPを使用することと組み合わせて、より高負荷量のブプレノルフィンを使用する。したがって、NMPを含む前駆体制剤は、ブプレノルフィン負荷量が30%超、例えば、31% ~ 55%、32% ~ 55%又は35% ~ 50%であり得る。

【0102】

一実施形態では、本発明の前駆体制剤及びすべての対応する態様は、ポリマー放出マト

10

20

30

40

50

リックス（本明細書に記載されるもの）を含み、ブプレノルフィンを30重量%超（例えば、31～50重量%）含む。このような組成物は通常、NMPを含む。

【0103】

別の実施形態では、本発明の前駆体制剤及びすべての対応する態様は、脂質放出マトリックス（本明細書に記載されるもの）を含み、ブプレノルフィンを12重量%超（例えば、12～50重量%、好ましくは25～50重量%、例えば31～50重量%）含む。このような組成物は通常、NMPを含む。

【0104】

重要な実施形態では、本発明の前駆剤は一般に、非経口投与される。この投与法は一般に、血管内に投与する方法ではなく、皮下投与、腔内投与又は筋肉内投与が好ましい。投与は通常、注射によるものであり、この注射という用語は、本明細書では針、カテーテル又は無針注射器などによって皮膚に製剤を通過させる任意の方法を表すのに使用される。

【0105】

組み込まれる活性剤が極めて高レベルであるため、本発明の前駆体制剤の注射量を低減し得る。注射量は、好ましくは1投与当たり5ml以下、更に好ましくは2ml以下、最も好ましくは1ml以下である。したがって、本発明の充填済みの装置は通常、このような体積の組成物を含む。したがって、本発明の直ちに使用可能な前駆体制剤（特に脂質マトリックスを含むと共に、本発明のポリマー製剤でも可能である）を含む、注射器などの充填済みの装置は、その更なる態様を形成する。

【0106】

本発明の1つの極めて有用な態様は、本発明の前駆体制剤及びデポー組成物の形成における脂質徐放性マトリックスの使用に関する。このような脂質マトリックスは、本明細書及び本明細書に引用される文献に記載されている。

【0107】

本発明の脂質ベースの前駆剤により、水性流体に曝露時、特に*in vivo*において及び体表面との接触時に、非ラメラ液晶デポー製剤が得られる。本明細書で使用される「非ラメラ」という用語は、順液晶相若しくは逆液晶相（立方相若しくは六方相）又は L_3 相又はこれらの任意の組み合わせを表すのに使用される。液晶という用語は、あらゆる六方液晶相、あらゆる立方液晶相及び/又はこれらのあらゆる混合物を示す。本明細書で使用される六方は、「順」又は「逆」六方相（好ましくは逆相）を示し、「立方」は、特に明記されない限り、任意の立方液晶相を表す。本発明の脂質ベースの前駆剤の使用により、成分*i*）及び*ii*）の相図内に水と共に存在する任意の相構造を生成することができる。これは、相対成分濃度が従来の脂質デポーシステムよりも更に広い範囲で、相分離の恐れなく又は注射には高粘性な溶液を生じることなく、前駆剤が生成され得るためである。具体的には、本発明は、両親媒性物質の総含有量に対して50%超のリン脂質濃度の使用を提供する。これにより、高濃度のリン脂質、具体的には六方液晶相でのみ見られる相を使用することが可能になる。

【0108】

多くの組み合わせの脂質では、ある特定の非ラメラ相のみが存在するか、又は任意の安定状態で存在する。本明細書に記載される組成物では、成分の多くの他の組み合わせでは存在することのない非ラメラ相が頻繁に示される点が本発明の驚くべき特徴である。このため、特に有利な一実施形態では、本発明は、水性溶媒で希釈されたときに I_2 相及び/又は L_2 相領域が存在する、成分の組み合わせを有する組成物に関する。任意の特定の組み合わせに関して、単に組成物を水性溶媒で希釈し、生じた相構造を本明細書に記載される方法で調べることにより、このような領域の有無を容易に試験することができる。

【0109】

非常に有利な実施態様では、本発明の組成物は、水との接触時に I_2 相又は L_2 相を含む混合相を形成し得る。 I_2 相は、不連続の水性領域を有する逆立方液晶相である。この相は、特に、水溶性活性剤などの極性活性剤との組み合わせによって、活性剤の制御放出に

において特に利点である。これは、不連続の極性ドメインにより、活性剤の急激な拡散が防止されるためである。 L_2 でのデポー前駆体は、 I_2 相デポー製剤との組み合わせにおいて非常に効果的である。これは、 L_2 相が不連続の極性コアを取り囲む連続疎水性領域を有する、いわゆる「逆ミセル」相であるためである。このため、 L_2 には、親水性活性と類似の利点がある。体液との接触後の過渡段階では、特に、十分な量の内部デポーを投与することで、初期界面相が形成されることにより、溶媒のデポーコアへの通過を遅らせることとなるため、組成物は、複数の相を含み得る。理論に拘束されるものではないが、表面相、特に、液晶表面相の過渡形成は、即座に組成物と周囲との間の交換速度を制限することによって、本組成物の「パースト/ラグ」プロファイルを大幅に削減する働きをすることが考えられている。過渡相は、（一般に、外側からデポーの中心に向かって）、 H_{11} 又は L_1 、 I_2 、 L_2 及び液相（溶液）を含み得る。本発明の組成物は、これらの相を少なくとも2つ以上、更に好ましくは少なくとも3つを、水との接触後過渡段階で生理学温度において同時に形成できることが非常に好ましい。特に、少なくとも過渡的に形成された相の1つが I_2 相であることが非常に好ましい。

【0110】

本発明の前駆製剤が低粘性であることを認識することが重要である。その結果、いずれの液晶相も注射器又は噴霧ディスペンサーで投与可能なものよりも、大幅に高い粘性を有するため、このような前駆製剤は、いかなるバルク液晶相であってもならない。したがって、本発明の前駆製剤は、 L_2 相又は L_3 相、具体的には溶液又は L_2 相などの非液晶状態になる。本明細書全体を通じて使用される L_2 相は、好ましくは「膨張」 L_2 相であり、この相は、粘性低減効果を有する溶媒（成分b）を10重量%超含む。これは、溶媒を含まないか、より少ない量の溶媒を含む、又は本明細書に明記される酸素含有低粘性溶媒による粘性の低下が生じない溶媒（又は混合物）を含む、「濃縮」又は「未膨張」 L_2 相とは対照的である。

【0111】

本発明の前駆製剤は、投与の際に低粘性混合物から高粘性（一般に、組織接着性）デポー組成物への相構造転移を起こす。これは、脂質ベースの徐放性マトリックスからの非ラメラ相の形成又はポリマー溶液前駆体制剤の場合はポリマーモノリスの沈殿という形態をとる。これは一般に、分子（又はポリマー）溶液、膨張 L_2 及び/又は L_3 相から1つ又は複数の（高粘性）液晶相又は固体ポリマーへの転移となる。このような相としては、順六方液晶相、逆六方液晶相、立方液晶相又はそれらの混合物が挙げられる。上記の通り、更なる相転移も投与に続いて起こり得る。本発明が機能するのに完全な相転移は必要ないが、投与混合物の少なくとも表面層は液晶構造が形成されることは明らかである。この転移は一般に、投与された製剤の少なくとも表面領域（大気、体表面及び/又は体液に直接触れる部分）に対しては迅速に生じる。これは、最も好ましくは数秒間又は数分間（例えば、最大30分間、好ましくは最大10分間、更に好ましくは最大5分間）にわたるものである。組成物の残りの部分は、拡散によって及び/又は表面領域の分散に伴って、相がより緩徐に液晶相へ変化し得る。

【0112】

したがって、1つの好ましい実施形態では、本発明は、水性流体に接触するとき少なくとも部分的に六方液晶相を形成する、本明細書に記載の前駆製剤を提供する。このように形成された六方相は、活性剤を放出しながら徐々に分散するか、その後、立方液晶相に変換し、次いで徐々に分散し得る。六方相は、立方相構造、特に I_2 及び L_2 相よりも迅速に活性剤、具体的には親水性活性剤を放出すると考えられる。したがって、立方相より先に六方相が形成されると、活性剤の最初の放出が起こり、濃度が迅速に有効なレベルまで上昇した後、立方相の崩壊に伴い「維持量」の徐放が起こる。このようにして放出プロファイルが制御され得る。

【0113】

理論に拘束されるものではないが、本発明の前駆製剤は、それに含まれる有機溶媒の一部又はすべてを（例えば、拡散及び/又は蒸発によって）失い、またいくつかの場合には

10

20

30

40

50

体の環境（例えば、体近くの湿った大気又は、*in vivo*環境）から水性流体を取り込むことにより、脂質製剤の少なくとも一部が非ラメラ、具体的には液晶相構造を生成すると考えられる。ポリマー前駆溶液は生物学的環境に溶媒を失い、固体ポリマーを沈殿させる。ほとんどの場合、これらの非ラメラ構造は、粘性が高く、*in vivo*環境に容易には溶解又は分散せず、生体接着性であり、したがって容易にはすすぎ流されることも洗い流されることもない。更に、非ラメラ構造は大きな極性、非極性及び境界領域を有するので、多くのタイプの活性剤を可溶化及び安定化し、これらを分解メカニズムから保護するのに極めて有効である。前駆製剤から形成されるデポー組成物が数日、数週間又は数ヶ月にわたって徐々に分解されるのに伴い、活性剤が組成物から徐々に放出され、且つ/又は拡散される。デポー組成物内の環境は比較的保護されるため、本発明の前駆製剤は、生物学的半減期が比較的短い活性剤に非常に適している（上記を参照されたい）。

10

【0114】

前駆製剤から活性剤放出口ファイルにおける「バースト」効果のごくわずかなデポー組成物が生じたことは本発明者の予想外の発見である。前駆組成物の低粘性混合物（特にこれが溶液である場合）が水に曝露すると急速に活性剤を失うことが予想されたため、これは予想外のことである。実際、のちの図4a及び4bからわかる通り、既存の製剤に比して非常に高い性能が得られる。したがって、一実施形態では、本発明は注射用前駆製剤及びこれにより生じる、投与後の活性剤の最高血漿中濃度が投与後24時間～5日の平均濃度の5倍以下となるデポー組成物を提供する。この比率は好ましくは平均濃度の4倍以下、最も好ましくは3倍以下である。

20

【0115】

本発明の脂質含有前駆体製剤及びポリマーマトリックス前駆体製剤が共に保管に安定で直ちに投与できる形態で提供され得ることは相当な利点である。つまり、本発明の前駆体製剤は、注射に適した製剤を作製するのに成分をそれ以上組み合わせる必要がない形態で提供され得るということである。したがって、本発明はこれに対応して、本明細書に記載される少なくとも1つの前駆体製剤を含み、その製剤が直ちに投与可能で、且つ/又はそれ以上成分を組み合わせず、又は混合せずに投与可能なものである、投与装置を提供する。これは多くの徐放性製品、具体的には患者に送達する前に様々な成分を組み合わせる必要があるポリマー性徐放製剤とは対照的である。このような投与装置は通常、投与が週1回、隔週1回、月1回又は2、3か月に1回となり得る単回投与に適した用量を含む。いずれの場合にも、投与期間全体を通じて（定常状態において）、毎日の舌下ブプレノルフィン投与後に認められる $C_{max} \sim C_{min}$ の範囲内に収まる C_{max} 及び C_{min} が得られるようブプレノルフィンの用量を選択する。適切な投与装置としては、任意に針刺し防止安全装置及び/又は自動注入器を有する充填済みの注射器、ペンカートリッジシステムならびにこれと類似した装置が挙げられる。

30

【0116】

本発明の適切な投与装置は、カートリッジ式ペンの組み合わせ又は任意に針刺し防止安全装置若しくは自動注入器を備えた充填済みの注射器装置の中に直ちに使用可能な本発明のブプレノルフィン製剤を含む。この装置はゲージが18G超、好ましくは20G超、更に好ましくは22G超（例えば、23G又は25G）の針を有し得る。いずれの実施形態でも、ブプレノルフィン製剤は一般に、本明細書に記載される前駆体製剤である。このような製剤は一般に、粘性が100～500 mPa sの範囲内にある。

40

【0117】

自己投与を容易にするため、本発明の装置は自動注入器又はペンカートリッジ式装置であっても、これと共に使用しても、これに組み込んでもよい。このような装置は使い捨てのものであっても、再使用可能なものであってもよい。

【0118】

本明細書で使用される「保管に安定な」は、25℃、相対湿度60%で36か月間保管した後、組成物が元の活性剤含有量の少なくとも90%を維持していることを表す。この数値は好ましくは少なくとも95%、更に好ましくは少なくとも98%である。

50

【 0 1 1 9 】

直ちに投与可能な製品には投与を容易にするのに明らかな利点があり、特に医療従事者が定期的にオピオイド依存症の製品又は長期間型の疼痛緩和薬を患者集団に投与しなければならない場合、注射前に材料の調製に相当な時間が必要とされ得る。これに対して、製品が直ちに使用可能なものであるか、場合によっては充填済みの投与装置に入れて提供される場合、医療従事者は薬剤の混合よりも患者の診察に時間を費やすことができる。

【 0 1 2 0 】

本発明の治療及び／又は予防法ならびに対応する製造での使用は、オピオイドが適応とされるあらゆる医学的適応症のためのものである。具体的には、特に慢性疼痛（例えば、関節炎、術後、癌の緩和治療などにみられるもの）などの慢性病態が、本発明のデポ製剤及びその前駆体の使用に適している。しかし、最も適した適応症としては、疼痛、下痢、うつ病、オピオイド依存症、オピオイド嗜癖及びオピオイド離脱症状が挙げられる。このうち、本発明の組成物をオピオイド依存症、オピオイド嗜癖及び／又はオピオイド離脱症状の治療及び／又は予防法に使用するのが最も好ましい。本発明の製剤の使用にはオピオイド維持療法（オピオイド置換療法）が最も好ましい治療法である。

10

【 0 1 2 1 】

本発明の組成物による治療には、オピオイド依存症及び／又はオピオイド嗜癖がオピオイド乱用に起因する場合が特に適しており、これは、患者の生活習慣が病院またはその他の医学的治療施設に定期的に通うのに適さないと思われる場合、本発明の組成物により患者のコンプライアンスという観点で利点が得られるためである。

20

【 0 1 2 2 】

したがって、一態様では、本発明は、対象がオピオイド依存症、オピオイド嗜癖若しくはオピオイド常用癖を有するか、有したことがある場合及び／又は対象がオピオイド投与から離脱症状のリスクがあるか、これが認められる場合の（好ましくはヒト）哺乳類対象の解毒治療の方法を提供する。このような解毒方法は、少なくとも1回の本発明の前駆体製剤の投与を含む。このような製剤は、本明細書に記載に記載され、その開示から明らかないづれの製剤であってもよい。

【 0 1 2 3 】

したがって、更なる態様では、本発明は、対象がオピオイド依存症、オピオイド嗜癖若しくはオピオイド常用癖を有するか、有したことがある場合及び／又は対象がオピオイド投与から離脱症状のリスクがあるか、これが認められる場合の（好ましくはヒト）哺乳類対象の維持療法の方法を提供する。このような維持療法の方法は、少なくとも1回、より一般的には複数回の本発明の前駆体製剤の投与を含む。このような製剤は、本明細書に記載に記載され、その開示から明らかないづれの製剤であってもよい。このような投与は、例えば、週1回、2週間に1回（隔週）又は月1回であり得る。

30

【 0 1 2 4 】

これと同様の態様では、本発明は、本発明の前駆体製剤を、各投与間の期間を 28 ± 7 日として少なくとも6回投与する（例えば、6～120回投与する）ことを含む、オピオイド維持療法の方法を提供する。

【 0 1 2 5 】

本発明の製品によって得られる28日間にわたる C_{max} と C_{min} の低い比率が、本発明に従って極めて効果の高い月1回の製剤を作製することが可能であることを示していることは注目に値する。血漿中ブプレノルフィン濃度で測定される28日間にわたる C_{max} と C_{min} の比率は、200以下、好ましくは50以下又は10以下、好ましくは5以下、更に好ましくは3以下、最も好ましくは2.8以下であるのが好ましい。

40

【 0 1 2 6 】

1つの重要な態様では、本発明の前駆体製剤を皮下注射として投与する。市販の舌下ブプレノルフィン製品と比較すると、本発明の製品には1つ又は複数の以下のような利点がある：1）迅速な治療開始（注射後24時間以内に最高血漿中濃度に達する）とその後の安定な長時間作用型の放出、2）経時的な血漿中ブプレノルフィンレベルの変化が少ない

50

(安定な血漿中レベルが少なくとも7日間得られる)ことによりもたらされる、より治療的なレベル及び「渴望」の軽減の可能性、3)投与頻度が減少することによりもたらされる、来院頻度及び医学的支援の必要性の低減、4)循環血中及び路上の原薬の減少を意味する、バイオアベイラビリティ及び用量に対する効果の比率の著しい上昇、5)薬物転用のリスクの低減、6)より容易な用量調節、7)「直ちに使用可能な」投与製剤、8)高いブプレノルフィン負荷量、9)優れた全身耐容性ならびに10)投与部位における優れた局所耐容性。

【0127】

これより、以下の非限定的な実施例及び添付図面を参照しながら本発明を更に説明する。

10

[図面の簡単な説明]

[図1] 過剰の水に注入したPC/GDO/EtOH(45/45/10重量%)を含むデポー製剤からのメチレンブルー(MB)の累積放出量を示す図である。

【0128】

[図2] N-メチルピロリドン(NMP)及びエタノール(EtOH)添加時の前駆製剤の粘性の非線形的減少を示す図である。

【0129】

[図3] 長期間の25/60%RH及び高い40/75%RH条件での実施例16に記載される製剤A1(CAM2038とも呼ばれる)におけるブプレノルフィンの安定性を示す図である。

20

【0130】

[図4] 製剤A18及びA3(実施例11)をそれぞれ用量140mg/kg及び50mg/kgで皮下注射した後のラット(N=6)の血漿中プロファイルを示す図である。

【0131】

[図5] 様々な量のBUPを含有するPBSのBJ製剤のX線ディフракトグラムを示す図である。試料は製剤とPBSの重量比1/9で調製したものである。BUP濃度を増大させても、依然としてFd3m液晶構造に変化はみられない。

【0132】

[図6] BUPを35重量%含有するBJ製剤の温度の関数としてのX線ディフракトグラムを示す図である。試料は製剤とPBSの重量比1/9で調製したものである。温度を25から42に上昇させても、依然としてFd3m液晶構造に変化はみられない。

30

【0133】

[図7] 本発明の脂質(黒塗りの点の印)及びPLGA(白塗りの点の印)デポー前駆体製剤を様々な濃度で投与した後のBUPの血漿中濃度を示す図である。

【0134】

[図8] 実施例17の直ちに投与可能なポリマー性組成物(黒塗りの印)のブプレノルフィン放出と、PCT/GB2011/051057の従来組成物(白塗りの印)のブプレノルフィン放出との比較を示す図である。

40

【0135】

[図9] 実施例17の直ちに投与可能な脂質組成物(黒塗りの印)のブプレノルフィン放出と、PCT/GB2011/051057の従来組成物(白塗りの印)のブプレノルフィン放出との比較を示す図である。

【0136】

[図10] デポー投与に移行する前の対象の以前の毎日維持量に対してプロットした、デポー投与後にレスキューブプレノルフィンが要求された時点の血漿中濃度を示す図である。

【実施例】

【0137】

50

実施例 1

組成物の選択によるデポーにおける様々な液晶相のアベイラビリティ

溶媒としてのEtOHと共にホスファチジルコリン(「PC」-Epikuron 200)及びジオレイン酸グリセロール(GDO)を様々な割合で含有する注射用製剤を調製し、デポー前駆体製剤を過剰の水で平衡化した後に様々な液晶相を評価し得ることを示した。

【0138】

しかるべき量のPC及びEtOHの重量を量ってガラスバイアルに入れ、PCが完全に溶解して透明な液体溶液を形成するまで混合物を振盪器の上に置いた。次いで、GDOを加えて注射可能な均一な溶液を形成させた。

【0139】

各製剤をバイアルに注入し、過剰の水で平衡化した。25における相挙動を交差する極の間で視覚的に評価した。結果を表1に示す。

【0140】

【表1】

PC/GDO製剤の相挙動。

製剤	PC(重量%)	GDO(重量%)	EtOH(重量%)	H ₂ O中の相
A	22.5	67.5	10.0	L ₂
B	28.8	61.2	10.0	I ₂
C	45.0	45.0	10.0	H _{II}
D	63.0	27.0	10.0	H _{II} /L _α

L₂=逆ミセル相

I₂=逆立方液晶相

H_{II}=逆六方液晶相

L_α=ラメラ相

【0141】

実施例 2

水溶性物質の*in vitro*放出

製剤C(実施例1を参照されたい)に水溶性着色剤、メチレンブルー(MB)を分散させて製剤濃度11mg/gにした。製剤0.5gを水100mlに注入したところ、固い逆六方H_{II}相が形成された。水相に放出されたMBの吸光度を664nmで10日間の期間にわたって追跡した。放出試験は、37でエルレンマイヤーフラスコ中、軽い磁気攪拌を用いて実施した。

【0142】

MBの六方相からの放出プロファイル(図1を参照されたい)は、この製剤(及びこれと同様の製剤)が有望なデポーシステムであることを示している。更に、製剤は初期バーストが少ないように思われ、放出プロファイルは、物質が数週間にわたって放出され、10日後でも約50%のMBのしか放出されないことを示している。

【0143】

実施例 3

溶媒(EtOH、PG及びNMP)の添加時のPC/GDO(5:5)又はPC/GDO(4:6)の粘性

PC/GDO/EtOHと約25%のEtOHとの混合物を実施例1の方法に従って作製した。ロータリーエバポレーター(真空、40で1時間、次いで50で2時間)で混合物からEtOHを全部又はほぼ全部除去し、得られた混合物の重量を量ってガラスバイアルに入れた後、1%、3%、5%、10%又は20%の溶媒(EtOH、プロピレングリコール(PG)又は*n*-メチルピロリドン(NMP))を加えた。試料を数日間平衡化させた後、自動ギャップ設定を備えたCarrimed CSL100レオメータで粘性を測定した。

【0144】

この実施例は、注射用製剤を得るには溶媒と特定のデポー前駆体が必要であることを示している（図2を参照されたい）。無溶媒PC/GDO混合物の粘性は、PCの比率の増加に伴って増大する。PC/GDO比が小さい（GDOの方が多い）システムでは、より低濃度の溶媒で注射可能である。

【0145】

実施例4

様々な溶媒を用いたデポー前駆体組成物の調製。

【0146】

製剤の組成ならびに活性剤の性質及び濃度に応じて、特定の溶媒が好ましくなり得る。

【0147】

実施例1の方法により、様々な溶媒；NMP、PG、PEG400、グリセロール/EtOH（90/10）でデポー前駆体制剤（PC/GDO/溶媒（36/54/10））を調製した。全デポー前駆体組成物を、注射器（23G-すなわちゲージ針；0.6mm×30mm）で注射することが可能な粘性を有する均一な単相溶液とした。製剤前駆体を過剰の水に注入した後、NMP及びPG含有前駆では高粘性モノリスの形態の液晶相が速やかに形成された。液晶相は逆立方ミセル（ I_2 ）構造を有していた。PEG400、グリセロール/EtOH（90/10）では、粘性/凝固過程の速度がはるかに遅く、最初に液体前駆体が軟らかくいくぶん粘性の薄片に転換した。この外観の差は、PEG400及びグリセロールが過剰の水相に溶出する速度がEtOH、NMP及びPGのものよりも遅いことが反映されたものと考えられる。

【0148】

実施例5

添加剤の品質の差に対する製剤の挙動の頑強性。

【0149】

実施例1の方法を用いて、表2の数種類の異なる品質のGDO（Danisco社、Denmarkによる供給）でデポー前駆体制剤を調製した。最終的なデポー前駆体はPCを36重量%、GDOを54重量%及びEtOHを10重量%含有していた。デポー前駆体の外観は使用した品質の差の影響を受けることがなく、過剰の水と接触した後、逆ミセル立方相挙動（ I_2 構造）を伴ってモノリスが形成された。

【0150】

【表2】

試験したGDOの品質。

GDOの品質	モノグリセリド(重量%)	ジグリセリド(重量%)	トリグリセリド(重量%)
A	10.9	87.5	1.6
B	4.8	93.6	1.6
C	1.0	97.3	1.7
D	10.1	80.8	10.1
E	2.9	88.9	8.2
F	0.9	89.0	10.1

【0151】

実施例6

ラットでのデポー製剤の分解。

【0152】

様々な体積（1ml/kg、2ml/kg、6ml/kg）のデポー前駆体（PC 36重量%、GDO 54重量%及びEtOH 10重量%）をラットに注射し、14日の期間の後、再び取り出した。ラットの皮下には依然として相当量の製剤が存在することがわかった（表3を参照されたい）。

【0153】

【表 3】

デポーモノリスの平均径。

投与 (ml/kg)	第3日目の平均径 (mm)	第14日目の平均径 (mm)
1 (n=3)	15.8	12.5
2 (n=3)	18.5	15.3
6 (n=3)	23.3	19.3

【0154】

実施例 7

PC 及びトコフェロールを含有する組成物。

10

【0155】

実施例 1 の方法を用いて、数種類の異なる PC / α -トコフェロール組成のデポー前駆体製剤を調製した（最初に PC をしかるべき量の EtOH に溶かした後、 α -トコフェロールを加えて透明で均一な溶液にした）。

【0156】

各製剤をバイアルに注入し、過剰の水で平衡化した。25℃における相挙動を交差する極の間で視覚的に評価した。結果を表 4 に示す。

【0157】

【表 4】

PC / α -トコフェロール製剤の相挙動。

20

α -トコフェロール	PC	エタノール	過剰の H ₂ O 中の相
2.25g	2.25g	0.5g	H _{1I}
2.7g	1.8g	0.5g	H _{1I} /I ₂
3.15g	1.35g	0.5g	I ₂
3.6g	0.9g	0.5g	I ₂ /L ₂

【0158】

実施例 8

水溶性フルオレセイン二ナトリウムの *in vitro* 放出。

【0159】

30

PC / α -トコフェロール / エタノール (27 / 63 / 10 重量%) を含有する製剤に水溶性着色剤、フルオレセイン二ナトリウム (Fluo) を製剤濃度 5 mg Fluo / g になるよう溶かした。リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 2 ml に製剤 0.1 g を注入したところ、逆ミセル (I₂) 相が形成された。水相に放出された Fluo の吸光度を 490 nm で 3 日の期間にわたって追跡した。放出試験は、アルミニウム製の完全引き外し式のキャップを被せた 3 mL バイアル中、37℃で実施した。バイアルを 150 rpm の振盪テーブルに置いた。

【0160】

PC / α -トコフェロール製剤からの Fluo の放出 (表 5 を参照されたい) は、この製剤 (及びこれと同様の製剤) が有望なデポーシステムであることを示している。更に、バースト効果がみられなかったのは注目すべきことであり、放出は、物質を数週間～数か月間放出させることができ、3 日後でも約 0.4% の Fluo しか放出されないことを示している。

40

【0161】

【表 5】

PC/ α -トコフェロール組成物からのフルオレセイン二ナトリウムの *in vitro* 放出。

製剤	%放出 (37℃)	
	24時間	72時間
PC/ α -トコフェロール /EtOH:27/63/10重量%	<0.1*	0.43

*吸光度アッセイの検出限界未満の放出

【0162】

実施例 9

ブプレノルフィンのデポー前駆体制剤への溶解度。

【0163】

以下のプロトコルによりブプレノルフィンの製剤前駆体への溶解度を決定した；製剤前駆体に過剰のブプレノルフィンを加え、周囲室温で4日間、試料を回転攪拌により平衡化した。ろ過により過剰のブプレノルフィンを除去し、HPLCで前駆体制剤中の濃度を決定した。下の表の製剤前駆体は追加の溶媒（エタノール（EtOH）、ベンジルアルコール（BzOH）、ポリエチレングリコール400（PEG400）、安息香酸ベンジル（BzB）及びジメチルスルホキシド（DMSO））が異なるものである。

【0164】

【表 6】

ブプレノルフィンの前駆体制剤への溶解度。

試料	製剤前駆体の組成				ブプレノル フィンの溶 解度/重量%
	SPC/重量%	GDO/重量%	EtOH/重量%	追加の溶媒/ 重量%	
1	47.5	47.5	5	—	10.4
2	45	45	5	EtOH/5	10.3
3	45	45	5	BzOH/5	9.9
4	45	45	5	PEG400/5	10.8
5	45	45	5	BzB/5	11.2
6	45	45	5	DMSO/5	15.2

【0165】

実施例 10

ブプレノルフィンデポー前駆体制剤の *in vitro* 挙動。

【0166】

過剰の水又は過剰の生理食塩水（0.9% NaCl）に注入した後、実施例14に記載される全製剤前駆体で高粘性モノリスの形態の液晶相が形成された。全般的に追加の溶媒を加えると転換の速度がいくぶん遅くなったが、ブプレノルフィンではモノリス形成が強い影響を受けないように思われた。

【0167】

実施例 11

直ちに投与可能な脂質製剤

各成分を必要な割合で無菌注射ガラスバイアルに加えた後、無菌ゴム栓及びアルミニウム製クリップキャップで蓋をすることにより、下の表7に示されるブプレノルフィンと脂質と水とを含む製剤を作製した。液体及び均一な製剤が得られるまでバイアルを周囲室温でローラーミキサーに置くことにより、製剤（試料サイズ5～10g）の混合を実施した。最後に、窒素圧約2.5 barを用いて製剤を0.22 μ m PVD F膜フィルターで滅菌ろ過した。

【0168】

使用した脂質はLipoid社、GermanyのLipoid S100 (SPC) 及びDanisco社、DenmarkのRylo DG19 Pharma (GDO) であった。

【0169】

【表7】

直ちに投与可能な脂質ブプレノルフィン組成物（重量％）。

製剤名	BUP	SPC	GDO	EtOH	NMP
A1	5.29	42.36	42.36	10.00	—
A2	7.93	41.04	41.04	10.00	—
A3	5.29	44.10	44.10	6.50	—
A4	7.81	43.60	43.60	5.00	—
A5	7.93	49.25	32.83	10.00	—
A6	7.93	32.83	49.25	10.00	—
A7	7.93	38.54	38.54	15.00	—
A8	7.93	36.04	36.04	20.00	—
A9	5.29	33.88	50.83	10.00	—
A10	5.29	46.59	38.12	10.00	—
A11	5.29	50.83	33.88	10.00	—
A12	0.53	44.74	44.74	10.00	—
A13	1.06	44.47	44.47	10.00	—
A14	2.11	43.94	43.94	10.00	—
A15	15.0	37.5	37.5	—	10.0
A16	15.0	32.5	32.5	—	20.0
A17	35.0	17.5	17.5	—	30.0
A18	35.0	14.0	21.0	—	30.0
A19	15.0	35.0	35.0	—	15.0
A20	15.0	30.0	30.0	—	25.0
A21	30.0	25.0	25.0	—	20.0
A22	40.0	12.0	18.0	—	30.0
A23	30.0	16.0	24.0	—	30.0
A24	25.0	22.0	33.0	—	30.0
A25	15.0	32.5	32.5	5.0	15.0

【0170】

実施例12

直ちに投与可能なポリマー製剤

各成分を必要な割合で無菌注射ガラスバイアルに加えた後、無菌ゴム栓及びアルミニウム製クリンپキャップで蓋をすることにより、下の表8に示されるブプレノルフィンとポリマーと溶媒とを含む製剤を作製した。液体及び均一な製剤が得られるまでバイアルを周囲室温でローラーミキサーに置くことにより、製剤（試料サイズ5～10g）の混合を実施した。最後に、窒素圧約2.5 barを用いて製剤を0.22 µm PVDF膜フィルターで滅菌ろ過した。

【0171】

使用したポリマーはBirmingham Polymers社、USAのPLGA（固有粘性0.59 dL/gのポリマータイプ50/50ポリ（DL-ラクチド-コ-グリコリド））であった。

【0172】

【表 8】

直ちに投与可能なポリマーブプレノルフィン組成物（重量％）。

製剤名	BUP	PLGA	NMP
B1	15.0	21.25	63.75
B2	20.0	20.00	60.00
B3	25.0	18.75	56.25
B4	32.5	16.9	50.6
B5	35.0	16.2	48.8
B6	40.0	15.0	45.0

10

【 0 1 7 3 】

実施例 1 3

水及びブプレノルフィン塩を含む製剤

上の実施例 1 6 に記載される通りに、下の表 9 に示されるブプレノルフィンと脂質と溶媒とを含む製剤を作製した。水を含む製剤では、最初に添加剤の塩酸（HCl）及びクエン酸（CA）を水相に溶かした後、他の成分を加えた。全成分を混合した後、製剤中に各ブプレノルフィン塩形態（すなわち、塩酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩及びパモ酸塩）が生成した。使用した脂質はLipoid社、GermanyのLipoid S100（SPC）及びDanisco社、DenmarkのRylod 19 Pharma（GDO）であった。安息香酸及びパモ酸（又はエンボン酸）はそれぞれBz及びPAMと略記する。

20

【 0 1 7 4 】

【表 9】

水及びブプレノルフィン塩を含む直ちに投与可能な脂質ブプレノルフィン組成物（重量％）。

製剤名	BUP	SPC	GDO	EtOH	NMP	HCl(aq) pH0.52	WFI	CA	Bz	PAM
C1	2.11	33.95	33.9 5	15.00	-	15.00	-	-	-	-
C2	5.29	31.86	31.8 6	15.00	-	-	15.00	1.00	-	-
C3	1.06	33.97	33.9 7	15.00	-	-	15.00	1.00	-	-
C4	2.11	32.95	32.9 5	15.00	-	-	15.00	2.00	-	-
C5	2.11	33.75	33.7 5	15.00	-	-	15.00	0.40	-	-
C6	2.11	38.75	38.7 5	10.00	-	-	10.00	0.40	-	-
C7	5.29	41.10	41.1 0	10.00	-	-	-	-	2.60	-
C8	5.29	35.16	35.1 6	5.00	15.00	-	-	-	-	4.39
C9	5.29	35.71	35.7 1	5.00	15.00	-	-	-	-	3.29
C10	5.29	36.26	36.2 6	5.00	15.00	-	-	-	-	2.19
C11	1.06	34.47	34.4 7	15.00	-	-	15.00	-	-	-
C12	2.11	33.95	33.9 5	15.00	-	-	15.00	-	-	-
C13	1.06	39.47	39.4 7	10.00	-	-	10.00	-	-	-

【 0 1 7 5 】

実施例 1 4

脂質ブプレノルフィン製剤の充填済み注射器への充填。

【 0 1 7 6 】

以降 C A M 2 0 3 8 と呼ぶ製剤 A 1 を上の実施例 1 1 に従ってバッチサイズ 1 0 0 m L で製造した。製剤を 1 m L の（長い）充填済み注射器（1 . 0 m L の長い G e r r e s h e i m e r ガラス、ステードニードル 2 5 G 1 6 m m 薄壁、シリコン油処理済み、バッチ番号：1 0 0 0 1 0 2 2 1 0 ）に充填し、プランジャーストッパー（W e s t 2 3 4 0 4 4 3 2 / 5 0 / G R A U B 2 4 0 W e s t a r （登録商標）R S、ロット番号 N r : 1 1 1 2 0 2 0 5 2 8 ）及びプランジャーロッド（G e r r e s h e i m e r P l u n g e r ロッド 1 m L 長い 5 5 1 0 3、製品番号：5 5 1 0 3 0 0 0 1 ）を組み立てた。

【 0 1 7 7 】

実施例 1 5

組成物による P K プロファイルの制御

製剤 A 3 及び A 1 8 （実施例 1 1 を参照されたい）をそれぞれ 5 0 m g / k g 及び 1 4 0 m g / k g の用量でラットに皮下投与した（1 グループ当たり N = 6 ）。投与後 2 1 日目まで血液試料を採取した。以下に記載する通りに血漿中濃度を決定し、各薬物動態プロファイルを図 4 に示す。図からわかる通り、製剤 A 3 では、血漿中レベルが短時間（約 2

10

20

30

40

50

4 時間) で C_{max} に達した後、安定し、徐々に低下しているのに対して、製剤 A 1 8 では、血漿中レベルがこれよりも長い時間 (約 8 日) で C_{max} に達した後、徐々に低下している。また、製剤 A 1 8 のブプレノルフィン負荷量が 3 5 重量 % と高く、より高用量を投与したにもかかわらず、最初の数日間は血漿中レベルが製剤 A 3 よりも低いことも注目に値する。

【 0 1 7 8 】

プロトコル :

製剤 A 3 / A 1 8 をそれぞれ 5 0 m g / k g 及び 1 4 0 m g / k g の用量でラットに皮下投与し、投与前、投与 1 時間後、6 時間後、1 日後、2 日後、5 日後、8 日後及び 1 4 日後に血液試料を採取した。別のグループに Temgesic (ブプレノルフィン塩基の濃度 0 . 3 0 m g / m L に相当するブプレノルフィン塩酸塩の注射水溶液) を静脈内投与し (0 . 4 5 m g / k g 、 N = 6) 、投与前、1 分後、5 分後、1 0 分後、3 0 分後、6 0 分後、3 時間後、6 時間後及び 2 4 時間後に血液試料を採取した。ラット血漿中のブプレノルフィン分析に適合させた市販の E L I S A キットを用いて血漿中濃度を決定した。各治療群の曲線下面積 (A U C) を計算し、製剤 A 3 皮下投与群の A U C と Temgesic 静脈内投与群の A U C とを比較することにより、絶対バイオアベイラビリティを計算した。結果から、全製剤の絶対バイオアベイラビリティが極めて高いことが明らかになった。

【 0 1 7 9 】

実施例 1 6 :

高濃度ブプレノルフィン (buprenorphine) を含有する水和製剤の脂質液晶相構造をシンクロトロン SAXD により試験した。I 9 - 1 1 - 4 SAXS ビームライン (MAX - lab 、 Lund University) でディフラクトグラムを記録した。本明細書では、シンクロトロン SAXS を用いて、4 0 / 6 0 SPC / GDO 及び 7 0 / 3 0 (脂質 + BUP) / NMP (「 B J 」) の液晶 (LC) 相構造に対する BUP 濃度の影響を検討する。このほか、BUP を 3 5 重量 % 含有する LC 相構造に対する温度の影響を 2 5 、3 7 及び 4 2 で検討し、関連する温度範囲をカバーした。

【 0 1 8 0 】

材料

【 0 1 8 1 】

【表 1 0 】

実験に使用した添加剤。

説明	略号	供給業者
大豆ホスファチジルコリン	SPC	Lipoid社
ジオレイン酸グリセロール (Rylo DG 19)	GDO	Danisco社
N-メチル-2-ピロリドン	NMP	ISP社
リン酸緩衝生理食塩水	PBS	Sigma-Aldrich社
滅菌水	H2O	Apoteket社

【 0 1 8 2 】

簡潔に述べると、全成分を計量した後、室温にてローラテーブルで混合することにより、脂質製剤を調製した。次いで製剤を室温で 5 日間、リン酸緩衝生理食塩水 (P B S) で重量比 1 / 9 にて平衡化し、水和後 3 日目及び 4 日目に、それぞれ透明度及び均一性を確認した。各製剤約 1 0 0 m g を P B S 緩衝液で平衡化した。

【 0 1 8 3 】

シンクロトロン SAXD による測定を I 9 - 1 1 - 4 ビームライン、MAX - lab で実施した。試料を 3 種類の温度 (2 5 、3 7 及び 4 2) でそれぞれ X 線に 6 0 秒間曝露した。試料を各温度で少なくとも 5 分間平衡化させた後、ディフラクトグラム (d i f f r a t o g r a m) を記録した。

【 0 1 8 4 】

SAXDにより試験した試料の組成を表11に記載する。SAXDのデータを示し、以下で更に考察する。

【0185】

【表11】

異なる割合のBUP及びPBS希釈による「BJ」-BUP製剤。

製剤ID番号:	SPC/GDO	脂質/NMP/BUP	製剤/PBS
4217	40/60	69.7/30.3/0	1/9
4216	40/60	59.9/29.8/10.3	1/9
4215	40/60	49.8/30.2/20.0	1/9
4214	40/60	39.9/30.2/29.9	1/9
4213-5	40/60	34.9/30.1/35.0	1/9

10

【0186】

製剤中のBUPの影響

図5からわかる通り、40/60 SPC/GDO及び30%NMPを用いた「BJ」(高負荷量、BUP 35%)製剤は、いずれの割合のBUP(0~35%)でも立方ミセル(I2)相(Fd3m)を示す。また、25 から37 及び42 に加熱しても立方Fd3m構造が保存される(図6)。

【0187】

結論

BUPを含有する水和製剤脂質液晶相をシンクロトロンSAXSで試験した。試験は、最大で少なくとも35%のBUP負荷量でも、前駆製剤を水性緩衝液に加えたとき(緩衝液中10%の製剤)、所望の液晶脂質相の特性がみられることを示している。この相挙動は25、37 及び42 でBUP 35%においてみられる。

20

【0188】

実施例17 高負荷量PLGA及び脂質前駆体制剤

上の実施例(16及び12)のプロトコルに従い、以下に示す成分(重量%)を用いて製剤2038BUP-BJ(脂質-BUP 352mg/mL)及び2038UP-AL(PLGA-BUP 150mg/mL)を調製した。各組成物を数種類の投与量レベルでラット6匹に皮下注射することにより試験した。

30

【0189】

【表12】

PK-12-454

被験品	BUP	SPC	GDO	NMP
2038BUP-BJ	35.00	14.00	21.00	30.00

【0190】

【表13】

グループ番号	個体数	処置	投与経路	投与体積 (mL/kg)	BUPの用量 (mg/kg)
1	6	2038BUP-BJ	皮下	0.17	60
2	6	2038BUP-BJ	皮下	0.29	100
3	6	2038BUP-BJ	皮下	0.40	140
4	6	2038BUP-BJ	皮下	0.51	180

40

【0191】

【表 1 4】

P K - 1 1 - 4 1 5

被験品	BUP	PLGA	NMP
2038BUP-AL	15.00	21.25	63.75

【 0 1 9 2 】

【表 1 5】

グループ番号	個体数	処置	投与経路	BUPの用量 (mg/kg)	投与体積 (mL/kg)
1	6	2038BUP-AL	皮下	30	0.2
2	6	2038BUP-AL	皮下	60	0.4
3	6	2038BUP-AL	皮下	90	0.6

10

【 0 1 9 3 】

図 7 は、2 種類の組成物の投与後数週間にわたる血漿中 B U P 測定の結果を示している。注目すべきは以下の点である：

脂質製剤は試験期間を通じて緩徐に漸減するプロファイルを示す。

【 0 1 9 4 】

脂質製剤は 2 8 日目の再投与の時点で、投与量に直接的にほぼ比例して依存する血漿中レベルを示す。

20

【 0 1 9 5 】

P L G A 製剤は試験期間中、総 A U C が比較的低く、比較的平坦なプロファイルを示す。

【 0 1 9 6 】

P L G A 製剤は用量にあまり比例しないように思われ、最初の 1 か月間は用量 3 0 m g と用量 6 0 m g が同じ血漿中プロファイルを示す。

【 0 1 9 7 】

比較のため、本発明の前駆体製剤を以下の組成物に関する P C T / G B 2 0 1 1 / 0 5 1 0 5 7 に提供されているデータに対してプロットした：

T A 1 : 5 0 / 5 0 P L G H (2 6 k D) 4 5 % 及び N M P 5 5 % 中、ブプレノルフィン塩基 1 5 %

30

T A 2 : 5 0 / 5 0 P L G H (1 7 k D) 4 0 % 及び N M P 6 0 % 中、ブプレノルフィン塩基 2 0 %

T A 3 : 5 0 / 5 0 P L G H (2 6 K d) 2 0 % 、 5 0 / 5 0 P L G H (1 2 k D) 2 0 % 及び N M P 6 0 % 中、B u p 塩基 2 0 %

T A 4 : 5 0 / 5 0 P L G H (1 2 k D) 4 5 % 及び N M P 5 5 % 中、ブプレノルフィン塩基 2 0 % 。

【 0 1 9 8 】

図 8 は、本発明の直ちに投与可能な組成物と、既知の P C T / G B 2 0 1 1 / 0 5 1 0 5 7 のポリマーデポー組成物との比較を示している。はるかに低い用量でも、本発明の組成物中の利用可能な B U P の量が大幅に増加しているのは明らかである。典型的なラットは体重が 3 3 0 g 前後であるため、用量 6 0 m g / k g は 2 0 m g / ラット前後に相当するが、既知の製剤の 1 0 0 m g / ラットとほぼ同じ A U C アベイラビリティが得られる。

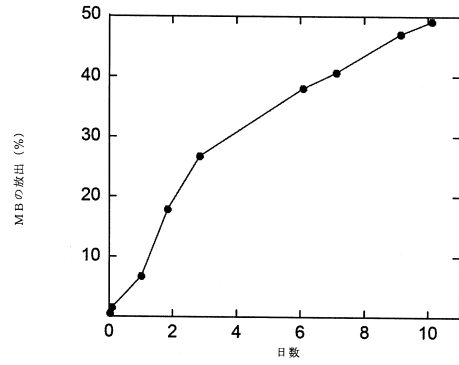
40

【 0 1 9 9 】

図 9 は、本発明の直ちに投与可能な組成物と、既知の P C T / G B 2 0 1 1 / 0 5 1 0 5 7 のポリマーデポー組成物との比較を示している。A U C バイオアベイラビリティ、放出形状及び用量比例性はいずれも本発明の脂質組成物の方がはるかに優れていることは明らかである。具体的には、最低用量 6 0 m g / k g は 2 0 m g / ラットに相当するが、1 0 0 m g / ラットの既知の組成物よりもはるかに優れた放出プロファイル及びバイオアベイラビリティが得られる。

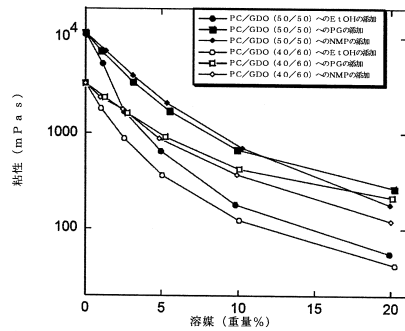
50

【図 1】



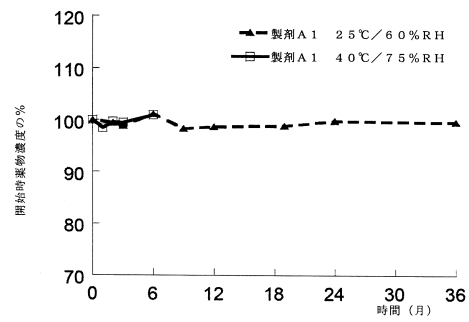
逆六方H_{II}相を形成するデボからのMBの累積放出量。

【図 2】



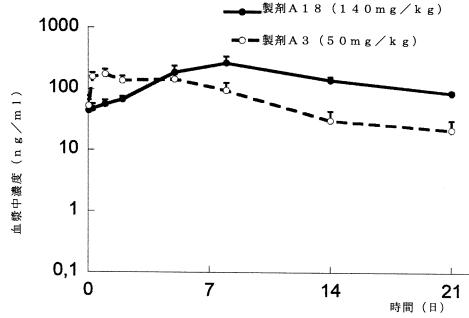
溶媒添加時のデボ前駆体の25℃における粘性の低下。PC/GDO (5.0/5.0 重量/重量) は逆六方H_{II}相の前駆体であり、PC/GDO (4.0/6.0 重量/重量) は立方I₃相の前駆体である。

【図 3】



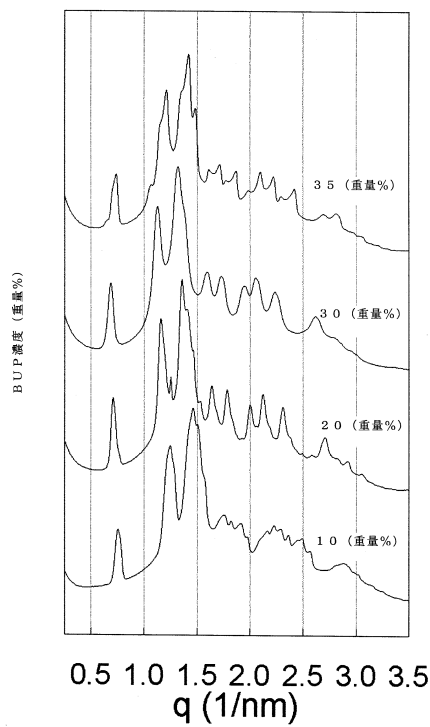
長期間の25℃/60%RH及び高い40℃/75%RH条件での実施例11に記載される製剤A1 (CAM2038-Gとも呼ばれる) におけるブレンノルフィンの安定性。

【図 4】



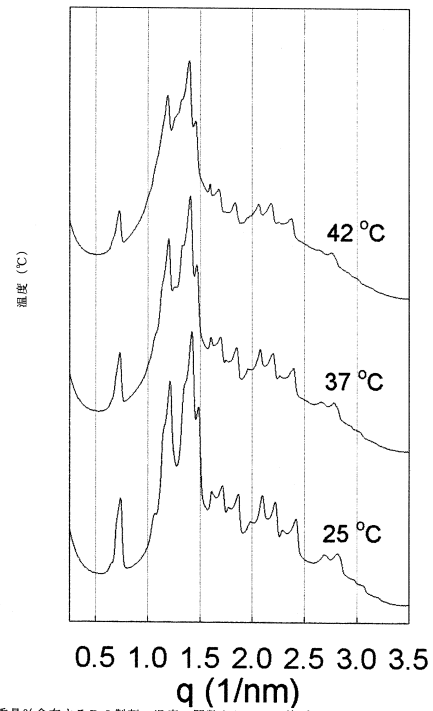
製剤A18及びA3 (実施例11) をそれぞれ用量140mg/kg及び50mg/kgで皮下注射した後のラット (N=6) の血漿中プロファイル。

【図 5】



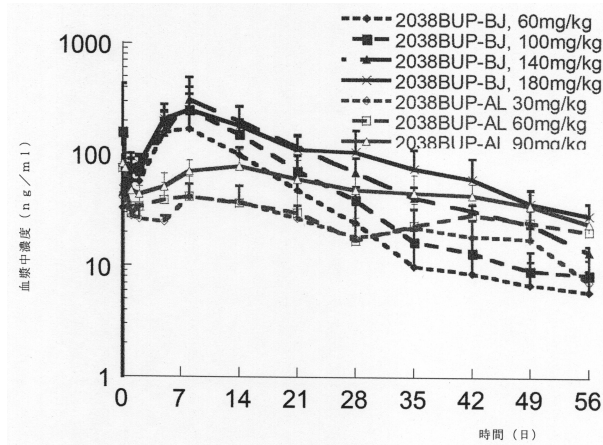
様々な量のBUPを含有するPBSのBJ製剤のX線ディフラクトグラム。試料は製剤とPBSの重量比1/9で調製したものである。BUP濃度を増大させても、依然としてFd3m液晶構造に変化はみられない。

【図 6】



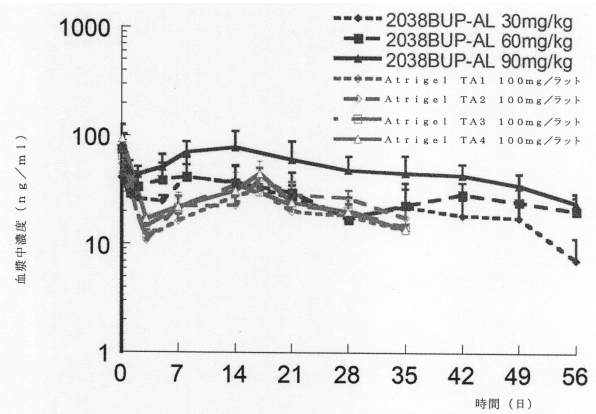
BUPを3.5重量%含有するBJ製剤の温度の関数としてのX線ディフラクトグラム。試料は製剤とPBSの重量比1/9で調製したものである。温度を25℃から42℃に上昇させても、依然としてFd3m液晶構造に変化はみられない。

【図 7】



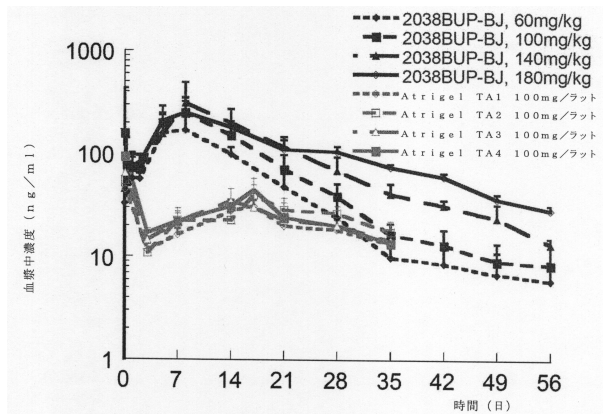
脂質（黒塗りの点の印）及びPLGA（白塗りの点の印）デボ前駆体製剤を様々な濃度で投与した後のBUPの血漿中濃度。

【図 8】



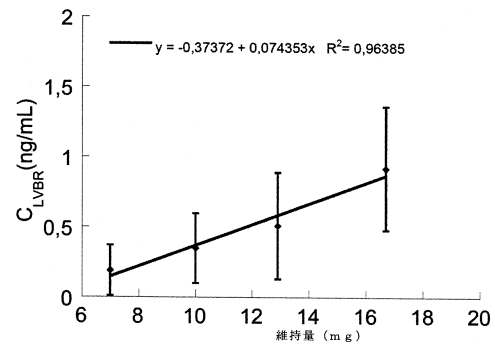
実施例 17 の直ちに投与可能なポリマー性組成物のブプレノルフィン放出と、PCT/GB2011/051057 の従来の組成物のブプレノルフィン放出との比較。

【図 9】



実施例 17 の直ちに投与可能な脂質組成物（黒塗りの印）のブプレノルフィン放出と、PCT/GB2011/051057 の従来の組成物（白塗りの印）のブプレノルフィン放出との比較。

【図 10】



デボ投与に移行する前の対象の以前の毎日維持量に対してプロットした、デボ投与後にレスキューブプレノルフィンが要求された時点の血漿中濃度

 フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08
 A 6 1 P 25/36 (2006.01) A 6 1 P 25/36

(72)発明者 ハルウィグソン、イアン
 スウェーデン、エスイー - 2 2 3 7 0 ルンド、セルヴェガタン 4 1、ガンマ 1、イデオ
 、カムルス エービー
 (72)発明者 ジョンソン、マルクス
 スウェーデン、エスイー - 2 2 3 7 0 ルンド、セルヴェガタン 4 1、ガンマ 1、イデオ
 、カムルス エービー

審査官 馬場 亮人

(56)参考文献 米国特許出願公開第2007/0265190(US, A1)
 特表2008-526934(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 3 1 / 4 8 5
 A 6 1 K 9 / 0 8
 A 6 1 K 4 7 / 1 4
 A 6 1 K 4 7 / 2 2
 A 6 1 K 4 7 / 2 4
 A 6 1 P 2 5 / 0 4
 A 6 1 P 2 5 / 3 6
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
 C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)