(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2012-107064
(P2012-107064A)
(43)公開日　平成24年6月7日(2012.6.7)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 9/10	(2006.01)	A61K	9/10	4C076
A61K 47/22	(2006.01)	A61K	47/22	4C086
A61K 47/34	(2006.01)	A61K	47/34	4C206
A61K 47/14	(2006.01)	A61K	47/14	
A61K 47/44	(2006.01)	A61K	47/44	

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　外国語出願　（全 34 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2012-45876(P2012-45876)
(22)出願日　平成24年3月1日(2012.3.1)
(62)分割の表示　特願2007-533786(P2007-533786)の分割
原出願日　平成17年9月27日(2005.9.27)
(31)優先権主張番号　10/953,841
(32)優先日　平成16年9月28日(2004.9.28)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　501315821
エーピー　ファーマ，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０６３，　レッドウッド　シティ，　サギナウ　ドライブ　１２３
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

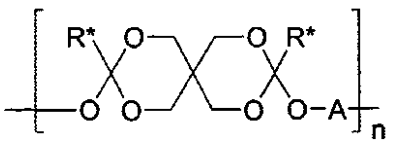
最終頁に続く

(54)【発明の名称】半固体送達賦形剤および薬学的組成物

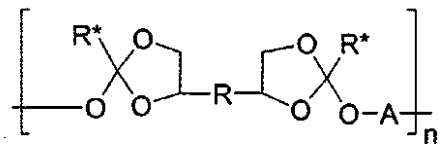
(57)【要約】
【課題】ポリオルトエステルおよび補形剤を含む半固体送達賦形剤ならびにこの送達賦形剤および活性因子を含む制御放出薬学的組成物を提供すること。
【解決手段】半固体送達賦形剤はポリオルトエステルおよび補形剤を含有し、半固体薬学的組成物は活性因子およびこの送達賦形剤を含有する。この薬学的組成物は、局所用の、注射器使用可能な、または注射可能な処方物であり得；活性因子の局所送達のために適している。１つの実施形態において、化学療法薬によって、放射能誘起性悪心および嘔吐によって、および／または手術後誘起性悪心および嘔吐によって誘起された嘔吐の、この治療が必要な患者における治療のための方法を提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
明細書に記載の発明。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（発明の背景）
（発明の分野）
本発明は、ポリオルトエステルおよび補形剤を含む半固体送達賦形剤ならびにこの送達賦形剤および活性因子を含む制御放出薬学的組成物に関する。この薬学的組成物は、活性因子の局所制御送達のための局所用の、注射器使用可能な、または注射可能な形態であり得る。
【背景技術】
【０００２】
（従来技術の説明）
抗生物質、防腐薬、コルチコステロイド、抗腫瘍剤および局所麻酔剤などの大きな部類の活性因子が、局所塗布によってまたは注射によって皮膚または粘膜に投与され得る。活性因子は、局所的にまたは全身的に作用し得る。局所送達は、軟膏、クリーム、エマルジョン、水剤、懸濁液その他などの組成物の使用を通じて達成され得る。活性因子の送達のための注射剤としては、水剤、懸濁液およびエマルジョンが挙げられる。これらの調合薬のすべてが、何年もの間、活性因子の送達のために広範囲に使用されてきた。しかし、これらの調合薬は、短時間作用性でありそしてそれゆえ、これらを、活性／治療が必要な部位の血流中に治療上有効な投与濃度で維持するために、たびたび、一日に数回投与しなければならないという不利益をこうむっている。
近年、投与後長期にわたり治療上の反応を提供する剤形を開発するために、多くの進歩がなされた。これらの製品は、リポソーム、マイクロカプセル、ミクロスフェア、ミクロパーティクルおよびその他などの、マイクロカプセル化によって達成され得る。この型の剤形については、活性因子を、典型的にマイクロカプセル、リポソームまたはミクロパーティクル中に閉じ込めまたはカプセル化し、これらを次に生体内に注射を経てまたは移植物の形態で導入する。この型の剤形からの活性因子の放出速度は制御され、これは頻繁に投薬する必要を排除する。しかし、これらの製造は煩わしく、たびたび高コストに終わっている。加えて、これらは、多くの場合、低い再現性しか有さず、それゆえにこれらの放出のパターンは信頼性を欠く。さらに、有機溶媒を製造過程において使用している場合、組成物中に有機溶媒残渣が存在し得、これは非常に有毒であり得る。有機溶媒の使用は、環境上の理由および火災危険上の理由からもまた望ましくない。
治療因子の送達のための合成生分解性ポリマーに対する関心は、１９７０年代初期に、ポリ（乳酸）を使用した（非特許文献１）の仕事ともに始まった。この時より、非常に多くの他のポリマーが調製され、活性因子の制御放出のための生腐食性（ｂｉｏｅｒｏｄｉｂｌｅ）マトリックスとして研究されてきた。（特許文献１、特許文献２、特許文献３、特許文献４、特許文献５、特許文献６、特許文献７および特許文献８）は、活性因子の制御送達に使用され得る様々な型の生分解性または生腐食性（ｂｉｏｅｒｏｄｉｂｌｅ）ポリマーを開示している。これらポリマーの多くが、半固体の形態で出現し得る。しかし、半固体ポリマー材料は、しばしば粘着性がありすぎる。その結果、活性因子は、たびたび、半固体ポリマー材料から容易にはおよび信頼性を持っては放出され得ない。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００３】
【特許文献１】米国特許第４，０７９，０３８号明細書
【特許文献２】米国特許第４，０９３，７０９号明細書
【特許文献３】米国特許第４，１３１，６４８号明細書

【特許文献４】米国特許第４，１３８，３４４号明細書
【特許文献５】米国特許第４，１８０，６４６号明細書
【特許文献６】米国特許第４，３０４，７６７号明細書
【特許文献７】米国特許第４，９４６，９３１号明細書
【特許文献８】米国特許第５，９６８，５４３号明細書
【非特許文献】
【０００４】
【非特許文献１】Ｙｏｌｌｅｓら，Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｎｅｗｓ，１９７０年，第１巻，ｐｐ．９－１５
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
（発明の概要）
本発明の第１の目的は、ポリオルトエステルおよび補形剤を含む半固体送達賦形剤を提供することである。補形剤は、ポリオルトエステルと容易に混和し、そして結果として生じた半固体送達賦形剤は、滑らかで流動可能なテクスチャーを有する。本発明に適切なポリオルトエステルは、下の式Ｉおよび式ＩＩによって表される。
【０００６】
本発明の別の目的は、活性因子の局所制御送達のための制御放出半固体薬学的組成物を提供することである。組成物は、活性因子および半固体送達賦形剤を含む。
【０００７】
本発明のさらなる目的は、局所的に作用する活性因子（特に局所麻酔剤）の制御送達のための、半固体の注射器使用可能なまたは注射可能な組成物を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
ポリオルトエステルを、補形剤と室温下で、溶媒の使用なしに均一に混合し得る。この工程の別の変形形態では、ポリオルトエステルを補形剤と、約５℃および２００℃の間で、より好ましくは約２０℃および１５０℃の間で、もっとも好ましくは約２５℃および１００℃の間で、均一に混合し得る。一つの変形形態では、ポリオルトエステルを一つの温度下、例えば約７０℃下に置き得、補形剤を違う温度下、例えば約１２０℃下に置き得、そしてこの二つの成分を混合して、室温より高い最終温度を得る。この二つの成分のそれぞれに望まれる温度は、選択されたポリオルトエステルおよび補形剤の型に基づく。結果として生じる半固体送達賦形剤および制御放出薬学的組成物は、有用なテクスチャーおよび粘性を有し、そして組成物からの活性因子の放出速度はまた、望まれる治療効果に適応するように、便利におよび確実に調節され得る。
【０００９】
このように、第一の局面では、本発明は：
（ａ）式Ｉまたは式ＩＩのポリオルトエステルであって
【００１０】
【化８】



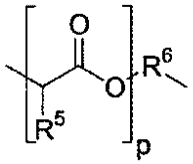
(I)



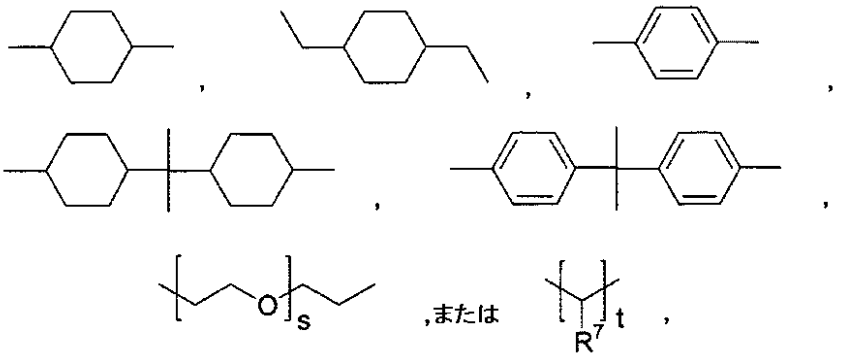
(II)

式中、
Ｒは、結合、－（ＣＨ$_2$）$_a$－または－（ＣＨ$_2$）$_b$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_c$－であり；式中ａは１～１０の整数、ならびにｂおよびｃは、独立に１～５の整数であり；
Ｒ*はＣ$_{1～4}$アルキルであり；

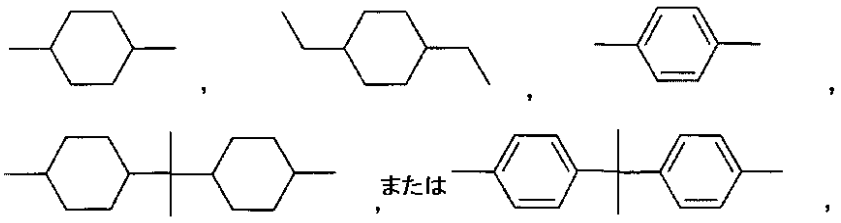
ｎは少なくとも５の整数であり；および
Ａは、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}またはＲ^{4}であり、
Ｒ^{1}は：
【００１１】
【化９】



であり
式中：
ｐは１～２０の整数であり；
Ｒ^{5}は水素またはＣ$_{1～4}$アルキルであり；および
Ｒ^{6}は：
【００１２】
【化１０】

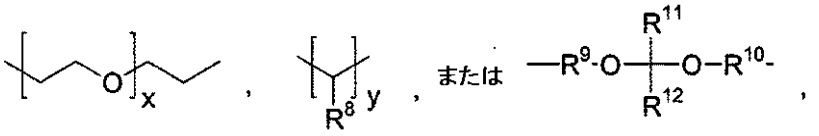


であり
式中：
ｓは０～３０の整数であり；
ｔは２～２００の整数であり；および
Ｒ^{7}は水素またはＣ$_{1～4}$アルキルであり；
Ｒ^{2}は：
【００１３】
【化１１】



であり、
Ｒ^{3}は：
【００１４】

【化１２】



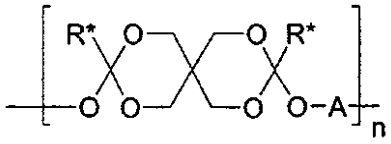
であり
式中：
ｘは０～３０の整数であり；
ｙは２～２００の整数であり；
R^8は水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり；
R^9およびR^{10}は独立に$C_{1\sim12}$アルキレンであり；
R^{11}は水素または$C_{1\sim6}$アルキルであり、およびR^{12}は$C_{1\sim6}$アルキルであり；
またはR^{11}およびR^{12}は一緒になって$C_{3\sim10}$アルキレンであり；
ならびに
R^4は、アミド基、イミド基、尿素基およびウレタン基から独立に選択される少なくとも一つの官能基を含むジオールであり；
Ａ単位の少なくとも０．０１モル％が、式R^1である、ポリオルトエステル、ならびに
（ｂ）２００から４０００の間の分子量を有するポリエチレングリコールエーテル誘導体、４００から４０００の間の分子量を有するポリエチレングリコールコポリマー、$C_{2\sim19}$脂肪族カルボン酸のモノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドまたはこのような酸の混合物、アルコキシル化テトラヒドロフルフリルアルコールおよびこれらの$C_{1\sim4}$アルキルエーテルおよび$C_{2\sim19}$脂肪族カルボン酸エステル、および生体適合性オイルから選択される、薬学的に許容可能な、ポリオルトエステル適合性液体補形剤
を含む半固体送達賦形剤を提供する。

【００１５】
第２の局面では、本発明は
（ａ）活性因子；および
（ｂ）送達賦形剤として、上記の半固体送達賦形剤
を含む制御放出半固体薬学的組成物を提供する。

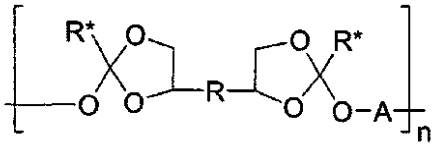
【００１６】
第３の局面では、本発明は、活性因子の制御放出局所投与によって治療可能な疾患状態を治療する方法、特に局所麻酔剤の投与によって痛みを治療する方法であって、治療的に有効な量の活性因子を上記の薬学的組成物の形態で局所投与する工程を含む方法、を提供する。

【００１７】
第４の局面では、本発明は、活性因子の制御放出局所投与によって治療可能な疾患状態を治療する方法、特に制吐薬の投与によって悪心および／または嘔吐を治療するまたは予防する方法であって、治療的に有効な量の活性因子を上記の薬学的組成物の形態で局所投与する工程を含む方法、を提供する。
例えば、本発明は以下の項目を提供する。
（項目１）
薬学的組成物であって、
（Ａ）半固体送達賦形剤であって：
（ｉ）式Ｉまたは式ＩＩのポリオルトエステルであって

【化１】

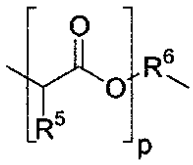


(I)

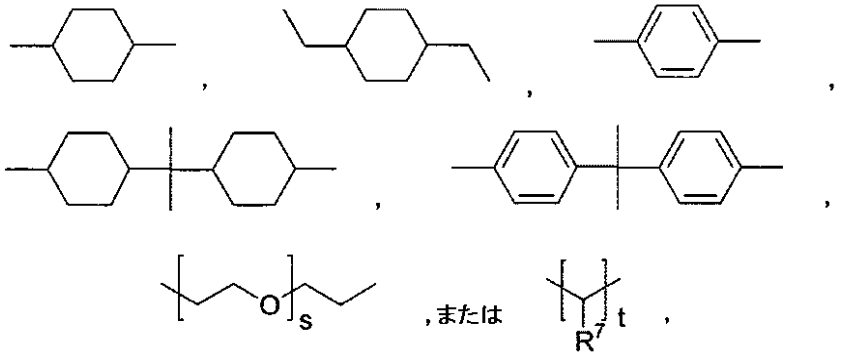


(II)

式中、
Ｒは、結合、－（ＣＨ$_2$）$_a$－または－（ＣＨ$_2$）$_b$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_c$－であり；式中
ａは１～１０の整数、ならびにｂおよびｃは、独立に１～５の整数であり；
Ｒ*はＣ$_{1～4}$アルキルであり；
ｎは少なくとも５の整数であり；および
Ａは、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^{3}またはＲ^{4}であり、
Ｒ^{1}は：
【化２】

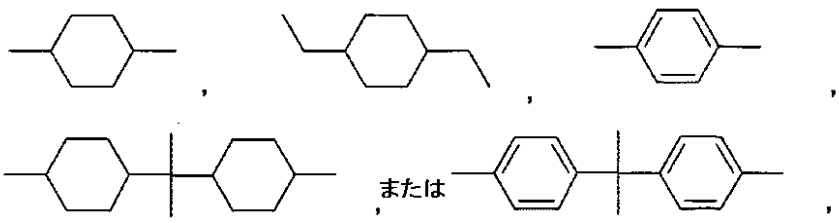


であり
式中：
ｐは１～２０の整数であり；
Ｒ^{5}は水素またはＣ$_{1～4}$アルキルであり；および
Ｒ^{6}は：
【化３】



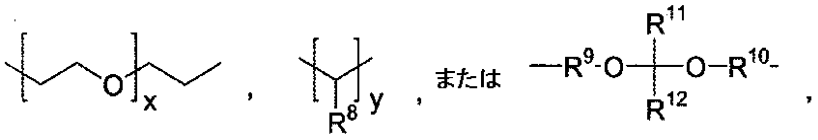
であり
式中：
ｓは０～３０の整数であり；
ｔは２～２００の整数であり；および
Ｒ^{7}は水素またはＣ$_{1～4}$アルキルであり；
Ｒ^{2}は：

【化４】



であり、
Ｒ^{3}は：

【化５】



であり
式中：
ｘは０～３０の整数であり；
ｙは２～２００の整数であり；
Ｒ^{8}は水素またはＣ$_{1～4}$アルキルであり；
Ｒ^{9}およびＲ^{10}は独立にＣ$_{1～12}$アルキレンであり；
Ｒ^{11}は水素またはＣ$_{1～6}$アルキルであり、およびＲ^{12}はＣ$_{1～6}$アルキルであり；
またはＲ^{11}およびＲ^{12}は一緒になってＣ$_{3～10}$アルキレンであり；
ならびに
Ｒ^{4}は、アミド基、イミド基、尿素基およびウレタン基から独立に選択される少なくとも一つの官能基を含むジオールの残基であり；
Ａ単位の少なくとも０．０１モル％が、該式Ｒ^{1}である、ポリオルトエステル；ならびに
（ｉｉ）２００から４０００の間の分子量を有するポリエチレングリコールエーテル誘導体、４００から４０００の間の分子量を有するポリエチレングリコールコポリマー、Ｃ$_{2～19}$脂肪族カルボン酸のモノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドまたはこのような酸の混合物、アルコキシル化テトラヒドロフルフリルアルコールおよびこれらのＣ$_{1～4}$アルキルエーテルおよびＣ$_{2～19}$脂肪族カルボン酸エステル、および生体適合性オイルから選択される、薬学的に許容可能な、ポリオルトエステル適合性液体補形剤
を含む半固体送達賦形剤；ならびに
（Ｂ）制吐薬、および／または麻酔薬
を含む薬学的組成物。

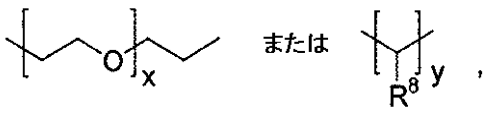
（項目２）
前記ポリオルトエステルの濃度が１重量％から９９重量％までの範囲である、項目１に記載の半固体送達賦形剤。

（項目３）
前記ポリオルトエステルが１，０００から２０，０００の間の分子量を有する、項目１に記載の半固体送達賦形剤。

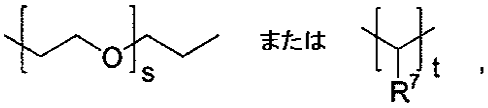
（項目４）
前記Ａ単位が前記式Ｒ^{1}である部分が１モル％から９０モル％の間である、項目１に記載の半固体送達賦形剤。

（項目５）
前記ポリオルトエステルが式Ｉであり、
式中：

ＡがＲ[2]に等しい単位はなく；
Ｒ[3]は：
【化６】



であり、
式中：
ｘは０～１０の整数であり；
ｙは２～３０の整数であり；および
Ｒ[6]は：
【化７】



であり、
式中：
ｓは０～１０の整数であり、ｔは２～３０の整数であり；ならびに
Ｒ[5]、Ｒ[7]およびＲ[8]は、独立に水素またはメチルである、項目１に記載の半固体送達賦形剤。
（項目６）
Ｒ[3]およびＲ[6]は両方とも－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_2$－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）－であり；
Ｒ[5]はメチルであり；および
ｐは１または２である、項目５に記載の半固体送達賦形剤。
（項目７）
Ｒ[3]およびＲ[6]は両方とも－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_9$－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）－であり；
Ｒ[5]はメチルであり；および
ｐは１または２である、項目５に記載の半固体送達賦形剤。
（項目８）
前記麻酔薬が、ブピバカイン、リドカイン、メピバカイン、ピロカインおよびプリロカインからなる群から選択される、項目１に記載の薬学的組成物。
（項目９）
前記組成物中の前記麻酔薬の濃度が約１ｗｔ．％～約５ｗｔ．％である、項目８に記載の薬学的組成物。
（項目１０）
前記制吐薬がグラニセトロンである、項目１に記載の薬学的組成物。
（項目１１）
前記制吐薬の割合が、前記組成物の０．１重量％から８０重量％である、項目１に記載の薬学的組成物。
（項目１２）
前記制吐薬の割合が、前記組成物の１重量％から５重量％である、項目１１に記載の薬学的組成物。
（項目１３）
前記組成物が局所用、注射器使用可能または注射可能形態である、項目１０に記載の薬学的組成物。
（項目１４）

前記制吐薬が、５－ＨＴ$_3$拮抗剤、ドーパミン拮抗剤、抗コリン作用性薬、ＧＡＢＡ$_B$レセプター作用薬、ＮＫ$_1$レセプター拮抗剤、ＧＡＢＡ$_A$α$_2$レセプター作用薬および／またはＧＡＢＡ$_A$α$_3$レセプター作用薬からなる群から選択される、項目１に記載の薬学的組成物。

（項目１５）

前記制吐薬が、５－ＨＴ$_3$拮抗剤である、項目１４に記載の薬学的組成物。

（項目１６）

前記５－ＨＴ$_3$拮抗剤が、オンダンセトロン、グラニセトロンおよびトロピセトロンからなる群から選択される、項目１５に記載の薬学的組成物。

（項目１７）

さらに第２の制吐薬を含み、組み合わせ組成物を形成する、項目１６に記載の薬学的組成物。

（項目１８）

前記第２の制吐薬が、α－２－アドレノレセプター作用薬、ドーパミン拮抗剤、抗コリン作用性薬、ＧＡＢＡ$_B$レセプター作用薬、ＮＫ$_1$レセプター拮抗剤、ＧＡＢＡ$_A$α$_2$レセプター作用薬および／またはＧＡＢＡ$_A$α$_3$レセプター作用薬からなる群から選択される、項目１７に記載の薬学的組成物。

（項目１９）

前記α－２－アドレノレセプター作用薬が、クロニジン、アプラクロニジン、パラ－アミノクロニジン、ブリモニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、テトラヒドロゾリン、トラマゾリン、デトミジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、Ｂ－ＨＴ９２０、Ｂ－ＨＩＴ９３３、キシラジン、リルメニジン、グアナベンズ、グアンファシン、ラベタロール、フェニレフリン、メフェンテルミン、メタラミノール、メトキサミンおよびキシラジンからなる群から選択される、項目１８に記載の薬学的組成物。

（項目２０）

化学療法薬によって、放射能誘起性悪心および嘔吐によって、および／または手術後誘起性悪心および嘔吐によって誘起された嘔吐の、この治療が必要な患者における治療のための方法であって、項目１５に記載の前記５－ＨＴ$_3$拮抗剤を含む前記組成物を該患者に投与する工程を含む、方法。

（項目２１）

前記５－ＨＴ$_3$拮抗剤が、オンダンセトロン、グラニセトロンおよびトロピセトロンからなる群から選択される、項目２０に記載の方法。

（項目２２）

前記患者がヒトである、項目２０に記載の方法。

（項目２３）

前記投与が、外科手術部位へ前記５－ＨＴ$_3$拮抗剤を含む前記組成物を配置する工程を含む、項目２２に記載の方法。

（項目２４）

化学療法薬によって誘起された嘔吐の、この予防が必要な患者における予防のための方法であって、項目１５に記載の前記５－ＨＴ$_3$拮抗剤を含む前記組成物を該患者に投与する工程を含む、方法。

（項目２５）

前記５－ＨＴ$_3$拮抗剤が、オンダンセトロン、グラニセトロンおよびトロピセトロンからなる群から選択される、項目２４に記載の方法。

（項目２６）

前記患者がヒトである、項目２４に記載の方法。

（項目２７）

化学療法薬によって、放射能誘起性悪心および嘔吐によって、および／または手術後誘起性悪心および嘔吐によって誘起された嘔吐に伴う症状を患者において改善するための方法であって、この改善が必要な該患者に、項目１５に記載の前記５－ＨＴ$_3$拮抗剤を含む前

記組成物を投与する工程を含む、方法。
（項目２８）
前記５－ＨＴ$_3$拮抗剤が、オンダンセトロン、グラニセトロンおよびトロピセトロンからなる群から選択される、項目２７に記載の方法。
（項目２９）
前記患者がヒトである、項目２７に記載の方法。
（項目３０）
化学療法薬によって、放射能誘起性悪心および嘔吐によって、および／または手術後誘起性悪心および嘔吐によって誘起された嘔吐の、この予防が必要な患者における予防のための方法であって、項目１５に記載の前記５－ＨＴ$_3$拮抗剤を含む前記組成物および第２の制吐薬を該患者に投与する工程を含む、方法。
（項目３１）
前記第２の制吐薬が、α－２－アドレノレセプター作用薬、ドーパミン拮抗剤、抗コリン作用性薬、ＧＡＢＡ$_B$レセプター作用薬、ＮＫ$_1$レセプター拮抗剤、ＧＡＢＡ$_A$α$_2$レセプター作用薬および／またはＧＡＢＡ$_A$α$_3$レセプター作用薬からなる群から選択される化合物である、項目３０に記載の方法。
（項目３２）
前記成分（Ａ）および（Ｂ）を、溶媒なしで、約２０℃および約１５０℃の間の温度下で混合する工程を含む、項目１の前記送達賦形剤を調製するためのプロセス。
（項目３３）
前記制吐薬および／または麻酔薬が固体形態である項目１に記載の前記薬学的組成物を調製するためのプロセスであって、
（１）随意に、前記活性因子の粒子サイズを減少させるために該活性因子を粉砕する工程；
（２）前記活性因子および前記送達賦形剤を混合する工程；および
（３）随意に、前記活性因子の粒子サイズを減少させるために該組成物を粉砕する工程を含むプロセス。
（項目３４）
前記制吐薬および／または前記麻酔薬が固体の形態である、項目１に記載の前記薬学的組成物を調製するためのプロセスであって、
（１）前記ポリオルトエステルを７０℃まで温める工程；
（２）１２０℃～１５０℃下で前記補形剤中に前記活性因子を溶解する工程；および
（３）該７０℃のポリオルトエステルを１２０℃の該活性因子の補形剤溶液へ、攪拌器を用いて、成分の均一な分布を得るように、以下の条件下：
（ａ）不活性雰囲気下で、
（ｂ）随意に、混合容器を７０℃まで加温して；または
（ｃ）随意に、混合工程中に混合物の温度を周囲の条件下で平衡化させる
で混合する工程
を含むプロセス。
【発明を実施するための形態】
【００１８】
（発明の詳細な説明）
（定義）
本明細書において他の定義がなされない限り、全ての専門用語および科学用語は、本明細書においては、合成化学、薬理学および美容術の分野の当業者によって一般に使用されかつ理解されているそれらの通常の定義に従って、使用される。
【００１９】
「活性因子（ａｃｔｉｖｅ　ａｇｅｎｔ）」は、有益なまたは有用な結果を生み出すどんな化合物または化合物の混合物でも包含する。活性因子は、賦形剤、担体、希釈剤、潤滑剤、結合剤および他の処方補助剤ならびにカプセル化成分またはそれ以外の保護成分の

ような成分と区別可能である。活性因子およびそれらの薬学的に許容される塩の例としては、薬学的因子、農学的因子または美容術的因子が挙げられる。適切な薬学因子は、局所的にまたは全身的に作用する薬学活性因子を包含し、これらは被験体に、局所塗布または病変内局所塗布（例えば、擦過した皮膚、裂傷、刺創その他への塗布、ならびに外科的創中への塗布を包含する）によって、または、皮下注射、皮内注射、筋肉内注射、眼内注射または関節内注射などの注射によって投与され得る。これらの因子の例としては、これらだけに限られるわけではないが、抗感染薬（抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗疥癬虫薬または殺シラミ薬を包含する）、防腐薬（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、酢酸マフェナイド、塩化メチルベンゼトニウム、ニトロフラゾン、ニトロメルソールおよびその他）、ステロイド（例えば、エストロゲン、プロゲスチン、アンドロゲン、アドレノコルチコイド、およびその他）、治療ポリペプチド（例えば、インスリン、エリトロポイエチン、骨形態発生タンパク質などの形態発生タンパク質、およびその他）、鎮痛薬および抗炎症薬（例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトロラク、ＣＯＸ－１阻害薬、ＣＯＸ－２阻害薬、およびその他）、癌化学療法薬（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、チオグアニン、カルムスチン、ロムスチン、メルファラン、クロラムブシル、ストレプトゾシン、メトトレキサート、ビンクリスチン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ビンデシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、タモキシフェン、およびその他）、麻酔薬（例えば、モルヒネ、メペリジン、コデイン、およびその他）、局所麻酔薬（例えば、ブピバカイン、ジブカイン、メピバカイン、プロカイン、リドカイン、テトラカイン、およびその他などのアミド型局所麻酔薬またはアニリド型局所麻酔薬）、オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、メトクロプラミド、ドンペリドン、スコポラミン、およびその他などの制吐薬、抗血管新生薬（例えばコンブレスタチン、コントルトロスタチン、抗ＶＥＧＦ薬、およびその他）、多糖類、ワクチン、抗原、ＤＮＡおよび他のポリヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、およびその他、が挙げられる。本発明は、収れん薬、制汗薬、刺激薬、発赤薬、発泡薬、硬化薬、焼灼薬、腐食薬、角質溶解薬，遮光剤および色素脱失薬および止痒薬を含む種々の皮膚用薬などの、他の局所作用活性因子にも適用し得る。用語「活性因子」はさらに、殺真菌薬、殺虫薬および除草薬などの殺生物薬、植物成長促進剤または阻害剤、保存剤、消毒薬、空気洗浄剤および栄養素を包含する。活性因子のプロドラッグ（ｐｒｏ－ｄｒｕｇ）が、本発明の範囲内に包含される。

【００２０】

「アルキル（ａｌｋｙｌ）」は、１個から示された数までの炭素原子を有する直鎖飽和ヒドロカルビルまたは３個から示された数までの炭素原子を有する分枝または環状ヒドロカルビルを意味する（例えば、$C_{1\sim4}$アルキル）。アルキルの例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、シクロプロピルメチル、およびその他が挙げられる。

【００２１】

「アルキレン（ａｌｋｙｌｅｎｅ）」は、１個から示された数までの炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価、三価または四価のアルキレンラジカル、または３個から示された数までの炭素原子を有する分枝飽和シクロアルキレニルまたは環状飽和シクロアルキレニル（例えば、$C_{1\sim4}$アルキレニルまたは$C_{3\sim7}$シクロアルキレニル）を意味し、例えば、１，２－エチレン、１，３－プロピレン、１，２－プロピレン、１，４－ブチレン、１，５－ペンチレン、１，６－ヘキシレン、１，２，５－ヘキシレン、１，３，６－ヘキシレン、１，７-ヘプチレン、およびその他を包含する。

【００２２】

「生腐食性（ｂｉｏｅｒｏｄｉｂｌｅ）」および「生腐食性（ｂｉｏｅｒｏｄｉｂｉｌｉｔｙ）」は、生きた生物体の作用ならびに最も注目に値する生理学的ｐＨおよび温度を含む、生物学的環境の作用によるポリオルトエステルの劣化、分解または消化を言う。本発明のポリオルトエステルの生腐食の主な機構は、ポリオルトエステルの単位間および単

位内の結合の加水分解である。

【００２３】

「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、包括的な用語で、この用語に続いて列挙される要素を含み（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）、にわたり（ｅｍｂｒａｃｉｎｇ）、に及び（ｃｏｖｅｒｉｎｇ）またはを包含する（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）が、しかし他の未列挙要素を除外しないことを意味すると解釈される。

【００２４】

「制御された放出（ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　ｒｅｌｅａｓｅ）」、「持続的放出（ｓｕｓｔａｉｎｅｄ　ｒｅｌｅａｓｅ）」および同様の用語は、活性因子が、塗布または注射の直後に直ちに分散するのではなく、送達賦形剤からある時間の期間にわたり実否確認可能かつ制御可能な速度で放出される場合に起こる活性因子送達の様式を意味するのに使用される。制御された放出または持続的放出は、何時間、何日または何ヶ月にも及び得、非常に多くの要因の関数として変化し得る。本発明の薬学的組成物については、放出速度は、選択された補形剤の型および組成物中の補形剤の濃度に依存する。別の放出速度の決定因子は、ポリオルトエステルの単位間および単位内の結合の加水分解の速度である。加水分解の速度は、次に、ポリオルトエステルの組成およびポリオルトエステル中の加水分解可能結合の数によって制御され得る。本発明の薬学的組成物からの活性因子の放出速度を決定する他の要因としては、粒子サイズ、活性因子の溶解度、媒体の酸度（マトリックスの内部かまたは外部かのどちらでも）ならびにマトリックス中の活性因子の物理学的特性及び化学的特性が挙げられる。

【００２５】

「送達賦形剤（ｄｅｌｉｖｅｒｙ　ｖｅｈｉｃｌｅ）」は、活性因子を関心のある部位へ輸送する働き、隔離または他の方法によって活性因子へのアクセス速度をまたは活性因子の放出速度を制御する働き、および因子の活性が必要とされる領域への因子の塗布を促進する働きを包含する機能を有する組成物を意味する。

【００２６】

「マトリックス（ｍａｔｒｉｘ）」は、ポリオルトエステルが腐食するまたは分解するまで、活性因子の放出を阻止する仕方で活性因子を本質的に保持する、ポリオルトエステルまたは送達賦形剤の物理的構造を意味する。

【００２７】

「ポリオルトエステル適合性（ｐｏｌｙｏｒｔｈｏｅｓｔｅｒ-ｃｏｍｐａｔｉｂｌｅ）」とは、ポリオルトエステルと混合した場合、単一相を形成しかつポリオルトエステルのいかなる物理的または化学的変化も引き起こさない補形剤の特性を言う。

【００２８】

「プロドラッグ（ｐｒｏ－ｄｒｕｇ）」は、望まれる薬理学的効果を生み出すために、投与後インビボで（例えば生物学的液体または酵素によって）被験体によって薬理学的に活性のあるまたはより活性のある型の化合物へ変化または代謝されなければならない、薬理学的に不活性なまたはより活性のない型の化合物を意味する。化合物のプロドラッグは、修飾がインビボで開裂して親化合物を放出し得るように、化合物中に存在する一つ以上の官能基を修飾することによって調製し得る。プロドラッグは、化合物中のヒドロキシ基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基またはカルボニル基を何らかの基と結合させた（この結合がインビボで開裂して、それぞれ遊離のヒドロキシ基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基またはカルボニル基を再生し得る）化合物を含む。プロドラッグの例としては、これらだけに限られるわけではないが、化合物中の、エステル（例えば酢酸エステル、ジアルキルアミノ酢酸エステル、ギ酸エステル、リン酸エステル、硫酸エステルおよび安息香酸エステル誘導体）およびヒドロキシ官能基のカルバミン酸エステル（例えばＮ，Ｎ－ジメチルカルボニル）、カルボキシル官能基のエステル（例えば、エチルエステル、モルホリノエタノールエステル）、Ｎ－アシル誘導体（例えばＮ－アセチル）、Ｎ－マンニッヒ塩基、シッフ塩基およびアミノ官能基のエナミノン、オキシム、アセタール、ケタール、ならびにケトンおよびアルデヒド官能基のエノールエステルなどが挙

げられる。

【００２９】

「半固体（ｓｅｍｉ－ｓｏｌｉｄ）」とは、中位の圧力下で流動可能な材料の機械的物理的状態を意味する。より具体的には、半固体材料は、約１０，０００ｃｐｓと約３，０００，０００ｃｐｓとの間の粘性、特に約５０，０００ｃｐｓと約５００，０００ｃｐｓとの間の粘性を有するべきである。好ましくは処方は、容易に注射器使用可能または注射可能である（これは、処方を、局所用または眼科用の処方では周知の種類の従来型のチューブから、針なし注射器から、または、１６～２５ゲージなどの、１６ゲージまたはそれよりより小さい針を有する注射器から、容易にディスペンスし得ることを意味する）。

【００３０】

「隔離（ｓｅｑｕｅｓｔｒａｔｉｏｎ）」は、ポリオルトエステルマトリックスの内部の空間内への活性因子を閉じ込めまたは保持である。活性因子のマトリックス内への隔離は、因子の毒性効果を制限し、制御された様式で因子の作用時間を長くし、生物中の正確に限定された位置における因子の放出を可能にし、または不安定な因子を環境の作用から保護し得る。

【００３１】

「治療的に有効な量（ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃａｌｌｙ　ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ　ａｍｏｕｎｔ）」は、動物に疾患を治療するために投与する場合、その疾患の処置をもたらすのに十分である量を意味する。

【００３２】

疾患を「処置する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」ことまたは疾患の「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」は、疾患の素因を与えられており得るが、疾患の症状をまだ経験していないまたは症状をまだ示していない動物において疾患が生じるのを予防すること（予防的処置）、疾患を阻害すること（疾患の発達を遅らせるまたは阻止する）、疾患の症状または副作用の軽減を提供すること（待期療法を含む）、疾患を軽減すること（疾患の後退を引き起こす）を包含する。本発明の目的のためには、「疾患」は痛みを含む。

【００３３】

「単位（ｕｎｉｔ）」は、ジケテンアセタール分子の残基およびポリオールの残基からなる、ポリオルトエステル鎖の個々の分節を意味する。

【００３４】

「α－ヒドロキシ酸含有」単位は、ＡがＲ^{1}である単位を意味する、即ち、α－ヒドロキシ酸またはこの環状ジエステルおよび式ＨＯ－Ｒ^{5}－ＯＨのジオールからポリオールが調製される。α－ヒドロキシ酸含有単位であるポリオルトエステルの小部分はポリオルトエステルの加水分解（生腐食）速度、そして次には、活性因子の放出速度にも影響する。

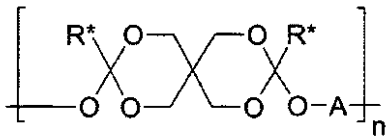
【００３５】

（ポリオルトエステル）

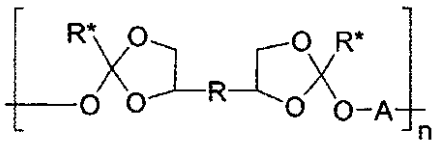
ポリオルトエステルは式Ｉまたは式ＩＩであり

【００３６】

【化１３】



(I)



(II)

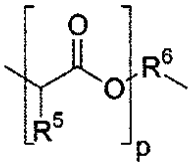
式中、

Ｒは、結合、－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$－または－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{c}$－であり；式中ａは１～１０の整数、ならびにｂおよびｃは、独立に１～５の整数であり；

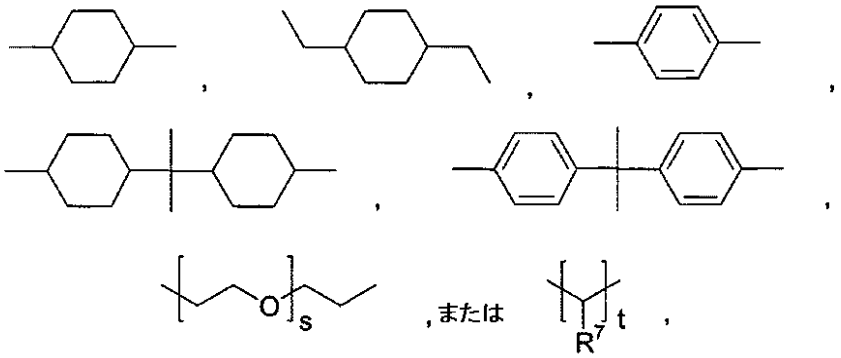
Ｒ*はＣ$_{1～4}$アルキルであり；

ｎは少なくとも５の整数であり；および

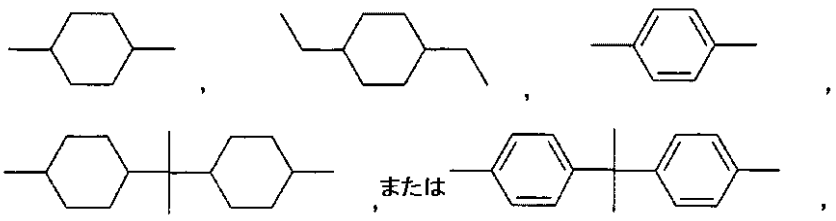
Ａは、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]またはＲ[4]であり、
Ｒ[1]は：
【００３７】
【化１４】



であり
式中：
ｐは１～２０の整数であり；
Ｒ[5]は水素またはＣ[1～4]アルキルであり；および
Ｒ[6]は：
【００３８】
【化１５】

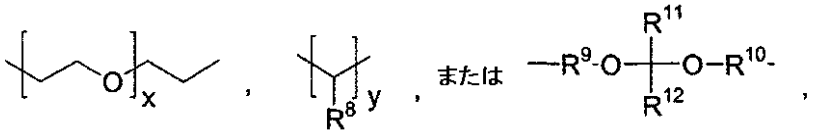


であり
式中：
ｓは０～３０の整数であり；
ｔは２～２００の整数であり；および
Ｒ[7]は水素またはＣ[1～4]アルキルであり；
Ｒ[2]は：
【００３９】
【化１６】



であり、
Ｒ[3]は：
【００４０】

【化１７】



であり
式中：
ｘは０～３０の整数であり；
ｙは２～２００の整数であり；
Ｒ^{8}は水素またはＣ$_{1～4}$アルキルであり；
Ｒ^{9}およびＲ^{10}は独立にＣ$_{1～12}$アルキレンであり；
Ｒ^{11}は水素またはＣ$_{1～6}$アルキルであり、およびＲ^{12}はＣ$_{1～6}$アルキルであり；またはＲ^{11}およびＲ^{12}は一緒になってＣ$_{3～10}$アルキレンであり；ならびに
Ｒ^{4}は、アミド基、イミド基、尿素基およびウレタン基から独立に選択される少なくとも一つの官能基を含むジオールの残基であり；
Ａ単位の少なくとも０．０１モル％が、式Ｒ^{1}である。

【００４１】

本発明のために有用なポリオルトエステルの構造は、式Ｉおよび式ＩＩに示されているように、ジケテンアセタールおよびジオールの残基を交互にする構造であり、それぞれの隣接したジケテンアセタール残基の対は一つのポリオール、好ましくはジオールの残基によって分離されている。

【００４２】

水の存在下、α－ヒドロキシ酸含有単位は、体温の３７℃下および生理学的ｐＨ下で容易に加水分解し、対応するヒドロキシ酸を生成する。これらのヒドロキシ酸は、次に、酸性触媒として作用し、ポリオルトエステルの加水分解速度（外来の酸の添加なしでの）の制御をする。ポリオルトエステルを送達賦形剤または活性因子を閉じ込めるマトリックスとして使用する場合、ポリオルトエステルの加水分解は、活性因子の放出を引き起こす。

【００４３】

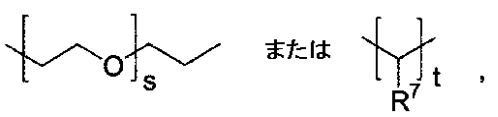
より高いモルパーセンテージの「α－ヒドロキシ酸含有」単位を有するポリオルトエステルは、より高い生腐食速度を有する。好ましいポリオルトエステルは、「α－ヒドロキシ酸含有」単位のモルパーセンテージが、少なくとも０．０１モル％、約０．０１モル％～約５０モル％の範囲にあるものであり、より好ましくは約０．０５モル％から約３０モル％まで、例えば約０．１モル％から約２５モル％、特に約１モル％から約２０モル％である。望まれる組成物を成し遂げるために適切な、「α－ヒドロキシ酸含有」単位のモルパーセンテージは、処方によって変化する。

【００４４】

好ましいポリオルトエステルは：
ｎが、５～１０００の整数であり；
ポリオルトエステルは、１０００～２０，０００、好ましくは１０００～１０，０００、より好ましくは１０００～８０００の分子量を有し；
Ｒ^{5}が、水素またはメチルであり；
Ｒ^{6}が：

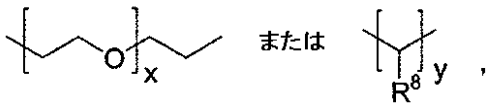
【００４５】

【化１８】

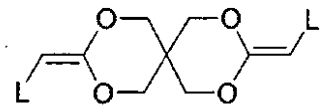


であり、式中、ｓは、０～１０、特に１～４の整数であり；ｔは、２～３０、特に２～

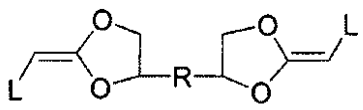
１０の整数であり；Ｒ^{7}は、水素またはメチルであり；
Ｒ^{3}が：
【００４６】
【化１９】



であり、式中、ｘは、０～１０、特に１～４の整数であり；ｙは、２～３０、特に２～１０の整数であり；およびＲ^{8}は、水素またはメチルであり；
Ｒ^{4}が、１個または２個のアミド基、イミド基、尿素基またはウレタン基で割り込まれた、２個～２０個の炭素原子、好ましくは２個～１０個の炭素原子の脂肪族ジオールの残基から選択され；
ＡがＲ^{1}である単位の割合が、約０．０１モル％～約５０モル％、好ましくは０．０５モル％～３０モル％、より好ましくは０．１モル％～２５モル％であり；
ＡがＲ^{2}である単位の割合が、２０％より少なく、好ましくは１０％、特に５％より少なく、および
ＡがＲ^{4}である単位の割合が、２０％より少なく、好ましくは１０％、特に５％より少ない。
【００４７】
これらの選好のどれかが存在することによって、同じポリオルトエステルであっても、その選好を満たさないものより、より好ましいポリオルトエステルとなるが、これらの選好は概して独立しており、そして、より多くの数の選好を満たすポリオルトエステルは、概して、より少ない数の選好を満たすものより、より好ましいポリオルトエステルとなる。
【００４８】
（ポリオルトエステルの調製）
ポリオルトエステルを、米国特許第４，５４９，０１０号明細書および米国特許第５，９６８，５４３号明細書に記載されている方法に従い調製する。具体的に言うと、ポリオルトエステルを、式ＩＩＩまたは式ＩＶのジケテンアセタール：
【００４９】
【化２０】



(III)



(IV)

（式中、Ｌは、水素またはＣ$_{1～3}$アルキルである）、
と式ＨＯ－Ｒ^{1}－ＯＨのジオールおよび式ＨＯ－Ｒ^{2}－ＯＨ、式ＨＯ－Ｒ^{3}－ＯＨまたは式ＨＯ－Ｒ^{4}－ＯＨのうちの少なくとも一つのジオールと反応させることにより、調製する。
【００５０】
二つの型のジオールの混合物を使用してポリオルトエステルを形成するために、ポリオルトエステルの望まれる特徴に基づいて選択される混合比で、混合物を形成する。ＡがＲ^{1}であるジオールの使用量を増加させると、ポリオルトエステルの生腐食性は増加し、そしてＲ^{6}がポリエチレンオキシド部分またはアルカンであるようなジオールの使用は、ポリマーの柔軟性を増加する；ＡがＲ^{2}であるジオールの使用量を増加させると、ポリオルトエステルの硬度を増加する（そしてそれゆえ概して望ましくない、それは特別な状況においては有用であり得るのだが）；ＡがＲ^{3}であるジオールの使用は、ポリオルトエステ

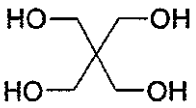
ルの柔軟性を増加し、特にこれらのジオールが低分子量ポリエチレングリコールまたは脂肪族ジオールである場合はそうである。ＡがＲ^{4}であるジオールの使用もまた概して、ポリオルトエステルの近接する鎖間の水素結合のため、ポリオルトエステルの硬度を増加し、使用される他のジオールによって望ましくもまたは望ましくなくもあり得る。

【００５１】

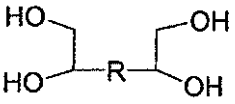
式ＩＩＩおよび式ＩＶの型のジケテンアセタールの調製は、米国特許第４，３０４，７６７号明細書、米国特許第４，５３２，３３５号明細書および米国特許第５，９６８，５４３号明細書において開示されており；当業者に公知である。典型的な方法は、式Ｖ（即ち、ペンタエリトリトール）または式ＶＩのビス（ジオール）：

【００５２】

【化２１】



(V)



(VI)

を２当量の、２－ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタールなどの２－ハロカルボキシアルデヒドジアルキルアセタールと縮合させ、続けて脱ハロゲン化水素し、ジケテンアセタールを得るものである。グリコールのジエチルブロモアセタールとの縮合は、Ｒｏｂｅｒｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，８０、１２４７－１２５４（１９５８）に記載されており、そして脱ハロゲン化水素は、Ｂｅｙｅｒｓｔｅｄｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，５８，５２９－５５３（１９３６）に記載されている。

【００５３】

ジケテンアセタールは、ジビニルアセタールの異性化によっても調製し得る。このように、例えば、３，９－ジ（エチリデン）－２，４，８，１０－テトラオキサスピロ［５．５］ウンデカン（ＤＥＴＯＳＵ）を、ｎ－ブチルリチウムのエチレンジアミン溶液を使用した、３，９－ジビニル－２，４，８，１０-テトラオキサスピロ［５．５］ウンデカンの異性化によって調製し得る。二重結合の異性化は、Ｃｏｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，３８，３２２４（１９７３）に記載されている。これらのジビニルアセタールは、式Ｖまたは式ＶＩのビス（ジオール）と、２当量の、アクロレインまたはクロトンアルデヒドなどのビニルアルデヒドまたは、アクロレインジメチルアセタールなどのこれらのジアルキルアセタールとの縮合によって調製し得、このような縮合反応は周知である。

【００５４】

Ｒが結合である式ＶＩのビス（ジオール）は、エリトルトールである。Ｒが－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$－である式ＶＩのビス（ジオール）は、１，３－ブタジエンまたは１，５－ヘキサジエンなどの、α，ω－ジエンを、四酸化オスミニウム／過酸化水素などの酸化剤を用いることによって、または当該分野で公知の他の方法によって、酸化することで、これらのビス（ジオール）を与え、調製し得る。Ｒが－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{c}$－である式ＶＩのビス（ジオール）は、アリルアルコールなどのω－ヒドロキシ－α－オレフィンを、エピクロロヒドリンなどの、ω－ハロアルキルオキシランと反応させ、２－アリルオキシメチルオキシランなどの、バックボーンが酸素原子によって割り込まれたω－エポキシ－α－オレフィンを形成させ、これを次に四酸化オスミニウム／過酸化水素などの酸化剤を用いることによって、または当該分野で公知の他の方法によって、酸化することで、このビス（ジオール）を与え、調製し得る。

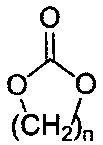
【００５５】

式ＨＯ－Ｒ^{1}－ＯＨ、式ＨＯ－Ｒ^{2}－ＯＨ、式ＨＯ－Ｒ^{3}－ＯＨおよび式ＨＯ－Ｒ^{4}－ＯＨのジオールは、当該分野で公知の方法にしたがって、および例えば米国特許第４，５

４９，０１０号明細書および米国特許第５，９６８，５４３号明細書中に記載されているようにして、調製し得る。ジオールのうちのいくつかは市販のものが入手可能である。ポリエステル部分を構成する式ＨＯ－Ｒ^{1}－ＯＨのジオールは、式ＨＯ－Ｒ^{6}－ＯＨのジオールと０．５モル当量および１０モル当量の間のα－ヒドロキシ酸の環状ジエステル（例えばラクチドまたはグリコリド）を、反応させ、反応を１００℃～２００℃下で約１２時間～約４８時間進行させることで調製され得る。この反応のために特別な溶媒は必要とされないが、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピロリドン、テトラヒドロフランおよびメチルブチルエーテルなどの有機溶媒が使用され得る。ジオールの調製、特に式ＨＯ－Ｒ^{3}－ＯＨのジオールの調製は、一般に、Ｈｅｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｓｃｉ．，Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｌｅｔｔｅｒｓ Ｅｄ．１８：２９３－２９７（１９８０）に開示されており、適切なジビニルエーテルと過剰量の適切なジオールを反応させることによるものである。式ＨＯ－Ｒ^{4}－ＯＨのジオールは、Ｒ^{4}がＲ’ＣＯＮＲ”Ｒ’（アミド）、Ｒ’ＣＯＮＲ”ＣＯＲ’（イミド）、Ｒ’ＮＲ”ＣＯＮＲ”Ｒ’（尿素）およびＲ’ＯＣＯＮＲ”Ｒ’（ウレタン）のジオールを包含する（式中各Ｒ’は、独立に脂肪族、芳香族または芳香族／脂肪族の直鎖または分枝鎖ヒドロカルビルであり、特に２～２２炭素原子の直鎖または分枝鎖アルキルであり、特に２～１０炭素原子であり、より特別には２～５炭素原子である、そしてＲ”は、水素またはＣ$_{1～6}$アルキルであり、特に水素またはメチルであり、より特別には水素である）。いくつかの代表的、式ＨＯ－Ｒ^{4}－ＯＨのジオールとしては、Ｎ，Ｎ’－ビス－（２－ヒドロキシエチル）テレフタルアミド、Ｎ，Ｎ’－ビス－（２－ヒドロキシエチル）ピロメリットジイミド、１，１’－メチレンジ（ｐ－フェニレン）ビス－［３－（２－ヒドロキシエチル）尿素］、Ｎ，Ｎ’－ビス－（２－ヒドロキシエチル）オキサミド、１，３－ビス（２－ヒドロキシエチル）尿素、３－ヒドロキシ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）プロピオンアミド、４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）ブチルアミドおよびビス（２－ヒドロキシエチル）エチレンジカーバメートが挙げられる。これらのジオールは、報告された合成として当該分野で公知であり、市販のものが入手可能である。式ＨＯ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨＣＯ-（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－ＯＨ（式中、ｎは２～６の整数、およびｍは２～５の整数）の代表的ジオールは、２－アミノエタノール、３－アミノプロパノール、４－アミノブタノール、５－アミノペンタノールまたは６－アミノヘキサノールを、β－プロピオラクトン、γ－ブチロラクトン、δ－バレロラクトンまたはε－カプロラクトンと反応させることによって生成する。式ＨＯ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨＣＯＯ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－ＯＨ（式中ｎおよびｍはそれぞれ２～６の整数）の代表的ジオールは、今述べたものと同じアミノアルコールを式

【００５６】

【化２２】



の環状炭酸エステルと、例えば炭酸エチレンなどと反応させることによって生成する。式ＨＯ－Ａ－ＮＨＣＯ－Ｂ－ＣＯＮＨ－Ａ－ＯＨのビス－アミドジオールは、二酸（随意に、ジアシルジハライドなどの活性化型でよい）を、２当量のヒドロキシ－アミンと反応させることによって調製される。式ＨＯ－Ｒ^{4}－ＯＨのジオールの調製の他の方法が、当該分野において公知である。

【００５７】

一旦作ると、望まれる割合の式ＨＯ－Ｒ^{1}－ＯＨのジオールならびに式ＨＯ－Ｒ^{2}－ＯＨ、式ＨＯ－Ｒ^{3}－ＯＨおよび式ＨＯ－Ｒ^{4}－ＯＨのジオールを、式ＩＩＩまたは式ＩＶのジケテンアセタールと、ジケテンアセタールの全モル数のジオールの全モル数に対する比が１：１より少し少ない比（例えば０．５：１～０．９：１）となるようにして、適切

な溶媒中で周囲の温度下で混合する。ジケテンアセタールおよびジオールの間の縮合反応は、例えば米国特許第４，３０４，７６７号明細書、米国特許第４，５４９，０１０号明細書および米国特許第５，９６８，５４３号明細書に記載されている条件；および当業者に周知である条件下；および反応物それ自体の構造からも容易に明らかになる条件下で行う。適切な溶媒は、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ピロリドン、テトラヒドロフランおよびメチルブチルエーテルその他などの、非プロトン性溶媒である。この反応のために触媒は必要ではないが、しかし使用する場合は、適切な触媒は、ヨウ素のピリジン溶液、ｐ-トルエンスルホン酸；サリチル酸、ルイス酸（三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素エーテル錯体、三フッ化ホウ素エーテル錯体、オキシ塩化第２スズ、オキシ塩化リン、塩化亜鉛、五塩化リン、五フッ化アンチモン、第１スズオクテート，塩化第２スズ、ジエチル亜鉛およびこれらの混合物など）；ブレンステッド触媒（ポリリン酸、架橋ポリスチレンスルホン酸、酸性シリカゲルおよびこれらの混合物など）である。使用される触媒の典型的な量は、ジケテンアセタールに対し約０．２重量％である。ジケテンアセタールに対して０．００５重量％～約２．０重量％などの、より少ないまたはより多い量もまた使用し得る。反応が一旦完了すると、反応混合物を冷却させ、そして真空中でｒｏｔｏｅｖａｐｏｒａｔｉｏｎによって濃縮する。濃縮した混合物をさらに、真空中で、高められた温度下で乾燥し得る。

【００５８】

ポリオルトエステルはまた、ジケテンアセタールを選択されたジオールと、同様な反応条件下で、しかし「連鎖停止剤（ｃｈａｉｎ　ｓｔｏｐｐｅｒ）」（ポリオルトエステルの連鎖形成を終了する試薬）の存在下で、反応させることによって調製し得る。適切な連鎖停止剤は、$C_{5\sim20}$アルカノール、特に$C_{10\sim20}$アルカノールである。連鎖停止剤は、好ましくは、ジケテンアセタールに基づいて１モル％から２０モル％までで存在している。このようにして調製されたポリオルトエステルは、低い分子量を有し、ジオールのみを用いたジケテンアセタールとの反応によって調製されるものに比較して、より低い分子量分散を有しており、そしてそれゆえ本発明のために特に適切である。

【００５９】

（補形剤）

本発明のために適切な補形剤は、薬学的に許容可能およびポリオルトエステル適合可能な材料である。これらは、室温下で液体であり、そしてポリオルトエステルと容易に混和可能である。

【００６０】

適切な補形剤としては、ポリ（エチレングリコール）モノアルキルエーテルまたはジアルキルエーテル、好ましくはポリ（エチレングリコール）モノメチルエーテル５５０またはポリ（エチレングリコール）ジメチルエーテル２５０などの、２００～４，０００の間の分子量を有するポリ（エチレングリコール）エーテル誘導体；ポリ（エチレングリコール－コ－ポリプロピレングリコール）などの４００～４，０００の間の分子量を有するポリ（エチレングリコール）コポリマー；ジカプリル酸プロピレングリコールまたはジカプリン酸プロピレングリコールなどの、$C_{2\sim19}$脂肪族カルボン酸とプロピレングリコールのモノエステルもしくはジエステルまたはこのような酸の混合物；カプリル酸グリセル、カプリン酸グリセル、カプリル酸／カプリン酸グリセル、カプリル酸／カプリン酸／ラウリン酸グリセルなどの、$C_{2\sim19}$脂肪族カルボン酸のモノグリセリド、ジグリセリドもしくはトリグリセリドまたはこのような酸の混合物、グリコフロールおよび同様のエトキシル化テトラヒドロフルフリルアルコールならびにこれらの$C_{1\sim4}$アルキルエーテルおよび$C_{2\sim19}$脂肪族カルボン酸エステル；および、ヒマワリ油、ゴマ油および他の非水素化または部分水素化植物油などの生体適合可能油が挙げられる。

【００６１】

これらの材料のほとんどは、市販のものが入手可能であり、例えば，Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙ（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，ＷＩ）からならびにＡｂｉｔ

ｅｃ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ（Ｃｏｌｕｍｂｕｓ，ＯＨ），ＬＩＰＯ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ Ｉｎｃ．（Ｐａｔｅｒｓｏｎ，ＮＪ），およびＪａｒｃｈｅｍ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．（Ｎｅｗａｒｋ，ＮＪ）から入手可能である。

【００６２】

（送達賦形剤）

送達賦形剤は、先行する節に記載されているものから選択される、ポリオルトエステルおよび補形剤を含む。

【００６３】

送達賦形剤中のポリオルトエステルおよび補形剤の濃度は変わり得る。例えば、賦形剤中の補形剤の濃度は、賦形剤の１重量％～９９重量％の範囲に、好ましくは５重量％～８０重量％の範囲に、特に２０重量％～６０重量％の範囲にあり得る。

【００６４】

本出願ではポリオルトエステルおよび補形剤を説明するのに単一の型が用いられてきたが、上記の群から選択される一つをこえるポリオルトエステルおよび補形剤を送達賦形剤中で使用し得ることが理解される。

【００６５】

送達賦形剤は、ポリオルトエステルおよび補形剤を一緒に混合（ｍｉｘｉｎｇ）または調合（ｂｌｅｎｄｉｎｇ）することによって調製される。混合または調合は、例えば室温下などの、約５０℃より低い温度下で、溶媒なしで、室温下で均一な、流動可能なおよびタッキーでない（ｎｏｎ－ｔａｃｋｙ）半固体調合物を達成する何らかの適切な装置を用いて、何かの方法で実行され得る。本発明の別の局面では、混合または調合は、上記の、選択される出発材料の性質に依存して、約５℃～２００℃の間の温度下で、より好ましくは約２０℃～１５０℃の間の温度下で、そしてより好ましくは約２５℃～１００℃の間の温度下で、何らかの方法によって実行し得、均一な、流動可能なおよびタッキーなまたはタッキーでない半固体調合物を室温下で達成する。

【００６６】

（半固体薬学的組成物）

もし活性因子がそれ自体液体または半固体である場合は、送達賦形剤を形成したものと同じ方法によって、即ち半固体処方物の従来の調合法によって、活性因子を送達賦形剤と混合し得る。このような調合は、処方物中の成分の均一な分布を得るのに適した方法で実行される（このような均一性を達成するために必要なあらゆる順番で成分を混合することによって）。しかし、活性因子は典型的には固体である。生じる組成物が滑らかになるように、活性因子の粒子サイズは十分に小さいものである（例えば、１～１００μｍ、特に５～５０μｍ）ことが望まれる。それゆえ、活性因子がすでにミクロサイズの粉末形態でない限り、これは、概して最初に粉砕して、好ましくは１００μｍより小さい細かい粒子として、そして他の成分と混合する前に篩いにかける。機械的混合工程を、室温下で、好ましくは気泡を避けるために真空中で、実行する。この工程の別の局面では、機械的混合工程を、室温下でまたは室温より高い温度下でいかなる真空も使用せずに、実行し得る。もし望むなら、活性因子の粒子サイズのさらなるサイズ縮小を、この半固体混合物をボールミルまたはローラーミルに通すことによって行い得、均一で一様な薬学的組成物が達成される。

【００６７】

活性因子を、すでに形成された送達賦形剤と混合し得、またはポリオルトエステルおよび補形剤と一緒に直接混合し得る。本発明の別の局面では、活性因子、送達賦形剤、ポリオルトエステルおよび補形剤を、均一であり望まれる特徴を有する生成物を得るために適切なあらゆる順番で一緒に混合し得る。

【００６８】

活性因子は、組成物中に、望まれる生物学的または治療上の効果を提供するのに有効な量だけ存在する。組成物の持続的放出特性のために、活性因子は通常、従来の一回投与量よりも多い量で存在する。半固体ポリオルトエステル組成物中の活性因子の濃度は、広範

囲（例えば、組成物全体に基づいて０．１ｗｔ．％～８０ｗｔ．％、好ましくは０．３ｗｔ．％～６０ｗｔ．％、より好ましくは０．５ｗｔ．％～４０ｗｔ．％、例えば１ｗｔ．％～３０ｗｔ．％）にわたって変化し得、種々の要因に、例えば組成物の放出プロフィール、活性因子の治療上の有効投与量および活性因子が放出される時間の期間の望まれる長さなどに依存する。本発明の一つの局面では、半固体ポリオルトエステル組成物中の活性因子の濃度は、約１ｗｔ．％～５ｗｔ．％の間、より好ましくは約２ｗｔ．％～３ｗｔ．％の間である。

【００６９】

ポリオルトエステルの濃度は、組成物の１ｗｔ．％～９９ｗｔ．％、好ましくは５ｗｔ．％～４０ｗｔ．％であり得る。補形剤の全濃度は、組成物の１ｗｔ．％～９０ｗｔ．％、好ましくは５ｗｔ．％～６０ｗｔ．％、より好ましくは１０ｗｔ．％～５０ｗｔ．％である。

【００７０】

必要とされるわけではないが、着色剤および保存料などの、他の薬学的に許容可能な不活性の因子もまた本組成物中に組み込み得ることもまた理解される。

【００７１】

本発明の半固体薬学的組成物は、タッキーではなく流動可能な改善されたテクスチャーを有する。本発明の別の局面では、本発明の半固体薬学的組成物は、タッキーでありそしてまた流動可能である改善されたテクスチャーを有する。本明細書で使用されるときは、用語「タッキーな（ｔａｃｋｙ）」とは、軽く触ったとき組成物が粘着する組成物の物理的性質を言う。組成物はそれゆえに、従来のクリームまたはジェルのような様式で、皮膚または粘膜に便利に塗布し得る。好ましくは処方物は、容易に注射器使用可能または注射可能である（これは、処方物を、局所用または眼病用の処方では周知の種類の従来型のチューブから、針なし注射器から、または、１６～２５ゲージなどの、１６ゲージまたはそれよりより小さい針を有する注射器から、容易にディスペンスし得、そして容易に皮下、皮内または筋肉内注射し得ることを意味する）。処方物は、当技術分野で周知の種々の方法（注射器（注射可能）またはチューブディスペンサーによって、例えば、皮膚または傷に直接または間接に塗布する方法を包む）を用いて塗布され得る。

【００７２】

局所塗布、注射による投与またはあらゆる他のルートの投与（開口した傷への表面または皮下塗布を含む）の後、活性因子は組成物から持続的および制御された様式で放出される。放出の速度は、種々の様式で調節しまたは制御し得、望まれる治療効果のために便宜を図る。この速度は、ポリオルトエステル中のα－ヒドロキシ酸含有単位のモルパーセンテージを変えることによって、または特定の補形剤を選択することによって、または選択する補形剤の量を変えることによって、またはこれらの組み合わせによって、増加または減少させ得る。

【００７３】

この組成物はまた安定である。活性因子の放出速度は、滅菌のための照射による影響を受けない。

【００７４】

（特定の組成物とそれらの利用法）

本発明の例示的組成物、およびそれらの利用法は以下を含む：

（１）随意に、デキサメタゾン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、フルニソリド、フルオシノロン、アセトニド、フルオシノニド、トリアムシノロンなどのグルココルチコステロイドと組み合わせて、局所麻酔薬を含有する組成物であって、局所痛の長い軽減または長い神経ブロックのために、外科手術部位およびその他へ組成物を配置する利用法を含む。この利用法は、以下でさらに論ぜられる；

（２）注射器による配置、または腫瘍へのもしくは腫瘍が切除された手術部位への注射による配置のための、腫瘍の制御または治療および／または腫瘍の切除後の残余腫瘍細胞

から腫瘍が再生するのを抑制するための、（上で「活性因子」の項の下に列挙されているものなどの）癌化学療法薬を含有する組成物；
（３）性周期の同調または避妊のための、フルロゲストン、メドロキシプロゲステロン、ノルゲストレル、ノルゲスチメート、ノルエチンドロンおよびその他などのプロゲストゲンを含有する組成物；
（４）緑内障濾過外科手術への添加物としての、フルオロウラシルおよびその他などの代謝拮抗物質を含有する組成物；黄斑変性および網膜血管新生の治療のための、コンブレスタチンなどの抗血管新生薬を含有する組成物；眼への眼科用薬の制御された放出のための、他の組成物；
（５）インスリン、ＬＨＲＨ拮抗剤およびその他などの治療ポリペプチド（タンパク質）を含有する組成物であって、これらのポリペプチドの制御された送達のためのものであり、毎日のまたは他の頻繁な注射の必要性を回避する組成物；
（６）関節内の塗布または注射のための、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、ＣＯＸ－１阻害剤またはＣＯＸ－２阻害剤およびその他などのＮＳＡＩＤまたはグルココルチコステロイドなどの、抗炎症薬を含有する組成物；
（７）感染症の予防または治療のための、特に、手術後の感染症を抑制するための外科手術部位への配置、または感染症（例えば傷中の異物からの）の抑制のための傷中または傷上への配置のための、抗生物質を含有する組成物；
（８）骨形態発生タンパク質などの形態発生タンパク質を含有する組成物；
（９）アンチセンスオリゴヌクレオチドなどの、ＤＮＡまたは他のポリヌクレオチドを含有する組成物；
（１０）制吐薬を含有する組成物；
（１１）ワクチン中に抗原を含有する組成物；および
（１２）同時に発生する治療適用のために、２種以上の上記の活性因子の組み合わせを含む組成物。

【００７５】
（制御放出制吐薬の送達）
本発明はさらに、５－ＨＴ$_3$拮抗剤を投与する工程を含む、患者の嘔吐の治療または予防の方法に関する（ここで、５－ＨＴ$_3$拮抗剤は、他の薬理学的因子に関係する悪心および／または嘔吐の副作用を最小にする）。

【００７６】
本発明のさらなる局面では、少なくとも１種の薬学的に許容可能な担体または補形剤とともに、嘔吐の治療または予防のためのＨＴ$_3$拮抗剤を含む薬学的組成物が提供される。

【００７７】
本明細書で使用されるときは、用語「嘔吐（ｅｍｅｓｉｓ）」は悪心（ｎａｕｓｅａ）および嘔吐（ｖｏｍｉｔｉｎｇ）を含む。本発明の半固体注射可能形態のＨＴ$_3$拮抗剤は、化学療法によって、放射能によって、毒によって、ウイルスまたは細菌の感染によって、妊娠によって、前庭の障害（例えば乗り物酔い、めまい、眩うんおよびメニエール病）によって、手術によって、片頭痛によっておよび頭蓋内圧の変化によって誘起される嘔吐を包含する、急性の、遅延の、または先行の嘔吐の治療に有益である。本発明中で使用されるＨＴ$_3$拮抗剤は、例えば、癌の治療中または放射線宿酔中などの、放射線によっておよび／または化学療法によって誘起される嘔吐の治療において；および手術後の悪心および嘔吐の治療において特に有益である。本発明の半固体注射可能形態のＨＴ$_3$拮抗剤は、癌化学療法でルーチンで使用されるものを含む、抗腫瘍（細胞毒）薬によって誘起される嘔吐の治療において、および、例えば、ヨヒンビン、ＭＫ－９１２およびＭＫ－４６７などのα－２－アドレノセプター拮抗剤、ならびにＲＳ１４２０３、ＣＴ－２４５０およびロリプラムなどのＩＶ型サイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ４）阻害剤などの他の薬理学的因子によって誘起される嘔吐の治療において有益である。

【００７８】
化学療法薬の特定の例が、例えば、Ｄ．Ｊ．Ｓｔｅｗａｒｔ ｉｎ Ｎａｕｓｅａ ａ

ｎｄ Ｖｏｍｉｔｉｎｇ：Ｒｅｃｅｎｔ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ａｄｖａｎｃｅｓ，ｅｄ．Ｊ．Ｋｕｃｈａｒｃｚｙｋ ｅｔ ａｌ．，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ Ｉｎｃ．，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌａ．，ＵＳＡ，１９９１，ｐａｇｅｓ１７７-２０３（ページ１８８を見よ）によって記載されている。一般に使用される化学療法薬の例としては、シスプラチン、ダカルバジン（ＤＴＩＣ）、ダクチノマイシン、メクロレタミン（ナイトロジェンマスタード）、ストレプトゾシン、シクロホスファミド、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ダウノルビシン、プロカルバジン、マイトマイシン、シタラビン、エトポシド、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシンおよびクロラムブシルが挙げられる（Ｒ．Ｊ．Ｇｒａｌｌｅ ｅｔ ａｌ．ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ Ｒｅｐｏｒｔｓ，１９８４，６８，１６３-１７２を見よ）。

【００７９】

制吐薬の多数が、水性の注射媒体中での溶解を提供するので、その酸付加塩の形態で従来から使用されている。しかし、そのような局所の制吐酸付加塩内の大量の酸の存在は、ポリオルトエステルのより急速な分解そして制吐薬のより急速な放出に終わるので、遊離の塩基の形態で制吐薬を使用することが一般的に望ましい。代替として、酸付加塩が少しの割合でのみ存在する状態で、制吐薬を使用し得る（少量の酸付加塩の添加は、もし望むなら、放出を促進し得る）

本発明の制吐薬の半固体注射可能形態は、上記した方法で送達賦形剤中に制吐薬を組み込むことによって、調製される。制吐薬の濃度は、約０．１ｗｔ．％から８０ｗｔ．％までで、好ましくは約０．２ｗｔ．％から６０ｗｔ．％までで、より好ましくは約０．５ｗｔ．％から４０ｗｔ．％までで、最も好ましくは約１ｗｔ．％から５ｗｔ．％までで、例えば約２ｗｔ．％～約３ｗｔ．％で変化し得る。半固体組成物は、次に１６～２５ゲージの針を有する注射器に満たされ、そして最も有効であると決定された部位に注射される。本発明の半固体注射可能組成物は、少し溶解できる制吐薬および溶解できる制吐薬の両方の制御された送達のために利用できる。

【００８０】

本発明で使用される制吐薬の適切な種類としては、例えば、オンダンセトロン、グラニセトロンまたはトロピセトロンなどの５-ＨＴ$_3$拮抗剤；メトクロプラミドまたはドンペリドンなどのドーパミン拮抗剤；スコポラミンなどの抗コリン作用性薬；バクロフェンなどのＧＡＢＡ$_B$レセプター作用薬；例えば、ＷＯ９７／４９７１０において記載されているようなＮＫ$_1$レセプター拮抗剤；または、ＷＯ９９／６７２４５において記載されるようなＧＡＢＡ$_A$α$_2$レセプター作用薬および／またはＧＡＢＡ$_A$α$_3$レセプター作用薬が挙げられる。

【００８１】

本発明で使用される５－ＨＴ$_3$拮抗剤はまた、当技術分野で周知の他の制吐薬の使用と共に行う嘔吐の治療または嘔吐の予防のために有用である。

【００８２】

一つの特別な局面において、本発明と共に使用される他の制吐薬の適切な種類としては、例えばクロニジン、アプラクロニジン、パラ－アミノクロニジン、ブリモニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、テトラヒドロゾリン、トラマゾリン、デトミジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、Ｂ－ＨＴ９２０、Ｂ－ＨＩＴ９３３、キシラジン、リルメニジン、グアナベンズ、グアンファシン、ラベタロール、フェニレフリン、メフェンテルミン、メタラミノール、メトキサミンおよびキシラジンを包含するα－２－アドレノレセプター作用薬が、例えば挙げられる。

【００８３】

記述されているように、本発明で使用される化合物または因子はまた、５-ＨＴ$_3$拮抗剤、ドーパミン拮抗剤、抗コリン作用性薬、ＧＡＢＡ$_B$レセプター作用薬、ＮＫ$_1$レセプター拮抗剤、ＧＡＢＡ$_A$α$_2$レセプター作用薬および／またはＧＡＢＡ$_A$α$_3$レセプター

作用薬などの当技術分野で周知の別の制吐剤と共に用いることで、嘔吐の治療または嘔吐の予防のために有用である。

【００８４】

本発明の別の局面では、単一薬としてのまたは組み合わせとしての制吐薬は、独立に、塩もしくは塩類または薬と薬の塩との混合物の形態で使用され得る。本発明で使用される化合物の適切な薬学的に許容可能な塩は、酸付加塩を含み、これは例えば、化合物の溶液と、塩酸、ヨウ素酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、リン酸、硫酸およびその他などの薬学的に許容可能な非毒性の酸の溶液とを混合することによって形成し得る。アミン基の塩はまた、アミノ窒素原子がアルキル、アルケニル、アルキニルまたはアラルキル基を保持する、第四級アンモニウム塩を含む。化合物が酸性基を、例えばカルボン酸基を保持する場合、本発明はまた、それらの塩、好ましくは、それらのナトリウム、カリウムおよびカルシウム塩などの、それらの非毒性の薬学的に許容可能な塩を、予想する。

【００８５】

本発明の組み合わせを使用する場合に、５－ＨＴ$_3$拮抗剤およびその他の制吐薬は患者に、共に本発明の半固体注射可能形態で投与されることが理解される。本発明の一つの局面では、化合物は、同じ薬学的に許容可能な担体中に存在し得、そしてそれゆえ同時に投与し得る。

【００８６】

組み合わせで投与する場合、半固体注射可能形態で単一製品として投与する場合かまたは別々の薬学的組成物として投与する場合かどちらの場合でも、５－ＨＴ$_3$拮抗剤およびその他の制吐薬は、望まれる効果の出現と矛盾しない比で存在させる。特に、５－ＨＴ$_3$拮抗剤およびその他の制吐薬の重量比は、適切には０．００１対１および１０００対１の間、そして特に０．０１対１および１００対１の間である。

【００８７】

本発明はさらに、患者に５-ＨＴ$_3$拮抗剤を投与する工程を含む、患者における嘔吐に伴う症状を改善する方法に向けられている。本発明に従い、５－ＨＴ$_3$拮抗剤を、患者に、患者における嘔吐に関係する症状および／または根元的病因を治療しまたは予防するのに十分な量、投与する。

【００８８】

（制御放出局所麻酔薬の送達）

局所麻酔薬は、一時的な神経伝導ブロックを誘起し、そして数分から数時間持続する痛みの軽減を提供する。これらは、外科手術処置、歯科操作または傷害における痛みを防ぐのに、たびたび使用される。

【００８９】

合成局所麻酔薬は、二つの群に分けられ得る：わずかに溶解性の化合物と溶解性の化合物である。従来の使用法では、溶解性の局所麻酔薬は、局所用におよび注射によって適用し得、わずかに溶解性の局所麻酔薬は表面塗布のみに使用する。従来から注射によって投与されている局所麻酔薬はまた、エステルおよび非エステルの、二つの群に分け得る。このエステルとしては、（１）安息香酸エステル（ピペロカイン、メプリルカインおよびイソブカイン）；（２）パラ－アミノ安息香酸エステル（プロカイン、テトラカイン、ブテタミン、プロポキシカイン、クロロプロカイン）；（３）メタ－アミノ安息香酸エステル（メタブテタミン、プリマカイン）；および（４）パラ－エトキシ安息香酸エステル（パレトキシカイン）が挙げられる。非エステルは、アニリド（アミドまたは非エステル）であり、ブピバカイン、リドカイン、メピバカイン、ピロカインおよびプリロカインを包含する。

【００９０】

局所麻酔薬の多数は、それらの酸付加塩の形態で、従来から使用されている。それはこれが、水性の注射媒体中の溶解を提供するからである。しかし、そのような局所麻酔酸付加塩内の大量の酸の存在は、ポリオルトエステルのより急速な分解そして局所麻酔薬のよ

り急速な放出に終わるので、遊離の塩基の形態で、または酸付加塩が少しの割合でのみ存在する状態で（少量の酸付加塩の添加は、もし望むなら、促進された放出を提供し得る）、局所麻酔薬を使用するのが一般的に望まれる。

【００９１】

本発明の局所麻酔薬の半固体注射可能形態は、上記した方法で送達賦形剤中に局所麻酔薬を組み込むことによって、調製される。局所麻酔薬の濃度は、約０．１ｗｔ．％から８０ｗｔ．％までで、好ましくは約１ｗｔ．％から６０ｗｔ．％までで、より好ましくは約０．５ｗｔ．％から４０ｗｔ．％までで、最も好ましくは約１ｗｔ．％から５ｗｔ．％までで、例えば約２ｗｔ．％～約３ｗｔ．％で変化し得る。半固体組成物は、外科手術切開部位に直接、または適切なサイズの針を経て皮下に投与し得る。別の局面では、半固体組成物は、次に１６～２５ゲージの針を有する注射器に満たされ、そして痛む部位または外科手術処置にさらされる部位に注射される。本発明の半固体注射可能組成物は、少し溶解できる局所麻酔薬および溶解できる局所麻酔薬の両方の制御された送達のために利用できる。

【００９２】

局所麻酔薬の作用の持続期間は、局所麻酔薬が神経組織に実際に接触している時間に比例するので、本発明の注射可能送達システムは、麻酔薬の神経での延長した期間の局在化を維持し得る（それは麻酔薬の効果を大いに長くする）。

【００９３】

Ｂｅｒｄｅらを含む多数の著者、米国特許第６，０４６，１８７号明細書および関連する特許が、グルココルチコステロイドの共同投与が、局所麻酔薬、特に制御放出局所麻酔薬の効果を長くし得るまたはさもなくば促進し得ることを示唆している；そして局所麻酔薬およびグルココルチコステロイドを含有する処方物、ならびにそれらの制御放出局所麻酔のための使用は、本発明の範囲内である。

【００９４】

（本発明の態様）

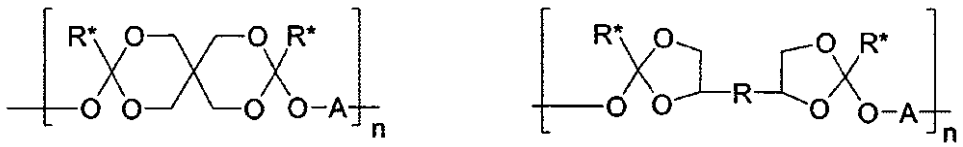
本発明の一つの態様では、薬学的組成物であって、

（Ａ）半固体送達賦形剤であって：

（ｉ）式Ｉまたは式ＩＩのポリオルトエステルであって

【００９５】

【化２３】



(I) (II)

式中、

Ｒは、結合、－（ＣＨ$_2$）$_a$－または－（ＣＨ$_2$）$_b$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_c$－であり；式中ａは１～１０の整数、ならびにｂおよびｃは、独立に１～５の整数であり；

Ｒ*はＣ$_{1～4}$アルキルであり；

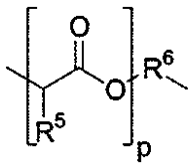
ｎは少なくとも５の整数であり；および

Ａは、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^{3}またはＲ^{4}であり、

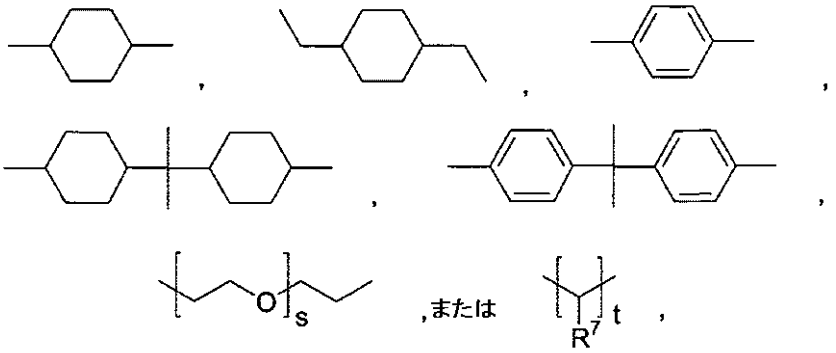
Ｒ^{1}は：

【００９６】

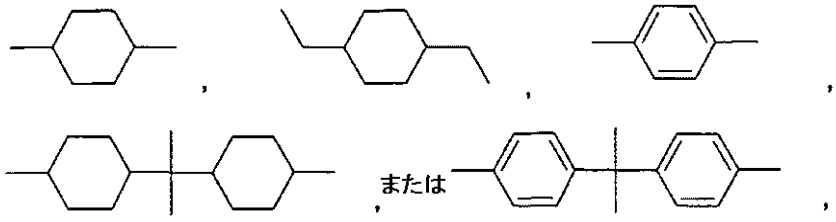
【化２４】



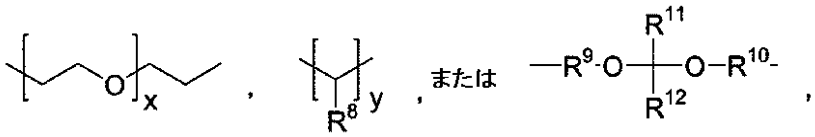
であり
式中：
ｐは１～２０の整数であり；
Ｒ^{5}は水素またはＣ$_{1～4}$アルキルであり；および
Ｒ^{6}は：
【００９７】
【化２５】



であり
式中：
ｓは０～３０の整数であり；
ｔは２～２００の整数であり；および
Ｒ^{7}は水素またはＣ$_{1～4}$アルキルであり；
Ｒ^{2}は：
【００９８】
【化２６】



であり、
Ｒ^{3}は：
【００９９】
【化２７】



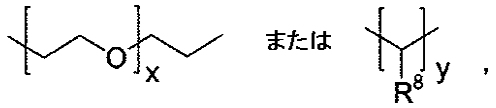
であり
式中：

ｘは０～３０の整数であり；
ｙは２～２００の整数であり；
R^8は水素または$C_{1～4}$アルキルであり；
R^9およびR^{10}は独立に$C_{1～12}$アルキレンであり；
R^{11}は水素または$C_{1～6}$アルキルであり、およびR^{12}は$C_{1～6}$アルキルであり；
またはR^{11}およびR^{12}は一緒になって$C_{3～10}$アルキレンであり；
ならびに
R^4は、アミド基、イミド基、尿素基およびウレタン基から独立に選択される少なくとも一つの官能基を含むジオールの残基であり；
Ａ単位の少なくとも０．０１モル％が、式R^1である、ポリオルトエステル；ならびに
（ｉｉ）２００から４０００の間の分子量を有するポリエチレングリコールエーテル誘導体、４００から４０００の間の分子量を有するポリエチレングリコールコポリマー、$C_{2～19}$脂肪族カルボン酸のモノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドまたはこのような酸の混合物、アルコキシル化テトラヒドロフルフリルアルコールおよびこれらの$C_{1～4}$アルキルエーテルおよび$C_{2～19}$脂肪族カルボン酸エステル、および生体適合性オイルから選択される、薬学的に許容可能な、ポリオルトエステル適合性液体補形剤
を含む半固体送達賦形剤；ならびに
（Ｂ）制吐薬、および／または麻酔薬
を含む薬学的組成物を提供する。

【０１００】
本発明の別の態様では、半固体送達賦形剤に対するポリオルトエステルの濃度が１重量％から９９重量％までの範囲にわたる半固体送達賦形剤が提供される。一つの変形形態では、ポリオルトエステルは１，０００および２０，０００の間の分子量を有する。別の態様では、式R^1であるＡ単位部分が１モル％および９０モル％の間である。

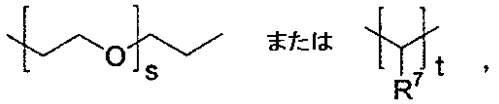
【０１０１】
本発明の一つの態様では、ポリオルトエステルは式Ｉであるが、ＡがR^2に等しい単位はなく、R^3は：

【０１０２】
【化２８】



であり、式中ｘは０～１０の整数であり；ｙは２～３０の整数であり；およびR^6は：

【０１０３】
【化２９】



であり、式中ｓは０～１０の整数であり、ｔは２～３０の整数であり、R^5、R^7およびR^8は、独立に水素またはメチルである。一つの変形形態では、R^3およびR^6は両方とも－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_2$－（CH_2－CH_2）－であり、R^5はメチルであり、およびｐは１または２である。別の変形形態では、R^3およびR^6は両方とも－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_9$－（CH_2－CH_2）－であり、R^5はメチルであり、およびｐは１または２である。

【０１０４】
本発明の一つの態様では、麻酔薬が、ブピバカイン、リドカイン、メピバカイン、ピロカインおよびプリロカインからなる群から選択される、薬学的組成物が提供される。一つの変形形態では、組成物中の麻酔薬の濃度は、約１ｗｔ．％～約５ｗｔ．％である。

【０１０５】
本発明の一つの態様では、制吐薬がグラニセトロンである、上記の組成物が提供される。一つの変形形態では、制吐薬の部分は、組成物の０．１重量％から８０重量％である。別の変形形態では、制吐薬の部分は、組成物の１重量％から５重量％である。
【０１０６】
本発明の別の態様では、組成物は局所用、注射器使用可能または注射可能形態である。
【０１０７】
本発明のさらに別の態様では、制吐薬が、５－ＨＴ$_3$拮抗剤、ドーパミン拮抗剤、抗コリン作用性薬、ＧＡＢＡ$_B$レセプター作用薬、ＮＫ$_1$レセプター拮抗剤、ＧＡＢＡ$_A$α$_2$レセプター作用薬および／またはＧＡＢＡ$_A$α$_3$レセプター作用薬からなる群から選択される組成物を提供する。一つの変形形態では、制吐薬は、５－ＨＴ$_3$拮抗剤である。別の変形形態では、５－ＨＴ$_3$拮抗剤は、オンダンセトロン、グラニセトロンおよびトロピセトロンからなる群から選択される。
【０１０８】
さらに別の態様では、さらに第２の制吐薬を含み、組み合わせ組成物を形成する上記の薬学的組成物が提供される。一つの変形形態では、第２の制吐薬は、α－２－アドレノレセプター作用薬、ドーパミン拮抗剤、抗コリン作用性薬、ＧＡＢＡ$_B$レセプター作用薬、ＮＫ$_1$レセプター拮抗剤、ＧＡＢＡ$_A$α$_2$レセプター作用薬および／またはＧＡＢＡ$_A$α$_3$レセプター作用薬からなる群から選択される。別の変形形態では、α－２－アドレノレセプター作用薬は、クロニジン、アプラクロニジン、パラ－アミノクロニジン、ブリモニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、テトラヒドロゾリン、トラマゾリン、デトミジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、Ｂ－ＨＴ９２０、Ｂ－ＨＩＴ９３３、キシラジン、リルメニジン、グアナベンズ、グアンファシン、ラベタロール、フェニレフリン、メフェンテルミン、メタラミノール、メトキサミンおよびキシラジンからなる群から選択される。
【０１０９】
本発明の別の態様では、化学療法薬によって、放射能誘起性悪心および嘔吐によって、および／または手術後誘起性悪心および嘔吐によって誘起された嘔吐の治療（この治療が必要な患者における）のための方法を提供する（この方法は、本発明の５－ＨＴ$_3$拮抗剤を含む上記の組成物をこれらの患者に投与する工程を含む）。上記方法の一つの変形形態では、５－ＨＴ$_3$拮抗剤は、オンダンセトロン、グラニセトロンおよびトロピセトロンからなる群から選択される。上記方法の別の変形形態では、患者はヒトである。本方法のさらに別の変形形態では、投与は、外科手術部位への５－ＨＴ$_3$拮抗剤の配置を含む。
【０１１０】
本発明の別の態様では、化学療法薬によって誘起された嘔吐の予防（この予防が必要な患者における）のための方法を提供する（この方法は、本発明の５－ＨＴ$_3$拮抗剤を含む上記の組成物をこれらの患者に投与する工程を含む）。一つの変形形態では、５－ＨＴ$_3$拮抗剤は、オンダンセトロン、グラニセトロンおよびトロピセトロンからなる群から選択される。上記方法の別の変形形態では、患者はヒトである。
【０１１１】
別の態様では、化学療法薬によって、放射能誘起性悪心および嘔吐によって、および／または手術後誘起性悪心および嘔吐によって誘起された嘔吐に伴う症状を患者において改善するための方法を提供する（この方法は、この改善が必要な患者に、５－ＨＴ$_3$拮抗剤を含む本発明の組成物を投与する工程を含む）。一つの変形形態では、５－ＨＴ$_3$拮抗剤は、オンダンセトロン、グラニセトロンおよびトロピセトロンからなる群から選択される。上記方法の一つの変形形態では、患者はヒトである。
【０１１２】
本発明の別の態様では、化学療法薬によって、放射能誘起性悪心および嘔吐によって、および／または手術後誘起性悪心および嘔吐によって誘起された嘔吐の予防（この予防が必要な患者における）のための方法を提供し、この方法は、５－ＨＴ$_3$拮抗剤を含む本発

明の組成物および第２の制吐薬をこれらの患者に投与する工程を含む。ひとつの変形形態では、第２の制吐薬は、α－２－アドレノレセプター作用薬、ドーパミン拮抗剤、抗コリン作用性薬、$GABA_B$レセプター作用薬、NK_1レセプター拮抗剤、$GABA_A\alpha_2$レセプター作用薬および／または$GABA_A\alpha_3$レセプター作用薬からなる群から選択される化合物である。

【０１１３】

本発明のさらに別の態様では、成分（Ａ）および（Ｂ）を、溶媒なしで、約２０℃および約１５０℃の間の温度下で混合する工程を含む、本発明の送達賦形剤を調製する工程が提供される。

【０１１４】

さらに別の態様では、制吐薬が固体形態である薬学的組成物を調製する工程であって、（１）随意に、活性因子の粒子サイズを減少させるために活性因子を粉砕する工程；（２）活性因子および送達賦形剤を混合する工程；および（３）随意に、活性因子の粒子サイズを減少させるために組成物を粉砕する工程を含む工程が提供される。

【０１１５】

さらに別の態様では、制吐薬および／または麻酔薬が固体の形態である、本発明の薬学的組成物を調製する工程であって、（１）ポリオルトエステルを７０℃まで温める工程；（２）１２０℃～１５０℃下で補形剤中に活性因子を溶解する工程；および（３）７０℃のポリオルトエステルを１２０℃の活性因子の補形剤溶液へ、攪拌器を用いて、成分の均一な分布を得るように、以下の条件下で混合する工程を含む工程が提供される。条件とは、（ａ）アルゴン雰囲気または窒素雰囲気などの不活性雰囲気下で、（ｂ）随意に、混合容器を７０℃まで温めて；または（ｃ）随意に、混合工程中に混合物の温度を周囲の条件下で平衡化させる条件である。

【実施例】

【０１１６】

（実施例１）

（ポリオルトエステルの調製）

以下の合成は、代表的ポリオルトエステルの調製を例示する。出発材料は、市販のものが入手可能かまたは先行する節ならびに米国特許第４，５４９，０１０号明細書および米国特許第５，９６８，５４３号明細書に記載されているようにして調製し得る。

【０１１７】

１（ａ）この例のポリオルトエステルは、３，９－ジ（エチリデン）－２，４，８，１０－テトラオキサスピロ［５．５］ウンデカン（ＤＥＴＯＳＵ）、トリエチレングリコール（ＴＥＧ）、およびトリエチレングリコールモノグリコリド（ＴＥＧ－ｍＧＬ）から調製した。三成分のモル比（ＤＥＴＯＳＵ：ＴＥＧ：ＴＥＧ－ｍＧＬ）は、６５：９５：５であった。

【０１１８】

厳正に無水の条件下で、ＤＥＴＯＳＵ（６．８９８ｇ、３２．５ｍｍｏｌ）、ＴＥＧ（７．１３３ｇ、４７．５ｍｍｏｌ）およびＴＥＧ－ｍＧＬ（０．５２１ｇ、２．５ｍｍｏｌ）を２５０ｍＬ丸底フラスコに量り取り、混合物は無水の酢酸エチル（１６ｍＬ）中に溶解した。この溶液に、サリチル酸の酢酸エチル溶液（１２滴、１０ｍｇ／ｍＬ）を加えて、重合を開始させた。数分以内に、この溶液を沸騰させた。溶液を室温まで冷やし、次に、４０℃～５０℃下でｒｏｔｏｅｖａｐｏｒａｔｉｏｎし、濃縮した。フラスコを真空オーブンに移し、４０℃下で２時間乾燥し、続けて７０℃下でさらに３時間乾燥した。材料は約４０００の分子量を有する半固体であった。

【０１１９】

１（ｂ）この例のポリオルトエステルは、ＤＥＴＯＳＵ、ＴＥＧおよびトリエチレングリコールジグリコリド（ＴＥＧ－ｄｉＧＬ）から調製した。三成分のモル比（ＤＥＴＯＳＵ：ＴＥＧ：ＴＥＧ－ｄｉＧＬ）は、６５：８０：２０であった。実施例１（ａ）の手順に従い、ＤＥＴＯＳＵ（６．８９８ｇ、３２．５ｍｍｏｌ）、ＴＥＧ（６．００７ｇ、４

０ｍｍｏｌ）およびＴＥＧ－ｄｉＧＬ（２．６６２ｇ、１０ｍｍｏｌ）を反応させた。反応は、約２０００の分子量を有する半固体の材料を産出した。

【０１２０】

１（ｃ）この例のポリオルトエステルは、ＤＥＴＯＳＵ、ＴＥＧおよびＴＥＧ－ｄｉＧＬから調製した。三成分のモル比（ＤＥＴＯＳＵ：ＴＥＧ：ＴＥＧ－ｄｉＧＬ）は、６０：７０：３０であった。実施例１（ａ）の手順に従い、ＤＥＴＯＳＵ（２５．４７０ｇ、１２０ｍｍｏｌ）、ＴＥＧ（２１．０２４ｇ、１４０ｍｍｏｌ）およびＴＥＧ－ｄｉＧＬ（１５．９７３ｇ、６０ｍｍｏｌ）を反応させた。反応は、約２０００の分子量を有する半固体の材料を産出した。

【０１２１】

他のポリオルトエステルを、例えば式ＩＶのジケテンアセタールを含有するものおよび／または式ＨＯ－Ｒ^{1}－ＯＨ、式ＨＯ－Ｒ^{2}－ＯＨ、式ＨＯ－Ｒ^{3}－ＯＨおよび式ＨＯ－Ｒ^{4}－ＯＨの他のジオールを含有するものを同様の方法によって調製する。

【０１２２】

１（ｄ）この例のポリオルトエステルは、ＤＥＴＯＳＵ、ＴＥＧおよびＴＥＧ－ｄｉＧＬ）から調製した。三成分のモル比（ＤＥＴＯＳＵ：ＴＥＧ：ＴＥＧ－ｄｉＧＬ）は、９０：８０：２０であった。厳正に無水の条件下で、ＤＥＴＯＳＵ（１１４．６１ｇ、５４０ｍｍｏｌ）を２Ｌのフラスコ中で４５０ｍＬの無水ＴＨＦおよびＴＥＧ（７２．０８ｇ、４８０ｍｍｏｌ）に溶解し、そしてＴＥＧ－ｄｉＧＬ（３１．９５ｇ、１２０ｍｍｏｌ）を５００ｍＬ丸底フラスコに量り取り、そして無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中に溶解した。ＴＥＧ－ｄｉＧＬ溶液を、ＤＥＴＯＳＵおよびＴＥＧの溶液に加え、重合を開始させた。数分以内に、この溶液を沸騰させた。溶液を室温まで冷やし、次に、５０℃下でロータリーエバポレーションによって濃縮し、続けて８０℃下でロータリーエバポレーションによって濃縮した。材料は約６，５００の分子量を有する半固体であった。

【０１２３】

（実施例２）

（薬学的組成物の調製）

２（ａ）ブピバカインを活性因子とする半固体薬学的組成物を、最初にブピバカインを粉砕して細かい粒子にし、ふるいにかけ、次に選択された量のポリオルトエステルおよび補形剤と混合することによって、調製した。混合工程は、室温下で真空中で行った。ブピバカイン粒子のさらなるサイズ縮小を、半固体組成物をボールミルに通すことによって実施した。

Ａ．６０ｗｔ．％ポリオルトエステル（ＤＥＴＯＳＵ／ＴＥＧ／ＴＥＧ－ｍＧＬ　６０：９５：５）
　４０ｗｔ．％ブピバカイン（対照）

Ｂ．４０ｗｔ．％ポリオルトエステル（ＤＥＴＯＳＵ／ＴＥＧ／ＴＥＧ－ｍＧＬ　６０：９５：５）
　４０ｗｔ．％ブピバカイン
　２０ｗｔ．％ポリエチレングリコールモノメチルエーテル５５０

Ｃ．６０ｗｔ．％ポリオルトエステル（ＤＥＴＯＳＵ／ＴＥＧ／ＴＥＧ－ｄｉＧＬ　６０：８０：２０）
　４０ｗｔ．％ブピバカイン（対照）

Ｄ．４０ｗｔ．％ポリオルトエステル（ＤＥＴＯＳＵ／ＴＥＧ／ＴＥＧ－ｄｉＧＬ　６０：８０：２０）
　４０ｗｔ．％ブピバカイン
　２０ｗｔ．％ポリエチレングリコールモノメチルエーテル５５０

Ｅ．２０ｗｔ．％ポリオルトエステル（ＤＥＴＯＳＵ／ＴＥＧ／ＴＥＧ－ｄｉＧＬ　６０：７０：３０）
　４０ｗｔ．％ブピバカイン
　４０ｗｔ．％ポリエチレングリコールモノメチルエーテル５５０。

【０１２４】
組成物Ｂ、ＤおよびＥは、タッキーでなく、流動可能なテクスチャーを有した。組成物ＡおよびＣは非常に粘着性のテクスチャーを有し、取り扱うのが困難で貧弱な注射器使用可能性を示した。
【０１２５】
２（ｂ）メピバカインを活性因子として有する半固体薬学的組成物を、１２０℃および１５０℃の間の温度下で一つの容器中でメピバカインを補形剤エーテル５５０中に溶解し、別の容器で流動可能となるようにあらかじめ７０℃まで温められた、指定された量のポリオルトエステル中で混合することによって、調製した。処方物を、そのうえ一回二つの容器間で移し替えをし、全ての成分の一つの容器への完全な移動を確保し、さらにアルゴン環境下または窒素環境下で混合した。この混合は、処方物中のすべての成分の均一な分布のために必要な流動特性を維持するために、混合容器の７０℃下の加温はありかまたはなしかで、行い得る。このような処方物の組成物の例を以下に示す：
７７．６　重量％ポリオルトエステル（ＤＥＴＯＳＵ：ＴＥＧ：ＴＥＧ－ｄｉＧＬのモル比／９０：８０：２０）
１９．４　重量％ポリエチレングリコールモノメチルエーテル５５０
３．０　重量％メピバカイン。
【０１２６】
２（ｃ）グラニセトロンを活性因子として有する半固体薬学的組成物を、例２（ｂ）に記載されているようにして調製し、以下の組成物を得た：
７８．４　重量％ポリオルトエステル（ＤＥＴＯＳＵ：ＴＥＧ：ＴＥＧ－ｄｉＧＬのモル比／９０：８０：２０）
１９．６　重量％ポリエチレングリコールモノメチルエーテル５５０
２．０　重量％グラニセトロン。
【０１２７】
２（ｄ）半固体送達賦形剤を、例２（ｂ）に記載されているのと同様の方法（ただし活性薬学的成分を補形剤中に溶解するステップを省略している）で調製した。半固体送達賦形剤の組成物の例を以下に示す：
８０　重量％ポリオルトエステル（ＤＥＴＯＳＵ：ＴＥＧ：ＴＥＧ－ｄｉＧＬのモル比／９０：８０：２０）
２０　重量％ポリエチレングリコールモノメチルエーテル５５０。
【０１２８】
例えば式ＩＶのジケテンアセタールを含有するものおよび式ＨＯ－Ｒ^{1}－ＯＨ、式ＨＯ－Ｒ^{2}－ＯＨ、式ＨＯ－Ｒ^{3}－ＯＨおよび式ＨＯ－Ｒ^{4}－ＯＨの他のジオールを含有するものなどの他のポリオルトエステルと、違う活性因子とを、および／または違う割合で含有する他の組成物も、同様の方法により調製する。
【０１２９】
（実施例３）
（薬学的組成物の放出プロフィール）
実施例２の半固体組成物を量り取り、スクリューキャップを有するボトルに配置した。１００ｍＬの５０ｍＭ　ＰＢＳ（ｐＨ７．４）を、各ボトルに加えた。このテストボトルを３７℃インキュベーターへ移し、ローターシェーカー（３６ｒｐｍ）の頂部に設置した。種々の時点で、ボトルをインキュベーターから取り出して、そして約５ｍＬのサンプルを採取し、そしてＨＰＬＣで２６３ｎｍでブピバカイン濃度を分析した。残った量の緩衝液は取り除き、そして１００ｍＬの新鮮な緩衝液と入れ替えた。
【０１３０】
組成物Ｂは、対照の組成物Ａよりも増加した放出速度を有した。
【０１３１】
組成物Ｄは、対照の組成物Ｃと同様の放出速度を有した。
【０１３２】

これらのテスト結果は、本発明の薬学的組成物が、組成物の放出速度を種々の様式で調節および制御し得るという利点を有していることを証明した。放出速度を、米国特許第５，９６８，５４３号明細書に開示されているようにポリオルトエステル中のα－ヒドロキシ酸含有単位のモルパーセンテージを変えることによってか、または特定の補形剤を選択することによってか、または組成物中の補形剤の濃度を変えることによってか、またはこれら全ての要因の組み合わせによってかのどれかによって、望まれる治療効果のために便宜を図るよう調節し得る。

【０１３３】

組成物は照射し得、照射前の組成物Ｅおよび照射後の組成物Ｅの放出速度には、１２日間にわたって有意な差は見られなかった（上記のテストを使用した）。

【０１３４】

前記のものは、第１に例示の目的のために提供された。当業者に容易に明白であるように、分子構造、送達賦形剤または薬学的組成物中の種々の成分の割合、製造方法および本明細書に記載される本発明の他のパラメーターは、本発明の精神と範囲から外れることなく、さらに種々の方法で変形または置換し得る。例えば、本明細書において上で示された特定の投与量以外の有効投与量（ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ　ｄｏｓａｇｅ）は、上で示された本発明の化合物を用い、なにかの適応症を治療されている哺乳動物の反応の変動の結果として、適用可能である。同様に、観察される特定の薬理学的反応は、選択される特定の活性化合物または製薬担体が存在するか否か、同様に使用される処方物の型および投与の様式に従いかつ依存して変動し得る。そして結果におけるこのような予想される変動または差異は、本発明の目的および実践に従い予期される。それゆえ、本発明は続く特許請求の範囲の範囲によって定義されること、およびこのような特許請求の範囲は理にかなっている限り広く解釈されることが意図される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	テーマコード（参考）
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P 29/00	
A61P 1/08	*(2006.01)*	A61P 1/08	
A61K 31/445	*(2006.01)*	A61K 31/445	
A61K 31/167	*(2006.01)*	A61K 31/167	
A61K 31/40	*(2006.01)*	A61K 31/40	
A61K 31/439	*(2006.01)*	A61K 31/439	
A61K 31/4178	*(2006.01)*	A61K 31/4178	
A61K 31/46	*(2006.01)*	A61K 31/46	
A61K 31/4168	*(2006.01)*	A61K 31/4168	
A61K 31/498	*(2006.01)*	A61K 31/498	
A61K 31/4174	*(2006.01)*	A61K 31/4174	
A61K 31/4164	*(2006.01)*	A61K 31/4164	
A61K 31/166	*(2006.01)*	A61K 31/166	
A61K 31/137	*(2006.01)*	A61K 31/137	
A61K 31/54	*(2006.01)*	A61K 31/54	
A61K 31/155	*(2006.01)*	A61K 31/155	
A61P 39/02	*(2006.01)*	A61P 39/02	

(72)発明者 スティーブン ワイ. ング
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１２２, サン フランシスコ, １８ティーエイチ アベニュー １６６４
(72)発明者 シェン ホイーロン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５３６, フレモント, カムデン ストリート ３８００, ナンバー４８
(72)発明者 ジョージ ヘラー
アメリカ合衆国 オレゴン ９７５２０, アシュランド, デッド インディアン メモリアル ドライブ ８００９

Fターム(参考) 4C076 AA16 AA17 BB16 BB31 CC05 CC09 CC16 DD45 DD46 DD59A DD59M EE23A EE23M EE24A EE24M FF31
4C086 AA01 AA02 BC07 BC21 BC38 BC52 BC87 CB16 GA07 GA16 MA02 MA03 MA05 MA10 NA10 NA12 NA13 ZA08 ZA71
4C206 AA01 AA02 FA10 FA14 GA07 GA19 GA22 GA31 HA31 MA01 MA02 MA05 MA17 NA12 NA13 ZA08 ZA71

【外国語明細書】
2012107064000001.pdf