

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5571069号
(P5571069)

(45) 発行日 平成26年8月13日 (2014. 8. 13)

(24) 登録日 平成26年7月4日 (2014. 7. 4)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	9/70	(2006. 01)	A 6 1 K	9/70	4 0 1
A 6 1 K	47/34	(2006. 01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/32	(2006. 01)	A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/36	(2006. 01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/38	(2006. 01)	A 6 1 K	47/38	

請求項の数 28 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-507893 (P2011-507893)
 (86) (22) 出願日 平成21年5月5日 (2009. 5. 5)
 (65) 公表番号 特表2011-520801 (P2011-520801A)
 (43) 公表日 平成23年7月21日 (2011. 7. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/055422
 (87) 国際公開番号 W02009/135846
 (87) 国際公開日 平成21年11月12日 (2009. 11. 12)
 審査請求日 平成22年12月15日 (2010. 12. 15)
 (31) 優先権主張番号 08155648. 2
 (32) 優先日 平成20年5月5日 (2008. 5. 5)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 599108792
 ユーローセルティーク エス. エイ.
 ルクセンブルグ国 エルー 1 6 5 3 ルク
 センブルグ, アベニュー チャールズ ド
 ゴール, 2
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100093676
 弁理士 小林 純子
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100110663
 弁理士 杉山 共永

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚病変を治療するためのオピオイド組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリマー繊維から形成されるマトリックス、
 少なくとも 1 種のオピオイドおよび / またはその少なくとも 1 種の薬学的に許容される
 塩、ならびに

ゲル形成剤を含む医薬組成物であって、

前記ポリマー繊維が、ナノ繊維であり、前記医薬組成物が不正使用抵抗性である、医薬
 組成物。

【請求項 2】

前記マトリックスが、ポリマー繊維の不織マトリックスである、請求項 1 に記載の医薬
 組成物。 10

【請求項 3】

前記ポリマー繊維の少なくとも一部が、生分解性ポリマーから形成される、請求項 1 ま
 たは 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記生分解性ポリマーが、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(乳酸 - c o -
 グリコール酸)、ポリ(ε - カプロラクトン)、ポリビニル - カプロラクタム (P V C L
)、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリ(- カプロラクトン) - 系、ポリ(アルキレン
 スクシネート)、ポリ(エチレン / ブチレンスクシネート)、ポリ(エチレン / ブチレン
 アジベート)、ポリ(β - ヒドロキシブチレート - c o - β - ヒドロキシバレレート)、 20

ヒアルロン酸、アガロース、デキストロース、セルロース、デンプン、キチン、ゼラチン、またはこれらの混合物を含む群から選択される、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記ポリマー繊維の少なくとも一部が、非生分解性ポリマーから形成される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記非生分解性ポリマーが、ポリ(エチレン - c o - ビニルアセテート)、ポリビニルアセテート、ポリビニルピロリドン、ポリウレタンおよびポリエチレンテレフタレートを含む群から選択される、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記ポリマーナノ繊維が、500 nm からの範囲の平均繊維直径を有する、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記ポリマーナノ繊維が、20 ~ 200 nm の範囲の平均繊維直径を有する、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記マトリックスが、前記少なくとも 1 種のオピオイドアゴニストおよび/またはその少なくとも 1 種の薬学的に許容される塩を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記オピオイドアゴニストが、モルフィン、オキシコドン、ブプレノルフィン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、プロボキシフェン、ニコモルフィン、ジヒドロコデイン、ジアモルフィン、パパベレタム、コデイン、エチルモルフィン、フェニルピペリジン、メタドン、デキストロプロボキシフェン、ブプレノルフィン、ペンタゾシン、チリジン、エトルフィン、ジヒドロエトルフィン、トラマドール、ヒドロコドン、ロペラミド、およびこれらの任意の混合物からなる群から選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記オピオイドアゴニストが、 μ オピオイド受容体および/または δ オピオイド受容体に対する結合親和性を有する、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記オピオイドアゴニストが、ノルブプレノルフィン、エトルフィン、ジヒドロエトルフィン、ロイシン - エンケファリンおよびその誘導体、メチオニン - エンケファリンおよびその誘導体、 β - エンドルフィンおよびその誘導体から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記オピオイドアゴニストが、薬学的に許容される塩の形態で存在する、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記オピオイドアゴニストが、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、酒石酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、二酒石酸塩、リン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、フマル酸塩、またはコハク酸塩の形態で存在する、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記マトリックスが、前記医薬組成物からの少なくとも 1 種のオピオイドアゴニストおよび/またはその少なくとも 1 種の薬学的に許容される塩の制御放出を提供する、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記放出が、実質上ゼロ次の放出速度式に従う、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記オピオイドアゴニストおよび/またはその薬学的に許容される塩の量、ならびにそ

10

20

30

40

50

これらの放出速度が、前記オピオイドアゴニストおよび／またはその薬学的に許容される塩の局所効果だけを達成し、それらの実質的な全身取り込みを全く許容しないように選択される、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

消毒薬、抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬、麻酔薬などの 1 種または複数の薬学的に活性な化合物をさらに含む、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

$1 \text{ cm}^2 \sim 1000 \text{ cm}^2$ の皮膚表面積を覆うように設計されている、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

1 種または複数の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

可塑剤などの 1 種または複数の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

防腐剤、抗酸化剤および着色剤などの 1 種または複数の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

パッチ、創傷被覆材、またはガーゼの形態で提供される、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

皮膚病変の局所治療のための、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記局所治療が、皮膚病変に由来する疼痛の治療を包含する、前記医薬組成物。

【請求項 2 5】

皮膚病変の局所治療のための薬剤を調製するための、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、前記局所治療が、皮膚病変に由来する疼痛の治療を包含する、前記使用。

【請求項 2 6】

前記マトリックスが電気紡糸によって製造される、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 2 7】

繊維の電気紡糸が、オピオイドアゴニストおよび／またはその薬学的に許容される塩の存在下で実施される、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記オピオイドアゴニストおよび／またはその薬学的に許容される塩が、電気紡糸後のマトリックスに添加される、請求項 2 6 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、局所投与、特に皮膚病変の局所治療で有用であるオピオイド組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

オピオイドアゴニストは、中枢神経系中の受容体に作用することによって疼痛を軽減する。しかし、全身作用性オピオイドは、鎮静、呼吸抑制、悪心、および便秘などのいくつかの副作用を有する。疼痛抑制のための代替の取り組みが、疼痛の起源である末梢部位に局所作用性薬物を適用することである。疼痛を制御するのに使用される局所性薬物は、傷害または機能障害のある軟部組織または末梢神経に局所的に作用する。局所送達システ

10

20

30

40

50

ムは、それらのシステムが、皮膚を全身送達システムの選択肢として使用するというよりもむしろ、送達部位に直接隣接する部位を標的にする点で、経皮系と異なる。それらの局所送達システムの作用は、炎症応答自体または感覚神経に対するものである。

【 0 0 0 3 】

オピオイドは、中枢神経系中の特定のオピオイド受容体に結合する。オピオイド受容体には3種の主な部類、すなわち、 μ 、 κ 、および δ オピオイド受容体がある。これらのオピオイド受容体は、通常、正常な組織中には見出されず、それゆえ、オピオイドの局所投与は、徹底的には検討されていない。

【 0 0 0 4 】

局所性のオピオイド適用に関する少数の報告の1つである米国特許第6787149号には、オピオイドアゴニストおよび薬学的に許容される賦形剤の混合物を含有する、炎症を起こした皮膚または粘膜組織へ局所投与するための医薬組成物が開示されている。米国特許第6787149号に列挙されている局所用賦形剤には、クリーム、軟膏、ゲルまたはペトロラタムが包含される。

10

【 0 0 0 5 】

G. Wattersonら、Arch. Dis. Child., 2004, 679~681には、急性炎症性疼痛が主な症状である表皮水疱症を有する子供の治療における局所用モルフィングルの使用が開示されている。

【 0 0 0 6 】

A. Wellington, Emerg. Med. J., 2007, 408~412では、表層性火傷に対する局所用モルフィンの作用効力が考察されている。硫酸モルフィンを含むゲルが投与された。

20

【 0 0 0 7 】

例えば、火傷または潰瘍に由来する皮膚病変は、より広い皮膚領域に及ぶ可能性がある。しかし、局所治療を必要とする創傷領域が広ければ広いほど、全身吸収の危険性がより高い。したがって、特により大きな皮膚領域に及ぶ皮膚病変の治療に関して、局所治療を可能にし、同時に、全身吸収をできる限りより多く防止する医薬組成物が継続的に求められている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

30

【 0 0 0 8 】

【 特許文献 1 】 米国特許第6787149号

【 非特許文献 】

【 0 0 0 9 】

【 非特許文献 1 】 G. Wattersonら、Arch. Dis. Child., 2004, 679~681

【 非特許文献 2 】 A. Wellington, Emerg. Med. J., 2007, 408~412

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

40

【 0 0 1 0 】

本発明の目的は、皮膚病変、特により大きな皮膚領域に及ぶ皮膚病変の局所治療に対して有用であって、実質上全身性では吸収されないが、なお所望の鎮痛効果を提供する、オピオイド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 】

【 0 0 1 1 】

後に続く説明から明らかになるこの目標およびその他の事項は、独立クレームの主題によって達成される。本発明の好ましい実施形態のいくつかは従属クレームによって規定される。一実施形態において、本発明は、

ポリマー繊維から形成されるマトリックス、ならびに

50

少なくとも1種のオピオイドアゴニストおよび/またはその少なくとも1種の薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0012】

典型的には、前記マトリックスは、不織マトリックスでよい。少なくとも1種のオピオイドアゴニストおよび/またはその薬学的に許容される塩を、マトリックス内に含めることができる。

【0013】

好ましい実施形態において、このようなマトリックスは、ナノ繊維から形成することができる。

10

【0014】

このようなナノ繊維は、生分解性または非生分解性ポリマー、および創傷治癒能力を有するポリマーから形成できる。一実施形態において、ナノ繊維は、約10nm~約500nmの範囲の平均繊維直径を有することができる。

【0015】

好ましい実施形態の1つは、少なくとも1種のオピオイドアゴニストおよび/またはその薬学的に許容される塩を含む、ナノ繊維から形成される不織マットの形態のマトリックスを含んでなる医薬剤形に関する。

【0016】

一実施形態において、医薬剤形は、モルフィン、モルフィン-6-グルクロニド、ブプレノルフィン、オキシコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、フェンタニル、スフェンタニル、アルフェンタニル、レミフェンタニル、プロボキシフェン、ニコモルフィン、ジヒドロコデイン、ジアモルフィン、パパベレタム、コデイン、エチルモルフィン、フェニルペリジン、メタドン、デキストロプロボキシフェン、ブプレノルフィン、ペンタゾシン、チリジン、トラマドール、ヒドロコドン、ロペラミド、またはこれらの任意の組合せを含む群から好ましくは選択されるオピオイドおよび/またはその薬学的に許容される塩を含有する。好ましいオピオイドは、モルフィン、ブプレノルフィン、ヒドロモルフォン、オキシコドン、オキシモルフォン、フェンタニル、およびロペラミドである。

20

【0017】

別の好ましい実施形態において、医薬剤形は、 μ および/または δ オピオイド受容体アゴニストとして優先的に作用することが知られているオピオイドおよび/またはその薬学的に許容される塩を含有する。このようなオピオイドには、ノルブプレノルフィン、エトルフィン、ジヒドロエトルフィン、ならびにペプチドであるロイシン-エンケファリン/メチオニン-エンケファリンおよびこれらの誘導体、 β -エンドルフィンおよびその誘導体が含まれる。

30

【0018】

好ましい実施形態において、本発明による医薬組成物は、オピオイド(複数可)および/またはその薬学的に許容される塩の制御放出を提供するように設計されている。好ましい実施形態において、医薬剤形は、ゼロ次の放出速度式を提供する。

【0019】

オピオイド(複数可)および/またはその薬学的に許容される塩の量は、それぞれの活性薬剤によって決まる。しかし、本発明は、好ましくは、局効果を達成するのに十分な量のオピオイドおよび/またはその薬学的に許容される塩を含有し、その放出特性が、全身吸収を許さないか、あるいは有意な全身性影響力のない最小の全身吸収のみであるように調節される医薬組成物に関する。さらなる好ましい実施形態において、オピオイドおよび/またはその薬学的に許容される塩の量、ならびに放出特性は、治療効果が、少なくとも12時間、好ましくは少なくとも24時間、少なくとも36時間、少なくとも48時間、少なくとも72時間、またはさらに長く、例えば、5、6または7日間達成されるように選択される。

40

【0020】

50

当業者は、医薬剤形がパッチなどの経皮剤形である場合、それは、種々の形状および寸法を取り得ることを理解するであろう。したがって、該剤形は、円形、楕円、長方形、正方形などでよい。

【0021】

一実施形態において、医薬組成物は、局所適用の際に数 cm^2 の表面積を覆うことを可能にするように設計することができる。剤形の型および寸法は、典型的には、覆うべき面積によって決まる。典型的には、医薬組成物は、 $1 \times 2 \text{ cm}$ 、 $2 \times 4 \text{ cm}$ 、 $5 \times 10 \text{ cm}$ 、 $10 \times 20 \text{ cm}$ 、 $10 \times 40 \text{ cm}$ 、または $20 \times 40 \text{ cm}$ の表面積を覆うことができる。剤形が円形であるなら、その直径は、例えば、 1 cm 、 2 cm 、 5 cm 、 10 cm 、 20 cm 、および最大で 40 cm であることができる、例えば、下腿潰瘍を治療する予定なら、該剤形は、 $1 \times 1 \text{ cm}$ 、 $2 \times 2 \text{ cm}$ 、 $5 \times 5 \text{ cm}$ 、 $10 \times 10 \text{ cm}$ 、 $20 \times 20 \text{ cm}$ 、および最大で $40 \times 40 \text{ cm}$ の表面積を覆うことができる。

10

【0022】

一態様によれば、後で患者の必要性に適合させるのにふさわしい型に切断できる大きな不織シートを形成することができる。さらに、剤形は、活性薬剤を含む領域が、活性薬剤を含まない縁取りによって包囲および/または互いに分離されたパッチであってもよい。これらの縁取りは、例えば $3 \text{ mm} \sim 3 \text{ cm}$ の寸法を有することができる。これらの縁取りは、規定された投薬量のパッチを、例えば切り離すことによって分離することを可能にし、パッチの薬物含有部分を切断することを回避するのを助けることができる。もちろん、縁取りは、切り取り線などの、剤形の分離をさらに容易にするための手段を含むことができる。縁取りは、医薬剤形の患者の皮膚への固定を可能にする接着性を有することでもできる。

20

【0023】

一実施形態において、医薬組成物は、パッチ、創傷被覆材またはガーゼの形態を取ることができる。

【0024】

医薬組成物は、皮膚病変、好ましくは開放性皮膚病変の局所治療に使用することができる。このような皮膚病変は、潰瘍、好ましくは褥瘡性潰瘍、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、圧迫潰瘍に由来する、皮膚移植片供与部位に由来する、または火傷に由来することがある。該医薬組成物は、前述の潰瘍に由来する症状、例えばこれらの潰瘍によって誘発される疼痛を治療するのに好ましくは使用することができる。本発明の医薬組成物を用いる下腿潰瘍および好ましくは静脈性下腿潰瘍または慢性下腿潰瘍の局所治療が考えられる。該医薬組成物は、前述の潰瘍の局所性創傷治癒を促進するためにも使用できる。

30

【0025】

本発明の別の実施形態は、皮膚の病変および潰瘍、または前述の皮膚の病変および潰瘍に由来する疼痛などの症状を局所的に治療するための薬剤の製造における前述の医薬組成物の使用に関する。本発明は、また、前述の皮膚の病変および潰瘍の創傷治癒を局所的に促進するための薬剤の製造における前述の医薬組成物の使用に関する。

【0026】

本発明のさらに別の実施形態は、皮膚の病変および潰瘍、または前述の皮膚の病変および潰瘍に由来する疼痛などの症状を、人間または動物に前記のような医薬組成物を投与することによって、局所的に治療する方法に関する。前述の医薬剤形を投与することによって創傷治癒を局所的に促進する方法も、本発明の一部を構成する。

40

【0027】

本発明のさらに別の実施形態は、前述の医薬組成物の製造方法に関する。このような方法は、例えば、ポリマー（ナノ）繊維を不織マトリックスに電気紡糸することを含むことができる。ポリマー（ナノ）繊維からマトリックスを製造する際にまたはその後のどちらかで、オビオイドおよび/またはその薬学的に許容される塩を組み込むことができる。

【発明を実施するための形態】

【0028】

50

本発明の発明者らは、驚くべきことに、ポリマー繊維から形成されるマトリックスを使用して、オピオイドまたはその薬学的に許容される塩を制御された方式で放出する医薬組成物を製造できることを見出した。

【0029】

この制御放出は、大きな創傷領域を覆う長期にわたる局所投与が必要な場合でさえも、全身吸収を実質的に伴わないで、好ましくは検出可能な全身吸収をまったく伴わないで、局所作用による所望の鎮痛効果を提供する。

【0030】

本発明のいくつかの実施形態をより詳細に説明する前に、次の定義を導入する。

【0031】

本明細書中および添付の特許請求の範囲中で使用する場合、単数名詞は、文脈がそうでないことを明白に規定しない限り、それぞれの複数も包含する。したがって、用語「オピオイドアゴニスト」は、1種を超えるアゴニスト、すなわち、2、3、4、5種などのオピオイドアゴニストを包含できる。

【0032】

本発明の文脈中の用語「約」または「ほぼ」は、当業者が、当該特徴の技術的效果をなお保証すると推察する精度区間を意味する。該用語は、典型的には、指示した数値から $+/-10\%$ 、好ましくは $+/-5\%$ の逸脱を指す。

【0033】

用語「含む」は、限定ではないことを理解されたい。本発明の目的に関して、用語「～からなる」は、用語「～から構成される」の好ましい実施形態であると考えられる。以後、群を、少なくともいくつかの数の実施形態を含むと定義するなら、これは、また、好ましくは、これらの実施形態からのみなる群を開示することを意味する。

【0034】

本発明による剤形は人工的吸収を実質上考慮しないと言う場合、このことは、全身吸収の程度が、有意な副作用をもたらさず、かつ/または好ましくは、それぞれの薬剤について知られている最小有効血漿中濃度未満であることおよび/またはそれにほぼ等しいことを意味する。

【0035】

用語のさらなる定義は、該用語が使用される文脈中に示す。

【0036】

言及したように、一実施形態において、本発明は、ポリマー繊維から形成されるマトリックス、ならびに少なくとも1種のオピオイドアゴニストおよび/またはその少なくとも1種の薬学的に許容される塩、を含む医薬組成物に関する。

【0037】

典型的には、前記マトリックスは、不織マトリックスでよい。該マトリックス内には、少なくとも1種のオピオイドアゴニストおよび/またはその少なくとも1種の薬学的に許容される塩を含めることができる。

【0038】

該マトリックスは、ポリマーナノ繊維から好ましくは形成できる。

【0039】

このようなマトリックス系は、少なくとも1種のオピオイドアゴニストおよび/またはその少なくとも1種の薬学的に許容される塩の制御放出を可能にする。

【0040】

本発明の文脈において、制御放出は、薬学的に活性のある薬剤（複数可）が、長時間にわたって放出されることを意味する。典型的には、医薬組成物中に含まれる活性薬剤（複数可）の放出は、少なくとも約4時間にわたって、少なくとも約8時間にわたって、好ましくは少なくとも約12時間、少なくとも24時間、少なくとも約36時間、または少な

10

20

30

40

50

くとも48時間、少なくとも約72時間にわたって、またはさらには4、5、6もしくは7日間などの長期にわたって行なわれる。薬物の放出は、局所および好ましくは経皮剤形について当技術分野で周知の方法により測定される。1つの方法は、欧州薬局方のバスケット法を使用することであり、バスケット法は、通常、経口剤形に適用されるが、本発明による医薬剤形の見本を取り、この見本からの活性薬剤の放出をバスケット法の手順にしたがって試験することができる。次いで、実際の放出速度を、%放出(活性薬剤)/cm²(被試験見本)として示すことができる。

【0041】

好ましくは、医薬組成物は、一次の溶出速度式、より好ましくはゼロ次の放出速度式を可能にする。

10

【0042】

本発明の文脈において、用語「オピオイドアゴニスト」は、当技術分野で周知の通り使用される。本発明の目的に関して、その用語は、用語「オピオイド鎮痛薬」と同義であると見なされる。典型的には、薬学的に活性な薬剤は、それが世界保健機関(WHO)の解剖治療化学分類(ATC分類)によるクラスN02Aのオピオイドアゴニストに属するならば、オピオイドアゴニストであると見なされる。

【0043】

本発明の文脈で使用できるオピオイドアゴニストには、モルフィン、モルフィン-6-グルクロニド、オキシコドン、ヒドロモルフォン、プロボキシフェン、ニコモルフィン、ジヒドロコデイン、ジアモルフィン、パパベレタム、コデイン、エチルモルフィン、フェニルピペリジンおよびその誘導体、メタドン、デキストロプロボキシフェン、ブプレノルフィン、ノルブプレノルフィン、ペントゾシン、チリジン、エトルフィン、ジヒドロエトルフィン、トラマドール、ヒドロコドン、ロペラミド、フェンタニル、スフェンタニル、アルフェンタニル、レミフェンタニル、およびペプチドであるロイシン-エンケファリンおよびメチオニン-エンケファリン、およびそのすべての誘導体を含めたβ-エンドルフィンが含まれる。本発明により使用できるアゴニストのさらなる例が、メペリジン、オキシモルフォン、α-プロジン、アニレリジン、デキストロモラミド、メトポン(metopone)、レボルファノール、フェナゾシン、エトヘプタジン、プロピラム、プロファドール、フェナムプロミド、チアンブテン、フォルコデイン、コデイン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、3-trans-ジメチルアミノ-4-フェニル-4-trans-カルベトキシ-8'-シクロヘキセン、3-ジメチルアミノ-0-(4-メトキシフェニル-カルバモイル)-プロピオフェノンオキシム、(-)β-2'-ヒドロキシ-2,9-ジメチル-5-フェニル-6,7-ベンゾモルファン、(-)2'-ヒドロキシ-2-(3-メチル-2-ブテニル)-9-メチル-5-フェニル-6,7-ベンゾモルファン、ピリントラミド、(-)α-5,9-ジエチル-2'-ヒドロキシ-2-メチル-6,7-ベンゾモルファン、エチル1-(2-ジメチルアミノエテル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-3-メチル-4-オキソ-6-フェニル-インドール-2-カルボン酸、1-ベンゾイルメチル-2,3-ジメチル-3-(m-ヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン、N-アリル-7α(1-R-ヒドロキシ-1-メチルブチル)-6,14-endo-エタノテトラヒドロノロリパビン、(-)2'-ヒドロキシ-2-メチル-6,7-ベンゾモルファン、ノルアシルメタドール、フェノペリジン、α-dl-メタドール、α-1-メタドール、β-dl-アセチルメタドール、α-1-アセチルメタドール、およびβ-1-アセチルメタドール、あるいはこれらの組合せである。

20

30

40

【0044】

好ましい実施形態において、オピオイドアゴニストは、モルフィン、オキシコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、プロボキシフェン、ニコモルフィン、ジヒドロコデイン、ジアモルフィン、パパベレタム、コデイン、エチルモルフィン、フェニルピペリジン、メタドン、デキストロプロボキシフェン、ブプレノルフィン、ペントゾシン、チリジン、トラマドール、ヒドロコドン、ロペラミド、フェンタニル、スフェンタニル、アルフェンタニル、レミフェンタニル、ならびにペプチドであるエンケファリンおよびエンドル

50

フィン（それらの誘導体を含む）、ならびにこれらの任意の組合せからなる群から選択される。

【0045】

特に興味のあるオピオイドは、モルフィン、ヒドロモルフォン、ブプレノルフィン、ノルブプレノルフィン、およびジヒドロエトルフィンである。

【0046】

好ましくは、オピオイドアゴニストは、 δ オピオイド受容体、または μ および δ オピオイド受容体に対して結合親和性を有する。このようなオピオイドは、例えば、ノルブプレノルフィン、エトルフィン、ジヒドロエトルフィン、ならびにペプチドであるロイシン-エンケファリン、メチオニン-エンケファリンおよび β -エンドルフィン（それらの誘導体を含む）である。

10

【0047】

ロペラミドは、 μ -オピオイド受容体に作用する。しかし、それは、他のオピオイドのように中枢神経系に影響を及ぼさない。したがって、潜在的な全身性副作用の危険をさらに低減するために、ロペラミドなどの末梢作用性オピオイド受容体アゴニストが好まれることがある。本発明の他の実施形態において、ナノ繊維マトリックス内に存在するオピオイドアゴニストはロペラミドでなくてもよい。

【0048】

好ましくは、オピオイドアゴニストは、薬学的に許容される塩の形態で、好ましくは塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、酒石酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、二酒石酸塩、リン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、フマル酸塩、またはコハク酸塩として存在する。

20

【0049】

少なくとも1種のオピオイドアゴニストおよび/またはその少なくとも1種の薬学的に許容される塩の量は、放出特性と組み合わせ、治療効果が、局所適用で少なくとも約8時間にわたって、好ましくは少なくとも約12時間にわたって、少なくとも約24時間にわたって、少なくとも約36時間にわたって、または好ましくは少なくとも約48時間にわたって、少なくとも約72時間にわたって、あるいはそれより長きにわたって達成されるように選択される。制御放出特性、すなわち、医薬組成物からの放出速度は、有意な全身作用を伴わない最小の吸収を可能にするように選択すべきである。

30

【0050】

当業者は、実質的な全身性吸収をもたらさない具体的なオピオイドアゴニストおよび/またはその薬学的に許容される塩の量を突きとめる能力がある。最初の見積もりとして、オピオイドアゴニスト（またはその塩）の量、*in vitro*での放出データ、および*in vivo*での血漿中濃度の間の関係が確立されている経口剤形からの知見を利用できる。このようなデータから出発して、全身性の治療効果に必要とされる最小血漿中濃度を使用して、本発明の医薬剤形に対して許される平均最大血漿中濃度を決定することができる。その結果および本発明による医薬組成物によって達成される放出データに基づいて、少なくとも1種のオピオイドおよび/またはその塩の量ならびに任意選択で*in vitro*での放出データを確立できる。

40

【0051】

モルフィンの場合、量および/または*in vitro*での放出速度は、局所投与で、局所投与後のモルフィンの平均最大血漿中濃度が、 8 ng/ml 未満、より好ましくは 4 ng/ml 未満、さらにより好ましくは 2 ng/ml であるように選択すべきである。モルフィンの場合、約 $50\sim 100\text{ cm}^2$ の面積を24時間までまたはさらに長期に治療するために、 10 mg までのモルフィン、および/または等価量のその薬学的に許容される塩（硫酸モルフィンなど）を使用することができる。

【0052】

好ましくは、ヒドロモルフィンの平均最大血漿中濃度は、局所投与後に、 4 ng/ml 未満、より好ましくは 2 ng/ml 未満、さらにより好ましくは 0.5 ng/ml 未満で

50

ある。

【0053】

好ましくは、ブプレノルフィンの平均最大血漿中濃度は、局所投与後に、400 pg/ml未満、より好ましくは200 pg/ml未満、さらにより好ましくは100 pg/ml未満である。

【0054】

好ましくは、フェンタニルの平均最大血漿中濃度は、局所投与後に、800 pg/ml未満、より好ましくは400 pg/ml未満、さらにより好ましくは200 pg/ml未満である。

【0055】

当業者は、このような薬物動態パラメーターを測定するのに精通している。典型的には、ほぼ12～24名の健康な人間について薬物動態パラメーターを測定し、相加平均を計算して平均値を得る。健康なヒト対象を、ICH（臨床試験の実施基準に関する規制調和国際会議）によって提唱されている通りに、かつE M E Aおよび/またはF D Aによって実行されている通りに選択する。したがって、当業者は、オピオイド鎮痛薬の制御放出製剤の第I相臨床試験について一般的であるような包含および排除基準に従う。健康な人間は、好ましくは、白色人種の血統に属し、平均的な体重、背格好、身長などを有する。

【0056】

好ましい実施形態では、たとえ、局所投与が、 $0.1\text{ cm}^2 \sim 1000\text{ cm}^2$ 、 $1\text{ cm}^2 \sim 400\text{ cm}^2$ 、 $1\text{ cm}^2 \sim 200\text{ cm}^2$ 、 $1\text{ cm}^2 \sim 100\text{ cm}^2$ 、または $1\text{ cm}^2 \sim 50\text{ cm}^2$ の範囲内の皮膚表面積にわたって実施されても、なお上で指定した平均最大血漿中濃度の上限を超えない。

【0057】

本発明の医薬組成物のためのオピオイド量を突きとめる別の方法は、指針となるパラメーターとして当技術分野で局所用オピオイド製剤に使用されている量を採用する。したがって、モルフィンのゲル製剤は、イントラサイト（Intrasite）ゲル（Smith & Nephew）（Krajnikら、およびZeppetellaら、Flock J Pain Symp Manage 2003, 25: 547～554; Twillmannら、J Pain Symp Manage 1999, 17: 288～292の参考文献を参照のこと）およびスルファジアジン銀（例えば、Flamazine; Smith & Nephew）（Longら、J Burn Care Rehabil 2001, 22: 118～123）と共に使用されている。

【0058】

好ましくは、オピオイドアゴニストおよび/または等価量のその薬学的に許容される塩は、 $0.01\text{ mg/組成物g} \sim 100\text{ mg/組成物g}$ 、より好ましくは $0.05\text{ mg/組成物g} \sim 50\text{ mg/組成物g}$ 、さらにより好ましくは $0.1\text{ mg/組成物g} \sim 20\text{ mg/組成物g}$ の量で存在する。

【0059】

オピオイドアゴニスト（または塩）の平均最大血漿中濃度を上で指示した値未満に、および/またはオピオイドアゴニスト（または塩）の量を上で指示した範囲内に保つことによって、全身吸収は、効果的に抑制される。したがって、組成物は、主として局所的に作用する。

【0060】

消毒薬、抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬などのその他の薬理学的に活性な薬剤を添加して副次的な細菌、真菌およびウイルス感染を低減できる。局所麻酔薬との組合せは、鎮痛作用をさらに改善することができる。

【0061】

剤形からのオピオイドアゴニストの適切な放出速度は、後でさらに詳細に説明するように、適切なポリマー繊維材料および/または例えばマトリックス内の適切な量のオピオイドアゴニスト（または塩）を選択することによって成し遂げることができる。ナノ繊維の

10

20

30

40

50

使用が好ましいことがある。

【0062】

好ましくは、ポリマー（ナノ）繊維は、不織マットの形態で存在する。該マットは、ランダムに配向された繊維のもつれによって形成される。しかし、例えば後処理ステップによって、ある程度の繊維の配向を導入することも可能である。

【0063】

ナノ繊維が好ましい。ナノ繊維は、約10～約500nmの範囲の、好ましくは約20～約400nm、または約30～約300nmの範囲の平均直径を有することができる。直径は、例えば、走査電子顕微鏡法によって測定することができる。

【0064】

ポリマー（ナノ）繊維は、生物学的起源のポリマーから、または合成ポリマーから形成できる。

【0065】

さらに、ポリマーは、生分解性であることができ、創傷治癒特性を有するか、あるいは有さない。本発明の文脈内で、用語「生分解性ポリマー」は、細菌、真菌および藻類などの天然に存在する微生物の作用によって分解できるポリマーを指す。該用語は、また、自然の加水分解、酸化、およびその他の手段によって長い間に分解するポリマーを指す。しかし、不織マットからの薬物放出を高めるために分解過程を利用するのでない限り、このようなポリマーは、典型的には、1～7日の範囲である適用の時間経過中に分解する傾向があってはならない。

【0066】

好ましくは、ポリマーナノ繊維の少なくとも一部は、生分解性ポリマーから形成される。

【0067】

好ましくは、（ナノ）繊維を製造するための生分解性ポリマーは、ポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸-co-グリコール酸）、ポリ（ε-カプロラクトン）、ポリビニル-カプロラクタム（PVC）、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリ（-カプロラクトン）-系、ポリ（アルキレンスクシネート）、ポリ（エチレン/ブチレン-スクシネート）、ポリ（エチレン/ブチレンアジペート）、ポリ（β-ヒドロキシブチレート-co-β-ヒドロキシバレレート）、ヒアルロン酸、アガロース、デキストロース、セルロース、デンプン、キチン、ゼラチン、またはこれらの混合物を含む群から選択される。

【0068】

好ましくは、ポリマーナノ繊維の少なくとも一部は、非生分解性ポリマーから形成される。

【0069】

好ましくは、非生分解性ポリマーは、ポリ（エチレン-co-ビニルアセテート）、ポリビニルアセテート、ポリビニルピロリドン、ポリウレタン、またはポリエチレンテレフタレートを含む群から選択される。

【0070】

本発明の範囲内で、生分解性ポリマーおよび非生分解性ポリマーをそれぞれ単独で使用する事が可能である。しかし、ポリマーナノ繊維を調製するのにこれらの組合せを使用することも可能である。

【0071】

好ましくは、ポリマーナノ繊維は、電気紡糸によって調製される。

【0072】

一般に、電気紡糸は、十分に確立されたナノ繊維の製造方法である。電気紡糸法は、高電圧を利用して熔融ポリマーの液滴またはニードル先端のポリマー溶液とコレクター板との間に電界を創り出す。電圧源一方の極を方法ポリマーまたはポリマー溶液中に配置し、他方をコレクターに連結する。このことにより静電力が創り出される。電圧が上昇するに

10

20

30

40

50

つれて電界が強まり、ニードル先端の熔融ポリマーまたはポリマー溶液の懸垂液滴に対して準備するための力をもたらす。この力は、液滴の表面張力に対抗する方向に作用する。増大する静電力は、液滴を引き伸ばしてテイラーコーンとして知られる円錐形状の形成をもたらす。静電力が液滴の表面張力に打ち勝つと、熔融ポリマーまたはポリマー溶液の帯電連続ジェットが、コーンから射出される。ジェットは、コレクターに向かって加速する。それが、ニードルからコレクターに向かって離れるにつれて、ジェットは、急速に細くなり、溶媒が蒸発するにつれ（溶液の場合）乾燥する。コレクターの表面に、ランダムに配向された固体ナノ繊維の不織マットが堆積する。

【0073】

ヘルスケアの応用分野における電気紡糸ナノ繊維の使用に関する刊行物も存在する。

10

【0074】

E. Luong - Vanらは、ヘパリンを装填したポリ（カプロラクトン）のジクロロメタン/メタノール溶液からナノ繊維を調製した（Biomaterials, Vol. 27, 2042 ~ 2050, 2005）。

【0075】

J. Zengらは、抗癌薬パクリタキセル、塩酸ドキシソルピシンおよびドキシソルピシン塩基の電気紡糸繊維を研究した（Journal of controlled release, Vol. 105, 43 ~ 51, 2005）。

【0076】

G. Verreckらは、電気紡糸によって調製される水溶性ポリマーをベースにしたナノ繊維の応用について研究した（Pharmaceutical research, Vol. 20, 810 ~ 817, 2003）。イトラコナゾール/HPMC混合物の有機溶媒をベースにした溶液を、16および24 kVで電気紡糸した。形成されたナノ繊維を不織マットとして捕集した。

20

【0077】

X. Wangらは、処理を改善しかつ乾燥を強化するために温度を制御した空気吹込みを使用する、ヒアルロン酸ナノ繊維の電気紡糸法を開示している（Polymer, 46, 4853 ~ 4867, 2005）。

【0078】

電気紡糸のための適切な処理パラメーターについては、上に挙げた文献が参照される。

30

【0079】

好ましい実施形態において、マトリックス、好ましくはナノ繊維の不織マットは、薬物放出の速度およびプロファイルを調節するための制御可能な比表面積および/または多孔度を有する。

【0080】

好ましくは、ナノ繊維の電気紡糸は、オピオイドアゴニストの存在下で実施される。好ましい実施形態において、オピオイドアゴニストは、電気紡糸ステップに先立って、ポリマー、好ましくはポリマー溶液に添加される。しかし、代わりに、オピオイドアゴニストを、電気紡糸後に、マトリックス、好ましくは不織マットに装填することも可能である。

【0081】

電気紡糸をオピオイドアゴニストの存在下で実施すると、オピオイドアゴニストを、電気紡糸されたポリマーの中心部分内または繊維部分内に少なくとも部分的に分布させることができる。電気紡糸ステップの後に適用するなら、オピオイドは、ナノ繊維の表面を少なくとも部分的に覆う。

40

【0082】

ポリマーは、溶媒からまたは希釈なし（すなわち、メルトとして）で電気紡糸することができる。

【0083】

好ましい実施形態において、ポリマーは、1種の溶媒または少なくとも2種の溶媒の混合物から電気紡糸される。好ましくは、溶液は、さらにオピオイドアゴニストを含む。こ

50

ここで挙げることのできる適切な溶媒には、水、アルコール、ケトン、およびジクロロメタンが含まれる。

【 0 0 8 4 】

また、電気紡糸ステップに先立って、ポリマー溶液に可塑剤、放出速度修正剤などの添加剤を加えることが可能である。

【 0 0 8 5 】

医薬組成物は、マトリックスのほかに他の化合物を含むことができる。したがって、該医薬組成物は、例えば、オピオイドアゴニストおよび/またはその薬学的に許容される塩を即時方式で放出して急速な作用開始を提供する相を含むことができる。この即時放出相は、例えば、マトリックス上に配置された活性薬剤含有被覆でよい。即時放出相は、もちろん、全身吸収を回避するように選択された。

10

【 0 0 8 6 】

医薬組成物は、また、該組成物に即時放出特性を付加しないが、該組成物の制御放出特性を微妙に調整するのを助ける被覆を含むことができる。

【 0 0 8 7 】

任意選択で、組成物は、1種または複数の薬学的に許容される賦形剤を含有する。これらの賦形剤は、該組成物にさらなる有益な特性をもたらすように選択できる。例えば、組成物は、防腐剤、安定剤、抗酸化剤、染料などを含有することができる。

【 0 0 8 8 】

極めて遅い薬物放出および低い薬物装填量のため、ナノ繊維は、本発明の医薬組成物に不正使用抵抗特性を授けるが、組成物は、医薬組成物を少なくとも不十分ではあるが不正使用抵抗性にする賦形剤をさらに含むことができる。したがって、オピオイドを含むマトリックスは、さらに、ゲル形成剤を含むことができる。このようなゲル形成剤は、マトリックスを水、緩衝液またはアルコールを含む有機溶媒などの流体と接触させるとゲルの形成をもたらす。このことが、人間が組成物からオピオイドアゴニストを抽出すること、およびそれを不正な静脈内注射のためにシリンジ中に吸い取ることを困難にし得る。

20

【 0 0 8 9 】

医薬組成物は、種々の形態で提供することができる。滅菌パッチ、創傷被覆材、またはガーゼが好ましい場合がある。

【 0 0 9 0 】

別の態様によれば、本発明は、皮膚病変、好ましくは開放性皮膚病変の局所治療のための上で定義した組成物を提供する。

30

【 0 0 9 1 】

皮膚病変は、潰瘍、好ましくは褥瘡性潰瘍、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍、圧迫潰瘍に由来する、皮膚移植片供与部位に由来する、または火傷に由来する場合がある。

【 0 0 9 2 】

褥瘡または圧迫性糜爛としても知られる褥瘡性潰瘍は、移動なしに長時間過ごしたことによって引き起こされる長期圧迫の結果として、人の皮膚への血液供給が削減された場合に発生する。車椅子の人、および損傷または病気のために寝たきりの人々は、褥瘡性潰瘍を発症する傾向が最も強い。米国では、毎年ほぼ100万人が、褥瘡性潰瘍を発症すると見積もられる。毎年、6万人の米国人が、より進行した褥瘡性潰瘍の段階の合併症で死亡する。

40

【 0 0 9 3 】

糖尿病性潰瘍、特に糖尿病性足部潰瘍は、種々の要因の結果として発生する。このような要因には、足骨構造の配列の力学的変化、末梢神経障害、およびアテローム硬化性末梢動脈疾患が含まれ、そのすべては、糖尿病集団においてより高い頻度および強度で発生する。非酵素的グリコシル化は、靱帯を硬直しやすくする。神経障害は、足および下腿における防御感覚の低下および筋肉群の協調低下を引き起こし、その双方とも、歩行中の力学的ストレスを増大させる。

【 0 0 9 4 】

50

好ましくは、下腿潰瘍は、静脈性下腿潰瘍または慢性下腿潰瘍である。

【0095】

静脈性下腿潰瘍は、下腿静脈の高い血圧による下腿下部の皮膚における開放性糜爛である。静脈性下腿潰瘍の主要原因は、下腿静脈内部の弁の欠陥である。これらの弁は、通常、血液が心臓に向かって下腿を上昇すること、および下腿への逆流を防止することを可能にする。それらの弁に欠陥があると、逆流が妨げられず、静脈内部で圧力が増大する。弁の欠陥によって引き起こされる下腿静脈の持続的高圧力は、皮膚の小血管を傷害する。次いで、皮膚は、薄くなり、炎症化し、十分に治癒せず、容易につぶれて、潰瘍としても知られる開放性糜爛にする。

【0096】

10

好ましくは、局所治療には、皮膚病変に由来する疼痛またはその他の症状の治療が含まれる。

【0097】

好ましくは、本発明の組成物を用いる皮膚病変の局所治療は、また、皮膚病変の創傷治癒を促進する。したがって、疼痛管理に加えて、本発明の組成物は、皮膚病変の治癒過程を改善するのに使用できる。

【0098】

別の態様によれば、本発明は、皮膚病変、好ましくは開放性皮膚病変の局所治療のための薬剤を調製するための、上で定義した通りの組成物の使用を提供する。

【0099】

20

本発明を、その好ましい実施形態のいくつかについて説明してきた。しかし、当業者は、やはり本発明の範囲内にあるその他の実施形態を明確に承知している。それゆえ、上記の実施形態を、限定するものと解すべきではない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 31/485	(2006.01)	A 6 1 K 31/485	
A 6 1 K 31/45	(2006.01)	A 6 1 K 31/45	
A 6 1 K 31/439	(2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/451	(2006.01)	A 6 1 K 31/451	
A 6 1 K 31/135	(2006.01)	A 6 1 K 31/135	
A 6 1 K 31/222	(2006.01)	A 6 1 K 31/222	
A 6 1 K 31/216	(2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 K 38/22	(2006.01)	A 6 1 K 37/24	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 オクスチェ,アレキサンダー

ドイツ連邦共和国 リンバーク 6 5 5 5 0 ,バーケンシュトラッセ 2 2

(72)発明者 スミス,ケビン ジェイ.

英国 ケンブリッジ ケンブリッジシャイアー シービー 2 4 9エルエヌ,ヒストン,ポブラー
ロード 1 8

(72)発明者 ブラター,デレック

英国 ケンブリッジ ケンブリッジシャイアー シービー 2 4 6ワイエス,ミルトン,ペアーソ
ン クローズ 2 8

(72)発明者 ウアルデン,マルコム

英国 ロウアーカンバーン ケンブリッジシャイアー シービー 2 3 5イーディー,ブルック
フィールド ウェイ 8 8

(72)発明者 ヒース,ウィル

英国 ケンブリッジ ケンブリッジシャイアー シービー 2 4 8ユーキュー,コッテンハム,ヒ
ストン ロード 9 9

(72)発明者 ケネディー,バーナード

アイルランド共和国 4,ダブリン,ドニーブロック,ベルモント アベニュー 4 9

(72)発明者 アディソン,パネッサ

英国 ブランドン サッフオルク アイピー 2 7 9エーエー,レイケンヒース,ステーション
ロード,サニーサイド

(72)発明者 モハマド,ハッサン

英国 リトルポート ケンブリッジシャイアー シービー 6 1アールエス,オーク レーン

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 特開平 0 3 - 1 6 3 0 1 4 (J P , A)

特許第 2 5 0 5 6 7 4 (J P , B 2)

特開 2 0 0 5 - 0 0 2 0 0 9 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 6 / 0 9 9 5 4 1 (W O , A 1)

特開 2 0 0 6 - 0 7 6 9 9 4 (J P , A)

国際公開第 9 1 / 0 1 6 0 4 4 (W O , A 1)

特開2003-277255(JP, A)

国際公開第2007/137732(WO, A1)

VASIF HASIRCI, ANTIHYPERALGESIC EFFECT OF SIMULTANEOUSLY RELEASED HYDROMORPHONE 以下備考, LIFE SCIENCES, 2003年, V73, P3323-3337, AND BUPIVACAINE FROM POLYMER FIBERS IN THE RAT CHRONIC CONSTRICTION INJURY MODEL

ZENG, J. et al, Influence of the drug compatibility with polymer solution on the release kinetics of electrospun fiber formulation, J Control Release, 2005年, Vol.105, No.1-2, p.43-51

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K9/00-9/72,

A61K31/00-31/80,

A61K47/00-47/48,

A61P1/00-43/00