

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶

A61K 9/14

A61K 31/56

A61K 31/715

(45) 공고일자 2000년03월02일

(11) 등록번호 10-0245395

(24) 등록일자 1999년11월29일

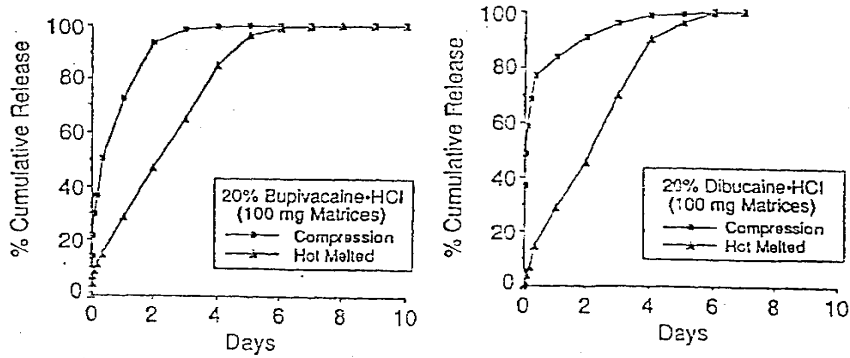
(21) 출원번호	10-1997-0700851	(65) 공개번호	특 1997-0704424
(22) 출원일자	1997년02월06일	(43) 공개일자	1997년09월06일
(86) 국제출원번호	PCT/US 96/10439	(87) 국제공개번호	WO 96/41616
(86) 국제출원일자	1996년06월07일	(87) 국제공개일자	1996년12월27일
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 EA EURASIAN특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 카자흐스탄 키르기즈 몰도바 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 룩셈부르크 OA OAPI특허 : 코트디부와르 국내특허 : 알바니아 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 북한 대한민국 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코 노르웨이 뉴질랜드		

(30) 우선권주장 60/000,105 1995년06월09일 미국(US)

(73) 특허권자 유로-셀틱 소시에떼 아노님 그린 마틴, 브라이언 쥐 테슬리
룩셈부르크 볼르바르드 드 라 페트뤼세 122(72) 발명자 체신 마크
미합중국 뉴저지 07726 마날라판 3 웨인 코트
골든 하임 폴미합중국 코네티컷 06897 윌튼 볼드 힐 플레이스 4
새클러 리차드미합중국 코네티컷 06830 그레니츠 윈드로스 웨이25
티그너 조셉미합중국 코네티컷 06776 뉴 밀포드 센타 라인 1
버취 마틴 로날드(74) 대리인 미합중국 코네티컷 06897 윌튼 파우더 항 힐 로드 12A
김능균**심사관 : 이미정****(54) 장기간의 국소 마취를 제공하는 제형 및 그 방법****요약**

본 발명은 국소 마취제와 환자에게 이식되거나 주사될 때 가역적인 국소 마취를 수득하기 위해 기재로부터 상기 국소 마취제의 방출을 연장시키는 유효량의 생체적합성, 생물분해성 서방성 재료를 포함하는 기재, 및 증가제를 포함하지 않는 기재로부터 수득가능한 것보다 긴 기간동안 상기 국소 마취제의 작용기간을 연장시키는데 유효한 양의 억제학상 허용 가능한, 즉 비독성, 비-글루코코르티코이드 증가제를 포함하는 환자에게서 지속적인 국소 마취를 유발하는 제형 및 방법에 관한 것이다.

대표도



영세서

[발명의 명칭]

장기간의 국소마취를 제공하는 제형 및 그 방법

[발명의 배경]

본 발명은 국소 활성 약물들, 특히 국소 마취제의 투여를 위한 생물 분해성 서방성 제형 및 그의 효능 및 효과지속시간을 증가시키는 조성물 및 방법에 관계한다.

일반적인 마취제로 이용된 화합물들은 의식의 소실을 유발함으로써 고통을 경감시켰지만, 국소 마취제는 체내의 국소화된 투여 부위의 감각의 소실에 의해 작용한다. 국소 마취제가 그들의 효과를 발휘하는 메카니즘은, 명확하게 규명되지는 않았지만, 일반적으로 신경 흥분의 생성과 전도를 차단하는 능력에 기초하는 것으로 생각된다. 국소 마취제의 작용기간은 국소마취제가 신경조직과 실제 접촉하는 시간에 비례한다. 따라서, 신경에서 약물을 국소부위에 한정되어 존재하게 하는 방법 및 제형들이 마취를 오랫동안 연장시킬 수 있다.

모든 국소 마취제들은 유독성, 즉 잠재적으로 독성을 띄기 때문에, 그의 이용시에 약물, 농도, 투여 속도 및 위치 및 다른 요소들의 선택에 주의를 기울이는 것이 매우 중요하다. 한편, 국소 마취제는 국소 통증이 진정될 만큼 충분히 긴 시간 동안 그 부위에서 유지되어야 한다.

본 발명이 속하는 기술분야에는 국소 마취제의 투여를 위한 여러가지의 장치 및 제형들이 공지되어 있다. 예를 들어, 미국특허 제 4,725,442호 및 제 4,622,219호 (Haynes)는 초음파처리에 의해 제조된 인지질로 코팅된 메톡시플루레인-함유 마이크로드로플렛의 마이크로드로플렛에 관계하는데, 이것은 국소 마취를 유발하기 위해 환자의 피내 또는 정맥내 투여용으로 적합하다. 이러한 마이크로드로플렛은 피내에 투여될 때 장기-국소 마취를 유발하여, 종래의 가장 오랜 작용시간을 갖는 국소 마취제(부피바케인)보다 훨씬 긴 마취 지속 시간을 제공한다고 한다.

미국특허 제 5,188,837호 (Domb)는 리포스피어의 표면에 혼입된 인지질 단일층을 갖는 리포스피어를 포함하는 마이크로스펜션 시스템에 관계한다. 리포스피어의 코어는 운반될 고체물질이거나 또는 운반될 물질은 불활성 비히클내에 분산되어 있다. 운반될 물질은 예를 들어, 비스테로이드 항염증약 화합물, 국소 마취제, 수용성 화학치료제 및 스테로이드일 수 있다.

주사가 가능한 마이크로캡슐에 관한 다른 제형들도 공지되어 있다. 예를 들어, 미국특허 제 5,061,490호는 글리콜산 및 젯산의 공중합체로 구성되는 생물분해성 폴리머 매트릭스내의 수용성 약물의 장기 방출성 마이크로캡슐에 관계한다. 마이크로캡슐은 약체학적 허용가능한 비히클내에 주사가 가능한 조제의 형태로 제조된다. 수용성 약물의 입자들은 100/1 내지 50/50의 비율이고 평균분자량이 5,000~200,000인, 젯산/글리콜산 공중합체의 매트릭스내에 분산된 약물-보유 물질내에 담지된다. 주사가 가능한 조제는 약물과 약물 보유 물질의 수성층(aqueous layer)과 폴리머의 기름층(oil layer)의 기름속 물 에멀전(water-in-oil emulsion)을 만들어, 농화하고나서 수분-건조함으로써 제조된다.

미국특허 제 4,293,539호(Ludwig 등)는 젯산 및 글리콜산으로부터 유래된 공중합체 전체에 분산된 미생물 약제로 구성된 서방성 제형에 관계한다. 공중합체는 60~95중량%의 젯산과 40~5중량%의 글리콜산으로부터 유래되고, 6,000~35,000의 분자량을 갖는다. 유효량의 공중합체 제형은 피하 또는 근육내 투여에 의해 투여된다.

국제공개 W094/05265는 국소 마취제의 장기 투여를 위한 국소 마취제를 포함하는 폴리머 매트릭스로 구성된 우수한 생물분해성 서방성 시스템을 기술하고 있다. 장치는 그들의 분해 거동들에 기초하여 선택된다: 국부 마취제의 바람직하게 2주간의 기간에 걸친 선행, 서방성 방식에서의 방출 및 국부 염증을 예방하기 위해 6개월, 더욱 바람직하게 2주 미만의 반감기를 가지고 생체내에서 분해. 상기 개시내용은 약물의 작용 부위에의 최적의 접근을 위해 피막형성을 줄이기 위해 국소 마취제를 포함하는 폴리머내에 항-염증성 약이 혼입될 수 있다는 것을 말해준다. 유용한 것으로 말해지는 항-염증성약은 덱사메타손, 코르티손, 프레드니손 및 일상적으로 경구 투여되거나 또는 주사되는 기타의 약물들과 같은 스테로이드를 포함한다.

몇몇 비-글루코코르티코이드들은 국소 마취제의 작용을 연장시키는 것으로 보고되었다. 즉방성 형태의 예

피네프린은 주사 부위 주변의 혈관 수축을 유도함으로써 즉방성 국소 마취제의 작용을 간단하게 연장시키는 것으로 알려져 있다. 그러나, 즉방성 형태의 에피네프린에 의해 제공되는 연장된 작용기간은 고도로 혈관화된 조직에서 기껏해야 약 1시간 정도이다. 이러한 전략도 국소 조직으로의 혈류의 장기간 장애로 인한 괴저의 위험 때문에 그 이용이 매우 제한된다. 덱스트란 및 알칼리화제(alkalinizing agent)들도 국소 마취제 작용연장제로 제안되어 왔으나, 현재까지 이러한 목적에 부적합한 것으로 보고되었다(Bonica et al., 1990, 'Regional Analgesia With Local Anesthetics' THE MANAGEMENT OF PAIN, Second Edition, Volume II, Published, Lea & Febiger, Chapter 94, pages 1890-1892).

콜키친(Colchicine)은 손상된 신경을 이용한 만성 통증의 모델 시스템에서 손상-유도 전위성 신경 방전을 억제하는 것으로 입증되었다(Wall et al., (Eds), 1995, Textbook of Pain, Third Edition, Publ., Churchill Livingstone, pages 94-98; Davol et al., 1991, A Group Report: Mechanisms of neuropathic pain following peripheral injury. In: Basbaume A I, et al (eds). TOWARDS A NEW PHARMACOTHERAPY OF PAIN, Dahlem Konferenzen, Wiley, Chichester pp417-440; Devor et al., 1985, Pain, 22 : 127-137 및 Devor, 1983, Pain, 16 : 73-86.) 하나의 연구에서 경구용 콜키친이 등 통의 징조의 대해 효과가 없는 것으로 입증되었다고 하더라도, 콜키친이 낮은-등통의 치료를 위해 제공된 것으로 보고되었다 (Schnebel et al., 1988, Spine 13(3) : 354-7). 그러나, 이전에는 콜키친을 국소 마취를 연장시키는데 이용하는 것은 알려지지 않았었다.

따라서, 국소 마취제의 작용기간을 증가시키기 위해 서방성 국소 마취제와 비-글루코코르티코스테로이드 약제를 결합시키거나 그렇지 않으면 함께 투여하는 것이 이전에는 알려지지 않았었다.

[발명의 목적]

본 발명의 하나의 목적은 사람 및 동물에서 국소화된 지역의 장기간의 국소 마취 치료를 제공하는 생물분해성 서방성 용량형태(dosage form)를 제공하는 것이다. 더욱 상세하게, 본 발명의 목적은 장기간의 국소 마취 효과를 제공하는 생체적합성, 생물분해성 서방성 형태의 국소 마취제를 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 안전하고, 효과적이며 수술 후-통증을 효과적으로 억제하는 목적 치료 부위에서의 국소 마취제의 효과를 연장하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 국소 마취제의 투여 이전, 투여중 또는 투여 후에 혹은 본 발명에 따른 조성물의 침윤, 주사 또는 이식 후에 증가제 (augmenting agent)를 국소 부위에 투여함으로써 생성된 국소 마취제의 작용을 연장하는 것이다.

상술한 목적 및 기타의 목적에 따라, 본 발명은 서방성 형태의 국소 마취제만(증가제 없이)을 사용하는 경우에 수득가능한 것 보다 긴 시간으로 국소 마취 기간을 연장하는데 효과적인 증가제와 협력하여 생체 내에서 장기간 효과를 제공할 수 있는, 국소 마취제의 투여를 위한 생물분해성 및/또는 생물이란성(bioerodable) 서방성 제형들에 관계하고 그의 제조방법도 개시되어 있다. 서방성 제형은 납작한 조각, 막대, 펠렛, 미소입자 (예컨대, 마이크로스피어, 마이크로캡슐), 타원체 및 페이스트로 형성될 수 있다. 바람직하게, 제형은 생리적 식염수(isotonic saline), 생리적 완충액(physiological buffer) 또는 기타 환자에게 주사가능한 용액의 적합한 현탁액 형태이다.

본 발명은 국소 마취시키고자 하는 신체 부위에 분포된 신경 또는 신경들 부위 또는 그 인접부위에 예컨대, 지속방출성 형태의 국소 마취제가 로딩된 주사가능한 마이크로스피어 형태와 같은 서방성 제형을 이식, 삽입 또는 주사에 의해 국소 마취를 일으키는 방법도 제공한다. 따라서, 본 발명에 따른 서방성 제형은 국소 마취제가 방출될 환자의 부위내에 도포, 주사, 침윤 또는 이식되어야만 한다.

본 발명의 다른 양상은 서방성 형태의 국소 마취제를 마취될 부위, 예컨대, 수술 부위에 있는 신경 또는 신경들에 가까이 위치시키고 국소 마취제만을 이용하는 경우에는 수득할 수 없는 연장된 국소 마취 효과를 수득하기 위해 국소마취제 투여의 이전, 동시 및/또는 이후에 전술한 증가제를 실제상 동일한 부위에 투여하는 과정을 포함하는 외과수술을 필요로 하는 환자의 치료방법에도 관계한다.

본 발명은 컨테이너내에 적어도 한 사람의 환자에게 국소 마취를 유발하거나 연장시키기에 충분한 양의 제형을 포함하는 서방성 제형의 단위 용량(unit dosage)을 제공하기도 한다. 하나의 실시양태에 있어서, 단위 용량은 살균되고 동결건조된다. 대안으로 단위 용량은 살균되고 환자에게 주사 가능한 용액 형태의 현탁액으로 제조된다.

본 발명은 서방성 형태의 약제학적 허용가능한 국소 마취제 또는 다수의 상이한 국소 마취제들의 혼합물과, 서방성 형태의 국소 마취제에 의해 제공된 국소 마취 효과를 연장할 수 있는 유효량의 증가제를 포함하고, 마취될 신경 가까이 위치될 수 있는 국소 마취를 제공하는 신규한 제형에도 관계한다. 증가제는 서방성 형태의 국소 마취제에 혼합될 수 있고, 그렇지 않으면 증가제의 적어도 일부분의 도스는 별도로 국소 마취제와 동일한 위치에 근접하게 투여될 수 있다. 이러한 분리된 도스의 적어도 일부분은 국소 마취 효과의 정도 및/또는 작용기간을 더 증가시키기 위해 국소 마취제 이후에 투여될 수 있다. 국소 마취제의 일부분이 서방성 형태로 투여되지만 한다면 일부의 국소 마취제는 즉방성 형태로 목적 부위에 투여될 수 있다. 한편, 증가제는 국소 마취제의 신경 차단 효과가 국소 마취제만을 이용하는 경우에 수득되는 것에 비해 상당히 연장되지만 한다면, 국소 마취제와 실질상 동일한 부위에 동일한 시간에, 국소 마취제보다 늦게 또는 두 가지의 방법으로 투여될 수 있다.

본 발명의 특정한 바람직한 실시양태에 있어서, 국소 마취제는 생물분해성 서방성 주사가능한 마이크로스피어의 매트릭스로 제조될 수 있다. 선택적으로, 증가제는 국소 마취제와 함께 이러한 매트릭스내에 혼합될 수 있다.

다른 실시양태에 있어서, 본 발명은 서방성 마이크로스피어내에 혼합되어 있거나 또는 마이크로스피어 현탁액내에 용해되어 있거나 현탁되어 있는 증가제와 함께 국소 마취제를 포함하는 복수의 생체적합성, 생물분해성, 서방성 마이크로스피어들을 포함하는 현탁액에 관계한다. 현탁액은, 예컨대, 마이크로스피어들을 주사에 의해 투여하기에 적합하다.

본 발명의 또 다른 실시양태에 있어서, 국소 마취제는 매트릭스의 표면에 코팅된 증가제를 포함하는 서방성 매트릭스내에 혼입된다.

본 발명의 추가의 실시양태에서, 제형은 국소 마취제 코어; 이용 환경에서 국소 마취제의 효과를 연장시키기 위해 유효한 양으로 코어내에 존재하는 증가제; 및 이용 환경에서 국소 마취제 및/또는 증가제의 느린 방출을 제공하는 코어 위의 생체적합성, 생물분해성 코팅체를 포함한다.

다른 실시양태에 있어서, 국소 마취제의 일부 또는 전부는 코팅된 기재의 외표면에 혼입되고, 증가제의 일부 또는 전부는 예컨대, 증가제가 국소 마취제가 서방성 재료로부터 분산되고 난 이후에 계속적으로 방출되도록 선택적으로 코어내에 혼입된다.

국소 마취제가 외피 및/또는 점막 표면에 국부적으로 도포되는 경우에, 증가제는 국소 마취제의 이전에, 이후에 또는 그와 동시에 국부적으로 도포될 수 있다.

목적으로 하는 연장 효과를 수득하기 위해 증가제는 주사, 또는 침윤, 점적주입법, 경구 투약 또는 기타의 방법에 의해 전신적으로 투여될 수 있다. 전신 투여 (예컨대, 경구 또는 정맥 내 투여)는 효과적이기는 하지만, 국소 마취제에 근접하여 국소적으로 투여하는 경우 보다 높은 총 도스의 증가제를 필요로 한다.

서방성 국소 마취제 용량 형태는 증가제와 함께 또는 증가제 없이 마취제가 방출될 부위에 주사되거나 또는 침윤될 수 있다. 이것은 외과수술 이전에, 외과수술시에 또는 전신 마취의 제거 후(중단) 또는 반전(reversal) 이후에 이루어질 수 있다.

하나의 바람직한 실시양태에 있어서, 제형은 마이크로스피어의 형태로 제조된다. 마이크로스피어는 생물분해성, 서방성 재료를 포함하고 그 안에 선택적으로 혼입된 증가제를 포함하는 국소 마취제의 균질한 매트릭스로 제조될 수 있다. 마이크로스피어는 바람직하게 침윤 및/또는 주사에 적합한 크기로 제조될 수 있고, 외과수술 이전에, 외과수술 중에 또는 전신 마취의 제거 또는 반전 이후에 마취제가 방출될 부위에 주사될 수 있다.

본 발명에 따른 증가제는 약제학적으로 허용가능한 약제로서, 예를 들어, 알칼리화제, 신경자극성 스테로이드와 같은 비-글루코코르티코이드 스테로이드, 감마 아미노 부티르산 수용체의 조절제, 세포막을 통한 이온 수송의 조절제, 해열제, 아드레날린성 수용체 효능제 또는 길항제, 튜블린 결합제, 삼투성 다당류(osmotic polysacchrides), 칼륨 ATP 채널의 효능 및 길항제, Na, K-ATPase 저해제 및 촉진제, 뉴로킨인 길항제, 포스파타이딜이노시톨 특이성 포스포리파제 C ('PLC') 억제제, 백혈구 글루코오스 대사의 억제제, 항-경련제, 중추신경자극제, 신경안정제, 항우울제, 경련제, 류코트리엔 및 프로스타글란딘 효능제 및 억제제, 포스포디에스테라제 효능제 및 억제제, 지속방출성 형태의 혈관수축제 및 전술한 것들 중 임의의 것의 조합을 포함한다.

실시예들은 국소 마취제와 비-글루코코르티코이드 증가제의 조합에 의해 제공되는 국소 마취제의 작용 기간의 현저한 연장을 입증한다.

[발명의 상세한 설명]

따라서, 본 발명은 환자의 일정 부위에 투여될 때 국소 마취 기간을 현저하게 증가시키는 서방성 형태의 국소 마취제와 약제학상 허용가능한 증가제 또는 증가제들을 제공한다. 증가제의 이용에 의해 제공되는 효능의 증가는 서방성 형태의 국소 마취제의 생체외(in vitro) 방출(용해)에 기초하여 예측할 수 없다; 본 발명의 서방성 제형내의 증가제의 함입은 제형으로부터의 국소 마취제의 생체외 용해속도를 현저하게 변화시키거나 연장시키지 않는다; 그러나, 생체내에 투여될 때, 동일한 제형은 투여 부위에서의 국소 마취 기간의 현저한 증가를 제공한다. 본원에 개시된 증가제들은 비-글루코코르티코이드 약제로서, 서방성 형태의 국소 마취제의 투여, 예컨대, 도포, 침윤 및/또는 주사와 같은 형태의 투여 이전에, 동시에 또는 투여 후에 투여될 수 있는데, 각각의 경우에 생체내에서의 국소 마취시간이 현저하게 연장된다.

증가제는 국소 마취제 또는 마취제들과 동일한 서방성 제형내에 혼합될 수 있고, 예컨대, 상이한 주사가 가능한 마이크로스피어와 같은 별도의 서방성 제형내에 혼합될 수 있으며, 비-서방성, 즉 즉방성 제형내에 혼합될 수 있다. 증가제는 목적 부위에서의 서방성 국소 마취제 제형의 주사 또는 침윤, 이식 또는 삼입 이전에, 그와 동시에 또는 그 이후에 투여될 수 있다.

증가제가 국소 마취제와 함께 제형내에 포함되는 제형에 관계하는 본 발명의 실시양태들에 있어서, 증가제는 서방성 형태 또는 즉방성 형태로 포함될 수 있다. 증가제는 약제학상 허용가능한 임의의 담체내에, 바람직하게 예를 들어 국소 마취제와 함께 서방성 매트릭스를 포함하는, 서방성을 제공하는 담체내에 혼입될 수 있고; 서방성 디바이스 또는 제형상의 서방성 코팅체내에 혼입될 수 있거나; 또는 국소 마취제 제형을 코팅하는 즉방성 층내에 혼입될 수 있다. 이와 반대로, 증가제는 침윤 또는 주사에 적당한 약제학상 허용가능한 수성 매질내에 서방성 형태 또는 즉방성 형태 중 하나의 형태로 혼입될 수 있다.

정의(Definitions)

본 발명의 서방성 제형 및 방법은 마이크로스피어 또는 마이크로캡슐과 같은 미소입자(microspheres), 겔, 페이스트, 이식가능한 막대, 펠렛, 플레이트 또는 섬유 등(일반적으로 '기재(substrate)'로 칭해지는)을 포함하나, 반드시 이들로 국한되는 것은 아닌, 당업계에 공지된 도포, 침윤, 이식, 삼입 또는 주사를 위한 임의의 시스템과 함께 이용될 수 있다.

본원에서 이용될 때, '지속방출성' 및 '서방성'이란 용어는 당업계에 잘 이해되어 있는 것으로, 서로 바뀌 쓸 수 있는 의미로 정해진다.

본원에서 이용될 때, '국소 마취 약제' 또는 '국소 마취제'라는 용어는 국소 무감각 및/또는 무통증을 제공하는 모든 약물을 의미한다. 상기 용어는 국소적으로 투여될 때, 예컨대 국부적으로(topically) 또는

침윤 또는 주사에 의해 투여될 때, 감각 지각 및/또는 운동 기능의 국소화된 전체적인 또는 부분적인 억제제를 제공하는 모든 약물들도 포함하나, 반드시 이들로 국한되는 것은 아니다. 이러한 양자의 정의하에서, 그와 같이 해서 유도된 국소화된 상태를 본원에서는 '국소 마취'라 한다. 본 발명에서 이용 가능한 국소 마취제 약제들은 간단하게 예를 들면, 부피바케인, 로피바케인, 디부케인, 프로케인, 클로로프로케인, 프릴로케인, 메피바케인, 에티도케인, 테트라케인, 리도케인, 및 크실로케인은 물론 이들의 마취 활성을 갖는 유도제, 유사제 및 혼합물들을 포함한다. 국소 마취제는 예컨대, 염산염, 브롬화물, 초산염, 시트르산염, 탄산염 또는 황산염과 같은 염 형태일 수 있다. 더욱 구체적으로, 국소 마취 약제는 유리 염기(free base)의 형태이다. 유리 염기는 주사 부위에서 국소 마취제의 느린 초기 방출을 제공하고 초기 '덤핑'을 방지한다. 바람직한 국소 마취 약제는 예컨대, 부피바케인을 포함한다. 일반적으로 전신적으로 투여되는 국소 마취 약제들은 투여 수단이 전신적인 효과보다는 국소적인 효과를 유발하는 경우에 이용될 수 있다. '국소 마취제'라는 용어는, 본원에 제시된 정의에 따라, 모르핀, 펜타닐, 및 예컨대, 외상 수용 경로(nociceptive pathway)[구심성 및/또는 원심성]의 지역적인 차단을 제공할 수 있는 약제들을 포함하나 반드시 이들로 국한되는 것은 아닌 전통적으로 국소 마취제의 특성과 관련있는 클래스와 다른 클래스의 약물들도 포괄할 수 있다.

본원에서 이용될 때, '환자'라는 용어는 폭넓게 본원에 개시된 조성물 및 방법에 의해 치료될 모든 동물을 의미한다. 개시된 국소 마취제 용량 형태는 국소 마취되어야 하는 임의의 동물, 예컨대, 임의의 척추동물에서 국소 통증 차단을 제공할 수 있다. 특히, 개시된 방법 및 조성물들은 연장된 국소 마취가 편리하고 바람직한 경우에는 언제든지, 수의 실무 및 동물 사육시에도 이용될 수 있다. 바람직한 실시양태에 있어서, 상기 용어는 바람직한 연장된 국소 마취를 필요로 하거나 원하는 사람도 포함한다.

증가제(Augmenting Agents)

본 발명에 따른 증가제들은 국소 마취제의 투여 이전에, 그와 동시에 또는 그 이후에, 국소 마취제 투여 부위에 배송(delivery)될 때 국소 마취 약제의 작용시간을 연장시키고/시키거나 국소 마취 약제의 효능을 향상시키는 조성물들 또는 화합물들이다.

하나의 실시양태에 있어서, 증가제는 알칼리화제(alkalinizing agents)를 포함한다. 본원에서 이용된 알칼리화 증가제들은 서방성 형태의 국소 마취 약제가 존재하는 매질(예컨대, 주사 매질 또는 주사 부위의 환경)의 pH를 상승시켜 약 6.0부터 약 8.5까지, 바람직하게 약 7.5부터 약 8.5까지의 pH를 제공한다. 바람직하게, 알칼리화제는 예를 들어, 탄산나트륨과 같은 탄산염 완충액이 될 수 있다. 물론 국소 주사 또는 침윤을 위한 약제학적 허용가능한 다른 알칼리화제들도 효과적으로 이용될 수 있다.

증가제들은 예컨대, 테스토스테론 및 그의 활성 유도제, 유사제 및 대사산물과 같은 안드로겐; 에스트라디올 및 그의 활성 유도제, 유사제 및 대사산물과 같은 에스트로겐; 및 프로게스테론 및 그의 활성 유도제, 유사제 및 대사산물과 같은 프로게스틴 및 이들의 임의의 것의 혼합물과 같은 비-글루코코르티코이드 스테로이드도 포함한다.

다른 실시 양태에 있어서, 증가제들은 하나 이상의 클래스의 마취 스테로이드와 같은 신경자극성 스테로이드이다. 본 발명에 따라 증가제로 유용한 신경자극성 스테로이드들은 GABA 수용체들을 조절하는 신경자극성 스테로이드들도 포함한다. 바람직한 신경 자극성 스테로이드들은 간단히 예를 들면, 5-알파-프레그난-3-알파-21-디올-20-원(테트라히드로-디옥시 코르티코스테론 또는 THDOC) 및/또는 알로테트라히드로코르티손(17-베타 배열)은 물론 알테신(althesin) 및 그의 주요 성분, 알파살론(alphaalone) 및 그의 활성 유사제, 유도제, 및 혼합물; 및 디히드로에피안드로스테론(DHE) 및 그의 활성 유사제, 유도제 및 혼합물을 포함한다. 바람직하게, 신경자극성 스테로이드는 마이크로스피어를 포함하는 비히클내에 첨가제로서 약 0.01 중량%부터 약 1 중량%까지, 그리고 가장 바람직하게 약 0.05 중량%부터 약 0.5 중량%의 농도 범위로 존재한다.

증가제는 GABA의 GABA 수용체들에 대한 GABA의 억제 효과를 강화할 수 있는 GABA 수용체의 비-스테로이드 조절제도 포함한다. 바람직하게, 이들은 디아제팜은 물론 그의 활성 유도제들, 대사산물들, 및 혼합물들과 같은 벤조디아제핀들을 포함한다. 더욱 상세하게, 디아제팜은 비히클내에 첨가제로서 약 0.01 중량%부터 약 1 중량%까지, 그리고 가장 바람직하게 약 0.05 중량%부터 약 0.5 중량%의 농도 범위로 존재한다. 물론, 당업자들은 벤조디아제핀들의 효능이 광범위하게 변화하고 따라서 디아제팜의 효능에 대하여 다른 벤조디아제핀들의 농도 범위를 조정할 것이라는 것을 이해할 것이다.

본 발명의 또 다른 양상에 있어서, 증가제는 세포막을 통한 이온 수송 조절제이다. 1가 및 다가 금속 이온 수송은 조절될 수 있다. 약제는 예컨대, 나트륨, 칼륨, 및 칼슘 채널 조절제들(예컨대, 니페디핀, 니트렌디핀, 베라파밀 등)을 포함한다. 바람직한 실시양태에 있어서, 이들은 아미노피리딘, 벤즈아밀, 디아즈옥사이드, 5,5-디페닐히덴토인, 미녹시딜, 테트라에틸암모늄 및 발프로익 에시드를 포함하나 반드시 이들로 국한되는 것은 아니다. 바람직하게, 이온 수송 조절제들은 마이크로스피어를 포함하는 비히클내에 첨가제로서 약 0.01 중량%부터 약 5 중량%까지, 그리고 가장 바람직하게 약 0.05 중량%부터 약 1.5 중량%의 농도 범위로 존재한다.

증가제들은 예를 들어, 아미노피린, 페나존, 디피론, 아파존, 페닐부타존 및 그의 유도제들 및 유사제들과 같은 해열제들도 포함한다. 아미노피린은 바람직하게 마이크로스피어를 포함하는 비히클내에 약 0.01 중량%부터 약 0.5 중량%까지의 농도 범위로 존재하고, 더욱 바람직한 실시양태에서 농도는 약 0.05 중량%부터 약 0.5 중량%까지의 범위이다.

다른 바람직한 증가제들은 증가제로도 사용될 수 있는 예컨대, α_2 수용체 효능제와 같은 아드레날린성 수용체 조절제도 포함한다. 간단히 예를 들면, 본 발명에 따른 국소 마취를 증가시킬 수 있는 당업계에 공지된 임의의 다른 α_2 수용체 효능제들이 이용될 수 있다고 하더라도, α_2 수용체 효능제 클로니딘은 국소 마취의 효과적인 증가를 제공한다. 클로니딘은 바람직하게 마이크로스피어를 포함하는 비히클내에 약 0.01 중량%부터 약 0.5 중량%까지의 농도 범위로 포함되고, 더욱 바람직한 실시양태에서 농도는 약 0.05 중량%부터 약 1.0 중량%까지의 범위이다.

세포질 미세소관들의 형성 또는 파괴를 촉진할 수 있는 튜불린 결합제들은 본 발명에 따른 증가제로 이용

될 수 있다. 예를 들어, 이러한 약제들은 콜키친, 및 빈카 알칼로이드 (빈크리스틴 및 빈블라스틴)은 물론 이들의 활성 유도체, 유사체, 대사산물 및 혼합물들을 포함한다. 물론, 일부 약제들은 하나 이상의 카테고리 분류될 수 있으므로, 예컨대, 콜키친은 백혈구에서 글루코오스 대사를 억제하는 것으로도 알려져 있다. 콜키친은 바람직하게 마이크로스피어를 포함하는 비히클내에 약 0.01 중량%부터 약 1.0 중량%까지의 농도 범위로 포함되고, 더욱 바람직한 실시양태에서 농도는 약 0.05 중량%부터 약 0.5 중량%까지의 범위이다.

삼투성 다당류도 증가제로 이용될 수 있다. 하나의 바람직한 실시양태에 있어서, 삼투성 다당류는 덱스트란을 포함한다. 더욱 구체적으로, 본 발명에 따른 덱스트란 증가제는 약 20 kDa 내지 200 kDa 또는 그 이상의 분자량을 갖는다. 환자의 목적 부위내에 주사 또는 침윤하기에 적당한 형태의 덱스트란을 함유하는 용액은 바람직하게 pH 3.0부터 8.5까지로 완충되지만, 바람직한 양상은 pH 7.0부터 8.5까지로 완충되는 것이다.

본 발명의 다른 바람직한 실시양태는 증가제로 사용하기 위한 칼륨-ATP 채널 효능제를 제공한다. 바람직한 칼륨-ATP 채널 효능제는 예컨대, 디아즈옥사이드는 물론 증가제로 유용한 그의 유도체, 유사체, 대사산물 및 혼합물들이다.

나트륨/칼륨 ATPase 억제제들도 본 발명에 따른 증가제로 바람직하다. 바람직하게, 나트륨/칼륨 ATPase 억제제들은 국소 마취를 증가시키는데 효과적인 강심 배당체 (cardiac glycoside)이다. 본 발명에 따라 유용한 강심 배당체는 예를 들어, 우아바인, 디곡신, 디지톡신 및 이들의 활성유도체, 유사체 및 대사산물 및 혼합물들을 포함한다.

또한, 본 발명에 따른 증가제는 예를 들어, 당업계에 잘 알려져 있고 본원에 전문이 참조자료로 첨부된 Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement, Trends in Pharmacological Sciences 18 : 64-65에 열거된 것과 같은 스파티드 및 물질 P 수용체들의 다른 펩타이드 억제제들과 같은 뉴로키닌 효능제를 포함한다. 예를 들어, 1-[6-[[17-베타-3-메톡시에스트라-1,3,5(10)-트리엔-17-일]아미노]헥실]-1-H-피롤-2,5-디온과 같은 PLC 억제제 및 항발작제 및 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 디옥시바르비투레이트, 카르바마제핀, 숙신아미드, 발프로익 애시드, 옥사잘리디엔바이오네스, 페나세미드와 같은 세포막 전위를 안정화할 수 있는 약제, 및 이들의 활성 유도체, 유사체 및 대사산물 및 혼합물도 본 발명에 따른 증가제로 이용될 수 있다. 바람직하게, 항발작제는 페니토인이고, 가장 바람직하게는 5,5-디페닐헨텐도인이다.

놀랍게도, 국소 작용 혈관수축제들도 즉방성 혈관수축 약제들에 의해 제공되는 것에 비해 훨씬 월등한 국소 마취의 효과적인 증가를 제공한다. 지속방출성 형태의 혈관수축 약제가 국소 마취 활성을 현저하게 연장시킬 수 있는 방법에 관한 가설에 얽매이지 않을 때, 지속방출성 혈관수축 약제는 조직내의 유효농도의 국소 마취제의 존재를 연장시키기 위해 치료된 조직 부위로부터 국소 마취제의 세척 속도를 감소시키는 서방성 및 비-독성 혈관수축 활성을 제공하는 것으로 생각된다. 예컨대, 에피네프린과 같은 혈관수축제들은 국소 마취 활성을 기껏해야 약 1시간 정도 연장하고, 국소 마취시간을 더욱 더 연장하기 위한 노력의 일환으로 과량의 에피네프린 또는 기타의 혈관수축제가 투여될 경우 국소 순환(local circulation)이 차단되어 조직 괴사 또는 괴저를 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.

놀랍게도, 서방성 혈관수축제들은 안전하고 국소 마취 효과를 상당히 연장시키는데 효과적인 혈관수축 활성을 제공하는데 유효한 국소 조직 농도를 달성할 수 있다. 더욱 놀라운 것은, 국소 순환 상(local circulatory bed), 즉, 혈관들은 장기간동안 혈관수축 약제에 반응성을 유지하는데, 예를 들면, 수용체 탈감작 또는 평활근 피로 또는 관용은 연장 효과를 방해하지 않는다. 지속방출성 제형으로부터의 점진적인 방출도 국소 조직 괴사와 같은 독성 작용의 위험을 상당히 감소시킨다.

앞서 언급한 증가제와 관련하여, 혈관수축 약제들은 국소 마취제 투여 이전에, 그와 동시에 또는 그 이후에 투여될 수 있다. 본 발명의 하나의 실시양태에 있어서, 적어도 일부의 혈관수축 약제들은 국소 마취제와 함께 지속방출성 제형으로 제형화된다. 다른 실시양태에 있어서, 혈관수축 약제들은 하나의 또는 별개의 지속방출성 제형으로 제조된다. 예컨대, 혈관수축 약제를 포함하는 마이크로스피어의 로딩 조작에 의해, 당업자들은 일정한 도스를 투여하는데 필요한 마이크로스피어의 수를 측정할 수 있을 것으로 이해된다. 따라서, 간단히 예를 들어 설명하면, 약 75 중량%의 혈관수축제가 로딩된 마이크로스피어들은 약 45 중량%의 혈관수축제가 로딩된 마이크로스피어가 소정의 도스를 투여하는데 필요한 마이크로스피어의 수에 비해 반(1/2)을 필요로 할 것이다.

혈관수축 약제들은 예컨대, 부피바케인 유리염기와 같은 국소 마취제 및 혈관수축 약제를 모두 포함하는 지속방출성 마이크로스피어내에 제형화될 수 있다. 혈관수축 약제들은 혈관수축 약제를 포함하지 않고 국소 마취제만을 포함하는 지속방출성 마이크로스피어내에 제형화될 수도 있다.

하나의 실시양태에 있어서, 국소 마취제와 혈관수축 약제들은 예컨대, 주사 또는 침윤에 적합한 단일의 매질내에 현탁된 별도의 마이크로스피어의 형태로 또는 주사에 적합한 별개의 마이크로스피어의 형태로, 예컨대, 동일한 부위에 동시에 투여된다. 다른 실시양태에 있어서, 간단히 예를 들어 설명하면, 결합된 국소 마취제 및 혈관수축 약제를 포함하는 지속 방출성 마이크로스피어의 투여 다음에는 그러한 조합 제형 및/또는 활성 약제로 국소 마취제만을 포함하거나 또는 혈관수축 약제만을 포함하는 마이크로스피어의 하나 이상의 추가의 투여가 수반될 수 있다. 지속방출성 형태의 혈관수축 약제인 증가제들은 카테콜아민 예컨대, 에피네프린, 노르에피네프린, 및 도파민 및 예컨대, 메타라미놀, 페닐에프린, 메톡사민, 메펜테리민, 메티세르자이드, 에르고타민, 에르고톡신, 디하드로에르고타민, 수마트립탄 및 유사체들, 그리고 클로니딘, 구안파신, 구안나벤즈 및 도파(즉, 디하드로시페닐알라닌)과 같은 알파-1 및 알파-2 아드레날린성 효능제, 메틸도파, 에페드린, 암페타민, 메트암페타민, 메틸페니데이트, 에틸노르에피네프린 리탈린, 페몰린, 및 기타의 교감신경유사약물들, 및 전술한 것들 중 임의의 것의 활성 대사산물들, 유도체들, 및 혼합물들을 포함하지만, 반드시 이들로 국한되는 것은 아니다.

더욱 바람직한 실시양태에 있어서, 위에서 열거된 증가제들 중 임의의 것의 적어도 일부는 국소 마취 약제 또는 약제들과 함께 제형의 중량에 대해 약 0.01 중량%부터 약 30 중량%의 농도 범위로 서방성 제형내에 포함된다.

당업자들은 본 발명에 따른 기타의 증가제들은 당업계에 공지된 임의의 다른 유형 및 클래스의 약물들 또는 활성 억제들을 폭넓게 포함한다는 사실도 이해할 것이다. 이러한 증가제들은 당업계에 잘 알려져 있는 동물 감각 및 운동량 측정 방법을 이용함으로써 이하에서 기술된 일상적인 스크리닝에 의해 쉽게 확인될 수 있다.

본 발명에 따른 국소 마취제들은 예를 들어, 적어도 하나의 본 발명에 따른 혈관수축 억제제와 함께 주사가 가능한 마이크로스피어로 제형화될 수도 있다. 하나의 실시양태에 있어서, 혈관수축제들은 마이크로스피어를 포함하는 주사에 적합한 비히클내에 포함될 수 있다. 다른 실시양태에 있어서, 적어도 일부의 혈관수축제는 국소 마취제와 함께 지속방출성 제형, 예컨대 주사가 가능한 마이크로스피어내에 제형화될 수 있다. 또 다른 실시양태에 있어서, 적어도 일부의 혈관수축제는 별도의 지속방출성 제형으로 제조될 수 있다.

혈관수축제는 제형의 총중량에 대하여 약 0.001 중량%부터 약 90 중량%까지의 범위의 양으로 하나의 제형 또는 조합 제형내에 포함될 수 있다. 바람직하게 혈관수축제는 제형의 총중량에 대하여 약 0.005 중량%부터 약 20 중량%까지, 더욱 바람직하게 약 0.05 중량%부터 약 5 중량%의 범위의 양으로 서방성 제형내에 포함된다. 혈관수축제가 즉방성 형태의 주사 비히클내에 존재하는 경우에, 주사 비히클에 대하여 약 0.01 중량%부터 약 5 중량%의 범위의 양으로 존재한다. 혈관수축제는 국소 마취제에 대하여 일정한 비율로 제공될 수도 있는데, 예를 들면, 부피비케인 : 혈관수축제가 약 10 : 1부터 약 20,000까지의 범위이고, 바람직하게는 약 100 : 1부터 약 2000 : 1이고 약 500 : 1부터 약 1500 : 1이다.

물론, 증가제 및 국소 마취제의 양이 선택된 약제의 상대적인 효능, 목적으로 하는 국소 마취의 정도 및 마취시간에 의존하여 변경될 수 있다는 것을 당업자들은 이해할 것이다.

물론, 당업자들은 국소 마취가 유도되기 이전에, 그 도중에 또는 그 이후에 별도로 투여된 주사 비히클내에 존재하든 않하든 간에 또는 마이크로스피어 제형에 포함되어 있든지간에, 임의의 특수한 증가제의 최적 농도 및/또는 분량(quantities) 및 양(amounts)은 치료 파라미터(treatment parameters) 상의 변화를 수용하도록 조정될 수 있다는 것을 당업자들은 이해할 것이다. 이러한 치료 파라미터들은 특수한 마이크로스피어 조제의 폴리머 조성, 이용된 특수한 국소 마취제, 및 국소 마취제로 치료되는 부위의 견지에서 상기 조제가 이용되는 임상적 용도, 환자의 유형, 예컨대, 사람 또는 비-사람, 성인 또는 소아 및 마취될 감각 자극의 유형을 포함한다.

더욱이, 일정한 제형에 대한 특수한 증가제의 농도 및/또는 양은 후술하는 가열판 발 들기 분석(hotplate foot withdrawal assay) 및/또는 운동 기능 분석을 이용하여 증가제의 농도 및/또는 양의 범위를 스크리닝함으로써 동물, 예컨대, 쥐에서의 일상적인 스크리닝에 의해 확인될 수 있다. 당업계에 공지된 방법들도 국소 조직 농도, 마이크로스피어로부터의 확산 속도 및 본 발명에 따른 국소 마취제 제형의 투여 전후의 국소 혈류량을 분석하는데 이용가능하다. 이러한 방법 중 하나는 로빈슨 등에 의해 재고된 (T. E. Robinson et al., 1991, MICRODIALYSIS IN THE NEUROSCIENCES, Techniques, volume 7, Chapter 1, pages 1-64) 마이크로투석이다. 로빈슨에 의해 연구된 상기 방법을 간단히 설명하면 다음과 같다. 마이크로투석 루프는 시험 동물의 본래의 장소(in situ)에 놓인다. 투석 유체는 루프를 통해서 펌핑된다. 본 발명에 따른 마이크로스피어가 루프에 인접하여 주사될 때, 방출된 약물, 예컨대, 부피비케인 및 혈관수축 증가제들은 그들의 국소 조직 농도에 비례하여 투석물로 회수된다. 활성화제의 확산의 주이는 기지의 농도의 활성화제를 이용함으로써 적당한 구경 측정 방법에 의해 측정될 수 있다. 혈관수축 증가제의 경우에, 혈관수축 효과의 감소 및 작용기간은 국소 조직으로부터의 마커 물질, 예컨대, 메틸렌블루 또는 방사성 동위원소 표지된 알부민의 제거율에 의해 측정될 수 있다.

사람에 대한 임상 이용의 경우에 증가제의 최적 농도도 이하에서 기술된 일상적인 동물 스크리닝에 의해 측정될 수 있고 일상적인 임상 경험에 비추어 바람직한 경우 더욱 더 조정될 수 있을 것이다.

제형들(FORMULATIONS)

국소 마취제 및/또는 증가제의 서방성을 제공할 수 있는, 신경 부근에 국소 이식, 침윤 또는 주사하기에 적합한 임의의 억제제상 허용가능한 캐리어 비히클 또는 제형이 필요에 따라 연장된 국소 마취를 제공하기 위해 이용될 수 있다. 당업계에 알려진 완방성(slow release) 제형들은 특수하게 코팅된 펠릿, 외과적 삽입을 위한 폴리머 제형들 및 매트릭스들 또는 이식, 삽입 또는 주사를 위한 서방성 미소입자, 예컨대, 마이크로스피어 또는 마이크로캡슐을 포함하는데, 여기서, 활성 약물의 느린 방출은 매트릭스로부터의 느린 확산 및/또는 조제의 코팅체의 선택적인 붕괴 또는 폴리머 매트릭스의 선택적인 붕괴를 통해서 일어난다. 환자의 바람직한 국소화 부위에 대한 약제의 느린 또는 즉각적인 배송을 위한 다른 제형들 또는 비히클들은 예컨대, 현탁액, 유화액, 리포솜 및 공지된 다른 적합한 배송 비히클 또는 제형을 포함한다.

바람직한 실시양태에 있어서, 완방성 제형은 국소 침윤 또는 주사에 적합한 크기 분포 범위의 마이크로스피어로 제조된다. 마이크로스피어 또는 기타의 입자의 직경 및 형태는 방출 특성을 변화시키기 위해 조정될 수 있다. 예를 들어, 일반적으로 큰 직경의 마이크로스피어일수록 느린 방출속도 및 낮은 조직 투과를 제공하고, 작은 직경의 마이크로스피어일수록 조성은 같지만 평균 직경이 상이한 마이크로스피어와 반대의 효과를 제공한다. 또한, 예를 들어 원통형과 같은 다른 입자 형태도 구형에 비해 그러한 다른 기하학적 형태의 본래의 증가된 표면적 대 용적 비율에 의해 방출속도를 변경시킬 수 있다. 주사가 가능한 마이크로스피어의 직경은 예를 들어, 약 5 미크론부터 약 200 미크론까지의 크기 범위이다. 더욱 바람직한 실시양태에 있어서, 마이크로스피어의 직경은 약 20 미크론부터 약 120 미크론까지의 범위이다.

국소 마취제의 서방성을 제공하기 위해서, 매우 광범위한 생물분해성 재료들이 이용될 수 있다. 본 발명이 속하는 기술분야에 알려져 있는 모든 억제제상 허용가능한 생물분해성 폴리머들이 이용될 수 있다. 생물분해성 서방성 재료들은 생체내에서 약 2년 미만의 기간내에, 약 1년 이내에 서방성 재료의 적어도 50%가 분해되도록 분해되는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 6개월 이내에 분해되는 것이 좋다. 더욱 바람직하게, 서방성 재료는 1개월 내지 3개월 이내에, 재료의 적어도 50%가 몸에 의해 제거되는 비독성 잔류물로 분해되고, 100%의 약물이 약 2주부터 약 2개월까지의 기간내에 분해되도록 분해될 것이다. 서방성 재료는 바람직하게 가수분해에 의해 분해되고, 가장 바람직하게는 벌크 부식보다는 표면 부식에 의해 분해되므로, 방출은 지속적인 뿐만 아니라 바람직한 방출 속도를 제공하기도 한다. 그러나, 이러한 제형들

의 약력학적 방출 거동은 바람직한 기간동안 바람직한 가역적 국소 마취 효과를 제공하기 위해 일차, 0차, 2차 또는 다상(multi-phasic)일 수 있다.

서방성 재료는 생체적 합성이어야 한다. 폴리머 재료의 경우에, 생체적 합성은 폴리머를 이루는 단량체 및/또는 폴리머의 표준 기술을 이용한 재결정화에 의해 향상될 수 있다.

적합한 생물 분해성 폴리머들은 서방성 재료로 이용될 수 있다. 폴리머 재료들은 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리안하이드라이드, 폴리오르소에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리포스파젠, 다당류, 단백질 폴리머 (proteinaceous polymers), 다당류의 가용성 유도체들, 단백질 폴리머의 가용성 유도체들, 폴리펩타이드, 폴리에스테르, 및 폴리오르소에스테르 또는 이들 중 임의의 것의 혼합물 또는 블렌드를 포함한다. 다당류들은 폴리-1,4-글루칸, 예컨대 전분 글리코겐, 아밀로스, 아밀로펙틴, 및 이들의 혼합물일 수 있다. 생물분해성 친수성 또는 소수성 폴리머들은 가수분해된 아밀로펙틴, 히드록시에틸 전분(HES)과 같은 가수분해된 아밀로펙틴의 히드록시알킬 유도체, 히드록시에틸 아밀로스, 디알데하이드 전분 등을 포함하는 폴리-1,4-글루칸의 수용성 유도체들일 수 있다. 본 발명의 제형에 유용한 바람직한 서방성 재료는 폴리안하이드라이드, 젯산 대 글리콜산의 중량비가 4 : 1 미만 (즉, 80 중량% 미만의 젯산과 20 중량% 이상의 글리콜산)인 젯산과 글리콜산의 공중합체, 및 촉매 또는 분해 촉진 화합물, 예컨대, 말레산무수물과 같은 적어도 1 중량%의 안하이드라이드 촉매를 포함하는 폴리오르소에스테르를 포함한다. 다른 유용한 폴리머들은 젤라틴 및 피브린과 같은 단백질 폴리머 및 하이알루로닉애시드와 같은 다당류를 포함한다. 폴리락틱 애시드들은 생체내에서 분해되는데 적어도 1년이 걸리기 때문에, 이 폴리머는 그러한 분해 속도가 바람직하거나 허용되는 상황에서만 단독으로 이용되어야 한다.

폴리머 재료들은 본 발명이 속하는 기술분야에 알려져 있는 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 폴리머 재료가 젯산과 글리콜산의 공중합체로 구성되는 경우에, 이러한 공중합체는 그 개시 내용이 본원에 참고자료로 전문이 첨부된 미국특허 제 4,293,539호 (Ludwig 등)에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다. 간단히 설명하면, 루드비히는 쉽게 제거가능한 중합촉매 (예컨대, Dowex HCR-W2-H와 같은 강산 이온-교환 수지)의 존재 하에서 젯산과 글리콜산의 축합에 의해 이러한 공중합체를 제조한다. 촉매의 양은 중합에 중요하지 않지만, 일반적으로 화합된 젯산 및 글리콜산의 총중량에 대하여 약 0.01 중량부부터 지 약 20 중량부까지이다. 중합반응은 약 100°C부터 약 250°C까지의 온도에서 약 48시간 내지 약 96시간 동안, 바람직하게 수분 및 부산물의 제거를 촉진하기 위해서 감압하에서 용매없이 수행될 수 있다. 이어서 공중합체는 모든 촉매를 제거하기 위해서 용융된 반응혼합물을 여과하거나 또는 냉각 후 반응혼합물을 디클로로에탄 또는 아세톤과 같은 유기용매에 용해시키고 나서 촉매를 제거하기 위해 여과함으로써 회수될 수 있다.

본 발명에 이용가능한 약제학적 허용가능한 폴리안하이드라이드들은 수-불안정성 안하이드라이드 결합을 갖는다. 약물 방출의 속도는 이용된 특수한 폴리안하이드라이드 및 그의 분자량에 의해 조절될 수 있다. 폴리안하이드라이드 폴리머는 쇠상이거나 또는 선형이다. 본 발명에 이용가능한 폴리머들의 예들은 호모 폴리머 및 폴리(젯산) 및/또는 폴리(글리콜산)의 공중합체, 폴리[비스(p-카르복시페녹시)프로판 안하이드라이드] (PCPP), 폴리[비스(p-카르복시)메탄 안하이드라이드] (PCPM), 올리고머화 불포화 지방족산의 폴리안하이드라이드, 추가의 카르복실산을 포함하도록 변형된 아미노산들로부터 제조된 폴리안하이드라이드 폴리머, 방향족 폴리안하이드라이드 조성물 및 폴리안하이드라이드와 불포화 지방산 또는 불포화 지방족산의 이량체 및/또는 삼량체의 단량체들로부터 중합된 폴리안하이드라이드와 같은 일례의 지방산 말단 폴리안하이드라이드와 같은 다른 물질과의 공중합체를 포함한다. 폴리안하이드라이드들은 본원에 참고자료로 첨부된 미국특허 제 4,757,128호에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 폴리안하이드라이드는 초산 무수물에서의 환류에 의해 혼합 안하이드라이드로 전환된 매우 순수한 디카르복실산 모노머들의 용융축중합, 분리된 프리머의 재결정화에 의한 분리 및 정제, 및 140-250°C 사이의 온도에서 10~300분 동안 드라이아이스/아세톤 트랩에 의해 낮은 압력하(10^{-4} mm)에서의 용융 중합에 의해 합성될 수 있다. 고분자량 폴리안하이드라이드는 안하이드라이드 쇠간 교환(interchain exchange)을 증가시키는 촉매, 예컨대 CaO, BaO, 및 CaCO₃와 같은 알칼리토금속 산화물의 투입에 의해 수득된다. 폴리오르소에스테르 폴리머들은 예컨대, 본원에 참고자료로 첨부된 미국특허 제 4,070,347호에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다.

단백질 폴리머들도 이용될 수 있다. 단백질 폴리머들 및 그들의 가용성 유도체들은 겔화 생물분해성 합성 폴리펩타이드, 엘라스틴, 알킬화 콜라겐, 알킬화 엘라스틴 등을 포함한다. 생물분해성 합성 폴리펩타이드들은 폴리-(N-히드록시알킬)-L-아스파라긴, 폴리-(N-히드록시알킬)-L-글루타민, N-히드록시알킬-L-아스파라긴 및 N-히드록시알킬-L-글루타민의 다른 아미노산들과의 공중합체들을 포함한다. 제안된 아미노산들은 L-알라닌, L-리신, L-페닐알라닌, L-발린, L-티로신 등을 포함한다.

생물분해성 폴리머가 겔을 포함하는 실시양태에 있어서, 하나의 이러한 유용한 폴리머는 열 겔화 (thermally gelling) 폴리머, 예컨대, BASF Wyandotte 사로부터의 Pluronic® F127과 같은 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드(PEP-PP0) 블록 공중합체이다. 이러한 경우에, 국소 마취제 제형들은 주사기를 통해서 자유-유동 액체로 주사될 수 있는데, 이들 액체는 30°C를 초과하는 온도(예컨대, 환자에게 주사될 때)에서 겔화한다. 이어서 겔 시스템은 투여 부위에서 정상도스(steady dose)의 국소 마취제를 방출한다.

추가의 실시양태에 있어서, 실제상 국소 마취제 및/또는 증가제의 캐리어로서 기능하는 서방성 재료는 추가로 펙틴(폴리갈락트유로닉 애시드), 유코폴리사카라이드(하이알루로닉 애시드, 유신) 또는 비독성 렉틴 또는 예컨대, 폴리안하이드라이드 또는 키토산과 같은 다당류와 같은 일례의 그 자체가 생물접착성일 수 있는 폴리머들과 같은 생물접착성 폴리머를 추가로 포함할 수 있다.

전술한 기술용어 중 임의의 것에 대한 정의 및 추가의 설명은 당업계에 잘 알려져 있고 본원에 참고자료로 첨부된 Albert L. Lehninger의 'Biochemistry' (Worth Publishers, Inc.) 및 Lubert Stryer의 'Biochemistry' (W. H. Freeman and Company)와 같은 표준적인 생화학 교과서를 참고함으로써 이해할 수 있을 것이다.

전술한 생물분해성 소수성 및 친수성 폴리머들은 그들의 특징적으로 낮은 인체 독성 및 안정적인 생물분해성 때문에 본 발명의 방법 및 조성물에 특히 적합하다.

특정한 바람직한 실시양태에 있어서, 현재 기술된 제형들의 기재들은 압축 성형과 같은 방법보다는 유탁액 제조, 용매 캐스팅, 분무 건조, 또는 핫 멜트와 같은 국소 마취제를 제형 전체에 고르게 분산시키는 방법에 의해 제조된다. 바람직한 방출 거동은 예컨대, 1일 방출 폴리머, 3일 방출 폴리머, 및 1주 방출 폴리머와 같은 일례의 상이한 방출 속도 및/또는 상이한 국소 마취제 및/또는 증가제의 퍼센트 로딩을 갖는 폴리머들의 혼합물을 이용함으로써 수득될 수 있다. 또한, 동일 또는 상이한 서방성 거동을 갖는 하나 이상의 국소 마취제를 갖는 마이크로스피어들의 혼합물은 치료 과정 중에 상이한 활성의 효능 및 스펙트럼의 이점을 제공하기 위해 이용될 수 있다.

마이크로스피어의 제조방법들은 당업계에 잘 알려져 있고 이하의 실시예에 특징이 설명되어 있다. 적당한 마이크로스피어의 제조방법의 예들은 용매 증발, 상 분리 및 유동화 베드 코팅을 포함한다.

용매 증발 방법에서, 국부 마취제가 유기 용매에 가용성인 경우, 국소 마취 약제는 폴리머를 휘발성 유기 용매에 용해시키고, 약물을 유기 상에 첨가하고, 유기상을 2% 미만의 폴리비닐알콜을 포함하는 물속에 유화시킨 후 끝으로 진공하에서 용매를 제거하여 분리성 경화된 하나의 단위를 이루는 마이크로스피어를 형성함으로써 생물분해성 폴리머내에 혼입될 수 있다.

상분리 마이크로인캡슐레이션(microencapsulation) 방법은 수용성 약제를 폴리머내에 혼입하여 마이크로캡슐 및 마이크로스피어를 제조하는데 적합하다. 상분리는 실리콘 오일과 같은 비용매(nonsolvent)의 첨가에 의한 유기 용매로부터의 폴리머의 코아세르베이션을 포함한다. 바람직한 실시양태에 있어서, 마이크로스피어들은 본원에 전문이 첨부된 국제공개 W095/13799호에 기술된 Ramstack 등의 방법에 의해 제조될 수 있다. Ramstack 등의 방법은 기본적으로 활성 약제와 폴리머를 포함하는 제1상과 활성 약제를 포함하는 미소입자를 형성하기 위해 급냉액에 정지형 믹서에 의해 펄핑되는 제2 상을 제공한다. 제1 및 제2 상들은 선택적으로 불혼화성(immiscible)일 수 있고, 제2 상은 바람직하게 폴리머 및 활성화제에 대한 용매를 포함하지 않고 유화제의 수용액을 포함한다.

유동화 베드 코팅에서, 약물은 폴리머와 함께 유기 용매에 용해된다. 이어서 용액은 예컨대, 최종 마이크로캡슐 제품을 생성하기 위해 Wurster 공기 현탁 코팅기에 의해 처리된다.

생물분해성 서방성 재료들은 서방성 국소 마취제 임플란트를 제조하기 위해 이용될 수 있다. 임플란트들은 예컨대, 압축 성형, 사출성형, 및 스크류 압출에 의해 국소 마취제 약제가 폴리머내에 로딩되도록 함으로써 제조될 수 있다. 임플란트 화이버들은 예컨대, 국소 마취제와 서방성 재료를 혼합하고 나서 그 혼합물을 가압하에서 압출하여 생물분해성 화이버들을 수득함으로써 제조될 수 있다. 특정한 바람직한 실시양태에 있어서, 증가제는 임플란트내에 포함되거나 또는 임플란트의 표면에 코팅될 수 있다.

본 발명의 다른 실시양태에 있어서, 서방성 재료는 인조 지질 소포(lipid vesicle) 또는 리포솜을 포함한다. 리포솜의 약물 배송 시스템으로의 이용은 공지되어 있고, 그들의 특성 및 임상 응용에 관한 개괄적인 리뷰 저널들이 발표되어 있다: Barenholz and Amselem, in 'Liposome Technology', 2nd ed., G. Gregoriadis, ed., CRC Press, 1992; Lichtenberg and Barenholz, in Methods for Biochemical Analysis, 33, D. Glick, ed., 1988 참조. 리포솜은 물 또는 완충액 구획에 의해 분리되어 있는 하나 이상의 동심 지질 이중층으로 구성되는 구조로 정의된다. 내부 수성 구획(aqueous compartment)을 갖는 이러한 공동 구조(hollow structure)들은 20nm부터 10 μ m까지의 직경 범위로 제조될 수 있다. 이들은 최종 크기 및 제조방법에 따라 다음과 같이 분류될 수 있다: SUV, small unilamellar vesicles (0.5~50nm); LUV, large unilamellar vesicles (100nm); REV, reverse phase evaporation vesicles (0.5 μ m); 및 MLV, large multilamellar vesicles (2~10 μ m).

본원에 기술된 바와 같은 리포솜들은 크기가 매우 다양하다. 바람직하게, 리포솜들은 100nm와 10 미크론 이상 사이의 직경을 갖는다. 지질이 비-면역원성이고 생물분해성인 것이 바람직하다면 예컨대, 달걀 및 대두콩으로부터 유래된 것과 같은 천연 레시틴 및 합성 레시틴을 포함하는 다양한 지질 재료들이 리포솜을 형성하기 이용될 수 있다. 또한, 미국특허 제 5,188,837호(Domb, 본원에 참고자료로 첨부)에 기술된 것과 같은 폴리머와 함께 형성된 지질-기초 재료들도 이용될 수 있다.

그들의 각각의 상전이 온도에서 함께 이용될 수 있는 합성 레시틴들의 예들은 디-(테트라데카노일)포스파타이딜콜린 (DTPC) (23°C), 디-(헥사데카노일)포스파타이딜콜린 (DHPC) (41°C), 및 디-(옥타데카노일)포스파타이딜콜린 (DOPC) (55°C)이다. 디-(헥사데카노일)포스파타이딜콜린이 유일하거나 또는 주요한 레시틴으로서 바람직하고, 선택적으로 적은 비율의 디-(옥타데카노일) 또는 디-(테트라데카노일) 화합물과 함께 이용될 수 있다. 이용가능한 다른 합성 레시틴들은 디-(올레일)포스파타이딜콜린 및 디-(리놀레일)포스파타이딜콜린과 같은 일례의 불포화 합성 레시틴들이다. 주된 리포솜 형성 지질 또는 지질들의 특성에 의존하여 리포솜 막의 구조를 변경하여 리포솜에 더 많은 유동성과 더 강한 내구성을 부여하기 위해서, 일반적으로는 인지질인, 주된 리포솜-형성 지질 또는 지질들 이외에, 다른 지질들(예컨대, 총지질의 5~40%w/w 비율로)도 포함될 수 있는데, 예를 들면, 콜레스테롤 또는 콜레스테롤 스테아레이트를 들 수 있다.

특정한 실시양태에 있어서, 증가제는 국소 마취제와 함께 지질내에 혼입된다. 다른 바람직한 제형에서, 국소 마취제를 포함하는 지질은 약제학상 허용가능한 수성 매질내에 분산된다. 증가제는 이러한 수성 매질내에 혼입될 수 있다. 다른 실시양태에 있어서, 국소 마취제의 도스의 일부는 즉방성 형태의 수성 매질내에 포함된다. 그 결과로서 수득되는 제형은 유리 수성 상과 리포솜 상 사이에 분배된 국소 마취제 및/또는 증가제를 포함할 수 있는 수현탁액(aqueous suspension)이다.

또 다른 대안의 실시 양태로서, 국소 마취제를 포함하는 리포솜들은 수성 상(aqueous phase)에 결합될 수 있는데, 수성상에서 증가제를 포함하는 리포솜들은 마취되어야 하는 환자의 목적 부위에 투여하기에 유용한 수성 약 현탁액을 형성한다. 이것은 주사 또는 침윤에 의해 달성될 수 있다. 리포솜들은 적당량의 인지질 또는 인지질과 다른 바람직한 지용성 성분들(예컨대, 콜레스테롤, 콜레스테롤 스테아레이트)을 적당한 용매(예컨대, 에탄올)에 용해시키고 증발건조시켜 제조될 수 있다. 이어서 국소 마취제의 수용액은,

선택적으로 증가제와 함께, 첨가되어 지질막이 분산될 때까지 혼합될 수 있다. 그 결과 현탁액은 크기가 다양한 리포솜들을 포함할 것인데, 이러한 리포솜들은 필요한 경우 불필요한 크기의 리포솜들을 제거하기 위해 세분될 수 있다. 이러한 세분 (fractionation)은 당업계에 잘 알려져 있는 컬럼 겔 크로마토그래피, 원심분리, 초원심분리 또는 투석에 의해 실행될 수 있다.

상술한 리포솜 제조방법은 가능한 방법 중 대표적인 것일 뿐이다. 당업자들은 본 발명의 개시 범위에 포함되는 것으로 생각되는 많은 다른 리포솜의 제조방법들이 존재한다는 것을 이해할 것이다.

본 발명의 추가의 실시양태에 있어서, 기재는 증가제를 포함하거나 포함하지 않는 국소 마취제가 로딩된 복수의 마이크로캡슐들을 포함한다. 마이크로캡슐들은 예를 들어, 국소 마취제를 유기용매에 용해시키거나 분산시키고 그 용매에 벽 형성 재료(wall forming material) [폴리스티렌, 알킬셀룰로오스, 폴리에스테르, 다당류, 폴리카보네이트, 폴리(메트)아크릴산 에스테르, 셀룰로오스 아세테이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 디부틸아미노히드록시프로필 에테르, 폴리비닐 부티랄, 폴리비닐 포르말, 폴리비닐아세탈-디에틸아미드 아세테이트, 2-메틸-5-비닐 피리딘 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 폴리프로필렌, 비닐클로라이드-비닐 아세테이트 공중합체, 글리세롤 디스테아레이트 등)를 용해시키고; 이어서 국소 마취제와 벽 형성 재료를 포함하는 용매를 연속-상 처리 매질(continuous-phase processing medium)에 분산시키고 나서, 일부의 용매를 증발시켜 현탁액내에 국소 마취제를 포함하는 마이크로캡슐을 수득한 다음, 최종적으로 마이크로캡슐로부터 나머지 용매를 추출함으로써 제조될 수 있다. 이러한 방법은 본원에 참고로 첨부된 미국특허 제 4,389,330호 및 제 4,530,840호에 상세하게 기술되어 있다.

본 발명의 서방성 용량 형태는 바람직하게 치료되어야 하는 국소 부위에서 지속적인 작용을 제공한다. 예를 들어, 이러한 제형이 목적 부위에 1일, 2일, 3일 또는 그 이상의 기간 동안 국소 마취 효과를 제공하는 것이 바람직하다. 따라서 제형들은 이러한 바람직한 결과를 수득하기 위해 변형될 수 있다.

본원에 기술된 마이크로스피어 및 기타의 주사가능한 기재들은 그와 같은 것을 약제학상 허용가능한 주사용 용액(예컨대, 물) 또는 현탁액내에 유효량으로 포함할 수 있다. 최종 재구성 제품 정도는 투여경로에 적합한 범위일 수 있다. 특수한 경우에, 최종 재구성 제품 정도는 예를 들어, 약 35 cps일 수 있다. 투여는 피하 또는 근육내의 경로를 통해 이루어질 수 있다. 그러나, 다른 투여 경로들도 예상될 수 있고, 제형들은 극소화 효과가 수득되도록, 당업자들에게 공지된 모든 방법으로 국소 부위에 적용될 수 있다. 본 발명의 기재 제형들은 치료 부위에 이식될 수 있다. 이렇게 함으로써, 본 발명의 제형들은, 국소 마취제를 포함하는 경우에, 수술 후 통증 억제에 이용될 수 있다.

국소 마취제는 폴리머 또는 기타의 서방성 제형내에 0.1 중량%부터 90 중량% 사이의 퍼센트 로딩으로, 바람직하게 5 중량%부터 80 중량% 사이, 더욱 바람직하게 65 중량%부터 80 중량% 이상 사이의 퍼센트 로딩으로 포함될 수 있다. 또 더욱 더 바람직한 실시양태에 있어서, 국소 마취제는 약 75 중량%로 로딩된다.

국소 마취제의 형태 (예컨대, 유리 염기 대 염) 및 제조방법 이외에 폴리머내에 포함되는 약물의 백분율 및 제형 또는 매트릭스의 형태를 조정함으로써 특수한 로딩 및 그 이후의 유지 도스를 배송하는 시스템을 맞추어 제작하는 것이 가능하다. 매일 방출되는 약물의 양은 제형, 예컨대, 매트릭스내에 포함되는 약물의 백분율(예를 들어 5부터 10 내지 20%까지)에 비례하여 증가한다. 바람직한 실시양태에 있어서는, 약물, 이용된 제조방법, 및 로딩 방법 및 폴리머에 의존하여 실제적으로 더 많은 약물을 첨가하는 것이 가능하다고 하더라도, 약 75%의 첨가 약물을 포함하는 폴리머 매트릭스 또는 다른 제형들이 이용된다.

증가제가 국소 마취제를 포함하는 서방성 기재내에 포함되는 경우에, 증가제의 유용한 로딩은 기재의 약 0.001 중량%부터 약 30중량%까지이고, 바람직하게는 기재의 약 0.01 중량%부터 약 5 중량%까지라는 것이 밝혀졌다. 증가제가 국소 마취제를 포함하지 않는 서방성 기재내에 포함되는 경우에, 증가제의 유용한 로딩은 기재의 약 0.001 중량%부터 약 90중량% 이상이고, 바람직하게는 기재의 약 0.001 중량%부터 약 30 중량%까지이며, 더욱 바람직하게는 기재의 약 0.01 중량%부터 약 5 중량%까지라는 것이 밝혀졌다.

증가제가 주사 매질(수성)의 일부로 포함되는 경우에, 증가제는 국소 마취제에 대하여 약 0.01 중량%부터 약 15 중량%까지의 변화하는 양으로 존재할 수 있다.

서방성 마이크로스피어 제형의 용량은 투여 약물의 종류 및 양, 수용(recipient) 동물, 및 치료 목적에 의존한다. 예를 들어, 본 발명의 마이크로스피어내에 포함된 국소 마취제가 부피바케인인 경우에, 제형들은 예컨대, 약 0.5부터 약 2mg/kg 체중을 포함할 수 있다. 부피바케인의 유효 도스 또는 비례하는 효능을 제공하기에 충분한 다른 국소 마취제의 양은 국소 마취제의 방출이 요구되는 각 부위에 주사 또는 삽입된 부피바케인의 양이 1 내지 50mg인 범위일 수 있다. 특정한 바람직한 실시양태에 있어서, 본 발명의 서방성 용량 형태내의 부피바케인의 도스는 적어도 1일 내지 4일 동안 방출 부위에서 약 1 내지 4mg/일(日)의 서방성을 제공하기에 충분하다. 본 발명의 제형들은 서방성이기 때문에, 제형들이 보통의 즉방성 도스보다 훨씬 많은, 예컨대, 120mg/kg 이상의 부피바케인을 포함할 수 있을 것으로 예상된다.

특정한 바람직한 실시양태에 있어서, 국소 마취제 및/또는 증가제를 포함하는 서방성 기재는 24시간 경과 후 약물(예컨대, 국소 마취제)의 약 10%부터 약 60% 방출을 제공하고, 48시간 후에는 약 20%부터 약 80%의 방출을 제공하며, 72시간 후에는 약 40%부터 약 100%의 방출을 제공한다. 더욱 상세하게, 국소 마취제를 포함하는 서방성 기재는 24시간 경과 후 국소 마취제의 약 25%부터 약 40%의 방출을 제공하고, 48시간 후에는 약 40%부터 약 50%의 방출을 제공하며, 72시간 후에는 약 45%부터 약 55%의 방출을 제공하고, 약 280시간 후에는 약 80%부터 약 100%의 누적 방출을 제공한다.

본원에 기술된 바와 같이 증가제와 결합할 때, 적어도 40시간 동안의 생체내에서의 국소 마취 효과를 수득하기 위해서, 증가제는 국소 마취제의 적용 이전에, 그와 동시에 또는 그 이후에 환자(동물 또는 사람)내에서 국소 마취제 부위와 거의 동일한 부위에 적용된다. 서방성 제형내의 증가제의 존재는 국소 마취제의 생체외 방출 속도에는 현저한 영향을 미치지 않는다.

바람직한 실시양태에 있어서, 국소 마취 효과는 증가제의 이용에 의해, 증가제의 이점을 이용하지 않는 동일한 제형으로부터 수득되는 국소 마취시간의 적어도 약 15%, 예컨대, 약 15%부터 약 1400%까지, 바람직하게 약 300%부터 약 1000% 이상까지, 그리고 더욱 바람직하게 약 300%부터 약 500% 이상까지

연장된다. 증가제에 의해 연장되는 국소 마취 효과의 작용기간은 약 30분부터 약 150시간 이상까지, 바람직하게 약 1시간부터 약 1시간 내지 약 24시간 이상까지, 그리고 더욱 바람직하게 약 1시간부터 약 12시간 이상까지의 범위이다.

제형내에 포함된 국소 마취제 또는 기타 약물의 방출 속도는 국소 마취제 또는 약물의 용해 특성에 의존한다. 다른 파라미터들을 고정할 경우, 물에서의 용해도가 클수록, 조직내의 방출속도는 더 빠르다. 예를 들어, pH 의존성 용해도를 갖는 국소 마취 약제들은 그러한 화합물들에 대한 최적의 pH에서 더 빨리 방출될 것이다. 따라서, 제형은 조직에서 (예컨대, 조직 pH에서)의 목적 수용해도를 갖는 국소 마취제를 선택함으로써 목적 국소 마취제 방출 속도를 제공하도록 최적화될 수 있다. 따라서, 산성 pH에서 더 잘 녹는 국소 마취제는 상대적으로 산성인 조직 (예컨대, 약 pH 7.2 미만)에서 더 빨리 방출될 것이다. 예를 들어, 하나의 실시양태에 있어서, 제형은, 생체 외에서, 약 pH 6에서는 48시간에 적어도 국소 마취제의 70%를 방출하고, 약 7.4부터 약 8범위의 pH에서 48시간에 적어도 국소 마취제의 40%를 방출할 것이다. 다른 조합들은 그들의 방출에 대해 pH 독립성이다.

실시예들은 상술한 증가제들이 생체내에서는 국소 마취제의 작용시간을 연장하지만, 생체 외에서는 부피바케인의 방출과정에 영향을 미치지 않는 것을 증명해준다.

응용(Application)

가능한 응용은 국소 신경 차단이 요구되는 모든 상태를 포함한다. 이러한 응용은 통증 및 운동 증상의 완화를 위한 국소 마취는 물론 다른 의학적 목적의 국소 마취를 모두 포함한다. 본 발명에 따른 제형 및 방법들은 개흉을 위한 2일 내지 4일간의 늑간 차단, 또는 흉곽 치료 후 신경통에 대한 장기간의 늑간 차단, 반사 교감신경 디스토피에 대한 요부 교감신경 차단 또는 헤르니아 치료를 위한 3일간의 장골쇄해부/장골위하부 차단을 제공하기 위해 이용될 수 있다. 다른 가능한 응용은 산과학 또는 부인과학 수술을 포함한다. 또 다른 가능한 응용은 국소화된 일시적 교감신경절제, 예컨대, 순환기능부전 또는 심혈동부정을 포함하는 여러 가지 자율성 질환의 치료를 위한 교감신경 또는 부교감신경 신경절의 차단을 제공하는 것을 포함한다. 본 발명의 제형들은 삼차신경 신경통 및 기타의 두개 신경 질환의 치료는 물론 국소화된 근육 경련 및 안구 후 이상, 예컨대, 눈 통증의 치료를 위한 일시적인 신경 차단을 제공하는데 이용될 수도 있다. 다른 용도는 수술 과정, 특히 장기간의 국소 마취가 더 나은 결과를 가져오는 성형수술 중에 그리고 그 이후에 통증을 경감하기 위한 수술 중의 투여(intra-operative administration)를 포함한다. 이들 시스템들은 수술 후의 통증, 교감신경 유지 통증과 같은 여러 가지 형태의 지속성 통증 또는 여러 가지 유형의 암과 관련된 통증과 같은 특정한 형태의 만성 통증의 처치에 이용될 수도 있다. 이러한 시스템들은 급성 체장염, 장폐쇄증 또는 기타의 내장 질환을 앓고 있는 환자에 있어서 외상수용 경로(구심성 및/또는 원심성)의 차단에 이용될 수도 있다. 이들은 단지 예에 불과하며, 사람 및 수의 실무 모두에 대한 추가의 용도들이 당업자들에게 자명할 것이다.

투여의 방법

투여의 바람직한 방법에 있어서, 용량 형태, 예컨대, 마이크로스피어들은 국소 마취 약제가 방출될 부위내에 주사에 의해 투여된다. 마이크로스피어들은 주사기는 투관침에 의해 주사될 수 있다. 펠렛 또는 납작한 조각은 국소 마취 약제의 방출이 요구되는 부위내에 외과적으로 삽입될 수 있다. 마이크로스피어를 포함하는 겔, 페이스트 또는 현탁액을 포함하여 서방성 제형 겔, 페이스트들 또는 현탁액들은 국부적이고 국소화된 마취를 수득하기 위해 신체의 피부 또는 점막 표면에 국부적으로 투여될 수 있다.

이하에서 기술되는 바와 같이, 본 발명에 따른 마이크로스피어들은 단독으로 투여되거나 또는 국소 마취의 지속시간을 연장하는데 효과적인 양으로 비-글루코코르티코스테로이드 증가제를 포함하는 용액과 함께 투여될 수 있다. 대안으로, 마이크로스피어들은 일정한 양의 국소 마취의 지속시간을 연장하는데 효과적인 비-글루코코르티코스테로이드 증가제를 포함한다.

다른 대안에 있어서, 하나 이상의 증가제들은 서방성 국소 마취제의 투여 이전에, 그와 동시에 또는 그 이후에 투여될 수 있는데, 여기서 증가제는 서방성을 위한 별도의 마이크로스피어 제형내에 제형화된다. 증가제의 느린 방출 속도는 국소 마취제의 느린 방출 속도와 같거나 다를 수 있다. 별도의 마이크로스피어는 단일 주사제, 즉, 단일의 주사 비히클로 주사되거나 또는 별도의 주사제로 동시에 또는 시간을 달리하여 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에 있어서는, 추가의 국소 마취제의 공동-투여 없이 초기 국소 마취를 부활시키기 위해서, 서방성 국소 마취가 끝나고 나서 차단된 신경에 주사가능한 캐리어 또는 서방성 캐리어내의 주사가 가능한 용액으로 추가 도스의 증가제가 투여될 수 있다는 것도 발견되었다.

마이크로스피어들은 PLGA 폴리머로부터 제조될 수 있는데, 예를 들어, PLGA는 50/50, 65/35, 또는 75/25의 비율로 제조될 수 있다. 최적의 조성은 PLGA 65/35인 것으로 확인되었다. 예를 들어, PLGA 65/35 마이크로스피어로 제형화된 마이크로스피어들은 예컨대 치료 대상 환자의 단위 체중(kg)당 부피바케인과 같은 국소 마취제가 75%(w/w) 로딩된 2 내지 450mg의 마이크로스피어의 도스 범위로 투여된다. 바람직한 실시양태에 있어서, 도스 범위는 5 내지 350mg/kg이다. 더욱 바람직한 실시양태에 있어서, 도스 범위는 PLGA 65/35의 경우 약 10부터 약 150mg/kg까지이다. 분명히, 당업자들은 상술한 도스 범위가 부피바케인의 효능에 기초한 것으로, 정확한 유효 용량은 각각의 국소 마취제의 특징적이고 상대적인 효능과 약력학에 따라 변화될 수 있다는 사실을 이해할 것이고 환자에 의해 경험되는 차단의 정도에 따라 도스를 용이하게 조정할 수 있을 것이다.

서방성 국소 마취제의 투여 이전, 그와 동시에 또는 그 이후의 상술한 증가제의 이용은 마취시간을 연장시킨다.

본원에 기술된 제형은 Schneider 등 (Anesthesiology, 74 : 270-281 (1991))에 의해 보고된 바와 같은 양식-특이적 차단(modality-specific blockade)을 제공하거나 또는 Masters 등 (Soc. Neurosci. Abstr., 18 : 200 (1992)) [교시내용 본원에 첨부]에 의해 보고된 바와 같이, 그들을 지속 방출성에 대해 이어서 단일 주사 차단에 더욱 유용하게 만드는 물리-화학적 특성을 구비하는 국소 마취 약제의 투여에 이용될 수도 있다.

바람직한 실시양태의 상세한 설명

이하의 비-제한적 실시예들은 본 발명에 따른 제형의 제조 그리고 국소 마취제 및 증가제의 단독 또는 결합시의 효과를 설명한다.

[실시예 1-3(용매추출법)]

실시예 1-3에서, 부피바케인 마이크로스피어는 부피바케인 염기와 폴리머를 에틸아세테이트에 용해시켜 제조하였다. 폴리머는 50몰%의 락티드와 50몰%의 글리콜리드로 조성된 50 : 50 폴리(D, L) 젯산 글리콜산 공중합체이다. 이어서 이러한 분산된 상을 교반하면서 수(연속상) 중의 폴리비닐알콜(PVA) 용액에 첨가한다. 그 결과로서 수득된 유화액의 드로플렛 크기를 모니터링하여, 교반속도에 의해 조절한다. 이어서 용매를 추출하고 마이크로스피어를 경화하기 위해 유화액을 물에 첨가한다. 그 다음으로 혼합물을 여과하고 마이크로스피어들을 실온하에서 진공건조한다. 체로 걸러 목적 입도의 마이크로스피어들을 회수한다.

실시예 1-3 각각은 마이크로스피어들이 비교적 높은 약물 함량을 갖도록 제조한다. 실시예 1에서, 이론상 약물 함량은 약 60%이고, 마이크로스피어의 크기는 약 45 미크론부터 약 90 미크론 범위이다. 실시예 2에서, 이론상 약물 함량은 약 61%이고, 마이크로스피어의 크기는 약 45 미크론부터 약 63 미크론 범위이다. 실시예 3에서, 이론상 약물 함량은 약 65%이고, 마이크로스피어의 크기는 약 45 미크론부터 약 63 미크론 범위이다.

이어서 실시예 1-3의 마이크로스피어들을 적당한 주사용 매질, 이 경우에는 물을 현탁시킨다. 그 다음으로, 마이크로스피어들에 대해 생체외 용해 시험을 행한다. USP/NF Paddle Method II를 이용하는 자동화된 용해 시험 방법을 이용한다. 용해 매질은 37°C, 약 50RPM의 교반속도에서 0.05%의 소듐 도데실 설페이트를 포함하는 900ml의 트리스 버퍼(pH 7.4)이다. 마이크로스피어들이 용해 매질의 표면에 부유하는 것을 방지하기 위해서 계면활성제를 첨가한다. 이러한 제형에 관한 추가의 정보는 하기 표 1에 나타내었다.

[표 1]

표 1						
제 형	M-스피어 크기 범위	이론상 % 약물	실제 % 약물	50:50 dl-PLGA의 MW	생체외 방출	
					24 시간	72 시간
실시예 1	45-90 μ	62%	47%	--	28%	68%
실시예 2	45-63 μ	61%	56%	50K	52%	91%
실시예 3	45-63 μ	65%	59%	50K	22%	46%

상기 표 1에 기술된 결과로부터, 약물 함량과 방출속도 사이에는 아무런 상관관계가 없다는 것을 쉽게 알 수 있다.

실시예 3의 제형은 높은 약물 함량 때문에 실시예 1의 제형보다 약물을 빨리 방출할 것으로 예상되었다. 그러나, 실시예 3의 생체외 방출은 예상보다 느렸다. 이것은 폴리머의 유리전이온도가 높은 약물 함량 때문에 저하(약 37°C 미만)되었기 때문인 것으로 가정된다. 이러한 상황은 생체내 결과에 대해서도 적용될 수 있거나 혹은 그렇지 않을 것이다.

[실시예 4-9(분무-건조)]

실시예 4-9에서는, 실시예 1-3에서 이용된 부피바케인 염기와 폴리머를 다시 에틸아세테이트에 용해시켜 마이크로스피어를 제조하되, 마이크로스피어들은 용액을 분무-건조함으로써 수득하였다. 실시예 4는 상대적으로 높은 약물 함량을 이용하는 반면에, 실시예 5는 상대적으로 낮은 약물 함량을 이용한다. 실시예 7-9에서, 실시예 4-5와 실질적으로 유사한 약물 함량을 갖는 마이크로스피어들은 실시예 1-3에서 이용된 용매 추출 기술을 이용하여 제조하였다. 이들 제형들에 관한 추가의 정보는 하기 표 2에 나타내었다.

[표 2]

표 2			
제형	약물 함량 (이론상)	수율	방법
실시에 4	49%	55%	분무-건조
실시에 5	29%	64%	분무-건조
실시에 6	45%	--	분무-건조
실시에 7	47%	62%	용매 추출
실시에 8	28%	74%	용매 추출
실시에 9	60%	60%	용매 추출

실시에 9를 참고하면, 부피바케인 염기의 마이크로스피어내의 실제 백분율은 51%이고, 50 : 50 dl-PLGA 폴리머의 분자량은 18,000이며, 마이크로스피어들은 약 45~63 미크론이었고, 실시에 1-3에서와 같이 실시된 생체외 용해 시험은 61%의 부피바케인이 22시간내에 방출된다는 것을 보여주었다.

실시에 6 및 9의 마이크로스피어들을 적당한 주사 매질 (예컨대, 물)내에 현탁시키고, 이어서 실시에 1-3에 기술된 방법에 의해 생체외 용해 시험하였다. 생체외 용해 시험 결과는 22시간 동안 측정되었다.

실시에 4-5 및 7-8의 생체외 용해를 상기 실시예들에 의하여 측정하여, 부피바케인 유리 염기 및 부피바케인 염산염 형태의 용해와 비교하였다. 순수한 부피바케인 염기와 비교할 때, 실시에 4-5 및 7-8의 실시예들 각각은 그들의 용해거동에 대하여 뚜렷한 지연 효과를 나타내었다. 더욱이, 본 발명의 모든 4 실시예들은 용매추출법에 의해 제조된 실시예들에 비하여 분무-건조법에 의해 제조된 마이크로스피어에 대해서 더 많이 알려진 약간의 약물 방출의 초기 폭발을 나타내었다.

이어서 용매추출법에 의해 그리고 분무-건조 기술에 의해 제조된 제형들에 대한 마이크로스피어들을 주사 전자현미경으로 비교하였다. 분무-건조 방법은 용매추출법에 의한 경우보다 더 작은 마이크로스피어들을 제공한다.

[실시에 10 : 서방성 마이크로스피어들에 의해 유도된 국소 마취는 주사 용액내의 덱스트란 증가제의 공동투여에 의해 연장된다.]

75 중량%의 부피바케인을 포함하는 마이크로스피어들을 제조한다. 국소 마취를 위한 쥐 좌골 신경 모델에서 증가제의 투여와 함께 또는 증가제의 투여 없이, PLGA 65 : 35로부터 제조된 부피바케인-로딩된 마이크로스피어들의 국소 마취의 지속시간을 시험하였다. 이러한 방법에서, 쥐의 그룹들은 실험 전 적어도 1주일 이전에 다리 들기 잠재 시험 (leg withdrawal latency test)에서 정상적인 행동을 보이는 것들이 선택되었다. 잠재 시험은 안전하기는 하지만 불편한 온도(56°C)로 설정된 가열판으로부터 쥐가 그의 뒷발을 들기 전까지의 시간을 초로 측정한다.

선택된 쥐들에게 부피바케인-로딩된 마이크로스피어와 공동-투여된 증가제의 현탁액을 포함하는 용액을 한 측면에 주사하고, 각 쥐들이 자신의 대조군으로 기능하도록 반대측면에는 대조군을 주사하였다. 각각 좌골 신경 부근에 주사하였다. 대조군은 증가제가 공동-투여되지 않은 부피바케인-로딩된 마이크로스피어들 및 부피바케인을 포함하지 않은 마이크로스피어들이다.

A. 감각 시험(Sensory Testing)

앞서 언급한 바와 같이, 안전하기는 하지만 불편한 온도로 설정된 가열판으로부터 쥐가 그의 뒷발을 들기 전까지의 시간 또는 잠재기를 초로 측정함으로써 감각 국소 마취 (sensory local anesthesia)의 정도를 측정하였다. 최대 좌골 신경 감각 차단은 약 12초 이상의 잠재기를 갖는 것으로 정의되었다.

B. 운동 시험(Motor Testing)

운동 차단의 정도는 영향을 받은 발에서 운동 긴장 소실의 징조가 나타나는 것을 스코어링함으로써 측정되었다. 평가는 육안 관찰에 기초하여 4-점 스케일을 이용하여 행해졌다 : (1) 정상 외관, (2) 꼬리에 의해 들어올려질 때 발가락들을 벌릴 수 있는 능력은 손상되었으나 발의 배측굴곡은 정상, (3) 발가락 및 발들이 모두 벌리는 능력은 없이 굴곡된 발바닥을 유지, 및 (4) 배측굴곡의 상실, 발가락의 굴곡 및 걸음 걸이 손상.

C. 실험 프로토콜

24마리의 쥐들에게 덱스트란 함유 주사 용액과 함께 부피바케인-로딩된 서방성 마이크로스피어들을 좌측 또는 우측 측면에 주사하였다. 반대 측면에는 동일한 도스로 부피바케인-로딩된 마이크로스피어들을 주사

하거나 또는 덱스트란 주사 용액과 함께 투여된 부피바케인이 로딩되지 않은 마이크로스피어들을 주사하였다.

감각 가열판 잠재를 주사 시간으로부터 잠재가 2초 미만으로 감소될 때까지 측정한다.

운동 차단은 운동 차단 쥐의 뒷발이 정상적인 외관으로 회복될 때까지 스코어링한다.

각각의 좌골 신경 주사제에 포함된 부피바케인의 도스는 5부터 450mg/kg 쥐이거나 또는 각 주사 부위에서 약 1.5 내지 50mg 범위이다.

시험된 덱스트란은 20 kDa 내지 200kDa 범위의 분자량을 갖는다. 덱스트란을 포함하는 주사 용액은 pH 7.0부터 8.3까지의 범위로 완충되었다.

D. 결과

덱스트란 증가제가 공동-투여된 측면은 덱스트란의 공동-투여없이 서방성 부피바케인-로딩된 마이크로스피어들만을 투여한 측면에 비해 상당히 긴 기간의 감각 차단 및 현저하게 증가된 기간의 운동 차단을 시현하였다. 덱스트란만을 포함하고 부피바케인이 로딩되지 않은 마이크로스피어들은 감각 차단을 일으키지 않았다.

[실시에 11 : 서방성 마이크로스피어들에 의해 유도된 국소 마취는 주사 용액내의 알칼리화제의 공동-투여에 의해 연장된다.]

마이크로스피어들의 제조 및 시험 방법은 상술한 바와 같다. 본 실험에서는, 주사 용액내의 알칼리화제의 공동-투여가 서방성 부피바케인-로딩된 마이크로스피어들을 쥐의 좌골신경 부근에 주사하여 유도된 국소 마취의 지속시간을 현저하게 연장시키는 기능을 한다는 것이 입증된다.

A. 실험 프로토콜

24마리의 쥐들에게 좌골 신경에 인접하여 부피바케인-로딩된 서방성 마이크로스피어들을 좌측 및 우측 측면에 탄산염-완충 주사용액으로 주사하였다. 반대 측면에는 pH 7.4의 동일한 도스의 부피바케인-로딩된 마이크로스피어들을 주사하거나 또는 처리된 측면과 동일한 주사 버퍼를 갖는 로딩되지 않은 마이크로스피어들을 주사하였다. 실험 주사 용액의 pH는 pH 7.0 내지 pH 8.3의 범위이다.

B. 결과

감각 및 운동 국소 마취의 정도는 그 지속시간이 탄산염 주사 용액의 알칼리성에 비례하여 현저하게 증가하였다. 최적의 결과는 pH가 8에 접근할 때 수득되었다.

[실시에 12 : 서방성 마이크로스피어들에 의해 유도된 국소 마취는 다양한 약리학적 활성을 갖는 약제의 공동-투여에 의해 연장된다.]

본 실시예에서는, 다수의 약제학적 약제들의 국소 마취 활성의 지속 시간을 증가시키는 활성에 대해 시험하였다. 약 75 중량% 퍼센트 로딩의 부피바케인-함유 마이크로스피어들을 쥐의 좌골 신경에 신경주위로 150 mg/kg (마이크로스피어 중량/쥐 중량), 약 50mg/신경의 도스로 주사하였다. 주사의 경우, 표적 신경에 인접하여 바늘을 위치시키는 것은 사지 굴곡을 일으키기 위해 낮은 증폭 전류로 표적 신경을 간헐적으로 전기적으로 자극 (주사 바늘을 통해)함으로써 최적화하였다. 주사의 경우, 마이크로스피어들은 주사에 적합한 캐리어 비히클내에 현탁된다. 임의의 약제학적 허용가능한 캐리어 비히클들이 이용될 수 있지만, 이러한 실험의 경우에 캐리어 비히클은 수중의 1% 소듐 카복실메틸셀룰로오스 및 1% 트윈 80이었다.

시험될 화합물들을 일정한 농도 범위로 부피바케인-함유 마이크로스피어들과 함께 주사하였다 (즉, 캐리어 비히클내에 첨가제로 혼합되었다). 결과들은 동일한 동물 모델에서 수득된 비-증가 지속시간에 대한 지속시간의 증가 %로 나타내었다.

마취의 지속시간은 상기 실시예 10에서 기술된 가열판 발 들기 방법에 의해 측정하였고 동물이 최대 신경 잠재기(12초)에서 7초의 잠재기로 약 50% 회복되는데 필요한 시간을 의미한다. 결과들을 대조군의 %로 하기 표 3에 나타내었다.

[표 3]

표 3 : LAB에 대한 첨가제의 효과			
첨가제를 포함하지 않는 대조군의 %			
첨가제	% 첨가제 농도	마취시간 (대조군의 %)	첨가제의 기본적인 약리 활성
알로테트라히드로코르티손	0.05	100	스테로이드, GABA 수용체 조절제
알로테트라히드로코르티손	0.5	117	
알파살론(alphaalone)	0.05	169	스테로이드, GABA 수용체 조절제 및 마취제
알파살론	0.5	123	
아미노피리딘 (4-AP)	0.05	77	칼륨 채널 봉쇄제
아미노피리딘 (4-AP)	0.11	92	
아미노피리딘 (4-AP)	1.09	131	
아미노피린	0.05	146	진통제
아미노피린	0.5	62	
벤즈아밀	0.05	83	나트륨 채널 봉쇄제
벤즈아밀	0.5	154	
클로니딘	0.05	122	부분적인 α_2 아드레날린성 효능제 및 혈관수축제
클로니딘	0.5	71	
폴키친	0.1	677,1308	미세소관 억제제, 백혈구에서와 글루코오스 대사 억제제 (다른 특성들 문데)
폴키친	1.0	277	
폴키친	10	특성	
폴키친 (Placebo)	0.1	0	
폴키친 (LAB 없음)	10	0	
디히드로에피안드로스테론*	0.05		스테로이드, GABA 수용체 조절제
디히드로에피안드로스테론*	0.5		
덱스트란	3	46-144	삼투 다당류
덱스트란	6	시험기간 종료후에도 마취 지속	

표 3 : LAB에 대한 첨가제의 효과			
첨가제를 포함하지 않는 대조군의 %			
첨가제	% 첨가제 농도	마취시간 (대조군의 %)	첨가제의 기본적인 약리 활성
디아제팜	0.05	231	GABA 수용체 조절
디아제팜	0.5	203	
디아조옥사이드	0.05	138	칼슘-ATP 채널 효능제
디아조옥사이드	0.5	109	
5,5-디페닐헨덴토인	0.05	145, 119	나트륨 채널 억제제
5,5-디페닐헨덴토인	0.11	152	
5,5-디페닐헨덴토인	1.09	138	
미녹시딜	0.05	54	칼슘 채널 효능제
미녹시딜	0.5	218-265	
우아바인	0.05	154	Na, K-ATPase 억제제
우아바인	0.5	178	
스펜티드	0.05	119	뉴로키닌 길항제
스펜티드	0.5	172	
탁솔	0.05	188, 138	미세소관 조절 증진제
탁솔	0.11	104	
탁솔	0.5	82	
탁솔	1.09	108	
테트라에틸암모늄	0.05	95	칼슘 채널 봉쇄제
테트라에틸암모늄	0.5	123	
U-73, 122*	0.05	106	PLC 억제제
U-73, 122*	0.5	115	
발프로익 애시드	0.05	152	칼슘 채널 봉쇄제
발프로익 애시드	0.5	138	
빈볼라스틴	0.05	158	미세소관 억제제
빈볼라스틴	0.11	37	
빈볼라스틴	1.09	40	

*1-6-[[17-베타-3-메톡시에스트라-1,3,5(10)-트리엔-17-일]아미노]핵심]-1-H-피롤-2,5-디원)

[실시에 13 (증가제로서의 에피네프린)]

상기 실시에 1-3 또는 실시에 4-9에 기술된 방법을 이용하여, 약 0.05 중량%의 퍼센트 로딩으로 에피네프린을 포함하거나 포함하지 않는, 부피바케인이 약 75 중량%로 로딩된 부피바케인을 포함하는 마이크로스피어들을 제조하였다.

상기 실시에 10에 기술된 프로토콜에 따라, 선택된 쥐들에게 좌골 신경에 인접하여 우측면에는 부피바케인-로딩된 마이크로스피어들의 현탁액을 포함하는 용액을 주사하였고, 좌측면에는 부피바케인-로딩된 마이크로스피어를 함유하고 또 0.05%의 에피네프린을 함유하는 현탁액을 포함하는 용액을 주사하였다.

감각 및 운동 시험은 상기 실시에 10의 섹션 A 및 B에 따라 행하였다. 실시에 10의 섹션 C의 실험 프로토콜을 이용하여 24마리의 쥐들을 시험하였다.

서방성 에피네프린을 포함하지 않고 서방성 부피바케인-로딩된 마이크로스피어들만이 투여된 측면에 비해, 서방성 마이크로스피어내의 부피바케인과 에피네프린의 화합물이 투여된 측면에서는 감각 차단 지속시간이 상당히 길고 운동 차단의 지속시간도 현저하게 증가되었다.

[실시에 14(증가제로서의 암페타민)]

상기 실시에 13에 따라 행해진 실험에서, 각 약제의 농도는 동일하게 하고, 에피네프린 대신에 암페타민으로 대체하였다. 서방성 암페타민을 포함하지 않고 서방성 부피바케인-로딩된 마이크로스피어들만이 투여된 측면에 비해, 서방성 마이크로스피어를 포함하는 부피바케인과 암페타민의 화합물이 투여된 측면에서는 감각 차단의 지속시간이 상당히 길고 운동 차단의 지속시간도 현저하게 증가되었다.

[실시에 15 (증가제로서의 에페드린)]

상기 실시에 1-3 또는 실시에 4-9에 기술된 방법을 이용하여, 약 0.05 중량%의 퍼센트 로딩으로 부피바케인이 약 75 중량%로 로딩된 부피바케인을 포함하는 마이크로스피어들을 제조하였다. 또한, 상기 실시에 1-3 또는 실시에 4-9에 따라, 부피바케인은 포함하지 않고 퍼센트 로딩 0.001%, 0.05%, 및 1%로 첨가된 에피네프린을 포함하는 마이크로스피어들을 제조하였다.

상기 실시에 10에 기술된 프로토콜에 따라, 선택된 쥐들에게 좌골 신경에 인접하여 우측면에는 부피바케인-로딩된 마이크로스피어들의 현탁액을 포함하는 용액을 주사하였고, 좌측면에는 부피바케인-로딩된 마이크로스피어를 함유하고 또 에피네프린 함유 마이크로스피어들도 각각의 도스 레벨로 포함하는 현탁액을 포함하는 용액을 주사하였다.

감각 및 운동 시험은 상기 실시에 10의 섹션 A 및 B에 따라 행하였다. 실시에 10의 섹션 C의 실험 프로토

콜을 이용하여 24마리의 쥐들을 에페드린-함유 마이크로스피어들(쥐 개체당 동일한 수의 마이크로스피어들, 동물 체중에 대해 조정된)을 부피바케인 함유 마이크로스피어들의 투여와 거의 동시에 주사함으로써 3가지의 에페드린 도스 레벨에 대해 시험하였다.

각 도스 레벨의 서방성 에페드린을 포함하지 않고 서방성 부피바케인-로딩된 마이크로스피어들이 투여된 측면에 비해, 부피바케인 마이크로스피어와 에페드린 마이크로스피어의 화합물이 투여된 측면에서는 감각 차단 지속시간이 상당히 길고 운동 차단의 지속시간도 현저하게 증가되었는데, 효과는 농도에 따라 도스-반응 곡선을 나타내었다.

주지하다시피, 상당한 범위의 약제학상의 약제들이 국소 마취 활성의 지속시간을 연장할 수 있다. 또한, 이러한 화합물들은 마이크로스피어들을 현탁시키는 비히클내의 첨가제로서 시험되었다. 서방성 제형내의 증가제를 포함하여 그 자체는 마취 부위에서의 증가제의 존재를 연장함으로써 국소 마취 활성의 연장을 상당히 개선하는 것으로 예상된다.

상기 실시예들은 배타적인 의미를 갖는 것은 아니다. 본 발명의 많은 다른 변형들이 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자들에게 자명할 것이고 첨부된 특허청구의 범위내에 포함될 것으로 예상된다. 본원에는 많은 간행물들이 언급되었는데, 이들의 개시내용은 전문 그대로 본원에 참고자료로 첨부된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

약제학적으로 허용가능한 주사용 매질내에 복수의 기재, 상기 기재는 국소 마취제와 폴리안하이드라이드, 락트산과 글리콜산의 공중합체, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리에스테르, 폴리오르토에스테르, 단백질, 폴리사카라이드 및 이들의 조합체로 이루어진 군으로부터 선택된 고분자로 이루어진 유효량의 생체적합성, 생분해성 서방성 물질로 이루어지며, 여기서, 생체적합성, 생분해성 서방성 물질은 환자에게 이식 또는 주사한 후 2년내에 적어도 50%의 분해가 가능한 것이고, 생체 외(in vitro)에서 상기 기재들로부터 국소 마취의 방출을 연장할 수 있고, 상기 기재는 상기 제형을 환자내에 이식 또는 주사하였을 때 가역적 국소 마취 및/또는 상실을 얻기에 충분한 양으로 제형내에 포함되어 진다.; 및 상기 국소 마취제에 대하여 10 : 1 내지 20,000 : 1 비로 포함되며 혈관수축제를 포함하지 않는 기재로부터 얻을 수 있는 것보다 긴 기간동안 국소 마취의 작용시간을 연장시키기에 유효한 양의 카테콜아민, 알파-1 및 알파-2 아드레날린성 효능제, 이들의 유사체, 이들의 활성 대사물질, 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 혈관수축제를 포함하는 환자에게서 지속적인 국소 마취를 유발하는 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 기재는 미립구 및 미립캡슐을 포함하는 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 혈관수축제의 적어도 일부분이 상기 기재내에 포접된 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 혈관수축제의 적어도 일부분이 0.01중량%부터 5중량% 함량으로 즉방성 형태로 포접된 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 국소마취제는 상기 서방성 재료내에 0.1 중량% 내지 90 중량%로 퍼센트 로딩되어 포접되는 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 국소마취제는 부피바케인, 로피바케인, 디부케인, 에티도케인, 테트라케인, 리도케인, 자일로케인, 프로케인, 클로로프로케인, 프롤로케인, 메피바케인, 이들의 혼합물 및 이들의 염으로 구성된 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 혈관수축제의 적어도 일부분이 상기 기재내에 0.01중량% 내지 15중량% 범위의 퍼센트 로딩으로 포접되어 있는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 혈관수축제는 혈관수축제를 포함하지 않는 서방성 국소 마취제에 의해 유도되는 국소 마취제의 작용시간의 15% 내지 1400%까지 국소 마취제의 작용기간을 연장하는데 유효한 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 9

약제학적으로 허용가능한 주사용 매질내에 복수의 기재, 상기 기재는 국소 마취제와 폴리안하이드라이드, 락트산과 글리콜산의 공중합체, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리에스테르, 폴리오르토에스테르, 단백질, 폴리사카라이드 및 이들의 조합체로 이루어진 군으로부터 선택된 고분자로 이루어진 유효량의 생체적합성, 생분해성 서방성 물질로 이루어지며, 여기서, 생체적합성, 생분해성 서방성 물질은 환자에게 이식 또는 주사한 후 2년내에 적어도 50%의 분해가 가능한 것이고, 생체 외에서 상기 기재들로부터 국소 마취의 방출을 연장할 수 있고, 상기 기재는 상기 제형을 환자내에 이식 또는 주사하였을 때 가역적 국소

마취 및/또는 상실을 얻기에 충분한 양으로 제형내에 포함되어진다.; 및 상기 국소 마취제에 대하여 10 : 1 내지 20,000 : 1 비로 포함되며 혈관수축제를 포함하지 않는 기재로부터 얻을 수 있는 것보다 긴 기간 동안 국소 마취의 작용시간을 연장시키기에 유효한 양의 카테콜아민, 알파-1 및 알파-2 아드레날린성 효능제, 이들의 유사체, 이들의 활성 대사물질, 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 혈관수축제를 포함하는 제형으로서, 상기 제형은 USP/NF 패들 방법 II를 사용하여 생체 내 국소 마취의 방출을 시험한 결과 24시간 경과 후 10% 내지 60% 방출, 48시간 후 20% 내지 80% 방출, 72시간 후 40% 내지 100%의 국소 마취제의 생체외 방출을 제공하며, 상기 제형이 생체내에 투여될 때 투여 부위에 적어도 24시간 동안 가역적인 국소 마취를 제공하는 환자에게서 지속적인 국소 마취를 유발하는 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 혈관수축제의 적어도 일부분이 상기 기재내에 0.005중량%로부터 20중량% 범위의 퍼센트 로딩으로 포접된 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 카테콜아민은 에피네프린, 노르에피네프린, 도파민, 메타라미놀, 페닐에프린, 메톡사민, 메펜터민, 메틸세르자이드, 에르고타민, 에르고톡신, 디하이드로에르고타민, 수마트립탄, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 알파-1 및 알파-2 아드레날린성 효능제는 클로니딘, 구아파신, 구아나벤즈, 도파, 메틸도파, 에페드린, 암페타민, 메타암페타민, 메틸페니데이트, 에틸노르에피네프린, 리탈린, 페몰린 및 활성 대사산물을 포함하는 유사체, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 혈관수축제는 상기 국소 마취제에 대하여 100 : 1~ 2,000 : 1 비로 제공되는 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 혈관수축제는 상기 국소 마취제에 대하여 500 : 1~ 1,500 : 1 비로 제공되는 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 혈관 수축제는 약제학적으로 허용가능한 주사용 매질내에 현탁되는 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 국소 마취 효과는 상기 혈관수축제의 사용으로 인해 상기 혈관수축제를 포함하지 않는 국소 마취제의 효과에 비하여 15% 내지 1400% 연장되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 국소 마취 효과는 상기 혈관수축제의 사용으로 인해 상기 혈관수축제를 포함하지 않는 국소 마취제의 효과에 비하여 300% 내지 1000% 연장되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 국소 마취 효과는 상기 혈관수축제의 사용으로 인해 상기 혈관수축제를 포함하지 않는 국소 마취제의 효과에 비하여 300% 내지 500% 연장되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 국소 마취 효과 기간은 30분부터 150시간동안 혈관수축제에 의해 연장되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 생체적합성, 생분해성 서방성 재료는 락트산과 글리콜산이 4 : 1 이하의 비인 락트산과 글리콜산의 공중합체인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 상기 생체적합성, 생분해성 서방성 재료는 국소 마취제 65중량% 내지 80중량%를 포함하는 미립구 또는 미립캡슐인 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 기재는 국소 마취제 65중량% 내지 80중량%를 함유하는 미립구 또는 미립캡슐인 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 혈관 수축제는 (i) 상기 기재 내 및/또는 기재상에 포접되고; 또는 (ii) 약제학적

으로 허용가능한 주사용 매질내에 포함되거나; 또는 (iii) 상기 기재내에 포함 및 또한 상기 약제학적으로 허용가능한 주사용 매질내에 포함된 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 24

약제학적으로 허용가능한 주사용 매질내에 복수의 기재, 상기 기재는 국소마취제, 혈관수축제, 및 폴리안하이드라이드, 락트산과 글리콜산의 공중합체, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리에스테르, 폴리오르토에스테르, 단백질, 폴리사카라이드 및 이들의 조합체로 이루어진 군으로부터 선택된 고분자로 이루어진 유효량의 생체적합성, 생분해성 서방성 물질로 이루어지며, 여기서, 생체적합성, 생분해성 서방성 물질은 환자에게 이식 또는 주사한 후 2년내에 적어도 50%의 분해가 가능한 것이고, 생체 외(in vitro)에서 상기 기재들로부터 국소 마취의 방출을 연장할 수 있고, 상기 기재는 상기 제형을 환자내에 이식 또는 주사하였을 때 가역적 국소 마취 및/또는 상실을 얻기에 충분한 양으로 제형내에 포함되어 진다.; 및 상기 국소마취제에 대하여 10 : 1 내지 20,000 : 1 비로 포함되며 혈관수축제를 포함하지 않는 기재로부터 얻을 수 있는 것보다 긴 기간동안 국소 마취의 작용시간을 연장시키기에 유효한 양의 카테콜아민, 알파-1 및 알파-2 아드레날린성 효능제, 이들의 유사체, 이들의 활성 대사물질, 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 혈관수축제를 포함하는 환자에게서 지속적인 국소 마취를 유발하는 제형.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 국소 마취제는 부피바케인, 로피바케인, 디부케인, 프로케인, 클로로프로케인, 프릴로케인, 메피바케인, 에티도케인, 테트라케인, 리도케인, 자일로케인, 이들의 혼합물 및 이들의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 상기 국소 마취제는 상기 기재내에 0.1중량% 내지 90중량% 범위의 퍼센트 로딩으로 포함되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 기재는 납작한 조각, 막대, 비드, 펠렛, 미립자, 미립구, 미립캡슐, 구상체 및 페이스트로 이루어진 군으로부터 선택된 형태인 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 28

제24항에 있어서, 상기 기재는 미립구 및 미립캡슐로 이루어진 군으로부터 선택된 형태인 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 29

제24항에 있어서, 상기 혈관 수축제는 상기 기재내에 0.001중량% 내지 30중량% 범위의 퍼센트 로딩으로 포함되는 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 30

제24항에 있어서, 상기 혈관 수축제의 적어도 일부분은 즉방성 형태인 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 31

제24항에 있어서, 상기 혈관 수축제의 적어도 일부분은 상기 기재내에 포함되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 32

제24항에 있어서, 상기 기재는 국소 마취제 65중량% 내지 80중량%를 함유하는 미립구 또는 미립캡슐인 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 33

제24항에 있어서, 상기 카테콜아민은 에피네프린, 노르에피네프린, 도파민, 메타라미놀, 페닐레프린, 메독사민, 메펜터민, 에페드린, 메티세르자이드, 에르고타민, 에르고톡신, 디하이드로에르고타민, 및 수마트립탄으로 이루어진 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 34

제24항에 있어서, 상기 알파-1 및 알파-2 아드레날린성 효능제는 클로니딘, 구아파신, 구아나벤즈, 도파, 메틸도파, 에페드린, 암페타민, 메타암페타민, 메틸페니데이트, 에틸노르에피네프린 및 페올린으로 이루어진 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 35

제24항에 있어서, 상기 혈관 수축제는 상기 국소 마취제에 대하여 100 : 1 내지 2,000 : 1 비로 제공되는 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 36

제24항에 있어서, 상기 혈관 수축제는 상기 국소 마취제에 대하여 500 : 1 내지 1,500 : 1 비로 제공되는 것임을 특징으로 하는 제형.

청구항 37

제24항에 있어서, 상기 국소 마취제의 효과 기간은 상기 혈관 수축제의 사용으로 15% 내지 1400% 연장되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 38

제24항에 있어서, 상기 생체적합성, 생분해성 서방성 재료는 락트산과 글리콜산이 4 : 1 이하인 락트산과 글리콜산의 공중합체인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 생체적합성, 생분해성 서방성 재료는 국소 마취제 65중량% 내지 80중량%를 함유하는 미립구 또는 미립캡슐인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 국소 마취 효과는 혈관 수축제의 사용으로 300% 내지 1000% 연장되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 국소 마취제의 기간은 혈관 수축제에 의해 30분 내지 150시간 연장되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 42

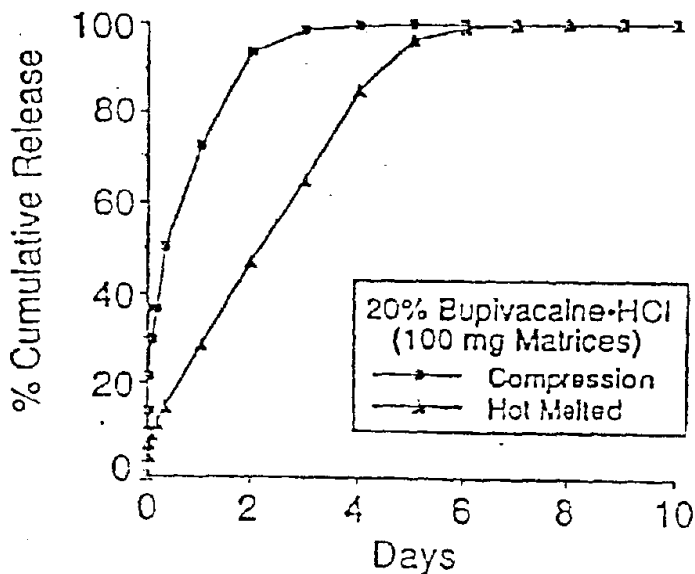
제24항에 있어서, 상기 제형은 USP/NF 패들 방법 II를 사용하여 생체외 방출이 24시간 후 10 내지 60%, 48시간 후 20 내지 80%이고, 72시간 후 40 내지 100%이며, 상기 제형을 생체 내 투여하였을 때 적어도 24시간의 가역적 국소 마취를 제공하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 43

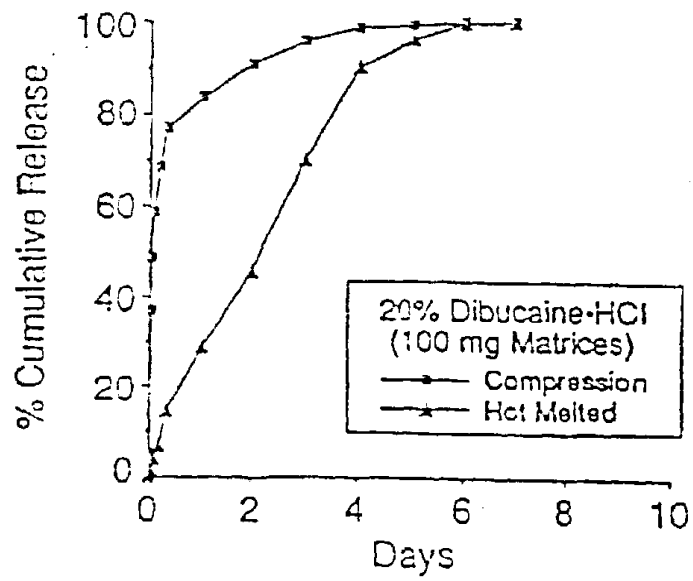
약제학적으로 허용가능한 주사용 매질내에 복수의 기재, 상기 기재는 국소 마취제와 리포솜을 포함하는 유효량의 비-면역원성 생체적합성, 생분해성 서방성 물질을 포함하며, 여기서 리포솜은 환자에게 이식 또는 주사한 후 2년내에 적어도 50%가 분해가 가능한 것이고, 생체 외(in vitro)에서 상기 기재들로부터 국소 마취의 방출을 연장할 수 있고, 상기 기재는 상기 제형을 환자내에 이식 또는 주사하였을 때 가역적 국소 마취 및/또는 상실을 얻기에 충분한 양으로 제형내에 포함되어 진다.; 및 상기 국소 마취제에 대하여 10 : 1 내지 20,000 : 1 비로 포함되며 혈관수축제를 포함하지 않는 기재로부터 얻을 수 있는 것보다 긴 기간동안 국소 마취의 작용시간을 연장시키기에 유효한 양의 카테콜아민, 알파-1 및 알파-2 아드레날린성 효능제, 이들의 유사체, 이들의 활성 대사물질, 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 혈관 수축제를 포함하는 환자에게서 지속적인 국소 마취를 유발하는 제형.

도면

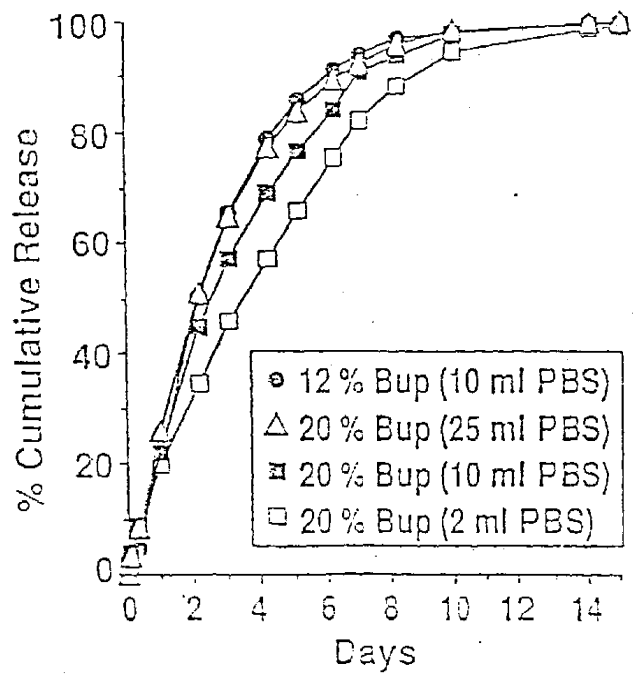
도면 1a



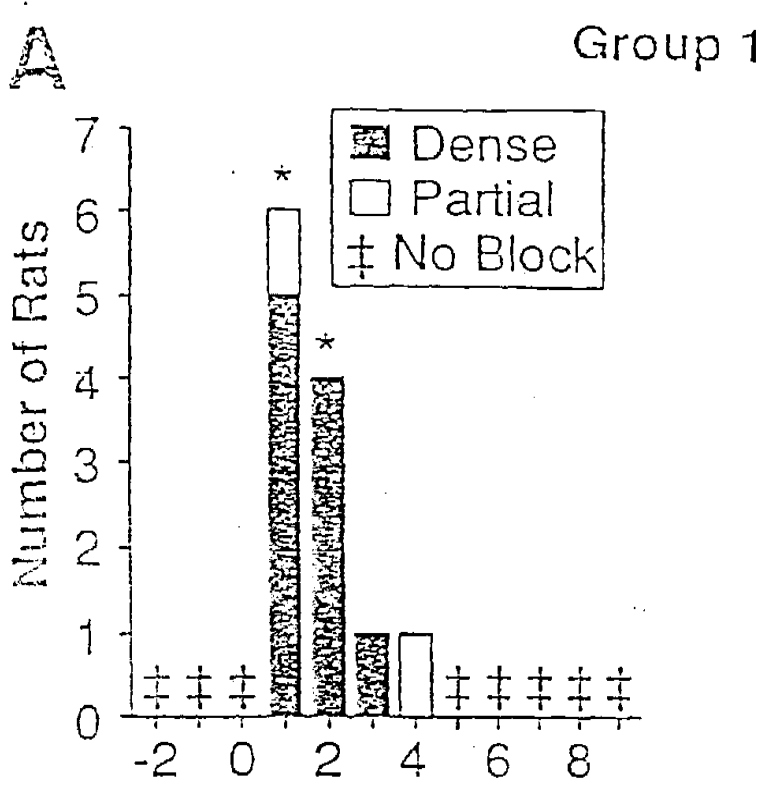
도면 1b



도면 2

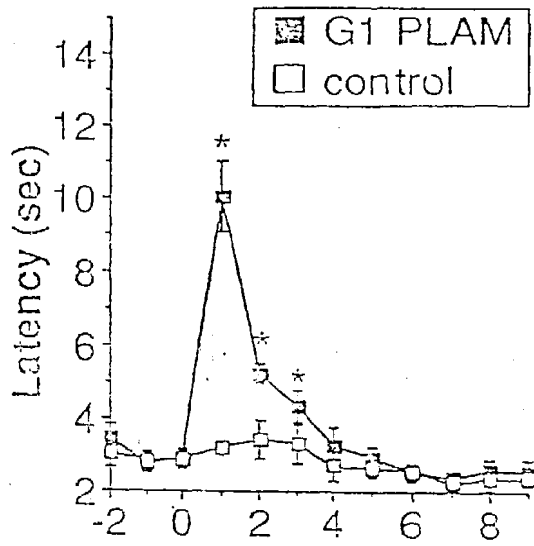


도면3a

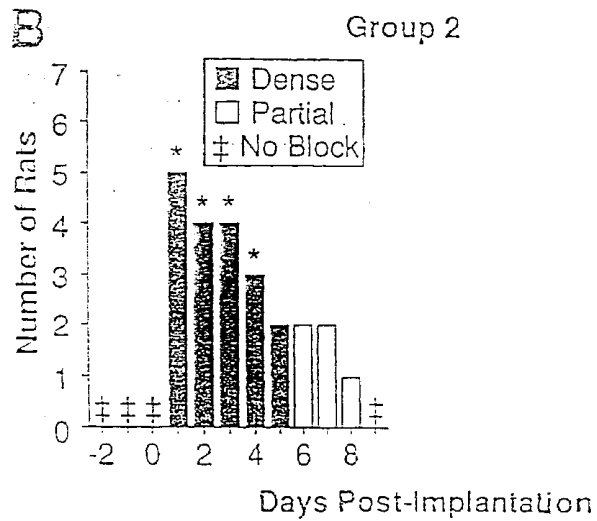


도면3b

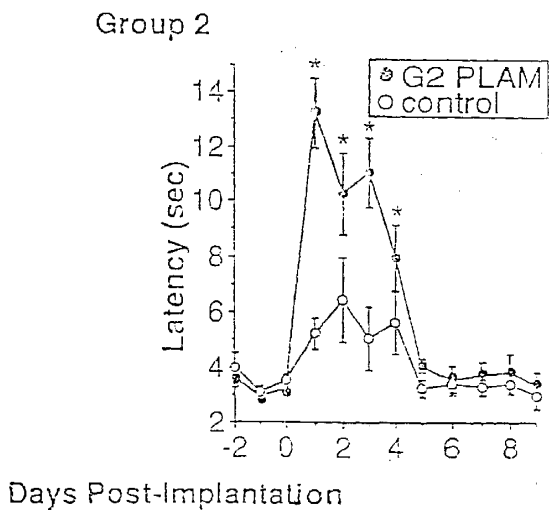
Group 1



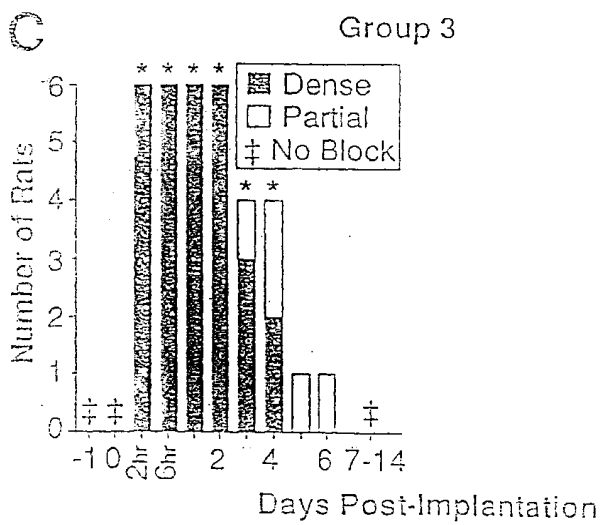
도면3c



도면3d

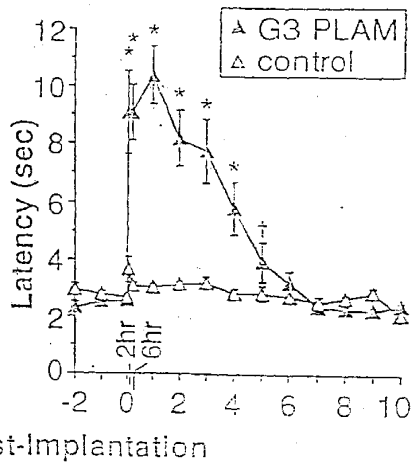


도면3e

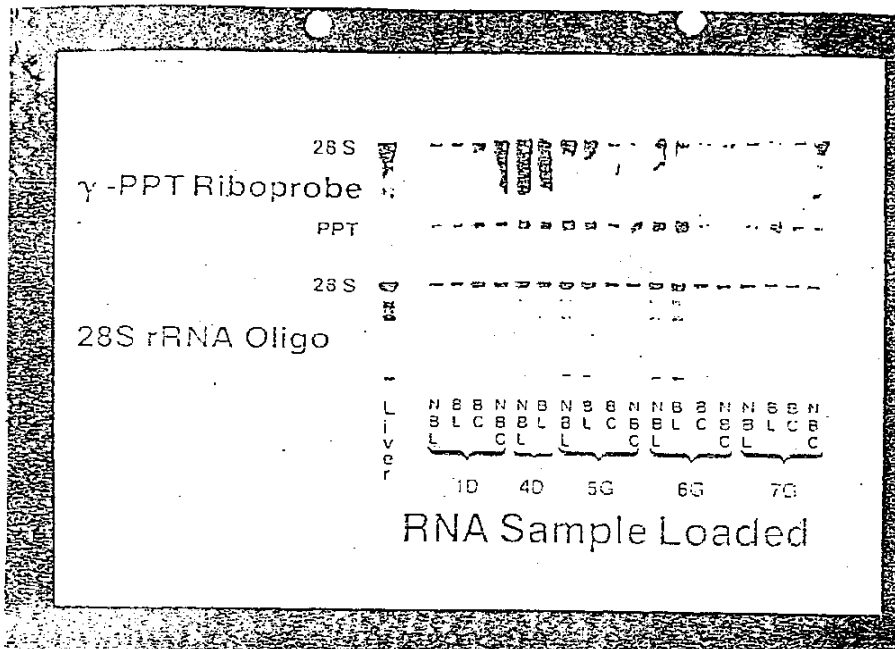


도면3f

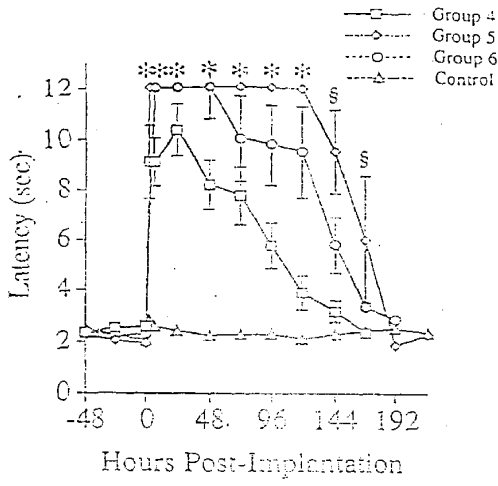
Group 3



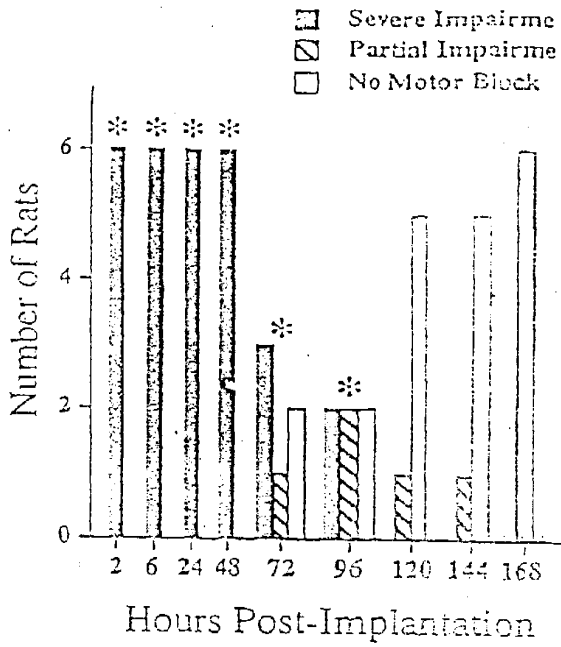
도면4



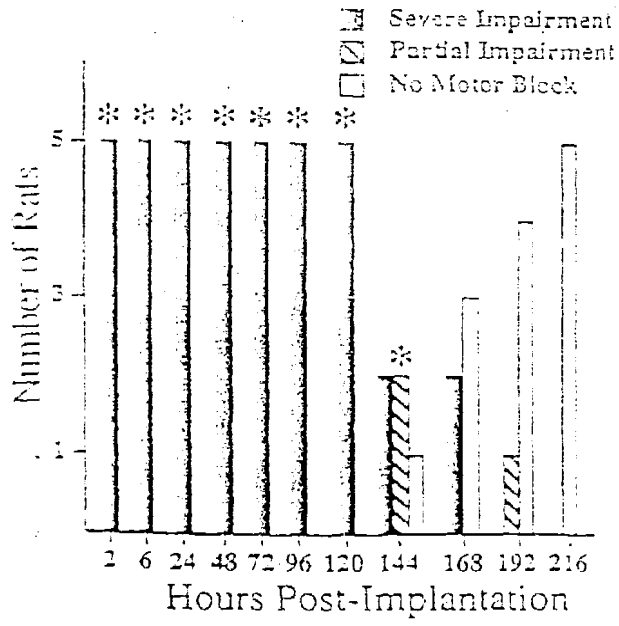
도면5



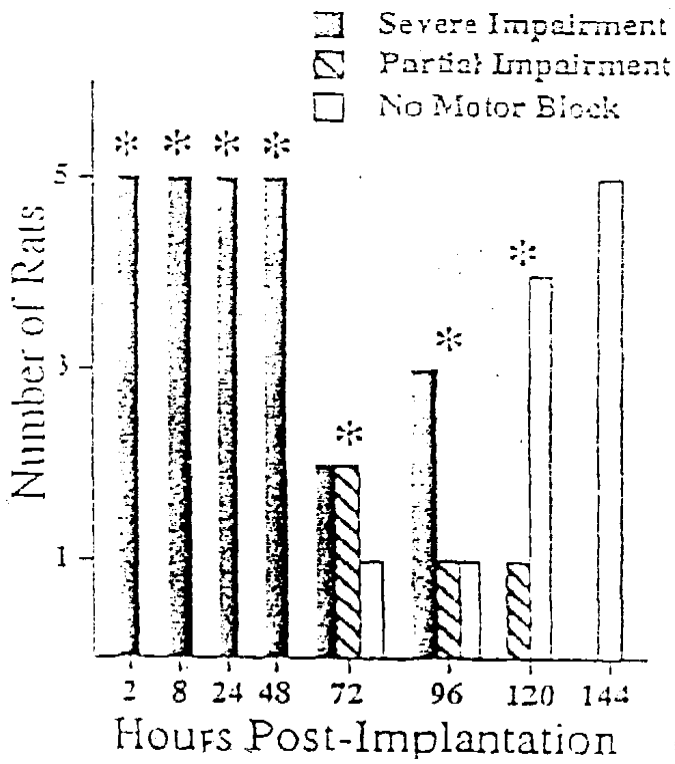
도면6a



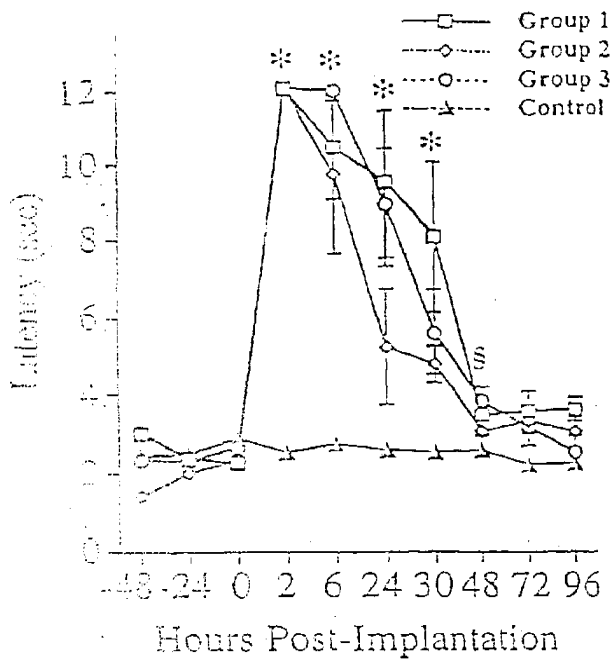
도면6b



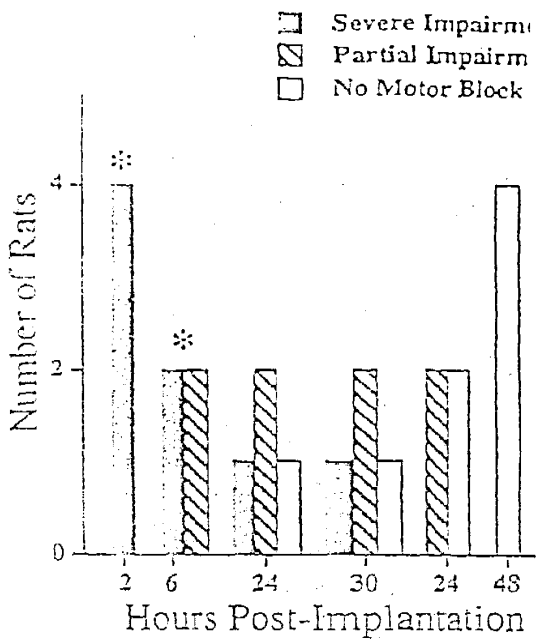
도면6c



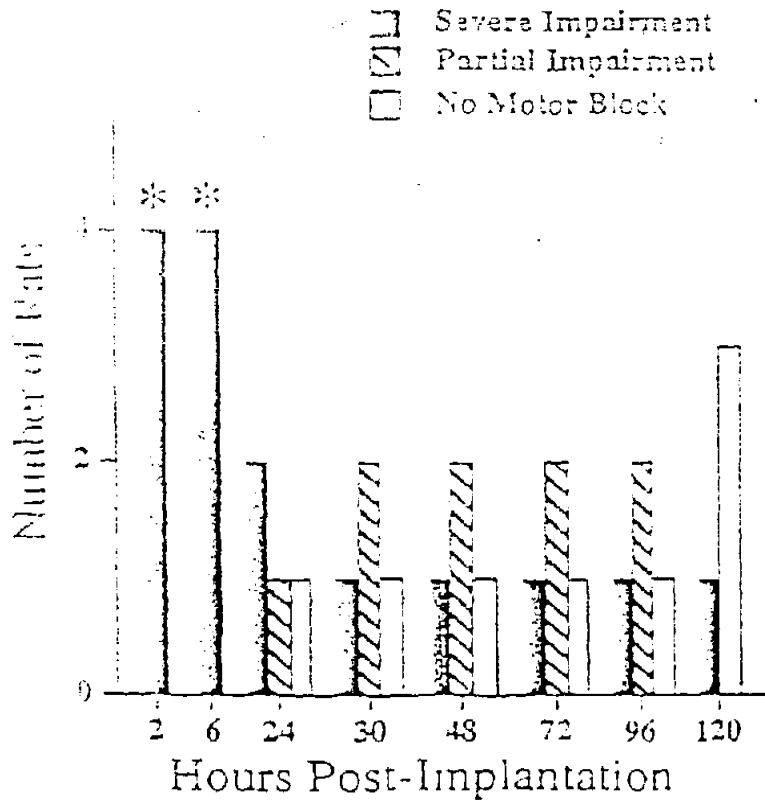
도면7



도면8a



도면8b



도면8c

