

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-523694

(P2013-523694A)

(43) 公表日 平成25年6月17日 (2013.6.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 47/12 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/12	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/14 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/14	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 47/34 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/34	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 9/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/06	
<b>A 6 1 K 31/167 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/167	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-501854 (P2013-501854)	(71) 出願人	512254597
(86) (22) 出願日	平成23年3月31日 (2011.3.31)		ファーマネスト・エイビイ
(85) 翻訳文提出日	平成24年10月1日 (2012.10.1)		スウェーデン国・エスー171 65・ソ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/055025		ルナ・ノブレス フェーグ・3・カロリン
(87) 国際公開番号	W02011/121082		スカ インスティテュート サイエンス
(87) 国際公開日	平成23年10月6日 (2011.10.6)		パーク
(31) 優先権主張番号	61/325,425	(74) 代理人	100064621
(32) 優先日	平成22年4月19日 (2010.4.19)		弁理士 山川 政樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100098394
(31) 優先権主張番号	1050322-5		弁理士 山川 茂樹
(32) 優先日	平成22年4月1日 (2010.4.1)	(72) 発明者	スンドベリ, マルク
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		スウェーデン国・エスー120 53・アル
			スタ・スコントルプスフェーゲン・12
			6, 5 ティーアール
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 局所麻酔薬の生体接着性組成物

## (57) 【要約】

本発明は、局所投与に好適な塩基形態で1種以上の局所麻酔薬を含む生体接着性ゲル化医薬組成物に関する。この組成物は、過剰な水分を含む投与部位での膨潤を可能にする異方性有機相挙動を有する。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

安定化された生体接着性ゲル化水性医薬組成物であって、

(a) 麻酔有効量の 1 種以上の局所麻酔薬；

(b) 15～70 重量%の量のモノグリセリド若しくはジグリセリド、又はその長鎖脂肪酸の混合物；及び

(c) 5～60 重量%の量の遊離長鎖飽和又は不飽和脂肪酸を含み、過剰な水分を含む投与部位での膨潤を可能にする異方性有機相挙動を有する、医薬組成物。

**【請求項 2】**

0～30 重量%、好ましくは 5～25 重量%、及び最も好ましくは 5～15 重量%の量の 1 種以上の可溶化剤をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3】**

前記 1 種以上の局所麻酔薬は、0.1～20 重量%の量、好ましくは 0.5～12 重量%の量、最も好ましくは 2～10 重量%の量で存在する、請求項 1～2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 4】**

前記 1 種以上の局所麻酔薬は、アミド型の局所麻酔薬、ATCコード N01BB である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 5】**

前記アミド型の局所麻酔薬は、リドカイン、プリロカイン、メピバカイン、ロピバカイン、ブピバカイン、及びレボブピバカインから選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 6】**

前記 1 種以上の局所麻酔薬は、エステル型の局所麻酔薬、ATCコード N01BA である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 7】**

前記エステル型の局所麻酔薬は、ベンゾカイン、テトラカイン、及びクロロプロカインからなる群から選択される、請求項 6 に記載の医薬組成物。

**【請求項 8】**

前記 1 種以上の局所麻酔薬は、長時間作用型局所麻酔薬である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 9】**

前記長時間作用型局所麻酔薬は、ロピバカイン、ブピバカイン、及びレボブピバカインからなる群から選択され、好ましくは、前記局所麻酔薬は、ロピバカインである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

前記 1 種以上の局所麻酔薬は、短時間作用型局所麻酔薬である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

前記短時間作用型局所麻酔薬は、リドカイン、プリロカイン、及びメピバカインからなる群から選択される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

**【請求項 12】**

モノグリセリド又はジグリセリドと遊離脂肪酸の総量は、前記組成物中 50 重量%超、好ましくは 50～75 重量%である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 13】**

水の含有量は、30 重量%未満、好ましくは 5～20 重量%である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

前記モノグリセリド及びノ又はジグリセリドは、20～50重量%の量で存在する、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

モノグリセリドは、グリセロールモノオレエートである、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記1種以上の脂肪酸は、15～70重量%の量、好ましくは25～50重量%の量で存在する、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記脂肪酸は、長鎖不飽和脂肪酸、好ましくは単不飽和脂肪酸の中から選択され、最も好ましくは、前記脂肪酸は、オレイン酸及びリシノール酸の中から選択される、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項18】

前記脂肪酸は、長鎖飽和脂肪酸の中から選択され、最も好ましくは、前記脂肪酸は、パルミチン酸及びステアリン酸の中から選択される、請求項1～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記可溶化剤は、非イオン性界面活性剤、好ましくはポリソルベート又はソルビタン脂肪酸エステル、グリセロールホルマール、ポリオキシエチル化ヒマシ油（例えば、Cremophor EL）からなる群から選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

20

【請求項20】

前記可溶化剤は、ポリソルベートタイプのもの又はポリオキシエチル化ヒマシ油である、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記組成物の最終pH値は、前記局所麻酔薬のpKa-1.0以上であり、好ましくは、前記組成物の最終pH値は、前記局所麻酔薬のpKa-0.5以上であり、さらにより好ましくは、前記組成物の最終pH値は、前記局所麻酔薬のpKa以上である、請求項1～20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項22】

- 3～10重量%の量のロピバカイン；  
- 40～70重量%の量のグリセロールモノオレエート；  
- 15～30重量%の量のオレイン酸又はリシノール酸；及び  
- 10～20重量%の量の可溶化剤  
を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

30

【請求項23】

体温で本質的に半固体又は固体である10～20重量%の量の水を含む、請求項22に記載の組成物。

【請求項24】

水性環境中で長期麻酔効果を発揮する生体接着性ゲル化医薬組成物を調製する方法であって、以下の連続工程を含む、方法：

40

(a) 局所麻酔薬用に長鎖不飽和脂肪酸のモノグリセリドと遊離長鎖脂肪酸と可溶化剤の混合物を提供する工程；

(b) 局所麻酔薬を工程(a)の混合物に添加する工程；

(c) 塩基性pHの水を工程(b)の混合物に添加する工程；及び

(d) 過剰な水分を含む投与部位での膨潤を可能にする異方性有機相挙動を有するゲル化組成物を得る工程。

【請求項25】

前記製品が内部身体部位への局所投与に好適であるほど生きた微生物のレベルが低い安定化された局所麻酔製品を製造する方法であって、以下の工程を含む、方法：

a) 1～10重量%の濃度で、かつ少なくとも5%の可溶化剤で可溶化された局所麻酔

50

薬の組成物を提供し、前記組成物はさらに、少なくとも 50 重量%のモノグリセリド若しくはジグリセリド、又はそれらの混合物を長鎖遊離脂肪酸とともに含む、工程；

b) 前記組成物を含む密封容器を用意する工程；

c) 前記組成物を含む前記容器を 120 未満で約 10 分間加熱滅菌（オートクレーブ処理）に供する工程；及び

d) 維持されたゲル化特性を有し、かつ前記製品が内部身体部位への局所投与に好適であるほど生きた微生物のレベルが低い局所麻酔製品を得る工程。

#### 【請求項 26】

前記モノグリセリド及び前記脂肪酸はともに、得られる組成物中、50 重量%超、好ましくは 50 ~ 75 重量%まで含まれ；かつ前記水含有量は、得られる組成物中、5 ~ 20 重量%である、請求項 24 又は 25 に記載の方法。

#### 【請求項 27】

前記モノグリセリドはグリセロールモノオレエートであり、前記脂肪酸はオレイン酸である、請求項 24 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 28】

前記可溶化剤は、ポリソルベート、ソルビタン脂肪酸エステル、又はポリオキシエチル化ヒマシ油であり、前記局所麻酔薬はロピバカインである、請求項 24 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、局所投与用の局所麻酔薬を含む新規の長時間作用型医薬組成物に関する。この医薬組成物は、臨床的状態及び臨床的処置と関連する疼痛を軽減するために用いることができる。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

局所麻酔薬は、侵害受容性疼痛を抑制するために一般に用いられ、通常、局所注射によって投与される。局所注射用の医薬組成物は、通常、1 ~ 2 %の濃度の局所麻酔薬を含む。

#### 【0003】

局所投与用の医薬組成物の調製においては、局所麻酔薬をより高濃度で存在させることが好ましい。

#### 【0004】

アミド型の局所麻酔薬である ATCコード N01BB は、 $pK_a$  が 8 付近の弱塩基である。したがって、中性 pH の水溶液中では、これらの局所麻酔薬は、大半がその酸形態で存在する。しかしながら、酸形態は荷電しており、それゆえ、生体膜を通過するのにあまり適していない。局所投与用の医薬組成物では、それゆえ、生体膜を容易に通過することができるその塩基形態で局所麻酔薬を存在させることが好ましい。これは、医薬組成物の pH を、局所麻酔薬の  $pK_a$  付近、又は一層好ましくはそれを超える pH、すなわち、8 以上の pH に調整することによって達成することができる。

#### 【0005】

しかしながら、これにより、塩基形態の局所麻酔薬の水溶液中での乏しい溶解性及び安定性に関する問題が生じる。

#### 【0006】

この問題は、例えば、欧州特許第 0833612 号で取り組まれており、この文献には、リドカイン塩基とプリロカイン塩基の共融混合物を含む医薬組成物が開示されている。この混合物は、室温で油の形態であり、それゆえ、エマルジョンとして処方することができる。この共融混合物は、リドカイン塩基やプリロカイン塩基などの異なる好適な融点を有する少数の局所麻酔薬でしか得ることができない。欧州特許第 1629852 号は、局所麻酔薬を酸性 pH の溶液中で維持し、使用直前に高い pH の緩衝溶液と混合するだけで

10

20

30

40

50

、pH 5.5 ~ 7 の局所麻酔薬の溶液を提供するシステムを記載している。この pH 間隔では、局所麻酔薬のごく一部だけが、膜を容易に透過する形態である塩基形態で存在する。例えば、JP 2006335651 号；並びに米国特許出願 US 2008013939 2 号及び US 20090247494 号に開示されているシステムなどの、局所麻酔薬を皮膚又は体表面に適用するのに好適であり得る脂質ベースの局所送達システムの例が従来技術に数多く存在する。しかしながら、これらの出願の中に、投与、滅菌性、安定性、安全性、及び効力に関していくつかの特定の要件を満たす必要がある体の内側の部位でも長時間作用型麻酔効果に特に有効である局所麻酔薬の組成物の特定の指針を与えるものはない。

#### 【0007】

10

本発明は、内部身体部位でも有用な十分に高い濃度及び十分に高い pH の 1 種以上の局所麻酔薬を含むそのような医薬組成物を提供することを目的としている。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲及びその等価物によってのみ限定されるので、本明細書で利用される専門用語は、特定の実施態様を説明する目的で用いられているに過ぎず、限定することを意図したものではないことが、本発明を説明する前に理解されるべきである。

#### 【0009】

20

本明細書及び添付の特許請求の範囲で用いられる場合、単数形の「a」、「an」、及び「the」は、文脈上そうでないことが明確に示されない限り、複数の指示対象を含むことに留意しなければならない。

#### 【0010】

また、「約」という用語は、適用可能な場合、所与の値の  $\pm 2\%$ 、好ましくは  $\pm 5\%$ 、最も好ましくは数値の  $\pm 10\%$  の偏差を示すために用いられる。

#### 【0011】

本発明は、一般に、少なくともその投与部位で、粘膜などの、過剰な水分を含む投与部位での組成物の膨潤を可能にする異方性有機相挙動を有する麻酔有効量の 1 種以上の局所麻酔薬の安定化された生体接着性ゲル化水性医薬組成物に関する。この組成物は、約 15 ~ 約 70 重量%の量の長鎖脂肪酸のモノグリセリド若しくはジグリセリド、又はそれらの混合物と約 5 ~ 約 60 重量%の量の遊離長鎖脂肪酸とを含む。

30

#### 【0012】

本発明の組成物の異方性有機相挙動は、組成物が異方性のリオトロピック液晶相を含むことを意味する。膨潤することができるために、組成物は、六方相若しくはラメラ相、又はそれらの混合物を含む。本発明との関連において、組成物は、過剰な水分中で膨潤し、好適には粘膜における生体接着性の増大を確立するように設計することができる。或いは、組成物は、過剰な水分の存在なしに、好適に膨潤した形態で局所部位に投与することができる。

#### 【0013】

40

組成物は、多くの局所麻酔薬についての麻酔効果のある組成物を提供するために好ましいか、又は必要ですらある、可溶化剤をさらに含むことができる。一般論として、これらの組成物は、沈殿又は分解することなく、高温滅菌（従来のオートクレーブ処理）後も安定性を保持すると同時に、15 ゲージほどの細いカニューレを備えた注射器などの従来の侵襲的な器具を用いて室温で、又は内径約 1 ~ 2 mm の先端を有する投与ツールを用いて投与可能であるほど好適に粘性のある、局所麻酔薬、可溶化剤、モノグリセリド及び/又はジグリセリド、脂肪酸、並びに水の安定系となるように意図的に構成される。組成物は、投与部位で接着性ゲル特性を確立することができるので、長時間作用型麻酔効果をゲル化組成物からの麻酔剤（複数可）の放出から維持することができる。本発明の組成物は、従来の体表面での局所使用に有用であるが、子宮頸部や子宮などの体の内側の部位で、制

50

御された長時間作用型麻酔効果を提供するのに特に適している。

【 0 0 1 4 】

本発明による医薬組成物で用いられるべき局所麻酔薬は、任意の局所麻酔薬であることができる。好ましくは、局所麻酔薬は、A T Cコード N 0 1 B B のアミド型の局所麻酔薬又は A T Cコード N 0 1 B A のエステル型の局所麻酔薬である。最も好ましくは、アミド型の局所麻酔薬は、リドカイン、プリロカイン、メピバカイン、ロピバカイン、ブピバカイン、レボブピバカインから選択される。最も好ましくは、エステル型の局所麻酔薬は、ベンゾカイン、テトラカイン、及びクロロプロカインから選択される。

【 0 0 1 5 】

本発明による医薬組成物の調製で用いられるべき局所麻酔薬は、塩基又は対応する酸の形態であることができる。酸形態の局所麻酔薬を用いる場合、医薬組成物の pH は、好適な量の塩基、例えば、NaOH（水溶液）を添加して調整する。調製の際、局所麻酔薬は、塩酸塩などの塩の形態、又は水和物などの溶媒和物の形態であることもできる。

10

【 0 0 1 6 】

一実施態様によれば、本発明による医薬組成物は、ロピバカイン、ブピバカイン、レボブピバカインなどの 1 種以上の長時間作用型局所麻酔薬を含む。

【 0 0 1 7 】

別の実施態様によれば、本発明による医薬組成物は、リドカイン、プリロカイン、メピバカインなどの、1 種以上の短時間作用型局所麻酔薬を含む。

20

【 0 0 1 8 】

本発明の重要な特徴は、医薬組成物の最終 pH 値であり、これは、十分量の局所麻酔薬（複数可）が非荷電の塩基形態で存在する場合の値に調整される。この特徴は、局所麻酔薬の組織への透過を促進し、結果として、麻酔効果を発揮することができるために重要である。非荷電の塩基形態の透過が促進されるため、十分量の局所麻酔薬がその塩基形態にあるほど pH が十分に高い（局所麻酔薬の p K a 付近又はそれより高い）のは、生理的 pH（7.4）に優る利点である。

【 0 0 1 9 】

したがって、医薬組成物の pH 値は、組成物の最終 pH 値が、局所麻酔薬の p K a - 1.0 以上となり、好ましくは、組成物の最終 pH 値が、局所麻酔薬の p K a - 0.5 以上となり、さらにより好ましくは、組成物の最終 pH 値が、局所麻酔薬の p K a 以上となるように、好適な酸又は塩基で調整される。

30

【 0 0 2 0 】

組成物が 2 種以上の局所麻酔薬を含む場合、組成物の最終 pH 値は、最も低い p K a 値を有する局所麻酔薬の p K a に関して調整される。

【表 1】

表 1 局所麻酔薬の p K a の例

局所麻酔薬	pK <sub>a</sub>
リドカイン	7.9
プリロカイン	7.9
メピバカイン	7.6
ロピバカイン	8.1
ブピバカイン	8.1
レボブピバカイン	8.1

40

【 0 0 2 1 】

本発明の組成物のモノグリセリド若しくはジグリセリド（又はそれらの混合物）は、長鎖脂肪酸（通常、C 16 ~ C 22）のグリセリドである。脂肪酸は、単不飽和を含むことが好ましく、かつそれらは、オレイン酸及びリシノール酸の中から選択されることが最も好ましい。組成物に含めるのに最も好ましいのは、グリセロールモノオレエート（モノオレイン）及びグリセロールジオレエートである。そのような脂質の多くの市販銘柄は完全

50

には純粋でなく、市販のモノオレエートは、低レベルのジオレインやトリオレインを含み得る。そのような銘柄は、一般に、本発明で適用可能であると考えられる。

【0022】

脂肪酸は、長鎖不飽和脂肪酸、好ましくはオレイン酸、及びリシノール酸から選択されることが好ましい。脂肪酸はオレイン酸であることが最も好ましい。

【0023】

或いは、脂肪酸は、長鎖飽和脂肪酸の中から選択することができ、脂肪酸は、パルミチン酸及びステアリン酸の中から選択することが最も好ましい。

【0024】

本発明の組成物中に含めるのに好適な可溶化剤は、ポリソルベートタイプのもの、例えば、Tween 20、Tween 80；ソルビタン脂肪酸エステルタイプのもの、例えば、Span 20、Span 80；Cremophor、例えば、Cremophor EL及びグリセロールホルマルである。可溶化剤は、ポリソルベートタイプのもの又はポリオキシエチル化ヒマシ油であることが好ましい。

【0025】

組成物中のモノグリセリド又はジグリセリドと遊離脂肪酸の総量は、好適には、組成物中、50重量%超、好ましくは50～75重量%である。組成物の水含有量は、通常、50重量%未満、好適には30重量%未満、及び好ましくは5～20重量%である。

【0026】

モノグリセリド及び/又はジグリセリドは、20～50重量%の量で存在することが好ましい。脂肪酸は、15～70重量%の量、好ましくは25～50重量%の量で存在することが好ましい。

【0027】

特定の実施態様は、ラメラ相及び/又は六方相を含む、40℃で半固体又は固体であるゲルを提供し、ここで、組成物は、3～10重量%の量のロピバカイン；40～70重量%の量のグリセロールモノオレエート；15～30重量%の量のオレイン酸又はリシノール酸；及び10～20重量%の量のポリソルベートタイプ又はポリオキシエチル化ヒマシ油タイプ(Cremophor)の可溶化剤を含む。水は、10～20重量%の量で存在する。Tween 80は好適な可溶化剤である。好適には、これらの組成物は、所与の濃度範囲内で変化する40対60(40/60)であるモノオレエート対オレイン酸の比を有する。

【0028】

ラメラ相及び/又は六方相を含む固体ゲルを40℃で提供する1つの好適な例では、組成物は、約3%のロピバカイン；約42～約56%のグリセロールモノオレイン酸；約14～約29重量%のオレイン酸、及び約10重量%のポリソルベート可溶化剤(Tween 80など)、並びに約14～約18重量%の水を含む。

【0029】

ラメラ相を含む安定なゲルが確立されている本実施態様の別の例では、組成物は、5～10重量%のポリソルベート可溶化剤(例えば、Tween 20)又はソルビタン脂肪酸エステル(例えば、Span 20若しくはSpan 80)又はCremophorタイプの可溶化剤(例えば、Cremophor EL)、及び14～20重量%の水とともに、10重量%のロピバカインを含む。

【0030】

本発明のさらに好ましい実施態様は、以下を含む医薬組成物である；

(a) 1～20重量%の量のプリロカイン、リドカイン、及びテトラカインから選択される局所麻酔薬；

(b) 10～30重量%の量の中鎖モノグリセリド及びグリセロールモノオレエートから選択される1種以上の脂質；

(c) 15～50重量%の量のオレイン酸及びリシノール酸から選択される1種以上の脂肪酸；並びに

10

20

30

40

50

(d) 0 ~ 30 重量%の量のグリセロールホルマール。

【0031】

本発明の他の好ましい実施態様は、以下を含む医薬組成物である；

(a) 1 ~ 20 重量%の量のプリロカイン、リドカイン、及びテトラカインから選択される局所麻酔薬；

(b) 10 ~ 30 重量%の量の中鎖モノグリセリド及びグリセロールモノオレエートから選択される1種以上の脂質；

(c) 15 ~ 50 重量%の量のオレイン酸及びリシノール酸から選択される1種以上の脂肪酸；並びに

(d) 0 ~ 30 重量%の量；好ましくは0 ~ 10 重量%の量のTween 80。

10

【0032】

別の態様によれば、本発明は、水性環境で長期麻酔効果を発揮することができる生体接着性ゲル化医薬組成物を調製する方法に関する。本方法は、局所麻酔薬用に長鎖不飽和脂肪酸のモノグリセリドと遊離長鎖脂肪酸と可溶化剤の混合物を提供し；局所麻酔薬を前述の工程の混合物に添加し；塩基性pH（好適には、pH約8.0 ~ 8.5）の水を前述の工程の混合物に添加し；かつそれにより、過剰な水分を含む投与部位での膨潤を可能にする等方性有機相挙動を有するゲル化組成物を得るという連続工程を含む。出発混合物に添加される局所麻酔薬は、固体形態であるか、又は好適には、出発混合物の成分の1つに溶解させることができる。好ましくは、モノグリセリドと脂肪酸はともに、得られる組成物中、50重量%超、好ましくは50 ~ 75重量%まで含まれ；この水含有量は、得られる組成物中、5 ~ 20重量%である。モノグリセリドは、好ましくは、グリセロールモノオレエートであり、かつ脂肪酸は、好ましくは、オレイン酸である。可溶化剤は、好ましくは、ポリソルベートタイプのものである又はポリオキシエチル化ヒマシ油であり、かつ局所麻酔薬は、好ましくは、ロピバカインである。通常、このように記載された方法に従って、先に具現化されている組成物のいずれかを産生することができる。

20

【0033】

本発明による医薬組成物は、限定するものではないが、経口、経鼻、腔内、子宮頸部内、子宮頸部周辺（pericervical）、子宮内、直腸内投与などの、任意の粘膜組織への局所投与用に処方することができる。

【0034】

30

本発明による医薬組成物は、健康な皮膚、罹患した皮膚、及び/又は損傷した皮膚への皮膚投与用に処方することができる。皮膚投与は、容器から手で直接、又は貼付剤、包帯、及び創傷被覆材によるか、若しくはそれらと一緒に進めることができる。

【0035】

医薬組成物は、注射器で投与することができる。注射器にはさらに、アプリケータを備えることができる。アプリケータは、チューブの形態であることができる。

【0036】

本発明による医薬組成物は、様々な臨床的状態及び臨床的処置と関連する疼痛を軽減するために用いることができる。

【0037】

40

したがって、一態様では、本発明は、臨床的状態及び臨床的処置と関連する疼痛を軽減する方法であって、本発明による医薬組成物の投与を含む、方法を提供する。

【0038】

そのような臨床的状態は、創傷治癒、特に、火傷、皮膚潰瘍、痔、裂肛；带状疱疹、単純ヘルペス感染、特に、口唇ヘルペス、及び陰部ヘルペスによって例示されるが、これらに限定されない。

【0039】

そのような臨床的処置は、産科処置、例えば、出産時の処置、婦人科処置、例えば、子宮内器具（IUD）の適用、子宮鏡検査、体外受精、自然流産及び合法中絶、並びに一般的な腔内診、歯科処置、外科処置、例えば、皮膚移植によって例示されるが、これらに限

50



定されない。

【0040】

本方法は、限定するものではないが、経口、経鼻、腔内、子宮頸部内、子宮頸部周辺、子宮内、直腸内投与などの、任意の粘膜組織への投与を含むことができる。

【0041】

本方法は、健康な皮膚、罹患した皮膚、及び／又は損傷した皮膚への皮膚投与を含むことができる。皮膚投与は、容器から手で直接、又は貼付剤、包帯、及び創傷被覆材によるか、若しくはそれらと一緒に進めることができる。

【0042】

投与は、注射器で行なうことができる。注射器にはさらに、アプリケータを備えることができる。アプリケータは、チューブの形態であることができる。

10

【0043】

本発明による生体接着性医薬組成物は、通常、粘膜接着と説明される過程で粘膜表面に付着することができる。この過程は、粘膜表面での医薬組成物の拡散、湿潤、及び膨潤を含み、医薬組成物の成分と粘膜層の密接な接触を開始させる。医薬組成物の成分と粘膜ゲル網の間で相互拡散と相互浸透が起こり、接触部分をより大きくする。もつれと二次的結合が、医薬組成物の成分とムチン分子の間に形成される。相互作用に關与する粘膜成分は、ムチン分子である。これらは、粘膜の粘弾性特性にも關与する高分子量の糖タンパク質である。ムチンは、多糖単位中のシアル酸残基のために、生理的 pH で負の電荷を有する。水素結合は、粘膜接着過程で形成され得る二次的結合のタイプのうち最も重要なものであると考えられることが多い。關与し得るその他のタイプの結合としては、イオン結合やファンデルワールス相互作用が挙げられる。

20

【0044】

さらに別の態様によれば、本発明は、製品が内部身体部位への局所投与に好適であるほど生きた微生物のレベルが低い安定化された局所麻酔製品の製造方法に關する。本方法は、1～10重量%の濃度で、かつ少なくとも5%の可溶化剤で可溶化された局所麻酔薬の組成物を提供する第1の工程を含み、この組成物はさらに、少なくとも50重量%のモノグリセリド若しくはジグリセリド、又はそれらの混合物を長鎖遊離脂肪酸とともに含む。好ましくは、モノグリセリドと脂肪酸はともに、得られる組成物中、50重量%超、好ましくは50～75重量%まで含まれ；かつ水含有量は、得られる組成物中、50重量%未

30

【0045】

本方法の以下の工程は、組成物を含む密封容器を用意し；この組成物を含む容器を120 未満、好ましくは115 未満、最も好ましくは約105 で約10分間加熱滅菌（オートクレーブ処理）に供し；かつ維持されたゲル化特性を有し、かつ製品が内部身体部位への局所投与に好適であるほど生きた微生物のレベルが低い局所麻酔製品を最終的に得ることに關する。

【0046】

等方性リオトロピック液晶挙動を有する先に開示又は具現化されたゲル化組成物のいずれかをこの製造方法で利用することができる。臨床責任者によってそうでないことが期待／要求されるような、121 での15分間のオートクレーブ処理よりも厳しくない条件で本発明の組成物を滅菌して許容し得る製品にすることができることは、それによって、有害な可能性のある分解産物のリスクが顕著に低下するので、かなりの利点である。この系成分は、本方法の条件下で抗微生物効果に相乗的に寄与し得ると考えられる。

40

【0047】

記載されている本発明の組成物は、通常、及び前述の節の特定の実施態様では、厳しい滅菌条件に曝されても優れた安定性を示す。それらは、通常、ラメラ相及び／若しくは六方相を含むか、又は特定の実施態様では、粘膜などの水性環境でゲル化するラメラゲルの挙動を有する。組成物は、好適に粘着性があるか、又は生体接着特性を有する半固体若し

50

くは固体であるため、それらは、投与部位に正確に留まり、望ましい所定の麻酔効果を発揮する。これらの及びその他の利点を以下の実験の節で示すことにする。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】図1は、医薬組成物からのロピバカインのインビトロ放出を示すグラフである。表14の組成物。 - - 試料1； - - 試料2； - - 試料3； - - 試料4； - - 試料5； - - 試料6； - - 試料7； - - 試料8； - \* - 試料9。

【図2】図2は、様々な水濃度の3%ロピバカインラメラゲル製剤の粘膜接着測定を示す。

【実施例】

10

【0049】

脂肪酸及びグリセロールモノオレエート/グリセロールジオレエート/グリセロールトリオレエートの存在下で形成される凝集構造を局所麻酔薬を含む医薬組成物を調製するための手段として検討した。これらの系では、様々な相構造が可能である。

【0050】

材料

麻酔薬

ロピバカイン（塩基形態） - ロピバカインHClは、Chemos GmbH、Regenstauf、Germanyにより供給された。このHClを水に溶解させ、1MのNaOHを添加してpHをpH>8に調整し、その後、沈殿した塩基を濾過により回収した。

20

テトラカイン（塩基形態） - Sigma-Aldrich（98%）

ベンゾカイン（塩基形態） - Sigma（99%）

リドカイン（塩基形態） - Apoteket Produktion & Laboratorier（Eur.Kval.E.）

【0051】

脂質

GMO（グリセロールモノオレエート） - Danisco、RYLO MG19 Pharma（融点約40℃）

テクニカルGMO - Aldrich（総不純物：20~40%ジグリセリド、20~40%トリグリセリド）

30

MCM（中鎖モノグリセリド） - Aarhus Karlshamn Sweden AB、Karlshamn、Sweden

GDO（グリセロールモノオレエート） - Danisco、Rylo DG19 Pharma

GMS（グリセロールモノステアレート） - Danisco、Rylo MG19 Pharma

GML（グリセロールモノリノレエート） - Danisco、Rylo MG13 WAPharma

【0052】

40

有機酸

オレイン酸 - Aldrich（puriss）

リシノール酸 - Aldrich（テクニカル80%）

パルミチン酸 - Sigma（Sigma等級）

ステアリン酸 - Sigma（99%）

【0053】

製剤中で用いられる他の賦形剤

グリセロールホルマール - Fluka（98.0%）

非イオン性界面活性剤、Tween 80（ポリソルベート80） - Sigma-Aldrich

50

非イオン性界面活性剤、T w e e n 20 (ポリソルベート20) - S i g m a - A l d r i c h

非イオン性界面活性剤。S p a n 80 (ソルビタン脂肪酸エステル80) - S i g m a - A l d r i c h

非イオン性界面活性剤。S p a n 20 (ソルビタン脂肪酸エステル20) - S i g m a - A l d r i c h

水酸化ナトリウム (水溶液) - 1 ~ 5 M

#### 【0054】

##### 医薬組成物の調製方法

様々な賦形剤を混合する順序 (全てのゲル製剤についての一般手順) :

i . 脂質 (グリセロールモノ及び/又はジオレエート、グリセロールモノステアレート、グリセロールモノリノレエートのみ) の融解

i i . 脂質と有機酸の混合

i i i . 必要に応じて、他の賦形剤 : グリセロールホルマル又はT w e e n 80 の添加

i v . ロピバカインの添加

v . 完全に溶解するまでの溶液の攪拌

v i . 水酸化ナトリウム溶液を穏やかに攪拌しながら添加して、この溶液に一定量の水 (約10%) を添加した。ロピバカインを含む溶液のpHをpH8.5に調整した。

v i i . 場合により、さらに水 (純粋なM i l l i - Q水) を添加して、過剰な水の添加のゲル化挙動を検討した。

#### 【0055】

##### 実施例1 . リオトロピック相を用いた製剤

この手法の実行可能性を立証するために、リオトロピック相系を用いる表2の初期試験を行なった。グリセロールモノオレエート (G M O)、オレイン酸、及び水を混合することにより、ゲル (立方相である可能性が非常に高い) が形成されることが分かった。ロピバカインがG M O、オレイン酸、及び水と混合されている製剤を調製し、白いゲルが形成された。

#### 【表2】

表2 リオトロピック相系の初期試験

水の添加は、局所麻酔薬を含む組成物についてpH8.5に調整するためのNaOH (水溶液) の添加を指す。

ロピバカイン (%)	GMO (%)	オレイン酸 (%)	グリセロールホルマル (%)	水 (%)	pH	外観
-	45	45	-	10	5	ゲル
-	35	35	-	30	2.6	ゲル
-	25	25	-	50	1	ゲル
8	41	41	10	-		透明で粘性のある溶液
5	32.5	32.5	30	-		透明で粘性のある溶液
8	21	21	50	-		透明な溶液
5	42.5	42.5	-	10		透明で粘性のある溶液 (pH9)
5	37.5	37.5	-	20		白いゲル (pH9)
5	32.5	32.5	-	30		白いゲル (pH9)

#### 【0056】

##### 実施例2 . G M O及びオレイン酸を含む製剤

様々な賦形剤の組成範囲を製剤中のロピバカインの量と連動させる。表3に、様々なロピバカイン濃度の製剤を示す。この表は、製剤中のロピバカイン濃度の増加に従って並べ

られている。これらの成分の様々な組合せにより、ロピバカインが可溶化されたゲル製剤が提供された。ゲル製剤中のラメラ相と立方相を区別するために、これらの製剤の相挙動をクロスポライザーで調べた。

【表 3】

表 3 A ロピバカイン、脂質－GMO、有機酸－オレイン酸  
インサイチュでのゲル化について調べた製剤

ロピバカイン (%)	GMO (%)	オレイン酸 (%)	グリセロール ホルマル (%)	水 (%)	外観
4	25	25	23	23	粘性があり、白い
6	24	24	23	23	ゲル(立方)
7	26	26	25	17	ゲル(立方)
7	37	37	9	9	粘性のある透明な溶液
7	28	28	27	9	透明な溶液
7	19	19	45	9	透明な溶液
10	21	49	10	10	透明な溶液
10	18	42	10	20	透明で粘性のある溶液
10	29	44	0	17	透明なラメラゲル
11	9	65	6	9	透明で粘性がある
15	26	39	10	10	透明な溶液、pH8
15	26	39	10	10	粘性のある透明な溶液、 pH8.5
15	22	33	10	20	透明なゲル、pH8.0
15	22	33	10	20	透明なゲル、pH8.1
15	22	33	10	20	透明なゲル、pH8.5
15	17	25	10	33	透明なゲル
15	10	15	10	50	透明なゲル
15	18	27	30	10	白い溶液
15	18	27	30	10	白い溶液
15	33	33	10	10	粘性があり、白い
15	23	23	30	10	白い溶液
15	8	62	5	9	透明で、粘性がある
16	19	44	4	17	ラメラゲル
16	20	46	9	9	透明でわずかに粘性が ある
16	13	52	9	9	透明でわずかに粘性が ある
17	21	48	5	9	透明でわずかに粘性が ある
18	22	50	10	0	透明な溶液
19	23	53	5	0	透明な溶液

【0057】

pHは、製剤の粘性に劇的な影響を及ぼし、その場合、pH9に近いより高いpHが粘性を高めることに留意すべきである。pHと製剤に添加される水の量はともに、所望のゲル化挙動を有するロピバカイン製剤を得るためのツールとして用いることができる。製剤中の水の含有量は、粘膜表面への適用時に容易に適用される低粘性製剤を得るためにかなり低くすることができる。とはいえ、製剤の粘性は、製剤が粘膜表面に確実に接着するように十分に高くすべきである。この製剤が粘膜表面に接着するとき、それは、より多くの水を吸収し、より硬いゲルを形成することができ、これが、粘膜表面への接着をさらに促進することになる。高い水濃度によるゲル強度の増加は、ロピバカイン濃度は同じであるが、水の量は様々な異なる製剤を調製することによって確認されている。高い水濃度(最大50%)を有するゲル試料は、粘性溶液として存在する低い水濃度(10%)の試料よ

りもはるかに硬い。

【表 4】

表 3 B 様々な濃度のオレイン酸を含むロピバカイン

試料番号	GMO (%)	オレイン酸 (%)	Tween 80 (%)	水 (%)	NaOH 濃度 (M)	結果
3%ロピバカイン、オレイン酸						
11-43b	64.6	7.3	10.3	14.7	0.82	ラメラ溶液、 40℃で粘性 があまりない
11-43	66.2	7.5	10.5	12.6	0.88	ラメラ溶液、 40℃で粘性 があまりない
11-40	55.9	14.0	10.0	17.1	1.50	ラメラゲル、 40℃で固体
11-41b	42.4	28.3	10.1	16.1	1.30	ラメラゲル、 40℃で固体
11-41	43.1	28.8	10.3	14.7	1.36	ラメラゲル、 40℃で固体
11-42b	28.0	42.0	10.0	17.0	1.17	ラメラ溶液、 40℃で粘性 があまりない
11-42	28.0	42.1	10.0	16.8	1.50	ラメラ溶液、 40℃で粘性 があまりない

10

20

【0058】

実施例 3 . GMOを他の脂質に置き換えた製剤

GMOをテクニカルGMO及び以下に定める他の脂質に置き換えた製剤を調製した。様々な賦形剤の組成範囲を製剤中のロピバカインの量と連動させる。調製した製剤の内容を表 4 ~ 6 に記載する。調べた脂質は全て、ラメラ相構造と立方相構造の両方のゲル製剤を形成する可能性を示した。本研究で用いた脂質は全て、ゲルを形成する可能性を示したので、これにより、製剤中で用いられる成分を柔軟に選択することが可能となる。

30

【表 5】

表 4 ロピバカイン、脂質-テクニカルGMO、有機酸-オレイン酸  
インサイチュでのゲル化について調べた製剤

ロピバカイン (%)	テクニカル GMO (%)	オレイン酸 (%)	グリセロール ホルマル (%)	水 (%)	NaOH (M)	外観
9	29	44	9	9	1	透明な溶液
9	25	38	9	18	2.4	不透明な(ラメラ)ゲル
9	25	38	9	18	0.7	不透明な(ラメラでない)ゲル
9	22	33	9	27	0.7	不透明な(ラメラ)ゲル
10	15	23	5	48	1.2	不透明な(一部ラメラ)ゲル

40

【0059】

表 5 及び 6 では、GDOを異なる銘柄のGMOとともに用いた：

50

GMO - グリセロールモノオレエート (R y l o M G 19、最低96%のモノグリセリド、最大4%のジグリセリド)

GDO - グリセロールジオレエート (R y l o D G 19 P h a r m a、最低94%のジグリセリド、最大1%のモノグリセリド、最大5%のトリグリセリド)

【表6】

表5

ロピバカイン (%)	GMO/GDO 40/60 (%)	オレイン酸 (%)	Tween 80 (%)	水 (%)	NaOH (M)	外観
2.8	26.9	40.4	9.4	20.4	1.98-2.20	ラメラ相と立方相の混合物を含む溶液
9.5	25.3	37.8	9.8	17.6	1.47-2.13	ラメラ相と立方相の混合物を含む溶液
ロピバカイン (%)	GMO/GDO 60/40 (%)	オレイン酸 (%)	Tween 80 (%)	水 (%)	NaOH (M)	外観
2.9	27.4	41.1	9.5	19.1	0.7	ラメラ相と立方相の混合物を含む溶液
9.3	24.8	36.9	9.5	19.4	1.2	ラメラ相と立方相の混合物を含む溶液

10

20

【表7】

表6

ロピバカイン (%)	GDO (%)	オレイン酸 (%)	Tween 80 (%)	水 (%)	NaOH (M)	外観
2.9	28.2	42.3	9.8	16.8	1.9-2.37	ラメラ相と立方相の混合物を含む溶液
9.7	25.6	25.6	9.8	16.7	1.65-2.68	ラメラ相と立方相の混合物を含む溶液

30

# 【0060】

実施例4. もとのロピバカイン製剤からのオレイン酸の置換

オレイン酸をリシノール酸に置き換えた製剤を調製した。脂質 (GMO又はレシチン) をリシノール酸と混合し、その後、グリセロールホルマールとロピバカインを添加し、製剤を評価した。表7及び8を参照されたい。様々な賦形剤の組成範囲を製剤中のロピバカインの量と連動させる。リシノール酸を製剤中で用いるのに成功した。この実施例で示された結果を実施例3 (様々な脂質を検討している) で示された結果と合せて、脂質及び有機酸とロピバカインとの様々な組合せが用いられ、それでも、ゲル化挙動を有する製剤を得ることができる柔軟な製剤レシピが開発されることが示されている。

40

【表 8】

表 7 ロピバカイン、脂質-GMO、有機酸-リシノール酸  
インサイチュでのゲル化について調べた製剤

ロピバカイン (%)	GMO (%)	リシノール 酸 (%)	グリセロール ホルマール (%)	水 (%)	外観
9	29	44	9	9	透明で粘性が低い
9	25	38	9	18	透明でわずかに粘性がある
9	20	30	9	32	ラメラゲル
10	32	48	0	10	透明で粘性が低い
10	28	42	0	20	透明で粘性が低い
10	24	36	0	30	ラメラゲル

10

【表 9】

表 8 様々な脂肪酸及び水濃度を有する様々な濃度のロピバカインを含むロピバカイン製剤

試料番号	GMO (%)	遊離脂肪酸 (%)	Tween 80 (%)	水 (%)	NaOH 濃度 (M)	結果
3%ロピバカイン、 リシノール酸						
11-44	37.2	24.8	8.9	26.5	1.47	ラメラ溶液、40℃ で粘性があまりない
3%ロピバカイン、 パルミチン酸						
11-45b	59.7	15.0	10.7	11.4	0.90	不透明なラメラ 溶液、40℃で粘性 があまりない
11-45	61.2	15.3	77.0	9.2	1.00	不透明なラメラ 溶液
11-46	37.7	25.1	9.0	25.5	0.79	ラメラ溶液/ゲル、 40℃で固体
11-47	23.5	35.2	8.5	30.4	1.05	不透明なラメラ 溶液/ゲル
11-47c	25.1	37.6	9.1	25.3	0.78	ラメラ (?) 溶液/ ゲル、不透明
11-47b	29.3	44.0	10.6	12.9	1.73	固体、ラメラでない
8%ロピバカイン、 パルミチン酸						

20

30

40

11-48b	57.5	14.5	11.6	8.4	1.28	不透明なラメラ溶液、40℃で粘性があまりない
11-48c	58.6	14.8	11.8	6.7	1.50	不透明なラメラ溶液
11-49	32.5	21.6	8.6	28.7	0.85	柔らかいクリーム(ラメラ?)
12%ロピバカイン、パルミチン酸						
11-48	60.9	15.3	12.1	-	-	ロピバカインは溶解しなかった
3%ロピバカイン、ステアリン酸						
11-51	38.9	25.9	9.2	23.1	1.14	柔らかい白いクリーム(ラメラ?)
11-55	23.2	34.5	8.5	31.4	1.63	硬い白いクリーム(ラメラ?)
11-56	9.1	35.5	6.4	47.2	1.91	硬い白いクリーム(ラメラ?)
11%ロピバカイン、ステアリン酸						
11-54	40.5	26.9	10.7	11.2	1.31	硬いクリーム(ラメラ?)

10

20

## 【0061】

表8Aの好適な組成物は、以下を含む：

30

## 【0062】

## オレイン酸

3%ロピバカイン：14～29%オレイン酸を含むラメラゲル（10%Tween 80、水濃度：15～17%）

3%ロピバカイン：7%オレイン酸を含むラメラ相と立方相の混合物（10%Tween 80、水濃度：13～14%）

3%ロピバカイン：40%オレイン酸を含むラメラ相と立方相の混合物（10%Tween 80、水濃度：17%）

10%ロピバカイン：38～42%オレイン酸を含むラメラゲル（10%Tween 80、水濃度：10～25%）

## 【0063】

## リシノール酸

3%ロピバカイン：25%リシノール酸を含むラメラ相と立方相の混合物（10%Tween 80、水濃度：27%）

## 【0064】

## パルミチン酸

3%ロピバカイン：25～35%パルミチン酸を含むラメラゲル（10%Tween 80、水濃度：25～30%）

8%ロピバカイン：15%パルミチン酸を含むラメラ相と立方相の混合物（10%Tween 80、水濃度：7～8%）

12%ロピバカイン：沈殿、15%パルミチン酸（10%Tween 80）

50



## 【 0 0 6 5 】

## ステアリン酸

3 %ロピバカイン：白いクリーム、25 ~ 35 %ステアリン酸を含むラメラ相と立方相の混合物（10 % Tween 80、水濃度：23 ~ 47 %）

11 %ロピバカイン：固体の白いクリーム、27 %ステアリン酸を含むラメラ相と立方相の混合物（10 % Tween 80、水濃度：11 %）

## 【 0 0 6 6 】

## 実施例 5．様々な濃度及び様々な可溶化剤を含むロピバカイン製剤

ゲル製剤の相安定性を改善するために、界面活性剤 Tween 80 を、ロピバカイン、GMO、及びオレイン酸を含む製剤に添加した。Tween 80 を含む製剤の安定性の改善を確認するために、Tween 80 を含むゲル / Tween 80 を含まないゲルの 2 つを緩衝溶液（pH 7.4、0.9 % NaCl）に添加した。Tween 80 を含むゲルは緩衝液に溶解しなかったが、Tween 80 を含まない試料は緩衝液に溶解した。これにより、Tween 80 がゲル製剤を安定化する能力を有することが示唆された。Tween 80 を含む製剤を表 9 A に示す。ラメラタイプのゲル製剤を形成させることができることが示された。表 9 B は、他の可溶化剤の有効性を示している。Tween 80 が製剤レシピに存在するとき、グリセロールホルマールを除くことができることが分かった。

【表 10】

表 9 A 様々なロピバカイン濃度、Tween 80 の濃度、及び水の濃度のロピバカイン製剤（GMO／オレイン酸の比は、全ての試料で 40／60 とした）。

試料番号	GMO (%)	オレイン酸 (%)	Tween 80 (%)	水 (%)	NaOH 濃度 (M)	結果
3%ロピバカイン						
11-04	28.0	42.0	10.0	17.0	1.29	ラメラゲル
11-04b	28.0	42.0	10.0	17.0	1.45	ラメラかつ粘性がある
11-05	26.0	38.9	15.2	17.0	1.55	ラメラかつ粘性がある
11-05b	25.9	38.9	15.5	16.9	1.32	ラメラかつ粘性がある
11-06	23.1	34.7	19.9	19.3	1.65	ラメラかつ粘性がある
11-07*	19.4	29.0	29.0	19.7	1.58	ラメラでない、溶液
11-07b	19.8	29.7	29.7	17.9	1.60	ラメラでない、溶液
11-07	20.0	30.0	30.0	17.0	0.88	ラメラでない、溶液
11-17	16.1	24.2	40.5	16.1	1.90	ラメラでない、溶液
9%ロピバカイン						
11-02	18.7	28.1	17.7	26.6	1.38	ラメラ
10%ロピバカイン						
10-01	28.8	42.0	10.0	10.0	1.90	透明で、粘性が低い溶液
10-02	26.0	39.0	10.0	15.0	1.60	透明で、粘性のある溶液
10-03	25.0	38.0	10.0	17.0	1.80	ラメラゲル
11-10	25.9	38.9	10.2	24.9	1.07	ラメラかつ粘性がある
11-01b	22.8	34.2	14.5	19.0	1.61	ラメラでない、溶液
11-01	22.9	34.4	14.8	18.2	2.34	ラメラゲル
11-01b	23.3	35.0	14.8	17.1	1.01	ラメラでない、溶液
11-02b	20.9	31.3	19.7	17.5	1.95	ラメラでない、溶液
11-02b	21.1	31.7	20.0	17.1	1.32	ラメラかつ粘性がある (11-02 よりも曇りが少ない)

10

20

30

40

11-03	16.5	24.8	28.9	20.2	1.97	ラメラかつ粘性がある(沈殿あり)
11-03b	17.1	25.7	30.1	16.9	0.93	ラメラゲル(沈殿?)
11-03b	17.4	26.1	30.6	15.7	1.02	11-03よりも沈殿が少ないラメラゲル
11-33	12.8	19.2	58.4	0.0	-	溶解しない
15%ロピバカイン						
11-08b	23.0	34.5	9.9	17.8	1.30	ラメラでない、溶液
11-08b	23.2	34.8	10.0	17.0	0.79	沈殿?
11-08	23.2	34.7	10.1	17.3	1.76	ラメラでない、溶液
11-08	23.2	34.9	10.2	17.0	1.19	沈殿?
11-08	24.1	36.1	10.5	14.0	1.50	ラメラでない、溶液

10

## 【表 1 1】

20

表 9 B 様々な可溶化剤とともに 10% (wt) のロピバカインを含む製剤 (GMO/オレイン酸の比は、全ての試料で 40/60とした)

試料番号	GMO (%)	オレイン酸 (%)	可溶化剤 (%)	水 (%)	NaOH 濃度 (M)	結果
10%ロピバカイン (他の可溶化剤)						
11-12	24.7	37.1	9.8 Span 80	18.6	1.16	ラメラかつ粘性がある
11-10	25.2	37.8	10.2 Span 20	16.9	0.88	ラメラかつ粘性がある
11-11	26.2	39.3	10.4 Cremophor EL	13.6	0.64	ラメラかつ粘性がある
11-14	27.3	40.9	5.0 Tween 20	17.0	1.90	ラメラかつ粘性がある
11-13	25.2	37.7	10.1 Tween 20	17.0	0.90	ラメラでない、溶液
11-13b	24.7	37.1	9.8 Tween 20	18.4	1.71	ラメラでない、溶液

30

40

## 【0067】

表 9 B の好適な組成物は、以下を含む：

## 【0068】

Tween 80

3%ロピバカイン：10～20% Tween 80を含むラメラゲル(水濃度：17%)

10%ロピバカイン：10～20% Tween 80を含むラメラゲル(水濃度：17～25%)

10%ロピバカイン：30% Tween 80を含む沈殿(水濃度：16～20%)

15%ロピバカイン：10% Tween 80を含む非ラメラ溶液(水濃度：14%)

15%ロピバカイン：10% Tween 80を含む沈殿(水濃度：17%)

50

## 【 0 0 6 9 】

濃度範囲：

3 ~ 1 0 % ロピバカイン ( 1 5 % ロピバカイン 沈殿 )

1 0 ~ 2 0 % T w e e n 8 0

&gt; 1 7 % 水濃度

## 【 0 0 7 0 】

T w e e n 2 0

1 0 % ロピバカイン : 5 % T w e e n 2 0 ( 水濃度 : 1 7 % ) を含むラメラゲル

## 【 0 0 7 1 】

S p a n 2 0

1 0 % ロピバカイン : 1 0 % S p a n 2 0 ( 水濃度 : 1 7 % ) を含むラメラゲル

## 【 0 0 7 2 】

S p a n 8 0

1 0 % ロピバカイン : 1 0 % S p a n 8 0 ( 水濃度 : 1 9 % ) を含むラメラゲル

## 【 0 0 7 3 】

C r e m o p h o r E L ( ポリオキシシル 3 5 ヒマシ油 )

1 0 % ロピバカイン : 1 0 % C r e m o p h o r E L ( 水濃度 : 1 4 % ) を含むラメラゲル

## 【 0 0 7 4 】

実施例 6 . 他の局所麻酔薬を含むリोटロピック相を用いた製剤

ロピバカインの場合と同様の製剤化手順を用いて、すなわち、脂質と有機酸を混合し、その後、他の賦形剤 ( グリセロールホルマル、T w e e n 8 0 ) 、ロピバカイン、及び水を添加して、3 つのさらなる局所麻酔薬をこの研究で調べた。

## 【 0 0 7 5 】

表 1 0 に、リドカイン ( 5 % 及び 1 0 % ) を含む製剤を示す。リドカインは、ロピバカインと同様の p K a を有する。そのため、製剤レシピは、リドカインゲル製剤に転換可能であった。グリセロールホルマルは除かれたが、それでもラメラゲルを得ることができたことに留意すべきである。

## 【 表 1 2 】

表 1 0 リドカイン、脂質 - G M O 、有機酸 - オレイン酸  
インサイチュでのゲル化について調べた製剤

リドカイン (%)	GMO (%)	オレイン酸 (%)	水 (%)	NaOH (M)	外観
10	34	51	5		透明な溶液
5	34	51	10	2.4	ラメラゲル

## 【 0 0 7 6 】

テトラカインとベンゾカインは、水の存在下で加水分解し得るエステル基を含む 2 つの局所麻酔薬である。テトラカインやベンゾカインを含む製剤については、そのため、製剤中に存在する水の量を最小限に抑えることが望ましい。テトラカインは、ロピバカインと同様の p K a を有しており、ロピバカインの場合と同様の製剤で容易に製剤化することができる。表 1 1 を参照されたい。テトラカインを含むラメラタイプのゲルが形成された。

## 【表 1 3】

表 1 1 テトラカイン、脂質-GMO、有機酸-オレイン酸  
インサイチュでのゲル化について調べた製剤

テトラカイン (%)	GMO (%)	オレイン酸 (%)	グリセロール ホルマル (%)	水 (%)	NaOH (M)	外観
10	28	42	10	10	2.3	透明な溶液
10	23	35	10	22	3	ラメラ、粘性がある (pH8.5)
10	29	43	10	8	2	ラメラゲル

10

## 【0077】

## 実施例 7 . 粘膜接着

水浸しの布巾表面での粘膜接着の定性的評価のためにいくつかの試料を選択した。布巾表面での 2 種類のゲル挙動を区別することができ、ゲルが表面に存在するか、又はそれが布巾に染み込むかのどちらかであった。ゲルが表面に存在していたとき、それは、しっかりと接着しており、布巾を傾けても滑り落ちなかった。布巾に染み込んだ試料は、通常、布巾の表面に留まっている試料よりも粘性が低かった。表 1 2 に、粘膜接着試験の結果をまとめる。

## 【表 1 4】

表 1 2 製剤に対する粘膜接着試験

ロピバカ イン (%)	脂質 (%)	オレイン酸 (%)	グリセロールホ ルマル (%)	水 (%)	外観	粘膜接着
	GMO					
10	21	49	10	10	透明な溶 液	布巾に染 み込む
10	18	42	10	20	透明で粘 性のある 溶液	布巾に染 み込む
10	29	44	0	17	透明なラ メラゲル	布巾に染 み込む
15	26	39	10	10	透明な溶 液 (pH8)	布巾の表 面のゲル
16	13	52	9	9	透明で、わ ずかに粘 性がある	布巾に染 み込む
18	22	50	10	0	透明な溶 液	布巾の表 面のゲル

20

30

## 【表 1 5】

表 1 3 粘膜接着試験に用いられた製剤。結果は図 2 に示す。

ロピバカイン (%)	Tween (%)	GMO %	オレイン酸 (%)	水 (%)	NaOH (M)	外観
3	10	52	25	10	2.5	粘性のある溶液
3	10	50	25	12	2.1	粘性のある溶液
3	10	49	24	14	1.9	粘性のある溶液
3	10	48	23	16	1.6	ゲル (ラメラ)
-	10	47	24	16	2.5	ゲル (ラメラ)

40

## 【0078】

50 mM のリン酸緩衝液 (pH 5.0) に予め浸した 1 枚の多孔質セルロース基材を 2 つのクランプホルダーの間に取り付けることにより、Slip & Peel テスター (SP2000 Imass, USA) を用いて、3% ロピバカイン製剤に対する粘膜接着測定を行なった。2 ml の 3% ロピバカイン製剤 (又は 16% の水濃度を有する 3% ロピ

50

バカイン製剤及びプラセボ製剤の場合は 1 m l ) を水浸しの基材全体に適用し、この製剤を基材表面で 3 0 分間膨潤させた後、測定を開始した。

#### 【 0 0 7 9 】

測定を開始すると、基材の表面を押し付け、その後、1 2 . 5 m m / s の速度で引き離した。表面を引き離す間、接着力を図 2 に示すような距離の関数として記録した。各製剤の記録された最大接着力と製剤中の水濃度との相関を示すことはできなかった。その代わりに、異なる方法を用いて、各面積下面積を解析することにより、試料の粘膜接着の程度を評価した。この面積は、接着力の大きさを表し、すなわち、より大きい面積は、大きい程度の粘膜接着を有する製剤を表す。様々な程度の水濃度の 3 % ロピバカイン製剤の粘膜接着の程度を可視化することができるように、図 2 の力 - 距離曲線下の面積を計算した。面積計算の結果は、より高い水濃度の製剤が、より大きい面積を有し、より大きい面積が、ロピバカイン製剤と多孔質セルロース基材の間のより大きい程度の粘膜接着に相当することを示している。

10

#### 【 0 0 8 0 】

実施例 7 の結果から、水性投与部位で膨潤する本発明の組成物の能力が確認され、生体接着（粘膜接着）特性が立証される。これは、制御された期間にわたって麻酔効果を発揮するために、組成物の臨床性能にとって重要な特徴である。

#### 【 0 0 8 1 】

実施例 8 . 医薬組成物からのロピバカインのインビトロ放出

上記のように調製した表 1 4 の医薬組成物からのロピバカインの放出を経時的に測定した。

20

#### 【 表 1 6 】

表 1 4 医薬組成物からのロピバカインの放出

成分	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ロピバカイン	10%	15%	10%	15%	10%	5%	5%	5%	8%
GMO	28%	26%	12%	19%	21%	30%	22%	16%	31%
オレイン酸 Na	42%	39%	18%	46%	49%	45%	33%	24%	46%
グリセロールホルマル	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	5%	0%
水	10%	10%	50%	10%	10%	10%	30%	50%	15%
図 1 の記号	-□-	-■-	-△-	-▲-	-◇-	-◆-	-○-	-●-	-*-

30

#### 【 0 0 8 2 】

結果を図 1 に示す。ロピバカインの安定した放出を様々な医薬調製物から観察することができた。放出速度は、基本的には、組成物中のロピバカインの濃度と関連することが分かった。

#### 【 0 0 8 3 】

実施例 9 . 医薬組成物の滅菌

本発明の組成物が、沈殿するか又は本質的特徴を喪失することなく、加熱滅菌されるほど十分に安定であるかどうかを評価するために、1 2 5 / 1 4 0 及び 1 1 5 / 1 2 1 用のバルブを備えた C e r t o C l a v R O 1 2 2 2 5 9 ( A u s t r i a ) でオートクレーブ処理を行なった。

40

## 【表 17】

表 15 製剤は全て、40/60 の GMO/オレイン酸及び 10% の Tween 80 を含む。125/140℃ 及び 115/121℃ 用のバルブを備えた CertoClav RO 122250 (Austria) を用いてオートクレーブ処理を行なった。

ロピバカイン濃度 (%)	水濃度 (%)	オートクレーブ条件	滅菌前の外観	滅菌後の外観
3	10	110℃、10 分	黄色い粘性のある溶液	黄色い粘性のある溶液
3	10	110℃、15 分	黄色い粘性のある溶液	黄色い粘性のある溶液
3	10	121℃、15 分	黄色い粘性のある溶液	黄色い粘性のある溶液
5	10	110℃、10 分	黄色い粘性のある溶液	黄色い (わずかにより濃い) 粘性のある溶液
5	10	110℃、15 分	黄色い粘性のある溶液	黄色い (わずかにより濃い) 粘性のある溶液
5	10	121℃、15 分	黄色い粘性のある溶液	黄色い (わずかにより濃い) 粘性のある溶液
10	10	110℃、10 分	黄色い粘性のある溶液	黄色い (わずかにより濃い) 粘性のある溶液
10	10	110℃、15 分	黄色い粘性のある溶液	黄色い (わずかにより濃い) 粘性のある溶液
10	10	121℃、15 分	黄色い粘性のある溶液	オレンジ色の粘性のある溶液
10	15.5	121℃、15 分	黄色い、固体ゲル (ラメラ)	オレンジ色の固体ゲル (ラメラ)

10

20

## 【0084】

表 15 の結果から、この組成物が十分に安定であることが確認される。

## 【0085】

実施例 10 . 様々なオートクレーブ条件での滅菌

ゲオバシラス・ステアロサーモフィラス (Geobacillus stearothermophilus) (ATCC 7953) の孢子を様々な量で組成物 (308 mg / g のグリセロールモノオレエート、432 mg / g のオレイン酸、100 mg / g の Tween 80、30 mg / g のロピバカイン、100 mg / g の 2.57 M NaOH) に添加した。

30

## 【表 18】

表 16 生きている微生物の数

オートクレーブ条件	添加された孢子の量 (CFU/ml)			
	10 <sup>1</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>
105° /10 分	<5	<5	<5	<5
110° /10 分	<5	<5	<5	<5
115° /10 分	<5	<5	<5	<5

40

## 【0086】

表 16 の結果は、本発明の組成物が、105 という低い温度でも細菌の孢子を減少させる驚くほど効率的な能力を示すことを示している。

## 【0087】

特定の実施態様が本明細書で詳細に開示されているが、これは、説明目的で例として行なわれているに過ぎず、以下の添付の特許請求の範囲に関して限定するものであることを意図するものではない。特に、特許請求の範囲によって定義されるような本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、様々な代替、変更、及び修正を本発明に加えることができ

50

ることが本発明者らによって企図されている。

【0088】

実施例11．XRDによる組成物のさらなる検討

本発明の組成物を、その相挙動を調べるために、XRDを用いて検討した。

【0089】

3050/60 / ゴニオメーターとPW3064回転ステージを用いて、XRD粉末パターン(PANalytical X'Pert PRO, The Netherlands)を得た。CuKa放射線( $\lambda = 1.5418$ )を全ての実験で用い、発電機を45kV及び35mAで操作した。粉末を回転する試料ホルダーの中央に置き、2範囲0.5~25°のディフラクトグラムを0.033°の刻み幅で得た。

10

【表19】

表17 XRDで分析したロピバカイン製剤の相挙動

試料番号	GMO (%)	オレイン酸 (%)	Tween 80 (%)	ロピバカイン (%)	水 (%)	NaOH 濃度 (M)	XRD の結果
11-42	GMO (28.0)	オレイン酸 (42.1)	Tween 80 (10.0)	3.1	16.8	1.50	相の混合物、ミセル溶液+六方又はラメラ(弱い)
11-63	GMO/GDO 60/40 (24.8)	オレイン酸 (36.9)	Tween 80 (10.4)	9.3	19.4 (-21.6)	1.46-1.79	相分離、ミセル溶液+六方相
11-64	GMS (29.5)	オレイン酸 (44.0)	Tween 80 (10.9)	3.0	13.1 (-15.1)	2.13-2.15	ラメラ相
11-67	GML (26.3)	オレイン酸 (39.3)	Tween 80 (9.5)	9.9	14.1 (15.0)	1.57-1.73	ミセル溶液+六方相

20

【0090】

検討した4つの製剤は全て六方相及び/又はラメラ相を含み、このことは、それらが水性環境で膨潤する能力を有することを示している。

30



【 図 1 】

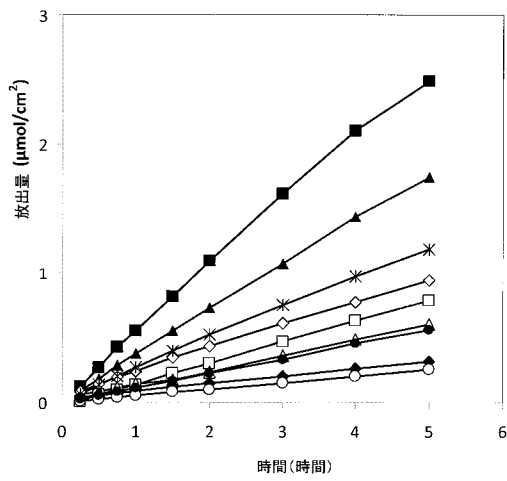


Fig. 1

【 図 2 】

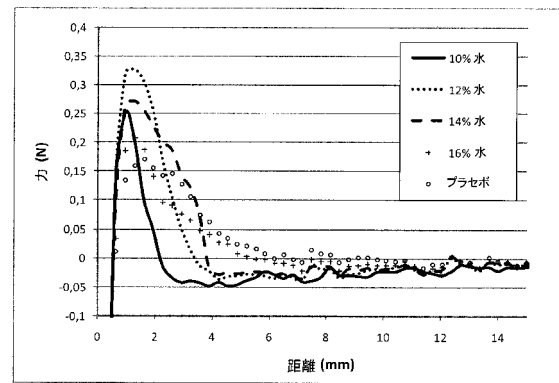


Fig. 2

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/055025

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/06 A61K9/00 A61K31/445  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/110694 A2 (EFRAT BIOPOLYMERS LTD [IL]; DOMB ABRAHAM J [IL]) 4 October 2007 (2007-10-04) page 26, paragraph 1 page 53, paragraph 2 - paragraph 3 claims 1-23 -----	1-28
Y	WO 2005/009408 A2 (ALZA CORP [US]) 3 February 2005 (2005-02-03) claims 1-122 abstract -----	1-28
Y	US 2007/280972 A1 (ZHANG JIE [US] ET AL) 6 December 2007 (2007-12-06) examples 5, 13-17 claims 1-61 ----- -/-	1-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2011

Date of mailing of the international search report

04/08/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sindel, Ulrike

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No

PCT/EP2011/055025

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 429 228 B1 (INAGI TOSHIO [JP] ET AL) 6 August 2002 (2002-08-06) tables 1-2 claims 1-4  -----	1-28

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/055025

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2007110694	A2	04-10-2007	AU	2006341116 A1	04-10-2007
			CA	2623561 A1	04-10-2007
			CN	101374554 A	25-02-2009
			EP	1931308 A2	18-06-2008
			JP	2009510048 A	12-03-2009
			US	2009111732 A1	30-04-2009
-----					
WO 2005009408	A2	03-02-2005	AR	045975 A1	23-11-2005
			AU	2003286826 A1	14-02-2005
			BR	0318373 A	25-07-2006
			CA	2530357 A1	03-02-2005
			CN	1822814 A	23-08-2006
			EP	1638519 A2	29-03-2006
			EP	2067468 A1	10-06-2009
			JP	2007521225 A	02-08-2007
			KR	20060109816 A	23-10-2006
			MA	27863 A1	03-04-2006
			MX	PA05014193 A	24-02-2006
			RU	2332985 C2	10-09-2008
			ZA	200600698 A	25-04-2007
-----					
US 2007280972	A1	06-12-2007	NONE		
-----					
US 6429228	B1	06-08-2002	AT	214599 T	15-04-2002
			AU	731946 B2	05-04-2001
			AU	4399697 A	11-05-1998
			BG	103325 A	31-01-2000
			BR	9711911 A	18-01-2000
			CA	2268535 A1	23-04-1998
			CN	1240353 A	05-01-2000
			CZ	9901298 A3	15-09-1999
			DE	69711237 D1	25-04-2002
			DE	69711237 T2	17-10-2002
			DK	957906 T3	27-05-2002
			EE	9900144 A	15-12-1999
			EP	0957906 A1	24-11-1999
			ES	2173485 T3	16-10-2002
			HU	9904109 A2	28-04-2000
			ID	21773 A	22-07-1999
			IL	129335 A	31-08-2004
			WO	9816212 A1	23-04-1998
			JP	2001503035 A	06-03-2001
			KR	20000049125 A	25-07-2000
			LT	99036 A	26-07-1999
			NO	991731 A	14-06-1999
			NZ	335056 A	25-08-2000
-----					
US 6429228	B1		PL	332724 A1	11-10-1999
			PT	957906 E	31-07-2002
			RO	120604 B1	30-05-2006
			SK	48299 A3	18-01-2000
			TR	9900814 T2	21-07-1999
TW	450815 B	21-08-2001	-----		

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/245 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/245	
<b>A 6 1 K 31/445 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/445	
<b>A 6 1 P 23/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 23/02	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, IL, IN, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ブローディン, アルネ  
スウェーデン国・エス - 1 5 1 5 4・セーデルテリエ・カンペフェーゲン・2 4

(72)発明者 グスタヴソン, ヨナス  
スウェーデン国・エス - 7 5 2 6 3・ウプサラ・フェノルツガタン・1 0 2

Fターム(参考) 4C076 AA09 BB21 BB22 BB25 BB29 BB30 CC01 DD08E DD09E DD41  
DD46 DD59E EE23E FF15 FF70 GG41  
4C086 AA01 AA02 BC21 MA03 MA05 MA09 MA28 MA56 MA57 MA59  
MA60 NA12 ZA21  
4C206 AA01 AA02 FA36 FA37 GA19 GA31 MA03 MA05 MA14 MA48  
MA76 MA77 MA79 MA80 NA12 ZA21