

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6363115号
(P6363115)

(45) 発行日 平成30年7月25日(2018.7.25)

(24) 登録日 平成30年7月6日(2018.7.6)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 45/00	(2006.01)	A 61 K 45/00
A61P 23/02	(2006.01)	A 61 P 23/02
A61K 9/00	(2006.01)	A 61 K 9/00
A61K 47/14	(2006.01)	A 61 K 47/14
A61K 31/167	(2006.01)	A 61 K 31/167

請求項の数 16 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-560385 (P2015-560385)
(86) (22) 出願日	平成26年2月28日 (2014.2.28)
(65) 公表番号	特表2016-510041 (P2016-510041A)
(43) 公表日	平成28年4月4日 (2016.4.4)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/019704
(87) 國際公開番号	W02014/134586
(87) 國際公開日	平成26年9月4日 (2014.9.4)
審査請求日	平成27年10月22日 (2015.10.22)
(31) 優先権主張番号	61/771,011
(32) 優先日	平成25年2月28日 (2013.2.28)
(33) 優先権主張國	米国(US)

(73) 特許権者	515234510 ミラ ファーマ コーポレイション アメリカ合衆国 ワシントン 98028 , ケンモア, エヌイー ボセル ウェ イ 6016, スイート エイチ
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(74) 代理人	230113332 弁護士 山本 健策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】注射可能局所麻酔半固体製剤およびその組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者への注射用の医薬組成物であって、該医薬組成物は
 i (a) ポリグリセリル-2-ジイソステアレート、
 (b) カプリル酸のトリグリセリド、カプリン酸のトリグリセリド、ミリスチン酸
 のトリグリセリドおよびステアリン酸のトリグリセリドの混合物、
 (c) ビス-ジグリセリルポリアシルアジペート-1、
 (d) リシノール酸グリセリル、
 (e) C10～C18 脂肪酸のトリグリセリド、ジグリセリドおよびモノグリセリ
 ドの混合物、および
 (f) C12～C18 飽和脂肪酸のトリグリセリド

から選択される1つもしくはそれより多くのグリセリドを含む第一のグリセリド混合物；
 ならびに

i i 5～40重量%の濃度で該第一のグリセリド混合物中に溶解されている局所麻酔
 薬；
 を含み、

該医薬組成物は、均質な单一相の半固体ゲルであり、該半固体ゲルは、30で50～2
 000 cPs の粘度を有する軟らかいペーストからなり、該半固体ゲルは、少なくとも3
 日間にわたって該局所麻酔薬を放出するデポーを形成する、医薬組成物。

【請求項 2】

10

20

前記局所麻酔薬が、リドカイン、ブピバカイン、ロピバカイン、メピバカイン、エチドカインまたはそれらの脂肪酸複合体からなる群から選択される化合物である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

C10～C18脂肪酸のトリグリセリド、水素化ココ-グリセリド、ラウリン酸グリセリル、ミリスチン酸グリセリル、パルミチン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、ヒドロキシルステアリン酸グリセリル、C12～C18脂肪酸のグリセリド、C10～C18脂肪酸のグリセリド、グリセリルココエートおよび水素化パーム／パーム核油から選択される第二のグリセリド混合物をさらに含み、該第二のグリセリド混合物が、前記半固体ゲルよりも低いまたは高いHLB（親水性）を有し、前記局所麻酔薬の前記医薬組成物からの放出速度を調節する、請求項1または2に記載の医薬組成物。

10

【請求項4】

前記第二のグリセリド混合物が、前記医薬組成物の0～20重量%の濃度である、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

マクロゴールグリセリド／ポリオキシルグリセリド（グリコールのモノエステル、ジエステルおよびトリエステル、ならびにPEGのモノエステルおよびジエステルの混合物）の構造を有する薬学的非イオン性界面活性剤（溶解剤）をさらに含む請求項4に記載の医薬組成物であって、該溶解剤は、該医薬組成物の溶解動態を改変する、医薬組成物。

20

【請求項6】

局所疼痛を予防または緩和するための請求項1～5のいずれかに記載の医薬組成物であって、該医薬組成物は、皮下注射、筋肉内注射または腹腔内注射によってそれを必要とする患者に投与されることを特徴とする、医薬組成物。

【請求項7】

前記医薬組成物が21ゲージ～27ゲージの針による注射により投与されることを特徴とする、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記医薬組成物が皮下注射されることを特徴とする、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記局所疼痛が外科手術の結果であり、前記医薬組成物が該外科手術の部位に注射されることを特徴とする、請求項6～8のいずれかに記載の医薬組成物。

30

【請求項10】

医薬組成物を製造する方法であって、該方法は

i (a) ポリグリセリル-2-ジイソステアレート、

(b) カプリル酸のトリグリセリド、カプリン酸のトリグリセリド、ミリスチン酸のトリグリセリドおよびステアリン酸のトリグリセリドの混合物、

(c) ビス-ジグリセリルポリアシルアジペート-1、

(d) リシノール酸グリセリル、

(e) C10～C18脂肪酸のトリグリセリド、ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物、および

40

(f) C12～C18飽和脂肪酸のトリグリセリド

からなる群より選択される1つもしくは複数のグリセリドを含む第一のグリセリド混合物を調製する工程；および

i i 該第一のグリセリド混合物中の局所麻酔薬を該医薬組成物の5～40重量%で溶解する工程；

を含み、

該医薬組成物は、均質な単一相の半固体ゲルからなり、該半固体ゲルが、30で50～2000cpsの粘度を有する軟らかいペーストからなり、該半固体ゲルが、数日間にわたって該局所麻酔薬を放出するデポーを形成する、方法。

【請求項11】

50

インピボにおける前記半固体ゲルの溶解速度を測定する工程；および
マクロゴールグリセリド／ポリオキシルグリセリドを添加し、該半固体ゲルの溶解速度
を加速させる工程
をさらに含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

37 においてインピトロで、前記局所麻酔薬の放出速度を測定する工程、および
遊離塩基の形態または塩の形態の該局所麻酔薬を選択して該半固体ゲルからの放出速度
を減少させる工程
をさらに含む、請求項 10 または 11 に記載の方法。

【請求項 13】

10 局所麻酔薬が、リドカイン、ブピバカイン、ロピバカイン、メピバカイン、エチドカイン
またはそれらの脂肪酸複合体である、請求項 10 ~ 12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

前記半固体ゲルが、C 10 ~ C 18 脂肪酸のトリグリセリド、水素化ココ - グリセリド
、ラウリン酸グリセリル、ミリスチン酸グリセリル、パルミチン酸グリセリル、モノステ
アリン酸グリセリル、ヒドロキシルステアリン酸グリセリル、C 12 ~ C 18 脂肪酸のグ
リセリド、C 10 ~ C 18 脂肪酸のグリセリド、グリセリルココエート、および水素化パ
ーム／パーム核油から選択される第二のグリセリド混合物をさらに含み、該第二のグリセ
リド混合物が、前記局所麻酔薬の前記組成物からの放出動態を改変する、請求項 10 ~ 1
2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 15】

前記局所麻酔薬が、前記第一のグリセリド混合物に完全に可溶性である、請求項 10 ~
14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

前記局所麻酔薬が、ホットメルトプロセスによって溶解される、請求項 10 ~ 15 のい
ずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

30 本出願は、その開示の全体が参考として本明細書に援用される、2013年2月28日
に出願された米国仮特許出願第に対して利益を主張する。

【0002】

本明細書に記載されるのは、送達ビヒクルとしての半固体脂質マトリックス、およびこ
の半固体脂質ビヒクルと局所麻酔剤とを含む放出制御型半固体医薬組成物に関する。医薬
組成物は、術後疼痛の処置に有用な局所麻酔薬の制御された送達のための注射可能または
局所用の製剤の形態であってもよい。

【背景技術】

【0003】

背景

40 P C A ポンプによって全身に投与されるモルヒネおよび経口麻酔剤は、術後疼痛を処置
するために用いられる主要な薬物である。これらの薬物は、非常に有効であるが、呼吸の
抑制、吐き気、イレウスおよび依存の可能性を含む重大な副作用を有する。依存の可能性
があるため、これらの医薬は、多くは、所定量未満で処方され (u n d e r - p r e s c
r i b e d)、そのため手術直後の期間に患者は中程度から重篤な疼痛を感じ続ける。局
所麻酔薬を使用してこれらの副作用を避けることができる。しかし、利用可能な薬物は、
作用時間が非常に短く、疼痛緩和は最大で 6 ~ 8 時間である。術後疼痛は、典型的には、
2 日より長く続く。2 ~ 4 日間にわたって安全に疼痛医薬を放出することができ、全身副
作用がなく真に疼痛を緩和する、長く作用する局所麻酔薬は、術後疼痛を処置するために
用いられる主要な薬物よりも顕著な利点を与える可能性がある。

【0004】

徐放型または放出制御型の局所麻酔薬製品を開発するために、非常に多くの努力がなされてきた。これらの製品は、マイクロカプセル化、例えば、微小球、微粒子およびインプラントによって達成され得る。薬物送達ビヒクルは、典型的には、ポリマーマトリックスからなり、そこから拡散および/またはマトリックスの分解によって薬物が放出される。

【0005】

米国特許第6,214,387号、同第6,921,541号、同第6,521,259号(微小球)、同第8,221,778号(インプラント)は、多くのポリマー、例えば、局所麻酔薬を放出制御するための生体分解可能なマトリックスとして使用されるポリ無水物、ポリ乳酸-グリコール酸コポリマーおよびポリオルトエステルの調製および試験を記載している。活性な構成要素である局所麻酔薬は、典型的には、微小球または微粒子に包まれるか、またはカプセル化され、次いで、これを注射、注入によって手術する腔に導入するか、またはインプラントの形態で導入する。

10

【0006】

術後疼痛の処置のような用途のために、ほんの数日間の鎮痛活性が望ましい。ポリ(DL-乳酸)の浸食は、数ヶ月間にわたって、さらには数年間にわたって測定されるため、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーの浸食時間は、数週間から数ヶ月間測定され、これらの浸食時間は、明らかに、短期間の治療に最適ではない。それに加え、これらのポリマーの分解生成物は、グリコール酸および乳酸であり、これらは、非常に酸性であり、炎症を引き起こす場合があった。

20

【0007】

Kimは、米国特許第8,182,835号において、リポソーム、例えば、多胞状リポソームへの局所麻酔薬のカプセル化を記載し、これは高いカプセル化効率を有し、インビボでゆっくりと薬物を放出する。リポソームのブピバカイン製剤も研究されたが、12時間未満のインビトロでの放出が達成された。市販製品(例えば、Exparel(登録商標))は、試験薬物を投与してから最初の24時間の間のみ、平均疼痛強度を低減することがわかった。米国特許第7,053,209号は、制御された様式で活性物質を送達するのに適した1つもしくはそれより多くのカルボン酸の非ポリマーエステルまたは混合エステルを利用する、高粘度液体の制御された送達系を記載している。残念なことに、この系は、ブピバカインの放出を適切に制御することができず、これに基づく薬物製品は、第I相治験でブピバカインHC1溶液の市販製品に匹敵する疼痛緩和のみを示した。

30

米国特許第6,613,355号、同第6,790,458号および同第6,861,068号は、ポリオルトエステルと、活性な構成要素の放出を制御するための賦形剤とを含む半固体送達ビヒクルを記載している。この半固体薬物送達技術を用いて、長く作用するメピバカインが開発された。残念なことに、このビヒクル中での薬物の溶解度が低いため、ポリオルトエステルビヒクル内に保持することができるメピバカインは、わずか約3重量%である(Barrら、2002、Adv Drug Del Rev 54:1041-48)。さらに、メピバカインの放出制御は、ラット動物モデル試験において、2時間から約6時間までしか伸びなかった。この薬物製品は、第I相治験でブピバカインHC1溶液市販製品に匹敵する疼痛緩和を示した。

40

上の系は有用であるが、これらの製造プロセスは、複雑で厄介であり、高価である。それに加え、多くは、注射直後の薬物の初期放出量が高いこと(「バースト」とも呼ばれる)を伴い、その後、一貫しない良くない薬物放出動態(kinetics)を伴うため、動物試験およびヒト治験での疼痛緩和の信頼性に欠ける。疼痛管理に適した薬物の放出制御が依然として必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許第6,214,387号明細書

【特許文献2】米国特許第6,921,541号明細書

50

【特許文献 3】米国特許第 6,521,259 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 8,221,778 号明細書

【特許文献 5】米国特許第 8,182,835 号明細書

【特許文献 6】米国特許第 7,053,209 号明細書

【特許文献 7】米国特許第 6,613,355 号明細書

【特許文献 8】米国特許第 6,790,458 号明細書

【特許文献 9】米国特許第 6,861,068 号明細書

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献 1】Barra, 2002, Adv Drug Del Rev 54: 10
041-48

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

本記載の一態様は、1つの低溶解度の半固体脂質と、1つもしくはそれより多くの改変賦形剤とを含む半固体送達ビヒクルを提供することである。それぞれの賦形剤は、半固体脂質と完全に相溶性であり、容易に混和し、得られる半固体送達ビヒクルは、滑らかであり、流動可能な質感または柔らかいペースト形態を有する。本記載の組成物に適した半固体脂質は、比較的粘度が高い液体またはペーストの形態であり、水への溶解度が 0.1 mg / mL 未満である混合エステルのトリグリセリド、脂肪酸の部分グリセリドおよびポリグリセリルエステルである。これらは、天然のグリセロールおよび脂肪酸から製造されるため、非常に安全であり、優れた生体適合性を示す。

【0011】

本記載の別の目的は、局所的または全身に作用する活性な薬剤（特に、局所麻酔薬）の制御された送達のための半固体医薬組成物を提供することである。この組成物は、1つもしくはそれより多くの局所麻酔剤と、半固体送達ビヒクルとを含む。

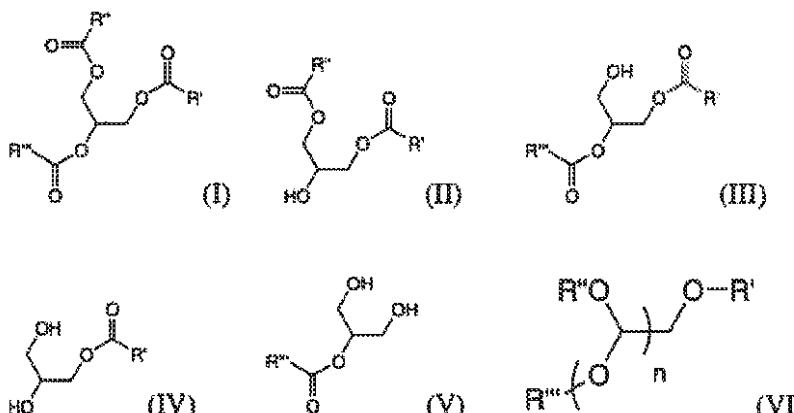
【0012】

低溶解度の半固体脂質を、高温で改変賦形剤および局所麻酔薬とともに均質に混合して、溶媒を使用することなく半固体溶液を形成することができる。得られた半固体局所麻酔薬製剤（または薬物製品）は、比較的粘性ではない液体または滑らかな柔らかいペーストのいずれかの形態であり、治療効果の望ましい持続期間に合わせるように、活性な薬剤の放出速度を調節してもよい。生体適合性脂質マトリックスは、生理学的環境で自然に溶解し、生体分解され、局所麻酔薬は、徐々に溶解し、放出されて局所的に麻酔を与える。理想的には、半固体脂質と局所麻酔薬とは、生理学的環境で同様の溶解度および溶解速度を示し、これはほぼゼロ次放出動態をもたらし得る。

【0013】

本記載の別の態様は、物質を送達するための組成物であって、40~99重量%の濃度で、I、II、III、IV、V の構造を有し水への溶解度が低いモノグリセリド、ジグリセリド、もしくはトリグリセリド、またはVIの構造を有する低HLBポリグリセリルエステル

【化1】



(式中、R'、R''およびR'''が、独立して、8～22個の炭素原子を含む飽和天然脂肪酸、16～22個の炭素を含む天然に存在する不飽和脂肪酸、6～10個の炭素原子を含む非毒性有機ジカルボン酸、または天然に存在する飽和または不飽和のヒドロキシ酸であり；nが1～10である)

の1つもしくはそれより多くの半固体混合物と；送達されるべき物質とを含み、この組成物が、生体適合性、生体分解可能な均質な単一相の半固体ゲルである、組成物である。本明細書に記載する組成物は、好ましくは、30で20～2000cps粘度を有し、チキソトロピー性であり、温度が上昇すると粘度が低下するか、または機械的圧力を加えると粘度が低下するかのいずれかである。

【0014】

本明細書に記載する組成物は、好ましくは、I、II、III、IV、またはVの構造を有するモノグリセリド、ジグリセリド、またはトリグリセリドを含む改変賦形剤をさらに含み、改変賦形剤が、送達されるべき物質の放出動態、組成物の溶解動態、または組成物の粘度を改変する。改変賦形剤の濃度は、1～50重量%、好ましくは、5～30重量%、さらに好ましくは、10～20重量%、最も好ましくは、0.5～5重量%、いくつかの場合には、0.5～2.5重量%である。

【0015】

本明細書に記載する組成物は、PGDS、SOFTISAN 378、SOFTISAN 645またはSOFTISAN 701を含む半固体混合物と、SOFTISAN 701、GELUCIRE 39/01、SUPPOCIRE A、GELUCIRE 44/14、GELUCIRE 50/13、LABRAFIL(登録商標)M1944CS、またはLABRAFIL(登録商標)M2125CSを含む改変賦形剤を含んでいてもよい。

【0016】

本明細書に記載する組成物によって送達されるべき物質は、活性な薬剤を含んでいてよい。活性な薬剤は、好ましくは、ある部位で神経遮断、局所的な麻痺、または疼痛緩和を達成するのに有効な量で、好ましくは、1～60重量%の濃度で、最も好ましくは、5～40重量%の濃度で被検体のその部位に投与するための単位投薬量の局所麻酔薬である。活性な薬剤は、好ましくは、リドカイン、ブピバカイン、ロピバカイン、メピバカイン、エチドカインおよびこれらの化合物の脂肪酸複合体からなる群から選択される化合物を含む。

【0017】

組成物は、局所用または注射可能な半固体製剤であってもよく、本明細書に記載する組成物を、局所疼痛を予防または緩和することが必要な患者に投与する工程を含む、局所疼痛を予防または緩和するための方法で有用であろう。本明細書に記載する組成物を、局所適用によって、好ましくは、皮膚または粘膜に対して投与してもよい。本明細書に記載する組成物を、注射、例えば、皮下、筋肉内、または腹腔内への注射によって、好ましくは

10

20

30

40

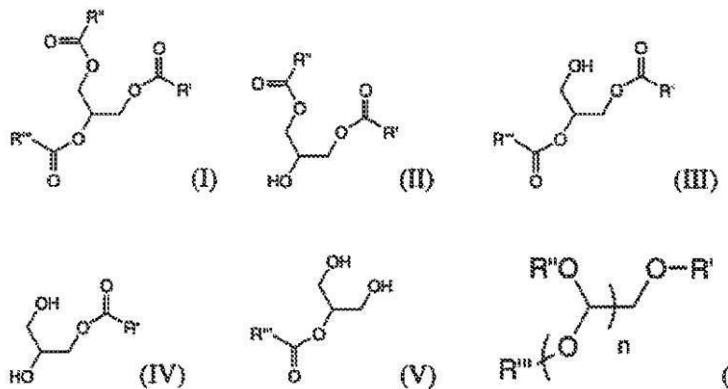
50

、手術の腔および創傷内の異なる層に投与してもよい。

【0018】

本明細書に記載する組成物は、I、II、III、IV、Vの構造を有し、水への溶解度が低いモノグリセリド、ジグリセリド、もしくはトリグリセリド、またはVIの構造を有する低HLBポリグリセリルエステル

【化3】



(式中、R'、R''およびR'''が、独立して、8～22個の炭素原子を含む飽和天然脂肪酸、16～22個の炭素を含む天然に存在する不飽和脂肪酸、6～10個の炭素原子を含む非毒性有機ジカルボン酸、または天然に存在する飽和または不飽和のヒドロキシ酸であり；nが1～10である)

の1つもしくはそれより多くの半固体混合物を選択する工程と；半固体混合物と、送達されるべき物質とを高温で混合して、生体適合性、生体分解可能な均質な単一相の半固体ゲルを生成する工程とによって生成することができる。この作製プロセスによって、好ましくは、30で20～2000cpsの粘度を有する組成物が得られる。生成される製品は、好ましくは、活性な薬剤、最も好ましくは、局所麻酔薬である送達されるべき物質からなる。このプロセスは、好ましくは、活性な薬剤が1～60重量%の濃度であり、最も好ましくは、5～40重量%の濃度である組成物を生成する。生成される組成物の活性な薬剤は、好ましくは、活性な薬剤がリドカイン、ブピバカイン、ロピバカイン、メピバカイン、エチドカインおよびこれらの化合物の脂肪酸複合体からなる群から選択される化合物である薬剤である。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

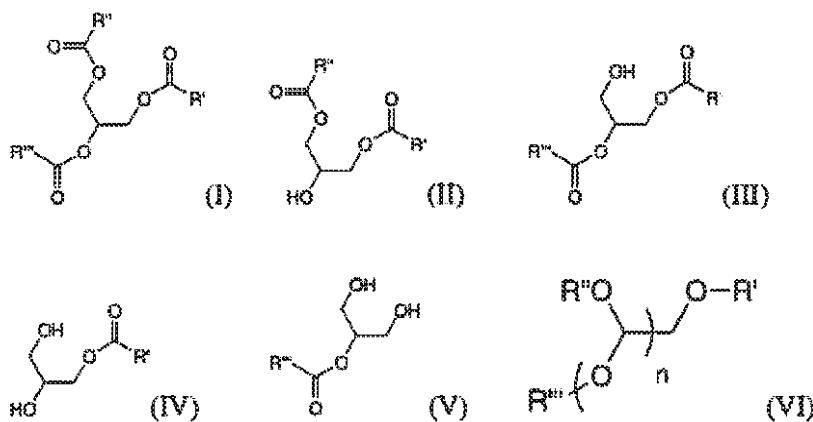
(項目1)

物質を送達するための組成物であって、該組成物は40～99重量%の濃度の半固体混合物および送達されるべき該物質を含み、該混合物が、I、II、III、IV、Vの構造を有する水への溶解度が低いモノグリセリド、ジグリセリド、もしくはトリグリセリド、またはVIの構造を有する低HLBポリグリセリルエステル

20

30

【化4】



(式中、R'、R''およびR'''は、独立して、8～22個の炭素原子を含む飽和天然脂肪酸、16～22個の炭素を含む天然に存在する不飽和脂肪酸、6～10個の炭素原子を含む非毒性有機ジカルボン酸、または天然に存在する飽和または不飽和のヒドロキシ酸であり；nは1～10である)

の1つもしくはそれより多くの混合物であり、

該組成物は、生体適合性、生体分解可能な均質な单一相の半固体ゲルである、組成物。

(項目2)

前記組成物が、30で20～2000cpsの粘度を有する、項目1に記載の組成物。

(項目3)

前記組成物が、チキソトロピー性である、項目1に記載の組成物。

(項目4)

温度が上昇すると前記粘度が低下する、項目3に記載の組成物。

(項目5)

機械的圧力を加えると前記粘度が低下する、項目3に記載の組成物。

(項目6)

I、II、III、IVまたはVの構造を有するモノグリセリド、ジグリセリド、またはトリグリセリド、あるいは医薬的に許容され得る非イオン性可溶化剤または乳化剤を含む改変賦形剤をさらに含む項目1～5のいずれかに記載の組成物であって、該改変賦形剤が、送達されるべき前記物質の放出動態を改変する、組成物。

(項目7)

I、II、III、IVまたはVの構造を有するモノグリセリド、ジグリセリド、またはトリグリセリド、あるいは医薬的に許容され得る非イオン性可溶化剤を含む改変賦形剤をさらに含む項目1～5のいずれかに記載の組成物であって、該改変賦形剤が、該組成物の溶解動態を改変する、組成物。

(項目8)

I、II、III、IVまたはVの構造を有するモノグリセリド、ジグリセリド、またはトリグリセリドを含む改変賦形剤をさらに含む項目1～5のいずれかに記載の組成物であって、該改変賦形剤が、該組成物の粘度を改変する、組成物。

(項目9)

前記改変賦形剤の濃度が1～50重量%である、項目6～8のいずれかに記載の組成物。

(項目10)

前記改変賦形剤の濃度が5～30重量%である、項目6～8のいずれかに記載の組成物。

(項目11)

10

20

30

40

50

前記改変賦形剤の濃度範囲が 10 ~ 20 重量 % である、項目 6 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

(項目 12)

前記改変賦形剤の濃度範囲が 0.5 ~ 5 重量 % である、項目 6 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

(項目 13)

前記改変賦形剤の濃度範囲が 0.5 ~ 2.5 重量 % である、項目 6 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

(項目 14)

前記半固体混合物が、PGDS、SOFTISAN 378、SOFTISAN 64 10 5 または SOFTISAN 701 を含む、項目 1 ~ 13 のいずれかに記載の組成物。

(項目 15)

前記改変賦形剤が、SOFTISAN 701、GELUCIRE 39/01、Suppocire A、GELUCIRE 44/14、GELUCIRE 50/13、LABRAFIL (登録商標) M1944CS、または LABRAFIL (登録商標) M2125CS である、項目 6 ~ 13 のいずれかに記載の組成物。

(項目 16)

送達されるべき前記物質が、活性な薬剤を含む、項目 1 ~ 15 のいずれかに記載の組成物。

(項目 17)

前記活性な薬剤が、被検体の部位に投与するための単位投薬量の局所麻酔薬であり、該局所麻酔薬は該部位で神経遮断、局所的な麻痺、または疼痛緩和を達成するのに有効な量である、項目 16 に記載の組成物。

(項目 18)

前記活性な薬剤が、1 ~ 60 重量 % の濃度である、項目 17 に記載の組成物。

(項目 19)

前記活性な薬剤が、5 ~ 40 重量 % の濃度である、項目 17 に記載の組成物。

(項目 20)

前記活性な薬剤が、リドカイン、ブピバカイン、ロピバカイン、メピバカイン、エチドカインおよび該化合物の脂肪酸複合体からなる群から選択される化合物である、項目 17 ~ 19 のいずれかに記載の組成物。

(項目 21)

前記組成物が、局所用または注射可能な半固体製剤からなる、項目 17 ~ 20 のいずれかに記載の組成物。

(項目 22)

局所疼痛を予防または緩和するための方法であって、それを必要とする患者に項目 17 ~ 21 のいずれかに記載の組成物を投与する工程を含む、方法。

(項目 23)

前記投与が局所投与によるものである、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記投与が、皮膚または粘膜に対するものである、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

前記投与が注射によるものである、項目 22 に記載の方法。

(項目 26)

前記投与が、皮下注射、筋肉内注射または腹腔内注射によるものである、項目 25 に記載の方法。

(項目 27)

項目 1 ~ 15 のいずれかに記載の組成物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは半固体混合物を選択する工程、ならびに該半固体混合物と送達されるべき前記物質とを高温で混合して、生体適合性、生体分解可能な均質な単一相の半固体ゲルを形成する工

10

20

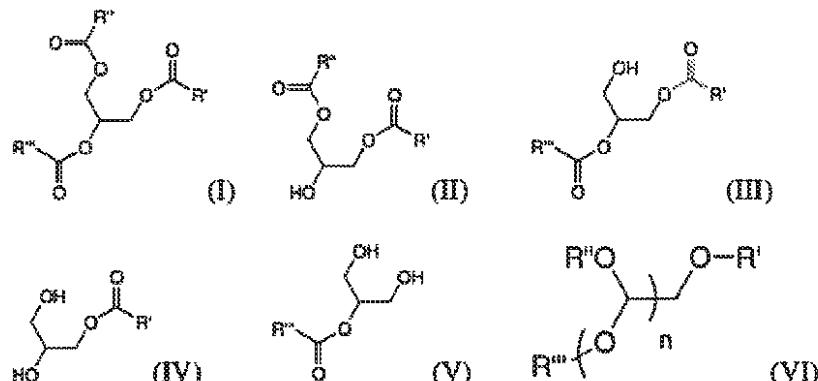
30

40

50

程を含み、該半固体混合物が、I、II、III、IV、Vの構造を有する水への溶解度が低いモノグリセリド、ジグリセリド、もしくはトリグリセリド、またはVIの構造を有する低HLBポリグリセリルエステル

【化5】



10

(式中、R'、R''およびR'''は、独立して、8～22個の炭素原子を含む飽和天然脂肪酸、16～22個の炭素を含む天然に存在する不飽和脂肪酸、6～10個の炭素原子を含む非毒性有機ジカルボン酸、または天然に存在する飽和または不飽和のヒドロキシ酸であり；nは1～10である)

20

の1つもしくはそれより多くの混合物である、プロセス。

(項目28)

前記組成物が、30で20～2000cpsの粘度を有する、項目27に記載のプロセス。

(項目29)

送達されるべき前記物質が、活性な薬剤である、項目28に記載のプロセス。

(項目30)

前記活性な薬剤が局所麻酔薬である、項目29に記載のプロセス。

(項目31)

前記活性な薬剤が1～60重量%の濃度である、項目30に記載のプロセス。

30

(項目32)

前記活性な薬剤が5～40重量%の濃度である、項目30に記載のプロセス。

(項目33)

前記活性な薬剤が、リドカイン、ブピバカイン、ロピバカイン、メピバカイン、エチドカインおよび該化合物の脂肪酸複合体からなる群から選択される化合物である、項目30～32のいずれかに記載のプロセス。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1は、改変賦形剤を含む主要な脂質担体を含有する一連の異なる半固体組成物からのブピバカイン放出を示す。半固体001：S378/ブピバカイン(95/5)、半固体002：[S378/S701(80/20)]/ブピバカイン(92/8)、半固体003：[PGDS/G39/01(80/20)]/ブピバカイン(95/5)、半固体004：[S701/G39/01(90/10)]/ブピバカイン/G50/13(82/9/9)、半固体005：[S701/G39/01(80/20)]/ブピバカイン(90/10)、および半固体006：[S701/G39/01(70/30)]/ブピバカイン(90/10)。25mMのリン酸緩衝化食塩水、pH7.4、37°。

40

【図2】図2は、1種類の単一の半固体脂質(S701)およびさらなる脂質で改変されたこの半固体脂質からのブピバカイン放出を示す。半固体005：[S701/G39/01(80/20)]/ブピバカイン(90/10)、半固体005A：S701/ブピ

50

バカイン(90/10)。25mMのリン酸緩衝化食塩水、pH7.4、37。

【図3】図3は、4つの異なる比率の2つの半固体脂質成分からのブピバカイン放出を示す。半固体003A：[PGDS/G39/01(30/70)]/ブピバカイン(95/5)、半固体003B：[PGDS/G39/01(50/50)]/ブピバカイン(95/5)、半固体003C：[PGDS/G39/01(70/30)]/ブピバカイン(95/5)、半固体003D：[PGDS/G39/01(90/10)]/ブピバカイン(95/5)。25mMのリン酸緩衝化食塩水、pH7.4、37。

【図4】図4は、2つの異なる比率の2つの半固体脂質成分からのブピバカイン放出を示す。半固体007A：[S645/G39/01(90/10)]/ブピバカイン(90/5)、半固体007B：[S645/G39/01(80/20)]/ブピバカイン(95/5)。25mMのリン酸緩衝化食塩水、pH7.4、37。

10

【図5】図5は、3つの異なる薬物保持量レベル(それぞれ、およそ5重量%、10重量%および14重量%のブピバカイン)で、同じ2つの半固体脂質成分のビヒクルからのブピバカイン放出を示す。半固体005M1：[S701/G39/01(80/20)]/ブピバカイン(90/5)、半固体005：[S701/G39/01(80/20)]/ブピバカイン(90/10)および半固体005M2：[S701/G39/01(80/20)]/ブピバカイン(86/14)。25mMのリン酸緩衝化食塩水、pH7.4、37。

【図6】図6は、3つの異なる量および体積(50、100および200mg)の半固体製剤からのブピバカイン放出を示す。25mMのリン酸緩衝化食塩水(pH7.4、37)中、S378/ブピバカイン(95/5)。

20

【図7】図7は、同じ半固体脂質ビヒクルからのブピバカインおよびブピバカイン脂肪酸複合体の放出を示し、1つは、ブピバカイン基剤を含む半固体001：S378/ブピバカイン(95/5)であり、他の2つは、ブピバカインおよび脂肪酸複合体を含む、ブピバカインとオレイン酸との製剤およびブピバカインとパルミチン酸との製剤である、半固体ブピバカインOA：S378/ブピバカインOA：(80/20)、半固体ブピバカインPA：S378/ブピバカインPA：(80/20)。25mMのリン酸緩衝化食塩水、pH7.4、37。

【発明を実施するための形態】

【0020】

30

(生体分解可能な半固体デポー技術の利点)

(ブピバカインを含有する生体適合性および生体分解可能な半固体脂質デポー)

本明細書に記載する製剤は、この薬物の治療濃度が迅速に達成され、少なくとも72時間維持されるような、長期間のブピバカイン放出を提供する。長期間放出プロファイルの潜在的な利点は、迅速な疼痛緩和を達成し、長時間疼痛部位でより高いレベルの活性薬物を維持して、潜在的に疼痛のより大きな緩和をもたらし、手術後72時間、疼痛緩和を維持することである。

【0021】

本明細書に記載される動物モデルの研究により、疼痛緩和剤であるブピバカインの72時間にわたる連続的な放出を実証する。

40

【0022】

(生体分解可能な、半固体デポー技術の利点)

本明細書に記載する製剤には、顕著な初期のバーストがみられない。典型的には、放出制御型注射は、初期のバースト(注射直後より多くの量の薬物の放出)を付随する。インビトロでの薬物放出および動物試験は、本願発明者らの生体分解可能な半固体デポー技術に基づく注射物は、他の市販の注射物の放出制御技術と典型的に関わる注射後のバーストが少ないことを示している。例えば、NUTROPIN(登録商標)(注射のためのrDNA起源のソマトロピン)は、大きなバーストの後、非常にゆっくりとした薬物放出の薬物放出プロファイルを有する。

【0023】

50

本明細書に記載する半固体デポー技術の薬物濃度は、40%程度の大きさであってもよく、これは、他の放出制御技術に典型的な濃度よりかなり大きい。例えば、ビヒクルに対するこの薬物の低い溶解度に起因して、わずか約3重量%のメピバカインしかポリオルトエステルビヒクルに保持することができないこの半固体薬物送達技術を用いて、長く作用するメピバカインが開発された。

【0024】

本明細書に記載する半固体デポー製剤は、非常に低い粘度を有し、30で約10,000 mPa·sまたはそれ未満、好ましくは、1000 mPa·sまたはそれ未満の粘度を有する。従って、これを、小さな針（例えば、23ゲージまたはさらに25ゲージ針）を通して、注射することができ、注射中の痛みは最低限である（水溶液注射と同様）。さらに、本明細書に記載する半固体製剤は、より多い薬物を保持する能力を有するので、より少ない薬物製品の体積が注射するのに必要とされる。少ない注射体積および低粘度の半固体製剤によって、より簡単で、より痛みが少ない投与がもたらされる。POE半固体製剤は、30で数千mPa·sの粘度を有し、21ゲージ針で注射するのは困難である。

10

【0025】

本明細書に記載する製剤は、グリセロールと天然脂肪酸とのグリセリドである半固体脂質を含む。これらの化合物は、リパーゼによって、容易にグリセロールおよび遊離脂肪酸に加水分解する。これらの化合物は、非毒性であり、体内で優れた生体適合性を示す。本明細書に記載する製剤は、生分解性、生体分解可能であり、完全に再吸収可能である。動物試験において、投薬から2週間後に、創傷治癒に対する半固体製剤の悪影響は観察されなかった。投与部位は、赤みをあげており、坐骨神経は正常なようであり、炎症、壊死、潰瘍または感染は観察されなかった。

20

【0026】

微小球および他のポリマーベースの放出制御型注物系と比較して、本明細書に記載する半固体製剤は、低コストで簡単に製造される。活性な構成要素（単数または複数）および半固体ビヒクル成分は、比較的低い高温で、溶媒を使用せずに単純に混合する。半固体脂質および低融点の脂質（50未満、しばしばおそらく40未満）（改変賦形剤）を用いるため、製造プロセスは、実際に約60で起こり得ることを注記する。

【0027】

さらに、本明細書に記載する製剤を、部位特異的な送達のために直接投与することができる。製剤が、数日間から1ヶ月にわたる徐放性の薬物放出を与えるため、薬理作用の持続時間が長くなり、薬物投与の頻度が少なくなる。この製剤は、全身投与と比較した場合、副作用も減らす（局所的な薬物送達に起因して）。使用の容易さは、患者のコンプライアンスを向上させるはずである。

30

【0028】

（定義）

薬物送達分野の当業者によって一般的に使用され、理解されるような一慣用的な定義に従って、すべての技術用語および科学用語を本明細書で使用する。本明細書の記載のための具体的な用語を以下に定義する。

【0029】

40

「半固体」という用語は、中程度の圧力下で流動可能な材料の物理的状態を示す。さらに具体的には、半固体材料は、30で10,000 cps (mPa·s)未満の粘度を有する。賦形剤成分の1つは、約5,000~6,000 mPa·sの粘度を有してもよい。粘度低下剤および活性な構成要素を混合した後、全体的な粘度は、最終的な製剤/薬物製品について数百cpsまで下がる。

【0030】

「チキソトロピー性」という用語は、混合または攪拌したとき、流体またはゲル材料の剪断減粘特性を意味する。静的条件で濃い（粘性である）特定のゲルまたは流体は、振とう、攪拌、または他の方法で応力を与えると、経時的に流動する（薄くなる、粘度が低くなる）。次いで、より粘度の高い状態に戻るまでに、所定の時間がかかる。多くのゲルお

50

およびコロイドは、チキソトロピー性材料であり、動かない状態では安定な形態を示すが、攪拌すると流体となる。チキソトロピーとは、剪断を受けたときに流体の粘度が低下する傾向である。チキソトロピー指数は、2つの粘度計の読み取りの比率である。この2つの読み取りの差が大きいほど、材料のチキソトロピー性が大きく、移動しやすい。「チキソトロピー性」という用語は、その従来の意味で、剪断力のような機械力を加えると、液化するか、または少なくとも見かけの粘度の低下を示すことが可能なゲル組成物を指すために用いられる。この低下度は、一部には、剪断力を受けたときのゲルの剪断速度の関数である。剪断力を取り除くと、チキソトロピー性ゲルの粘度は、剪断力を受ける前に示していた粘度またはそれに近い粘度まで戻る。従って、チキソトロピー性ゲルは、シリングから注入されたときに剪断力を受け、注射プロセス中にその粘度が一時的に低下するだろう。注射プロセスが終了したら、剪断力が取り除かれ、ゲルは、その以前の状態に非常に近い状態まで戻る。

【0031】

「チキソトロピー剤」は、本明細書で使用する場合、それが含まれる組成物のチキソトロピー性を増加させ、剪断減粘を促進し、注射力を低減させて使用することができるものである。

【0032】

「生体分解可能な」という用語は、インサイチュで徐々に分解し、溶解し、加水分解および／または浸食される材料を指す。一般的に、本明細書に記載する「生体分解可能な」半固体脂質は加水分解可能な材料であり、インサイチュでの生体分解は主に脂肪分解および加水分解の両方によるものである。

【0033】

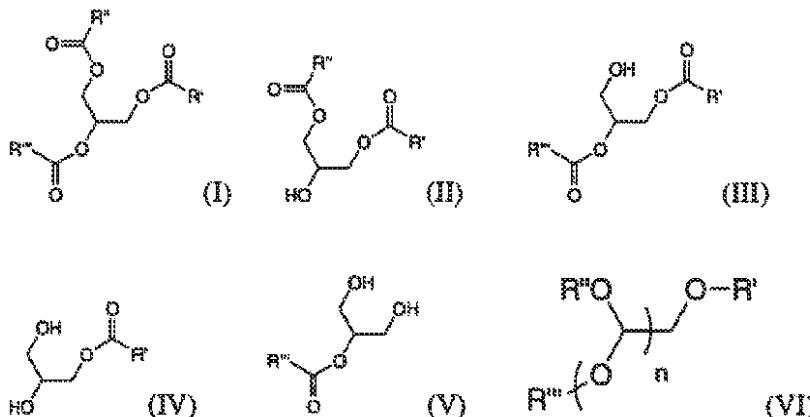
本記載の半固体脂質、溶媒および他の薬剤は、「生体適合性」でなければならず、すなわち、使用環境で刺激または壞死を引き起こしてはならない。使用環境は、流体環境であり、ヒトまたは動物の皮下、筋肉内、血管内（高速／低速の流れ）、心筋内、外膜、腫瘍内、または脳内の部分、創傷部位、密に接合した空間または体腔を含み得る。

【0034】

(製剤の低溶解度の半固体脂質)

本明細書に記載する製剤に有用な半固体脂質は、I、II、III、IV、Vの構造を有する水への溶解度が低いモノグリセリド、ジグリセリド、もしくはトリグリセリド、またはVIの構造を有する低HLBポリグリセリルエステル

【化3】



(式中、R'、R''およびR'''が、独立して、脂肪酸部はまたは水素であり；nは1～10である)

の1つもしくはそれより多くの混合物である。脂肪酸としては、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、または22個の炭素原子、好ましくは、8～18個の炭素原子を含む飽和天然脂肪酸、例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキシン酸、また

10

20

30

40

50

はベヘン酸；または天然に存在するモノ不飽和脂肪酸、例えば、パルミトレン酸、cis-バクセン酸、またはオレイン酸；または多価不飽和脂肪酸、例えば、リノレン酸、-リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸；天然に存在する 飽和および不飽和のヒドロキシ酸、例えば、16-ヒドロキシパルミチン酸、18-ヒドロキシステアリン酸、2-ヒドロキシ-ドコサン酸、15-ヒドロキシ-ヘキサデカン酸、17-ヒドロキシ-オクタデカン酸、2-ヒドロキシ-オレイン酸、2-ヒドロキシ-リノレン酸、またはリシノール酸；さらなる天然に存在する脂肪酸、例えば、ベルノル酸またはフラノイド脂肪酸；ならびに最後に、6、7、8、9、または10個の炭素原子を含む非毒性有機ジカルボン酸、例えば、アジピン酸、アゼライン酸、またはセバシン酸が挙げられ、これらは、他の脂肪酸とともに使用することができる。少量のこれらの酸を脂肪酸混合物に加え、グリセロールと反応させ、混合エステルを生成することができる。
10

【0035】

それに加え、HLB値が4未満であり、分子量が2,000ダルトン未満のポリグリセリルエステル、例えば、ポリグリセリル-2-ジイソステアレート(HLB=3.8)、ポリグリセリル-10-デカオレエート(HLB=3.5)、または混合植物脂肪酸のポリグリセリルエステル(HLB=2.5)も、有用な半固体ビヒクルである。

【0036】

トリグリセリドは、典型的には、規定された脂肪酸ブレンドを用いたグリセロールの直接的なエステル化によって製造され、従って、正確な組成および特性を有する(融点、極性(水酸価)および稠度の観点で)。部分グリセリドは、グリセロールと脂肪酸のエステルであり、そこでは、存在するヒドロキシル基の一部のみがエステル化されている。グリセロールエステル内のいくつかのヒドロキシル基は、遊離であり、材料の極性特性に寄与する。
20

【0037】

本記載の半固体脂質組成物は、比較的粘性の高い液体またはペーストの形態で、水への溶解度が0.1mg/mL未満の混合エステルのトリグリセリド、ジグリセリドおよびモノグリセリドを含む。炭素が6個(すなわち、酪酸)未満の脂肪族の尾部を有する短鎖脂肪酸のグリセリド、および6、7、8、9、10、11、または12個の炭素の脂肪族の尾部を有する中鎖脂肪酸のグリセリドは、典型的には移動液体の形態であり、体温37、生理学的pHのヒトの体内で、で長く続くデポー剤を作製することは困難である。13、14、15、16、17、18、19、20、または21個の炭素の脂肪族の尾部を有する長鎖脂肪酸トリグリセリド、および22個より多い炭素の脂肪族の尾部を有する非常に長鎖の脂肪酸のトリグリセリドは、典型的には、より融点が高く、室温では固いワックス状の固体によりなりやすい。脂肪酸の炭素数が増加するにつれて、形成されるトリグリセリドのヒト体内での溶解度は減少する。従って、本明細書に記載する製剤に有用な、混合エステルのトリグリセリドおよび脂肪族の部分グリセリドは、中鎖脂肪酸を含有する混合エステルである。ミリスチン酸トリグリセリド、パルミチン酸トリグリセリドおよびステアリン酸トリグリセリドは、それぞれ57、63、および/または71の融点を有する固体粉末またはフレークの形態である。6、7、8、9、10、11、または12個の炭素の脂肪族の尾部を有する脂肪酸は、高い極性を有し、従って、活性な薬物よりも優れた溶媒特徴を示し、13~21個の炭素の脂肪族の尾部を有する長鎖脂肪酸は、融点および硬度を増加させる傾向があり、そのため、中鎖脂肪酸および長鎖脂肪酸の両方を含有する適切な混合エステルは、柔らかいペーストの物理的な形態であってもよい。
30

【0038】

容易に商業的に入手可能なグリセリド混合物が存在する。例えば、SOFTISAN-378(S378)は、カブリル酸/カブリン酸/ミリスチン酸/ステリン酸(steric)のトリグリセリドの混合物であり、4種類すべての脂肪酸を含み、オフホワイトから黄色がかった柔らかいペーストであり、滴点は39~42であり、この材料は、20の水に実質的に不溶性である(水への溶解度は0.1mg/mL未満)。40で、こ
40

の材料が溶融し、液体になった後、動的粘度は、わずか $30 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ である。この種の飽和脂肪酸グリセリドの場合、中鎖脂肪酸は、活性な構成要素を半固体脂質に溶解する役割を果たし、一方、長鎖脂肪酸の疎水性 / 親油性は、薬物放出を制御する主な因子であり、半固体脂質のゆっくりとした浸食 / 溶解および活性な構成要素の放出を制御する。

【0039】

粘度も、半固体デポー剤からの活性な構成要素の放出を制御する役割を果たす。他の脂肪酸、例えば、飽和脂肪酸、例えば、ヒドロキシステリン酸 (hydroxy steric acid) (および不飽和ヒドロキシ酸) は、材料の粘度を増大させる傾向があり、他の非毒性有機ジカルボン酸は、材料の極性および活性な薬物の溶解度を増大させる傾向がある。これらの官能基、例えば、ヒドロキシル基 (-OH) およびカルボキシル基 (-COOH) は、分子内または分子間の水素結合を形成することができ、飽和脂肪酸のグリセリドの粘度を増大させることができる。これらは、薬物分子と分子相互作用を形成することもでき、半固体デポーの内側に活性な構成要素を保持することに寄与することができる。例えば、カプリル酸 / カプリン酸 / イソステリン (isosteric) 酸 / ヒドロキシルステリン (hydroxyl-steric) 酸 / アジピン酸のグリセリドは、比較的粘度が高く、黄色がかかった液体の混合エステルであり、20 での粘度は約 $6000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ であり、この材料は、実質的に水に不溶性である (水への溶解度は $0.1 \text{ mg} / \text{mL}$ 未満である)。ヒドロキシル基を有するヒドロキシルステリン脂肪酸およびカルボキシル基を有するアジピン酸ジカルボン酸を導入すると、この混合エステルは高粘度の液体に変化する。さらなる疎水性ステアリン酸を導入すると、得られる材料 (カプリル酸 / カプリン酸 / イソステリン酸 / ヒドロキシルステアリン酸 / ステアリン酸 / アジピン酸のグリセリド) は、粘着性のペーストとなり、50 での粘度は約 $540 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ である。

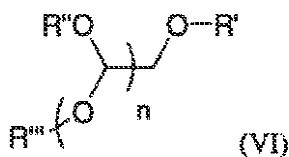
【0040】

天然に存在する 不飽和ヒドロキシ酸ならびにモノ不飽和および多価不飽和脂肪酸を有する不飽和グリセリドは、典型的には、融点が低く、より液体または柔らかいペーストになりやすい。グリセロールエステル内のいくつかのヒドロキシル基は、遊離であり、材料の極性特性および活性な構成要素の潜在的な良好な溶解度に寄与する。特に、不飽和ヒドロキシ酸のグリセリドは、ヒドロキシル基の存在に起因して、溶解度が低い活性な構成要素に対して、良好な溶解度を示す。例えば、リシノール酸の部分グリセリドは、白色から黄色がかかったペーストであり、30 での粘度は約 $500 \sim 600 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ であり、この材料は、水に分散性である。他の不飽和の部分グリセリドの例は、オレイン酸グリセリル、リノール酸グリセリル、リノレン酸グリセリル、ヒドロキシオレイン酸グリセリル、ヒドロキシリノール酸グリセリルおよびモノオレイン酸リノール酸グリセリル (glyceryl monoleate linoleate) およびモノオレイン酸グリセリルである。これらの材料が不飽和成分を含むため、酸素との相互作用を考慮しなければならない。酸化防止剤 (単数または複数) をこの材料に加え、安定性を高めてもよい。

【0041】

ポリグリセリルエステルは、構造式 VI :

【化4】



(式中、n の値は、10 以下であり、好ましくは、4 未満であり、R'、R'' および R''' は、それぞれ、脂肪酸部分または水素であってもよい)

を有するポリグリセロールの 1 つまたはいくつかのヒドロキシル基に対する脂肪酸 (主に、飽和またはモノ不飽和) のエステル化によって化学的に形成される。

【0042】

10

20

30

40

50

ヒドロキシル基全量のわずか 30 ~ 50 %が、典型的には、脂肪酸によってエステル化される。通常は、両親媒性の特徴に起因して、これらを乳化剤として使用する。ほとんどすべての市販のポリグリセリルエステルは、比較的親水性であり、4より大きな高い親水性 - 親油性バランス (H L B) 値を有し、水に可溶性であるか、または水に分散性のいずれかである。これらを水添加剤および生成物として使用し、制御された半固体送達ビヒクルとして使用するのに十分なほど疎水性ではない。

【0043】

しかし、ポリグリセリルエステル、例えば、ポリグリセリル - 2 - ジイソステアレート (H L B = 3.8)、ポリグリセリル - 10 - デカオレエート (H L B = 3.5)、混合した植物脂肪酸のポリグリセリルエステル (H L B = 2.5)、ビス - ジグリセリルポリアシルアジペート、ラウリン酸ジグリセリン、ミリスチン酸ジグリセリン、オレイン酸ジグリセリン、およびリシノール酸ポリグリセリル (H L B 値が 4 以下、好ましくは 3 未満) を、半固体ビヒクル成分として使用することができる。これらは、親水性 - 親油性バランスの値が低いため、油添加剤として使用することができ、半固体脂質ビヒクル成分に完全に相溶性である。これらは、典型的には、複数のヒドロキシル基の存在に起因して、粘性液体として存在し、固体脂質を改変賦形剤として使用したとき、柔らかいペーストになる。ポリグリセリルエステルの分子量は、2,000 ダルトン未満、好ましくは、1,500 ダルトン未満、さらに好ましくは、1,000 ダルトン以下であるべきである。例えば、ポリグリセリル - 2 - ジイソステアレート (H L B = 3.8) は、わずかに黄色の粘性液体であり、ワックス状固体脂質 G 39 / 01 (C 12 ~ C 18 脂肪酸のグリセリド) を加えると、この混合物は、柔らかいペーストになる。ポリグリセリル - 10 - デカオレエート (H L B = 3.5) は、粘性の液体であり、ワックス状固体脂質 G 39 / 01 (C 12 ~ C 18 脂肪酸のグリセリド) を加えると、この混合物は、柔らかいペーストになる。

【0044】

有用な半固体脂質（混合エステルのトリグリセリド、脂肪酸の部分グリセリド（モノグリセリドおよびジグリセリドを含む）および低 H L B ポリグリセリルエステル）は、十分に疎水性であり、低溶解度であるべきであり、37 の生理学的 pH バッファーでの水への溶解度は 1 mg / mL 未満であり、好ましくは、0.1 mg / mL 未満である。これらは室温で、柔らかいペースト、または粘性の液体の形態のいずれかである。

【0045】

有用である主要な半固体脂質単独、改変賦形剤と混合した主要な半固体脂質（最終的な送達ビヒクル）および活性な構成要素を有する送達ビヒクルは、37 の体内に投与されると、規定の長い時間続くデポーを形成することができ、徐々に分解 / 浸食し、体液に溶解し、半固体脂質は、最終的に、脂肪分解と呼ばれるプロセスを通してリバーザによって天然の遊離グリセロールおよび遊離脂肪酸に加水分解される。

【0046】

（改変賦形剤）

本記載に適した改変賦形剤は、医薬的に許容され得、半固体脂質に相溶性の材料である。これらの材料は、室温で液体、半固体または固体の形態であってもよく、半固体脂質と完全に相溶化し、活性な薬物のための単一相の半固体送達ビヒクルを形成する。

【0047】

さらに具体的には、適切な改変賦形剤はまた、主要な半固体脂質ビヒクルにおいて記載されるような、混合エステルのトリグリセリドおよび脂肪酸の部分グリセリドであってもよい。これらの改変賦形剤が、主要な半固体脂質ビヒクルと構造的に類似しているため、これらは、完全に相溶性であると予想される。物理的に、これらの材料は、室温で液体、半固体または固体の形態であってよく、37 で、生理学的 pH のバッファー中、水への溶解度が 1 mg / mL 未満、好ましくは、0.1 mg / mL 未満の低い溶解度を有するべきである。改変賦形剤は、好ましくは、主要な半固体脂質に匹敵する溶解度を有する。改変賦形剤の親水性が高すぎ、水に可溶性である場合には、活性な薬物（単数または複数）

10

20

30

40

50

の重大なバーストが起こり、特に、活性な薬物が比較的可溶性である場合に、望ましくない副作用が生じる場合がある。改変賦形剤が、主要な半固体脂質よりも顕著により不溶性な場合、活性な薬物および主要な半固体脂質が体内に完全に溶解し、再吸収されるとき、それは顕著により長く体内に保持される。

【0048】

主要な半固体脂質ビヒクルに改変賦形剤を加える目的は、ビヒクルの質感または稠度を改変すること、送達ビヒクルからの活性な薬物の放出動態を改変すること、主要な脂質ビヒクルの粘度を低下させること、および最終的に、最終的な薬物製品／製剤を、長く続く十分に規定されたデポーとして残すことを確実にして活性な薬物の徐放性を制御することである。3種類の有用な半固体脂質である、混合エステルのトリグリセリド、脂肪酸の部分グリセリドおよび低HLBポリグリセリルエステルのいずれの1つを改変賦形剤として使用してもよく、これは、2つの半固体脂質の混合物である。別の種類の有用な改変賦形剤は、融点が60未満、好ましくは、体温付近および体温よりわずかに上(35~50)である、固体トリグリセリド、ジグリセリドまたはモノグリセリドである。融点が高すぎると、貯蔵中に半固体ビヒクルが硬化し、この固体トリグリセリドまたは部分グリセリドは、体内に顕著に長く留まり得る。例えば、融点が体温付近および体温よりわずかに上の固体トリグリセリドおよび部分グリセリドは、典型的には、ワックス状の固体の形態であり、比較的粘度の高い液体またはペーストの粘度を下げるための潤滑剤として働くことができる。例えば、10~20重量%のC10~C18脂肪酸のトリグリセリド(S138)、水素化ココ-グリセリド(融点が25~50であるC10~C18脂肪酸の異なるパーセンテージの混合物)、ラウリン酸グリセリル、ミリスチン酸グリセリル、パルミチン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、ヒドロキシルステアリン酸グリセリル、または融点が37~40のC12~C18脂肪酸のグリセリド(G39/01)、融点が35~36.5のC10~C18脂肪酸のグリセリド(Sappocire A)、グリセリルココエート(グリセリルモノ-、ジ-、トリココエート)、水素化パーム／パーム核油(融点が20~45の異なるパーセンテージのC10、C12、C14、C16、またはC18脂肪酸のモノ-、ジ-およびトリグリセリドの混合物)を、比較的粘度が高く、黄色がかかったカプリル酸／カプリン酸／イソステリン酸／ヒドロキシルステリン酸／アジピン酸のグリセリド(混合エステル)の液体に加え、送達ビヒクルを比較的粘性でない柔らかいペーストに変えることができる。これにより、体内で半固体デポーがより規定された形状になり、薬物放出時間が潜在的に長くなるだけでなく、半固体製剤の注射性(syringeability)を向上させることもできる。

【0049】

送達ビヒクル中の改変賦形剤の濃度は、変動し得る。例えば、ビヒクル中の賦形剤の濃度は、約1~50重量%、好ましくは、約5~30重量%、さらに好ましくは、約10~20重量%の範囲であってもよい。

【0050】

さらなる追加の改変賦形剤を加えて半固体薬物送達ビヒクルの特性をさらに改変することができる。主要な半固体脂質を単独で、または1つの改変賦形剤と組み合わせて単に使用して活性な薬物の薬物送達の需要を満たす(望ましい薬物放出プロフィールおよび持続時間を達成する)ように薬物送達ビヒクルを形成することが理想的である。しかし、必要な場合、例えば、ビヒクルの溶解速度および/または送達ビヒクルからの活性薬物の放出動態を改変するために、別の少量の別の医薬賦形剤を使用してもよい。例えば、マクロゴールグリセリド／ポリオキシルグリセリドは、グリコールのモノエステル、ジエステルおよびトリエステルと、PEG(マクロゴール)のモノエステルおよびジエステルとの混合物であり、PEGで植物油を部分的アルコール分解することによって得られる。適切な賦形剤としては、ラウロイルポリオキシル-32-グリセリド(Gelucire 44/14)、ステロイル(steroyl)ポリオキシル-32-グリセリド(Gelucire 50/13)、オレオイルポリオキシル-6-グリセリド(Labrafill M1944CS)、リノレオイルポリオキシル-6-グリセリド(Labrafill 50

M 2 1 2 5 C S) 、ラウロイルポリオキシル - 6 - グリセリド (L a b r a f i l l M 2 1 3 0 C S) 、カプリロカプロイルポリオキシル - 8 - グリセリド (L a b r a s o l) などが挙げられる。ポリグリコール化グリセリドのこれらのエステルは、活性な薬物および半固体ビヒクルのための非イオン性可溶化剤 / 乳化剤として機能することができる。送達ビヒクル中のこの種の改変賦形剤の濃度は低く、おそらく、約 0.1 ~ 10 重量 % 、好ましくは、約 0.5 ~ 5 重量 % 、さらに好ましくは、約 0.5 ~ 2.5 重量 % の範囲である。

【 0 0 5 1 】

(本明細書に記載される製剤の送達ビヒクル)

送達ビヒクルは、1つの主要な半固体脂質と、上のセクションに記載されたものから選択される1つもしくはそれより多くの改変賦形剤とを含む。送達ビヒクルは、主要な半固体脂質と改変賦形剤を均質に混合し、またはブレンドすることによって調製することができる。混合およびブレンドは、いずれの溶媒も使用することなく、高温で滑らかで均質であり、非粘着性の半固体混合物を達成するための任意の方法によって、またはそのための任意の適切なデバイスを使用して行うことができる。

【 0 0 5 2 】

(局所麻酔薬の半固体医薬組成物)

局所麻酔薬は、外科手技、歯科手技および損傷における疼痛緩和のための一時的な神経伝導遮断および局所的な鎮痛効果を誘発する。

【 0 0 5 3 】

医療用局所麻酔薬は、アミド局所麻酔薬およびエステル局所麻酔薬という2つのクラスの1つに属する。アミド局所麻酔薬としては、アルチカイン、ブピバカイン、シンコカイン / ジブカイン、エチドカイン、レボブピバカイン、リドカイン / リグノカイン、メビバカイン、ブリロカイン、ロピバカインおよびトリメカインが挙げられる。エステル局所麻酔薬としては、ベンゾカイン、クロロプロカイン、コカイン、シクロメチカイン、ジメトカイン / ラロカイン、ピペロカイン、プロポキシカイン、プロカイン / ノボカイン、プロパラカインおよびテトラカイン / アメソカイン (a m e t h o c a i n e) が挙げられる。局所麻酔薬は、遊離塩基として、または酸付加塩として、またはこれらの混合物として存在していてもよい。2つの異なる局所麻酔薬の混合物または2つの形態 (遊離塩基形態および酸付加塩) における同じ局所麻酔薬の混合物を使用して所望の薬理効果、放出速度および持続時間を達成してもよい。

【 0 0 5 4 】

本記載の局所麻酔薬の半固体の注射可能形態は、すでに作製しておいた送達ビヒクルと混合することによって調製してもよいし、または主要な半固体脂質および改変賦形剤と直接混合してもよい。まず、局所麻酔薬を他の構成要素と混合する前に、粉碎して微粒子にしてもよい。機械混合プロセスを、適切な温度で行って半固体脂質および改変賦形剤を完全に溶液に溶融させ、活性な薬物を送達ビヒクルに完全に溶解させ、透明溶液を形成する。気泡を避けるために真空を適用してもよく、活性な薬物および送達ビヒクル成分の酸化を減らすために、窒素を適用してもよい。均質で均一な医薬組成物を達成した後、局所麻酔薬の半固体製剤を周囲温度まで冷却してもよい。

【 0 0 5 5 】

組成物中に存在する局所麻酔薬の量は、多くの要因、例えば、活性な薬物の治療に有効な投薬量、生物的効果または治療効果の望所望の持続時間、および組成物の放出プロファイルに依存して、広範囲に変動してもよい。活性な薬剤の濃度は、約 1 ~ 60 重量 % 、好ましくは、約 5 ~ 40 重量 % 、またはさらに好ましくは、10 ~ 40 重量 % 、最も好ましくは、10 ~ 30 重量 % の範囲であってもよい。

【 0 0 5 6 】

主要な半固体脂質の濃度は、約 40 ~ 99 重量 % 、好ましくは、約 50 ~ 80 重量 % 、さらに好ましくは、約 70 ~ 80 重量 % の範囲であってもよい。第1の改変賦形剤の濃度は、約 1 ~ 50 重量 % 、好ましくは、約 5 ~ 30 重量 % 、さらに好ましくは、約 10 ~ 2

10

20

30

40

50

0重量%の範囲であってもよい。第2の種類の改変賦形剤の濃度は、約0.1～10重量%、好ましくは、約0.5～5重量%、さらに好ましくは、約0.5～2.5重量%の範囲であってもよい。それに加え、他の医薬的に許容され得る薬剤、例えば、酸化防止剤、防腐剤および他の不活性薬剤、例えば、着色剤または香味剤を加えてもよい。

【0057】

本記載のこの局所麻酔薬の半固体医薬組成物は、滑らかで非粘着性の半固体ペーストを有する。従って、組成物を、すでに解放した部位（例えば、手術の創傷／部位または露出した皮膚または粘膜）に簡便に塗布することができ、または皮下、皮内、筋肉内、硬膜外または髄腔内への注射のために21～25ゲージの針を有するシリンジに充填することができる。

10

【0058】

局所塗布または注射による投与の後、活性な薬剤は、徐放性および制御された様式で組成物から放出される。放出速度は、治療効果の所望の持続時間に合わせるように、種々の方法で制御されてもよい。例えば、この速度は、低溶解度の半固体脂質の異なるレベルおよび活性な薬剤と酸との低溶解度の塩の異なるレベルを用いることによって、増減し得る。これは、異なる改変賦形剤を選択することによって、またはその量を変えることによって、またはその組み合わせによって変更してもよい。

【0059】

（医薬的使用）

本記載の局所麻酔薬の半固体医薬組成物を、すでに解放した部位（例えば、皮膚または粘膜）に局所的に塗布してもよく、またはシリンジに充填し、手術の腔または創傷の中の異なる層に直接（例えば、腹膜切開部にわたって、そして皮膚切開部の下に直接）注射してもよい。この薬物製品は、通常は中程度または大きな手術に通常付随する切開部疼痛成分および深部内臓の疼痛成分の両方を局所的に処置することができる。この薬物製品は、疼痛がほとんど衰弱させるものであるとき、手術後最初の3日間、疼痛緩和を提供する。この製品は、中程度の／大きな手術（例えば、腹部手術、婦人科手術、胸部手術、または整形外科手術）の後の術後疼痛を管理するために広く用いられる可能性を有する。

20

（ビヒクル成分の全体的な基準）

1. 高い疎水性および低い溶解度

有用な半固体脂質（混合エステルのトリグリセリド、脂肪酸の部分グリセリド、低HLBポリグリセリルエステル）は、十分に疎水性であり、水への溶解度が、37、生理学的pHのバッファー中で、1mg/mL未満、好ましくは、0.1mg/mL未満の低い溶解度であるべきである。

30

2. 半固体の物理的形態

それらは、室温で柔らかいペースト、または粘性の液体のいずれかの形態である。半固体材料は、固体と液体との間の中間的な第3の物理的形態である。これらの材料は、注射されるとき、物理的变化を受けず、標準的な針を用いて注射を行うことができるほど十分に低い粘度を必要とする。

3. 体内に注射した後、37で十分に規定された半固体デポー。

4. 良好な相溶性（単一相の半固体溶液）：半固体脂質および改変賦形剤について同様の化学構造。

40

主要な半固体脂質：混合エステルのトリグリセリド、脂肪酸の部分グリセリドおよび低HLBポリグリセリルエステル。

改変賦形剤：1. 主要な半固体脂質と同じ；2. 固体トリグリセリド（特定の融点範囲；または3. 医薬的に許容され得る非イオン性可溶化剤／乳化剤。

5. 生体適合性、生体分解可能、完全に再吸収可能。

6. 非毒性（安全性）

【実施例】

【0060】

（1. 医薬組成物の調製）

50

以下の半固体局所麻酔薬の医薬組成物を、以下のように調製した。局所麻酔薬、半固体脂質および改変賦形剤をガラス容器に加え、次いで、使用する局所麻酔薬およびビヒクリ成分の特性に依存して、約60～95まで加熱して、半固体脂質および改変賦形剤を溶液に完全に溶融させ、混合しながら活性な薬物を送達ビヒクリに完全に溶解させ、透明な溶液を形成させた(f r o m)。均質で均一な医薬組成物を達成した後、局所麻酔薬の半固体製剤は、自然に周囲温度まで冷却してもよい。

A. 60重量%のS378:40重量%のテトラカイン／リドカイン(1:2)。

60まで加熱した後、すべての成分を溶融させ、2つの局所麻酔薬を溶解させて透明な溶液を形成させ、室温まで冷却した後、半透明の柔らかいペーストになった。

B. 85重量%のS378:15重量%のリドカイン／ブピバカイン(2:1)。 10

90まで加熱した後、すべての成分を溶融させ、2つの局所麻酔薬を溶解させて透明な溶液を形成させ、室温まで冷却した後、白色がかった柔らかいペーストになった。

C. 60重量%のS701:40重量%のリドカイン／ブピバカイン(3:1)。

60まで加熱した後、すべての成分を溶融させ、2つの局所麻酔薬を溶解させて透明な溶液を形成させ、室温まで冷却した後、透明のわずかに粘性の液体になった。

D. 90重量%のS701/G39/01(4:1):10重量%のブピバカイン。

90まで加熱した後、すべての成分を溶融させ、局所麻酔薬を溶解させて透明な溶液を形成させ、室温まで冷却した後、半透明の柔らかいペーストになった。

E. 80重量%のS645:20重量%のリドカイン。

90まで加熱した後、すべての成分を溶融させ、局所麻酔薬を溶解させて透明な溶液を形成させ、室温まで冷却した後、透明のわずかに粘性の液体になった。 20

F. 75重量%のS645:25重量%のリドカイン／ブピバカイン(4:1)。

90まで加熱した後、すべての成分を溶融させ、局所麻酔薬を溶解させて透明な溶液を形成させ、室温まで冷却した後、透明のわずかに粘性の液体になった。

以下の市販製品を使用した。これらは、GMP品質およびGMP量で入手可能である。

【表A】

SOFTISAN 378(S378)	カプリル酸／カプリン酸／ミリスチン酸／ステリン酸(steric)の トリグリセリド	
SOFTISAN 645 (S645)	カプリル酸／カプリン酸／イソステリン酸(isosteric)／ヒドロ キシルステリン酸／アジピン酸のグリセリド、混合エステル	30
SOFTISAN 701(S701)	リシノール酸の部分グリセリド	
GELUCIRE 39/01 (G39/01)	C12～C18脂肪酸のグリセリド	
GELUCIRE 44/14 (G44/14)	ラウロイルポリオキシル－32－グリセリド	
GELUCIRE 50/13 (G50/13)	ステロイル(Steroyl)ポリオキシル－32－グリセリド	
PGDS	ポリグリセリル－2－ジイソステアレート	40

【0061】

(2. インビトロ放出データ)

(半固体医薬組成物の調製)

以下の半固体局所麻酔薬の半固体医薬組成物を、以下のように調製した。ブピバカンと複合化させるために用いた局所麻酔薬、半固体脂質、改変賦形剤、および脂肪酸(オレイン酸およびパルミチン酸)をガラス容器に加え、次いで、約80～95まで加熱して、半固体脂質および改変賦形剤を溶液に完全に溶融させ、混合しながら活性な薬物を送達ビヒクリに完全に溶解させて、透明な溶液を形成させた。均質で均一な医薬組成物を達成した後、次いで、局所麻酔薬の半固体製剤を、自然に周囲温度まで冷却した。本明細書 50

に記載する半固体製剤は、半透明または不透明の柔らかいペーストとして現れた。

半固体 001 : S378 / ブピバカイン (95/5) または (95重量% / 5重量%)

半固体 002 : [S378 / S701 (80/20)] / ブピバカイン (92/8)

半固体 003 : [PGDS / G39 / 01 (80/20)] / ブピバカイン (95/5)

半固体 004 : [S701 / G39 / 01 (90/10)] / ブピバカイン / G50 / 13 (82/9/9)

半固体 005 : [S701 / G39 / 01 (80/20)] / ブピバカイン (90/10)

10

半固体 006 : [S701 / G39 / 01 (70/30)] / ブピバカイン (90/10)

半固体 005 : [S701 / G39 / 01 (80/20)] / ブピバカイン (90/10)

半固体 005 A : S701 / ブピバカイン (90/10)

半固体 003 A : [PGDS / G39 / 01 (30/70)] / ブピバカイン (95/5)

半固体 003 B : [PGDS / G39 / 01 (50/50)] / ブピバカイン (95/5)

半固体 003 C : [PGDS / G39 / 01 (70/30)] / ブピバカイン (95/5)

半固体 003 D : [PGDS / G39 / 01 (90/10)] / ブピバカイン (95/5)

20

半固体 007 A : [S645 / G39 / 01 (90/10)] / ブピバカイン (95/5)

半固体 007 B : [S645 / G39 / 01 (80/20)] / ブピバカイン (95/5)

半固体 005 : [S701 / G39 / 01 (80/20)] / ブピバカイン (90/10)

半固体 005 M1 : [S701 / G39 / 01 (80/20)] / ブピバカイン (95/5)

半固体 005 M2 : [S701 / G39 / 01 (80/20)] / ブピバカイン (86/14)

30

半固体 ブピバカイン・OA : S378 / ブピバカイン OA : (80/20)

半固体 ブピバカイン・PA : S378 / ブピバカイン PA : (80/20)

【0062】

(3. インビトロでの薬物放出)

インビトロでの放出を決定するために、約 50 mg のそれぞれの半固体製剤を計量し、多孔性の半透過性膜で包み、次いで、ネジ付き蓋のついたガラス瓶に入れた。100 mL の 25 mM リン酸食塩水バッファー (PBS) pH 7.4 をそれぞれの瓶に加えた。この試験瓶を攪拌せずに、37 のオープンに移した。種々の時間点で、瓶を取り出し、サンプル約 1 mL を取り出し、局所麻酔薬ブピバカインの含有量について UV - VIS によって、220 nm で分析した。それぞれの試験瓶中のバッファー 49 mL を取り出し、それぞれの瓶の中の PBS バッファーが 100 mL に維持されるように、50 mL の新しいバッファーと交換した。

40

【0063】

列挙した半固体組成物すべての薬物放出プロファイルを図 1 ~ 4 にまとめる。

【0064】

(本明細書に記載する製剤の放出制御の機構)

親油性の半固体製剤は水性環境においては、水が半固体脂質マトリックス中に拡散し、製剤表面の活性な薬剤は、最初に、周囲の水性媒体に徐々に溶解する。水が半固体脂質マトリックス / デポーの中に浸透するにつれて、固体脂質ビヒクルを、表面浸食およびバ

50

ルク浸食の両方によって浸食され、徐々に周囲の水性媒体に溶解し、マトリックス／デポーの内部の活性な薬剤も、徐々に外に拡散し、周囲の水性媒体に放出され、そのため、活性な構成要素は、半固体マトリックス／デポーから徐放性および制御された様式で放出される。

【0065】

(薬物放出速度に影響を与える要因)

活性な薬剤の放出速度は、半固体脂質ビヒクル成分および活性な構成要素の両方によって影響を受け、治療効果の所望の持続時間に合うように、種々の様式で調節することができる。

【0066】

10

半固体脂質ビヒクルの場合、活性な薬剤の放出速度は、異なる水への溶解度および溶解速度を有する異なるレベル／量／比率の低溶解度の半固体脂質ビヒクルを用いることによって、増減し得る。半固体脂質の水への溶解度および溶解速度が減少するにつれて、半固体脂質デポーが溶解し、吸収されるのにかかる時間は長くなり、そのため、活性な薬剤が十分に低い溶解度を示す限り、薬物放出の持続時間はより長くなる。

【0067】

この半固体脂質ビヒクルには、その半固体脂質が単独で治療効果の所望の持続時間を達成することができる場合には、単一の低溶解度の半固体脂質を使用してもよい。主要な低溶解度の半固体脂質は、活性な薬剤と相溶性である必要があり、治療効果の所望の持続時間のために十分な薬物保持量を達成することができるよう、活性な薬剤に対して良好な溶解度を有することが必要である。

20

【0068】

多くの場合に、2つもしくはそれより多くの低溶解度の半固体脂質が薬物送達ビヒクルとして使用するのに必要とされる。活性な薬剤の放出速度を調整しようとする試みにおいて、第2の脂質成分が主要な半固体脂質ビヒクルに加えられ得る。ここでも再び、このさらなる脂質成分は、活性な薬剤と相溶性であり、活性な薬剤に対して可溶性である必要がある。それに加え、このさらなる脂質成分を使用して半固体脂質ビヒクルの粘度ならびに薬物送達ビヒクルおよび最終的な薬物製品の質感および稠度を改変することができる。

【0069】

主要な脂質ビヒクルおよび改変ビヒクルを含む半固体脂質ビヒクル(単数または複数)は、主に、薬物放出の持続時間と、ビヒクルがインピボで完全に浸食され、溶解するのにどれくらいの長さがかかるのかを決定づける。さらに、少量の第3の改変賦形剤を加えて薬物の放出速度ならびに半固体脂質ビヒクルの浸食および溶解の速度をさらに精密に調整することができる。

30

【0070】

活性な医薬構成要素について、現在、約20の局所麻酔薬が利用可能であり、それぞれの薬物が、独自の物理的特性および化学的特性、水への溶解度、効能および適切な指標を有するため、長く作用する局所麻酔薬の薬物製品を開発するために、目標とする指標のために適当な局所麻酔薬をまず選択する必要がある。選択された薬物は、半固体脂質ビヒクル成分と相溶性である必要があり、その結果、十分な薬物を送達ビヒクルに保持することができ、活性な薬剤とビヒクル成分との間に化学反応は起こってはならず、薬物自体は、製造中、プロセス中および貯蔵中に安定である。

40

【0071】

多くの薬物は、遊離塩基もしくは遊離酸の形態、または塩形態であり得るため、薬物が選択されたら、次に、水への溶解度が低い、好ましくは、0.1mg/mL未満の形態を使用する。例えば、ブピバカインは、遊離塩基または塩の形態、例えば、Marcain、Marcaine、SensorcaineおよびVivacaineを含め、種々の商品名で市販製品として広く上市されている塩酸ブピバカインの形態であり得る。ブピバカインのHCl塩は、水への溶解度が600mg/mL(BASF MSDSシート)であり、一方、ブピバカインの遊離塩基形態は、予想される水への溶解度が0.0977m

50

g / mL である (Drug Bank データ)。それに加え、ブピバカイン薬物の水への溶解度をさらに低くする必要がある場合には、ブピバカインを脂肪酸および他の低溶解度の酸との塩に変換してもよい。

【0072】

ブピバカインは、飽和または不飽和の脂肪酸、例えば、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸およびオレイン酸との塩に簡単に変換することができる。他の低溶解度の非毒性有機酸、例えば、パモ酸も使用することができる。この変換は、ブピバカインの水への溶解度をさらに低くすることができるだけではなく、半固体ビヒクルとの相溶性および溶解度を増大させることもできる。ブピバカインは、半固体ビヒクルに組み込む前に、あらかじめ塩に変換しておくことができ、または、製剤製造プロセス中に 1 : 1 のモル比で同時に半固体ビヒクルに加えることができる。

10

【0073】

例えば、S 378へのブピバカインの溶解度は、わずかに約 5 重量 % のレベルであった。しかし、S 378へのブピバカインオレイン酸（または他の脂肪酸）の溶解度は、20 重量 % より多くまで増加した。それに加え、ブピバカインオレイン酸を含む半固体 (S 378) 製剤の放出速度および持続時間は、ブピバカインを含有する半固体 (S 378) 製剤よりも顕著に遅く、顕著に長いと予想される。薬物脂肪酸複合体の溶解度が減少するにつれて、薬物の放出持続時間は、顕著に長くなる。

【0074】

図 1 に示すように、ブピバカインを約 5 重量 % から 10 重量 % まで含有する半固体組成物 001 ~ 006 は、数日から 1 か月までの良好な放出制御を示した。6 つの半固体組成物のうちの 5 つが、1 つまたは 2 つのいずれかの（1 つは、変形脂質を含む主要な半固体脂質）半固体脂質を送達ビヒクルとして使用し、その 1 つは、可溶化剤 / 非イオン性界面活性剤 (G 50 / 13) である第 3 の変形賦形剤を使用した。製剤デポーの全体的な疎水性が増大するにつれて、その水への溶解度は低下し、そのため、溶解速度はより遅くなり、薬物放出の持続時間はより長くなる。

20

【0075】

図 2 では、2 つの同様の半固体組成物である半固体 005 : [S 701 / G 39 / 01 (80 / 20)] / ブピバカイン (90 / 10) および半固体 005A : S 701 / ブピバカイン (90 / 10) からのブピバカイン放出を示した。変形賦形剤は、薬物の放出動態を変更することができる。半固体 005 および 005A (1 つの半固体脂質のみを含む) は、両方とも、約 10 重量 % のブピバカインを含んでいた。約 20 重量 % の G 39 / 01 を S 701 に加えたとき、混合物は、わずかにより固いペーストになり、混合物ビヒクルの全体的な疎水性 / 親油性は、G 39 / 01 のより高い親油性に起因して増大し、従って、ブピバカインの放出速度は低下したが、この 2 つの製剤の放出持続時間は非常に近い。

30

【0076】

図 3 では、4 つの異なる比率の 2 つの半固体脂質成分、PGDS / G 39 / 01 (30 / 70)、PGDS / G 39 / 01 (50 / 50)、PGDS / G 39 / 01 (70 / 30)、PGDS / G 39 / 01 (90 / 10) からのブピバカイン放出を示した。4 つの組成物すべてが、約 5 重量 % のブピバカインを含んでいた。これら 2 つの成分を異なる比率で混合したとき、G 39 / 01 の成分を 10 重量 % から 70 重量 % に増加させていくと、非常に柔らかいペーストから比較的固いワックス状のペーストまでが得られた。半固体組成物 003A および 003B は、非常に似た薬物放出プロファイルをもたらし、半固体組成物 003C および 003D は、非常に似た薬物放出プロファイルをもたらした。従って、その用途に応じて、異なる稠度の半固体（柔らかいペースト対固いペースト）を作製することができる。

40

【0077】

図 4 では、2 つの異なる比率の 2 つの半固体脂質成分、S 645 / G 39 / 01 (90 / 10) および S 645 / G 39 / 01 (80 / 20) からのブピバカイン放出を示した

50

。両方の半固体組成物（半固体 007A および半固体 007B）が、約 5 重量 % のブピバカインを含んでいた。S 645 は、黄色がかった高粘度液体材料であり、10 重量 % ~ 20 重量 % の G 39 / 01 を加えると、両方の半固体組成物（半固体 007A および半固体 007B）が、非常に近いブピバカイン放出プロファイルをもたらした。10 重量 % および 20 重量 % の G 39 / 01 を S 645 に加えると、製剤の粘度が、2454 cPs (ニートな S 645 について) から、それぞれ、1546 cPs (粘度が 37 % 低下) および 1002 cPs (粘度が 59 % 低下) に低下した。これによりこの半固体製剤は、より簡単に注射することができる。

【 0078 】

図 5 では、3 つの異なる薬物保持レベル（それぞれ約 5 重量 %、10 重量 % および 14 重量 % のブピバカイン）における同じ 2 つの半固体脂質成分ビヒクル S 701 / G 39 / 01 (80 / 20) からのブピバカイン放出を示した。薬物保持量が増大するにつれて、ブピバカインの放出速度は低下する。

【 0079 】

図 6 では、3 つの異なる量 / 体積 (50 mg、100 mg および 200 mg) の同じ半固体製剤 S 378 / ブピバカイン (95 / 5) からのブピバカイン放出を示した。製剤の量 / 体積が増大するにつれて、合計薬物保持量に対するブピバカインの放出速度が低下する。なぜなら、薬物が外に拡散し、ビヒクルが浸食されるのにより長くの時間がかかり、そのため合計薬物放出持続時間は顕著により長くなるからである。

【 0080 】

図 7 では、同じ半固体脂質ビヒクル S 378 からのブピバカインおよびブピバカイン脂肪酸複合体の放出を示した。半固体 001 は、約 5 重量 % のブピバカインを含み、一方、半固体ブピバカイン OA : S 378 および半固体ブピバカイン PA は、両方とも、約 20 重量 % のブピバカインおよびオレイン酸およびパルミチン酸を含む。

【 0081 】

S 378 へのブピバカインの溶解度は、わずか約 5 重量 % のレベルであった。しかし、ブピバカインオレイン酸およびパルミチン酸複合体の溶解度は、約 20 重量 % まで増大した。それに加え、ブピバカインオレイン酸およびパルミチン酸を含有する半固体 (S 378) 製剤の放出速度および持続時間は、ブピバカイン脂肪酸複合体の水への溶解度の低下に起因し、ブピバカインを含有する半固体 (S 378) 製剤よりも顕著に遅く、長い。

【 0082 】

（ 粘度の決定 ）

半固体製剤についての粘度測定の目的は、本願発明者らの半固体製剤が、非常に低い粘度という特徴を有し、23 ~ 21 ゲージ針を通して簡単に注射することができることを実証することである。

【 0083 】

（ 粘度決定手順 ）

半固体製剤の粘度を、較正した Brookfield RV DV - I Prime C P 型粘度計で、円錐型スピンドル CPE - 51 を用いて決定した。密閉したガラスバイアル中に保存した半固体製剤サンプルを、まず、サンプルが流動可能な粘性液体になるまで、オープン中で約 40 ~ 50 に加熱した。次いで、約 0.5 グラムの各サンプルを、温めたサンプルカップの中心に入れて秤量した。できる限り気泡を避ける。サンプルカップを粘度計に取り付け、トルク % が 10 % ~ 100 % になるような適切な回転速度で粘度を測定する。目標温度での粘度およびトルク % を記録する。これらの材料が室温で柔らかいペーストの性質を有することに起因して、加圧下、半固体製剤が流動可能な粘性液体 / 半固体になる点、30 で、半固体製剤の粘度を決定した。

【 0084 】

（ インピトロ放出試験で使用した半固体製剤の粘度値 ）

インピトロ放出試験で列挙する半固体製剤の粘度の結果を表 1 にまとめた。これらの半固体製剤の粘度値は、73 cPs ~ 1528 cPs の範囲であり、それらの大部分は、3

10

20

30

40

50

0 で 1 0 0 0 c P s 未満であった。センチポイズ (c P) およびミリパスカル秒 (m P a · s) は、粘度の C G S 単位および S I 単位である。 1 c P = 1 m P a · s 。すべての半固体製剤の粘度を 3 0 で測定した。

【表 1 】

表1:半固体製剤の粘度結果

サンプルID	半固体製剤の組成	30°Cでの粘度(cP)
半固体001	S378/ブピバカイン(95/5)または(95重量%/ 5重量%)	44
半固体002	[S378/S701(80/20)]/ブピバカイン(92/8)	73
半固体003	[PGDS/G39/01(80/20)]/ブピバカイン(95/5)	252
半固体004	[S701/G39/01(90/10)]/ ブピバカイン /G50/13 (82/9/9)	408
半固体005	[S701/G39/01(80/20)]/ブピバカイン(90/10)	600
半固体006	[S701/G39/01(70/30)]/ブピバカイン(90/10)	1000
半固体003A	[PGDS/G39/01(30/70)]/ブピバカイン(95/5)	88
半固体003B	[PGDS/G39/01(50/50)]/ブピバカイン(95/5)	125
半固体003C	[PGDS/G39/01(70/30)]/ブピバカイン(95/5)	186
半固体003D	[PGDS/G39/01(90/10)]/ブピバカイン(90/5)	310
半固体005A	S701/ブピバカイン(90/10)	615
半固体005M1	[S701/G39/01(80/20)]/ブピバカイン(95/5)	1095
半固体005M2	[S701/G39/01(80/20)]/ブピバカイン(86/14)	491
半固体007A	[S645/G39/01(90/10)]/ブピバカイン(95/5)	1528
半固体007B	[S645/G39/01(80/20)]/ブピバカイン(95/5)	983

【 0 0 8 5 】

(2 . 低粘度の半固体製剤)

半固体ビヒクルの主要成分についての粘度値は、比較的低く、非常に粘性の液体である S 6 4 5 を除き、典型的には、 3 0 で 1 0 0 0 c P s 未満であった。 4 つの主要な半固体成分の粘度値を 3 0 で決定し、表 2 にまとめた。

【表 2 】

表2:半固体ビヒクルの主要成分の粘度値

サンプルID	30°Cでの粘度(cP)
S378ニート	45
S701ニート	563
S645ニート	2454
PGDSニート	427

【 0 0 8 6 】

半固体薬物送達ビヒクルは、典型的には、 2 つもしくはそれより多くの成分を含み、主要な半固体成分は、 1 つまたは 2 つの改変賦形剤を含む。全体的な半固体ビヒクルは、典型的には、さらにより低い粘度を示す。なぜなら、改変賦形剤は多くは潤滑剤として作用し、そのため、主要な半固体成分と比較したとき、半固体ビヒクルの粘度をさらに低下させるからである。 1 0 重量 % または 2 0 重量 % の G 3 9 / 0 1 で改変した 4 つの主要な成分についての粘度値を決定し、表 3 にまとめた。第 1 の主要な半固体脂質 S 3 7 8 について、粘度は、 1 0 重量 % または 2 0 重量 % の G 3 9 / 0 1 で改変された後、約 5 0 c P s の非常に低い粘度のままであった。第 2 の主要な半固体脂質 S 7 0 1 について、全体的な半固体ビヒクルの粘度は、 5 6 3 c P s (ニートな S 7 0 1 について) から、 1 0 重量 %

10

20

30

40

50

および20重量%のG39/01で改変した後、それぞれ445cPsおよび383cPsに低下した。第3の主要な半固体脂質S645について、全体的な半固体ビヒクルの粘度は、2454cPs(ニートなS645について)から、10重量%および20重量%のG39/01で改変した後、それぞれ1546cPs(粘度が37%低下)および1002cPs(粘度が59%低下)に低下した。第4の主要な半固体脂質PGDSについて、全体的な半固体ビヒクルの粘度は、427cPs(ニートなPGDSについて)から、10重量%および20重量%のG39/01で改変した後、それぞれ321cPsおよび238cPsに低下した。

【表3】

表3: 全体的な半固体ビヒクル(主要成分+改変賦形剤)の粘度値

サンプルID	30°Cでの粘度(cP)
S378:G39/01 (90/10)	53
S378:G39/01 (80/20)	57
S701:G39/01 (90/10)	445
S701:G39/01 (80/20)	383
S645:G39/01 (90/10)	1546
S645:G39/01 (80/20)	1002
PGDS:G39/01 (90/10)	321
PGDS:G39/01 (80/20)	238

10

20

【0087】

活性な構成要素であるブピバカインを、ホットメルトプロセスによって、最終的な半固体薬物送達ビヒクルに組み込むと、混合物から、活性な薬物が半固体ビヒクル媒体に分子的に分散した半固体溶液製剤が形成された。ここでも再び、全体的な半固体製剤は、典型的には、非常に低い粘度を示す(1000cPs未満)。活性な構成要素は、半固体製剤の粘度にも影響を与える。活性な薬物は、可塑剤および/または潤滑剤として作用することができ、半固体ビヒクルと比較した場合、半固体製剤の粘度をさらに低下させる。しかし、薬物(固体粉末)の保持量を(特に、40重量%より高いレベル)増大させると、柔らかい半固体ペースト製剤を、比較的固い半固体ペースト製剤に変化させることができる。

30

【0088】

主要な半固体脂質成分としてS378を用いた第1の2つの半固体製剤について、粘度は、約5重量%の固体ブピバカイン粉末を組み込んだ後、50cPs~70cPsの間の非常に低い粘度に維持された。主要な半固体脂質成分としてS701を用いた第2の2つの半固体製剤について、粘度は、約10重量%の固体ブピバカイン粉末を組み込んだ後、445cPsおよび383cPsからそれぞれ468cPsおよび600cPsまで増加した。主要な半固体脂質成分としてS645を用いた第3の2つの半固体製剤について、半固体製剤の粘度は、約5重量%の固体ブピバカイン粉末を組み込んだ後、半固体ビヒクルと比較したとき、ほとんど変化しないままであった。主要な半固体脂質成分としてPGDSを用いた第4の2つの半固体製剤について、半固体製剤の粘度は、約5重量%の固体ブピバカイン粉末を組み込んだ後、半固体ビヒクルと比較したとき、ある程度増加した。

40

【0089】

S378、S701およびPGDSを主要な半固体脂質成分として用いて、30において粘度が55cPs~600cPsの範囲であるすべての6つの半固体製剤は、23ゲージ針を用いて簡単に注射することができ、一方、主要な半固体脂質成分としてS645を用いる2つの半固体製剤は、21ゲージ針で簡単に注射可能である(23ゲージの針でも、いくらかの抵抗があるが、注射可能である)。

【表4】

表4:最終的な半固体製剤(全体的な半固体ビヒクル+ブピバカイン)の粘度値

サンプルID	30°Cでの粘度(cP)
[S378/S701(90/10)] / ブピバカイン (95/5)	55
[S378/S701(80/20)] / ブピバカイン (95/5)	71
[S701/G39/01(90/10)] / ブピバカイン (90/10)	468
[S701/G39/01(80/20)] / ブピバカイン (90/10)	600
[S645/G39/01(90/10)] / ブピバカイン (95/5)	1528
[S645/G39/01(80/20)] / ブピバカイン (95/5)	983
[PGDS/G39/01(90/10)] / ブピバカイン (95/5)	252
[SPGDS/G39/01(80/20)] / ブピバカイン (95/5)	310

10

【0090】

(インビボでのラット坐骨神経遮断試験)

200 ~ 350 g の体重の雄ラットを用いて、試験したそれぞれ異なる半固体製剤によつて誘発された神経伝導遮断の持続時間を評価した。ラットを毎日取り扱い、実験前少なくとも60分間、試験パラダイムに慣れさせた。以下に記載するように、感覚および運動の遮断を試験した。感覚試験に加え、それぞれの時間点で運動試験を行つて歩く姿勢および足の配置によって、ラットが後足を移動させる能力を試験した。動物は、施設、州および政府の動物保護規制に準拠して取り扱い、世話をした。プロトコルは、IACACによつて承認された。

20

【0091】

すべてのラットを、酸素中の3.5% ~ 4.0% のイソフルランで麻酔し、1.5% ~ 2.0% のイソフルランで維持した。0.5ccの抗生物質溶液 (800,000 単位 / mL のペニシリン G ナトリウム) を注射して感染を防いだ。無菌状態で、左の大脛領域の毛を剃り、1/3の部分まで切開した。大脛筋を鈍的解剖によっておだやかに解剖して坐骨神経を露出させた。直視下で、坐骨神経に隣接させて、筋膜面 (fascia plana) 内深部の、ハムストリングおよびその部位に半固体製剤を配置した。最表面の筋膜層を1回縫合で閉じた。外皮の端を近づけ、手術用ステープルで閉じた。すべてのラットについて、薬物を含有する半固体製剤を、坐骨神経の左側に埋め込んだ。

30

【0092】

(ホットプレート測定)

それぞれの時間点について、ラットを56 のホットプレートに置き (カットオフ時間は15秒間)、後足を持ち上げる潜時を (動物の両方の足について)、少なくとも20秒間の間隔をあけて5回記録した。最も高い読み取りおよび最も低い読み取りを切り捨て、中央の3回の読み取りの平均を特定の時間点についての最終的な読み取りとして使用した。

40

(運動遮断の測定)

1. 足の配置

両足について、熟練の研究者が、動物を優しく持ち、1回に1つの足背 (dorsal paw) を、つま先を差し出す限り、試験プラットフォームの縁の上でゆっくりとスライドさせた (5回)。それぞれの時間で、ラットがうまくその試験している足をプラットフォームの表面に置いた場合には、スコアを1とし (従つて、最大スコアは、それぞれの足について5である)、失敗した場合には0とした。

2. 足運動能力の測定

4点スケール系を使用した。

(1) 正常な様子。

50

(2) 完全な背屈、しかし、ラットの尾を上げたときのつま先の広がりは不全。

(3) 完全に平坦な屈曲、広げることができない。

(4) 3番に加え、歩行障害。

それぞれの時間点について同様に、足の運動能力の評価を使用した。

両足について、熟練の研究者が動物の背側を優しく持った。

【0093】

(解剖)

投与後2週間の時間点で、創傷治癒に対する何等かの影響があるか否かを観察するため10に、手術部位の皮膚を調べた。その後、麻酔下で、半固体製剤を投与した部位を再び開き、肉眼で視覚的に調べた。試験を終了した後、ラットをCO₂で安樂死させた。

1. 88重量%の[S701/G39/01(9/1)] : 10重量%のブピバカイン : 2重量%のG44/14

この半固体製剤を、上のセクションに記載したように調製した。すべてのラットについて、感覚遮断を72時間続け、投与から4時間後に、最大遮断強度（潜時 = 12.5秒）があった。運動遮断を約4時間続け、投与から2時間後に、最も高密度な運動遮断がみられた。足の配置は、投与から6時間後に正常に戻る。投薬から2週間後において、創傷治癒に対する半固体製剤の悪影響は観察されなかった。投与部位は、赤みをおびているようであり、坐骨神経は、正常なようであり、炎症、壊死、潰瘍または感染は観察されなかった。それに加え、投与部位には、最低限のデポー残渣が観察された。

2. 88重量%の[S701/G39/01(9/1)] : 10重量%のブピバカイン : 2重量%のG50/13

この半固体製剤を、上のセクションに記載したように調製した。すべてのラットについて、感覚遮断を72時間続け、投与から4時間後に、最大遮断強度（潜時 = 15.0秒）があった。運動遮断を約4~6時間続け、投与から2時間後に、最も高密度な運動遮断がみられた。足の配置は、投与から約6時間後に正常に戻る。投薬から2週間後において、創傷治癒に対する半固体製剤の悪影響は観察されなかった。投与部位は、赤みをおびているようであり、坐骨神経は、正常なようであり、炎症、壊死、潰瘍または感染は観察されなかった。それに加え、投与部位には、最低限のデポー残渣が観察された。

3. 85重量%の[S701/G39/01(9/1)] : 10重量%のブピバカイン : 5重量%のG50/13

この半固体製剤を、上のセクションに記載したように調製した。すべてのラットについて、感覚遮断を72時間続け、投与から4時間後に、最大遮断強度（潜時 = 15.0秒）があった。運動遮断を約4時間続け、投与から2時間後に、最も高密度な運動遮断がみられた。足の配置は、投与から約6時間後に正常に戻る。投薬から2週間後において、創傷治癒に対する半固体製剤の悪影響は観察されなかった。投与部位は、赤みをおびているようであり、坐骨神経は、正常なようであり、炎症、壊死、潰瘍または感染は観察されなかった。それに加え、投与部位には、最低限のデポー残渣が観察された。

4. 80重量%の[S645/G43/01(85/15)] : 20重量%のリドカインオレイン酸

この半固体製剤を、上のセクションに記載したように調製した。すべてのラットについて、感覚遮断を72時間続け、投与から4時間後に、最大遮断強度（潜時 = 14.2秒）があった。運動遮断は観察されなかった。足の配置は、投与から6時間後に正常に戻った。投薬から2週間後において、創傷治癒に対する半固体製剤の悪影響は観察されなかった。投与部位は、赤みをおびているようであり、坐骨神経は、正常なようであり、炎症、壊死、潰瘍または感染は観察されなかった。それに加え、投与部位には、最低限のデポー残渣が観察された。

【0094】

このようにして本記載を記載したが、当業者にとって明らかな本記載の分子構造、半固体送達ビヒクルまたは医薬組成物中の種々の成分の割合、製造方法およびその他のパラメータの改変および変更は、添付した特許請求の範囲であると理解される。

10

20

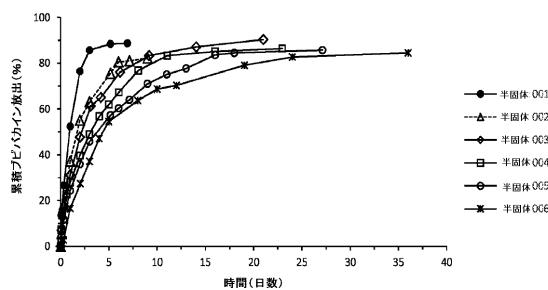
30

40

50

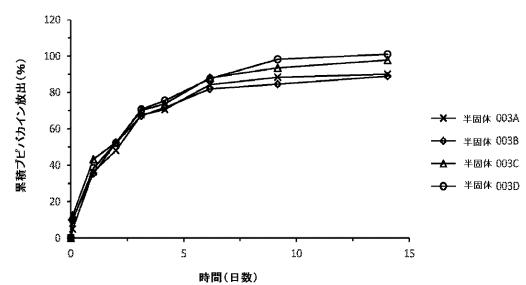
【図1】

Fig. 1



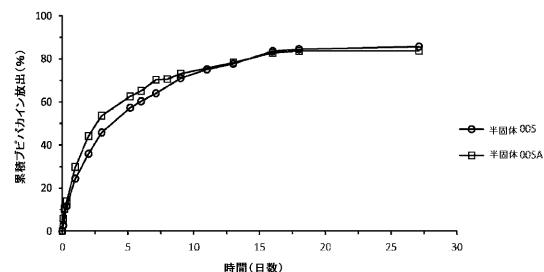
【図3】

Fig. 3



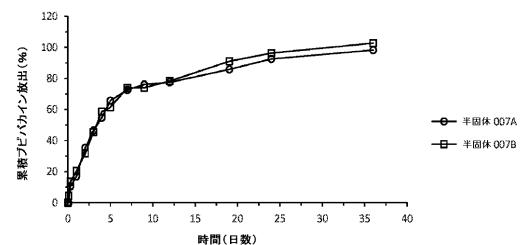
【図2】

Fig. 2



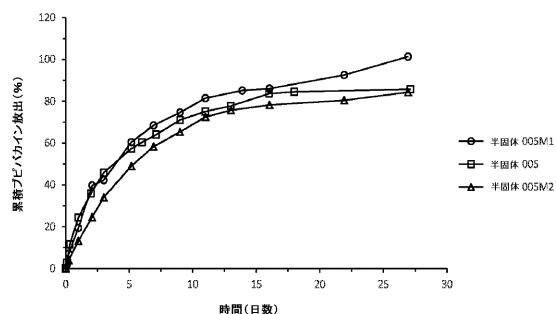
【図4】

Fig. 4



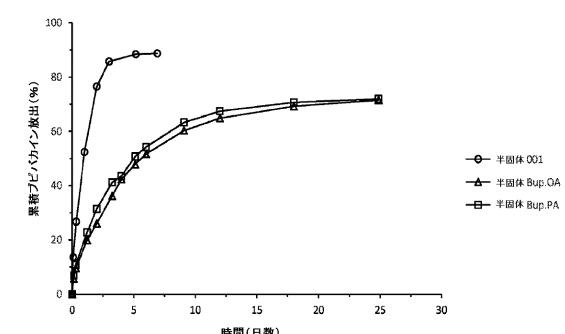
【図5】

Fig. 5



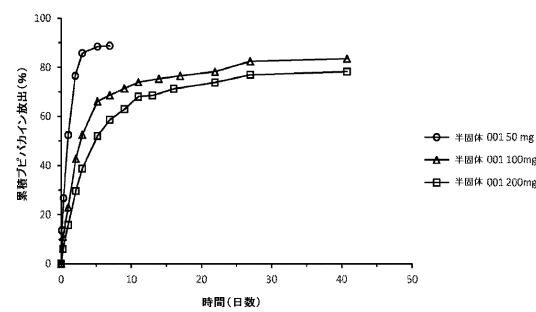
【図7】

Fig. 7



【図6】

Fig. 6



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/451 (2006.01) A 6 1 K 31/451

(72)発明者 シエン, フイ ロン
アメリカ合衆国 ワシントン 98021, ボセル, 17ティーエイチ アベニュー ウエス
ト 23802
(72)発明者 ガン, ナ
アメリカ合衆国 ワシントン 98021, ボセル, 17ティーエイチ アベニュー ウエス
ト 23802

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献 特開平08-143449 (JP, A)
特表2004-501185 (JP, A)
特開2001-261558 (JP, A)
特表2004-506697 (JP, A)
国際公開第97/044021 (WO, A1)
獨国特許出願公開第10033059 (DE, A1)
特開昭62-045538 (JP, A)
特表2007-521225 (JP, A)
特表2010-522738 (JP, A)
特表平07-508708 (JP, A)
特表2009-518374 (JP, A)
国際公開第2011/121034 (WO, A1)
Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2002年, Vol.54, No.6, p.747-755

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 9/00 - 9/72
A 6 1 K 47/00 - 47/69
A 6 1 K 31/00 - 31/80
A 6 1 P 23/02
JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDreamIII)
Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)