(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2021-536477
(P2021-536477A)
(43)公表日　令和3年12月27日(2021.12.27)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 45/06	(2006.01)	A61K	45/06	4C076
A61K 31/445	(2006.01)	A61K	31/445	4C084
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K	31/5377	4C086
A61K 31/541	(2006.01)	A61K	31/541	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 82 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-512699 (P2021-512699)
(86)(22)出願日　令和1年9月6日 (2019.9.6)
(85)翻訳文提出日　令和3年4月28日 (2021.4.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/050079
(87)国際公開番号　WO2020/051543
(87)国際公開日　令和2年3月12日 (2020.3.12)
(31)優先権主張番号　62/728,732
(32)優先日　平成30年9月7日 (2018.9.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/860,190
(32)優先日　令和1年6月11日 (2019.6.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　314005230
ヘロン　セラピューティクス,　インコーポレイテッド
Ｈｅｒｏｎ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ,　Ｉｎｃ.
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２１２１　サン　ディエゴ　キャンパス　ポイント　コート　４２４２　スイート　２００
４２４２　Ｃａｍｐｕｓ　Ｐｏｉｎｔ　Ｃｏｕｒｔ,　Ｓｕｉｔｅ　２００,　Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ,　ＣＡ　９２１２１,　Ｕ．Ｓ．Ａ
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】術後疼痛の処置

(57)【要約】
術後疼痛の処置を必要とする患者において、術後疼痛を処置するための組成物および方法であって、患者に、治療有効量のＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬を投与することを含む、組成物および方法が、本明細書に開示される。ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、様々な臨床的な疼痛状態の臨床試験において有効性を示すことができなかった。本出願は、特定の様式でのＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬の併用により、個々の活性薬剤単独での、または同じ併用の他の様式の使用よりも、術後疼痛を大幅に低減させることができることを実証する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
術後疼痛の処置を必要とする患者において、術後疼痛を処置するための方法であって、前記患者に、治療有効量のＮＫ－１受容体アンタゴニストを、鎮痛薬と組み合わせて投与することを含む、方法。
【請求項２】
前記術後疼痛が、神経障害性ではない、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記ＮＫ－１受容体アンタゴニストが、アプレピタント、ロラピタント、ネツピタント、ラネピタント、ベスチピタント、オルベピタントマレエート、カソピタント、エズロピタント、セルロピタント、ホスアプレピタント、ベフェツピタントおよびマロピタント、ならびにそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記鎮痛薬が、局所麻酔薬、オピオイド、非ステロイド抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、抗痙攣薬、セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤（ＳＮＲＩ）、アセトアミノフェン、ならびに三環系抗うつ薬から選択される、請求項１～３のいずれかに記載の方法。
【請求項５】
前記ＮＫ－１受容体アンタゴニストが、アプレピタントである、請求項１～４のいずれかに記載の方法。
【請求項６】
前記鎮痛薬が、局所麻酔薬およびＮＳＡＩＤである、請求項１～５のいずれかに記載の方法。
【請求項７】
前記局所麻酔薬が、ブピバカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、エチドカイン、リドカイン、メピバカイン、プリロカイン、およびテトラカインから選択される、請求項４～６のいずれかに記載の方法。
【請求項８】
前記局所麻酔薬が、ブピバカインまたはロピバカインである、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記ＮＳＡＩＤが、ジフルサニル、インドメタシン、トルメチン、スリンダク、エトドラク、ケトロラク、ジクロフェナク、ナブメトン、イブプロフェン、デクスイブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、デクスケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブからなる群から選択され、例えば、メロキシカムである、請求項４～８のいずれかに記載の方法。
【請求項１０】
前記ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬が、手術中に投与される、請求項１～９のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】
前記ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬が、手術後に投与される、請求項１～９のいずれかに記載の方法。
【請求項１２】
前記ＮＫ－１受容体アンタゴニストを手術後に、および前記鎮痛薬を手術中に投与することを含む、請求項１～９のいずれかに記載の方法。
【請求項１３】
前記ＮＫ－１受容体アンタゴニストを手術前に、および手術後は１～６日間毎日、投与

することを含む、請求項１～９のいずれかに記載の方法。
【請求項１４】
前記ＮＫ－１受容体アンタゴニストを手術前に、および手術後は１～６日間毎日、投与することと、前記鎮痛薬を手術中に投与することとを含む、請求項１～９のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
前記ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよびＮＳＡＩＤを手術前に投与することと、前記局所麻酔薬を手術中に投与することとを含む、請求項１～９のいずれかに記載の方法。
【請求項１６】
前記ＮＫ－１受容体アンタゴニストが、
ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、
１１ｗｔ／ｗｔ％～１５ｗｔ／ｗｔ％のエマルション、
油、
アルコールを含む共界面活性剤、
等張化剤、
ｐＨ調節剤、および
水
を含む注射可能なエマルションの形態で投与され、前記エマルションのｐＨが、約７．５～９．０の範囲である、請求項１～１５のいずれかに記載の方法。
【請求項１７】
前記鎮痛薬が、送達システム、局所麻酔薬、およびＮＳＡＩＤを含む医薬組成物の形態で投与される、請求項１～１４および１６のいずれかに記載の方法。
【請求項１８】
前記局所麻酔薬が、ブピバカインであり、ＮＳＡＩＤが、メロキシカムであり、ブピバカインおよびメロキシカムが、約１５：１～５０：１の範囲の比で、前記組成物中に存在する、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよびＮＳＡＩＤが、送達システム、前記ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、およびＮＳＡＩＤを含む医薬組成物の形態で投与される、請求項１５に記載の方法。
【請求項２０】
前記局所麻酔薬が、送達システムおよび前記局所麻酔薬を含む医薬組成物の形態で投与される、請求項１５に記載の方法。
【請求項２１】
前記ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよびＮＳＡＩＤが、全身投与され、前記局所麻酔薬が、局所的に投与される、請求項１５に記載の方法。
【請求項２２】
カイン型局所麻酔薬、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、ＮＳＡＩＤ、および送達ビヒクルを含む医薬組成物。
【請求項２３】
カイン型局所麻酔薬、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、および送達ビヒクルを含む医薬組成物。
【請求項２４】
ＮＳＡＩＤ、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、および送達ビヒクルを含む医薬組成物。
【請求項２５】
前記カイン型局所麻酔薬が、ブピバカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、エチドカイン、リドカイン、メピバカイン、プリロカイン、およびテトラカインから選択される、請求項２２または２３に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
前記ＮＳＡＩＤが、ジフルサニル、インドメタシン、トルメチン、スリンダク、エトド

ラク、ケトロラク、ジクロフェナク、ナブメトン、イブプロフェン、デクスイブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、デクスケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブからなる群から選択され、例えば、メロキシカムである、請求項２２または２４に記載の医薬組成物。

【請求項２７】

前記ＮＫ－１受容体アンタゴニストが、アプレピタント、ロラピタント、ネツピタント、ラネピタント、ベスチピタント、オルベピタントマレエート、カソピタント、エズロピタント、セルロピタント、ホスアプレピタント、ベフェツピタントおよびマロピタント、ならびにそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項２２～２６のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項２８】

前記送達ビヒクルが、式（Ｉ）のポリオルトエステルを含む、請求項２２～２７のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項２９】

前記カイン型局所麻酔薬：ＮＫ－１受容体アンタゴニストの重量比が、１：１～６０：１の範囲である、請求項２２、２３および２５～２８のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項３０】

前記カイン型局所麻酔薬：ＮＫ－１受容体アンタゴニストの重量比が、１：１～５：１の範囲である、請求項２９に記載の医薬組成物。

【請求項３１】

アプレピタント、ブピバカイン、メロキシカム、および式（Ｉ）のポリオルトエステルを含む、請求項２２～３０のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項３２】

非プロトン性溶媒をさらに含む、請求項２２～３１のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項３３】

前記非プロトン性溶媒が、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、およびＤＭＡＣから選択される、請求項３２に記載の医薬組成物。

【請求項３４】

術後疼痛の処置を必要とする患者において、術後疼痛を処置するための方法であって、前記患者に、治療有効量の請求項２２～３３のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項３５】

前記医薬組成物が、手術部位に投与される、請求項３４に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本開示は概して、術後疼痛を処置する方法に関する。方法は、ニューロキニン１（ＮＫ－１）受容体アンタゴニストの、鎮痛薬と組み合わせた投与を含む。この開示はまた、局所麻酔薬、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、および送達ビヒクルを含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

背景

疼痛は、国際疼痛学会（ＩＡＳＰ）によって、実際のもしくは潜在的な組織損傷と関連する不快な感覚的および感情的経験と定義されており、またはこのような損傷に関して説明されている（Classification of Chronic Pain、第２版、MerkskeyおよびBogduk編、IASP Press、１９９４年）。有効な疼痛処置様式は、一般に、有害なかつ／または望

ましくない副作用を最小限に抑えつつ疼痛の緩和をもたらす処置様式であるとみなされる。急性疼痛、例えば手術の後の術後疼痛の処置は、活発な研究領域である。実際、術後疼痛の有効な処置は、今や外科患者の全体的なケアの必須構成要素であるとみなされている。

【０００３】

本来、侵害受容性であり得る術後疼痛は概して、組織外傷（例えば、外科的切開、郭清または熱傷に起因する）由来の炎症または直接的な神経傷害（例えば、神経切断、伸延、または圧迫）に起因する。疼痛緩和は、手術を受けるほぼすべての患者にとって、かつ手術を受けているまたは手術から回復しつつある患者を処置またはケアする医療従事者にとって、最も重要である。術前に、患者によって尋ねられる最も一般的な質問の１つは、術後に経験する疼痛の程度に関するものである（Vadivelu, N.、Yale J. of Biology and Medicine ８３巻（２０１０年）、１１～２５頁）。有効な鎮痛は、患者の安楽を確保し、早期離床（early mobilization）を推進し、医療機関（例えば、病院、外来患者施設など）からの患者の早期退院を促進し、回復期間を早めるために極めて重要である。また、術後疼痛の有効な処置は、慢性疼痛症候群、例えば神経障害性疼痛の発生／発症、および／またはうつ病の発症を低減することができる。有効な術後疼痛管理のさらなる利点には、肺および心臓の合併症の低減、ならびに深部静脈血栓症の危険性の低減が含まれる（Ramsay, M.、Proc(Bayl Univ Med Centr) ２０００年７月；１３巻（３号）：２４４～２４７頁）。それとは対照的に、不適切な疼痛制御は、罹患率または死亡率を増大させるおそれがある（Sharrock NEら、Anesth Analg. １９９５年２月；８０巻（２号）：２４２～８頁）。

【０００４】

過去１０年間にわたって、疼痛の生理に関する知識は著しく増大してきたものの、残念ながら、臨床診療において生じた結果は、先例に倣うものではなかった。数十年にわたって疼痛の生理および心理への理解が進歩してきたが、疼痛治療の頼みの綱の１つは、相変わらずオピオイドの使用である。オピオイドは、有効な鎮痛薬であるが、数例を挙げると、多くの望ましくない副作用、例えば鎮静、呼吸抑制、悪心および嘔吐、低血圧、徐脈、嗜癖の危険性も有している。

【０００５】

疼痛、特に急性疼痛、例えば術後疼痛の局所的な有効な長時間作用性の緩和をもたらすための一手法は、徐放または延長放出系の利用である。数々の要素が、有効な薬物送達システムの設計に影響を及ぼす可能性があり、局所麻酔薬などのある特定のクラスの薬物は、典型的に、継続時間が相対的に短いとみなされ、したがってほとんどの場合、相対的に簡単なまたは中程度の手術だけに使用される。長続きし、有効で、投与に好都合であり、オピオイドの使用と関連する欠点のいくつかを克服することができる術後疼痛処置のための方法が、依然として必要である。本発明の方法は、これらおよび他の必要性を満たす。

ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、がん化学療法と関連付けられる悪心および嘔吐の処置のための、公知の化合物のクラスである。ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、様々な臨床的な疼痛状態の臨床試験において有効性を示すことができなかった。本出願は、特定の様式でのＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬の併用により、個々の活性薬剤単独での、または同じ併用の他の様式の使用よりも、術後疼痛を大幅に低減させることができることを実証する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Classification of Chronic Pain、第２版、MerkskeyおよびBogduk編、IASP Press、１９９４年

【非特許文献２】Vadivelu, N.、Yale J. of Biology and Medicine ８３巻（２０１０年）、１１～２５頁

【非特許文献３】Ramsay, M.、Proc(Bayl Univ Med Centr) ２０００年７月；１３

巻（３号）：２４４～２４７頁
【非特許文献４】Sharrock NEら、Anesth Analg. １９９５年２月；８０巻（２号）：２４２～８頁
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００７】
下記の態様、ならびに以下で記載および説明するそれらの実施形態は、例示的かつ説明的であることを意味し、その範囲に限定しない。
【０００８】
一態様では、鎮痛薬、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、および送達ビヒクルを含む医薬組成物が提供される。
【０００９】
一実施形態では、局所麻酔薬、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、および送達ビヒクルを含む医薬組成物が提供される。
【００１０】
一実施形態では、抗炎症剤、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、および送達ビヒクルを含む医薬組成物が提供される。
【００１１】
一実施形態では、非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、および送達ビヒクルを含む医薬組成物が提供される。一実施形態では、非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、局所麻酔薬、および送達ビヒクルを含む医薬組成物が提供される。
【００１２】
一実施形態では、ステロイド系抗炎症剤、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、局所麻酔薬、および送達ビヒクルを含む医薬組成物が提供される。
【００１３】
一実施形態では、鎮痛剤、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、および送達ビヒクルを含む医薬組成物が提供される。
【００１４】
一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、局所麻酔薬、およびステロイドを含む医薬組成物が提供される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、局所麻酔薬、および鎮痛剤を含む医薬組成物が提供される。
【００１５】
一部の実施形態では、局所麻酔薬は、カイン型麻酔薬である。一部の実施形態では、局所麻酔薬は、ブピバカイン、ロピバカイン、レボブピバカイン、ジブカイン、メピバカイン、プロカイン、リドカイン、およびテトラカインからなる群から選択される。一部の実施形態では、局所麻酔薬は、ブピバカインまたはロピバカインである。
【００１６】
一部の実施形態では、局所麻酔薬は、ブピバカインである。
【００１７】
一部の実施形態では、局所麻酔薬は、ロピバカインである。
【００１８】
一部の実施形態では、ＮＳＡＩＤは、ジフルサニル、インドメタシン、トルメチン、スリンダク、エトドラク、ケトロラク、ジクロフェナク、ナブメトン、イブプロフェン、デクスイブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、デクスケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブからなる群から選択される。
【００１９】

一部の実施形態では、ＮＳＡＩＤは、メロキシカムである。

【００２０】

一部の実施形態では、ステロイド系抗炎症剤は、２１－アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾン２１－アセテート、デキサメタゾン２１－ホスフェート二Ｎａ塩、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキソロン、フルアザコート、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロンアセテート、フルプレドニデンアセテート、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、フルチカゾンプロピオネート、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロベタゾールプロピオネート、ハロメタゾン、ハロプレドンアセテート、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、ロテプレドノールエタボネート、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾンフロエート、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾロン２５－ジエチルアミノアセテート、プレドニゾロンナトリウムホスフェート、プレドニゾン、プレドニバール、プレドニリデン、リメキソロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサセトニド、およびそれらの組合せからなる群から選択される。

【００２１】

一部の実施形態では、鎮痛剤は、カプサイシン、ジヒドロカプサイシン、ノルジヒドロカプサイシン、ホモカプサイシン、ホモジヒドロカプサイシン、およびノニバミドを含むカプシノイド、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される。

【００２２】

一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタント、ロラピタント、ネツピタント、ラネピタント（lanepitant）、ベスチピタント（vestipitant）、オルベピタントマレエート、カソピタント、エズロピタント、セルロピタント、ベフェツピタントおよびマロピタント、またはそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【００２３】

一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタントである。

【００２４】

一部の実施形態では、組成物は、ブピバカインおよびアプレピタントを含む。

【００２５】

一部の実施形態では、組成物は、組成物の重量の、約０．１ｗｔ％～１ｗｔ％、または約０．２５ｗｔ％～３０ｗｔ％、または約０．１ｗｔ％～１０ｗｔ％、または約１ｗｔ％～５ｗｔ％、または約０．２５ｗｔ％～３．５ｗｔ％、または２ｗｔ％～５ｗｔ％、または約０．５ｗｔ％～４ｗｔ％、または約０．１ｗｔ％～５ｗｔ％の様々な量の局所麻酔薬を含む。

【００２６】

一部の実施形態では、組成物は、組成物の重量の、約０．００１ｗｔ％～３０ｗｔ％、または約０．２５ｗｔ％～１０ｗｔ％、または約０．０１ｗｔ％～１０ｗｔ％、または約０．１ｗｔ％～５ｗｔ％、または約０．１ｗｔ％～３．５ｗｔ％、または０．１ｗｔ％～２ｗｔ％、または約０．０．１ｗｔ％～１ｗｔ％、または約０．０１ｗｔ％～２ｗｔ％の様々な量のＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む。

【００２７】

一部の実施形態では、局所麻酔薬：ＮＫ－１受容体アンタゴニストの重量比は、約１００：１～１：１、１００：１～４：１、１００：１～１０：１、７５：１～１：１、７５：１～４：１、７５：１～１０：１、５０：１～１：１、５０：１～４：１、５０：１～

１０：１、２５：１～１：１、２５：１～４：１、２５：１～１０：１、１０：１～１：１の範囲である。

【００２８】

一実施形態では、組成物は、ブピバカインおよびアプレピタントを含み、ここで、ブピバカイン：アプレピタントの重量比は、約１００：１～１：１、１００：１～４：１、１００：１～１０：１、７５：１～１：１、７５：１～４：１、７５：１～１０：１、５０：１～１：１、５０：１～４：１、５０：１～１０：１、２５：１～１：１、２５：１～４：１、２５：１～１０：１、１０：１～１：１の範囲である。

【００２９】

一部の実施形態では、組成物は、ロピバカインおよびアプレピタントを含む。

【００３０】

一実施形態では、組成物は、ロピバカインおよびアプレピタントを含み、ここで、ロピバカイン：アプレピタントの重量比は、約１００：１～１：１、１００：１～４：１、１００：１～１０：１、７５：１～１：１、７５：１～４：１、７５：１～１０：１、５０：１～１：１、５０：１～４：１、５０：１～１０：１、２５：１～１：１、２５：１～４：１、２５：１～１０：１、１０：１～１：１の範囲である。

【００３１】

一実施形態では、組成物は、組成物の重量の、約０．００１～１０ｗｔ％、０．２５～０．７５ｗｔ％、０．２５～２．５ｗｔ％、０．２５～３．５ｗｔ％、０．２５～５ｗｔ％、１～５ｗｔ％、１～３．５ｗｔ％、１～３．０ｗｔ％、２～３ｗｔ％、２．１～２．９ｗｔ％、２．２～２．８ｗｔ％、２．３～２．７ｗｔ％、２．４～２．６ｗｔ％、または２．２５～２．７５ｗｔ％の量のカイン型局所麻酔薬を含む。

【００３２】

別の実施形態では、組成物は、ＮＫ－１受容体アンタゴニストをさらに含み、ここで、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、組成物の重量の、約０．００１ｗｔ％～３０ｗｔ％、または約０．２５ｗｔ％～１０ｗｔ％、または約０．０１ｗｔ％～１０ｗｔ％、または約０．１ｗｔ％～５ｗｔ％、または約０．１ｗｔ％～３．５ｗｔ％、または０．１ｗｔ％～２ｗｔ％、または約０．０．１ｗｔ％～１ｗｔ％、または約０．０１ｗｔ％～２ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【００３３】

さらなる実施形態では、組成物は、ＮＳＡＩＤをさらに含み、ここで、アミド型局所麻酔薬：ＮＳＡＩＤの比は、約１０：１～５０：１、１５：１～５０：１、２０：１～５０：１、２５：１～５０：１、１５：１～４５：１、２０：１～４５：１、２５：１～４５：１、３０：１～４５：１、２０：１～３０：１、２０：１～３５：１、２０：１～４０：１、または３０：１～３５：１の範囲である。別の実施形態では、アミド型局所麻酔薬：ＮＳＡＩＤの比は、約１０：１、１１：１、１２：１、１３：１、１４：１、１５：１、１６：１、１７：１、１８：１、１９：１、２０：１、２１：１、２２：１、２３：１、２４：１、２５：１、２６：１、２７：１、２８：１、２９：１、３０：１、３１：１、３２：１、３３：１、３４：１、３５：１、３６：１、３７：１、３８：１、３９：１、４０：１、４１：１、４２：１、４３：１、４４：１、４５：１、４６：１、４７：１、４８：１、４９：１、５０：１、５１：１、５２：１、５３：１、５４：１、５５：１、５６：１、５７：１、５８：１、５９：１、または６０：１である。別の実施形態では、アミド型局所麻酔薬は、カイン分類の麻酔薬である。

【００３４】

一実施形態では、組成物は、ブピバカインおよびメロキシカムを含み、ここでブピバカイン：メロキシカムの比は、約１０：１～５０：１、１５：１～５０：１、２０：１～５０：１、２５：１～５０：１、１５：１～４５：１、２０：１～４５：１、２５：１～４５：１、３０：１～４５：１、２０：１～３０：１、２０：１～３５：１、２０：１～４０：１、または３０：１～３５：１の範囲である。別の実施形態では、ブピバカイン：メロキシカムの比は、約２０：１、２１：１、２２：１、２３：１、２４：１、２５：１、

２６：１、２７：１、２８：１、２９：１、３０：１、３１：１、３２：１、３３：１、３４：１、３５：１、３６：１、３７：１、３８：１、３９：１、４０：１、４１：１、４２：１、４３：１、４４：１、４５：１、４６：１、４７：１、４８：１、４９：１、５０：１、５１：１、５２：１、５３：１、５４：１、５５：１、５６：１、５７：１、５８：１、５９：１、または６０：１である。

【００３５】

一実施形態では、組成物は、組成物の約０．０１ｗｔ％を超え、組成物の約０．１ｗｔ％を超え、もしくは約０．２５ｗｔ％を超える、または約０．０１～１０ｗｔ％の間、または約０．０１～７．５ｗｔ％の間、または約０．０１～５．０ｗｔ％の間、または約０．０１～３．５ｗｔ％の間の量のＮＳＡＩＤをさらに含む。

【００３６】

別の実施形態では、組成物は、ＮＳＡＩＤ、好ましくはメロキシカムをさらに含み、ここで、ＮＳＡＩＤは、組成物の重量の、約０．００５～０．００６ｗｔ％、０．００５～０．００７ｗｔ％、０．００５～０．００８ｗｔ％、０．００５～０．００９ｗｔ％、０．００５～１ｗｔ％、０．００５～０．７５ｗｔ％、０．００５～０．５ｗｔ％、０．００５～０．２５ｗｔ％、０．００５～０．１２５ｗｔ％、０．０１～１ｗｔ％、０．０１～０．７５ｗｔ％、０．０１～０．５ｗｔ％、０．０１～０．２５ｗｔ％、０．０１～０．１２５ｗｔ％、０．０２０～０．１００ｗｔ％、０．０３０～０．１００ｗｔ％、０．０４０～０．１００ｗｔ％、０．０５０～０．０９０ｗｔ％、０．０６０～０．０８０ｗｔ％、０．０７０～０．０８０ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【００３７】

さらに別の実施形態では、組成物は、組成物の重量の、０．００１ｗｔ％を超え、１ｗｔ％未満、０．５ｗｔ％未満、０．１ｗｔ％未満、０．０８ｗｔ％未満、０．５ｗｔ％未満、または０．１ｗｔ％未満の量で存在するメロキシカムをさらに含む。

【００３８】

一実施形態では、組成物は、水ベースの溶液である。

【００３９】

一実施形態では、組成物は、注射可能である。

【００４０】

別の実施形態では、組成物は、筋肉内注射、経皮、局所的、皮下注射、神経周囲注射として、または創傷に投与するのに適している。

【００４１】

一実施形態では、送達ビヒクルは、徐放送達ビヒクルである。

【００４２】

一実施形態では、徐放送達ビヒクルは、ポリマー組成物、リポソーム組成物、マイクロスフェア組成物、非ポリマー組成物または埋込式デバイスである。

【００４３】

一実施形態では、徐放送達ビヒクルは、マイクロスフェア組成物ではない。

【００４４】

一実施形態では、徐放送達ビヒクルは、リポソーム組成物ではない。

【００４５】

一実施形態では、徐放送達ビヒクルは、非ポリマー組成物ではない。

【００４６】

一実施形態では、徐放送達ビヒクルは、埋込式デバイスではない。

【００４７】

一実施形態では、徐放送達ビヒクルは、ポリマー組成物ではない。

【００４８】

一実施形態では、送達ビヒクルは、徐放ビヒクルではない。別の実施形態では、送達ビヒクルは、即時放出ビヒクルである。さらに別の実施形態では、麻酔薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニストの少なくとも約８０％は、約１５分、３０分、４５分、６０分、９０

分または２時間以内に、送達ビヒクルから放出される。さらに別の実施形態では、麻酔薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニストの放出は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ溶解試験により３７℃で決定される。

【００４９】

一実施形態では、組成物は、粘度が粘度計を使用して２５℃で測定される場合、１５０，０００ｍＰａ・ｓ未満の粘度を有する。別の実施形態では、組成物は、粘度が粘度計を使用して２５℃で測定される場合、１００，０００ｍＰａ・ｓ未満の粘度を有する。一実施形態では、組成物は、粘度が粘度計を使用して２５℃で測定される場合、５０，０００ｍＰａ・ｓ未満の粘度を有する。さらに別の実施形態では、組成物は、粘度計を使用して２５℃で測定される場合、約１，０００ｍＰａ・ｓ～１５０，０００ｍＰａ・ｓの範囲の粘度を有する。一部の実施形態では、粘度計は、コーンおよびプレート粘度計である。

【００５０】

さらに別の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、小さい単層小胞（ＳＵＶ）、大きい単層小胞（ＬＵＶ）、多重層小胞（ＭＬＶ）および多小胞（multivesicular）リポソーム（ＭＶＬ）からなる群から選択されるリポソームである。

【００５１】

一実施形態では、カイン型局所麻酔薬は、リポソームの水性空間またはリポソームの脂質層に封入される。

【００５２】

一実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、リポソームの水性空間またはリポソームの脂質層に封入される。

【００５３】

さらに別の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、生体内分解性または生分解性ポリマーから構成されたマイクロスフェアである。

【００５４】

一実施形態では、アミド型局所麻酔薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニストは、マイクロスフェアに封入される。

【００５５】

一実施形態では、埋込式デバイスは、カイン型局所麻酔薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニストを含むリザーバーを備えた浸透圧ポンプである。

【００５６】

一実施形態では、徐放送達ビヒクルは、スクロース酢酸イソブチルを含む非ポリマー製剤である。

【００５７】

一実施形態では、徐放送達ビヒクルは、ポリマーを含む、半固体ポリマー製剤の形態のポリマー製剤である。

【００５８】

一実施形態では、ポリマーは、生体内分解性または生分解性ポリマーである。

【００５９】

さらに別の実施形態では、ポリマー製剤は、その場でインプラントまたはデポーを形成する。

【００６０】

さらに別の実施形態では、ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）コポリマー、ポリカプロラクトン、ポリ－３－ヒドロキシブチレート、およびポリオルトエステルからなる群から選択される。

【００６１】

さらなる実施形態では、徐放送達ビヒクルは、ポリオルトエステルを含む半固体ポリマー製剤の形態のポリマー製剤である。

【００６２】

前述の実施形態の任意の１つまたは複数に関するさらなる実施形態では、組成物は、半

固体または固体組成物である。
【００６３】
一実施形態では、送達ビヒクルは、徐放送達ビヒクルである。一実施形態では、徐放ビヒクルは、ポリマービヒクルまたはポリマー製剤である。
【００６４】
別の実施形態では、徐放ポリマービヒクルは、生体内分解性または生分解性ポリマーを含む固体または半固体ビヒクルである。
【００６５】
一実施形態では、生分解性または生体内分解性ポリマー製剤は、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）コポリマー、ポリカプロラクトン、ポリ－３－ヒドロキシブチレート、またはポリオルトエステルからなる群から選択されるポリマーを含む。
【００６６】
一実施形態では、ポリオルトエステルは、本明細書に記載される式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶによって表されるポリオルトエステルから選択される。
【００６７】
前述に関する特定のさらなる実施形態では、ポリオルトエステルは、式Ｉによって表される。
【００６８】
代替の実施形態では、徐放ビヒクルは、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）コポリマー、ポリカプロラクトン、ポリ－３－ヒドロキシブチレート、またはポリオルトエステルを含まない。別の実施形態では、徐放ビヒクルは、ポリオルトエステルを含まない。さらに別の実施形態では、徐放ビヒクルは、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶによって表されるポリオルトエステルを含まない。さらに別の実施形態では、徐放ビヒクルは、式Ｉによって表されるポリオルトエステルを含まない。
【００６９】
またさらなる実施形態では、組成物または送達ビヒクルは、溶媒をさらに含む。溶媒は、プロトン性または非プロトン性いずれかの性質であってよい。一実施形態では、組成物は、送達ビヒクルとして、ポリオルトエステルおよび溶媒を含む。
【００７０】
別の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、マイクロスフェア、微粒子、および均一または不均一マトリックスデポーからなる群から選択される。一実施形態では、マイクロスフェア、微粒子またはデポービヒクルは、生分解性または生体内分解性である。
【００７１】
別の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、リポソーム製剤または脂質ベースの製剤である。
【００７２】
別の実施形態では、徐放製剤は、ポリマーベースの固体または半固体インプラントであり、ここで、局所麻酔薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニストは、ポリマーベースのインプラントに分散している。一実施形態では、インプラントは、縫合糸またはステープルの形態の、固体ポリマーベースのビヒクルである。
【００７３】
特定の実施形態では、組成物は、投与後、最大約３日間もしくは最大約５日間もしくは最大約７日間もしくは最大約１０日間の期間にわたって、または約１日間～約３日間、約１日間～約５日間、約１日間～約７日間、約３日間～約５日間、約３日間～約７日間もしくは約５日間～約１０日間の期間にわたって、測定可能な血漿濃度のカイン型局所麻酔薬および／またはＮＫ－１受容体アンタゴニストをもたらすのに有効である。一実施形態では、組成物は、投与後、約１日間～約３日間、約１日間～約５日間、約１日間～約７日間、約１日間～約１０日間、約１日間～約１２日間、約１日間～約１３日間、または約１日間～約１４日間の期間にわたって、測定可能な血漿濃度のカイン型局所麻酔薬および／ま

たはＮＫ－１受容体アンタゴニストをもたらすのに有効である。別の実施形態では、カイン型局所麻酔薬および／またはＮＫ－１受容体アンタゴニストの血漿濃度は、ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ（液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析）によって測定される。

【００７４】

特定の実施形態では、組成物は、約８０重量％またはそれよりもカイン型麻酔薬および／またはＮＫ－１受容体アンタゴニストが、投与後もしくはｉｎ　ｖｉｔｒｏ薬物放出実験の開始後、約３日間までもしくは約５日間までもしくは約７日間までもしくは約１０日間までの期間にわたって（例えば、実施例５に記載される通り）、または約１日間～約３日間、約１日間～約５日間、約１日間～約７日間もしくは約５日間～約１０日間、約２日間～約５日間、約３日間～約５日間、約４日間～約５日間、約２日間～約４日間、約３日間～約４日間もしくは約３日間、約４日間もしくは約５日間の期間にわたって、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏのいずれかで放出されるように、組成物から著しい部分のカイン型麻酔薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニストの両方を放出させるのに有効である。

【００７５】

一実施形態では、組成物は、相乗的組成物であり、ここで、カイン型麻酔薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニストの組合せの放出によって、カイン型麻酔薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニストを独立に添加する相加効果によってもたらされる疼痛緩和のレベルを上回る疼痛緩和の相乗レベルがもたらされる。別の実施形態では、組成物によって、カイン型麻酔薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニストを独立に添加する相加効果によってもたらされる期間よりも長い疼痛緩和期間がもたらされる。

【００７６】

一実施形態では、組成物は、ブピバカインおよびアプレピタントを含む相乗的組成物であり、ここで、ブピバカイン：アプレピタントの重量比は、約１：１００～１００：１、２０：１～１：２０、１：５～５：１、１：１～１５：１、または１：１～１：１５の範囲である。さらに別の実施形態では、ブピバカインおよびアプレピタントを含む相乗的組成物の対象への投与により、ブピバカインおよびアプレピタントを独立に投与する相加効果によってもたらされる疼痛緩和を上回る疼痛緩和の相乗レベルがもたらされる。別の実施形態では、対象は、術後患者である。別の実施形態では、対象は、手術中の患者である。一部の実施形態では、対象は、手術を受ける予定の患者である。

【００７７】

一実施形態では、組成物は、ロピバカインおよびアプレピタントを含む相乗的組成物であり、ここで、ロピバカイン：アプレピタントの重量比は、約１：１００～１００：１、２０：１～１：２０、１：５～５：１、１：１～１５：１、または１：１～１：１５の範囲である。

【００７８】

さらに別の実施形態では、ロピバカインおよびアプレピタントを含む相乗的組成物の対象への投与により、ロピバカインおよびアプレピタントを独立に投与する相加効果によってもたらされる疼痛緩和を上回る疼痛緩和の相乗レベルがもたらされる。別の実施形態では、対象は、術後患者である。別の実施形態では、対象は、手術中の患者である。一部の実施形態では、対象は、手術を受ける予定の患者である。

【００７９】

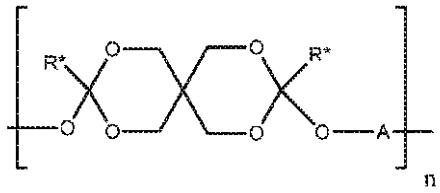
一部の実施形態では、送達ビヒクルは、ポリオルトエステル、トリグリセリド粘度低下剤を含む溶媒、およびポリオルトエステルが、単相を形成する形で混和性である極性非プロトン性溶媒を含む。トリグリセリド粘度低下剤は、１～７個の間の炭素原子をそれぞれ独立に含む３つの脂肪酸基を含み、これは、本明細書で「短鎖」トリグリセリドとも呼ばれる。別の実施形態では、送達ビヒクルは、ジカルボン酸をさらに含む。

【００８０】

一実施形態では、トリグリセリド粘度低下剤は、グリセリントリアセテート（トリアセチン、１，２，３－トリアセトキシプロパン、またはグリセロールトリアセテートとも呼

ばれる）である。
【００８１】
一実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、室温で水中２５重量％超の溶媒の水溶度を有する有機溶媒である。
【００８２】
一実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、約２デバイ（Ｄ）超の双極子モーメントを有する。
【００８３】
一実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、アミド、エーテル、ケトン、およびスルホキシドからなる群から選択されるクラスである。
【００８４】
別の実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、ジメチルスルホキシドおよびデシルメチルスルホキシドからなる群から選択されるスルホキシドである。
【００８５】
さらに別の実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、２－ピロリドン、ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、およびジメチルアセトアミドからなる群から選択されるアミドである。
【００８６】
一実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、ジメチルイソソルビドおよびテトラヒドロフランから選択されるエーテルである。
【００８７】
一実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、アセトンおよびメチルエチルケトンからなる群から選択されるケトンである。
【００８８】
一実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、エステル－カプロラクトンおよびブチロラクトンからなる群から選択されるラクトンである。
【００８９】
一実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、アルコールのエステルであるプロピレンカーボネート（４－メチル－１，３－ジオロラン－２－オン）である。
【００９０】
一実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、１－ドデシルアザシクロヘプタン－２－オンである。
【００９１】
一実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）またはＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）またはジメチルアセトアミド（ＤＭＡＣ）である。
【００９２】
一実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）またはＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）である。
【００９３】
一実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）である。
【００９４】
一実施形態では、ジカルボン酸は、マレイン酸である。
【００９５】
一実施形態では、ポリオルトエステルは、式Ｉに示される構造によって表されるポリオルトエステルである。

【化１】



I

式中、Ｒ＊は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルであり、ｎは、繰返し単位の数であり、５～４００の範囲の整数であり、各部分単位のＡは、Ｒ[1]またはＲ[3]である。

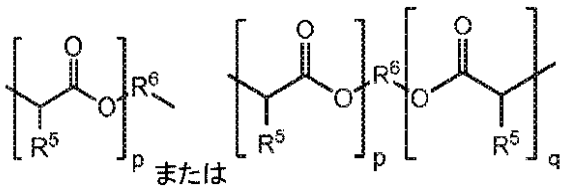
【００９６】

一実施形態では、Ｒ＊は、エチルである。

【００９７】

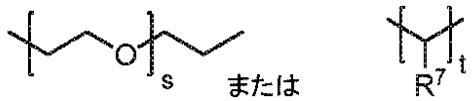
一実施形態では、Ａは、Ｒ[1]に相当し、Ｒ[1]は、

【化２】



であり、ｐおよびｑは、それぞれ独立に、約１～２０の範囲の整数であり、各Ｒ[5]は、独立に、水素またはＣ[1～4]アルキルであり、Ｒ[6]は、

【化３】

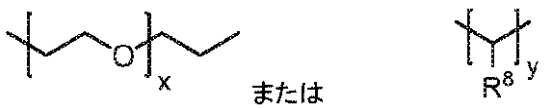


であり、ｓは、０～１０の整数であり、ｔは、２～３０の整数であり、Ｒ[7]は、水素またはＣ[1～4]アルキルである。別の実施形態では、Ｒ７は、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、またはＣ４アルキルである。特定の実施形態では、Ｒ[7]は、Ｈである。さらに別の実施形態では、Ｒ[1]部分単位は、α－ヒドロキシ酸含有部分単位である。別の実施形態では、ｐおよびｑは、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、および２０から選択される。さらに別の実施形態では、Ｒ[5]は、独立に、水素、またはＣ１、Ｃ２、Ｃ３もしくはＣ４アルキルである。

【００９８】

一実施形態では、Ａは、Ｒ[3]に相当し、Ｒ[3]は、

【化４】

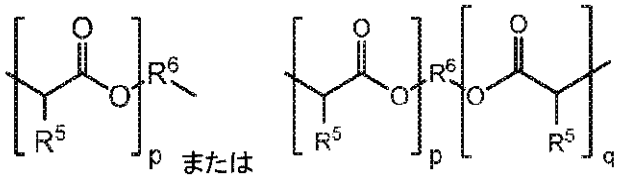


であり、ｘは、１～１００の範囲の整数である。別の実施形態では、ｘは、０、１、２、３、４、および５から選択され、ｙは、２～３０の範囲の整数であり、Ｒ[8]は、水素またはＣ[1～4]アルキルである。さらに別の実施形態では、Ｒ[8]は、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３またはＣ４アルキルである。別の実施形態では、Ｒ[8]は、Ｈである。

【００９９】

一実施形態では、ポリオルトエステルは、Ａが、Ｒ[1]またはＲ[3]であり、Ｒ[1]が、

【化５】

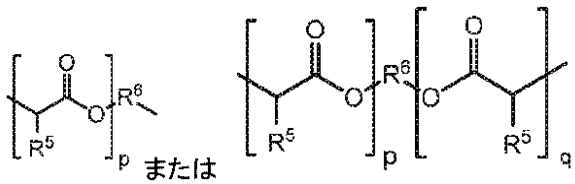


であり、ｐおよびｑが、それぞれ独立に、任意の繰返し単位の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、および２０から選択され、ｐの平均数またはｐおよびｑの合計（ｐ＋ｑ）の平均数が、約１～７の間であり、ｘおよびｓが、それぞれ独立に、０～１０の範囲の整数であり、ｔおよびｙが、それぞれ独立に、２～３０の範囲の整数である、ポリオルトエステルである。別の実施形態では、ｐおよびｑの合計は、R^1の任意の繰返し単位の１、２、３、４、５、６または７である。さらに別の実施形態では、R^5は、Ｈである。

【０１００】

一実施形態では、Ａは、R^1またはR^3であり、R^1は、

【化６】



であり、ｐおよびｑは、それぞれ独立に、R^1の任意の繰返し単位の約１～２０、約１～１５、または約１～１０の範囲の整数であり、ｐの平均数またはｐおよびｑの合計（すなわち、ｐ＋ｑ）の平均数は、約１～７の間である。別の実施形態では、ｘおよびｓは、それぞれ独立に、０～約７または１～約５の範囲である。さらに別の実施形態では、ｔおよびｙは、それぞれ独立に、２～１０の範囲である。

【０１０１】

一実施形態では、R^5は、水素またはメチルである。

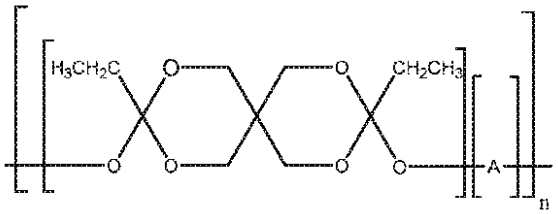
【０１０２】

一実施形態では、ｓおよびｘは、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７および８から選択される。別の実施形態では、ｓは、２である。さらに別の実施形態では、ｘは、２である。

【０１０３】

一実施形態では、ポリオルトエステルは、３，９－ジエチル－３，９－２，４，８，１０－テトラオキサスピロ［５．５］ウンデカン－３，９－ジイルおよびＡ

【化７】



の交互残基を含み、Ａは、前述の通りである。

【０１０４】

送達システムのポリオルトエステルに関する特定の一実施形態では、ポリオルトエステルは、約２，５００ダルトン～１０，０００ダルトンの範囲の分子量を有する。

【０１０５】

送達ビヒクルに関する一実施形態では、ポリオルトエステルは、式Ｉとして示される構

造によって表され、組成物の重量の、約５～９５ｗｔ％、６５～７５ｗｔ％、６０～７０ｗｔ％、５０～７０ｗｔ％、２０～７０ｗｔ％、５０～６５ｗｔ％、または５５～６５ｗｔ％の範囲の量である。別の実施形態では、式Ｉとして示される構造によって表されるポリオルトエステルは、組成物の約４０重量パーセント、４５重量パーセント、５０重量パーセント、５５重量パーセント、６０重量パーセント、６５重量パーセント、または７０重量パーセントの量である。

【０１０６】

送達ビヒクルに関する一実施形態では、トリグリセリド粘度低下剤は、組成物の約１ｗｔ％～５０ｗｔ％、１ｗｔ％～４５ｗｔ％、１ｗｔ％～４０ｗｔ％、１ｗｔ％～３５ｗｔ％、１ｗｔ％～２５ｗｔ％、１ｗｔ％～２０ｗｔ％、１ｗｔ％～１５ｗｔ％、１ｗｔ％～１０ｗｔ％、または約１ｗｔ％～５ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【０１０７】

送達ビヒクルに関する一実施形態では、非プロトン性溶媒は、組成物の約１ｗｔ％～５０ｗｔ％、１ｗｔ％～４５ｗｔ％、１ｗｔ％～４０ｗｔ％、１ｗｔ％～３５ｗｔ％、１ｗｔ％～２５ｗｔ％、１ｗｔ％～２０ｗｔ％、１ｗｔ％～１５ｗｔ％、１ｗｔ％～１０ｗｔ％、または約１ｗｔ％～５ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【０１０８】

送達ビヒクルに関する一実施形態では、ジカルボン酸は、組成物の重量の、約０．０１～０．５ｗｔ％、０．０２～０．４ｗｔ％、０．０３～０．３ｗｔ％、０．０４～０．２ｗｔ％、０．０４～０．１５ｗｔ％、０．０５～０．１５ｗｔ％、０．０２～０．０８ｗｔ％、０．０３～０．０７ｗｔ％、０．０４～０．０６ｗｔ％、０．１～０．２ｗｔ％、０．１２５～０．１７５ｗｔ％、または０．１４～０．１６ｗｔ％の範囲の量で存在する。送達ビヒクルに関する別の実施形態では、ジカルボン酸は、組成物の重量の、約０．０１ｗｔ％～０．６ｗｔ％、０．０１ｗｔ％～０．０５ｗｔ％、０．０５ｗｔ％～０．６ｗｔ％、０．０１ｗｔ％～０．１５ｗｔ％、０．０５ｗｔ％～０．１５ｗｔ％、０．０１ｗｔ％、０．０２ｗｔ％、０．０３ｗｔ％、０．０４ｗｔ％、０．０５０ｗｔ％、０．０６０ｗｔ％、０．０７０ｗｔ％、０．０８０ｗｔ％、０．０９０ｗｔ％、０．１００ｗｔ％、０．１２５ｗｔ％、０．１５０ｗｔ％、０．１７５ｗｔ％、０．２ｗｔ％、０．３ｗｔ％、０．４ｗｔ％、０．５ｗｔ％、または０．６ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【０１０９】

特定の実施形態では、組成物は、有痛状態の処置を必要とする患者において、有痛状態を処置するための神経ブロックとして投与される。

【０１１０】

さらなる特定の実施形態では、組成物は、有痛状態の予防的処置を必要とする患者において、手術後の疼痛の処置のための手術前の投与などの有痛状態の予防的処置として、神経ブロックとして投与される。

【０１１１】

別の態様では、術後疼痛を処置する方法であって、それを必要とする患者における、治療有効量のＮＫ－１受容体アンタゴニストの、鎮痛薬と組み合わせた投与を含む、方法が提供される。術後疼痛は、神経障害性および／または侵害受容性疼痛であり得る。一部の実施形態では、術後疼痛は、神経障害性疼痛を含まない。一部の実施形態では、術後疼痛は、侵害受容性疼痛である。

【０１１２】

鎮痛薬は、疼痛の処置のための活性薬剤を指す。疼痛の処置のための活性薬剤は、局所麻酔薬、オピオイド、非ステロイド抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、ステロイド、鎮痛剤、抗痙攣薬、セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤（ＳＮＲＩ）、アセトアミノフェン、ならびに三環系抗うつ薬から選択される。鎮痛薬は、１つよりも多い活性薬剤を含み得る。

【０１１３】

一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬は、同時に投与され

、ここで、ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬は、単一の医薬組成物中に、または別々の／異なる医薬組成物中に含まれる。

【０１１４】

一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬は、逐次投与され、ここで、ＮＫ－１受容体アンタゴニストがまず投与され、鎮痛薬が２番目に投与されるか、またはその逆も同様である。このような逐次投与は、時間内で近くても、または時間内で離れていてもよい。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬は共に、手術前に投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬は共に、手術中に投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬は共に、手術後に投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬の一方は、手術前に投与され、他方は、手術後に投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、手術前に投与され、鎮痛薬は、手術後に投与される。一部の実施形態では、鎮痛薬は、手術前に投与され、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、手術後に投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、手術前に投与され、鎮痛薬は、手術中に投与される。一部の実施形態では、鎮痛薬は、手術前に投与され、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、手術中に投与される。

【０１１５】

一部の実施形態では、術後疼痛を処置するための方法は、それを必要とする患者に、治療有効量のＮＫ－１受容体アンタゴニストを、局所麻酔薬、オピオイド、ＮＳＡＩＤ、抗痙攣薬、ＳＮＲＩ、アセトアミノフェン、および三環系抗うつ薬から選択される鎮痛薬と組み合わせて投与することを含む。一部の実施形態では、術後疼痛を処置するための方法は、それを必要とする患者に、治療有効量のＮＫ－１受容体アンタゴニストを、局所麻酔薬と組み合わせて投与することを含む。一部の実施形態では、術後疼痛を処置するための方法は、それを必要とする患者に、治療有効量のＮＫ－１受容体アンタゴニストを、局所麻酔薬、オピオイド、ＮＳＡＩＤ、ステロイド、鎮痛剤、抗痙攣薬、ＳＮＲＩ、アセトアミノフェン、および三環系抗うつ薬から選択される２つの鎮痛薬と組み合わせて投与することを含む。一部の実施形態では、術後疼痛を処置するための方法は、それを必要とする患者に、治療有効量のＮＫ－１受容体アンタゴニストを、局所麻酔薬およびＮＳＡＩＤと組み合わせて投与することを含む。一部の実施形態では、術後疼痛を処置するための方法は、それを必要とする患者に、治療有効量のＮＫ－１受容体アンタゴニストを、局所麻酔薬およびステロイドと組み合わせて投与することを含む。一部の実施形態では、術後疼痛を処置するための方法は、それを必要とする患者に、治療有効量のＮＫ－１受容体アンタゴニストを、局所麻酔薬および鎮痛剤と組み合わせて投与することを含む。一部の実施形態では、術後疼痛を処置するための方法は、それを必要とする患者に、治療有効量のＮＫ－１受容体アンタゴニストを、オピオイドと組み合わせて投与することを含む。一部の実施形態では、術後疼痛を処置するための方法は、それを必要とする患者に、治療有効量のＮＫ－１受容体アンタゴニストを、アセトアミノフェンと組み合わせて投与することを含む。一部の実施形態では、術後疼痛を処置するための方法は、それを必要とする患者に、治療有効量のＮＫ－１受容体アンタゴニストを、アセトアミノフェンおよびオピオイドと組み合わせて投与することを含む。

【０１１６】

一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、全身投与され、ここで、投与は、経腸投与（消化管による薬物の吸収）または非経口投与（一般に、注射、注入または埋め込み）により行われ得る。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、例えば創傷部位へ、局所的に投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、皮下、筋肉内、静脈内、腹腔内、心臓内、関節内および海綿体内注射から選択される注射により投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、静脈内注射により投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、筋肉内注射により投与される。

【０１１７】

一部の実施形態では、鎮痛薬は、全身投与され、ここで、投与は、経腸投与（消化管による薬物の吸収）または非経口投与（一般に、注射、注入または埋め込み）により行われ得る。一部の実施形態では、鎮痛薬は、例えば創傷部位へ、局所的に投与される。一部の実施形態では、鎮痛薬は、皮下、筋肉内、静脈内、腹腔内、心臓内、関節内および海綿体内注射から選択される注射により投与される。一部の実施形態では、鎮痛薬は、静脈内注射により投与される。一部の実施形態では、鎮痛薬は、筋肉内注射により投与される。

【０１１８】

一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタント、ロラピタント、ネツピタント、ラネピタント、ベスチピタント、オルベピタントマレエート、カソピタント、エズロピタント、セルロピタント、ホスアプレピタント、ベフェツピタントおよびマロピタント、またはそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１１９】

一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタントである。

【０１２０】

一部の実施形態では、局所麻酔薬は、ブピバカイン、ロピバカイン、レボブピバカイン、ジブカイン、メピバカイン、プロカイン、リドカイン、およびテトラカインからなる群から選択される。一部の実施形態では、局所麻酔薬は、ブピバカインまたはロピバカインである。一部の実施形態では、局所麻酔薬は、ブピバカインである。一部の実施形態では、局所麻酔薬は、ロピバカインである。

【０１２１】

一部の実施形態では、ＮＳＡＩＤは、ジフルサニル、インドメタシン、トルメチン、スリンダク、エトドラク、ケトロラク、ジクロフェナク、ナブメトン、イブプロフェン、デクスイブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、デクスケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブからなる群から選択される。特定の実施形態では、ＮＳＡＩＤは、メロキシカムである。

【０１２２】

一部の実施形態では、ステロイドは、２１－アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾン２１－アセテート、デキサメタゾン２１－ホスフェート二Ｎａ塩、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキソロン、フルアザコート、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロンアセテート、フルプレドニデンアセテート、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、フルチカゾンプロピオネート、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロベタゾールプロピオネート、ハロメタゾン、ハロプレドンアセテート、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、ロテプレドノールエタボネート、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾンフロエート、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾロン２５－ジエチルアミノアセテート、プレドニゾロンナトリウムホスフェート、プレドニゾン、プレドニバール、プレドニリデン、リメキソロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサセトニド、およびそれらの組合せからなる群から選択される。

【０１２３】

一部の実施形態では、鎮痛剤は、カプサイシン、ジヒドロカプサイシン、ノルジヒドロカプサイシン、ホモカプサイシン、ホモジヒドロカプサイシン、およびノニバミドを含む

カプシノイド、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される。

【図面の簡単な説明】

【０１２４】

【図１】図１は、下記の通りに示されるような試験組成物から構成された組成物の、動物へのｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の時間（時間）の関数としての退く力（グラム力）の棒グラフである：（ｉ）６ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタント（群１、斜線入りの棒）、（ｉｉ）６ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（群２、点々入りの棒）、（ｉｉｉ）６ｍｇ／ｋｇの用量で手術の３０分前に一度投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度２．６ｍＬ投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（群３、縦線入りの棒）。

【０１２５】

【図２】図２は、下記の通りに示されるような試験組成物から構成された組成物の、動物へのｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の時間（時間）の関数としての退く力（グラム力）の棒グラフである：（ｉ）３．０ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（群５、斜線入りの棒）、（ｉｉ）６．０ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインの延長放出製剤（群３、点々入りの棒）、ならびに（ｉｉｉ）６．０ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したメロキシカムの延長放出製剤（群４、縦線入りの棒）。

【０１２６】

【図３】図３は、下記の通りに示されるような試験組成物から構成された組成物の、動物へのｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の時間（時間）の関数としての退く力（グラム力）の棒グラフである：（ｉ）１．５ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（群６、塗りつぶしの棒）、（ｉｉ）６．０ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度ならびに手術の２および３日後に一度投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（群７、斜線入りの棒）、（ｉｉｉ）６．０ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度ならびに手術の３、４および５日後に一度投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（群８、横線入りの棒）、ならびに（ｉｖ）手術前に０．５ｍｇ／ｋｇで一度投薬したメロキシカムの経口懸濁液ならびに６．０ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日一度投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインの延長放出製剤（群９、点々入りの棒）。

【０１２７】

【図４】図４は、下記の通りに示されるような試験組成物から構成された組成物の、動物へのｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の時間（時間）の関数としての退く力（グラム力）の棒グラフである：（ｉ）６．０ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（群２、点々入りの棒）、（ｉｉ）３．０ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（群５、斜線入りの棒）、（ｉｉｉ）１．５ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度ならびに手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放

出製剤（群６、横線入りの棒）、ならびに（ｉｖ）創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（病歴データ、塗りつぶしの棒）。

【０１２８】

【図５】図５は、下記の通りに示されるような試験組成物から構成された組成物の、動物へのｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の時間（時および日）の関数としての退く力（グラム力）の棒グラフである：（ｉ）創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬで投薬したブピバカイン、メロキシカム、およびアプレピタント（高濃度）の延長放出製剤（群１０、斜線入りの棒）、（ｉｉ）創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬで投薬したブピバカイン、メロキシカム、およびアプレピタントの延長放出製剤（群１１、点々入りの棒）、ならびに（ｉｉｉ）創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬで投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（病歴データ、塗りつぶしの棒）。

【０１２９】

【図６】図６は、下記の通りに示されるような試験組成物から構成された組成物の、動物へのｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の時間（時および日）の関数としての退く力（グラム力）の棒グラフである：（ｉ）創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬで投薬したブピバカイン、メロキシカム、およびアプレピタントの延長放出製剤（群１２、塗りつぶしの棒）、（ｉｉ）創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬで投薬したブピバカインおよびアプレピタントの延長放出製剤（群１３、横線入りの棒）、（ｉｉｉ）創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬで投薬したブピバカイン、低濃度のメロキシカム、およびアプレピタントの延長放出製剤（群１４、病歴データ、格子模様入りの棒）、（ｉｖ）創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬで投薬したアプレピタントの延長放出製剤（群１５、斜線入りの棒）、ならびに（ｖ）創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬで投薬したメロキシカムおよびアプレピタントの延長放出製剤（群１６、点々入りの棒）。

【発明を実施するための形態】

【０１３０】

詳細な説明

ここで、様々な態様が、これ以降でより完全に記載される。このような態様は、多くの異なる形態で具現化され得るが、本明細書に記載される実施形態に限定されると解釈されるべきでなく、それどころか、本開示が徹底的かつ完璧であるように、また当業者にその範囲を十分に伝達するように、これらの実施形態が提供される。

【０１３１】

Ｉ．定義

本明細書で使用される場合、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」および「その（ｔｈｅ）」は、状況によって別段明示されない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば１つの「ポリマー」への言及は、単一のポリマー、および２つまたはそれよりも多い同じまたは異なるポリマーを含み、１つの「添加剤」への言及は、単一の添加剤、および２つまたはそれよりも多い同じまたは異なる添加剤を含むなどである。

【０１３２】

ある範囲の値が提供される場合、その範囲の上限と下限の間に介在する各値、およびその記載される範囲において記載されるまたは介在する他の任意の値は、本開示に包含されることが企図される。例えば、１μｍ～８μｍの範囲が記載される場合、２μｍ、３μｍ、４μｍ、５μｍ、６μｍ、および７μｍ、ならびに１μｍよりも高いか、またはそれに等しい値の範囲、および８μｍ未満であるか、またはそれに等しい値の範囲も明確に開示されることが企図される。本明細書中で使用される場合、「約」という用語は、修飾されている値の±５％、±１０％、または±２０％を意味する。

【０１３３】

「エマルション」または「エマルション製剤」という用語は、その直径が概して、１０ナノメートル～１００ミクロンの間である液滴の形態の２つの不混和性液体のコロイド分散液を意味する。連続相が水溶液である場合は、エマルションは、記号Ｏ／Ｗ（水中油型

）で、連続相が油である場合は、Ｗ／Ｏ（油中水型）で表示される。Ｏ／Ｗ／Ｏ（水－油中油型）などのエマルションの他の例として、連続油相中に分散された水性液滴内に含有される油液滴が挙げられる。

【０１３４】

「物理的に安定な」エマルションは、５℃または室温で、指定の保管期間、（１）５００ｎｍまたは０．５μｍを超えない平均液滴サイズおよび（２）０．０５％を超えない、５μｍよりも大きい脂肪の体積加重パーセンテージ（ＰＦＡＴ５）として表される、直径が大きい脂肪球の集団に関する普遍的限界を規定するＵＳＰ＜７２９＞の基準を満たす。さらに、物理的に安定なエマルションは、５℃または室温での指定の期間の保管時に可視的なＮＫ－１受容体アンタゴニスト結晶を有さない。結晶は、４Ｘ～１０Ｘの倍率で見られる場合に、可視的であるとみなされる。エマルションは、それが、ＵＳＰ＜７２９＞の基準を満たし、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト結晶が、１週間、２週間、４週間、１カ月間、２カ月間、６カ月間、１年間もしくは２年間に等しい期間、または少なくとも１週間、２週間、４週間、１カ月間、２カ月間、６カ月間、１年間もしくは２年間、５℃または室温での保管時に可視的ではない場合に、物理的に安定である。

【０１３５】

本開示の「化学的に安定な」エマルションは、活性構成成分（すなわち、送達されている薬物）の濃度が、適切な保管条件下で、少なくとも１カ月間、約２０％よりも多く変化しないものである。ある特定の実施形態では、本開示のエマルション中のＮＫ－１受容体アンタゴニストの濃度は、適切な保管条件下で、少なくとも１、２、３、４、５、６、９、１２、１５、１８、または２４カ月間、約５％、１０％、１５％または２０％よりも多く変化しない。

【０１３６】

一例では、本開示の安定なエマルション組成物は、広範囲の温度、例えば、－２０℃～４０℃にわたって安定である。本開示の組成物は、約５℃～約２５℃で保管され得る。

【０１３７】

「乳化剤」は、個々の油相および水相への注射可能なエマルションの分離を阻止する化合物を指す。本開示において有用な乳化剤は概して、（１）本開示の安定なエマルションの他の成分と適合性であり、（２）エマルション中に含有される薬物の安定性または有効性を妨害せず、（３）調製物中で安定であり、劣化せず、（４）無毒性である。

【０１３８】

適切な乳化剤として、プロピレングリコールモノおよびジ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマーおよびブロックコポリマー、脂肪アルコールスルフェートの塩、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレン－グリコールグリセロールエーテルのエステル、油およびワックスベースの乳化剤、グリセロールモノステアレート、グリセリンソルビタン脂肪酸エステルおよびリン脂質が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３９】

「リン脂質」は、第二級アルコールおよび一方の第一級アルコールが、脂肪酸でエステル化されており、他方の第一級アルコールは、リン酸基でエステル化されているグリセロールのトリエステルを指す。本発明で有用な例示的なリン脂質として、約４～約２２個の炭素原子、より一般的には約１０～約１８個の炭素原子および様々な飽和度を有する、ホスファチジルコリン、レシチン（リン酸化されたジアシルグリセリドのコリンエステルの混合物）、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸が挙げられるが、これらに限定されない。リン脂質は、その脂肪アシル側鎖としての脂肪酸の任意の組合せを有することができ、例えば、リン脂質は、デカン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イコサン酸（Ｃ２０飽和脂肪酸）などの飽和脂肪酸；ベヘン酸ナトリウム、またはミリストレイン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸ナトリウム、アルファリノレン酸、アラキドン酸ナトリウム、エイコ

サペンタエン酸（eicosapentanoic acid）などの不飽和脂肪酸などを有し得る。リン脂質上の２つの脂肪アシル残基は、同じであってもよく、またはそれらは、異なる脂肪酸であってもよい。薬物送達組成物のリン脂質構成成分は、単一リン脂質またはいくつかのリン脂質の混合物のいずれかであり得る。リン脂質は、選択される投与経路にとって許容されるべきである。

【０１４０】

一態様では、本発明において乳化剤として使用されるリン脂質は、天然起源由来の天然に存在するリン脂質である。例えば、天然に存在するレシチンは、一般にホスファチジルコリンと呼ばれるリン酸のコリンエステルに連結されたステアリン酸、パルミチン酸、およびオレイン酸のジグリセリドの混合物であり、卵およびダイズなどの様々な供給源から得ることができる。ダイズレシチンおよび卵レシチン（これらの化合物の水素化バージョンを含む）は、様々な組成物中で特徴付けられており、一般的に、安全であると認識されており、組み合わせた乳化および可溶化特性を有し、ほとんどの合成界面活性剤よりも迅速に、無害な物質へと分解する傾向にある。

【０１４１】

「レシチン」という用語は、アセトン不溶性ホスファチドの複合混合物を含み、そのうちのホスファチジルコリンが、重要な構成成分である。レシチンという用語はまた、ホスファチジルコリンに関する同義語としても使用される。有用なレシチンとして、卵黄、卵、ダイズ、およびトウモロコシ由来のレシチンが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、乳化剤は、卵黄由来のレシチンなどのレシチンである。卵レシチンおよび卵黄由来レシチンという用語は、全体にわたって交換可能に使用される。本明細書に記載される組成物は、好ましくは乳化剤としてレシチンを含む。

【０１４２】

本開示のエマルション中の、重量に基づくリン脂質の量は、約１０ｗｔ／ｗｔ％～約２０ｗｔ／ｗｔ％、１１ｗｔ／ｗｔ％～１９ｗｔ／ｗｔ％、１１ｗｔ／ｗｔ％～１５ｗｔ／ｗｔ％、１２ｗｔ／ｗｔ％～１３ｗｔ／ｗｔ％、１３ｗｔ／ｗｔ％～１４ｗｔ／ｗｔ％、１３ｗｔ／ｗｔ％～２０ｗｔ／ｗｔ％、または１２ｗｔ／ｗｔ％～１８ｗｔ／ｗｔ％の範囲内であり得る。ある特定の実施形態では、エマルション中のリン脂質は、約１１ｗｔ／ｗｔ％、１２ｗｔ／ｗｔ％、１２．５ｗｔ／ｗｔ％、１３ｗｔ／ｗｔ％、１３．５ｗｔ／ｗｔ％、１４ｗｔ／ｗｔ％、１４．５ｗｔ／ｗｔ％、または１５ｗｔ／ｗｔ％の重量に基づく濃度である。

【０１４３】

「油」は、例えば、脂肪族もしくはワックスベースの炭化水素、芳香族炭化水素または混合脂肪族および芳香族炭化水素を含む、鉱物、植物、動物、必須または合成起源の有機液体を指す。

【０１４４】

「緩衝液」または「緩衝」という用語は、本明細書中で使用される場合、ｐＨが酸または塩基の添加時にわずかに変化するにすぎない弱酸およびその共役塩基の両方を含有する溶液を意味する。本明細書中で使用される場合、「緩衝剤」という語句は、溶液中にそれを含むことにより、緩衝溶液が提供される種を意味する。緩衝液は、当技術分野で周知であり、容易に入手可能である。本明細書に記載される方法および組成物による使用のための緩衝液として、リン酸塩、クエン酸塩、Ｔｒｉｓ、炭酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ホウ酸塩、ＭＥＳ、Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓ、ＡＤＡ、ａｃｅｓ、ＰＩＰＥＳ、ＭＯＰＳＯ、ビス－トリプロパン（Bis-Tri Propane）、ＢＥＳ、ＭＯＰＳ、ＴＥＳ、ＨＥＰＥＳ、ＤＩＰＳＯ、ＭＯＢＳ、ＴＡＰＳＯ、Ｔｒｉｚｍａ、ＨＥＰＰＳＯ、ＰＯＰＳＯ、ＴＥＡ、ＥＰＰＳ、トリシン、Ｇｌｙ－Ｇｌｙ、ビシン、ＧＥＰＢＳ、ＴＡＰＳ、ＡＭＰＤ、ＴＡＢＳ、ＡＭＰＳＯ、ＣＨＥＳ、ＣＡＰＳＯ、ＡＭＰ、ＣＡＰＳ、およびＣＡＢＳが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４５】

「治療剤」という用語は、生物活性を有する任意の天然または合成化合物について記載

する。「治療有効量」は、障害、状態または疾患を処置または防止するために、動物または対象に投与される場合、その障害、状態または疾患に対する処置を行うのに十分な量を意味する。

【０１４６】

ある特定の特色または実体に関する「実質的に」という用語は、特色または実体に関する、かなりの程度、またはほぼ完全である（すなわち、８５％またはそれよりも大きい程度に）ことを意味する。

【０１４７】

「生体内分解性」、「生侵食性」および「生分解性」は、本明細書で交換可能に使用され、生存生物の作用、中でも注目すべきは生理的ｐＨおよび温度を含めた生物学的環境の作用によって、ポリマーが分解、解体または消化されることを指す。一例として、ポリオルトエステルの生侵食のための主な機序は、ポリオルトエステルの単位間および単位内の連結の加水分解である。

【０１４８】

ポリオルトエステルなどの「加水分解を受けやすいポリマー」は、水分子との反応によって分解、解体または消化され得るポリマーを指す。このようなポリマーは、そのポリマーに加水分解性基を含有する。加水分解を受けやすいポリマーの例として、本明細書に記載されるポリマー、ならびに参照によってそれらの全体が組み込まれる米国特許第４，０７９，０３８号、第４，０９３，７０９号、第４，１３１，６４８号、第４，１３８，３４４号、第４，１８０，６４６号、第４，３０４，７６７号、第４，９５７，９９８号、第４，９４６，９３１号、第５，９６８，５４３号、第６，６１３，３３５号、および第８，２５２，３０４号、ならびに米国特許出願第２００７／０２６５３２９号に記載されるポリマーを挙げることができるが、それらに限定されない。

【０１４９】

ポリオルトエステルなどのポリマーの文脈における「分子量」は、分子ふるいクロマトグラフィー、光散乱技術、または速度によって典型的に決定される、ポリマーの名目上の平均分子量を指す。分子量は、数平均分子量または重量平均分子量のいずれかとして表すことができる。別段指定されない限り、本明細書における分子量へのあらゆる言及は、重量平均分子量を指す。数平均および重量平均の分子量の決定は、共に、ゲル浸透クロマトグラフィーまたは他の液体クロマトグラフィー技術を使用して測定することができる。数平均分子量を決定するための束一的特性（例えば、凝固点降下、沸点上昇、または浸透圧）の測定、または重量平均分子量を決定するための光散乱技術、超遠心分離法もしくは粘度測定法の使用などの、分子量の値を測定するための他の方法を使用することもできる。本発明のポリマーは、典型的に多分散性であり（すなわち、ポリマーの数平均分子量および重量平均分子量は、等しくない）、約３．０未満、約２．７５未満、約２．２５未満、約１．５未満、および約１．０３未満などの低い多分散性の値を有する。

【０１５０】

「半固体」は、中程度の応力下で流動性である材料の機械物理状態を示す。半固体材料は、一般に、３７℃で約１，０００～３，０００，０００ｃｐｓ（ｍＰａ・ｓ）の間、特に３７℃で約１，０００～５０，０００ｃｐｓ（ｍＰａ・ｓ）の間の粘度を有する。粘度は、ＣＰＡ－４４ＰＳＹＺカップを備えたブルックフィールド粘度計ＤＶ－ＩＩ　Ｐｒｏを使用して測定され、３７℃で測定され得る。８，０００ｃｐ（ｍＰａ・ｓ）未満の製剤の粘度測定は、ＣＰＡ－４０Ｚスピンドルを使用して測定され、その系は、ブルックフィールド粘度標準である１，０００ｃｐｓのシリコーン油を使用して検証され得る。８，０００ｃｐ（ｍＰａ・ｓ）を超える製剤の粘度測定は、ＣＰＡ－５２Ｚスピンドルを使用して評価され、ブルックフィールド粘度標準である３０，０００ｃｐｓのシリコーン油を使用して標準化され得る。

【０１５１】

「活性薬剤」または「活性成分」は、有益な、または有用な結果をもたらす任意の化合物または化合物の混合物を指す。活性薬剤は、ビヒクル、担体、賦形剤、滑沢剤、結合剤

および他の製剤化助剤などの構成成分、ならびに被包性またはそれ以外で保護性を有する構成成分と区別可能である。活性薬剤の例は、製薬、農業または化粧用の薬剤である。

【０１５２】

「小分子」は、約９００ダルトン未満の分子量を有する分子、典型的に薬物である。

【０１５３】

「局所麻酔薬」は、一般に痛覚がなくなるのを誘導するための可逆的な局所麻酔を引き起こす薬物である。

【０１５４】

「カイン」型薬物は、本明細書中で使用される場合、ブピバカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、エチドカイン、リドカイン、メピバカイン、プリロカイン、テトラカインなどの塩基性のアミノ型局所麻酔薬を指す。

【０１５５】

「薬学的に許容される塩」は、著しく有害な中毒学的作用を患者に引き起こさない塩の形成に適した少なくとも１つの基を有する薬物の塩形態を示す。薬学的に許容される塩には、薬物における官能基（複数可）の性質に応じて、無機酸、有機酸、塩基性アミノ酸、または酸性アミノ酸との反応によって調製された塩が含まれる。薬学的に許容される適切な塩には、例えば、塩基性薬物の溶液を、その塩基性薬物の薬学的に許容される塩形態を形成することができる酸、例えば塩酸、ヨード酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、リン酸、硫酸などの溶液と混合することによって形成され得る、酸付加塩が含まれる。塩基性薬物に典型的なアニオンには、それがプロトン化形態である場合、塩化物、硫酸塩、臭化物、メシル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩およびリン酸塩が含まれる。適切に薬学的に許容される塩形態は、例えば、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use、Weinheim/Zuerich:Wiley-VCH/VHCA、２００２年; P. H. StahlおよびC. G. Wermuth編に見出される。

【０１５６】

「有機酸」は、一般に約３００ダルトン未満の分子量を有する少なくとも１つのカルボン酸基を有する有機分子である。有機酸は、２つまたはそれよりも多いカルボン酸基、例えば、２つ、３つ、または４つのカルボン酸基を有することができる。有機酸は、脂肪族または芳香族であってよく、ヒドロキシル、エステル、ハロなどのさらなる非塩基性置換基を必要に応じて含有することができる。脂肪族有機酸は、１つまたは複数の不飽和要素、例えば二重結合または三重結合を含有することもできる。例示的な有機酸として、エタン酸、プロパン酸、ブタン酸、ペンタン酸、安息香酸、アセチルサリチル酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、サリチル酸、コハク酸、シュウ酸、マロン酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸などが挙げられる。

【０１５７】

有機酸のモルパーセント（ｍｏｌ％とも称される）は、本明細書中で使用される場合、相当するアミノ含有薬物のモル量に対するものである。例として、１００ｍｍｏｌのロピバカインなどのアミノ含有薬物および１０ｍｍｏｌの有機酸を含む組成物は、１０モルパーセントの有機酸を含有する。

【０１５８】

「ポリオルトエステルと適合性がある」は、ポリオルトエステルの特性の特定の一態様では、ポリオルトエステルと混合されると、単相を形成し、ポリオルトエステルへのいかなる物理変化も化学変化も引き起こさない添加剤または添加物質の特性を指す。

【０１５９】

「治療有効量」は、疾患の処置のために動物に投与される場合、その疾患に関する処置を行うのに十分な量を意味する。

【０１６０】

疾患を「処置すること」または「処置」には、疾患に罹患しやすい可能性があるが、その疾患を経験していないか、またはその症状を示していない動物において、疾患が生じるのを防止すること（予防的処置）、疾患を阻害すること（その発症を緩徐または抑止する

こと）、疾患の症状または副作用からの緩和をもたらすこと（軽減処置を含む）、および疾患を緩和すること（疾患の退行を引き起こすこと）が含まれる。

【０１６１】

「必要に応じての」または「必要に応じて」とは、後述される状況が生じても生じなくてもよいことを意味し、したがって、その説明は、その状況が生じる場合および生じない場合を含む。

【０１６２】

ある特定の特色または実体に関する「実質的に」という用語は、その特色または実体に関して、著しい度合いであるか、またはほぼ完全である（すなわち８５％またはそれを上回る度合いまで）ことを意味する。

【０１６３】

特に所与の量に関する「約」という用語は、プラスまたはマイナス５パーセントの偏差を包含することを意味する。

【０１６４】

ＩＩ．鎮痛薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む医薬組成物

一態様では、局所麻酔薬、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、および送達ビヒクルを含む組成物が提供される。別の態様では、局所麻酔薬、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、ＮＳＡＩＤ、および送達ビヒクルを含む組成物が提供される。別の態様では、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、ＮＳＡＩＤ、および送達ビヒクルを含む組成物が提供される。

【０１６５】

Ａ．局所麻酔薬

組成物は、カイン型の局所麻酔薬を含む。このクラスに属する局所麻酔薬には、ブピバカイン、レボブピバカイン、ジブカイン、メピバカイン、プロカイン、リドカイン、テトラカイン、ロピバカインなどが含まれる。これらの化合物は、５．８～６．４の範囲のｐＫｂ値を有するアルカリ－アミドである。すなわち薬物は、プロトン化可能な第三級アミン官能基を含有する。例えば、ロピバカイン、リドカイン、およびブピバカインのｐＫａ値は、それぞれ８．１、７．７および８．１である。アミド型薬物は、それらの中性、塩基性形態で、もしくはそれらの対応する酸付加塩のいずれかとして、または両方の形態の混合物として、組成物で提供される。

【０１６６】

一実施形態では、カイン型局所麻酔薬は、その遊離塩基形態で組成物に添加される。カイン型麻酔薬は、ラセミ混合物として、すなわち等量のＲおよびＳエナンチオマーを含有するものとして提供することができ、または単一のエナンチオマーとして提供することができ、または一方のエナンチオマーが過剰に存在する、エナンチオマーの不均等な混合物として提供することができる。

【０１６７】

特定の一実施形態では、組成物は、局所麻酔薬としてブピバカインを含む。さらなる実施形態では、組成物は、活性薬剤としてロピバカインを含む。

【０１６８】

さらに１つまたは複数のさらなる実施形態では、組成物は、例えばレボブピバカイン、ジブカイン、メピバカイン、プロカイン、リドカイン、テトラカインなどの、前述のカイン型局所麻酔薬の任意の１つまたは複数を含む。さらに別の実施形態では、アミド型局所麻酔薬は、ブピバカイン、ロピバカイン、レボブピバカイン、ジブカイン、メピバカイン、プロカイン、リドカイン、およびテトラカインからなる群から選択される。

【０１６９】

組成物はまた、カイン型局所麻酔薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニスト（下記）に加えて、１つまたは複数のさらなる活性薬剤を含むことができる。

【０１７０】

カイン型局所麻酔薬は、本明細書で提供される通り、組成物に溶解または分散している。組成物におけるカイン型局所麻酔薬の濃度は、約０．１ｗｔ％～１ｗｔ％、０．１ｗｔ

％～１０ｗｔ％、０．２５ｗｔ％～０．７５ｗｔ％、０．２５ｗｔ％～２．５ｗｔ％、０．２５ｗｔ％～３．５ｗｔ％、０．２５ｗｔ％～５ｗｔ％、１．５ｗｔ％～５ｗｔ％、１．５ｗｔ％～３．５ｗｔ％、１．５ｗｔ％～３．０ｗｔ％、２ｗｔ％～３ｗｔ％、２．１ｗｔ％～２．９ｗｔ％、２．２ｗｔ％～２．８ｗｔ％、２．３ｗｔ％～２．７ｗｔ％、２．４ｗｔ％～２．６ｗｔ％、２．２５ｗｔ％～２．７５ｗｔ％、１ｗｔ％～３０ｗｔ％、１ｗｔ％～１０ｗｔ％、１０ｗｔ％～２０ｗｔ％、１ｗｔ％～５ｗｔ％、２ｗｔ％～５ｗｔ％、２ｗｔ％～４ｗｔ％、２ｗｔ％～３ｗｔ％、１０ｗｔ％～１５ｗｔ％、または１５ｗｔ％～２０ｗｔ％で変わることができ、約０．２５ｗｔ％、０．５ｗｔ％、０．７５１ｗｔ％、１．１ｗｔ％、１．２ｗｔ％、１．３ｗｔ％、１．４ｗｔ％、１．５ｗｔ％、１．６ｗｔ％、１．７ｗｔ％、１．８ｗｔ％、１．９ｗｔ％、２ｗｔ％、２．１ｗｔ％、２．２ｗｔ％、２．３ｗｔ％、２．４ｗｔ％、２．５ｗｔ％、２．６ｗｔ％、２．７ｗｔ％、２．８ｗｔ％、２．９ｗｔ％、３ｗｔ％、３．１ｗｔ％、３．２ｗｔ％、３．３ｗｔ％、３．４ｗｔ％、３．５ｗｔ％、３．６ｗｔ％、３．７ｗｔ％、３．８ｗｔ％、３．９ｗｔ％、４ｗｔ％、４．１ｗｔ％、４．２ｗｔ％、４．３ｗｔ％、４．４ｗｔ％、４．５ｗｔ％、４．６ｗｔ％、４．７ｗｔ％、４．８ｗｔ％、４．９ｗｔ％、５ｗｔ％、５ｗｔ％、５．１ｗｔ％、５．２ｗｔ％、５．３ｗｔ％、５．４ｗｔ％、５．５ｗｔ％、５．６ｗｔ％、５．７ｗｔ％、５．８ｗｔ％、５．９ｗｔ％、６ｗｔ％、６．１ｗｔ％、６．２ｗｔ％、６．３ｗｔ％、６．４ｗｔ％、６．５ｗｔ％、６．６ｗｔ％、６．７ｗｔ％、６．８ｗｔ％、６．９ｗｔ％、７ｗｔ％、７．１ｗｔ％、７．２ｗｔ％、７．３ｗｔ％、７．４ｗｔ％、７．５ｗｔ％、７．６ｗｔ％、７．７ｗｔ％、７．８ｗｔ％、７．９ｗｔ％、８ｗｔ％、８．１ｗｔ％、８．２ｗｔ％、８．３ｗｔ％、８．４ｗｔ％、８．５ｗｔ％、８．６ｗｔ％、８．７ｗｔ％、８．８ｗｔ％、８．９ｗｔ％、９ｗｔ％、９．１ｗｔ％、９．２ｗｔ％、９．３ｗｔ％、９．４ｗｔ％、９．５ｗｔ％、９．６ｗｔ％、９．７ｗｔ％、９．８ｗｔ％、９．９ｗｔ％、１０ｗｔ％、１１ｗｔ％、１１．１ｗｔ％、１１．２ｗｔ％、１１．３ｗｔ％、１１．４ｗｔ％、１１．５ｗｔ％、１１．６ｗｔ％、１１．７ｗｔ％、１１．８ｗｔ％、１１．９ｗｔ％、１２ｗｔ％、１２．１ｗｔ％、１２．２ｗｔ％、１２．３ｗｔ％、１２．４ｗｔ％、１２．５ｗｔ％、１２．６ｗｔ％、１２．７ｗｔ％、１２．８ｗｔ％、１２．９ｗｔ％、１３ｗｔ％、１３．１ｗｔ％、１３．２ｗｔ％、１３．３ｗｔ％、１３．４ｗｔ％、１３．５ｗｔ％、１３．６ｗｔ％、１３．７ｗｔ％、１３．８ｗｔ％、１３．９ｗｔ％、１４ｗｔ％、１４．１ｗｔ％、１４．２ｗｔ％、１４．３ｗｔ％、１４．４ｗｔ％、１４．５ｗｔ％、１４．６ｗｔ％、１４．７ｗｔ％、１４．８ｗｔ％、１４．９ｗｔ％、１５ｗｔ％、１５ｗｔ％、１５．１ｗｔ％、１５．２ｗｔ％、１５．３ｗｔ％、１５．４ｗｔ％、５．５ｗｔ％、１５．６ｗｔ％、１５．７ｗｔ％、１５．８ｗｔ％、１５．９ｗｔ％、１６ｗｔ％、１６．１ｗｔ％、１６．２ｗｔ％、１６．３ｗｔ％、１６．４ｗｔ％、１６．５ｗｔ％、１６．６ｗｔ％、１６．７ｗｔ％、１６．８ｗｔ％、１６．９ｗｔ％、１７ｗｔ％、１７．１ｗｔ％、１７．２ｗｔ％、１７．３ｗｔ％、１７．４ｗｔ％、１７．５ｗｔ％、１７．６ｗｔ％、１７．７ｗｔ％、１７．８ｗｔ％、１７．９ｗｔ％、１８ｗｔ％、１８．１ｗｔ％、１８．２ｗｔ％、１８．３ｗｔ％、１８．４ｗｔ％、１８．５ｗｔ％、１８．６ｗｔ％、１８．７ｗｔ％、１８．８ｗｔ％、１８．９ｗｔ％、１９ｗｔ％、１９．１ｗｔ％、１９．２ｗｔ％、１９．３ｗｔ％、１９．４ｗｔ％、１９．５ｗｔ％、１９．６ｗｔ％、１９．７ｗｔ％、１９．８ｗｔ％、１９．９ｗｔ％、２０ｗｔ％、２１ｗｔ％、２２ｗｔ％、２３ｗｔ％、２４ｗｔ％、２５ｗｔ％、２６ｗｔ％、２７ｗｔ％、２８ｗｔ％、２９ｗｔ％および３０ｗｔ％であってよい。

【０１７１】

一実施形態では、カイン型局所麻酔薬は、組成物中に約０．０１ｗｔ％～約７．５ｗｔ％の間で存在する。別の実施形態では、カイン型局所麻酔薬は、組成物中に約０．１ｗｔ％～約７．５ｗｔ％の間、または約０．１ｗｔ％～約５．５ｗｔ％の間、または約０．２５ｗｔ％～約５．２ｗｔ％の間、または約０．２５ｗｔ％～約５．０ｗｔ％の間で存在する。

【０１７２】
Ｂ．ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよびＮＳＡＩＤ
ここで記載される医薬組成物における使用に適したＮＫ－１受容体アンタゴニストとして、ＲＰ６７５８０（（３ａＲ，７ａＲ）－オクタヒドロ－２－［１－イミノ－２－（２－メトキシフェニル）エチル］－７，７－ジフェニル－４Ｈ－イソインドール））、ＷＩＮ５１０７８（１７－β－ヒドロキシ－１７－α－エチニル－５－α－アンドロスタノ［３，２－ｂ］ピリミド［１，２－ａ］ベンズイミダゾール）、１－７３３，０６０（（２Ｓ，３Ｓ）－３－［［３，５－ビス（トリスフルオロメチル）フェニル］メトキシ］－２－フェニルピペリジン塩酸塩）、１－７０３，６０６（ｃｉｓ－２－（ジフェニルメチル（Diphenylmethel））－Ｎ－（［２－ヨードフェニル］メチル）－１－アザビシクロ（２．２．２）オクタン－３－アミン）、ＭＤＬ１０５，２１２（（Ｒ）－１－［２－［３－（３，４－ジクロロフェニル）－１－（３，４，５－トリメトキシベンゾイル）－ピロリジン－３－イル］－エチル］－４－フェニルピペリジン－４－カルボキサミド塩酸塩）、セルロピタント、マロピタント、アンタゴニストＤ、アプレピタント、ホスアプレピタント、Ｒ１１６３０１、ＣＧＰ４９８２３、ＣＰ－９６３４５、ＣＰ－９９９９４、ＧＲ－２０３０４０、ＭＤＬ－１０３３９２、ｌ－７６０７３５、ＳＤＺ－ＮＫＴ－３４３、ノルピタニチウム（nolpitanitium）（ＳＲ－１４０３３３）、ＡＶ６０８、ロラピタント、ＳＣＨ９００９７８、ＡＶ６０８、ＧＳＫ４２４８８７（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、ＧＳＫ２０６１３６（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、ＧＲ－２０５１７１、ＣＰ－９９９９４、ＴＡＫ６３７（（Ｓ）－７－（３，５－ビス－トリフルオロメチル－ベンジル）－９－メチル－５－ｐ－トリル－８，９，１０，１１－テトラヒドロ－７Ｈ－１，７，１１ａ－トリアザ－シクロオクタ［ｂ］ナフタレン－６，１２－ジオン）、ＬＹ３０３８７０（［（Ｒ）－１－［Ｎ－（２－メトキシベンジル）アセチルアミノ］－３－（１Ｈ－インドール－３－イル）－２－［Ｎ－（２－（４－（ピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）アセチル）アミノ］プロパン］）、ＬＹ６８６０１７（（２－クロロ－フェニル）－｛２－［５－ピリジン－４－イル－１－（３，５－ビストリフルオロメチル－ベンジル）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４－イル］－ピリジン－３－イル｝－メタノン）、Ｅ－６００６、カソピタント／ＧＷ６７９７６９（（２Ｒ，４Ｓ）－４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル］－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミド）、ベスチピタント、オルベピタントおよびオルベピタントマレエート、ベフェツピタント、ネツピタント、エズロピタント、ＣＰ－１２２７２１、ＭＰＣ－４５０５（Ｍｙｒｉａｄ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．）、ＣＰ－１２２７２１（Ｐｆｉｚｅｒ，Ｉｎｃ．）、ＣＪ－１２，２５５（Ｐｆｉｚｅｒ，Ｉｎｃ．）、ＳＲＲ２４０６００（Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ）、またはＴＡ－５５３８（Ｔａｎａｂｅ Ｓｅｉｙａｋｕ Ｃｏ．）（それらのすべての薬学的に許容される塩を含む）が挙げられる。
【０１７３】
一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタント、ロラピタント、ネツピタント、ラネピタント、ベスチピタント、オルベピタントマレエート、カソピタント、エズロピタント、セルロピタント、ベフェツピタントおよびマロピタント、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。一実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタントである。
【０１７４】
ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、本明細書中で提供されるように、組成物に溶解または分散される。組成物中でのＮＫ－１受容体アンタゴニストの濃度は、約０．０１ｗｔ％～１ｗｔ％、０．０１ｗｔ％～５ｗｔ％、０．０１ｗｔ％～１０ｗｔ％、０．１ｗｔ％～１ｗｔ％、０．１ｗｔ％～２．５ｗｔ％、０．１ｗｔ％～５ｗｔ％、０．２ｗｔ％～１ｗｔ％、０．２ｗｔ％～２ｗｔ％、０．２ｗｔ％～３．５ｗｔ％、０．２ｗｔ％～５ｗｔ％、２．１ｗｔ％～２．９ｗｔ％、２．２ｗｔ％～２．８ｗｔ％、２．３ｗｔ％～２．７ｗ

ｔ％、２．４ｗｔ％～２．６ｗｔ％、２．２５ｗｔ％～２．７５ｗｔ％、１ｗｔ％～３０ｗｔ％、１ｗｔ％～１０ｗｔ％、１０ｗｔ％～２０ｗｔ％、１ｗｔ％～５ｗｔ％、２ｗｔ％～５ｗｔ％、２ｗｔ％～４ｗｔ％、２ｗｔ％～３ｗｔ％、１０ｗｔ％～１５ｗｔ％、または１５ｗｔ％～２０ｗｔ％で変わることができ、約０．０１ｗｔ％、０．０２ｗｔ％、０．０３ｗｔ％、０．０４ｗｔ％、０．０５ｗｔ％、０．０６ｗｔ％、０．０７ｗｔ％、０．０８ｗｔ％、０．０９ｗｔ％、０．１ｗｔ％、０．１ｗｔ％０．２ｗｔ％、０．３ｗｔ％、０．４ｗｔ％、０．５ｗｔ％、０．６ｗｔ％、０．７ｗｔ％、０．８ｗｔ％、０．９ｗｔ％、１ｗｔ％、１．１ｗｔ％、１．２ｗｔ％、１．３ｗｔ％、１．４ｗｔ％、１．５ｗｔ％、１．６ｗｔ％、１．７ｗｔ％、１．８ｗｔ％、１．９ｗｔ％、２ｗｔ％、２．１ｗｔ％、２．２ｗｔ％、２．３ｗｔ％、２．４ｗｔ％、２．５ｗｔ％、２．６ｗｔ％、２．７ｗｔ％、２．８ｗｔ％、２．９ｗｔ％、３ｗｔ％、３．１ｗｔ％、３．２ｗｔ％、３．３ｗｔ％、３．４ｗｔ％、３．５ｗｔ％、３．６ｗｔ％、３．７ｗｔ％、３．８ｗｔ％、３．９ｗｔ％、４ｗｔ％、４．１ｗｔ％、４．２ｗｔ％、４．３ｗｔ％、４．４ｗｔ％、４．５ｗｔ％、４．６ｗｔ％、４．７ｗｔ％、４．８ｗｔ％、４．９ｗｔ％、５ｗｔ％、５．１ｗｔ％、５．２ｗｔ％、５．３ｗｔ％、５．４ｗｔ％、５．５ｗｔ％、５．６ｗｔ％、５．７ｗｔ％、５．８ｗｔ％、５．９ｗｔ％、６ｗｔ％、６．１ｗｔ％、６．２ｗｔ％、６．３ｗｔ％、６．４ｗｔ％、６．５ｗｔ％、６．６ｗｔ％、６．７ｗｔ％、６．８ｗｔ％、６．９ｗｔ％、７ｗｔ％、７．１ｗｔ％、７．２ｗｔ％、７．３ｗｔ％、７．４ｗｔ％、７．５ｗｔ％、７．６ｗｔ％、７．７ｗｔ％、７．８ｗｔ％、７．９ｗｔ％、８ｗｔ％、８．１ｗｔ％、８．２ｗｔ％、８．３ｗｔ％、８．４ｗｔ％、８．５ｗｔ％、８．６ｗｔ％、８．７ｗｔ％、８．８ｗｔ％、８．９ｗｔ％、９ｗｔ％、９．１ｗｔ％、９．２ｗｔ％、９．３ｗｔ％、９．４ｗｔ％、９．５ｗｔ％、９．６ｗｔ％、９．７ｗｔ％、９．８ｗｔ％、９．９ｗｔ％、１０ｗｔ％であってもよい。

【０１７５】

一実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、０．００１パーセントを超え、５ｗｔ％未満、２．５ｗｔ％未満、１ｗｔ％未満、０．５ｗｔ％未満、または０．３ｗｔ％未満の量で、組成物中に存在する。

【０１７６】

一実施形態では、組成物は、カイン型局所麻酔薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニストを含み、ここで、局所麻酔薬：ＮＫ－１受容体アンタゴニストの重量比は、約１００：１～１：１、１００：１～２．５：１、１００：１～７．５：１、１００：１～１０：１、１００：１～１：１００、７５：１～１：１、７５：１～２．５：１、７５：１～７．５：１、７５：１～１０：１、７５：１～１：７５、５０：１～１：１、５０：１～２．５：１、５０：１～７．５：１、５０：１～１０：１、５０：１～１：５０、２５：１～１：１、２５：１～２．５：１、２５：１～７．５：１、２５：１～１０：１、２５：１～１：２５、１０：１～１：１、１０：１～２．５：１、１０：１～７．５：１、１０：１～１０：１、１０：１～１：１０の範囲である。特定の実施形態では、カイン型局所麻酔薬は、ブピバカインであり、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタントである。代替の特定の実施形態では、アミド型局所麻酔薬は、ロピバカインであり、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタントである。

【０１７７】

ＮＳＡＩＤは、ジフルサニル、インドメタシン、トルメチン、スリンダク、エトドラク、ケトロラク、ジクロフェナク、ナブメトン、イブプロフェン、デクスイブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、デクスケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブからなる群から選択される。一部の実施形態では、ＮＳＡＩＤは、メロキシカムである。

【０１７８】

組成物中のＮＳＡＩＤの濃度は、約０．０１ｗｔ％～１０ｗｔ％、０．０１ｗｔ％～５ｗｔ％、０．０１ｗｔ％～３ｗｔ％、０．０１ｗｔ％～１ｗｔ％、０．１０ｗｔ％～１０ｗｔ％、０．１ｗｔ％～５ｗｔ％、０．１ｗｔ％～３ｗｔ％、０．１ｗｔ％～１ｗｔ％で変わることができ、０．０１ｗｔ％、０．０１１ｗｔ％、０．０１２ｗｔ％、０．０１３ｗｔ％、０．０１４ｗｔ％、０．０１５ｗｔ％、０．０１６ｗｔ％、０．０１７ｗｔ％、０．０１８ｗｔ％、０．０１９ｗｔ％、０．０２ｗｔ％、０．０２１ｗｔ％、０．０２２ｗｔ％、０．０２３ｗｔ％、０．０２４ｗｔ％、０．０２５ｗｔ％、０．０２６ｗｔ％、０．０２７ｗｔ％、０．０２８ｗｔ％、０．０２９ｗｔ％、０．０３０ｗｔ％、０．０３１ｗｔ％、０．０３２ｗｔ％、０．０３３ｗｔ％、０．０３４ｗｔ％、０．０３５ｗｔ％、０．０３６ｗｔ％、０．０３７ｗｔ％、０．０３８ｗｔ％、０．０３９ｗｔ％、０．０４０ｗｔ％、０．０４１ｗｔ％、０．０４２ｗｔ％、０．０４３ｗｔ％、０．０４４ｗｔ％、０．０４５ｗｔ％、０．０４６ｗｔ％、０．０４７ｗｔ％、０．０４８ｗｔ％、０．０４９ｗｔ％、０．０５ｗｔ％、０．０５１ｗｔ％、０．０５２ｗｔ％、０．０５３ｗｔ％、０．０５４ｗｔ％、０．０５５ｗｔ％、０．０５６ｗｔ％、０．０５７ｗｔ％、０．０５８ｗｔ％、０．０５９ｗｔ％、０．０６ｗｔ％、０．０６１ｗｔ％、０．０６２ｗｔ％、０．０６３ｗｔ％、０．０６４ｗｔ％、０．０６５ｗｔ％、０．０６６ｗｔ％、０．０６７ｗｔ％、０．０６８ｗｔ％、０．０６９ｗｔ％、０．０７ｗｔ％、０．０７１ｗｔ％、０．０７２ｗｔ％、０．０７３ｗｔ％、０．０７４ｗｔ％、０．０７５ｗｔ％、０．０７６ｗｔ％、０．０７７ｗｔ％、０．０７８ｗｔ％、０．０７９ｗｔ％、０．０８ｗｔ％、０．０８１ｗｔ％、０．０８２ｗｔ％、０．０８３ｗｔ％、０．０８４ｗｔ％、０．０８５ｗｔ％、０．０８６ｗｔ％、０．０８７ｗｔ％、０．０８８ｗｔ％、０．０８９ｗｔ％、０．０９ｗｔ％、０．０９１ｗｔ％、０．０９２ｗｔ％、０．０９３ｗｔ％、０．０９４ｗｔ％、０．０９５ｗｔ％、０．０９６ｗｔ％、０．０９７ｗｔ％、０．０９８ｗｔ％、０．０９９ｗｔ％、０．１ｗｔ％、０．１１ｗｔ％、０．１２ｗｔ％、０．１３ｗｔ％、０．１４ｗｔ％、０．１５ｗｔ％、０．１６ｗｔ％、０．１７ｗｔ％、０．１８ｗｔ％、０．１９ｗｔ％、０．２ｗｔ％、０．２１ｗｔ％、０．２２ｗｔ％、０．２３ｗｔ％、０．２４ｗｔ％、０．２５ｗｔ％、０．２６ｗｔ％、０．２７ｗｔ％、０．２８ｗｔ％、０．２９ｗｔ％、０．３０ｗｔ％、０．３１ｗｔ％、０．３２ｗｔ％、０．３３ｗｔ％、０．３４ｗｔ％、０．３５ｗｔ％、０．３６ｗｔ％、０．３７ｗｔ％、０．３８ｗｔ％、０．３９ｗｔ％、０．４０ｗｔ％、０．４１ｗｔ％、０．４２ｗｔ％、０．４３ｗｔ％、０．４４ｗｔ％、０．４５ｗｔ％、０．４６ｗｔ％、０．４７ｗｔ％、０．４８ｗｔ％、０．４９ｗｔ％、０．５ｗｔ％、０．５．１ｗｔ％、０．５２ｗｔ％、０．５３ｗｔ％、０．５４ｗｔ％、０．５５ｗｔ％、０．５６ｗｔ％、０．５７ｗｔ％、０．５８ｗｔ％、０．５９ｗｔ％、０．６ｗｔ％、０．６１ｗｔ％、０．６２ｗｔ％、０．６３ｗｔ％、０．６４ｗｔ％、０．６５ｗｔ％、０．６６ｗｔ％、０．６７ｗｔ％、０．６８ｗｔ％、０．６９ｗｔ％、０．７ｗｔ％、０．７１ｗｔ％、０．７２ｗｔ％、０．７３ｗｔ％、０．７４ｗｔ％、０．７５ｗｔ％、０．７６ｗｔ％、０．７７ｗｔ％、０．７８ｗｔ％、０．７９ｗｔ％、０．８ｗｔ％、０．８１ｗｔ％、０．８２ｗｔ％、０．８３ｗｔ％、０．８４ｗｔ％、０．８５ｗｔ％、０．８６ｗｔ％、０．８７ｗｔ％、０．８８ｗｔ％、０．８９ｗｔ％、０．９ｗｔ％、０．９１ｗｔ％、０．９２ｗｔ％、０．９３ｗｔ％、０．９４ｗｔ％、０．９５ｗｔ％、０．９６ｗｔ％、０．９７ｗｔ％、０．９８ｗｔ％、０．９９ｗｔ％、１．０ｗｔ％、１．０１ｗｔ％、１．０２ｗｔ％、１．０３ｗｔ％、１．０４ｗｔ％、１．０５ｗｔ％、１．０６ｗｔ％、１．０７ｗｔ％、１．０８ｗｔ％、１．０９ｗｔ％、１．１ｗｔ％、１．１１ｗｔ％、１．１２ｗｔ％、１．１３ｗｔ％、１．１４ｗｔ％、１．１５ｗｔ％、１．１６ｗｔ％、１．１７ｗｔ％、１．１８ｗｔ％、１．１９ｗｔ％、１．２ｗｔ％、１．２１ｗｔ％、１．２２ｗｔ％、１．２３ｗｔ％、１．２４ｗｔ％、１．２５ｗｔ％、１．２６ｗｔ％、１．２７ｗｔ％、１．２８ｗｔ％、１．２９ｗｔ％、１．３０ｗｔ％、１．３１ｗｔ％、１．３２ｗｔ％、１．３３ｗｔ％、１．３４ｗｔ％、１．３５ｗｔ％、１．３６ｗｔ％、１．３７ｗｔ％、１．３８ｗｔ％、１．３９ｗｔ％、１．４０ｗｔ％、１．４１ｗｔ％、１．４２ｗｔ％、１．４３ｗｔ％、１．４４ｗ

t%、1.45wt%、1.46wt%、1.47wt%、1.48wt%、1.49wt%、1.5wt%、1.51wt%、1.52wt%、1.53wt%、1.54wt%、1.55wt%、1.56wt%、1.57wt%、1.58wt%、1.59wt%、1.6wt%、1.61wt%、1.62wt%、1.63wt%、1.64wt%、1.65wt%、1.66wt%、1.67wt%、1.68wt%、1.69wt%、1.7wt%、1.71wt%、1.72wt%、1.73wt%、1.74wt%、1.75wt%、1.76wt%、1.77wt%、1.78wt%、1.79wt%、1.8wt%、1.81wt%、1.82wt%、1.83wt%、1.84wt%、1.85wt%、1.86wt%、1.87wt%、1.88wt%、1.89wt%、1.9wt%、1.91wt%、1.92wt%、1.93wt%、1.94wt%、1.95wt%、1.96wt%、1.97wt%、1.98wt%、1.99wt%、2.00wt%、2.01wt%、2.02wt%、2.03wt%、2.04wt%、2.05wt%、2.06wt%、2.07wt%、2.08wt%、2.09wt%、2.1wt%、2.11wt%、2.12wt%、2.13wt%、2.14wt%、2.15wt%、2.16wt%、2.17wt%、2.18wt%、2.19wt%、2.20wt%、2.21wt%、2.22wt%、2.23wt%、2.24wt%、2.25wt%、2.26wt%、2.27wt%、2.28wt%、2.29wt%、2.30wt%、2.31wt%、2.32wt%、2.33wt%、2.34wt%、2.35wt%、2.36wt%、2.37wt%、2.38wt%、2.39wt%、2.40wt%、2.41wt%、2.42wt%、2.43wt%、2.44wt%、2.45wt%、2.46wt%、2.47wt%、2.48wt%、2.49wt%、2.5wt%、2.51wt%、2.52wt%、2.53wt%、2.54wt%、2.55wt%、2.56wt%、2.57wt%、2.58wt%、2.59wt%、2.6wt%、2.61wt%、2.62wt%、2.63wt%、2.64wt%、2.65wt%、2.66wt%、2.67wt%、2.68wt%、2.69wt%、2.7wt%、2.71wt%、2.72wt%、2.73wt%、2.74wt%、2.75wt%、2.76wt%、2.77wt%、2.78wt%、2.79wt%、2.8wt%、2.81wt%、2.82wt%、2.83wt%、2.84wt%、2.85wt%、2.86wt%、2.87wt%、2.88wt%、2.89wt%、2.9wt%、2.91wt%、2.92wt%、2.93wt%、2.94wt%、2.95wt%、2.96wt%、2.97wt%、2.98wt%、2.99wt%、3.0wt%、3.01wt%、3.02wt%、3.03wt%、3.04wt%、3.05wt%、3.06wt%、3.07wt%、3.08wt%、3.09wt%、3.1wt%、3.11wt%、3.12wt%、3.13wt%、3.14wt%、3.15wt%、3.16wt%、3.17wt%、3.18wt%、3.19wt%、3.20wt%、3.21wt%、3.22wt%、3.23wt%、3.24wt%、3.25wt%、3.26wt%、3.27wt%、3.28wt%、3.29wt%、3.30wt%、3.31wt%、3.32wt%、3.33wt%、3.34wt%、3.35wt%、3.36wt%、3.37wt%、3.38wt%、3.39wt%、3.40wt%、3.41wt%、3.42wt%、3.43wt%、3.44wt%、3.45wt%、3.46wt%、3.47wt%、3.48wt%、3.49wt%、3.5wt%、3.51wt%、3.52wt%、3.53wt%、3.54wt%、3.55wt%、3.56wt%、3.57wt%、3.58wt%、3.59wt%、3.6wt%、3.61wt%、3.62wt%、3.63wt%、3.64wt%、3.65wt%、3.66wt%、3.67wt%、3.68wt%、3.69wt%、3.7wt%、3.71wt%、3.72wt%、3.73wt%、3.74wt%、3.75wt%、3.76wt%、3.77wt%、3.78wt%、3.79wt%、3.8wt%、3.81wt%、3.82wt%、3.83wt%、3.84wt%、3.85wt%、3.86wt%、3.87wt%、3.88wt%、3.89wt%、3.9wt%、3.91wt%、3.92wt%、3.93wt%、3.94wt%、3.95wt%、3.96

ｗｔ％、３．９７ｗｔ％、３．９８ｗｔ％、３．９９ｗｔ％、４．０ｗｔ％、４．２５ｗｔ％、４．５ｗｔ％、４．７５ｗｔ％、５．０ｗｔ％、５．２５ｗｔ％、５．５ｗｔ％、５．７５ｗｔ％、６．０ｗｔ％、６．２５ｗｔ％、６．５ｗｔ％、６．７５ｗｔ％、７．０ｗｔ％、７．２５ｗｔ％、７．５ｗｔ％、７．７５ｗｔ％、８．０ｗｔ％、８．２５ｗｔ％、８．５ｗｔ％、８．７５ｗｔ％、９．０ｗｔ％、９．２５ｗｔ％、９．５ｗｔ％、９．７５ｗｔ％、または１０．０ｗｔ％であってよい。

【０１７９】

Ｃ．送達ビヒクル

組成物は、送達ビヒクルをさらに含む。一実施形態では、送達ビヒクルは、徐放ビヒクルであり、例示的なビヒクルとして、ポリマー製剤、リポソーム、マイクロスフェア、埋込式デバイスまたは非ポリマー製剤が挙げられる。ここで、これらのビヒクルの例を記載する。

【０１８０】

１．リポソーム

リポソームは、球状二重層で配置された脂質から構成された小胞である。リポソームは、通常、小さい単層小胞（ＳＵＶ）、大きい単層小胞（ＬＵＶ）、多重層小胞（ＭＬＶ）または多小胞リポソーム（ＭＶＬ）と分類される。定義によると、ＳＵＶおよびＬＵＶは、１つの二重層だけを有しているが、ＭＬＶは、多数の同心二重層を含有する（例えば、Stryer、Biochemistry、第２版、W.H. Freeman & Co.、２１３頁（１９８１年）を参照されたい）。ＭＶＬは、最初、Kimら（Biochim、Biophys. Acta、７２８巻：３３９～３４８頁、１９８３年）によって報告され、粒子１つ当たり複数の非同心水性チャンバを含有している（それらの全体が参照によって本明細書に組み込まれる、米国特許第６，１３２，７６６号および第８，１８２，８３５号を参照されたい）。

【０１８１】

本発明の組成物において使用するのに適したリポソームには、小胞を形成する脂質から主に構成されたリポソームが含まれる。小胞を形成する脂質は、リン脂質によって例示される通り、水中で二重層小胞を自発的に形成することができる。リポソームはまた、脂質二重層、例えばコレステロールに組み込まれた他の脂質と、内部と接触している疎水性部分、二重層膜の疎水性領域、および二重層膜の外部極性表面に向かって配向した頭部部分を含むことができる。

【０１８２】

小胞を形成する脂質は、２つの炭化水素鎖、典型的にアシル鎖、および極性または非極性いずれかの頭部を有することができる。ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトール、およびスフィンゴミエリンなどのリン脂質を含めた、小胞を形成する様々な合成脂質および小胞を形成する自然に生じる脂質が存在し、その２つの炭化水素鎖は、典型的に、炭素原子約１４～２２個の間の長さであり、様々な不飽和度を有する。そのアシル鎖が様々な飽和度を有する前述の脂質およびリン脂質は、商業的に得ることができ、または公開されている方法に従って調製することができる。他の適切な脂質には、糖脂質およびコレステロールなどのステロールが含まれる。

【０１８３】

一実施形態では、小胞を形成する脂質は、特定される度合いの流動性または強剛性を達成し、血清中のリポソームの安定性を制御し、リポソームに封入された薬剤の放出速度を制御するように選択される。リポソームは、様々な技術によって調製することができる（例えば、Szoka, F., Jr.ら、Ann. Rev. Biophys. Bioeng. ９巻：４６７頁（１９８０年）、米国特許第５，６３１，０１８号を参照されたい）。ミセルおよびエマルションなどの、リポソーム以外の脂質ベースの送達ビヒクルが企図されることも理解されよう。

【０１８４】

一実施形態では、アミド型局所麻酔薬およびエノール酸ＮＳＡＩＤは、リポソームの水

性空間またはリポソームの脂質層に封入される。
【０１８５】
２．マイクロスフェア／微粒子／マイクロカプセル
別の実施形態では、送達ビヒクルは、マイクロスフェア、微粒子またはマイクロカプセルである。活性薬剤が組み込まれる相互接続した細孔を有する球形ポリマーマトリックスの形態のマイクロスフェアは、例えば米国特許第４，８１８，５４２号に記載されている。活性薬剤が組み込まれるか、または会合する１つまたは複数のポリマーから構成された微粒子は、ｉｎ　ｖｉｖｏ使用に適したポリ（ビニルピロリドン）およびポリ（アクリルアミド）などの生分解性または非生分解性ポリマーから作製され得る。マイクロスフェアまたは微粒子は、その場でデポーを形成する製剤の一部として、またはインプラントの一部として投与され得る。活性薬剤は、望ましい治療有効性を提供するために、マイクロスフェアまたは微粒子から、制御された方式で放出される。一実施形態では、徐放送達ビヒクルは、生体内分解性または生分解性ポリマーから構成されたマイクロスフェアである。別の実施形態では、アミド型局所麻酔薬およびエノール酸ＮＳＡＩＤは、マイクロスフェアに封入される。
【０１８６】
３．埋込式デバイス
活性薬剤を含有し、制御可能に放出するリザーバーを有する埋込式デバイスは、医療分野で公知である。一実施形態では、活性薬剤を埋め込み、徐放するための、浸透圧式、機械式、または電気機械式デバイスが提供される。埋込式デバイスの例は、米国特許第７，６５５，２５４号、同第８，６０３，０５１号および同第８，６０３，０７６号、ならびに米国特許出願公開第２００３／００３２９４７号に記載されている。
【０１８７】
４．非ポリマー製剤
送達ビヒクルは、薬学的に許容される非ポリマー担体の形態をとることもできる。例えば、非ポリマー製剤は、薬学的に許容される非ポリマー担体としてのスクロース酢酸イソブチル、およびベンジルアルコールなどの必要に応じての溶媒を含むことができる。非ポリマー製剤は、液体であってよい。この液体非ポリマー製剤は、投与後、約２４～３６時間、３６～４８時間、４８～６０時間、６０～７２時間、３～４日間または３～５日間の期間にわたって、対象に持続的な局所麻酔をもたらす。一実施形態では、送達ビヒクルは、約５０～８０ｗｔ％の間のスクロース酢酸イソブチルおよび約５～２５ｗｔ％の間のベンジルアルコール、あるいは５５～７５ｗｔ％の間のスクロース酢酸イソブチルおよび約１５～２５ｗｔ％の間のベンジルアルコールから構成され、１００ｗｔ％までの残部は活性薬剤である。この種類の例示的な非ポリマー製剤は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる欧州特許第１８０９３２９号に記載されている。
【０１８８】
一部の実施形態では、液体非ポリマー担体は、粘度計を使用して測定して、３７℃で約５０，０００ｍＰａ・ｓ未満の粘度を有する液体担体材料である。あるいは、担体は、粘度計を使用して３７℃で測定される場合、約１０，０００ｍＰａ・ｓ未満の粘度を有する。別の実施形態では、液体非ポリマー担体は、３７℃で約５，０００ｍＰａ・ｓ未満の粘度を有する液体担体材料である。さらに別の実施形態では、液体非ポリマー担体は、３７℃で約２，５００ｍＰａ・ｓ未満の粘度を有する液体担体材料である。
【０１８９】
別の実施形態では、非ポリマー製剤は、水溶液である。
【０１９０】
５．ポリマー製剤
徐放送達ビヒクルとしての例示的なポリマー製剤には、生体内分解性または生分解性ポリマーから構成された製剤が含まれる。ビヒクルは、生体内分解性または生分解性ポリマーから構成される場合、固体または半固体ビヒクルであってよい。生体内分解性および／または生分解性ポリマーは、当技術分野で公知であり、それらのポリマーには、ポリラク

チド、ポリグリコリド、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）コポリマー、ポリカプロラクトン、ポリ－３－ヒドロキシブチレート、およびポリオルトエステルが含まれるが、それらに限定されない。半固体ポリマーは、ガラス状態または粘性液体状態のいずれかで存在する。半固体ポリマーは、典型的に、室温未満のガラス転移温度（Ｔｇ）を示す。半固体ポリマーは、Ｔｇ未満では、ガラス状態で存在するとみなすことができ、Ｔｇを上回る温度では、ポリオルトエステルは、液体状態で存在するとみなすことができる。半固体ポリオルトエステルポリマーは、熱可塑性ポリマーではない。

【０１９１】

一実施形態では、生体内分解性または生分解性ポリマーは、エノール酸型ＮＳＡＩＤ、およびアミド型またはアニリド型麻酔薬の望ましい放出速度を達成するために、ある特定の分解または侵食速度をもたらすように選択される。送達ビヒクルおよび活性薬剤は、製剤化して、半固体または固体組成物を提供することができる。例えば、一実施形態では、ポリオルトエステルから構成された半固体送達ビヒクルが提供され、そのいくつかの例は、本明細書に記載される。別の実施形態では、送達ポリマービヒクルは、その場でインプラントまたはデポーを形成する。

【０１９２】

別の実施形態では、生分解性または生体内分解性ポリマーから構成された固体送達ビヒクルが提供され、ここで固体ビヒクルは、ロッドまたはディスクの形態である。ロッドおよびディスクは、患者への埋込みに適しており、活性薬剤が組み込まれる生分解性または生体内分解性ポリマーは、活性薬剤の放出を調整するように製剤化することができる。例えば、ロッドまたはディスクは、異なる生分解速度を有する異なるポリマーから製剤化することができ、または異なる分子量のポリマーを使用することができ、添加物質または添加剤を活性薬剤－ポリマーマトリックスに添加して、薬剤放出速度を調整することができる。ロッドまたはディスクは、前述の生分解性ポリマー、ならびにポリグラクチンおよびグリコリドとトリメチレンカーボネート（ＴＭＣ）のコポリマー（ポリグリコネート）を含めた、縫合糸に一般に使用され、かつ／または縫合糸に使用することができる材料を含むこともできる。

【０１９３】

一実施形態では、送達ビヒクルは、ポリオルトエステルから構成される。

【０１９４】

本明細書で提供される組成物に有用なポリオルトエステルは、一般に、ジケテンアセタールおよびジオールの反応から生じる交互残基から構成され、ここで、ジケテンアセタールから誘導された残基のそれぞれの隣接対は、反応したジオールの残基によって分離されている。ポリオルトエステルは、α－ヒドロキシ酸含有部分単位、すなわち、α－ヒドロキシ酸またはその環式ジエステルから誘導された部分単位、例えばグリコリド、ラクチド、またはそれらの組合せ、すなわちあらゆる比の、例えば７５：２５、６５：３５、５０：５０などのラクチド対グリコリドを含むポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）を含む部分単位を含むことができる。このような部分単位はまた、潜在性酸部分単位と呼ばれ、これらの潜在性酸部分単位はまた、本明細書で使用される場合、それらの末端ヒドロキシル基に起因して、より一般的な「ジオール」分類に該当する。ポリオルトエステルは、例えば、米国特許第４，５４９，０１０号および同第５，９６８，５４３号に記載されている通り調製することができる。本明細書で提供される組成物において使用するのに適した例示的なポリオルトエステルは、米国特許第８，２５２，３０４号に記載されている。

【０１９５】

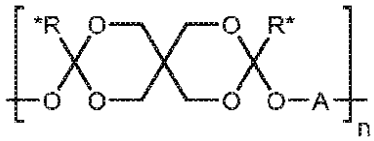
α－ヒドロキシ酸含有部分単位R^1のモルパーセンテージは、一般に、全ジオール構成成分の０～２０ｍｏｌ％の範囲である（R^1およびR^3は、以下に提供される）。１つまたは複数の実施形態では、ポリオルトエステル製剤におけるα－ヒドロキシ酸含有部分単位のモルパーセンテージは、少なくとも約０．０１モルパーセントである。ポリマーにおけるα－ヒドロキシ酸含有部分単位の例示的なパーセンテージは、約０～約５０モルパーセント、または約０～約２５モルパーセント、または約０．０５～約３０モルパーセント

、または約０．１～約２５モルパーセントである。例えば、一実施形態では、ポリマーにおけるα－ヒドロキシ酸含有部分単位のパーセンテージは、約０～約５０モルパーセントである。別の実施形態では、ポリマーにおけるα－ヒドロキシ酸含有部分単位のパーセンテージは、約０～約３０モルパーセントである。さらに別の特定の実施形態では、ポリマーにおけるα－ヒドロキシ酸含有部分単位のパーセンテージは、約０．０５～約２５モルパーセントである。さらに別の実施形態では、ポリマーにおけるα－ヒドロキシ酸含有部分単位のパーセンテージは、約０．１～約２５モルパーセント、約０．１～約５０モルパーセント、約１０～約４０モルパーセント、約５～約２５モルパーセント、約１０～約２５モルパーセント、または約１５～約２５モルパーセントである。例として、α－ヒドロキシ酸含有部分単位のパーセンテージは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２４、２６、２７、２８、２９または３０モルパーセントであってよく、それらの間にある、より低い任意の１つのモルパーセンテージ数値と、より高い任意のモルパーセンテージ数値の組合せによって形成された任意のあらゆる範囲を含む。一実施形態では、α－ヒドロキシ酸含有部分単位のパーセンテージは、４０モルパーセント未満または３０モルパーセント未満である。

【０１９６】

より具体的には、本明細書で提供される組成物および送達システムにおいて使用するためのポリ（オルトエステル）は、次式によって記載される。

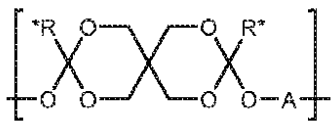
【化８】



I

式中、R＊は、$C_{1\sim4}$アルキル（例えば、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３またはＣ４アルキル）であり、ｎは、５～４００の範囲の整数であり、各部分単位におけるＡは、R^1またはR^3である。すなわち、式Ｉのポリマーの任意のモノマー単位

【化９】



において、Ａは、R^1またはR^3のいずれかであり得る。

【０１９７】

特定の実施形態では、R＊は、エチル（すなわち、Ｃ２アルキル）である。式Ｉ（R＊は、エチルである）による部分単位は、本明細書で提供されるジオールと、構造

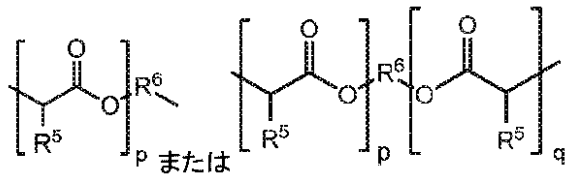
【化１０】

を有するジケテンアセタールである３，９－ジ（エチリデン）－２，４，８，１０－テトラオキサスピロ［５．５］ウンデカン（ＤＥＴＯＳＵ）の反応から得られる部分単位に相当する。

【０１９８】

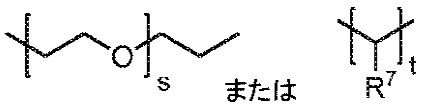
式Ｉを参照すると、既に記載される通り、Ａは、R^1に相当し得る。R^1は、

【化１１】



であり、ｐおよびｑは、それぞれ独立に、約１～２０の間の範囲の整数であり（例えば、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、および２０から選択される）、各Ｒ^{5}は、独立に、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルであり（例えば、Ｈ、またはＣ１、Ｃ２、Ｃ３もしくは Ｃ４アルキルである）、Ｒ^{6}は、

【化１２】

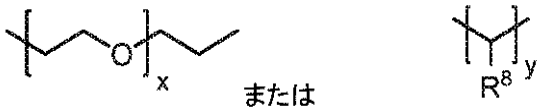


であり、ｓは、０～１０の整数であり（例えば、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０から選択される）、ｔは、２～３０の整数であり、Ｒ^{7}は、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルである（例えば、Ｈ、またはＣ１、Ｃ２、Ｃ３もしくはＣ４アルキルである）。１つまたは複数の特定の実施形態では、Ｒ^{7}は、Ｈである。Ｒ^{1}部分単位は、α－ヒドロキシ酸含有部分単位、すなわち、α－ヒドロキシ酸またはその環式ジエステルから誘導された部分単位である。

【０１９９】

式Ｉを参照すると、Ａはまた、Ｒ^{3}に相当し得る。Ｒ^{3}は、

【化１３】



であり、ｘは、１～１００の範囲の整数であり、ある特定の具体的な場合には、１、２、３、４、および５から選択され、ｙは、２～３０の範囲の整数であり、Ｒ^{8}は、水素またはＣ$_{1～4}$アルキル（Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３またはＣ４アルキル）である。

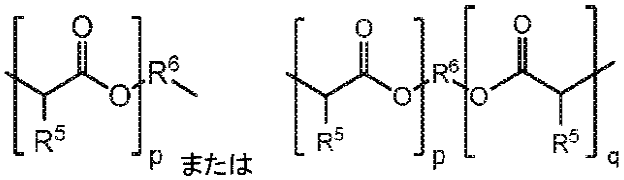
【０２００】

特定の実施形態では、Ｒ^{8}は、Ｈである。

【０２０１】

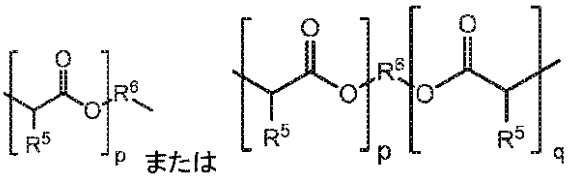
一部の実施形態では、ポリ（オルトエステル）は、Ａが、Ｒ^{1}またはＲ^{3}であり、Ｒ^{1}が、

【化１４】

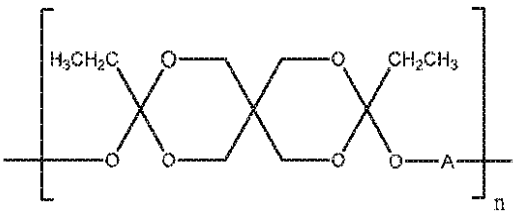


であり、ｐおよびｑが、それぞれ独立に、約１～２０の間の範囲の整数であり、Ｒ^{1}がポリ（オルトエステル）ポリマーに存在する場合、ｐの平均数またはｐおよびｑの合計（ｐ＋ｑ）の平均数が、約１～７の間であり（例えば、１、２、３、４、５、６、７）、ｘおよびｓが、それぞれ独立に、０～１０の範囲の整数であり、ｔおよびｙが、それぞれ独立に、２～３０の範囲の整数である、ポリ（オルトエステル）である。１つまたは複数の特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈである。

【０２０２】
さらなる特定のポリ（オルトエステル）は、Ａが、Ｒ[1]またはＲ[3]であり、Ｒ[1]が、
【化１５】



であり、ｐおよびｑが、それぞれ独立に、約１～２０の間、または約１～１５の間、または約１～１０の間で変わる整数であり、Ｒ[1]がポリ（オルトエステル）ポリマーに存在する場合、ｐの平均数またはｐおよびｑの合計（すなわち、ｐ＋ｑ）の平均数が約１～７の間である、ポリ（オルトエステル）である。さらに、ｘおよびｓの特定の範囲（前述の特定の実施形態を参照、または本明細書で提供される任意のポリオルトエステルを参照）は、それぞれが、独立に、０～７または１～５の範囲の整数である範囲である。同様に、ｔおよびｙに関する特定の範囲は、それぞれ独立に、２～１０で変わる範囲である。
【０２０３】
特定のポリオルトエステルは、Ｒ[5]が水素またはメチルである、ポリオルトエステルである。
【０２０４】
ある特定の具体的な実施形態では、ｓおよびｘは、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７および８から選択される。いくつかの特定の実施形態では、ｓは、２である。一部の他の特定の実施形態では、ｘは、２である。
【０２０５】
例示的なポリオルトエステルは、３，９－ジエチル－３，９－２，４，８，１０－テトラオキサスピロ［５．５］ウンデカン－３，９－ジイルと、Ａ
【化１６】



（式中、Ａは、前述の通りである）の交互残基を含む。
【０２０６】
本明細書に記載されるものなどのポリオルトエステルは、例示的なジケテンアセタールである、３，９－ジ（エチリデン）－２，４，８，１０－テトラオキサスピロ［５．５］ウンデカン（ＤＥＴＯＳＵ）
【化１７】

を、前述の１つまたは複数のジオール、例えばＨＯ－Ｒ[1]－ＯＨまたはＨＯ－Ｒ[3]－ＯＨと反応させることによって調製することができる。例示的なジオールとして、オリゴエチレングリコール、例えばトリエチレングリコール（ＴＥＧ）、α－ヒドロキシ酸で一方または両方の末端が修飾されたオリゴエチレングリコール、例えばオリゴエチレングリコールジグリコリドまたはオリゴエチレングリコールジラクチド、２～３０個の炭素原子のヒドロカルビルコアを有する有機ジオール、例えば１，６－ヘキサンジオール、１，１０－デカンジオール、ｃｉｓ／ｔｒａｎｓ１，４－シクロヘキサンジメタノール、パラ－メンタン－３，８－ジオール、１，４－ブタンジオール、１，５－ペンタンジオール、１，７

－ヘプタンジオール、１，８－オクタンジオール、１，１０－デカンジオール、１，１２－ドデカンジオール、およびその環式等価物（ヒドロキシル基は、シクロアルキル環またはアルキレン環内の任意の２つの位置にあってよい）が挙げられる。有機ジオールは、２～２０個の炭素原子を有することができる。有機ジオールは、直鎖、分岐または環式であってよく、飽和または不飽和であってもよい。一般に、不飽和ジオールは、１～３個の不飽和要素を有する。特定のポリ（オルトエステル）は、合計約１０～５０モルパーセントの、ヒドロカルビルコアを有する１つまたは複数の有機ジオールから誘導された部分単位を含有する。

【０２０７】

ＨＯ－Ｒ^{1}－ＯＨなどのジオールは、米国特許第５，９６８，５４３号およびHellerら、Ｊ．Polymer Sci、Polymer Letters編、１８巻：２９３～２９７頁（１９８０年）に記載されている通り調製される。例えば、ポリエステル部分を含む式ＨＯ－Ｒ^{1}－ＯＨのジオールは、式ＨＯ－Ｒ^{3}－ＯＨのジオールを、０．５～１０モル当量の間のラクチドまたはグリコリドなどのα－ヒドロキシ酸の環式ジエステルと反応させ、その反応を１００～２００℃で約１２時間～約４８時間進行させることによって調製することができる。反応に適した溶媒には、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピロリドン、テトラヒドロフラン、およびメチルブチルエーテルなどの有機溶媒が含まれる。ジオール生成物は、本明細書では一般に、別個の簡略化された実体、例えば、ＴＥＧジグリコリド（およびジオール反応生成物、例えばＴＥＧジグリコリド）と呼ばれるが、ジオールは実際には、反応物の反応性質、例えばグリコリドの開環に起因して、反応から得られる複合混合物であり、したがってＴＥＧジグリコリドという用語（または類似の生成物を指す任意の他の用語）は、一般に、生成物の平均的または全体的な性質を指すことを、当業者は理解されよう。

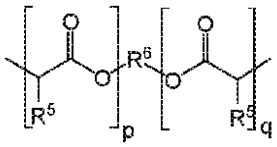
【０２０８】

特定のポリオルトエステルは、３，９－ジ（エチリデン）－２，４，８，１０－テトラオキサスピロ［５．５］ウンデカン（ＤＥＴＯＳＵ）を、１つまたは複数の反応性ジオールと反応させることによって調製される。一般に、ポリオルトエステルは、無水条件下で、ＤＥＴＯＳＵを２つまたはそれよりも多い反応性ジオールと反応させることによって調製される。特定のポリオルトエステルは、米国特許第８，２５２，３０５号に記載される通り、ＤＥＴＯＳＵを、トリエチレングリコールおよびトリエチレングリコールジグリコリドと反応させることによって調製される。ＤＥＴＯＳＵ－トリエチレングリコール－トリエチレングリコールジグリコリドから調製された特定のポリオルトエステルは、構成成分のモル比が９０：８０：２０であるが、構成成分の相対比は、前述の通り適切に変わり得る。

【０２０９】

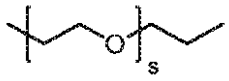
ＤＥＴＯＳＵとＴＥＧおよびＴＥＧジグリコリドの反応によって形成されたポリオルトエステルは、一般に、以下の部分単位を有するものとして説明することができ、ここでＲ^{1}は、トリエチレングリコールジグリコリド（グリコリドとＴＥＧの反応によって形成された）から誘導されたジオレート部分に相当し、Ｒ^{3}は、トリエチレングリコールから誘導されたジオレート部分に相当し、Ａは、Ｒ^{1}であり、Ｒ^{1}は、

【化１８】



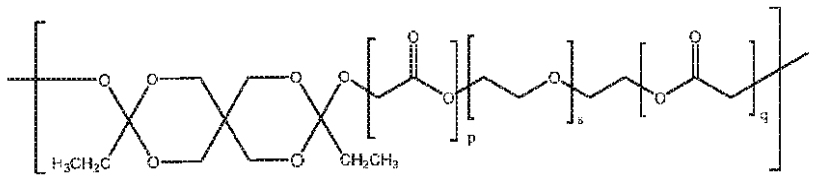
であり、Ｒ^{5}は、Ｈであり、Ｒ^{6}は、

【化１９】



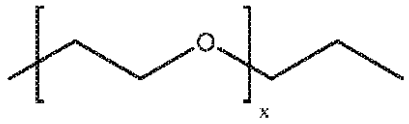
であり、得られるポリオルトエステルの構成成分は、

【化２０】



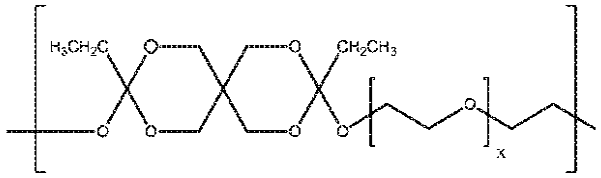
であり、ｐおよびｑの合計は、平均で２であり、ｓは２であり、ＡがＲ^{3}である場合には、Ｒ^{3}は、

【化２１】



であり、ｘは、２であり、得られるポリオルトエステルの部分単位または構成成分は、

【化２２】



である。本明細書に記載される様々なα－ヒドロキシ酸含有部分単位およびさらなるジオールから調製されたポリオルトエステルに対応する構造は、容易に想定され得る。

【０２１０】

例示的なポリオルトエステルは、約１０００Ｄａ～約２００，０００Ｄａ、例えば約２，５００Ｄａ～約１００，０００Ｄａまたは約３，５００Ｄａ～約２０，０００Ｄａまたは約４，０００Ｄａ～約１０，０００Ｄａまたは約５，０００Ｄａ～約８，０００Ｄａの重量平均分子量を有する。例示的な分子量（Ｄａ）は、２５００、５０００、５５００、６０００、６５００、７０００、７５００、８０００、８５００、９０００、９５００、１０，０００、２０，０００、３０，０００、４０，０００、５０，０００、６０，０００、７０，０００、８０，０００、９０，０００、１００，０００、１２０，０００、１５０，０００、１７５，０００および２００，０００、ならびにそれらの間の範囲であり、例示的な範囲には、前述の通りより低い任意の１つの分子量を、その選択されたより低い分子量に対して、先に提供される通りより高い任意の１つの分子量を組み合わせることによって形成された範囲が含まれる。

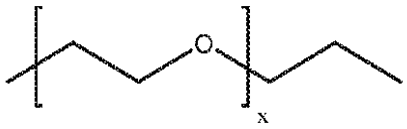
【０２１１】

送達システムのポリオルトエステルに関する特定の一実施形態では、ポリオルトエステルは、約２，５００ダルトン～１０，０００ダルトンの範囲の分子量を有する。

【０２１２】

一実施形態では、この節に記載されるポリ（オルトエステル）は、室温および室温を上回る温度の両方で半固体である。一実施形態では、８０～１００モル％のＲ^{3}を含有するポリオルトエステル（Ｒ^{3}は、

【化２３】

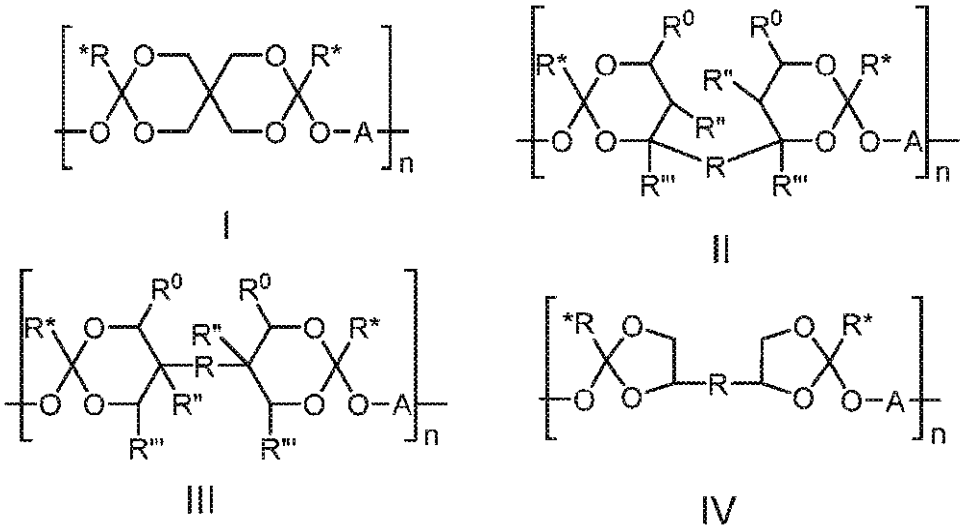


であり、ｘは、２である）は、室温および室温を上回る温度の両方で半固体ポリマーである。半固体ポリマーは、ガラス状態または粘性液体状態のいずれかで存在する。半固体ポリマーは、典型的に、室温未満のガラス転移温度（Ｔｇ）を示す。半固体ポリマーは、Ｔｇ未満では、ガラス状態で存在するとみなすことができ、Ｔｇを上回る温度では、ポリオルトエステルは、液体状態で存在するとみなすことができる。半固体ポリオルトエステルポリマーは、熱可塑性ポリマーではない。

【０２１３】

一般に、次式、式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩまたは式ＩＶのいずれか１つによるポリオルトエステルは、本明細書で提供される組成物および／または送達ビヒクルにおいて使用するのに適している。

【化２４】

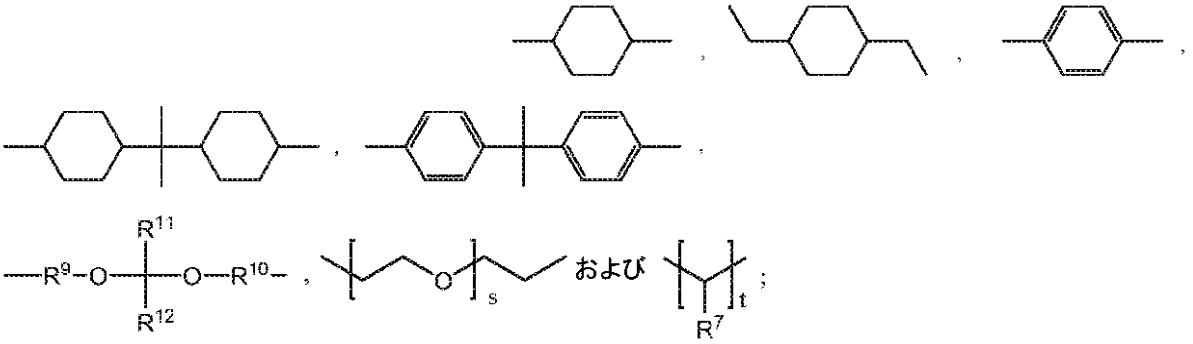


式Ｉ～ＩＶを参照すると、
Ｒは、結合、－（ＣＨ$_2$）$_a$－、または－（ＣＨ$_2$）$_b$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_c$－であり、ａは、１～１２の整数であり（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、および１２から選択される）、ｂおよびｃは、独立に、１～５の整数であり（例えば、１、２、３、４、および５から選択される）、
Ｒ＊は、Ｃ$_{1～4}$アルキルであり、
Ｒ^o、Ｒ’’およびＲ’’’は、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1～4}$アルキルであり、
ｎは、少なくとも５の整数であり、
Ａは、ジオールである。

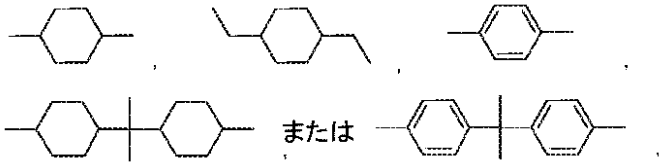
【０２１４】

例えば、本明細書に記載される組成物および送達ビヒクルは、式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩまたは式ＩＶのポリオルトエステルから構成することができ、この場合、
Ｒは、結合、－（ＣＨ$_2$）$_a$－、または－（ＣＨ$_2$）$_b$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_c$－であり、ａは、１～１２の整数であり、ｂおよびｃは、独立に、１～５の整数であり、
Ｒ＊は、Ｃ$_{1～4}$アルキルであり、
Ｒ^o、Ｒ’’およびＲ’’’は、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1～4}$アルキルであり、
ｎは、少なくとも５の整数であり、
Ａは、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、またはＲ^{4}であり、
Ｒ^{1}は、前述の段落に記載される通り、α－ヒドロキシ酸含有部分単位であり、

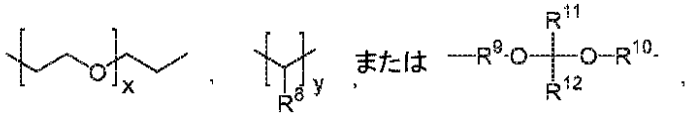
R^5は、水素または$C_{1\sim4}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル）であり、
R^6は、
【化２５】



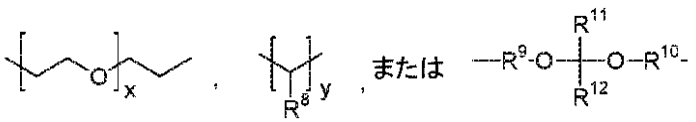
からなる群から選択され、
ｓは、０～１０の範囲の整数であり、
ｔは、２～３０の範囲の整数であり、
R^7は、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、
R^2は、
【化２６】



であり、
R^3は、
【化２７】



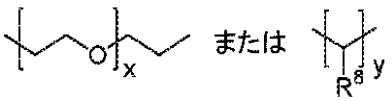
であり、
ｘは、０～２００の範囲の整数であり、
ｙは、２～３０の範囲の整数であり、
R^8は、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、
R^9およびR^{10}は、独立に、$C_{1\sim12}$アルキレンであり、
R^{11}は、水素もしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、R^{12}は、$C_{1\sim6}$アルキルであり、
またはR^{11}およびR^{12}は、一緒になって$C_{3\sim10}$アルキレンとなり、
R^4は、アミド、イミド、尿素、およびウレタン（カルバメート（carbmate））基から独立に選択される少なくとも１つの官能基を含有するジオールの残基である。
【０２１５】
ある特定の場合、ポリオルトエステルは、Ａが、R^1、R^3、またはR^4である、式Ｉ～ＩＶのいずれか１つによるポリオルトエステルであり、この場合、
R^3は、
【化２８】



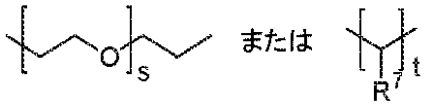
から選択され、
ｘは、０～１００の整数であり、
ｙは、２～３０の整数であり、
R^{8}は、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、
R^{9}およびR^{10}は、独立に、$C_{1\sim12}$アルキレンであり、
R^{11}は、水素もしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、R^{12}は、$C_{1\sim6}$アルキルであり、
またはR^{11}およびR^{12}は、一緒になって$C_{3\sim10}$アルキレンとなり、
R^{4}は、アミド、イミド、尿素、およびウレタン基から独立に選択される少なくとも１つの官能基を含有するジオールの残基であり、R^{5}は、水素または$C_{1\sim4}$アルキルである。

【０２１６】
ポリオルトエステルの特定の一実施形態では、式R^{1}を有するＡ単位の分率は、０～２０モルパーセントの間である。

【０２１７】
一例示的なポリオルトエステルは、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶによって記載され、この場合、
その単位のいずれも、R^{2}に等しいＡを有しておらず、
R^{3}は、
【化２９】



であり、
ｘは、１～１００の整数であり、
ｙは、２～３０の整数であり、
R^{6}は、
【化３０】



であり、
ｓは、１～１０の整数であり、
ｔは、２～３０の整数であり、
R^{5}、R^{7}、およびR^{8}は、独立に、水素またはメチルである。

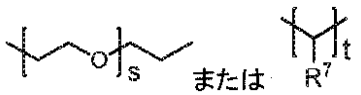
【０２１８】
式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶのさらなる代表的なポリオルトエステルは、R^{3}およびR^{6}が、共に－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_2$－（CH_2－CH_2）－であり、R^{5}が、メチルであり、ｐおよびｑが、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、および２０から選択されるポリオルトエステルである。

【０２１９】
式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶのポリオルトエステルの別の実施形態では、R^{3}およびR^{6}は、共に－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_9$－（CH_2－CH_2）－であり、R^{5}は、メチルであり、ｐまたはｐおよびｑの合計は、平均で２である。

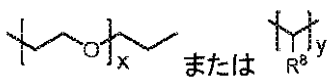
【０２２０】
別の変形形態では、ポリオルトエステルは、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶを有しており、Ｒは、－（CH_2）$_b$－Ｏ－（CH_2）$_c$－であり、ｂおよびｃは、共に２であり、R^{*}は、C_2アルキルである。

【０２２１】
式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶのさらなる代表的なポリオルトエステルは、R^{5}が、水

素またはメチルであり、R^6が、
【化３１】



であり、ｓが、１～１０の整数であり、あるいは一部の実施形態では、ｓが、１、２、３、または４から選択され、ｔが、特に２、３、４、５、６、７、８、９および１０から選択される２～３０の整数であり、R^7が、水素またはメチルであり、R^3が、
【化３２】



であり、ｘが、１～１０の整数であり、または一部の実施形態では、１、２、３もしくは４から選択され、ｙが、特に２、３、４、５、６、７、８、９および１０から選択される２～３０の整数であり、R^8が、水素またはメチルであり、R^4が、２～２０個の炭素原子（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、および２０個から選択される炭素原子）を有する脂肪族ジオールの残基から選択され、一部の実施形態では、R^4が、１つまたは２つのアミド、イミド、尿素、またはウレタン基によって中断された２～１０個の炭素原子を有する、ポリオルトエステルである。ある場合には、ポリオルトエステルにおけるＡがR^1である部分単位の割合は、約０．０１～５０モルパーセントである。ある特定の場合、ＡがR^1であるポリオルトエステルにおける部分単位の割合は、約０～約３０モルパーセントまたは約０．１～２５モルパーセントである。例示的なモルパーセンテージとして、ポリオルトエステルにおけるＡがR^1である部分単位の１０、１５、２０および２５モルパーセントが挙げられる。一実施形態では、モルパーセントは、２０である。さらに、１つまたは複数の実施形態では、ＡがR^2である部分単位の割合は、約２０パーセント未満、約１０パーセント未満または約５パーセント未満であり、ＡがR^4である部分単位の割合は、２０パーセント未満、約１０パーセント未満、または５パーセント未満である。
【０２２２】
ある特定の実施形態では、式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩおよび式ＩＶに示されるポリオルトエステルは、ジケテンアセタールおよびジオールの交互残基の１つであり、ジケテンアセタール残基のそれぞれの隣接対は、ジオールなどの１つのポリオールの残基によって分離されている。
【０２２３】
ポリオルトエステルの製造方法は、当技術分野で周知であり、例えば、米国特許第６，６１３，３５５号および同第８，２５２，３０４号に記載されている。
【０２２４】
６．必要に応じての溶媒および添加剤
組成物は、１つまたは複数の薬学的に許容される添加剤をさらに含むことができ、ここに、いくつかの例を記載する。
【０２２５】
送達ビヒクルがポリマー製剤であり、特にポリマーがポリオルトエステルである実施形態では、送達ビヒクルは、必要に応じて、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる２０１４年４月２１日出願の共有の米国特許出願第６１／９８２，３００号に記載されているものなどの有機酸を含むことができる。有機酸は、特に送達の初期段階中（例えば、投与後１～３日目）に、ビヒクルまたは組成物からのカイン型局所麻酔薬などの活性薬剤の放出を容易にする。一般に、有機酸は、カルボン酸である。最も適切な酸は、約３００ダルトン未満の分子量を有する有機酸である。代表的な有機酸として、例えば、フマル酸またはマレイン酸、エタン酸、プロパン酸、ブタン酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、安息香酸、サリチル酸およびアセチルサリチル酸、シュウ酸、マロン酸、コハク

酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸などが挙げられる。

【０２２６】

送達ビヒクルは、約０．０１ｗｔ％～０．６ｗｔ％または約０．０１ｗｔ％～０．２ｗｔ％のジカルボン酸を含むことができる。ビヒクルに含まれる有機酸添加物質の量は、少なくとも部分的に、特定の活性薬剤の識別、ビヒクルに含有されている活性薬剤の量、特定のポリオルトエステル、その量、および望ましい送達プロファイルに応じて決まる。

【０２２７】

所与の有機酸について、多量の有機酸を含むビヒクルほど、急速な放出速度を示し、その放出は、典型的に、投与後最初の１～３日間の間に最も顕著であり、均一組成物からの活性薬剤の結晶化を排除する。

【０２２８】

別の実施形態では、半固体ポリオルトエステルポリマー製剤の形態の送達ビヒクルは、１つまたは複数の液体添加剤を含有することもできる。添加剤は、薬学的に許容されるポリオルトエステルと適合性がある液体添加剤であり得る。このような添加剤は、室温で液体であり、ポリオルトエステルと容易に混和する。例示的なポリオルトエステルと適合性がある液体添加剤には、プロトン性および非プロトン性溶媒の両方が含まれる。プロトン性液体添加剤には、約２００Ｄａ～４，０００Ｄａの間の分子量を有するポリエチレングリコール、または約２００Ｄａ～４，０００Ｄａの間の分子量を有するポリエチレングリコール誘導体もしくはコポリマー、例えば末端キャップＰＥＧ、例えばモノメトキシポリエチレングリコール、またはＣ２～Ｃ１９脂肪族カルボン酸もしくはこのような酸の混合物のモノ－、ジ－もしくはトリグリセリド、ならびにアルコキシル化テトラヒドロフルフリルアルコールが含まれる。さらなる適切な液体添加剤には、アルコキシル化テトラヒドロフルフリルアルコールのＣ１～Ｃ４アルキルエーテル、およびＣ２～Ｃ１９脂肪族カルボン酸エステルなどが含まれる。半固体ビヒクルのための特定の添加剤は、４００、４５０、５００、５５０、６００および６５０Ｄａから選択される分子量を有するモノメトキシ－ＰＥＧである。

【０２２９】

さらなる液体添加剤には、非プロトン性溶媒が含まれる。使用するのに適した非プロトン性溶媒、ならびに非プロトン性溶媒を含む例示的なポリオルトエステルビヒクルは、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２０１４／０２７５０４６号に記載されている。生体適合性がある親水性の非プロトン性有機溶媒の例として、例えばアミド、例えばＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）、２－ピロリドン、Ｎ－エチル－２－ピロリドン、Ｎ－シクロヘキシル（cyclohexyl）－２－ピロリドン、ジメチルアセトアミドおよびジメチルホルムアミド；一塩基酸のエステル、例えば乳酸メチル、乳酸エチルおよび酢酸メチル；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシドおよびデシルメチルスルホキシド；ラクトン、例えばｅ－カプロラクトンおよびブチロラクトン；ケトン、例えばアセトンおよびメチルエチルケトン；ならびにエーテル、例えばジメチルイソソルビドおよびテトラヒドロフランが挙げられる。

【０２３０】

例示的な半固体組成物は、ポリオルトエステル、ＮＭＰまたはＤＭＳＯなどの液体添加剤、ブピバカインまたはロピバカインなどのカイン型局所麻酔薬、およびアプレピタントなどのＮＫ－１受容体アンタゴニスト、ならびに必要に応じて、マレイン酸などの有機酸添加物質を含む。半固体組成物の構成成分の相対濃度は、カイン局所麻酔薬（複数可）、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、ポリオルトエステル、ポリオルトエステルと適合性がある液体添加剤、および存在する場合には有機酸添加物質の量に応じて変わる。ポリオルトエステルと適合性がある液体添加剤の重量パーセントは、約１０～５０重量パーセント、または約１０～４０重量パーセント、または１０～３０重量パーセント、または１０～２５重量パーセント、または１～２０重量パーセント、または５～１５重量パーセント、または５～１０重量パーセントの範囲であり得る。ポリオルトエステルと適合性がある液体添加剤の例示的な量は、約５、６、７、８、９、１０、１２、１５、２０、２５、３０、

３５、４０、４５または５０重量パーセントである。
【０２３１】
別の実施形態では、本明細書に記載される組成物、特に、ポリオルトエステル、ＮＭＰまたはＤＭＳＯなどの液体添加剤、ブピバカインまたはロピバカインなどのカイン型局所麻酔薬、およびアプレピタントなどのＮＫ－１受容体アンタゴニスト、ならびに必要に応じて、有機酸添加物質を含む半固体組成物は、本出願に開示されるものなどの粘度低下トリグリセリド溶媒をさらに含む。
【０２３２】
半固体ポリマー製剤の形態の送達ビヒクルは、活性薬剤、ポリマー、例えばポリオルトエステル、必要に応じてのポリマー／ポリオルトエステルと適合性がある液体添加剤、ならびに所望に応じて任意の他のさらなる添加物質または添加剤を混合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。混合またはブレンドは、任意の適切な方法によって、一般に約５０℃未満の温度、例えば室温で実施され得るが、ある特定の場合、材料の性質に応じて、混合またはブレンドは、より高温で、例えば約２５～１００℃で実施され得る。混合またはブレンドは、一般に、室温で均一な、流動性の非粘性ビヒクルを得るために、さらなる溶媒がない状態で実施される。
【０２３３】
ポリマーと適合性がある液体添加剤は、典型的に、組成物の総重量に対して約５重量パーセント～約７０重量パーセントの範囲の量で、組成物に添加される。液体添加剤は、組成物中に、約５重量パーセント～約５０重量パーセントの範囲の量で存在し得る。他の実施形態では、液体添加剤は、組成物中に、約５～１０ｗｔ％、５～１５ｗｔ％、１０～６０ｗｔ％、１５～６０ｗｔ％、１５～５０ｗｔ％、２０～６０ｗｔ％、２５～５０ｗｔ％、３０～７０ｗｔ％、３０～６０ｗｔ％、３０～５０ｗｔ％、３５～７０ｗｔ％、３５～６０ｗｔ％または３５～５０ｗｔ％の範囲の量で存在する。
【０２３４】
活性薬剤（例えば、薬物）の放出速度は、ポリマーの組成および量を調整することによって、かつ／または必要に応じての添加物質／添加剤の選択および量によって制御することができる。ポリマーの化学構造（すなわち、使用されるモノマーの種類、またはコポリマーもしくはターポリマーのためのモノマーの比、ポリマー鎖上の末端基、ならびにポリマーの分子量）は、ポリマー材料の親水性または親油性を決定し、ポリマーデポーの分解時間に寄与する。より親水性が高いポリマー（例えば、ジオールモノマーが親水性であるポリオルトエステル、例えばトリエチレングリコール、テトラエチレングリコールまたはポリエチレングリコールなど）は、より急速な放出速度およびより短い放出期間が必要とされる適用に使用される。組成物は、放出期間にわたって望ましい治療効果をもたらすのに有効な量の送達ビヒクルおよび活性薬剤を含む。
【０２３５】
本出願では、ポリオルトエステルおよび他の組成物構成成分を記載するのに単数形が使用されているが、上述の群から選択される１つよりも多いポリオルトエステルおよび／または１つよりも多いカイン型局所麻酔薬もしくは上ＮＫ－１受容体アンタゴニストが、送達システムで使用され得ることが理解される。本明細書に記載される組成物の一部の実施形態では、組成物は、１つまたは複数のさらなる添加剤をさらに含む。一実施形態では、特定の添加剤は、組成物からの活性薬剤の放出に影響を及ぼさないものである。
【０２３６】
また、必須ではないが、着色剤および防腐剤などの他の薬学的に許容される不活性な薬剤も、組成物に組み込まれ得ることが理解される。
【０２３７】
７．カインおよびＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む水性組成物
本明細書に記載される通り、カイン型局所麻酔薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニストの組合せを投与することにより、対象において、驚くほど有効な疼痛緩和レベルおよび期間がもたらされることが発見された。本開示および本明細書で提供される指針に基づいて

、当業者には、カイン型局所麻酔薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニストの組合せはまた、等量の単独で投与されるカイン型局所麻酔薬またはＮＫ－１受容体アンタゴニストよりも有効であることが理解される。したがって、カイン型局所麻酔薬およびＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む水溶液も開示される。特定の実施形態では、水性組成物中のＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタントである。より特定の実施形態では、水性組成物は、アプレピタントおよびブピバカインを含む。

【０２３８】

水性の組合せに適したカイン型局所麻酔薬は、例えば、注射可能な溶液として市販されており、リドカイン、メピバカイン、ブピバカイン、およびエチドカインが挙げられるが、これらに限定されない。アプレピタントなどのＮＫ－１受容体アンタゴニストの薬学的に許容される溶液は、例えば、米国特許出願公開第１５／０１２，５３２号および米国特許第９，５６１，２２９号に開示されている。したがって、例えば、アプレピタントの薬学的に許容される溶液は、対象への投与前に、カイン型局所麻酔薬の溶液と混合され得る。例えば、混合は、投与前１時間未満、または投与前の２時間、４時間、６時間、８時間、１０時間、１２時間、１４時間、１６時間、１８時間、２０時間、２２時間もしくは２４時間以内に行われ得る。カイン型局所麻酔薬と、ＮＫ－１受容体アンタゴニストとの混合物は、同量のカイン型局所麻酔薬またはＮＫ－１受容体アンタゴニスト単独のいずれかよりも有効な疼痛緩和をもたらす。疼痛緩和をもたらすこのような組合せ製剤のより高い有効性は、例えば、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙアッセイを使用して測定することができ、ここで、対象の疼痛耐性は、いずれかの活性薬剤単独を投与した場合よりも、メロキシカムおよびアミド型局所麻酔薬の組合せを投与した場合の方が高い。

【０２３９】

したがって、一実施形態では、治療有効量のアプレピタントおよび治療有効量のカイン型局所麻酔薬を含む水性医薬組成物が企図される。一実施形態では、組成物の、対象への投与は、投与後の約４日間～約６日間の期間、対象へ疼痛緩和をもたらす。

【０２４０】

別の実施形態では、治療有効量のアプレピタントを含む水溶液が提供され、ここで、溶液は、治療有効量のカイン型局所麻酔薬を含む医薬溶液に添加して、それを必要とする対象に投与するのに適した混合溶液を作製するのに適している。一実施形態では、混合溶液の、対象への投与は、投与後の約４時間～約１２時間の期間、あるいは約４～２４時間、または２～４時間、または２～６時間、または３～５時間の期間、対象へ疼痛緩和をもたらす。

【０２４１】

一実施形態では、混合溶液は、疼痛の対象を処置するための方法における使用のためであり、方法は、アプレピタントの医薬溶液を、カイン型局所麻酔薬の医薬溶液と混合して、混合溶液を調製することと、混合溶液を、混合溶液を調製してから２４時間以内に対象に投与することとを含む。方法はまた、疼痛に関して対象を予防的に処置することを含み得る。

【０２４２】

一実施形態では、アプレピタント、ブピバカインまたはロピバカイン、メロキシカム、およびポリオルトエステルを含む組成物が提供される。一部の実施形態では、ポリオルトエステルは、式Ｉ～ＩＶのいずれかである。一部の実施形態では、組成物は、非プロトン性溶媒、有機酸、粘度低下剤から選択される少なくとも１つをさらに含む。一部の実施形態では、組成物は、アプレピタント、ブピバカイン、メロキシカム、マレイン酸、ＤＭＳＯまたはＮＭＰ、トリアセチン、およびポリオルトエステルを含む。

【０２４３】

ＩＩＩ．術後疼痛を処置する方法

本開示はまた、術後疼痛の処置を必要とする患者において、術後疼痛を処置する方法を対象とする。方法は、それを必要とする患者に、ＮＫ－１受容体アンタゴニストを、鎮痛薬と組み合わせて投与することを含む。

【０２４４】
一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体および鎮痛薬は、同時に投与され、ここで、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、鎮痛薬および薬学的に許容される添加剤も含む医薬組成物において投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体および鎮痛薬は、同時に投与され、ここで、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、鎮痛薬を含む組成物とは分離している医薬組成物において投与される。
【０２４５】
一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体および鎮痛薬は、逐次投与され、ここで、ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬は、送達ビヒクルを含む別々の医薬組成物中に存在し、それらはそれぞれ、薬学的に許容される添加剤をさらに含んでもよい。
【０２４６】
一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、それを必要とする患者に、手術前に投与され、鎮痛薬は、手術中に投与される。一部の実施形態では、鎮痛薬は、それを必要とする患者に、手術前に投与され、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、手術中に投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬は共に、それを必要とする患者に、手術後に投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬は共に、手術前に投与される。
【０２４７】
一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、術後疼痛処置を必要とする患者に、ＮＫ－１受容体アンタゴニストを、局所麻酔薬、オピオイド、ＮＳＡＩＤ、抗痙攣薬、セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤（ＳＮＲＩ）、アセトアミノフェン、ならびに三環系抗うつ薬から選択される鎮痛薬と組み合わせて投与することを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、術後疼痛処置を必要とする患者に、ＮＫ－１受容体アンタゴニストを、局所麻酔薬と組み合わせて投与することを含む。
【０２４８】
一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、術後疼痛処置を必要とする患者に、ＮＫ－１受容体アンタゴニストを、局所麻酔薬、オピオイド、ＮＳＡＩＤ、抗痙攣薬、セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤（ＳＮＲＩ）、アセトアミノフェン、ならびに三環系抗うつ薬から選択される２つの鎮痛薬と組み合わせて投与することを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、術後疼痛処置を必要とする患者に、ＮＫ－１受容体アンタゴニストを、アセトアミノフェンおよびオピオイドと組み合わせて投与することを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、術後疼痛処置を必要とする患者に、ＮＫ－１受容体アンタゴニストを、局所麻酔薬およびＮＳＡＩＤと組み合わせて投与することを含む。
【０２４９】
一部の実施形態では、方法は、手術後に、１、２、３、４、５、または６日間毎日の、ＮＫ－１受容体アンタゴニストの投与をさらに含む。
【０２５０】
一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、術後疼痛処置を必要とする患者に、（１）ＮＫ－１受容体アンタゴニストを、手術前に（例えば、一度）および手術後は１～６日間毎日、および（２）局所麻酔薬を、手術中に投与することを含む。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタントである。一部の実施形態では、鎮痛薬は、ブピバカインまたはロピバカインなどの局所麻酔薬、およびメロキシカムなどのＮＳＡＩＤの両方を含む。
【０２５１】
一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、術後疼痛処置を必要とする患者に、（１）ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよびＮＳＡＩＤを、手術前に（例えば、一度）および手術後は１～６日間毎日一度、および（２）局所麻酔薬を、手術中に投与することを含む。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタントである。一部の実施形態では、ＮＳＡＩＤは、メロキシカムである。一部の実施形態では、局所

麻酔薬は、ブピバカインまたはロピバカインである。

【０２５２】

一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストの投与は、静脈内投与または経口投与などの全身投与によるものである。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストの投与は、局所投与などの局所的な投与によるものである。

【０２５３】

一部の実施形態では、鎮痛薬の投与は、経口または静脈内投与などの全身投与によるものである。一部の実施形態では、鎮痛薬の投与は、局所投与などの局所的な投与によるものである。

【０２５４】

一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬を含む組成物の投与は、組成物の経口または静脈内投与などの全身投与によるものである。一部の実施形態では、組成物の投与は、組成物の局所用投与などの局所的な投与によるものである。

【０２５５】

Ａ．ＮＫ－１受容体アンタゴニスト

方法における使用に適したＮＫ－１受容体アンタゴニストとして、ＲＰ６７５８０（（３ａＲ，７ａＲ）－オクタヒドロ－２－［１－イミノ－２－（２－メトキシフェニル）エチル］－７，７－ジフェニル－４Ｈ－イソインドール））、ＷＩＮ５１０７８（１７－β－ヒドロキシ－１７－α－エチニル－５－α－アンドロスタノ［３，２－ｂ］ピリミド［１，２－ａ］ベンズイミダゾール）、１－７３３，０６０（（２Ｓ，３Ｓ）－３－［［３，５－ビス（トリスフルオロメチル）フェニル］メトキシ］－２－フェニルピペリジン塩酸塩）、１－７０３，６０６（ｃｉｓ－２－（ジフェニルメチル）－Ｎ－（［２－ヨードフェニル］メチル）－１－アザビシクロ（２．２．２）オクタン－３－アミン）、ＭＤＬ１０５，２１２（（Ｒ）－１－［２－［３－（３，４－ジクロロフェニル）－１－（３，４，５－トリメトキシベンゾイル）－ピロリジン－３－イル］－エチル］－４－フェニルピペリジン－４－カルボキサミド塩酸塩）、セルロピタント、マロピタント、アンタゴニストＤ、アプレピタント、ホスアプレピタント、Ｒ１１６３０１、ＣＧＰ４９８２３、ＣＰ－９６３４５、ＣＰ－９９９９４、ＧＲ－２０３０４０、ＭＤＬ－１０３３９２、ｌ－７６０７３５、ＳＤＺ－ＮＫＴ－３４３、ノルピタニチウム（ＳＲ－１４０３３３）、ＡＶ６０８、ロラピタント、ＳＣＨ９００９７８、ＡＶ６０８、ＧＳＫ４２４８８７（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、ＧＳＫ２０６１３６（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、ＧＲ－２０５１７１、ＣＰ－９９９９４、ＴＡＫ６３７（（Ｓ）－７－（３，５－ビス－トリフルオロメチル－ベンジル）－９－メチル－５－ｐ－トリル－８，９，１０，１１－テトラヒドロ－７Ｈ－１，７，１１ａ－トリアザ－シクロオクタ［ｂ］ナフタレン－６，１２－ジオン）、ＬＹ３０３８７０（［（Ｒ）－１－［Ｎ－（２－メトキシベンジル）アセチルアミノ］－３－（１Ｈ－インドール－３－イル）－２－［Ｎ－（２－（４－（ピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）アセチル）アミノ］プロパン］）、ＬＹ６８６０１７（（２－クロロ－フェニル）－｛２－［５－ピリジン－４－イル－１－（３，５－ビストリフルオロメチル－ベンジル）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４－イル］－ピリジン－３－イル｝－メタノン）、Ｅ－６００６、カソピタント／ＧＷ６７９７６９（（２Ｒ，４Ｓ）－４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル］－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミド）、ベスチピタント、オルベピタントおよびオルベピタントマレエート、ベフェツピタント、ネツピタント、エズロピタント、ＣＰ－１２２７２１、ＭＰＣ－４５０５（Ｍｙｒｉａｄ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．）、ＣＰ－１２２７２１（Ｐｆｉｚｅｒ，Ｉｎｃ．）、ＣＪ－１２，２５５（Ｐｆｉｚｅｒ，Ｉｎｃ．）、ＳＲＲ２４０６００（Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ）、またはＴＡ－５５３８（Ｔａｎａｂｅ Ｓｅｉｙａｋｕ Ｃｏ．）（それらのすべての薬学的に許容される塩を含む）が挙げられる。

【０２５６】

Ｂ．鎮痛薬

本明細書に開示されるような術後疼痛を処置するための方法において使用される鎮痛薬は、疼痛の処置のための活性薬剤を指す。活性薬剤は、局所麻酔薬、オピオイド、ＮＳＡＩＤ、抗痙攣薬、セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤（ＳＮＲＩ）、アセトアミノフェン、ならびに三環系抗うつ薬から選択される。

【０２５７】

局所麻酔薬は、「カイン」分類のものであってもよく、それらとして、例えば、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、ピペロカイン、プロポキシカイン、プロカイン、プロパラカイン、テトラカイン、アルチカイン、ブピバカイン、ジブカイン、レボブピバカイン、リドカイン、メピバカイン、プロロカイン（prolocaine）、ロピバカイン、およびトリメカインが挙げられる。一部の実施形態では、局所麻酔薬は、ブピバカイン、ロピバカイン、レボブピバカイン、ジブカイン、メピバカイン、プロカイン、リドカイン、およびテトラカインから選択される。他の局所麻酔薬として、例えば、サキシトキシン、ネオサキシトキシン、テトロドトキシン、メントール、オイゲノール、およびスピラントールが挙げられる。本明細書に開示される方法では、局所麻酔薬は、ＦＤＡに認可されている医薬組成物の形態および／または用量レジメンで投与され得る。

【０２５８】

オピオイドは、麻薬性鎮痛薬のタイプである。オピオイドは、脳、脊髄および身体の他の領域におけるオピオイド受容体に結合することによって機能し、脳への疼痛メッセージおよび疼痛感を低減させる。オピオイド鎮痛剤として、例えば、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デキストロモラミド、デゾシン、デキストロプロポキシフェン、ジアモルヒネ、フェンタニル、アルフェンタニル、スフェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ケトベミドン、レボメタジル、メピリジン（mepiridine）、メサドン、モルヒネ、ナルブフィン、アヘン、オキシコドン、パパベレタム、ペンタゾシン、ペチジン、フェノペリジン、ピリトラミド、デキストロプロポキシフェン、レミフェンタニル、チリジン、トラマドール、コデイン、ジヒドロコデイン、メプタジノール、デゾシン、エプタゾシン、およびフルピルチンが挙げられる。本明細書に開示される方法では、オピオイドは、ＦＤＡに認可されている医薬組成物の形態および／または用量レジメンで投与され得る。

【０２５９】

ＮＳＡＩＤは、シクロオキシゲナーゼの活性を阻害することによって機能する。ＮＳＡＩＤは、例えば、サリチル酸エステル、プロピオン酸誘導体、酢酸誘導体、エノール酸誘導体、アントラニル酸誘導体、選択的ｃｏｘ－２阻害剤、スルホンアニリド、ならびにクロニキシン、リコフェロン、およびＨ－ハルパギドなどのその他に分類され得る。例示的なＮＳＡＩＤとして、ケトプロフェン、ジクロフェナク、ジフルサニル、エトドラク、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、トルメチン、ピロキシカム、セレコキシブ、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、ロフェコキシブ、スリンダク、バルデコキシブ、アスピリン、およびアセトアミノフェンが挙げられる。一部の実施形態では、ＮＳＡＩＤは、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブを含むコキシブ誘導体から選択される。一部の実施形態では、ＮＳＡＩＤは、例えば、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム、およびフェニルブタゾンを含むエノール酸誘導体から選択される。一部の実施形態では、ＮＳＡＩＤは、イブプロフェンである。本明細書に開示される方法では、ＮＳＡＩＤは、ＦＤＡに認可されている医薬組成物の形態および／または用量レジメンで投与され得る。例えば、ＮＳＡＩＤは、イブプロフェンの静脈内注射形態であるＣａｌｄｏｌｏｒ（登録商標）として投与することができる。さらに、例えば、ＮＳＡＩＤは、ジクロフェナクの局所ゲル形態であるＶｏｌｔａｒｅｎ（登録商標）ゲルとして投与される。

【０２６０】

フェノバルビタール、クロナゼパム、バルプロ酸、トピラマート、ガバペンチン、プレ

ガバリンおよびチアガビンなどの抗痙攣薬は、抗痛覚過敏および抗侵害受容活性を有し得る。本明細書に開示される方法では、抗痙攣薬は、ＦＤＡに認可されている医薬組成物の形態および／または用量レジメンで投与され得る。例えば、ガバペンチンは、ガバペンチンの錠剤形態であるＧｒａｌｉｓｅ（登録商標）として投与することができ、プレガバリンは、プレガバリンのカプセルまたは経口溶液形態であるＬｙｒｉｃａ（登録商標）として投与することができる。

【０２６１】

ＳＮＲＩは、うつ病の処置に有効な薬のクラスである。ＳＮＲＩはまた、長期疼痛などの状態を処置するのにも使用される（Ｔｏｍは、文献で、ＳＮＲＩは、神経痛を処置するのに使用されると述べている）。うつ病を処置するためのＦＤＡによって認可されているＳＮＲＩとして、デスベンラファキシン、デュロキセチン、レボミルナシプラン、およびベンラファキシンが挙げられる。本明細書に開示される方法では、ＳＮＲＩは、ＦＤＡに認可されている医薬組成物の形態および／または用量レジメンで投与され得る。例えば、デュロキセチンは、デュロキセチンのカプセル形態であるＣｙｍｂａｌｔａ（登録商標）として投与することができる。

【０２６２】

三環系抗うつ薬もまた、疼痛処置に有効であることがわかっている。三環系抗うつ薬として、アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン、ドキセピン、ノルトリプチリン、およびデシプラミンが挙げられる。本明細書に開示される方法では、三環系抗うつ薬は、ＦＤＡに認可されている医薬組成物の形態および／または用量レジメンで投与され得る。

【０２６３】

アセトアミノフェンは、例えば、術後疼痛緩和に使用される軽度～中等度の疼痛および中程度～重度の疼痛の両方に関して、疼痛管理に使用される。本明細書に開示される方法では、アセトアミノフェンは、ＦＤＡによって認可されているアセトアミノフェンの注射形態であるＯｆｉｒｍｅｖ（登録商標）として投与することができる。

【０２６４】

本明細書に開示される方法では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、薬学的に許容される添加剤をさらに含む医薬組成物の形態で投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、鎮痛薬も含む医薬組成物において投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、上記で開示されるようなカイン型局所麻酔薬も含む医薬組成物において投与される。

【０２６５】

Ｃ．別々の組成物において投与されるＮＫ－１受容体アンタゴニストおよび鎮痛薬

一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、鎮痛薬を含む医薬組成物とは分離している医薬組成物において投与され、すなわち、ＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む医薬組成物は、鎮痛薬を含まない。これらの実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む医薬組成物は、その内容全体が、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第１５／０１２，５３２号に記載される水中油型エマルションであり得る。

【０２６６】

１．鎮痛薬を有さないＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む医薬組成物

一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、乳化剤、油、共界面活性剤、等張化剤、ｐＨ調節剤、および水を含む水中油型エマルションである医薬組成物の形態で投与される。

【０２６７】

エマルションは、静脈内注射用であり、製剤の有効期限中、物理的および化学的に安定なままであり得る。

【０２６８】

一部の実施形態では、油は、ヤシ油、オリーブ油、ダイズ油、サフラワー油、トリグリセリド、グリセリン酸オクチルおよびグリセリン酸デシル、オレイン酸エチル、リノール

酸グリセリル、リノール酸エチル、オレイン酸グリセリル、オレイン酸／リノール酸コレステリルまたはそれらの混合物からなる群から選択される。他の実施形態では、油は加水分解される。さらに別の実施形態では、油は、構造的に修飾される。

【０２６９】

一部の実施形態では、乳化剤は、リン脂質を含む。別の実施形態では、乳化剤は、卵リン脂質、ダイズリン脂質、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、混合鎖リン脂質、リゾリン脂質、水素化リン脂質、部分的水素化リン脂質、およびそれらの混合物からなる群から選択される。

【０２７０】

一部の実施形態では、共界面活性剤は、アルコールを含む。他の実施形態では、共界面活性剤は、エタノールである。

【０２７１】

一部の実施形態では、ｐＨ調節剤は、オレイン酸塩またはその薬学的に許容される塩を含む。他の実施形態では、オレイン酸塩は、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウムまたはオレイン酸アンモニウムである。さらに他の実施形態では、ｐＨ調節剤は、オレイン酸ナトリウムまたはその薬学的に許容される塩である。

【０２７２】

一部の実施形態では、ｐＨ調節剤は、緩衝液を含む。他の実施形態では、緩衝液は、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、Ｔｒｉｓ緩衝液、炭酸緩衝液、コハク酸緩衝液、マレイン酸緩衝液およびホウ酸緩衝液からなる群から選択される。さらに他の実施形態では、緩衝液は、リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）、改質されたＰＢＳ（ＰＢＳ－ｍｏｄ）およびクエン酸緩衝液の群から選択される。

【０２７３】

一部の実施形態では、ｐＨ調節剤は、オレイン酸塩および緩衝液を含む。他の実施形態では、オレイン酸塩は、オレイン酸ナトリウムであり、緩衝液は、Ｔｒｉｓ緩衝液である。

【０２７４】

一部の実施形態では、ｐＨ調節剤は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、Ｔｒｉｓ、リノール酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸アンモニウム、炭酸カリウム、リノール酸カリウム、およびそれらの混合物からなる群から選択される。

【０２７５】

一部の実施形態では、組成物は、約５ｗｔ／ｗｔ％（重量／重量％）～１５ｗｔ／ｗｔ％、５ｗｔ／ｗｔ％～１０ｗｔ／ｗｔ％、７ｗｔ／ｗｔ％～１０ｗｔ／ｗｔ％、８ｗｔ／ｗｔ％～９ｗｔ／ｗｔ％、または９ｗｔ／ｗｔ％～１０ｗｔ／ｗｔ％の油を含む。別の実施形態では、組成物は、約８ｗｔ／ｗｔ％、８．５ｗｔ／ｗｔ％、９ｗｔ／ｗｔ％、９．５ｗｔ／ｗｔ％、１０ｗｔ／ｗｔ％、または１０．５ｗｔ／ｗｔ％の油を含む。さらに他の実施形態では、油は、ダイズ油である。

【０２７６】

一部の実施形態では、組成物は、約１０ｗｔ／ｗｔ％～２０ｗｔ／ｗｔ％、１２ｗｔ／ｗｔ％～１７ｗｔ／ｗｔ％、１３ｗｔ／ｗｔ％～１６ｗｔ／ｗｔ％、１３ｗｔ／ｗｔ％～１５ｗｔ／ｗｔ％、１４ｗｔ／ｗｔ％～１５ｗｔ／ｗｔ％、または１３ｗｔ／ｗｔ％～１４ｗｔ／ｗｔ％の乳化剤を含む。他の実施形態では、組成物は、約１３ｗｔ／ｗｔ％、１３．５ｗｔ／ｗｔ％、１４ｗｔ／ｗｔ％、１４．５ｗｔ／ｗｔ％、１５ｗｔ／ｗｔ％、１６ｗｔ／ｗｔ％、１７ｗｔ／ｗｔ％、１８ｗｔ／ｗｔ％、１９ｗｔ／ｗｔ％または２０ｗｔ／ｗｔ％の乳化剤を含む。さらに他の実施形態では、乳化剤は、レシチンである。他の実施形態では、レシチンは、卵黄レシチンである。

【０２７７】

一部の実施形態では、組成物は、約０．０５ｗｔ／ｗｔ％～１．５ｗｔ／ｗｔ％、０．

１ｗｔ／ｗｔ％～１．０ｗｔ／ｗｔ％、０．２ｗｔ／ｗｔ％～０．８ｗｔ／ｗｔ％、０．３ｗｔ／ｗｔ％～０．７ｗｔ／ｗｔ％、０．４ｗｔ／ｗｔ％～０．６ｗｔ／ｗｔ％、０．４ｗｔ／ｗｔ％～０．５ｗｔ／ｗｔ％のオレイン酸塩またはその塩を含む。他の実施形態では、組成物は、約０．０５ｗｔ／ｗｔ％、０．１ｗｔ／ｗｔ％、０．２ｗｔ／ｗｔ％、０．３ｗｔ／ｗｔ％、０．４ｗｔ／ｗｔ％、０．４５ｗｔ／ｗｔ％、０．５ｗｔ／ｗｔ％、０．６ｗｔ／ｗｔ％、０．７ｗｔ／ｗｔ％、０．８ｗｔ／ｗｔ％、０．９ｗｔ／ｗｔ％、１．０ｗｔ／ｗｔ％または１．５ｗｔ／ｗｔ％のオレイン酸塩またはその塩を含む。さらに他の実施形態では、オレイン酸塩は、オレイン酸ナトリウムである。さらに別の実施形態では、オレイン酸塩またはオレイン酸ナトリウムは、ｐＨ調節剤である。

【０２７８】

一部の実施形態では、組成物は、約２０ｗｔ／ｗｔ％～５０ｗｔ／ｗｔ％、３０ｗｔ／ｗｔ％～５０ｗｔ／ｗｔ％、３５ｗｔ／ｗｔ％～４５ｗｔ／ｗｔ％、３０ｗｔ／ｗｔ％～４５ｗｔ／ｗｔ％、３７ｗｔ／ｗｔ％～４２ｗｔ／ｗｔ％、３８ｗｔ／ｗｔ％～４０ｗｔ／ｗｔ％、３０ｗｔ／ｗｔ％、３１ｗｔ／ｗｔ％、３２ｗｔ／ｗｔ％、３３ｗｔ／ｗｔ％、３４ｗｔ／ｗｔ％、３５ｗｔ／ｗｔ％、３６ｗｔ／ｗｔ％、３７ｗｔ／ｗｔ％、３８ｗｔ／ｗｔ％、３９ｗｔ／ｗｔ％、４０ｗｔ／ｗｔ％、４１ｗｔ／ｗｔ％、４２ｗｔ／ｗｔ％、４３ｗｔ／ｗｔ％、４４ｗｔ／ｗｔ％、４５ｗｔ／ｗｔ％、４６ｗｔ／ｗｔ％、４７ｗｔ／ｗｔ％、４８ｗｔ／ｗｔ％、４９ｗｔ／ｗｔ％、５０ｗｔ／ｗｔ％の、組成物の単位における油、乳化剤およびオレイン酸塩の重量の合計当たりの油の重量のパーセンテージとして表される油を含む。他の実施形態では、油は、ダイズ油である。

【０２７９】

一部の実施形態では、組成物は、約２０ｗｔ／ｗｔ％～５０ｗｔ／ｗｔ％、３０ｗｔ／ｗｔ％～５０ｗｔ／ｗｔ％、３５ｗｔ／ｗｔ％～４５ｗｔ／ｗｔ％、３０ｗｔ／ｗｔ％～４５ｗｔ／ｗｔ％、３７ｗｔ／ｗｔ％～４２ｗｔ／ｗｔ％、３８ｗｔ／ｗｔ％～４０ｗｔ／ｗｔ％、３０ｗｔ／ｗｔ％、３１ｗｔ／ｗｔ％、３２ｗｔ／ｗｔ％、３３ｗｔ／ｗｔ％、３４ｗｔ／ｗｔ％、３５ｗｔ／ｗｔ％、３６ｗｔ／ｗｔ％、３７ｗｔ／ｗｔ％、３８ｗｔ／ｗｔ％、３９ｗｔ／ｗｔ％、４０ｗｔ／ｗｔ％、４１ｗｔ／ｗｔ％、４２ｗｔ／ｗｔ％、４３ｗｔ／ｗｔ％、４４ｗｔ／ｗｔ％、４５ｗｔ／ｗｔ％、４６ｗｔ／ｗｔ％、４７ｗｔ／ｗｔ％、４８ｗｔ／ｗｔ％、４９ｗｔ／ｗｔ％、５０ｗｔ／ｗｔ％の、組成物の単位における油および乳化剤の重量の合計当たりの油の重量のパーセンテージとして表される油を含む。他の実施形態では、油は、ダイズ油である。

【０２８０】

一部の実施形態では、組成物は、約４０ｗｔ／ｗｔ％～８０ｗｔ／ｗｔ％、５０ｗｔ／ｗｔ％～７０ｗｔ／ｗｔ％、５５ｗｔ／ｗｔ％～６５ｗｔ／ｗｔ％、５７ｗｔ／ｗｔ％～６３ｗｔ／ｗｔ％、５８～６０ｗｔ／ｗｔ％、３５ｗｔ／ｗｔ％～４０ｗｔ／ｗｔ％、３０ｗｔ／ｗｔ％～４０ｗｔ／ｗｔ％、５０ｗｔ／ｗｔ％、５１ｗｔ／ｗｔ％、５２ｗｔ／ｗｔ％、５３ｗｔ／ｗｔ％、５４ｗｔ／ｗｔ％、５５ｗｔ／ｗｔ％、５６ｗｔ／ｗｔ％、５７ｗｔ／ｗｔ％、５８ｗｔ／ｗｔ％、５９ｗｔ／ｗｔ％、６０ｗｔ／ｗｔ％、６１ｗｔ／ｗｔ％、６２ｗｔ／ｗｔ％、６３ｗｔ／ｗｔ％、６４ｗｔ／ｗｔ％、６５ｗｔ／ｗｔ％、６６ｗｔ／ｗｔ％、６７ｗｔ／ｗｔ％、６８ｗｔ／ｗｔ％、６９ｗｔ／ｗｔ％、７０ｗｔ／ｗｔ％の、組成物の単位における油、乳化剤およびオレイン酸塩の重量の合計当たりの乳化剤の重量のパーセンテージとして表される乳化剤を含む。他の実施形態では、乳化剤は、レシチンである。さらに他の実施形態では、レシチンは、卵黄レシチンである。

【０２８１】

一部の実施形態では、組成物は、約４０ｗｔ／ｗｔ％～８０ｗｔ／ｗｔ％、５０ｗｔ／ｗｔ％～７０ｗｔ／ｗｔ％、５５ｗｔ／ｗｔ％～６５ｗｔ／ｗｔ％、５７ｗｔ／ｗｔ％～６３ｗｔ／ｗｔ％、５８～６０ｗｔ／ｗｔ％、３５ｗｔ／ｗｔ％～４０ｗｔ／ｗｔ％、３０ｗｔ／ｗｔ％～４０ｗｔ／ｗｔ％、５０ｗｔ／ｗｔ％、５１ｗｔ／ｗｔ％、５２ｗｔ／ｗｔ％、５３ｗｔ／ｗｔ％、５４ｗｔ／ｗｔ％、５５ｗｔ／ｗｔ％、５６ｗｔ／ｗｔ％、５７ｗｔ／ｗｔ％、５８ｗｔ／ｗｔ％、５９ｗｔ／ｗｔ％、６０ｗｔ／ｗｔ％、６１ｗｔ

／ｗｔ％、６２ｗｔ／ｗｔ％、６３ｗｔ／ｗｔ％、６４ｗｔ／ｗｔ％、６５ｗｔ／ｗｔ％、６６ｗｔ／ｗｔ％、６７ｗｔ／ｗｔ％、６８ｗｔ／ｗｔ％、６９ｗｔ／ｗｔ％、７０ｗｔ／ｗｔ％の、組成物の単位における油および乳化剤の重量の合計当たりの乳化剤の重量のパーセンテージとして表される乳化剤を含む。他の実施形態では、乳化剤は、レシチンである。さらに他の実施形態では、レシチンは、卵黄レシチンである。

【０２８２】

一部の実施形態では、組成物における油のＮＫ－１受容体アンタゴニストに対する比（ｗｔ％：ｗｔ％）は、約５：１～２０：１、５：１～１５：１、５：１～１０：１、１１：１～２０：１、１１：１～１５：１、１２：１～１６：１、１２：１～１４：１、１１：１～１５：１、１２：１～１４：１、１２．５：１～１３．５：１、１３：１～１４：１、または１２：１～１５：１の範囲である。他の実施形態では、組成物における油のＮＫ－１受容体アンタゴニストに対する比（ｗｔ％：ｗｔ％）は、約１１：１～２０：１、１１：１～１５：１、１２：１～１６：１、１２：１～１４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１、１１：１、１１．５：１、１２：１、１２．５：１、１３：１、１３．５：１、１４：１、１４．５：１または１５：１、１５．５：１、１６：１である。

【０２８３】

一部の実施形態では、組成物における乳化剤のＮＫ－１受容体アンタゴニストに対する比（ｗｔ％：ｗｔ％）は、約１０：１～３０：１、１０：１～２０：１、１５：１～３０：１、２０：１～２５：１、１８：１～２２：１、１９：１～２０：１、または１０：１～３０：１の範囲である。他の実施形態では、組成物における乳化剤：ＮＫ－１受容体アンタゴニストの比（ｗｔ％：ｗｔ％）は、約１０：１、１１：１、１３：１、１４：１、１５：１、１８：１、１９：１、２０：１、２１：１、２２：１、２３：１、２４：１、２５：１、または３０：１である。

【０２８４】

一部の実施形態では、組成物における（乳化剤＋油）のＮＫ－１受容体アンタゴニストに対する比（ｗｔ％：ｗｔ％）は、約２０：１～４０：１、２５：１～３５：１、３０：１～３５：１、または３２：１～３４：１の範囲である。他の実施形態では、組成物における（乳化剤＋油）のＮＫ－１受容体アンタゴニストに対する比は、約２５：１、２６：１、２７：１、２８：１、２９：１、３０：１、３１：１、３２：１、３３：１、３４：１、３５：１、３６：１、３７：１、３８：１、または４０：１である。

【０２８５】

一部の実施形態では、組成物における乳化剤の油に対する比（ｗｔ％：ｗｔ％）は、約０．５：１～４：１、１：１～２：１、１．２５：１～１．７５：１、または１．４：１～１．６：１の範囲である。他の実施形態では、組成物における乳化剤の油に対する比（ｗｔ％：ｗｔ％）は、約０．５：１、０．５：１、０．６：１、０．７：１、０．８：１、０．９：１、１：１、１．１：１、１．２：１、１．３：１、１．４：１、１．５：１、１．６：１、１．７：１、１．８：１、１．９：１、２：１、１．０５：１、１．１５：１、１．２５：１、１．３５：１、１．４５：１、１．５５：１、１．６５：１、１．７５：１、１．８５：１、または１．９５：１である。

【０２８６】

一部の実施形態では、医薬組成物の治療用量は、約１～４ｇ、１．５～３ｇ、１．８～２．８ｇ、２．３～２．８ｇ、１．８～２．３ｇ、１ｇ、１．１ｇ、１．２ｇ、１．３ｇ、１．４ｇ、１．５ｇ、１．６ｇ、１．７ｇ、１．８ｇ、１．９ｇ、２ｇ、２．１ｇ、２．２ｇ、２．３ｇ、２．４ｇ、２．５ｇ、２．６ｇ、２．７ｇ、２．８ｇ、２．９ｇ、３ｇ、３．１ｇ、３．２ｇ、３．３ｇ、３．４ｇ、３．５ｇ、３．６ｇ、３．７ｇ、３．８ｇ、３．９ｇ、４ｇの乳化剤を含む。他の実施形態では、乳化剤は、レシチンである。さらに他の実施形態では、乳化剤は、卵黄レシチンである。

【０２８７】

一部の実施形態では、医薬組成物の治療用量は、約０．５～３ｇ、１～２．５ｇ、１～

２ｇ、１～１．５ｇ、１．５～２ｇ、０．５ｇ、０．６ｇ、０．７ｇ、０．８ｇ、０．９ｇ、１ｇ、１．１ｇ、１．２ｇ、１．３ｇ、１．４ｇ、１．５ｇ、１．６ｇ、１．７ｇ、１．８ｇ、１．９ｇ、２ｇ、２．１ｇ、２．２ｇ、２．３ｇ、２．４ｇ、２．５ｇの油を含む。他の実施形態では、油は、ダイズ油である。

【０２８８】

一部の実施形態では、医薬組成物の治療用量は、約５０～６００ｍｇ、１００～６００ｍｇ、１００～５００ｍｇ、１００～４００ｍｇ、１００～３００ｍｇ、１００～２００ｍｇ、２００～４００ｍｇ、５０～２５０ｍｇ、７５～２００ｍｇ、１００～１５０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、または６００ｍｇのＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む。

【０２８９】

一部の実施形態では、組成物は、約０ｗｔ／ｗｔ％～１０ｗｔ／ｗｔ％、１ｗｔ／ｗｔ％～９ｗｔ／ｗｔ％、２ｗｔ／ｗｔ％～６ｗｔ／ｗｔ％、２ｗｔ／ｗｔ％～４ｗｔ／ｗｔ％、または２ｗｔ／ｗｔ％～３ｗｔ／ｗｔ％の共界面活性剤を含む。他の実施形態では、組成物は、１０ｗｔ／ｗｔ％未満、９ｗｔ／ｗｔ％未満、８ｗｔ／ｗｔ％未満、７未満、６ｗｔ／ｗｔ％未満、５ｗｔ／ｗｔ％未満、４ｗｔ／ｗｔ％未満、３ｗｔ／ｗｔ％未満、２ｗｔ／ｗｔ％未満または１ｗｔ／ｗｔ％未満の共界面活性剤を含む。

【０２９０】

一部の実施形態では、組成物は、約０ｗｔ／ｗｔ％～１０ｗｔ／ｗｔ％、１ｗｔ／ｗｔ％～９ｗｔ／ｗｔ％、または２ｗｔ／ｗｔ％～６ｗｔ／ｗｔ％のエタノールを含む。他の実施形態では、組成物は、１０ｗｔ／ｗｔ％未満、９ｗｔ／ｗｔ％未満、８ｗｔ／ｗｔ％未満、７未満、６ｗｔ／ｗｔ％未満、５ｗｔ／ｗｔ％未満、４ｗｔ／ｗｔ％未満、３ｗｔ／ｗｔ％未満、２ｗｔ／ｗｔ％未満または１ｗｔ／ｗｔ％未満のエタノールを含む。

【０２９１】

一部の実施形態では、エマルションは、浸透剤をさらに含む。

【０２９２】

一部の実施形態では、エマルションは、緩衝液をさらに含む。

【０２９３】

一部の実施形態では、エマルションは、緩衝液を含むが、緩衝液とは異なるｐＨ調節剤を含まない。他の実施形態では、緩衝液は、ｐＨ調節剤および緩衝液の両方として機能する。

【０２９４】

一部の実施形態では、エマルションが緩衝液を含む場合、エマルションは、等張化剤を含有しない。

【０２９５】

一部の実施形態では、緩衝液は、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、Ｔｒｉｓ緩衝液、炭酸緩衝液、コハク酸緩衝液、マレイン酸緩衝液およびホウ酸緩衝液からなる群から選択される。他の実施形態では、緩衝液は、リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）、改質されたＰＢＳ（ＰＢＳ－ｍｏｄ）およびクエン酸緩衝液の群から選択される。

【０２９６】

一部の実施形態では、エマルションは、緩衝液を含み、実質的に等張性の水中油型エマルションである。

【０２９７】

一部の実施形態では、浸透剤は、グリセロール、ソルビトール、キシリトール、マンニトール、グルコース、トレハロース、マルトース、スクロース、ラフィノース、ラクトース、デキストラン、ポリエチレングリコール、またはプロピレングリコールからなる群から選択される。他の実施形態では、浸透剤は、塩化ナトリウムなどの無機塩およびその混合物である。

【０２９８】
一部の実施形態では、組成物は、約６～９、７～９、７．５～９、７．５～８．５、８～９、６～８、７～８、または６、７、８もしくは９のｐＨを有する。
【０２９９】
一部の実施形態では、組成物は、約０ｗｔ／ｗｔ％～２５ｗｔ／ｗｔ％、２ｗｔ／ｗｔ％～２０ｗｔ／ｗｔ％、３ｗｔ／ｗｔ％～１５ｗｔ％、または３ｗｔ／ｗｔ％～８ｗｔ／ｗｔ％の等張化剤を含む。他の実施形態では、組成物は、約１ｗｔ／ｗｔ％、２ｗｔ／ｗｔ％、３ｗｔ／ｗｔ％、４ｗｔ／ｗｔ％、５ｗｔ／ｗｔ％、６ｗｔ／ｗｔ％、７ｗｔ／ｗｔ％、８ｗｔ／ｗｔ％、９ｗｔ／ｗｔ％、または１０ｗｔ／ｗｔ％、１１ｗｔ／ｗｔ％、１２ｗｔ／ｗｔ％、１３ｗｔ／ｗｔ％、１４ｗｔ／ｗｔ％、１５ｗｔ／ｗｔ％、１６ｗｔ／ｗｔ％、１７ｗｔ／ｗｔ％、１８ｗｔ／ｗｔ％、１９ｗｔ／ｗｔ％、または２０ｗｔ／ｗｔ％、２１ｗｔ／ｗｔ％、２２ｗｔ／ｗｔ％、２３ｗｔ／ｗｔ％、２４ｗｔ／ｗｔ％、２５ｗｔ／ｗｔ％の等張化剤を含む。さらに他の実施形態では、組成物は、等張化剤を含まない。
【０３００】
一部の実施形態では、組成物は、約０ｗｔ／ｗｔ％～２５ｗｔ／ｗｔ％、２ｗｔ／ｗｔ％～２０ｗｔ／ｗｔ％、３ｗｔ／ｗｔ％～１５ｗｔ／ｗｔ％、または３ｗｔ／ｗｔ％～８ｗｔ／ｗｔ％の浸透剤を含む。他の実施形態では、組成物は、約１ｗｔ／ｗｔ％、２ｗｔ／ｗｔ％、３ｗｔ／ｗｔ％、４ｗｔ／ｗｔ％、５ｗｔ／ｗｔ％、６ｗｔ／ｗｔ％、７ｗｔ／ｗｔ％、８ｗｔ／ｗｔ％、９ｗｔ／ｗｔ％、または１０ｗｔ／ｗｔ％、１１ｗｔ／ｗｔ％、１２ｗｔ／ｗｔ％、１３ｗｔ／ｗｔ％、１４ｗｔ／ｗｔ％、１５ｗｔ／ｗｔ％、１６ｗｔ／ｗｔ％、１７ｗｔ／ｗｔ％、１８ｗｔ／ｗｔ％、１９ｗｔ／ｗｔ％、または２０ｗｔ／ｗｔ％、２１ｗｔ／ｗｔ％、２２ｗｔ／ｗｔ％、２３ｗｔ／ｗｔ％、２４ｗｔ／ｗｔ％、２５ｗｔ／ｗｔ％の浸透剤を含む。さらに他の実施形態では、組成物は、浸透剤を含まない。
【０３０１】
一部の実施形態では、水相は、医薬組成物の治療用量のデキサメタゾンリン酸エステルナトリウムの用量を含む。他の実施形態では、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムの用量は、約０．５ｍｇ～３０ｍｇ、０．５ｍｇ～２５ｍｇ、１ｍｇ～２０ｍｇ、１０ｍｇ～２０ｍｇ、または３ｍｇ～１６ｍｇの範囲である。さらに他の実施形態では、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムの用量は、医薬組成物の治療用量の約９ｍｇまたは１６ｍｇである。デキサメタゾンの用量を含むこれらの実施形態では、医薬組成物の治療用量は、約５０～６００ｍｇ、１００～６００ｍｇ、１００～５００ｍｇ、１００～４００ｍｇ、１００～３００ｍｇ、１００～２００ｍｇ、２００～４００ｍｇ、５０～２５０ｍｇ、７５～２００ｍｇ、１００～１５０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、または６００ｍｇのＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む。
【０３０２】
一部の実施形態では、エマルションは、医薬組成物の治療用量のデキサメタゾンの用量を含む。他の実施形態では、デキサメタゾンの用量は、約０．５ｍｇ～３０ｍｇ、０．５ｍｇ～２０ｍｇ、１ｍｇ～１８ｍｇ、１０ｍｇ～２０ｍｇ、または３ｍｇ～１６ｍｇの範囲である。他の実施形態では、デキサメタゾンの用量は、医薬組成物の治療用量の約８ｍｇまたは１２ｍｇである。デキサメタゾンの用量を含むこれらの実施形態では、医薬組成物の治療用量は、約５０～６００ｍｇ、１００～６００ｍｇ、１００～５００ｍｇ、１００～４００ｍｇ、１００～３００ｍｇ、１００～２００ｍｇ、２００～４００ｍｇ、５０～２５０ｍｇ、７５～２００ｍｇ、１００～１５０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、または６００ｍｇのＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む。

【０３０３】
一部の実施形態では、エマルションは、約０．００２ｗｔ／ｗｔ％～０．２ｗｔ／ｗｔ％、０．００３ｗｔ／ｗｔ％～０．１６ｗｔ／ｗｔ％、０．０２ｗｔ／ｗｔ％～０．１ｗｔ／ｗｔ％のデキサメタゾンリン酸エステルナトリウムを含む。
【０３０４】
一部の実施形態では、組成物は、動的光散乱（ＤＬＳ）によって決定される約５０ｎｍ～１０００ｎｍ、５０ｎｍ～５００ｎｍ、５０ｎｍ～４００ｎｍ、５０ｎｍ～３００ｎｍ、５０ｎｍ～２００ｎｍまたは５０ｎｍ～１００ｎｍの強度加重平均粒径を維持する安定な系である。別の実施形態では、平均液滴サイズは、室温で、少なくとも１カ月、３カ月、６カ月、９カ月、１２カ月、２年または３年間、５００ｎｍ未満で維持される。他の実施形態では、平均液滴サイズは、５℃で、少なくとも１カ月、３カ月、６カ月、９カ月、１２カ月、２年または３年間、５００ｎｍ未満で維持される。
【０３０５】
一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタントである。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタント、ロラピタント、ネツピタント、ラネピタント、ベスチピタント、オルベピタントマレエート、カソピタント、エズロピタント、セルロピタント、ベフェツピタントおよびマロピタント、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。
【０３０６】
一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、ロラピタント、ネツピタント、カソピタント、エズロピタント、ベスチピタント、セルロピタント、マロピタント、およびオルベピタントからなる群から選択される。
【０３０７】
２．ＮＫ－１受容体アンタゴニストを有さない局所麻酔薬を含む医薬組成物
本明細書に開示される方法では、鎮痛薬は、薬学的に許容される添加剤をさらに含む医薬組成物の形態で投与される。一部の実施形態では、鎮痛薬は、ＮＫ－１受容体アンタゴニストも含む医薬組成物の形態である。例えば、方法は、延長放出製剤において、局所麻酔薬、ＮＳＡＩＤ、およびＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む組成物を、手術部位に投与することを含む。
【０３０８】
一部の実施形態では、鎮痛薬は、ＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む組成物とは分離している医薬組成物である。一部の実施形態では、鎮痛薬は、ＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む組成物とは分離している医薬組成物であり、ここで、医薬組成物は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願第１４／６９１，４９１号に開示される医薬組成物のように、ポリオルトエステル、有機酸および鎮痛薬、例えばアミノ基を含む局所麻酔薬を含む。
【０３０９】
一部の実施形態では、アミノ基を含む鎮痛薬は、カイン型麻酔薬である。一部の実施形態では、カイン型麻酔薬は、ブピバカイン、ロピバカイン、レボブピバカイン、ジブカイン、メピバカイン、プロカイン、リドカイン、およびテトラカインから選択される。一部の実施形態では、鎮痛薬は、ブピバカインまたはロピバカインである。
【０３１０】
組成物におけるカイン型麻酔薬の濃度は、約１ｗｔ％～３０ｗｔ％、または約１ｗｔ％～１０ｗｔ％、または約１０ｗｔ％～２０ｗｔ％、または約２ｗｔ％～５ｗｔ％、または約１０ｗｔ％～１５ｗｔ％、または約１５ｗｔ％～２０ｗｔ％で変わることができる。
【０３１１】
前述に関連する１つまたは複数の実施形態では、カイン型麻酔薬は、その遊離塩基形態で組成物に添加される（すなわち、アンモニウム塩の形態ではない）。
【０３１２】
さらに一部のさらなる実施形態では、有機酸は、Ｃ２～Ｃ１２カルボン酸である。一部

の他の実施形態では、有機酸は、Ｃ２～Ｃ１２ジカルボン酸である。一部の他の実施形態では、有機酸は、Ｃ２～Ｃ８カルボン酸である。一部の他の実施形態では、有機酸は、Ｃ２～Ｃ８ジカルボン酸である。

【０３１３】

さらに一部のさらなる実施形態では、有機酸は、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、アセチルサリチル酸およびサリチル酸からなる群から選択される。

【０３１４】

１つまたは複数の実施形態では、カイン型麻酔薬が、混合塩－塩基として存在するように、有機酸は、カイン型麻酔薬に対して等モル量未満の量で、製剤内に含まれる。一部の特定の実施形態では、組成物は、カイン型麻酔薬に対して、約１～９５モルパーセントの有機酸を含む。

【０３１５】

ある特定の実施形態では、有機酸は、モノカルボン酸である。

【０３１６】

１つまたは複数の関連実施形態では、組成物は、カイン型麻酔薬に対して、約１０～８０モルパーセントのモノカルボン酸を含む。

【０３１７】

１つまたは複数のさらなる実施形態では、有機酸は、モノカルボン酸またはジカルボン酸である。

【０３１８】

１つまたは複数のさらなる実施形態では、有機酸は、ジカルボン酸またはトリカルボン酸である。

【０３１９】

一部のさらなる実施形態では、組成物は、カイン型麻酔薬に対して、約１０～４０モルパーセントのジカルボン酸を含む。

【０３２０】

一部の実施形態では、有機酸は、Ｃ２～Ｃ８脂肪族の無置換または置換飽和直鎖ジカルボン酸である。ある特定の関連実施形態では、ジカルボン酸は、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸およびピメリン酸からなる群から選択される。

【０３２１】

さらに一部のさらなる実施形態では、有機酸は、１つまたは複数の不飽和要素（例えば、１つまたは複数の二重結合または三重結合）を含有するＣ２～Ｃ８脂肪族の無置換または置換ジカルボン酸である。１つまたは複数の特定の実施形態では、有機酸は、フマル酸またはマレイン酸のいずれかである。

【０３２２】

さらに１つまたは複数のさらなる実施形態では、有機酸は、ヒドロキシ置換トリカルボン酸、クエン酸などのＣ２～Ｃ８トリカルボン酸である。

【０３２３】

さらにさらなる実施形態では、有機酸は、芳香族カルボン酸である。特定の実施形態では、有機酸は、例えば、７～１４個の炭素原子を有する安息香酸または置換安息香酸である。例として、アセチルサリチル酸およびサリチル酸が挙げられる。

【０３２４】

さらに別の１つまたは複数の実施形態では、有機酸は、マレイン酸である。

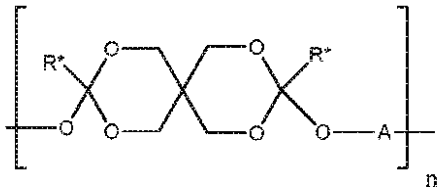
【０３２５】

一部の実施形態では、組成物は、半固体である。

【０３２６】

一部の実施形態では、ポリオルトエステルは、式Ｉとして示される構造で表される。

【化３３】



Ｉ

式中、Ｒ＊は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルであり、ｎは、繰返し単位の数であり、５～４００の範囲の整数であり、各部分単位のＡは、Ｒ[1]またはＲ[3]である。

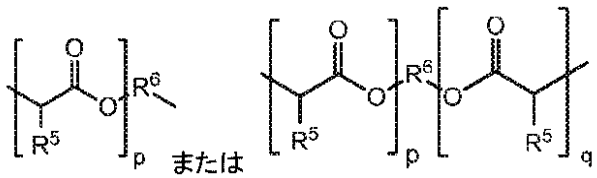
【０３２７】

式Ｉを対象とした一部の実施形態では、Ｒ＊は、エチルである。

【０３２８】

式ＩＩＩを対象としたさらに一部のさらなる実施形態では、Ａは、Ｒ[1]に相当し、Ｒ[1]は、

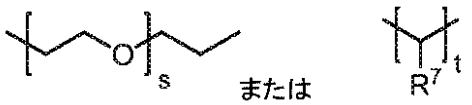
【化３４】



であり、

ｐおよびｑは、それぞれ独立に、約１～２０の範囲の整数であり、各Ｒ[5]は、独立に、水素またはＣ$_{1\sim4}$アルキルであり、Ｒ[6]は、

【化３５】



であり、ｓは、０～１０の整数であり、ｔは、２～３０の整数であり、Ｒ[7]は、水素またはＣ$_{1\sim4}$アルキルである。

【０３２９】

式Ｉに関する一部の他の実施形態では、Ｒ７は、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、またはＣ４アルキルである。一部の特定の実施形態では、Ｒ[7]は、Ｈである。

【０３３０】

よりさらに他の実施形態では、Ｒ[1]部分単位は、α－ヒドロキシ酸含有部分単位である。

【０３３１】

さらに他の実施形態では、ｐおよびｑは、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、および２０から選択される。

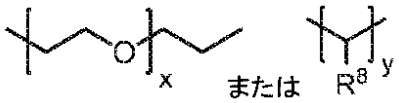
【０３３２】

さらに別の実施形態では、Ｒ５は、独立に、水素、またはＣ１、Ｃ２、Ｃ３、もしくはＣ４アルキルである。

【０３３３】

一部の実施形態では、Ａは、Ｒ[3]に相当し、Ｒ[3]は、

【化３６】

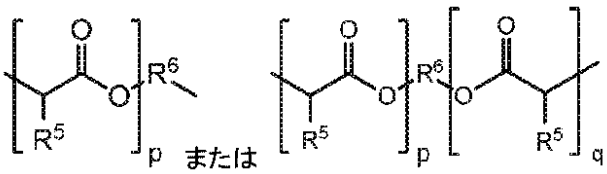


であり、ｘは、１～１００の範囲の整数である。別の実施形態では、ｘは、０、１、２、３、４、および５から選択され、ｙは、２～３０の範囲の整数であり、R^8は、水素または$C_{1～4}$アルキルである。さらに別の実施形態では、R^8は、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３またはＣ４アルキルである。別の実施形態では、R^8は、Ｈである。

【０３３４】

一部の実施形態では、ポリオルトエステルは、Ａが、R^1またはR^3である、式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩまたは式ＩＶの、特に式Ｉのポリオルトエステルであり、この場合、R^1は、

【化３７】



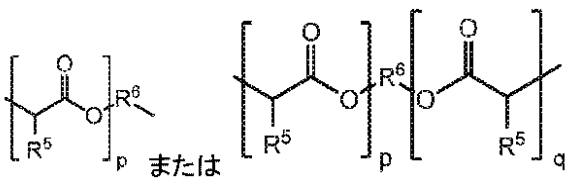
であり、

ｐおよびｑは、それぞれ独立に、任意の繰返し単位の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、および２０から選択され、ｐの平均数またはｐおよびｑの合計（ｐ＋ｑ）の平均数は、約１～７の間であり、ｘおよびｓは、それぞれ独立に、０～１０の範囲の整数であり、ｔおよびｙは、それぞれ独立に、２～３０の範囲の整数である。さらなる実施形態では、ｐおよびｑの合計は、R^1の任意の繰返し単位の１、２、３、４、５、６または７である。さらに一部のさらなる実施形態では、R^5は、Ｈである。

【０３３５】

よりさらなる実施形態では、Ａは、R^1またはR^3であり、R^1は、

【化３８】



であり、

ｐおよびｑは、それぞれ独立に、R^1の任意の繰返し単位の約１～２０、約１～１５、または約１～１０の範囲の整数であり、ｐの平均数またはｐおよびｑの合計（すなわち、ｐ＋ｑ）の平均数は、約１～７の間である。別の１つまたは複数の実施形態では、ｘおよびｓは、それぞれ独立に、０～約７または１～約５の範囲である。さらに別の実施形態では、ｔおよびｙは、それぞれ独立に、２～１０の範囲である。

【０３３６】

一実施形態では、R^5は、水素またはメチルである。

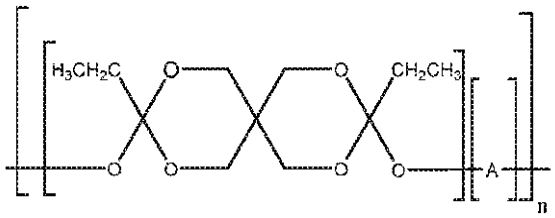
【０３３７】

一実施形態では、ｓおよびｘは、それぞれ独立に、１、２、３、４、５、６、７および８から選択される。一部の特定の実施形態では、ｓは、２である。さらによりさらなる実施形態では、ｘは、２である。

【０３３８】

一実施形態では、ポリオルトエステルは、３，９－ジエチル－３，９－２，４，８，１０－テトラオキサスピロ［５．５］ウンデカン－３，９－ジイルおよびＡ：

【化３９】



の交互残基を含み、Ａは、前述の通りである。

【０３３９】

さらなる１つまたは複数のさらなる実施形態では、ポリオルトエステル、有機酸、およびカイン型麻酔薬を含む組成物は、溶媒をさらに含む。溶媒は、プロトン性または非プロトン性いずれかの性質であってよい。

【０３４０】

さらなる１つまたは複数のさらなる実施形態では、カイン型麻酔薬は、組成物中に可溶化される。

【０３４１】

一部の実施形態では、組成物は、ポリオルトエステル、マレイン酸、およびカイン型麻酔薬を含む。

【０３４２】

一部の実施形態では、鎮痛薬は、ＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む組成物とは分離している医薬組成物の形態であり、ここで、医薬組成物は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願第１５／３３１，７６７号に開示される医薬組成物のように、鎮痛薬として送達ビヒクルおよび局所麻酔薬およびＮＳＡＩＤを含む。

【０３４３】

一部の実施形態では、局所麻酔薬は、カイン型局所麻酔薬である。一部の実施形態では、カイン型局所麻酔薬は、ブピバカイン、ロピバカイン、レボブピバカイン、ジブカイン、メピバカイン、プロカイン、リドカイン、およびテトラカインから選択される。一部の実施形態では、カイン型局所麻酔薬は、ブピバカイン（bupivacone）またはロピバカインである。

【０３４４】

一部の実施形態では、アミド型局所麻酔薬：ＮＳＡＩＤの比は、約１０：１～５０：１、１５：１～５０：１、２０：１～５０：１、２５：１～５０：１、１５：１～４５：１、２０：１～４５：１、２５：１～４５：１、３０：１～４５：１、２０：１～３０：１、２０：１～３５：１、２０：１～４０：１、または３０：１～３５：１の範囲である。別の実施形態では、アミド型局所麻酔薬：ＮＳＡＩＤの比は、約１：１、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１、１１：１、１２：１、１３：１、１４：１、１５：１、１６：１、１７：１、１８：１、１９：１、２０：１、２１：１、２２：１、２３：１、２４：１、２５：１、２６：１、２７：１、２８：１、２９：１、３０：１、３１：１、３２：１、３３：１、３４：１、３５：１、３６：１、３７：１、３８：１、３９：１、４０：１、４１：１、４２：１、４３：１、４４：１、４５：１、４６：１、４７：１、４８：１、４９：１、５０：１、５１：１、５２：１、５３：１、５４：１、５５：１、５６：１、５７：１、５８：１、５９：１、または６０：１である。

【０３４５】

一部の実施形態では、組成物は、ブピバカインおよびメロキシカムを含み、ここで、ブピバカイン：メロキシカムの比は、約１０：１～５０：１、１５：１～５０：１、２０：１～５０：１、２５：１～５０：１、１５：１～４５：１、２０：１～４５：１、２５：１～４５：１、３０：１～４５：１、２０：１～３０：１、２０：１～３５：１、２０：１～４０：１、または３０：１～３５：１の範囲である。別の実施形態では、ブピバカイン：メロキシカムの比は、約１０：１、１１：１、１２：１、１３：１、１４：１、１５

：１、１６：１、１７：１、１８：１、１９：１、２０：１、２１：１、２２：１、２３：１、２４：１、２５：１、２６：１、２７：１、２８：１、２９：１、３０：１、３１：１、３２：１、３３：１、３４：１、３５：１、３６：１、３７：１、３８：１、３９：１、４０：１、４１：１、４２：１、４３：１、４４：１、４５：１、４６：１、４７：１、４８：１、４９：１、５０：１、５１：１、５２：１、５３：１、５４：１、５５：１、５６：１、５７：１、５８：１、５９：１、または６０：１である。

【０３４６】

一部の実施形態では、組成物は、ロピバカインおよびメロキシカムを含む。

【０３４７】

一部の実施形態では、組成物は、ロピバカインおよびメロキシカムを含み、ここで、ロピバカイン：メロキシカムの比は、約１０：１～５０：１、１５：１～５０：１、２０：１～５０：１、２５：１～５０：１、１５：１～４５：１、２０：１～４５：１、２５：１～４５：１、３０：１～４５：１、２０：１～３０：１、２０：１～３５：１、２０：１～４０：１、または３０：１～３５：１の範囲である。別の実施形態では、ロピバカイン：メロキシカムの比は、約１：１、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１、１１：１、１２：１、１３：１、１４：１、１５：１、１６：１、１７：１、１８：１、１９：１、２０：１、２１：１、２２：１、２３：１、２４：１、２５：１、２６：１、２７：１、２８：１、２９：１、３０：１、３１：１、３２：１、３３：１、３４：１、３５：１、３６：１、３７：１、３８：１、３９：１、４０：１、４１：１、４２：１、４３：１、４４：１、４５：１、４６：１、４７：１、４８：１、４９：１、５０：１、５１：１、５２：１、５３：１、５４：１、５５：１、５６：１、５７：１、５８：１、５９：１、または６０：１である。

【０３４８】

一部の実施形態では、組成物は、組成物の重量の、約０．１～８ｗｔ％、１～７ｗｔ％、１～６ｗｔ％、１～５ｗｔ％、または１～４ｗｔ％、１～３ｗｔ％、１．５～５ｗｔ％、１．５～３．５ｗｔ％、１．５～３．０ｗｔ％、２～３ｗｔ％、２．１～２．９ｗｔ％、２．２～２．８ｗｔ％、２．３～２．７ｗｔ％、２．４～２．６ｗｔ％、２．２５～２．７５、０．２５～０．７５ｗｔ％、０．２５～２．５ｗｔ％、０．２５～３．５ｗｔ％、または０．２５～５ｗｔ％の量のカイン型局所麻酔薬を含む。別の実施形態では、組成物は、ＮＳＡＩＤ、好ましくは、メロキシカムをさらに含み、ここで、メロキシカムは、組成物の重量の、約０．００５～０．００６ｗｔ％、０．００５～０．００７ｗｔ％、０．００５～０．００８ｗｔ％、０．００５～０．００９ｗｔ％、０．００５～１ｗｔ％、０．００５～０．７５ｗｔ％、０．００５～０．５ｗｔ％、０．００５～０．２５ｗｔ％、０．００５～０．１２５ｗｔ％、０．０１～１ｗｔ％、０．０１～０．７５ｗｔ％、０．０１～０．５ｗｔ％、０．０１～０．２５ｗｔ％、０．０１～０．１２５ｗｔ％、０．０２０～０．１００ｗｔ％、０．０３０～０．１００ｗｔ％、０．０４０～０．１００ｗｔ％、０．０５０～０．０９０ｗｔ％、０．０６０～０．０８０ｗｔ％、０．０７０～０．０８０ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【０３４９】

一部の実施形態では、組成物は、水ベースの溶液である。

【０３５０】

一部の実施形態では、組成物は、注射可能である。

【０３５１】

一部の実施形態では、組成物は、筋肉内注射、経皮、局所的、皮下注射、神経周囲注射として、または創傷に投与するのに適している。

【０３５２】

一部の実施形態では、送達ビヒクルは、徐放送達ビヒクルである。

【０３５３】

一部の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、ポリマー組成物、リポソーム組成物、マイクロスフェア組成物、非ポリマー組成物または埋込式デバイスである。

【０３５４】
一部の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、マイクロスフェア組成物ではない。
【０３５５】
一部の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、リポソーム組成物ではない。
【０３５６】
一部の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、非ポリマー組成物ではない。
【０３５７】
一部の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、埋込式デバイスではない。
【０３５８】
一部の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、ポリマー組成物ではない。
【０３５９】
一部の実施形態では、送達ビヒクルは、徐放ビヒクルではない。別の実施形態では、送達ビヒクルは、即時放出ビヒクルである。さらに別の実施形態では、麻酔薬およびＮＳＡＩＤの少なくとも約８０％は、約１５分、３０分、４５分、６０分、９０分または２時間以内に、送達ビヒクルから放出される。さらに別の実施形態では、麻酔薬およびＮＳＡＩＤの放出は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ溶解試験により３７℃で決定される。
【０３６０】
一部の実施形態では、組成物は、粘度が粘度計を使用して３７℃で測定される場合、１０，０００ｍＰａ・ｓ未満の粘度を有する。別の実施形態では、組成物は、粘度が粘度計を使用して３７℃で測定される場合、５，０００ｍＰａ・ｓ未満の粘度を有する。さらに別の実施形態では、組成物は、粘度計を使用して３７℃で測定される場合、約２５００ｍＰａ・ｓ～１０，０００ｍＰａ・ｓの範囲の粘度を有する。一部の実施形態では、粘度計は、コーンおよびプレート粘度計である。
【０３６１】
さらに別の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、小さい単層小胞（ＳＵＶ）、大きい単層小胞（ＬＵＶ）、多重層小胞（ＭＬＶ）および多小胞リポソーム（ＭＶＬ）からなる群から選択されるリポソームである。
【０３６２】
一部の実施形態では、アミド型局所麻酔薬は、リポソームの水性空間またはリポソームの脂質層に封入される。
【０３６３】
一部の実施形態では、非ステロイド系抗炎症薬物（ＮＳＡＩＤ）は、リポソームの水性空間またはリポソームの脂質層に封入される。
【０３６４】
さらに別の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、生体内分解性または生分解性ポリマーから構成されたマイクロスフェアである。
【０３６５】
一部の実施形態では、アミド型局所麻酔薬および非ステロイド系抗炎症薬物（ＮＳＡＩＤ）は、マイクロスフェアに封入される。
【０３６６】
一部の実施形態では、埋込式デバイスは、アミド型局所麻酔薬および非ステロイド系抗炎症薬物（ＮＳＡＩＤ）を含むリザーバーを備えた浸透圧ポンプである。
【０３６７】
一部の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、スクロース酢酸イソブチルを含む非ポリマー製剤である。
【０３６８】
一部の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、ポリマー、カイン型局所麻酔薬および非ステロイド系抗炎症薬物（ＮＳＡＩＤ）を含む、半固体ポリマー製剤の形態のポリマー製剤である。
【０３６９】

一部の実施形態では、ポリマーは、生体内分解性または生分解性ポリマーである。

【０３７０】

さらに別の実施形態では、ポリマー製剤は、その場でインプラントまたはデポーを形成する。

【０３７１】

さらに別の実施形態では、ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）コポリマー、ポリカプロラクトン、ポリ－３－ヒドロキシブチレート、およびポリオルトエステルからなる群から選択される。

【０３７２】

さらなる実施形態では、徐放送達ビヒクルは、ポリオルトエステル、カイン型局所麻酔薬および非ステロイド系抗炎症薬物（ＮＳＡＩＤ）を含む半固体ポリマー製剤の形態のポリマー製剤である。

【０３７３】

一部の実施形態では、カイン型局所麻酔薬は、ブピバカイン、ロピバカイン、レボブピバカイン、ジブカイン、メピバカイン、プロカイン、リドカイン、およびテトラカインからなる群から選択される。別の実施形態では、アミド型局所麻酔薬は、ブピバカインおよびロピバカインから選択される。

【０３７４】

一部の実施形態では、アミド型局所麻酔薬は、ロピバカインである。

【０３７５】

一部の実施形態では、アミド型局所麻酔薬は、ブピバカインである。

【０３７６】

前述の実施形態の任意の１つまたは複数に関する一部の実施形態では、非ステロイド系抗炎症薬物（ＮＳＡＩＤ）は、エノール酸ＮＳＡＩＤである。例示的なエノール酸ＮＳＡＩＤには、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、およびイソキシカムが含まれる。

【０３７７】

一部の実施形態では、エノール酸ＮＳＡＩＤは、メロキシカムである。

【０３７８】

前述の実施形態の任意の１つまたは複数に関する一部の実施形態では、組成物は、半固体または固体組成物である。

【０３７９】

一部の実施形態では、送達ビヒクルは、徐放送達ビヒクルである。一部の実施形態では、徐放ビヒクルは、ポリマービヒクルまたはポリマー製剤である。

【０３８０】

別の実施形態では、徐放ポリマービヒクルは、生体内分解性または生分解性ポリマーを含む固体または半固体ビヒクルである。

【０３８１】

ある実施形態では、生分解性または生体内分解性ポリマー製剤は、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）コポリマー、ポリカプロラクトン、ポリ－３－ヒドロキシブチレート、またはポリオルトエステルからなる群から選択されるポリマーを含む。

【０３８２】

一部の実施形態では、ポリオルトエステルは、本明細書に記載される式ＩＩＩによって表されるポリオルトエステルから選択される。

【０３８３】

代替の実施形態では、徐放ビヒクルは、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）コポリマー、ポリカプロラクトン、ポリ－３－ヒドロキシブチレート、またはポリオルトエステルを含まない。別の実施形態では、徐放ビヒクルは、ポリオルトエステルを含まない。さらに別の実施形態では、徐放ビヒクルは、式Ｉによって表さ

れるポリオルトエステルを含まない。
【０３８４】
またさらなる実施形態では、組成物または送達ビヒクルは、溶媒をさらに含む。溶媒は、プロトン性または非プロトン性いずれかの性質であってよい。一部の実施形態では、組成物は、送達ビヒクルとして、ポリオルトエステルおよび溶媒を含む。
【０３８５】
別の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、マイクロスフェア、微粒子、および均一または不均一マトリックスデポーからなる群から選択される。一部の実施形態では、マイクロスフェア、微粒子またはデポービヒクルは、生分解性または生体内分解性である。
【０３８６】
別の実施形態では、徐放送達ビヒクルは、リポソーム製剤または脂質ベースの製剤である。
【０３８７】
別の実施形態では、徐放製剤は、ポリマーベースの固体または半固体インプラントであり、カイン型局所麻酔薬およびエノール酸ＮＳＡＩＤは、ポリマーベースのインプラントに分散している。一部の実施形態では、インプラントは、縫合糸またはステープルの形態の、固体ポリマーベースのビヒクルである。
【０３８８】
術後モデルを用いて、本明細書に記載される方法によって提供される疼痛緩和プロファイルを研究した。データは予想外に、ＮＫ－１アンタゴニストおよび鎮痛薬の両方が、手術後に投与される場合に、驚くほど増強された疼痛緩和を得ることができることを示す。
【０３８９】
本明細書に開示される方法は、術後疼痛処置を必要とする患者に、（１）本明細書に開示されるＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む組成物を、手術の前におよびその後は１～６日間毎日、ならびに（２）局所麻酔薬（例えば、ブピバカインまたはロピバカイン）およびＮＳＡＩＤ（例えば、メロキシカム）を含む組成物を、手術前に、手術中に、または手術の最後に投与することを含む。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む組成物は、例えば、経口的に、またはＩＶによって、全身投与される。一部の実施形態では、局所麻酔薬およびＮＳＡＩＤを含む組成物は、本明細書に開示される、延長放出の形態である。一部の実施形態では、局所麻酔薬およびＮＳＡＩＤを含む延長放出組成物は、手術部位に投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタントである。一部の実施形態では、局所麻酔薬は、ブピバカインである。一部の実施形態では、ＮＳＡＩＤは、メロキシカムである。
【０３９０】
本明細書に開示される方法は、術後疼痛処置を必要とする患者に、本明細書に開示されるＮＫ－１受容体アンタゴニスト、ＮＳＡＩＤ、局所麻酔薬、および送達ビヒクルを含む組成物を投与することを含む。投与は、手術前に、手術中に、または手術の最後に行われる。方法は、ＮＫ－１受容体アンタゴニストを含む組成物を、手術後は１～６日間毎日、投与することをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、ＮＳＡＩＤ、および局所麻酔薬を含む組成物は、本明細書に開示される、延長放出組成物の形態である。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、ＮＳＡＩＤ、局所麻酔薬を含む延長放出組成物は、手術部位に投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタントである。一部の実施形態では、局所麻酔薬は、ブピバカインである。一部の実施形態では、ＮＳＡＩＤは、メロキシカムである。
【０３９１】
本明細書に開示される方法は、術後疼痛処置を必要とする患者に、（１）本明細書に開示されるＮＫ－１受容体アンタゴニストおよびＮＳＡＩＤを、手術の前におよびその後は１～６日間毎日、経口的に、ＩＶで、皮下的に、または全身曝露をもたらす他の手段で、ならびに（２）局所麻酔薬を含む組成物を、手術前に、または手術中に、または手術の最後に投与することを含む。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよびＮ

ＳＡＩＤは、単一組成物において提供される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよびＮＳＡＩＤは、別々の組成物において提供される。一部の実施形態では、局所麻酔薬を含む組成物は、延長放出の形態である。一部の実施形態では、局所麻酔薬を含む延長放出組成物は、手術部位に投与される。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストおよびＮＳＡＩＤを含む組成物は、本明細書に開示される、延長放出組成物の形態である。一部の実施形態では、ＮＫ－１受容体アンタゴニストは、アプレピタントである。一部の実施形態では、局所麻酔薬は、ブピバカインである。一部の実施形態では、ＮＳＡＩＤは、メロキシカムである。

【０３９２】

実施例１は、ブタモデル系における術後の切開（術後またはＰＯＰ）疼痛を低減する能力について評価するために行った３つの研究について記載する。７ｃｍの長さの皮膚および筋膜切開を、ブタに対して全身麻酔下で左側腹部に行った術後（ＰＯＰ）疼痛ブタモデル系を使用して、ＮＫ－１受容体アンタゴニストを、単独で、または鎮痛薬（すなわち、ブピバカインおよびメロキシカム）と組み合わせて、創傷に付与した。次に、無菌縫合糸を使用して皮膚切開部を閉じた。術後疼痛を、図１に示される結果を用いて、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ方法論を使用してアセスメントした。

【０３９３】

図１は、アプレピタントで構成された組成物の、手術前に一度および手術後は５日間毎日（群１、斜線入り）、またはさらにブピバカインおよびメロキシカムを含む組成物の、手術中に一度の投与と組み合わせた（群２、点々入り）ブタへのｉｎ　ｖｉｖｏ投与に関して、あるいはブピバカインおよびメロキシカムを含む組成物の、手術中に一度の投与と組み合わせた、アプレピタントで構成された組成物の、手術前に一度の（群３、縦線入り）ブタへのｉｎ　ｖｉｖｏ投与に関して測定される、手術後の時間（時間）の関数としての退く力（グラム力）の棒グラフである。ブピバカイン（bupicacaine）およびメロキシカムと組み合わせたアプレピタントの使用の有効性は、アプレピタント単独よりも長く持続し、より深い鎮痛効果をもたらした。

【０３９４】

実施例２は、（１）アプレピタントと、ブピバカイン組成物との同時投与、（２）アプレピタントとメロキシカム組成物との同時投与、ならびに（３）実施例１の用量よりも低い用量（実施例１では６．０ｍｇ／ｋｇに対して実施例２では３．０ｍｇ／ｋｇ）のアプレピタントと、ブピバカインおよびメロキシカムの両方を含む組成物との同時投与の鎮痛効果について評価するために行った研究について記載する。研究は、実施例１に記載されるブタモデル系を使用した。術後疼痛を、図２に示される結果を用いて、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ方法論を使用してアセスメントした。

【０３９５】

図２は、（１）アプレピタントと、メロキシカムとの、例えば、手術の３０分前およびその後はｖｏｎ　Ｆｒｅｙ繊維評価後の５日間毎日、緩徐なＩＶプッシュによる６．０ｍｇ／ｋｇのアプレピタント、ならびに縫合前の外科的切開の縁へのメロキシカムの延長放出製剤４．０ｇの同時投与が、鎮痛効果を有さなかったこと（群４）、（２）アプレピタントと、ブピバカインとの、例えば、手術の３０分前およびその後はｖｏｎ　Ｆｒｅｙ繊維評価後の５日間毎日、緩徐なＩＶプッシュによる６．０ｍｇ／ｋｇのアプレピタント、ならびに縫合前の外科的切開の縁へのブピバカインの延長放出製剤４．０ｇの同時投与は、ブピバカイン単独と一致する鎮痛活性を有したにすぎないこと（群３）、ならびに（３）低用量のアプレピタントと、ブピバカインおよびメロキシカムの両方を含む組成物との、例えば、手術の３０分前およびその後はｖｏｎ　Ｆｒｅｙ繊維評価後の５日間毎日、緩徐なＩＶプッシュによる３．０ｍｇ／ｋｇのアプレピタント、ならびに縫合前の創縁へ投与されるブピバカインおよびメロキシカムを含む組成物４．０ｇの同時投与は、処置の５日間、良好な鎮痛効果を維持したこと（群５）を示す。

【０３９６】

実施例３は、さらに低投薬のアプレピタント（例えば、１．５ｍｇ／ｋｇ）およびアプ

レピタントのより頻度の少ない投与の鎮痛効果を評価するために行った研究について記載する。研究は、実施例１に記載されるブタモデル系を使用した。術後疼痛を、図３に示される結果を用いて、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ方法論を使用してアセスメントした。

【０３９７】

図３は、下記の通りに示されるような試験組成物から構成された組成物の、動物へのｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の時間（時間）の関数としての退く力（グラム力）の棒グラフである：（ｉ）１．５ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（群６、塗りつぶしの棒）、（ｉｉ）６．０ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術の２および３日後に一度投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（群７、斜線入りの棒）、（ｉｉｉ）６．０ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度ならびに手術の３、４および５日後に一度投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（群８、横線入りの棒）、ならびに（ｉｖ）手術前に０．５ｍｇ／ｋｇで一度投薬したメロキシカムの経口懸濁液ならびに６．０ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日一度投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁への注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインの延長放出製剤（群９、点々入りの棒）。アプレピタントが、１．５ｍｇ／ｋｇで投薬された場合、良好な鎮痛効果が、処置の３日間観察されたが、４および５日目には著しく減少した。１～３日目に投薬した群７の動物は、鎮痛の増強、それに続く、４日目のいくらか予期せぬ鎮痛の低下を示す。投薬を３日目に開始した群８の動物は、鎮痛の増強を示さない。したがって、ＣＩＮＶＡＮＴＩの投薬は、手術前に開始されなくてはならず、その後は毎日投薬されなくてはならないように思われる。

【０３９８】

実施例４は、外科的切開への投与のための３つすべての活性薬剤を含有する延長放出製剤へ製剤化されたブピバカイン、メロキシカムおよびアプレピタントの効果を評価した。研究は、実施例１に記載されるブタモデル系を使用した。術後疼痛を、図５に示される結果を用いて、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ方法論を使用してアセスメントした。

【０３９９】

図５は、ブピバカイン、メロキシカムと、高濃度のアプレピタントを用いて製剤化されたものおよび低濃度のアプレピタントを用いて製剤化されたものとの組合せで構成された２つの組成物の、動物へのｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の時間（時間）の関数としての退く力（グラム力）の棒グラフである。手術中に単回創傷部位投与として投与されたブピバカイン、メロキシカム、アプレピタントの組合せ製剤は共に、研究期間中、ほぼ完全な鎮痛をもたらした。

【０４００】

図４は、実施例１～３のデータに基づいて、１．５、３．０、６．０ｍｇ／ｋｇで投薬したアプレピタントの鎮痛効果を比較している。これらの結果により、３ｍｇ／ｋｇの用量のアプレピタントに関する用量応答は、アプレピタントの投薬期間中、鎮痛の増強をもたらすこと、ならびに１．５ｍｇ／ｋｇは、ブピバカインおよびメロキシカムを含む組成物が、通常鎮痛をもたらしている３日間、鎮痛の増強をもたらすことを示す。

【０４０１】

実施例５は、ブピバカイン、メロキシカム、およびアプレピタントの様々な組合せを評価した。メロキシカムおよびアプレピタント、アプレピタント単独、ブピバカイン（bupviacaine）、低濃度のメロキシカムおよびアプレピタント、ならびにブピバカインおよびアプレピタントの延長放出製剤を、ブピバカイン、メロキシカム、およびアプレピタントの延長放出製剤と比較した。試験した組合せ製剤はいずれも、ブピバカイン、メロキシカム、およびアプレピタントの組合せに匹敵する鎮痛を示さなかった。

【０４０２】

図６は、実施例５に記載されるブピバカイン、メロキシカムおよびアプレピタントの様々な組合せの鎮痛効果を比較する棒グラフである。手術中に単回創傷部位投与として投与されたブピバカイン、メロキシカム、およびアプレピタントの組合せ製剤（群１２、塗りつぶし棒）は、研究期間中、優れた鎮痛をもたらした。対照的に、ブピバカインおよびアプレピタント（群１３、横線の棒）、ブピバカイン、低濃度のメロキシカム、およびアプレピタント（群１４、格子模様の棒）、アプレピタント単独（群１５、斜線の棒）、ならびにメロキシカムおよびアプレピタント（群１６、点々入りの棒）の製剤は、ブピバカイン含有製剤に関して最初の２４時間、中程度の鎮痛をもたらし、２４時間～１１４時間では、ほとんど鎮痛は見られなかった。

【実施例】

【０４０３】

以下の実施例は、例示的な性質のものであり、制限することを企図しない。

【０４０４】

（実施例１）

術後疼痛低減比較

様々な方法を、ブタモデル系における術後の切開（術後またはＰＯＰ）疼痛を低減するそれらの能力について評価した。このモデルでは、７ｃｍの長さの皮膚および筋膜切開を、全身麻酔下で左側腹部に行った。アプレピタントおよび／またはブピバカインおよびメロキシカムを、創傷に付与した。次に、無菌縫合糸を使用して皮膚切開部を閉じた。以下に記載するすべての研究は、１群当たり４匹のブタを評価した。

【０４０５】

術後疼痛を、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ方法論を使用してアセスメントした。ｖｏｎ　Ｆｒｅｙフィラメント（Ｕｇｏ　Ｂａｓｉｌｅ）を、側腹部皮膚表面の切開線からおよそ０．５ｃｍの近位に適用した。動物が刺激から退く（刺激から逃げる動作）まで、フィラメントの直径を増大させながら適用した（太い繊維ほどグラム力が高くなり、細い繊維ほどグラム力が低くなる）。各フィラメントを、３～５回適用した。退きが生じなかった場合、より太いフィラメントを適用した。フィラメント最大力は、６０ｇであった。退きが生じた場合、より細いフィラメントを適用した。フィラメントの太さを交互に変えることによって、退き反応が生じるのに必要なグラム力を決定し、記録した。適用した力が大きいほど、より有効な鎮痛がもたらされた。

【０４０６】

いくつかの研究は、生理食塩水と共にアプレピタントを含有し（１：７希釈）、耳においてＩＶカテーテルにより緩徐なボーラスとして６ｍｇ／ｋｇで投薬される静脈内注入によって投与されるエマルション組成物を評価した。一研究では、４匹の仔ブタの２群に分けた８匹の仔ブタに、手術前に１回用量のアプレピタントを投与し、続いてその後は５日間毎日投薬した。４匹の一方の群には、さらなる研究薬を投与せず、４匹の一方の群には、手術中に、ブピバカインおよびメロキシカムの延長放出組合せの、創傷部位への単回投与した。第２の研究では、４匹の仔ブタに、手術前に単回用量のアプレピタントを投与し、手術中に、ブピバカインおよびメロキシカムの延長放出組合せも、創傷部位に単回投与した。

【０４０７】

延長放出ブピバカインおよびメロキシカムを、切開を行った後に投与した。各試験組成物を、創傷の外側縁に皮下注射することによって投与した。表１に、試験群および組成物がまとめられている。鎮痛は、前述の通り、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ試験における応答によって評価した。ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ試験のベースライン（手術前の）退きスコアは、６０ｇであった。

【表１】

表 1:

群	NK-1 の投与	延長放出ブピバカインおよびメロキシカムの投与
1	6mg/kg、緩徐なボーラス 手術前、およびその後は 5 日間毎日	なし
2	6mg/kg、緩徐なボーラス 手術前、およびその後は 5 日間毎日	創傷周辺に皮下注射によって 3.4mL
3	6mg/kg、緩徐なボーラス 手術前のみ	創傷周辺に皮下注射によって 2.6mL

【０４０８】

各試験群の動物に関する平均ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ応答は、図１に示されており、ここで、退く力（グラム力）は、ブタへのｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の時間（時間）の関数として示される。試験組成物は、以下の通り示される：（ｉ）６ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタント（群１、斜線入りの棒）、（ｉｉ）６ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁へ注射によって手術中に一度投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（群２、点々入りの棒）、（ｉｉｉ）６ｍｇ／ｋｇの用量で手術の３０分前に一度投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁へ注射によって手術中に一度投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（群３、縦線入りの棒）。試験した組成物は、以下の表２および３に提示されている。

【表２】

表 2:アプレピタントを含む組成物(CINVANTI(登録商標))

構成成分	アプレピタント	卵レシチン、Lipoid E 80	ダイズ油	エタノール	ショ糖	オレイン酸ナトリウム	注射用の水
濃度 (%w/w)	0.716	14.31	9.54	2.82	5.34	0.48	66.79

【表３】

表 3:ブピバカインおよびメロキシカムを含む組成物

構成成分	ブピバカイン	メロキシカム	マレイン酸	POE	DMSO	トリアセチン
濃度 (%w/w)	2.5	0.075	0.05	62.38	10	25

【０４０９】

ＩＶアプレピタントで毎日処置した動物に関して、鎮痛応答がほとんど見られなかった。対照的に、毎日のＩＶアプレピタントならびに手術中の延長放出ブピバカインおよびメロキシカムの単回創傷部位投与の組合せ処置は、研究期間中、ほぼ完全な鎮痛をもたらした。手術前のみのアプレピタントならびに手術中に延長放出ブピバカインおよびメロキシカムの単回創傷部位投与を投薬した群は、１日目に非常に良好な鎮痛を示したが、２４時間およびそれよりも後では、鎮痛はより低かった。

【０４１０】

（実施例２）

低用量のアプレピタントを使用した術後疼痛低減

実施例１に記載される同様の手順に従って、低用量のアプレピタント（すなわち、６．０ｍｇ／ｋｇ未満）の鎮痛効果を評価した。アプレピタントと、メロキシカムの延長放出製剤またはブピバカインの延長放出製剤との同時投与の鎮痛効果もまた評価した。

【０４１１】

表４に、試験群および組成物がまとめられている。鎮痛は、前述の通り、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ試験における応答によって評価した。ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ試験のベースライン（手術前の）退きスコアは、６０ｇであった。

【表４】

表 4:

群番号	動物の数	処置	投薬*	投薬位置
3	4	延長放出ブピバカイン組成物	3.4 mL (4.0 g)	創傷の両側に 4 回注射(総計 8 回)
		アプレピタント組成物	6.0 mg/kg	IV−手術前に一度および手術後は 5 日間毎日
4	4	延長放出メロキシカム組成物	3.4 mL (4.0 g)	創傷の両側に 4 回注射(総計 8 回)
		アプレピタント組成物	6.0 mg/kg	IV−手術前に一度および手術後は 5 日間毎日
5	4	延長放出ブピバカイン+メロキシカム組成物	3.4 mL (4.0 g)	創傷の両側に 4 回注射(総計 8 回)
		アプレピタント組成物	3.0 mg/kg	IV−手術前に一度および手術後は 5 日間毎日

【０４１２】

表４におけるアプレピタント組成物は、表２のアプレピタントを含む組成物と同じである。表４におけるブピバカイン＋メロキシカム組成物は、表３のブピバカインおよびメロキシカムを含む同じ組成物である。表４におけるブピバカイン組成物およびメロキシカム組成物は、それぞれ、表５および６に提示されている：

【表５】

表 5:延長放出ブピバカイン組成物

構成成分	ブピバカイン	マレイン酸	POE	DMSO	トリアセチン
濃度 (%w/w)	2.5	0.05	62.45	10	25

【表６】

表 6:延長放出メロキシカム組成物

構成成分	メロキシカム	POE	DMSO	トリアセチン
濃度 (%w/w)	0.075	64.9	10	25

【０４１３】

各試験群の動物に関する平均ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ応答は、図２に示されており、ここで、退く力（グラム力）は、ブタへのｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の時間（時間）の関数として示される。試験組成物は、以下の通り示される：（ｉ）３．０ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁へ注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤（群５、斜線入りの棒）、（ｉｉ）６．０ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁へ注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したブピバカインの延長放出製剤（群３、点々入りの棒）、ならびに（ｉｉｉ）６．０ｍｇ／ｋｇの用量で手術前に一度および手術後は５日間毎日投薬したＩＶアプレピタントならびに創縁へ注射によって手術中に一度３．４ｍＬ投薬したメロキシカムの延長放出製剤（群４、縦線入りの棒）。

【０４１４】

群４は、鎮痛活性を示さなかった。群３は、ブピバカイン組成物単独と一致した鎮痛活性を示した。これらの結果により、アプレピタントの鎮痛効果は、ブピバカインおよびメロキシカムの両方を同時投与した場合にのみ観察されたことが示される。群５は、処置の５日間は良好な鎮痛を示したが、６および７日目には著しく減少した。

【０４１５】

（実施例３）

種々のアプレピタント投与回数による術後疼痛低減

実施例１に記載される同様の実験手順に従う別の研究は、実施例１および２で評価された低用量のアプレピタントの潜在的な鎮痛効果を評価した。アプレピタントの効果が、投薬の延長期間後に持続可能であったか否かを評価するために、この研究はまた、ブピバカインおよびメロキシカムの長期放出製剤と同時投与される３日間のアプレピタント投薬の効果も評価した。逆に、この研究はまた、手術後の数日間アプレピタント投薬ならびにブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤の投薬を遅延させる効果も評価した。最終的に、局所的に送達されたメロキシカムの効果が、全身送達されるメロキシカムで置き換えることができるかどうかを決定するために、ブピバカインの延長放出製剤の局所的送達およびアプレピタントのＩＶ投与と組み合わせたメロキシカムの経口投薬を評価した。

【０４１６】

群６は、手術の３０分前およびその後はｖｏｎ　Ｆｒｅｙ繊維評価後の５日間毎日、緩徐なＩＶプッシュによって１．５ｍｇ／ｋｇのアプレピタントを投薬し、外科的切開に、創縁に投与されるブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤３．４ｍＬを投薬した後、縫合した。

【０４１７】

群７の動物は、手術の３０分前およびｖｏｎ　Ｆｒｅｙ繊維評価後の２および３日目（２４および４８時）に、緩徐なＩＶプッシュによって６ｍｇ／ｋｇのアプレピタントを投薬した。群８の動物は、３日目に開始した緩徐なＩＶプッシュによって、６ｍｇ／ｋｇのアプレピタントを投薬し、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ繊維評価後の４および５日目にさらなる投薬を行った（４８、７２および９６時）。両群の動物にはまた、外科的切開の縁に、ブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤３．４ｍＬを投薬した後、縫合した。

【０４１８】
群９の動物は、手術の３０分前およびその後はｖｏｎ　Ｆｒｅｙ繊維評価後の５日間毎日、緩徐なＩＶプッシュによって０．５ｍｇ／ｋｇのメロキシカム（Ｌｏｘｉｃｏｍ経口懸濁液）および６ｍｇ／ｋｇのアプレピタントを投薬した。この群の動物にはまた、外科切開の縁に、ブピバカインの延長放出製剤３．４ｍＬを投薬した後、縫合した。
【０４１９】
表７には、試験群および組成物がまとめられている。鎮痛は、前述の通り、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ試験における応答によって評価した。ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ試験のベースライン（手術前の）退きスコアは、６０ｇであった。
【表７】

表 7:

群番号	動物の数	処置	投薬*	投薬位置
6	4	ブピバカイン+メロキシカム組成物	3.4 mL (4.0 g)	創傷の両側に 4 回注射(総計 8 回)
		アプレピタント組成物	1.5 mg/kg	1、2、3、4、5 および 6 日目に毎日一度 IV
7	4	ブピバカイン+メロキシカム組成物	3.4 mL (4.0 g)	創傷の両側に 4 回注射(総計 8 回)
		アプレピタント組成物	6.0 mg/kg	1、2 および 3 日目に毎日一度 IV
8	4	ブピバカイン+メロキシカム組成物	3.4 mL (4.0 g)	創傷の両側に 4 回注射(総計 8 回)
		アプレピタント組成物	6.0 mg/kg	3、4 および 5 日目に毎日一度 IV
9	4	ブピバカイン組成物	3.4 mL (4.0 g)	創傷の両側に 4 回注射(総計 8 回)
		アプレピタント組成物	6.0 mg/kg	1、2、3、4、5 および 6 日目に毎日一度 IV
		経口メロキシカム (Loxicom 経口懸濁液)	0.5 mg/kg	1、2、3、4、5 および 6 日目に毎日一度 経口

表７のアプレピタント組成物は、表２のアプレピタントを含む組成物と同じである。表７のブピバカイン＋メロキシカムの組成物は、表３のブピバカインおよびメロキシカムを含む同じ組成物である。表７のブピバカイン組成物は、表５の組成物と同じである。
【０４２０】
各試験群の動物に関する平均ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ応答は、図３に示されており、ここで、退く力（グラム力）は、ブタへのｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の時間（時間）の関数として示される。群６（塗りつぶしの棒）の動物は、処置の３日間は良好な鎮痛を示したが、４および５日目には著しく減少した。

【０４２１】
群７（斜線入りの棒）および８（横線入りの棒）に関する結果を比較して、２日目（４８時間の時点）の結果に焦点を当てることで、１～３日目に投薬した群７の動物は、鎮痛の増強、それに続く、４日目のいくらかの予期せぬ鎮痛の低下を示す。投薬を３日目に開始した群８の動物は、鎮痛の増強を示さない。したがって、アプレピタントの投薬は、手術前に開始される場合に最良であり、その後は毎日投薬されるべきであるように思われる。

【０４２２】
群９（点々入りの棒）は、２４～１４４時間では乏しい鎮痛を示す。これらの結果により、メロキシカムは、局所的に投与される場合に、最適に有効であることが示される。全身投与されたメロキシカムは、鎮痛をもたらし得る一方で、高い用量（０．５ｍｇ／ｋｇよりも高い）が必要とされ得る。

【０４２３】
この研究ならびに実施例１および２における研究の結果が、比較のために図４に提示されている。これらの結果は、６ｍｇ／ｋｇの用量のアプレピタント（群２、点々入りの棒）に関する用量応答が、アプレピタント投薬の期間、鎮痛の増強をもたらすこと、３ｍｇ／ｋｇ（群５、斜線入りの棒）、および１．５ｍｇ／ｋｇ（群６、横線入りの棒）が、ブピバカインおよびメロキシカムの延長放出製剤が、通常鎮痛をもたらしている３日間、鎮痛の増強をもたらすことを示す。ブピバカインおよびメロキシカム（それぞれ、２．５％ｗ／ｗおよび０．０７５％ｗ／ｗ）の延長放出組合せに関する病歴データは、塗りつぶしの棒で示される。

【０４２４】
（実施例４）
同時製剤化された延長放出ブピバカイン、メロキシカムおよびアプレピタント
外科的切開への投与のために、３つすべての活性薬剤を含有する延長放出製剤へと製剤化したブピバカイン、メロキシカムおよびアプレピタントの効果を評価する研究を行った。群１０の動物に、ブピバカイン、メロキシカムおよび高濃度のアプレピタントを含有する延長放出製剤３．４ｍＬを投薬した。群１１の動物に、ブピバカイン、メロキシカムおよび低濃度のアプレピタントを含有する延長放出製剤３．４ｍＬを投薬した。

【０４２５】
表８には、試験群および組成物がまとめられている。鎮痛は、前述の通り、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ試験における応答によって評価した。ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ試験のベースライン（手術前の）退きスコアは、６０ｇであった。

【表８】

表 8

群番号	動物の数	処置	投薬	投薬位置
10	4	ブピバカイン+メロキシカム+高濃度のアプレピタント組成物	3.4 mL (4.0 g)	創傷の両側に 4 回注射(総計 8 回)
11	4	ブピバカイン+メロキシカム+低濃度のアプレピタント組成物	3.4 mL (4.0 g)	創傷の両側に 4 回注射(総計 8 回)

【０４２６】
組成物は、表９に提示されている。

【表９】

表 9、群 10 のブピバカイン、メロキシカム、および高濃度のアプレピタント延長放出組成物

構成成分	ブピバカイン	メロキシカム	アプレピタント	マレイン酸	POE	DMSO	トリアセチン
濃度 (%w/w)	2.5	0.075	1.6	0.05	60.775	10	25

【表１０】

表 10、群 11 のブピバカイン、メロキシカム、および低濃度のアプレピタント延長放出組成物

構成成分	ブピバカイン	メロキシカム	アプレピタント	マレイン酸	POE	DMSO	トリアセチン
濃度 (%w/w)	2.5	0.075	0.5	0.05	61.875	10	25

【０４２７】

各試験群の動物に関する平均ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ応答は、図５に示されており、ここで、退く力（グラム力）は、ブタへのｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の時間（時間）の関数として示される。群１０および１１の動物両方において、手術中に単回創傷部位投与として投与されるブピバカイン、メロキシカム、および高または低濃度のアプレピタントの組合せ製剤は、研究の期間、ほぼ完全な鎮痛をもたらした。ブピバカインおよびメロキシカム（それぞれ、２．５％ｗ／ｗおよび０．０７５％ｗ／ｗ）の延長放出組合せに関する病歴データは、塗りつぶしの棒で示される。

【０４２８】

（実施例５）

ブピバカイン、メロキシカムおよびアプレピタントの組合せの寄与の評価

表１１には、試験群および組成物がまとめられている。鎮痛は、前述の通り、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ試験における応答によって評価した。ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ試験のベースライン（手術前の）退きスコアは、６０ｇであった。

【表１１】

表 11

群番号	動物の数	処置	投薬	投薬位置
12	4	ブピバカイン+メロキシカム+アプレピタント組成物	3.4 mL (4.0 g)	創傷の両側に 4 回注射(総計 8 回)
13	4	ブピバカイン+アプレピタント組成物	3.4 mL (4.0 g)	創傷の両側に 4 回注射(総計 8 回)
14	4	ブピバカイン+低濃度のメロキシカム+アプレピタント組成物	3.4 mL (4.0 g)	創傷の両側に 4 回注射(総計 8 回)
15	4	アプレピタント組成物	3.4 mL (4.0 g)	創傷の両側に 4 回注射(総計 8 回)
16	4	メロキシカム+アプレピタント組成物	3.4 mL (4.0 g)	創傷の両側に 4 回注射(総計 8 回)

【０４２９】

組成物は、表１２～１６に提示されている。

【表１２】

表 12、群 12 のブピバカイン、メロキシカム、およびアプレピタント延長放出組成物

構成成分	ブピバカイン	メロキシカム	アプレピタント	マレイン酸	POE	DMSO	トリアセチン
濃度 (% w/w)	2.5	0.075	0.1	0.05	62.275	10	25

【表１３】

表 13、群 13 のブピバカインおよびアプレピタント延長放出組成物

構成成分	ブピバカイン	メロキシカム	アプレピタント	マレイン酸	POE	DMSO	トリアセチン
濃度 (% w/w)	2.5	0	1.6	0.05	60.85	10	25

【表１４】

表 14、群 14 のブピバカイン、低濃度のメロキシカム、およびアプレピタント延長放出組成物

構成成分	ブピバカイン	メロキシカム	アプレピタント	マレイン酸	POE	DMSO	トリアセチン
濃度 (% w/w)	2.5	0.038	1.6	0.05	60.812	10	25

【表１５】

表 15、群 15 のアプレピタント延長放出組成物

構成成分	ブピバカイン	メロキシカム	アプレピタント	マレイン酸	POE	DMSO	トリアセチン
濃度 (% w/w)	0	0	0.5	0	64.5	10	25

【表１６】

表 16、群 16 のメロキシカムおよびアプレピタント延長放出組成物

構成成分	ブピバカイン	メロキシカム	アプレピタント	マレイン酸	POE	DMSO	トリアセチン
濃度 (% w/w)	0	0.075	0.5	0	64.425	10	25

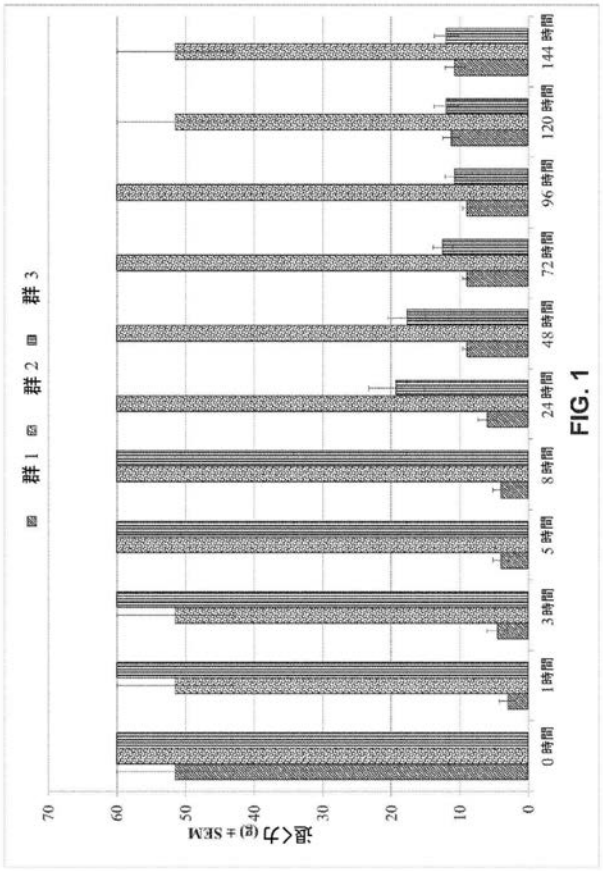
【０４３０】

各試験群の動物に関する平均ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ応答は、図６に示されており、ここで、退く力（グラム力）は、ブタへのｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の時間（時間）の関数として示される。手術中に単回創傷部位投与として投与されるブピバカイン、メロキシカム、およびアプレピタントの組合せ製剤（群１２、塗りつぶしの棒）は、研究の期間、優れた鎮痛をもたらした。対照的に、ブピバカインおよびアプレピタント（群１３、横線入りの棒）、ブピバカイン、低濃度のメロキシカム、およびアプレピタント（群１４、格子入りの棒）、アプレピタント単独（群１５、斜線入りの棒）、ならびにメロキシカムおよびアプレピタント（群１６、点々入りの棒）の製剤は、ブピバカイン含有製剤に関して、最初の２４時間は中程度の鎮痛をもたらし、２４時間～１１４時間では、ほとんど鎮痛は見られなかった。

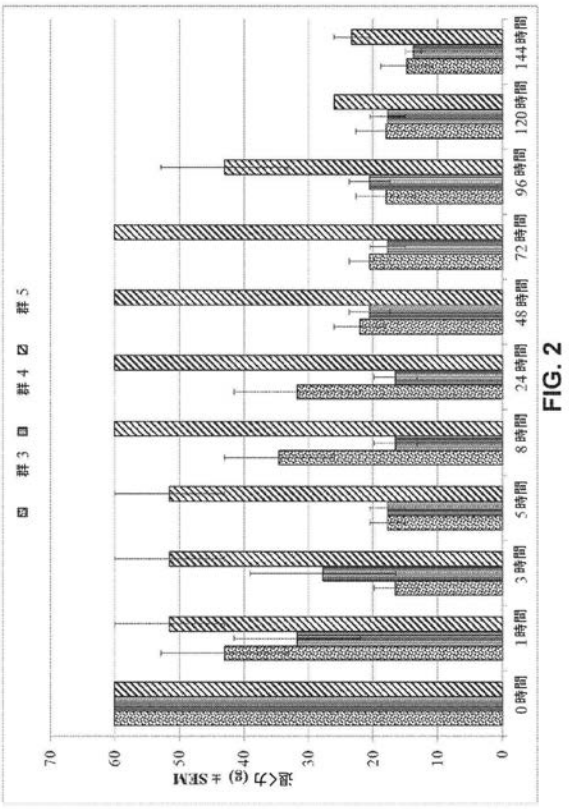
【０４３１】

本組成物および方法などのさらなる実施形態は、説明、図面、実施例、および特許請求の範囲から明らかとなろう。先述の説明から理解され得るように、本明細書に記載されるありとあらゆる特色、およびこのような特色の２つまたはそれよりも多いありとあらゆる組合せは、本開示の範囲内に含まれ、ただし、このような組合せに含まれる特色は、互いに矛盾しないものとする。さらに、任意の特色または特色の組合せは、本発明の任意の実施形態から具体的に除外され得る。組成物および方法が、各種構成成分またはステップ「を含んでいる（comprising）」、「を含有している（containing）」、または「を含んでいる（including）」の観点で記載される一方で、組成物または方法はまた、各種構成成分および構成「から本質的になる」または「からなる」ことができる。「から本質的になる」という用語は、その用語の後に列挙されない活性薬剤を除外する。

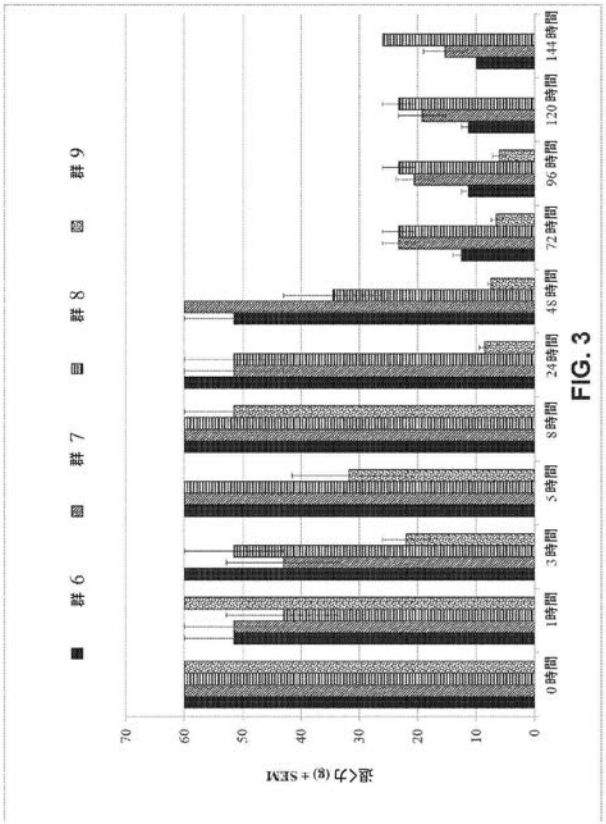
【図１】


群 1
群 2
群 3
0時間
1時間
3時間
5時間
8時間
24時間
48時間
72時間
96時間
120時間
144時間
0
10
20
30
40
50
60
70
FIG. 1

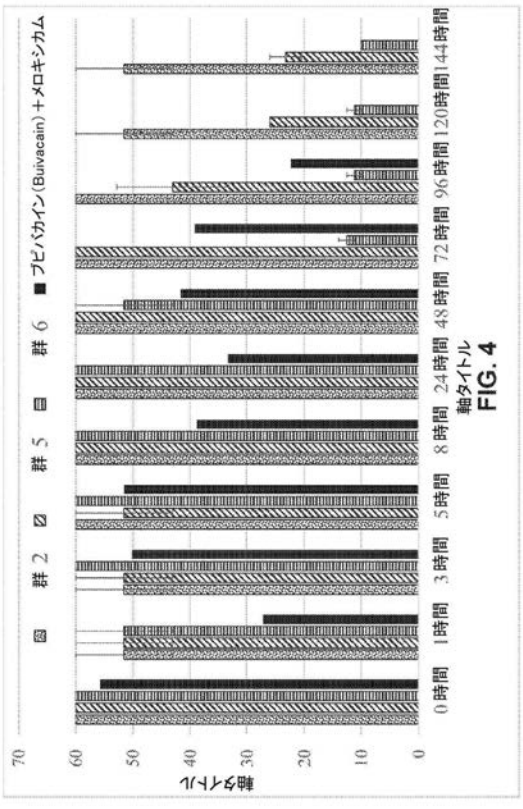
【図２】


群 3
群 4
群 5
0時間
1時間
3時間
5時間
8時間
24時間
48時間
72時間
96時間
120時間
144時間
0
10
20
30
40
50
60
70
FIG. 2

【図３】


群 6
群 7
群 8
群 9
0時間
1時間
3時間
5時間
8時間
24時間
48時間
72時間
96時間
120時間
144時間
0
10
20
30
40
50
60
70
FIG. 3

【図４】


群 2
群 5
群 6
ブピバカイン(Buivacain)＋メロキシカム
0時間
1時間
3時間
5時間
8時間
24時間
48時間
72時間
96時間
120時間
144時間
0
10
20
30
40
50
60
70
軸タイトル
FIG. 4

【図５】

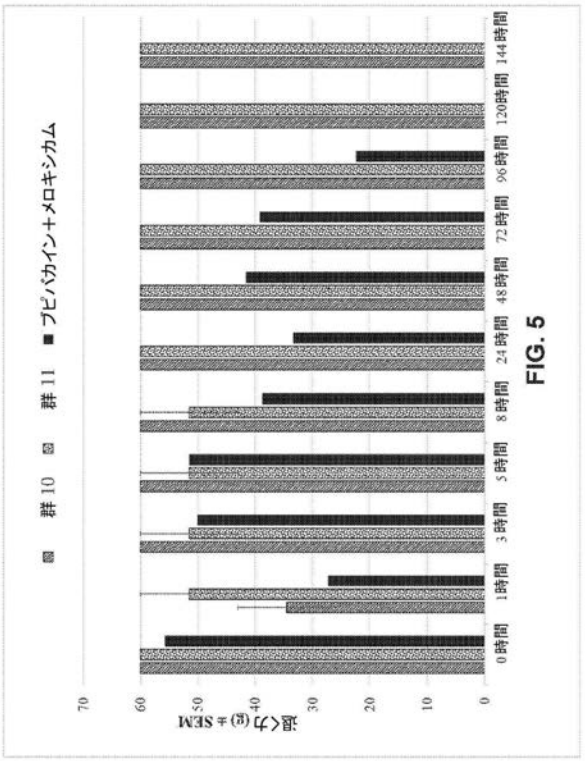


FIG. 5

【図６】

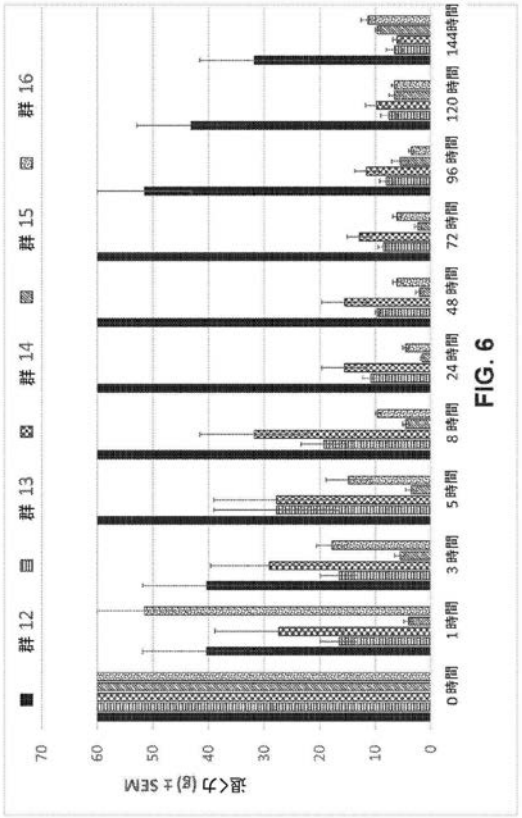


FIG. 6

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/050079

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/445 A61K31/5377 A61K31/5415 A61P23/00 A61P23/02
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 A61P

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Nami Kakuta ET AL: "Neurokinin-1 receptor antagonism, aprepitant, effectively diminishes post-operative nausea and vomiting while increasing analgesic tolerance in laparoscopic gynecological procedures", , 5 August 2011 (2011-08-05), pages 246-251, XP055642863, Retrieved from the Internet: URL:http://medical.med.tokushima-u.ac.jp/jmi/vol58/pdf/v58_n3-4_p246.pdf [retrieved on 2019-11-15]	1-5,9
Y	abstract page 247, column 2, paragraph 1-3 -----	6-8, 10-35
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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 application or patent 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	Date of mailing of the international search report
22 November 2019	02/12/2019

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bergkemper, Victoria

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/050079

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 3 048 429 A1 (SAPNA LIFE SCIENCES INC [CA]) 26 December 2013 (2013-12-26) paragraph [00648] claim 1	1,3-5,9
X	WO 2004/043479 A1 (OMEROS CORP [US]; DEMOPULOS GREGORY A [US] ET AL.) 27 May 2004 (2004-05-27) claim 1 claim 15 page 84; table 29	1
Y	WO 2018/048460 A1 (HERON THERAPEUTICS INC [US]) 15 March 2018 (2018-03-15) claims 1, 2, 15 paragraph [0220] paragraphs [0115], [0253]	6-8, 10-35
A	US 9 592 227 B2 (HERON THERAPEUTICS INC [US]) 14 March 2017 (2017-03-14) column 27, lines 53-60 column 43; example 5 claim 1 columns 25-26 column 29, lines 64-65 - column 30, lines 1-3 claim 25 column 44; example 7 column 46; example 9	1-35
A	BARRY QUART: "Company update JP Morgan Conference January 2018", INTERNET CITATION, 1 January 2018 (2018-01-01), XP002790559, Retrieved from the Internet: URL:https://herontherapeutics.gcs-web.com/static-files/57e99f1a-b9d6-414a-a694-ebc521f83b05 [retrieved on 1077] the whole document	1-35
A	DUFFY R A: "POTENTIAL THERAPEUTIC TARGETS FOR NEUROKININ-1 RECEPTOR ANTAGONISTS", EXPERT OPINION ON EMERGING DRUGS, INFORMA HEALTHCARE, UK, vol. 9, no. 1, 1 May 2004 (2004-05-01), pages 9-21, XP009051073, ISSN: 1472-8214, DOI: 10.1517/14728214.9.1.9 the whole document	1-35

-/--

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/050079

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RAYMOND A. DIONNE ET AL: "The substance P receptor antagonist CP-99,994 reduces acute postoperative pain", CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, vol. 64, no. 5, 1 November 1998 (1998-11-01), pages 562-568, XP055642613, US ISSN: 0009-9236, DOI: 10.1016/S0009-9236(98)90140-0 the whole document -----	1-35
A	US 2018/000947 A1 (OTTOBONI THOMAS B [US] ET AL) 4 January 2018 (2018-01-04) the whole document -----	1-35

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/050079

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CA 3048429 A1	26-12-2013	CA 2934911 A1	26-12-2013
		CA 3048429 A1	26-12-2013
		US 2014193523 A1	10-07-2014
		US 2014193526 A1	10-07-2014
		US 2014193527 A1	10-07-2014
		US 2014193528 A1	10-07-2014
		US 2014194394 A1	10-07-2014
		US 2014194397 A1	10-07-2014
		US 2016038536 A1	11-02-2016
		US 2019125789 A1	02-05-2019
		WO 2014107794 A1	17-07-2014
		WO 2014108807 A2	17-07-2014
		WO 2014108809 A2	17-07-2014
		WO 2014140802 A2	18-09-2014
		WO 2014162195 A1	09-10-2014
WO 2004043479 A1	27-05-2004	AU 2002359404 A1	03-06-2004
		CA 2502363 A1	27-05-2004
		CN 1694717 A	09-11-2005
		EP 1567179 A1	31-08-2005
		JP 2006508961 A	16-03-2006
		WO 2004043479 A1	27-05-2004
WO 2018048460 A1	15-03-2018	EP 3509601 A1	17-07-2019
		US 2017035777 A1	09-02-2017
		WO 2018048460 A1	15-03-2018
US 9592227 B2	14-03-2017	AU 2014228313 A1	24-09-2015
		AU 2019202415 A1	02-05-2019
		CA 2906666 A1	18-09-2014
		CN 105358129 A	24-02-2016
		EP 2968111 A1	20-01-2016
		JP 6454322 B2	16-01-2019
		JP 2016513659 A	16-05-2016
		JP 2019001824 A	10-01-2019
		KR 20150132480 A	25-11-2015
		MX 352907 B	13-12-2017
		TW 201521770 A	16-06-2015
		US 2014275046 A1	18-09-2014
		US 2014275145 A1	18-09-2014
		US 2014296282 A1	02-10-2014
		US 2017100483 A1	13-04-2017
		US 2017182168 A1	29-06-2017
		WO 2014143635 A1	18-09-2014
US 2018000947 A1	04-01-2018	US 2017035888 A1	09-02-2017
		US 2017304455 A1	26-10-2017
		US 2018000947 A1	04-01-2018
		US 2018353608 A1	13-12-2018

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61K 9/08	*(2006.01)*	A61K	9/08		
A61K 47/22	*(2006.01)*	A61K	47/22		
A61K 47/20	*(2006.01)*	A61K	47/20		
A61K 47/18	*(2006.01)*	A61K	47/18		

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,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,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(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
(72)発明者 クォート, バリー ディー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１, サンディエゴ, キャンパス ポイント コート ４２４２, スイート ２００
(72)発明者 オットボーニ, トーマス ビー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４００２, ベルモント, ノース ロード １２１１

Ｆターム(参考) 4C076 AA13 BB21 CC01 DD52A DD55A DD60A
4C084 AA20 MA55 NA14 ZA08 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC21 BC89 MA02 MA04 MA55 NA14 ZA08 ZC75