

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5927506号
(P5927506)

(45) 発行日 平成28年6月1日(2016.6.1)

(24) 登録日 平成28年5月13日(2016.5.13)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/445 (2006.01) A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/10 (2006.01) A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/34 (2006.01) A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/14 (2006.01) A 6 1 K 47/14

請求項の数 5 (全 139 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-505118 (P2013-505118)
(86) (22) 出願日 平成23年4月13日(2011.4.13)
(65) 公表番号 特表2013-523893 (P2013-523893A)
(43) 公表日 平成25年6月17日(2013.6.17)
(86) 国際出願番号 PCT/US2011/032381
(87) 国際公開番号 W02011/130455
(87) 国際公開日 平成23年10月20日(2011.10.20)
審査請求日 平成26年4月14日(2014.4.14)
(31) 優先権主張番号 61/323,780
(32) 優先日 平成22年4月13日(2010.4.13)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 516068893
レルマダ セラピューティクス、インク、
アメリカ合衆国、19422 ペンシルバ
ニア州、ブルー ベル、146 メディー
ナ ドライブ
(74) 代理人 100104411
弁理士 矢口 太郎
(72) 発明者 バブル、ナジブ
アメリカ合衆国、19422-3212
ペンシルバニア州、ブルー ベル、146
メディーナ ドライブ

審査官 山村 祥子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1-メチル-2', 6'-ビペコロキシリダイドの皮膚医薬組成物および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

治療上有効上のメピバカインまたはその医薬上許容される塩、またはその混合物を有する皮膚への適用のための医薬投与形態であって、前記メピバカインは、前記投与形態がヒトの皮膚に投薬される場合に安定なフィルムを形成するのに十分な量のフィルム形成ポリマーを含む液体担体に含有される、医薬投与形態。

【請求項2】

5 ng/mL ~ 6000 ng/mL のメピバカインの C_{max} を提供する請求項1記載の投与形態。

【請求項3】

前記 C_{max} は1 ~ 168時間の平均で起こる請求項2記載の投与形態。

【請求項4】

治療上有効量のメピバカインまたはその医薬上許容される塩、またはその混合物と、前記投与形態を1週間までのヒト患者への投与に適したものとするための制御放出材料とを有する皮膚への適用のための医薬投与形態であって、前記投与形態は5 ng/mL ~ 6000 ng/mL のメピバカインの C_{max} を提供し、前記メピバカインは、前記投与形態がヒトの皮膚に投薬される場合に安定なフィルムを形成するのに十分な量のフィルム形成ポリマーを含む液体担体に含有される、医薬投与形態。

【請求項5】

治療上有効量のメピバカインまたはその医薬上許容される塩、またはその混合物を有す

10

20

る皮膚への適用のための医薬投与形態であって、前記投与形態は $1 \text{ ng/mL} \sim 3000 \text{ ng/mL}$ のメピバカインの C_{min} を提供し、前記メピバカインは、前記投与形態がヒトの皮膚に投薬される場合に安定なフィルムを形成するのに十分な量のフィルム形成ポリマーを含む液体担体に含有される、医薬投与形態。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、2010年4月13日付で出願された米国仮特許出願第61/323,780号に対する優先権を主張する権利を有する。

10

【0002】

本発明は、皮膚への適用のための1-メチル-2',6'-ピペコロキシリダイドまたはその医薬上許容される塩の治療用医薬組成物およびその使用に向けられる。

【背景技術】

【0003】

本発明は、疼痛および神経障害のようなメピバカイン応答性の医学的疾患の治療のための、1-メチル-2',6'-ピペコロキシリダイド（メピバカイン）の皮膚への適用に関する。

【0004】

メピバカイン

20

メピバカインはスウェーデン国において1950年代半ばに合成され、1957年に注射可能な局部麻酔剤として臨床医学に導入された。現在、注射可能なメピバカインは、「局所浸潤、末梢神経ブロック技術、および硬膜外および仙骨ブロックを含めた中枢神経技術による局所または区域鎮痛および麻酔の生成用」と表示されている。本出願人が知る限り、皮膚に適用して疼痛を治療するためのメピバカインの実用的なプロトタイプまたは治療的試みは先行技術において無い。

【0005】

皮膚への適用に続いて鎮痛を提供するためには、局部麻酔剤は皮膚神経末端が局在する表皮および真皮に到達できなければならない、一旦そこに到達すると、それは感覚神経繊維において異常なまたは異所的インパルスの発生および／または伝播をブロックできなければならない。前者の特性は局部麻酔剤の薬物動態学的挙動、すなわち、いかに有効にそれが表皮角質層（皮膚の最も外側の層）に入り込むことができるか、およびそれが下部組織に拡散する前にいかに長くより深い皮膚層に留まるかに依存する。後者の特性は、局部麻酔剤の薬理学的活性、すなわち、感覚神経繊維における異常なまたは異所的インパルスの発生および／または伝播に必須の特定のイオンチャンネルに結合し、それを阻害するその能力に依存する。

30

【0006】

リドカインは、ある種の疼痛状態を持つ患者の皮膚に適用された場合にいくらか効能を示しているが、これらの結果は他の局部麻酔剤に対して一般化できない。例えば、局部麻酔剤についての皮膚浸透および受容体部位への浸透の重要な予測因子はそのオクタノール：水の分配係数である。1つの報告において、リドカインのオクタノール：水の分配係数はメピバカインのそれよりも3.6倍大きかった（Ferrante FM, Pharmacology of local anesthetics, p. 1330-1362, In: Longnecker DE, Tinker JH, Morgan, Jr., GE (eds), Principles and practice of anesthesiology, 1998 (2nd ed), Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, ミズリー州）。もう1つの研究において、リドカインのオクタノール：水の分配係数はメピバカインについてのそれよりも2.6倍大きかった。同様に、各々、オクタノールと水間のプロトン化されかつ中性の薬物の相対的濃度の比率は、メピバカインと比較して、リドカインについて2.8倍大きかった（Strichartz

40

50

GR, Sanchez V, Arthur GR, Chafetz R, Martin D. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol:buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. *Anesth Analg* 1990; 71:158-70.)。これまでの観察の全ては、リドカインの優れた皮膚および続いての神経組織浸透、および皮膚に適用した場合のメピバカインについての効能の欠如の評判を裏付ける。全ての治療および外科スペシャリストからの医師、臨床薬理学者、臨床研究専門家、および薬剤師によって用いられる薬理学のテキストブックである Goodman & Gilman の *The Pharmacological Basis of Therapeutics* は、「メピバカインが局部麻酔剤として有効でない」と述べている。

10

【0007】

神経因性疼痛

疼痛は、最もしばしば、時間経過、病因またはメカニズムによって、急性疼痛、炎症性疼痛、内臓疼痛、突発疼痛、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、慢性疼痛、または癌－関連疼痛として分類される。

【0008】

疼痛の研究についての国際疼痛研究学会 (The International Association for the Study of Pain; IASP) は、神経因性疼痛を「神経系の一次病巣または機能不全によって開始された、または引き起こされた疼痛」と定義している。神経因性疼痛は末梢神経因性疼痛および中枢神経因性疼痛 (中枢疼痛) と分類することができる。多くの用語は、神経障害を持つ患者が彼らの有痛神経因性感覚を記載するのに用いることができる。推定鎮痛剤の臨床試験は、頻繁に：(i) 定常的な疼痛 (患者の記述語は、しばしば「ひりひりする」、「鈍い痛み」、「チクチクする」、「ズキズキする」、「痒い」、「麻痺する」、「ピン&針」、「引っ張られる感じ」を含む)；(ii) 短期的な疼痛 (患者の記述語は、しばしば「鋭い」、「突き刺すような」、「痛みが走る」、「電気」を含む)；および (iii) (臨床家によって評価された、または「機械的」および「熱的」刺激を用いて自己－報告された) 惹起された疼痛を評価することになる。(Watson and Babul, *Neurology*, 1998)。

20

30

【0009】

薬理学的調査は、多種多用の有痛性神経障害、特に末梢神経障害で行われてきた。末梢神経障害の中で、薬理学的応答について最も広く調査されているのは有痛性糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛および有痛性 HIV－関連遠位性対称性神経障害である。

【0010】

合衆国においてほぼ2千万人の個人が糖尿病を有し、彼らのうち約1／5が、通常、最初は足および脚、後に手に関連する遠位性対称性軸索－感覚神経障害である有痛性糖尿病性神経障害に悩んでいると推定される。有痛性糖尿病性神経障害の治療では、限定された数の治療選択肢が利用でき、唯2つの薬物 (プレガバリンおよびデュロキセチン) が、この疾患の治療用に、食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) によって承認されている。有効なおよび／または承認された薬物についてさえ、疼痛の救済はしばしば最適以下であって、少数の患者しか完全な対応を得られない。重要なことには、これらの薬理学的剤は面倒な副作用を有しかねず、これは糖尿病を持つ多くの患者において共存病状を考えれば重要な問題である。

40

【0011】

本出願人の知る限り、有痛性糖尿病性神経障害の治療のための皮膚へのいずれかの局部麻酔薬適用の効能を示す、(証拠を基礎とする医学における至適基準と考えられる) プラセボ対照無作為化臨床試験からのデータは無い。

【0012】

50

H I V感染およびH I V薬物療法は、共に、通常は遠位性対称性感覚優位多発性神経障害として発現される神経障害の発生に関連する[Bailey et al, 1988; Corblath and MacArthur, 1988; Fuller et al, 1993]。原因因子はH I Vによる神経浸潤、およびジダノシン(ddI)またはザルシタビン(ddC)のような抗レトロウイルス薬の毒性を含む[Fuller et al, 1991; Grafe and Wiley, 1989; Griffin et al, 1994; Paice et al, 2000; Penfold and Clark, 1992; Rizzuto et al, 1995; Simpson and Olney, 1992]。進行性かつ有痛性のH I Vー関連神経障害は患者の生活の質をかなり損ない、それは歩行を困難とすることによって機能を損なう。有痛性H I Vー関連神経障害は抗レトロウイルス薬療法の毒性でもあり、それ自体、それはこれらの救命化合物を含有する抗ウイルス投薬計画にとどまる患者の能力を制限する。有痛性H I Vー関連神経障害は、潜在的に生命を脅かす結果を伴う、抗レトロウイルス薬療法を受けることに対する患者の拒否に至りかねないことが記載されてきた。

10

【0013】

今日までに、有痛性H I Vー関連神経障害のための薬物は合衆国において承認されていない。いくつかの療法が、有痛性H I Vー関連神経障害の治療で評価されてきた。組換え神経成長因子[McArthur et al, 2000]、ラモトリジン[Simpson et al, 2000; Simpson et al, 2003]、および高用量局部カプサイシン[Simpson et al, 2006]を例外として、メキシレチン、ペプチドT、鍼療法、およびアミトリプチリンを含む多くの治療は、この衰弱させる疾患に対して有意な恩恵を示さなかった[Kemper et al, 1998; Kiebert et al, 1998; Schlay et al, 1998; Simpson et al, 1996]。

20

【0014】

本出願人の知る限り、有痛性H I Vー関連神経障害の治療用のいずれかの局所適用される局部麻酔剤の効能を示すプラセボ対照無作為化臨床試験からのデータは無い。事実、局所リドカインの唯一のプラセボ対照無作為化臨床試験において、プラセボからの有意な効能の差は無かった[Estanislao et al, J Acquir Immun Defic Syndr. 2004 Dec 15; 37:1584-6]。

30

【0015】

水痘带状疱疹または带状疱疹としても知られた带状疱疹は、その病状が急性炎症によって特徴付けられるウイルス感染である。(水痘带状疱疹または带状疱疹としても知られた)带状疱疹の有痛性であるが、自己制御性疾患を持つ患者のうち少数において、疼痛は急性病巣の治療後に執拗に存在し、および慢性疼痛状態が発生する(Watson et al., 1991; Watson, 1989; Watson et al., 1988)。この疼痛は带状疱疹後神経痛(PHN)と言われる。PHNの疼痛はしつこく、電撃痛が重なった、ひりひりする、鈍い痛みまたは痒いことによって特徴付けられる。

【0016】

带状疱疹後神経痛の管理のために4つの薬物が合衆国において承認されている：(i)局所リドカイン貼付剤(Lidoderm(商標))；(ii)経口ガバペンチン(Neurontin(商標))；(iii)経口プレガバリン(Lyrica(商標))および高用量局所カプサイシン貼付剤(Qutenza(商標))。オピオイドOxyContin(商標)(Watson and Babul, 1998)、三環抗鬱剤(Max, 1995; Sindrup, 1999)、およびトラマドール(Boureau et al., 2003)を含めた多数の薬物が、带状疱疹後神経痛において効能を示し、「承認適応症外」で用いられている。

40

【0017】

局所リドカインの効能は、带状疱疹後神経痛における研究で評価されてきた。適度な効能に加えて、そのような研究は治療および評価の非常に短い持続、および患者集団の富化

50

を含めたひどい設計の欠点に悩んできた (Rowbotham et al. Pain, 1996; Galer et al., Pain, 1999; Galer et al., Clin J Pain, 2002)。局所リドカインの効能は、無作為化プラセボ対照両側交差研究を用い、有痛性末梢神経障害を持つ58人の患者（患者のほぼ55%は帯状疱疹後神経痛を有した）において、Meier et al (Pain, 2003)によって評価された。平均して、4.4人の患者は、1人の患者につき継続する疼痛から $\geq 50\%$ 救済を得るために治療されなければならない、および8.4人の患者は、1人の患者につきアロディニアから $\geq 50\%$ 救済を得るために治療されなければならない。

【0018】

神経障害疼痛についての英国国立医療技術評価機構 (National Institute of Health and Clinical Excellence; NICE) 臨床ガイドライン (2010年3月) は、「神経因性疼痛を治療するための局所リドカインの効能についての証拠の欠如」があり、局所リドカインは神経因性疼痛のための「第三次」治療と考えるべきであると述べている (<http://guidance.nice.org.uk/CG9>)。

【0019】

皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および高い効能を有する帯状疱疹後神経痛の治療のための方法に対する要望が存在する。

【0020】

皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および他の末梢神経障害および末梢神経因性疼痛の治療のための方法に対する要望が存在する。

【0021】

皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および非一末梢起源のものである他の神経因性疼痛の治療のための方法に対する要望が存在する。

【0022】

本出願人が知る限り、皮膚浸潤による適用の可能な例外はあるが、(i) 神経障害または神経因性疼痛の管理のための皮膚へのメピバカイン適用に関する推奨は無く；(ii) 神経障害または神経因性疼痛の管理のための皮膚へのメピバカイン適用についての公のデータは無く；(iii) 神経障害または神経因性疼痛の治療のための皮膚への適用についての局所メピバカインの実施例は無く；(iv) 神経障害または神経因性疼痛の管理のための皮膚への適用についての承認されたメピバカイン製品は無く；および(v) 開発、規制レビューにおいて、またはいずれかの主な市場にて売り出されている、神経障害または神経因性疼痛の治療のための皮膚への適用についてのメピバカイン製品は無い。

【0023】

末梢神経因性疼痛および慢性疼痛を持つ患者における神経障害、機械的および熱的アロディニア、痛覚過敏および継続する疼痛の末梢源の治療における1つの挑戦は、疼痛開始、疼痛伝播、および疼痛維持の末梢部位における薬物の適切かつ持続された濃度の達成に関する。これは、皮膚を通過する薬物の適用に関して特に問題である。疼痛開始、疼痛伝播、および疼痛維持の末梢部位における薬物の適切かつ持続された濃度の達成におけるもう1つの挑戦は、そのような高い濃度が全身毒性（例えば、心臓およびCNS毒性）を生じる可能性を有していることである。

【0024】

局所メピバカインの効能の評判についての確立された考えとは反対に、本出願人は、リドカインおよび多くの他の麻酔剤とは異なり、メピバカインは固有の血管収縮剤の効果を有し、それにより、薬物が疼痛の末梢部位から除去される（一掃される）速度を低下するゆえに、本発明の局所メピバカインもまた有益であるという考えを持つ。これは、メピバカインが、全身毒性（例えば、心臓およびCNS毒性）の危険性が低下した、疼痛開始、疼痛伝播、および疼痛維持において、末梢部位における薬物の適切かつ持続された濃度を提供するのを可能とする。

【0025】

10

20

30

40

50

末梢神経因性疼痛の本局所治療は、全く、末梢「刺激性」侵害受容体を標的とする局部または末梢効果に依拠する。文献において、疼痛の非一末梢（例えば、深部組織、内臓、脊髄、脳）源を標的とするための局部麻酔剤の皮膚への適用への言及は無い。事実、神経因性疼痛の治療のための皮膚への薬物の適用は、それらが疼痛の皮膚および末梢源にそれらの治療効果を制限する程度で、有利であると位置付けられてきた（米国FDAへのEndo Pharmaceuticalsの市民の請願、2006年12月18日、請願番号2006P-0522）。

【0026】

従って、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物、および末梢神経障害、および疼痛の末梢および中枢メカニズムを共に標的とする末梢神経因性疼痛の治療のための方法に対して要望が存在する。

10

【0027】

従って、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物、および（例えば、脊髄および脳において）疼痛の非一末梢源を標的とする非一末梢神経障害（例えば、中枢疼痛）の治療のための方法に対して要望が存在する。

【0028】

末梢神経障害および末梢神経因性疼痛を持つ多くの患者において、局所適用されたリドカインの無効力および最適以下の効能は、神経因性疼痛の脊髄および脊髄上位（中枢）メカニズムを変調することによって、末梢神経障害の治療のための局部麻酔剤の全効能を改良するための薬理学的基礎を提供する。そのような中枢メカニズムは、末梢での神経繊維の有意な喪失を有する、末梢神経障害および末梢神経因性疼痛を持つ患者において、および機械的および接触性アロディニアを持たない患者において特に重要である。

20

【0029】

本発明のある態様は、着実な効能を伴う、神経因性疼痛のメピバカイン応答性異常末梢および中枢メカニズムを共に標的とする有痛性神経障害の治療のための、局所および経皮メピバカイン医薬組成物、および方法に関する。

【0030】

本発明の他の態様は、有意に不都合な毒性を伴わない、神経因性疼痛のメピバカイン応答性異常末梢および中枢メカニズムを共に標的とする有痛性神経障害の治療のための、局所および経皮メピバカイン医薬組成物、および方法に関する。

30

【0031】

投与形態の皮膚への適用に関連する末梢神経因性疼痛を治療するための従前の治療は、全て、皮膚における局所的な効果を前提としていた。本出願人は、そのような局所的標的化は、部分的には、なぜ局所リドカイン貼付剤が最適以下の効能を有したと主張する。皮膚への適用のための投与形態は、末端侵害性受容体増感、ならびに（i）一次求心性の増強された膜興奮性；（ii）増強されたシナプス伝達；（iii）中枢脱抑制；（iv）下行性促進的活性（下行性促進）；および（v）中枢再編成を含めた、神経因性疼痛の他の以前の排斥されたメカニズム双方を標的とする必要がある。その結果、理論に拘束されることなく、いくつかの実施形態において、本出願人の医薬組成物および方法は、「局部」麻酔剤に対して応答性である疼痛開始、伝播、維持、および統合の末梢、全身、および中枢メカニズムを標的とする。

40

【0032】

慢性疼痛

非一神経因性慢性疼痛（または通常「神経因性疼痛」と言われる慢性神経因性疼痛と比較して、通常「慢性疼痛」と言われる慢性非一神経因性疼痛）は、かなり多数の患者を苦しめるより大きな健康の問題であり、その結果、個人的苦痛、低下した生産性、および実質的な健康管理コストをもたらす。慢性疼痛は背中疼痛、関節リウマチ、骨関節炎、炎症性疼痛、非一炎症性疼痛、筋膜疼痛、線維筋痛症、癌疼痛、内臓疼痛、体性疼痛、骨盤疼痛、筋骨格疼痛、および特発性疼痛を含む。

【0033】

50

神経因性と非一神経因性疼痛間の差がある。神経因性疼痛は、神経に対する負傷に続いての疼痛、または神経機能不全の結果と定義される。対照的に、慢性疼痛は種々の感染、遺伝的、生理学的、神経学的、機械的、および炎症性因子によって引き起こされ得るが、それは多くの解剖学的位置および組織タイプを含む。慢性疼痛の多くの場合において、慢性疼痛の病因は明らかでない。神経因性と非一神経因性疼痛間の区別は、部分的には、区別されるメカニズムおよび治療応答のパターンを反映する。

【0034】

慢性非一神経因性疼痛状態は、疼痛を開始し、維持し、伝播し、および統合することができる脊髄および脊髄上位の変化にも関連する。例えば、慢性背中疼痛患者は、対照被験者よりも少ない新皮質灰白質容量を示す。減少の大きさは、通常の老化の10～20年に喪失した灰白質容量と同等である。

10

【0035】

骨関節炎(OA)は、滑膜関節に関連する変性病であって、合衆国において4千万人と見積もられる人々に影響する、軟骨の病巣喪失、関節の縁における肥大反応、および軟骨下骨における硬化症によって特徴付けられる。それは冒された関節からの侵害受容に制限された疼痛と考えられており、薬理的介入は、全身濃度を最小化して、低下した毒性を伴う効能を提供しつつ、冒された関節における局部治療剤濃度を最大化することを標的としてきた。しかしながら、このアプローチは、OAの疼痛兆候の非一局部または中枢発現を活用していない。

20

【0036】

従って、背中疼痛、骨関節炎、および線維筋痛症を含めた慢性疼痛の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物、および方法に対する要望がある。

【0037】

従って、疼痛の末梢および中枢メカニズムの双方を標的とする背中疼痛および骨関節炎の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物、および方法に対する要望が存在する。

【0038】

有意な不都合な毒性が無い、神経因性疼痛のメピバカイン応答性異常末梢および中枢メカニズム双方を標的とする慢性疼痛の治療用の、皮膚への適用のためのメピバカイン医薬組成物、および方法に対する要望が存在する。

30

【0039】

慢性疼痛の場合には、本出願人は、いくつかの実施形態においては、局部麻酔剤の末梢効果は、侵害受容の変調において役割を果たさず、または無視できる役割しか果たさず、およびせいぜい、疼痛プロセスの標的の唯一つを説明すると主張する。他の重要なメカニズムは：増強されたシナプス伝達、中枢脱抑制、下行性促進性活性(下行促進)；および中枢再編成を含む。結果として、理論に拘束されるものではないが、本出願人の医薬組成物および方法は、疼痛開始、伝播、維持、および統合の全身および中枢メカニズムを標的とし、いくつかの実施形態において有効な疼痛救済で重要である。

【0040】

本出願人の知る限り、皮膚浸潤による適用を可能な例外とし、(i)慢性疼痛の管理のための皮膚へのメピバカイン適用に関して推奨は無く；(ii)慢性疼痛の管理のための皮膚へのメピバカイン適用に関する公のデータは無く；(iii)慢性疼痛の管理のための皮膚へのメピバカイン適用に関する公のデータは無く；(iv)慢性疼痛の管理用の皮膚への適用のための第三者の実用的なプロトタイプまたは承認されたメピバカイン製品は無く；および(v)開発、規制レビューにおける、またはいずれかの主な市場にて売り出されている慢性疼痛の治療用の皮膚への適用のためのメピバカイン製品は無い。

40

【0041】

着実な効能、改良された安全性、および許容性を提供する、および新しく、かつ現存の療法とは異なるメカニズムを介して働く、疼痛の治療用の新しい局所および経皮療法に対する要望が存在する。

50

【0042】

脊髄および脊髄上位メカニズムを介して働く、疼痛についてのさらなる局所および経皮療法に対する要望が存在する。

【0043】

神経障害、神経因性疼痛および慢性疼痛は、数週間、数カ月、数年および数十年さへの療法を必要とし得ることもある。その結果、長期療法の安定性はかなり重要である。局部麻酔剤は、末梢神経が負傷後に（例えば、化学的負傷、機械的負傷、または神経変性病への暴露後に）成長し、または再生することができる部位へ適用されることもあるので、成長しているニューロンに対するそれらの効果は臨床的に重要なものである。同様に、負傷後に（例えば、化学的負傷、機械的負傷、または神経変性病への暴露後に）成長している、または再生している神経に対する局部麻酔剤を含めた薬物の効果は、特に、神経繊維が新しい芽を再生し、および作り出している外科的処置後および外傷後疼痛において臨床的に重要なものである。Radwan et al. (Anesth Analg 2002; 94: 319-24) は、成長しているニューロンにおいて形態学変化を生じさせる局部麻酔剤のリドカイン、ブピバカイン、メピバカイン、およびロピバカインの効果を評価し、および成長円錐崩壊アッセイにおけるIC50はメピバカインについて最高であって、リドカインについて最低であることを示し、これは、リドカインが、発生している、または再生している一次培養ニューロンに対してより大きな潜在的神経毒性効果を有していたことを示す。これらのデータは、リドカインがブピバカインよりも神経毒性についてより大きな潜在能力を有したという、従前の組織病理学、電気生理学、挙動、およびニューロン細胞モデルを確認した(Baiton et al, Anesthesiology 1994; 81: 657-67; Kanai et al., Anesth Analg 1998; 86: 569-73; Lambert et al., Anesthesiology 1994; 80: 1082-93)。加えて、従前の組織病理学研究において、Kanai et al. (Anesth Analg 2000; 91: 944-48) は、80mM (2.17%) リドカインがラット坐骨神経においてニューロン損傷を誘導したことを示した。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

（先行技術文献）（特許文献）

（特許文献1） 米国特許第6,682,757号明細書

（特許文献2） 米国特許出願公開第2010/0041704号明細書

（特許文献3） 国際公開第03/035000号

（特許文献4） 米国特許出願公開第2008/0286299号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0044】

最適な安全性プロファイルを有する疼痛の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物、および方法に対する要望が存在する。

【0045】

リドカインよりも神経毒性に対して低下した能力を有する、急性疼痛、神経障害、神経因性疼痛、および慢性疼痛の治療用の、皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物、および方法に対する要望が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0046】

本発明は、疼痛の治療用の、皮膚への適用のためのメピバカイン医薬組成物、および方法に関する。また、本発明は、疼痛の異常な中枢および／または末梢メカニズム双方を標的とするために治療的に有効なメピバカイン濃度を提供する、皮膚への局所および経皮適用にも関する。本発明は、さらに、疼痛の異常な中枢および／または末梢メカニズムの双

方を標的とするために治療上有効なメピバカイン濃度を提供する、皮膚への局所および経皮適用に関する。

【0047】

これまでの提示に鑑み、その治療的効果のための局所的メピバカインの送達の改良に対する切実とした要望が存在するのは直ちに明らかである。局所メピバカインを含む新規な治療組成物を提供する要望が存在し、局所メピバカインを含む新規な投与形態を提供する要望が存在し、およびメピバカインまたは局部麻酔剤療法を必要とする患者にメピバカインを投与する新規な方法を提供する要望が存在する。本発明は、メピバカイン投与の局所的な比較的容易な形態および方法を提供する。

【0048】

発明の記載

本出願人は、今回、驚くべきことに、皮膚へのメピバカインの局所適用が皮膚バリエーションを横切った強固な浸透を提供できることを発見した。

【0049】

本出願人は、また、今回、驚くべきことに、皮膚へのメピバカインの局所適用が、神経因性および非-神経因性疼痛状態において強固な抗侵害受容効果を提供することができることを示した。

【0050】

本発明は、治療効果のための、皮膚への適用（「局所」、「局所適用」、「経皮」、「経皮適用」ということもあり、各々はいずれかの局部および／または全身効果につき「皮膚への適用」と同一の意味を有する）のためのメピバカインの医薬組成物、その使用方法に向けられる。

【0051】

本出願人によって行われた最初の試験は、末梢神経因性疼痛の有効なモデルにおいて局所メピバカインで驚くべき鎮痛を示した。しかしながら、鎮痛効果は一時的であって、かなり変動した。本出願人は、驚くべきことに、メピバカインの投与形態が、有利には、皮膚への適用に際して、強固な長期かつ首尾一貫した鎮痛を提供するようにできることを発見した。

【0052】

いくつかの実施形態において、本発明では、匹敵するまたは優れた効能を達成するための、リドカインの局所投与後よりもより高い流動速度での皮膚への局所メピバカイン投与が考えられる。

【0053】

いくつかの実施形態において、本発明では、匹敵するまたは優れた効能を達成するための、リドカインの局所投与後よりも短い遅延時間での皮膚への局所メピバカイン投与が考えられる。

【0054】

いくつかの実施形態において、本発明では、匹敵するまたは優れた効能を達成するための、リドカインの局所投与後よりも大きな皮膚滞留での皮膚への局所メピバカイン投与が考えられる。

【0055】

いくつかの実施形態において、本発明では、疼痛の末梢部位（適用の部位）において治療上有効なメピバカイン濃度を提供する皮膚への局所適用が考えられる。

【0056】

いくつかの実施形態において、本発明では、神経機能不全の末梢部位において治療上有効なメピバカイン濃度を提供する皮膚への局所投与が考えられる。

【0057】

いくつかの実施形態において、本発明では、疼痛の全身部位における治療上有効なメピバカイン濃度および疼痛調節を提供する皮膚への局所適用が考えられる。

【0058】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本発明では、神経機能不全の全身部位において治療上有効なメピバカイン濃度を提供する皮膚への局所投与が考えられる。

【0059】

いくつかの実施形態において、本発明では、疼痛の末梢および全身部位双方における治療上有効なメピバカイン濃度、および疼痛調節を提供する皮膚への局所投与が考えられる。

【0060】

いくつかの実施形態において、本発明では、神経機能不全の末梢および全身部位において治療上有効なメピバカイン濃度を提供する皮膚への局所投与が考えられる。

【0061】

いくつかの実施形態において、本発明では、疼痛の異常な末梢メカニズムを標的とするための治療上有効なメピバカイン濃度を提供する皮膚への局所投与が考えられる。

【0062】

いくつかの実施形態において、本発明では、疼痛の異常な末梢および中枢メカニズムの双方を標的とするための治療上有効なメピバカイン濃度を提供する皮膚への局所投与が考えられる。

【0063】

いくつかの実施形態において、本発明では、有意な局所または全身毒性無くして、疼痛の異常な末梢および中枢メカニズムの双方を標的とするための治療上有効なメピバカイン濃度を提供する皮膚への局所投与が考えられる。

【0064】

いくつかの実施形態において、本発明は、疼痛管理の有効性および質を実質的に改良する方法に向けられる。

【0065】

本発明のある実施形態の目的は、約1、2、4、6、8、12、16、18、または24時間までの間の疼痛救済を提供する皮膚への適用のための局所メピバカイン処方を提供することである。

【0066】

本発明のある実施形態の目的は、約36、48、または72時間までの間の疼痛救済を提供する皮膚への適用のための局所メピバカイン処方を提供することである。

【0067】

本発明のある実施形態の目的は、約1、2、3、または4週間の間の疼痛救済を提供する皮膚への適用のための局所メピバカイン処方を提供することである。

【0068】

本発明のある実施形態の目的は、治療効果の維持された持続を提供する局所メピバカイン処方を提供することである。本発明のいくつかの実施形態において、単一局所投与は約1、2、4、6、8、12、18、または24時間までの間の疼痛救済を提供する。他の実施形態において、単一の局所投与は、約2、3、4、7、14、21、28日、または30日までの間の疼痛救済を提供する。

【0069】

本発明のある実施形態の目的は、治療効果の早い開始および維持された持続を提供する局所メピバカイン処方を提供することである。

【0070】

本発明のある実施形態の目的は、約4、6、8、12、18、24、48、または72時間毎の適用に適した局所メピバカイン処方を提供することである。

【0071】

本発明のある実施形態の目的は、約1、2、3、または4週間毎の適用に適した局所メピバカイン処方を提供することである。

【0072】

本発明のある実施形態の目的は、約4、6、8、12、18、24、48、または72

10

20

30

40

50

時間までの持続のための、皮膚への適用のための局所メピバカイン処方を提供することである。

【0073】

本発明のある実施形態の目的は、約1、2、3、または4週間までの持続のための、皮膚への適用のための局所メピバカイン処方を提供することである。

【0074】

本発明のある実施形態の目的は、貼付剤としての局所メピバカイン処方を提供することである。

【0075】

本発明のある実施形態の目的は、局所貼付剤としての局所メピバカイン処方を提供することである。

10

【0076】

本発明のある実施形態の目的は、経皮貼付剤としての局所メピバカイン処方を提供することである。

【0077】

本発明のある実施形態の目的は、局所および経皮送達を介して治療効果を提供する貼付剤としての局所メピバカイン処方を提供することである。

【0078】

本発明のある実施形態の目的は、局所および全身効果を持つ、貼付剤としての局所メピバカイン処方を提供することである。

20

【0079】

本発明のある実施形態の目的は、貼付剤の形態である、皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することであり、メピバカインはマトリックス内に分散されている。

【0080】

本発明のある実施形態の目的は、貼付剤の形態である、皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することであり、メピバカインは接着剤内に分散されている。

【0081】

本発明のある実施形態の目的は、貼付剤の形態である、皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することであり、メピバカインは貯蔵器内に含有されている。

30

【0082】

本発明のある実施形態の目的は、疼痛の治療用の皮膚への適用のためのメピバカインの方法および処方を提供することであり、該適用は疼痛の部位におけるものである。

【0083】

本発明のある実施形態の目的は、疼痛の治療用の、皮膚への適用のためのメピバカインの方法および処方を提供することであり、該適用は疼痛の部位に対して近位である。

【0084】

本発明のある実施形態の目的は、疼痛の治療用の、皮膚への適用のためのメピバカインの方法および処方を提供することであり、該適用は疼痛の部位に対して遠位である。

【0085】

本発明のある実施形態の目的は、末梢神経系の機能不全または負傷の部位において治療効果を持つ局所メピバカイン処方を提供することである。

40

【0086】

本発明のある実施形態の目的は、中枢神経系の機能不全または負傷における部位において治療効果を持つ局所的メピバカイン処方を提供することである。

【0087】

本発明のある実施形態の目的は、疼痛加重、疼痛増幅、疼痛統合、および下行性疼痛促進の部位に向けられた治療効果を持つ局所メピバカイン処方を提供することである。

【0088】

本発明のある実施形態の目的は、末梢および全身効果を持つ局所メピバカイン処方を提供することである。

50

【0089】

本発明のある実施形態の目的は、末梢神経系において治療効果を持つ局所または経皮メピバカイン処方を提供することである。

【0090】

本発明のある実施形態の目的は、中枢神経系において治療効果を持つ局所または経皮メピバカイン処方を提供することである。

【0091】

本発明のある実施形態の目的は、末梢および中枢神経系双方において治療効果を持つ貼付剤としての局所または経皮メピバカイン処方を提供することである。

【0092】

本発明のある実施形態の目的は、末梢神経系の機能不全または負傷の部位において治療効果を持つ局所的貼付剤としての局所または経皮メピバカイン処方を提供することである。

【0093】

本発明のある実施形態の目的は、中枢神経系の機能不全または負傷の部位において治療効果を持つ経皮貼付剤としての局所または経皮メピバカイン処方を提供することである。

【0094】

いくつかの実施形態において、本発明の投薬は、低いまたは検出できないメピバカイン濃度に拘わらず持続する治療効果を提供する。

【0095】

本発明のある実施形態の目的は、急性疼痛、神経障害、神経因性疼痛、および慢性疼痛の治療用の、皮膚への適用のためのメピバカインの方法および処方を提供することである。

【0096】

本発明のある実施形態の目的は、疼痛の中枢神経系メカニズムおよび兆候の開始、伝播、加重、維持、および統合を標的とすることによる、疼痛の治療用の皮膚への適用のためのメピバカインの方法および処方を提供することである。

【0097】

本発明のある実施形態の目的は、神経障害の末梢および中枢神経系メカニズムを標的とすることによる疼痛の治療用の皮膚への適用のためのメピバカインの方法および処方を提供することである。

【0098】

本発明のある実施形態の目的は、本出願人が末梢および中枢「ノシスタチン」制御と特徴付けるものを標的とすることによって、疼痛からの救済を提供するための、皮膚への適用のためのメピバカインの方法および処方を提供することである。

【0099】

本発明のある実施形態の目的は、疼痛感知のために「設定値」を再調整することによって、疼痛からの救済を提供するための、皮膚への適用のためのメピバカインの方法および処方を提供することである。

【0100】

本発明のある実施形態の目的は、疼痛の治療用の皮膚への適用のためのメピバカインの方法および処方を提供することであり、該処方および方法は：(i) 実質的薬物蓄積の傾向、(ii) 心毒性の傾向、(iii) CNS毒性の傾向、または(iv) 臨床的に重要な心臓律動異常の傾向を有しない。

【0101】

前記目的のいくつかまたは全ておよびその他は、部分的には、局所効果用の皮膚への適用のためのメピバカインの投与形態に向けられた、本発明の実施形態において達成される。

【0102】

前記目的のいくつかまたは全ておよびその他は、部分的には、全身効果用の皮膚への適

10

20

30

40

50

用のためのメピバカインの投与形態に向けられた、本発明の実施形態によって達成される。

【0103】

前記目的のいくつかまたは全ておよびその他は、部分的には、局所および全身効果用の皮膚への適用のためのメピバカインの投与形態に向けられた、本発明のある実施形態によって達成される。

【0104】

いくつかの好ましい実施形態において、本発明は、メカニズム、解剖学的位置、および病因に拘わらず、神経障害、急性疼痛、末梢神経因性疼痛、中枢神経因性疼痛、慢性疼痛、突発性疼痛の治療用の、治療上有効量の、ラセミまたはエナンチオマー形態であるメピバカインまたはメピバカインの医薬上許容される塩、またはその混合物を含む、皮膚への適用のための医薬組成物を含む。

10

【0105】

本発明のある実施形態の目的は、疼痛の治療用の皮膚への適用のためのメピバカインの方法および処方を提供することであり、該処方および方法は：(i) 実質的ピーク〜トラフ変動、(ii) 末梢毒性、または(iii) 全身毒性の傾向を有しない。

【0106】

本発明のある実施形態の目的は、貼付剤の形態である皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することであり、該メピバカインは貯蔵器内に含有されており、該貯蔵器は皮膚に対して近位である貼付剤の側に膜層を有する。

20

【0107】

本発明のある実施形態の目的は、貼付剤の形態である皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することであり、メピバカインは貯蔵器内に含有されており、該貯蔵器は皮膚に対して近位である貼付剤の側に膜層を有し、該膜層はメピバカインに対し実質的に浸透性である。

【0108】

本発明のある実施形態の目的は、貼付剤の形態である皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することであり、メピバカインは貯蔵器内に含有されており、該貯蔵器は皮膚に対して近位である貼付剤の側に膜層を有し、該膜層はメピバカインに対して実質的に浸透性であり、該膜層はメピバカインの制御された放出を提供する。

30

【0109】

本発明のある実施形態の目的は、プラスターの形態である皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することである。

【0110】

本発明のある実施形態の目的は、ゲルまたはエマルゲルの形態である皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することである。

【0111】

本発明のある実施形態の目的は、クリーム形態である皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することである。

【0112】

本発明のある実施形態の目的は、軟膏の形態である皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することである。

40

【0113】

本発明のある実施形態の目的は、リポソーム中の皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することである。

【0114】

本発明のある実施形態の目的は、溶液の形態である皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することである。

【0115】

本発明のある実施形態の目的は、フォームの形態である皮膚への適用のためのメピバカ

50

イン処方を提供することである。

【0116】

本発明のある実施形態の目的は、懸濁液の形態である皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することである。

【0117】

本発明のある実施形態の目的は、ローションの形態である皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することである。

【0118】

本発明のある実施形態の目的は、ヒドロゲルマトリックスの形態である皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することである。

10

【0119】

本発明のある実施形態の目的は、エアロゾル化送達用の皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することである。

【0120】

本発明のある実施形態の目的は、皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することであり、該メピバカインは噴霧可能な医薬処方中にある。

【0121】

本発明のある実施形態の目的は、皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することであり、該メピバカインは局所投与に際して薄いバリヤーフィルムを形成することができる噴霧可能な医薬処方中にある。

20

【0122】

本発明のある実施形態の目的は、皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することであり、該メピバカインは局所投与に際して薄いバリヤーフィルムを形成することができる噴霧可能な医薬処方中にある。

【0123】

本発明のある実施形態の目的は、皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することであり、該メピバカインは局所投与に際して薄いフィルムを形成することができる噴霧可能な医薬処方中にあり、該フィルムは実質的に水で洗浄でき、部分的に水で洗浄でき、または水での除去に対して抵抗性である。

【0124】

30

前記目的のいくつかまたは全ておよびその他は、部分的には、皮膚への適用のためのメピバカインの投与形態に向けられた本発明の実施形態によって達成される。

【0125】

本発明は、本明細書中に開示された投与形態のキットにも向けられる。

【0126】

さらなる態様において、本発明の投与形態は、1若しくはそれ以上のポリマーマトリックス、および選択的にメピバカインのための1若しくはそれ以上の浸透促進剤を含む貯蔵器にメピバカインを含む。

【0127】

本発明のいくつかの好ましい実施形態において、皮膚薬物への適用のためのメピバカインの半固体（例えば、ゲル、クリーム、ローション、軟膏など）および貼付剤（例えば、接着剤中の薬物）投与形態は、約5～約9、または約5.5～約8.5、または約5.8～約8.5、または約6～約8.5、または約6.2～約8.5のpHを有する。

40

【0128】

本発明のいくつかのより好ましい実施形態において、皮膚薬物への適用のためのメピバカインの半固体（例えば、ゲル、クリーム、ローション、軟膏など）および貼付剤（例えば、接着剤中の薬物）投与形態は、約6.3～約8.3、または約6.5～約8.2、または約6.5～約8.0のpHを有する。

【0129】

本発明のいくつかの特別に好ましい実施形態において、皮膚薬物の適用のためのメピバ

50

カインの反固体（例えば、ゲル、クリーム、ローション、軟膏など）および貼付剤（例えば、接着剤中の薬物）投与形態は、約 6.6～約 8、または約 6.7～約 7.8、または約 6.8～約 7.5、または約 6.8～約 7.2、または約 7～約 7.5 の pH を有する。

【0130】

いくつかの好ましい実施形態において、局所的投与形態からのメピバカインの送達は、貼付剤またはゲル投与形態の上に適用される閉塞性または非閉塞性材料の適用によって援助することができ、該閉塞性材料は接着剤を伴う、または伴わない。

【0131】

いくつかの好ましい実施形態において、メピバカイン投与形態は貼付剤である。貼付剤はいずれの形態、例えば、丸、四角、または三角のものであってよい。

10

【0132】

いくつかの好ましい実施形態において、貼付剤投与形態からのメピバカインの送達は、貼付剤投与形態上への接着性材料（包帯、貼付剤など）の適用によって援助することができる。

【0133】

いくつかの好ましい実施形態において、貼付剤投与形態からのメピバカインの送達は、貼付剤の残りよりも大きなまたは実質的に大きな皮膚接着を有する層を貼付剤投与形態の一部に含ませることによって援助することができる。いくつかの好ましい実施形態において、より大きなまたは実質的により大きな皮膚接着を持つ貼付剤投与形態の一部は、貼付剤の境界または周囲の一部または全てに沿っている。いくつかの好ましい実施形態において、より大きな、または実質的により大きな皮膚接着を持つ貼付剤形態の一部は、メピバカインを欠如している、または実質的に欠如している。いくつかの他の好ましい実施形態において、より大きな、または実質的により大きな接着を持つ貼付剤投与形態の一部は、皮膚露出面積の残りとしてメピバカインのいくらか、実質的量、または約同一量を含むが、貼付剤の残りよりも大きな皮膚接着を有する。

20

【0134】

いくつかの好ましい実施形態において、より大きな、または実質的により大きな皮膚接着を伴う一部を投与形態に含めるのは：（i）静止時の貼付剤の改良された滞留；（ii）物理的活性を持つ貼付剤の改良された滞留；（iii）運動および発汗を伴う貼付剤の改良された滞留；（iv）水への短時間の、または持続された暴露に際しての貼付剤の改良された滞留；および／または（v）睡眠の間における貼付剤の改良された滞留を提供する。いくつかの好ましい実施形態において、皮膚滞留の失敗率（すなわち、投与形態を皮膚上に十分にまたは実質的に保持しないこと）は、Lidoderm（商標）貼付剤に関するよりも少なくとも 10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、または 400% 小さい。いくつかの好ましい実施形態において、皮膚滞留失敗率（すなわち、投与形態を皮膚上に十分にまたは実質的に保持しないこと）は、より大きな、または実質的により大きな皮膚接着を備えた部分を欠如した同一貼付剤に関するよりも少なくとも 10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、または 400% 小さい。

30

40

【0135】

いくつかの好ましい実施形態において、より大きな、または実質的により大きな皮膚接着を伴う部分を投与形態に含めることは：（i）改良された皮膚水分補給；（ii）改良された皮膚浸透性；（iii）改良された全身血中レベル（AUC）；（iv）改良された皮膚組織レベル；（v）効果のより迅速な開始；（vi） C_{max} に至るより短い時間；（vii）より高い C_{max} ；および／または（viii）改良された効能を提供する。いくつかの好ましい実施形態において、該改良は、Lidoderm（商標）貼付剤に関するよりも少なくとも 10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、

50

120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、または300%大きい。いくつかの好ましい実施形態において、該改良は、より大きな、または実質的により大きな皮膚接着を伴う部分が欠如した同一貼付剤に関するよりも少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、または300%大きい。

【0136】

いくつかの好ましい実施形態において、貼付剤の残りよりも大きな、または実質的により大きな皮膚接着を持つ貼付剤投与形態の表面積は、皮膚と接触している貼付剤の合計表面積の約1%未満、または約2%未満、または約3%未満、または約4%未満、または約5%未満、または約6%未満、または約7%未満、または約8%未満、または約9%未満、または約10%未満、または約12%未満、または約15%未満、または約17%未満、または約20%未満、または約25%未満、または約35%未満である。

10

【0137】

もう1つの態様において、本発明の投与形態は、水性ゲル、メピバカイン用の浸透増強剤、およびゲル化剤を含む貯蔵器中にメピバカインを含む。

【0138】

もう1つの実質形態において、本発明の投与形態は貯蔵器またはマトリックス中にメピバカインを含み、さらに、メピバカイン放出速度制御手段を含み；該メピバカイン放出速度制御手段は投与形態の固定に際してメピバカインを約6時間までの期間、ヒト患者に放出する。他の実施形態において、投与形態は約8、12、18、または24時間まで、または約1、2、3、7、14、21、または30日の期間、固定される。

20

【0139】

いくつかの好ましい実施形態において、該投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する局所医薬組成物を提供し；該投与形態は、支配的な血漿中濃度に基づいて予測されるよりも長い治療効果を提供する。本発明のいくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、一時的な、低いまたは無視できる支配的な血漿中濃度に拘わらず、持続的な治療効果を提供する。

【0140】

本発明のいくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、皮膚への単一適用として投与されるに拘わらず、約0.1、0.2、0.3、0.5、1、2、または約3、または約7、または約14、または約21または約30日までの持続された治療効果を提供する。

30

【0141】

本発明のいくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、ラセミまたはエナンチオマー形態である塩基または医薬上許容される塩、またはその混合物として投与されるメピバカインの最終排出半減期の約800倍までである持続された治療効果を提供する。他の実施形態において、皮膚への適用のための投与形態は、メピバカインの最終排出半減期の約2、または約4、または約6、または約8、または約10、または約12、または約15、または約18、または約20、または約24、または約30、または約40、または約50、または約80、または約100、または約120、または約160、または約200、または約300、または約400、または約600、または約700、または約800倍までである治療効果を提供する。

40

【0142】

本発明のいくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、皮膚への適用の持続よりも約1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、15、20、25、30、40、または60倍までより長い持続された治療効果を提供する。本発明のいくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、24時間まで継続する皮膚への単一の適用から2、3、4、7、14、21、または30日後までの持続された治療効果を提供する。いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量の、ラセミまたはエナンチオマー形態であるメピバカインまたはメピバカインの医薬上許容される塩、またはその混合物

50

を有する医薬組成物を提供する。

【0143】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、皮膚への単一適用から約720時間後までの間の治療効果を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は、皮膚への単一適用後約504時間まで、または約336時間まで、または約168時間まで、または約140時間まで、または約120時間まで、または約96時間まで、または約72時間まで、または約48時間まで、または約24時間まで、または約18時間まで、または約12時間まで、または約8時間まで、または約6時間まで、または約4時間までの治療効果を提供する。

10

【0144】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、皮膚への単一の短期間適用後約720時間までの間、長く継続する治療効果を提供し；該短期間適用は治療効果の持続の約80%以下の間継続する。他の好ましい実施形態において、該短期間適用は、治療効果の持続の約75%、または約60%、または約50%、または約40%、または約30%、または約25%、または約20%、または約15%、または約10%、または約7.5%、または約5%、または約2.5%、または約1%以下の間継続する。

【0145】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は約168時間までのヒト患者への投与に適している。他の好ましい実施形態において、投与形態は、約144時間までの、または約120時間までの、または約96時間までの、または約72時間までの、または約48時間までの、または約24時間までの、または約18時間までの、または約12時間までの、または約8時間までの、または約6時間までの、または約4時間までの皮膚への適用に適している。

20

【0146】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、Lidoderm（商標）貼付剤からの平均フラックスよりも少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、400%、450%、500%、600%、700%、800%、900%、または1000%大きい平均フラックスを提供する。

30

【0147】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、Lidoderm（商標）貼付剤からの平均吸収遅延時間よりも少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、400%、450%、または500%短い該遅延時間を提供する。

【0148】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、Lidoderm（商標）貼付剤からの皮膚滞留よりも少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、400%、450%、または500%大きい皮膚滞留を提供する。

40

【0149】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、貼付剤中に治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、Lidoderm（商標）貼付剤から放出される量よりも少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%

50

、300%、350%、400%、450%、または500%大きい貼付剤から放出された薬物のパーセントを提供する。

【0150】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は貼付剤中に治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、Lidoderm（商標）貼付剤の cm^2 当たりの薬物のパーセント負荷よりも少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、400%、450%、500%、600%、700%、800%、900%、または1000%少ない貼付剤の cm^2 当たりの該パーセント負荷を提供し；該投与形態は、Lidoderm（商標）貼付剤に匹敵する治療効能を提供する。

10

【0151】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、貼付剤中に治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、Lidoderm（商標）貼付剤についてよりも少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、400%、450%、または500%少ない（パーセンテージとして表して、適用に対する貼付剤中の量から投与間隔の最後において貼付剤に残存する量を引いたものとして測定して）貼付剤から放出された量についての変動の係数を提供する。

【0152】

20

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約 $0.09\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.08\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.07\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.06\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.05\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.04\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.03\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.02\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.01\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.009\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.008\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.007\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.006\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.005\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.004\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.003\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の、または約 $0.002\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の平均メピバカインフラックスを提供する。

30

【0153】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約 $5\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $4\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $3.5\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $3\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $2.75\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $2.5\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $2.25\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $2\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $1.75\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $1.5\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $1.4\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $1.3\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $1.2\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $1.1\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $1\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.9\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.8\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.7\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.6\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.55\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.45\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.4\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.35\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.3\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.25\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.2\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.18\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.17\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.15\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.14\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.13\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上、または約 $0.12\text{mg}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以上の平均メピバカインフラックスを提供する。

40

50

／ cm^2 ／時間以上、または約 $0.11\text{mg}/\text{cm}^2$ ／時間以上、または約 $0.1\text{mg}/\text{cm}^2$ ／時間以上の平均メピバカインフラックスを提供する。

【0154】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約1.7時間未満、または約1.6時間未満、または約1.5時間未満の平均吸収若しくは浸透遅延時間を提供する。

【0155】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約1.4時間未満、または約1.4時間未満、または約1.2時間未満、または約1.1時間未満、または約1時間未満、または約0.9時間未満、または約0.8時間未満、または約0.7時間未満、または約0.6時間未満、または約0.5時間未満、または約0.4時間未満、または約0.35時間未満、または約0.3時間未満、または約0.25時間未満、または約0.2時間未満の平均吸収若しくは浸透遅延時間を提供する。

10

【0156】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、貼付剤中に治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約4%よりも大きな、または約5%よりも大きな、または約6%よりも大きな、または約7%よりも大きな、または約8%よりも大きな、（パーセンテージとして表した、適用に先立った貼付剤中の量から、投与間隔の最後に貼付剤に残存する量を引き、適用に先立った貼付剤中の量で割って測定した）貼付剤からの平均メピバカイン放出を提供する。

20

【0157】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、貼付剤中に治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約4%よりも大きな、または約5%よりも大きな、または約6%よりも大きな、または約7%よりも大きな、または約8%よりも大きな（パーセンテージとして表した、適用に先立った貼付剤中のメピバカインの量から、皮膚への最初の適用から12時間後に貼付剤に残存するメピバカインの量を引いて測定された）貼付剤からの平均メピバカイン放出を提供する。

【0158】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与形態は、貼付剤中に治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約9%よりも大きな、または約10%よりも大きな、または約12%よりも大きな、または約14%よりも大きな、または約15%よりも大きな、または約16%よりも大きな、または約18%よりも大きな、または約20%よりも大きな、または約22%よりも大きな、または約25%よりも大きな、または約30%よりも大きな、または約35%よりも大きな、または約40%よりも大きな、または約45%よりも大きな、または約50%よりも大きな、または約55%よりも大きな、または約60%よりも大きな、または約65%よりも大きな、または約70%よりも大きな、または約75%よりも大きな（パーセンテージとして表した、適用に先立った貼付剤中のメピバカインの量から、投与間隔の最後に貼付剤に残存するメピバカインの量を引き、適用に先立った貼付剤中の量で割って測定した）貼付剤からの平均メピバカイン放出を提供する。

30

40

【0159】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与形態は、貼付剤中に治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約9%よりも大きな、または約10%よりも大きな、または約12%よりも大きな、または約14%よりも大きな、または約15%よりも大きな、または約16%よりも大きな、または約18%よりも大きな、または約20%よりも大きな、または約22%よりも大きな、または約25%よりも大きな、または約30%よりも大きな、または約35%よりも大きな、または約40%よりも大きな、または約45%よりも大きな、または約50%よりも大きな、または約55%よりも大きな、または約60%よりも大きな、または約65%よりも大きな、または約

50

70%よりも大きな、または約75%よりも大きな（パーセンテージとして表した、適用に先立っての貼付剤中のメピバカインの量から、皮膚への最初の適用から12時間後の貼付剤に残存するメピバカインの量を引いて測定した）貼付剤からの平均メピバカイン放出を提供する。

【0160】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、約170%未満、または約150%未満、または約130%未満、または約120%未満、または約110%未満、または約100%未満、または約90%未満、または約85%未満である（パーセンテージとして表した、適用への貼付剤中の量から、投与間隔の最後に貼付剤に残存する量を引いて測定した）貼付剤から放出された量についての変動の係数を提供し；該放出された量はインビボでのヒトへの単一の投与から6時間後に測定される。

10

【0161】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与形態は、貼付剤中に治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約80%未満、または約75%未満、または約70%未満、または約65%未満、または約60%未満、または約55%未満、または約50%未満、または約85%未満である（パーセンテージとして表した、適用への貼付剤中の量から、投与間隔の最後に貼付剤に残存する量を引いて測定した）貼付剤から放出された量についての変動の係数を提供し；該放出された量はインビボでヒト皮膚への単一の適用から6時間後に測定される。

【0162】

20

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、貼付剤中に治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約230%未満、または約200%未満、または約180%未満、または約160%未満、または約130%未満、または約110%未満、または約100%未満である（パーセンテージとして表した、適用への貼付剤中の量から、投与間隔の最後に貼付剤に残存する量を引いて測定した）貼付剤から放出された量についての変動の係数を提供し；該放出された量はインビボでヒト皮膚への単一の適用から12時間後に測定される。

【0163】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与形態は、貼付剤中に治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約95%未満、または約90%未満、または約85%未満、または約80%未満、または約75%未満、または約70%未満、または約65%未満、または約60%未満である（パーセンテージとして表した、適用への貼付剤中の量から、投与間隔の最後に貼付剤に残存する量を引いて測定した）貼付剤から放出された量についての変動の係数を提供し；該放出された量はインビボでヒト皮膚への単一の適用から12時間後に測定される。

30

【0164】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、貼付剤中に治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約75%未満、または約70%未満、または約65%未満、または約60%未満である（パーセンテージとして表した、適用への貼付剤中の量から、投与間隔の最後に貼付剤に残存する量を引いて測定した）貼付剤から放出された量についての変動の係数を提供し；該放出された量はインビボでヒト皮膚への単一の適用から24時間後に測定される。

40

【0165】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与形態は、貼付剤中に治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約58%未満、または約55%未満、または約53%未満、または約51%未満、または約50%未満、または約48%未満、または約45%未満、または約42%未満、または約40%未満、または約38%未満、または約36%未満、または約35%未満、または約30%未満である（パーセンテージとして表した、適用への貼付剤中の量から、投与間隔の最後に貼付剤に残存する量を引いて測定した）貼付剤から放出された量についての変動の係数を提供し；該放出

50

された量はインビボでヒト皮膚への単一の適用から24時間後に測定される。

【0166】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、貼付剤中に治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約4.7mg未満、または約4.5mg未満、または約4.4mg未満、または約4.3mg未満、または約4.2mg未満、または約4.1mg未満の（メピバカインベースの量で表した）貼付剤の cm^2 当たりのパーセント負荷を提供する。

【0167】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与形態は、貼付剤中に治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約4mg未満、または約3.9mg未満、または約3.8mg未満、または約3.7mg未満、または約3.6mg未満、または約3.5mg未満、または約3.4mg未満、または約3.3mg未満、または約3.2mg未満、または約3.1mg未満、または約3mg未満、または約2.8mg未満、または約2.5mg未満、または約2.2mg未満、または約2mg未満、または約2.5mg未満、または約2.2mg未満、または約2mg未満である（メピバカインベースの量で表した）貼付剤の cm^2 当たりのパーセント負荷を提供する。

【0168】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約5ng/mL～約6000ng/mLのメピバカインの C_{max} を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は、約15ng/mL～約6000ng/mL、または約25ng/mL～約6000ng/mL、または約50ng/mL～約6000ng/mL、または約100ng/mL～約6000ng/mL、または約250ng/mL～約6000ng/mL、または約500ng/mL～約6000ng/mL、または約1000ng/mL～約6000ng/mL、または約1500ng/mL～約6000ng/mL、または約2000ng/mL～約6000ng/mL、または約3000ng/mL～約6000ng/mL、または約4000ng/mL～約6000ng/mL、または約5ng/mL～約5000ng/mL、または約5ng/mL～約4000ng/mL、または約5ng/mL～約3500ng/mL、または約5ng/mL～約3000ng/mL、または約5ng/mL～約3000ng/mL、または約5ng/mL～約2000ng/mL、または約5ng/mL～約1500ng/mL、または約5ng/mL～約1000ng/mL、または約5ng/mL～約750ng/mL、または約5ng/mL～約500ng/mL、または約5ng/mL～約400ng/mL、または約5ng/mL～約300ng/mL、または約50ng/mL～約2000ng/mL、または約50ng/mL～約1500ng/mL、または約50ng/mL～約1000ng/mL、または約100ng/mL～約1000ng/mL、または約100ng/mL～約800ng/mLの C_{max} を提供する。

【0169】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインと、該投与形態をヒト患者への1週間までの投与に適したものとする制御放出材料とを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は約5ng/mL～約6000ng/mLのメピバカインの C_{max} を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は、約15ng/mL～約6000ng/mL、または約15ng/mL～約6000ng/mL、または約25ng/mL～約6000ng/mL、または約50ng/mL～約6000ng/mL、または約100ng/mL～約6000ng/mL、または約250ng/mL～約6000ng/mL、または約500ng/mL～約6000ng/mL、または約1000ng/mL～約6000ng/mL、または約1500ng/mL～約6000ng/mL、または約2000ng/mL～約6000ng/mL、または約3000ng/mL～約6000ng/mL、または約4000ng/mL～約6000ng/mL、または約5ng/mL～約5000ng/mL、または約5ng/mL～約4000ng/mL、または約5ng/mL～約3000ng/mL、または約5ng/mL～約2000ng/mL、または約5ng/mL～約1500ng/mL、または約5ng/mL～約1000ng/mL、または約5ng/mL～約800ng/mLの C_{max} を提供する。

10

20

30

40

50

g/mL、または約5 ng/mL～約3500 ng/mL、または約5 ng/mL～約3000 ng/mL、または約5 ng/mL～約3000 ng/mL、または約5 ng/mL～約2000 ng/mL、または約5 ng/mL～約1500 ng/mL、または約5 ng/mL～約1000 ng/mL、または約5 ng/mL～約750 ng/mL、または約5 ng/mL～約500 ng/mL、または約5 ng/mL～約400 ng/mL、または約5 ng/mL～約300 ng/mL、または約50 ng/mL～約2000 ng/mL、または約50 ng/mL～約1500 ng/mL、または約50 ng/mL～約1000 ng/mL、または約100 ng/mL～約1000 ng/mL、または約100 ng/mL～約800 ng/mLの C_{max} を提供する。

【0170】

10

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約5 ng/mL～約6000 ng/mLのメピバカインの C_{max} を提供し；該 C_{max} は約1～約168時間の平均で起こる。他の好ましい実施形態において、投与形態は、約1～約160時間、または約1～約144時間、または約1～約120時間、または約1～約96時間、または約1～約72時間、または約1～約48時間、または約1～約20時間、または約1～約18時間、または約1～約16時間、または約1～約12時間、または約1～約10時間、または約1～約8時間、または約1～約6時間、または約1～約4時間の平均で起こるメピバカインの C_{max} を提供する。

【0171】

20

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインと、該投与形態を1週間までのヒト患者への投与に適したものである制御放出材料とを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、約5 ng/mL～約6000 ng/mLのメピバカインの C_{max} を提供し；該 C_{max} は約6～約168時間の平均で起こる。他の好ましい実施形態において、投与形態は、約1～約160時間、または約1～約144時間、または約1～約120時間、または約1～約96時間、または約1～約72時間、または約1～約48時間、または約1～約20時間、または約1～約18時間、または約1～約16時間、または約1～約12時間、または約1～約10時間、または約1～約8時間、または約1～約6時間、または約1～約4時間の平均で起こるメピバカインの C_{max} を提供する。

30

【0172】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインと、該投与形態を1週間までのヒト患者への投与に適したものである制御放出材料とを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該投与形態は6000 ng/mLまでのメピバカインの C_{max} を提供し；該 C_{max} は約1～約168時間の平均で起こる。

【0173】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は治療上有効量のメピバカインを有する疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該投与形態は約1 ng/mL～約3000 ng/mLのメピバカインの C_{min} を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は約2500 ng/mL未満、または約2000 ng/mL未満、または約1500 ng/mL未満、または約1250 ng/mL未満、または約1000 ng/mL未満、または約750 ng/mL未満、または約500 ng/mL未満、または約400 ng/mL未満、または約300 ng/mL未満、または約200 ng/mL未満、または約100 ng/mL未満、または約75 ng/mL未満、または約50 ng/mL未満、または約25 ng/mL未満、または約15 ng/mL未満、または約5 ng/mL未満の C_{min} を提供する。

40

【0174】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインと、当該投与形態を1週間までのヒト患者への投与に適したものである制御放出材料とを有す

50

る、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該投与形態は約 1 ng/mL ～約 3000 ng/mL のメピバカインの C_{min} を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は、約 2500 ng/mL 未満、または約 2000 ng/mL 未満、または約 1500 ng/mL 未満、または約 1250 ng/mL 未満、または約 1000 ng/mL 未満、または約 750 ng/mL 未満、または約 500 ng/mL 未満、または約 400 ng/mL 未満、または約 300 ng/mL 未満、または約 200 ng/mL 未満、または約 100 ng/mL 未満、または約 75 ng/mL 未満、または約 50 ng/mL 未満、または約 25 ng/mL 未満、または約 15 ng/mL 未満、または約 5 ng/mL 未満の C_{min} を提供する。

【0175】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインと、当該投与形態を1週間までのヒト患者への投与に適したものとする制御放出材料とを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該投与形態は約 1 ng/mL ～約 3000 ng/mL のメピバカインの C_{min} を提供し；該 C_{min} は約2～約168時間の平均で測定される。他の好ましい実施形態において、投与形態は、約 2500 ng/mL 未満、または約 2000 ng/mL 未満、または約 1500 ng/mL 未満、または約 1250 ng/mL 未満、または約 1000 ng/mL 未満、または約 750 ng/mL 未満、または約 500 ng/mL 未満、または約 400 ng/mL 未満、または約 300 ng/mL 未満、または約 200 ng/mL 未満、または約 100 ng/mL 未満、または約 75 ng/mL 未満、または約 50 ng/mL 未満、または約 25 ng/mL 未満、または約 15 ng/mL 未満、または約 5 ng/mL 未満の C_{min} を提供する。

【0176】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該投与形態は 3000 ng/mL までのメピバカインの C_{min} を提供し；該 C_{min} は約2～約168時間の平均で測定される。他の好ましい実施形態において、投与形態は、約2～約160時間、または約1～約144時間、または約1～約120時間、または約1～約96時間、または約1～約72時間、または約1～約48時間、または約1～約20時間、または約1～約18時間、または約1～約16時間、または約1～約12時間、または約1～約10時間、または約1～約8時間、または約1～約6時間、または約1～約4時間の平均で起こるメピバカインの C_{min} を提供する。

【0177】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインと、当該投与形態を1週間までのヒト患者への投与に適したものとする制御放出材料とを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該投与形態は 3000 ng/mL までのメピバカインの C_{min} を提供し；該 C_{min} は約2～約168時間の平均で測定される。他の好ましい実施形態において、投与形態は、約2～約160時間、または約1～約144時間、または約1～約120時間、または約1～約96時間、または約1～約72時間、または約1～約48時間、または約1～約20時間、または約1～約18時間、または約1～約16時間、または約1～約12時間、または約1～約10時間、または約1～約8時間、または約1～約6時間、または約1～約4時間の平均で起こるメピバカインの C_{min} を提供する。

【0178】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該投与形態は約 $50 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ ～約 $80000 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ の血漿中濃度時間曲線 (AUC_{0-24}) 下の平均面積によって評価される全身暴露を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は、約 $50 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ ～約 $70,000 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ 、または約 $50 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ ～約 $60,000 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ 、または約 $50 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$

10

20

30

40

50

～約 50,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 40,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 30,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 20,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 15,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 10,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 7,500 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 5,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 4,000 ng・時間/mL、約 50 ng・時間/mL～約 3,000 ng・時間/mL、約 50 ng・時間/mL～約 2,500 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 2,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 1,500 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 1,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 750 ng・時間/mL、50 ng・時間/mL～約 500 ng・時間/mL、50 ng・時間/mL～約 350 ng・時間/mL、または約 1000 ng・時間/mL～約 50,000 ng・時間/mL、または約 1000 ng・時間/mL～約 40,000 ng・時間/mL、または約 2,500 ng・時間/mL～約 30,000 ng・時間/mL、または約 5,000 ng・時間/mL～約 20,000 ng・時間/mL、7,500 ng・時間/mL～約 15,000 ng・時間/mL、10,000 ng・時間/mL～約 15,000 ng・時間/mLのAUC₀₋₂₄を提供する。

【0179】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインと、当該投与形態を1週間までのヒト患者への投与に適したものである制御放出材料とを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該投与形態は、約 50 ng・時間/mL～約 80000 ng・時間/mLの血漿中濃度時間曲線（AUC₀₋₂₄）下の平均面積によって評価した全身暴露を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は、約 50 ng・時間/mL～約 70,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 60,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 50,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 40,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 30,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 20,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 15,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 10,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 7,500 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 5,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 4,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 3,000 ng・時間/mL、50 ng・時間/mL～約 2,500 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 2,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 1,500 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 1,000 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 750 ng・時間/mL、または約 50 ng・時間/mL～約 500 ng・時間/mL、50 ng・時間/mL～約 350 ng・時間/mL、または約 1000 ng・時間/mL～約 50,000 ng・時間/mL、または約 1000 ng・時間/mL～約 40,000 ng・時間/mL、または約 2,500 ng・時間/mL～約 30,000 ng・時間/mL、または約 5,000 ng・時間/mL～約 20,000 ng・時間/mL、または約 7,500 ng・時間/mL～約 15,000 ng・時間/mL、10,000 ng・時間/mL～約 15,000 ng・時間/mLのAUC₀₋₂₄を提供する。

【0180】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインと、当該投与形態を1週間までのヒト患者への投与に適したものである制御放出材料とを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該投与形態は、8000 ng・時間/mLまでの血漿中濃度時間曲線下の平均面積（AUC₀₋₂₄）によって評価された全身暴露を提供する。

【0181】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該投与形態は、それらの意図された投与頻度における ≤ 3 用量の投与後におけるメピバカインの少なくとも80%の定常状態治療濃度を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は、それらの意図された投与頻度における ≤ 3 用量の投与後における、少なくとも約85%、または少なくとも約82.5%、または少なくとも約87.5%、または少なくとも約90%、または少なくとも約92.5%の定常状態治療濃度を提供する。

【0182】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインと、当該投与形態を1週間までのヒト患者への投与に適したものとする制御放出材料とを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該投与形態は、それらの意図された投与頻度における ≤ 3 用量の投与後における、メピバカインの少なくとも80%の定常状態治療濃度を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は、それらの意図された投与頻度における ≤ 3 用量の投与後における、少なくとも約85%、または少なくとも約82.5%、または少なくとも約87.5%、または少なくとも約90%、または少なくとも約92.5%の定常状態治療濃度を提供する。

【0183】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；ヒト患者への投与後の該投与形態は、 $0.1 \sim 1.0$ の C_{min}/C_{max} を提供し；および該投与形態は約1週間までの間の治療効果を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は約4時間まで、または約6時間まで、または約8時間まで、または約12時間まで、または約18時間まで、または約24時間まで、または約36時間まで、または約48時間まで、または約72時間までの間の治療効果を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は、約0.1～約0.9、または約0.1～約0.8、または約0.1～約0.7、または約0.1～約0.6、または約0.1～約0.5、または約0.1～約0.4、または約0.1～約0.3、または約0.2～約1.0、または約0.25～約1.0、または約0.4～約1.0、または約0.5～約1.0、または約0.65～約1.0、または約0.75～約1.0、または約0.2～約0.9、または約0.3～約0.8、または約0.4～約0.8、または約0.4～約0.7、または約0.4～約0.6の C_{min}/C_{max} 比率を提供する。

【0184】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインと、当該投与形態を1週間までのヒト患者への投与に適したものとする制御放出材料とを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；ヒト患者への投与後における該投与形態は $0.1 \sim 1.0$ の C_{min}/C_{max} 比率を提供し；および該投与形態は約1週間までの間の治療効果を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は約4時間まで、または約6時間まで、または約8時間まで、または約12時間まで、または約18時間まで、または約24時間まで、または約36時間まで、または約48時間まで、または約72時間の間の治療効果を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は約0.1～約0.9、または約0.1～約0.8、または約0.1～約0.7、または約0.1～約0.6、または約0.1～約0.5、または約0.1～約0.4、または約0.1～約0.3、または約0.2～約1.0、または約0.25～約1.0、または約0.4～約1.0、または約0.5～約1.0、または約0.65～約1.0、または約0.75～約1.0、または約0.2～約0.9、または約0.3～約0.8、または約0.4～約0.8、または約0.4～約0.7、または約0.4～約0.6の C_{min}/C_{max} 比率を提供する。

【0185】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有

10

20

30

40

50

する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；ヒト患者への投与後の該投与形態は400%未満のパーセント変動を提供し；および該投与形態は約1週間までの間の治療効果を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は350%未満、または300%未満、または250%未満、または200%未満、または150%未満、または100%未満、または75%未満、または50%未満、または25%未満のパーセント変動を提供する。

【0186】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインと、当該投与形態を1週間までのヒト患者への投与に適したものとする制御放出材料とを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し、ヒト患者への投与後の該投与形態は400%未満のパーセント変動を提供し；および該投与形態は約1週間までの間の治療効果を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は350%未満、または300%未満、または250%未満、または200%未満、または150%未満、または100%未満、または75%未満、または50%未満、または25%未満のパーセント変動を提供する。

10

【0187】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；ヒト患者への投与後の該投与形態は、意図された投与頻度または意図された作用の持続の各6時間の期間につき約1～約6時間の W_{50} を提供し；および該投与形態は約1週間までの間の治療効果を提

20

【0188】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインと、当該投与形態を1週間までのヒト患者への投与に適したものとする制御放出材料とを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；ヒト患者への投与後の該投与形態は、意図された投与頻度または意図された作用の持続の各6時間の期間につき約1～約6時間の W_{50} を提供し；および該投与形態は約1週間までの間の治療効果を提

30

【0189】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；ヒト患者への投与後の該投与形態は、意図された投与頻度または意図された作用の持続の各6時間の期間について約1.5～約6時間のHVDを提供し；および該投与形態は約1週間までの間の治療効果を提

40

【0190】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインと、当該投与形態を1週間までのヒト患者への投与に適したものとする制御放出材料とを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；ヒト患者への投与後の該投与形態は、意図された投与頻度または意図された作用の持続の各6時間の期間について約1.5～約6時間のHVDを提供し；および該投与形態は約1週間までの間の治療効果

50

を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は、約 1.5～約 5 時間、または約 1.5～約 4 時間、または約 1.5～約 3 時間、または約 1.5～約 2 時間、または約 2～約 6 時間、または約 3～約 6 時間、または約 4～約 6 時間、または約 2～約 4 時間の、意図された投与頻度または意図された作用の持続の各 6 時間の期間についての HVD を提供する。

【0191】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインまたはメピバカインの医薬上許容される塩またはその混合物を有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該投与形態はエレクトロポレーション、イオントフォoresis、局所化エレクトロポレーション、光-機械エネルギー、マグネトフォoresis、サーモポレーション、熱エネルギー、および／または機械エネルギーによって援助されたパルス投与を提供し；ヒト患者への投与後の該投与形態は約 0.01x～4x のメピバカインの W_{50} を提供し、「x」は意図された投与頻度または意図された作用の持続である。他の好ましい実施形態において、該投与形態は、約 0.05x または 4x、または約 0.05x～2x、または約 0.05x～1x、または約 0.1x～4x、または約 0.1x～3x、または約 0.1x～2x、または約 0.1x～1x、または約 0.1x～0.7x、または約 0.1x～0.5x、または約 0.05x～1x のメピバカインの W_{50} を提供し、「x」は意図された投与頻度または意図された作用の持続である。

【0192】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインまたはメピバカインの医薬上許容される塩またはその混合物を有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該投与形態はエレクトロポレーション、イオントフォoresis、局所化エレクトロポレーション、光-機械エネルギー、マグネトフォoresis、サーモポレーション、熱エネルギー、および／または機械エネルギーによって援助されたパルス投与を提供し；ヒト患者への投与後の該投与形態は約 0.01x～4x のメピバカインの HVD を提供し、「x」は意図された投与頻度または意図された作用の持続である。他の好ましい実施形態において、該投与形態は約 0.05x～4x、または約 0.05x～2x、または約 0.05x～1x、または約 0.1x～4x、または約 0.1x～3x、または約 0.1x～2x、または約 0.1x～1x、または約 0.1x～0.7x、または約 0.1x～0.5x、または約 0.05x～1x のメピバカインの HVD を提供し、「x」は意図された投与頻度または意図された作用の持続である。

【0193】

いくつかの好ましい実施形態において、本発明の投与形態が、投与頻度、または 6 時間未満の意図された作用の持続が意図された、疼痛の治療用の皮膚への適用のためのメピバカイン医薬組成物を提供する場合、メピバカインの HVD および W_{50} は約 0.01x～1x であり、「x」は意図された投与頻度または意図された作用の持続である。これまでの他の実施形態において、メピバカインの HVD および W_{50} は約 0.05x～1x、または約 0.1x～1x、または約 0.25x～1x、または約 0.3x～1x であり、「x」は意図された投与頻度または意図された作用の持続である。

【0194】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；ヒト患者への投与後の該投与形態は約 3.0 以下の AI を提供し；および該投与形態は約 1 週間までの間の治療効果を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は約 2.5 以下、または約 2 以下、または約 1.75 以下、または約 1.5 以下、または約 1.25 以下、または約 1 以下、または約 0.75 以下、または約 0.5 以下、または約 0.25 以下の AI を提供する。

【0195】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインと、当該投与形態を 1 週間までのヒト患者への投与に適したものとする制御放出材料とを有す

10

20

30

40

50

る、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；ヒト患者への投与後の該投与形態は約 3.0 以下の A I を提供し；および該投与形態は約 1 週間までの間の治療効果を提供する。他の好ましい実施形態において、投与形態は約 2.5 以下、または約 2 以下、または約 1.75 以下、または約 1.5 以下、または約 1.25 以下、または約 1 以下、または約 0.75 以下、または約 0.5 以下、または約 0.25 以下の A I を提供する。

【0196】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、L i d d e r m（商標）貼付剤からの浸透性よりも少なくとも 10%、20%、30%、40%、50%、70%、100%、120%、150%、180%、200%、230%、250%、280%、300%、350%、400%、450%、または 500% 大きい浸透性を提供する。

10

【0197】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；貯蔵器中の該治療上有効量は：（i）ラセミまたはエナンチオマー形態であるメピバカインまたはメピバカインの医薬上許容される塩、またはその混合物；（i i）膜層、該膜層はメピバカインに対して実質的に浸透性であり；投与形態は、投与形態からメピバカインを放出させて、当該投与形態を 1 週間までのヒト患者への投与に適したものとし；および該投与形態は約 1 週間までの間の治療効果を提供する。

20

【0198】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該治療上有効量はマトリックスに一体化され；投与形態は、投与形態からメピバカインを放出させて、該投与形態を 1 週間までのヒト患者への投与に適したものとし；および該投与形態は約 1 週間までの間の治療効果を提供する。

【0199】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、治療上有効量のメピバカインを有する、疼痛の治療用の皮膚への適用のための医薬組成物を提供し；該治療上有効量は接着剤に一体化されており；投与形態は、投与形態からメピバカインを放出して、該投与形態を 1 週間までのヒト患者への投与に適したものとし；および該投与形態は約 1 週間までの間の治療効果を提供する。

30

【0200】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、疼痛の部位における皮膚への適用が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、疼痛の部位に対して近位にある皮膚への適用が意図されている。なお他の好ましい実施形態において、投与形態は、疼痛の部位に対して遠位にある皮膚への適用が意図されている。

【0201】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は局所貼付剤を含む。他の好ましい実施形態において、投与形態は経皮貼付剤を含む。他の好ましい実施形態において、投与形態はプラスターを含む。他の好ましい実施形態において、投与形態はゲルを含む。他の好ましい実施形態において、投与形態はリポソーム中の薬物を含む。他の好ましい実施形態において、投与形態は、溶液、懸濁液、ローション、クリーム、軟膏、またはフォームから成る群から選択される液体または半固体を含む。他の好ましい実施形態において、投与形態はエアロゾル形態で送達される。他の好ましい実施形態において、投与形態は、噴霧可能エアロゾルまたは非-エアロゾル医薬処方で送達される。他の好ましい実施形態において、噴霧可能投与形態は、局所的投与に際して薄いバリアーフィルムを形成することができる。他の好ましい実施形態において、噴霧可能投与形態のバリアーフィルムは実質的に水で洗浄可能である。他の好ましい実施形態において、噴霧可能投与形態は、局所的投与に際して薄いバリアーフィルムを形成することができる。他の好ましい実施形態におい

40

50

て、噴霧可能投与形態のバリヤーフィルムは、水での除去に対して実質的に部分的に、または実質的に抵抗性である。

【0202】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は急性疼痛の治療が意図されている。いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、慢性疼痛の急性悪化の治療が意図されている。いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、急性外科処置後疼痛の治療が意図されている。いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、急性外傷性疼痛の治療が意図されている。いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、急性手法関連疼痛の治療が意図されている。いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は神経障害の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、神経因性疼痛の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は中枢神経因性疼痛の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、末梢神経障害の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、有痛性末梢神経障害の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、有痛性末梢多発性神経障害の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、有痛性末梢単神経障害の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、慢性疼痛の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、背中疼痛、筋膜疼痛の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、線維筋痛症の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、慢性特発性疼痛の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、筋骨格疼痛の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、根疼痛の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、複合性局所疼痛症候群 I 型および II 型の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、癌疼痛の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、突発性疼痛の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、体性、内臓または炎症性疼痛の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、脊髄および脊髄上位メカニズムを介する疼痛の治療が意図されている。他の好ましい実施形態において、投与形態は、末梢メカニズムを介する疼痛の治療が意図されている。

10

20

【0203】

本発明のいくつかの好ましい実施形態において、医薬投与形態は治療上有効量の塩基としての S (+) -メピバカイン、またはその医薬上許容される塩を含有する。

30

【0204】

本発明のいくつかの好ましい実施形態において、医薬投与形態は、治療上有効量の塩基としての R (-) -メピバカイン、またはその医薬上許容される塩を含有する。

【0205】

本発明のいくつかの好ましい実施形態において、医薬投与形態は、治療上有効量の、塩基としての 1 : 10 ~ 10 : 1 の比率の S (+) -メピバカインと R (-) -メピバカインと、またはその医薬上許容される塩を含有する。

【0206】

また、治療上有効量のラセミまたはエナンチオマー形態のメピバカインまたはメピバカインの医薬上許容される塩、またはその混合物を皮膚に適用することを含む、疼痛に悩んでいるヒト患者において救済を提供する方法も開示される。

40

【0207】

また、(i) 本発明の投与形態；(ii) 投与形態用の容器；および、選択的に、(iii) ~ (ix) のいずれかを含む、治療を必要とする対象において皮膚へメピバカインまたはその医薬上許容される塩、またはその混合物を適用することに関する疼痛の治療または予防で用いるためのキットも開示される：(iii) 投与形態（例えば、個々の貼付剤）の個々の単位のための容器；(iv) 種々の医学的疾患、それらの病因、病理生理学、適切な使用、および薬の廃棄についての情報を含めた結果および処置についてのいずれ

50

かの媒体での教育的指示；（v）好ましくは子供に安全かつ洗浄可能な、いずれかの用いられたまたは残りの未使用投与形態の安全な廃棄のための容器またはバッグ；（v i）キットおよびその内容物のための開封明示のかつ子供安全パッキング；（v i i）手袋；（v i i i）適用の部位を被覆するための接着性または非－接着性包帯またはファスナー；（i x）適用の前または後に用いられる洗浄綿棒、溶液またはゲル。

【0208】

いくつかの好ましい実施形態において、明細書および特許請求の範囲のインビボ薬物動態学パラメーターは最初の投与から導き、または決定する。他の好ましい実施形態において、インビボ薬物動態学パラメーターは定常状態投与から導き、または決定する。

【0209】

いくつかの好ましい実施形態において、明細書および特許請求の範囲のインビボ薬物動態学パラメーターは、包括的に18と26 kg/m²間の肥満指数（Body Mass Index；BMI）を有する対象において導き、または決定する（BMI = [kgで表した体重/m²で表した身長] × 10, 000）。いくつかの好ましい実施形態において、明細書および特許請求の範囲のインビボ薬物動態学パラメーターは≥38 kg/m²の肥満指数（BMI）を有する対象において導き、または決定する。

【0210】

いくつかの好ましい実施形態において、明細書および特許請求の範囲のインビボ薬物動態学パラメーターは個々の対象から導き、または決定する。他の好ましい実施形態において、インビボ薬物動態学パラメーターは対象の集団から導き、または決定する。

【0211】

いくつかの好ましい実施形態において、本発明の投与形態は末梢、脊髄、および脊髄上位メカニズムを介する有痛性末梢神経障害の治療が意図されている。

【0212】

投与形態中のメピバカインの量は：（i）ラセメート、エナンチオマー、塩基、医薬上許容される塩、またはその混合物としてのメピバカインの選択；（i i）投与形態の性質（例えば、即時放出または延長放出）；（i i i）疼痛救済標的の解剖学的位置（例えば、末梢神経系、中枢神経系、関節、筋肉、筋膜）；（i v）疼痛の強さおよび処置困難性；（v）疼痛の開始、伝播、加重、および維持への全身メカニズムの寄与；（v i）局所的または経皮投与されたメピバカインの吸収、代謝、分布、および排出；（v i i）共存性病状の存在；（v i i i）心臓不整脈を発生する患者の危険性；（i x）メピバカイン関連心血管およびCNS副作用についての患者の傾向を含めた、用量の許容性；および（x）投与形態の有効性を含めた、種々の生理学的、薬理的、薬力学的、薬物動態学的、薬学的、および物理化学的因子に依存して変化する。

【0213】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインまたはメピバカインの医薬上許容される塩またはその混合物を有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、32℃において500 mLの酢酸／酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.0）中で50 rpmでUSP装置5（ディスク上パドル（paddle over disk）法）によって測定した場合に、30分において投与形態からの0重量%と約95重量%間のメピバカインのインビトロ放出を提供する。他の好ましい実施形態において、該放出は0%～約10%、または0%～約20%、または0%～約30%、または0%～約40%、または0%～約50%、または0%～約60%、または0%～約70%、または0%～約80%、または0%～約85%、または0%～約90%である。

【0214】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインまたはメピバカインの医薬上許容される塩またはその混合物を有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、32℃の500 mLの酢酸／酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.0）中で50 rpmにおいてUSP装置5（ディスク上パドル法）によって測定した場合に、30分における投与形態からの10重量%と約95重量%間のメピバカインのインビトロ放出

10

20

30

40

50

を提供する。他の好ましい実施形態において、該放出は約10%～約20%、または約10%～約30%、または約10%～約40%、または約10%～約50%、または約10%～約60%、または約10%～約70%、または約10%～約80%、または約10%～約85%、または約10%～約90%である。

【0215】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインまたはメピバカインの医薬上許容される塩またはその混合物を有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、32℃の500mLの酢酸／酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）中の50rpmにおいてUSP装置5（ディスク上パドル法）によって測定した場合に、60分における投与形態からの0重量%と約99重量%間のメピバカインのインビトロ放出を提供する。他の好ましい実施形態において、該放出は0%～約10%、または0%～約20%、または0%～約30%、または0%～約40%、または0%～約50%、または0%～約60%、または0%～約70%、または0%～約80%、または0%～約85%、または0%～約90%、または0%～約95%である。

10

【0216】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインまたはメピバカインの医薬上許容される塩またはその混合物を有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、32℃の500mLの酢酸／酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）中の50rpmにおいてUSP装置5（ディスク上パドル法）によって測定した場合に、60分において投与形態からの10重量%と約99重量%間のメピバカインのインビトロ放出を提供する。他の好ましい実施形態において、該放出は約10%～約20%、または約10%～約30%、または約10%～約40%、または約10%～約50%、または約10%～約60%、または約10%～約70%、または約10%～約80%、または約10%～約85%、または約10%～約90%、または0%～約95%である。

20

【0217】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインまたはメピバカインの医薬上許容される塩またはその混合物を有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、10分における0%～約40%、20分における約1%～約60%、30分における約2%～約80%、60分における約5%～約95%、120分における30%超、および180分における40%超である、32℃の500mLの酢酸／酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）中の50rpmにおいてUSP装置5（ディスク上パドル法）によって測定した場合の、投与形態からのメピバカインの重量表示のインビトロ放出を提供する。他の好ましい実施形態において、該放出は（1）10分における0%～約30%、20分における約1%～約50%、30分における約2%～約60%、60分における約5%～約80%、120分における20%を超える、および180分における30%を超える；または（2）10分における0%～約50%、20分における約2%～約50%、30分における約5%～約50%、60分における約10%～約80%、120分における20%を超える、および180分における30%を超える；または（3）10分における0%～約60%、20分における約5%～約60%、30分における約10%～約90%、60分における約10%～約100%、120分における50%超、および180分における60%超；または（4）10分における0%～約70%、20分における約3%～約80%、30分における約5%～約90%、60分における約5%～約95%、120分における約10%～約100%、および180分における約20%～約100%；または（5）10分における5%～約70%、20分における約5%～約80%、30分における約10%～約90%、60分における約10%～約95%、120分における約20%～約100%、および180分における約30%～約100%；または（6）10分における0%～約60%、20分における約5%～約80%、30分における約10%～約90%、60分における約20%～約100%、120分における約30%～約100%、および180分における約40%～約100%；または（7）10分における0%～約70%、20分における約3%～約80%、30分における約5%～約90%、6

30

40

50

0分における約5%～約95%、120分における約10%～約100%、および180分における約20%～約100%；または(8)10分における0%～約30%、20分における約2%～約50%、30分における約5%～約70%、60分における約10%～約100%、120分における約15%～約100%、および180分における約30%～約100%；または(9)30分における約5%よりも大、60分における約10%よりも大、120分における約15%よりも大、および180分における約20%よりも大；または(10)30分における約10%よりも大、60分における約20%よりも大、120分における約30%よりも大、および180分における約40%よりも大；または(11)30分における約15%よりも大、60分における約30%よりも大、120分における約50%よりも大、および180分における約70%よりも大；または(12)30分における約5%よりも大、60分における約10%よりも大、120分における約20%よりも大、および180分における約30%よりも大；または(13)30分における約10%よりも大、60分における約20%よりも大、120分における約30%よりも大、および180分における約40%よりも大；または(14)30分における約20%よりも大、60分における約30%よりも大、120分における約40%よりも大、および180分における約50%よりも大；(15)30分における約30%よりも大、60分における約40%よりも大、120分における約50%よりも大、および180分における約60%よりも大である、32℃の500mLの酢酸／酢酸ナトリウム緩衝液(pH4.0)中の50rpmにおいてUSP装置5(ディスク上パドル法)によって測定した場合の、投与形態からのメピバカインの重量表示のインビトロ放出を提供する。

【0218】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインまたはメピバカインの医薬上許容される塩またはその混合物を有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、37℃の900mLの蒸留水中の50rpmにおいてUSP装置5(ディスク上パドル法)によって測定した場合の、1時間において投与形態からの0重量%と約50重量%間のメピバカインのインビトロ放出を提供する。

【0219】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は、治療上有効量のメピバカインまたはメピバカインの医薬上許容される塩またはその混合物を有する医薬組成物を提供し；該投与形態は、0.5時間における0%と約90%間、および1時間における約60%よりも大；または1時間における0%と約90%間、および2時間における約40%よりも大；または1時間における0%と約90%間、および2時間における約70%よりも大；または1時間における0%と約50%間、および2時間における約30%よりも大；または0.5時間における0%と約100%間、および1時間における約60%よりも大；または1時間における0%と約100%間、および2時間における約40%よりも大；または1時間における0%と約100%間、および1時間における約60%よりも大；または10分における0%～約40%間、20分における約1%～約60%、30分における約2%～約80%、60分における約5%～約95%、120分における30%超、および180分における40%超；または1時間における0%と約100%間、2時間における約10%と約100%間、3時間における約20%と約100%間、4時間における約30%と約100%間、および6時間における約60%よりも大；または1時間における10%と約80%間、2時間における約20%と約100%間、3時間における約30%と約100%間、4時間における約50%と約100%間、および6時間における約70%よりも大；または1時間における10%と約80%間、2時間における約20%と約100%間、3時間における約30%と約100%間、4時間における約50%と約100%間、および6時間における約70%よりも大；または0.5時間における1%と約90%間、および0.5時間における約60%よりも大；0.17時間における約1%と約90%間、0.25時間における約5%と約90%間、0.5時間における10%と約100%間、および1時間における約60%よりも大；または0.5時間における約5%よ

りも大、0.75時間における約10%よりも大、および1時間における約40%よりも大；または0.5時間における約5%よりも大、0.75時間における約10%よりも大、および1時間における約40%よりも大である、32℃の500mLの酢酸／酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）中の50rpmにおけるUSP装置5（ディスク上パドル法）によって測定した場合の、投与形態からのメピバカインの重量表示のインビトロ放出を提供する。

【0220】

いくつかの好ましい実施形態において、インビトロ放出は、32℃の酢酸／酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）の媒体の代わりに、（1）37℃の蒸留水中の40%エタノール；または（2）37℃の1.6と7.2間のpHの水性緩衝液；または（3）600mL～900mLの解離媒体容量を利用する。

10

【0221】

本発明の投与形態は、約30日まで、好ましくは約1週間まで（例えば、約1、2、3、4、7または10日まで）の期間の間、皮膚に適用することができる。

【0222】

x時間の期間の間の皮膚への投与または適用が意図された投与形態のいくつかの好ましい実施形態において、投与形態中のメピバカインの合計量の少なくとも0.001%であるが60%以下がほぼ最初の0.35x時間の間に経皮送達され；メピバカインの合計量の少なくとも0.002%であるが70%以下がほぼ最初の0.7x時間の間に経皮送達され；およびメピバカインの合計量の少なくとも1%であるが、85%以下が適用の合計期間（すなわち、x時間超）の間に経皮送達される。

20

【0223】

皮膚への投与または適用に際してx時間の効果の持続を提供することが意図された投与形態のいくつかの好ましい実施形態において、投与形態中のメピバカインの合計量の少なくとも0.001%であるが60%以下がほぼ最初の0.35x時間の間に経皮送達され；メピバカインの合計量の少なくとも0.002%であるが70%以下がほぼ最初の0.7x時間の間に経皮送達され；およびメピバカインの合計量の少なくとも1%であるが85%以下が治療効果の合計持続（すなわち、x時間超）の間に経皮送達される。

【0224】

約12時間の期間の間の皮膚への適用が意図された投与形態のいくつかの好ましい実施形態において、投与形態中のメピバカインの合計量の少なくとも0.25%であるが30%以下が最初の8時間の使用の間に皮膚に送達され；メピバカインの合計量の少なくとも0.5%であるが85%以下が最初の12時間の使用の間に皮膚に送達される。

30

【0225】

約24時間の期間の間の皮膚への適用が意図された投与形態のいくつかの好ましい実施形態において、投与形態中のメピバカインの合計量の少なくとも0.5%であるが50%以下が最初の8時間の使用の間に皮膚に送達され；メピバカインの合計量の少なくとも1%であるが65%以下が最初の12時間の使用の間に皮膚に送達され；およびメピバカインの合計量の少なくとも2%であるが85%以下が24時間の投与期間の間に皮膚に送達される。

40

【0226】

約48～約168時間の期間の間の皮膚への適用が意図された投与形態のいくつかの好ましい実施形態において、投与形態中のメピバカインの合計量の少なくとも0.1%であるが60%以下が最初の24時間の使用の間に皮膚に送達され；メピバカインの合計量の少なくとも0.5%であるが70%以下が最初の48時間の使用の間に皮膚に送達される。

【0227】

約12または約24時間の投与が意図された投与形態のいくつかの好ましい実施形態において、投与形態中のメピバカインの合計量の少なくとも1%であるが50%以下がほぼ最初の8時間の使用の間に経皮送達され；メピバカインの合計量の少なくとも2%である

50

が65%以下がほぼ最初の12時間の使用の間に経皮送達され；およびメピバカインの合計量の少なくとも5%であるが85%以下が24時間の投与期間の間に経皮送達される。

【0228】

約2日毎の投与が意図された投与形態のいくつかの好ましい実施形態において、投与形態中のメピバカインの合計量の少なくとも1%であるが60%以下がほぼ最初の24時間の使用の間に経皮送達され；メピバカインの合計量の少なくとも4%であるが85%以下が48時間の投与期間の間に経皮送達される。

【0229】

1週間に約2回の投与（3～4日毎）が意図された投与形態のいくつかの好ましい実施形態において、投与形態中のメピバカインの合計量の少なくとも2%であるが60%以下がほぼ最初の24時間の使用の間に経皮送達され；投与形態中のメピバカインの合計量の少なくとも4%であるが70%以下がほぼ第二の24時間の使用の間に経皮送達され；メピバカインの合計量の少なくとも5%であるが90%以下が3日間の投与にわたって経皮送達される。

【0230】

1週間に約1回の投与が意図された投与形態のいくつかの好ましい実施形態において、投与形態中のメピバカインの合計量の少なくとも2%であるが60%以下がほぼ最初の24時間の使用の間に経皮送達され；メピバカインの合計量の少なくとも5%であるが90%以下が7日間の投与にわたって経皮送達される。

【0231】

本発明は、メピバカイン応答性の医学的疾患の治療のための投与形態の使用に向けられた方法にも向けられる。

【0232】

また、本発明は、疼痛の治療のための投与形態の使用に向けられた方法にも向けられる。

【0233】

また、本発明は、投与形態の調製および製造のための方法にも向けられる。

【0234】

また、本発明は、本明細書中に開示された投与形態を調製する方法にも向けられる。

【0235】

皮膚へのメピバカインの適用の態様

疼痛の医学的疾患は、多数の感覚および神経メカニズムを含む複雑な生理学のプロセスである。疼痛は現実の、または潜在的な組織損傷に関連する不快な感覚または情緒的経験として定義できるか、またはそのような損傷に関して記載することができる。

【0236】

疼痛は、最もしばしば、急性疼痛、炎症性疼痛、内臓疼痛、突発性疼痛、侵害受容疼痛、神経因性疼痛、慢性疼痛、または癌一関連疼痛として、経時変化またはメカニズムによって分類される。急性疼痛は、有害な化学的、熱的、または機械的刺激に対する正常な予測可能な生理学の応答である。急性疼痛は通常自己一制御的である。疼痛を生じる疾患が解決すれば、疼痛は消える。慢性疼痛は、通常、組織治癒の予測される時間よりも長く、通常、30、60、90、120または180日よりも長く持続する疼痛と定義される。慢性疼痛は、一般に、背中低部疼痛、筋膜疼痛、骨関節炎、癌疼痛、神経因性疼痛、線維筋痛症、および関節リウマチのごとき炎症性疼痛状態のような症候群を含む。

【0237】

急性疼痛状態

急性疼痛は、通常、外科的処置または他の外傷のような同定可能な損傷の結果、または病気、例えば、腎石、機械的背中下部疼痛などの結果である。公衆の健康統計学によると、世界中で、数億人の人々が毎年入院患者または外来患者としての外科的処置を受ける。加えて、数億人の訪問が毎年緊急治療室になされる。これらの緊急治療室訪問のうち、調査データによって、20%超が鎮痛処置を必要とすると見積もられる。最近の研究は、外

10

20

30

40

50

科的処置を受ける患者の60%超が鎮痛処置に拘わらず、中程度～深刻な疼痛を経験する。

【0238】

現在、開業医は、疼痛を和らげる彼らの試みにおいて数個のよく許容されたクラスの医薬剤から選択し得る。急性疼痛は、オピオイド鎮痛剤、例えば、モルヒネ、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、トラマドール、およびコデイン；アセトアミノフェン；非ステロイド抗炎症薬物（NSAID）、例えば、ケトプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、チアプロフェン酸、アセクロフェナック、ジクロフェナック、ピロキシカム、ロキサプロフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、テノキシカム、ロルノキシカム、アセチルサルチル酸、フルフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルニザール、エトドラック、フェンブフェン、イソキシカム、ピルプロフェン、スリンダック、トルメチン、およびピケトプロフェン；シクロオキシゲナーゼイソ形態2（COX-2）選択的NSAID、例えば、セレコキシブ、バルデコキシブ、ピケトプロフェン、エトリコキシブ、ロフェコキシブ、およびルミラコキシブ；トラマドール；およびアセタミノフェンを含めた、しばしば組み合わせられた、種々の薬物で管理される。

10

【0239】

急性疼痛の治療は、通常、経口経路の投与でのものである。しかしながら、非経口薬物処方、特に、鎮痛、抗炎症、または解熱効果を有する薬物について、利用可能な薬物送達の実施の宝庫における非常に重要な成分となった。皮下、筋肉内、髄腔内、硬膜外、および静脈内注射を含めた非経口投与経路は、多種多用の薬物について、特別な状況における経口送達よりも優れた多数の利点を提供する。例えば、薬物の非経口投与は、典型的には、経口投与によって達成できるよりも短い時間で薬物の治療上有効な血中濃度の達成をもたらす。これは、特に、静脈内注射で当てはまり、それにより、薬物は血流に直接的に入れられる。非経口投与は薬物のより予測可能な血清中濃度をもたらすことができる。なぜならば、吸収、分布、代謝、食物への結合および他の原因により、胃腸管での薬物の喪失は排除されるからである。非経口投与は、一般に、緊急的状況における薬物送達の好ましい方法であり、非協力的な、意識不明な、またはそうでなければ、経口投薬を許容できない、または許容するつもりが無い患者を治療するにおいても有用である。

20

【0240】

非経口薬物は：1）疾患がひどい程度のものであり；2）効果の迅速な開始の要望があり；3）疾患を制御下に保つための迅速または頻繁な用量漸増法に対する要望があり；4）患者が、例えば、嘔吐、吐気、混乱、鈍麻、意識の喪失、および腸閉塞のため経口投薬を受けることができない場合に、疼痛および炎症のような疾患を治療するのに特に有用である。

30

【0241】

非経口剤の使用に対する主な欠点は、急性外科的処置後疼痛を含めた急性疼痛を持つ患者の大部分において、静脈アクセスが限定された時間の間のみ欠如し、または利用することである。加えて、非経口投与、特に、静脈内投与は技量がある看護ケアおよび無菌状態を必要とする。

40

【0242】

疼痛および炎症を含めたいずれかの病気または病理学的疾患を薬理的に処置する場合に起こる多くの挑戦のうち、逆効果の副作用を引き起こすことのない兆候の緩和がしばしば最良である。この挑戦は、開業医が疼痛および炎症を治療するために医薬剤を用いる場合に到来する。上記した薬理的クラスは疼痛および／または炎症のある種のタイプの治療でしばしば有効であるが、これらの鎮痛剤の使用は多数のかなり望ましくない副作用を生じる。

【0243】

オピオイドは、身体的依存性および中毒に対するそれらの潜在能力でよく知られている。特に、急性状況において、より特別には、非オピオイド許容性またはオピオイドナイ

50

ーブ患者におけるオピオイドの他の副作用は、嘔吐、吐気、掻痒、便秘、鎮静、および潜在的には致命的な呼吸抑制を含む。対象がオピオイドに対して許容性である場合、満足する鎮痛効果を達成するのに増大した用量が必要である。この理由で、急性疼痛の管理のための代替療法が広く求められ、オピオイドの量を最小化するために、患者は疼痛管理が要求される。オピオイドの代替品として働き、または要求されるオピオイド用量を低下させる化合物（オピオイド節約）は、疼痛の治療で用途を有する。

【0244】

クラスとしてのNSAIDは鎮痛剤としてかなり有効である。伝統的なNSAIDは双方の酵素を阻害する。NSAIDは5-リポキシゲナーゼのような他の脂質生成酵素も阻害できる。NSAIDは習慣性ではないが、それらは胃腸損傷、肝毒性のような有意な毒性効果が無いというのではなく、凝固能力を減少させる。

10

【0245】

現在、急性疼痛の多モード治療が、改善された有効性および低下した副作用を提供するために、専門家の統一見解および証拠に基づいた医薬ガイドライン双方によって推奨されている。

【0246】

急性疼痛を含めたいずれの疼痛状態の管理のための皮膚へのメピバカイン適用についても推奨は無い。

【0247】

急性疼痛を含めたいずれの疼痛状態の管理のための皮膚へのメピバカイン適用に関しても情報は無い。

20

【0248】

急性状況での局所麻酔剤の使用は、(i)局所浸潤鎮痛および外科的切開に先立っての麻酔；(ii)局所口腔粘膜鎮痛および気管内挿管、内視鏡観察、ENT手法および他の有痛性の侵害性手法に先立っての麻酔；(iii)硬膜外および髄腔内鎮痛；および稀には(iv)静脈内投与のための非経口投与にかなり限定されている。

【0249】

先行技術は外科的処置後切開の部位（例えば、閉じた創傷）への局部適用のための選択的局所麻酔剤、および種々の薬物送達系を用いる他の病理学を記載する。そのような医薬組成物、デバイスおよび投与方法は：(i)それらは局所的にアクセス可能な薬理学的標的（例えば、急性外科的処置後疼痛における閉じた外科的切開、アクセス可能な関節など）で有用なのに過ぎない；(ii)それらは、侵害受容の表層または皮膚-近位部位が無い多数の急性疼痛状態に対して利用性を有しない；(iii)それらは、（閉じた切開に対して遠位であって、しばしば、非一連続である）外科的操作および外傷からの、および非一外科的外傷からの組織（例えば、器官、筋肉、内臓および骨）中の疼痛のかなり深い源を標的とせず；(iv)それらは、疼痛発生、疼痛伝播、疼痛加重および疼痛維持の脊髄および脊髄上位源を説明しない、を含めたいくつかの不利を有する。

30

【0250】

本出願人は、急性疼痛は外傷および病状の末梢部位からの侵害受容を超えて関連すると主張する。その代わり、急性疼痛は、侵害受容に加えて、外傷および病状の末梢部位からの炎症および異所、疼痛の開始、維持、伝播、および加重の全身および中枢部位の活発な関連性を含む。本出願人は、外科的外傷、非外科的外傷、および他の急性病状事象後まもなく、末梢および中枢神経系双方において多大な変化があり、他の組織においては、脊髄および脊髄上位関連性は疼痛加重、疼痛増幅、疼痛統合、疼痛維持、および下行性疼痛促進において重要であると主張する。

40

【0251】

従って、理論に拘束されることなく、本出願人は、皮膚へのメピバカインの適用は、疼痛開始、疼痛加重、疼痛増幅、疼痛統合、疼痛維持、および下行性疼痛促進の多数の源を標的とする必要があると主張する。

【0252】

50

本発明は、メピバカイン医薬組成物の皮膚への適用、およびいくつかの実施形態において、急性疼痛の治療のための投与形態からの全身治療濃度および効果を提供する使用の方法を含む。

【0253】

局所または経皮経路による急性疼痛の治療のためのメピバカインの使用に関して推奨は無い。

【0254】

急性疼痛の治療のための新しい医薬組成物および方法に対して要望が存在する。

【0255】

高い有効性を有する急性疼痛の治療のための新しい医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

10

【0256】

良好な許容性を有する急性疼痛の治療のための新しい医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0257】

経口経路がほとんどの病気の治療で好ましいが、それは全ての状況下で適切ではない。例えば、全身麻酔、特に延長された全身麻酔に続いて、および静脈内鎮痛およびオピオイドの使用を伴う局所的麻酔に続いて、患者はしばしば鎮痛され、経口摂取を許容できず、および低下した胃腸機能を有する。

【0258】

20

非経口経路の利点および不利は先に記載した。全身効果のための皮膚への医薬の適用は、一定した送達、低下したピーク〜トラフ変動、および改良された患者の便宜およびコンプライアンスを含めた数個の利点を提供する能力を有する。加えて、この投与経路は、疼痛投薬を受けるために夜起きている必要性を低下させ、非一侵害性であり、薬物-食物相互作用を回避し、および単一の適用から数日間の療法〜数週間の療法を提供することができる。

【0259】

急性疼痛の治療のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0260】

急性疼痛の治療のための皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望も存在する。

30

【0261】

皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物、および他の薬物、好ましくは異なる作用メカニズムを持つ薬物、および相加または相乗効果を持つ薬物と組み合わせて用いることができる急性疼痛の治療のための方法に対する要望も存在する。

【0262】

皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物、および改良された有効性を持つが、増大した局部または全身毒性が無い、急性疼痛の治療のための方法に対する要望が存在する。

【0263】

新しく、かつ現存の療法とは異なるメカニズムを通じて働く急性疼痛の治療のための新しい療法に対する要望が存在する。

40

【0264】

脊髄および脊髄上位メカニズムを通じて働く急性疼痛に対するさらなる療法に対する要望が存在する。

【0265】

慢性神経障害、神経因性疼痛および非一神経因性疼痛

神経に対する負傷および種々の病気は、慢性神経因性疼痛を担う種々の代謝的および機能的応答を早め得る。病理生理学的変化の中には、負傷した感覚ニューロンで発生する電気的過剰興奮および異常なインパルス発生がある。異所は、いくつかのニューロンにおける自然発生ファイヤリングおよびその他における機械的、熱的、および化学的刺激に対す

50

る異常な応答性を含む。異所性過剰興奮の基礎となるメカニズムは、細胞膜における電圧－感受性 Na^+ および K^+ チャネルおよび受容体の再形成である。

【0266】

過剰興奮一次求心性ニューロンに関連する病理生理学的現象は、継続する感覚異常疼痛、体重負荷に際しての疼痛、刺激に対する過敏、発作性疼痛、および痛覚過敏を含めた多数の感覚異常を生じる。

【0267】

神経因性疼痛の動物モデルの最近の開発は、神経因性疼痛の基礎となる病理生理学および治療の本発明者らの理解を劇的に改善してきた。これらのモデルは、推定鎮痛剤の効果をそれによって特徴付けすることができる多数の挙動尺度を提供する。重要なことには、これらの動物は、種々の有痛性神経障害を治療するにおいて臨床的に有用な薬物に対する正の応答を示した。

【0268】

国際疼痛研究学会 (The International Association for the Study of Pain; IASP) は、神経因性疼痛を「神経系の一次病巣または機能不全によって開始された、または引き起こされた疼痛」と定義する。

【0269】

神経因性疼痛は種々の方法で分類することができる。1つの広いカテゴリー化は、末梢神経因性疼痛および中枢神経因性疼痛（中枢疼痛）のそれである。末梢神経因性疼痛の中では、疼痛を冒された神経の解剖学的分布パターンに基づいてカテゴリー化するのが普通である。

【0270】

有痛末梢神経障害は種々の方法でカテゴリー化することができる。1つのカテゴリー化は：(i) 対称性多発性神経障害、すなわち、典型的には、手袋およびストッキング分布において同時に多くの神経を冒す病気、および(ii) 上腕または腰仙部神経叢を冒す単一または多重分布を持つ非対称性神経障害に分類するものである。通常の有痛性末梢神経障害は(i) 断端痛、神経切断、灼熱痛、絞扼性神経障害、乳房切除、およびポスト－開胸のような外傷性単神経障害；(ii) ボレリア症、血管炎、糖尿病性単神経障害、帯状疱疹、帯状疱疹後神経痛、悪性神経叢侵害、放射線神経叢障害、および三叉神経痛のような他の単神経障害および多発性単神経障害；(iii) 代謝性（例えば、糖尿病性）または栄養性神経障害（例えば、アルコール性、脚気、ペラグラ）、薬物誘導神経障害（例えば、抗レトロウイルス薬、癌化学療法、イソニアジド）、遺伝性神経障害、アミロイド神経障害、ファブリー病）、悪性（例えば、パラネオプラスチック症候群、ミエローマ）、感染性（例えば、ギラン・バレー症候群、HIV）を含めた多発性神経障害を含む。

【0271】

多種多用の臨床疾患が有痛性末梢神経障害疼痛を引き起こし得るので、治療に対する兆候－ベースのおよびメカニズムベースのアプローチの双方が提案されている。主な挑戦は、同一のメカニズムが、しばしば、神経因性疼痛の種々の兆候を生じさせることができ、およびメカニズム的に特異的なように見える薬物は、しばしば、神経因性疼痛の1を超える兆候を治療するということである。例えば、オピオイド鎮痛剤は、継続するまたは定常的な疼痛、アロディニア、および発作性疼痛を救済するにおいて有効性を示している (Watson and Babul, Neurology, 1998)。同様な観察は抗鬱剤、ガバペンチンおよびプレガバリンで報告されている (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3864OPH101Babul.ppt>)。該兆候は、さらに、「非挑発性」（刺激－非依存性）とカテゴリー化することができ、「挑発性」（刺激－誘導）である場合に存在することができる。挑発は種々の機械的または熱的刺激の適用を含むことができる。

【0272】

多くの用語が、患者の有痛性神経障害感覚を記載するのに神経障害を持つ患者によって

10

20

30

40

50

用いられ得る。推定鎮痛剤の臨床試験は頻繁に：（i）定常的な疼痛（患者の記述語は、しばしば「ひりひりする」、「鈍い痛み」、「チクチク」、「ズキズキする」、「痒い」、「麻痺する」、「ピン&針」、「引っ張られる感じ」を含む）；（ii）短期的な疼痛（患者の記述語は、しばしば「鋭い」、「突き刺すような」、「痛みが走る」、「電気」を含む）；および（iii）（臨床家によって評価された、または「機械的」および「熱的」刺激を用いて自己報告された）惹起された疼痛を評価することになる。（Watson and Babul, Neurology, 1998）。

【0273】

臨床神経生理学テストおよび神経バイオプシーは有用な情報を提供することができるが、末梢神経障害の診断は、しばしば、病歴および兆候提示によってなされる。

10

【0274】

薬理学的調査が多種多用の有病性神経障害、特に、末梢神経障害で行われてきた。末梢神経障害の中では、薬理学的応答について最も広く調べられたのは有病性糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、および有病性HIV-関連遠位対称性神経障害である。

【0275】

合衆国においてほぼ2千万の個人が糖尿病を有し、彼らの約1/5が、通常、初期は足および脚、および後には手に関連する遠位対称性軸索-感覚神経障害である有病性糖尿病性神経障害に罹っていると見積もられている。無感覚および感覚異常は通常の提示される不平である。感覚異常は、しばしば、ひりひりする感覚を含む。患者は、しばしば、継続するおよび発作性疼痛も有する。神経バイオプシーは、主として、小さな有髄および無髄繊維を伴う顕著な軸索変性を示す。

20

【0276】

限定された数の治療選択肢が、有病性糖尿病性神経障害の治療で利用でき、唯2つ（プレガバリンおよびデュロキセチン）が食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）によって承認されている。有病性糖尿病性神経障害において実証された効能を有する薬物のほとんどのクラスについての、治療を必要とする平均数、または（1人の患者が $\geq 50\%$ 疼痛救済を有するように治療される必要がある患者の数と定義される）NNTは、一般に、約3～5の範囲であり、これは、ほぼ3～5人の患者が、1人の患者が $\geq 50\%$ 疼痛救済を有するように治療されなければならないことを意味する。加えて、応答する数人の患者しか完全な応答を得ておらず、および多剤投与の使用がかなり普通である。重要なことには、これらの薬理学的剤は面倒な副作用を有しかねず、これは糖尿病を持つ多くの患者における併存性病状を考えると重要な問題である。

30

【0277】

本出願人の知る限り、有病性糖尿病性神経障害の治療のためのリドカインおよびメピバカインを含めた、いずれかの局所適用された局所麻酔剤の効能を示すプラセボ制御無作為化臨床試験からのデータは無い。

【0278】

有病性糖尿病性神経障害の治療のための新しい医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

40

【0279】

有病性糖尿病性神経障害の治療のための新しい局所医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0280】

有病性糖尿病性神経障害の治療のための局所局所麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0281】

高い効能を有する、有病性糖尿病性神経障害の治療用の皮膚への適用のための新しい局所麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

50

【0282】

良好な許容性を有する、有痛性糖尿病性神経障害の治療用の皮膚への適用のための新しい局所麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0283】

皮膚への適用のための新しい局所麻酔剤医薬組成物、および他の薬物、好ましくは異なる作用メカニズムを持つ薬物、および相加または相乗効果を持つ薬物と組み合わせて用いることができる有痛性糖尿病性神経障害の治療のための方法に対する要望も存在する。

【0284】

HIV感染およびHIV投薬は、共に、通常、遠位対称性の主として知覚神経の多発性神経障害(DSPN)として発現される神経障害の発生に関連する[Bailey et al, 1988; Corblath and MacArthur, 1988; Fuller et al, 1993]。HIV関連神経障害を持つ個人の主な臨床的不平は、足の裏におけるひりひりする感覚、ならびに足の背側および裏の感覚異常である。典型的には、感覚の問題の不平はストッキング状分布に続いての対称性である[Penfold and Clark, 1992]。他の知見は踝における減少したまたは存在しない反射作用、足における振動、チクリとした痛み、および寒さに対する上昇した閾値、および軽い足の弱化を含む。手の感覚および強さは通常は病気の後半に冒される。臨床的および電気生理学的特徴は一次感覚ニューロンの遠位軸索変性と合致し、およびこれは形態学的研究によって確認されている[Paice et al, 2000]。

【0285】

原因因子はHIVによる神経浸潤、およびジダノシン(ddI)またはザルシタビン(ddC)のような抗レトロウイルス薬の毒性を含む[Fuller et al, 1991; Grafe and Wiley, 1989; Griffin et al, 1994; Paice et al, 2000; Penfold and Clark, 1992; Rizzuto et al, 1995; Simpson and Olney, 1992]。

【0286】

DSPN(感覚異常、減少した踝反射、振動、およびチクリとした痛みに対する上昇した閾値、および足の弱化)の症状および兆候は厄介であり得るが、ほとんどは非一有痛性である。患者のうち少数は有痛性HIV-関連神経障害を有する。この多発性神経障害に関連する有痛性兆候のメカニズムもまたほとんど理解されていない。ひとまとめにして、有痛性多発性神経障害を持つ患者は減少した機械的疼痛閾値および超閾値機械的刺激に対する増大した応答が共に提示され、これは静的な機械的異痛(すなわち、機械的疼痛閾値の低下)および痛覚過敏(すなわち、超閾値機械的刺激によって誘導された増大した疼痛)を示唆する[Bouhasirra et al, 1999; Paice et al, 2000]。

【0287】

HIVおよびAIDSの疫学は、HIVウイルス負荷の抑制、寿命の延長、および病気の予後の改善に対する重要なインパクトを有した、高活性抗レトロウイルス療法(highly active antiretroviral therapy; HAART)の導入以来かなり変化した。HAARTへのアクセスがある先進国においては、HIV感染は、今日、多くの人によって、急性致命的病気よりはむしろ「慢性病」と考えられている。結果として、有痛性HIV-関連神経障害を持つ多くの患者は、数年から数十年執拗に存在し得る慢性有痛性症候群を有する。

【0288】

進行性かつ有痛性のHIV-関連神経障害は患者の生活の質を著しく損ない、それは、歩行を困難とすることによって機能を損なう。有痛性HIV-関連神経障害は抗レトロウイルス療法の毒性でもあり、それ自体、それはこれらの生命救済化合物を含有する抗ウイルス薬投与計画にとどまる患者の能力を制限する。有痛性HIV-関連神経障害の有痛性の障害を引き起こす性質、および有効な治療の不存在は「HIV病の最も破壊的かつ非応

10

20

30

40

50

答性の合併症のうちの1つ」としてのその特徴付けに至った〔Kemper et al, 1998〕。Rosenfeld et al〔1996〕は、疼痛が、AIDSを持つ外来患者における心理学的幸福および生活の質に対して実質的に有害なインパクトを有することを示した。

【0289】

有痛性HIV－関連神経障害は、潜在的に生命を脅かす結果を伴う、抗－レトロウイルス療法を受けるのを患者が拒否するに至り得ることが記載されてきた。従前の研究は<95%コンプライアンス率がウイルス負荷の増加に至り得ることを記載してきた。NIAIDが資金を出したSMART（抗－レトロウイルス療法の管理のための戦略）における加入の最近の早期の中止は、さらに、HAARTの複雑な事態を最小化する必要性を強調する。該研究は抗－HIV薬物療法に対する2つのアプローチ；継続的抗－HIV薬物療法 vs. 研究室マーカーによってガイドされた「エピソード」療法を比較するために設計された。それは、部分的には、HAARTへの固執に関する混乱性のため行われた（http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/aids_smart.html）。該研究は予測された3.5年の追跡の丁度15カ月後に停止された。エピソードHAARTを受けている患者は、連続的療法を受けている患者よりも病気進行のほぼ1.7倍の危険性を有した。これは、さらに、有痛性HIV－関連神経障害のようなHAARTの複雑な事態からの非コンプライアンスが深刻な健康の結果に至り得るという考えを強調する。

【0290】

今日、有痛性HIV－関連神経障害に対して薬物は承認されていない。数個の療法が有痛性HIV－関連神経障害の治療で評価されてきた。組換え神経成長因子〔McArthur et al, 2000〕およびLamictal（登録商標）（ラモトリジン）〔Simpson et al, 2000; Simpson et al, 2003〕を例外として、メキシレチン、ペプチドT、鍼療法、およびアミトリプチリンを含めたほとんどの治療は、この衰弱化させる疾患に対して有意な恩恵を立証していない〔Kemper et al, 1998; Kieburztz et al, 1998; Schlay et al, 1998; Simpson et al, 1996〕。

【0291】

あいにくと、ラモトリジンはこの適応症についてFDAによって承認されておらず、入院および治療の中断を必要とする深刻な発疹を含めた深刻なおよび面倒な副作用の双方、スティーブンスジョンソン症候群、毒性表皮脱疽、発疹－関連死亡、発疹からの永久的不能、または外観を損なう結果、致命的なまたは生命を脅かす過敏反応、多器官不全、肝臓異常、播種性血管内凝固、および血液疾患（好中球減少症、白血球減少症、貧血、血小板減少症、汎血球減少症、および、稀には、再生不良性貧血、および純粋な赤血球細胞形成不全を含む）を生じ得る（Lamictal（商標）合衆国処方情報（United States Prescribing Information）, 2006）。

【0292】

深刻かつ生命を脅かす毒性についてのその可能性に加えて、ラモトリジンは、有痛性HIV－関連神経障害における唯一の適度な効能を示し、および少数の患者しか完全な応答を得ない。従って、多剤投与の使用はかなり普通である。

【0293】

本出願人が知る限り、有痛性HIV－関連神経障害の治療用のリドカインおよびメピバカインを含めた、いずれかの局所適用された局部麻酔剤の効能を示すプラセボ対照無作為化臨床試験からのデータはない。事実、局所リドカインの唯一のプラセボ対照無作為化臨床試験において、プラセボとの有意な効能の差は無かった〔Estanislao et al, J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Dec 15; 37:1584-6〕

有痛性HIV－関連神経障害の治療のための新しい医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0294】

有痛性H I V－関連神経障害の治療のための新しい局所医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0295】

有痛性H I V－関連神経障害の治療のための皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0296】

高い効能を有する、有痛性H I V－関連神経障害の治療用の皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0297】

良好な許容性を有する、有痛性H I V－関連神経障害の治療用の皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0298】

他の薬物、好ましくは異なる作用メカニズムを持つ薬物、および相加または相乗効果を持つ薬物と組み合わせることができる、有痛性H I V－関連神経障害の治療用の皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0299】

水痘带状疱疹または带状疱疹としても知られた带状疱疹ヘルペスは、その病状が急性炎症によって特徴付けられるウイルス感染である。急性带状疱疹に関連する臨床性症候群は、引き続いてのクラスト形成を伴う、発疹および小水疱性皮疹によって容易に同定される。疼痛または痒みは、頻繁に、数日間だけ発疹の出現に先行する。それは、有痛性であるが、急性带状疱疹は一過的である。

【0300】

（水痘带状疱疹または带状疱疹としても知られた）带状疱疹の有痛性であるが、自己－限定的疾患を持つ患者のかなり少数において、急性病巣の治療の後に疼痛が執拗に存在し、および慢性疼痛状態が発生する（Watson et al., 1991; Watson 1989; Watson et al., 1988）。この疼痛は带状疱疹後神経痛（PHN）と言われる。PHNの疼痛は弱まることが無く、および重なった電撃疼痛を伴うひりひりした痛み、鈍い痛み、または痒みによって特徴付けられる。

【0301】

知覚過敏、感覚異常、およびアロディニアは頻繁に神経痛が伴う。带状疱疹および带状疱疹後神経痛についての最も普通の解剖学的部位は、胸中部の真皮節および三叉神経の眼神経であるが、それらはいずれの真皮節においても起こり得る。ほとんどの患者は（しばしば、ひりひりした痛み、鈍い痛みまたは引き裂くような痛みとして種々に記載される）継続された疼痛ならびに（しばしば、刺すような、電撃痛またはショック様と記載される）重なった発作性疼痛を有する。疼痛に加えて、患者は、頻繁に、不快な皮膚の感受性を報告する。そうでなければ、無害な熱的（例えば、温和な冷たい息）および機械的（例えば、シャツの着用）は、しばしば、患者において疼痛を悪化させ（アロディニア）、およびこのアロディニアは、しばしば、带状疱疹後神経痛の最も耐えられない部分である。带状疱疹後神経痛を持つほとんどの患者において、幾人かの患者は延長した疼痛を有するかもしれないが、疼痛は初年度に自然に解決する（Watson 1989）。

【0302】

3つの薬物は带状疱疹後神経痛の管理のために合衆国において承認されている：（i）局所リドカイン貼付剤（Lidoderm（商標））；（ii）経口ガバペンチン（Neurontin（商標））；および（iii）経口プレガバリン（Lyrica（商標））。オピオイドOxyContin（登録商標）（Watson and Babul, 1998）、三環抗鬱剤（Max, 1995; Sindrup, 1999）およびトラマドール（Boureau et al., 2003）を含めた多数の薬物が带状疱疹後神経痛において効能を示しており、および「承認適応症外」で用いられている。

【0303】

局所リドカインの効能はむしろ適度であった。Rowbothamら（Pain, 1996）は、リドカイン貼付剤は35人の患者の実験においてプラセボよりも優れているが、患者の多数は適度な疼痛救済のみを報告しており、該研究は、今日FDAおよび他の主な取締当局によって要求される3カ月の平行グループの研究とは異なり、12時間の適用に関連したものであった。リドカイン貼付剤の効能もまた、32人の患者が関連するプラセボ対照の研究において2週間にわたって評価した（Galer et al., Pain, 1999）。リドカイン貼付剤はプラセボよりも優れていたが、該実験は強化デザインに関連しており、すなわち、従前に首尾よくリドカインで治療された患者のみが含まれていた。もう1つの予期される無作為化二重盲検ビヒクル対照実験において、リドカイン貼付剤は3週間の治療にわたってプラセボよりも優れていたが、薬物処置とプラセボ間の差はむしろ適度であった。（Galer et al., Clin J Pain, 2002）。もう1つの実験において、Meierら（Pain, 2003）は、無作為化プラセボ対照両側交差実験を用い、有痛性末梢神経障害を持つ58人の患者において、リドカイン貼付剤の効能を評価した（患者のほぼ55%が帯状疱疹後神経痛を有していた）。この実験は治療される必要がある数を報告した（NNT）。進行中の疼痛についてのNNTは4.4であった（95%CI 2.5-17.5）。これは、平均して、4.4人の患者が、1人の患者につき継続する疼痛から $\geq 50\%$ 救済を得る必要があることを意味する。アロディニアの50%低下についてのNNTは8.4であった（95%CI 3.5- ∞ ）。これは、平均して、ほぼ8人の患者が1人の患者につきアロディニアから $\geq 50\%$ 救済を得るように治療される必要があることを意味する。Meierによる実験において、進行中の疼痛の低下についての効果のサイズは0.4であった。Meierらは、「ESの一般的な解釈は0.2のESは小さく、0.5のESは中程度であって、0.8の効果のサイズは高い（Cohen, J. Statistical power analysis for behavioral Sciences. Hillsdale: Erlbaum; 1988）。ガバペンチン（Rowbotham et al., JAMA, 1998）およびオキシコドン（Watson and Babul, Neurology, 1998）のような、PHN患者で用いる他の薬理学的剤は0.75までのより高い効果のサイズを示した。」と注記した。PHNにおける局所メピバカインの研究はない。

【0304】

帯状疱疹後神経痛の治療用の新しい医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0305】

帯状疱疹後神経痛の治療用の新しい局所医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0306】

帯状疱疹後神経痛の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0307】

高い効能を有する、帯状疱疹後神経痛の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0308】

リドカイン貼付剤（Lidoderm（商標））に対して改良された効能を有する帯状疱疹後神経痛の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0309】

良好な許容性を有する帯状疱疹後神経痛の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0310】

局部毒性の増加が無い、リドカイン貼付剤（Lidoderm（商標））に対して改良された効能を有する、帯状疱疹後神経痛の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0311】

全身毒性の増加がない、リドカイン貼付剤（Lidoderm（商標））に対する改良された効能を有する、帯状疱疹後神経痛の治療用の皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望も存在する。

【0312】

他の薬物、好ましくは異なる作用メカニズムを持つ薬物、および相加または相乗効果を持つ薬物と組み合わせて用いることができる、帯状疱疹後神経痛の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望も存在する。

【0313】

リドカイン貼付剤（Lidoderm（商標））に対する改良された効能を有する、帯状疱疹後神経痛の治療用の、新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

10

【0314】

リドカインよりも優れた改良された許容性を有する、神経障害、神経因性疼痛および慢性疼痛の治療用の皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0315】

良好な許容性を有する、帯状疱疹後神経痛の治療用の、皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0316】

リドカインよりも神経毒性につき低下した潜在能力を有する、神経障害、神経因性疼痛、および慢性疼痛の治療用の皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

20

【0317】

末梢神経因性疼痛および慢性疼痛を持つ患者における神経障害、機械的、および熱的アロディニア神経痛および進行中の疼痛の末梢源の治療における1つの挑戦は、疼痛開始、疼痛伝播、および疼痛維持の末梢部位における薬物の適切かつ持続された濃度を達成することに関する。これは、皮膚を通過する薬物の適用で特に問題である。疼痛開始、疼痛伝播、および疼痛維持の末梢部位における薬物の適切かつ持続された濃度を達成するにおけるもう1つの挑戦は、そのような高濃度が全身毒性（例えば、心臓およびCNS毒性）を生じる可能性を有するということである。本発明のためのメピバカインの選択は、この点においても有益である。なぜならば、リドカインおよび多くの他の麻酔剤とは異なり、メピバカインは固有の血管収縮剤効果を有し、それにより、薬物が疼痛の末梢部位から除去される（一掃される）速度を低下させるからである。これは、メピバカインが、全身毒性（例えば、心臓およびCNS毒性）の危険性が低下した、疼痛開始、疼痛伝播、および疼痛維持の末梢部位において薬物の適切かつ持続された濃度を提供することを可能とする。

30

【0318】

上記したように、局所リドカイン貼付剤は帯状疱疹後神経痛を持つ患者において唯一適度な疼痛救済を提供し、1人の患者につき進行中の疼痛から $\geq 50\%$ 救済を得るための4.4人の患者のNNT、および1人の患者につきアロディニアから $\geq 50\%$ 救済を得るための8.4人の患者のNNTである。これが、他の全身投与される薬物についてのNNTとは対照的である。Collinsらは、無作為化試験からのデータを分析して、PHNを持つ患者において神経因性疼痛を治療するのに用いられる抗痙攣剤および抗鬱剤についてのNNT値を計算した[J Pain Symptom Manage, 2000; Backonja and Serra, Pain Medicine, 2004]。彼らは、1人の患者において $\geq 50\%$ 疼痛救済を得るためのNNTは抗痙攣剤では3.2であって、抗鬱剤では2.1であると報告する。SindrupおよびJensenは、帯状疱疹後神経痛において、TCAについての2.3、オキシコドンについての2.5、および局所カプサイシンについての5.3のNNT値を報告した[Pain, 1999; Backonja and Serra, Pain Medicine, 2004]。

40

50

【0319】

带状疱疹後神経痛および他の神経因性疼痛状態の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0320】

高い効能を持つ、带状疱疹後神経痛および他の神経因性疼痛状態の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0321】

改良された効能を持つが、増大した局部または全身毒性が無い、带状疱疹後神経痛および他の神経因性疼痛状態の治療用の、皮膚への適用および方法のための新局部麻酔剤医薬組成物に対する要望が存在する。

10

【0322】

带状疱疹後神経痛および他の有痛性末梢神経障害は、刺激性またはそうでなければ負傷したニューロンおよび侵害性受容体からの異所性インパルスによって特徴付けられる単なる疾患ではない。例えば、带状疱疹後神経痛の場合には、急性带状疱疹病性に続いての数カ月間に、線維症が後根神経節、末梢神経、および神経根において記載されてきた。検視後研究において、感覚神経節における線維症に関する後角委縮および細胞、軸索およびミエリン喪失の知見は、執拗な疼痛を持つ患者でのみ示されている（Watson et al., 1991; Watson, 1989; Watson et al., 1988）。死亡に先立って22カ月間の間、带状疱疹後神経痛を有した1人の患者において、4つの隣接するセグメントの後根神経節において両側のリンパ球浸潤を伴う顕著な炎症があった。最近、PetersenおよびRowbotham（Pain 2007; 1-2: 214-28）は、PHNを持つ患者における疼痛およびアロディニアの全面積を含む有痛性胸部皮膚の外科的除去が、最初の手術後の年の間において、低下した疼痛、アロディニアの排除、および低下した投薬消費の形態の利点を提供したことを示した。あいにくと、疼痛は経時的に着実に増加し、今や増大した投薬使用に拘わらず、外科的処置前レベルを超える。これらの知見は、さらに、「末梢」神経障害および「末梢」神経因性疼痛においてさえ、末梢と中枢メカニズム間の複雑な相互作用に対する裏付けを提供する。

20

【0323】

データは、带状疱疹後神経痛において、中枢および末梢神経系の双方が疼痛の開始、維持、および伝播に寄与することを示す。

30

【0324】

従って、疼痛の末梢および中枢メカニズムの双方を標的とする、带状疱疹後神経痛の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0325】

同様に、有痛性糖尿病性神経障害において、末梢神経末端における刺激性侵害受容体に加えて、脊髄が有痛性糖尿病性神経障害の治療についての標的を提供し得ることを示す、ナトリウムチャンネルの異常発現のような発現を含む、後根神経節の変化がある。

【0326】

従って、疼痛の末梢および中枢メカニズムの双方を標的とする、有痛性糖尿病性神経障害の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

40

【0327】

有痛性HIV-関連神経障害において、神経因性疼痛の2つの主な推定される原因、すなわち、分泌されたウイルスエンベロープ糖タンパク質（gp120）および抗-レトロウイルス療法の結果、後根神経質のニューロンの死滅、軸索の変性、およびミトコンドリア膜の脱分極がもたらされることが示されている。

【0328】

従って、疼痛の末梢および中枢メカニズムの双方を標的とする、有痛性HIV-関連神経障害の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する

50

る要望が存在する。

【0329】

末梢神経障害および末梢神経因性疼痛を持つ多くの患者における局所適用されたリドカインの非効能および最適以下の効能は、末梢メカニズムに加えて、末梢因性疼痛の脊髄および脊髄上位（中枢）メカニズムを変調することによって、末梢神経障害の治療用の局部麻酔剤の全効能を改良するための薬理学的基礎を提供する。そのような中枢メカニズムは、末梢において神経繊維の有意な喪失を有する末梢神経障害および末梢神経因性疼痛を持つ患者において、および機械的および接触性アロディニアを持たない患者において、特に重要であり得る。

【0330】

従って、疼痛の末梢および中枢メカニズムの双方を標的とする、種々の末梢神経障害の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望も存在する。

【0331】

上記したように、末梢神経系（PNS）負傷に対する中枢神経系（CNS）の結果がある。例えば、末梢神経切断または部分的連結の結果、感覚後根神経節における多数の分子の発現の変化がもたらされる。これらの分子は酵素、G-プロテイン-結合受容体、ニューロペプチド、およびイオンチャネルを含む。後角における神経-誘導表現型変化は神経因性疼痛を担い得る証拠がある。神経因性疼痛とは対照的に、神経負傷後のDRGで観察された変化のほとんどは、炎症性疼痛後は観察されない。

【0332】

多くの変化が、末梢神経負傷に応答して後根神経節および脊髄で起こる。変化のいくつかは、神経因性疼痛の発生および維持において役割を果たし得る。脊髄において、感覚求心性の末端は、脊髄における低下した阻害制御、拡大された受容野、継続する活性、および後-排出を含めた可塑性を受ける。後角における全興奮性駆動はNMDAメカニズムを介してやはり増大し得る。

【0333】

従って、神経因性疼痛の局部麻酔剤応答性異常末梢および中枢メカニズムの双方を標的とする、種々の末梢相神経障害の治療用の、皮膚への適用のための新しい局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0334】

神経因性疼痛に関する書籍において、Galer（Lidoderm（商標））についての4つの無作為化臨床試験のうちの3つの研究者かつ著者）、前者の副社長（VP）、Endo Pharmaceutical Inc.（現在知的財産権を所有し、Lidoderm（商標）貼付剤を市販する会社）における科学業務部門は、Lidoderm（登録商標）貼付剤の作用メカニズムについて記載している：「リドカインは、神経因性疼痛におけるその主な作用メカニズムが損傷された、または機能不全末梢神経におけるナトリウムチャネルのブロックであると考えられている局部麻酔剤である。皮膚の神経のナトリウムチャネルに結合することによって、異所性インパルス発生の低下および、かくして、より小さな疼痛がある。・・・臨床的実験において、リドカイン貼付剤は臨床的に関連する血清中レベルを生じさせないことが示されている」（Galer and Dworakin, A Clinical Guide to Neuropathic Pain, Healthcare Information, a Division of McGraw-Hill, 2000）。同一著者によるもう1つのテキストブックの章は、「作用メカニズム」の表題のセクション下で、Lidoderm（登録商標）貼付剤について以下を記載している「局所適用されたリドカインは表層体性神経において異所性放出を低下させることによって救済を提供すると考えられる。加えて、局部貼付剤はアロディニア帯状疱疹後神経痛皮膚を直接的機械的刺激から保護できる」（p. 124, Galer BS and Argoff CE, Zoster and Postherpetic Neuralgia: In Evaluation and Treatment

10

20

30

40

50

of Chronic Pain, Aronoff GM (Ed), Third Edition, Williams & Wilkins, B)。

【0335】

Endo Pharmaceutical Inc.、知的所有権を保有し、かつ Lidoderm (商標) 貼付剤を市販する会社の社長および経営最高責任者は、Lidoderm (商標) 貼付剤に関して調製されたテキストから以下の陳述をなした：「経皮全身貼付剤とは異なり、Lidodermは、有効成分の全身吸収を介するよりはむしろ、吸収の部位においてのみ局部的に働く局所製品である。」、および「我々は、全身血中レベルが治療関連性を有さないか、または帯状疱疹後神経痛に関連する疼痛に対する Lidodermの効果に対するいずれかの示された相関を有すると信じる。私もまた、Lidodermが完全な感覚神経ブロックを導入することなく局所鎮痛のその治療効果を生じると指摘したい」(「Lidoderm Conference Call」と題された Endo Pharmaceutical Press Conference and Webcast の記録、2006年10月17日)。

10

【0336】

Endo Pharmaceutical Inc.、知的所有権を保有し、かつ Lidoderm貼付剤を市販する会社の副社長、研究および開発および科学主任は以下のように述べている：「さて、あなた方は、測定可能な血中レベル、Lidoderm (商標) の適用後の想定可能なリドカインの貼付剤は血中レベルであることをご存知ですが、それらの血中レベルは我々が信じる場所では該製品の治療効能とは無関係であり、該製品の安全性を評価するための関連性を有するに過ぎない。Lidodermは、疼痛の部位に適用されると添付文書に明瞭に記載されており、これは、これが局部的に働く製品であり、疼痛に対する効果の局部的なそのメカニズム、および生じるいずれかの血中レベルは、再度、全身治療関連性を有しないという事実を補強するに過ぎない。」、および「我々は、これらの血中レベルが効能に何らかの方法に関連しているという証拠を有さず、およびそれらの唯一の関連は該製品の安全性を評価することである。」(「Lidoderm Conference Call」と題された Endo Pharmaceutical Press Conference and Webcast の記録、2006年10月17日)。

20

これらの概念は、FDAへの Endo Pharmaceuticals の市民の請願において繰り返されている (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/06p0522/06p-0522-amd0001-02-vol2.pdf>, 2006年12月18日, 請願番号2006P-0522, 2008年1月18日にアクセス)。

30

【0337】

本発明は、有痛性神経障害の治療用の、局所および経皮メピバカイン医薬組成物および方法に関する。

【0338】

本発明は、有意な有害毒性無しの、神経因性疼痛のメピバカイン応答性異常末梢および中枢メカニズムの双方を標的とする、有痛性神経障害の治療用の、局所および経皮メピバカイン医薬組成物および方法に関する。

40

【0339】

末梢神経因性疼痛の場合において、本出願人は、末梢侵害受容体増感は神経因性疼痛の多くのメカニズムのうちの1つに過ぎないと信じる。他の重要なメカニズムは：(i) 一次求心性の増強された膜興奮性；(ii) 増強されたシナプス伝達；(iii) 中枢脱抑制；(iv) 下行性促進活性(下行性促進)；および(v) 中枢再編成を含む。結果として、理論に拘束されず、本出願人の医薬組成物および方法は、「局部」麻酔剤に対して応答性である、疼痛開始、伝播、維持、および統合の末梢、全身、および中枢メカニズムを標的とする。

【0340】

神経因性疼痛のように、非一神経因性慢性疼痛または慢性非一神経因性疼痛(「慢性疼

50

痛」)は、かなりの数の患者に影響する主な健康の問題であり、その結果、個人的な苦痛、低下した生産性、および実質的な介護コストをもたらす。神経因性と非一神経因性疼痛間に重要な差がある。神経因性疼痛は、神経に対する負傷に続いての疼痛、または神経機能不全の結果と定義される。対照的に、慢性疼痛は種々の感染、遺伝的、生理学的、病理学的、機械的、および炎症因子によって引き起こされ得るが、それは多くの解剖学的位置および組織タイプを含む。慢性疼痛の多くの場合において、慢性疼痛の病因は明らかでない。

【0341】

神経因性と非一神経因性疼痛と間の区別は、部分的には、治療応答の区別されるメカニズムおよびパターンを反映する。Dworkin et al (Journal of Pain, In Press, 2006. DOI:10.1016/J.jpain.2006.06.005)は、最近、神経因性および非一神経因性疼痛を持つ患者が兆候および症状の異なるプロファイルを有するか否かをテストした。疼痛強度、不快さ、質、および空間的特徴が末梢神経因性疼痛疾患(有痛性糖尿病性末梢神経障害、有痛性特発性感覚、多発性神経障害、または帯状疱疹後神経痛)を持つ患者において調べられ、慢性非一神経因性疼痛(骨関節炎疼痛または下部背中疼痛)を持つ患者におけるのと比較された。骨関節炎疼痛および下部背中疼痛を持つ患者は、疼痛の質および空間的特徴のそれらのプロファイルにおいて相互に異ならなかった。末梢神経因性疼痛を持つ患者は、非一神経因性慢性を持つ患者よりは、有意により強く暑い、冷たい、感受性、痒い、および表面疼痛、および有意に弱い鈍いかつ深い疼痛を報告した。疼痛の質および空間的特徴の全パターンは、神経因性および非一神経因性疼痛を持つ患者間で有意に異なった。この研究は、特異的疼痛兆候が、末梢神経因性疼痛を持つ患者と非一神経因性慢性疼痛を持つ患者との間で異なることを示した。具体的には、神経因性疼痛を持つ患者は、非一神経因性慢性疼痛を持つ患者よりも強く暑い、冷たい、感受性、痒い、および表面疼痛、および有意に弱い鈍いかつ深い疼痛を報告した。

【0342】

慢性疼痛は、背中疼痛、関節リウマチ、骨関節炎、炎症性疼痛、非一炎症性疼痛、筋膜疼痛、線維筋痛症、癌疼痛、内臓疼痛、体性疼痛、骨盤疼痛、筋骨格疼痛、および特発性疼痛を含む。

【0343】

下部背中疼痛、筋膜疼痛および関節疼痛のような筋骨格疾患は、働く年齢の個人における無能力の主たる原因である。医学研究所の疼痛、身体障害、および慢性病挙動に関する議会により委任された委員会は、合衆国における労働成人間の全障害者歳出は1970年と1982年間に602億ドルから1215億ドルへと2倍よりも増え、および社会保障障害者給付金は1960年と1985年間に778%だけ増加し、障害者について保険が掛けられた働く集団の135%増加をはるかに凌いでいる。米国リウマチ学会(American College of Rheumatology)によると、OAは2100万を超えるアメリカ人に影響し;それは、毎年、700万人を超える医師の訪問および3600万の失われた労働日を占め、1995年には関節炎の合計コストは820億ドルを超えると見積もられた。最近、アメリカ疾病予防管理センター(Center for Disease Control; CDC)は、7000万における関節炎および慢性関節兆候を持つ成人の数の改正された見積もりを発行し、これは従前の見積もりを超える実質的な増加である。従って、慢性非一悪性疼痛の管理のための最適化された薬理学的および非一薬理学的治療戦略に対する要望が存在する。

【0344】

慢性非一神経因性疼痛状態は、疼痛を開始し、維持し、伝播し、および統合することができる脊髄および脊髄上位の変化にも関連する。例えば、炎症はシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)の誘導を引き起こし、プロスタノイドの放出に導き、これは末梢侵害受容体末端を増感させ、および局所化された疼痛過敏を生じる。末端炎症もまた、脊髄(中枢増感)における増大したニューロン興奮性のため隣接する負傷していない組織において

疼痛過敏（二次的痛覚過敏）を生じさせる。脊髄ニューロンにおいて、およびCNSの他の領域においてCOX-2発現の広く普及された誘導があり、これは、脳脊髄液におけるプロスタノイドのレベルを上昇させる。プロスタノイドは、侵害受容体末端におけるナトリウムチャネルのプロテインキナーゼA-媒介リン酸化を通じての末梢増感の発生に寄与し、興奮性を増加させて、および疼痛閾値を低下させる [Samad et al., Nature 2001: 410: 771-75]。

【0345】

下部背中疼痛も重要であり、高い介護利用、労働および身体障害からの離脱期間に関連している。下部背中疼痛を持つ患者のほぼ5～10%を含む慢性下部背中疼痛を持つ患者のサブグループは、この集団における介護利用の大部分に関与する。下部背中疼痛は、通常、疼痛、脚疼痛（坐骨神経痛）を伴う、または伴わない、肋骨縁下方であって下位殿溝上方に位置する筋肉の凝りと定義される。下部背中疼痛は、典型的には、「特異的」または「非-特異的」とであると分類される。患者のほぼ90%は非-特異的下部背中疼痛を有し、これは、同定された病因がない兆候と定義される。

10

【0346】

慢性下部背中疼痛の治療は運動、NSAID、COX-2阻害剤およびオピオイド鎮痛剤を含む。慢性背中疼痛を持つ患者の大部分は利用可能な治療からの救済をほとんどまたは全く得ない。

【0347】

Apkarianら [J Neurosci 2004; 24: 10410-15] は、最近、慢性疼痛において脳形態計測異常を示した最初の実験の結果を報告した。該実験は、磁気共鳴イメージングを用いて、マッチした対照被験者に対する26人の慢性背中疼痛(CBP)患者の脳形態を比較した。CBPを持つ患者は、対照被験者よりも5～11%小さな新皮質灰白質容量を示した。この病気の程度は、通常の老化の1～20年で喪失した灰白質容量と同等であった。減少した容量は、疼痛持続に関連し、慢性疼痛の毎年についての灰白質の1.3cm³喪失を示す。特に、委縮を示す領域、視床および背外側および前頭前野皮質は疼痛感知に参画するので、委縮の観察された区域パターンは、慢性鬱病または不安で見られるものとは区別され、および慢性疼痛に特異的なように見える。灰白質の密度は両側背外側および前頭前野皮質および右側視床において低下し、これは、神経因性および非-神経因性CBPについて区別されるパターンにおける疼痛の特徴に強く関連した。結果は、CBPには脳委縮が伴うことを示唆し、および慢性疼痛の病理生理学は視床皮質プロセスを含むことを示唆する。

20

30

【0348】

CBPの治療用の新しい療法に対する要望が存在する。

【0349】

CBPの治療のための新しい局所および経皮療法に対する要望が存在する。

【0350】

新しい、かつCBPについての現存する療法とは異なるメカニズムを介して働く、CBPの治療のための新しい局所および経皮療法に対する要望が存在する。

【0351】

脊髄および脊髄上位メカニズムを通じて働く、CBPについてのさらなる局所および経皮療法に対する要望が存在する。

40

【0352】

CBPの治療用の、皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0353】

CBPの治療用の、皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0354】

改良された効能を持つが、増大した局所または全身毒性が無い、CBPの治療用の、皮

50

膚への適用のための局所麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0355】

骨関節炎は、滑膜関節に関連する変性病であって、軟骨の病巣の喪失、関節の縁における肥大反応、および軟骨下骨における硬化症によって特徴付けられる。それは、尻および膝のような体重を支えるものを含めた、軸、脊髓、または末梢関節を含み得る。軟骨の変化は、変性、再生、および微細破壊によって特徴付けられる。合衆国における4000万人と見積もられる人々は、骨関節炎の症状および兆候を有し、これは、それを重要な公の健康の問題とする。病理学的変化の結果、関節疼痛、凝り、膨潤、減少した可動性、不安定性、および変形を含めた兆候をもたらす。

【0356】

骨関節炎を持つ500人の患者における兆候の概観において、使用一関連疼痛は、59%の患者における夜の疼痛および44%の患者における安静時の疼痛と比較して、89%の患者において記録された。滑膜関節の神経刺激伝達および侵害受容に対するそれらの関係は数人の研究者によって記載されている。カプセル、リガメント、およびそれらの挿入物は最大の神経刺激伝達の領域であるが、関節縁に近い骨膜および滑膜および肋軟骨下骨を供給する血管に対する実質的な神経刺激伝達もある。

【0357】

骨関節炎疼痛は、冒された関節からの侵害受容に制限された疼痛としてかなり考えられてきた。Bajajら(Pain, 2001: 93: 107-114)は、最近、骨関節炎を持つ患者における筋肉侵害受容体入力に対する中枢増感の発現を示した。骨関節炎を持つ患者は、健康な対照と比較して、脚への高張生理食塩水の注入後に、有意により高い局所疼痛の持続および強度、より大きな疼痛面積および有意に増大した言及されたおよび放射状疼痛強度を有した。Bajajらは、骨関節炎関節からの長期侵害受容体入力の結果、脊髓における中枢増感をもたらすと提案している。

【0358】

OAの現在の管理は徴候的であり、主として、疼痛の救済、関節機能の最適化および身体障害の最小化に向けられる。非薬理学的管理は、運動の範囲を改良し、筋肉の強度を増大させ、および好都合な力学を回復することを狙っている。薬物治療は、非ステロイド抗炎症薬物(NSAID)、COX-2阻害剤、アセトアミノフェンおよびオピオイドを含む。NSAIDは骨関節炎の兆候を緩和するにおいて有効であるが、COX-1のそれらの阻害は、凝固障害、胃腸負傷、および腎臓損傷を含めた、多数の通常および深刻な有害効果に関連していると考えられる。兆候的および不自由な骨関節炎をかなり有するよう見える老人の患者は、NSAID-誘導胃障害および腎臓障害を特に受けやすい。COX-2阻害剤は、心血管効果を含めた種々の医原性の有害効果を伴う。慢性アセトアミノフェンの使用は、最終段階の腎臓病および肝臓損傷を発生する危険性の双方と関連付けられてきた。オピオイドもまたOAの疼痛において示された効能を有する[Peloso et al., Journal of Rheumatology 2000; 27: 764-71; Caldwell et al., Journal of Pain and Symptom Management 2002; 23: 278-91; Babu et al., Journal of Pain and Symptom Management 2004; 28: 59-71; Matsumoto et al., Pain Medicine 2005; 6: 357-66]。

【0359】

骨関節炎の慢性疼痛の治療用の新しい療法に対する要望が存在する。

【0360】

骨関節炎の慢性疼痛の治療用の新しい局所および経皮療法に対する要望が存在する。

【0361】

新しい、かつOAについての現存の療法とは異なるメカニズムを介して働く骨関節炎の慢性疼痛の治療用の新しい局所および経皮療法に対する要望が存在する。

【0362】

脊髄および脊髄上位メカニズムを通じて働く、骨関節炎の慢性疼痛のためのさらなる局所および経皮療法に対する要望が存在する。

【0363】

骨関節炎の慢性疼痛の治療用の、皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0364】

高い効能を持つ、骨関節炎の慢性疼痛の治療用の、皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0365】

改良された効能を持つが、増大した局部または全身毒性が無い、骨関節炎の慢性疼痛の治療用の、皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0366】

線維筋痛症は、3カ月を超えて存在するに違いない、散漫な疼痛および圧痛点によって特徴付けられる原因不明の病因の慢性疼痛症候群である。線維筋痛症患者の大部分は女性である。患者は疼痛、不眠、疲労、および心理学的苦悩に不平を言う。加えて、患者は、リウマチ性多発筋痛、関節リウマチ、および炎症性脊髄症を含めた、線維筋痛症と同様な疼痛を持つ共存性病状を有し得る。ほとんどの線維筋痛症患者は、疼痛および疲労の潜在性開始を報告している。しかしながら、患者のほとんど50%は、外傷事象後に慢性疼痛の開始を記載する。1990年に、米国リウマチ学会（American College of Rheumatology）は、線維筋痛症に対する新しい診断基準を作成した。該基準は、広く分布した慢性疼痛（>3カ月）および圧痛点（18のうち11）の存在を必要とする。

【0367】

線維筋痛症患者における広く分布した痛覚過敏の存在に対する重要な証拠がある。線維筋痛症患者は、機械的、熱的、および電氣的刺激に対する増大した感度を示す。これは、異常な中枢疼痛メカニズムが、線維筋痛症患者の疼痛の経験に対して重要であることを示唆する。線維筋痛症を持つ患者は、機械的、熱的、および電氣的痛覚過敏の心理物理的証拠を示す。侵害受容の末梢および中枢異常が線維筋痛症において記載されてきた。皮膚および筋肉における重要な侵害受容体系は、未知のメカニズムを介する線維筋痛症を持つ患者においてかなりの変化を受けるように見える。それらは、バニロイド受容体の増感、酸-感知イオンチャネル受容体、およびプリノー受容体を含む。炎症および神経成長因子の組織メディエーターは、これらの受容体を興奮させることができ、および疼痛感度の大きな変化を引き起こすことができるが、線維筋痛症を持つ患者は、炎症性柔軟組織の異常についての首尾一貫した証拠を欠如する。証拠は、線維筋痛症疼痛が、中枢増感メカニズムと組み合わせられて、筋肉および関節のような深部組織からの緊張性インパルス入力によって維持される。この侵害受容性入力は、末梢組織に由来し、痛覚過敏／アロディニアおよび／または中枢増感をもたらし得る。線維筋痛症における異常な増感メカニズムに対する証拠は、反復された熱叩きおよび反復された筋肉叩きに応答しての遅れた疼痛の増強された一時的加重、ならびに線維筋痛症患者における延長されかつ増強された有痛性後-感知を含む。第二の疼痛（windアップ）の異常な一時的加重および中枢増感が、線維筋痛症を持つ患者で記載されてきた。中枢疼痛メカニズムに依拠するwindアップおよび中枢増感が、延長されたC-侵害受容体の入力後に起こる。線維筋痛症を持つ患者で最近検出された他の異常中枢疼痛メカニズムは、散漫有害阻害制御を含む。これらの疼痛阻害メカニズムは、疼痛促進および疼痛阻害経路に関連する脊髄および脊髄上位系に依拠する。

【0368】

シクロベンザプリン、三環抗鬱剤、NSAID、SSRI、SNRI、およびガバペンチノイドを含めた、多種多用の薬理学的剤が、線維筋痛症の治療で評価されてきた。ほとんどの入手可能な治療は、線維筋痛症の治療で貧弱な効能を示し、FDAによって承認さ

10

20

30

40

50

れたものはない。線維筋痛症の治療のための新しい療法に対する要望が存在する。

【0369】

線維筋痛症の治療用の新しい局所および経皮療法に対する要望が存在する。

【0370】

新しい、かつ現存する療法とは異なるメカニズムを通じて働く線維筋痛症の治療用の新しい局所および経皮療法に対する要望が存在する。

【0371】

脊髄および脊髄上位メカニズムを介して働く線維筋痛症のためのさらなる局所および経皮療法に対する要望が存在する。

【0372】

線維筋痛症の治療用の、皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0373】

高い効能を持つ、線維筋痛症の治療用の、皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0374】

改良された効能を持つが、増大した局所または全身毒性が無い、線維筋痛症の治療用の、皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0375】

新しい、かつ現存の療法とは異なるメカニズムを通じて働く、慢性疼痛の治療用の新しい局所および経皮療法に対する要望が存在する。

【0376】

脊髄および脊髄上位メカニズムを介して働く、慢性疼痛のためのさらなる局所および経皮療法に対する要望が存在する。

【0377】

慢性疼痛の治療用の、皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0378】

着実な効能を持つ、慢性疼痛の治療用の、皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0379】

改良された効能を持つが、増大した局所または全身毒性が無い、慢性疼痛の治療用の、皮膚への適用のための局部麻酔剤医薬組成物および方法に対する要望が存在する。

【0380】

メピバカインはスウェーデン国において1950年代半ばに合成され、注射可能局部麻酔剤として1957年に臨床医学に導入された。現在、メピバカインは、「局所または区域鎮痛、および局所浸潤、末梢神経ブロック技術、および硬膜外および仙骨ブロックを含めた中枢神経技術による無痛の生成用」と表示されている。

【0381】

本出願人が知る限り、神経因性疼痛を治療するための先行技術におけるメピバカインの処方または治療試験は記載されていない。本出願人が知る限り、局所および経皮処方または神経因性疼痛を治療するための先行技術におけるメピバカインの治療試験は記載されていない。

【0382】

本出願人が知る限り、慢性疼痛を記載するための先行技術におけるメピバカインの処方および治療試験は記載されていない。本出願人が知る限り、慢性疼痛を治療するための先行技術におけるメピバカインの局所および経皮処方または治療試験は記載されていない。

【0383】

本出願人が知る限り、メピバカインは、いずれかの急性または慢性疼痛の治療のために局所または経皮経路によって投与されてはいない。

10

20

30

40

50

【0384】

本発明は、急性疼痛、神経障害、神経因性疼痛、および慢性疼痛の治療用の、局所および経皮メピバカイン医薬組成物および方法に関する。いくつかの実施形態において、本発明では、神経障害、神経因性疼痛、および慢性疼痛の異常な末梢および中枢メカニズムの双方を標的とするための治療上有効なメピバカイン濃度を提供する、皮膚への局所および経皮適用が考えられる。いくつかの実施形態においては、本発明では、さらに、神経障害、神経因性疼痛の異常な末梢および中枢メカニズムの双方を標的化するための治療上有効なメピバカイン濃度を提供するが、有意な毒性が無い、皮膚への局所および経皮適用が考えられる。

【0385】

本出願人が知る限り、急性外科処置後の疼痛の治療用の皮膚浸潤による適用を例外として：(i) 急性疼痛、神経障害、神経因性疼痛、および慢性疼痛を含めた疼痛の管理のための皮膚へのメピバカイン適用に関する推奨は無く；(ii) 急性疼痛、神経障害、神経因性疼痛および慢性疼痛を含めた疼痛の管理のための皮膚へのメピバカイン適用に関して公のデータおよび先行技術は無く；(iii) 急性疼痛、神経障害、神経因性疼痛、および慢性疼痛を含めた疼痛の管理のための皮膚への適用について承認されたメピバカイン製品は無く；および(iv) 開発、規制レビューにおいて、またはいずれかの主な市場において売り出されている、皮膚への適用のためのメピバカイン製品は無い。

定義

用語「メピバカイン」は、本発明の目的では、医薬上許容される塩、それらのエステル、溶媒和物、複合体、多形、および水和物、またはその混合物としての遊離塩基として与えられた、ラセミメピバカイン、R(−)−メピバカイン、S(+)-メピバカイン、または種々の割合のその混合物と定義される。好ましくは、投与形態であるメピバカインは、非塩形態（遊離塩基）またはその医薬上許容される塩またはその混合物としてのラセミメピバカインである。

【0386】

商業的には、メピバカイン($C_{15}H_{22}N_2O$)は、1722-62-9(HCl)のCAS番号および282.81の分子量(HCl)を持つ、2-ピペリジンカルボキサミドとしても知られたラセミメピバカインの塩酸塩($C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$)、(±)-1-メチル-2',6'-ピペコルオキシリダイド-塩酸塩；(RS)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-1-メチル-ピペリジン-2-カルボキサミド；N-メチルピペコリニル-2,6-キシリダイド；N-(2,6-ジメチルフェニル)-1-メチル-、一塩酸塩；1-メチル-2',6'-ピペコルオキシリダイド；N-(2,6-ジメチルフェニル)-1-メチルピペリジン-2-カルボキサミド；および2-ピペリジンカルボキサミド、N-(2,6-ジメチルフェニル)-1-メチル-、一塩酸塩として利用可能である。

【0387】

用語「医薬上許容される塩」は、本明細書中で用いられるように、ヒトおよび動物投与のために毒物学的に安全な塩をいう。塩の非限定的例は塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、二硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、二酒石酸塩、リン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ナブシル酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、テレフタル酸塩、パモ酸塩、およびペクチン酸塩を含む。いずれの医薬上許容される塩も投与形態に一体化させることができる。特に好ましい塩は塩酸塩である。

【0388】

本明細書中で用いるように、Lidoderm(商標)貼付剤とはFDAオレンジブック(FDA's Orange Book)にリストされた5%リドカイン貼付剤をいう。Endo Pharmaceuticals、米国におけるその関連会社またはライセンシーによって市販された商業的に入手可能なLidoderm(商標)貼付剤の不存在下では、Grunenthal、その関連会社またはライセンシーによって欧州で市販された商業的に入手可能なVersatis(商標)5%薬用プラスターはテストのために

置き換えることができる。Lidoderm（商標）貼付剤およびVersatis（商標）5%薬用プラスターは共にTeikoku Seiyaku Co., Ltd.によって製造されている。商業的に入手可能なLidoderm（商標）貼付剤およびVersatis（商標）5%薬用プラスター不存在下では、Lidoderm（商標）貼付剤のA/Bジェネリック医薬品（生物学的同等体）としてオレンジブックにリストされたリドカイン貼付剤を用いることができる。

【0389】

本明細書中で用いるように、「オレンジブック」は、通常知られたように、その内容がこの参照により本明細書中に組み込まれる、米国食料医薬品局によって、またはそのために維持された治療同等性評価を伴う承認医薬品（Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations）のデータベースである（<http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>, 2008年2月15日にアクセス）。

【0390】

用語「最初の投与」は、個々の患者または患者集団への療法の開始における本発明の単一投与を意味する。

【0391】

用語「定常状態」は、系に到達する薬物の量が系を去る薬物の量とほぼ同一であることを意味する。かくして、「定常状態」においては、患者の身体は、薬物が血流への吸収を通じて患者の系によって利用可能となるのとほぼ同一の速度で薬物を排除する。

【0392】

局所および経皮医薬投与形態を含めた、皮膚への適用のための全ての投与形態が本発明では考えられる。というのは、これらの用語は、滅菌、非滅菌およびパイロジェンフリーの形態である、クリーム、軟膏、リポソーム、液体、半固体、溶液、噴霧可能なエアロゾル、噴霧可能な非エアロゾル、粉末、フィルム、ゲル、ローション、リミネント、プラスター、局所貼付剤、経皮貼付剤を含めた通常の用法で用いられるからである。

【0393】

本明細書中で用いるように、用語：(i)「 AUC_{0-24} 」は、適用の最初の24時間にわたる皮膚への投与形態の連続的適用の間に得られた適時の血漿中濃度から計算された、時刻0から24時間までの最後の定量可能な時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積を意味し；(ii)「 C_{max} 」は、意図された投与間隔にわたる最大の観察された薬物濃度を意味し；(iii)「半値持続」または「HVD」は、現実のまたは内挿された血漿中濃度が最初に C_{max} の $1/2$ と等しくなり、またはそれを超えた時に開始し、および現実のまたは内挿された血漿中濃度が C_{max} の $1/2$ 未満となった最初の時点で終了する時間間隔を計算することによって得られた、薬物の血漿中濃度が C_{max} の $1/2$ よりも大きい、またはそれと等しい投与後の持続を意味し；(iv)「 W_{50} 」は、本発明の目的では、投与間隔にわたる C_{max} の高さの50%における血漿中濃度時間曲線の幅を意味し；(v)「 C_{min} 」は、投与間隔の間に、または特許請求の範囲に特定された間隔にわたって得られた薬物の最小血漿中濃度を意味し；(vi)「 C_{av} 」は、投与間隔の間における薬物の平均血漿中濃度を意味し；(vii)「パーセント変動」は：(a) $(C_{max} - C_{min}) / C_{min} \times 100$ （個々の患者について）および（平均 C_{max} －平均 C_{min} ）／平均 $C_{min} \times 100$ （集団について）；および(b) $(C_{max} - C_{min}) / C_{av} \times 100$ （個々の患者について）および（平均 C_{max} －平均 C_{min} ）／平均 $C_{av} \times 100$ （集団について）として計算された薬物の血漿中濃度における変動を意味し；(viii)「蓄積指標」または「AI」は、最初の投与において決定された意図された投与間隔の最後における薬物の定常状態～血漿中濃度において計算された、投与後の（すなわち、最初投与後の）意図された時間間隔（例えば、Q12H投与形態については12時間、およびQ24H投与形態については24時間）の最後における薬物の血漿中濃度の比率を意味し；(ix)「定常状態」は、系に到達する薬物の量が、系を去る薬物の量とほぼ等しい平衡の状態、または言い換えれば、患者の身体は血流

への吸収を通じて患者の系に薬物が利用可能となるほぼ同一の速度で薬物を排除し、該「定常状態までの時間」は、2つの連続 C_{min} が5%有意レベルにおいて($p=0.10$)統計学的に異ならないまでに意図された投与頻度で投与された薬物の各順次の投与後に C_{min} を計算することによって測定される。

【0394】

個々の患者または集団についての、 AUC_{0-24} 、 C_{max} 、 C_{max} までの時間、 C_{min} 、 C_{av} 、 C_{min}/C_{max} 比率、HCD、 W_{50} 、 $(C_{max}-C_{min})/C_{min} \times 100$ 、および $(C_{max}-C_{min})/C_{av} \times 100$ を含めた、本発明の薬物動態学パラメーターは、単一の投与（すなわち、最初の投与）および／または絶食または摂食状態で行われた定常状態薬物動態学実験から計算することができる。AI消費は単一の投与（すなわち、最初の投与）および定常状態薬物動態学評価を共に必要とする。定常状態計算のパーセントは単一の投与（すなわち、第一の投与）および定常状態までの反復された（順次の）投与を共に必要とする。

【0395】

本発明の目的では、薬物動態学パラメーターへの参照における用語「患者」は、議論（または主張）が個々の患者または被験者の薬物動態学パラメーターに向けられることを意味する。

【0396】

用語「患者の集団」は、議論（または主張）が、少なくとも2人の患者または被験者の平均薬物動態学パラメーターに向けられることを意味する。

【0397】

ある実施形態において、前記インービボパラメーターのいずれか1つ、または全ては、ヒト患者またはヒト患者の集団への投与形態の（しばしば、「単一用量投与」と言われる）最初の投与後に達成される。

【0398】

ある代替実施形態において、前記インービボパラメーターのいずれか1つまたは全ては、ヒト患者またはヒト患者の集団への投与形態の定常状態投与後に達成される。

【0399】

フレーズ「USP装置5」、「ディスク上パドル法」、または「USP装置5（ディスク上パドル法）」は、本明細書または特許請求の範囲で特定された溶解媒体、温度、容量、および回転頻度を用いて行われたUnited States Pharmacopoeial Convention, Inc.によって発行された、合衆国薬局法、USP-28 NF-23 (2005)において特定されるUSP装置5（ディスク上パドル法）を意味する。

【0400】

単数形「ある(a)」、「ある(an)」、および「該(the)」は、文脈が明瞭にそうでないことを指示するのでなければ、複数の言及を含む。かくして、例えば、「あるポリマー」への言及は、単一のポリマーならびに2若しくはそれ以上の異なるポリマーの混合物を含み、「ある浸透増強剤」への言及は、単一の浸透増強剤ならびに組み合わせた2若しくはそれ以上の異なる浸透増強剤を含む。

【0401】

本明細書中で開示された薬物のいくつかは1若しくはそれ以上の不斉中心を含有することができ、かくして、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体を生起させることができる。本発明は、全てのそのような可能な形態ならびにそれらのラセミおよび分割された形態およびその混合物を含めるつもりでもある。本明細書中で記載された化合物がオレフィン性二重結合または幾何不斉の他の中心を含有し、かつそうでないことが特定されているのでなければ、EおよびZ双方の幾何異性体を含める意図である。全ての互変異性体は同様に本発明によって含まれることを意図する。

【0402】

いくつかの実施形態において、投与形態は等しいモル量のR(－)－メピバカインおよ

10

20

30

40

50

びS (+) -メピバカインを含有する。

【0403】

本明細書中で用いるように、「メピバカイン放出制御手段」とは、当分野で一般的に知られた速度制御膜のようなメピバカインの放出速度を変調するための手段をいう。

【0404】

本明細書中で用いるように、用語「局所」、「局所投与」または「局所投与形態」、および「経皮」、「経皮投与」、または「経皮投与形態」は局部および／または全身治療効果のための、皮膚への適用の全ての形態（例えば、クリーム、軟膏、溶液、液体、およびエアロゾルスプレー、粉末、フィルム、ゲル、エマルゲル、ミクロエマルジョン、ローション、リニメント、プラスター、リポソーム、局所貼付剤、経皮貼付剤、各々は滅菌、非滅菌またはパイロジェンフリーの形態である）を含む。

10

【0405】

本発明に言及する場合、フレーズ「経皮投与形態」、「経皮医薬組成物」、「局所投与形態」、「局所処方」、「処方」、「投与形態」、「局所系」、「局所投与」、または「局所投与形態」、および「経皮系」は、全て、皮膚へのメピバカインを含む本発明の投与形態の適用をいう。

【0406】

いくつかの実施形態において、投与形態の適用は負傷したまたは損傷した皮膚に対するものである。特に好ましい実施形態において、投与形態の適用は、無傷皮膚に対するものである。いくつかの実施形態において、局所投与形態は、メピバカインでの治療に応答性であるいずれの医学的疾患の治療のためでもある。特に好ましい実施形態において、局所投与形態は疼痛の治療のためである。いくつかの特別な実施形態において、局所投与形態は、慢性疼痛、神経因性疼痛、および神経障害の治療のためである。いくつかの実施形態において、投与形態の適用は疼痛または神経障害の部位における皮膚に対するものである。他の実施形態において、投与形態の適用は、疼痛または神経障害が感じられる部位における皮膚に対するものであるが、疼痛または神経障害が感じられるのに対して近位または遠位であってよい。いくつかの実施形態において、薬物形態の適用は局部および／または全身治療効果のための、健康な皮膚、アロディニア皮膚、痛覚過敏皮膚、潰瘍皮膚、やけどした皮膚、糖尿病性潰瘍、衰弱性壊疽潰瘍、外科切開、引き裂かれた皮膚などに対するものである。

20

30

【0407】

全ての疼痛状態が、解剖学的位置、病因、メカニズム、治療応答性、または病理生理学に拘わらず、本発明によって考えられる。本明細書中で用いるように、用語「疼痛」は、

(i) (有痛性、無痛、または煩わしいものであってよい) 神経障害；(i i) 末梢神経因性疼痛、例えば、急性および慢性炎症性脱ミエリン性多発性神経根症、アルコール性多発性神経障害、化学療法一誘導多発性神経障害、複合性局所疼痛症候群(CRPS) I型およびII型、絞扼神経障害(例えば、手根管症候群)、HIV感覚神経障害、医原性神経障害痛(例えば、開胸術後疼痛、乳房切除後疼痛)、特発性感覚性神経障害、有痛性糖尿病性神経障害、幻肢痛、带状疱疹後神経痛、三叉神経痛、神経根疾患(例えば、頸胸、腰仙)、坐骨神経痛、急性帯状ヘルペス疼痛、顎関節障害疼痛、および照射後神経叢障害；および(i i i) 中枢神経因性疼痛、例えば、脊髄狭窄からの圧迫性脊髄症、HIV脊髄症、多発性硬化症疼痛、パーキンソン病疼痛、虚血後脊髄症、ポスト照射後脊髄症、卒中後疼痛、外傷後脊髄負傷、および脊髄空洞症；および(i v) 癌関連神経因性疼痛、例えば、化学療法誘導多発性神経障害、腫瘍浸潤、または神経圧迫に対して二次的な神経障害、幻乳房痛、乳房切除後疼痛、照射後神経叢障害、および脊髄症；(v) 慢性疼痛、例えば、背中疼痛、関節リウマチ、骨関節炎、炎症性疼痛、非一炎症性疼痛、筋膜疼痛、線維筋痛症、癌疼痛、内臓疼痛、体性疼痛、骨盤疼痛、筋骨格疼痛、外傷後疼痛、骨疼痛、および特発性疼痛；(v i) 急性疼痛、例えば、急性外科的処置後疼痛、(腹腔鏡下、開腹、婦人科学、泌尿器科、心胸郭、関節鏡検査、胃腸、神経学、整形外科、腫瘍学、顎顔面、眼科、耳鼻科、柔軟組織、プラスチック、化粧品、腹部外科処置を含めた血管および

40

50

足病医学的外科処置、腹壁形成術、アデノイド切除、切断、血管形成術、虫垂切除、関節固定、関節形成、関節鏡検査、両側帯状束切開手術、バイオプシー、脳外科処置、乳房バイオプシー、焼灼、帝王切開、胆嚢摘出術、包皮環状切除、正中線脊髄切開、声帯切除、角膜移植、輪状開胸術、椎間板切除術、憩室切除、会陰切開、血管内膜切除、胸腔鏡下部交感神経遮断術、包皮回復、瘻孔切開術、小帯切除術、前頭筋リフト、胃底切除術、胃切除術、移植、心臓移植、半椎体部分切除術、痔核切除、肝除去、ヘルニア修復術、催眠外科処置（hypnosurgery）、子宮摘出術、腎臓移植、椎弓切除、腹腔鏡検査、開腹術、咽頭切除、破石、脳葉切除、乳腺腫瘍摘出術、肺移植、乳房切除術、乳房形成術、乳房切断術、乳突切除術、顎形成術、筋切開術、鼓膜切開術、腎摘出術、ニッセン胃底皺襞形成術、卵巣摘出術、睾丸摘出術、副甲状腺摘出術、陰茎切断術、陰茎形成術、肺切開術、肺摘出術、前立腺摘出術、精神外科、放射線手術、皺取り、回転形成術、S状結腸人工肛門形成術、括約筋切除、脾摘出術、アブミ骨切除術、開胸術、血栓除去術、胸線摘出、甲状腺摘出術、扁桃摘出術、気管切開術、気管開口術、卵管結紮術、内側側副靱帯再建術、尿管S状結腸吻合術、膣切除術、精管切除術、外陰切除術、腎疝痛、切開性疼痛、炎症性切開性疼痛、侵害受容性切開性疼痛、術後急性神経因性切開性疼痛、腎疝痛、外傷、急性背中疼痛、灼熱痛、包帯交換灼熱痛、片頭痛、緊張性頭痛、急性筋骨格系疼痛、慢性背中疼痛の急性疼痛増悪または再発、変形性関節症の急性疼痛増悪または再発、慢性疼痛の急性疼痛増悪または再発、慢性非一癌性疼痛の一時的な激しい痛み、癌性疼痛の一時的な激しい痛み、線維筋痛の急性疼痛増悪または再発、リウマチ性関節炎の急性疼痛増悪または再発、筋膜炎の急性疼痛増悪または再発、慢性特発性疼痛の急性疼痛増悪または再発、神経因性疼痛の急性疼痛増悪または再発、手技関連の疼痛（例えば、関節鏡検査、腹腔鏡検査、内視鏡検査、挿管、骨髄生検、軟組織生検、カテーテル法）、および他の自己制御疼痛状態；および（iii）他の疼痛状態を含む。

【0408】

本明細書中で用いるように、用語「神経因性疼痛」は：（i）末梢神経因性疼痛、例えば、急性および慢性炎症性脱ミエリン多発性神経根症、アルコール性多発性神経障害、化学療法誘導多発性神経障害、複合性局所疼痛症候群（CRPS）I型およびII型、絞扼神経障害（例えば、手根管症候群）、HIV感覚神経障害、医原性神経障害痛（例えば、開胸術後疼痛、乳房切除後疼痛）、特発性感覚性神経障害、有痛性糖尿病性神経障害、幻肢痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、神経根疾患（例えば、頸胸、腰仙）、坐骨神経痛、急性帯状ヘルペス疼痛、顎関節障害疼痛および照射後神経叢障害；および（ii）中枢神経因性疼痛、例えば、脊髄狭窄からの圧迫性脊髄症、HIV脊髄症、多発性硬化症疼痛、パーキンソン病、虚血後脊髄症、ポスト照射後脊髄症、卒中後疼痛、外傷後脊髄負傷、および脊髄空洞症；および（iii）癌関連神経因性疼痛、例えば、化学療法誘導多発性神経障害、腫瘍浸潤または神経圧迫に対して二次的な神経障害、幻乳房痛、乳房切除後疼痛、照射後神経叢障害、および脊髄症を含む。

【0409】

本明細書中で用いるように、用語「神経障害」とは、末梢神経系の病気をいう。神経損傷の4つの主な形態は多発神経性障害、解剖学的神経障害、単神経障害、および多発性単神経炎である。最も普通の形態は、主として足および脚に影響する末梢多発性神経障害である。神経障害は、しばしば、痺れ、感覚異常と呼ばれる異常な感覚、感覚鈍麻、間断のないヒリヒリ感、および／または「ピンおよび針」および／または「電気ショック」感覚、痛覚鈍麻、感覚喪失、および異所をもたらす。神経障害および神経因性疼痛は同一の患者において共存し得る。

【0410】

本明細書中で用いるように、用語「慢性疼痛」は、病理生理学、強さ、持続、位置、メカニズムまたは病因を問わず、背中疼痛、関節リウマチ、骨関節炎、炎症性疼痛、非一炎症性疼痛、筋膜炎、線維筋痛症、癌疼痛、内臓疼痛、体性疼痛、骨盤疼痛、筋骨格疼痛、外傷後疼痛、骨疼痛、および特発性疼痛を含めた約1カ月またはそれ以上継続する全ての非一神経因性慢性疼痛を含む。

【0411】

用語「鎮痛有効性」は、本発明の目的では、ヒト患者によって決定されるように、副作用の許容できるレベルと共に、疼痛の満足する予防、低下または排除と定義される。

【0412】

用語「治療的有效性」は、本発明の目的では、ヒト患者によって決定されるように、副作用の許容できるレベルを伴う、神経障害、神経因性疼痛、および慢性疼痛の満足する予防、低下、または排除と定義される。

【0413】

「薬物」、「薬物物質」、「物質」、「治療剤」、「薬理学的剤」、「医薬剤」、「活性剤」、および「剤」は相互交換可能に用いられ、所望の通常は有益な効果を生じさせるように生きた生物に送達されるいずれの治療的な活性な物質に関してもそれらの最も広い解釈を有することを意図する。一般に、これは主な治療領域の全てにおける治療剤を含む。

10

【0414】

用語「対象」は、治療の目的では、「患者」、「男性」、「女性」と相互交換可能に用いられて、本発明の投与形態での治療に受け入れられる医学的疾患を有するいずれのヒトも含む。

【0415】

「医薬上または治療上許容される賦形剤または担体」または「賦形剤」とは、有効成分の有効性または生物学的活性に干渉せず、かつ対象に対して毒性でない物質をいう。本発明のいくつかの実施形態において、医薬上または治療上許容される賦形剤または担体は、医薬組成物においてメピバカインまたはさらなる薬物の吸収を付与し、またはその速度および程度を最適化するにおいて役割を果たすことができる。本発明のいくつかの実施形態において、医薬上または治療上許容される賦形剤または担体は、医薬組成物においてメピバカインまたはさらなる薬物を安定化させるにおいて役割を果たすことができる。

20

【0416】

「医薬上または治療上許容される賦形剤または担体」または「賦形剤」は、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、FDA EAFUSデータベース (<http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/eaful.html>) ; FDA食品添加物の現状一覧表 (FDA Food Additives Status List) (<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-appa.html>) ; FDAGRAS一覧表およびデータベース ; FDA着色添加物の現状一覧表 (FDA Color Additive Status List) (<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-appc.html>) ; FDA不活性成分データベース (FDA Inactive Ingredients Databse) (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>) ; Rowe, Sheskey and Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, APhA Publications; 5th edition (2006) ; Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Brunton, Lazo and Parker, eds, 11th ed., McGraw Hill (2005) ; Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed, Lippincott Williams & Wilkins (2005) ; Martindale: The Complete Drug Reference, 35th Edition, Pharmaceutical Press (2007) ; 米国薬局方—国民医薬品集 (United States Pharmacopoeia—National Formulary; USP—NF), (USP 30—NF 25, 2007), 国際化学物質安全性計画 (the International Programme on Chemical Safety) (<http://www.inchem.org/>)、許容される非—医薬成分の健康カナダリス

30

40

50

ト (Health Canada's List of Acceptable Non-medicinal Ingredients (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/nmi-imn-list1-le.html>); Ash, Michael (編および編集者)、薬品添加物電子便覧 (Pharmaceutical Additives Electronic Handbook), Synapse Information Resources, Inc.; 3 Cdr編 (2007年2月19日); Allured, M, 2009 マカッチェンの機能性材料 (McCutcheon's Functional Materials), McCutcheon's Publications (2009年4月1日); および Allured, M. 2009 マカッチェンの乳化剤および洗剤 (McCutcheon's Emulsifiers and Detergents), McCutcheon's Publications, 2009年4月1日に見出される化合物を含むことができる。

10

【0417】

「治療上有効量」または「治療的に一有効な」とは、所望の生物学的結果を誘導するのに十分な活性剤の量をいう。その結果は、病気の症状、兆候または原因の緩和、または生物学的系のいずれかの他の望まれる改変であってよい。

【0418】

用語「医学的疾患」、「疾病」、「病気」、「障害」、および「病理学的状態」は相互交換可能に用いられ、予防し、治療し、管理し、または改変して、望まれる通常な有益な効果を生じさせることができるヒトにおけるいずれの生理学的、病理学的または病理生理学的状態もいうように、それらの最も広い解釈を有することを意図する。

20

【0419】

本明細書中で用いるように、フレーズ「1週間までの投与に適した」は、約1週間までの時間のいずれかの期間（例えば、0.1、0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、18、24、および36時間まで；2、3、4、5、6、7、8、9、および10日まで）の投与を意味する。

【0420】

本明細書中で用いるように、フレーズ「約1週間までの間の治療効果を提供する」および「約7日までの間の治療効果を提供する」は、約1週間までの時間のいずれかの期間（例えば、0.1、0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、18、24、および36時間まで、および2、3、4、5、6、7、8、9、および10日まで）の治療効果を提供することを意味する。

30

【0421】

用語「有効量」は、メピバカインが対象に処方される、兆候を予防し、治癒し、または少なくとも部分的に阻止するのに必要な本発明による化合物の量を意味する。

【0422】

活性剤

治療的に有効な皮膚への適用のためのメピバカインの全ての用量が本発明によって考えられる。いくつかの実施形態において、皮膚への適用のための本発明の投与形態は、好ましくは、約0.0001～約100g、または約0.001mg～約50g、または約1mg～約10g、または約1mg～約5g、または約10mg～約2gのメピバカイン塩基またはその医薬上許容される塩の適用当たりの用量を含む。

40

【0423】

いくつかの好ましい実施形態において、本発明は、約0.5～約500cm²、好ましくは約1～約300cm²、より好ましくは2～約150cm²、なおより好ましくは約4～約100cm²または約10～約50cm²の皮膚への適用のためのメピバカイン投与形態を提供し含む。

【0424】

これに限定されるものではないが：(i) 皮膚に対して近位の貼付剤の側に膜層を有す

50

る貯蔵器貼付剤；(i i)マトリックス貼付剤；(i i i)接着性貼付剤中の薬物；(i v)イオントフォレシス送達；(v)クリーム；(v i)軟膏；(v i i)リポソーム；(v i i i)溶液；(i x)フォーム；(x)懸濁液；(x i)ローション；(x i i)エマルジョン；(x i i i)ヒドロゲルマトリックス；(x i v)エアロゾル；(x v)噴霧可能な医薬処方；(x v i)噴霧可能な医薬処方、実質的に水で洗浄可能；(x v i i)噴霧可能な医薬処方、水との偶発的接触に際しての除去に対して実質的に抵抗性；を含めた、皮膚へのメピバカイン適用の全ての方法および組成物が本発明によって考えられる。

【0425】

本発明のある好ましい実施形態の目的は、皮膚への適用のためのメピバカイン処方を提供することであり、皮膚を横切ったの該メピバカインの送達はエレクトロポレーション、イオントフォレシス、浸透増強剤、局所化されたエレクトロポレーション、マイクロポレーション、マイクロニードル、光一機械エネルギー、マグネトフォレシス、サーモポレーション、化学エネルギー、熱エネルギー、および／または機械エネルギーによって引き起こされ、またはそれらによって実質的に援助される。

【0426】

いくつかの実施形態によって、皮膚へのメピバカイン適用に続いて、機械的、熱的、電氣的、および／または化学的エネルギーによって援助される皮膚を通過しての吸収がなされる。いくつかの実施形態によって、皮膚へのメピバカイン適用に続いて、溶媒、担体、賦形剤、および／または浸透増強剤によって援助される皮膚を通過しての吸収がなされる。いくつかの実施形態によって、皮膚へのメピバカイン適用に続いて、皮膚または皮膚表面の一体性の一時的または永久的破壊によって援助される皮膚を通過しての吸収がなされる。

【0427】

いくつかの好ましい実施形態において、メピバカインは皮膚への適用のための貯蔵器（例えば、デバイス）に含有され、かつ患者によって自己一投与され、または患者のために介護者によってまたは医療関係者によって投与され；該貯蔵器は1または複数の用量のメピバカインを含有し；該投与形態はいずれかの有痛性疾患、好ましくは急性疼痛（例えば、急性外科処置後疼痛）の治療のために有用であり；該投与形態は数分～数時間、または数日または数週間までの持続のための疼痛からの救済を提供する。いくつかの実施形態において、メピバカインは米国特許第5,697,896号明細書および同第6,425,892号明細書に記載されたようなデバイスによって送達される。

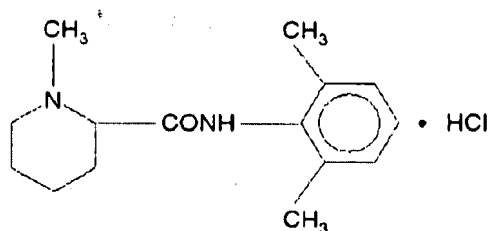
【0428】

メピバカインはスウェーデン国において1950年代の半ばに合成され、1957年に臨床医学に導入された。現在、メピバカインは、「局部浸潤、末梢神経ブロック技術、および硬膜外および仙骨ブロックを含めた中枢神経技術による局部または区域鎮痛および麻酔の生成用」と表示されている。本出願人が知る限り、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害、および神経因性疼痛を含めた疼痛の治療用の皮膚への適用のための先行技術におけるメピバカインの記載された処方記載されていない。

【0429】

商業的には、メピバカインは、2-ピペリジンカルボキサミド、N(2,6-ジメチルフェニル)-1-メチルー、一塩酸塩であって、以下の構造式：

【化1】



10

20

30

40

50

【0430】

を有する、メピバカイン塩酸塩としてラセミ形態で入手できる。

【0431】

それは白色の結晶性無臭粉末であり、水に可溶性であるが、酸およびアルカリ加水分解双方に対して非常に抵抗性である。メピバカインは、局部浸潤、末梢神経ブロック、および仙骨および腰硬膜外ブロックを介する注射のために1%、1.5%、2%、および3%の濃度で滅菌等張溶液として入手可能な局部麻酔剤である。メピバカインは芳香族核とアミノ基間にアミド結合を含有する。

【0432】

局部麻酔剤のための皮膚浸透および受容体部位への浸透の重要な予測因子はオクタノール：水の分配係数である。1つの報告において、リドカインのオクタノール：水の分配係数はメピバカインよりも3.6倍大きかった (Ferrante FM, Pharmacology of local anesthetics, p. 1330-1362, In: Longnecker DE, Tinker JH, Morgan, Jr., GE (編) Principles and practice of anesthesiology, 1998 (第2版), Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, ミズリー州)。もう1つの実験において、リドカインのオクタノール：水の分配係数はメピバカインについてよりも2.6倍大きかった。同様に、各々、オクタノールと水間のプロトン化および中性薬物の相対的濃度の比率は、メピバカインと比較して、リドカインについて2.8倍大きかった (Strichartz GR, Sanchez V, Arthur GR, Chafetz R, Martin D. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol:buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. Anesth Analg 1990; 71: 158-70)。これらの観察は、リドカインの優れた皮膚および引き続いての神経組織浸透、および皮膚に適用した場合のメピバカインについての効能の欠如の評判を裏付ける。例えば、全ての治療および外科的スペシャリストからの医師、臨床薬理学者、臨床研究専門家、および薬剤師によって用いられている薬理学のテキストブックであるGoodman & Gilmanの治療学の薬理学的基礎 (The Pharmacological Basis of Therapeutics) は、「メピバカインは局部麻酔剤として有効でない」と述べている。

【0433】

メピバカインは血漿中タンパク質にほぼ75%が結合している。メピバカインの薬物動態学は、肝臓または腎臓損傷の存在、エピネフリンの使用、尿pH、腎臓血流、薬物投与の経路、および患者の年齢によって有意に改変され得る。メピバカインの半減期は成人において2〜3時間である。

【0434】

そのアミド構造により、メピバカインは循環する血漿中エステラーゼによって生体内変換されない。メピバカインは二環構造であるので、その生体内変換経路はリドカインのそれとは異なる。それは迅速に代謝され、尿中に10%未満排泄されて不変である。肝臓は生体内変換の主な部位であり、投与された容量の50%を超えて代謝産物として胆汁に排出される。代謝されたメピバカインの大部分は、恐らく、腸で再吸収されて、次いで尿に排出されると想定されている。排出の主な経路は腎臓を介するものである。

【0435】

メピバカインは通常刺激または組織損傷を生じず、プリロカインとは異なり、メトヘモグロビン血症を引き起こさない。

【0436】

メピバカインは浸潤麻酔で用いることができる。メピバカインは末梢伝導ブロックを達成するのに用いられる。メピバカインについての有害な経験のデータベースはその現在の表示、すなわち、「局所浸潤、末梢神経ブロック技術、および硬膜剤および仙骨ブロッ

10

20

30

40

50

クを含めた中枢神経技術による局部または区域鎮痛および麻酔の生成用」によって形成されている。即時の対応を要求する最も普通に遭遇する急性有害経験は中枢神経系および心血管系に関連する。これらの有害な経験は、一般に、関連しておらず、高い血圧レベルによるものである。

【0437】

過去10年を超えて、多数の報告は、麻酔後における神経学的合併症（一過性神経症状（Transient Neurologic Symptoms）またはTNS）の可能な原因として非経口リドカインを関連付けた。最近の研究は、リドカインが、4.35の相対的危険性（95%信頼区間、1.98-9.54）でもって、ブピバカイン、プリロカイン、プロカイン、およびメピバカインを含めた他の局部麻酔剤よりもTNSのより高い発生率に関連することを示している [Zaric et al. Anesth Analg 2005; 100: 1811-6]。

10

【0438】

神経障害、神経因性疼痛および慢性疼痛は、数カ月、数年、および数十年さへの療法を必要とすることもある。結果として、長期療法の安定性は最高に重要なものである。局部麻酔剤は、負傷後に（例えば、化学的負傷、機械的負傷、または神経変性病への暴露の後に）末梢神経が成長または再生できる部位へ適用されることもあるので、成長するニューロンに対するそれらの効果は臨床的に重要なものである。同様に、負傷後（例えば、化学的負傷、機械的負傷、または神経変性病への暴露の後に）成長しているまたは再生している神経に対する局部麻酔剤を含めた薬物の効果は、特に、神経繊維が再生しているおよび新しい芽を作り出している外科的処置後および外傷後疼痛において臨床的に重要なものである。最近、Radwanら（Anesth Analg 2002; 94: 319-24）は、成長円錐崩壊アッセイを用いる、引き続いての評価と共に、ヒヨコ胚からの単離された後根神経節ニューロンでのインビトロ細胞生物学実験を行うことによって、成長するニューロンにおいて形態学的変化を生じさせる局部麻酔剤のリドカイン、ブピバカイン、メピバカイン、およびロピバカインの効果を評価した。成長する軸索および樹状細胞の末端における高度に運動性の構造である成長円錐は、神経突起延長のガイダンスおよび神経突起構造の確立を含めた、神経系の発生において重要な役割を果たす。成長円錐の崩壊は、発生する神経突起に対する薬物の効果を調べるための有効な方法である。成長円錐崩壊アッセイによって決定されたIC₅₀は、メピバカインについて最高であり、およびリドカインについて最低であり、これは、リドカインが、発生しているまたは再生している一次培養ニューロンに対するより大きな潜在的神経毒性効果を有したことを示す。これらのデータは従前の組織病理学、電気生理学、挙動、およびニューロン細胞のモデルを確認するものであり、そこでは、リドカインはブピバカインよりも神経毒性についてより大きな能力を有した（Baiton et al, Anesthesiology 1994; 81: 657-67; Kanai et al., Anesth Analg 1998; 86: 569-73; Lambert et al., Anesthesiology 1994; 80: 1082-93）。加えて、従前の組織病理学実験においては、Kanaiら（Anesth Analg 2000; 91: 944-48）は、ラット坐骨神経において80mM（2.17%）リドカインがニューロン損傷を誘導し、および0.75%（23.1mM）ブピバカインは誘導しなかったことを示した（Hodgson et al, Anesth Analg 1999; 88: 797-809）。

20

30

40

【0439】

本発明のある好ましい実施形態において、本発明は、疼痛の治療用のさらなる薬物を含めることによって、またはそれを共投与することによって、メピバカインのより低い用量の使用を可能とする。いずれかの、または双方の薬物のより低い量を用いることによって、ヒトにおける治療に関連する副作用が低下される。

【0440】

本発明のある好ましい実施形態において、即時放出形態におけるメピバカインの有効量を、投与すべき制御放出単位用量メピバカイン処方に含ませる。メピバカインの即時放出

50

形態は、好ましくは、血液（例えば、血漿）中のメピバカインの C_{max} までの時間を短縮するのに有効な量で含ませる。当業者であれば、即時放出メピバカインを単位用量に取り込む種々の手段を認識する。そのような有効量の即時放出メピバカインを単位用量に含ませることによって、患者は疼痛および神経障害兆候の優れた救済を経験することができる。

【0441】

治療およびさらなる活性な薬物

本発明は、相加、補充的、または相乗的治療効果を提供するために、または全く異なる医学的疾患の治療のために、単独で、または他の薬物と組み合わせて用いることができる

10

【0442】

種々の治療クラスからの他の医薬的に活性な成分もまた本発明と組み合わせて用いることができる。いくつかの実施形態において、共投与を用いて、相加的、補充的、超相加的、または相乗的治療効果を提供することができる。いくつかの実施形態において、共投与を用いて、本発明とは異なる治療効果を提供し、または本発明の副作用を治療することができる。それらは、これに限定されるものではないが、鬱血除去薬、鎮痛薬補助剤、抗ヒスタミン剤、去痰薬、鎮咳薬、利尿剤、抗炎症剤、解熱剤、抗リウマチ剤、抗酸化剤、緩下剤、プロトンポンプ阻害剤、移動修飾剤、血管拡張剤、変力物質、ベータ遮断剤、ベータアドレナリン作動性アゴニスト、喘息およびCOPDを治療するための薬物、抗感染剤、抗高血圧剤、抗狭心症剤、抗凝固剤、脂質およびコレステロール降下薬物、抗糖尿病薬剤、ホルモン、平滑筋弛緩薬、骨格筋弛緩薬、気管支拡張剤、ビタミン、微量ミネラル、アミノ酸、および生物学的ペプチドを含む。それらは、これに限定されるものではないが、この参照によりその全体が本明細書中に組み込まれる、ハリソンの内科学原理（Harrison's Principles of Internal Medicine），第16版、2004，Kasper DL，Braunwald W，Fauci A，Hauser S，Longo D，and Jameson JL（編）に言及された障害、病気、および疾病、およびその症状および兆候を含む。本発明との組合せ療法で用いられる薬物は、非経口、経口、局所、経皮、舌下などを含めたいずれの経路によって投与することができる。

20

【0443】

いくつかの実施形態において、皮膚へのメピバカインの適用は、疼痛を予防または治療することが意図される。他のNSAID、COX-2選択的阻害剤、アセトアミノフェン、トラマドール、他の局部麻酔剤、抗鬱剤、ベータアドレナリン作動性アゴニスト、アルファ-2アゴニスト、選択的プロスタノイド受容体アンタゴニスト、カンナビノイドアゴニスト、オピオイド受容体アゴニスト、NMDAアンタゴニスト、ガバペンチン、プレガバリン、ガバペンチノイド、ニューロンニコチン酸受容体アンタゴニスト、カルシウムチャネルアンタゴニスト、ナトリウムチャネルブロッカー、スーパーオキシドジスムターゼミメティックス、p38 MAPキナーゼ阻害剤、TRPV1アゴニスト、デキストロメトルファン、デキストロファン、ケタミン、グリシン受容体アンタゴニスト、抗癲癇薬、および当業者によって疼痛を予防または治療することを示すことができるいずれかの他の薬物を含めた、（いずれかの投与経路による同一または異なる投与形態での）共投与される薬物を用いて、相加的、補充的、超相加的、または相乗的治療鎮痛効果を提供することができる。

30

40

【0444】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、メピバカインに加えて、ルベファシエントを含む。発赤薬の非限定的例はサリシレート（例えば、冬緑油、サリチル酸メチル）、ニコチン酸エステル、カプサイシン、イソプロパノール、メタノール、ショウノウ、および丁子油、およびそれらの各誘導体、およびその混合物を含む。

【0445】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、メピバカインに加えて、NSAI

50

Dを含む。NSAIDは非選択的(COX-1およびCOX-2イソ酵素を阻害する)またはCOX-2選択的(優先的に、COX-2イソ酵素を阻害する)であってよい。NSAIDまたはCOX-2選択的阻害剤の非限定的例は、ラセメート、またはその個々のジアステレオ異性体またはエナンチオマー異性体、またはその混合物としての、イブプロフェン、チアプロフェン酸、ジクロフェナック、ピロキシカム、ロキソプロフェン、フェノプロフェン、インドプロフェン、オキサプロジン、テノキシカム、ロルノキシカム、アセチルサリチル酸、メフェナム酸、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、カルプロフェン、プラモプラフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルニザール、エトドラック、フェンブフェン、インドメタシン、イソキシカム、スドキシカム、ピルプロフェン、スリンダック、トルメチン、ブクロキシ酸、インドメタシン、スリンダック、トルメチン、ゾメピラック、チオピナック、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザック、クリダナック、オクスピナック、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルニザール、フルフェニザール、メロキシカムおよびナブメトン、セレコキシブ、バルデコキシブ、エトリコキシブ、ロフェコキシブ、およびルミラコキシブ、ならびにそれらの医薬上許容される塩、プロドラッグ、エステル、アナログ、誘導体、溶媒和物、複合体、多系、水和物、および代謝産物を含む。

【図面の簡単な説明】

【0446】

含まれた図面は本発明の方法および組成物を図示するものであるが、非限定的なものである。通常遭遇し、かつ当業者に明白な種々の条件およびパラメーターの他の適当な修飾および適合は本発明の精神および範囲内のものである。

【図1】図1は、(1)貼付剤と、(2)不浸透性バリヤーまたは裏打ち層と、(3)接着剤中のメピバカインと、(4)剥離可能な保護層または剥離ライナーとを有する、本発明の経皮投与形態の好ましい実施形態である。

【図2】図2は、(1)貼付剤と、(2)不浸透性バリヤーまたは裏打ち層と、(3)接着剤中のメピバカインと、(4)剥離可能な保護層または剥離ライナーと、(5)メピバカインに対して浸透性である律速または速度制御膜とを有する、本発明の経皮投与形態の好ましい実施形態である。

【図3】図3は、(1)貼付剤と、(2)不浸透性バリヤーまたは裏打ち層と、(4)剥離可能な保護層または剥離ライナーと、(5)メピバカインに対して浸透性である律速または速度制御膜と、(6)液体形態のメピバカインと、(7)接着剤層とを有する、本発明の経皮投与形態の好ましい実施形態である。

【図4】図4は、(1)貼付剤と、(2)不浸透性バリヤーまたは裏打ち層と、(4)剥離可能な保護層または剥離ライナーと、(7)接着剤層と、(8)半固体マトリックス中のメピバカインとを有する、本発明の経皮投与形態の好ましい実施形態である。

【図5】図5は、包括的に、実施例1～実施例3A内にある、本明細書中内に十分に記載されている。

【図6】図6は、包括的に、実施例1～実施例3A内にある、本明細書中内に十分に記載されている。

【図7】図7は、包括的に、実施例1～実施例3A内にある、本明細書中内に十分に記載されている。

【図8】図8は、包括的に、実施例1～実施例3A内にある、本明細書中内に十分に記載されている。

【図9】図9は、包括的に、実施例1～実施例3A内にある、本明細書中内に十分に記載されている。

【図10】図10は、包括的に、実施例1～実施例3A内にある、本明細書中内に十分に記載されている。

【図11】図11は、包括的に、実施例1～実施例3A内にある、本明細書中内に十分に

10

20

30

40

50

記載されている。

【図12】図12は、メピバカインフラックスに対する投与形態のpHの影響を示す。

【図13】図13は、投与形態MH39（実施例28参照）の浸透性を含む。

【図14】図14は、投与形態MH40（実施例28参照）の浸透性を含む。

【発明を実施するための形態】

【0447】

本発明の医薬組成物および方法はメピバカイン塩基、その医薬上許容される塩または混合物を含有し、およびそれらは皮膚への適用が意図されている。局所貼付剤、経皮貼付剤、プラスター、ペースト、ゲル、リポソーム、液体、半固体、溶液、懸濁液、ローション、クリーム、軟膏、フォーム、噴霧可能なエアロゾル、および噴霧可能な非-エアロゾルを含めた、皮膚への適用のための全ての医薬組成物および投与形態が本発明によって考えられる。局所貼付剤、経皮貼付剤、プラスター、ペースト、ゲル、リポソーム、液体、半固体、溶液、懸濁液、ローション、クリーム、軟膏、フォーム、噴霧可能なエアロゾル、噴霧可能な非-エアロゾルの形態のものを含めた、機能的医薬賦形剤（例えば、適当な浸透増強剤、エモリエント、増粘剤、可溶化剤、乳化剤、および補助剤）、種々の加工助剤、貼付剤材料、および皮膚への適用のための投与形態の調製のための方法が本明細書および当分野で開示されている（例えば、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Williams AC. Transdermal and Topical Drug Delivery, Pharmaceutical Press, London, 2003; Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005; Walters KA. Dermatological and Transdermal Formulations, Informa Healthcare 1st Edition, 2002; Transdermal Drug Delivery, Hadgraft J (ed), 2nd Edition, 2002; Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Hosh TK, Pfister W & Yum SI (eds), CRC, 1997; Transdermal Controlled Systemic Medications; Chien YW (ed), Marcel Dekker, 1987; Topical Drug Delivery Formulations, Osborne DW and Amann AH (eds), Informa Healthcare, 1989; Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration Shah VP and Maibach HI (eds), Springer, 1993), Jaroszeski MJ. Electrochemotherapy, Electrogenetherapy, and Transdermal Drug Delivery: Electrically Mediated Delivery of Molecules to Cells. Humana Press, 1st edition 2000; Wille JJ. Skin Delivery Systems: Transdermals, Dermatologicals, and Cosmetic Actives. Blackwell Publishing, 1st edition, 2006; Gurny R and Teubner A (Eds). Dermal and Transdermal Drug Delivery: New Insights and Perspectives. CRC Press, 1993]、およびこの参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第4,466,953号明細書；同第4,470,962号明細書；同第4,588,580号明細書；同第4,626,539号明細書；同第4,645,502号明細書；同第4,806,341号明細書；同第4,814,173号明細書；同第4,906,463号明細書；同第4,911,707号明細書；同第4,911,916号明細書；同第4,915,950号明細書；同第4,917,676号明細書；同第4,927,408号明

10

20

30

40

50

細書；同第4，938，759号明細書；同第4，956，171号明細書；同第5，006，342号明細書；同第5，026，556号明細書；同第5，069，909号明細書；同第5，080，646号明細書；同第5，135，480号明細書；同第5，147，296号明細書；同第5，149，538号明細書；同第5，169，382号明細書；同第5，186，939号明細書；同第5，203，768号明細書；同第5，225，199号明細書；同第5，232，438号明細書；同第5，236，714号明細書；同第5，240，711号明細書；同第5，310，559号明細書；同第5，374，645号明細書；同第5，411，738号明細書；同第5，462，744号明細書；同第5，464，387号明細書；同第5，474，783号明細書；同第5，503，844号明細書；同第5，556，635号明細書；同第5，601，839号明細書；同第5，629，014号明細書；同第5，635，204号明細書；同第5，656，286号明細書；同第5，662，926号明細書；同第5，679，373号明細書；同第5，686，112号明細書；同第5，705，186号明細書；同第5，762，952号明細書；同第5，827，529号明細書；同第5，834，010号；同第5，843，979号明細書；同第5，908，846号；同第5，948，433号明細書；同第5，958，379号明細書；同第5，958，446号明細書；同第5，985，317号明細書；同第5，993，849号明細書；同第6，010，715号明細書；同第6，024，976号明細書；同第6，063，399号明細書；同第6，110，488号明細書；同第6，113，921号明細書；同第6，139，866号明細書；同第6，171，294号明細書；同第6，181，963号明細書；同第6，203，817号明細書；同第6，216，033号明細書；同第6，219，576号明細書；同第6，365，178号明細書；同第6，379，696号明細書；同第6，425，892号明細書；同第6，488，959号明細書；同第6，765，052号明細書；同第6，791，003号明細書；同第6，835，184号明細書；同第6，868，286号明細書；同第6，881，208号明細書；同第6，893，655号明細書；同第6，916，486号明細書；同第6，955，819号明細書；同第7，018，370号明細書；および同第7，054，682号明細書）。

【0448】

経皮投与形態

投与は、約数分、約数時間、約数日、約数週間、または約1カ月の間維持され；0.5、1、2、3、および7日投与計画が好ましいと考えられる。2、3、または7日の投与計画として意図された投与形態の好ましい実施形態において、投与形態中のメピバカインの合計量の少なくとも1%であるが50%以下がほぼ最初の24時間の使用の間に投与され；メピバカインの合計量の少なくとも2%であるが60%以下がほぼ最初の48時間の使用の間に投与され；およびメピバカインの合計量の少なくとも2%であるが80%以下が投与期間の間に投与される。12または24時間投与計画として意図された投与形態の好ましい実施形態において、投与形態中のメピバカインの合計量の少なくとも1%であるが50%以下がほぼ最初の6時間の使用の間に投与され；メピバカインの合計量の少なくとも2%であるが70%以下がほぼ最初の8時間の使用の間に投与され；およびメピバカインの合計量の少なくとも4%であるが80%以下が投与期間の間に投与される。

【0449】

皮膚への適用に際して、経皮投与形態中のメピバカインは皮膚まで拡散し、そこで、それは末梢組織および／または血流に吸収されて、その意図された治療効果を生じる。効果の開始は、皮膚におけるメピバカインの能力、溶解性および拡散性、皮膚の厚み、皮膚適用部位内でのメピバカインの濃度、および貯蔵器中のメピバカインの濃度のような種々の因子に依存する。皮膚適用部位内でのメピバカインの濃度もまた、経皮投与形態のサイズに対する上限を確立するのに重要である。

【0450】

治療効果が望まれる場合、枯渇した経皮投与形態は除去され、いくつかの実施形態においては、一般的に、新鮮な投与形態が新しい位置に適用される。例えば、経皮投与形態は

、引き続いて、除去され、投与期間の最後に新鮮な投与形態で置き換えられて、必要な治療効果を提供する。新鮮な経皮投与形態から新しい適用領域へのメピバカインの吸収は、通常、経皮投与形態の従前の適用の部位内の残存するメピバカインの身体による吸収と実質的に同一の速度で起こるので、血中レベルは実質的に一定のままである。加えて、用量は経時的に増加させることができ、および同一の疾病の治療のためのまたは異なる疾病のための他の薬物の同時使用を行ってもよいと考えられる。いくつかの実施形態において、メピバカインの投与形態は同一の皮膚部位に終始一貫して適用されて、局部および／または全身治療効果を生じる。

【0451】

有効成分含有経皮薬物送達システム（「貼付剤」）は2つの主要な技術システム：貯蔵器システムおよびマトリックスシステムに実質的に分割される。デバイスの双方のタイプは、仕上げられた経皮システムの保護外側表面を形成し、および使用の間に環境に暴露される裏打ち層を使用する。内方表面を形成する剥離ライナーまたは保護層は、皮膚または使用者の粘膜へ該システムを付着させるのに使用されるポリマー接着剤を被覆する。剥離ライナーおよび保護層は適用に先立って除去され、接着剤、典型的には感圧接着剤を露出させる。

【0452】

「古典的な」貯蔵器タイプデバイスにおいて、活性剤は典型的には担体に溶解させて、または分散させて、例えば、流体またはゲルのような不定型担体を生じる。貯蔵器タイプデバイスにおいて、活性剤は一般的には接着剤から離しておく。デバイスは、物理的に、活性剤および担体を保持するように働き、および裏打ち層中に、または裏打ち層によって形成されるポケットまたは「貯蔵器」を有する。次いで、末梢接着剤層を用いて、デバイスを使用者に付着させる。

【0453】

マトリックスタイプデバイスにおいて、活性剤は、単一のポリマー、またはポリマーのブレンドで作成された半固体マトリックス（典型的には定形担体形態である担体）に溶解させて、または分散させて、または包埋させる。担体形態は自己接着性または非接着性とすることができる。非接着性マトリックスタイプデバイス、すなわち、デバイスを使用者に付着させるための別々の接着剤手段に依然として依拠するものは、薬物マトリックス担体層上に適用された（薬物はこの層を通過しなければならないので、「インーライン接着剤」としばしば言われる）薬物浸透性接着剤層を使用する。放出可能な薬物の放出速度を良好に制御するためには、非接着性マトリックスタイプデバイスは、しばしば、例えば、速度制御膜のような1若しくはそれ以上のさらなる薬物浸透性層を使用する。非接着性マトリックスタイプデバイスは、しばしば、薬物送達増強剤のような賦形剤を含有して、放出速度を制御するのを助ける。これらのデバイスは、しばしば、多層またはマルチレイヤーといわれる。

【0454】

「モノリシック」または「単層」マトリックスタイプデバイスにおいて、活性剤は、薬物担体、およびシステムを皮膚または粘膜に付着させる手段の双方として機能する、接着剤担体組成物、典型的には、感圧接着剤または生体接着剤中に典型的には可溶化されて、または均一にブレンドされる。通常接着剤デバイス中の薬物と言われるそのようなデバイスは先行技術に記載されている。

【0455】

適当な柔軟性の定形送達システムは、患者の皮膚または粘膜への付着のための手段としても働く、接着剤マトリックス、典型的には好ましくは感圧接着剤に薬物が可溶化され、またはそれに直接的に含有されたものを含む。この接着剤薬物層に加えて、接着剤またはマトリックス上の薬物の経皮システムは、さらに、接着剤層の片側の薬物不浸透性裏打ち層またはフィルム、および他方側の剥離ライナーを含む。裏打ち層は経皮貼付剤の接着剤層を環境から保護し、および薬物の喪失および／または他の接着剤層成分の環境への放出を妨げる。剥離ライナーは経皮貼付剤から除去されて、局所適用に先立って接着剤層を露

出させる。

【0456】

単一のモノリシック経皮システムはそれらの活性剤、すなわち、薬物を単一の感圧接着剤層に直接的に一体化させる。これらのシステムは薄く、エレガントであり、および製造するのが比較的容易であるという利点を有するが、薬物送達のための接着剤マトリックスの最適化と皮膚に接着するその能力との間を妥協しなければならない。

【0457】

本発明のいくつかの実施形態において、皮膚への適用は、皮膚浸透性形態に、一定量のメピバカイン塩基、その医薬上許容される塩または混合物内に均一に分散された医薬上許容される担体を含む。該組成物は瓶または管のようなそのための容器から皮膚へ直接的に適用し、引き続いて、所望ならば、保護オーバーレイで被覆することができる。しかしながら、組成物を正しいサイズの不浸透性容器に入れて、接着手段または他の適当な固定手段によって皮膚上に保持できる単位用量を提供することによって、適用の用量および面積を定量するのが好ましい。操作において、この組成物は皮膚を通じてメピバカインを投与して、意図された治療効果を生じさせる。メピバカインに加えて、投与形態は、全て当分野で知られた、メピバカインのための浸透増強剤、増粘剤、および他の添加剤を含有することもできる。

【0458】

もう1つの実施形態において、本発明による皮膚へのメピバカインの適用は貯蔵器組成物を含む。投与形態は、典型的には、メピバカイン内に均一に分布したゲルまたはポリマー担体の形態である薬物貯蔵器組成物を含む。該組成物は、好ましくは、全て当分野で公知の、不浸透性裏打ち、放出速度制御膜のようなメピバカイン放出手段とメピバカイン浸透性接着剤との間に配置される。メピバカイン不浸透性剥離ライナーは、接着剤層に適用されて、適用に先立って除去される。種々の層を製造するにおいて用いられる適当な材料が当分野でよく知られている。本発明の1つの実施形態において、メピバカインは、速度制御膜を通して浸透性である形態の貯蔵器組成物中に存在する。現実には、本発明の投与形態は、治療効果が意図される速度にて、皮膚を通してメピバカインを投与する。

【0459】

いくつかの実施形態において、本発明は、長時間にわたっての、無傷、損傷した、または負傷した皮膚を通しての対象へのメピバカインの経皮送達用の投与形態を提供する。特に、本発明の投与形態は、メピバカインの制御放出を提供する。

【0460】

いくつかの実施形態において、本発明は、1、2、3、4、6、8、12、または24時間の期間の間、または1、2、3、7、14、21、または30日までの期間の間、ヒト患者における治療効果を持つ経皮投与を提供する。

【0461】

皮膚への適用に際して、経皮投与形態の貯蔵器中のメピバカインは皮膚に拡散し、そこでそれは吸収されて、(i) 局部治療効果を生じ、および/または(ii) 全身治療効果を生じる。効果の開始は、皮膚におけるメピバカインの能力、溶解性および拡散性、皮膚の厚み、皮膚適用部位内でのメピバカインの濃度、貯蔵器中のメピバカインの濃度のよう

【0462】

治療効果が望まれる場合、枯渇した経皮投与形態は除去され、新鮮な投与形態が同一の位置または新しい位置に適用される。例えば、経皮投与形態は引き続いて除去され、投与期間の最後に新鮮な投与形態と置き換えられて、必要な治療効果を提供する。いくつかの実施形態において、経皮適用は非一順次であり、例えば、約12時間の適用に続いて、約12時間休止し、そこでは、貼付剤は適用されず、続いて、新しい適用が再度行われる。

【0463】

いくつかの好ましい実施形態において、本発明は、約0.5〜約500 cm² ; 好まし

10

20

30

40

50

くは約1～約300 cm²、より好ましくは2～約250 cm²、なおより好ましくは約4～約150 cm²、または約10～約100 cm²の経皮投与形態を提供する。

【0464】

メピバカイン負荷、貯蔵器の厚み、膜選択、および速度制御手段の界面活性剤修飾のようなパラメーターを変化させて、種々の環境についての標的化された放出速度を達成することができる。

【0465】

この参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許出願第5, 240, 711号明細書、同第4, 806, 341号明細書、同第5, 225, 199号明細書、同第5, 069, 909号明細書、同第5, 026, 556号明細書、同第4, 588, 580号明細書、同第4, 806, 341号明細書、同第5, 225, 199号明細書、同第5, 069, 909号明細書、同第5, 026, 556号明細書、同第4, 588, 580号明細書、同第6, 004, 969号明細書、同第5, 240, 711号明細書、および同第5, 069, 909号明細書；国際公開第96/19975号パンフレット；米国特許出願第20040013716号、同第20050208117号、同第20050095279号、同第20040213832号、同第20040013716号、同第20030026829号、および同第20020034535号および国際公開第96/19975号パンフレットに記載されたものを含めた、いずれのタイプの経皮投与形態を用いて、本発明の投与形態を調製することができる。

【0466】

単一貯蔵器ベースの経皮投与形態

ある実施形態において、本発明による皮膚への経皮適用は、皮膚浸透性形態の一定量のメピバカイン内に均一に分散された医薬上許容される担体を含む。該組成物は瓶または管のようなそのための容器から皮膚に直接的に適用し、引き続いて、所望ならば、保護オーバーレイで被覆することができる。しかしながら、正しいサイズの不透透性容器に組成物を入れて、接着剤手段または他の適当な固定手段によって皮膚上に保持することができる単位用量を提供することによって、適用の用量および面積を定量するのが好ましい。操作において、この組成物は、皮膚を通してメピバカインを投与して、意図された治療効果を生じさせる。メピバカインに加えて、投与形態は、全て当分野で公知である、浸透性増強剤、増粘剤および他の添加剤を含有することもできる。本発明の投与形態は、例えば、軟膏、貼付剤、クリーム、ゲル、ペースト、溶液、またはローションの形態とすることができる。

【0467】

もう1つの実施形態において、本発明によるメピバカインは貯蔵器組成物を含む。投与形態は、典型的には、均一に分散したメピバカインを有するゲルまたはポリマー担体の形態である薬物貯蔵器組成物を含む。該組成物は、好ましくは、全て当分野で公知である、不透透性裏打ちと、放出速度制御膜およびメピバカイン浸透性接着剤のようなメピバカイン放出手段との間に配置される。メピバカイン不透透性剥離ライナーは接着剤層に適用され、および適用に先立って除去される。種々の層を製造するにあたって用いられる適当な材料は当分野でよく知られている。本発明のこの実施形態において、メピバカインは、速度制御膜を通して浸透性である形態の貯蔵器組成物に存在する。

【0468】

いくつかの実施形態において、本発明は、無傷、損傷した、または負傷した皮膚を通しての延長された期間にわたる対象へのメピバカインの局所または経皮送達のための投与形態を提供する。

【0469】

本発明の経皮投与形態において、メピバカインのための放出制御手段は、水分への起こりがちな暴露の間に放出を実質的に妨げる材料を含むモノリシックまたはマルチラミネート層であってよい。特に、放出制御手段は、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリエステル、エチレン酢酸ビニル（EVA

）、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、レーヨン（セルロース溶液を微細な防止口金を通し、次いで、得られたフィラメントを固化させることによって製造される合成テキスタイル繊維）、木材パルプ、スパンレース式ポリエステル、コーティングされた紙製品、アルミニウムシートなど、およびその組合せを含む、ファブリック、多孔性、微多孔性、スパンボンド、スパンレース式、飛跡エッチングした、または不浸透性材料を含む通気性または閉塞性材料を含む。好ましい実施形態において、放出制御は低密度ポリエチレン（LDPE）材料、中密度ポリエチレン（MDPE）材料または高密度ポリエチレン（HDPE）材料などを含む。好ましい実施形態において、放出制御手段は単一のLDPE層である。さらなる好ましい実施形態において、放出制御手段はSolupor微多孔性超高密度ポリエチレン（UHDPE）材料／フィルム（DSM Desotech, デンマーク国によって製造されたSolupor（商標））、微多孔性ポリプロピレン（Celgard（商標））、RoTracポリエステル毛細管孔膜（OYPHEN GmbH, ドイツ国）、スパンレース式ポリエステル、ポリプロピレンまたはポリエチレンから成る群から選択される微多孔性層を含む。微多孔性層は、さらに、Pluracareポリエチレンオキサイドーポリプロピレンオキサイドブロックコポリマー（BASF, Wyandotte, Mich.）のような界面活性剤またはポリビニルピロリドンのような親水性ポリマーで修飾して、以下でさらに詳しく議論するような放出に対するさらなる制御を提供することができる。

【0470】

放出制御手段は約0.012mm（0.5mil）～約0.125mm（5mil）；好ましくは0.025mm（1mil）～約0.1mm（4mil）；より好ましくは0.0375mm（1.5mil）～約0.0875mm（3.5mil）；なおより好ましくは0.05mm（2mil）～約0.0625mm（2.5mil）の厚みを有する。

【0471】

本発明のいくつかの実施形態による経皮投与形態は貯蔵器中にメピバカインを含む。該貯蔵器は当分野で公知の標準的な材料から形成することができる。例えば、貯蔵器はエチレンオクテンコポリマー、エチレンー酢酸ビニルコポリマー（EVA）、低密度ポリエチレン（LDPE）、高密度ポリエチレン（HDPE）、中密度ポリエチレン（MDPE）、スチレンブロックコポリマー熱可塑性エラストマーなどのような疎水性、親油性、および／または非一極性ポリマー材料から形成される。

【0472】

好ましい実施形態において、貯蔵器は医薬上許容される感圧接着剤、好ましくはポリアクリレートまたはスチレン性ブロックコポリマー系接着剤から形成される。

【0473】

接着性貯蔵器または接着性コーティングは当分野で公知の標準的な感圧接着剤から形成される。感圧接着剤の例は、これに限定されるものではないが、ポリアクリレート、ポリシロキサン、ポリイソブチエチレン（PIB）、ポリイソプレン、ポリブタジエン、スチレン性ブロックポリマーなどを含む。スチレン性ブロックコポリマー系接着剤の例は、これに限定されるものではないが、スチレンーイソプレンーすチレンブロックコポリマー（SIS）、スチレンーブタジエンーすチレンコポリマー（SBS）、スチレンーエチレンブテンーすチレンコポリマー（SEBS）、およびそのジブロックアナログを含む。

【0474】

アクリルポリマーは、アクリル酸、アルキルアクリレート、メタクリレート、共重合性二次モノマー、または機能性基を持つモノマーを含む群から選択される少なくとも2若しくはそれ以上の例示的な成分を含むコポリマーまたはターポリマーから構成される。モノマーの例は、これに限定されるものではないが、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸メトキシエチル、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、メタクリル酸ブチル、アクリル酸ヘキシル、メタクリル酸ヘキシル、アクリル酸2-エチルブチル、メタクリル酸2-エチルブチル、アクリル酸イソオクチル、メタクリル酸イソオクチル、アクリル酸2-エチ

ルヘキシル、メタクリル酸 2-エチルヘキシル、アクリル酸デシル、メタクリル酸デシル、アクリル酸ドデシル、メタクリル酸ドデシル、アクリル酸トリデシル、メタクリル酸トリデシル、アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、アクリロニトリル、アクリル酸ジメチルアミノエチル、メタクリル酸ジメチルアミノエチル、アクリル酸 tert-ブチルアミノエチル、メタクリル酸 tert-ブチルアミノエチル、アクリル酸メトキシエチル、メタクリル酸メトキシエチルなどを含む。本発明の実施で適当な適切なアクリル接着剤のさらなる例は Satas, 「Acrylic Adhesives,」 Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989) に記載されている。アクリル接着剤は商業的に入手可能である (National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N. J.; Solutia, Mass.). ポリアクリレート系接着剤のさらなる例は以下の通りであり、National Starch (Product Bulletin, 2000) によって製造された製品番号: 87-4098、87-2287、87-4287、87-5216、87-2051、87-2052、87-2054、87-2196、87-9259、87-9261、87-2979、87-2510、87-2353、87-2100、87-2852、87-2074、87-2258、87-9085、87-9301、および 87-5298 として同定される。

【0475】

アクリルポリマーは架橋されたおよび架橋されていないポリマーを含む。ポリマーは公知の方法によって架橋されて、所望のポリマーを生じる。好ましい実施形態において、接着剤は -10℃未満のガラス転移温度 (T_g) を有する、より好ましくは約 -20℃~約 -35℃の T_g を有するポリアクリレート接着剤である。重量平均 (MW) として表して、ポリアクリレート接着剤の分子量は、一般に、いずれかの架橋反応に先立って、25,000~10,000,000、好ましくは 50,000~約 3,000,000、より好ましくは 100,000~1,000,000 の範囲である。架橋に際して、MW はポリマー化学の分野に関連する者に知られているように無限に近づく。

【0476】

さらなる実施形態において、メピバカイン貯蔵器は、選択的に、経皮分野で一般的に知られているように、接着剤、浸透増強剤、安定化剤、染料、希釈剤、可塑剤、粘着付与剤、顔料、担体、不活性な充填剤、抗酸化剤、賦形剤、ゲル化剤、抗一刺激剤、血管収縮剤、および他の材料などのさらなる成分を含有してもよく、但し、そのような材料は貯蔵器中にて飽和濃度未満で存在するものとする。

【0477】

浸透増強剤の例は、これに限定されるものではないが、カプリン酸、カプリル酸、ドデシル酸、オレイン酸のようなグリセリンの脂肪酸エステル; イソソルバイド、スクロース、ポリエチレングリコールの脂肪酸エステル; カプロイルラクチル酸; ラウレス-2; ラウレス-2 酢酸; ラウレス-2 安息香酸; ラウレス-3 カルボン酸; ラウレス-4; ラウレス-5 カルボン酸; オレス-2; ピログルタミン酸オレイン酸グリセリル; オレイン酸グリセリル; N-ラウロイルサルコシン; N-ミリストイルサルコシン; N-オクチル-2-ピロリドン; ラウラミノプロピオン酸; ポリプロピレングリコール-4-ラウレス-2; プロピレングリコール-4-ラウレス-5 ジメチル-1 ラウラミド; ラウラミドジエタノールアミン (DEA) を含む。好ましい増強剤は、これに限定されるものではないが、ピログルタミン酸ラウリル (LP)、モノラウリン酸グリセリル (GML)、モノカプリル酸グリセリル、モノカプリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル (GMO)、およびモノラウリン酸ソルビタンを含む。適当な浸透増強剤のさらなる例は先行技術に記載されている。

【0478】

ある好ましい実施形態において、貯蔵器は、ポリメタクリル酸メチルまたはポリメタクリル酸ポリブチル（I C I A c r y l i c sによって製造されたE L V A C I T E、例えば、E L V A C I T E 1 0 1 0、E L V A C I T E 1 0 2 0、E L V A C I T E 2 0）、高分子量アクリレート、すなわち、少なくとも500,000の平均分子量を有するアクリレートなどのような、素早い粘着性を低下させ、粘度を増加させ、および／またはマトリックス構造を強化することができる希釈剤材料を含む。

【0479】

特に、スチレンブロックコポリマー接着剤系に関するある好ましい実施形態において、可塑剤または粘着付与剤を接着剤組成物に一体化させて、接着剤特性を改良する。適当な粘着付与剤の例は、これに限定されるものではないが、脂肪族炭化水素；芳香族炭化水素；水素化エステル；ポリテルペン；水素化木材樹脂；E S C O R E Z、石油化学原料油のカチオン重合または石油化学原料油の熱重合および引き続いての水素化から作成された脂肪族炭化水素樹脂、ロジンエステル粘着付与剤などの粘着付与樹脂；鉱油、およびその組合せを含む。

【0480】

使用される粘着付与剤はポリマーのブレンドと混和性でなければならない。例えば、スチレン性ブロックコポリマーはゴム混和性粘着付与樹脂、ポリメチルスチレンのような末端ブロック混和性樹脂、または鉱油のような可塑剤で処方することができる。

【0481】

経皮投与形態は、さらに、剥離可能な保護層を含む。保護層は、選択的に金属化してもよいポリマー材料で作成される。ポリマー材料の例はポリプロピレン、ポリスチレン、ポリイミド、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、紙など、およびその組合せを含む。好ましい実施形態において、保護層はシリコーン化ポリエステルシートを含む。

【0482】

本発明による経皮投与形態の好ましい実施形態は剥離可能な保護層によって被覆された、貼付剤、遠位に配置された不浸透性バリアー層、メピバカインを含有する貯蔵器、速度制御手段、およびアミン抵抗性接触接着剤層を含む。

【0483】

本発明の好ましい実施形態はアミン抵抗性インーライン接着剤を利用するが、皮膚上に投与形態を維持するための他の手段を使用することができる。そのような手段は、投与形態から皮膚へのメピバカインの経路の外側に接着剤の周囲リングを含み、その場合、接着剤はアミン抵抗性である必要はない。接着剤オーバーレイ、またはバックル、ベルトおよび弾性アームバンドのような他の固定手段の使用も考えられる。

【0484】

本発明による経皮投与形態の種々の層を二次加工するのに用いることができる多種多用の材料は先に記載した。従って、本発明では、必要な機能を実行することができると後に当分野で知られるようになるものを含めた、本明細書中に具体的に開示されたもの以外の材料の使用が考えられる。

【0485】

接着性メピバカイン貯蔵器または接着性コーティングは当分野で知られた標準的な感圧接着剤から形成される。感圧接着剤の例は、これに限定されるものではないが、ポリアクリレート、ポリシロキサン、ポリイソブチレン（P I B）、ポリイソプレン、ポリブタジエン、スチレン性ブロックコポリマーなどを含む。スチレン性ブロックコポリマー系接着剤の例は、これに限定されるものではないが、スチレンーイソプレンーすチレンブロックコポリマー（S I S）、スチレンーブタジエンーすチレンコポリマー（S B S）、スチレンーエチレンブテンーすチレンコポリマー（S E B S）、およびそのジブロックアナログを含む。

【0486】

アクリルポリマーは、アクリル酸、アルキルアクリレート、メタクリレート、共重合性

10

20

30

40

50

二次モノマー、または機能性基を持つモノマーを含む群から選択される少なくとも2若しくはそれ以上の例示的な成分を含むコポリマーまたはターポリマーから構成される。モノマーの例は、これに限定されるものではないが、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸メトキシエチル、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、メタクリル酸ブチル、アクリル酸ヘキシル、メタクリル酸ヘキシル、アクリル酸2-エチルブチル、メタクリル酸2-エチルブチル、アクリル酸イソオクチル、メタクリル酸イソオクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸デシル、メタクリル酸デシル、アクリル酸ドデシル、メタクリル酸ドデシル、アクリル酸トリデシル、メタクリル酸トリデシル、アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、アクリロニトリル、アクリル酸ジメチルアミノエチル、メタクリル酸ジメチルアミノエチル、アクリル酸tert-ブチルアミノエチル、メタクリル酸tert-ブチルアミノエチル、アクリル酸メトキシエチル、メタクリル酸メトキシエチルなどを含む。本発明の実施に適した適切なアクリル接着剤のさらなる例は、Satas, 「Acrylic Adhesives,」 Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)に記載されている。アクリル接着剤は商業的に入手可能である(National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N. J.; Solutia, マサチューセッツ州)。ポリアクリレート系接着剤のさらなる例は以下の通りであり、National Starch (Product Bulletin, 2000)によって製造された製品番号: 87-4098、87-2287、87-4287、87-5216、87-2051、87-2052、87-2054、87-2196、87-9259、87-9261、87-2979、87-2510、87-2353、87-2100、87-2852、87-2074、87-2258、87-9085、87-9301、および87-5298として同定される。

【0487】

アクリルポリマーは架橋されたおよび架橋されていないポリマーを含む。ポリマーは公知の方法によって架橋されて、所望のポリマーを生じさせる。好ましい実施形態において、接着剤は-10℃未満のガラス転移温度(T_g)を有する、より好ましくは-20℃〜約-35℃のT_gを有するポリアクリレート接着剤である。重量平均(MW)で表したポリアクリレート接着剤の分子量は、いずれかの架橋反応に先立って、一般に、25,000~10,000,000、好ましくは50,000~約3,000,000、より好ましくは100,000~1,000,000の範囲である。架橋に際し、ポリマー科学の分野に関連する者に知られているように、MWは無限に近付く。

【0488】

経皮投与形態は、飽和濃度よりも大きな、それと等しい、またはそれ未満の濃度のメピバカインを含めた成分を含むメピバカイン貯蔵器を含む。先に議論したように、好ましい実施形態において、メピバカイン貯蔵器は、ヒトにおけるメピバカインの必要な治療効果を少なくとも4、6、8、12、16、18、または24時間、または選択的に、少なくとも2、3、7、14、21、または30日の間誘導し、それを維持するのに十分な量のメピバカインを含有する、溶解していない成分を含まない、単一層ポリマー組成物を含む。メピバカインは、以下に議論されるような形態でポリマー形成貯蔵器に溶解性であるべきである。好ましい実施形態において、メピバカインは非塩化形態である。

【0489】

いくつかの好ましい実施形態において、メピバカインは、好ましくは非塩化形態であり、ここに貯蔵器を形成する材料は合計ポリマー組成物の約0.5wt%~約40wt%; 好ましくは合計ポリマー組成物の約1wt%~約25wt%; より好ましくは約2wt%~約15wt%; なおより好ましくは合計ポリマー組成物の約4wt%~約12wt%のメピバカインの溶解性を有する。接着性コーティングを含むまたは含まない貯蔵器は約0

． 0 1 2 5 mm (0 . 5 m i l) ～ 約 0 . 1 mm (4 m i l) ； 好 ま し く は 約 0 . 0 2 5 mm (1 m i l) ～ 約 0 . 0 7 5 mm (3 m i l) ； より 好 ま し く は 0 . 0 3 7 5 mm (1 . 5 m i l) ～ 約 0 . 0 6 2 5 (2 . 5 m i l) ； な お よ り 好 ま し く は 約 0 . 0 4 mm (1 . 6 m i l) ～ 約 0 . 0 5 mm (2 m i l) の 厚 み を 有 す る 。

【0490】

さらなる実施形態において、メピバカイン貯蔵器は、選択的に、経皮分野で一般的に知られているように、添加剤、浸透増強剤、安定化剤、染料、希釈剤、可塑剤、粘着付与剤、顔料、担体、不活性な充填剤、抗酸化剤、賦形剤、ゲル化剤、抗一刺激剤、血管収縮剤、および他の材料のようなさらなる成分を含有してもよく；但し、そのような材料は貯蔵器中にて飽和濃度未満で存在するものとする。

10

【0491】

ある実施形態において、メピバカイン受容器は、ポリメタクリル酸メチルまたはポリメタクリル酸ブチル (I C I A c r y l i c s によって製造された E L V A C I T E (商標) 、例えば、E L V A C I T E (商標) 1 0 1 0 、 E L V A C I T E (商標) 1 0 2 0 、 E L V A C I T E (商標) 2 0) 、高分子量アクリレート、すなわち、少なくとも 5 0 0 , 0 0 0 の平均分子量を有するアクリレートなどのような素早い粘着性を低下させ、粘度を増加させ、および／またはマトリックス構造を強化することができる希釈剤材料を含む。

【0492】

特にスチレン性ブロックコポリマー接着システムを持つある実施形態において、可塑剤または粘着付与剤が接着性組成物に一体化されて、接着性特徴を改良する。適当な粘着付与剤の例は、これに限定されるものではないが、脂肪族炭化水素；芳香族炭化水素；水素化エステル；ポリテルペン；水素化木材樹脂；E S C O R E Z (商標) のような粘着付与樹脂、石油化学原料油のカチオン重合、または石油化学原料油の熱重合および引き続いての水素化から作成された脂肪族炭化水素樹脂、ロジンエステル粘着付与剤など；鉱油、およびその組合せを含む。

20

【0493】

使用される粘着付与剤はポリマーのブレンドと混和性であるべきである。例えば、スチレン性ブロックコポリマーは、ゴム混和性粘着付与樹脂、ポリメチルスチレンのような末端-ブロック混和性樹脂、または鉱油のような可塑剤とで処方することができる。一般に、該ポリマーは合計接着剤組成物の約 5 ～ 5 0 % であり、粘着付与剤は合計接着剤組成物の約 3 0 ～ 8 5 % であって、鉱油は合計接着剤組成物の約 2 ～ 4 0 % である。

30

【0494】

経皮投与形態は、さらに、メピバカイン貯蔵器の皮膚接触表面に配置されたメピバカイン速度制御手段を含み、メピバカイン速度制御手段の少なくとも皮膚接触表面は接着性である。メピバカイン速度制御手段はエチレン-酢酸ビニル (E V A) 、ポリ塩化ビニル (P V C) 、エチレン-アクリル酸エチルコポリマー、エチレンブチルアクリレートコポリマー、ポリイソブチレン (P I B) 、低密度ポリエチレン (L D P E) 、中密度ポリエチレン (M D P E) 、高密度ポリエチレン (H D P E) などのポリエチレン (P E) 、およびその組合せなどのポリマー材料で作成され；ポリマー材料は可塑化されていてもよい。好ましい実施形態において、メピバカイン速度制御手段はアクリル、シリコン、または P I B 接着材料で皮膚に接着される。メピバカイン速度制御手段は約 0 . 0 1 2 mm (0 . 5 m i l) ～ 約 0 . 1 2 5 mm (5 m i l) ；好ましくは 0 . 0 2 5 mm (0 . 6 m i l) ～ 約 0 . 1 mm (4 m i l) ；より好ましくは 0 . 0 6 2 5 mm (0 . 8 m i l) ～ 約 0 . 0 8 7 5 mm (3 . 5 m i l) の厚みを有する。

40

【0495】

経皮投与形態は、さらに、剥離可能な保護層を含む。保護層は選択的に金属化されていてもよいポリマー材料で作成される。ポリマー材料の例はポリプロピレン、ポリスチレン、ポリイミド、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、紙など、およびその組合せを含む。好ましい実施形態において、保護層はシリコン

50

化ポリエステルシートを含む。

【0496】

本発明による経皮投与形態の種々の層を二次加工するために用いることができる多種多用の材料は先に記載した。従って、本発明では、必要な機能を実行することができるものが後に当分野で知られるようになるものを含めた、本明細書中で具体的に開示されたもの以外の材料の使用が考えられる。

【0497】

マトリックスおよび接着剤中薬物ベースの経皮および局部投与形態

いくつかの好ましい実施形態において、本発明は、溶媒和されたシリコーン感圧接着剤に懸濁されたメピバカインのブレンドを含むシリコーン感圧接着剤処方である。選択された溶媒は、メピバカインを溶媒和接着剤に懸濁させた状態に保ちつつ、接着剤を実質的にまたは十分に溶媒和または溶解させることができるものである。

【0498】

本発明の処方は、メピバカイン粒子を1若しくはそれ以上の溶媒和シリコーン接着剤と直接的にブレンドして、溶媒和接着剤中のメピバカイン粒子の懸濁液を形成することによって作成することができる。別法として、処方は、まずメピバカイン粒子をシリコーン流体と組み合わせて、粒子を湿らせ、スラリーを形成することによって作成することができ、次いで、そのスラリーは溶媒和シリコーン接着剤とブレンドして、溶媒和接着剤中のメピバカインの懸濁液をやはり形成することができる。

【0499】

前記処方は、本発明の経皮投与用のモノリシックデバイスを作成するのに有用である。

【0500】

いくつかの好ましい実施形態において、積層体を作成する方法は：(i) 溶媒和接着剤とブレンドした場合に、メピバカイン粒子を溶媒和接着剤中に懸濁させて維持しつつ、シリコーン接着剤を実質的にまたは十分に溶媒和させることができる溶媒を選択し；(ii) メピバカイン粒子を、前記溶媒で溶媒和させる1若しくはそれ以上のシリコーン接着剤とブレンドして、メピバカイン粒子が溶媒和接着剤中に懸濁しているブレンド処方を形成し；(iii) 該ブレンド処方を支持体材料上にキャストし；および(iv) 溶媒を除去して、支持体材料およびメピバカイン懸濁液—含有接着剤層を含有する積層体を生じさせる工程を含む。好ましい実施形態において、工程(ii)で形成されたブレンド処方をキャスト工程に先立ってさらに処理する。

【0501】

ブレンド処方は、好ましくは、裏打ち層または剥離ライナー上にキャストする。接着剤層からの蒸発によって、溶媒を乾燥の間に除去することができる。積層体はさらに加工して、裏打ち層、メピバカイン懸濁液—含有接着剤層および剥離ライナーを含有するモノリシックデバイスを生じさせることができる。

【0502】

いくつかの好ましい実施形態において、皮膚へのメピバカインの経皮適用のためのモノリシック貼付剤は：(i) 経皮投与すべきメピバカインに対して実質的に不浸透性である裏打ち層と、(ii) 裏打ち層の少なくとも一部と接触したメピバカイン—含有接着剤層であって、1若しくはそれ以上の溶媒和シリコーン接着剤に懸濁したメピバカイン粒子のブレンドを含む処方からキャストされる接着剤層；および(iii) 接着剤層と接触した除去可能な剥離ライナーとを含む。

【0503】

いくつかの好ましい実施形態において、皮膚へのメピバカインの経皮適用のためのモノリシック貼付剤は：(i) 経皮投与すべきメピバカインに対して実質的に不浸透性である裏打ち層と、(ii) 裏打ち層と接触したメピバカイン—含有接着剤層とを有し、該接着剤層は1若しくはそれ以上の溶媒和シリコーン接着剤に懸濁したメピバカイン粒子のブレンドを含む処方からキャストされる。

【0504】

いくつかの好ましい実施形態において、選択された溶媒はヘプタンである。

【0505】

いくつかの好ましい実施形態において、本発明は、約4時間まで、または約6時間まで、または約8時間まで、または約12時間まで、または約24時間までの期間の間、または約2日まで、または約3日まで、または約4日まで、または約7日までの期間の間、ヒト患者において治療効果を持つ経皮投与を提供する。いくつかの好ましい実施形態において、本発明は、約10日まで、または約14日まで、または約21日まで、または約28日まで、または約30日までの期間の間、ヒト患者において治療効果を持つ経皮投与を提供する。

【0506】

いくつかの好ましい実施形態において、本発明は、メピバカイン粒子が溶媒ベースのシリコーン接着剤に懸濁された処方を提供する。メピバカイン懸濁液は、メピバカイン粒子を溶媒ベースのシリコーン接着剤とブレンドすることによって製造される。選択された溶媒は、シリコーン接着剤を実質的にまたは十分に溶媒和または溶解させることができるものである。選択された溶媒は、また、高濃度、例えば、約1.0% w/w (乾燥重量) よりも大きなメピバカイン粒子が溶媒和接着剤に溶解するのを妨げるのに適していなければならない。

【0507】

メピバカイン剤の全量が溶媒和接着剤に懸濁される必要は無く、かくして、メピバカインの一部が溶媒和接着剤に溶解している例を可能とする。

【0508】

溶媒は好ましくはヘプタンであるが、例えば、選択された溶媒が上記した溶解特徴を示す限りは、他の有機溶媒、好ましくはヘキサンおよびオクタンのような密接に関連する脂肪族溶媒から選択されてもよい。

【0509】

本発明に従って作成された処方を用いて、メピバカインを経皮送達するための改良されたデバイス、特にモノリシック経皮貼付剤を製造する。該デバイスは、処方を裏打ち層または剥離ライナーのような支持体材料上にキャストして、メピバカイン懸濁液—含有接着剤層を形成し、これをさらに加工して、メピバカインを送達するための経皮貼付剤を作成することによって製造することができる。

【0510】

かくして、本発明の利点を有するデバイスを製造するためには、いくつかの実施形態において、まず、溶媒和シリコーン接着剤に懸濁されたメピバカイン粒子のブレンドを含む処方を製造しなければならない。次いで、その処方は引き続いて加工されて、デバイスを作成する。本発明によるメピバカイン懸濁液—含有接着剤層を製造し、または達成するための代替方法は当業者に明らかであることがあり、かくして、これらの代替方法は、本発明の範囲内に入る。

【0511】

好ましい実施形態において、1若しくはそれ以上のシリコーン感圧接着剤をヘプタンに溶解させ、他方、メピバカイン粒子はシリコーン流体と混合されて、スラリーを形成する。次いで、シリコーン流体中のメピバカインのスラリーはヘプタン—溶媒和シリコーン接着剤の一部とブレンドし、高剪断コロイドミルまたは他の混合デバイスを通して、懸濁液を形成する。次いで、この懸濁液を残りのヘプタン—溶媒和シリコーン接着剤とブレンドして、最終の(かつより希薄な)懸濁液を形成する。次いで、組成物を剥離ライナー上にキャストし、オープンを通して、ヘプタンを除去する。次いで、裏打ちフィルムを乾燥された接着剤マトリックスに積層する。

【0512】

もう1つの好ましい実施形態において、デバイスまたは貼付剤は、ヘプタン—溶媒和接着剤および懸濁された(固体)メピバカイン粒子のブレンドをキャストすることによって製造される。スラリーは、メピバカインをヘプタン—溶媒和シリコーン接着剤の一部と直

10

20

30

40

50

接混合することによって製造される。シリコーン流体は用いない。次いで、このスラリーをコロイドミルまたは同様な混合デバイスを通して、懸濁液を形成する。次いで、この懸濁液を残りのヘプタン-溶媒和シリコーン接着剤とブレンドして、最終の（かつより希薄な）懸濁液を形成し、これを剥離ライナー上にキャストし、オープンを通して、ヘプタンを除去することができる。次いで、裏打ちフィルムを乾燥された接着剤マトリックス上に積層する。

【0513】

シリコーン感圧接着剤は、好ましくは、約20%～約50%ヘプタン、より好ましくは約30%ヘプタンに溶媒和させる。メピバカイン懸濁液の形成への寄与に加えて、ヘプタンを用いる他の利点は、例えば、一般にトルエン、キシレンおよび他の芳香族を含む他の溶媒と比較して減少した毒性を含む。

10

【0514】

いくつかの好ましい実施形態において、メピバカイン粒子は小さな粒子、好ましくは結晶性粒子として、溶媒和シリコーン接着剤に均一に懸濁させる。

【0515】

いくつかの好ましい実施形態において、メピバカインが適用の間に系から去るにつれ、系中の懸濁されたメピバカインは溶解され、送達された薬物を補充すると考えられている。

【0516】

適当なシリコーン接着剤は、シリコーンポリマーおよび樹脂から作成された感圧接着剤を含む。樹脂に対するポリマーの比率を変化させて、異なるレベルの粘着を達成することができる。商業的に入手可能な有用なシリコーン接着剤の例は、Dow Corningによって製造された、標準BioPSAシリーズ（7-4400、7-4500、および7-4600シリーズ）およびアミン混和性（末端がキャップされた）BioPSAシリーズ（7-4100、7-4200、および7-4300シリーズ）を含む。好ましいヘプタン-溶媒和シリコーン接着剤はBIO-PSA 7-4201、BIO-PSA 7-4301、およびBIO-PSA 7-4501を含む。

20

【0517】

シリコーン医療流体を用いるいくつかの好ましい実施形態において、用いるシリコーン感圧接着剤の好ましい量は約75%～約99%w/w（乾燥重量）、より好ましくは約80%～約90%w/w（乾燥重量）である。

30

【0518】

1若しくはそれ以上の異なるシリコーン接着剤を、選択的に、シリコーン医療流体の存在下で用いてもよいいくつかの好ましい実施形態において、シリコーン感圧接着剤の好ましい合わせた量は約75%～約99%w/w（乾燥重量）、より好ましくは約85%～約95%w/w（乾燥重量）、最も好ましくは約91%w/w（乾燥重量）である。

【0519】

好ましいシリコーン流体は高分子量ポリジメチルシロキサン、ジメチコンNF（Dow 360 Silicone Medical Fluid, 100 cStおよび他の粘度）を含む。シリコーン流体の好ましい量は約0%w/w～約25%w/w（乾燥重量）、より好ましくは約2%w/w～約10%w/w（乾燥重量）、なおより好ましくは約5%w/w～約8.5%w/w（乾燥重量）、最も好ましくは約6.5%w/w（乾燥重量）である。シリコーン流体の好ましい粘度は約20cSt～約350cSt、最も好ましくは約100cStである。

40

【0520】

いくつかの好ましい実施形態において、鉱油のようなシリコーン流体に対する代替物もまた用いることができ、それは本発明の範囲内のものである。

【0521】

接着剤層の幅または厚みは、受容者の皮膚へのデバイスの少なくとも十分な接着を提供する幅である。幅または厚みは組成物または接着剤層から送達すべき薬物の量、および望

50

まれる着用期間のような因子に依存して変化させることもできる。いくつかの好ましい実施形態において、接着剤層の厚みは、通常、約10～300 μm 、より好ましくは70～約140 μm の範囲である。別の表現をすれば、いくつかの好ましい実施形態において、接着剤層は約1～約30 mg/cm^2 、より好ましくは約7～約14 mg/cm^2 で存在させることとなる。変動は、当業者によるルーチン的な実験の事項として決定することもできる。幅は均一である必要は無く、例えば、具体的な幾何学的形状を提供するために、または保護ライナーの除去のためのタブを提供するためにデバイスの周辺を変化させてもよい。

【0522】

いくつかの好ましい実施形態において、メピバカインは、好ましくは、各々、塩化され
ていないおよび塩化された形態で投与される。接着剤層中のメピバカインの量は、好まし
くは、ヒト対象への活性剤の医薬上または生理学上有効な投与速度を提供するのに十分な
量である。メピバカインの量は、溶媒和接着剤中のメピバカインの少なくとも部分的懸濁
液を維持するのにも十分なものでもある。この量は、過度な実験無くして、当業者によっ
て容易に決定され得る。

10

【0523】

いくつかの好ましい実施形態において、量は、メピバカインの約1%～約10% w/w
(乾燥重量)、より好ましくは約3%～約7% w/w (乾燥重量)、最も好ましくは約4
. 0% w/w (乾燥重量)である。いくつかの好ましい実施形態において、量は、メピバ
カインの約5%～約15% w/w (乾燥重量)、より好ましくは約8%～約12% w/w
(乾燥重量)、最も好ましくは約9. 1% w/w (乾燥重量)である。

20

【0524】

いくつかの好ましい実施形態において、皮膚を通ってのメピバカインの浸透を促進する
ための流動増強剤を接着剤層に含める。適当な流動増強剤は、シクロヘキサノール、ラウ
リルアルコールなどのような6～12の炭素原子を有する一価の飽和および不飽和脂肪族
およびシクロ脂肪族アルコール；鉱油のような脂肪族およびシクロ脂肪族炭化水素；シク
ロヘキサノンのようなシクロ脂肪族および芳香族アルデヒドおよびケトン；N，N－ジエ
チルアセタミド、N，N－ジメチルアセタミド、N－（2－ヒドロキシエチル）アセタミ
ドなどのようなN，N－ジ（低級アルキル）アセタミド；ミリスチン酸イソプロピルおよ
びラウリシジンのような脂肪族およびシクロ脂肪族エステル；デシルメチルスルホキシド
のようなN，N－ジ（低級アルキル）スルホキシド；N－メチル－2－ピロリドンおよび
アゾンのような精油、ニトロ化脂肪族およびシクロ脂肪族炭化水素；サリシレート、ポリ
アルキレングリコールシリケート；オレイン酸およびラウリン酸のような脂肪族酸、シネ
オールのようなテルペン、ラウリル硫酸ナトリウムのような界面活性剤、ヘキサメチルシ
ロキサンのようなシロキサン；前記物質の混合物；などを含めた、米国特許第4，573
，966号明細書に記載されたものを含む。

30

【0525】

裏打ち層は、好ましくは、薄いフィルムまたはシートである。いくつかの例において、
デバイスが付着されるべき皮膚の面積のため、デバイスおよび、従って、裏打ち層は不透
明であるか、または化粧的理由で着色してもよい。1つの実施形態において、活性剤また
は薬物、その上の印刷物に関して閉鎖的であるのは透明な層である。裏打ち層は、通常、
当該デバイスのための支持体および保護被覆を提供する。

40

【0526】

裏打ち層は、好ましくは、接着剤層に対して好ましくは不浸透性、または少なくとも実
質的に不浸透性である材料またはそのような材料の組合せ、およびその中に含有されたメ
ピバカインから作成される。

【0527】

裏打ち層のための適当な材料は、感圧接着剤で用いられる当分野で公知のものを含む。
例えば、裏打ち層はポリエチレンを含めたポリオレフィン；ポリエステル；多層EVAフ
ィルムおよびポリエステル；ポリウレタン；またはその組合せを含むことができる。好ま

50

しい裏打ち材料はMEDIFLEX（商標）1000、Mylan Technologies, Inc. によって製造されたポリオレフィンである。他の適当な材料は、例えば、セロファン、酢酸セルロース、エチルセルロース、可塑化酢酸ビニル塩化ビニルコポリマー、エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリエチレンテレフタレート、ナイロン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニリデン（例えば、SARAN（商標））、エチレンメタクリレートコポリマー（Surllyn）、紙、布、アルミニウムホイル、およびポリマー金属複合体を含む。

【0528】

裏打ち層を形成する材料は柔軟性、または非柔軟性であってよい。好ましくは、柔軟性の裏打ち層を使用して、デバイスが付着される身体メンバーの形状に適合させる。

10

【0529】

1つの実施形態において、医療デバイスは、皮膚に接着させるべき表面においてデバイスに付着させる保護剥離ライナー、すなわち、メピバカイン含有接着剤層を含有する。剥離ライナーは、デバイスが皮膚上に置かれる前に除去される。かくして、剥離ライナーは、該ライナーが隣接する感圧接着剤層から容易に剥ぎ、または剥離されるのを可能とする材料で作成される。剥離ライナーは、先に議論した裏打ち層で用いるのに適したのと同じの材料で作成することができる。そのような材料は、好ましくは、例えば、ケイ素ポリマー、フルオロポリマー（例えば、Teflon（商標））、またはその表面上の他の適当なコーティングでの慣用的な処理によって、接着剤層から除去可能、または放出可能とされる。剥離ライナーからのデバイスの除去もまた、剥離ライナーの機械的処理によって、例えば、剥離ライナーをエンボス加工することによって提供することができる。

20

【0530】

適当な剥離ライナーは、感圧接着剤組成物で使用される当分野で公知のものを含む。例えば、剥離ライナーはフルオロシリコン被覆ポリエステルを含むことができる。好ましい剥離ライナーは、Mylan Technologies, Inc. によって製造されたMEDIRELEASE（商標）2500、または3M Pharmaceuticalsによって製造されたScotchpak（商標）1022のようなフルオロポリマー処理ポリエステルである。しかしながら、剥離ライナーは、紙または紙含有層または積層体；ポリエチレンのような押し出されたポリオレフィンのごとき種々の熱可塑性プラスチック；種々のポリエステルフィルム；ホイルライナー；種々のポリマーに被覆されたまたは積層されたファブリック層、ならびに押し出されたポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、種々のポリアミドなどを含めた層のようなその他を含む種々の層を含むことができる。

30

【0531】

1つの実施形態において、剥離ライナーは、シリコン化コーティングによって放出可能とされたのみならず、エンボス加工された、または粗面化された表面も含む、ポリエチレンなどのような外側ホイル層およびプラスチックの内側層の積層体を含む。エンボス加工は、この参照により十分に本明細書に組み込まれる、米国特許第6,010,715号明細書に記載されている。

【0532】

40

本発明の1つの実施形態において、貼付剤は、さらに、裏打ち層とメピバカインを含まない接着剤層含有接着剤層との間にメピバカインを含まない接着剤層を含む。このさらなる接着剤層は、メピバカインを含まない接着剤層含有接着剤層の少なくとも一部を超えて延在して、着用者の皮膚に接着でき、それにより、デバイスまたは貼付剤の接着の質を増強させるさらなる表面エリアを提供する。裏打ち層のサイズおよび形状は、このさらなる接着剤層のサイズおよび形状と実質的に同一の広がりを持つ。このメピバカインを含まない接着剤層は、種々の商業的に入手可能な経皮貼付剤またはテープのいずれかで見出されるように、ポリイソブチレンのようなあらゆる慣用的な接着剤、またはアルキルアクリレート若しくはメタクリレートポリマーのようなアクリル酸ポリマーを含むことができる。

50

【0533】

本発明の組成物は、一旦剥離ライナーが除去され、かつ組成物が皮膚に適用されれば、組成物は、デボンディングの低い発生率でもって、その中に含有された薬物の所望の量を分布させるのに十分な時間の間所定の位置に留まることができるという十分な接着特性を保有する。

【0534】

経皮分野における当業者であれば、本発明に従ったデバイスまたは貼付剤の可能なサイズを容易に認識する。貼付剤のサイズは、好ましくは、多種多用の患者—関連および疼痛—関連因子（例えば、薬力学、薬物動態学、効能、安全性、許容性、鎮痛応答、従前のオピオイド暴露、病理生理学、メピバカインに対する疼痛の応答性など）、生理化学的、および薬学的因子（例えば、薬物および賦形剤の物理的特性、薬物—賦形剤の相互作用、望まれる用量および投与頻度、貼付剤または皮膚適用面積の望まれるサイズ、投与システム／デバイスの性質、薬物処方など）、好ましくは望まれる送達速度が増大するにつれてのサイズの増加に依存して、変化する。

10

【0535】

デバイスは、一旦形成されれば、使用に先立って気密パウチ中に密封されたままとすることができる。本発明のデバイスは、当分野において慣用的なデバイスと同一の方法で用いられる。特に、受容者の皮膚または粘膜と接触したデバイスの接着剤層の皮膚側表面に付着された剥離ライナーが除去され、接着剤層のそのような表面が皮膚の望まれるエリアに適用される。

20

【0536】

フィルム—形成性局所および経皮投与形態

フィルム—形成性局所および経皮処方および該投与形態の調製方法は当分野において、例えば、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第7, 029, 659号明細書；同第7, 083, 781号明細書；同第7, 005, 557号明細書；同第6, 962, 691号明細書；同第6, 838, 078号明細書；同第6, 797, 262号明細書；同第6, 759, 032号明細書；同第6, 730, 288号明細書；同第6, 716, 419号明細書；同第6, 582, 680号明細書；同第6, 500, 407号明細書；同第6, 458, 339号明細書；同第6, 432, 423号明細書；同第6, 306, 411号明細書；同第6, 296, 858号明細書；同第6, 254, 877号明細書；同第6, 238, 679号明細書；同第6, 238, 654号明細書；同第6, 228, 354号明細書；同第6, 126, 920号明細書；同第5, 989, 570号明細書；同第5, 948, 882号明細書；同第5, 911, 980号明細書；同第5, 906, 822号明細書；同第5, 906, 814号明細書；同第5, 869, 600号明細書；同第5, 888, 494号明細書；同第5, 807, 957号明細書；同第5, 776, 479号明細書；同第5, 711, 943号明細書；同第5, 667, 773号明細書；同第5, 589, 195号明細書；同第5, 525, 358号明細書；同第5, 508, 024号明細書；同第5, 173, 291号明細書；同第5, 017, 369号明細書；同第4, 990, 501号明細書；同第4, 978, 527号明細書；同第4, 950, 475号明細書；同第4, 584, 192号明細書；同第4, 542, 012号明細書；同第4, 393, 076号明細書；同第4, 374, 126号明細書；同第4, 199, 564号明細書、および米国特許出願第20070025943号；同第20060193789号；同第20060165626号；同第20060064068号；同第20050191249号；同第20050186154号；同第20050186153号；同第20050186152号；同第20050025794号；同第20040161402号；同第20040071760号；同第20040022755号；同第20030224053号；同第20030194415号；同第20030194387号；同第20030118655号；同第20030086954号；同第20030082221号；同第20030077307号；同第20020142042号；同第20020132008号；同第20030026816号；同第20030

30

40

50

026815号；同第20030007944号；同第20020022009号において、当分野で知られている。

【0537】

フィルム形成性投与形態は、メピバカイン、その医薬上許容される塩または混合物の局所および経皮送達を提供することができ、邪魔にならない、用量漸増法に対してより受け入れられ、および貼付剤適用が問題となり得る皮膚の領域（体の輪郭、裂け目、有毛皮膚、身体四肢）に容易に適用されるという利点を有する。例えば、手および足の皮膚は貼付剤の適用に容易には適しないので、有痛性糖尿病性神経障害、有痛性HIV－神経障害、および「ストッキングおよび手袋」分布を示す他の末梢神経障害を持つ患者は局所貼付剤の適用に困難性を有することが知られている。適用が四肢に関連しない皮膚に対するものである場合でさえ、適用のエリアは患者間で変動する。これは、患者が貼付剤処方を切断して、それを冒されたエリアに適用することを要求する。フィルム－形成性処方はそのような不利がほとんどない。

10

【0538】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態のフィルム－形成性処方は、優れた弾性、柔軟性および接着を呈し、かつ非－粘着性であるフィルムを皮膚上に形成する。

【0539】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、ポリマー、メピバカイン、その医薬上許容される塩、または混合物、溶媒、および選択的に、医薬賦形剤、佐剤、および当該容器からの放出に際して、当該組成物が皮膚の表面に剥離可能で、水除去可能で、または水－抵抗性の薬物－放出フィルムを形成して、メピバカインを局所および／または全身効果のために皮膚に送達するように、容器内に保存することができる補助剤の混合物を含む組成物を含む。

20

【0540】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態はフィルム－形成性材料を含み、フィルムは処方のヒト皮膚への適用に際して形成される。いくつかの好ましい実施形態において、組成物は、組成物の対象の皮膚への適用のための適切なデバイス／装置中の商業的製品として製造することができる。デバイスによって皮膚に送達される化合物の量は、組成物中に有効量のメピバカインを含有することができる。いくつかの好ましい実施形態において、組成物は多機能特性を保有する、医薬賦形剤、佐剤および補助剤を含むこともできる。組成物が噴霧され、伸ばされ、広げられ、またはそうでなければ適用された後、フィルムが適用の部位に直接的に形成され、および乾燥した場合、組成物は皮膚上にフィルムを形成する。

30

【0541】

いくつかの好ましい実施形態において、フィルムは水で容易に除去することができるか、または剥離して除去することができる。いくつかの他の好ましい実施形態において、フィルムは水での除去に対して実質的に抵抗性とするすることができるか、または剥離して除去することができ；該フィルムは容易な除去のために洗剤、摩擦、または溶媒（例えば、水性のヒドロアルコール、または有機溶媒）の使用を必要とする。

【0542】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態はポリマー、例えば、ポリビニルアルコール（PVA）、例えば、第一のポリビニルアルコールおよび異なる粘度の第二のポリビニルアルコールの混合物を含有する。生物学的に不活性なポリマーである他の生体適合性ポリマーはセルロース、カルボキシメチルセルロース、PVP／ポリビニルプロピレン、ポリウレタン、エチレン酢酸ビニル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレンまたはそのコポリマーを含む。いくつかの好ましい実施形態において、好ましいポリマーはポリビニルアルコールであり、これは、それが、溶媒の蒸発および濃縮に際して、皮膚に接着するフィルムを形成することができるフィルムを形成することができるように、十分な粘度を組成物に付与する。

40

【0543】

50

いくつかの好ましい実施形態において、メピバカイン、その医薬上許容される塩または混合物は、選択的に、アルコール系溶媒系、より特別には低級アルキルアルコール（低級アルカノール）、例えば、メタノール、n-プロパノール、1-プロパノール、より好ましくはエタノール、またはアルコールの溶液または懸濁液、好ましくはエタノールの溶液または懸濁液中で処方することができる。

【0544】

いくつかの好ましい実施形態において、1若しくはそれ以上の疎水性物質、例えば、ヒュームドシリカを処方を含めて、処方システムの放出および皮膚流動特徴を修飾することができる。

【0545】

いくつかの好ましい実施形態において、処方は、皮膚への適用に適していることが当分野で知られた、溶媒、可塑剤、可溶化剤、エモリエント、および保存剤のような添加剤を含んでもよい。

【0546】

いくつかの好ましい実施形態において、処方は、先端がボールの容器（例えば、ローレットアプplier）、アトマイザー、エアロゾル容器、圧縮容器を含めた種々の入手可能なデバイスを用いて、または管または瓶から直接に皮膚に適用することができる。

【0547】

いくつかの好ましい実施形態において、皮膚への適用のためのフィルム形成投与形態は、選択的に、ポリマーまたはポリマーの組合せを含有するビヒクル中の懸濁液としてメピバカインを含む。本発明の組成物は、好ましくは、99%までの組成物（例えば、0.0001%~約99%）を含む1若しくはそれ以上のビヒクルに溶解させ、または懸濁させた、約50%までの（例えば、0.0001%~約50%）、より好ましくは約10%までの（例えば、0.0001%~約10%）、最も好ましくは約5%までの（例えば、0.0001%~約5%）のメピバカインを含む。いくつかの好ましい実施形態において、組成物は、さらに、1若しくはそれ以上の塗膜形成要素、可溶化剤、浸透増強剤および可塑剤を含有することができる。いくつかの好ましい実施形態において、組成物は約20%までの塗膜形成要素（例えば、0.0001%~約20%）、約20%までの安定化剤（例えば、0.0001%~約20%）、約20%までの浸透増強剤（例えば、0.0001%~約20%）、および約20%までの可塑剤（例えば、0.0001%~約20%）の量で1若しくはそれ以上のこれらの添加剤を含有してもよい。組成物は皮膚に噴霧し、または適用して、安定な通気性フィルムを当該部位に形成することができ、そのフィルムから、メピバカインは皮膚表面に局部的に作用し、または経皮的に利用可能である。好ましくは、組成物は、さらに、約15%（w/w）までの1若しくはそれ以上の水溶性添加剤（例えば、0.0001%~約15%）を含む。塗膜形成要素のマトリックス中にそのようにして沈積したメピバカインは可溶化された、または懸濁化されたままとすることができる。組成物の正確な処方は、活性剤または薬物の選択、用いる特別な医薬の性質（例えば、溶解性プロフィール）、意図された治療効果、解剖学的位置、および望まれる放出プロフィールに依存して変化させることができる。組成物はいずれかのディスペンサー、好ましくは組成物をスプレーとして提供するディスペンサーから分注することができ、および全身作用または局所作用のために用いることができる。組成物からのメピバカインは経時的に、または直ちに放出させることができる。

【0548】

いくつかの好ましい実施形態において、本発明の組成物は、好ましくは、所定の表面積にわたって計量された用量で適用される。好ましくは、組成物はポンプディスペンサーから、またはエアロゾルディスペンサーから分注される。後者の場合において、組成物は、加えて、約10%~90%のプロペラントを含んで、エアロゾルディスペンサー内に適当な圧力を提供することができる。一般に、プロペラントはポンプディスペンサーから分注される組成物につき必要とされない。しかしながら、所望ならば、そのような組成物は、約10%~90%の、室温にて液体であるプロペラント、例えば、トリクロロモノフルオ

10

20

30

40

50

ロメタンを含むこともできる。

【0549】

いくつかの好ましい実施形態において、塗膜形成要素は、好ましくは、メタクリルポリマーおよびコポリマーを含めた、アクリルポリマーまたはコポリマーを含む。好ましい塗膜形成要素はメタクリル酸メチルおよびメタクリル酸ブチルの非イオン性コポリマー（Plastoid（商標）B）、メタクリル酸ジメチルアミンエチルおよび中性のメタクリル酸エステルのコポリマー（Eudragit（商標）E100）、アンモニオメタクリレートコポリマーB型（Eudragit RS、USP/NF）、アンモニオメタクリレートコポリマーA型（Eudragit（商標）RL、USP/NF）、メタクリル酸コポリマーA型（Eudragit（商標）L100、USP/NF）、メタクリル酸コポリマーB型（Eudragit（商標）S100、USP/NF）、ポリ酢酸ビニル、酢酸セルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、ポビドン酢酸ビニル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、およびエチルセルロースを含む。

10

【0550】

いくつかの好ましい実施形態において、フィルムの通気性は、フィルム形成性ポリマーの一般的には親水性特性と共にいずれもの閉塞性裏打ち膜の不存在によって達成される。いくつかの好ましい実施形態において、これらのポリマーは（皮膚または空気からの）水分への暴露に際して部分的に溶解することができ、溶解の結果、多孔性フィルムの形成がもたらされる。この多孔度は以下に詳細に記載するもののようなさらなる水溶性添加剤を含めることによって増強することができる。

20

【0551】

いくつかの好ましい実施形態において、可溶化剤はメタクリル酸ジメチルアミンエチルおよび中性メタクリル酸エステルのコポリマー（Eudragit（商標）E100、USP/NF）；界面活性剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム；多価アルコール、例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；ビタミンE、ビタミンE TPGS（トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート）およびラブラゾール；または組み合わせた上記のいずれかの2若しくはそれ以上を含む。好ましくは、可溶化剤は、メタクリル酸メチルおよびメタクリル酸ブチルの非イオン性コポリマー（Plastoid（商標）B）と組み合わせた、メタクリル酸ジメチルアミンエチルおよび中性メタクリル酸エステルのコポリマー（Eudragit（商標）E100）である。可溶化剤は、選択されたビヒクル中にメピバカインを溶解させるように働く。可溶化剤の多くはメピバカインの経皮浸透も増強させおよび／または保湿剤として作用する。

30

【0552】

いくつかの好ましい実施形態において、好ましい可塑剤はクエン酸トリエチル、ジメチルイソソルバイド、クエン酸アセチルトリブチル、ヒマシ油、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコール、または組み合わせた上記のいずれか2若しくはそれ以上を含む。

【0553】

いくつかの好ましい実施形態において、浸透促進剤は、好ましくは、親油性溶媒、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、またはミリスチン酸イソプロピル；界面活性剤、例えば、Tweenまたはラウリル硫酸ナトリウム；メントール；オレイン酸、パラアミノ安息香酸オクチルジメチル（Padimate O）；カプリン酸およびカプリル酸の混合エステル；または多価アルコール、例えば、プロピレングリコールまたはジエチレングリコールモノエチルエーテルEP（トランスクトール）；組み合わせた上記のいずれかの2若しくはそれ以上である。

40

【0554】

いくつかの好ましい実施形態において、ビヒクルは水または非水性溶媒とすることができる。好ましい非水性ビヒクルはアセトン、イソプロピルアルコール、塩化メチレン、メチルエチルケトン、無水アルコール、酢酸エチル、およびトリクロロモノフルオロ

50

メタン、メチレンジメチルエーテル、または組み合わせた上記のいずれかの2若しくはそれ以上を含む。

【0555】

いくつかの好ましい実施形態において、水性または非水性ビヒクルは、加えて、20%までの（ビヒクルの重量/重量）1若しくはそれ以上の保湿剤を含むことができる。いくつかの好ましい実施形態において、保湿剤は多価アルコールおよびポリビニルピロリドンを含む。好ましい多価アルコールはプロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、およびソルビトールである。

【0556】

いくつかの好ましい実施形態において、水溶性添加剤はプロピレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、1若しくはそれ以上のポラキソマー、ポリオキシシロキサン油、ポリオキシシロキサン水素化ヒマシ油、セトマクロゴール、ポリエチレングリコール、またはトランスクトール、または組み合わせた上記のいずれかの2若しくはそれ以上である。

【0557】

いくつかの好ましい実施形態において、組成物がエアロゾルとして分注される場合、ビヒクルは約10%～約90%（w/w）の組成物を提供する量のプロペラントを部分的に含むことができる。プロペラントは、エアロゾルディスペンサー内に適当な圧力、好ましくは、約20 p. s. i. g. ～約130 p. s. i. g. の圧力を提供するいずれの医薬上許容されるプロペラントとすることもできる。好ましいプロペラントは炭化水素、例えば、プロパン、ブタン、イソブタン、またはジメチルエーテル；ヒドロフルオロカーボン、およびヒドロクロロフルオロカーボン、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロモノフルオロメタン、ジクロロフルオロエタン、モノクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ジフルオロエタン、テトラフルオロエタン、ヘプタフルオロプロパン；または圧縮されたガス、例えば、窒素または二酸化炭素を含む。

【0558】

いくつかの好ましい実施形態において、局所組成物は、現存の経皮貼付剤と比較した場合にインビトロおよびインビボ双方においてメピバカインの皮膚浸透の顕著な増強を引き起こす、迅速に乾燥する非閉塞性処方である。それらは、現存の経皮貼付剤と比較して、より低い皮膚刺激、使用のより大きな容易性、増大した投与柔軟性、および製造の単純な方法の利点を提供する。

【0559】

いくつかの好ましい実施形態において、組成物は、一般に、液化プロペラント無くして、成分を0℃～100℃の温度および雰囲気圧力にて混合することによって調製される。プロペラントを加えるべき場合、いくつかの好ましい実施形態において、次いで、得られた混合物に液化プロペラントを充填してエアロゾルディスペンサーに入れて、最終の組成物を達成する。混合は、好ましくは、10℃～25℃の温度で行われる。いくつかの好ましい実施形態において、混合された組成物をポンプディスペンサー、例えば、圧縮された雰囲気は必要とされないの、典型的には、液化プロペラント無くして組成物を分注する定量投与ポンプに入れる。しかしながら、いくつかの好ましい実施形態において、室温で液体であるプロペラントを水性ビヒクルの一部としてポンプディスペンサー組成物に含めてもよい。かく調製された組成物をディスペンサーから局所部位に噴霧し、その部位において、それは安定なプラスチックフィルムまたは貼付剤を形成する。

【0560】

いくつかの好ましい実施形態において、容器は、慣用的な定量スプレーエアロゾル弁を有する慣用的なエアロゾル缶である。いくつかの好ましい実施形態において、ポンプディスペンサーは、好ましくは、慣用的な定量スプレーポンプを有する慣用的な缶または瓶である。いくつかの好ましい実施形態において、エアロゾルディスペンサーは、ディスペンサーがいずれかの角度に保持された場合に噴霧を可能とするシュラウドを有する全ての位置の弁を有する。このように、水平底表面、ならびに水平頂部表面および垂直表面を噴霧することができる。いくつかの好ましい実施形態において、弁アクチュエーターは、ノズ

10

20

30

40

50

ルにおいてスプレーを生じさせ、かつ泡は生じさせないいずれのアクチュエーターとすることもできる。いくつかの好ましい実施形態において、弁アクチュエーターは、ノズルにおいて泡を生じさせるいずれのアクチュエーターとすることもできる。いくつかの好ましい実施形態において、弁アクチュエーターは、プロペラントの膨張および蒸発よりはむしろ機械的力を使用して、スプレーを生じさせる機械的分散型アクチュエーターである。いくつかの好ましい実施形態において、典型的な機械的分散型アクチュエーターは、入口チャンネルがその軸に対して垂直に向いた円錐または円筒渦巻型チャンバーを有する。この構造は、放出に際して、渦巻運動をエアロゾル混合物に付与する。渦巻運動は、渦巻型チャンバーの軸の周りで起こり、放出された混合物の薄い円錐形フィルムを形成し、それが渦巻型チャンバーを去り、かつその軸の方向に移動するにつれて、破壊されて液滴となる。結果は微細で、柔軟な分散されたスプレーであり、これは容易に制御され、適用部位に完全に接触する均一な厚みの安定な薄いフィルムを生じさせる。本発明の組成物を分注するにおいて、ディスペンサーは、典型的には、適用部位から約 2.5 ~ 5 cm または 2 ~ 20 cm に保持され、均一な厚みのフィルムを生じる。いくつかの好ましい実施形態において、本発明で用いるディスペンサーはコンパクトなユニットであり、これは、便宜には、広い表面積にわたっての医薬の迅速かつ容易な適用のために用いることができる。

10

【0561】

一般に、皮膚への投与に際してフィルムを形成することができるポリマー、ポリ（ビニルアルコール）、熱可塑性ポリウレタン、セルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリ（ビニルピロリドン）などを用いることができる。

20

【0562】

いくつかの好ましい実施形態において、フィルム形成性ポリマーは毎日の生活の活動への干渉を低下させる高い弾性を有し、乾燥に際して投与形態の劣化を低下させるための低いガラス転移温度を有し、および皮膚からの剥離に対する低い傾向を有する。

【0563】

いくつかの好ましい実施形態において、フィルム形成性処方：（i）ポリウレタン；（ii）主鎖または側鎖において、カルボン酸誘導体、すなわち、カルボン酸アルキルエステルおよび／またはカルボン酸アルキルアミドおよび／またはカルボン酸アルキルアミノアルキルエステル基を含むさらなる重合ポリマー；（iii）活性剤または薬物；（iv）フィルム形成剤が溶解する溶媒；および、選択的に、（v）他の添加剤を含むポリマーである。

30

【0564】

いくつかの好ましい実施形態において、フィルム形成性組成物は、アミン基含有側鎖および共重合された疎水性モノマーを含む水溶性または水分散性ビニルポリマーを含む。

【0565】

いくつかの好ましい実施形態において、フィルム形成性組成物は：アミン基含有側鎖および共重合された疎水性モノマーを含む水溶性または水分散性ビニルポリマー；水；および界面活性剤を含む。

【0566】

いくつかの好ましい実施形態において、界面活性剤は、好ましくは少なくとも約 14、より好ましくは約 19 以下の HLB を有するノニオン性界面活性剤である。ある実施形態において、組成物は約 14 未満、または約 19 よりも大きな HLB を有する界面活性剤も含む。他の実施形態において、組成物はスルフェート、スルホネート、ホスフェート、ホスホネート、スルホン酸アンモニウム、両性体、およびその混合物から成る群から選択されるもののようなアニオン性または両性界面活性剤も含む。

40

【0567】

いくつかの好ましい実施形態において、組成物は、例えば、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、またはその混合物のようなアルファヒドロキシカルボン酸を含むヒドロキシカルボン酸緩衝液を含む。

50

【0568】

いくつかの好ましい実施形態において、ビニルポリマーは少なくとも約30℃、より好ましくは少なくとも約50℃のガラス転移温度を有する。いくつかの好ましい実施形態において、組成物は、さらに、アミン基を有するビニルポリマーのそれよりも高いT_gを有するポリマーを含む。好ましくは、そのようなポリマーはポリビニルアルコールである。

【0569】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は：アミン基含有側鎖および疎水性モノマーを含む水溶性または水分散性ビニルポリマー；メピバカイン；水；および界面活性剤を含むフィルム形成性組成物である。

【0570】

いくつかの好ましい実施形態において、組成物は：アミン基含有モノマー、約1wt%～約30wt%の（メタ）アクリル酸（C₆-C₂₂）アルキルモノマー、および約15wt%～約75wt%の（メタ）アクリル酸（C₁-C₄）アルキルモノマーを含むモノマーから調製された水溶性または水分散性ビニルポリマー；水；およびメピバカインを含む。

【0571】

いくつかの好ましい実施形態において、好ましいビニルポリマーはジメチルアミノオキサイドメタクリレート、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸メチル、およびメタクリル酸（C₁₂-C₁₈）アルキルから調製される。ある他の好ましい実施形態において、好ましいビニルポリマーは塩化アクリル酸トリメチルアミノエチル、アクリル酸ブチル、メタクリル酸メチル、およびメタクリル酸（C₁₂-C₁₈）アルキルから調製される。

【0572】

いくつかの好ましい実施形態において、フィルム形成性組成物は：アミン基含有側鎖および共重合された疎水性モノマーを含む水溶性または水分散性ビニルポリマー；水；およびメピバカインを含む。

【0573】

いくつかの好ましい実施形態において、フィルム形成性投与形態は水性一系であって、以下の特徴：（i）比較的短い乾燥時間；（ii）下に存在する皮膚および組織の明るい観察のための透明なフィルム；（iii）乾燥している場合の皮膚への良好な接着；（iv）乾燥している場合に粘着性がほとんどまたは全く無し；（v）長時間にわたってメピバカインの放出が可能；（vi）好ましくは、有機溶媒一系除去剤に対する必要性無くしての比較的容易な除去を有する。他の実施形態において、フィルムは半透明または不透明であり、選択的に、賦形剤、染料、および／または着色剤を含有して、好ましい色をフィルムに付与することができる。

【0574】

いくつかの好ましい実施形態において、フィルム形成性投与形態は非常に安定であって、1日までの、または1週間までの、または1カ月までの上昇した温度への延長された暴露に対して耐え抜くことができる。いくつかの好ましい実施形態において、フィルム形成性投与形態は色の目に見える変化、濁度などを示さない。いくつかの好ましい実施形態において、フィルム形成性投与形態は低温への暴露に際して安定である。

【0575】

いくつかの好ましい実施形態において、組成物の乾燥されたフィルムは柔軟であって、持続的である（すなわち、クラッキングまたはフレーキングに対して抵抗性）。

【0576】

いくつかの好ましい実施形態において、フィルム形成性投与形態は、処方が容易に進み、および迅速に乾燥することができる比較的薄いフィルムを形成するのを確実にする粘度を保有する。いくつかの好ましい実施形態において、組成物のブルックフィールド粘度は約1000センチポイズ（cps）以下、より好ましくは約500cps以下、なおより好ましくは約250cps以下、なおより好ましくは約100cps以下、最も好ましくは約50cps以下である。この低い粘度は、組成物が余り努力しないで皮膚上に塗布

10

20

30

40

50

されて、迅速に乾燥する均一な薄いフィルムとすることができるのを確実とする。

【0577】

いくつかの好ましい実施形態において、乾燥時間は、45～55%相対湿度にて23℃で測定して、皮膚上で、好ましくは、約5分以下、より好ましくは約3分以下、なおより好ましくは約2分以下、最も好ましくは約1.5分以下である。

【0578】

いくつかの好ましい実施形態において、フィルムー形成性投与形態は皮膚に適用され、乾燥され、約4時間まで、または約12時間まで、または約24時間まで、または約2日まで、または約3日まで、または約4日まで、または約7日まで、または約10日まで、または約14日まで、または約1カ月まで所定の場所で留まる。

10

【0579】

フィルムー形成性ポリマー

いくつかの好ましい実施形態において、1若しくはそれ以上のフィルムー形成性ポリマーを本発明の組成物に含めて、洗浄に対する抵抗性を改良し、接着を改良し、および／または組成物の粘着性を低下させる。いくつかの好ましい実施形態において、組成物のフィルムー形成性ポリマーは実質的であって、かつ水、生理食塩水、汗のような流体に対する延長された暴露による除去に対して抵抗性であるが、有機溶媒の必要性無くして容易かつ温和に除去することができる。

【0580】

いくつかの好ましい実施形態において、組成物は、親水性および疎水性部位双方を有するフィルムー形成性ポリマーを一体化させる。いくつかの好ましい実施形態において、フィルムー形成性ポリマーは少なくとも2つのモノマー（すなわち、親水性モノマーおよび疎水性モノマー）から、および／または少なくとも3つのモノマーから調製される。

20

【0581】

いくつかの好ましい実施形態において、フィルムー形成性ポリマーは、アミン基含有（すなわち、アミン含有）側鎖および疎水性特徴を含むビニルポリマーである。用語「ビニルポリマー」とは、モノエチレン的不飽和モノマーから調製されたポリマーをいう。アミン基は第四級アミン（すなわち、第四級アンモニウム）基、アミノキシド基、および／またはプロトン化された第三級アミン基であり得る。

いくつかの好ましい実施形態において、モノエチレン的不飽和アミン基含有モノマーはモノエチレン的不飽和第四級アンモニウム、アミノキシド、および／またはプロトン化された第三級アミン基含有モノマーである。いくつかの好ましい実施形態において、側鎖アミン基含有モノマーはモノエチレン的不飽和第四級アミン、アミノキシド、第三級アミン、またはプロトン化された第三級アミン基含有（メタ）アクリルモノマーである。いくつかの好ましい実施形態において、それからフィルムー形成性ポリマーが形成されるモノエチレン的不飽和アミン基含有モノマーは第四級アンモニウムおよびアミノキシド基含有モノマーである。所望であれば、第三級アミン基含有モノマーは、本明細書中に記載された適当な化学反応による重合に先立って、またはその後、プロトン化された第三級アミン基、アミノキシド基、または第四級アンモニウム基に容易に変換することができる。第四級アンモニウム基含有ポリマーの場合において、ポリマーは第四級アンモニウム基含有モノマーから調製されるのが好ましい。プロトン化された第三級アミン基およびアミノキシド基含有ポリマーの場合には、最初に、対応する第三級アミンからポリマーを作成し、引き続いて、ポリマー上の第三級アミン基をプロトン化された第三級アミンまたはアミノキシド基に変換するのが好ましい。

30

40

【0582】

いくつかの好ましい実施形態において、フィルムー形成性ポリマーを調製するのに用いられるアミン基含有モノマーは、典型的には、重合組成物の合計重量に基づいて（好ましくは、ポリマーの合計重量に基づいて）、少なくとも約15wt%、好ましくは少なくとも約20wt%、より好ましくは少なくとも約25wt%、最も好ましくは少なくとも約30wt%の量で用いられる。フィルムー形成性ポリマーを調製するのに用いられるア

50

ミン基—含有モノマーは、典型的には、重合組成物の合計重量に基づいて（好ましくは、ポリマーの合計重量に基づいて）、約70wt%以下、好ましくは65wt%以下、より好ましくは約60wt%、最も好ましくは約55wt%以下の量で用いられる。

【0583】

いくつかの好ましい実施形態において、モノエチレン的不飽和アミン基—含有モノマーはアクリルモノマーである。アクリルモノマーは（メタ）アクリレート（すなわち、アクリレートまたはメタクリレート）および／または（メタ）アクリルアミドすなわち、（アクリルアミドまたはメタクリルアミド）モノマーを含むと理解される。いくつかの好ましい実施形態において、モノマーはメタクリル酸トリメチルアミノエチル、アクリル酸トリメチルアミノエチル、トリメチルアミノプロピルアクリルアミド、トリメチルアミノプロピルメタクリルアミドの塩、およびメタクリル酸ジメチルアミノエチルのプロトン化された塩を含む。特に好ましいモノマーはメタクリル酸トリメチルアミノエチルの塩化物および一硫酸塩である。

10

【0584】

いくつかの好ましい実施形態において、モノエチレン的不飽和アミン基—含有モノマーは（メタ）アクリレートおよび／または（メタ）アクリルアミドモノマーである。好ましいモノマーはメタクリル酸ジメチルアミノエチル、アクリル酸ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピルアクリルアミド、およびジメチルアミノプロピルメタクリルアミドのアミンオキシドを含む。

【0585】

いくつかの好ましい実施形態において、アミン基—含有モノマーは、組成物の水溶解度または水分散度および持続性を確実にするのに十分な濃度で存在させる。いくつかの好ましい実施形態において、アミン基—含有モノマーはポリマーに親水性特徴を提供する。しかしながら、他の非—アミン基—含有親水性モノマーを用いて、フィルム—形成性ポリマーを調製して、水溶解度および／または安定性を助けることができる。これらはヒドロキシ官能性アクリレート、ポリエチレングリコール—官能性アクリレート、N—ビニルピロリドンおよびN—ビニルカプロラクタムのようなビニル—ラクタム、アクリルアミド、メタクリルアミノ、加水分解された酢酸ビニル（ビニルアルコール）、およびそのホモポリマーが水溶性ポリマーをもたらす他のモノマーを含む。

20

【0586】

いくつかの好ましい実施形態において、アミン基—含有モノマーに加えて、少なくとも1つの疎水性モノマーを用いて、フィルム—形成性ポリマーを調製する。

30

【0587】

いくつかの好ましい実施形態において、組成物で用いるビニルポリマーは少なくとも1つの共重合された疎水性モノエチレン的不飽和アルキル（メタ）アクリルモノマーを含む。本明細書中で用いるように、アルキル（メタ）アクリルモノマー中の「モノエチレン的不飽和」という用語はアクリル不飽和をいう。好ましくは、「アルキル（メタ）アクリル」モノマーは（メタ）アクリルアミド（例えば、オクチルアクリルアミド）、（メタ）アクリレート、およびその組合せを含む。より好ましくは、アルキル（メタ）アクリルモノマーはアルキル（メタ）アクリル酸エステル（すなわち、アクリル酸アルキルまたはメタクリル酸アルキル）であり、アルキル基は少なくとも1つの炭素原子を有する（平均）。好ましくは、該アルキル基は50以下の炭素原子、より好ましくは36以下の炭素原子、最も好ましくは22以下の炭素原子を有する（平均）。別法として述べれば、これらの（メタ）アクリル酸アルキルモノマーはアルキルアルコール（好ましくは、非—第三級アルキルアルコール）の（メタ）アクリル酸エステルであり、そのアルキル基は好ましくは1～22の炭素原子を含む（平均）。これらのうち、1つの好ましいアルキル基は1～4の炭素原子を含む。もう1つの好ましいアルキル基は6～22の炭素原子、より好ましくは8～22の炭素原子、なおより好ましくは8～18の炭素原子（平均）を含む。該アルキル基は選択的にヘテロ原子を含有することができ、直鎖状、分岐鎖状または環状であり得る。

40

50

【0588】

本発明で有用なより短いアルキル基（C1－C4）を有する適当なアルキル（メタ）アクリルモノマーの例は、これに限定されるものではないが、アクリル酸メチル、メタクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸エチル、およびメタクリル酸n－プロピル、アクリル酸n－ブチル、およびアクリル酸イソブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸t－ブチルなどを含む。これらのうち、特に好ましいのはメタクリル酸メチルおよびメタクリル酸イソブチルである。

【0589】

本発明で有用なより長いアルキル基（C6－C22）を有する適当なアルキル（メタ）アクリルモノマーの例は、これに限定されるものではないが、メタクリル酸シクロヘキシル、アクリル酸デシル、アクリル酸2－エチルヘキシル、アクリル酸n－ヘキシル、アクリル酸イソアミル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸イソノニル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸ラウリル、メタクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸ステアリル、メタクリル酸ベヘニル、アクリル酸2－メチルブチル、アクリル酸4－メチル－2－ペンチル、アクリル酸エトキシエトキシエチル、アクリル酸イソボルニル、その混合物などを含む。これらのうち、特に好ましいのはメタクリル酸イソブチル、アクリル酸n－ブチル、アクリル酸2－エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル、およびその混合物である。

【0590】

いくつかの好ましい実施形態において、モノエチレン的不飽和アルキル（メタ）アクリルモノマーは、重合性組成物の合計重量に基づいて（好ましくは、ポリマーの合計重量に基づいて）、少なくとも約35重量パーセント、より好ましくは少なくとも約45wt%、最も好ましくは少なくとも50wt%の量で用いられることができる。いくつかの好ましい実施形態において、モノエチレン的不飽和アルキル（メタ）アクリルモノマーは、重合性組成物の重量に基づいて（好ましくは、ポリマーの合計重量に基づいて）、約85wt%以下、より好ましくは約75wt%以下、最も好ましくは約65wt%以下の量で用いることができる。

【0591】

いくつかの好ましい実施形態において、アミン基含有モノマーと長鎖モノマーとのある種の組合せが特に有用である。長鎖アルキルモノマーは、ポリマー系のガラス転移温度（Tg）を降下させ、およびポリマーおよび組成物の持続性を改良するのを助ける。一般に、このより低いTgは皮膚への両者の接着を促進するのを助ける。

【0592】

いくつかの好ましい実施形態において、組成物は粘着性を全く有さず、または比較的低い粘着性を有する。いくつかの好ましい実施形態において、フィルム形成性ポリマーは、少なくともアミン基含有モノマー、長鎖（メタ）アクリルモノマー、および短鎖（メタ）アクリルモノマーから形成される。

【0593】

いくつかの好ましい実施形態において、長鎖（メタ）アクリルモノマー（例えば、（C6－C22）アルキル（メタ）アクリルモノマー）を好ましくは用いて、重合性組成物の合計量に基づいて（好ましくは、ポリマーの合計重量に基づいて）、少なくとも約1wt%、より好ましくは少なくとも約3wt%、最も好ましくは少なくとも約5wt%の量でポリマーを調製する。長鎖（メタ）アクリルモノマーを好ましくは用いて、重合性組成物の合計重量に基づいて（好ましくは、ポリマーの合計重量に基づいて）、約40wt%以下、より好ましくは約30wt%以下、なおより好ましくは約20wt%以下、最も好ましくは約15wt%以下の量でポリマーを調製する。最も好ましいポリマーは約5wt%～約15wt%の長鎖（メタ）アクリルモノマーを含む。

【0594】

いくつかの好ましい実施形態において、短鎖（メタ）アクリルモノマー（例えば、（C1－14）アルキル（メタ）アクリルモノマー）を好ましくは用いて、重合性組成物の合

計重量に基づいて（好ましくは、ポリマーの合計重量に基づいて）、少なくとも約 15 wt %、より好ましくは少なくとも約 25 wt %、最も好ましくは少なくとも約 30 wt % の量でポリマーを調製する。短鎖アクリルモノマーを好ましくは用いて、重合性組成物の合計重量に基づいて（好ましくは、ポリマーの合計重量に基づいて）、約 75 wt % 以下、より好ましくは約 65 wt % 以下、最も好ましくは約 60 wt % 以下の量でポリマーを調製する。最も好ましいポリマーは約 30 wt %～約 60 wt % の短鎖（メタ）アクリルモノマーを含む。

【0595】

いくつかの好ましい実施形態において、フィルム形成性ポリマーは2つの異なる短鎖アクリルモノマーから形成される。最初のもはメタクリル酸メチルのような（C1-C2）アルキル（メタ）アクリルモノマーであって、第二のものはアクリル酸n-、t-、またはイソブチルのような（C3-C4）アクリル（メタ）アクリルモノマーである。非常に短い鎖のモノマーを存在させて、ガラス転移温度を上昇させて、組成物の粘着性を低下させて、ならびにいくつかの疎水性を提供する（C3-C4）アクリル（メタ）アクリルモノマーを存在させて、疎水性ならびにいくつかの柔軟性をフィルム形成性ポリマーに提供して、それが使用中に容易に剥がれ落ちないのを確実にする。

10

【0596】

いくつかの好ましい実施形態において、ビニルポリマーの分子量は、好ましくはやはり低く保って、低い粘度の組成物を維持する。いくつかの好ましい実施形態において、ビニルポリマーの分子量は、一般に、約 350,000 ダルトン以下、約 250,000 ダルトン以下、約 150,000 ダルトン以下、約 100,000 ダルトン以下である。

20

【0597】

いくつかの好ましい実施形態において、1若しくはそれ以上の実質的フィルム形成性ビニルポリマーは、組成物の合計重量に基づいて、少なくとも約 2 wt %、好ましくは少なくとも約 3 wt %、より好ましくは少なくとも約 5 wt % の合計量で本発明の組成物に存在する。いくつかの好ましい実施形態において、1若しくはそれ以上の実質的フィルム形成性ビニルポリマーは、組成物の合計重量に基づいて、約 10 wt % 以下、より好ましくは約 8 wt % 以下の合計量で組成物に存在する。

【0598】

いくつかの好ましい実施形態において、実質的フィルム形成性ビニルポリマーは界面活性剤よりも多くの量で存在する。

30

【0599】

界面活性剤

いくつかの好ましい実施形態において、処方は1若しくはそれ以上の界面活性剤を含んで、組成物のポリマーの溶解性および安定性を増強させ、および組成物が皮膚を湿らせるのを助け、および平滑な均一コーティングを確保する。

【0600】

いくつかの好ましい実施形態において、1若しくはそれ以上の界面活性剤を、一般に、組成物の合計重量に基づいて、少なくとも約 0.5 wt % の量で本発明の組成物に加える。いくつかの好ましい実施形態において、1またはそれ以上の界面活性剤を、組成物の合計重量に基づいて、約 10 wt % 以下、より好ましくは約 7 wt % 以下、なおより好ましくは約 5 wt % 以下、最も好ましくは、約 3 wt % 以下の量で組成物に加える。

40

【0601】

いくつかの好ましい実施形態において、界面活性剤は、ポリアルコキシル化、およびポリエトキシル化ノニオン性界面活性剤を含めたノニオン性界面活性剤である。いくつかの好ましい実施形態において、ノニオン性タイプの界面活性剤：（i）ポリエチレンオキサイド延長ソルビタンモノアルキレート（すなわち、ポリソルベート）；（ii）ポリアルコキシル化アルカノール；（iii）ポリアルコキシル化アルキルフェノール；（iv）ポラキサマー；（v）ポリアルコキシル化エステル；および（vi）アルキルポリグリコシド。

50

【0602】

いくつかの好ましい実施形態において、界面活性剤は両性界面活性剤を含めたノニオン性界面活性剤である。いくつかの好ましい実施形態において、両性界面活性剤は：(i)カルボン酸アンモニウム両性体；および(ii)スルホン酸アンモニウム両性体を含む。

【0603】

いくつかの好ましい実施形態において、界面活性剤はアニオン性界面活性剤（例えば、スルホネート、スルフェート、ホスフェート）およびアミノキサイド（例えば、アルキルおよびアルキルアミドアルキルジアルキルアミノキサイド）である。

【0604】

ビヒクル

10

いくつかの好ましい実施形態において、組成物のための適当な液体ビヒクルは、選択的に、アセトンまたはアルコール、特に、エタノール、2-プロパノールおよびn-プロパノール、およびその混合物のような(C1-C4)アルコール（すなわち低級アルコール）と組み合わせた水を含む。好ましいビヒクルは、注射グレードの水、すなわち、USPグレード「注射用水」であるが、蒸留水および脱イオン水のような、精製水の他の形態は適当であり得る。

【0605】

無傷皮膚への適用のためのいくつかの好ましい実施形態において、エタノール、イソプロパノール、またはn-プロパノールのような低級アルコールを含むのが望ましい。

【0606】

20

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は1若しくはそれ以上の緩衝液を含有する。

【0607】

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、これに限定されるものではないが、保存剤、抗酸化剤、可溶化剤、エモリエント、保湿剤、フラグランス、着色剤、粘着付与剤、可塑剤、浸透増強剤（例えば、ラウリルアルコール、オレイルアルコール、ラウラミドDEA、ピロリドン-5-カルボン酸ラウリル、パルミチン酸アスコルビル、グリセリン、プロピレングリコール、およびテトラグリコール）を含めた1若しくはそれ以上の他の任意成分を含有する。

【0608】

30

いくつかの好ましい実施形態において、投与形態は、水または洗剤で容易に除去することができる、低い粘着性または非粘着性乾燥フィルムを提供する。

【0609】

本発明のいくつかの実施形態において、皮膚への適用は、皮膚浸透性形態中に一定量のメピバカイン塩基、その医薬上許容される塩または混合物が均一に分散した医薬上許容される担体を含む。組成物は瓶または管のようなそのための容器から皮膚に直接的に適用し、引き続いて、所望ならば、保護オーバーレイで被覆することができる。しかしながら、組成物を正しいサイズの不透透性容器に入れて、接着手段または他の適当な固定手段によって皮膚に保持することができる単位用量を生じさせることによって、適用の用量および面積を定量化するのが好ましい。操作において、この組成物は皮膚を通じてメピバカイン

40

を投与して、意図された治療効果を生じる。メピバカインに加えて、投与形態は、全て当分野で公知である、メピバカイン用の浸透増強剤、増粘剤、および他の添加剤を含有することもできる。

【0610】

局所処方

接着性ゲル

本発明のいくつかの実施形態において、医薬組成物は接着性ゲルの形態である。いくつかの実施形態において、接着性ゲルは水溶性の高分子量物質と、水と、水保持剤とを必須の成分として有する。本発明のいくつかの実施形態において、水溶性高分子量物質はゼラチン、澱粉、寒天、マンナン、アルギン酸、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸の塩、デキ

50

ストリン、メチルセルロース、メチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸のコポリマー、アラビアガム、トラガカント、カラヤガム、ローカストビーンガムなどを含むことができる。

【0611】

本発明のいくつかの実施形態において、医薬組成物は接着性ゲルの形態である。いくつかの実施形態において、接着性ゲルは水溶性高分子量物質と、水と、水保持剤とを必須成分として有する。本発明のいくつかの実施形態において、水溶性高分子量物質はゼラチン、澱粉、寒天、マンナン、アルギン酸、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸の塩、デキストリン、メチルセルロース、メチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルビニルエーテル、および無水マレイン酸のコポリマー、アラビアガム、トラガカント、カラヤガム、ローカストビーンガムなどを含むことができる。

10

【0612】

本発明のいくつかの実施形態において、前記物質の金属塩および（有機または無機架橋剤で）架橋された生成物を用いることもできる。

【0613】

本発明のいくつかの実施形態において、1若しくはそれ以上の種類の水溶性高分子量物質を接着性ゲルベースで用いる。水溶性高分子量物質の量は0.25～75%（重量%、以下同じ）、好ましくは3～40%の範囲である。水含有量は好ましくは5～85%、より好ましくは10～60%の範囲である。本発明のいくつかの実施形態において、水保持剤は、接着性ゲルベース中の水含有量が調製物の貯蔵および使用の間に比較的一定のレベルに維持されるように接着性ゲルベース中の水の蒸発を妨げる。本発明のいくつかの実施形態において、水保持剤は、例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールのようなグリコール、または糖を含む。本発明のいくつかの実施形態において、接着性ゲルベース中の水保持剤は好ましくは2～65%、より好ましくは5～60%の範囲である。接着性ゲルにおける水保持の有効性を最大化するために、より大きな水吸収能力を持つ高分子量物質を用いることができる。非限定的例は澱粉およびアクリロニトリルのコポリマー、澱粉およびアクリル酸のコポリマー、澱粉およびスチレンスルホン酸のコポリマー、澱粉およびビニルスルホン酸のコポリマー、ポリビニルアルコールの架橋物、アクリル酸/酢酸ビニルコポリマーのケン化物、およびポリエチレングリコールジアクリレートの架橋物を含む。接着性ゲルベース中の水吸収性高分子量物質の量は、好ましくは0～30%、より好ましくは0.01～20%の範囲である。いくつかの実施形態において、サリチル酸、ヒアルロン酸、オレイン酸N，N-ジエチル-m-トルアミド、ステアリン酸n-ブチル、ベンジルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ポリプロピレングリコール、クロタミトン、セバチン酸ジエチル、N-メチルピロリドン、N-エチルピロリドン、およびラウリルアルコールのような慣用的な吸収剤を含めることができる。いくつかの実施形態において、ゲルベース中の吸収剤を乳化するための界面活性剤を含めることができる。非限定的例はポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、およびソルビタンモノパルミテートである。

20

30

40

【0614】

いくつかの実施形態において、保存剤、抗酸化剤、および他の医薬賦形剤、および補助剤を用いてよい。いくつかの実施形態において、前記成分を含む接着性ゲルベースは好ましくは5～9のpH値を有する。該pHは、必要に応じ、水酸化ナトリウムまたはトリエタノールアミンおよびジイソプロパノールアミンのごときアミンなどのようなアルカリ性物質、または酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、酢酸、およびフタル酸のような酸性物質を加えることによって調整することができる。

【0615】

50

メピバカイン、その（メピバカイン塩酸塩のような）医薬上許容される塩または混合物を含有する皮膚への適用のための本発明の投与形態は、有効量の薬物を前記接着性ゲルベースに加えて、薬物—保持層を調製し、該薬物の含有量は0.25～40%、好ましくは1～20%の範囲であり、次いで、薬物—保持層を適当な支持体上に広げることによって調製することができる。次いで、薬物—保持層を支持体上に広げる。薬物—保持層を水の蒸発から保護するためには、適当な材料から作成されたライナーを該層の表面に付着させてもよい。支持体は好ましくは柔軟性の材料で作成される。そのような材料の非限定的例は不織布、織布、スパンデックス、フランネル、またはこれらの材料とポリエチレンフィルム、ポリエチレングリコールテレフタレートフィルム、ポリ塩化ビニルフィルム、エチレン—酢酸ビニルコポリマーフィルム、ポリウレタンフィルムなどとの積層体を含む。本発明の皮膚への適用のための外用剤は、薬物を定量的に放出することができ、容易に操作され、および長期間適用することができる。

10

【0616】

局所ゲル

本発明の投与形態は局所ゲルの形態で調製することができる。いくつかの実施形態において、局所処方では室温で液体であるが、皮膚に局所投与した場合、身体によって温められると半固体またはゲルとなる。そのような実施形態において、医薬組成物は室温またはそれ以下において透明な生理学的に許容される溶液を含むが、それは体温によって温められると半固体またはゲルを形成する。本実施形態による薬物送達ビヒクルの例は、例えば、ポリ（オキシエチレン）—ポリ（オキシプロピレン）の選択されたテトラ置換エチレンジアミンブロックコポリマーの水溶液から成り、窒素における置換はポリ（オキシプロピレン）ブロックに対するものであって、当該ポリマーはポリ（オキシエチレン）ユニットとして約40～80%およびポリプロピレンユニットとして約20～60%より成り、かつそれは好ましい範囲が7,000～30,000である7,000～50,000の合計平均分子量を有する。そのようなポリマーはBASFによって商標「Tetronic（商標）」ポリオール下で販売されるポリマーに含まれる。他のポリマーは、例えば、プロピレンジアミン、ブチレンジアミン、ペンチレンジアミン、およびヘキシレンジアミンのような適当な開始剤を用いることによる当分野で公知の方法（John Wiley and Sonsによって発行され、R. J. Ceresaによって編集されたBlock and Graft Copolymerization, Vol. 2, 1976）に従って作成することができる。好ましいポリマーは、水に対してポリマーの10～50%の濃度範囲でゲルを形成するものである。本実施形態による薬物送達ビヒクルの好ましい例は、中性pHにおいて約30℃～10℃のゲル化温度にて水中の約15～35%の濃度範囲にわたって熱的にゲル化するTetronic（商標）1307から成る。35%におけるゲル強度は15%ゲルよりもかなり大きい。本実施形態による皮膚へのメピバカインの投与では、系のpHは2～9の範囲とすることができ、好ましいpHの範囲は4～8である。pH、濃度およびゲル化温度は、本発明でカバーされるクラス内に入るいずれかの個々のポリマーについて変化し、およびこれらの因子はこの概念を持つ当業者によって決定できる。薬物送達系のpHは、適切な量の医薬上許容される酸または塩基を加えて、必要なpHを得ることによって調整される。酸または塩基は当業者に知られたいずれのものとするのもできるが、好ましくは、塩酸または水酸化ナトリウムである。

20

30

40

【0617】

一般に、本実施形態によって調製された薬物送達ビヒクルは、約0.01～約20%のメピバカインまたは医薬と、約10～約50%のポリマーと、90～約45%の水とを含有する。しかしながら、特殊な状況においては、該量は投与スケジュールを増加させ、または減少させるように変化させてもよい。

【0618】

所望であれば、薬物送達ビヒクルは、メピバカインに加えて、緩衝剤および保存剤、二亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸塩、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、ホウ酸フェニル水銀、パラベン、ベンジルアルコール、

50

およびフェニルエタノールである、薬物送達ビヒクルで 사용할 ことができる適当な水溶性保存剤を含有してもよい。これらの剤は、0.01～5重量%、好ましくは0.01および2重量%の量で存在させることができる。適当な水溶性緩衝剤は、リン酸、クエン酸、ホウ酸、酢酸、炭酸水素、および炭酸ナトリウムのような、炭酸、リン酸、炭酸水素、クエン酸、ホウ酸、酢酸、およびコハク酸アルカリ若しくはアルカリ土類金属などである。これらの剤は、2～9の間、好ましくは4～8の間の系のpHを維持するのに十分な量で存在させることができる。それ自体、緩衝剤は、合計組成物の重量／重量ベースで5%程度とすることができる。

【0619】

いずれの医薬上活性な物質も本発明の本実施形態に従って、薬物送達系で送達することができる。好ましくは、メピバカインは水溶性である。また、メピバカインは不溶性であってもよく、およびポリマービヒクルに懸濁させることができる。

【0620】

薬物送達ビヒクルまたは医薬組成物のゲル化温度は、イオン強度を修飾することによって変調することができる。これは、塩化ナトリウム、塩化カリウム、またはその混合物のような医薬上許容される塩、または硫酸ナトリウムのような適当なアルカリ金属塩などを加えることによってなすことができる。典型的には、先に述べたように、本液体薬物送達系は、重量／重量ベースで約0.01～約10%のメピバカインを含有する。

【0621】

本実施形態による薬物送達系の調製は以下のように行うことができる。本発明のテロン酸ポリマー系は低温で良好に溶解するので、可溶化の好ましい方法は、必要な量のポリマーを一定量の用いるべき水に加えることである。一般に、振盪によってポリマーを湿潤化した後、混合物に蓋をし、約0℃～10℃の冷チャンパー中に、または恒温容器中に入れ、ポリマーを溶解する。混合物を攪拌または振盪して、ポリマーのより迅速な溶液をもたらすことができる。次いで、メピバカイン、および緩衝液、塩、および保存剤のような種々の添加剤を加え、溶解させる。最終の所望のpH調整は、塩酸または水酸化ナトリウムのような適切な酸または塩基を加えることによってなすことができる。それから溶液が注がれる瓶、ボールローラー、ドロップパータイプの適用、エアロゾル化された、またはエアロゾル化されていないスプレーなどのような、いずれの便宜な方法を用いて、医薬組成物を皮膚に適用することもできる。

【0622】

いくつかの好ましい実施形態において、局所投与形態は浸透増強剤を有する。いずれの量の浸透増強剤を用いてもよい。浸透増強剤の量は、投与形態中のメピバカインの濃度、求められる浸透速度、望まれる効果の開始、メピバカイン（例えば、塩基または塩）の性質、投与形態（ゲル、クリーム、エマルゲル、ローション、パッチ）の性質、他の賦形剤の存在に依存して変化する。

【0623】

局所投与形態の調製で用いられる浸透増強剤の例は、これに限定されるものではないが、カプリン酸、カプリル酸、ドデシル酸、オレイン酸のようなグリセリンの脂肪酸エステル、イソスルバイドの脂肪酸エステル、スクロース、ポリエチレングリコール、カプロイルラクチル酸、ラウレスー2、ラウレスー2酢酸、ラウレスー2安息香酸、ラウレスー3カルボン酸、ラウレスー4、ラウレスー5カルボン酸、オレスー2、ピログルタミン酸オレイン酸グリセリル、オレイン酸グリセリル、N-ラウロイルサルコシン、N-ミリストイルサルコシン、N-オクチル-2-ピロリドン、ラウラミノプロピオン酸、ポリプロピレングリコール-4-ラウレスー2、ポリプロピレングリコール-4-ラウレスー5-ジメチル-1ラウラミド、ラウラミドジエタノールアミン、ピログルタミン酸ラウリル、モノラウリン酸グリセリル、モノカプリル酸グリセリル、モノカプリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、モノラウリン酸ソルビタン、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、オクタノール、ラウリルアルコール）、アミド（ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド）、アニオン性界面活性剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ラウリ

10

20

30

40

50

ル硫酸ナトリウム)、アゾン(例えば、ラウロカプラム、アザシクロアルカノン)、カチオン性界面活性剤(例えば、ホウ酸セチルトリメチルアンモニウム)、脂肪酸(例えば、オレイン酸、ウンデカン酸)、ノニオン性界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレンー16-アセチルエーテル)、ポリオール(例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール)、ピロリドン(例えば、ドデシルピロリドン、メチルピロリドン)、スルホキシド(例えば、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド)、テルペン(例えば、メントール、チモール、リモネン、テルピノレン、メントン)、双性イオン性界面活性剤(例えば、硫酸ドデシルジメチルアンモニオプロパン)、尿素、シクロデキストリン、メントン、1-(1-アダマンチル)-2-ピリジノン、R-3-アミノ-1-ヒドロキシ-2-ピロリドン、および1-(4-ニトロフェニル)-ピロリドン-2, 5-ジオン、界面活性剤(例えば、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、ノニオン性界面活性剤)、胆汁酸塩(例えば、タウロコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、タウログリココール酸ナトリウム)、二元系(例えば、プロピレングリコール、オレイン酸、1, 4-ブタンジオール、リノール酸)を含む。

【0624】

本発明の投与形態は、メピバカインの皮膚における滞留を増加させ、および/または投与形態の作用の持続を増強させるために、エピネフリン、ナファゾリン、フェニレフリン、またはテトラヒドロゾリンのようなアルファアドレナリン作動性アゴニスト、または血管収縮剤を含んでもよい。

【0625】

本発明の投与形態の浸透増強剤および機能的賦形剤は、本発明の医薬上許容される投与形態を達成するためにいずれの量にて、かついずれの組合せにて用いてもよい。いくつかの実施形態において、浸透増強剤および/または機能的賦形剤は、w/wベースで、投与形態の98%まで、または95%まで、または90%まで、または80%まで、または60%まで、または40%まで、または20%まで、または10%まで含むことができる。他の実施形態において、浸透増強剤および/または機能的賦形剤は、w/wベースで、投与形態の9%まで、8%まで、7%まで、6%まで、4%まで、2%まで、1%まで、0.5%まで、または0.1%まで含むことができる。

【0626】

局所投与形態の調製で用いられる浸透増強剤および機能的賦形剤の他の例は、これに限定されるものではないが、エトキシジグリコールオレエート(Softcutol(商標)O)、エトキシジグリコール(Transcutol(商標)CG)、ブチレングリコールココエート(Cocoate BG)、グリセリルベヘネート、Emulfree(商標)P、Brj-35(商標)(ポリオキシエチレングリコールドデシルエーテルまたはポリオキシエチレンラウリルエーテル)、ポリオキシエチレン2-オレイルエーテル(Brij-92(商標))、ポリオキシエチレン-2-ステアリルエーテル(Brij-72(商標))、精油、カユプテ油、ショウノウ、(-)カルボン、カルバクロール、セトステアリルイソノナノエート、シネオール、丁子油、カプリロカプリン酸コシル、d-リモネン、デコデシルメチルスルホキシド、オレイン酸デシル、スルホコハク酸ジオクチル、ユーカリプトール、ユーカリプトール、ユーゲノール、ゲラニオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ラブラファック、ラブラゾール、メントール、レモンガラス油、レモン油、中鎖トリグリセリド、オクチルドデカノール、オレイン酸、オレイルアルコール、オレイン酸オレイル、ペパーミント油、ポリオキシ20、セトステアリルエーテル、プロピレングリコール、テルピネオール、トランスクトール、Pluronic(商標)F127およびPluronic(商標)F68(すなわち、ポロキサマー)、2-(2-エトキシエトキシ)エタノール(ジエチレングリコールモノエチルエーテルまたはTranscutol(商標)P)、オレイン酸、リノレイン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノラウリン酸プロピレングリコール、ラウリン酸プロピレングリコール、2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン、ポリビニルピ

ロリドン、カプリロカプロイルマクロゴール8グリセリド、およびオレイルマクロゴール6グリセリドを含む。

【0627】

本発明の投与形態の浸透増強剤および機能的賦形剤は、各々、全ての目的で、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、the Technical Literature, Pharmaceutical Technology, 2007年11月に引用されたWilliams AC and Barry BW, Penetration Enhancers, Advanced Drug Delivery Reviews 2004; 56: 603-18およびOsborne DW and Henke JJ, Skin Penetration Enhancersに言及されたものも含むことができる。

10

【0628】

APIFIL (商標)、EMULCIRE (商標) 61 WL 2659、GELOT (商標) 64、PLUROL (商標) STEARIQUE WL 1009、TEFOS E (商標) 63、TEFOSE (商標) 1500、PLUROL (商標) DIISOSTEARIQUE、SEDEFOS (商標) 75を含めた乳化剤。

【0629】

CAPRYOL (商標) 90、CAPRYOL (商標) PGMC、LABRAFIL (商標) M 1944 CS、LABRAFIL (商標) M 2125 CS、LABRAFIL (商標) M 2130 CS、LABRASOL (商標)、LAUROGLYCOL (商標) 90、LAUROGLYCOL (商標) FCC、PLUROL (商標) OLEIQUE CC 497を含めた可溶化剤。

20

【0630】

COMPRITOL (商標) 888 (ベヘン酸グリセリル)、GELEOL (商標) (モノステアリン酸グリセリル)、MONOSTEOL (商標) (プロピレングリコール)を含めた増粘剤。

【0631】

ニペラルゴンピ酸プロピレングリコール、イソステアリン酸イソステアリル、ミリスチン酸オクチルドデシルを含めたエモリエント。

【0632】

カプリロカプロイルマクロゴールグリセリド、モノカプリン酸プロピレングリコール、ジオレイン酸ポリグリセリル-6を含めた界面活性剤および共界面活性剤。

30

【0633】

局所投与形態の調製で用いられる他の機能的医薬賦形剤 (例えば、適当な浸透増強剤、エモリエント、増粘剤、可溶化剤、乳化剤、および佐剤) および種々の加工助剤が、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、FDA EAFUSデータベース; FDA食品添加物の現状一覧表 (FDA Food Additives Status List); FDA GRASリストおよびデータベース; FDA着色添加物の現状一覧表 (FDA Color Additive Status List); FDA不活性成分データベース (FDA Inactive Ingredients Database); Rowe, Sheskey and Owen, 医薬品添加物ハンドブック (Handbook of Pharmaceutical Excipients), APHA Publications; 5th edition (2006); グッドマンおよびギルマンの治療学の薬理学的基礎 (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics) (Brunton, Lazo and Parker, eds. 11th ed, McGraw Hill (2005); Remington: 薬学の科学と実践 (The Science and Practice of Pharmacy), 第21版, Lippincott Williams & Wilkins (2005); Martindale: 完全医薬品集 (The Complete Drug Reference), 35

40

50

th Edition, Pharmaceutical Press (2007); 米国薬局方—国民医薬品集 (United States Pharmacopeia—National Formulary) (USP—NF), (USP 30—NF25, 2007), 国際化学物質安全性計画 (the International Programme on Chemical Safety); Health Canada's List of Acceptable Non-medicinal Ingredients; Allured, M, 2009 マカッチャンの機能性材料 (McCutcheon's Functional Materials), McCutcheon's Publications (2009年、4月1日); および Allured, M. 2009 マカッチャンの乳化剤および洗剤 (McCutcheon's Emulsifiers and Detergents), McCutcheon's Publications, 2009年4月1日を含めた先行技術に記載されている。

10

【0634】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は(一)カルボン、Br i j 35、Dーリモネン、オイカリプトール、オイゲノール、ゲラニオール、イソプロピル、ミリスレート、ラブラゾール、メントール、メントン、オレイン酸、DMSO、およびトランスクトールPから成る群から選択される浸透増強剤を含む半固体投与形態である。

【0635】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は約0.01%~約5%、より好ましくは約0.1%~約2%、最も好ましくは約0.2%~約1%の(一)カルボンを含む半固体投与形態である。

20

【0636】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は約0.01%~約5%、より好ましくは約0.1%~約2%、最も好ましくは約0.2%~約1%のポリオキシエチレンラウリルエーテル(例えば、Br i j -35(商標))を含む半固体投与形態である。

【0637】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は約0.01%~約8%、より好ましくは約0.1%~約6%、最も好ましくは約0.2%~約4%のポリオキシエチレンラウリルエーテル(例えば、Br i j -35(商標))を含む半固体投与形態である。

【0638】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は約0.01%~約8%、より好ましくは約0.1%~約6%、最も好ましくは約0.2%~約4%のオイカリプトールを含む半固体投与形態である。

30

【0639】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は約0.01%~約5%、より好ましくは約0.1%~約4%、最も好ましくは約0.2%~約1%のオイゲノールを含む半固体投与形態である。

【0640】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は約0.01%~約8%、より好ましくは約0.1%~約6%、最も好ましくは約0.2%~約4%のゲラニオールを含む半固体投与形態である。

40

【0641】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は約0.01%~約8%、より好ましくは約0.1%~約6%、最も好ましくは約0.2%~約4%のミリスチン酸イソプロピルを含む半固体投与形態である。

【0642】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は約0.1%~約10%、より好ましくは約0.1%~約8%、最も好ましくは約0.2%~約5%のミリスチン酸イソプロピルを含む半固体投与形態である。

【0643】

50

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は約 0.01%～約 5%、より好ましくは約 0.1%～約 4%、最も好ましくは約 0.2%～約 2%のメントールを含む半固体投与形態である。

【0644】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は約 0.01%～約 5%、より好ましくは約 0.1%～約 4%、最も好ましくは約 0.2%～約 2%のメントンを含む半固体投与形態である。

【0645】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は 0.01%～約 8%、より好ましくは約 0.1%～約 6%、最も好ましくは約 0.2%～約 4%のオレイン酸を含む半固体投与形態である。

10

【0646】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は約 0.1%～約 10%、より好ましくは約 0.1%～約 8%、最も好ましくは約 0.2%～約 5%のジエチレングリコールモノエチルエーテル（例えば、Transcutol（商標）P）を含む半固体投与形態である。

【0647】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は約 0.1%～約 50%、より好ましくは約 0.5%～約 40%、なおより好ましくは約 1%～約 30%、最も好ましくは約 3%～約 20%のDMSOを含む半固体投与形態である。

20

【0648】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は約 0.1mg～約 4mg、より好ましくは約 0.2mg～約 3mg、なおより好ましくは約 0.5mg～約 2mg、最も好ましくは約 0.5mg～約 1mgの適用当たりのDMSO用量を含む半固体投与形態である。

【0649】

いくつかのより好ましい実施形態において、局所投与は約 0.1mg～約 40mg、より好ましくは約 0.2mg～約 30mg、なおより好ましくは約 0.5mg～約 15mg、最も好ましくは約 0.5mg～約 8mgの日当たりのDMSO用量を含む半固体投与形態である。

30

【0650】

皮膚への適用のための他の処方

本発明のいくつかの実施形態において、皮膚への適用はその中に本発明のメピバカインが取り込まれて、メピバカインならびに他の任意の活性剤が適切な濃度にて皮膚に送達されるのを可能とする約 1%～約 99.9%の皮膚科学上許容される担体の医薬組成物を含む。

【0651】

該担体は 1 若しくはそれ以上の皮膚科学上許容される固体、半固体、または液体の充填剤、希釈剤、溶媒、エクステンダーなどを含有してもよい。該担体は固体、半固体、または液体であってよい。いくつかの実施形態において、好ましい担体は実質的に半固体である。該担体はそれ自体が不活性とすることができるか、またはそれがそれ自身の皮膚科学的利点を保有することができる。担体の濃度は選択された担体およびメピバカイン、および任意成分の意図された濃度で変化させることができる。

40

【0652】

適当な担体は皮膚科学上許容できる慣用的なまたはそうでなければ公知の担体を含む。担体は物理的かつ化学的に本明細書中に記載された必須の成分と混和性とするべきであり、本発明の組成物に関連する安定性、効能または他の使用利点を過度に損なうものであってはならない。本発明の組成物の好ましい成分は、通常の使用状況下で組成物の効能を実質的に低下させる相互作用が無いような方法で混合できるべきである。

【0653】

50

本発明で利用される担体のタイプは、組成物で望まれる生成物形態のタイプに依存する。主題の発明で有用な局所組成物は、当分野で知られた多種多用の生成物の形態に製造することができる。これらはこれに限定されるものではないが、ローション、クリーム、ゲル、スティック、スプレー、軟膏、油、フォーム、粉末、およびペーストを含む。これらの生成物形態は、これに限定されるものではないが、溶液、エアロゾル、エマルジョン、ゲル、固体、およびリポソームを含めた数種類の担体を含んでよい。

【0654】

好ましい担体は皮膚科学的に許容される親水性希釈剤を含有する。本明細書中で用いるように、「希釈剤」は粒状物質が分散でき、溶解でき、またはそうでなければ一体化することができる物質を含む。親水性希釈剤の非限定的例は水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、MW 200-600 g/mol）、ポリプロピレングリコール（例えば、MW 425-2025 g/mol）、グリセロール、ブチレングリコール、1, 2, 4-ブタントリオール、ソルビトールエステル、1, 2, 6-ヘキサントリオール、エタノール、イソプロパノール、ソルビトールエステル、ブタンジオール、エーテルプロパノール、エトキシ化エーテル、プロポキシ化エーテル、およびその組合せを含めた、低級一価アルコール（例えば、C₁-C₄）および低分子量グリコール、およびポリオールのような有機親水性希釈剤である。水が好ましい希釈剤である。組成物は、好ましくは、約60%~約99.99%の親水性希釈剤を含む。

10

【0655】

主題の発明による溶液は、典型的には、皮膚科学的に許容される親水性希釈剤を含む。主題の発明で有用な溶液は、好ましくは、約60%~約99.99%の親水性希釈剤を含有する。

20

【0656】

主題の発明によるエアロゾルは、先に記載したようにプロペラントを溶液に加えることによって形成することができる。例示的なプロペラントはクロロ臭素化されたより低い分子量の炭化水素を含む。エアロゾルは、典型的には、スプレー式製品として皮膚に適用される。

【0657】

好ましい担体は親水性成分、例えば、水または他の親水性希釈剤を含む親水性相、および疎水性成分、例えば、脂質、油、または油状物質を含む疎水性相を含むエマルジョンを含む。当業者によく知られているように、親水性相は疎水性相に分散させ、またはその逆を行って、組成物の成分に依存して、各々、親水性または疎水性の分散され、かつ連続的な相を形成する。エマルジョン技術において、用語「分散した相」は当業者によく知られた用語であり、それは、当該相が連続相に懸濁し、または連続相によって囲まれた小さな粒子または液滴として存在することを意味する。分散した相は内部または不連続相としても知られている。エマルジョンは水中油型エマルジョン、またはシリコーン中水型エマルジョンのような油中水型エマルジョンであってよく、または（例えば、三重または他の多相エマルジョン中に）それを含んでもよい。水中油型エマルジョンは、典型的には、約1%~約50%の分散した疎水性相および約1%~約98%の連続親水性相を含み；油中水型エマルジョンは、典型的には、約1%~約98%の分散した親水性相および約1%~約50%の連続疎水性相を含む。エマルジョンはゲルネットワークを含んでもよい。好ましいエマルジョンは以下にさらに記載する。

30

40

【0658】

いくつかの実施形態において、皮膚への投与のための組成物は、これに限定されるものではないが、ローションおよびクリームを含み、皮膚科学上許容されるエモリエントを含んでよい。そのような組成物は、好ましくは、約2%~約50%のエモリエントを含有する。エモリエントは皮膚を滑らかにし、皮膚の平滑性および柔軟性を増加させ、皮膚の乾燥を妨げ、または緩和し、および/または皮膚を保護する傾向がある。エモリエントは典型的には水-非混和性の油状またはワックス状物質である。エモリエントの非限定的例は本明細書中に記載されている。

50

【0659】

本発明のいくつかの実施形態によるローションおよびクリームは、好ましくは、溶液担体系および1若しくはそれ以上のエモリエントを含む。ローションは、典型的には、約1%～約20%、好ましくは約5%～約10%のエモリエント；約50%～約90%、好ましくは約60%～約80%の水を含む。クリームは、典型的には、約5%～約50%、好ましくは約10%～約20%のエモリエント；および約45%～約85%、好ましくは約50%～約75%の水を含む。

【0660】

本発明のいくつかの実施形態による軟膏は、動物または植物油、または半固体炭化水素（油性）の単純な担体基剤；水を吸収してエマルジョンを形成する吸収軟膏基剤；または水溶性担体、例えば、水溶性溶液担体を含んでよい。軟膏はさらに増粘剤を含んでよい。例えば、軟膏は約2%～約10%のエモリエント；および約0.1%～約2%の増粘剤を含んでよい。増粘剤の非限定的例は本明細書中に記載されている。

10

【0661】

本発明のいくつかの実施形態による好ましい局部組成物はエマルジョンを含む。本発明のエマルジョンは1若しくはそれ以上の以下のものを含有してよい：

a) 疎水性成分

本発明のいくつかの実施形態によるエマルジョンは、脂質、油、油状、または他の疎水性成分を含む疎水性相を含有する。本発明の組成物は、好ましくは、約1重量%～約50重量%、好ましくは約1重量%～約30重量%、より好ましくは約1重量%～約10重量%の疎水性成分の組成物を含む。疎水性成分は動物、植物、または石油に由来するものであってよく、天然または合成（すなわち、人造）であってよい。好ましい疎水性成分は実質的に水不溶性、より好ましくは本質的に水不溶性である。

20

【0662】

適当な疎水性成分の非限定的例は以下のものから成る群から選択されるものを含む：

(1) ペテロラタム液体としても知られ、石油から得られる液体炭化水素の混合物である鉱油。

【0663】

(2) ワセリンとしても知られ、非直鎖固体炭化水素および高沸点液状炭化水素のコロイド系であり、液状炭化水素の大部分はミセル内部に保持されているペテロラタム。

30

【0664】

(3) 約7～約40の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖炭化水素。これらの炭化水素物質の非限定的例はドデカン、イソドデカン、スクアラン、コレステロール、水素化ポリイソブチレン、ドコサン、ヘキサデカン、イソヘキサデカンを含む。 C_{7-40} 分岐鎖炭化水素、例えば、 C_{13-14} イソパラフィンである C_{7-40} イソパラフィンも有用である。

【0665】

(4) 直鎖および分岐鎖物質ならびに芳香族誘導体（本明細書中で用いるように、疎水性成分への言及において、モノーおよびポリーカルボン酸は直鎖、分岐鎖およびアリールカルボン酸を含む）を含めた C_1-C_{30} カルボン酸の、および C_2-C_{30} ジカルボン酸の C_1-C_{30} アルコールエステル。非限定的例はセバチン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸メチル、プロピオン酸ミリスチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、ネオペンタン酸イソデシル、マレイン酸ジ-2-エチルヘキシル、パルミチン酸セチル、ミリスチン酸ミリスチル、ステアリン酸ステアリル、ステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸メチル、ステアリン酸セチル、ベヘニルベヘンレート、マレイン酸ジオクチル、セバチン酸ジオクチル、アジピン酸ジイソプロピル、オクタン酸セチル、ジリノールジイソプロピルを含む。

40

【0666】

(5) C_1-C_{30} カルボン酸のモノー、ジ-およびトリグリセリド、例えば、カブ

50

リル酸／カプリン酸トリグリセリド、PEG-6カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド、PEG-8カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド。

【0667】

(6) $C_{1}-C_{30}$ カルボン酸のアルキレングリコールエステル、例えば、エチレングリコールモノーおよびジエステル、および $C_{1}-C_{30}$ カルボン酸のプロピレングリコールモノーおよびジエステル、例えば、エチレングリコールジステアレート。

【0668】

(7) これまでの物質のプロポキシ化およびエトキシ化誘導体。

【0669】

(8) 糖および関連物質の $C_{1}-C_{30}$ モノーおよびポリーエステル。これらのエステルは糖またはポリオール部位および1若しくはそれ以上のカルボン酸部位から誘導される。構成酸および糖に依存して、これらのエステルは室温において液体または固体のいずれかの形態とすることができる。液状エステルの例は：テトラオレイン酸グルコース、大豆脂肪酸（不飽和）のグルコーステトラエステル、混合大豆油脂肪酸のマンノーステトラエステル、オレイン酸のガラクトーステトラエステル、リノール酸のアラビノーステトラエステル、キシローステトラリノレート、ペンタオレイン酸ガラクトース、テラオレイン酸ソルビトール、不飽和大豆脂肪酸のソルビトールヘキサエステル、ペンタオレイン酸キシリトール、テトラオレイン酸スクロース、ペンタオレイン酸スクロース、ヘキサオレイン酸スクロース、ヘパトオレイン酸スクロース、オクタオレイン酸スクロース、およびその混合物を含む。固体エステルの例は：カルボン酸エステル部位が1：2のモル比であるパルミトオレートおよびアラキデートであるソルビトールヘキサエステル；カルボン酸エステル部位が1：3のモル比であるリノレートおよびベヘネートであるラフィノースのオクタエステル；エステル化カルボン酸部位が3：4のモル比であるヒマワリ種子油脂肪酸およびリグノセレートであるマルトースのヘプタエステル；エステル化カルボン酸部位が2：6のモル比であるオレートおよびベヘネートであるスクロースのオクタエステル；およびエステル化カルボン酸部位が1：3：4のモル比であるラウレート、リノエートおよびベヘネートであるスクロースのオクタエステルを含む。好ましい固体物質は、エステル化度が7～8であって、脂肪酸部位が C_{18} モノーおよび／またはジ不飽和であってベヘン酸であり、1：7～3：5の不飽和：ベヘン酸のモル比率であるスクロースポリエステルである。特に好ましい固体糖ポリエステルは、分子中に約7つのベヘン酸脂肪酸部位、および約1つのオレイン酸部位があるスクロースのオクタエステルである。他の物質はスクロースの綿実油または大豆油脂肪酸エステルを含む。

【0670】

(9) オルガノポリシロキサン油。該オルガノポリシロキサン油は揮発性、不揮発性、または揮発性および不揮発性シリコンの混合物であってよい。この関係で用いられる用語「不揮発性」とは、雰囲気条件下で液体であるシリコンをいう。この関係で用いられる用語「揮発性」とは全ての他のシリコン油をいう。適当なオルガノポリシロキサンは、広い範囲の揮発性および粘度にわたる多種多用のシリコンから選択することができる。不揮発性ポリシロキサンが好ましい。適当なオルガノポリシロキサン油の例はポリアルキルシロキサン、環状ポリアルキルシロキサン、およびポリアルキルアリールシロキサンを含む。

【0671】

本明細書中で用いるのに好ましいのはポリアルキルシロキサン、アルキル置換ジメチコン、シクロメチコン、トリメチルシロキシシリケート、ジメチコノール、ポリアルキルアリールシロキサン、およびその混合物から成る群から選択されるオルガノポリシロキサンである。本明細書中で用いるのにより好ましいのはポリアルキルシロキサンおよびシクロメチコンである。ポリアルキルシロキサンの中で好ましいのは米国特許第5,968,528号明細書に記載されたジメチコンである。

【0672】

(10) 植物油および水素化植物油。植物油および水素化植物油の例はサフラワー油、

10

20

30

40

50

ヒマシ油、ココナッツ油、綿実油、メンハーデン油、パーム核油、ヤシ油、落花生油、大豆油、菜種油、亜麻仁油、米糠油、パイン油、ゴマ油、ヒマワリ種子油、水素化サフラワー油、水素化ヒマシ油、水素化ココナッツ油、水素化綿実油、水素化メンハーデン油、水素化パーム核油、水素化ヤシ油、水素化落花生油、水素化大豆油、水素化菜種油、水素化亜麻仁油、水素化米糠油、水素化ゴマ油、水素化ヒマワリ種子油、およびその混合物を含む。

【0673】

(11) 動物油脂、例えば、ラノリンおよびその誘導体、タラ肝油。

【0674】

(12) ポリプロピレングリコールの $C_4 - C_{20}$ アルキルエーテル、ポリプロピレングリコールの $C_1 - C_{20}$ カルボン酸エステル、およびジ- $C_8 - C_{30}$ アルキルエーテルも有用である。これらの物質の非限定的例はPPG-14ブチルエーテル、PPG-15ステアシルエーテル、ジオクチルエーテル、ドデシルオクチルエーテル、およびその混合物を含む。

10

【0675】

b) 親水性成分

いくつかの実施形態において、本発明のエマルジョンは親水性成分、例えば、水または他の親水性希釈剤も含む。かくして、親水性相は、水、または水および1若しくはそれ以上の水溶性または水分散性成分を含むことができる。水を含む親水性成分が好ましい。

20

【0676】

(c) 他の成分

いくつかの実施形態において、本発明のエマルジョンおよび他の局所組成物は、本明細書中に開示されたような種々の他の成分を含んでよい。当業者によって理解されるように、所与の成分は、組成物中の成分の親水性に依存して、親水性相または疎水性相いずれかに主として分配される。

【0677】

本発明のエマルジョンは、好ましくは、乳化剤、界面活性剤、構造化剤、および増粘剤から選択される1若しくはそれ以上の化合物を含む。

【0678】

(1) 乳化剤／界面活性剤

30

エマルジョンは、一般的には、不連続相を連続相内に分散し、および懸濁させるのを助けるために乳化剤および／または界面活性剤を含有してよい。多種多用のそのような剤を使用することができる。公知の、または慣用的な乳化剤／界面活性剤を組成物で用いることができ、但し、選択された剤は組成物の必須の成分と科学的かつ物理的に適合するものとし、および所望の分散特徴を提供するものとする。適当な剤は非シリコーン含有乳化剤／界面活性剤、シリコーン乳化剤／界面活性剤、およびその混合物を含む。

【0679】

好ましい実施形態において、組成物は親水性乳化剤または界面活性剤を含む。本発明の組成物は、好ましくは、約0.05%～約5%、より好ましくは約0.05%～約1%の少なくとも1つの親水性界面活性剤を含む。

40

【0680】

好ましい親水性界面活性剤はノニオン性界面活性剤から選択される。本明細書中で有用なノニオン性界面活性剤の中には、長鎖アルコール、例えば、 C_{8-30} アルコールと糖または澱粉ポリマーとの縮合物、すなわち、グリコシドと広く定義することができるものがある。それからアルキル基を誘導することができる長鎖アルコールの例はデシルアルコール、セチルアルコール、ステアシルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコールなどを含む。これらの界面活性剤の商業的に入手可能な例はデシルポリグリコシドおよびラウリルポリグリコシドを含む。

【0681】

他の有用なノニオン性界面活性剤は、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物（すなわ

50

ち、脂肪酸のアルキレンオキシドエステル)を含む。他のノニオン性界面活性剤はアルキレンオキシドと脂肪アルコールとの縮合物(すなわち、脂肪アルコールのアルキレンオキシドエーテル)である。なお他のノニオン性界面活性剤はアルキレンオキシドと脂肪酸および脂肪アルコールとの縮合物である[すなわち、ポリアルキレンオキシド部分は脂肪酸で1つの末端上でエステル化されており、および脂肪アルコールで他の末端でエーテル化されている(すなわち、エーテル結合を介して連結)]。これらのアルキレンオキシドから誘導されたノニオン性界面活性剤の非限定的例はセテスー6、セテスー10、セテスー12、セテアレスー6、セテアレスー10、セテアレスー12、ステアレスー6、ステアレスー10、ステアレスー12、PEG-6ステアレート、PEG-10ステアレート、PEG-100ステアレート、PEG-12ステアレート、PEG-20グリセリルステアレート、PEG-80牛脂脂肪酸グリセリル、PEG-10ステアリン酸グリセリル、PEG-30ヤシ脂肪酸グリセリル、PEG-80ヤシ脂肪酸グリセリル、PEG-200牛脂脂肪酸グリセリル、ジラウリン酸PEG-8、ジステアリン酸PEG-10、およびその混合物を含む。

10

【0682】

なお他の有用なノニオン性界面活性剤はポリヒドロキシ脂肪酸アミド界面活性剤を含む。

【0683】

ノニオン性界面活性剤の中で好ましいのは、ステアレスー21、セテアレスー20、セテアレスー12、ヤシ脂肪酸スクロース、ステアレスー100、ステアリン酸PEG-100、およびその混合物から成る群から選択されるものである。

20

【0684】

本明細書中で用いるのに適した他のノニオン性界面活性剤は糖エステルおよびポリエステル、アルコキシル化糖エステルおよびポリエステル、 C_1-C_{30} 脂肪アルコールの C_1-C_{30} 脂肪酸エステル、 C_1-C_{30} 脂肪アルコールの C_1-C_{30} 脂肪酸エステルのアルコキシル化誘導体、 C_1-C_{30} 脂肪アルコールのアルコキシル化エーテル、 C_1-C_{30} 脂肪酸のポリグリセリルエステル、ポリオール、 C_1-C_{30} エステル、ポリオールの C_1-C_{30} エーテル、アルキルホスフェート、ポリオキシアルキレン脂肪エーテルホスフェート、脂肪酸アミド、ラクチル酸アシル、およびその混合物を含む。これらの非-ケイ素-含有乳化剤の非限定的例は：ポリエチレングリコール20ソルビタンモノラウレート(ポリソルベート20)、ポリエチレングリコール5ソーヤステロール、ステアレスー20、セテアレスー20、PPG-2メチルグルコースエーテルジステアレート、セテスー10、ポリソルベート80、リン酸セチル、リン酸セチルカリウム、ジエタノールアミンセチルホスフェート、ポリソルベート60、ステアリン酸グリセリル、ポリオキシエチレン20ソルビタントリオレート(ポリソルベート85)、モノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン4ラウリルエーテルナトリウムステアレート、イソステアリン酸ポリグリセリル、ラウリン酸ヘキシル、ジステアリン酸PEG-2メチルグルコースエーテル、ステアリン酸PEG-100、およびその混合物を含む。

30

【0685】

本明細書中で有用なもう1つの乳化剤は、ソルビタンまたはソルビトール脂肪酸エステルおよびスクロース脂肪酸エステルの混合物に基づいた脂肪酸エステルブレンドである。好ましい脂肪酸エステル乳化剤は、ソルビタンまたはソルビトール $C_{16}-C_{20}$ 脂肪酸エステルとスクロース $C_{10}-C_{16}$ 脂肪酸エステル、特にステアリン酸ソルビタンおよびヤシ脂肪酸スクロースとのブレンドである。

40

【0686】

本明細書中で有用な親水性界面活性剤は、別法として、または加えて、当分野で公知のもののような、多種多用のカチオン性、アニオン性、双性イオン性、および両性界面活性剤のいずれかを含むことができる。例えば、Allured, M. 2009 マカッチャンの乳化剤および洗剤(McCutcheon's Emulsifiers and Detergent), McCutcheon's Publications, 200

50

9年4月1日参照。

【0687】

本明細書中で有用な例示的なカチオン性界面活性剤は、米国特許第5,968,528号明細書に開示されたものを含む。本明細書中で有用なカチオン性界面活性剤は、第四級アンモニウム塩、およびアミノアミドのようなカチオン性アンモニウム塩を含む。

【0688】

多種多用のアニオン性界面活性剤もまた本明細書中で有用である。例えば、米国特許第5,968,528号参照。アニオン性界面活性剤の非限定的例はイセチオン酸アルコイル（例えば、 $C_{12}-C_{30}$ ）、アルキルおよびアルキルエーテルスルフェートおよびその塩、アルキルおよびアルキルエーテルホスフェートおよびその塩、アルキルメチルタウレート（例えば、 $C_{12}-C_{30}$ ）、および脂肪酸の石鹸（例えば、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウムまたはカリウム塩）を含む。

【0689】

両性および双性イオン性界面活性剤もまた本明細書中で有用である。本発明の組成物で用いることができる両性および双性イオン性界面活性剤の例は、脂肪酸基を直鎖または分岐鎖とすることができ、かつ脂肪族置換基の1つが約8〜約22の炭素原子を含有し（好ましくは、 C_8-C_{18} ）、および1つがアニオン性水可溶化基、例えば、カルボキシ、スルホネート、スルフェート、ホスフェート、またはホスホネートである脂肪族第二級および第三級アミンの誘導体として広く記載されたものである。その例はアルキルイミノアセテート、およびイミノジアルカノエートおよびアミノアルカノエート、イミダゾリニウムおよびアンモニウム誘導体である。他の適当な両性および双性イオン性界面活性剤は、ベタイン、スルタイン、ヒドロキシルスルタイン、アルキルサルコシネート（例えば、 $C_{12}-C_{30}$ ）、およびアルカノイルサルコシネートから成る群から選択されるものである。

【0690】

いくつかの実施形態において、本発明の好ましいエマルジョンはシリコーン含有乳化剤または界面活性剤である。多種多用のシリコーン乳化剤が本明細書中で有用である。これらのシリコーン乳化剤は、典型的には、シリコーン界面活性剤として当業者にやはり知られた、有機的に修飾されたオルガノポリシロキサンである。有用なシリコーン乳化剤はジメチコンコポリオールを含む。これらの物質は、ポリエチレンオキサイド鎖、ポリプロピレンオキサイド鎖、これらの鎖の混合物、およびエチレンオキサイドおよびプロピレンオキサイド双方から誘導された部位を含有するポリエーテル鎖のような、ポリエーテル側鎖を含むように修飾されているポリジメチルシロキサンである。他の例はアルキル修飾ジメチコンコポリオール、すなわち、 C_2-C_{30} ペンダント側鎖を含有する化合物を含む。なお他の有用なジメチコンコポリオールは、種々のカチオン性、アニオン性、両性、および双性イオン性ペンダント部位を有する物質を含む。

【0691】

本明細書中で乳化剤として有用なジメチコンコポリオールおよび他のシリコーン界面活性剤の非限定的例は、ペンダントポリエチレンオキシド側鎖を持つポリジメチルシロキサンポリエーテルコポリマー、ペンダントポリプロピレンオキシド側鎖を持つポリジメチルシロキサンポリエーテルコポリマー、ペンダント混合ポリエチレンオキシドおよびポリプロピレンオキシド側鎖を持つポリジメチルシロキサンポリエーテルコポリマー、ペンダント混合ポリ（エチレン）（プロピレン）オキシド側鎖を持つポリジメチルシロキサンポリエーテルコポリマー、ペンダントオルガノベタイン側鎖を持つポリジメチルシロキサンポリエーテルコポリマー、ペンダントカルボキシレート側鎖を持つポリジメチルシロキサンポリエーテルコポリマー、ペンダント第四級アンモニウム側鎖を持つポリジメチルシロキサンポリエーテルコポリマー；および、また、ペンダント C_2-C_{30} 直鎖、分岐鎖、または環状アルキル部位を含有するこれまでのコポリマーのさらなる修飾を含む。Dow Corning Corporationによって販売される本明細書中で有用な商業的に入手可能なジメチコンコポリオールの例はDow Corning（商標）190、1

93、Q2-5220、2501 Wax、2-5324流体、および3225C（この後半の物質はシクロメチコンとの混合物として販売されている）である。

【0692】

セチルジメチコンコポリオールは、イソステアリン酸ポリグリセリル-4（および）ラウリン酸ヘキシルの混合物として商業的に入手可能であって、商品名ABIL（商標）WE-09下で販売されている。セチルジメチコンコポリオールもまたラウリン酸ヘキシル（および）オレイン酸ポリグリセリル-3（および）セチルジメチコンとの混合物として商業的に入手可能であって、商品名ABIL（商標）WS-08下で販売されている。ジメチコンコポリオールの他の非限定的例は、ラウリルジメチコンコポリオール、ジメチコンコポリオールアセテート、ジメチコンコポリオールアジペート、ジメチコンコポリオールアミン、ジメチコンコポリオールベヘネート、ジメチコンコポリオールブチルエーテル、ジメチコンコポリオールヒドロキシステアレート、ジメチコンコポリオールイソステアレート、ジメチコンコポリオールラウレート、ジメチコンコポリオールメチルエーテル、ジメチコンコポリオールホスフェート、およびジメチコンコポリオールステアレートも含む。

10

【0693】

本明細書中で有用なジメチコンコポリオール乳化剤は、例えば、米国特許第5,968,528号明細書中に記載されている。

【0694】

（2）構造化剤

20

これについての組成物、特に、これについてのエマルジョンは構造化剤を含有してよい。構造化剤は、本発明の水中油型エマルジョンで特に好ましい。理論に拘束されることなく、構造化剤は、レオロジー特徴を組成物に提供することを助け、これは組成物の安定性に寄与すると考えられる。例えば、構造化剤は、液晶ゲルネットワーク構造の形成を援助する傾向がある。また、構造化剤は乳化剤または界面活性剤として機能してもよい。本発明の好ましい組成物は、約1%～約20%、より好ましくは約1%～約10%、最も好ましくは約2%～約9%の1若しくはそれ以上の構造化剤を含む。

【0695】

好ましい構造化剤は、約1～約8のHLBを有し、かつ少なくとも約45℃の融点を有するものである。適当な構造化剤は、少なくとも約45℃の融点を有する、飽和C₁₄～C₃₀脂肪アルコール、約1～約5モルのエチレンオキサイドを含有する飽和C₁₆～C₃₀脂肪アルコール、飽和C₁₆～C₃₀ジオール、飽和C₁₆～C₃₀モノグリセロールエーテル、飽和C₁₆～C₃₀ヒドロキシ脂肪酸、C₁₄～C₃₀ヒドロキシル化および非ヒドロキシル化飽和脂肪酸、C₁₄～C₃₀飽和エトキシ化脂肪酸、約1～約5モルのエチレンオキサイドジオールを含有するアミンおよびアルコール、少なくとも40%のモノグリセリド含有量を持つC₁₄～C₃₀飽和グリセリルモノエステル、約1～約3のアルキル基および約2～約3の飽和グリセロール単位を有するC₁₄～C₃₀飽和ポリグリセロールエステル、C₁₄～C₃₀グリセリルモノエーテル、C₁₄～C₃₀ソルビタンモノ/ジエステル、約1～約5モルのエチレンオキサイドを持つC₁₄～C₃₀飽和エトキシ化ソルビタンモノ/ジエステル、C₁₄～C₃₀飽和メチルグルコシドエステル、C₁₄～C₃₀飽和スクロールモノ/ジエステル、約1～約5モルのエチレンオキサイドを持つC₁₄～C₃₀飽和エトキシ化メチルグルコシドエステル、1～2の間のグルコース単位の平均を有するC₁₄～C₃₀飽和ポリグルコシド、およびその混合物から成る群から選択されるものである。

30

40

【0696】

いくつかの実施形態において、本発明の好ましい構造化剤はステアリン酸、パルミチン酸、ステアリルアルコール、セチルアルコール、ベヘニルアルコール、ステアリン酸、パルミチン酸、約1～約5のエチレンオキサイド単位の平均を有するステアリルアルコールのポリエチレングリコールエーテル、約1～約5のエチレンオキサイド単位の平均を有するセチルアルコールのポリエチレングリコールエーテル、およびその混合物から成る群か

50

ら選択される。本発明のより好ましい構造化剤は、ステアリルアルコール、セチルアルコール、ベヘニルアルコール、約2のエチレンオキサイド単位の平均を有するステアリルアルコールのポリエチレングリコールエーテル（ステアレスー2）、約2のエチレンオキサイド単位の平均を有するセチルアルコールのポリエチレングリコールエーテル、およびその混合物から成る群から選択される。なおより好ましい構造化剤はステアリン酸、パルミチン酸、ステアリルアルコール、セチルアルコール、ベヘニルアルコール、ステアレスー2、およびその混合物から成る群から選択される。

【0697】

（3）増粘剤（増粘剤およびゲル化剤を含む）

いくつかの実施形態において、本発明の組成物は増粘剤、好ましくは約0.1%～約5%、より好ましくは約0.1%～約3%、最も好ましくは約0.25%～約2%の増粘剤を含むこともできる。

【0698】

増粘剤の非限定的クラスは以下のものから成る群から選択されるものを含む：

（1）カルボン酸ポリマー

これらのポリマーはアクリル酸、置換されたアクリル酸、およびこれらのアクリル酸および置換されたアクリル酸の塩およびエステルに由来する1若しくはそれ以上のモノマーを含有する架橋された化合物であり、架橋剤は2若しくはそれ以上の炭素-炭素二重結合を含有し、多価アルコールに由来する。好ましいカルボン酸ポリマーは2つの一般的タイプのものである。ポリマーの第一のタイプはアクリル酸モノマーの架橋されたホモポリマーまたはその誘導体である（例えば、アクリル酸は、 C_{1-4} アルキル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、およびその混合物から成る群から独立して選択される、置換基を2および3炭素位置に有する）。ポリマーの第二のタイプはアクリル酸モノマーまたは（先の文に丁度記載された）その誘導体、短鎖アルコール（すなわち、 C_{1-4} ）アクリレートエステルモノマーまたは（例えば、エステルのアクリル酸部分は C_{1-4} アルキル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、およびその混合物から成る群から独立して選択される置換基を2および3炭素位置に有する）その誘導体およびその混合物から成る群から選択される第一のモノマー、および長鎖アルコール（すなわち、 C_{8-40} ）アクリレートエステルモノマーまたはその誘導体（例えば、エステルのアクリル酸部分は C_{1-4} アルキル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、およびその混合物から成る群から独立して選択される置換基を2および3炭素位置に有する）である第二のモノマーを有する架橋されたコポリマーである。これらの2つのタイプのポリマーの組合せもまた本明細書において有用である。

【0699】

架橋されたホモポリマーの第一のタイプにおいて、モノマーは、好ましくは、アクリル酸、メタクリル酸、エタクリル酸、およびその混合物からなる群から選択され、アクリル酸が最も好ましい。架橋されたコポリマーの第二のタイプにおいて、アクリル酸モノマーまたはその誘導体は、好ましくは、アクリル酸、メタクリル酸、エタクリル酸、およびその混合物から成る群から選択され、アクリル酸、メタクリル酸、およびその混合物が最も好ましい。短鎖アルコールアクリレートエステルモノマーまたはその誘導体は、好ましくは、 C_{1-4} アルコールアクリレートエステル、 C_{1-4} アルコールメタクリレートエステル、 C_{1-4} アルコールメタクリレートエステル、およびその混合物から成る群から選択され、 C_{1-4} アルコールアクリレートエステル、 C_{1-4} アルコールメタクリレートエステル、およびその混合物が最も好ましい。長鎖アルコールアクリレートエステルモノマーは C_{8-40} アルキルアクリレートエステルから選択され、 C_{10-30} アルキルアクリレートエステルが好ましい。

【0700】

ポリマーのこれらのタイプの双方における架橋剤は、分子当たり1を超えるアルケニルエーテル基を含有する多価アルコールのポリアルケニルポリエーテルであり、親多価アルコールは少なくとも3の炭素原子および3のヒドロキシル基を含有する。好ましい架橋剤は、スクロースのアリルエーテルおよびペンタエリスリトールのアリルエーテル、および

その混合物から成る群から選択されるものである。

【0701】

本明細書で有用な第一のタイプの商業的に入手可能なホモポリマーの例はカルボマーを含み、それは、スクロースまたはペンタエリスリトールのアリルエーテルで架橋されたアクリル酸のホモポリマーである。カルボマーはカーボポール (Carbopol) (商標) 900シリーズとして入手できる。本明細書で有用な第二のタイプの商業的に入手可能なコポリマーの例は C_{10-30} アルキルアクリレートとアクリル酸、メタクリル酸、またはそれらの短鎖 (すなわち、 C_{1-4} アルコール) エステルのうちの1つの1若しくはそれ以上のモノマーとのコポリマーを含み、架橋剤はスクロースまたはペンタエリスリトールのアリルエーテルである。これらのコポリマーはアクリレート/ C_{10-30} アルキルアクリレートクロスポリマーとして知られており、Carbopol (商標) 1342、Carbopol (商標) 1382、Pemulen TR-1、および Pemulen TR-2 として商業的に入手可能である。換言すれば、本明細書で有用なカルボン酸ポリマー増粘剤の例はカルボマー、アクリレート/ C_{10-30} アルキルアクリレートクロスポリマー、およびその混合物よりなる群から選択されるものである。

10

【0702】

(ii) 架橋されたポリアクリレートポリマー

増粘剤またゲル化剤として有用な架橋されたポリアクリレートポリマーはカチオン性およびノニオン性ポリマー双方を含み、カチオン性が一般に好ましい。適当な架橋されたポリアクリレートポリマーの非限定的例は米国特許第5,968,528号明細書に開示されている。

20

【0703】

(iii) ポリアクリルアミドポリマー

ポリアクリルアミドポリマー、特別には、置換された分岐鎖または非分岐鎖ポリマーを含めた非イオン性ポリアクリルアミドポリマーもまた本明細書中において有用である。これらのポリマーは、1若しくは2のアルキル基 (好ましくは、 C_{1-5}) で置換されていないまたは置換されたアクリルアミドおよびメタクリルアミドを含めた種々のモノマーから形成することができる。アミド窒素が1若しくは2の C_{1-5} アルキル基 (好ましくは、メチル、エチルまたはプロピル) で置換されていない、または置換されたアクリレートアミドおよびメタクリレートアミドモノマー、例えば、アクリルアミド、メタクリルアミド、N-メタクリルアミド、N-メチルメタクリルアミド、N,N-ジメチルメタクリルアミド、N-イソプロピルアクリルアミド、N-イソプロピルメタクリルアミド、およびN,N-ジメチルアクリルアミドが好ましい。これらのポリマーは約1,000,000よりも大、好ましくは約1,5000,000よりも大、かつ約30,000,000までの範囲の分子量を有する。これらのポリアクリルアミドポリマーの最も好ましいものは、CTFA命名ポリアクリルアミドおよびイソパラフィンおよびラウレスー7を仮定すれば非イオン性ポリマーである。

30

【0704】

本明細書中で有用な他のポリアクリルアミドポリマーは、アクリルアミドおよび置換されたアクリルアミドとアクリル酸および置換されたアクリル酸とのマルチブロックコポリマーを含む。これらのマルチブロックコポリマーの商業的に入手可能な例はHypan SR150H、SS500V、SS500W、SSSA100Hを含む。

40

【0705】

(iv) 多糖

多種多用の多糖が本明細書中で有用である。「多糖」とは、反復する糖 (すなわち炭水化物) 単位の骨格を含有するゲル化剤を意味する。多糖ゲル化剤の非限定的例は、セルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース、酢酸ピロピオン酸カルボン酸セルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、マイクロクリスタリンセルロース、セルロース硫酸ナトリウム、およびその混

50

合物から成る群から選択されるものを含む。アルキル置換セルロースもまた本明細書中で有用である。これらのポリマーにおいて、セルロースポリマーのヒドロキシ基をヒドロキシアルキル化（好ましくは、ヒドロキシエチル化またはヒドロキシプロピル化）して、ヒドロキシアルキル化セルロースを形成し、次いで、これをエーテル結合を介してC₁₀-C₃₀直鎖または分岐鎖アルキル基でさらに修飾する。典型的には、これらのポリマーはC₁₀-C₃₀直鎖または分岐鎖アルコールとヒドロキシアルキルセルロースとのエーテルである。本明細書中で有用なアルキル基の例はステアリル、イソステアリル、ラウリル、ミリスチル、セチル、イソセチル、ココイル（すなわち、ココナッツ油のアルコールに由来するアルキル基）、パルミチル、オレイル、リノレイル、リノレニル、リシノレイル、ベヘニル、およびその混合物から成る群から選択されるものを含む。アルキルヒドロキシアルキルセルロースエーテルの中で好ましいのは、セチルアルコールおよびヒドロキシエチルセルロースのエーテルである、CTFA命名セチルヒドロキシエチルセルロースを仮定した物質である。

10

【0706】**(v) ガム**

本明細書中で有用な他のさらなる増粘およびゲル化剤は、主として天然源に由来する物質を含む。これらのゲル化剤ガムの非限定的例は、アカシア、寒天、アルギン、アルギン酸、アルギン酸アンモニウム、アミロペクチン、アルギン酸カルシウム、カルシウムカラギーナン、カルニチン、カラギーナン、デキストリン、ゼラチン、ジェランガム、グアーガム、グアーヒドロキシプロピルトリモニウムクロライド、ヘクトライト、ヒアルロン酸、水和シリカ、ヒドロキシプロピルキトサン、ヒドロキシプロピルグアー、カラヤガム、ケルプ、ローカストビーンガム、ナットガム、アルギン酸カリウム、カリウムカラギーナン、プロピレングリコールアルジネート、スクレロチウムガム、ナトリウムカルボキシメチルデキストラン、ナトリウムカラギーナン、トラガカントガム、キサンタンガム、およびその混合物からなる群から選択される物質を含む。

20

【0707】**(vi) 架橋されたビニルエーテル／無水マレイン酸コポリマー**

本明細書中で有用な他のさらなる増粘およびゲル化剤は、アルキルビニルエーテルおよび無水マレイン酸の架橋されたコポリマーを含む。

【0708】**(vii) 架橋されたポリ(N-ビニルピロリドン)**

さらなる増粘およびゲル化剤として本明細書中で有用な架橋されたポリビニル(N-ピロリドン)。これらのゲル化剤は、典型的には、約0.25重量%～約1重量%の、約2～約12の炭素原子を含有する末端ジオールのジビニルエーテルおよびジアリルエーテル、約2～約600単位を含有するポリエチレングリコールのジビニルエーテルおよびジアリルエーテル、約6～約20の炭素原子を有するジエン、ジビニルベンゼン、ペンタエリスリトールのビニルおよびアリルエーテルから成る群から選択される架橋剤などを含有する。

30

【0709】

本発明の好ましい組成物は、カルボン酸ポリマー、架橋されたポリアクリレートポリマー、ポリアクリルアミドポリマー、およびその混合物から成る群から選択され、より好ましくは、架橋されたポリアクリレートポリマー、ポリアクリルアミドポリマー、およびその混合物から成る群から選択される増粘剤を含む。

40

【0710】**任意成分**

本発明の局所組成物は、多種多用の任意成分を含んでもよく、但し、そのような任意成分は本明細書中に記載された必須成分と物理的かつ化学的に適合し、本発明の成分に関連する安定性、効能または他の使用利点を過度に損なわないものとする。任意成分は本組成物の担体に分散させ、溶解させるなどしてよい。

【0711】

50

任意成分は麻酔剤および活性剤を含む。例えば、該成分は、本発明の必須成分に加え、（クレイ、ポリマー吸収剤のような油吸収材を含めた）吸収剤、研磨剤、抗ケーキング剤、消泡剤、抗微生物剤（例えば、微生物を破壊し、微生物の発生を妨げ、または微生物の病原作用を妨げることができ、かつ例えば、座瘡を制御するにおいて有用であり、および／または局所組成物を保存することができる化合物）、バインダー、生物学的添加剤、緩衝剤、増量剤、化学的添加剤、化粧用殺生物剤、変性剤、化粧用アストリンジェント、薬物アストリンジェント、外用鎮痛剤、塗膜形成要素、保湿剤、不透明化剤、フラグランス、香料、顔料、着色剤、精油、皮膚感覚剤、エモリエント、皮膚平滑化剤、皮膚治癒剤、pH調整剤、可塑剤、保存剤、保存増強剤、プロペラント、還元剤、皮膚－コンディショニング剤、皮膚浸透増強剤、皮膚保護剤、溶媒、懸濁化剤、乳化剤、増粘剤、可溶化剤、（エイコセンおよびビニルピロリドンのコポリマーのような）組成物のフィルム形成特性および持続性を助けるためのポリマー、ワックス、日焼け止め、サンブロック、紫外線吸収または散乱剤、太陽光無しでの日焼け剤、抗酸化剤および／またはラジカルスカベンジャー、キレート化剤、隔離剤を含んでよい。そのような他の材料は当分野で公知である。そのような材料の非限定的例は、Pharmaceutical Dosage Forms－Disperse Systems；Lieberman, Rieger & Banker, Vols. 1（1988）& 2（1989）において；または米国特許第5,968,528号明細書に記載されている。

【0712】

本発明の組成物はエモリエントを含んでよい。該エモリエントは以下のクラスの1若しくはそれ以上から選択できる：これに限定されるものではないが、ヒマシ油、カカオバター、サフラワー油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、タラ肝油、アーモンド油、アボガド油、ヤシ油、ゴマ油、スクアレン、クイ（k i k u i）油、および大豆油などの植物および動物油脂を含むトリグリセリドエステル；アセチル化モノグリセライドのようなアセトグリセライドエステル；エトキシ化物ステアリン酸グリセリルのようなエトキシ化グリセリド；これに限定されるものではないが、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸イソヘキシル、パルミチン酸イソヘキシル、パルミチン酸イソブチル、パルミチン酸メチル、オレイン酸デシル、オレイン酸イソデシル、ステアリン酸ヘキサデシル、ステアリン酸デシル、イソステアリン酸イソプロピル、イソステアリン酸メチル、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソヘキシル、アジピン酸ジヘキシルデシル、セバチン酸ジイソプロピル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、および乳酸セチルのような脂肪酸のメチル、イソプロピル、およびブチルエステルを含む、10～20の炭素原子を有する脂肪酸のアルキルエステル；ミリスチン酸オレイル、ステアリン酸オレイル、およびオレイン酸オレイルのような10～20の炭素原子を有する脂肪酸のアルケニルエステル；ペラルゴン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ヒドロキシステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リシノール酸、アラキン酸、ベヘン酸、およびエルカ酸のような10～20の炭素原子を有する脂肪酸；ラウリル、ミリスチル、セチル、ヘキサデシル、ステアリル、イソステアリル、ヒドロキシステアリル、オレイル、リシノレイル、ベヘニル、エルシル、および2－オクチルドデカニルアルコールのような10～20の炭素原子を有する脂肪アルコール；ラノリン、ラノリン油、ラノリンワックス、ラノリンアルコール、ラノリン脂肪酸、ラノリン酸イソプロピル、エトキシ化コレステロール、プロポキシ化ラノリンアルコール、アセチル化ラノリンアルコール、ラノリンアルコールリノレート、ラノリンアルコールリシノレート、ラノリンアルコールリシノレートのアセテート、エトキシ化アルコール－エステルのアセテート、ラノリンの水素化分解物、エトキシ化水素化ラノリン、および液体および半固体ラノリン吸収基剤のようなラノリンおよびラノリン誘導体；エチレングリコールモノおよびジ－脂肪酸エステル、ジエチレングリコールモノおよびジ－脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール（200～6000）モノおよびジ－脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノおよびジ－脂肪酸エステル、モノオレイン酸ポリプロピレングリコール2000、モノステアリン酸ポリプロピレングリコール2000、エトキシ化モノステアリン酸プロピレ

10

20

30

40

50

ングリコール、グリセリルモノーおよびジー脂肪酸エステル、ポリグリセロールポリ脂肪酸エステル、エトキシ化モノステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸 1, 2-ブチレングリコール、ジステアリン酸 1, 2-ブチレングリコール、ソルビタン脂肪酸エステル、およびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルのような多価アルコールエステル；ミツロウ、鯨蠟、ミリスチン酸ミリスチル、ステアリン酸ステアリルのようなワックスエステル；エーテルエステルの混合物を形成する、ミツロウと変化するエチレンオキサイド含有量のエトキシ化ソルビトールとの反応生成物であるポリオキシエチレンソルビトールミツロウのようなミツロウ誘導体；これに限定されるものではないが、カルナウバおよびキャンデリラワックスを含めた植物ワックス；レシチンおよび誘導体のようなリン脂質；これに限定されるものではないが、コレステロールおよびコレステロール脂肪酸エステルを含めたステロール；および脂肪酸アミド、エトキシ化脂肪酸アミド、および固体脂肪酸アルカノールアミドのようなアミド。

10

【0713】

該組成物は、例えば、多価アルコールタイプの保湿剤を含んでよい。典型的な多価アルコールはポリアルキレングリコール、より好ましくはプロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコールおよびその誘導体、ソルビトール、ヒドロキシプロピルソルビトール、エリスリトール、スレイトール、ペンタエリスリトール、キシリトール、グルシトール、マンニトール、ヘキシレングリコール、ブチレングリコール（例えば、1, 3-ブチレングリコール）、ヘキサントリオール（例えば、1, 2, 6-ヘキサントリオール）、グリセロール、エトキシ化グリセロール、プロポキシ化グリセロール、2-ピロリドン-5-カルボン酸ナトリウム、可溶性コラーゲン、フタル酸ジブチル、ゼラチン、およびその混合物を含めたアルキレンポリオールおよびその他の誘導体を含む。

20

【0714】

さらなる任意成分はグアニジン；グリコール酸およびグリコール酸塩（例えば、アンモニウムおよび第四級アルキルアンモニウム）；乳酸および乳酸塩（例えば、アンモニウムおよび第四級アルキルアンモニウム）；その種々の形態のいずれかにおけるアロエベラ（例えば、アエロベラゲル）；糖および澱粉誘導体（例えば、アルコキシ化グルコース）；ヒアルロン酸およびその誘導体（例えば、ヒアルロン酸ナトリウムのような塩誘導体）；ラクタマイドモノエタノールアミン；アセタミドモノエタノールアミン；尿素；パンテノール；糖；澱粉；シリコーン流体；シリコーンガム；およびその混合物である。プロポキシ化グリセロールもまた有用である。

30

【0715】

アプリケーション、スプレー、微細なミスト、フォーム、ムース、またはエアロゾルを用いる適用

いくつかの実施形態において、特に好ましい医薬組成物は溶液、液体、懸濁液、および粉末を含む。いくつかの実施形態において、特に好ましい医薬組成物は、スプレー、微細なミスト、フォーム、ムース、またはエアロゾルによる該組成物の冒された皮膚への送達を含む。いくつかの実施形態において、特に好ましい医薬組成物は、スプレー、微細なミスト、フォーム、ムース、またはエアロゾルによる該組成物の冒された皮膚への送達を含み、該組成物は適用に際して、または現場において皮膚上にフィルム、バリアー、閉塞性フィルム、または非-閉塞性フィルムを形成する。

40

【0716】

そのような処方、フォーム、ムース、微細なスプレー、またはミストとして、またはエアロゾル形態にて、ローラーオン式または他の適用デバイスを用いて皮膚に投与することができる。そのような適用のための医薬組成物および方法は当分野でよく知られている。

【0717】

適当なビヒクルのいくつかの例は、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第 3, 598, 122 号明細書；同第 3, 598, 123 号明細書；同第 3,

50

742, 951号明細書；同第3, 814, 097号明細書；同第3, 921, 636号明細書；同第3, 993, 072号明細書；同第3, 993, 073号明細書；同第3, 996, 934号明細書；同第4, 031, 894号明細書；同第4, 060, 084号明細書；同第4, 069, 307号明細書；同第4, 201, 211号明細書；同第4, 230, 105号明細書；同第4, 292, 299号明細書；同第4, 292, 303号明細書；同第5, 323, 769号明細書；同第5, 023, 085号明細書；同第5, 474, 783号明細書；同第4, 941, 880号明細書；同第4, 077, 407号明細書；同第6, 916, 486号明細書；同第6, 818, 226号明細書；同第6, 916, 487号明細書；同第6, 923, 983号明細書；同第6, 929, 801号明細書；同第6, 978, 945号明細書；同第6, 998, 138号明細書；および同第7, 094, 422号明細書に与えられている。

10

【0718】

実施例

以下の実施例は本発明の種々の態様を示す。それらは断じて特許請求の範囲を限定すると解釈されるべきではない。即時放出および制御放出投与形態の調製のための当分野で知られた多種多用の方法を本発明に一体化させてもよい。他の適当な投与形態は、本明細書中の実施例の修飾によって、および必要な機能を実施できることが後に当分野で知られるようになるものを含めた、本明細書中に具体的に開示されたもの以外の材料の使用によって、調製することができる。同様に、投与形態の評価のための他の適当な方法は、本明細書中の実施例の修飾によって、および必要な機能を実施できることが後に当分野で知られるようになるものを含めた、本明細書中に具体的に開示されたもの以外の使用によって、用いてもよい。通常遭遇する、かつ当業者に明白な種々の条件およびパラメーターの他の適切な修飾および適合は本発明の精神および範囲内のものである。

20

【0719】

疼痛の治療用の他の薬物は同一の投与形態に含まれてよい。メピバカインの副作用の治療用の他の薬物を同一の投与形態にやはり含んでもよい。メピバカイン剤および他の一体化された治療剤のパーセント負荷は、該剤および成分（賦形剤）の物理化学的および医薬的特性、該剤の薬理学的効果、および投与形態からの放出または非一放出の所望の程度、および本明細書中で確認される他の因子に依存して変化させることができる。

【0720】

投与形態の調製で用いられる機能的賦形剤を含めた成分または賦形剤は、メピバカインの選択、メピバカインの用量、およびメピバカインの効果の所望の持続に依存して修飾してもよい。

30

【0721】

メピバカイン処方の用量および投与頻度は、患者集団の性質、治療下の医薬的疾患の特徴、および本明細書中に記載された他の因子に依存して変化する。同様に、インビトロ、インビボおよびエクスピボ放出、浸透性および皮膚滞留時間、インビトロ溶解速度、および血漿中濃度の時間プロファイルを含めた、メピバカイン投与形態のインビトロおよびインビボ放出特徴は、患者の臨床的必要性および本明細書中に記載された他の因子に基づいて修飾することができる。

40

【0722】

皮膚への適用のためのメピバカインの多種多用の処方が本出願人によって調製され、かつ評価された。

【0723】

インビボ薬理学的評価

（実施例1）

【0724】

緒言および目的

本実験は、DMSO有痛性HIV-関連末梢神経障害における局所メピバカインの効果の評価した。ラットにおけるHIV末梢神経障害はgp120への坐骨神経の暴露によ

50

て誘導した。

【0725】

方法

外科的手法：麻酔下で、雄ラットの左坐骨神経を、神経周膜を損傷することなく、二頭筋の鈍的切開によって摘出した。H I V－1 ウイルスエンベロープタンパク質 g p 1 2 0 を担体マトリックスに包埋し、坐骨神経に直接的に送達した。3－0シルクを用いて筋肉層を閉じ、皮膚を獣医学－グレードのシアノアクリレートでシールした。

【0726】

メピバカイン投与：ガーゼパッドをDMSO（ビヒクル）中のメピバカインまたはビヒクル単独いずれかで飽和させ、左後足底に5分間固定した。肉趾の除去の後にラットを直ちにテストした。次いで、ラットを、肉趾の除去から5、10および15分後に再度テストした。メピバカインは種々の濃度としてテストした。治療割り付けをマスクした。48時間の期間をラットの再テスト間に見込んだ。ラットにおける痛覚過敏の継続した存在が、各テストの日に、プレー薬物適用ベースラインテストによって確認された。

10

【0727】

挙動テスト：有害な熱および圧力適用に対する後足底応答を、坐骨神経外科的処置の前、および一週間後に評価して、g p 1 2 0 投与に続いての痛覚過敏の開始を確認した。テストチャンバーにおける15～20分間の順化に続いて、熱刺激はラットがガラス表面に立つ間の中央後足底を狙ったものであった。逃避応答に対する潜伏期間を電子的に記録した。刺激の強度を、ほぼ12秒の平均プレー外科的処置ベースライン潜伏期間がもたらされるように調整した。各後足を1回テストして、後足逃避潜伏期間を得た。機械的アロディニアは、後足底に対する圧力（32 g／秒）を経時的に増大させる適用によって評価した。（グラムで測定された）逃避閾値は、ラットがその足を装置から逃避した場合に到達した。ナীবラットのプレー外科的処置逃避閾値は約175 gであった。各後足を1回テストして、後足逃避閾値を得た。抗侵害受容、または鎮痛は、ベースラインを超える応答の増加として素量的に定義した。

20

【0728】

統計学的解析：熱的痛覚過敏および機械的アロディニアについての統計学的解析を行い、両側p値が ≤ 0.05 であれば、統計学的有意性が宣言された。全ての計算は、Windows（登録商標）、バージョン3.5のためのSigmaStat（商標）を用いて行った。

30

【0729】

結果

機械的アロディニア：局所メピバカインは、有痛性H I V－関連末梢神経障害のg p 1 2 0 モデルにおいて機械的アロディニアについての短期間かつ変動する抗侵害受容効果を実証した。メピバカインの2 mg／mL、4 mg／mL、および8 mg／mLの用量は対照と有意に異なった（ ≤ 0.05 、全ての処置）。図6は、ベースラインにおける、およびDMSO中の2 mg／mL、4 mg／mL、および8 mg／mLの局所適用に続いての、メピバカイン塩基の抗アロディニア効果を示す。

40

【0730】

熱的痛覚過敏：局所メピバカインは、有痛性H I V－関連末梢神経障害のg p 1 2 0 モデルにおいて熱的痛覚過敏についての短期間かつ変動する抗侵害受容効果を実証した。メピバカインの2 mg／mL、4 mg／mL、および8 mg／mLの用量は対照と有意に異なった（ ≤ 0.05 、全ての処置）。図7は、ベースラインにおける、および2 mg／mL、4 mg／mL、および8 mg／mLの局所適用に続いての、メピバカイン塩基の熱的痛覚過敏に対する効果を示す。ビヒクル対照は、認識可能な効果を示さなかった。

（実施例2）

【0731】

緒言および目的

本実験は、DMSO有痛性H I V－関連末梢神経障害における局所メピバカインの効果

50

を評価した。ラットにおけるH I V末梢神経障害はザルシタビン+ g p 1 2 0 への坐骨神経暴露によって誘導した。

【0732】

方法

外科的手法：麻酔下で、雄ラットの左坐骨神経は、神経周膜を損傷することなく、二頭筋の鈍的切開によって摘出した。H I V-1 ウイルスエンベロープタンパク質 g p 1 2 0 を担体マトリックスに包埋し、および坐骨神経に直接的に送達した。筋肉層は3-0シルクを用いて閉じ、および皮膚は獣医学的グレードのシアノアクリレートでシールした。ラットはザルシタビンの静脈内尾注射を受けた。

【0733】

メピバカイン投与：ガーゼパッドをDMSO（ビヒクル）中のメピバカインまたはビヒクル単独のいずれかで飽和させ、左後足底に5分間固定した。肉趾の除去の後、ラットを直ちにテストした。次いで、ラットを肉趾の除去から5、10および15分後に再度テストした。メピバカインは種々の濃度でテストした。処置割り付けをマスクした。48時間の期間をラットの再テスト間に見込んだ。ラットにおける痛覚過敏の継続する存在は、各テストの日に、プレー薬物適用ベースラインテストによって確認した。

【0734】

挙動テスト：有害な熱および圧力の適用に対する後足底応答を、坐骨神経外科的処置の前に、および1週間後に評価して、g p 1 2 0 投与に続いての痛覚過敏の開始を確認した。テストチャンバーにおける15～20分の順化に続いて、熱的刺激はラットがガラス表面に立つ間の中央後足底を狙ったものであった。逃避応答に対する潜伏期間を電子的に記録した。刺激の強度は、ほぼ12秒の平均プレー外科的処置ベースライン潜伏期間をもたらすように調整した。各後足を1回テストして、後足逃避潜伏期間を得た。機械的アロディニアは、経時的に後足底の圧力（32 g/秒）を増加させる適用によって評価した。（グラムで測定した）逃避閾値は、ラットがその足を装置から逃避させた場合に到達した。ナীবラットのプレー外科的処置逃避閾値は約175 gであった。各後足を1回テストして、後足逃避閾値を得た。抗侵害受容、または鎮痛は、ベースラインを超える応答の増加として素量的に定義した。

【0735】

統計学的解析：熱的痛覚過敏および機械的アロディニアについての統計学的解析を行い、および両側p値が ≤ 0.05 であれば統計学的有意性を宣言した。全ての計算はWindows（登録商標）、バージョン3.5についてのSigmaStat（商標）を用いて行った。

【0736】

結果

機械的アロディニア：局所メピバカインは、有痛性H I V-関連末梢神経障害の組み合わせたH I Vウイルスエンベロープタンパク質（g p 1 2 0）およびヌクレオシドアナログ逆転写酵素阻害剤（NRTI）モデルにおいて機械的アロディニアに対する短期間かつ変動する抗侵害受容効果を実証した。メピバカインの2 mg/mLおよび4 mg/mLの用量は対照と有意に異なった（ ≤ 0.05 、両処置）。図8は、ベースラインにおける、および2 mg/mLおよび4 mg/mLの局所適用に続いての、メピバカイン塩基の抗アロディニア効果を示す。ビヒクル対照は認識可能な効果を示さなかった。

【0737】

熱的痛覚過敏：局所メピバカインは、有痛性H I V-関連末梢神経障害の組み合わせたH I Vウイルスエンベロープタンパク質（g p 1 2 0）およびヌクレオシドアナログ逆転写酵素阻害剤（NRTI）モデルにおいて機械的アロディニアに対する短期間かつ変動する抗侵害受容効果を実証した。メピバカインの2 mg/mLおよび4 mg/mLの用量は対照と有意に異なった（ ≤ 0.05 、両処置）。図9は、ベースラインにおける、および2 mg/mLおよび4 mg/mLの局所適用に続いての、メピバカイン塩基の熱的痛覚過敏に対する効果を示す。ビヒクル対照は認識可能な効果を示さなかった。

(実施例3)

【0738】

緒言および目的

本実験は、テールフリックモデルにおいてDMSOメピバカインにおける局所の効果を評価した。

【0739】

方法

雄マウスを、食料および水を自由に与えて、12時間の明／暗サイクルに維持した。マウスをテストするまで5匹の群で収容した。

【0740】

処理：処理溶液に尾を5分間浸漬することによって、薬物をDMSO（ビヒクル）中で尾に局所的に与えた。次いで、特記しない限り、テールフリック潜伏期間を薬物に浸漬した尾の領域で決定した。処理溶液から尾を取り出した後、マウスを直ちにテストし、および5および10分に再テストした。メピバカインは種々の濃度でテストした。処理割り付けをマスクした。

【0741】

挙動テスト：鎮痛はテールフリックアッセイで評価した。応答は、尾の遠位部分を熱的刺激に暴露することによって測定し、および暴露の潜伏期間を決定した。テールフリック潜伏期間は、熱的刺激の開始と熱的刺激からの尾の逃避との間の時間間隔である。ベースライン潜伏期間は、2～3秒の範囲であった。テストは、尾への局所投与の終了後直ちに、およびその後5および10分に行った。抗－侵害受容、または鎮痛は、ベースラインを超える応答の増加として素量的に定義された。

【0742】

統計学的解析：統計学的解析を行い、両側p値が、 ≤ 0.05 であれば、統計学的有意性が宣言された。全ての計算は、Windows（登録商標）、バージョン3.5についてのSigmaStat（商標）を用いて行った。

【0743】

結果

局所メピバカインは、短期間のかつ変動する鎮痛を示した。処理によって、ANOVAにおいて、総じて統計学的に有意な処理効果があった（ $P \leq 0.038$ ）。メピバカインの4mg/mLおよび8mg/mLの用量は対照と有意に異なった（ ≤ 0.05 、両処置）。図10は、ベースラインにおける、および4mg/mLおよび8mg/mLの簡単な局所適用に続いての、メピバカイン塩基の抗侵害受容効果を示す。ビヒクル対照は認識可能な効果を示さなかった。

(実施例3A)

【0744】

緒言および目的

本実験は、皮膚鎮痛に関する鎮痛に対する本発明の半固体医薬投与形態の効果を評価した。

【0745】

方法

雄ラットを、食料および水を自由に与えて、12時間の明／暗サイクルに維持した。テストに10～14日の順化期間を先行させた。短時間の麻酔の後、電気バリカンを用いて背中および左および右脇腹の毛を刈り、続いて、テスト製品またはビヒクルの適用にほぼ24時間先立って、側部胸腰領域の2.5cm×2.5cmエリアを脱毛することによって、動物を調製した。2cm×2cmよりもわずかに大きいエリアである、胸腰領域の適用部位に、消えないマーカーを用いてその輪郭を描いた。テスト製品またはビヒクルを、輪郭を描いた皮膚表面に適用し、ガーゼパッドを適用のエリアにわたって付着させた。皮膚鎮痛は、26gの力をかけたTouch-Test（商標）感覚評価器（Semmes-Weinstein Monofilaments）を用いて各予定した時点（処理開

10

20

30

40

50

始後0、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、24、および26時間）において6つの場合について評価した。

【0746】

結果

本発明の半固体局所メピバカイン投与形態は、着実な、長く継続し、かつ一定した鎮痛を示した。処理によって、ANOVAにおいて、総じて統計学的に有意な処理効果があった。図11は、本発明のメピバカイン投与形態一対一ビヒクル対照の抗侵害受容効果を示す。

【0747】

医薬の開発および皮膚浸透性の評価
(実施例4)

10

【0748】

メピバカインヒドロゲル貼付剤

【表1】

成分	目的
メピバカイン塩基	活性な医薬
ゼラチン	粘度増強剤
カオリン	希釈剤
D-ソルビトール	保湿剤
グリセロール	保湿剤
プロピレングリコール	保湿剤
ポリアクリル酸、Na、H ₂ O中の45%溶液	粘度増強剤
カルボキシメチルセルロース Na (250,000)	粘度増強剤
ポリアクリル酸(4,000,000)	ヒドロゲルマトリックス成分
ポリアクリル酸(450,000)	ヒドロゲルマトリックス成分
尿素	保湿剤
酒石酸	pH調整
4-ヒドロキシ安息香酸メチル	保存剤
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル	保存剤
アミノ酢酸ジヒドロキシアルミニウム	架橋剤
エタノール	溶媒
精製水	溶媒
ポリエチレンテレフタレートフィルム(PET)	剥離ライナー
Sigmacote(シリコン油溶液)	離型剤
不織布ポリエステルフェルト	裏打ち材料

20

30

40

【0749】

メピバカイン塩基溶液

2.5gのメピバカイン塩基を2.5gのプロピレングリコールに懸濁させた。それはこの比率でプロピレングリコール中の溶液を形成するのに十分に可溶性ではなく、そこで、5gの無水エタノールを加えた（メピバカイン塩基の溶解度はEtOH中40g/100mlである）。攪拌後に清澄な溶液が形成された。

【0750】

ゼラチン、ポリアクリル酸、カオリンおよびD-ソルビトール混合物

20gのエタノールをビーカー中の1gのポリアクリル酸（450,000グレード）

50

に加え、清澄な流動性溶液が得られるまで、該混合物を混合した。0.5 g のゼラチンを19 g の精製水に加え、清澄な溶液が得られるまで、混合物を攪拌しつつ加熱した。エタノール中のポリアクリル酸溶液を、加熱を維持しつつ、熱ゼラチン溶液に攪拌しながら加えた。いくらかの初期ゼラチン状沈澱の後、物質を再度溶解させて、乳白色流動性溶液／懸濁液を形成させた。加熱および攪拌を維持しつつ、0.5 g のカオリンおよび7.5 g のd-ソルビトールを加えた。

【0751】

賦形剤ミックス

水中の45%溶液としての、10 g のグリセロールおよび5.5 g のポリアクリル酸ナトリウム塩をビーカーに加えた。2.5 g のカルボキシメチルセルロースナトリウム（250,000）、0.5 g の尿素、0.75 g の酒石酸、0.05 g のパラオキシ安息香酸メチル（メチルパラベン）、0.03 g のパラオキシ安息香酸プロピル（プロピルパラベン）、および0.15 g のアミノ酢酸ジヒドロキシアルミニウム（グリシン酸アルミニウム）を、連続して攪拌しながら徐々にビーカーに加えた。ミックスは流動性分散液を形成し、これはゆっくりと増粘して、粘性ペーストとなった。

10

【0752】

メピバカイン塩基／接着性ミックス

プロピレングリコールおよびエタノールを含有するメピバカイン塩基溶液を、連続して加熱しかつ攪拌しつつ、該熱ゼラチン、ポリアクリル酸、カオリン、およびd-ソルビトールミックスにゆっくりと加えた。該ミックスはペーストの粘度を呈したが、均一かつ塊のないままであった。残存する賦形剤ミックスを激しく攪拌しつつ、熱ミックスに加えた。これにより、粘性の粘着性の均質なミックスが得られた。接着性ミックスは即時の適用のためには余りにも濃厚かつ粘着性であり、そこで、10 g のエタノールを加えて、その粘度を低下させた。しかしながら、最初は、執拗に混合し、続いて、高剪断混合の後、粘着性ゲルが形成され、これを再度分散させて、流動性の不透明な白色懸濁液を形成した。

20

【0753】

貼付剤の調製

不織布ポリエステルフェルトを裏打ち材料として用いた。100 mm の四角の小片を用いた。上記した合計量の1/5に対応する重量を各貼付剤上に広げた。熱ミックスからの材料を、スパチュラを用い、各貼付剤上に均等に広げた。混合物は容易に広がり、不織布フェルトによく接着した。それは、粘度が余りにも低ければ起こり得るように、浸漬されなかったが、前記接着性層として残り、フェルト裏打ちに結合した。それは素早く冷却され、粘着性かつゼラチン状となったが、ミックスを均等に広げるのに十分な時間はあった。貼付剤を数時間風乾し、次いで、50℃の熱風オーブン中でさらに一晚乾燥した。PETフィルムをわずかに過剰サイズで切断して、剥ぎ取り式ライナーとして適用した。適用の前に、離型助剤としてシリコーンの薄膜をライナーに加える便宜な方法であるSigma cote（商標）溶液を用いて接触側を湿らせた。

30

【0754】

メピバカイン貼付剤

用いた活性な／接着性処方、均等に広がり、かつ裏打ちによく接着するように見えたクリームのコシステンシーを持つ、熱い、目で見て均一な混合物を生じた。乾燥の後、混合物はフェルト裏打ち上に目で見て均一な粘着性のコーティングを残した。剥ぎ取り式ライナーは、適用の後、かつ2週間後までにテスト貼付剤から新たに除去した。全ての場合において、剥ぎ取り式ライナーは、材料の移動、または接着性層への損傷無くして接着性層から分離された。貼付剤を、木材、金属、ガラス、および皮膚を含めた種々の材料に適用し、しっかりとプレスして、接着を最大化した後、引き剥がした。全ての場合において、接着性層はテスト材料にしっかりと固着したが、きれいに除去された。接着性層から材料は除去されず、テスト材料に移された。

40

（実施例5）

【0755】

50

メピバカインゲル処方
【表 2】

成分	目的	% w/w
メピバカイン塩基または塩酸塩	活性な医薬	1.0-20.0%
プロピレングリコール	溶媒	1.0-20.0%
エタノール	溶媒	1.0-20.0%
カーボポール	粘度増強剤	0.5-10.0%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	粘度増強剤	0.5-10.0%
エチルセルロース	粘度増強剤	0.5-10.0%
トランスクトール P	透過増強剤	0.1-20.0%
他の透過増強剤	透過増強剤	0.1-20.0%
トリエタノールアミン	pH 調整	適量
塩酸	pH 調整	適量
メタ二亜硫酸ナトリウム	抗酸化剤	0.01-5.0%
メチルパラベン	保存剤	0.01-1.0%
プロピルパラベン	保存剤	0.01-1.0%
精製水	溶媒	適量加えて 100%とする。

【0756】

薬物溶液

メピバカイン塩基または塩酸塩をプロピレングリコールおよびエタノールに溶解させた。攪拌および音波処理後に清澄な溶液が形成された。

【0757】

ゲル化剤分散液

カーボポール 971 P、カーボポール 980 P、および／またはメトセル K4M のようなゲル化剤の種々の量を少量の水に分散させた。塊が無い分散液が得られるまで、混合を継続した。

【0758】

ゲル形成

次いで、薬物溶液をゆっくりと加えてゲル分散液とした。該分散液を、均一な均質ゲルが得られるまで、連続的に攪拌した。次いで、メタ二亜硫酸ナトリウムおよびメチルパラベンを、連続的に攪拌しつつ、ゲルに加えた。連続的に攪拌しつつ、種々の量の透過増強剤をゲルに加えた。pH をトリエタノールアミンおよび／または塩酸で予め決定した pH に調整した。

【0759】

インビトロ薬物放出

ナイロン膜 (0.22 μm) または無毛ラットの腹部皮膚を用い、フランチ型拡散セルでゲル処方からのインビトロ薬物放出を調べた。有効表面積は 3.14 cm^2 であり、レセプターセル容量は 18 mL であった。レセプター区画に pH 6.8 または 7.4 のリン酸緩衝液を充填し、一定に攪拌しつつ、37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}\text{C}$ に維持した。0.4 ~ 0.5 g/m のゲルをドナー区画に置いた。1 mL の試料を所定の時間間隔でレセプター区画から収集し、等容量の新鮮なレセプター溶液によって置き換えて、一定の容量を維持した。定常状態の浸透速度 J_{ss} (薬物フラックス) は、拡散セルの面積に対しグラフの直線部分の傾きで割ることによって得られた。

(実施例 6)

【0760】

メピバカインゲル処方

【表 3】

成分	目的	% w/w
メピバカイン塩酸塩	活性な医薬	10.0%
プロピレングリコール	溶媒	10.0%
エタノール	溶媒	10.0%
メトセル K4M	粘度増強剤	3.0%
トリエタノールアミン	pH 調整	適量
塩酸	pH 調整	適量
メタ二亜硫酸ナトリウム	抗酸化剤	0.01%
メチルパラベン	保存剤	0.1%
精製水	溶媒	適量加えて 100%とする。

10

【0761】

観察

得られたゲルは pH 約 7.30 において清澄、透明かつ均一なゲルであった。定常状態における薬物フラックス (Jss) はナイロン膜を用い pH 6.8 のリン酸緩衝液において 1.0035 (mg/cm²/時間) で報告した。

(実施例 7)

20

【0762】

メピバカインゲル処方

【表 4】

成分	目的	% w/w
メピバカイン塩酸塩	活性な医薬	10.0%
プロピレングリコール	溶媒	10.0%
エタノール	溶媒	10.0%
カーボポール 980P	粘度増強剤	2.5%
トランスクトール P	透過増強剤	5.0%
トリエタノールアミン	pH 調整	適量
塩酸	pH 調整	適量
メタ二亜硫酸ナトリウム	抗酸化剤	0.01%
メチルパラベン	保存剤	0.1%
精製水	溶媒	適量加えて 100%とする。

30

【0763】

観察

得られたゲルは pH 約 7.24 において、清澄、透明かつ均質なゲルであった。定常状態における薬物フラックス (Jss) は、ナイロン膜を用いる、pH 6.8 のリン酸緩衝液において 1.0837 (mg/cm²/時間) で報告した。

40

(実施例 8)

【0764】

メピバカインゲル処方

【表 5】

成分	目的	% w/w
メピバカイン塩酸塩	活性な医薬	10.0%
プロピレングリコール	溶媒	10.0%
メトセル K4M	粘度増強剤	4.0%
メチルパラベン	保存剤	0.07%
プロピルパラベン	保存剤	0.03%
精製水	溶媒	適量加えて 100%とする。

10

【0765】

得られたゲルは pH 約 6.5 において清澄、透明かつ均質なゲルであった。定常状態における薬物フラックス (Jss) は、無毛ラット皮膚を用いる、pH 7.4 リン酸緩衝液において $0.428 \text{ (mg/cm}^2/\text{時間)}$ で報告した。

(実施例 9)

【0766】

メピバカインゲル処方

【表 6】

20

成分	目的	% w/w
メピバカイン塩基	活性な医薬	10.0%
プロピレングリコール	溶媒	10.0%
エタノール	溶媒	10.0%
メトセル K4M	粘度増強剤	2.5%
トリエタノールアミン	pH 調整	適量
塩酸	pH 調整	適量
メタ二亜硫酸ナトリウム	抗酸化剤	0.01%
メチルパラベン	保存剤	0.1%
精製水	溶媒	適量加えて 100%とする。

30

【0767】

観察

得られたゲルは pH 約 7 において清澄、透明かつ均質なゲルであった。定常状態における薬物フラックス (Jss) は、ナイロン膜を用いる、pH 6.8 リン酸緩衝液における $0.863 \text{ (mg/cm}^2/\text{時間)}$ で報告した。

(実施例 10)

【0768】

メピバカインゲル処方

40

【表 7】

成分	目的	% w/w
メピバカイン塩基	活性な医薬	10.0%
プロピレングリコール	溶媒	10.0%
エタノール	溶媒	10.0%
メトセル K4M	粘度増強剤	0.5%
カーボポール 980P	粘度増強剤	2.5%
トリエタノールアミン	pH 調整	適量
塩酸	pH 調整	適量
メタ二亜硫酸ナトリウム	抗酸化剤	0.01%
メチルパラベン	保存剤	0.1%
精製水	溶媒	適量加えて 100%とする。

10

【0769】

観察

得られたゲルは pH 約 7 において清澄、透明かつ均質なゲルであった。定常状態における薬物フラックス (Jss) は、ナイロン膜を用いる、pH 6.8 リン酸緩衝液において 1.0143 (mg/cm²/時間) で報告した。

20

【0770】

メピバカインマイクロエマルジョン系

(実施例 11)

【0771】

マイクロエマルジョンの組成

【表 8】

成分	メピバカイン塩基 5%
オレイン酸	5% w/v
Tween-80	30
エタノール	30
EDTA 二ナトリウム	0.1
メタ二亜硫酸ナトリウム	0.1
水を加えて右の量とする。	100

30

【0772】

マイクロエマルジョン系ゲルの調製：

該マイクロエマルジョンをカーボポール系ゲルに取り込んだ。

【0773】

カーボポールゲルの調製の方法

必要な量のカーボポール 940 (1% w/w) を秤量し、少量の蒸留水に分散させて、水性分散液を調製した。該分散液を 4～5 時間水和させた。等量の薬物を含有するマイクロエマルジョンを取り込んだ。必要であれば、温和な攪拌下で、分散液をトリエタノールアミンで中和して、空気が含まれるのを回避した。pH は 6 と 7 間に調整した。ゲルの最終重量を蒸留水で 100 グラムに調整した。ゲルを一晩放置して、捕獲された空気をゲルから除去した。

40

【0774】

薬物負荷カーボポールゲルの処方

【表 9】

成分	メピバカイン塩基ゲル 5%
カーボポール 940	1% w/w
トリエタノールアミン	適量加えて pH を調整
最適化されたマイクロエマルジョン	80% w/v
蒸留水	適量加えて 100%とする。w/w

10

【0775】

マイクロエマルジョンのカーボポールゲルへの添加は、カーボポールゲル中のメピバカイン塩基の最終濃度が 5 % w/w となるように行った。メピバカインマイクロエマルジョン系ゲル 5 % のアッセイされた含有量は 98.8 % であった。

(実施例 12)

【0776】

HPMC 中のメピバカイン塩酸塩ゲルの調製

必要な量の HPMC K4M を取り、連続的に攪拌しつつ、適量の蒸留水に分散させ、一晩水和させた。適量の薬物を水に溶解させた。メチルパラベンおよびプロピルパラベン

20

をプロピレングリコールに溶解させた。この混合物を薬物混合物に加え、次いで、HPMC

【0777】

メピバカイン塩酸塩 10 % ゲルの処方

【表 10】

成分	% w/w
メピバカイン塩酸塩	10
HPMC K4M	4
プロピレングリコール	10
メチルパラベン	0.07
プロピルパラベン	0.03
蒸留水	適量加えて 100%w/w とする。

30

40

【0778】

メピバカイン塩酸塩 HPMC 10 % ゲルのアッセイされた含有量は 98.9 % であった。

(実施例 13)

【0779】

メピバカイン塩酸塩クリーム

薬物負荷クリームの調製の方法

必要な量のセトステアリルアルコールおよびセトマクロゴール 1000 を乳化ワックスの調製のために取った。必要量の白色軟パラフィンおよび流動パラフィンを取り、乳化ワ

50

ックスと混合した。成分を融解させ、および混合した。

【0780】

メピバカイン塩酸塩を蒸留水に溶解させ、および45℃まで加熱した。油相を、連続的に攪拌しつつ、それが室温に到達するまで水相に加えた。保存剤およびフラグランスを加えた。ゲルマベン（Germa ben）II Eを保存剤として用いた〔ゲルマベン II Eの組成はジアゾリジニル尿素（30％）、メチルパラベン（11％）、プロピルパラベン（3％）、およびプロピレングリコール（56％）である〕。

【0781】

クリーム基剤についての処方

【表11】

乳化ワックス	セトステアリルアルコール	80%
	セトマクロゴール 1000	20%
乳化軟膏	乳化ワックス	30%
	流動パラフィン	35%
	白色軟パラフィン	35%
クリーム基剤	水	70%
	乳化軟膏	30%

10

20

【0782】

クリームについての処方

【表12】

成分	メピバカイン塩酸塩クリーム
薬物	10%
乳化軟膏	30%
バラ油	0.1%
ゲルマベン II E	0.1%
水	適量加えて100%とする。

30

【0783】

メピバカイン塩酸塩10％クリームゲルのアッセイされた含有量は99.2％であった。

【0784】

クリーム、ミクロエマルジョン、ナノゲル、ヒドロゲル、エマルゲル、ナノ粒子などのような他の局所送達系を調製することもできる。

40

【0785】

カーボポールは、半固体局所投与形態の調製で広く用いられているが、かなりの数のメピバカイン含有カーボポールゲルは、初期の段階で実行可能と判定できなかった。実施例14～20は、最適以下であることが判明した局所メピバカインのカーボポール系ゲルを示す。

（実施例14）

【0786】

実施例11、12および13のメピバカイン半固体投与形態の安定性は、感度がよくかつ特異的な分析HPLC方法を用い、1、3および6カ月の時点で、30℃／65％RHおよび40℃／75％RHにおいて三連で評価した。全ての3つの投与形態はテスト条件

50

下で着実な安定性を示した。

(実施例 15)

【0787】

【表 13】

成分	% w/w
メピバカイン	5%
オレイン酸	10%
Tween 80	40%
n-ブタノール	25%
水	適量加えて 100%とする。
カーボポール 940	0.90%
トリエチルアミン	適量

10

20

【0788】

該ゲルは非常に粘っこくて、2～3日以内に混濁状態となった。

(実施例 16)

【0789】

【表 14】

成分	% w/w
メピバカイン	5%
Tween 80	13%
PG	30%
カーボポール 940	1%
グリセリン	0.08%
トリエチルアミン	適量
水	適量加えて(100%とする)。

30

40

【0790】

清澄な非-粘着性の透明なゲルが pH 7 で形成されたが、ゲルは数日以内に濁った状態となった。

(実施例 17)

【0791】

50

【表 1 5】

成分	% w/w
メピバカイン	5%
オレイン酸	5%
Tween 80	30%
エタノール	30%
カーボポール 940	1%
トリエチルアミン	適量
水	適量加えて(100%とする)。

10

【0792】

清澄な非一粘着性の透明なゲルが pH 7 で形成されたが、ゲルは数日以内に濁った状態

20

となった。

(実施例 18)

【0793】

【表 1 6】

成分	% w/w
メピバカイン	5%
オレイン酸	5%
Tween 80	30%
エタノール	30%
EDTA 二ナトリウム	0.1%
メタ二亜硫酸ナトリウム	0.1%
カーボポール 940	1%
トリエチルアミン	適量
水	適量加えて(100%とする)。

30

40

【0794】

ゲルの pH は 5.0 に調整したが、適当なゲルはその pH において形成できなかった。

(実施例 19)

【0795】

【表 17】

成分	% w/w
メピバカイン	5%
オレイン酸	5%
Tween 80	30%
エタノール	30%
EDTA 二ナトリウム	0.1%
メタ二亜硫酸ナトリウム	0.1%
カーボポール 940	1%
トリエチルアミン	適量
水	適量加えて(100%とする)。

10

20

【0796】

pHは8.0に調整したが、適当なゲルはそのpHでは形成できなかった。
(実施例20)

【0797】

【表 18】

成分	% w/w
メピバカイン	5%
オレイン酸	5%
Tween 80	30%
エタノール	30%
EDTA 二ナトリウム	0.1%
メタ二亜硫酸ナトリウム	0.1%
カーボポール 940	1%
トリエチルアミン	適量
水	適量加えて(100%とする)。

30

40

【0798】

pHは6.0～7.0に調整した。清澄な非一粘着性の透明なゲルが形成された。しかしながら、バッチは安定とならなかった。
(実施例21)

【0799】

【表 19】

成分	% w/w
メピバカイン塩酸塩	10%
セトステアリルアルコール	7.2%
セトマクロゴール 1000	1.8%
流動パラフィン	10.50%
白色軟パラフィン	10.50%
水	適量加えて(100%とする)。

10

【0800】

白色クリーム処方を製造した。しかしながら、それは数日後に変色した。前記投与形態にバラ油およびゲルマベン I I E を含ませると安定な処方が提供され、これは変色に対して抵抗した（実施例 13 参照）。

20

（実施例 22）

【0801】

【表 20】

成分	% w/w
メピバカイン塩酸塩	10%
HPMC K4 M	3%
PG	30%
水	適量加えて(100%とする)。

30

【0802】

清澄な非一粘着性の透明なゲルが pH 6 で形成された。しかしながら、その粘度は最適以下であった。

（実施例 23）

【0803】

40

【表 2 1】

成分	% w/w
メピバカイン塩酸塩	10%
HPMC K4 M	4%
PG	10%
水	適量加えて(100%とする)。

10

【0804】

清澄な非一粘着性の透明なゲルが pH 6 で形成された。しかしながら、それは数日以内に濁った状態かつ黄色となった。パラベンを含ませると、満足するゲルが提供された（実施例 12 参照）。

（実施例 24）

20

【0805】

多数の投与形態を調製して、皮膚への適用のための半固体投与形態におけるメピバカインの挙動を理解した。次いで、投与形態を：（i）（例えば、透明性および清澄性における）それらの物理的外観および視覚による観察による均質性；（ii）pH；（iii）フラックスおよび浸透性；（iv）フラックスに対する処方 pH の効果、および（v）エキスピボ浸透の効果について評価した。

【0806】

ゲル処方の pH は pH メーターを用いることによって決定した。1 gm のゲルを 100 ml の蒸留水に溶解させ、およびデジタル pH メーターを用いて測定した。

【0807】

30

ゲル中の薬物のアッセイについては、0.3～0.5 g の正確に秤量されたゲルを、30 分間の音波処理下で、100 ml の容量のフラスコ中の PBS pH 6.8 に溶解させ、容量をそれで 100 mL とした。得られた混合物を、Whatmann 濾紙（0.2 μ）を通して濾過した。試料の吸光度を 263 nm において分光光学的に決定した。メピバカインの濃度は、キャリブレーション曲線の回帰方程式から見積もった。

【0808】

ゲル処方からのインービトロ薬物放出は、3.14 cm² の有効表面積および 18 mL のレセプターセル容量を持つフランツ型拡散セルを用い、ナイロン 6,6 膜（0.22 μm）を横切って調べた。レセプター区画に PBS pH 6.8 を充填し、および一定に磁気攪拌しつつ 37 ± 0.5 °C に維持した。0.3～0.5 gm のゲルをドナー区画上に置いた。試料（1 mL）を 6～8 時間の期間の所定の時間間隔でレセプター区画から集め（必要ならば、希釈を行った）、および等容量の新鮮なレセプター溶液によって置き換えて、一定の容量を維持した。試料中の薬物の量を、適当なブランクに対して 263 nm にて分光光学的にアッセイした。

40

【0809】

ブタ皮膚を横切ったのエキスピボ皮膚浸透実験はフランツ型拡散セル中で行った。新たに切り出されたブタ皮膚を、角質層をドナー区画に面しさせ、セルのドナーとレシーバー区画間に挟んだ。全てのエキスピボ実験についての拡散の面積は 3.14 cm² であった。レシーバー区画の収容能力は 16 mL であった。皮膚をレセプター媒体（リン酸緩衝液 pH 6.8）で 6 時間平衡化させた。1 mL のブランク試料をレセプター区画から取り出

50

し、および分析して、拡散セルがいずれの残存する吸光度も有しなかったことを確認した。緩衝液溶液を30分間毎に取り換えた。6時間試料は、吸光度を示さず、皮膚の完全な安定化を示す。次いで、レセプター溶液（PBS pH 6.8）を、電気水浴によって37℃に維持された磁気攪拌レセプター区画に導入した。ドナー区画を37℃で室温で保持した。角質層の表面に500mgのゲルを適用し、それをホイルで被覆した。0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、24時間の特定されたインターバルで、1mL試料をレセプター区画から取り出し、および等量のレセプター媒体で置き換えた。試料は、ブランクとしてPBS pH 6.8を用いる263nmにおけるUV分光分析方法によって薬物含有量につき分析した。サンプリングポートをアルミニウムホイルで被覆して、レセプター媒体の蒸発を防いだ。経皮フラックスをフランツ型拡散セルを用いて決定した。薬物のフラックス（浸透速度、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ）は、浸透した薬物の量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）—対—時間（時間）の曲線の直線部分の傾きから直接的に決定した。浸透係数は、フラックスを内部薬物濃度で割ることによって計算した。

【0810】

処方14～20

【表22】

成分	処方(%w/w)						
	MH 14	MH 15	MH 16	MH 17	MH 18	MH 19	MH 20
メピバカイン塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10
プロピレングリコール	10	10	10	10	10	10	10
エタノール	10	10	10	10	10	10	10
ミリスチン酸イソプロピル	0.5	1	2				
トランスクトールP				0.5	1	2	5
カーボボール 980P NF	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
トリエタノールアミン	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
メタ二亜硫酸ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
メチルパラベン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
蒸留水 適量	100	100	100	100	100	100	100

【0811】

処方21～27

【表 2 3】

成分	処方(%w/w)						
	MH 21	MH 22	MH 23	MH 24	MH 25	MH 26	MH 27
メピバカイン塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10
プロピレングリコール	10	10	10	10	10	10	10
エタノール	10	10	10	10	10	10	10
ラブラゾール	0.5	1	2	5			
オレイン酸					0.5	1	2
カーボポール 980P NF	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
トリエタノールアミン	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
メタ二亜硫酸ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
メチルパラベン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
蒸留水 適量	100	100	100	100	100	100	100

10

【0 8 1 2】

処方 2 8 ~ 3 6

【表 2 4】

20

成分	処方(%w/w)								
	MH 28	MH 29	MH 30	MH 31	MH 32	MH 33	MH 34	MH 35	MH 36
メピバカイン塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
プロピレングリコール	10	10	10	10	10	10	10	10	10
エタノール	10	10	10	10	10	10	10	10	10
d-リモネン	0.5	1	2						
ゲラニオール				0.5	1	2			
オイカリプトール							0.5	1	2
カーボポール 980P NF	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
トリエタノールアミン	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
メタ二亜硫酸ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
メチルパラベン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
蒸留水 適量	100	100	100	100	100	100	100	100	100

30

【0 8 1 3】

処方 3 7 ~ 4 1

【表 2 5】

成分	処方 (%w/w)				
	MH 37	MH 38	MH 39	MH 40	MH 41
メピバカイン塩酸塩	10	10	10	10	10
プロピレングリコール	10	10	10	10	10
エタノール	10	10	10	10	10
メントール	0.5				
メントン		0.5			
オイゲノール			0.5		
(-)カルボン				0.5	
Brij 35					0.5
カーボポール 980P NF	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
トリエタノールアミン	適量	適量	適量	適量	適量
メタ二亜硫酸ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
メチルパラベン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
蒸留水 適量	100	100	100	100	100

【0 8 1 4】

(実施例 2 5)

【0 8 1 5】

種々のゲル投与形態からのメピバカイン塩酸塩の浸透性に対する pH の影響を評価した。ゲル処方からのイン／ビトロ薬物放出は、 3.14 cm^2 の有効表面積および 18 mL のレセプターセル容量を持つフランツ型拡散セルを用い、ナイロン 6, 6 膜 ($0.22 \mu\text{m}$) を横切って調べた。レセプター区画に PBS pH 6.8 を充填し、および一定に磁気攪拌しつつ $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に維持した。 $0.3 \sim 0.5 \text{ g}$ のゲルをドナー区画に置いた。試料 (1 mL) を 6～8 時間の期間の所定の時間間隔でレセプター区画から収集し (必要ならば、希釈を行った)、および等容量の新鮮なレセプター溶液によって置き換えて、一定の容量を維持した。試料中の薬物の量を、適当なブランクに対して 263 nm で分光光学的にアッセイした。実験は、浸透増強剤としてのカルボン (0.5%) の在りまたは無しにて、ゲル化剤としての HPMC K4M 3% を用いて行って、pH それ自体、および浸透増強剤の存在下における pH の効果を評価した。カーボポール 3% をゲル化剤として用いた場合、それは 5 未満の pH で沈澱する。pH 8.5 における HPMC ゲル処方の結果、該ゲルからメピバカインが沈澱する。物理的外観が不透明かつ粒状のゲルが得られる。よって、処方番号: 50 および 51 の拡散実験は行わなかった。処方の pH が減少するにつれ、得られたフラックスもまた減少した。最大フラックスは pH 7.5 で得られた。しかしながら、それは pH 6.8 で得られたフラックスよりも有意に高くはない。メピバカインのゲル処方についてのこの最適なフラックスは約 6 よりも大きく、かつ 8 未満、より好ましくは、約 6.5 よりも大きくて、かつ約 8 未満である。この実験の結果を以下の表に示す。

【0 8 1 6】

フラックスに対する pH の効果

【表 2 6】

メピバカイン %W/W	カルボン%W/W	pH	合計フラックス(mg/cm ² /時間)
10	－	4.5	0.4095
10	0.5	4.5	0.4251
10	－	5.5	0.6000
10	0.5	5.5	0.5847
10	－	6.8	0.7531
10	0.5	6.8	0.7245
10	－	7.5	0.7442
10	0.5	7.5	0.8035
10	－	8.5	行わず
10	0.5	8.5	行わず

10

【0 8 1 7】

(実施例 2 6)

【0 8 1 8】

20

ゲル処方 of 物理化学的評価の結果を以下に示す。

【0 8 1 9】

【表 27】

投与	浸透増強剤	物理的外観	均質性	pH	薬物含有量 (%)
MH 14	IPM 0.5%	透明	均質	7.24	99.65 $\pm$ 0.12
MH 15	IPM 1%	不透明	均質	7.15	99.74 $\pm$ 0.32
MH 16	IPM 2%	不透明	均質	6.90	99.5 $\pm$ 0.52
MH 17	トランスクトール P 0.5%	清澄、透明	均質	7.25	99.25 $\pm$ 0.45
MH 18	トランスクトール P 1%	清澄、透明	均質	7.10	99.45 $\pm$ 0.68
MH 19	トランスクトール P 2%	清澄、透明	均質	7.15	99.40 $\pm$ 0.89
MH 20	トランスクトール P 5%	清澄、透明	均質	7.24	99.86 $\pm$ 0.78
MH 21	ラブラゾール 0.5%	清澄、透明	均質	7.32	99.25 $\pm$ 0.94
MH 22	ラブラゾール 1%	清澄、透明	均質	6.90	99.63 $\pm$ 0.58
MH 23	ラブラゾール 2%	清澄、透明	均質	7.10	99.32 $\pm$ 0.67
MH 24	ラブラゾール 5%	清澄、透明	均質	7.25	99.48 $\pm$ 0.72
MH 25	オレイン酸 0.5%	透明	均質	7.10	99.63 $\pm$ 0.41
MH 26	オレイン酸 1%	不透明	均質	7.15	99.45 $\pm$ 0.64
MH 27	オレイン酸 2%	不透明	均質	7.05	99.75 $\pm$ 0.83
MH 28	d-リモネン 0.5%	清澄、透明	均質	7.28	99.24 $\pm$ 0.76
MH 29	d-リモネン 0.5%	不透明	均質	6.85	99.84 $\pm$ 0.55
MH 30	d-リモネン 0.5%	不透明	均質	7.20	99.55 $\pm$ 0.49
MH 31	ゲラニオール 0.5%	清澄、透明	均質	7.15	99.76 $\pm$ 0.84
MH 32	ゲラニオール 1%	不透明	均質	7.20	99.63 $\pm$ 0.63
MH 33	ゲラニオール 2%	不透明	均質	7.28	99.54 $\pm$ 0.56
MH 34	オイカリプトール 0.5%	清澄、透明	均質	7.42	99.47 $\pm$ 0.84
MH 35	オイカリプトール 1%	不透明	均質	7.15	99.74 $\pm$ 0.91
MH 36	オイカリプトール 2%	不透明	均質	7.20	99.64 $\pm$ 0.63
MH 37	メントール 0.5%	半透明	均質	7.24	99.21 $\pm$ 0.15
MH 38	メントン 0.5%	半透明	均質	7.15	99.82 $\pm$ 0.30
MH 39	オイゲノール 0.5%	清澄、透明	均質	6.90	99.05 $\pm$ 0.47
MH 40	(-)カルボン 0.5%	清澄、透明	均質	7.25	99.25 $\pm$ 0.45
MH 41	Brij 35 0.5%	清澄、透明	均質	7.10	99.65 $\pm$ 0.25

10

20

30

【0820】

(実施例 27)

【0821】

ゲル処方フラックスおよび浸透性係数のデータの結果を以下に示す。

【0822】

40

【表 2 8】

投与	透過増強剤	定常状態における薬物フラックス J _{ss} (mg/cm ² /時間)	浸透性係数 K _p (cm ² /秒)
MH 14	IPM 0.5%	1.0796	2.1592 x 10 ⁻²
MH 15	IPM 1%	0.9652	1.9304 x 10 ⁻²
MH 16	IPM 2%	ゲルは外観が不透明だったので、拡散は行わなかった。	
MH 17	トランスクトール P 0.5%	0.7799	1.5598 x 10 ⁻²
MH 18	トランスクトール P 1%	0.8968	1.7936 x 10 ⁻²
MH 19	トランスクトール P 2%	0.9076	1.8152 x 10 ⁻²
MH 20	トランスクトール P 5%	1.1092	2.2184 x 10 ⁻²
MH 21	ラブラゾール 0.5%	0.8614	1.7228 x 10 ⁻²
MH 22	ラブラゾール 1%	0.926	1.8520 x 10 ⁻²
MH 23	ラブラゾール 2%	0.950	1.900 x 10 ⁻²
MH 24	ラブラゾール 5%	0.7232	1.4464 x 10 ⁻²
MH 25	オレイン酸 0.5%	0.8729	1.7458 x 10 ⁻²
MH 26	オレイン酸 1%	行わず-ゲル不透明	
MH 27	オレイン酸 2%	行わず-ゲル不透明	
MH 28	d-リモネン 0.5%	0.8566	1.7132 x 10 ⁻²
MH 29	d-リモネン 1%	行わず-ゲル不透明	
MH 30	d-リモネン 2%	行わず-ゲル不透明	
MH 31	ゲラニオール 0.5%	0.9340	2.9745 x 10 ⁻²
MH 32	ゲラニオール 1%	行わず-ゲル不透明	
MH 33	ゲラニオール 2%	ゲルは外観が不透明であったので、拡散は行わなかった。	
MH 34	オイカリプトール 0.5%	0.8617	1.7234 x 10 ⁻²
MH 35	オイカリプトール 1%	行わず-ゲル不透明	
MH 36	オイカリプトール 2%	行わず-ゲル不透明	
MH 37	メントール 0.5%	行わず-ゲル半透明	
MH 38	メントン 0.5%	行わず-ゲル半透明	
MH 39	オイゲノール 0.5%	1.078	2.1560 x 10 ⁻²
MH 40	(-)カルボン 0.5%	0.8503	1.7006 x 10 ⁻²
MH 41	Brij 35 0.5%	0.7732	1.5464 x 10 ⁻²

【0 8 2 3】

(実施例 2 8)

【0 8 2 4】

エクスピボ実験は、メピバカイン塩酸塩ゲル処方のための浸透増強剤として 0.5% オイゲノールおよび 0.5% (-) カルボンを含む投与形態で行った。図 1 3 および図 1 4 は、投与形態 MH 3 9 および MH 4 0 の浸透性を示す。

【0 8 2 5】

ブタ耳皮膚を用いて行ったエクスービボ浸透実験

10

20

30

40

【表 29】

成分	投与形態(% w/w)	
	MH 39	MH 40
メピバカイン塩酸塩	10	10
プロピレングリコール	10	10
エタノール	10	10
オイゲノール	0.5	－
カルボン	－	0.5
カーボポール 980P NF	2.5	2.5
*(pH を調整するための) トリエタノールアミン	適量	適量
メタ二亜硫酸ナトリウム	0.01	0.01
メチルパラベン	0.1	0.1
蒸留水 適量	100	100
フラックス (mg/cm ² /時間)	0.4977	0.4675

10

【0826】

種々のゲル投与形態からのメピバカイン塩酸塩の浸透性に対する pH の影響を評価した (図 12 参照)。

20

【0827】

含まれた実施例は例示的であるが、非限定的な本発明の方法および組成物である。通常遭遇する、かつ当業者に明白な種々の条件およびパラメーターの他の適当な修飾および適合は本発明の精神および範囲内のものである。

【0828】

投与形態は、いずれの所望の量も、かついずれの所望の物理化学的または機械的特性 (例えば、粒子サイズ、融点、粘度) も持つ、いずれの医薬上許容される賦形剤も含んでよい。好ましくは、医薬賦形剤は約 0.000001% ~ 約 99.99%、より好ましくは約 0.001% ~ 約 95%、なおより好ましくは約 0.01% ~ 約 90% である。

30

【0829】

メピバカインおよび投与形態を含むいずれかの賦形剤はいずれかの望まれる順序で一体化させて、投与形態を調製することができる。メピバカインおよびいずれかの一体化された賦形剤は、投与形態に一体化させる前に、加工してよく (例えば、硬化させ、粉碎し、混合し、加熱し、液体とし、水分含有量について調製し、精製する)、および投与形態はパッケージングおよび販売に先立って、製造後にさらに加工してもよい (例えば、室温にて硬化させ、特定の温度にて硬化させる)。投与形態剤の調製で用いられる成分の割合は修飾してもよい。いくつかの実施形態において、メピバカインの用量または量の変化は、他の成分の量の有意な変化を必要としない。他の実施形態において、他の成分の量の割合の変化が、所望の特性を維持するために必要とされる。なお他の実施形態において、メピバカインの用量または量の変化は、メピバカインの必要な特徴 (例えば、効果の開始、効果の持続、吸収の速度および程度、治療濃度、および効果など) を提供するために、成分の性質および/または量の変化を必要とする。

40

【0830】

本発明のこれらおよび他の実施形態は、本明細書中の開示を考慮して、当業者に容易になされる。含まれた実施例は本発明を説明するものであるが、限定するものではない方法および組成物である。通常遭遇し、かつ当業者に明白な種々の条件およびパラメーターの他の適当な修飾および適合は本発明の精神および範囲内のものである。加えて、本明細書中に記載された医薬組成物の種々の実施形態の各々は、本明細書中に記載された本発明の記載された方法の種々の実施形態の各々で用いてよいと理解される。

50

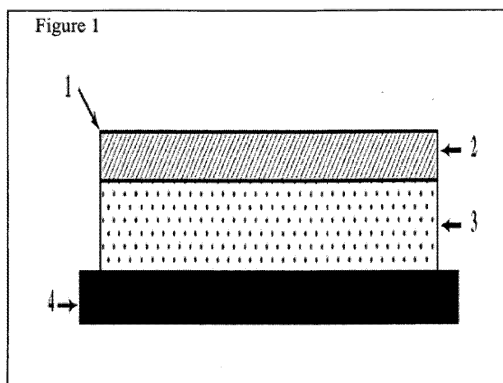
【0831】

本明細書中で引用された全ての特許文献（例えば、特許および特許出願）および非特許文献（例えば、テキストブック、テキストブックの章、雑誌、他の刊行物、文献、ソフトウェア、データ、およびデータベース）は、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

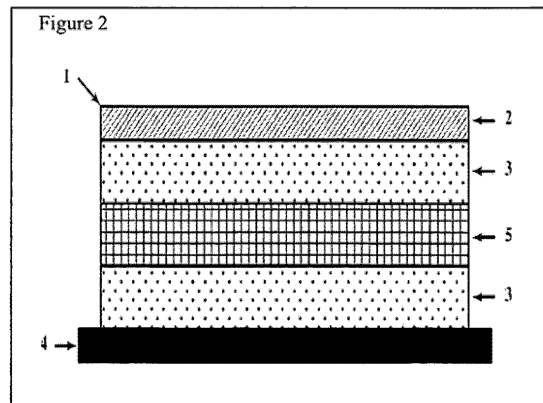
【0832】

今や本発明を十分に記載してきたが、本発明またはそのいずれかの実施形態の範囲に影響することなく、それを、条件、処方、および他のパラメーターの広くかつ同等な範囲内で行うことができるのは当業者に理解される。

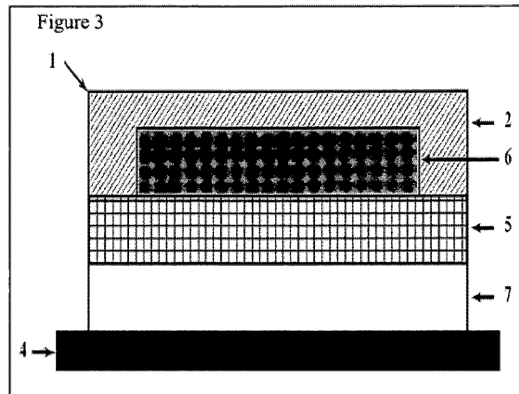
【図1】



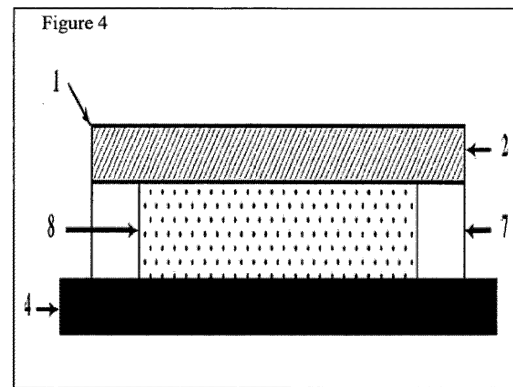
【図2】



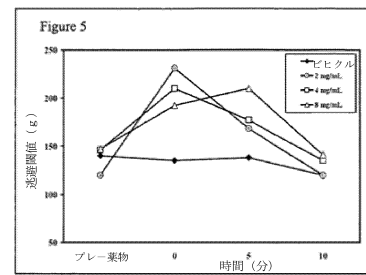
【図 3】



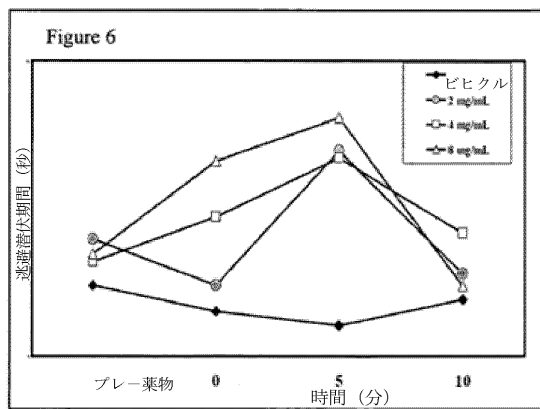
【図 4】



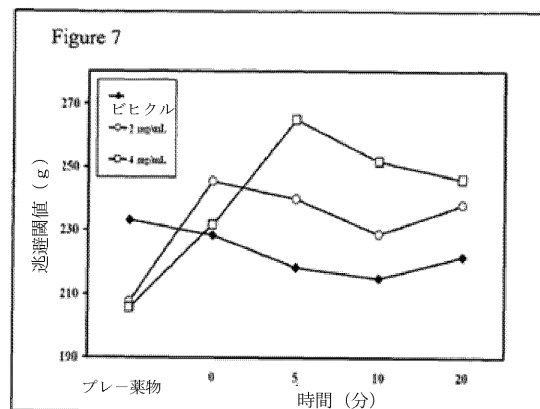
【図 5】



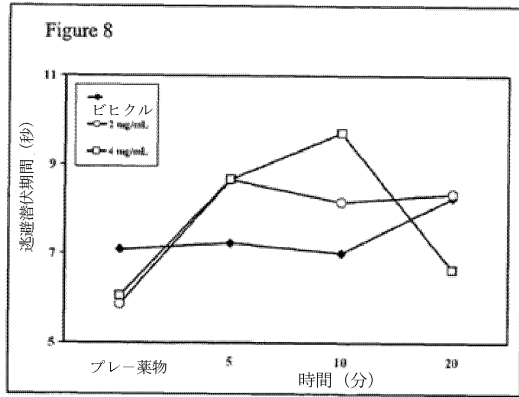
【図 6】



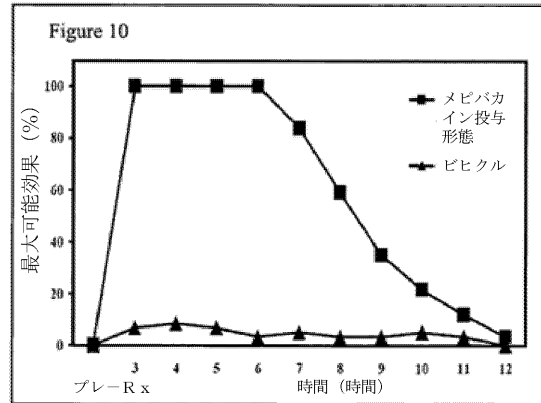
【図 7】



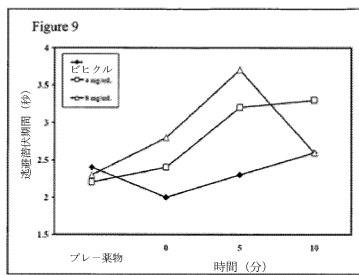
【図 8】



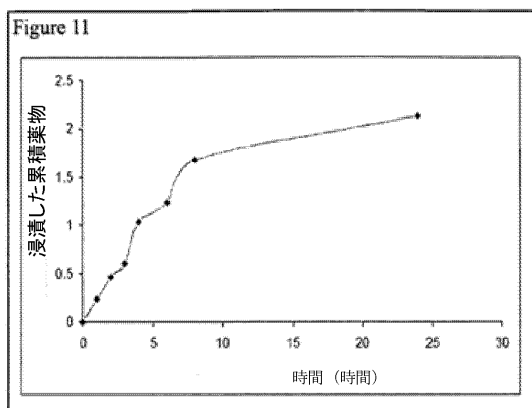
【図 10】



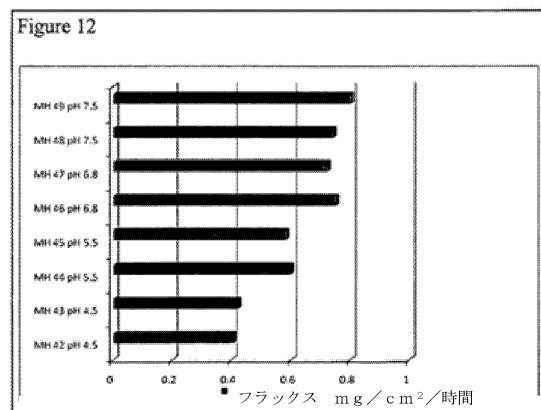
【図 9】



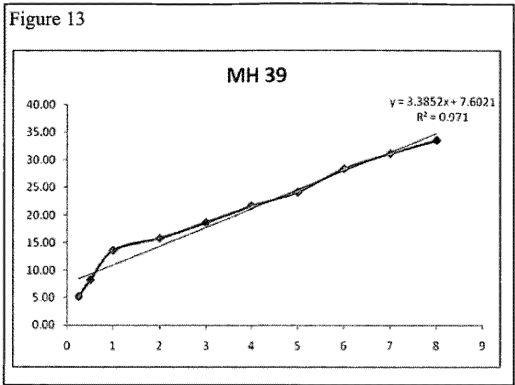
【図 11】



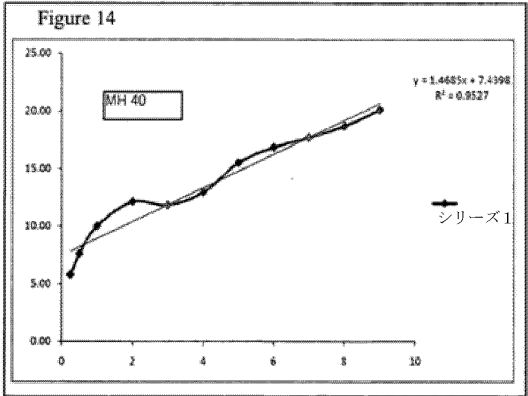
【図 12】



【図 1 3】



【図 1 4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/44	(2006.01)	A 6 1 K	47/44	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 1

(56)参考文献 特開 2 0 0 0 - 1 7 8 1 8 6 (J P, A)
特表平 0 6 - 5 0 8 8 2 0 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K	3 1 / 4 4 5
A 6 1 K	9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K	4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8