



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년02월17일  
(11) 등록번호 10-1351771  
(24) 등록일자 2014년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)  
A61K 47/26 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2007-7008645  
(22) 출원일자(국제) 2005년09월15일  
심사청구일자 2010년09월09일  
(85) 번역문제출일자 2007년04월16일  
(65) 공개번호 10-2007-0059148  
(43) 공개일자 2007년06월11일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/032863  
(87) 국제공개번호 WO 2006/033948  
국제공개일자 2006년03월30일  
(30) 우선권주장  
60/610,797 2004년09월17일 미국(US)  
60/691,395 2005년06월17일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
US20040101557 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
듀렉트 코퍼레이션  
미국 캘리포니아주 95014 쿠파티노 버브 로드 10260  
(72) 발명자  
베리티, 아드리안, 네일  
미국 94087 캘리포니아주 서니베일 수잔 웨이 1063  
(74) 대리인  
김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 2 항

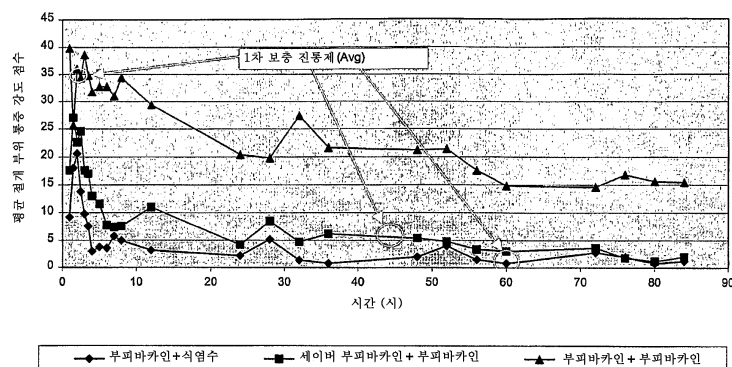
심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 바람직하게 S A I B와 같은 당 에스테르를 포함하는지속적인 국소 마취제 조성물

(57) 요약

본 발명은 비중합체성 담체 물질 및 마취제를 함유하는 신규 마취 조성물에 관한 것이며, 여기서 조성물은 초기 과다 방출없이 지속적인 국소 마취를 제공하며, 약 24시간 이상의 지속시간을 갖기에 적절하다. 제1 마취제 및 제2 마취제를 포함하는 특정 조성물이 또한 제공된다. 상기 조성물에서, 제2 마취제는 대상에게 투여시 초기 마취 효과를 제공하며, 제1 마취제에 대한 용매이다. 비중합체성 담체는 임의로, 적절한 당 에스테르와 같은 고점도 액상 담체 물질일 수 있다. 조성물은 추가로, 활성 및 비활성 물질을 포함하는 하나 이상의 추가 성분을 포함할 수 있다. 대상의 부위에 지속적인 마취 효과를 생성하기 위해 본 발명의 조성물을 사용하는 방법 또한 제공된다.

대표도 - 도6



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

유리 염기 형태로 존재하는 부피바카인 12 중량%, 제약학적으로 허용가능한 담체로서 수크로스 아세테이트 이소부티레이트 66 중량%, 및 상기 담체에 대한 용매로서 벤질 알콜 22 중량%를 포함하는, 대상에 투여 후 지속적인 국소 마취를 제공하기에 적합한 액상 조성물.

### 청구항 2

삭제

### 청구항 3

삭제

### 청구항 4

삭제

### 청구항 5

삭제

### 청구항 6

삭제

### 청구항 7

삭제

### 청구항 8

유리 염기 형태로 존재하는 부피바카인 12 중량%, 제약학적으로 허용가능한 담체로서 수크로스 아세테이트 이소부티레이트 66 중량%, 및 상기 담체에 대한 용매로서 벤질 알콜 22 중량%를 포함하는, 대상에 투여 후 지속적인 국소 마취를 제공하기 위한 액상 조성물.

### 청구항 9

삭제

### 청구항 10

삭제

### 청구항 11

삭제

### 청구항 12

삭제

### 청구항 13

삭제

### 청구항 14

삭제

### 청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 조절 전달 시스템, 더욱 구체적으로 국소화된 마취 효과를 제공할 수 있는 활성제를 함유하는 조절 전달 시스템의 분야에 관한 것이며, 상기 시스템은 외과 및 내과 치료와 관련하여 사용하기에, 그리고 수술 후 회복 절차에 사용하기 위한 약제로서 적절하다.

### 배경기술

[0002] 활성제에 대한 생분해성 조절 전달 시스템은 당업계에 공지되어 있다. 약물 전달을 위한 생분해성 담체는 약물 고갈된 장치를 제거할 필요를 미연에 방지하기 때문에 유용하다.

[0003] 조절 전달 시스템에 사용된 가장 통상적인 담체 물질은 중합체이다. 생분해성 중합체의 분야는 폴리락트산의 합성 및 생분해성이 문헌 [Kulkarni et al. (1966). Arch. Surg. 93:839]에 보고된 뒤부터 급속히 발전하였다. 조절 전달 시스템에 대한 매트릭스 물질로서 유용한 것으로 보고된 기타 중합체의 예는 폴리안히드ريد, 폴리에스테르, 예컨대 폴리글리콜리드 및 폴리락티드-코-글리콜리드, 폴리아미노산, 예컨대 폴리라이신, 폴리에틸렌 옥사이드의 중합체 및 공중합체, 아크릴 말단화 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리아미드, 폴리우레탄, 폴리오르토에스테르, 폴리아크릴로니트릴 및 폴리포스파젠을 포함한다. 예를 들어, U.S. 특허 제4,891,225호 및 제4,906,474호 (폴리안히드ريد); 제4,767,628호 (폴리락티드, 폴리락티드-코-글리콜리드산); 제4,530,840호 (폴리락티드, 폴리글리콜리드 및 공중합체); 및 제5,234,520호 (치주 질병 치료시 조절 전달을 위한 생분해성 중합체)를 참조한다.

[0004] 생물 기원의 분해성 물질은 예를 들어, 가교결합된 젤라틴을 포함하여 공지되어 있다. 히알루론산이 가교결합되어, 생물의학적 용도를 위한 분해성 팽윤 중합체로서 사용되었다 (예를 들어, U.S. 특허 제4,957,744호 및 문헌 [Della Valle et al. (1991) Polym. Mater. Sci. Eng., 62:731-735]) 참조).

[0005] 생분해성 히드로겔은 또한 조절 전달 시스템에 사용하기 위해 개발되었으며, 호르몬, 효소, 항생제, 항신생물제 및 세포 현탁액과 같은 생물학적 활성 물질의 담체로서 작용하였다. 예를 들어, U.S. 특허 제5,149,543호를 참조한다.

[0006] 히드로겔 조성물은 또한 세포 및 조직 배양을 위한 기질, 보철학을 위한 결과 물질, 상처 막음 물질, 또는 크기 배제 또는 친화성 크로마토그래피 용도에서 고체상 물질로서 통상적으로 사용된다. 예를 들어, 비다공성, 변형 및/또는 유도화 아가로스 히드로겔 조성물은 고성능 액체 크로마토그래피 및 친화성 크로마토그래피 방법에 사

용되었으며 (문헌 [Li et al. (1990) Preparative Biochem. 20:107-121]), 수퍼다공성 아가로스 히드로겔 비드는 소수성 상호작용 크로마토그래피에서 지지체로서 사용되었다 (문헌 [Gustavsson et al. (1999) J. Chromatography 830:275-284]).

[0007] 많은 분산 시스템이 물질, 특히 생물학적 활성 화합물의 담체로서 또한 현재 사용된다. 제약 및 화장품 제형에 사용된 분산 시스템은 현탁액 또는 에멀션으로서 분류될 수 있다. 현탁액은 현탁화제를 사용하여 액상 매질에 분산된, 수 나노미터 내지 수백 마이크로미터의 크기 범위의 고체 입자로 구성된다. 고체 입자는 미소구, 미소캡슐 및 나노구를 포함한다. 에멀션은 일반적으로, 유화제, 예컨대 계면활성제 및 지질의 계면 필름에 의해 안정화된 또다른 것 중 하나의 액체의 분산액이다. 에멀션 제형은 유중수 및 수중유 에멀션, 다중 에멀션, 미소에멀션, 미소액적 및 리포솜을 포함한다. 미소액적은 예를 들어, U.S. 특허 제4,622,219호 및 제4,725,442호에 기재된 것과 같이, 내부에 오일상과 구형 지질층으로 이루어진 단일박막층 인지질 소포이다. 리포솜은 수용액과 수 불용성 극성 지질을 혼합함으로써 제조된 인지질 소포이다. 수 중에 불용성 지질을 혼합함으로써 야기된 바람직하지 못한 엔트로피가 포획된 수용액과 인지질의 중앙 패쇄된 막의 매우 정렬된 조립체를 생성한다.

[0008] 원위치 이식물 형성을 위한 다수의 시스템이 개시되었다. 예를 들어, U.S. 특허 제4,938,763호에는 생체적합성 수용성 용매 중에 비반응성 수 불용성 열가소성 중합체를 용해시켜 액체를 형성하고, 체내에 액체를 배치하고, 용매를 분산시켜 고체 이식물을 생성함으로써 이식물을 형성하는 방법이 기재되어 있다. 중합체 용액은 주사기를 통해 체내에 배치될 수 있다. 이식물은 그의 둘러싸인 구멍의 형태를 가정할 수 있다. 대안적으로, 이식물은 통상적으로 경화 촉매의 첨가와 함께 고체를 형성하기 위해 원위치에서 경화하며, 용매를 함유하지 않는 반응성 액상 올리고머 중합체로 형성될 수 있다.

[0009] 국소 마취제의 전달을 위한 다수의 중합성 조절 전달 시스템이 당업계에 개시되어 있다. 상기 중합성 전달 시스템이 마취에 적절한 조절된 방출 특성을 제공할 수 있으며, 추가로 순수한 마취제의 주사와 관련된 단점 (예, 표적 부위로부터의 분산, 혈류로의 도입 및 전신 독성)을 극복할 수 있지만, 중합체 시스템과 관련된 특정 단점, 예컨대 마취제의 전신 초기 과다 방출을 피하기 위한 실패, 또는 시스템으로부터 마취제의 지나치게 적은 방출을 극복하기 위한 강화제의 제공을 극복하기 어렵다.

#### [0010] 발명의 요약

[0011] 본 발명의 마취제의 투여를 위한 비중합체성 조절 전달 담체 시스템이 제공된다. 따라서, 본 발명의 목적은 투여 후 약 24시간 이상, 바람직하게는 투여 후 약 36 내지 48시간 이상, 더욱 바람직하게는 투여 후 약 48 내지 72시간 이상 투여 부위에 국소 마취 효과를 제공하기에 충분한, 연장된 시간에 걸쳐 마취제를 방출하는 장시간 작용하는 조절 전달 시스템을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은 장시간 작용하는 마취 조성물로부터의 활성 마취제의 방출이 초기 과다 방출없이 발생하는 것이다.

[0012] 더욱 구체적으로, 본 발명의 목적은 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체를 함유하는 조성물을 제공하는 것이다. 비중합체성 담체는 투여 후 약 24시간 이상, 바람직하게는 투여 후 약 36 내지 48시간 이상, 더욱 바람직하게는 투여 후 약 48시간 내지 72시간 이상 동안 및 초기 과다 방출없이 대상에게 투여 후 지속적인 국소적 마취를 특징으로 하는 마취 효과를 제공하기 위해 마취제의 방출을 조절한다.

[0013] 본 발명의 하나의 양태에서, 비중합체성 담체는 마취제의 1차 조절된 방출 프로파일 또는 마취제의 유사 0차 방출 프로파일을 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 마취제는 국소 마취제, 예를 들어 아미드- 또는 에스테르형 국소 마취제이다. 바람직한 실시양태에서, 마취제는 유리 염기 형태로 추가로 제공될 수 있는 부피바카인이 다. 기타 실시양태에서, 조성물은, 조성물이 피하 투여될 때, 약 24시간 이상의 기간 동안 약 200ng/ml 이상, 약 250ng/ml 이상, 또는 약 300ng/ml 이상, 또는 약 350ng/ml 이상의 마취제의 지속적인 평균 정상상태 혈장 농도 ( $C_{ss}$ )를 제공할 수 있다.

[0014] 본 발명의 또다른 양태에서, 비중합체성 담체는 물 또는 수성 생물학적 계에 실질적으로 불용성이다. 상기 조성물에서, 제약은 물 또는 수성계에 분산성, 가용성 또는 혼화성인 용매를 추가로 함유할 수 있다. 용매는 생물학적 계 내에 배치시 조성물로부터 분산, 확산 또는 침출될 수 있는 유기 용매일 수 있으며, 이로써 담체가 응집 또는 침전하여 원위치에서 고체 이식물을 형성할 수 있다.

[0015] 본 발명의 또다른 양태에서, 비중합체성 담체는 37°C에서 약 5,000cP 이상의 점도를 갖는 액체, 바람직하게는 고점도 액상 담체 물질 (HVLCM)이며, 주위 또는 생리학적 조건 하에 완전히 결정화하지 않는다. 상기 액상 담체 물질은 담체 물질이 가용성인 용매와 조합될 수 있다. HVLCM이 사용되면, 용매가 HVLCM의 점도를 낮추기에 충분한 것이 바람직하다. 특정 실시양태에서, 용매는 제2 마취제, 예컨대 벤질 알콜일 수 있다. 조성물은 예

를 들어, 에멀션, 페이스트, 겔, 슬러리, 크림, 필름, 스프레이, 고체, 입자, 미소입자, 분말, 이식물 또는 액체로서 임의의 적절한 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 예를 들어 조성물이 에멀션인 경우, 비중합체성 담체와 비혼화성인 물질을 추가로 포함한다. 이들 조성물에서, 담체는 에멀션의 분산상 또는 연속상에 존재할 수 있다.

[0016] 본 발명의 목적은 또한 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체를 함유하는 조성물을 제공하는 것이다. 비중합체성 담체는, 조성물이 피하 투여될 때, 약 24시간 이상의 기간 동안 약 200ng/ml 이상, 바람직하게는 약 250ng/ml 이상, 또는 약 300ng/ml 이상, 또는 약 350ng/ml 이상의 마취제의 지속적인 평균 정상상태 혈장 농도 ( $C_{ss}$ )를 추가로 제공할 수 있는, 대상에게 투여 후 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 마취 효과를 제공하기 위해 마취제의 방출을 조절한다.

[0017] 본 발명의 하나의 양태에서, 조성물은 약 48시간 이상의 기간 동안 지속적인 평균 정상상태 혈장 농도 ( $C_{ss}$ )를 제공할 수 있다. 또다른 양태에서, 조성물은 어떠한 실질적인 초기 과다 방출도 갖지 않는 것을 추가로 특징으로 한다. 또다른 양태에서, 중합성 담체는 마취제의 1차 조절된 방출 프로파일, 또는 마취제의 유사 0차 방출 프로파일을 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 마취제는 국소 마취제, 예를 들어, 아미드- 또는 에스테르형 국소 마취제이다. 바람직한 실시양태에서, 마취제는 유리 염기 형태로 추가로 제공될 수 있는 부피바카인이다.

[0018] 본 발명의 또다른 양태에서, 비중합체성 담체는 실질적으로 물 또는 수성 생물학적 계에 불용성이다. 상기 조성물에서, 제약은 물 또는 수성계에 분산성, 가용성 또는 혼화성인 용매를 추가로 함유할 수 있다. 용매는 생물학적 계 내에 배치시 조성물로부터 분산, 확산 또는 침출될 수 있는 유기 용매일 수 있으며, 이로써 담체가 응집 또는 침전하여 원위치에서 고체 이식물을 형성할 수 있다.

[0019] 본 발명의 또다른 양태에서, 비중합체성 담체는 37°C에서 약 5,000cP 이상의 점도를 갖는 액체, 바람직하게는 고점도 액상 담체 물질 (HVLCM)이며, 주위 또는 생리학적 조건 하에 완전히 결정화하지 않는다. 상기 액상 담체 물질은 담체 물질이 가용성인 용매와 조합될 수 있다. HVLCM이 사용되면, 용매가 HVLCM의 점도를 낮추기에 충분한 것이 바람직하다. 특정 실시양태에서, 용매는 제2 마취제, 예컨대 벤질 알콜일 수 있다. 조성물은 예를 들어, 에멀션, 페이스트, 겔, 슬러리, 크림, 필름, 스프레이, 고체, 입자, 미소입자, 분말, 이식물 또는 액체와 같은 임의의 적절한 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은, 예를 들어 조성물이 에멀션인 경우, 비중합체성 담체와 비혼화성인 물질을 추가로 포함한다. 이들 조성물에서, 담체는 에멀션의 분산상 또는 연속상에 존재할 수 있다.

[0020] 또한, 본 발명의 관련 목적은 제1 마취제, 제2 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체를 함유하는 조성물을 제공하는 것이다. 조성물에서, 2차 마취제는 1차 마취제를 위한 용매이며, 대상에게 투여시 초기 마취 효과를 제공한다. 비중합체성 담체는 투여 후 약 24시간 이상, 바람직하게는 투여 후 약 36 내지 48시간 이상, 더욱 바람직하게는 투여 후 약 48 내지 72시간 이상의 지속시간 및 초기 과다 방출없이 대상에게 투여 후 약 2시간 이내에 개시를 갖는 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 연속적인 마취 효과를 제공하기 위해 제1 마취제의 방출을 조절한다.

[0021] 본 발명의 하나의 양태에서, 비중합체성 담체는 마취제의 1차 조절된 방출 프로파일, 또는 마취제의 유사 0차 방출 프로파일을 제공하기에 충분하다. 기타 실시양태에서, 조성물은, 조성물이 피하 투여될 때 약 24시간 이상의 기간 동안 약 200ng/ml 이상, 바람직하게는 약 250ng/ml 이상, 또는 약 300ng/ml 이상, 또는 약 350ng/ml 이상의 마취제의 지속적인 평균 정상상태 혈장 농도 ( $C_{ss}$ )를 제공할 수 있다. 기타 실시양태에서, 제1 마취제는 국소 마취제, 예를 들어, 아미드- 또는 에스테르형 국소 마취제이다. 추가 실시양태에서, 제2 마취제는 또한 비중합체성 담체를 위한 용매이다. 제2 마취제는 알콜, 방향족 알콜, 산 또는 산 유도체 용매, 또는 상기 용매의 임의의 조합일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 제2 마취제는 벤질 알콜이다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 제1 마취제는 유리 염기 형태로 추가로 제공될 수 있는 부피바카인이다.

[0022] 본 발명의 또다른 양태에서, 비중합체성 담체는 실질적으로 물 또는 수성 생물학적 계에 불용성이다. 상기 조성물에서, 제약은 물 또는 수성계에 분산성, 가용성 또는 혼화성인 용매를 추가로 함유할 수 있다. 용매는 생물학적 계 내에 배치시 조성물로부터 분산, 확산 또는 침출될 수 있는 유기 용매일 수 있으며, 이로써 담체가 응집 또는 침전하여 원위치에서 고체 이식물을 형성할 수 있다.

[0023] 본 발명의 또다른 양태에서, 비중합체성 담체는 액체, 바람직하게는 37°C에서 약 5,000cP 이상의 점도를 가지며, 주위 또는 생리학적 조건 하에 완전히 결정화하지 않는 고점도 액상 담체 물질 (HVLCM)이다. 상기 액상 담체 물질은 담체 물질이 가용성인 용매와 조합될 수 있다. HVLCM이 사용되면, 용매는 HVLCM의 점도를 낮추

기에 충분한 용매인 것이 바람직하다. 특정 실시양태에서, 용매는 제2 마취제, 예컨대 벤질 알콜일 수 있다. 조성물은 예를 들어, 에멀션, 페이스트, 겔, 슬러리, 크림, 필름, 스프레이, 고체, 입자, 미소입자, 분말, 이식물 또는 액체와 같은 임의의 적절한 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 예를 들어 조성물이 에멀션인 경우, 비중합체성 담체와 비혼화성인 물질을 추가로 포함한다. 이들 조성물에서, 담체는 에멀션의 분산상 또는 연속상에 존재할 수 있다.

[0024] 본 발명의 또다른 관련 목적은, 주위 또는 생리학적 조건 하에 완전히 결정화하지 않는, 37°C에서 5,000cP 이상의 점도를 갖는 비중합체성, 비수용성 고점도 액상 담체 물질 (HVLCM), 제1 마취제 및 제2 마취제를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다. 여기서 다시, 제2 마취제는 제1 마취제를 위한 용매이며, 대상에게 투여시 초기 마취 효과를 제공한다. HVLCM은 투여 후 약 24시간 이상, 바람직하게는 투여 후 약 36 내지 48시간 이상, 더욱 바람직하게는 투여 후 약 48 내지 72시간 이상의 지속시간 및 초기 과다 방출없이 대상에게 투여의 약 2시간 이내에 개시를 갖는 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 연속적인 마취 효과를 제공하기 위해 제1 마취제의 방출을 조절한다. 특정 실시양태에서, 조성물은, 조성물이 피하 투여될 때, 약 24시간 이상의 기간 동안 약 200ng/ml 이상, 바람직하게는 약 250ng/ml 이상, 또는 약 300ng/ml 이상, 또는 약 350ng/ml 이상의 마취제의 지속적인 평균 정상상태 혈장 농도 ( $C_{ss}$ )를 제공할 수 있다.

[0025] 본 발명의 하나의 양태에서, 제1 마취제는 국소 마취제, 예를 들어, 아마이드- 또는 에스테르형 국소 마취제이다. 기타 실시양태에서, 제2 마취제는 또한 HVLCM을 위한 용매이다. 제2 마취제는 알콜, 방향족 알콜, 산 또는 산 유도체 용매, 또는 상기 용매의 임의의 조합일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 제2 마취제는 벤질 알콜이다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 제1 마취제는 유리 염기 형태로 추가로 제공될 수 있는 부피바카인이다. 기타 바람직한 실시양태에서, HVLCM은 에스테르, 예컨대 수크로스 아세테이트 이소부티레이트와 같은 당 에스테르이다. 이들 조성물에서, HVLCM이 가용성인 용매를 제공하는 것이 유용할 수 있다.

[0026] 본 발명의 또다른 관련 목적은, 주위 또는 생리학적 조건 하에 완전히 결정화하지 않는, 37°C에서 5,000cP 이상의 점도를 갖는 비중합체성, 비수용성 고점도 액상 담체 물질 (HVLCM), 제1 마취제 및 제2 마취제를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다. 여기서 다시, 제2 마취제는 제1 마취제를 위한 용매이며, 대상에게 투여시 초기 마취 효과를 제공한다. HVLCM은, 조성물이 피하 투여될 때, 약 24시간 이상의 기간 동안 약 200ng/ml 이상, 바람직하게는 약 250ng/ml 이상, 또는 약 300ng/ml 이상, 또는 약 350ng/ml 이상의 마취제의 지속적인 평균 정상상태 혈장 농도 ( $C_{ss}$ )를 추가로 제공할 수 있는, 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 연속적인 마취 효과를 제공하기 위해 제1 마취제의 방출을 조절한다.

[0027] 본 발명의 하나의 양태에서, 조성물은 약 48시간 이상의 기간 동안 지속적인 평균 정상상태 혈장 농도 ( $C_{ss}$ )를 제공할 수 있다. 또다른 양태에서, 조성물은 어떠한 실질적인 초기 과다 방출도 갖지 않는 것을 추가로 특징으로 한다.

[0028] 본 발명의 또다른 양태에서, 제1 마취제는 국소 마취제, 예를 들어, 아마이드- 또는 에스테르형 국소 마취제이다. 기타 실시양태에서, 제2 마취제는 또한 HVLCM을 위한 용매이다. 제2 마취제는 알콜, 방향족 알콜, 산 또는 산 유도체 용매, 또는 상기 용매의 임의의 조합일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 제2 마취제는 벤질 알콜이다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 제1 마취제는 유리 염기 형태로 추가로 제공될 수 있는 부피바카인이다. 기타 바람직한 실시양태에서, HVLCM은 에스테르, 예컨대 수크로스 아세테이트 이소부티레이트와 같은 당 에스테르이다. 이들 조성물에서, HVLCM이 가용성인 용매를 제공하는 것이 유용할 수 있다.

[0029] 본 발명의 추가 목적은 대상의 부위에 마취 효과를 제공하는 방법을 제공하는 것이다. 방법은 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체 포함하는 조성물을, 부위에, 부위 근처에, 부위 내에 또는 부위에 인접하여 투여하는 것을 포함한다. 비중합체성 담체는 투여 후 약 24시간 이상의 지속시간을 가지며, 초기 과다 방출없이, 대상에게 투여 후 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 마취 효과를 제공하기 위해 마취제의 방출을 조절한다.

[0030] 본 발명의 하나의 양태에서, 마취제는 국소 마취제, 예를 들어, 아마이드- 또는 에스테르형 국소 마취제이다.

[0031] 본 발명의 추가 목적은 대상의 부위에 마취 효과를 제공하는 방법을 제공하는 것이다. 방법은 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체를 포함하는 조성물을, 부위에, 부위 근처에, 부위 내에 또는 부위에 인접하여 투여하는 것을 포함한다. 비중합체성 담체는, 조성물이 피하 투여될 때 조성물이 약 24시간 이상의 기간 동안 약 200ng/ml 이상의 마취제의 지속적인 평균 정상상태 혈장 농도 ( $C_{ss}$ )를 추가로 제공할 수 있는, 대상에게

투여 후 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 마취 효과를 제공하기 위해 마취제의 방출을 조절한다.

[0032] 본 발명의 하나의 양태에서, 마취제는 국소 마취제, 예를 들어 아미드- 또는 에스테르형 국소 마취제이다.

[0033] 본 발명의 또다른 목적은 대상의 부위에 마취 효과를 제공하기 위한 방법을 제공하는 것이다. 방법은 제1 마취제, 제2 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체를 포함하는 조성물을, 부위에, 부위 근처에, 부위 내에 또는 부위에 인접하여 투여하는 것을 포함한다. 제2 마취제는 제1 마취제를 위한 용매이며, 투여시 부위에 초기 마취 효과를 제공한다. 비중합체성 담체는 투여 후 약 24시간 이상, 바람직하게는 약 36 내지 48시간 이상, 더욱 바람직하게는 투여 후 약 48 내지 72시간 이상의 지속시간, 및 초기 과다 방출없이 투여 약 2시간 내에 개시를 갖는, 부위에서의 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 연속적인 마취 효과를 제공하기 위해 제1 마취제의 방출을 조절한다.

[0034] 본 발명의 하나의 양태에서, 비중합체성 담체는 액체, 바람직하게는 비수용성이며, 37°C에서 약 5,000cP 이상의 점도를 가지며, 주위 또는 생리학적 조건 하에 완전히 결정화하지 않는 고점도 액상 담체 물질 (HVLCM)이다. 상기 액상 담체 물질은 담체 물질이 가용성인 용매와 조합될 수 있다. HVLCM이 사용되면, 용매는 HVLCM의 점도를 낮추기에 충분한 것이 바람직하다. 특정 실시양태에서, 용매는 제2 마취제, 예컨대 벤질 알콜일 수 있다.

[0035] 본 발명의 또다른 양태에서, 제1 마취제는 국소 마취제, 예를 들어, 아미드- 또는 에스테르형 국소 마취제이다. 기타 실시양태에서, 제2 마취제는 또한 HVLCM을 위한 용매이다. 제2 마취제는 알콜, 방향족 알콜, 산 또는 산 유도체 용매, 또는 상기 용매의 임의의 조합일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 제2 마취제는 벤질 알콜이다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 제1 마취제는 유리 염기 형태로 추가로 제공될 수 있는 부피바카인이다. 기타 바람직한 양태에서, HVLCM은 에스테르, 예컨대 수크로스 아세테이트 이소부티레이트와 같은 당 에스테르이다. 이들 조성물에서, HVLCM이 가용성인 용매를 제공하는 것이 유용할 수 있다.

[0036] 본 발명의 또다른 양태에서, 조성물은 부위에 대한 국소 투여, 경피 투여, 주사에 의해 또는 이식물로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 조성물은 외과 상처인 부위에 투여되며, 조성물은 상처 내에 및/또는 상처에 인접하여 투여된다.

[0037] 본 발명의 추가 목적은 대상의 부위에 마취 효과를 제공하는 방법을 제공하는 것이다. 방법은 제1 마취제, 제2 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체를 포함하는 조성물을, 부위에, 부위 근처에, 부위 내에 또는 부위에 인접하여 투여하는 것을 포함한다. 제2 마취제는 제1 마취제를 위한 용매이며, 투여시 부위에 초기 마취 효과를 제공한다. 비중합체성 담체는 부위에서의 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 연속적인 마취 효과를 제공하기 위해 제1 마취제의 방출을 조절하며, 조성물은 피하 투여시, 약 24시간 이상의 기간 동안 약 200ng/ml 이상의 마취제의 지속적인 평균 정상상태 혈장 농도 ( $C_{ss}$ )를 추가로 제공할 수 있다.

[0038] 본 발명의 하나의 양태에서, 비중합체성 담체는 액체, 바람직하게는 37°C에서 약 5,000cP 이상의 점도를 가지며, 주위 또는 생리학적 조건 하에 완전히 결정화하지 않는 고점도 액상 담체 물질 (HVLCM)이다. 상기 액상 담체 물질은 담체 물질이 가용성인 용매와 조합될 수 있다. HVLCM이 사용되면, 용매는 HVLCM의 점도를 낮추기에 충분한 것이 바람직하다. 특정 실시양태에서, 용매는 제2 마취제, 예컨대 벤질 알콜일 수 있다.

[0039] 본 발명의 또다른 양태에서, 제1 마취제는 국소 마취제, 예를 들어, 아미드- 또는 에스테르형 국소 마취제이다. 기타 실시양태에서, 제2 마취제는 또한 HVLCM을 위한 용매이다. 제2 마취제는 알콜, 방향족 알콜, 산 또는 산 유도체 용매, 또는 상기 용매의 임의의 조합일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 제2 마취제는 벤질 알콜이다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 제1 마취제는 유리 염기 형태로 추가로 제공될 수 있는 부피바카인이다. 기타 바람직한 실시양태에서, HVLCM은 에스테르, 예컨대 수크로스 아세테이트 이소부티레이트와 같은 당 에스테르이다. 이들 조성물에서, HVLCM이 가용성인 용매를 제공하는 것이 유용할 수 있다.

[0040] 본 발명의 또다른 양태에서, 조성물은 부위에 대한 국소 투여, 경피 투여, 주사 또는 이식물로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 조성물은 외과 상처인 부위에 투여되며, 조성물은 상처 내로 및/또는 상처에 인접하여 투여된다.

[0041] 본 발명의 장점은 비중합체성 담체 물질이 초기 과다 방출을 피하고, 약 24시간 이상 동안 지속적인 마취 효과를 제공하기 위해 마취제의 방출을 조절할 수 있다는 것이다. 본 발명의 추가 장점은, 조성물이 임의의 수의 상이한 제약학적 형태를 제공하며, 추가로 투여의 의도된 부위 및 의료 용도에 따라 광범위한 범위의 상이한 약리학적 방출 특성을 제공하도록 쉽게 구성된다는 것이다.

[0042] 본 발명의 이들 및 기타 목적, 양태 및 장점은 본 개시 및 명세서의 독해시 당업자에게 쉽게 떠오를 것이다.

## 발명의 상세한 설명

- [0049] 본 발명을 상세히 설명하기 전에, 본 발명은 물론 다양할 수 있는 구체적으로 예시된 담체 물질 또는 공정 파라미터에 의해서 제한되지 않음이 이해되어야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 본 발명의 특정 실시양태를 설명하기 위한 목적일 뿐이며, 제한하고자 의도되는 것은 아님이 이해되어야 한다.
- [0050] 상기 또는 이하에서 본원에 인용된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 그 전체가 참고로 인용된다.
- [0051] 본 명세서 및 첨부되는 청구의 범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a," "an" 및 "the"는 문맥상 명백히 따로 지시하지 않는 한 다수 대상을 포함함이 주지되어야 한다. 따라서, 예를 들어, "비중합체성 담체"의 대상은 2 이상의 상기 담체들의 혼합물을 포함하며, "용매"에 대한 대상은 2 이상의 상기 용매들의 혼합물을 포함하며, "마취제"에 대한 대상은 2 이상의 상기 제제들의 혼합물을 포함하는 것 등이다.
- [0052] 본 발명의 목적은 투여 후 약 24시간 이상, 바람직하게는 투여 후 약 36 내지 48시간 이상, 더욱 바람직하게는 투여 후 약 48 내지 72시간 이상 동안 투여의 부위에 국소 마취 효과를 제공하기에 충분한 연장된 시간에 걸쳐 마취제를 방출하는 장기간 작용하는 조절된 방출 시스템을 제공하는 것이다. 본 발명의 목적은 또한 장기간 작용하는 마취 조성물로부터 활성 마취제의 방출이 초기 과다 방출없이 발생하는 것이다. 본 발명의 추가 목적은 조성물이 피하 투여될 때, 조성물이 약 24시간 이상의 기간 동안 약 200ng/ml 이상, 바람직하게는 약 250ng/ml 이상, 또는 약 300ng/ml 이상, 또는 약 350ng/ml 이상의 마취제의 지속적인 평균 정상상태 혈장 농도 ( $C_{ss}$ )를 제공하기 위해 장기간 작용하는 마취 조성물로부터 활성 마취제를 방출하는 것이다.
- [0053] 본 발명의 목적은 또한 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체를 함유하는 조성물을 제공하는 것이다. 비중합체성 담체는 투여 후 약 24시간 이상, 바람직하게는 투여 후 약 36 내지 48시간 이상, 더욱 바람직하게는 투여 후 약 48 내지 72시간 이상의 지속시간, 및 초기 과다 방출없이 대상에게 투여 후 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 마취 효과를 제공하기 위해 마취제의 방출을 조절한다.
- [0054] 본 발명의 목적은 또한 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체를 함유하는 조성물을 제공하는 것이다. 비중합체성 담체는 조성물이 피하 투여될 때, 조성물이 약 24시간 이상의 기간 동안 약 200ng/ml 이상, 바람직하게는 약 250ng/ml 이상, 또는 약 300ng/ml 이상, 또는 약 350ng/ml 이상의 마취제의 지속적인 평균 정상상태 혈장 농도 ( $C_{ss}$ )를 제공하는, 대상에게 투여 후 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 마취 효과를 제공하기 위해 마취제의 방출을 조절한다.
- [0055] 본 발명의 관련 목적은 제1 마취제, 제2 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체를 함유하는 조성물을 제공하는 것이다. 조성물에서, 제2 마취제는 제1 마취제를 위한 용매이며, 대상에게 투여시 초기 마취 효과를 제공한다. 비중합체성 담체는 투여 후 약 24시간 이상, 바람직하게는 투여 후 약 36 내지 48시간 이상, 더욱 바람직하게는 투여 후 약 48 내지 72시간 이상의 지속시간, 및 초기 과다 방출없이 대상에 대한 투여의 약 2시간 이내에 개시를 갖는 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 연속적인 마취 효과를 제공하기 위해 제1 마취제의 방출을 조절한다.
- [0056] 본 발명의 또다른 관련 목적은, 주위 또는 생리학적 조건 하에 완전히 결정화하지 않는, 37°C에서 5,000cP 이상의 점도를 갖는 비중합체성, 비수용성 고점도 액상 담체 물질 (HVLCM), 제1 마취제 및 제2 마취제를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다. 여기서 다시, 제2 마취제는 제1 마취제를 위한 용매이며, 대상에게 투여시 초기 마취 효과를 제공한다. HVLCM은 투여 후 약 24시간 이상, 바람직하게는 투여 후 약 36 내지 48시간 이상, 더욱 바람직하게는 투여 후 약 48 내지 72시간 이상의 지속시간 및 초기 과다 방출없이 대상에 대한 투여의 약 2시간 이내에 개시를 갖는 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 연속적인 마취 효과를 제공하기 위해 제1 마취제의 방출을 조절한다.
- [0057] 본 발명의 또다른 관련 목적은, 주위 또는 생리학적 조건 하에 완전히 결정화하지 않는, 37°C에서 5,000cP 이상의 점도를 갖는 비중합체성, 비수용성 고점도 액상 담체 물질 (HVLCM), 제1 마취제 및 제2 마취제를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다. 여기서 다시, 제2 마취제는 제1 마취제를 위한 용매이며, 대상에게 투여시 초기 마취 효과를 제공한다. HVLCM은, 조성물이 피하 투여될 때, 약 24시간 이상의 기간 동안 약 200ng/ml 이상, 바람직하게는 약 250ng/ml 이상, 또는 약 300ng/ml 이상, 또는 약 350ng/ml 이상의 마취제의 지속적인 평균 정상상태 혈장 농도 ( $C_{ss}$ )를 제공할 수 있으며, 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 연속적인 마취 효과를 제공하기 위해 제1 마취제의 방출을 조절한다.

- [0058] 본 발명의 추가 목적은 대상의 부위에 마취 효과를 제공하기 위한 방법을 제공하는 것이다. 방법은 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체를 함유하는 조성물을, 부위에, 부위 근처에, 부위 내에 또는 부위에 인접하여 투여하는 것을 포함한다. 비중합체성 담체는 투여 후 약 24시간 이상의 지속시간을 가지며, 초기 과다 방출없이 대상에게 투여 후 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 마취 효과를 제공하기 위해 마취제의 방출을 조절한다.
- [0059] 본 발명의 추가 목적은 대상의 부위에 마취 효과를 제공하기 위한 방법을 제공하는 것이다. 방법은 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체를 포함하는 조성물을 부위에, 부위 근처에, 부위 내에 또는 부위에 인접하여 투여하는 것을 포함한다. 비중합체성 담체는, 조성물이 피하 투여될 때, 조성물이 약 24시간 이상의 기간 동안 약 200ng/ml 이상의 마취제의 지속적인 평균 정상상태 혈장 농도 ( $C_{ss}$ )를 제공하고, 대상에게 투여 후 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 마취 효과를 제공하기 위해 마취제의 방출을 조절한다.
- [0060] 본 발명의 추가 목적은 대상의 부위에 마취 효과를 제공하기 위한 방법을 제공하는 것이다. 방법은 제1 마취제, 제2 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체를 포함하는 조성물을 부위에, 부위 근처에, 부위 내에 또는 부위에 인접하여 투여하는 것을 포함한다. 제2 마취제는 제1 마취제를 위한 용매이며, 투여시 부위에 초기 마취 효과를 제공한다. 비중합체성 담체는, 투여 후 약 24시간 이상, 바람직하게는 투여 후 약 36 내지 48시간 이상, 더욱 바람직하게는 투여 후 약 48 내지 72시간 이상의 지속시간, 및 초기 과다 방출없이 투여의 약 2시간 이내에 개시를 갖는, 부위에서의 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 연속적인 마취 효과를 제공하기 위해 제1 마취제의 방출을 조절한다.
- [0061] 본 발명의 추가 목적은 대상의 부위에 마취 효과를 제공하기 위한 방법을 제공하는 것이다. 방법은 제1 마취제, 제2 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체를 포함하는 조성물을 부위에, 부위 근처에, 부위 내에 또는 부위에 인접하여 투여하는 것을 포함한다. 제2 마취제는 제1 마취제를 위한 용매이며, 투여시 부위에 초기 마취 효과를 제공한다. 비중합체성 담체는, 조성물이 피하 투여될 때, 조성물이 약 24시간 이상의 기간 동안 약 200ng/ml 이상의 마취제의 지속적인 정상상태 혈장 농도 ( $C_{ss}$ )를 제공하고, 부위에서의 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 연속적인 마취 효과를 제공하기 위해 제1 마취제의 방출을 조절한다.
- [0062] 본원에 사용된 구 "초기 과다 방출없이"는 정상적인 투여시 조성물로부터 방출하지 않으며, 소정의 초기 기간 동안 상당한 양으로 약리학적으로 이용가능하게 되는 특정 제제를 의도한다. 주어진 조성물에서 제제의 초기 과다 방출의 존재 및 수준은 당업계에 공지된 표준 약리학적 시험 기술을 사용하여 당업자에 의해 쉽게 측정될 수 있다. 적절한 시험관 내 과다 방출 특성화 방법은 표준 완충액, 혼합 및 가열 조건을 사용하는 USP II 패들 방법을 포함한다. 주어진 조성물의 초기 과다 방출 특성은 표준 생체 내 시험을 사용하여, 예컨대 주어진 시간의 기간 동안 동물 대상 내에서 목적 제제의 혈장 농도를 모니터링함으로써 쉽게 측정될 수 있다. 본 발명의 조성물에서, 바람직하게는 마취제의 약 40 내지 60% 미만이 초기 24시간 이내에 방출되며, 더욱 바람직하게는 약 30 내지 50% 미만, 더욱더 바람직하게는 약 20 내지 40% 미만이 초기 기간 내에 방출된다. 특정 기타 바람직한 실시양태에서, 마취제의 약 5 내지 10% 미만이 초기 시간 내에 방출되며, 더욱 바람직하게는 약 3 내지 7% 미만이 초기 기간 내에 방출된다.
- [0063] 따라서, 본 발명의 조성물은 연장된 기간에 걸쳐 마취제를 방출하는 조절된 방출 시스템에서 하나 이상의 마취제를 함유할 것이다. 특정 실시양태에서, 마취제는 마취제의 종류 및 그의 의도하는 용도에 따라, 조성물의 전체 중량에 대해 약 95 내지 약 1중량%, 약 30 내지 1중량%, 약 25 내지 5중량% 또는 약 20 내지 10중량%의 양으로 본 조성물에 존재한다.
- [0064] 본원에 사용된 용어 "마취제"는 가역적인 국소 마비, 통증 완화, 신경 약시온 및 기타 민감한 막을 따른 블록 임펄스 수행, 예컨대 침해 경로의 지역적 봉쇄 (수입 및/또는 수출), 무통 및/또는 마취를 제공하는 임의의 제제를 의도한다. 예를 들어, 문헌 [Strichartz, G.R. (Ed.) Local Anesthetics, Handbook of Experimental Pharmacology, vol.81, Springer, Berlin/New York, (1987)]를 참조한다. 용어는 또한, 국소적으로 투여되는 경우, 감각 지각 및/또는 운동 기능의 국소화된 (지역적) 완전 또는 부분 억제를 제공하는 임의의 제제를 포함한다. 본 발명의 실시에서 마취제로서 사용하기에 적절한 통상적으로 사용된 마취제의 예는 암부카인, 아모라논, 아밀카인, 베녹시네이트, 벤질 알콜, 벤조카인, 베크시카인, 비페나민, 부피바카인, 부타카인, 부탐벤, 부타닐카인, 부테타민, 부톡시카인, 카르티카인, 클로로프로카인, 코카에틸렌, 코카인, 시클로메틸카인, 디부카인, 디메티스퀸, 디메토카인, 디페로돈, 디클로린, 에코고니딘, 에코고닌, 에티도카인, 유프로신, 페날코민, 페르모카인, 핵실카인, 히드록시테트라카인, 이소부아닌, 이소부틸 p-아미노벤조에이트, 류시노카인, 레보 부피바카인, 레복사드롤, 리도카인, 메피바카인, 메프릴카인, 메타부톡시카인, 메틸 클로라이드, 미르테카인,

나에파인, 옥타카인, 오르토카인, 옥세타자인, 파렌톡시카인, 페나카인, 페놀, 피페로카인, 피리도카인, 폴리도카놀, 프라목신, 프릴로카인, 프로카인, 프로파노카인, 프로파라카인, 프로피포카인, 프로폭시카인, 슈도코카인, 피로카인, 로피바카인, 살리실 알콜, 테트라카인, 톨리카인, 트리메카인, 자일로카인, 졸라민, 이들의 마취적으로 활성인 유도체, 유사체 및 임의의 제약학적으로 허용가능한 염, 및 이들의 임의의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0065] 국소 마취제의 아미드- 및 에스테르형이 본원에 사용하기 바람직하다. 아미드계 국소 마취제는 아미드 작용기를 갖는 것을 특징으로 하는 한편, 에스테르형 국소 마취제는 에스테르 작용기를 함유한다. 바람직한 아미드계 국소 마취제는 리도카인, 부피바카인, 프릴로카인, 메피바카인, 에티도카인, 로피바카인 및 디부카인을 포함한다. 바람직한 에스테르형 국소 마취제는 테트라카인, 프로카인, 벤조카인 및 클로로프로카인을 포함한다. 가장 바람직한 국소 마취제는 부피바카인이다.

[0066] 마취제는 중성 형태, 유리 염기 형태로서, 또는 제약학적으로 허용가능한 염의 형태로 조성물에 제공된다. 본원에 사용된 용어 "제약학적으로 허용가능한 염"은 중성 마취제의 생물학적 효과 및 특성을 유지하며, 제약학적 용도로 허용되지 않는 것은 아닌 염들을 의도한다. 제약학적으로 허용가능한 염은 마취제에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 본질상 염기성인 마취제가 다양한 무기 및 유기산과 각종 염을 형성할 수 있다. 본원에 사용하기 적절한 염기성 마취제의 제약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 비독성 산 부가 염을 형성하는 것들, 즉 약리학적으로 허용가능한 음이온을 포함하는 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소나코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염이다. 아미노 잔기를 포함하는 마취제가 상기 언급한 산 외에 각종 아미노산과 제약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 적절한 염기 염은 비독성 염을 형성하는 염기, 예를 들어, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 및 디에탄올아민 염으로부터 형성될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Berge et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19]를 참조한다.

[0067] 지속적인 국소 마취의 조건을 제공하기 위한 마취제의 능력은 감각 인지 및/또는 운동 기능의 국소화된 (지역적) 전체 또는 부분적 억제의 평가가능한 상태를 정립하기 위한 피검 제제의 능력을 말한다. 상기 평가를 이루기 위한 수많은 방법 및 도구가 당업자에게 쉽게 발생할 것이다. 비인간 동물 대상에 관해, 이들 방법은 시험 래트의 자발적인 운동력의 측정 (예를 들어, 메드 어소시에이츠 (미국 버몬트주 세인트 알반스)로부터 상업적으로 이용가능한 장치 및 소프트웨어 사용)을 포함하며, 여기서 데이터는 이동된 전체 거리, 보행 수, 상동 증, 곧추 섬, 다양한 움직임에 소모된 시간, 시험 대상에 대한 휴식에 소모된 시간; 래트의 꼬리 찌름 반응의 가시화; 및 래트 고온 플레이트 발 회수 모델 (예, IACUC No 9511-2199에 상세히 기재된 절차에 따름) 상에서 회수될 수 있다.

[0068] 시험 대상의 감각 시험 또한 국소 마취 효과를 평가하는 유용한 방법이다. 시험은 종종 3개의 일반적인 영역, 기계적 시험 (핀 찌름, 폰 프레이 헤어 (von Frey Hairs)), 열 (온난, 고온, 저온), 및 촉각 시험 (터치)에 초점을 맞춘다. 상기 시험 기술은 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Dahl, et al. (1993) Pain 53:43-51; Moiniche, et al. (1993) Brit. J. of Anaesthesia 71:201-205; Moiniche, et al. (1993) Regional Anesthesia 18:300-303; Pedersen, et al. (1996) Anesthesiology 84(5):1020-1026; Pedersen, et al. (1996) Brit. J. of Anaesthesia 76(6): 806-810; and Pedersen, et al. (1998) Pain 74:139-151]을 참조한다. 예를 들어, 시험 제제의 국소 마취 활성은 특정 방식을 사용하여, 개시, 피크 밀도 및 효과의 지속시간을 참고로 시험될 수 있다: 1) 기계적 감각 시험 (폰 프레이 헤어를 사용하는 기계적 통증 검출 역치); 2) 단일 폰 프레이 헤어를 사용하는 역치상 (기계적) 시험; 3) 열 감각 시험 (난온 검출 역치); 4) 가열 통증 검출 역치; 5) 역치상 (가열) 시험; 6) 저온 검출 역치; 및 7) 촉각 감각 시험 (기계적 터치 검출 역치). 이들 데이터는 시험 마취제의 투여에 대한 반응으로 국소 통증 완화, 국소 마비 및/또는 국소 신경 봉쇄를 겪는 대상의 지표이다. 통증 반응은 0 내지 10의 언어 등급 눈금 (예, 0 = 통증 없음, 및 10 = 상상할 수 있는 최고의 통증) 또는 0 내지 100mm의 가시적 아날로그 눈금 (예, 0 = 통증 없음, 및 100mm = 상상할 수 있는 최고의 통증)을 사용하여 특성화될 수 있다.

[0069] 특정 마취제의 선택에 관해, 당업자는 또한, 각 후보 제제의 약리학적 특성이, 예를 들어 개시, 마취 효과의 강도, 지속시간 등에 관해 다양할 것임을 또한 인지할 것이다. 특정 제제는 활성의 상당히 신속한 개시, 그러나

짧은 지속시간을 갖는 가벼운 마취 효과를 제공할 수 있다. 상기 제제는 "초기 마취 효과"를 제공하기 위해, 본 발명의 조성물과 함께 사용될 수 있으며, 여기서 이들은 전형적으로 활성의 더욱 점진적인 개시, 그러나 더욱 강한 효과 및 더 긴 지속시간을 특징으로 하는 "지속적인 국소 마취"를 제공하는 상이한 마취제와 한 쌍이 된다. 초기 마취 효과를 제공하기 위해 사용될 수 있는 마취제의 예는 벤질 알콜이다. 지속적인 국소 마취를 제공하기 위해 사용될 수 있는 마취제의 예는 부피바카인이다. 초기 마취 효과를 제공하는 데 사용될 수 있는 기타 추가 제제는 용매 및/또는 침투 제제로서 통상적으로 사용된 유기 물질, 예컨대 에탄올, 디메틸 술폰, N-메틸피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 및 특정 지방산 에스테르를 포함할 수 있다. 이들 및 기타 유사한 제제가 예를 들어, 이들이 조직 부위를 차게 하거나, 탈감작/마비시킬 수 있음으로써 이 부위에서 감각 인지를 부분적으로 억제할 때, 매우 가벼운 초기 마취 효과를 제공할 수 있다. 제제가 초기 마취 효과를 제공하기 위해 본 발명의 실행에 사용될 때마다, 제제는, 의도하는 효과를 제공하기 위해 제제를 조성물로부터 신속히 방출시킬 수 있도록 하는 방법으로, 목적 효과를 제공하기에 충분한 양으로 적절한 조성물로 제공된다. (초기 마취 효과를 제공하기 위한 제제를 함유하는) 상기 적절한 조성물의 조립은, 본 명세서에 의해 제공된 교시 및 지침과 조합하여 채택시, 당업계에 내이다.

[0070] 본 발명의 특정 실시양태에서, 조성물은 제1 마취제 및 제2 마취제의 2개의 마취제를 포함하는 것으로 제공되며, 여기서, 제2 마취제는 제1 마취제에 대한 용매이다. 이들 특정 조성물에서, 제2 마취제는 전형적으로 초기 마취 효과를 제공하기 위해 사용되며, 제1 마취제는 투여 후 약 24시간 이상 또는 그 이상의 지속시간, 및 초기 과다 방출없이 대상에 대한 투여의 약 2시간 이내에 개시를 갖는, 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 연속적인 마취 효과를 제공하기 위해 사용된다. 특정 바람직한 실시양태에서, 제1 마취제는 투여의 약 1 내지 2시간 내에 개시를 갖는 지속적인 국소 마취를 제공하며, 기타 바람직한 실시양태에서, 제1 마취제는 투여의 약 30분 내지 1시간 내에 개시를 갖는 지속적인 국소 마취를 제공한다. 기타 특정 실시양태에서, 제2 마취제는 또한 조절된 방출 담체 시스템을 위한 용매이다.

[0071] 마취제는, 하나의 제제가 조성물의 제조 중 다른 용매 제제 중에 적어도 부분적으로 용해될 때, 여기서 또다른 마취제에 대한 용매로서 작용할 것이다. 또한, 마취제 용매는 초기 마취 효과를 제공하고, 다른 마취제를 적어도 부분적으로 용해시키기에 충분한 양으로 조성물에 존재한다. 특정 실시양태에서, 따라서, 제2 마취제는 조성물의 전체 중량에 대해 약 95 내지 1중량%, 또는 약 75 내지 10중량%, 또는 약 50 내지 15중량%의 양으로 존재한다.

[0072] 기타 마취제를 위한 용매로서 또한 작용하는 다수의 적절한 마취제가 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다. 적절한 제제는 방향족 알콜, 산 및 산 유도체, 및 이들의 조합을 포함한다. 추가 마취제를 위한 용매로서 사용될 수 있는 특히 바람직한 마취제는 벤질 알콜이다.

[0073] 본 발명의 조성물에 사용된 조절된 방출 담체 시스템은 비중합체성 담체로서 분류된다. 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체는 전형적으로 생체적합성이며, 바람직하게는 생분해성, 생물부식성 또는 생물흡수성이다. 물질은 물질 및 임의의 그의 분해 생성물이 어떠한 유의적인 해롭거나 바람직스럽지 못한 효과를 제공하지 않거나, 살아있는 조직에 투여시 실질적인 조직 자극 또는 괴사도 일으키지 않는 경우 생체적합성이다. 본원에서 상호교환적으로 사용된 "생분해성" 또는 "생물부식성"은 피검 비중합체성 물질이 생체 내에서 분해 또는 부식하여 더 작은 화학적 종을 형성할 수 있으며, 여기서 상기 분해는 예를 들어, 효소적, 화학적 및 물리적 공정으로부터 발생할 수 있음을 의미한다. "생물흡수성"은 주어진 비중합체성 물질이 예를 들어, 세포, 조직 등에 의해 동물 대상의 신체 내에서 분해 및 흡수될 수 있음을 의미한다.

[0074] 비중합체성 담체 물질은 약 24시간 이상의 지속시간 및 투여 약 2시간 이내에 개시를 갖는 지속적인 국소 마취를 제공하도록 하는 방법으로, 본 발명의 조성물로부터 하나 이상의 마취제의 방출을 조절하는 데 사용된다. 본 발명의 일부 조성물에서, 비중합체성 담체 물질은 하나 이상의 마취제의 1차 조절된 방출 프로파일, 또는 유사 0차 방출 프로파일을 제공하기에 충분하다. 따라서, 비중합체성 담체는 조성물의 전체 중량에 대해 약 99.5 내지 약 1중량%, 또는 약 95 내지 10중량%, 또는 약 75 내지 25중량%의 양으로 조성물에 존재할 것이다.

[0075] 적절한 비중합체성 담체의 선택은 본 개시 및 명세서에 의해 제공된 교시 및 지침을 사용하여 당업계에 내여 있다. 예를 들어, 수많은 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체 시스템이 액체, 스프레이, 크림, 로션, 연고, 젤, 슬러리, 오일, 에멀션, 미소에멀션, 고체, 플라스터, 필름, 입자, 미소입자, 분말 또는 기타 적절한 제약 조성물을 제조하기 위해 당업자에게 이용가능하다. 이들 및 기타 담체 시스템이 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>th</sup> Edition, 1980 and 17<sup>th</sup> Edition, 1985, published by Mack Publishing Company, Easton, PA]에 기재되어 있다.

- [0076] 본 발명의 조성물은 또한 하나 이상의 추가 성분, 예를 들어 분산화제, 벌크화제, 결합제, 담체, 안정화제, 활택제, 산화방지제, pH 조정제, 자극 방지제 등으로서 작용할 수 있는 제약학적으로 허용가능한 부형제 물질을 추가로 포함할 수 있다. 당업자는 특정 부형제 물질이 임의의 특정 제형에서 상기 언급된 기능의 몇가지를 수행할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 임의의 수의 적절한 부형제 물질이 본 발명의 조성물과 혼합되거나 그 에 혼입되어, 벌크화 특성을 제공하고, 활성제 방출 속도를 변경하고, 수분 흡수를 증가 또는 지연시키고, pH를 조절하고, 구조적 지지를 제공하고, 제조 공정을 용이하게 하고 당업자에게 공지된 기타 용도로 사용될 수 있다. 용어 "부형제"는 일반적으로, 비독성이며, 해로운 방법으로 조성물의 기타 성분과 작용하지 않는 실질적으로 비활성 물질을 말한다. 특정 부형제가 조성물에 존재할 수 있는 비율은 제공되는 부형제의 목적 및 부형제의 종류에 의존한다.
- [0077] 예를 들어, 활성제를 위한 안정화제로서 또한 작용할 수 있는 적절한 부형제는 텍스트로스, 수크로스, 락토스, 트레할로스, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 텍스트란 등의 제약학적 등급을 포함한다. 상기 안정화제는 단당류, 이당류, 다당류 또는 당 알콜과 같은 사카라이드일 수 있다. 기타 적절한 부형제의 예는 전분, 셀룰로스, 나트륨 또는 칼슘 포스페이트, 칼슘 술페이트, 시트르산, 타르타르산, 글리신 및 이들의 조합을 포함한다. 느린 수화 및 봉해 역학을 위해 첨가될 수 있는 소수성 부형제의 예는 지방산 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염 (예, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 아연 스테아레이트, 팔미트산 및 나트륨 팔미테이트)을 포함한다.
- [0078] 본 발명의 조성물 중에 하전된 지질 및/또는 세제 부형제를 사용하는 것이 또한 유용할 수 있다. 적절한 하전된 지질은 제한 없이 포스파티딜콜린 (레시틴) 등을 포함한다. 세제는 전형적으로 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제일 것이다. 적절한 계면활성제의 예는 예를 들어, 테르기톨(Tergitol)® 및 트리톤 (Triton)® 계면활성제 (유니온 카바이드 케미칼스 앤드 플라스틱스); 폴리옥시에틸렌소르비탄, 예컨대 트윈 (TWEEN)® 계면활성제 (아탈라스 케미칼 인더스트리스); 폴리소르베이트; 폴리옥시에틸렌 에테르, 예컨대 브리즈(Brij); 제약학적으로 허용가능한 지방산 에스테르, 예컨대 라우릴 술페이트 및 그의 염; 양쪽성 계면활성제 (글리세리드 등); 및 유사 물질을 포함한다.
- [0079] 기타 부형제 물질, 예를 들어, 수크로스, 텍스트로스, 염화나트륨, 소르비톨, 락토스, 폴리에틸렌 글리콜, 만니톨, 프럭토스, 폴리비닐 피롤리돈 또는 그의 적절한 조합과 같은 물질이 다공성을 변경하기 위해 첨가될 수 있다. 추가로, 마취제(들)은 오일 (예, 참기름, 옥수수유, 식물성 오일), 인지질 (예, 레시틴)과 그의 혼합물, 또는 중쇄 지방산 트리글리세리드 (예, 미글리올(Miglyol) 812)와 분산되어, 오일상 현탁액을 제공할 수 있다.
- [0080] 본 발명의 조성물에 혼입될 수 있는 추가의 부형제 물질은, 다양한 완충액 함유 희석제 (예, 트리스-HCl, 아세트레이트); pH 및 이온 강도 변경제; 첨가제, 예컨대 산화방지제 (예, 아스코르브산, 글루타티온, 나트륨 메타비술페이트); 보존제 (예, 티메르솔, 벤질 알콜, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤); 및 분산제, 예컨대 수용성 다당류 (예, 만니톨, 락토스, 글루코스, 전분), 히알루론산, 글리신, 피브린, 콜라겐 및 무기 염 (예, 염화나트륨)을 포함한다.
- [0081] 본 발명의 특정 실시양태에서, 비중합체성 담체는 물 또는 수성 생물학적 계에 실질적으로 불용성이다. 예시적인 상기 비중합체성 담체 물질은 하기를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다: 스테롤, 예컨대 콜레스테롤, 스티그마스테롤,  $\beta$ -시토스테롤 및 에스트라디올; 콜레스테릴 에스테르, 예컨대 콜레스테릴 스테아레이트;  $C_{12}$ - $C_{24}$  지방산, 예컨대 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산 및 리그노세르산;  $C_{18}$ - $C_{36}$  모노-, 디- 및 트리아실글리세리드, 예컨대 글리세릴 모노올레에이트, 글리세릴 모노리놀레에이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노도코사노에이트, 글리세릴 모노미리스테이트, 글리세릴 모노디세노에이트, 글리세릴 디팔미테이트, 글리세릴 디도코사노에이트, 글리세릴 디미리스테이트, 글리세릴 디세노에이트, 글리세릴 트리도코사노에이트, 글리세릴 트리미리스테이트, 글리세릴 트리데세노에이트, 글리세릴 트리스테아레이트 및 이들의 혼합물; 수크로스 지방산 에스테르, 예컨대 수크로스 디스테아레이트 및 수크로스 팔미테이트; 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노팔미테이트 및 소르비탄 트리스테아레이트;  $C_{16}$ - $C_{18}$  지방 알콜, 예컨대 세틸 알콜, 미리스틸 알콜, 스테아릴 알콜 및 세토스테아릴 알콜; 지방 알콜 및 지방산의 에스테르, 예컨대 세틸 팔미테이트 및 세테아릴 팔미테이트; 지방산의 안히드ريد, 예컨대 스테아르 안히드ريد; 포스파티딜콜린 (레시틴), 포스파티딜세린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜리노시톨 및 그의 라이소유도체를 포함한 인지질; 스핀고신 및 그의 유도체; 스핀고마이엘린, 예컨대 스테아릴, 팔미토일 및 트리코사닐 스핀고마이엘린; 세라미드, 예컨대 스테아릴 및 팔미토일 세라미드; 글리코스핀고리피드; 라놀린 및 라놀린 알콜; 및 이들의 조합 및 혼합물. 특정 바람직한 비중합체성 담체는 콜레스테롤, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 트리스테아레이트, 스테아르산, 스테아르 안히드ريد, 글리세릴 모노올레에이트, 글리세릴 모노리놀레에이트 및 아세

틸화 모노글리세리드를 포함한다.

[0082] 상기 언급된 비중합체성 담체 물질의 하나가 본 발명의 조성물에 사용하기 위해 선택되는 경우, 이는 전형적으로 담체 물질을 위한 상용적이며 적절한 유기 용매와 조합하여, 습기가 있는 내지 점성 내지 전착가능한 퍼티 또는 페이스트 범위의 점도를 갖는 조성물을 형성할 것이다. 조성물의 점도는 용매 중 비중합체성 담체의 용해도, 비중합체성 담체의 농도, 마취제의 농도 및/또는 추가 마취제, 첨가제 및 부형제의 존재와 같은 인자에 따라 다양할 것이다. 특정 용매 중 비중합체성 담체의 용해도는 결정성, 친수성, 이온 특성 및 친지성과 같은 인자에 따라 다양할 것이다. 따라서, 용매 중 비중합체성 담체의 농도 및 이온 특성이 바람직한 용해도를 성취하기 위해 조정될 수 있다. 바람직한 비중합체성 담체 물질은 낮은 결정성, 비극성 특성을 가지며, 더욱 소수성인 것들이다.

[0083] 조성물에 사용하기 적절한 유기 용매는 일반적으로 생체적합성이며, 제약학적으로 허용가능하며, 비중합체성 담체를 적어도 부분적으로 용해시키는 것들이다. 유기 용매는 추가로 혼화성 내지 가용성 내지 분산성의 범위로 수 중 용해도를 가질 것이다. 특정 실시양태에서, 용매는 수성계 중 원위치에서 조성물로부터 투여 위치에서 발견된 유체로 확산, 분산 또는 침출하여 고체 이식물을 형성할 수 있도록 선택된다. 바람직하게는, 용매는 약 9 내지 13(cal/cm<sup>2</sup>)<sup>1/2</sup>의 힐드브란트 (HLB) 용해도 비율을 갖는다. 바람직하게는, 용매의 극성의 정도는 수 중 약 5% 이상의 용해도를 제공하기에 효과적이다.

[0084] 이와 같이 적절한 유기 용매는 하기를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다: 치환된 헥세로시클릭 화합물, 예컨대 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP) 및 2-피롤리돈 (2-피롤); 카르보산 및 알킬 알콜의 에스테르, 예컨대 프로필렌 카르보네이트, 에틸렌 카르보네이트 및 디메틸 카르보네이트; 지방산, 예컨대 아세트산, 락트산 및 헵타노산; 모노-, 디- 및 트리카르복실산의 알킬 에스테르, 예컨대 2-에톡시에틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 에틸 락테이트, 에틸 부티레이트, 디에틸 말로네이트, 디에틸 글루토네이트, 트리부틸 시트레이트, 디에틸 숙시네이트, 트리부티린, 이소프로필 미리스테이트, 디메틸 아디페이트, 디메틸 숙시네이트, 디메틸 옥살레이트, 디메틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 글리세틸 트리아세테이트; 알킬 케톤, 예컨대 아세톤 및 메틸 에틸 케톤; 에테르 알콜, 예컨대 2-에톡시에탄올, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 글리코푸롤 및 글리세롤 포르말; 알콜, 예컨대 에탄올 및 프로판올; 폴리히드록시 알콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 글리세린 (글리세롤), 1,3-부틸렌글리콜 및 이소프로필렌 글리콜 (2,2-디메틸-1,3-디옥솔론-4-메탄올); 술포칼; 디알킬아미드, 예컨대 디메틸포름아미드, 디메틸아세타미드; 디메틸술포시드 (DMSO) 및 디메틸술포; 테트라히드로푸란; 락톤, 예컨대  $\epsilon$ -카프로락톤 및 부티로락톤; 시클릭 알킬 아미드, 예컨대 카프로락탐; 방향족 아미드, 예컨대 N,N-디메틸-m-톨루아미드, 및 1-도데실아자시클로헥탄-2-온; 등, 및 이들의 혼합물 및 조합. 바람직한 용매는 N-메틸-2-피롤리돈, 2-피롤리돈, 디메틸술포시드, 에틸 락테이트, 프로필렌 카르보네이트, 글리코푸롤, 글리세롤 포르말 및 이소프로필렌 글리콜을 포함한다.

[0085] 유기 용매는 선택된 비중합체성 담체, 유기 용매, 마취제, 첨가제 및/또는 조성물에 사용되는 부형제에 따라, 조성물의 전체 중량에 비해 약 99.5 내지 약 1중량%, 또는 약 95 내지 10중량%, 또는 약 75 내지 25중량%, 또는 약 60 내지 40중량%의 양으로 조성물에 제공될 것이다. 특정 실시양태에서, 유기 용매는 생물학적 계 내에 배치시 조성물로부터 수성 매질로 확산 또는 침출함으로써 비중합체성 담체 물질이 응집하여 고체 매트릭스를 형성한다. 바람직하게는, 비중합체성 담체는 원위치 고형화하여 투여 (이식) 후 약 1 내지 5일 내에, 바람직하게는 약 1 내지 3일 내에, 바람직하게는 약 2시간 내에 고체 매트릭스를 형성한다.

[0086] 다수의 적절한 첨가제가 조성물에 선택된 특성을 부여하기 위해 조성물에 포함될 수 있다. 예를 들어, 소량의 생분해성 열가소성 중합체, 예컨대 폴리락티드, 폴리카프로락톤, 폴리글리콜리드 또는 그의 공중합체를, 고형화하는 동안 원위치에 유지하도록, 더 큰 점도로 더욱 응집성인 고체 이식물 또는 조성물을 제공하기 위해 포함할 수 있다. 상기 열가소성 중합체는 U.S. 특허 제4,938,763호 (Dunn et al)에 개시되어 있다.

[0087] 임의로, 세공 형성제가 조성물에 포함될 수 있다. 세공 형성제는 물 또는 체액에 실질적으로 가용성인 임의의 유기 또는 무기 제약학적으로 허용가능한 물질일 수 있으며, 이식 부위에서 이식물의 고체 매트릭스 및/또는 비중합체성 담체 물질로부터 주위 체액으로 분산될 것이다. 세공 형성제는 바람직하게는 비중합체성 담체 물질과 균일한 혼합물을 형성하기 위해 유기 용매에 불용성일 수 있다. 세공 형성제는 또한 수용성 물질로 신속히 분해하는 수 불혼화성 물질일 수 있다. 특정 조성물에서, 세공 형성제는 비중합체성 담체 및 유기 용매와 부가 혼합물로 조합된다. 조성물에 사용될 수 있는 적절한 세공 형성제는, 예를 들어, 당, 예컨대 수크로스 및 텍스트로스, 염, 예컨대 염화나트륨 및 탄산나트륨, 중합체, 예컨대 히드록시프로필셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리비닐피롤리돈 등을 포함한다. 한정된 세공 크기를 제공할 고

체 결정, 예컨대 염 또는 당이 바람직하다.

[0088] 본 발명의 기타 실시양태에서, 비중합체성 담체가 액체인 조성물이 제공된다. 액상 비중합체성 담체는, 바람직하게는 비수용성이 되기 위해 고점도 액상 담체 물질 (HVLCM)이며, 주위 또는 생리학적 조건 하에 완전히 결정화하지 않는 37℃에서 5,000cP 이상 (임의로, 10,000, 15,000; 20,000; 25,000 또는 심지어 50,000cP 이상)의 점도를 갖는다. 용어 "비수용성"은 주위 조건 하에 1중량% 미만의 정도로 물에 가용성인 물질을 말한다. 용어 "비중합체성"은 에스테르의 산 잔기 중 실질적으로 어떠한 반복 단위도 갖지 않는 에스테르 또는 혼합 에스테르, 및 산 잔기 중의 작용성 단위가 적은 횟수로 반복되는 (예, 올리고머) 산 잔기를 갖는 에스테르 또는 혼합 에스테르를 말한다. 일반적으로, 에스테르의 산 잔기 중 5개 초과와 동일 또는 인접 반복 단위 또는 양체를 갖는 물질은 본원의 용어 "비중합체성"에 의해 제외되며, 이량체, 삼량체, 사량체 또는 오량체를 함유하는 물질이 상기 용어의 범주 내에 포함된다. 에스테르가, 추가로 에스테르화할 수 있는 히드록시 함유 카르복실산 잔기, 예컨대 락트산 또는 글리콜산으로부터 형성되면, 반복 단위의 수는 락트산 또는 글리콜산 잔기의 수보다는, 락티드 또는 글리콜리드 잔기의 수에 근거하여 계산되며, 여기서 락티드 반복 단위는 그들 각각의 히드록시 및 카르복시 잔기에 의해 에스테르화된 2개의 락트산 잔기를 함유하며, 글리콜리드 반복 단위는 그들 각각의 히드록시 및 카르복시 잔기에 의해 에스테르화된 2개의 글리콜산 잔기를 함유한다. 그의 알콜 잔기 중에 1 내지 약 20개의 에테르화 폴리올, 또는 그의 알콜 잔기 내에 1 내지 약 10개의 글리세롤 잔기를 갖는 에스테르가 본원에 사용된 용어 비중합체성으로 고려된다.

[0089] 특정 실시양태에서, HVLCM은 표준 의료 장치를 사용하여 투여될 수 있는 저점도 액상 담체 물질 (LVLCM)을 형성하기 위한 용매와 혼합되는 경우, 점도가 감소, 일부 경우에 상당히 감소한다. LVLCM 조성물은 주사기 또는 기타 이식 수단으로 쉽게 흘러들어가며 빠져나갈 수 있기 때문에, 전형적으로 HVLCM 조성물보다 체 내에 배치하기 더 쉽다. 또한, 에멀션으로서 쉽게 제형화될 수 있다. LVLCM은 임의의 바람직한 점도를 가질 수 있으나, 그의 점도는 일반적으로 상응하는 HVLCM보다 낮다. 예로서, 대략 6,000cP 미만, 대략 4,000cP 미만, 대략 1,000cP 미만, 또는 대략 200cP 미만의 LVLCM을 위한 점도 범위가 생체 내 용도에 전형적으로 유용하다.

[0090] 본 발명의 조성물에 사용된 특정 HVLCM은 하나 이상의 다양한 물질일 수 있다. 적절한 물질은 비중합체성 에스테르 또는 하나 이상의 카르복실산의 혼합 에스테르를 포함한다. 특정 실시양태에서, 에스테르는 약 2 내지 약 20개의 히드록시 잔기를 갖는 폴리올과 에스테르화된 카르복실산으로부터 형성되며, 1 내지 약 20개의 에테르화된 폴리올을 함유할 수 있다. HVLCM의 에스테르의 산 잔기 형성을 위해 특히 적절한 카르복실산은 하나 이상의 히드록시기를 갖는 카르복실산, 예컨대 락톤, 또는 시클릭 카르보네이트의 개환 알콜분해, 또는 카르복실산 안히드라이드의 알콜분해에 의해 수득된 것들을 포함한다. 아미노산 또한 폴리올과 에스테르를 형성하기에 적절하다. 특정 실시양태에서, 에스테르 또는 혼합 에스테르는 카르복실산 무수물, 예컨대 시클릭 안히드라이드의 알콜분해에 의해 수득된 하나 이상의 카르복실산과 에스테르화된 하나 이상의 말단 히드록시 잔기를 갖는 알콜 잔기를 함유한다.

[0091] 에스테르화되어 HVLCM을 형성할 수 있는 적절한 카르복실산의 비제한적인 예는 글리콜산, 락트산,  $\epsilon$ -히드록시 카프로산, 세린 및 임의의 상응하는 락톤 또는 락탐, 트리메틸렌 카르보네이트 및 디옥사논을 포함한다. 히드록시 함유 산은 그들의 히드록시 잔기와, 물질 중 기타 카르복실산 잔기와 동일 또는 상이할 수 있는 부가 카르복실산의 반응을 통해 스스로 추가로 에스테르화될 수 있다. 적절한 락톤은 글리콜리드, 락티드,  $\epsilon$ -카프로락톤, 부티로락톤 및 발레로락톤을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적절한 카르보네이트는 트리메틸렌 카르보네이트 및 프로필렌 카르보네이트를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0092] 에스테르 또는 혼합 에스테르의 알콜 잔기는 약 2 내지 약 20개의 히드록시기를 갖는 폴리히드록시 알콜로부터 유도될 수 있으며, 상기 지시한 바와 같이 1 내지 20개의 폴리올 분자를 에테르화함으로써 형성될 수 있다. 적절한 알콜 잔기는 하기로부터 하나 이상의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 것들을 포함한다: 단일작용성  $C_1$ - $C_{20}$  알콜, 이작용성  $C_1$ - $C_{20}$  알콜, 삼작용성 알콜, 히드록시 함유 카르복실산, 히드록시 함유 아미노산, 포스페이트 함유 알콜, 사작용성 알콜, 당 알콜, 단당류 및 이당류, 당 산, 및 폴리에테르 폴리올. 더욱 구체적으로, 알콜 잔기는 도데칸올, 헥산디올, 더욱 구체적으로 1,6-헥산디올, 글리세롤, 글리콜산, 락트산, 히드록시부티르산, 히드록시발레르산, 히드록시카프로산, 세린, ATP, 펜타에리트리톨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스, 프럭토스, 수크로스, 글루쿠론산, 1 내지 약 10개의 글리세롤 단위를 함유하는 폴리글리세롤 에테르, 1 내지 약 20개의 에틸렌 글리콜 단위를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜의 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0093] 본 발명의 특정 실시양태에서, HVLCM의 에스테르 또는 혼합 에스테르의 하나 이상의 카르복실산 잔기는 하나 이상의 옥시 잔기를 포함한다. 또다른 특정 실시양태에서, 각각의 카르복실산 잔기는 하나 이상의 옥시 잔기를

포함한다.

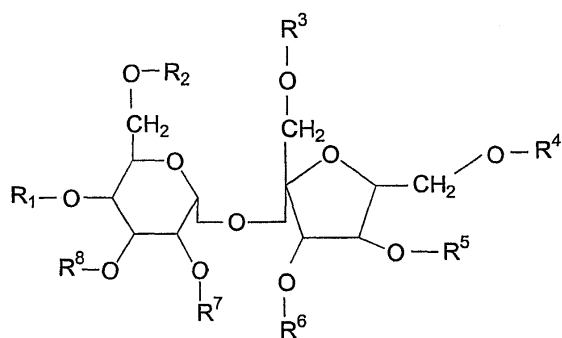
[0094] 본 발명의 또다른 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 에스테르 또는 혼합 에스테르의 하나 이상의 카르복실산 잔기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다. 본 발명의 또다른 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 에스테르 또는 혼합 에스테르의 각각의 카르복실산 잔기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다.

[0095] 본 발명의 또다른 특정 실시양태에서, 본 발명의 에스테르 또는 혼합 에스테르의 하나 이상의 카르복실산 잔기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지며, 하나 이상의 옥시 잔기를 함유한다. 본 발명의 더욱 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 에스테르 또는 혼합 에스테르의 각각의 카르복실산 잔기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지며, 하나 이상의 옥시 잔기를 함유한다.

[0096] 특정 실시양태에서, HVLCM은 하나 이상의 알칸산 잔기와 당 알콜 잔기의 수크로스 아세테이트 이소부티레이트 (SAIB) 또는 일부 기타 에스테르일 수 있다.

[0097] 특정 실시양태에서, 본 발명은 HVLCM이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는 조성물을 포함한다:

### 화학식 I



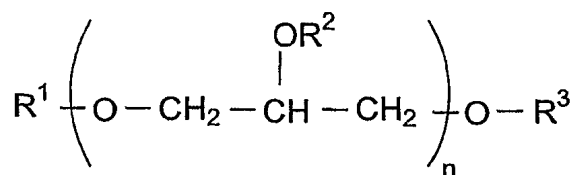
[0098]

[0099] (식 중,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 알카노일, 히드록시 치환된 알카노일 및 아실옥시 치환된 알카노일로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0100]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$  중 3개 이상은 수소 외의 것이며;

[0101]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 이 아세틸 및 이소부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 경우,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$  중 3개 이상은 아세틸임);

### 화학식 II



[0102]

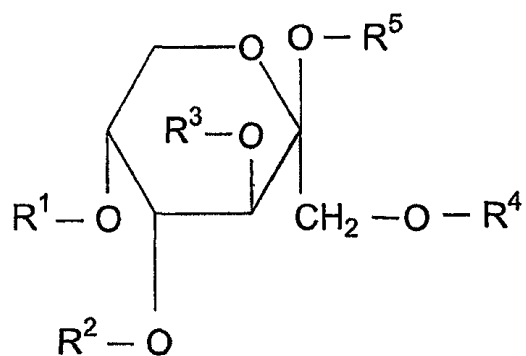
[0103] (식 중,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소, 알카노일, 히드록시 치환된 알카노일 및 아실옥시 치환된 알카노일로 이루어진 군으로부터 선택되며,  $n$ 은 1 내지 20임);

### 화학식 III

[0104]  $R^1-O-(CH_2)_n-O-R^2$

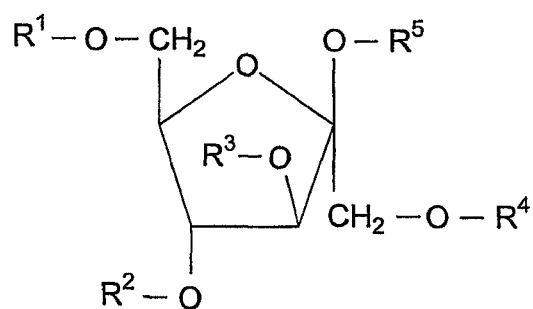
[0105] (식 중,  $n$ 은 4 내지 8의 정수이며,  $R^1$  및  $R^2$ 은 독립적으로 수소, 알카노일, 히드록시 치환된 알카노일 및 아실옥시 치환된 알카노일로 이루어진 군으로부터 선택됨);

화학식 IV



[0106]

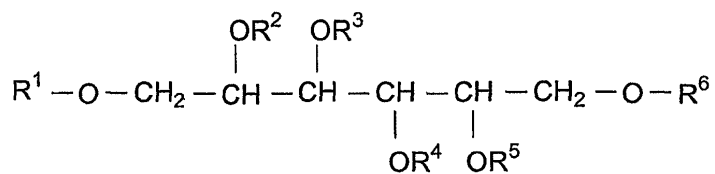
화학식 V



[0107]

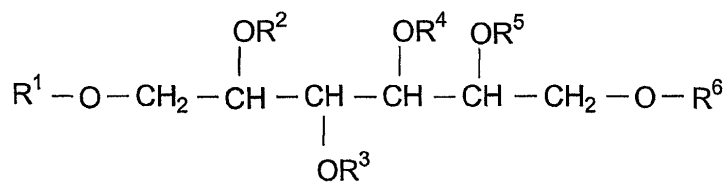
[0108] (화학식 IV 및 V에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 수소, 알카노일, 히드록시 치환된 알카노일 및 아실옥시 치환된 알카노일로 이루어진 군으로부터 선택됨);

화학식 VI



[0109]

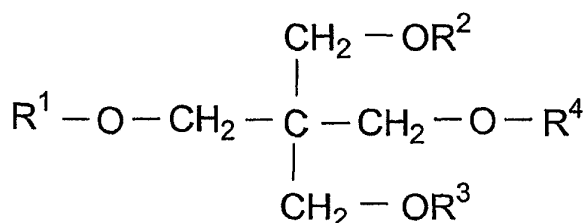
화학식 VII



[0110]

[0111] (화학식 VI 및 VII에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 독립적으로 수소, 알카노일, 히드록시 치환된 알카노일 및 아실옥시 치환된 알카노일로 이루어진 군으로부터 선택됨);

화학식 VIII



[0112]

[0113] (식 중,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 독립적으로 수소, 알카노일, 히드록시 치환된 알카노일 및 아실옥시 치환된 알카노일로 이루어진 군으로부터 선택됨).

[0114]

화학식 I 내지 VIII 각각에서, 하나 이상의 알카노일, 히드록시 치환된 알카노일 및 아실옥시 치환된 알카노일은 카르보닐 탄소를 포함하여 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알카노일 잔기를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 더욱 구체적인 실시양태에서, 화학식 I 내지 VIII 각각은 하나 이상의 히드록시 치환 또는 아실옥시 치환된 알카노일 잔기를 포함한다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 이들 하나 이상의 히드록시 치환 또는 아실옥시 치환된 알카노일 잔기는 카르보닐 탄소를 포함하여, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알카노일 잔기를 포함한다.

[0115]

HVLCM의 아실옥시 치환체를 형성하는 아실기는 용어 "아실"의 통상적으로 허용된 정의에 따라 카르복실산으로부터 유도된 임의의 잔기일 수 있다. 더욱 구체적으로, 본 발명의 조성물의 아실기는  $\text{R}^9\text{CO}-$  (여기서,  $\text{R}^9$ 는 2 내지 6개의 탄소 원자의 임의의 옥시 치환된 알킬임) 형태일 수 있다. 이 옥시 치환은 히드록시 치환, 또는 부가 아실 잔기로의 치환의 형태를 취할 수 있다. 예를 들어,  $\text{R}^9$ 는 하나의 산의 히드록시 및 또다른 산의 카르복시 사이의 에스테르 결합에 의해 연결된, 옥시 치환 카르복실산의 올리고머일 수 있다. 또다른 특정 예에서,  $\text{R}^9$ 는 1 내지 5개의 락티드 또는 글리콜리드 단위를 포함할 수 있으며, 여기서 락티드 단위는 함께 에스테르화된 2개의 락트산 잔기를 함유하며, 글리콜리드 단위는 함께 에스테르화된 2개의 글리콜산 잔기를 함유한다. 대안적으로,  $\text{R}^9$ 는 혼합 락티드 및 글리콜리드 단위를 함유할 수 있거나, 또는 락티드 또는 글리콜리드 단위의 존재 없이 혼합 락트산 및 글리콜산을 함유할 수 있다.

[0116]

특정 HVLCM 물질은  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$ 이 독립적으로 락토일, 폴리락토일,  $\epsilon$ -카프로일, 히드록시아세틸 또는 폴리히드록시아세틸, 특히 폴리락토일 및  $\epsilon$ -카프로일, 또는 폴리락토일 및 폴리히드록시아세틸인 화학식 II 또는 III에 따른 성분을 포함한다.

[0117]

본 발명의 에스테르 또는 혼합 에스테르 중 비교적 적은 사슬 (2 내지 6개의 탄소 원자) 옥시 치환된 카르복실산 잔기의 사용이 유리하다. 이들 산 잔기가 올리고머 에스테르의 형태로 존재하면 (즉, 이전의 옥시와 후속 카르복시의 에스테르화를 통해 이전 산 잔기에 연결된 후속 산 잔기), 물질의 가수분해는, 물질이 더욱 친수성이기 때문에, 6개 초과 탄소 원자로 이루어진 올리고머보다 상당히 쉽다. 일반적으로, 약물 전달의 경우, HVLCM이 수 불용성인 것이 바람직하지만, 다소 친수성일 수 있다. 일반적으로, 보다 친수성 단위 (더 높은 O:C 비율에 의해 측정됨)로 합성된 HVLCM이 물을 더 빠르게 흡수하고 더 신속히 분해할 것으로 예측될 것이다. 예를 들어, 글리세롤 1몰에 글리콜리드 4몰을 공유적으로 연결함으로써 제조된 HVLCM은 글리세롤 1몰에 글리콜리드 2몰 및 락티드 2몰을 공유적으로 연결함으로써 제조된 HVLCM보다 더 신속히 물을 흡수하며 더 빠르게 분해할 것으로 예측될 것이다. 유사한 증가가 자유 부피 설에 기초한 더 가요성인 분자 및 더 분지화된 구형 분자에 대해 예측될 수 있다. 가요성 및 분지화 분자의 사용이 LVLCM의 점도를 낮추는 이점을 또한 제공할 수 있다. 상이한 사슬 길이의 카르복실산 및/또는 폴리올의 사용 및 옥시 치환체를 갖는 카르복실산의 사용은 생성되는 에스테르의 용해도 및 친수성의 정도의 정밀한 조절을 허용한다. 이들 물질은 생체 내 가수분해하는 옥시 결합을 수반하거나 후에 동반하는 체내로 전달된 마취제의 조절된 방출을 제공할 수 있도록 생체 내 분해에 충분히 저항적이다.

[0118]

보다 특정 실시양태에서, HVLCM은 2:6의 아세테이트 대 이소부티레이트 산 잔기의 비율을 갖는 수크로스의 아세테이트 및 이소부티레이트 에스테르를 제외한다. 그러나, 2:6의 아세테이트 대 이소부티레이트 잔기 비율을 갖는 수크로스 아세테이트 이소부티레이트 에스테르는 에어로졸 제형에 사용하기 위한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 이 물질은 U.S. 특허 제2,931,802호에 기재된 절차에 따라 이루어질 수 있다.

- [0119] 일반적으로, 적절한 HVLCM 에스테르는 생성 에스테르의 알콜 잔기를 형성할 하나 이상의 알콜, 특히 하나 이상의 폴리올과, 생성 에스테르의 산 잔기를 형성할 하나 이상의 카르복실산, 락톤, 락탐, 카르보네이트 또는 카르복실산의 안히드리드를 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 에스테르화 반응은 가열에 의해 단순히 행해질 수 있으나, 일부 경우, 강 산 또는 강 염기 에스테르화 촉매의 첨가가 사용될 수 있다. 대안적으로, 에스테르화 촉매, 예컨대 주석 2-에틸헥사노에이트가 사용될 수 있다. 촉매와 함께 또는 촉매 없이 가열된 반응 혼합물은 교반과 함께 가열된 다음, 예를 들면, 진공 하에 건조하여 임의의 미반응 출발 물질을 제거하고, 액상 생성물을 제조한다. 수크로스 아세테이트 이소부티레이트는 U.S. 특허 제2,931,802호에 기재된 절차에 따라 제조될 수 있다.
- [0120] 이와 관련하여, 폴리올은 카르복실산의, 특히 락티드, 글리콜리드 또는 기타 에스테르화 히드록시 치환된 카르복실산의 올리고머의 에스테르화를 위한 기질을 제공하는 측면에서, 올리고머화 개시제로서 고려될 수 있다.
- [0121] 특정 실시양태에서, HVLCM은 점도 강하 용매와 혼합하여, 더 낮은 점도 액상 담체 물질 (LVLCM)을 형성할 수 있으며, 이어서 투여 전에 전달될 하나 이상의 마취제와 혼합될 수 있다. 이들 용매는 수용성, 비수용성 또는 수혼화성일 수 있으며, 아세톤, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, N-(베타히드록시에틸)락트아미드부틸렌 글리콜, 카프로락탐, 카프로락톤, 옥수수유, 테실메틸술폭시드, 디메틸 에테르, 디메틸 술폭시드, 1-도데실아자시클로헥탄-2-온, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 락테이트, 에틸 올레에이트, 글리세롤, 글리코푸롤 (테트라글리콜), 이소프로필 미리스테이트, 메틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, N-메틸-2-피롤리돈, 미글리올 (MIGLYOL)® (카프릴 및/또는 카프로산과 글리세롤 또는 알킬렌 글리콜의 에스테르), 예컨대 미글리올® 810 또는 812 (카프릴/카프로 트리글리세리드), 미글리올® 818 (카프릴/카프로/리놀레 트리올레에이트), 미글리올® 829 (카프릴/카프로/숙신 트리글리세리드), 미글리올® 840 (프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/카프레이트), 올레산, 피넛 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 카르보네이트, 2-피롤리돈, 참기름, 솔케탈(SOLKETAL) ([±]-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-메탄올), 테트라히드로푸란, 트란스쿠톨® (디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 카르비톨), 트리아세틴, 트리에틸 시트레이트, 디페닐 프탈레이트, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 추가로, 조성물이 국소 적용을 위해 에어로졸로서 적용되는 경우, 용매는 하나 이상의 추진제, 예컨대 트리클로로플루오로메탄 및 디클로로플루오로메탄과 같은 CFC 추진제, 테트라플루오로에탄 (R-134a), 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 (R-227), 디메틸 에테르, 프로판 및 부탄과 같은 비-CFC 추진제이거나, 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0122] 특히 적절한 용매 및/또는 추진제는 벤질 벤조에이트, 벤질 알콜, 트리아세틴, 트리에틸 시트레이트, 디메틸 술폭시드, 에탄올, 에틸 락테이트, 글리세롤, 글리코푸롤 (테트라글리콜), N-메틸-2-피롤리돈, 미글리올® 810, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 카르보네이트, 2-피롤리돈 및 테트라플루오로에탄을 포함한다.
- [0123] 기타 가능한 용매는 퍼플루오로데칼린, 퍼플루오르트리부틸아민, 메톡시플루란, 글리세롤포르말, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 디글라임 및 디메틸 이소소르비드를 포함한다.
- [0124] 조성물이 LVLCM로서 마취제 투여에 사용될 때, 이는 HVLCM이 가용성인 용매를 함유해야 한다. 특정 예에서, 마취제는 또한 용매에 가용성이다. 추가 예에서, 용매는 제1 마취제가 가용성인 제2 마취제이다. 용매는 바람직하게는 비독성이며, 그렇지 않으면 생체적합성이다.
- [0125] 특정 실시양태에서, 용매는 투여시 체액 또는 기타 수성 환경으로 신속하게 확산하도록 적어도 수용성이어서, 조성물의 응집을 일으키고/일으키거나 더욱 점성이 되게 한다. 또다른 실시양태에서, 용매는 조성물로부터의 용매의 확산 및 조성물의 점도의 상응하는 증가가 느려지도록 물 또는 체액과 완전하게 혼화성인 것은 아니다. 적어도 어느 정도 이러한 특성을 갖는 적절한 용매는 벤질 벤조에이트, 미글리올® 810, 벤질 알콜 및 트리에틸 시트레이트를 포함한다. 벤질 알콜이 마취제로서와 같이, 적절할 수 있다.
- [0126] 1,6-헥산디올 또는 글리세롤의 에스테르가 HVLCM로서 사용되면, 일부 가능한 용매는 에탄올, N-메틸피롤리돈, 프로필렌 카르보네이트 및 PEG 400이다.
- [0127] 용매는 전형적으로 조성물의 전체 중량에 비해 약 99.7중량% 내지 약 0.5중량%, 약 95중량% 내지 약 1중량%, 약 75중량% 내지 약 10중량%, 또는 약 50 내지 15중량%의 범위의 양으로 조성물에 첨가된다. 용매는 전형적으로 약 55 내지 10중량%의 양으로 조성물 중에 존재한다.
- [0128] 본 발명의 추가 실시양태에서, 조성물은, HVLCM 단독과 조합되거나, HVLCM을 위한 용매와 조합될 때, 생성 조성물이 에멀션을 형성하도록, HVLCM과 혼화성이지 않은 물질을 포함한다. 상기 에멀션은 예컨대 물 또는 글리세롤 중에 유화된 SAIB/미글리올®의 경우에서와 같이, 분산상 중에 HVLCM을 함유할 수 있거나, 또는 이들은, 수비혼화성 용매 중의 HVLCM의 용액 또는 HVLCM 중에 유화된 수용액의 경우와 같이 연속상의 성분으로서 HVLCM을

함유할 수 있다.

- [0129] 임의의 상기 기재된 비중합체성 조절 전달 시스템은 액체, 스프레이, 크림, 로션, 연고, 젤, 슬러리, 오일, 에멀션, 미소에멀션, 고체, 플라스터, 필름, 입자, 미소입자, 분말 또는 본 발명의 방법에 사용하기 적절한 기타 적절한 형태의 제약 조성물로서 제형화될 수 있다. 상기 조성물에서, 마취제 (예, 제1 마취제)는 바람직한 효과를 성취하기에 효과적인 양으로 처리될 대상에게 전달하기에 충분한 양으로 포함된다. 조성물에 혼입되는 마취제의 양은 바람직한 최종 방출 지속시간 및 프로파일, 의도하는 효과에 요구된 마취제의 농도에 의존한다.
- [0130] 조성물 중 마취제의 농도는 상기 특성 제제의 흡수, 비활성화, 및 배설 속도, 및 당업계에 공지된 기타 인자에 또한 의존할 것이다. 투약량 값이 또한 경감될 상태의 정도에 따라 다양화될 것임이 주목된다. 또한, 임의의 특정 대상의 경우, 구체적인 투약량 섭생이 조성물의 투여를 감독하거나 투여하는 사람의 전문적인 판단 및 개별적인 요구에 따라 시간 경과에 따라 조정되어야 하며, 본원에 설명된 농도 범위는 예시적인 것일 뿐, 청구된 조성물의 범주 또는 실시를 제한하고자 의도되는 것은 아님이 추가로 이해되어야 한다. 조성물은 하나의 투약량으로 투여될 수 있거나, 또는 연속적으로 또는 동시에, 시간의 간격을 다양하게 하여 투여될 더 작은 투여 횟수로 분할될 수 있다.
- [0131] 마취제(들)은 전형적으로 조성물의 전체 중량에 비해 약 0.1 내지 약 99.5중량%, 약 0.5 내지 약 70중량%, 또는 약 1 내지 약 50중량%의 범위로 조성물 중에 존재할 것이다. 그러나, 약 40%, 30%, 20% 또는 10% 만큼 낮은 상한을 갖는 범위가 사용될 수 있으며, 약 5%, 3% 또는 2% 만큼 높은 하한을 갖는 범위가 사용될 수 있다. 매우 활성인 마취제의 경우, 범위는 1중량% 미만, 가능하게는 0.0001% 미만일 수 있다.
- [0132] 가용성 또는 불용성 마취제 모두가 조절 전달을 위해 비중합체성 담체 물질을 사용하여 분배될 수 있다. 또한, 조성물은 추가로 중합성 부형제와 함께 제형화되어, 개량된 특성, 예를 들어 더 빠르거나 더 느린 분해 속도를 전달 매트릭스에 제공할 수 있다. 생성된 조성물은 미소구, 또는 거시적 이식물, 또는 당업계에 공지된 기술에 따라 기타 기하학적 형태 및 크기로 형성될 수 있다. 대안적으로, 그안에 혼입된 마취제(들)과 함께 예비형성된 미소구, 이식물 또는 중합체 입자가 비중합체성 담체와 함께 조합될 수 있다.
- [0133] 미소구는 당업계에 공지된 다수의 방법, 및 U.S. 특허 제6,291,013호 및 제6,440,493호에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 중합체 입자가 용융 압출, 과립화, 용매 혼합, 흡수 또는 유사 기술을 사용하여 형성될 수 있거나, 또는 마취제가 중합체 매트릭스, 예컨대 이온 교환 수지 상으로 흡착될 수 있다. 적절한 비중합체성 담체 물질과 조합시, 생성 물질은 비경구적으로 투여될 수 있다. 기타 실시양태에서, 마취제는 비중합체성 물질, 예컨대 인산칼슘 또는 수크로스과 조합하여, 분해를 길게 하는 층상화/배리어 특성을 제공할 수 있다. 이어서, 비중합체성 담체는 강화된 전달 특성을 제공하기 위해 2차 배리어를 형성할 것이다. 비중합체성 담체 상은 선택된 용도의 구체적인 요건에 따라 기타 생물학적 활성 물질을 함유하거나 함유하지 않을 수 있다. 이들 기타 생물학적 활성제는, 첨가된 물질이 당업계에 공지된 기술에 따라 미소구 또는 이식물로 혼입하기에 적절한 한, 임의의 적절한 치료 및/또는 예방적 제약일 수 있다.
- [0134] 상기 논의된 바와 같이, 각종 첨가제가 본 발명의 조성물에 임의로 첨가되어, 그의 특성을 개량시키며, 특히 그안에 함유된 마취제에 관한 조성물의 방출 특성을 개량시킬 수 있다. 첨가제는 조성물에 바람직한 특성을 부여하기에 충분한 임의의 양으로 존재할 수 있다. 사용된 첨가제의 양은 일반적으로 성취될 효과 및 첨가제의 종류의 함수일 것이며, 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 적절한 첨가제는, 본원에 그 전체가 참고로 인용된 U.S. 특허 제5,747,058호에 기재되어 있다. 더욱 구체적으로, 적절한 첨가제는 물, 생분해성 중합체, 비 생분해성 중합체, 천연 오일, 합성 오일, 탄수화물 또는 탄수화물 유도체, 무기 염, BSA (소 혈청 알부민), 계면활성제, 유기 화합물, 예컨대 당, 및 유기 염, 예컨대 나트륨 시트레이트를 포함한다. 일반적으로, 첨가제가 덜 수용성, 즉 더욱 친지성이면, 첨가제가 없는 동일한 조성물에 비해 마취제의 방출 속도를 더욱 감소시킬 것이다. 또한, 조성물의 다공성 또는 강도와 같은 특성을 증가시키는 첨가제를 포함하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0135] 첨가제의 첨가는 또한 마취제에 대한 전달 시간을 길게 하여, 장기간 투여에 반응성이거나 의료 용도 요구에 적절한 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 이에 관한 적절한 첨가제는 U.S. 특허 제5,747,058호 및 제5,736,152호에 개시되어 있는 것들을 포함한다. 특히, 이 목적에 적절한 첨가제는 중합성 첨가제, 예컨대 셀룰로스 중합체 및 생분해성 중합체를 포함한다. 적절한 셀룰로스 중합체는 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 에테르 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함한다. 적절한 생분해성 중합체는 폴리락톤, 폴리안히드ريد 및 폴리오르토에스테르, 특히 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리카프로락톤 및 그의 공중합체를 포함한다.

- [0136] 존재시, 첨가제는 조성물의 전체 중량에 비해 약 0.01 내지 약 20중량%, 더욱 구체적으로 약 0.1 내지 약 20중량%의 양으로 존재하며, 더욱 전형적으로 약 1, 2 또는 5중량% 내지 약 10중량%의 양으로 존재한다. 특정 첨가제, 예컨대 완충제가 조성물에 소량으로만 존재한다.
- [0137] 하기 범주는 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 첨가제의 부류의 비제한적인 예이다.
- [0138] 첨가제의 하나의 범주는 생분해성 중합체 및 올리고머이다. 중합체는 전달될 마취제의 방출 프로필을 변경시키거나, 조성물에 일체성을 부여하거나, 또는 조성물의 특성을 개량시키기 위해 사용될 수 있다. 적절한 생분해성 중합체 및 올리고머의 비제한적인 예는 폴리(락티드), 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리(글리콜리드), 폴리(카프로락톤), 폴리아미드, 폴리안히드리드, 폴리아미노산, 폴리오르토에스테르, 폴리스시아노아크릴레이트, 폴리(포스파진), 폴리(포스포에스테르), 폴리에스테르아미드, 폴리디옥사논, 폴리아세탈, 폴리케탈, 폴리카르보네이트, 폴리오르토카르보네이트, 분해성 폴리우레탄, 폴리히드록시부티레이트, 폴리히드록시발레레이트, 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리알킬렌 숙시네이트, 폴리(말산), 키틴, 키토산 및 공중합체, 삼중합체, 산화 셀룰로스, 또는 상기 물질의 조합 또는 혼합물을 포함한다.
- [0139] 폴리( $\alpha$ -히드록시산)의 예는 폴리(글리콜산), 폴리(DL-락트산) 및 폴리(L-락트산) 및 이들의 공중합체를 포함한다. 폴리락톤의 예는 폴리( $\epsilon$ -카프로락톤), 폴리( $\delta$ -발레로락톤) 및 폴리( $\gamma$ -부티로락톤)를 포함한다.
- [0140] 이론에 얽매이기를 바라지 않으나, 조성물이 생분해성 중합체를 함유하면, 임의의 포함된 용매가 대상에게 투여 후 물질로부터 확산할 때, 중합체의 일부가 조성물의 표면에서 침전 또는 응집한다고 믿어진다. 따라서, 중합체는 방출 개량제로서 첨가되어, 마취제(들)의 방출에 영향을 줄 수 있거나, 또는 예비 형성된 미소구, 이식물 또는 분쇄 중합체 입자를 함유하는 조성물의 일부로서 첨가될 수 있다. 중합체의 침전 또는 응집은 상기 조성물의 액상 코어를 적어도 부분적으로 둘러싸는 표피를 형성한다. 이 표피는 다공성이며, 이를 통해 주위 조직으로 용매를 계속 확산시킨다. 용매 방출의 속도 및 표피 형성의 정도, 및 그의 다공성은 조성물에 사용된 중합체 및 용매의 종류 및 양에 의해 조절될 수 있다.
- [0141] 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 기타 첨가제는 비 생분해성 중합체이다. 첨가제로서 사용될 수 있는 비 부식성 중합체의 비제한적인 예는 폴리아크릴레이트, 에틸렌-비닐 아세테이트 중합체, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체, 아실 치환된 셀룰로스 아세테이트 및 그의 유도체, 비부식성 폴리우레탄, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 플루오라이드, 폴리비닐 (이미다졸), 클로로술폰화 폴리올레핀, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리에틸렌을 포함한다.
- [0142] 바람직한 비 생분해성 중합체는 폴리비닐 피롤리돈, 에틸렌 비닐아세테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트 (CAB) 및 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 (CAP)를 포함한다.
- [0143] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 첨가제의 기타 부류는 천연 및 합성 오일 및 지방이다. 동물 또는 건과류의 식물 종자로부터 유도된 오일은 전형적으로, 지방산, 주로 올레, 팔미트, 스테아르 및 리놀레산의 글리세리드를 포함한다. 대체로, 분자가 수소를 더 많이 함유할수록, 오일이 더 걸쭉해진다.
- [0144] 적절한 천연 및 합성 오일의 비제한적인 예는 비정제 또는 정제된 식물성 오일, 피넛 오일, 중쇄 트리글리세리드, 대두유, 아몬드 오일, 올리브 오일, 참기름, 회향풀 오일, 동백 오일, 옥수수유, 카스터 오일, 면실유 및 대두유, 및 중쇄 지방산 트리글리세리드를 포함한다.
- [0145] 지방은 전형적으로, 더 높은 지방산, 예컨대 스테아르 및 팔미트산의 글리세릴 에스테르이다. 상기 에스테르 및 그의 혼합물은 실온에서 고체이며, 결정 구조를 나타낸다. 라드 및 탈로우가 예이다. 일반적으로, 오일 및 지방은 비중합체성 담체 시스템의 소수성을 증가시켜 분해 및 수분 흡수를 지연시킨다.
- [0146] 모든 상기 기재된 조성물은 표적 부위에 지속적인 국소 마취를 제공하기 위해 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 특히, 조성물은 액체, 스프레이, 크림, 로션, 연고, 젤, 슬러리, 오일, 에멀션, 미소에멀션, 고체, 플라스터, 필름, 입자, 미소입자, 분말 또는 임의의 기타 적절한 제약 조성물 형태로서 제형화된 다음, 국소, 경피, 비경구 (예, 주사, 이식물 등) 또는 유사 전달 기술을 통해 대상에게 투여될 수 있다. 마취제 및 제약학적으로 허용가능한 비중합체성 담체를 함유하는 조성물은 투여 후 약 24시간 이상, 바람직하게는 투여 후 약 36 내지 48시간 이상, 및 더욱 바람직하게는 투여 후 약 48 내지 72시간 이상의 지속시간 및 초기 과다 방출없이 대상에게 투여 후 지속적인 국소 마취를 특징으로 하는 마취 효과를 제공하기 위해 사용된다. 특정 실시양태에서, 국소 마취의 개시는 대상에게 투여 약 2시간 이내, 바람직하게는 투여 약 1시간 이내, 일부 경우 대상에게 투여 약 30분 이내에 발생한다.

- [0147] 본원에 사용된 용어 "대상"은 국소 마취의 상태를 제공할 것이 요망되는 임의의 척추동물을 말한다. 따라서, 용어는 광범위하게 본 발명의 조성물로 처리될 임의의 동물, 예컨대 새, 물고기 및 인간을 비롯한 포유류를 말한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법은 국소 마취의 장기간 상태가 편리하거나 요망되거나 언제든지, 동물 관리, 예컨대 새 및 포유류 및 수의학적 실행에 지속적인 마취를 제공하기에 적절하다. 특정 경우에, 조성물은 동반 동물, 예컨대 개 또는 고양이에 사용하기에 특히 적합하며, 추가로 말에 사용될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 용어 "대상"은 인간 대상을 의도한다. 또한, "대상"은 특정 연령을 지시하지 않으며, 따라서, 조성물은 임의의 연령의 대상, 예컨대 유아, 청년, 성인 및 노인 대상에게 사용하기 적합하다.
- [0148] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 상처의 치료에 사용하기 특히 적합하다. 비중합체성 담체 시스템은 액체, 스프레이, 크림, 로션, 연고, 젤, 슬러리, 오일, 에멀션, 미소에멀션, 유연한 고체 또는 플라스틱, 필름, 입자, 미소입자 또는 분말 조성물을, 상처에 대한 매우 단순한 적용 기술, 예컨대 적하, 분무, 페인팅, 전착, 성형 또는 기타 수동 조작을 사용하여, 마취제(들)이, 상처 내에 직접적으로 및/또는 상처에 인접하여, 쉽게 상처에 적용되게 한다. 따라서, 조성물은 임의의 크기 또는 형태의 상처에 사용될 수 있으며, 더 우수한 보유 및 효과를 위해, 상처의 전체 영역에 걸쳐 마취제(들)의 더욱 균일한 분포를 제공할 것이다. 상기 방법을 사용하여 치료될 수 있는 상처는 표면 내지 깊은 것, 표면 내지 절개, 및 수술 (또는 계획된 것) 내지 우발적인 것에 대한 범위일 수 있다. 조성물이 주입되면, 모든 측면 또는 외부 경계 상의 상처를 따라 트레일링 주사를 사용하여 피하 공간에 적용될 수 있다. 예컨대 조성물이 심하지 않은 외과 봉합 전에 상처에 직접적으로, 및 추가로 상처를 따라 놓이는 경우와 같은, 조합 접근이 또한 사용될 수 있다. 특히 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 수술후 절개 통증의 치료를 위한 국소 마취제로서 본 조성물의 사용을 포함한다. 이러한 방법으로 본 조성물의 사용은 상기 수술후 통증을 치료하기 위해, 전신 마취성 진통제의 투여와 같은 보조 치료를 제공해야 할 필요성을 미연에 방지하거나, 또는 적어도 경감시킬 수 있다. 따라서, 조성물은 모든 유형의 의료 절차, 예컨대 주요 외과술 (예, 흉강절개술, 대동맥 치료, 장 절제), 중간 외과술 (예, 제왕절개, 자궁 절제 및 충수 절제), 및 소수 외과술 (복강경검사, 관절경 검사, 및 생검)을 동반하며 미리 예측될 수 있는 수술후 통증을 치료하는 데 사용될 수 있으며, 수술후 3 내지 5일 동안 통증 치료에 요구될 수 있다.
- [0149] 본원에 기재된 조성물은 광범위한 방법을 사용하여, 본 방법의 실시예에 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 국소적으로, 전신적으로 (예를 들어, 점막 (경구, 직장, 질, 또는 비강), 비경구적 (정맥내, 피하, 근육내 또는 복강내) 등으로 투여될 수 있다. 조성물은 주사, 붓기, 스프레이 덩, 에어로졸 또는 코팅 도포기를 통해 적용될 수 있다. 조성물의 에어로졸 또는 미스트는 예를 들어, 국소 투여를 위해 에어로졸 추진제를 사용하여, 또는 예를 들어, 비강 또는 경구 점막 투여를 위해 적절한 네블라이저를 사용하여 투여될 수 있다.
- [0150] 바람직하게는, 조성물은 주사를 통해 액체로서, 또는 에어로졸, 페이스트 또는 에멀션으로 투여된다. 에어로졸로 사용시, 에어로졸 용액 중에 존재하는 임의의 용매가 적용시 전형적으로 증발하여 조성물이 필름으로서 경화되게 한다. 대안적으로, 에어로졸 또는 에멀션은 용매 없이 제조될 수 있다. 이 상황에서, 에어로졸 추진제가 용매로서 작용할 수 있다. 에어로졸 및 에멀션의 형성은 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Ansel, H.C. et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sixth Edition (1995)]을 참조한다.
- [0151] 상기 기재된 용도 외에, 본 조성물은 삼투압 펌프를 사용하여 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 장치는 대상의 조직에 이식되도록 디자인되며, 시간 경과에 따라 지속적인 방출을 수행하도록 디자인된다.
- [0152] 다공성 또는 비다공성 관, 바람직하게는 배출된 생분해성 중합체로 제조된 것을 사용하여, 본 발명의 조성물을 투여하는 것이 또한 가능하다. 관은 조성물의 특성 및 바람직한 방출 특성에 따라 다양한 다공성의 정도로 제조될 수 있다. 본 발명의 조성물은 관으로 삽입되며, 관의 말단은 개방된 채로 두어 생물학적 활성 화합물을 관의 말단 밖으로 확산시키거나, 또는 추가 다공성 또는 비다공성 중합체와 함께 폐쇄될 수 있다. 다공성 말단 캡 및 다공성 관은 활성 화합물을 시간 경과에 따라 세공을 통해 확산시킨다. 비다공성 말단 캡, 및 비다공성 관은 중합체 중에 가용성인 마취제를 중합체를 통해서 주위 조직으로 확산시킨다. 마취제에 대한 용매는 아니지만 생분해성인 비다공성 물질이, 이들이 충분히 분해될 때 마취제를 방출할 것이다. 본 발명의 조성물은 투여 준비 때까지 다중 성분 시스템으로서 제조 및 저장될 수 있다. 상이한 성분의 수는 부분적으로는, 조성물의 특성에 의존할 것이다. 투여 전에, 성분들이 조합 및 혼합되어, 예를 들어 균질한 조성물을 성취하여, 대상에게 투여될 수 있다. 용매 또는 첨가제는 성분의 하나 또는 모두에 첨가될 수 있거나, 투여 전에 다른 것과 또한 혼합되는 개별 성분을 형성할 수 있다. 조성물의 다중성분 혼합물로의 분리는 각 조성물에 대한 저장 조건을 최적화하여, 시간 경과에 따라 성분들간의 임의의 해로운 상호작용을 최소화한다. 결과는 증가된 저장 안정

성이다.

## 실시예

- [0153] 하기는 본 발명의 실시를 위한 구체적인 실시양태의 예이다. 실시예는 예시의 목적으로만 제공되며, 어떠한 방법으로도 본 발명의 범주를 한정하고자 의도되는 것은 아니다.
- [0154] 일반법
- [0155] 본 발명의 방법 및 조성물의 생체 내 효율은 예컨대 IACUC No. 9511-2199에 상세히 기재되어 있는 절차를 따라, 고온 플레이트 모델을 사용하여 래트에서 평가될 수 있다. 본 발명의 조성물을 위해 정립된 효율 기준은 약 2초 초과와 평균 잠재기와 12초의 정지기 (이 정지기는 동물에 대한 임의의 가능한 손상을 방지함)이다. 2초에서의 잠재기는 국소 마취의 통계적으로 유의한 효과의 증명이다. 바람직하게는, 래트 고온 플레이트 모델 하에 평균 잠재기는 7초 초과이다. 바람직하게는 반응자 비율을 50% 이상이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 약 7초 초과 내지 약 12초의 래트 고온 플레이트 모델 하의 평균 잠재기를 제공하며, 래트의 비율은 시험된 것의 약 50% 이상이 효과를 나타낸다.
- [0156] 래트 고온 플레이트 방법학은 하기와 같이 요약된다. 275gm의 평균 중량을 갖는 수컷 스프라그 도우리 래트 (할란 래보라토리스 (미국 인디애나주 인디애나폴리스))가 사용된다. 고온 플레이트 연구는 래트의 몸체를 부드럽게 잡는 것으로 이루어지는 한편, 뒷발의 발바닥 표면을 56℃로 가열된 고온 플레이트 상에 둔다. 기준선 잠재기는 래트의 좌골 신경 주위에 마취 조성물의 한쪽에만 제한된 주입 전에 측정된다.
- [0157] 인간 모델의 감각 시험이 본 발명의 조성물의 시험에 또한 유용하다. 국소 마취 활성은 7개의 구체적인 방식을 사용하여 효과의 개시, 피크 밀도 및 지속시간에 관해서 시험될 수 있다: (a) 기계적 감각 시험 (폰 프레이 헤어를 사용하는 기계적 통증 검출 역치); (b) 단일 폰 프레이 헤어를 사용하는 역치상 (기계적) 시험; (c) 열 감각 시험 (난온 검출 역치); (d) 가열 통증 검출 역치; (e) 역치상 (가열) 시험; (f) 저온 검출 역치; 및 (g) 촉각 감각 시험 (기계적 터치 검출 역치). 다양한 정도 또는 수준의 결과가 국소 통증 완화, 국소 마비 및/또는 국소 신경 봉쇄를 겪는 대상의 지표이다. 본 발명의 조성물 및 방법의 마취 활성은, 국소화 부위에 투여 후 획득된 전신 혈액 혈장 수준과 같이 활성의 다양한 측정에 의해, 안전성에 관해 추가로 특성화될 수 있다.
- [0158] 기계적 통증 검출 역치는 통증 또는 불편의 한정된 지각을 생성하는 폰 프레이 헤어의 가장 낮은 힘 또는 수로서 정의되며, 기계적 터치 검출 역치는 터치 또는 압력의 지각을 생성하는 폰 프레이 헤어의 가장 낮은 힘 또는 수로서 정의된다. 기계적 터치 검출 역치 및 기계적 통증 검출 역치는 진보적으로 강성인 폰 프레이 헤어 (VFH) (소메딕 A/B (스웨덴 스톡홀름)로부터 구입가능)를 사용하여 동시에 측정될 수 있다. 약간 구부러질때까지 균형에 대항하여 가압된 각 VFH가 3 내지 402밀리뉴턴(mN)의 전체 범위를 커버하여, 각 모발에 따라 대수적으로 증가하는 힘을 나타내는 것이 이미 측정되었다 (VFH No.7=3mN; VFH No.8=13mN; VFH No.9=20mN; VFH No.10=39mN; VFH No.11=59mN; VFH No.12=98mN; VFH No.13=128mN; VFH No.14=133mN; VFH No.15=314mN; VFH No.16=350mN; VFH No.17=402mN).
- [0159] 따라서, 인간 대상에서, 본 발명에 따라 제조된 조성물로 주입된 영역은 VFH No.7로 출발하여 VFH No.17로 움직이면서, 약 2자극/초의 속도로 각 VFH로 8회 자극될 수 있다. 터치 또는 압력으로서 지각되는 가장 낮은 VFH 수 (기계적 터치 검출 역치) 및 8회 자극의 반이 통증이며 불쾌한 헤어의 가장 낮은 수 (기계적 통증 검출 역치)를 기록하였다. 절차는 2회 이상 반복하고, 3회 측정의 중간값을 기록한다. VFH No.17이 터치 또는 압력의 지각을 생성하지 않으면, 18의 기계적 터치 검출 역치가 배정될 것이다. VFH No.17이 어떠한 통증 또는 불편도 생성하지 않으면, 18의 기계적 통증 검출 역치 값이 배정될 것이다. 단일 폰 프레이 헤어에 대한 역치상 통증 반응-기계는 VFH No.17 (402mN)으로 5회 주입된 영역을 자극함으로써 측정된다. 대상은 0 내지 10의 VRS 등급 (0 = 통증 없음, 10 = 상상할 수 있는 최대 강도의 통증)을 사용하여 통증을 평가한다.
- [0160] 상기 토의된 바와 같이, 이 시험은 대상의 통증 반응을 생성하기 위해 측정되는 단일 강성 폰 프레이 헤어로 수행된다. 통증 반응은 VFH No.17로 5회 주입 또는 처리된 영역을 자극함으로써 결정된다. 대상은 상기와 같이 0 내지 10의 언어 등급 척도 (VRS)로 통증을 등급 매긴다.
- [0161] 처리된 영역에서의 열 시험 (역치상 통증 반응-가열)은 처리된 영역 상에 컴퓨터화된 열 장치 (자동 온도 조절 장치, 소메딕 A/B (스웨덴 스톡홀름)로부터 구입가능)를 사용하여 5초 동안 지속하면서 45℃의 자극에 의해 측정한다. 대상은 0 내지 10의 언어 등급 척도 (VRS)로 통증을 등급 매긴다.
- [0162] 온난 검출 역치는 인지된 32℃로부터 온도의 가장 낮은 증가로서 정의되며, 고온 검출 역치는 통증으로서 인지

된 가장 낮은 온도로서 정의되며, 저온 검출 역치는 인지된 32℃로부터 온도의 가장 낮은 감소로서 정의된다. 온난 검출 역치, 고온 통증 검출 역치 및 저온 검출 역치는 처리된 영역에서 컴퓨터화된 자동 온도 조절 장치 (소메덱 A/B (스웨덴 스톡홀름)로부터 구입가능)로 측정된다. 대상은 특정 감지가 도달하자마자 버튼을 누르도록 지시받는다. 열 역치는 32℃의 기준선으로부터 측정하고, 1℃/초의 변화율로 증가 (난온 검출 역치 및 고온 통증 검출 역치) 또는 감소 (저온 검출 역치)한다. 상한 중지는 난온 검출 역치 및 고온 통증 검출 역치의 경우 52℃이다. 하한 중지는 저온 검출 역치의 경우 25℃이다.

[0163] 난온 검출 역치, 고온 통증 검출 역치 및 저온 검출 역치는 각 자극 간 10초의 간격으로 3개의 측정의 중간값으로서 계산된다. 대상이 52℃에서 따뜻함 또는 통증을 감지하지 않으면, 53℃의 값이 난온 검출 역치에 대해 기록되며, 대상이 52℃에서 통증을 감지하지 않으면, 53℃의 값이 고온 통증 검출 역치에 대해 기록되며, 대상이 25℃에서 차가움 또는 통증을 감지하지 않으면, 24℃의 값이 저온 검출 역치에 대해 기록된다.

#### [0164] 실시예 1

[0165] 마취제 함유의 비중합체성 액상 담체 시스템을 하기와 같이 제조하였다. 수크로스 아세테이트 이소부티레이트 (SAIB)를 SAIB 담체를 위한 N-메틸피롤리돈(NMP) 용매와 조합하여, 70:30 혼합물을 제공하였다. 이 혼합물에, 2.5%(w/v) 또는 5% 부피바카인(유리 염기)을 첨가하여, 2개의 시험 조성물을 제공하였다.

[0166] 수컷 스프라그 도우리(Sprague Dawley) 래트(275 내지 300g)를 각기 8마리 동물로 구성된 2개 시험군으로 나누었다. 시험 제형물을 바늘 및 주사기를 이용하여 사족수에 투여하여, 25 또는 50mg 투약량의 부피바카인을 전달하였다. 이어서, 핀을 사용하여 주사 부위의 기저부 1cm 이내의 10개 무작위 영역들에 점막 자극을 적용하는 피부 프린치(움짇함) 반응 시험을 이용하여, 국소 마취 효과의 존재 여부를 결정하였다. 이어서, [기준선 반응 - 시험 반응]을 취하고, 이를 기준선 반응으로 나누어, 100을 곱함으로써 핀-인식의 억제율 %을 계산하였다.

[0167] 수득된 결과는 양 시험 조성물 모두가 약 60 내지 72시간 이하의 지속시간 동안 국소 마취 효과를 제공하였고, 투여 1시간 이내에 활성이 개시됨을 나타냈다.

#### [0168] 실시예 2

[0169] 대상. 연구를 위해 수컷, 피셔(Fisher) 344마리 래트(차알스 리버 라보라토리즈(Charles River Laboratories))(N=96)을 사용하였다. 동물을 온도 및 습도 조절 사육장에서 역전 명암 사이클(암 5:00 내지 17:00) 상에 유지시켰다. 래트에 임의로 사료 및 물을 주었고, 다만 실험 기간 동안은 그러하지 아니하였다. 모든 실험들을 명암 사이클의 암 상태 동안에 행하였다. 모든 절차는 [미국 웨이크 포레스트 대학 보건과학 센터의 실험 동물 관리 운영 위원회]에 의해 승인되었다.

[0170] 수술 절차. 산소 중 5% 이소플루란 증기를 이용하여 마취를 유도한 후, 동물의 복부 하위 사분을 면도하였다. 산소 중 2.0 내지 2.5% 이소플루란 증기를 이용하여 수술 절차 전반에 걸쳐 마취를 유지시켰다. 3cm 절개를 좌측 최하 늑골 0.5cm 아래에 평행하게 두어, 복강 내에 통과시켰다. 5 내지 7cm의 검지를 복강에 삽입하고, 근육조직을 스트레칭함으로써 내장 및 근육조직을 격렬하게 조작하였다. 대략 10cm의 소장을 꺼내어, 부드럽게 조작하였다. 장을 복강 내부에 두고, 상처를 4.0 봉합사(chromic gut)를 이용하여 복막 내층, 복부 근육 및 피부로 구성된 3층에서 봉합하였다. 외부 상처를 항생제 분말(폴리스포린(Polysporin)®, 글락소-웰컴(Glaxo-Wellcome), 미국 노쓰캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크)로 드레싱하고, 동물에게 75,000U의 페니실린 G 프로카인 i.m.을 주입하였다. 모의(Sham)-처리 동물을 마취하고 면도하였으며, 20분 동안 이소플루란 마취 하에 유지시킨 후, 페니실린 G 프로카인 i.m.을 주입하였다.

[0171] 조절된 방출 부피바카인 조성물의 투여. 시험 동물에게 표 1에 따라 비히클(70:30, SAIB:NMP), 1.25%(w/v), 2.5% 또는 5% 부피바카인을 투여하였다. 1.0ml 주사기 및 1.5 in 22 ga 바늘을 이용한 트레일링 주사(trailing injection) 기법을 사용하여 피부를 봉한 후에 조성물을 투여하여, 0.25ml의 조성물이 상처 부위 위 대략 0.5cm 지점에 균일하게 분포되도록 하였다. 유사한 방식으로 상처 부위 아래 0.5cm 지점에 두 번째 투여를 행하였다. K 및 L 군에 대해, 0.1ml의 1.25%(w/v) 또는 5% 부피바카인의 추가 투여를 외부 근육 층의 봉합 전에 트레일링 주사 기법을 이용하여 복막 내층의 상단에 행하였다. 부피바카인 조성물이 외부 근육을 봉합하기 전 1 내지 2분 동안 복막 내층 상에 유지되도록 하여 충분한 점도를 달성하였고, 이로써 조성물이 봉합 공정 중에 외부 근육을 통해 침출하는 것을 방지하였다.

#### 표 1

[0172] 군들을 하기와 같이 처리하였다. B군을 제외한 모든 군들을 상기한 바와 같이 수술 복벽절개하였다.

| 군  | 처리                             |
|----|--------------------------------|
| AA | 비처리                            |
| BB | 모의 수술                          |
| CC | 0.5ml 비히클                      |
| DD | 0.5ml 1.25% 부피바카인              |
| EE | 0.5ml 2.5% 부피바카인               |
| FF | 0.5ml 5% 부피바카인                 |
| GG | 0.1ml 내부, 0.5ml 외부 1.25% 부피바카인 |
| HH | 0.1ml 내부, 0.5ml 외부 5% 부피바카인    |

[0173] 자발적 운동력의 측정. 상업적으로 이용가능한 장비 및 소프트웨어(메드 어소시에이츠(Med Associates Inc.), 미국 버몬트주 세인트 알반스 소재)를 이용하여 복벽절개한지 24시간 후를 시작으로 하여, 탐침적 거동을 평가하였다. 활성 체임버는, 상단이 개방된, 높이가 15"인 17"×17" 크기의 아크릴 엔클로저(enclosure)로 구성되었다. 상호 1" 떨어진 16개의 적외선 전송기의 이중 बैं크를 플로어 표면 위로 1" 지점에 X 및 Y 방향 모두에 두었고, 체임버의 대향 측면 상에 적외선 검출기를 배열하였다. 적외선 전송기 및 검출기의 세 번째 बैं크를 플로어 표면 위로 7cm 지점에 X 방향으로 위치시켜, 이 연구에 사용된 래트가 상기 빔을 방해하기 위해 뒷다리로 곧추 서도록 요구되었다. 각 활성 체임버를 광- 및 음-약화 엔클로저 내에 내장하였다. 수술후 16, 24, 40, 48 및 72시간의 시점에 연구기간을 두었고, 지속시간은 60분이었다. 수집된 측정값에는 총 이동 거리, X 방향 및 Y 방향 모두의 총 빔 파단(보행 수), 운동력 부재 하에서의 동물의 3cm 내의 반복 빔 파단(상동증(stereotypy)), 상위 X 방향으로의 총 빔 파단(곧추 서기), 보행에 소비된 시간, 상동증에 소비된 시간, 곧추 서기에 소비된 시간, 휴식에 소비된 시간이 포함된다. 모든 측정값을 연구기간 전반에 걸쳐 6분 빈(bin)에서 수집하였고, 또한 전체 연구기간에 대해 취합하였다.

[0174] 핀 찌름(pin prick) 시험을 이용한 마취 회복 측정. 수술후 96시간 시점에, 동물을 복부 부위에 접근하도록 하는 투명한 아크릴 홀딩 체임버에 가볍게 감금시켰다. 약간 무딘 20 ga 바늘을 복부 조직을 현저하게 안으로 휘말리게 하기에 충분한 힘으로 복부 상처 부위의 0.5cm 내의 영역에 찔렀다. 동물이 움찔하거나 바늘에서 빠져나올 때까지 또는 10초 동안 바늘을 그대로 두었다. 각 동물을 상처 부위에서 2 내지 3회 시험하였다. 양성 대조군 측정값과 유사한 방식으로 상처 영역에서 적어도 10cm 떨어진 부위를 시험하였다.

[0175] 데이터 분석. 비의존적 측정값으로서 작용하는 개별적 거동 지수 및 의존적 변수로서 작용하는 처리군 및 수술 후 시간 모두를 이용하여 반복 측정값을 위해 2-인자 ANOVA를 이용하여 데이터를 분석하였다. 대조군으로서 작용하는 모의 수술 군과의 다중 비교를 위한 본페로니-던(Bonferroni-Dunn) t-시험, 및 모든 이원(pair wise) 비교를 위한 피셔 보호 LSD(Fisher's Protected LSD)를 이용하여, 사후 분석을 수행하였다.

[0176] 결과 (이동 거리). 수술, 및 비히클 또는 부피바카인을 이용한 수술 중 처리의 영향이 도 1 내지 5에 각 시점에 대해 나와 있다. 이동 거리에 대한 처리군 및 수술후 시간의 유의한 주된 영향이 있었고, 이 변수들 간에는 유의적 상호작용이 없었다 (표 1).

[0177] [표 1]

[0178] 이동 거리(cm)에 대한 2-인자 ANOVA 결과

| 변동 요인 | df  | 제곱값의 합       | 평균 제곱값    | F-값    | P-값   |
|-------|-----|--------------|-----------|--------|-------|
| 군     | 7   | 26500237.696 | 3.78575E6 | 2.2594 | .0288 |
| 시간    | 4   | 3.37791E7    | 8.44478E6 | 5.0401 | .0006 |
| 군*시간  | 28  | 6.07196E7    | 2.16856E6 | 1.2943 | .1468 |
| 잔차    | 435 | 7.28855E8    | 1.67553E6 |        |       |

의존: 거리

[0179]

[0180] 대조군과의 다중 비교를 위한 본페로니/던 t-시험을 이용한 사후 분석은 부피바카인을 투여한 모든 군이 모의 처리와는 유의하게 차이나지 않았던 반면, 처리를 하지 않은 절개 동물 또는 비히클 처리 동물은 연구 전반에

걸쳐 모의 대조군과 유의하게 상이한 채로 유지되었음을 나타냈다 (표 2). 피서 보호 LSD를 이용한 모든 이원 비교의 사후 분석은 복막 내층의 부위 및 외부 근육 모두에 5% 부피바카인 또는 1.25% 부피바카인을 투여한 군만이 모의 군과 유의하게 차이나지 않았음을 나타냈다 (표 3).

[표 3]

모든 이원 비교를 위한 피서 보호 LSD, 이동 거리(cm).

|                | Vs.            | Diff.     | Crit. diff. | P 값   |   |
|----------------|----------------|-----------|-------------|-------|---|
| 비히클            | 절개             | 116.35748 | 474.92594   | .6304 |   |
|                | 1.25% 세이버      | 213.04748 | 474.92594   | .3784 |   |
|                | 총 부위 내/외 5%    | 332.81365 | 474.92594   | .1691 |   |
|                | 2.5% 세이버       | 343.37232 | 474.92594   | .1560 |   |
|                | 양 부위 내/외 1.25% | 402.70898 | 474.92594   | .0963 |   |
|                | 5% 세이버         | 514.73865 | 474.92594   | .0337 | S |
| 절개             | 모의             | 825.22848 | 474.92594   | .0007 | S |
|                | 1.25% 세이버      | 96.69000  | 464.48674   | .6826 |   |
|                | 총 부위 내/외 5%    | 216.45617 | 464.48674   | .3602 |   |
|                | 2.5% 세이버       | 227.01483 | 464.48674   | .3373 |   |
|                | 양 부위 내/외 1.25% | 286.35150 | 464.48674   | .2263 |   |
|                | 5% 세이버         | 398.38117 | 464.48674   | .0926 |   |
| 1.25% 세이버      | 모의             | 708.87100 | 464.48674   | .0029 | S |
|                | 총 부위 내/외 5%    | 119.76617 | 464.48674   | .6126 |   |
|                | 2.5% 세이버       | 130.32483 | 464.48674   | .5816 |   |
|                | 양 부위 내/외 1.25% | 189.66150 | 464.48674   | .4227 |   |
|                | 5% 세이버         | 301.69117 | 464.48674   | .2024 |   |
|                | 모의             | 612.18100 | 464.48674   | .0099 | S |
| 총 부위 내/외 5%    | 2.5% 세이버       | 10.55867  | 464.48674   | .9644 |   |
|                | 양 부위 내/외 1.25% | 69.89533  | 464.48674   | .7676 |   |
|                | 5% 세이버         | 181.92500 | 464.48674   | .4418 |   |
|                | 모의             | 492.41483 | 464.48674   | .0378 | S |
| 2.5% 세이버       | 양 부위 내/외 1.25% | 59.33667  | 464.48674   | .8019 |   |
|                | 5% 세이버         | 171.36633 | 464.48674   | .4688 |   |
|                | 모의             | 481.85617 | 464.48674   | .0421 | S |
| 양 부위 내/외 1.25% | 5% 세이버         | 112.02967 | 464.48674   | .6357 |   |
|                | 모의             | 422.51950 | 464.48674   | .0745 |   |
|                | 5% 세이버         | 310.48983 | 464.48674   | .1896 |   |

S = 이 수준에서는 유의적 차이가 있음.

보행 수. 보행 수 데이터에 대한 통계학적 결과는 상기 이동 거리에 대해 기술된 것과 질적으로 유사하다. 보행 수에 대한 데이터를 수술후 각 개별 시점에 대해 평가하였다. 연구기간 동안의 이동 거리와 관련하여, 보행 수에 대한 처리군 및 수술후 시간 모두의 유의한 주된 영향이 있었고, 이 변수들 간에는 유의적 상호작용이 없었다 (표 4).

[표 4]

보행 수에 대한 2-인자 ANOVA 결과

| 변동 요인 | df  | 제곱값의 합    | 평균 제곱값    | F-값    | P-값   |
|-------|-----|-----------|-----------|--------|-------|
| 군     | 7   | 5.70066E6 | 8.1438E5  | 1.9317 | .0631 |
| 시간    | 4   | 8.44878E6 | 2.1122E6  | 5.0101 | .0006 |
| 군*시간  | 28  | 1.42666E7 | 5.09522E5 | 1.2086 | .2161 |
| 잔차    | 435 | 1.83392E8 | 4.21591E5 |        |       |

의존: 보행 수

비의존성 측정값으로서 보행 수를 이용하는 본페로니/던 t-시험을 통한 사후 분석으로 이동 거리에 대한 데이터와 유사한 결과가 획득되었다 (표 5).

[표 5]

[0190] 다중 비교를 위한 본페로니/던 t-시험, 보행 수

|    | Vs.            | Diff.      | Crit. diff. | P 값   |   |
|----|----------------|------------|-------------|-------|---|
| 모의 | 절개             | -354.50000 | 325.73352   | .0029 | S |
|    | 비히클            | -346.51061 | 333.05428   | .0045 | S |
|    | 1.25% 세이버      | -281.00000 | 325.73352   | .0182 |   |
|    | 총 부위 내/외 5%    | -213.43333 | 325.73352   | .0725 |   |
|    | 2.5% 세이버       | -207.28333 | 325.73352   | .0811 |   |
|    | 양 부위 내/외 1.25% | -174.08333 | 325.73352   | .1427 |   |
|    | 5% 세이버         | -128.61667 | 325.73352   | .2785 |   |

S = 이 수준에서는 유의적 차이가 있음.

[0191]

[0192] 피서 보호 LSD를 이용한 모든 이원 비교의 분석은 모의 군이 대조 절개 군, 비히클-처리 군 및 낮은 투약량의 부피바카인(1.25%)으로 처리된 군과 단지 유의하게 차이남을 나타냈다 (표 6).

[0193] [표 6]

[0194] 모든 이원 비교를 위한 피서 보호 LSD, 보행 수.

|             | Vs.            | Diff.     | Crit. diff. | P 값   |   |
|-------------|----------------|-----------|-------------|-------|---|
| 절개          | 비히클            | 7.98939   | 238.22966   | .9475 |   |
|             | 1.25% 세이버      | 73.50000  | 232.99321   | .5356 |   |
|             | 총 부위 내/외 5%    | 141.06667 | 232.99321   | .2347 |   |
|             | 2.5% 세이버       | 147.21667 | 232.99321   | .2150 |   |
|             | 양 부위 내/외 1.25% | 180.41667 | 232.99321   | .1288 |   |
|             | 5% 세이버         | 225.88333 | 232.99321   | .0574 |   |
| 비히클         | 모의             | 354.50000 | 232.99321   | .0029 | S |
|             | 1.25% 세이버      | 65.51061  | 238.22966   | .5891 |   |
|             | 총 부위 내/외 5%    | 133.07727 | 238.22966   | .2729 |   |
|             | 2.5% 세이버       | 139.22727 | 238.22966   | .2513 |   |
|             | 양 부위 내/외 1.25% | 172.42727 | 238.22966   | .1556 |   |
|             | 5% 세이버         | 217.89394 | 238.22966   | .0729 |   |
| 1.25% 세이버   | 모의             | 346.51061 | 238.22966   | .0045 | S |
|             | 총 부위 내/외 5%    | 67.56667  | 232.99321   | .5690 |   |
|             | 2.5% 세이버       | 73.71667  | 232.99321   | .5344 |   |
|             | 양 부위 내/외 1.25% | 106.91667 | 232.99321   | .3676 |   |
|             | 5% 세이버         | 152.38333 | 232.99321   | .1993 |   |
|             | 모의             | 281.00000 | 232.99321   | .0182 | S |
| 총 부위 내/외 5% | 2.5% 세이버       | 6.15000   | 232.99321   | .9586 |   |
|             | 양 부위 내/외 1.25% | 39.35000  | 232.99321   | .7401 |   |
|             | 5% 세이버         | 84.81667  | 232.99321   | .4747 |   |
|             | 모의             | 213.43333 | 232.99321   | .0725 |   |
|             | 양 부위 내/외 1.25% | 33.20000  | 232.99321   | .7796 |   |
|             | 5% 세이버         | 78.66667  | 232.99321   | .5073 |   |
| 2.5% 세이버    | 모의             | 207.28333 | 232.99321   | .0811 |   |
|             | 5% 세이버         | 45.46667  | 232.99321   | .7015 |   |
|             | 모의             | 174.08333 | 232.99321   | .1427 |   |
|             | 5% 세이버         | 128.61667 | 232.99321   | .2785 |   |
|             | 모의             | 128.61667 | 232.99321   | .2785 |   |
|             | 모의             | 128.61667 | 232.99321   | .2785 |   |

S = 이 수준에서는 유의적 차이가 있음.

[0195]

[0196] 상동증 수. 밀접한 운동(상동증)에 대해 군들 사이에는 유의한 차이가 없었으나, 수술후 시간의 유의한 주된 영향, 및 처리군과 수술후 시간 간의 유의한 상호작용이 있었다 (표 7, 도 11 내지 15). 본페로니/던 t-시험을 이용한 사후 분석은, 40시간의 시점이 이 측정을 위한 다른 시점과 유의하게 차이남을 나타냈다 (표 8). 40시간의 시점의 배제 및 2-인자 ANOVA에 의한 나머지 데이터의 재분석은, 상동증 거동에 대한 처리군의 한계적으로 유의한 영향, 수술후 시간의 유의한 주된 영향, 처리군과 수술후 시간 간의 유의한 상호작용을 나타냈다 (표 9). 본페로니/던에 의한 사후 분석은 처리군 간의 유의한 차이를 나타내지 않았으나, 피서 보호 LSD t-시험은 모든 군들이 예외적으로 고 투약량의 부피바카인(5%)을 처리한 군, 및 복막 내층의 기저면 및 복부 근육층 모두에 1.25% 부피바카인을 처리한 군을 제외하고, 모의 대조군과 유의하게 차이남을 나타냈다 (표 10).

[0197] [표 7]

[0198] 2-인자 ANOVA, 상동중 수.

| 변동 요인 | df  | 제곱값의 합    | 평균 제곱값    | F-값    | P-값   |
|-------|-----|-----------|-----------|--------|-------|
| 군     | 7   | 8.17653E6 | 1.16808E6 | 1.2165 | .2921 |
| 시간    | 4   | 2.00711E7 | 5.01778E6 | 5.2258 | .0004 |
| 군*시간  | 28  | 4.64266E7 | 1.65809E6 | 1.7268 | .0131 |
| 잔차    | 435 | 4.17686E8 | 9.60197E5 |        |       |

의존: 상동중 계수

[0199]

[0200] [표 8]

[0201] 대조군과의 다중 비교를 위한 본페로니/던, 수술후 시간

|    | Vs. | Diff.     | Crit. diff. | P-값   |   |
|----|-----|-----------|-------------|-------|---|
| 16 | 24  | -95.29474 | 367.84078   | .5031 | S |
|    | 48  | -44.54737 | 367.84078   | .7542 |   |
|    | 72  | 300.09474 | 367.84078   | .0354 |   |
|    | 40  | 415.45263 | 367.84078   | .0037 |   |

S = 이 수준에서는 유의적 차이가 있음.

[0202]

[0203] [표 9]

[0204] 40시간의 시점을 제외한 2-인자 ANOVA, 상동중 수.

| 변동 요인 | df  | 제곱값의 합    | 평균 제곱값    | F-값    | P-값   |
|-------|-----|-----------|-----------|--------|-------|
| 군     | 7   | 1.2537E7  | 1.791E6   | 1.8741 | .0729 |
| 시간    | 3   | 9.26855E6 | 3.08952E6 | 3.2329 | .0225 |
| 군*시간  | 21  | 3.24302E7 | 1.54429E6 | 1.616  | .0435 |
| 잔차    | 348 | 3.32568E8 | 9.55656E5 |        |       |

의존: 상동중 수

[0205]

[0206] [표 10]

[0207] 40시간의 시점을 제외한 모든 이원 비교를 위한 피서 보호 LSD, 상동중 수.

|                | Vs.            | Diff.     | Crit. diff. | P 값   |   |
|----------------|----------------|-----------|-------------|-------|---|
| 절개             | 1.25% 세이버      | 48.54167  | 392.46977   | .8079 |   |
|                | 2.5% 세이버       | 70.66667  | 392.46977   | .7235 |   |
|                | 총 부위 내/외 5%    | 83.68750  | 392.46977   | .6752 |   |
|                | 비히클            | 122.54924 | 401.29041   | .5485 |   |
|                | 양 부위 내/외 1.25% | 144.58333 | 392.46977   | .4692 |   |
| 1.25% 세이버      | 5% 세이버         | 431.95833 | 392.46977   | .0311 | S |
|                | 모의             | 530.02083 | 392.46977   | .0083 | S |
|                | 2.5% 세이버       | 22.12500  | 392.46977   | .9118 |   |
|                | 총 부위 내/외 5%    | 35.14583  | 392.46977   | .8603 |   |
|                | 비히클            | 74.00758  | 401.29041   | .7170 |   |
| 2.5% 세이버       | 양 부위 내/외 1.25% | 96.04167  | 392.46977   | .6306 |   |
|                | 5% 세이버         | 383.41667 | 392.46977   | .0555 |   |
|                | 모의             | 481.47917 | 392.46977   | .0163 | S |
|                | 총 부위 내/외 5%    | 13.02083  | 392.46977   | .9480 |   |
|                | 비히클            | 51.88258  | 401.29041   | .7994 |   |
| 총 부위 내/외 5%    | 양 부위 내/외 1.25% | 73.91667  | 392.46977   | .7113 |   |
|                | 5% 세이버         | 361.29167 | 392.46977   | .0711 |   |
|                | 모의             | 459.35417 | 392.46977   | .0219 | S |
|                | 비히클            | 38.86174  | 401.29041   | .8491 |   |
|                | 양 부위 내/외 1.25% | 60.89583  | 392.46977   | .7604 |   |
| 비히클            | 5% 세이버         | 348.27083 | 392.46977   | .0818 |   |
|                | 모의             | 446.33333 | 392.46977   | .0259 | S |
|                | 양 부위 내/외 1.25% | 22.03409  | 401.29041   | .9141 |   |
|                | 5% 세이버         | 309.40909 | 401.29041   | .1303 |   |
|                | 모의             | 407.47159 | 401.29041   | .0466 | S |
| 양 부위 내/외 1.25% | 5% 세이버         | 287.37500 | 392.46977   | .1507 |   |
|                | 모의             | 385.43750 | 392.46977   | .0542 |   |
|                | 5% 세이버         | 98.06250  | 392.46977   | .6234 |   |

S = 이 수준에서는 유의적 차이가 있음.

[0208]

[0209] 수직 수 (곧추 섬). 곧추 서기에 대한 양 처리군 모두 및 수술후 시간의 유의한 주된 영향, 및 이 변수들 간의 유의한 상호작용이 있었다 (표 11). 본페로니/던 t-시험을 이용한 사후 분석은 모의 대조군과 모든 처리군 간에 유의한 차이를 나타냈다 (표 12). 피서 보호 LSD 시험의 결과는 일관된 발견 내용을 산출하였으며, 모의 군을 제외하고, 다른 모든 처리군과는 유의한 차이가 없었다 (표 13).

[0210] [표 11]

[0211] 2-인자 ANOVA, 수직 수.

| 변동 요인 | df  | 제곱값의 합       | 평균 제곱값     | F-값    | P-값   |
|-------|-----|--------------|------------|--------|-------|
| 군     | 7   | 25480.85893  | 3640.12270 | 6.1118 | .0001 |
| 시간    | 4   | 7396.90415   | 1849.22604 | 3.1049 | .0154 |
| 군*시간  | 28  | 30524.37145  | 1090.15612 | 1.8304 | .0067 |
| 잔차    | 435 | 259082.15909 | 595.59117  |        |       |

의존: 상동중 계수

[0212]

[0213] [표 12]

[0214] 대조군과 다중 비교를 위한 본페로니/던, 수직 수.

|    | Vs.            | Diff.     | Crit. diff. | P-값   |   |
|----|----------------|-----------|-------------|-------|---|
| 모의 | 1.25% 세이버      | -25.20000 | 12.24308    | .0001 | S |
|    | 비히클            | -22.60909 | 12.51824    | .0001 | S |
|    | 총 부위 내/외 5%    | -21.95000 | 12.24308    | .0001 | S |
|    | 5% 세이버         | -20.80000 | 12.24308    | .0001 | S |
|    | 절개             | -20.63333 | 12.24308    | .0001 | S |
|    | 양 부위 내/외 1.25% | -19.08333 | 12.24308    | .0001 | S |
|    | 2.5% 세이버       | -18.65000 | 12.24308    | .0001 | S |

S = 이 수준에서는 유의적 차이가 있음.

[0215]

[0216] [표 13]

[0217] 모든 이원 비교를 위한 피셔 보호 LSD, 수직 수.

|             | Vs.            | Diff.    | Crit. diff. | P 값   |   |
|-------------|----------------|----------|-------------|-------|---|
| 1.25% 세이버   | 비히클            | 2.59091  | 8.95415     | .5699 |   |
|             | 총 부위 내/외 5%    | 3.25000  | 8.75733     | .4661 |   |
|             | 5% 세이버         | 4.40000  | 8.75733     | .3239 |   |
|             | 절개             | 4.56667  | 8.75733     | .3060 |   |
|             | 양 부위 내/외 1.25% | 6.11667  | 8.75733     | .1705 |   |
|             | 2.5% 세이버       | 6.55000  | 8.75733     | .1423 |   |
| 비히클         | 모의             | 25.20000 | 8.75733     | .0001 | S |
|             | 총 부위 내/외 5%    | .65909   | 8.95415     | .8850 |   |
|             | 5% 세이버         | 1.80909  | 8.95415     | .6915 |   |
|             | 절개             | 1.97576  | 8.95415     | .6647 |   |
|             | 양 부위 내/외 1.25% | 3.52576  | 8.95415     | .4394 |   |
|             | 2.5% 세이버       | 3.95909  | 8.95415     | .3853 |   |
| 총 부위 내/외 5% | 모의             | 22.60909 | 8.95415     | .0001 | S |
|             | 5% 세이버         | 1.15000  | 8.75733     | .7965 |   |
|             | 절개             | 1.31667  | 8.75733     | .7678 |   |
|             | 양 부위 내/외 1.25% | 2.86667  | 8.75733     | .5203 |   |
|             | 2.5% 세이버       | 3.30000  | 8.75733     | .4593 |   |
|             | 모의             | 21.95000 | 8.75733     | .0001 | S |
| 5% 세이버      | 절개             | .16667   | 8.75733     | .9702 |   |
|             | 양 부위 내/외 1.25% | 1.71667  | 8.75733     | .7002 |   |
|             | 2.5% 세이버       | 2.15000  | 8.75733     | .6297 |   |
|             | 모의             | 20.80000 | 8.75733     | .0001 | S |
|             | 양 부위 내/외 1.25% | 1.55000  | 8.75733     | .7281 |   |
|             | 2.5% 세이버       | 1.98333  | 8.75733     | .6565 |   |
| 절개          | 모의             | 20.63333 | 8.75733     | .0001 | S |
|             | 2.5% 세이버       | .43333   | 8.75733     | .9226 |   |
|             | 모의             | 19.08333 | 8.75733     | .0001 | S |
|             | 2.5% 세이버       | 18.65000 | 8.75733     | .0001 | S |
|             | 모의             | 18.65000 | 8.75733     | .0001 | S |
|             | 2.5% 세이버       | 18.65000 | 8.75733     | .0001 | S |

S = 이 수준에서는 유의적 차이가 있음.

[0218]

[0219]

핀 찌름 자극. 동물에게 수술후 96시간의 시점에 절개 0.5cm 이내의 부위에 핀 찌름 자극을 받도록 하였다. 군 HH(1.25% 부피바카인을 복부 근육층 및 복막 내층 모두에 투여함)의 단일 동물을 제외한 모든 동물들은 이 자극에 반응하였다. 이 동물은 통상 절개 부위로부터 대략 3cm 지점의 부위에 자극을 줄 때 필 찌름 자극에 대해 반응하였다.

[0220]

결과. 서방성 조성물을 위해 사용된 비히클로의 수술중 처리(대조군)는 다른 처리는 하지 않은 복부 절개에 비해 활성 측정값에 대한 유의한 영향을 나타내지 않았다. 이후 시점들 중 일부 시점에서는 상동증 거동에 대한 명백한 비히클 영향이 있었다. 데이터는 연구된 이후 시점들에서 존재하는 것으로 보이는 서방성 조성물 내 5% 부피바카인의 유의한 진통 효과를 일관되게 지지한다. 5% 부피바카인 조절된 방출 조성물은 실질적 진통을 일관되게 제공하였고, 수직 활성을 제외한 모든 거동 측정값에 대한 복부 절개의 영향을 전복시켰다. 복막 내층의 기저면 및 외부 복부 근육층 모두에 1.25% 부피바카인을 투여한 후, 일부 진통 효과가 나타났으나, 그 효과는 단지 외부 근육층에 5% 부피바카인을 투여한 경우들과서와 같이 일관되지 않았다. 5% 부피바카인의 영향은 48 및 72시간 시점에서 더욱 강력하였다. 이 동물들이 보다 이른 시점들에서 보다 낮은 활성을 나타내는 이유는, 이 동물들이 그것들의 우리에서 정상적인 사양 및 관리를 나타내고 곤란한 것으로 보이지 않는 이유와 같이 자명하지 않다. 이 데이터는, 국소 마취 효과가 부피바카인 마취제를 함유하는 본 발명의 조절된 방출 조성물을 이용하여 수술후 통증을 조절하기 위해 충분함을 성립시켰다.

[0221]

### 실시예 3

[0222]

하기 투약량의 단계적 증가, 안정성 및 약동력학적 성질의 평가를 건강한 인간 대상에서 수행하여, 수크로스 아세테이트 이소부티레이트 비중합체성 담체를 포함하는 조절된 방출 부피바카인 조성물의 안정성/내인성 및 예비 약동력학적 성질의 성능을 평가하였다.

[0223]

부피바카인을 위한 용매로서 작용하는 N-메틸-2-피롤리돈(NMP)을 추가로 포함하는 수크로스 아세테이트 이소부티레이트(SAIB) 비중합체성 담체, 및 SAIB 담체에서 제형되는 부피바카인 유리 염기를 이용하여, 조성물을 제형하였다. SAIB 담체 및 NMP 용매(70:30 비히클)를 5중량%의 부피바카인과 조합함으로써 조성물을 제조하여, 2.5mL 주사 체적 내 137.5mg의 부피바카인을 함유하는 개별 투약을 제공하였다. 조성물을 주사가능한 액체로서 제공하였다.

[0224]

연구에 2 코호트(Cohort)를 이용하였다. 코호트 1은 22 내지 38세의 6명의 건강한 남성 대상으로 이루어졌다. 코호트 1의 경우, 모든 대상들에게 첫 번째 투여 부위에 5cm 트레일링 주사로서 복부 피하 공간에 투여되는,

SAIB/NMP/부피바카인 조성물(137.5mg 부피바카인 함유)의 2.5mL의 총 체적 주사를 주입하였고, 두 번째 투여 부위에는 5cm 트레일링 주사로서 복부 피하 공간에 투여되는, 비히클(SAIB/NMP)만을 함유하는 2.5mL 플라시보 주사를 투여하였다. 투여 후, 투여 부위에서의 국소 조직을 모니터링하기 위해 8시간 이하 동안 대상을 평가하였고, 혈장 샘플을 수집하였다. 부가적 혈장 샘플을, 1, 2, 3, 4 및 28일째에 취하였다. 모든 혈장 샘플들을 표준 방법을 이용하여 혈중 부피바카인 농도에 대해 시험하였다.

[0225] 코호트 2 또한 22 내지 38세의 6명의 건강한 남성 대상으로 이루어졌다. 코호트 2를 2개의 하위군으로 나누었으며, 그 중 첫 번째 하위군(n = 3)에 각기 2.5mL의 2회 5 cm 트레일링 주사로서 복부 피하 공간에 투여되는, SAIB/NMP/부피바카인 조성물(275mg 부피바카인 함유)의 5mL의 총 체적 주사를 주입하였다. 두 번째 하위군(n = 3)에 또한 각기 1.25mL의 2회 5cm 트레일링 주사로서 복부 피하 공간에 투여되는, 비히클(SAIB/NMP)만을 함유하는 2.5mL 총 체적의 플라시보 주사를 투여하였다. 여기에 다시, 투여 후, 투여 부위에서의 국소 조직 상태를 모니터링하기 위해 8시간 이하 동안 대상을 평가하였고, 혈장 샘플을 수집하였다. 부가적 혈장 샘플을, 1, 2, 3, 4 및 28일째에 취하였다.

[0226] 연구 결과로서, SAIB 담체 및 SAIB/NMP/부피바카인 조성물은 내인성이 양호하였으나, 주사는 어떠한 관찰가능한 홍조, 부품, 가려움, 변색, 또는 주사 부위의 임의의 다른 좋지 못한 증상, 또는 연구 기간 전반에 걸쳐 임의의 허용가능하지 않은 조직 반응도 초래하지 않았음이 밝혀졌다. 또한, 부피바카인 약동력학적 성질의 평가는 3 내지 4일의 기간에 걸쳐 부피바카인 활성 물질을 방출하면서, SAIB 담체로부터 부피바카인 활성 물질을 적당히 천천히(연장) 방출시킴을 나타냈다. 이 약동력학적 성질의 결과가 도 1에 나와 있다. 확인할 수 있는 바와 같이, 코호트 1 (84ng/mL) 및 코호트 2 (174ng/mL) 주사 후의  $C_{max}$  혈장 부피바카인 농도는 공개된 평가 독성 혈장 농도 범위(약 1 내지 4  $\mu$ g/mL)보다 족히 미만이였다. 또한, 코호트 1 및 코호트 2 곡선 간의 비교는 혈장 부피바카인 수준이 투약량의 단계적 증가에 따라 실질적으로 직선형으로 증가함을 나타낸다. 또한, AUC의 평가는 100% 부피바카인 생체이용성이 있었음을 나타낸다.

#### [0227] 실시예 4

[0228] 하기 투약량의 단계적 증가, 약동력학적 성질, 약역학적 성질(효능)의 평가를 수술에 의한 외과적 서혜부 탈장 복구술 절차를 받고 있는 인간 환자에게 행하여, 수크로스 아세테이트 이소부티레이트 비중합체성 담체를 포함하고 본 발명에 따라 제조된 조절된 방출 부피바카인 조성물의 효능 및 제약학적 성능을 평가하였다. 연구는 식염수(플라시보) 또는 부피바카인 히드로클로라이드(마카인(Marcain)®) 상처 침투물과 함께 피하 투여되는 본 SAIB/부피바카인 조성물의 효능을, 개방 서혜부 탈장 복구술 환자에 침투물로서 피하 투여되는, 상업적으로 이용가능한 부피바카인 용액(마카인®, 부피바카인 히드로클로라이드 BP, 5.28mg/mL, 부피바카인 히드로클로라이드 무수 5mg/mL와 균등)과 비교한다.

[0229] 부피바카인을 위한 용매로서 작용하는 벤질 알콜(BA)을 추가로 포함하는 수크로스 아세테이트 이소부티레이트(SAIB) 비중합체성 담체, 및 SAIB 담체 내에 제형된 부피바카인 유리 염기를 이용하여, 시험 조성물을 제형한다/하였다. 벤질 알콜은 또한 마취제이다. 조성물을 약 66중량%의 SAIB 담체, 22중량%의 벤질 알콜 용매/마취제, 및 12중량%의 부피바카인을 조합함으로써 제조하여, 1.25mL 주사 체적 내 159.5mg 부피바카인(2.5mL 총 체적 내 319mg)을 함유하는 개별 투약을 제공하였다. 조성물을 주사가능한 투명한 액체로서 제공한다/하였다.

[0230] 91명 이하의 환자(6명 환자는 코호트 1에 속하고; 15명 환자는 코호트 2에 속하며; 70명 이하의 환자는 코호트 3에 속함)로 된 3 코호트를 포함하도록 연구를 설계한다. 특히, 코호트 1은 23 내지 52세 6명의 건강한 남성 대상으로 이루어졌다. 코호트 1에 있어, 모든 환자들에게, 상처 봉합 전에 절개 상처(근막하 포함)에 침투시키는 10mL 식염수와 함께 수술 상처의 각 측면을 따라(제시된 5cm 총 길이의 상처 절개를 따라 0.5mL/cm) 2회 트레일링 피하 주사로서 투여되는, SAIB/BA/부피바카인 조성물(319mg 부피바카인 함유)의 2.5mL 총 체적 주사를 주입하였다. 트레일링 주사를 절개 상처 변두리에 평행하게 0.5 내지 1.0cm 떨어진 지점에 투여하였고, 절개의 길이를 따라 그에 평행하게 바늘을 피하 삽입하고, 바늘을 빼면서 연속적으로 주사함으로써 수행하였다. 첫 번째 보충 진통 약물 이용 시까지의 시간, 및 (4일간의 과정에 걸친) 총 보충 진통 약물 소비 시험을 이용하여, 마취/진통 효과를 평가하였다. 연구 과정 전반에 걸쳐, 특히 처음 24시간에 걸쳐 혈장 부피바카인 농도를 주기적으로 측정하여, SAIB 조절된 방출 조성물로부터의 초기 부피바카인 방출의 정도(magnitude)를 평가하였다.

[0231] 첫 번째 보충 진통 시험까지의 시간의 결과가 하기 표 14에 나와 있다.

#### 표 14

[0232] 첫 번째 보충 진통까지의 시간

| 환자 # | 첫 번째 진통제 섭취 시간 |
|------|----------------|
| 1    | 8시간            |
| 2    | 1시간            |
| 3    | 1시간            |
| 4    | 1시간            |
| 5    | 2시간            |
| 6    | 3시간            |
| (평균) | 2.6시간          |

[0233] (4일간의 과정에 걸친) 총 보충 진통 약물 소비의 결과가 하기 표 15에 보고되어 있다.

**표 15**

[0234] 총 보충 진통 약물 소비

| 환자 # | 1일째  | 2일째 | 3일째 | 4일째 |
|------|------|-----|-----|-----|
| 1    | 2    | 5   | 1   | 1   |
| 2    | 4    | 4   | 3   | 4   |
| 3    | 3    | 1   | 1   | 1   |
| 4    | 10   | 5   | 3   | 1   |
| 5    | 2    | 1   | 1   | 1   |
| 6    | 4    | 1   | 2   | 3   |
| (평균) | 4.16 | 2.8 | 1.8 | 1.8 |

[0235] 실시예 3의 연구에서와 같이, 여기에서도 SAIB/BA/부피바카인 조성물은 내인성이 양호하였으나, 주사는 어떠한 관찰가능한 홍조, 부품, 가려움, 변색, 또는 주사 부위의 임의의 다른 좋지 못한 증상, 또는 연구 기간 전반에 걸쳐 임의의 허용가능하지 않은 조직 반응도 초래하지 않았음이 밝혀졌다. 또한, 부피바카인 약동력학적 성질의 평가는 4일의 기간에 걸쳐 부피바카인 활성 물질을 방출하면서, SAIB 담체로부터 부피바카인 활성 물질을 연장 방출시킴을 나타냈다. 약동력학적 성질의 결과가 도 2 및 3에 나와 있다. 확인할 수 있는 바와 같이, SAIB/BA/부피바카인 조성물은 초기 과다 방출없이 급속히 (투여 약 1시간 내에) 부피바카인 활성 물질을 방출하였고, 처음 처리 3일 이상에 걸쳐 실질적으로 일정한 정지 상태 방출을 나타냈다. 관찰된 평균  $C_{max}$ 는 277ng/mL  $\pm$  109였고;  $T_{max}$ 는 23시간  $\pm$  21이었으며;  $C_{ss}$ 는 191ng/mL  $\pm$  13이었다.

[0236] 코호트 2는 26 내지 54세 15명의 건강한 남성 대상으로 이루어졌다. 코호트 2를 3개의 하위군으로 나누었으며, 그 중 첫 번째 하위군(n = 5)에, 상처 봉합 전에 절개 상처(근막하 포함)에 침투시키는 10ml 식염수와 함께 수술 상처의 각 측면을 따라(제시된 5 cm 총 길이의 상처 절개를 따라 0.5ml/cm) 2회 트레일링 피하 주사로서 투여되는, SAIB/BA/부피바카인 조성물(638mg 부피바카인 함유)의 5.0ml 총 체적 주사를 주입하였다. 두 번째 하위군(n = 5)에, 상처 봉합 전에 절개 상처(근막하 포함)에 침투시키는 10ml 마카인®(0.5% 부피바카인-HCl)과 함께 수술 상처의 각 측면을 따라(제시된 5cm 총 길이의 상처 절개를 따라 0.5ml/cm) 2회 트레일링 피하 주사로서 투여되는, SAIB/BA/부피바카인 조성물(638mg 부피바카인 함유)의 5ml 총 체적 주사를 주입하여 환자 당 총 688mg의 부피바카인이 투여되도록 하였다. 세 번째 하위군(n = 5)에, 상처 봉합 전에 절개 상처(근막하 포함)에 침투시키는 10ml 마카인®과 함께 수술 상처의 각 측면을 따라(제시된 5 cm 총 길이의 상처 절개를 따라 0.5ml/cm) 2회 트레일링 피하 주사로서 투여되는, 마카인®(0.5% 부피바카인-HCl)의 조성물의 5ml 총 체적 주사를 주입하여, 환자 당 총 75mg의 부피바카인이 투여되도록 하였다.

[0237] 첫 번째 보충 진통 약물까지의 시간, "휴식 중" 절개 부위 통증 점수, 및 (4일간의 과정에 걸친) 총 보충 진통 약물 소비 시험을 이용하여, 마취/진통 효과를 평가하였다. 연구 과정 전반에 걸쳐, 특히 처음 24시간에 걸쳐 혈장 부피바카인 농도를 주기적으로 측정하여, SAIB 조절된 방출 조성물로부터의 초기 부피바카인 방출의 정도

(magnitude)를 평가하였다.

[0238] 코호트 2에 대한 모든 3개 하위군에서의 첫 번째 보충 진통 시험까지의 시간, 및 (4일간의 과정에 걸친) 총 보충 진통 약물 소비 시험의 결과가 하기 표 16에 나와 있다.

**표 16**

[0239] 첫 번째 보충 진통제까지의 평균 시간, 및 (4일간의 과정에 걸친) 평균 총 보충 진통 약물의 평균 소비

| 하위군 | 환자의 수 | 처리                                | 첫 번째 보충 진통제 이용까지의 평균 시간 (hr) | 4일간에 걸친 평균 보충 투약의 수 |
|-----|-------|-----------------------------------|------------------------------|---------------------|
| 1   | n=5   | SAIB/BA/부피바카인 식염수(638mg 투약량) 및 총  | 60.4*                        | 2.6                 |
| 2   | n=5   | SAIB/BA/부피바카인 및 마카인®(688mg 총 투약량) | 44.9*                        | 2.4                 |
| 3   | n=5   | 마카인®(75mg 총 투약량)                  | 2.3                          | 11.0                |

[0240] (\*하위군 1의 3명 환자, 및 하위군 2의 2명 환자는 전체 4일 기간에 걸쳐 보충 진통 투약량을 주입받지 않음.)

[0241] 여기에서도, SAIB/BA/부피바카인 조성물은 내인성이 양호하였으나(하위군 1 및 2 환자), 이 때 주사는 어떠한 관찰가능한 홍조, 부품, 가려움, 변색, 또는 주사 부위의 임의의 다른 좋지 못한 증상, 또는 연구 기간 전반에 걸쳐 임의의 허용가능하지 않은 조직 반응도 초래하지 않았다. 또한, 부피바카인 약동력학적 성질의 평가는 4일 기간에 걸쳐 부피바카인 활성 물질을 방출하면서, SAIB 담체로부터 부피바카인 활성 물질을 연장 방출시킴을 나타냈다. 약동력학적 성질의 결과가 도 4 및 5에 나와 있다. 확인할 수 있는 바와 같이, SAIB/BA/부피바카인 조성물은 초기 과다 방출없이 급속히 (투여 약 1시간 내에) 부피바카인 활성 물질을 방출하였고, 적어도 처음 처리 3일 이상에 걸쳐 실질적으로 일정한 정지 상태 방출을 나타냈다.

[0242] 코호트 2의 모든 하위군 3개의 약역학적 성질이 하기 표 17에 보고되어 있다.

**표 17**

[0243] 코호트 2에 대한 약역학적 성질

| 하위군 | 환자의 수 | 처리                                 | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | C <sub>ss</sub> (ng/ml) |
|-----|-------|------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 1   | n=5   | SAIB/BA/부피바카인 및 식염수 (638mg 총 투약량)  | 470±155                  | 21±25                 | 311±58                  |
| 2   | n=5   | SAIB/BA/부피바카인 및 마카인® (688mg 총 투약량) | 310±60                   | 21±25                 | 291±40                  |
| 3   | n=5   | 마카인®(75mg 총 투약량)                   | 180±88                   | 0.6±0.2               | NA                      |

[0244] 코호트 2 연구의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 조절된 방출 조성물은 적어도 수술후 4일 과정에 걸쳐 효과적인 국소 마취 효과를 제공하고, 보충 진통 약물에 대한 필요를 상당히 감소시킨다. 실제로, 본 발명의 SAIB/BA/부피바카인 조성물을 주입한 환자들 중 50%(하위군 1 및 2의 10명 중 5명)은 전체 4일간에 걸쳐 보충 통증 약물을 필요로 하지 않았다. 보충 진통 약물을 필요로 한 하위군 1 및 2의 환자는 여전히 약 2 내지 3일 동안 첫 번째 부가적 통증 약물을 기다릴 수 있었고, 적어도 수술후 2일의 과정에 걸쳐 효과적인 국소 마취 효과를 나타냈다. 또한, 하위군 1 및 2의 보충 진통 약물의 투약량은, 동일한 기간에 걸쳐 2.4 내지 2.6 투약과 대조적으로 4일 시험 기간에 걸쳐 평균 11 투약을 필요로 한 대조군(하위군 3) 환자 대비, 급격히 감소되었다.

[0245] 또한, 코호트 2로부터의 약동력학적 성질의 데이터의 검토는 638 내지 688mg 부피바카인의 효능적 피하 투약이 본 발명의 조절된 방출 조성물을 이용하여 재현적으로 투여될 수 있어, 약 300ng/mL의 부피바카인의 효능적 정

상상태 혈장 농도를 제공함을 제시한다.

[0246] 코호트 2의 모든 3개 하위군들에 대한 "휴식 중" 절개 부위 통증 점수의 결과가 도 6에 도시되어 있다. 하위군 3 데이터가 상부 곡선( $\Delta$ )로 표시되어 있고, 하위군 2 데이터가 중간 곡선( $\square$ )으로 표시되어 있으며, 하위군 1 데이터는 하부 곡선( $\diamond$ )로 표시되어 있다. 편의상, 첫 번째 보충 진통제 이용 시까지의 평균 시간이 각 곡선 상에 나와 있다. 절개 통증 강도를 0(무통증) 내지 100(상상할 수 있는 최대 강도의 통증) 범위의 점수로, 0 내지 100mm 가시적 아날로그 눈금 (VAS)을 이용하여 기록하였다. 각 VAS 점수를 눈금 상에 단일 수직선으로 기록하였다. 시험을 다음과 같이 투여하였다. 수술 당일(0일째), 절개 통증 점수를 시험 조성물(상기 논의된 바와 같음, 하위군 1에 SAIB/BA/부피바카인 및 식염수를 주입하였고; 하위군 2에 SAIB/BA/부피바카인 및 마카인<sup>®</sup>을 주입하였으며; 하위군 3에 마카인<sup>®</sup> 및 마카인<sup>®</sup>을 주입함)을 투여한지 60분의 시점에 처음 기록하였다. 그 후, 절개 통증 점수를 4시간 평가 시점을 통해 매 30분마다 기록한 후, 8시간 평가 시점을 통해 매시간, 또한 마지막으로 12시간 평가 시점에서 기록하였다. 후속 1일째 내지 3일째에, 절개 통증 점수를 시험 조성물을 0일째에 투여한 시점을 기초로 하여 아침에 기록하였다. 이들 후속 측정값을 12시간 평가 기간을 통해 4시간 간격으로 취하였다(4회 측정). 임의의 수반(보충) 약물의 사용 시간을 또한 이 4일간의 평가 동안에 관찰하였다.

[0247] 도 6에 나와 있는 절개 부위 통증 점수의 결과를 검토하여 알 수 있는 바와 같이, SAIB/BA/부피바카인 시험 조성물을 주입한 양 하위군(하위군 1 및 2)은 마카인<sup>®</sup> 시험 조성물을 주입한 군(하위군 3)에 비해 시험 전반에 걸쳐 항상 낮은 평균 VAS 점수를 나타냈다. 이 결과는 본 발명의 조성물이 대상에게 투여한지 약 36 내지 48시간 이상의 지속시간에 절개 상처 부위에 지속적인 국소 마취를 제공함을 입증한다.

[0248] 코호트 3의 환자들을 2개 처리 하위군으로 나눌 것이다. 첫 번째 하위군에, 상처 봉합 전에 절개 상처(근막하 포함)에 침투시키는 10ml 마카인<sup>®</sup>(0.5% 부피바카인-HCl)과 함께 수술 상처의 각 측면을 따라(제시된 5 cm 총 길이의 상처 절개를 따라 0.75ml/cm) 2회 트레일링 피하 주사로서 투여되는, SAIB/BA/부피바카인 조성물(958mg 부피바카인 함유)의 7.5ml 총 체적 주사를 주입하여, 환자 당 총 1,008mg의 부피바카인이 투여되도록 할 것이다. 두 번째 하위군에, 상처 봉합 전에 절개 상처(근막하 포함)에 침투시키는 10ml 마카인<sup>®</sup>과 함께 수술 상처의 각 측면을 따라(제시된 5cm 총 길이의 상처 절개를 따라 0.75ml/cm) 2회 트레일링 피하 주사로서 투여되는, 마카인<sup>®</sup>(0.5% 부피바카인-HCl) 조성물의 7.5ml 총 체적 주사를 주입하여, 환자 당 총 87.5mg의 부피바카인이 투여되도록 할 것이다.

[0249] 첫 번째 보충 약물까지의 시간, 및 (4일간의 과정에 걸친) 총 보충 진통 약물 소비 시험을 이용하여, 마취/진통 효과를 평가할 것이다. 연구 과정 전반에 걸쳐, 특히 처음 24시간에 걸쳐 혈장 부피바카인 농도를 주기적으로 측정하여, SAIB 조절된 방출 조성물로부터의 조기 부피바카인 방출의 정도를 평가하였다. 본 발명에 따라 제조된 SAIB/BA/부피바카인 조절된 방출 조성물의 투약량이 높을수록, 코호트 2 시험 대상의 경우와 유사하거나 그보다 훨씬 큰 효능 결과를 제공할 것으로 기대된다.

[0250] 이와 같이 본 발명이 기술되었으나, 당업자에게 자명한 이의 변경에 및 변형에도 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 이해될 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0043] 도 1은 실시예 3으로부터의 7일간에 걸친 평균 혈장 부피바카인 수준 (약동력학적 결과)을 도시하며, 여기서 코호트 1 데이터는 하부 곡선에 의해 나타나며, 코호트 2 데이터는 상부 곡선에 의해 나타난다.

[0044] 도 2는 실시예 4, 코호트 1로부터의 0 내지 144시간에 걸친 평균 혈장 부피바카인 수준 (약동력학적 결과)을 도시한다.

[0045] 도 3은 실시예 4, 코호트 1로부터의 0 내지 12시간에 걸친 평균 혈장 부피바카인 수준 (약동력학적 결과)을 도시한다.

[0046] 도 4는 실시예 4, 코호트 2로부터의 0 내지 300시간에 걸친 평균 혈장 부피바카인 수준 (약동력학적 결과)을 도시하며, 여기서 하위군 3 데이터는 하부 곡선 ( $\diamond$ )에 의해 나타나며, 하위군 2 데이터는 중간 곡선 ( $\square$ )에 의해 나타나며, 하위군 1의 데이터는 상부 곡선 ( $\Delta$ )에 의해 나타난다.

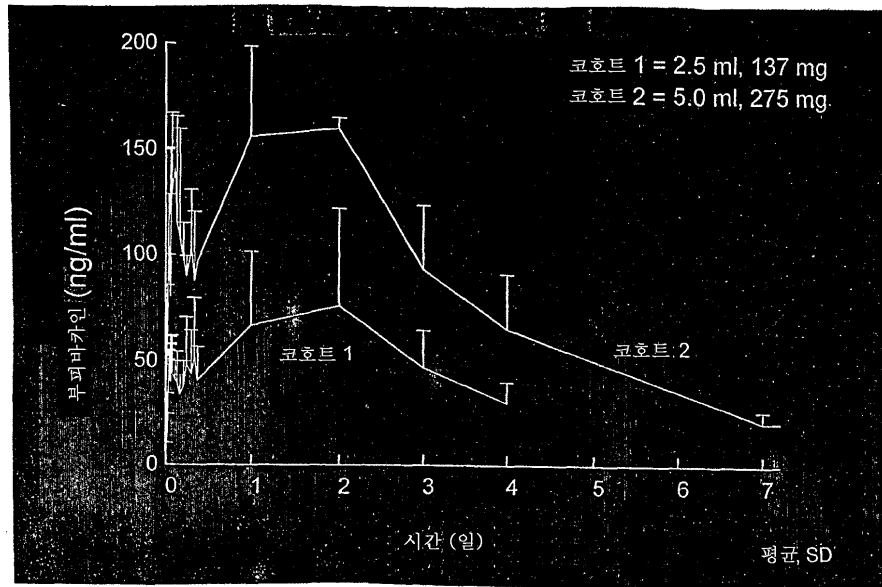
[0047] 도 5는 실시예 4, 코호트 2로부터의 0 내지 12시간에 걸친 평균 혈장 부피바카인 수준 (약동력학적 결과)을 도시하며, 여기서 하위군 3 데이터는 하부 곡선 ( $\diamond$ )에 의해 나타나며, 하위군 2 데이터는 중간 곡선 ( $\square$ )에 의해 나타나며, 하위군 1의 데이터는 상부 곡선 ( $\Delta$ )에 의해 나타난다.

[0048]

도 6은 실시예 4, 코호트 2로부터의 0 내지 100mm 가시적 아날로그 눈금 (VAS)을 사용하여 기록한 평균 "휴식" 절개 부위 통증 점수를 도시하며, 여기서 하위군 3 데이터는 상부 곡선 ( $\Delta$ )에 의해 나타나며, 하위군 2 데이터는 중간 곡선 ( $\square$ )에 의해 나타나며, 하위군 1의 데이터는 하부 곡선 ( $\diamond$ )에 의해 나타난다.

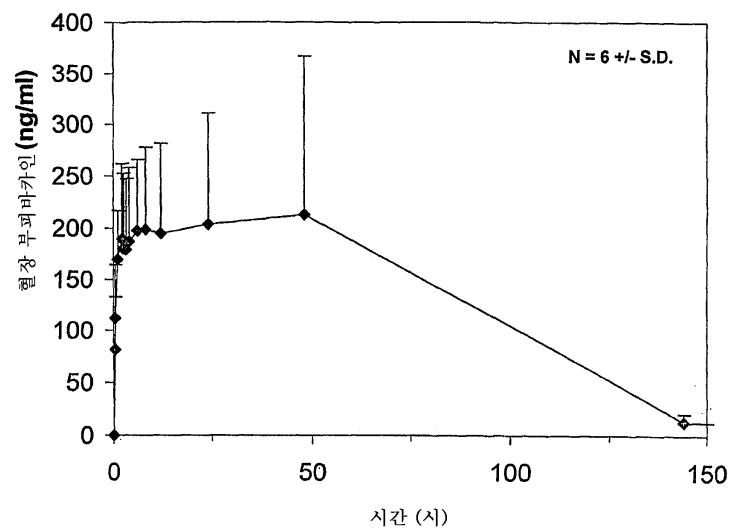
## 도면

도면1

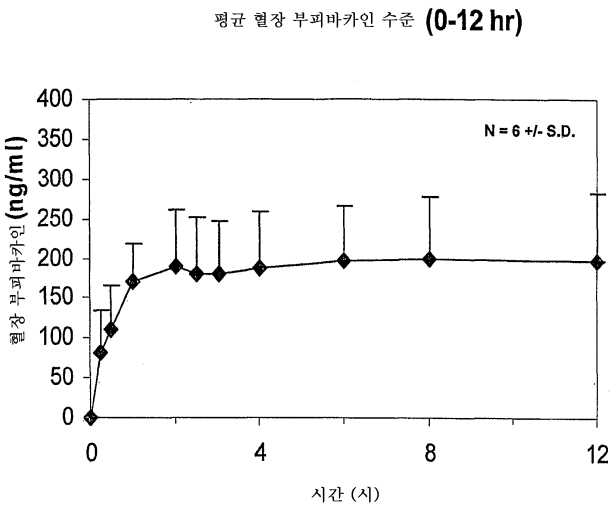


도면2

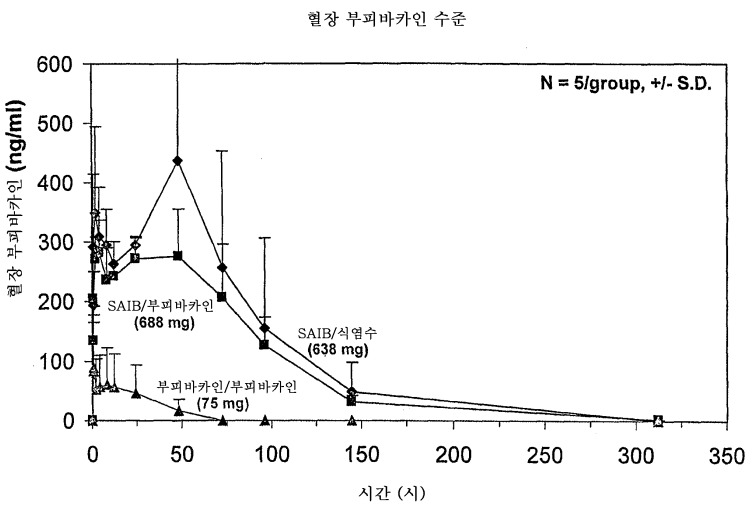
평균 혈장 부피바카인 수준 (0-144 hr)



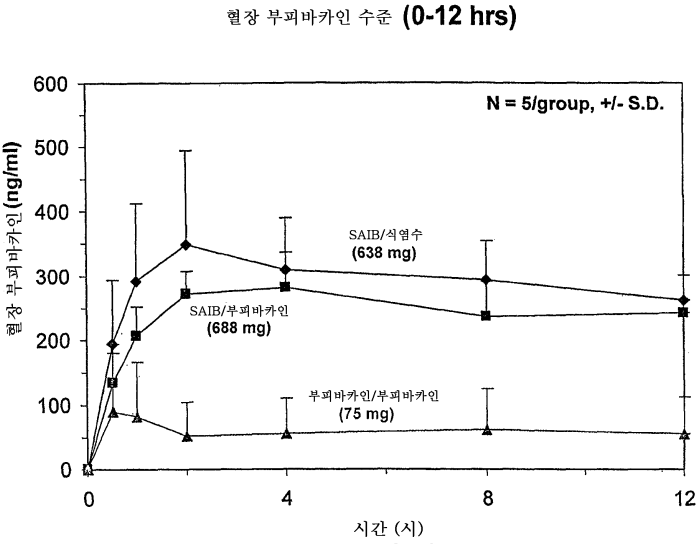
도면3



도면4



도면5



도면6

