

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-537881

(P2017-537881A)

(43) 公表日 平成29年12月21日(2017.12.21)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 45/00	(2006.01)	A 61 K 45/00
A 61 P 29/00	(2006.01)	A 61 P 29/00
A 61 P 25/04	(2006.01)	A 61 P 25/04
A 61 P 25/08	(2006.01)	A 61 P 25/08
A 61 K 31/55	(2006.01)	A 61 K 31/55

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-520314 (P2017-520314)	(71) 出願人	517044867 ピクサーバイオ コーポレーション アメリカ合衆国、02155 マサチューセッツ州、メドフォード、スイート 1875、200 ボストン アヴェニュー
(86) (22) 出願日	平成27年2月23日 (2015.2.23)	(74) 代理人	100104411 弁理士 矢口 太郎
(85) 翻訳文提出日	平成29年6月9日 (2017.6.9)	(72) 発明者	レイノルズ、フランシス、エム. アメリカ合衆国、03079 ニューハンプシャー州、セイラム、81 レイク シヨア ロード
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/017112	(72) 発明者	クリシオーネ、ジェイソン、エム. アメリカ合衆国、01824 マサチューセッツ州、チエルムスフォード、29 シングルフット ロード
(87) 國際公開番号	W02016/081022		
(87) 國際公開日	平成28年5月26日 (2016.5.26)		
(31) 優先権主張番号	62/081,162		
(32) 優先日	平成26年11月18日 (2014.11.18)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

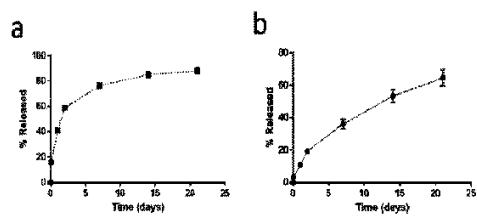
(54) 【発明の名称】急性、術後、または慢性疼痛を治療する組成物およびその使用方法

## (57) 【要約】

【解決手段】 本明細書では、被験者の急性、術後、または慢性疼痛を治療する組成物を提供し、前記組成物は抗痙攣薬および生分解性担体を有し、前記試薬は前記生分解性担体内に組み込まれるものである。本明細書では、被験者の疼痛を治療する方法および被験者の急性、慢性、または術後疼痛を治療する組成物を生成するキットも開示される。

【選択図】 図3

FIG. 3



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

被験者の急性、術後、または慢性疼痛を治療する組成物であって、  
抗痙攣薬と、  
ポリ(ラクチド-コ-グリコシド)、ポリ(ラクチド)、またはこれらの前記ポリマー  
とポリ(エチレングリコール)のコポリマーを有する生分解性担体と  
を有し、前記抗痙攣薬は、溶媒超出／蒸発、水中油型一重乳化処理によって前記生分解  
性担体内に組み込まれる、組成物。

**【請求項 2】**

被験者の急性、術後、または慢性疼痛を治療する組成物であって、  
抗痙攣薬と、  
ポリ(ラクチド-コ-グリコシド)、ポリ(ラクチド)、またはこれらの前記ポリマー  
とポリ(エチレングリコール)のコポリマーを有する生分解性担体と  
を有し、前記抗痙攣薬は噴霧乾燥によって前記生分解性担体に組み込まれる、組成物。

**【請求項 3】**

被験者の急性、術後、または慢性疼痛を治療する組成物であって、  
抗痙攣薬と、  
ポリ(ラクチド-コ-グリコシド)、ポリ(ラクチド)、またはこれらの前記ポリマー  
とポリ(エチレングリコール)のコポリマーを有する生分解性担体と  
を有し、前記抗痙攣薬は溶媒／非溶媒系を用いた沈殿によって前記生分解性担体に組み  
込まれる、組成物。

**【請求項 4】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記抗痙攣薬が、カルバマゼピン、  
プレガバリン、フェニトイン、ガバペンチン、トピラマート、またはオクスカルバゼ  
ピン、またはそのいずれかの組み合わせを有する、組成物。

**【請求項 5】**

請求項 4 記載の組成物において、前記抗痙攣薬はカルバマゼピンである、組成物。

**【請求項 6】**

請求項 4 記載の組成物において、前記抗痙攣薬はガバペンチンである、組成物。

**【請求項 7】**

請求項 4 記載の組成物において、前記抗痙攣薬はプレガバリンである、組成物。

**【請求項 8】**

請求項 1 ~ 7 のいずれか記載の組成物において、前記抗痙攣薬は、前記生分解性担体表面  
に曝露され、前記生分解性担体内に組み込まれ、またはその両方である、組成物。

**【請求項 9】**

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体は微粒子、ナ  
ノ粒子、またはそのいずれかの組み合わせを有する、組成物。

**【請求項 10】**

請求項 9 記載の組成物において、前記生分解性担体は、水溶液相のレーザー回折または  
動的光散乱によって測定された場合に、流体力学的直径の平均が 25 ミクロン以下である  
、組成物。

**【請求項 11】**

請求項 9 記載の組成物において、前記生分解性担体は、水溶液相のレーザー回折または  
動的光散乱によって測定された場合に、流体力学的直径の中央値が 25 ミクロン以下である  
、組成物。

**【請求項 12】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体は前記被験者  
に投与された後に分解され、前記抗痙攣薬が放出する、組成物。

**【請求項 13】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記抗痙攣薬が 25 重量パーセ

10

20

30

40

50

ント以下の前記生分解性担体を有する、組成物。

【請求項 1 4】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 3 時間で放出する、組成物。

【請求項 1 5】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 6 時間で放出する、組成物。

【請求項 1 6】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 12 時間で放出する、組成物。

【請求項 1 7】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 1 日で放出する、組成物。

【請求項 1 8】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 2 日で放出する、組成物。

【請求項 1 9】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 3 日で放出する、組成物。

【請求項 2 0】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 4 日で放出する、組成物。

【請求項 2 1】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 5 日で放出する、組成物。

【請求項 2 2】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 6 日で放出する、組成物。

【請求項 2 3】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 7 日で放出する、組成物。

【請求項 2 4】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 8 日で放出する、組成物。

【請求項 2 5】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 9 日で放出する、組成物。

【請求項 2 6】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 10 日で放出する、組成物。

【請求項 2 7】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 12 日で放出する、組成物。

【請求項 2 8】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 14 日で放出する、組成物。

【請求項 2 9】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 16 日で放出する、組成物。

【請求項 3 0】

10

20

30

40

50

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約18日で放出する、組成物。

【請求項31】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約21日で放出する、組成物。

【請求項32】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約28日で放出する、組成物。

【請求項33】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約35日で放出する、組成物。 10

【請求項34】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約42日で放出する、組成物。

【請求項35】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約49日で放出する、組成物。

【請求項36】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約56日で放出する、組成物。 20

【請求項37】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約3カ月で放出する、組成物。

【請求項38】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約4カ月で放出する、組成物。

【請求項39】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約5カ月で放出する、組成物。

【請求項40】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約6カ月で放出する、組成物。 30

【請求項41】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約7カ月で放出する、組成物。

【請求項42】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約8カ月で放出する、組成物。

【請求項43】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約9カ月で放出する、組成物。 40

【請求項44】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約10カ月で放出する、組成物。

【請求項45】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約12カ月で放出する、組成物。

【請求項46】

上述の請求項のいずれか1項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高3時間提供する、組成物。 50

**【請求項 4 7】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 6 時間提供する、組成物。

**【請求項 4 8】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 12 時間提供する、組成物。

**【請求項 4 9】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 1 日提供する、組成物。

**【請求項 5 0】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 2 日提供する、組成物。

**【請求項 5 1】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 3 日提供する、組成物。

**【請求項 5 2】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 4 日提供する、組成物。

**【請求項 5 3】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 5 日提供する、組成物。

**【請求項 5 4】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 6 日提供する、組成物。

**【請求項 5 5】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 7 日提供する、組成物。

**【請求項 5 6】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 8 日提供する、組成物。

**【請求項 5 7】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 9 日提供する、組成物。

**【請求項 5 8】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 10 日提供する、組成物。

**【請求項 5 9】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 12 日提供する、組成物。

**【請求項 6 0】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 14 日提供する、組成物。

**【請求項 6 1】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 18 日提供する、組成物。

**【請求項 6 2】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 3 週間提供する、組成物。

**【請求項 6 3】**

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量

10

20

30

40

50

の前記抗痙攣薬を最高 1 カ月提供する、組成物。

【請求項 6 4】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 2 カ月提供する、組成物。

【請求項 6 5】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 3 カ月提供する、組成物。

【請求項 6 6】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 4 カ月提供する、組成物。

【請求項 6 7】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 5 カ月提供する、組成物。

【請求項 6 8】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 6 カ月提供する、組成物。

【請求項 6 9】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 7 カ月提供する、組成物。

【請求項 7 0】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 8 カ月提供する、組成物。

【請求項 7 1】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 9 カ月提供する、組成物。

【請求項 7 2】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 10 カ月提供する、組成物。

【請求項 7 3】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 12 カ月提供する、組成物。

【請求項 7 4】

上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物であって、さらに、薬学的に許容される担体または賦形剤を有する、組成物。

【請求項 7 5】

急性、術後、または慢性疼痛を有する被験者を治療する方法であって、前記被験者に請求項 1 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の組成物を投与する工程を有する、方法。

【請求項 7 6】

急性、術後、または慢性疼痛を有する被験者を治療する方法であって、前記被験者に、抗痙攣薬と、

生分解性担体と

を有する組成物を投与する工程を有する、方法。

【請求項 7 7】

請求項 7 5 または 7 6 記載の方法において、前記組成物は前記被験者の硬膜外腔および / またはその周囲に投与される、方法。

【請求項 7 8】

請求項 7 5 または 7 6 記載の方法において、前記組成物は前記被験者の関節内および / またはその周囲に投与される、方法。

【請求項 7 9】

請求項 7 5 または 7 6 記載の方法において、前記組成物は前記被験者の椎間関節および

10

20

30

40

50

/ またはその周囲に投与される、方法。

**【請求項 8 0】**

請求項 7 5 または 7 6 記載の方法において、前記組成物は前記被験者の筋肉組織および  
/ またはその周囲に投与される、方法。

**【請求項 8 1】**

請求項 7 5 または 7 6 記載の方法において、前記組成物は前記被験者の感覺神経または  
その付近に投与される、方法。

**【請求項 8 2】**

請求項 8 1 記載の方法において、前記感覺神経は大腿神経である、方法。

**【請求項 8 3】**

請求項 8 1 記載の方法において、前記感覺神経は坐骨神経である、方法。

10

**【請求項 8 4】**

請求項 8 1 記載の方法において、前記感覺神経は腕神経叢である、方法。

**【請求項 8 5】**

請求項 8 1 記載の方法において、前記感覺神経は下歯槽神経である、方法。

**【請求項 8 6】**

請求項 8 1 記載の方法において、前記感覺神経は三叉神経である、方法。

**【請求項 8 7】**

請求項 7 5 または 7 6 記載の方法において、前記組成物は前記被験者の末梢神経または  
その付近に投与される、方法。

20

**【請求項 8 8】**

請求項 8 7 記載の方法において、前記末梢神経は大腿神経である、方法。

**【請求項 8 9】**

請求項 8 7 記載の方法において、前記末梢神経は坐骨神経である、方法。

**【請求項 9 0】**

請求項 8 7 記載の方法において、前記末梢神経は腕神経叢である、方法。

**【請求項 9 1】**

請求項 8 7 記載の方法において、前記末梢神経は下歯槽神経である、方法。

**【請求項 9 2】**

請求項 8 7 記載の方法において、前記末梢神経は三叉神経である、方法。

30

**【請求項 9 3】**

請求項 7 5 または 7 6 記載の方法において、前記組成物は前記被験者の後根神経節付近  
に投与される、方法。

**【請求項 9 4】**

請求項 7 5 または 7 6 記載の方法において、前記組成物は前記被験者の内側神経枝または  
その付近に投与される、方法。

**【請求項 9 5】**

請求項 7 5 または 7 6 記載の方法において、前記組成物は前記被験者に注射され、または  
外科的に埋め込まれる、方法。

**【請求項 9 6】**

請求項 7 5 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記急性、術後、または慢性  
疼痛が、外傷、術後痛、歯痛、変性円板病、脊髄の狭窄、脊椎円板ヘルニア、神経根障害  
、神経根炎、くも膜炎、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、帯状疱疹、後頭神経痛、頸原性  
頭痛、片頭痛、群発性頭痛、背痛、椎間関節痛、関節内関節痛、筋肉内痛、複合性局所疼痛  
症候群、癌関連痛、ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー痛、脊髓神経痛、坐骨神  
経痛、坐骨神経症、またはそのいずれかの組み合わせによって引き起こされる、方法。

**【請求項 9 7】**

請求項 7 6 記載の方法において、前記抗痙攣薬が、カルバマゼピン、プレガバリン、フェニトイン、ガバペンチン、トピラマート、またはオクスカルバゼピン、またはそのいず  
れかの組み合わせを有する、方法。

50

**【請求項 9 8】**

請求項 9 7 記載の組成物において、前記抗痙攣薬はカルバマゼピンである、組成物。

**【請求項 9 9】**

請求項 9 7 記載の組成物において、前記抗痙攣薬はガバペンチンである、組成物。

**【請求項 1 0 0】**

請求項 9 7 記載の組成物において、前記抗痙攣薬はプレガバリンである、組成物。

**【請求項 1 0 1】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記抗痙攣薬は、前記生分解性担体表面に曝露され、前記生分解性担体内に組み込まれ、またはその両方である、方法。10

**【請求項 1 0 2】**

請求項 7 6 記載の方法において、前記生分解性担体は微粒子、ナノ粒子、またはそのいずれかの組み合わせを有する、方法。

**【請求項 1 0 3】**

請求項 1 0 2 記載の方法において、前記生分解性担体は、ポリ(ラクチド)、ポリ(ラクチド-コ-グリコシド)、ポリ(ラクチド)とポリ(エチレングリコール)のコポリマー、またはポリ(ラクチド-コ-グリコシド)とポリ(エチレングリコール)のコポリマー、またはそのいずれかの組み合わせを有する、方法。

**【請求項 1 0 4】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 3 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体は、水溶液相のレーザー回折または動的光散乱によって測定された場合に、流体力学的直径の平均が 25 ミクロン以下である、方法。20

**【請求項 1 0 5】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 3 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体は、水溶液相のレーザー回折または動的光散乱によって測定された場合に、流体力学的直径の中央値が 25 ミクロン以下である、方法。

**【請求項 1 0 6】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体は前記被験者に投与された後に分解され、前記抗痙攣薬が放出する、方法。

**【請求項 1 0 7】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記抗痙攣薬が 25 重量パーセント以下の前記生分解性担体を有する、方法。30

**【請求項 1 0 8】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 3 時間で放出する、方法。

**【請求項 1 0 9】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 6 時間で放出する、方法。

**【請求項 1 1 0】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 12 時間で放出する、方法。40

**【請求項 1 1 1】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 1 日で放出する、方法。

**【請求項 1 1 2】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 2 日で放出する、方法。

**【請求項 1 1 3】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60 % 未満を約 3 日で放出する、方法。50

**【請求項 114】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 4 日で放出する、方法。

**【請求項 115】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 5 日で放出する、方法。

**【請求項 116】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 6 日で放出する、方法。

**【請求項 117】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 7 日で放出する、方法。

**【請求項 118】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 8 日で放出する、方法。

**【請求項 119】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 9 日で放出する、方法。

**【請求項 120】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 1 0 日で放出する、方法。

**【請求項 121】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 1 2 日で放出する、方法。

**【請求項 122】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 1 4 日で放出する、方法。

**【請求項 123】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 1 6 日で放出する、方法。

**【請求項 124】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 1 8 日で放出する、方法。

**【請求項 125】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 2 1 日で放出する、方法。

**【請求項 126】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 2 8 日で放出する、方法。

**【請求項 127】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 3 5 日で放出する、方法。

**【請求項 128】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 4 2 日で放出する、方法。

**【請求項 129】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 6 0 % 未満を約 4 9 日で放出する、方法。

**【請求項 130】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担

10

20

30

40

50

体が前記抗痙攣薬の 60%未満を約 56 日で放出する、方法。

【請求項 131】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60%未満を約 3 カ月で放出する、方法。

【請求項 132】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60%未満を約 4 カ月で放出する、方法。

【請求項 133】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60%未満を約 5 カ月で放出する、方法。

10

【請求項 134】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60%未満を約 6 カ月で放出する、方法。

【請求項 135】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60%未満を約 7 カ月で放出する、方法。

【請求項 136】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60%未満を約 8 カ月で放出する、方法。

20

【請求項 137】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60%未満を約 9 カ月で放出する、方法。

【請求項 138】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60%未満を約 10 カ月で放出する、方法。

【請求項 139】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の 60%未満を約 12 カ月で放出する、方法。

【請求項 140】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 3 時間提供する、組成物。

30

【請求項 141】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 6 時間提供する、組成物。

【請求項 142】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 12 時間提供する、組成物。

【請求項 143】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 1 日提供する、組成物。

40

【請求項 144】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 2 日提供する、組成物。

【請求項 145】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 3 日提供する、組成物。

【請求項 146】

請求項 76 および 97 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 4 日提供する、組成物。

【請求項 147】

50

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 5 日提供する、組成物。

【請求項 1 4 8】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 6 日提供する、組成物。

【請求項 1 4 9】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 7 日提供する、組成物。

【請求項 1 5 0】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 1 0 日提供する、組成物。 10

【請求項 1 5 1】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 1 2 日提供する、組成物。

【請求項 1 5 2】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 1 4 日提供する、組成物。

【請求項 1 5 3】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 1 8 日提供する、組成物。 20

【請求項 1 5 4】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 3 週間提供する、組成物。

【請求項 1 5 5】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 1 カ月提供する、組成物。

【請求項 1 5 6】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 2 カ月提供する、組成物。

【請求項 1 5 7】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 3 カ月提供する、組成物。 30

【請求項 1 5 8】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 4 カ月提供する、組成物。

【請求項 1 5 9】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 5 カ月提供する、組成物。

【請求項 1 6 0】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 6 カ月提供する、組成物。 40

【請求項 1 6 1】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 7 カ月提供する、組成物。

【請求項 1 6 2】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 8 カ月提供する、組成物。

【請求項 1 6 3】

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 9 カ月提供する、組成物。 50

**【請求項 164】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 10 カ月提供する、組成物。

**【請求項 165】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法において、前記生分解性担体が治療有効量の前記抗痙攣薬を最高 12 カ月提供する、組成物。

**【請求項 166】**

請求項 7 6 および 9 7 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法であって、さらに、薬学的に許容される担体または賦形剤を有する、方法。

**【請求項 167】**

請求項 1 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の組成物を生成するキットであって、前記キットは、

抗痙攣薬と、  
ポリ(ラクチド-コ-グリコシド)、ポリ(ラクチド)、またはこれらの前記ポリマーとポリ(エチレングリコール)のコポリマーを有する生分解性担体と、  
前記組成物を生成するための指示書と  
を有する、キット。

**【請求項 168】**

請求項 167 記載のキットにおいて、前記指示書は、溶媒超出 / 蒸発、水中油型一重乳化処理によって、前記生分解性担体内に前記抗痙攣薬を組み込むためのものである、キット。

20 【請求項 169】

請求項 167 記載のキットにおいて、前記指示書は、噴霧乾燥によって、前記生分解性担体内に前記抗痙攣薬を組み込むためのものである、キット。

**【請求項 170】**

請求項 167 記載のキットにおいて、前記指示書は、溶媒 / 非溶媒系を用いた沈殿によつて、前記生分解性担体内に前記抗痙攣薬を組み込むためのものである、キット。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

関連出願書類の相互参照  
本出願書類は、2014年11月18日に提出された米国仮出願第 62/081,162 号の優先権を請求し、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

**【0002】**

本明細書では、被験者の急性、術後、または慢性疼痛を治療する組成物、方法、およびキットが提供される。

**【背景技術】****【0003】**

急性、術後疼痛、または慢性疼痛の臨床管理は、主に、オピオイド(例、モルヒネ)、局所麻酔薬(例、ブピバカイン)、および/またはステロイド(例、メチルプレドニゾロン)を有する。従来の急性疼痛の管理法では、より長期間の入院または臨床ケアが必要となることが多い。オピオイドの長期的全身的使用には依存症などの確立された副作用を伴うため、急性および/または術後疼痛管理におけるそれらの使用に代わる方法が臨床的に望まれる。麻酔薬(例、ブピバカイン)の長期的局所投与は効果的であるが、このアプローチが長期にわたることは、本来毒性の懸念があり、運動障害が関連するため、非常に制限される。毒性もまた、慢性疼痛適応症の管理に対するステロイド治療法を制限する。

**【0004】**

抗痙攣薬は神経細胞に重要な生化学的效果を示すことが知られているため、多くの疼痛適応症の治療および管理に有用であることが示された。そのような作用は神経がシグナルを伝達する傾向を軽減するため、抗てんかん効果を有する薬物は、脳に疼痛シグナルを送

10

20

30

40

50

る神経の傾向を軽減することが知られている。しかし、このクラスに属する薬物の大半は、循環血液中の半減期が短く、これに限定されるものではないが、鎮静、回転性眩暈、複視、発疹、恶心、嘔吐、慢性下痢、再生不良性貧血、血小板減少症、黄疸、乏尿、高血圧、不整脈、白血球数の慢性的抑制、および低ナトリウム血症を含むかなりの副作用を有する。これらの副作用は、疼痛管理における抗痙攣薬の全身治療への使用可能性を制限する。したがって、医師は、問題のある多面的全身副作用を生じずに、望みの鎮痛作用を有する十分な薬物を必ずしも投与することはできない。抗痙攣薬の局所投与はこれらの多面的全身副作用を無効とし、疼痛管理に対する治療介入を可能とする。例えば、抗痙攣薬のデポー製剤の局所注入では、前記デポー製剤は特に望みの作用部位で前記薬物の治療上有効な濃度を確立することができるため、前記薬物を全身または経口投与するために必要な用量よりも低い初期用量の使用が可能となる。

10

#### 【0005】

望みの放出特性を提供することができ、注射剤としての臨床解釈と一致した物理的特性を有する抗痙攣薬を有する製剤は、いまだに際立った需要がある。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0006】

本明細書では、被験者の急性、術後、または慢性疼痛を治療する組成物が提供される。一部の実施形態では、前記組成物が抗痙攣薬および生分解性担体を有する。

20

#### 【0007】

前記疼痛を有する被験者に、抗痙攣薬および生分解性担体を有する組成物を投与する工程を有する、急性、術後、または慢性疼痛を治療する方法も本明細書に開示される。

#### 【0008】

さらに、被験者の急性、術後、または慢性疼痛を治療する組成物を生成するキットが提供される。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0009】

【図1】図1は、抗痙攣薬を放出する典型的な生分解性ポリマーナノ粒子または微粒子を図示する。

30

【図2】図2は、抗痙攣薬カルバマゼピンを組み込んだPLGA微粒子の代表的走査電子顕微鏡写真を示す。

【図3】図3は、(a)0.15~0.25dL/gおよび(b)0.55~0.75dL/gの固有粘度のPLGAを有するPLGA微粒子からの抗痙攣薬カルバマゼピンの徐放性動力学プロファイルの例を示す。

【図4】図4は、ポリ(D,L-ラクチド)(PLA)微粒子からの抗痙攣薬カルバマゼピンの徐放性動力学プロファイルの例を示す。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0010】

開示された組成物、方法、およびキットは、本開示の一部を成す添付の図に関連した以下の詳細な説明を参照することで、より容易に理解できる。前記開示された組成物、方法、およびキットは、本明細書に説明および/または示された具体的な組成物、方法、およびキットに限定されるものではなく、本明細書に使用される用語は例のためのみに特定の実施形態を説明する目的のものであり、前記請求される組成物、方法、およびキットを制限する意図はないことは理解されるものとする。また、添付の請求項を含む本明細書に使用されるとおり、単数形の「a」、「an」、および「the」は複数を含み、前記内容が明らかにその他を示していない限り、特定の数値の参照が少なくとも特定の値を含む。一連の値が示されている場合、別の実施形態では、1つの特定値から別の特定値までを含む。さらに、この範囲で述べられた値の参照には、この範囲内のすべての値を含む。全ての値が含まれ、組み合わせることができる。同様に、値が近似値で表出されている場合、先行の「about」を使用することで、特定の値が別の実施形態を形作ることは理解さ

40

50

れる。

#### 【0011】

明確にするため、別の実施形態の内容で本明細書に説明される、開示された組成物、方法、およびキットの特定の特徴は、1つの実施形態の組み合わせで提供されることもできることは理解される。逆に、簡潔にするため、1つの実施形態の内容で説明される、開示された組成物、方法、およびキットの様々な特徴は、別に、またはすべての下位の組み合わせで提供されるうることは理解される。

#### 【0012】

数値域、カットオフ値、または特定の値を参照して使用される「約」の用語は、列挙された値が列挙された値の最高25%まで変化することができることを示すために使用される。本明細書で使用される数値の多くは実験的に決められているため、そのような決定は異なる実験で変化する可能性があり、多くの場合変化することは当業者に理解されるはずである。本明細書に使用される値は、この固有の変形形態に基づいて過度に制限するものとみなすべきではない。「約」の用語は、特定の値から±25%以下の変形形態、±20%以下の変形形態、10%以下の変形形態、±5%以下の変形形態、±1%以下の変形形態、±0.5%以下の変形形態、または±0.1%以下の変形形態を含むために使用される。

10

#### 【0013】

本明細書に使用されるとおり、「前記被験者に投与する」および同等の用語は、前記被験者の標的細胞、組織、または断片が薬物に接触するように、前記説明された抗痙攣薬または組成物と一緒にまたは別に被験者に導入、注入、注射、または適応する方法を示す。

20

#### 【0014】

前記説明された抗痙攣薬または組成物の投与部位を参照して用いる場合、「付近」および「周囲」の用語は、当業者により、伝統的に実施されてきた外科的および画像誘導による外科的処置の限界内の対象解剖学的部位に投与することを意味すると理解される。例えば、関連する解剖学的部位「付近」への投与は、直接前記部位内またはそこに接した部位ではないが、前記部位に十分近く、そこで治療に関連した効果を提供する。当業者は、既知の有効成分濃度を有する本開示の組成物を用い、治療に関連した効果を提供するのに十分な特定の解剖学的部位からの最大距離を容易に決定することができる。

30

#### 【0015】

「薬学的に許容できる」は、組成物、製剤、安定性、患者の許容度、および生物学的利用能について、薬理学的／毒物学的観点から患者に、および物理学的／化学的観点から製造薬剤師に許容できる特性および物質を指す。

#### 【0016】

「薬学的に許容できる担体」は、有効成分の生物活性の有効性に干渉せず、投与される宿主に対して毒性のない媒質を指す。

#### 【0017】

「治療有効量」は、本明細書に説明されるとおり、これに限定されるものではないが、本明細書に開示、説明、または例示される生物学的または治療上の結果など、特定の生物学的または治療上の結果を達成するために有効な組成物の量を指す。前記治療有効量は、個人の疾患状態、年齢、性別、および体重、および前記組成物が被験者に望みの反応を引き起こす能力などの要因によって変化する。そのような結果には、これに限定されるものではないが、当該分野で適切な方法により決定された急性、術後、または慢性疼痛の治療を含む。

40

#### 【0018】

「治療する」または「治療」の用語は、軽減、寛解、症状の軽減または外傷、病状、または状態を前記患者にさらに許容できるものとすることなど、客観的または主観的パラメータを含む外傷、病状、または状態の減弱または軽減の成功または成功の兆候を指し、炎症速度を鈍化、炎症の最終点の消耗性を低下、被験者の身体的または精神的幸福を改善、または生存期間を延長する。前記治療は、身体検査の結果、神経学的検査、または精神鑑

50

定を含む客観的または主観的パラメータにより評価することができる。

【0019】

本明細書に用いるとおり、「表面への曝露」は、少なくとも抗痙攣薬の一部が前記生分解性担体で覆われていない、またはこれに入っていないこと、および前記生分解性担体の外側から侵入できることを意味する。前記表面に曝露した抗痙攣薬は、薬物全体が前記生分解性担体の表面に来るよう完全に曝露させることができ、または、前記薬物の一部のみが前記生分解性担体の表面に来るよう部分的に曝露させることができる。前記生分解性担体の表面に曝露した抗痙攣薬は、例えば、共有または非共有結合により前記生分解性担体の表面に結合することができ、または、前記薬物の一部が前記表面で曝露するよう、前記生分解性担体内に組み込むことができる。

10

【0020】

本明細書で用いるとおり、「～内に組み込む」は、前記抗痙攣薬が少なくとも一部、前記生分解性担体で覆われている、含まれている、入っている、または取り込まれていることを意味する。そのような状況では、前記抗痙攣薬は前記生分解性担体の表面に曝露できることも、できないこともある。前記組成物に存在する生分解性担体のタイプによって、前記抗痙攣薬は前記生分解性担体の中心などの空隙に位置するか、前記生分解性担体内に分散させ、前記表面に曝露される可能性を持たせるか、またはそれを組み合わせてもよい。一部の実施形態では、前記抗痙攣薬は前記生分解性担体内に分散または分布させることができ、前記生分解性担体表面に部分的に曝露しない。他の実施形態では、前記抗痙攣薬は前記生分解性担体の表面に部分的に曝露させることができる。他の実施形態では、前記抗痙攣薬は前記生分解性担体内に分散または分布させることができ、前記生分解性担体表面に部分的に曝露する。さらに他の実施形態では、前記抗痙攣薬は前記生分解性担体の空隙に位置することができる。さらに他の実施形態では、前記抗痙攣薬は前記生分解性担体の空隙に位置することができ、前記生分解性担体表面に曝露することもできる。

20

【0021】

生分解性高分子微粒子およびナノ粒子は、デポー製剤の投与によることが多いが、治療薬の望みの局所投与を達成する魅力的な方法である。これらの粒子は、抗痙攣薬を含む、神経学的に活性な治療薬を組み込む様々な技術により製造することができる。前記製造技術は、得られる粒子の物理的、化学的、および機械的特性を決定する。したがって、望みの治療有効濃度および期間を達成するため、前記製造技術およびポリマーを適切に選択する必要がある。例えば、浮遊ポリ( D , L - ラクチド - コ - グリコライド ) ( P L G A ) 微粒子は、油中油型の乳化処理により作成し、中枢神経系障害を治療するためのくも膜下腔投与用に親水性小分子薬物(例、イノシン)を封入および送達した ( W O 2 0 0 4 / 0 4 7 7 6 8 )。

30

【0022】

てんかんにおいて持続的治療効果を達成するため、異なる生分解性インプラントまたは担体内の抗痙攣薬製剤が検討された [ 例えば、 H a l l i d a y e t a l . , A d v D r u g D e l i v R e v . , 2 0 1 2 , 6 4 ( 1 0 ) : 9 5 3 - 6 4 を参照 ] 。これらの目的で、前記抗痙攣薬カルバマゼピンをこれらの器具タイプに組み込むモデル薬物として研究したが [ K l o s e e t a l . , I n t e r J P h a r m a c e u t i c s . , 2 0 1 1 , 4 0 4 : 7 5 - 8 2 ; B a r a k a t e t a l . , D r u g D e l i v . , 2 0 0 6 , 1 3 ( 1 ) : 9 - 1 8 ; P e p i c e t a l . , J M i c r o e n c a p s u l a t i o n . , 2 0 1 3 , 3 0 ( 2 ) : 1 5 1 - 1 6 0 ] 、これらの報告では、急性、術後、または慢性疼痛適応症を治療するための臨床的に関連する薬物送達システムを产生するため、製造技術、ポリマー、およびサイズが適切に選択されていなかった。例えば、カルバマゼピンを組み込んだ大きな高度に多孔質の [ K l o s e e t a l . , I n t e r J P h a r m a c e u t i c s . , 2 0 1 1 , 4 0 4 : 7 5 - 8 2 ] または大きな固体基質の [ B a r a k a t e t a l . , D r u g D e l i v . , 2 0 0 6 , 1 3 ( 1 ) : 9 - 1 8 ] 生分解性ポリ( D , L - ラクチド - コ - グリコシド ) ( P L G A ) 微粒子を製造するた

40

50

めに異なる水中油中水型（w/o/w）二重乳化技術が利用された。いずれの報告でも、放出時間を延長するために粒径を大きくする必要があるが、これらの形態は注射剤として臨床に転換するには実用的ではない。さらに、Kloseらが製造した微粒子の微量空隙率を意図的に高くすると、持続性の長時間放出の用途での性能が制限される。さらに、Barakatらが製造した固体基質微粒子内のカルバマゼピンは、主に前記微粒子表面に分布しているか、これに近接している。このようにカルバマゼピンは主に表面と関連しているため、初期に急速な放出が認められ、治療関連濃度の放出を持続することができない。さらに、Pepticらは、油中水型（o/w）一重乳化技術を利用し、カルバマゼピンを組み込んだ大きな多孔質ポリ（-カプロラクトン）（PCL）微粒子を製造した。この報告では、PCLの高い疎水性および結晶化度のため、生分解性が過度に遅くなり、急性、術後、または慢性疼痛適応症の治療において治療用に送達する生分解性担体としては遅すぎ、臨床的に関連させることができない。この遅い生分解性はPCLポリマー基質に固有の空隙率と合わせると、カルバマゼピンの放出機序は、生分解性によるものではなく拡散のみによるものとなり、放出を持続させる大きな粒子サイズが必要となる。このように報告された大きな粒径も注射剤として臨床に転換するには実用的ではない。さらに、前記ポリマー基質内のカルバマゼピンは、主に前記微粒子表面に分布しているか、これに近接して観察された。このようにカルバマゼピンは主に表面と関連しているため、初期に急速な放出が認められ、治療関連濃度の放出を持続することができない。

10

#### 【0023】

本開示は、注射剤として臨床的に投与可能とするため、水溶液中でレーザー回折または動的光散乱により測定し、流体力学的直径の平均および／または中央値が十分小さく、25ミクロンまでのナノ粒子または微粒子からの2週間以上などの長期間の持続放出を含め、1) 前記ポリマー基質に実質的に均一に分布させるなど、抗痙攣薬組み込みの制御、2) 抗痙攣薬放出速度の制御、3) 臨床的に関連する生分解速度、および4) 治療有効濃度での抗痙攣薬の放出時間の制御を可能とするため、具体的に製剤化された組成物を提供する。水溶液相レーザー回折に適した器具には、Hydro MVユニットを備えたMalvern Instruments（商標）MasterSizer（登録商標）3000を含む。水溶液相動的光散乱に適した器具には、Malvern Instruments（商標）ZetaSizer（登録商標）Nano ZSを含む。急性、術後、または慢性疼痛を治療するため、具体的に設計されたこれらの組成物の使用方法についても、本明細書に説明する。

20

#### 【0024】

本明細書では、被験者の急性、術後、または慢性疼痛を治療する組成物が開示される。一部の実施形態では、前記組成物が抗痙攣薬および生分解性担体を有する。他の実施形態では、前記組成物が抗痙攣薬および生分解性担体から成る。

30

#### 【0025】

適切な抗痙攣薬には、これに限定されるものではないが、カルバマゼピン、プレガバリン、フェニトイン、ガバペンチン、トピラマート、オクスカルバゼピン、またはそのいずれかの組み合わせを含む。一部の実施形態では、前記抗痙攣薬がカルバマゼピンである。一部の実施形態では、前記抗痙攣薬がガバペンチンである。一部の実施形態では、前記抗痙攣薬がプレガバリンである。

40

#### 【0026】

適切な生分解性担体には、これに限定されるものではないが、ナノ粒子、微粒子、またはその組み合わせを含む。一部の実施形態では、前記生分解性担体がナノ粒子である。一部の実施形態では、前記生分解性担体が微粒子である。一部の実施形態では、前記生分解性担体がナノ粒子である。一部の実施形態では、前記生分解性担体がナノ粒子である。

#### 【0027】

ナノ粒子または微粒子の適切なクラスには、これに限定されるものではないが、ポリマーを含む。さらに、前記ナノ粒子または微粒子は固体、中空、またはその混合物を含む。さらに、前記ナノ粒子または微粒子は多孔質であり、前記空隙率は前記ポリマー基質およ

50

び組み込まれた抗痘攀薬の密度および充填配列のみによって定義される。

【0028】

前記開示された組成物は抗痘攀薬および生分解性担体を有することができる。一部の実施形態では、前記組成物がカルバマゼピンおよびナノ粒子を有する。一部の実施形態では、前記組成物がカルバマゼピンおよび微粒子を有する。一部の実施形態では、前記組成物がフェニトイインおよびナノ粒子を有する。一部の実施形態では、前記組成物がフェニトイインおよび微粒子を有する。一部の実施形態では、前記組成物がガバベンチンおよびナノ粒子を有する。一部の実施形態では、前記組成物がガバベンチンおよび微粒子を有する。一部の実施形態では、前記組成物がプレガバリンおよびナノ粒子を有する。一部の実施形態では、前記組成物がトピラマートおよびナノ粒子を有する。一部の実施形態では、前記組成物がトピラマートおよび微粒子を有する。一部の実施形態では、前記組成物がオクスカルバゼピンおよびナノ粒子を有する。一部の実施形態では、前記組成物がオクスカルバゼピンおよび微粒子を有する。

10

【0029】

抗痘攀薬も、同じ生分解性担体内にカルバマゼピン、プレガバリン、フェニトイイン、ガバベンチン、トピラマート、および／またはオクスカルバゼピンの混合物を含む。例えば、制限する意図はないが、一部の態様では、前記組成物が微粒子内にカルバマゼピンおよびプレガバリンを有することができる。

20

【0030】

本開示の中で、「前記抗痘攀薬」の表現は、そのような薬物の1種類以上が前記組成物に存在する場合、1種類以上の抗痘攀薬を指すことができる。例えば、前記生分解性担体に抗痘攀薬が1種類のみ含まれる場合、「抗痘攀薬の60%」の放出の言及は、本抗痘攀薬のみの60%が放出されることを意味する。前記生分解性担体に抗痘攀薬が1種類以上含まれる場合、「抗痘攀薬の60%」の放出の言及は、全抗痘攀薬の60%が放出されることを意味する。したがって、前記組成物が第1の抗痘攀薬3mgおよび第2の抗痘攀薬3mgを含む場合、「抗痘攀薬の60%」の放出は、6mgの全抗痘攀薬の60%が放出されることを意味する。

30

【0031】

生分解性担体は、合成に由来する生分解性ポリマーを含め、被験者に抗痘攀薬を送達させるために適した多くの材質を有することができる。典型的なポリマーには、これに限定されるものではないが、ポリ(ラクチド)(PLA)、ポリ(グリコシド)(PGA)、ポリ(ラクチド-コ-グリコシド)(PLGA)、または前記ポリマーとポリ(エチレングリコール)(PEG)とのコポリマー、またはその組み合わせを含む。一部の実施形態では、前記生分解性担体が合成に由来する生分解性ポリマーを有する、またはこれから成る。さらに、一部の実施形態では、前記合成に由来する生分解性ポリマーをポリ(乳酸-コ-グリコール酸)(PLGA)とすることことができ、各単量体が0~100%の範囲の乳酸およびグリコール酸を有する。例えば、一部の態様では、前記生分解性ポリマーを50:50 PLGAとすることができます、50:50は乳酸とグリコール酸の比を指す。一部の実施形態では、前記生分解性担体がコポリマーを有する、またはこれから成る。例えば、一部の実施形態では、前記生分解性担体をポリ(エチレングリコール)(PEG)とポリ(乳酸-コ-グリコール酸)(PLGA)のコポリマーとすることができます、各単量体で0~100%の範囲の乳酸およびグリコール酸含有量を有する。

40

【0032】

生分解性担体は、被験者に注射するように設定することができる。例えば、一部の態様では、前記生分解性担体が被験者に注射するように設定したナノ粒子を有する。他の態様では、前記生分解性担体が被験者に注射するように設定した微粒子を有する。被験者への注射では、前述の水溶液相のレーザー回折または動的光散乱により測定し、前記微粒子またはナノ粒子の流体力学的直径の平均および／または中央値は、25ミクロン以下とする必要がある。

50

**【 0 0 3 3 】**

生分解性担体は、被験者に埋め込むように設定することができる。インプリントは、抗痙攣薬を疼痛部位またはその付近に送達するために適したサイズおよび形状とすることができます。

**【 0 0 3 4 】**

生分解性担体は、さらに1若しくはそれ以上の表面修飾を有することができる。適切な表面修飾の例には、これに限定されるものではないが、官能基修飾、PEG化、または親和性による標的部分を含む。一部の実施形態では、前記生分解性担体をPEG化することができる。表面修飾は、前記担体が前記投与部位から移動する、異物反応を無効にする、および/または免疫系細胞による排除を最小限とすることを防ぐことができる。

10

**【 0 0 3 5 】**

前記抗痙攣薬は、前記生分解性担体表面に曝露させ、前記生分解性担体内に組み込み、またはその両方とすることができます。一部の実施形態では、前記抗痙攣薬は前記生分解性担体に組み込まれる。

**【 0 0 3 6 】**

前記抗痙攣薬を前記生分解性担体に組み込む場合、組み込む工程には、安定化用の界面活性物質存在下、溶媒抽出/留去、油中水型(o/w)一重乳化処理を用いて達成することができる。この油中水型エマルジョンを安定化するために適した界面活性物質には、これに限定されるものではないが、ポリ(ビニルアルコール)(PVA)、ポリソルベート80、ポリソルベート85、ポリ(エチレンギリコール)、またはその組み合わせを含む。

20

**【 0 0 3 7 】**

前記抗痙攣薬を前記生分解性担体に組み込む場合、前記生分解性担体を形成する典型的なポリマーには、これに限定されるものではないが、PLGA、PLA、PLGA-PEG、およびPLA-PEGブロックコポリマー、またはその組み合わせを含む。

**【 0 0 3 8 】**

組み込まれた系で使用するための前記生分解性担体は、前記組成物を被験者に投与するための調整後、適切な時間内に分解を開始するように選択することができる。一部の実施形態では、前記生分解性担体は水媒体での再懸濁時に分解を開始することができる。一部の実施形態では、前記生分解性担体は被験者への組成物の投与時に分解を開始することができる。

30

**【 0 0 3 9 】**

分解、分散、またはその組み合わせにより、前記生分解性担体からの前記抗痙攣薬の放出を制御することができる。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約3時間で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約6時間で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約12時間で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約1日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約2日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約3日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約4日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約5日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約6日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約7日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約8日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約9日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約10日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約12日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約14日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約18日で放出する。一部の

40

50

実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約21日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約28日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約35日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約42日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約56日で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約3カ月で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約4カ月で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約5カ月で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約6カ月で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約7カ月で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約8カ月で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約9カ月で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約10カ月で放出する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が前記抗痙攣薬の60%未満を約12カ月で放出する。

10

#### 【0040】

前記生分解性担体の分解により、前記抗痙攣薬の放出制御および／または送達が行われるため、前記被験者に前記薬物の治療有効量を提供することができる。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高3時間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高6時間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高12時間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高1日間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高2日間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高3日間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高4日間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高5日間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高6日間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高7日間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高8日間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高9日間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高10日間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高12日間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高14日間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高18日間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高3週間治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高1カ月治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高2カ月治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高3カ月治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高4カ月治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高5カ月治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高6カ月治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高7カ月治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高8カ月治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高9カ月治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高10カ月治療有効量の薬物を提供する。一部の実施形態では、前記生分解性担体が最高12カ月治療有効量の薬物を提供する。

20

#### 【0041】

本明細書で説明した組成物には、医薬品も含めることができる。一部の態様では、前記医薬品が前記組成物を安定化し、被験者への投与を容易にし、急性、慢性、または術後疼痛の治療性能を向上し、またそうでない場合は、前記組成物を被験者での治療用途に適したものとすることができる。したがって、前述の組成物は、さらに、当該関連分野の当業

30

40

50

者に周知のとおり、薬学的に許容できる担体または賦形剤を有してもよい。前述の組成物の一部に医薬品を含めるという点では、本明細書に示すとおり、抗痙攣薬および生分解性担体を有する医薬組成物も本明細書に開示される。被験者の慢性疼痛を長期間治療する性能を維持するため、前述の組成物の送達または注射用として前述の医薬組成物を前記被験者に投与することができる。例えば、前記薬物の組成物粘度および濃度は、組成物の有効成分の半減期を延長するように変更することができる。

#### 【0042】

前記医薬組成物は、本明細書に説明および例示したものを含め、当該分野で既知の、及び適した様々な製剤として製剤化することができる。一部の実施形態では、前記医薬組成物は水性製剤である。水性溶液は、前述の組成物を水または適切な生理学的緩衝液に混合する、および選択的に、適切な着色料、保存料、安定剤および増粘剤、カルシウムまたはマグネシウムなどのイオンなどを適宜混合することで調整することができる。水性懸濁液は、天然または合成ゴム、樹脂、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、および他の既知の懸濁剤などの粘着性物質を用い、水または生理学的緩衝液に前述の組成物を分散させることで作成することもできる。

10

#### 【0043】

本組成物を水性懸濁液として調整する場合、前記懸濁液は本生分解性担体および有効成分を、これに限定されるものではないが、天然由来ポリマー（例、ポリサッカライド）および／または合成由来ポリマー（例、PEG、PGA-PEG-PGA、PLA-PEG-PLA、PLGA-PEG-PLGA）など、注射可能な生体内架橋ヒドロゲル溶液前駆体内に分散させることで製剤化可能である。得られた組成物は、例えば、注射により被験者に投与することができる。したがって、ヒドロゲルは、前記生分解性担体および有効成分を分散する賦形剤として機能する。

20

#### 【0044】

本組成物は、液体製剤、および使用直前に液体製剤に変換する予定の固形製剤として調整することもできる。そのような液体には、溶液、懸濁液、シロップ、スラリー、およびエマルジョンが含まれる。液体製剤は、懸濁剤（例、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または水素化食用油脂）、乳化剤（例、レシチンまたはアカシア）、非水溶媒（例、アーモンド油、油性エステル、または植物油）、および防腐剤（例、安息香酸メチルまたはプロピル-p-ヒドロキシまたはソルビン酸）などの薬学的に許容できる添加物を用いて、従来の方法で調整することができる。これらの製剤は、前記有効成分、安定剤、緩衝剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含むことができる。前記組成物は、滅菌水、生理的緩衝液、食塩水、またはアルコールなどの適切な溶媒を用い、組成を粉末または凍結乾燥形態としてもよい。前記組成物は、被験者への注射用に製剤化してもよい。注射については、前述の組成物を水またはアルコールなどの水性溶液、またはハンクス液、リンガーリー液、または生理食塩緩衝液などの生理学的に適合する緩衝液で製剤化してもよい。前記溶液は、懸濁剤、安定化剤、または分散剤などの1若しくはそれ以上の製剤を含んでもよい。注射用製剤は、例えば、使用前の滅菌水、生理食塩水、またはアルコールなどの適した溶媒を用いた組成により、使用直前に注射に適した液体製剤に変換することを意図した固形製剤として調製してもよい。

30

#### 【0045】

また本明細書では、被験者に急性、術後、または慢性疼痛を有する被験者に本明細書で開示した前記組成物のいずれか1つを投与する工程を有する、急性、術後、または慢性疼痛を有する被験者を治療する方法を提供する。一部の実施形態では、前記急性、術後、または慢性疼痛を有する被験者を治療する方法が、抗痙攣薬および生分解性担体を有する組成物を、前記疼痛を有する被験者に投与する工程を有することができる。他の実施形態では、前記急性、術後、または慢性疼痛を有する被験者を治療する方法が、抗痙攣薬および生分解性担体から成る組成物を、前記疼痛を有する被験者に投与する工程を有することができる。

40

#### 【0046】

50

前記開示された組成物は注射または埋め込みにより投与することができる。例えば、前記組成物を注射、または対象神経またはその付近に外科的に留置することができる。局所投与により、治療濃度の前記組成物を問題の神経に送達することができ、全身濃度は同じ効果で経口または全身に使用する場合ほど高くなることはない。結果として、前記全身の副作用は大幅に低下、または完全に排除することができる。

#### 【0047】

前記組成物は、これに限定するものではないが、硬膜外、静脈内、動脈内、経皮、皮下、関節、筋肉内、神経周囲、またはその組み合わせを含む多数の経路で注射することができる。代わりに、前記組成物を急性、術後、または慢性疼痛部位またはその付近に埋め込むことができる。

10

#### 【0048】

一部の実施形態では、前記組成物を感覚神経に投与することができる。例えば、一部の態様では、前記組成物を感覚神経付近に注射することができる。他の態様では、前記組成物を感覚神経付近に外科的に埋め込むことができる。他の実施形態では、前記組成物をシナプスに投与することができる。一部の態様では、前記組成物をシナプス付近に注射することができる。他の態様では、前記組成物をシナプス付近に外科的に埋め込むことができる。さらに他の実施形態では、前記組成物を後根神経節またはその付近に投与することができる。一部の態様では、前記組成物を後根神経節付近に注射することができる。他の態様では、前記組成物を後根神経節付近に外科的に埋め込むことができる。さらに他の実施形態では、前記組成物を感覚経節またはその付近に投与することができる。一部の態様では、前記組成物を感覚神経付近に注射することができる。他の態様では、前記組成物を感覚神経付近に外科的に埋め込むことができる。さらに他の実施形態では、前記組成物を末梢神経またはその付近に投与することができる。一部の態様では、前記組成物を末梢神経付近に注射することができる。他の態様では、前記組成物を末梢神経付近に外科的に埋め込むことができる。さらに他の実施形態では、前記組成物を内側神経枝またはその付近に投与することができる。一部の態様では、前記組成物を内側神経枝付近に注射することができる。他の態様では、前記組成物を内側神経枝付近に外科的に埋め込むことができる。さらに他の実施形態では、前記組成物を筋肉組織またはその周辺に投与することができる。一部の態様では、前記組成物を筋肉組織またはその周辺に注射することができる。他の態様では、前記組成物を筋肉組織に外科的に埋め込むことができる。さらに他の実施形態では、前記組成物を関節内またはその周囲に投与することができる。さらに他の態様では、前記組成物を関節内またはその付近に注射することができる。他の態様では、前記組成物を関節内に外科的に埋め込むことができる。さらに他の実施形態では、前記組成物を椎間関節内またはその周囲に投与することができる。一部の態様では、前記組成物を椎間関節内またはその周囲に注射することができる。他の態様では、前記組成物を椎間関節内に外科的に埋め込むことができる。さらに他の実施形態では、前記組成物を大腿神経またはその付近に投与することができる。一部の態様では、前記組成物を大腿神経付近に注射することができる。他の態様では、前記組成物を大腿神経付近に外科的に埋め込むことができる。さらに他の実施形態では、前記組成物を坐骨神経またはその付近に投与することができる。一部の態様では、前記組成物を坐骨神経付近に注射することができる。他の態様では、前記組成物を坐骨神経付近に外科的に埋め込むことができる。さらに他の実施形態では、前記組成物を腕神経叢またはその付近に投与することができる。一部の態様では、前記組成物を腕神経叢付近に注射することができる。他の態様では、前記組成物を腕神経叢付近に外科的に埋め込むことができる。さらに他の実施形態では、前記組成物を硬膜外腔内またはその周囲に投与することができる。一部の態様では、前記組成物を硬膜外腔内またはその周囲に注射することができる。他の態様では、前記組成物を硬膜外腔内またはその周囲に外科的に埋め込むことができる。さらに他の実施形態では、前記組成物を下歯槽神経またはその付近に投与することができる。一部の態様では、前記組成物を下歯槽神経付近に注射することができる。他の態様では、前記組成物を下歯槽神経付近に外科的に埋め込むことができる。さらに他の実施形態では、前記組成物を三叉神経またはその付近

20

30

40

50

に投与することができる。一部の態様では、前記組成物を三叉神経付近に注射することができる。他の態様では、前記組成物を三叉神経付近に外科的に埋め込むことができる。

【0049】

開示された方法を利用し、これに限定されるものではないが、外傷により引き起こされる疼痛、術後痛、歯痛、変性円板病、脊髄の狭窄、脊椎円板ヘルニア、神経根障害、神経根炎、くも膜炎、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、帯状疱疹、後頭神経痛、頸原性頭痛、片頭痛、群発性頭痛、背痛、椎間関節痛、関節内関節痛、筋肉内痛、複合性局所疼痛症候群、癌関連痛、ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー痛、脊髄神経痛、坐骨神経痛、坐骨神経症、またはそのずれかの組み合わせを含む多数の病気、疾患、および／または外傷によって引き起こされる急性、術後、または慢性疼痛を治療することができる。

10

【0050】

開示された組成物を用い、例えば、前記組成物を疼痛発生源付近の前記神経根または内側枝神経またはその付近に投与することにより、背痛または椎間関節痛に関連する急性または慢性痛を治療することができる。

【0051】

開示された組成物を用い、例えば、前記組成物を前記大後頭神経またはその付近に投与することで、頸原性頭痛、偏頭痛、および群発性頭痛と関連した慢性痛の治療に用いることができる。

20

【0052】

開示された組成物を用い、例えば、前記組成物を前記ガッセル神経節またはその付近またはメッケル腔に投与することで、三叉神経痛および三叉神経と関連した慢性痛を治療することができる。

【0053】

開示された組成物を用い、例えば、前記組成物を前記神経根、前記神経後根ガングリオン、または前記神経後根ガングリオン遠位又はその付近に投与することで、ヘルペス後神経痛に伴う慢性疾患を治療することができる。

30

【0054】

開示された組成物を用い、例えば、前記組成物を前記坐骨神経またはその付近に投与することで、三叉神経痛および三叉神経と関連した急性または慢性痛を治療することができる。

【0055】

開示された組成物を用い、例えば、前記組成物を前記大腿神経またはその付近に投与することで、膝関節手術または膝関節置換術と関連した急性または術後痛を治療することができる。

30

【0056】

開示された組成物を用い、例えば、前記組成物を前記大腿神経または坐骨神経またはその付近に投与することで、股関節手術または股関節置換手術と関連した急性または術後痛を治療することができる。

【0057】

開示された組成物を用い、例えば、前記組成物を前記腕神経叢またはその付近に投与することで、肩関節手術と関連した急性または術後痛を治療することができる。

40

【0058】

開示された組成物を用い、例えば、前記組成物を前記下歯槽神経または三叉神経またはその付近に投与することで、歯科処置または手術と関連した急性または術後痛を治療することができる。

【0059】

局所麻酔による神経ブロックまたはコルチコステロイド注射により一時的に改善できる慢性、急性、または術後疼痛は、局所麻酔を適用した同じ場所に前記開示された組成物を送達することで、長期的に治療できる可能性がある。

50

【0060】

開示された組成物を用い、感覚および／または末梢神経プロックにより軽減することができる急性、術後、または慢性疼痛を治療することができる。

#### 【0061】

また、本明細書では、被験者の急性、術後、または慢性疼痛を治療する組成物を提供するキット、すなわち、抗痙攣薬、生分解性担体、および前記組成物を作成する指示書を有するキットを提供する。前記指示書は、溶媒超出／蒸発、水中油型一重乳化処理、噴霧乾燥、または溶媒／非溶媒系を用いた沈殿により、前記組成物を產生する手順および試薬を説明してもよい。そのような手順および試薬は、溶媒超出／蒸発、水中油型一重乳化処理、噴霧乾燥、および溶媒／非溶媒系について本出願書類で開示する手順および試薬に従つてもよい。

10

#### 【0062】

##### 実施例

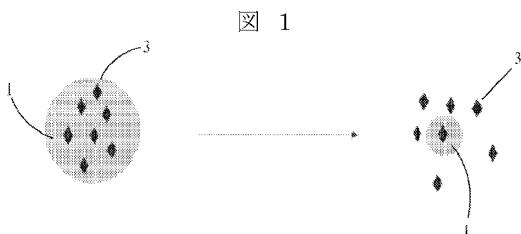
溶媒超出／蒸発、水中油型一重乳化処理によるマイクロカプセル化抗痙攣薬。生分解性高分子微粒子は溶媒超出／蒸発、水中油（o/w）型一重乳化処理により製造した。PLGA（0～20wt%）およびカルバマゼピン（0～20wt%）は、適切な揮発性有機溶媒（例、ジクロロメタン、エチルアセテート）に溶解した。得られたポリマー溶液の分散相を、一定の剪断速度で1～5%（w/v）の界面活性剤（PVA）を含む水性連続相に追加し、混合してo/w型一重マイクロエマルジョンを形成した。続いて、得られた安定なマイクロエマルジョンを、350rpmで3時間、微量濃度（0～0.5%（w/v））の界面活性剤（PVA）を含む脱イオン水100mLを含む蒸発槽に加え、前記有機溶媒を効果的に抽出および蒸発させた。固化した微粒子を回収し、脱イオン水で精製し、凍結乾燥させた。

20

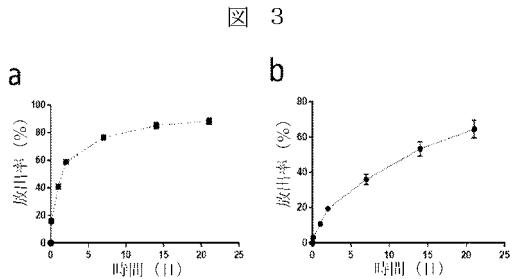
#### 【0063】

当業者は、本発明の好適な実施形態に多数の変更および修正を加えることができ、本発明の精神から離れずに、そのような変更および修正を加えることができることを理解するだろう。したがって、添付の請求項は、本発明の真の精神および範囲に入るそのような同等の変形形態をすべて網羅することを意図する。

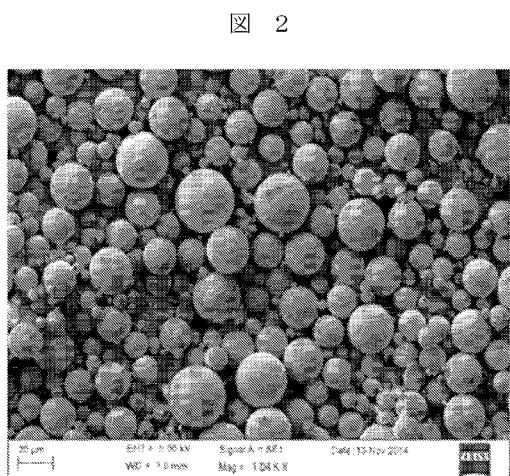
【図 1】



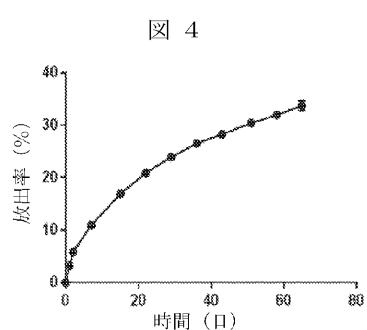
【図 3】



【図 2】



【図 4】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/US 15/17112 International application No. PCT/US 15/17112
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 47/34; A61K 31/55; A61K 9/50 (2015.01) CPC - A61K 31/55; A61K 9/204; A61K 47/34 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 47/34; A61K 31/55; A61K 9/50 (2015.01) CPC - A61K 31/55; A61K 9/204; A61K 47/34		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Patents and NPL (classification, keyword; search terms below) USPC - 514/217; 514/772.3; 424/486		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase (AU BE BR CA CH CN DE DK EP ES FI FR GB IN JP KR SE TH TW US WO), PubWest, Google Web search terms: post-operative chronic acute pain analgesic biodegradable carrier matrix polymer diameter microparticle microparticulate nanoparticle microsphere nanosphere PLGA PLA polylactide-co-glycolide anticonvulsant carbamazepine gabapentin pregabalin		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/0185873 A1 (Chasin et al.) 02 October 2003 (02.10.2003), para [0012]-[0013], [0015], [0028]-[0029], [0050], [0065], [0068], [0077], [0114].	1, 2, 4-5, 9, 76
Y		3, 6-7, 10-11
Y	US 2010/0159007 A1 (Staniforth) 24 June 2010 (24.06.2010), para [0040], [0043], [0056]-[0058], [0060], [0088], [0091], [0107], [0117], [0159]; Fig 1.	3, 6-7, 10-11
Y	US 2008/0069857 A1 (Yeo et al.) 20 March 2008 (20.03.2008), para [0082], [0087], [0090], [0094], [0146], [0171], [0188], [0192], [0193], [0273].	1-7, 9-11, 76
Y	US 2013/0130348 A1 (Gu et al.) 23 May 2013 (23.05.2013), para [0093], [0096], [0105], [0108], [0132], [0136], [0145].	1-7, 9-11, 76
Y	US 2013/0315831 A1 (Shi et al.) 18 November 2013 (18.11.2013), para [0010], [0068], [0111], [0112], [0115], [0185], [0187], [0191], [0194], [0221].	1-7, 9-11, 76
Y	US 2011/0052697 A1 (Farokhzad et al.) 03 March 2011 (03.03.2011), para [0015]-[0017], [0132], [0184], [0180], [0198].	1-7, 9-11, 76
A	Barakat et al., "In vitro performance of carbamazepine loaded to various molecular weights of poly (d,L-lactide-co-glycolide)", Drug Deliv., vol 13, pp. 1-10, 2006 (retrieved from internet URL: < <a href="http://repository.ksu.edu.sa/jspui/bitstream/123456789/2625/1/ln%20Vitro%20Performance%20of%20Carbamazepine.pdf">http://repository.ksu.edu.sa/jspui/bitstream/123456789/2625/1/ln%20Vitro%20Performance%20of%20Carbamazepine.pdf</a> >), abstract; pg 2, col 1, para 5 to col 2, para 1; pg 3, col 2, para 1-3; pg 9, col 1, para 5 to col 2, para 1.	1-7, 9-11, 76
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
23 April 2015 (23.04.2015)	29 MAY 2015	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

15/17112 29.05.2015

International application No.

PCT/US 15/17112

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
  
  
3.  Claims Nos.: 8, 12-75 and 77-170 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195	
A 6 1 K 31/197 (2006.01)	A 6 1 K 31/197	
A 6 1 K 31/4166 (2006.01)	A 6 1 K 31/4166	
A 6 1 K 31/7028 (2006.01)	A 6 1 K 31/7028	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ワース、ニコラス、ビー。

アメリカ合衆国、01867 マサチューセッツ州、レディング、3 ハイランド ストリート

(72)発明者 ダイ、ヘイニング

アメリカ合衆国、20852 メリーランド州、ロックヴィル、1087 コッパーストーン コート

(72)発明者 ランガー、ロバート、エス。

アメリカ合衆国、02459 マサチューセッツ州、ニュートン、98 モントベール ロード

(72)発明者 アームストロング、パトリック、エー。

アメリカ合衆国、02134 マサチューセッツ州、ボストン、1125 コモンウェルス アベニュー、アパートメント ナンバー32

(72)発明者 チェン、シー

アメリカ合衆国、01720 マサチューセッツ州、アクトン、43 メイヤー ヒル ドライブ

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA17 AA29 AA94 BB11 BB13 BB14 BB15 BB16 BB31  
 BB32 CC01 EE24A FF32 FF67 GG09  
 4C084 AA17 AA27 MA05 MA17 MA22 MA43 MA63 MA65 MA66 MA67  
 NA06 NA12 ZA061 ZA062 ZA081 ZA082  
 4C086 AA01 AA02 BC32 BC38 EA03 MA02 MA05 MA17 MA22 MA43  
 MA63 MA65 MA66 MA67 NA06 NA12 ZA06 ZA08  
 4C206 AA01 AA02 FA44 KA01 MA02 MA05 MA37 MA42 MA63 MA83  
 MA85 MA86 MA87 NA06 NA12 ZA06 ZA08