

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-140451

(P2012-140451A)

(43) 公開日 平成24年7月26日(2012.7.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/05 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/05	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/08 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/08	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 47/32 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32	
<b>A 6 1 K 47/12 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/12	
<b>A 6 1 K 47/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/20	

審査請求 有 請求項の数 22 O L 外国語出願 (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-59210 (P2012-59210)	(71) 出願人	510315135
(22) 出願日	平成24年3月15日 (2012. 3. 15)		セントコー・オーソ・バイオテック・イン
(62) 分割の表示	特願2006-551413 (P2006-551413)		コーポレイテッド
原出願日	平成17年1月27日 (2005. 1. 27)		Centocor Ortho Biot
(31) 優先権主張番号	10/766, 631		ech Inc.
(32) 優先日	平成16年1月28日 (2004. 1. 28)		アメリカ合衆国19044ペンシルベニア
(33) 優先権主張国	米国 (US)		州ホーシャム、リッジビュー・ドライブ8
		(74) 代理人	100062144
			弁理士 青山 稔
		(74) 代理人	100101454
			弁理士 山田 卓二
		(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2, 6-ジイソプロピルフェノール (プロポフォル) の水性医薬組成物およびその使用

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】親油性の治療薬を含む水性医薬組成物を提供する。

【解決手段】化合物 2, 6 - ジイソプロピルフェノール (プロポフォル) を含む水性医薬組成物。好ましい組成物は、少なくとも1種のブロックコポリマー (例えば、P 1 8 8 または別のポロキサマー) およびポリエチレングリコール (PEG) の存在下でプロポフォルを含む。該組成物は、滅菌されているかまたは容易に滅菌される (例えばオートクレーブ処理によって) ことが好ましく、これはヒトを含む任意の動物に非経口投与するのに適している。該組成物は、また、広範囲の環境条件にわたり化学的にも物理的にも長期間安定である。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

100ml 当たりのグラム数（%として表す）の基準で、1 - 2%の2,6 - ジイソプロピルフェノール、水、および15%までの賦形剤のみからなる水性組成物であって、その賦形剤が2%ないし6%のポリエチレングリコール（PEG）と、5%ないし9%のポロキサマー188と、少なくとも1種の保存剤と、所望により1種または複数の抗菌剤、pH調節剤、安定剤または張性調整剤とからなっており、1%未満の脂質を含む水溶液であって、肉眼では透明である、組成物。

## 【請求項 2】

少なくとも1種の保存剤がクエン酸またはその塩を含む、請求項1記載の組成物。

10

## 【請求項 3】

クエン酸またはその塩が0.05%と3%の間の量で存在する、請求項2記載の組成物。

## 【請求項 4】

クエン酸またはその塩が0.05%と0.2%の間の量で存在する、請求項2記載の組成物。

## 【請求項 5】

賦形剤が、エデト酸二ナトリウム、メタ重亜硫酸塩、ベンジルアルコール、システインまたはその塩、およびEDTAからなる群より選択される抗菌剤を含む、請求項1記載の組成物。

20

## 【請求項 6】

抗菌剤が組成物の0.5%までの量のベンジルアルコールである、請求項5記載の組成物。

## 【請求項 7】

賦形剤が組成物の5%以下の量のプロピレングリコールを含む、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 8】

プロピレングリコールの量が組成物の2%以下である、請求項7記載の組成物。

## 【請求項 9】

プロピレングリコールの量が組成物の1%ないし2%である、請求項8記載の組成物。

30

## 【請求項 10】

賦形剤がポリソルベートを含む、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 11】

ポロキサマー188が組成物の8%の量にて存在し、PEGが組成物の3%の量にて存在し、プロピレングリコールが組成物の1%の量にて存在し、クエン酸またはその塩が組成物の0.2%の量にて存在し、2,6 - ジイソプロピルフェノールが組成物の1%の量にて存在する、請求項2記載の組成物。

## 【請求項 12】

PEGがPEG - 400である、請求項11記載の組成物。

## 【請求項 13】

100ml 当たりのグラム数（%として表す）の基準で、1 - 2%の2,6 - ジイソプロピルフェノール、水、および15%までの賦形剤のみからなる水性組成物であって、その賦形剤が4%のポリエチレングリコール（PEG）と、1%のプロピレングリコールと、5%のポロキサマー188と、1.5%のポリソルベート80と、所望により1種または複数のpH調節剤、安定剤または張性調整剤とからなっており、1%未満の脂質を含む水溶液であって、肉眼では透明である、組成物。

40

## 【請求項 14】

賦形剤がクエン酸またはその塩を含む、請求項13記載の組成物。

## 【請求項 15】

クエン酸またはその塩が組成物の0.2%の量で存在する、請求項14記載の組成物。

50

## 【請求項 16】

PEGがPEG-400である、請求項14記載の組成物。

## 【請求項 17】

100ml当たりのグラム数(%)として表す)の基準で、1%の2,6-ジイソプロピルフェノール、水、および15%までの賦形剤のみからなる水性組成物であって、その賦形剤が6%のポリエチレングリコール(PEG)と、3%のポロキサマー237と、所望により1種または複数のpH調節剤、安定剤または張性調整剤からなっており、1%未満の脂質を含む水溶液であって、肉眼では透明である、組成物。

## 【請求項 18】

PEGがPEG-400である、請求項17記載の組成物。

10

## 【請求項 19】

任意の成分として少なくとも1種の保存剤を含む、麻酔用注射液からなる組成物であって、15%(重量/容量、グラム/100ml)未満の賦形剤を含み、該任意の成分に加えて、

(a) 1%の2,6-ジイソプロピルフェノール、7%のポロキサマー188、3%のPEG-400、および水；

(b) 1%の2,6-ジイソプロピルフェノール、7%のポロキサマー188、3%のPEG-400、1%のプロピレングリコール、および水；

のみからなる群より選択される、透明な水性混合物からなる、組成物。

## 【請求項 20】

室温で14日間貯蔵した後に肉眼で透明である、請求項1記載の組成物。

20

## 【請求項 21】

室温で14日間貯蔵した後に肉眼で透明である、請求項13記載の組成物。

## 【請求項 22】

室温で14日間貯蔵した後に肉眼で透明である、請求項17記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

(1. 関連出願の相互参照)

本出願は、35 U. S. C. 119(e)のもとに、2002年7月29日出願の米国特許仮出願番号第60/399,490号、2002年10月29日出願の同60/422,195号、2002年12月30日出願の同60/436,979号、2003年1月29日出願の同60/443,490号、2003年4月11日出願の同60/462,450号、2003年4月21日出願の同60/464,314号、2003年5月14日出願の同60/470,403号、および2003年7月7日出願の同60/485,354号に先行する利益を主張する2003年7月29日出願の米国特許出願番号第10/766,631号の継続出願である。本出願は、35 U. S. C. 119(e)のもとに、2002年7月29日出願の米国特許仮出願番号第60/399,490号、2002年10月29日出願の同60/422,195号、2002年12月30日出願の同60/436,979号、2003年1月29日出願の同60/443,490号、2003年4月11日出願の同60/462,450号、2003年4月21日出願の同60/464,314号、2003年5月14日出願の同60/470,403号、および2003年7月7日出願の同60/485,354号に先行する利益を主張する2003年7月29日出願の米国特許出願番号第10/629,308号の一部継続出願でもある。本出願は、35 U. S. C. 119(e)のもとに、2002年7月29日出願の米国特許仮出願番号第60/399,490号、2002年10月29日出願の同60/422,195号、2002年12月30日出願の同60/436,979号、2003年1月29日出願の同60/443,490号、2003年4月11日出願の同60/462,450号、2003年4月21日出願の同60/464,314号、2003年5月14日出願の同60/470,403号、および2003年7月7日出願の同60/485,

30

40

50

354号に先行する利益を主張する2003年10月2日出願の米国特許仮出願番号第10/677,747号の一部継続出願でもある。本出願は、2002年7月29日出願の米国特許仮出願番号第60/399,490号、2002年10月29日出願の同60/422,195号、2002年12月30日出願の同60/436,979号、2003年1月29日出願の同60/443,490号、2003年4月11日出願の同60/462,450号、2003年4月21日出願の同60/464,314号、2003年5月14日出願の同60/470,403号および2003年7月7日出願の同60/485,354号に先行する利益を主張する2003年7月29日出願の国際特許出願PCT/US03/23512号の一部継続出願でもある。本出願は、2002年7月29日出願の米国特許仮出願番号第60/399,490号、2002年10月29日出願の同60/422,195号、2002年12月30日出願の同60/436,979号、2003年1月29日出願の同60/443,490号、2003年4月11日出願の同60/462,450号、2003年4月21日出願の同60/464,314号、2003年5月14日出願の同60/470,403号および2003年7月7日出願の同60/485,354号に先行する利益を主張する2003年10月2日出願の国際特許出願PCT/US03/31086号の一部継続出願でもある。これら先行する出願のそれぞれおよびその全体を参照により本明細書に組み込む。

#### 【0002】

##### (2. 技術分野)

本発明は、親油性の治療薬を含む水性医薬組成物に関する。具体的には、本発明は、化合物2,6-ジイソプロピルフェノール(プロポフォル)含有の水性医薬組成物を提供する。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

化合物2,6-ジイソプロピルフェノールは、一般にプロポフォルとして知られている周知の麻酔薬である。麻酔状態の開始は主に血液脳関門を通る薬物の拡散速度によって制御される。プロポフォルは親油性であり、この特性は化合物が迅速な麻酔作用をもたらす助けとなる。しかし、プロポフォルの親油性は、室温で液体である化合物を、比較的水に不溶性のものにもする。その結果、プロポフォルは、水中油型エマルジョンとして血流中に直接投与する(注入法かまたはボラス注射法のどちらかによって)のが一般的である。そのような処方(formulation)は一般に薬物を可溶化させるための脂質成分を含む。しかし、脂質は細菌増殖にとって良好な基質であり、ベンジルアルコールなどの少なくともある程度水溶性である保存剤と相溶性がない可能性もある。さらに、大容量の脂質エマルジョンの非経口投与および/または長期間にわたる脂質エマルジョンの投与によって高脂血症がもたらされることがある。

#### 【0004】

かかる水中油型エマルジョンのこれらの欠点にもかかわらず、プロポフォルは成功している麻酔薬であり、ヒトへの投与用にDiprivan(登録商標)注射可能エマルジョン(AstraZeneca; Diprivan(登録商標)はImperial Chemical Industries PLCの商標である)として市販されている。プロポフォルは、動物への使用のためにも、Rapinovet(商標)麻酔用注射液(Schering-Plough Animal Health Corp.; Rapinovet(商標)はSchering-Plough Veterinary Corp.の商標である)およびPropoFlo(商標)麻酔用注射液(Abbott Laboratories; PropoFlo(商標)はAbbott Laboratoriesの商標である)として市販されている。

#### 【0005】

Diprivan(登録商標)注射可能エマルジョンは、エマルジョンのミリリットル当たり10ミリグラムのプロポフォルに加え、100mg/mLの大豆油、22.5mg/mLのグリセロール、12mg/mLの卵レシチン、0.005%エデト酸二ナトリ

ウムおよび水酸化ナトリウムを含む白色の水中油型エマルジョンである。Diprivan（登録商標）注射可能エマルジョンは単回使用の非経口製品であると指示されている。Diprivan（登録商標）は、偶発的な外的汚染の場合における微生物の増殖を遅延させるためのエデト酸二ナトリウムを含有している。しかし、Diprivan（登録商標）はそれでも微生物の増殖を支援しうる。製品の同封説明書（Product insert）に認められるように、エマルジョンを取り扱う際の消毒技術の使用の失敗は、細菌汚染および関連した医学的合併症と関係しているという報告がなされている。したがって、細菌の汚染および増殖の可能性があるので、Diprivan（登録商標）の管に入った使い残しは12時間後には廃棄する必要がある。Diprivan（登録商標）はまた4～22の非常に狭い温度範囲で保管しなければならない（Diprivan（登録商標）注射可能エマルジョンの製品同封説明書、AstraZeneca（2001））。

10

**【0006】**

Propoflo（商標）麻酔用注射液は、エマルジョンのミリリットル当たり10ミリグラムのプロポフォルに加え、100mg/mLの大豆油、22.5mg/mLのグリセロール、12mg/mLの卵レシチンおよび水酸化ナトリウムを含む水中油型エマルジョンである。Diprivan（登録商標）と同様に、Propoflo（商標）は微生物の増殖を支援する可能性がある。無菌操作に従い損なうと、細菌汚染および関連した医学的合併症を起こす結果となることがある。したがって、Propoflo（商標）の使い残し部分は、バイアルに入れて6時間以内に処分しなければならない（Propoflo（商標）麻酔用注射液の製品同封説明書、Abbott Laboratories（1998））。

20

**【0007】**

Rapinonet（商標）麻酔用注射液は、エマルジョンのミリリットル当たり10ミリグラムのプロポフォルに加え、100mg/mLの大豆油/mL、22.5mg/mLのグリセロール/mL、12mg/mLの卵レシチン/mL、0.25mg/mLのメタ重亜硫酸ナトリウム/mLおよび水酸化ナトリウムを含む白色の水中油型エマルジョンである。Diprivan（登録商標）およびPropoflo（商標）と同様に、Rapinonet（商標）は微生物の増殖を支援する可能性がある（Rapinonet（商標）麻酔用注射液の製品同封説明書、Schering-Plough Animal Health（2000））。

30

**【0008】**

英国特許第GB-A-1,472,793号（米国特許第号4,056,635号、同4,452,817号および同4,798,846号も参照されたい）は麻酔薬としてのプロポフォルの使用を記載しており、その化合物の特定の注射可能処方を開示している。これらの処方、ある範囲の非イオン性界面活性剤濃縮物を、アルコールまたはグリコールなどの水混和性の非水性共溶媒と一緒に使用して、有効濃度のプロポフォルを可溶化させている。例えば、そのような1つの処方は、プロポフォルを、プロピレングリコールおよびPluronic（登録商標）F68（PluronicはBASF Corporation、Parsippany、New Jerseyの登録商標である）として知られているポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーと水の中で混合する。Pluronic（登録商標）F68はポロキサマー（Poloxamer）188または‘P188’としても一般に知られている。しかし、そのような処方におけるプロピレングリコールおよび他の水混和性共溶媒の使用は、注射の際の随伴性疼痛、表在性の静脈血栓症および血管内溶血反応などの望ましくない医学的副作用を伴う。

40

**【0009】**

国際特許公開WO01/64187は、ポロキサマーブロックコポリマーを使用し、かつプロピレンおよび他の非水性共溶媒が存在しないプロポフォルの水性調製物を記載している。しかし、この公開は、ポロキサマーP188はプロポフォルを保持する能力が非常に限られている（P188の10%水溶液中にわずか0.8%のプロポフォル）こ

50

とを指摘している。結果として、この公開に記載の処方にはP188と、P407などの別のポロキサマー化合物を含めなければならない。しかし、今のところ、注射可能処方用にポロキサマーP188だけが米国食品医薬品局(FDA)によって認可されている。さらに、高いレベルでのポロキサマーおよび他のブロックコポリマーの使用も望ましくない副作用と関連している可能性があり、これは一般に望ましくない。例えば、BlonderrらのLife Sci. (1999) 65: PL261-266およびJohnstonらのJ. Cardiovasc. Pharmacol. (1999) 34: 831-842を参照されたい。

#### 【0010】

国際特許公開W000/78301はP188またはP407におけるプロポフォールの水性処方も記載している。しかし、この公開に開示されている処方は、やはりSolutol(登録商標)HS15(SolutolはBASF Corporation、Parsippany、New Jerseyの登録商標である)などの追加の界面活性剤または卵レシチンを含むか、またはエタノールおよび/またはポリエチレングリコールなどの共溶媒を含んでいる。しかし上記のように、卵レシチンの使用は微生物の増殖を支援する可能性があり、他方、エタノールおよびポリエチレングリコールなどの共溶媒も望ましくない副作用を伴う可能性がある。さらに、Solutol(登録商標)は望ましくない副作用にも関係しており、注射可能処方用としてFDAでは認可されていない。

10

#### 【0011】

さらに他の公開は、オイルまたは脂質中にプロポフォールのマイクロエマルジョンを含む水性処方を記載している。例えば、国際特許公開W000/10531を参照されたい。米国特許第6,140,374号、同6,150,423号および米国特許公開第2002/0120015A1も参照されたい。

20

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0012】

したがって、臨床症状のもとで無期限に滅菌性で安定しているプロポフォールの処方、特に、プロポフォールの注射可能な水性処方が依然として必要性である。同時に、有害であるかまたは望ましくない副作用をもたらすことがある界面活性剤、ブロックコポリマー、共溶媒および他の賦形剤の使用を最小限にするプロポフォールの水性処方が必要性である。

30

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0013】

本節において、また本明細書を通しての文献の引用および/または考察は、本発明の説明を単に明確にするために提供するものであり、そのようななどの文献も、本明細書で述べる本発明の「従来技術」であると是認するものではない。

#### 【0014】

本発明は、親油性であり、そのため従来から均一な水溶液中での処方では受け入れられてきていない治療薬の水性医薬組成物(本明細書では「処方」とも称する)に関する。より具体的には、本発明は、2,6-ジイソプロピルフェノール(すなわちプロポフォール)、その誘導体および類似体、ならびに薬剤として許容される塩の水性処方に関する。ポリエチレングリコールはブロックコポリマー乳化剤と混合し、同時に少量のこれらの賦形剤を用いることによって、多量のプロポフォールおよび他の親油性の化合物を溶解させるかまたは懸濁させることができることを見出した。その結果、オイルおよび/または脂質などの従来型の乳化剤を用いることなく、プロポフォールの安定した均一な水性処方を調製することができる。本発明の処方は調製が簡単であり、安定しており、かつ様々な異なる条件下で長期間容易に保存することができる。さらに、この組成物は、細菌増殖用の基質である従来型の乳化剤の使用を回避するので、この組成物は容易に滅菌することができ、かつ、滅菌組成物として長期間保存することができる。

40

#### 【0015】

50

本発明の好ましい組成物は、少なくとも2種の賦形剤と一緒に、水性媒体中でプロポフォルを含む水性プロポフォル処方である。2種の賦形剤は、(1)ブロックコポリマーおよび(2)ポリエチレングリコール(PEG)であることが好ましい。ブロックコポリマーは、例えばポロキサマー188(P188)、ポロキサマー407(P407)またはポロキサマー237(P237)のなどのポロキサマーであってよい。好ましい実施形態では、ブロックコポリマーはP188である。ポリエチレングリコールは、200(PEG-200)、300(PEG-300)、400(PEG-400)、600(PEG-600)、800(PEG-800)または1000(PEG-1000)の分子量を有するPEGであってよい。PEG-400が特に好ましい。

**【0016】**

本発明の処方は、一方で低レベルの賦形剤を用いながら、均一な懸濁液または溶液中に高レベルのプロポフォルを含むことができる。したがって、好ましい組成物は少なくとも1%(重量/容量)を含み、5%(重量/容量)ものプロポフォルを有することもできる。特に好ましい実施形態では、本発明の処方は約1~2%(重量/容量)のプロポフォルを含む。1%(重量/容量)プロポフォルが特に好ましい。

**【0017】**

種々の実施形態では、本発明の処方中のブロックコポリマーの量は処方の約10%(重量/容量)未満であり、好ましい量は、処方の約5~10%(重量/容量)、より好ましくは処方の約6~8%(重量/容量)である。本発明の種々の実施形態におけるPEGの好ましい量は、処方の約5%(重量/容量)未満、より好ましくは処方の約3~4%(重量/容量)である。

**【0018】**

他の実施形態では、本発明の処方は、張性調整剤、抗菌剤および/または保存剤などの1種または複数の追加の賦形剤を含むことができる。例えば、本発明は、ラクトース、デキストロース、無水デキストロース、マンニトール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、プロピレングリコールおよびグリセロールからなる群から選択される張性調整剤を追加的に含む水性プロポフォル処方を提供する。好ましい実施形態では、張性調整剤はプロピレングリコールであり、その量は、好ましくは処方の5%(重量/容量)以下、より好ましくは処方の2%(重量/容量)以下である。

**【0019】**

さらに他の実施形態では、本発明の水性プロポフォル処方はクエン酸などの保存剤を、好ましくは2.5~15mMの濃度で含むことができる。その濃度は約10mM(例えば、約2.0mg/ml)であることが特に好ましい。本発明は、水性プロポフォル処方が抗菌剤を含む他の実施形態を提供する。いくつかのそのような実施形態では、抗菌剤はエドト酸二ナトリウム、メタ重亜硫酸塩、ベンジルアルコール、システインまたはその塩およびEDTAからなる群から選択することができる。特に好ましい実施形態では、抗菌剤はベンジルアルコールであり、好ましくは処方の0.5%(重量/容量)までの量である。

**【0020】**

特定の実施形態では、本発明は、(a)処方の6~8%(重量/容量)の量のポロキサマー188、(b)処方の2~4%(重量/容量)の量のPEG-400、(c)処方の2%(重量/容量)以下の量のプロピレングリコール、および(d)処方の1~2%(重量/容量)の量の2,6-ジイソプロピルフェノール(すなわちプロポフォル)を含む水性プロポフォル処方を提供する。そのような実施形態では、処方は所望により、(e)2.5~15mM(より好ましくは約10mMまたは2mg/ml)の濃度のクエン酸、および(e)処方の0.5%までの重量/容量(より好ましくは0.45%重量/容量)量のベンジルアルコールも含むことができる。

**【0021】**

水性プロポフォル処方の特定の好ましい実施形態では、以下の処方を含むものも提供する。

10

20

30

40

50

(1) 処方約3% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約6% (重量/容量)の量のPEG-400および処方約1% (重量/容量)の量のプロポフォル、

(2) 処方約8% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約4% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約1% (重量/容量)の量のプロピレングリコール、および処方約1% (重量/容量)の量のプロポフォル、

(3) 処方約8% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約3% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約1% (重量/容量)の量のプロピレングリコール、および処方約1% (重量/容量)の量のプロポフォル、

(4) 処方約8% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約4% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約1% (重量/容量)の量のプロポフォルおよび実質的に存在しない量のプロピレングリコール、

(5) 処方約8% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約3% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約1% (重量/容量)の量のプロポフォルおよび実質的に存在しない量のプロピレングリコール、

(6) 処方約7% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約4% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約1% (重量/容量)の量のプロピレングリコール、および処方約1% (重量/容量)の量のプロポフォル、

(7) 処方約7% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約4% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約1% (重量/容量)の量のプロポフォルおよび実質的に存在しない量のプロピレングリコール、

(8) 処方約7% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約3% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約1% (重量/容量)の量のプロピレングリコール、および処方約1% (重量/容量)の量のプロポフォル、

(9) 処方約7% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約3% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約1% (重量/容量)の量のプロポフォル、および実質的に存在しない量のプロピレングリコール、

(10) 処方約6% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約4% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約1% (重量/容量)の量のプロピレングリコール、および処方約1% (重量/容量)の量のプロポフォル、

(11) 処方約6% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約4% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約2% (重量/容量)の量のプロピレングリコール、および処方約1% (重量/容量)の量のプロポフォル、

(12) 処方約6% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約6% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約1% (重量/容量)の量のプロピレングリコール、および処方約1% (重量/容量)の量のプロポフォル、

(13) 処方約8% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約4% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約1% (重量/容量)の量のプロポフォル、および実質的に存在しない量のプロピレングリコール、ならびに

(14) 処方約9% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約2% (重量/容量)の量のPEG-400、処方約1% (重量/容量)の量のプロポフォル、および実質的に存在しない量のプロピレングリコール。

#### 【0022】

本明細書で提供する様々な他の実施形態において、上記の処方のいずれも、追加的にクエン酸を、好ましくは2.5~15mMの濃度、より好ましくは10ミリリットルの処方当たり約20mgの量(すなわち約10mMの濃度)含むことができる。上記の処方のどれもが、ベンジルアルコールを、好ましくは処方の0.45% (重量/容量)の量で追加的に含むことができる様々な実施形態も提供する。

#### 【0023】

他の態様では、本発明は、患者にプロポフォルを投与するための方法を提供し、かつ、患者に麻酔状態を誘発するか、またはそれを維持するための方法を提供する。これらの

10

20

30

40

50

方法は、効果的な量（例えば、麻酔状態を誘発するかまたはそれを維持するのに効果的な）のプロポフォルが投与されるまで、患者に、上記の本発明の水溶性プロポフォル処方  
のいずれかを投与することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】後記の実施例に記載される、80 で1、2、3および4週間保存した水性プロ  
ポフォル調製物のHPLC分析から由来の典型的なデータを示す。以下の処方のHPLC  
分析によるデータを示す。M841（1%プロポフォル、8%ポロキサマー188、  
4%PEG-400および1%プロピレングリコール）、M831（1%プロポフォル  
、8%ポロキサマー188、3%PEG-400および1%プロピレングリコール）およ  
びM731（1%プロポフォル、7%ポロキサマー188、3%PEG-400および  
1%プロピレングリコール）である。すべてのサンプルはクエン酸（2mg/ml）およ  
びベンジルアルコール（0.45%）を含む。様々な賦形剤および他の構成要素の割合は  
重量/容量である。

10

【図2】図2A~2Bは、後記の実施例にて、80 で様々なpH条件のもとで保存した  
M831（1%プロポフォル、8%ポロキサマー188、3%PEG-400および1  
%プロピレングリコール）と称される、水性プロポフォル調製物の典型的なHPLC分  
析から由来のデータを示す。図2Aは、pH5.0、6.0および7.0で、1、2、3  
および4週間保存したサンプルによるデータを示す図である。図2Bは、pH6.0、6  
.2、6.4、6.5および6.6で保存したサンプルによるデータを示す図である。す  
べてのサンプルは0.45%ベンジルアルコールおよび2mg/mlクエン酸を含む。様  
々な賦形剤および他の構成要素の割合は重量/容量である。

20

【図3】後記の実施例にて、種々の濃度のクエン酸（0.5、1および2mg/ml）を  
含む80 で保存したM831（1%プロポフォル、8%ポロキサマー188、3%P  
EG-400および1%プロピレングリコール）と称される、水性プロポフォル調製物  
の典型的なHPLC分析から由来のデータを示す。すべてのサンプルは0.45%ベンジ  
ルアルコールを含む。様々な賦形剤および他の構成要素の割合は重量/容量である。

【図4】後記の実施例にて記載の、M831およびM830と称される、水性プロポフォ  
ール調製物の典型的なHPLC分析から由来のデータを示す。サンプルは80、pH5  
.0で0、1、2および3週間保存した後分析する。これらのサンプル中のプロポフォ  
ール分解の程度は、特定の不純物3,3',5,5'-テトライソプロピル-4,4'-ジ  
ヒドロキシビフェニル（不純物E）についての溶出曲線下の面積から、調製物の全不純物  
レベルを推定することによって求める。M831（1%プロポフォル、8%ポロキサマ  
ー188、3%PEG-400および1%プロピレングリコール、0.45%ベンジルア  
ルコールおよび2mg/mlクエン酸）、M830（1%プロポフォル、8%ポロキサ  
マー188、3%PEG-400および0%プロピレングリコール、0.45%ベンジル  
アルコールおよび2mg/mlクエン酸）。様々な賦形剤および他の構成要素の割合は重  
量/容量である。

30

【図5】プロポフォルとしても知られている2,6-ジイソプロピルフェノール（式I  
）の好ましい化学構造を示す図である。プロポフォルではRは水素（H）である。式  
（II）~（VII）は、プロポフォルのいくつかの好ましい誘導体および/または類似  
体において、Rを置き換えることができる他の化学的部分の化学的構造を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0025】

本発明は、親油性の治療薬の水溶性処方に関する。好ましい実施形態では、本出願は、一  
般にプロポフォルとしても知られている2,6-ジイソプロピルフェノールの水性処方  
に関する。便宜上、本明細書中、処方は活性成分としてプロポフォルを含むものとして  
説明する。しかし、本発明の処方は、実際には任意の活性成分または活性成分の組合せを  
含むことができる。好ましい実施形態では、本発明の処方は、親油性であり、そのため、  
通常は本来水性処方では使用されない少なくとも1種の活性成分を含むものとする。例え

50

ば、プロポフォールの伝統的な処方油質または脂質エマルジョンを含んでおり、そのため、化合物の親油性の性質は、均一な水性処方で保存することを困難にしている。

【0026】

プロポフォールは、図5に示す式(I)の化学構造(ただし、部分RはHである)を有していると理解されている。しかし、プロポフォールの誘導体および類似体も知られており、本発明の処方で使用することができる。したがって、本発明での説明で使用する場合、用語「2,6-ジイソプロピルフェノール」および「プロポフォール」は図5の式(I)で示す化合物ならびにその誘導体、類似体を指す。「2,6-ジイソプロピルフェノール」および「プロポフォール」という用語は、本発明の文脈では、プロポフォールの薬剤として許容される塩、その誘導体および類似体も指すものとする。

10

【0027】

本発明で使用できるプロポフォール類似体および誘導体の例には、式I(図5)に示す化学構造を有する化合物が含まれる。ただし、部分Rは図5の式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)および(VII)で示す化学構造のいずれかを有する。好ましいプロポフォール類似体および誘導体には、Rが式(II)(xは2であり、プロポフォール類似体はプロポフォールのヘミコハク酸エステルである)で示す式を有する式(I)の化合物が含まれる。別の例としては、Rは式(II)(xは4であり、プロポフォール類似体はプロポフォールのヘミアジピン酸エステルである)で示す化学構造を有することができる。あるいは、Rは式(V)(R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アレニル、アリール、アラルキル、あるいはハロまたはハロゲンからなる群から選択される同じか、または異なる化学的部分であってよい)で示す化学構造を有することができる。これらの部分(すなわちR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>)は置換されていても、またヘテロ原子を含有していてもよい。あるいは、Rは式(VI)(Yはベンジル、t-ブチルまたはアリル基であってよいホスホノ保護基である)に示す化学構造を有することができる。別の実施形態では、Rは式(VII)(Zは水素あるいは薬剤として許容される塩を形成する金属またはアミンである)で示す化学構造を有することができる。

20

【0028】

薬剤として許容される塩にはプロポフォールまたはその誘導体もしくは類似体の薬剤として許容されるすべての塩が含まれる。したがって、「薬剤として許容される塩」は、遊離酸または遊離塩基の生物学的有効性と特性を保持し、かつ、そうでない場合、薬剤としての使用に許容されないプロポフォール、その誘導体または類似体の塩を含む。プロポフォール誘導体の薬剤として許容される塩には、例えば、プロポフォール誘導体中に存在できる酸性基または塩基性基の塩が含まれる。性質が塩基性であるプロポフォールの誘導体は、種々の無機または有機の酸と様々な塩を形成することができる。そのような塩基性化合物の薬剤として許容される酸付加塩の調製に使用できる酸は、非毒性の酸付加塩、すなわち、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸リン酸塩(acid phosphate)、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サルチル酸塩、クエン酸塩、酸クエン酸(acid citrate)、酒石酸塩、パントテンサン塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ベンチシネート(bentisinat e)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカレート、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモン酸塩(すなわち1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート))塩などの薬理的に許容されるアニオンを含む塩を形成するものである。アミノ部分を含むプロポフォールどの誘導体も、上記の酸に加えて、様々なアミノ酸と薬剤として許容される塩を形成することができる。性質が酸性であるプロポフォールの誘導体は、種々の無機または有機の塩基と様々な塩を形成することができる。適切な塩基性塩は、カチオンを供与して非毒性の塩を形成する塩基から形成される。適切なカチオンには、これらに限定されないが、ナトリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、亜鉛およびジエタノールアミン

30

40

50

塩が含まれる。本発明でも使用できる薬剤として許容される塩のより包括的な概説は、Bergerらの(J. Pharm. Sci. (1977) 66: 1-19)に提供されている。

**【0029】**

(プロポフォル処方)

「組成物」および「処方」という用語は、本明細書では互換性をもって使用され、プロポフォル(活性成分として)および少なくとも1種の賦形剤を含む混合物を指す。本発明の好ましい処方はプロポフォルおよび少なくとも2種の賦形剤を含み、それらは、好ましくはブロックコポリマーおよびポリエチレングリコール(PEG)である。「賦形剤」および「添加剤」という用語は、本発明の説明のためには互換性をもって使用され、その主な構成要素以外(すなわちプロポフォル以外)または水以外に、処方中に含まれる任意の化合物を指す。賦形剤は不活性であってよく、また、化学的または物理的に他の組成物成分に影響を及ぼすものであってもよい。さらに、賦形剤または添加剤は、例えば安定剤または抗菌剤として、それ自体の他の特性を有することができる。賦形剤は、これらに限定されないが、表面活性薬剤(例えば、界面活性剤、乳化剤、洗剤、結合剤および湿潤剤)、塩、ポリマー、溶媒、抗菌剤、保存剤、充てん剤、診断薬、糖、アルコール、酸、塩基および緩衝剤を含むことができる。

10

**【0030】**

本発明およびその実施形態の説明を通して、本発明の処方中のプロポフォル、賦形剤および種々の他の構成要素の例示的な好ましい量または量の範囲を提供することを記しておく。しかし、当業者は、使用する構成要素の正確な量は本発明を実施するのに重要ではないことを理解されよう。むしろ、本発明の説明での任意の構成要素についての指定された量は概略のものである。その構成要素の好ましい量を説明するために、「約(about)」および/または「おおよそ(approximate)」という用語がここで使用されていない場合でも、ほぼ同じ量の特定の構成要素を含む処方も使用することができる。一般に、使用する量は、本明細書で指定された量の25%以内であってよい。しかし、使用する量は、より好ましくは指定された量の15%以内、10%以内、5%以内、2%以内または1%以内である。

20

**【0031】**

上記したように、本発明の処方は、好ましくは、プロポフォルと一緒に、均一で水性の相に存在する少なくとも2種の賦形剤を含む。好ましい実施形態では、2種の賦形剤は(1)ブロックコポリマーおよび(2)ポリエチレングリコール(PEG)である。具体的には、少量(例えば2~6%)のポリエチレングリコールをブロックコポリマー界面活性剤と一緒に含めると、水性媒体に均一に懸濁できるプロポフォルなどの親油性の活性成分の量を著しく増大させる相乗効果を生み出すことを見出した。その結果、従来のプロポフォル調製物で使用されてきた量と比べて、本発明の処方で使用される賦形剤の総量は著しく低減される。

30

**【0032】**

一般に、賦形剤の濃度は、望ましくない賦形剤の影響のリスクを最少にするためにできるだけ低くしなければならない(例えば、Blonderら、Life Sci. (1999) 65: PL 261~266、およびJohnstonら、Cardiovasc. Pharmacol. (1999) 34: 831~842を参照されたい)。したがって、好ましい実施形態では、処方中の賦形剤の濃度は、約50%未満、より好ましくは約40%未満、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、さらには約10%(重量/容量)未満である。

40

**【0033】**

例えば、好ましい実施形態では、処方中のブロックコポリマーの総量は、処方の約10%(重量/容量)未満、より好ましくは約5~10%(重量/容量)である。特に好ましい実施形態では、本発明の処方のブロックコポリマーの総量は、処方の約6~8%(重量/容量)である。

50

## 【0034】

本発明の処方で使用されるブロックコポリマーは「ポロキサマー」であることが好ましい。ポロキサマーは、通常界面活性剤として使用され、一般に非毒性であるとされるポリ(a-オキシエチレン-b-オキシプロピレン-a-オキシエチレン)トリブロックコポリマーである。ポロキサマーの水への溶解度は一般に良好である。しかし、個々のポロキサマーの特性は、実質には大きく変化する可能性がある。ポロキサマーコポリマーは、Pluronic(登録商標)という登録商標でBASF Corporation(Parsippany, New Jersey)から入手することができる。本発明の処方で使用できる好ましいポロキサマーには、ポロキサマー124(P124)、ポロキサマー188(P188)、ポロキサマー237(P237)、ポロキサマー338(P338)およびポロキサマー407(P407)が含まれるが、どのポロキサマーも使用することができる。米国特許第5,990,241号に記載のような追加のポロキサマーも本発明の処方で使用することができる。好ましい実施形態では、本発明の処方で使用されるポロキサマーは、薬剤調製物での使用(例えばヒトへの投与用に)、特に、静脈内および/または他の注射可能処方での使用のために認可されている(例えば、米国食品医薬品局によって)ものである。現在は、ポロキサマー188のみが、米国でのそのような使用に認可されているとされている。したがって、現時点では、ポロキサマー188が、本発明の処方において特に好ましい。しかし、P237などの他のポロキサマーは、実際にプロポフォルなどの親油性の化合物の優れた可溶化剤である。したがって、そのような他のポロキサマー化合物も、注射可能調製物、例えば静脈内投与での使用に許可されれば、それらは、本発明での使用に好ましいものとなることが期待される。

## 【0035】

本発明の組成物のために、より狭い範囲のポリマー分子量組成を有する精製したポロキサマーを選択することができる。精製ポロキサマーのより狭い範囲(例えば、市販のポロキサマー188またはポロキサマー237と比較して)は、例えば1.01、1.02、1.04、1.05、1.1、1.3、1.5、2、3または4の多分散値を有することができる。いくつかの実施形態では、精製ポロキサマーの多分散値は5~1、4~1、3~1、2~1、1.5~1、1.3~1、1.2~1または1.1~1である。いくつかの実施形態では、精製ポロキサマーは少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%の2000~15,000の分子量を有するポリマーを含む。いくつかの実施形態では、精製ポロキサマーは少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%の3000~14,000の分子量を有するポリマーを含む。いくつかの実施形態では、精製ポロキサマーは少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%の4000~13,000の分子量を有するポリマーを含む。いくつかの実施形態では、精製ポロキサマーは少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%の5000~12,000の分子量を有するポリマーを含む。いくつかの実施形態では、精製ポロキサマーは少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%の6000~10000の分子量を有するポリマーを含む。いくつかの実施形態では、精製ポロキサマーは少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%の7000~9000の分子量を有するポリマーを含む。いくつかの実施形態では、精製ポロキサマーは少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%の7500~8500の分子量を有するポリマーを含む。いくつかの実施形態では、精製ポロキサマーは少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少

なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%の8000~9500の分子量を有するポリマーを含む。

【0036】

本発明の好ましい処方は、ポロキサマーまたは他のブロックコポリマーと一緒にポリエチレングリコール(PEG)も含む。特に、PEGとブロックコポリマーを一緒にすると、水相懸濁液、溶液またはエマルジョン中に保持できるプロポフォルの量が著しく増大することを見出した。その結果、オイルまたは脂質をベースとしたエマルジョンを使用することなく、注射に適したプロポフォルの水性処方を作製できるようになる。本発明の処方中のPEGの量は、処方の約10%(重量/容量)以下、より好ましくは処方の約5%(重量/容量)以下であることが好ましい。しかし、種々の実施形態では、本発明のプロポフォル処方中のPEGの総量は、処方の15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%(重量/容量)もあってよい。本発明の特に好ましい処方では約2%~約6%(重量/容量)のPEG、より好ましくは約2~4%のPEGを含む。約200(すなわちPEG-200)、300(PEG-300)、400(PEG-400)、600(PEG-600)、800(PEG-800)または1000(PEG-1000)の分子量を有するポリエチレングリコールを使用することができる。しかし、PEG-400を使用するのが好ましい。

10

【0037】

PEGをポロキサマーなどのブロックコポリマー界面活性剤と一緒にすることによって、従来のオイルまたは脂質賦形剤を使用する必要なく、均一な水相(例えば溶液、懸濁液またはエマルジョン中)中に保持されるプロポフォルまたは他の親油性の活性成分の量を著しく増大することを見出した。したがって、本発明の処方は従来の処方より高いレベルのプロポフォルも含むことができる。すなわち、例えば、本発明の処方は、処方の10%(重量/容量)ものプロポフォルの量を含むことができる。しかし、5%(重量/容量)またはそれ以下の量が一般により好ましい。そのようなより多い量のプロポフォルは、同じ治療効果を得るためには、より少ない容量の投与を必要とすることになり、一般に、より取り扱いにくい、または安全に投与することが困難である。したがって、本発明のより好ましい処方は、プロポフォルを処方の約2%(重量/容量)以下の量で含む。好ましい処方は、プロポフォルを処方の0.5~2%(重量/容量)、より好ましくは処方の1~2%(重量/容量)の量で含む。約1%(重量/容量)の量が特に好ましい。

20

30

【0038】

本発明のプロポフォル組成物は、通常は賦形剤と見なされておらず、かつ生物学的に活性であってもよい他の構成要素をさらに含むことができる。例えば、本発明のプロポフォル組成物は1種または複数の追加の麻酔薬および/または抗酸化剤を含むことができる。あるいは、本発明のプロポフォル処方は1種または複数のそのような追加の活性剤と同時投与することができる。

【0039】

身体のデリケートな膜への施用を目的とする医薬組成物は、一般に体液のそれとおおよそ同じ張性(すなわち等張性)に調節される。等張性組成物は、それと接触した場合に、組織の最少の膨張または収縮を引き起こし、かつ、身体の組織に注入した場合に、不快な感じをほとんど与えないかまたはまったく与えないものである。プロポフォル組成物は実質的に等張性であることが好ましい。組成物は1種または複数の張性調整剤をさらに含むことができる。張性調整剤の例には、これらに限定されないが、ラクトース、デキストロース、無水デキストロース、マンニトール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、プロピレングリコールおよびグリセロールが含まれる。

40

【0040】

本発明における等張剤として、プロピレングリコールを使用することが特に好ましい。したがって、本発明の好ましい処方は、上記のブロックコポリマーおよびポリエチレングリコール賦形剤に加えて、プロピレングリコールを含む。一般に、本発明の処方中のプロ

50

ピレングリコールの量は処方約5%（重量/容量）以下であり、約2%以下であることが好ましい。本発明の好ましい処方約0%、1%または2%の量のプロピレングリコールを含む。

#### 【0041】

本発明を実施するために必ずしも必要というわけではないが、好ましい水性プロポフォル組成物は所望により抗菌剤も含むことができる。例えば、本発明の処方はエドト酸二ナトリウム、メタ重亜硫酸塩またはベンジルアルコールなどの保存剤、あるいは、微生物の増殖を遅延させるためのシステインまたはその塩などの抗酸化剤を含むことができる。この実施形態では、本発明の組成物は、プロポフォル組成物を最も汚染する可能性の高いこれらの微生物に対して、微生物静力学的（microbiostatic）活性または殺菌活性を示すのに十分な濃度で、微生物静力学的で殺菌性の保存剤または抗酸化剤（例えばシステインまたはその塩）を含む。他の実施形態は、プロポフォルの水溶液を含み、所望により、微生物静力学的で殺菌性の保存剤、あるいはシステイン（またはその塩）などの抗酸化剤、EDTA、ベンジルアルコールまたはメタ重亜硫酸塩をさらに含む、非経口投与用の滅菌性医薬組成物を含む。ここで、前記水性プロポフォル溶液は、1つの試験（下記）で測定して、少なくとも24時間、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）ATCC6538、大腸菌（*Escherichia coli*）ATCC8739、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）ATCC9027およびカンジダアルビカンス（*Candida albicans*）ATCC10231のそれぞれのせいぜい10倍の増殖の増大を阻止するのに十分であるか、またはせいぜい10倍の増殖の増大を支援することになる。その試験では、各前記有機体の洗浄された懸濁液を、別個の一定分量の前記組成物に、20～25の範囲の温度でml当たりおおよそ50コロニー形成単位で加え、続いて、前記一定分量を20～25で24時間インキュベートし、続いて前記有機体の生菌数を試験する。別の実施形態には、温血動物において麻酔状態をもたらす方法であって、それを必要とする前記動物に、プロポフォルの水溶液を含み、かつ微生物静力学的で殺菌性の保存剤、あるいはシステイン（またはその塩）などの抗酸化剤、EDTAまたはメタ重亜硫酸塩を所望によりさらに含む麻酔的に有効量の滅菌性医薬組成物を非経口で投与することを含む。ここで、前記水性プロポフォル溶液は、1つの試験（下記）で測定して、少なくとも24時間、黄色ブドウ球菌ATCC6538、大腸菌ATCC8739、緑膿菌ATCC9027およびカンジダアルビカンスATCC10231のそれぞれのせいぜい10倍の増殖の増大を阻止するのに十分であるか、またはせいぜい10倍の増殖の増大を支援することになる。その試験は、各前記有機体の洗浄された懸濁液を、別個の一定分量の前記組成物に、ml当たりおおよそ50コロニー形成単位で、20～25の範囲の温度で加え、続いて、前記一定分量を20～25で24時間インキュベートし、続いて前記有機体の生菌数を試験する。

#### 【0042】

さらに、本発明の好ましい処方クエン酸またはその塩も含むことができる。どの特定の理論にも拘泥するわけではないが、出願者等は、本発明の組成物中のクエン酸またはその塩が抗酸化特性および/またはキレート特性を示すものとする。出願者等はクエン酸またはその塩を含む組成物が予想外に高い程度のプロポフォル安定性を有することを見出した。また、出願者等はアスコルビン酸またはその塩を含む組成物が予想外に著しいプロポフォル分解性を示すことも見出した。したがって、これらに限定されないが、pHを修飾するか、かつ/または（a）抗酸化特性、（b）組成物のキレート化効果、および/または（c）賦形剤または例えばプロポフォル化合物などの活性剤の安定性を、提供するか、または向上することを含む好都合な効果があるため、クエン酸またはその塩を本発明の組成物に加える。クエン酸またはその塩は、所望のpHおよび/または所望の抗酸化またはキレート化特性を最適化しバランスさせるのに十分な濃度で存在することが好ましい。一態様では、本発明は、クエン酸またはクエン酸の1種もしくは複数の塩を少なくとも約0.05%（重量/容量）、特に少なくとも約0.1%（重量/容量）の濃度でさ

10

20

30

40

50

らに含むプロポフォル含有組成物を対象とする。例えば、クエン酸またはその1種もしくは複数の塩は、本発明の処方中に、約0.05~3%の量で存在することができる。約0.05~0.2%の量が特に好ましい。好ましい実施形態では、クエン酸は、本発明の処方中に、約2.5~15mMの濃度で存在することができる。約10mM(すなわち約2mg/ml)の濃度が特に好ましい。

#### 【0043】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、最も低い濃度で、プロポフォル含有組成物中に存在する。それは、安定な組成物(例えば、物理的に、熱力学的におよび/または化学的に安定な組成物)を生成するのを支援する。賦形剤の濃度をできるだけ低く保つことによって、望ましくない賦形剤の影響のリスクを最少化する助けとなる。プロポフォル含有組成物には、保存剤および/または抗菌剤が存在しないことが好ましい。組成物は滅菌性であり、ピロゲンが存在しないことも好ましい。

10

#### 【0044】

本発明の好ましい処方には、従来のプロポフォル処方で通常使用されるレシチン、キャスターオイル、大豆油、リン脂質、脂肪酸、トリアブリスエロール(triablycerol)などの脂質成分も実質的に存在しない。したがって、本発明の好ましい処方は細菌増殖を支援しないか、あるいは、従来の脂質含有処方におけるそのような増殖と比べて、これらの組成物における細菌増殖の速度は著しく遅い。

#### 【0045】

本明細書では「実質的に存在しない」という用語は、示された成分を、あったとしてもごく僅かな量でしか含まない組成物を指す。例えば、本発明の組成物は、構成要素が「実質的に存在して」おらず、例えば、分解過程におけるものとしてその成分を微量含んでいてもよい。しかし、特定の成分が「実質的に存在しない」本発明の組成物は、その成分を、例えば約3%未満、より好ましくは約1%未満、約0.5%未満、または約0.1%未満の最小の濃度で含むことが好ましい。ある成分が「実質的に存在しない」という組成物は、その成分を約0.05%(重量/容量)未満、さらには約0.01%(重量/容量)未満で含むことがより好ましい。実際に、特定の成分が「実質的に存在していない」特に好ましい組成物は、その成分を測定可能かまたは検出可能な量で含むことはない。

20

#### 【0046】

本発明の好ましい組成物は、プロポフォルの従来のエマルジョンおよび他の処方と比べて、細菌増殖を促進し、かつ/または容易にする賦形剤の濃度が実質的に低減されている。実際、本発明の特に好ましいプロポフォル処方は、そのような賦形剤が実質的に存在しないか、かつ/またはそれを含まない。これらには、プロポフォルを水性処方中に可溶化させるか、または懸濁させるのに通常使用される脂質および/またはオイルなどの賦形剤が含まれる。さらに、本発明の組成物には、媒体または長鎖脂肪酸(例えば、約C<sub>6</sub>~約C<sub>25</sub>脂肪酸)のエステル、例えば媒体または長鎖脂肪酸(例えば、モノ-、ジ-またはトリアシルグリセロール)のグリセリルエステルが存在しないか、または実質的に存在しないことが好ましい。本発明の組成物には、例えば、植物油(例えば、大豆油、キャスターオイル、ヒマワリ油およびチョウセンアザミ油)中に含有されているものなどのトリグリセロール(triaglycerol)も存在しないことが好ましい。他の実施形態では、組成物には、リン脂質(例えば、天然由来のリン脂質または合成的に作製され、修飾されるリン脂質)が存在しないか、または実質的に存在しない。

30

40

#### 【0047】

本発明のいくつかの好ましい処方の例を、実施例の表1に示す処方を含む以下の実施例に記載する。これらのうち、M831(1%プロポフォル、8%ポロキサマー188、3%PEG-400および1%プロピレングリコール)と表示されている処方が特に好ましい。本発明の上記または他の処方のどれも、(上記したような)クエン酸などの保存剤および/または(これも上記したような)ベンジルアルコールなどの抗菌剤を追加的に含むことができる。本発明の好ましい処方は、クエン酸を、好ましくは約2.5~15mMの濃度で含む。10ミリリットルの処方当たり20mgの濃度(すなわち約10mM)が

50

特に好ましい。本発明の好ましい処方是他の上記賦形剤に加えてベンジルアルコールも含む。ベンジルアルコールは、抗菌剤として、処方の約0.45%（重量/容量）の量で存在することが好ましい。

#### 【0048】

本発明の水性処方は、透明で透き通っており、滅菌性であることが好ましく、これらは、限外ろ過などの従来の通常の方法で容易に滅菌することができる。さらに、本発明の処方は、広範囲の異なる温度およびpH条件を含む広範囲の環境条件において、化学的にも物理的にも安定である。

#### 【0049】

本発明の組成物は、とりわけ、巨視的な同質性によっても特徴づけることができる。巨視的に同質性の組成物は区別できる相分離が認められないことを特徴とする。従来のプロポフォルエマルジョンは見かけが乳白色である。それは、水相（すなわち水）中に懸濁された油滴などの2種以上のはっきりした相が存在することを示している。大きさが一般に約1ミクロンであるそのようなエマルジョン中の液滴は光を分散させ、その乳状または「濁った（hazy）」外観をもたらす。

10

#### 【0050】

これに対して、本発明の組成物は、裸眼に対して透明であるか、または透き通っていることが好ましい。特定の作用のどの理論または機構にも限定されるものではないが、この目視での透明性は、そのような組成物中のプロポフォルが、プロポフォルの従来の処方例えば、水中油型エマルジョン中においてより、実質的により小さい粒子で懸濁していることを示していると考えられる。例えば、以下の実施例は、本発明の組成物中にナノスケールの粒子が存在し、それによって、光散乱が最少化され、その系が均一な組成物として見えることを示す動的な光散乱および/または他の測定を記載している。

20

#### 【0051】

長期にわたって目視下での透明性を維持する組成物（本発明のプロポフォル処方を含む）は、従来のエマルジョンが有する熱力学的安定性より高い安定性を有していると考えられる。一般に、高度の熱力学的安定性を有する溶液または混合物は、相当な期間および/または溶媒和または懸濁を持続するのに一般に不都合な条件下で、溶液中に粒子または粒子凝集体を維持するか、あるいは、液体中でその懸濁を保持する傾向がある。例えば、熱力学的に有利でない溶液または懸濁液は、一般に溶質または懸濁物質の沈澱などの相の分離を示す。長期間にわたって熱力学的に不利な状態に保持するように、環境条件を選択することができる。エマルジョン中における粒子の懸濁の維持を助けるために、例えば、冷蔵することがよく用いられる。

30

#### 【0052】

一般に、本発明の組成物は、長期間にわたって（例えば、従来の水中油型プロポフォルエマルジョンと少なくとも同じ程度に）、かつ/または熱力学的安定性にとってより不都合な条件下で（例えば、より高い温度および/またはより過酷なpH条件下で）、その成分構成要素の溶媒和および/または懸濁を維持する。例えば、高温で長期間保存した場合でも、本発明の組成物は目視での透明性を示すことが好ましい。組成物の相分離は、光散乱または比濁法、あるいは当業者に周知の他の適切な方法によって微視的に評価することもできる。例えば、これに限定するものではないが、以下の実施例では、過酷な環境条件、例えば高い温度（80）および/またはpHのもとで保存した場合でも、本発明の水性プロポフォル処方が4週間以上安定であることを実証する実験について説明する。しかし、本発明の処方は、特に好都合な条件下で保存した場合、より長期間安定を維持することを理解されたい。例えば、本発明の処方は、最大で2週間、4週間、6週間、8週間、10週間、6ヶ月、8ヶ月、10ヶ月、12ヶ月、18ヶ月またはそれ以上安定を維持すると予想される。実際、本発明の組成物は、特に、約10~40の温度、より好ましくは約15~25の温度で保存した場合、最大で1年、2年、3年、5年、10年またはそれ以上の期間でも保存し、その溶媒和または懸濁をなお維持することができる。組成物は約5.0±0.5のpHで保存することも好ましい。あるいは、本発明の組成物は

40

50

、上記期間またはそれ以上冷蔵して保存することもできる。そのような条件下で保存した場合、本発明の組成物は濁ってくるが（懸濁または溶媒和が失われたことを示している）、以下の実施例に示すデータは、この懸濁/溶媒和の消失が可逆的であることを実証している。したがって、そのような条件下で保存した組成物は、室温と均衡してくると、再び透明になり、かつ/または透き通るようになる。これは、親油性のプロポフォル成分が再溶媒和または再懸濁していることを示している。

#### 【0053】

本発明の組成物は組成物中に存在する粒子のサイズ（平均径）によって特徴づけることができる。特定のどの理論にも拘泥するわけではないが、いくつかの実施形態では、組成物中に含まれる粒子は種々のサイズのミセルの形態をとると考えられる。あるいは、いくつかの組成物または組成物の一部は、マイクロエマルジョンまたはナノエマルジョンの形態をとると考えられる。粒子サイズ（本明細書では粒子の幾何学的サイズまたは粒子の幾何学的直径とも称する）は、当技術分野で知られている技術のいずれかを用いて測定することができる。例えば、Malvern Instruments Zetasizerを組成物中の粒子のサイズを測定するのに使用することができる。測定システムのZetasizerラインは光子相関分光法（Photon Correlation Spectroscopy）（PCS）の技術を使用してサブミクロンの粒子サイズを測定する。流体中に分散されている粒子は、通常ブラウン運動と呼ばれる、絶え間ないランダム運動の状態にある。光子相関分光法はこの運動の速度を測定し、粒子の拡散速度を算出し、ストークスアインシュタイン（Stokes-Einstein）の式を用いて、これを粒子サイズに関係づける。当業者は、他の適切な粒子サイズ測定手段も用いることができる。

10

20

#### 【0054】

光子相関分光法（PCS）に加えて、これらに限定されないが、顕微鏡（例えば光学顕微鏡および電子顕微鏡）、エレクトロゾーンまたはフォトゾーンセンシング（electrozone or photozone sensing）および他の光散乱技術（例えばレーザー回折）を含む、当業者に周知の粒子サイズ分析に関連の他の方法を用いることができる。

#### 【0055】

いくつかの実施形態では、組成物は、約100nm（ナノメートル）未満、約10～約100、約25～約90nmまたは約30～約75nmの平均粒子サイズ（平均径）を有する。本発明の組成物は、約90nm未満、約75nm未満、約65nm未満、約55nm未満、約50nm未満、約45nm未満、約40nm未満、約35nm未満、約30nm未満、約25nm未満、約20nm未満、約15nm未満、約10nm未満、約5nm未満または約1nm未満の幾何学的直径を有する粒子からなる。いくつかの実施形態では、組成物は約50～250nm、約50～150nm、約150～250nmおよび約100～200nmの平均粒子サイズを有する。いくつかの組成物では、すべての粒子が比較的小さい粒子サイズを有する。比較的類似した粒子サイズは、米国食品医薬品局のヒト薬物の認可を得るのに薬剤製品に要求される粒子サイズおよび稠度（consistency）として定義される。所望により、本発明の組成物を濾過して、所望のサイズまたは平均サイズの粒子を含む組成物を作製する。そのような組成物を濾過する方法は当業者によく知られている。

30

40

#### 【0056】

いくつかの実施形態では、現在市販されているプロポフォル処方または他の水性プロポフォル処方と比べて、本発明の組成物は優れた臨床的利益を有する。優れた臨床的利益には、これらに限定されないが、脂質レベルの低下、作用のより迅速なオンセット、作用のより迅速なオフセット、赤血球の損傷の減少、およびより少ない副作用を含むことができる。

#### 【0057】

本発明の組成物は、粒子を含む治療薬、予防薬または診断薬の化学的安定性を特徴とす

50

ることができる。構成麻酔剤の化学的安定性は、保存寿命、適当な保存条件、投与に許容される環境、生物学的適合性および薬剤の有効性を含む医薬組成物の重要な特性に影響を及ぼす可能性がある。化学的安定性は当技術分野で周知の技術を用いて評価することができる。例えば、活性成分および賦形剤の両方についての、ストレス試験から得られる分解情報（例えば、酸および塩基による加水分解、熱分解、光分解ならびに酸化の生成物）を検出するためのアッセイが数多くある。化学的安定性を評価するのに用いることができる技術の1つの例は逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）である。

#### 【0058】

本発明の組成物はプロポフォル分解を実質的に示さない。例えば、室温での所与の試験期間にわたって、約5%以下、または約3%以下などのプロポフォル効力の損失である。あるいは、プロポフォル分解は、例えばキノンおよび二量体濃度などのプロポフォル分解物濃度を測定することによって評価することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、プロポフォル分解物の実質的な増大を示さない。例えば、所与の試験期間にわたって、約0.05%以下、約0.1%以下または約0.2%以下のプロポフォル分解物濃度の増加である。好ましい実施形態では、その分解物の具体的な適格性認定がなされていないかぎり、どの単一の分解物も、国際調和会議（International Conference on Harmonization）（ICH）ガイドラインを超えないものとする。（ICH文書Q3Bを参照されたい）。

10

#### 【0059】

一実施形態では、組成物は、冷蔵して保存した場合、少なくとも約6ヶ月の期間、実質的なプロポフォル分解を受けない。組成物は、冷蔵して保存した場合、少なくとも約1年間実質的なプロポフォル分解を受けないことが好ましい。組成物は、ほぼ室温かまたはそれ以下で保存した場合、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約1年間または最も好ましくは少なくとも約2年間実質的なプロポフォル分解を受けないことがさらに好ましい。

20

#### 【0060】

本発明の組成物は生理学的に中性のpH、例えば約5～約9を有することが好ましい。プロポフォル含有組成物のpHは、例えば、塩基またはその塩、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリを加えて、必要に応じて調節することができる。あるいは、塩酸、クエン酸等の酸またはその塩を、組成物のpHを調節するために使用することができる。本明細書では、「pH調節剤」という用語は、組成物のpHを調節するのに使用され、かつ当業者に周知の酸、塩基またはその塩などの物質を指す。

30

#### 【0061】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物の安定性はpHに敏感である。いくつかの組成物では、プロポフォル含有組成物は、約5～6、約4.5～6.5、約4.5～5.5、約5～7.5、約6～7または約6.5～7.5のpHでより高い安定性を有する。組成物のpHは薬剤として許容される酸または基で調節して所望のpHを得ることができる。いくつかの実施形態では、特定のpHは、組成物安定性または細菌増殖に影響を及ぼすことができる。

#### 【0062】

（製造方法）

プロポフォル含有組成物は滅菌性医薬組成物として提供するかまたは投与することが好ましい。例えば、プロポフォル含有組成物は実質的に微生物が存在しない形で投与する。滅菌性医薬組成物の調製は当業者によく知られている。滅菌性プロポフォル含有組成物は、例えば最終製品の滅菌または無菌での製造などの従来技術を用いて調製することができる。好ましい実施形態では、本発明の滅菌組成物には、Diprivan（登録商標）注射可能エマルジョンなどの現在入手できるプロポフォル組成物より、開封した後、より長い期間実質的に微生物が存在しない。

40

#### 【0063】

本発明の組成物は、所望のプロポフォル濃度を有し、いつでも患者への直接投与がで

50

きるようになった形態で提供することができる。あるいは、組成物は、投与の前に例えば水または注射可能な溶液で希釈する必要のある濃縮形態で提供することができる。静脈内投与の場合、組成物は当業者に周知の静脈内投与に適した希釈剤と混合することができる。そのような希釈剤には、水と、注射可能な塩化ナトリウムおよびデキストロースの水溶液が含まれる。本発明の組成物の透明で均一な特徴によって、さらに希釈した場合、得られた希釈組成物も一般に均一で透明である。

#### 【0064】

本発明の組成物は、2,6-ジイソプロピルフェノール、1種または複数の賦形剤および水と混合して形成させることができる。組成物成分を混合するのに種々の方法が考えられる。賦形剤は、賦形剤だけで、または水中の賦形剤として組成物と混合することができる。プロポフォルは、少なくとも1種または複数の賦形剤だけで、または少なくとも水中の1種または複数の賦形剤と混合することができる。2,6-ジイソプロピルフェノールを水中の少なくとも1種または複数の賦形剤と混合し、次いで(1)少なくとも1種または複数の賦形剤だけと一緒にするか、または(2)水中に混ぜた少なくとも1種または複数の賦形剤と一緒にすることができる。好ましい実施形態では、賦形剤と一緒に混合し、混合しながら水を加え、次いで混合しながらプロポフォルを加え、所望により最終的に追加の水を加えて混合物の容量を増加させる。水中の賦形剤と一緒に混合し、混合しながらプロポフォルを加え、所望により最終的に追加の水を加えて混合物の容量を増加させることも好ましい。ほとんどの実施形態では、プロポフォルは最後に加える。

#### 【0065】

本発明の組成物で使用する水はヒトを含む動物への注射に適していることが好ましい。水はしかるべき政府および/またはヘルスケア産業標準(health care industry standard)に適合していなければならない。水は、注射用の医薬品グレードの水のための米国薬局方(United States Pharmacopeia)(USP)23標準に適合していることが好ましい。通常、水には添加物質を含んではならない。

#### 【0066】

混合は当技術分野で周知の様々な方法のいずれによっても実施することができる。混合装置は回分式であっても連続式であってもよい。適切な混合装置の例には、とりわけ、ジェットミキサー、インジェクター、混合用ノズル、ポンプ、攪拌式ラインミキサー、充てん管、ガス攪拌槽、攪拌槽が含まれる。混合は、組成物成分を実質的に分解しない任意の温度で実施することができる。一般に、混合は室温かまたはその近傍で実施する。本発明の実施による利点は、プロポフォル組成物、例えば従来のプロポフォルエマルジョンを生成するのにしばしば必要とされる、例えばマイクロ流動化技術などの方法と比べて、組成物を容易に調製することができることである。

#### 【0067】

組成物は、滅菌性を維持するのに適した任意の容器で提供、調製、保存または輸送することができる。容器には、例えば、孔を開けられるかまたは取り外せるシールなどの、水性組成物を分注するための手段を組み込むことができる。組成物は、患者に投与するために、例えば、シリンジで抜き出すかまたは組成物をデバイス(例えば、シリンジ、静脈内(IV)バッグまたは機械)内に直接注ぐことによって分注することができる。滅菌性医薬組成物を提供、調製、保存、輸送および分注するための他の手段は当業者によく知られている。

#### 【0068】

一実施形態では、2,6-ジイソプロピルフェノールが酸化的分解を受け易いので、本発明の組成物は酸素の存在しない雰囲気下で製造、包装、保存または投与する。酸素フリーの雰囲気には、とりわけ窒素、アルゴンまたはクリプトンガスが含まれる。組成物は、窒素ガスの雰囲気下で製造、包装および保存することが好ましい。

#### 【0069】

(プロポフォル処方の使用)

本発明は、麻酔を必要とする被験者に、2, 6 - ジイソプロピルフェノールを投与する方法であって、被験者に、滅菌性医薬組成物を静脈内でデリバリーすることを含む方法を対象とする。被験者にデリバリーするために許容される滅菌性医薬組成物を本明細書では説明する。一実施形態では、2, 6 - ジイソプロピルフェノールと1種または複数の賦形剤を含む滅菌性医薬組成物（この組成物にはトリアシルグリセロールが実質的に存在しない）を被験者に静脈内でデリバリーすることを含む、麻酔を必要とする被験者に、2, 6 - ジイソプロピルフェノールを投与する方法を提供する。この組成物には、本明細書で説明するような媒体または長鎖脂肪酸の他のグリセリルエステルあるいはリン脂質も実質的に存在しなくてよい。

#### 【0070】

本発明の組成物は、麻酔状態の誘発および/または維持のために、患者が麻酔状態を誘発するかまたは維持するのに効果的な量または用量のプロポフォルを受け入れるようにある量の組成物を患者投与することによって、患者に投与することができる。麻酔薬としてのプロポフォルの使用はよく知られている。麻酔状態を誘発および/または維持するためのその薬物の妥当な量または用量は評価されるものであり、当業者が容易に決定できるものである。一般に、成人のヒト患者において麻酔状態を誘発するためには、約60秒間にわたって、患者の体重キログラム当たり約0.5~1.5mgのプロポフォルを投与しなければならないと予想される。同じ患者において麻酔状態を維持するためには、患者の体重キログラム当たり約100~150μgのプロポフォルの用量を投与することが好ましい。

#### 【0071】

組成物は、任意の動物、特にヒトに非経口で投与することができる。一実施形態では、プロポフォル含有組成物の投与は、単独の麻酔薬として、例えばボラス注射法によって患者に組成物をデリバリーすることを含む。別の態様では、プロポフォル含有組成物の投与は、麻酔状態を誘発するために患者に組成物をデリバリーし、続いて、別の麻酔薬で麻酔状態を維持することを含む。あるいは、プロポフォル含有組成物の投与は、より長期間の麻酔状態の誘発および維持のために、例えば連続的注入によって患者に組成物をデリバリーすることを含む。さらに、麻酔状態の誘発および/または維持、ならびに本明細書で説明する方法の組成物の他の補助的な望ましい特性のために、組成物を筋肉内（すなわちIM）の手段、例えば、プロポフォルのIM注射によって患者にデリバリーすることができる。

#### 【0072】

プロポフォル組成物は、プロポフォルに加えて活性剤を含むか、あるいは、それを他の活性剤を含む組成物と同時投与する。例えば、プロポフォル含有組成物は、1種または複数の局所麻酔薬を含むか、またはそれと同時投与して、注射による痛みを低減させるかまたは排除する。投与する場合、局所麻酔薬は、注射による痛みを低減させるかまたは排除するのに十分な濃度で投与することが好ましい。当業者は、所望の効果を実現するために、過度の実験を行うことなく、局所麻酔薬の濃縮物を選択し投与することができる。

#### 【0073】

プロポフォル含有組成物は、当技術分野で周知の技術を用いて患者に投与することができる。例えば、ボラス注射法または注入法によって組成物を患者の静脈内にデリバリーすることができる。プロポフォル含有組成物の注入は、組成物を直接注入するか、あるいは、0.9%塩化ナトリウム注射、5%デキストロス注射、または別の適合性のある注入溶液などの適当な注入溶液に、プロポフォル含有組成物を加えることによって行うことができる。

#### 【0074】

一実施形態では、本発明の組成物は、投与する前に、例えばバイアルまたはバッグなどの単一の容器から抜き出して複数用量にする。例えば、前記組成物を含む単一のバイアル中に、例えばシリンジを複数回入れた後でも、本発明の組成物は細菌増殖への耐性がある

10

20

30

40

50

。複数用量は、シリンジかまたは連続的静脈内注入などの連続的抽出しなどによって、個別的にまたは離散的に抜き出すことができる。例えば、本発明の組成物の用量は、治療の過程で単一のバイアルから繰り返して抜き出される。あるいは、単一の用量は治療の過程で容器から抜き出すことができる。

【0075】

一実施形態では、本発明の組成物は、マルチユース容器から使用することができる。例えば、マルチユース容器は、個々の用量を、別の時点または別の日に同じ容器から抜き出すようにすることができる。マルチユース容器は、当技術分野でよく知られている様々な構造または方法で構築することができる。マルチユース容器は動物の麻酔用に特に有用である。

10

【0076】

プロポフォールの量および投与の際の患者へのデリバリー方法は、投与を監督する医師によって適切に判断されたように変更することができる。

【0077】

プロポフォールの従来の使用、例えば麻酔でのその使用に加えて、本発明の組成物の投与は、それを必要とする患者に効果的な量のプロポフォールを投与すると抗酸化剤としても有用である。麻酔状態を望まないなら、多くの場合、麻酔域下用量で投与することができる。本発明のプロポフォール組成物は、虚血性再灌流障害などの酸化障害を予防するか、弱めるかあるいは治療するのに使用することができる。プロポフォール組成物は、親水性かまたは親油性の基で誘発される酸化損傷を阻害するのに使用することができる。プロポフォール組成物は、有効量のプロポフォールで個体を予備治療することによって、赤血球ならびに脳、肝臓、腎臓、心臓、肺および骨格筋の器官、組織および細胞を酸化的なストレスや障害から保護するために使用することができる。本発明のプロポフォール組成物は、血小板凝集を阻害するのに効果的な量のプロポフォールを投与することによって、血小板凝集を阻害するのにも有用である。プロポフォール、特に本発明のプロポフォール組成物の抗酸化剤能力と抗血小板作用の両方を増進させることによって、これは、特に冠動脈バイパス手術に有用なものになる。こうした徴候の場合、プロポフォールは、例えば、麻酔用量（例えば、サフェンタニル  $0.3 \text{ microg} \times \text{kg} (-1)$ ）、プロポフォール  $1 \text{ mg} \sim 2.5 \text{ mg} \times \text{kg} (-1)$  ボーラス、次いで先に  $100 \text{ microg} \times \text{kg} (-1)$  分  $(-1)$ 、および CPB の際に  $50 \text{ microg} \times \text{kg} (-1) \times$  分  $(-1)$ 、またはサフェンタニル  $0.3 \text{ microg} \times \text{kg} (-1)$ 、プロポフォール  $2 \text{ mg} \sim 2.5 \text{ mg} \times \text{kg} (-1)$  ボーラス、次いで  $200 \text{ microg} \times \text{kg} (-1) \times$  分  $(-1)$  で使用することができる。

20

30

【0078】

少用量プロポフォールの鎮静作用によって、脊髄麻酔状態の患者における、反応性酸素種の生成を少なくし、止血帯誘発の虚血性再灌流障害での酸化なストレスおよび障害も軽減することができる。この使用の一例は、くも膜下腔内麻酔状態のもとで、選択的な人工膝関節置換を受けている患者であろう。

【0079】

プロポフォール組成物によって、例えば癌治療におけるビンクリスチンの副作用を制限すること、局所的または全体的な脳虚血における乳酸蓄積および浮腫生成を弱めて神経損傷を軽減すること、および、外傷や脳卒中に付随する酸素含有遊離による基脳障害を軽減することによって、神経防護作用をさらにもたらしすることができる。

40

【0080】

本発明のプロポフォール組成物は鎮静作用のために使用することもできる。例えば、より少ない用量（例えば、麻酔に必要な用量と比べて）のプロポフォールは患者に対して鎮静効果をもたらす。救急処置室での手順の間、または手術の前に、患者に鎮静作用をもたらして、患者を落ち着かせることがしばしばある。

【0081】

本発明のプロポフォール組成物を投与しアッセイする方法は当技術分野では定常的なも

50

のである。アッセイの方法の例は、Runzerら、Anesth Analg 2002 Jan 94(1):89-93; Eur J Anaesthesiol 2000 Jan 17(1):18-22; De La Cruz JPら、Br J Pharmacol 1999 Dec; 128(7):1538-1544; Ansley DMら、Can J Anaesth 1999 Jul 46(7):641-648; Murphy PGら、Br J Anaesth 1996 Apr 76(4):536-543; Daskalopoulos Rら、Glia 2002 Aug 39(2):124-132; Cheng YJら、Anesth Analg 2002 Jun 94(6):1617-1620; Wilson JXら、J Neurosurg Anesthesiol 2002 Jan 14(1):66-79; Ergun Rら、Neurosurg Rev 2002 Mar 25(1-2):95-98; Li CRら、Cell Biol Toxicol 2002 18(1):63-70に見ることができる。

10

## 【0082】

一態様では、本発明は、血液細胞の赤血球溶血に対して有益な効果を有するプロポフォルの組成物を対象とする。本発明の組成物は、これに限定されないが、Diprivanを含むエマルジョンプロポフォル組成物に比べて、より低い赤血球溶解を提供することができる。本発明の組成物は食塩水より低い赤血球溶解も提供することができる。本発明の別の態様では、本発明の組成物は血液細胞膜を安定化させることができる。

20

## 【0083】

一態様では、本発明は、2,6-ジイソプロピルフェノールと1種または複数の賦形剤を含む滅菌水性医薬組成物を対象とする。ここで、プロポフォル赤血球-血漿分配係数( $K_p$ )は約3、約4、約5、約6、約7、約8であり、3超、4超、5超、6超、7超、8超、9超または10超である。さらに、本発明は、2,6-ジイソプロピルフェノールと1種または複数の賦形剤を含む滅菌水性医薬組成物を対象とする。ここで、組成物のプロポフォル赤血球-血漿分配係数( $K_p$ )は、同一デリバリー条件下で、従来のプロポフォルエマルジョン(例えば、Diprivan(登録商標)またはPropoflo(商標)またはRapinovet(商標))の投与に対して得られた $K_p$ の少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍または少なくとも約5倍である。さらに、本発明は、プロポフォルを、麻酔を必要とする被験者にデリバリーする方法であって、ヒトまたは動物の患者に上記の滅菌水性医薬組成物を投与することを含む方法を含む。組成物は、2種以上の表面活性剤(例えば、2種以上の界面活性剤)などの2種以上の賦形剤を含むことが好ましい。組成物は、トリアシルグリセロールを実質的に含まないことが好ましい。組成物は、さらに、媒体または長鎖脂肪酸の他のグリセリルエステルあるいはリン脂質を含まなくてよい。一実施形態では、組成物のプロポフォル赤血球-血漿分配係数 $K_p$ は、従来のプロポフォルエマルジョンを投与して得られる $K_p$ の少なくとも約3倍である。他の実施形態では、本発明の組成物のプロポフォル赤血球-血漿分配係数 $K_p$ は、少なくとも約3、少なくとも約4、または少なくとも約5である。

30

## 【0084】

別の態様では、本発明は、患者への薬物、例えば医薬品すなわちプロポフォルなどの治療薬、診断薬または予防薬の投与またはデリバリーによる血漿-赤血球の分配係数を操作する方法を対象とする。血漿-赤血球分配係数は、従来の薬物組成物の患者への投与またはデリバリーによる血漿-赤血球分配係数よりそれを超えて減少させることも、増大させることもできる。あるいは、他の方法を用いて調製した組成物より大きいまたは小さい血漿-赤血球分配係数をもたらす本発明の方法を用いて、組成物を調製する。例えば、本発明の特定の処方では、Diprivan(登録商標)注射可能エマルジョンの投与またはデリバリーによる血漿-赤血球分配係数を凌いで、本発明のプロポフォル組成物の投与またはデリバリーによる血漿-赤血球分配係数を増大させるようである。その血漿-赤血球分配係数は、従来の薬物組成物の投与またはデリバリーによる血漿-赤血球分配係数より例えば2倍または3倍大きい。

40

50

## 【0085】

この方法は、薬物と1種または複数の賦形剤を含む医薬組成物を調製することを含み、その医薬組成物は、患者に投与またはデリバリーした際により小さい血漿 - 赤血球分配係数をもたらす1種または複数の脂質を含む代替の組成物の脂質濃度より低い脂質賦形剤の濃度を有する。一実施形態では、その薬物は親油性である（すなわちその薬物は、脂質と親和性があるか、脂質と混合される傾向があるか、または脂質中に溶解することができる）。好ましい実施形態では、医薬組成物は2種以上の賦形剤を含む。組成物の少なくとも1つの賦形剤は、これに限定されないが、界面活性剤などの表面活性薬剤であることが好ましい。好ましい実施形態では、トリアシルグリセロールを実質的に有していない組成物を調製する。一実施形態では、組成物は、上記のような媒体または長鎖脂肪酸の他のグリセリルエステルあるいはリン脂質を実質的に有していない。一実施形態では、医薬組成物は脂質賦形剤を実質的に有していない。

10

## 【0086】

その方法は、脂質賦形剤の濃度を操作して血漿と赤血球との間の薬物の分配に影響を及ぼすことを含む。例えば、脂質賦形剤の濃度を減少させて、赤血球内に入る薬物の量を増大させ、それによって血漿 - 赤血球分配係数を増大させる

## 【0087】

あるいは、本発明の賦形剤および賦形剤濃度を操作して、Diprivan（登録商標）注射可能エマルジョンなどの従来薬物処方によって実現される血漿 - 赤血球分配係数と同じような分配係数をもたらす組成物を得ることができる。賦形剤および賦形剤濃度を操作して、従来薬物処方によって実現される血漿 - 赤血球分配係数より小さい分配係数をもたらす組成物を得ることもできる。

20

## 【0088】

デリバリーされた薬物の血漿 - 赤血球分配係数を測定する方法は、当業者によく知られている。比較のためのプロポフォル赤血球 - 血漿分配係数は、Diprivan（登録商標）注射可能エマルジョンなどの従来プロポフォルエマルジョンを投与して得ることが好ましい。Diprivan（登録商標）注射可能エマルジョンは広く市販されている医薬品である。Diprivan（登録商標）注射可能エマルジョンの組成についても本明細書で言及している。従来プロポフォルエマルジョンと本発明の組成物は同一条件下でデリバリーされることが好ましい。当業者は、妥当な実験条件を選択し、必要以上の実験を行うことなくプロポフォル赤血球 - 血漿分配係数（ $K_p$ ）を測定することができる。

30

## 【0089】

本発明の実施によって、従来プロポフォル組成物、特にエマルジョン処方に優るいくつかの明確な利点が提供される。一態様では、本発明は、トリアシルグリセロールを含有しないプロポフォル含有組成物、および麻酔を必要とする患者へのその投与に関する。別の態様では、プロポフォル含有組成物はリン脂質を含有しない。そのような組成物は、これらの脂質が提供する可能性のある細菌増殖のための基質を排除する。それに対して、従来プロポフォル処方の水中油型エマルジョンは、微生物の増殖を支援することができる例えば、大豆油やレシチンなどの脂質を含む。中性からアルカリ性のpHを有する等張性の環境における、脂質、グリセロールおよび大量の水からなる従来プロポフォル処方では、多くの微生物の増殖を著しく助長する媒体を提供する。したがって、これらの水中油型エマルジョンは、厳格な取扱い、投与および保存要件を必要とする。脂質を支援するトリアシルグリセロールおよび他の微生物を低減させるか、またはその存在を排除し、物理的および化学的安定性を提供することによって、本発明の組成物を、取扱い、投与および保存においてより柔軟性のあるものにするができる。より制約の少ない取扱いおよび保存要件によって、例えば遠隔地の簡易病院の設置において、投与の選択肢を改善し、拡大することが可能になる。さらに、脂質が低減されているかそれを含有していない本発明の組成物は、高脂血症を助長するかまたはそれを引き起こす可能性を、排除しないまでも、それを最少化することになる。

40

50

## 【0090】

本発明の水性プロポフォル組成物は他の水性処方に優るいくつかの利点を提供する。

## 【0091】

本発明の水性プロポフォル組成物は、エデト酸二ナトリウムなどの抗菌剤またはベンジルアルコールなどの保存剤が微生物の増殖を遅延させるための要件を最少にするかまたはそれを排除しさえする。さらにこれらの組成物は、投与および包装における柔軟性および効率をより高いものにすることができる。例えば、滅菌性への懸念により必要とされている現在市販のプロポフォルエマルジョンの単一用量形態とは異なって、本発明の組成物は、複数用量を含む包装を可能にする。有利なことには、本発明の実施によって、ある期間にわたって、単一のバイアルから複数用量を抜き出すことが可能になる。本発明の実施によって、有利なことには、例えば、Diprivan（登録商標）注射可能エマルジョンなどの従来のプロポフォル組成物を用いて現在可能である現在推奨されている12時間より長期間、プロポフォル組成物のチュービング部分および開放されている部分の使用が可能になる。

10

## 【0092】

（実施例）

本発明を、以下の実施例によっても説明し実証する。しかし、本明細書における上記および他の実施例の使用は、どれも例示的なためだけであって、本発明または例示したどの用語の範囲および意味を限定するものではない。同様に、本発明は、本明細書で説明する特定のどの好ましい実施形態に限定するものでもない。実際、本明細書を読めば、本発明の多くの修正形態および変更形態が当業者には明らかであり、本発明の趣旨と範囲を逸脱することなく、そのような変更を行うことができる。したがって、本発明は、これらの特許請求項にその権利が付与されている均等物の全範囲とともに、添付の特許請求の範囲の語句によってのみ限定される。

20

## 【0093】

（水性プロポフォルサンプルの調製）

例示的なプロポフォル組成物は、以下の通り本発明によって調製することができる。まず、以下の表Iにまとめた賦形剤を量りとり、室温で脱塩水中に予め溶解させる。次いで、2N水酸化ナトリウムを用いて各調製物の溶液pHを調節して、約5.0の最終pHを得る。脱塩水を加えて、各調製物の全容量を100ミリリットルまでにする。最後に、1000mgのプロポフォルと200mgのクエン酸を各調製物に加え、マグネチックスターラーを用いて調製物を、プロポフォルが完全に分散されるまで室温で攪拌する。調製物中に、ベンジルアルコールを0.45%（重量/容量）の量で含めてもよい。

30

## 【0094】

以下の表Iは、水100ml中の各構成要素についての重量/容量（W/V）での最終パーセント濃度と一緒に、各例示調製物の内容を示す。

## 【0095】

## 【表 1】

表 I : 典型的なプロポフォル処方

処方番号 :	ポロキサマー 188	PEG-400	プロピレン グリコール	プロポ フォル
M841	8 %	4 %	1 %	1 %
M831	8 %	3 %	1 %	1 %
M840	8 %	4 %	0 %	1 %
M830	8 %	3 %	0 %	1 %
M741	7 %	4 %	1 %	1 %
M740	7 %	4 %	0 %	1 %
M731	7 %	3 %	1 %	1 %
M730	7 %	3 %	0 %	1 %
M641	6 %	4 %	1 %	1 %
M642	6 %	4 %	2 %	1 %
M661	6 %	6 %	1 %	1 %
M660	6 %	6 %	0 %	1 %
M920	9 %	2 %	0 %	1 %

10

20

## 【0096】

(水性プロポフォル調製物の物理的特性)

水性プロポフォル調製物、例えば上記実施例で説明したものなどの物理的特性は以下の通り評価することができる。まず、調製物の外観(透明、濁りまたはより少ない濁り)は裸眼で評価して、目視できる固形物が存在するかどうかを判断する。

## 【0097】

粒子サイズは、レーザー光散乱(LLS)粒子サイズ分析、例えばMalvern Instruments, Inc. (Southborough, Massachusetts)から入手できるZetasizer 300HSを用いて、メーカーの説明書によって推定することもできる。次いで、LLSデータを用いて、処方の多分散性指数を算出することができる。調製物の浸透圧は、例えば、WESCOR, Inc. (Logan, Utah)から入手できる蒸気圧浸透圧計(Vapor Pressure Osmometer) (VAPRO)を用いて測定できる。

30

## 【0098】

異なる調製物の物理的安定性は、まず、調製物を室温で保存し、上記の特性の1つまたは複数を定期的な間隔で(好ましくは少なくとも1日に1回)測定して、調製物内の粒子の数またはサイズが変化したかどうか、かつ/または何時それが変化したかを判断することによって推定することができる。

## 【0099】

上記実施例に記載の処方についての例示的な結果を以下の表IIに示す。

40

## 【0100】

【表 2】

表II: 典型的なプロポフォル処方の物理特性

処方番号:	平均粒子 サイズ(nm)	多分散性 指数	浸透圧 (mmol/kg)	外観	物理的 安定性* (日数)
M841	56	0.21	299	透明	14
M831	55	0.22	292	透明	14
M840	50	0.23	175	透明	14
M830	57	0.21	162	透明	14
M741	51	0.19	302	透明	14
M740	47	0.17	295	透明	14
M731	50	0.19	255	-	-
M730	49	0.18	153	-	-
M641	-	-	-	濁り	X <sup>†</sup>
M642	50	0.15	400	濁り	X <sup>†</sup>
M661	54	0.16	370	より少ない 濁り	X <sup>†</sup>
M660	-	-	-	より少ない 濁り	X <sup>†</sup>
M920	50	0.21		透明	13

\*: その間に粒子サイズの変化が認められない時間。

†: 「X」は、14日後、サンプルが透明な溶液でなく、物理的に安定であると考えられないことを示す。

## 【0101】

2つの好ましい処方(M841およびM831)のより詳細な分析によるデータを以下の表IIIに示す。簡単に言えば、2mg/mlのクエン酸と0.45%ベンジルアルコールを含む調製物、あるいは、2mg/mlを含み、ベンジルアルコールを含まない調製物を80と4で保存する。各サンプルについて、保存の直前に最初の粒子サイズと多分散性指数を上記のようにして測定し、その後、定期的間隔で測定する。裸眼による各調製物の外観も測定して、プロポフォル粒子が溶液から分離しているかを示す、透明か曇っているかを判断する。

## 【0102】

これらの様々な温度にわたって4週間もの間、異なるプロポフォル処方は安定であり、ベンジルアルコールが存在していてもいなくても、これらの調製物の物理的安定性に悪影響を及ぼさない。約25~80の保存温度で、調製物は透明な溶液として維持される。しかし、約25未満の温度で、調製物は曇ってきて相が分離する。したがって、この相分離が起こる温度は「雲り点」と呼ばれ、徐々に冷却しながら、調製物の物理的外観(透明または濁り)を評価することによってこれを測定することができる。例えば、処方M831(2mg/mlクエン酸および0.45%ベンジルアルコールで)の雲り点は約13と測定され、他方、ベンジルアルコールが存在しないM831(2mg/mlクエン酸)の雲り点は、非常にそれに近い約16である。以下の表IIIに示すデータは、雲り点より低い温度で保存した後でも、本発明の処方は、雲り点を越える温度で平衡化させることによって、透明な溶液に再度転換させることができることを示している。

## 【0103】

10

20

30

40

【表3】

表III:異なる保存温度でのプロポフォール処方の物理的安定性

処方:	初期値	80℃で保存		80℃で保存	
		2週間	4週間	2週間*	2週間†
M841 (w/ ベンジルアルコール)	47 nm (0.25)	38 nm (0.18)	38 nm (0.17)	46 nm (0.19)	42 nm (0.17)
M841 (w/o ベンジルアルコール)	55 nm (0.21)			46 nm (0.19)	42 nm (0.17)
M831 (w/ ベンジルアルコール)	47 nm (0.25)	36 nm (0.17)	37 nm (0.17)	48 nm (0.22)	41 nm (0.17)
M831 (w/o ベンジルアルコール)	55 nm (0.21)	42 nm (0.16)	42 nm (0.16)	97 nm (0.70)	54 nm (0.16)

\*:室温で3時間平衡化させた後測定した。

†:室温で2日間平衡化させた後測定した。

## 【0104】

(水性プロポフォール調製物の化学的安定性)

上記実施例に記載のものなどの水性プロポフォール調製物の化学的安定性は普通の技術で評価することができる。例えば、プロポフォール含有組成物を様々な環境条件下に曝し、その後、プロポフォールおよび/または賦形剤の安定性を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて評価することができる。簡単に述べると、サンプルを、60%アセトニトリルを含む水性混合物中に希釈し、45で動作するC18カラムに注入する。(a)水中の0.05% TFAと(b)アセトニトリル中の0.05%からなる2成分勾配移動相で稼働させる。稼働時間は、0.8 ml/分の流速で好ましくは約55分間である。プロポフォールは典型的には、約21分でC18カラムから溶出する。272 nmでの溶離液のUV吸収をモニターすることによって様々な不純物および分解生成物と一緒に溶出プロポフォールを検出することができる。異なる不純物の量は、HPLCクロマトグラムピーク下の面積を測定し、その面積を、プロポフォールに相当するピーク下の面積に対して正規化することによって推定することができる。

## 【0105】

図1~図4のそれぞれに、異なる環境条件下で時間をかけて(週で示す)保存した種々のプロポフォール調製物についてのそのような分析結果の例を示す。それぞれの場合、各調製物中に残留するプロポフォールの量(初期プロポフォール含量に対する割合で示す)は、プロポフォールの勾配運転に入って約21分でC18カラムから溶出するピーク面積から推定することができる。

## 【0106】

より詳細には、図1は、プロポフォール処方をそれに曝すことができる非理想的または「ストレスをかけた」保存条件をシミュレーションするために80で保存した、上記の表Iの種々のプロポフォール処方についての結果の例を示す。これらのデータは、組成物のすべてがそのような条件下で非常に安定であることを示している。これらの条件下に4週間保存した後でも、0.2%未満のプロポフォールの分解である。最少レベルの賦形剤を有する処方が一般に好ましいので、さらなる分析用に処方M831を選択した。

## 【0107】

図2A~図2Bは、80で様々なpH条件のもとで保存したM831処方の分析によるデータの例を示す。これは、処方が約6.2という高いpHレベルで非常に安定であることを実証している。図3は、異なるレベルでクエン酸を含有するM831処方(80、pH5で保存)の分析によるデータの例を示す。これらのデータは、本発明の水性プロポフォール処方中にクエン酸が存在することによって(好ましくは約2 mg/mlの濃度

10

20

30

40

50

で)、安定性が著しく改善されることを実証している。

【0108】

図4は、1%と0%のプロピレングリコール(重量/容量)をそれぞれ含む処方M831およびM830のHPLC分析によるデータの例を示す。両方のサンプルは追加的にベンジルアルコール(0.45%重量/容量)とクエン酸(2mg/ml)を含む。これらのデータでは、各調製物の純度は、プロポフォル分解物生成に関連した曲線下の面積を測定することによって推定する。これらのデータは、プロピレングリコールを含まない処方において分解生成物の量が急速に増大しており、一方、少量(例えば約1%)のプロピレングリコールを含有する分解生成物では分解生成物のレベルが比較的安定に保たれていることを示している。

10

【0109】

(水性プロポフォル処方の商業ベースの製造)

本発明の水性プロポフォル処方は、上記実施例で説明した実験室サンプルの調製とほぼ同様の方法で容易に製造できる。例としてであって、特定の方法または実施形態に限定するものではないが、注射(WFI)用の精製水とブロックポリマー(例えばポロキサマー188)を、配合用容器中で混合し、攪拌してブロックポリマーを溶解させることができる。次いで、他の賦形剤(好ましくは、PEG-400などのポリエチレングリコール、プロピレングリコール、クエン酸およびベンジルアルコール)を加え、混合してこれらの構成要素をすべて溶解させる。水酸化ナトリウム溶液でpHを $5.5 \pm 0.5$ に調節する。次いで、プロポフォルを加え、溶液を混合してプロポフォルを完全に溶解させる。

20

【0110】

次いで、注射用の水を加えて目標のバッチ重量とする。最終処方を、細孔径が公称 $0.2 \mu\text{m}$ のフィルターで濾過して滅菌する。濾液は、無菌でガラスバイアルに入れ、ストッパーを取りつけてキャップする。包装する前に、粒子または他の欠陥がないか最後のバイアルを検査することが好ましい。

【0111】

上記の方法において、ブロックポリマーを好ましくは最初に加え、続いて順に、pH滴定し、プロポフォルを加える。他の構成要素を組成物に加える順番は重要ではない。

【0112】

(参考文献)

方法の説明において、特許、特許出願および種々の出版物を含む種々の文献が引用され考察されている。そのような文献の引用および/または考察も、本発明の説明を明確にするためだけであり、どの文献もが本明細書で説明した本発明の「従来技術」であると是認するものではない。本明細書で引用および/または考察した文献全体を、各文献が個別に参照により組み込まれているのと同程度に、参照により本明細書に組み込む。

30

【 図 1 】

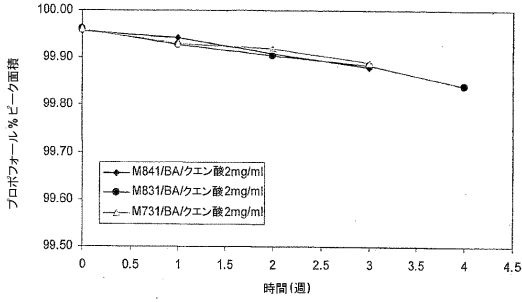


Fig. 1

【 図 2 】

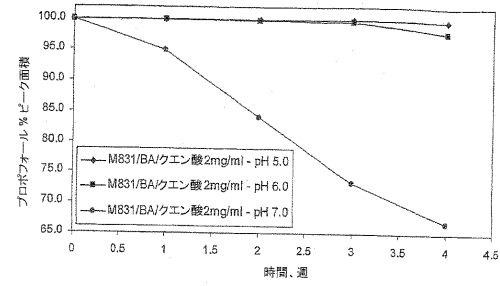


Fig. 2A

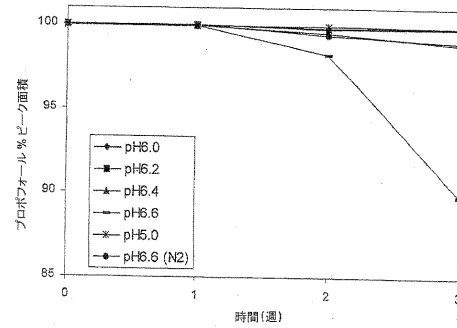


Fig. 2B

【 図 3 】

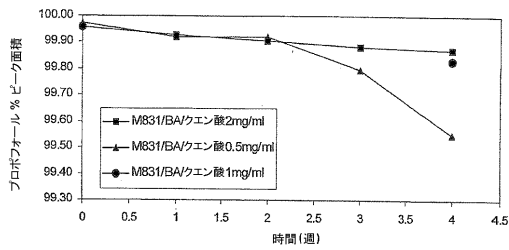


Fig. 3

【 図 5 】

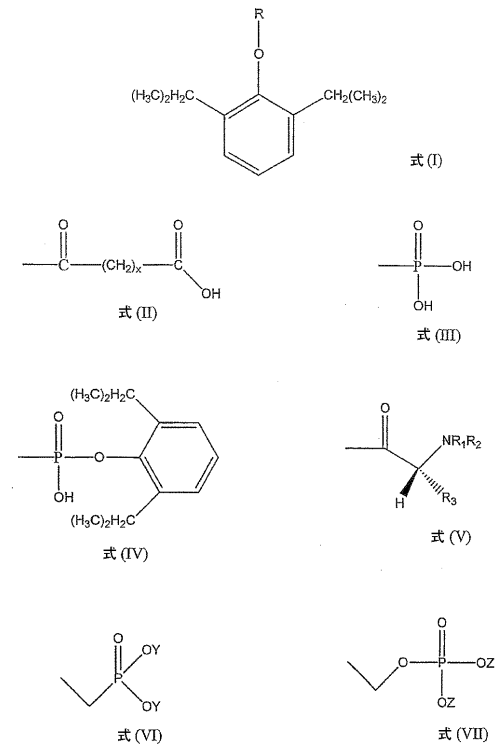


Fig. 5

【 図 4 】

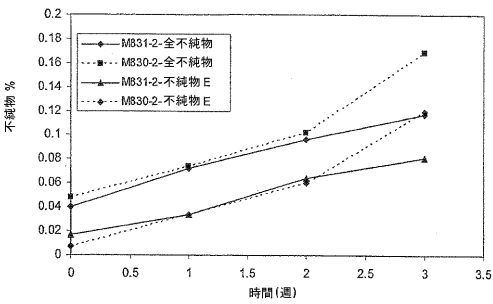


Fig. 4

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
(74)代理人 100156100 弁理士 西野 満		
(74)代理人 100156155 弁理士 水原 正弘		
(72)発明者 チャン・チョン アメリカ合衆国 0 1 7 7 6 マサチューセッツ州サドベリー、ポコノケット・アベニュー 3 2 番		
(72)発明者 オルン・アルマーソン アメリカ合衆国 0 1 5 4 5 マサチューセッツ州シュルーズベリー、ファーマントン・ドライブ 2 2 番		
(72)発明者 チェン・ホンミン アメリカ合衆国 0 1 7 2 0 マサチューセッツ州アクトン、ソーミル・ロード 8 番		
F ターム(参考) 4C076 BB11 CC01 DD09A DD24R DD37R DD38A DD43R DD49R DD56R EE06A EE23A EE49A FF12 FF36 GG45 4C206 AA01 CA17 MA03 MA05 MA86 NA03 ZA04		

【外国語明細書】

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

**AQUEOUS PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF  
2,6-DIISOPROPYLPHENOL (PROPOFOL) AND THEIR USES**

1. CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application is a continuation of U.S. patent application Serial No. 10/766,631, filed July 29, 2003 which claims benefit under 35 U.S.C. 119(e) to prior U.S. provisional Patent application Serial Nos. 60/399,490 filed July 29, 2002, 60/422,195 filed 10/29/2002, 60/436,979 filed December 30, 2002, 60/443,490 filed January 29, 2003; 60/462,450 filed on April 11, 2003; 60/464,314 filed on April 21, 2003; 60/470,403 filed on May 14, 2003; and 60/485,354 filed on July 7, 2003. The present application is also a continuation-in-part of U.S. patent application Serial No. 10/629,308 filed on July 29, 2003, which claims benefit under 35 U.S.C. 119(e) to prior U.S. provisional Patent application Serial Nos. 60/399,490 filed July 29, 2002, 60/422,195 filed 10/29/2002, 60/436,979 filed December 30, 2002, 60/443,490 filed January 29, 2003; 60/462,450 filed on April 11, 2003; 60/464,314 filed on April 21, 2003; 60/470,403 filed on May 14, 2003; and 60/485,354 filed on July 7, 2003. This application is also a continuation in part of 10/677,747 filed on October 2, 2003, which claims benefit under 35 U.S.C. 119(e) to prior U.S. provisional Patent application Serial Nos. 60/399,490 filed July 29, 2002, 60/422,195 filed 10/29/2002, 60/436,979 filed December 30, 2002, 60/443,490 filed January 29, 2003; 60/462,450 filed on April 11, 2003; 60/464,314 filed on April 21, 2003; 60/470,403 filed on May 14, 2003; and 60/485,354 filed on July 7, 2003. The present application is also a continuation in part of International Application PCT/US03/23512 filed 7/29/2003, which claims benefit to prior U.S. provisional Patent application Serial Nos. 60/399,490 filed July 29, 2002, 60/422,195 filed 10/29/2002, 60/436,979 filed December 30, 2002, 60/443,490 filed January 29, 2003; 60/462,450 filed on April 11, 2003; 60/464,314 filed on April 21, 2003; 60/470,403 filed on May 14, 2003; and 60/485,354 filed on July 7, 2003. This application is also a continuation in part of International Application PCT/US03/31086 filed October 2, 2003, which claims benefit of prior U.S. provisional Patent application Serial Nos. 60/399,490 filed July 29, 2002, 60/422,195 filed 10/29/2002, 60/436,979 filed December 30, 2002, 60/443,490 filed January 29, 2003; 60/462,450 filed on April 11, 2003; 60/464,314 filed on April 21, 2003; 60/470,403 filed on May 14, 2003; and 60/485,354 filed on July 7, 2003. Each of these prior applications is incorporated herein by reference, and its entirety.

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

## 2. FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to aqueous pharmaceutical compositions containing a lipophilic therapeutic agent. In particular, the invention provides aqueous pharmaceutical compositions containing the compound 2,6-diisopropylphenol (propofol).

## 3. BACKGROUND OF THE INVENTION

The compound 2,6-diisopropylphenol is a well known anesthetic agent that is commonly known as propofol. The onset of anesthesia is largely controlled by a drug's diffusion rate through the blood-brain barrier. Propofol is lipophilic, and this property helps that compound to provide rapid anesthetic action. However, the lipophilicity of propofol also renders that compound, which is a liquid at room temperature, relatively insoluble in water. As a result, propofol is commonly administered directly into the bloodstream (either by infusion or by bolus injection) as an oil-in-water emulsion. Such formulations typically contain a lipid component to solubilize the drug. Lipids, however, are good substrates for bacterial growth and can also be incompatible with preservatives that are at least somewhat water soluble such as benzyl alcohol. Further, parenteral administration of large volumes of lipid emulsions and/or the administration of lipid emulsions over prolonged periods of time may result in hyperlipidemia.

Despite these shortcomings of such oil-in-water emulsions, propofol has been a successful anesthetic and is commercially available for human administration as Diprivan<sup>®</sup> Injectable Emulsion (AstraZeneca; Diprivan<sup>®</sup> is a trademark of Imperial Chemical Industries PLC). Propofol is also marketed for veterinary use as Rapinovel<sup>™</sup> Anesthetic Injection (Schering-Plough Animal Health Corp.; Rapinovel<sup>™</sup> is a trademark of Schering-Plough Veterinary Corp.) and as PropoFlo<sup>™</sup> Anesthetic Injection (Abbott Laboratories; PropoFlo<sup>™</sup> is a trademark of Abbott Laboratories).

Diprivan<sup>®</sup> Injectable Emulsion is a white, oil-in-water emulsion containing, in addition to 10 milligrams propofol per milliliter of emulsion, 100 mg soybean oil per mL, 22.5 mg glycerol per mL, 12 mg egg lecithin per mL, 0.005% disodium edetate, and sodium hydroxide. Diprivan<sup>®</sup> Injectable Emulsion is indicated as a single-use parenteral product. Diprivan<sup>®</sup> contains disodium edetate to retard the growth of microorganisms in the event of accidental extrinsic contamination. However, Diprivan<sup>®</sup> can still support the growth of microorganisms. As acknowledged in the

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

product insert, there have been reports in which failure to use antiseptic techniques when handling the emulsion was associated with microbial contamination and associated medical complications. It is therefore necessary to discard tubing and unused portions of Diprivan<sup>®</sup> after 12 hours because of the potential for microbial contamination and growth. Diprivan<sup>®</sup> must also be stored in a very narrow temperature range between 4 to 22°C. (Diprivan<sup>®</sup> Injectable Emulsion Product Insert, AstraZeneca (2001)).

PropoFlo<sup>™</sup> Anesthetic Injection is an oil-in water emulsion containing, in addition to 10 milligrams propofol per milliliter of emulsion, 100 mg soybean oil per mL, 22.5 mg glycerol per mL, 12 mg egg lecithin per mL, and sodium hydroxide. Like Diprivan<sup>®</sup>, PropoFlo<sup>™</sup> is capable of supporting the growth of microorganisms. Failure to follow aseptic procedures may result in microbial contamination and associated medical complications. Unused portions of PropoFlo<sup>™</sup> must therefore be disposed of within 6 hours of vial entry (PropoFlo<sup>™</sup> Anesthetic Injection Product Insert, Abbott Laboratories (1998)).

Rapinivet<sup>™</sup> Anesthetic Injection is a white, oil-in-water emulsion containing, in addition to 10 milligrams propofol per milliliter of emulsion, 100 mg soybean oil/mL, 22.5 mg glycerol/mL, 12 mg egg lecithin/mL, 0.25 mg sodium metabisulfite/mL, and sodium hydroxide. Like Diprivan<sup>®</sup> and PropoFlo<sup>™</sup>, Rapinivet<sup>™</sup> is capable of supporting the growth of microorganisms. (Rapinivet<sup>™</sup> Anesthetic Injection Product Insert, Schering-Plough Animal Health (2000)).

GB-A-1,472,793 (see also, U.S. Patent Nos. 4,056,635; 4,452,817; and 4,798,846) describes the use of propofol as an anesthetic and discloses certain injectable formulations of that compound. These formulations use a range of non-ionic surfactant concentrations with a water miscible, non-aqueous co-solvent such as an alcohol or glycol to solubilize an effective concentration of propofol. For example, one such formulations combines propofol with propylene glycol and a polyoxyethylen-polyoxypropylene block co-polymer known as Pluronic<sup>®</sup> F68 (Pluronic is a registered tradename used by BASF Corporation, Parsippany, New Jersey) in water. Pluronic<sup>®</sup> F68 is also commonly known as Poloxamer 188 or 'P188'. However, the use of propylene glycol and other water-miscible co-solvents in such formulations is associated with undesirable medical side effects such as concomitant pain on injection, superficial thrombophlebitis and intravascular haemolytic reactions.

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

International patent publication No. WO 01/64187 describes aqueous preparations of propofol that use poloxamer block co-polymer and are free of propylene and other non-aqueous co-solvents. However, the publication notes that the poloxamer P188 has a very limited ability to hold propofol (only 0.8% propofol in a 10% aqueous solution of P188). As a result, the formulations described in this publication must contain mixtures of P188 and another poloxamer compound such as P407. Yet only the poloxamer P188 has been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for use in injectable formulations. Moreover, the use of poloxamers and other block copolymers at high levels can also be associated with undesirable side effects and is generally undesirable. See, for example, Blonder *et al.*, *Life Sci.* (1999) 65:PL261-266; and Johnston *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (1999) 34:831-842.

International patent publication no. WO 00/78301 also describes aqueous formulations of propofol in P188 or P407. However, the formulations disclosed in this publication also contain an additional surfactant, such as Solutol<sup>®</sup> HS 15 (Solutol is a registered trademark used by BASF Corporation, Parsippany, New Jersey) or egg lecithin, or they contain co-solvents such as ethanol and/or polyethylene glycol. As noted above, however, the use of egg lecithin can support the growth of microorganisms, whereas co-solvents such as ethanol and polyethylene glycol can also be associated with undesirable side effects. Moreover, Solutol<sup>®</sup> is also associated with undesirable side effects and has not been approved for injectable formulations by the FDA.

Still other publications describe aqueous formulations that contain microemulsions of propofol in an oil or lipid. See, for example, International Patent Publication No. WO 00/10531. See also, U.S. Patent Nos. 6,140,374; 6,150,423; and publication no. US 2002/0120015 A1.

Hence, there is an ongoing need for formulations of propofol and, in particular, for injectable, aqueous formulations of propofol that are sterile and stable for indefinite periods under clinical conditions. At the same time, there is a need for aqueous formulations of propofol that minimize the use of surfactants, block copolymers, co-solvents and other excipients that may produce harmful or undesired side effects.

\* \* \* \* \*

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

The citation and/or discussion of a reference in this section and throughout the specification is provided merely to clarify the description of the present invention and is not an admission that any such reference is "prior art" to the invention described herein.

#### 4. SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to aqueous pharmaceutical compositions (also referred to herein as "formulations") of therapeutic agents that are lipophilic and, consequently, not traditionally amenable to formulation in a homogenous, aqueous solution. More specifically, the invention relates to aqueous formulations of 2,6-diisopropylphenol (*i.e.*, propofol), its derivatives and analogues, and pharmaceutically acceptable salts thereof. It has been discovered that, by combining polyethylene glycol with a block co-polymer emulsifier, it is possible to dissolve or suspend higher amounts of propofol and other lipophilic compounds while, at the same time, using smaller amounts of these excipients. As a result, it is possible to prepare stable, homogeneous aqueous formulations of propofol without using traditional emulsifiers, such as oils and/or lipids. The formulations of the invention are simple to prepare, are stable and can be readily stored for extended periods under a variety of different conditions. Moreover, because these compositions avoid the use of traditional emulsifiers which are substrates for bacterial growth, the compositions can be readily sterilized and can be preserved as sterile compositions for extended periods of time.

Preferred compositions of the invention are aqueous propofol formulations that comprise propofol in an aqueous medium with at least two excipients. Preferably, the two excipients are: (1) a block co-polymer, and (2) a polyethylene glycol (PEG). The block co-polymer can be, for example, a poloxamer such poloxamer 188 (P188), poloxamer 407 (P407) or poloxamer 237 (P237). In preferred embodiments, the block co-polymer is P188. The polyethylene glycol can be a PEG having a molecular weight of 200 (PEG-200), 300 (PEG-300), 400 (PEG-400), 600 (PEG-600), 800 (PEG-800) or 1000 (PEG-1000), with PEG-400 being particularly preferred.

Formulations of the present invention are able to contain higher levels of propofol in a homogeneous suspension or solution while, at the same time, using lower levels of excipients. Hence, preferred compositions contain at least 1% (w/v) and can have as much as 5% (w/v) propofol. In particularly preferred embodiments,

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

formulations of the invention comprise between about 1-2% (w/v) propofol with 1% (w/v) propofol being particularly preferred.

In various embodiments, the amount of block copolymer in a formulation of the invention is less than about 10% (w/v) of the formulation, with preferred amounts being between about 5 to 10% (w/v) of the formulation, and more preferably between about 6 to 8% (w/v) of the formulation. Preferred amounts of PEG in various embodiments of the invention are less than about 5% (w/v) of the formulation, and are more preferably between about 3 and 4% (w/v) of the formulation.

In other embodiments, formulations of the invention may comprise one or more additional excipients, such as tonicity modifiers, antimicrobial agents, and/or preservatives. For example, the invention provides aqueous propofol formulations that additionally comprise a tonicity modifier selected from the group consisting of lactose, dextrose, dextrose anhydrous, mannitol, sodium chloride, potassium chloride, propylene glycol and glycerol. In a preferred embodiment, the tonicity modifier is propylene glycol, preferably in an amount that is not more than 5% (w/v) of the formulation, and more preferably not more than 2% (w/v) of the formulation.

In still other embodiments, an aqueous propofol formulation of the invention can comprise a preservative, such as citric acid, preferably at a concentration between 2.5 and 15 mM, with a concentration of about 10 mM (*e.g.*, about 2.0 mg/ml) being particularly preferred. The invention provides additional embodiments in which an aqueous propofol formulation comprises an antimicrobial agent. In certain such embodiments the antimicrobial agent can be selected from the group consisting of disodium edetate, metabisulfate, benzyl alcohol, cysteine or a salt thereof, and EDTA. In particularly preferred embodiments, the antimicrobial agent is benzyl alcohol, preferably in an amount of up to 0.5% (w/v) of the formulation.

In particular embodiments, the invention provides aqueous propofol formulations that comprise: (a) polaxmer 188 in an amount between 6 and 8% (w/v) of the formulation, (b) PEG-400 in an amount between 2 and 4% (w/v) of the formulation, (c) propylene glycol in an amount not greater than 2% (w/v) of the formulation, and (d) 2,6-diisopropylphenol (*i.e.*, propofol) in an amount between 1 and 2% (w/v) of the formulation. In such embodiments, the formulations can also optionally comprise: (e) citric acid at a concentration between 2.5 and 15 mM (and more preferably about

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

10 mM or 2 mg/ml), and (e) benzyl alcohol in an amount up to 0.5% w/v (and more preferably 0.45% w/v) of the formulation.

Specific preferred embodiments of aqueous propofol formulations are also provided, including formulations as follows:

(1) P237 in an amount of about 3% (w/v) of the formulation, PEG-400 in an amount of about 6% (w/v) of the formulation, and propofol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation;

(2) P188 in an amount of about 8% (w/v) of the formulation, PEG-400 in an amount of about 4% (w/v) of the formulation, propylene glycol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation, and propofol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation;

(3) P188 in an amount of about 8% (w/v) of the formulation, PEG-400 in an amount of about 3% (w/v) of the formulation, propylene glycol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation, and propofol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation;

(4) P188 in an amount of about 8% (w/v) of the formulation, PEG-400 in an amount of about 4% (w/v) of the formulation, propofol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation and substantially free of propylene glycol;

(5) P188 in an amount of about 8% (w/v) of the formulation, PEG-400 in an amount of about 3% (w/v) of the formulation, propofol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation and substantially free of propylene glycol;

(6) P188 in an amount of about 7% (w/v) of the formulation, PEG-400 in an amount of about 4% (w/v) of the formulation, propylene glycol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation, and propofol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation;

(7) P188 in an amount of about 7% (w/v) of the formulation, PEG-400 in an amount of about 4% (w/v) of the formulation, propofol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation and substantially free of propylene glycol;

(8) P188 in an amount of about 7% (w/v) of the formulation, PEG-400 in an amount of about 3% (w/v) of the formulation, propylene glycol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation, and propofol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation;

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

(9) P188 in an amount of about 7% (w/v) of the formulation, PEG-400 in an amount of about 3% (w/v) of the formulation, propofol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation, and substantially free of propylene glycol;

(10) P188 in an amount of about 6% (w/v) of the formulation, PEG-400 in an amount of about 4% (w/v) of the formulation, propylene glycol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation, and propofol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation;

(11) P188 in an amount of about 6% (w/v) of the formulation, PEG-400 in an amount of about 4% (w/v) of the formulation, propylene glycol in an amount of about 2% (w/v) of the formulation, and propofol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation;

(12) P188 in an amount of about 6% (w/v) of the formulation, PEG-400 in an amount of about 6% (w/v) of the formulation, propylene glycol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation, and propofol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation;

(13) P188 in an amount of about 8% (w/v) of the formulation, PEG-400 in an amount of about 4% (w/v) of the formulation, propofol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation, and substantially free of propylene glycol; and

(14) P188 in an amount of about 9% (w/v) of the formulation, PEG-400 in an amount of about 2% (w/v) of the formulation, propofol in an amount of about 1% (w/v) of the formulation, and substantially free of propylene glycol.

In various other embodiments provided herein, any of the above-described formulations can additionally comprise citric acid, preferably at a concentration of between 2.5 and 15 mM and more preferably in an amount of about 20 mg per 10 milliliters of the formulation (*i.e.*, a concentration of about 10 mM). Various embodiments are also provided in which any of the above-described formulations can additionally comprise benzyl alcohol, preferably in an amount of 0.45% (w/v) of the formulation.

In other aspects, the invention provides methods for administering propofol to a patient, and for either inducing or maintaining anesthesia in a patient. These methods involve administering any of the above described aqueous propofol formulations of the invention to the patient, until an effective amount of propofol (*e.g.*, effective for inducing or maintaining anesthesia) has been administered.

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

##### 5. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 illustrates exemplary data from HPLC analysis of aqueous propofol preparations described in the examples, *infra*, that are stored for a period of 1, 2, 3 and 4 weeks at 80 °C. Data from HPLC analysis of the following formulations is shown: M841 (1% propofol, 8% poloxamer 188, 4% PEG-400 and 1% propylene glycol), M831 (1% propofol, 8% poloxamer 188, 3% PEG-400 and 1% propylene glycol) and M731 (1% propofol, 7% poloxamer 188, 3% PEG-400 and 1% propylene glycol). All samples contain citric acid (2 mg/ml) and benzyl alcohol (0.45%). Percentages of different excipients and other ingredients are in weight/volume.

Figures 2A-2B illustrate data from exemplary HPLC analysis of aqueous propofol preparations referred to in the examples, *infra*, as M831 (1% propofol, 8% poloxamer 188, 3% PEG-400 and 1% propylene glycol) that are stored at 80 °C under a variety of different pH conditions. Figure 2A shows data from samples stored at pH 5.0, 6.0 and 7.0 for 1, 2, 3 and 4 weeks. Figure 2B shows data from samples stored at pH 6.0, 6.2, 6.4, 6.5 and 6.6. All samples contain 0.45% benzyl alcohol and 2 mg/ml citric acid. Percentages of different excipients and other ingredients are in weight/volume.

Figure 3 illustrates data from exemplary HPLC analysis of aqueous propofol preparations referred to in the examples, *infra*, as M831 (1% propofol, 8% poloxamer 188, 3% PEG-400 and 1% propylene glycol) stored at 80 °C and containing various concentrations of citric acid (0.5, 1 and 2 mg/ml). All samples contain 0.45% benzyl alcohol. Percentages of different excipients and other ingredients are in weight/volume.

Figure 4 illustrates data from exemplary HPLC analysis of aqueous propofol preparations described in the examples, *infra*, and referred to as M831 and M830. Samples are analyzed after storage at 80 °C, pH 5.0 for 0, 1, 2 and 3 weeks. The extent of propofol degradation in these samples is estimated from the area under elution curves for the particular impurity 3,3',5,5'-tetrakisopropyl-4,4'-dihydroxybiphenyl (Impurity E) and by estimating the total impurity level of the preparations. M831 (1% propofol, 8% poloxamer 188, 3% PEG-400 and 1% propylene glycol, 0.45% benzyl alcohol and

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

2 mg/ml citric acid), M830 (1% propofol, 8% poloxamer 188, 3% PEG-400 and 0% propylene glycol, 0.45% benzyl alcohol and 2 mg/ml citric acid). Percentages of different excipients and other ingredients are in weight/volume.

Figure 5 illustrates the preferred chemical structure of 2, 6-diisopropylphenol (Formula I), which is also known as propofol. In propofol, R is a hydrogen (H). Formulas (II) through (VII) should chemical structures for other chemical moieties which can be substituted for R in some preferred derivatives and/or analogues of propofol.

## 6. DETAILED DESCRIPTION

The present invention relates to aqueous formulations of a lipophilic therapeutic agent. In preferred embodiments, the application relates to aqueous formulations of 2,6-diisopropylphenol, which is also commonly known as propofol. For convenience, formulations are described here as containing propofol as the active ingredient. However, formulations of the invention can actually contain any active ingredient or any combination of active ingredients. In preferred embodiments, a formulation of the invention will contain at least one active ingredient that is lipophilic and, consequently, not ordinarily normally used in aqueous formulations. For example, traditional formulations of propofol comprise oil or lipid emulsions since that compounds lipophilic nature has made it difficult to store in homogenous, aqueous formulations.

Propofol is understood to have the chemical structure of Formula (I) set forth in Figure 5, where the moiety R is H. However, derivatives and analogues of propofol are also known and can be used in formulations of the present invention. Hence, the terms "2,6-diisopropylphenol" and "propofol," when used to describe the present invention, refer to the compound set forth in Formula (I) of Figure 5 as well as to derivatives, analogues thereof. The terms "2,6-diisopropylphenol" and "propofol" also refer, in the context of the present invention, to pharmaceutically acceptable salts of propofol, its derivatives and analogues.

Examples of propofol analogues and derivatives that can be used in the present invention include compounds having the chemical structure set forth in Formula I (Figure 5) where the moiety R has the chemical structure set forth in any of Formulas (II), (III), (IV), (V), (VI) and (VII) in Figure 5. Preferred propofol analogues and

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

derivatives include compounds of Formula (I) in which R has the formula set forth in Formula (II), where x is 2 and the propofol analogue is a hemisuccinate ester of propofol. As another example, R can have the chemical structure set forth in Formula (II), where x is 4 and the propofol analogue is a hemiadipate ester of propofol.

Alternatively, R can have the chemical structure set forth in Formula (V), where R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, and R<sub>3</sub> can be either the same or different chemical moieties and are independently selected from the group consisting of hydrogen, an alkyl, an alkenyl, an alkynyl, an alkoxy, an allenyl, an aryl, an aralkyl, or a halo or halogen. These moieties (*i.e.*, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub>) can be substituted or heteroatom containing. Alternatively, R can have the chemical structure set forth in Formula (VI) where Y is a phosphono protecting group which can be benzyl, t-butyl, or an allyl group. In other embodiments R can have the chemical structure set forth in Formula (VII) where Z is hydrogen or a metal or amine that forms pharmaceutically acceptable salts.

Pharmaceutically acceptable salts include all pharmaceutically acceptable salts of propofol or any of its derivatives or analogues. Hence, "pharmaceutically acceptable salts" include those salts of propofol, its derivatives or analogues that retain the biological effectiveness and properties of the free acids or free basis and that are not otherwise unacceptable for pharmaceutical use. Pharmaceutically acceptable salts of propofol derivatives include, for example, salts of acidic or basic groups which may be present in a propofol derivative. Derivatives of propofol that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The acids that can be used to prepare pharmaceutically acceptable acid addition salts of such basic compounds are those that form non-toxic acid addition salts; *i.e.*, salts containing pharmacologically acceptable anions such as chloride, bromide, iodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, isonicotinate, acetate, lactate, salicylate, citrate, acid citrate, tartrate, pantothenate, bitartrate, ascorbate, succinate, maleate, bentisinate, fumarate, gluconate, glucuronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, *p*-toluenesulfonate and pamoate (*i.e.*, 1, 1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)) salts. Derivatives of propofol that include an amino moiety can also form pharmaceutically acceptable salts with various amino acids, in addition to the acids mentioned above. Derivatives of propofol that are acidic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic bases. Suitable base salts are formed from bases that

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

donate cations to form non-toxic salts. Suitable cations include, but are not limited to, sodium, aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, zinc, and diethanolamine salts. A more comprehensive review of pharmaceutically acceptable salts that can also be used in the present invention is provided by Berge *et al.* (*J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19).

#### 6.1. Propofol Formulations

The terms "composition" and "formulation" are used interchangeable herein and refer to mixtures that comprise propofol (as an active ingredient) and at least one excipient. Preferred formulations of the invention comprise propofol and at least two excipients, which are preferably a block copolymer and a polyethylene glycol (PEG). The terms "excipient" and "additive" are used interchangeably to describe the present invention, and refer to any compound contained in a formulation other than its primary activity ingredient (*i.e.*, other than propofol) or water. Excipients can be inert or they can chemically or physically affect other composition components. In addition, an excipient or additive may have other properties of its own, for example, as a stabilizer or anti-microbial agent. Excipients can include, but are not limited to, surface active agents (for example, surfactants, emulsifiers, detergents, binders and wetting agents), salts, polymers, solvents, antimicrobials, preservatives, fillers, diagnostic agents, sugars, alcohols, acids, bases and buffers.

It is noted that exemplary, preferred amounts or ranges of amounts for propofol, excipients and various other ingredients in the formulations of this invention are provided throughout the description of this invention and its various embodiments. However, it will be appreciated by those skilled in the art that the precise amount of an ingredient used is not critical for practicing the invention. Rather, the amount specified for any ingredient in the description of this invention is merely approximate. Formulations containing about the same amount of a particular ingredient can also be used, even when the words "about" and/or "approximate" are not used here to describe the preferred amount of that ingredient. Generally, the amount used can be within 25% of an amount specified herein, although the amount used is more preferably within 15%, 10%, 5%, 2% or 1% of the amount specified.

As noted above, formulations of the present invention preferably comprise at least two excipients which are present, along with propofol, in a homogenous aqueous

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

phase. In preferred embodiments, the two excipients are: (1) a block co-polymer, and (2) a polyethylene glycol (PEG). In particular, it has been discovered that the inclusion of a small amount (*e.g.*, between 2 and 6%) of a polyethylene glycol with a block co-polymer surfactant produces a synergistic affect, greatly increasing the amount of a lipophilic active ingredient such as propofol that can be homogenously suspended in an aqueous medium. As a result, the total amount of excipients used in a formulation of the invention is significantly reduced compared to amounts that have been traditionally used in propofol preparations.

Generally, the concentration of excipients should be as low as possible, to minimize the risk of undesired excipient effects (see, for instance, Blonder *et al.*, *Life Sci.* (1999) 65:PL261-266; and Johnston *et al.*, *Cardiovasc. Pharmacol.* (1999) 34:831-842). In preferred embodiments, therefore, the concentration of excipients in a formulation is less than about 50%, and is more preferably less than about 40%, less than about 30%, less than about 25%, less than about 20%, less than about 15% or even less than about 10% (w/v).

For example, in preferred embodiments that total amount of block co-polymer in a formulation is less than about 10% (w/v) of the formulation, and is more preferably between about 5 and 10% (w/v). In particularly preferred embodiments, the total amount of block co-polymer in a formulation of the invention is between about 6 and 8% (w/v) of the formulation.

Preferably, the block co-polymer used in a formulation of the present invention is a "poloxamer". Poloxamers are poly(a-oxyethylene-b-oxypropylene-a-oxyethylene) triblock copolymers that are commonly used as surfactants and are generally regarded as non-toxic. The solubility of poloxamers in water is generally good. However, the properties of individual poloxamers can vary substantially. Poloxamer copolymers can be obtained from BASF Corporation (Parsippany, New Jersey) under the Pluronic<sup>®</sup> registered tradename. Preferred poloxamers that can be used in formulations of the invention include poloxamer 124 (P124), poloxamer 188 (P188), poloxamer 237 (P237), poloxamer 338 (P338) and poloxamer 407 (P407), although any poloxamer can be used. In addition poloxamers as described in U.S. Patent No. 5,990,241 can also be used in formulations of the invention. In preferred embodiments, a poloxamer used in formulations of the present invention is one approved (for example, by the U.S. Food and Drug Administration) for use in pharmaceutical preparations (*e.g.*, for

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

administration to humans) and, in particular approved for use in intravenous and/or other injectable formulations. At present, only poloxamer 188 is believed to be approved for such uses in the United States. Hence, poloxamer 188 is particularly preferred in formulations of the present invention at this time. However, other poloxamers, such as P237, may actually be superior solubilizers of lipophilic compounds such as propofol. It is therefore expected that such other poloxamer compounds will be preferred for use in the present invention should they also be approved for use in injectable preparations, *e.g.*, for intravenous administration.

Purified poloxamers with narrower ranges of polymer molecular weight composition can be selected for a composition of this invention. Narrower ranges (*e.g.* compared to commercially available poloxamer 188 or poloxamer 237) of purified poloxamer may have a polydispersity value of, for example, 1.01, 1.02, 1.04, 1.05, 1.1, 1.3, 1.5, 2, 3, or 4. In some embodiments, the polydispersity value of a purified poloxamer is between 5 and 1, between 4 and 1, between 3 and 1, between 2 and 1, between 1.5 and 1, between 1.3 and 1, between 1.2 and 1 or between 1.1 and 1. In some embodiments, a purified poloxamer contains at least 50%, at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, or at least 95% of polymers with a molecular weight between 2000 and 15,000. In some embodiments, a purified poloxamer contains at least 50%, at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, or at least 95% of polymers with a molecular weight between 3000 and 14,000. In some embodiments, a purified poloxamer contains at least 50%, at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, or at least 95% of polymers with a molecular weight between 4000 and 13,000. In some embodiments, a purified poloxamer contains at least 50%, at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, or at least 95% of polymers with a molecular weight between 5000 and 12,000. In some embodiments, a purified poloxamer contains at least 50%, at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, or at least 95% of polymers with a molecular weight between 5000 and 11,000. In some embodiments, a purified poloxamer contains at least 50%, at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, or at least 95% of polymers with a molecular weight between 6000 and 10000. In some embodiments, a purified poloxamer contains at least 50%, at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, or at least 95% of polymers with a molecular weight between 7000 and 9000. In some embodiments, a purified poloxamer contains at least 50%, at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%,

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

or at least 95% of polymers with a molecular weight between 7500 and 8500. In some embodiments, a purified poloxamer contains at least 50%, at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, or at least 95% of polymers with a molecular weight between 8000 and 9500.

Preferred formulations of the invention also comprise a polyethylene glycol (PEG) in combination with the poloxamer or other block co-polymer. In particular, it has been discovered that the combination of PEG with block co-polymers greatly increases the amount of propofol that can be held in an aqueous phase suspension, solution or emulsion. Consequently, aqueous formulations of propofol that are suitable for injection can now be made without the use of oil or lipid based emulsions.

Preferably, the amount of PEG in a formulation of the invention is not greater than about 10% (w/v) of the formulation, and more preferably is not greater than about 5% (w/v) of the formulation. In various embodiments, however, the total amount of PEG in a propofol formulation of the invention can be as high as 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% or 1% (w/v) of the formulation. Particularly preferred formulations of the invention comprises between about 2% and about 6% (w/v) PEG and, more preferably, between about 2 and 4% PEG. Polyethylene glycols having a molecular weight of about 200 (*i.e.*, PEG-200), 300 (PEG-300), 400 (PEG-400), 600 (PEG-600), 800 (PEG-800) or 1000 (PEG-1000) can be used. However, the use of PEG-400 is preferred.

It has been discovered that, by combining PEG with a block co-polymer surfactant such as a poloxamer, it is possible to greatly increase the amount of propofol or other lipophilic active ingredient that is held in a homogeneous, aqueous phase (*e.g.*, in a solution, suspension or emulsion) without requiring the use of traditional oil or lipid excipients. Hence, formulations of the present invention can also contain higher levels of propofol than traditional formulations. Thus, for example, formulations of the present invention can comprise an amount of propofol as high as 10% (w/v) of the formulation, although amount of 5% (w/v) or less are generally more preferred. Such higher amounts of propofol will require the administration of smaller volumes to achieve the same therapeutic effect, and are generally more cumbersome or difficult to safely administer. Hence, more preferred formulations of the invention comprise propofol in an amount that is not greater than about 2% (w/v) of the formulation. Preferred formulations comprise propofol in an amount between 0.5 and 2% (w/v) of

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

the formulation, and more preferably between 1 and 2% (w/v) of the formulation, with amount of about 1% (w/v) being particularly preferred.

Propofol compositions of the present invention can further comprise other ingredients, that are not normally considered excipients and which may also be biologically active. For example, a propofol composition of the invention may comprise one or more additional anesthetic and/or antioxidative agents. Alternatively, propofol formulations of the invention may be co-administered with one or more such additional active agents.

Pharmaceutical compositions that are intended for application to delicate membranes of the body are commonly adjusted to approximately the same tonicity (i.e., isotonicity) as that of the body fluids. Isotonic compositions are those that cause minimal swelling or contraction of the tissues with which they come in contact, and produce little or no discomfort when instilled in body tissues. Preferably, the propofol compositions are substantially isotonic. The compositions may additionally comprise one or more tonicity modifiers. Examples of tonicity modifiers include, but are not limited to, lactose, dextrose, dextrose anhydrous, mannitol, sodium chloride, potassium chloride, propylene glycol and glycerol.

The use of propylene glycol as an isotonic agent in the present invention is particularly preferred. Hence, preferred formulations of the invention comprise propylene glycol in addition to the block co-polymer and polyethylene glycol excipients described *supra*. Generally, the amount of propylene glycol in a formulation of the present invention will not be greater than about 5% (w/v) of the formulation, with amounts less than or equal to about 2% being preferred. Preferred formulations of the invention comprise propylene glycol in an amount of about 0%, 1% or 2%.

Although not necessary to practice the present invention, preferred aqueous propofol compositions can also comprise an optional antimicrobial agent. For example, a formulation of the invention can comprise disodium edetate, metabisulfate, or a preservative such as benzyl alcohol, or an antioxidant such as cysteine or a salt thereof to retard the growth of microorganisms. In this embodiment, the compositions of the present invention comprise a microbiostatic, microbicidal, preservative, or antioxidant (e.g., cysteine or a salt thereof) in a concentration sufficient to exhibit microbiostatic or microbicidal activity against those microorganisms most likely to contaminate the propofol compositions. A further embodiment includes a sterile pharmaceutical

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

composition for parenteral administration which comprises an aqueous solution of propofol, and which further optionally comprises a microbiostatic, microbicidal, preservative, or antioxidant such as cystein (or a salt thereof), EDTA, benzyl alcohol, or metabisulfite, and wherein said aqueous propofol solution is sufficient to prevent no more than a 10-fold increase in growth, or will support no more than a 10-fold increase in growth, of each of *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 and *Candida albicans* ATCC 10231 for at least 24 hours as measured by a test wherein a washed suspension of each said organism is added to a separate aliquot of said composition at approximately 50 colony forming units per ml, at a temperature in the range 20°C to 25°C., whereafter said aliquots are incubated at 20°C to 25°C for 24 hours and thereafter tested for viable counts of said organism. Another embodiment includes a method for producing anaesthesia in a warm-blooded animal which comprises parenterally administering to said animal in need thereof an anaesthetically effective amount of a sterile pharmaceutical composition which comprises an aqueous solution of propofol, and which composition further optionally comprises a microbiostatic, microbicidal, preservative, or antioxidant such as cystein (or a salt thereof), EDTA, or metabisulfite, and wherein said aqueous propofol solution is sufficient to prevent no more than a 10-fold increase in growth, or will support no more than a 10-fold increase in growth, of each of *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 and *Candida albicans* ATCC 10231 for at least 24 hours as measured by a test wherein a washed suspension of each said organism is added to a separate aliquot of said composition at approximately 50 colony forming units per ml, at a temperature in the range 20°C to 25°C., whereafter said aliquots are incubated at 20°C to 25°C for 24 hours and thereafter tested for viable counts of said organism.

In addition, preferred formulations of the invention can also comprise citric acid or a salt thereof. Without being held to any particular theory, Applicants believe that citric acid or a salt thereof in the compositions of the present invention exhibits antioxidant and/or chelating properties. Applicants have discovered that compositions comprising citric acid or a salt thereof possess an unexpectedly high degree of propofol stability. Also, Applicants have discovered that compositions comprising ascorbic acid or salts thereof unexpectedly display significant propofol degradation. Thus, citric acid

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

or a salt thereof is added to the compositions of the present invention for its favorable effects including but not limited to modifying pH and/or providing or enhancing (a) antioxidant characteristics, (b) chelating effects of the composition, and/or (c) stability of the excipient(s) or the active agent(s) such as, for example, the propofol compound. Citric acid or a salt thereof is preferably present in a concentration sufficient to optimize and balance the desired pH and/or the desired antioxidant or chelating properties. In one aspect, the present invention is directed to propofol containing compositions wherein the composition further comprises citric acid or a salt or salts of citric acid in a concentration of at least about 0.05 percent (w/v), in particular, as at least about 0.1 percent (w/v). For example, citric acid or one or more salts thereof can be present in a formulation of the present invention in an amount between about 0.05 and 3%, with amounts between about 0.05 and 0.2% being particularly preferred. In preferred embodiments, citric acid can be present in a formulation of the invention at a concentration of between about 2.5 and 15 mM, with concentrations of about 10 mM (*i.e.*, about 2 mg/ml) being particularly preferred.

In some embodiments, excipients are present in the propofol containing compositions in the lowest concentrations that will support the formation of a stable composition (*e.g.*, a physically, thermodynamically, and/or chemically stable composition). Keeping excipient concentrations as low as possible helps to minimize the risk of undesired excipient effects. The propofol containing compositions are preferably free of preservatives and/or anti-microbials. Preferably, the compositions are also sterile and pyrogen-free.

Preferred formulations of the invention are also substantially free of lipid components such as lecithin, castor oil, soybean oil, phospholipids, fatty acids, triacylglycerols, *etc.*, that are commonly used in traditional propofol formulations. As such, the preferred formulations of this invention do not support microbial growth, or the rate of microbial growth in these compositions is significantly slower when compared to such growth in conventional, lipid-containing formulations.

The term "substantially free," as used herein, refers to compositions that contain the indicated component in only minor amounts if at all. For example, a composition of the invention can be "substantially free" of an ingredient and still contain trace amounts of that component, *e.g.*, as a degradation process. Preferably, however, compositions of the invention that are "substantially free" of a certain component will

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

contain that component only a minimal concentration, for example, of less than about 3%, more preferably less than about 1%, less than about 0.5%, or less than about 0.1%. Even more preferably, a composition that is said to be "substantially free" of some component will contain less than about 0.05% (w/v) or even less than about 0.01% (w/v) of that component. In fact, particularly preferred compositions that are "substantially free" of a particular component will not contain measurable or detectable amounts of that component.

Preferred compositions of the invention have substantially reduced concentrations of excipients that promote and/or facilitate microbial growth compared to traditional emulsions and other formulations of propofol. Indeed, particularly preferred propofol formulations of the invention are substantially free of and/or do not contain any such excipients. These include excipients, such as lipids and/or oils, that are traditionally used to solvate or suspend propofol in aqueous formulations. In addition, compositions of the invention are preferably free of or are substantially free of esters of medium or long chain fatty acids (*e.g.*, about C<sub>6</sub> to about C<sub>25</sub> fatty acids) such as glyceryl esters of medium or long chain fatty acids (*e.g.*, mono- di- or triacylglycerols). Preferably, the compositions of the invention are also substantially free of triacylglycerols such as, for example, those contained in vegetable oils (*e.g.*, soybean, castor, sunflower, and artichoke oils). In another embodiment, the compositions are free of or are substantially free of phospholipids (*e.g.*, naturally occurring phospholipids or phospholipids that are synthetically produced and modified).

Examples of some preferred formulations in the present invention are described in the Examples, *infra*, including the formulations set forth in Table I of those examples. Of these, the formulation identified as M831 (1% propofol, 8% poloxamer 188, 3% PEG-400, and 1% propylene glycol) is particularly preferred. Any of these or other formulations of the invention may additionally comprise, *e.g.*, a preservative such as citric acid (as described above) and/or an antimicrobial agent such as benzyl alcohol (as also described above). Preferred formulations of the invention do comprise citric acid, preferably at a concentration of between about 2.5 and 15 mM and with a concentration of 20 mg per 10 milliliters of formulation (*i.e.*, about 10 mM) being particularly preferred. Preferred formulations of the invention also contain benzyl alcohol in addition to the other, above-described excipients. Preferably, benzyl alcohol

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

is present as an antimicrobial agent and in an amount of about 0.45% (w/v) of the formulation.

Aqueous formulations of the invention are preferably clear, transparent and sterile, or they can be readily sterilized by conventional and routine methods such as ultrafiltration. Moreover, formulations of the invention are both chemically and physically stable over a wide range of environmental conditions, including a wide range of different temperature and pH conditions.

Compositions of the present invention can also be characterized, *inter alia*, by their macroscale homogeneity. Macroscale homogenous compositions are characterized by a lack of distinguishable phase separation. Conventional propofol emulsions are milky white in appearance, which indicates that presence of two or more distinct phases such as oil droplets suspended in an aqueous phase (*i.e.*, water). The oil droplets in such emulsions, which are typically about one micron in size, scatter light giving rise to their milky or "hazy" appearance.

By contrast, compositions of the present invention are preferably clear or transparent to the naked eye. Without being limited to any particular theory or mechanism of action, it is believed that this visual clarity indicates that propofol in such compositions is suspended in particles that are substantially smaller than in conventional formulations, *e.g.*, oil-in-water emulsions, of propofol. For instance, the examples, *infra*, describe dynamic light scattering and/or other measurements indicating the presence of nano-scale particles in compositions of the present invention, such that light scattering is minimized and the system appears as a homogeneous composition.

It is believed that compositions that maintain clarity under visual inspection over time (including propofol formulations of the present invention) possess a greater degree of thermodynamic stability than that possessed by conventional emulsions. Generally, solutions or mixtures having a high degree of thermodynamic stability tend to maintain particles or particle agglomeration in solution or to preserve their suspension in a liquid over significant periods of time and/or under conditions that do not typically favor continued solvation or suspension. For example, solutions or suspensions that are not thermodynamically favored will typically exhibit a separation of phases such as a precipitation of solute or suspended matter. Environmental conditions can be selected to maintain thermodynamically disfavored states over longer

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

periods of time. For example, refrigeration is often used to help maintain the suspension of particles in an emulsion.

Typically, compositions of the present invention maintain the solvation and/or suspension of their component ingredients over long periods of time (*e.g.*, for at least as long as conventional oil-in-water propofol emulsions) and/or under conditions more unfavorable to thermodynamic stability (*e.g.*, at higher temperatures and/or under harsher pH conditions). For example, compositions of the invention preferably exhibit visual clarity to the naked eye even when stored at elevated temperatures over extended periods of time. Phase separation of compositions can also be assessed microscopically, by light scattering or nephelometry, or by other suitable methods that are well known to those of ordinary skill in the art. For instance, and not by way of limitation, the examples, *infra*, describe experiments demonstrating that aqueous propofol formulations of the invention are stable for periods of four weeks or more, even when stored under very harsh environmental conditions, *e.g.*, of elevated temperature (80 °C) and/or pH. However, it will be appreciated that formulations of the invention will remain stable for even greater periods of time, particularly when stored under more favorable conditions. For example, formulations of the invention are expected to remain stable for periods of up to 2 weeks, 4 weeks, 6 weeks, 8 weeks, 10 weeks, six months, eight months, ten months, twelve months, eighteen months or more. In fact, compositions of the invention can even be stored for periods of up to 1, 2, 3, 5, 10 or more years and still maintain their solvation or suspension, particularly if stored at a temperature between about 10 and 40 °C and more preferably at a temperature between about 15 and 25 °C. Preferably, the compositions are also stored at a pH of about  $5.0 \pm 0.5$ . Alternatively, compositions of the invention may also be refrigerated stored for the above-listed time periods or greater. Although compositions of the invention may become hazy (indicating a loss of suspension or solvation) when stored under such conditions, data presented in the examples, *infra*, demonstrate that this loss of suspension/solvation is reversible. Hence, compositions stored under such conditions can become clear and/or transparent again once equilibrated to room temperature, indicating resolution or resuspension of the lipophilic propofol component.

The compositions of the present invention can be characterized by the size of the particles (mean diameter) present in the composition. Without being held to any particular theory, it is believed that in some embodiments the particles contained in the

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

compositions take the form of micelles of various sizes. Alternatively, it is believed that some compositions, or portions of compositions, take the form of micro- or nano-emulsions. The particle size, also herein referred to as the particle geometric size or particle geometric diameter, can be determined using any of the techniques known to those of skill in the art. For example, a Malvern Instruments Zetasizer can be used to determine the size of particles in a composition. The Zetasizer line of measurement systems uses the technique of Photon Correlation Spectroscopy (PCS) to measure submicron particle size. Particles dispersed in a fluid are in constant random motion, commonly referred to as Brownian motion. Photon Correlation Spectroscopy measures the speed of this motion, calculates the diffusion speed of the particles, and relates this to particle size using the Stokes-Einstein equation. One skilled in the art also may employ other suitable means to determine particle size.

In addition to Photon Correlation Spectroscopy (PCS), other methodologies relating to particle size analysis known to those skilled in the art can be employed including, but not limited to, microscopy (e.g., optical and electron), electrozone or photozone sensing, and other light scattering techniques (e.g., laser diffraction).

In some embodiments, the compositions have an average particle size (mean diameter) less than about 100 nanometers, between about 10 and about 100, between about 25 and about 90 nanometers, or between about 30 and about 75 nanometers. Compositions of the invention consist of particles having a geometric diameter of less than about 90, less than about 75 nanometers, less than about 65 nanometers, less than about 55 nanometers less than about 50 nanometers, less than about 45 nanometers, less than about 40 nanometers, less than about 35 nanometers, less than about 30 nanometers, less than about 25 nanometers, less than about 20 nanometers, less than about 15 nanometers, less than about 10 nanometers, less than about 5 nanometers, or less than about 1 nanometer. In some embodiments, the compositions have an average particle size of between about 50 and 250 nanometers, between about 50 and 150 nanometers, between about 150 and 250 nanometers, and between about 100 and 200 nanometers. In some compositions, all particles have a relatively similar particle size. A relatively similar particle size is defined as the particle size and consistency required of a pharmaceutical product to attain US Food and Drug Administration human drug approval. Optionally, compositions of the present invention are filtered to produce

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

compositions comprising particles of desired sizes or average sizes. Methods for filtering such compositions are well known to those skilled in the art.

In some embodiments, the compositions of this invention have superior clinical benefits compared to currently marketed propofol formulations or other aqueous propofol formulations. Superior clinical benefits can include, but are not limited to, decreased lipid levels, faster onset of action, faster offset of action, decreased damage to red blood cells, and fewer side effects.

The compositions of the invention can be characterized by the chemical stability of the therapeutic, prophylactic or diagnostic agents that comprise the particles. The chemical stability of a constituent anesthetic agent can affect important characteristics of a pharmaceutical composition including shelf-life, proper storage conditions, acceptable environments for administration, biological compatibility, and effectiveness of the agent. Chemical stability can be assessed using techniques well known in the art. For example, assays to detect degradation information obtained from stress studies (e.g., products of acid and base hydrolysis, thermal degradation, photolysis, and oxidation) for both active ingredients and excipients are numerous. One example of a technique that can be used to assess chemical stability is reverse phase high performance liquid chromatography (HPLC).

The compositions of the invention do not exhibit substantial propofol degradation such as, for example, no more than about 5% or no more than about 3% loss of propofol potency at room temperature over a given study period. Alternatively, propofol degradation can be assessed by measuring propofol degradate concentrations such as, for example, quinone and dimer concentrations. In some embodiments, the compositions do not exhibit substantial increases in propofol degradates such as, for example, no more than about 0.05%, no more than about 0.1%, or no more than about 0.2% increase in propofol degradate concentration over a given study period. In a preferred embodiment, any single degradate does not exceed the International Conference on Harmonization (ICH) guidelines, unless specific qualification of that degradate has been performed. (See ICH Document Q3B).

In one embodiment, the compositions do not experience substantial propofol degradation for a period of at least about 6 months when stored refrigerated. Preferably, the compositions do not experience substantial propofol degradation for a period of at least about one year when stored refrigerated. Even more preferred, the compositions do

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

not experience substantial propofol degradation for at least about 6 months, for at least about one year, or, most preferably, for at least about two years when stored at or below about room temperature.

The compositions of the present invention preferably have a physiologically neutral pH, such as between about 5 and about 9. The pH of the propofol containing compositions can be adjusted as necessary by, for example, the addition of a base or a salt thereof, for example, an alkali such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, or the like. Alternatively, an acid or a salt thereof such as hydrochloric acid, citric acid, or the like can be used to adjust the pH of the compositions. The term "pH modifier," as used herein, refers to substances such as acids, bases, or salts thereof that are used to adjust the pH of a composition and that are well known to those skilled in the art.

① In some embodiments, the stability of the compositions of this invention are sensitive to pH. In some compositions, propofol containing compositions have greater stability at a pH of about 5 to 6, at about 4.5 to 6.5, at about 4.5 to 5.5, at about 5 to 7.5 at about 6 to 7, or at about 6.5 to 7.5. The pH of the composition can be adjusted with a pharmaceutically acceptable acid or base to obtain a desired pH. In some embodiments, a specific pH can affect the composition stability or microbial growth.

## 6.2. Methods of Manufacture

The propofol containing compositions are preferably provided or administered as sterile pharmaceutical compositions. For example, the propofol containing compositions are administered substantially free of microorganisms. The preparation of sterile pharmaceutical compositions is well known to those experienced in the art. Sterile propofol containing compositions can be prepared using conventional techniques such as, for example, sterilization of final products or aseptic manufacture. In a preferred embodiment, the sterile compositions of the invention are substantially free of microorganisms for a longer period of time after opening than currently available propofol compositions such as Diprivan<sup>®</sup> Injectable Emulsion.

The compositions of the present invention can be provided in forms that possess desired propofol concentrations and are ready for direct administration to a patient. Alternatively, compositions can be provided in a concentrated form that requires dilution, for example, with water or an injectable solution, prior to administration. In the case of intravenous administration, the compositions can be admixed with diluents

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

suitable for intravenous administration well known to those experienced in the art. Such diluents include water and injectable, aqueous sodium chloride and dextrose solutions. Due to the clear and homogenous character of the compositions of the invention, if further diluted, the resulting diluted compositions are generally also homogeneous and clear.

Compositions of the present invention can be formed by mixing 2,6-diisopropylphenol, one or more excipients, and water. Various methods of mixing the composition components are contemplated. Excipients can be mixed into the compositions as neat excipients or as excipients in water. Propofol can be mixed into at least one or more neat excipients or into at least one or more excipients in water. The 2,6-diisopropylphenol may be mixed with at least one or more excipients in water and then combined with either (1) at least one or more neat excipients or (2) with at least one or more excipients mixed in water. In a preferred embodiment, the excipients are mixed together, water is added with mixing, then propofol is added with mixing, and finally, additional water is optionally added to increase the mixture volume. Also preferred, excipients in water are mixed together, propofol is added with mixing, and finally, additional water is optionally added to increase the mixture volume. In most embodiments, propofol is added last.

The water used in the compositions of the present invention is preferably suitable for animal, including human, injection. The water should meet appropriate government and/or health care industry standards. Preferably, the water meets United States Pharmacopeia (USP) 23 standards for Pharmaceutical Grade Water for Injection. Normally, the water should contain no added substances.

Mixing may be performed by any of the various methods known in the art. A mixing apparatus may be batch or continuous. Examples of suitable mixing apparatuses include jet mixers, injectors, mixing nozzles, pumps, agitated line mixers, packed tubes, gas agitated vessels, and stirred vessels, among others. Mixing can be carried out at any temperature that does not substantially degrade the composition components. Typically, mixing is performed at or near room temperature. An advantage of practicing the present invention is the ease by which the compositions can be prepared compared with the methods, such as, for example, microfluidization techniques, often necessary to form propofol compositions, for example, conventional propofol emulsions.

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

The compositions can be provided, prepared, stored, or transported in any container suitable for maintaining sterility. The container can incorporate means for dispensing an aqueous composition such as, for example, a pierceable or removable seal. The compositions can be dispensed, for example, by extraction with a syringe or by pouring the composition directly into a device (e.g., a syringe, intravenous (IV) bag, or machine) for administration to a patient. Other means for providing, preparing, storing, transporting, and dispensing sterile pharmaceutical compositions are known to those skilled in the art.

In one embodiment, the compositions of the invention are manufactured, packaged, stored, or administered under an oxygen free atmosphere since 2,6-diisopropylphenol is subject to oxidative degradation. Oxygen free atmospheres include nitrogen, argon, or krypton gas, among others. Preferably, the compositions are manufactured, packaged, and stored under a nitrogen gas atmosphere.

### 6.3. Uses of Propofol Formulations

The present invention is also directed to methods of administering 2,6-diisopropylphenol to a subject in need of anesthesia, the methods comprising intravenously delivering to the subject a sterile pharmaceutical composition. Sterile pharmaceutical compositions acceptable for delivery to a subject are described herein. In one embodiment, a method is provided for administering 2,6-diisopropylphenol to a subject in need of anesthesia comprising intravenously delivering to the subject a sterile pharmaceutical composition comprising 2,6-diisopropylphenol, and one or more excipients; wherein the composition is substantially free of triacylglycerols. The composition also can be substantially free of other glyceryl esters of medium or long chain fatty acids or phospholipids as described herein.

The compositions of the present invention can be administered to a patient for the induction and/or maintenance of anesthesia, by administering an amount of the composition to a patient so that the patient receives an amount or dose of propofol that is effective for either inducing or maintaining anesthesia. The use of propofol as an anesthetic is known. Appropriate amounts and dosages of that drug for inducing and/or maintaining anesthesia are appreciated and can be readily determined by persons having ordinary skill in the relevant art(s). Generally, it is expected that between about 0.5 to 1.5 mg of propofol per kilogram of a patient's body weight should be

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

administered over a time period of about 60 seconds to induce anesthesia in an adult, human patient. A dosage of between about 100 and 150  $\mu\text{g}$  of propofol per kilogram of a patient's body weight is preferably administered to maintain anesthesia in the same patient.

The compositions can be parenterally administered to any animal, in particular, humans. In one embodiment, administration of a propofol containing composition comprises delivering the composition to a patient as a sole anesthetic, for example, via a bolus injection. In another aspect, administration of a propofol containing composition comprises delivering the composition to a patient for the induction of anesthesia and subsequently maintaining anesthesia with another anesthetic. Alternatively, administration of a propofol containing composition comprises delivering the composition to a patient for the induction and maintenance of longer-term anesthesia, for example, via continuous infusion. Further, the compositions can be delivered to a patient via intramuscular (i.e., IM) means, e.g., IM injection of propofol for induction and/or maintenance of anesthesia as well as other adjunct, desirable properties of compositions of the instant invention as described herein.

The propofol compositions comprise active agents in addition to propofol or, alternatively, the propofol compositions are co-administered with compositions comprising additional active agents. For example, the propofol containing compositions comprise or are co-administered with one or more local anesthetic agents to reduce or eliminate injection pain. If administered, local anesthetic agents preferably are administered in concentrations sufficient to reduce or eliminate injection pain. One of ordinary skill in the art can select and administer concentrations of local anesthetic agent(s) to achieve the desired effects without undue experimentation.

The propofol containing compositions can be administered to a patient using techniques commonly known in the art. For example, the compositions can be delivered intravenously to a patient via bolus injection or by infusion. Infusion of the propofol containing compositions can be made by directly infusing a composition or, alternatively, by addition of a propofol containing composition to an appropriate infusion solution such as 0.9% sodium chloride injection, 5% dextrose injection, or another compatible infusion solution.

In one embodiment, the compositions of the present invention are withdrawn, prior to administration, in multiple doses from a single container such as, for example,

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

a vial or bag. For example, a composition of the invention is resistant to microbial growth even after multiple entries, e.g., with a syringe, into a single vial containing said composition. The multiple doses can be individually, or discretely, withdrawn such as by syringe or continuously withdrawn such as by continuous intravenous infusion. For example, doses of the present compositions are repeatedly withdrawn from a single vial over a course of treatment. Alternatively, a single dose may be withdrawn from a container over a course of treatment.

In one embodiment, the composition of the present invention allows use from a multi-use container. For example, a multi-use container would allow individual doses to be withdrawn from the same container at different timepoints or different days. Multi-use containers can be fashioned in a variety of structures or methods known in the art. Multi-use containers may be particularly useful for anesthesia of animals.

The quantity of propofol and method of delivery to a patient during administration can be varied, as determined appropriate, by the physician supervising the administration.

In addition to conventional uses of propofol, such as its use in anesthesia, the administration of compositions of the present invention are useful as an antioxidant by administering an effective amount of propofol to a patient in need thereof. If anesthesia is not desired, a sub-anesthetic dose may be administered in many cases. The propofol compositions of the present invention can be used for the prevention or reduction or treatment of oxidative injuries such as ischemia-reperfusion injuries. The propofol compositions can be used to inhibit oxidative damage induced by either hydrophilic or lipophilic radicals. The propofol compositions can be used to protect red blood cells and brain, liver, kidney, heart, lung and skeletal muscle organs, tissue and cells from oxidative stress and injury by pretreatment of an individual with an effective amount of propofol. The propofol compositions of the present invention are also useful to inhibit platelet aggregation by administering an amount of propofol effective to inhibit platelet aggregation. Both the enhancement of antioxidant capacity and antiplatelet effect of propofol, and particularly the propofol compositions of the present invention, make them particularly useful in coronary artery bypass surgery. In this indication propofol may be used, for example, at anesthetizing doses (for e.g., sufentanil 0.3 microg x kg(-1), propofol 1-2.5 mg x kg(-1) bolus then 100 microg x kg(-1) min(-1) before, and 50

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

microg x kg(-1) x min(-1) during CPB, or sufentanil 0.3 microg x kg(-1), propofol 2-2.5 mg x kg(-1) bolus then 200 microg x kg(-1) x min(-1).

Small-dose propofol sedation can also be used to attenuate the formation of reactive oxygen species, and thus oxidative stress and injury, in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury in patients under spinal anesthesia. An example of this use would be patients undergoing elective total knee replacement under intrathecal anesthesia.

Neuroprotection can further be provided by the propofol compositions, for e.g., by limiting the side-effect of vincristine in cancer therapy; reducing neural damage by attenuating lactate accumulation and oedema formation in focal or global cerebral ischaemia; and reducing oxygen-centered free radical brain injury associated with trauma and stroke.

The propofol compositions of this invention may also be used for sedation. For example, lower doses (e.g. compared to the dose necessary for anesthesia) of propofol can have a sedative effect on a patient. Patients are often sedated during emergency room procedures or prior to surgery to calm the patient.

Methods for administration and assaying the propofol compositions of the invention are routine in the art. Examples of methods of and assays can be found in: Runzer et al. *Anesth Analg* 2002 Jan 94(1):89-93; *Eur J Anaesthesiol* 2000 Jan 17(1):18-22; De La Cruz JP et al., *Br J Pharmacol* 1999 Dec; 128(7):1538-1544; Ansley DM et al., *Can J Anaesth* 1999 Jul 46(7):641-648; Murphy PG, et al., *Br J Anaesth* 1996 Apr 76(4):536-543; Daskalopoulos R et al. *Glia* 2002 Aug 39(2):124-132; Cheng YJ et al. *Anesth Analg* 2002 Jun 94(6):1617-1620; Wilson JX et al. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002 Jan 14(1):66-79; Ergun R et al. *Neurosurg Rev* 2002 Mar 25(1-2):95-98; Li CR et al. *Cell Biol Toxicol* 2002 18(1):63-70.

In one aspect, the invention is directed to a composition of propofol which has a beneficial effect upon hemolysis of blood cells. The compositions of this invention may provide lower red blood cell lysis compared to emulsion propofol compositions, including but not limited to Diprivan. The compositions of this invention may also provide lower red blood cell lysis than saline solution. In a further aspect of this invention, the compositions of this invention may stabilize red blood cell membranes.

In one aspect, the instant invention is directed to a sterile aqueous pharmaceutical composition comprising 2,6-diisopropylphenol, and one or more

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

excipients; wherein the propofol red blood cell-blood plasma partition coefficient ( $K_p$ ) is about 3, is about 4, is about 5, is about 6, is about 7, is about 8, is greater than 3, is greater than 4, is greater than 5, is greater than 6, is greater than 7, is greater than 8, is greater than 9, or is greater than 10. Further, the instant invention is directed to a sterile aqueous pharmaceutical composition comprising 2,6-diisopropylphenol, and one or more excipients; wherein the propofol red blood cell-blood plasma partition coefficient ( $K_p$ ) for the composition is at least about two times, is at least about 3 times, is at least about 4 times, or is at least about 5 times the  $K_p$  obtained upon administration of a conventional propofol emulsion (e.g., Diprivan<sup>®</sup> or PropoFlo<sup>™</sup> or Rapinovel<sup>™</sup>) under the same delivery conditions. Additionally, the present invention includes a method of delivering propofol to a subject in need of anesthesia, the method comprising administering to a human or veterinary patient the sterile aqueous pharmaceutical composition described above. Preferably, the composition comprises two or more excipients, such as two or more surface active agents (e.g., two or more surfactants). Preferably, the composition is substantially free of triacylglycerols. The composition can be further substantially free of other glyceryl esters of medium or long chain fatty acids or phospholipids. In one embodiment, the propofol red blood cell-blood plasma partition coefficient,  $K_p$ , for the composition is at least about 3 times the  $K_p$  obtained upon administration of a conventional propofol emulsion. In other embodiments, the propofol red blood cell-blood plasma partition coefficient,  $K_p$ , for the compositions of the instant invention is at least about 3, at least about 4, or at least about 5.

In another aspect, the instant invention is directed to a method of manipulating the blood plasma-red blood cell partition coefficient resulting from administration or delivery of a drug, for example a medicament or a therapeutic, diagnostic, or prophylactic agent such as propofol, to a patient. The blood plasma-red blood cell partition coefficient can be decreased or increased over the blood plasma-red blood cell partition coefficient resulting from administration or delivery of a conventional drug composition to a patient. Alternatively, compositions are prepared using the methods of the present invention that produce higher or lower blood plasma-red blood cell partition coefficients than compositions prepared using other methods. For example, particular formulations of the present invention are likely to increase the blood plasma-red blood cell partition coefficient resulting from administration or delivery of the instant propofol compositions over the blood plasma-red blood cell partition coefficient

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

resulting from administration or delivery of Diprivan<sup>®</sup> Injectable Emulsion. The blood plasma-red blood cell partition coefficient is, for example, 2 or 3 times higher than the blood plasma-red blood cell partition coefficient resulting from administration or delivery of a conventional drug composition.

The method comprises preparing a pharmaceutical composition that comprises a drug and one or more excipients and wherein the pharmaceutical composition has a concentration of lipid excipients that is lower than the lipid concentration of an alternative composition comprising one or more lipids and wherein the alternative composition produces a lower blood plasma-red blood cell partition coefficient upon administration or delivery to a patient. In one embodiment, the drug is lipophilic (i.e., the drug has an affinity for, tends to combine with, or is capable of dissolving in lipids). In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition comprises two or more excipients. Preferably, at least one excipient of the composition is a surface active agent such as, but not limited to, a surfactant. In a preferred embodiment, compositions are prepared that are substantially free of triacylglycerols. In one embodiment, the compositions are substantially free of other glyceryl esters of medium or long chain fatty acids or phospholipids as described herein. In one embodiment, the pharmaceutical composition is substantially free of lipid excipients.

The method comprises manipulating the concentration of lipid excipients to affect the partition of a drug between blood plasma and red blood cells. For example, the concentration of lipid excipients is reduced to increase the amount of drug that enters red blood cells thereby increasing the blood plasma-red blood cell partition coefficient.

Alternatively, the excipients and excipient concentrations of the instant invention can be manipulated to yield a composition that produces a blood plasma-red blood cell partition coefficient that is similar to that achieved by conventional drug formulations such as Diprivan<sup>®</sup> Injectable Emulsion. The excipients and excipient concentrations also can be manipulated to yield a composition that produces a blood plasma-red blood cell partition coefficient that is lower than that achieved by conventional drug formulations.

Methods for determining the blood plasma-red blood cell partition coefficient for a delivered drug are well known to those of ordinary skill in the art. Preferably, the propofol red blood cell-blood plasma partition coefficient for comparison purposes is

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

obtained upon administration of a conventional propofol emulsion such as, for example, Diprivan<sup>®</sup> Injectable Emulsion. Diprivan<sup>®</sup> Injectable Emulsion is a widely available, commercially sold pharmaceutical product. The composition of Diprivan<sup>®</sup> Injectable Emulsion is also stated herein. Preferably, the conventional propofol emulsion and the composition of the instant invention are delivered under the same conditions. One of ordinary skill in the art can select appropriate experimental conditions and determine the propofol red blood cell-blood plasma partition coefficients ( $K_p$ ) without undue experimentation.

Practice of the present invention provides several distinct advantages over conventional propofol compositions, in particular, emulsion formulations. In one aspect, the present invention relates to propofol containing compositions, and their administration to a patient in need of anesthesia, that do not contain triacylglycerols. In another aspect, the propofol containing compositions do not contain phospholipids. Such compositions eliminate the substrate for bacterial growth that those lipids can provide. In contrast, the oil-in-water emulsions of conventional propofol formulations contain lipids such as, for example, soybean oil and lecithin that are able to support the growth of microorganisms. Conventional propofol formulations, composed of lipids, glycerol, and large amounts of water in an isotonic environment with neutral to alkaline pH, provide a medium quite conducive to the growth of many microorganisms. As such, these oil-in-water emulsions require stringent handling, administration, and storage requirements. By reducing or substantially eliminating the presence of triacylglycerols and other microorganism supporting lipids and providing physical and chemical stability, the compositions of the present invention allow for more flexibility in handling, administration, and storage. Less restrictive handling and storage requirements allow for improved and expanded administration options, for example, in remote makeshift hospital settings. Further, the compositions of the present invention, with reduced or no lipid content, minimize, if not eliminate, the potential for contributing to or causing hyperlipidemia.

The aqueous propofol compositions of the invention provide some advantages over other aqueous formulations.

The aqueous propofol compositions of the invention minimize or even eliminate the requirements for antimicrobials, such as disodium edetate, or preservatives such as benzyl alcohol to retard the growth of microorganisms. In addition, these compositions

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

allow for more flexibility and efficiency in administration and packaging. For example, the compositions of the present invention allow packaging to contain multiple doses in contrast to the single dose form of the current commercial propofol emulsions necessitated by sterility concerns. Advantageously, practice of the instant invention allows the withdrawal of multiple doses from a single vial over a period of time. Practice of the present invention also advantageously allows the use of tubing and opened portions of the propofol compositions for longer periods of time, e.g., longer than the currently recommended 12 hours, than are currently possible using conventional propofol compositions such as Diprivan<sup>®</sup> Injectable Emulsion.

## 7. EXAMPLES

The present invention is also described and demonstrated by way of the following examples. However, the use of these and other examples anywhere in the specification is illustrative only and in no way limits the scope and meaning of the invention or of any exemplified term. Likewise, the invention is not limited to any particular preferred embodiments described here. Indeed, many modifications and variations of the invention may be apparent to those skilled in the art upon reading this specification, and such variations can be made without departing the invention in spirit or in scope. The invention is therefore to be limited only by the terms of the appended claims along with the full scope of equivalents to which those claims are entitled.

### 7.1. Preparation of Aqueous Propofol Samples

Exemplary propofol compositions can be prepared as follows and in accordance with the present invention. First, the excipients listed in Table I, below, are weighed out and pre-dissolved in de-ionized water at room temperature. The solution pH of each preparation is then adjusted using 2N sodium hydroxide to obtain a final pH of about 5.0. De-ionized water is added to bring the total volume of each preparation up to 100 milliliters. Lastly, 1000 mg of propofol and 200 mg of citric acid is added to each preparation, and the preparations are stirred using a magnetic stirrer at room temperature until the propofol was fully dispersed. Benzyl alcohol can also be included in the preparations, at an amount 0.45% (w/v).

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

Table I, below, lists the contents of each exemplary preparation together with the final percent concentration in weight/volume (w/v) for each ingredient in 100 ml of water.

**TABLE I: EXEMPLARY PROPOFOL FORMULATIONS**

<b>Formulation Identity:</b>	<b>Poloxamer 188</b>	<b>PEG-400</b>	<b>Propylene glycol</b>	<b>Propofol</b>
M841	8 %	4 %	1 %	1 %
M831	8 %	3 %	1 %	1 %
M840	8 %	4 %	0 %	1 %
M830	8 %	3 %	0 %	1 %
M741	7 %	4 %	1 %	1 %
M740	7 %	4 %	0 %	1 %
M731	7 %	3 %	1 %	1 %
M730	7 %	3 %	0 %	1 %
M641	6 %	4 %	1 %	1 %
M642	6 %	4 %	2 %	1 %
M661	6 %	6 %	1 %	1 %
M660	6 %	6 %	0 %	1 %
M920	9 %	2 %	0 %	1 %

### 7.2. Physical Properties of Aqueous Propofol Preparations

The physical properties of aqueous propofol preparations, such as those described in the above example, can be evaluated as follows. First, the preparations' appearance (clear, hazy or less hazy) is evaluated with the naked eye to determine whether visible solids are present.

Particle sizes can also be estimated using Laser Light Scattering (LLS) particle size analysis, *e.g.*, with a Zetasizer 300 HS available from Malvern Instruments, Inc. (Southborough, Massachusetts) according to the manufacturer's instructions. The polydispersity index can then be calculated for a formulation using the LLS data. Osmolality of a preparation can be determined, *e.g.*, using a Vapor Pressure Osmometer (VAPRO), available from WESCOR, Inc. (Logan, Utah).

The physical stability of different preparations can be initially estimated by storing the preparations at room temperature and measuring one or more of the above-

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

listed properties at periodic intervals (preferably at least once each day) to determine if an/or when the number or size of particles within the preparations changes.

Exemplary results for the formulations described in the previous example are set forth in Table II, below.

**TABLE II: PHYSICAL PROPERTIES OF  
EXEMPLARY PROPOFOL FORMULATIONS**

Formulation Identity:	Avg. Particle Size (nm)	Polydispersity Index	Osmolality (mmol/kg)	Appearance	Physical Stability* (days)
M841	56	0.21	299	Clear	14
M831	55	0.22	292	Clear	14
M840	50	0.23	175	Clear	14
M830	57	0.21	162	Clear	14
M741	51	0.19	302	Clear	14
M740	47	0.17	295	Clear	14
M731	50	0.19	255	-	-
M730	49	0.18	153	-	-
M641	-	-	-	Hazy	X <sup>†</sup>
M642	50	0.15	400	Hazy	X <sup>†</sup>
M661	54	0.16	370	Less Hazy	X <sup>†</sup>
M660	-	-	-	Less Hazy	X <sup>†</sup>
M920	50	0.21	-	Clear	13

\* Time during which no change in particle size is detected.

† "X" indicates that the sample is not a clear solution after fourteen days, and is not considered physically stable.

Data from a more detailed analysis of two preferred formulations (M841 and M831) are shown below, in Table III. Briefly, preparations containing 2 mg/ml citric acid and 0.45% benzyl alcohol or, alternatively, 2 mg/ml and no benzyl alcohol are stored at 80 °C and at 4 °C. The initial particle size and polydispersity index is measured as described above for each sample immediately before storage and at periodic intervals thereafter. The appearance of each preparation to the naked eye is also evaluated to determine whether it is clear or cloudy, indicating that propofol particles may have separated from the solution.

The different propofol formulations are stable for as long as four weeks across these various temperatures, and the presence or absence of benzyl alcohol does not adversely affect the physical stability of these preparations. The preparations remain as clear solutions at storage temperatures between about 25 and 80 °C. However, at

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

temperatures below about 25 °C the preparations become cloudy and the phase separates. The temperature at which this phase separation occurs is therefore referred to as the "cloud point," and can be determined by evaluating the physical appearance of preparations (clear or hazy) as they are slowly cooled. For example, the cloud point of the formulation M831 (with 2 mg/ml citric acid and 0.45% benzyl alcohol) is determined to be about 13 °C, whereas the cloud point of M831 (2 mg/ml citric acid) without benzyl alcohol is very similar – about 16 °C. The data shown in Table III, below, show that even after storage at a temperature below the cloud point, formulations of the invention can be reconverted to a clear solution by allowing them to equilibrate at a temperature above the cloud point.

**TABLE III: PHYSICAL STABILITY OF PROPOFOL FORMULATIONS AT DIFFERENT STORAGE TEMPERATURES**

Formulation:	Initial Value	Stored at 80 °C		Stored at 80 °C	
		2 weeks	4 weeks	2 weeks*	2 weeks†
M841 (w/ benzyl alcohol)	47 nm (0.25)	38 nm (0.18)	38 nm (0.17)	46 nm (0.19)	42 nm (0.17)
M841 (w/o benzyl alcohol)	55 nm (0.21)			46 nm (0.19)	42 nm (0.17)
M831 (w/ benzyl alcohol)	47 nm (0.25)	36 nm (0.17)	37 nm (0.17)	48 nm (0.22)	41 nm (0.17)
M831 (w/o benzyl alcohol)	55 nm (0.21)	42 nm (0.16)	42 nm (0.16)	97 nm (0.70)	54 nm (0.16)

\* Measured after equilibrating at room temperature for three hours.

† Measured after equilibrating at room temperature for two days.

### 7.3. Chemical Stability of Aqueous Propofol Preparations

The chemical stability of aqueous propofol preparations, such as those described in the above examples, can be evaluated using routine techniques. For example, propofol containing compositions can be subjected to a variety of environmental conditions, after which the stability of propofol and/or the excipients is evaluated using high performance liquid chromatography (HPLC). Briefly, the sample can be diluted in an aqueous mixture containing 60% acetonitrile, and injected onto a C18 column operated at 45 °C. A two component gradient mobile phase is run consisting of: (a) 0.05% TFA in water, and (b) 0.05% in acetonitrile. The run time is preferably about 55 minutes with a flow rate of 0.8 ml/min. Propofol will typically elute from the C18 column after about 21 minutes. Eluting propofol can be detected,

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

along with various impurities and degradation products, by monitoring the elute's UV absorption at 272 nm. The amounts of different impurities can be estimated by measuring the area under their peak's on the HPLC chromatogram, and normalizing that area to the area under the peak corresponding to propofol.

Figures 1 - 4 each show the exemplary results of such an analysis for various propofol preparations stored over time (indicated in weeks) under different environmental conditions. In each instance, the amount of propofol remaining in each preparation (indicated as percentage of the initial propofol content) can be estimated from the peak area of propofol, which elutes from the C18 column about 21 minutes into the gradient run.

In more detail, Figure 1 shows exemplary results for various propofol formulations from Table I, *supra*, that are stored at 80 °C, to simulate non-ideal or "stressed" storage conditions to which a propofol formulation may be subjected. These data indicate that all of the compositions are highly stable under such conditions, with less than 0.2% propofol degradation even after four weeks of storage under these conditions. Because formulations with minimal levels of excipients are generally preferred, the formulation M831 was selected for further analysis.

Figures 2A-2B show exemplary data from the analysis of the M831 formulation stored at 80 °C at a under a variety of different pH conditions, demonstrating that the formulation is remarkably stable at pH levels as high as about 6.2. Figure 3 shows exemplary data from the analysis of M831 formulations (stored at pH 5 and 80 °C) containing different levels of citric acid. These data demonstrate that the presence of citric acid in aqueous propofol formulations of the invention (preferably at concentrations of about 2 mg/ml) greatly improves the stability.

Figure 4 shows exemplary data from the HPLC analysis formulations M831 and M830, which contain 1% and 0% propylene glycol (w/v), respectively. Both samples additionally contain benzyl alcohol (0.45% w/v) and citric acid (2 mg/ml) In these data, the purity of each preparation is estimated by measuring the area under curves associated with degradation production of propofol. These data show that the amount degradation products increases rapidly in formulations containing no propylene glycol, whereas the level of degradation products remain relatively stable in degradation products that contain a small amount (*e.g.*, about 1%) or propylene glycol.

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

#### 7.4. Commercial Manufacture of Aqueous Propofol Formulations

Aqueous propofol formulations of the present invention can be readily manufactured in a manner substantially similar to the preparation of laboratory samples described in the preceding examples. As an example and without being limited to any particular method or embodiment, purified water for injection (WFI) and block polymer (e.g., poloxamer 188) can be combined in a formulation vessel and stirred until the block polymer is dissolved. Other excipients (preferably a polyethylene glycol such as PEG-400, a propylene glycol, citric acid and benzyl alcohol) are then added and mixed until all of these ingredients are dissolved. The pH is then adjusted to  $5.5 \pm 0.5$  using sodium hydroxide solution. Propofol is then added and the solution is mixed until propofol is fully dissolved.

Water for injection is then added to achieve a target batch weight. The final formulation is then sterilized by filtration through a 0.2  $\mu\text{m}$  nominal pore sized filtered. The filtered solution can be aseptically filled into glass vials, stoppered and capped. Preferably, the finished vials are inspected for particles or other defects before packaging.

In the above described method, block polymer is preferably added first, followed in order by pH titration and the addition of propofol. The order in which other ingredients are added to the composition is not significant.

#### 8. REFERENCES CITED

Various references, including patents, patent applications and various publications, are cited and discussed in the description of this invention. The citation and/or discussion of any such reference is provided merely to clarify the description of the present invention and is not an admission that any such reference is "prior art" to the invention described here. All references cited and/or discussed in this specification are incorporated herein by reference in their entirety and to the same extent as if each reference was individually incorporated by reference.

## Claims

1. An aqueous formulation consisting essentially of, on a gram per 100 ml (reported as %) basis: 1-2 % 2,6-diisopropylphenol; water; and up to 15% excipients, wherein the excipients consist essentially of 2% to 6% polyethylene glycol (PEG), 5% to 9% poloxamer 188, at least one preservative, and optionally, one or more antimicrobial agents, pH modifiers, stabilizers, or tonicity modifiers, and wherein the formulation is an aqueous solution including less than 1 % lipids and being clear to a naked eye.
2. The formulation of claim 1, wherein the at least one preservative comprise citric acid or a salt thereof.
3. The formulation of claim 2, wherein the citric acid or salt thereof is present in an amount between 0.05% and 3%.
4. The formulation of claim 2, wherein the citric acid or salt thereof is present in an amount between 0.05% and 0.2%.
5. The formulation of claim 1, wherein the excipients include an antimicrobial agent selected from the group consisting of disodium edetate, metabisulfate, benzyl alcohol, cysteine or a salt thereof, and EDTA.
6. The formulation of claim 5, wherein the antimicrobial agent is benzyl alcohol in an amount of up to 0.5% of the formulation.
7. The formulation of claim 1, wherein the excipients include propylene glycol in an amount not more than 5 % of the formulation.

8. The formulation of claim 7, wherein the amount of propylene glycol is not more than 2% of the formulation.
9. The formulation of claim 8, wherein the amount of propylene glycol is 1% to 2% of the formulation.
10. The formulation of claim 1, wherein the excipients include polysorbate.
11. The formulation of claim 2, wherein poloxamer 188 is present in an amount of 8% of the formulation, PEG is present in an amount of 3 % of the formulation, propylene glycol is present in an amount of 1% of the formulation, the citric acid or salt thereof is present in an amount of 0.2% of the formulation, and 2,6-diisopropylphenol is present in an amount of 1% of the formulation.
12. The formulation of claim 11, wherein the PEG is PEG-400.
13. An aqueous formulation consisting essentially of, on a gram per 100 ml (reported as %) basis: 1-2 % 2,6-diisopropylphenol; water; and up to 15 % excipients, wherein the excipients consist essentially of 4% polyethylene glycol (PEG), 1% propylene glycol, 5% poloxamer 188, 1.5% polysorbate 80, and optionally, one or more pH modifiers, stabilizers, or tonicity modifiers, and wherein the formulation is an aqueous solution including less than 1% lipids and being clear to a naked eye.
14. The formulation of claim 13, wherein the excipients include citric acid or a salt thereof.

15. The formulation of claim 14, wherein the citric acid or salt thereof is present in an amount of 0.2% of the formulation.
16. The formulation of claim 14, wherein the PEG is PEG-400.
17. An aqueous formulation consisting essentially of, on a gram per 100 ml (reported as % ) basis: 1 % 2,6-diisopropylphenol; water; and up to 15% excipients, wherein the excipients consist essentially of 6% polyethylene glycol (PEG), 3% poloxamer 237, and optionally, one or more pH modifiers, stabilizers, or tonicity modifiers, wherein the formulation is an aqueous solution including less than 1% lipids and being clear to a naked eye.
18. The formulation of claim 19, wherein the PEG is PEG-400.
19. A formulation comprising an injectable anesthetic solution, including at least one preservative as an optional component, the formulation including no more than 15% (weight/volume grams/100ml) excipients and consisting essentially of, in addition to said optional components, a clear aqueous composition selected from the group consisting of:
  - (a) 1% 2,6-diisopropylphenol, 7% poloxamer 188, 3 % PEG-400, and water;
  - (b) 1% 2,6-diisopropylphenol, 7% poloxamer 188, 3% PEG-400, 1% propylene glycol, and water;
20. The formulation of claim 1, wherein the formulation is clear a naked eye after storage at room temperature for 14 days.

21. The formulation of claim 13, wherein the formulation is clear a naked eye after storage at room temperature for 14 days.

22. The formulation of claim 19, wherein the formulation is clear a naked eye after storage at room temperature for 14 days.

(57) Abstract: The present invention provides aqueous pharmaceutical compositions containing a lipophilic therapeutic agent. In particular, the invention provides aqueous pharmaceutical compositions containing the compound 2,6-diisopropylphenol (propofol). Preferred compositions of the invention contain propofol in the presence of at least one block copolymer (for example, P188 or another poloxamer) and a polyethylene glycol (PEG). Compositions of the invention are preferably sterile or are readily sterilized (e.g., by autoclaving) and are suitable for parenteral administration to any animal, including humans. The compositions are also chemically and physically stable over a wide range of environmental conditions and for extended periods of time.

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

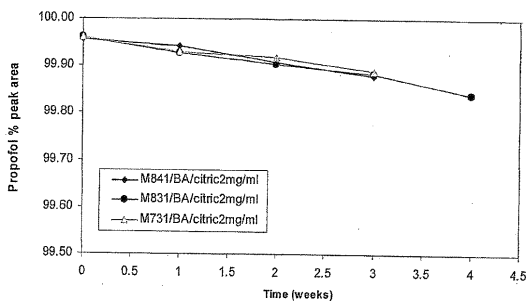


Fig. 1

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

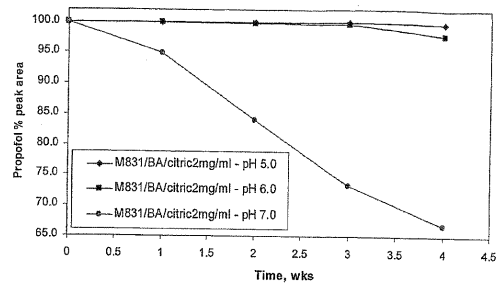


Fig. 2A

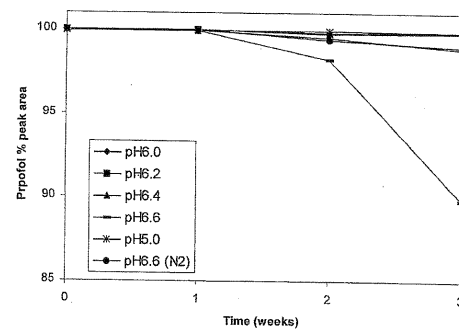


Fig. 2B

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

WO 2005/072343

PCT/US2005/002367

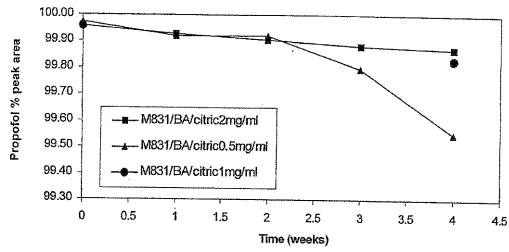


Fig. 3

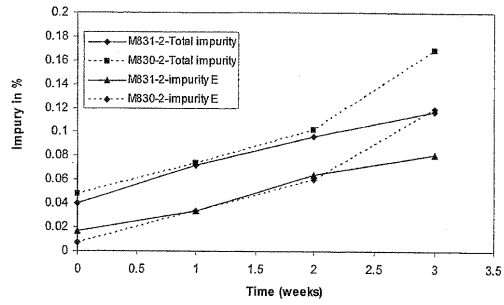
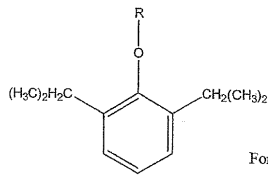


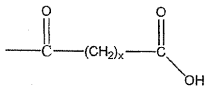
Fig. 4

WO 2005/072343

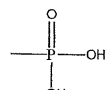
PCT/US2005/002367



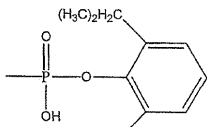
Formula (I)



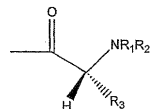
Formula (II)



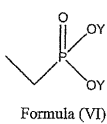
Formula (III)



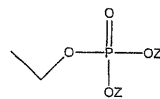
Formual (IV)



Formula (V)



Formula (VI)



Formula (VII)

Fig. 5