



(21) 申請案號：105134859

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 27 日

(51) Int. Cl. : A61K9/16 (2006.01)

A61K9/54 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61P23/02 (2006.01)

(30) 優先權：2015/10/27 美國

62/247,159

(71) 申請人：優普順藥物股份有限公司 (加拿大) EUPRAXIA PHARMACEUTICALS INC. (CA)
加拿大

(72) 發明人：海力威 詹姆斯 A HELLIWELL, JAMES A. (CA)；馬龍 亞曼達 MALONE, AMANDA (US)；查潘尼安 拉菲 CHAPANIAN, RAFI (CA)；瑞金斯 理查 LIGGINS, RICHARD (CA)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：10 共 35 頁

(54) 名稱

局部麻醉劑之持續釋放調配物

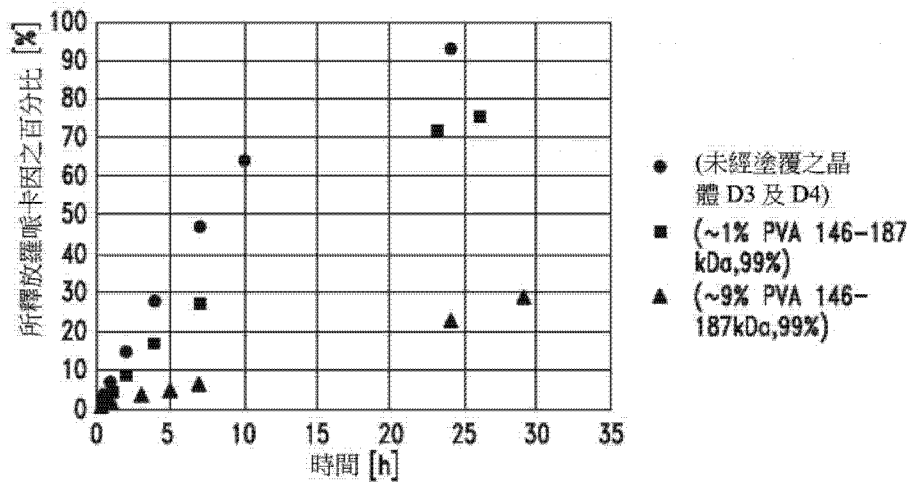
SUSTAINED RELEASE FORMULATIONS OF LOCAL ANESTHETICS

(57) 摘要

本文闡述經聚合物塗覆之局部麻醉劑之持續釋放調配物及使用其以減輕或管控疼痛、包括術後疼痛之方法。

Described herein are sustained release formulations of polymer-coated local anesthetic agents, and methods for using the same to relieve or manage pain, including postsurgical pain.

指定代表圖：



【圖6】



201720427

申請日: 105/10/27

IPC分類: **A61K 9/16** (2006.01)
A61K 9/54 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 23/02 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

局部麻醉劑之持續釋放調配物

【英文發明名稱】

SUSTAINED RELEASE FORMULATIONS OF LOCAL ANESTHETICS

【中文】

本文闡述經聚合物塗覆之局部麻醉劑之持續釋放調配物及使用其以減輕或管控疼痛、包括術後疼痛之方法。

【英文】

Described herein are sustained release formulations of polymer-coated local anesthetic agents, and methods for using the same to relieve or manage pain, including postsurgical pain.

【指定代表圖】

圖6

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

局部麻醉劑之持續釋放調配物

【英文發明名稱】

SUSTAINED RELEASE FORMULATIONS OF LOCAL ANESTHETICS

【技術領域】

本揭示內容係關於局部麻醉劑之持續釋放調配物及使用其用於管控疼痛、尤其術後疼痛之方法。

【先前技術】

術後疼痛與各種併發症相關且可經延長。患者通常在術後立即經歷急性疼痛，且在出院後的前24小時期間經歷中度至重度疼痛。此後，儘管疼痛隨時間減小，但其通常仍嚴重至足以干擾日常活動及癒合達術後數天。

通常，術後疼痛可藉由類鴉片試劑管控。類鴉片試劑藉由與中樞神經系統中之類鴉片受體相互作用產生止痛作用。然而，即使低劑量之類鴉片亦可產生顯著不良事件，例如呼吸抑制、嗜睡及鎮靜。

與類鴉片不同，局部麻醉劑直接且可逆地結合至位於神經細胞質膜中之鈉通道之細胞內部分。由於鈉離子之流入減少阻止脈衝沿神經傳播，故產生止痛作用。神經阻斷之程度係由鈉通道開放及暴露於藥物之頻率決定。通常，較小的疼痛傳遞神經纖維對於局部麻醉劑之敏感性較介導觸覺及壓力之較大神經纖維更大。

在緊接術後時段，可藉由將局部麻醉劑浸潤至閉合手術部位中或將局部麻醉劑注射至合適的周圍神經筋膜或周邊區域中來達成臨時止痛。然而，局部麻醉劑之止痛活性之持續時間較術後疼痛之持續時間短得多。因

此，患者可經歷突發性疼痛，其需要使用強的非經腸止痛藥(例如類鴉片)。

延長局部止痛劑之持續時間可有效地管控術後疼痛，同時減少或消除對類鴉片之需要。例如，據報導，脂質體布比卡因(bupivacaine)(EXPAREL[®])之持續釋放調配物之單劑量注射達成高達72小時之術後疼痛控制，係習用布比卡因之作用持續時間(7小時或更短)之約10倍。具體而言，EXPAREL[®]提供布比卡因HCl自多泡脂質體藥物遞送系統之持續釋放。脂質體遞送系統(DepoFoam[®])包括由數百個囊封藥物之非同心水性室組成之微觀球形顆粒。每個室係藉由脂質雙層膜與其相鄰室分開。一旦投與，脂質體結構逐漸侵蝕，從而允許藥物在延長時間段內釋放。

然而，由於由脂質雙層形成之膜係動態的，故其可因多個因素(包括pH、溫度、高藥物負載及諸如此類)而去穩定。該去穩定可藉由引起經囊封藥物之洩漏或爆發性釋放而破壞期望釋放曲線。此外，脂質體遞送系統在藥物選擇中經常受到限制，此乃因僅水溶性藥物適於囊封在水性室中。

因此，存在尋求替代遞送系統以達成局部麻醉劑之持續釋放之醫學需要。

【發明內容】

本文闡述醫藥調配物、可注射劑型及使用其用於治療或管控疼痛、尤其術後疼痛之方法。更特定而言，本揭示內容提供可注射微粒，每個顆粒包括實質上包封在聚乙烯醇(PVA)塗層中之結晶局部麻醉劑。PVA塗層在遞送時段期間保持實質上完整，而局部麻醉劑藉由擴散穿過PVA塗層而釋放。釋放速率及持續時間係由PVA結構(包括分子量、水解程度及結晶度)、PVA塗層之固化製程及PVA塗層之厚度以及其他參數控制。

因此，一實施例提供醫藥組合物，其包含：複數個微粒，每個微粒包

括：(1)局部麻醉劑之一或多個晶體；及(2)完全囊封一或多個晶體之聚乙烯醇(PVA)塗層，其中PVA塗層至少85%經水解且佔微粒之約1-30 wt%，且其中局部麻醉劑之一或多個晶體佔微粒之約70-99 wt%，且各自具有至少一個在35-500 μm 範圍內之尺寸。

在另一實施例中，局部麻醉劑係胺基醯胺藥物，尤其羅哌卡因(ropivacaine)。

在額外實施例中，胺基醯胺藥物或羅哌卡因呈游離鹼形式。

在另一實施例中，局部麻醉劑包含一種以上由治療上無活性試劑結合之晶體。

在各個實施例中，PVA塗層具有2-200 kDa之分子量(Mn)且至少85%經水解。在其他實施例中，PVA塗層具有140-190 kDa之分子量(Mn)且至少99%經水解。

在特定實施例中，PVA塗層在(例如) 100-135 $^{\circ}\text{C}$ 下固化之條件下經熱固化及物理交聯2-8小時。

在其他實施例中，PVA塗層在交聯劑存在下經化學交聯。

在更特定實施例中，PVA塗層包含小於5重量%之交聯劑。

有利地，本文所述之醫藥組合物顯示局部麻醉劑之溶解速率係比未經塗覆之局部麻醉劑在相同溶解介質中之溶解速率慢至少5倍、或至少7倍或至少10倍。

另一實施例提供用於管控有需要之患者之傷口部位之術後疼痛之方法，其包含將治療有效量之如本文所述之經塗覆之局部麻醉劑輸注至傷口部位，或將經塗覆之局部麻醉劑注射至適當的周圍神經筋膜或周邊區域中。

【圖式簡單說明】

下圖闡述實施例，其中相同參考編號表示相同部件。在所有附圖中藉助實例而非限制性方式說明實施例，其中：

圖1A顯示市售較細晶體之羅哌卡因及較大的經重結晶之羅哌卡因之溶解行為。

圖1B顯示市售羅哌卡因細粉末之粒徑分佈。

圖1C顯示經篩分之羅哌卡因之經重結晶之晶體之粒徑分佈。

圖2顯示未經塗覆之羅哌卡因與經PVA膜塗覆之羅哌卡因相比之固有溶解。

圖3顯示針對不同交聯度下之PVA膜(146-186kDa，87%經水解)，前5小時之擴散速率。

圖4顯示針對不同交聯度下之PVA膜(146-186kDa，99%經水解)，前5小時之擴散速率。

圖5顯示針對不同交聯度下之PVA膜(20-220 kDa，87%經水解)，前5小時之擴散速率。

圖6顯示羅哌卡因自經塗覆之微粒之溶解速率，如受PVA塗層(經熱固化)之含量(例如厚度)的影響。

圖7顯示未經塗覆之顆粒(A及B)及經PVA塗覆之顆粒(C及D)之SEM影像。

圖8A及8B顯示經塗覆之羅哌卡因晶體之緩慢溶解與PVA塗層之量成正比。

圖9顯示市售PVA、PVA膜及經熱固化之PVA膜之DSC曲線。

圖10顯示PVA膜(未經固化)及經熱固化之PVA膜之FTIR譜。

【實施方式】

本文闡述醫藥組合物、可注射劑型及使用其用於治療或管控疼痛、尤其術後疼痛之方法。更特定而言，本揭示內容提供可注射微粒，每個顆粒包括實質上包封在聚乙烯醇(PVA)塗層中之結晶局部麻醉劑。PVA塗層在遞送時段期間保持完整，而局部麻醉劑藉由擴散穿過PVA塗層而釋放。釋放速率及持續時間係由PVA塗層之固化製程及PVA塗層之厚度以及其他參數控制。

如本文進一步詳細討論，可注射微粒之特徵在於高藥物負載、窄大小分佈及在軟組織(例如，術後之傷口部位)內或皮下或在身體隔室或周圍神經筋膜或圍繞周圍神經筋膜之區域內在一定時段內持續、穩定的釋放曲線。具體而言，對於術後疼痛管控，穩定釋放可較佳在72小時或更佳96小時之時段內進行。

持續及穩定之釋放遞送機制係基於溶解。儘管不希望受任何特定作用機制之限制，但已發現，當將經半滲透性PVA膜塗覆之結晶藥物注射至組織中時，來自組織之流體(水)擴散穿過聚合塗層並部分溶解結晶藥物核心。結果，在聚合塗層內部形成藥物之飽和溶液，該聚合塗層在整個釋放期間保持完整。由於微粒經注射且停留於其中之流體中基本上存在漏槽條件，因此產生濃度梯度，其連續地將藥物自微粒中驅出並驅入周邊流體中。只要仍存在一些藥物核心以維持聚合殼內之飽和溶液，即可獲得藥物自經塗覆之微粒之恆定及穩定釋放。釋放機制闡述於PCT/US2014/031502中，該申請案之全部內容併入本文。

微粒

本文所述之核/殼形態之微粒經構築以展現獨特地適合於呈經聚乙烯醇(PVA)塗覆之晶體形式之局部麻醉劑、尤其胺基醯胺局部麻醉劑之高度

局部化、延長遞送之持續釋放曲線。

更特定而言，每個經藥物負載之微粒包括(1)局部麻醉劑之一或多個晶體；及(2)完全囊封一或多個晶體之聚乙烯醇(PVA)塗層，其中PVA塗層至少85%經水解且佔微粒之約1-30 wt%，且其中局部麻醉劑之一或多個晶體佔微粒之約70-99 wt%，且各自具有至少一個在35-500 μm 範圍內之尺寸。

局部麻醉劑(「藥物」)

兩類局部麻醉劑係合適的：胺基醯胺及胺基酯局部麻醉劑。

胺基醯胺局部麻醉劑包括但不限於羅哌卡因、阿替卡因(articaine)、布比卡因(bupivacaine) (左旋布比卡因)、地布卡因(dibucaine)、依替卡因(etidocaine)、利多卡因(lidocaine)、甲哌卡因(mepivacaine)、丙胺卡因(prilocaine)及三甲卡因(trimecaine)。在尤佳實施例中，局部麻醉劑係羅哌卡因。

胺基酯局部麻醉劑包括但不限於苯佐卡因(benzocaine)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、可卡因(cocaine)、環美卡因(cyclomethycaine)、二甲卡因(dimethocaine) (拉羅卡因(Larocaine))、哌羅卡因(piperocaine)、丙氧卡因(propoxycaine)、普魯卡因(procaine) (奴佛卡因(Novocaine))、丙美卡因(proparacaine)及丁卡因(tetracaine) (阿美索卡因(Amethocaine))。

發現藥物化合物之較大晶體具有比同種藥物之非晶型形式或細晶體更低之溶解速率，導致更長之溶解半衰期及更少初始爆發。局部麻醉劑之較大晶體可藉由使藥物之非晶形粉末或小細晶體(其為典型市售形式)重結晶來製備。

圖1A顯示原樣市售羅哌卡因(以細粉末形式)及經重結晶之羅哌卡因之溶解行為。如所顯示，與市售羅哌卡因相比，較大的經重結晶之羅哌卡

因晶體之溶解速率減慢約10倍。

重結晶產生大的晶體尺寸，其使得可將藥物品體調整大小為實質上均勻之尺寸。舉例而言，可將羅哌卡因之細晶體(在100 μm 或更低範圍內)重結晶(例如藉由緩慢蒸發)以產生具有在毫米範圍內之尺寸之大晶體。較大晶體可在塗覆前經調整大小(縮小)且篩分。圖1B顯示市售羅哌卡因細粉末之大小分佈。作為比較，圖1C顯示在調整大小及篩分後經重結晶之羅哌卡因晶體之大小分佈。如所顯示，與市售細粉末相比，經重結晶之晶體不僅平均較大，其亦可具有較窄之粒徑分佈。

可更佳地控制經重結晶、調整大小及篩分之藥物品體以提供具有均勻大小或形狀之藥物品體。在某些實施例中，藥物品體具有至少兩個大小實質上相同之尺寸，提供1之縱橫比(即長度/直徑)。

因此，局部麻醉劑包含一或多個經重結晶之藥物品體，其具有至少一個在35-500 μm 範圍內、且更通常在75-300 μm 範圍內或更通常在50-200 μm 範圍內之尺寸(例如，最長尺寸)。在各個實施例中，晶體具有至少一個在35-200 μm 、或75-200 μm 、或100-300 μm 、或100-200 μm 、或200-300 μm 或200-400 μm 範圍內之尺寸。較大晶體(例如， $\geq 200 \mu\text{m}$)可個別經塗覆；而一或多個較小晶體可在塗覆之前經鍵結成晶體聚集體或簇。當呈聚集體時，藥物品體可藉由用作黏合劑之無醫藥活性劑鍵結或膠合在一起。

在各個實施例中，結晶藥物總重量之至少90%、或至少95%、或至少98%、或100%係局部麻醉劑。藥物負載(即純的局部麻醉劑佔微粒總重量之含量)同樣亦為約70-99 wt%。

如本文所用，胺基醯胺局部麻醉劑通常呈游離鹼形式，其在水性介質中具有較其鹽形式(例如，HCl鹽)低之溶解度。低溶解度(例如小於1mg/ml)

使得能夠在PVA塗層或殼內快速形成飽和溶液。表1顯示羅哌卡因在包括PBS緩衝液(pH 7.4)、十二烷基硫酸鈉(SDS)或牛血清白蛋白(BSA)之各種水性介質中之溶解度。

表1

水溶液	羅哌卡因之溶解度($\mu\text{g/mL}$)
PBS	254 ± 13
PBS + 0.05% SDS	254 ± 14
PBS + 0.1% SDS	306 ± 18
PBS + 0.2% SDS	350 ± 12
PBS + 68 mg/mL BSA	792 ± 111

因為PVA塗層需要在高溫(例如約 125°C)下固化，故胺基醯胺局部麻醉劑應至少在固化溫度下係熱穩定的。舉例而言，羅哌卡因(市售或經重結晶)具有約 $148-149^{\circ}\text{C}$ 之峰值 T_m ，且在低於熔融溫度下顯示穩定。

PVA塗層/膜

局部麻醉劑(例如，經重結晶之羅哌卡因)之一或多個晶體經聚乙烯醇(PVA)塗覆。PVA係水溶性聚合物，其在高於某一分子量時容易形成膜。PVA塗層實質上包封晶體。完全(100%)覆蓋較佳，但非必需。

PVA塗層(亦稱為PVA膜)係水可滲透的，且允許形成經囊封之局部麻醉劑之飽和溶液。然後經溶解之局部麻醉劑以持續及穩定之方式自PVA塗層中擴散出，直至不可再保持飽和溶液(即局部麻醉劑用盡)為止。對於術後疼痛管控，持續及穩定釋放之時段通常在投與後或術後持續72至96小時或72至120小時(3-5天)。

PVA塗層之滲透性係由多種因素決定，包括分子量、水解度、結晶度、交聯度及塗層厚度。不希望受任何理論束縛，據信當PVA溶脹並逐漸溶解於液體介質中時，滲透性增加並發生藥物擴散。

適宜PVA具有20-220 kDa或更佳140-190 kDa範圍內之分子量(Mn)。在各個實施例中，PVA具有146-187kDa範圍內之分子量(Mn)。在其他實施例中，PVA具有90-120 kDa範圍內之分子量(Mn)。

市售PVA聚合物通常係自聚乙酸乙烯酯藉由水解(即，將乙酸酯轉化為羥基)衍生。因此，PVA聚合物可以不同水解度獲得。

水解度影響PVA塗層之結晶度，此乃因羥基可在PVA鏈間形成氫鍵，從而使其以有序方式定向。因此，較高含量之羥基(即高水解度)通常與較高結晶度相關。較高結晶度使得PVA膜更慢地溶解，導致經囊封之藥物擴散較慢。因此，如本文所用，PVA至少85%經水解、或至少87%經水解、或較佳至少98%或至少99%經水解。

為達成期望之滲透性，經高度水解之PVA塗層可進一步經熱固化(物理交聯)、化學交聯或兩者。

PVA塗層之結晶度可藉由在某一溫度下熱固化一定時間段來控制，條件係固化溫度低於結晶局部麻醉劑之熔融溫度。在各個實施例中，適宜固化溫度可在100-135°C之範圍內達2-8小時。在某些實施例中，適宜固化溫度係在120-135°C之範圍內達4-8小時。在較佳實施例中，PVA塗層係在125°C下經固化6小時。由於熱固化，PVA鏈可經物理交聯。

PVA塗層之滲透(溶解)之程度亦可藉由羥基間之化學交聯來控制。聚合物結構內之額外共價鍵結阻礙聚合物鏈之解離，從而減慢或防止PVA之溶解。適宜交聯劑包括有機多質子酸(即具有兩個或多個羧酸基團之酸)。在各個實施例中，交聯劑可係檸檬酸、酒石酸、草酸、琥珀酸、葡萄糖酸及諸如此類。在較佳實施例中，交聯劑係具有三個羧酸基團之檸檬酸。在各個實施例中，交聯係藉由在塗覆之前在PVA溶液中引入交聯劑而發生。

通常，所需交聯劑之量取決於PVA之水解程度。對於本文所用之經高度水解之PVA (87%或更高)，使用小於20%、或小於12%、或小於8%之交聯劑。

結晶度可藉由熔融焓量測。較高結晶度與較高熔融焓及較高玻璃轉換溫度相關。表2顯示水解度、熱固化及交聯對PVA膜(所有PVA皆具有 $M_n = 146-186\text{kDa}$ ，數據係自第一加熱循環獲得)之結晶度之影響。

表2

水解度	固化	檸檬酸 (%)	熔融(T_m)			降解(T_d)		
			初始 (°C)	峰值 (°C)	焓 (J/g)	初始 (°C)	峰值 (°C)	焓 (J/g)
99%	原樣	0	209.69	222.05	55.2	243.93	261.40	501
99%	125°C/6h	0	215.09	223.63	48.43	228.86	259.18	228.86
99%		4	209.82	216.68	50.77	272.64	303.53	542.6
99%		8	183.00	200.24	47.45	271.79	302.8	451.6
99%		12	179.00	199.48	24.55	299.34	312.12	227.4
87%	原樣	0	176.42	189.52	25.45	超出範圍		
87%	125°C/6h	4	161.7	174.95	13.05	269.76	309.24	134.9
87%		8	144.81	158.81	22.46	279.09	317.77	139.6
87%		12	142.83	160.09	24.43	283.04	318.32	70.94

如所顯示，對於經高度水解之PVA (> 99%)而言，暴露於交聯劑並不增加而是可降低結晶度。據信藉由交聯劑(例如檸檬酸)之化學交聯可破壞經高度水解之PVA鏈中天然存在之氫鍵結，導致結晶度降低。

在持續釋放時段期間，PVA塗層應保持實質上完整，但可能與藥物釋放同時發生溶脹(由於水合作用)或少量/部分溶解。由於高含量之羥基，PVA係水溶性的。然而，經高度水解之PVA或經交聯PVA具有較慢的溶解速率，此乃因分別其高度有序結構或額外的固有共價鍵。因此，儘管87%經水解之PVA塗層(在130°C下固化6.5小時後)可在一天內溶解於水中，但

暴露於6%檸檬酸並在類似條件下固化之87%經水解之PVA塗層保持完整達高達158天。

與化學交聯相比，藉由加熱及固化之物理交聯可係有利的。藉由在不破壞經高度水解的PVA鏈中之天然排列之氫鍵結的情況下形成物理交聯點(例如藉由產生額外氫鍵結)，可最佳化經物理交聯之PVA膜以提供期望的交聯度及結晶度。

表3顯示市售PVA、PVA膜及經熱處理之PVA膜(在125°C下固化6小時，數據係自第二加熱循環獲得)之DSC分析。所有PVA 99%經水解，分子量為146-186kDa。如所顯示，經固化之PVA膜經物理交聯而很少損失或不損失結晶度，如藉由其熔點僅有輕微變化證明。

表3

	玻璃轉換 (T _g , °C)	初始熔點 (°C)	熔點峰值 (T _m , °C)	熔融焓 (Δ, J/g)
PVA	76.80	218.09	225.68	51.26
PVA膜	71.81	213.48	224.23	48.41
經固化PVA膜	74.41	212.57	222.20	47.71

形成微粒之方法

在顆粒上形成聚合塗層之方法為業內所熟知。例如，標準技術包括溶劑蒸發/萃取技術、水中乾燥技術(參見例如美國專利第4,994,281號)、有機相分離技術(參見例如美國專利第5,639,480號)、噴霧乾燥技術(參見例如美國專利第5,651,990號)、空氣懸浮技術及浸塗技術。

通常，製備PVA在水中之溶液(1-15%)，並在重結晶及上漿後將其噴塗在藥物晶體上。一或多個晶體可實質上經包封在PVA之連續膜中(但不需要100%之覆蓋)。當需要交聯(例如，PVA經水解少於99%)時，可在塗覆之

前將交聯劑溶解於PVA溶液中。

將經塗覆之顆粒在約100-135°C之溫度下進行熱固化2-8小時。

PVA塗層通常佔微粒總重量之約1-20%、更通常地約1-10%。PVA之含量可藉由NMR量化、藉由將某些所選擇峰面積(例如，3.7-4.0 ppm)與標準量之PVA進行比較來確定。

在各個實施例中，PVA塗層之厚度可在5-60 μm 之範圍內、或在10-30 μm 之範圍內。厚度可在SEM影像中直接經量測。例如，對於經塗覆之羅哌卡因顆粒，顯示10%之PVA (以重量計)小於15 μm 厚。PVA塗層之厚度可藉由用於塗覆之PVA溶液之濃度及塗層之數量來控制。較厚塗層導致較慢擴散。

由於與經囊封之結晶藥物相比PVA塗層薄，故所形成之微粒實質上呈現經囊封晶體之形狀及大小。因此，在各個實施例中，微粒(當考慮塗層厚度時)具有至少一個35-500 μm 、或更通常75-300 μm 之尺寸(例如，最長)。在某些實施例中，經塗覆之顆粒具有與經囊封之藥物晶體相同的縱橫比。該等大小之微粒足夠大以用於大劑量之局部麻醉劑，但足夠小以藉助針來注射。

活體外溶解特徵

活體內持續釋放曲線與微粒之活體外溶解特徵相關，該等活體外溶解特徵又由局部麻醉劑之溶解度及PVA塗層之滲透性等其他因素來決定。

重要的是認識到，溶解模型經設計以得到與活體內釋放相比近似之溶解。PCT/US2014/031502展示在皮質類固醇藥物之情況下量化活體外溶解特徵之方法，該等方法亦可擴展至量化本文所述微粒之溶解特徵。

溶解特徵可經量測為溶解隨時間之百分比，並繪製成溶解曲線。線性

溶解曲線具有恆定溶解速率，如由線性曲線之斜率表示。恆定溶解速率與零級釋放相關，即釋放速率與囊封在PVA塗層中之藥物之量無關。除量化地提供隨時間變化之溶解量外，曲線之曲率定性地顯示初始爆發的程度。舉例而言，當與較平緩上升相比時，曲率之急劇上升表示更快之初始釋放(爆發)。

除非另有說明，否則用於量測微粒之溶解半衰期之溶解系統為USP II型(槳式)。重要的是認識到，溶解模型經設計以得到與活體內釋放相比近似之溶解。PCT/US2014/031502展示在皮質類固醇藥物之情況下量化活體外溶解特徵之方法，該等方法亦可擴展至量化本文所述微粒之溶解特徵。

本文使用之典型溶解模型為USP裝置I。典型的小容量裝置具有150 ml槽。其他參數包括(例如) 25-200 rpm、37°C及0.1% SDS/PBS。

與未經塗覆之藥物相比，經塗覆之顆粒減慢經囊封之局部麻醉劑之溶解速率。經塗覆之藥物晶體之溶解速率與PVA塗層之滲透性直接相關，PVA塗層之滲透性又由PVA塗層之厚度、分子量、交聯度、結晶度等決定。因此，在某些實施例中，塗層藥物晶體之溶解特徵可藉由與相同但未經塗覆之藥物晶體之溶解速率相比，經塗覆藥物晶體之溶解速率降低來定義，如在相同溶解介質中所量測。在各個實施例中，當與相同溶解介質中相同尺寸之未經塗覆之藥物晶體之溶解速率相比，經塗覆之微粒展現溶解速率降低至少10倍。在其他實施例中，與未經塗覆之藥物晶體相比，溶解速率降低8倍、7倍、6倍、5倍、4倍或3倍。

溶解速率之降低可藉由調節PVA膜之(物理或化學)交聯度、厚度、結晶度來調節。溶解速率產生活體內釋放時段。在各個實施例中，經塗覆之微粒能夠局部持續釋放3-5天。

圖2顯示羅哌卡因之固有溶解，其較經PVA膜(Mn=20-200 kDa，87%經水解，使用12%檸檬酸交聯並在125°C固化6小時)塗覆之羅哌卡因快得多。

圖6 (亦參見實例7)顯示，與未經塗覆之羅哌卡因晶體之溶解速率相比，經塗覆之羅哌卡因晶體具有大大降低之溶解速率。更特定而言，對於1% PVA (99%經水解且MW=146-187kDa)，溶解速率降低約3.5倍；而對於具有較厚塗層(9% PVA)之顆粒，降低約6.5倍。

活體外擴散特徵

當將經塗覆之微粒投與患者時，來自周邊組織之水滲透穿過PVA膜，從而在膜內形成經囊封藥物之飽和溶液。在零級或假零級釋放中，經溶解之藥物以穩定及持續之方式穿過PVA膜擴散。

可基於在Franz池擴散系統中量測之擴散係數來預測經囊封之藥物在活體內之擴散行為。具體而言，擴散係數(D)可根據以下等式量化：

等式1：

$$D = \frac{L \times J}{\Delta C} \quad \text{等式 (1)}$$

其中：

D：擴散係數(cm²/s)

L：膜厚度(cm)

J：流量：(μg×cm⁻²×s⁻¹) = 斜率(μg/mL/h) × 體積(9.8 mL) ÷ (3600 s/h × A cm²)

A：Franz池之表面積(0.650 cm²)

ΔC：羅哌卡因之濃度梯度(μg/mL或μg/cm³) = 339.98 μg/mL (所量測之受體流體濃度) - 0 μg/mL (假定供體濃度)

表4概述穿過使用一系列固化條件(溫度/時間)、交聯條件(使用不同量之檸檬酸)製備為膜之四種聚合物的擴散。表3亦比較關於相對於無膜之緩衝液之羅哌卡因擴散係數之變化(降低)倍數之值。

表4

水解%	PVA Mn. (kDa)	交聯參數			聚合物膜性質		D之降低倍數
		%	溫度(°C)	時間(h)	溶脹(%)	D (cm ² /s)	
87	146-186	4	125	6	292	2.32E-07	21
87	146-186	12	125	6	122	2.90E-07	17
87	146-186	4	125	6	318	2.64E-07	19
87	146-186	12	125	6	162	3.85E-07	13
87	146-186	8	125	6	168	2.30E-07	22
87	146-186	8	125	6	167	2.93E-07	17
87	20-220	4	125	6	449	1.94E-07	26
87	20-220	4	125	6	509	2.23E-07	22
87	20-220	8	125	6	255	2.20E-07	23
87	20-220	8	125	6	230	3.01E-07	17
87	20-220	12	125	6	273	4.30E-07	12
87	20-220	12	125	6	285	5.43E-07	9
87	20-220	20	125	6	203	6.26E-07	8
87	20-220	20	125	6	233	3.64E-07	14
87	20-220	30	125	6	148	4.88E-07	10
87	20-220	30	125	6	139	2.82E-07	18
>99	90	8	125	6	183	1.68E-07	30
>99	90	8	125	6	186	1.99E-07	25
>99	90	12	125	6	235	3.59E-07	14
>99	90	12	125	6	245	3.41E-07	15
>99	90	20	125	6	137	2.38E-07	21
>99	90	20	125	6	134	2.01E-07	25
>99	146-186	0	125	6	59	9.09E-08	55

>99	146-186	0	125	6	41	9.21E-08	54
>99	146-186	0	129	3	81	1.47E-07	34
>99	146-186	0	140	6	87	1.33E-07	37
>99	146-186	0	140	6	56	1.19E-07	42
>99	146-186	4	125	6	135	2.40E-07	21
>99	146-186	4	125	6	129	2.15E-07	23
>99	146-186	4	140	6	106	1.97E-07	25
>99	146-186	4	140	6	113	1.44E-07	34
>99	146-186	8	125	6	142	2.02E-07	25
>99	146-186	8	125	6	178	1.91E-07	26
>99	146-186	12	125	6	94	2.41E-07	21
>99	146-186	12	125	6	105	2.18E-07	23

如表4所示，146-186kDa及> 99%水解之PVA膜(在熱固化及物理交聯後)對擴散具有最大影響，導致當與羅哌卡因在PBS中之擴散(4.97×10^{-6})相比時擴散係數降低50倍。

醫藥組合物

本揭示內容提供醫藥組合物，其包含：複數個經藥物負載之微粒，其中每個經藥物負載之微粒包括：(1)局部麻醉劑之一或多個晶體；及(2)完全囊封一或多個晶體之聚乙烯醇(PVA)塗層，其中PVA塗層至少85%經水解且佔微粒之約1-30 wt%，且其中局部麻醉劑之一或多個晶體佔微粒之約70-99 wt%，且各自具有至少一個在35-500 μm 範圍內之尺寸。

在另一實施例中，醫藥組合物進一步包含醫藥上可接受之媒劑，其中懸浮有複數個微粒。較佳地，在即將注射之前混合治療劑微粒與媒劑，因此沒有時間使局部麻醉劑溶解於媒劑中，且在注射之前無或實質上無藥物之初始爆發。

單位劑型

單位劑型係具有預定量之經藥物負載之微粒之醫藥組合物(包括所有上述實施例)，其在單次注射後提供局部麻醉劑之持續釋放達指定時間段。

對於術後疼痛，單位劑量中微粒之量取決於若干因素，包括手術部位及覆蓋或填充該區域所需之體積。在各個實施例中，單位劑型包含100-3000 mg之局部麻醉劑。在其他實施例中，單位劑型包含500-2000 mg之治療劑。舉例而言，在軟組織手術(痔切除術)中，可投與以3 ml體積構築之約1600 mg局部麻醉劑。在矯形外科模型(拇囊炎切除術)中，可投與呈8 ml之約600 mg之劑量。考慮到欲治療人員之一般健康狀況，其他因素包括患者之體重及年齡、疼痛之嚴重程度或潛在副作用之風險。

有利地，由於本文所述之經藥物負載之微粒能夠在幾乎沒有初始爆發之情況下穩定釋放，故可根據期望持續釋放時段合理地設計單位劑型中之藥物之初始負載。在各個實施例中，持續釋放時段係72小時或96小時。

在各個實施例中，單位劑型可係預填充有適當量之微粒之注射器。可在即將輸注之前將媒劑吸入注射器中以重構微粒。有利地，由於缺乏初始爆發，在準備注射之正常處理時間期間藥物在媒劑中之任何溶解係不顯著的。相比之下，許多已知之經藥物負載之持續釋放調配物能夠在處理時間期間由於初始爆發而使媒劑飽和。

使用方法及投與途徑

本文所述之醫藥組合物及劑型可用於皮下、周圍神經阻斷、鞘內、硬膜外或腹膜內投與。

醫藥組合物尤其適於注射至身體隔室中，用於局部麻醉劑之高度局部化持續釋放。身體隔室通常在封閉空間或半封閉空間內含有軟組織及/或流體。注射係針對軟組織或流體，經藥物負載之微粒經釋放至該軟組織或流體。

體中。當需要時，可藉由成像系統(例如超音波或X射線器件)來引導注射。

一實施例提供藉由在閉合之前將可注射劑型投與身體傷口部位來減輕或管控(例如)由於手術疼痛引起之疼痛之方法。有利地，將釋放高度定位在傷口部位之局部組織或流體介質內，以確保長效局部治療程度，同時維持藥物之低或不可檢測之全身含量。

在另一實施例中，方法包括在輸注之前投與速效局部麻醉劑(例如利多卡因)，或可投與未經塗覆之羅哌卡因以提供即時疼痛緩解。

另一實施例提供藉由向周圍神經筋膜或圍繞周圍神經筋膜之區域投與可注射劑型來減輕或管控(例如)由於手術疼痛引起之疼痛之方法。有利地，將釋放高度定位於特定神經以確保長效局部治療程度，同時維持藥物之低或不可檢測之全身含量。

實例：

實例1

羅哌卡因之重結晶

市售羅哌卡因含有相當大部分之細顆粒(約50%)。認為極小顆粒之存在係羅哌卡因顆粒最初快速溶解之原因(圖1A)。為克服此問題，將市售羅哌卡因重結晶並使用標準篩調整大小。

藉由將在甲醇、2-丙醇或兩者之混合物中製備之羅哌卡因之飽和熱溶液冷卻至室溫(自然冷卻)，將羅哌卡因重結晶。藉由真空過濾分離晶體。得到高達2000 μm 之大晶體。

具體重結晶製程涉及羅哌卡因之亞飽和甲醇溶液之緩慢蒸發。更特定而言，在室溫下在攪拌下將20 g羅哌卡因溶解於165 ml甲醇中；並使溶液在5-7天內緩慢蒸發。該製程產生若干毫米長之大的羅哌卡因晶體。

藉由使用研鉢及杵在適宜溶液(例如50/50甲醇/水)中濕式研磨大晶體以調整大小，並藉由噴射適宜溶液(例如50:50甲醇/水)使其穿過標準篩。使用具有一定網目大小範圍之篩：106 μm 、212 μm 、250 μm 及300 μm 。圖1C顯示重結晶(緩慢蒸發)、濕式研磨及濕法篩分後形成之羅哌卡因晶體之粒徑分佈。

表5概述自不同重結晶製程(包括不同溶劑系統)獲得之羅哌卡因晶體之粒徑。亦提供市售羅哌卡因晶體作為比較。

表5

結晶溶劑	篩分粒級	中值大小(μm) $d_{(50\%)}$
市售	未經篩分	41.9
甲醇	250-300 μm	243.1
甲醇(緩慢蒸發)	106-300 μm	193.0
甲醇/2-丙醇	106-212	240.1
市售(經篩分)	>212 μm	369.0

較大的經重結晶之顆粒可具有附著至表面之較小/較細晶體。為除去該等較細晶體，將經重結晶之顆粒懸浮在PVA溶液中，並用水洗滌。或者，細晶體可藉由在濕法篩分製程期間用甲醇及水之混合物洗滌來除去。

實例2

溶液中之羅哌卡因之量化

使用配備有PDA檢測器之Waters UPLC系統來分離及量化緩衝溶液中之羅哌卡因。藉由反相層析使用2.1×50 mm尺寸及1.7 μm 粒徑之Waters BEH C18柱進行分離。以梯度方式使用調節至pH 10之10 mM乙酸銨結合乙腈之水性流動相以保留及洗脫羅哌卡因。使用206 nm之檢測波長用於最佳反應。

使用10 μL 注射體積(全循環)在存於50/50水乙腈(ACN)中及PBS中之0.1%SDS中之0.5-50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 羅哌卡因之範圍內評價該方法。在兩種溶劑系統中，量化之下限為0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，其中相關精密度在2% RSD內，且平均準確度(與理論值之偏差百分比)為1%。校準曲線在上限(50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)展示一些線性(飽和)損失，但利用1/x之線性擬合導致低範圍中之優良準確度及精密度。當前實驗係在0.5-25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之範圍內進行，以避免飽和效應。

實例3

羅哌卡因之溶解

在評估羅哌卡因之固有溶解之前，使用具有大溶解槽(1 L容量，填充至500 mL)或小溶解槽(150 mL)之USP I裝置評估晶體在懸浮液中溶解之動力學。在大容器方法中攪拌速度為50 rpm，且在小容器方法中攪拌速度為100 rpm，且溫度為37°C。介質為具有0.1% SDS之PBS。市售羅哌卡因經迅速溶解，其中在30分鐘內多於60%之材料經溶解。溶解於大容器中之17 mg樣品在4小時內達到平臺期，但僅考慮添加至實驗中之約80%之羅哌卡因。

相比之下，自甲醇中重結晶之羅哌卡因不展現相同爆發期，而是顯示在前6小時內逐漸溶解，佔材料之60%。在此測定中考慮約100-120%之化合物。回歸分析展示，在前30分鐘內溶解之「爆發期」後，在小容器裝置中之溶解基本上係線性的。回歸之Y截距值代表「爆發」之量級，與經重結晶之樣品相比，市售樣品係25倍。亦參見圖1A。

實例4

羅哌卡因晶體穿過PVA膜之擴散

使用Franz擴散池系統量測羅哌卡因穿過PVA膜之擴散。該系統包括

含有供體流體之頂部供體室，其在實驗期間用石蠟膜密封；及含有受體流體之底部受體室(9.8 mL之PBS，pH 7.3)。供體流體以單個批次製備用於所有擴散實驗，並由PBS pH 7.3組成。其係藉由將過量固體羅哌卡因在介質中攪拌3天，並用0.22 μm 過濾器過濾以除去固體來製備。所分析含量為339.98 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

使用Franz池受體流體中之羅哌卡因之出現速率(濃度對時間數據之圖之斜率乘以受體池體積9.8 mL)及所量測之膜厚度(水合後)，使用菲克定律(Fick's law)之公式(等式1)計算羅哌卡因穿過膜之擴散係數。

在不同時間點量測受體(底部)室中之羅哌卡因之濃度，且自菲克第一擴散定律測定擴散係數。所量測濃度藉由乘以受體流體體積(對於所有實驗均為9.8 mL)轉換為總藥物轉運(μg)。圖3-5顯示由不同量之檸檬酸誘導之不同交聯度下之三種PVA膜之前5小時的擴散速率。所有三種PVA膜展現線性之羅哌卡因擴散速率。具體而言，圖3顯示PVA之擴散速率(146-186 kDa，87%經水解)。圖4顯示PVA之擴散速率(146-186 kDa，99%經水解)。圖5顯示PVA之擴散速率(20-220 kDa，87%經水解)。

實例5

塗覆羅哌卡因晶體

藉由首先製備包括交聯劑(若需要)之PVA溶液，藉由噴塗塗覆晶體。塗覆經重結晶之羅哌卡因之一或多個晶體並藉由SEM可視化以確定塗層之完整性。較大晶體可經個別塗覆；然而，可將一個以上晶體囊封在塗層內。

圖7顯示在125°C下熱處理6小時後，未經塗覆顆粒(A及B)及經含有8%檸檬酸之PVA (90 kDa，99%經水解)塗覆之顆粒(C及D)之SEM影像。如所顯示，塗層似乎完整(定性)，其中經塗覆之晶體具有連續的條紋狀外觀。

塗層亦似乎較薄且貼合。下部晶體之形狀無變形(例如，儘管有塗層，但邊緣及不連續處似乎界限分明)。

實例6

用於測定PVA含量之NMR分析

藉由用已知量之PVA樣品校準使用NMR分析來測定微粒中之PVA之量。藉由鑒定兩種組份之質子NMR譜之非重疊區域(選擇3.7-4.0 ppm之間的峰)並對含有標準量PVA之溶液中之該選定峰積分來產生量化含有PVA及羅哌卡因之樣品中之PVA的量的標準曲線。濃度依賴性峰面積在溶液中之PVA濃度為4-20%w/v範圍內提供線性關係($R^2 = 0.999$)。

實例7

微粒溶解分析

與未經塗覆之晶體相比，在PVA塗覆後，羅哌卡因微粒之溶解減慢，且效應與PVA塗層之量成正比。

圖6顯示受PVA塗層之含量(例如，厚度)影響之羅哌卡因之溶解。如所顯示，對於經高度水解之PVA塗層($M_n = 146-187\text{kDa}$ ，99%水解)，與較低含量PVA之顆粒或未經塗覆顆粒相比，較高含量PVA (9%)顯著減慢羅哌卡因擴散。具體而言，經9% PVA塗覆之顆粒顯示溶解速率(%/小時)比未經塗覆顆粒慢約7倍。

如圖8A中所示，所有微粒展現線性溶解速率達至少6小時。經9% PVA塗覆且無交聯之微粒在29小時內具有恆定溶解速率。比較未經塗覆之晶體及1%經塗覆之微粒，觀察到溶解速率降低10倍(線性溶解曲線之斜率，亦參見圖8B)。

亦如圖8B中所示，對於1%含量之經高度水解之PVA (99%)，當與經

熱固化經塗覆之顆粒(0%檸檬酸)相比時，輕度化學交聯(4%檸檬酸)似乎導致溶解速率降低，表明由交聯劑形成之額外共價鍵降低聚合物鏈之解離及膜滲透性。然而，化學交聯(8%檸檬酸)之增加導致溶解速率之增加，表明經增強之化學交聯可降低PVA膜之結晶度，其進而增加膜滲透性。圖8B顯示對9% PVA (較厚膜)之熱固化或物理交聯(0%檸檬酸)具有最低溶解速率。

實例8

物理交聯PVA膜

經熱固化之PVA膜在無化學變化之情況下經物理交聯。PVA膜(99%經水解，MW = 146-186kDa)在125°C下經固化6小時。

圖9顯示PVA膜、經固化PVA膜及市售PVA之DSC曲線(自第二加熱循環獲得)。如所顯示(亦參見表3)，經熱固化、經物理交聯之PVA膜展現與未經固化PVA膜或市售PVA類似之玻璃轉換溫度、熔點。

圖10顯示PVA及經固化PVA膜之FTIR譜。在FTIR分析中未觀察到新官能基之形成。

亦藉由NMW譜確認在經固化之PVA膜中不存在任何新形成之化學鍵。

本說明書中所提及及/或本申請案數據表單中所列示的所有以上美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利出版物均以全文引用方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種醫藥組合物，其包含：

複數個微粒，每個微粒包括：

(1)局部麻醉劑之一或多個晶體；及

(2)完全囊封該一或多個晶體之聚乙烯醇(PVA)塗層，其中該PVA塗層至少85%經水解且佔該微粒之約1-30 wt%，且其中該局部麻醉劑之該一或多個晶體佔該微粒之約70-99 wt%，且各自具有至少一個在35-500 μm 範圍內之尺寸。

【第2項】

如請求項1之醫藥組合物，其中該PVA塗層至少99%經水解。

【第3項】

如請求項1至2中任一項之醫藥組合物，其中該PVA塗層經交聯。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之醫藥組合物，其中該PVA塗層經熱固化及物理交聯。

【第5項】

如請求項4之醫藥組合物，其中該熱固化在100-135 $^{\circ}\text{C}$ 下進行2-8小時。

【第6項】

如請求項1至3中任一項之醫藥組合物，其中該PVA塗層在交聯劑存在下經化學交聯。

【第7項】

如請求項6之醫藥組合物，其中該PVA塗層包含小於5重量%之該交聯

劑。

【第8項】

如請求項6或請求項7之醫藥組合物，其中該交聯劑係檸檬酸。

【第9項】

如請求項1至8中任一項之醫藥組合物，其中該PVA塗層具有2-200 kDa之分子量。

【第10項】

如請求項9之醫藥組合物，其中該PVA塗層具有140-190 kDa之分子量。

【第11項】

如請求項1至10中任一項之醫藥組合物，其中該局部麻醉劑之溶解速率比該局部麻醉劑在未經塗覆時在相同溶解介質中之溶解速率慢至少5倍。

【第12項】

如請求項1至10中任一項之醫藥組合物，其中該局部麻醉劑之溶解速率比該局部麻醉劑在未經塗覆時在相同溶解介質中之溶解速率慢至少7倍。

【第13項】

如請求項1至10中任一項之醫藥組合物，其中該局部麻醉劑之溶解速率比該局部麻醉劑在未經塗覆時在相同溶解介質中之溶解速率慢至少10倍。

【第14項】

如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該局部麻醉劑係胺基醯胺藥物。

【第15項】

如請求項1至14中任一項之醫藥組合物，其中該局部麻醉劑包含一種以上由治療上無活性試劑結合之晶體。

【第16項】

如請求項1至15中任一項之醫藥組合物，其中該局部麻醉劑係羅哌卡因(ropivacaine)。

【第17項】

一種如請求項1至16中任一項之醫藥組合物之用途，其用於管控傷口部位之術後疼痛。

【第18項】

如請求項17之醫藥組合物之用途，其中局部麻醉劑在術後持續釋放3-5天。

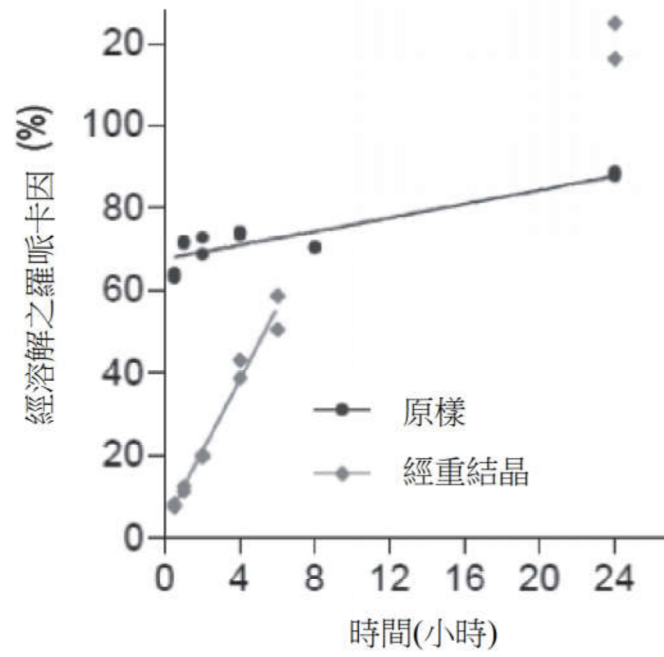
【第19項】

一種管控有需要之患者之傷口部位之術後疼痛之方法，其包含將治療有效量之如請求項1至16中任一項之醫藥組合物輸注至該傷口部位。

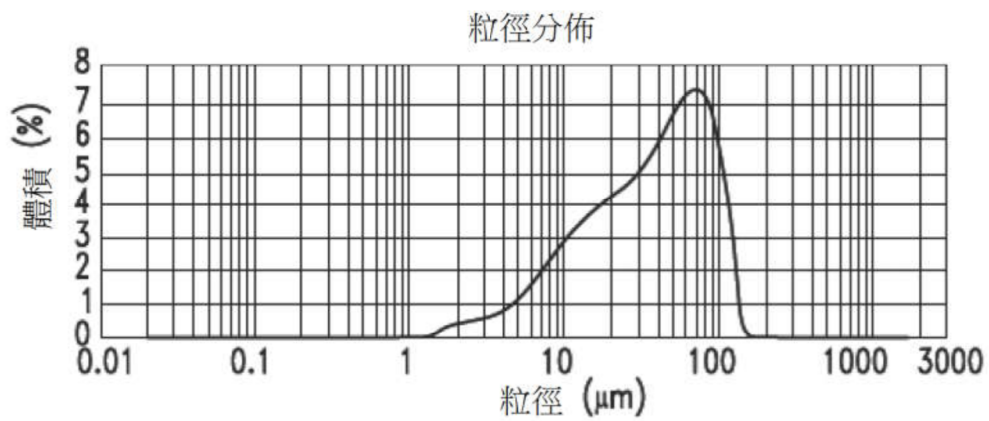
【第20項】

一種管控有需要之患者之傷口部位之術後疼痛之方法，其包含將可注射劑型、治療有效量之如請求項1至16中任一項之醫藥組合物投與周圍神經筋膜或圍繞周圍神經筋膜之區域。

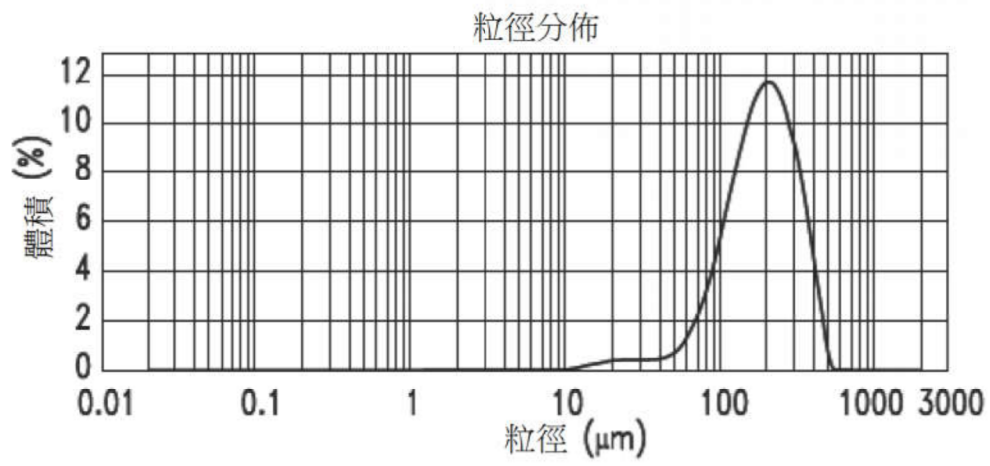
【發明圖式】



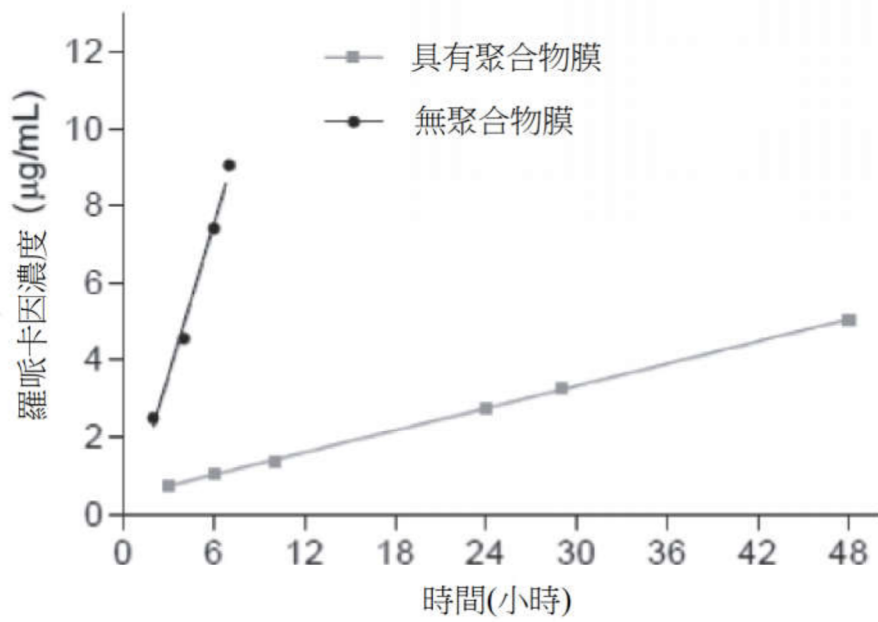
【圖 1A】



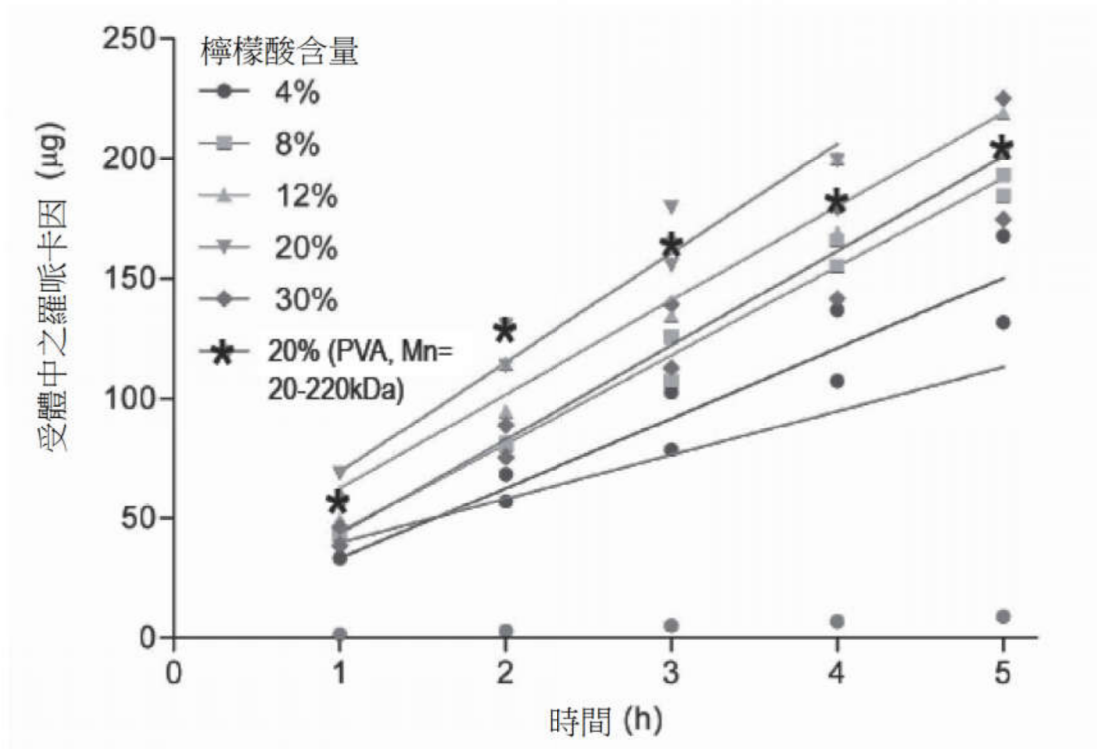
【圖1B】



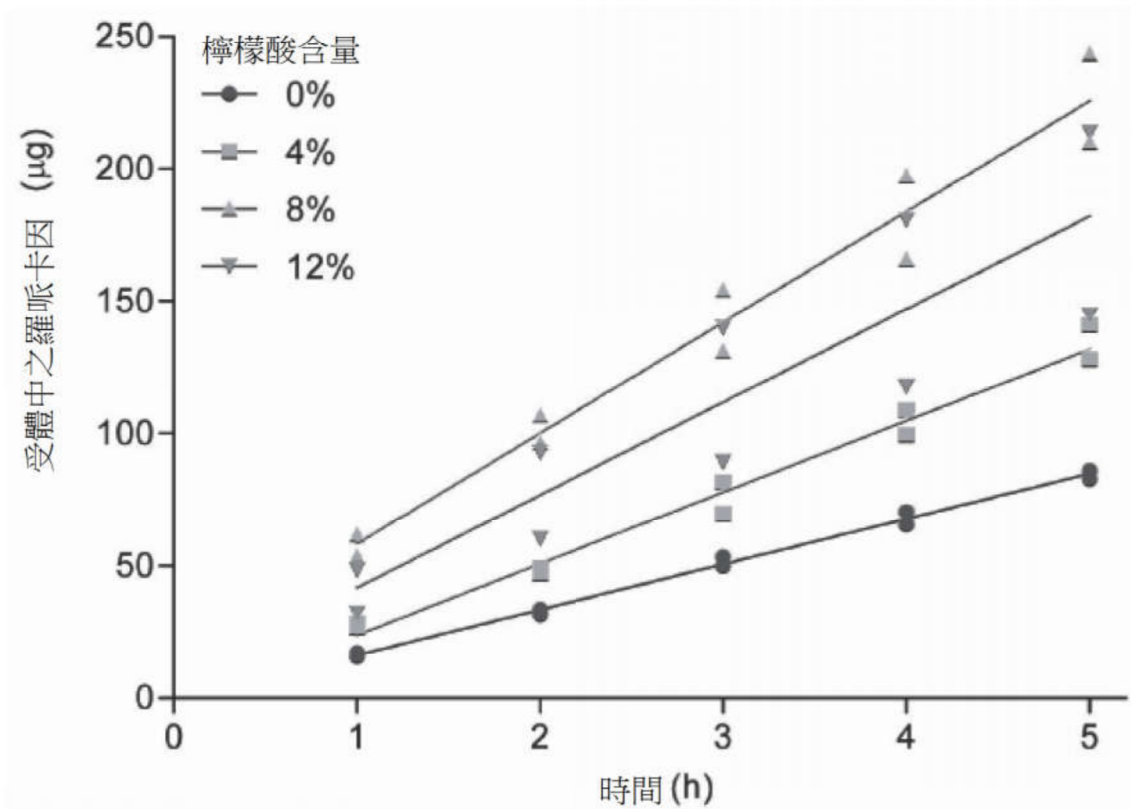
【圖 1C】



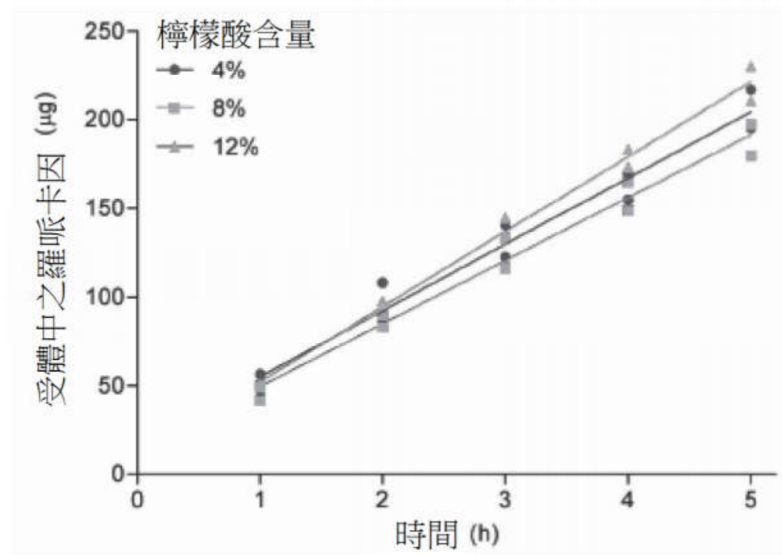
【圖2】



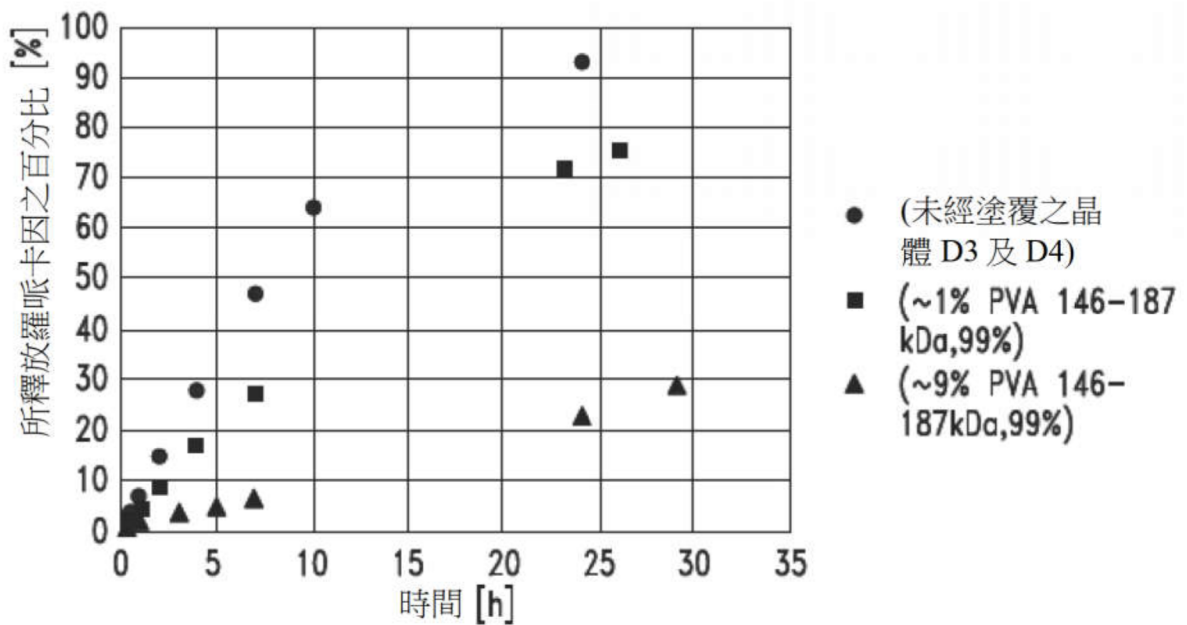
【圖 3】



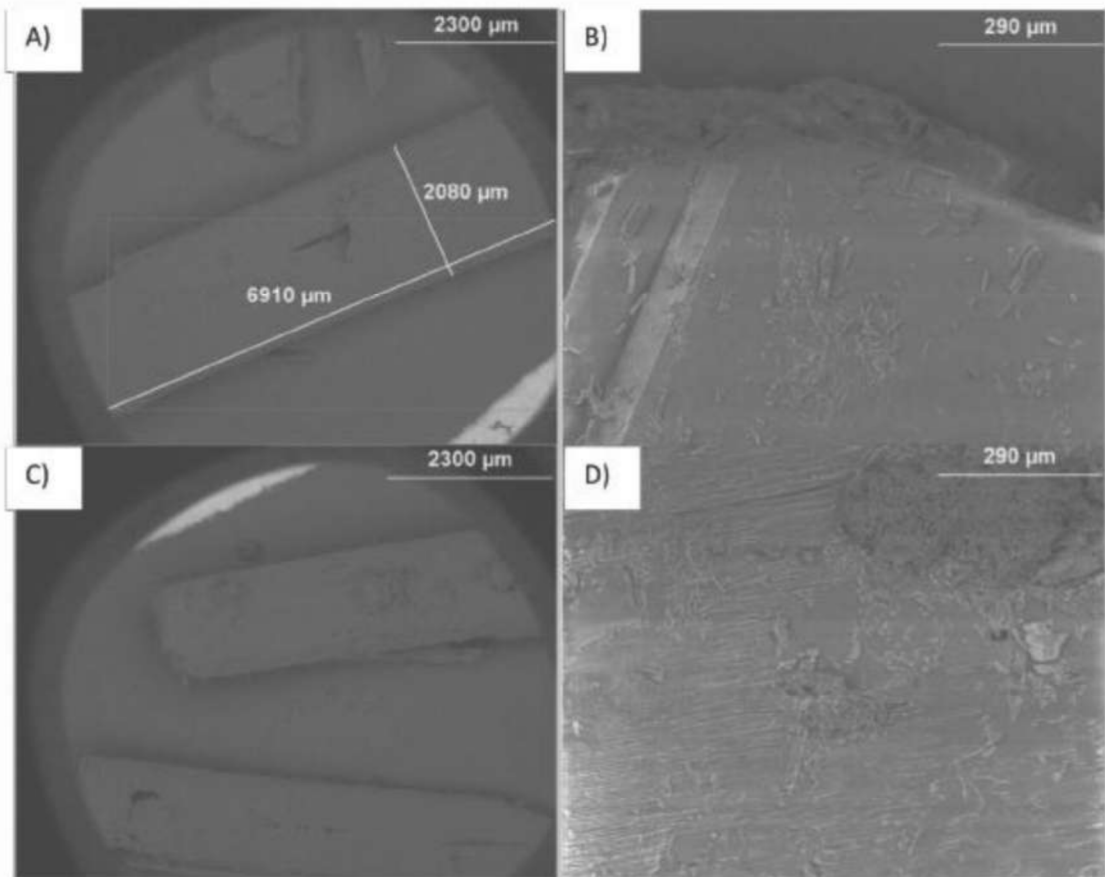
【圖4】



【圖 5】

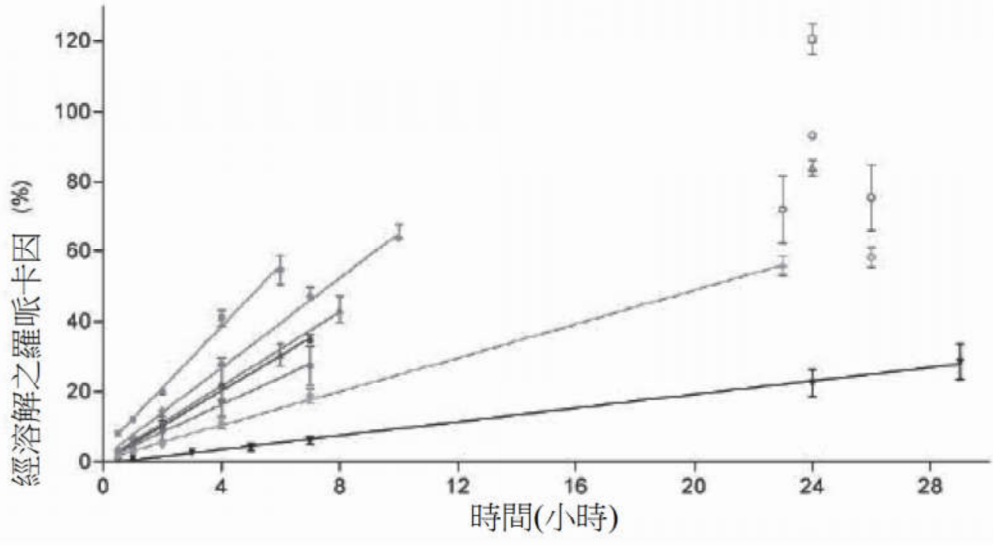


【圖6】

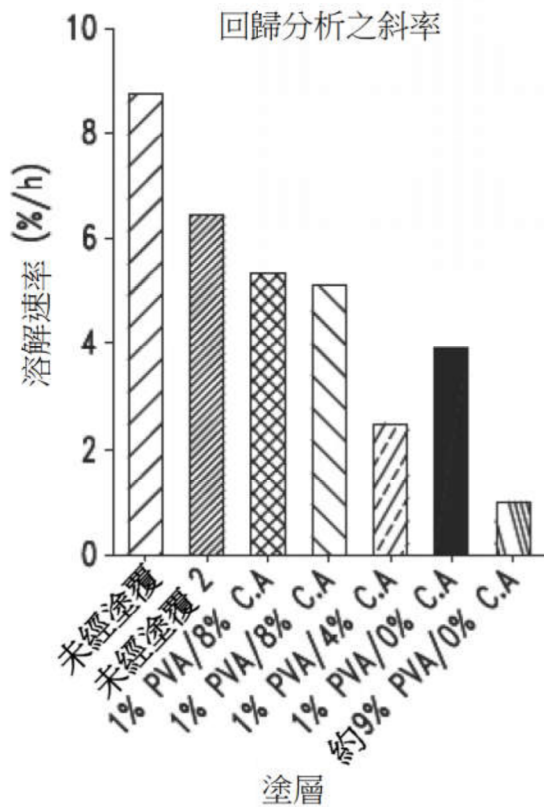


【圖7】

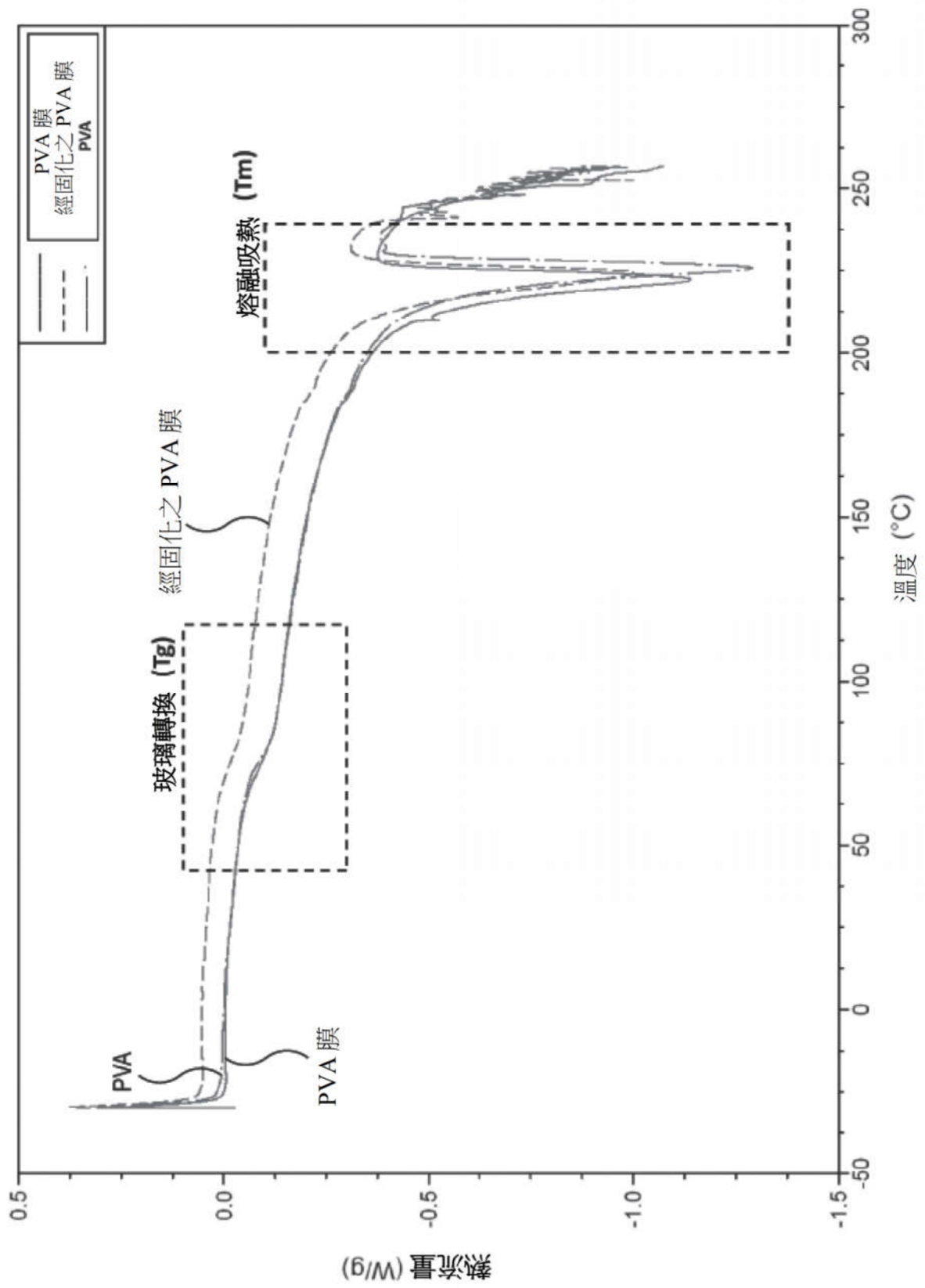
無 PVA	<ul style="list-style-type: none"> ← 未經塗覆之 D1 及 D2 ← 未經塗覆之重複 D3 及 D4
8% 檸檬酸	<ul style="list-style-type: none"> ← 經 PVA (90k/99%) 塗覆之 D1 及 D2 ← 經 PVA (90k/99%) 塗覆之 D3 及 D4 (重複)
4% 檸檬酸	← 1% PVA (146-187k/99%) D1 及 D2
無檸檬酸	<ul style="list-style-type: none"> ← 1% PVA (146-187k/99%) D1 及 D2 ← 約9% PVA (146-187k/99%) D1 及 D2



【圖 8A】

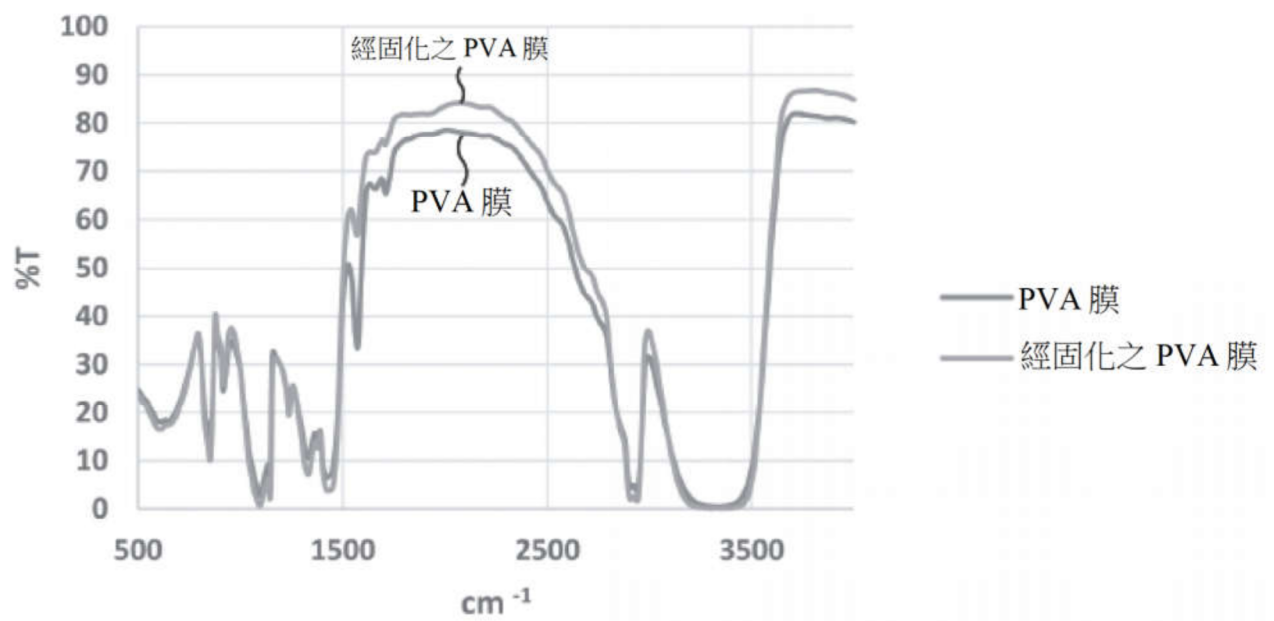


【圖8B】



【圖 9】

PVA 膜之 FTIR 分析



【圖10】