

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5752248号  
(P5752248)

(45) 発行日 平成27年7月22日(2015.7.22)

(24) 登録日 平成27年5月29日(2015.5.29)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/7036 (2006.01)	A 6 1 K 31/7036
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107

請求項の数 17 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-524832 (P2013-524832)	(73) 特許権者	399131150 ドクター・レディーズ・ラボラトリーズ・ リミテッド
(86) (22) 出願日	平成22年12月17日(2010.12.17)		インド国、アンドーラ・プラデシュ、ハイ ドラバード、500 016、アメールベ ット 7-1-27
(65) 公表番号	特表2013-534244 (P2013-534244A)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(43) 公表日	平成25年9月2日(2013.9.2)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/061015	(72) 発明者	チェン, ハイリャン アメリカ合衆国 カリフォルニア 921 30, サンディエゴ, カーメル カン トリー ロード 12638, ナンバー 136
(87) 国際公開番号	W02012/023955		最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成24年2月23日(2012.2.23)		
審査請求日	平成25年12月4日(2013.12.4)		
(31) 優先権主張番号	61/375,502		
(32) 優先日	平成22年8月20日(2010.8.20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 リン脂質デポー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

デポーを作製するための方法であって、

(1) リン脂質と、油と、バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤と、水とを含む水中油型エマルジョンを形成するステップと、

(2) 該エマルジョンを、3 ~ 6 の間のpHを有する単相溶液に変換するステップと、

(3) 該単相溶液を凍結乾燥して、乾燥ペーストを得るステップと、

(4) 粘度改変済み溶液を得るのに十分な量で、粘度改変剤を該乾燥ペーストに添加するステップと、

(5) 該粘度改変剤の少なくとも一部を除去することによって、デポーを得るステップと、

(6) 該デポーを滅菌するステップと

を含み、該粘度改変剤が、エタノールおよびイソプロパノールまたはそれらの混合物から選択される方法。

【請求項2】

前記水中油型エマルジョンを形成するステップが、前記バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤を前記水に溶解して水溶液を得ることと、該水溶液を前記リン脂質及び前記油と混合することを含む、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記エマルジョンを単相溶液に変換するステップが、該エマルジョンをホモジナイズして、一次エマルジョンを得ることと、該一次エマルジョンを微小流動化して単相溶液を得ることを含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

安定化剤および/または pH 調整剤を前記エマルジョン、前記一次エマルジョンおよび/または単相溶液に必要な応じて添加するステップをさらに含む、請求項 1 または請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記安定化剤が、EDTA 二ナトリウム、グリシン、L-ヒスチジン、クエン酸、メチオニン、アスコルビン酸、L-システイン、 $\alpha$ -トコフェロールおよびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 4 に記載の方法。

10

## 【請求項 6】

前記デポー中に存在する前記水の量が、前記デポーの総重量と比べて、 $\leq 4$  wt % 以下である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 7】

粘度改変済み溶液を得るために添加される前記粘度改変剤の量が、前記粘度改変済み溶液の総重量と比べて、 $\geq 2.5$  wt % 以上である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記デポー中に存在する前記粘度改変剤の量が、前記デポーの総重量と比べて、 $\geq 1$  wt %  $\sim 20$  wt % である、請求項 1 に記載の方法。

20

## 【請求項 9】

請求項 1 に記載の方法によって生成されるデポー。

## 【請求項 10】

前記デポーの粘度が  $1$  センチポアズ  $\sim 5000$  センチポアズである、請求項 9 に記載のデポー。

## 【請求項 11】

前記デポーの pH が  $3 \sim 6$  である、請求項 9 に記載のデポー。

## 【請求項 12】

バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも 1 つの親水性水溶性医薬活性剤と、水と、リン脂質と、油と、必要な応じて pH 調整剤と、粘度改変剤とを含むデポーであって、該デポー中に存在する該水は、該デポーの総重量と比べて、 $\leq 4$  wt % 以下であり、該デポーは、 $3 \sim 6$  の間の pH を有し、該粘度改変剤が、エタノールおよびイソプロパノールまたはそれらの混合物から選択される、デポー。

30

## 【請求項 13】

バンコマイシン塩酸塩およびゲンタマイシン硫酸塩、水、リン脂質、油、必要な応じて pH 調整剤、ならびにエタノールを含む透明デポーであって、該デポー中に存在する該水は、該デポーの総重量と比べて、 $\leq 4$  wt % 以下であり、該デポーは、 $3 \sim 6$  の間の pH を有する、透明デポー。

40

## 【請求項 14】

前記デポー中に存在する前記粘度改変剤の量が、前記デポーの総重量と比べて、 $\geq 1$  wt %  $\sim 20$  wt % である、請求項 12 または請求項 13 に記載のデポー。

## 【請求項 15】

前記デポーの粘度が、 $1$  センチポアズ  $\sim 5000$  センチポアズである、請求項 12 または請求項 13 に記載のデポー。

## 【請求項 16】

請求項 9、請求項 12、または請求項 13 に記載のデポーであって、該デポーは、それを必要とする患者に、皮内、切開部内、筋肉内、皮下、点滴注入を介して、または局所的に投与され、該デポーは、 $0.1$  mL  $\sim 100$  mL の投与体積で、少なくとも 1 日の期間

50

にわたって、前記医薬活性剤を放出するのに十分であることを特徴とする、デポー。

【請求項 17】

手術部位感染を処置するための請求項 9、請求項 12、または請求項 13 に記載のデポーであって、該デポーは、 $0.1 \text{ mL} \sim 100 \text{ mL}$  の投与体積で、少なくとも 1 日の期間にわたって、前記医薬活性剤を放出するのに十分である、デポー。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本願は、2010年8月20日に提出した米国仮特許出願第61/375,502号の出願日の利益を主張する。米国仮特許出願第61/375,502号の開示は、本明細書中に参考として援用される。

10

【背景技術】

【0002】

発明の背景

デポーは、全身作用または局所作用のために、患者の体内に活性成分を投与する方策である。これは一般に、皮下注射もしくは筋肉内注射、または他の体組織、血管、もしくは腔内への点滴注入によって投与される。デポーは、創傷部が止血され、縫われ、包帯をされ、または他の方法で閉じられる前に、創傷部に適用することもできる。除去可能なデポーと異なり、生分解性デポーは、典型的には封入された医薬品有効成分が送達された後、所定の時間内に崩壊または分解する。他の構成体では、生分解性注射可能デポーは、その段階的な分解とほぼ同時に、またはこの分解の関数として、その医薬品有効成分を放出する。ある特定の生分解性送達デポーの重要な利点は、作用の意図された部位に直接薬剤を送達し、全身レベルと比較した場合、薬剤の局所濃度の上昇をもたらすその能力である。

20

【0003】

デポーは、薬剤の送達を調節することによって、様々な放出プロファイルを実現することもできる。放出プロファイルは、即時放出（バースト）とその後の定常状態とすることができ、とりわけ、「ゼロ次」もしくは一定割合の送達とすることができ、定常状態まで遅い上昇をもたらすことができ、またはさらには遅延放出をもたらすことができる。さらに、デポーは、1回の投与で長時間にわたる放出を実現する利点を有する。血中濃度は、例えば、患者コンプライアンス問題によって損なわれない。

30

【0004】

デポーは、微粒子システム、例えば、微小球ベースデポーおよびナノスフェアベースデポーなどから構成することができ、または可溶性マトリックスフォーマー（ポリマー、脂質、炭水化物）、ならびに有機溶媒もしくは水混和性溶媒および水非混和性溶媒の混合物から典型的には作製される生分解性（biodegradable）ゲルから構成することもできる。

【0005】

リン脂質が親油性薬理的活性剤を含むデポーを調製するのに使用されている。リン脂質は、油中または有機溶媒中で可溶性であるが、水中で不溶性である。デポーを形成するために、高濃度のデポー形成リン脂質が必要とされることが多い。このことは、得られるデポーの体積および粘度にインパクトを与える場合があり、したがって、現在入手可能なリン脂質デポーは、慣例的な針またはシリンジを通じて注射することが非常に困難である場合がある。リン脂質ベース製剤を説明している参考文献には、特許文献1、特許文献2、EP0282405、および特許文献3、特許文献5、特許文献6、特許文献7、および非特許文献1が含まれる。

40

【0006】

バンコマイシンは、グラム陽性菌によって引き起こされる感染症の予防および処置において使用される糖ペプチド抗生物質である。これは、一般に、薬物アレルギーまたは薬剤耐性のために - ラクタムを使用することができない場合の、*S. aureus*、凝固酵素陰性 *staphylococci*、*streptococcus pneumoniae*

50

se、溶血性 *streptococci*、*corynebacterium* 群 JK、*viridans streptococci*、または *enterococci* によって引き起こされる深刻な感染症および心内膜炎にとって最適な薬物である。バンコマイシンは、とりわけ、メチシリン耐性凝固酵素陰性 *staphylococcal* 人工弁心内膜炎、および腸球菌性心内膜炎を処置する際に、他の抗菌剤と併用することができる。これは、ペニシリン感受性が低減した系統によって引き起こされる肺炎球菌髄膜炎のための代替薬剤としても使用されている。バンコマイシンは、術後感染症を防止するために、心臓手術および血管手術において使用されている。非特許文献 2 を参照。

【0007】

ゲンタマイシンは、多くのタイプの細菌感染症、特に、感受性グラム陰性菌によって引き起こされるものを処置するのに使用されるアミノグリコシド抗生物質である。これは、*pseudomonas aeruginosa* および *escherichia coli* などの病原体に対して作用するので、外科的状況において使用されている。ゲンタマイシンは、他の外科的 (surgical) 用途においても使用されている (例えば、整形状況において骨セメントと配合される)。生分解性コラーゲンインプラント (スポンジ) に含まれたゲンタマイシンは、現在、手術部位感染 (SSI) を予防するために、米国以外のいくつかの市場で使用されている。しかし、2つの大きな中心的なフェーズ III 試験は、ゲンタマイシンスポンジ (結腸直腸手術) を受けている患者において、SSI のより高い発病率を示し、標準処置 (心胸郭手術) に対して SSI の発病率の差異をまったく示さなかった。一般に、非特許文献 3 ; および非特許文献 4 を参照。

【0008】

バンコマイシンおよびゲンタマイシンはともに、非常に親水性の抗生物質である。これらはまた、ともに、リン脂質または油中に自由に可溶性でないので、リン脂質に基づく注射可能デポーまたは他の高油相含量製剤に製剤化することが困難である。

【0009】

さらに、一連の安定性試験を行うことによって、バンコマイシンおよびゲンタマイシンは、異なる機構によって分解することが今では見出されている。バンコマイシンは、加水分解を通じてその安定性を失い、一方、ゲンタマイシンは、酸化または付加体形成のために分解する。したがって、活性剤のいずれか 1 つを含有する製剤は、これらの条件に一般に敏感である。さらに、バンコマイシンおよびゲンタマイシンはともに、熱感受性であり、オートクレービングまたは放射線などの加熱によって滅菌することができない。

【0010】

したがって、バンコマイシン、ゲンタマイシン、または両方を含むデポーをリン脂質および油とともに製剤化する試みは、多くの実用上の課題をもたらす。1つのこのような特質には、製剤は、約 0.2 ミクロン以下の孔を有するものなどの滅菌膜を通じた濾過によって滅菌されなければならないので、高粘度を特徴として備えるべきでないことが含まれる。ある特定の二分する問題も残っている。例えば、これらの2つの特定の活性剤は、リン脂質との適合性問題を有し、これは、粘度と同様に、リン脂質含量を低く保つ必要性を示唆する。しかし、まとまった凝集性のゲル形成および適切な放出特性の必要性は、正反対のことを示唆する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献 1】国際公開第 89 / 00077 号

【特許文献 2】国際公開第 02 / 32395 号

【特許文献 3】米国特許第 5, 863, 549 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 4, 252, 793 号明細書

【特許文献 5】米国特許第 5, 660, 854 号明細書

【特許文献 6】米国特許第 5, 693, 337 号明細書

【非特許文献】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 2 】

【非特許文献1】Wangら、Lyophilization Of Water-In-Oil Emulsions To Prepare Phospholipid-Based Anhydrous Reverse Micelles For Oral Peptide Delivery、European Journal of Pharmaceutical Sciences、39巻、373～79頁(2010年)

【非特許文献2】Rybakら、Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from The Infectious Diseases Society of America、The American Society Of Health-System Pharmacists、およびThe Society Of Infectious Disease Pharmacists、CID 2009年:49巻(8月1日)、325頁

10

【非特許文献3】E. Bennett-Guerrero、NEJM、2010年、1～10頁

【非特許文献4】E. Bennett-Guerrero、JAMA、2010年8月18日、755～762頁

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【 0 0 1 3 】

したがって、皮下注射あるいは筋肉内注射によって、切開部内注射、あるいは外科的な創傷部、または他の体組織、血管、もしくは腔内への配置によって投与することができる、バンコマイシン、ゲンタマイシン、これらの医薬用塩、あるいはこれらの混合物を含有する貯蔵安定なリン脂質デポーについての長年にわたる必要性が残っている。

20

## 【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 1 4 】

## 発明の簡単な概要

本発明の一態様は、少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤を含むデポーを作製するためのプロセスであって、(1)バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤と、水と、リン脂質と、油とを混合することによって、水中油型「エマルジョン」を形成するステップと、(2)エマルジョンをホモジナイズして、「一次エマルジョン」を得るステップと、(3)一次エマルジョンを微小流動化して、「単相溶液」を得るステップと、(4)一次エマルジョンおよび/または単相溶液のpHが、必要に応じてpHを調整することによって、約3～約6の間、一実施形態では、約3～約5、別の実施形態では、約3～約4であることを確実にするステップと、(5)所望のpHの単相溶液を凍結乾燥して、乾燥ペーストを得るステップと、(6)透明溶液を得るのに十分な量で粘度改変剤を乾燥ペーストに添加するステップと、(7)透明溶液から粘度改変剤の少なくとも一部を除去することによって、デポーの総重量と比べて、約5.5wt%～約7.5wt%の粘度改変剤を有するデポーを得るステップと、(8)濾過によってデポーを滅菌するステップとを含むプロセスを提供する。

30

## 【 0 0 1 5 】

一実施形態では、エマルジョンおよび一次エマルジョンを形成するステップは、得られる生成物が一次エマルジョンである限り、1つのステップとして合わせることができる。別の実施形態では、一次エマルジョンおよび単相溶液を形成するステップは、得られる生成物が単相溶液である限り、1つのステップとして合わせることができる。さらに別の実施形態では、エマルジョン、一次エマルジョン、および単相溶液を形成するステップは、1つのステップとして合わせ、それによって単相溶液に直接進むことができる。

40

## 【 0 0 1 6 】

一実施形態では、デポー中に存在する水は、デポーの総重量と比べて、約4wt%以下である。別の実施形態では、デポーの含水量は、約2wt%以下、さらに別の実施形態では、約1wt%以下である。なおさらなる実施形態では、デポーの総重量と比べて、約0.5wt%以下の水が存在する。他の実施形態では、医薬活性剤は、バンコマイシン塩酸塩およびゲンタマイシン硫酸塩である。他の実施形態では、デポーは透明であり、さらに

50

他の実施形態では、デポーは超透明である。

【0017】

本発明の別の態様は、少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤を含む透明デポーを作製するためのプロセスであって、(1)バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤を水に溶解させて水溶液を形成するステップと、(2)リン脂質、油、および水溶液を含む水中油型エマルジョンを形成するステップと、(3)エマルジョンをホモジナイズして、一次エマルジョンを得るステップと、(4)一次エマルジョンを微小流動化して、単相溶液を得るステップと、(5)エマルジョン、一次エマルジョンおよび/または単相溶液のpHを、必要に応じて約3~約6の間、別の実施形態では、約3~約5、さらに別の実施形態では、約3~約4に調整するステップと、(6)所望のpHの単相溶液を凍結乾燥して、乾燥ペーストを得るステップと、(7)所望の粘度および/または所望の透明度を得るのに十分な量で粘度改变剤を乾燥ペーストに添加するステップと、(8)粘度改变済み溶液を前濾過して透明溶液を得るステップと、(9)透明溶液から粘度改变剤の少なくとも一部を除去することによって、デポーの総重量と比べて、約5.5wt%~約7.5wt%の粘度改变剤を有するデポーを得るステップと、(10)実質的な加熱を用いずにデポーを滅菌するステップとを含むプロセスを提供する。このような滅菌手順は、他の方法の中で、濾過によって行うことができる。別の実施形態では、前濾過するステップおよび粘度改变剤を除去するステップは、必要に応じてのステップである。一実施形態では、少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤は、バンコマイシン、ゲン

10

20

【0018】

本発明のさらに別の態様は、デポーを作製するための方法であって、(1)リン脂質と、油と、バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩またはこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤と、水とを含む水中油型エマルジョンを形成するステップと、(2)エマルジョンを、約3~約6の間のpHを有する単相溶液に変換するステップと、(3)単相溶液を凍結乾燥して、乾燥ペーストを得るステップと、(4)粘度改变済み溶液を得るのに十分な量で粘度改变剤を乾燥ペーストに添加するステップと、(5)粘度改变剤の少なくとも一部を除去することによってデポーを得るステップと、(6)デポーを滅菌するステップであって、デポーは透明であるステップとを含む方法を提供する。

30

【0019】

一実施形態では、この方法は、シリンジ、バイアル、あるいはデポーを貯蔵し、かつ/またはデポーを処置部位もしくは創傷部に送達することができる任意の他の適切なデバイス中にデポーを無菌的に充填するステップをさらに含む。

【0020】

本発明の別の態様によれば、安定化剤が、薬学的に許容される成分(複数可)とともに水に必要なに応じて溶解される。本発明のさらに別の態様では、安定化剤は、薬学的に許容される成分(複数可)、水、リン脂質、および油とともに必要なに応じて混合される。安定化剤の例には、それだけに限らないが、EDTA二ナトリウム、グリシン、L-ヒスチジン、クエン酸、メチオニン(methionine)、アスコルビン酸、L-システイン、-トコフェロール、およびこれらの混合物が含まれる。本発明のさらに別の態様では、デポーは、安定化剤を含まない。

40

【0021】

一実施形態では、水中油型エマルジョンを形成するステップにおいて、添加される水の量は、得られるエマルジョンの総重量と比べて、約60wt%~約80wt%である。別の実施形態では、水中油型エマルジョンを形成するステップにおけるエマルジョン中の水の量は、エマルジョンの重量の約2倍である。

【0022】

さらに別の実施形態では、「ナノエマルジョン」とも本明細書で呼ばれる単相溶液をも

50

たらず、一次エマルジョンを微小流動化するステップの後に、ナノエマルジョン液滴のサイズは、約120nm未満、約100nm未満、または約80nm未満の平均直径を有する。

【0023】

ナノエマルジョン/単相溶液の液滴サイズの平均直径を低減すると、限定することなく、得られる単相溶液の粘度を低減し、バンコマイシンおよび/またはゲンタマイシンの安定性に影響し得るオートクレービングまたは放射線滅菌などの加熱に基づく滅菌システムを使用することによってではなく、フィルターを通じた滅菌を可能にすると考えられる。

【0024】

微小流動化のステップの前では、一次エマルジョンは、一般に、白色、不透明で濃厚なヨーグルト様の塊である。微小流動化の後、得られる単相溶液は、一般に、透明、透光性で、粘度および流動特性において水様である。

【0025】

本発明は、作用のいずれの特定の理論によっても限定されないが、非常に親水性のバンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩、またはこれらの混合物は、リン脂質と配合されることによって本明細書で定義される単相溶液を形成し、望ましい特性を有する貯蔵安定なデポーをもたらしことができると考えられる。微小流動化の間にもたらされる極めて小さいナノエマルジョン液滴は、関わり得る他の要因の中で、生成されるデポーの最終特性に貢献するものとなり得ると考えられる。

【0026】

本発明の別の実施形態によれば、エマルジョン、一次エマルジョン、および/または単相溶液のpHは、約3~約6、約3~約5、または約3~約4である。そうでない場合、pHが所望の範囲に入るようにこれを調整することができる。

【0027】

本発明のさらに別の実施形態によれば、デポー、最終生成物のpHは、約3~約6、約3~約5、別の実施形態では、約3~約4である。

【0028】

本発明の別の態様は、バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤と、水と、リン脂質と、油、必要に応じてpH調整剤、および粘度改変剤のうちの1つまたは複数を含むデポーであり、ここで、デポー中に存在する水は、デポーの総重量と比べて、約4wt%以下、約2wt%以下、約1wt%以下、または約0.5wt%以下の水である。別の実施形態では、デポーは、シリンジ注入可能である。

【0029】

本発明の一実施形態では、デポーは、バンコマイシンおよびゲンタマイシンの両方を含む。別の実施形態では、デポーは、バンコマイシンおよびゲンタマイシンの1つまたは両方の医薬用塩を含む。別の実施形態では、デポーは、バンコマイシンまたはゲンタマイシンのいずれかを含む。さらに別の実施形態では、デポーは、バンコマイシンまたはゲンタマイシンのいずれかの医薬用塩を含む。

【0030】

本発明によるデポーは、一実施形態では、「透明」である。これは、封入された空気、異質な物体などを見ることができることによって、これらが体内に意図されずに導入されるのを防止することにおいて利点をもたらす。興味深いことに、バンコマイシンおよびゲンタマイシンの両方がデポー中に存在するとき、本発明のデポーは、デポーがバンコマイシンまたはゲンタマイシンのいずれかを単独で含有する場合より透明であることも発見された。バンコマイシンおよびゲンタマイシンの両方がデポー中に存在する実施形態では、そのようなデポーの透明度は、本明細書で定義されるように「超透明」である。デポーがバンコマイシンまたはゲンタマイシンのいずれかを含む一実施形態では、そのようなデポーの透明度は、本明細書で定義されるように「透光性」または「透明」である。

10

20

30

40

50

## 【0031】

一実施形態では、粘度改変剤はエタノールであり、ここで、デポー中に存在するエタノールの量は、約3wt%～約25.0wt%、約4wt%～約10wt%である。さらに別の実施形態では、存在するエタノールの量は、デポーの総重量と比べて、約5wt%～約6.5wt%の間の範囲である。さらに別の実施形態では、粘度改変剤は無水エタノールである。

## 【0032】

一実施形態では、粘度改変剤は、粘度改変剤の量が、粘度改変済み溶液の約75wt%以上になるまで乾燥ペーストに添加することができる。他の実施形態では、粘度改変剤の量は、約50wt%以上であり、さらに別の実施形態では、約30wt%以上である。最後に、粘度改変剤の量は、粘度改変済み溶液の総重量と比べて、約25wt%以上である。

10

## 【0033】

さらに別の実施形態では、デポー中に存在するリン脂質の量は、デポーの総重量と比べて、約5wt%～約95wt%であり、別の実施形態では、約25wt%～約75wt%である。別の実施形態では、リン脂質の量は、デポーの総重量と比べて、約35wt%～約60wt%の範囲である。

## 【0034】

本発明の別の実施形態によれば、デポー中に存在する油の量は、デポーの総重量と比べて、約5wt%～約95wt%であり、別の実施形態では、約25wt%～約75wt%である。さらに別の実施形態では、油の量は、デポーの総重量と比べて、約35wt%～約60wt%の範囲である。

20

## 【0035】

本発明の一実施形態によれば、媒質として脱イオン水500mlを使用してUSP法Iに従って測定される場合、バンコマイシンおよび/またはゲンタマイシンのうちの約80%以下が2時間で放出される。別の実施形態では、媒質として脱イオン水500mlを使用してUSP法Iに従って測定される場合、バンコマイシンおよび/またはゲンタマイシンのうちの約50%以下、さらに別の実施形態では、約20%以下が2時間で放出される。

## 【0036】

本発明の別の態様によれば、デポーは、バンコマイシン、ゲンタマイシン、または両方の安定性を改善するために安定化剤を必要に応じて含む。安定化剤の例には、それだけに限らないが、EDTA(エデト酸二ナトリウム(disodium edentate))、グリシン、L-ヒスチジン、クエン酸、メチオニン、アスコルビン酸、L-システイン、 $\alpha$ -トコフェロール、およびこれらの混合物が含まれる。本発明のさらに別の態様によれば、デポーは、安定化剤を含有しない。さらに別の実施形態では、使用される安定化剤の量は、もしあったとしても、デポー中の各活性剤、バンコマイシンまたはゲンタマイシンの安定性に悪い影響は与えない。

30

## 【0037】

本発明の別の態様では、本明細書に記載されるデポーは、アプリケーション、シリンジ、バイアル、あるいはデポーを貯蔵し、かつ/または処置部位、デポー部位もしくは創傷部にデポーを送達することができる任意の他のデバイスで提供される。

40

## 【0038】

本発明の別の態様は、皮内、筋肉内、切開部内、皮下、点滴注入を介して、または局所的に、バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩またはこれらの混合物からなる群から選択される親水性水溶性医薬活性剤と、水と、リン脂質と、油と、必要に応じてpH調整剤と、粘度改変剤とを含む本発明のデポーを、それを必要とする患者に投与方法である。

## 【0039】

本発明のさらに別の態様は、本発明のデポーを導入することによって、術後感染症を予

50

防および/または処置する方法である。

【0040】

本発明の別の態様は、感染症を予防および/または処置する方法であって、腎臓および/または他の臓器に対する毒性を伴うことなく、かつ細菌の薬物耐性系統の出現の一因となることなく、局所的な部位で感染症を処置および/または予防するのに十分高い局部組織濃度を達成する本発明のデポーを投与するステップを含む方法である。

【0041】

別の態様では、創傷部に本発明のデポーを投与することによって、局所組織が病原性微生物を維持することをできなくさせる方法がある。

【0042】

本発明のさらに別の態様は、腎臓および他の臓器に対して毒性を引き起こすことなく、かつ細菌の薬物耐性系統の出現を引き起こすことなく、本発明のデポーを投与することによって、局所組織が病原性微生物を維持することをできなくさせる方法である。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

デポーを作製するための方法であって、

(1) リン脂質と、油と、バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩またはこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤と、水を含む水中油型エマルジョンを形成するステップと、

(2) 該エマルジョンをホモジナイズして、一次エマルジョンを得るステップと、

(3) 該一次エマルジョンを微小流動化して、単相溶液を得るステップと、

(4) 該一次エマルジョンおよび/または該単相溶液のpHが、必要に応じてpHを調整することによって、約3~約6の間であることを確実にするステップと、

(5) 所望のpHの該単相溶液を凍結乾燥して、乾燥ペーストを得るステップと、

(6) 得られる粘度改変済み溶液の総重量の約25wt%以上の量で粘度改変剤を該乾燥ペーストに添加するステップと、

(7) 該粘度改変剤の少なくとも一部を除去することによって、デポーの総重量と比べて、約1wt%~約20wt%の該粘度改変剤を有するデポーを得るステップと、

(8) 該デポーを滅菌するステップと

を含む方法。

(項目2)

前記デポーが透明である、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記デポーが超透明である、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記水中油型エマルジョンを形成する前記ステップが、バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択される前記少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤を水に溶解させて水溶液を得ることと、前記水溶液を前記リン脂質および前記油と混合することを含む、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記デポー中の前記粘度改変剤の量が、前記デポーの総重量と比べて、約2wt%~約18wt%である、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記粘度改変剤の量が、前記デポーの総重量と比べて、約5wt%~約6.5%である、項目5に記載の方法。

(項目7)

バンコマイシンおよび/またはゲンタマイシンの前記薬学的に許容される塩が、酢酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、および硫酸塩からなる群から選択される、項目1に記載の方法。

(項目8)

10

20

30

40

50

前記少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤が、バンコマイシン塩酸塩およびゲンタマイシン硫酸塩である、項目1に記載の方法。

(項目9)

水中の前記バンコマイシン塩酸塩の初期薬物濃度が、約1mg/ml～約50mg/mlである、項目8に記載の方法。

(項目10)

水中のバンコマイシン塩酸塩の前記初期薬物濃度が、約5mg/ml～約20mg/mlである、項目9に記載の方法。

(項目11)

水中の前記ゲンタマイシン硫酸塩の初期薬物濃度が、約1mg/ml～約75mg/mlである、項目8に記載の方法。

10

(項目12)

水中の前記ゲンタマイシン硫酸塩の前記初期薬物濃度が、約5mg/ml～約20mg/mlである、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記エマルジョン、前記一次エマルジョン、および/または前記単相溶液に安定化剤および/またはpH調整剤を必要に応じて必要に応じて添加するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目14)

前記安定化剤が、EDTA二ナトリウム、グリシン、L-ヒスチジン、クエン酸、メチオニン、アスコルビン酸、L-システイン、 $\alpha$ -トコフェロール、およびこれらの混合物からなる群から選択される、項目13に記載の方法。

20

(項目15)

前記一次エマルジョンを作り出す前の前記エマルジョン中の前記水の量が、前記エマルジョンの総重量と比べて、約60wt%～約80wt%である、項目1に記載の方法。

(項目16)

前記単相溶液の液滴が、約120nm未満の平均直径を有する、項目1に記載の方法。

(項目17)

前記単相溶液のpHが、約3～約5に調整される、項目1に記載の方法。

(項目18)

前記粘度改変剤が、エタノール、イソプロパノール、およびこれらの混合物からなる群から選択される、項目1に記載の方法。

30

(項目19)

前記粘度改変剤がエタノールである、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記エタノールが無水エタノールである、項目19に記載の方法。

(項目21)

添加される前記粘度改変剤の量が、前記粘度改変済み溶液の総重量と比べて、約25wt%以上である、項目1に記載の方法。

(項目22)

前記粘度改変済み溶液の粘度が、約10～約200センチポアズである、項目1に記載の方法。

40

(項目23)

前記粘度改変済み溶液の粘度が、約20～約50センチポアズである、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記デポーの粘度が、約100センチポアズ～約5000センチポアズである、項目1に記載の方法。

(項目25)

前記デポーの粘度が、約200センチポアズ～約2000センチポアズである、項目2

50

4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記デポ어의粘度が、約 3 0 0 センチポアズ ~ 約 1 5 0 0 センチポアズである、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記デポ어의 pH が約 3 ~ 約 6 である、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記デポ어中に存在する前記水の量が、前記デポ어의総重量と比べて、約 4 w t % 以下である、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記量が、前記デポ어의総重量と比べて、約 2 w t % 以下である、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記量が、前記デポ어의総重量と比べて、約 1 w t % 以下である、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記量が、前記デポ어의総重量と比べて、約 0 . 5 w t % 以下である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記粘度改变剂の少なくとも一部を除去する前記ステップの前に、前記粘度改变济み溶液を前濾過して濾過溶液を得るステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

シリンジ、バイアル、前記デポ어를貯蔵し、かつ / または処置部位もしくは創傷部に前記デポ어를送達する任意の他の適切なデバイス中に前記デポ어를無菌的に充填するステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 4)

デポ어를作製するための方法であって、

( 1 ) リン脂質と、油と、バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも 1 つの親水性水溶性医薬活性剂と、水を含む水中油型エマルジョンを形成するステップと、

( 2 ) 前記エマルジョンを、約 3 ~ 約 6 の間の pH を有する単相溶液に変換するステップと、

( 3 ) 該単相溶液を凍結乾燥して、乾燥ペーストを得るステップと、

( 4 ) 粘度改变济み溶液を得るのに十分な量で、粘度改变剂を前記乾燥ペーストに添加するステップと、

( 5 ) 該粘度改变剂の少なくとも一部を除去することによって、デポ어를得るステップと、

( 6 ) 該デポ어를滅菌するステップであって、前記デポ어は透明であるステップとを含む方法。

(項目 3 5)

前記粘度改变剂がエタノールである、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記デポ어中に存在する前記水の量が、前記デポ어의総重量と比べて、約 4 w t % 以下である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 7)

粘度改变济み溶液を得るために添加される前記粘度改变剂の量が、前記粘度改变济み溶液の総重量と比べて、約 2 5 w t % 以上である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記デポ어中に存在する前記粘度改变剂の量が、前記デポ어의総重量と比べて、約 1 w t % ~ 約 2 0 w t % である、項目 3 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目39)項目1に記載の方法によって生成されるデポー。(項目40)バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤と、水と、リン脂質と、油と、必要に応じてpH調整剤と、エタノール、イソプロパノール、およびこれらの混合物からなる群から選択される粘度改变剤を含むデポーであって、該デポー中に存在する該水は、該デポーの総重量と比べて、約4wt%以下であり、該デポーは、約3～約6の間のpHを有する、デポー。(項目41)前記デポー中に存在する前記粘度改变剤の量が、前記デポーの総重量と比べて、約1wt%～約20wt%である、項目39に記載のデポー。(項目42)前記デポーの前記粘度が、約100センチポアズ～約5000センチポアズである、項目39に記載のデポー。(項目43)バンコマイシン塩酸塩およびゲンタマイシン硫酸塩、水、リン脂質、油、必要に応じてpH調整剤、ならびにエタノールを含む透明デポーであって、該デポー中に存在する該水は、該デポーの総重量と比べて、約4wt%以下であり、該デポーは、約3～約6の間のpHを有する、透明デポー。(項目44)前記デポー中に存在する前記粘度改变剤の量が、前記デポーの総重量と比べて、約1wt%～約20wt%である、項目43に記載のデポー。(項目45)前記デポーの粘度が、約100センチポアズ～約5000センチポアズである、項目43に記載のデポー。(項目46)項目39、項目40、または項目43に記載のデポーを、それを必要とする患者に、皮内、切開部内、筋肉内、皮下、点滴注入を介して、または局所的に投与方法であって、該デポーは、約0.1mL～約100mLの投与体積で、少なくとも約1日の期間にわたって、前記医薬活性剤を放出するのに十分である方法。(項目47)項目39、項目40、または項目43に記載のデポーを導入することによって手術部位感染を処置する方法であって、該デポーは、約0.1mL～約100mLの投与体積で、少なくとも約1日の期間にわたって、前記医薬活性剤を放出するのに十分である方法。【図面の簡単な説明】【0043】【図1】図1は、本発明の一態様によって本発明の組成物を作製する方法の一実施形態のプロセスフローダイヤグラムである。【図2】図2は、オートクレーブ処理後の実施例1の製剤のバンコマイシンおよびゲンタマイシンのアッセイ回収率を示す。【図3】図3は、USP法Iを使用する、実施例6の製剤のゲンタマイシンおよびバンコマイシンのin vitro放出プロファイルである。【図4】図4は、ウサギにおける実施例1の製剤のバンコマイシンの血漿濃度を例示する。【図5】図5は、ウサギにおける実施例1の製剤のバンコマイシンの組織濃度を例示する。【図6】図6は、ウサギにおける実施例1の製剤のゲンタマイシンの血漿濃度を例示する。【図7】図7は、ウサギにおける実施例1の製剤のゲンタマイシンの組織濃度を例示する

10

20

30

40

50

。

【図 8】図 8 は、実施例 6 の製剤を S C で創傷部に 1 回点滴注入した後の、ウサギにおける平均バンコマイシン血漿濃度を例示する。

【図 9】図 9 は、ウサギにおける実施例 6 の製剤のゲンタマイシンの平均総血漿濃度を例示する。

【図 10】図 10 は、上位の手術部位感染 ( S S I ) 病原体についての M I C 9 0 に対する、本発明のデポーを切開部内に投与した場合のブタにおける組織濃度を例示する。

【図 11】図 11 は、ヒトにおける治療剤の I V 投与対ブタにおける本発明による製剤の切開部内投与後のバンコマイシン血漿濃度の比較を例示する。

【図 12】図 12 は、実施例 10 A ~ 10 F の小角 X 線回折 ( S A X S ) パターンを例示する。

10

【図 13】図 13 は、実施例 10 A および 10 D の熱重量分析を例示する。

【図 14】図 14 は、実施例 10 A および 10 D の示差走査熱量測定 ( differential scanning calometry ) ( D S C ) を例示する。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 4 4 】

詳細な説明

本発明を以下により詳細に説明する。

【 0 0 4 5 】

本明細書は、特に、本発明を指摘し、明確に主張する特許請求の範囲で締めくくるが、本発明は、以下の説明からより良好に理解されることになると考えられる。本明細書で使用されるすべての百分率および比は、総組成物の重量によるものであり、行われたすべての測定は、別段の指定のない限り 25 および標準圧でのものである。すべての温度は、別段の指定のない限りセ氏温度におけるものである。本発明は、本発明の成分 ( components )、ならびに本明細書に記載される他の成分 ( ingredients ) または要素を含み ( 制約なし )、またはこれらから本質的になることができる。本明細書において、「含む ( comprising )」は、列挙された要素、または構造もしくは機能におけるこれらの均等物と、列挙されていない任意の他の 1 つまたは複数の要素を意味する。用語「有する」、「含む ( including )」、および「から構成される」も、脈絡による別段の示唆のない限り、制約がないものとして解釈されるべきである。本明細書において、「から本質的になる」は、本発明が、請求項に列挙した成分に加えて成分を含むことができるが、追加の成分が主張した発明の基本特性および新規特性を実質的に変更しない場合のみであることを意味する。一般に、このような追加物は、まったく存在しないか、または微量でのみ存在する場合がある。しかし、これは、化合物の有用性 ( 有用性の程度ではなく ) が維持される限り、本発明の基本特性および新規特性を実質的に変更し得る、最大約 10 重量 % の材料を含むことが可能である場合がある。本明細書で列挙されるすべての範囲は、2 つの値の「間の」範囲を列挙するものを含めて、終点を含む。「約」、「一般に」、「実質的に」などの用語は、用語または値が絶対的なものでないように、用語または値を修飾するものとして解釈されるべきである。このような用語は、これらが修飾する状況および用語によって、こうした用語が当業者によって理解されるように定義されることになる。これは、値を測定するのに使用される所与の技法について予期される実験誤差、技法誤差、および機器誤差の程度を最低限含む。

20

30

40

【 0 0 4 6 】

本明細書および特許請求の範囲は、最終生成物、例えば、本発明のデポーまたは他の剤形を、例えば、中間体状態での pH を含有するものとして言及することができるが、記述したことが満たされるかどうかを最終的な剤形から判断することが困難な場合があることに留意されたい。しかし、このような記述は、最終的な生成の前に使用される材料がその記述したことになう場合、満たされ得る。同様に、例えば、エマルジョン中に導入される成分の量は、重量によるものとして記述される場合、最終的なデポーなどにおける生成のいくつかの他の段階での生成物の重量と比べて変化する場合があり、これは、より重く

50

、またはより軽くなり得る。こうした重量パーセンテージが、生成の任意のステップおよび/または任意の中間体において正確であったことで十分である。実際に、剤形から直接確認することができない最終生成物の任意の特性または特徴に関して、最終生成ステップの直前に列挙される成分中にその特性があれば十分である。

【0047】

本明細書で使用する用語「エマルジョン」は、2つの不混和性の液相の系である。2つの相のうちの1つ（内相、不連続相（discontinuous phase）、または不連続相（discrete phase））は、第2の相（外相または連続相）を通じて液滴/小球として分布している。本明細書において、エマルジョンには、油と一般に呼ばれる極性のより低い液体が内相中にある水中油型（O/W）エマルジョン、および水性または他の相対的に極性の液体が内相中にある油中水型エマルジョン（W/O）が含まれる。

10

【0048】

本明細書で使用する用語「一次エマルジョン」は、例えば、高せん断ミキサーを使用することができるホモジナイゼーションステップの得られる生成物を指す。

【0049】

用語「単相溶液」および「ナノエマルジョン」は、本明細書で互換的に使用される。用語「単相溶液」中の「溶液」は、これが2つ以上の物質の均質な混合物であることを意味しないが、これが、例えば、高圧微小流動化装置を使用することができる微小流動化ステップの得られる生成物であることを意味することが留意される。

【0050】

用語「単相」、「一相」、および「一相様」は、得られる生成物が、Heraeus製の遠心分離機であるModel Biofuge Frescoまたは任意の均等物を使用して、1gの試料量で、25で10分間、6000gの遠心分離をした後でさえ、相の分離または沈殿を伴わずに一相として残ることを意味するのに使用される。

20

【0051】

用語「粘性の」は、本明細書において、組成物の粘度が、約1センチポアズ~約5000センチポアズ、約200センチポアズ~約2000センチポアズ、または約300センチポアズ~約1500センチポアズであることを意味する。

【0052】

用語「シリンジ注入可能な」は、本明細書において、組成物をシリンジもしくはカテテルで投与し、またはバイアルからシリンジ中に引き抜くことができることを意味する。しかしこれは、特定の記述または脈絡がその意味を示唆しない限り、本発明の組成物が、実際にシリンジ内にあり、またはシリンジを使用して投与されなければならないことを意味しない。

30

【0053】

用語「透光性の」および「透明な」は、最終的なデポーまたは中間ステップの組成物のいずれか、例えば、溶液、エマルジョン、一次エマルジョン、ナノエマルジョン、および/もしくはゲルなどが濁っておらず、または不透明でなく、これが、視覚的に懸濁した粒子を含まないことを意味するのに本明細書で互換的に使用される。これは、気泡も含まないはずである。さらに、透光性とは、デポーならびに/または中間体組成物のいずれか、例えば、溶液、エマルジョン、一次エマルジョン、ナノエマルジョン、および/もしくはゲルなどが、視覚的に懸濁した粒子を含んでおらず、気泡も含まないはずであることを意味する。さらに、「透光性の」または「透明な」とは、本発明のデポーならびに/または中間体組成物のいずれか、例えば、溶液、エマルジョン、一次エマルジョン、ナノエマルジョン、および/もしくはゲルなどが、Pharmacia製のものであるModel Ultraspec IIIなどのUV-可視分光光度計によって測定されるとき、プランクとしてアルコールを使用して、1cmパスの石英キュベット内で、800nmで測定すると（T800）、約90%超の光線透過率を有することも意味する。

40

【0054】

「濁った」または「不透明な」とは、デポーのT800値が約90%未満であることを

50

意味する。

【0055】

「超透明な」とは、デポアのT800値が約92%超、または95%超であることを意味する。

【0056】

用語「安定な」は、本明細書において、(1)製剤が25で少なくとも1年間透明なままであり、または(2)製剤が1週間、40に曝露される場合、製剤は、遠心分離後に透明なままであり、分離または沈殿しないことを意味する。

【0057】

用語「ゲル」および「デポア」は、本明細書で互換的に使用される。

10

【0058】

プロセスの説明

図1に示すように、本発明の一態様は、バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩、およびこれらの混合物からなる群から選択される親水性水溶性医薬活性剤を含むデポアを作製するためのプロセスであって、(1)バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤と、水と、リン脂質と、油とを混合することによって、水中油型エマルジョンを形成するステップと(図1、ステップ1を参照)、(3)エマルジョンをホモジナイズして、一次エマルジョンを得るステップと(図1、ステップ2を参照)、(4)一次エマルジョンを微小流動化して、本明細書および図1でナノエマルジョンとも呼ばれる単相溶液を得るステップと(図1、ステップ3を参照)、(4)一次エマルジョンおよび/または単相溶液のpHが、必要に応じてpHを調整することによって、約3~約6の間、約3~約5の範囲、または約3~約4の範囲であることを確実にするステップと(図1、ステップ4を参照)、(5)所望のpHの単相溶液を凍結乾燥して、乾燥ペーストを形成するステップと(図1、ステップ5を参照)、(6)透明溶液を得るのに十分な量で粘度改変剤を乾燥ペーストに添加するステップと(図1、ステップ6を参照)、(7)透明溶液から粘度改変剤の少なくとも一部を除去することによって、デポアの総重量と比べて、約5.5wt%~約7.5wt%の粘度改変剤を有するデポアを得るステップと(図1、ステップ7を参照)、(8)デポアを加熱することなくデポアを滅菌するステップと(図1、ステップ8を参照)を含むプロセスを提供する。

20

30

【0059】

本発明の一実施形態では、バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤と、水と、リン脂質と、油とを混合することによって水中油型エマルジョンを形成するステップは、(1)水にバンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩、およびこれらの混合物を溶解させることによって水溶液を形成することと、(2)リン脂質と、油と、バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩またはこれらの混合物からなる群から選択される親水性水溶性の薬学的に許容される成分(複数可)を含む水溶液とを含むエマルジョンを形成することを含む。

【0060】

代替の実施形態では、粘度改変剤が、所望の粘度を得るのに十分な量で乾燥ペーストに添加され、次いで、粘度改変された溶液は、透明溶液を得るために前濾過される。

40

【0061】

一実施形態では、デポア中に存在する水は、デポアの総重量と比べて、約4wt%以下、約2wt%以下、約1wt%以下、または約0.5wt%以下の水である。他の実施形態では、医薬活性剤は、バンコマイシン塩酸塩およびゲンタマイシン硫酸塩である。他の実施形態では、デポアは透明であり、さらに別の実施形態では、デポアは超透明である。

【0062】

水中油型エマルジョンの形成

バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらの混合

50

物からなる群から選択される少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤と、水と、リン脂質と、油とが混合されることによって、水中油型エマルジョンが形成される。

【0063】

別の実施形態では、最初に、バンコマイシン塩酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、または両方が水に溶解されることによって、水溶液が形成される。

【0064】

水中のバンコマイシン塩酸塩の初期薬物濃度は、約1mg/ml～約50mg/ml、または約20mg/ml～約30mg/mlであり、水中のゲンタマイシン硫酸塩の初期薬物濃度は、約1mg/ml～約75mg/ml、または約10mg/ml～約30mg/mlである。

10

【0065】

次いで、バンコマイシンおよび/またはゲンタマイシンの水溶液と、リン脂質と、油と、必要に応じてpH調整剤と、必要に応じて安定化剤とが混合されることによって、水中油型エマルジョンが形成される。

【0066】

一次エマルジョンを得るためのホモジナイジング

引き続き、高せん断ミキサー（例えば、Silverson Model L5Mミキサーなど）を使用してエマルジョンをホモジナイズして、一次エマルジョンを形成することができる。

【0067】

20

単相溶液を得るための微小流動化

次いで、例えば、高圧微小流動化装置を使用して一次エマルジョンを微量流動化することによって、ナノエマルジョン/単相溶液を得た。得られるナノエマルジョン/単相溶液は、単相溶液/ナノエマルジョンを形成するように120nm未満、100nm未満、および/または80nm未満の平均直径を有する。180nm超の液滴サイズは、曇った溶液をもたらす場合があることが判明した。

【0068】

ナノエマルジョン液滴の平均直径を低減すると、限定することなく、得られる単相溶液の粘度を低減し、バンコマイシンおよび/またはゲンタマイシンの安定性に影響し得るオートクレーピングまたは放射線滅菌などの加熱に基づく滅菌システムを使用することによってではなく、フィルターを通じた滅菌を可能にすると考えられる。

30

【0069】

微小流動化のステップの前では、一次エマルジョンは、一般に、白色、不透明で濃厚なヨーグルト様の塊である。微小流動化の後、得られる単相溶液は、一般に、透明、透光性で、粘度および流動特性において水様である。

【0070】

透明単相溶液を生成するために、水中油型エマルジョンは、有利には、水中油型エマルジョンの総重量と比べて、約10%～約80%の水、約30%～約80%の水、または約60%～80%の水を含有することによって、微小流動化装置などの高圧ホモジナイザーで処理されるように所望の流動特性を有する。

40

【0071】

pHの調整

エマルジョン、一次エマルジョン、または単相溶液のpHは、エマルジョン、一次エマルジョン、または単相溶液のpHが、約3～約6、約3～約5の範囲、または約3～約4の範囲であるように、pH調整剤を添加することによって調整することができる。

【0072】

別の実施形態では、このステップは、適切な量のpH調整剤をエマルジョンに添加し、その後高せん断混合ホモジナイゼーションステップを約1分間行うことによって実施される。次いで、ホモジナイゼーションステップの後、組成物のpHが確認され、必要であれば、再び調整することができる。

50

## 【0073】

凍結乾燥、昇華、または蒸発

水を除去することによって、ゲンタマイシンおよび/またはバンコマイシンは、リン脂質 (phospholipid) / 油ビヒクル中に均一に分散した状態になる。次いで水は、凍結乾燥、昇華および/または蒸発によって単相溶液から除去され、その結果、得られる乾燥ペーストまたは最終的なシリンジ注入可能な透明デポータ中に残留する水の量は、乾燥ペーストまたは粘性透明デポータの総重量と比べて、約4wt%未満、約2wt%未満、または約0.5wt%未満の水である。

## 【0074】

別の実施形態では、単相溶液は、トレイ凍結乾燥器を使用して凍結乾燥される。さらに別の実施形態では、凍結乾燥器のトレイは、ステンレス鋼である。

10

## 【0075】

さらに別の実施形態では、ステンレス鋼凍結乾燥トレイ中での液体充填高は、約3cm以下である。一実施形態では、凍結乾燥のステップ後、乾燥ペーストである得られる生成物は、乾燥ペーストの総重量と比べて、1wt%以下の水を有する。

## 【0076】

粘度改变剤の添加

粘度改变剤は、乾燥ペーストが完全に溶解されるまで、乾燥ペーストに添加される。粘度改变剤は、粘度改变剤の量が、粘度改变済み溶液の総重量と比べて、約75wt%以上、約50wt%以上、約30wt%以上、または約25wt%以上になるまで、乾燥ペーストに添加することができる。一実施形態では、粘度改变剤および乾燥ペーストは、約10~約80、または約25~約60の温度で混合することができる。

20

## 【0077】

前濾過

これは、必要に応じてのステップであり、本発明のある特定の実施形態については必要とされない。粘度改变剤を添加した後得られる粘度改变済み溶液が濁っている場合、粘度改变済み溶液を、例えば、0.65ミクロンのフィルターを使用して濾過することによって、透明溶液を形成することができる。前濾過ステップによって除去される濁った成分は、バンコマイシン(約2%の目標のアッセイ)およびゲンタマイシン(3~4%の目標のアッセイ)の小画分からなる。この損失は、初期の装填量を上方調整し、またはアッセイ目標を下げることによって補償することができる。これは、必要に応じてのステップであり、本発明のある特定の実施形態については必要とされない。

30

## 【0078】

粘度改变剤の除去

引き続き、乾燥ペーストを溶解させるために添加された粘度改变剤が除去される。粘度改变剤の除去は、デポータ中に存在する場合のある残留粘度改变剤の量が、デポータの総重量と比べて、約1%~約50%、約2%~約18%、または約5%~約6.5%になるまで行うことができる。

## 【0079】

過剰に乾燥された場合、必要に応じて、粘度改变剤を添加し戻すことができる。粘度改变剤の除去は、ロータリーエバポレーターを使用して、または窒素ガスまたは空気を送風することによって行うことができる。デポータを形成するために透明溶液から除去された粘度改变剤の量を測定するのに、熱重量分析(TGA)を使用することができる。

40

## 【0080】

本発明によって得られるデポータの粘度は、約100センチポアズ~約5000センチポアズ、約200センチポアズ~約2000センチポアズ、または約300センチポアズ~約1500センチポアズである。粘度測定は、Spindle No. SP-40を伴ったModel No. DV-IIIを有するBrookfield Digital Programmable Rheometerの使用を含めた、任意の従来方法を使用して実施することができる。これは、必要に応じてのステップであり、本発明のある特定の

50

実施形態については必要とされない。

【0081】

滅菌濾過

次いでデポーは、約0.2ミクロン以下の孔を有するものなどの滅菌膜を通じた濾過によって滅菌される。

【0082】

デポー

本発明の別の態様は、バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤と、水と、リン脂質と、油と、pH調整剤と、粘度改変剤とを含むデポーであって、デポー中に存在する水は、デポーの総重量と比べて、約4wt%以下、約2wt%以下、または約0.5wt%以下の水であるデポーを提供する。

10

【0083】

本発明の別の態様によれば、デポーは、バンコマイシン、ゲンタマイシン、または両方の安定性を改善するために安定化剤を必要に応じて含む。本発明の別の態様では、このデポーは、シリンジ、バイアル、または処置部位、デポー部位もしくは創傷部にデポーを送達することができる任意の他のデバイスで提供される。

【0084】

医薬活性成分

本発明による医薬活性成分は、バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩、またはこれらの混合物である。一実施形態では、本発明による医薬活性成分は、バンコマイシン塩酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、またはこれらの混合物である。別の実施形態では、本発明による医薬活性成分は、バンコマイシン塩酸塩およびゲンタマイシン硫酸塩である。さらに別の実施形態では、本発明による医薬活性成分は、バンコマイシン塩酸塩またはゲンタマイシン硫酸塩のいずれかである。

20

【0085】

薬学的に許容される塩の例として、それだけに限らないが、バンコマイシンまたはゲンタマイシンと塩を形成することができる任意の酸、例えば、酢酸、塩酸、臭化水素酸、クエン酸、ギ酸、乳酸、コハク酸、硫酸などが挙げられる。

【0086】

デポー中に存在することができる医薬活性成分の量は、意図される総用量のサイズ、投与の継続時間、デポーのサイズ、ならびにこれが投与されることになる場所および方法、投与される活性剤のタイプ、投与のパターン（例えば、連続的、遅延など）などを含めたいくつかのパラメータによって変化し得る。しかし、一般に、薬学的に許容される成分の総量は、デポーの総重量と比べて、約0.001wt%～約20wt%、約0.01wt%～約10wt%、または約0.1wt%～約5wt%とすることができる。

30

【0087】

油

本発明による油は、例えば、天然油、例えば、植物油、動物油、ビタミンE、ビタミンEエステルなど、および/または合成油もしくは半合成油、あるいはこれらの混合物とすることができる。

40

【0088】

植物油は、植物種子または木の実に由来する油を指す。植物油の例として、それだけに限らないが、扁桃油、ルリチサ油、クロフサスグリ種子油、ヒマシ油、サフラワー油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、ブドウ種子油、ヒマワリ油、キャノーラ油、ヤシ油、パーム油、オレンジ油、トウモロコシ油、オリーブ油などが挙げられる。

【0089】

動物油は、動物源に由来するトリグリセリド油を指す。動物油の例は、魚油、またはタロウ、ラードなどの他の源に由来するものとすることができる。

【0090】

50

合成油または半合成油の例は、酸成分がC6～C20の飽和脂肪酸および/または不飽和脂肪酸であるモノグリセリド、ジグリセリド、またはトリグリセリド、CAPTEX（登録商標）（様々なグレードのプロピレングリコールジデカノエートなどのプロピレングリコールエステル、およびグリセリルトリカプリレート/カプレートなどのグリセロールエステル）；MIGLYOL（登録商標）（カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド；またはカプリル酸/カプリン酸/リノール酸トリグリセリド；またはカプリル酸/カプリン酸/コハク酸トリグリセリド（triglycerides）；またはカプリル酸/カプリン酸のプロピレングリコールジエステル、および他の作用物質との混合物）；CAPMUL（登録商標）（様々なグレードで入手可能、例えば、Capmul MCM）である。これは主に、グリセロールおよびプロピレングリコールのモノエステルおよびジエステル、例えば、グリセリルモノオレートおよびプロピレングリコールモノカプリレートなどである。別のグレードは、ポリエチレングリコール、モノステアリン酸グリセリルからなる。一実施形態では、本発明によって使用される油は、ゴマ油である。

10

## 【0091】

デポー中に存在することができる油の量は、デポーの総重量と比べて、約5wt%～約95wt%、約25wt%～約75wt%、または約35%～約60%とすることができる。

## 【0092】

ある特定の実施形態では、デポー中の油とリン脂質の比は、重量で約20：1～約1：20、約3：1～約1：3、または約1：2～約1：1の範囲内とすることができる。

20

## 【0093】

リン脂質

本発明によるリン脂質は、グリセロール（ホスホグリセリド、グリセロリン脂質）またはスフィンゴシン（sphingosine）（スフィンゴ脂質）に由来するものを含めた1つまたは複数のホスフェート基を含有する脂質分子を指す。

## 【0094】

いくつかの実施形態では、リン脂質は、1つの脂肪酸がホスフェート基およびいくつかの窒素含有分子のうちの1つによって置き換えられたトリグリセリド誘導体である。脂肪酸鎖は、疎水性であり、ホスフェート基およびアミノ基上の電荷は、分子のその部分を親水性にする。結果は、両親媒性分子である。

30

## 【0095】

米国薬局方（USP）によれば、レシチンは、アセトン不溶性リン脂質の複合混合物を記述する非専売名であり、これは、トリグリセリド、脂肪酸、および炭水化物などの様々な量の他の物質と組み合わせさせた、ホスファチジルコリン（phosphatidylcholine）、ホスファチジルエタノールアミン（phosphatidylethanolamine）、ホスファチジルセリン（phosphatidylserine）、およびホスファチジリンイノシトール（phosphatidylinositol）を主に構成する。レシチンの組成、およびしたがってその物理的性質は、レシチンおよびリン脂質組成物の源、例えば、ホスファチジルコリン含量等に応じて変化する。

## 【0096】

本発明の一実施形態によれば、本明細書で使用されるレシチンは、卵またはダイズに由来する医薬品グレードのレシチンであり、これらは、非経口製品において使用されており、刺激性、アレルギー性、炎症性の作用物質、または他の有害な生物学的反応を引き起こす作用物質を実質的に含まない。

40

## 【0097】

本発明の実施によれば、デポーを調製するためのリン脂質の選択は、リン脂質の、（1）バンコマイシン、ゲンタマイシン、およびこれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つの親水性水溶性医薬活性剤と化学的に相溶性であり、（2）単相溶液を形成し、製造プロセスを通じて、かつ貯蔵の間に小液滴サイズを維持し、（3）所望のデポーをもたらす、医薬活性剤の所望の放出をもたらす能力に基づいて決定される。

## 【0098】

50

リン脂質の例には、それだけに限らないが、スフィンゴシンおよび誘導体の形態でのスフィンゴ脂質（ダイズ、卵、脳、および乳から得られる）、ガングリオシド、ならびにフィトスフィンゴシンおよび誘導体（酵母から得られる）が含まれる。

【0099】

リン脂質は、合成することもでき、一般的な合成リン脂質の例として、それだけに限らないが、ジグリセロール、例えば、1, 2 - ジラウロイル (diauroyl) - sn - グリセロール (DLG)、1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロール (DMG)、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロール (DPG)、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロール (DSG) など；ホスファチジン酸、例えば、1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスファチジン酸, ナトリウム塩 (DMPA, Na)、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスファチジン酸, ナトリウム塩 (DPPA, Na)、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスファチジン酸, ナトリウム塩 (DSPA, Na) など；ホスホコリン、例えば、1, 2 - ジデカノイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DDPC)、1, 2 - ジラウロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DLPC)、1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DMPC)、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DPPC)、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DSPC)、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DOPC)、1, 2 - ジリノレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DLOPC)、1, 2 - ジエルコイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DEPC)、1, 2 - ジエイコサペンタエノイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (EPA-PC)、1, 2 - ジドコサヘキサエニル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DHA-PC)、1 - ミリストイル - 2 - パルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (MPPC)、1 - ミリストイル - 2 - ステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (MSPC)、1 - パルミトイル - 2 - ミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (PMPC)、1 - パルミトイル - 2 - ステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (PSPC)、1 - ステアロイル - 2 - ミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (SMP C)、1 - ステアロイル - 2 - パルミトイル (palmitoy) - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (SPPC)、1 - ミリストイル - 2 - オレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (MOPC)、1 - パルミトイル - 2 - オレオイル (oleoy) - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (POPC)、1 - ステアロイル - 2 - オレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (POPC)；ホスホエタノールアミン、例えば、水素化ダイズホスホエタノールアミン (HSP E)、非水素化卵ホスホエタノールアミン (EPE)、1, 2 - ジラウロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (DLPE)；1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (DMPE)；1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (DPPE)；1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (DSP E)；1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (DOPE)；1, 2 - ジリノレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (DLOPE)；1, 2 - ジエルシル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (DEPE)、1, 2 - パルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (POPE)；ホスホグリセロール、例えば、水素化ダイズホスファチジルグリセロール, ナトリウム塩 (HSPG, Na)、非水素化卵ホスファチジルグリセロール, ナトリウム塩 (EPG, Na)、1, 2 - ジラウロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセロール, ナトリウム塩 (DLP G, Na)、1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセロール, ナトリウム塩 (DMP G, Na)、1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホ - sn - 1 - グリセロール, アンモニウム塩 (DMP - sn - 1 - G, NH<sub>4</sub>)、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセロール, ナトリウム塩 (DPPG, Na)、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセロール, ナトリウム塩 (DSPG, Na)、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホ - sn - 1 - グリセロール, ナトリウム塩 (DSP - s

10

20

30

40

50

n - 1 G , Na )、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセロール、ナトリウム塩 ( D O P G , Na )、1, 2 - ジエルシル ( dierucyl ) - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセロール、ナトリウム塩 ( D E P G , Na )、1, 2 - パルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセロール、ナトリウム塩 ( P O P G , Na ) など；ホスファチジルセリン、例えば、1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホ - L - シン ( sine )、ナトリウム塩 ( D M P S , Na )、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホ - L - シン、ナトリウム塩 ( D P P S , Na )、1, 2 - ジステアリル - sn - グリセロ - 3 - ホスホ - L - シン、ナトリウム塩 ( D S P S , Na )、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホ - L - シン、ナトリウム塩 ( D O P S , Na )、1 - パルミトイル - 2 - オレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホ - L - シン、ナトリウム塩 ( P O P S , Na ) など；混合鎖リン脂質、例えば、1 - パルミトイル - 2 - オレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン ( P O P C )、1 - パルミトイル - 2 - オレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセロール ( phosphoglycerol )、ナトリウム塩 ( P O P G , Na )、1 - パルミトイル - 2 - オレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホグリセロール、アンモニウム塩 ( P O P G , NH<sub>4</sub> )；リゾリン脂質、例えば、1 - ミリストイル - 2 - リゾ - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン ( S - l y s o - P C )、1 - パルミトイル - 2 - リゾ - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン ( P - l y s o - P C )、1 - ステアロイル - 2 - リゾ - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン ( S - l y s o - P C ) など；およびペグ化リン脂質、例えば、N - (カルボニル - メトキシポリエチレングリコール 2000) - M P E G - 2000 - D P P E、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン、ナトリウム塩、N - (カルボニル - メトキシポリエチレングリコール 5000) - M P E G - 5000 - D S P E、1 - 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン、ナトリウム塩、N - (カルボニル - メトキシポリエチレングリコール 5000) - M P E G - 5000 - D P P E、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン、ナトリウム塩、N - (カルボニル - メトキシポリエチレングリコール 750) - M P E G - 750 - D S P E、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン、ナトリウム塩、N - (カルボニル - メトキシポリエチレングリコール 2000) - M P E G - 2000 - D S P E、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン、ナトリウム塩などが挙げられる。

10

20

30

#### 【0100】

デポー中に存在することができるリン脂質の量は、最終的な製剤の粘度、投与の継続時間、デポーのサイズ、ならびにこれが投与されることになる場所および方法、投与される活性剤のタイプ、投与のパターン（例えば、連続的、遅延など）などを含めたいくつかのパラメータによって変化し得る。しかし、一般に、デポー中に存在することができるリン脂質の量は、組成物の総重量と比べて、約5%～約95%、または組成物の総重量と比べて、約35%～約60%とすることができる。

#### 【0101】

水

本発明によって使用することができる水には、それだけに限らないが、蒸留脱イオン水、または親水性水溶性バンコマイシンおよび/もしくはゲンタマイシンを溶解させることができ、凍結乾燥ステップの間に昇華/蒸発することができる任意の他の液体が含まれる。

40

#### 【0102】

例えば、高圧微小流動化装置を使用することによって単相溶液を得るために、水中油型エマルジョンは、水中油型エマルジョンの総重量と比べて、約50%～約90%の水、約60%～約80%の水、または約70%～80%の水を含有することによって、微小流動化装置などのホモジナイザーで処理されるように所望の流動特性を有することができる。

#### 【0103】

しかし、単相溶液が得られた後、水のほとんどは、例えば、凍結乾燥、昇華および/ま

50

たは蒸発によって除去することができる。

【0104】

バンコマイシンは、加水分解によって分解するので、最終的なデポー中に残留する水の量は、バンコマイシンの長期安定性に影響を与える。バンコマイシンが沈殿すると、本明細書の実施例2に示したように、デポーは、透光性から濁った状態に変わり、または2つの相に分離する。

【0105】

したがって、本発明によれば、貯蔵の間、バンコマイシンを安定に維持するために、残留水の量は、粘性透明デポーの総重量と比べて、約4wt%未満、約2wt%未満、または約0.5wt%未満に維持されなければならない。

10

【0106】

pH調整剤

本発明によるpH調整剤は、任意の無毒性の酸、塩基、または塩である。pH調整剤の例には、それだけに限らないが、塩酸、酢酸、硫酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、リシン、アルギニンなどが含まれる。

【0107】

上述したように、ゲンタマイシンは、酸化または付加体形成のために分解する。以下の実施例4に示したように、pHは、ゲンタマイシンの長期安定性に影響を与え、ゲンタマイシンが沈殿すると、デポーは、透光性から濁った状態に変わる。

【0108】

したがって、デポーのpHは、約3～約6、約3～約5の範囲、または約3～約4の範囲とすることができる。

20

【0109】

安定化剤

本発明による安定化剤は、酸化、加水分解、もしくは他の分解反応に対する金属イオンの触媒効果を低減し、かつ/または親水性水溶性医薬活性剤の安定性を増大させる材料である。このような安定化剤の例には、それだけに限らないが、EDTA(エデト酸二ナトリウム)、グリシン、L-ヒスチジン、クエン酸、メチオニン、アスコルピン酸、L-システイン、 $\alpha$ -トコフェロール、およびこれらの混合物が含まれる。ある特定の実施形態では、デポー中に存在する安定化剤の量は、組成物の総重量と比べて、約0.001%～約5.0%、または組成物の総重量と比べて、約0.01%～約1.0%である。別の実施形態では、デポーは、安定化剤を含有しない。

30

【0110】

粘度改変剤

本発明による粘度改変剤は、凍結乾燥、昇華および/または蒸発後に形成される乾燥ペーストを溶解させることができる水性または非水性(混入物レベルの水を有する以外)液体である。

【0111】

粘度改変剤の例には、限定することなく、エタノール、イソプロパノール、およびこれらの混合物が含まれる。一実施形態では、粘度改変剤は、実質的に非水性である。別の実施形態では、粘度改変剤はエタノールである。

40

【0112】

粘度改変剤は、乾燥ペーストが作用物質中に完全に溶解されるまで、乾燥ペーストに添加される。得られる粘度改変済み溶液は、「濁った」状態になる場合がある。一実施形態では、粘度改変剤および乾燥ペーストは、約10～約80、または約50～約70の範囲、または約25～約60の範囲の温度で混合される。

【0113】

粘度改変剤は、粘度改変剤の量が、得られる溶液の総重量と比べて、約10wt%、20wt%、25wt%、または30wt%になるまで、乾燥ペーストに添加される。溶液の得られる粘度は、約10～約200センチポアズ、約15～約100センチポアズ、ま

50

たは約20センチポアズ～約50センチポアズとなり得る。

【0114】

粘度は、SP-40スピンドルを有するBrookfieldデジタルプログラマブルレオメータまたは任意の他の等価なレオメータを使用して求めることができる。より具体的には、レオメータの開始RPMは、0.1～1.0とすることができ、次いで、30秒毎に0.1RMP刻みで0.1にRPMを低減する。粘度測定は、約30の周囲温度で、0.8RMPで記録することができる。

【0115】

引き続き、乾燥ペーストを溶解させるのに使用された粘度改変剤の一部の量を除去することができる。粘度改変剤の除去は、デポー中に存在する場合のある粘度改変剤の残留量が、デポーの総重量と比べて、約1wt%～約2wt%、約2wt%～約18wt%、または約5wt%～約6.5wt%になるまで行うことができる。過剰に乾燥された場合、必要に応じて、粘度改変剤を添加し戻すことができる。

10

【0116】

本発明によって得られるデポーの粘度は、約100センチポアズ～約5000センチポアズ、約200センチポアズ～約2000センチポアズ、または約300センチポアズ～約1500センチポアズである。

【0117】

処置方法

本発明の別の態様は、バンコマイシン、ゲンタマイシン、薬学的に許容されるこれらの塩またはこれらの混合物と、水と、リン脂質と、油と、必要に応じてpH調整剤と、粘度改変剤とを含む本発明のデポーを、皮内、筋肉内、切開部内、皮下、点滴注入を介して、または局所的に投与方法である。デポーは、様々な投与量を使用して、望ましい部位に、必要に応じて様々な投与間隔で投与することができる。すなわち、デポーは、約0.1mL～約100mLの投与体積で、少なくとも約1日の期間にわたって、医薬活性剤を放出するのに十分であるべきである。例えば、約0.1mL～約100mLの投与体積で、1日1回、1日おきに1回、3日毎に1回、1週間に1回、または1カ月に1回の投与間隔を使用することができる。典型的には、デポーは、1回の適用で使用することができる。一般に、創傷部位を縫合する前に、創傷部位に注入される。

20

【0118】

本発明の別の態様は、限定することなく、手術部位感染を含めた感染症を予防および/または処置する方法であって、局所部位で感染症を処置および/または予防するのに十分な高い組織濃度を達成するが、腎臓および/または他の臓器に対して毒性を引き起こさず、また、細菌の薬物耐性系統の出現を引き起こさず、かつ/またはこの出現の一因とならない、本発明のデポーを投与するステップを含む方法である。

30

【0119】

別の態様では、創傷部に本発明のデポーを投与することによって、局所組織が病原性微生物を維持することをできなくさせる方法が提供される。

【0120】

別の実施形態では、これは、腎臓および/または他の臓器に対して毒性を引き起こさず、細菌の薬物耐性系統の出現を引き起こさず、かつ/またはこの出現の一因とならずに達成される。

40

【0121】

前述の方法のそれぞれにおいて、バンコマイシン、ゲンタマイシン、または両方の用量は、デポーから放出される場合、局所組織が、少なくとも24時間、別の実施形態では、少なくとも48時間、病原性細菌を維持することができないようであるべきである。さらに別の実施形態では、局所組織は、少なくとも3日間、少なくとも1週間、または1カ月の期間、病原性細菌を維持することができない。

【0122】

図10に示したように、かつ公開データによれば、周知の手術部位感染(SS I)病原

50

体、例えば、staphylococcus aureus、凝固酵素陰性staphylococci、enterococci、pseudomonas aeruginosa、およびEscherichia coliなどについての生物の90%の増殖を阻害するのに必要とされる最小阻害濃度(MIC<sub>90</sub>(mcg/ml))は、1~4mcg/mlの範囲内である。一般に、M. J. Rybakら、Vancomycin Therapeutic Guidelines、CID 2009年:49巻(8月1日)、325~327頁;およびA. I. Hidronら、Infection and Hospital Epidemiology、2008年11月、29巻、11号、996~1011頁を参照。これらは、例示したように、個々にバンコマイシンおよびゲンタマイシンの使用に基づく。バンコマイシン(4.37mg/kg)およびゲンタマイシン(3.89mg/kg)を含む本発明のデポーがブタに投与されたとき、本発明のデポーによって達成されたバンコマイシンの局所的なブタ組織濃度は、48時間で19mcg/ml超であった。これは、上記に特定したSSI病原体についてのMIC<sub>90</sub>より科学的に高い。同様に、本発明のデポーを投与することによって達成されたゲンタマイシンのブタ組織濃度は、48時間で約12mcg/mlであった。

10

## 【0123】

このために、本発明者らは、上記に特定したSSI病原体をブタに播種し、次いで局所部位にデポーを投与することによって本発明の効力を判定しなかったことが留意される。それにもかかわらず、上記に特定したSSI病原体についての公開されたMIC<sub>90</sub>データ、ならびにバンコマイシンおよびゲンタマイシンを含む本発明の製剤の達成可能な組織濃度は、本発明のデポーを使用すると、局所組織が病原性微生物を維持することをできなくさせることによって、感染症を処置および/または予防するのに有効な局所的薬物レベルをもたらすことにおいて高度に有効であることを実証する。

20

## 【0124】

図11は、本発明のデポーは、ブタの切開部内に投与すると、両活性剤、すなわち、バンコマイシンおよびゲンタマイシンの高い局部組織濃度、ならびに低い全身濃度(血漿)をもたらすことを例示する。ゲンタマイシンの毒性(腎臓および聴器毒性)は、10mg/L超の血漿濃度に関連づけられることが公知であるので、本発明のデポーを使用して観察されたゲンタマイシンの低い全身濃度は、かなりの安全域をもたらす。一般に、D. S. Reeves、Infection 8巻(1980年)補遺3、S313~S320頁を参照。

30

## 【0125】

バンコマイシンの腎毒性は、過剰な薬物曝露にも関連づけられるが、特定のピーク濃度に容易に相関づけることはできない。しかし、本発明のデポー投与を使用して観察された低い全身濃度は、いずれの薬物についてもブタモデルにおいて全身毒性をまったく示さず、明らかにゲンタマイシンについての公開値の十分下である。

## 【0126】

バンコマイシンに対する第2の懸念は、細菌耐性の発生である。バンコマイシン耐性は、細菌をコロニー化する標的組織または付随的組織が、無効濃度のバンコマイシンにかなりの時間曝露されると発生し得る。バンコマイシン単独を全身投与した後、定常状態における所望の最小血漿濃度は、少なくとも10mg/Lであり、または約15~20mg/Lの範囲内であり得る。血液からの組織によるバンコマイシンの取込みが少ないことを考慮すると、これらの濃度は、治療有効濃度を組織内に押しやり、治療効果を達成するのに十分である。血液濃度は、標的組織についてのサロゲートマーカーとしての役割を果たし、ここで目標は、約400~約300,000の血漿AUC<sub>0-t</sub>/MIC<sub>90</sub>比、または400超のAUC<sub>0-t</sub>/MIC<sub>90</sub>比、または1600超のAUC<sub>0-t</sub>/MIC<sub>90</sub>比を達成することである。この比は、トラフレベルが上記に言及されたレベルで維持されるとき達成される。

40

## 【0127】

本発明のデポーでは、図10に示したように、非常に低い濃度のバンコマイシンが循環血漿中で観察され、一方、ゲルが投与された切開部位において、治療濃度を超えた濃度が存在する。血漿から組織へのバンコマイシンの取込みレベルが低いことを考慮すると、低

50

い全身濃度のバンコマイシンでは、切開部位から遠位の組織内でのバンコマイシンのレベルは無視できることになる。輸送のための唯一の機構は、血漿を介してであり、血漿からの組織による取込み量は低い。したがって、切開部から遠位の部位において発生するバンコマイシン耐性の確率は、非常に低いはずである。

【0128】

したがって、本発明の別の態様では、患者を処置する方法であって、400超の血漿AUC<sub>0-24</sub>/MIC<sub>90</sub>比がバンコマイシンについて達成される結果、*S. aureus*における耐性の出現を防止するように、治療有効量のバンコマイシンを単独で、またはゲンタマイシンもしくは薬学的に許容されるその塩と組み合わせて前記患者に投与するステップを含む方法が提供される。本発明のさらに別の態様では、上記に言及された投与を受けている患者は、1/10の定常状態トラフ血清濃度を示し、その結果、従来方法によるバンコマイシンの高用量投与によって示されるいずれの腎毒性も回避する。一般に、M. J. Rybak, Vancomycin Therapeutic Guidelines, CID 2009年:49巻(8月1日)、325~327頁を参照。

【実施例】

【0129】

(実施例1)

本発明によるデポー

【0130】

【表1】

表1:

本発明によるデポーの成分のリスト

成分	w/w%
ゲンタマイシン硫酸塩	「USPゲンタマイシンアッセイ」値において0.36%と等価
バンコマイシン塩酸塩	「USPバンコマイシンアッセイ」値において0.24%と等価
ダイズレシチン (ホスホリポン90GまたはPL90G)	53.3
L-ヒスチジン	0.1
エタノール	6.0
ゴマ油	40.0
合計	100%

最初に、500mLのビーカーに、ゲンタマイシン硫酸塩0.36g、バンコマイシン塩酸塩0.24g、PL90G 53.3g、ゴマ油40g、およびL-ヒスチジン0.1gを装填した。次いでこれに注射用水(WFI)を添加し、混合物を高せん断ミキサーによって、5000RPMで15分間ホモジナイズした。得られた単相溶液を凍結乾燥して水を除去することによって、残留水分が0.2%未満である乾燥ペーストを得た。

【0131】

(実施例2)

実施例1の外観に対する含水量の効果

この乾燥ペーストを水および/またはエタノールと混合することによって、粘度改変済み溶液を形成し、以下に示す実施例2～実施例5を含めた試験のいくつかにおいて使用した。

【0132】

様々な量の水(1.1wt%～4.1wt%)およびエタノール(6wt%)を実施例1の乾燥ペースト中に添加することによって、いくつかの試料を生成した。試料をBea d B e a t e rミキサーによって十分混合し、遠心分離して気泡を除去し、次いで初期外観(「初期試料」)を観察した。また、試料を0.45μmのフィルターに通過させ、濾液を2～8で貯蔵してさらに外観観察を行った(「濾過試料」)。表2は、製剤の外観に対する含水量の効果を示す。含水量は、製剤の外観に、有意に影響を与えることが判明した。

【0133】

【表2】

表2:

実施例1の製剤の外観に対する含水量の効果

試料ID	S-1	S-2	S-3	S-4	S-5	S-6	S-7	S-8
水(%)	1.14	1.46	1.83	2.05	2.61	3.06	3.70	4.07
初期試料	濁った			透明			2相	
濾過試料	濾過後、すべて透明。しかし、水がより多い場合、約3～7日後に、2～8℃で沈殿の遅れが起こった。						試験せず	

【0134】

(実施例3)

ゲンタマイシンおよびバンコマイシンの安定性に対する含水量の効果

実施例1の製剤のゲンタマイシンおよびバンコマイシンの安定性に対する残留含水量の効果を、60分のオートクレーブ処理によって評価した。以下の表3に要約したように、バンコマイシンは、より高い残留水レベルで、回収率または純度に関して安定性が低減したことが判明した。ゲンタマイシンの安定性に対する水の有意な効果は、同じ範囲内でまったく観察されなかった。

【0135】

10

20

30

【表 3】

表 3:

## ゲンタマイシンおよびバンコマイシンの安定性に対する含水量の効果

ID		バンコマイシン		ゲンタマイシン
		回収率(オート クレーブ前に対 する%)	純度 (%)	回収率(オート クレーブ前に対 する%)
実施例 1* (0.76% H <sub>2</sub> O)	オートクレーブ前	69.4	89.2	67.7
	オートクレーブ		68.8	
実施例 1* (1.26% H <sub>2</sub> O)	オートクレーブ前	65.7	89.9	80.2
	オートクレーブ		64.5	
実施例 1* (1.76% H <sub>2</sub> O)	オートクレーブ前	62.0	89.5	/
	オートクレーブ		63.2	
実施例 1* (2.26% H <sub>2</sub> O)	オートクレーブ前	60.5	88.8	77.5
	オートクレーブ		58.8	
	オートクレーブ		69.4	

\* pH 5.7

【0136】

(実施例 4)

実施例 1 の製剤中のゲンタマイシンおよびバンコマイシンの pH - 安定性プロファイルおよび pH - 溶解度プロファイル

実施例 1 の pH 調整済み製剤を、2 ~ 8 に置いて外観を調査した。(以下の表 4 を参照)。

【0137】

10

20

30

【表 4】

表 4：  
実施例1の製剤の外観に対するpHの効果

pH	水 (%)	外 観	
		濾過前	2~8 °C で濾過
3.21	0.17	透明	透明
5.54	0.15	濁った	5~7日間透明、 その後、濁った状態
5.63	0.13		
6.02	0.04		
6.01	0.11		
6.99	0.11		
7.67	0.09		

10

20

pH - 安定性プロファイルを、60分のオートクレーブ処理で実施例1からの試料を加熱することによって生成した。(以下の表5を参照)。

【0138】

【表 5】

表 5：  
実施例1の製剤の安定性に対するpHの効果

pH	水 (%)	アッセイ回収率 (処理前に対する%)		バンコマイシンの純度(%)	
		バンコマイシン	ゲンタマイシン	処理前	処理後
3.21	0.17	82.9	94.1	91.6	79.4
5.54	0.15	82.3	79.6	91.5	81.6
5.63	0.13	78.0	81.6	90.4	73.6
6.02	0.04	77.0	79.6	90.5	74.3
6.01	0.11	80.1	82.7	89.6	75.0
6.99	0.11	80.5	73.1	90.7	76.2
7.67	0.09	77.4	75.3	91.2	77.1
5.99	0.201	80.8	84.3	87.8	71.5

30

40

結果は以下のことを示した：

50

(1) pHは、実施例1の製剤の外観に影響を与えた。製剤は、pH 3.2で透明であった。

(2) pHは、製剤中のゲンタマイシンの安定性に影響を与えた。低pH(例えば、3~4のpH)が、ゲンタマイシンの安定性にとって好適である。

(3) pHは、バンコマイシンの安定性に、有意に影響を与えなかった。

【0139】

(実施例5)

3.0~5.5のpHの間での実施例1の製剤中のゲンタマイシンのpH安定性プロファイル

3.0~5.5の間の3つの異なるpHレベルの実施例1の製剤の試料を調製した。さらに、実施例1の製剤の安定性に対するL-ヒスチジンの効果も、L-ヒスチジンを含む製剤を、L-ヒスチジンを含まない製剤と比較して試験した。ゲンタマイシンおよびバンコマイシンの安定性は、実施例3に示したのと同様に評価した。以下のことが判明した。

(1) 製剤中のゲンタマイシンの安定性は、pH依存性である(ゲンタマイシンは、低pH(例えば、3~4のpH)が好適であった)。

(2) 製剤中のバンコマイシンの安定性は、試験したpH範囲内で、pHに感受性がより低い。

(3) L-ヒスチジンは、試験したpH範囲内で、ゲンタマイシンの安定性を増大させた。

(4) L-ヒスチジンは、試験したpH範囲内で、バンコマイシンの安定性を減少させた。

【0140】

図2は、オートクレーブ処理後のアッセイ回収率を示す。

【0141】

(実施例6)

本発明による別のデポー、および製剤を作製するプロセス

【0142】

【表6】

表6:  
本発明による別のデポーの成分のリスト

成分	w/w%
ゲンタマイシン硫酸塩	「USPゲンタマイシンアッセイ」値において 1.675 %と等価
バンコマイシン塩酸塩	「USPバンコマイシンアッセイ」値において 1.876 %と等価
ダイズレシチン (PL90G)	50.0
エタノール	6.0
ゴマ油	100にする適量
HCl	3.3 +/- 0.2のpHに調整するのに十分

3.3のpHを有する0.5wt%未満の残留水を含有した透明黄色滅菌デポー(バッチサイズ: 1500g)を、(1)乳化、(2)ホモジナイゼーション/微小流動化、(3)凍結乾燥、(4)エタノール希釈、(5)前濾過、(6)エタノール除去、および(

7) 濾過のステップに従う多段階プロセスによって調製した。上記に列挙した成分のすべてを単純に混合すると、透明デポーを形成しない。

【0143】

上記に言及したステップのそれぞれについての詳細な手順は、以下の通りである。最初に、ゲンタマイシン硫酸塩、バンコマイシン塩酸塩に水を添加することによって、ゲンタマイシン硫酸塩およびバンコマイシン塩酸塩を完全に溶解させた。次いで、PHOSPHOLIPON (登録商標) 90G (Phospholipid GmbH製) およびゴマ油を添加し、その後、5000rpmで60分間、高せん断混合することによって、均一な一次エマルジョンを得た。次いで、1NのHClを添加することによって、一次エマルジョンのpHを $3.3 \pm 0.2$ に調整した。これは、適切な量の1NのHClをエマルジョンに添加し、その後1分間、高せん断混合することによって行った。次いで、pHの測定を行って、一次エマルジョンのpHが $3.3 \pm 0.2$ であることを確実にした。

10

【0144】

引き続き、一次エマルジョンを微小流動化装置内に置いて、単相溶液を生成した。単相溶液の液滴の平均直径を、レーザー光散乱デバイスを使用して測定した。

【0145】

次いで、単相溶液を凍結乾燥して水を除去することによって、残留水が0.5%未満である乾燥ペーストを得た。次いで、乾燥ペーストを無水アルコールと混合した。次いで、透明溶液(粘度改変済み)が得られるまで、60~70の水浴中で混合物を超音波処理した。次いで、溶液を室温に冷却し、0.65ミクロンの滅菌フィルターに通して前濾過した。

20

【0146】

次いで、窒素ガスを送風することによって、無水アルコールの残留量が6.5wt%~7wt%になって粘性の透明なゲルを得るまで、溶液からアルコールを除去した。過剰乾燥された場合、必要に応じて無水アルコールを添加し戻した。

【0147】

バイオセーフティフード内で、40psiのアルゴンガスを適用して、デポーを0.2ミクロンのフィルターに通して濾過することによって、製剤を滅菌した。次いで、バイオセーフティフード内で、濾過したデポーをガラスバイアル中に充填した。

【0148】

(実施例7)

*in vitro* 放出プロファイル

ゲンタマイシンおよびバンコマイシンを含有する実施例6の製剤の*in vitro* 放出プロファイルを、USP方法Iを使用して、バスケット装置(37で100rpm)を使用して測定した。実施例6の製剤1.36gを000サイズのカプセル内に充填し、充填したカプセルを、バッフルを有する40メッシュのバスケット内に置いた。図3は、USP方法Iを使用する、実施例6の製剤のゲンタマイシンおよびバンコマイシンの*in vitro* 放出プロファイルを示す。

30

【0149】

(実施例8)

ウサギにおける薬物動態学的試験

ニュージーランド白ウサギを使用して薬物動態学的(「PK」)試験を行うことによって、本発明によって作製した製剤の送達を評価した。2つの製剤を、それぞれ実施例1および実施例6に示した手順に従って作製し、外科創傷部または皮下ポケット内に投与した。以下の表7は、ウサギPK試験設計をより詳細に示す。

40

【0150】

【表 7】

表 7

試験	ゲル製剤	バンコマイシンの用量 (mg/kg)	ゲンタマイシンの用量 (mg/kg)	体重 (kg)	注射 体積 (ml)	バンコマイシンの 濃度 (mg/g)	ゲンタマイシンの 濃度 (mg/g)
第1の実験	実施例 1	2.06	3.08	2.5	2.0	2.57	3.85
第2の実験	実施例 6	12.6 or 25.2	11.5 or 22.9	3.0	2 or 4	18.76	16.75

10

第1の実験において、2匹のニュージーランド白ウサギを試験した。実施例1の製剤を創傷部に点滴注入した後、バンコマイシンおよびゲンタマイシンは、1～2時間の血漿Tmaxを伴って急速に吸収された。血漿Cmax濃度は、マウスにおいて観察されたものと同様であった。血漿濃度は、36時間までに定量化の限界付近まで減少した。図4および図5に示したように、バンコマイシンの組織濃度は、72時間でピークとなり、168時間を通じて最小阻害濃度(MIC)より上であった。

【0151】

図6および図7に示したように、ゲンタマイシンの組織濃度は、72時間でピークとなり、168時間を通じてMIC以下であった。

20

【0152】

血漿および組織分析を液体クロマトグラフィー/質量分析法(LC-MS/MS)分析によって実施し、実施例1の製剤の薬物動態学的(PK)結果を、それぞれ以下の表8および表9に要約した。

【0153】

【表 8】

表 8:

実施例1の製剤のウサギ血漿PKパラメータ

PK パラメータ	バンコマイシン	ゲンタマイシン C1a	ゲンタマイシン C1	ゲンタマイシン C2/C2a	ゲンタマイシン 合計	バンコマイシン AUC/MIC	ゲンタマイシン Cmax/MIC
Cmax (µg/ml)	0.702	0.278	1.063	0.746	2.085		0.3
Tmax (hr)	2	1	1	1	1		
AUC (hr* µg/ml)	11.60	3.44	14.13	9.85	27.42	15.5	
T1/2(hr)	39.16	10.50	23.24	23.83	22.91		

30

40

【0154】

【表 9】

表 9:

実施例1の製剤のウサギ組織PKパラメータ

PK パラメータ	バンコマイ シ	ゲンタマイ シ C1a	ゲンタマイ シ C1	ゲンタマイ シ C2/C2a	ゲンタマイ シ 合計	バンコマイ シ AUC/MIC	ゲンタマイシ ン C <sub>max</sub> /MIC
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	3.73	1.0525	5.865	3.23	10.1475		1.3
T <sub>max</sub> (hr)	72	72	72	72	72		
AUC (hr* $\mu\text{g/ml}$ )	354.8 8	104.28	573.10	324.86	1002.25	473.2	
T <sub>1/2</sub> (hr)	35.32	50.32	49.68	51.60	50.35		

10

第2の実験において、6匹のニュージーランドウサギ(群I)を、12.6 mg/kgのバンコマイシンおよび11.46 mg/kgのゲンタマイシンの用量を含有する実施例6の製剤を創傷部に点滴注入することによって試験し、6匹の追加のニュージーランドウサギ(群II)を、25.2 mg/kgのバンコマイシンおよび22.9 mg/kgのゲンタマイシンの用量を含有する実施例6の製剤を創傷部に点滴注入することによって試験した。

20

【0155】

より低い濃度(群I)のゲルは、創傷部位における合計でバンコマイシンおよびゲンタマイシンの両方について4  $\mu\text{g/g}$ の平均となり、一方、より高い濃度のゲル(群II)は、バンコマイシンおよびゲンタマイシンについて、それぞれ26  $\mu\text{g/g}$ および194  $\mu\text{g/g}$ の平均となり、これらは、MIC(最小阻害濃度)値の4倍超である。実施例6の製剤のMPI試験からのバンコマイシンおよびゲンタマイシンの血漿濃度は、両用量で、400超のバンコマイシンのAUC/MIC(濃度曲線下面積/最小阻害濃度)比、および両用量で800超のゲンタマイシンのC<sub>max</sub>/MIC(最大濃度/最小阻害濃度)比を示した。

30

【0156】

図8は、創傷部の皮下(SC)に1回点滴注入した後の、ウサギにおける平均バンコマイシン血漿濃度を例示し、図9は、ウサギにおける平均総ゲンタマイシン血漿濃度を例示する。

【0157】

血漿および組織分析をLC-MS/MS分析によって実施した。実施例6の製剤のPK結果を、以下の表10に要約する。

【0158】

【表10】

表 10

群	バンコマイシン		ゲンタマイシン C1		ゲンタマイシン C1a		ゲンタマイシン C2+C2a		総ゲンタマイシン		バンコマイシン		総ゲンタマイシン	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	AUC/MIC	1	2	C <sub>max</sub> /MIC
	平均	平均	平均	平均	平均	平均	平均	平均	平均	平均	1	2	1	2
C <sub>max</sub>	3125	3150	2737	3586	769	1023	3188	4318	6679	8927			835	1116
T <sub>max</sub>	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1				
AUC 最終	47392	60114	19216	25447	5463	7351	23286	31652	47966	64451	63190	80151		

40

実施例6の製剤(高強度)と実施例1の製剤(より低い強度)との間の重要な差異は、マウスなどの小動物におけるこれらの2つの製剤のPKプロファイルは同様であったが、ウサギなどのより大きい動物で試験したとき、性能のより大きい差異があったことであり、その理由は、実施例1の製剤の組織濃度は、MIC値の4倍をより早く下回り、したが

50

って、MICより4倍費やされる時間/面積に対して、より低い濃度曲線下面積(AUC)を表したためである。

【0159】

(比較例1)

【0160】

【表12】

成分	重量%
ゲンタマイシン硫酸塩	3
バンコマイシン塩酸塩	2
ホスホリボン 90G	63
ゴマ油	27
エタノール	5
合計	100.00

10

比較例1は、ホモジナイゼーション、エタノール除去、および/または前濾過のステップを実施しなかったことを除いて、実施例1または実施例6と同じ方法を使用して生成した。

【0161】

20

比較例1は、凍結乾燥後に不透明な硬いペーストを形成し、粘度改変剤(エタノール)を添加した後、透明でなく、濾過できなかった。

【0162】

(実施例9)

この実施例は、本発明のデポー製剤を作製するためのプロセスをさらに例示する。

【0163】

【表11】

表11:  
本発明による製剤の成分のリスト

成分	w/w%
ゲンタマイシン硫酸塩	2.67*
バンコマイシン塩酸塩	1.83**
ダイズレシチン(PL90G)	50.0
エタノール	6.0
ゴマ油	39.50
1 N HCl	3.3 +/- 0.2 のpHに調整するのに十分

30

\* 16.75 mg/g のゲンタマイシンと等価

\*\* 18.76 mg/g のバンコマイシンと等価

ゲンタマイシン硫酸塩、バンコマイシン塩酸塩、PL90G、およびゴマ油、および水をビーカーに添加し、500RPMで30分間、高せん断ミキサーにより混合およびホモジナイズして、一次エマルジョンを得た。次いで一次エマルジョンのpHを、1NのHClによって3.3に調整した。

40

50

## 【0164】

微小流動化装置 (M-110EH、Microfluidics Corp) にかけることによって、一次エマルジョンの液滴サイズを低減した。運転圧を 25000 psi に設定した。6 回通した後、単相溶液の液滴サイズ (Z-Ave) は、レーザー光散乱装置 (Nano-ZS、Malvern) によって 80 nm 未満であった。単相溶液の pH を確認し、必要に応じて 3.3 に調整した。

## 【0165】

単相溶液を、3 cm 未満の充填高でステンレス鋼容器に移し、次いで凍結乾燥して残留水が 1% 未満になるまで (Karl Fisher 滴定による) 水を除去することによって、乾燥ペーストを得た。凍結乾燥後、乾燥ペーストを 2 L のビーカー中に収集した。無水アルコールをペースト中に添加して最終の 25% (w/w) にした。室温で攪拌することによって混合物を溶解させて、透明黄色溶液を形成した。

10

## 【0166】

窒素ガスを送風することにより透明溶液を蒸発させてアルコール含量を低減することによって、6% のアルコール (w/w) を含む粘性透明デポーを得た。次いでこのデポーを、2 つの 0.2 μm の SARTOPORE (登録商標) 2 フィルターに通過させることによって滅菌した。

## 【0167】

(比較例 2)

微小流動化ステップ無しで作製した製剤。

20

## 【0168】

一次エマルジョンを、実施例 9 で説明したように調製した。この一次エマルジョンを一晩さらに振盪し、または 5000 RPM で 2 時間の追加の高せん断混合でホモジナイズし、次いで実施例 9 で説明したように凍結乾燥した。この例については、微小流動化ステップは使用しなかった。凍結乾燥後、無水アルコールの量が約 25% (w/w) であるように、無水アルコールをペーストに添加した。得られた混合物は、長時間攪拌または加熱した後でさえ透明でなかった。透明溶液または濾過できる溶液が得られなかったため、このプロセスを継続することができなかった。

## 【0169】

(比較例 3)

凍結乾燥に非ステンレス鋼容器を使用して作製した製剤。

30

## 【0170】

一次エマルジョンおよび単相溶液を、実施例 9 で説明したように調製した。ステンレス鋼容器の代わりにガラス容器を使用したことを除いて、実施例 9 で説明したようにナノエマルジョンを凍結乾燥した。凍結乾燥後、無水アルコールの量が、得られる粘度改変済み溶液の総重量と比べて、約 25% (w/w) であるように、無水アルコールを乾燥ペーストに添加した。得られた混合物は、長時間攪拌または加熱した後でさえ透明でなかった。透明溶液または濾過できる溶液が得られなかったため、このプロセスを継続することができなかった。

## 【0171】

(比較例 4)

約 25% (w/w) まで無水アルコールを添加することなく作製した製剤。

40

## 【0172】

一次エマルジョン、単相溶液、および乾燥ペーストを、実施例 9 で説明したように調製した。凍結乾燥後、無水アルコールの量が、得られる粘度改変済み溶液の総重量と比べて、約 6% (w/w) であり、25% w/w でないように、無水アルコールを乾燥ペーストに添加した。得られた混合物は、長時間攪拌または加熱した後でさえ濁っており、透明でなかった。

## 【0173】

上述したように、溶液の透明さは、例えば、視覚的に懸濁した粒子を含んでおらず、中

50

間溶液が、Pharmacia製のものであるModel Ultraspex IIIなどのUV-可視分光光度計で測定されるとき、1cmパスの石英キュベットおよびブランクとしてのアルコールで、800nmで測定すると(T800)、約90%超の光線透過率を有する、外観によって測定される。

【0174】

(実施例10A~10F)

【0175】

【表13】

成分	実施例 10A	実施例 10B	実施例 10F
ゲンタマイシン 硫酸塩	USPアッセイにおける 1.68% (w/w)のゲンタ マイシンと等価な量	USPアッセイにおける 1.68% (w/w)のゲンタ マイシンと等価な量	0
バンコマイシン 塩酸塩	USPアッセイにおける 1.88% (w/w)のゲンタ マイシンと等価な量	0	0
ダイズレシチン	50.00	51.00	50.00
無水アルコール	6.00	6.00	6.00
ゴマ油	100まで添加	100まで添加	100まで添加

上記に特定した実施例10Aを、本発明の方法によって調製した。

【0176】

上記に特定した実施例10Bも、本発明の方法によって調製した。

【0177】

上記に特定した実施例10Cを、いずれの親水性水溶性医薬活性剤も含有させることなく、本発明の方法によって調製した。

【0178】

実施例10Dは、実施例10Cの製剤をゲンタマイシン硫酸塩およびバンコマイシン塩酸塩と混合することによって調製した。したがって、実施例10Dは、本発明の方法によって調製しなかった。

【0179】

実施例10Eは、実施例10Cの製剤をゲンタマイシン硫酸塩のみと混合することによって調製した。したがって、実施例10Eは、本発明によって調製しなかった。

【0180】

実施例10Fは、微小流動化ステップを用いずに調製した。したがって、実施例10Fも、本発明によって調製しなかった。流動化ステップを除外すると、デポー中に沈殿をもたらした。したがって、得られたデポーは、透明でなかった。

【0181】

(実施例11)

実施例10A~10Fの小角X線回折(SAXS)による構造キャラクタリゼーション

手順: 50kVおよび50mAで動作し、ピンホールコリメータを使用してコリメートされたCuK $\alpha$  ( $\lambda = 1.541838$ )放射線ビームを供給するBruker M18XH22回転陽極発生器を使用して、ヘリウムチャンバー内で、小角X線散乱(SA

10

20

30

40

50

X S) データを収集した。放射線は、Ni フィルターを用いて除去した。Highstar マルチワイヤー検出器を使用してデータを収集した。試料を、改変することなく 0.9 mm のホウケイ酸ガラスキャピラリー中に装填し、エポキシで密封した。64.55 cm の試料と検出器の距離で、自動ゴニオメーター上の He チャンバー内に試料をマウントした。空気からの散乱を防止するために、He ガスをチャンバー内に 1 時間パージし、次いで各試料を 7200 秒間収集した。0.1 度幅および 0.02 度幅で、0.8° の 2 から 4.7° の 2 まで 360° のサークルにわたって、データを平滑化および積算した。パターンを比較し、0.1 度幅の積分を使用してピーク位置を微調整した。

【0182】

結果：図 12 は、実施例 10A ~ 10F の小角 X 線回折 (SAXS) パターンを例示する。2 つの明確な回折ピークが観察された。実施例 10A、10B、および 10F は、約 2 (度) において、回折ピークを低角度で示し、2 つの物理的な混合物 (実施例 10D および実施例 10E)、ならびにいずれの活性剤も含まないデポービヒクル (実施例 10C) は、約 2.5 (度) において、はるかに広い回折ピークを示した。

10

【0183】

本発明の方法を使用して生成した製剤 (実施例 10A および 10B) は、約 2 (度) で形成されたユニークな SAXS 回折ピークを有し、これは、実施例 10C、または同じ薬物とのデポービヒクルの物理的な混合物 (実施例 10D および 10E) において見出されなかった。実施例 10C は、実施例 10A、10B、および 10F より小さい格子間隔を有する。

20

【0184】

ゲンタマイシンおよびバンコマイシンが本発明によるデポー中に組み込まれると、格子間隔が約 8 ~ 9 増加して計算され、そのようなユニークな構造 (「2 構造」と本明細書で呼ばれる) を形成している。

【0185】

2 つの物理的な混合物 (実施例 10D および 10E) は、デポービヒクル (実施例 10C) と一致した一回折ピークの格子間隔を示し、デポービヒクルをゲンタマイシンおよびバンコマイシンと物理的に混合しても、ビヒクルの構造を変化させないことを示した。

【0186】

2 構造が形成されるのは、バンコマイシンおよび/またはゲンタマイシンが、本発明のプロセスを使用してデポービヒクル中に組み込まれる後だけである。

30

【0187】

これは、本発明の組成物がユニークな 2 構造を有し、このような構造は、本発明の調製方法を使用してのみ、得ることができることを明らかに示す。

【0188】

実施例 10F について観察された 2 (度) での回折強度の低減は、微小流動化ステップを用いずに調製される組成物中に「2 構造」が部分的に存在することを示唆する。

【0189】

結論：本発明の組成物である実施例 10A および 10B は、ユニークに異なる 2 構造を含有する。

40

【0190】

(実施例 12)

実施例 10A および 10D の熱重量分析 (Thermal Gravimetric Analysis) (TGA) による構造キャラクタリゼーション

手順：TGA 実験は、Seiko Instruments TGA/DTA 220 ユニット (nit) で進めた。温度およびエンタルピーを、インジウム標準物質およびスズ標準物質を使用して校正した。スキャンは、オープンパン内で 80 ml / 分の窒素パージ速度とともに 25 ~ 300 で 10 / 分の速度、および 5 ~ 10 mg の間のサイズの試料を使用して完了した。

【0191】

50

結果：図13に示したように、TGA結果は、本発明の方法によって調製した実施例10Aと、本発明の方法によって調製しなかった実施例10Dとの間で、重量損失プロファイルの小さな差異を示した。

【0192】

(実施例13)

実施例10Aおよび10Dの示差走査熱量測定(Differentiating Scanning Calorimetry)(DSC)による構造キャラクタリゼーション

手順：DSC実験は、RSC(冷蔵冷却)ユニットを有するSeiko Instruments DSC 120 single cell Modulated DSCを使用して進めた。インジウム標準物質を使用することによって、温度およびセル定数についてDSCを校正した。スキャンは、各試料について5~10mgの間の重量を使用して、40ml/分の窒素パーズ速度とともに密閉パン内で、10/分の速度で、通常のDSCモードで実行した。スキャンは、25~300で実行した。

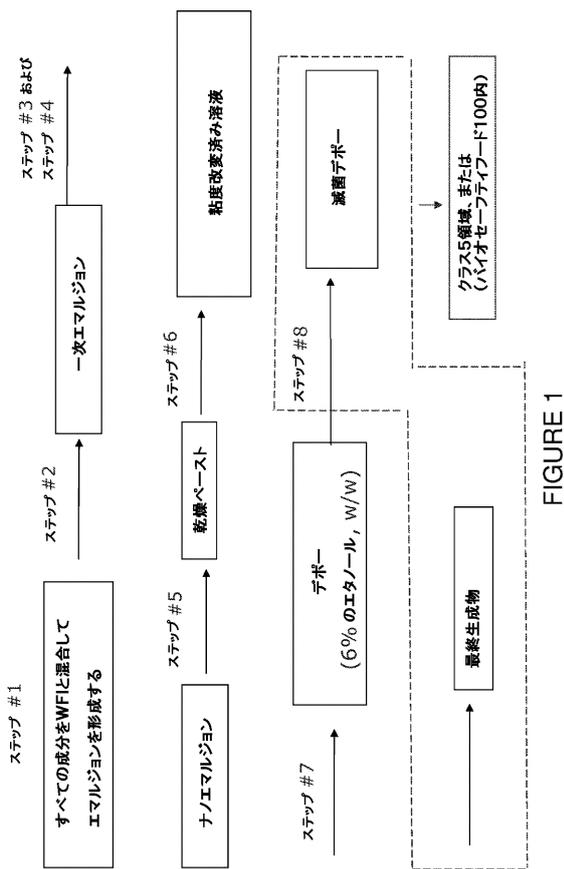
【0193】

結果：図14に示したように、両試料(実施例10Aおよび10D)のDSCプロファイルは、最大約100まで主要な吸熱事象を特徴とし、これは、おそらく試料の脱溶媒和に関連づけられる。しかし、実施例10Dは、おそらく固体薬物、すなわち、ゲンタマイシン硫酸塩および/またはバンコマイシン塩酸塩の溶融による、約80での追加の吸熱ピークを示した。

【0194】

本明細書で本発明を、特定の実施形態を参照して説明してきたが、これらの実施形態は、本発明の原理および用途の単に例示的なものであることが理解されるべきである。したがって、多数の改変を例示的な実施形態に対して行うことができ、添付の特許請求の範囲に定義される本発明の精神および範囲から逸脱することなく、他のアレンジメントを工夫することができる。これが理解されるべきである。

【図1】



【図2】

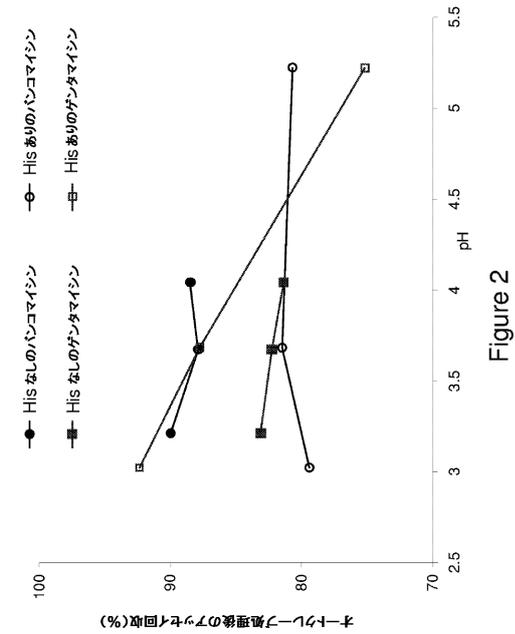


Figure 2

FIGURE 1

10

20

【 図 3 】

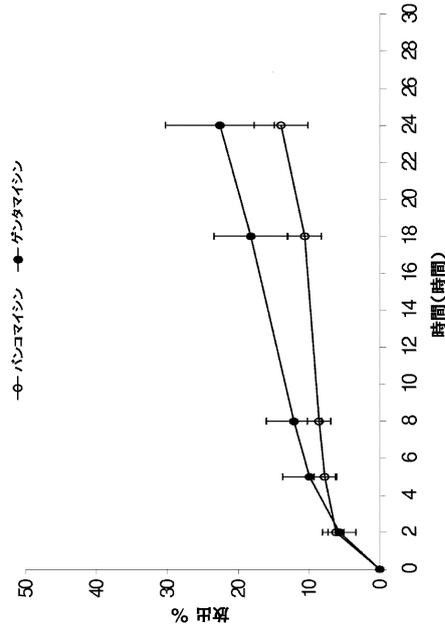


Figure 3

【 図 4 】

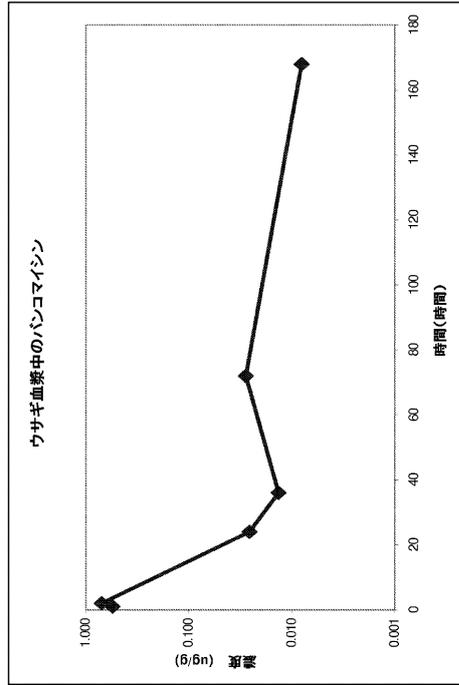


Figure 4

【 図 5 】

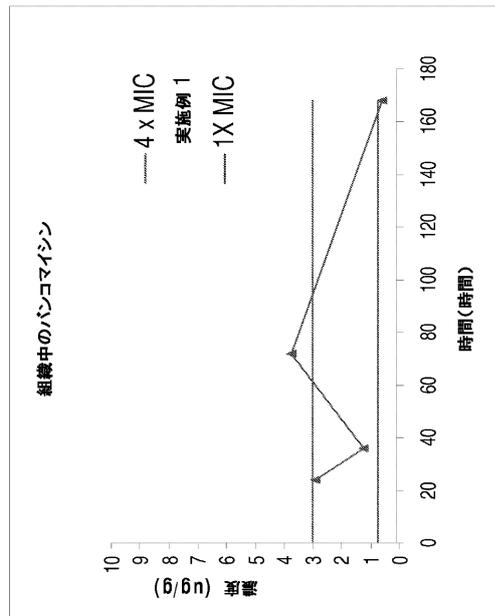


Figure 5

【 図 6 】

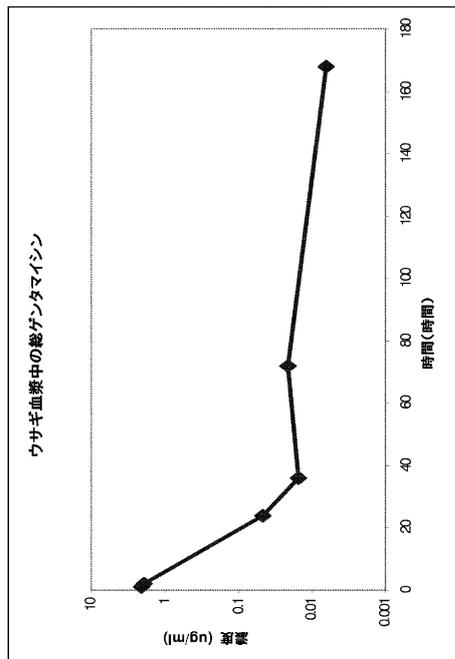


Figure 6

【 図 7 】

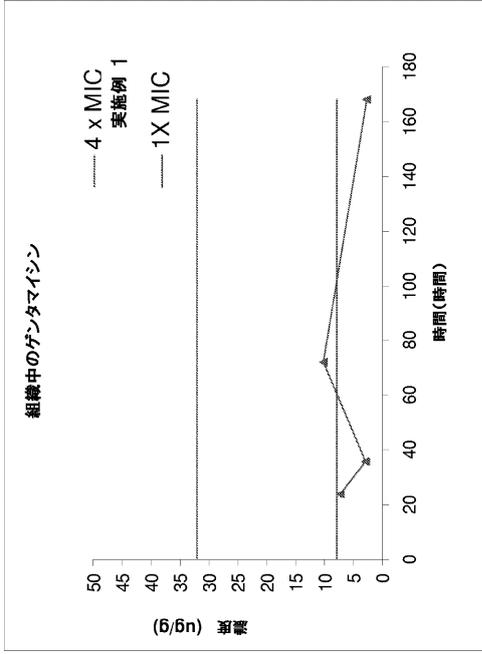


Figure 7

【 図 8 】

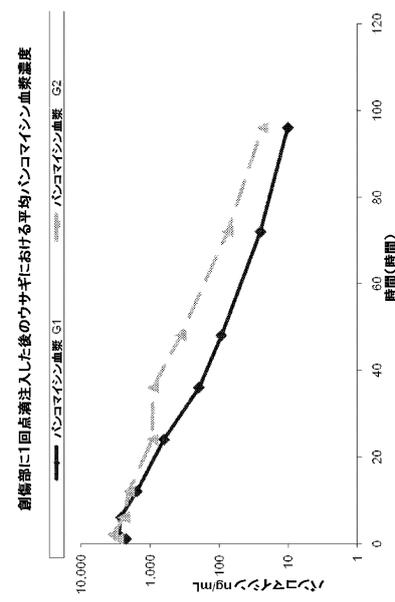


Figure 8

【 図 9 】

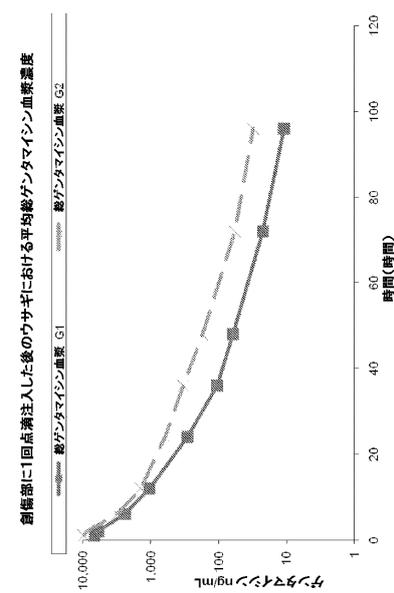


Figure 9

【 図 10 】

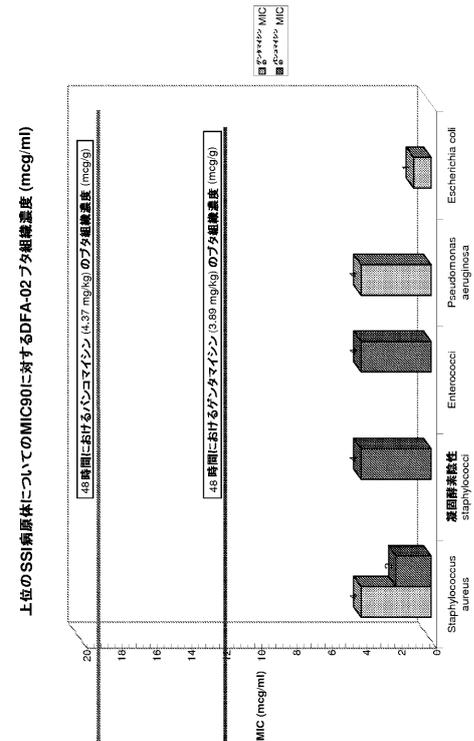


Figure 10

【 図 1 1 】

プタへの切開部内投与後のバンコマイシン血漿濃度に対する、ヒトにおける治療剤の  
IV投与後のバンコマイシン血漿濃度の比較

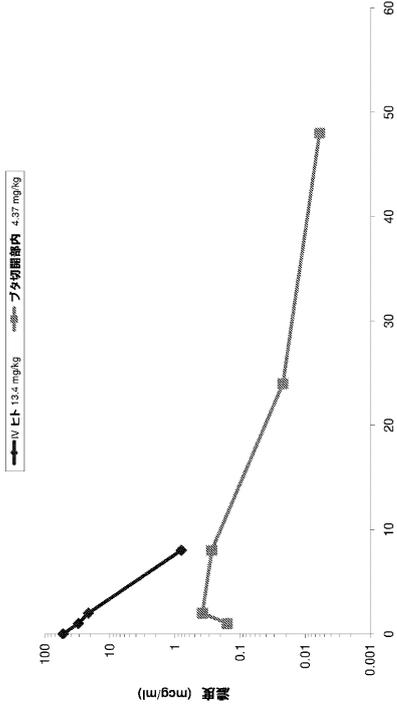


Figure 11

【 図 1 2 】

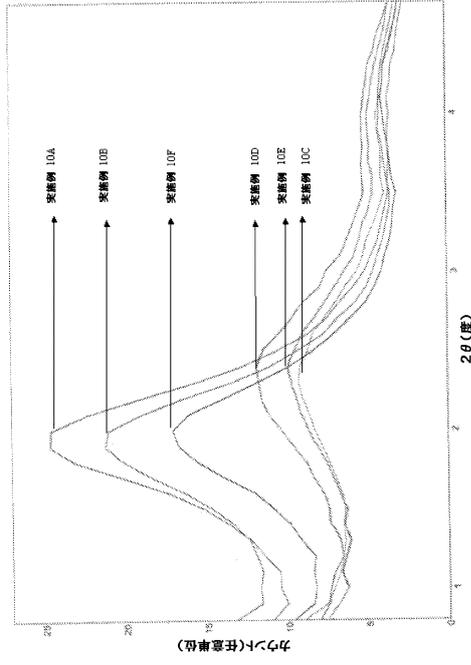


FIGURE 12

【 図 1 3 】

実施例 10A および実施例 10D の熱量分析

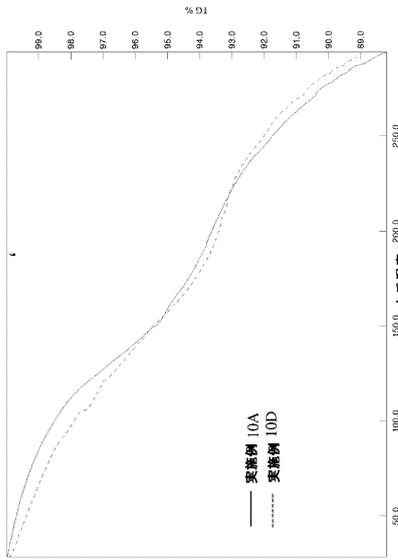


FIGURE 13

【 図 1 4 】

実施例 10A および実施例 10D の示差走査熱量測定 (DSC)

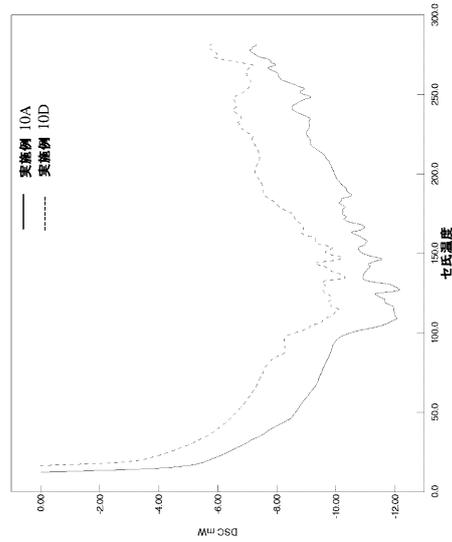


FIGURE 14

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K	47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04

(72)発明者 チェン, アンドリュー シャン  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サンディエゴ, ウィンスタンリー ウェイ  
 1 3 6 2 9

(72)発明者 スラカンティ, ドゥシャンス  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 0 7, ブリッジウォーター, サマセット コーポ  
 レート ブールバード 2 0 0, 7ティールエイチ フロアー

(72)発明者 オクム, フランクリン  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 1 1, オークランド, ピエモント アベニュー 4  
 0 9 6

審査官 近藤 政克

(56)参考文献 特開平08 - 081360 (JP, A)  
 特表2008 - 502690 (JP, A)  
 特表2007 - 501253 (JP, A)  
 国際公開第2007 / 133711 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 7 0 3 6  
 A 6 1 K 9 / 1 0 7  
 A 6 1 K 3 8 / 0 0  
 A 6 1 K 4 7 / 0 4  
 A 6 1 K 4 7 / 1 0  
 A 6 1 K 4 7 / 1 2  
 A 6 1 K 4 7 / 1 8  
 A 6 1 K 4 7 / 2 0  
 A 6 1 K 4 7 / 2 2  
 A 6 1 K 4 7 / 2 4  
 A 6 1 K 4 7 / 4 4  
 A 6 1 P 3 1 / 0 4